

に際して有用となるだろう。データセット中で陽性とされている残りの化合物はより広範な文献によって支持されているわけでもそれらの活性が全体としてクラスを代表しているわけでもない、このデータを元に更にアラートを実装することは困難だろう。より広範な文献で陰性と記述されている化合物の場合において、更なる行為を行なうことのできる見込みは低い。活性は見られるものの関連する化合物に対して殆んどまたはまったく活性の見られないそれらの化合物に対して、DfW において何らかの方法でこれらの化合物を表現することは有用かも知れない。現在、そのような化合物のデータは通常 Vitic Nexus において表現されており、このデータベースの構造検索は化合物と関連付けられたデータを強調するだろう。加えて、これらのような多くの化合物クラスとアラートが無いことの理由として与えられた説明が、Lhasa Limited ウェブサイト (https://www.lhasalimited.org/derek_nexus/no_predictions_in_derek/) の “No predictions in Derek?” ページに列挙されている。従って、これら二つの情報と DfW の間の関係を強化することは有益であるかも知れない。

参考文献

Rodriguez Mellado JM and Ruiz Montoya M, *Mutation Research*, 1994, 304, 261-264

Bjeldanes LF and Chew H, *Mutation Research*, 1979, 67, 367-371

Watanabe-Akanuma M, Inaba Y and Ohta T, *Mutagenesis*, 2007, 22, 43-47

結論と今後の方向性

標的臓器毒性予測

既存の標的臓器毒性 Rapid Prototype アラートか

ら Full アラートへの開発

DfW 知識ベースは現在、NIHS との共同プロジェクトの一部として開発された 96 個の Rapid Prototype アラートを含む。DfW の Rapid Prototype アラートは新しいデータセットの探索やタイムリーなやり方で新しいエンドポイントを予測することに役立つ。しかしながら、これらのアラートはデータの探索のための単なる出発点であり知識ベースの永続的に固定されたものであるべきでない、というのが我々の方針である。従って、何らかの方法でこれらの Rapid Prototype を将来のプロジェクトで評価すること、そして、将来何らかの決定がなされることは有用であるだろう。幾つかは恐らく full アラートへと開発されるかも知れないし、その他のものは見込みが低いかも知れない。これを達成する方法が議論されなければならないだろうが、優先順位付けは入手可能な支持データの量や毒性へと至る考えられ得るメカニズムが特定できるか否かに基づくかも知れない。

予測を行うための自己組織ネットワークと標的臓器データを組み合わせる

新しい Rapid Prototype アラートは現在 DfW 知識ベースに対して追加されていない。従って、NIHS プロジェクトを通じて生成されたあらゆる Rapid Prototype はプログラムの将来バージョンに対して含められないだろう。探索されたデータセットは広範なケミカルスペースをカバーしており極わずかな陽性結果を含むということを組み合わせて考えると、このことは従来手法で標的臓器毒性に対する Rapid Prototype 開発の模索を継続することが有益でないかもしれないことを意味する。データは full アラートを開発するために使用できるだろうが、調査されたエンドポイントは一般に新しいので、このやり方では与えら

れた時間内で要求された被覆率を達成できないかもしれない。

しかしながら、我々は現在、毒性データ(二値データと連続値の双方)と関連する化学構造とを組み合わせ取り扱ったり、クラスターを構築したり、このデータを元にアラートを有する部分構造を提案したりする可能性を持つ自己組織ネットワークを含む新たな知識発見ツールに従事している。このツールは、異なる毒性エンドポイント間の関係性および恐らく毒性へと至るメカニズムを探索すると同時に、標的臓器データからの構造アラートの開発を自動化することにおいて有用であるかも知れない。NIHS に対して潜在的に興味を引き起こす様な結果に加えて、この調査はこのツールの機能開発の指針を与えることを支援するだろう。このソフトウェアは現在まだ開発段階にあるので、得られた結果は DfW のメインリリースには組み込まれないかもしれない。しかし、うまくいけば、この技術の進展と併せてこの調査の一部として特定されたクラスターと部分構造がこの調査を価値あるものにするだろう。

In vivo 染色体異常予測

in vitro アラートと化合物クラスの in vivo 活性の間の関係の調査を継続する

in vivo 染色体異常に対する全体的結果を持つ化合物の大きなデータセットを生成したこの作業と、in vivo 染色体異常を予測するように拡張される in vitro アラートの可能性を調査するためにこのデータセットを使用することは、今回および過年度のプロジェクトにおいて非常に実りあるものであったことを証明した。解析を必要とする in vitro アラートの個数がこの作業の結果として著しく減少してしまった一方、このデータセットに対する予測の大幅な改善に至るかも知れな

い幾つかの in vitro アラートが 2,3 個残っている。もしも次年度のプロジェクトの一部として、継続した取り組みに焦点が当てられるのであれば、これらの残りの in vitro アラートを更新することは有用であるだろう。

In vitro アラートによってカバーされていない疑陰性化合物を調査する

DfW における in vitro 染色体異常アラートにヒットする in vivo 染色体異常データセット中の陽性化合物に加えて、DfW 中のあらゆる染色体異常アラートにヒットしない 257 個の陽性化合物がデータセット中にある。このことは、予測されていない非常に多くの化合物が残されていることを意味し、これらの活性を予測するためのアラートを開発することが求められるだろう。DfW 知識ベース中の既存の変異原性アラートや発がん性アラートを基本としてこれらの化合物から新たなクラスを特定することが可能かもしれない。しかしながら、これらの化合物に対して新たなアラートを開発することは既存のアラートを更新することよりも恐らく時間のかかることだろう(これが解析され、また、in vivo データに加えてアラートに記述されなければならないので、もしも in vitro 染色体異常データ入手可能であるならば特に)。これは結果を評価するときには、心に留めて置かれなければならない。

In vivo 活性に対する投与経路と組織特異的な予測をより詳しく調査する

In vitro 構造アラートに基づいて in vivo 活性をモデリングする我々の現在の手法は幾つかの場合において単純かつ効果的である一方、この種の化合物に基づくクラスに対して in vivo で得られた結果や、もしくは、試験に対して選択されたプロトコルにおける幾つかの微妙な点を見逃して

いるかも知れない(例えば、選択された投与経路や抽出された組織)。例えば、メカニズムの結果が毒性や化合物に特有の毒性に至るので、芳香族ニトロ化合物や脂肪族アルデヒドといった化合物クラスは、幾らかの組織、および、投与経路選択性を示す(芳香族ニトロ化合物はニトレニウムイオンを形成し、もしくは、付加体を形成するそれらの前駆体は肝臓において最も容易に検出される。脂肪族アルデヒドにより引き起こされる染色体異常は、化合物の反応性のために、投与経路のサイト近傍で最も容易に検出される)。現在、この情報は特異性が入手可能なデータから明らかであるようなアラートのコメント欄に記録されており、これはこれらのケースにおいて適用可能であるかも知れない。しかしながら、徹底的にテストされていないクラスに対して、そのような特異性は検出されないかもしれず、このことは *in vivo* 染色体異常がこのクラスに対して予測されないという結果となるかも知れない。

多くの *in vitro* 染色体異常アラートは毒性に至るかも知れないメカニズムに基づいており、本質的に現時点において我々はこの/これらのメカニズムが *in vivo* に関連するかまたはしていないかを予測している。我々が実際に意味していることは、このメカニズムが組織や試験された化合物に対する投与経路に関係しないということである。従って、全ての *in vitro* メカニズムが関連があり(*in vitro* 染色体異常アラートによって表現されている通り)、そして、メカニズムが特定の投与経路を通じて試験された化合物や試験された組織に対する *in vivo* 活性に至るかどうかを他の要因が決定づけるという仮定を受け入れることがより効果的であると示されるかも知れない。そして、このことは化合物が *in vivo* 活性を示すかどうかを決定する際に我々がこれらの要因を検出し、これらに基づいて判断を下すことを求める

