

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

議題4 プロジェクトの概要説明

議題4.1

I. 事業の位置付け・必要性

II. 研究開発マネジメント

独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

I. 事業の位置付け・必要性 事業の社会的背景と目的(1)

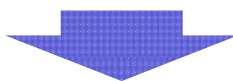
公開

事業原簿: I-15 添付資料④

●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。

I. 事業の位置付け・必要性

事業の社会的背景と目的(2)

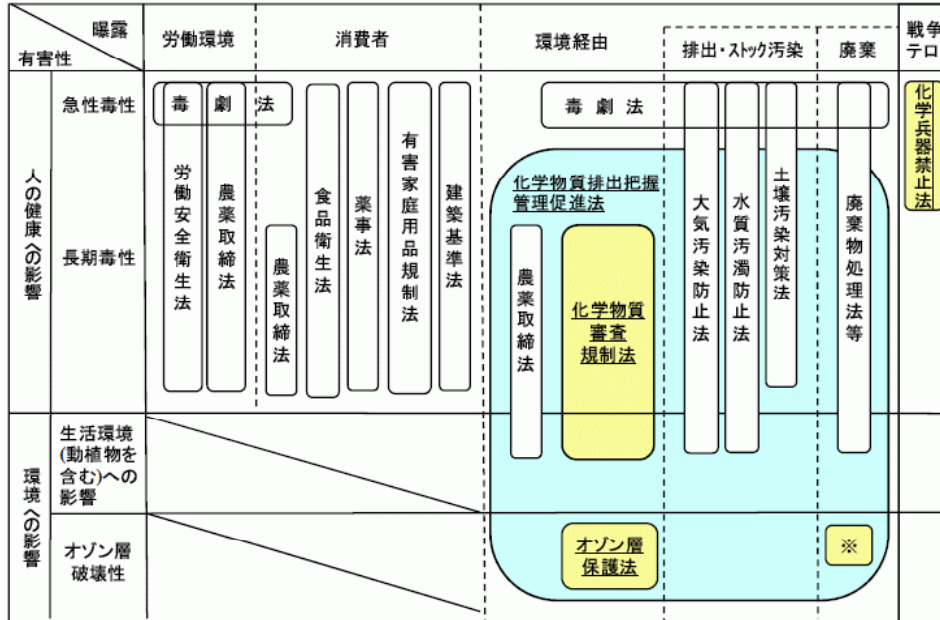
公開

事業原簿: I-13



●社会的背景(補足)

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、**化学物質審査規制法**(経済産業省・厚生労働省・環境省の3省共管)により行われている。



出典:
「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課)

※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。

I. 事業の位置付け・必要性

政策への適合性(1)

公開

事業原簿: I-2



●化審法改正に係る国会の附帯決議における言及

○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3R(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、3Rの有効な実施を促進すること。

I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性(2)

公開

事業原簿: I-1 添付資料②



●本事業に関連する国の計画

○第3期科学技術基本計画の分野別推進戦略
(平成18年3月、総合科学技術会議)

◆環境分野: 重要な研究開発課題「多様な有害性の迅速な評価技術」

～ 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。

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、従来の手法に比べ、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】

5/22

I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性(3)

公開

事業原簿: I-3~4



●本事業に関連する経済産業省の計画・提言

○イノベーションプログラム基本計画(平成21年4月)

事業原簿: 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

《研究開発内容: 化学物質総合評価管理》

「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ら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。」

○技術戦略マップ2009(平成21年4月)

事業原簿: 添付資料③

◆化学物質総合評価管理分野

・有害性評価に必要な技術開発

(91) 有害性QSAR(感作性・変異原性・生態エンドポイント等)

(93) カテゴリーアプローチ手法

→スクリーニング評価が安価・高速あるいは

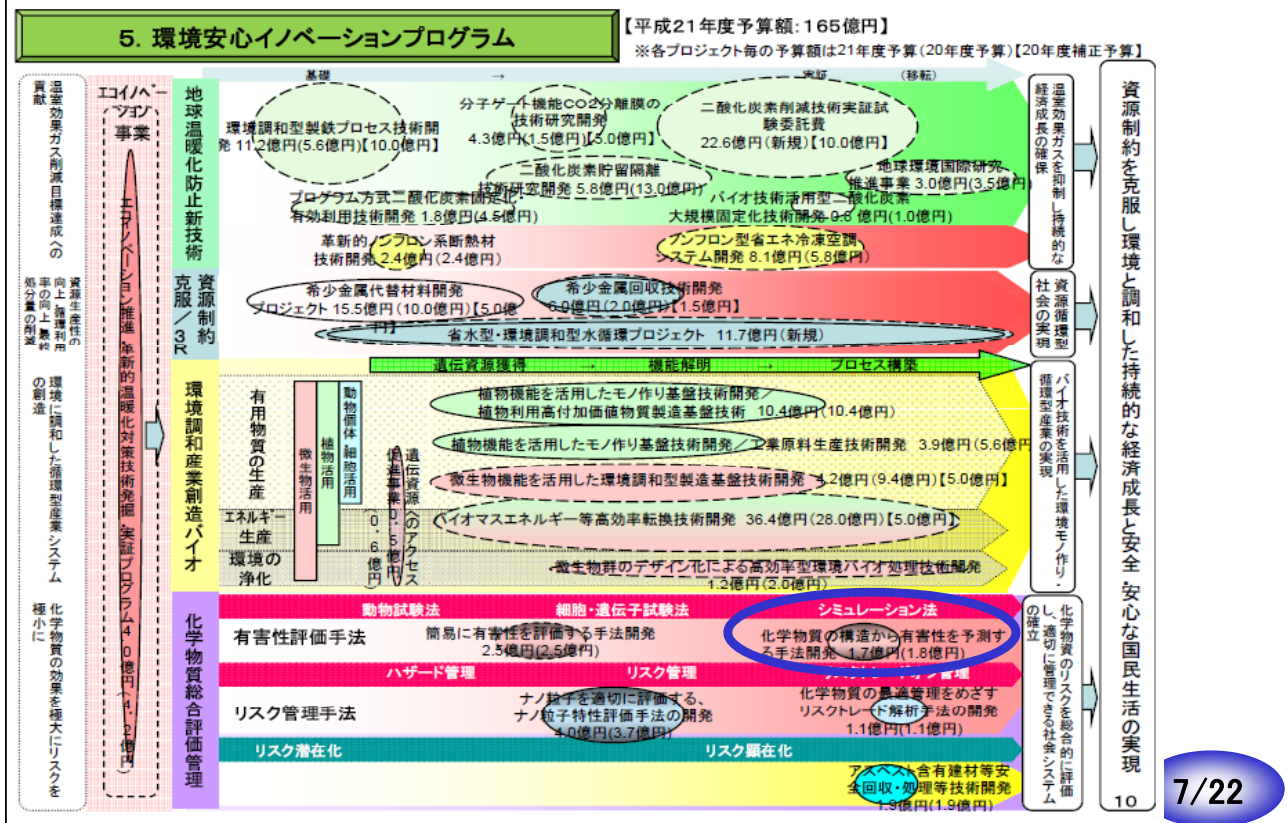
HTP化可能に。有害性予測が可能に

6/22

I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性(4)

公開

事業原簿: I-4 添付資料①



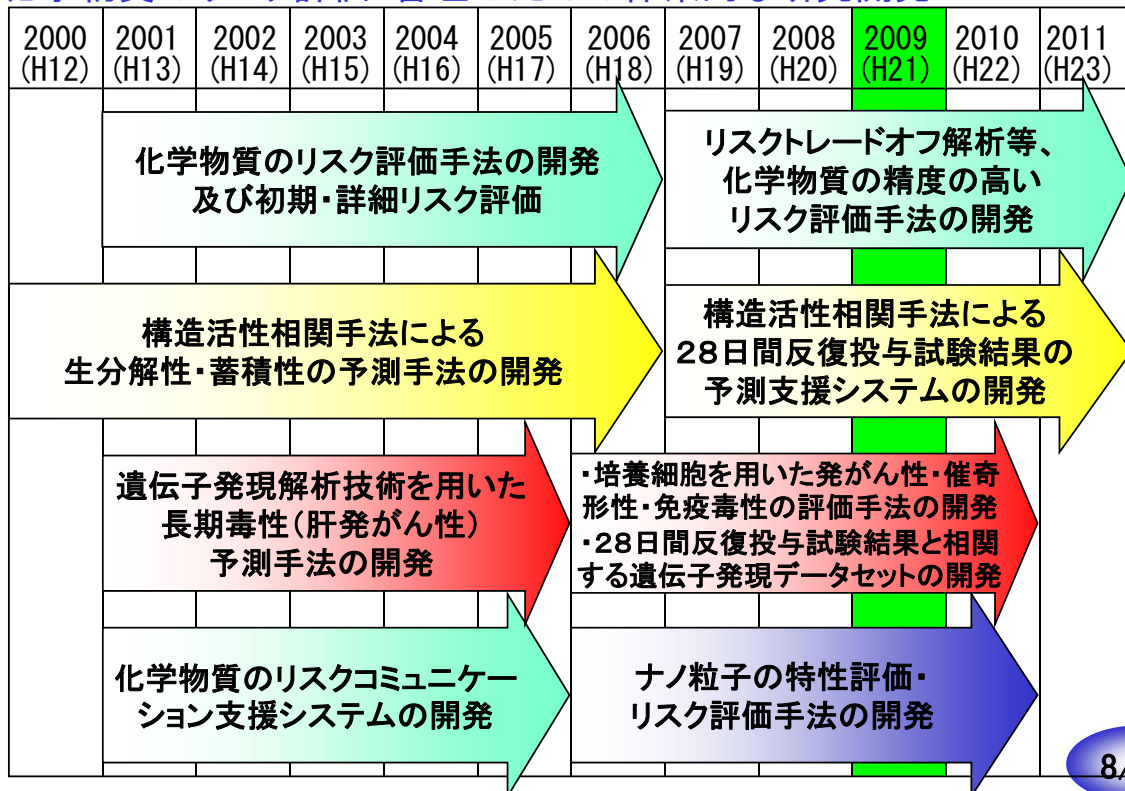
I. 事業の位置付け・必要性 NEDOが関与する必要性・意義(1)

公開

事業原簿: I-5



● 化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発



●本事業で成果を活用する主な先行NEDO事業

○「既存化学物質安全性点検事業の加速化」平成12~18年度

【事後評価・総合評価】

- ✓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、本プロジェクト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、本プロジェクト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り組みが期待される。

→その成果(人材・OECD活動実績を含む。)を本事業でも大いに活用

○「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

9/22

●OECDの環境健康安全(EHS)プログラムの概要

- ◆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、1971年に化学品プログラムを開始
→その後、環境健康安全(EHS)プログラムに拡大
- ◆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
- ◆以下を目的とする。
 - 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

10/22

I. 事業の位置付け・必要性

公開

NEDOが関与する必要性・意義(3-2)

事業原簿: I-10



○化学物質の安全性に関する共通政策と質の高い手段

◆試験 国際試験と品質基準の開発

- ・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

- ・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 ~ eChemPortal
- ・リスク評価手法の調和 ~ 排出シナリオ文書 (ESD) 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た取組

- ・(定量的)構造活性相関 ((Q)SAR) ~ QSAR Application Toolbox
- ・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
 - ・農薬とバイオサイドの安全性
 - ・化学事故の防止と対応
 - ・PRTR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

「THE ENVIRONMENT, HEALTH AND SAFETY PROGRAMME / Managing Chemicals through OECD / 2009-2012」(2009年5月29日公開)に基づき作成

11/22

I. 事業の位置付け・必要性

公開

NEDOが関与する必要性・意義(3-3)

事業原簿: I-6

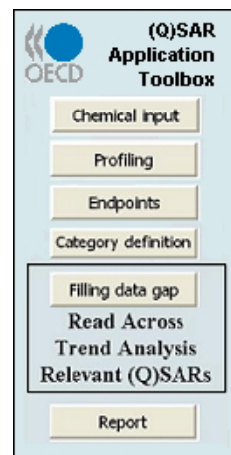


OECDのQSARプログラムとの連携

◆QSAR Application Toolbox(フェーズ I)の状況

www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar

- ・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
- ・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
- ・DB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の補完を支援
- ・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
- ・より多様なエンドポイントに対応したバージョン2を開発中→2010年10月公表予定
- ・反復投与毒性には対応しておらず、DBや予測手法の提供が望まれている



◆ QSAR Application Toolbox(フェーズ II)への協力

本事業の成果により、反復投与毒性に関する部分の開発に協力していく

- ・反復投与毒性試験データの提供
- ・病理所見シソーラスの共同開発
- ・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

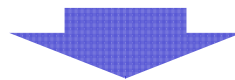
12/22

● 化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発

- 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
- 国が規制等の施策を講ずる際の手段

● 先行するNEDO事業の成果の活用

● OECD次世代QSAR Application Toolboxを目指した取組



NEDOの研究開発マネジメント機能を提供して実施することが適当

● 本事業の予算 (単位:百万円)

	平成19年度 実績額	平成20年度 実績額	平成21年度 契約額	計
予算	156	168	162	486

5年間で総額8億円の費用を投入

I. 事業の位置付け・必要性 実施の効果(費用対効果)(2)

公開

事業原簿: I-7



● 本事業の実施によりもたらされる効果

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

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本支援システムを活用

真に必要な場合にのみ
28日間反復投与試験を実施
750~950万円/150~180日間

改正化審法における優先評価化学物質の選定にも活用

OECD
次世代QSAR
Application
Toolboxへの
貢献

- ✓ 化学物質を用いる産業の健全な発展
- ✓ 化学物質による健康被害の未然防止

- ✓ WSSD目標(2020年)の達成
- ✓ 動物福祉の3Rに対応

投入費用と比べ十分な効果

15/22

II. 研究開発マネジメント 事業の目標

公開

事業原簿: II-1~2



● 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(Q)SAR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(Q)SAR Application Toolboxへの統合も念頭に置いた汎用性の高いものとする。

● 中間目標(平成21年度末)

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

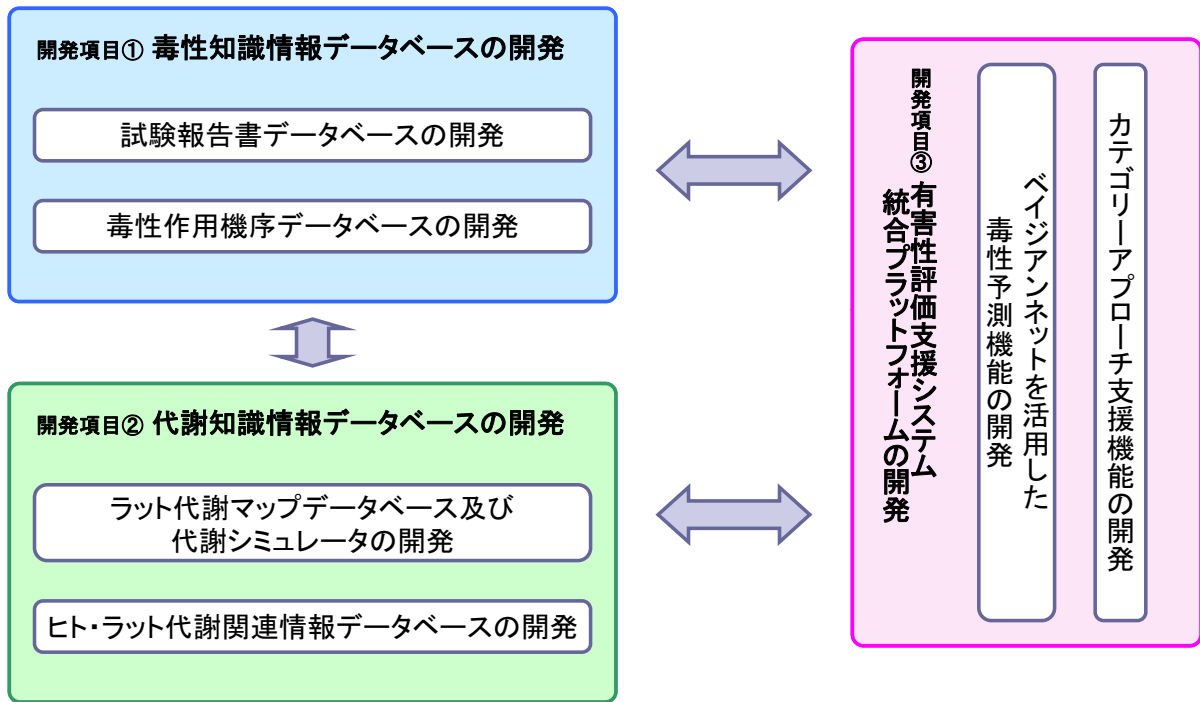
代謝知識情報データベースの試作版を開発する。
また、対象化学物質の類似物質や作用機序等のデータ検索機能を有する有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版を開発する。

16/22

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業の計画内容(1)

公開

事業原簿: Ⅱ-1,3

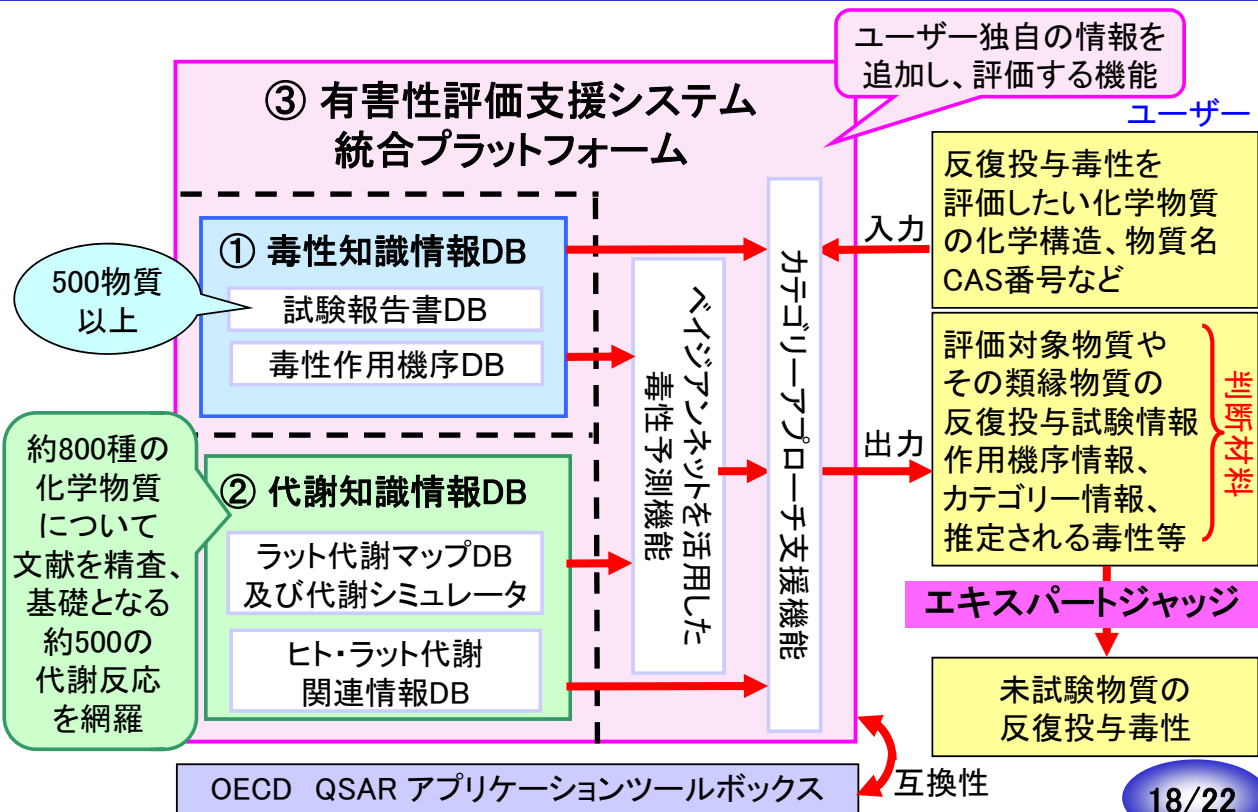


17/22

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業の計画内容(2)

公開

事業原簿: Ⅱ-4~5



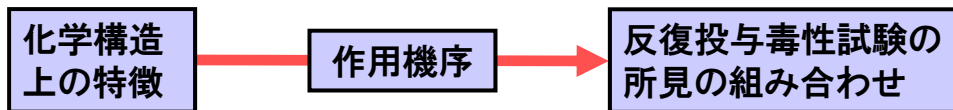
18/22

● 構造活性相関手法とカテゴリーアプローチ

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(NOEL)、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

