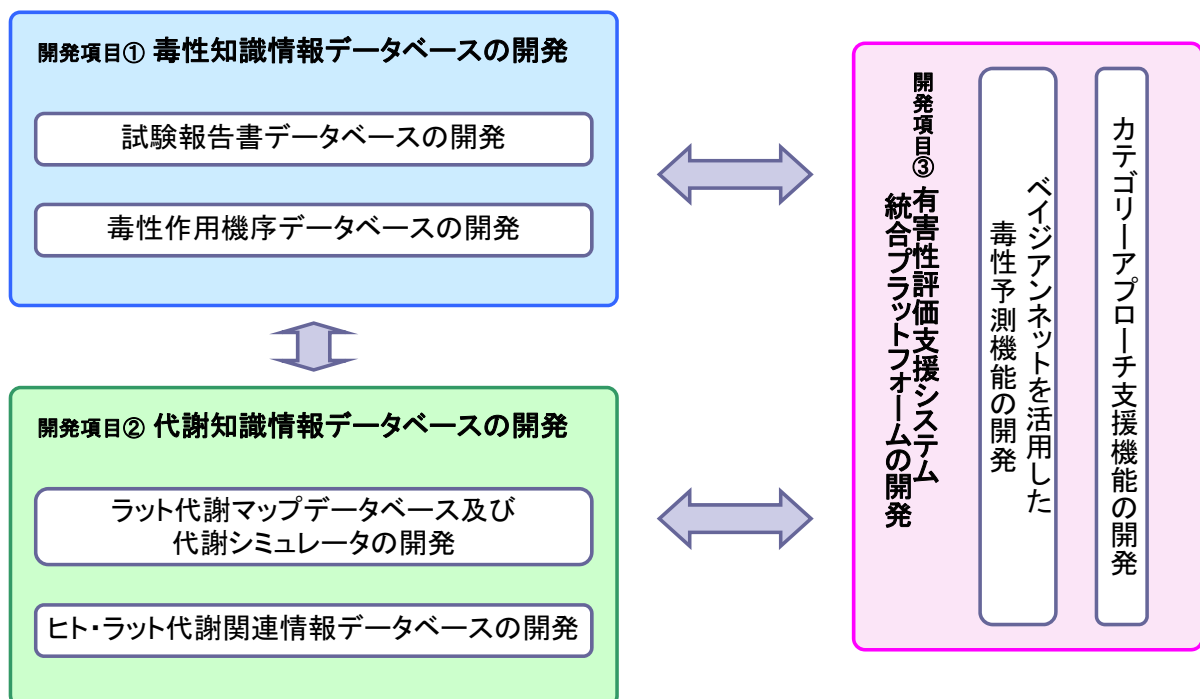


## 議題5 プロジェクトの詳細説明 (公開)

### 5.1 毒性知識情報データベースの開発

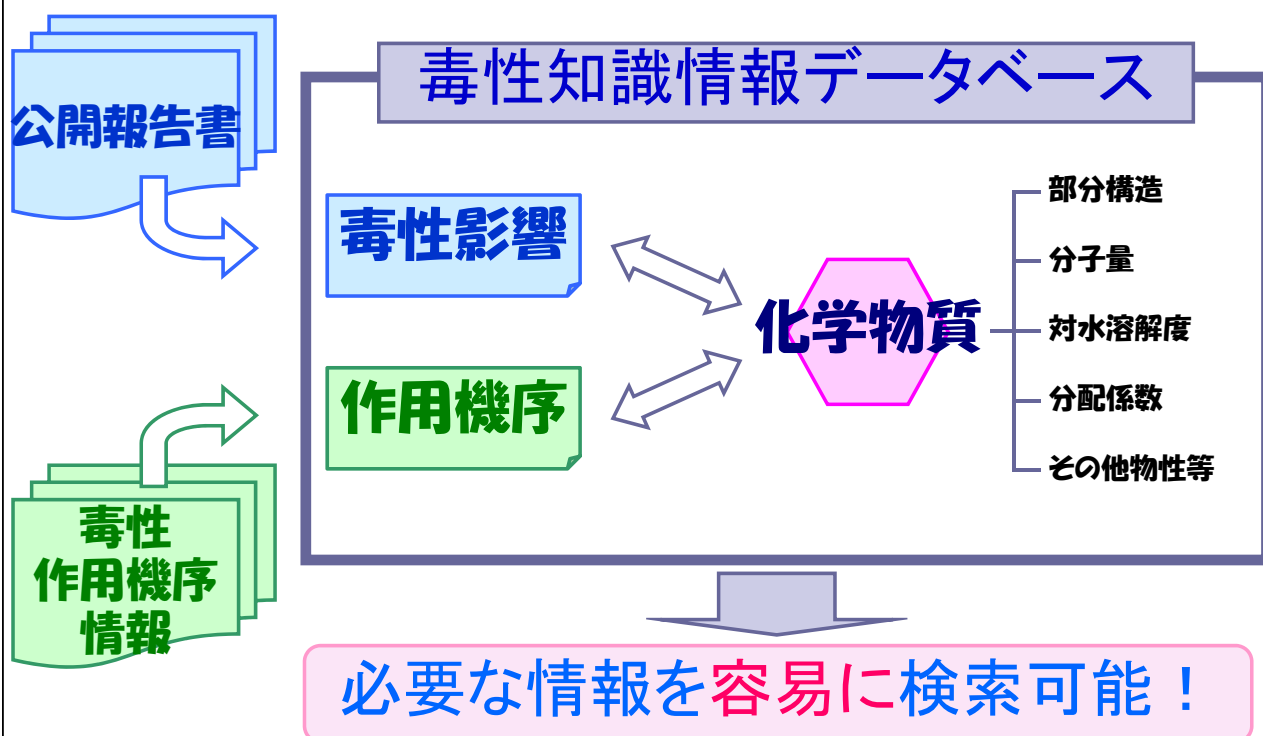
2009年8月13日(木)

