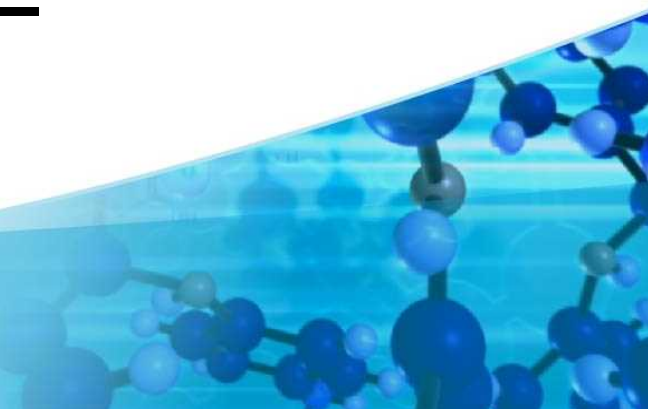


The logo for 'nite' is displayed in a bold, blue, lowercase sans-serif font. It is positioned in the upper left corner of the slide, set against a light blue background with wavy lines. The letters have a slight white glow or drop shadow effect.

# QSAR Toolboxの概要

(独)製品評価技術基盤機構  
化学物質管理センター

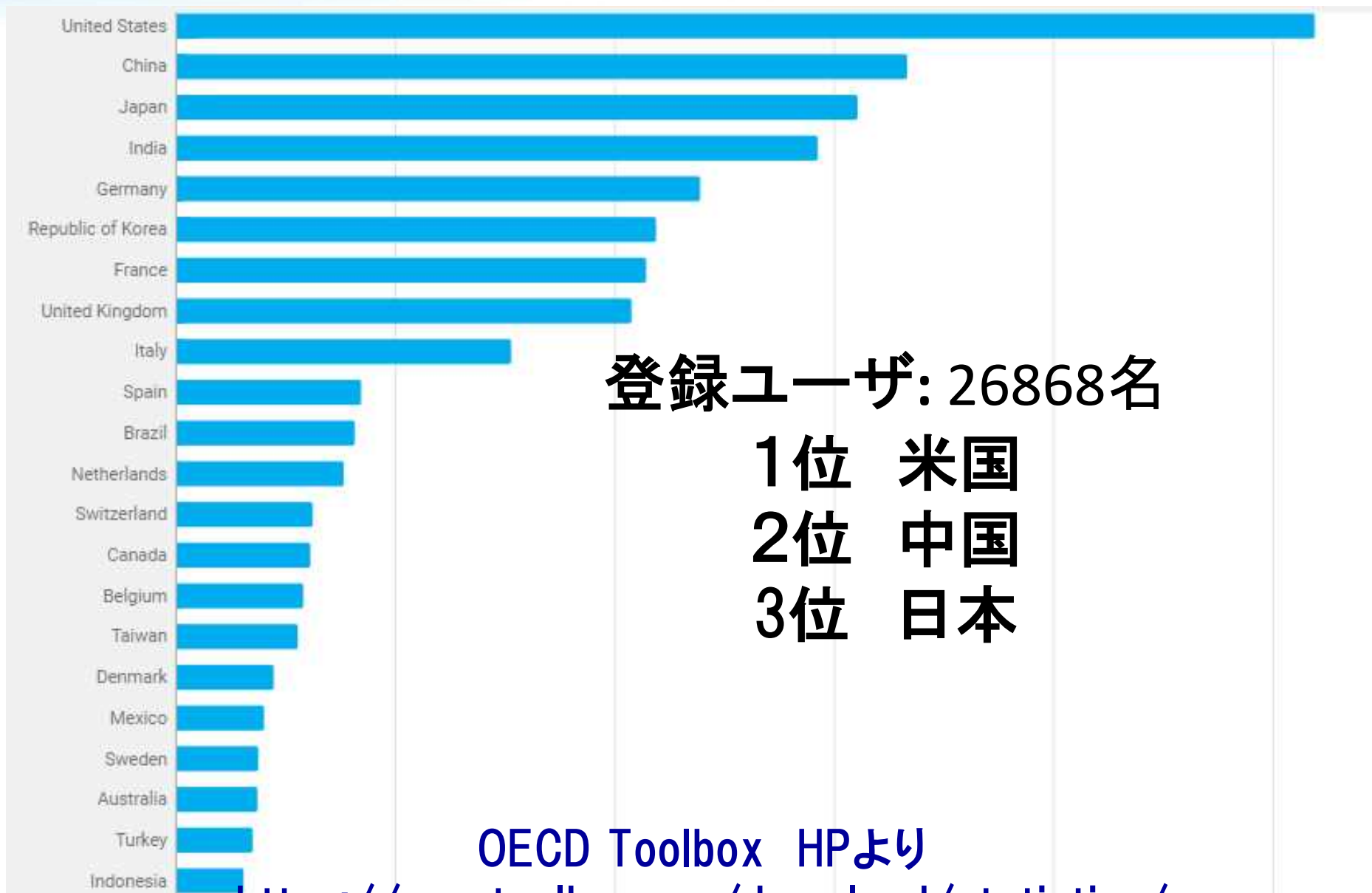


# QSAR Toolboxとは？

- ✓ OECDがECHA(欧州化学品庁)と共同で開発を行っているカテゴリーアプローチを支援するためのソフトウェア。
- ✓ 物理化学的性状、分解性、蓄積性、生態毒性、反復投与毒性などの様々なエンドポイント\*に関するデータベースと化学物質をグループ分けするために必要な機能などが備わっている。
- ✓ 2008年3月にver.1.0が公開され、現行の最新版であるver.4.4.1が2020年4月に公開。
- ✓ フリーソフトウェア (OECDのHP上にて公開。ユーザー登録が必要。)
- 公開サイト: <https://qsartoolbox.org/>

\*化学物質の評価の指標とする項目

# QSAR Toolboxのユーザは？



OECD Toolbox HPより

# QSAR Toolboxの開発の経緯

- ✓ 2005年頃の開発当初は、各種QSARモデルを集めたライブラリの構築を計画。
- ✓ 開発メンバー間における議論において、QSARモデルの予測結果のみでは行政利用における判断根拠としては不十分であるとの認識が高まる。
- ✓ 最終的には、カテゴリー作成を支援する機能及びカテゴリーアプローチによるデータギャップ補完を支援する機能と共に、カテゴリー化の根拠を第三者に明確に示す機能が主体のシステムとして公開。

“for Grouping chemicals into categories”

# QSAR Toolboxの機能概要

- ✓ グルーピングを行うための、毒性発現の原因となる部分構造を認識する機能(プロファイラー)と、各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データベースが実装されている。
- ✓ プロファイラーにより、毒性発現の原因となる共通の部分構造を有する、カテゴリーの候補物質群を効率よく探すことができる。また、実測試験データベースから、これら物質群の実測試験データを収集できる。
- ✓ 収集した実測試験データを基に毒性発現の傾向を解析することにより、カテゴリーを構築し、未試験物質のデータを予測(データギャップ補完)することができる。

