

**平成 28 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金(化学物質リスク研究事業)  
分担研究報告書**

研究課題名：化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関および  
カテゴリーアプローチの実用化に関する研究(H27-化学-指定-005)

**分担研究課題：反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発**

研究分担者 山田 隆志 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長

**研究要旨**

カテゴリーアプローチは、反復投与毒性を予測する手法のひとつとして認識されている。OECD で 2015 年より開始された IATA Case Studies Project は、行政的利用に適したグルーピング手法の評価事例をメンバー国で共有し、IATA の国際的なガイダンスを作成することを目指している。そこで、我々は、アシルエステルの肝毒性 (Yamada et al., 2013) をもとに、IATA ケーススタディの文書を作成し、メンバー国の専門家によるレビューを受けた。このケーススタディは、化審法のスクリーニング評価に適用することを想定して作成された。代謝および AOP に基づいたリードアクロスの仮説の構築、リードアクロスの根拠がよく正当化されていることが評価された一方で、同時にレビューされた他の 3 つのケーススタディを合わせて得られた教訓として、構造の類似性と比べて構造の違いに関する議論が不足していること、各ケーススタディは異なる不確実性が含まれているもののそれらを記述するための国際的な指針がないことが挙げられ、国際的な IATA ガイダンスを作成するうえで重要な領域と考えられた。

**A. 研究目的**

カテゴリーアプローチは、エンドポイントの試験データがない評価対象物質を試験済みの類似物質とともにグループ化し、そのデータギャップを類似物質のデータを用いて補完する方法である。反復投与毒性のような複雑な毒性エンドポイントを予測する手法のひとつとして期待されている。しかし、反復投与毒性に対し本手法は、行政的受け入れは十分に進んでいない。検証の不足、成功事例の不足、国際的なガイドラインがないこと、本手法を理解する評価者が不足していることが理由として挙げられる。

このような状況で、OECD は 2015 年より IATA Case Studies Project を立ち上げた。国際的に認められる規制利用に適した IATA による予測の実例を提示し、その経験をメンバー国で共有し、国際的なガイダンスを作成することを目指している。そこで本研究では、カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の予測事例を本プロジェクトへ提案し、専門家レビューを受けることにより、本手法開発促進のため国際貢献を果たすと共に、化審法スクリーニング評価へ本手法を適用するときの課題を整理することを目的とする。

## B. 研究方法

本研究に先立って、カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の評価事例を継続的に提案しており、本研究ではそのうちのひとつ(アリルエステルの肝毒性; Yamada et al., 2013) をもとにして、以下の OECD の IATA テンプレートに従って、IATA ケーススタディの文書を作成し、メンバー国の専門家によるレビューを受けた。

### B-1 OECD IATA テンプレートの構成：

テンプレートは以下の章から構成される。

- ・ 目的
- ・ カテゴリーアプローチの仮説
- ・ カテゴリーメンバー
- ・ データギャップ補完の正当化
- ・ データギャップ補完の戦略と結論
- ・ 引用文献
- ・ Annex

[目的] 3つの項目から構成される。“IATA を用いる目的”では、評価の目的を特定する(ハザードの同定、ハザードのキャラクター化、リスク評価、スクリーニングなど)。規制当局の場合、行政的必要性を述べる。“評価対象物質/カテゴリーの定義”では、カテゴリーアプローチの場合、カテゴリーメンバーの共通の特徴、カテゴリー領域、許容される構造的差異を説明する。“エンドポイント”では、カテゴリーアプローチを適用するエンドポイントを特定する。

[カテゴリーアプローチの仮説] なぜそのカテゴリーが構築できるか、なぜそのカテゴリー内ではリードアクトスを適用できるかを説明する。以下の要素によって論じられる。化学物質の同定と組成、物理化学的性状及びその他分子記述子、キネティクス：吸収・分布・代謝・排泄、Mode of Action (MOA)/AOP、化学/生物学的相互作用、代替

