

**平成 28 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書**

研究課題名：化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関およびカテゴリー  
アプローチの実用化に関する研究（H27-化学-指定-005）

**分担研究課題名：エームス変異原性の予測精度の向上に関する研究**

研究分担者 本間 正充 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部 部長  
研究協力者 北澤 愛莉 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部

**研究要旨**

エームス試験予測 QSAR モデルの向上を目指した国際共同研究を 2014 年から実施中である。日本で実施された安衛法に基づくエームス試験データから、QSAR モデルの開発に有用と考えられる 12,451 化学物質をデータベース化した。平成 28 年度はこのうち 3,829 化合物について、エームス試験結果の予測精度を競う Phase II トライアルを行った。世界 7 カ国から、12 の QSAR ベンダーがこの国際競争に参画し、17 の QSAR ツールについて予測精度の評価を行った。多くの QSAR ツールの予測精度は比較的高く、実際のエームス試験との一致率は 75-87%であった。Phase I での一致率は 68-84%であったことから、本共同研究は成功裡に推移していることが示された。様々な構造を持つ化学物質での試験データを収集し、トレーニングデータとして QSAR ツールに組み込み、ケミカルスペースを拡大させることが、QSAR の予測精度の向上に繋がるものと考えられる。Phase II の結果は各 QSAR ベンダーで共有し、更に実際のエームス試験結果を開示した。QSAR ベンダーはこの結果を取り入れ、次年度の Phase III トライアルに向けてモデルの改良を行う。このような公正な競争により各 QSAR ツールの予測性が格段に向上することが期待される。

**A . 研究目的**

EU 各国および米国EPA においては、既存化学物質のリスク管理の目的で、安全性評価未実施の物質を対象にカテゴリーアプローチおよび、定量的構造活性相関（QSAR）の利用が検討されている。特に、医薬品における変異原性不純物の評価に QSAR の利用を明文化したICH-M7ガイドラインが2015年1月から適用されたことから、一般化学物質のヒト健康リスク評価・

管理への適用にも拍車がかかると思われる。

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部ではこれまで我が国で行われた エームス試験データを収集し、大規模データベースを再構築してきた。本エームス試験データベースは2万化学物質以上からなり、現在では世界最大規模のデータベースである。また、個々の試験はOECDガイドラインに従い、GLP管理下で行われた試験であるため、その信頼性も高い。この最大且つ、信頼性

の高いエームス試験データはエームス試験ベンチマークデータセットとして内部利用している。このデータベースの中で、未公開データを、外部評価データとしてQSARベンダーに提供し、世界中で汎用されているQSARツールの予測性の検証と、改良を行うことが本研究の目的である。

未公開のエームス試験データは主に安衛法に従って、化学・製薬メーカーが要求され、自社、もしくは外部の試験受託機関で、GLPで試験されたデータである。安衛法では、労働者が曝露する可能性がある年間100kg以上の中間体を含む化学物質について試験をすることを求めており、その化学物質の種類は多岐にわたるため、極めて有用なデータベースである。安衛法のエームス試験データは2万化合物を超えるが、このうち、高分子ポリマー、混合物、金属化合物を除き、QSARモデルの開発に有用と考えられる12,199の低分子化学物質のデータベースを構築した。

国際共同研究では、この試験データを3回に分けて、エームス試験結果を伏せたままでQSARベンダーに提供する。各QSARベンダーは計算した予測結果を、本研究班に伝え、本研究班でその予測率を評価する。評価後、各QSARベンダーに実際のエームス試験結果を開示する。各QSAR開発者はその結果を基に、QSARモデルの改良や、トレーニングセットのアップデートを行い、次のトライアルに参加する。このようなトライアルを繰り返すことにより、全てのQSARツールの予測性の向上が期待できる。

H27年度は、3,950化合物について第1回目(Phase I)のトライアルを行った。H28年度はこのPhase Iトライアルの結果を各QSARモデルに組み込み、新たに3,840化合

物についてチャレンジを行った(Phase IIトライアル)。Phase IIでの予測結果は、Phase Iよりも向上していることが期待できる。

## B. 研究方法

### B-1. エームス試験データ

労働安全衛生法に基づき実施された変異原性試験の結果評価書から入手した、Ames試験判定結果約20,000のうち、12,451を電子データ化し、CAS番号がある約8,009物質について、QSARで使用できるようにSMILES形式の構造式情報を追加したEXCELファイルを作成し、さらにQSARソフトが直接読み込めるSDファイル形式に変換した物を作成した。

国際共同研究Phase IIでは、上述の8,009物質のうち、Phase Iで使用した4,018のデータを除く、3,991物質のデータをまとめ、各QSARベンダーにエームス試験結果の予測計算の依頼を行った(表1)。その後、QSARベンダーのクレームにより、データを精査した結果、評価から162物質を除外した。除外した162化合物の理由は以下の通りである。

