

OECD QSAR Toolbox v.4.4.1

自動操作手順による皮膚感作性予測方法の解説書

本翻訳物は、OECD より公開された: OECD (Q)SAR Toolbox v.4.4.1, Tutorial on how to predict skin sensitisation potential by automated workflow © OECD 2020, (https://qsartoolbox.org/wp-content/uploads/2020/04/Tutorial_16_Automated-workflow-for-Skin-sensitization.pdf) です。

本翻訳は、OECDにより作成されたものではなく、OECDの公式な翻訳ではありません。翻訳の品質及び原著との整合性についてはNITEが単独で責任を負うものです。原文と本翻訳に相違がある場合は、原文を優先してください。

© 2021 National Institute of Technology and Evaluation (NITE) for this translation

概 要

- **背景**
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- 自動操作手順
- 演習

背景

本書は、Toolbox利用者が自動操作手順を使用して、皮膚感作のデータギャップ補完が可能となることを意図した、操作方法を段階的に説明した資料です。

概要

- 背景
- **キーワード**
- 目的
- 具体的なねらい
- 自動操作手順
- 演習

キーワード

TARGET CHEMICAL (対象化学物質) – 関心のある化学物質。

MODULE (モジュール) – Toolboxモジュールは、特定の動作とオプションに特化したセクションです。(例：プロファイリング)

WORKFLOW (操作手順) – 各モジュールを組み合わせて使用。(例：予測操作手順：入力から報告書作成)

PROFILER (プロファイラー) – 化学物質の特徴を識別するためのアルゴリズム (一連の規則)。構造プロファイラー (例：Organic functional groups (有機官能基))、機序プロファイラー (例：Protein binding by OECD (OECDのタンパク質結合))、エンドポイント特異的プロファイラー (例：in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS (ISSのin vitro変異原性 (Ames試験) アラート)) など、いくつかのタイプのプロファイラーが利用可能です。

ALERT (アラート) – プロファイラーは、一連の規則またはアラートから構成されています。各規則は、一連のデータ検索で構成されています。このデータ検索は、以下の項目に関連づけられています：化学構造、物理化学的性状、実験データ、対象物質または物質リストとの比較、および他の定義済みプロファイラーからの外部データ検索 (参照クエリ)。

CATEGORY (カテゴリー) – 同じ特性を共有する物質の「グループ」(例：同じ官能基または作用機構)。基本的なToolboxの操作手順では、選択されたプロファイラーに従って対象物質と収集された類似物質とで構成されます。

ENDPOINT TREE (エンドポイントツリー) – 上位の階層 (物理化学的性状、環境動態、生態毒性、ヒト健康影響) からより詳細な階層 (例：ヒト健康影響-皮膚感作性におけるLLNA試験のEC3) までの分岐した一覧表として、エンドポイントは体系的に構築されています。

DATA MATRIX (データマトリックス) – 化学物質とデータ (実験結果、プロファイラーの結果、予測結果) を報告する表。各化学物質は個別の列に、各データは個別の行に表示されています。

概 要

- 背景
- キーワード
- **目的**
- 具体的なねらい
- 自動操作手順
- 演習

目 的

本書は、次の方法を実演します。：

- 皮膚感作（SS）に関して、自動操作手順により、単一の化学物質または化学物質群のデータギャップ補完を行います。

概 要

- 背景
- キーワード
- 目的
- **具体的なねらい**
- 自動操作手順
- 演習

具体的なねらい

- 利用者に化学物質（単一の化学物質または化学物質群）の皮膚感作性を予測するための自動操作手順を説明します。
- 利用者に新しいToolboxの画面と新しい通知メッセージを説明します。
- 利用者に本演習の各手順の背後にある根拠を説明します。

概 要

- 背景
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- **自動操作手順**
- 演習

皮膚感作の自動操作手順

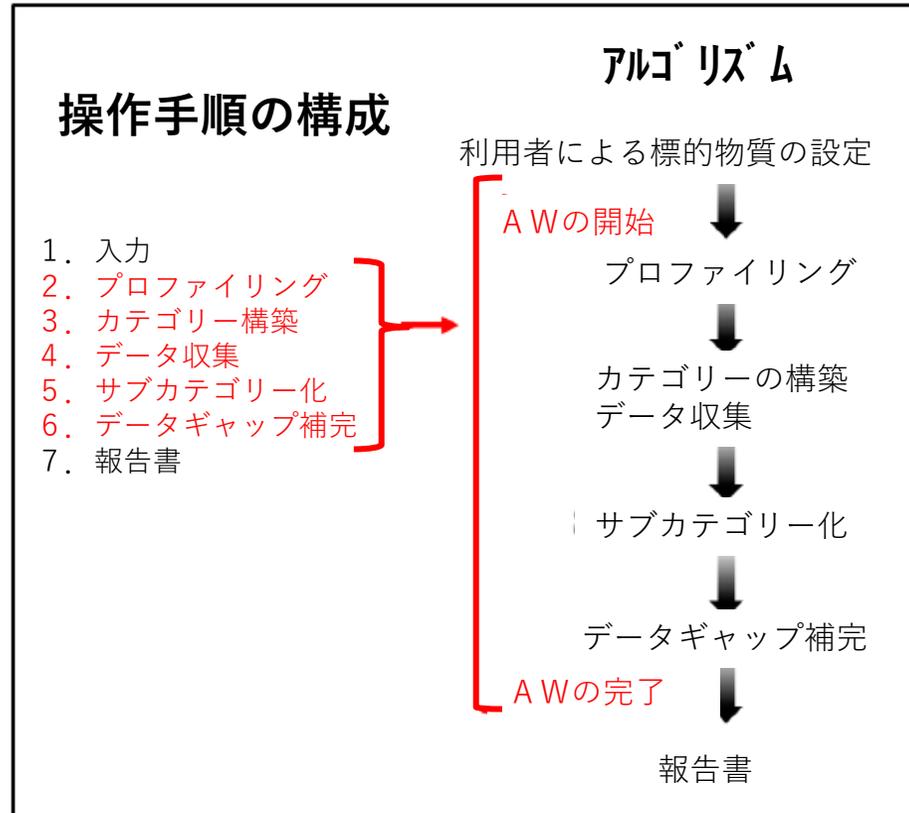
作用機序への理解

- 皮膚感作作用は、多因子による一連の事象の結果生じる、複雑なエンドポイントです。
- 対象化学物質が皮膚タンパク質に共有結合するという事象が、感作進行への最初の事象となります。
- 対象化学物質は、皮膚タンパク質に対して固有の反応性を持っている、もしくは、代謝または非生物学的変換により活性化されます。

皮膚感作の自動操作手順

操作手順の構成

- *Input* (入力) と *Reporting* (報告書) を除いて、残りのToolboxモジュールが自動操作手順 (AW) の部分となります。



皮膚感作自動操作手順

操作手順の構成

・プロファイリング

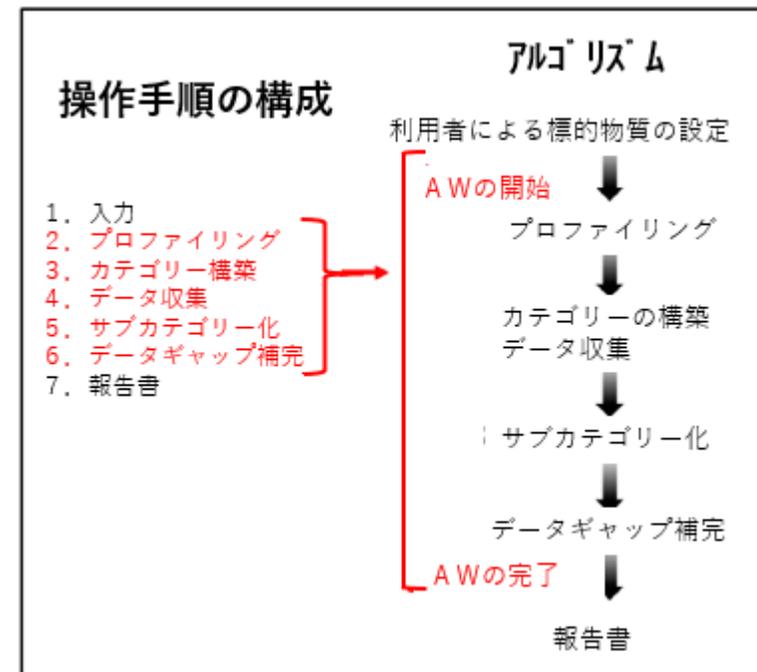
✓ 一次グループ化のプロファイラー

- US EPA New Chemical Categories (US EPA新規化学物質カテゴリー)
- Aquatic toxicity classification by ECOSAR (ECOSARの水生生物の毒性分類)
- Protein binding alerts for Skin sensitization effect (皮膚感作影響に関するタンパク結合アラート)
- Organic Functional Groups (有機官能基)
- Organic Functional Groups by US EPA (US EPAの有機官能基)
- Organic Functional Groups by N. Haider (N. Haiderの有機官能基)

✓ カテゴリーをさらに向上するための補助プロファイラー

- Substance type (物質タイプ)
- Protein binding potency (タンパク結合力)
- Keratinocyte gene expression (ケラチノサイト遺伝子発現)
- Structure Similarity (構造類似性)

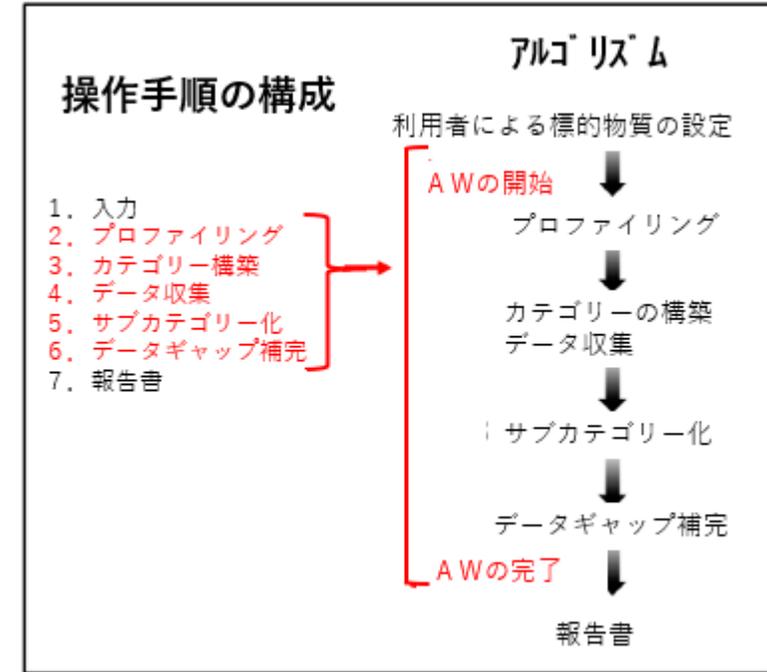
✓ 化学物質の非生物学的および生物的活性化は、それぞれ自動酸化 (AU) シミュレーターおよび皮膚代謝 (SM) シミュレーターを適用することによって考慮されます。