# QSAR Toolboxでできること



実測試験データの  
検索



類似物質の検索と  
カテゴリ構築



代謝産物の探索や  
シミュレート



類似物質データから  
データギャップ補完

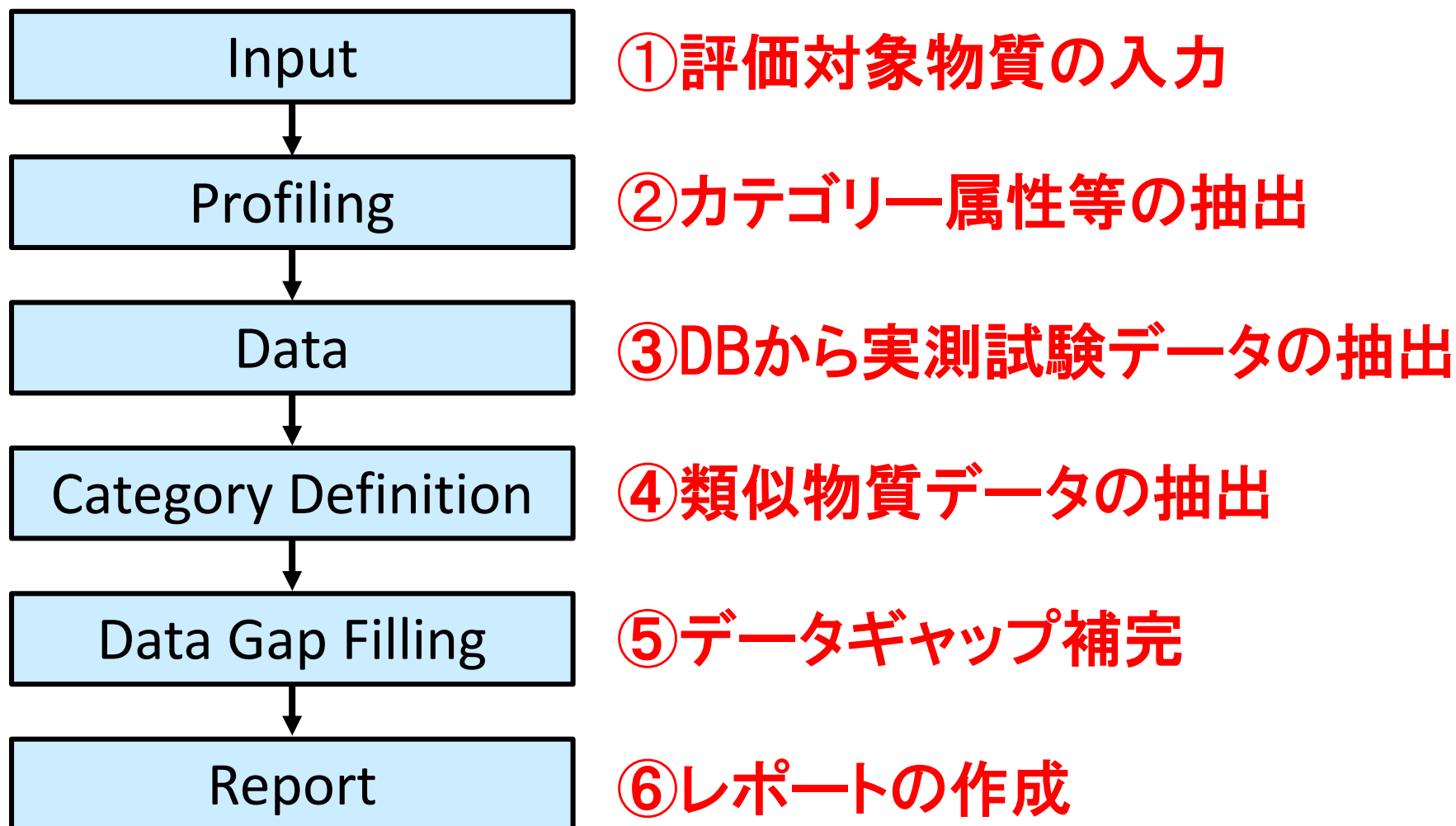


QSAR予測の実行

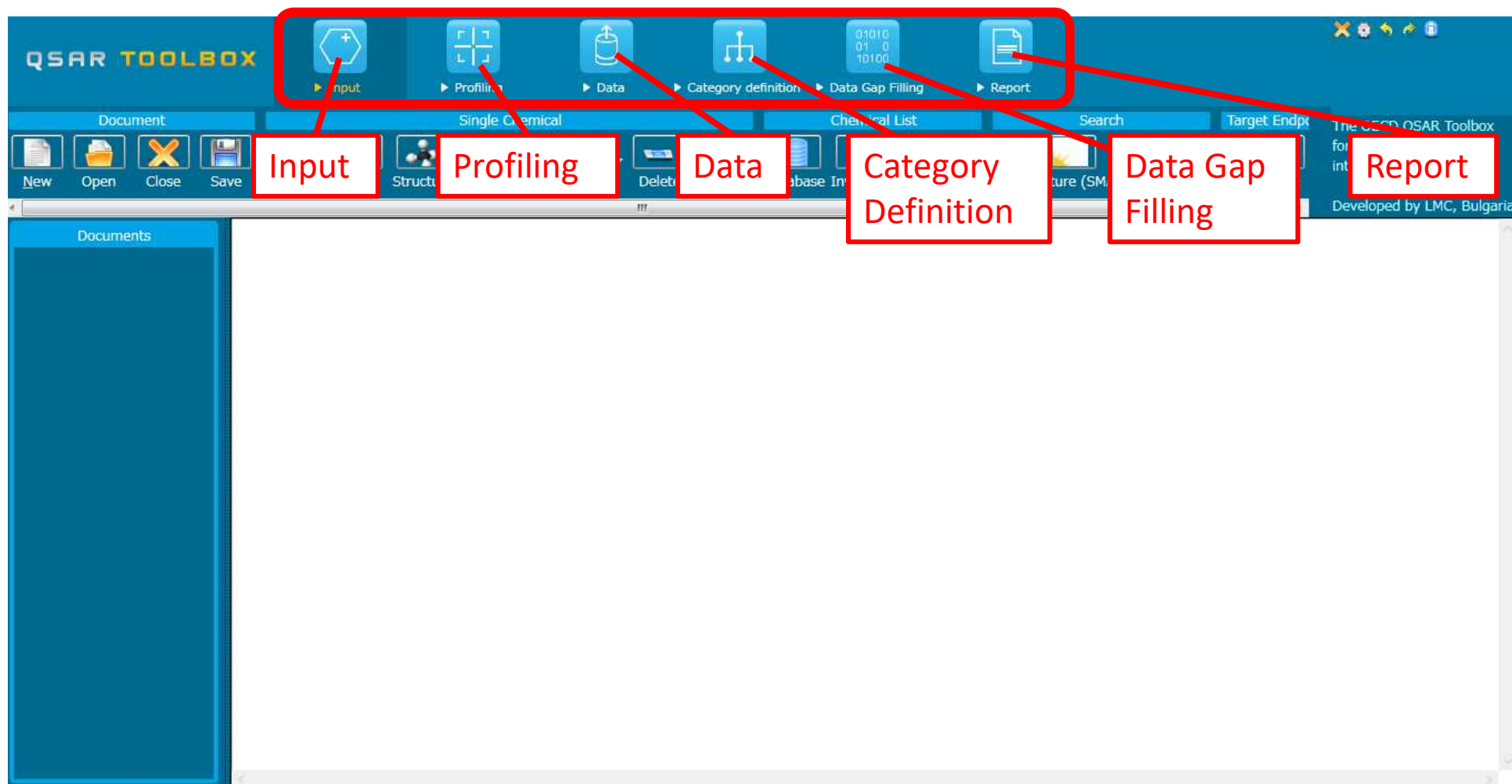


データマトリックス・  
レポートの作成

# QSAR Toolboxの操作手順



# QSAR Toolboxのワークフロー





# Inputモジュール

The screenshot shows the QSAR Toolbox 4.4.1 interface. The top menu bar includes 'Input', 'Profiling', 'Data', 'Category definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. Below this, there are sub-modules: 'Single Chemical' (CAS#, Name, Structure, Composition, Select, ChemIDs), 'Chemical List' (Database Inventory, List), 'Search' (Substructure (SMARTS), Query), and 'Target Endpoint' (Define). Red boxes highlight these sub-modules, and red arrows point to the following Japanese labels:

- 単一物質の入力 (Input of single substance)
- 物質リストの入力 (Input of substance list)
- 部分構造・条件検索 (Substructure and condition search)
- エンドポイントの定義 (Definition of endpoint)

# Profilingモジュール

QSAR Toolbox 4.4.1 [Document 1]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Data Category definition Data Gap Filling Report

Profiling Custom profile

Apply View New Delete

Documents

プロファイラー

Profiling methods

Options 1 Selected

f	Select All	Unselect All	Invert
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input checked="" type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			

Metabolism/Transformations

Options 0 Selected

f	Select All	Unselect All	Invert
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			

Structure

1 [target]

Structure info

Parameters

Physical Chemical Properties

Environmental Fate and Transport

Ecotoxicological Information

Human Health Hazards

Profiling

General Mechanistic

Protein binding by OASIS

Acylation

Acylation >> Direct acylation involving...

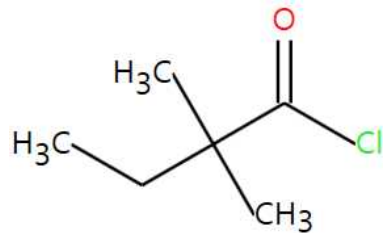
Acylation >> Direct acylation involving...