#### 1) 混合物

混合物は、多くのQSARモジュールでOut of domainもしくは計算不可とされ、予測計算が行われない。一部のQSARソフトでは、計算は可能なものの、フラグメント毎に単体として分離され、分子量の一番大きなフラグメントのみ予測計算が行われることから、正しい予測が行われない。以上の理由で、予測計算が正しく実施されないため除外した。

#### 2) イオン結合がある物質

イオン結合がある場合ほとんどのQSARソフトで、予測計算前のQSAR最適化過程

でイオンの中性化と分離が行われる。それにより、ケース1および2では記載のような問題が生じるため除外した。一方、ケース3および4では記載のように処理することとし、除外しなかった。

- ケース1：物質内のフラグメントがイオン結合で繋がれており、QSAR最適化過程の中性化の後、混合物とみなされる場合、混合物と同様の処理を行い除外した。
  - ケース2：HCl、HBr、ナトリウム等の塩、水和物。QSAR最適化過程で中性化後に塩が分離され、Phase II データベース内で単体の物質と重複する場合は除外した。
  - ケース3：QSAR最適化過程の中性化で分離しない場合。QSAR最適化過程でエラーが出ないように修正を加え、評価対象物質とした。修正内容については以下に記載する。
    - i. ラジカルについて、構造式を直せるものは直した。不自然に電荷が残った場合は編集履歴に "ラジカル" と記載した。
    - ii. 共鳴構造の一部等、標準的ではないSMILESを標準的なものに変えた。記載ミスではないものの、QSARソフトによってはエラーを出す事から修正した。
    - iii. ANEIdataのデータソースに問題があったCAS#を修正した。これは記載ミスであった。
  - ケース4：ケース2と同様の物質であって、QSAR最適化過程で中性化後に塩が分離されても他の物質と重複しない場合。データベースに残し、評価対象物質とした。
- 3) その他(Phase IIデータに含めた物質、重複除外物質)

- ANEIdataのデータソースに問題が見つかった物質の内、記載ミスにより構造式に問題がある場合はPhase IIデータからは除外した。修正したものを次回Phase IIIデータに加えた。
- データベース内で同じ物質を再試験していたデータを重複物質として除外した。

## B-2. 評価対象物質

3,991化合物の内、162化合物を除外した3,829化合物を評価対象とし、Phase IIチャレンジ化合物とした(表1)。これらエームス試験の結果以下の3つに分類される。

- Class A：エームス試験における比活性値が1,000 rev/mg以上の強い陽性と判定される物質(253物質)
- Class B：エームス試験における比活性値が1,000 rev/mg未満の陽性判定物質(309物質)
- Class C：エームス試験における陰性判定物質(3,267物質)

## B-3. 共同研究参加機関

Phase II 国際共同研究は世界7カ国、12のQASRベンダーが共同研究に参画した。合計17のQSARツールが評価に提供され、Phase IIトライアルにチャレンジした(表2)。

## C. 結果

### C-1. 評価結果の判定基準

各QSARモデルの陽性、陰性の判定予測表記方法は統一されていない。判定予測表記の他に、In Domain、Out of Domain、判定不能、予測不能についても、各QSARツールで表記方法が異なり、判定予測の条

件付けも異なる。ブルガス大のTMESとアルタミラのChemTunesは他のQSARツールの様に判定予測にIn Domain、Out of Domainが含まれた表記ではなく、判定予測とDomain情報が別々である。特にChemTunesには判定予測の結果があってもOut of Domain = no ならば予測不能扱いの物質も存在する。上記の分類は最終的にはすべての判定結果を“陽性(positive) ”、“陰性(negative) ”、“不適用(unapplicable) ”に分類した。不適用化合物は、予測対象化合物からは外し、陽性もしくは陰性と判定されたもので“適用率(applicability) ”を計算した。

また、基本的な能力評価として、感度(Sensitivity) 特異度(Specificity) を用いた。感度はエームス陽性を陽性と判定できる能力で、さらに変異原性の強い物質の感度(A-Sensitivity) を別に計算した。

### C-2. Phase II 3,829化合物のQSARによるエームス試験結果の予測

表3に12のQSARベンダーが提供するQSARツールによるエームス試験予測結果を示す。ブルガス大学のTIMESは代謝物をメカニズムベースで予測するツールを含んでおり、情報となるドメイン構造が少ないため、ドメイン内とドメイン外で別々に計算した。ラーサ社、マルチケース社、リードスコープ社は知識ベース、統計ベースの2つのQSARツールを提供した。また、ラーサ社の統計ベースのSarahモデルはモジュールの違う3つのツールで計算した。アルタミラのChemoTunesも2つのモジュールで計算した。イタリアのマリオネグリ研究所は、3つの統計ベースのQSARツールで計算したが、最終的にはコンセンサスモデル

