

第4章 国内外の主要な化学物質毒性データベース

TTC の導入可能性を検討するに当たり、TTC 値の設定や検証・見直しのベースとなる既存の毒性試験データ、特に中～長期毒性試験データを収載しているデータベースについて調査した。ここでは、以下のデータベースについて概要を報告する。

- HESS (Hazard Evaluation Support System Integrated Platform : 有害性評価支援システム統合プラットフォーム)
- OECD QSAR toolbox
- RepDose (repeated dose toxicity)
- CHRIP (Chemical Risk Information Platform : 化学物質総合情報システム)
- ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)
- ToxRefDB (Toxicity Reference Database)
- CPDB (Carcinogenic Potency Database)

1. 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 Integrated Platform : HESS)

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

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 Integrated Platform : HESS) は、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) が、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO ; 平成 19～22 年度) 及び経済産業省 (平成 23 年度) からの受託業務「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」(プロジェクトリーダー : 林 真 (公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター センター長) において、富士通株式会社、国立医薬品食品衛生研究所、Burgas “Prof. Assen Zlatarov” University、国立大学法人東北大学、学校法人関西学院大学と共同で開発した、反復投与毒性のカテゴリー・アプローチによる評価を支援するためのシステムである。

すなわち、カテゴリー・アプローチによる反復投与毒性のデータギャップ補完を支援するためのシステムとして、反復投与毒性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。

なお、各種データベース概要について、本検討会の (独) 製品評価技術基盤機構化学物質管理センター山田隆志委員から検討会の席上、紹介があった。

HESS に搭載されているデータベースは、ラットを用いた 28～90 日間経口反復投与毒性試験データを中心に、2,038 物質、約 3,600 試験データを収載しているが、大きく 3 つのサブデータベースに分かれている。

- ① HESS RepDose : 日本の化審法等における既存化学物質の点検事業で集められた毒性試験データを中心としたデータベースである。ラットを用いた 28 日間以上の反復経口投与毒性試験で、ガイドライン準拠のプロトコルにより GLP 下で行われ、詳細な

データが公表されているものが、主に選定されている。化審法新規物質 50 物質、医薬品 30 物質を含め、合計 688 物質が収載されている。

② COSMOS：欧州の化粧品代替試験法開発プロジェクト（SEURAT プロジェクトのなかのサブプロジェクトである COSMOS）で構築されたデータベースで、化粧品原料を中心とした 852 物質の毒性試験データが収載されている。

③ ToxRef：米国 EPA が公表しているデータベースで、493 物質が収載されている。

なお、後二者とはデータシェアをしている。

データベースとしての主な機能は、毒性データの閲覧、類似物質の検索、及びデータの取り出しである。以下、手順の概要を示した。なお、HESS には、TTC に用いられている Cramer 分類を自動で行う機能も搭載されている。

（１）毒性データの閲覧

HESS に収載されている個別物質の閲覧が可能であり、物質の検索は化学物質名称、CAS 番号、又は化学構造（SMILES 表記、又は描画）により行うことができる。CAS 番号が判明していれば、CAS 番号を用いた検索が最も効率的である。

① 化学物質の識別子（CAS 番号、名称、構造）を入力。

CAS 番号、又は化学構造を入力する（図 4-1-1）。

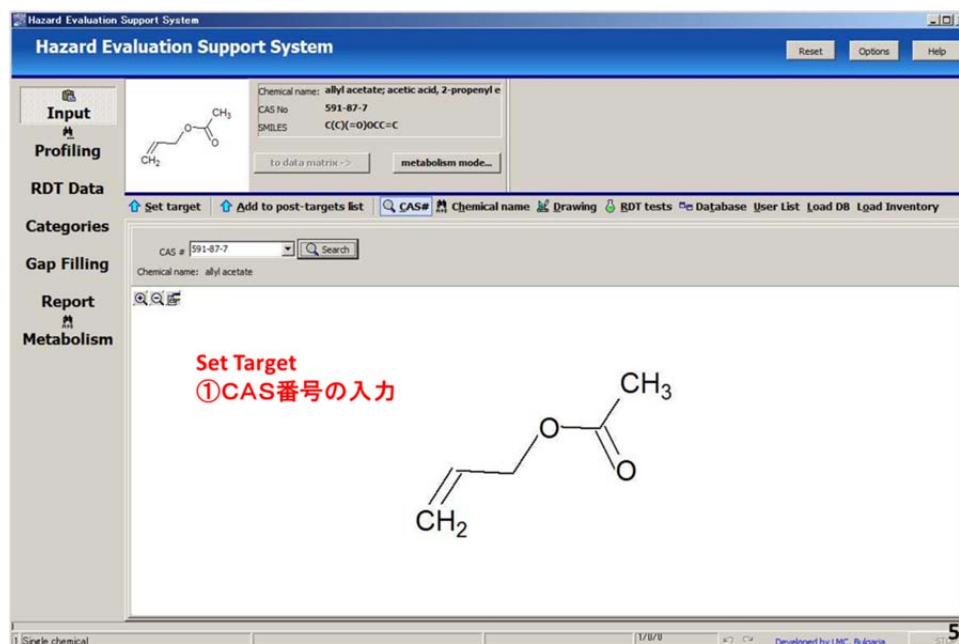


図 4-1-1 CAS 番号の入力

データをセットすると左上の欄に構造が描画される（図 4-1-2）。

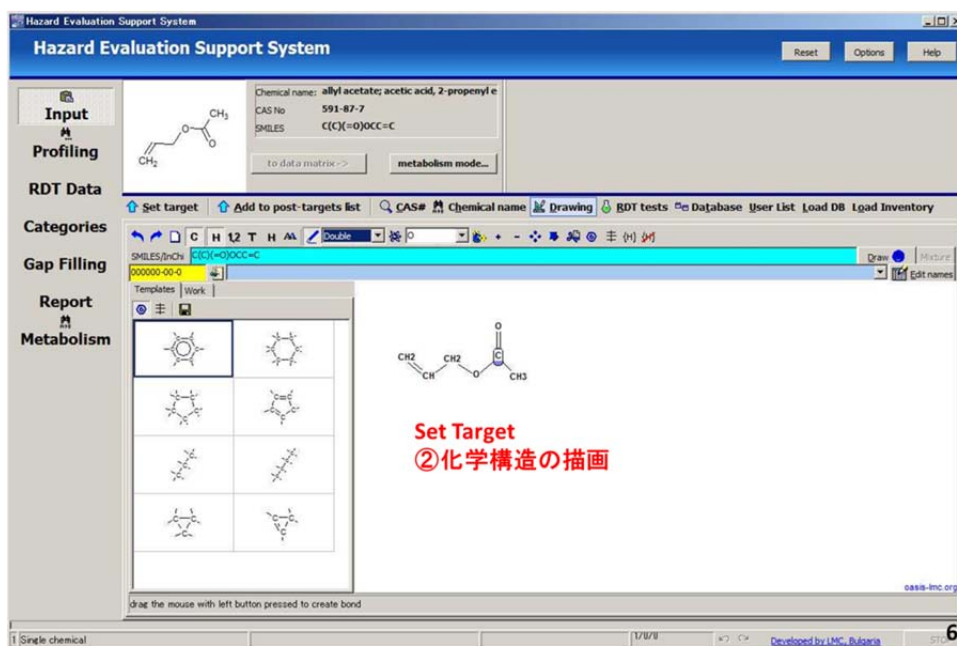


図 4-1-2 化学構造の描画

② プロファイリング

データベースに収載されている様々な情報を収集する。

抽出しようとする情報（官能基、化学反応性、DNA との結合性、代謝、HESS に搭載しているカテゴリー情報など）に関するプロファイラーを選択する（図 4-1-3）。

