

EPI Suite™に含まれる QSARの使用例

2020年7月29日

(独)製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター 安全審査課

A decorative graphic in the bottom right corner showing a ball-and-stick molecular model with blue and grey spheres connected by black lines, set against a blue background with wavy lines.

はじめに

本資料では、「少量新規化学物質における分解性・蓄積性評価フロー」※で使われているQSARのうち無料で公開されている、以下の4種類のQSARについて使用例を紹介します。

<分解性QSAR>

EPI Suite™: BIOWIN5 および BIOWIN6

<蓄積性QSAR>

EPI Suite™: BCFBAF および Arnot-Gobas model

上記のソフトウェアは下記のウェブサイトからダウンロードできます。各ソフトウェアの使用法の詳細については、ソフトウェアに付属のマニュアルを参照してください。

<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>

1. QSARに入力する 化学構造情報(SMILES) の作成例

SMILESの作成例

SMILESを作成できるソフトウェアは数多くあります。本スライドでは下記の当機構のウェブサイトで公開しているツールを使用した場合のSMILESの作成例を示します。

<https://www.nite.go.jp/chem/kasinn/syouryou/mol/>

①少量新規申出のルールに従って構造を作成
<https://www.nite.go.jp/chem/kasinn/syouryou.html>

②クリック

③「SMILES」を選択

④選択してコピー (SMILES形式の化学構造)

