

構造活性相関手法による有害性評価手法開発

～有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発～

化学物質管理センター安全審査課

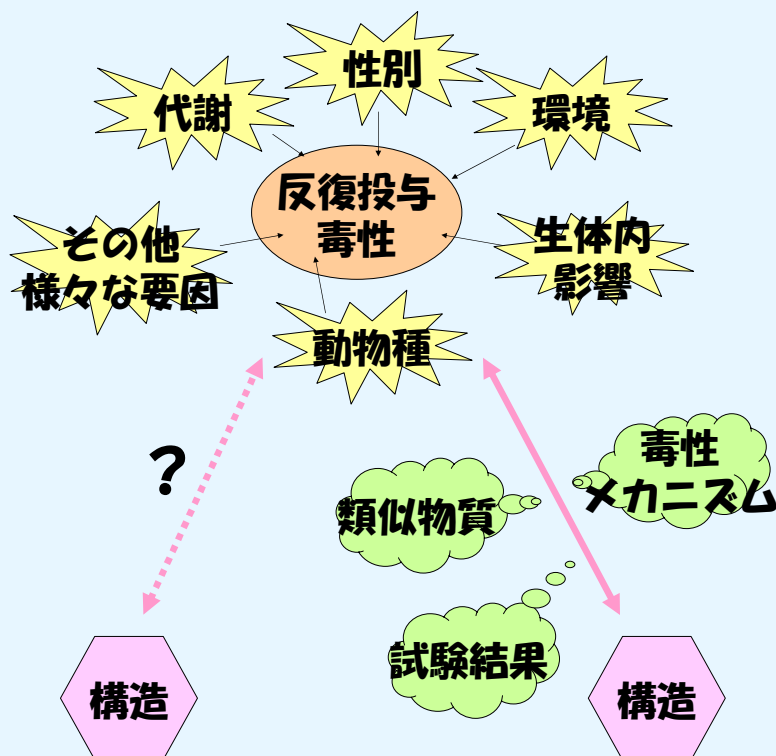
開発目的

化学物質の有害性をその構造から推定する為、構造活性相関や**カテゴリーアプローチ**による予測手法が確立されており、分解性や濃縮性、生態毒性など多くの有害性評価項目について、試験の優先順位付けやリスク評価におけるデータギャップの補完などに活用されています。

しかし、化学物質の重要な評価項目の一つである**反復投与毒性**に関しては、その実用的な手法は未だ確立されていません。**反復投与毒性**の発現には様々な要因があり、これらを化学構造上の特徴と直接関連付けることが困難であることが大きな原因と考えられます。

多種多様な毒性発現要因が混在する反復投与毒性を化学構造から推定するためには、その要因を総合的に判断し結論を導き出す**カテゴリーアプローチ**的な推定手法が有効と考えられます。