● 事業の実施スケジュール

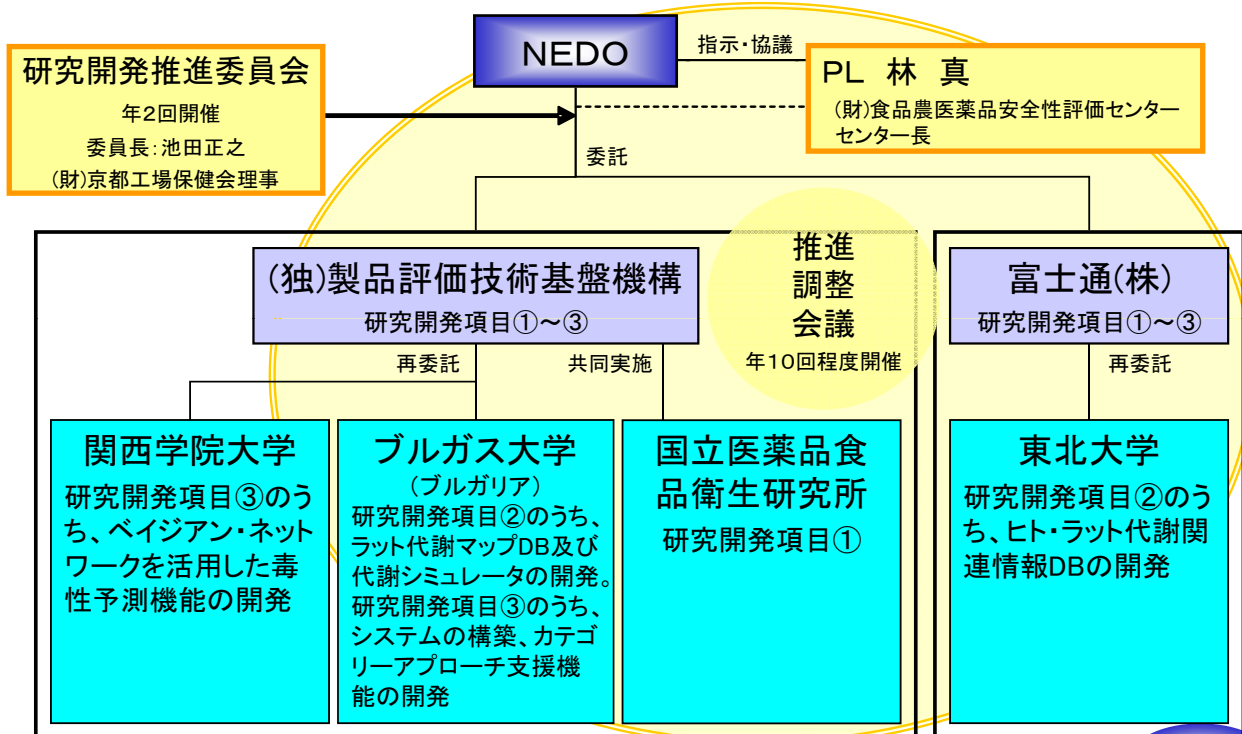
	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
① 毒性知識情報DBの開発 (1) 試験報告書DBの開発 (2) 毒性作用機序DBの開発	←—————→				
② 代謝知識情報DBの開発 (1) ラット代謝マップDB及び代謝シミュレータの開発 (2) ヒト・ラット代謝関連情報DBの開発	←—————→				
③ 有害性評価支援システム 統合プラットフォームの開発 (1) ベイジアンネットを活用した毒性予測機能の開発 (2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発	←—————→				

↑
中間目標: 試作版作成

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業実施体制(1)

公開

事業原簿: Ⅱ-6~9



21/22

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業実施体制(2)

公開

事業原簿: Ⅱ-10



● 研究開発推進委員会は、成果の想定される利用者の代表者で構成

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	麻布大学環境保健学部 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 バとして)	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

林 真 PL

実施者

NEDO

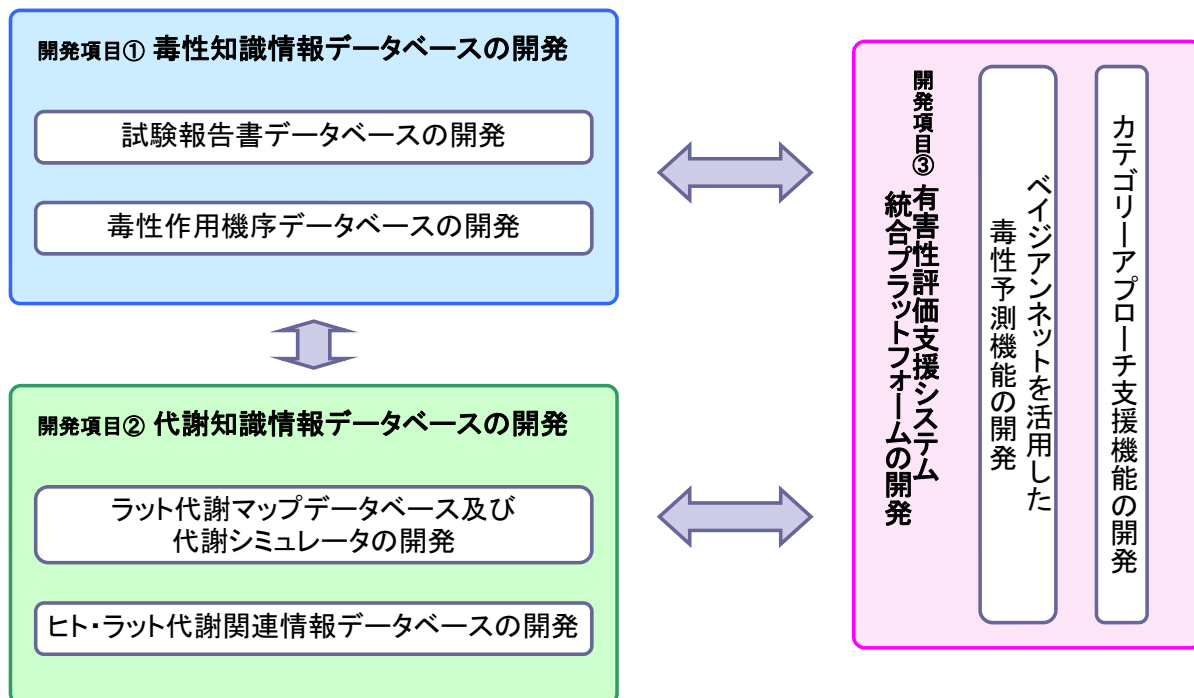
22/22

議題4 プロジェクトの概要説明（公開）
4.2 研究開発成果及び実用化の見通し

2009年8月13日(木)

1. 事業の概要と目標

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



本事業の概要

化学物質のリスク評価におけるヒト健康影響の評価に際し、有害性試験データがない化学物質に対し、類似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を開発することを目的とする。

研究開発項目

- ① 毒性知識情報データベースの開発
- ② 代謝知識情報データベースの開発
- 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

本事業の目標

最終目標（平成23年度）

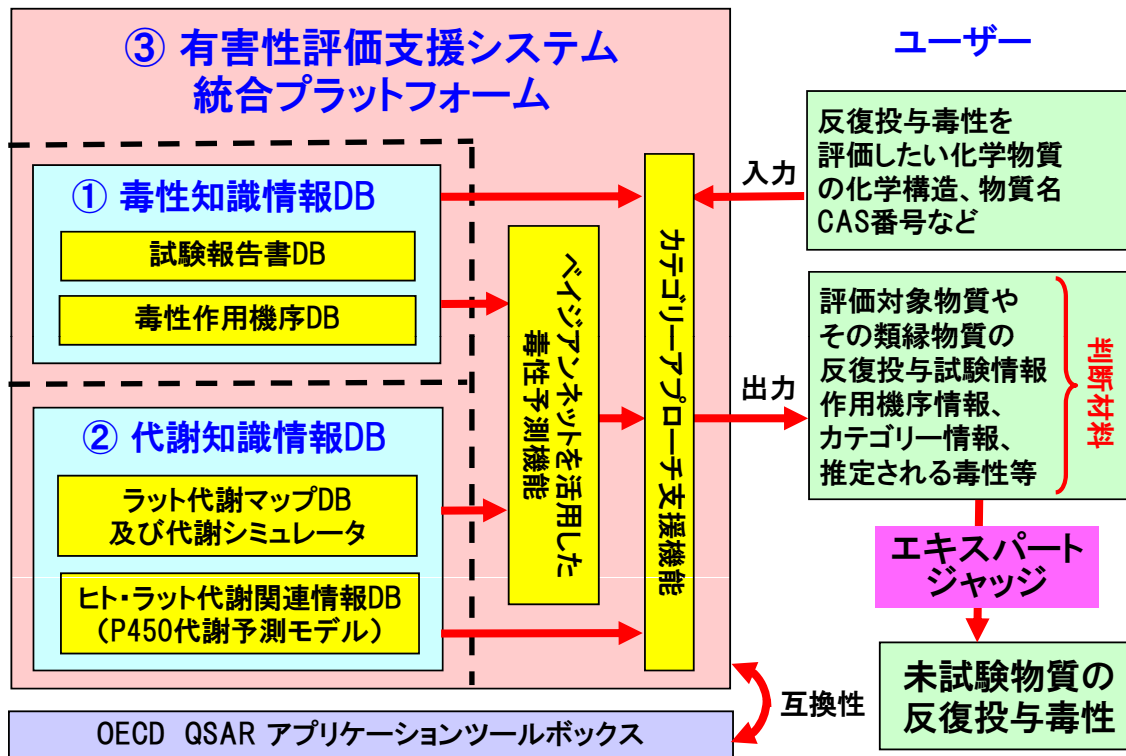
化学物質の既知の反復投与毒性試験データや関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた**有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し公開**する。また、開発に当たっては、OECD (Q)SAR プログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD (Q)SAR Application Toolbox への統合も念頭に置いた**汎用性の高いもの**とする。

中間目標（平成21年度）

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こと、及び、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。

2. 開発するシステムの概要

開発予定システムの構成



開発方針

- 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)
- 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)
- 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. 研究開発成果

① 毒性知識情報データベース

(1) 試験報告書データベース

化学物質のラット反復経口投与毒性試験データをデータベース化。約350物質350試験の試験データを収載済み。

各種検査値や病理組織所見については、群別表をデータベース化(毒性学専門家が開発した共通フォーマットを使用)。

有意差マーク以外に、専門家により毒性学的と影響が認められた所見(審議会判定等)についてフラグを表示。

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	**	▲

ラボ間での用語のばらつきに対応するため、病理シソーラス(病理学専門家による)を開発し、検索エンジンに反映。

① 毒性知識情報データベース

(2) 毒性作用機序データベース

反復投与毒性試験において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唆するための判断材料となる情報を原著論文から抽出しデータベース化。約80物質200文献の情報を収載済み。

表. 毒性作用機序データベースのデータ項目例

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		

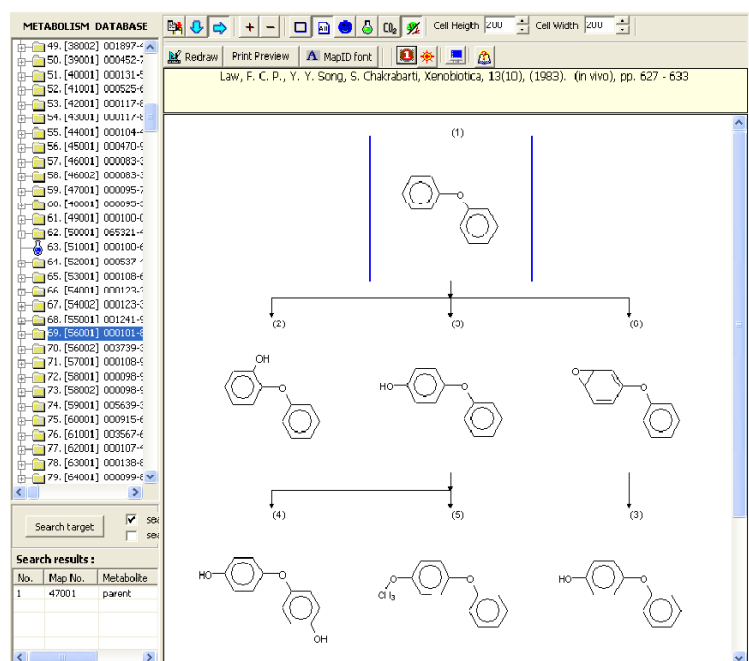
② 代謝知識情報データベース

(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

各物質について、主として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**を作成しデータベース化(約310物質420マップを収載済み)。



ラット肝ミクロソームを対象とした**代謝シミュレータ**を開発



② 代謝知識情報データベース

(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベース

各物質について、**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)情報を収集しデータベース化。約60物質について130文献の情報を収載済み。

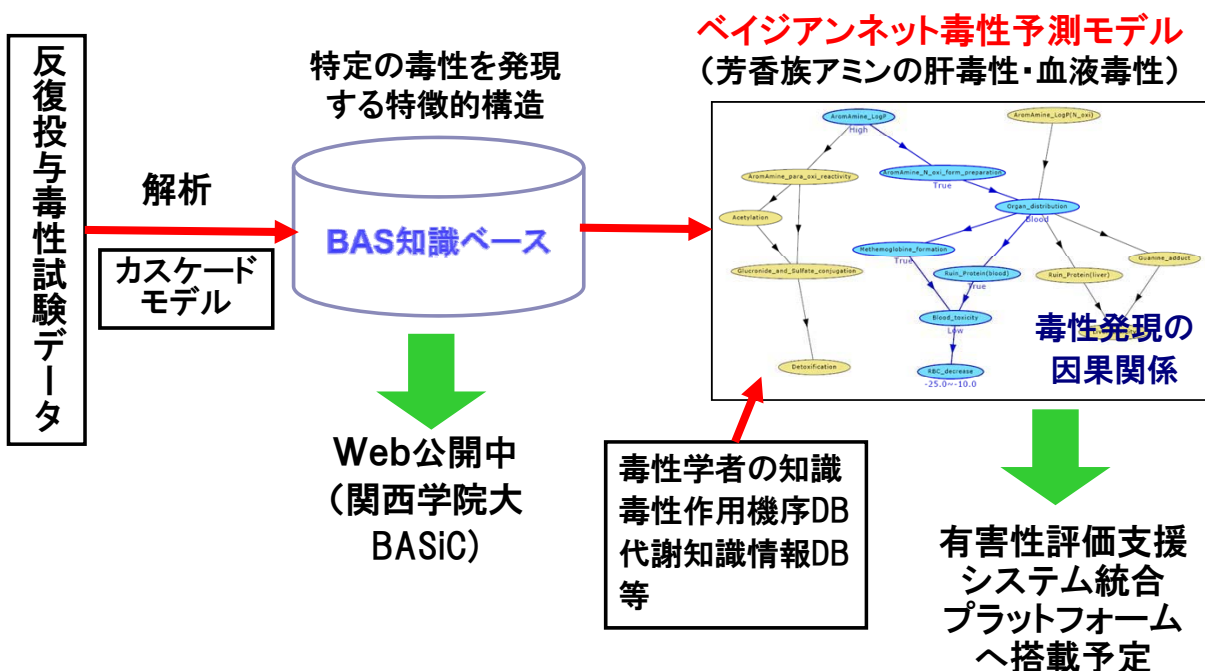
表. 代謝関連情報のデータベース項目例

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	

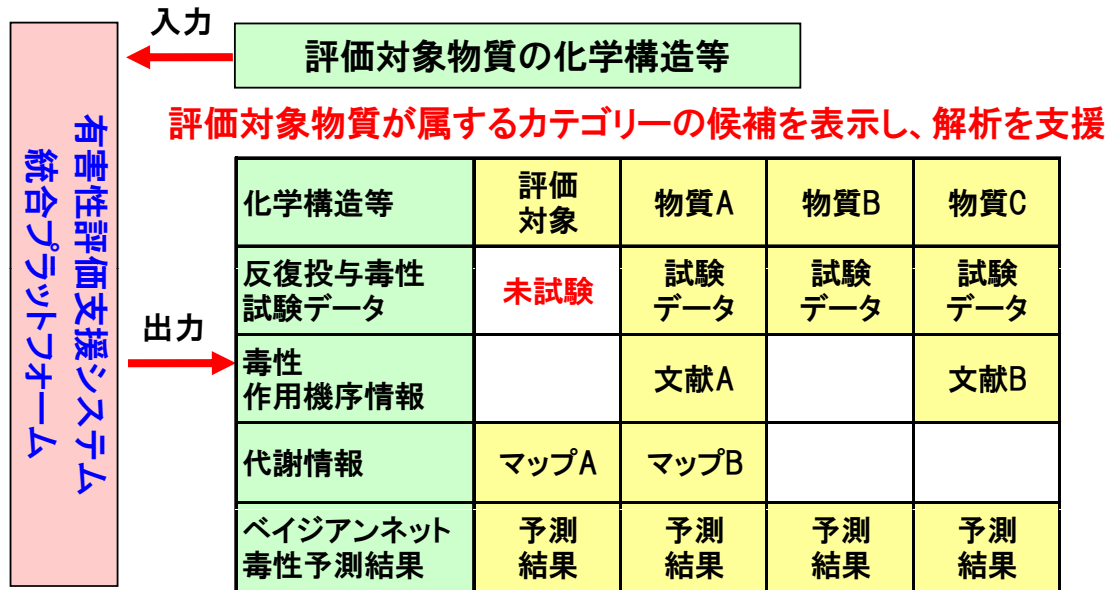
P450代謝予測モデル: ヒトCYP2E1について、**基質の構造により反応部位を精度良く予測するモデル**を開発。各物質に対する予測結果をデータベースに収載。

③ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム

(1) ベイジアンネットを活用した毒性予測機能の開発



③ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発



反復投与毒性のカテゴリーアプローチの手法を確立し、その支援機能をシステムを化(約20カテゴリーを登録)。

研究開発成果のまとめ1 (データベース)

データベース名	① 毒性知識情報DB		② 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

研究開発成果のまとめ2（予測モデル等）

（平成21年7月現在）

関連システム モデル名	② 代謝知識情報DB		③ 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DBI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DBI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

4. 中間目標(平成21年度)に 対する達成度

目標達成度 ① 毒性知識情報データベースの開発

中間目標	研究開発成果	達成度
<p>公開されている反復投与毒性試験データ:500物質以上</p> <p>毒性作用機序(肝臓を標的とするものを中心):作用機序情報を体系化</p> <p>以上の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>	<p>(1) 試験報告書データベースの開発: 約350物質のデータベース化を終了した。約150物質について現在進行中(平成21年度中に目標達成の見込み)。</p> <p>(2) 毒性作用機序データベースの開発: 溶血、腎・肝細胞壊死等の重篤な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(約80物質)。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中であり、平成21年度中に目標達成の見込みである。</p>	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

目標達成度 ② 代謝知識情報データベースの開発

中間目標	研究開発成果	達成度
<p>約400種の化学物質について文献、報告書を精査し、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>	<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310物質の化学物質に代謝マップとしてデータベース化を終了した。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、約100物質の代謝マップデータベース化中であり、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、動態情報を含む代謝関連情報を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。目下データベース検索システムを開発中であり、中間目標を達成する見込みである。</p>	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

目標達成度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	研究開発成果	達成度
<p>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、毒性予測モデルを試作する。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: 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。また、芳香族アミン類の肝毒性及び溶血性貧血を化学構造から推定するベイジアンネットワークシステムの試作版を開発した。現在、ネットワークの改良や拡張を行っており、中間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有害性評価支援システム統合プラットフォームの主要部分を開発した。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>	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

5. 最終目標への課題と達成見込み

最終目標の達成可能性 ①毒性知識情報データベースの開発

最終目標	最終目標達成への課題
公開データ(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等から有害性評価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>(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に加え、200物質以上に関する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の改良を図る。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: 反復投与毒性試験データベースをもとに、主要な標的臓器である肝臓、腎臓に加え、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た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、検索システムに改良を加え操作性を高める。これらにより目標達成は可能である。</p>

最終目標の達成可能性 ②代謝知識情報データベースの開発

最終目標	最終目標達成への課題
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、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、基礎となるの代謝反応(約500)を網羅し、部分構造等から代謝物、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>(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: 更に400の物質につき、中間目標と同様に、第1相反応データベースするとともに、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相反応についてもデータベース化する。代謝シミュレータを開発する。第2相反応に関しては、どこまで十分な情報を検索できるかが課題である。最終目標の達成は可能である。</p> <p>(2) ヒト・ラット代謝関連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、基質特異性に種差のあることが報告されており、代謝予測モデルの構築が重要である。また、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。最終目標の達成は可能である。</p>

最終目標の達成可能性 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

最終目標	最終目標達成への課題
開発した各種データベースを連携し、毒性予測モデル等を組み込んだ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し、カスタマイズすることにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。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も、OECDでの方法論に準拠したものとする。	<p>(1) ベイジアンネットを活用した毒性予測機能の開発: 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。これにより世界初のシステムが完成す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毒性作用機序を基に、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。これらについても最終目標達成は可能である。</p>

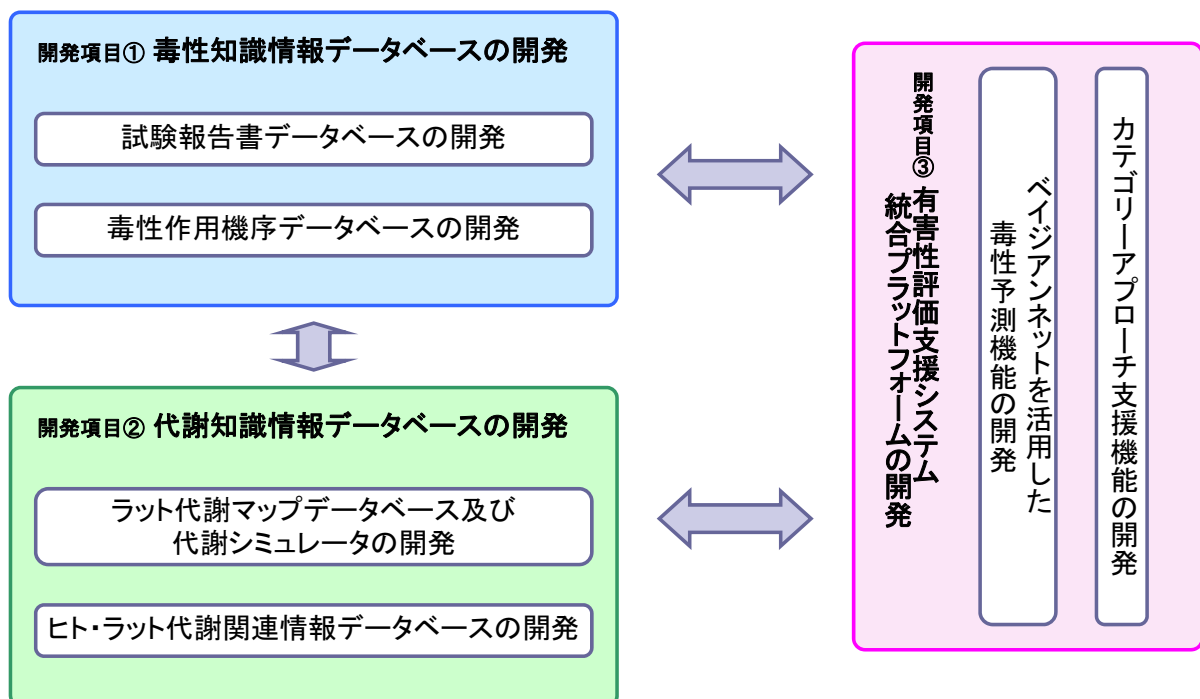
6. 実用化の見通し

議題5 プロジェクトの詳細説明 (公開)