化学物質管理

HOME > 化学物質管理 > 化審法関連情報 > 新規化学物質の届出・申出等 > 少量新規化学物質の申出 > MOLファイル作成

少量新規化学物質の申出に必要なMOLファイルの作成

クリア 構造式整形 MOLファイル出力 高さ変更

Structure Image

Format SMILES

ClC1=CC=C(C=C1)C1=CC=C(Cl)C=C1

Use **Ctrl+A**, **Ctrl+C** to select and copy

Download

POWERED BY ChemAxon

マニュアル・注意事項 FAQ 経済産業省 ガイダンス

事業者ガイダンス(MarvinJS編) 構造式作成動画一覧

nite

2. BIOWIN5, BIOWIN6 の使用例

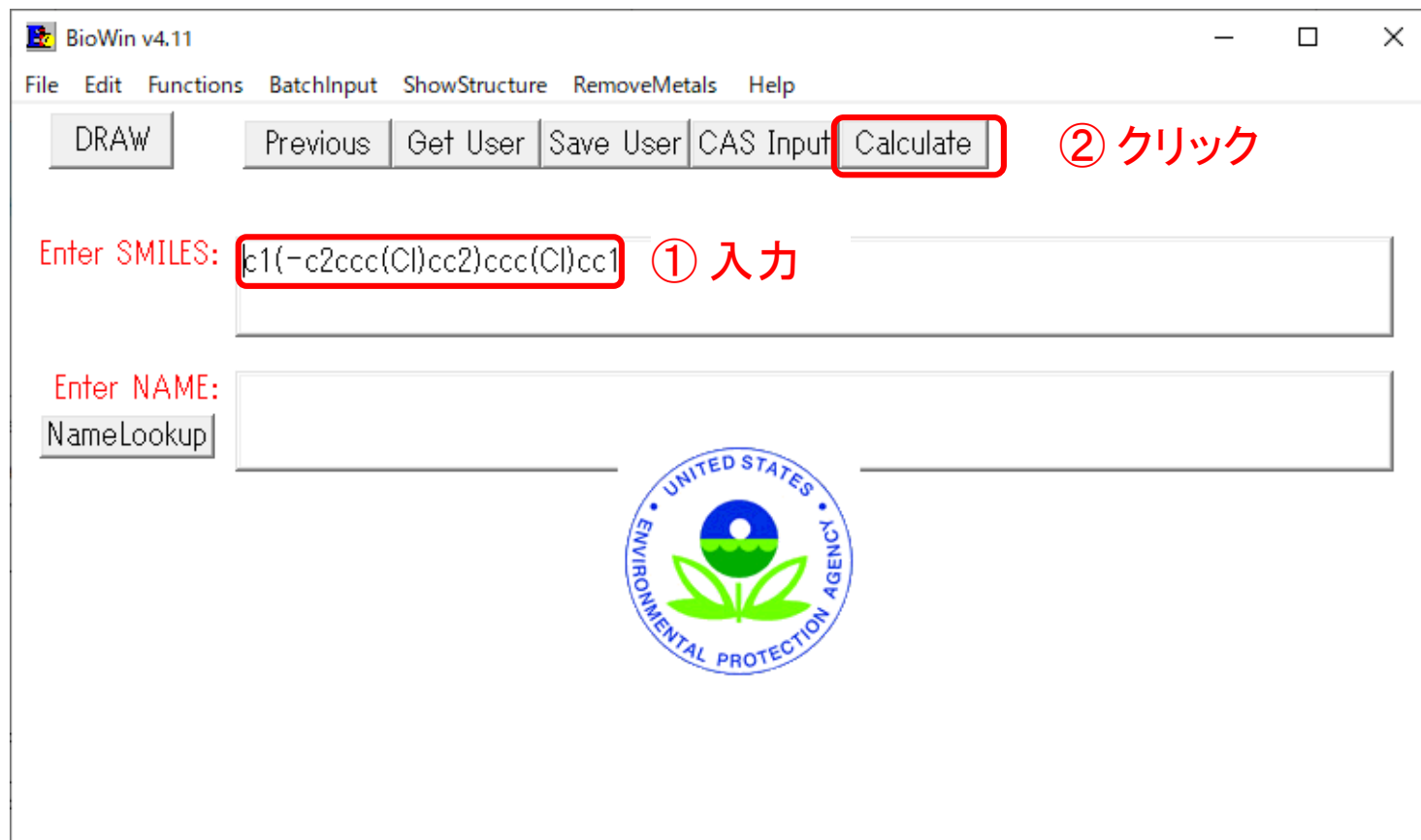
BIOWIN™の立ち上げ

The Estimation Programs Interface (EPI) Suite™ was developed by the US Environmental Protection Agency's Office of Pollution Prevention and Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC). It is a screening-level tool, intended for use in applications such as to quickly screen chemicals for release potential and "bin" chemicals by priority for future work. Estimated values should not be used when experimental (measured) values are available.

EPI Suite™ cannot be used for all chemical substances. The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals generally are outside the domain.

Important information on the performance, development and application of EPI Suite™ and the individual programs within it can be found under the Help tab. Copyright 2000-2012 United States Environmental Protection Agency for EPI Suite™ and all component programs except BioHCwin and KOAWIN.

SMILESの入力



※ SMILESの作成例は、スライド4をご参照ください。
SMILESは、上記のDrawボタンをクリックし、付属の化学構造描画ツールを用いて作成することもできます(化学構造描画ツールの使用方法は、メニューバーのHelp→Draw Structure Helpからご確認ください)。

BIOWIN5、BIOWIN6の出力結果

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Aromatic chloride [-CL]	-0.0392	-0.0783
Frag	8	Aromatic-H	0.0004	0.0032
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.3518
Const	*	Equation Constant		0.5544
RESULT		Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)		0.1274

TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Aromatic chloride [-CL]	-0.7609	-1.5218
Frag	8	Aromatic-H	0.0342	0.2735
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-3.8597
RESULT		Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)		0.0309

A Probability Greater Than or Equal to 0.5 indicates --> Readily Degradable
A Probability Less Than 0.5 indicates --> NOT Readily Degradable

BIOWIN5
(0.5未満なので難分解性予測)

BIOWIN6
(0.5未満なので難分解性予測)

3. BCFBAF、Arnot-Gobas model の使用例

BCFBAF™の立ち上げ

The screenshot displays the EPI Suite software interface. The title bar reads "EPI Suite". The menu bar includes "File", "Edit", "Functions", "Batch Mode", "Show Structure", "Output", "Fugacity", "STP", and "Help". The main window title is "EPI Suite - Welcome Screen".