## 「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



# 1. 開発項目の概要と目標

## 開発するデータベースのイメージ



## 達成目標

### (1) 最終目標 (平成23年度)

■公開されている主要な反復投与毒性試験データ(化審法既存化学物質安全性点検データやOECD SIAR等)や毒性作用機序の情報が搭載された化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。

### (2) 中間目標 (平成21年度)

■公開されている主要な反復投与毒性試験データ(500物質以上)や毒性作用機序(肝臓を標的とするものを中心)の体系化された情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。

## 2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

## 2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

小項目	中間目標 (平成21年度末) 基本計画 p.5	研究開発成果	達成度
・試験報告書データベースの開発	公開反復投与毒性試験データ(500物質以上)や毒性作用機序(肝臓等)の体系化された毒性知識情報データベースの試作。	約350物質の反復毒性試験データをデータベース化し、検索システムを開発した。現在、約150物質についてデータベースに追加中。中間目標達成の見込み。	○
・毒性作用機序データベースの開発		溶血、腎・肝細胞壊死等の重篤な毒性認められた約80物質について、それらの作用機序を原著論文から抽出し、データベース化した。さらに約50物質についてデータを追加中。検索システムの開発により、中間目標達成の見込み。	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

## 3.進捗状況と成果

### (1) 試験報告書データベースの開発

### 3. 進捗状況と成果 (1) [試験報告書DBの開発]

#### <反復投与毒性試験報告書の収集と整理>

- 既存点検『28日反復投与毒性試験報告書』(厚労省・経産省)
- 既存点検『反復・生殖併合試験報告書』(厚労省・経産省)
- 米国NTP関連の報告書『短期試験関連、長期試験関連』
- OECD/EUのSIDS関連
- 農薬抄録、食品添加物・動物薬関連の報告書
- 学術論文 (信頼性の高いジャーナルに掲載されたもの)

質の良いデータを使用

ラットの経口投与試験報告書  
計1244報を収集・整理した

→  
・充実したデータセットを持つ、信頼性・透明性の高い、約500物質の試験報告書をデータベース入力データとして選定した。

### 3. 進捗状況と成果 (2) [試験報告書DBの開発]

#### <データベース入力項目の設定>

- 反復毒性試験の基本的項目を網羅している、化審法『28日間反復試験』を基に、様々な反復投与試験報告書の入力が可能で、国際的使用も視野に入れた入力項目を設定。すべて英文とした。
- 項目ごとの試験データの比較を可能にする為、詳細な試験結果項目を設定。

→  
・様々な条件(投与期間や投与ルートなど)の反復投与毒性試験報告書に対応できるデータ項目の設定による、汎用性の高いデータベース設計。

・詳細な試験データ項目により、試験項目ごとの比較を容易にした。

### 3. 進捗状況と成果 (3) [試験報告書DB開発]

#### <データの抽出と入力1>

- 既存点検『28日間反復』(厚労省・経産省) 154物質
  - 既存点検『併合試験』(厚労省・経産省) 131物質
  - NTP試験『短期試験』 53物質
  - NTP試験『長期試験』 約20物質
- 試験結果データは、試験実施機関毎に異なった表示形式となっているため、**共通フォーマット**を作成。