5.1 毒性知識情報データベースの開発

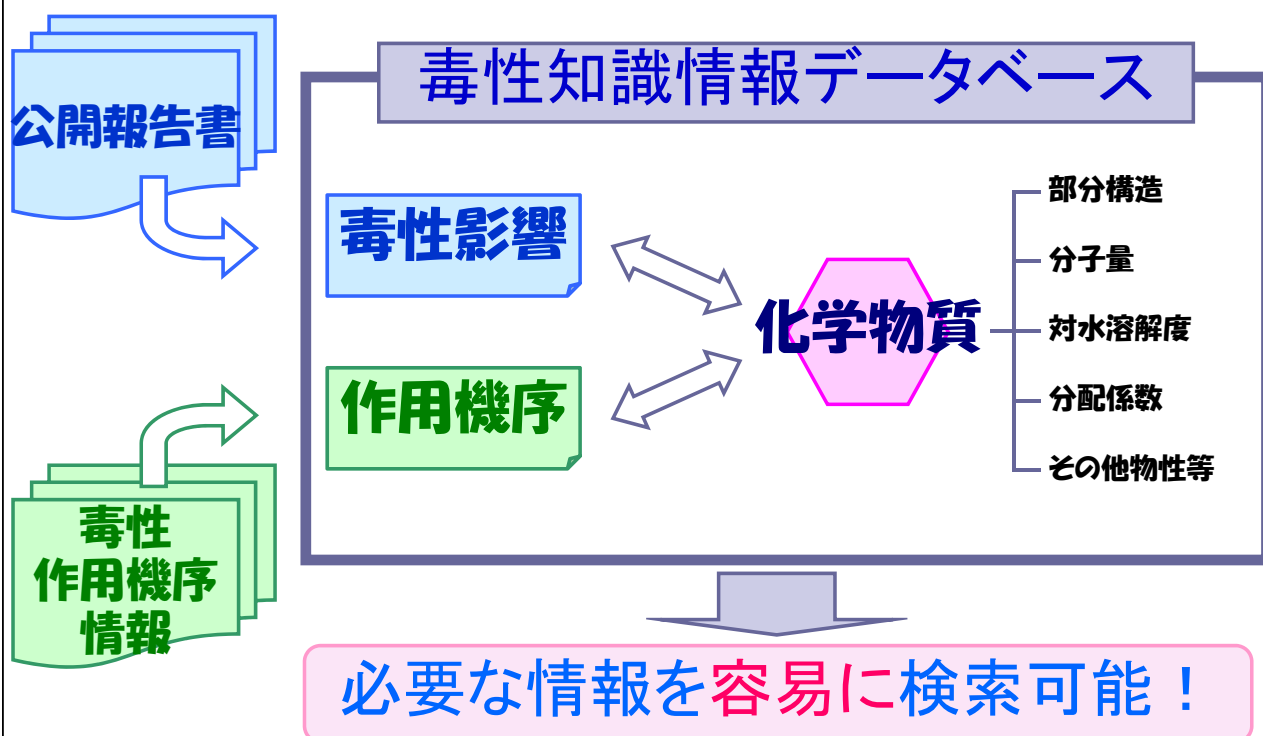
2009年8月13日(木)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



1. 開発項目の概要と目標

開発するデータベースのイメージ



達成目標

(1) 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た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) 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)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. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

小項目	中間目標 (平成21年度末) 基本計画 p.5	研究開発成果	達成度
・試験報告書データベースの開発	公開反復投与毒性試験データ(500物質以上)や毒性作用機序(肝臓等)の体系化された毒性知識情報データベースの試作。	約350物質の反復毒性試験データをデータベース化し、検索システムを開発した。現在、約150物質についてデータベースに追加中。中間目標達成の見込み。	○
・毒性作用機序データベースの開発		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、それらの作用機序を原著論文から抽出し、データベース化した。さらに約50物質についてデータを追加中。検索システムの開発により、中間目標達成の見込み。	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

3.進捗状況と成果

(1) 試験報告書データベースの開発

3. 進捗状況と成果 (1) [試験報告書DBの開発]

<反復投与毒性試験報告書の収集と整理>

- 既存点検『28日反復投与毒性試験報告書』(厚労省・経産省)
- 既存点検『反復・生殖併合試験報告書』(厚労省・経産省)
- 米国NTP関連の報告書『短期試験関連、長期試験関連』
- OECD/EUのSIDS関連
- 農薬抄録、食品添加物・動物薬関連の報告書
- 学術論文 (信頼性の高いジャーナルに掲載されたもの)

質の良いデータを使用

ラットの経口投与試験報告書
計**1244報**を収集・整理した

→
・充実したデータセットを持つ、**信頼性・透明性の高い、約500物質**の試験報告書をデータベース入力データとして選定した。

3. 進捗状況と成果 (2) [試験報告書DBの開発]

<データベース入力項目の設定>

- 反復毒性試験の基本的項目を網羅している、化審法『**28日間反復試験**』を基に、様々な反復投与試験報告書の入力が可能で、国際的使用も視野に入れた**入力項目**を設定。すべて英文とした。
- 項目ごとの試験データの比較を可能にする為、**詳細な試験結果**項目を設定。

→
・様々な条件(投与期間や投与ルートなど)の反復投与毒性試験報告書に対応できる**データ項目の設定**による、**汎用性の高い**データベース設計。

・**詳細な試験データ項目**により、**試験項目ごとの比較**を容易にした。

3. 進捗状況と成果 (3) [試験報告書DB開発]

<データの抽出と入力1>

- 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
- 試験結果データは、試験実施機関毎に異なった表示形式となっているため、**共通フォーマット**を作成。

約350物質の試験報告書データを入力



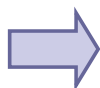
・【共通フォーマット】により、試験機関ごとの異なった試験結果の入力が容易になった。

3. 進捗状況と成果 (4) [試験報告書DB開発]

<データの抽出と入力2>

- 報告書に記載されている毒性所見の有意差マークのほか、プロジェクト内の**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、**有意差マーク(フラグ)**を付与するなどして、**毒性学的な注意喚起**を図った。

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		
性別	検査項目	M5 F5		M5 F5		M5 F5		M5 F5		M5 F5		M5 F5	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
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	13.8	0.3	**	▼
	Met-Hgb	%	0.6	0.3	0.6	0.3		0.7	0.1	1.1	0.4		
	Retz body												
	RBC	x10 ⁶ /mm ³	7.38	0.25	6.88	0.32	*	7.07	0.20	6.90	0.25	*	▼
	MCV	fL	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	%	98	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		



・プロジェクト独自の判断【フラグ】を採用することにより、さらに**有意な毒性の検索**が容易に可能なデータベースとした。

3. 進捗状況と成果 (5) [試験報告書DBの開発]

<シソーラスの開発>

- データの検索を正確に行えるよう、データベースに入力する病理所見について、専門家が同義語を分類し関連付けることにより、用語の統一を行い、シソーラスを作成した。

約350の報告書記載の病理所見用語の統一を行い、半数の報告書(13機関)について全56臓器・約4300所見のシソーラスを作成

- ・同義語を関連付けることにより、データベースでの所見ごとの検索作業を正確かつ容易に行うことが可能。

hypertrophy of centrilobular hepatocyte

hypertrophy, hepatocyte, centrilobular

hypertrophy of hepatocyte, ground glass appearance in the central zone

肝臓・小葉中心
肝細胞・肥大

3. 進捗状況と成果 (6) [試験報告書DBの開発]

<DB構築及び検索システムの開発>

- 電子化した報告書データを元に、データベース検索システムの試作版を開発
- 構造式、部分構造、名称、毒性所見、検査値の変動率など、多彩なキーワードでの検索が可能なシステム設計
- 毒性専門家の主導により検討したシステム機能

・検索した報告書の情報を、横並びで表示、比較が可能な画期的なシステム。

・カテゴリーアプローチに有効な支援機能。

3. 進捗状況と成果 まとめ [試験報告書DBの開発]

- ◆ 公開されている反復投与毒性試験報告書を詳細なデータ項目に基づき、約350物質について入力完了
⇒ 平成21年度内に約500物質のデータベースとする
- ◆ 約350物質の報告書について病理用語の統一を行い、シソーラスを作成
⇒ 平成21年度内に約500物質全てについてのシソーラスを作成

データベースの特徴

- ◆ 詳細なデータ項目をもち、様々な形式の反復毒性試験に対応可能
- ◆ 有意な毒性に対し【フラグ】をつけ、詳細な試験結果を収載
- ◆ シソーラスを搭載し、化学構造と毒性所見を組み合わせたキーワードで検索できるユニークな機能を備えたデータベース

カテゴリーアプローチへの適用を想定した、
世界初の反復投与毒性試験データベース

3. 進捗状況と成果

(2) 毒性作用機序データベースの開発

3. 進捗状況と成果 (1) [毒性作用機序DB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1>

化学構造、官能基などに着目して物質を選抜し、作用機序情報を収集

* 対象臓器・・・肝臓、腎臓、神経など / * 機序情報・・・分子、細胞、臓器レベル

多岐にわたる情報を効率的に整理する必要

反復毒性試験で発現した毒性をベースに物質を選抜し、作用機序を体系的に収集・整理する。

データベース化
カテゴリー作成のための判断材料を提供

3. 進捗状況と成果 (2) [毒性作用機序DB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2>

公開報告書

血液
溶血性貧血

MetHb血症を伴う溶血

物質群

作用機序

機序1

機序2

腎臓

変性・壊死

近位尿細管上皮変性・壊死

物質群

作用機序

機序1

機序2

肝臓

変性・壊死

乳頭変性・壊死

物質群

作用機序

機序1

機序2

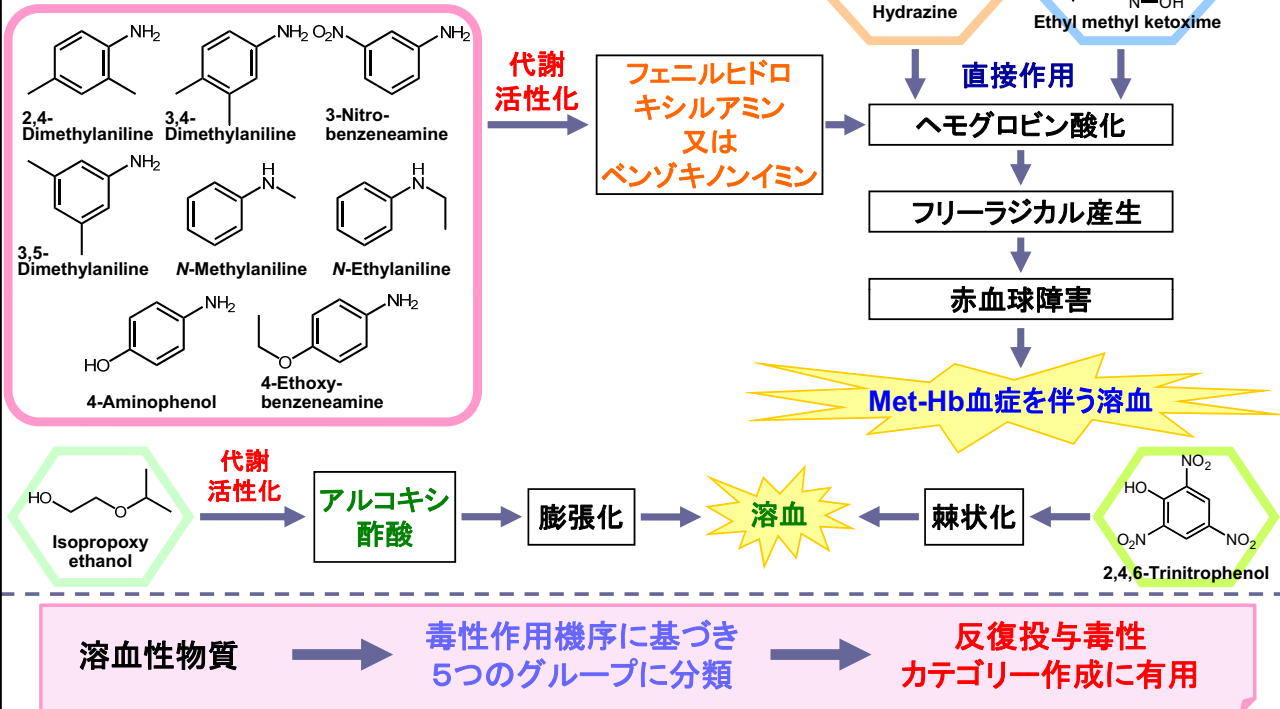
臓器ごとに重篤な毒性発現に着目

同一の毒性発現をする物質をグループ化

作用機序に基づいて分類

3. 進捗状況と成果 (3) [毒性作用機序DBの開発]

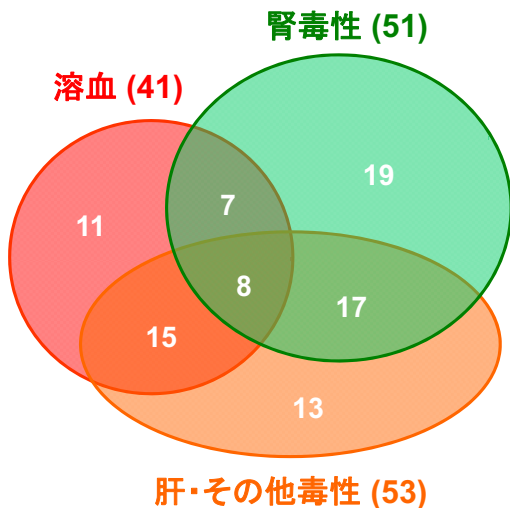
<溶血性物質の作用機序にもとづく分類>



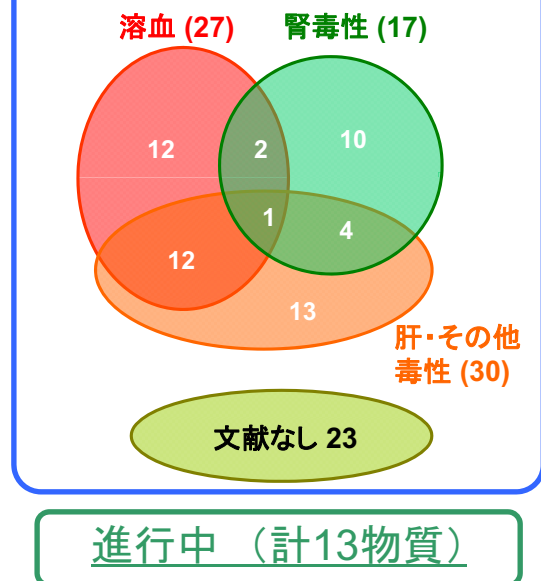
3. 進捗状況と成果 (4) [毒性作用機序DBの開発]

<作用機序情報を収集・整理した物質数>

選択した物質 (計90物質)



完了した物質 (計77物質)



3. 進捗状況と成果 (5) [毒性作用機序DBの開発]

<データベース化の方針>

- 収集した文献情報は規格化されていないので、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。
- 可能な限り類似物質の毒性作用機序情報を取り込む。
- 論文において検証された結果と、著者の推測は、区別して記載する。
- 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。

3. 進捗状況と成果 (6) [毒性作用機序DBの開発]

<設定したデータ項目>

【化学物質に関する項目】

- Chem. No.
- CAS
- Chemical Name
- Structure

【文献情報】

- Reference

【作用機序に関する項目】

- Toxicity
- Possible Chemistry Reaction /Metabolism
- Possible Toxicant
- Possible Interaction with Target Molecule
- Possible Effects
- Target Organ/Tissue/Cell etc.

【実験に関する項目】

- Species
- Experimental Design
- *in vitro* / *in vivo* / *ex vivo*
- Dose / Concentration Employed
- Effective Dose / Concentration

【作用機序の要約】

- Possible Mechanism Summary

【その他追加項目】

- Other Compounds Studied
- Additional Information
- Authors' Suggestion

【備考】

- Remark

3. 進捗状況と成果 (7) [毒性作用機序DBの開発]

Example

<3,5-キシリジン (3,5-ジメチルアニリン)の毒性作用機序>

文献情報

Cauchon D., Krishnan K. *In vitro and in vivo evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylylidine 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-Xylylidine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-xylylidine (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。	2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-Xylylidines	
2.	<i>In vivo</i> で3,5-xylylidine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。	追加情報	
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。		
		1.	すべてのxylylidine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-xylylidine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-xylylidine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。

3. 進捗状況と成果 まとめ [毒性作用機序DBの開発]

- ◆ 発現毒性に着目し、同じ毒性を示す物質群について作用機序情報を収集・整理。約80物質の毒性作用機序情報の収集を完了。
- ◆ 化学物質が毒性を発現する経路をベースに機序情報を整理。類似物質情報を格納。

⇒ 平成21年度内

データベースの特徴

- ◆ 試験結果の解釈をサポートする作用機序情報、カテゴリ作成を支援する作用機序情報を収載した汎用性が高いデータベース

4. 最終目標への課題と達成見込み

4. 最終目標への課題と達成見込み

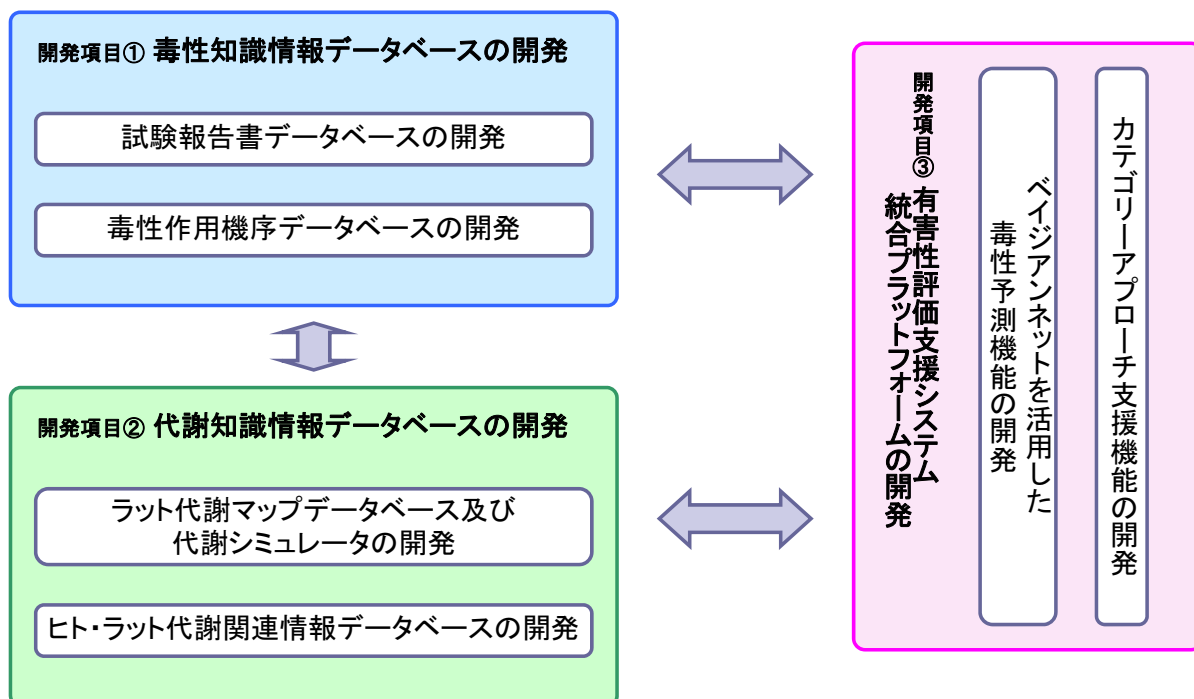
小項目	最終目標 (H23年度末) 出典: 基本計画 p.5	最終目標達成への課題
・試験報告書データベースの開発	反復投与毒性試験公開データ(化審法既存化学物質安全性点検データ等)や毒性作用機序を収集整理する。化学構造上の特徴や物理化学的性状から安全性評価の判断材料として必要な情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。	平成21年度までに格納されたデータをさらに拡充するために、200物質以上のデータを追加する。またユーザーの観点に立ち、検索システムの操作性に改良を加える。これらにより目標達成は可能である。
・毒性作用機序データベースの開発		DB化される反復投与毒性試験データをもとに、主要標的臓器である肝臓、腎臓、及び精巣、神経系などの標的臓器を対象に、毒性作用機序情報を収集・整理する。またシステムの操作性について、ユーザーの観点に立ち、改良を加える。これらにより目標達成は可能である。

議題5 プロジェクトの詳細説明 (公開)

5.2 代謝知識情報データベースの開発

2009年8月13日(木)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



1. 開発項目の概要と目標

開発する2つのデータベースの役割

- ラット代謝マップDB(代謝シミュレータ)
 - 実験動物への投与で最終的に投与物質がどのような物質に代謝されるかを知るため(代謝経路情報が重要)
 - 既知反応情報を組み合わせて作成された代謝マップを示す
- ヒト・ラット代謝関連情報DB
 - ヒトへの毒性影響を予測する手がかりを得るため(代謝をはじめとした体内での動態情報が重要)
 - 種差を検討する手がかりとなる代謝及び動態情報を示す

達成目標（基本計画）

(1) 最終目標 (平成23年度)

- 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。

(2) 中間目標 (平成21年度)

- 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及び代謝シミュレータの試作版を開発する。

2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

小項目	中間目標(平成21年度末) 出典:基本計画 p.5	研究開発成果	達成度
・ラット代謝情報データベースの開発及び代謝シミュレータの開発	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。	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。	○
・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。	○