法で検出される応答、生物種、ルートから得られる情報、環境中での運命、想定される暴露の経路と期間、など。

[カテゴリーメンバー] 2つの項目から構成される。“カテゴリーメンバーの同定”では、カテゴリーメンバーを同定した時に用いた選抜のクライテリアを明示する。そしてその根拠を明示する。その際、選抜のバイアスにも考慮すると共に、カテゴリーメンバーを同定する方法(インベントリーやツール)を表記する。“カテゴリーメンバーのリスト”では、カテゴリーメンバーの CAS 番号、名称、組成、化学構造を提示する。

[データギャップ補完の正当化] 3つの項目から構成される。“データ収集”では、ターゲット物質とカテゴリーメンバーのデータ収集に使われた方法を明記する。QSAR の計算結果を用いる時には、ツールの名称、バージョン、モデルの所有者、QMRF インベントリーのレファレンス番号を掲載する。

“データマトリックス”では、データのマトリックスを掲載するとともに、詳細なデータは Annex に掲載する。“正当化”では、データマトリックスに基づき、これらのデータが、仮説をどのようにサポートするかを述べる。データマトリックス中の物質のエンドポイントの実測データにおける類似性や傾向を同定する。そして、どの要素が毒性/エンドポイントを駆動するのかを特定する。カテゴリーアプローチでは、信頼性のある予測が可能な範囲について述べるとともに、メカニズムの情報や、コンピュータ手法によるプロファイリング、in vitro 試験によるスクリーニングなどについても考慮する。カテゴリーの領域を明示するとともに、カテゴリーに入らない物質を同定する。QSAR や代替法等それぞれの計測手法の適

用範囲についても論じる。

[データギャップ補完の戦略と結論] “結論”では、データギャップ補完の戦略とその結論を述べる。カテゴリーアプローチの場合には、結論とデータギャップ補完により得られた予測値を提示する。“不確実性”では、結論の不確実性を論じる。カテゴリーメンバーの類似性の理論的根拠と、ソース物質からリードアクロスするために使用されるデータに関連する不確実性と信頼性および仮定に関連する不確実性が含まれる。

## B-2 専門家レビュー：

査読者は、ケーススタディの査読時に、以下の質問に回答することが求められた。

- ・ ケーススタディの目的は明瞭か？
- ・ それぞれのセクションの説明は妥当性があるか(仮説、類似物質の選択、データギャップ補完の正当化、結論、不確実性の議論など)？
- ・ そのケーススタディには、IATAの活用のためのガイダンスの開発の恩恵を受ける特定のトピック領域があるか？
- ・ そのケーススタディの最も強い側面は何か？
- ・ そのケーススタディを強化するものは何か？
- ・ 不確実性の支配的な領域は何か？どのように低減できると考えられるか？その低減によってケーススタディの異なる結論につながる可能性があるか？

元の IATA 文書は査読者のコメントに従って適宜修正した。さらに、ケーススタディ作成者、査読者、並びに OECD 事務局による対面会議によって、ケーススタディのレビュー結果について議論が深められた。

## C. 研究結果

### C-1 本ケーススタディの概要

このケーススタディは、化審法の化学物質のリスク評価におけるハザード同定に適用するために作成された。肝毒性物質が、アリルエステルの共通代謝産物であるアクロレインである AOP の仮説に基づいて、反復投与時の肝毒性エンドポイントについて、19 のアリルエステルから構成されるカテゴリーが形成された。カテゴリーは、直鎖アルキル鎖を有するアリルエステルおよび分岐アルキル鎖を有するアリルエステルの 2 つのサブカテゴリーに分類される。試験データを持たない 15 のカテゴリーメンバーの NOAEL 値を、リードアクロスによって予測した(図 1 参照)。

### C-2 本ケーススタディのレビューの結果

OECD メンバー国の専門家によって、本ケーススタディの最も強い側面は次のように特定された。

- ・ リードアクロスの仮説の要素は、代謝および MOA/AOP に基づいてよく記述されており、代謝の結果をはっきりと理解している。
- ・ リードアクロスの根拠はよく正当化されている。調査されたエンドポイントに関して反復投与後にカテゴリーのメンバーが同様の効果を示すと結論づけるために、異なるレベルで確かな証拠および全体的なデータがある。
- ・ 定量的な代謝加水分解経路情報を有する非常に類似した構造群であるサブカテゴリー 1 は高い信頼性がある。これらのアリルエステルの肝毒性は、アリアルアルコールへの加水分解の速度とよく相関する。