だろう。これらの要因は、本質的な反応性に対する依存性とクラスが毒性を引き起こすと考えられるメカニズムを持つことと同様に特定の化合物の ADME パラメータを含むかも知れない(前者は経口投与試験において重要であり、後者二つは上記で述べられたような二つのクラスに対して有意である)。これら全ての要因を考慮に入れたシステムを作成することは困難だろうが、現行の *in vivo* アラートにより為された予測に対して効果的な改良を施すことができるかもしれない重要な要因を特定することは興味深いかも知れない。メカニズムに関する情報が DfW のアラートの大部分に対して利用可能であるため、これはあらゆる調査のための良い出発点であると思われる。アラートは大雑把に以下のクラスに分けられる。DNA/タンパクに対して直接反応するもの、DNA と非共有結合するもの、ROS を生成するもの、そして、DNA 複製/合成に関与する酵素と相互作用するもの。個々の作用機序クラスに対して、メカニズムタイプと最も感受性の高いテストプロトコル間の関係が調査できるだろう。その結果に依存して、あらゆる相関関係がそれぞれのプロトコルに対する Reasoning を個々に変更するために使用できる(例えば、反応性の高い生物種に対して代謝活性化されたクラスが肝臓に現れるかも知れない)。そして、他の物理化学的な要因がプロトコルやメカニズムタイプに依存して考慮できるだろう。まず、その手法は限定されたプロトコルのみを評価することによって単純化されるだろう(経口もしくは腹腔内投与、肝臓もしくは骨髄組織)。本研究成果は将来の研究の方向性に重要な影響を及ぼすと結論された。

In vitro での最小有効量レベルと *in vivo* 活性の間の関係性を調査する

in vitro 染色体異常に至る最小有効量と *in vivo*

化合物活性の相関については、Lhasa Limited に より最近ポスター発表されており、結果は *in vitro* 最小有効量と化合物の *in vivo* 活性の間に相関関係があるということを示した。ただし、*in vitro* 活性を示すために高投与量が必要とされる化合物は一般に *in vivo* 活性は見られない。このことから、この領域において、*in vitro* 染色体異常試験に対する最高投与量が減らされるべきだという提言へと至った、より詳細な調査を支持する [Morita *et al*]。将来のプロジェクトにおいて、より大きなデータセットの解析により、そして、この広範な見解の中のより具体的な関係性を探索する(例えば、毒性に至るメカニズムが最高投与量カットオフ値に影響を及ぼすか否か(DFW 内の既存の構造アラートを使ってデータポイントをクラスタリングすることにより)、如何にして標的組織および投与経路が最高投与量カットオフ値に影響を及ぼすか、そして、如何にして他の物理化学的パラメータがこれらの最高投与量と相関しているか)ことが重要と考えられる。今回の結果は現時点では DFW に直ちに組み込まれないかも知れないが、更なる調査を促し、将来我々がプログラム中のこれらのエンドポイントの間の相関関係を開発する道しるべとなるかも知れない。もしもクラス効果が観測されるならば、アラートコメント欄にこれらの調査による知見についての幾らかの情報を含めることが可能であろう。

参考文献

Morita T, Honma M and Morikawa K, *Mutation Research*, 2012, 741, 32-56

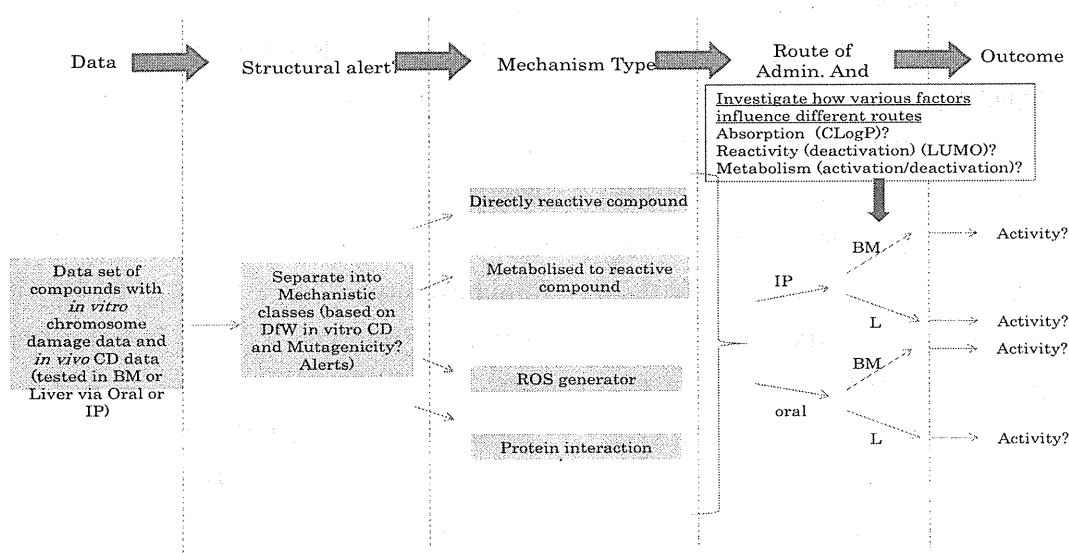


図 7: in vitro 毒性から in vivo 活性への経路と、可能な調査ポイント

1.4 標的臓器毒性予測に対する被覆率を向上させるための新規 Derek for Windows アラートおよび Rapid Prototype アラートの開発

方法

本研究では、衛研より提供された 28 日間反復投与毒性試験結果及び被験物質構造情報をもとに甲状腺、脾臓、骨髄、副腎、精巣、心臓毒性に対する Rapid Prototype アラートを開発することにより、標的臓器毒性予測の被覆率向上による反復毒性予測精度の向上について研究を行った。

1.3.1 甲状腺、脾臓および骨髄毒性アラートの構築

方法

方法

NIHS より亜急性毒性試験データに関する二

つの ISIS/Base²データベース(*Sinki*と *Kison*)が提供された。これらのデータベースに含まれる幾つかの化合物構造が視覚的な解析を行なうために整理され、また別の幾つかは価数違反のために再描画された(トレーニングデータセットに対してなされた変更の要約は付録 I を参照)。各々のデータベースから SD ファイルが作成され、1467 個の化合物に対する一つのトレーニングデータセットとして組み合わせられた。

脾臓毒性、骨髄毒性および甲状腺毒性に対する陽性の定義は、脾臓、骨髄および甲状腺の各組織病理フィールドの値の存在に基づくもので、それらは組織病理学的効果が観測された臨床パラメータや投与量は問わない。

NIHS データセット中の陽性化合物の個数が限られていることから、視覚的な解析により Rapid Prototype に対する候補化合物クラスの最初のセットが特定された。各々の毒性エンドポ

