参考資料5

第２回評価技術企画ワーキンググループ資料

平成28年8月24日
食品安全委員会
評価技術企画ワーキンググループ（第2回）

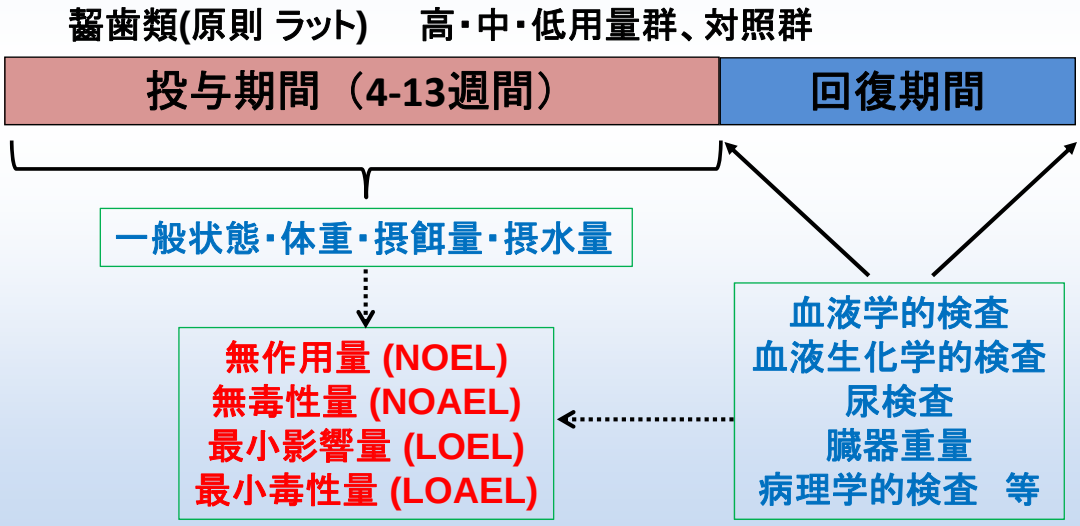
国内外の反復投与毒性に関するデータベース・毒性予測ツールの現状について

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部
山田隆志

反復投与毒性試験

動物に被験物質を一定期間反復投与したときに現れる生体の機能及び形態の変化を観察することにより、被験物質の毒性を明らかにすることを目的とする。

齧歯類(原則 ラット)　高・中・低用量群、対照群



Challenge for future

Rodent Repeated Dose Toxicity

有害性評価支援システム
統合プラットフォーム
Hazard Evaluation Support System
(HESS) Integrated Platform

NEDO/METI委託事業
構造活性相関手法による有害性評価手法開発

- 実施期間: 2007-2011
- プロジェクトリーダー: 林 真 (食品農医薬品安全性評価センター)
- 参加機関(メンバー):

  国立医薬品食品衛生研究所

  (広瀬明彦、本間正充、吉田緑、鎌田栄一、簾内桃子)

  製品評価技術基盤機構

  (山田隼、櫻谷祐企、阿部武丸、西川智、小林克己、前川昭彦、張 慧琪、田中雄四郎、長谷川隆一、山田隆志)

  Bourges "Prof. Assen Zlatarov" Univ. (O. Mekenyan, S. Dimitrov)

  関西学院大学(岡田孝)

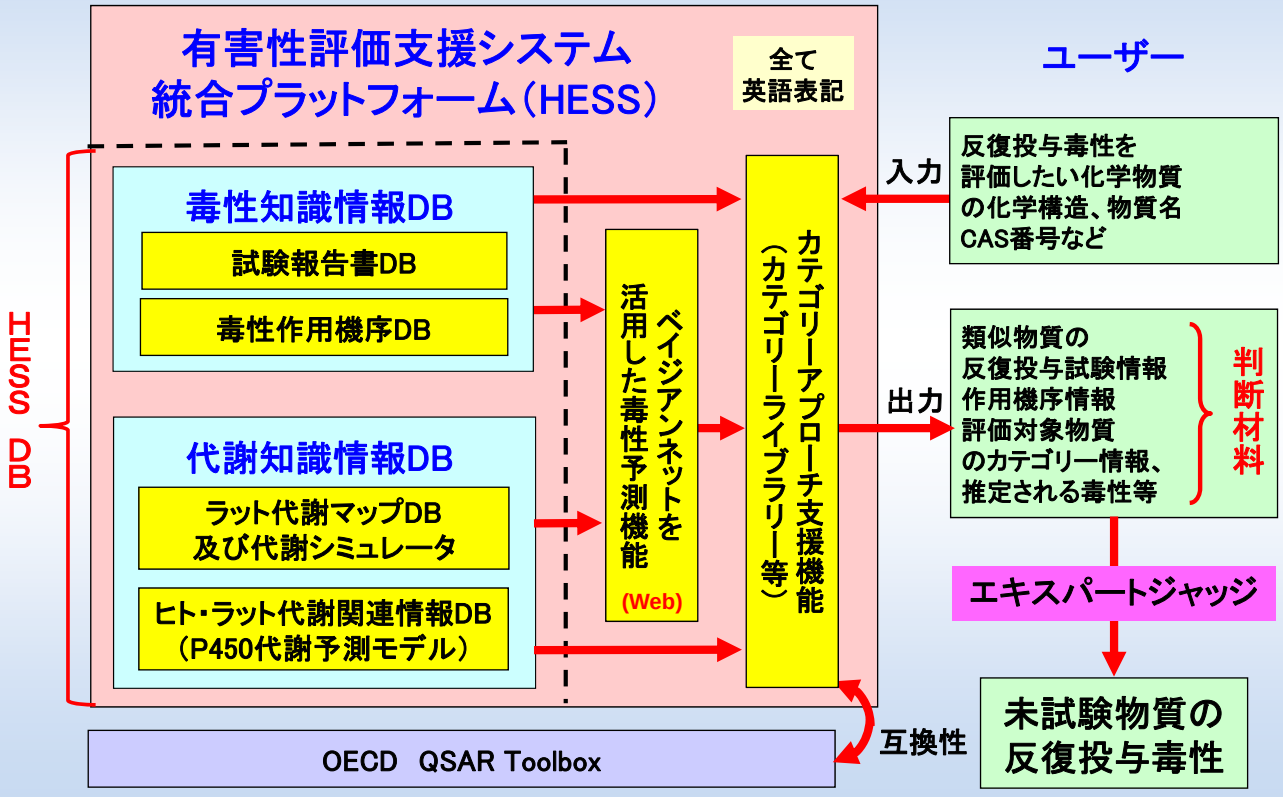
  富士通(株)(山下辰博、酒井宏太)

  東北大学(山添康、吉成浩一)