ケーススタディを改訂するために議論された主なポイントとそれに対する対応は次のとおりである。

- ・ 大部分の査読者は、サブカテゴリーの構造境界が明確に定義されていないことを指摘した(例えば、アリルエステルのカルボン酸部分の鎖長)。線状アルキル鎖を有するアリルエステルのサブカテゴリーの境界を明確にしたが、構造的変化のため、分岐アルキル鎖を有するアリルエステルのサブカテゴリーについては明らかにできなかった。
- ・ もっとも決定的な影響があるアクロレインの肝毒性影響の実証が欠如していることが指摘された。改訂したケーススタディでこの点を明確にした。
- ・ 査読者は、トキシカント以外の代謝産物が他の毒性作用を誘発しないという仮説に関する議論は不十分であると指摘した。より多くの参考文献を引用してこの点についての議論を強化した。
- ・ 査読者は、データ収集の実施方法(例えば、どのデータベースが使用されたか、使用されたデータの選択方法など)の詳細な説明を要求した。この記述を強化した。

本ケーススタディでは以下の不確実性の領域が特定された。

- ・ アクロレイン形成の律速因子およびADMEが毒性に与える影響
- ・ いくつかのカテゴリーのメンバーの反復投与毒性試験で観察された胆管過形成のメカニズムの理解の欠如。
- ・ トキシカント以外の代謝産物が他の毒性作用を誘発しないという仮説
- ・ ヒトへの関連性

本ケーススタディは、スクリーニング評

価、優先順位付け、分類などの加盟国の規制目的のために使用することができるであろうと考えられた。本ケーススタディの結果は、(ケーススタディ2の場合と同様に、) REACH登録のための情報要件を満たさない可能性が高いため、REACHの登録目的には使用できない。しかし、近い将来、そのようなケーススタディの結果は、日本の化審法のもとで使用されうると考えられる。

本ケーススタディの修正版は対面会議で了承され、対面会議の議論の結果とともにOECDのHPより公開された(<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm#casestudies>)。

#### D. 考察

2015年度のOECD IATA Case Studies Project(第1サイクル)では、本ケーススタディを含めて計4つのケーススタディが提出され、レビューが行われた。

- ・ In Vitro Mutagenicity of 3,3'-Dimethoxybenzidine (DMOB) Based Direct Dyes、エンドポイント:変異原性(リード:カナダ、米国)
- ・ Repeat Dose Toxicity of Substituted Diphenylamines (SDPA)、エンドポイント:反復投与毒性(リード:カナダ)
- ・ Hepatotoxicity of Allyl Ester Category、エンドポイント:反復投与毒性(リード:日本)\*本研究で作成したケーススタディ
- ・ Bioaccumulation Potential of Biodegradation Products of 4,4'-Bis(chloromethyl)-1,1'-biphenyl、エンドポイント:生物蓄積性(リード:日本)

本研究として提案したケーススタディのレビューの経験に基づいて、IATA ガイダンス開発のために以下の領域が特定された。

- ・ AOP に基づいたリードアクロスの仮説の構築
- ・ カテゴリーの構造上の境界の説明
- ・ AOP ベースのカテゴリーを正当化するためのサポートデータの使用
- ・ 不確実性のコミュニケーションおよび/または枠組み（例えば、不確実性のレポートリング）

また、4つのケーススタディのレビューの経験を通して IATA ガイダンス開発のために以下の領域が特定された。

[リードアクロス全体のスコープと内容の記述]

レビューの経験から、ケーススタディが使用されるスコープおよびフレームワークを非常に明確に記述することが必要かつ重要であることが強調された。これは、ケーススタディによってどのような側面が対処されるか、どのレベルのレポートリングが要求され、どの程度の不確実性が受け入れられるかについて読者へ状況を提供すること。この点について、著者へのさらなる指針を作成することができた。