図 4-1-3 プロファイリング（プロファイラーの選択）

Profiling（図 4-1-3 の①）を実施すると、収集した情報が表示される（図 4-1-4）。

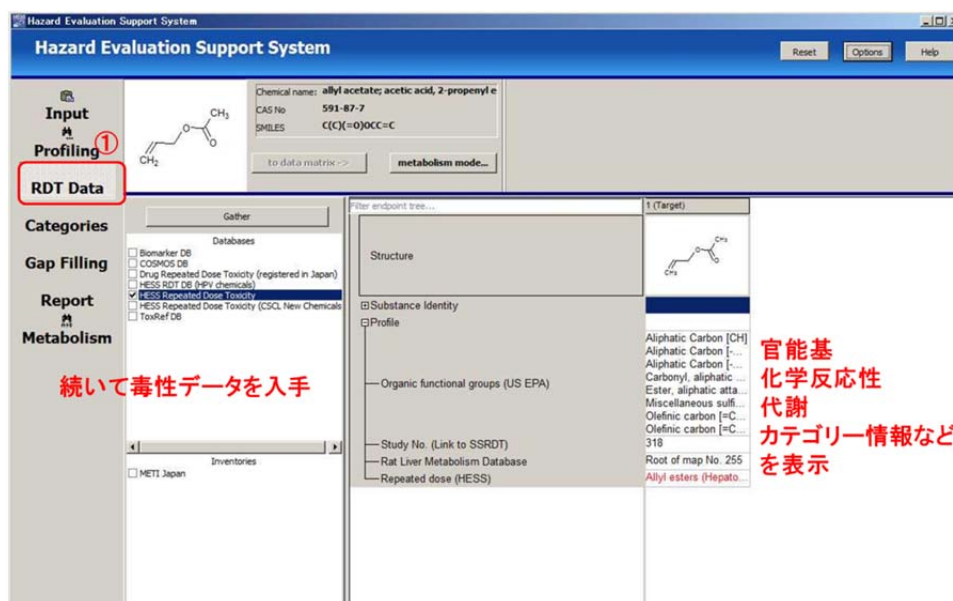


図 4-1-4 プロファイルの表示、毒性情報の収集

③毒性（RDT）データの取得。

図 4-1-5 の画面で毒性データベースを選ぶと、NOEL/LOEL データが表示される（図 4-1-5 (2)）。

反復投与毒性の場合はエンドポイントが多数あるが、500 種類くらいに整理して入力されている。変化が見られた用量が示してあり、そのひとつ下の用量が NOEL という形で入っている。

データツリーを開くと、各エンドポイントの NOEL/ LOEL データを参照できる。

それぞれの数値をクリックすると試験条件詳細が一覧表で表示される。

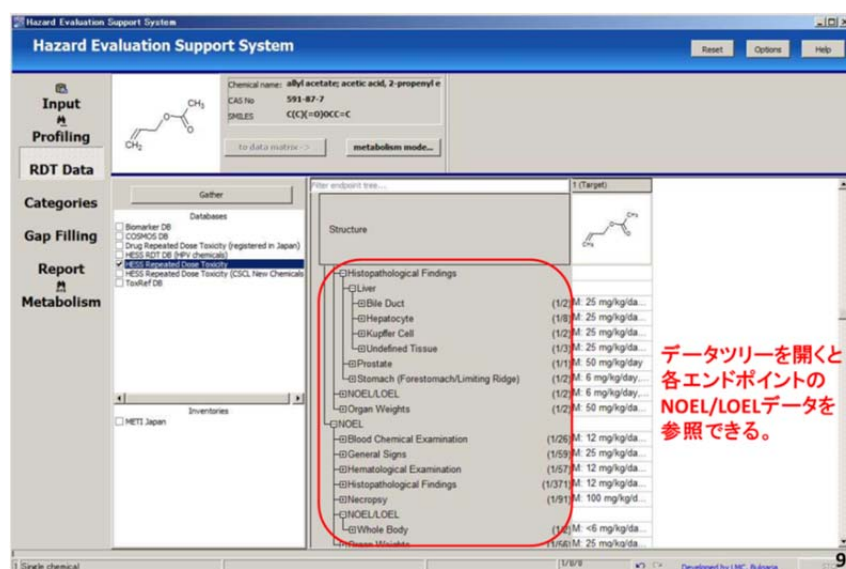


図 4-1-5 毒性データの表示

(2) 類似物質の検索

HESS では、カテゴリー化を支援するために、類似物質の検索しグループ化することが可能である。

グループ化には、官能基、化学反応性、DNA との結合性、代謝、HESS に搭載しているカテゴリー情報など、及び構造類似性（Structural Similarity；トポロジカル（原子間距離、隣接原子、ある原子からある原子への経路、環構造の形成など、原子と原資の相対的な位置関係）な類似性と、化学的な特徴（構成元素、チャージ、結合の種類等）の類似性を合わせたもの。）などの指標がある（図 4-1-6、図 4-1-7）。

第 1 次のカテゴリー化を行った後、異なる方法でさらにサブカテゴリー化を行い、より類似性の高い物質に絞り込むことが可能である。

さらに高度なカテゴリー化のために、作用機序、代謝に関するデータベースも搭載され、これらを用いて様々な情報を収集し、未試験物質の毒性を予測することが可能となっている。