開発方針

- 専門家の判断をサポートするためのシステムを構築する(システムが判断を下すのではない)。
- 毒性、病理そして総合的なリスク評価を行う専門家が主導的な役割を果たす(システムの専門家主導ではない)。
- 国際的に利用されるものを目指す(OECD QSAR Toolboxの開発者をメンバーに加え、OECDと連携しつつ研究開発を実施)。

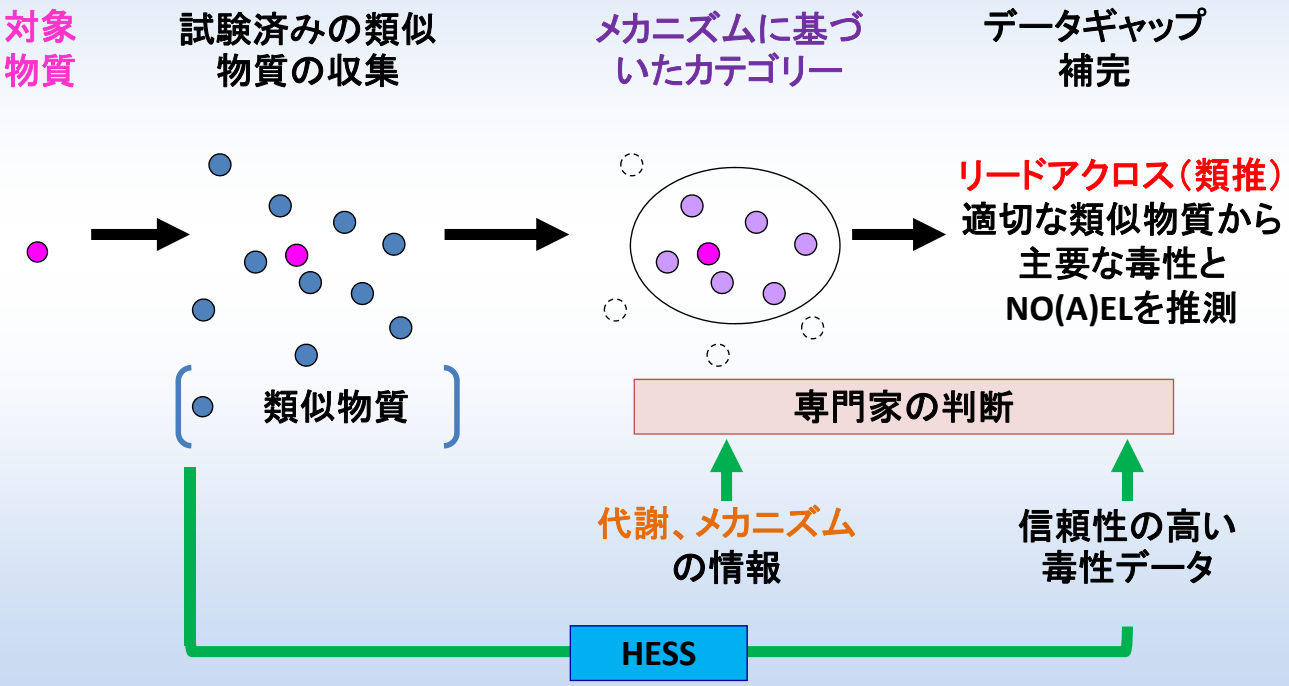
開発システムの構成



*化審法既存点検『28日反復投与毒性試験報告書』が中心

http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html

反復投与毒性のリードアクロス（類推）のワークフロー



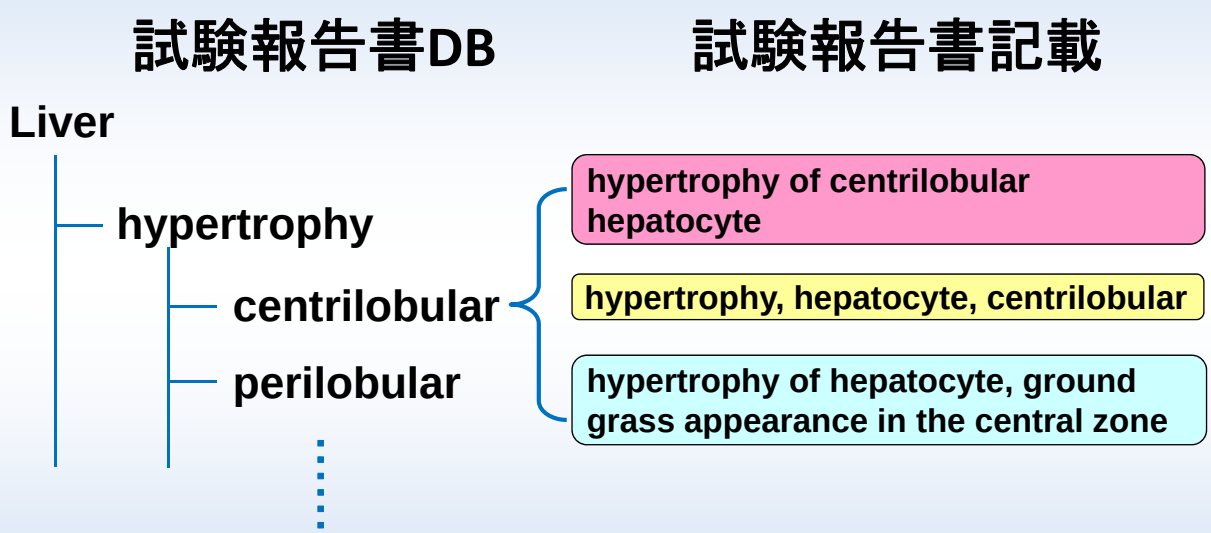
1. 毒性知識情報 DB

1-1. 試験報告書 DB

- 充実したデータセットを持つ我が国の化審法既存点検『28日反復投与毒性試験報告書』を中心に、GLP基準の試験報告書を採用（約800試験）
- 用量反応データを収載（血液学、血液生化学、臓器重量、病理所見など）
- 毒性・病理専門家の意見や化学物質審議会判定に基づく有意差マーク(フラグ)を付与して、毒性学的な注意喚起を図った。

Item	Unit	0 mg/kg		20 mg/kg				100 mg/kg				500 mg/kg			
		mean	SD	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F
BUN	mg/dL	12.6	1.0	15.0	2.0			12.9	1.3			15.6	2.2	*	▲
Creatinine	mg/dL	0.52	0.04	0.53	0.02			0.48	0.04			0.47	0.04		
T.cholesterol	mg/dL	86	17	86	19			138	25	**	▲	212	15	**	▲
T.bilirubin	mg/dL	0.37	0.04	0.42	0.03			0.48	0.04	**	▲	0.59	0.08	**	▲

