

ChemTunes • ToxGPS®

安全性評価とリスク評価のためのプラットフォーム
ー 毒性と代謝物のデータベースと予測システム ー



www.mn-am.com

ChemTunes

- 毒性・安全性評価と代謝情報を提供する情報化学プラットフォーム
- 70以上のエンドポイントを網羅する約10万化合物に対する3万件以上の試験データ



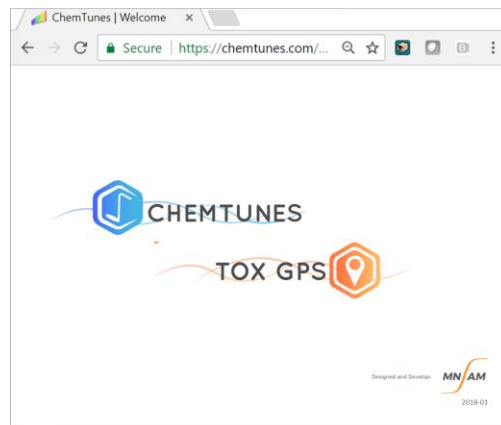
毒性・安全性と
代謝物のデータベース



類似構造検索と
化合物プロファイル



予測・ワークフロー。評価



ヒト健康エンドポイント

- ヒトの健康に関連する安全性評価に重要な幅広いエンドポイント
- *in silico*での予測と毒性および安全性評価データベースからのデータ

遺伝毒性

- 復帰突然変異原性 (Ames 変異原性, リスク評価)
- *In vitro* 染色体異常
- *In vivo* 小核

発がん性

- マウスがん原性
- ラットがん原性

生殖・発生毒性 (DART)

- 妊娠損失 (ラット, マウス, ウサギ)
- 口蓋裂 (ラット, マウス, ウサギ)

ChemTunes
&
ToxGPS

安全性評価

NOAEL/LOAEL, MOS, MOE, TDI, ADI, etc.

皮膚毒性

- 皮膚感作性
- 皮膚刺激性 (危険性、有効性)

肝毒性

- 脂肪変性
- ミトコンドリア毒性
- ヒト 薬物性肝障害

Liver BioPath

- 代謝物反応パスウェイ
- 優先順位付けされた代謝物

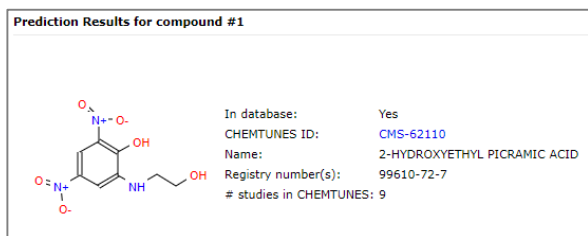
[1] Rathman JF, *et al.* Uncertainty Estimation and Quantitative Combination-of-Evidence using Dempster-Shafer Theory. *Comp. Tox.* **2018** in press

[2] Cherkasov A, *et al.* QSAR modeling: where have you been? Where are you going to? *J. Med. Chem.* **2014**, 57(12), 4977-5010

ToxGPS® – 予測とワークフロー

- 作用機序ベースQSAR と ルールベースによる予測、リードアクロス、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern) を含むin silico評価のためのワークフロー

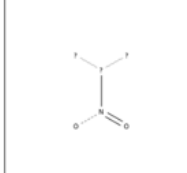
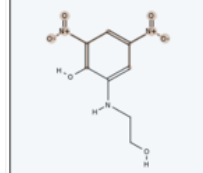
復帰突然変異原性



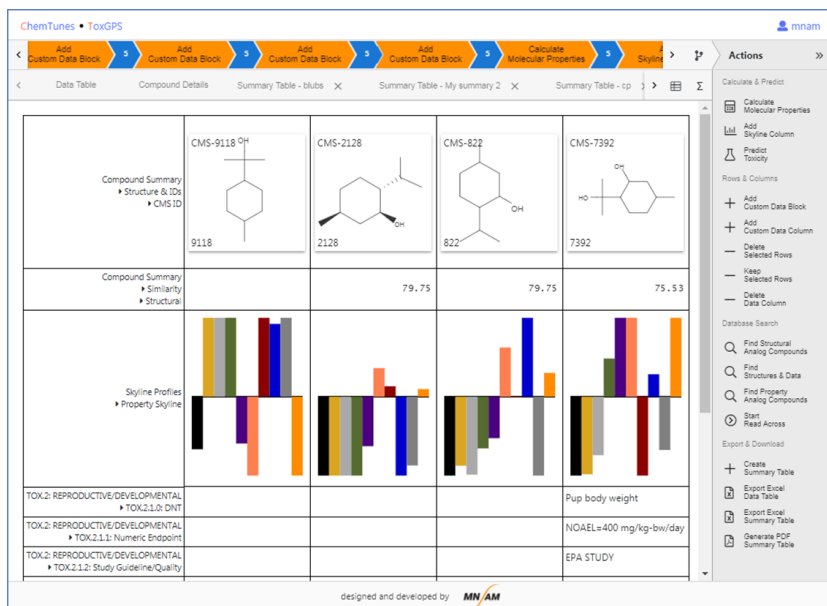
Overall prediction	Positive probability 0.99	
QSAR Model	Positive probability 0.58-0.85	
MoA Models		
Aromatic amine	0.39-0.65	
Aromatic nitro	0.38-0.61	
Phenol	0.54-0.84	

