

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」
中間評価分科会資料

資料 5 - 1

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」

事業原簿（公開）

担当部	新エネルギー・産業技術総合開発機構 環境技術開発部
-----	------------------------------

— 目次 —

概要	A-1
プロジェクト用語集	B-1
I. 事業の位置付け・必要性について	
1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性	I-1
1.1 NEDOが関与することの意義	I-1
1.2 費用対効果	I-7
2. 事業の背景・目的・位置付け	I-8
2.1 事業の背景	I-8
2.2 事業の目的・位置付け	I-15
II. 研究開発マネジメントについて	
1. 事業の目標	II-1
1.1 最終目標	II-1
1.2 中間目標	II-2
1.3 開発目標設定の根拠	II-3
2. 事業の計画内容	II-4
2.1 研究開発の内容	II-4
2.2 研究開発の実施体制	II-6
2.3 研究開発の運営管理	II-10
3. 情勢変化への対応	II-13
III. 研究開発成果について	
1. 事業全体の成果	III-1
1.1 事業の概要と目標	III-1
1.2 開発するシステムの概要	III-1
1.3 研究開発成果	III-3
1.4 中間目標に対する達成度	III-8
1.5 最終目標の達成可能性	III-9
2. 研究開発項目①「毒性知識情報データベースの開発」の成果	III-11
2.1 研究開発項目の概要と目標	III-11
2.2 中間目標に対する達成度	III-11
2.3 進捗状況と成果	III-12
2.4 最終目標への課題と達成見込み	III-21
3. 研究開発項目②「代謝知識情報データベースの開発」の成果	III-23
3.1 研究開発項目の概要と目標	III-23
3.2 中間目標に対する達成度	III-23
3.3 進捗状況と成果	III-24
3.4 最終目標への課題と達成見込み	III-32
4. 研究開発項目③「有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発」の成果	III-34
4.1 研究開発項目の概要と目標	III-34
4.2 中間目標に対する達成度	III-34
4.3 進捗状況と成果	III-35
4.4 最終目標への課題と達成見込み	III-62
IV. 実用化の見通し	
1. 実用化の見通し	IV-1

1. 1	成果の意義	IV-1
1. 2	開発成果の公開・普及の見通し	IV-1
1. 3	成果普及のための活動	IV-2
1. 4	公開された成果の実用化の見込み	IV-4
2.	波及効果	IV-5
2. 1	本事業の成果の実用化による直接的な波及効果	IV-5
2. 2	本事業の成果の実用化による間接的な波及効果	IV-5

添付資料：

- ① 環境安心イノベーションプログラム基本計画
- ② 総合科学技術会議・分野別推進戦略「環境分野」(抜粋)
- ③ 技術戦略ロードマップ2009
化学物質総合評価管理分野の技術ロードマップ(リスク評価・管理技術開発)
- ④ プロジェクト基本計画
- ⑤ 特許、論文、外部発表等リスト
- ⑥ 事前評価関連資料(NEDO POST)

概 要

作成日

平成 21 年 8 月 13 日

プログラム (又は施策) 名	環境安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	構造活性相関手法による有害性評価手法 開発	プロジェクト番号	P07033
担当推進部 /担当者	環境技術開発部 / 主査 岩根 典靖		
0. 事業の概要	<p>本プロジェクトは、環境安心イノベーションプログラムの一環として、動物試験によらない化学物質の反復投与毒性の評価法を開発することを目的に、類似化学物質の実測試験データ、類似化学物質の物理化学的性状データ、作用機序、生体内における代謝の挙動等の毒性評価・判断に必要な既知情報を、これらの情報を網羅的に統合したシステムから効率的に抽出する有害性評価支援システム統合プラットフォームを構築する。</p>		
I. 事業の位置 付け・必要 性について	<p>現在市場には多種多様な化学物質が流通しており、その有害性情報の収集・評価は世界的な課題である。OECD では、1 か国の年間生産量 1,000 トン以上の高生産量化学物質 (HPV) 約 5,000 物質について、安全性点検の 2020 年以内終了を目標として HPV プログラムを推進している。有害性情報の中でも反復投与毒性は、対象物質の毒性学的性状の重要な判断根拠として、我が国の化審法、OECD の HPV プログラム、欧州の新化学品規制 (REACH) において最も重要な評価項目の一つである。しかし、そのデータ取得は、多額の費用と時間を要する動物試験によっており、これを動物試験によらずに予測的に評価できる手法の確立が強く求められている。そのためには、類似化学物質の実測試験データ、類似化学物質の物理化学的性状データ、作用機序、生体内での代謝の挙動などの既知見情報を集約して、総合的な判断を行うことが有効であり、このような情報を網羅的に統合したシステムの開発が必要である。</p>		
II. 研究開発マネジメントについて			
事業の目標	<p>1. 最終目標 (平成 23 年度末)</p> <p>化学物質の既知の反復投与毒性試験データ (500 物質以上) や関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、①毒性知識情報データベース及び②代謝知識情報データベースを開発する。それに基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた、有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開することを目標とする。</p> <p>なお、開発に当たっては、OECD QSAR プログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD QSAR Application Toolbox への統合も念頭に置いた汎用性の高いものとする。</p>		

事業の目標	<p>2. 中間目標（平成 21 年度末）</p> <p>①毒性知識情報データベースの開発 化学物質の既知の反復投与毒性試験データや毒性作用機序の情報を収集した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。</p> <p>②代謝知識情報データベースの開発 ラット肝臓での代謝物、代謝経路等を検索・表示する代謝知識情報データベースの試作版を開発する。</p> <p>③有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発 対象化学物質の類似物質や作用機序等のデータ検索機能を有する有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版を開発する。</p>					
事業の計画内容	主な実施事項	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	H23fy
	<p>①毒性知識情報データベースの開発</p> <p>(1)反復投与毒性試験報告書データベースの開発</p> <p>(2)毒性作用機序情報データベースの開発</p>	←		中 間 評 価		→
	<p>②代謝知識情報データベースの開発</p> <p>(1)ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発</p> <p>(2)ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発</p>	←				→
	<p>③有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発</p> <p>(1)ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発</p> <p>(2)カテゴリー・アプローチ支援機能の開発</p>	←				→
会計・勘定	H19fy	H20fy	H21fy		H22fy	H23fy
開発予算 単位：百万円	一般会計	156	168	162		
	特別会計 (電多・高度化・石油の別)					
	総予算額	156	168	162		
実施体制	経産省担当原課	製造産業局化学物質管理課				
	プロジェクトリーダー	財団法人食品農医薬品安全評価センター センター長 林 真				

実施体制	委託先	<ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人製品評価技術基盤機構 共同実施先：国立医薬品食品衛生研究所 再委託先：ブルガス大学、関西学院大学 ・富士通株式会社 再委託先：国立大学法人東北大学
情勢変化への対応	<p>これまで本研究開発事業に係る大きな情勢変化はない。 (化審法審議会、OECDのQSAR会議等を通じ、情勢変化をモニター)</p>	
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>研究開発項目①：毒性知識情報データベースの開発 中間目標- 化学物質の既知の反復投与毒性試験データや毒性作用機序の情報を収集した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。 →達成度○：予定どおり 平成21年7月までの成果-</p> <p>(1) 反復投与毒性試験報告書データベースの開発 約350物質の試験報告書情報を収集完了し、試作版データベースに収載した。</p> <p>(2) 毒性作用機序情報データベースの開発 約80物質の作用機序情報を収集・解析し、試作版データベースに収載した。</p> <p>研究開発項目②：代謝知識情報データベースの開発 中間目標- ラット肝臓での代謝物、代謝経路等を検索・表示する代謝知識情報データベースの試作版を開発 →達成度○：予定どおり 平成21年7月までの成果-</p> <p>(1) ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発 約350物質の情報を収集完了し、代謝モデル設計した。</p> <p>(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発 145物質の情報を収集完了。うち60物質の情報を試作版データベースに収載した。</p> <p>さらに、ヒトの代謝情報が少ないことへの対応として、基質の構造に基づく代謝産物予測モデルを開発し、157物質につきヒトCYP2E1による代謝産物予測を試行し、5物質につき検証実験を実施した。</p> <p>研究開発項目③：有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発 中間目標- 対象化学物質の類似物質や作用機序等のデータ検索機能を有する有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版を開発する。 →達成度○：予定どおり 平成21年7月までの成果-</p>	

・ 研究開発成果 について	<p>(1) ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発 約 140 物質の反復投与毒性試験データについて、カスケードモデルを用いて解析するとともに、ベイジアンネットワークの試作版を開発。</p> <p>(2) カテゴリー・アプローチ支援機能の開発 約 300 物質の反復投与毒性試験データを用いてカテゴリーライブラリ試作版を開発。 また、統合プラットフォームの基本機能として、入力機能、代謝物表示機能、プロファイリング取得機能、類似化合物検索機能、データギャップ補完機能を開発。</p>	
	投稿論文	平成 19 年度：0 件、平成 20 年度：2 件、平成 21 年度：1
	特許	出願中 0 件
	その他	学会発表： 平成 19 年度：2、平成 20 年度：12、平成 21 年度：6
IV. 実用化の見 通しについ て	<p>1) 開発成果の実用的な活用の見通し 開発成果は、OECD で開発されている QSAR Application Toolbox へ導入・格納されることを念頭に置いている。実現した場合には、反復投与毒性の評価ツールとして世界的に公開・提供され、HPV 点検プログラムへの活用、REACH に対応した事業者の自主的な有害性評価への活用などが見込まれる。 また、我が国においても、独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センターのホームページにて公開することにより、化審法審査における反復投与毒性評価の参考データとしての活用、改正化審法の施行に伴う優先評価化学物質の選定の際の補助ツールとしての行政利用が期待される。</p> <p>2) 世界初となる技術成果 ○反復投与毒性を予測・評価するシステムとしては世界初 ○病理所見シソーラスを反映した反復投与毒性試験報告書のデータベース検索システムを開発 ○チトクロム P450 によるヒト・ラットの代謝物を代謝順位に至るまで精度よく予測できる世界初の代謝予測モデルを開発 ○世界で初めて毒性をベイジアンネットで表現することに成功 ○世界で初めて反復投与毒性を対象とするカテゴリー・アプローチの方法論を確立</p> <p>3) 成果普及のための取組 ○日本トキシコロジー学会シンポジウムの開催： 2009 年 7 月 9 日に第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会において、同学会と共同シンポジウムを開催し、種々の有害性試験を対象とした構造活性相関手法の開発の現状を把握するとともに、こ</p>	

	<p>これらの手法を実際の評価へ適用する際の課題について化学物質の有害性評価に携わる各分野の関係者と議論する機会をもった。</p> <p>○BASiCのインターネット公開 BASiC知識ベースをインターネット上で公開し、毒性学者に特徴的な活性部分構造を基にした有害性判断のヒントを広く提示。</p> <p>4) 波及効果 類似物質情報の有無などにより、動物実験実施の必要性の有無・優先度の判断が可能となることから、必要な物質について優先的に動物実験を実施することが可能となり、莫大な動物実験の費用負担、実験動物数の削減に寄与する。</p> <p>また、世界初のツールとなることから、事業者／行政とも同一の根拠を用いることになり、より透明性の高い判断が可能となる。</p> <p>さらに、本事業で確立した方法論が他の有害性評価システムへ影響を与え、同様の方法論が取り入れられることによって <i>in silico</i> による有害性評価全体の質の向上に寄与することが期待される。</p>	
V. 評価に関する事項	事前評価	平成18年度 NEDO POST3にて実施 担当部 バイオテクノロジー・医療技術開発部
	中間評価以降	平成2平成21年8月13日に中間評価分科会を開催 平成24年度 事後評価実施予定
VI. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年3月 NEDO技術開発機構によって基本計画を策定。
	変更履歴	平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。

【試験報告書データベース関連】

用語	略語	英語	同義語	解説文
カテゴリーアプローチ	CA	category approach		化学物質を種々の属性によって分類・範囲分け(カテゴリー化)し、その上で、ある物質が、あるカテゴリーに属すると考えられる場合、その物質は、そのカテゴリー内物質群と同じ属性値を有するとみなす考え方、手法。 ある属性によるカテゴリーの一員であることを証明することにより、化学物質の属性値を推定して行く手法。
反復投与毒性試験		repeated dosed toxicity study	亜急性毒性試験 亜慢性毒性試験	動物に化学物質を、通常1日一回、反復的に投与することにより動物に引き起こされる毒性を調べる試験。投与する期間の長さは通常1～24か月。使用した動物種、投与期間を冠記して「ラットを用いた28日間反復投与毒性試験」などという。 (関連語: 単回投与毒性試験)
反復・生殖併合試験		combined study		生殖毒性試験も一種の反復投与毒性試験であることから、反復投与毒性試験と生殖毒性試験をあわせて調べようという試験。
NTP試験	NTP	National Toxicology Program (NTP)		米国国家毒性プログラム(National Toxicology Program)としてアメリカ保健社会福祉省が実施した化学物質の毒性研究シリーズ。発がん性物質の分類、試験が実施され結果は「発癌物質報告書」にまとめられ定期的に刊行されている。アメリカにおいてはEPA発がん性評価と共に発がん性評価に関して権威の高い調査報告であり、過去に何度もこの報告書に載った物質が法律で規制されている。
がん原性試験		carcinogenicity study		がん原性(発がん性)に焦点を当てて行われる反復投与毒性試験。反復投与毒性試験の中で最も長期間(約2年)、最も経費(約1億)を要する。このため開発上、その実施は慎重に判断される。
がん原性試験の予備試験		preliminary study for Carcinogenicity study		予備試験とは、本試験における投与用量の設定及び検査値の概要・留意点を把握するために行われる試験。 がん原性試験の予備試験の場合、通常は検査項目を絞った1～3月反復投与毒性試験が実施される。
既存化学物質安全性点検	既存点検			化審法において、既存化学物質(化審法制定の昭48年以前に流通していた物質)名簿に記載された既存化学物質に関する安全性の点検。 国(経産省、厚生省、環境省)が実施し、これまでに分解性については約700物質、蓄積性については約800物質の結果が公表されている。
スクリーニング試験				おおよその毒性把握をする試験。
スクリーニング用試験データセット	SIDS	Screening information data set		OECDの高生産量化学物質点検プログラムで提出を求められるスクリーニング試験成績をまとめたデータセット。
テストガイドライン	TG	test guideline		指針、目安。 安全性評価試験の試験設計、術技方法、判定方法等についての指針。
優良試験所基準	GLP	Good Laboratory Practice		試験実施適正基準・規範。 安全性評価試験の信頼性を確保するため、試験施設が備えるべき設備、機器、組織、試験操作等の手順書等について定めた基準。
毒性値データ		toxic value		反復投与毒性試験の毒性の強さを概略的に表現するために使われる値。NOEL、NOAEL、LOEL等種々の表現法がある。

用語	略語	英語	同義語	解説文
無影響量	NOEL	No observed effect level		反復投与毒性試験において何らの影響も認められなかった最高用量の値。mg/day/kgなどの単位で表される。
無毒性量	NOAEL	No observed adverse effect level		反復投与毒性試験において何らの毒性的な異常が認められなかった最高用量の値。mg/day/kgなどの単位で表される。
最小影響量	LOEL	Lowest observed effect level		反復投与毒性試験において何らかの影響が認められた最小用量の値。mg/day/kgなどの単位で表される。
最小毒性量	LOAEL	Lowest observed adverse effect level		反復投与毒性試験において何らかの毒性が認められた最小用量の値。mg/day/kgなどの単位で表される。
TSCA名称		Toxic Substances Control Act's Name		米国の有害物質規制法(有害化学物質の規制に関する法律:TSCA)上の名称。1976年制定
OECD HPV名称		OECD HPV Name		OECD(ヨーロッパ、北米等の先進国による国際経済協議の国際機関)が実施している高生産量化学物質(HPV:High Production Volume chemicals)プロジェクト上の名称。
EINECS名称		the European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances' name		1971年1月1日から1981年9月18日までの期間に、欧州共同体域内に上市された化学物質のリスト(欧州既存商業化学物質リスト:EINECS)上の名称。約100,000の化学物質を収載している。収載された物質のみが既存化学物質として取り扱われ、これ以外のは新規化学物質とみなされ、欧州の新規化学物質届出審査制度による届け出が必要となる。
統計法		statistical analysis		検査測定値の対照群と投与群の隔たりを統計的に表現するために用いられる手法。いわゆる「有意差」検出法として毒性試験成績を判断する上で、極めて重要な手法。 しかし、ガイドラインにおいて手法が特定されていないため、使用する手法は試験責任者の判断に任されており、異なった統計的手法による有意差を比較する場合に注意を要する。
凝固系検査		blood coagulation test		血液学的検査の一つで、血液凝固に関する因子の情報を示す。CT(凝固時間)、PT(プロトロンビン時間)、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)等の項目がある。
血液生化学検査		blood chemistry		血液の液性部分(主に血漿、血清)の生化学的成分検査の結果。各種酵素量や元素を含む多数の項目がある。
GOT	AST	Glutamic Oxaloacetic Transaminase		グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ。肝細胞中に存在し、肝細胞が破壊されると血液の中に漏れ出てくる逸脱酵素。肝細胞以外の心筋等にも存在する。
GPT	ALT	Glutamic Pyruvic Transaminase		グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ。肝細胞中に存在し、肝細胞が破壊されると血液の中に漏れ出てくる逸脱酵素。肝細胞のみに存在する。
血液学的検査		hematology		血液の主に血球系、凝固経に関する検査の結果。HCT(ヘマトクリット値)、HGB(ヘモグロビン量)、RBC(赤血球数)、MCV(平均赤血球容積)PLT(血小板数)、WBC(白血球数)など多数の項目からなる。白血球百分比、凝固系検査等も含まれる。

用語	略語	英語	同義語	解説文
組織学的検査		histopathology		正式には「病理」組織学的検査。 顕微鏡レベルで組織、細胞の形態的異常を調べる検査。毒性試験において「確定」診断的結論の多くがこの検査によって裏打ちされている。
白血球百分比		differential leukocyte counts		血液学的検査の一つで、白血球の構成割合を示す検査。NEUT(好中球数)、Seg.(分節核球数)、LYMPH(リンパ球数)などを%表示する。
臓器絶対重量				臓器の重量値
臓器相対重量				体重100gに対する臓器の相対重量値
病理データ		pathological Data		剖検、組織学的検査をいう。 主観的な判断結果を陽性、陰性に区分し、陽性を示した個体数で表示する。
剖検所見		necropsy	肉眼的検査	個体材料を開腹するなどして臓器の状態を肉眼的に観察して記録する検査。
瀰漫(び漫)性		diffuse		病変の広がりか、限られた部位だけではなく、一定な部位に広汎・散在性にみられること

【作用機序情報データベース関連】

用語	略語	英語	同義語	解説文
オキシヘモグロビン		oxyhemoglobin		ヘモグロビンがヘム鉄2個の状態ではO ₂ と可逆的に結合した結合体をいう。O ₂ を結合したオキシヘモグロビンは鮮紅色を示す。
生体高分子		macromolecule		生体を構成する高分子の総称で、タンパク質、核酸、多糖体などを指す。分子の置かれた環境に応じて可逆的に変化する高次構造をもち、同種の分子間、他の生体高分子間、脂質などの生体分子や無機イオンなどと会合体、分子集合体や超分子複合体を形成する能力をもつため、細胞小器官、細胞、組織、臓器、個体の主な構成成分となっている。
代謝活性化		metabolic activation		投与された薬物や異物が体内で代謝を受けることにより化学構造が変化し、薬理作用や毒性が現れたり、強くなること。生成した代謝物を活性代謝物という。
フリーラジカル		free radical		一つの電子軌道に一つの電子しか存在しないとき、その電子は不対電子と呼ばれ、「・」で示される。不対電子を有する、原子や分子をフリーラジカル(遊離基)といい、他の分子から電子を1個を奪って、対になろうとする。そして、フリーラジカルは他の分子から1個の電子を奪って酸化させるが、その際、フリーラジカル自体は還元される。また、フリーラジカルは不対電子をもつため、一般に反応性が非常に高く、寿命が短い。フリーラジカルの中で、電子のペアを作るために、他の分子から電子を奪う代表格が活性酸素である。フリーラジカルのターゲットの一つが多価不飽和脂肪酸で、フリーラジカルにより脂肪酸は過酸化脂質となり、この過酸化脂質が生ずると過酸化が連続的に進み、細胞膜コレステロールやタンパク質も酸化される。このような酸化物は、本来の機能が発現できず、正常な機能が失活する。
メトヘモグロビン		methemoglobin		酸化ヘモグロビンの別称。生体内外を問わず、血液が種々の薬物や酸化性物質に接触するとヘモグロビンのヘム鉄が酸化されFe ²⁺ がFe ³⁺ になりメトヘモグロビンとなる。ヘモグロビンは2分子のa鎖と2分子のb鎖から成る4量体であるが、これらa鎖、b鎖が完全に酸化されたのもであり、O ₂ 、CO、NOなどと結合能を示さない。ヘモグロビンの一部は通常でもメトヘモグロビンに変化するが、赤血球中に存在するNADH-メトヘモグロビン還元酵素系がメトヘモグロビンをヘモグロビンに還元する。この還元酵素系の阻害・欠損、又は大量の薬物や酸化性物質との接触は、メトヘモグロビン血症の原因と成り得る。
付加体		adduct		反応性が高い活性物がタンパク質やDNAなど生体高分子と付加してできる生成物のことをいう。活性物が標的分子と付加体を形成した結果、標的分子の機能は阻害され、その活性が消失する場合がある。

【ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータ関連】

用語	略語	英語	同義語	解説文
代謝		metabolism		本項でいう「代謝」は、生体内に取り込まれた「生体異物」に対する代謝を意味する。薬物代謝と同義で用いている
代謝マップ				ある化学物質が、代謝により化学構造が変化していく経路を図示したものを指す。同じ物質でも、動物種や臓器、試験条件等により代謝物が異なる場合は、異なる代謝マップとして表される。
第1相反応、 第2層反応		phase I reaction, pahse II reaction		薬物代謝(酵素)の項参照
ラット肝ミクロソーム		microsome(rat liver)		ラットの肝臓をすりつぶして遠心分離器で分離した分画で顆粒体ともいわれ、小胞体を多く含む。
S9分画		S9 fraction		ラットの肝臓をすりつぶし遠心分離した分画の一つ。
代謝シミュレータ		metabolic simulator		個々の代謝反応のデータベースをもち、格納されたデータを組み合わせて、化学物質の代謝経路を予測するシミュレータ。
細胞質ゾル		cytosol		細胞質基質のこと
灌(かん)流培養肝細胞		perfused liver		培地を灌(かん)流させながら培養したラット肝細胞

【ヒト/ラット代謝関連情報データベース関連】

用語	略語	英語	同義語	解説文
基質特異性		substrate specificity		基質特異性(きしつとくいせい、英:Substrate specificity)とは、一つの酵素が、特定の分子(基質)の特定の反応のみにしか関与しない性質のこと。
Google Scholar		Google Scholar		Google Scholarはウェブ検索サイトのGoogleの提供する検索サービスの一つ。主に学術用途での検索を対象としており、論文、学術誌、出版物などから検索を行う。普通のGoogle検索との違いは、論文や書籍の引用数が表示されること、また、ネット上に散らばっている同一論文をまとめて表示してくれること、などがある。
体内動態		in vivo kinetics		薬物などの化学物質が体内で処理される現象のこと。吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(excretion)の総称でそれぞれの頭文字を取って「ADME」と呼ばれる。
薬物代謝(酵素)		drug metabolism (drug metabolic enzyme)		薬物代謝とは動植物における代謝の様式の一つ。薬、毒物などの生体外物質(異物ともいう。)を分解又は排出するための代謝反応の総称である。これらを行う酵素を総称して薬物代謝酵素という。全体的には対象物質の親水性を高め分解・排出しやすくする傾向があるが、代謝反応によってかえって毒性が増すこともある。 薬物代謝は、第1相と呼ばれる酸化反応、還元反応などを行う反応(親水性を高めることが多い)と、第2相と呼ばれる他の分子を付加(抱合という)して排出を促進する反応に大きく分類される。

【ベイジアンネットワーク関連】

用語	略語	英語	同義語	解説文
カスケードモデル		Cascade model		データマイニングを行う方法の一種。目的変数の分布変化が急激に起こる状況を検知し、前提条件と主条件及び目的変数の分布変化により表現する。また、目的変数で大きな分布変化が起こったときに、同時に分布の変化する他の説明変数を付加相関として表現する。
フラグメント		Fragment		分子の構造式表現から一部を切り出したもの。フラグメントの記法をどの程度詳細なレベルに設定するかにより、多くの表現法が存在する。なお、フラグメントの形状を枝分かれのない直線的なものに限定した場合、線形フラグメントと呼ばれる。
ファーマコフォア		Pharmacophore		薬物 (pharmakon) の生物学的活性の原因となるに必須な特徴をもつ (phoros) 分子構造
基本活性構造	BAS	Basic active structure		生理活性を示す原因となる特徴的な部分構造をいう。医薬品の場合におけるファーマコフォアと共通基本母核(スキヤフォールド)を併せた概念に近い。
ベイジアンネットワーク		Bayesian network		ベイジアンネットワークは、因果関係を確率により記述するグラフィカルモデルの一つで、複雑な因果関係の推論を有向グラフ構造により表すとともに、個々の変数の関係を条件付き確率で表す確率推論のモデルである。
python				オブジェクト指向スクリプト言語の一種であり、プログラマの生産性とコードの信頼性を重視して設計されている。Webアプリケーションやシステム管理、複数のシステムを接続するためによく用いられている。
エビデンス		evidence		ベイジアンネットワークでは事象間の因果関係を表現し、いずれかの事象で観測結果が得られたときに、他の事象が取る値の生起確率を計算する。この観測結果のことをエビデンスと呼ぶ。日本語の「証拠」という単語を使うと誤ったイメージを与えるので、通常英語をそのまま用いる。
構造精錬システム		Structure refinement system		ルールに現れるフラグメントの周辺に各種の結合原子対を付加して、できる限り識別力が高かつ大きな部分構造を生成するシステム。生成する部分構造を含む化合物群の構造式一覧を表示することもできる。なお、出発時のフラグメントを利用者が直接入力することもできる。関西学院大学で開発された。
Bayonet		Bayonet		ベイジアンネットで確率推論を実行するシステム。ネット提議のXMLファイル形式出力やGUIエディタが充実している。産総研で開発された。
HUGIN		HUGIN		ベイジアンネットで確率推論を実行するシステム。矛盾解析やjunction treeによる確率推論機能が充実している。デンマークのHugin Expert社が開発。
スタブ		stub		実際に必要な計算を行うのではなく、主プログラムとのインターフェースを満たすことのみを目的として作成されたもの。大きなソフトウェアを部分システムに分けて開発する途上で、早い段階で統合テストを行うためによく使われる。

【カテゴリーアプローチ支援機能開発関連】

用語	略語	英語	同義語	解説文
オクタノール／水分配係数		octanol-water partition coefficient		オクタノール／水分配係数は、水層中における溶質の濃度に対するオクタノール層中における溶質の濃度の割合を表す。オクタノール／水分配係数の常用対数(LogPOW、LogP、LogKOW等と表記)は、化学物質の脂質性を表すパラメータとして、構造活性相関モデルの記述子などに広く用いられている。
構造活性相関	SAR	structure-activity relationships		物質の化学構造上の特徴又は物理化学定数と、生物学的活性(生分解性・生物濃縮性・各種毒性エンドポイント等)との相関関係を構造活性相関という。既に試験が実施された化学物質の試験データを用いて、こうした相関関係を明らかにすることにより、化学物質の生物学的活性を化学構造から予測する構造活性相関モデルが作成される。
定量的構造活性相関	QSAR	quantitative structure-activity relationships		本来は、生物学的活性の大きさの変化を化学構造上の特徴の差異による自由エネルギーの変化として表した上で、それを定量的に予測できる構造活性相関を指していた。最近では、自由エネルギー変化としての表現をしているかどうかによらず、生物学的活性の大きさを定量的に予測できる構造活性相関すべてを指す場合にも用いられている。
トレーニングセット		training set		構造活性相関モデルを作成する際に用いられた実測試験データのセット。
バリデーションセット		validation set		構造活性相関モデルのバリデーションに用いられた実測試験データのセットのこと。
記述子		descriptor		構造活性相関で用いる物質の構造上の特徴又は物理化学的性状のこと。例えば、分子量、部分構造、LogPなどが記述子となる。
エンドポイント		endpoint		例えば、分解性、生物蓄積性、変異原性、魚類急性毒性など。試験法とその測定値の種類(OECD301C分解度試験におけるBOD分解度、OECD305濃縮度試験における生物濃縮係数など)により定義される。OECD原則(バリデーションの項を参照)では、構造活性相関モデルが予測の対象とするエンドポイントを明確に定義することが求められている。
アルゴリズム		algorithm		構造活性相関モデルが予測結果を導き出すための一連の手順。回帰式など統計解析を用いた構造活性相関モデルでは、その予測式が該当する。OECD原則(バリデーションの項を参照)では、構造活性相関モデルのアルゴリズムが明示されることが求められている。
適用領域		applicability domain		ある構造活性相関モデルが信頼できる予測結果を出すことができる物質の領域。通常、トレーニングセットの物質の構造上の特徴や記述子の範囲で定義される。OECD原則(バリデーションの項を参照)では、構造活性相関モデルの適用領域を明確に定義することが求められている。
メカニズム		mechanism		各種毒性エンドポイントなどの生物学的活性原因となる分子の挙動や生物学的作用。OECD原則(バリデーションの項を参照)では、可能であれば、構造活性相関モデルにメカニズム的な解釈が備わっていることが望ましいとしている。
バリデーション		validation		種々の角度から構造活性相関モデルを検証し、特定の使用目的に対し受容可能であることを立証するプロセス。OECDでは、構造活性相関モデルの行政利用目的に対しバリデーションを行うための5項目から成るOECD原則を定めている。

用語	略語	英語	同義語	解説文
OECD (Q)SAR Application Toolbox		OECD (Q)SAR Application Toolbox		OECDで開発された化学物質のQSARによる化学物質の有害性評価をサポートするツール。各国で開発された有害性試験データベースや予測モデルを集積している。 データベースの情報をを用いてカテゴリーアプローチにより未試験物質のデータギャップ補完を支援する機能がある。
カテゴリー		category		構造類似性により物理化学的及び毒性学的特性が類似又は規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループ(OECD HPVマニュアルによる定義)。種々の方法(類推や構造活性相関等)によるデータギャップ補完を行う。

I. 事業性の位置付け・必要性について

1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性

1. 1 NEDOが関与することの意義

1. 1. 1 政策への適合性

本事業に関連する国の計画等は、以下のとおりである。

(1) 第3期科学技術基本計画の分野別推進戦略

(巻末添付資料②、<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu6.pdf>)

平成18～22年度を計画期間とする「第3期科学技術基本計画」が平成18年3月28日に閣議決定された。これを受けて同日付けで総合科学技術会議が策定した「分野別推進戦略」では、その環境分野で、重要な研究開発課題に該当するものとして本事業を位置付けている。環境分野では、個別政策目標として「環境と経済の好循環に貢献する化学物質のリスク・安全管理を実現する。」を掲げている。この政策目標のために設定した「化学物質リスク・安全管理研究領域」では、戦略重点科学技術として「新規の物質・技術に対する予見的リスク評価管理」、「国際間協力の枠組みに対応する評価管理」、「リスク管理に関わる人文社会科学」を選定するとともに、「有害性評価・暴露評価・環境動態解析」及び「リスク評価管理・対策技術」の二つのプログラムを設定している。前者の「有害性評価・暴露評価・環境動態解析」プログラムにおいて開発すべき技術のうちの「多様な有害性の迅速な評価技術」では、表I-1に示すように、「正確で迅速な有害性評価を可能にするとともに、長期の体内蓄積や発現まで長時間を有する影響、複合影響などの新たな有害性について予見的に評価する新技術・新手法を開発する。」とうたい、研究開発目標として「2010年度までに、従来手法に比べ、簡易かつ高精度なin vitro試験手法やトキシコゲノミクス手法、シミュレーション手法を活用した有害性評価手法を開発する。」を掲げ、成果目標として「適切な優先順位付けに基づく効率的な既存化学物質の安全性点検の実施、また、有害性試験コスト低減及び製品開発促進を図る。」を掲げている。

表I-1 分野別推進戦略（環境分野）の重要な研究開発課題（本事業関係）

重要な研究開発課題	重要な研究開発課題の概要	研究開発目標 ○計画期間中の研究開発目標、◇最終的な研究開発目標)	成果目標
32 多様な有害性の迅速な評価技術 ③-9	正確で迅速な有害性評価を可能にするとともに、長期の体内蓄積や発現まで長時間を有する影響、複合影響などの新たな有害性について予見的に評価する新技術・新手法を開発する。	○2010年度までに、従来手法に比べ、簡易かつ高精度なin vitro試験手法やトキシコゲノミクス手法、シミュレーション手法を活用した有害性評価手法を開発する。 【経済産業省】	◆適切な優先順位付けに基づく効率的な既存化学物質の安全性点検の実施、また、有害性試験コスト低減及び製品開発促進を図る。 【経済産業省】

(2) 化審法見直し合同委員会報告書（平成 20 年 12 月 22 日、厚生労働省・経済産業省・環境省、<http://www.meti.go.jp/press/20081222004/20081222004-4.pdf>）

リスクの観点を踏まえた新規化学物質事前審査制度の高度化について論じる中で、「QSARやカテゴリーアプローチの活用」について、「試験に要する費用や期間の効率化、あるいは国際的な動物試験削減の要請にもかんがみて、化審法におけるハザード評価において、可能な場面より活用を行うことが適当である。なお、QSARやカテゴリーアプローチによる評価の精度は、類似の化学物質のハザードデータの蓄積に依存する側面が強いことから、基本的には既存化学物質のハザード評価に適用することが妥当であるとの考え方があ

る。他方、新規化学物質の開発段階でのスクリーニングにおいて有効に活用されている側面もあり、OECDツールボックスの活用等、その他の手法と適切に組み合わせることにより、実試験結果（データ）を補完することは可能であると考えられる。また、QSAR等を含む動物試験の代替法についても、今後とも更に取り組んでいくことが重要であると考えられる。」と両論併記ながらも化審法審査制度における活用について踏み込んだ提言をしている。

(3) 第 171 回国会の化審法一部改正法案可決の際の附帯決議

○衆議院 経済産業委員会 平成 21 年 4 月 15 日

政府は、産業の基盤であり国民生活において極めて広範に使用されている化学物質の安全性を確立することが国民の生命や環境の保護に不可欠であり、かつ、我が国産業の国際競争力の一層の強化につながることから、その管理・規制に関する体制の整備を図ることが重要であることにかんがみ、本法施行に当たり、次の諸点について適切に措置すべきである。

七 事業者による自主的な化学物質管理を推進するため、化学物質管理を担える人材の育成及び研究機関の充実に努めること。また、大学及び大学院における定量的構造活性相関 (QSAR) の手法、計測、リスク評価及び管理に関する専門家育成の検討に加え、学校教育における化学物質に関する教育内容の見直しを図ること。

○参議院 経済産業委員会 平成 21 年 5 月 12 日

政府は、本法施行に当たり、次の諸点について適切な措置を講ずべきである。

十 試験に要する費用・期間の効率化や国際的な動物試験削減の要請にかんがみ、定量的構造活性相関の活用等を含む動物試験の代替法の開発・活用を促進すること。

また、国内外の法制度で明記されている動物試験における 3 R（代替法活用、使用数削減、苦痛軽減）の原則にかんがみ、不合理な動物実験の重複を避けるなど、3 R の有効な実施を促進すること。

(3) 本事業に関連する経済産業省の計画

- イノベーションプログラム基本計画（平成 21 年 4 月改訂）（巻末添付資料①、
<http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g90427b18j.pdf>）

経済産業省が実施している 200 以上の研究開発事業は、平成 20 年 4 月に七つの政策目標の下にまとめられ、市場化に必要な関連施策（規制改革、標準化等）と一体となった施策パッケージである「イノベーションプログラム」として推進されている。

従前の「化学物質総合評価管理プログラム」の内容を含んだ「環境安心イノベーションプログラム」の「4. 研究開発内容 IV-1. 化学物質総合評価管理」に以下のとおり本事業が記載されている。

構造活性相関手法による有害性評価手法開発

- ①概要：従来の動物実験による反復投与毒性試験に代わり、*in silico*や類推等を用いた予測・評価を可能とするため、既知の周辺情報やそれから得られる新たな知見を基に、よりの確に効率よく毒性を評価可能とする有害性評価支援システムを構築する。
- ②技術目標及び達成時期：2011 年度までに、公開されている反復投与毒性試験データや毒性作用機序情報が搭載されたデータベース、肝臓における代謝産物・代謝経路を予測する手法、及び対象とする化学物質の標的臓器・症状やその毒性の強さの範囲等を予測する手法を開発する。更に、それらを統合して毒性判断に必要な情報を効率的に抽出する有害性評価支援システムを構築する。
- ③研究開発期間：2007 年度～2011 年度

環境安心イノベーションプログラムの目的は、以下のとおりである。

資源制約を克服し、環境と調和した持続的な経済・社会の実現と、安全・安心な国民生活を実現するため、革新的な技術の開発等を通じた地球全体での温室効果ガスの排出削減、廃棄物の発生抑制（リデュース）、製品や部品の再使用（リユース）、原材料としての再利用（リサイクル）推進による循環型社会の形成、バイオテクノロジーを活用した環境に優しい製造プロセスや循環型産業システムの創造、化学物質の総合的な評価及びリスクを適切に管理する社会システムの構築を推進する。

環境安心イノベーションプログラム基本計画の原文を事業原簿巻末添付資料①に掲げた。その概要は、図 I - 1 のとおりである。

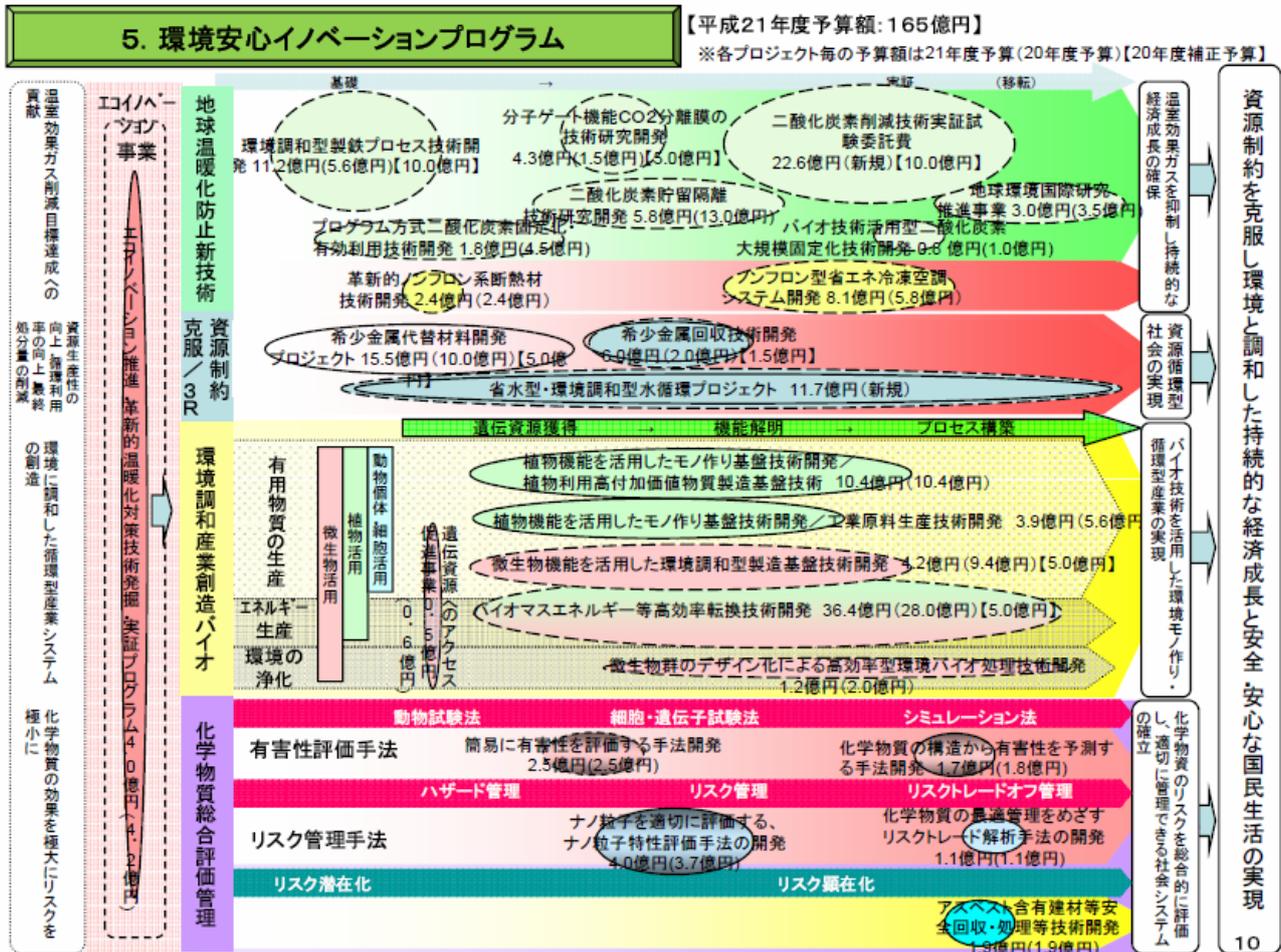


図 I - 1 環境安心イノベーションプログラム基本計画の概要

○技術戦略マップ 2009 のうち化学物質総合評価管理分野

(平成 21 年 4 月、<http://www.nedo.go.jp/roadmap/2009/env4.pdf>)