² ISISTM/Base Version 2.3 (1990-2000), MDL Information Systems, Inc

イントに対して全ての陽性化合物を含む SD ファイルが作成され、それらは置換基、フラグメント、類似の化学的環境を考慮することにより、そして、DfW の知識ベース内の他の毒性エンドポイントに対する既存のトキシコファーとの類推により解析された。脾臓、甲状腺および骨髄に対する組織病理学的値もまた、潜在的な化合物クラスの特定に対して考慮された。100 mg/kg 未満の組織病理学的値は直接的な毒性発現メカニズムに対する潜在的な指標として評価された。化合物クラスは更に、陰性化合物を考慮するために ISIS/Base データベースに対して部分構造検索を行なうことにより洗練された。文献情報は、トキシコファーを導出するために毒性発現の潜在的なメカニズムを特定するために精査され、その後トキシコファーが DfW に導入された。

DfW 知識ベースに導入された Rapid Prototype アラートは、パターン構造、alert description picture およびトレーニングデータセット化合物に対する予測精度を記述するための概要コメントから成る。

臓器	陽性化合物の個数	陰性化合物の個数	陽性化合物の割合
脾臓	168	1299	11.5%
骨髄	46	1421	3%
甲状腺	51	1416	3.5%

表 1: 各々の臓器毒性に対する、データセット中の陽性化合物の割合

Derek, Version 13.0.0 (2010), Lhasa Limited (UK)

結果

全部で 12 本の Rapid Prototype アラートが開発され、DfW version13 に導入された。その知識ベースは、当報告書において DfW13 NIHS 020211_1 として引用される。4 本の脾臓毒性 Rapid Prototype アラート、4 本の骨髄毒性 Rapid Prototype アラートおよび 4 本の甲状腺毒性 Rapid Prototype アラートがそれぞれ実装された。

脾臓、甲状腺および骨髄における化学物質の毒性は、これらの臓器の通常機能に影響を及ぼす一連の事象に関わり得るだろう。従って、間接的な効果や二次的なメカニズムによる損傷が引き起こされるだろう。今年度の Rapid Prototype アラート開発は、候補化合物クラス群の特定においてメカニズム的な手法を採用した。古典的なクラスタリング手法では、三つの毒性エンドポイントに関して陰性化合物に対する陽性化合物の大きな不釣り合いのために、潜在的な化合物クラスを特定することが出来なかった。従って、視覚的な解析により特定された初期の化合物クラス群は、文献情報により支持される潜在的な毒性発現メカニズムの観点から、更に解析が為された。脾臓、甲状腺および骨髄の組織病理学的値とそれらの間接的な毒性発現メカニズムの潜在的な相関関係が仮定され、従って、0.5 ~ 100 mg/kg の範囲の組織病理学的値を直接的な毒性発現メカニズムに対する証しとして見做した。

脾臓毒性メカニズム

アニリン系化合物の脾臓毒性は、文献(*Bus and Popp*)において十分に記載されている。その毒性発現メカニズムには、酸化ヘモグロビン(Oxy-Hb)からニトロソベンゼン(3)そしてメトヘモグロビン(Met-Hb)による、赤血球において引き続き酸化されるフェニルヒドロキシルアミ

ン(2)を形成する、肝臓におけるアニリン(1)の水酸化が関与している (*Bus and Popp*)。ニトロソベンゼン(3)は非常に反応性が高く、N-S 酸化へモグロビン誘導体(4)を生成する赤血球中でチオール基を有する adduct を引き続いて生成する。脾臓中でアニリンにより損傷した赤血球の蓄積はこれらの化合物の直接的な毒性と関連している(図 1)。NIHS データセットは、脾臓中の病理

組織学的値により観測されるようになりに活性の高い、アニリン誘導体を多く含んでいる。高活性なヒドロキシルアミンに至るニトロソベンゼンの代謝活性化もこのタイプの化合物群の脾臓毒性に関与しているかも知れず、ヘモグロビンと結合したそれらの反応性により支持される主張がある (*Suzuki et al*)。

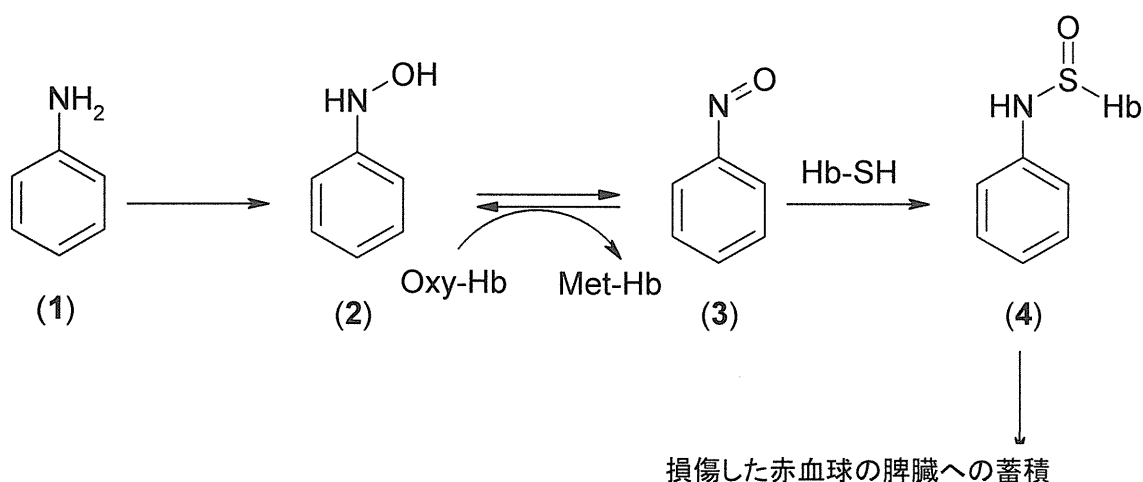


図 1: ヒドロキシルアミン(2) とニトロソベンゼン (3) への代謝活性化を介してのアニリン(1)の脾臓毒性のメカニズム

アニリンとニトロソベンゼンの脾臓毒性を記述する二つの Rapid Prototype アラートが DfW 知識ベースに組み込まれた。アニリン化合物クラスに対する構造活性相関は、加水分解し得るアミン・アミド、および、芳香環への小さな置換基を含む。ホスホン酸、スルホン酸およびカルボン酸、そしてフェニル環上のそれらの誘導体といった置換基は、脾臓において不活性であると示されているため、不活性化効果を有することが分かった。従って、それらはアラートの範囲からは除外した。加えて、分子サイズが脾臓における組織病理学的な損傷と相関があると考えられ、これらの化合物のバイオアベイラビリティとの関連性がある。こ

のことから、非水素原子が 20 個未満であるという分子サイズの制限が加えられた。

オキシムとビス-4-オキシアニリンの脾臓毒性に関する二つの Rapid Prototype アラートが追加された。アルキルオキシムがヒドロキシルアミン誘導体への代謝活性化を経由してヘモグロビンと反応することにより脾臓毒性が引き起こされると推測され、先にアニリンに対して議論されたのと同様のメカニズムがそれに引き続いて起こり得る。しかしながら、この仮定を支持するような文献情報はほとんど見つけられていない。その一方で、ビス-4-オキシアニリンの毒性発現メカニズムに帰することは考えにくく、これらの

Rapid Prototype アラートの適用範囲は主として NIHS データセット中の化合物群に基づく。

骨髄毒性

脾臓毒性と骨髄毒性の相関関係を評価することにより、全部で 34 個の化合物に対して脾臓と骨髄の双方で組織病理学的値が存在していることが分かった。この数字は骨髄において陽性な化合物の 76%が脾臓に対しても陽性であることを示しており、これは双方のエンドポイントに対して適用可能な類似の毒性発現メカニズムの証拠となりうる(すなわちヘモグロビンとの反応性)。骨髄毒性が陽性な化合物を脾臓毒性 Rapid Prototype アラートに対して Derek 予測処理を行ってみた結果、アニリン系化合物の多くが正しく予測された。同様の構造活性相関(SAR)を共有しているにも関わらず、ヒドロキシル基やチオール基のようなフェニル環内の高活性置換基が骨髄における活性を減少させることに注意され