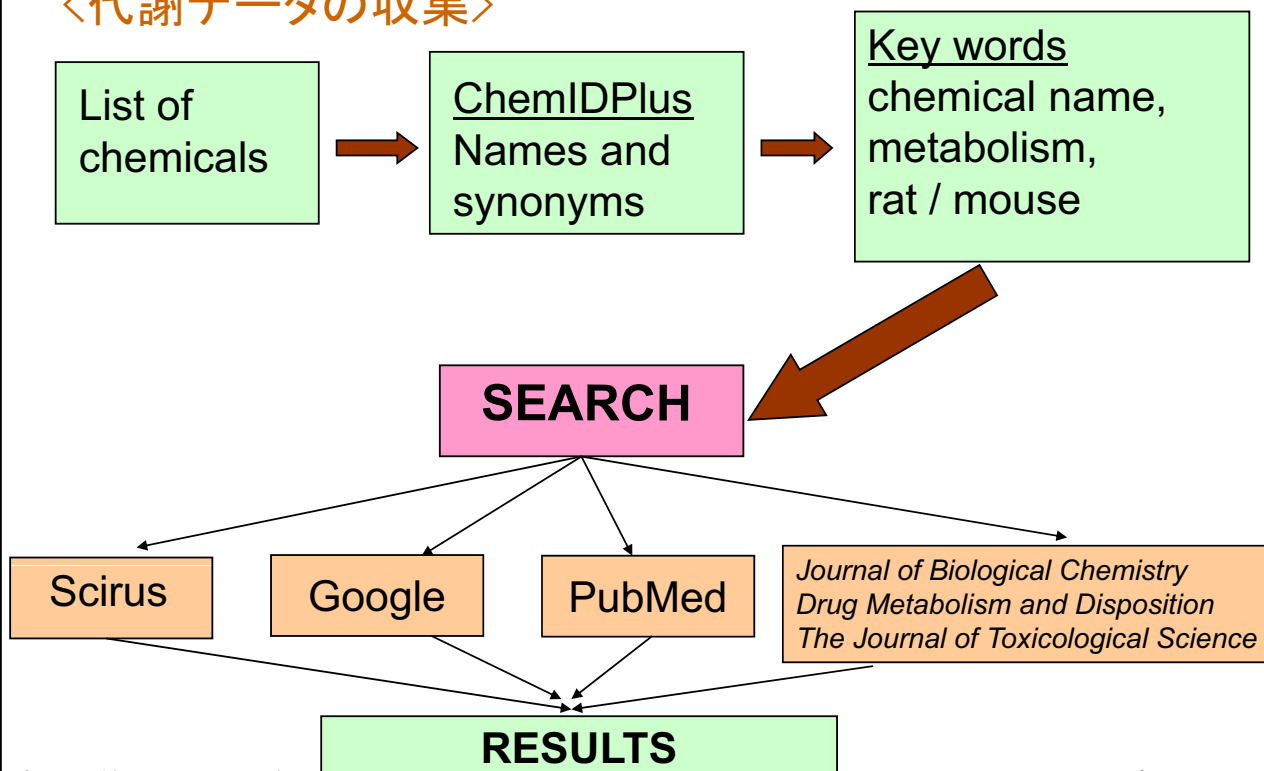
◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

3. 進捗状況と成果

(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

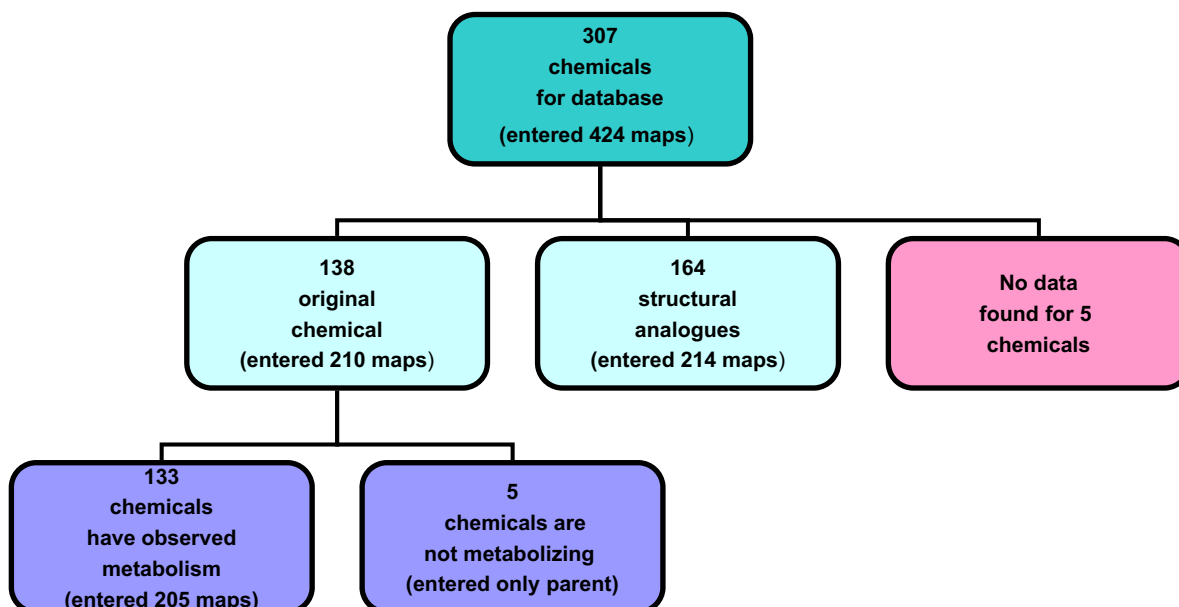
3. 進捗状況と成果(1) [ラット代謝マップDBの開発]

<代謝データの収集>



3. 進捗状況と成果(2) [ラット代謝マップDBの開発]

<データベース開発の現状(2009年6月)>



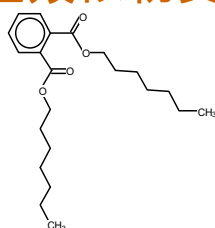
3. 進捗状況と成果(3) [ラット代謝マップDBの開発]

対象親物質の代謝情報がえられない場合には、
親物質の類似化合物の代謝情報を探索する。
——類縁化合物選定のアルゴリズム——

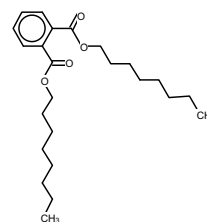
- 構造的な 同族体で代替
- ハロゲン元素は、他のハロゲンに置き換えた化合物で代替
- 基本骨格が同じ又は位置異性体で代替
- 同じ官能基をもった類縁化合物で代替
- 親物質が複雑な構造の場合、芳香環又は脂環式構造をもつものはこれを元に類縁化合物を選定し代替

3. 進捗状況と成果(4) [ラット代謝マップDBの開発]

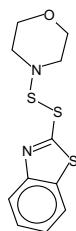
<構造類似物質で代替の例>



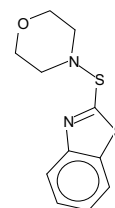
di-n-Heptyl phthalate
No. 43 from the list
(no data)



di-n-Octyl phthalate
analogue



2-(4-Morpholinyldithio)benzothiazole
No.117 from the list
(no data)



2-(4-Morpholinythio)benzothiazole
analogue



3. 進捗状況と成果(5) [代謝シミュレータの開発]

<代謝シミュレータの原理>

Substrate	Principal transformations	Metabolites
	Geminal diol decomposition $\begin{array}{c} \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \xrightarrow{P=1.00} \begin{array}{c} \text{C} \\ \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	
	β -oxidation $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \xrightarrow{P=0.99} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOH}$	
	Cyclohexanone oxidation $\text{Cyclohexanone} \xrightarrow{P=0.95} \text{Cyclohexanone-OH}$	
	Ester hydrolysis $\text{Ester} \xrightarrow{P=0.90} \text{Carboxylic acid} + \text{Alcohol}$	
	Amine decomposition $\text{Amine} \xrightarrow{P=0.75} \text{Carbonyl compound}$	
	ω -Oxidation $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow{P=0.40} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	

Match? - Yes!

RESULT

3. 進捗状況と成果(6) [代謝シミュレータの開発]

<構築した代謝シミュレータの性能評価>

トレーニングセット: 164 物質についての内部感度 S

$$S = (X / (X + Y)) * 100$$

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を予測できなかった数

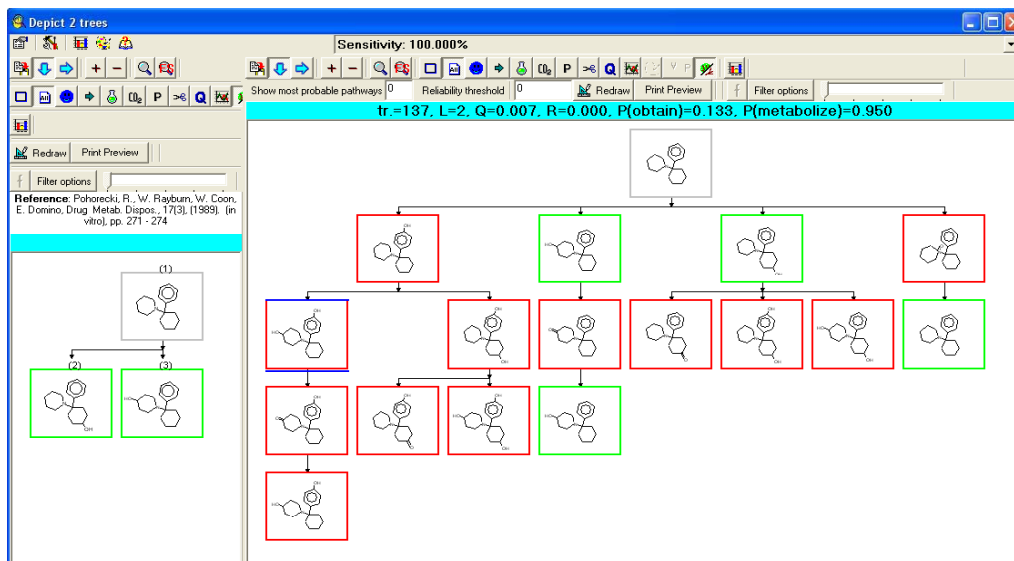
トレーニングセット内の物質をすべて予測し、それぞれのS値を算出し、平均内部感度を得た:

平均内部感度

85.2%

3. 進捗状況と成果(7) [代謝シミュレータの開発]

〈シミュレータの性能評価: Phencyclidineの例〉



Comparison between observed (left part) and simulated (right part) metabolic maps of a parent chemical, belonging to the structural domain of the simulator

3. 進捗状況と成果 まとめ [ラット代謝マップDB、代謝シミュレータ]

- 試験報告書が公開されている既存物質群のラット代謝情報の収集、DB化と代謝シミュレータの開発を行った。
- ラット代謝知識情報データベースの開発
 - 対象物質の代謝情報に関する文献調査を行い、307物質についてin vivo, in vitro実験系の代謝情報を収集しDB化した。
 - 検索対象の親物質の情報が得られない場合には、その類縁化合物情報を収集した。
 - DBに収載した情報は、代謝マップ424マップ、抽出文献1, 311であった。
- 代謝シミュレータの開発
 - 開発した代謝シミュレータは、対象化学物質に作用する生化学反応に関して、優先する代謝反応のリスト、化学物質の部分構造のマッチングを行うエンジンで構成されている。
 - 先ずラットの肝ミクロソームにおける代謝情報をトレーニングセットとして内部確認による性能評価を行い、代謝パスウェイの予測ができた。
- 平成21年度末に向けて
 - 代謝DBの対象物質を更に100物質収集、搭載(合計約400物質)
 - 代謝シミュレータについては、トレーニングセット外の対象物質を選定し、外部確認を行う。
 - in vitro試験に係わる代謝について、他の実験系のデータ(肝細胞、肝スライス、S9分画など)まで拡張し、代謝シミュレータを完成させる。

3.進捗状況と成果

(2)ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発

3. 進捗状況と成果(1) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<代謝関連情報掲載論文の調査と収集>

■ 代謝関連情報掲載論文

- Google Scholar による検索を実施

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

■ 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

※重複あり

↓

基質の構造による代謝予測手法でヒトの代謝物質を予測し、情報を拡充する

3. 進捗状況と成果(2) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<代謝知識情報DBに収載する情報抽出と項目設計>

- 収集した文献から代謝関連情報を抽出(約130文献について実施)するとともにデータベースに収載するデータ項目と形式を検討
- データ項目(主要部分抜粋)

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	

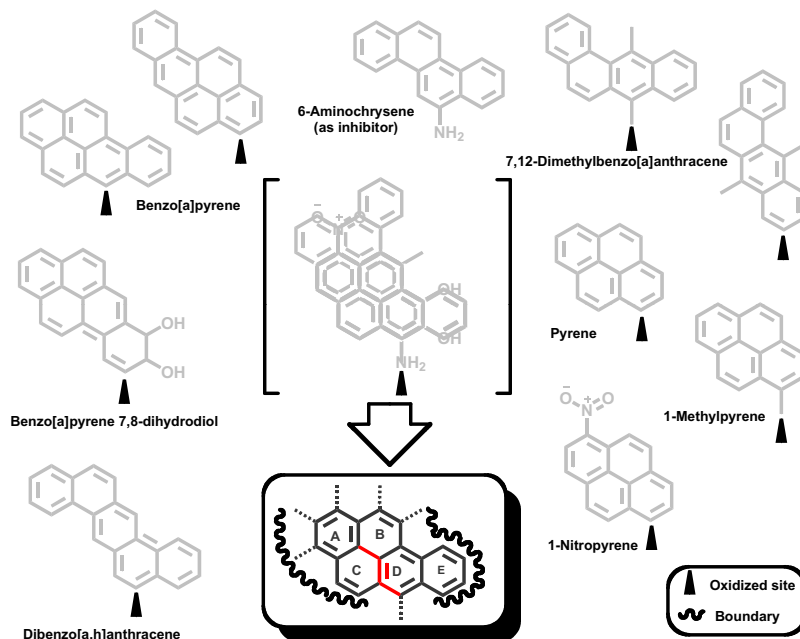
3. 進捗状況と成果(3) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<代謝予測モデルの構築 - CYP2E1代謝予測手法>

- 多環炭化水素様の**テンプレート**に当てはめる。
---サイズ、形状の適合
- **テンプレート占有**を**スコア**として計数
- **テンプレート上の特異点**の**スコア**を付加
- 合計**点数が高い配置**が、優先的に酵素と反応し、酸化(還元)部位が特定される
- 同点、又は**2点以内の差で複数の配置**が適合する場合、合計点数の順に複数の代謝物が生成すると判断する。
- **ヘム接近部位**で起こる反応を、有機化学的(**電子密度等**)に考慮して、**生成物を予測**する。

3. 進捗状況と成果(4) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<Template for interaction of CYP2E1 with substrates>



A core space of CYP2E1 active site was extracted from polycyclic aromatic hydrocarbons substrates and inhibitor. Arrows indicate the major site of the oxidation (interaction with heme - oxygen). Assumed space boundary is shown as chain.

3. 進捗状況と成果(5) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<List of chemicals associated with CYP2E1>

Acetaminophen, Acetone, Acetonitrile, 2-Acetylbenzothiophene, Acrylonitrile, S-adenosyl-L-methionine, Ametryne, 6-Aminochrysene, Amino[a]carboline, 3-Amino-1,2,4-triazole, Aniline, 2-Anisidine, Anisole, Anthracene-9-carboxaldehyde, 9-Anthraldehyde, Arachidonic acid, Atrazine, Benzo[a]pyrene, Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol, 2,2'-Bipyridine, 1,3-Butadiene, *t*-Butylacetylene, *N*-Butylaniline, *t*-Butyl ethyl ether, 4-*tert*-Butyltoluene, Caffeine, Carbamazepine, 4-Chloroaniline, 2-Chloro-4-toluidine, 4-Chloro-2-toluidine, Chlorzoxazone, Coumarin, 4-Cyclopropylanisole, 4-Cymene, 4-Cresol, Dacarbazine, cis-Crotononitrile, Dapsone, Deprenyl, Diallylsulfone, 2,4-Diaminoanisole, 2,4- and 2,6-Diaminotoluene, Dibenzo[a,h]anthracene, 1,2- and 1,4-Dichlorobenzene, 1,2-Dichloro-1-fluoroethane, 1,1-Dichloro-2,2,2-trifluoroethane, Diethyl ether, *N,N*-Diethylthiocarbamate, 2,5-Difluoroaniline, 2,3- and 2,6-Dimethylaniline, 7,12-Dimethylbenzo[a]anthracene, 2,6-Dimethylnaphthalene, Dimethylsulfoxide, 1,3-Dinitrobenzene, Enflurane, Estragole, Ethosuximide, Ethylbenzene, Ethyl isocyanide, Ethylmorphine, 1-Ethylpyrene, Flutamide, Furan, Genistein, 1,1,2,3,3,3-Hexafluoropropyl methyl ether, 13-Hydroperoxy-9,11-octadecadienoic acid, 3-Hydroxypyridine, Isoflurane, Isoprene, Isoquinoline, Lauric acid, (R+)-Menthofuran, 7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin, 3-Methylacetanilide, Methylamino[a]carboline, 2- and 4-Methylanisole, Methyleugenol, *N*-Methylformamide, 3-Methylindole, 6-Methylnorharman, 4-Methylpyrazole, 1-Methylpyrene, 4-Methyltriazole, Nabumetone, Naphthalene, 2- and 4-Nitroanisole, Nitrobenzene, 6-Nitrochrysene, 4-Nitrophenol, 1-Nitropyrene, *N*-Nitrosobenzylmethylamine, *N*-Nitrosodimethylamine, *N*-Nitrosodiethylamine, *N*-Nitrosodipropylamine, *N*-Nitrosodiamylamine, *N*-Nitrosoethylmethylamine, 2-, 3- and 4-Nitrotoluene, Norharman, Oleic acid, 13-Oxo-9,11-tridecadienoic acid, Pargyline, Phenanthrene, Phenethyl isothiocyanate, Phenylacetylene, 5-Phenyl-1-pentyne, Propofol, 2-*n*-Propyl-quinoline, Pulegone, Pyrene, Quinoline, Safrole, Styrene, 4-Vinylcyclohexene, 1,2,3,5-Tetrachlorobenzene, Theobromine, Theophylline, Toluene, 2-Toluidine, Tranlylcypromine, 1,2,4-Trichlorobenzene, 1,1,2-Trichloro-2-fluoroethane, 2,2,2-Trifluoroethanol, 1,2,4-trimethylbenzene, Urethane, Vinylcarbamate, 1,2-, 1,3- and 1,4-Xylene. (Total 125 chemicals)

3. 進捗状況と成果(6) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<代謝予測モデルによる予測結果>

■ 部位の予測

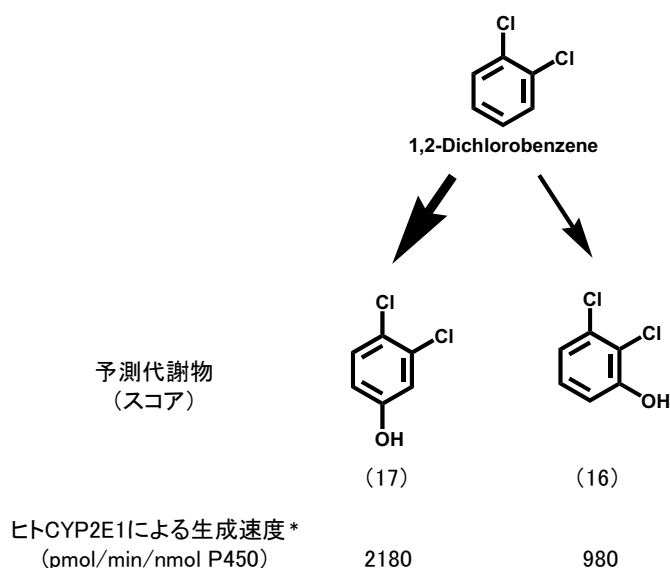
調べたCYP2E1に関連する物質(125)のうち、**すべての物質の代謝部位を予測**できた。

■ 順位の予測

特定の代謝経路のみ測定されている物質については確定できないが、**代謝プロファイルがほぼ確かな物質については、特定の2種の部分構造をもつ物質以外は、代謝部位だけでなく順序が合致**していた。

3. 進捗状況と成果(7) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<2種類の代謝経路の予測例>



*Bogaards, et al., 1995

3. 進捗状況と成果(8) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<本手法の適用性の確認>

- 未確認要素を含む5種の物質について in vitro代謝実験を実施した。
- 代謝物を生じない形態の酵素との結合は阻害を生じる(safrole)
- 酵素内基質収容空間サイズの厳密化 (t-butyltoluene)
- 例外を生じる部分構造の確認 (o-methylaniline deriv.)