病理所見用語の統一
（病理所見のシソーラス）



・83臓器・11302所見のシソーラスを作成
・DBの検索エンジンに搭載

1. 毒性知識情報 DB

1-2. 毒性作用機序DB

変性・壊死など重篤な毒性のメカニズム情報を収載
（標的：赤血球、肝臓、腎臓、精巣、神経、膀胱、甲状腺）

<レファレンス情報>
- Reference

<メカニズム要約>
- Summary

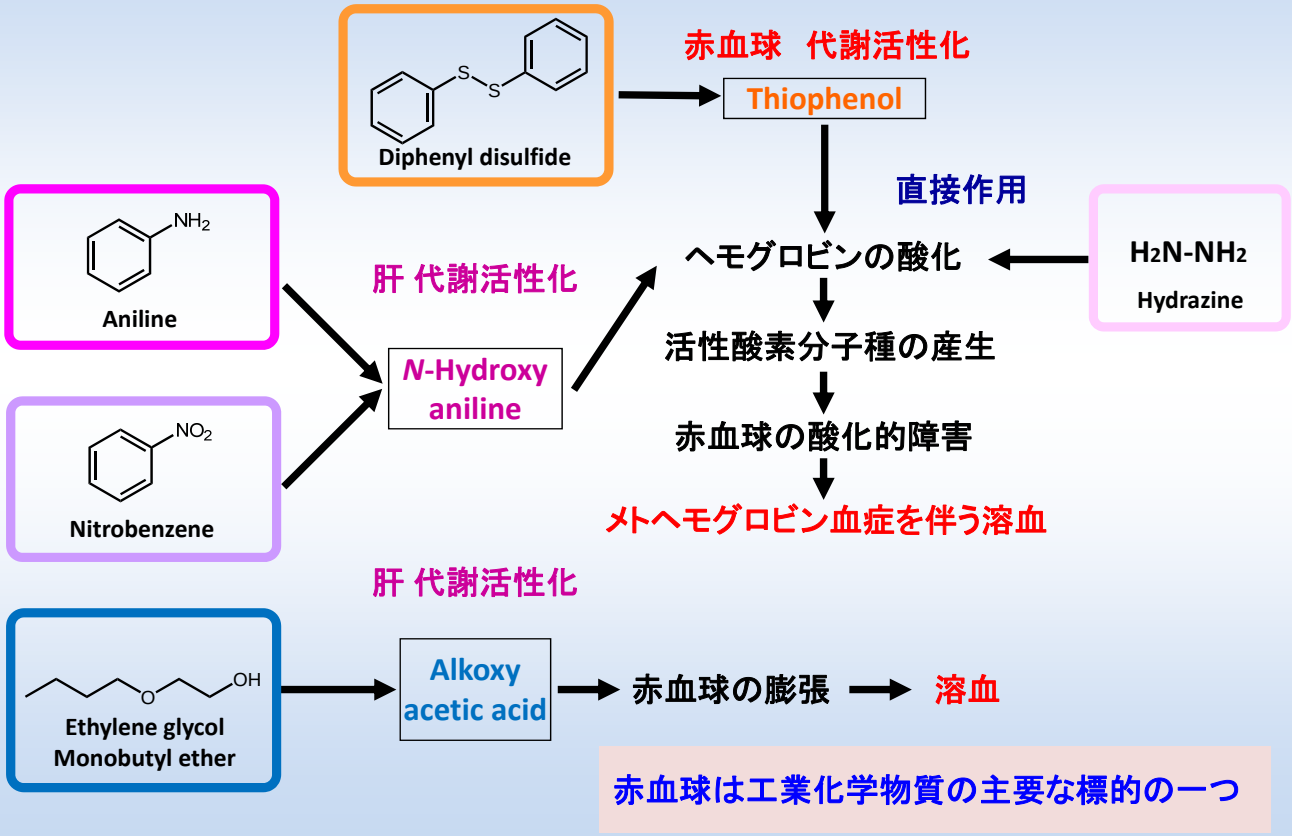
<メカニズム情報>
- Possible chemical reaction /metabolism
- Possible toxicant
- Possible interaction with bio-molecule
- Effects
- Target cell/ tissue/ organ etc.

<試験情報>
- Cell line/ Species
- Experimental design
- *in vitro* / *in vivo* / *ex vivo*
- Concentration / dose employed

<その他>
- Effective concentration/ Dose
- Related compounds studied
- Additional information
- Authors' proposal (opinion)

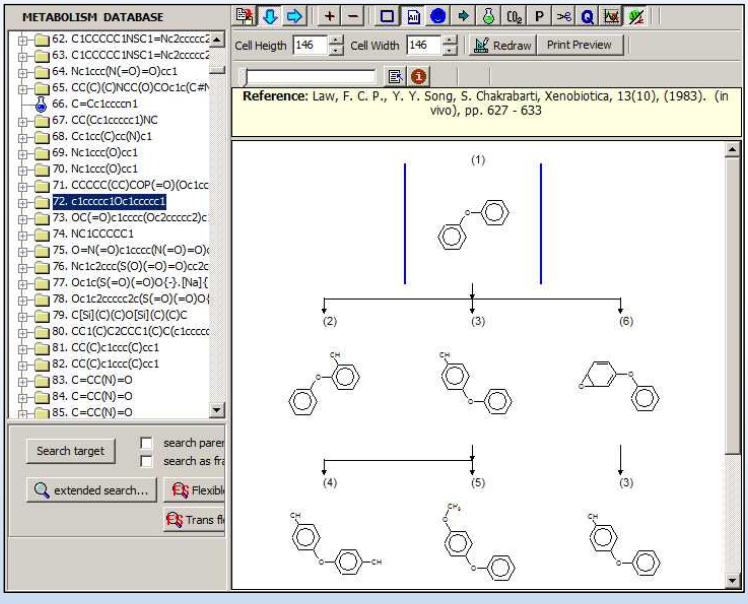
（130物質、260 レファレンス）

メカニズムに基づいたカテゴリー（溶血性物質）



2. 代謝知識情報 DB

2-1. ラット代謝マップと代謝シミュレータ



ラット肝を中心とした
代謝マップのDB
(1000 化合物, 1200 マップ)

Liver Metabolism Simulator

2. 代謝知識情報 DB

2-2. ヒト / ラット 代謝関連情報DB

ABSORPTION Absorption rate, Cmax, Tmax
Involvement of transporter

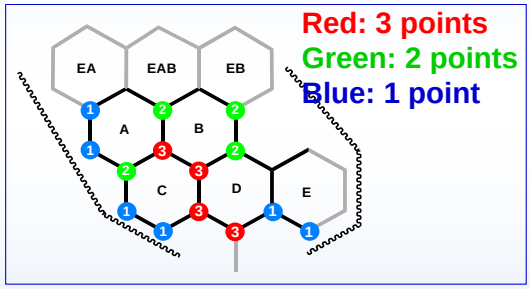
DISTRIBUTION Apparent volume of distribution
Time-dependent changes by repeated doses
Brain → Blood-brain barrier, Adipocyte → strage
Liver → Metabolism, Kidney → Urinary excretion
Kidney → Binding to protein
Organs with higher concentration
of chemicals than blood
Involvement of transporter