(VEGA) の結果を尊重した。

表4にPhase IとPhase IIの15のQSARモデル評価結果の比較を示す。15のモデルの内、Phase Iの結果をトレーニングセットしてモデルに組み込んだことを確認できたモデルは8モデルであった。特にDEREKやToxtreeのような知識ベースQSARモデルはルールの開発に時間がかかるため困難であった。一方、統計ベースモデルは簡単に組み入れることができた。特に高いA-sensitivityを示したのはMCASEのCASEUltraであり、89.5%であった。また、Specificity85.6%、Concordance83.5%と極めて良好な結果を示した。CASEUltraでのClass A+C、およびClass A+B+CのRCOカーブを図1に示す。他に高いA-sensitivityを示したのはプルウスのSymmetry(81.7%)、MCASEの知識ベースGT-Expert(84.1%)、ブルガス大のTIMESで(80.0%)、高いSpecificityを示したのはSwetoxのAZAMES(92.8%)、ラーサのDEREK(90.1%)、ブルガス大のTIMES(93.5%)、リードスコープのLSMA(90.6%)であった。概して、Phase IではA-Sensitivity 51-81%、AB-Sensitivity 39-70%、Specificity 65-92%、Concordance 68-84%、これがPhase IIでは59-90%、45-72%、78-93%、75-87%と全て増加した。このことはこの共同研究が順調に推移していることを示している。

### C-3. QSARで検出できない強いエームス陽性化合物(偽陰性)

今回の3,829化学物質には253の強いエームス陽性化合物が含まれる(A判定)。しかしながら、このうち4化合物については、全てのQSARツールで、5化合物については1

つを除くほとんどQSARツールで陰性、もしくは評価不能と判定された(図2)。これら化合物は”False Negative(偽陰性)”化合物と考えられる。

#### C-4. QSARで検出できないエームス陰性化合物

今回の3,829化学物質のうち3,267化合物はエームス陰性である(C判定)。しかしながら、このうち7化合物については、全てのQSARツールで、別の7化合物については1つを除くほとんどQSARツールで陽性の判定がされた(図3)。これら化合物は”False Positive(偽陽性)”化合物と考えられる。

#### D. 考 察

これまで開発されたQSARツールの予測性の検証には、多くの場合、開発者が有する内部データによって検証されてきた。内部データはQSAR開発のためのトレーニングデータセットを含むため、その予測率が高いのは当然であり、客観的評価となっていない。特に、化学メーカーや製薬企業が公開するデータの多くは、エームス陰性化合物であり、それを基に開発されるQSARツールは、Specificityは高いものの、Sensitivityは低いか、もしくはその値は信頼性に乏しい。規制当局としては、スクリーニング試験であるQSARはSensitivityと陰性予測率(Negative Prediction Value; NPV)が十分に高いことが、偽陰性を避ける上で重要である。これにより、変異原性ハザードの高い化学物質が、安易に環境中に放出されること無く、適切に管理されることが可能となる。従って、外部データを用い、QSARモデル、QSARツールの精度を評価することは、QSAR開発ベンダーにと

っても、QSAR利用者にとっても、そして規制側にとっても有益である。また、これら結果を各QSARベンダーで共有し、更に実際に試験データを開示することは、QSARベンダーの公正な競争により各QSARツールの予測性の向上に繋がる。本研究班では、このような研究を通じ、QSARベンダー、QSARユーザー、規制当局が”ウィン、ウィン、ウィン”の関係となることを目指す。

今回の3,829化合物の予測精度に関しては、ICH-M7を契機にエームス試験の予測性の向上に積極的に取り組んでいるラーサ社、マルチケース社、リードスコープ社のQSARツールの予測性に期待が持たれた。3社は、知識ベース、統計ベースの両者のモデルをコマーシャルベースで提供している。概して、3社のQSARツールはSensitivity、Specificityともバランスがよく、81~86%の一致率(Correspondence)を示した。特に、規制当局が懸念するA-Sensitivityに関しては、MCASEのCASEUltraが89.5%を示し、RCO解析でもバランスの取れた予測結果を示した。しかしながら、CASEUltraのAplicabilityは65.3%と他のQSARツール(80-100%)に比べて著しく低かった。予測率を上げるためにDomain構造を限定することは、Out of Domainとなり評価不可能な状況になることが多くなると考えるが、安全性を担保する考えからすれば正当である。一方、Out of Domainとなった場合は実際の試験を求められるため、スクリーニングの役割としてはその利用価値が低下する。着実にデータを蓄積し、ケミカルスペースを拡大し、確実な構造アラートを開発していくストラテジーが重要である。

同様にブルガス大学のTIMESモデルも高いSensitivityを示したが、適用ドメインが18%と極めて低かった。TIMESには薬物代謝モデルが組み込まれているが、本プロジェクトでは化学物質の代謝情報に関しては開示していない。今後、TIMESのようなモデルの向上には、エーム試験のS9の条件の有無、仕様菌株の情報などが必要と考えられる。

A-Sensitivityが低いツールとして、前回、スウェーデンのAZMES、スペインのSymmetry、ブルガリアのAMBIT、日本のADMEWORKSが挙げられた。このうち、AZMESとSymmetryに関しては、Phase IIで20%以上のA-Sensitivityの向上が認められた。これはモデルの改良が着実に進んでいることを示している。概して、Phase Iの結果をモデルにトレーニングデータとして取り入れたツールで、大幅な予測率の向上が認められた。