技術戦略マップ 2009 の化学物質総合評価管理分野のうち、リスク評価・管理技術開発に係る技術ロードマップ (巻末添付資料③) では、現在は化学物質管理の第 2 世代「物質ごとのリスクに基づく管理」にあると位置付けており、これを 2020 年頃までに第 3 世代「リスクトレードオフに基づく最適管理」へステップアップさせる計画である。

その中で「有害性評価に必要な技術開発」の要素技術として「(91)有害性 QSAR(感作性・変異原性・生態エンドポイント等)」及び「(93)カテゴリーアプローチ手法」を掲げており、これらの開発により、『物質や毒性に適した評価手法が体系化され、「必要性の低い物質は安価・高速に評価し、必要性の高い物質は詳細に in vivo で試験する」という試験戦略が可能に』なるとしている。

1. 1. 2 NEDOが関与する必要性・意義

(1) 化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発

本事業は、1. 1. 1で紹介したとおり、経済産業省の環境安心イノベーションプログラムに基づき、図 I-2 に示すとおり、化学物質のリスク評価・管理に係る体系的なNEDOの研究開発事業の一つとして実施するものである。これら研究開発事業の成果は、全体として、化学物質のリスクに係る国民の理解増進のための基礎、事業者が自ら化学物質管理を行うための基盤、及び国が規制等の施策を講ずる際の手段を提供するものである。

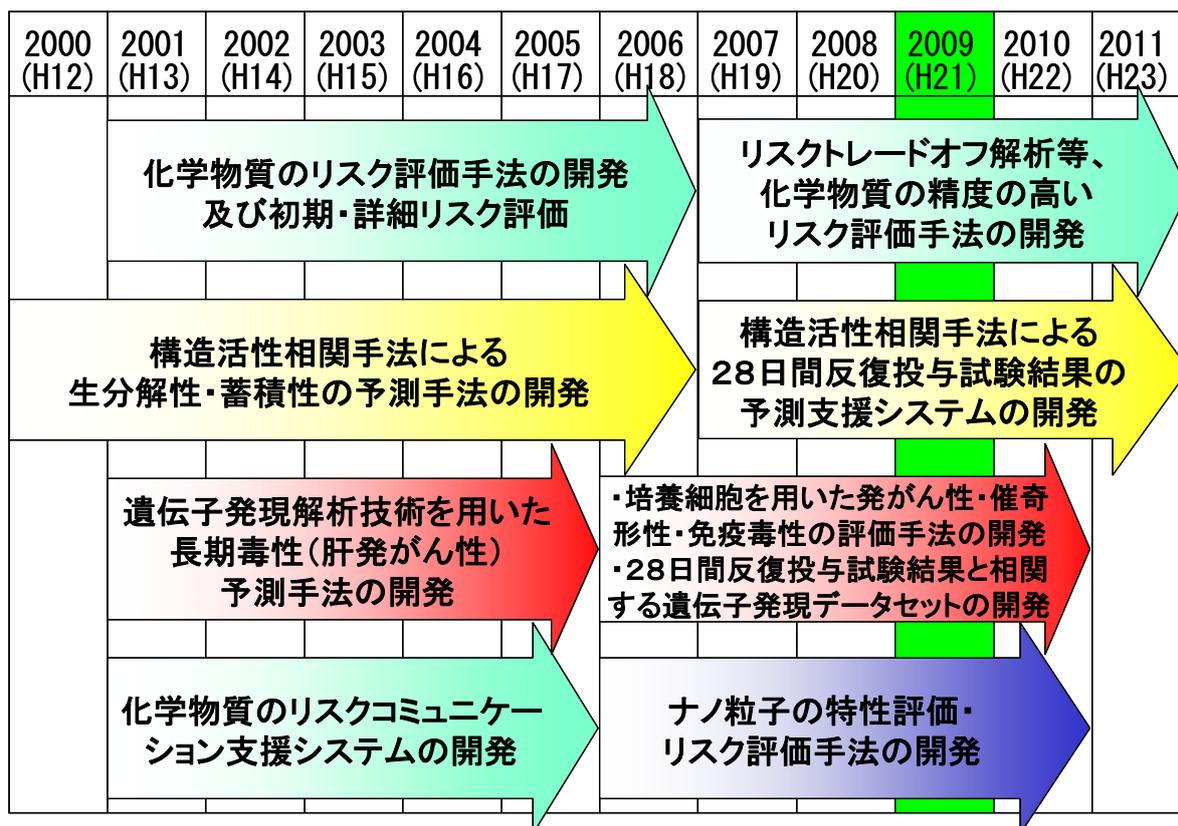


図 I-2 化学物質のリスク評価・管理に係る体系的なNEDO研究開発事業

(2) 先行するNEDO事業の成果の活用

NEDOでは、本事業に先立って以下の研究開発・調査事業を実施しており、それらの成果を本事業で大いに活用している。

○「既存化学物質安全性点検の加速化」事業

平成 12～18 年度、NEDO→(財)化学物質評価研究機構・(独)製品評価技術基盤機構
開発された生分解性・生物濃縮性予測システムは、(財)化学物質評価研究機構のウェブ
サイト <http://qsar.cerij.or.jp/cgi-bin/QSAR/index.cgi> にて公開している

○「構造活性相関手法による有害性評価手法(毒性 QSAR) 開発に係る周辺動向調査」

平成 18 年度、NEDO→みずほ情報総研(株)

成果報告書 <http://www.tech.nedo.go.jp/PDF/100010381.pdf>

上記の「既存化学物質安全性点検の加速化」事業は、化審法審査の3要素のうちの二つ、生分解性及び生体蓄積性をエンドポイントとして定量的構造活性相関（QSAR）モデルの開発に取り組んだものである。平成19年12月15日に開催されたNEDO研究評価委員会事後評価分科会において、「安全・安心な国民生活の保証と環境負荷低減に向けて、リスクが高いと推定される化学物質の安全性の確認を加速する上で、本事業は極めて重要である。キーとなる分解性と蓄積性の予測システムの構築をターゲットとし、構造活性相関（SAR）手法によるフォールス・ネガティブの少ない推定法の開発に成功している。世界的にも最高水準のシステムの構築とその公開が実現されており、本事業の成果は十分評価されるものであり、今後の実用化に向けての取組が期待される。」との高い評価を受けている <http://www.nedo.go.jp/iinkai/hyouka/houkoku/19h/jigo/26.pdf>。

（3）OECD 次世代 QSAR Application Toolbox を目指した取組

OECD では、その環境政策委員会傘下の化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会と化学品委員会との合同により、環境健康安全(EHS)プログラムを実施している。このプログラムを通じて、日米欧3極をはじめとする先進国の化学物質管理政策の調和が図られ、また、新しい管理手法・評価手法の導入が促進されている（2.1（3）参照）。

構造活性相関手法やカテゴリーアプローチの行政利用を促進する活動も活発に行われており、2004年に、QSAR 行政利用の際のバリデーション原則を打ち出し、さらに、各国が開発した各種 QSAR モデルやそのためのデータベースにアクセスし、カテゴリーアプローチにより未試験物質のデータギャップを補完できる QSAR Application Toolbox の開発を進めている www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar。

Application Toolbox 開発の第1段階では、化学物質の各種有害性試験について各国が開発したDBや予測モデルを集積し、我が国も化審法既存化学物質安全性点検結果やNEDO事業で開発した予測モデルを提供した。2008年3月にバージョン1を、2008年12月にバージョン1.1を公表した。開発の第2段階は2008年10月末に始まっており、より多様なエンドポイントに対応したバージョン2を開発して2010年10月に公表予定である。現在のところ、反復投与毒性への取組を表明しているのは我が国の本事業だけであり、その成果であるデータベースや予測手法の提供が期待されている。

以上、（1）化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発、（2）先行するNEDO事業の成果の活用、（3）OECD 次世代 QSAR Application Toolbox を目指した取組、の3点から、本研究開発事業は、NEDOがその研究開発マネジメント機能を提供し、関係者を組織して実施する必要性・意義があると認められる。

1. 2 費用対効果

本事業は、平成19～23年度の5年間で8億円の予算投入を見込んでいる。NEDOが各年度に計上した本事業の予算を表I-2に示す。

表 I-2 本事業の予算の推移

	平成19年度	平成20年度	平成21年度	計
予算 (百万円)	156	168	162	486

本事業の実施によりもたらされる効果として、まず、化学物質のヒトに対する毒性（肝臓等への毒性）を、既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、専門家がよりの確、効率よく評価することが可能となる。

事業の成果である有害性評価支援システムは、化審法既存・新規化学物質の安全性を審査する3省合同審議会の審議資料作成に活用され、また、改正化審法における優先評価化学物質の選定にも活用されることとなる。この化審法施行関係者による活用はもとより、一般事業者も含め、有害性評価支援システムを活用した判断に基づき、真に必要な場合にのみ28日間反復投与試験（1件750～950百万円／150～180日間）を実施するという試験戦略が広く採用されることが期待できる。OECDの次世代QSAR Application Toolboxの開発に顕著な貢献できることも、我が国のステータスの向上にとって重要である。

こうしたことから、化学物質を用いる産業の健全な発展と化学物質による健康被害の未然防止が図られ、ひいては、2020年のWSSD目標の達成や動物福祉の3Rへの対応に向けた動きを加速できるため、投入費用に比べ十分な効果が得られるものと考えられる。

2. 1で詳述するように、EUのREACHの施行、我が国の化審法の改正等、世界的に化学物質の評価・管理を強化する動きが強まっており、これに伴って、28日間反復投与毒性試験の件数も急増するおそれがある。28日間反復投与毒性試験の1物質当たりの標準的費用は750～950万円、試験期間は150～180日といわれており、単純計算で、100物質で7億5000万～9億5000万円、1,000物質では75億～95億円となる。

リスク管理が必要な数千ともいわれる既存化学物質に加え、次々に開発される新規化学物質についても上市前後のリスクを管理していくことを考えた場合、有害性評価支援システムの活用によって、28日間反復投与毒性試験を実施する必要がない化学物質と実施する必要がある化学物質を仕分けることが可能になれば、それだけでも非常に大きな経済効果を生むことは明白である。

2. 事業の背景・目的・位置付け

2. 1 事業の背景

(1) 化学物質管理の世界的な進展

化学物質は、極めて広範な分野で活用される有用な基礎素材として、我々の社会・暮らしに不可欠なものである一方、適切に取り扱わないと、人の健康や環境に悪影響を及ぼし得るため、製造されてから廃棄されるまでの、化学物質のライフサイクルの各段階で適切に管理することが重要となる。

化学物質管理に係る国際的な対応を示すものとしては、1992年の国連環境開発会議（地球サミット）で採択された「アジェンダ21」がある。さらには、2002年に開催された「持続可能な開発に関する世界首脳会議(WSSD)」において、「ライフサイクルを考慮に入れた化学物質と有害廃棄物の健全な管理のためのアジェンダ21の約束を新たにするとともに、予防的取組方法に留意しつつ透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価手順とリスク管理手順を用いて、化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用、生産されることを2020年までに達成する」との、首脳レベルでの長期的な化学物質管理に関する国際合意（WSSD目標）がなされている。また、2006年2月には、これを具体化するための行動指針として、「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM）」が取りまとめられている。

こうした国際目標の実現に向け、化学物質管理に関する国際標準化・国際協調の活動等、国際的に調和した取組が進められている。例えば、化学品の分類及び表示に関する世界調和システム(GHS)は、化学品のハザード（有害性）情報の分類及び表示方法について国際的に調和されたシステムを作ることを目的としており、さらには、化学物質等安全データシート(MSDS)の提供等によってこれらのハザード情報を伝達することが期待されている。また、2004年に発効した残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）は、環境中での残留性、生物蓄積性、人や生物への高い毒性及び長距離移動性が懸念される残留性有機汚染物質の廃絶・最小化を目指している。また、OECDにおいても、試験法など、化学物質管理に関する国際標準化等の活動のほか、新規化学物質のハザード評価（又はリスク評価結果の一部）の他国による受入れや、低リスクであるなどの理由から事前審査の対象外とすべき新規化学物質の国際整合化に向けた取組が進められている（次々項（3）参照）。

同時に、各国もそれぞれ特徴を生かした取組を鋭意進めている。例えば、欧州においては、新たな化学物質の規制であるREACH（化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則）が成立し、2007年6月から段階的に施行され、2018年5月までに、一定量を超えて上市されたすべての化学物質の登録を完了することとなっている。米国においても、有害物質規制法(TSCA)の運用に加え、北米3か国による中生産量化学物質の安全性評価等のWSSD目標の達成に向けた地域協力に基づく取組が行われている。

このように、WSSD目標の達成に向けて、すべての化学物質についてリスクを評価した上で、ライフサイクルの全般を通じた一層の適正管理を実現するための取組が進みつつあり、今後は、川上事業者のみならず、川下事業者も含めたサプライチェーン全体で、各事業者が適切に化学物質を管理する必要性が高まっている。

(2) 化学物質管理におけるリスク評価の役割

リスク評価では、ハザード評価（有害性等の物質固有の性状を基とした評価）と暴露評価（化学物質に人又は動植物がさらされる量を基にした評価）を行い、その化学物質のリスク（化学物質が環境中に排出された後に人の健康や動植物に悪影響を及ぼす可能性の程度）を評価することとなる。ただし、その手法については、全国一律な水準やある一定の地域における水準などの広域性を踏まえて行うものや、作業現場における労働者の健康等への影響や排出源周辺の環境への影響などの局所性を踏まえて行うものなど様々な種類がある。

化審法の「新規化学物質事前審査制度」は、新たに製造・輸入される化学物質が PCB 類似の難分解性・高蓄積性等を有する第一種特定化学物質に該当するおそれがあるかどうかを、その上市前にスクリーニングする制度として、世界に先駆けて設けられた。その後、ハザード評価（長期的な毒性の有無）に加え、上市後における環境中への残留状況等の広域性を踏まえた暴露状況を考慮して第二種特定化学物質を指定し、製造・輸入数量の制限等を行う制度が導入された。

さらに、平成 21 年 5 月 20 日に公布された改正化審法では、一定数量を超えて市場に出されるすべての化学物質について、リスクが十分に低いとは判断できないものを「優先評価化学物質」に指定・公表し、国が 1 次リスク評価を実施し、リスクの懸念が高く、更なる詳細な 2 次リスク評価が必要となる化学物質については、その製造・輸入事業者に対して長期毒性試験結果の収集・提出を求めている。また、新規化学物質についても、リスクが十分に低いと判断できないものについては優先評価化学物質として分類することによって、上市後の化学物質と同様にリスクに着目した評価を実施する制度である。

世界的にも、リスク評価の手法等に関する科学的知見の蓄積が進み、現在では、ハザード評価だけでなく、上市後の製造量・使用状況等も踏まえたリスクの総合的な評価・管理に重点が移りつつある状況にある。

例えば、米国では、上市前審査において国がリスク評価を実施し、リスクが高いとの懸念がある化学物質については、取扱い等に関する規則等を定めることによって、物質ごとに適切な管理措置を講じている。このため、新規化学物質のハザード評価項目は決まっておらず、上市前は所有しているデータの提出でよいとされているが、リスクが高い疑いがあると政府が考える場合は、上市後に追加的な情報提供を事業者を求めることがある。

欧州では、REACH の導入に伴って、新規化学物質と既存化学物質（法制定前から製造・輸入されていた化学物質）を区別することなく、事業者がリスクの評価・管理を行う仕組みとしている。また、適切な安全性情報の収集及びサプライチェーンを通じた情報共有によって、事業者ごとの適切なリスク管理を求めている。さらに、行政側で懸念が高いと判断する物質については、製造、使用等を認可制とするとともに、共同体レベルで対応する必要がある場合には、特定の物質の製造、上市及び使用に制限をかけることも可能である。

このような各国の法規制を補完し、化学物質のリスク評価を促進するための取組として、各国の既存化学物質について、事業者の自主的な協力の下、ハザード情報を収集する取組が進められている。国際的には、OECD において、高生産量 (HPV) 化学物質を対象として、有害性の初期評価を行うために必要とされたハザード項目 (SIDS 項目、初期評価データセット) を加盟国で分担して収集し、評価を行う HPV プログラムが実施されており、また、

米国においては HPV チャレンジプログラムが実施されている。我が国でも、平成 13 年の化審法改正の際の参議院附帯決議にも見られるように、既存化学物質の安全性点検の促進が課題とされており、国による安全性点検に加え、Japan チャレンジプログラムが官民協力による取組として進められているところである。

(3) OECD の環境健康安全プログラム

1971 年、OECD は、環境政策委員会傘下の化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会と化学品委員会との合同によって、化学品プログラムを開始した。その後、環境健康安全(EHS)プログラムに拡大して現在に至っている。工業化学品、農薬、バイオテクノロジーに関連する安全問題を担当し、以下のことを目的としている。

- ・実験動物の保護を念頭に置きつつ、化学物質の試験評価のための質の高い手段を提供
- ・化学物質の管理における効率性と有効性を向上
- ・化学物質及びそれを含む製品の貿易における非関税障壁を最小化

表 I - 3 に、OECD の環境健康安全プログラムの主要な内容を示す。本事業と最も関係が深いのが「(定量的)構造活性相関((Q)SAR) ~ QSAR Application Toolbox」である。

表 I - 3 OECD の環境健康安全プログラムの主要な内容

<ul style="list-style-type: none"> ●化学物質の安全性に関する共通政策と質の高い手法 <ul style="list-style-type: none"> ◆試験 国際試験と品質基準の開発 <ul style="list-style-type: none"> ・テストガイドライン ・優良試験所基準(GLP) ◆評価 全世界における化学物質評価の推進 <ul style="list-style-type: none"> ・新規化学物質 ~ 届出の相互受入れ(MAN) ・既存化学物質 ~ HPV プログラム ~ <i>eChemPortal</i> ・リスク評価手法の調和 ~ 排出シナリオ文書の作成 ・リスク管理：化学リスクの削減 ~ 過フッ化物・臭素系難燃剤対策 ・技術革新：持続可能な化学の推進 ◆コミュニケーション：有害化学物質の分類の調和 ~ GHS 導入 ●新手法：規制行政における採用を目指して <ul style="list-style-type: none"> ・(定量的)構造活性相関((Q)SAR) ~ <i>QSAR Application Toolbox</i> ・非動物試験 ~ テストガイドラインの策定・改訂 ・トキシコゲノミクスと分子スクリーニング ・試験結果報告書の共通の電子様式 ●データの相互受入れ(MAD)と非加盟国の参加 ●焦点：工業ナノ材料の安全性 ●その他の分野における協力 <ul style="list-style-type: none"> ・農薬とバイオサイドの安全性 ・化学事故の防止と対応 ・P R T Rによるコミュニケーション ・バイオテクノロジーや新規食料飼料の安全性に係る合意形成
--

出典：<http://www.oecd.org/dataoecd/18/0/1900785.pdf> (2009 年 5 月 29 日公開)

(4) 動物実験の3Rの理念

1954年に開始された動物福祉のための大学連合(University Federation of Animal Welfare: UFAW)の活動に基づき、1959年にイギリスの研究者ラッセル氏とバーチ氏によって「人道的実験の3原則」:Reduction of numbers (実験動物の削減)、Refinement of methods (実験動物の苦痛の軽減)、Replacement by alternatives (動物を使わない実験への代替)が提唱された。この理念は、第3回生命科学における代替法と動物使用に関する世界会議(1999年8月、イタリア・ボローニャで開催)において「ボローニャ宣言」として再確認されるなど、急速に世界に広まり、各国で対応した法規制が設けられつつある。

この国際動向を受けて、我が国でも「動物の愛護及び管理に関する法律(動管法)」が改正され、平成17年6月22日に公布された。その中で、実験動物の3Rの原則が明記されることとなった。

国際的な化学物質管理の強化に伴って増大する動物実験負荷への経済的な軽減要請に加えて、動物福祉の観点による社会的な要請も高まっており、構造活性相関手法による有害性評価手法の開発の促進が強く望まれている。

(5) 構造活性相関手法とカテゴリーアプローチ

構造活性相関手法(Structure-Activity Relationship: SAR)とは、物質の生物活性(例えば、有害性)が、物質の化学構造上の特徴に起因しているという考えから、実測試験データを解析し、化学構造上の特徴を表す記述子と目的の生物活性エンドポイントとの相関を見出すことによって、物質の化学構造からその生物活性を予測する手法である。このときの化学構造と生物活性との相関を数学モデル等で表現することによって、生物活性を定量的に予測することを可能とするものを特に定量的構造活性相関手法(Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR)と呼ぶ。

ここで、数学的な相関を追求するアプローチを狭義の構造活性相関手法と呼び、数学的な相関が得にくい場合でも後述のカテゴリーアプローチ等を用いて化学構造等を手がかりに生物活性を調べていくアプローチを広義の構造活性相関手法と呼ぶことができる。

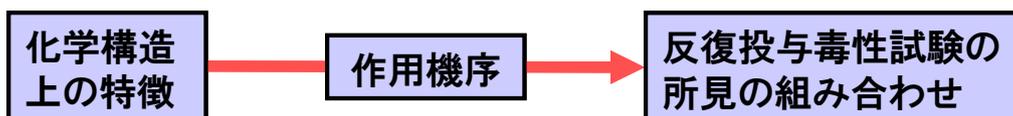
OECDのQSAR Application Toolboxの特徴として、有害性を予測する手法としてカテゴリーアプローチが取り入れられていることが挙げられる。カテゴリーアプローチとは、化学物質を「カテゴリー:構造類似性により物理化学的及び毒性学的特性が類似又は規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループ(OECD HPV マニュアルによる定義)」に分類することによって、カテゴリー内の化学物質群の化学構造と有害性エンドポイントとの関係の傾向を検討する手法である。この手法により、抽出されたカテゴリー内物質の情報を比較・対比することによって、カテゴリー内でデータの欠損がある場合は、カテゴリーに共通した傾向に基づく内挿/外挿から精度良くデータギャップを補完することができ、また、未試験物質があるカテゴリーに属すると判断される場合には、同様に有害性の予測が可能となると期待されている。

本事業では、図 I-3 に示す考え方から、狭義の構造活性相関手法ではなく、カテゴリーアプローチを主体とした広義の構造活性相関手法に基づいて有害性評価支援システムの構築に取り組んでいる。

反復投与毒性試験では、各種検査値・病理所見をもとに、専門家によって、無影響量(NOEL)、無毒性量(NOAEL)、標的臓器などが総合判断される。

多種多様な要因が混在する反復投与毒性試験の結果を狭義の構造活性相関によって、化学構造と直接的に関連付けることは困難。**専門家の総合判断を主体とした評価手法(カテゴリーアプローチ等)が適する。**

反復投与毒性試験で頻繁に認められる病変について、「化学構造上の特徴」と「反復投与毒性試験の所見の組み合わせ」とを「作用機序」をもとにつなげる経路(**毒性発現経路**)として表現した。

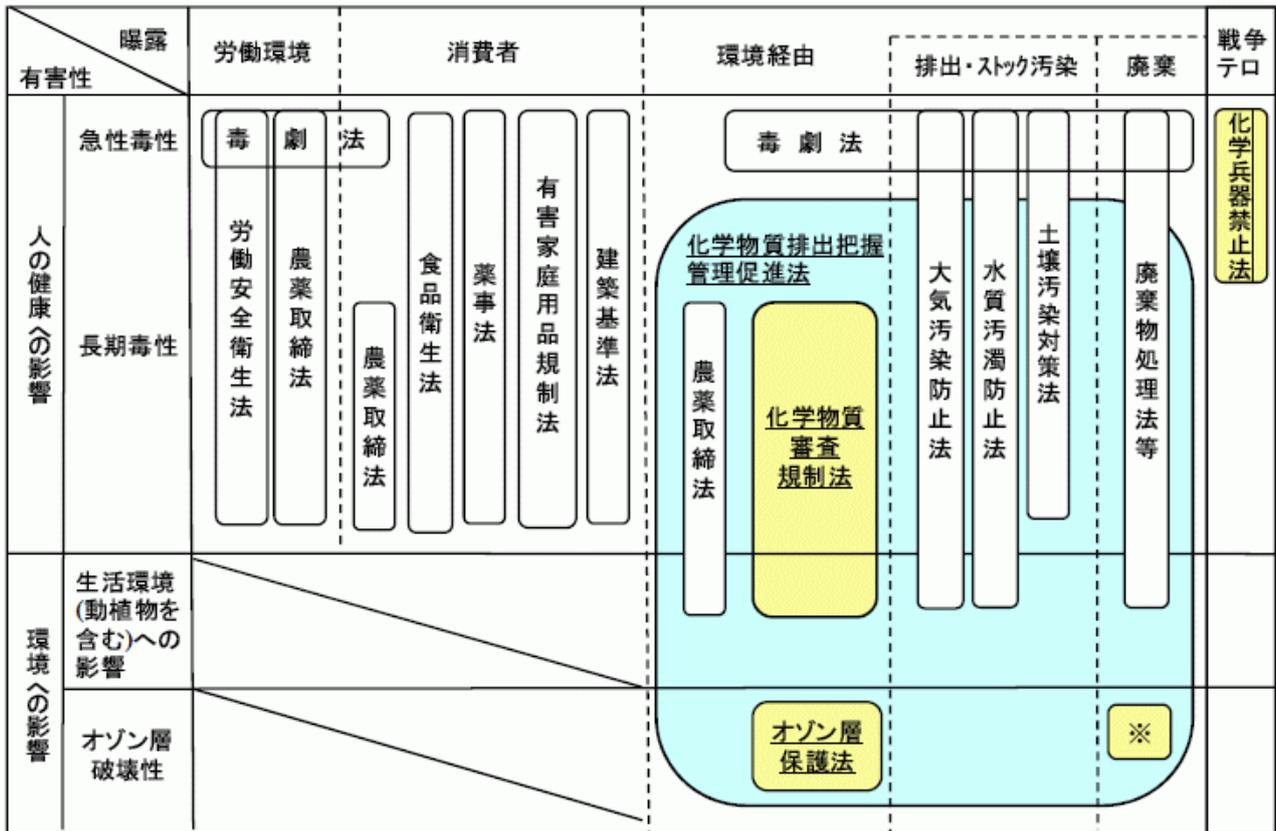


→毒性発現経路に基づいたカテゴリー化

図 I-3 構造活性相関手法とカテゴリーアプローチ

(6) 化審法

環境放出され得る一般工業用化学物質について、国によるリスク管理は、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化学物質審査規制法、化審法。経済産業省・厚生労働省・環境省の3省共管の法律。）によって行われている。本事業が対象とするのは、化審法の対象となる化学物質である。図 I-4 に、我が国の化学物質管理法体系における化審法の位置付けを示す。



※フロン回収破壊法等に基づき、特定の製品中に含まれるフロン類の回収等に係る措置が講じられている。

図 I-4 我が国における化学物質管理法体系

出展：「化学物質管理法体系」(5/38)『化学物質管理政策の概要と今後の動向について～化管法・化審法の見直し～』(平成 20 年 11 月、経済産業省製造産業局化学物質管理化)

○今回の化審法改正について

経済産業省・厚生労働省・環境省の3省は、産業構造審議会・厚生科学審議会・中央環境審議会の合同審議会を開催し、化審法見直し作業を進め、平成 20 年 12 月には報告書が取りまとめられた(前出)。この審議会報告を踏まえ3省は「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の一部を改正する法律案」を取りまとめ、第 171 回国会で審議・可決され、平成 21 年 5 月 20 日に公布された。その主な改正点は、以下のとおり。

- ①従来の有害性(ハザード)の評価に加えて、リスク(=有害性×暴露量)の観点から踏まえた評価とする。
- ②既存化学物質を含むすべての化学物質について、一定量以上の製造・輸入を行った事業者に対して、その製造・取扱量等の届出を新たに義務付ける。

- ③国は、上記届出を受けて、詳細な安全性評価の対象となる化学物質を、優先順位を付けて絞り込む【優先評価化学物質の指定】。これらについては、製造・輸入事業者有害性情報の提出を求め、人の健康等に与える影響を評価する。
- ④その結果に従って、有害化学物質及びその含有製品を製造・使用規制等の対象とする。
- ⑤国際条約（POPs条約）で新たに規制対象に追加される物質について、厳格な管理の下で使用できるようにする。

○化審法審査における構造活性相関手法の活用

化審法の審査において、構造活性相関手法による予測値が徐々に活用され始めている。化審法の3省（経産、厚労、環境）合同審議会における新規化学物質等の安全性審査の際には、各審査対象物質について、化学構造の類似性の観点からも安全性に関する既知見の確認が行われているほか、各物質の分解性、蓄積性、生態毒性、遺伝毒性について構造活性相関ソフトウェアによる予測結果が審査参考資料として提出され、活用されている。

図 I-5 に、化審法審査に要する試験と関連した各種 QSAR 事業を示す。本事業の反復投与毒性を対象としたシステムの開発により、化審法審査の主要エンドポイントに対し、化学構造から推定するためのツールがすべて出そろふことになり、その意義は大きい。

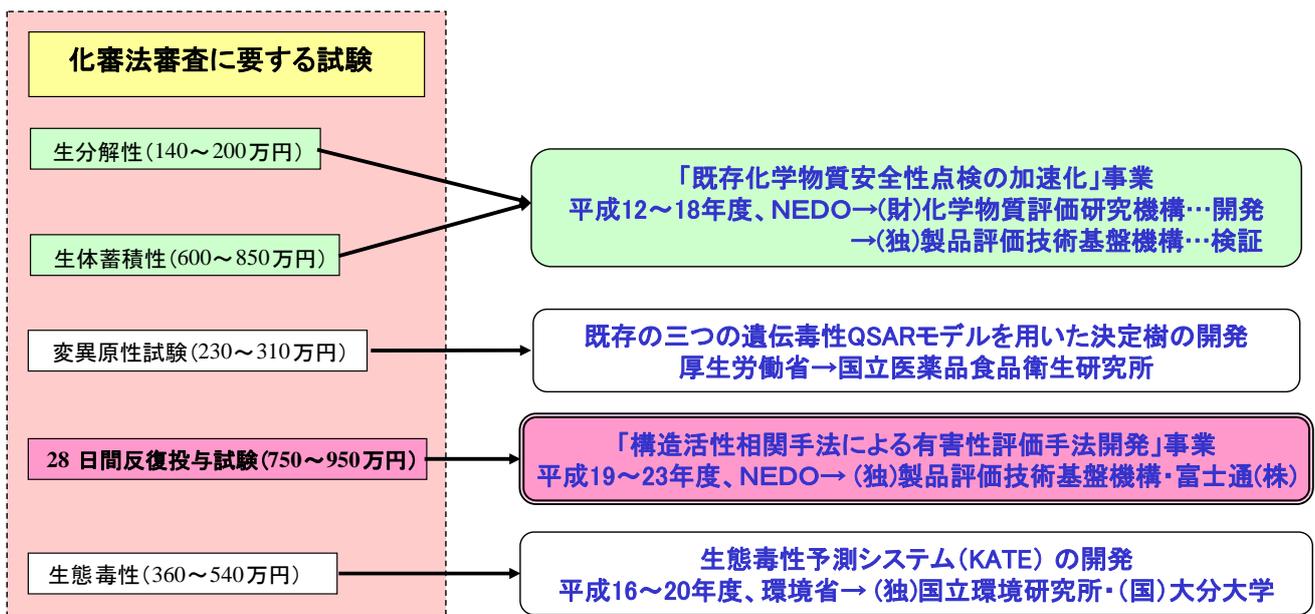


図 I-5 化審法審査に要する試験と関連した各種QSAR事業

2. 2 事業の目的・位置付け

本事業は、環境安心イノベーションプログラム（巻末添付資料①）の一環として、化学物質のリスク評価におけるヒト健康影響の評価の際に、有害性試験データがない化学物質に対し、類似する化学物質の反復投与毒性試験データやその他の既知見を用いて、カテゴリーアプローチ等の手法により反復投与毒性を推定できるよう、必要となる判断材料を評価者（専門家）に提供するデータベース及び評価支援システムの開発を目的としている。

2. 1で述べたとおり、世界的に化学物質の評価・管理を強化していく動きが強まっており、これに伴う膨大な有害性評価・リスク評価の負荷を低減するためにOECDによるQSAR Application Toolboxの開発、NEDO事業として高機能簡易型有害性評価手法等の開発が進められている。本事業の対象である28日間反復投与毒性に関しては、評価項目としての重要性、費用・時間の負荷軽減の観点から、早急な有害性の予測手法の開発が望まれているが、毒性の発現のメカニズムは複雑であるため、その構造活性相関手法による予測は困難であり、現時点ではOECD QSAR Application Toolboxでも対応しておらず、世界的に見ても、部分的な属性を用いたものが一部開発されているに過ぎずない。

●社会的背景

- ✓ 市場流通する多種の化学物質の有害性情報の収集・評価は、世界的な課題。
- ✓ 有害性情報の中でも反復投与毒性は、毒性学的性状を明確化する重要な判断根拠だが、多額の費用と時間を要する動物試験によりデータを得ている。
- ✓ 欠落した有害性情報を補うためのin silicoによる評価やカテゴリーアプローチ等の手法を用いた予測・評価システムの構築が必須。

OECDでは、(Q)SAR Application ToolBoxの開発が進められている。



反復投与毒性を動物試験によらず評価するには、
・類似物質の実測試験データ、
・既知見としての作用機序、代謝の挙動、類似物質の物理化学性状等
による総合的な判断をすることが必須

●事業の目的

化学物質のヒトに対する毒性（肝臓等への毒性）を対象に、既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、専門家がよりの確、効率よく評価できるような、有害性評価支援システム統合プラットフォームを構築する。

図 I-6 事業の社会的背景と目的

そこで本事業では、狭義の構造活性相関手法のようにシステム自体が直接有害性の判定を行うことは目標とせず、化学物質のヒトに対する毒性（肝臓等への毒性）を対象に、既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、専門家がよりの確、効率よく評価できるような、有害性評価支援システム統合プラットフォームを構築する（図 I-6 参照）。さらに、本事業の成果をOECD QSAR Application Toolboxへ展開することを念頭に置き、その検索機能等との互換性を確保し、全体にわたり英語表記を基本とする。

II. 研究開発マネジメントについて

1. 事業の目標

本事業の基本計画では、最終目標を以下のとおり規定した。

1. 1 最終目標（平成 23 年度末）

「化学物質の既知の反復投与毒性試験データや関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。なお、開発に当たっては、OECD QSAR プログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD QSAR Application Toolbox への統合も念頭に置いた汎用性の高いものとする。」

基本計画では、上記目標の達成に必要な開発要素を以下の三つの研究開発項目として整理・設定している。さらに、基本計画書の「(別紙) 研究開発計画」では研究開発項目ごとの最終目標を以下のように設定している。

①毒性知識情報データベースの開発

公開されている主要な反復投与毒性試験データ（化審法既存化学物質安全性点検データや OECD SIAR 等）や毒性作用機序の情報が搭載され、化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。

②代謝知識情報データベースの開発

主にラットの肝臓における代謝知識情報データベースの開発を完了する。約800種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、第1相反応（酸化、硫酸化等の反応）及び第2相反応（グルクロン酸抱合等）を含め、基礎となる約500の代謝反応を網羅し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定する代謝知識情報データベースを開発する。

③有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発

毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースを連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発に当たっては、国際整合性を考慮し、OECD QSAR Application Toolbox との互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECD で検討されているカテゴリー・アプローチの方法論に準拠したものとする。

1. 2 中間目標（平成 21 年度末）

平成 21 年度末までの中間目標は、以下のとおり。

①毒性知識情報データベースの開発

公開されている主要な反復投与毒性試験データ（500 物質以上）や毒性作用機序（肝臓を標的とするものを中心として）の体系化された情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。

②代謝知識情報データベースの開発

約 400 種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、主にラットの肝臓における主要代謝反応を抽出し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースの試作版を開発する。

③有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発

毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースを基に、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、またユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プラットフォーム試作版を作成する。

1. 3 開発目標設定の根拠

本事業の最終目標を1. 1のように設定した根拠を以下に示す。

動物実験によらずに該当物質の構造から28日間反復投与毒性を評価・予測するためには、既知の反復投与毒性試験データを有効に活用することが不可欠であるが、これまで試験データは、各検査機関等の試験報告書の形で分散して存在しており、情報を効率よく取得することは困難な状況であった。したがって、これを集約・統合して新たなデータベースを構築することを本事業における重要な目標として設定することは妥当である。

さらに、28日間反復投与毒性について専門家が根拠ある判断を下すためには、試験報告書に記載されている試験結果のみでは十分とはいえず、その毒性が作用するメカニズムに関する情報が加味されることが好ましい。そこで本事業では、反復投与毒性試験報告書データに加えて毒性作用機序に関する文献情報を収集・解析・体系化して統合し、毒性知識情報データベースを開発することを目標としている。

また、28日間反復投与毒性を評価する上で留意しなければならない点として、主に肝臓での代謝によって、その毒性が変化する場合が無視できないほど多いことが挙げられる。つまり、化学物質について意味のある有害性評価を行うためには、その化学物質が代謝によってどう変化するかが分からなければ十分ではない。代謝に関する情報の現状としては、薬物などに関してはデータベースや代謝マップは開発されているが、一般化学物質についてその代謝反応・代謝経路を推定する実用的なシステムは開発されていない。そこで本研究開発では、既知の代謝反応情報に基づく代謝経路及び物理化学的特性から肝臓での代謝物と代謝経路の推定することができる、代謝知識情報データベースを開発することも目標としている。

前記の有害性評価に必要な情報を格納したデータベースを用いてユーザーが評価・判断を行うためには、前記データベースからの的確・効率的に求めるデータを抽出する仕組みが必要である。本事業では、この仕組みを担う有害性評価支援システム統合プラットフォームを構築することも目標として設定した。具体的な手法としては、化学構造に基づくカテゴリー・アプローチを主体に、ベイジアン・ネットワーク等の統計的手法を加え、化学構造から有害性情報、代謝情報、類似物質情報を検索し結果が表示されるものとする。さらに、OECD QSAR Application Toolboxとの互換性を確保し、将来、本システムが国際的にも広く使われるための素地を確保する。