皮膚感作自動操作手順

操作手順の構成

- **データ** – 皮膚感作予測は、LLNAおよびGPMT実験データに基づいて行われます。
 - ✓ LLNA感作性の判定結果は、非常に強い、強い、中、弱い、および非感作性物質に分類されます。
 - ✓ GPMT感作性の判定結果は、強い、中、弱い、および非感作性物質に分類されます。
 - ✓ LLNAおよびGPMTの感作性判定結果を皮膚感作の**陽性と陰性**の2つに分類することは、予測する目的のために好んで使用されます。



Toolboxにて統一された皮膚感作の尺度	LLNA	GPMT
陽性	非常に強い、強い、中、弱い	強い、中、弱い
陰性	非感作	非感作

皮膚感作の自動操作手順

操作手順の構成

• カテゴリー定義

- ✓ タンパク質結合アラート（**PBA**）が対象物の構造内で特定された場合、一次カテゴリーはこのアラートに基づいて構築されます。
- ✓ AUまたはSMシミュレーション後に**PBA**が特定された場合、一次カテゴリーは代謝シミュレーションを考慮して定義されます。

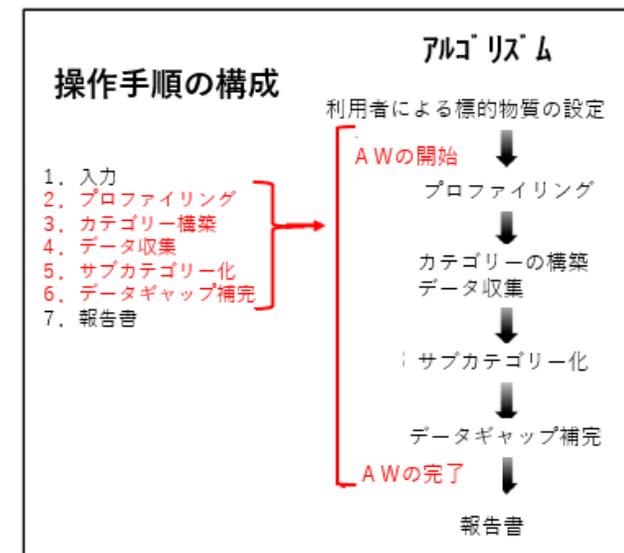
- ✓ 親構造または生成された代謝物内に**複数のPBA**が同定された場合、次のようになります。

- 対象物の構造内に示されている利用可能なすべてのPBAに基づいてカテゴリーが定義されます。
- 類似物が見つからない場合、アラートの**信頼性**基準に基づいてアラートが選択されます。つまり、最も信頼性の高いアラートが選択されます（次のスライドを参照）。

- ✓ 親構造および生成された代謝物内に**PBAが同定されない**場合、一次カテゴリーは、下記のプロファイラーを使用して一般的な分子特性により定義されます。

- OFGs
- *Acute aquatic classification by ECOSAR* (ECOSARの水生生物急性毒性分類)
- *US-EPA New Chemical categories* (US EPAの新化学物質カテゴリー)

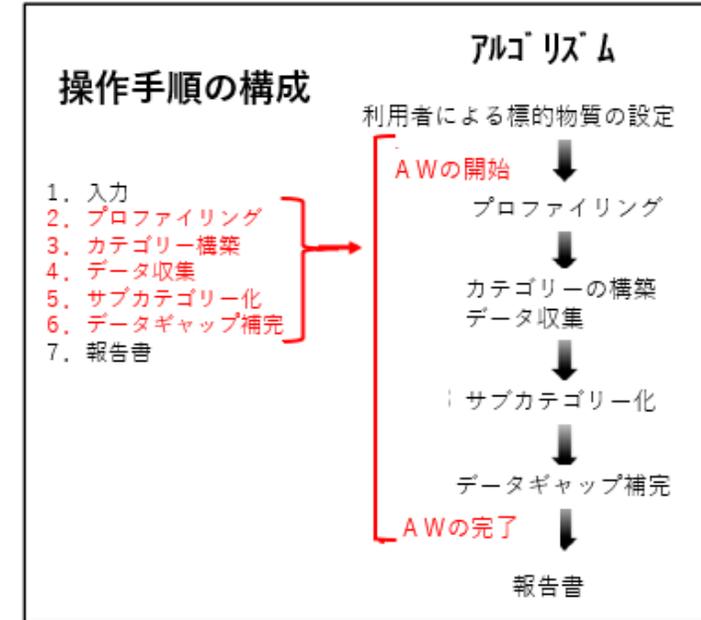
上記の場合、最も適切なカテゴリーはより広範囲のグループの類似物質を収集するカテゴリーとなります。



皮膚感作の自動操作手順

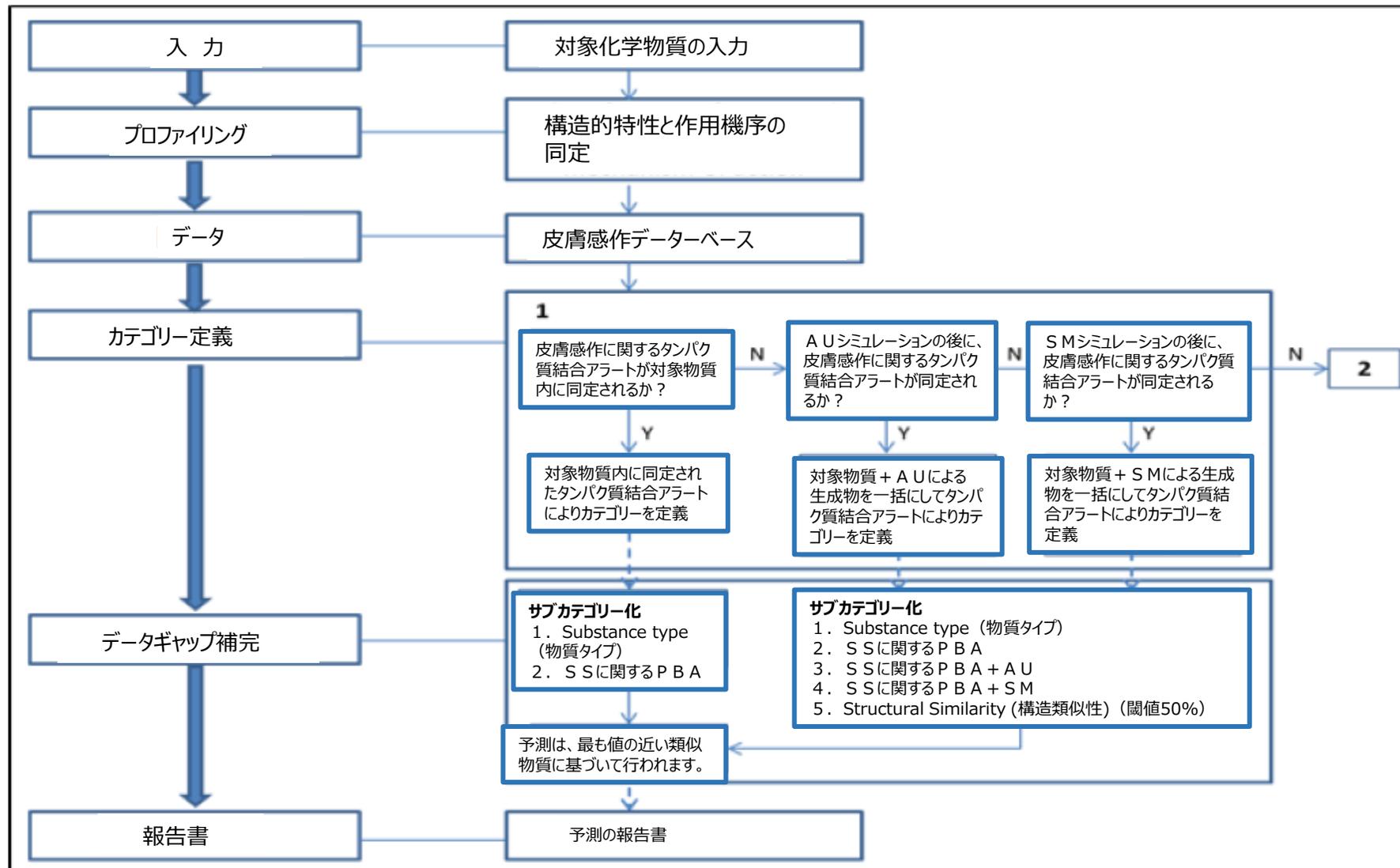
操作手順の構成

- **データギャップ補完** – 予測は、logKow（オクタノール/水分配係数）の値が最も近い5つの類似物質に基づいて行われます。
 - ✓ 初期設定のギャップ補完手法としてリードアクロスが適用されます。
 - ✓ プロファイリングの結果とその後の一次グループ構築に応じて、特定のサブカテゴリー化が適用されます。
(詳細については、次のスライドを参照。)