ほとんど全てのQSARツールの全てが陰性と間違えて判定したClass A化学物質が9化合物であり、これは3.6%に相当する。Phase Iでは10%も存在したことから、この場合でも共同研究は順調に推移していることがうかがわれる。すなわち、多くの試験データを組み入れエームス陽性のケミカルスペースを拡大することが、偽陰性を減らすことに繋がる。また、偽陽性も多く見つかった。警告アラートとは別に、それらアラートを修飾する部分構造や、トキシコフォアを同定することが偽陽性の削減に役立つ。さらに多くの化学物質の情報と、予測のためのパラメータの組み合わせやアルゴリズムの変更が必要である。

今回の3,829化合物には26組の立体異性体が存在し、そのうち25組はエームス試験

結果判定が一致し、1組は判定が異なった。一般に、2D-QSARモデルでは立体異性体を区別することはできないが、この結果は化学物質の立体異性体構造は、ほとんど変異原性に影響を与えないことを示している。この知見は、今後QSARモデルを構築する上で重要な知見となる。

## E. 結論

エームス試験予測QSARモデルの向上を目指した国際共同研究を実施している。日本で実施された安衛法に基づくエームス試験データから、QSARモデルの開発に有用と考えられる、12,451化学物質をデータベース化した。H28年度はこのうち3,829化合物について、エームス試験結果の予測精度を競うPhase IIトライアルを行った。世界7カ国から、12のQSARベンダーがこの国際競争に参画し、21のQSARツールについて予測精度の評価を行った。多くのQSARツールの予測精度はPhase Iトライアルと比較して大幅向上された。特に、強いエームス陽性化学物質見逃す確率は大きく減少した。このことは、本共同研究が成功裡に推移していることを示すのものである。今後、さらにPhase IIIトライアルを実施し、さらなる予測性の向上を目指す。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 誌上発表

1. Manganelli S, Benfenati E, Manganaro A, Kulkarni S, Barton-Maclaren TS, Honma M; New

- quantitative structure-activity relationship models improve predictability of Ames mutagenicity for aromatic azo compounds. *Toxicol Sci.* 153, 316-326 (2016)
2. Petkov PI, Schultz TW, Donner EM, Honma M, Morita T, Hamada S, Wakata A, Mishima M, Maniwa J, Todorov M, Kaloyanova E, Kotov S, Mekenyan OG; Integrated approach to testing and assessment for predicting rodent genotoxic carcinogenicity. *Journal of Applied Toxicology*, 36, 1536-1550 (2016)
  3. Benfenati E, Belli M, Borges T, Casimiro E, Cester J, Fernandez A, Gini G, Honma M, Kinzl M, Knauf R, Manganaro A, Mombelli E, Petoumenou MI, Paparella M, Paris P, Raitano G; Results of a round-robin exercise on read-across. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 27, 371-384 (2016)
  4. Morita T, Hamada S, Masumura K, Wakata A, Maniwa J, Takasawa H, Yasunaga K, Hashizume T, Honma M; Evaluation of the sensitivity and specificity of in vivo erythrocytemicronucleus and transgenic rodent gene mutation tests to detect rodent carcinogens. *Mutat. Res.*, 802, 1-29 (2016)
  5. Ahlberg E, Amberg A, Beilke LD, Bower D, Cross KP, Custer L, Ford KA, Van Gompel J, Harvey J, Honma M, Jolly R, Joossens E, Kemper RA, Kenyon M, Kruhlak N, Kuhnke L, Leavitt P, Naven R, Neilan C, Quigley DP, Shuey D, Spirkl HP, Stavitskaya L, Teasdale A, White A, Wichard J, Zwickl C, Myatt GJ; Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: A case study using aromatic amine mutagenicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 13, 1-12 (2016)
  6. Amberg A, Beilke L, Bercu J, Bower D, Brigo A, Cross KP, Custer L, Dobo K, Dowdy E, Ford KA, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey J, Hasselgren C, Honma M, Jolly R, Kemper R, Kenyon M, Kruhlak N, Leavitt P, Miller S, Muster W, Nicolette J, Plaper A, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Spirkl HP, Stavitskaya L, Teasdale A, Weiner S, Welch DS, White A, Wichard J, Myatt GJ; Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. *Regul Toxicol Pharmacol.* 77, 13-24 (2016)
- 学会発表
1. Honma M; AMES/QSAR International Collaborative Study. 17th International Conference on QSAR in Environmental and Health Sciences (2016.6、マイアミ、米国)
  2. 本間正充、増村健一、森田健；遺伝毒性発がん物質のリスク評価 第43回日

本毒性学会学術年会(2016.7、名古屋)