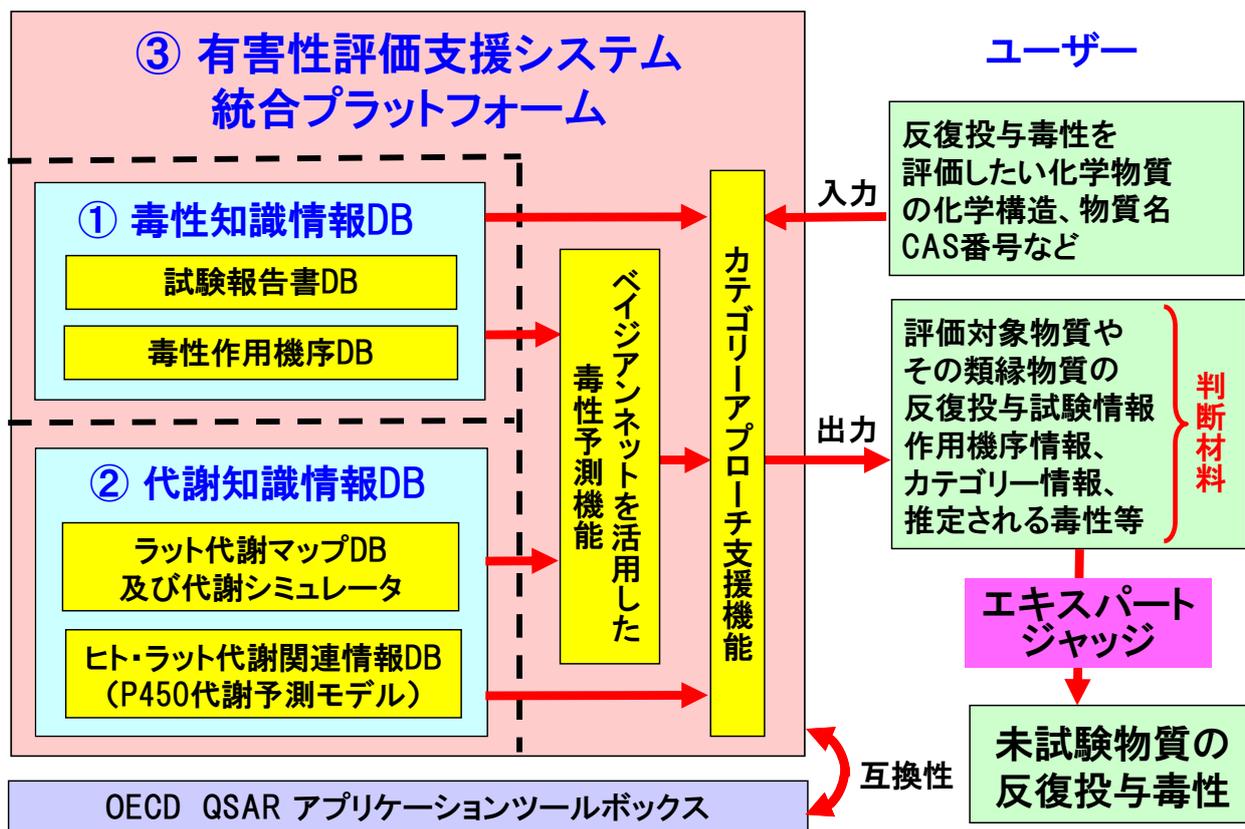
上記の開発目標設定は、28日間反復投与毒性の予測を支援するシステムとして必要とされる機能及びその実現性の観点から判断して、妥当なものであるといえる。

2. 事業の計画内容

2. 1 研究開発の内容

2. 1. 1 開発内容の概要

本事業の研究開発フレームワーク／各研究開発項目の関連を図Ⅱ-1に示す。



図Ⅱ-1 各研究開発項目の関係

各研究開発項目の概要を以下に示す。

「①毒性知識情報データベースの開発」では、公開されている反復投与毒性試験データや毒性作用機序に関する文献情報を収集・解析・体系化し、これらを化学構造と関連付けることにより、類推等の判断材料として必要とされる情報を化学構造上の特徴（部分構造、分子量等）や物理化学的性状（対水溶解度、分配係数等）から検索できる毒性知識情報データベースを開発する。

「②代謝知識情報データベースの開発」では、主にラットの肝臓における既知の代謝反応情報を格納し、それらの情報に基づく代謝経路及び物理化学的特性から、化学物質の各代謝反応を推定することにより、任意の化学構造に対し肝臓での代謝物及びその代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースを開発する。

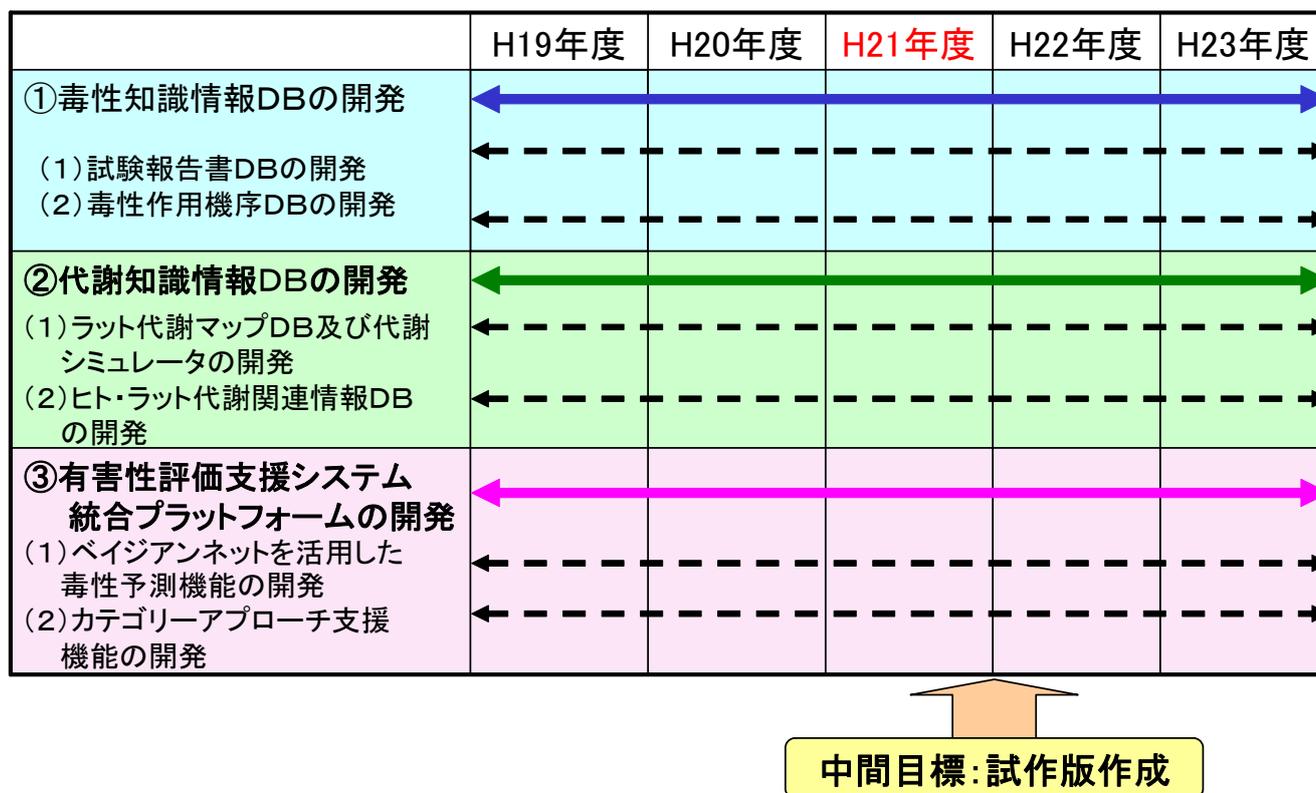
「③有害性評価支援システム統合プラットフォーム」では、毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースに含まれる各種データ（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的所見等）を基に、化学構造上の特徴や物理化学的性状と、肝臓等の

症状ごとの最小影響量の関係を統計学的に解析し、最小影響量の範囲を予測する毒性予測モデルを開発する。

さらに、この毒性予測モデルを毒性及び代謝知識情報データベースに有機的に連携させることにより、任意の化学構造を入力すると、当該物質や類似化合物に関する毒性等の情報や代謝物情報等の検索及び解析結果を出力するとともに、肝臓への毒性予測結果等を表示する、有害性評価支援のためのシステム統合プラットフォームを開発する。また、必要に応じて外部のデータベースとの互換性や拡張性を兼ね備えたものとする。

2. 1. 2 本事業の計画スケジュール

本事業の計画スケジュール及び計画内容を図Ⅱ-2に示す。



図Ⅱ-2 計画スケジュール及び計画内容

基本的に、各研究開発項目とも同時並行で作業を進めている。研究開発項目①「毒性知識情報データベースの開発」と研究開発項目②「代謝知識情報データベースの開発」は、ほぼ完全に独立した作業となり、研究開発項目①・②で開発した独立したデータベースを統合・格納して研究開発項目③「有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発」となる。このプラットフォームの心臓部となる有害性予測・データ抽出機能が「カテゴリー・ライブラリ」と「ベイジアン・ネットワーク」であるが、その基本的な設計／開発に関しては、やはり基本的に同時並行で作業を進め、逐次、研究開発項目①・②の進捗を反映させている。平成21年の中間年度の時点で、それぞれの研究開発項目について、試作版を完成させる。

2. 2 研究開発の実施体制

本事業の実施体制を構築するに当たり、まず、プロジェクト・リーダーの人選を行い、当時、国立医薬品食品衛生研究所の変異原性部長であった林真氏（その後、財団法人食品農医薬品安全評価センターの技術統括部を経て、現在、同法人のセンター長）を指名した。林真氏は、遺伝毒性の専門家として、2007年、米国 Environmental Mutagen Society から「環境変異原性についての長年にわたる貢献と小核試験法の確立」の功績により Alexander Hollaender Award を受賞するなど、国際的にも高い評価を受けている。化審法審議会委員として化学物質のヒト健康影響に関する審査にも長年携わっており、化学物質のヒト健康影響全般に関する深い知見を有している。さらに、構造活性相関手法に関する知識も深く、厚生労働科学研究費化学物質リスク研究事業「化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究」や「化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究」において主任研究者を務めたほか、OECD の QSAR 会合に厚生労働省の代表として出席している。

業務委託先としては、独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）と富士通株式会社を採択した。さらに、図Ⅱ-3及び図Ⅱ-4に示すように、NITE から、事業資金の移動を伴わない共同実施先として国立医薬品食品衛生研究所を、再委託先として関西学院大学理工学部とブルガリアのブルガス大学を、富士通株式会社から再委託先として国立大学法人東北大学大学院薬学研究科を加える形で実施体制を構成した。

本事業実施の実質的中心となるNITEの化学物質管理センターは、化学物質管理に関する我が国の中核（ナショナルセンター）である<http://www.safe.nite.go.jp/>。化学物質についての知的基盤（例えば、個々の化学物質の法規制情報、有害性情報、リスク評価情報等を網羅したデータベースであるCHRIP <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>）を構築し情報を広く国民に提供することにより、我が国におけるリスク評価・管理、リスクコミュニケーションを支援するとともに、化学物質リスク評価手法の検討等の事業を実施している。過去のNEDO事業における特筆すべき実績として、「既存化学物質の安全性点検の加速化」に参加し、新規化学物質の生分解性及び生物濃縮性試験データを解析して構造上の特徴と生分解性及び生物濃縮性との関係を調べ、既存化学物質の試験データからは得られていない新しい知見を蓄積し、生分解性予測モデル及び生物濃縮性予測モデルの開発に活用した。さらに、我が国の化審法及び化管法の施行に関する技術的支援を行うほか、OECD等における国際的化学物質管理活動にも積極的に参加している。例えば、OECDのQSARグループにおいて、構造活性相関手法の行政利用のあり方についての議論に参画し、前記NEDO事業でのQSARモデルの検証経験を基に、OECD/QSARバリデーション原則の確立やその解釈の作成に貢献してきており、さらに、QSAR Application Toolboxの開発についても、その検討グループの設立当初から参加し、大いに貢献している。

富士通株式会社（及び株式会社富士通九州システムズ）は、計算化学や情報化学分野の技術に基づいたシステムやパッケージの開発・販売を四半世紀にわたり行っている<http://jp.fujitsu.com/group/kyushu/business/lifescience-details.html>。特に、本事業に不可欠な代謝知識情報データベースの構築では、薬物動態データベースや化合物特性予測・解析ソフトウェアなどの開発・販売の実績を有している。最近では、薬物設計方

法の研究開発とそれに基づく薬物設計も手がけ、製薬企業や創薬ベンチャー企業との共同事業において成果を上げている。以上から、同社は、本事業でシステム開発を担当するのに適任であると考えられる。

厚生労働省の附属機関である国立医薬品食品衛生研究所の安全性試験研究センター <http://www.nihs.go.jp/center/index-j.htm> では、国の事業として、動物を使用した試験や細菌、培養細胞を使用した遺伝毒性試験を行い、既存化学物質や食品添加物等の安全性評価を行ってきた。また、化審法に基づいて申請される新規化学物質の安全性評価作業も行っており、さらに、その評価作業支援のための既存化学物質支援システムを所内に構築・保有している。構造活性相関手法に関する取組としては、平成15年から「化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究」を3年間、平成18年から「化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関((Q)SAR)に関する研究」として、市販のQSARモデルを改良し、試験実施のための順位付け手法を開発するなどの実績を有する。また、OECDが行っている高生産量化学物質安全性点検プログラム(HPV点検プログラム)に協力し、評価文書の作成を行うとともに、日本代表として評価会議に出席しているほか、OECDのQSARプログラム、WHOの農薬や食品添加物の安全性評価作業にも貢献している。以上から、NITEと国立医薬品食品衛生研究所との共同実施によって両者の知見を共有・統合することにより、効率的かつ充実した事業実施が期待できる。

国立大学法人東北大学大学院薬学研究科の山添康教授のグループは、薬物代謝酵素の遺伝子解析、発現系の構築に実績がある。アデノウイルスベクターを用いた発現系によって代謝特性を調べる系の構築に成功したほか、1) ヒトCYP分子種の基質特異性の解析を行い、この手法がラットの酵素に適用できることを確認、2) 化学物質の代謝的活性化の機序について研究を進め、CYP1A2を発見、3) 酵素的O-アセチル化の発見、4) 催奇形性誘発機序、遺伝毒性及び肝毒性についてCYP及びスルホトランスフェラーゼの重要性を見いだすなど、数々の国際的業績を上げており、最近では、核内受容体による代謝動態の調節についても業績を上げている <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~doutai/doutai-j.html>。以上から、同グループは、本事業で化学物質の代謝予測(特にラットの代謝情報を基にヒトの代謝を予測する)手法の検討を担当するのに適任であると考えられる。

関西学院大学理工学部の岡田孝教授のグループは、多様な骨格構造の化合物群に対する化学構造と生理活性の構造活性相関について、データマイニング研究分野が確立する以前から取り組んでいる <http://www.dm-lab.ws/index-j.htm>。特に「アクティブマイニングによる化学物質群からのリスク分子発見」(科研費特定領域計画研究、平成13~16年)では、ドーパミン活性を対象として線形フラグメントを用いたカスケードモデルによる解析を行い、ファーマコフォアに特徴的な部分構造を発見することに成功し、高い評価を受けた。以上から、同グループは、本事業でベイジアン・ネットワークを用いて特徴的化学構造から有害性を統計的に推定する方法の開発を担当するのに適任であると考えられる。

Bourgas “Prof Assen Zlatarov” 大学(ブルガス大学)のLaboratory of Mathematical Chemistry(LMC) <http://oasis-lmc.org/>のOvanes Mekenyan教授のグループは、化学物質の安全性評価のための各種QSARモデルの開発とこれらのモデルを効率よく作動させるプラットフォームの開発を行っており、化学物質の代謝活性化に関する知見を用いた環境運命のQSARモデル構築など、ユニークな実績を有している。化学物質の生体内蓄積性予測につ

いては代謝等の知見を用いたBaseline Model、生分解性予測については生分解における安定な代謝産物を予測できる唯一のソフトウェアであるCATABOLを開発した実績を有する。毒性エンドポイントについても、様々な種における急性毒性、遺伝毒性、皮膚アレルギーなどの予測モデル開発を行っている。特に、分子のフレキシビリティ、代謝の予測、代謝活性化をベースとした化学物質の反応性解析などの業績は、国際的にも評価されており、欧米の行政当局や企業と多くの共同研究を行っている。現在のOECDのQSAR Application Toolboxのシステム開発も担当している<http://toolbox.oasis-lmc.org/>。同グループの生体内蓄積性予測における代謝予測の実績は、本事業におけるラットの代謝シミュレータの開発に大きく寄与し、また、同グループのOECD/QSAR Application Toolboxのシステム開発の実績は、本事業で開発するシステムのQSAR Application Toolboxとの互換性確保に大きく寄与するものと期待できる。

上記のとおり、本事業の実施体制は設定した各開発項目の目標を達成する上で必要な、世界最高レベルの技術を有する研究グループを網羅したものとなっている。

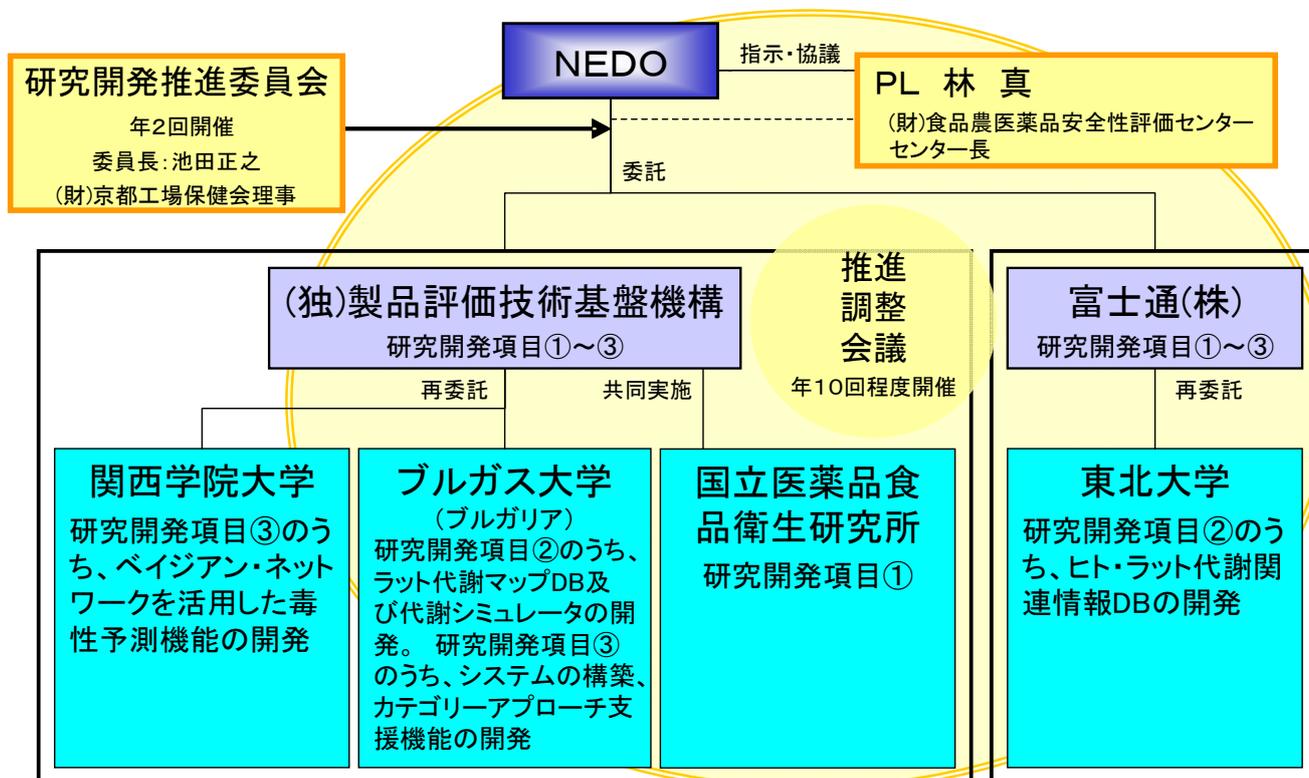


図 II-3- 事業実施体制

①毒性知識情報データベースの開発	
(1) 反復投与毒性試験情報データベースの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE) ・国立医薬品食品衛生研究所 ・富士通株式会社バイオIT事業開発本部
(2) 毒性作用機序情報データベースの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE) ・国立医薬品食品衛生研究所 ・富士通株式会社バイオIT事業開発本部
②代謝知識情報データベースの開発	
(1) ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・ブルガス大学 Laboratory of Mathematical Chemistry ・独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)
(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・国立大学法人東北大学大学院薬学研究科 ・富士通株式会社バイオIT事業開発本部
③有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発	
(1) ベイジアン・ネットワークを活用した毒性予測機能の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・関西学院大学理工学部 ・独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)
(2) カテゴリー・アプローチ支援機能の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・ブルガス大学 Laboratory of Mathematical Chemistry ・独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE) ・富士通株式会社バイオIT事業開発本部

図 II-4 事業実施主体と研究開発項目の関係

2. 3 研究開発の運営管理

2. 3. 1 研究開発推進委員会の設置と運営

本研究開発事業の一層の充実を図るため、本事業の成果の利用者とも想定される外部有識者の意見を事業に反映させるべく、NITEに研究開発推進委員会を設置し、毎年2回程度の会合を開催している。研究開発推進委員会の構成を表Ⅱ-1に示す。

表Ⅱ-1 研究開発推進委員会の構成

氏名	所属・役職
池田 正之	委員長 (財) 京都工場保健会 理事
池田 敏彦	有限責任中間法人 医薬品開発支援機構 理事
後藤 純雄	麻布大学健康環境科学 教授 (平成20年度まで)
望月 正隆	東京理科大学薬学部 教授 (平成21年度から)
庄野 文章	(社) 日本化学工業協会化学品管理部 部長
高橋 由雅	豊橋技術科学大学工学部 教授
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 病理部長
堀井 郁夫	ファイザー(株) 中央研究所 理事
化審法 担当部局 (オブザーバ)	経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室長ほか 厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室長ほか 環境省環境保健部企画課化学物質審査室長ほか

過去の研究開発推進委員会の実施履歴は以下のとおり。

平成19年度：10月16日（第1回）、12月20日（第2回）、2月29日（第3回）

平成20年度：7月24日（第1回）、2月24日（第2回）

平成21年度：5月29日（第1回）

2. 3. 2 プロジェクト内での連携体制

事業の進捗状況を確認するとともに、実施者間の連携を強化し、効率的な研究開発を推進するため、本事業の登録研究員を主体とする研究開発推進調整会議を月1回程度実施している。過去の研究開発推進委員会の実施履歴は以下のとおり。

平成19年度：8月7日（第1回）、9月12日（第2回）、12月6日（第3回）、
1月4日（第4回）、2月21日（第5回）

平成20年度：4月18日（第1回）、5月27日（第2回）、6月19日（第3回）、
8月15日（第4回）、9月19日（第5回）、10月17日（第6回）、
11月21日（第7回）、12月11日（第8回）、
2月10日（第9回）、3月13日（第10回）

平成21年度：4月16日（第1回）、5月21日（第2回）、7月3日（第3回）

2. 3. 3 学会における情報発信

構造活性相関や毒性学の学会、例えば、構造活性相関シンポジウム、日本トキシコロジー学会、International Workshop on QSARs in the Environmental Sciencesに参加し、本事業の成果を発表している。

また、OECD QSARグループ会合において本事業の紹介を行い、Application Toolboxの開発と連携しつつ研究開発を進めている。

(1) 構造活性相関シンポジウム

日本薬学会構造活性相関部会が主催する「構造活性相関シンポジウム」に参加し、本事業での開発成果を発表・紹介している。過去の発表実績は、以下のとおり。

平成19年11月15日（第35回）

「化学物質の28日間反復投与試験のデータ解析」（櫻谷祐企、佐藤佐和子、張慧琪西川智、山田隼、前川昭彦）

<http://hawk.kyoto-bauc.or.jp/gakkai/sar2007/sar/1/kp15sakuratani.pdf>

平成20年11月12日（第36回）

「Analysis of Twenty-eight-day Repeated Dose Toxicity Test Data in Rats Using Cascade Model」（Norihito Ohmori, Sachio Mori, Hiroshi Horikawa Masumi Yamakawa Takashi Okada, Yuki Sakuratani Makoto Hayashi）

http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/yousi/K206.pdf

「Toxicity Evaluation System for Chemical Compounds Based on Bayesian Net」（Kazuho YAMAGUCHI Takashi OKADA, Yuki SAKURATANI Makoto HAYASHI Yasushi YAMAZOE）

http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/yousi/KP207.pdf

「Analysis of Repeat Dose Toxicity Test Data for Aniline Derivatives」（Yuki Sakuratani, Sawako Sato, Satoshi Nishikawa, Jun Yamada, Akihiko Maekawa Makoto Hayashi）

http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/yousi/KP213.pdf

「Analysis of Repeat Dose Toxicity Test Data for Nitrobenzene Derivatives」（Satoshi Nishikawa, Yuki Sakuratani Sawako Sato, Jun Yamada, Akihiko Maekawa Makoto Hayashi）

http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/yousi/KP214.pdf

(2) 日本トキシコロジー学会シンポジウム

日本トキシコロジー学会の第36回学術年会においてシンポジウム「In Silico手法による化学物質の有害性評価の試み」（平成21年7月7日）を上記学会との共同開催で実施し、化学物質の有害性評価に携わる各分野の関係者が集い議論する場とし、本事業の取組を紹介するとともに関係者の意見を収集した。司会は、本事業のプロジェクト・リーダーである林真氏が務め、表Ⅲ-2に示す講師を招いた。

表III-2 「In Silico 手法による化学物質の有害性評価の試み」招待講師

氏名	所属・役職
江馬 眞	(独)産業技術総合研究所安全科学研究部門 招聘研究員
米澤 義堯	(独)産業技術総合研究所安全科学研究部門
白石 寛明	(独)国立環境研究所 環境リスク研究センター長
森田 弘一	経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室長
山崎 邦彦	環境省環境保健部 環境リスク情報分析官
田中 大平	厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室 衛生専門官
西原 力	兵庫医療大学薬学部医療薬学科 教授

(3) International Workshop on QSARs in the Environmental Sciences

環境分野の構造活性相関に関する国際学会「International Workshop on QSARs in the Environmental Sciences」に参加し、本事業の取組を紹介している。過去の参加実績は、以下のとおり。

平成20年6月9日（第13回）

「Category analysis of aromatic amines in 28-day repeat dose toxicity test for rats based on chemical structure」(Yuki Sakuratani Sawako Sato, Satoshi Nishikawa, Jun Yamada, Akihiko Maekawa Makoto Hayashi)

(4) OECD QSAR グループ会合

OECD QSARグループ会合において、本事業の紹介を行い、Application Toolboxの開発と連携しつつ研究開発を進めている。

過去の参加実績は、以下のとおり。

平成19年11月28日～29日、パリ

4th Meeting of the Steering Group for (Quantitative) Structure-Activity Relationships (櫻谷 祐企)

平成20年5月15日～16日、ユトレヒト

OECD Workshop on Structural Alerts Used for the QSAR Application Toolbox (林 眞)

平成21年2月18日～19日、パリ

1st Meeting of the QSAR Application Toolbox Management Group (林 眞)

3. 情勢変化への対応

現時点では、本事業の基本計画の修正を迫るような情勢の変化はないが、OECDのQSARグループ会合等への参加を通して国際的な情勢に関する情報を常に収集しており、また、我が国国内においてもプロジェクト・リーダーである林真氏をはじめ本事業の主要メンバーが化審法における新規化学物質審査及び法改定作業に深く関わっていることから、情勢の変化に関する情報を常に取得できる環境である。

また、今後、本事業の成果の有用性・信頼性をより確かなものとするために、情報収集対象の化学物質を既存化学物質のみから新規化学物質又は医薬・農薬へと拡張する必要性が生じることも想定される。その際には、化学メーカー、薬品メーカー等事業者それぞれにそれら物質の28日間反復投与毒性試験データの拠出を柔軟かつ積極的に要請することとしている。

Ⅲ. 研究開発の成果について

1. 事業全体の成果

1. 1 事業の概要と目標

本事業では、化学物質のリスク評価におけるヒト健康影響の評価の際に、有害性試験データがない化学物質に対し、類似する化学物質の反復投与毒性試験データやその他の既知見を用いて、カテゴリーアプローチ等の手法により反復投与毒性を推定できるよう、必要となる判断材料を評価者(専門家)に提供するデータベース及び評価支援システムの開発を目的としている。

平成 23 年度までに達成すべき最終目標は、以下のとおり(基本計画 p. 2)。

化学物質の既知の反復投与毒性試験データや関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し公開する。また、開発に当たっては、OECD QSAR プログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD QSAR Application Toolbox への統合も念頭に置いた汎用性の高いものとする。

このうち、平成 21 年度までに達成すべき中間目標は、以下のとおり(基本計画 p. 2)。

化学物質の既知の反復投与毒性試験データや毒性作用機序の情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版、及びラット肝臓での代謝物、代謝経路等を検索・表示する代謝知識情報データベースの試作版を開発する。さらに、対象化学物質の類似物質や作用機序等のデータ検索機能を有する有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版を開発する。

1. 2 開発するシステムの概要

上記の目標に対し、開発を行っている有害性評価支援システム統合プラットフォームの構成を図Ⅲ-1-1 に示す。開発するシステムは、毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースの二つのデータベースを備え、有害性評価支援システム統合プラットフォームでは、これらのデータベースから得られる情報を解析する機能をもつ。

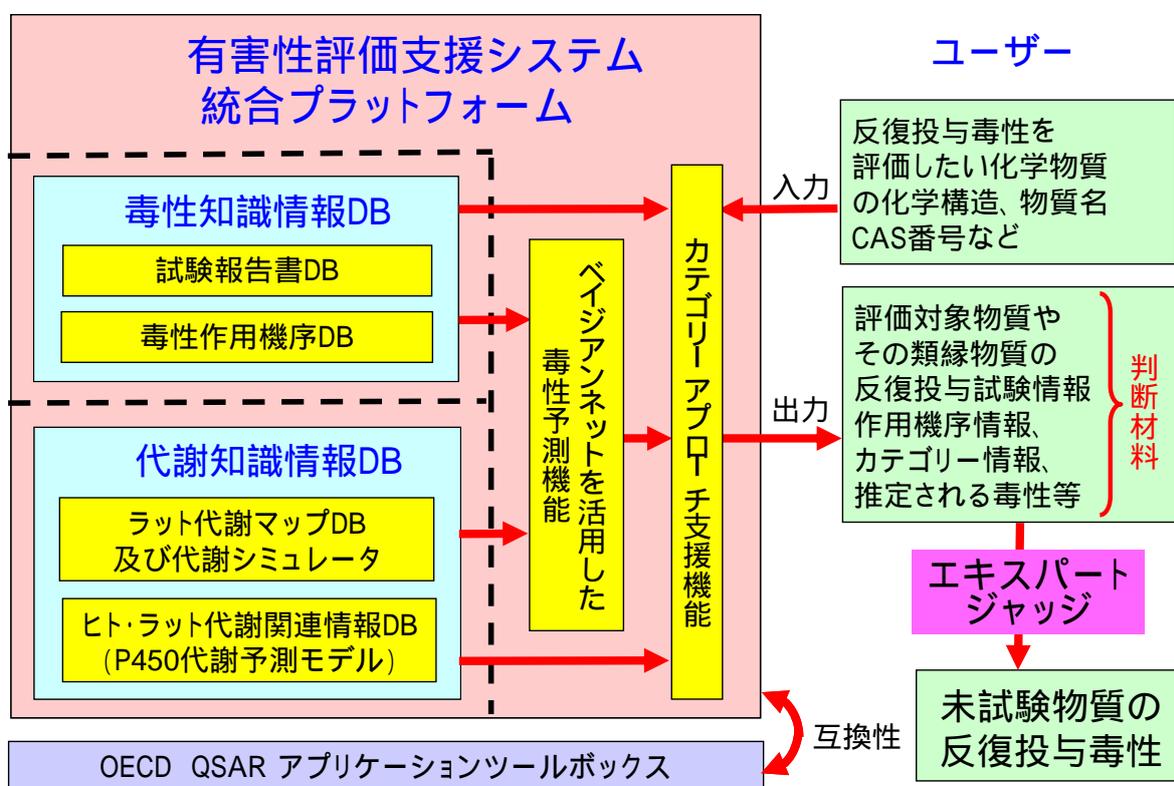
毒性知識情報データベースは、公開されている主要な反復投与毒性試験報告書(500 物質以上)のデータが収載される試験報告書データベースと、それらの物質の毒性作用機序に関する文献情報(*in vitro* 試験結果等)が収載される毒性作用機序データベースから構成される。

代謝知識情報データベースでは、反復投与毒性試験データがある物質について、ラット肝臓での代謝経路に関する情報を代謝マップとしてデータベース化するとともに、ヒト/ラット間の毒性の種差を検討する際に有用となる代謝関連(動態)の文献情報をデータベース化する。また、代謝情報がない物質についての情報を補うため、独自に開発したモデルによる代謝産物の推定結果を収載する。

有害性評価支援システム統合プラットフォームのインターフェースでは、毒性知識情報

データベース及び代謝知識情報データベースから必要な情報を抽出し、物質間で比較しやすい形式で表示する等、カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の評価を支援する機能を有する。これに加え、有害性評価支援システム統合プラットフォームには、反復投与毒性について、反復投与毒性を化学構造から推定するベイジアンネットワークモデル(毒性発現の因果関係を条件付き確率のネットワークで表現したモデル)を備える。

使用イメージとして、ユーザーが評価対象の化学物質の化学構造、CAS 番号、物質名などをシステムに入力すると、対象物質の反復投与試験データ、毒性作用機序情報、代謝情報、該当カテゴリー等の情報が出力される。また、類似物質についても同様の情報を抽出し、これらを解析しやすい形式で出力する。これにより、評価対象物質の反復投与毒性試験データがない場合については、ユーザーはこれらの情報を判断材料としてカテゴリーアプローチ等により評価対象物質の反復投与毒性を推定できる。



図III-1-1 有害性評価支援システム統合プラットフォームの構成

実施者らは、本事業で開発するシステムが化学物質のリスク評価において広く有効に活用されるためには、反復投与毒性試験の評価において決定的な役割を果たしている毒性・病理学の専門家に使用されるとともに、評価の透明性を図るため、毒性・病理学の専門家がどのような考え方にに基づき評価を行ったか、他の専門分野の評価者に理解できるよう、その判断根拠が明示されることが極めて重要と考えた。また、近年、化学物質管理のあらゆる分野において、OECDを中心とした国際統合化が図られており、国際的に認められる評価を行えるシステムを開発することは、我が国のユーザーにとっても有益である。そこで、実施者は、以下のような点に留意して開発を進めた。

- ①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)。
- ②動態、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)。
- ③国際的に利用されるものを目指す(OECD QSAR Application 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する)。

1. 3 研究開発成果

各研究開発項目の成果の概要を以下に示す。

1. 3. 1 研究開発項目① 毒性知識情報データベースの開発

(1) 試験報告書データベース (図III-1-2参照)

種々の反復投与毒性試験データを共通の形式でデータベース化するためのフォーマットを開発した。血液学検査、血液生化学検査や病理所見等については毒性学的影響に関する記述情報だけでなく、群別表についてもデータベース化している。化審法既存点検データ、米国NTP短期試験等、約350物質についてラット経口投与反復投与毒性試験の試験報告書から情報を抽出し、開発したフォーマットに基づきデータベース化を行った。また、病理専門家による病理シソーラス(56臓器)が反映された検索システムを開発した。これにより、化学構造と影響が認められた毒性所見を組み合わせたキーワードで、反復投与毒性試験データを検索できるユニークな機能を備えた試験報告書データベースの試作版を開発した。本試作版は、平成21年度収集予定の試験報告書のデータ(約150物質)を追加し、機能の細部を調整することにより、平成21年度中に完成の見込みである。

検査項目	単位	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	**	▲
T.protein	g/dL	6.06	0.29	6.13	0.15			6.26	0.26			6.44	0.21	*	▲

図III-1-2 試験報告書データベースにおける血液生化学検査の表示例

(2) 毒性作用機序データベース (図III-1-3参照)

毒性作用機序に関する種々の原著論文について、共通の形式でデータベース化するための試験条件、作用機序の要約等を含むフォーマットを開発した。反復投与毒性試験において、肝細胞壊死の等の重篤な毒性が認められた物質について、その毒性の作用機序を示すための判断材料となる情報を原著論文から抽出し、開発したフォーマットに基づきデータベース化した。現状で約80物質(約200文献)の情報を登録済みである。本データベースは、平成21年度の収集予定の作用機序情報(約50物質)を追加し、データベースの検索機能を開発することにより完成する。

物質情報	CAS番号 物質名 化学構造	作用機序 情報	毒性 代謝反応 トキシカント 標的分子との相互作用 効果 標的臓器/部位/細胞 作用機序の要約
文献情報		その他	試験された他の物質 補足情報 著者の見解
試験情報	動物種 試験条件 in vitro / in vivo / ex vivo 投与量/投与濃度 有効量/濃度		

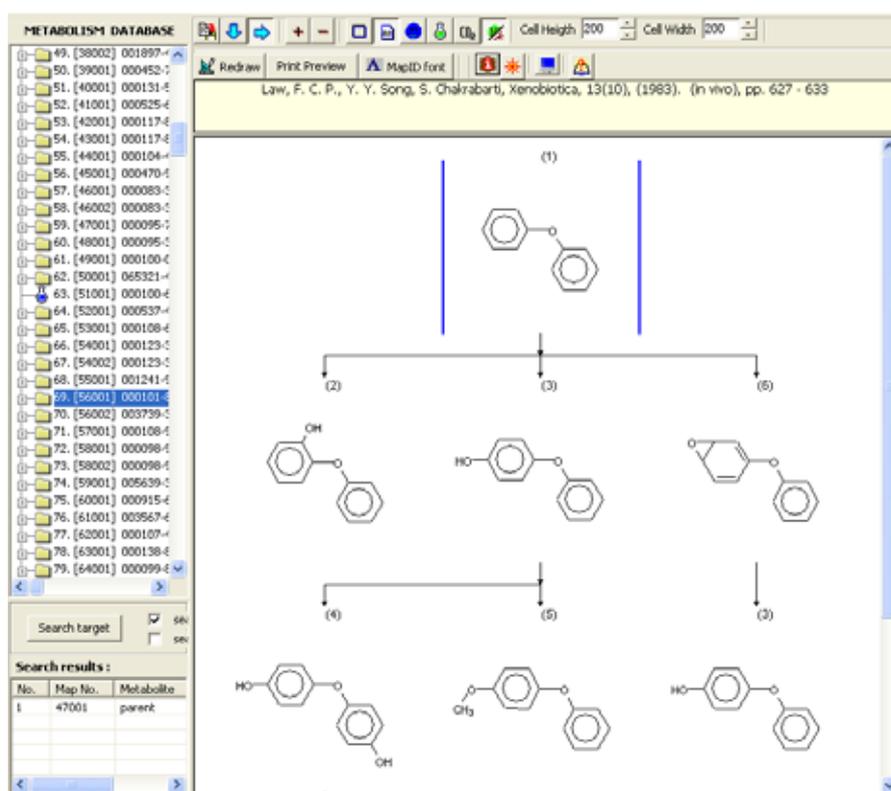
図Ⅲ-1-3 毒性作用機序データベースのデータ項目の例

1. 3. 2 研究開発項目② 代謝知識情報データベースの開発

(1) ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発 (図Ⅲ-1-4 参照)

反復投与毒性試験が実施された物質のうち約 300 物質について、主にラットの肝臓における代謝経路の情報を収集し、代謝マップとしてデータベース化した。代謝マップ中の親物質及び代謝物は、化学構造による検索が可能となっている。本データベースは、平成 21 年度の収集予定のデータ(約 100 物質)を追加し完成する。

収集した代謝マップのデータを解析し、任意の有機化合物に対し、部分構造を基に代謝経路を推定する代謝シミュレータを開発した。内部バリデーションにより、感度 85%の精度が確認できた。本モデルは、平成 21 年度の収集予定の代謝マップのデータ(100 物質)を加えた解析結果により改良し完成する。



図Ⅲ-1-4 ラット代謝マップデータベースの画面イメージ

(2) ヒト/ラット代謝関連(動態)情報データベース (図III-1-5 参照)