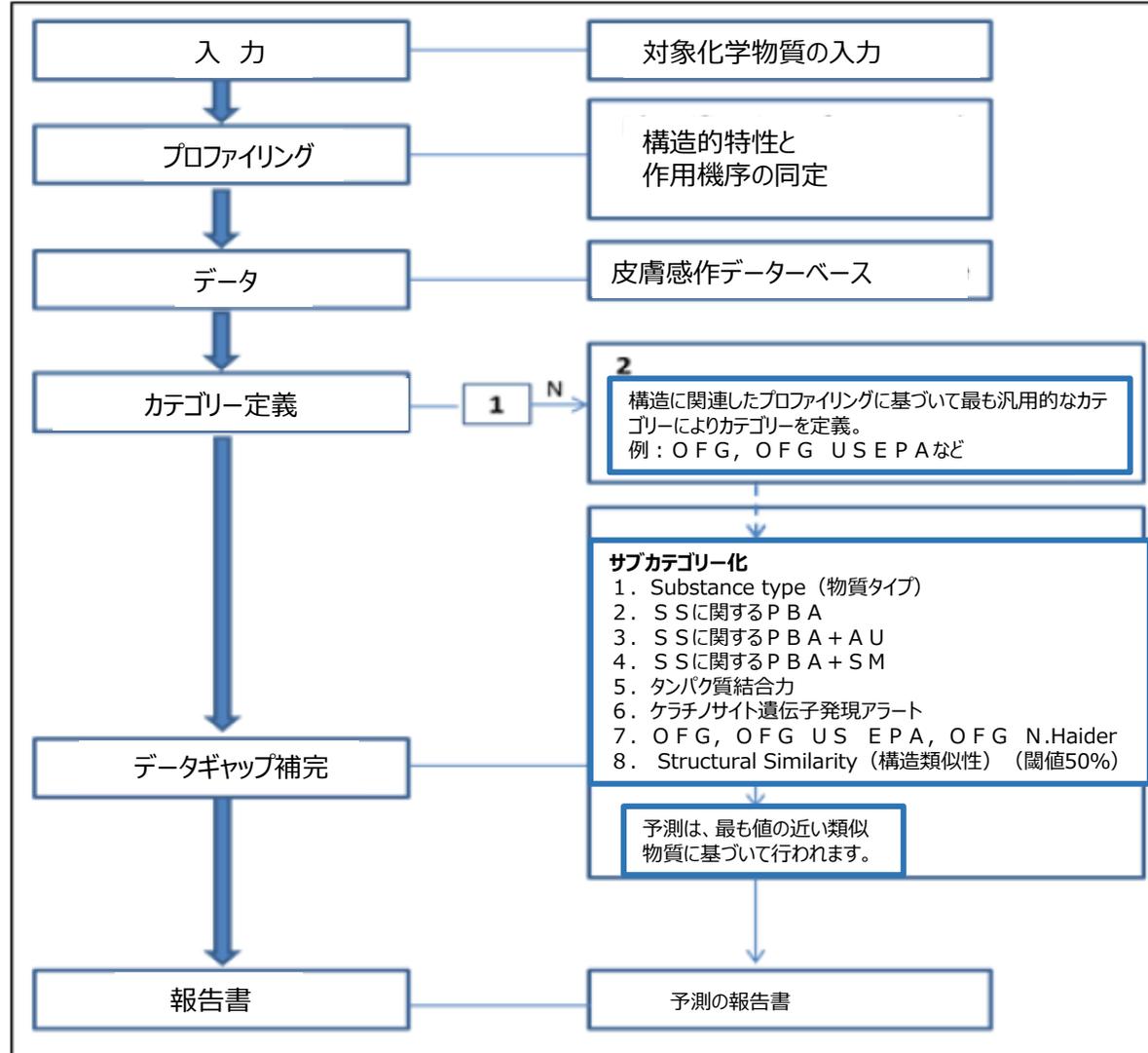
皮膚感作の自動操作手順

操作手順のアルゴリズム - パート1



皮膚感作の自動操作手順

操作手順のアルゴリズム - パート2



皮膚感作の自動操作手順 要約

- 皮膚感作の自動操作手順は、単にLLNAおよびGPMTの実験データに基づいて行われます。
- AWは導入された理論に従って、予測を完了します。
- 自動操作手順（AW）は、単に個々の化学物質のデータギャップ補完に適用するよう設計されています。
- AWは、操作プロセス中に関与することはできません。
- カテゴリーに属する個々の物質の毒性学的影響は、共通の行動を示すという仮説に基づいて、類似化学物質群が選別されます。
- AWは、単一の化学物質とともに複数の化学物質群についても同様に実行することができます。

概 要

- 背景
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- 自動操作手順
- **演習**

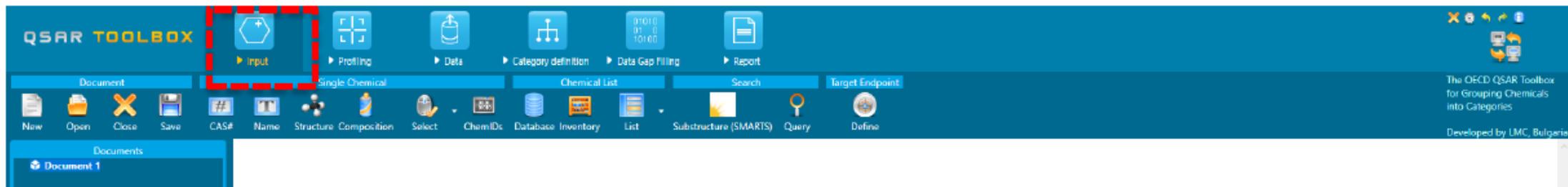
演習

- 本演習では、下記の物質に関する皮膚感作影響を予測します。
 - **単一の化学物質** – **Chlorpyrifos (クロルピリホス) [CAS# 2921-88-2];**
 - **複数の化学物質群** – **皮膚感作ECETOCデータベースの最初の5物質**
- 本予測は、皮膚感作の自動操作手順を使用して遂行されます。

皮膚感作に関するAWの演習

単一の化学物質、CAS # 2921-88-2

入力：単一の化学物質を入力する方法

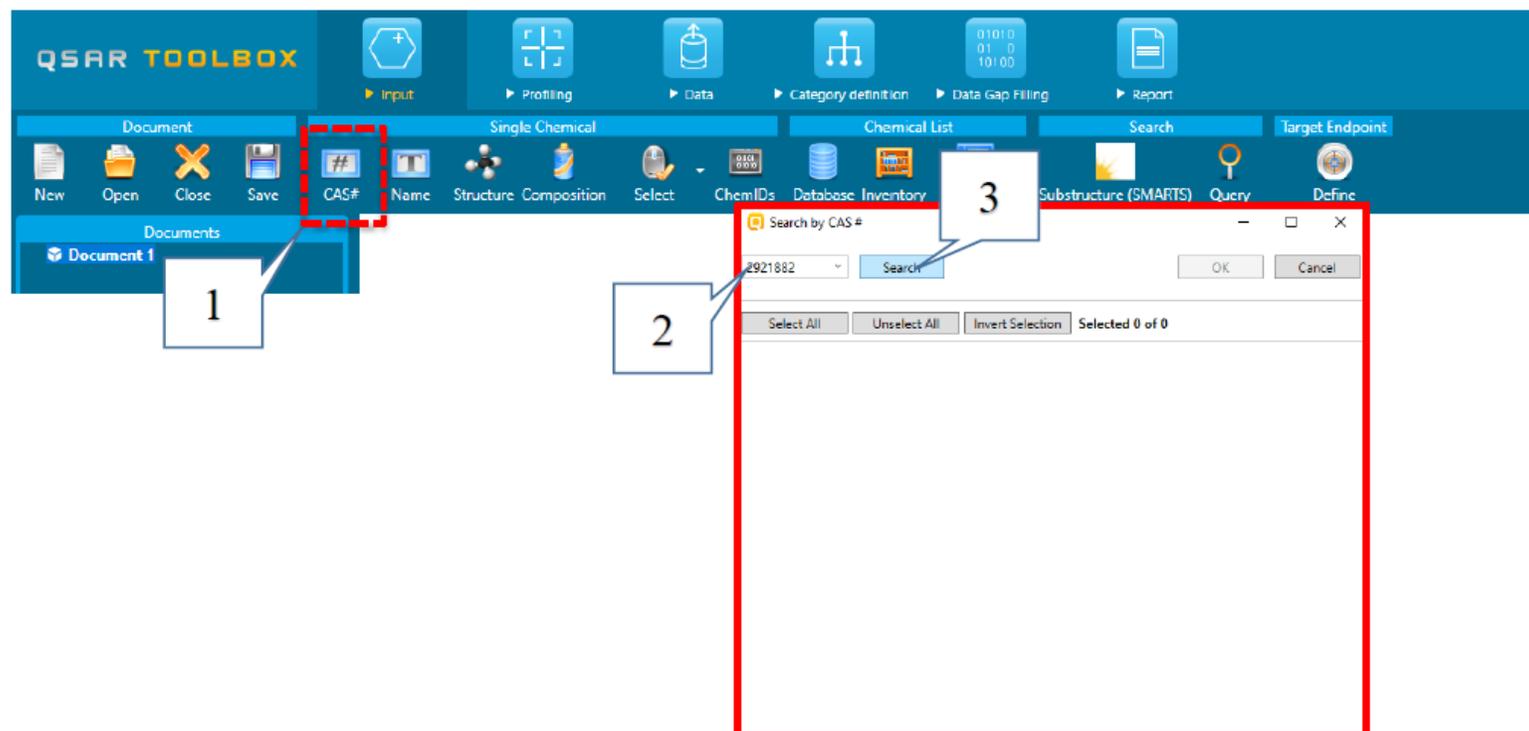


- 化学物質名称
- ケミカル・アブストラクツ・サービス(CAS)ナンバー(#)
- 単一成分である化学構造の描画、または、複数の組成を持つ化学構造の描画。
- 利用者のリスト/化学物質名簿/データベースからの選択。

皮膚感作に関するAWの演習

単一の化学物質、CAS # 2921-88-2

CAS番号の入力



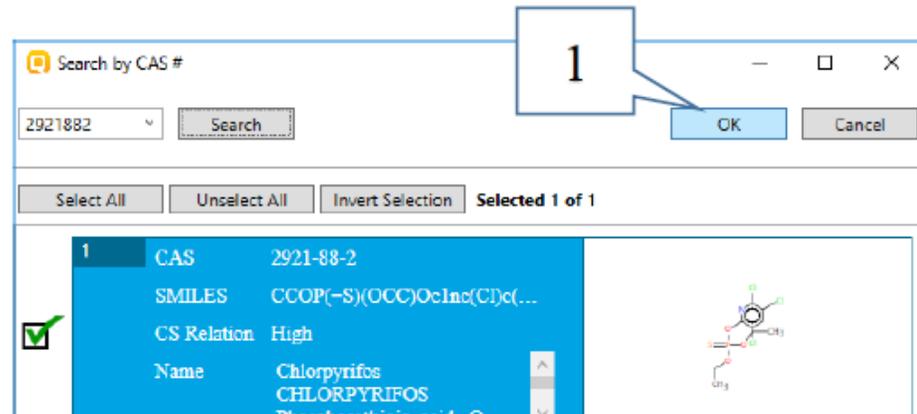
1. **CAS#** (CAS番号) をクリックします。
2. クロルピリホスのCAS# (CAS番号) を入力します (CAS **2921-88-2**) 。
3. **Search** (検索) をクリックします。