On the left sidebar, a list of programs is shown, with "BCFBAF" highlighted by a red box and the Japanese text "クリック" (Click) next to it. The other programs listed are AOPWIN, KOWWIN, BIOWIN, MPBPVP, WSKOW, WATERNT, HENRYWIN, KOAWIN, KOCWIN, HYDROWIN, BioHCwin, DERMWIN, ECOSAR, and EPI Links.

The main window contains several input fields and buttons:

- Buttons: PhysProp, Previous, Get User, Save User, Search CAS, Calculate, Clear Input Fields, Draw.
- Input fields: Input CAS #, Input Smiles, Input Chem Name, Name Lookup.
- Physical Properties:
 - Henry LC: [] atm-m³/mole
 - Melting Point: [] Celsius
 - Boiling Point: [] Celsius
 - Water Solubility: [] mg/L
 - Vapor Pressure: [] mm Hg
 - Log Kow: []
- Environmental Parameters:
 - Lake: [] [] meters
 - Wind Velocity: [] 5 [] 0.5 meters/sec
 - Current Velocity: [] 1 [] 0.05 meters/sec
- Output: Radio buttons for Full and Summary (Summary is selected).

At the bottom of the window, there is a text box with the following information:

The Estimation Programs Interface (EPI) Suite™ was developed by the US Environmental Protection Agency's Office of Pollution Prevention and Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC). It is a screening-level tool, intended for use in applications such as to quickly screen chemicals for release potential and "bin" chemicals by priority for future work. Estimated values should not be used when experimental (measured) values are available.

EPI Suite™ cannot be used for all chemical substances. The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals generally are outside the domain.

Important information on the performance, development and application of EPI Suite™ and the individual programs within it can be found under the Help tab. Copyright 2000-2012 United States Environmental Protection Agency for EPI Suite™ and all component programs except BioHCWIN and KOAWIN.

SMILESの入力

The screenshot shows the BCFBAF v3.02 application window. The menu bar includes File, Edit, Functions, BatchMode, ShowStructure, Quit, and Help. The toolbar contains buttons for DRAW, Previous, Get User, Save User, CAS Input, and Calculate. The Calculate button is highlighted with a red box and labeled with a red circled '2' and the text 'クリック'. Below the toolbar, the 'Enter SMILES:' label is followed by a text input field containing the SMILES string 'ClC1=CC=C(C=C1)C1=CC=C(Cl)C=C1', which is also highlighted with a red box and labeled with a red circled '1' and the text '入力'. Below this is the 'Enter NAME:' label with an empty text input field and a 'NameLookup' button. At the bottom, there is an optional field labeled '(optional) Enter Known Log Kow:' with an empty text input field.

※ SMILESの作成例は、スライド4をご参照ください。
SMILESは、上記のDrawボタンをクリックし、付属の化学構造描画ツールを用いて作成することもできます(化学構造描画ツールの使用方法は、メニューバーのHelp→Draw Structure Helpからご確認ください)。