3. 進捗状況と成果(9) [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

<本手法の利用の効果>

- 体内解毒能、蓄積性
 - 代謝物が有害事象に関連する可能性の判断
 - 実験動物データのヒトへの外挿の信頼性
 - 有害事象の発生機序の考察
- これらを支援する有力なツールとなる。

3. 進捗状況と成果 まとめ [ヒト・ラット代謝関連情報DB開発]

- ヒトへの毒性影響を予測する手がかりを得るため、種差の検討に必要な代謝・動態情報に的を絞ったDBを構築。
- ヒトの薬物代謝酵素CYP2E1とその基質構造に注目した予測モデルを構築。試験報告書DBの物質の一部について予測を実施し、不足する情報を補完。

21年度末に向けて代謝予測モデルの検証実験を進め、モデルの精度向上を図るとともにこれらの情報を収載したDBと利便性の高い検索システムの開発を進める。

3. 進捗状況と成果 まとめ [代謝知識情報DB]

〈開発する2つのDBを組み合わせることによる効果〉

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">■ ラット代謝マップと代謝シミュレータ<ul style="list-style-type: none">□ 類似物質を考慮 →可能性を提示□ 多段階の反応の全体を表示□ 未知の反応を予測 →新規物質の判断支援 | <ul style="list-style-type: none">■ ヒト・ラット代謝関連情報と予測モデル<ul style="list-style-type: none">□ 体内動態情報の提供 →毒性発現の判断支援□ 予測モデルによる代謝予測(部位、順位) →ヒトへの外挿判断支援 |
|---|--|

物質に注目して代謝情報を整理

生体側に注目して代謝情報を整理



物質及び生体反応の両面から代謝を捉えた情報が種差を踏まえたヒトへの毒性影響判断に役立つ

4. 最終目標への課題と達成見込み

4. 最終目標への課題と達成見込み

小項目	最終目標(平成23年度末) 出典:基本計画 p.6	最終目標達成への課題と達成見込み
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	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。	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なうとともに、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課題である。これらにより目標達成は可能である。
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。

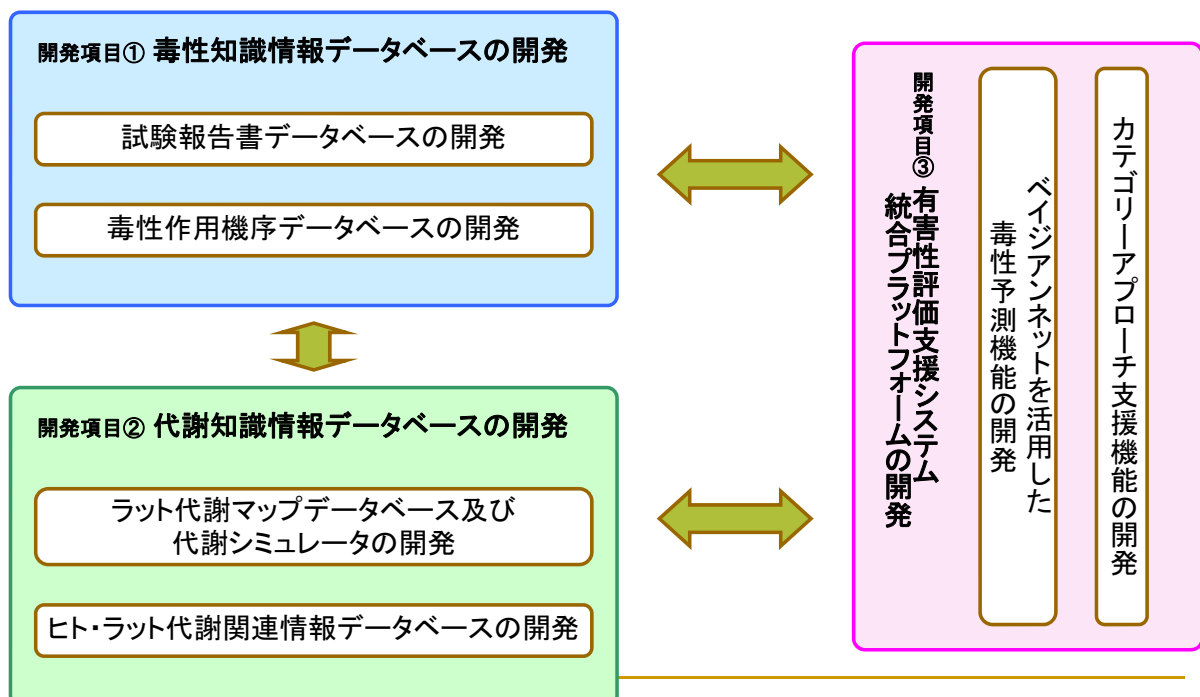
議題5 プロジェクトの詳細説明 (公開)

5.3 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

2009年8月13日(木)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



1. 開発項目の概要と目標

達成目標

(1) 最終目標 (平成23年度)

■ 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。

(2) 中間目標 (平成21年度)

■ 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。

2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

小項目	中間目標(平成21年度末) 出典:基本計画 p.7	研究開発成果	達成度
(2)ペイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発	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。	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ペ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。	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

3. 進捗状況と成果

目次

- 特徴的活性構造BASの抽出
 - BAS(basic active structure)抽出法の紹介
 - 反復投与毒性を対象とした知識ベースBASiC

- ベイジアンネットによる反復投与毒性評価システム
 - ベイジアンネットとその矛盾解析を利用した予測と評価
 - システム開発の現状と今後の課題

肝毒性データ

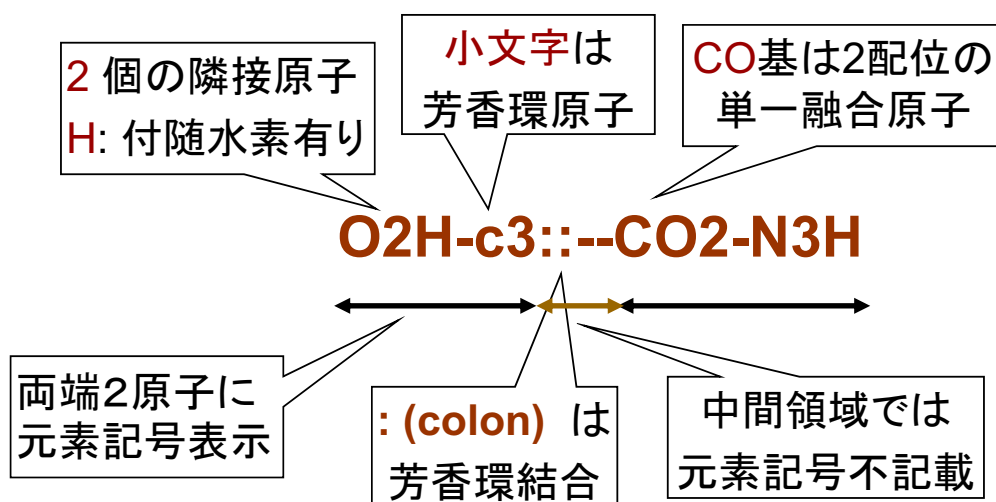
毒性知識情報データベース中の有機化合物141種

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

線形フラグメントの例

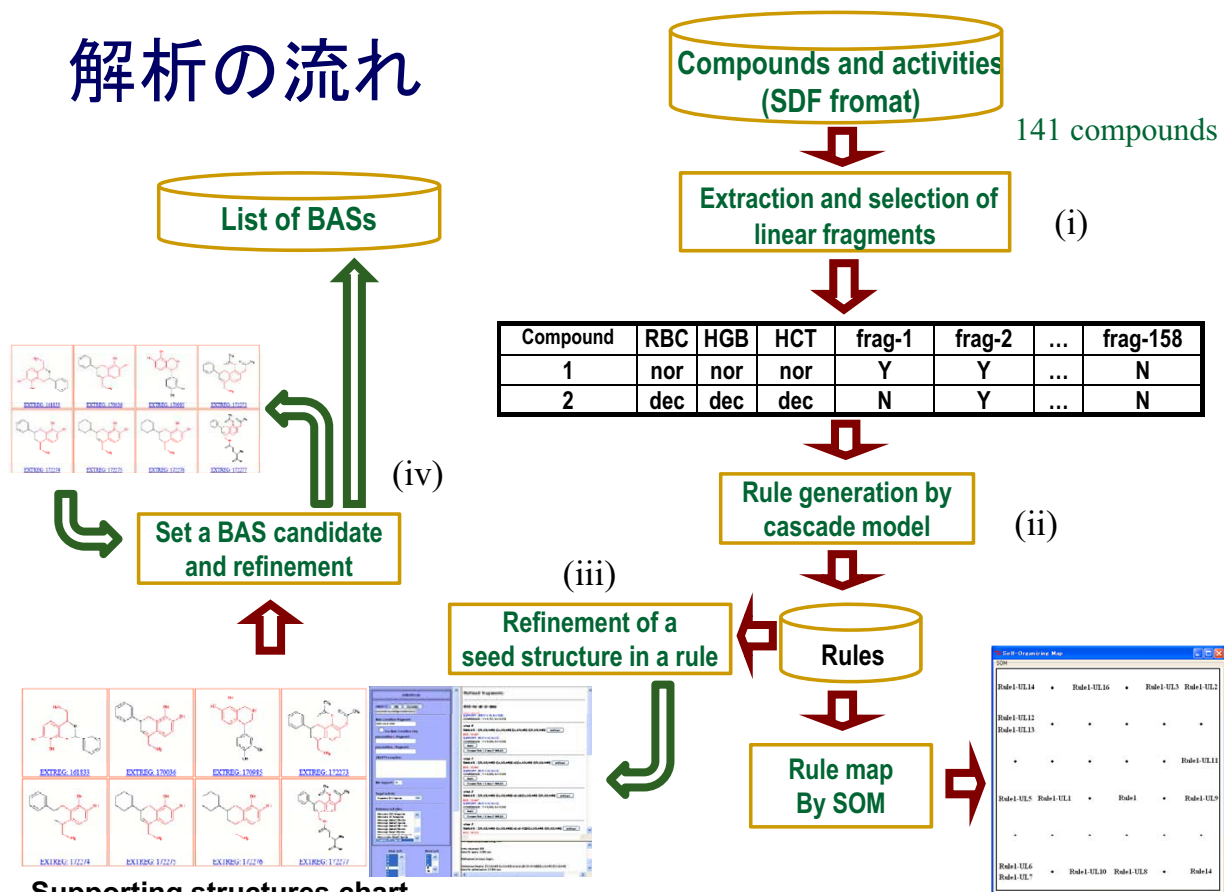


- ◆ SMILES表記にならない化学者が理解容易
- ◆ 詳細過ぎる表記を避ける

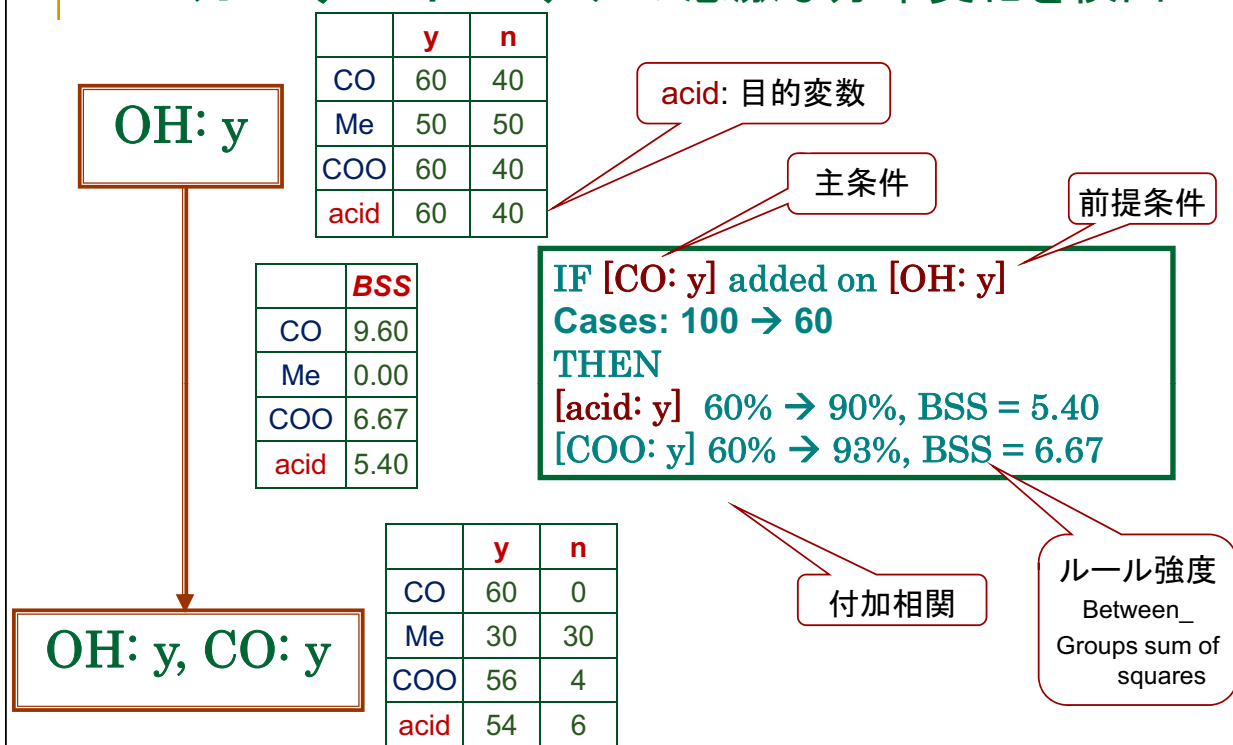
線形フラグメントの選択

1. 生成されたフラグメント：3224種
2. 出現頻度が下記範囲にあるフラグメント259種を選択
 $3\% < P(\text{fragment}) < 97\%$.
3. フラグメント対で出現の相関が大きい ($R_{ij} > 0.9$) 場合一方を採用し, フラグメント150種を選択
4. 相関が高くとも解釈に重要な8種を追加
5. 最終的に158種のフラグメント群を記述子として採用

解析の流れ



カスケードモデル: 急激な分布変化を検出



雌ラットのGOTでもっとも強いルール

Rule 1: **Cases: 60 → 3** トルエン様構造で3化合物

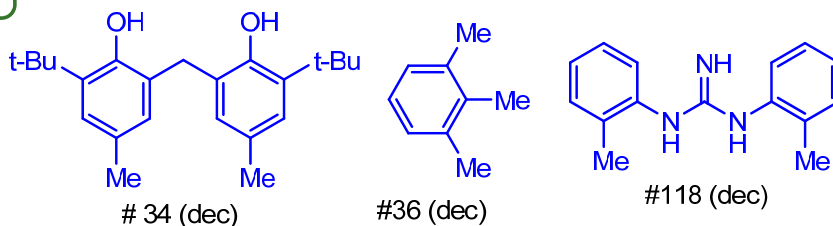
IF [C4H-c3: y]
 added on [C4H-c3::c3H:c3: n] [N3H-c3::c3:c3H: n] [O1: n] [c3H:c3:c3H:c3H: n]
 Then GOT_FR: 0.93 0.00 0.07 ==> 0.00 0.00 **1.00** (none inc dec)

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)

ortho位に置換基

これだけでは前提条件がややこしく理解不能!
 精練システムを使って構造を見ると

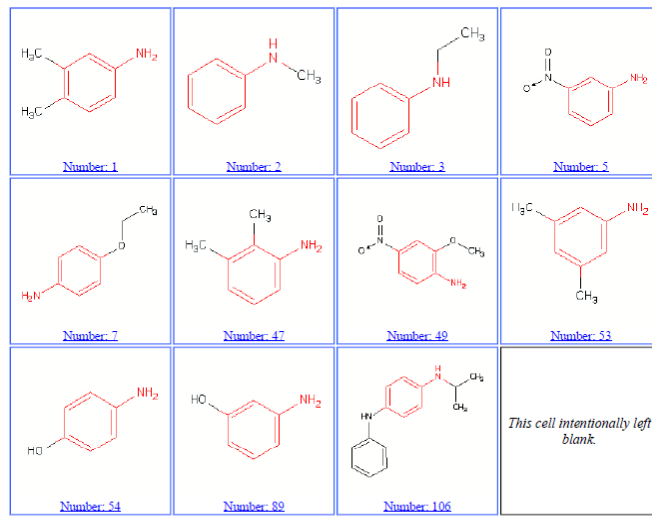
相対重量も増加



この様にして化学者がBAS候補を精査していく。
 この例はGOT減少でもありBASとして不採用。

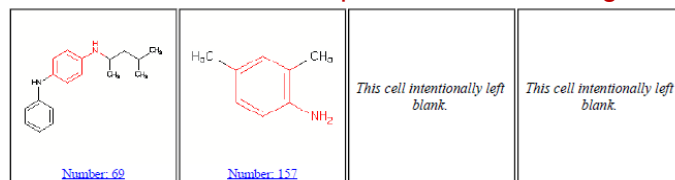
Supporting Structures Chart of Aniline

ヘモグロビン数減少化合物 compounds showing hemoglobin decrease



芳香族アミン
をBASに採用

ヘモグロビン数不変化合物 compounds with no changes in hemoglobin



ラットの28日間反復投与毒性

年度内に以下の毒性を対象とした知識ベース作成

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 肝毒性
liver toxicity <ul style="list-style-type: none"> □ 肝重量 (LIVER_MR/FR) □ GOT_MR/FR □ GPT_MR/FR | 解析中
still on going |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 腎毒性
kidney toxicity | 解析中
working |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 溶血性貧血毒性 <ul style="list-style-type: none"> □ 赤血球 (RBC_MR/FR)
red blood cell count depression □ ヘモグロビン (HGB_MR/FR)
hemoglobin □ ヘマトクリット (HCT_MR/FR)
hematocrit □ 網状赤血球 (RC_MR/FR)
reticulocytosis | 一応完了 BASiCで公開

ただし、Endpoint評価でプロジェクト
公式見解と差があり、対応を考慮中 |

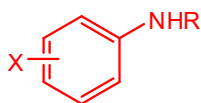
知識ベースの公開

- BASiC知識ベース <http://www.dm-lab.ws/BASiC/>
 - Basic Active Structures in Chemicals
 - 元来, 開発医薬品を対象に開発, 反復投与毒性を追加
 - 現時点では溶血性貧血のみ収載, 肝毒性は資料原簿参照
- 内容
 - ソースデータ & ルール
 - BAS table
 - 構造式, SMARTS検索式, 除外構造, 化合物数
 - 一群のBASとMisc.ですべての対象化合物を覆うことが基本. 支持化合物の重なりはできる限り回避
 - コメント
 - BAS毎の構造式一覧

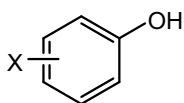
id	Active Structure	Main Condition	DMIT exception	Inc	Exc	Del	Stp	PDF file
[HGB_FR-dec]		c1ccccc1-[NHR] c1ccc(X)cc1		0	2	1	0	HGB_FR-dec.pdf
[HGB_FR-dB]		c1ccccc1-[OH] c1ccc(X)cc1	[NH] c1cc(O)c(X)cc1 c1cc(Br)cc1 c1ccc([NHR])cc1 c1ccc([NH])cc1	0	12	4	0	HGB_FR-dB.pdf
[HGB_FR-dC]		[2H]C-CH2-O-CH2-CH2-[OH] [2H]C-CH2-X-CH2-CH2-[OH]	None	0	3	3	0	HGB_FR-dC.pdf
[HGB_FR-dD]		C=O	None	1	2	3	0	HGB_FR-dD.pdf
[HGB_FR-Misc]	Speciality (or decreasing complexity)	*	***	1	3	3	0	HGB_FR-Misc.pdf

雌ラットでヘモグロビンを減少させる4種のBAS

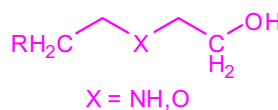
HGB_FR-dec (29)



HGB_FR-dA (0,2,11)



HGB_FR-dB (0,12,4)



HGB_FR-dC (0,0,3)

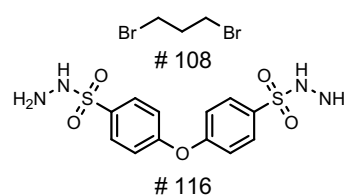
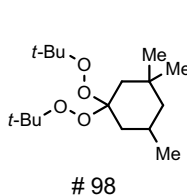
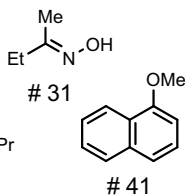
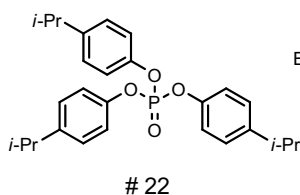


HGB_FRdD (1,26,5)

(l, m, n) は(増加, 無変化, 減少) 化合物数.

グリコールエーテルの毒性は毒性知識情報グループで独立に確認された

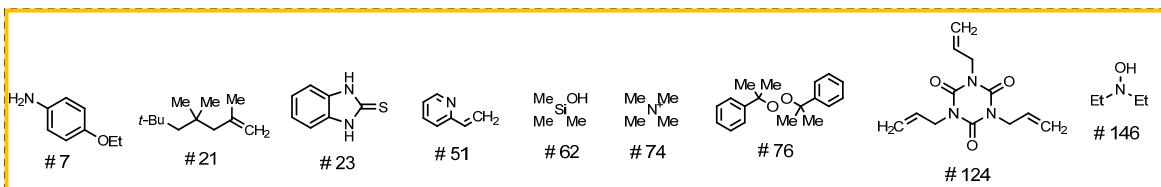
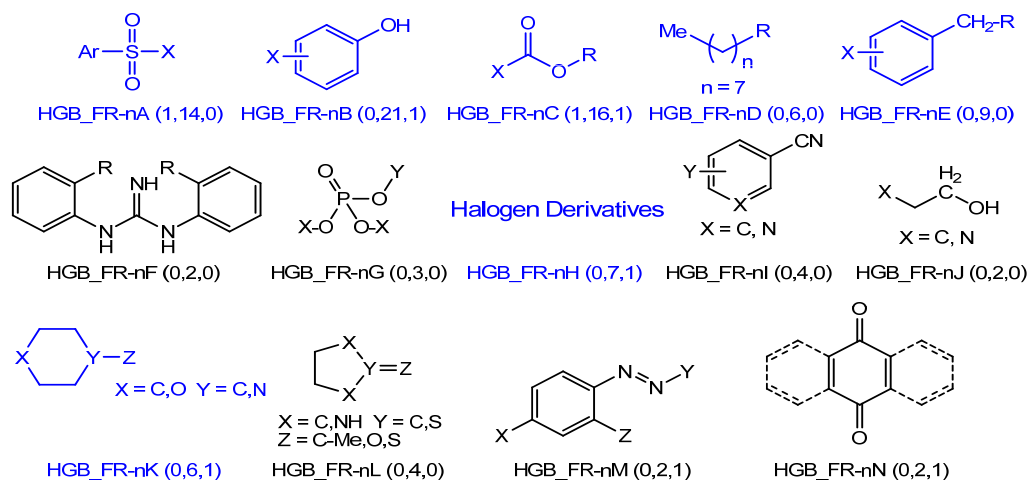
dBとdDのBASは溶血性貧血に関連する場合もあり?



上記のBASでカバーされない毒性化合物6種.

雌ラットでヘモグロビンを減少させない14種のBAS

HGB_FR-n (109)



上記のBASでカバーされない非毒性化合物9種.