皮膚感作に関するAWの演習

単一の化学物質、CAS # 2921-88-2

入カー対象物質の化学的同定

入力したCAS # がToolboxに保存されている分子構造に関連付けられている場合、Toolboxはデータベースから検索して見つけだします。見つけ出された物質は2次元構造式として表示されます。そして **OK (1)** をクリックします。



入力したCAS # が複数の構造、あるいは、複数の定義済みの物質タイプを持つ構造に該当する場合、複数の化学物質同定情報が取得されます。本事例では、本CAS # に基づいて、一物質のみ同定されました。

皮膚感作に関するAWの演習

皮膚感作に関する自動操作手順の場所

1. **Data Gap Filling**(データギャップ補完)モジュールに移動します。

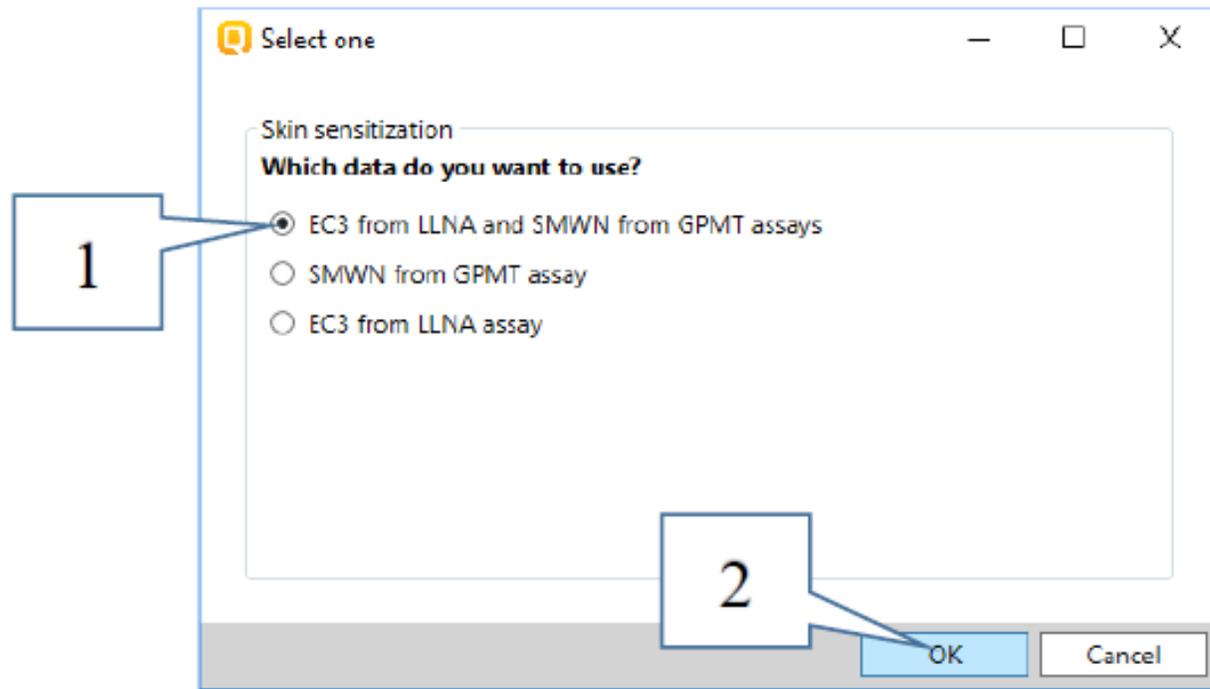
2. **Automated** (自動操作) ボタンをクリックします。

3. **Skin sensitization** (皮膚感作) を選択します。

4. **OK**ボタンで確認します。

皮膚感作に関するAWの演習

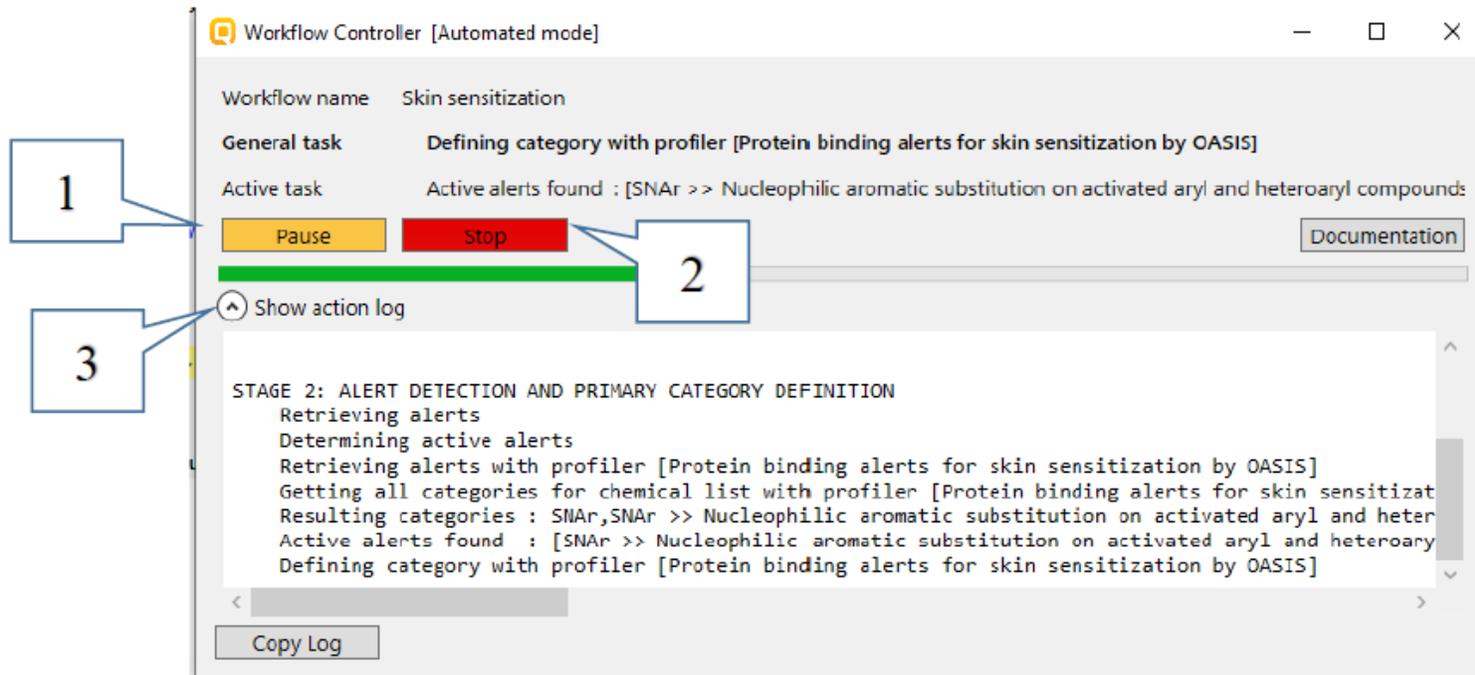
利用者は3つのエンドポイントの選択肢からそのうちの1つを選択する必要があります。



1. 一つ目の組み合わされたエンドポイントを選択します。–***EC3 from LLNA and SMWN from GPMT assays (LLNAのEC3とGPMTアッセイのSMWN)***
2. **OK**で確認します。

皮膚感作に関するAWの演習

操作が開始されると、**Workflow controller**（操作手順管理画面）が表示されます。画面には、2つのメインボタンがあり、続行または一時停止ができる**Continue/Pause**（続行/一時停止）（1）と、操作を停止できる **Stop**（停止）（2）があります。さらに、操作実行中に処理されたすべての動作が記録されており、操作手順管理画面の**Show activity log**（実行記録の表示）（3）から確認することができます。



皮膚感作に関するAWの演習

The screenshot shows the QSAR Toolbox interface. On the left, there's a 'Documents' panel with a tree view of endpoints like 'Immunotoxicity', 'Irritation / Corrosion', and 'Sensitization'. A 'Workflow Controller' dialog box is open in the center, showing 'Skin sensitization' as the workflow name and 'Retrieving different analogues for profiler [Substance type]' as the active task. On the right, a grid of chemical structures is displayed. A red box highlights a 'Helpers' button (represented by an information icon) with a callout '1'. Below the grid, a scatter plot titled 'Read-across prediction for EC3, Skin sensitization, based on 6 values' shows 'Observed Positive' (red dots) and 'Predicted Positive' (blue dots) data points plotted against log Kow. The x-axis ranges from -5 to 12, and the y-axis ranges from -5 to 5. A 'log Kow' dropdown menu is visible at the bottom left of the plot area.