METABOLISM Related enzyme and molecular information
Contribution ratio, Cellular fraction, Metabolite
Species differences, Strain differences

EXCRETION Excretion rate, Involvement of transporter
Species differences, Strain differences

Result of interaction, inhibition, enhanced of enzyme
Relationship of toxicity test

リガンド構造に基づいた
P450代謝予測モデル



ヒト CYP2E1 モデル
(Yamazoe et al, 2011)

(350 chemicals, 500 references)

3. ベイジアンネット毒性予測モデル

Repeated Dose Toxicity Test Report

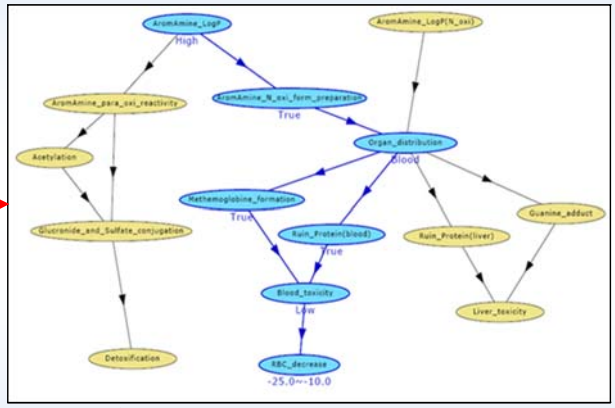
Analysis

Cascade Model

Basic Active Structure Knowledge Base

BASiC
http://www.dm-lab.ws/BASiC/

e.g., Liver and blood toxicity model



Causality of Toxicity

- Knowledge of toxicologist
- Toxicity knowledge DB
- Metabolism knowledge DB

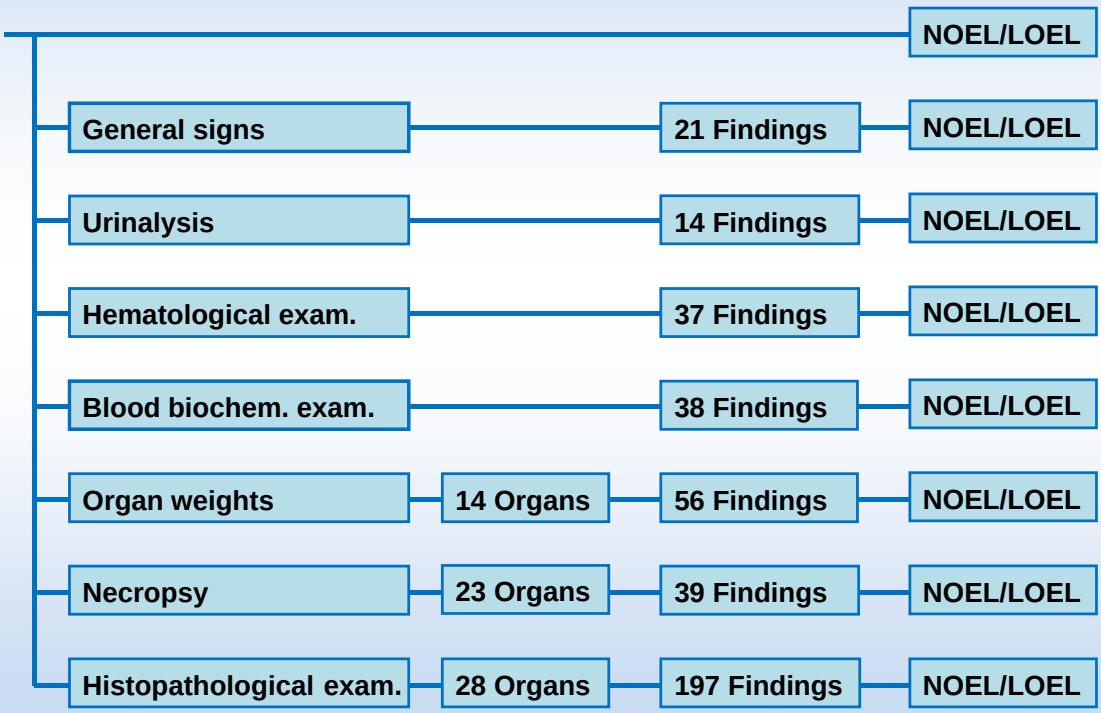
各所見のNOELとLOELをデータベース化

Item	Unit	0 mg/kg		20 mg/kg				100 mg/kg				500 mg/kg			
		mean	SD	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F
BUN	mg/dL	12.6	1.0	15.0	2.0			12.9	1.3			15.6	2.2	*	▲
Creatinine	mg/dL	0.52	0.04	0.53	0.02			0.48	0.04			0.47	0.04		
T.cholesterol	mg/dL	86	17	86	19			138	25	**	▲	212	15	**	▲
T.bilirubin	mg/dL	0.37	0.04	0.42	0.03			0.48	0.04	**	▲	0.59	0.08	**	▲

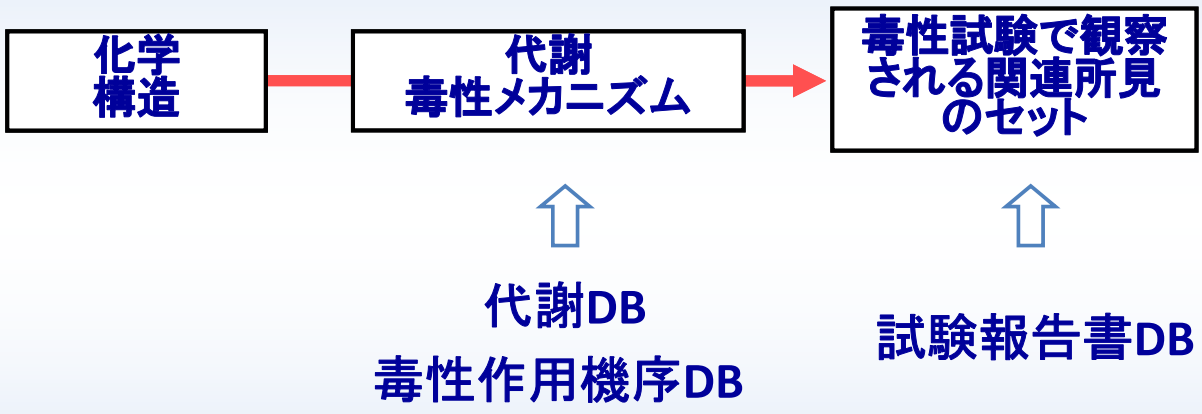
（試験報告書DB）

BUN・・・・・・・・　NOEL 100mg/kg, LOEL 500mg/kg
Creatinine・・・・・　NOEL 500mg/kg
T. cholesterol・・・　NOEL 20mg/kg, LOEL 100mg/kg
T. bilirubin・・・・・　NOEL 20mg/kg, LOEL 100mg/kg