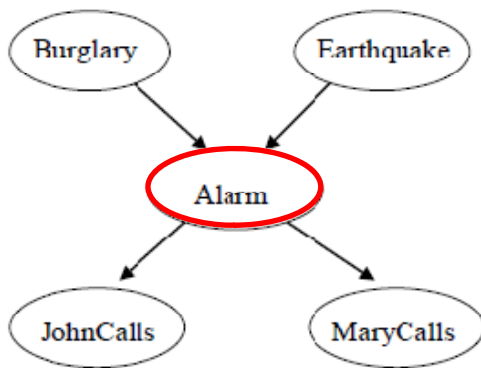
BASiC知識ベース

- 知識の整理にヒントを与える
 - 新しいカテゴリーの模索
 - ベイジアンネットの部分構造ノードとその確率
 - 専門家へのヒント提供
 - 支持構造の提示
- すべて世界でただ1つ
 - 知識ベース自体
 - カスケードモデルと精錬システムによるマイニング法

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確率表 (CPT: Conditional probability table) を作成



B, EからAへの条件付確率表

P(A B,E)	A=T	A=F
B=T, E=T	0.95	0.05
B=T, E=F	0.94	0.06
B=F, E=T	0.29	0.71
B=F, E=F	0.001	0.999

条件

泥棒が侵入して、地震が起きたとき

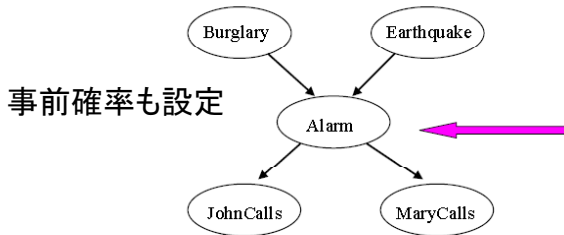
結果

0.95の確率でアラームが鳴る

CPT (conditional probability table)

$P(B) = .001$

$P(E) = .002$ 事前確率



事前確率も設定

B	E	P(A)
T	T	.95
T	F	.94
F	T	.29
F	F	.001

A	P(J)
T	.90
F	.05

A	P(M)
T	.70
F	.01

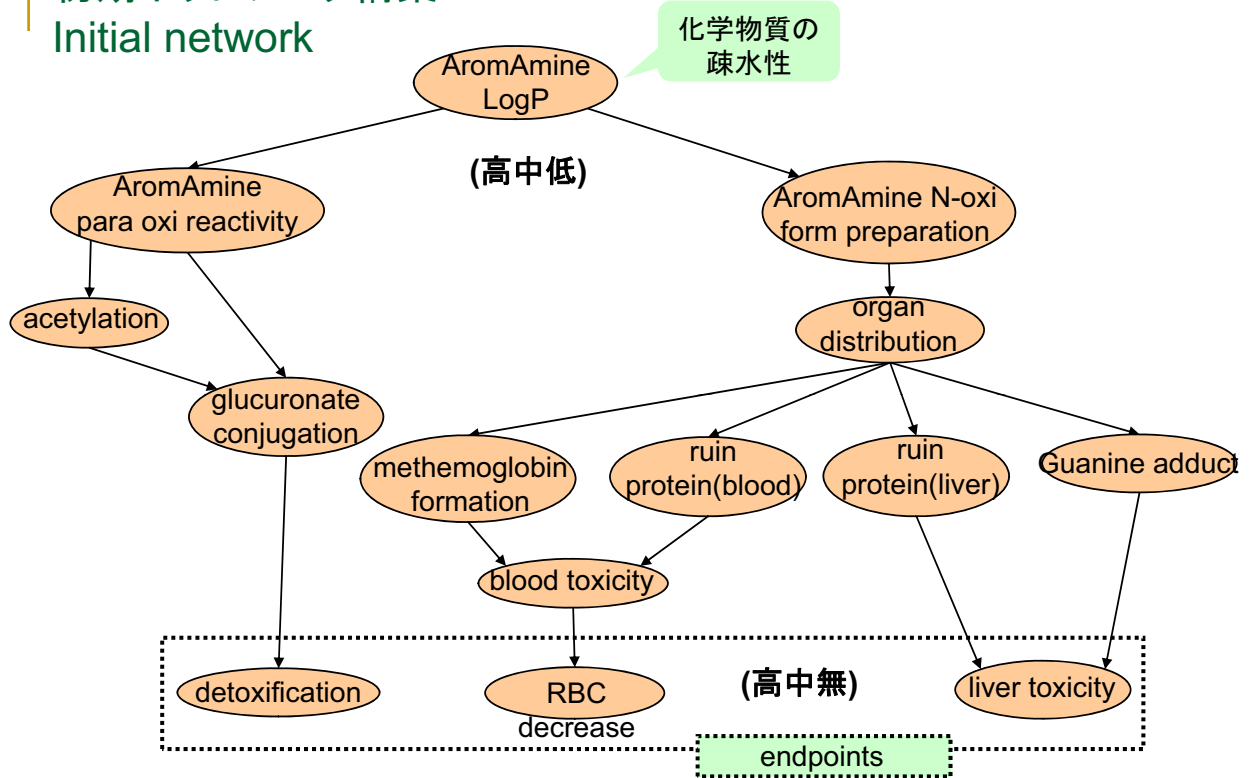
条件付き確率表

エキスパートシステムの現代的健全版

確率推論で何ができる？

- ◆ 「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

初期ネットワーク構築 Initial network



矛盾解析による専門家からの暗黙知獲得

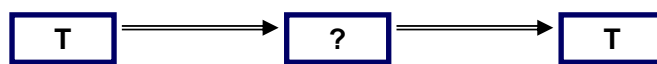
仮定するネット

	T	F
T	.90	.10
F	.10	.90

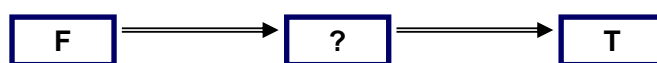
	T	F
T	.80	.20
F	.20	.80



A, Cにevidenceが与えられた時,



納得, 納得
Plausible path



ちょっとおかしい
Conflicting path

Conflict measureを計算し矛盾していれば 1. evidenceが信用できない
2. ネットがおかしい

毒性専門家の頭脳を刺激して, 仮説を引き出す

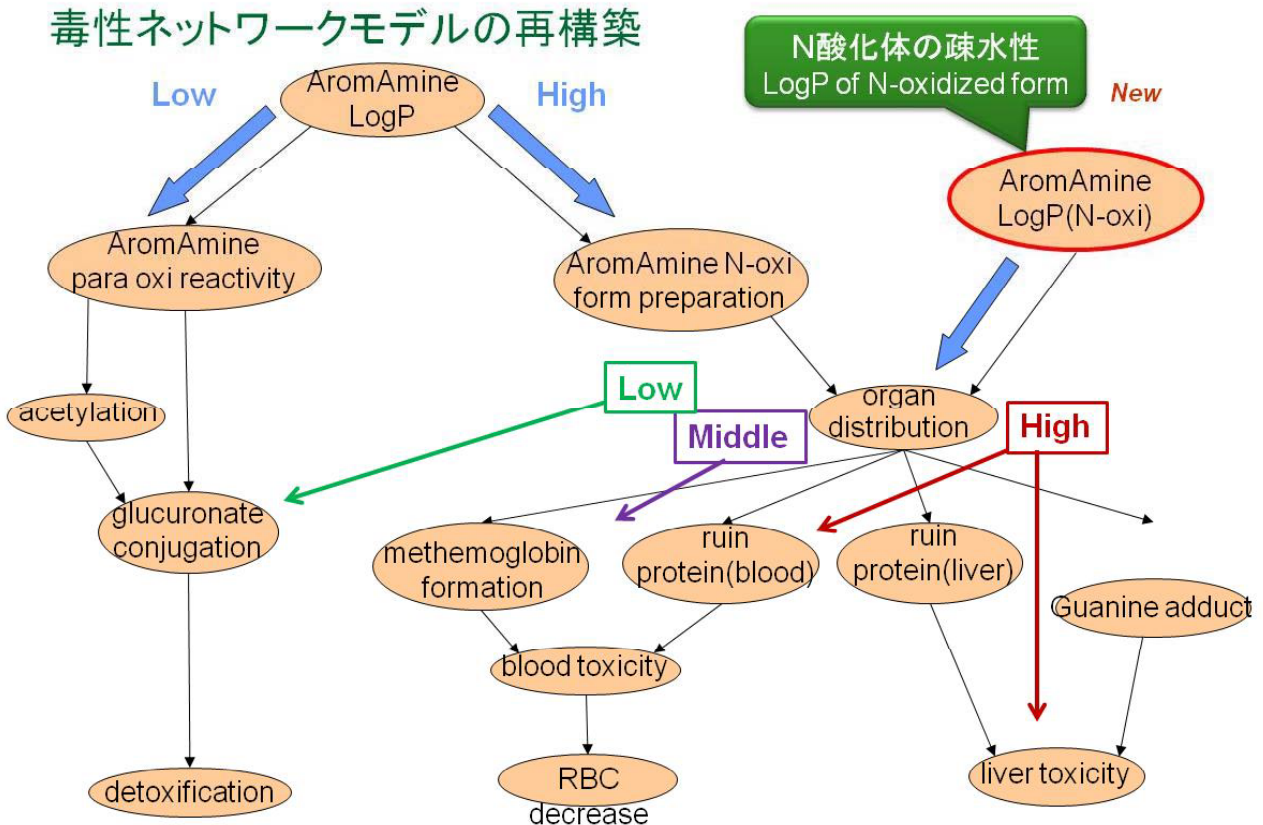
毒性推論実験

- 矛盾を起こした3物質 (芳香族アミン14物資中)
どのようにnetを変更しても、いずれかの化合物で矛盾が起こる。

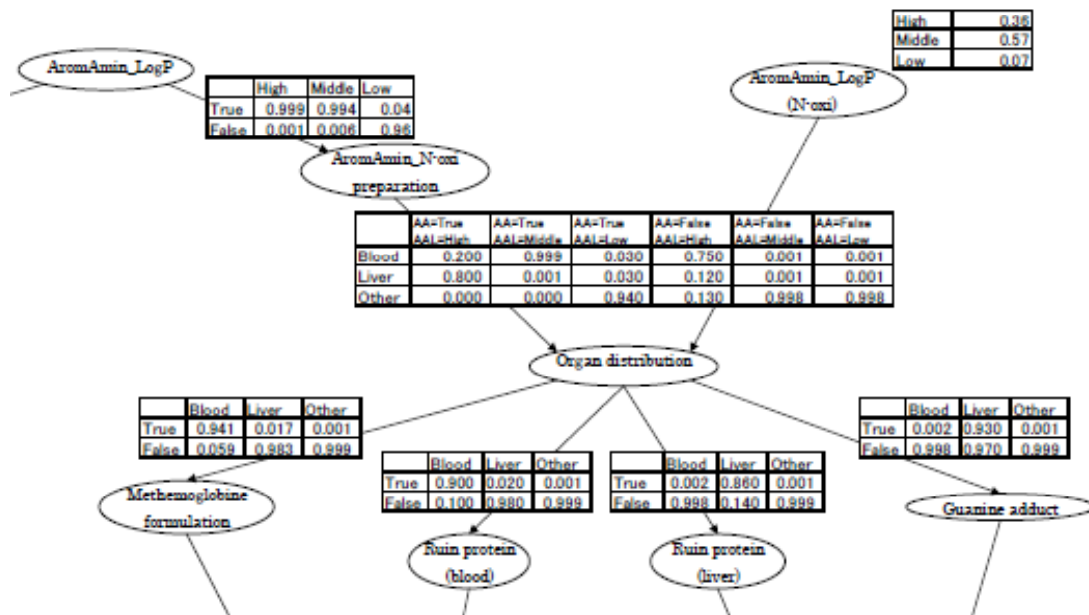
Compounds	Evidences		
	AromAmine LogP	RBC decrease	Liver toxicity
3,4-Dimethylaniline	High	-2.4 ~ 0	High
2,3-Dimethylaniline	High	-4.8 ~ -2.4	Low
3-Nitrobenzenamine	Low	~ -16.8	High

➡ 新たな要因の追加が必要である

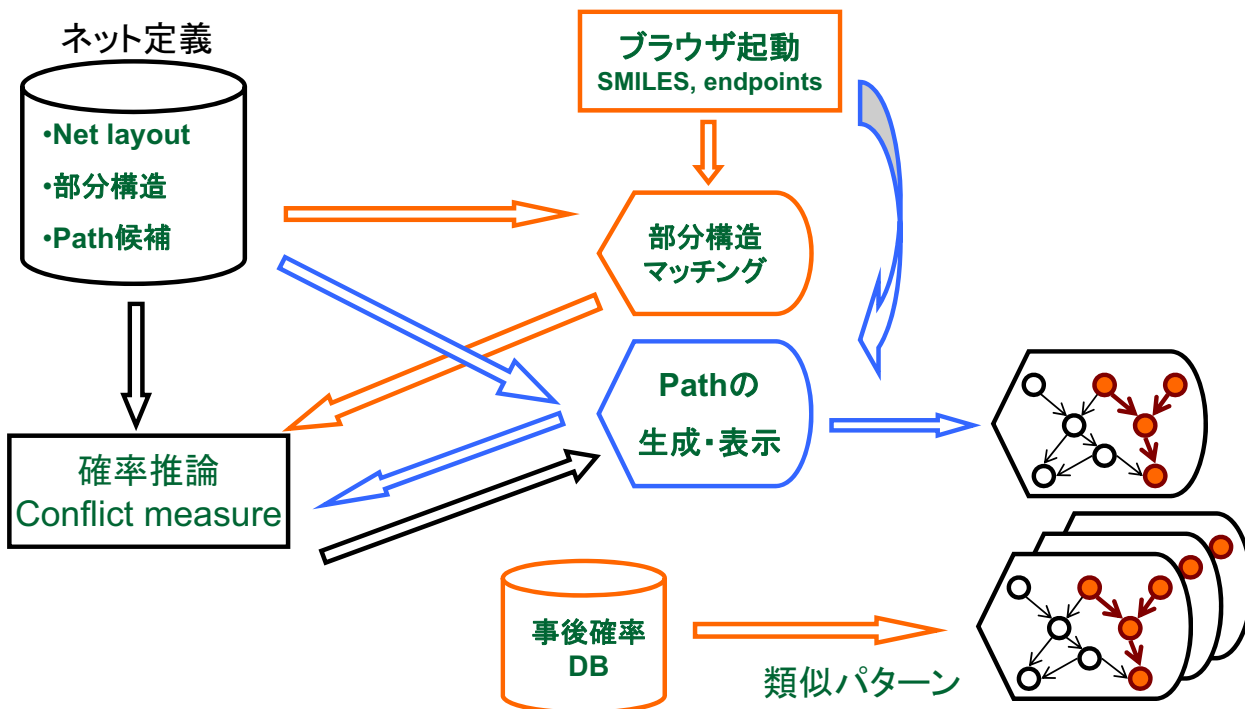
毒性ネットワークモデルの再構築



EMアルゴリズムによる条件付き確率表の推定結果(一部)



ベイジアンネットによる毒性評価システム



現状での画面表示： 予測結果

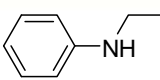
Input SMILES
Input Fragment

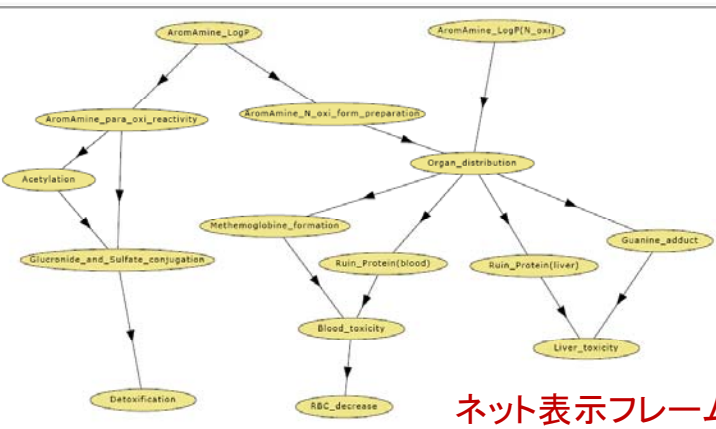
Submit Query

Evidences

<input type="checkbox"/> AromAmine_LogP	High
<input type="checkbox"/> AromAmine_LogP(N_oxi)	Middle
<input type="checkbox"/> Detoxification	False
<input type="checkbox"/> RBC_decrease	High
<input type="checkbox"/> Liver_toxicity	False

ConflictAnalysis

SMILES: CCNc1ccccc1  化合物表示フレーム



ネット表示フレーム

```

----> Thu Jul 9 18:11:11 2009
::: read XML project file :::
read 15 nodes statements

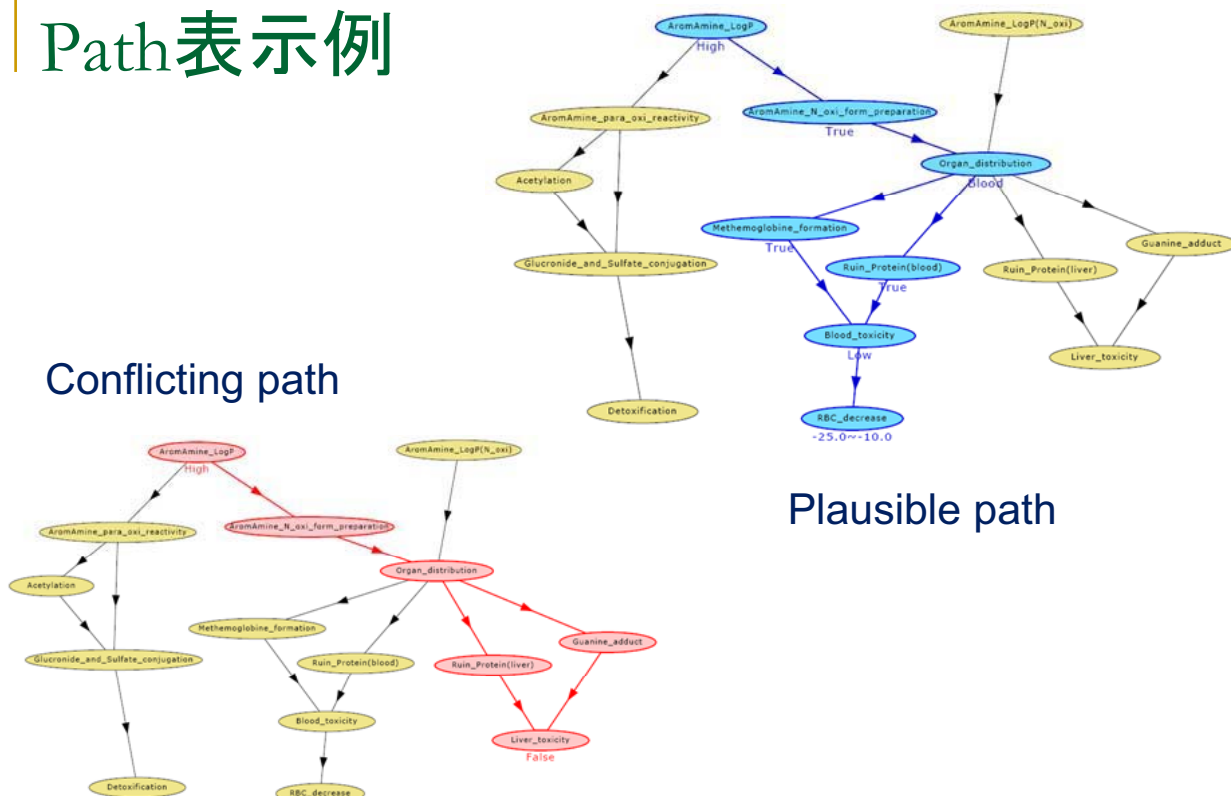
::: set Network Property :::
AromAmine_LogP node size is 3
Blood_toxicity node size is 3
Methemoglobin_formation node size is 2
RBC_decrease node size is 3
    
```

ログ出力フレーム

予測結果

Evidence
入力
予測結果
表示フレーム

Path表示例



Conflicting path

Plausible path

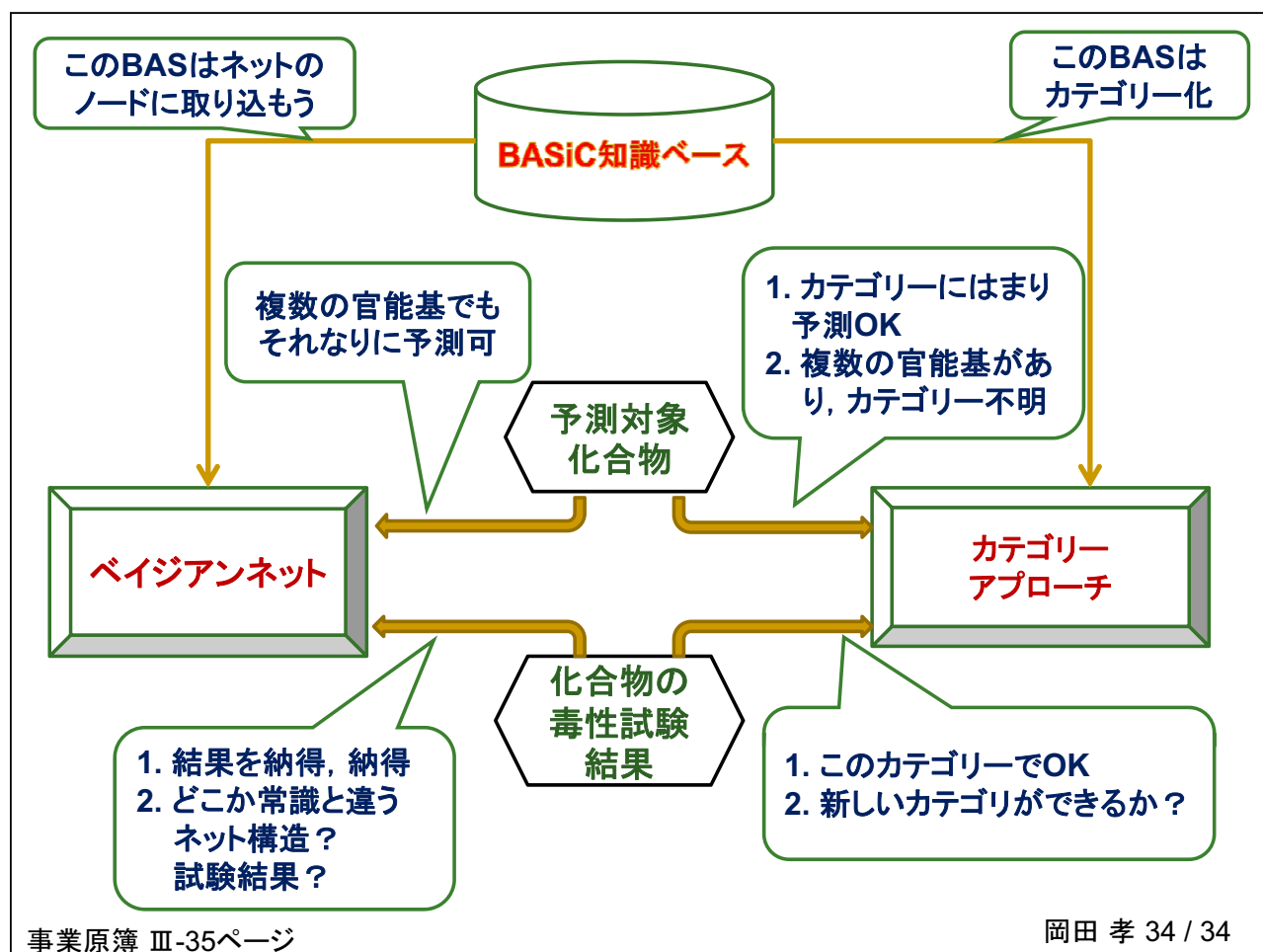
今後の開発予定

- 年度内の開発予定項目
 - 要素技術の統合によるプロトタイプシステムの完成
 - 毒性知識情報データベースから作用機序の組込
 - 拡張したネットと141化合物で条件付き確率の学習
 - 同じく141化合物を対象とした矛盾解析の実行
 - 類似した事後確率分布を示す化合物の提示
- 次年度からの開発予定項目
 - 検知した矛盾の専門家への提示と知識獲得
 - BASiC知識ベース所載部分構造のネットへの取り込み
 - 代謝知識情報データベース内容の取り込み
- システム開発の詳細は事業原簿参照
- 毒性をベイジアンネットで扱うのは世界最初
- 矛盾解析を利用した知識獲得は全分野で日本初