[MOA/AOP に基づく仮説の構築]

メカニズム情報に基づいて類似性の仮説を構築することは、すべてのケーススタディにおいて、さらなる IATA ガイダンスの開発のためのトピックとして特定された。より精緻化された仮説は、各ケーススタディにおけるカテゴリーメンバーの標的エンドポイントに関する類似性（および潜在的な差異）を強化すると考えられる。さらに、ケーススタディで特定されたヒト関連性に関する不確実性は、それぞれのメカニズム

のキーイベントに対して明らかにすることができる。ケーススタディのメカニズムの根拠を強化することで、ケーススタディの使用を拡大することができる。

OECD は AOP を開発するための指針を公表しており、現在多くの AOP が開発中である。グルーピングをサポートするために AOP を適用することが期待されているが、IATA に AOP 情報を組み込む方法を引き続き示す必要がある。OECD 化学物質グルーピングガイドライン (OECD, 2014) の AOP に基づく仮説構築の記述は、限定的かつ概念的である。これらは将来、詳述される必要がある。

[アナログ/カテゴリー領域の定義]

査読者は、すべてのケーススタディが構造領域および物理化学的性質の定義に関する、より詳細な記述を有するべきであると示唆した。明確なカテゴリー境界を記述する方法は、すべてのエンドポイントで共通の問題である。

特に、ほとんどのケーススタディでは、類似物質の化学構造の類似性については議論されているが、化学構造の相違については議論が不足していることが確認された。OECD QSAR Toolbox のようないくつかの有用なツールがあり、毒性学的影響の変化を引き起こす部分構造を特定することができる。しかしながら、類似体に対する許容される構造的相違は、多くの場合、専門家の判断によって定義される。専門家の判断を適用する際に考慮すべき事項を文書化しなければならない。

ソース物質の選択は、グルーピングによるデータギャップ補完における最も重要な問題の 1 つであり、結論に直接影響を及ぼすため、構造的特徴の“類似性”に関するガ

イダンスは重要なトピックである。

[データギャップ補完の正当化]

従来の化学物質カテゴリーは、主に *in vivo* 試験データに基づいて（例えば CoCAM において）開発されてきた。IATA の概念をグルーピング手法に組み込む最も重要な目的の 1 つは、QSAR データやオミックスデータなど利用可能なすべてのデータを使用して化学物質のグループを強化または拡張することであるため、さまざまな種類の化学物質のグループを正当化するためのガイダンスの開発が必要である。4 つのケーススタディのレビュー結果から、以下の問題がこの分野で特定された。

- ・異なる情報が物質に利用可能である場合、標的エンドポイントの観察される影響の類似性/傾向を記述する方法。より複雑な反復投与毒性エンドポイントを検討する際のケーススタディ 2 と 3 において特に強調された。

- ・新しいタイプの *in vitro* データの組み込む方法：この分野では、ToxCast や SEURAT-1 など広範な取り組みが進行中である。このレビューサイクルでは、ハイスループットスクリーニング（HTS）データが 1 つの化学物質に対してのみ使用されたが（ケーススタディ 2）、査読者および著者は、さらなる *in vitro* データが利用可能になると、将来は複雑なエンドポイントのカテゴリーを強化するために用いることができると期待している。HTS データの統合を調査するためには、さらなるケーススタディが必要である。

- ・QSAR 予測結果の報告方法：モデル化された化学物質が QSAR モデルの適用可能範囲内にあるかどうかを文書化することの重要性が強調された。これを行う 1 つの方法

は、QSAR モデルのトレーニングセットで使用されるフラグメントのカバレッジを表示することである。QSAR 予測の不一致は、そうすることで説明することができる（ケーススタディ 4）。予測された物質が、使用されたモデルの適用可能範囲内/外にあるかどうかを評価するためのツールがある。査読者によって特定された不確実性の最も頻繁な原因の 1 つは、QSAR 結果の信頼性であった。