たい。そういうわけで、別の骨髄毒性 Rapid Prototype アラートが、トレーニングデータセット中の 12 個の陽性化合物をカバーする DfW13 NIHS 020211_1 に組み込まれた。このタイプの化合物が骨髄に対して毒性を呈する投与量は脾臓に対するものよりも高く、ヘモグロビンとの直接的な相互作用よりもむしろ二次的な効果を示しているかも知れない。多くのエチレングリコール誘導体が NIHS データセット中に見受けられる。1,2-エチレングリコール(5)の毒性発現メカニズムには、引き続いて酢酸誘導体へと酸化される非常に反応性の高いアルデヒド誘導体を形成させるアルコールデヒドロゲナーゼによるこれらの化合物の代謝活性化が関与することが前提とされている(*Takagi et al*) (図 2)。骨髄におけるこれらの生物種の細胞毒性は、幹細胞損傷に対するアポトーシス的なメカニズムを支持するかも知れない。

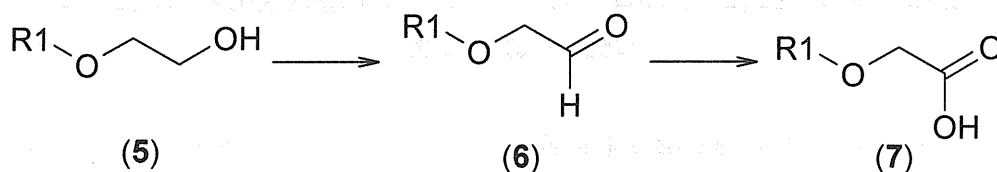


図 2: アルデヒド(6)および引き続く酢酸誘導体(7)への 1,2-エチレングリコール誘導体(5)の代謝活性化

これらの化合物の骨髄毒性を記述している Rapid Prototype アラートが DfW13 NIHS 020211_1 に実装された(付録 II)。その SAR は、一か所が置換された 1,2-エチレングリコールに限定されており、その限定は二か所が置換された誘導体の骨髄における不活性により支持されている。

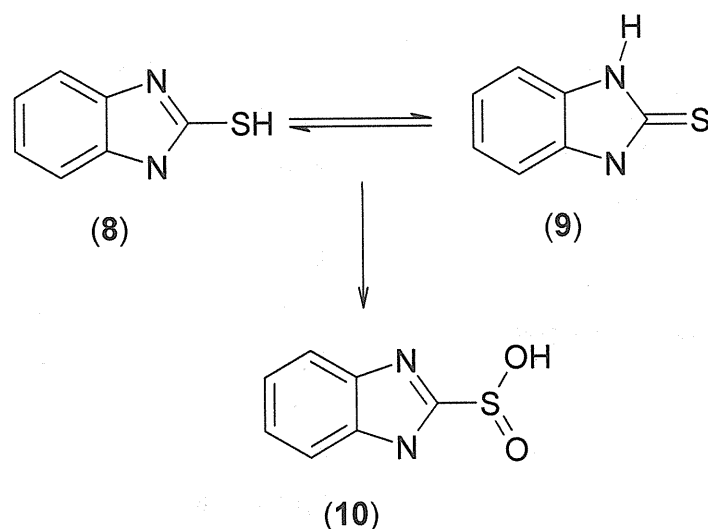
ミコフェノール酸とその誘導体は、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼの阻害を通してのリンパ球におけるプリン合成阻害を通してそれらの活性に影響を与える免疫抑制剤として知られている(*Kitchin et al, Behrend*)。この化合物クラスの骨髄毒性を記述する Rapid Prototype アラートが実装された。

チオウレア S-酸化物に対する骨髄毒性を記述する Rapid Prototype アラートが一本 DfW13 NIHS 020211_1 に実装された。チオウレア S-酸化物の毒性発現メカニズムを特定することは難しく、これらの Rapid Prototype アラートの適用範囲は主に NIHS データセットからの一つの化合物に基づく。

甲状腺毒性メカニズム

2-チオベンズイミダゾールによる甲状腺ペルオキシダーゼ阻害は、甲状腺内の組織病理学的な病変と関連している(Doerge *et al.*)。毒性発現メカ

ニズムには、2-ベンズイミダゾール(8)もしくはその互変異性体(9)の酸化により形成されるスルフィン酸誘導体による甲状腺ペルオキシダーゼの自殺型阻害が関与している(図 3)。これらの化合物の互変異性化は、酵素の自殺的な不活性化において重要であると思われ、従って SAR は互変異性体の環の中の窒素原子が一つだけ置換され得るような化合物に制限される。NIHS データセット内の二つの化合物が、この毒性メカニズムを被ることが特定され、一本の Rapid Prototype アラートが実装された。



甲状腺ペルオキシダーゼの自殺型阻害

図 3: 2-チオベンズイミダゾール化合物による甲状腺毒性のメカニズム

ジチオカルバメートによる甲状腺ペルオキシダーゼの阻害もまた、文献において主張されている(Marinovich *et al.*)。NIHS データセットからの一つの化合物に基づくこの化合物クラスに対する甲状腺毒性を記述する Rapid Prototype アラートが一本 DfW13 NIHS 020211_1 に実装された。

ベンズアミドと 2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール誘導体の甲状腺毒性を記述する二本の Rapid Prototype アラートが追加された。これらのタイプの化合物について毒性メカニズムを割り当てることは、殆んどもしくは全く文献を見つけれないために困難である。従って、SAR は主として NIHS データセットからの化合物に基づ

く。

甲状腺毒性 Rapid Prototype アラートの予測精度

新たな知識ベースの予測精度を NIHS データセットに対して DfW version13 で評価した。

表 2 と 3 は、甲状腺毒性予測に関し標準的な Derek version13 の知識ベースに対する予測精度(表 2)と、DfW13 NIHS 020211_1 (表 3)に対する表を示している³⁾。

Derek for Windows 試験結果 \	陽性	陰性	合計
陽性	2	49	51
陰性	17	1399	1416

感度: $2/51 = 4\%$; 特異性: $1399/1416 = 99\%$

一致率: $1401/1467 = 96\%$

表 2: NIHS データセット化合物に対しての、甲状腺毒性に対する DfW version13 の予測精度

Derek for Windows 試験結果 \	陽性	陰性	合計
陽性	12	39	51
陰性	21	1395	1416

感度: $12/51 = 24\%$; 特異性: $1395/1416 = 99\%$

一致率: $1407/1467 = 96\%$

表 3: NIHS データセット化合物に対しての、甲状腺毒性に対する DfW13 NIHS 020211_1 の予測精度

表 3 から、甲状腺毒性予測の感度が 4%から 24%に向上し、その一方で特異性が 99%のまま

であることが分かる。21 個の偽陽性化合物のうち 17 個が既存の DfW の甲状腺毒性アラートにヒットし、従って、残りの 4 個の偽陽性化合物は Rapid Prototype アラートに起因するものであった。

脾臓毒性 Rapid Prototype アラートの予測精度

脾臓毒性予測に関する新規知識ベース DfW13 NIHS 020211_1 の予測精度を、NIHS データセット中の化合物に対して算出した(表 4)。DfW version13 では、この毒性エンドポイントはカバーされておらず、従って予測精度を比較することは出来なかった。