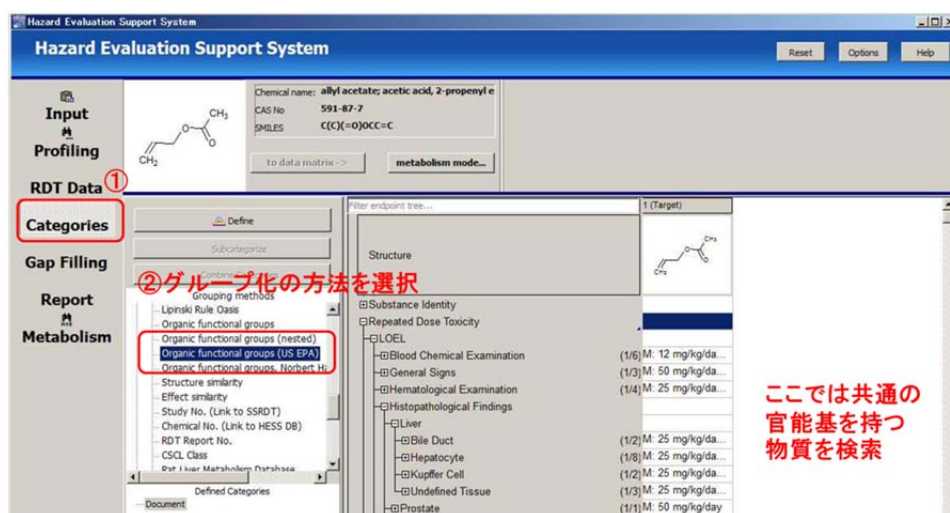


図 4-1-6 グルーピング方法の選択

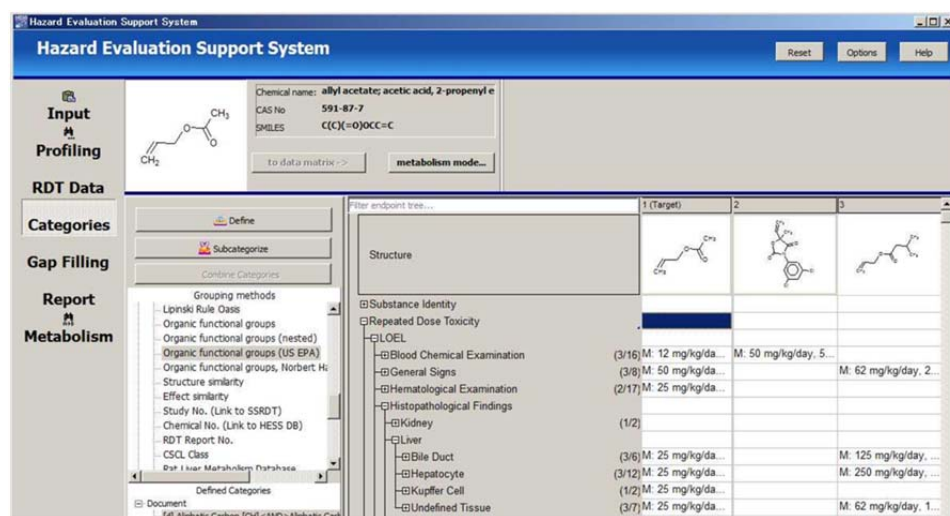


図 4-1-7 類似物質データの表示

(3) データの抽出

HESS に搭載されているデータベースのデータをテキスト形式でエクスポートすることが可能である。

複数のデータベースを合わせてエクスポートもできる。

① Lord DB モードを選択した後、エクスポートするデータベースを選択（図 4-1-8）。

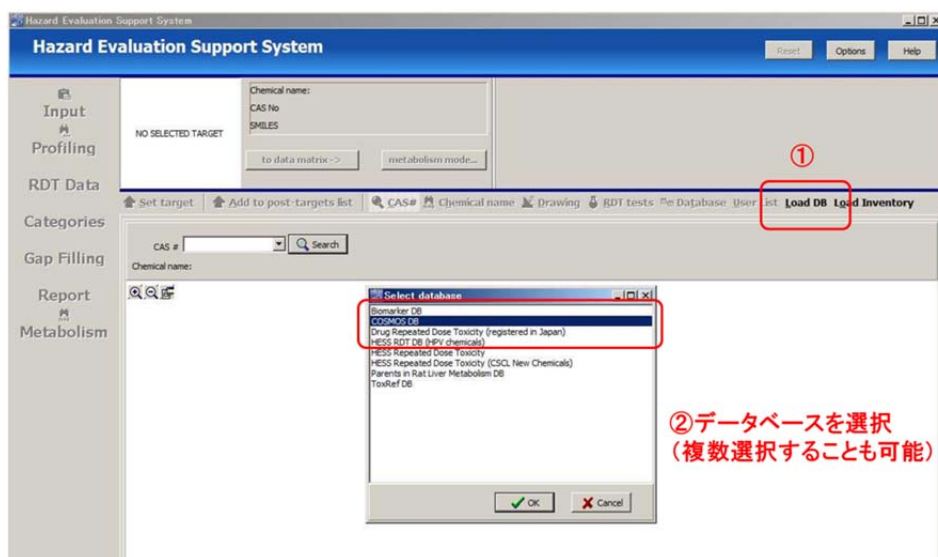


図 4-1-8 データのエクスポート

② 対象とするデータベースのデータの収集（図 4-1-9）、表示（図 4-1-10）。

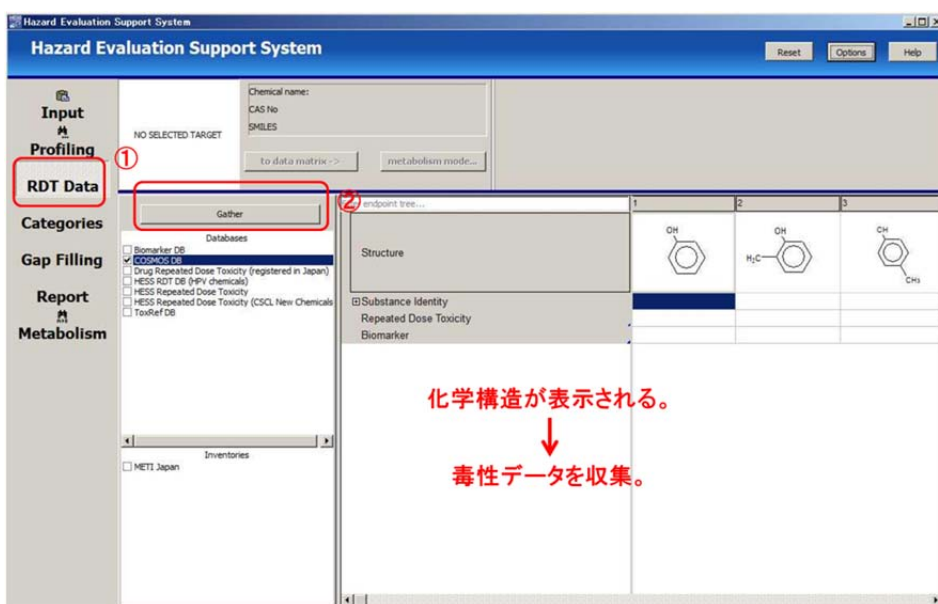


図 4-1-9 データベースに収載されている毒性データの収集

2. OECD QSAR Toolbox

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>

OECD QSAR toolbox は、HESS と同様、カテゴリー・アプローチによる評価を支援するためのシステムである。当初、反復投与毒性に関するシステムが搭載されていなかったため、HESS の開発が行われ、tool box にも搭載されたという経緯がある。

各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データのデータベースと、官能基や構造アラート（毒性発現の原因となる部分構造）などを認識するプロファイラーが搭載されている点も HESS と同様である。Cramer 分類実施ソフトも搭載され、基本的な機能は HESS と共通している。

各種エンドポイントとして、遺伝毒性（*in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験等、及び *in vivo* の小核試験、染色体異常試験等）、発がん性、皮膚感作性、眼/皮膚/呼吸器刺激性、反復投与毒性（HESS のデータを搭載）、及び生殖発生毒性のデータが収載されている。このほかエストロゲン受容性など *in vitro* 試験データも搭載されている。また、ヒト健康影響に関するデータのほか、物理化学性状データ、生物分解性と生物蓄積性データや水生生物に関する毒性試験データも収載されている。

TTC に関連する反復投与毒性関連の収載物質は、約 3500 物質程度と思われる（搭載データベースごとの物質数は判明しているが、重複の有無は不明）。

搭載されているデータベースごとの物質数は以下のとおりである。

HESS	608
Munro/EFSA	610
ToxRef (EPA)	406
MHLW	252
ToxCast	1813

上述のように、HESS と機能は基本的に共通であり、操作法も概ね共通である。

3. RepDose (repeated dose toxicity)

<http://fraunhofer-repdose.de/>

RepDose は、ドイツの Fraunhofer ITEM が開発した反復投与毒性のデータベースである。約 1,200 物質について、ラット、マウス又はイヌを用いた経口又は吸入亜急性ないし慢性毒性試験データが、3,400 件収載されている。

なお、HESS と RepDose に収載されている物質について、数年前 NITE で比較した際に、HESS 収載 500 物質、RepDose 収載 700 物質のうち、重複が 100 物質であり、現在は両者とも物質数は二倍程度に増加しているが、重複の割合としてはそれほど変わっていないと考えられる。

データは主にピアレビューを受けた試験で、公的にアクセスできるものが収載されている。代表的な情報源は以下のとおりである

- ・ドイツ MAK 文書
- ・EHC (Environmental Health Criteria)
- ・EU RAR (Risk Assessment Report)
- ・ドイツ BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie: 化学産業保険組合) の報告書
- ・HPV 化学物質
- ・NTP レポート

収載されている試験は、信頼度が評価され以下のランク付けが行われている。

- A OECD ガイドライン準拠又は同等の品質
- B 欠点はあるものの評価には適切
- C 品質評価できない (情報不足)
- D 特定エンドポイント向けの特別なデザイン

収載されている物質は、少なくとも一つ、多いもので 15 の試験データがあり、概ね 1~4 試験が行われている。それぞれの試験について、L (N) OAEL が付与されている。