3. Honma M; Current Topics in Genotoxic Toxicology. Symposium on Genetic Toxicology and Developmental Toxicology in Chinese Society of Toxicology (2016.8、ハイラル、中国)
4. 本間正充; 何故、今、変異原性in silicoなのか? 日本環境変異原学会第45回大会(2016.11、つくば)
5. Rathman JF, Benfenati E, Honma M, Kitazawa A, Raitano N, Yamada T, Yang C; Models Combined by Decision Theory to Enhance Outcomes in DGM/NIHS Ames/QSAR International Collaborative Study. 56th Annual Meeting of Society of Toxicology (2017.3、バルチモア、米国)
6. 福地準一、北澤愛莉、平林啓司、本間正充; (Q)SARによる変異原性不純物の評価に対するエキスパートレビューに関する研究 日本薬学会第137年会 (2017.3、仙台)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**表 1 共同研究 Phase II 試験化学物質**

クラス	変異原性	計算依頼 化合物数	評価対象 化合物数
A	強い陽性 (>1,000 rev/mg)	260 (6.5%)	253 (6.6%)
B	陽性 (< 1,000 rev/mg)	328 (8.2%)	309 (8.1%)
C	陰性	3,403 (85.3%)	3,267 (85.3%)
合計		3,991	3,829

**表 2 共同研究 Phase II 参加機関**

QSAR Builders	QSAR Model
1. Lhasa Limited (UK)	DEREK Nexus, SARAH
2. MultiCASE Inc (USA)	CASE Ultra rule-, statistical-based
3. Leadscope Inc (USA)	Leadscope rule-, statistical-based
4. Prous Institute (Spain)	Symmetry
5. Bourgas University (Bulgaria)	OASIS TIMES
6. Istituto Superiore di Sanita (Italy)	Toxtree
7. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	SARpy, VEGA, CAESAR
8. Swedish Toxicology Sciences Research Center (Sweden)	SwetoxAZAMES
9. FUJITSU KYUSHU SYSTEMS (Japan)	ADMEWORKS
10. IdeaConsult Ltd. (Bulgaria)	AMBIT
11. Molecular Networks GmbH and Altamira LLC (USA)	ChemTunes
12. Simulations Plus (USA)	MUT_Risk

表3 共同研究Phase II 評価結果

Builders	Contact Person	QSAR Models	QSAR Results	Ams Strong Positive A (H+)	Ams Positive B (H)	Ams Negative C (I)	Ams data Total	Sensitivity (S) (%)	Sensitivity (S+E) (%)	Specificity (%)	Concordance (%)	Applicability (%)
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	Emilio Benfante	MEGA CONSENSUS predictors	positive: 169 negative: 57 total: 226	144 165 309	705	1045	77.5	60.5	78.4	75.8	99.9	
		KNN predictors	positive: 140 negative: 113 total: 253	93 288.3 381.3	339	572	55.3	41.6	89.5	82.4	98.8	
		SARype predictors	positive: 154 negative: 96 total: 250	317 288.1 605.1	317	566	61.6	46.9	90.1	83.7	97.7	
		SweboZAMIES v2	positive: 172 negative: 52 total: 224	111 306.3 417.3	220	503	76.8	56.5	92.8	87.7	93.1	
Lhasa Limited (UK)	Alec Cayley	Sarah_NX_1.1.2 (ver12.0)	positive: 125 negative: 80 total: 205	81 162 243	322	528	61.0	46.0	88.2	82.2	82.9	
		Sarah_NX_1.1.3 (ver13.0)	positive: 128 negative: 73 total: 201	304 270.0 574.0	304	519	63.7	48.3	89.0	83.4	84.1	
		Sarah_NX_1.1.9 plusNH51 (ver2.0.1)	positive: 137 negative: 69 total: 206	313 284.3 597.3	313	546	66.5	52.4	88.6	83.5	83.3	
		DerekNexus_42.0 Nexus 21.0	positive: 186 negative: 67 total: 253	325 3199.0 3524.0	325	630	73.5	54.3	90.1	84.8	100.0	
Istituto Superiore di Sanita (Italy)	Bosca Cecilia	Toolree2.0	positive: 187 negative: 66 total: 253	146 163 309	717	1050	73.9	59.3	78.1	75.3	100.0	
		Symmetry	positive: 206 negative: 46 total: 252	141 168 309	360	607	81.7	61.9	85.9	82.4	99.9	
		S. hybrid machine learning in vitro microbial	positive: 7 negative: 35 total: 42	25 546 571	38	91	80.0	51.0	93.5	87.1	99.8 (domain applicability: 18.0)	
		TIMES AMES mutagenicity v.11.11.1 (Indonesia)	positive: 153 negative: 100 total: 253	113 194 307	530	796	60.5	47.5	83.8	78.4	93.8	
Bourgas University (Bulgaria)	Ozanas Melnyan	TIMES AMES mutagenicity v.11.11.1 (AU)	positive: 183 negative: 56 total: 239	123 167 290	287	593	76.6	57.8	90.6	85.8	93.8	
		Leadscope genotoxic expert alerts suite (Biocentral mutagenicity v2)	positive: 184 negative: 49 total: 233	135 281.7 416.7	357	676	79.0	63.9	88.0	84.5	90.7	
		Leadscope genotoxic statistical CSAR QSAR (Biocentral candidate) and EcolTA (Q2 v1)	Positive: 162 Negative: 19 total: 181	122 180.3 302.3	303	587	89.5	72.1	85.6	83.5	65.3	
		Statistical approach: SALM/ECOL consensus	Positive: 207 Negative: 39 total: 246	149 241.1 390.1	489	845	84.1	67.9	83.1	80.8	89.4	
MolCASA Inc (USA)	Roustan Saakvov	RULE BASED (OT_EVFERT)	positive: 148 negative: 105 total: 253	104 205 309	551	803	58.5	44.8	83.1	77.5	100.0	
		ADMEWORKS AMES	positive: 69 negative: 32 total: 101	24 55.5 79.5	145	238	68.3	55.4	79.3	74.7	22.7	
		ChemTunes 1.0 AMES (2016-01)	positive: 177 negative: 74 total: 251	135 287.3 422.3	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	
		ChemTunes 1.0 AMES (2015-02)	positive: 192 negative: 57 total: 249	164 122 286	486	708	77.1	66.5	83.9	81.3	92.7	
IdeaConsult Ltd (Bulgaria)	Nina Jeliazkova	ADMEWORKS AMES	positive: 162 negative: 87 total: 249	122 43 165	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	
		ChemTunes 1.0 AMES (2016-01)	positive: 177 negative: 74 total: 251	135 287.3 422.3	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	
FUJITSUKYUSHU SYSTEMS (Japan)	Hiroki Koga	ADMEWORKS AMES	positive: 162 negative: 87 total: 249	122 43 165	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	
		ChemTunes 1.0 AMES (2016-01)	positive: 177 negative: 74 total: 251	135 287.3 422.3	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	
Molecular Networks GmbH and Alimra LLC	Chihai Yang	ADMEWORKS AMES	positive: 162 negative: 87 total: 249	122 43 165	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	
		ChemTunes 1.0 AMES (2016-01)	positive: 177 negative: 74 total: 251	135 287.3 422.3	363	574	70.5	56.9	91.6	86.5	96.2	