反復投与毒性試験結果のデータ構造



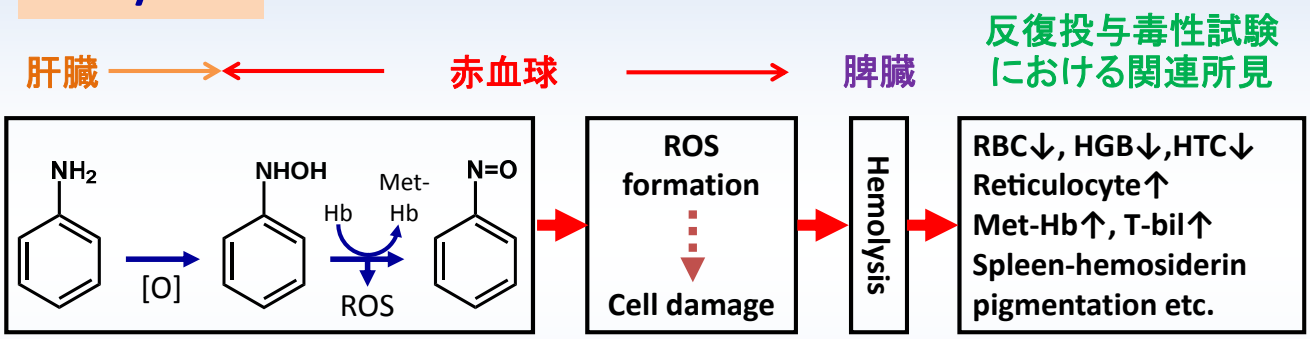
Mode of Action/Adverse Outcome Pathwayをベースにした反復投与毒性のカテゴリーの構築