4. 最終目標への課題と 達成見込み

4.最終目標への課題と達成見込み

小項目	最終目標(平成23年度末) 出典:基本計画 p.5	最終目標達成への課題
(2)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	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。開発にあたっては、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。	ベイジアンネットワーク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。



実用化の見通し

■ BASiC知識ベース

- 既にInternetで公開. 非専門家も参照.
- 毒性専門家は研究対象の選択に利用
- 内部的にはカテゴリーの構築とベイジアンネットに使用
- 構築用のツール類も, ソースコードをすべて公開予定

■ ベイジアンネット

- プロジェクト終了までにNITEへ移管, 公開可
- 専門家がカテゴリーが不明時の毒性予測に使用
- 専門家が検知された矛盾をヒントとして洞察を深化
- ソースコードをすべて公開予定, ただしベイジアンネットのエンジンとOECHEMライブラリは商用ソフト

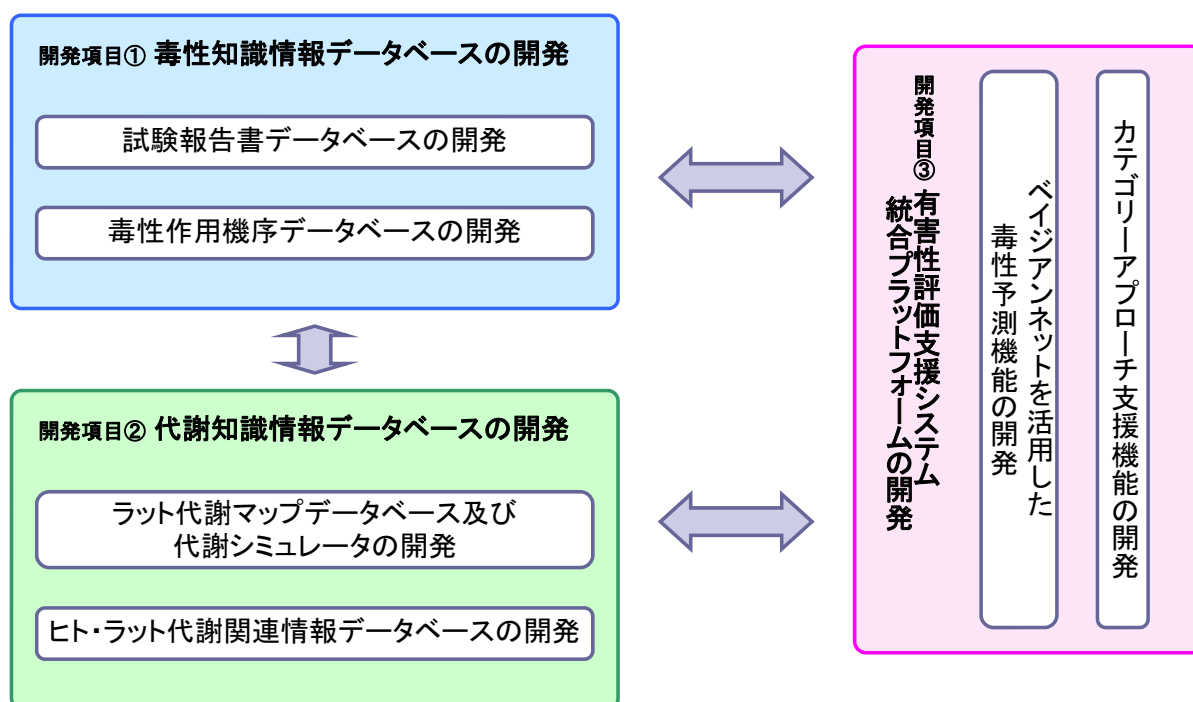
議題5 プロジェクトの詳細説明 (公開)

5.3 有害性評価支援システム 統合プラットフォームの開発

(2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発

2009年8月13日(木)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



1. 開発項目の概要と目標

開発項目の概要

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、肝臓等への影響毎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、有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発する。

達成目標

(1) 最終目標 (平成23年度)

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。

(2) 中間目標 (平成21年度)

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。

2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

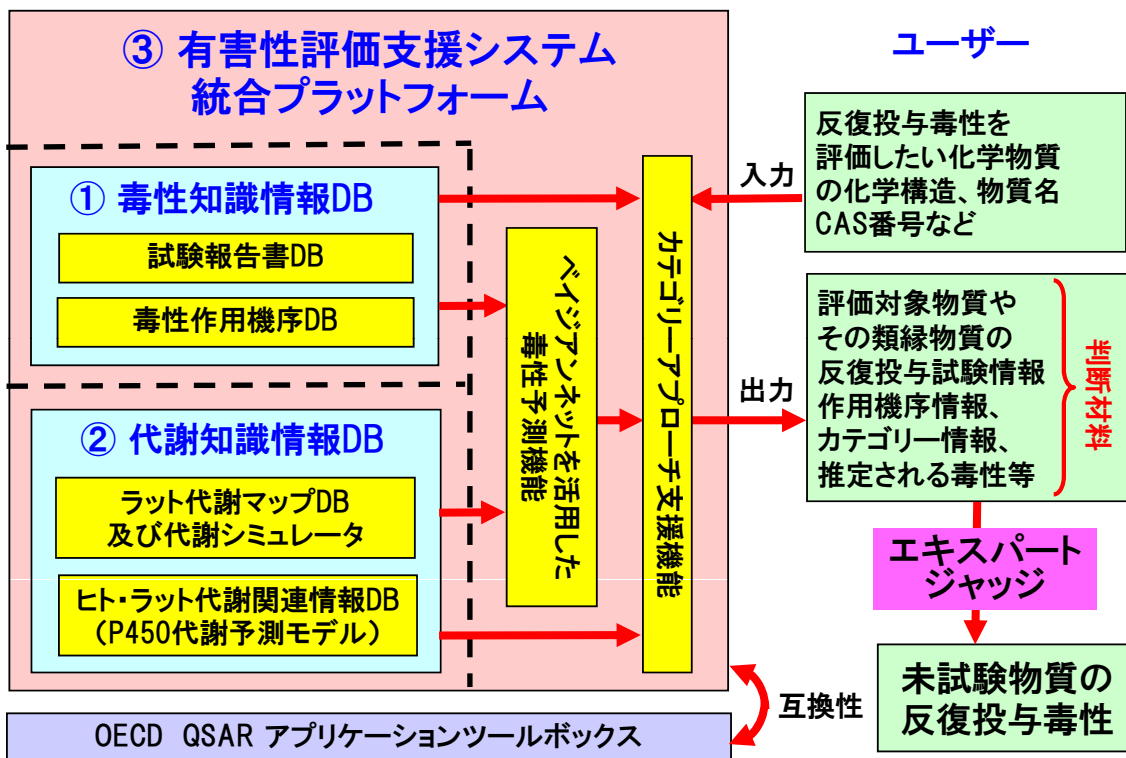
2. 中間目標(平成21年度)に対する達成度

小項目	中間目標(平成21年度末) 出典:基本計画 p.7	研究開発成果	達成度
(1)カテゴリーアプローチ支援機能の開発	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。	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。	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

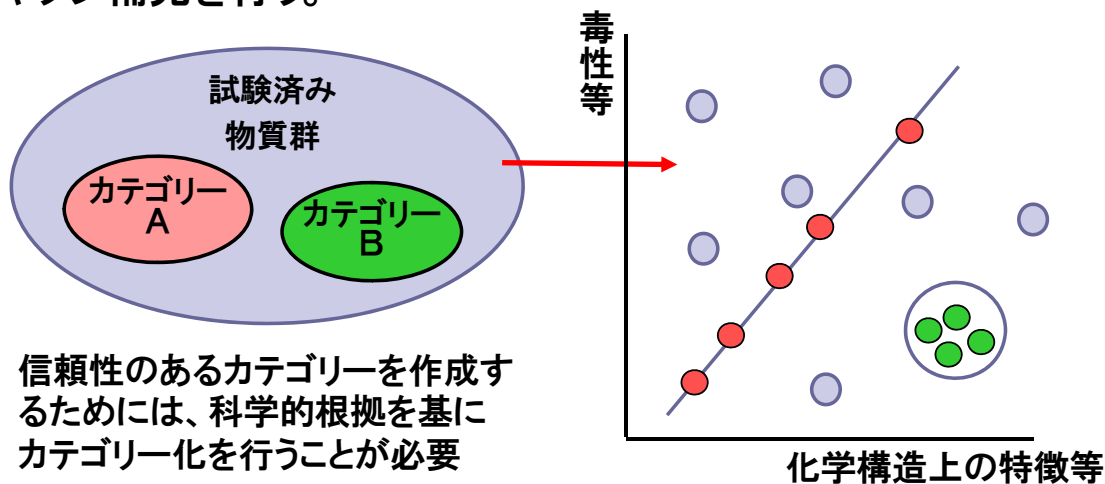
3. 進捗状況と成果

開発予定システムの構成



カテゴリーアプローチ

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¹⁾。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。



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

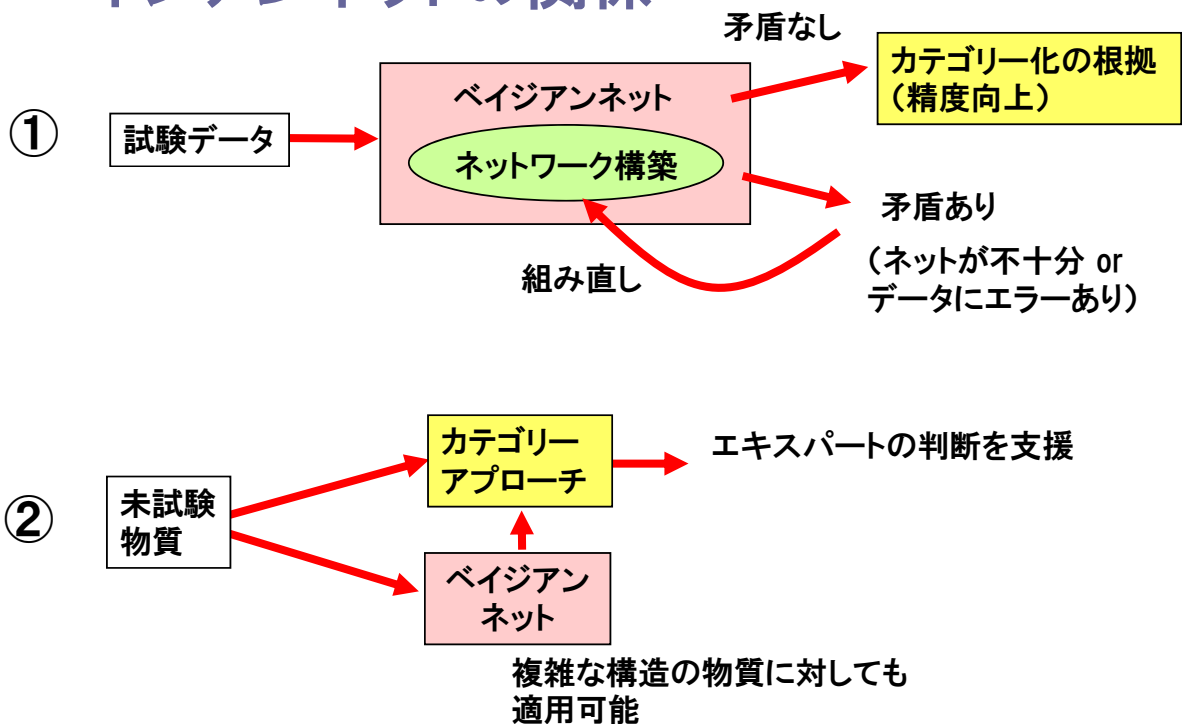
1) OECD, "Manuals for investigation of HPV chemicals" (2007) Chap 3.2.

カテゴリーアプローチ支援機能とは



本機能を実現するためには、あらかじめ各カテゴリーの領域を定義し、システムに登録することが必要(カテゴリーライブラリー)。

カテゴリーアプローチとベイジアンネットの関係



反復投与毒性のカテゴリー作成の方針

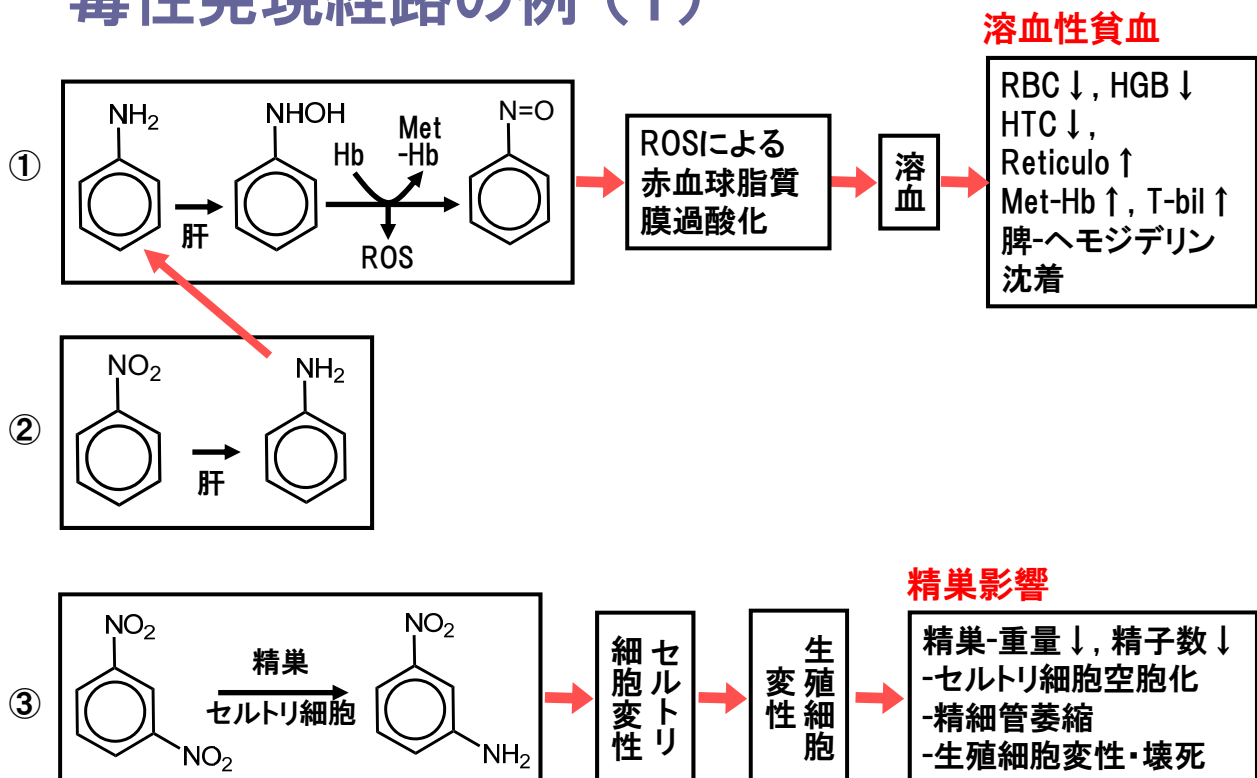
～科学的に根拠のあるカテゴリーを作成するために～

反復投与毒性について、下図のような**毒性発現経路**を考慮し、同様の**毒性発現経路**と推定される物質群をカテゴリーとして定義する。

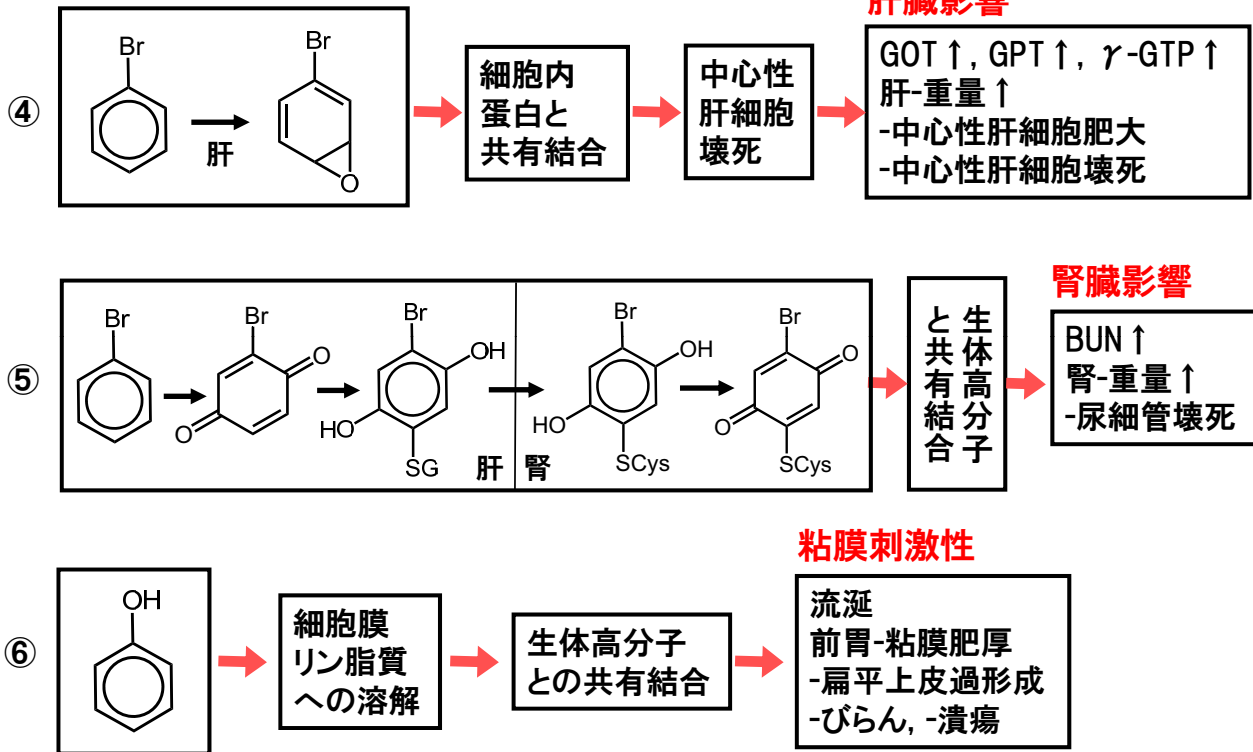


反復投与毒性試験の最終的な結果とされている、NO(A)EL、LO(A)ELや標的臓器だけでは、各試験で認められた**毒性学的影響の内容**を的確に表現できず、物質間で毒性の内容を比較すること(化学構造と毒性を関連付けること)は困難と考え、本研究では、反復投与毒性試験の結果を所見の組合せで表現することとした。

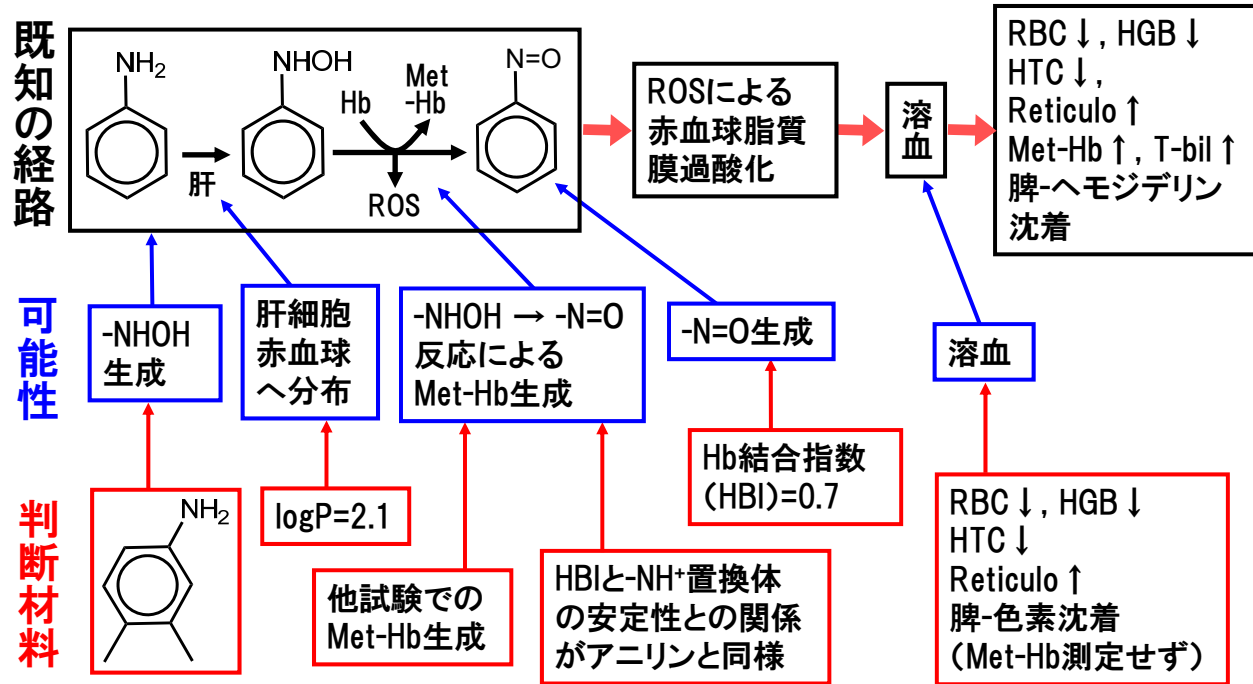
毒性発現経路の例 (1)