プロファイラーに対する属性  
(該当するカテゴリー)

# プロファイラによる該当するカテゴリーの特定

## 皮膚感作性のための蛋白結合アラートプロファイラー

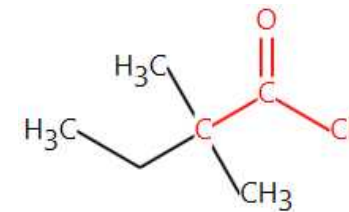
評価対象物質



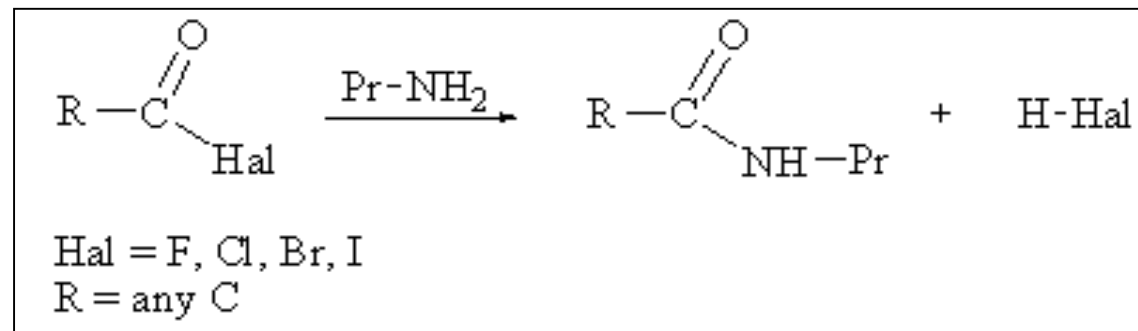
プロファイラ

皮膚感作性のための  
蛋白質結合アラート

プロファイリング結果



>> (Thio)Acyl and (thio)carbamoyl  
halides and cyanides



毒性発現の原因となる部分構造を特定

# プロファイラーの例

(皮膚感作性のための蛋白結合アラートプロファイラー)

Explanation for: Protein binding by OASIS -> Acylation -> Direct acylation involving a leaving group -> (Thio)Acyl and (thio)carbamoyl halides and c...

Categories

Filter:

- binding by OASIS
- Acylation
- (Tio)carbamoylation of protein nucleop...
- Isothiocyanates, Isocyanates
- Acyl transfer via nucleophilic addition r...
- Carbodiimides
- Direct acylation involving a leaving gro...
- (Thio)Acyl and (thio)carbamoyl hal...
- Acyl halides (including analogues of...
- Acylated and acylated hetero...

**カテゴリ名**

- N-Carbonyl heteroaryl amines
- N-Carbonylsulfonamides
- N-Haloacylamides

Definition Properties Training Set Literature MetalInfo Table Custom Captions Scheme

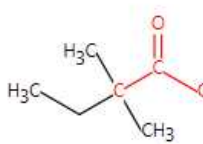
The chemical is a strong sensitizer as a result of **Protein acylation by (thio)acyl halides and (thio)carbamoyl derivatives:**

**アラートが出る構造条件**

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Hal} \xrightarrow{\text{Pr}-\text{NH}_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Pr} + \text{H}-\text{Hal}$$

Hal = F, Cl, Br, I  
R = any C

Explanation



Map 1

**毒性発現のメカニズムに関する情報**

Mechanism (2, 4)

An acylation mechanism involving nucleophilic attack at the carbonyl (or sulfinyl) has been suggested as being responsible for the activity of these chemicals (Enoch *et al.*, 2009, Gerner *et al.*, 2004, Hulzebos *et al.*, 2005, Roberts *et al.*, 2007).

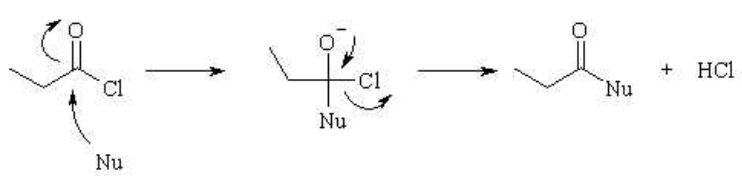


Figure 1: Acylation mechanism for acyl halides (Nu = biological nucleophile e.g. cysteine or lysine)

# Dataモジュール

データベース

選択したデータベースから  
実測試験データを抽出

データの詳細も確認可能

Datapoints	#	Value	Original value	Assigned SMILES	Database
Physical Chemical Properties;Boiling point	1	M: 132 °C (Temperature)	132 °C (Temperature)		