- ・異なる方法またはモデルから得られたデータを統合する方法（例えば、様々な QSAR の結論、実験データを統合する場合）。

OECD 化学物質グルーピングガイダンス（OECD 2014）におけるデータギャップ補完に関する一般的なガイダンスは、将来のケーススタディに基づいて IATA コンセプトを組み込むことによって詳述される必要がある。

[不確実性分析とレポート]

科学的に理想的な IATA の例を提供することを目的としたものではなく、目的に合ったアプローチで科学的に健全な IATA の規制上の事例を実証することが、ケーススタディの意図するところである。したがって、各ケーススタディには、ケーススタディに使用されるデータまたはリソースが各規制上の状況によって異なるため、異なる不確実性が含まれている。OECD 化学物質グルーピングガイダンス（OECD 2014）では不確実性の文書化に関するガイダンスはないが、ケーススタディに使用されたテンプレートに不確実性分析のセクションを用意した。

以下のタイプの主要な不確実性は、著者または査読者によって同定された。

- ◆ リードアクロスに関する仮説の信頼

度：

- メカニズムベースの知識
- 構造的特徴と代謝並びに観察された毒性影響の相関
- 仮説を支持するために利用可能なデータの量
- 特に QSAR 予測をサポートするためのデータの信頼性
- 仮説を支持するための観察された影響の類似度

◆ 仮説とヒト関連性との関係

査読による修正前の元のケーススタディで特定された不確実性のいくつかは、サブカテゴリーの組み込み、より詳細な議論の提供、QSAR 予測のサポートなど、さまざまな方法で低減された。これは、ケーススタディを改善するのに不確実性を考慮することが有用であることを示しているが、他方で不確実性は残っており、この場合、不確実性の分析は、査読者が不確実性の影響とケーススタディの使用目的に関する不確実性の許容度を考慮するのに役立った。不確実性の記述とコミュニケーションの重要性は、IATA のさらなる経験を得るための重要な分野として特定された (OECD, 2016)。

E. 結論

グルーピングに関する 4 つの IATA ケーススタディは、実際の使用に基づいており、規制当局におけるグルーピング方法の利用方法の具体的な例が示されていた。この経験により、各規制の状況で使用される特定の目的のための実用的なアプローチと完璧なリードアクロスの間の相違を考慮することが重要であることが明らかとなった。ケーススタディを提出した国の規制の枠組みと目的の背景を理解することは、査読者が

グルーピング手法を実際に使用する際の問題を整理するのに役立った。異なる目的と標的エンドポイントのケーススタディを比較することにより、グルーピング手法の共通の課題を特定するのに有用であった。

本研究において最初に提出したケーススタディの文書については、メンバー国の専門家より、カテゴリーメンバーとその代謝、毒性、作用機序などのデータの収集の方法の詳述、リードアクロスをを行うときの類似物質の選択の適切性、構造的な差異が別の毒性を引き起こす可能性についての説明、カテゴリーの構造領域の明確化 (特にサブカテゴリー2)、リードアクロスに用いる試験データの信頼性を評価すること、ヒト関連性について情報を追加し補強すること、不確実性の半定量化などが求められ、修正版文書でこれらを反映させ、対面会議で了承を得た。いずれもカテゴリーアプローチの透明性、再現性、信頼性を確保するために重要であり、今後、本手法を別のカテゴリーに適用するときにも有用である。

これらの 4 つのケーススタディを通じて共有された経験は、OECD 加盟国におけるカテゴリーアプローチを含む IATA の使用を拡大するための方法として有望であり、ケーススタディを通じた国際的な共同作業することの価値を示している。しかし、一般的な IATA ガイダンスを作成するためには、より多くのケーススタディが必要であることも認識された。

次年度以降のケーススタディラウンドでは、グルーピングとリードアクロスだけでなく、多様な IATA のアプローチの使用を検討するケーススタディにも取り組むことが想定されている。

## 参考文献

Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Sakuratani, Y., Yamada, J., Kamata, E., Ono, A., Hirose, A., Yamazoe, Y., Mekenyan, O. and Hayashi, M. A category approach to predicting the repeated-dose hepato-toxicity of allyl esters, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 65, 189-195, 2013.