統合されたアウトカム

QSAR (グローバルと作用機序) とルールベースの予測結果を厳密な決定論的評価法¹により最終的なアウトカムに統合します。

Chemotype Alert	Chemotype Alert Match	Alert name	Odds ratio
		Aromatic nitro	6.02

ToxGPS® – リードアクロス



- 化学種の同定 – 代謝物および互変異性体
- 類似化合物の生成 (構造、特性、生物学的)
- 証拠の列挙
- アウトカムと不確実性推定のための証拠の組合せ

関連性
信頼性
一貫性
再現性

[3] Leist M, Yang C, *et al.* Novel Technologies and an Overall Strategy to Allow Hazard Assessment and Risk Prediction of Chemicals, Cosmetics, and Drugs with Animal-Free Methods. *Altex* **2012**, 29, 4/12, 373-388

[4] Yang C, *et al.* Computational Toxicology Approaches at the US Food and Drug Administration. *ATLA* **2009**, 37, 523-531

主な機能



- 作用機序ベース (MoA) QSAR モデル
- ルールベースのアラートとエンドポイントに特化したアラート^{2,3}



- リスク評価のために米国食品医薬品局 (FDA) で使用されている実績のあるアプローチ^{3,4}



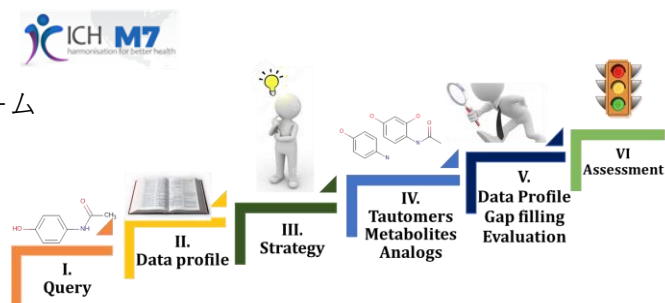
- データベースと知識ベース
- 確立されたケモインフォマティクス手法



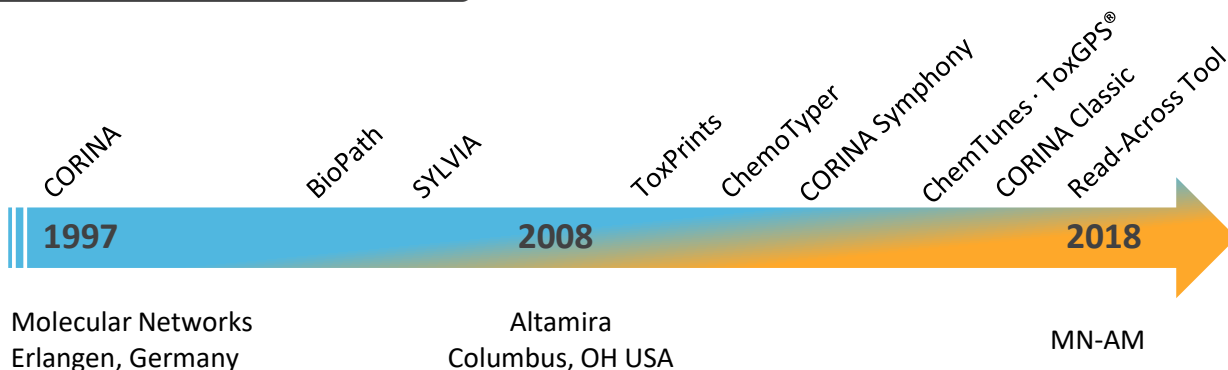
- 決定論的評価法
- 証拠の重み付け (WoE) によるアウトカムと不確実性

応用分野

- 化合物ロケーションサービス
- *in silico* 安全性評価のためのプラットフォーム
- リードアクロスのワークフロー
- ICH M7 医薬品における遺伝毒性不純物



MN-AM 社について



お問合せ窓口

● 詳細につきましては、お問い合わせください。● 記載の商品名は各社の商標または登録商標です。● 本カタログの記載内容は予告なく変更される場合があります。



Molecular Networks-Altamira社日本代理店

株式会社モルシス

〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-19-9 ジオ八丁堀

Phone: 03-3553-8030 FAX: 03-3553-8031

URL: <https://www.molsis.co.jp/> E-mail: sales@molsis.co.jp