代謝に関する種々の原著論文について、共通の形式でデータベース化するためのフォーマットを開発した。反復投与毒性試験が実施された物質のうち 145 物質について、ヒト/ラット間の毒性発現の種差を検討する際に有用と思われる代謝関連(動態)情報を含む原著論文を調査し 281 論文(78 物質)を収集した。収集した原著論文のうち、約 130 論文(約 60 物質)の代謝関連(動態)情報を抽出し、開発したフォーマットに基づきデータベース化した。本データベースは、代謝関連(動態)情報が未抽出の論文のデータを追加し、検索システムを開発することにより完成する。

また、論文調査だけでは十分に情報が得られないヒトの薬物代謝酵素による代謝情報を補完するために、ヒトの薬物代謝酵素の一つである CYP2E1 について基質の構造から代謝産物を精密に予測するモデルを構築した。本モデルの特徴は、代謝位置の特定だけでなく、予測される複数の代謝経路について順位付けが可能なことである。本モデルを用いて試験報告書データベースに収載された 157 物質に対し予測を行い、論文調査では得られなかったヒト代謝情報を補完した。本モデルによる予測は、精度検証ための実験を行ってモデルの改良を行うとともに、試験報告書データベースに収載予定の約 500 物質に対して代謝産物の予測を実施することにより完了する。

吸収	吸収率、Cmax、Tmax トランスポータの関与	代謝	関連酵素と分子情報 細胞内画分、代謝物 種差・系統差
分布	見かけの分布容積、反復に伴う経時変化 脳 中枢作用、脂肪組織 蓄積 肝臓 酸化抱合代謝、腎臓 尿中排泄 腎臓 タンパク結合 血液よりも高い濃度を示す臓器/器官 トランスポータの関与	排せつ	排せつ率 トランスポータの関与 種差・系統差
		相互作用、酵素阻害、酵素誘導試験の結果 毒性との関連性	

図III-1-5 ヒト/ラット代謝関連(動態)情報データベースのデータ項目の例

1. 3. 3 研究開発項目③ 有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発

(1) ベイジアンネットワークモデル

試験報告書に含まれる各種検査値(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等)を基に、データマイニング手法の一種であるカスケードモデルにより解析を行い、特定の毒性を発現する構造上の特徴を抽出した。抽出した構造上の特徴と毒性学専門家の知識を活用し、毒性発現の因果関係を条件付き確率のネットワーク(ベイジアンネットワーク)で表現することにした。反復投与毒性を構造から推定するためのベイジアンネットワークを検討し、芳香族アミン類の肝毒性及び血液毒性を推定するベイジアンネットワークを構築した。今後、ネットワークの改良や拡張を行うこと等により、平成 21 年度中に目標を達成する見込みである。

(2) カテゴリーアプローチ支援機能

評価対象の化学構造等を入力すると、毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースから、評価対象及びその類似物質について必要な情報を抽出し、それらの情報を物質間で比較しやすい形式で表現し、未試験物質のデータギャップ補完を支援するカテゴリーアプローチ支援機能を有害性評価支援システムの主要部として開発した。本機能は OECD QSAR Application Toolbox と互換性をもった仕様となっている。この機能では、ユーザー独自の情報を追加し、評価することもできる。本システムは、実施した有害性評価の結果から自動的にレポートを作成する機能を開発し完成する。

また、約 300 物質の反復投与毒性試験データを基に、それらの物質の化学構造、物理化学定数、作用機序情報、代謝情報を手がかりに、同様の経路により毒性を発現すると思われる物質群についてカテゴリー化を行い、毒性学的影響を及ぼす物質の領域を、①化学構造上の特徴、②パラメータ領域、③作用機序の観点、④代謝の観点からカテゴリーとして定義付け、有害性評価支援システム統合プラットフォームに登録した(約 20 カテゴリー)。アニリン置換体等一部の物質群については、作用機序や代謝に基づいたカテゴリー化の根拠や、毒性学的影響が発現するパラメータ領域を明確に示すことができ、本手法が有効であることを実証できた。本モデルは、平成 21 年度の収集予定の反復投与毒性試験データ(約 100 物質)を加えた解析結果により改良し完成する。

以上述べたもののうち、データベース開発の成果のまとめを表Ⅲ-1-1に、予測モデル及び支援システム開発の成果のまとめを表Ⅲ-1-2に示す。

表Ⅲ-1-1 データベース開発の成果のまとめ

(平成21年7月現在)

データベース名	毒性知識情報DB		代謝知識情報DB	
	試験報告書DB	毒性作用機序DB	ラット代謝マップDB	ヒト・ラット代謝関連DB
対象物質	一般化学物質	試験報告書データベースに反復投与毒性試験データが収載されている物質、又は、その類似物質		
対象試験	反復経口投与毒性試験 (GLP準拠)	主に <i>ex vivo</i> 、 <i>in vitro</i>	主に <i>in vitro</i>	<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>
対象動物種	ラット	全動物種	主にラット	ヒト・ラット
データソース	厚労省既存点検 経産省既存点検 NITE安全性試験 NTP短期毒性試験等	一般学術誌		
収載物質数 文献数	約350物質 約350報告書	約80物質 約200文献	約310物質 約420マップ	約60物質 約130文献
表示形式	各報告書の試験データ	各文献の要約	各物質の代謝マップ	各文献の要約
データ項目	試験条件、試験結果要約 血液学検査値(群別表) 器官重量(群別表) 病理検査(群別表)等	試験条件、標的臓器、 機序の要約、トキシカント 標的分子との相互作用 著者らの見解等	試験条件 代謝マップ	試験条件、吸収、分布 代謝、排せつ、相互作用 酵素阻害、酵素誘導試験 毒性との関連性等
検索キーワード	化学構造、毒性所見	(今年度開発予定)	化学構造	化学構造
付帯機能及び 付帯情報	病理所見シソーラス内臓 フラグ表記(審議会判定)		ラット肝代謝 シミュレータ付属	P450代謝予測モデル による予測結果

表Ⅲ-1-2 予測モデル及び支援システム開発の成果のまとめ

(平成21年7月現在)

関連システム モデル名	代謝知識情報DB		有害性評価支援システム統合プラットフォーム	
	ラット肝代謝 シミュレータ	P450代謝 予測モデル	ベイジアンネット による毒性予測機能	カテゴリーアプローチ 支援機能
対象エンドポイント	ラット肝ミクロソームの 代謝物と代謝経路	CYP2E1の反応部位と 反応順位	ラット反復投与毒性 試験の影響の種類	ラット反復投与毒性 試験の影響の種類と LOELの範囲
アルゴリズム	階層化された反応式 による部分構造一致	基質の構造に基づく スコアリング	毒性発現の因果関係 に基づいた確率的推論	化学構造、パラメータ等 による領域の定義
適用範囲	有機低分子 化合物全般	CYP2E1の基質	芳香族アミン	有機低分子 化合物全般
ベースデータ	ラット代謝マップDB等に 搭載された164物質の 代謝経路	CYP2E1の基質260物 質	試験報告書DBに搭載さ れた14物質の芳香族ア ミンの反復投与毒性試 験データ	試験報告書DBに搭載さ れた約300物質の反復 投与毒性試験データ
予測精度	内部バリデーションで感 度85%(164物質)	反応部位:内部バリ デーション100%、順位 予測は論文で特定の代 謝物のみ検出している ものが多く、精度の正確 な評価はできない。	14物質中11物質を矛盾 なく説明	評価支援システムのため 予測精度の評価はでき ない

1. 4 中間目標に対する達成度

各研究開発項目の中間目標に対する達成度を表Ⅲ-1-3～表Ⅲ-1-5に示す。これにより、本事業全体として、平成21年度末に中間目標を達成する見込みである。

表Ⅲ-1-3 中間目標に対する研究開発項目①の達成度

中間目標	研究開発成果（平成21年度7月時点）	達成度
研究開発項目①：毒性知識情報データベースの開発 公開されている主要な反復投与毒性試験データ（500物質以上）や毒性作用機序（肝臓を標的とするものを中心として）の体系化された情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。	<p>(1) 試験報告書データベースの開発 約350物質の反復毒性試験データを体系化し、データベース化した。また、化学構造や毒性所見によるデータベース検索システムを開発した。今後、約150物質の試験報告書のデータをデータベース化することにより、平成21年度中に目標達成の見込みである。</p> <p>(2) 毒性作用機序データベースの開発 反復投与毒性試験において溶血、腎・肝細胞壊死等の重篤な毒性認められた約80物質について、各毒性の作用機序を情報を原著論文から抽出し、データベース化した。今後、さらに約50物質の毒性作用機序情報をデータベース化し、データベース検索システムを開発することにより、平成21年度中に目標達成の見込みである。</p>	達成見込み（平成22年3月）

表Ⅲ 1-4 中間目標に対する研究開発項目②の達成度

中間目標	研究開発成果（平成21年度7月時点）	達成度
研究開発項目②：代謝知識情報データベースの開発 約400種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、主にラットの肝臓における主要代謝反応を抽出し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースの試作版を開発する。	<p>(1) ラット代謝マップデータベースの開発及び代謝シミュレータの開発 約310物質の化学物質について主にラットの肝臓における代謝情報を原著論文から抽出し、代謝マップとしてデータベース化した。また、ラット肝ミクロソームの代謝シミュレータを開発した。今後、約100物質の代謝マップをデータベース化することにより、平成21年度中に目標を達成する見込みである。</p> <p>(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発 約60物質について、主にヒト及びラットについての動態情報を含む代謝関連情報を原著論文から収集し、データベース化した。また、ヒトCYP2E1の基質の構造から代謝反応部位を予測するモデルを開発した。今後、データベース検索システムを開発することにより、平成21年度中に目標を達成する見込みである。</p>	達成見込み（平成22年3月）

表Ⅲ-1-5 中間目標に対する研究開発項目③の達成度

中間目標	研究開発成果（平成21年度7月時点）	達成度
<p>研究開発項目③：有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発 毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースを基に、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、また、ユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プラットフォーム試作版を作成する。</p>	<p>(1) ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発 試験報告書に含まれる各種検査値を基に、カスケードモデルにより解析を行い、特定の毒性を発現する構造上の特徴を抽出し知識ベースBASiCとして公開した。さらに、芳香族アミン類の反復投与毒性試験における肝毒性及び溶血性貧血を化学構造から推定するためのベイジアンネットワークシステムの試作版を開発した。今後、ネットワークの改良や拡張を行うこと等により、平成21年度中に目標を達成する見込みである。</p> <p>(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発 反復投与毒性を対象とするカテゴリーアプローチの方法論を確立し、約20のカテゴリーを作成した。これらのカテゴリーを基に未試験化学物質の有害性評価を支援するシステム統合プラットフォームの試作版の主要部分の開発を完了した。今後、カテゴリーの拡張やシステムの最適化等を行うことにより、平成21年度中に目標を達成する見込みである。</p>	<p>達成見込み（平成22年3月）</p>

1. 5 最終目標の達成可能性

各研究開発項目の最終目標の達成可能性を表Ⅲ-1-6～Ⅲ-1-8に示す。これにより本事業全体として最終目標を達成できる見込みである。

表Ⅲ-1-6 研究開発項目①の最終目標に対する課題

最終目標	最終目標達成への課題
<p>研究開発項目①：毒性知識情報データベースの開発 公開されている主要な反復投与毒性試験データ（化審法既存化学物質安全性点検データやOECD SIAR等）や毒性作用機序の情報が搭載され、化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。</p>	<p>(1) 試験報告書データベースの開発 平成21年度までに格納されたデータをさらに拡充するために、200物質以上に関する報告書の収集を図り、データの追加入力を行う。また、ユーザーの観点に立ち、検索システムの操作性について、さらなる改良を加える。これらにより目標達成は可能である。</p> <p>(2) 毒性作用機序データベースの開発 平成23年度末までにDB化される反復投与毒性試験データをもとに、主要な標的臓器である肝臓、腎臓に対して毒性を誘発する物質をさらにリストアップする。続いて精巣、神経系など毒性試験報告書に記載のある他の標的臓器を対象にして毒性を発現した物質をリストアップし、それらの毒性作用機序情報を収集・整理する。また、ユーザーの観点に立ち、検索システムの操作性について、さらなる改良を加える。これらにより目標達成は可能である。</p>

表Ⅲ-1-7 研究開発項目②の最終目標に対する課題

最終目標	最終目標達成への課題
<p>研究開発項目②：代謝知識情報データベースの開発 主にラットの肝臓における代謝知識情報データベースの開発を完了する。約800種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、第1相反応（酸化、硫酸化等の反応）及び第2相反応（グルクロン酸抱合等）を含め、基礎となる約500の代謝反応を網羅し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定する代謝知識情報データベースを開発する。</p>	<p>(1) ラット代謝マップデータベースの開発及び代謝シミュレータの開発 更に400の親物質を選定し、中間目標と同様に、第1相の生体内変換（代謝）を対象として情報収集を行うとともに、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合などの第2相反応の情報を収集しデータベース化、代謝シミュレータを開発する。第2相反応は、生体内での細胞における反応の情報収集になるが、十分な情報を検索できるかどうかは課題である。これらにより目標達成は可能である。</p> <p>(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発 ヒトの代謝関連情報の不足への対応が課題である。特にCYP1A2は、低分子化合物の代謝において重要で、動物種間で基質特異性に差があることが報告されているため、CYP1A2の代謝予測モデルの構築が必要である。また、このようにして開発した代謝DBは単独でも使用可能であるが、試験報告書情報や作用機序情報と連携した使い方を考慮する必要がある。これらにより目標達成は可能である。</p>

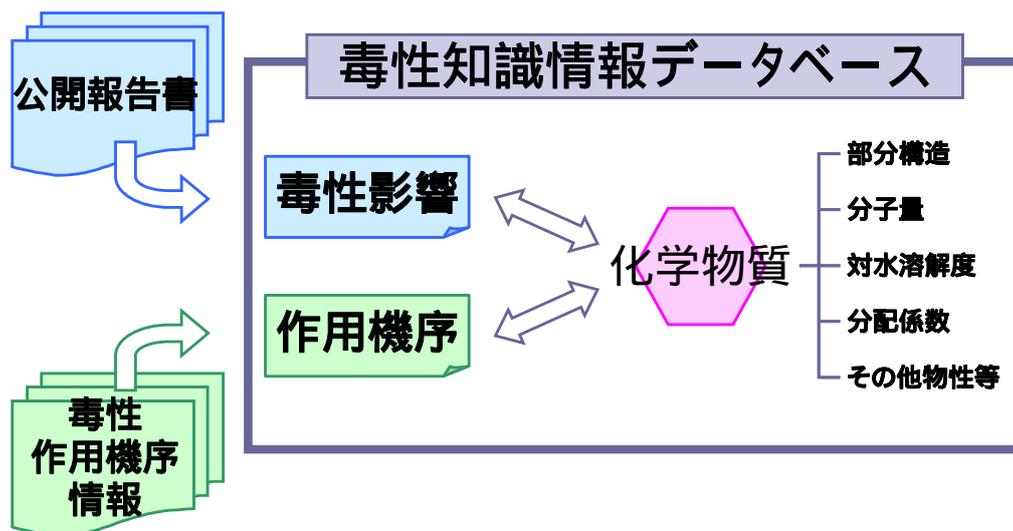
表Ⅲ-1-8 研究開発項目③の最終目標に対する課題

最終目標	最終目標達成への課題
<p>研究開発項目③：有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発 毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースを連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発に当たっては、国際整合性を考慮し、OECD(Q)SAR Application Toolboxとの互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECDで検討されているカテゴリーアプローチの方法論に準拠したものとする。</p>	<p>(1) ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発 ベイジアンネットによる評価システムは、要素技術の統合自体には問題はないが、実用的なシステムへ発展させるためには、毒性専門家の知識を効果的にネットに反映させることが課題。このような世界初のシステムが完成して評価できること自体は確実である。</p> <p>(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発 今後得られる試験データやで毒性作用機序を基により深い検討を行い、作成したカテゴリーを拡張し、多くの実例を示すことが課題。また、毒性知識情報DB、代謝知識情報DB、及び、ベイジアンネットもモデルと効果的に連携するシステムとし、操作性を向上させることが課題。これらにより目標達成は可能である。</p>

2. 研究開発項目①「毒性知識情報データベースの開発」の成果

2. 1 研究開発項目の概要と目標

本研究開発項目では、公開されている反復投与毒性試験データや毒性作用機序に関する文献情報を収集・解析・体系化し、これらを化学構造と関連付けることにより、類推等の判断材料として必要とされる情報を化学構造上の特徴(部分構造、分子量等)や物理化学的性状(対水溶解度、分配係数等)から検索できる毒性知識情報データベースを開発することを目的としている(図Ⅲ-2-1参照)。



図Ⅲ-2-1 毒性知識情報データベースのイメージ

最終目標(平成 23 年度):公開されている主要な反復投与毒性試験データ(化審法既存化学物質安全性点検データや OECD SIAR 等)や毒性作用機序の情報が搭載され、化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。

中間目標(平成 21 年度):公開されている主要な反復投与毒性試験データ(500 物質以上)や毒性作用機序(肝臓を標的とするものを中心として)の体系化された情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版を開発する(基本計画 p. 5)。

2. 2 中間目標に対する達成度

本研究開発項目は、ほぼ計画どおり進捗しており、平成 21 年度末に中間目標を達成する見込みである。具体的には以下のとおり。

(1) 試験報告書データベースの開発

種々の反復投与毒性試験データを共通の形式でデータベース化するためのフォーマットを開発した。血液学検査、血液生化学検査や病理所見等については毒性影響に関する記述情報だけでなく、群別表についてデータベース化している。化審法既存点検データ、米国 NTP 短期試験等、約 350 物質についてラット経口投与反復投与毒性試験の試験報告書から情報を抽出し、開発したフォーマットに基づきデータベース化を行った。また、病理専門家による病理シソーラス(56 臓器)が反映された検索システムを開発した。これにより、化

学構造と毒性所見を組み合わせたキーワードで、反復投与毒性試験データを検索できるユニークな機能を備えた試験報告書データベースの試作版を開発した。本データベースは、平成 21 年度の収集予定の試験報告書データ(約 150 物質)を追加することにより完成する。

(2) 毒性作用機序データベースの開発

毒性作用機序に関する種々の原著論文について、共通の形式でデータベース化するための試験条件、作用機序の要約等を含むフォーマットを開発した。反復投与毒性試験において、肝細胞壊死等の重篤な毒性が認められた物質について、その毒性の作用機序を示すための判断材料となる情報を原著論文から抽出し、開発したフォーマットに基づきデータベース化した。現状で約 80 物質(約 200 文献)の情報を登録済みである。本データベースは、平成 21 年度の収集予定の作用機序情報(約 50 物質)を追加し、データベースの検索機能を開発することにより完成する。

2. 3 進捗状況と成果

(1) 試験報告書データベースの開発

<反復投与毒性試験報告書の収集と整理>

以下の公開されている反復投与毒性試験報告書の中から、ラットの経口投与による試験報告書を中心に計 1244 報を収集した。

1. 化審法既存化学物質点検「28 日間反復投与毒性試験報告書」(厚労省・経産省)
2. 化審法既存化学物質点検「反復・生殖併合試験報告書」(厚労省・経産省)
3. 米国 NTP 関連の報告書(短期試験関連、長期試験関連)
4. OECD/EU の SIDS 関連の報告書
5. 農薬抄録、食品添加物・動物薬関連の報告書
6. 学術論文(信頼できるジャーナル誌掲載)

収集した報告書の内容について検討を行い、データベースに収載する報告書として、データセットが充実しており、GLP やガイドラインに準拠し信頼性・透明性が高いと判断した約 500 物質の報告書を選定した。

<データベース入力項目の設定>

収集した報告書を吟味し、化審法対応「28 日間反復投与毒性試験報告書」(157 報)が、反復投与毒性試験法の入力項目に関して、骨格的内容を網羅するものと考えた。それを基に、様々な反復投与試験報告書の入力が可能であり、海外の報告書もカバーできる汎用性の高い入力項目の範囲、形式等を討議し決定した(表Ⅲ-2-1～表Ⅲ-2-3 参照)。

反復投与毒性試験報告書は、多種、多様、多重層的(種々のレベル)検査データを含んでいるが、それらの個別データの中から必要な情報を的確に取り出し比較検討する利用形態に対応できるデータベースが望まれる。そこで、毒性判断の上で特に重要と考えられる試験測定値データ(血液学データ、血液生化学データ、臓器重量データ)、及び病理データ(剖検所見、組織学的所見データ)を中心に、症状観察、尿検査、体重、摂餌量、摂水量などの定性的記述データ等、詳細な試験結果項目を設定することにより、様々な試験項目ごとの比較検討が容易に行えるデータベースとなるようにした。

表Ⅲ-2-1 入力項目:A 物質データ (試作版につき日本語表記)

DATA_ID	項目名	内容	DATA_ID	項目名	内容
A1	一般情報	物質に関する一般的情報	A2	物理化学性状情報	物質の物化性状
A1-01	CAS番号	CAS番号	A2-01	分子量	物質の分子量
A1-02	物質名	CHRIPにて使用している英語名	A2-02	分子式	物質の分子式
A1-03	構造式	構造式	A2-03	融点()	物質の融点
A1-04	EINECS名称	EINECSでの名称	A2-04	沸点()	物質の沸点
A1-05	TSCA名称	TSCAでの名称	A2-05	対水溶解度	物質の対水溶解度
A1-06	OECD HPV名称	HPV Programでの名称	A2-06	蒸気圧	物質の蒸気圧
A1-07	その他名称1	その他の物質名称	A2-07	比重/密度	物質の比重、または密度
A1-08	その他名称2	その他の物質名称	A2-08	logP (計算値)	KOWWINにて計算したlogP
A1-09	用途	物質の用途	A2-09	logP (実測値)	KOWWINに登録されているlogP実測値
A1-10	化審法規制	化審法等の法規制			

表Ⅲ-2-2 入力項目:B 試験方法データ (試作版につき日本語表記)

DATA_ID	項目名	内容	DATA_ID	項目名	内容
B1	試験基本情報	試験に関する基本的情報	B4	投与情報	投与に関する情報
B1-01	適用GLP	該当するGLP名	B4-01	投与経路(方法)	投与の経路と方法
B1-02	適用ガイドライン	該当するガイドライン名	B4-02	投与頻度	投与の頻度
B1-03	試験種名	実施された試験の種類	B4-03	投与量	投与量
B1-04	投与期間(日)	被験物質を投与した日数	B4-04	投与液量	投与した液量(ml/kg)
B1-05	回復期間(日)	回復期間の日数	B4-05	溶媒	溶媒として使用した物質名
B1-06	投与開始年	投与を開始した年	B4-06	投与液の安定性・濃度均一性	投与液の安定性と濃度均一性
B1-07	投与終了年	投与を終了した年	B4-07	用量設定根拠	用量設定の根拠
B1-08	報告年	報告書が発表された年	B4-08	群別表	投与群と動物数
B1-09	試験実施機関	試験を実施した機関	B4-09	備考	投与に関する備考(陽性対照など)
B2	被験物質情報	投与する被験物質の情報	B5	飼育条件	飼育時の条件
B2-01	被験物質名称	報告書記載の被験物質名称	B5-01	飼育環境	飼育時の環境
B2-02	製造者	被験物質の製造者名	B5-02	温度()	飼育時の温度()
B2-03	ロット番号	被験物質のロット番号	B5-03	湿度(%)	飼育時の湿度(%)
B2-04	純度(%)	被験物質の純度%	B5-04	換気回数	飼育時の換気回数
B2-05	不純物	被験物質の不純物名と%	B5-05	照明	飼育時の照明時間
B2-06	物質の色調	被験物質の色調	B5-06	飼育形態	飼育時の形態
B2-07	物質の外観	被験物質の外観	B5-07	飼料名称	飼料の名称
B2-08	物質の安定性	被験物質の安定性	B5-08	飼料摂取方法	飼料の摂取方法
B3	供試動物情報	試験に使用する動物の情報	B5-09	給水方法	水の摂取方法
B3-01	種	供試動物の種名	B6	その他の情報	その他の情報
B3-02	系統	供試動物の系統名	B6-01	統計法	試験結果の解析に使用した統計法
B3-03	生産者	供試動物の生産者	B6-02	備考	全体的なその他の情報
B3-04	投与開始時週齢_オス	オスの投与開始時の週齢			
B3-05	投与開始時週齢_メス	メスの投与開始時の週齢			

表Ⅲ-2-3 入力項目:C 試験結果データ (試作版につき日本語表記)

DATA_ID	項目名	内容	DATA_ID	項目名	内容
C1	試験測定値データ	試験に関する基本的情報	C3-03	尿検査	尿検査の所見
C1-01	血液学検査値	血液学検査の結果	C3-04	体重	体重測定値の所見
C1-02	血液生化学検査値	血液生化学検査の結果	C3-05	摂餌量	摂餌量の所見
C1-03	臓器絶対重量値	臓器重量測定値の結果	C3-06	摂水量	摂水量の所見
C1-04	臓器相対重量値	臓器の相対重量	C4	毒性値データ	
C2	病理データ		C4-01	NOEL_オス	オスのNOEL
C2-01	剖検所見(生存動物)	生存動物の剖検の結果	C4-02	NOEL_メス	メスのNOEL
C2-02	剖検所見(死亡動物)	死亡動物の剖検の結果	C4-03	NOAEL_オス	オスのNOAEL
C2-03	組織学的所見(生存動物)	生存動物の組織学的観察の結果	C4-04	NOAEL_メス	メスのNOAEL
C2-04	組織学的所見(死亡動物)	死亡動物の組織学的観察の結果	C4-05	LOEL_オス	オスのLOEL
C3	記述データ		C4-06	LOEL_メス	メスのLOEL
C3-01	一般状態	一般状態観察の所見	C4-07	LOAEL_オス	オスのLOAEL
C3-02	FOB	FOBの所見	C4-08	LOAEL_メス	メスのLOAEL

＜データの抽出と入力＞

各試験報告書の群別表データ（試験測定値データ、病理データ）は、試験実施場所ごとに表記形式が異なっているため、そのままの形ではデータベースへの入力・確認が煩雑になる。そこで、これらを一元的に入力するための入力用「共通フォーマット」を設定し、その「共通フォーマット」にデータを転記し、データベース化を行うこととした。

「共通フォーマット」（図Ⅲ-2-2及び図Ⅲ-2-3参照）において、試験測定値データ（血液学データ、血液生化学データ、臓器重量データ）については、報告書に記載された群ごとの平均値、標準偏差、対照群との有意差マークをそのまま転記した。また、病理データ（剖検所見、組織学的所見データ）についても、報告書に記載された群ごとの陽性匹数、対照群との有意差マークをそのまま転記した。それらに加え、事業実施者内の毒性・病理専門家の意見や既存点検時の化学物質審議会判定に基づくフラグ（毒性学的要注意マーク）を付与するなどして、毒性学的な注意喚起を図った。入力したデータ（数値、マーク）については元原稿との「全数照合」を実施した。共通フォーマットにあるF1、F2欄は、事業実施者内の専門家によるフラグ、F3欄は、審議会意見に基づくフラグを示している。

血液学			特記事項																	
Chem.No. 49																				
Report.No. 50																				
Study.No. 50																				
			投与群																	
DOSE			T0				T1				T2				T3					
mg/kg			0				30				100				300					
匹数 [M/F]			M:5 F:5				M:5 F:5				M:5 F:5				M:5 F:5					
性別	検査項目		mean	SD	mean	SD	sgnif	F1	F3	mean	SD	sgnif	F1	F3	mean	SD	sgnif	F1	F3	
Male	HCT	%	42.5	0.9	40.7	1.4	*			41.8	0.8				40.0	0.6	**			
	HGB	g/dL	14.5	0.4	13.7	0.5	*			14.3	0.4				13.6	0.3	**			
	Met-Hgb	%	0.6	0.3	0.6	0.3				0.7	0.1				1.1	0.4				
	Heinz body																			
	RBC	x10 ¹⁰ /mm ³	7.36	0.25	6.88	0.32	*			7.07	0.20				6.90	0.25	*			
	MCV	μm ³	57.8	2.3	59.2	1.8				59.2	0.9				58.0	1.5				
	MCH	pg	19.7	0.7	19.9	0.5				20.2	0.3				19.7	0.4				
	MCHC	%	34.1	0.2	33.7	0.4				34.1	0.2				34.0	0.4				
	Reticulocyte	‰	36	9	40	9				36	4				67	19	**			
	PLT	x10 ³ /mm ³	1157	133	1110	117				1088	92				1463	76	**			
	WBC	x10 ³ /mm ³	12.8	5.0	14.3	4.1				10.2	1.6				16.4	1.7				
	Differential leukocyte counts																			
		NEUT	%	17	11	21	16				12	7				18	8			
		Stab.																		
	Seg.																			
	LYMPH	%	80	12	74	17				85	7				76	7				
	MONO	%	2	1	2	1				1	1				2	2				

図Ⅲ-2-2 血液学検査データのフォーマットの例

組織所見				特記事項																			
Chem.No. 49																							
Report.No.50																							
Study.No. 50																							
生存例				投与群																			
DOSE				T0			T1			T2			T3			T4							
mg/kg				0			30			100			300										
性別	臓器	所見		count	count	sgnif.	F1	F2	F3	count	sgnif.	F1	F2	F3	count	sgnif.	F1	F2	F3	count			
Male	heart	myocardial damage	total	0/5	0/5					0/5					2/5								
			±																				
			+	0	0						0						2						
			++	0	0						0						0						
			+++	0	0						0						0						
				TorP																			
	heart	necrosis	total	0/5	0/5					0/5						1/5							
			±																				
			+	0	0						0						1						
			++	0	0						0						0						
			+++	0	0						0						0						
				TorP																			
	heart	cellular infiltration	total	3/5	0/5					0/5						1/5							
			±																				
			+	3	0						0						0						
++			0	0						0						0							
+++			0	0						0						1							
			TorP																				

図III-2-3 組織学的検査データのフォーマットの例

平成 21 年 7 月現在、以下の約 350 物質の試験報告書について入力と大部分のチェック作業が完了しており、平成 21 年度中に、残り約 50 物質を入力・チェックし、システムに収載する予定である。

- ・既存点検『28 日間反復』（厚労省・経産省） 154 物質
- ・既存点検『併合試験』（厚労省・経産省） 131 物質
- ・NTP 試験『短期試験』 53 物質
- ・NTP 試験『長期試験』 約 20 物質

<シソーラスの開発>

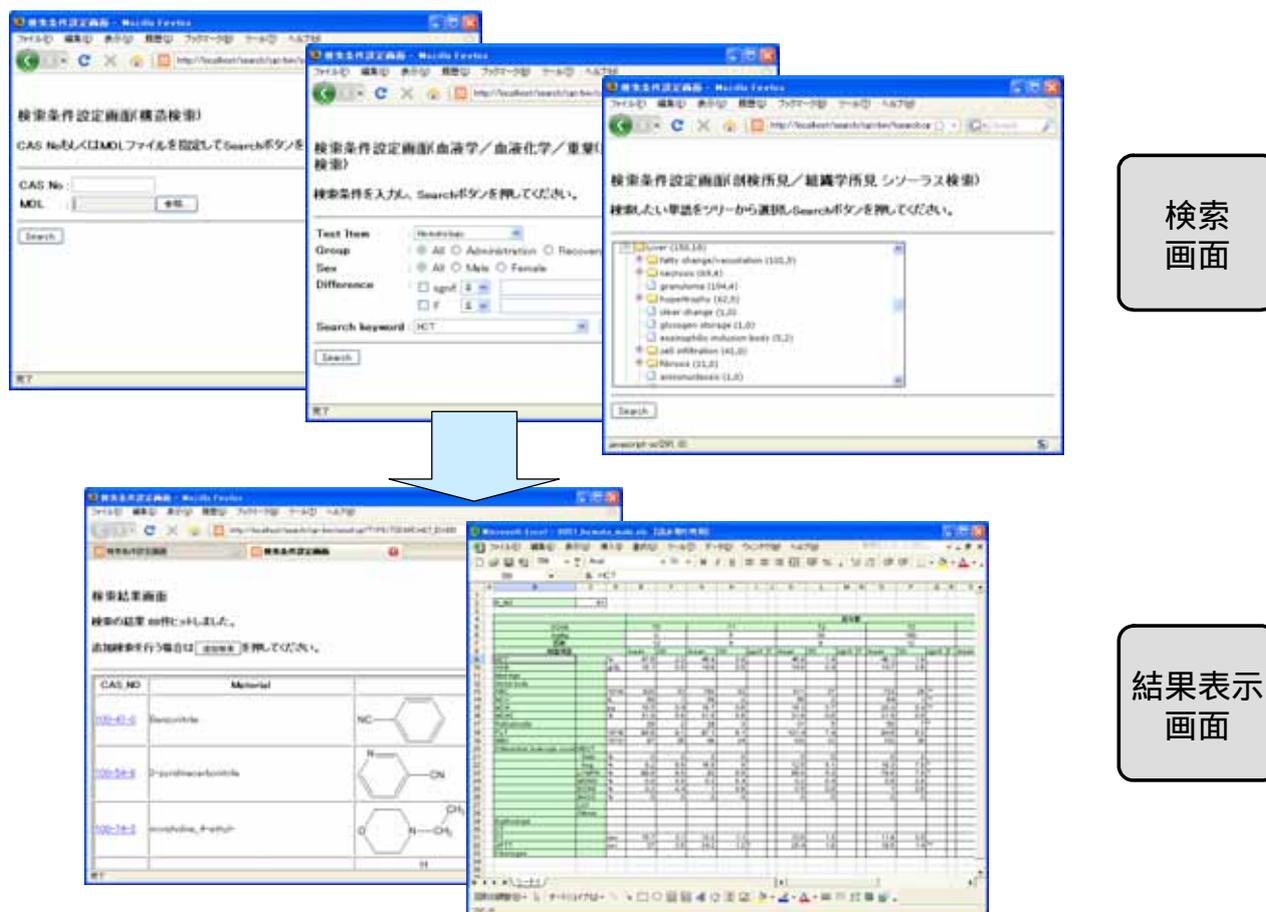
試験実施期間ごと、報告書ごとに表記が異なる病理組織所見に対し、データベースでの検索を正確かつ容易に行えるよう、病理所見用シソーラスの開発を実施した。平成 21 年 7 月までに約 350 物質の報告書の組織学的所見データの群別表に記載されているそれぞれの用語について同義語を分類し、さらに、既存点検「28 日間反復」の 156 報告書に記載された 56 臓器、約 4300 所見に対応するシソーラスを構築し、各用語の関連付けを行った。

例えば、肝臓の肝細胞の肥大という病理所見では、肥大に相当する腫大、拡張等も同義語として分類した。また、個々の所見において、発現部位、限局性か瀰漫（びまん）性か、又は発現細胞の種類（リンパ球、好中球等）の記載のあるものについても分類整理し、それらの所見で絞込みができるように構築した。

平成 21 年度中にはデータベースに収載したすべての報告書について、シソーラスを完成させる予定である。

<データベース構築及び検索システムの開発>

構造式、部分構造、名称、毒性所見、検査値の変動率などで検索ができるようにデータベースを設計・構築し、既存点検「28日反復」のデータを構築したデータベースに収載するとともに、これらの検索機能の評価・検討のために検索システムの評価用バージョンを開発した(図Ⅲ-2-4参照)。検索システムでは、検索した物質を横並びに表示できるようにする予定である。これまで、反復投与毒性試験の試験結果に対してこのようなデータベース及び検索システムは開発されたことがなく、本検索システムは、カテゴリーアプローチを実施する際の検討の手がかりを与える有効な支援機能を提供する。



図Ⅲ-2-4 検索システム試作版画面 (試作版につき日本語表記)

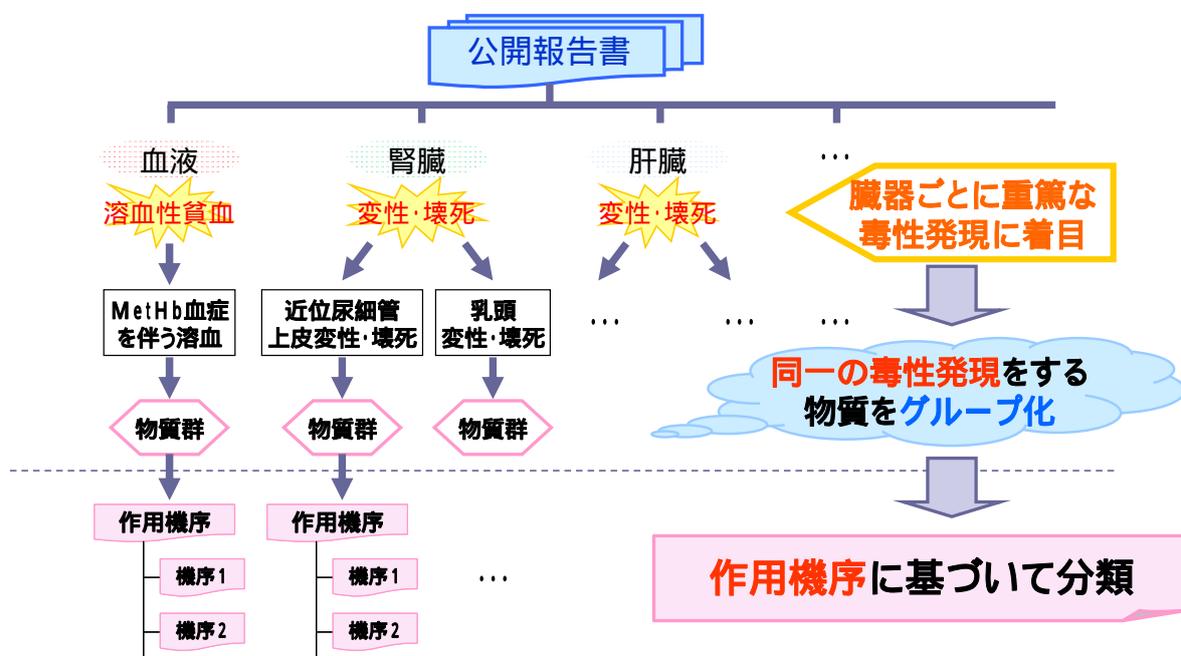
平成 21 年 7 月現在、NITE 及び国衛研のデータベース設計支援の下、富士通においてデータベースシステムの試作及びデータ取り込みを行っており、21 年度中に毒性知識情報データベース試作版を完成させる予定である。

(2) 毒性作用機序データベースの開発

<化審法既存化学物質の毒性作用機序情報の収集・整理>

毒性作用機序情報の収集・整理に当たり、まず、28日間反復投与毒性試験が行われた化審法既存化学物質157物質の中から化学構造、官能基などに着目して30物質を選択し、機序情報を検索した。この文献調査の結果、様々な臓器に対して、代謝活性化、生体高分子との付加体形成、酸化ストレスなど、分子・細胞・臓器レベルの様々な毒性作用機序情報を収集することができた。多岐にわたるこれらの情報を効率的に整理するため、反復投与毒性試験における発現毒性に基づいて物質を選抜し、作用機序情報を体系的に収集・整理することとした。

反復投与毒性試験の報告書には、臓器ごとに様々な毒性所見が述べられている。そこで、臓器ごとに重篤な毒性所見に着目し、収集した全反復投与毒性試験報告書を精査して同一の毒性を発現する物質を選抜してグループ化した。そして、それぞれの物質の作用機序情報を収集・整理し、機序に基づいて物質を分類した(図III-2-5参照)。