なお、所見や対応する標的器官の記述法が、著者/試験機関により大幅に異なっているのを、RepDose ではこれらを表現する標準用語を定めている。

データの検索は、以下の 4 つの情報に関するパラメータを用いる。

- ・化学物質情報: CAS 番号、名称
- ・物理化学性状情報: 沸点、水溶解度、Log PoW、蒸気圧、分子量
- ・試験情報: 動物種、性、投与経路、試験期間 (日)、NOEL 範囲、LOEL 範囲、試験品質
- ・標的器官/影響情報: 標的器官、影響、性、ある影響に関する LOEL

これらのパラメータを適宜組み合わせて用いる。

検索結果として、影響ごとに当該影響の LOEL とともに表示される（図 4-3-1）。例えば、血液学的な影響として、赤血球、白血球、リンパ球、ヘモグロビンなどへの影響がそれぞれの LOEL とともに表示される。なお、これらそれぞれが 1 件のエントリとしてカウントされ、エントリ件数が 100 件を超えるとパラメータの変更が求められる。（従って、物質を特定せずに検索を開始するとパラメータ変更が求められ、本データベース収載の全物質のデータを、一度に表示させることはできない）

Chemical parameter		Study parameter		Target/effect parameter	
	select	show		select	show
CAS number		☒	Species		☒
Name	Acetaldehyde	☒	Sex		☒
Physical parameter			Route		☒
Boiling point		☐	Study duration days	-	☒
Water solubility		☐	NOEL mg/kg bw/d	-	☒
log POW		☐	LOEL mg/kg bw/d	-	☒
Vapour pressure		☐	Study quality	☒ A ☒ B ☒ C ☒ D	☒
Mol. weight	-	☐	Reference	Please contact Fraunhofer ITEM for further information.	

[Log Out](#)
[clear form](#)
[start query](#)


 Last data update December 2012

図 4-3-1 RepDose 検索結果

4. 化学物質総合情報システム（Chemical Risk Information Platform：CHRIIP）

http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/SystemTop_jp.faces

化学物質総合情報提供システム（CHRIIP）は、化学物質のリスクに関するデータを、独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）が独自に整備し、インターネットを通じて無料で公開しているデータベースである。

化学物質管理に関連した多岐にわたる項目（表 4-4-1）を収載している。個別物質に関する総合的な情報を得ることができるとともに、項目ごとの対象物質の一覧をダウンロードすることができる。

表 4-4-1 CHRIIP 収載項目

カテゴリー	内容
I. 一般情報	化学物質の一般的な情報。 CAS 番号、日本語名、英語名、分子式、構造式、別名など。
II. 国内法規制情報	化審法、化管法、毒劇法、安衛法など国内の化学物質に関する法規制の情報。 それぞれの化学物質に該当する規制の状況を掲載。
III. 各国インベントリ、規制等情報	海外の化学物質規制や安全性に係る取組みに関する情報。 国連番号・分類、OECD：HPV、REACH：SVHC、TSCA：SNUR、韓国・ベトナム・タイ・インドネシア化学品法、POP s、PIC の対象物質など。
IV. 暴露情報	国内における化学物質の暴露に関する情報。 化審法における製造・輸入量、化管法における PRTR 対象物質の情報
V. 各国有害性評価情報	国内外の機関で評価された化学物質の有害性/リスク評価に関する情報。 GHS 分類結果、有害性評価書、海外のリスク評価書など。
VI. 物理化学性状情報	化学物質の物理化学性状情報。 沸点、融点、対水溶解度、蒸気圧など
VII. 環境毒性情報	環境省生態影響試験結果。 ミジンコ急性遊泳阻害試験、魚類（ヒメダカ）急性毒性試験、藻類生長阻害試験などの環境毒性情報。
VIII. 健康毒性情報	化学物質の人への有害性に関する情報。 作業環境許容濃度、発がん性評価結果、経産省・NITE による安全性試験結果など。

ヒト健康有害性に関する情報は、「各国有害性評価情報」と「健康毒性情報」の項にまとめられている。

「各国有害性評価情報」の項では、国内外の公的機関が行った評価情報（表 4-4-2）の有無が表示され、評価が行われている場合は、評価書へのリンクが張られている（図 4-4-1）。なお、化学物質有害性評価書／初期リスク評価書が公表されている物質については、当該物質の検索結果のページに概要が表示される。なお、各評価書に収載されている物質のリストをダウンロードすることが可能である。

表 4-4-2 CHRIP の各国有害性評価情報

各国有害性評価情報	
GHS 関係各省による分類結果	EHC (環境保健クライテリア)
化学物質安全性 (ハザード) 評価シート	EU (欧州連合): リスク評価書
化学物質有害性評価書/初期リスク評価書	ICSC (国際化学物質安全性カード)
環境省化学物質の環境リスク評価結果	米国環境保護庁: IRIS (統合リスク情報システム)
米国 ATSDR (有害物質疾病登録局): Toxicological Profiles	OECD: 高生産量化学物質 (HPV Chemicals) OECD SIDS
BUA (ドイツ化学会諮問委員会): リスク評価書	オーストラリア: PEC (優先既存化学品)
CEPA: PSL (カナダ環境保護法: 優先物質リスト)	Assessment Reports
CICADs (国際化学物質簡潔評価文書)	米国 NTP (国家毒性計画): 長期試験レポート

V. 各国有害性評価情報

■GHS 関係各省による分類結果 データの説明 GHS関連情報のページへ					
物質番号	177	分類実施者・実施年度	関係省庁連絡会議・平成18年度	分類結果	html
公表名称	4-ピニル-1-シクロヘキセン				
■化学物質安全性(ハザード)評価シート データの説明					
評価シート番号	2000-15	公表・更新年月	2002/10	詳細情報	評価シート(PDF)
評価物質名称	4-ピニル-1-シクロヘキセン				
■化学物質有害性評価書／初期リスク評価書 データの説明					
評価書番号	No.118	Details	有害性評価書 (公表・更新年月: 2007/03)		
			初期リスク評価書 (公表・更新年月: 2008/08)		
			初期リスク評価書概要版 (公表・更新年月: 2009/05)		
評価物質名称	4-ピニル-1-シクロヘキセン				
有害性評価書まとめ					
環境中運命	生分解性	好氣的生分解(化審法): 難分解性と判定			
	生物濃縮性	濃縮性がない、または低いと判定 (化審法) 生物濃縮係数BCF: 83-211 (0.1 mg/L)・110-208 (0.01 mg/L) (コイ) オクタノール/水分配係数Log K _{ow} : 3.93 (測定値)			
環境影響	藻類に関する毒性	急性: 72時間EC50: >13.9 mg/L (バイオマス・生長速度) (セナストラム 生長阻害 淡水 OECDTG201 GLP) 慢性: 72時間NOEC: 7.68 mg/L (バイオマス)・>=13.9 mg/L (成長速度) (セナストラム 生長阻害 淡水 OECDTG201 GLP)			
	無脊椎動物に関する毒性	急性: 48時間EC50: 1.87 mg/L (オオミジンコ 遊泳阻害 淡水 OECDTG202 GLP) 慢性: 21日間NOEC: 0.227 mg/L (オオミジンコ 繁殖 淡水 OECDTG211 GLP)			
	魚類に対する毒性	急性: 96時間LC50: 4.60 mg/L (メダカ 淡水 OECDTG203 GLP)			
健康影響	急性毒性	経口: LD50: 2,600 - 3,080mg/kg (ラット) 吸入: LC50: 10,610 ppm (47,000mg/m3) (マウス)、6,100 ppm (27,000mg/m3) (ラット) 経皮: LD50: 17,000 mg/kg (ウサギ)			
	刺激性及び腐食性	皮膚: 中等度 (ウサギ) 眼: 腐食性 (ウサギ 0.5mL 角膜壊死) 備考: 蒸気またはミストは目、粘膜、上部気道に刺激性 (使用動物種不明)			
	反復投与毒性	経口: LOAEL: 200 mg/kg/日 (マウス 雌雄 5日/週 2年間 強制経口 雌雄 前胃の炎症・潰瘍・上皮過形成、肺のうっ血、雄 脾臓の赤脾髄の萎縮、雌 副腎のうっ血・副腎皮質皮膜下B細胞の過形成)、LOAEL: 200 mg/kg/日 (ラット雌雄 5日/週 2年間 強制経口 雄の前胃の上皮細胞の過形成) 吸入: NOAEL: 250ppm(1,125mg/m3) (マウス 雌雄 13週 雌雄 死亡・嗜眠、雌 卵巣萎縮)			
	生殖・発生毒性	生殖・発生への影響は、マウスを用いた連続交配試験でF0世代及びF1世代いずれにもみられ			