BCFBFAF、Arnot-Gobas modelの出力結果

```
BCFBFAF Results
Print Save Results Copy Remove Window Help
----- BCFBAF v3.01 -----
Summary Results:
Log BCF (regression-based estimate): 3.70 (BCF = 5.06e+003 L/kg wet-wt)
Biotransformation Half-Life (days): 71.3 (normalized to 10 g fish)
Log BAF (Arnot-Gobas upper trophic): 4.85 (BAF = 7.1e+004 L/kg wet-wt)
=====
BCF (Bioconcentration Factor):
=====
Log Kow (estimated) : 5.05
Log Kow (experimental): 5.23
Log Kow used by BCF estimates: 5.23
Equation Used to Make BCF estimate:
Log BCF = 0.6598 log Kow - 0.333 + Correction
Correction(s): Value
Multi-halogenated biphenyl/PAH 0.586
Estimated Log BCF = 3.704 (BCF = 5055 L/kg wet-wt)
=====
Whole Body Primary Biotransformation Rate Estimate for Fish:
=====
TYPE | NUM | LOG BIOTRANSFORMATION FRAGMENT DESCRIPTION | COEFF | VALUE
-----|-----|-----|-----|-----
Frag | 2 | Aromatic chloride [-CL] | 0.3778 | 0.7557
Frag | 8 | Aromatic-H | 0.2664 | 2.1310
Frag | 1 | Biphenyl | -0.5319 | -0.5319
L Kow | * | Log Kow = 5.23 (experimental ) | 0.3073 | 1.6074
MolWt | * | Molecular Weight Parameter | | -0.5721
Const | * | Equation Constant | | -1.5371
=====
RESULT | LOG Bio Half-Life (days) | 1.8530
RESULT | Bio Half-Life (days) | 71.29
NOTE | Bio Half-Life Normalized to 10 g fish at 15 deg C |
=====
Biotransformation Rate Constant:
kM (Rate Constant): 0.009724 /day (10 gram fish)
kM (Rate Constant): 0.005468 /day (100 gram fish)
kM (Rate Constant): 0.003075 /day (1 kg fish)
kM (Rate Constant): 0.001729 /day (10 kg fish)
Arnot-Gobas BCF & BAF Methods (including biotransformation rate estimates):
Estimated Log BCF (upper trophic) = 3.911 (BCF = 8140 L/kg wet-wt)
Estimated Log BAF (upper trophic) = 4.851 (BAF = 7.096e+004 L/kg wet-wt)
Estimated Log BCF (mid trophic) = 3.876 (BCF = 7522 L/kg wet-wt)
Estimated Log BAF (mid trophic) = 4.529 (BAF = 3.381e+004 L/kg wet-wt)
Estimated Log BCF (lower trophic) = 3.851 (BCF = 7100 L/kg wet-wt)
Estimated Log BAF (lower trophic) = 4.371 (BAF = 2.349e+004 L/kg wet-wt)
```

BCFBFAFの予測結果:
logBCF=3.70
BCF=5060

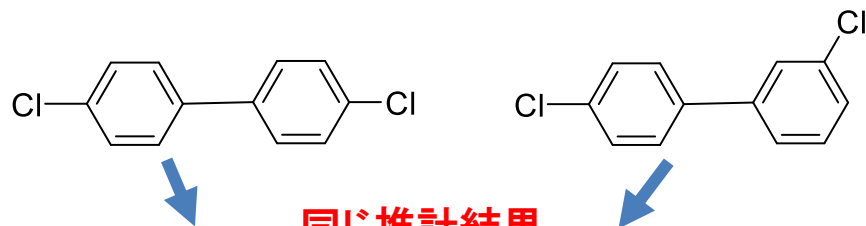
Arnot-Gobas モデル
(lower trophic)の
予測結果:
logBCF=3.851
BCF=7100

参考：同族体混合物に対する QSAR推計の考え方

同族体混合物については、必ずしも全ての構造についてQSAR推計を行う必要はありません。
ここでは、その基本的な考え方について紹介します。

同一の推計結果となる例 (BIOWIN5、BIOWIN6)

BIOWINでは、部分構造と分子量を基に分解性が推計されます。よって、位置異性体において、推計に使用される部分構造の種類*と個数が同一の場合、分解性の推計結果は同一になります。



推計に使用される部分構造

BIOWIN5

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Aromatic chloride [-CL]	-0.0392	-0.0783
Frag	8	Aromatic-H	0.0004	0.0032
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.3518
Const	*	Equation Constant		0.5544
RESULT Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)				0.1274