処理中に、利用者は“Helpers”（ヘルパー）（1）を見ることができます。本機能は、ギャップ補完手法にて使用される類似物質に関する特定の情報を提供することで、利用者の手助けとなることを目的とした新しい機能です。

皮膚感作に関するAWの演習 情報メッセージと機能

“Helpers”（ヘルパー）は、さまざまなタイプの情報を提供します。例：

- 注意メッセージ、利用者への警告：

- 限定子の利用

The current gap filling state contains data with qualifiers
現在のギャップ補完の状況において、限定子を持つデータが含まれています。



- 混合物を持つ類似物質

The current gap filling state contains chemical with composition
現在のギャップ補完の状況において、混合物を持つ化学物質が含まれています。



- 通知メッセージ

- リードアクロス予測が初期設定の5物質よりも多くの類似物質によって行われた場合に表示されます。これは、記述子の値（log Kow値）が等しい化学物質が複数あることに起因しています。

Currently read-across uses data from 6 neighbours for prediction
現在のリードアクロスは、6物質からのデータを使用して予測しています。

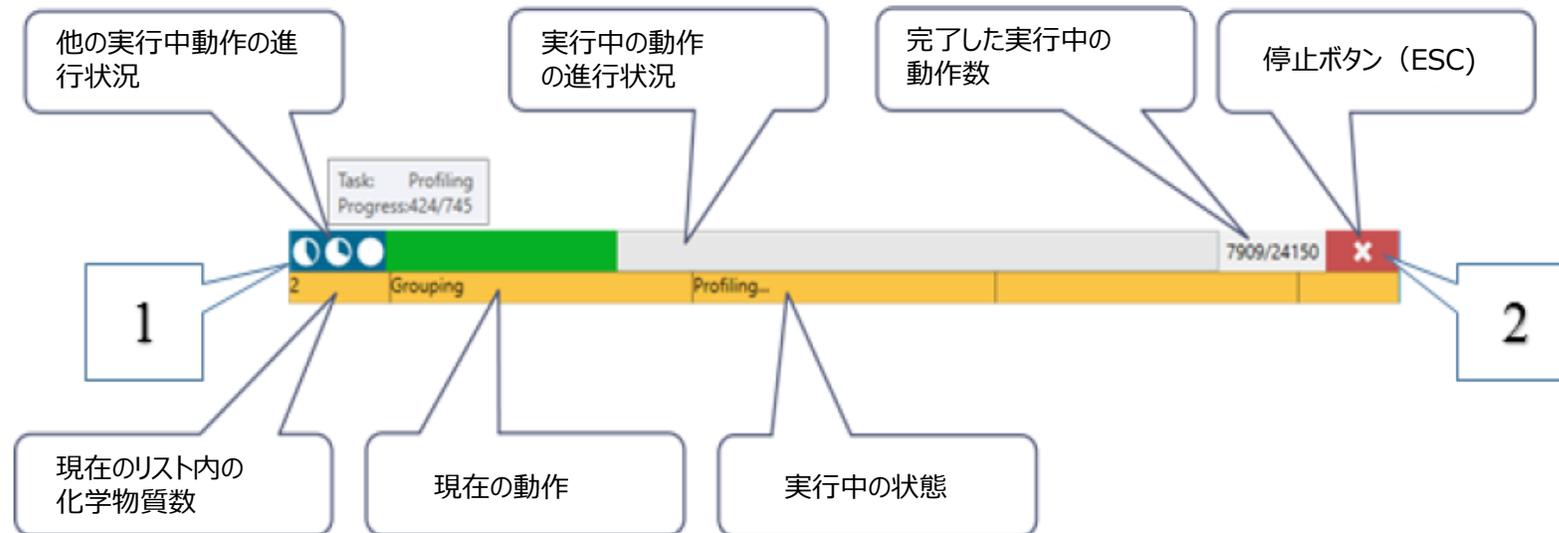


皮膚感作に関するAWの演習

情報メッセージと機能

本機能は、自動化された操作手順の作動中に、実行中の動作の進行状況を確認したり、中止したりするために使用します。

- 実行中の動作の進行状況を確認するには、時計のアイコンをクリックします（1）
- 実行中の動作を中止するには、Stop（停止）ボタン（2）をクリックします。



皮膚感作に関するAWの演習

自動操作手順は、実装された理論（スライド10～16を参照）に従って操作され予測を承認して終了します。

The screenshot shows the QSAR Toolbox interface. A 'Success' dialog box is open, indicating 'Prediction accepted successfully'. A 'Workflow Controller' window is also open, showing the 'Show action log' section with the following text:

```
Retrieving different analogues for profiler [substance type]
Subcategorization by profiler [Substance type], resulted in the removal of [10] chemicals
Subcategorization by profiler [Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS]
Retrieving different analogues for profiler [Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS]
Subcategorization by profiler [Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS], resulted 1
STAGE 5: ACCEPTANCE RESOLUTION
Passing control to the workflow controller
Accepting prediction
```

A red box highlights a row in the matrix table, and another red box highlights the 'OK' button in the success dialog. The matrix table shows the following data:

GPMT <OR> LLNA	BC3 <OR> S N W N <D>	47/93	R: Positive	M: Positive	M: Category 1A	M: Positive	M: Negative	M: 23.6 %	M: 0.302 %	M: 6.15 %	M: Positive	M: 2 %	M: 0.829 %	M: Str
----------------	----------------------	-------	-------------	-------------	----------------	-------------	-------------	-----------	------------	-----------	-------------	--------	------------	--------

予測が問題なく承認されると、マトリックス（1）が表示されます。本事例では、予測結果（R :）は実験データ（M :）と一致します。“OK”をクリックします（2）

皮膚感作に関するAWの演習

Datapoints	Value	Original value	Assay	Assigned SMILI	Author	Comments	Database	Endpoint	Identity	Institution and	Organ	Prediction approach
Human Health Hazards:Sensitisation	R: Positive (Skin sensitisation II (ECETOC))	Positive (Skin sensitisation II (ECETOC))	GPMT <OR> LLNA					EC3 <OR> Skin sensitisation			Skin	Read-across, executed by AW 'Skin sensitization'
Human Health Hazards:Sensitisation	M: 6.91 % (Skin sensitization EC3 (ratio))	6.91 % (Skin sensitization EC3 (ratio))	LLNA	False	Submitted by Dow AgroScience	Category B (solid-based indication for contact allergenic		EC3	1032	LMC,BUL	Skin	

予測結果 (1) のあるセルをダブルクリックすると、*Data points* (データポイント) ウィンドウが開きます。ここで、利用者は予測に関する詳細情報を確認することができます。予測結果にはEC3データのみを使用 (2)、予測手法にはAW“Skin sensitization” (皮膚感作) によるリードアクロスと表示されています (3)。

皮膚感作に関するAWの演習

The screenshot shows the QESAR Toolbox interface. On the left, there is a 'Documents' panel with a tree view of files. Below it is the 'Data Gap Filling Settings' panel. The main area is a 'Filter endpoint tree...' with a grid of chemical structures. A 'Workflow Controller' window is open in the foreground, displaying the workflow name 'Passing control to the workflow controller' and the active task 'Passing control to the workflow controller'. The workflow log shows two stages: 'STAGE 1: INITIAL DATA COLLECTION AND CHECKS' and 'STAGE 2: ALERT DETECTION AND PRIMARY CATEGORY DEFINITION'. The log includes details about retrieving target, subcategorization by profiler, and alert detection. A table at the bottom shows the resulting categories and their percentages. A blue box with the number '1' points to the 'Show action log' button, and another blue box with the number '2' points to the 'Close' button (represented by an 'X' icon) in the window's title bar.

Category	Mi:0.302 %	Mi: 6.15 %	Mi: Positive	Mi: 2 %	Mi: 0.829 %	Mi: 1.98 %	Mi: 6.4 %
Mi: Category 1A							
Mi: Category 1B							

Workflow Controller（操作手順管理画面）は自動的に**閉じません**。利用者は**activity log**（アクティビティログ）（1）を拡張表示することができ、自動操作作動中に実行されたすべての手順を確認することができます。その後、閉じるボタン（2）をクリックして管理画面を閉じることができます。

皮膚感作に関するAWの演習

Document 1

- # [C: 1;Md: 0;P: 1] CAS: 2921882
- [C: 51;Md: 92;P: 1] SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl ar
- [C: 45;Md: 89;P: 1] Enter GF (AW by read-across)
 - [C: 45;Md: 89;P: 1] Data usage options are changed to: Maximal
 - [C: 35;Md: 77;P: 1] Subcategorized: Substance type
 - [C: 32;Md: 72;P: 1] Subcategorized: Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS

Toolboxの新しい構成により、ドキュメントパネル（1）は、各ツールバーのセクションと一致しています。これにより、利用者はドキュメントツリーを上下に移動して、サブカテゴリー化の手順を前後に移動することができます。このようにして、利用者は実行された自動操作の各手順を確認することができます。ツリーの一番下に灰色で強調表示された項目は、予測がこの階層で承認されたことを示しています。

皮膚感作に関するAWの演習

Report（報告書）：報告書の作成

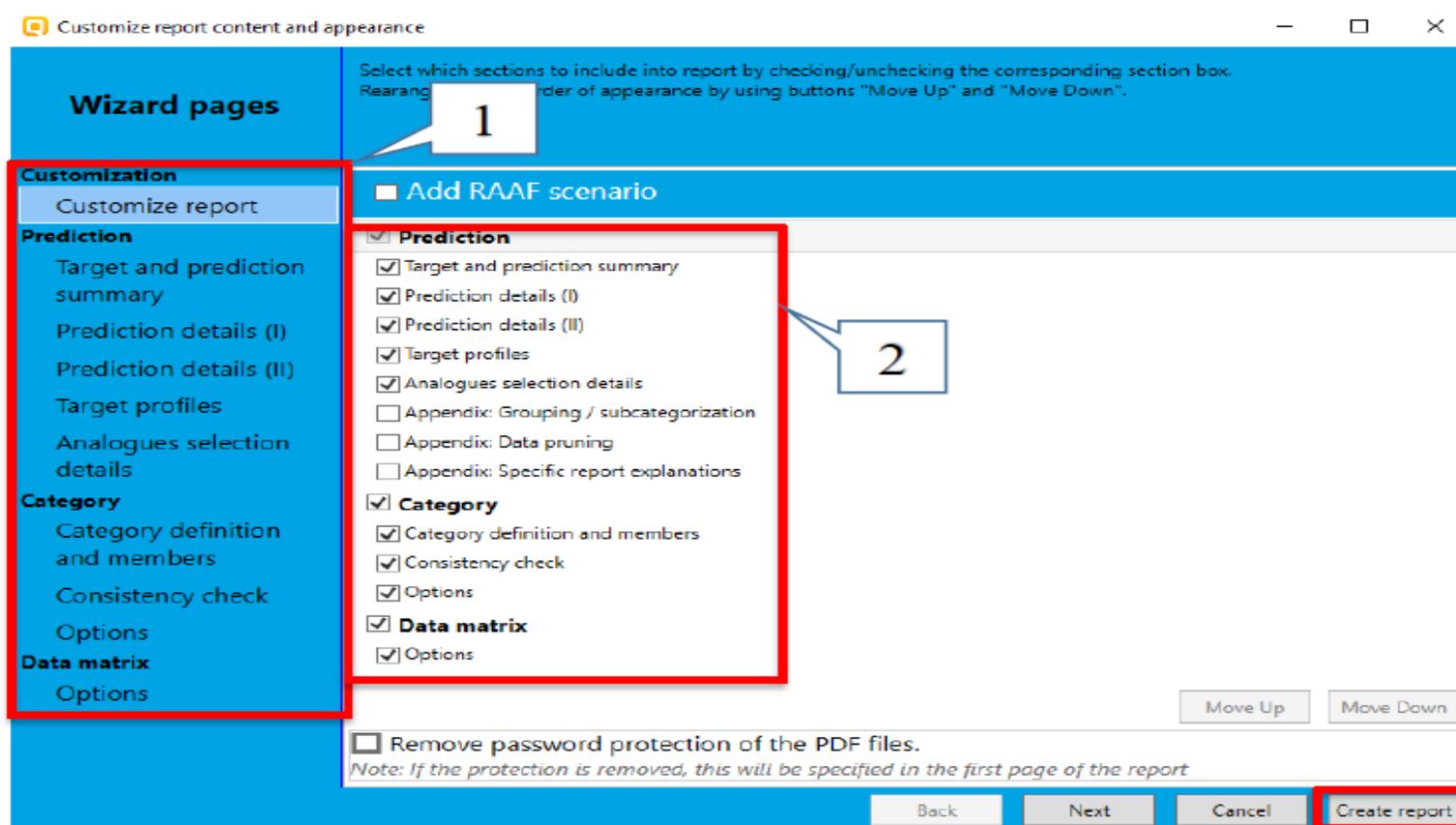
The screenshot shows the QSAR Toolbox interface. The 'Report' button in the top toolbar is highlighted with a red box and labeled '1'. The 'Prediction De' button in the left sidebar is highlighted with a red box and labeled '3'. A callout box labeled '2' points to a yellow-highlighted cell in the prediction table. The table contains the following data:

EC3 <OR> S M W N <OR> Skin sensitisation	47/93 M: 6.91 %	R: Positive	M: Positive	M: Category 1A	M: Positive	M: Negative	M: 23.6 %	M: 0.002 % M: Category 1A M: Category 1B	M: 6.15 %	M: Positive M: Category 1B	M: 2 % M: 2 %	M: 0.029 % M: 1.98 % M: 6.4 %	M:
---------------------------------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------	-------------	-------------	-----------	------------------------------------------------	-----------	-------------------------------	------------------	-------------------------------------	----

1. **Report**（報告書）モジュールに移動します。
2. 予測結果のあるセルをクリックします。
3. **Prediction**（予測）ボタンをクリックします。

皮膚感作に関するAWの演習

Report（報告書）：報告書の作成



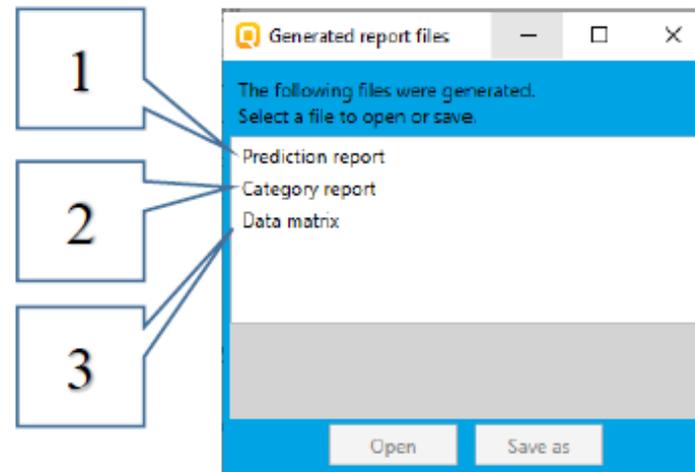
利用者は、報告書の内容（1）と表示（2）をカスタマイズできます。報告書の作成は、**Create report**（報告書作成）ボタン（3）をクリックして行います。

皮膚感作に関するAWの演習

Report（報告書）：報告書の作成

Create report（報告書作成）ボタンをクリックすると、*Generated report files*（作成された報告書ファイル）の画面が表示されます。この画面には、次の3種類のファイルが含まれています：

- 1) **Prediction report**（予測報告書）－ 目的物質に関連する予測情報を含むPDFファイル。
- 2) **Category report**（カテゴリ報告書）－ 最終カテゴリ（対象物質と類似物質）の一貫性に関する情報を含むPDFファイル。
- 3) **Data matrix**（データマトリックス）－ 選択されたパラメータ、プロファイル、及び、エンドポイントに関するデータとともに予測に使用された化学物質群を含む MS Excelファイル。



皮膚感作に関するAWの演習

Report (報告書) : 報告書の作成

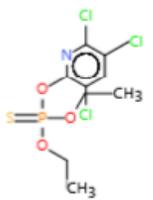
予測報告書

Prediction of EC3, Skin sensitisation for LORSBAN

1 / 7

単一の化学物質に関するQSAR Toolboxの予測

Date: 14 Apr 2020
Author(s):
Contact de

対象物質の情報		
Structural information	Numerical identifiers	Chemical names
<p>SMILES: <chem>CCOP(=S)(OCC)Oc1nc(C)(Cl)cc1Cl</chem></p>  <p>Structure</p>	<p>CAS#: 2921-88-2 Other: EC Number:2208644</p>	<p>Chlorpyrifos CHLORPYRIFOS (DURSBA N) chlorpyrifos (dursban) (cpf) (o,o-diethyl-o-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl)phosphorothioate) (chlorpyriphos)</p>

予測の概要
<p>Predicted endpoint: EC3, Skin sensitisation; No effect specified; No species specified; No duration specified; No guideline specified</p> <p>Predicted value: Positive</p> <p>Unit/scale: Skin sensitisation II (ECETOC)</p> <p>Data gap filling method: Read-across analysis, Automated workflow for Skin sensitization</p> <p>Summary: manually editable field Not provided by the user</p>

皮膚感作性を予測するために自動操作手順が使用されたことが、予測報告書に記載されています。

皮膚感作に関するAWの演習

Report (報告書) : カテゴリー報告書

カテゴリー報告書

カテゴリーに関するQSAR Toolboxの報告書

1. カテゴリー定義

1.1. Category definition

Category name

Not provided by the user

Covered (target) endpoint(s)

- Human Health Hazards/Sensitisation: EC3 <OR> S M W N <OR> Skin sensitisation, GPMT <OR> LLNA, in Vivo, Skin

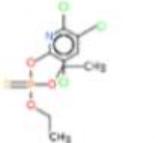
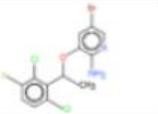
Category hypothesis

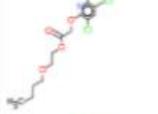
Not provided by the user

1.2. Category members

Information of category members

Table of category members

#	CAS	Name	SMILES	Structure
1	1921-88-2	LORSBAN	<chem>CCOP(=S)(OCC)Oc1nc(C)c(C)c1Cl</chem>	
2	877399-00-3	(r)-5-bromo-3-(1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy)pyridin-2-amine	<chem>CC1Cc(Br)nc1N)c1c(Cl)ccc(F)c1Cl</chem>	
3	41874-03-3	Oxyfluorfen	<chem>CCOc1cc(Oc2ccc(cc2C)C)F)(F)F)ccc1[N+](=O)[O-]=O</chem>	

4	81408-37-3	Furisypryl-methyl	<chem>CCCCC(C)OC(=O)COC1nc(F)c(C)c(N)c1Cl</chem>	
5	130841-23-5	1,4-dichloro-2-((1,1,2,2,3,3,3-hexafluoroisopropoxy)-5-nitrobenzene	<chem>[O-][N+](=O)c1cc(C)c(OCC(F)(F)C(F)(F)F)cc1Cl</chem>	
6	84700-96-7	TRICLOPYR ESTER	<chem>CCCCCOC(=O)COC1nc(C)c(C)c1Cl</chem>	
7	84470-88-8	Formulation 16	<chem>CCCCCOC(=O)COC1nc(C)c(C)c1Cl</chem>	

Ranges for selected physicochemical properties and calculated parameters

Not provided by user

Purity / Impurity

Not provided by the user

1.3. Profiles/Metabolisms

List of profiles/metabolisms

Profiles used for grouping/subcategorization:

- SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds (Protein binding alerts for skin sensitization by QASIS) (primary grouping)
- Substance type (subcategorization)
- Protein binding alerts for skin sensitization by QASIS (subcategorization)

2. 一貫性の確認

2.1. Physicochemical similarity

AWの使用結果により得られたカテゴリーの構成物質に関する情報は、カテゴリー報告書に収載されています。

皮膚感作に関するAWの演習

Report (報告書) : 報告書の作成

	Target chemical	Neighbour #1	Neighbour #2	Neighbour #3	Neighbour #4	Neighbour #5																
Substance Identity																						
Structure																						
CAS number	2021-88-2	877900-00-8	42874-08-8	180841-28-5	1807-45-8	2402-79-1																
Chemical name	LOISMAN	(1)-5-bromo-3-(1-(2,6-dichloro-5-fluorophenyl)ethyl)pyridin-2-amine	Oxyfluorfen		chlorothalonil	2,3,5,6-TETRACHLOROPYRIDINE																
Other identifier																						
SMILES	COOPHS(O)OCOCc1nc(C)lc(Cl)c1	CC(O)c1c(Br)nc1c(Cl)c(Cl)cc1	CCOC1=CC(=CC=C(C=C1)F)F(Cl)N	[O-]	Clc1c(Cl)c(Cl)c(Cl)c(Cl)c1	Clc1cc(Cl)c(Cl)nc1Cl																
Parameters																						
Profiles used for grouping/subcategorization																						
SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds (Protein binding alerts for skin sensitization by OAS/S) (primary grouping)	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds																
Substance type (subcategorization)	Discrete chemical, Mono constituent (predefined), Organic	Discrete chemical, Mono constituent (predefined), Organic	Discrete chemical, Mono constituent (predefined), Organic	Discrete chemical, Mono constituent (predefined), Organic	Discrete chemical, Mono constituent (predefined), Organic	Discrete chemical, Mono constituent (predefined), Organic																
Protein binding alerts for skin sensitization by OAS/S (subcategorization)	SN2 >> Nucleophilic substitution at sp3 carbon atom >> (Thio)Phosphates; SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds	SNAr >> Nucleophilic aromatic substitution on activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds >> Activated aryl and heteroaryl compounds																
Measured and predicted data																						
Data used for prediction																						
sublevel	endpoint	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference	value	unit	species, duration, test type, type of method, assay, strain, test guideline, year, reference