# Category Definitionモジュール

類似物質

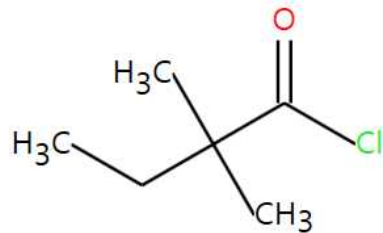
プロファイラ

選択したプロファイラーに対し、  
評価対象物質と同じカテゴリーに  
属する類似物質データが抽出される。

# 抽出される類似物質

皮膚感作性のための蛋白結合アラートプロファイラー

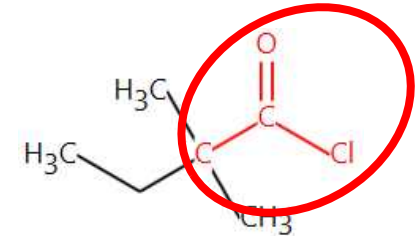
評価対象物質



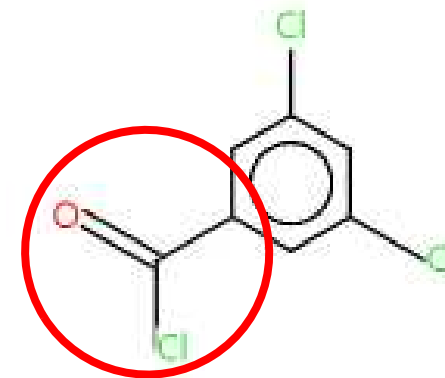
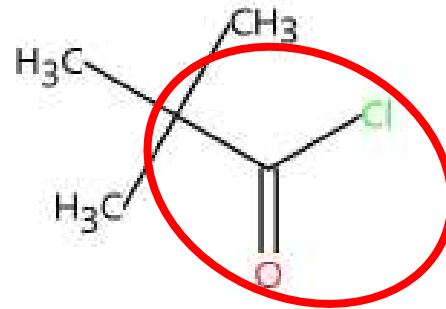
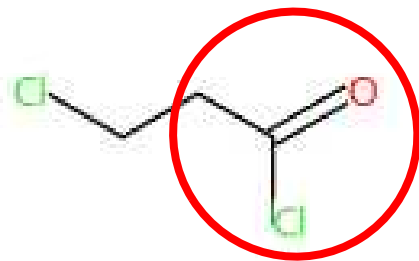
プロファイラ

皮膚感作性のための  
蛋白質結合アラート

プロファイリング結果



>> (Thio)Acyl and (thio)carbamoyl  
halides and cyanides



同じカテゴリの類似物質が抽出される

# Data Gap Fillingモジュール

QSAR Toolbox 4.4.1 [Document 1]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Data Category definition **Data Gap Filling** Report

Gap Filling Workflow

Trend analysis Read across (Q)SAR Standardized Automated

Documents

Document 1

- [C: 1;Md: 1;P: 0] Search chemical
- [C: 188;Md: 56;P: 0] Acylation<AND>Ac
- [C: 188;Md: 56;P: 0] Acylation<AND
- [C: 23;Md: 40;P: 0] Enter GF(RA

Filter endpoint tree... 16 17 18 19 20 21 23

Structure

in Vivo 22/37 M: sensitising M: sensitising M: sensitising M: 2.3 % M: 1.8 % M: sensitising M:

Descriptors

Prediction

Data Gap Filling Settings

Only endpoint relevant

At this position:

- QSARs 0
- Automated workflows 0
- Standardized workflows 0

In nodes below:

- QSARs 0
- Automated workflows 0
- Standardized workflows 0

Active descriptor X log Kow

Read-across prediction for EC3, Skin sensitisation, based on 8 values Predicted: Positive

EC3, Skin sensitisation

Positive

Negative

log Kow

Mark focused chemical

Mark focused points

Remove marked data

Clear existing marks

Read-across prediction for EC3, based on 5 values Predicted: Positive

EC3

Positive

Negative

log Kow

類似物質の試験データ  
(毒性影響が類似して  
いない)

毒性影響が類似するように  
サブカテゴリ化



# Data Gap Fillingモジュール

The screenshot displays the QSAR Toolbox 4.4.1 interface. The 'Data Gap Filling' module is active, as indicated by the red box around its icon in the toolbar. The main workspace shows a grid of chemical structures and their predicted values for various endpoints. A red box highlights a row in the table, and a red arrow points to it from a text box containing Japanese text.