図 4-4-1 各国有害性評価情報

「健康毒性情報」の項では、日本産業衛生学会による許容濃度/発がん分類、海外主要

機関（IARC、US EPA、EU、US NTP）による発がん分類の他、試験データとして経済産業省による安全性試験結果、NITE 安全性試験結果及び内分泌かく乱作用に関する試験結果と有害性評価書が掲載されている。

このうち、経済産業省による安全性試験結果は、経済産業省が安全性情報収集・整備のために実施した 119 物質の毒性試験結果である。実施されている毒性試験と物質数は表 4-4-3 のとおりである。これらの試験については、試験結果のデータシート、及び試験報告書要約にリンクが張られている。

表 4-4-3 経済産業省による安全性試験結果

実施試験	物質数
急性経口投与毒性試験（毒性等級法；OECD-TG423）	26
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD-TG422）	115
細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD-TG471）	38
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD-TG473）	27

また、NITE 安全性試験結果は、厚生労働省の「化審法／既存化学物質安全性点検（毒性）」又は環境省の「化学物質の生態影響試験」において実施されていない物質を対象として、NITE が独自に実施した毒性試験・生態毒性試験結果である。

毒性試験は 27 物質について、変異原性試験及び反復投与試験が行われている（表 4-4-4）。

これらは、データシートにリンクしており、さらにデータシートからは最終報告書等にリンクしている。

表 4-4-4 NITE 安全性試験結果

実施試験	物質数
28 日間反復投与毒性試験（OECD-TG407）	27
細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD-TG471）	
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD-TG473）	

5. ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)

<http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp>

ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource : 計算機毒性情報集成) は、すべての公的に利用可能な化学物質毒性データのオンライン・ウェアハウスであり、人の健康と環境への潜在的な化学的リスクに関するすべての公的に利用可能なデータの検索に用いることができる。

ACToR は 2,572 の公共の情報源から、環境化学物質約 56 万物質のデータを集約したものであり、化学名その他の識別子及び化学構造により検索が可能である。

このデータウェアハウスの特徴は以下のとおりである。

- ・以下の EPA 化学毒性データベースのデータを ACToR を通して検索・照会することができる
 - ・ ToxRefDB (30 年にわたり 20 億ドルを費やした動物毒性試験データ)。
 - ・ ToxCastDB (500 以上のハイスループットアッセイにおける 1,000 物質のスクリーニングデータ)。
 - ・ ExpoCastDB (化学物質の優先順位付けのために、ヒト暴露と暴露係数データを集約しリンクさせている)。
 - ・ DSSTox (化学構造とその注釈が得られる)。
- ・ 化学構造、物性値、*in vitro* アッセイデータ及び *in vivo* 毒性データを収載している。
- ・ 高・中生産量工業化学品、農薬 (活性及び不活性成分) 及び地下水/飲料水汚染物質などを収載している。

ACToR の情報源は、EPA の各種データベース、FDA (アメリカ食品医薬品安全局)、NIH (国立保健研究所) のデータベース (PubMed を含む)、州や他国 (カナダ、EU など)、国際機関 (OECD、WHO など) NGO、企業、大学のデータベース等、1,000 以上にわたっている。

収集されたデータは、下表の項目に分別して表示されるが、多くの場合、同一データが、関連する複数の項目に重複表示されている。例えば、Chronic Toxicity の項に発がん性試験データが収納されている場合が多い。その逆に、一部の情報源 (例えば、日本の既存点検データ) は、Chronic Toxicity や Genotoxicity といった具体的な項目ではなく、Hazard の項に収納され、データとしては External Link のみ示されているものもあるので、注意が必要である。また、多数の情報源から、検索条件に合致するすべてのデータを抽出するため、網羅的であるが、一方で、元データが重複している場合も多い。

表 4-5-1 ACToR のデータ項目

項目	
一般情報（構造、CAS 番号、分子量等）	Food Safety
Synonyms	Biomonitoring
Hazard	Occurrence
Acute Toxicity	Non-regulatory Risk Management
Chronic Toxicity	Regulatory Risk Management
Carcinogenicity	Production and Release
Genotoxicity	Inherent Chemical Property
Developmental Toxicity	International Safety Card
Reproductive Toxicity	

検索結果は、情報源とデータとして表示される。ある物質の Chronic Toxicity の項の一部を（図 4-5-1）示した。データは、試験結果の概要が示されているもの（図 4-5-1 ①）、情報源への External Link となっているもの（図 4-5-1 ②）、情報源の分類/記号が表示されているもの（図 4-5-1 ③）など、情報源により異なる。情報源の分類/記号は、各情報源の説明のページに説明されているが、ごく簡単な記述なのでオリジナルを参照するなど、データの読み方に習熟する必要があるだろう。

①

Results of Testing under TSCA Section 4

Result Group:

Component

Name Value

Dose/concentration 500, 2500, 5000 ppm

Exposure inhalation, 6hr/d, 5d/week, 104 weeks

No. per group 10/sex

Protocol/Guideline 40 CFR 798.3300

Reference Exposure to isopropanol vapor for 24 months produced clinical signs of toxicity such as hypoactivity, lack of startle reflex, or narcosis at exposure levels of 2500 and 5000 ppm. Urine chemistry changes indicative of kidney damage were noted for male rats at 2500 ppm and both males and females at 5000 ppm. A number of nonneoplastic lesions were observed in the kidney. The only neoplastic lesion observed for male rats was an increase in interstitial cell adenomas of the testis which was considered to represent marked hyperplasia and was not believed to represent autonomous growth. No increased frequencies of neoplastic lesions were noted for female rats from any isopropanol exposure groups. The NOEL for toxic effects was 500 ppm.