Derek for Windows 試験結果 \	陽性	陰性	合計
陽性	33	135	168
陰性	8	1291	1299

感度: $33/168 = 20\%$; 特異性: $1291/1299 = 99\%$

一致率: $1324/1467 = 90\%$

表 4: NIHS データセット中の化合物に対しての脾臓毒性に関する DfW13 NIHS 020211_1 の予測精度

骨髄毒性 Rapid Prototype アラートの予測精度

骨髄毒性予測に関する新規知識ベース DfW13 NIHS 020211_1 の予測精度を、NIHS データセット中の化合物に対して算出した(表 5)。DfW version13 では、この毒性エンドポイントはカバーされておらず、従って予測精度を比較することは出来なかった。

Derek for Windows 試験結果	陽性	陰性	合計
陽性	15	31	46
陰性	8	1413	1421

感度: $15/46 = 33\%$; 特異性: $1413/1421 = 99\%$

一致率: $1428/1467 = 97\%$

表 5: NIHS データセット中の化合物に対するの骨髄毒性に関する DfW13 NIHS 020211_1 の予測精度

結論

脾臓毒性、骨髄毒性、そして、甲状腺毒性に対してそれぞれ 4 本ずつ Rapid Prototype アラートが DfW version13 に実装された。全ての Rapid Prototype アラート実装後のトレーニングデータセットに対する予測精度はそれぞれ、脾臓毒性予測に対して感度 20%特異性 99%、骨髄毒性予測に対して感度 33%特異性 99%、そして、甲状腺毒性予測に対して感度 24%特異性 99%であった。

このプロジェクトの開始前には、DfW 知識ベースは 14 本の甲状腺毒性アラートを有していたが、その一方で脾臓毒性および骨髄毒性エンドポイントに対してはアラートが開発されていなかった。このプロジェクトは、これまでの知識ベースに対して殆んどもしくは全くカバーされてこなかった標的臓器毒性エンドポイントに対する予測精度を大幅に向上させた。

トレーニングデータセット中の陽性化合物の個数が限られていたために、毒性の潜在的なメカニズムを考慮した Rapid Prototype 開発に向けての新たな手法が採用された。実装された新たな Rapid Prototype アラートは、メカニズム的な理

論的根拠をその導出のために利用する full アラートへと、より容易に変換できるだろう。これは、文献情報および例証化合物を追加し、アラートのコメントを更新することによって達成され得る。

このプロジェクトは、ある適切なトレーニングデータセットが与えられると、Rapid Prototype アラート開発手法が、DfW 知識ベース中の既存および新規のエンドポイントに対する予測精度を向上させるために利用できることを示した。毒性発現メカニズムを考慮すると、数多くの陰性化合物を有する私有データセット中の化合物クラスを特定することの助けとなる。これらの Rapid Prototype アラートは、毒性予測の信頼性を評価するための外部データセットに対して妥当性を確認することが必要となるかもしれないが、毒性発現メカニズムを考慮することで Rapid Prototype アラートに対する偽陽性化合物の個数を減らせることが期待できるかも知れない。

参考文献

Behrend M, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1998, 7 (9), 1509-1519

Bus JS and Popp JA, *Food and Chemical Toxicology*, 1987, 25 (8), 619-626

Doerge DR, Decker CJ and Takazawa RS, *Biochemistry*, 1993, 32 (1), 58-65

Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K and Shupack JL, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997, 37 (3), 445-449

Marinovich M, Guizzetti M, Ghilardi F, Viviani B, Corsini E and Galli CL, *Archives of Toxicology*, 1997, 71, 508-513

Suzuki J, Meguro S, Morita O, Hirayama S, Suzuki S; *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38 (20), 3511-3519

Takagi A, Yamada T, Hayashi K, Nakade Y, Kojima T, Takamatsu J, Shibata E, Ichihara G, Takeuchi Y and Murate T, *Industrial Health*, 2002, 40, 371-374

1.3.2 副腎、精巣及び心臓毒性アラートの構築

方法

NIHS より亜急性毒性試験データに関する二つの ISIS/Base³データベース(*Sinki and Kison*)が提供された。これらのデータベース、*Sinki*と*Kison*はそれぞれ 254 個、1261 個の化合物を含んでおり、それらは一つの ISIS/Base データセットとして組み合わせられ、SD ファイルが生成された。そして、この SD ファイルは Instant JChem²にインポートされ、新しいデータベースが作成された。Instant JChem データベースは、部分構造検索機能が ISIS/Base のものよりも優れているために、構築された。

このデータベースに含まれる 23 個の化合物構造が、視覚的な解析を行なうために、また、DfW による予測時における価数違反を避けるために再描画されなければならなかった。(トレーニングデータセットに対してなされた変更の要約は付録 I を参照)。そして、このデータベースは全ての更なる解析において出発点として使用された。(修正された構造を含む SD ファイルは、DfW を利用しての予測精度値を算出する際には、独立して予測処理がなされ、その結果は残りの予測結果と組み合わせられた。)

³ ISISTM/Base Version 2.3 (1990-2000), MDL Information Systems, Inc. ²Instant JChem Version 5.5, ChemAxon

臓器	陽性化合物数	陰性化合物数	陽性化合物の割合
副腎	93	1422	6.1%
精巣	82	1433	5.6%
心臓	31	1484	2.1%

表 1: 各々の標的臓器毒性に対するデータセット中の陽性化合物の割合

副腎・精巣、および、心臓毒性に対する陽性結果の定義は、組織病理学的所見が観測された臨床パラメータや投与量には依らず、それぞれ、副腎・精巣および心臓の組織病理学的値の存在に基づく。

提供されたデータセット中の陽性化合物の個数が限られていることから、視覚的な解析により Rapid Prototype に対する候補化合物クラスが特定された。各々の毒性エンドポイントに対して全ての陽性化合物を含む SD ファイルが作成され、それらは置換基、フラグメント、類似の化学的環境を考慮することにより、そして、DfW の知識ベース内の他の毒性エンドポイントに対する既存のトキシコファーとの類推により解析された。副腎、精巣および心臓に対する組織病理学的値もまた、潜在的な化合物クラスの特定に対して考慮された。

化合物クラスは、陰性化合物を考慮するために Instant JChem データベースに対して部分構造検索を行なうことにより更に洗練された。この解析に続いて、公開された文献情報がトキシコファーを導出するために毒性発現の潜在的なメカニズムを特定するために精査され、その後トキシコファーが DfW に導入された。DfW 知識ベースに導入された Rapid Prototype アラートは、パターン構造、alert description picture およびトレーニングデータセット化合物に対する予測精度を記述するための概要コメントから成る。

結果

過去の NIHS プロジェクトからの経験に基づき、潜在的な化合物クラスを特定するための古典的なクラスタリング手法は、これら三つの毒性エンドポイント全てに対して活性化合物に対する不活性化化合物数の大きな不均衡のために、不適切と考えた。従って、視覚的解析により特定された初期の化合物クラス群が更に解析され、公開済み文献が、追加的な毒性試験データ、および、潜在的な毒性メカニズムの探究のために調査された。全部で 12 個の Rapid Prototype アラートが開

発され、そして、DfW version13 知識ベースに実装され、それはこの報告書において DfW13 NIHS 170112_1 として引用される。7 個の副腎毒性 Rapid Prototype アラート、4 個の精巣毒性アラート、そして、4 個の心臓毒性アラートが、新しいアラートと新規および既存アラートに対する複数の毒性エンドポイントを作成するための毒性エンドポイント追加の結果として作成された。これらのアラートのリストが表 2 に示されている。個々の Rapid Prototype アラートに対する DfW rtf レポートが付録 II に記載されている。