対象物質の予測に使用された類似物質は、**Data matrix** (データマトリックス) 報告書にて確認することができます。ここでは、上記の物質の選択されたプロファイリングの結果や実験データ、パラメータもまた表示されています。

皮膚感作に関するAWの演習

総括

自動操作手順の利用目的は、Toolboxの作動を限定することで利用者の作業を容易にすることです。皮膚感作に関するAWは利用者に以下の動作のみを要求します。：

- CAS番号、化学名称、またはsmiles（スマイルズ）のいずれかをToolboxに入力することにより、対象分子を定義します。
- 自動操作手順を作動させます。
- エンドポイントの指定を行います。

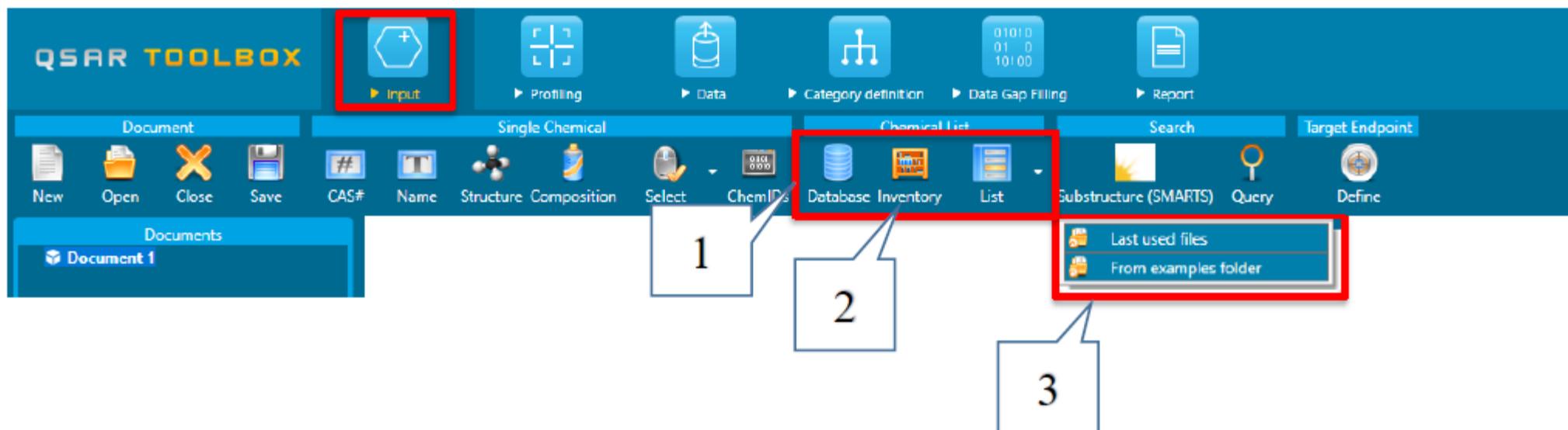
演習

- 本演習では、下記の物質に関する皮膚感作影響を予測します。
 - 単一の化学物質 – Chlorpyrifos (クロルピリホス) [CAS# 2921-88-2];
 - **複数の化学物質群 – 皮膚感作ECETOCデータベースの全ての物質**
- 本予測は、皮膚感作の自動操作手順を使用して遂行されます。

皮膚感作に関するAWの演習

化学物質リスト（バッチ作業）

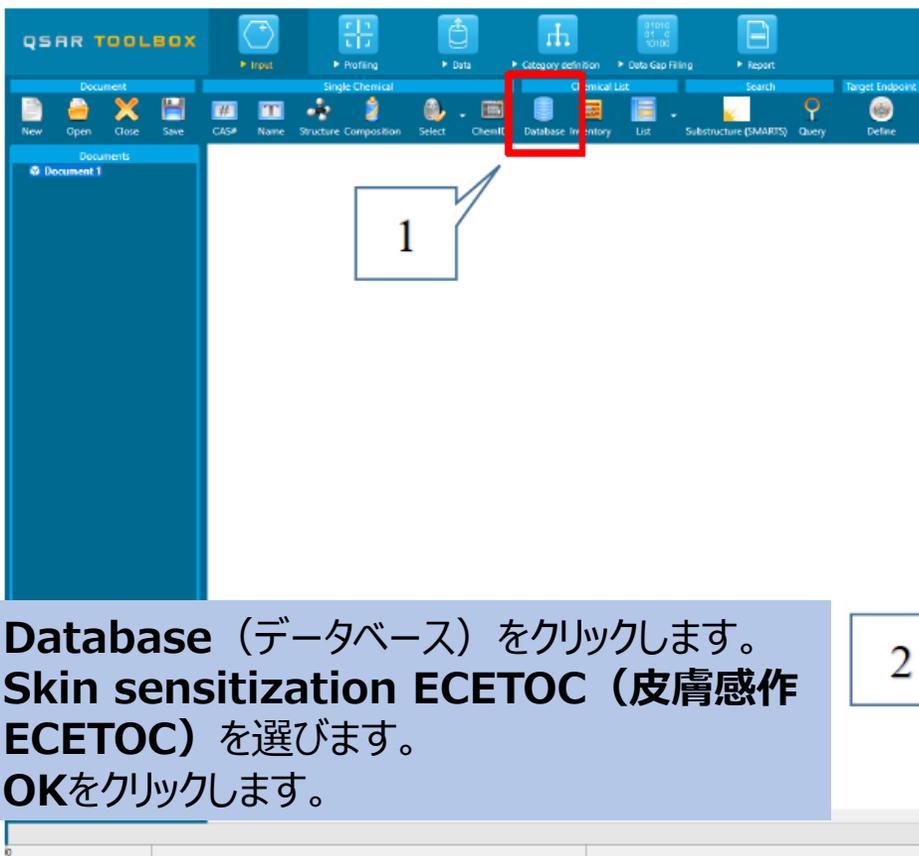
入力：化学物質リストを入力する方法



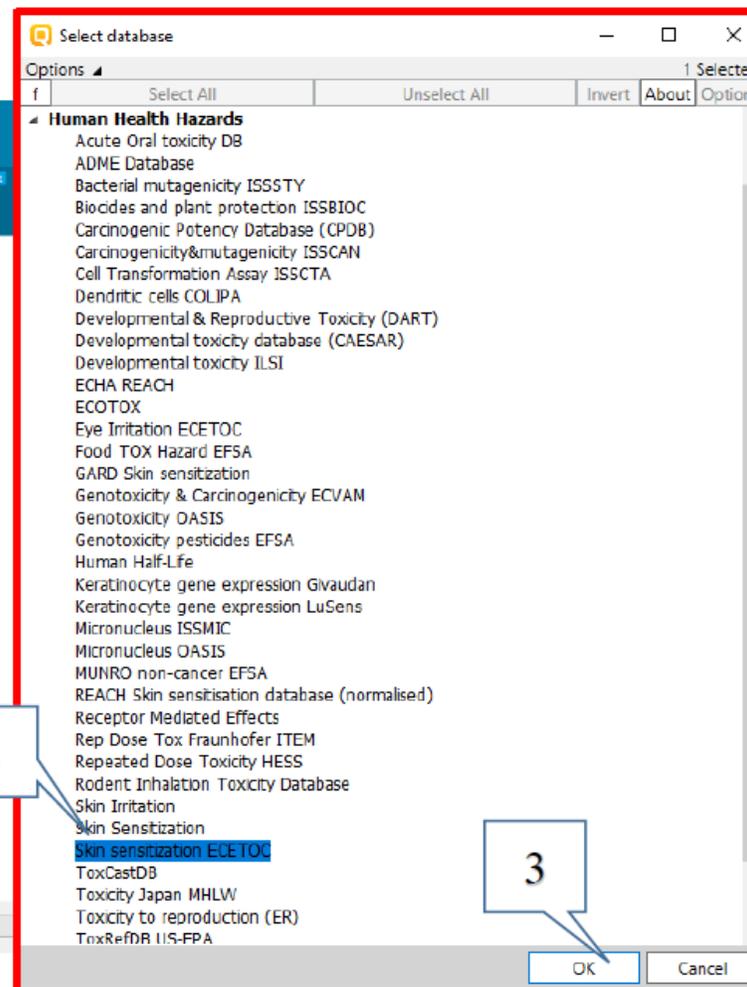
- 1) データベース
- 2) 化学物質名簿
- 3) リスト：最後に使用したファイル/ 使用例のフォルダー参照