表4 共同研究 Phase I と Phase II 評価結果比較

Builders	Contact Person	Phase I (3902)										Phase II (3929)									
		QSAAR Models	Sensitivity [A] (%)	Sensitivity [A+B] (%)	Specificity (%)	Concordance (%)	Applicability (%)	QSAAR Models	Integration Phase I chemicals	Sensitivity [A] (%)	Sensitivity [A+B] (%)	Specificity (%)	Concordance (%)	Applicability (%)	Sensitivity [A] (%)	Sensitivity [A+B] (%)	Specificity (%)	Concordance (%)	Applicability (%)		
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	Emilio Benfanti	VEGA, Consensus (CASAR, Toxref, SARpy)	78.0	66.1	70.0	69.5	99.6	VEGA Consensus (KIN, SARpy) predictions		77.5	60.5	78.4	75.8	99.9	-0.5	-5.6	8.4	6.3	0.3		
Swedish Toxicology Science Research Center (Sweden)	Ulf Norinder	Svetox-AZAMES v1	56.2	38.6	91.5	83.9	97.1	SvetoxAZAMES v2	Yes	76.8	56.5	92.8	87.7	93.1	20.6	17.9	1.3	3.8	-4.0		
Lhasa Limited (UK)	Alex Croyley	Derek_NX ver.4.0.5	72.1	58.8	86.2	82.2	100.0	Derek_NX ver.4.2.0, Nexus 2.1.0	No	73.5	54.3	90.1	84.8	100.0	1.4	-4.5	3.9	2.6	0.0		
Istituto Superiore di Sanita (Italy)	Cecilia Bossa	Sarah ver.1.1.2	64.7	51.2	82.0	77.6	80.0	Sarah NX 1.1.19, pushHS1 (ver.2.0.1)	Yes	66.5	52.4	88.6	83.5	83.3	1.8	1.2	6.6	5.9	3.3		
Prous Institute (Spain)	Christine Delleo	ToxTree 2.6.6	74.9	65.3	68.0	67.6	99.9	ToxTree 2.6.6	No	73.9	59.3	78.1	75.3	100.0	-1.0	-6.0	10.1	7.7	0.1		
Bourgas University (Bulgaria)	Ovanes II dikenyan	Symmetry S. typhimurium (Ames)- gene mutation in vitro microbial	51.4	43.8	80.3	75.0	99.9	Symmetry Ensemble (S. typhimurium (Ames)- gene mutation)		81.7	61.9	85.9	82.4	99.9	30.3	18.1	5.6	7.4	0.0		
Leadscope Inc (USA)	Glen M Wyatt	TIMES-AMES mutagenicity v.09.09 (in domain)	79.4	49.5	88.3	81.8	14.5	TIMES-AMES mutagenicity v.11.11. (in domain)	No	80.0	51.0	93.5	87.1	18.0	0.6	1.5	5.2	5.3	3.5		
		TIMES-AMES mutagenicity v.09.09 (AU)	59.3	50.4	76.9	73.0	99.9	TIMES-AMES mutagenicity v.11.11. (AU)	No	60.5	47.5	83.8	78.4	99.8	1.2	-2.9	6.9	5.4	-0.1		
		Leadscope genetox expert alerts suite (Bacterial mutagenicity v1)	74.1	60.2	79.0	76.3	94.3	Leadscope genetox expert alerts suite (Bacterial mutagenicity v2)	Yes	76.6	57.8	90.6	85.8	93.8	2.5	-2.4	11.6	9.5	-0.5		
		Leadscope genetox statistical QSAR suite (Salmonella v3 and E.coli/TA102 v1)	76.2	58.7	83.2	79.8	86.0	Leadscope genetox statistical QSAR (Salmonella (in domain) E.coli/TA102 v1)	Yes	79.0	63.9	88.0	84.5	90.7	2.8	5.2	4.8	4.7	4.7		
MULTICASE Inc (USA)	Rousten Saalakhov	BIL-PHARMA v1.5.2.0 (Statistical approach, SALM/ECOLI consensus)	65.5	52.9	84.7	80.1	90.5	Statistical approach, SALM/ECOLI consensus	Yes	89.5	72.1	85.6	83.5	65.3	24.0	19.2	0.9	3.4	-25.2		
		GT-EXPERT v1.5.2.0 (Rule based)	81.3	69.8	75.0	74.2	91.0	GT-EXPERT (Rule based)	Yes	84.1	67.9	83.1	80.8	89.4	2.8	-1.9	8.1	6.6	-1.6		
Ideaconsult Ltd. (Bulgaria)	Nina Jelazkova	Ambit consensus model	59.1	43.6	86.1	80.0	93.6	Ambit consensus model	Yes	58.5	44.8	83.1	77.5	100.0	-0.6	1.2	-3.0	-2.5	6.4		
FUJITSU KYUSHU SYSTEMS (Japan)	Hitomi Koga	ADMEWORKS/Predid_Ames-v1/1	58.5	46.5	80.1	76.0	57.7	AMES-QI (improved model)		68.3	55.4	79.3	74.7	22.7	9.8	8.9	-0.8	-1.3	-35.0		
Molecular Networks GmbH and Adama LLC	Chihae Yang	ChemTunes 1.0 AMES2015-02	77.7	65.7	76.1	74.5	90.3	ChemTunes 1.0 AMES2015-01	Yes	77.1	66.5	83.9	81.3	92.7	-0.6	0.8	7.8	6.8	2.4		