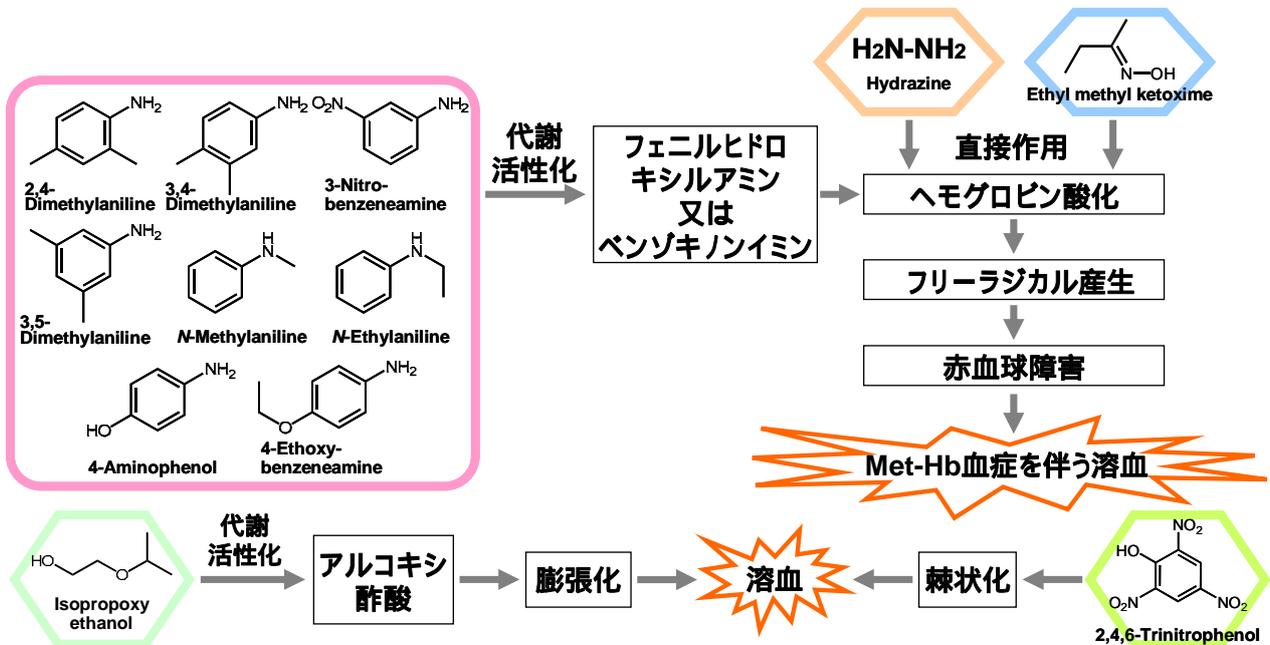
図III-2-5 毒性作用機序情報の収集・整理の方針

最初に溶血性貧血を対象にしたのは、以下の理由からである。対象とする臓器と毒性は引き続き拡張していく。

- ①毒性試験報告書に血液の検査データが詳細に記載されていることから発現した毒性と収集した作用機序情報との関連性を考察しやすい。
- ②溶血性貧血を発現する物質数は多く、作用機序ごとに分類しやすい。

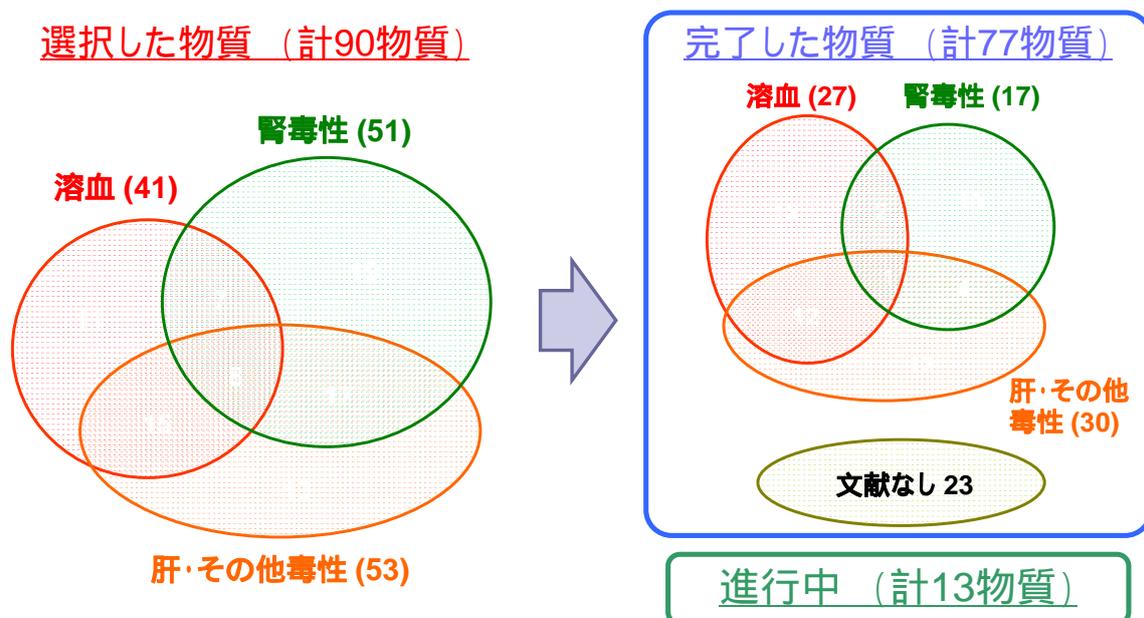
化審法28日反復投与毒性試験が実施された157物質から溶血を示す所見が観察された23物質を選抜し、それぞれ作用機序情報を収集・整理した。最も数が多かったアニリン系化合物は、肝臓における代謝によって生成した活性代謝物(主にフェニルヒドロキシルアミン)がヘモグロビンを酸化(メトヘモグロビンを産生)する。その反応においてフリーラジカルを産生し、赤血球に障害を与え、溶血に至る。その他、ヒドラジン、メチルエチルケト

キシムはそれぞれ異なった機序で直接的にヘモグロビンを酸化し、赤血球に障害を与える。イソプロポキシエタノールはその代謝産物が赤血球を膨張させ、2,4,6-トリニトロフェノールは直接的に赤血球を棘状に変化させ、溶血を誘発する。このように毒性作用機序情報を整理することによって、溶血性物質を毒性作用機序の面から分類するために着目すべき点を明らかにし、その結果、溶血を示した23物質は現段階で少なくとも五つに分類することができた(図III-2-6参照)。



図III-2-6 溶血性物質の作用機序に基づく分類

次いで、腎毒性の作用機序情報の収集・整理を前述の基本方針に従って推進中である。腎臓は、化学物質に対する感受性が高く、また、物質ごとに部位特異的に障害が起こる傾向が強い。化審法反復投与毒性試験、反復投与・生殖発生毒性併合試験、NTP 短期反復投与毒性試験が行われた321物質から、腎臓の変性・壊死を誘発した51物質を選抜した。それぞれについて文献調査を行い、腎毒性機序情報の収集・整理をほぼ完了した。並行して、肝臓の変性・壊死を誘発した物質の作用機序情報の収集・整理を進めつつある。これまで計90物質を選抜し、溶血、腎毒性、肝・その他毒性を示した計77物質(「文献なし」の23物質を含む。)について、作用機序情報の収集・整理を完了した(図III-2-7参照)。



図Ⅲ-2-7 毒性作用機序情報の収集・整理の進捗状況

<データベース化の方針とデータ項目の設定>

収集した毒性作用機序情報をデータベース化するに当たり、以下に示す方針に従った。

①収集した文献情報は規格化されていないことへの対応

どのようなトキシカントが生成し、生体分子とどのような相互作用を経て毒性影響が現れるか、毒性発現の経路に基づき作用機序を整理できるような項目を設定する。また、どのような材料を用いてどのような実験を行ったかを整理できるような項目を設定する。

②カテゴリー化に有用と考えられる類似物質の毒性作用機序情報についての対応

可能な限り類似物質の毒性作用機序情報を取り込む。

③文献から抽出した内容の表現方法についての対応

論文において検証された結果と結果に基づく著者の推測は、区別して記載する。

④収載論文の著作権への対応

論文中の記述はそのままコピーせず、キーワードを用いて簡略化して記載する。文献の引用に際しては、必要に応じて学術雑誌の編集部及び著者に許可を求める。

以上の点を考慮して設定した毒性作用機序データベースのデータ項目を以下に示す。

【化学物質に関する項目】

Chem. No.: 他データベースと共通の物質番号

CAS: CAS 番号を入力

Chemical Name: 物質名

Structure: 化学構造式

【文献情報】

Reference: 収集した文献情報

【作用機序に関する項目】

Toxicity: 被検物質による毒性

Possible Chemistry Reaction/Metabolism:

トキシカントの生成に至るまでの化学反応/代謝

Possible Toxicant: トキシカントの物質名
 Possible Interaction with Target Molecule: 生体分子との相互作用
 Possible Effect: 被検物質による影響
 Target Organ/Tissue/Cell etc: 標的となる臓器、組織、細胞など

【実験に関する項目】

Species: 用いた動物種情報
 Experimental Design: 設定した実験系の要約
in vitro / *ex vivo* / *in vivo*: 試験条件
 Dose / Concentration Employed: 投与量 / 濃度
 Effective Dose / Concentration: 有為な影響が発現した投与量 / 濃度

【作用機序の要約】

Possible Mechanism Summary: 被検物質の機序の要約

【その他追加項目】

Other Compounds Studied: 同時に試験されている類似物質名
 Additional Information: 類似物質の機序、被検物質との毒性強度の違いなど
 Authors' Suggestion: 実験結果に基づき著者らが示唆している内容

【備考】

Remark: 引用情報などで特記すべき事項

毒性作用機序データベースには、文献ごとに入力可能な項目についてキーワードを用いて英語で入力する。文献中に相当するデータ項目に関する記載がない場合にはそのデータ項目は空欄にする。その具体例を図Ⅲ-2-8に示す。

文献情報

Cauchon D., Krishnan K. *In vitro and in vivo evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylidine isomers in the rat. J. Appl. Toxicol., 17(6): 397-404, 1997*

毒性	化学反応/ 代謝	トキシカント	標的分子との 相互作用	エフェクト
血液毒性	3,5-Xylidineの 代謝活性化	活性代謝物 (未同定)	ヘモグロビンを酸化	メトヘモグロビン 血症誘導
機序の要約		試験された他の化合物		
1. <i>In vitro</i> では3,5-xylidine (0.06mM)は代謝活性化によりメトヘモグロビン産生を誘導する。 2. <i>In vivo</i> で3,5-xylidineを4.8 mmol/kgで単回投与後、メトヘモグロビン血症が誘導される。 3. メトヘモグロビン生成に関わる活性代謝物は同定されていない。		2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-Xylidines		
		追加情報		
		1. すべてのxylidine異性体が代謝活性化によってメトヘモグロビン産生を誘導する(1mM)が、3,5-xylidine以外は0.3mMではそのポテンシャルは低く、0.06mMではほとんどない。 2. 3,5-xylidine以外の異性体は4.8 mmol/kgで単回投与してもメトヘモグロビン血症を誘導しない。		

図Ⅲ-2-8 毒性作用機序に関する1文献をデータベース化した例 (実際は英文)

収集したこの文献では、3,5-キシリジンの血液毒性の機序を示している。作用機序に関する項目(「化学反応/代謝」、「トキシカント」、「標的分子との相互作用」、「エフェクト」)

では、3,5-キシリジンは代謝活性化を受け、未同定の活性代謝物によってヘモグロビンを酸化してメトヘモグロビン血症を誘導すること、「試験された他の化合物」及び「追加情報」では、他のキシリジン異性体によるメトヘモグロビン血症誘導は同様に代謝活性化が関与するものの、その毒性強度は3,5-異性体より低いことを示している。

平成21年7月までにこのフォーマットに従って計80物質(毒性作用機序に関する文献が見つからなかった20物質を含む。)について約200文献を収集し、データ項目に従って入力を完了した。

以上、毒性作用機序データベースの進捗状況と成果は、以下のようにまとめられる。

- ①発現毒性に着目し、同じ毒性を示す物質群について、毒性作用機序情報を検索した。
- ②約80物質の毒性作用機序情報の収集を完了した。
- ③化学物質が毒性を発現する経路をベースに毒性作用機序情報をデータベース化し、類似物質情報も格納した。

反復投与毒性試験をサポートする毒性作用機序情報、カテゴリー作成を支援する毒性作用機序情報を収載した、汎用性が高いデータベースとなると考えられる。

(3) 外部発表

表Ⅲ-2-4に研究開発項目①の外部発表件数の年度別内訳を示す。

表Ⅲ-2-4 研究開発項目①の外部発表件数の年度別内訳

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表 (学会発表等)
	国内	海外	PCT 出願	査読付き	その他	
H19fy	0件	0件	0件	0件	0件	0件
H20fy	0件	0件	0件	0件	1件	1件
H21fy	0件	0件	0件	0件	1件	1件

2. 4 最終目標への課題と達成見込み

(1) 試験報告書データベースの開発

中間目標に引き続き、新たに公開されてくる化審法既存化学物質安全性点検の報告書群(反復投与又は併合試験：毎年数十報が公開)のフォローアップや、中間目標において収集しきれていなかった、又は公開されてくる報告書群について調査・検討・選定し、しかるべき入力目標(200物質/2年程度)を設定し、データの拡充を図る。

(2) 毒性作用機序データベースの開発

毒性作用機序データベースは、最終目標へ向けて試験報告書データベースに追加して格納される反復投与毒性試験データをもとに、主要な標的臓器である肝臓・腎臓に対して毒性を誘発する物質をさらにリストアップし、それらの毒性作用機序情報の収集・整理を継続する。

並行して、精巣、甲状腺、神経系など、毒性試験報告書に記載のある他の標的臓器を対象にして毒性を発現した物質をリストアップして、その毒性作用機序情報を収集・整理す

る。しかるべき入力目標（100 物質/2 年程度）を設定し、データベースの拡充を図る。

最終的に、化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる毒性知識情報データベースの開発を平成 23 年度までに達成できる見込みである。

3. 研究開発項目②「代謝知識情報データベースの開発」の成果

3. 1 研究開発項目の概要と目標

化学物質の有害性評価のねらいは、ヒトに対する毒性を予知し、その発現を回避することである。ところが、化学物質の毒性は、暴露物質そのものが毒性を示す場合もあるが、肝臓など生体内で異なる構造の物質に代謝されて発現することも多い。暴露物質の構造が生体の代謝作用によって変わってしまうことが、その毒性の予知を難しくしている。代謝によって物質の構造がどのように変化し、その代謝産物が毒性の発現に関与しているかどうかという知識を整理することが化学物質の有害性評価において重要である。

これまでに、薬物などの代謝情報データベースや代謝マップは開発されているが、一般化学物質についてその代謝反応、代謝経路を推定する実用的システムは開発されていない。

本研究開発項目では、既知の代謝反応情報に基づく代謝経路や物理化学的特性といった、化学物質の代謝と体内動態に関連する情報(以下「代謝関連情報」と呼ぶ。)を収集・整理することにより、対象化学物質とその代謝産物を関連付け、その生体影響特性の把握及び毒性関連情報の抽出を行い、主に肝臓での代謝物と代謝経路の推定において専門家の有害性評価を支援する「代謝知識情報データベース」の構築と検索システムを開発することを目的としている。

平成 23 年度までに達成すべき最終目標は、以下のとおり(基本計画 p. 6)。

主にラットの肝臓における代謝知識情報データベースの開発を完了する。約 800 種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、第 1 相反応(酸化、還元等の反応)及び第 2 相反応(グルクロン酸抱合等)を含め、基礎となる約 500 の代謝反応を網羅し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定する代謝知識情報データベースを開発する。

このうち、平成 21 年度までに達成すべき中間目標は、以下のとおり(基本計画 p. 6)。

約 400 種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、主にラットの肝臓における主要代謝反応を抽出し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースの試作版を開発する。

3. 2 中間目標に対する達成度

本研究開発項目は、ほぼ計画どおり進捗しており、平成 21 年度末に中間目標を達成する見込みである。具体的には以下のとおり。

(1) ラット代謝マップデータベースの開発及び代謝シミュレータの開発

反復投与毒性試験データがある物質のうち約 300 物質について主にラットの肝臓における代謝経路の情報を収集し、代謝マップを作成しデータベース化した。それらの情報から、任意の有機化合物に対し、部分構造を基にラット肝ミクロソームの代謝物・代謝経路を推定する代謝シミュレータを開発した(内部バリデーションの感度 85%)。今後、さらに約 100 物質の代謝マップをデータベース化することにより、平成 21 年度中に代謝マップデータベースの試作版が完成する見込みである。また、これらのデータを加え改良することにより平成 21 年度中に代謝シミュレータの試作版が完成する見込みである。

(2) ヒト/ラット代謝関連情報データベースの開発

反復投与毒性試験データがある物質のうち約 60 物質(約 130 文献)について、主にヒト

及びラットについての動態情報を含む代謝関連情報を原著論文から収集し、データベース化した。また、ヒト及びラットの種差検討に必要であるが、論文から十分な情報が得られないヒトの代謝産物の情報を補完するために、ヒト CYP2E1 の基質の構造から代謝産物を精密に予測するモデルを構築した。今後、原著論文を収集済みで、まだデータベースに収載していない代謝関連情報を引き続きデータベース化するとともに、ヒト CYP2E1 代謝産物予測モデルの有効性確認を検証実験等により行い、予測モデルを用いた代謝産物の予測結果をデータベースに収載することにより、平成 21 年度中にヒト/ラット代謝関連情報データベースの試作版を完成させる見込みである。

3. 3 進捗状況と成果

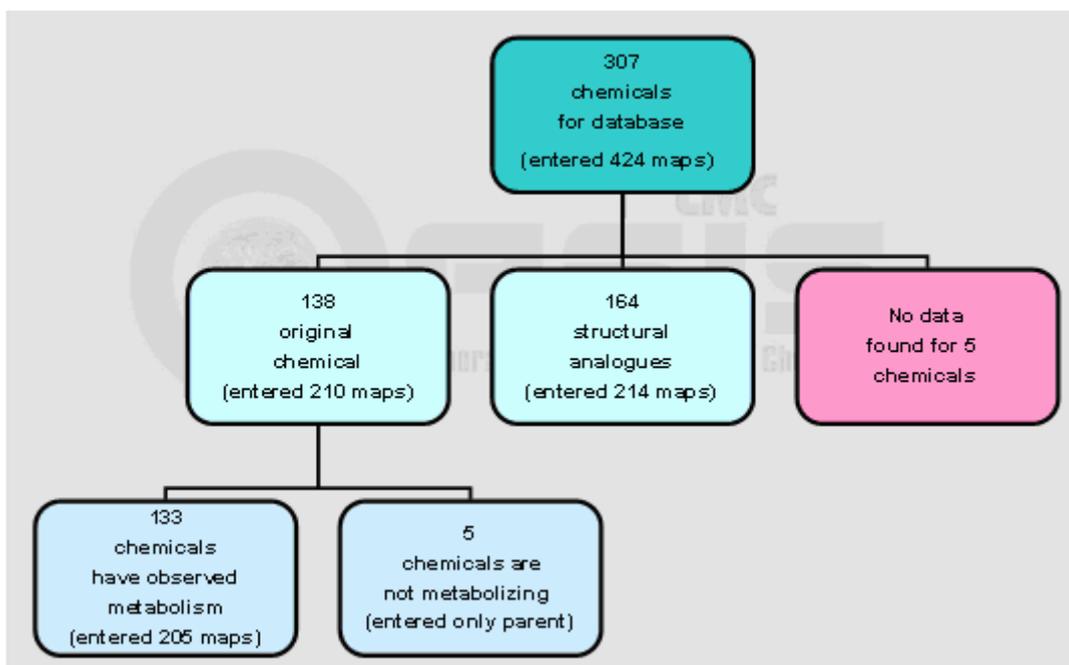
(1) ラット代謝マップデータベースの開発及び代謝シミュレータの開発

<ラット代謝マップデータベース>

ラットの代謝情報は、試験報告書データベースに収載した物質を対象として、その名称・同義語を確認した上で、Scirus、Google、PubMed 及び専門誌を探索し、対象文献を収集・解析した。対象物質の代謝情報が得られない場合には、その物質の類縁化合物の情報を探索し、収集した。

類縁化合物の選定は、構造的な同族体、ハロゲン元素は他のハロゲンで代替、基本骨格が同じ、又は位置異性体で代替、同じ官能基をもつ物質、複雑な構造の場合は芳香族環又は脂環式構造を目安とする、等の基準で行った。

データベースに収載した親物質の数と代謝マップ数は、事業開始から平成 21 年 6 月までで 307 物質(424 マップ)、そのうち代謝を受けないことが実験的に確認されている物質が 5 物質、親物質の代謝情報が得られた物質が 138 物質(210 マップ)、親物質の類縁化合物の代謝情報が得られたものが 164 物質(214 マップ)であった。



図Ⅲ-3-1 平成 21 年 6 月までにデータベースに収載した物質数

代謝マップは、対象物質によって複数得られたものもあり、1 マップのみ:211 物質、2 マップ:66 物質、3 マップ:20 物質、4 マップ:4 物質、5 マップ:1 物質であった。

対象動物はラットとしたが、ラットの代謝情報が得られない場合には、マウスも対象として収集した。結果として得られた代謝情報は、91%がラット、マウスが 6%、ラットとマウス両方得られたものが 3%であった。

代謝情報では、その情報が *in vivo* 試験で得られたものか、又は *in vitro* 試験で得られたものかの区別は、実際に生体内でその代謝反応が起こるかどうかを検討する上で重要である。収集したマップのうち、235 マップ(706 studies)が *in vivo* で、*in vitro* によるものは 166 マップ(605 studies)であった。23 マップは、*in vivo* 及び *in vitro* の両方の試験によるものであった。

また、*in vivo* 試験情報によるマップは 235 であるが、その投与方法・検査対象の内訳は、以下のとおりである:(706 studies に対する%)

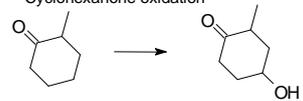
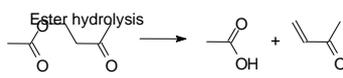
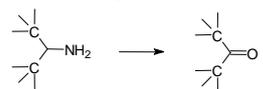
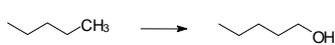
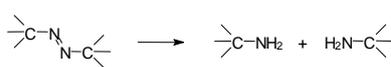
投与方法	経口	54%
	腹腔内	18%
	静脈	9%
	皮膚	4%
	吸引	4%
	その他	11%
	検査対象	尿
胆汁		9%
糞		6%
肝臓		5%
血液		5%
腎臓		2%
血漿		4%
その他		13%

また、収集した *in vitro* 試験の代謝情報において、試験系の内訳は、以下のとおりである。(605 studies に対する%)

肝ミクロソーム	53%
肝細胞	8%
酵素	10%
細胞質ゾル	6%
S9 分画	6%
その他	17%

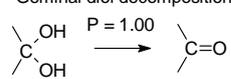
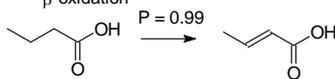
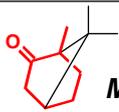
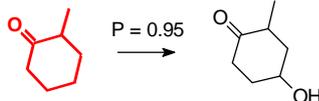
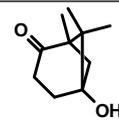
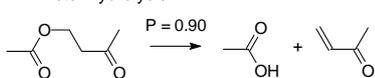
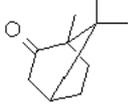
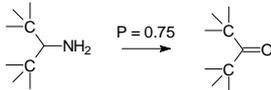
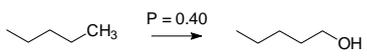
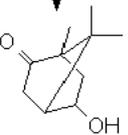
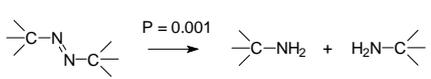
<代謝シミュレータの開発>

代謝シミュレータは、データベース化したラットの代謝情報をもとに、対象化学物質に作用する生化学的反応に関して、優先する代謝反応のリスト、化学物質の部分構造のマッピングを行うエンジンで構成される。代謝シミュレータにおける部分構造マッチングのイメージを図Ⅲ-3-2 及びⅢ-3-3 に示す。

Simulator of metabolism	Principal transformations	Metabolites
	Geminal diol decomposition	
		
	β -oxidation	
		
	Cyclohexanone oxidation	
		
	Ester hydrolysis	
		
	Amine decomposition	
		
	ω -Oxidation	
		
	Azo-bond cleavage	
		

1

図III-3-2 代謝シミュレータにおける部分構造マッチング

Substrate	Principal transformations	Metabolites
	Geminal diol decomposition	
		
	β -oxidation	
		
	Cyclohexanone oxidation	
Match? - Yes!		RESULT 
	Ester hydrolysis	
		
	Amine decomposition	
		
	ω -Oxidation	
		
	Azo-bond cleavage	
		

1

図III-3-3 代謝シミュレータにおける部分構造マッチング(続き)

この代謝シミュレータでは、様々な物質についてのラットの肝臓における代謝反応情報を収集し、それらの代謝反応の進行確率を専門家の判断も加えてリスト化した上で、図Ⅲ-3-2及びⅢ-3-3のように、対象化合物との部分構造マッチングを行う。

まず、代謝シミュレータの性能評価もかねて、ラットの肝マイクロソームにおける代謝シミュレータの性能評価を行った。本事業で収集したラットの肝マイクロソームによる代謝情報から 52 物質を選び、さらに、過去に Bourgas 大学で収集していた肝マイクロソーム情報 112 物質を加え、合計 164 物質のデータでトレーニングセットを構成した。

この *in vitro* 代謝情報を用いたラット肝マイクロソーム代謝シミュレータでは、非生物学的な反応、第 1 相反応及びマイクロソーム代謝反応を対象とする。このシミュレータで扱う代謝経路は、*in vivo* の代謝経路とは異なり、代謝反応が限定されており(主として P450 による代謝)、パスウェイの広がりも小さい。

代謝シミュレータの性能を評価するパラメータとして、内部感度(S:Sensitivity)を以下のように定義した。

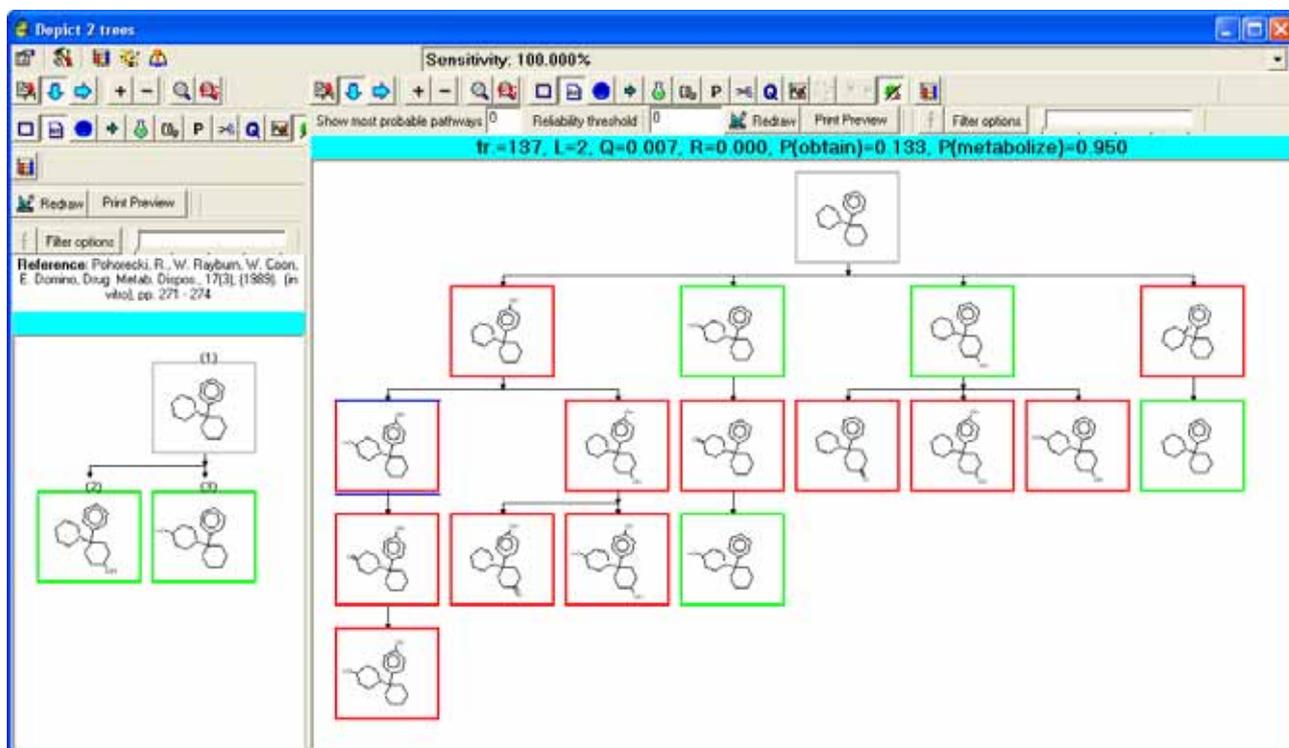
$$\text{内部感度: } S = (X/X+Y) * 100 (\%)$$

ここで、X:実測されている代謝物を正しく予測した数

Y:実測されている代謝物で予測しなかった数

ラットの肝マイクロソーム代謝シミュレータを用いて、そのトレーニングセット内の 164 物質について、代謝物を予測し、その内部感度を算出、その平均値を求めた。その結果、平均 Sensitivity=85.2%であった。

164 物質のトレーニングセット内の実測代謝データ(ラット肝マイクロソーム)のある物質 Phencyclidine を用いて内部バリデーションを行った。



図Ⅲ-3-4 実測された代謝産物(左)と推定された代謝産物(右)

Phencyclidine では、図Ⅲ-3-4に示すように、実測で確認されている二つの代謝物(左の緑のボックス)は、シミュレータによって予測されている(この場合、内部感度 100%)。

平成 21 年度後半に向けて、トレーニングセット外の実測試験結果のある物質を取得し、外部バリデーションを行う予定である。

(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発

<代謝関連情報掲載論文の調査と収集>

Google Scholar を利用して化学物質に対する代謝関連情報を掲載している論文の調査を行い、これまでにⅢ-3-1に示す論文を検索、収集した。表Ⅲ-3-2に、収集した 281 論文に掲載されている代謝関連情報の生物種ごとの内訳を示す。

表Ⅲ-3-1 代謝関連情報掲載論文

調査物質数	代謝関連情報 報告物質数 (内数)	代謝関連情報 掲載論文数
145	78	281

表Ⅲ-3-2 代謝関連情報の生物種ごとの内訳

	ヒト	ラット	その他 哺乳動物	その他 生物種
論文数	47	173	84	23

※論文数は、重複あり。

表Ⅲ-3-2に示すように、ヒトの代謝関連情報は報告数が極めて少ないことが分った。実験動物は、ラットやマウスなどのげっ歯類が主として使われるが、げっ歯類では見られない代謝反応の実験のために、ウサギやイヌ、サルなどの哺乳動物で実験が行われることも多い。ヒト及びラット以外の生物種における情報が種差を検討する手がかりになるため、生物種を限定せずに代謝関連情報を収集した。

<代謝知識情報データベースに収載する情報の抽出と項目の設計>

収集した論文(約 60 物質に対する約 130 論文)から代謝関連情報を抽出するとともに、データベースに収載するデータの項目と形式について検討した。データ項目について表Ⅲ-3-3にまとめた。

代謝関連情報として抽出した情報から、データ項目の各項目に該当する情報をそれぞれ要約して記載する。表Ⅲ-3-3のデータ項目の構造は、異なる物質の情報を横に並べた際に、体内動態のどのような症状が顕著に見られるかを視覚的に捉えることができる。そのため、任意の化学構造に対してその構造を含む物質を本データベースで検索し結果を表示する際にも、このデータ項目の構造を使用する予定である。

表Ⅲ-3-3 代謝関連情報のデータベース収載項目

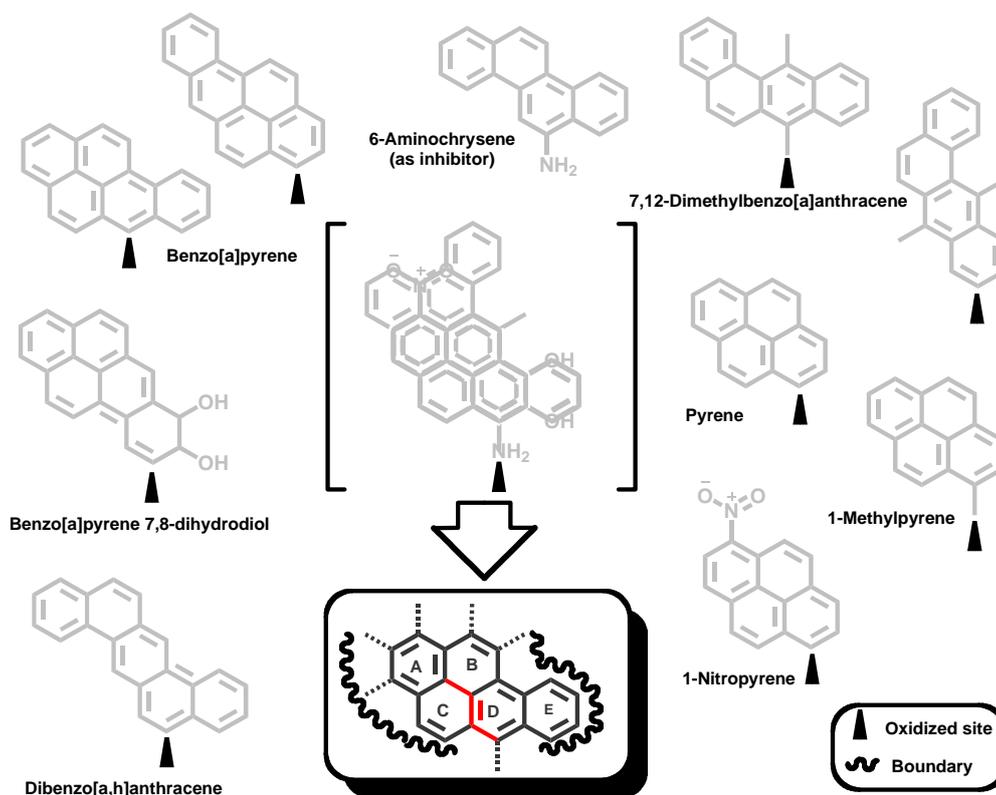
項目名		備考	
文献情報		情報源となった文献のリファレンス情報、リンク情報を記載する	
試験情報		試験物質情報、投与方法に関する情報、実験動物情報を記載する	
代謝動態	吸収	吸収率	
		Cmax, Tmax	最高血中濃度、最高血中濃度到達時間
		トランスポーターの関与 種差、系統差、性差	
	分布	見かけの分布容積	
		反復に伴う経時変化	
		脳→中枢作用	
		脂肪組織→蓄積	
		肝臓→酸化抱合代謝	
		肝臓→胆汁糞中排せつ	
		腎臓→尿中排せつ	
		腎臓→タンパク結合	
		血液よりも高い濃度を示す臓器/器官	
		トランスポーターの関与 種差、系統差、性差	
		代謝	関連酵素系と分子種情報
	寄与率		
	細胞内画分		
	代謝順序		
	代謝物(CAS 番号)		
	種差、系統差、性差		
	排せつ	排せつ	
トランスポーターの関与			
種差、系統差、性差			
参考図表		代謝経路を表す図などを記載する	
相互作用、酵素阻害、酵素誘導試験の結果			
毒性との関連性			
関連物質情報		代謝反応の触媒として機能する物質など試験物質に間接的に影響する物質があれば記載する	
備考		引用情報などで特記すべき事項を記載する	

<基質となる化学物質の構造に着目した代謝予測モデルの構築>

ラットなどの実験動物とヒトの酵素分子種は、異なる基質特異性をもち、このため化学物質の毒性発現に種差が存在する。この違いを理解することがヒトへの有害性評価にとって重要である。したがって、ラットとヒトの酵素分子種の代謝特性の違いを類推できるような比較情報の提供が、専門家の有害性評価の支援となる。本研究開発項目では、文献等で収集された既知の代謝関連情報を整理するとともに、専門家が種差の影響を検討できるように、既知情報だけでは不足する情報について、化学物質の構造を考慮した既知情報からの類推による予測等による補完を行い、代謝関連情報の比較・整理を実施する。

予測モデルは、基質となる化学物質の構造に着目したスコアリング手法によって基質上の反応部位を予測するという、今までにない考え方に基づいて構築した。対象とする薬物代謝酵素は、第1相薬物代謝酵素であるチトクロムP450の一つであるCYP2E1分子種とした。CYP2E1を選択した理由は、この酵素は、1)高生産量化学物質(HPV)に多く見られるような低分子かつ脂溶性の高い化合物を基質として代謝すること、2)経験的に動物種間での基質特異性に大きな違いをもたないことが分っており、既存の実験動物データがヒトでの代謝推定に対応し得ること、の2点である。

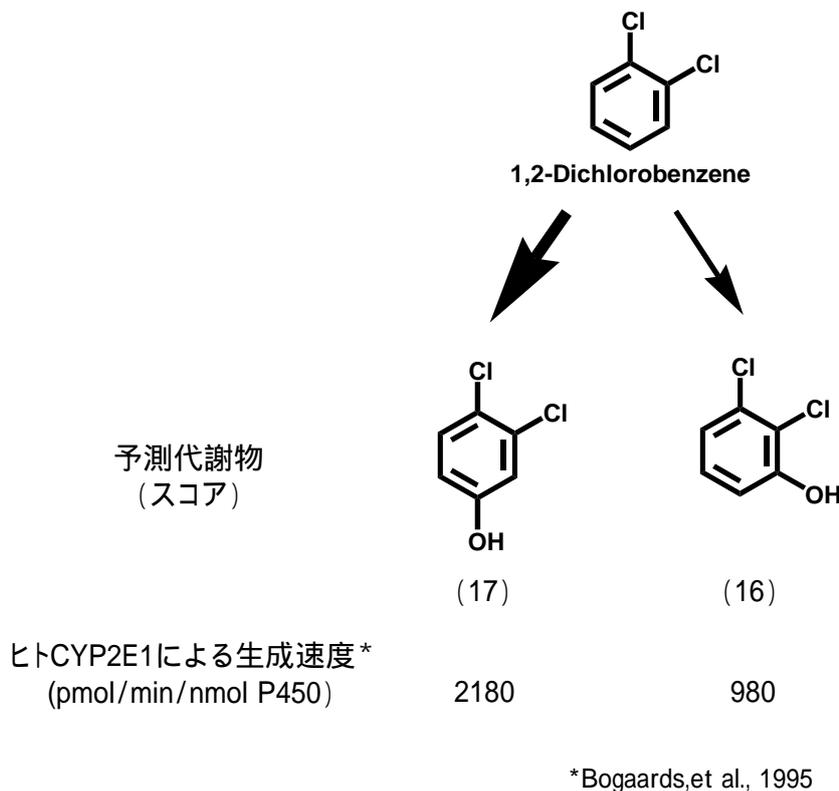
この予測モデルによる予測手法の大きな特徴は、代謝部位の特定だけでなく、予測される複数の代謝経路について順位付けが可能な点にある。代謝産物生成の優先順位は、毒性の非常に有効な判断材料となることから、本予測モデルは、低分子化合物のヒトにおける有害性評価に適したモデルと考えられる。予測モデルの構築は、CYP2E1が関与する125物質の代謝に関する文献情報をもとに行った。図III-3-5に、予測モデルの構築方法の概略を示す。ここで、予測モデル構築の基準となった各物質の代謝部位を同じ方向になるように重ね合わせると、Benzo[a]pyreneのような共通の構造が現れた。本予測モデルは、この共通構造を基にしたテンプレートに予測対象となる物質の構造を当てはめ、その位置関係によるスコアで高得点を得た配置が優先的にCYP2E1と反応するとみなし、代謝部位及び優先順位を決定する。



図III-3-5 CYP2E1 代謝予測モデルの構築

本ヒトCYP2E1代謝予測モデルを用いて、157の化審法既存化学物質について代謝予測を行った。その結果、82物質がヒトCYP2E1で代謝されると予測され、当初の予想どおり本事業対象物質の多くがCYP2E1で代謝される可能性が高いことが示された。さらに、これら

の化学物質について代謝部位を予測し、複数の代謝経路が予測された場合にはスコアリングの点数差によりその優先順位を決定した。これら化学物質のヒトの代謝情報はほとんどないが、4-nitrophenol と *o*-toluenesulfonamide の代謝部位予測結果は、過去のヒト代謝試験結果と一致した。また、1,2-dichlorobenzene については、2種類の代謝経路が予測されたが、代謝部位とその優先順位のいずれも過去の試験結果と一致した(図III-3-6参照)。以上から、本予測モデルを用いることで、ヒトの代謝情報が不明な化学物質の代謝予測を行うことが可能であると考えられた。