エンドポイント	アラート番号	アラート名
副腎毒性	RapidPrototype153	Bis-4-oxyaniline
	RapidPrototype158	Phenylethyltriazole or analogue
	RapidPrototype159	4-Bicyclohexylphenol trifluoromethyl ether
	RapidPrototype160	2-Thio-benzimidazole, -benzothiazole or -benzoxazole
	RapidPrototype161	Methylenebisphenol
	RapidPrototype162	Adamantane
	RapidPrototype164	Methylenedi-2,6-xyleneol
精巣毒性	RapidPrototype153	Bis-4-oxyaniline
	RapidPrototype159	4-Bicyclohexylphenol trifluoromethyl ether
	RapidPrototype161	Methylenebisphenol
	RapidPrototype163	Ethylene- or propylene-urea
心臓毒性	RapidPrototype165	Halogenated acrylic acid or derivative
	RapidPrototype166	2,2'-Dimorpholinodiethyl ether
	RapidPrototype167	Benzaldehyde
	RapidPrototype168	Dialkyl-disulphide or -trisulphide

表 2: DfW13 NIHS 170112_1 に実装された標的臓器毒性に対する新たな Rapid Prototype アラートのリスト

副腎毒性アラート開発

副腎毒性に対する Rapid Prototype アラート開発のために考慮された全ての化合物クラスの表と、個々のセットに対して至った決定事項が付録

III に記載されている。アラート開発に対するそれらの可能性は、もしも関連の支援するデータが見つけられるのであれば潜在的な毒性効果のメカニズムと同様に、陽性化合物と陰性化合物を効

果的に分離することのできる洗練されたトキシコファーを導出する能力に基づく。NIHS データセットからの化合物群に見受けられる副腎毒性に対する2,3の報告書があるにも関わらず、これらの化合物の毒性効果に対する起こりえるメカニズムを支援する入手可能なデータは限られていた。実際に、たった一つの特定された化合物クラス、アゾール系殺虫剤(RapidPrototype158: Phenylethyltriazole or analogue)は、あらゆる文献が、副腎毒性の潜在的なメカニズムに対して恐らく関連するかも知れない構造に関するものであった。これらの化合物は、副腎に対して組織病理学的な変化を引き起こすことが示されてお

り[Zarn *et al*]、この化合物クラスにより表現される多くのアゾール系殺虫剤の薬理的な作用の一部である、ステロール14デメチラーゼとアロマトラーゼの阻害がこれらの活性に対する役割を演じているかも知れない。この酵素の阻害と引き続いて引き起こされるステロイドホルモン合成のダウンレギュレーションは、哺乳類の正常な副腎機能に対してインパクトとなるフィードバック効果の引き金となるかも知れない[Sanderson, Zarn *et al*] (図 1)。この潜在的なメカニズムは、このクラスに対して構造活性相関(SAR)を開発する際に考慮された。

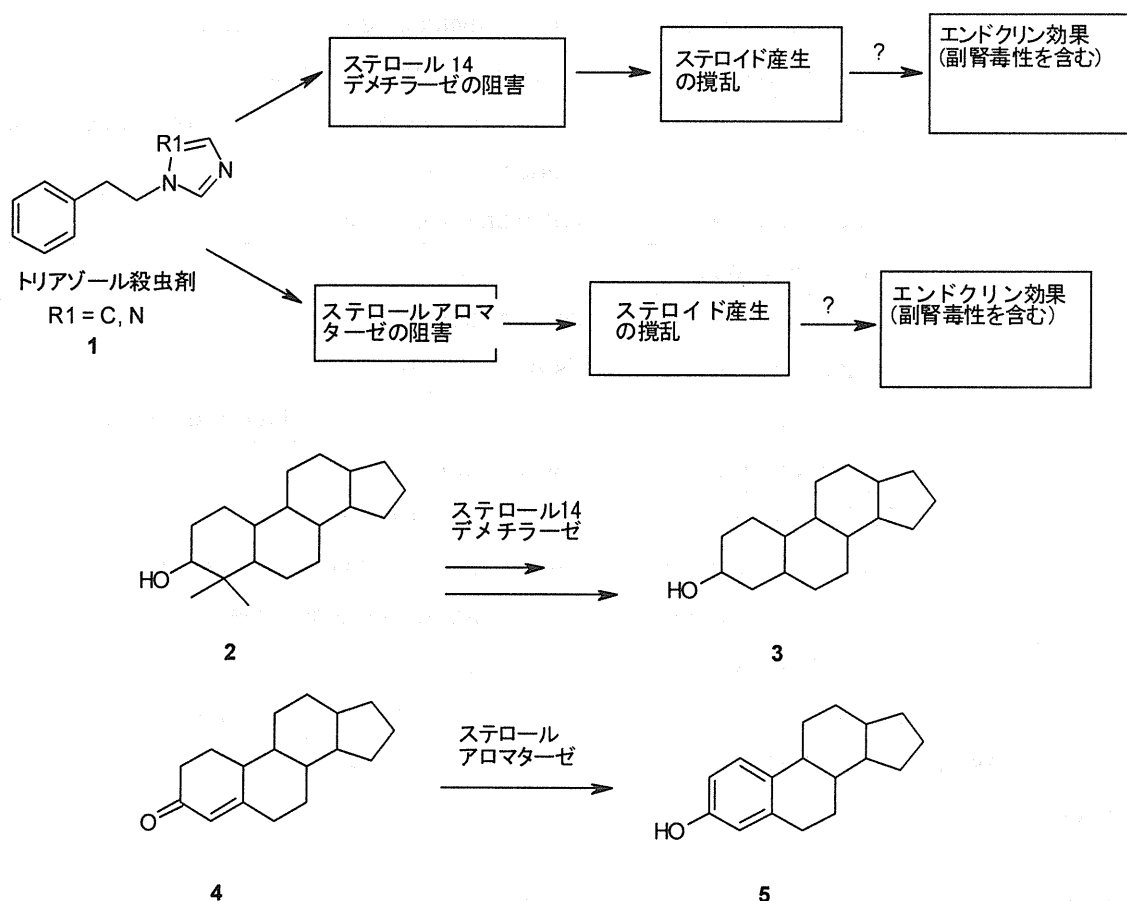


図 1: フェニルエチルtriaゾール化合物により引き起こされる副腎毒性に繋がる可能性のあるパスウェイ

これ以外に実装された他の化合物クラス (RapidPrototype153, 159-162, 164) に対して、公共の文献からは毒性試験データやこれらの化合物の毒性効果の潜在的なメカニズム情報は見つけられなかった。これらの RP アラートは、従って、化合物構造の類似性と化合物クラス中の陽性化合物と陰性化合物を効果的に分離することができるトキシコファーを導出する可能性に基づき実装された。RapidPrototype160 において、たった一つの化合物 (2-Thio-benzimidazole, -benzothiazole or -benzoxazole) 2-mercaptobenzimidazole についてのみ、副腎の壊死について情報を含む公共文献において、その毒性効果に関する報告書がある [Gaworski *et al*]。

そのデータセット中における多くの化合物が副腎に対して有毒であると報告されているが、それらはシングルトンであり毒性効果の潜在的なメカニズムは特定されておらず、これらのデータは SAR 開発に対して活用出来なかった。

このデータセットから特定された化合物クラスを支持するような、また、これらの化合物の活性に対して可能性のあるメカニズムを示唆するような文献は殆んど無かった一方、他の化合物クラスやそれらの副腎毒性に対する原因を含む総説記事が見つかった [Rosol *et al*]。ただし、それらの化合物の多くは、そのデータセットにおいて表現されていなかった。しかしながら、そのデータセット中に存在しているこの文献からの幾つかの化合物クラス、例えば Triarylphosphate の場合に関して、このプロジェクトに対して提供された毒性試験データによっては支持されていなかった。Triarylphosphate の活性は、副腎皮質中のコレステロールエステル蓄積に至る中性コレステロールエステル加水分解酵素の阻害に関連付けられていた。 [Rosol *et al*].