毒性発現経路の例 (2)



毒性発現経路の推定例



種々の判断材料により、3,4-ジメチルアニリンは、上記アニリンと同様の毒性発現経路を有すると推定できる。

毒性発現経路の推定例

判断材料

推定結果

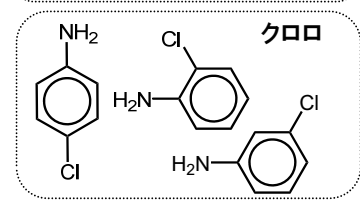
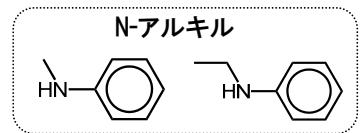
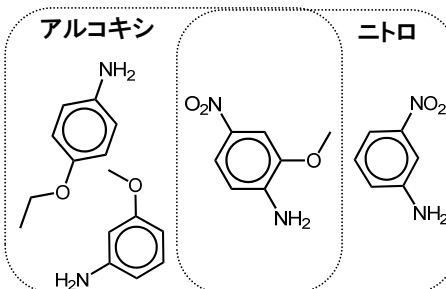
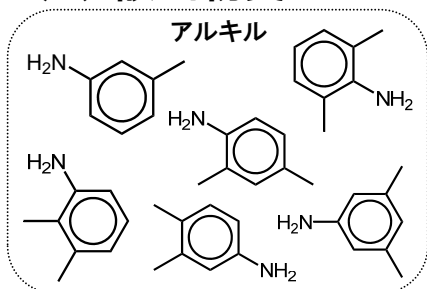
	構造	logP	代謝物		HBI	HBI NH ⁺ 相関	Met-Hb	反復投与毒性 (雄ラット, 28日)		毒性発現経路の推定	
			NH ₂	N=O				用量*	関連所見	結果	考え方
1		2.2	/	virto	2.3	○	vitro vivo	10~50	HGB ↓ T-bil ↑	○	反復毒性所見は判断材料として弱い(低用量のため)、他の判断材料により推定可能。
2		-2.1	/					1000	なし	×	脂溶性が低いため、肝細胞及び赤血球に分布せず排出される。
3		1.6	virto	vitro vivo				25~125	RBC ↓, HGB ↓ HTC ↓, Reticulo ↑ T-bil ↑ 脾一色素沈着	○	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)

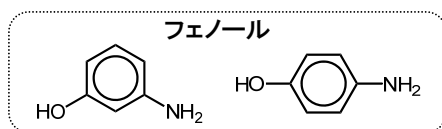
毒性専門家の知見を反映

カテゴリー該当物質の明確化

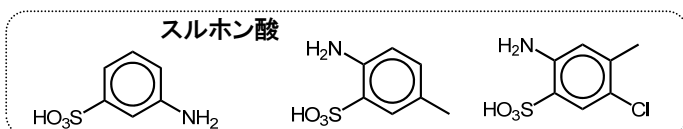
(1) 該当物質



(2) 該当の可能性あり



(3) 該当しない



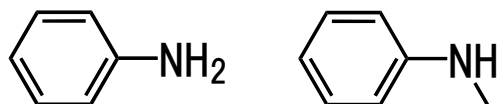
カテゴリーに該当する物質の特徴が明確になり、カテゴリーの該当領域を定義することができるようになった。

カテゴリー領域の定義

アニリン溶血性貧血カテゴリー

以下の①～③すべての条件を満たす物質

① 以下の部分構造のうち、どちらかを有する



② 環は一つ

③ $\log P \geq 1$



有害性評価支援システム統合プラットフォームの
カテゴリーライブラリーへ登録

作成したカテゴリーに該当する 未試験物質とその判断材料の例

	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=0								N=0				
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

未試験物質の反復投与毒性の予測

① 該当カテゴリーの特定 = 毒性の種類の予測。



② 毒性の強度(影響量やパラメータの変動)の予測。

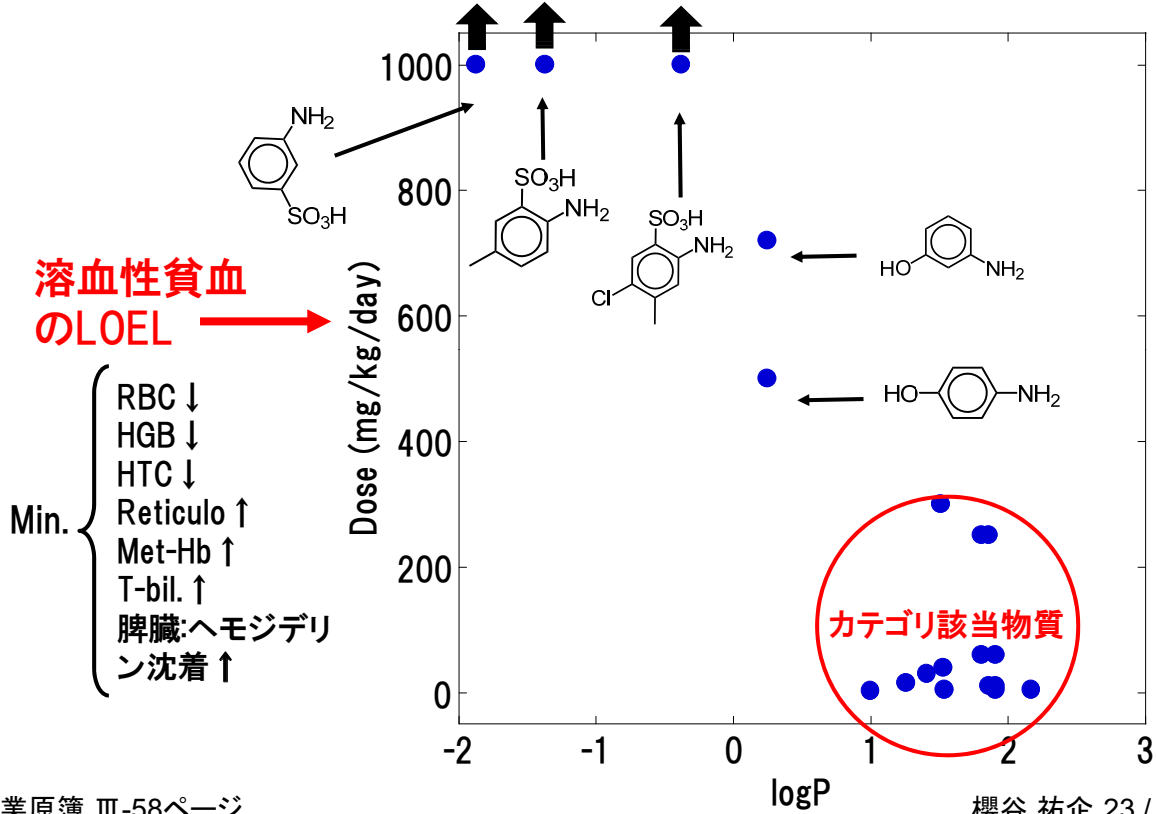
各毒性指標に対するLOELの定義

2,3-ジメチルアニリンの例 (28日、雄ラット)

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 ↑	×	×	×	-	
	γ-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	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

解析に使用

溶血性貧血に対する最小影響量の予測



作成したカテゴリー

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		アントラキノニン類	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	

カテゴリーアプローチ支援機能（システム構築）

a) 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

b) 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。

c) 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。

d) 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。

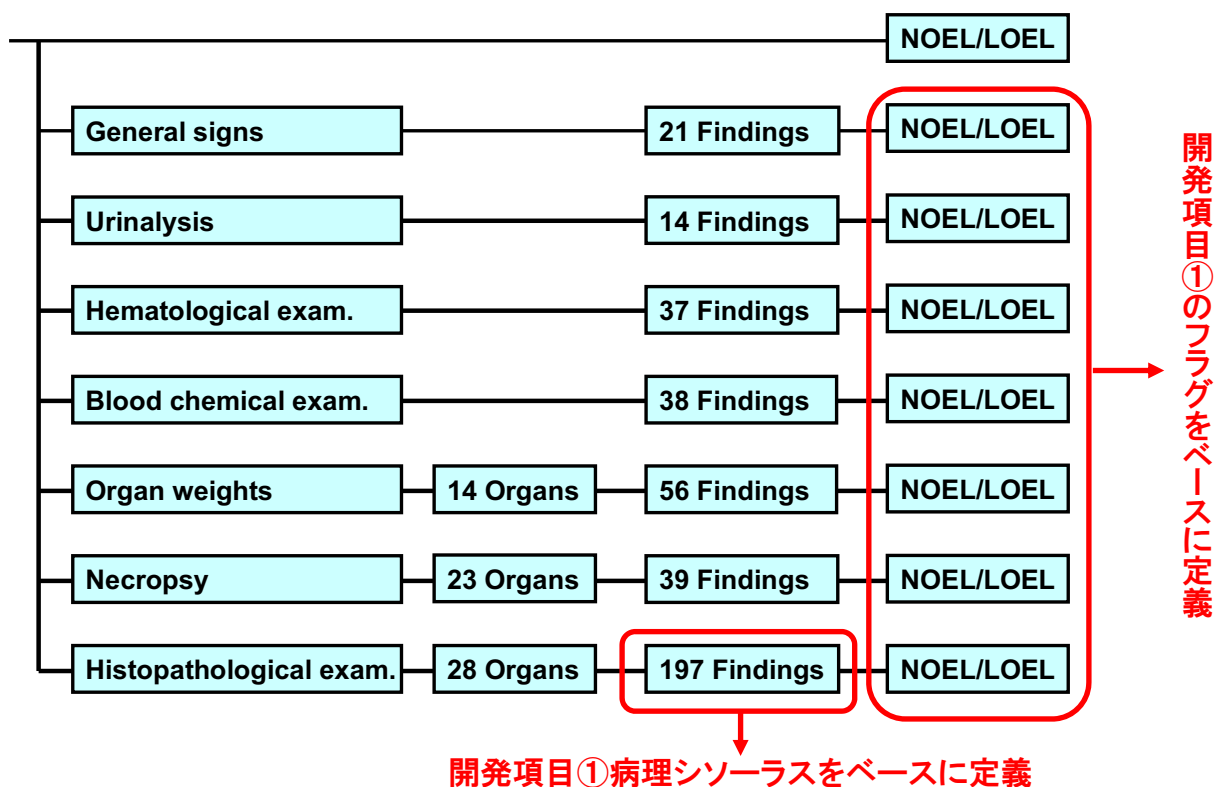
e) データギャップ補完

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。




f) レポート作成（平成21年度開発予定）

※ 本システムでは、ユーザ自身が反復投与毒性試験データ及びカテゴリーを登録することができ解析に用いることができる。

反復投与毒性表現のためのデータストラクチャー



画面イメージ

	1 (Target)	2	3	4
Structure				
		↑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。

事業原簿 Ⅲ-61ページ

櫻谷 祐企 27 / 30

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開発できる見込みとなった(主要部分は、動作確認済み)。

事業原簿 Ⅲ-61ページ

櫻谷 祐企 28 / 30

4. 最終目標への課題と達成見込み

4. 最終目標への課題と達成見込み

小項目	最終目標(平成23年度末) 出典:基本計画 p.5	最終目標達成への課題
(1)カテゴリーアプローチ支援機能の開発	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。開発にあたっては、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。	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、ペー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。

議題5 プロジェクトの詳細説明（公開）

5.4 実用化の見通し

2009年8月13日(木)

1. 実用化の見通し

成果の意義

- (1) 世界初の反復投与毒性予測システム
- (2) 世界に先駆けた特徴的な個別技術成果

病理シソーラスを反映した検索システムを備えた
反復投与毒性試験報告書のデータベース

ラットの代謝シミュレータ

P450代謝予測モデル

毒性予測のためのベイジアンネット

反復投与毒性を対象としたカテゴリアプローチの
方法論と支援システム

開発成果の公開・普及の見通し

有害性評価支援システム統合プラットフォームの公開

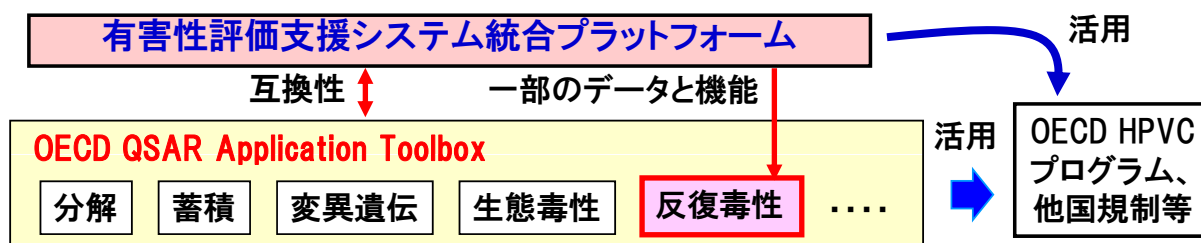
- (1) NITEホームページからの公開
化学物質管理のナショナルセンターから一般に広く公開。
- (2) スタンドアロン版の公開
企業秘密の新規化学物質の評価に。
- (3) 企業の基幹システムへの搭載
富士通がカスタマイズ事業を展開予定。
- (4) OECD QSAR Application Toolboxへの貢献
データ及び機能の一部を提供。国際標準としての公開。

国際標準化への取組

～OECD QSARプログラムとの連携～

OECDのApplication Toolbox (フェーズ2)の開発において反復投与毒性に関する部分の開発に参画。

- ・反復投与毒性試験データの提供
- ・病理所見シソーラスの提案
- ・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



成果の普及 (1)

～成果の外部発表～

1. 論文・学会発表

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

前プロジェクト「既存化学物質安全性点検事業の加速化」の同時期と比較し外部発表件数は大幅に増加。

2. インターネットによる成果の公開 ～関西学院大学 BASiC～

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、反復投与毒性試験の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た結果を平成21年度に公開。

成果の普及 (2)

～想定されるユーザへの普及活動～

1. 第36回トキシコロジー学会学術年会(H21)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」
 - ・我が国のトキシコロジストに対し当事業の活動をアピール
 - ・化学物質の届出・審査に携わる産学官の関係者により、他の試験項目(分解・蓄積・遺伝毒性・生態毒性)と併せ、*In silico* 評価手法の化学物質管理への適用のあり方についてパネルディスカッションを実施。
2. NITE化学物質管理センター成果報告会(H20、H21)
 - ・化学物質を取扱う事業者に対し当事業の活動をアピール
 - ・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を実演し、参加者との意見交換を実施。

公開された成果の実用化の見通し

(1) 化審法審議会 (NITE及び国立衛研)

反復投与毒性に関する初の審査支援ツール
豊富で有用な判断材料を素早く提供
→的確で効率の良い審査を支援
新規化学物質のデータを随時登録することにより、
→最新の知見を審査に反映することを支援

(2) 改正化審法における優先化学物質評価

- ① リスクベースの評価にシフト
→反復投与毒性のLOAELは重要
- ② 既存化学物質も評価対象に
→評価物質数の増大に伴い動物試験のみでは対応困難

開発品の
使用機会大

公開された成果の実用化の見通し

(3) OECD HPV点検プログラムへの活用

OECD QSAR Application Toolbox との互換性から、本プロジェクトの開発品がOECD HPV点検プログラムのデータギャップ補完に利用される可能性は大きい。

(4) 事業者の自主的な有害性評価への活用

ユーザ独自のデータを追加、解析することも可能。
→安全な化学物質を効率良く開発することを支援。

2. 波及効果

本事業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

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750～950万円であり、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。

(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。

本事業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

化学構造と毒性に関する研究の促進
動物実験削減による経済的効果、社会的効果(動物福祉)
貿易障壁の低減(海外利用)

(2) 民間企業への波及効果

in silico 評価ツール導入の促進

(3) 事業実施自体が生んだ波及効果

実施者間において多分野の専門家が交流
経産・厚労・環境省の3省が関与
日本-ブルガリア初の共同研究例

本事業成果の間接的な波及効果

(4) 既存システム/後続の関連検討への波及効果

開発手法の他の試験項目への応用
化学物質のリスク・安全性評価体系への寄与

(5) 国民全体への波及効果

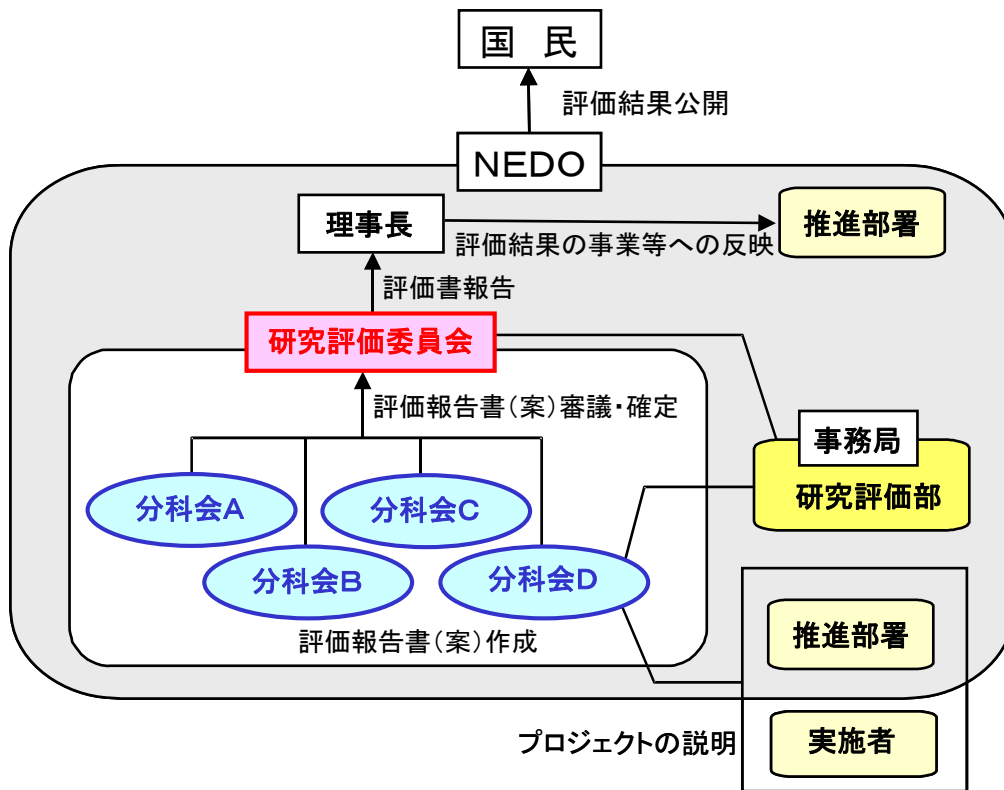
既存化学物質の安全性の明確化による化学物質管理の促進
→ 国民全体の安全・安心へ

参考資料 1 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて研究評価を実施する。

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）における研究評価の手順は、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、評価報告書（案）を策定の上、研究評価委員会において確定している。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において。

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
- 社会に対する説明責任を履行するとともに、
経済・社会ニーズを取り込む
- 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を
促進する

としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員選定に当たっては以下の事項に配慮して行う。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題その他社会的ニーズ
関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外し、また、事前評価の妥当性を判断するとの側面にかんがみ、事前評価に関与していない者を主体とする。

これらに基づき、分科会委員名簿にある6名を選任した。

なお、本分科会の事務局については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構研究評価広報部が担当した。

3. 評価対象

平成19年度に開始された「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」プロジェクトを評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び研究実施者からのヒアリングと、それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価及び実施者側等との議論等により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、研究実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、研究評価委員会による『各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格、中間・事後評価の別等に応じて、各分科会において判断すべき者である。』との考え方に従い、第1回分科会において、事務局が、研究評価委員会により示された「標準的評価項目・評価基準」（参考資料 1-7 頁参照）をもとに改定案を提示し、承認されたものである。

プロジェクト全体に係わる評価においては、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義や実用化への見通し等について評価した。各個別テーマに係る評価については、主にその目標に対する達成度等について評価した。

評価項目・評価基準

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 「環境安心イノベーションプログラム」の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との関係で十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。

- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は公開性が確保されているか。

(3) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 研究内容に新規性がある場合、知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4) 成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5) 成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化の見通しについて

(1) 成果の実用化可能性

- ・ 整備した知的基盤についての利用は実際にあるか、その見通しが得られているか。
- ・ 公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は整備されているか、その見込みはあるか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。
- ・ J I S 化、標準整備に向けた見通しが得られているか。注）国内標準に限る
- ・ 一般向け広報は積極的になされているか。

(2) 波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

標準的評価項目・評価基準（中間評価）

2008. 3. 27

【中間評価 標準的評価項目・評価基準の位置付け（基本的考え方）】

標準的評価項目・評価基準は、第17回研究評価委員会（平成20年3月27日付）において以下のとおり定められている。（本文中の記載例による1…、2…、3…、4…が標準的評価項目、それぞれの項目中の(1)…、(2)…が標準的評価基準、それぞれの基準中の…が視点）

ただし、これらの標準的評価項目・評価基準は、研究開発プロジェクトの中間評価における標準的な評価の視点であり、各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格等に応じて、各分科会において判断すべきものである。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 特定の施策（プログラム）、制度の下で実施する事業の場合、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。

- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

※基礎的・基盤的研究及び知的基盤・標準整備等の研究開発の場合は、以下の項目・基準による。

*基礎的・基盤的研究開発の場合

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

* 知的基盤・標準整備等の研究開発の場合

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は公開性が確保されているか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 研究内容に新規性がある場合、知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 整備した知的基盤についての利用は実際にあるか、その見通しが得られているか。
- ・ 公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は整備されているか、その見込みはあるか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。
- ・ J I S 化、標準整備に向けた見通しが得られているか。注）国内標準に限る
- ・ 一般向け広報は積極的になされているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

本研究評価委員会報告は、独立行政法人新エネルギー・産業技術
総合開発機構（NEDO 技術開発機構）研究評価部が委員会の事
務局として編集しています。

平成21年10月

NEDO 技術開発機構

研究評価部

統括主幹 竹下 満

主幹 寺門 守

担当 梶田 保之

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO 技術開発機構のホームページに
掲載しています。

(<http://www.nedo.go.jp/iinkai/kenkyuu/index.html>)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージア川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162