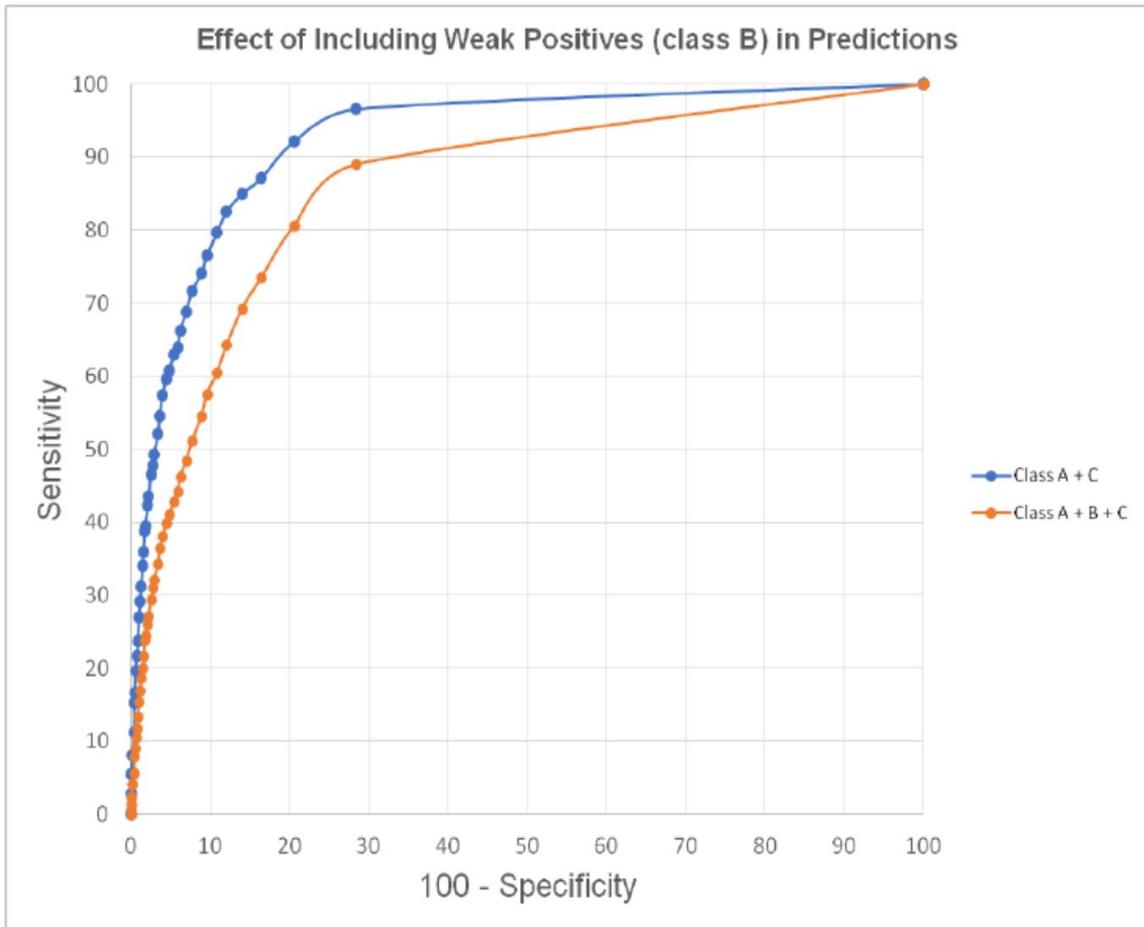


図1 CASEUltra での Phase II 予測の RCO 曲線

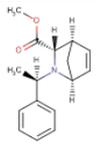
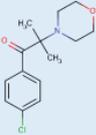
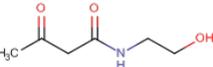
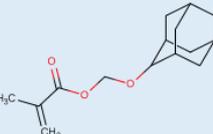
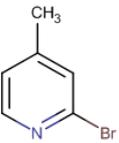
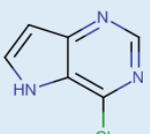
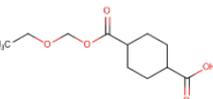
Serial_Id	Result	ANEI_No.	CAS#	Structure	Chemical_name	
12505	A	8-(1)-2876	130194-96-6		(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-5-ene-3-carboxylic acid methyl ester	
22336	A	2-(7)-361	373-91-1		trifluoromethyl hypofluorite	
22628	A	2-(13)-275	661-54-1		3,3,3-trifluoropropyne	
23476	A	8-(7)-1816	88324-57-6		1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-2-morpholin-4-ylpropan-1-one	
Serial_Id	Result	ANEI_No.	CAS#	Structure	Chemical_name	陽性と判定したQSARモデル
570	A	2-(6)-1115	24309-97-5		N-(2-hydroxyethyl)acetoacetamide	Symmetry
15583	A	7-(2)-209	791611-93-3		methacrylic acid 2-adamantylloxymethyl ester	Derek NX
18616	A	8-(1)-3476	4926-28-7		2-bromo-4-methylpyridine	VEGA SARpy
19081	A	8-(2)-2304	84905-80-6		4-chloro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine	Symmetry
22823	A	3-(4)-718	1173478-74-4		4-(ethoxymethoxycarbonyl)cyclohexane-1-carboxylic acid	Derek NX

図2 ほとんど QSAR ツールで陰性と判定されたエームス強陽性化合物 (Clasee 1) (偽陰性)

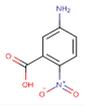
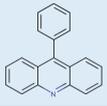
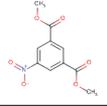
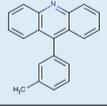