図III-3-6 ヒト CYP2E1 代謝予測モデルによる予測例

<予測モデルの検証と改良を目指した代謝検証試験>

予測モデルの検証のために、文献情報とは異なる予測結果が得られた 5 物質 (3,4-dimethylaniline、1,2,3-trimethylbenzene、2,3-dimethylaniline、*p-tert*-butyltoluene 及び safrole) を選択し、組換えヒト CYP2E1 を用いた代謝試験を行った。safrole 以外の 4 物質は、試験報告書データベースに含まれる化学物質である。

safrole については、ラットでは尿中に代謝物が検出されているが、本予測モデルによりヒト CYP2E1 では代謝されないと予測された。代謝試験の結果から、本化合物は予想どおりヒト CYP2E1 では代謝されないことが明らかとなり、本予測モデルにより、対象化学物質がヒト CYP2E1 で代謝されるか否かを判断可能と考えられた。

2,3-dimethylaniline については、予測順位 3 位と 4 位の代謝物の生成が確認された。予測順位 1 位と 2 位の代謝物については、安定性が非常に低いと考えられたため、今回用いた試験系では検出できなかった可能性がある。

また、3,4-dimethylaniline、1,2,3-trimethylbenzene 及び *p-tert*-butyltoluene については代謝物が検出されなかった。このうち、3,4-dimethylaniline 及び

1, 2, 3-trimethylbenzene については、酸化防止剤としてアスコルビン酸を加えた反応系においてヒト肝ミクロソームでの代謝が認められた。

今回用いた safrole 以外の 4 物質の予測代謝物は、反応溶液中の安定性が低いと考えられるが、これら不安定代謝物が毒性に関与している可能性も高く、今後の検証試験ではこれら不安定代謝物を検出するため、予測代謝物の構造に応じて改良した試験系（酸化防止剤添加や付加体形成のためのグルタチオンや 2-メルカプトエタノールの添加）を利用する必要があることが明らかとなった。

<ヒト、ラットの薬物代謝酵素生体内組織分布調査>

実験動物のヒトとの種差の要因の一つとして、薬物代謝酵素の分布の相違が考えられる。そこで、ヒト及びラットの低分子化合物の代謝に関与する CYP 分子種についての文献情報を収集することとし、これまでに、ヒトの 12 分子種 (CYP1B1、2A6、2A13、2B6、2C8、2C9、2C18、2F1、2J2、3A5、4A11、4F2) のデータを収集した。平成 21 年 10 月頃までに異物代謝に関わる残りのヒト分子種 (CYP1A1、1A2、2C19、2D6、2E1、4B1) の文献情報の収集を終了する予定である。平成 21 年 7 月時点での情報収集の結果、多くのデータは PCR を用いた mRNA の検出に関するものであり、活性を有する CYP 分子種の発現に関する情報は、主要な代謝組織である肝臓と小腸を除くと少ないことが明らかとなった。これは、ヒト組織試料の入手の困難さに起因すると考えられる。しかし、これまでにヒトの CYP 分子種の組織分布を体系的に整理し、分子種間で比較可能なデータベースは存在しないことから、本データは化学物質の毒性発現の組織特異性や種差を理解する上で、非常に有用な情報を提供すると考えられる。

(3) 外部発表

表Ⅲ-3-4 に研究開発項目②の外部発表件数の年度別内訳を示す。

表Ⅲ-3-4 研究開発項目②の外部発表件数の年度別内訳

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表 (学会発表等)
	国内	海外	PCT 出願	査読付き	その他	
H19fy	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件
H20fy	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件
H21fy	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件

3. 4 最終目標への課題と達成見込み

(1) ラット代謝マップデータベースの開発及び代謝シミュレータの開発

最終目標では、中間年度の目標に加えて更に 400 物質を選定し、中間目標と同様に第 1 相の生体内変換（代謝）を対象として情報を収集するとともに、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合などの第 2 相反応の情報を収集し、*in vivo* 情報をも網羅したデータベース及びシミュレータを完成する。すなわち、最終目標は、ラットの *in vitro* と *in vivo* の代謝情報を関連付け、生体内の代謝をシミュレートできるシステムを開発する

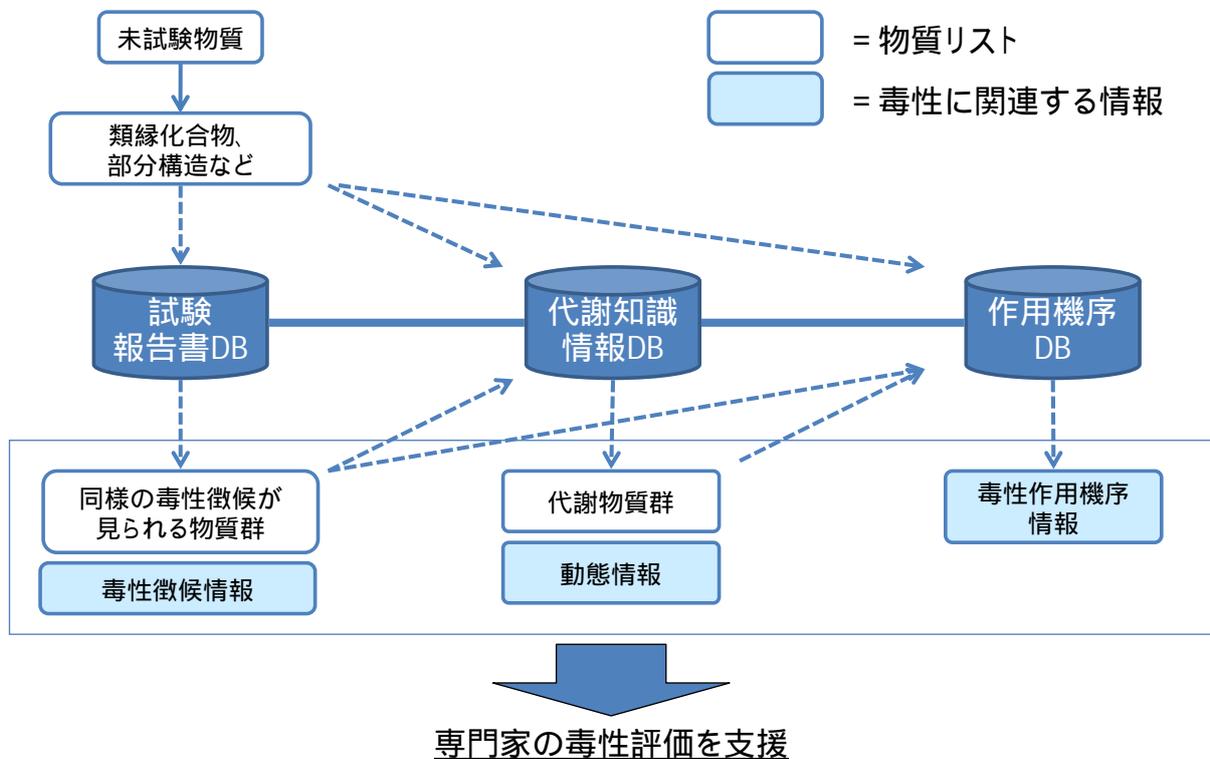
ことである。第2相反応については、生体内の細胞における反応に関する十分な情報を検索・収集できるかどうかは課題であるが、最終目標の達成は、十分可能である。

(2) ヒト/ラット代謝関連情報データベースの開発

ヒトの代謝関連情報の不足への対応が課題であるが、基質構造に基づく代謝予測モデルを構築し、ヒトの薬物代謝酵素による代謝産物の予測により情報を補完することで、ヒトに対する毒性の評価に有用な情報を収集できる見込みである。

低分子化合物の代謝において、特に重要な薬物代謝酵素として、CYP2E1 のほかに CYP1A2 がある。この酵素では、動物種間で基質特異性に差があることが報告されていることから、代謝を考慮したヒトの毒性予測を支援する情報を提供するためには、CYP1A2 の代謝予測モデルを構築することは重要である。すでに、CYP1A2 の予測モデルの構築を始めており、CYP2E1 の代謝モデルの構築と同様に検証実験を行いモデルを改良するとともに、試験報告書データベースに収載される予定の化学物質に対して適用ができる見込みである。

なお、化学物質の毒性を検討する際には代謝関連情報のみならず、ベースとなる試験報告書の情報や毒性を発現する作用機序の情報と併せて総合的に判断する必要がある。このため、データベースの検索システムは、本事業で開発している毒性知識情報データベースの試験報告書データベースと作用機序データベース及び本研究開発項目で開発している代謝知識情報データベースを連携した使い方を考慮する必要がある。図III-3-7は、各データベースの連携の様式を表したものである。試験報告書データベースから得られた毒性徴候情報に基づいて代謝知識情報データベースを検索し、さらに、両データベースの出力結果をもとに作用機序データベースを検索する。これらのデータベースで得られた情報は、毒性専門家が毒性評価を行うための支援データとなる。



図III-3-7 各データベース連携の様式

4. 研究開発項目③「有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発」の成果

4. 1 研究開発項目の概要と目標

本研究開発項目では、毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースに含まれる各種データを基に、化学構造上の特徴や物理化学的性状と、肝臓等への影響ごとの最小影響量の関係を統計学的に解析し、最小影響量の範囲を予測する毒性予測モデルを開発し、さらに、この毒性予測モデルを毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースに有機的に連携させることにより、任意の化学構造を入力すると、当該物質や類似化合物に関する毒性等の情報や代謝物情報等の検索及び結果出力とともに、肝臓への毒性予測結果等を表示する、有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発することを目的としている。

平成 23 年度までに達成すべき最終目的は、以下のとおり(基本計画 p.7)。

毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースを連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発に当たっては、国際整合性を考慮し、OECD QSAR Application Toolbox との互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECD で検討されているカテゴリーアプローチの方法論に準拠したものとする。

このうち、平成 21 年度までに達成すべき中間目標は、以下のとおり(基本計画 p.7)。

毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースを基に、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、また、ユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プラットフォーム試作版を作成する。

4. 2 中間目標に対する達成度

(1) ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発

試験報告書に含まれる各種検査値を基に、カスケードモデルにより解析を行い、特定の毒性を発現する構造上の特徴を抽出し知識ベース BASiC として公開した。さらに、芳香族アミン類の反復投与毒性試験における肝毒性及び溶血性貧血を化学構造から推定するためのベイジアンネットワークシステムの試作版を開発した。今後、平成 21 年度、ネットワークの改良や拡張を行うこと等により、平成 21 年度中に目標を達成する見込みである。

(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発

反復投与毒性を対象とするカテゴリーアプローチの方法論を確立し、約 20 のカテゴリーを作成した。これらのカテゴリーを基に未試験化学物質の有害性評価を支援するシステム統合プラットフォームの試作版の主要部分の開発を完了した。今後、カテゴリーの拡張やシステムの最適化等を行うことにより、平成 21 年度中に目標を達成する見込みである。

4. 3 進捗状況と成果

(1) ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発

本項で開発するシステムは、Ⅲ. 4. 3 (2) で述べるカテゴリーアプローチと互いに補完し合うものとして計画されており、毒性専門家の判断が不明確にしか行えない場合の情報提供や仮説生成、さらに、専門家の暗黙知を明示化するための手段となることを意図している。その内容は、以下の①特徴的活性構造の抽出、②ベイジアンネットワークによる評価システムの二つの部分に大きく分けられる。

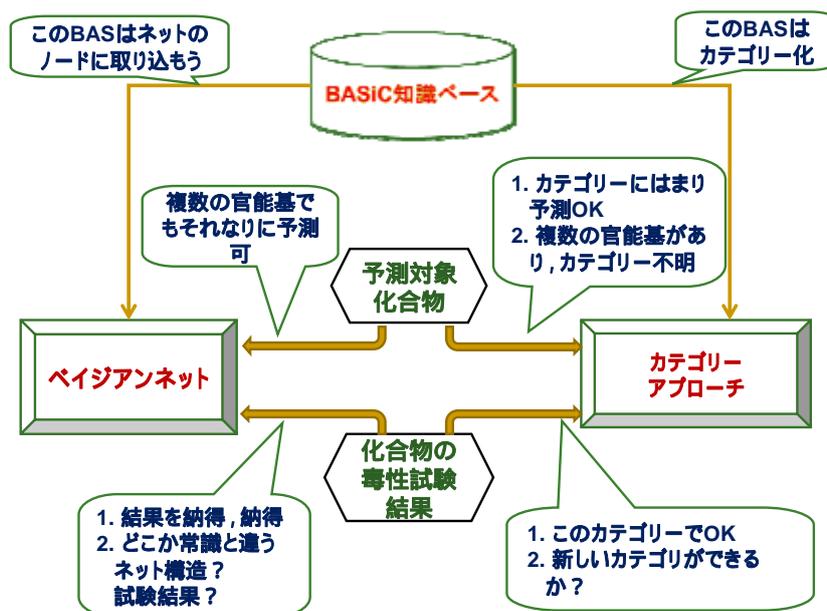
①特徴的活性構造 (BAS: Basic active structure と呼ぶ。) の抽出

データマイニング手法の一種であるカスケードモデル及び構造精錬システム等を活用して、各種検査データや毒性の発現に影響を与える特徴的な活性部分構造を抽出し知識ベース BASiC に記載して、インターネットワーク上で公開する。ここで得られた知識は、そのまま専門家にヒントを与え、場合によっては、Ⅲ. 4. 3 (2) のカテゴリー作成に寄与する可能性を有するとともに、次項②のベイジアンネットワークにおけるモデル構築のための基礎データとして活用する。

②ベイジアンネットワークによる評価システムの構築

現代的なエキスパートシステムの枠組みとも呼べるベイジアンネットワークを利用して、専門家の知識を柔軟に取り入れることのできる毒性評価システムを開発する。通常の利用方法である未知化合物の毒性予測に用いるとともに、矛盾解析の手法を取り入れて専門家が納得できるか、それとも何か変であると感じるべきかを検知し、専門家を柔軟に支援してその暗黙知を活用した評価システムを構築する。さらに、平成 22 年度以降では、研究開発項目②で開発する代謝知識情報データベースの情報をも取り入れた形へシステムを発展させる。

上記 2 項目の内容及び有害性評価支援システム統合プラットフォームとの関係を図Ⅲ-4-1 に示す。



図Ⅲ-4-1 統合プラットフォーム構成サブシステム間の関係

これらの開発を遂行するための前提として、研究開発項目①で収集する反復投与毒性試験報告書を解析し、化学構造、各種物理化学定数、用量、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値等の各種検査データ、毒性学的指標を抽出し整理する必要がある。この部分はNITEが担当し、さらに、ベイジアンネットワークに専門家知識を取り込む段階では、NITE、国立衛研及び関西学院大学が共同で実施する。その他のシステム開発及び特徴的活性構造の抽出については、関西学院大学が主体となる。

以下、上記2項目それぞれの進捗状況と成果を説明する。

①特徴的活性構造 (BAS: Basic active structure と呼ぶ) の抽出

肝毒性のデータを例に、まず、BAS抽出に至る過程を説明する。NITEから提供された157種の化合物中から、通常の有機化合物141種を選び、その肝毒性に関する指標としてGOT、GPT及び肝相対重量の3種の変化を取り上げ、表Ⅲ-4-1のように整理した。

なお、これらの変化で例えば増大とされているものは、統計的に有意に増大しているものの中から、さらに原レポートを読んで意味ありと判断したものである。ただし、研究開発項目①で毒性専門家が実施した反復投与毒性試験報告書の解析結果とは、差があることに留意されたい。

表Ⅲ-4-1 肝毒性のエンドポイント

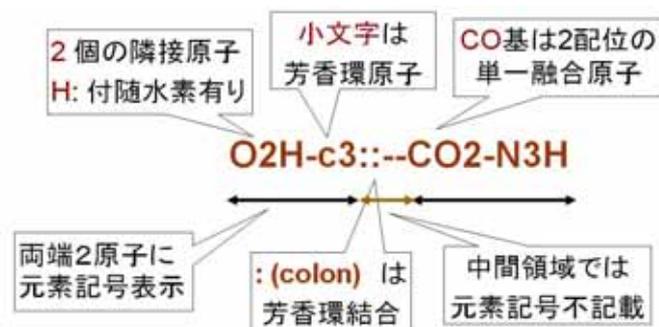
GOT	Increase	Normal	Decrease
Male Rat	9	128	4
Female Rat	4	128	9

GPT	Increase	Normal	Decrease
Male Rat	23	114	4
Female Rat	24	113	4

肝相対重量	Increase	Normal	Decrease
Male Rat	72	68	1
Female Rat	84	57	0

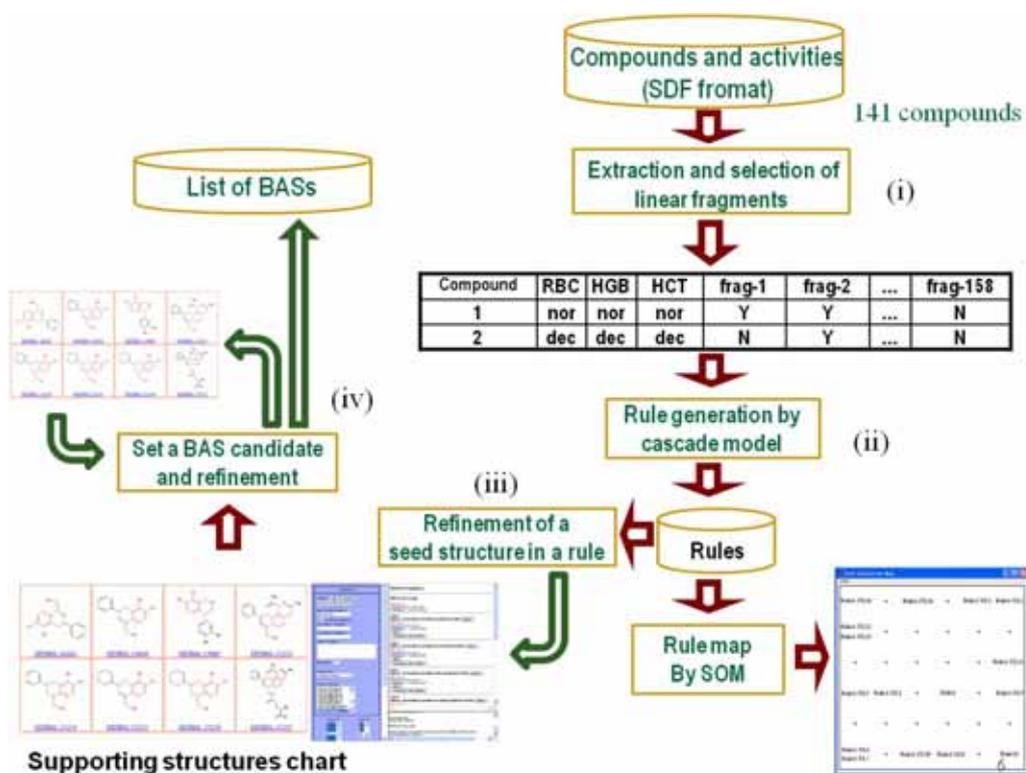
これらの有機化合物データで、塩との複合体になっているものからは塩を除去し、カリウム塩やナトリウム塩になっているものは、水素原子に置換した。

これらの化合物構造から、図Ⅲ-4-2に示すような長さ15以内の線形フラグメントをすべて切り出して、3224種のフラグメントを得た。このフラグメント群から、141化合物中での出現確率が3~97%の範囲内にあるものを選択、さらに、フラグメント間での相関係数が0.9以上になる場合は片方を削除、最後に相関が高くとも化学構造的に重要と想定されたフラグメント8種を加え、最終的に158種のフラグメント群により解析を遂行した。



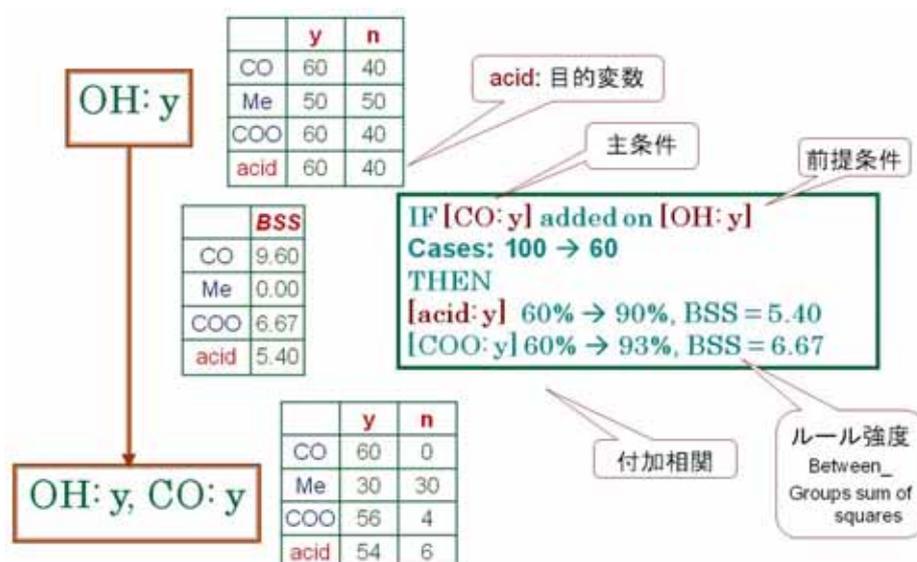
図III-4-2 線形フラグメント例

以上のようにして選択したフラグメントが各化合物中で存在するか否かを図III-4-3の右側中央の表に整理し、その後カスケードモデルによる特徴的ルールを導出、さらに、精錬システムを用いた化学者との対話的な処理を経て、採用すべきBAS群を決定する。



図III-4-3 解析の流れ

マイニング法として採用したカスケードモデルは、関西学院大学で独自に発展させてきたものであり、対象属性の分布変化が急に起こる部分を検知してルールとして表現する。例えば、図III-4-4の左上の表に示すように、OH基を有する100化合物が存在し、そのうちの60が酸性であるとする。同図の左下に示すように、この100化合物からCO基をも有する化合物60種を選択したとき、仮に酸性化合物がそのうちの54種へと急激に増加したような場合には、カスケードモデルは、目的変数値のこのような局所的な強い相関関係を検出して、同図の右側に記すようなルールを生成する。



図III-4-4 カスケードモデルによるルール

このルールは、OH の存在が前提条件、追加された部分構造 CO の存在が主条件となり、主条件の適用により化合物数が 100 から 60 に減少し、酸性の割合が 60%から 90%に増加していることを示している。また、付加相関と記した部分には、主条件の適用により目的変数の酸性だけでなく、説明変数である COO 基の存在比も 60%から 93%に増加していることも示している。BSS は、名義変数の群間平方和に相当し、相関の強さを表す。

例として、雌ラットの GOT を対象として得られたルール群中で、最も識別力の高いものを図III-4-5に示す。

```

Rule 1:  Cases: 60 -> 3
IF [C4H-c3: y]
   added on [C4H-c3::c3H:c3: n][N3H-c3::c3:c3H: n][O1: n][c3H:c3:c3H:c3H: n]
Then  GOT_FR:      0.93 0.00 0.07    ==> 0.00 0.00 1.00 ( none inc dec )

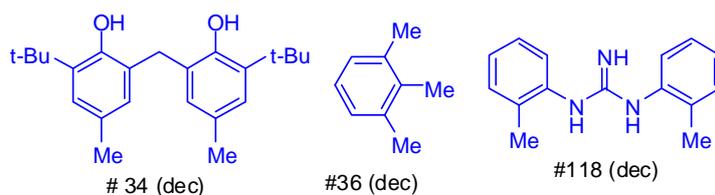
then  LIVER_Wt_FR:  0.55 0.45        ==> 1.00 0.00    ( inc none )
then  C4H-c3:c3:   0.05 0.95        ==> 1.00 0.00    ( y n )

```

図III-4-5 雌ラット GOT を対象とした最も強いルール

このルールでは、3行目の added on 以降に記載する4種のフラグメントが存在しないという前提条件を満たす化合物が60種存在し、それら化合物群で GOT 変化を起こさないものが93%、減少させるものが7%存在するのに対し、2行目冒頭の主条件[C4H-c3: y]で表記されるフラグメント（トルエン様構造を表す。）をもつ化合物が3種存在して、それらの化合物はすべてが GOT 値を減少させていることを示している。さらに、この主条件により、ルール選択で目的変数とした GOT 値のみではなく、下から2行目に示すように肝相対重量がすべて増加していること、また、最後の行に示すようにトルエン様構造の ortho 位に置換基の存在することが示されている。

この GOT ルールを支持する化合物群は、以下の3種であるが、共通の構造に取り立てて特徴的な部分がなく、また、GOT を減少させる効果であることも考慮し、BAS としては採用していない。



このようなルール表現は、決定木や関連ルールに比して情報量が多く化学的解釈が容易なはずであるが、この場合は前提条件が複雑で実際上の解釈は困難である。そこで、ルールに現れる部分構造をもとに、識別力が高くかつ大きな部分構造に成長させる精錬システムを利用する。これが出力する支持化合物の一覧表（SSC: supporting structures chart と呼ぶ。）を観察して、最終的に有意な毒性に影響を与えると考えられる特徴的な活性構造 BAS を抽出する。芳香族炭素と窒素原子からなるフラグメント c-N から、ヘモグロビン数をエンドポイントとした SSC の表示例を図 III-4-6 に示す。この場合、赤色で示すように、フラグメントがアニリン構造全体に伸びて観察が容易となる。

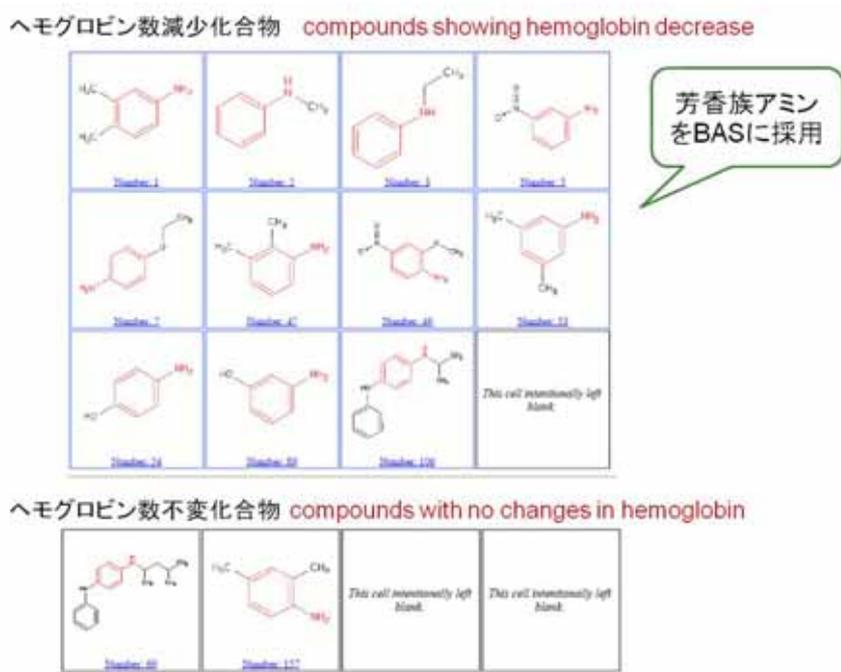


図 III-4-6 Supporting structures chart の表示例

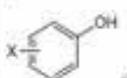
BAS として採用するか否かは、最終的には科学者の主観による。本事業においては、毒性の専門家にヒントを与えればよいという立場から、化学者の常識を加味して統計学的には有意とはいえないものでも、かなり積極的に BAS として採用している。

平成 21 年 7 月現在、141 化合物を対象とした溶血性貧血の解析はほぼ終了しており、さらに肝毒性と腎毒性を対象に解析を進めている。ただし、エンドポイントの評価を個々の項目ごとに独自に行い、また、雌雄のラットで別々に結果を出しているため、BAS の結果が詳細にわたり過ぎてかえって見にくいものとなっている。今後、より統合された結果として表現できるように変更し、この 3 臓器の毒性に関しては、平成 21 度内に抽出を完了する予定である。

このようにして得られた BAS 群は、医薬品活性などと併せて、知識ベース BASiC (Basic Active Structures in Chemicals) に収録し、<http://www.dm-lab.ws/BASiC/>にて公開している。この BASiC には、ソースデータとルール、及び BAS の一覧表を記載した BAS table (構造式、SMARTS 検索式、除外構造、化合物数) が記載されている。

BAS table の例を表 III-4-2 に示す。一群の BAS ですべての対象化合物を覆うことが基本であり、BAS 間での支持化合物の重なりはできる限り回避している。残った少数の化合物は Misc. としてまとめている。

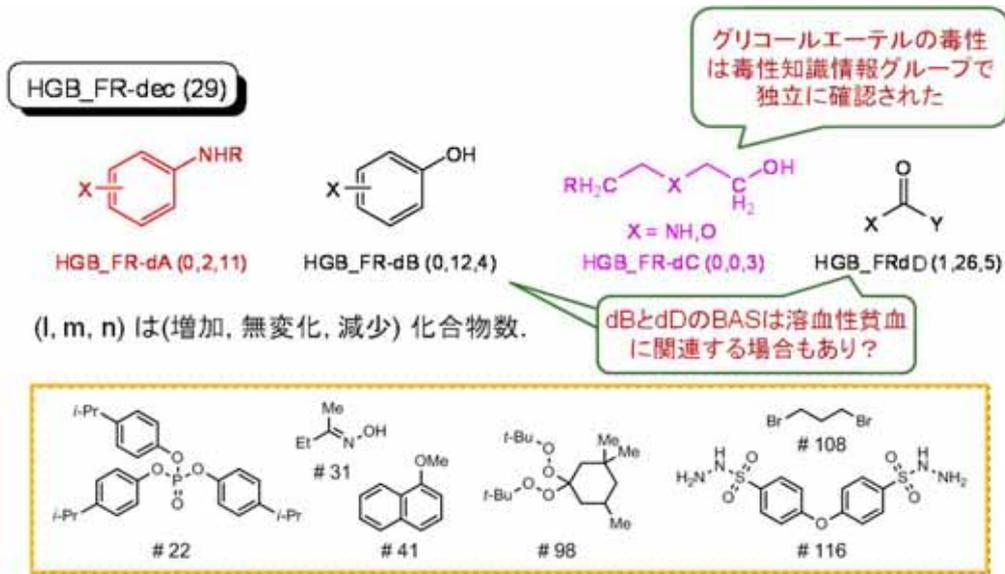
表 III-4-2 ヘモグロビン減少を対象とした BAS Table

*1)	Active Structure ²⁾	Main Condition ²⁾	SMARTS exception ²⁾	Inc ³⁾	Nor ³⁾	Dec ³⁾	ArM ³⁾	Stp ³⁾	PDF file ³⁾
[HGB_FR-dA] ²⁾		c1ccccc1-[N!H0] ²⁾	e-S(=O)=O ²⁾ c-N-C!A ²⁾	8 ³⁾	2 ³⁾	11 ³⁾	OpEs ³⁾	0 ³⁾	HGB_FR-dA.pdf ³⁾
[HGB_FR-dB] ²⁾		c1ccccc1-[OH] ²⁾	e-[NH2] ²⁾ e-S(=O)(=O)-A ²⁾ e-[Br,C1] ²⁾ c1ccc(-[C!H0])ccc1-[OH] ²⁾	8 ³⁾	12 ³⁾	4 ³⁾	OpEs ³⁾	0 ³⁾	HGB_FR-dB.pdf ³⁾
[HGB_FR-dC] ²⁾		[C!H1]-O-[NH,0]-O-[C!H2]-[OH] ²⁾	None ²⁾	8 ³⁾	0 ³⁾	3 ³⁾	OpEs ³⁾	0 ³⁾	HGB_FR-dC.pdf ³⁾
[HGB_FR-dD] ²⁾		C=O ²⁾	None ²⁾	1 ³⁾	26 ³⁾	5 ³⁾	OpEs ³⁾	0 ³⁾	HGB_FR-dD.pdf ³⁾
[HGB_FR-dMisc] ²⁾	Miscellany in decreasing comds ²⁾	# ²⁾	## ²⁾	1 ³⁾	50 ³⁾	6 ³⁾	OpEs ³⁾	0 ³⁾	HGB_FR-dMisc.pdf ³⁾

知識ベース BASiC に記載されている雌ラットでヘモグロビンを対象とした結果と、知識ベース BASiC 未収録であるが肝重量増加に関する結果のまとめを以下に記載する。

[ヘモグロビン]

ヘモグロビン数の減少を示す 29 化合物のうち 23 化合物は、図Ⅲ-4-7 に示す 4 種の BAS で説明できる。

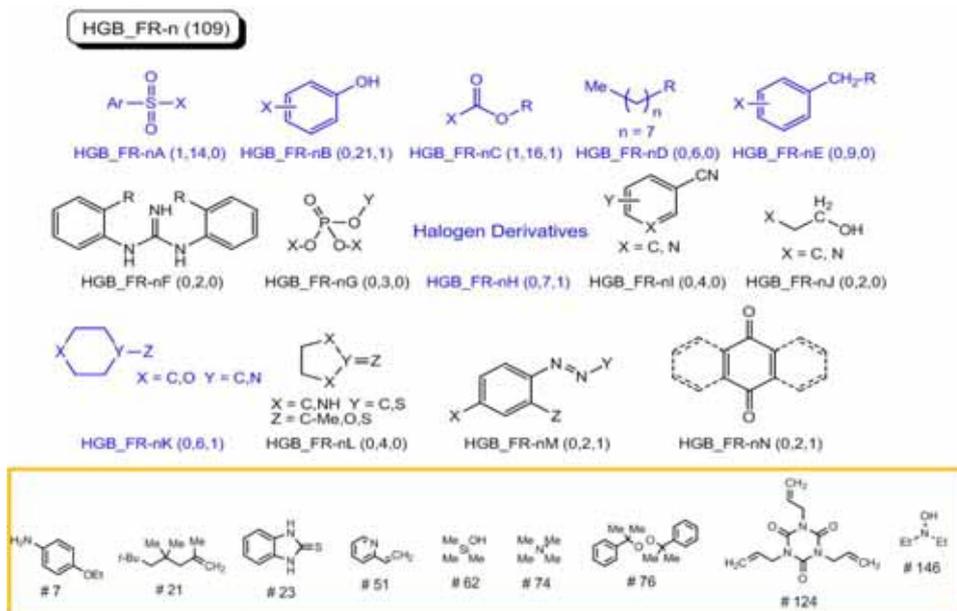


上記のBASでカバーされない毒性化合物6種.

図Ⅲ-4-7 雌ラットでヘモグロビンを減少させる BAS

ただし、支持化合物数から分かるように、芳香族アミンとグリコールエーテルは毒性に直結する構造であるといえるが、フェノールとカルボニル化合物は要因になることもある部分構造と解釈されるべきである。研究開発項目①の作用機序情報収集で、グリコールエーテルの毒性に関する報告が見出されており、BAS 知識ベースがカテゴリーの確立にもつながる有効な方法であることが実証された。

ヘモグロビンの減少を起こさない化合物の BAS は、図Ⅲ-4-8 のようになる。青色で示したものが意味あるものと考えられる。



上記のBASでカバーされない非毒性化合物9種.