精巣毒性

実現可能性調査にて報告した通り、NIHS データセットからの一つの化合物が真陽性として正しく予測されており、それは精巣毒性エンドポイントに対するアラート: alert 637 “Phthalate mono- or di-ester” にヒットした (compound ID 9910018A)。精巣毒性エンドポイントに対する残りの疑陰性化合物が副腎毒性に対する場合と類似の方法にて解析された。副腎毒性に対する Rapid Prototype アラート開発のために考慮された全ての化合物クラスの表と、個々のセットに対して至った決定事項が付録 III に記載されている。

データセット中の精巣毒性陽性化合物は限られていた。実装された Rapid prototype に対して、ビスフェノール A (RapidPrototype161: Methylenebisphenol) のみが、ライディッヒ細胞に影響を及ぼす精巣毒性についての報告を有しており、それは血漿と精巣テストステロンレベルを減少させ、未成熟な精子細胞の個数を増やすというものである [Nakamura *et al*].

幾つかの毒性データが、調査された他の化合物クラスに対して見つけられた。例えば、type II ピレスロイド殺虫剤の多くは精子形成を損なうと報告されているが、このプロジェクトにて提供されたデータは、これが組織病理学的な損傷に至るわけではないことを示している。Thiophosphates と phosphates が調査され、睾丸において毒性を引き起こすことが示されている [Uzun *et al*, Latendresser *et al*] この化合物クラスからの幾つかの化合物の存在にも関わらず、可能性のあるメカニズムについての情報の不足とこの化合物クラスに対して選択的なトキシコファーを導出することが可能でないことを意味する陽性化合物と陰性化合物の特徴の多様性のために、アラートは実装されなかった。単純置換ニトロベンゼンに対する精巣毒性試験データも公共

文献から取得可能であった[Working]。しかしながら、提供されたデータセットと多くの化合物のパブリックドメイン中の毒性の帰属における差異が、潜在的なメカニズムに関するデータが限られていることと化合物の化学的な多様性と同様、この化合物クラスに対して SARs を開発することが困難であることを意味していた。副腎毒性と精巣毒性の間の相関関係を評価することにより、全部で 21 個の化合物が副腎と精巣の双方において組織病理学的な値を示していたことが分かった。この値は、精巣毒性陽性である化合物の 25.6% が副腎でも同様に陽性であり、幾つかの化合物について双方の毒性エンドポイントに対して適用可能な類似した毒性メカニズムが存在しているかも知れないということを示している。これらの臓器の機能を思い起こすと、毒性についてこれらの共有されたメカニズムやパスウェイがステロイドの合成と関連がありそうである。副腎毒性に紐づけられた Rapid Prototype アラートの内三個が精巣毒性に紐づけられ、それは異なる毒性エンドポイントに対してこれら個々の化合物クラスに対する SAR において良好な重複が見受けられるからである。これらのアラート群と関連している明確なメカニズムは存在しない一方、この良好な重複はそれらのエンドポイント間に共通したメカニズムやパスウェイを示しているかもしれない、そのような関係性は化合物の毒性発現のメカニズムを提案する上で有用であると証明されるかも知れない。

データセット中の陽性化合物の残りは、不十分な毒性試験データと定義されたメカニズム面でのデータが不足しているために、シングルトンであると見做された。

心臓毒性

心臓毒性に対する二個の既存 DfW アラートは、

提供されたデータセット中のいずれの化合物に対してもヒットしなかった。全ての疑陰性化合物が視覚的に解析された。幾つかの化合物クラスが調査され、公共文献中に幾らか心臓毒性データが見受けられるにも関わらず、その毒性効果についての潜在的なメカニズムに関する報告書は見つからなかった。合計で、4 個の Rapid Prototype アラートが、構造類似性と、それによって示唆される同様の毒性発現メカニズムの尤もらしさに基づいて実装された。

副腎毒性 Rapid Prototype アラートに対する予測精度

新しい知識ベースの予測精度が NIHS データセットを使って DfW version13 にて評価された。表 3 は、副腎毒性予測に関して DfW13 NIHS 170112_1 に対する予測精度を示している。このエンドポイントは DfW version13 においてカバーされていないので、予測精度は比較できなかった。

Derek Windows 実験 for	陽性	陰性	合計
陽性	20	73	93
陰性	5	1417	1422

$$\text{感度} = 20/93 = 21.5\%$$

$$\text{特異性} = 1417/1422 = 99.6\%$$

$$\text{一致率} = (20+1417)/(93+1422) = 94.9\%$$

表 3: NIHS データセット中の化合物に対する、副腎毒性エンドポイントに対する DfW13 NIHS 170112_1 の予測精度

精巢毒性 Rapid Prototype アラートに対する予測精度

新しい知識ベースの予測精度が NIHS データセットを使って DfW version13 にて評価された。表 4 と表 5 は、精巢毒性予測に関して、標準 Derek version14 知識ベース (表 4) と DfW13 NIHS 170112_1 (表 5) に対する予測精度を示している。

Derek for Windows 実験	陽性	陰性	合計
陽性	1	81	82
陰性	0	1433	1433

$$\text{感度} = 1/82 = 1.2\%$$

$$\text{特異性} = 1433/1433 = 100\%$$

$$\text{一致率} = (1+1433)/(82+1433) = 94.7\%$$

表 4: NIHS データセット中の化合物に対する、精巢毒性エンドポイントに対する DfW version14 の予測精度

Derek for Windows 実験	陽性	陰性	合計
陽性	14	68	82
陰性	6	1427	1433

$$\text{感度} = 14/82 = 17.1\%$$

$$\text{特異性} = 1427/1433 = 99.6\%$$

$$\text{一致率} = (14+1427)/(82+1433) = 95.1\%$$

表 5: NIHS データセット中の化合物に対する、精巢毒性エンドポイントに対する DfW13 NIHS 170112_1 の予測精度

心臓毒性 Rapid Prototype アラートに対する予測精度

新しい知識ベースの予測精度が NIHS データセットを使って DfW version13 にて評価された。表 6 は、心臓毒性予測に関して DfW13 NIHS 170112_1 に対する予測精度を示している。このエンドポイントは DfW version13 においてカバーされていないので、予測精度は比較できなかった。

Derek for Windows 実験	陽性	陰性	合計
陽性	9	22	31
陰性	0	1484	1484

$$\text{感度} = 9/31 = 29.0\%$$

$$\text{特異性} = 1484/1484 = 100\%$$

$$\text{一致率} = (9+1484)/(31+1484) = 98.5\%$$

表 6: NIHS データセット中の化合物に対する、心臓毒性エンドポイントに対する DfW13 NIHS 170112_1 の予測精度

結論

7 個の副腎毒性、4 個の精巢毒性、そして、4 個の心臓毒性 Rapid Prototype アラートが DfW version13 に対して実装された。全ての Rapid Prototype アラートの実装後のトレーニングセットに対する予測精度は、副腎毒性: 感度 21.5%・特異性 99.6%、精巢毒性: 感度 17.1%・特異性 99.6%、心臓毒性: 感度 29%・特異性 100%である。