Species rats

Study Code/type HECTOXCARC Oncogenicity

②

NLM TOXNET HSDB URL

Result Group:

Component Name Value

HSDB URL

[Link Out](#)

[EXIT Disclaimer](#)

③

California OEHHA's Reference levels for Non-cancer Health Impacts for contaminants found in air

Result Group:

Component Name

Value

Hazard Index Target Organs Eyes; respiratory system

Inhalation REL 3200

Reference Exposure Level (REL) type A

Species H

Result Group:

Component Name

Value

Hazard Index Target Organs Kidney; development

Inhalation REL 7000

Reference Exposure Level (REL) type C

Species R, M

図 4-5-1 ACToR 検索結果の表示例（Chronic Toxicity の一部）

6. ToxRef DB (Toxicity Reference Database)

<http://actor.epa.gov/toxrefdb/faces/Home.jsp>

ToxRef DB は、*in vivo* 動物毒性試験データを保存するために、EPA の農薬のプログラムオフィス (OPP) と国立計算毒性センター (NCCT) の共同により構築されたものである。化学物質の *in vivo* 動物毒性試験を収載し、ACToR を通してアクセスすることができる。

本データベースの特徴は次のとおりである

- ・試験デザインの詳細と投与に関連した影響を標準化した用語を用いて保存
- ・一般公衆がアクセスでき、検索可能なフォーマットで化学物質の毒性データを提供
- ・ACToR を通じて、他のハザード、暴露、リスクに関する情報源とリンク
- ・30 年にわたり 20 億ドルを費やした動物毒性試験データを収載
- ・データが豊富にある農薬活性成分を中心に、474 物質に関する試験の詳細と結果について収載
- ・収載試験は、ラット及びマウスの慢性毒性/発がん性試験、生殖発生毒性試験など (表 4-6-1)
- ・今後、殺虫剤、抗菌剤、汎用化学品及び医薬品のデータを追加・拡充の予定

表 4-6-1 ToxRef に収載されている試験の種類と物質数

試験	物質数 (2010 年現在)
ラット慢性毒性/発がん性試験	324
マウス慢性毒性/発がん性試験	324
ラット多世代生殖毒性試験	352
ラット出生前発生毒性試験	365
ウサギ出生前発生毒性試験	331
げっ歯類亜慢性試験	302
合計	474 物質、1998 試験

ToxRef で検索を行うと、結果は ACToR の検索項目に ToxRef DB Data が項目として追加された形で表示される。

まず、試験条件の詳細データが表示され (図 4-6-1①)、次いで、雌雄それぞれの用量群ごとの所見が表示される (図 4-6-1②)。これらのデータは、CSV データとしてダウンロードが可能である。

また、全データもダウンロードでき、ローカルで動かすことも可能である。

その他、ToxRef 収載の慢性/発がん性、生殖毒性及び発生毒性データのまとめが、それぞれ、エクセルファイルとしてダウンロード可能である。このまとめは、各物質について、ラット肝腫瘍、ラット肝肥大、マウス腎臓病理所見、マウス肺腫瘍など、26 のエンドポイントの LEL (Lowest Effect Level: 影響が見られた最小用量; mg/kg/日) を一覧表にしたものである。

なお、ACToR から、ToxCast（毒性予測のためのシステム）にアクセスすることができるが、ToxCast からは、ToxRefDB に収載されている物質の試験ごとに、試験条件の概要と NEL（No Effect Level）/LEL や NOAEL/LOAEL をまとめた一覧表がダウンロードできる。上記の ToxRef における一覧表とは異なる観点からのまとめである。

①

Collapse All

Expand All

Download CSV Data

Study Type:

SUB

Species:

rat

Year:

1989

MRID:

42005447

Study Deficiencies:

core-minimum

Citation:

Eiben, R. (1989) MAT 7484: Study of the Subchronic Toxicity to Wistar Rats:(Administration in the Feed for 86 [Number: 99266; T1023097. Unpublished study prepared by Mobay. 446 p.

Data Quality:

Acceptable Guideline (pre-1998)

Guideline No:

870.3100

Guideline Name:

Subchronic oral toxicity in rodents

Strain:

Wistar

Admin Method:

Feed

Admin Route:

Oral

Start:

0

Start Unit:

day

End:

86

End Unit:

day

Lot/Batch No:

EG 2/85

Purity:

93.0

Duration Comments:

4 week interim sacrifice at each dose level, as well as a 3 week recovery group from high dose

Animal/Dosing

Strain; Bor:WISW (SPF Cpb)

Comments:

Generation:

Adult (P1)

Dosing Period:

Initial-to-Terminal

Gender:

F

Dose Level:

1

Dose:

0.2 mg/kg/day

Dosing Duration:

86.0 day

No. of Animals:

10

②

Generation:

Adult (P1)

Dosing Period:

Initial-to-Terminal

Gender:

F

Dose Level:

3

Dose:

1.2 mg/kg/day

Dosing Duration:

86.0 day

No. of Animals:

20

Effect Type	Effect Target	Effect Description	Direction	Target Site	Effect Description	LOAEL	Endpoint Category
Organ Weight	Spleen	Absolute	Increase	[Not Specified]	absolute	false	Systemic
Pathology (Clinical)	Clinical Chemistry	Brain (regional) Cholinesterase (ChE)	Decrease	[Not Specified]		true	Cholinesterase Inhibition
Pathology (Clinical)	Clinical Chemistry	Erythrocyte Cholinesterase (ChE)	Decrease	[Not Specified]		true	Cholinesterase Inhibition
Pathology (Clinical)	Clinical Chemistry	Glucose	Increase	[Not Specified]		false	Systemic
Pathology (Clinical)	Clinical Chemistry	Plasma Cholinesterase (ChE)	Decrease	[Not Specified]		true	Cholinesterase Inhibition

図 4-6-1 ToxRef DB データの表示例

195

7. Carcinogenic Potency Database (CPDB)

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/cpdb.html>

Carcinogenic Potency Database (CPDB) は、米国カリフォルニア大学が 1980 年から 2005 年にわたり構築した発がん性試験に関するデータベースであり、発がん性試験結果とともに、発がん活性の指標としてそれぞれの試験について、TD₅₀ 値が算出されている。

発がんデータベース (CPDB) は、構築後の改訂も含め、1,547 化学物質に関する 6,540 件の慢性・長期発がん性動物試験結果が収録されている。

収載している発がん性試験データは、過去 50 年にわたり一般論文誌に発表されたもの (1,513 報)、及び国立がん研究所/国家毒性プログラム (NCI/NTP) によって行われた試験結果 (452 報) であり、試験条件と結果とともに定性的・定量的な解析も併せて掲載されている。

掲載されている試験条件、結果及び解析データは次のとおりである

- ・試験条件：動物種・系統・雌雄の別、投与経路、用量 (mg/kg 体重/日)、投与・試験期間
- ・試験結果：標的器官、腫瘍の種類、腫瘍発生頻度 (腫瘍発生動物数)
- ・解析データ：発がん活性 (TD₅₀) とその統計的有意性、用量-応答曲線の形状、発がん性に関する著者の見解
- ・引用文献

本データベースでは、発がん活性の数値的表現として TD₅₀ を用いている。TD₅₀ は、ある物質を生生涯にわたり投与した場合、投与なしであれば腫瘍を発生しないはずの動物数に対し、その半数に腫瘍を誘発する用量 (mg/kg 体重/日) である。

TD₅₀ は、発がんに関する多くの問題を比較し解析するために用いることができる標準化された定量的な尺度となる。

CPDB に収載するデータは単一化学物質 (陽性/陰性に関わらず) の完全な慢性/長期試験データであり、このようなデータが合理的に同定できるように以下の選定基準が設定されている。データソースは NCI/NTP による試験と一般公開された文献におけるアッセイの二種類に区分され、それぞれに対して選定基準が設定されている。

① NCI/NTP の試験データ

NCI/NTP で行われた試験は、同一プロトコルであり、組織病理学検査を含め同一様式で報告されているため、基本的に全試験が収載されている。ただし、mg/kg/日単位での用量が算出できない場合 (被験物質が粒子状、経皮又は皮下投与、出生前暴露) は除外されている。