BIOWIN6

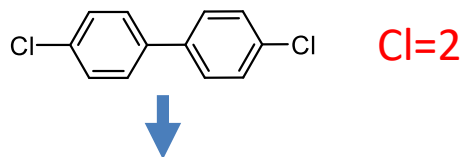
TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Aromatic chloride [-CL]	-0.7609	-1.5218
Frag	8	Aromatic-H	0.0342	0.2735
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-3.8597
RESULT Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)				0.0309

芳香環に結合したCl (2個)

芳香環に結合したH (8個)

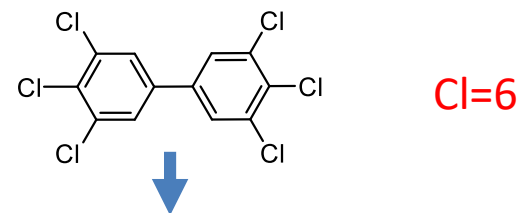
内挿可能な例 (BIOWIN5、BIOWIN6)

推計に使用される部分構造の種類が同一で、その数が異なる同族体の混合物の場合、分子量が最小の構造と最大の構造に対し推計を行うことにより、その間の構造の推計結果をカバーすることができます。



BIOWIN5

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Aromatic chloride [-CL]	-0.0392	-0.0783
Frag	8	Aromatic-H	0.0004	0.0032
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.3518
Const	*	Equation Constant		0.5544
RESULT Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)				0.1274



BIOWIN5

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	6	Aromatic chloride [-CL]	-0.0392	-0.2350
Frag	4	Aromatic-H	0.0004	0.0016
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.5691
Const	*	Equation Constant		0.5544
RESULT Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)				-0.2481

BIOWIN6

TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Aromatic chloride [-CL]	-0.7609	-1.5218
Frag	8	Aromatic-H	0.0342	0.2735
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-3.8597
RESULT Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)				0.0309

BIOWIN6

TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	6	Aromatic chloride [-CL]	-0.7609	-4.5654
Frag	4	Aromatic-H	0.0342	0.1368
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-6.2433
RESULT Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)				0.0001

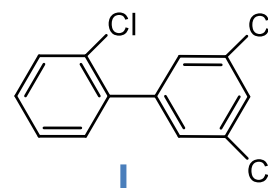
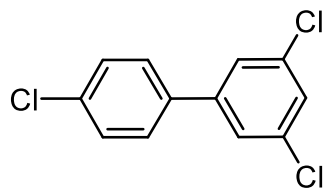
Cl=3~5の同族体の推計結果は、上記Cl=2とCl=6の同族体の推計結果の間の値となる:

BIOWIN5: 0.1274 と -0.2481 の間の値 = 難分解性

BIOWIN6: 0.0309 と -0.0001 の間の値 = 難分解性

同一の推計結果となる例 (BCFBAF)

BCFBAFでは、logKowと部分構造に対する補正項^{※1}を基に濃縮性が推計されます。ここで、logKowは、EPISUITEのKOWWINにより部分構造^{※2}を基に推計されます(実測値がある場合は実測値が用いられる)。よって、位置異性体において、推計に使用されるlogKowと部分構造が同一の場合、濃縮性の推計結果は同一になります。



同じ推計結果

KOWWIN

Log Kow(version 1.69 estimate): 5.69

SMILES : Clc1cc(c2ccc(Cl)cc2)cc(Cl)c1
 CHEM :
 MOL FOR: C12 H7 CL3
 MOL WT : 257.55

TYPE	NUM	LOGKOW FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	12	Aromatic Carbon	0.2940	3.5280
Frag	3	-CL [chlorine, aromatic attach]	0.6445	1.9335
Const		Equation Constant		0.2290

Log Kow = 5.6905

BCFBAF

----- BCFBAF v3.01 -----
 Summary Results:
 Log BCF (regression-based estimate): 4.01 (BCF = 1.02e+004 L/kg wet-wt)
 Biotransformation Half-Life (days): 104 (normalized to 10 g fish)
 Log BAF (Arnot-Gobas upper trophic): 5.58 (BAF = 3.77e+005 L/kg wet-wt)