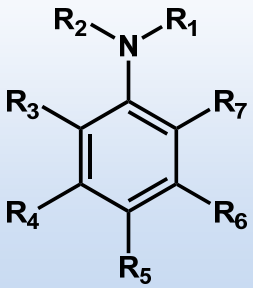
類似したメカニズムをもつ物質をカテゴリー化する。

アニリン溶血性貧血カテゴリー

MoA/AOP

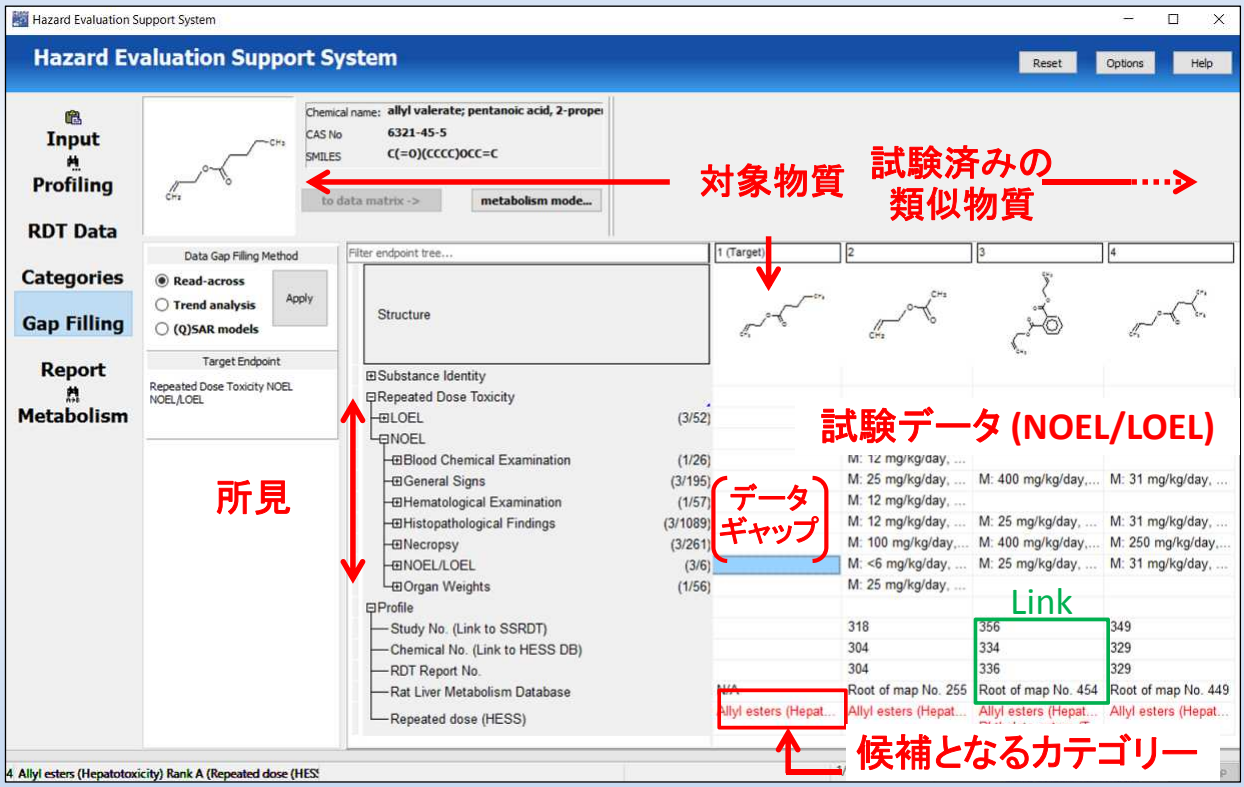


Structural boundary

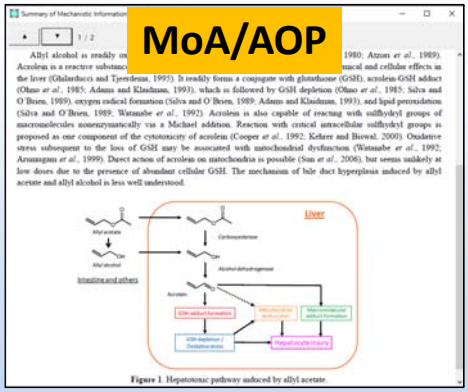


R_1, R_2 = H, methyl or ethyl.
R_3～R_7 = H, alkyl, halo, alkoxy, NO_2 or NH_2

Screenshot of HESS



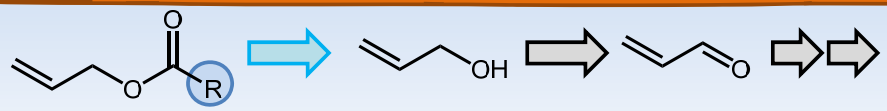
関連情報へのリンク



メカニズムに基づいたカテゴリーの構築

適切な類似物質の試験データの確認

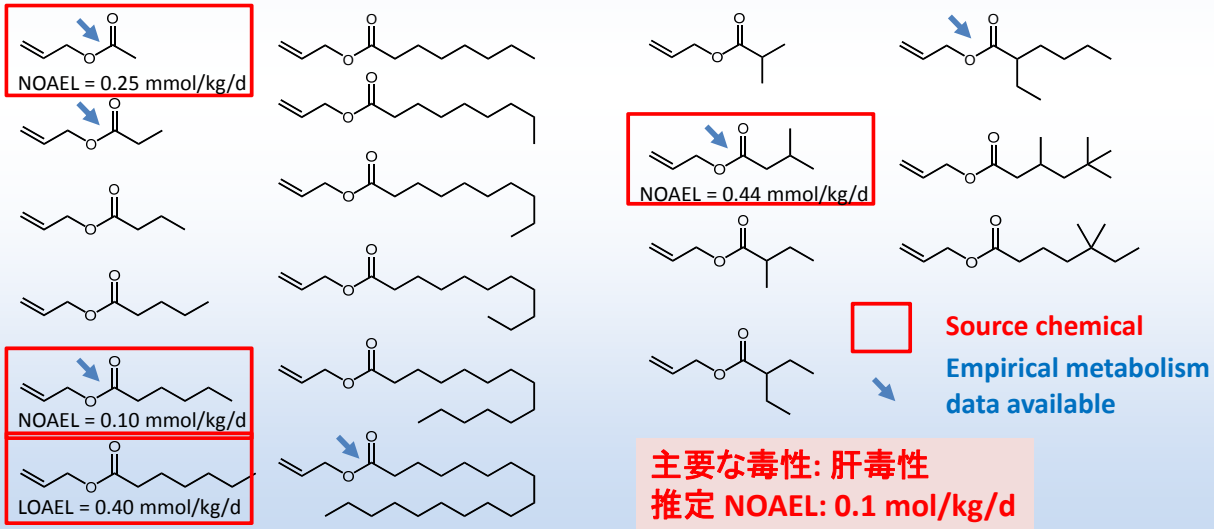
ケーススタディ:
カテゴリーの構築とリードアクロス



肝毒性

アリルエステル（香料）　アリルアルコール　アクロレイン (肝代謝活性化)

Metabolic hydrolysis: critical key event directly linked to the primary adverse outcome



主要な毒性: 肝毒性
推定 NOAEL: 0.1 mol/kg/d

Reviewed by OECD IATA Case Studies Project 2015

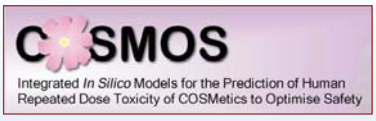
データ更新・共有

厚労省:化審法既存点検試験報告書
OECD SIDS初期評価報告書等

追加

HESS RDT DB
(Core DB)

共有



（後述）

DB/カテゴリー
提供

（後述）

毒性試験
データ提供

厚労省Toxicogenomics Project/
Toxicogenomics Informatics Project
経産省ToxOmics

RepDose：
化学物質の反復投与毒性データベース

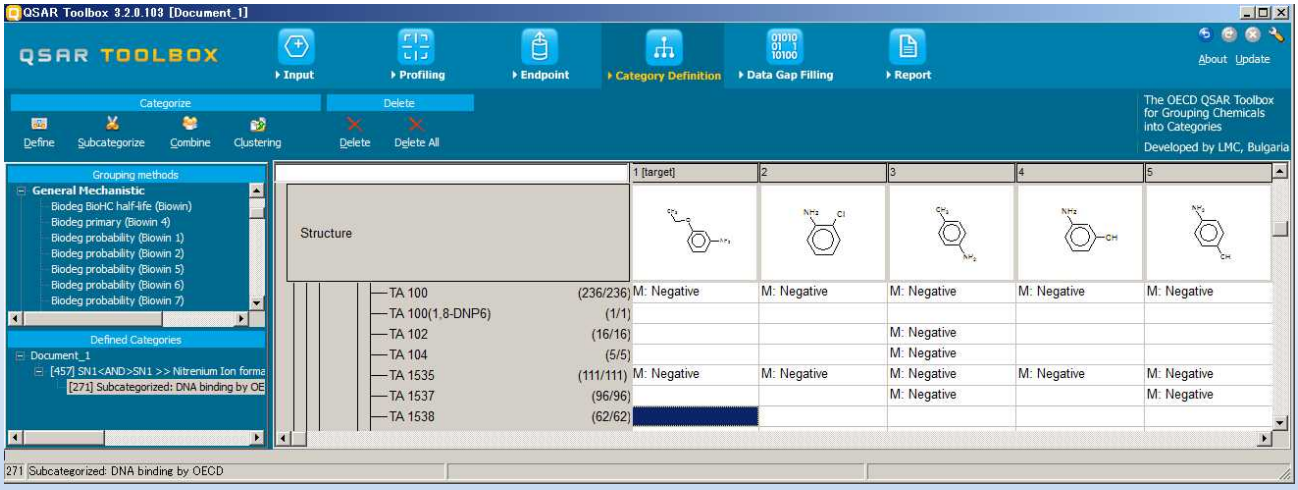
物質名、動物種、雌雄、経路、期間、標的臓器、影響、LOEL…

工業化学物質
約1200物質、3400試験

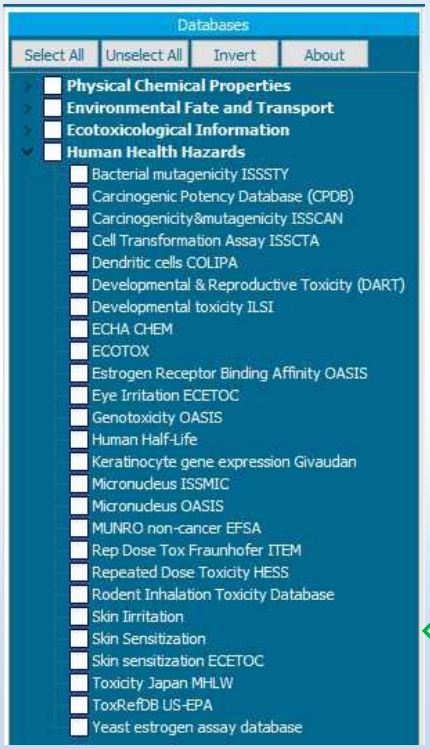
(http://fraunhofer-repdose.de/)