図Ⅲ-4-8 雌ラットでヘモグロビンを減少させない BAS

[肝重量増加]

肝毒性の中で、肝相対重量を対象とした解析から得られた BAS 群を図 III-4-9 に示す。

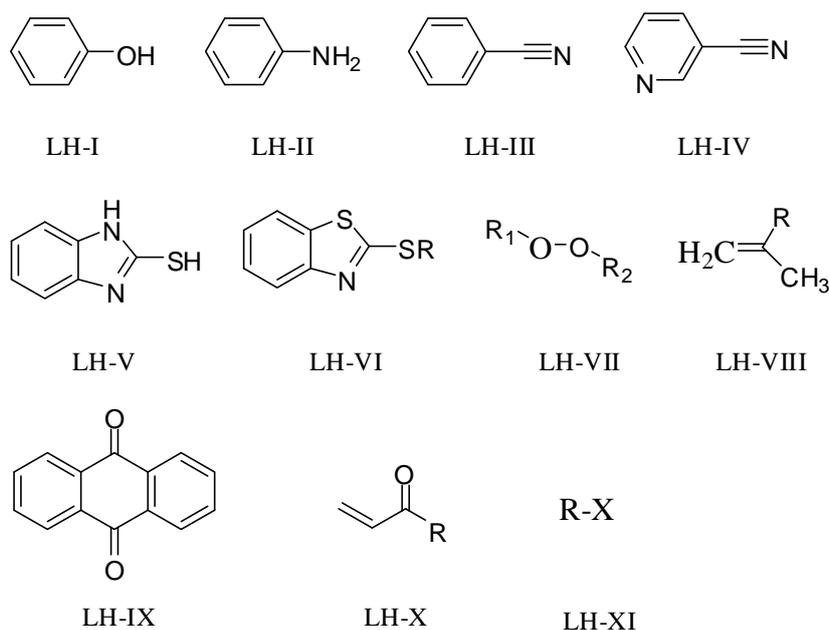
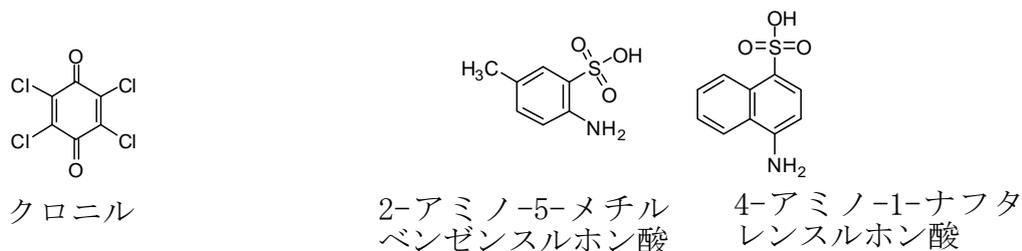


図 III-4-9 雌ラット肝重量増加を起こす BAS

LH-I、II は肥大の原因となるが、これら化合物でも SO₃H 基の共存は毒性を減少させ、NO₂ 基は反対に毒性を増加させる。LH-V から LH-VIII までは、ラジカル性が原因であろう。LH-IX は redox 系への影響であろうが、同様の構造を有する下左のクロニルは毒性を示さない。LH-X の α, β-不飽和カルボニル化合物は、グルタチオンやタンパク中 SH 基の付加反応によるそれらの不活性化を起こすのであろう。



GOT に影響を与える化合物は非常に少なく、これのみを対象として解析することは困難であった。しかし、肝重量増加を起こす化合物群の一部が GOT にも影響を与えるとして解釈できた。GPT への影響に関しては、増加又は減少を示す化合物中の 76% は肝重量増加も示し、化学構造上の特徴についても、肝重量増加を起こす上記 BAS 群で説明できるものであった。ただし、例外として、2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸及び 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸（上右側 2 種の化合物）については、SO₃H 基があるにもかかわらず GPT 増加を示した。

以上の BASiC 知識ベースの構築は、そこで採用された方法論を含めて世界で最初の試みである。

また、この知識ベースは毒性専門家にヒントを与えるだけではなく、OECD QSAR

Application Toolbox におけるカテゴリーの模索に有効であろうし、次項②で述べるベイジアンネットワークによる予測システムにおけるノード候補として役立つことが予想される。

②ベイジアンネットワークによる評価システムの構築

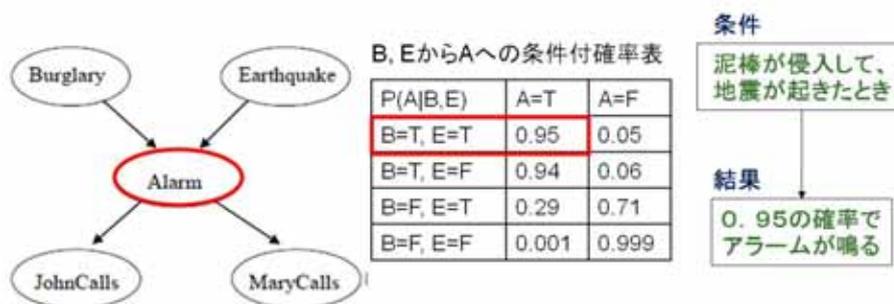
ベイジアンネットワークは、因果関係の連鎖を有向グラフで表現し、連結される事象間の生起確率を条件付き確率表で表して、確率推論を遂行する一般的な枠組みである。図Ⅲ-4-10は、五つの事象間で因果の連鎖を示すネットワークとアラームが鳴る確率を与える条件付き確率表 (CPT: Conditional probability table) を示している。

ベイジアンネットワークとは

■ 因果の連鎖を表現

- 泥棒でアラームは鳴る
- 地震でアラームは鳴る
- アラームはマリーに電話をさせる
- アラームはジョンに電話をさせる

因果の程度を表す条件付き確率表 (CPT: Conditional probability table) を作成

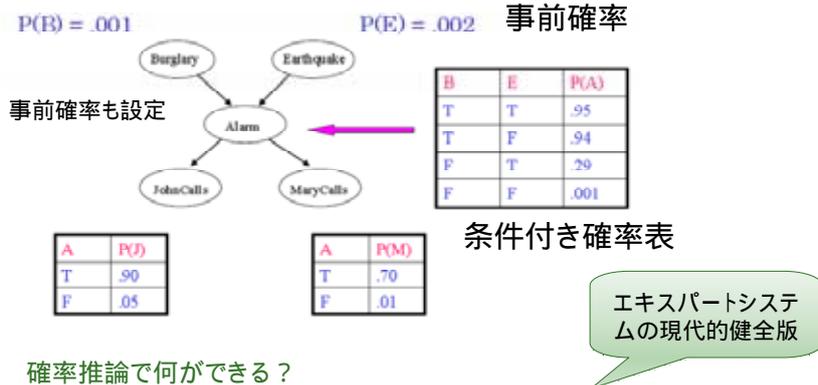


図Ⅲ-4-10 ベイジアンネットワーク

最上流にあるBurglary, Earthquakeの事前確率とその他すべての事象の条件付き確率表を与えておくと、何らかの事象が実際に起こったときの他事象の生起確率を確率推論によって求めることができる。

図Ⅲ-4-11のネットワークでは、Maryからの電話があったというevidenceが存在するときに、Burglaryの起こっている確率を計算した例が示されている。条件付き確率の値は主観的に定めることも多いが、EMアルゴリズム (Expectation maximization) を使用すれば、観測データを最もよく説明する確率の値を学習することもできる。

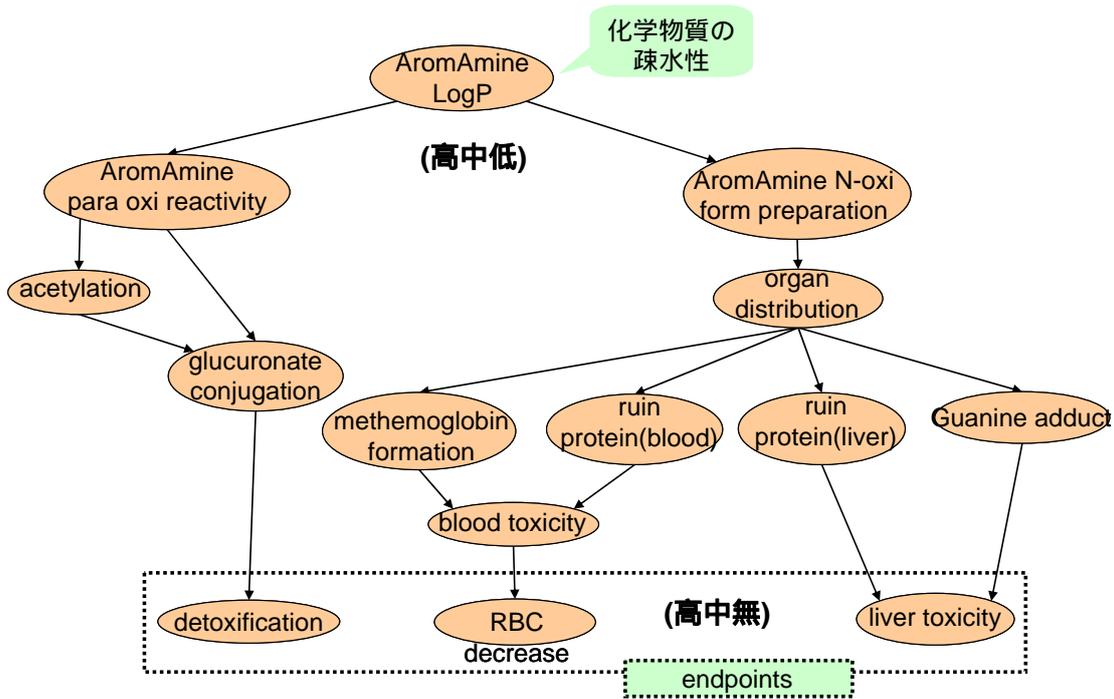
CPT (conditional probability table)



- 確率推論で何が出来る？
- ◆ 'Maryが電話してきた' というevidenceがある時、泥棒の確率は？
 $P(\text{Burglary}|\text{Mary_calls}) = 0.056$ 事前確率の影響で意外と低い
 - ◆ 観測データからのEMアルゴリズムによるCPT値の学習

図III-4-1 1 確率推論の実行

反復投与毒性の評価を目的としたベイジアンネットワークのプロトタイプシステム開発においては、芳香族アミンの肝毒性と血液毒性を対象として取り上げ、図III-4-1 2のようなネットワーク構造を最初に仮定した。

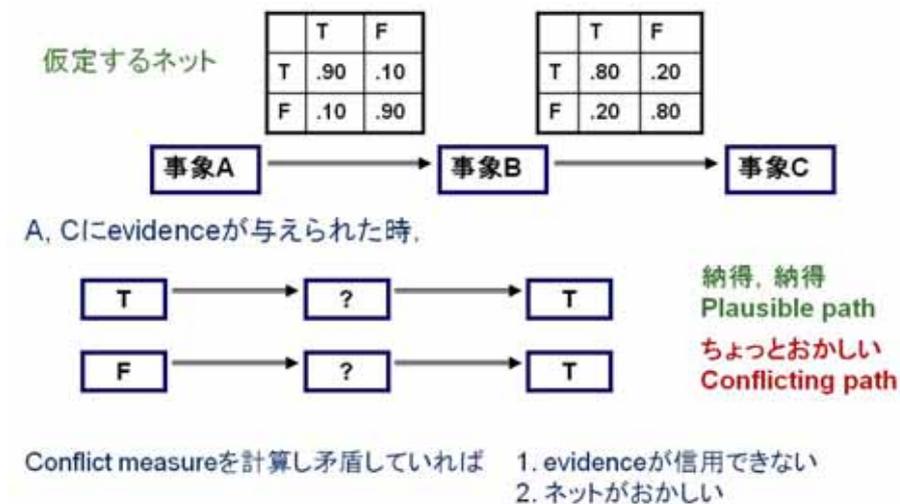


図III-4-1 2 芳香族アミンを対象とした初期のネットワーク

このネットワークで evidence として与えられるのは、最上部の LogP 値と最下部の3種のエンドポイントだけであり、大部分のノードの値は観測できない。ただし、ベイジアンネットワークの枠組みは柔軟であり、中間ノードに例えば何らかの遺伝子発現や代謝物の濃度を組み込んで今後の発展に備えることができる。

このネットワークの毒性予測以外の重要な機能として、矛盾解析に触発された知識の獲

得を上げることができる。例えば、図Ⅲ-4-1 3で仮定した事象 A、B、C の単純なネットワークでは、A=T なら B=T、C=T と、反対に A=F なら B=F、C=F と連鎖しやすい。



毒性専門家の頭脳を刺激して, 仮説を引き出す

図Ⅲ-4-1 3 矛盾解析の概念

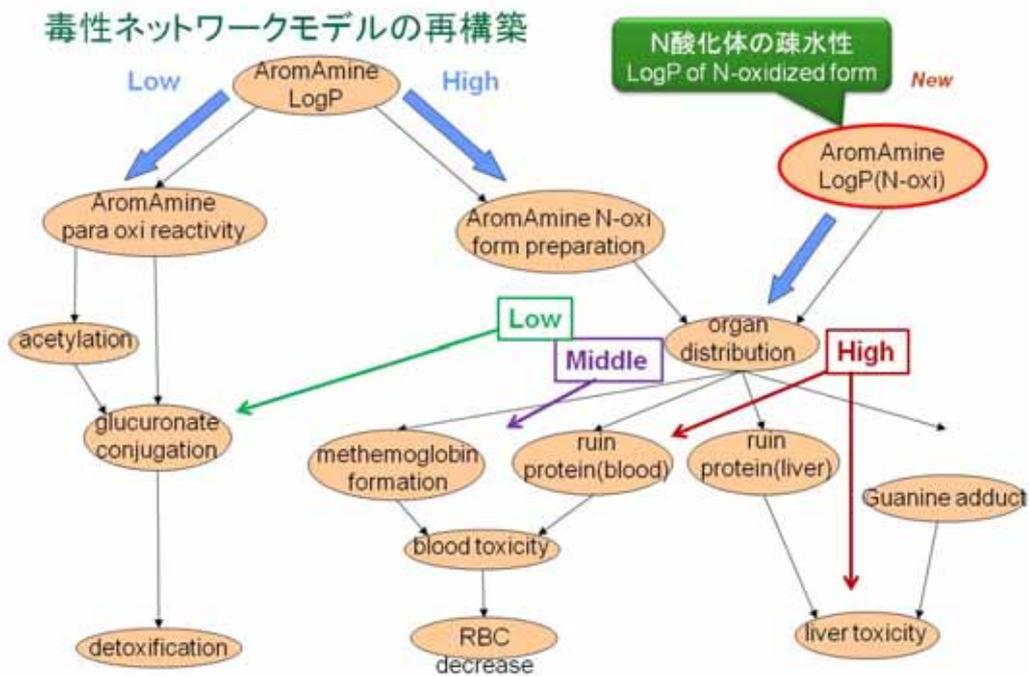
ここで(A, C)の evidence として、(T, T)又は(F, F)は納得できるものである。しかし、(T, F)又は(F, T)の生起確率は非常に低い。このような evidence が出現したときには、(i) いずれかの evidence の観測結果が間違っている、(ii) 前提としたネットワークの条件付き確率、又はトポロジー自体に誤りがある、のいずれかが原因と考える方が自然である。ベイジアンネットワークの理論では、このような違いを認識する方法は矛盾解析と呼ばれており、矛盾の程度を conflict measure と呼ぶ数値で表現できる。

実際に先のネットワークで、14種の芳香族アミンを解析したところ、どのような条件付き確率を与えても表Ⅲ-4-3の3物質のいずれかで矛盾が起こった。

表Ⅲ-4-3 矛盾を起こした3物質

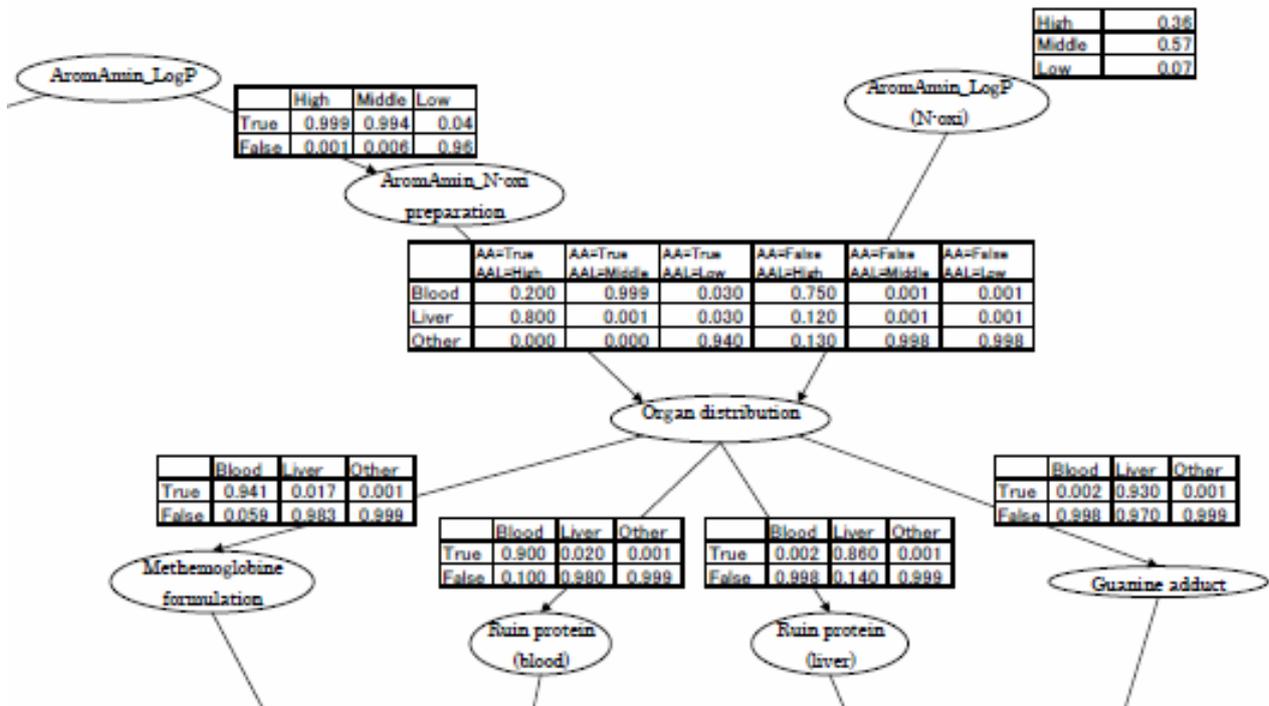
Compounds	Evidences		
	Arom.Amine LogP	RBC decrease	Liver toxicity
3,4-Dimethylaniline	High	-2.4~0	High
2,3-Dimethylaniline	High	-4.8~-2.4	Low
3-Nitrobenzenamine	Low	~-16.8	High

この矛盾の現れ方をできる限り少なくするため、現状では、図Ⅲ-4-1 4に示すように、N酸化体の LogP 値をも取り込んだモデルに変更し、疎水性が高ければ、肝臓と血液に毒性を引き起こし、中程度ならば血液のみに、また低ければ無毒化されるようなネットワークを構成している。



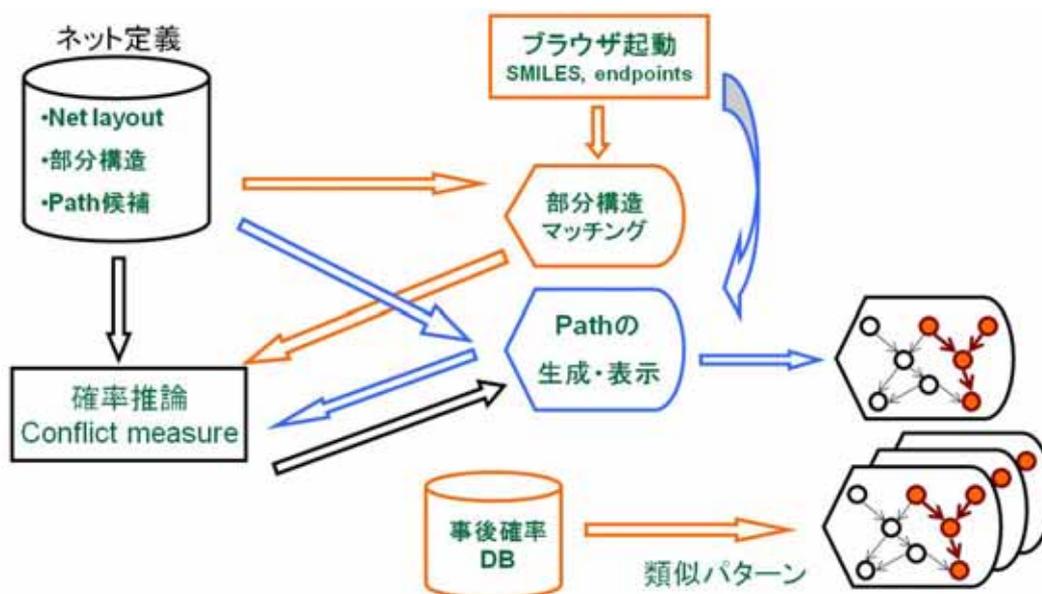
図Ⅲ-4-1 4 N酸化体の疎水性を追加したネットワーク

このネットワークに対し、EM アルゴリズムで推定した条件付き確率の値の一部を図Ⅲ-4-1 5 に示す。



図Ⅲ-4-1 5 条件付き確率表推定結果 (一部)

プロトタイプシステムは、平成21年7月時点で要素技術の開発をほぼ終えた段階である。システム全体の構成を図Ⅲ-4-16に示す。



図Ⅲ-4-16 ベイジアンネットワークによる毒性評価システム

このシステムは、ネットワーク定義と実際の推論実行の2段階に分かれ、それぞれ以下のような内容を有する。

[ネットワーク定義]

あらかじめ使用するネットワークを定義しておく。その内容は以下のとおりである。

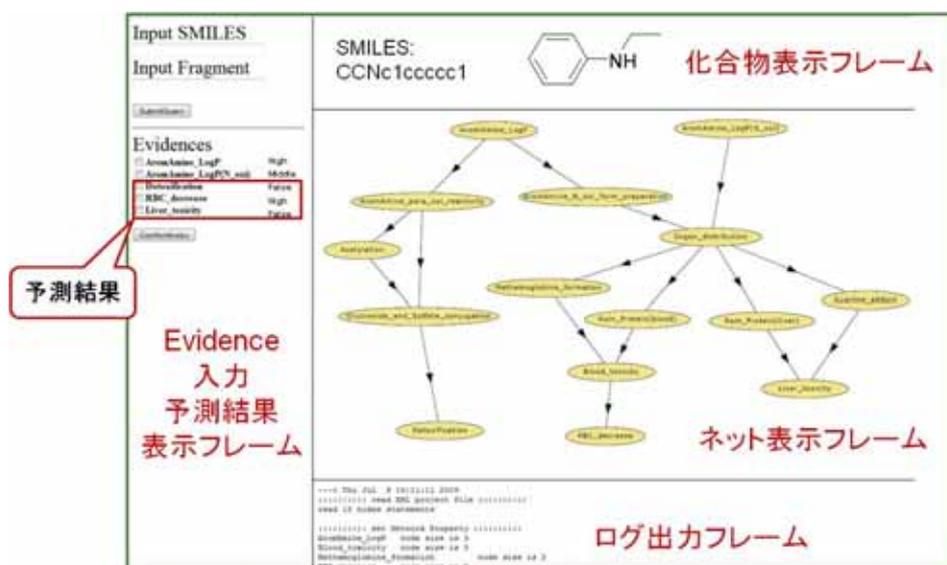
- ①ネットワークのトポロジー、条件付き確率表及びネットワークの幾何学的配置。現状ではこれらを Bayonet により作成し、Bayonet が出力する XML ファイルを用いる。
- ②ネットワーク上に配置した部分構造ノードの SMARTS 表記。
- ③注視すべき経路を path として表示するための path 候補の定義。単に確率のみに頼ると専門家にとって不要な情報が現れる。例えば、アニリンで毒性が現れる場合に、無毒化の経路がすべて false で連鎖するが、これを plausible path と認識してしまう。したがって、各ノードがどのような値を取る場合に注視すべきかをあらかじめ定義しておく必要がある。

[確率推論の実行と結果の表示]

以下のステップを経て実行される。

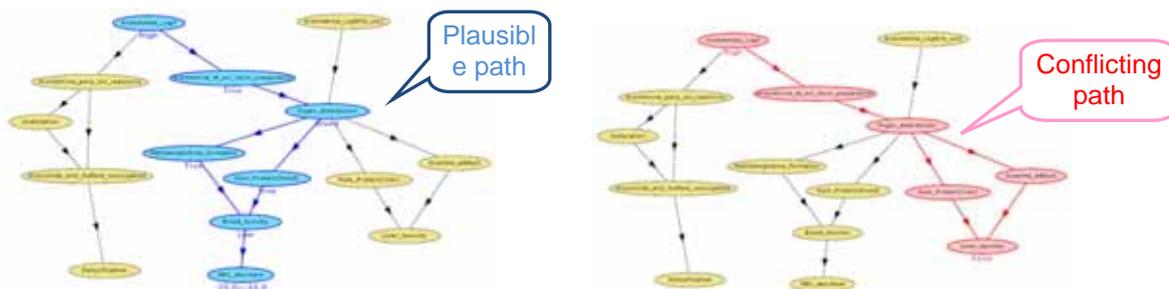
- ①特定の URL で起動する python script を用意しておき、ブラウザに評価対象化合物の SMILES 表記と endpoint の値を渡して実行を開始する。このデータの入力段階は、平成21年7月時点では通常のテキストファイルの読み込みにより代替している。
- ②SMILES 表記とネットワーク定義中の部分構造の SMARTS 表記から部分構造認識を行い、完全な evidence セットを準備する。なお、同時に LogP 値も推測する。
- ③API を通じてベイジアンネットワークの推論エンジンを起動させ、各ノードの事後確率及び conflict measure の値を計算する。平成21年7月時点では、推論エンジンとして HUGIN を単体で使用し、conflict 値等を返すスタブルーチンを作成して代替している。

- ④矛盾が起こっている場合は、evidence set の部分ごとに再帰的に partial conflict 値を計算し、最も矛盾が大きな endpoint のサブセットを特定する。
- ⑤表示すべき plausible path、conflicting path を画面上に表示する。なお、将来は各ノードの事後確率が類似した化合物群について、その推論結果も表示する予定である。平成21年7月時点でのブラウザ画面上での毒性予測結果の表示例を図Ⅲ-4-17に示す。N-ethylaniline を与えたときに、血液毒性の存在を予測できていることが分かる（ただし、化合物表示フレームは合成、年度内に実装予定）。



図Ⅲ-4-17 予測結果の画面表示例

また、エンドポイントも evidence として与えて矛盾解析を行ったときに、plausible path と conflicting path が検出された際のネットワーク表示例を図Ⅲ-4-18に示す。



図Ⅲ-4-18 Plausible path と Conflicting path の表示例

これまでは矛盾解析を中心とした要素技術の開発に重点を置いてきた。平成21年度内の開発項目は、以下を予定している。

- ①要素技術の統合によるプロトタイプシステムの完成
- ②「毒性知識情報データベースの開発」で作成された作用機序内容の組込み
- ③拡張したネットワークで141化合物を対象とした条件付き確率の学習
- ④同じく141化合物を対象とした矛盾解析の実行
- ⑤類似した事後確率分布を示す化合物の提示

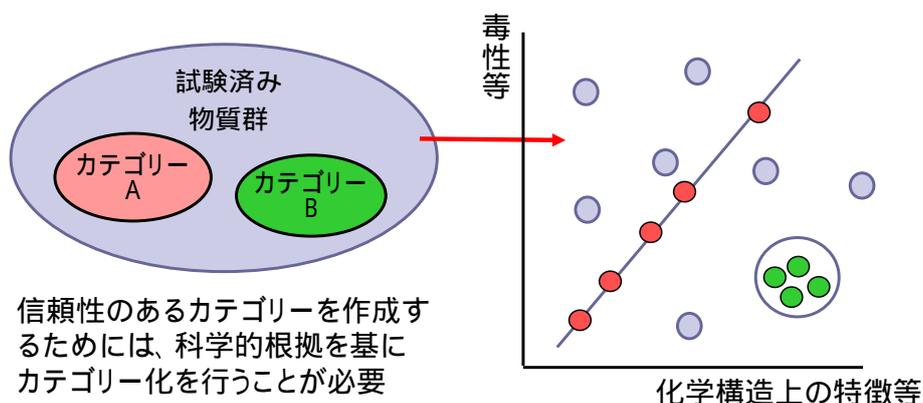
なお、平成 22 年度以降の開発予定は、以下のとおりである。

- ①検知した矛盾の毒性専門家への提示と専門家からの知識獲得
- ②BASiC 知識ベース所載の部分構造のネットワークへの取り込み
- ③代謝知識情報データベースの内容の取り込み

(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発

<カテゴリーアプローチ支援機能とは>

カテゴリーとは、構造類似性により物理化学的及び毒性学的特性が類似又は規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループと定義されている (OECD, “Manuals for investigation of HPV chemicals” (2007) Chap 3.2.)。カテゴリーに属する未試験物質の試験データは、カテゴリー内の他の物質の試験データを用いて、Read across (類推) や Trend analysis (構造活性相関等) により推定することができる (データギャップの補完)。信頼性のあるカテゴリーを作成するためには、科学的根拠に基づいてカテゴリー化を行うことが重要である。図 III-4-19 にカテゴリーのイメージを示す。

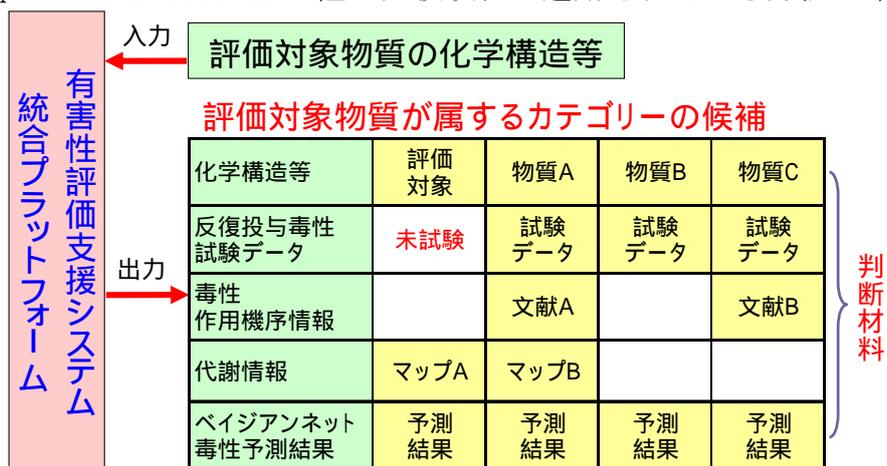


信頼性のあるカテゴリーを作成するためには、科学的根拠を基にカテゴリー化を行うことが必要

図 III-4-19 カテゴリーのイメージ

本研究テーマで開発しているカテゴリーアプローチ支援機能は、有害性評価支援システム統合プラットフォームのメインの機能であり、未試験化学物質の反復投与毒性をカテゴリーアプローチにより推定することを支援する機能である。すなわち、ユーザーが評価対象の化学物質の化学構造 (又は物質名等) を有害性評価支援システム統合プラットフォームに入力すると、その物質が属する可能性のあるカテゴリーの候補、そのカテゴリーに属する他の物質の反復投与毒性試験データやその他の情報を毒性知識情報データベース (研究開発項目①) や代謝知識情報データベース (研究開発項目②) から抽出し、カテゴリーアプローチによる検討を行いやすい形式で表示し、解析や評価を支援する機能である (図 III-4-20 参照)。ユーザーは、システムが提示したカテゴリーの候補に評価対象物質が属するとみなせるかどうかを評価対象物質とカテゴリーに属する他の物質の各種情報を吟味することにより検討する。必要に応じて、カテゴリー候補の中のいくつかの物質を選択してより適切なカテゴリーを作成する (サブカテゴリー化)。検討の結果、評価対象物質が属するカテゴリーが明確になると、その物質が未試験の場合、カテゴリーに属する他の物質の試験データから評価対象物質の反復投与毒性を推定することを検討する (この方法は

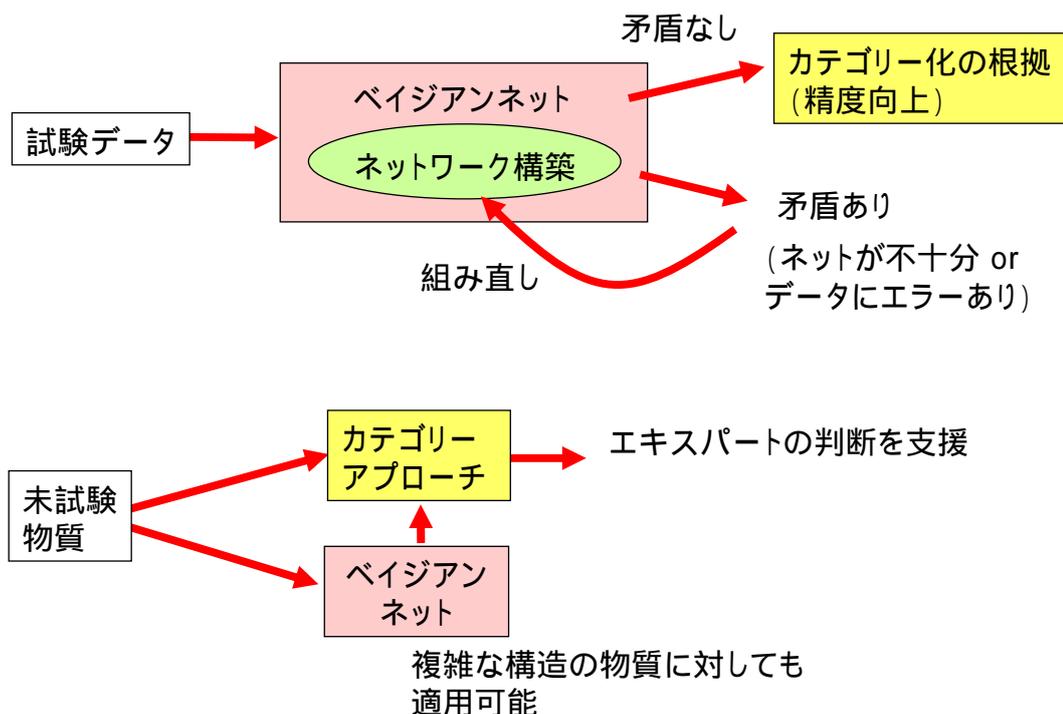
OECD QSAR Application Toolbox で他の試験項目に適用されている方法に準じている)。



図III-4-20 カテゴリーアプローチ支援機能のイメージ

このような機能を実現するためには、特定の反復投与毒性が認められる物質群をカテゴリー化し、その物質領域（構造上の特徴や物理化学定数等）の定義をシステムに登録することが必要となる。本システムでは、登録したカテゴリー領域の定義群を「カテゴリーライブラリー」と称している。本研究開発テーマでは、これまでに実用的なカテゴリーアプローチの方法論が確立されていない反復投与毒性について、研究開発項目①でデータベース化した反復投与毒性試験データを解析すること等により、カテゴリーアプローチの方法論を確立するとともに、反復投与毒性を対象としたカテゴリーライブラリーを作成し、有害性評価支援システム統合プラットフォームに登録した。

なお、図III-4-21に、III. 4. 3 (1) で述べたベイジアンネットワークと、ここで述べるカテゴリーアプローチとの関係を示す。ベイジアンネットワークで、同じ毒性学的影響を矛盾なく説明できた試験済みの物質群については、それらの物質をカテゴリー化する際の根拠とすることができる。一方、未試験物質の予測を行う場合、カテゴリーアプローチは、類似物質や既知見が多い物質に対し信頼性の高い予測結果を与えることができるのに対し、ベイジアンネットワークは該当カテゴリーが不明確な物質でも予測を行うことができる。このため両手法を併用することにより、より広範囲の物質群に対し予測を行うことが可能となる。



図Ⅲ-4-2 1 カテゴリーとベイジアンネットワークとの関係

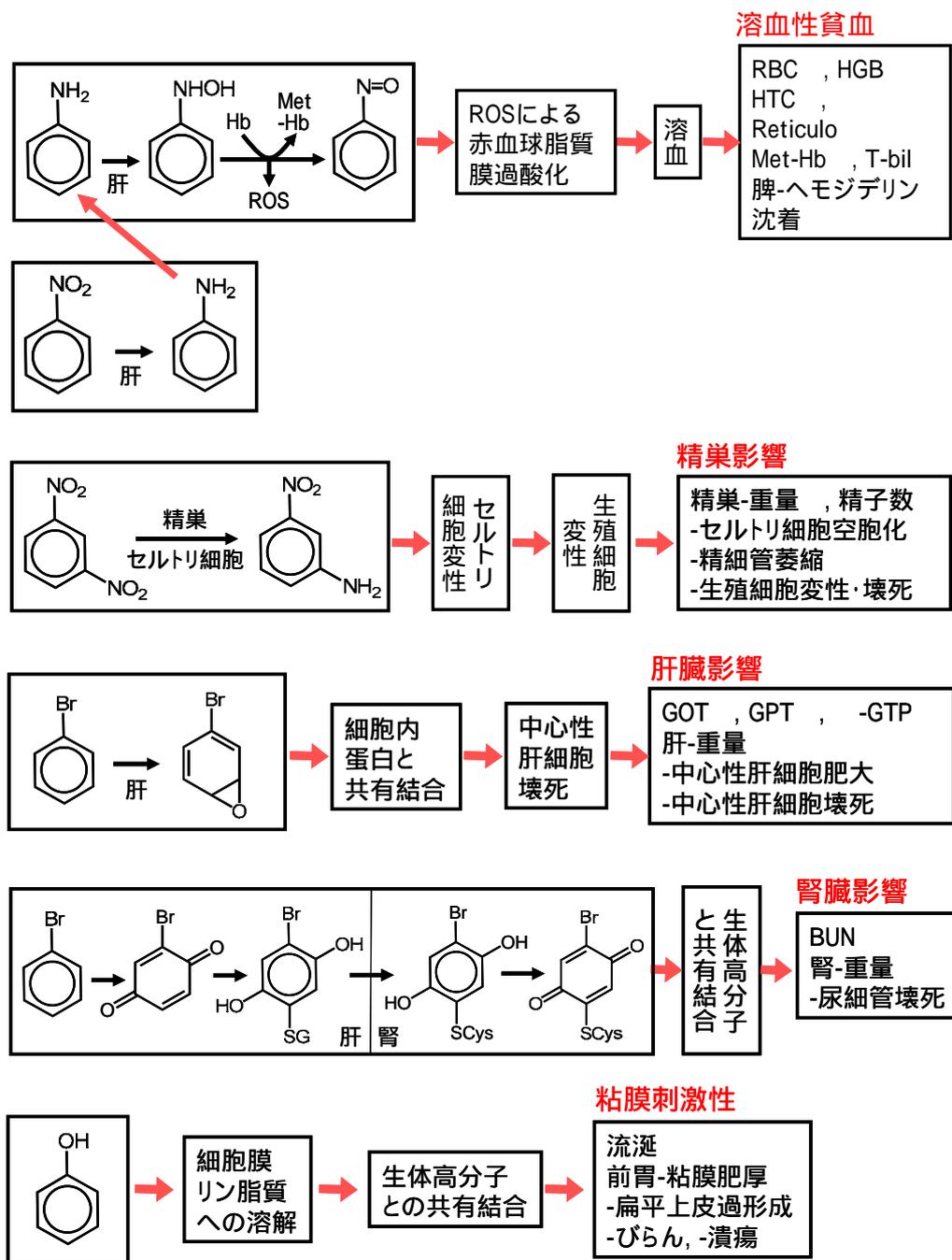
<反復投与毒性のカテゴリー化の方法論>

反復投与毒性試験のアウトプットは、各検査で毒性学的影響が認められた所見であり、これらの所見を毒性学の専門家が総合判断することにより、診断結果(毒性の内容)を導き出す。すなわち、化学構造から反復投与毒性を推定するためのカテゴリーを作成するためには、「所見の組合せ」がどのような作用機序(分子レベル～生体レベル)により「化学構造」に結びつくのかを示す必要がある。

そこで、本研究開発では、反復投与毒性における各影響に対する毒性発現経路を

化学構造—作用機序(分子レベル～生体レベル)—所見の組合せ

として定義し、研究開発項目①で収集した反復投与毒性試験データ(すなわち、化学物質のラット経口投与試験)で頻繁に認められる所見について、既知の作用機序情報を基に各影響に対する毒性発現経路を定義し、カテゴリー化の指標とした。図Ⅲ-4-2 2に定義した毒性発現経路の例を示す。

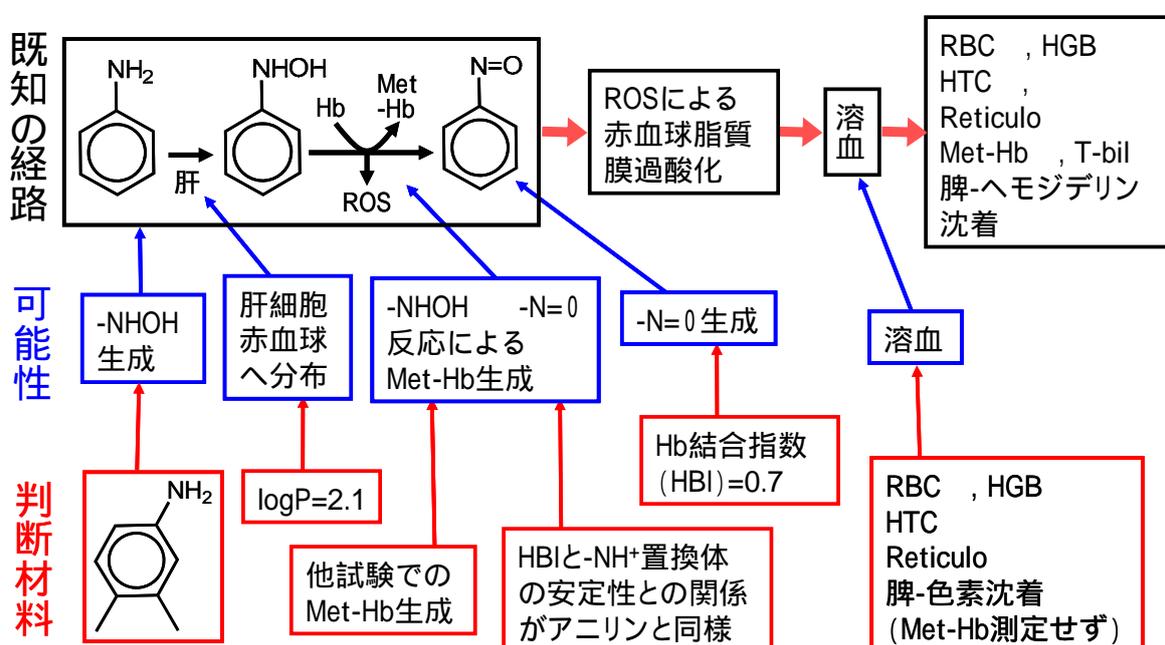


図Ⅲ-4-2 2 定義した毒性発現経路の例

例えば、図Ⅲ-4-2 2 中の経路①で示したアニリンについては、肝臓でN水酸化され、血球中でヘモグロビンと反応し、メトヘモグロビンを生成するとともに、活性酸素種 (ROS) を生成し、生成した活性酸素種 (ROS) が赤血球の脂質膜を過酸化することにより溶血を引き起こすと考えられている。そして、ラット反復投与毒性試験で溶血性貧血を示す物質は、一般に、血液学検査において、赤血球数の低下 (RBC↓)、ヘモグロビン数の低下 (HGB↓)、ヘマトクリット値の低下 (HTC↓)、網状血球数 (Reticulo↑)、メトヘモグロビンの増加 (Met-Hb↑) が、血液生化学検査においては、総ビリルビン数の上昇 (T-bil↑) が、病理組織学検査においては脾臓でヘモジデリン色素の沈着が認められる。

ここで、上記のように毒性発現経路が文献等で明確に報告されている物質は、アニリン等の一部の物質に限られている。よって、カテゴリーに該当する物質を特定するためには、例えば、アニリンにメチル基が付いた場合でも、アニリンと同様の毒性発現経路を有するのかなど、アニリン置換体の中でも、どのような置換体がアニリンと同様の毒性発現経路を有するとみなせるのか、種々の判断材料を基に推定することが必要となる。毒性知識情報データベース、及び、代謝知識情報データベースに記載されている各物質の化学構造、反復投与毒性試験データ、作用機序情報、代謝情報等は、毒性発現経路を推定する際の判断根拠として使用することができる。

3,4-ジメチルアニリンがアニリンと同様の毒性発現経路を有するかについて検討した例を図Ⅲ-4-23に示す。3,4-ジメチルアニリンは、ラット28日間反復経口投与毒性試験結果があり、図中に示したように溶血性貧血を示唆する所見が認められている。

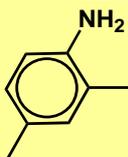
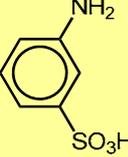
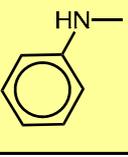