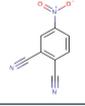
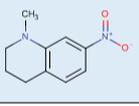
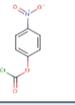
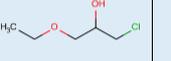
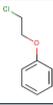
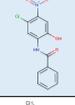
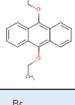
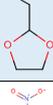
Serial_id	Result	ANEL_No.	CAS#	Structure	Chemical_name	
6912	C	4-(4)-1087	13280-60-9		5-amino-2-nitrobenzoic acid	
8420	C	8-(1)-2473	602-56-2		9-phenylacridine	
8840	C	4-(7)-1875	13290-96-5		dimethyl 5-nitroisophthalate	
20718	C	8-(1)-3704	294847-79-3		9-(3-methylphenyl)acridine	
11831	C	4-(7)-2044	31643-49-9		4-nitrophthalonitrile	
12535	C	8-(1)-2881	39275-18-8		1-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline	
14751	C	8-(7)-1495	59908-70-2		4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)aniline	
Serial_id	Result	ANEL_No.	CAS#	Structure	Chemical_name	毒性と判定したQSARモデル
5599	C	4-(7)-1680	7693-46-1		(4-nitrophenyl) carbosochloridate	TIMeS out of domain
6593	C	2-(8)-622	4151-98-8		1-chloro-3-ethoxypropan-2-ol	ADME
6594	C	4-(14)-224	622-86-6		2-chloroethoxybenzene	VEGA KNN
7366	C	4-(7)-1803	5099-06-9		N-(5-chloro-2-hydroxy-4-nitrophenyl)benzamide	TIMeS out of domain
8807	C	7-(1)-629	68818-86-0		9,10-diepoxyanthracene	VEGA KNN
8871	C	8-(5)-261	4360-63-8		2-bromomethyl-1,3-dioxolane	TIMeS In domain
9167	C	4-(8)-225	98-74-8		4-nitrobenzene sulfonfyl chloride	AMBIT

図3 ほとんど QSAR ツールで陽性と判定されたエームス陰性化合物 (Clasee 3) (偽陽性)