約350物質の試験報告書データを入力



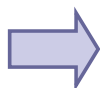
・【共通フォーマット】により、試験機関ごとの異なった試験結果の入力が容易になった。

### 3. 進捗状況と成果 (4) [試験報告書DB開発]

#### <データの抽出と入力2>

- 報告書に記載されている毒性所見の有意差マークのほか、プロジェクト内の**毒性・病理専門家の意見**や既存点検時の**化学物質審議会判定**に基づく、**有意差マーク(フラグ)**を付与するなどして、**毒性的な注意喚起**を図った。

血液学		特記事項											
Chem.No. 49													
Report.No. 50													
Study.No. 50													
		投与群											
DOSE		T0			T1			T2			T3		
mg/kg		0			30			100			300		
性別	検査項目	M S F 5		M S F 5		M S F 5		M S F 5		M S F 5		M S F 5	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Male	HCT	%	42.5	0.9	40.7	1.4	*	41.8	0.8	40.0	0.6	**	▼
	HGB	g/dL	14.5	0.4	13.7	0.5	*	14.3	0.4	13.8	0.3	**	▼
	Met-Hgb	%	0.6	0.3	0.6	0.3		0.7	0.1	1.1	0.4		
	Retz body												
	RBC	x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	7.38	0.25	6.88	0.32	*	7.07	0.20	6.90	0.25	*	▼
	MCV	fL	57.8	2.3	59.2	1.8		59.2	0.9	58.0	1.5		
	MCH	pg	19.7	0.7	19.9	0.5		20.2	0.3	19.7	0.4		
	MCHC	%	34.1	0.2	33.7	0.4		34.1	0.2	34.0	0.4		
	Reticulocyte	%	98	9	40	9		36	4	67	19	**	▲
	PLT	x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1157	133	1110	117		1088	92	1463	76	**	▲
	WBC	x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	12.8	5.0	14.3	4.1		10.2	1.6	16.4	1.7		
	Differential leukocyte counts												
	NEUT	%	17	11	21	16		12	7	18	8		
	Stab.												
	Seg.												
	LYMPH	%	80	12	74	17		85	7	76	7		
	MONO	%	2	1	2	1		1	1	2	2		



・プロジェクト独自の判断【フラグ】を採用することにより、さらに**有意な毒性の検索**が容易に可能なデータベースとした。

### 3. 進捗状況と成果 (5) [試験報告書DBの開発]

#### <シソーラスの開発>

- データの検索を正確に行えるよう、データベースに入力する病理所見について、専門家が同義語を分類し関連付けることにより、用語の統一を行い、シソーラスを作成した。

約350の報告書記載の病理所見用語の統一を行い、半数の報告書(13機関)について全56臓器・約4300所見のシソーラスを作成

- ・同義語を関連付けることにより、データベースでの所見ごとの検索作業を正確かつ容易に行うことが可能。

hypertrophy of centrilobular hepatocyte

hypertrophy, hepatocyte, centrilobular

hypertrophy of hepatocyte, ground glass appearance in the central zone

肝臓・小葉中心  
肝細胞・肥大

### 3. 進捗状況と成果 (6) [試験報告書DBの開発]

#### <DB構築及び検索システムの開発>

- 電子化した報告書データを元に、データベース検索システムの試作版を開発
- 構造式、部分構造、名称、毒性所見、検査値の変動率など、多彩なキーワードでの検索が可能なシステム設計
- 毒性専門家の主導により検討したシステム機能

・検索した報告書の情報を、横並びで表示、比較が可能な画期的なシステム。

・カテゴリーアプローチに有効な支援機能。

### 3. 進捗状況と成果 まとめ [試験報告書DBの開発]

- ◆ 公開されている反復投与毒性試験報告書を詳細なデータ項目に基づき、約350物質について入力完了  
⇒ 平成21年度内に約500物質のデータベースとする
- ◆ 約350物質の報告書について病理用語の統一を行い、シソーラスを作成  
⇒ 平成21年度内に約500物質全てについてのシソーラスを作成

