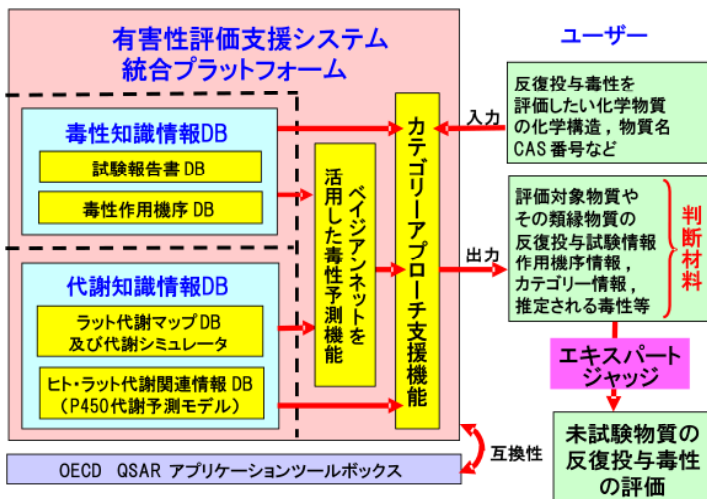


本発表では、化学物質の反復投与毒性をカテゴリーアプローチにより類似物質の試験データから推定することを支援する有害性評価支援システム統合プラットフォームについて紹介します。

はじめに

有害性情報が不明な化学物質に対する懸念が国際的にも高まっています。しかしながら、有害性試験が実施できる物質数は予算、ラボの設備などで限界があるため、既存の有害性試験データを基に化学構造の類似性を調べ未試験化学物質の有害性情報を補完する手法として、カテゴリーアプローチや構造活性相関が活用されています。

当機構は、NEDO/METI受託業務「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」において、反復投与毒性のカテゴリー作成を支援するための「有害性評価支援システム統合プラットフォーム」の開発を行っています。



反復投与毒性の試験データを物質間で比較・検討しやすい形で表示することにより、カテゴリー作成を支援。

プラットフォーム化により、反復投与毒性のカテゴリー作成の際に必要な毒性作用機序情報や代謝情報等の判断情報を効率良く抽出可能。

システムの最終版は本年度完成する予定。その後、一般公開を予定。

登録した反復投与毒性カテゴリーの一覧

No.	カテゴリ名	物質数 (試験数)	NOEL平均 (mg/kg/day)	LOEL平均 (mg/kg/day)	エンドポイント に対する LOEL(mg/kg/day)	信頼性 ランク
1	ジフェニルジスルフィド類(溶血)	1 (1)	-±-	1±1	30±-	B
2	エチレングリコール アルキルエーテル類(精巢)	2 (2)	-±-	77±244	231±2077	B
3	アゾベンゼン類(溶血)	2 (2)	-±-	0.1±-	0.6±5.7	B
4	アクリルアミド類(神経)	2 (2)	-±-	21±111	21±111	B
5	チオウレア類, メルカプトイミダゾール類(甲状腺)	2 (4)	1±-	3.5±3.6	5.5±5.8	C
6	ニトロベンゼン類(溶血)	8 (9)	3±25	25±13	26±13	A
7	ニトロベンゼン類(肝臓)	8 (9)	3±25	25±13	54±45	C
8	ニトロベンゼン類(精巢)	8 (9)	3±25	25±13	439±559	C
9	N-フェニル p-フェニレンジアミン類(溶血)	2 (2)	4±-	15±64	100±-	B
10	オキシム類(溶血)	3 (3)	4±-	23±7	23±7	B
11	ヒドラジン類(溶血)	2 (2)	7±44	20±127	20±127	B
12	有機リン (o-C-P) 類(精巢)	2 (3)	12±-	60±24	350±635	C
13	アニリン類(溶血)	15 (16)	13±13	39±32	59±36	A
14	アニリン類(肝臓)	15 (16)	13±13	39±32	117±51	C
15	二環芳香族アミン類(溶血)	5 (5)	13±26	33±32	213±591	A
16	ニトリル類(肝臓)	14 (14)	16±19	44±45	105±150	C
17	ニトリル類(腎臓)	14 (14)	16±19	44±45	54±58	C
18	脂肪族アミン類	6 (6)	17±23	80±115	140±115	C