OECD QSAR Toolbox

- カテゴリーアプローチによるデータギャップ補完を支援するためのシステム（http://www.qsartoolbox.org/）。
- 種々のエンドポイントの実測試験データや、カテゴリー化のための支援ツールが搭載されている。



QSAR Toolbox：
ヒト健康影響のデータベース



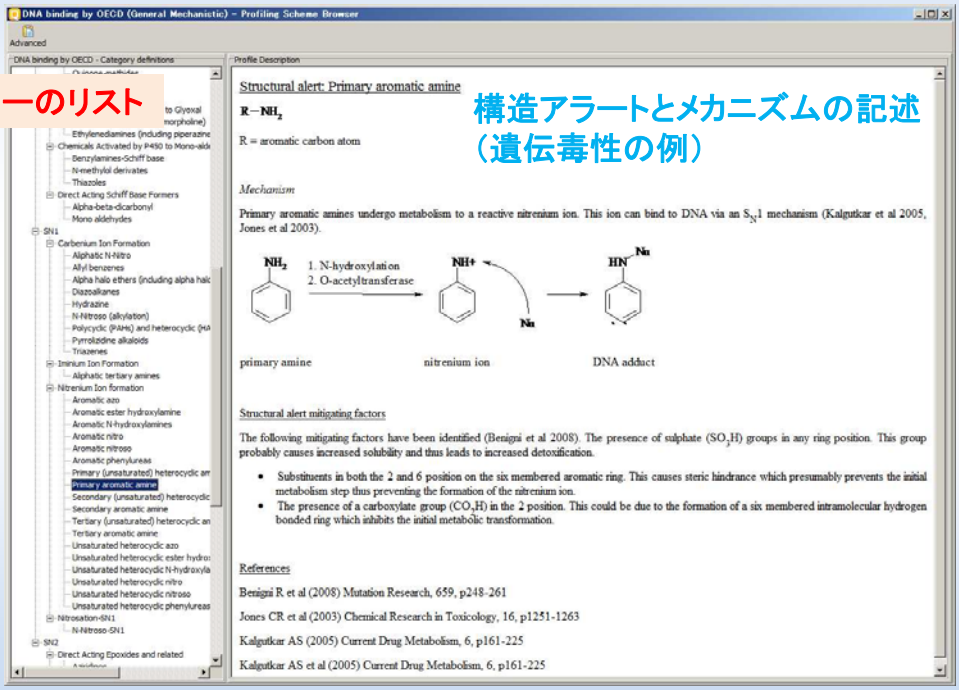
化学物質規制に関連したエンドポイント：
細菌変異原性、発がん性、細胞形質転換、生殖発生毒性、ECHA CHEM、エストロゲン受容体結合親和性、遺伝毒性、ヒト半減期、小核、反復投与毒性　など

反復投与毒性では2つのデータベースが登録されている。

RepDose　HESS

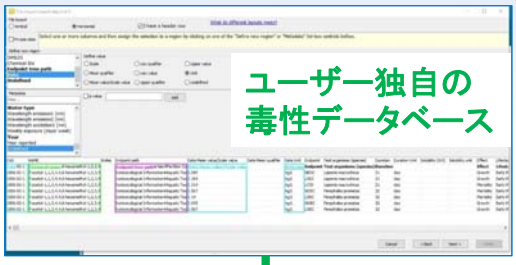
カテゴリープロファイラー

カテゴリーのリスト

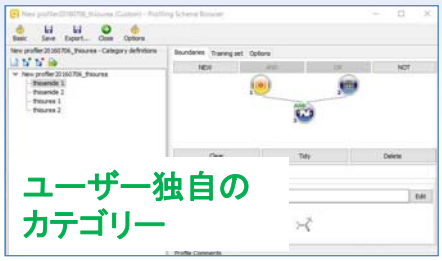


構造アラートとメカニズムの記述（遺伝毒性の例）

データのインポート・エクスポート

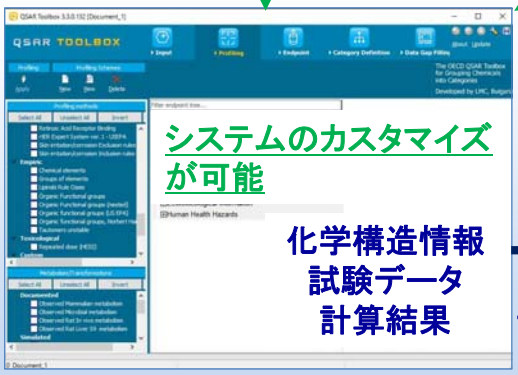


ユーザー独自の
毒性データベース



ユーザー独自の
カテゴリー

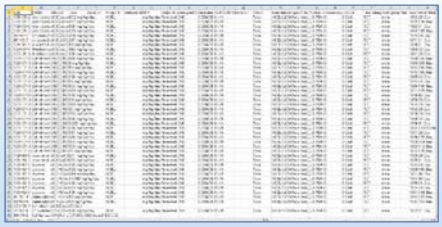
インポート



システムのカスタマイズ
が可能

化学構造情報
試験データ
計算結果

エクスポート



他のツールを使って更なる
解析も可能

COSMOS

COSMOS

SEURAT-1:反復投与毒性試験の
代替法開発プロジェクト

Integrated *In Silico* Models for the Prediction of Human
Repeated Dose Toxicity of COSMetics to Optimise Safety

HOME | ABOUT COSMOS | RESULTS | OVERVIEW | PUBLICATIONS | BACKGROUND | USEFUL LINKS | CONTACT

COSMOS - a European Union project developing methods for determining the safety of cosmetic ingredients for humans, without the use of animals, using computational models.

COSMOS was one of seven projects forming the SEURAT-1 cluster, SEURAT being a European research initiative with the long-term goal of achieving "Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing".

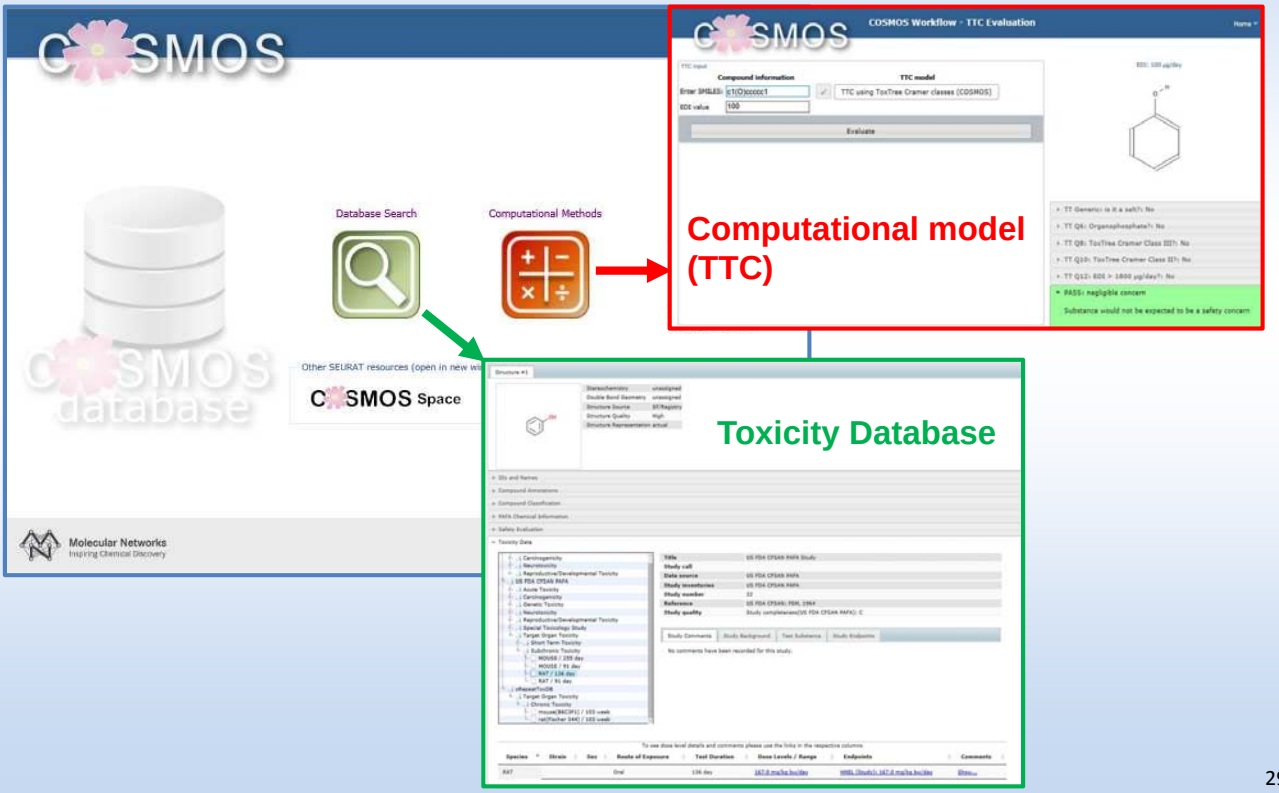
SEURAT-1

COSMOS was a unique collaboration addressing the safety assessment needs of the cosmetics industry, without the use of animals. The main aim of COSMOS was to develop freely available tools and workflows to predict the safety to humans following the use of cosmetic ingredients.

The project ran from January 2011 - December 2015.

Major results and links to the legacy tools are availabe from this website.

COSMOS (cont.)



electronic Toxicity: eTox

Executive Committee

NOVARTIS · Bayer HealthCare Pharmaceuticals · Fundació IMIM · SYNAPSE

EFPIA

AstraZeneca · Boehringer Ingelheim · ESTEVE · gsk · janssen · Pfizer · Roche · SANOFI · SERVIER · UCB

Academia

CNIO · DTU · EMBL · Erasmus MC · Fraunhofer · LMU · University of Leicester · Universitat Politècnica de València · universität wien

SMEs

Chemotargets · inte:ligand · LMD · Lhasa · Molecular Networks

www.etoxproject.eu

主要製薬企業、研究所等
コンソーシヤムを形成

eTOX

Integrating bioinformatics and chemoinformatics approaches for the development of expert systems allowing the *in silico* prediction of toxicities

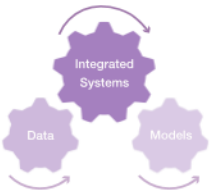
Start January 2010 (5+2 years project)
18.7 M€ over 7 years

efpia · imi innovative medicines initiative

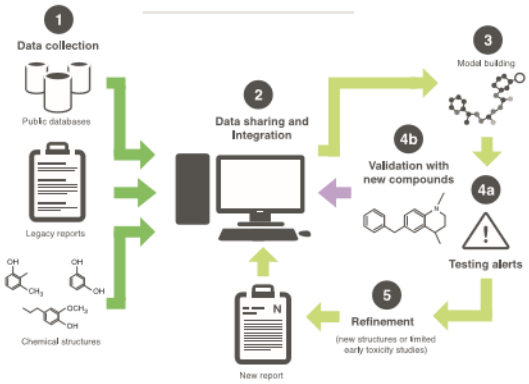
eTox (cont.)

eTOX aims to develop innovative methodological strategies and novel software tools able to predict the in vivo toxicology of new molecular entities by ***sharing and exploiting legacy toxicological information stored in the archives of the participating pharma companies***

データ共有（と保護）



The **eTOX** project is carried out by a public-private partnering between 11 academic groups, 6 SMEs and 13 pharmaceutical companies, which works to set up an software platform (eTOXsys), which includes an integrative database and predictive models, in order to provide novel guidance in the design of new drug candidates on the basis of cumulative knowledge that is shared between pharma companies that participate in the project.



Achievements up to date

Creation of a database of toxicology-related data combining public data and legacy reports from participating pharmaceutical companies. **Over 7.000 study records available in the eTOX Database corresponding to 4.749 reports and 2.176 compounds.**

Development of a common ontology to allow mapping of the terms used across the different companies and also in public literature to a single preferred term essential for cross-study data analyses. **Ontology of over 10 million verbatim terms.**

At present eTOXsys includes **74 *in silico* models** for diverse endpoints: 28 on ADME, 5 on transporters, 2 on physicochemical properties, 2 on carcinogenicity, 2 on genotoxicity, 16 on organ toxicities, and 19 on safety pharmacology.

eTOXsys incorporates a powerful, flexible and user-friendly engine for interrogating the database on the basis of any of their chemical, biological or toxicological properties, or combinations of them. **Version 2.0 released in May 2014.**

www.etoxproject.eu | info@e-tox.net

efpia　imi innovative medicines initiative

毒性データベース・毒性予測ツールの食品健康影響評価への活用

- リスク評価の優先順位付け
- 微量で多種類の物質を短期間で包括的に評価する必要がある場合
- 毒性試験が困難な場合（不純物、分解物、代謝物など、データがない場合の補完）
- リスク評価の高度化（メカニズム、人への外挿性）

試験報告書・文献・資料

毒性データベース

NO(A)EL

毒性プロファイル

毒性予測ツール

代謝シミュレータ

カテゴリー・予測モデル

MoA/AOP

国際的な動向を把握しつつ、
範囲を指定して活用経験を積む。

ご清聴ありがとうございました。