本プロジェクトでは、推定に必要な判断材料(類似物質の情報・代謝・毒性メカニズムなど)を提供する**有害性評価支援統合プラットフォーム**の開発を行っています。

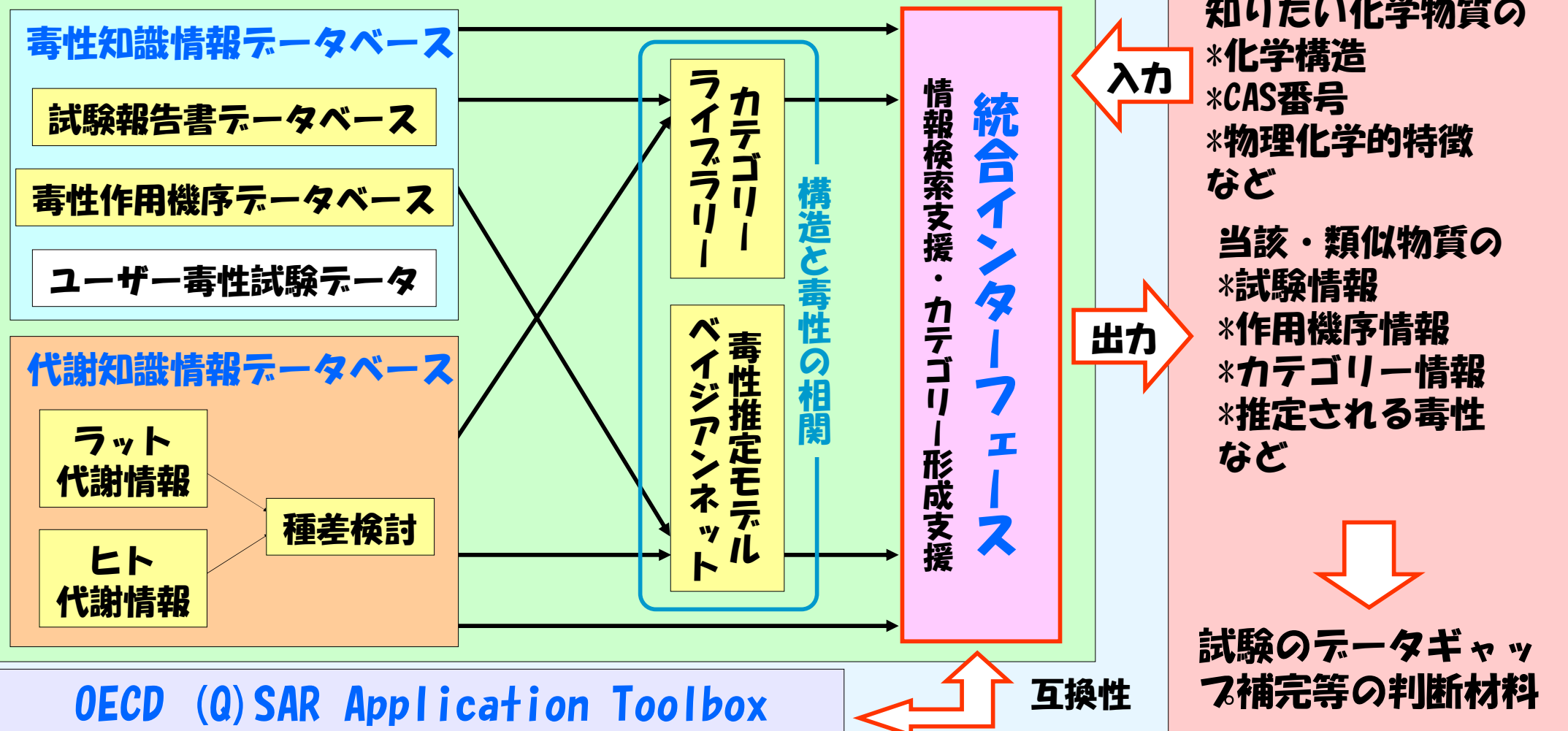


カテゴリーアプローチとは

化学物質を様々な特徴を基にグループ化を行い、このグループ(カテゴリー)に対する各エンドポイントの傾向を検討することで有害性の評価を行う手法。

システム構成(予定)

有害性評価支援統合プラットフォーム



開発計画

平成19年度

入力機能：CASや化学構造等入力による物質を特定する機能。
代謝物質表示機能：代謝DB情報を取得し、表示させる機能。

平成20年度

プロファイリング取得機能：毒性知識DBからのカテゴリーアプローチに必要なデータの取得や、カテゴリーを表示する機能。
類似化合物検索機能：毒性知識DBから類似物質を検索し、構造やプロファイリング一覧を表示する機能。

平成21年度

データギャップ補完機能：カテゴリー情報を用いた、類推や傾向分析等のデータギャップの補完を支援する機能。
レポート作成機能：実施した有害性評価の結果より、自動的にレポートを作成する機能

システム構築

試作版完成

平成19年度までの開発状況

CAS No、物質名、構造による対象物質の入力機能

代謝マップ情報

代謝情報
データベース

代謝DB内における
対象物質の構造検索
(部分構造も可)

文献から
得られた
代謝マップ

代謝物が特定された
試験条件の詳細等

反復投与毒性試験がある157物質の代謝情報データベース化完了

NEDO Hazard Evaluation Support System

Chemical name: 1,2,4-Trimethylbenzene / Pseudocumene
 CAS No: 000095-63-6
 SMILES: c1(C)c(C)cc(C)cc1

対象物質

代謝情報データベース

Search target: search parents only
 search as fragment

Search results:

No.	Map No.	Metabolite	ID in map
1	2001	parent	(1)
2	2002	parent	(1)
3	3001	parent	(1)
4	23001	parent	(1)
5	69001	parent	(1)

文献から得られた代謝マップ

(1) 1,2,4-Trimethylbenzene

(2) 2,4-Dimethylbenzoic acid

(3) 3,5-Dimethylbenzoic acid

(4) 2,6-Dimethylbenzoic acid

(5) 2,4,6-Trimethylbenzoic acid

(6) 2,4-Dimethylbenzoic acid

(7) 3,5-Dimethylbenzoic acid

代謝マップ情報

Nedo Hess - map information

Map info | Chemical info

Literature references

References: Shenat, A. L. Damari, Xenobiotica, 19, (1989). (in vitro) p. 379-388

Entered by: Stefan Kotov

Other text

#175

Studies info

Study:

- Rat, male, in vitro, Hepatocytes, liver, incubation media, in vitro incubation, between 0.2 - 5 uM, single dose (non-radiolabeled), Sprague-Dawley

Subjects:

- Species - Rat
- Gender - Male
- Weight - Between 170 - 210 g (male)
- Age - Not reported
- Strain - Sprague-Dawley
- Source - Animal Unit, University of Manchester (UK)
- Diet - Standard laboratory diet (CRM laboure, Croydon, Surrey UK)

In vivo / in vitro:

- In vitro
- Phase I enzymes - Not determined (not looked for)
- Phase II enzymes - Detected (looked for and found)
- Experimental system - Hepatocytes
- Organ / Tissue - Liver
- In vitro temperature - 37 -C
- Exper. descriptors (general) - UDP-Glucosyltransferase