No.	カテゴリ名	物質数 (試験数)	NOEL平均 (mg/kg/day)	LOEL平均 (mg/kg/day)	エンドポイント に対する LOEL(mg/kg/day)	信頼性 ランク
19	ニトロアニリン類(溶血)	3 (3)	20±127	58±106	138±363	A
20	p-アミノフェノール類(腎臓)	2 (2)	20±-	56±559	63±476	B
21	ベンゼンスルホンアミド類(膀胱)	3 (3)	20±-	80±3	310±2414	B
22	2,4,6-トリニトロフェノール類(溶血)	1 (1)	20±-	100±-	100±-	B
23	多環芳香族炭化水素類(肝臓)	8 (8)	28±23	86±59	196±140	C
24	有機リン類(神経)	8 (9)	28±26	53±30	60±24	A
25	ハロベンゼン類(腎臓)	8 (10)	32±48	78±66	151±113	C
26	ハロベンゼン類(肝臓)	8 (10)	32±48	78±66	108±88	C
27	エチレングリコール アルキルエーテル類(溶血)	6 (6)	32±356	94±110	142±166	A
28	o-,p-アミノフェノール類(溶血)	3 (3)	35±191	121±299	256±3100	B
29	フェノール類	21 (21)	60±40	170±114	405±231	C
30	脂肪族炭化水素類(腎臓)	6 (6)	65±445	126±108	76±100	C
31	有機リン(トリアルル)類(副腎)	3 (4)	70±34	16±51	70±34	C
32	脂肪族ハロゲン類(肝臓)	21 (21)	95±59	217±121	583±708	C
33	p-ニトロフェノール類(呼吸系)	3 (4)	190±489	358±740	677±1391	B
34	キノン類(肝臓)	7 (7)	289±687	477±672	384±430	C
35	フタル酸エステル類(精巢)	8 (8)	378±571	189±181	590±620	C
36	芳香族スルホン酸類(低毒性)	14 (14)	552±217	863±226	-	C

カテゴリーの例 (ニトロベンゼン類)

No.	構造	試験方法	NOEL (mg/kg/day)	LOEL (mg/kg/day)	各臓器に対するLOEL (mg/kg/day)								
					肝臓	腎臓	溶血	神経	精巣	甲状腺	粘膜上皮	その他	
1	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	28日 反復	<5	5	25	125	5	125	125	>125	>125	>125	
2	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	併合	<20	20	20	60	20	100	60	>100	>100	>100	
3	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	併合	<8	8	8	8	8	>200	>200	>200	>200	>200	
4	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	併合	5	25	25	25	25	>100	>100	>100	>100	>100	
5	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	併合	<4	4	100	4	20	>100	>100	>100	>100	>100	
6	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	併合	1	30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	6	6	
7	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	NTP 短期	<48	48	48	>769	48	>769	192	>769	>769	>769	
8	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	NTP 短期	<48	48	192	>769	48	>769	769	>769	>769	>769	
9	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	NTP 長期	<15	15	15	46	15	>1385	1385	>1385	>1385	>1385	
各臓器に対し影響が認められた物質の割合 (%)					89	67	89	11	56	0	11	11	
本カテゴリーにおけるLOEL又はNOELの平均					3±25	25±13	54±45	45±38	26±13	113±159	439±559	6±	6±

カテゴリーNo. 7

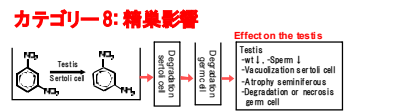
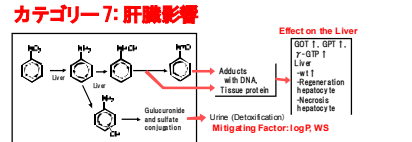
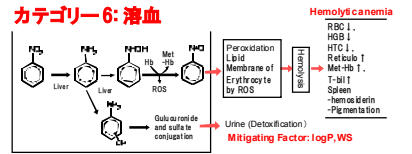
6

8

単環のニトロベンゼンで、無置換体、アルキル置換体、ハロゲン置換体、アルコキシ置換体は、溶血、肝臓影響、精巣影響を誘発するカテゴリーとして定義されている。これらのニトロベンゼン類では、溶血が最も低用量で発現する傾向にあり、また、最も多くの物質で認められる傾向にあることからLOELの根拠となる主要な毒性であることがわかる。

Adverse Outcome Pathway (AOP)

分子レベル～細胞レベル～生体レベルの毒性発現機構



カテゴリーとその判断材料の表示例

カテゴリーメンバーの反復投与毒性データの比較表示 (各検査値、所見毎のLOEL及びNOEL)

カテゴリーレポート (カテゴリーに関する既知見情報とカテゴリー領域の説明)

個別試験の反復投与毒性データの要約表示

Test No.	Study No.	Species	Sex	Group	Dose level	Route	Frequency	Observation period	Remarks
2346	5256	C244	2006-22-1	Male	100 mg/kg/day	Oral	5 days/week	14 days	...

当該AOPのエビデンスとなる反復投与毒性所見

完成システムの活用について

(1) 化審法での活用を目指す

反復投与毒性に関する初の審査支援ツール
リスク評価に必要な判断材料の補完

(2) 事業者の自主的な有害性評価への活用

安全な化学物質を効率良く開発することを支援
(ユーザ独自のデータを追加・解析することも可能)

(3) OECD QSAR Toolboxへの搭載による国際普及

国際的に認められた評価手法とし、加盟国等関係者が同じ手法を用いて評価することができるようにする