#### データベースの特徴

- ◆ 詳細なデータ項目をもち、様々な形式の反復毒性試験に対応可能
- ◆ 有意な毒性に対し【フラグ】をつけ、詳細な試験結果を収載
- ◆ シソーラスを搭載し、化学構造と毒性所見を組み合わせたキーワードで検索できるユニークな機能を備えたデータベース

カテゴリーアプローチへの適用を想定した、  
**世界初の反復投与毒性試験データベース**

## 3. 進捗状況と成果

### (2) 毒性作用機序データベースの開発



### 3. 進捗状況と成果 (1) [毒性作用機序DBの開発]

#### <化審法既存化学物質の毒性作用機序情報の収集・整理1>

化学構造、官能基などに着目して物質を選抜し、作用機序情報を収集

\* 対象臓器・・・肝臓、腎臓、神経など / \* 機序情報・・・分子、細胞、臓器レベル

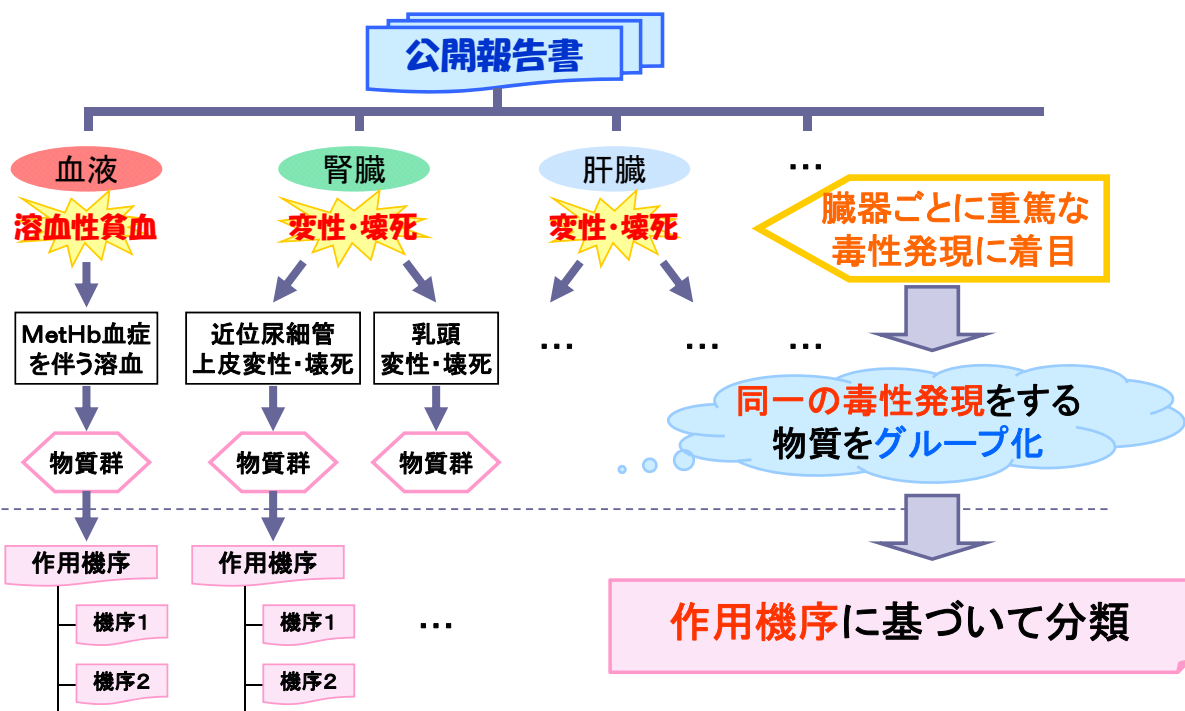
多岐にわたる情報を効率的に整理する必要