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Guidance on Grouping of Chemicals, second edition Series on Testing and Assessment No. 194, 2014.

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Report on considerations from case studies on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA), First review cycle (2015); Case studies on grouping methods as a part of IATA, Series on Testing and Assessment No. 250, 2016.

## F. 研究発表

### 論文発表

1. 大内淳子、山田隆志、化粧品安全性評価のためのコンピュータ予測モデルの活用 *Cosmetic Stage*, 10(4), 1-8, 2016.
2. Takahashi, M., Matsumoto, M., Yamada, T., Ono, A., and Hirose, A. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances, *Bull. Natl Inst. Health Sci.*, 134, 79-83, 2016.

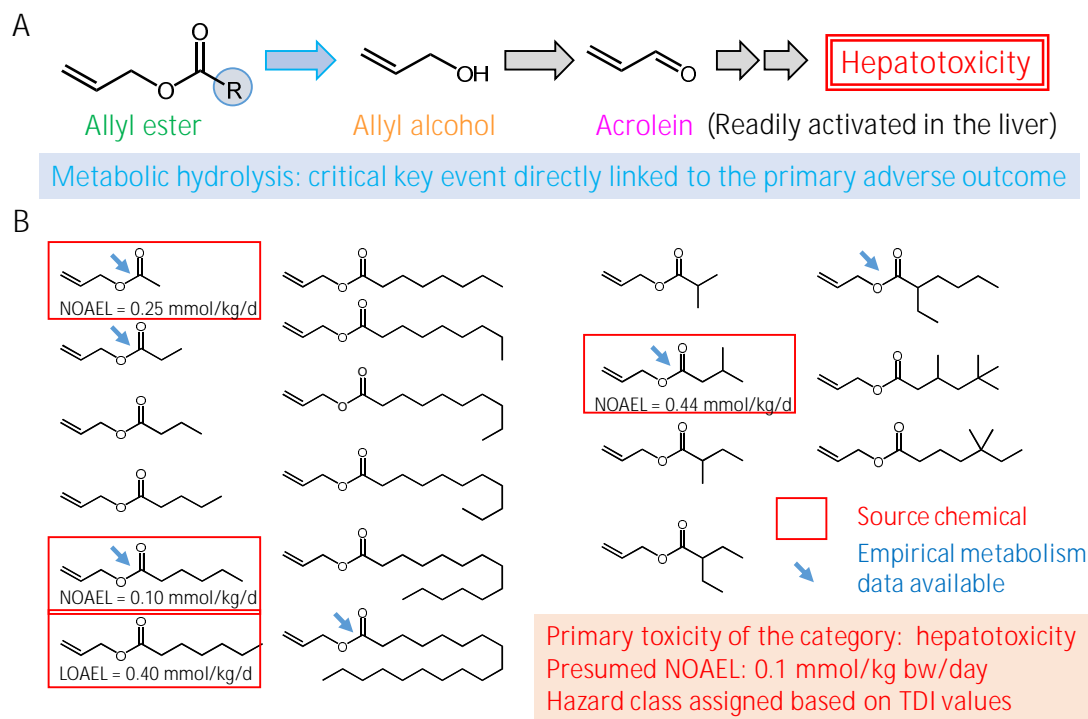
3. Yamada, T and Hirose, A. Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for hepato-toxicity of allyl esters, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Series on Testing & Assessment No. 253. 1-33, 2016.

### 学会発表

1. Yamada, T., Honma, M. and Hayahshi, M. Recent advances in Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and read-across for chemical safety assessment, ICCA-LRI and NIHS Workshop, June 15-16, 2016, Awaji, Japan.
2. 山添康、山田隆志、三森国敏、メトキシ酢酸とその関連物質の胎児毒性と精巢毒性 メチル基転移とヒストン修飾の役割、第43回日本毒性学会学術年会、2016年6月29日～7月1日、名古屋。
3. 五十嵐智女、小林克己、川村智子、松本真理子、長瀬孝彦、勝亦芳裕、小野敦、山田隆志、広瀬明彦、1,4-ジクロロブタンの反復投与毒性及び生殖発生毒性のスクリーニング評価、第43回日本毒性学会学術年会、2016年6月29日～7月1日、名古屋。
4. Cronin, M.T., Yang, C., Arvidson, K., Boyer, I., Fioravanzo, E., Heldreth, B., Kim, J.H., Madden, J.C., Rathman, J., Schwab, C., Yamada, T. and Worth, A.P. Increasing the availability of high quality regulatory and toxicity