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

入力：データベースの読み込み

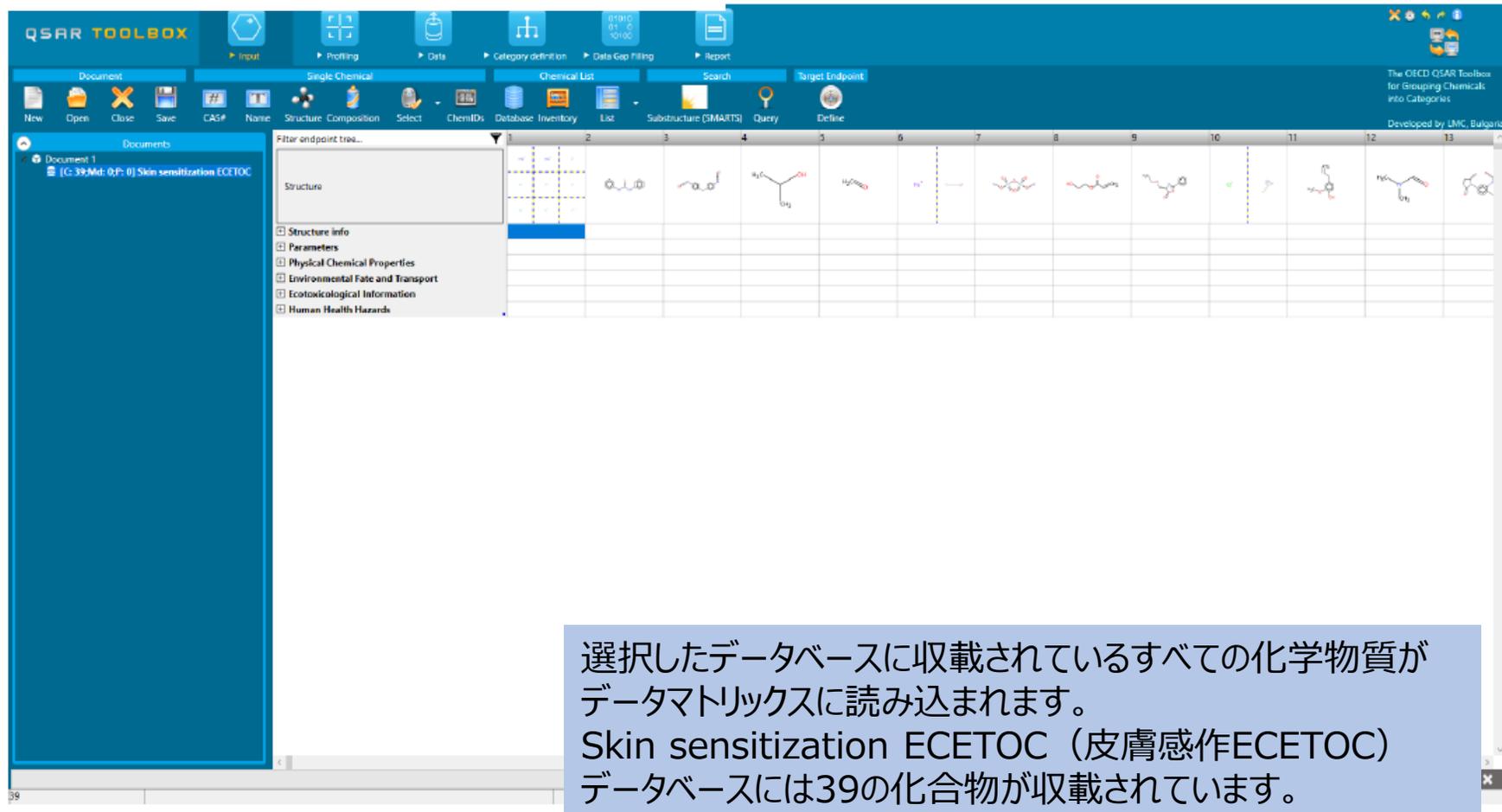


1. **Database**（データベース）をクリックします。
2. **Skin sensitization ECETOC**（皮膚感作 ECETOC）を選びます。
3. **OK**をクリックします。



皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

入力：データベースの読み込み



The screenshot displays the QSAR Toolbox software interface. The main window is titled "Chemical List" and shows a table of chemical structures. The table has columns numbered 1 through 13. The first column contains chemical structures, and the subsequent columns are empty. The left sidebar shows a "Documents" panel with a document titled "[G: 39-Md: 0] Skin sensitization ECETOC". The top menu bar includes options like "Document", "Single Chemical", "Chemical List", "Search", and "Target Endpoint". The bottom status bar indicates "39" documents.

選択したデータベースに収載されているすべての化学物質がデータマトリックスに読み込まれます。
Skin sensitization ECETOC（皮膚感作ECETOC）データベースには39の化合物が収載されています。

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

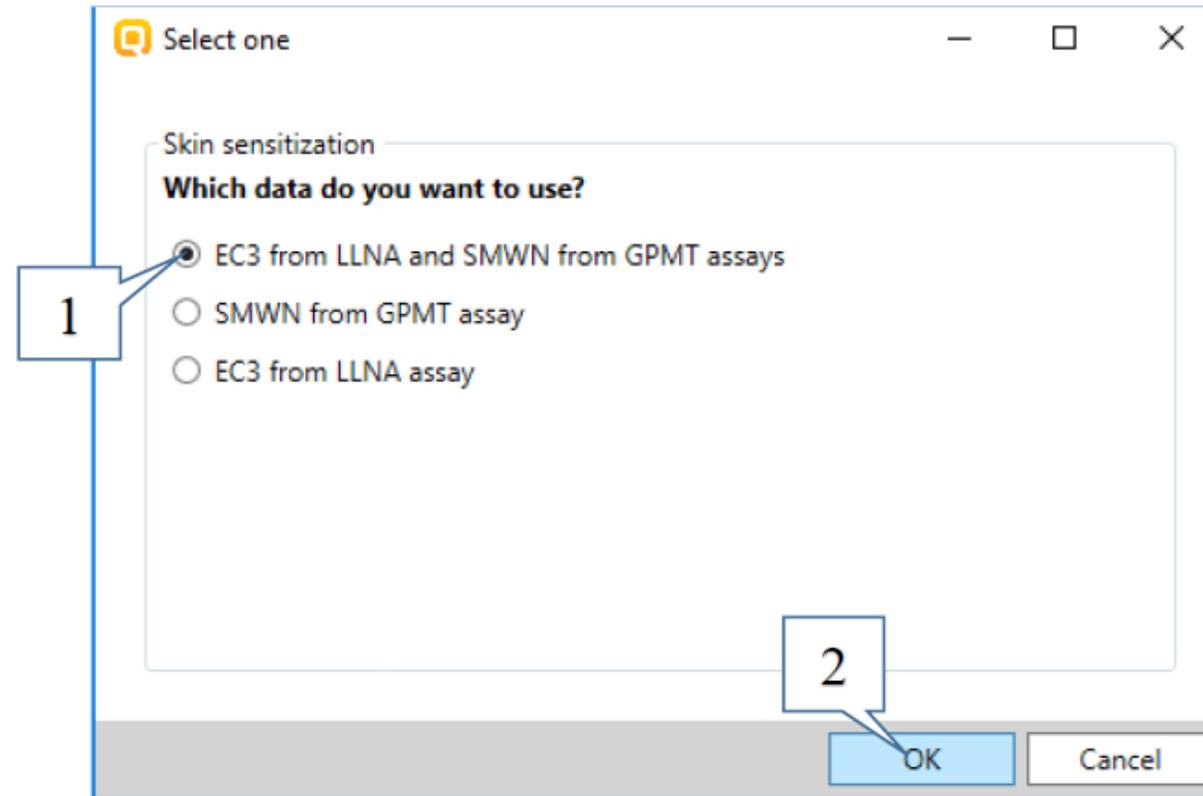
1. **Data Gap Filling** (データギャップ補完) モジュールに移動します。(自動操作) ボタン

2. **Automated**をクリックします。

3. **Skin sensitization** (皮膚感作) を選択します。

4. **OK**で確認します。

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）



1. 一つ目の組み合わせられたエンドポイントを選択します—**EC3 from LLNA and SMWN from GPMT assays** ;
2. **OK**で確認します。

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

対象のエンドポイントを選択すると、操作の適用範囲に関連する新しいダイアログが表示されます。

初期設定では、全範囲が設定されています。

皮膚感作に関するAWの演習

化学物質リスト（バッチ作業）

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox software interface. The main window shows a workflow for skin sensitization, with a list of chemical structures and their corresponding data points. A dialog box titled "Workflow Controller: [Automated n...]" is open, prompting the user to "Select the range on which to execute the...". The dialog box contains a "General task" section with "Active task" set to "Skin sensitization". Below this, there are input fields for a range, currently showing "≥ 1" and "≤ 30". The dialog box also includes "Pause", "Stop", and "Documentation" buttons, and a "Show action log" checkbox.

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

- 指定された範囲の最後の化学物質に関して自動操作手順が実施されるとバッチモードでの操作が終了します。
- 操作中に、個々の物質の予測に関するメッセージの表示はありません。
- 操作の中で実装された理論に従って実施するといくつかの事例について、類似物質が見つからなかったり、あるいは、サブカテゴリー化のプロセスにおいて類似物質が削除される場合があります。そのような場合、予測結果はデータマトリックスのセルに表示されません。
（次のスライドを参照）。

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox interface. The main window shows a workflow for skin sensitization. A 'Workflow Controller' dialog box is open, showing the workflow name and general task. Below the dialog, a table displays the results of the workflow. A red box highlights a row in the table, and a red callout bubble points to it with the text '予測は行われませんでした。' (Prediction was not performed).

Endpoint	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
EC3 <OR> S M W N <O... 25/25													
ToxCast													
Toxicity to Reproduction													
Toxicokinetics, Metabolism and Distribution													

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

このような化学物質に対して単一物質モードの自動操作を実行すると、標準操作手順を試みるよう助言するメッセージが表示されます。代替方法とは、defined approaches（定義された手法）に関する皮膚感作操作手順を実施することです。

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox interface. On the left, a 'Filter endpoint tree...' panel shows a hierarchical structure of endpoints, with 'EC3 <OR> S M W N' selected. The main workspace shows a chemical structure of a target molecule and a 'Workflow Controller' window. The workflow controller is titled 'Skin sensitization' and shows 'Acceptance resolution' as the active task. A red-bordered message box is overlaid on the controller, containing the text: 'Couldn't make a prediction using automated workflow, please try using standardized workflow instead. 自動操作を使用した予測はできませんでした。代わりに標準操作を使用してください。' Below the message box, a 'Read-across prediction for EC3 <OR> S M W N' plot is visible, showing a single data point at approximately log K_{ow} = -0.9 and a predicted value of N/A. The plot's y-axis is labeled 'EC3 <OR> S M W N' with 'Positive' and 'Negative' markers. The x-axis is labeled 'log K_{ow}' and ranges from -1.8 to 0. The right sidebar contains various tool options like 'Select / filter data', 'Gap filling approach', and 'Descriptors / data'.

皮膚感作に関するAWの演習 化学物質リスト（バッチ作業）

Report（報告書）：報告書の作成

現段階では、バッチモードで予測された化学物質の報告書を作成することはできません。
システム上では、バッチモードからの予測結果を報告書にできない旨のお知らせが表示されます。

おめでとうございます！

- 自動操作手順による皮膚感作データギャップ補完の解説が終了しました。
- 単一の物質及びバッチモードにおける自動操作手順を説明しました。
- 皮膚感作に関するAWの一連の手順と、各手順の背後にある理論的根拠を説明しました。
- 上達するには練習が必要ということに注意して下さい！