図Ⅲ-4-23 毒性発現経路の推定例とその判断材料

3,4-ジメチルアニリンの化学構造から、アニリンと同様に肝臓でN-水酸化が容易に起こると考え、反復投与毒性試験で認められた溶血性貧血が、3,4-ジメチルアニリンがアニリンと同様の毒性発現経路によるものだと推定する評価者もいると思われる。一方、この試験ではMet-Hbは測定されていないことから、化学構造と反復投与毒性試験データだけでは、3,4-ジメチルアニリンがアニリンと同様の毒性発現経路を有するかについて根拠不十分で判断できないと考える評価者もいる可能性があり、このような評価者には、より多くの判断材料を提供することが必要となる。

例えば、図Ⅲ-4-2 3の3,4-ジメチルアニリンの例では、logPが2.1であることは、脂溶性の観点から3,4-ジメチルアニリンが肝細胞や赤血球中へ分布可能と推定でき、他の試験でヘモグロビンとの結合指数(HBI)が測定されており、このことは、3,4-ジメチルアニリンはヘモグロビンと結合してニトロソ化合物を生成すると推定できる。また、3,4-ジメチルアニリンは、他の試験で血液中にメトヘモグロビンを生じさせることが確認されており、さらに、別の文献では、3,4-ジメチルアニリンのHBIと対応するニトロニウムイオン(アニリンがN-水酸化される際の間体)の安定性の関係が、アニリンと同様の傾向を示すと報告されている。このことは、3,4-ジメチルアニリンがN-水酸化を経てメトヘモグロビンを生成することの根拠となる。以上のような情報は、3,4-ジメチルアニリンがアニリンと同様の毒性発現経路を有することをサポートするための判断材料となる。

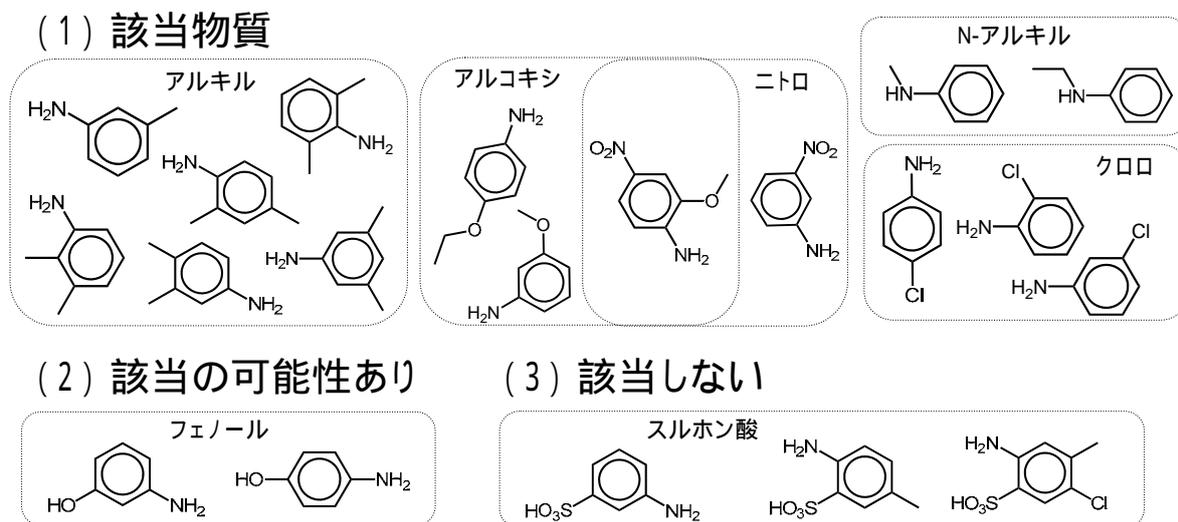
図Ⅲ-4-2 4に、他の三つのアニリン置換体について、毒性発現経路が上記アニリンと同様かどうか検討した結果及びその判断材料の例を示す。ここで、代謝物のNH₂のカラムで、Nメチルアニリンの欄に*in vitro*との記載があるが、これは*in vitro*試験でNメチルアニリンの代謝物としてアニリンが確認されたことを示している。

	構造	logP	代謝物		HBI	HBI NH ⁺ 相関	Met- Hb	反復投与毒性 (雄ラット, 28日)		毒性発現経路の推定	
			NH ₂	N=O				用量*	関連所見	結果	考え方
1		2.2	/	virto	2.3		vitro vivo	10 ~ 50	HGB T-bil		反復毒性所見は判断材料として弱い が(低用量のため)、他の判断材料 により推定可能。
2		-2.1	/					1000	なし	×	脂溶性が低い ため、肝細胞及び赤 血球に分布せず排 出される。
3		1.6	virto	vitro vivo				25 ~ 125	RBC , HGB HTC , Reticulo T-bil 脾 - 色素沈着		肝臓で代謝されア ニリンとなり、アニ リンと同様の毒性発 現経路を進む。

*関連所見が認められた最小の用量(mg/kg/day)

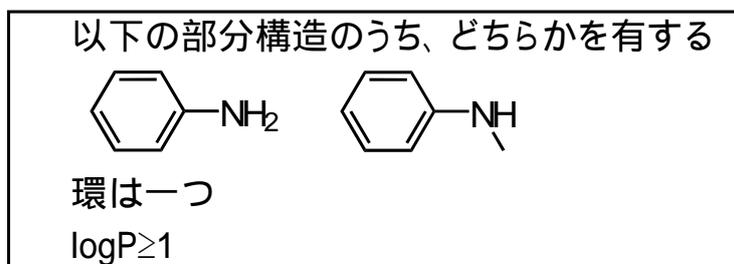
図Ⅲ-4-2 4 毒性発現経路の推定と判断材料(アニリン溶血性貧血)

このような方法により、反復投与毒性試験データがある 20 種類のアニリン置換体について、毒性発現経路を検討し、カテゴリーに属する物質を特定した結果を図Ⅲ-4-25に示す。これにより、カテゴリーに該当する物質の特徴が明確となる。明確となった物質群の特徴を基に定義したアニリンの溶血性貧血カテゴリーの領域を図Ⅲ-4-26に示す。カテゴリーアプローチ支援機能のシステムにおいては、このカテゴリー領域が関連所見と共に登録される。



図Ⅲ-4-25 アニリン溶血性貧血カテゴリーに該当する物質の特定
(反復投与毒性試験データがある物質)

以下の ~ 全ての条件を満たす物質



図Ⅲ-4-26 ニリン溶血性貧血カテゴリー領域の定義

<未試験物質に対するカテゴリー該当性の判断>

反復投与毒性試験データがない物質（未試験物質）に対し、該当するカテゴリーを探索する際も、試験済み物質の場合と同様の判断材料を用いて既知の毒性発現経路に対する該当性を検討する。しかしながら、試験済み物質をカテゴリー化する場合と大きく異なる点は、毒性発現経路を示す判断材料のうち最も有力な反復投与毒性試験データがないことである。したがって、既にカテゴリー化されている類似物質の情報が有力な判断材料となる。

ケーススタディとして、図Ⅲ-4-27にアニリン溶血性貧血カテゴリーへ該当すると推定できた10種類の未試験物質とその判断材料の例を示す。代謝物のカラムで「silico」と記載されているものは、研究開発項目②で開発された代謝シミュレータでニトロソ体が生成すると推定された物質である。

	構造	logP	代謝物	HBI	HBI NH ⁺ 相関	Met-Hb	カテゴリー内の構造類似物質		構造	logP	代謝物	HBI	HBI NH ⁺ 相関	Met-Hb	カテゴリー内の構造類似物質
			N=O								N=O				
1		1.6	vivo	4.0			アルキルアニリン	6		2.1	silico	7.3		virto vivo	アルキルアニリン
2		1.6	vitro	4.3			アルキルアニリン	7		2.7	silico	0.7			アルキルアニリン
3		2.1	silico	5.1			アルキルアニリン	8		2.7	silico	0.2			アルキルアニリン
4		2.1	silico	12.7			アルキルアニリン	9		1.3	silico	33			4-クロロアニリン
5		2.1	silico	5.8			アルキルアニリン	10		2.0	silico	341			4-クロロアニリン

図Ⅲ-4-27 ニリン溶血性貧血カテゴリーへの該当する未試験物質

<未試験物質の LOEL の推定方法>

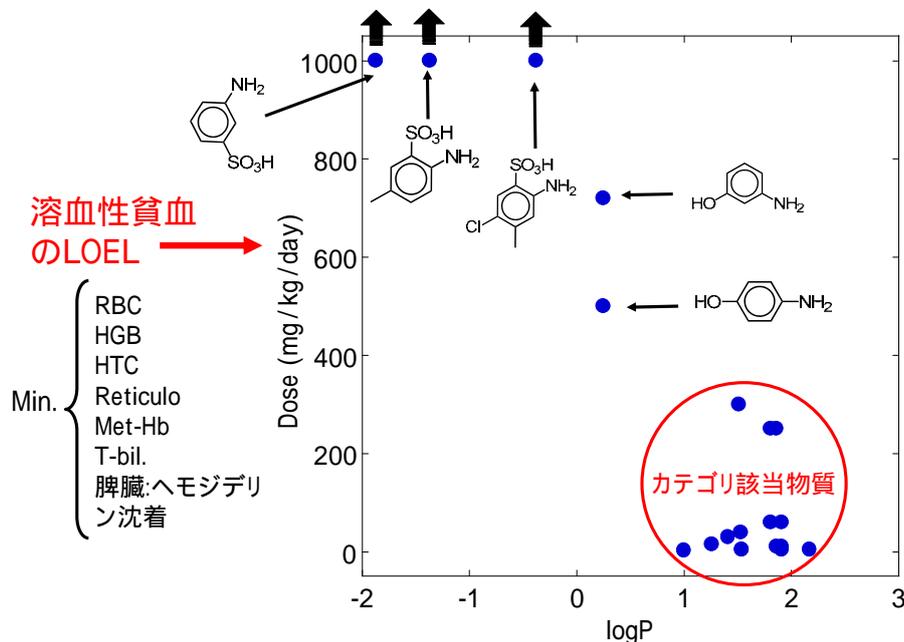
これまで、カテゴリーの作成方法と、未試験物質に対してカテゴリーの該当性を評価する方法について述べてきた。カテゴリーの該当性を調べることにより、未試験物質の毒性の種類を推定することができる。次に、その毒性の強度について、カテゴリー内の他の物質の試験データを基に推定する方法を示す。

毒性発現経路では、毒性の種類は、所見の組み合わせで表してきた。そこで、その毒性の強度は、それらの所見が認められた用量のうち最小の用量で表すこととした。具体例として、2,3-ジメチルアニリン(前述のアニリン溶血性貧血カテゴリーに属する。)について、28日間反復経口投与毒性試験(雄ラット)で認められた溶血性貧血の強度を定義する方法を図III-4-28に示す。まず、各所見に対し LOEL を定義する。例えば、赤血球数の低下(RGB↓)は、用量12及び60mg/kg/dayでは認められておらず、用量300mg/kg/dayで認められていることから、所見「RGB↓」に対する LOEL は300mg/kg/dayと定義できる。次に、各毒性について、その所見セットに含まれる所見のうち最小の LOEL をその毒性の LOEL と定義する。この図の毒性「溶血性貧血」については、その所見のセット(RGB↓、HGB↓、HTC↓、Reticulo↑、メトヘモグロビン(Met-Hb)↑、総ビリルビン(T-bil)↑)に含まれる所見の最小の LOEL は、所見「HGB↓」及び所見「脾臓:ヘモジデリン沈着」の60 mg/kg/dayであることから、毒性「溶血性貧血」の LOEL は、60 mg/kg/dayと定義できる。ここで定義した毒性の LOEL を代表値として用いれば、各毒性の強度を物質間で比較することができ、毒性の強度と構造的特徴との相関関係を見出すことができる。

毒性	所見	各用量 (mg/kg/day) における影響の有無			LOEL (mg/kg/day)	
		12	60	300	所見	毒性
溶血性貧血	RBC	×	×		300	Min=60
	HGB	×			60	
	HTC	×	×		300	
	Reticulo	×	×		300	
	Met-Hb	×	×		300	
	T-bil.	×	×	×	-	
	脾臓:ヘモジデリン沈着	×			60	
肝臓影響	GOT	×	×	×	-	Min=60
	GTP	×	×	×	-	
	-GTP	×	×		300	
	肝臓: 絶対重量	×	×	×	-	
	肝臓: 相対重量	×			60	
	肝臓: 中心性肝細胞壊死	×	×	×	-	
	肝臓: 中心性肝細胞肥大	×	×		300	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

図III-4-28 各毒性指標に対する LOEL の定義

図Ⅲ-4-25に示した20種類のアニリン置換体について、溶血性貧血に対するLOELと各物質のオクタノール/水分配係数(logP)との関係を図Ⅲ-4-29示す。これにより、カテゴリーに該当するアニリン置換体の溶血性貧血に対するLOELは200mg/kg/day未満に多く分布していることが分かり、また、アニリン置換体では、水溶性が高くなるほど溶血性貧血の強度が減少する傾向が分かる。



図Ⅲ-4-29 溶血性貧血に対するLOELと各物質のlogPとの関係

この解析結果を用いると、カテゴリーに該当すると評価された未試験のアニリン置換体の溶血性貧血のLOELの推定値は、例えば、カテゴリーに該当する物質の溶血性貧血のLOELの平均値とし算出することができる(Read-across)。また、記述子(logP等)と毒性のLOELの高い相関が見出された場合は、その毒性の推定値を相関式より算出することもできる(Trend-analysis)。

ここに述べた未試験物質の各毒性に対するLOELの推定方法は、広範囲の物質と毒性の種類に対し適用可能と思われるため、有害性評価支援システム統合プラットフォームのカテゴリーアプローチ支援機能の一部としてシステム化を行った。さらに、ユーザー自身が詳細な解析を行えば、より精度の高い推定結果を導き出すことも可能である。例えば、いくつかのアニリン置換体については、反復投与毒性の赤血球数の変動率と反応中間体の安定性との関係に明確な相関関係があり、定量的な予測を行えることが確認できた(Y. Sakuratani et al., *SAR and QSAR in Environmental Research*, 19 (2008) 681)。

<http://www.informaworld.com/smpp/content~content=a906420432~db=all~jumptype=rss>

<作成したカテゴリー>

アニリン溶血性貧血のカテゴリーの例を述べたが、平成 21 年 7 月現在、約 300 物質の反復投与毒性試験データの解析結果を基に、図Ⅲ-4-30に示すような約 20 種類のカテゴリーを作成し、有害性評価支援システム統合プラットフォームに登録している。今後、平成 21 年度取得予定の反復投与毒性試験データを用いてこれらを改良する予定。

カテゴリー	物質数	標的	カテゴリー	物質数	標的
アルキルアニリン類 ハロゲン化アニリン類	7	肝臓・腎臓 赤血球	アルキルフェノール類、 ハロゲン化フェノール類 (logP≥3)	12	腎臓、粘膜刺激
アミノフェノール類	2	肝臓・腎臓 赤血球	アルキルフェノール類、 ハロゲン化フェノール類 (logP < 3)	10	粘膜刺激
アミノベンゼンスルホン酸類	3		ハロゲン化ベンゼン類 (logP≥3)	11	肝臓、腎臓
ニトロアニリン類	2	肝臓・腎臓 赤血球・精巣	ハロゲン化ベンゼン類 (logP < 3)	8	肝臓
ニトロベンゼン類 (logP>1)	4	肝臓・腎臓 赤血球	ハロゲン化アルカン類	3	肝臓
ハロゲン化ニトロベンゼン類	2	肝臓・腎臓 赤血球	フェニルフォスフェート類	3	精巣
p-ニトロフェノール類	3	呼吸異常	アルキルフォスフェート類	8	神経系
1,3-ジニトロベンゼン類	4	肝臓・腎臓 赤血球・精巣	チオウレア・チオアミド類	3	甲状腺
ニトロベンゼンスルホン酸類	2		アントラキノン類	9	肝臓
アミド、スルホンアミド類	6	神経系	炭化水素類	18	肝臓
フタル酸エステル類	3	精巣	ベンゼンスルホン酸類 ナフタレンスルホン酸類	8	

図Ⅲ-4-30 作成したカテゴリー

<カテゴリーアプローチ支援機能のシステム構築>

有害性評価支援システム統合プラットフォームでは、カテゴリーアプローチの実施を支援する以下のような機能について、システム化することを計画している。

①評価対象物質の入力

CAS 番号・名称・化学構造等の入力により、評価対象物質を特定

②プロファイリングの取得・表示

評価対象物質（及びその代謝物）の毒性作用機序情報、代謝情報、該当カテゴリー等
を取得し表示する。

③反復投与毒性試験データの取得・表示

評価対象物質（及びその代謝物）の反復投与毒性試験データを取得し表示する。

④類似化合物の取得・表示

評価対象物質と同じカテゴリーに該当する物質など類似物質のプロファイリング及び
反復投与毒性試験データを取得し、物質間で比較・検討できる形式で表示する。

⑤データギャップ補完

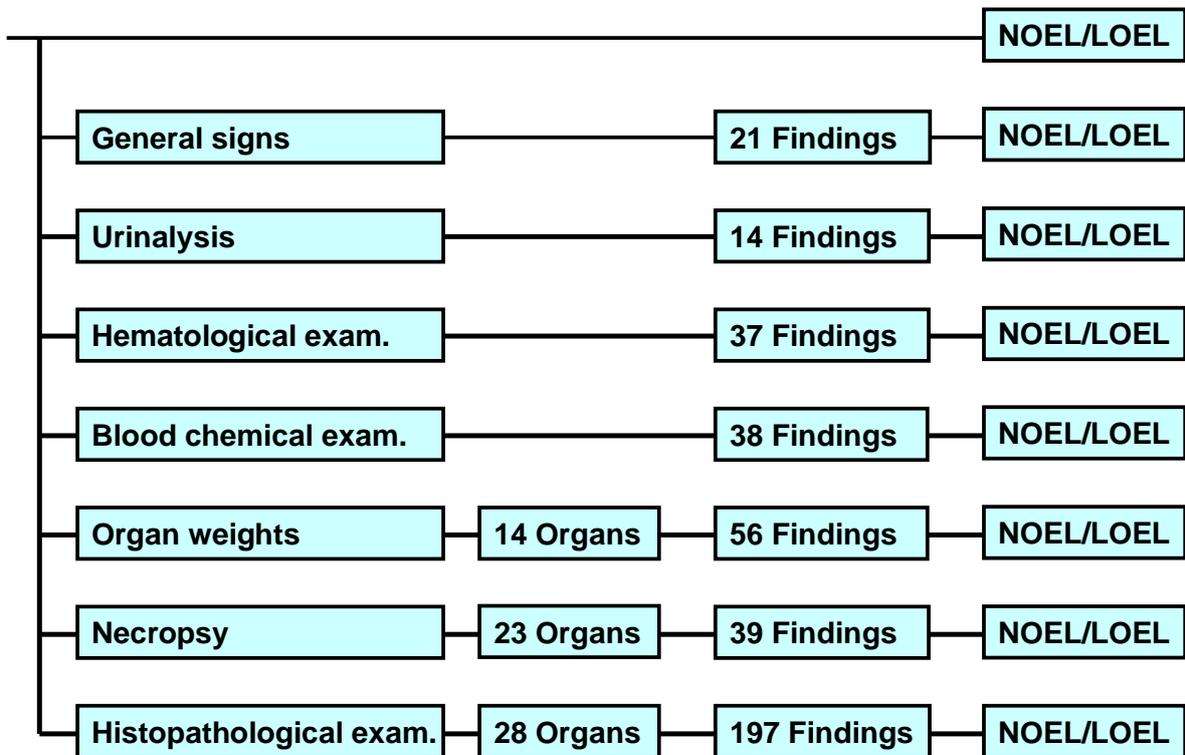
類似物質の試験データを用いて、Read-across や Trend-analysis により未試験の評価
対象物質のデータギャップを補完する機能。

⑥レポート作成（平成 21 年度開発予定）

なお、ユーザー自身が反復投与毒性試験データ及びカテゴリーを登録し解析できることとする。

平成 21 年 7 月現在、確立したカテゴリーアプローチの方法論に基づき①～⑤の機能についてシステム化を行い、動作確認を行った。今後、⑥の機能のシステム化を行い、システム全体を調整（操作性の向上を図る等）することにより、平成 21 年度中に有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版が完成する見込みである。

なお、図Ⅲ-4-28で説明したように、本システムでは反復投与毒性における各毒性の強度を物質間で比較するため、各物質の反復投与毒性試験結果は、図Ⅲ-4-31に示すように、400以上の所見の NOEL と LOEL で表現されている。これらの所見は試験報告書データベース（研究開発項目①）の病理シソーラスが基になっている。また、各試験結果の各所見の NOEL 及び LOEL は試験報告書データベースのフラグが基になっている。



図Ⅲ-4-31 本システムにおける反復投与毒性の表現

図Ⅲ-4-3 2に、開発中の有害性評価支援システム統合プラットフォーム試作版のカテゴリーアプローチ支援機能に関する画面イメージを示す。

	1 (Target)	2	3	4
Structure				
評価対象物質		評価対象物質の類似物質		
Substance Information				
CAS Number	95-78-3	87-59-2	87-62-7	95-64-7
Name (OECD name)		2,3-Dimethylaniline	2,6-Dimethylaniline	3,4-Dimethylaniline
Parameters				
Repeated Dose toxicity				
LOEL				
Blood chemical examination (11/84)		T: 300 mg/kg/day, 300 ...	T: 250 mg/kg/day	T: 50 mg/kg/day, 250 m...
General signs (11/59)		T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Hematological examination				
Blood cell (Coagulation) (5/9)				
Blood cell (Erythrocyte)				
HGB↓ (12/20)		T: 60 mg/kg/day, 60 mg...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
HTC↓ (10/17)		T: 60 mg/kg/day, 300 m...		T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Methemoglobin↑ (5/8)		T: 300 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day	
RBC↓ (11/19)		T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Reticulocyte↑ (10/18)		T: 300 mg/kg/day, 300 ...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Blood cell (Leukocyte) (7/17)		T: 300 mg/kg/day, 300 ...		T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Blood cell (Platelet) (4/5)				T: 250 mg/kg/day, 250 ...
Histopathological findings (12/167)		T: 12 mg/kg/day, 60 mg...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...	T: 50 mg/kg/day, 250 m...

未試験

各所見に対するLOELを物質間で比較可能。

図Ⅲ-4-3 2 画面イメージ

<まとめ>

化学構造から推定する有効な手段が見出されていなかった反復投与毒性試験に対し、試験報告書の詳細なデータとともに、毒性学の専門家の知識やその他の文献情報を有効に活用することにより、化学物質の反復投与毒性を化学構造から推定するためのカテゴリーアプローチの方法論を確立した。確立した方法論に基づき、専門家が反復投与毒性のカテゴリーアプローチを実施するための支援システムの試作版を世界で初めて開発できる見込みとなった（主要部分は、動作確認済み）。

(3) 外部発表

表Ⅲ-4-4に研究開発項目②の外部発表件数の年度別内訳を示す。

表Ⅲ-4-4 研究開発項目③の外部発表件数の年度別内訳

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表 (学会発表等)
	国内	海外	PCT 出願	査読付き	その他	
H19fy	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件	2 件
H20fy	0 件	0 件	0 件	1 件	0 件	11 件
H21fy	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件	5 件

4. 4 最終目標への課題と達成見込み

(1) ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発

特徴的活性構造の抽出は、関西学院大学において医薬品を対象とした経験のある部分であったが、医薬品と比べて対象化合物数が少なく、当初 BAS が発見できないことが懸念されたが、ある程度有効と思われる BAS 群を抽出することに成功した。既に BASiC 知識ベースとして一部を公開している。問題点は、①当初の予想よりもエンドポイントの種類が多く解析に手間がかかること、②現在の 141 物質からデータ数が増加した場合の対処法、③関西学院大学独自の基準で判定したエンドポイントが毒性専門家による判定結果とは異なっていること、の 3 点である。ソフトウェア面では毒性間相関を取り入れたより合理的な解析法を開発するとともに、どのような内容が毒性専門家に望まれるかを考慮して、今後の開発体制を整備する必要がある。

ベイジアンネットワークによる評価システムは、まさにプロトタイプを作成中の段階であり、要素技術の統合自体には問題がないと予想されるが、実用的なシステムへ発展させるためには、毒性専門家の知識を効果的にネットワークに反映させることが課題である。本事業において継続的にこのような取組を進めることによって、世界初のベイジアンネットワークによる有害性評価システムが完成することは確実であり、今後のこの分野の発展にとって重要なものとして位置付けられることは十分に期待できる。

(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発

作成したカテゴリーは、今後取得される試験データや毒性作用機序を基に改良・拡張を行う。未試験物質のデータギャップを補完する方法は、毒性の内容によりケース・バイ・ケースであり、一般化は容易でないと考えられるため、確立した手法の有効性を示すためには、ケーススタディとして推定の実例を数多く示すことが重要であり、最優先の課題と考えている。また、毒性知識情報データベース、代謝知識情報データベース及びベイジアンネットワークもモデルと効果的に連携するシステムとし、操作性を向上させることも課題である。これらの課題をクリアすることにより目標達成は可能であると考えられる。

IV. 実用化の見通し

1. 実用化の見通し

1. 1 成果の意義

(1) 世界初の反復投与毒性予測システム

I章及び基本計画に述べられているように、現在評価をしなければならない化学物質と比して、実際に試験できる化学物質の数は極めて少なく、化学構造を基に類似物質の試験データから推定する手法開発や、その基となるデータベースを構築する活動が、国際的に盛んに行われている。この中で、反復投与毒性については、他の試験項目と比較し、系が極めて複雑である上、毒性学専門家の暗示知により判断される部分が多く、構造から反復投与毒性を有効に評価する有効な手法は確立されていなかった。

本事業の開発成果は、これまで開発されてこなかった反復投与毒性を対象とした世界初の予測システムである。

(2) 世界に先駆けた特徴的な個別技術成果

本事業においてはシステム全体以外にも、以下のような高度で画期的な個別技術に関する成果が得られている。

- 共通フォーマット及び病理所見シソーラスを反映した検索システムを搭載する反復投与毒性試験報告書のデータベースの開発。参照すべき試験報告書を効率良く検索できるとともに、試験報告書の内容を物質間で比較することが極めて容易となった(Ⅲ. 2. 3 (1)「試験報告書データベースの開発」参照)。
- 簡単な操作で対象物質の代謝パスウェイを体系的に予測できるラットの代謝シミュレータの開発。専門家による毒性の評価・判定の過程で、大いに利用されることが期待される(Ⅲ. 3. 3 (1)「ラット代謝マップデータベースの開発及び代謝シミュレータの開発」参照)。
- P450による代謝部位を基質の構造から精密に予測する手法を開発。ヒト・ラット間の毒性の種差検討へ役立てられることが期待される(Ⅲ. 3. 3 (2)「ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発」参照)。
- 毒性をベイジアンネットワークで表現することに成功(Ⅲ. 4. 3 (1)「ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発」参照)。
- 反復投与毒性を対象とするカテゴリーアプローチの方法論を確立。また、確立した方法論に基づき未試験物質をカテゴリーアプローチにより評価することを支援するシステムを開発(Ⅲ. 4. 3 (2)「カテゴリーアプローチ支援機能の開発」参照)。

1. 2 開発成果の公開・普及の見通し

(1) NITE ホームページからの公開

第Ⅱ章で述べたように、NITE 化学物質管理センターは、化学物質管理に関する我が国のナショナルセンターとして機能しており、個々の化学物質の法規制情報、有害性情報やリスク評価情報等を網羅したデータベース(CHRIP)をはじめとする化学物質管理に関する知的基盤を構築し、情報を広く国民に提供しており、ホームページには多数のアクセスがあ

る。本事業で開発する有害性評価支援システム統合プラットフォームは、NITE 化学物質管理センターのホームページから公開し、事業終了後も運用していく予定であり、本事業の成果が化学物質管理に携わる事業者や一般市民にも広く普及することが期待される。

(2) スタンドアロン版の公開

事業者が新規化学物質など企業秘密の化学物質の評価に使用することを想定し、有害性評価支援システム統合プラットフォームは、スタンドアロン版として公開することを予定している。

(3) 企業の基幹システムへの搭載(富士通株式会社関連事業展開)

富士通株式会社は、各企業での化学物質管理に関連してそれぞれ独自の基幹系システムが構築されていくものと想定しており、将来、本事業の成果を組み入れた企業システムを開発するとともに、そのカスタマイズに対応するシステム開発事業を展開する予定である。

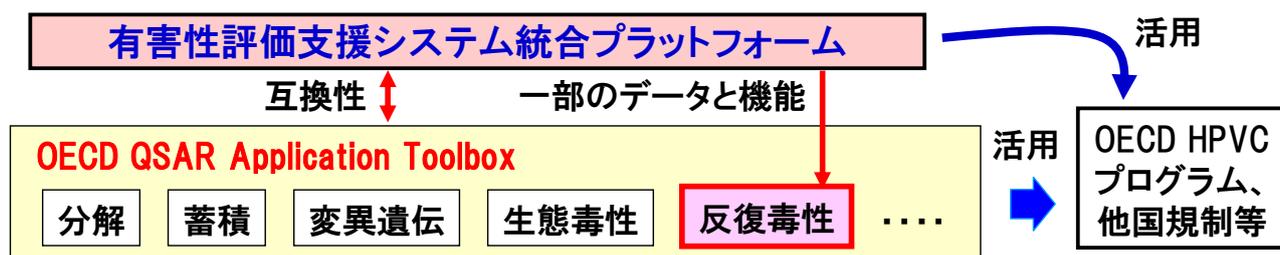
(4) OECD QSAR Application Toolbox(国際標準)としての公開 (図IV-1 参照)

OECD の QSAR プログラムにおいて、アプリケーションツールボックスを開発・運営しているグループの会合「OECD 第4回(Q)SAR ステアリンググループ会合」(2007年11月28日、パリ)において、本事業の活動内容を紹介したその後、現在の OECD QSAR Application Toolbox において未開発の反復投与毒性に関する部分の開発に協力する形で活動に参画しており、今後、以下のような協力を行うことを予定している。

- ①反復投与毒性試験データの提供
- ②病理所見シソーラスの提案
- ③カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の評価手法の提案

上記内容は、2010年10月に公開予定の OECD QSAR Application Toolbox フェーズ2へ反映される見込みであり、本事業の成果が、OECD QSAR Application Toolbox を通し、世界的な標準システムとして公開される見込みである。

また、OECD QSAR Application Toolbox に本システムのデータや評価手法が採用されることにより、これと互換性をもつ本システム自体も、同様に海外の行政機関や事業者にも普及する可能性がある。



図IV-1 OECD QSAR Application Toolbox への貢献

1. 3 成果普及のための活動

実施期間中、以下のような活動により、成果の普及に努めた。

○研究内容を踏まえ、必要に応じて論文の発表を行っている。例えば、カテゴリーライブラリーの作成において得られた研究成果は、反復投与毒性試験データを詳細に解析して初めてのカテゴリーアプローチの実例として環境系 QSAR の国際専門誌「SAR and QSAR in Environmental Research」において発表した。また、反復投与毒性の試験報

告書間で毒性の内容を比較する際に、使用されている統計解析手法が問題となる点について指摘した論文を医薬品の業界誌「月刊ファームステージ」で発表した。

- 反復投与毒性試験データの各種検査値と化学構造上の特徴との関係をデータマイニング手法の一種であるカスケードモデルにより解析した結果(特定の影響に対しアラートとなる部分構造)について、関西学院大学の無料 Web サイト「BASiC」(<http://www.dm-lab.ws/BASiC/>)で公表した(URL は平成 21 年 8 月現在)。この BASiC 知識ベースは、非専門家も参照可能であるが、毒性専門家は研究対象の選択に利用可能であり、有害性評価支援システム統合プラットフォームでのカテゴリ構築やペイジアンネットワークの構築に使用できる素地を整えた。また、構築用のツール類も、ソースコードを含めてすべて公開予定である。
- 開発するシステムの利用者として想定される毒性学専門家に対する普及活動として、第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会において「*In silico* 手法による化学物質の有害性評価」と題するシンポジウムを開催し(平成 21 年 7 月 7 日)、本事業の概要及び開発するシステムについて講演を行った。本シンポジウムでは、他の有害性試験(分解、蓄積、生態毒性、遺伝毒性)を対象とした構造活性相関手法(*In silico* 手法)の開発者も講演を行い、*In silico* 開発の現状を把握するとともに、これらの手法を実際の評価へ適用する際の課題について化学物質の有害性評価に携わる産学官の各分野の関係者がパネルディスカッションを行い議論した。製薬企業のトキシコロジストや行政当局から本システムに対する期待の声が寄せられた。
- 開発するシステムの利用者として想定される化学物質管理に携わる事業者に対する普及活動として、NITE 化学物質管理センター成果発表会(平成 20 年 7 月 3 日、平成 21 年 7 月 3 日)において本事業を紹介する講演を行うとともに、ポスター発表において有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版の一部の機能についてデモンストラーションを行った。本事業は、参加者から強い関心が寄せられ、掲載されているデータの内容や、予測手法、公開時期等について多くの質問を受けた。

表IV-1 に、外部発表件数の年度別内訳を示す。また、外部発表の一覧は、添付資料⑤に記載した。

表IV-1 外部発表件数の年度別内訳(事業全体)

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表 (学会発表等)
	国内	海外	PCT 出願	査読付き	その他	
H19fy	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件	2 件
H20fy	0 件	0 件	0 件	1 件	1 件	12 件
H21fy	0 件	0 件	0 件	0 件	1 件	6 件

1. 4 公開された成果の実用化の見込み

公開された本事業の成果は、以下のような実用用途に活用されることが見込まれる。

(1) 化学物質審査規制法の審議会での活用

NITE 及び国立衛研は、化学物質審査規制法の 3 省合同審議会(経産、厚労、環境)の審査資料の作成を担当するとともに、両機関には、本審議会の委員となっている職員が所属している。現在、届出新規化学物質の安全性審査の際には、各物質について、化学構造の観点からも安全性に関する既知見の確認が行われているほか、審査対象物質の分解性、蓄積性、生態毒性、遺伝毒性について構造活性相関ソフトウェアによる予測結果が審査参考資料として活用されている。

本事業の反復投与毒性を対象としたシステムの開発により、化学物質審査規制法の主要エンドポイントに対し、化学構造から推定するためのツールがすべて出そろうことになり、その意義は大きい。また、従来の構造活性相関ソフトウェアと異なりデータベース開発に重点が置かれていることから、予測の根拠となる実験事実など審議においてより有用な判断材料を提供することが期待できる。すなわち、これまでは審議会委員の知識(暗黙知)に頼る部分が多かった、構造と反復投与毒性の関係について確かな技術基盤が構築されることとなり、より豊富で的確な情報を基にした審査が可能となる。例えば、新規化学物質の類似物質の反復投与毒性試験データや、類似の所見が得られている物質の反復投与毒性試験データを効率よく検索・取得し、審査に活用することができる。

なお、一般公開できない新規化学物質のデータについても、NITE 及び国立衛研において、随時本システムに登録することにより、常に最新の知見を審査に反映することができる。

(2) 改正化審法における優先評価化学物質選定への利用

平成 21 年 5 月に公布された改正化審法では、リスクベースの評価が主体となる。反復投与毒性で得られる LOAEL はリスク評価において重要であり、また、既存化学物質についても評価の対象となる評価物質数が急増することが見込まれることから、本事業の成果を活用した予測結果は、優先評価物質を選定する際のスクリーニング評価の段階において大いに役立つことが期待される。

(3) OECD HPV 点検プログラムへの活用

OECD HPV 点検プログラムでは、従前から、カテゴリーアプローチによる評価が推奨されており、主に試験戦略等に用いられてきたが、OECD QSAR Application Toolbox の登場により、カテゴリーアプローチによるデータギャップ補完についても積極的に行う方向性となりつつある。前述のように、本事業の有害性評価支援システム統合プラットフォームは反復投与毒性に特化したものとして OECD QSAR Application Toolbox と互換性をもつものであり、成果物の一部は OECD QSAR Application Toolbox へ搭載される予定である。したがって、HPV 点検プログラムの反復投与毒性の評価においては、本事業の成果物がデータギャップ補完のツールとして使用される可能性は大いに期待できる。

(4) 事業者の自主的な有害性評価への活用

前述のように、有害性評価支援システム統合プラットフォームは、スタンドアロン版として公開し、ユーザ独自のデータを追加し、解析することが可能(Ⅲ. 4. (2)参照)なので、事業者が自らの所有する試験データの解析結果を基に、それらの有害性を評価することができる。同一事業者には同種の化学物質を開発しているケースが多く、この場合本システ

ムが主目的とするカテゴリーアプローチによる評価が適している。これにより、事業者は安全な製品を効率良く開発することにつながることを期待される。

2. 波及効果

2. 1 本事業の成果の実用化による直接的な波及効果

(1) 動物実験削減による費用対効果

第 I 章で述べたとおり、28日間反復投与毒性試験の1物質当たりの標準的な費用は750~950万円といわれている。単純計算で、本事業で開発したシステムにより約100物質の評価を行うことができれば、開発コストに見合った成果相当と考えられる。一方安全性点検が実施されていない既存化学物質は20,000物質以上といわれており、今後上市されるであろう新規化学物質を合わせると、今後評価が必要となる化学物質の数は膨大なものなる。当然これらすべての化学物質を本システムでカバーすることは不可能であるが、本システムにおいて毒性作用機序が明確に特定された物質に関しては十分有害性の予測が可能であり、もし上記物質群に本システムが適用された場合、有害性予測が可能な物質の総数は優に100物質を超えると見込まれる。

(2) 判断根拠の透明化

本システムが世界で唯一の標準システムとして化審法審査で活用されることにより、事業者と規制当局が共通のシステム(共通のベースデータ)を用いることになり、判断根拠が明確になり、透明性の高い評価が可能になる。

2. 2 本事業の成果の実用化による間接的な波及効果

(1) 関連分野への波及効果

種々の分野の専門家が利用することにより、これまで毒性学分野であまり検討されていない毒性と化学構造との関係に関する研究開発が促進されることが期待される。無駄な動物実験の低減による経済効果や動物福祉の観点からの社会的効果が期待される。安全な化学物質を効率よく開発されるようになることが期待される。海外の行政機関や事業者にも本システムが広く使用されることにより、貿易障壁の低減につながることを期待される。

(2) 民間企業への波及効果

REACHをはじめとする化学物質管理・規制の強化に伴い、民間企業においても反復投与毒性に対する *in silico* による評価ツールへの期待は高まっており、本事業で開発した有害性評価支援統合プラットフォームが公開されることによって、その導入が進むことが期待される。また、各企業での化学物質管理に関連して、それぞれの基幹系システムの整備にも影響し、企業システムの開発という形での産業界への波及効果も期待される。

(3) 事業実施自体が生んだ波及効果

実施者間で、多分野の専門家が交流した。特に、システムや構造活性相関の専門家が、毒性・病理学分野の専門家との交流により、毒性学の知識を身につけたことは、事業を効果的に推進するために極めて有用であった。また、化学物質審査規制法を所管する経済産業省、厚生労働省、環境省の3省の関係者が、年2回開催される本事業の研究開発推進委

員会に出席し意見を述べている。さらに、本事業は、日本-ブルガリア間で初の共同研究の例であり、在ブルガリア日本大使館やブルガス出身のEU議員も注目している(ブルガス出身のEU議員との事業リーダーとの対談の様子はブルガス地方紙に掲載された)。

(4) 既存システム/後続の関連検討への波及効果

本事業では、毒性学専門家の知見を深く反映したデータベースを開発し、種々の判断材料を用いてメカニズムに踏み込んで解析することにより、反復投与毒性を化学構造から推定するための有効な手法を初めて実証した。このような手法による評価は、他の有害性試験項目においても応用可能であり、本事業の開発成果が広く世界に公開されることにより、既存のシステムや今後検討が行われるであろう後続システムへも取り入れられて、今後ますます信頼性と透明性が高いシステムが開発され、化学物質のリスク・安全性評価体系の強化に寄与するものと期待される。

(5) 国民全体への波及効果

今まで不明確であった既存化学物質の安全性が明確になることにより、化学物質管理が促進され、国民全体の安全・安心へとつながることが期待される。