反復毒性試験で発現した毒性をベースに物質を選抜し、作用機序を体系的に収集・整理する。

**データベース化**  
カテゴリー作成のための判断材料を提供

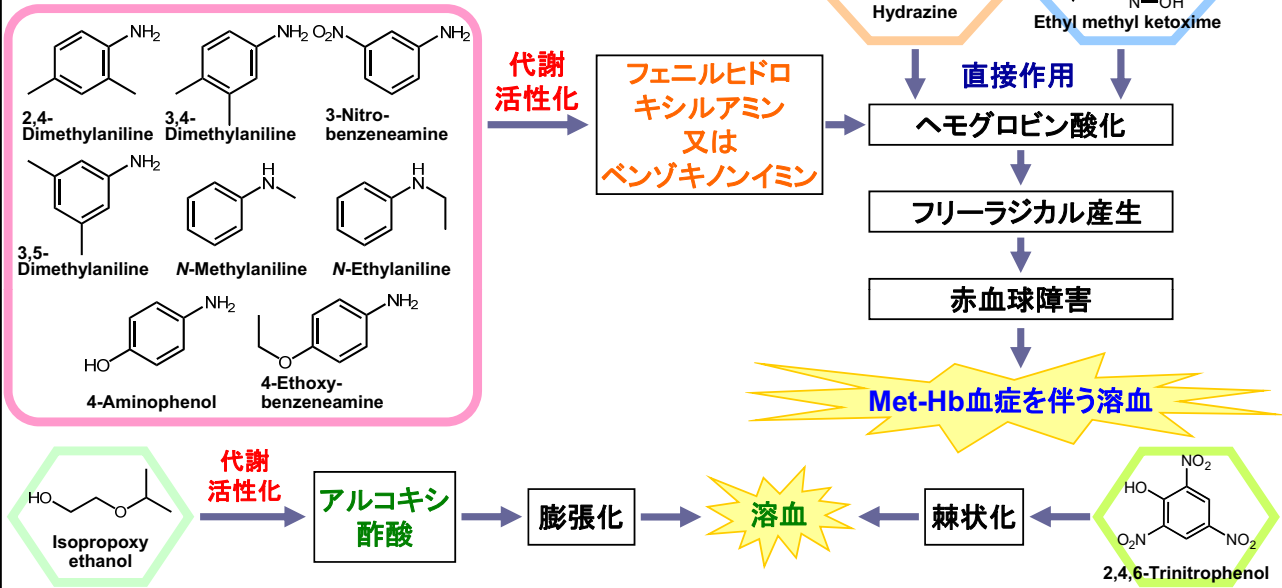
### 3. 進捗状況と成果 (2) [毒性作用機序DBの開発]

#### <化審法既存化学物質の毒性作用機序情報の収集・整理2>



### 3. 進捗状況と成果 (3) [毒性作用機序DBの開発]

<溶血性物質の作用機序にもとづく分類>

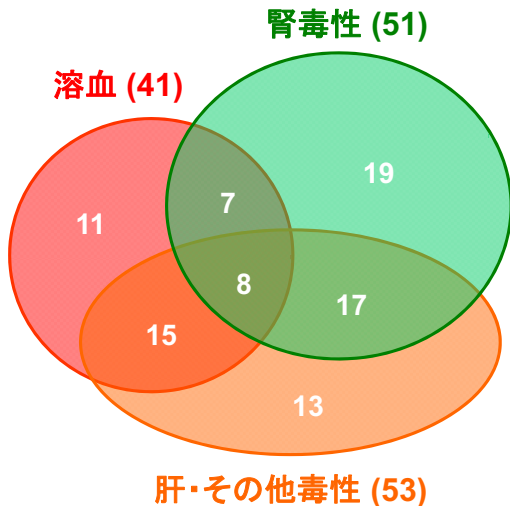


溶血性物質 → 毒性作用機序に基づき5つのグループに分類 → 反復投与毒性カテゴリー作成に有用

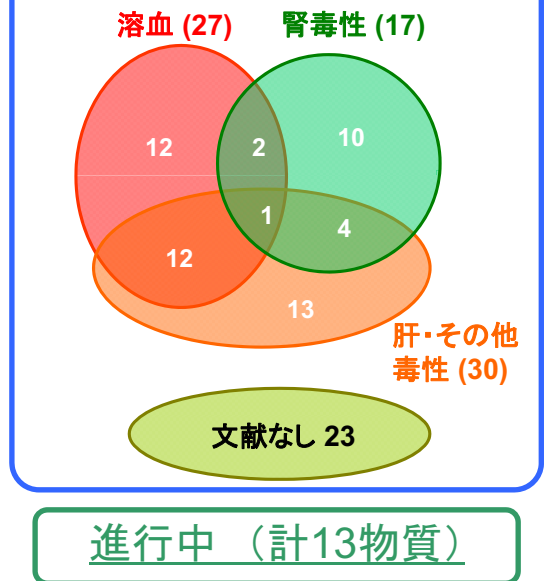
### 3. 進捗状況と成果 (4) [毒性作用機序DBの開発]

<作用機序情報を収集・整理した物質数>

選択した物質 (計90物質)



完了した物質 (計77物質)