BCF (Bioconcentration Factor):

Log Kow (estimated) : 5.69
 Log Kow (experimental): not available from database
 Log Kow used by BCF estimates: 5.69

Equation Used to Make BCF estimate:
 Log BCF = 0.6598 log Kow - 0.333 + Correction

Correction(s): Value
 Multi-halogenated biphenyl/PAH 0.586

Estimated Log BCF = 4.008 (BCF = 1.018e+004 L/kg wet-wt)

補正に用いられる部分構造 (複数のハロゲンが置換したビフェニル)

logKowの推計に使用される部分構造

- ・ 芳香族炭素 (12個)
- ・ 芳香環に結合したCl (3個)

※1 BCFBAFのマニュアル参照
 ※2 KOWWINのマニュアル参照

同一の推計結果となる例（Arnot-Gobasモデル）

Arnot-GobasモデルのBCF推計値は、logKowと代謝速度に依存します※。このうちlogKowはBCFBAFと同様にKOWWINにより算出され（前スライド参照）、代謝速度は部分構造を基に算出されます（下図参照）。位置異性体において、推計に使用されるlogKowと部分構造が同一の場合、濃縮性の推計結果は同一になります。

```

=====
Whole Body Primary Biotransformation Rate Estimate for Fish:
=====

```

TYPE	NUM	LOG BIOTRANSFORMATION FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	3	Aromatic chloride [-CL]	0.3778	1.1335
Frag	7	Aromatic-H	0.2664	1.8646
Frag	1	Biphenyl	-0.5319	-0.5319
L Kow	*	Log Kow = 5.69 (KowWin estimate)	0.3073	1.7489
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.6604
Const	*	Equation Constant		-1.5371

```

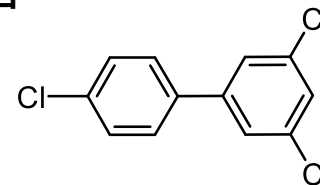
=====
RESULT      LOG Bio Half-Life (days)      2.0177
RESULT      Bio Half-Life (days)          104.2
NOTE        Bio Half-Life Normalized to 10 g fish at 15 deg C
=====

```

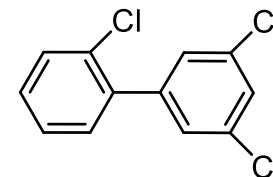
代謝速度の推計に使用される部分構造

- ・芳香環に結合した水素（7個）
- ・芳香環に結合したCl（3個）
- ・ビフェニル基（1個）

半減期104日



同じ推計結果



```

Biotransformation Rate Constant:
kM (Rate Constant): 0.006655 /day (10 gram fish)
kM (Rate Constant): 0.003742 /day (100 gram fish)
kM (Rate Constant): 0.002105 /day (1 kg fish)
kM (Rate Constant): 0.001183 /day (10 kg fish)

Arnot-Gobas BCF & BAF Methods (including biotransformation rate estimates):
Estimated Log BCF (upper trophic) = 4.099 (BCF = 1.257e+004 L/kg wet-wt)
Estimated Log BAF (upper trophic) = 5.576 (BAF = 3.765e+005 L/kg wet-wt)
Estimated Log BCF (mid trophic) = 4.147 (BCF = 1.404e+004 L/kg wet-wt)
Estimated Log BAF (mid trophic) = 5.246 (BAF = 1.764e+005 L/kg wet-wt)
Estimated Log BCF (lower trophic) = 4.146 (BCF = 1.401e+004 L/kg wet-wt)
Estimated Log BAF (lower trophic) = 5.047 (BAF = 1.114e+005 L/kg wet-wt)

```

内挿可能な例 (BCFBAF、Arnot-Gobasモデル)