このプロジェクトの開始前には、DfW 知識ベースは一個の心臓毒性アラートと二個の精巢毒性アラートを有していたが、その一方で副腎毒性

エンドポイントに対してはアラートが開発されていなかった。このプロジェクトは、これまでの知識ベースに対して殆んどもしくは全くカバーされてこなかった標的臓器毒性エンドポイントに対する予測精度を大幅に向上させた。

トレーニングデータセット中の陽性化合物の個数が限られていたために、陽性化合物の視覚的解析が利用され、(適宜)毒性の潜在的なメカニズムが **Rapid Prototype** 開発に向けて考慮された。多くの包括的な総説論文が興味のある毒性エンドポイントに関連する文献中に見受けられたが、その一方で、データベースによってカバーされているケミカルスペースのために、首尾よくいったケースは限られていた。従って、**Rapid Prototype** アラートの大部分は従来の方法にのって開発された。

このプロジェクトの一部として特定された多くの構造活性相関は異なるエンドポイントに対して同じ化合物クラスと類似もしくは同等であり、これは多くのアラートが複数のエンドポイントをカバーするように拡張されたという事実によって反映されている。そのようなケースのうちの幾つかにおいて、それらオーバーラップしている構想活性相関は、同じ作業機序を通じて異なる臓器に対して毒性を引き起こす化合物、もしくは、双方の毒性にリンクし得るパスウェイに摂動を及ぼすような化合物群に起因するかもしれないと述べられている入手可能な文献を見ることにより仮説を立てることが可能である。他のケースにおいては、その化合物クラスの情報の不足、かつまたは、二つの毒性エンドポイント間の関連性がより弱いというために、なぜオーバーラップが存在するのかは、あまり明らかではない。従って、この作業とこれらのオーバーラップする化合物クラスは、化合物が毒性を引き起こすメカニズムやパスウェイに対する更なる見識を与える可

能性がある。(勿論、関連性を確立することがより困難な幾つかのオーバーラップは誤っているかもしれないが)

副腎毒性エンドポイントの更なる開発が、二つの方法により集中できるだろう。1) NIHS データセット中において過小評価されている化合物クラスの調査を含める。例えば、副腎に対する毒性物質として文献に記載されている化合物クラスや脂肪族化合物、両染色性化合物、そして合成・天然エストロゲンやアンドロゲンを含める[Rosol *et al*]。2) 相反するような毒性学的結果が報告されているクラスに対する毒性データを再評価する。

精巣毒性エンドポイントの更なる開発は、精巣毒性を有するとしてパブリックドメインにて報告されているクラスの調査を含むことが出来るだろう。例えば、アルコール・鉛・メチルドーパ・フルタミドといった化合物は、質的变化(形態学的異常)や量的変化(成熟精子細胞の減少)へと導く精子形成に影響を及ぼすと示されている[Chapin and Williams]。更に、既存の精巣毒性アラート alert 067 “Monothioglycol or glycol monoalkyl”は、潜在的に NIHS データセットからの幾つかの化合物を含むように拡張できるだろう。

心臓毒性エンドポイントの更なる開発は、心臓毒性を有するとしてパブリックドメインにて報告されているクラスの調査を含むことが出来るだろう。例えば、局所麻酔薬は、例えば頻脈のような不整脈を引き起こすと報告されている[Reiz and Nash]。

これらの **Rapid Prototype** は、予測の信頼性を評価するために外部データセットに対してバリデーションされる必要があるかも知れず、そして、そのバリデーションに基づき、実装された **Rapid Prototype** の更なる改良を行えるかも知れない。

参考文献

- Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J and Capen CC, *Toxicologic Pathology*, **2001**, 29 (1), 41-48.
- Zarn JA, Brüscheweiler BJ and Schlatter JR, *Environmental health perspectives*, **2003**, 111 (3), 255-261.
- Sanderson JT, *Toxicological sciences*, **2006**, 94 (1), 3-21.
- Gaworski CL, Aranyi C, Vana S, Rajendran N, Abdo K, Levine BS and Hall A 3rd, *Fundamental and applied toxicology*, **1991**, 16 (1), 161-171.
- Nakamura D, Yanagiba Y, Duan Z, Ito Y, Okamura A, Asaeda N, Tagawa Y, Li C, Taya K, Zhang SY, Naito H, Ramdhan DH, Kamijima M and Nakajima T, *Toxicology Letters*, **2010**, 194 (1-2), 16-25.
- Malik JK, Aggarwal M, Kalpana S. and Gupta RC, *Reproductive and Developmental Toxicology*. Gupta RC (Editor), Academic Press. **2011**, 487-501.
- Uzun FG, Kalender S, Durak D, Demir F and Kalender Y, *Food and Chemical Toxicology*, **2009**, 47 (8), 1903-1908.
- Latendresse JR, Brooks CL, Flemming CD and Capen CC, *Fundamental and applied toxicology*, **1994**, 22 (3), 392-399.
- Chapin RE and Williams J, *Toxicologic Pathology*, **1989**, 17 (2), 446-451.
- Reiz S and Nath S, *British journal of anaesthesia*, **1986**, 58 (7), 736-746.

2.1 アミノフェノール異性体における物理化学的性状分野におけるカテゴリ評価のための研究

目的

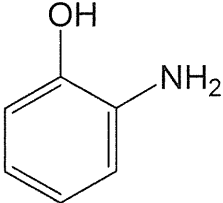
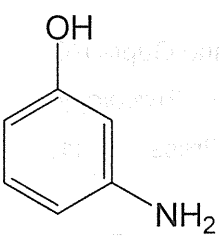
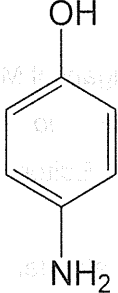
本研究においては、アミノフェノールの構造異性体である *o*-アミノフェノール、*m*-アミノフェノール及び *p*-アミノフェノールに関し、物理化学的性状分野におけるカテゴリ評価の可能性（物理化学性状を一つのカテゴリとして評価できるかどうか）を検討する。検討項

目は、経済協力開発機構の高生産量既存化学物質点検プログラムにおける SIDS 項目を参考にして決定する。SIDS とは、Screening Information Data Set の略で、経済協力機構が定めた、高生産量化学物質の初期評価を実施するために要求される安全性情報項目である。

調査対象物質群

表 1 に調査対象物質を示す。これらの化学物質は互いに構造異性体の関係にあるため、分子量、分子式は同一である。

表 1：調査対象物質の一般情報

一般情報			
名称	<i>o</i> -アミノフェノール	<i>m</i> -アミノフェノール	<i>p</i> -アミノフェノール
CAS 番号	95-55-6	591-27-5	123-30-8
構造式			
分子式	C ₁₀ H ₁₄ O		
分子量	150.22		

調査対象項目

経済協力開発機構の高生産量既存化学物質点検プログラムにおける物理化学的性状の SIDS 項目を参考に、表 2 に示す項目を調査及び検討した。

③	沸点
④	密度及び比重
⑤	蒸気圧
⑥	水-オクタノール分配係数
⑦	対水溶解度
⑧	解離定数

表 2：調査対象項目

①	外観
②	融点

調査方法

2. に示した個々の調査対象物質に対し、3. に示した物理化学的性状項目の値を文献調査した。同時に、構造活性相関手法が一般的に用