

# nite カテゴリーアプローチによる反復投与毒性 評価支援システムのデモンストレーション

安全審査課

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評価支援システムのデモンストレーションを行います。

## はじめに

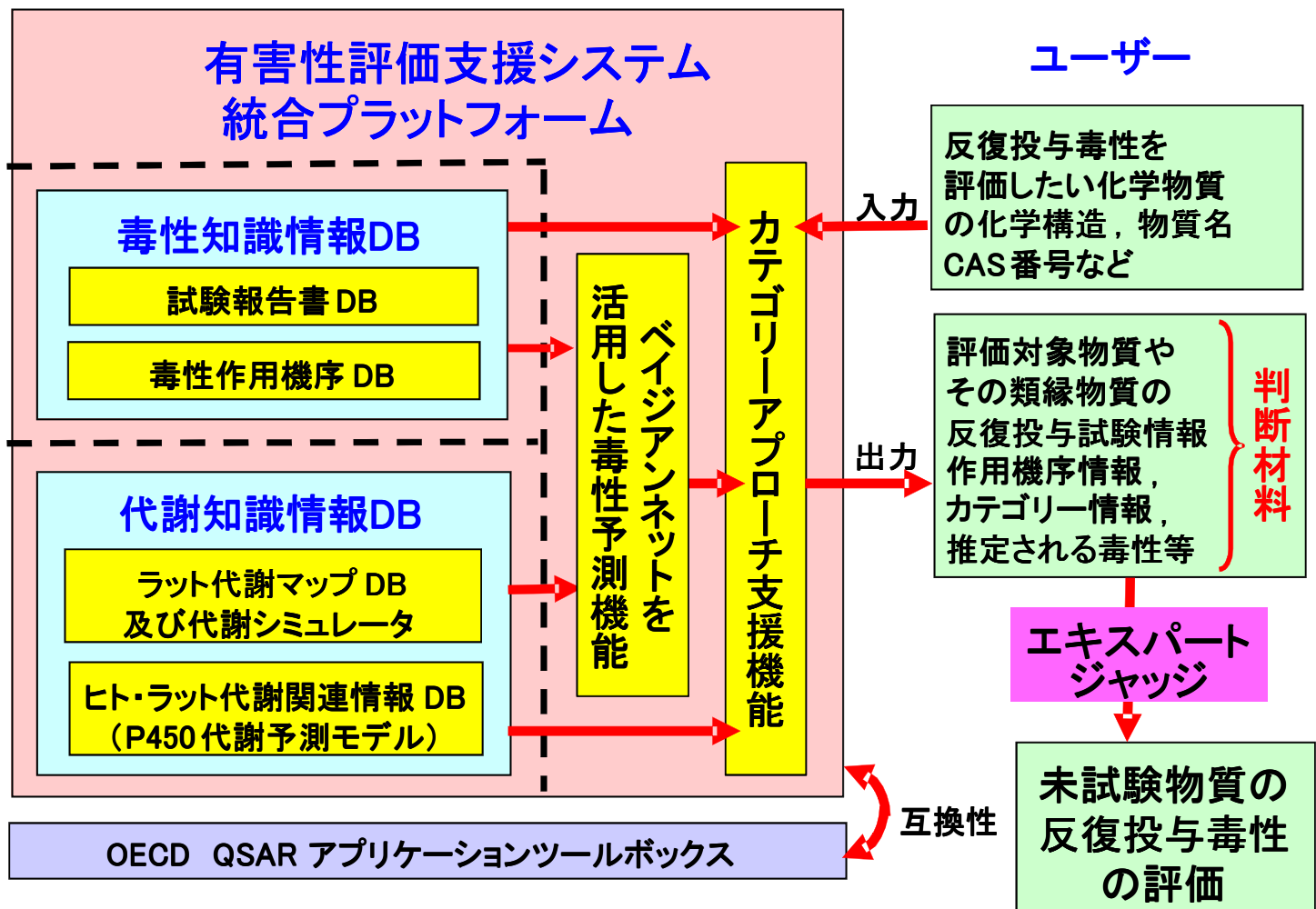
有害性情報が不明な化学物質に対する懸念が国際的にも高まっています。しかしながら、有害性試験が実施できる物質数は予算、ラボの設備などで限界があるため、既存の有害性試験データを基に化学構造の類似性を調べ未試験化学物質の有害性情報を補完する手法として、カテゴリーアプローチや構造活性相関が活用されています。

現状で、カテゴリーアプローチの方法論が確立されているのは、生態毒性、遺伝毒性、生物濃縮性等、一部のエンドポイントに限定されています。化学物質の有害性評価の主要エンドポイントである反復投与毒性試験については、カテゴリーアプローチの方法論は今のところ確立されていません。

通常、カテゴリーを作成する際には、有害性発現の原因となる開始反応を引き起こす特定の部分構造に着目し、構造と影響との関連を調べます。しかしながら、反復投与毒性試験は、一般状態、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、臓器重量、剖検所見、病理組織所見等を様々な検査結果を基に専門家が毒性の内容を総合判断することにより無影響量(NOEL)、無毒性量(NOAL)、標的臓器などが判断されるため、毒性発現は、有害性の原因となる開始反応だけでなく、代謝、細胞レベル、生体レベルのメカニズムにも強く依存します。

従って、反復投与毒性のカテゴリー化のためには、各物質の反復投与毒性試験結果の詳細を物質間で比較・検討しつつ、既知見の作用機序や代謝の情報を手がかりに、類似物質を探っていくことが必要となります。当機構は、NEDO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の際に必要なこのような判断情報を効率良く抽出でき、物質間で比較・検討しやすい形で評価者に提供するための「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。本ポスターセッションでは、平成21年度に開発した「有害性評価支援システム統合プラットフォーム」試作版のデモンストレーションを行います。

## システムの構成



# nite カテゴリーアプローチによる反復投与毒性評価支援システムのデモンストレーション

安全審査課

## システム使用の流れ

デモで実際の操作をご覧頂けます。

対象物質の入力



必要に応じて代謝物を入力対象とする

プロファイリングの取得(代謝物、メカニズム情報、該当カテゴリー候補等)



反復投与毒性試験結果の取得



主に未試験の場合

類似物質の選定(カテゴリー候補やメカニズム情報に基づく)



類似物質の反復投与毒性試験結果及びプロファイリング情報の取得



システム提供の判断情報を用いて専門家がカテゴリーの妥当性を検討



カテゴリーが妥当であると判断された場合

類似物質の試験結果からリードアクロス等によりデータギャップ補完を実施

評価対象物質

代謝情報

該当カテゴリー候補

評価対象物質

類似物質候補

反復毒性試験データ

試験データなし

推定に用いた類似物質の影響量

評価対象物質の推定影響量