

## がん原性試験対象物質の選定に係る今後の方針について（案）

## 1 作業の現状

がん原性試験対象物質の選定作業については、平成 22 年 1 月 21 日化学物質のリスク評価に係る企画検討会において決定された「がん原性試験対象物質の選定の考え方」（以下「選定の考え方」という。）に基づき、選定に係る以下の作業を実施中である。

## (1) 試験候補物質の選定

「選定の考え方」の 1 に従い、約 1000 物質を試験候補物質として選定。その内訳は以下の通り。

- ① 新規化学物質の有害性調査において強度の変異原性が認められた物質：639 物質
- ② 既存化学物質のうち、GHS 及び国際機関等で発がん性が不明な物質：376 物質
- ③ 平成 21 年度の優先試験物質リストに掲載された物質 56 物質

## (2) 優先試験物質リスト

(1) の試験候補物質について、「選定の考え方」の 2 に従い、358 物質を優先試験物質に選定。

## 2 今後の選定方針（案）

1 で選定された 358 物質については、「選定の考え方」の 3 に従い、構造活性相関の解析を行うとともに、専門的知見を有する者の意見（エキスパート・ジャッジメント）をもとに、発がん性があると考えられる物質を選定し、優先的に試験する物質としていくこととしたい。

## (1) 構造活性相関の解析

構造活性相関の解析については、日本バイオアッセイ研究センターにおいて、国立医薬品食品衛生研究所の助言の下、以下の要領で解析を行う予定。

なお、解析が困難な金属元素又は金属無機化合物（合計 47 物質）については、解析の対象から除外することとする。

① 解析の対象となる有害性試験

○ エームス試験

\* エームス試験を実施しているものについては、構造活性相関は実施しない。

○ 染色体異常試験

○ がん原性試験

\* がん原性試験に係る構造活性相関は、信頼性について懸念があるため、あくまで参考まで実施する予定。

② 活用する解析ソフト（各解析ソフトの特徴は参考のとおり）

○ DEREK、

○ MULTICASE

○ ADMEWORKS

(2) 専門的知見を有する者の意見（エキスパート・ジャッジメント）の聴取

(1)の構造活性相関の解析を踏まえ、有害性小委員会の専門家等から意見（エキスパート・ジャッジメント）を聴取予定。

(3) 化学物質のリスク評価に係る企画検討会における対象物質の選定

(1)、(2)の解析の結果、対象物質リスト（リストのイメージは別紙）を作成し、次回「化学物質のリスク評価に係る企画検討会」に提出し、対象物質（2物質）を選定予定。

3 今後のスケジュール

平成 22 年 11 月まで	構造活性相関の解析
12 月メド	エキスパート・ジャッジメントの聴取
平成 23 年 1 月	企画検討会

## 構造活性相関計算で使用するシステムについて

構造活性相関の計算に使用するシステムは次の3つであり、エームス試験、染色体異常試験、がん原性試験といったものの結果予測を行うことができる。

ただし、蓄積データの寡少により、信頼度が異なるものである。

### ➤ DEREK

化合物の構造からその毒性を予測する知識ベースのエキスパートシステム。

他の毒性予測プログラムのように、統計解析的な手法を用いた定量的毒性予測ではなく、知識ベースにより定性的毒性予測を行う。ここで用いられる知識ベースは、毒性のある化合物から共通のルールを導き出し、作成されている。

予測する化合物の構造を入力すると、その構造（部分構造）が知識ベースに入っていた場合、毒性予測の根拠となる部位がカラーで提示され、毒性ありと判定される。

### ➤ MULTICASE

化合物の薬理学的および毒性学的な性状を予測できる独自のCASE理論に基づいてFDAと共同開発されたシステム。実験済みのデータからコンピュータが統計的・化学的に最適化された高度なデータベースを作成し、そこから活性値を判断する。MULTICASEには、さまざまな毒性に応じたデータベースが150種類以上入っている。

予測する化合物の構造を入力し、対応するデータベースを選択してテストを開始すると、MULTICASEプログラムは化合物がその構造式内にBiophore（生物活性と統計的に関連性が認められた化合物の部分構造）を持つか検索する。Biophoreが見つければ活性あり、見つからなければ不活性とみなす。

Biophoreが見つかった場合、Modulator（Biophoreだけに帰属する活性と比べて、活性を著しく増大または低減する化学構造または物理化学的性質）を探し、それらの複合的反映により、生物活性（毒性）が予測される。

### ➤ ADMEWORKS

多変量解析／パターン認識による毒性予測モデル。内蔵されている予測モデルは、以下のように作られている。

化合物の構造式から多くのパラメータを発生させる。発生させたパラメータの大部分は予測目的とは無関係なものなので、これら多数のパラメータ群から予測目的である毒性と相関の高いパラメータ群のみを取り出す（特徴抽出）。

最終パラメータ群が決定されたら、このパラメータ群を用いて予測モデルを構築する。

予測する化合物の構造を入力すると、構築されたモデルに予測対象化合物のパラメータが代入され、化合物毒性予測を行う。

がん原性試験対象物質の選定に係るデータ集計(イメージ)

物質名	用途	使用量	AMES				染色体				がん原性試験(参考)				有害性検討委員の参考意見
			DEREK	MCASE	Aworks	判定	DEREK	MCASE	Aworks	判定	DEREK	MCASE	Aworks	判定	
〇〇〇〇			+	+	+	陽性	+	+	-	陽性	+	+	+	陽性	優先候補
〇〇〇〇			+	+	-	陽性	+	+	+	陽性	+	-	-	陰性	
〇〇〇〇			-	-	+	陰性	+	+	-	陽性	-	+	+	陽性	
〇〇〇〇			-	-	-	陰性	-	+	-	陰性	-	-	+	陰性	
〇〇〇〇			AMES試験実施済み 最大比活性値 $2.1 \times 10^3$				+	+	-	陽性	+	+	+	陽性	優先候補
〇〇〇〇			+	+	-	陽性	+	+	+	陽性	+	-	-	陰性	
〇〇〇〇			+	+	+	陽性	+	+	-	陽性	+	+	+	陽性	優先候補
〇〇〇〇			-	-	+	陰性	+	+	-	陽性	-	+	+	陽性	
〇〇〇〇			AMES試験実施済み 最大比活性値 $4.3 \times 10^3$				+	+	-	陽性	+	+	+	陽性	優先候補

企画検討会にて