- data through the COSMOS DB DataShare Point, 52<sup>nd</sup> European Congress of the European Societies of Toxicology, September 4-7, 2016, Seville, Spain.
5. Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Sakuratani, Y., Yamada, J., Kamata, E., Ono, A., Yamazoe, Y., Mekenyan, O., Hayashi, A., and Hirose, A. Development of a case study on the read-across assessment of hepatotoxicity of allyl esters for OECD IATA case study project in 2015, 52<sup>nd</sup> European Congress of the European Societies of Toxicology, September 2016, Seville, Spain.
  6. Yamada, T., Hayashi, M., and Hirose, A. Development of read-across for chemical safety assessment, Asian Congress 2016 on Alternatives and Animal Use in the Life Science, November 14, 2016, Karatsu, Japan.
  7. 山田隆志、福島隆、林真、我が国における化学物質の in silico 評価の現状と活用推進のための方策日本動物実験代替法学会第 29 回大会、2016 年 11 月 15 日、福岡。
  8. 山田隆志、OECD IATA ケーススタディプロジェクトの概要、日本化学工業協会、化学品管理のための QSAR/in silico セミナー、2017 年 1 月 30 日、東京。
  9. Igarashi, T., Kobayashi, K., Serizawa, H., Kawamura, T., Matsumoto, M., Yamada, T., Hirose, A. Initial risk assessment of 4-benzylphenol: In vitro genotoxicity tests and a 28-day repeated-dose toxicity study, 56<sup>th</sup> Annual meeting of Society of Toxicology, March 12-16, 2017, Baltimore, Maryland, USA.
  10. Hirose, A., Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawamura, T., Yamada, T., and Ishige-Watabe, A. Toxicity Evaluation of Chemical Impurities as potential leachables from apparatuses used for parenteral products, 56<sup>th</sup> Annual meeting of Society of Toxicology, March 12-16, 2017, Baltimore, Maryland, USA.
  11. Rathman, J.F., Benfenati, E., Honma, M., Kitazawa, A. Raitano, G., Yamada, T., and Yang, C. Models Combined by Decision Theory to Enhance Outcomes in DGM/NIHS Ames/QSAR International Collaborative Study, 56<sup>th</sup> Annual meeting of Society of Toxicology, March 12-16, 2017, Baltimore, Maryland, USA.
  12. Yamada, T., Our recent experiences for development of read-across for chemical safety assessment, Regulatory acceptance of read-across, A Society of Toxicology Satellite Meeting, March 17, 2017, Baltimore, Maryland, USA.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**  
特になし



**図 1 日本から提出したカテゴリーアプローチのケーススタディの概要 - アリルエステルカテゴリーの肝毒性 -**

A. カテゴリーの仮説：生体中で加水分解される（と予測される）飽和脂肪酸とアリルアルコールのモノエステルは、アリルアルコールが生成したのち、肝臓においてアリルアルコールが反応性の高いアクロレインに速やかに代謝されて肝毒性を示す。本カテゴリーは肝臓が主要な標的臓器であり、代謝による加水分解反応は毒性発現と直接的にリンクするキーイベントである。

B. カテゴリーメンバー：化審法インベントリーには 19 のカテゴリーメンバーがあり、そのうち試験データがあるのは赤枠で示した 4 物質（source chemical）であった。残りの 15 物質について、直鎖状アルキル鎖（左側）と分岐状アルキル鎖（右側）の 2 つのサブカテゴリーにわけ、安全サイドに立ちワーストケースアナログ（allyl hexanoate）をもとに肝毒性を予測した。さらにサブカテゴリーごとに不確実性分析を行った。推定 NOAEL 値から TDI 値を算出し、化審法の有害性クラスを付与した。