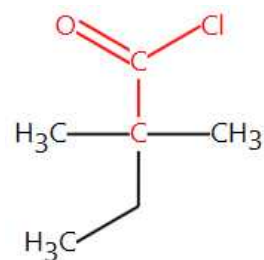
評価対象物質の値を  
類似物質の試験データから予測

Endpoint	1 [target]	3	5	10	13	19	20
Genetic Toxicity							
Immunotoxicity							
Irritation / Corrosion							
Neurotoxicity							
Photoinduced toxicity							
Repeated Dose Toxicity							
Sensitisation							
Skin							
in Vivo	7/7	R: Positive	M: Strongly posit...	M: 2.7 %	M: 8.8 %	M: 2.7 %	M: 2.3 %
ToxCast							
Toxicity to Reproduction							
Toxicokinetics, Metabolism and Distribution							
Profiling							
Predefined							
OECD HPV Chemical Categories							
Substance type							
US-EPA New Chemical Categories							
General Mechanistic							
Acid chloride cat...		Acid chloride cat...	Acid chloride cat...	Acid chloride cat...	Acid chloride cat...	Acid chloride cat...	Acid chlori
Discrete chemical		Discrete chemical	Discrete chemical	Discrete chemical	Discrete chemical	Discrete chemical	Discrete ch
Acid Chlorides		Acid Chlorides	Acid Chlorides	Acid Chlorides	Acid Chlorides	Acid Chlorides	Acid Chlori

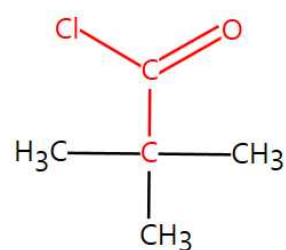
# データギャップ補完

## 皮膚感作性のための蛋白結合アラートプロファイラー

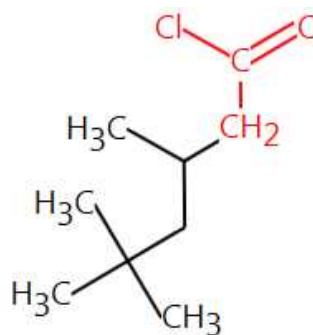
評価対象物質



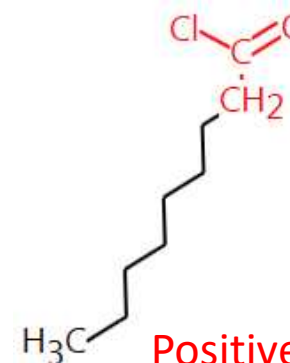
**Positive**  
(Read-across)



**Positive**  
(in vivo)



**Positive**  
(in vivo)



**Positive**  
(in vivo)

類似構造  
(Common functional group)

類似する毒性影響

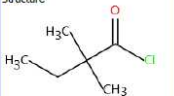
# Reportモジュール

Prediction of EC3 for 2,2-Dimethylbutyryl chloride

1 / 9

## QSAR Toolbox prediction for single chemical

Date: 2 8 2021  
Author(s):  
Contact details:

Target information		
<b>Structural information</b>	<b>Numerical identifiers</b>	<b>Chemical names</b>
SMILES: <chem>CCC(C)(C)C(=O)Cl</chem>	CAS#: 5856-77-9 Other: EC Number: 2274785	2,2-dimethylbutanoyl chloride 2,2-Dimethylbutyryl chloride 2,2-Dimethyl-butyl chloride
Structure 		

Prediction summary
Predicted endpoint: EC3; No effect specified; No species specified; No duration specified; No guideline specified
Predicted value: Positive
Unit/scale: Skin sensitisation II (ECETOC)
Data gap filling method: Read-across analysis
Summary: manually editable field
Not provided by the user

QSAR Toolbox 4.4.1  
Database version: 4.4.1

QSAR TOOLBOX

TPRF v4.4.1

Purity / Impurity

QSAR Toolbox 4.4.1  
Database version: 4.4.1

QSAR TOOLBOX

TPRF v4.4.1

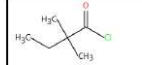
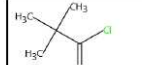
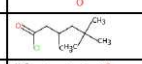
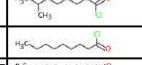
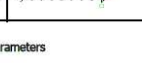
評価結果をPDFのレポートやデータマトリックス形式で出力可