### 3. 進捗状況と成果 (5) [毒性作用機序DBの開発]

#### <データベース化の方針>

- 収集した文献情報は規格化されていないので、毒性発現の経路に基づき作用機序を整理できるよう項目を設定する。また、どのような材料を用いてどのような実験を行ったかを整理できるよう項目を設定する。
- 可能な限り類似物質の毒性作用機序情報を取り込む。
- 論文において検証された結果と、著者の推測は、区別して記載する。
- 論文中の記述はそのままコピーせず、キーワードを用いて簡略化して記載する。文献の引用に際しては必要に応じて学術雑誌の編集部、及び著者に許可を求める。

### 3. 進捗状況と成果 (6) [毒性作用機序DBの開発]

#### <設定したデータ項目>

##### 【化学物質に関する項目】

- Chem. No.
- CAS
- Chemical Name
- Structure

##### 【文献情報】

- Reference

##### 【作用機序に関する項目】

- Toxicity
- Possible Chemistry Reaction /Metabolism
- Possible Toxicant
- Possible Interaction with Target Molecule
- Possible Effects
- Target Organ/Tissue/Cell etc.

##### 【実験に関する項目】

- Species
- Experimental Design
- *in vitro* / *in vivo* / *ex vivo*
- Dose / Concentration Employed
- Effective Dose / Concentration

##### 【作用機序の要約】

- Possible Mechanism Summary

##### 【その他追加項目】

- Other Compounds Studied
- Additional Information
- Authors' Suggestion

##### 【備考】

- Remark

### 3. 進捗状況と成果 (7) [毒性作用機序DBの開発]

#### Example

<3,5-キシリジン (3,5-ジメチルアニリン)の毒性作用機序>

#### 文献情報

Cauchon D., Krishnan K. *In vitro and in vivo evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylylidine isomers in the rat. J. Appl. Toxicol., 17(6): 397-404, 1997*

毒性	化学反応/ 代謝	トキシカント	標的分子との 相互作用	エフェクト
血液毒性	3,5-Xylylidineの 代謝活性化	活性代謝物 (未同定)	ヘモグロビンを酸化	メトヘモグロビン 血症誘導

機序の要約		試験された他の化合物	
1.	<i>In vitro</i> では3,5-xylylidine (0.06mM)は代謝活性化によりメトヘモグロビン産生を誘導する。	2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-Xylylidines	
2.	<i>In vivo</i> で3,5-xylylidineを4.8 mmol/kgで単回投与後、メトヘモグロビン血症が誘導される。	追加情報	
3.	メトヘモグロビン生成に関わる活性代謝物は同定されていない。		
1.		すべてのxylylidine異性体が代謝活性化によってメトヘモグロビン産生を誘導する(1mM)が、3,5-xylylidine以外は0.3mMではそのポテンシャルは低く、0.06mMではほとんどない。	
2.		3,5-xylylidine以外の異性体は4.8 mmol/kgで単回投与してもメトヘモグロビン血症を誘導しない。	

### 3. 進捗状況と成果 まとめ [毒性作用機序DBの開発]

- ◆ 発現毒性に着目し、同じ毒性を示す物質群について作用機序情報を収集・整理。約80物質の毒性作用機序情報の収集を完了。
- ◆ 化学物質が毒性を発現する経路をベースに機序情報を整理。類似物質情報を格納。

⇒ 平成21年度内

#### データベースの特徴

- ◆ 試験結果の解釈をサポートする作用機序情報、カテゴリ作成を支援する作用機序情報を収載した汎用性が高いデータベース

## 4. 最終目標への課題と達成見込み

## 4. 最終目標への課題と達成見込み

小項目	最終目標 (H23年度末) 出典: 基本計画 p.5	最終目標達成への課題
・試験報告書データベースの開発	反復投与毒性試験公開データ(化審法既存化学物質安全性点検データ等)や毒性作用機序を収集整理する。化学構造上の特徴や物理化学的性状から安全性評価の判断材料として必要な情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。	平成21年度までに格納されたデータをさらに拡充するために、200物質以上のデータを追加する。またユーザーの観点に立ち、検索システムの操作性に改良を加える。これらにより目標達成は可能である。
・毒性作用機序データベースの開発		DB化される反復投与毒性試験データをもとに、主要標的臓器である肝臓、腎臓、及び精巣、神経系などの標的臓器を対象に、毒性作用機序情報を収集・整理する。またシステムの操作性について、ユーザーの観点に立ち、改良を加える。これらにより目標達成は可能である。