推計に使用される部分構造の種類が同一だが、その個数が異なる同族体の混合物の場合、分子量が最小の構造と最大の構造に対し推計を行うことにより、その間の構造の推計結果をカバーすることができます。但し、以下のグラフにおいてBCF推計値のピークを考慮する必要があります。

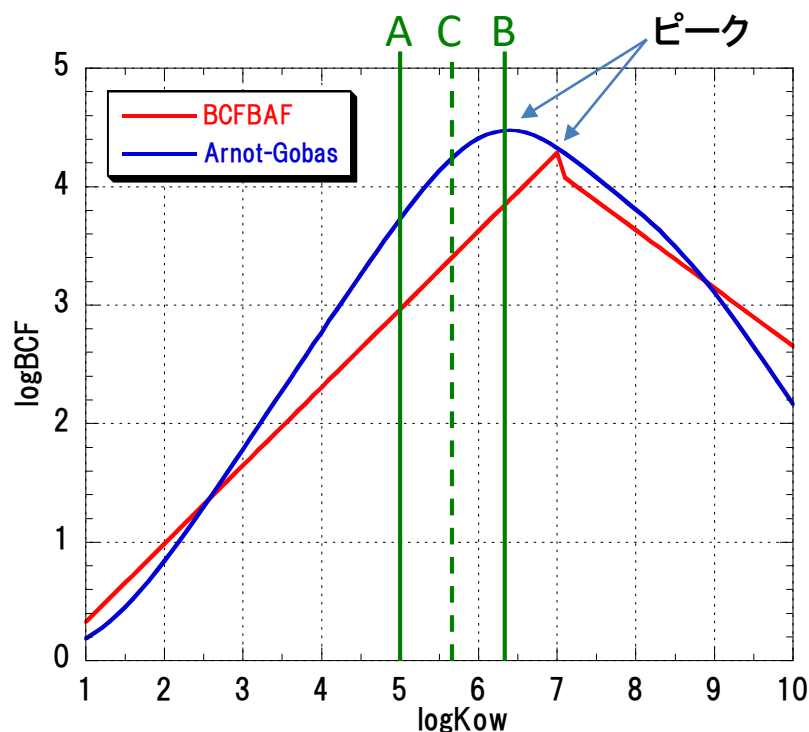
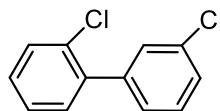


図. 推計に使用するlogkowとlogBCFの関係

同族体A(Cl=2)

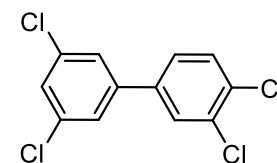


logKow=5.0

BCFBAF: logBCF=3.6
(補正項: +0.59)

Arnot-Gobas: logBCF=3.7
(半減期: 61日)

同族体B(Cl=4)



logKow=6.3

BCFBAF: logBCF=4.4
(補正項: +0.59)

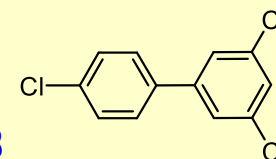
Arnot-Gobas: logBCF=4.3
(半減期: 173日)

推計に使用される部分構造の種類が同一の同族体C (Cl=3)は、上記同族体AとBの間の推計値となる。

logKow=5.0~6.3

BCFBAF: logBCF=3.6~4.4
(補正項: +0.59)

Arnot-Gobas: logBCF=3.7~4.3
(半減期: 61~173日)



US EPAに帰属する著作権

The copyright belongs to US EPA

本資料で使用されている以下の図の著作権は、米国環境保護省に帰属します：
EPI SUITE™, BIOWIN™, BCFBAF™のスクリーンショット（スライド6-8, 10-12, 14-17）

EPI SUITE™は以下のウェブサイトからダウンロードできます：

<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>

The copyright of the following images used in the document belongs to U.S. Environmental Protection Agency:
Screenshots of EPI SUITE™, BIOWIN™ and BCFBAF™ (Slides 6-7, 10-12, 14-17).

You can download EPI SUITE™ from the following website:

<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>