1 / 6

Y

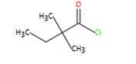
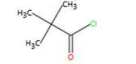
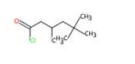
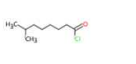
manually editable field

manually editable field

Structure






Parameters

manually editable field

	Target chemical	Neighbour #1	Neighbour #2	Neighbour #3
2 Substance identity				
Structure				
4 CAS number	5856-77-9	3282-30-2	36727-29-4	57077-36-8
5 Chemical name	2,2-Dimethylbutyryl chloride	pivaloyl chloride	O=C(C)C(C)C(C)C(C)Cl	isononanoyl chloride
6 Other identifier				
7 SMILES	<chem>CCC(C)(C)C(=O)Cl</chem>	<chem>CC(C)(C)C(=O)Cl</chem>	<chem>CCC(C)C(=O)C(C)C(C)Cl</chem>	<chem>CCCCCCCC(C)Cl</chem>
9 Profiles				
10 Profiles used for grouping/subcategorization				
11 Acylation >> Direct acylation involving a leaving group	Acylation >> Direct acylation involving a leaving group	Acylation >> Direct acylation involving a leaving group	Acylation >> Direct acylation involving a leaving group	Acylation >> Direct acylation involving a leaving group
12 OECD HPV Chemical Categories	Acid chloride category	Acid chloride category	Acid chloride category	Acid chloride category
13 Organic functional groups (nested) with	Acyl halide	Acyl halide;	Acyl halide;	Acyl halide;
14 Predefined				
15 Substance type	Discrete chemical	Discrete chemical	Discrete chemical	Discrete chemical
16 US-EPA New Chemical Categories	Acid chlorides	Acid chlorides	Acid chlorides	Acid chlorides
17 Substance type, with Autoxidation simulator				
18 US-EPA New Chemical Categories, with				
19 OECD HPV Chemical Categories, with				
20 General Mechanistic				
21 Protein binding potency Lys (DPRA 13%)	Grey zone 9-21% (DPRA 13%)	Grey zone 9-21% (DPRA 13%)	Grey zone 9-21% (DPRA 13%)	Grey zone 9-21% (DPRA 13%)
22 Protein binding by OECD	Acylation	Acylation	Acylation	Acylation
23 Protein binding potency Cys (DPRA 13%)	DPRA above 21% (DPRA 13%)	DPRA above 21% (DPRA 13%)	DPRA above 21% (DPRA 13%)	DPRA above 21% (DPRA 13%)
24 Protein binding potency GSH	Not possible to classify according to these	Not possible to classify according to these	Not possible to classify according to these	Not possible to classify according to these
25 Protein binding by OASIS, with Autoxidation				
26 Protein binding by OECD, with Autoxidation				
27 Endpoint Specific				
28 respiratory sensitisation	Acylation	Acylation	Acylation	Acylation



# 参考情報

# QSAR Toolbox Website

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>

- QSAR Toolboxのダウンロード
- Guidance Documents and Training Materials
- Webinar
- Help Desk
- Public Discussion Forum  
*etc.*

## The OECD QSAR Toolbox

To increase the regulatory acceptance of (Q)SAR methods, the OECD is developing a QSAR Toolbox to make (Q)SAR technology readily accessible, transparent, and less demanding in terms of infrastructure costs.

[Download the Toolbox](#) [Guidance Documents and Training Materials](#) [Webinar](#) [Help Desk](#) [Public Discussion Forum](#)

### WHAT'S NEW?

**15 April 2020 – An updated version of the QSAR Toolbox 4.4.1 was released.**

The QSAR Toolbox 4.4.1 includes the following updates:

- The metadata from ECHA REACH studies included in the reports (after installing the plug-in from the repository) has been expanded and aligned to the content of the REACH study results downloadable from the [IUCLID website](#).
- Some bugs identified in version 4.4 have been fixed.

The new installation can override the exiting QSAR Toolbox version 4.4 in your computer or can be installed as a new product in your computer where the version 4.4 is not installed. For the complete list of changes please see the [release notes](#).

当機構HPにおいてユーザマニュアル・インストールマニュアル等の和訳を公開  
(<https://www.nite.go.jp/chem/qsar/toolbox.html>)

# QSAR Toolbox のHelp Desk

次のようなトラブルについては、下記URLのヘルプデスクに照会して下さい。

- ユーザー登録
- ソフトウェアのダウンロード及びインストール
- ソフトウェアの基本的な使い方
- バグなどの情報

OECDのHP:

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm#Helpdesk>