② 一般文献に公表されているデータ

これらの試験は試験デザインだけでなく、報告様式もさまざまである。

CPDB では、以下の条件をすべて満たす場合に限り収載することとしている。

1. 試験動物は哺乳類である。

2. 投与は生涯の早い段階で開始されている（ラット、マウス、ハムスターについては 100 日齢以下）。子宮内暴露は含めない。
3. 投与経路は混餌、飲水、強制経口、吸入、静脈内又は腹腔内注射（すなわち、全身露出）である。
4. 試験物質は、単一化学物質又は商用化学品混合物である。粒子状物質は含めない。
5. 被験物質は、他の化学物質との組み合わせではなく、単独で投与されている。
6. 投与は慢性であり、投与間隔は 7 日以内である。
7. 暴露期間はその動物種の標準的な寿命の少なくとも四分の一（げっ歯類については、少なくとも 6 ヶ月）である。
8. 試験期間は、その動物種の標準寿命の少なくとも半分（げっ歯類の場合 1 年）である。
9. 試験デザインには、同時対照群が含まれている。
10. グループ当たり少なくとも 5 匹の動物が用いられている。
11. 外科的な介入は行われていない。
12. 病理学データは、腫瘍の総数ではなく腫瘍を有する動物の数が報告されている。
13. 報告されている結果は、元データであり、すでに他の著者によって報告された実験の二次分析ではない。
14. 分割してと殺を行った場合は、データは、と殺タイミングごとの別の試験として報告されている。
15. NCI が実施したサルを用いた長期試験（最大 32 年間）については、いくつかのルールが緩和されている。

試験データに関する文献検索は、データベースの検索と、特定学術誌の検索とが行われている。

データベースとしては、発がん試験に関する既存のデータベース (the Survey of Compounds Which Have Been Tested for Carcinogenic Activity)、International Agency for Research on Cancer (IARC) の発がん物質に関するモノグラフのほか、Medline、Current Contents 及び日本の科学技術データベースが用いられている。

特定学術誌としては、Cancer Research、Carcinogenesis などのがんを中心とした学術誌及び Toxicology、Food and Chemical Toxicology などの、毒性学に関連した学術誌の検索が行われている。この中には、Japanese Journal of Cancer Research, Japanese Pharmacology and Therapeutics (Yakuri to Chiryo)、Pharmacometrics (Oyo Yakuri) といった日本の学術誌も含まれている。

web ページは、個別物質ごとのデータを掲載しているが、このほかデータの一覧表、標的部位ごとのまとめその他種々の解析データが、PDF や Excel スプレッドシートにダウンロードできる。ホームページを図 4-7-1 に示した。

個別物質は、収載物質一覧のページ (図 4-7-1) で、web ブラウザの「検索」コマンドを用い、名称又は CAS 番号検索する。

個別物質のデータは、試験データの要約（ラット、マウスの雌雄それぞれについての標的器官と TD_{50} 値；図 4-7-3）、及び当該物質の収載試験に関する試験条件、用量ごとの腫瘍発生動物数、引用文献などが示されている（図 4-7-4）。

The Carcinogenic Potency Project

The Carcinogenic Potency Database (CPDB)

Lois Swirsky Gold, PhD, Director
[Memorial of Lois Swirsky Gold](#)

A Web page ([Margin of Exposure](#)) provides a broad perspective on possible cancer hazards from human exposures to chemicals that cause cancer in high dose rodent cancer tests. Exposures are given in [graphic](#) and [table](#) formats, including high historical exposures to workers, pharmaceuticals, natural chemicals in the average diet, air pollutants, food additives, and pesticide residues.

A supplement to the CPDB was added in August 2007, which includes results on 66 new chemicals and new results for 52 chemicals already in the CPDB. All Web pages on this Web site have been updated to reflect these additions, including plots, summary tables, and Excel files. Click [here](#) for a list of new chemicals and a list of earlier chemicals with new data.

Buttons available in the grid:

- Web Page on Each Individual Chemical
- CPDB Summary Table by Chemical (PDF, Excel, and Rich Text Format)
- CPDB Summary Table by Target Site
- CPDB Plot Screen Version Format
- CPDB Plot Published Format
- CPDB Excel and Tab-separated Formats
- CPDB Methods and Guide to Plots
- Chemical Structures, SMILES, InChI
- Dataset on Dosing and Survival: Excel and Tab-separated
- Summary Table by Chemical of NC/NTP Bioassays
- Summary Table by Target Site of NC/NTP Bioassays
- Margin of Exposure: Rodent Cancer Dose and Human Exposure
- Misconceptions about the Causes of Cancer
- Our Publications by Topic (PDFs)
- Our Publications by Year (PDFs)
- Aristolochic Acid
- Acknowledgment and Support

The Carcinogenic Potency Database (CPDB) is a unique and widely used international resource of the results of 6540 chronic, long-term animal cancer tests on 1547 chemicals. The CPDB provides easy access to the bioassay literature, with qualitative and quantitative analyses of both positive and negative experiments that have been published over the past 50 years in the general literature through 2001 and by the National Cancer Institute/National Toxicology Program through 2004. The CPDB standardizes the diverse literature of cancer bioassays that vary widely in protocol, histopathological examination and nomenclature, and in the published author's choices of what information to provide in their papers. Results are reported in the CPDB for tests in rats, mice, hamsters, dogs, and nonhuman primates.

図 4-7-1 CPDB ホームページ

（オレンジ色の四角に記載されている項目について、それぞれのページにリンクしている）

The Carcinogenic Potency Project

All Results On Each Chemical in the Carcinogenic Potency Database (CPDB)

To obtain the full results in the Carcinogenic Potency Database, click on any chemical name.

This list is searchable by chemical name or by Chemical Abstracts Registry Number (CAS) using the Find command in your web browser. If the name you are seeking is not in this list, click to see [Synonyms](#).

The Web page for each individual chemical provides both summary and detailed information. A summary table reports positivity, target sites and carcinogenic potency (TD_{50}) in each species tested: rats, mice, hamsters, dogs, or nonhuman primates. Detailed CPDB results of each experiment are given in a format suitable for screen viewing. Included are, for example, experimental protocol, tumor incidence, dose-response, TD_{50} and its statistical significance, and citation. Pop-up windows define each code, for example, strain of animal, route of administration, tissue and tumor type. Chemical information is provided, including SMILES and InChI codes, and chemical structure.

[A-α-C \(CAS 26148-68-5\)](#)
[Acesulfame-K \(CAS 55589-62-3\)](#)
[Acetaldehyde \(CAS 75-07-0\)](#)
[Acetaldehyde methylformylhydrazone \(CAS 16568-02-8\)](#)
[Acetaldoxime \(CAS 107-29-9\)](#)
[Acetamide \(CAS 60-35-5\)](#)
[Acetaminophen \(CAS 103-90-2\)](#)
[Acetohexamide \(CAS 968-81-0\)](#)
[Acetone\[4-\(5-nitro-2-furyl\)-2-thiazolyl\]hydrazone \(CAS 18523-69-8\)](#)
[Acetonitrile \(CAS 75-05-8\)](#)
[Acetoxime \(CAS 127-06-0\)](#)

図 4-7-2 収載物質一覧のページ



The Carcinogenic Potency Project



Acetaminophen (CAS 103-90-2)

SMILES, InChI and Structure are below.

Rats and Mice: Cancer Test Summary

Rat Target Sites		Mouse Target Sites		TD ₅₀ (mg/kg/day)	
Male	Female	Male	Female	Rat	Mouse
liv ubl	liv ubl	liv	liv	495 ^m	1620 ^m

Key to the Table Above

Positivity: For each chemical with a positive (carcinogenic) experiment in the [Carcinogenic Potency Database](#) (CPDB), results are included on carcinogenic potency (TD₅₀) in each species and target sites in males and females. Positivity is determined by an author's opinion in a published paper. If all experimental results in the CPDB are negative in a sex-species group, "no positive" appears. If the CPDB has no experiments in the sex-species group, "no test" appears. The summary presents the strongest evidence of carcinogenicity in each group. If there are both positive and negative experiments in a sex-species, the negative results are ignored in this Summary Table.

Target Site Codes: liv = liver, ubl = urinary bladder. Target sites are listed if any author of published experimental results concluded that tumors were induced in that organ by the test agent. If there is more than one positive experiment in a sex-species, target sites listed may be from more than one experiment, e.g. if liver and lung are both listed, then liver may have been a target in one experiment and lung in another.

TD₅₀: Our standardized measure of carcinogenic potency, TD_{50} is the daily dose rate in mg/kg body weight/day to induce tumors in half of test animals that would have remained tumor-free at zero dose. Whenever there is more than one positive experiment in a species, the reported TD₅₀ value is a [Harmonic Mean](#) calculated using the TD₅₀ value from the most potent target site in each positive experiment.

Superscripts: m = There is more than one positive experiment in the species, and TD₅₀ values from each positive experiment are used in the calculation of the reported Harmonic mean of TD₅₀.

図 4-7-3 個別物質の発がん試験結果要約

Acetaminophen: All Experiments and Citations in CPDB

The definition of each code in the plot below will appear in a pop-up window when the field name in the header line is clicked, e.g., [Strain](#), [Site](#), [Path](#). Each numbered line starts a new experiment and reports protocol information in black. Average daily dose-rates per kg body weight per day are in [green](#). Remaining lines report experimental results in [blue](#).

Abbreviations of fields in header line: # = the line number in the plot of [all CPDB chemicals](#); Xpo = duration of dosing; Xpt = duration of experiment; Site = tissue; Path = tumor type; DR = dose-response; AuOp = author's opinion about carcinogenicity; LoConf, UpConf = confidence limits (99%) on TD₅₀; Inc = tumor incidence for each dose group.

See [Guide](#) to reading the plot for details on each field, using an example of one experiment.

See [Help](#) to improve readability, or to fit the plot onto the screen or a printed page.

Chemical (Synonym) CAS										Literature Reference or NCI/NTP: Site Path	
#	Species	Sex	Strain	Route	Xpo+Xpt	PaperNum	0 Dose	1 Dose	2 Dose	3 Dose	Brkly Code
Site	Path	Notes	TD50	DR	Pval	AuOp	LoConf	UpConf	UpConf		
ACETAMINOPHEN (tylenol, paracetamol) 103-90-2											
19	M f	b6c	eat	24m24	TR394		0	76.8mg	384.mg	770.mg	
TBA	MXB	no dre	P=1.	-	955.mg n.s.s.	35/50	28/50	24/50	34/50		
liv	MXB	no dre	P=1.	-	2.21gm n.s.s.	3/50	4/50	7/50	3/50		liv:hpa,hpc,nnd.
lun	MXB	11.0gm *	P<.6	-	1.83gm n.s.s.	1/50	4/50	4/50	4/50		lun:a/a,a/c.
20	M f	b6c	eat	31m31	1955		0	390.mg	780.mg		Amo;jjhg,40,567-574:1985
liv	mix	8.32gm *	P<.05	-	3.29gm n.s.s.	2/49	2/46	8/50			
lun	mix	no dre	P=1.	-	12.0gm n.s.s.	3/49	1/46	1/50			
tba	tum	42.7gm *	P<.1	-	1.12gm n.s.s.	32/49	33/46	33/50			
21	M m	b6c	eat	24m24	TR394		0	70.6mg	354.mg	710.mg	
TBA	MXB	no dre	P=1.	-	717.mg n.s.s.	35/50	29/50	31/50	28/50		
liv	MXB	no dre	P=1.	-	2.27gm n.s.s.	16/50	9/50	10/50	7/50		liv:hpa,hpc,nnd.
lun	MXB	3.56gm *	P<.3	-	1.05gm n.s.s.	8/50	7/50	5/50	12/50		lun:a/a,a/c.
22	M m	b6c	eat	70w70	1779		0	600.mg	1.20gm		Hagiwara;faat,7,376-386:1986
liv	hpc	no dre	P=1.	-	867.mg n.s.s.	0/30	0/32	0/15			
liv	hpa	no dre	P=1.	-	1.64gm n.s.s.	3/30	2/32	1/15			
lun	aid	no dre	P=1.	-	2.58gm n.s.s.	2/30	1/32	0/15			
23	M m	b6c	eat	31m31	1955		0	360.mg	720.mg		Amo;jjhg,40,567-574:1985
liv	mix	no dre	P=1.	-	4.85gm n.s.s.	13/43	12/39	6/45			
lun	mix	no dre	P=1.	-	7.41gm n.s.s.	5/43	3/39	2/45			
tba	tum	no dre	P=1.	-	1.99gm n.s.s.	27/43	21/39	23/45			
24	M f	ifm	eat	78w78	1579		0	650.mg	1.30gm		Flaks;carc,4,363-368:1983
liv	mix	4.14gm /	P<.0005 +	-	1.95gm 12.4gm	0/51	0/58	9/50			

図 4-7-4 個別物質の発がん試験結果詳細

8. データベースのまとめ

上記のデータベースについてのまとめを表 4-8-1 に示した。

表 4-8-1 国内外の主要な化学物質毒性データベース

データベース	概要	対象とする物質	対象となるエンドポイント
OECD QSAR Toolbox	カテゴリー・アプローチによる評価を支援するためのシステム。各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データのデータベースと、構造アラート（毒性発現の原因となる部分構造）を認識するプロファイラーを搭載。Cramer 分類実施ソフトも搭載。プロファイラーによりカテゴリーの候補物質（共通の構造アラートを有する物質群）を抽出し、ユーザーの判断によりアナログ物質群を選定。これらアナログの実測試験データを基にデータギャップを補完。	約 3500 物質 （搭載データベースごとの物質数は判明しているが、重複の有無は不明） 反復投与毒性関連データベースごとの物質数 HESS : 608 Munro/EFSA : 610 ToxRef (EPA) : 406 MHLW : 252 ToxCast : 1813	遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性、蓄積性等
	http://www.qsartoolbox.org		
有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS)	カテゴリー・アプローチによる未試験化学物質の反復投与毒性の評価を支援するためのシステム。ラットを対象とした化学物質の反復投与毒性試験データ及び毒性にかかわる作用機序情報などを集積した毒性知識情報データベースと、ラットやヒトなどのほ乳類における化学物質の代謝情報から構成される知識情報データベースの 2 つのデータベース (HESS DB) を搭載。Cramer 分類実施ソフトも搭載。	2038 物質 ・ NITE 収集 688 物質 （含む 化審法新規 50、医薬品 30） ・ COSMOS から受け入れ 852 物質 ・ US EPA ToxCast から受入れ 493 物質	反復投与毒性
	http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/hess.html		
ドイツ Fraunhofer ITEM RepDose	反復投与毒性試験における化学物質の機能のグループ/カテゴリーと対象臓器との関係を解析するためのデータベース。	約 650 物質	反復投与毒性、亜急性から慢性毒性
	http://www.fraunhofer-repdose.de		
Carcinogenic Potency Database (CPDB)	げっ歯類に対する高投与試験において発がん性を示す化学物質にヒトが暴露した場合の発がん性リスクを広い視点の情報を提供。発がん性の potency として各物質の TD ₅₀ も算出されている。	1547 物質	発がん性
	http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/cpdb.html		

データベース	概要	対象とする物質	対象となるエンドポイント
化学物質総合 情報提供シス テム (CHRIP)	化学物質のリスクに関するデータを NITE 化学物質管理センターが独自に整備しインターネットを通じて無料で公開しているデータベース。規制関連情報、各国有害性評価情報、物理化学性状情報、環境毒性情報、健康毒性情報など	約 16 万物質 反復投与毒性関連データがある物質 METI 実施試験 119 NITE 実施試験 30	反 復 投 与 毒 性
	http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html		
US EPA ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)	米国環境保護庁が提供する、公になっているすべての化学物質毒性データのウェアハウス。化学物質のリスク関連情報を多数の公的機関提供のデータから抽出。	50 万物質以上	ヒ ト 健 康 有 害 性 全 般
	http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp		