
**令和元年度化学物質安全対策
(毒性発現予測システムの化学物質安全性審査への導入促進に係る調査)
調査報告書**

令和2年3月

みずほ情報総研株式会社

Mizuho Information & Research Institute, Inc.

みずほ情報総研

目次

1.	本事業の背景と目的	p. 2
2.	インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査	p. 5
	2.1 調査内容及び調査方法	
	2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向	
	2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト	
	2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討	
3.	国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査	p. 43
	3.1 調査内容及び調査方法	
	3.2 収集フォーマットの検討及び作成	
	3.3 学習データの選定及び収集	
	3.4 構造情報及び毒性情報等の分析	

1. 本事業の背景と目的

1.1 背景と目的

1.

本事業の背景と目的

1. 本事業の背景と目的

1.1 背景と目的

背景と目的(仕様書より抜粋)

新たに開発した化学物質を上市するためには、日本では化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）に基づき当該化学物質の安全性審査等を経る必要がある。審査等に必要有害性情報を得るための様々な安全性試験が法令等により規定されており、そのうちヒト健康に対する有害性の評価には、現在はラット等動物を用いた毒性試験が求められている。一般的に、このような動物試験には、多くの費用と時間がかかるため、事業者にとって大きな負担となっている。

このような中、動物試験に依らない、より低コスト・短期間で有害性評価を可能とするインシリコ手法（コンピューター・シミュレーション）による有害性予測手法の開発・活用が世界的に進められている。特に、欧州及び米国をはじめとした主要国では動物実験廃止に向けた潮流が広がっていることもあり、化学物質の安全性評価にインシリコ手法の適用を積極的に進める傾向にあり、今後も流れは加速していくことが予想される。

我が国でも政府主導により、毒性試験データ等を集積して化学物質の分子構造や物理化学的性状から毒性の評価を支援する「有害性評価支援システム統合プラットフォーム：H E S S」を開発したほか、更なる予測精度向上を目指したプロジェクトが進行中である。一方で、これらインシリコ手法によるアプローチは、予測精度の検証や活用実績が不十分である等の理由から、現時点では法令上の安全性評価手法として日本では十分な行政利用が出来ておらず、特に毒性評価に関しては依然として負荷の大きい動物試験が課されているのが現状である。

以上の背景を踏まえて、本事業では諸外国のインシリコ手法の行政利用の実態等を調査するとともに、インシリコ手法に活用可能な国内外に存在する毒性試験情報の調査を行い、国内のインシリコ手法の予測精度向上や改善見込の考察を行い、インシリコ手法の行政利用を阻む課題等の解決に向けた提案を行うことを目的とする。

1. 本事業の背景と目的

1.2 調査項目

□ 本事業における調査項目を以下に示す。

調査項目	実施内容
(1) インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査	・ 欧州及び米国のインシリコ手法の行政による活用状況及び活用にあたっての課題を調査 ・ 国内におけるインシリコ手法の活用にあたり顕在化し得る諸課題を抽出するとともに、日本での活用に向けた方法を検討・提案
(2) 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査	・ EU のREACH に登録・公表されている試験データをはじめとした国内外に存在する反復投与毒性試験に関するデータのうち試験データの種類、化学物質の構造、試験実施機関及び所見の記載状況等を勘案してインシリコ手法として活用可能な情報が存在する120物質以上を選定 ・ インシリコ毒性発現予測システムの学習データとして予測精度の向上や適用範囲の拡大等にどの程度貢献するかを考察 ・ 各物質の物性パラメータ、構造情報及び毒性情報等について分析

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.1 調査内容及び調査方法

2.

インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.1 調査内容及び調査方法

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.1 調査内容及び調査方法

【仕様書3.（1）】

諸外国においてヒト健康に関するインシリコ手法の活用に向けた動きが加速していることを踏まえ、欧州及び米国のインシリコ手法の行政による活用状況及び活用にあたっての課題を調査する。それらの調査結果を踏まえ、国内におけるインシリコ手法の活用に関し顕在化し得る諸課題を抽出するとともに、日本での活用に向けた方法を検討・提案する。

その際、平成30年度化学物質安全対策（欧米等の化学物質規制における毒性発現予測システム等の活用実態に関する調査）の成果を十分に活用する。

※動物試験代替法について、「インシリコ」、「リードアクロス」、「（Q）SAR」、「NAMs(New Approach Methodologies)*」等の手法・呼ばれ方があるが、本報告書においてはそれらを総称して以降、「QSAR等」と呼ぶこととする。

*NAMs: 従来手法に対し、規制における利用経験が不十分な新しい手法（In vitro, In chemico, HTS, HCS, Omics, In silico, (Q)SAR, Groupingなど）

【方針①】最新の欧州及び米国におけるQSAR等活用動向調査

- 主に欧州REACH規則及び米国TSCAを対象としてQSAR等活用動向を文献調査を行った。
- OECD会合「QSAR Toolbox Management group」（11月21日～22日）に参加し、QSAR等活用動向の情報収集を行った。

【方針②】最新の全身毒性試験代替に向けたプロジェクト調査

- EU ToxRisk及びTox21について、代替試験法（特に反復投与毒性）の開発状況及び規制への導入検討状況について文献調査を行った。
- 「3rd EU-ToxRisk Open Symposium」（2月11日～12日）に参加し、情報収集及びEU-ToxRiskの関係者にヒアリングを行った。
- 規制当局の横断的プロジェクトであるAPCRA(Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessments)におけるQSAR等の活用検討状況について文献調査を行った。

【方針③】インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

- QSAR等を用いた推計結果に対する規制の判断事例を文献より収集し、具体的な判断基準等について整理した。
- 「平成30年度化学物質安全対策（欧米等の化学物質規制における毒性発現予測システム等の活用実態に関する調査）」において、HESSを用いて毒性を予測した物質について、信頼性評価のケーススタディーを実施した。
- 【方針①】【方針②】における調査やケーススタディーで得られた情報より、インシリコ手法の行政利用における課題の整理・活用方法を検討した。

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

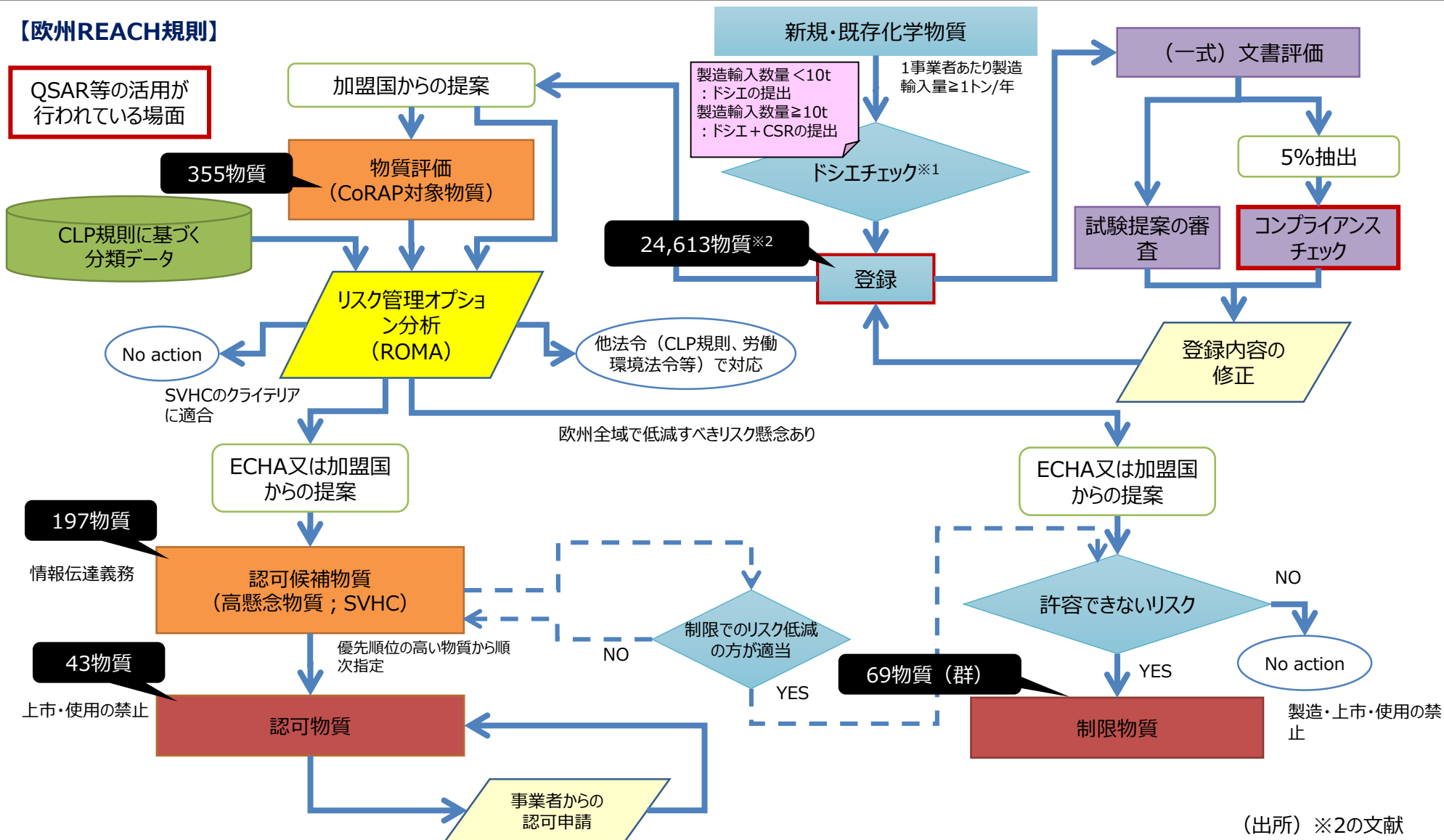
□既に欧米では、化学物質管理規制において、人健康のQSAR等が活用されており、利活用の方法やQSAR等を活用した推定値の判断事例・基準等のノウハウが蓄積されている。

項目	EU（REACH）	米国（有害物質規制法（TSCA））
所管省庁	欧州委員会 環境総局、企業総局	環境保護庁（EPA）
規制等を実施する組織	化学物質庁（ECHA）、EU加盟各国の関係部署	EPA
対象保護	一般環境、労働者、消費者	一般環境、労働者、消費者
届出対象	・新規既存に係わらず、1t/年/社以上の化学物質（登録） ・1t/年/社以上の成型品中の物質（意図的に放出される物質、認可候補物質（SVHC）を0.1重量%超）（届出）	新規化学物質 （TSCAインベントリー目録に収載されていない物質）
審査（登録）の責任の主体	製造・輸入者	行政
リスク評価	事業者によるリスク評価	改正TSCA第6条に基づくリスク評価
人健康QSARの活用状況	・登録でQSARの <u>使用可能な条件を規定され、QSAR等が登録に用いられている。</u> ・登録情報の評価（コンプライアンスチェック）において、 <u>ECHAでQSAR等による推計結果の評価</u> が行われている。	・新規化学物質の事前審査に提出される <u>試験データが少ないため、行政はQSARを活用。</u> ・法律の改正により、 <u>動物試験の削減が明文化</u> された。 ・信頼できる代替手段があればそれを活用するよう命じることが可能。 ・ <u>新規・既存化学物質評価への使用を継続・拡大する計画。</u>

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【欧州REACH規則】

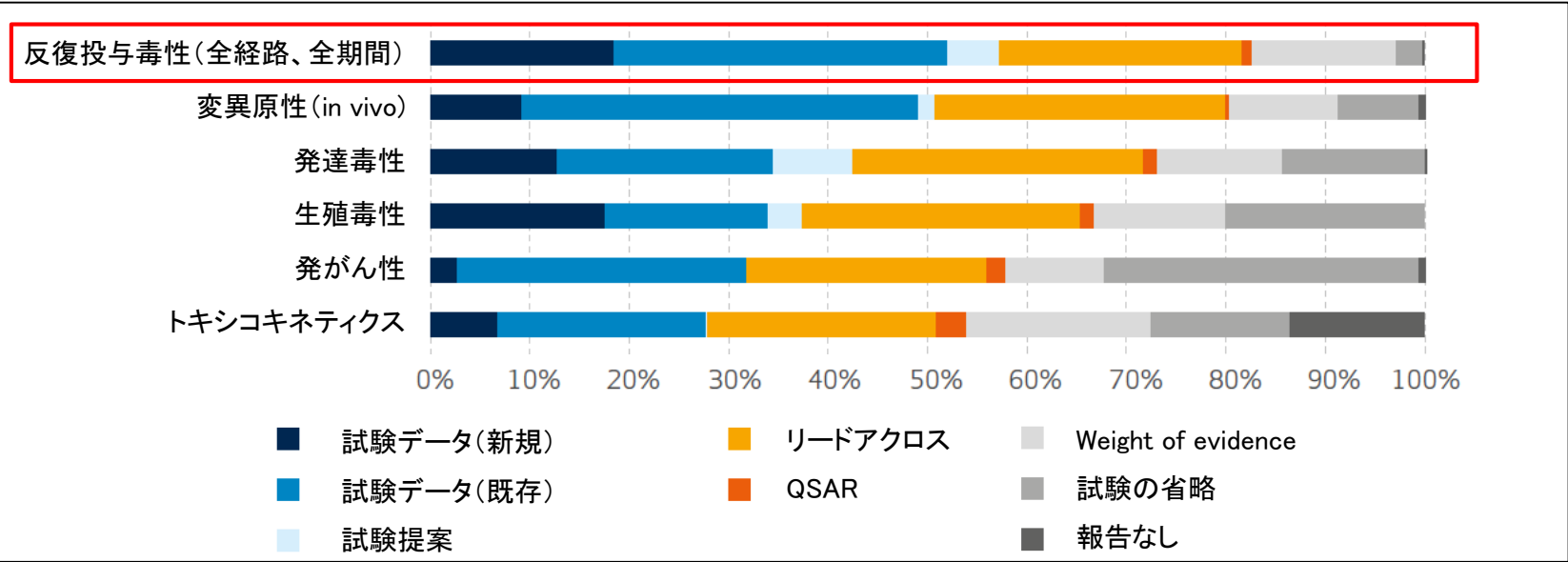


2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【欧州REACH規則】

□ 「Report on Alternatives to Animal Testing (2017)」において、6911件の登録書類一式（ドシエ）を解析し、登録における代替試験法の利用状況が説明されている。



(出所) ※1の文献

□ 一方、提出されたドシエは、ECHAによってコンプライアンスチェックが行われるが、524件のチェックにおいて、リードアクロスが用いられている107件のチェックの結果、受け入れられた件数は、1～2件程度であり、ほとんどが却下（追加試験の要求等）されている。（2015年7月31日時点） ※1

却下した理由	件数
物質の構造不定のため、構造類似性を確認することは不可能（特にUVCBの物質が多く認められた。）	48
リードアクロスの正当性を立証するための十分な証拠が不足している（類似物質に関するデータの欠如を含む。）	43
リードアクロスにおける不適切なデータの使用 （例：高次の生殖発生毒性に関して、生殖発生毒性スクリーニング試験の使用）	5
科学的妥当性の欠如（仮説との矛盾、結論を支持しないデータの存在、大きな不確実性、十分な証拠／情報の欠如）	20

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【欧州REACH規則】

- 一方ECHAは2019年5月の報道発表※¹において、REACH規則の下での登録ドシエの不適切性問題に対処するために、欧州委員会との共同行動計画の一部として、ECHAは登録ドシエの遵守チェックの割合を、各トン数帯について現在の最低5%から20%に引き上げ、登録されたすべての化学物質約30%相当がチェックの必要があることを発表した。
- ECHAは今後「REACH評価共同行動計画（REACH Evaluation Joint Action Plan）※²」に基づき、以下のスケジュールでコンプライアンスチェックが行われるとしている。
 - 2023年までに年間100t以上製造または輸入される登録化学物質
 - 2027年までに年間1～100t製造または輸入される登録化学物質
- ECHAの2019年-2022年の活動計画において、NAMsの活用に関する計画がうたわれており、さらに2019年の調達においてもNAMsの活用に向けた予算が用意されている。
 - NAM活用計画において、高次のエンドポイントについては、ECHAやEPA、Health Canada等が共同で実施しているプロジェクトであるAPCRA(Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessments)において、行われていると予想される。

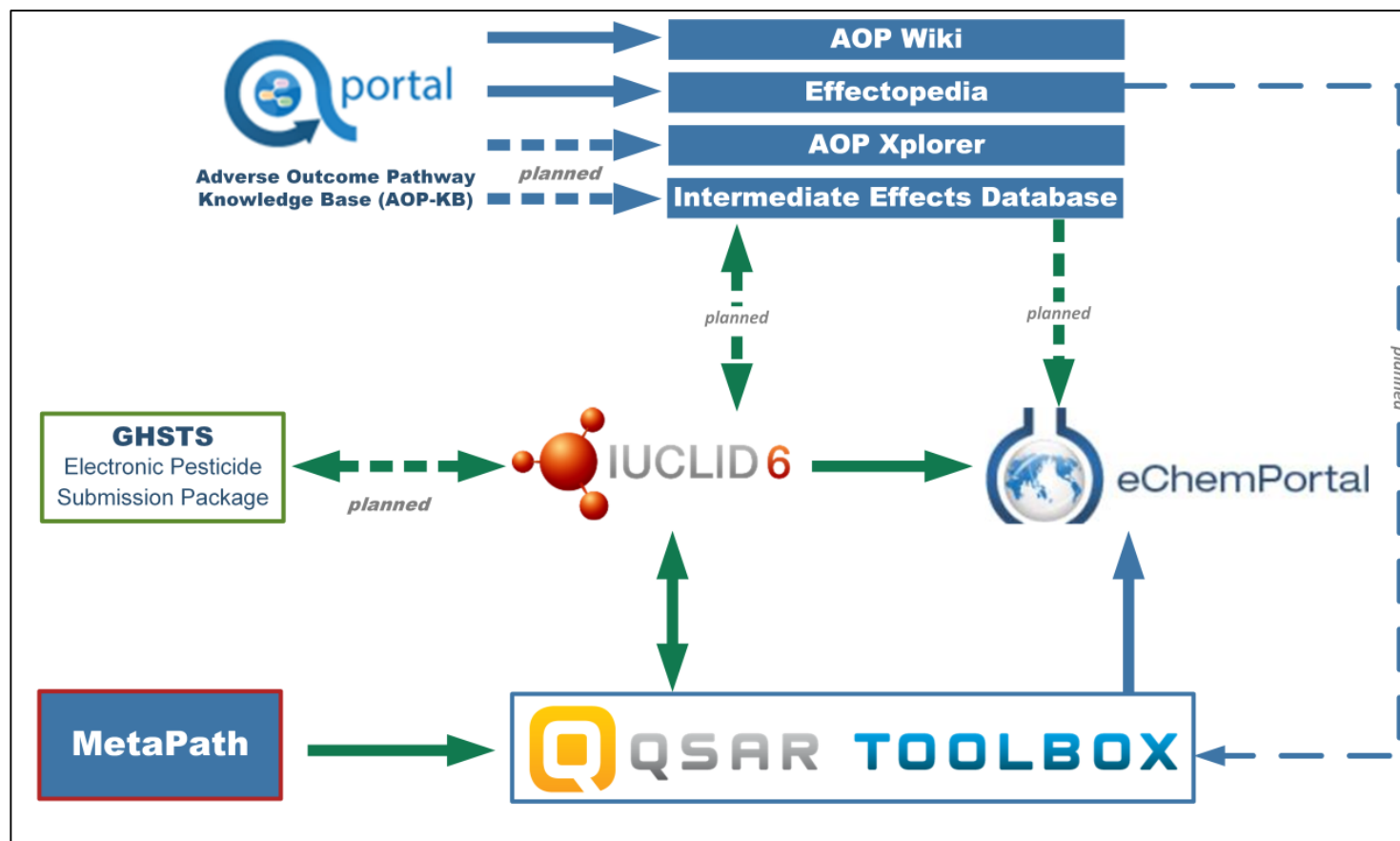
契約項目	参照	予算（€）	入札時期	契約時期
. Framework contract for Integration of new Approach methodologies (NAMs) into the higher tier toxicity tests	WP Activity 1.1 REACH and CLP dossier management and assessment	500,000	2019 3Q	2020 Q1

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【欧州REACH規則】

- また、ECHAはOECD QSAR Toolboxの開発をサポートしており、今後IUCLID 6との連携機能（入出力）も搭載されている。
- QSAR Toolboxは今後AOP-KB（OECD）との連携等も行われるとされている。



（出所）※1の文献

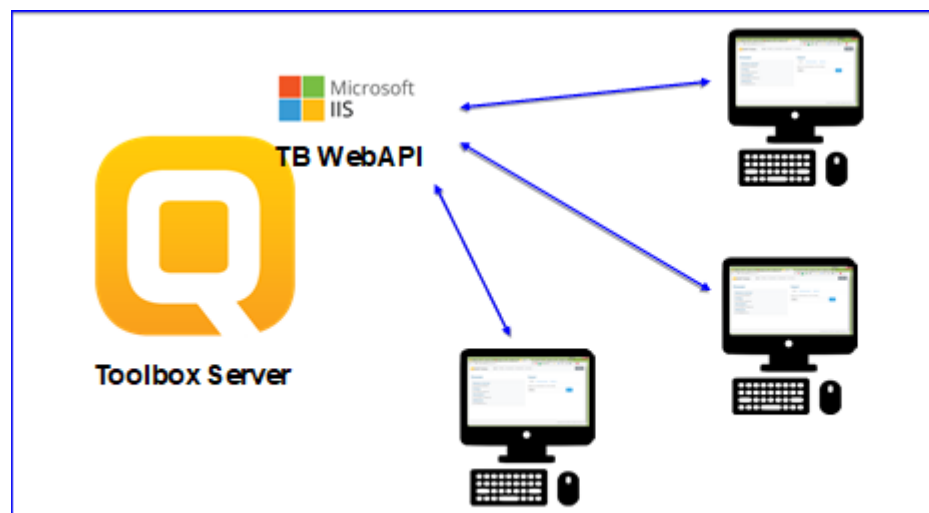
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【欧州REACH規則】

□ QSAR Toolboxの今後の動向は以下の通り。

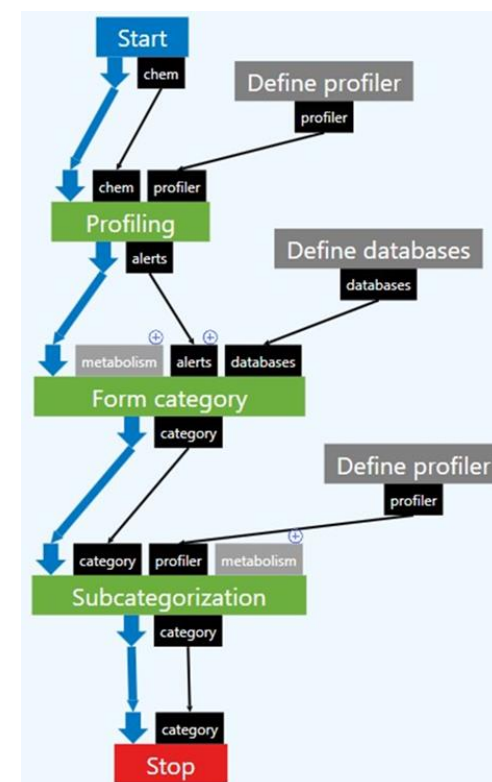
- ✓ QSAR Toolboxの動作が重い・更新が多いなどの問題から、WEB版が作成される予定。
- ✓ QSAR Toolboxは、各推計の段階ごとに一つ一つ操作する必要があるが、特定の操作の流れを自動で実施する機能が装備される予定。
- ✓ 現在のQSAR Toolboxはインターフェイスが複雑になっていることから、シンプルなインターフェイスを用意。
- ✓ そのほかの機能（物質代替の支援、in vitroデータとvivoの関連性など）も順次搭載予定。



Local Network setup (within agency, company, etc.)



Remote users



(出所) OECD会合資料

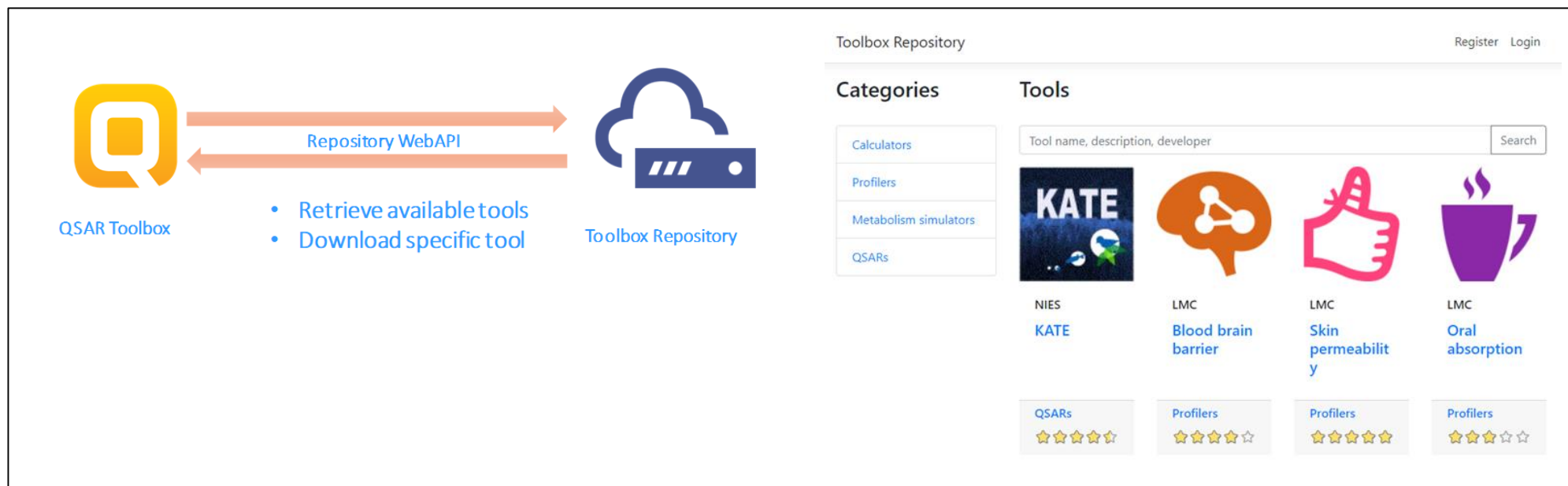
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【欧州REACH規則】

□ QSAR Toolboxの今後の動向は以下の通り。

- ✓ QSAR Toolboxの動作が重くなっていることから、Toolbox APIの公開(外部モジュールとの連携)
 - KATE (QSAR model) [Japan, NIES]
 - Testing of addin until 6 December and will be available in January 2020
 - VEGA (QSAR model) [Italy]
 - iSafeRat Mechanism of Actions model



(出所) OECD会合資料

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【米国TSCA】

- 2018年6月にUS EPAは「TSCAにおける脊椎動物試験を削減し改良し、置き換える代替試験法と戦略の開発と実施を促進する戦略プラン（Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program）」（以下、「戦略プラン」という。）を発表し、戦略プラン実施スケジュールを公表した。

タイムフレーム	NAMの特定、開発、統合	信頼性構築	TSCAでのNAM実施
短期 （～3年）	NAMリストの作成(TSCA第4条(h)(2)) (2018年6月)	既存NAMの見直し (2019年第1四半期)	新規・既存化学物質へのNAM使用の継続（進行中）
	求められた情報の特定（レトロスペクティブ分析） (2019年第2四半期)	求められた情報のデータベースの維持（進行中）	TSCA のNAM専用のウェブサイトを立ち上げる（2018 年第3四半期）※
	TSCAインハウスインベントリのデータベースの特定と 内部CBIファイルの維持（2019年第2四半期）	TSCAインハウスインベントリのデータベースの維持	
	ITプラットフォームの構築（進行中）		
	ケーススタディ開発（進行中）		
	TSCA固有の知識ギャップ/研究ニーズの特定（進行中）		
中期 （3～5年）		NAMリストの拡大と維持 (進行中)	優先順位付けと定量的リスク評価でのNAM使用の増 加（進行中） NAMによる新規化学物質カテゴリー文書の強化(進行 中)
	教育とアウトリーチ目標の開発と維持（進行中）		
	TSCA固有の知識ギャップ/研究ニーズの特定（進行中）		
長期	脊椎動物の試験を削減し最終的に置き換えるためNAMでのTSCAの決定（優先順位付け、リスク評価など） へ向かう		

- また、2019年9月10日にEPAは、Andrew Wheeler長官が「動物試験を削減する努力を優先する指令」に署名したことを報じている。
- 上記の指令では脊椎動物の試験を削減・改良・代替するための試験方法を開発するため、2025年までに、哺乳類による動物試験の資金を30%削減し、2035年までに、承認プロセス（制度）から、哺乳類による動物試験を使った承認を完全に排除することであった。

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【米国TSCA】

- ❑ 2019年12月にEPAは、初期の新規動物試験が不要で、科学的に信頼でき、関連があり、脊椎動物試験から得られるものと同等以上の信頼性と品質の情報を提供可能な、特定の代替試験法と戦略のリスト（第4条（h）（2）（C））をアップデートした。
- ❑ ここでは、代替試験法のいくつかのOECDテストガイドラインが追加されたほか、新しくOECD QSAR Toolboxも追加された。
 - ❑ OECDガイドライン（健康影響）
 - ❑ OECDガイドライン（生態系）
 - ❑ TSCAプログラムのNAMに関連するEPAの方針

Link to Policy	Type of NAM	Endpoint Assessed
OCSPSP Skin Sensitization Policy (To be updated when finalized)	Choice of Two Defined Approaches (DAs)	Combination of NAMs to predict skin sensitization in humans

- ❑ EPAが数十年間新規化学物質プログラムで使用しているNAM

NAM	Parameter Assessed
OECD QSAR Toolbox（ <u>新規追加</u> ）	物理化学的特性と化学物質の危険性を予測するためのモデルとデータを含むツール。EPAはこのツールにモデルを提供しており、EPAの科学者がTSCAに基づき、新規および既存の化学物質を理解および評価するために使用している。
ECOSAR	水生環境での毒性予測モデル
OncoLogic	SAR解析等に基づき発がん性の可能性を予測するツール
Analog Identification Methodology (AIM)	リードアクロスのための類似物質の特定を支援するデータベースツール
Chemical Assessment Clustering Engine (ChemACE)	構造に基づくクラスター化を支援するデータベースツール
New Chemical Categories Document	TSCA新規化学物質プログラムのカテゴリーアプローチに資する資料
EPISuiteTM	物理化学的性状(融点、対水溶解度等)や環境中運命（生物濃縮/生態蓄積性等）を推定する
ChemSTEER	環境への放出と作業者のばく露を推定するツールとモデル
E-FAST	化学物質への消費者、一般人、環境のばく露を推定するツールとモデル
Approaches to Estimate Consumer Exposure	消費者製品や材料へのばく露を推定するさまざまなツールとモデル

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.2 欧州及び米国におけるQSAR等活用動向

【米国TSCA】

□ また、US EPAは2019年12月に、「NAMの開発と使用に関する科学の現状に関する最初の年次会議」を開催した。（下線：反復投与毒性関連）

No.	タイトル	講演者
1	Retrospective analysis of the statutory requirements, study requests, and research utilization in OCSPP and ORD	Anna Lowit (EPA)
2	Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in animals and human	Thomas Monticello (Amgen)
3	Variability of animal studies for acute toxicity, skin sensitization, and mechanistic responses	Nicole Kleinstreuer (NICEATM)
4	<u>Qualitative and quantitative variability of repeat dose animal toxicity studies</u>	Katie Paul-Friedman (EPA)
5	Development of NAMs to predict acute toxicological responses	Dave Allen (Integrated Laboratory Systems)
6	<u>Application of NAMs for quantitative screening level risk decisions</u>	Tara Barton-Maclaren (Health Canada)
7	State of the science for predicting developmental toxicity using NAMs	George Daston (Proctor & Gamble)
8	<u>Advances in the development of organotypic and tissue chip technologies for toxicity testing</u>	Dan Tagle (National Institutes of Health)
9	Development and application of in vitro methods for evaluating respiratory irritants	Doug Wolf (Syngenta)
10	Identifying endocrine disrupting chemicals using in vitro and computational approaches	Maureen Gwinn (EPA)
11	<u>New Approaches to Validation and Characterizing Performance of NAMs</u>	Warren Casey (NICEATM)

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

- EU-ToxRiskとは、Horizon 2020*よりに基づくプロジェクト※1。

*全欧州規模で実施される、研究及び革新的開発を促進するための欧州研究・イノベーション枠組み計画 Framework Programme、2014-2020年に渡り約800億ユーロ（約10兆円）に上るEUからの公的資金が投入

- 正式名称は「An Integrated European ‘Flagship’ Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century」。予算の総額は、30M€。期間は2016年～2021年12月31日まで。
- プロジェクトの目的※2は以下の通り。

- ✓ ヒト細胞の応答及び化学物質の有害性影響発現の包括的メカニズムの理解に基づく、非動物試験の化学物質評価手法を推進する。
- ✓ 化学物質のばく露から有害性影響の発現の関連を理解するために、細胞生物学、オミックス、システム生物学、計算科学を統合する。
- ✓ エンドポイントは、反復投与毒性（肝臓、腎臓、肺、神経系）、生殖発生毒性。
- ✓ プロジェクトでは、メカニズムに基づく化学物質安全性試験戦略の概念実証を提供する。
- ✓ 最終的な目標は、化学物質の有害性とリスク評価を可能にする信頼性の高い非動物試験戦略を提供する。

- EU-ToxRiskの作業計画として、様々なケーススタディーの実施し、目的に応じたIATA (Integrated Approaches for Testing and Assessment) の確立及びRead-Acrossアプローチの改良を目指す。
 - ✓ ヒトに関連するin vitro試験法の開発（2D細胞、臓器のスライス培養、organ-on-a-chip、RNA interference、high-content imagingなど）
 - ✓ ケーススタディーを通じたAOPの開発
 - ✓ in silicoツール及びin vitroアッセイを組み合わせた計算科学の発展
 - ✓ 規制側のニーズに適したものになるように、リスク評価のアプローチを構築

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

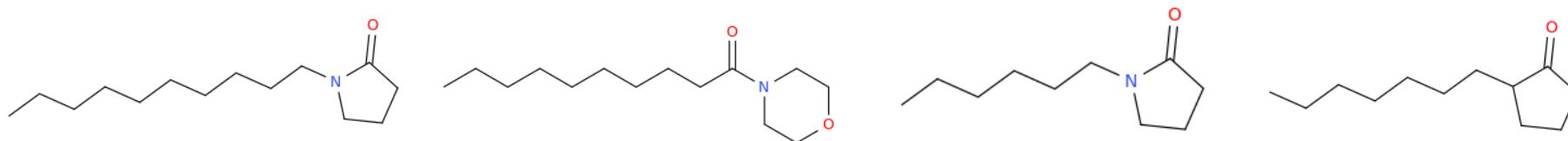
2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

- ❑ EU-ToxRiskの目的として、「Read-Acrossアプローチの改良」が大きく掲げられており、この理由は以下とされている。
- ❑ EU-ToxRiskにおけるレビュー論文「Toward Good Read-Across Practice (GRAP) Guidance, Ball N et al., report of t4 (2016)」において、リードアクロスにおける構造の「類似性」を判断が難しいとしている。
 - 具体的には「類似」との判断は、主観的であり、必要な証拠のレベルは定義されていない、としている。

却下した理由	件数
物質の構造不定のため、構造類似性を確認することは不可能（特にUVCBの物質が多く認められた。）	48
リードアクロスの正当性を立証するための十分な証拠が不足している（類似物質に関するデータの欠如を含む。）	43
リードアクロスにおける不適切なデータの使用 （例：高次の生殖発生毒性に関して、生殖発生毒性スクリーニング試験の使用）	5
科学的妥当性の欠如（仮説との矛盾、結論を支持しないデータの存在、大きな不確実性、十分な証拠／情報の欠如）	20

- ❑ 例として、以下の4物質は構造的には類似しているように見えるが、生体内での挙動や毒性が類似するかどうかまでは不明。そこで、類似性を客観的に判断するための材料として、生体内での反応（in vitro試験）を行い、その類似性を保証するデータをそろえる（規制で受け入れ可能なデータをそろえる）ことを目指していると考えられる。



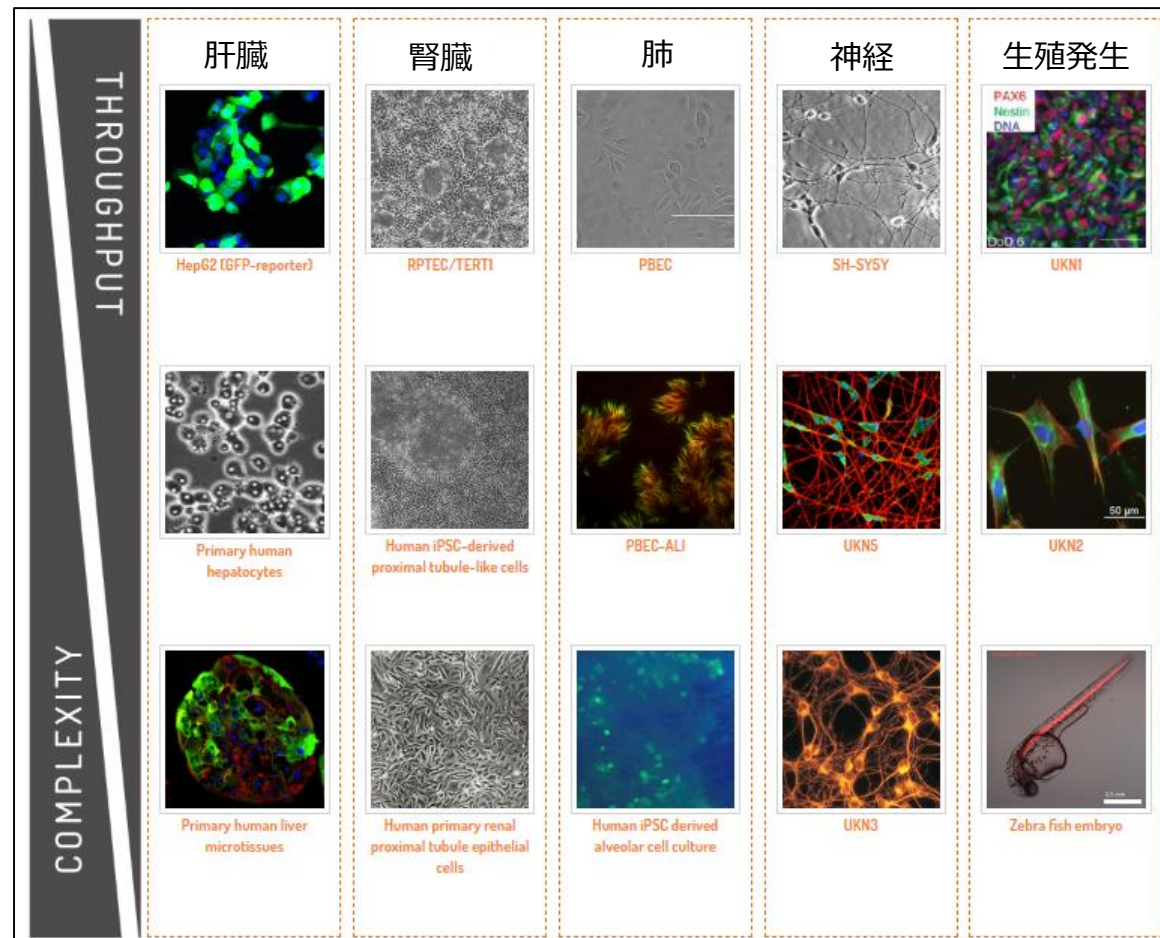
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

(1) in vitro試験の実施

- 以下の細胞等を用いて、ハイコンテンツスクリーニング、レポーターアッセイ、マイクロアレイ、メタボロミクスなどのアプローチによって、薬物代謝酵素、miRNA、代謝物プロファイル、遺伝子発現等が評価されている。



(出所) ※1の文献

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

(2) ケーススタディーの実施

- EU-ToxRiskではNAMを用いたケーススタディーが実施されている。コンセプト※¹は以下の通り。

1. 毒性予測のための改善されたリードアクロス戦略の開発
2. 代謝がRDT/DARTに大きく寄与するかを判断するための迅速かつ信頼性の高い予測方法の開発
3. 急性影響とRDT/DARTの関連性を探る／説明する（予測性）
4. RDT（肝臓、腎臓、神経、肺）／DARTのリスクを高めるヒト血中濃度（及び用量）を予測
5. 既存及び新規化学物質の既知／新規AOPとの関連性
6. ADMEを介したAOPのトリガーとヒトの用量との関連性について把握し、試験法の予測性を定義
7. 臓器間テストのセットアップで、正確な最も重大な影響を予測し、リスク評価のためのPoDを得る

- また、ケーススタディーは、特に規制への受け入れを重視し、ケーススタディーの議論における規制当局の関与やケーススタディーの規制当局への模擬提出が考慮されている。
- 2019年3月には、「“New Approach Method(NAM)-supported read-across: from case studies to regulatory guidance in safety assessment」を開催※²し、行政機関（EFSA、ECHA、OECD、SCCS、US EPA、US NIH-NTP、Health Canada、NIHS Japan）から、NAMを活用したリードアクロスのケーススタディーについて規制関係者と議論を行っている。
 - ✓ 最終的なアウトプットとしてECHA RAAFやOECD guidance document for in vitro test method description（OECD GD 211）を補完するような「NAMを活用したリードアクロス」に関するガイダンスが作成される予定（2020年後半）としている。

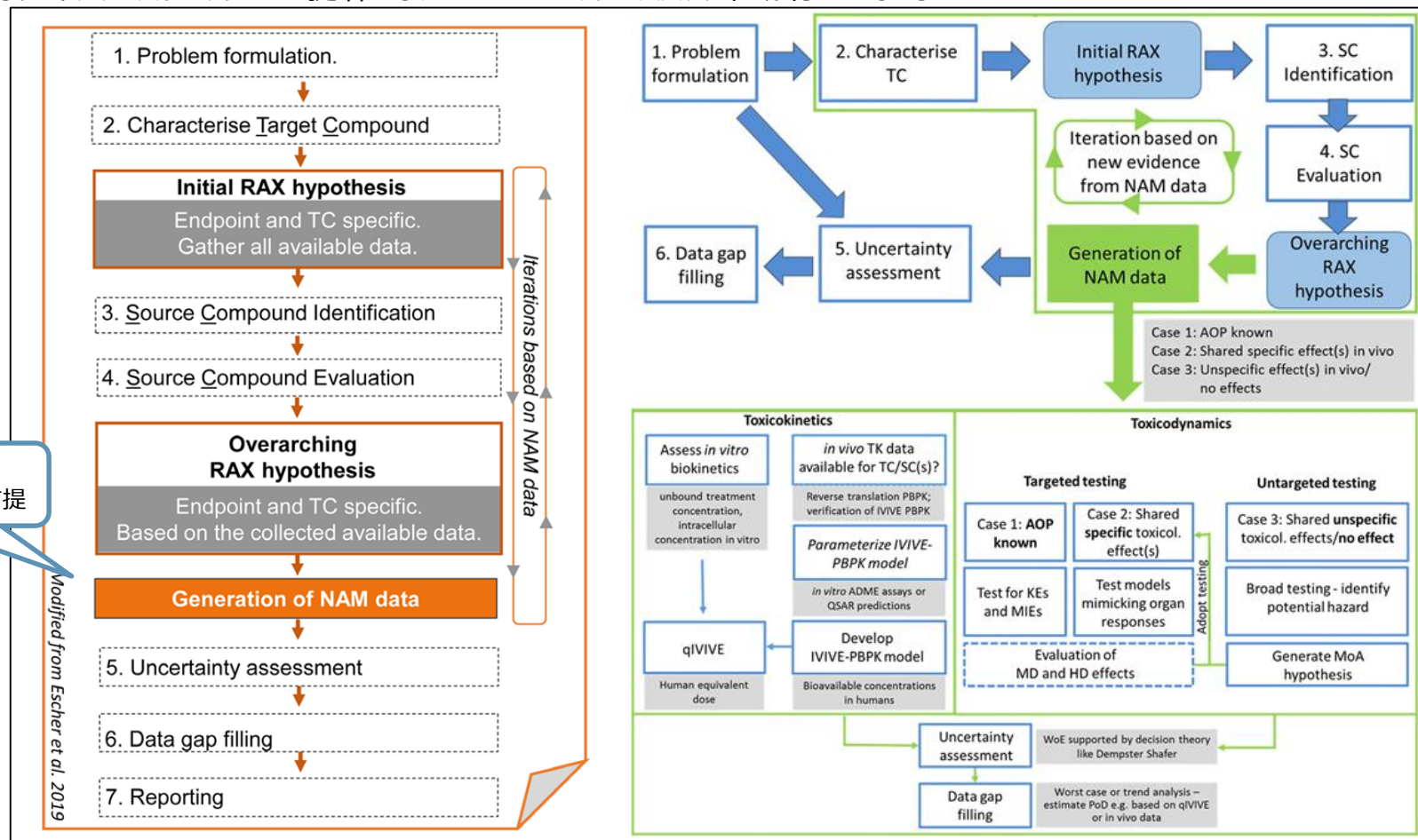
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

(3) 実施されているケーススタディーの内容

- NAMを統合するリードアクロスワークフローを提唱^{※1}し、これに基づき、ケーススタディーが行われている。



(出所) ※1の文献

※1 Escher, S.E., Kamp, H., Bennekou, S.H. et al. Arch Toxicol (2019) 93: 3643.

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

（３）実施されているケーススタディーの内容

□ 以下に、EU-ToxRiskで実施されているケーススタディー※¹の例を示す。

タイトル	エンドポイント	内容	備考
Microvesicular liver steatosis: a read-across case study with branched carboxylic acids	微小胞肝脂肪症	・MIEまたはKEについて、肝脂肪症のAOPネットワークに記載されているin vitroアッセイで試験 ・IVIVE-PBPKモデリングは、化合物ごとの最も感度の高いin vitro結果を使用して、in vivoでの等価経口用量を計算	・IATA Case Study Project (2019)
Read-across-based filling of developmental and reproductive toxicity data gap for methyl hexanoic acid (MHA)	生殖発生毒性	・ゼブラフィッシュ胚テスト、マウス胚性幹細胞テスト、iPSCベースの神経発達モデル、および一連のCALUX Reporterで構成されるバッテリーで（神経）発達毒性をすべてテスト ・トキシコキネティックモデルと組み合わせて有効な細胞濃度と関連するin vivo暴露量を計算するアッセイを実施	・IATA Case Study Project (2019)
Liver toxicity of hydroquinones	肝毒性	6つのハイドロキノンまたはレゾルシノールについて、in vitro酸化ストレスのアッセイを実施	
Prediction of parkinsonian-like liabilities based on AOP aligned testing linked to mitochondrial toxicity	パーキンソン病（PD）様症候群	ミトコンドリア呼吸鎖及び複合体I、II、IIIを阻害する22種類の農薬について、複合体Iの阻害に関連するパーキンソン病のような有害性を誘発する能力と効力について評価 当該AOP(Terron et al. 2018; Bal-Price et al. 2018b)に沿った複数のアッセイを実施	・IATA Case Study Project (2019)
Peroxisome proliferation and kidney toxicity of herbicides	ペルオキシソーム増殖 腎毒性	フェノキシ酢酸/プロピオン酸について、様々なアッセイ（CALUXレポーター遺伝子アッセイ、HepG2メタボロミクスとストレス応答、RPTEC / TERT1ストレス応答、様々な細胞システムのトランスクリプトミクス）を実施	
Prediction of pulmonary fibrosis: a read-across case study with diketones	肺線維症	ジケトン類について、正確な肺切片や原発性気管支上皮細胞などのin vitroモデル（Fraunhofer Expo-Cubeを使用した気液暴露）	
Parabens		EU-ToxRiskとCosmetic Europaの共同ケーススタディー NAMを一般毒性が低い化合物のリードアクロスに適用できるかを検討	・IATA Case Study Project (2019)

※¹ Escher, S.E., Kamp, H., Bennekou, S.H. et al. Arch Toxicol (2019) 93: 3643.

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

（４）実施されているケーススタディーについて、規制当局及びOECDから寄せられたコメント

□ 以下に、EU-ToxRiskで実施されているケーススタディーに対する規制関係者と議論より得られた知見を以下に示す。※1

項目	内容
全般	✓ リードアクロスにおけるアナログアプローチ（対象物質を類似性の高い1物質のみで実施）は正当化される ✓ 毒性がないことを示す場合において、どれだけの情報が必要であるか ✓ NAMの場合、<u>in vivo試験よりもデータ量が多くなる場合があるが、データの要否について判断基準が必要</u>である
AOP	✓ 同様のAOPを持つと考えられるが、構造が類似しない化学物質はどのように取り扱うか検討が必要。 ✓ 推定されたAOPに対するアッセイの場合には、より詳細な記述及び試験が必要である。 ✓ 推定されたAOP/MoA以外について、解決する必要があるか。
in vitroについて	✓ あるKEについて、<u>複数のアッセイで実施することで、不確実性を減らす</u>ことができる。 ✓ 不確実性としてin vitro試験の妥当性がある。<u>in vitro試験は、公式に検証されているわけではないため、その取扱いについて検討が必要</u>。 ✓ AOPにおける<u>全てのKEについて試験を行う必要があるか</u>。一貫性のあるパターンがある場合、一部のKEに対してのみで問題ないか。 ✓ in vitro試験法について、<u>ToxTempで記載する必要がある</u>
in silicoについて	✓ 各KE/MIEにおけるモデリングのレポート方法に関するガイダンスが必要である ✓ 3D受容体モデリングは、MIEにとって重要である。
PBPK	✓ PBPKは試験の必要性について示唆を与えてくれるだろう。
その他	✓ 参考とする化合物のデータに関する記載方法について検討が必要。 ✓ リードアクロス報告書の<u>各項目についてどの程度詳細に記載すべきか。またどの情報を本文に記載し、どの情報を参考資料として記載すべきか</u>検討が必要。 ✓ リードアクロスの利用に向けたin vitro試験及びTKモデルの特徴づけをどのように行うか検討が必要。 ✓ OECDテストガイドライン・GLP非準拠のin vivo試験結果をリードアクロスに用いる場合の取扱いについて検討が必要。

※1 3rd EU-ToxRisk Open Symposiumにおけるヒアリングによる

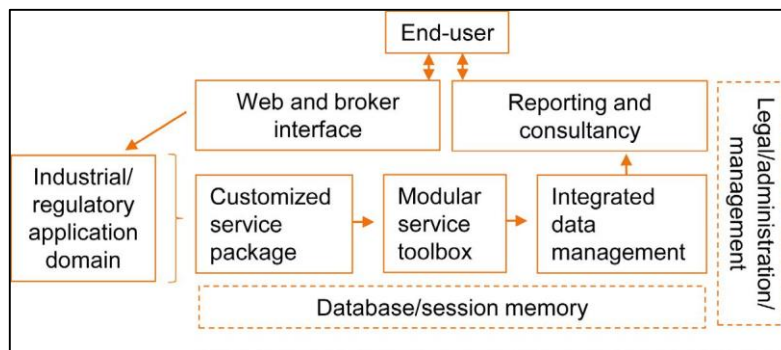
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

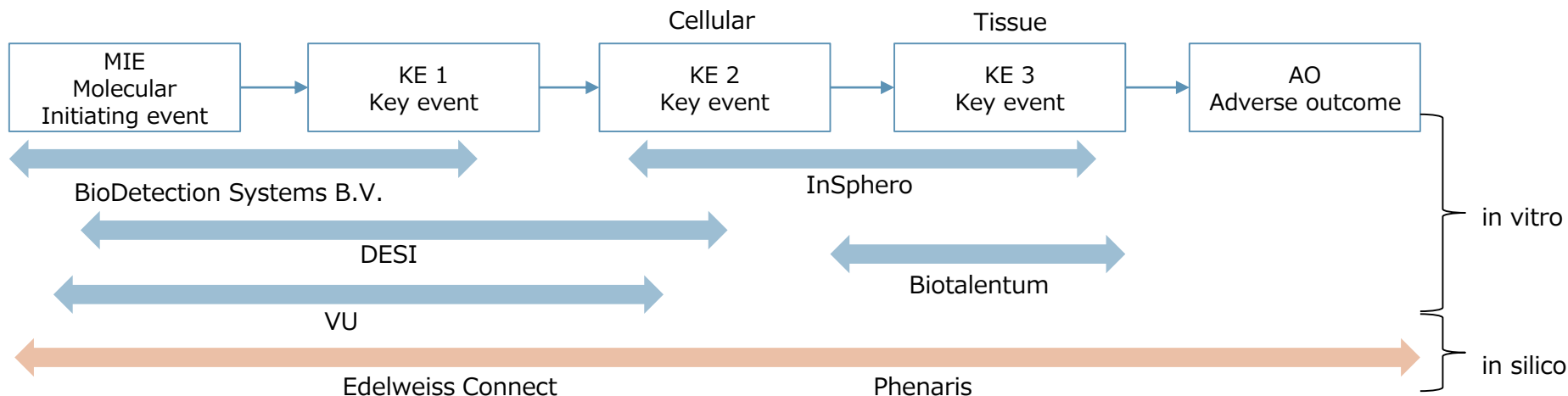
(5) 商業化プラットフォーム

- 前述の通り、EU-ToxRiskでは様々なNAMの開発が行われており、それらを市場で提供可能なサービスに変換することを目的として、「EU-ToxRisk商業化プラットフォーム」が検討されている。



(出所) ※1の文献

- EU-ToxRiskにおいては、以下の通り各in vitro及びin silico予測を実施する機関（企業）が参加しており、これらの企業がプロジェクト終了後、ユーザーに対してin vitro及びin silicoデータの取得等を実施すると考えられる。※2



※1 https://www.eu-toxrisk.eu/media/articles/files/EU-ToxRisk_Newsletter_No-7.pdf

※2 3rd EU-ToxRisk Open Symposiumにおけるヒアリングによる

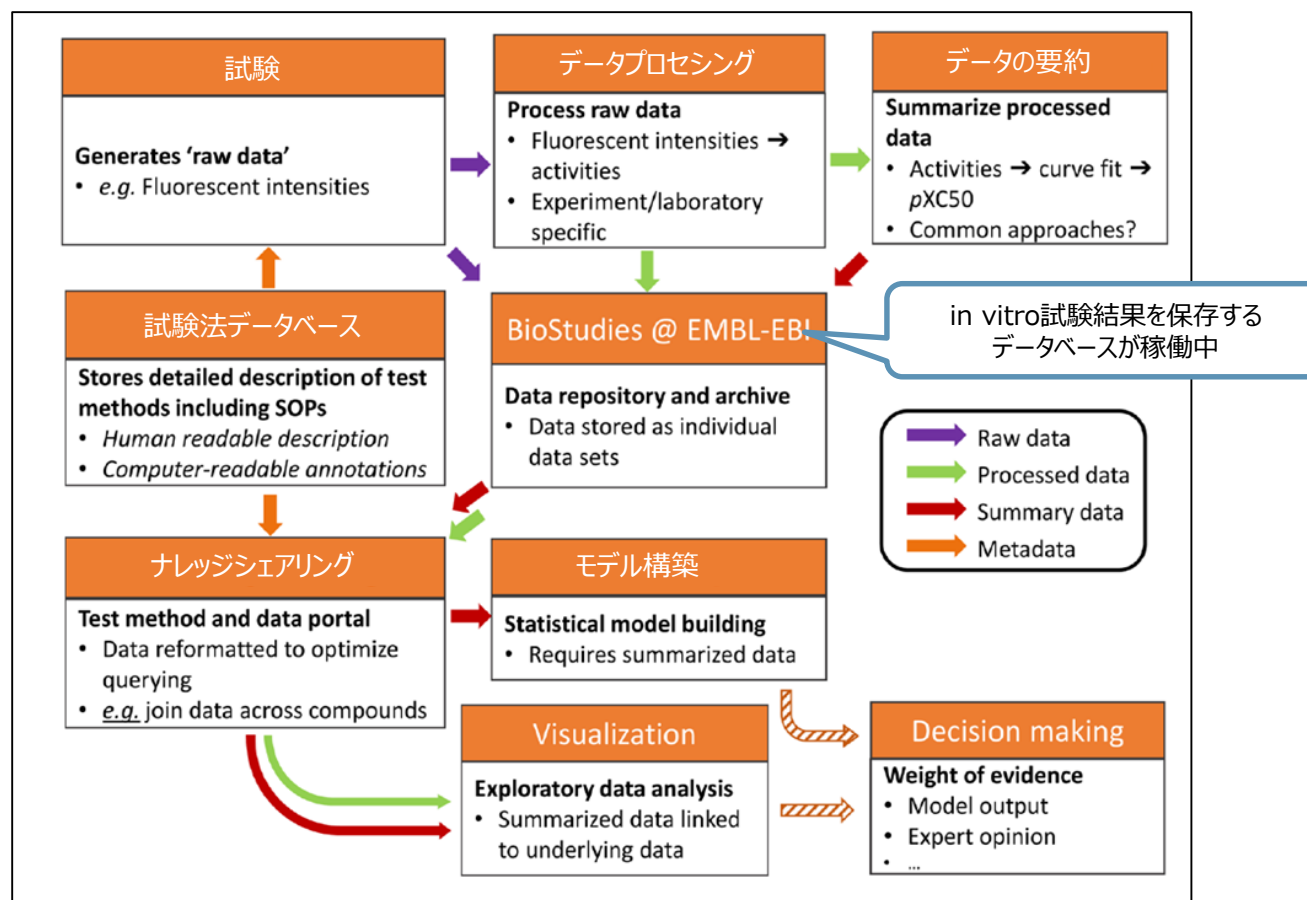
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【EU-ToxRisk】

(6) 知識共有データベース

- 以下のように、試験法～試験の生データ、処理済データ等を保持・利活用するためのデータベースが整備されている。



(出所) ※1の文献

※1 Escher, S.E., Kamp, H., Bennekou, S.H. et al. Arch Toxicol (2019) 93: 3643.

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【Tox21】

- ❑ Tox21は、米国環境保護庁（EPA）、環境健康科学研究所（NIEHS）に本部を置く国家毒性プログラム（NTP）、先進トランスレーショナル科学センター（NCATS）、および食品医薬品局（FDA）の共同研究プログラム。（2008～）
- ❑ 正式名称は「Toxicology in the 21st Century」。
- ❑ プロジェクトの目的※¹は以下の通り。

- ✓ 化学物質により誘発される生物活性のメカニズムを特定する。
 - ✓ 詳細評価を実施する化学物質の優先順位を付ける。
 - ✓ in vivo毒性試験について、より適切な予測モデルを開発する。
- ❑ 2018年、Tox21は研究活動の戦略的指針や今後の運用計画をまとめた「The US Federal Tox21 Program: A strategic and operational plan for continued leadership※²」をリリースした。
- ❑ 戦略的指針および運用計画に基づき、優先順位や研究状況に応じたCross-Partner Projectsを設定し、現在研究活動を進めている。
- ❑ これまでに、医薬品および数千の化学物質に関するデータを生成し、生成されたデータを規制上の決定に組み込むことに成功している。※³
 - ✓ EPA内分泌かく乱スクリーニングプログラム（EDSP）における、Tier 1 Assessments要件内の代替テスト。（エストロゲン受容体活性）
 - ✓ EDSPにおける、Tier 2 testingを実施する化学物質の優先順位付けのためのサポートデータ。
 - ✓ 国際がん研究機関（IARC）における、化学物質の発がん機構論証のサポートデータ。

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【Tox21】

（２）スケジュール

- Tox21では、プロジェクト目的達成のために、3つのPhaseを設定している。

フェーズ	時期	内容
Phase1	2005～2010	✓ high-throughput robotic screening systemによる 2800物質のアッセイ ✓ 得られたデータは、米国国立医学図書館のPubChem※1、EPAのToxCast※2、NTPのCEBS※3で公開
Phase2	2011～2016	✓ 核内受容体（AhR, ERα等）やストレス応答経路（p53, NF-κB, DNA damage等）を対象とした10000物質以上の試験 ✓ 試験結果は、国立衛生研究所（NIH）およびEPA化学物質 毒性データベースで公開 ✓ さらに、NCATSにより無償のTox21 chemical inventory browser※4が公開
Phase3（現在）	2014～現在	✓ 新たな戦略および運用計画を制定し、より広範囲な毒性学の課題に対応するため、研究範囲を拡大 ✓ 「ヒト毒性を予測する代替試験法の拡張ポートフォリオの開発」や「in vivo毒性試験データのキュレーション」等を新たなテーマとして追加

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【Tox21】

（３）プロジェクトの内容

□ 以下が、現在研究が進められているCross-Partner ProjectsとしてTox21ホームページ※1に記載されている。（一部抜粋）

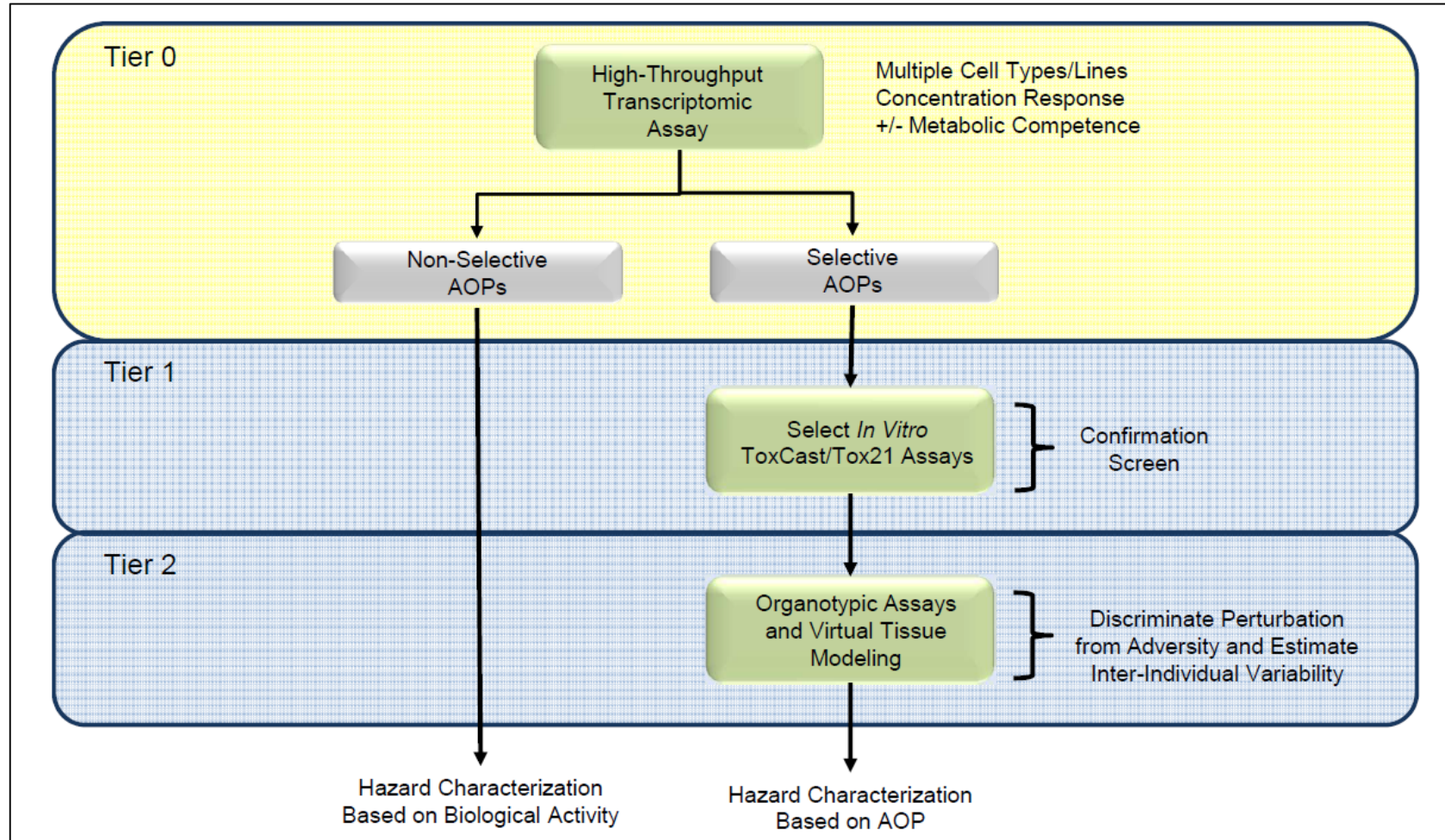
Project	目的
Cell Line Selection for High-Throughput Transcriptomics (HTT)	遺伝子発現を用いたハイスループットスクリーニングにおける、生物学的ターゲットおよび生物学的経路を最大限にカバーするために、最適な細胞型/システムを選択するための戦略を開発すること。
Profiling Environmental, Drug, and Food-Related Chemicals that Inhibit Acetylcholinesterase Activity	アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害する化学物質の同定と特性評価のための、ハイスループット in vitro試験法を開発すること。
In Vitro Chemical Disposition	広範囲の化学物質にわたるin vitro試験法における化学物質の体内動態を理解し、化学物質の設定濃度と培地および細胞中の濃度との差を予測するための計算モデルを開発すること。
High-Throughput Transcriptomic Analysis	ハイスループットを用いたトランスクリプトーム解析データについて共通のデータセットを開発すること。
Predictive Modeling of Developmental Toxicity with Human Pluripotent Stem Cells	発生毒性を予測するためのヒトに基づく人工多能性幹細胞(iPSC)試験法を評価すること。
Performance Based Validation of Alternative Test Systems and Models	代替試験システムおよびモデルの信頼性を確立するために使用できる、性能評価フレームワークを開発すること。
Retrofitting Existing Tox21 High-Throughput Screening Assays with Metabolic Capability	薬物代謝をTox21アッセイに追加し、in vivo活性に関するより正確で有益なデータを提供すること。

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【Tox21】

- EPAでは、Tox21のデータを活用して、以下のようにTier構造の評価を規制に取り入れる予定としている。



(出所) ※1の文献

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【APCRA】

（１）プロジェクトの目的・ゴール

- ❑ Bob Kavlock（元EPA）が発案したプロジェクトであり、国際的な政府規制当局と研究者を集め、優先順位付け、スクリーニング、定量的リスク評価に新しいアプローチ方法論（NAM）を適用する際の進捗と障壁について議論するプロジェクト※¹。
- ❑ 正式名称は「Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA)」。特にリーダー国が存在するわけではなく、各ケーススタディーについて各国が予算を確保して実施していると思われる。
- ❑ プロジェクトの目的※²として、以下の特定が挙げられている。

- ✓ NAMを規制上の意思決定に有効に活用するための、現在の障壁は何か？
 - ✓ NAMデータの利用を改善できる短期的な取り組みは何か？
 - ✓ 規制当局と一般市民がNAMの受け入れ向上に向けて何が必要か？
- ❑ 2016年（ワシントンDC）、2017年（ヘルシンキ）、2018年（オタワ）、2019年（ノースカロライナ）で開催されている。

（２）参画機関

- ❑ United States: EPA, California EPA, NTP, CPSC
- ❑ Canada: Health Canada
- ❑ Europe: ECHA, EFSA, JRC, INERIS, RIVM
- ❑ Asia: Korea –Ministry of the Environment, Japan –Ministry of the Environment & Ministry of Health, Welfare and Labour, Singapore –A*STAR, Taiwan –SAHTECH
- ❑ Australia: NICNAS
- ❑ OECD

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【APCRA】

（３）実施中のケーススタディー

□ 以下のケーススタディーが実施、提案されている。

No.	ケーススタディー名	リード国	概要	ステータス
1	Retrospective Case Study Examining the Utility of In Vitro Bioactivity as a Conservative Point of Departure	US EPA、 Health Canada	既存のヒト健康評価を行った化学物質のリストに対して、それ以下では生物活性または毒性が予想されない閾値（PoD）が、NAMを用いて同定できるかどうかを明らかにする。 ⇒スクリーニングへの利活用を想定	完了
2	Linking Exposure to Toxicology Using Lead as Case Study	US EPA	集約された多経路鉛曝露を通じた、より高次の曝露モデルと生物モニタリング情報を用いたマルチメディア化学物質リスク評価の科学とベースの向上。	進行中
3	Prospective Case Study to Assess Chemicals Using New Approach Methodologies (NAMs)	ECHA	・NAM及び従来の反復投与毒性試験の両方を用いて、毒性学的データが非常に限定的な、かつばく露が高い可能性の化学物質を評価 ⇒スクリーニングへの利活用を想定	進行中
4	Revisiting and Updating Chemical Categorizations with NAMs	US EPA、 Health Canada	In vitro試験で示された構造情報に基づいて、既存の化学物質カテゴリーの改訂・更新を行う	進行中
5	Triaging Exposure Data and Modeling Needs for Exogenous Chemicals	US EPA	一連のケーススタディ化学物質の評価に使用するための、ばく露予測を実施するために必要な情報の異なるレベルの情報を選別・評価する。	進行中
6	NAMs for Assessing Endocrine Disrupting Properties	INERIS	内分泌かく乱物質の評価に実際に使用可能なNAMデータベースの構築	進行中

□ No.1のケーススタディーは「SOT 2019のリスク評価専門部門でTop Abstract Award」であり、本プロジェクトにおける代表的なケーススタディーとされている。

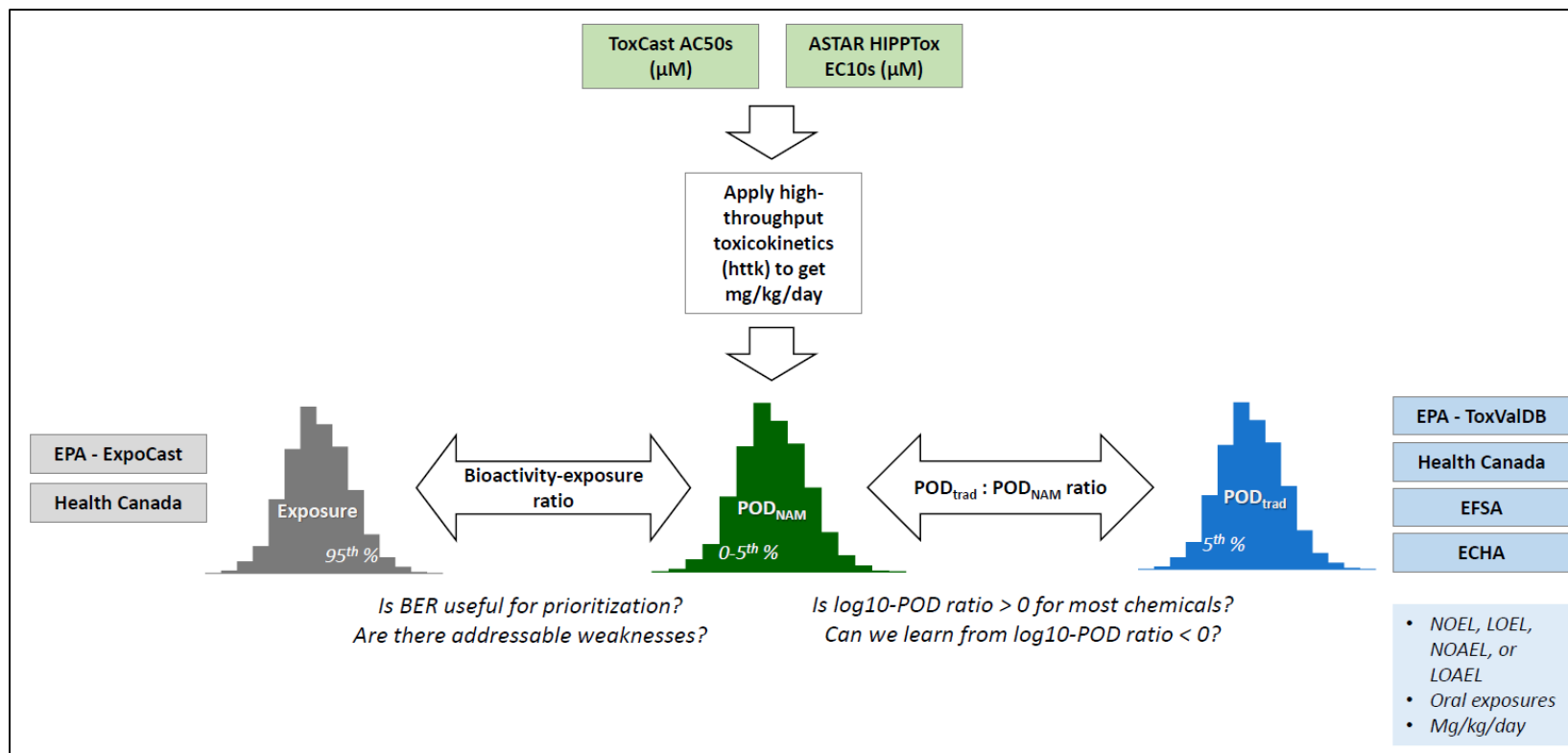
2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

【APCRA】

(4) ケーススタディーの事例

- ❑ “Retrospective Case Study Examining the Utility of In Vitro Bioactivity as a Conservative Point of Departure”は、EPA、Health Canadaが主導で行ったケーススタディーであり、Tox 21のデータを用いて、保守的なPoDを予測できるかを実施。
- ❑ 448物質について、①Tox 21を用いて算出したPod (POD_{NAM})と従来の試験結果からの POD_{Trad} を比較、② POD_{NAM} と環境経由の暴露データを比較し、評価対象物質の優先順位付けを試行、を実施。

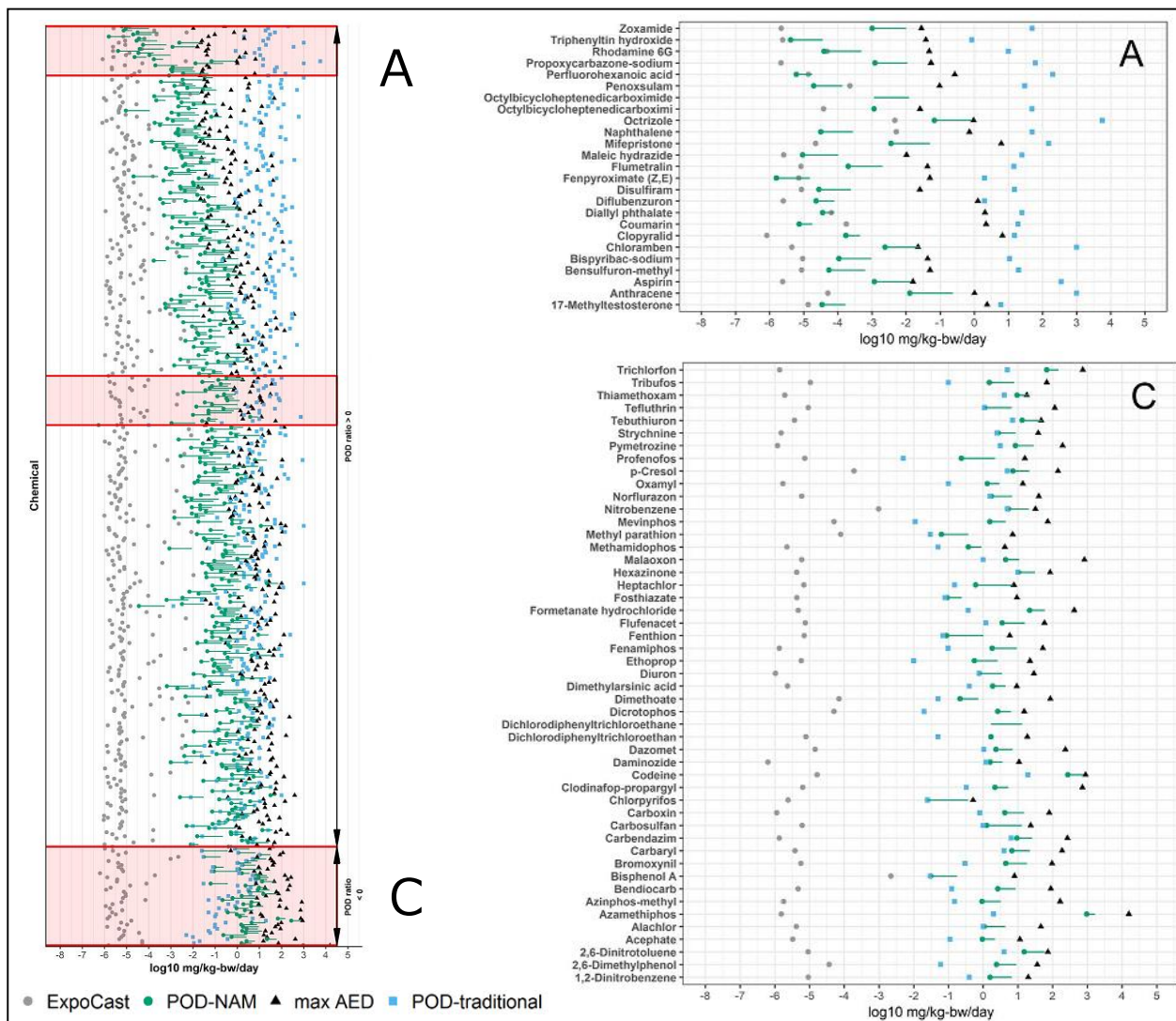


(出所) ※1の文献

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.3 全身毒性試験代替に向けたプロジェクト

[APCRA]



- 400/448 (89%) の化学物質が保守的に判定 ($POD_{NAM} < POD_{Trad}$) された。

特にAの領域では、2桁程度異なるものの、十分に保守的に判定されていることから、スクリーニング評価という目的では十分に活用できる。

- Cでは、48/448 (11%) の化学物質が $POD_{NAM} > POD_{Trad}$ となり、保守的に判定されなかった。
- 有機リン系農薬およびカルバメートに関連する化学物質が該当する。

保守的に判定されないケースであっても、構造カテゴリーが判明すれば、そのカテゴリーの物質を除外するなどの対応が可能となる。

(出所) ※1の文献

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【予測結果の判断方法に関する事例の収集】

- インシリコ手法による毒性予測結果を規制の判断に用いる場合には、その予測の信頼性をどのように判断するかが非常に重要となる。
- そこで、OECD IATAケーススタディプロジェクトにおけるQSAR等を用いた[推計結果に対する規制の判断（受け入れられる／受け入れられない）事例を収集](#)し、具体的な判断基準等（どの程度の情報が揃っていれば毒性予測判断か）について整理した。
- 収集した事例は以下の通り。

Year-No. (Lead)	物質名	類似化合物 の数	代謝物	ADME	MIE/KE (in vitro)	AOP	不確実性	その他
2017-4 (ICAPO)	アリルアルコールアルキルカルボン酸エステル	3	in vivo/in vitro 試験で同定	○	—	—	○	・ToxCastデータを活用 ・in silico データを活用
2016-1 (JP)	フェノリックベンゾトリアゾール類	12	in vivo/in vitro 試験で同定	○	○ (トランスクリプトミクス)	○	○	・データ収集にQSAR Toolbox、HESS やPubMed、TOXNET、Google等検索ツールを活用 ・in silico データを活用
2016-3 (ICAPO)	n-アルカノール類	9	in vivo試験/ in silicoで同定	○	○	—	○	・ToxCastデータを活用 ・in silico データを活用
2016-4 (ICAPO)	2-アルキル-1-アルカノール類	12	in vivo試験/ in silicoで同定	○	○	○	○	・ToxCastデータを活用 ・in silico データを活用
2015-2 (CAN)	置換ジフェニルアミン類	14	in vivo試験/ in silicoで同定	○	○	—	○	・ToxCast/Tox21データを活用 ・in silicoデータを活用
2015-3 (JP)	アリルエステル類	19	in vivo/in vitro 試験/in silicoで 同定	○	○	○	○	・データ収集にQSAR Toolbox、HESS やPubMed、TOXNET、Google等検索ツールを活用 ・in silico データを活用

AOPの充足については必ずしも必要ではなく、構造類似性やADME、MIE/KEなどが重要項目である。

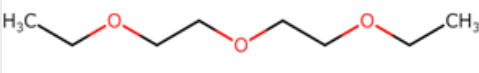
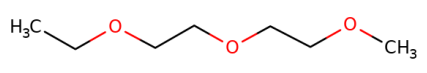
（2017-4については、開発中AOPが既知AOPと類似していることや、ToxCastデータによってエステル化前の物質の無害を確認していることにより認められた模様。）

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【信頼性評価のケーススタディーの実施】

- 「平成30年度化学物質安全対策（欧米等の化学物質規制における毒性発現予測システム等の活用）」において、化審法スクリーニング評価において情報が不足している物質に対するリードアクロス結果について、信頼性付与のケーススタディーを実施した。
- リードアクロスの有害性クラス付与の試行結果は以下の通り。

No	対象物質		ソース物質		予測結果		
	CAS	物質名	CAS	物質名	ばく露クラス	有害性クラス	HESSによる試行結果
1	112-36-7	3, 6, 9-トリオキサウンデカン 	1002-67-1	1-ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane 	3	4 (推定)	全NOEL = 62.5 mg/kg/day 全LOEL = 250mg/kg/day 精巢NOEL = 250mg/kg/day 精巢LOEL = 1000mg/kg/day 溶血NOEL = 62.5mg/kg/day 溶血LOEL = 250mg/kg/day

- 信頼性の付与にあたっては、ECHAが公表しているRAAF（Read-Across Assessment Framework、Read-across 評価の枠組み）を使用した。RAAFは、Read-acrossを用いた届出の妥当性をECHAの評価者が、評価する際の手順を記載したもの。
- RAAFは、REACH 規則において、化学品の登録の際に、既存データがない場合に最もよく利用されるread-acrossの科学的な評価方法が記載されている。
 - リードアクロスのケースは6種類に分かれており、各シナリオには、確認が必要な特定の評価要素（assessment elements、AEs）がある。
 - 各AEsは、ワークフローに従ってAO（評価オプション）1～5に採点される。
 - リードアクロスを承認するには、各要素の最小スコアが3以上である必要がある。

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

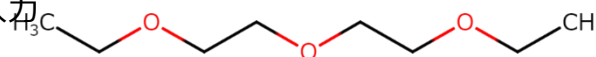
2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【信頼性評価のケーススタディーの実施】（昨年度の実施結果）

□ 3, 6, 9 - トリオキサウンデカン (CAS: 112-36-7) を例として、HESSによる推計を記載する。

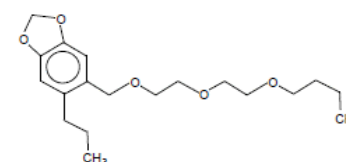
Input

3, 6, 9 - トリオキサウンデカン (CAS: 112-36-7) を入力



Profiling

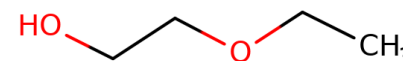
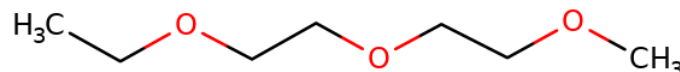
HESSカテゴリ「Piperonyl Butoxide (Hepatotoxicity) Alert」に該当するが、アラート物質と評価対象物質との構造類似性が低く、不適切と判定



HESSに本物質
のデータなし

RDT Data

構造類似度で検索し、構造類似度が高い1-ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane(DEGEME) (CAS: 1002-67-1)が見いだされる。主要な毒性は、溶血性貧血と精巣毒性で、NOEL は62.5 mg/kg/day, LOEL は250mg/kg/day。



Categories

DEGEMEの代謝物には、2-Ethoxyethanol (110-80-5)があり、HESSカテゴリの「Ethylene glycol alkyl ethers (Hemolytic anemia) Rank A」及び「Ethylene glycol alkyl ethers (Testicular toxicity) Rank B」に該当し、類似物質DEGEMEで認められた溶血性貧血と精巣毒性は、推定代謝物の2-Ethoxyethanolに起因すると想定。

Gap Filling

血性貧血と精巣毒性は、推定代謝物の2-Ethoxyethanolに起因すると想定。

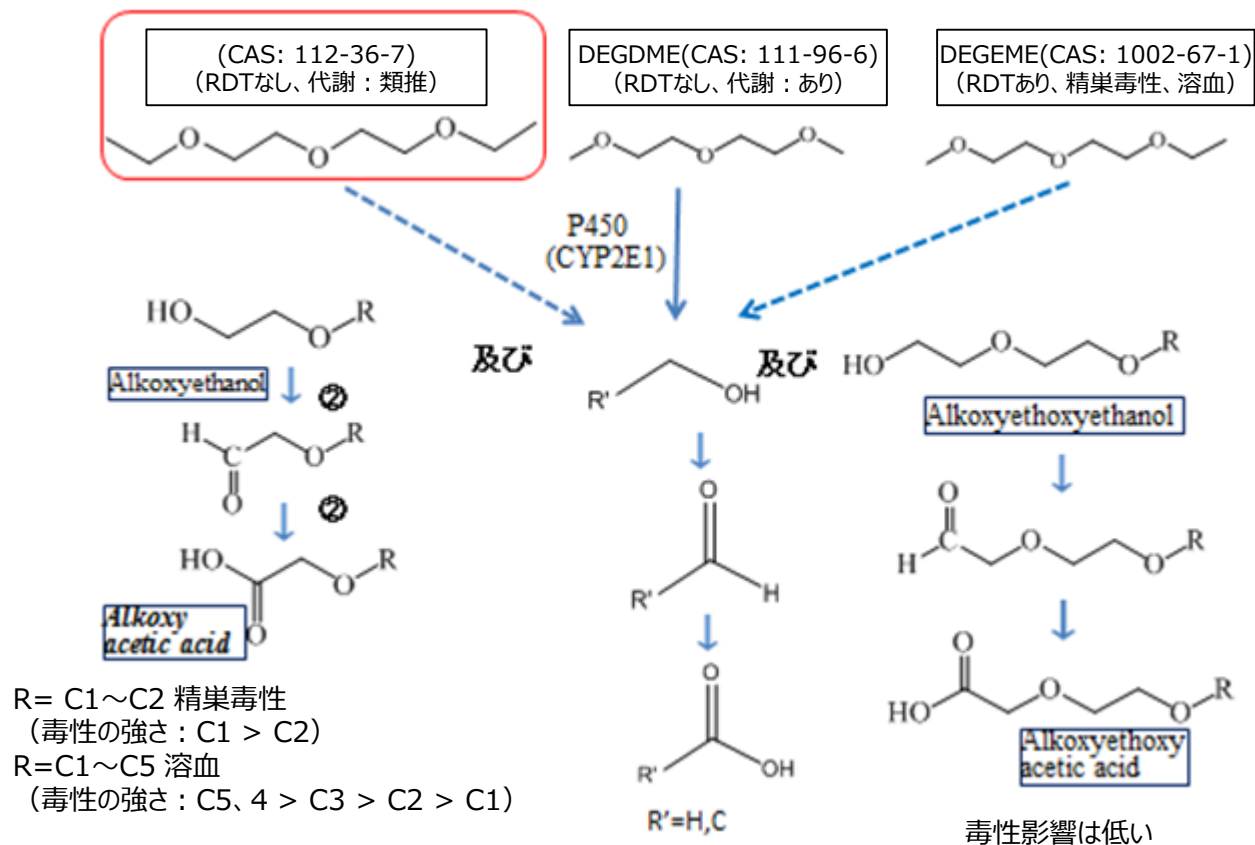
評価対象物質の推定代謝物中にも2-Ethoxyethanolがあり、評価対象物質は、DEGEMEと同じ代謝過程を経ることが予測されることから、DEGEMEからread-acrossを実施。NOEL = 62.5 mg/kg/day (LOEL = 250mg/kg/day) (溶血性貧血及び精巣毒性)

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【信頼性評価のケーススタディーの実施】（昨年度の実施結果）

- 評価対象物質の両末端のエチル基がメチル基に置換した類似物質DEGDME(111-96-6)には代謝データがあり、ここから評価対象物質の代謝経路が推定できる（3経路）。
- DEGDMEでは、2-Ethoxyethanolから生じるエトキシ酢酸が、溶血及び精巣毒性の原因になると考えられており、評価対象物質にも同様の想定が可能である（エトキシ酢酸が溶血及び精巣毒性を生じることが、in vitro及びin vivoで実証されている）。また、2-Ethoxyethanol以外の代謝経路から同程度の強さの毒性が発現することは想定されない。以上の補足情報は、HESSで用いたカテゴリーの妥当性を支持するものである。



2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【信頼性評価のケーススタディーの実施】

- RAAFにおいては、以下の1～6のシナリオが設定されており、当該シナリオに基づいて評価が行われる。このうち、今回のケースはアナログ（単一のソース物質から、単一の構造的に類似した対象物質へのリードアクロク）が採用される。
- 今回のケースは、共通の代謝物を生成するため、仮定として「異なる化合物群が定量的に同様の性質を有する」に該当するシナリオ1が該当する。

シナリオ	アプローチ	基礎となるリードアクロス仮定	定量的変化
1	アナログ	共通化合物（群）への（生物的）変換	目的物質の性質が起源物質と定量的に同等であるまたは最悪のケースを想定したアプローチに基づいた予測
2	アナログ	異なる化合物群が定量的に同様の性質を持つ	目的物質の性質が起源物質と定量的に同等であるまたは最悪のケースを想定したアプローチに基づいた予測
3	カテゴリー	共通化合物（群）への（生物的）変換	起源物質群に性質の変化が認められる。規則的なパターンまたは最悪のケースを想定したアプローチに基づく予測
4	カテゴリー	異なる化合物群が定量的に同様の性質を持つ	起源物質群に性質の変化が認められる。規則的なパターンまたは最悪のケースを想定したアプローチに基づく予測
5	カテゴリー	共通化合物（群）への（生物的）変換	起源物質群に関連する性質の変化が認められず目的物質にも同様の強度が予測される
6	カテゴリー	異なる化合物群が定量的に同様の性質を持つ	起源物質群に関連する性質の変化が認められず目的物質にも同様の強度が予測される

- シナリオ1においては、以下について評価することが求められており、それぞれの評価オプション（AO：1点～5点）を付与※1した。

評価要素（AE）	説明	評価における記載内容	AO	備考
AE 1.1	共通（同一）化合物（群）の生成	類似化合物の代謝データからの類推により2-Ethoxyethanol (CAS: 110-80-5)が生成すると考えられる。	3	文献からの類推 in vitro試験等により代謝物を確認することで不確実性を減らすことができる。
AE 1.2	共通化合物（群）の生物学的標的	代謝物である2-Ethoxyethanol (110-80-5)は、精巣毒性及び血液毒性（溶血性貧血）に該当する	4	文献情報があるが、データが古い
AE 1.3	生物学的標的の共通化合物（群）への曝露	（記載なし）	2	代謝物の体内動態（血中濃度）が考慮されていない
AE 1.4	親化合物の影響	（記載なし）	2	親化合物の代謝速度が考慮されていない
AE 1.5	非共通化合物の生成と影響	非共通の化合物については、類似化合物の代謝データからの類推により有害性が低いと判断できる。	3	文献からの類推

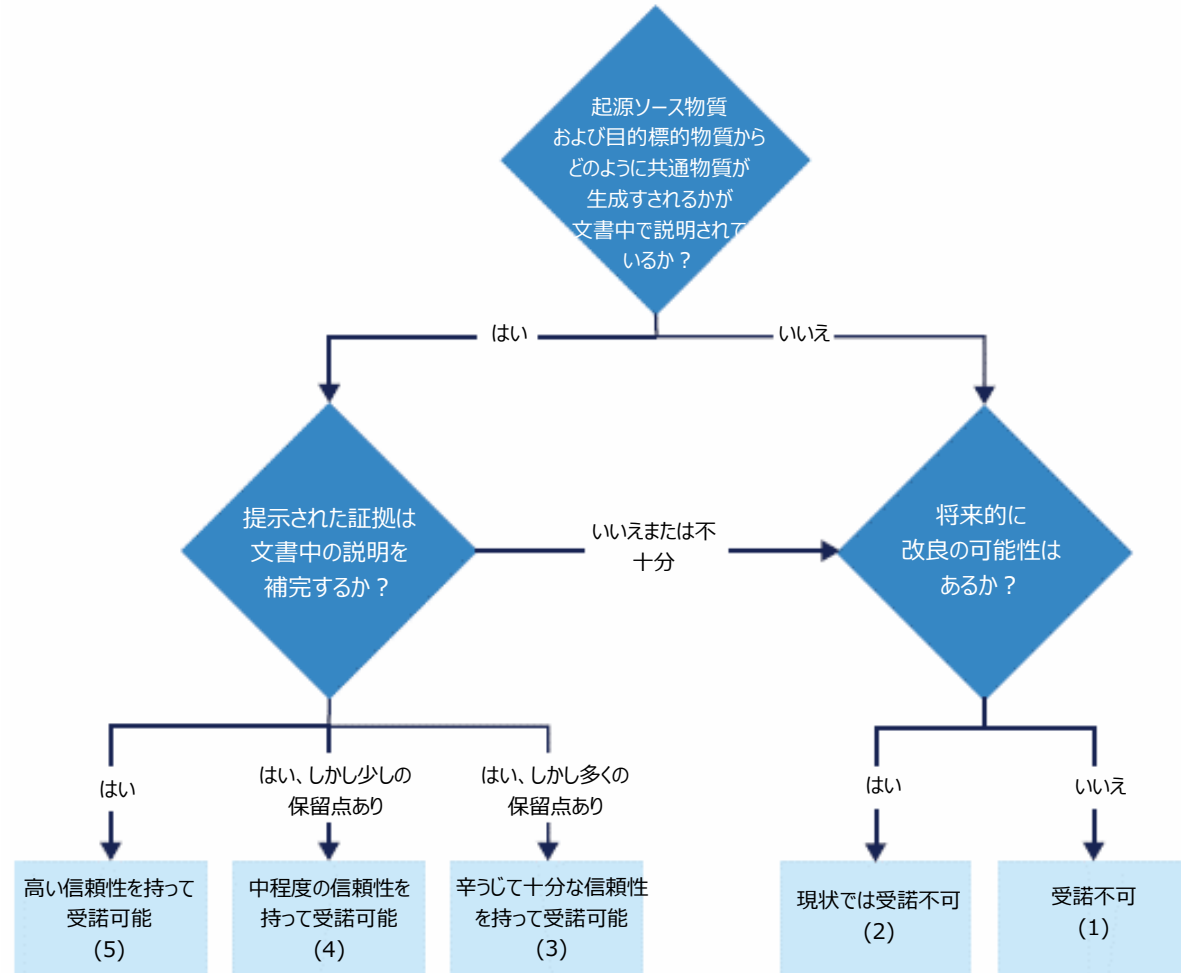
※1 信頼性付与の点数は、みずほ情報総研の判断に基づく。評価者によって点数は異なる可能性がある。

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【信頼性評価のケーススタディーの実施】

□ 評価オプション（AO）の説明は以下の通り。



(出所) ※1の文献

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【インシリコ手法活用における課題まとめ】

□ 本調査から得られた主な課題は以下の通り。

No.	調査項目	得られた課題
1	・最新の欧州及び米国におけるQSAR等活用動向調査 ・最新の全身毒性試験代替に向けたプロジェクト調査	✓ EU-ToxRiskにおいて、<u>規制への活用に向けたケーススタディーが行われており、当局とのコミュニケーションが行われている。</u> ✓ また「<u>NAMを活用したリードアクロス</u>」に関するガイダンスが作成される予定であり、わが国においても具体的な活用方法に関する指針及び場面の特定が必要である。 ✓ APCRAにおいては、具体的な活用の場面として化学物質のスクリーニングを対象として、NAMの使用法の開発が行われている。<u>場合によっては100倍～程度保守的な判定になるが、スクリーニングという目的においては十分に活用できる手法となっている。</u>
2	予測結果の判断方法に関する事例の収集	✓ OECD IATA Case Study Projectにおいて、レビュー済の反復投与毒性のリードアクロスケーススタディーを確認した結果、いずれも<u>体内動態に関する情報（代謝物、ADME）については必須であり、さらにMIE/KEの特定としてToxCastのデータ等のin vitro試験が用いられている。</u>また、AOPの特定は必ずしも必要ではない。
3	信頼性評価のケーススタディーの実施	✓ 前年度に実施したケーススタディーは、化審法スクリーニング評価における評価の優先順位付けの目的においては許容範囲と判断されたが、<u>RAAF（Read-Across Assessment Framework）に基づく評価の場合には、「現状では受諾不可」となる項目があり、REACH規則における登録レベルにおいては、情報不足と判断できる。</u> ✓ 特に不足している情報として、「<u>親化合物の代謝速度の情報</u>」及び「<u>毒性が生じる物質の体内動態</u>」に関する情報が不十分であり、HESSにおけるリードアクロスに加えて体内動態のデータ（代謝物、ADME）について、<u>in vitro試験等によって情報を加えることが有用となる。</u>

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【日本での活用に向けた方法を検討・提案】

- 日本での活用（特に化審法）においては、新規審査及び既存化学物質のリスク評価において活用できる可能性がある。
- 特に既存化学物質のリスク評価においては、以下のシナリオが考えられる。

	物質区分	一般化学物質	優先評価化学物質				
	評価段階	スクリーニング評価	リスク評価（一次）			リスク評価（二次）	
			評価Ⅰ	評価Ⅱ	評価Ⅲ		
人健康毒性	一般毒性	試験結果がなければデフォルト有害性クラス	試験結果がなければ排出量で優先順位付け	求め10条1項有害性等調査の	28日間反復投与毒性試験結果より同等以上を利用 （ただし得られない場合あり）	有害性調査指示10条2項	慢性毒性試験結果を利用
	変異原性	試験結果がなければデフォルト有害性クラス	試験結果がなければ排出量で優先順位付け		In vitro変異原性試験結果より同等以上を利用 （ただし得られない場合あり）		In vivo試験結果も利用
	生殖発生毒性	試験結果があれば利用	試験結果があれば利用		試験結果があれば利用		
	発がん性	各国機関による分類結果があれば利用	定量的に利用できる情報があれば優先順位付けに利用		情報があれば定量的に利用		

有害性情報が得られない場合の有害性評価

デフォルト有害性クラスを付与し、優先評価化学物質に指定する優先順位付け等

10条1項を求める優先順位付け等

有害性情報が得られない場合の有害性評価

10条2項を求める試験対象項目等の設定

2. インシリコ手法による有害性評価の行政利用に関する調査

2.4 インシリコ手法活用における課題の整理及び活用方策の検討

【日本での活用に向けた方法を検討・提案】

□ 前述を踏まえ、わが国（特に化審法）に対して、インシリコ手法による有害性評価を導入するにあたっての課題及び提案は以下の通り。

No.	課題	提案
1	化審法において、インシリコ手法を優先して導入する場面が決まっていない。	優先順位付け、スクリーニング評価、リスク評価など複数の場面があり、それぞれにおいて必要なインシリコ予測結果の精度が異なる。そこで、今後活用促進にあたって、まず <u>具体的な導入場面を明確化</u> する必要がある。
2	インシリコ手法を使用する場面に応じて、予測結果に求める精度の基準が存在しない。	優先順位付けへの活用に必要な情報とリスク評価への活用に必要な情報量は異なる。 <u>それぞれの場面において、どの程度の不確実性が許容されるかの合意が必要</u> となる。
3	予測結果の信頼性評価手法が存在しない。	欧州を中心に、リードアクロスの評価フレームワークやEU-ToxRiskにおいて今後NAMを活用したリードアクロスのガイダンスが出されと考えられ、わが国における評価方法のフレームワークの策定が必要となる。
4	具体的なインシリコ予測のケーススタディーが不足している。	No.1で設定したインシリコ手法の導入場面において、 <u>ケーススタディーを実施し、No.2～3について、規制関係者の合意を得ていく必要がある。</u>

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.1 調査内容及び調査方法

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.1 調査内容及び調査方法

3.2 収集フォーマットの検討及び作成

3.3 学習データの選定及び収集

3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.1 調査内容及び調査方法

【仕様書3.（2）】

EUのREACHに登録・公表されている試験データをはじめとした国内外に存在する反復投与毒性試験に関するデータのうち試験データの種類、化学物質の構造、試験実施機関及び所見の記載状況等を勘案してインシリコ手法として活用可能な情報が存在する120物質以上を選定する。

選定した120物質以上について、インシリコ毒性発現予測システムの学習データとして予測精度の向上や適用範囲の拡大等にどの程度貢献するかを考察する。その際、各物質の物性パラメータ、構造情報及び毒性情報等について分析する。

【方針①】収集フォーマットの検討及び作成

- 収集した結果をHESSに入力可能なフォーマット形式に出力できること、収集者によるダブルチェックや有識者の確認等が行いやすいこと、プログラム等を活用したデータの確認・収集・分析の実施やテキストマイニング等を活用した収集の自動化が検討しやすいことを考慮した収集フォーマットを作成した。

【方針②】学習データの選定及び収集

- 以下の視点を基本として物質を選定する。
 - ✓ インシリコ手法として活用可能なように構造が特定できる化学物質であること
 - ✓ 既存のデータベース（HESS等）に収載されていない物質であること
 - ✓ 毒性所見（例：肝臓、腎臓、血液等）が認められている物質であること（毒性所見が出ていない物質の優先順位を下げる）
- CAS番号、構造式、試験内容、毒性データを【方針①】で検討したフォーマットで収集した。
- また、収集しなかった毒性所見（毒性学的意義が低い、等）についても収集しなかった証跡を残した。

【方針③】構造情報及び毒性情報等の分析

- 収集したデータ及びHESS等のQSARに収載されている物質のケミカルスペースの比較を実施し、今後収集すべき学習データを明らかにした。
- Toxtree等のQSAR等を用いて毒性を予測し、その結果とケミカルスペースを比較した。

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.2 収集フォーマットの検討及び作成

【収集フォーマットの検討】

- 今後のQSAR等や既存のHESS等に活用できるよう、HESSのフォーマットをベースとして収集フォーマットを検討した。
- 収集フォーマット作成の際の視点は以下の通り。
 - ✓【視点1】収集した結果をHESSに入力可能なフォーマット形式*に出力できること
 - *484種類の毒性所見に分類されており、HESSに外部データとして入力可能なフォーマットがNITE HPよりダウンロード可能。
 - ✓【視点2】収集者によるダブルチェックや有識者の確認等が行いやすいこと
 - ✓【視点3】プログラム等を活用したデータの確認・収集・分析の実施やテキストマイニング等を活用した収集の自動化が検討が実施しやすいこと

【収集フォーマットの作成】

- 収集フォーマットはエクセル形式で作成した。収集フォーマットは以下の通り。

CAS番号、物質名、SMILE等、試験情報の他、試験用量設定についても記録する。
(HESSフォーマットでは最高用量と最低用量のデータしかないため解析に不向き)

ダブルチェックや後に原典を確認する際、専門家に確認等に活用できるように「生データの記載」を入力する

様々なQSAR等に活用できるよう、所見の分類が確立しているHESSのフォーマットで、毒性所見を分類する。

ダブルチェック等の実施状況を記録する。

基本情報							生データ				HESSにおける対応する所見								チェック状況				備考	
CASRN	物質名	SMILES	ラットの種類	Dose unit	Doses / concentrations			所見が記載された文章	性別	用量	所見	No	Examination items	Organ (Tissue)	Tissue	Findings	Gender	Parameter		入力者		確認者		
					Dose 1	Dose 2	Dose 3											LOEL	NOEL	名前	日付	名前	日付	
786-83-	(4-anilind	N(C1=CC	Sprag	mg/k g/day	50	150	450	When treated with 50 mg/kg/ body weight /day in male rat RBC count and percentage of monocytes increased significantly.	male	50	RBC count increased significantly	93	Hematologi cal examinatio n	Blood cell (Erythro cyte)		RBC ↑	Male	50	<50	〇〇	10/15	〇〇	10/17	
786-83-	(4-anilind	N(C1=CC	Sprag	mg/k g/day	50	150	450	When treated with 50 mg/kg/ body weight /day in male rat RBC count and percentage of monocytes increased significantly.	male	50	monocytes increased significantly	114	Hematologi cal examinatio n	Blood cell (Leukoc yte)		MONO ↑	Male	50	<50	〇〇	10/15	〇〇	10/17	

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.2 収集フォーマットの検討及び作成

【学習データの選定】

- インシリコ手法として活用可能な情報が存在する 1 2 0 物質以上を選定した。
- 対象物質を選定する際の視点は以下の通り。
 - ✓ 【視点 1】インシリコ手法として活用可能なように構造が特定できる化学物質であること
 - ✓ 【視点 2】既存のデータベース（HESS等）に収載されていない物質であること
 - ✓ 【視点 3】毒性所見（例：肝臓、腎臓、血液等）が認められている物質であること（毒性所見が出ていない物質の優先順位を下げる）

【収集対象情報源】

- 毒性情報を有する物質を選定する対象情報源は複数存在するが、特に物質数が豊富に存在し、毒性所見の記載が詳細であるREACH登録情報のうち、28日間の反復投与毒性試験結果（OECD TG407）のデータを収集した。

国・機関	情報源名	期間	候補物質・試験数	採用可否	備考
ECHA	REACH登録情報	28日～2年	5119試験 TG407（28日）：1847試験 TG408（90日）：1523試験 TG422（28日生殖併合）：1659試験 TG452（2年）：22試験 TG453（癌併合）：68試験	○	・事業者による申請データのため、所見が充実しているデータの収集が必要。構造不定の物質や構造が非公開の物質あり。 ・TG407、408、422、452、453、GLP準拠、Reliability 2以上の試験数をカウント

- TG407のデータのうち、視点 1 の構造が特定できる物質に絞る（CAS番号あり、かつCAS番号より簡単にSMILESが描ける）と、920物質であった。この中から 1 2 0 物質を選定し、毒性情報を収集した。

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.3 学習データの選定及び収集

【学習データの収集】

□ 以下の物質について、毒性情報及び構造情報の収集を行った。

No.	Substance Name	CAS Number
1	(10Z)-1-oxacycloheptadec-10-en-2-one	28645-51-4
2	(1S)-1-phenylpropan-1-amine	3789-59-1
3	(1S,2R,10R,11S,15S)-2,15-dimethyltetracyclo[8.7.0.0 ² ,7.0 ^{11,15}]heptadec-6-ene-5,14-dione	63-05-8
4	(1S,2S,4R,6S,8S,11R,12S,14S,15R,16S)-2,16-dimethyl-14-(pyrrolidin-1-yl)-5-oxapentacyclo[9.7.0.0 ^{4,6} .0 ^{12,16} .0 ^{2,8}]octadecan-15-ol	119302-19-1
5	(1S,2S,4R,6S,8S,11R,12S,14S,16S)-2,16-dimethyl-14-(pyrrolidin-1-yl)-5-oxapentacyclo[9.7.0.0 ^{4,6} .0 ^{12,16} .0 ^{2,8}]octadecan-15-one	159325-45-8
6	(2E,4E)-hexa-2,4-dienoic acid	110-44-1
7	(2R,3R,4R,5S)-6-(methylamino)hexane-1,2,3,4,5-pentol	6284-40-8
8	(2S)-2-amino-6-dodecanamidohexanoic acid	52315-75-0
9	(3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetramethyl-dodecahydronaphtho[2,1-b]furan-2-one	564-20-5
10	(4-anilino-1-naphthyl){bis[4-(dimethylamino)phenyl]}methanol	6786-83-0
11	(6-hydroxy-2-naphthyl)boronic acid	173194-95-1
12	(Z)-cyclooctene	931-87-3
13	(diazaniumylmethylidene)azanum phosphate	5423-22-3
14	isopropyl (diaminophosphoryl) carbamate	298692-41-8
15	(1S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-Acetyl-6-chloro-1-(chloromethyl)-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl acetate	17183-98-1
16	1-deoxy-1-formamido-D-glucitol	89182-60-5
17	4-methanesulfonyl-2-nitrobenzoic acid	110964-79-9
18	3-hydroxy-N'-(4-methylpentan-2-ylidene)naphthalene-2-carbohydrazide	214417-91-1
19	2,2-dimethyl-3-oxopropyl dodecanoate	102985-93-3
20	2-[(2-hexyldecyl)oxy]benzamide	202483-62-3
21	3,4'-Dichlorodiphenyl ether	6842-62-2
22	methyl 2-[(4-hydroxybenzenesulfonyl)oxy]benzoate	1432505-97-9
23	tert-Butyl rel-(3R,5S,6E)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate	129332-29-2
24	2,6-dimethylphenyl 4-hydroxybenzenesulfonate	1364731-90-7
25	4-(4-aminophenyl)morpholin-3-one	438056-69-0
26	4-[4-(prop-2-en-1-yloxy)benzenesulfonyl]phenol	97042-18-7
27	5-Fluoro-2-nitrobenzoic acid methyl ester	393-85-1
28	1,2,3,4,5-pentabromo-6-[2-(2,3,4,5,6-pentabromophenyl)ethyl]benzene	84852-53-9
29	1,2,3,6-tetrahydrophthalic anhydride	85-43-8
30	1,4-diethyl butanedioate	123-25-1

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.3 学習データの選定及び収集

【学習データの収集】

□ 以下の物質について、毒性情報及び構造情報の収集を行った。

No.	Substance Name	CAS Number
31	1,4-dihydroquinazolin-4-one	491-36-1
32	1,4-dioxacyclohexadecane-5,16-dione	54982-83-1
33	1,6-bis(2-ethylhexyl) hexanedioate	103-23-1
34	1,6-bis(2-methylpropyl) hexanedioate	141-04-8
35	1,8-bis(phenylsulfanyl)-9,10-dihydroanthracene-9,10-dione	13676-91-0
36	1-(2-hydroxyethyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-ol	52722-86-8
37	1-(2-hydroxyethyl)imidazolidin-2-one	3699-54-5
38	1-(3-chloropropyl)-2,3-dihydro-1H-1,3-benzodiazol-2-one	62780-89-6
39	1-(4-hydroxyphenyl)ethan-1-one	99-93-4
40	1-(4-methoxyphenyl)-2-[(3-methoxyphenyl)sulfanyl]ethan-1-one	63675-73-0
41	1-(dimethoxymethyl)-4-methoxybenzene	2186-92-7
42	1-(nonanoyloxy)propan-2-yl nonanoate	41395-83-9
43	1-([{(piperidine-1-carbothioyl)disulfanyl}disulfanyl)methanethioyl]piperidine	971-15-3
44	1-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]propan-2-ol	6713-03-7
45	1-[(2-tert-butylcyclohexyl)oxy]butan-2-ol	139504-68-0
46	1-[5-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-methylphenyl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione	6422-83-9
47	1-benzoylcyclohexan-1-ol	947-19-3
48	1-cyano-3-[6-(1-cyanocarbamimidamido)hexyl]guanidine	15894-70-9
49	1-ethenylazepan-2-one	2235-00-9
50	1-ethoxy-2,3-difluoro-4-[(1s,4r)-4-propylcyclohexyl]benzene	174350-05-1
51	1-ethyl-1-methylpyrrolidin-1-ium bromide	69227-51-6
52	14-methyl-10-[(4-methylphenyl)amino]-14-azatetracyclo[7.7.1.0 ² , ⁷ .0 ¹³ , ¹⁷]heptadeca-1(16),2(7),3,5,9,11,13(17)-heptaene-8,15-dione	81-39-0
53	2'-anilino-6'-[ethyl(3-methylbutyl)amino]-3'-methyl-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanthen]-3-one	70516-41-5
54	2,2'-diazene-1,2-diylbis(2-methylpropanimidamide) dihydrochloride	2997-92-4
55	2,2'-disulfanediylidibenzoic acid	119-80-2
56	2,2'-sulfanediylidethanol	111-48-8
57	2,2,4,6,6-pentamethyl-4-octyl-3,5-dioxo-2,4,6-trisilaheptane	17955-88-3
58	2,2-bis[(prop-2-en-1-yloxy)methyl]butan-1-ol	682-09-7
59	2,2-dimethylpropane-1,3-diyl dibenzoate	4196-89-8
60	2,20-dichloro-13,31-diethyl-4,22-dioxo-13,18,31,36-tetraazanonacyclo[19.15.0.0 ³ , ¹⁹ .0 ⁵ , ¹⁷ .0 ⁶ , ¹⁴ .0 ⁷ , ¹² .0 ²³ , ³⁵ .0 ²⁴ , ³² .0 ²⁵ , ³⁰]hexatriaconta-1(36),2,5,7(12),8,10,14,16,18,20,23(35),24(32),25,27,29,33-hexadecaene	215247-95-3

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.3 学習データの選定及び収集

【学習データの収集】

□ 以下の物質について、毒性情報及び構造情報の収集を行った。

No.	Substance Name	CAS Number
61	2,4-bis[(dodecylsulfanyl)methyl]-6-methylphenol	110675-26-8
62	2-(2-naphthoxy)ethanol	93-20-9
63	2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl)-6-(2-phenylpropan-2-yl)-4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenol	73936-91-1
64	2-(4,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2-yl)-5-(hexyloxy)phenol	147315-50-2
65	2-(N-methylcarbamimidamido)acetic acid	57-00-1
66	2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-2-methylpropan-1-one	106797-53-9
67	2-methoxy-4-methylphenyl methyl carbonate	132638-45-0
68	2-methoxynaphthalene	93-04-9
69	3,5-dimethylphenol	108-68-9
70	3-(cyclohexylamino)propane-1-sulfonic acid	1135-40-6
71	3-(octadecanoyloxy)-2,2-bis[(octadecanoyloxy)methyl]propyl octadecanoate	115-83-3
72	3-[4-(3-cyanophenyl)-3,6-dioxo-2H,3H,5H,6H-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-1-yl]benzonitrile	84632-50-8
73	3-hydroxy-2-(3-hydroxyquinolin-2-yl)-1H-inden-1-one	17772-51-9
74	3-hydroxy-4-[(E)-2-[2-methoxy-5-(phenylcarbamoyl)phenyl]diazene-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,3-benzodiazol-5-yl)naphthalene-2-carboxamide	12225-06-8
75	3-hydroxy-N-(2-methylphenyl)-4-[(E)-2-(2,4,5-trichlorophenyl)diazene-1-yl]naphthalene-2-carboxamide	6535-46-2
76	3-octadecyl-1-{3-[(octadecylcarbamoyl)amino]propyl}urea	35674-65-8
77	4-aminobenzene-1-sulfonic acid	121-57-3
78	4-chloro-N-(3-chloro-2-methylphenyl)-3-[(E)-2-{1-[(5-chloro-4-{2-[(E)-2-{2-chloro-5-[(3-chloro-2-methylphenyl)carbamoyl]phenyl}diazene-1-yl]-3-oxobutanamido}-2-methylphenyl)carbamoyl]-2-oxopropyl}diazene-1-yl]benzamide	5580-57-4
79	4-methyl-4-phenylpentan-2-ol	2035-93-0
80	4-methylbenzene-1-sulfonic acid	104-15-4
81	5,6,7,8-tetrachloro-2,11-diazapentacyclo[10.7.1.0 ² , ¹⁰ .0 ⁴ , ⁹ .0 ¹⁶ , ²⁰]icosa-1(19),4(9),5,7,10,12(20),13,15,17-nonaen-3-one	20749-68-2
82	5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-1H-1,2,3,4-tetrazole diamine	3021-02-1
83	5-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one	89-25-8
84	6'-(dibutylamino)-3'-methyl-2'-(phenylamino)-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanthen]-3-one	89331-94-2
85	6-pentyloxan-2-one	705-86-2
86	N,N'-diphenylguanidine hydrochloride	24245-27-0
87	N,N-dibenzyl({6-[(dibenzylcarbamothioyl)disulfanyl]hexyl}disulfanyl)carbothioamide	151900-44-6
88	N-(2,4-dimethylphenyl)-3-oxobutanamide	97-36-9
89	N-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-4-[(E)-2-[2-methoxy-5-(phenylcarbamoyl)phenyl]diazene-1-yl]naphthalene-2-carboxamide	5280-68-2
90	N-butylbenzenesulfonamide	3622-84-2

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.3 学習データの選定及び収集

【学習データの収集】

□ 以下の物質について、毒性情報及び構造情報の収集を行った。

No.	Substance Name	CAS Number
91	N-methyl-N-phenyl{[methyl(phenyl)carbamothioyl]disulfanyl}carbothioamide	10591-84-1
92	benzyl propanoate	122-63-4
93	bis(amino(imino)methanaminium) carbonate	593-85-1
94	bis[2-[2-(1-methylethyl)-3-oxazolidinyl]ethyl] hexan-1,2-diylbiscarbamate	59719-67-4
95	calcium 4-chloro-5-methyl-2-{2-[3-methyl-5-oxo-1-(3-sulfofenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]diazen-1-yl}benzene-1-sulfonate	129423-54-7
96	disodium 1-amino-9,10-dihydro-9,10-dioxo-4-[[4-[[2-(sulphonatooxy)ethyl]sulphonyl]phenyl]amino]anthracene-2-sulphonate	16102-99-1
97	dodecanoyl dodecaneperoxoate	105-74-8
98	ethyl 3-ethoxypropanoate	763-69-9
99	ethyl N-(4-methylbenzenesulfonyl)carbamate	5577-13-9
100	ethyldimethyl{2-[(2-methylprop-2-enoyl)oxy]ethyl}azanium ethyl sulfate	13223-03-5
101	iron(2+) dicyclopenta-2,4-dienide	102-54-5
102	methyl 2-[3-(acetyloxy)-2-pentylcyclopent-2-en-1-yl]acetate	57374-49-9
103	1,6-Hexandiol-	629-11-8
104	prop-2-en-1-yl 2-(3-methylbutoxy)acetate	67634-00-8
105	prop-2-en-1-yl heptanoate	142-19-8
106	Benzenesulfonic acid, 3,3'-[[6-(4-morpholinyl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis[imino[2-(acetyl amino)-4,1-phenylene]-2,1-diazenediyl]]bis-, sodium salt (1:2)	130201-55-7
107	Benzenepropanoic acid, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-, 2-ethylhexyl ester	144429-84-5
108	2-[(2-ethylhexyl)oxy]ethanol-	1559-35-9
109	2-methyl-4-[4-({[4-(prop-2-enoyloxy)butoxy]carbonyl}oxy)benzoyloxy]phenyl 4-({[4-(prop-2-enoyloxy)butoxy]carbonyl}oxy)benzoate	187585-64-4
110	2-[(2S,3S)-3-[[[(1,1dimethylethoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-4-phenylbutyl]-2-[[4-(2pyridinyl)phenyl]methyl]-,1,1-dimethylethyl ester	198904-86-8
111	tris(2-hydroxyethyl)ammonium 6-(3,5,5-trimethylhexanamido)hexanoate	242482-67-3
112	N,N'-bis(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane-2-oxide-2-yl)ethane-1,2-diamine	256374-76-2
113	Disodium hydroxy(sulfonato)acetate	29736-24-1
114	3-amino-2,2-dimethylpropanamide	324763-51-1
115	2-Pentene, 1,1,1,2,3,4,5,5,5-nonafluoro-4-(trifluoromethyl)-, (E)-	3709-71-5
116	(2S)-5-amino-2-{[(2S)-2-aminopropanoyl]amino}-5-oxopentanoic acid	39537-23-0
117	methyl (2Z)-1,3,3-trimethyl-2-{2-[(4Z)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-ylidene]ethylidene}-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylate	5718-26-3
118	N,N-dimethylnonanamide	6225-08-7
119	zinc(2+) dioctadecanoate	557-05-1
120	{2-[2-(ethenyloxy)ethoxy]ethoxy}ethene	764-99-8

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.3 学習データの選定及び収集

【学習データの収集の効率化検討】

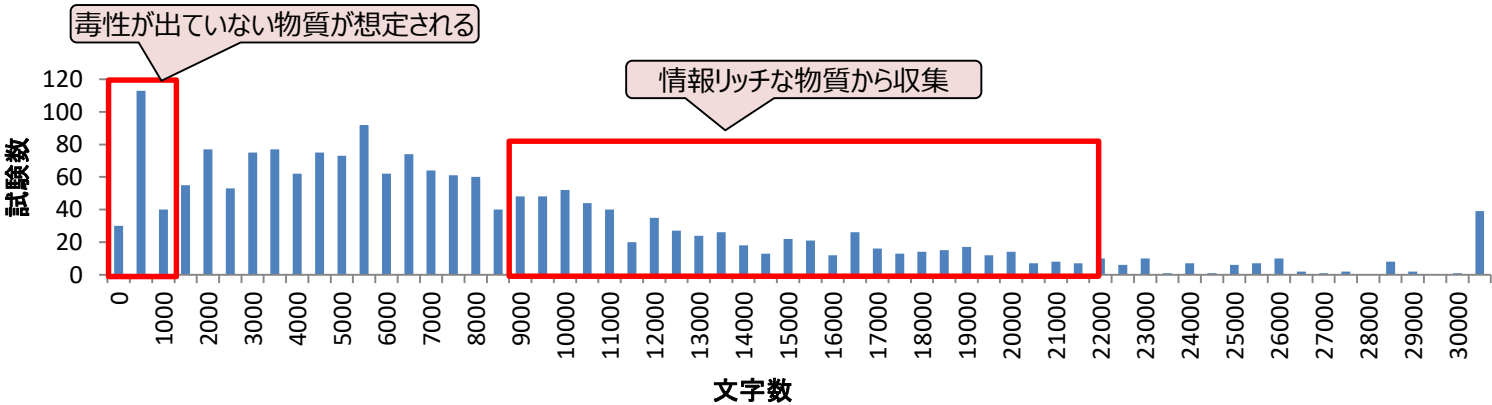
□ 自動収集の可能性について試行を行った。収集ルールは以下の通り。

1. 所見No毎にFindingsの単語がすべて文中に含まれているかを確認する。
含まれている → 候補Noとして保持
含まれていない → 単語が“Absolute”または“Relative”で始まっており、これら以外の単語が一致している → 候補Noとして保持
※Absolute/Relative organ weight ↑/↓ 対策
2. 候補Noが複数の場合はOrgan(Tissue), Tissueの単語が含まれているかを確認し、絞り込む。

□ 収集例は以下の通り。辞書が少ないため、現時点では正確に抽出できないものの、収集例が増えると、より正確に候補を表示できる可能性がある。

文	Hess所見No
Statistically significant increase in the values of <u>Chloride</u> at 500 mg/kg, in male and Blood Urea Nitrogen and Urea Nitrogen at 250 mg/kg, Phosphorous at 250 mg/kg and 1000 mg/kg, and Gamma Glutamyl Transferase and <u>Creatinine</u> at 250 mg/kg and 500 mg/kg, in female rat were observed.	166:['Blood', 'serum', 'Nitrogen', 'compound']_['Creatinine', 'increase'] 173:['Blood', 'serum', 'Electrolyte']_['Chloride', 'increase']

□ 対象物質約900物質におけるレポートの文字数（＝情報のリッチ度合い）の分布は以下の通り。



3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

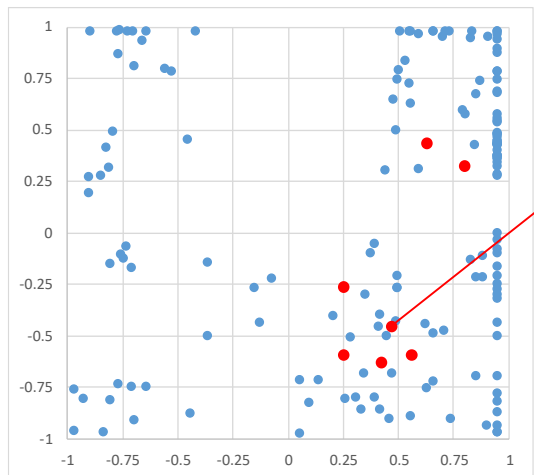
3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

【ケミカルスペースの分析】

□ 予測対象化合物について、[HESS収載物質等](#)とのケミカルスペースの座標を比較し、類似化合物の状況を確認した。

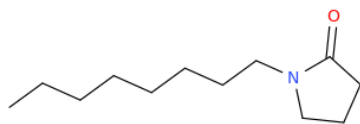
- ケミカルスペースの表現にあたっては、RDKit又はMordredで計算した記述子をGenerative Topographic Mapping (GTM) を用いて、二次元平面に記載した。

ケミカルスペースの分析（イメージ）



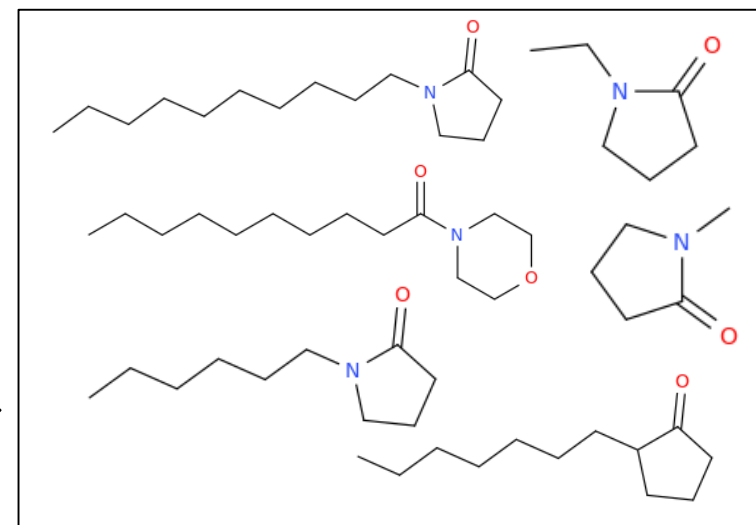
● HESS収載のデータ ● 対象物質及び類似化合物

収集対象物質のケミカルスペースの座標及び周辺の化合物の充足具合から予測可否について分析



ケミカルスペースの座標上での近さを比較

QSAR Toolbox及びAIMを用いて抽出した類似性の高い化学物質



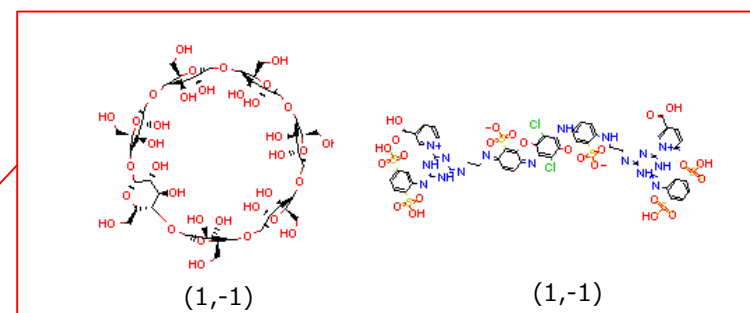
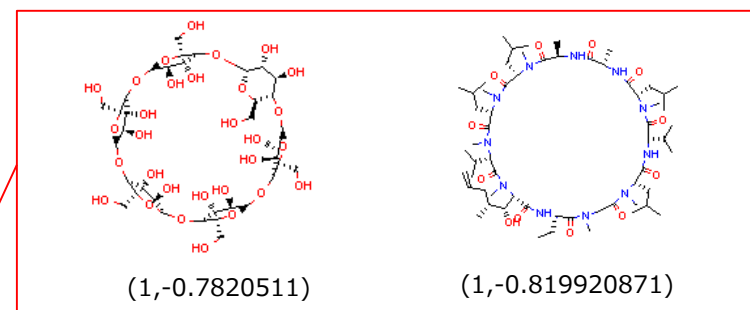
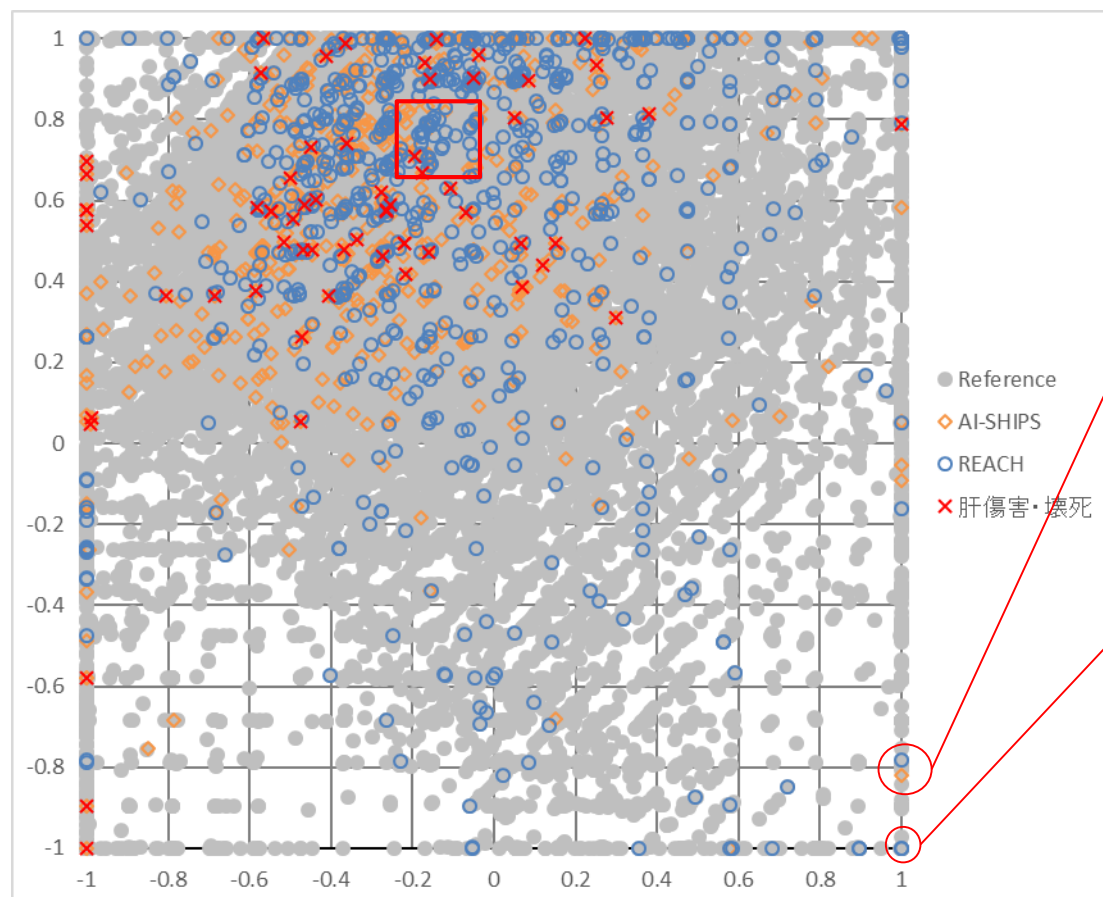
3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

【ケミカルスペースの作成】

□ 予測対象化合物について、[HESS収載物質等](#)とのケミカルスペースの座標を比較し、類似化合物の状況を確認した。

- ケミカルスペースの表現にあたっては、Mordredで計算した記述子(2D)をGenerative Topographic Mapping (GTM) を用いて、二次元平面に記載した。
- Referenceの化合物として、TSCAインベントリ、REACH登録情報等のデータベースから抽出した化学物質約9万物質を母集団とした。



該当する物質が少ないケミカルスペースには、複雑な構造の化合物が当てはまる。

3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

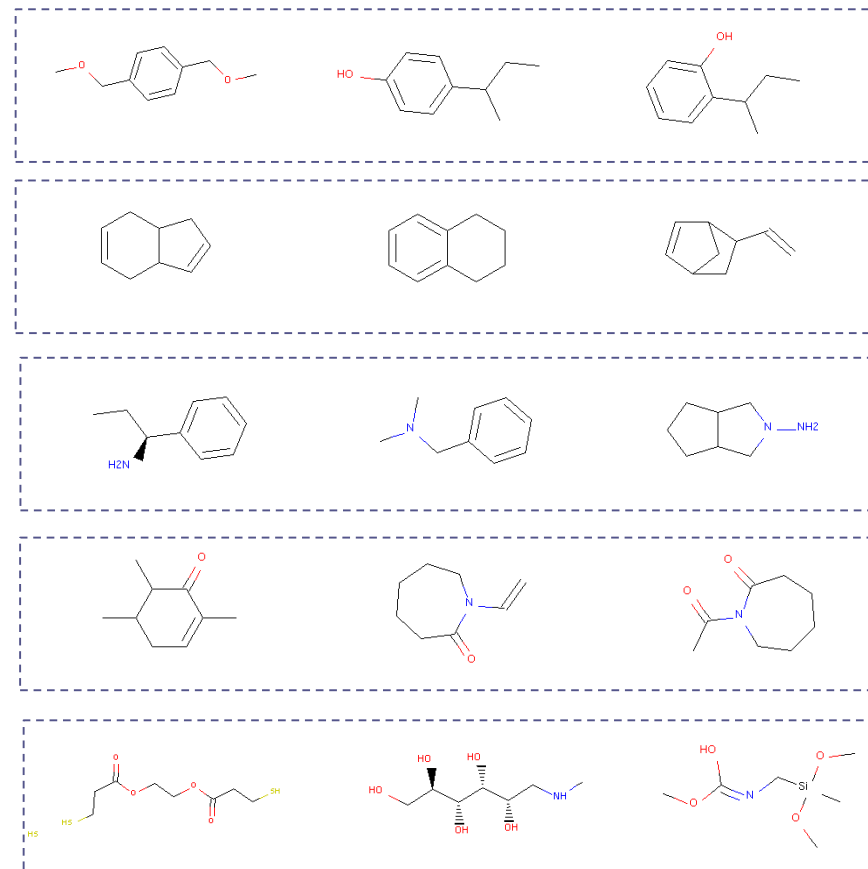
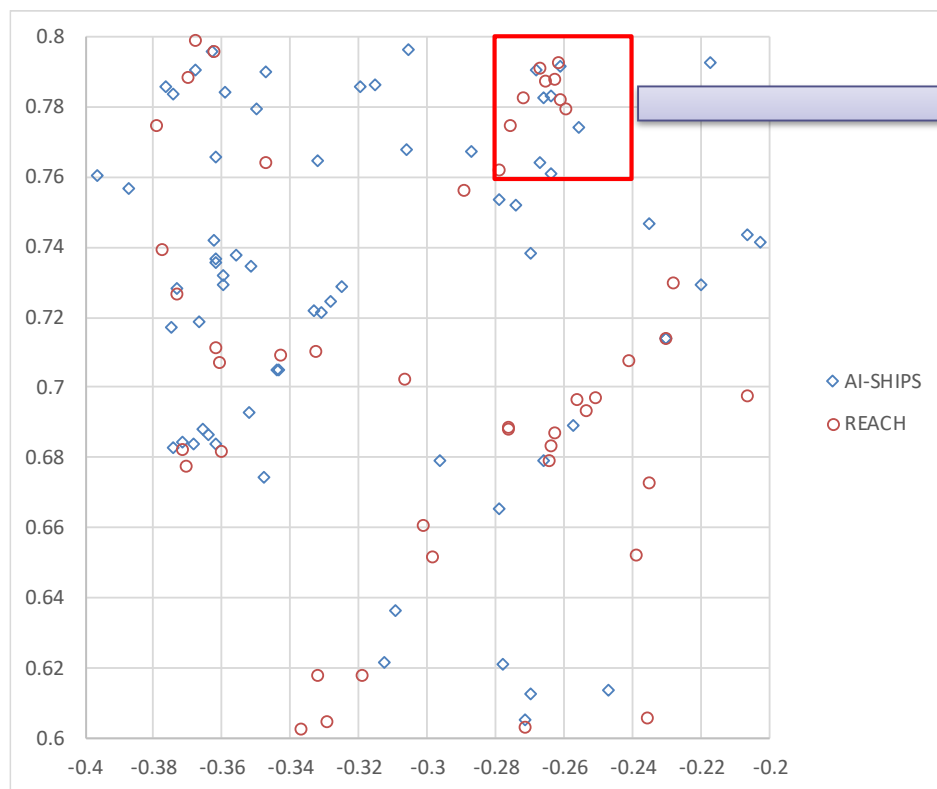
3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

【ケミカルスペースの分析】

□ ケミカルスペース使用上の注意点として、2次元座標上で近い物質であったとしても、必ずしも類似性が高いわけではない。

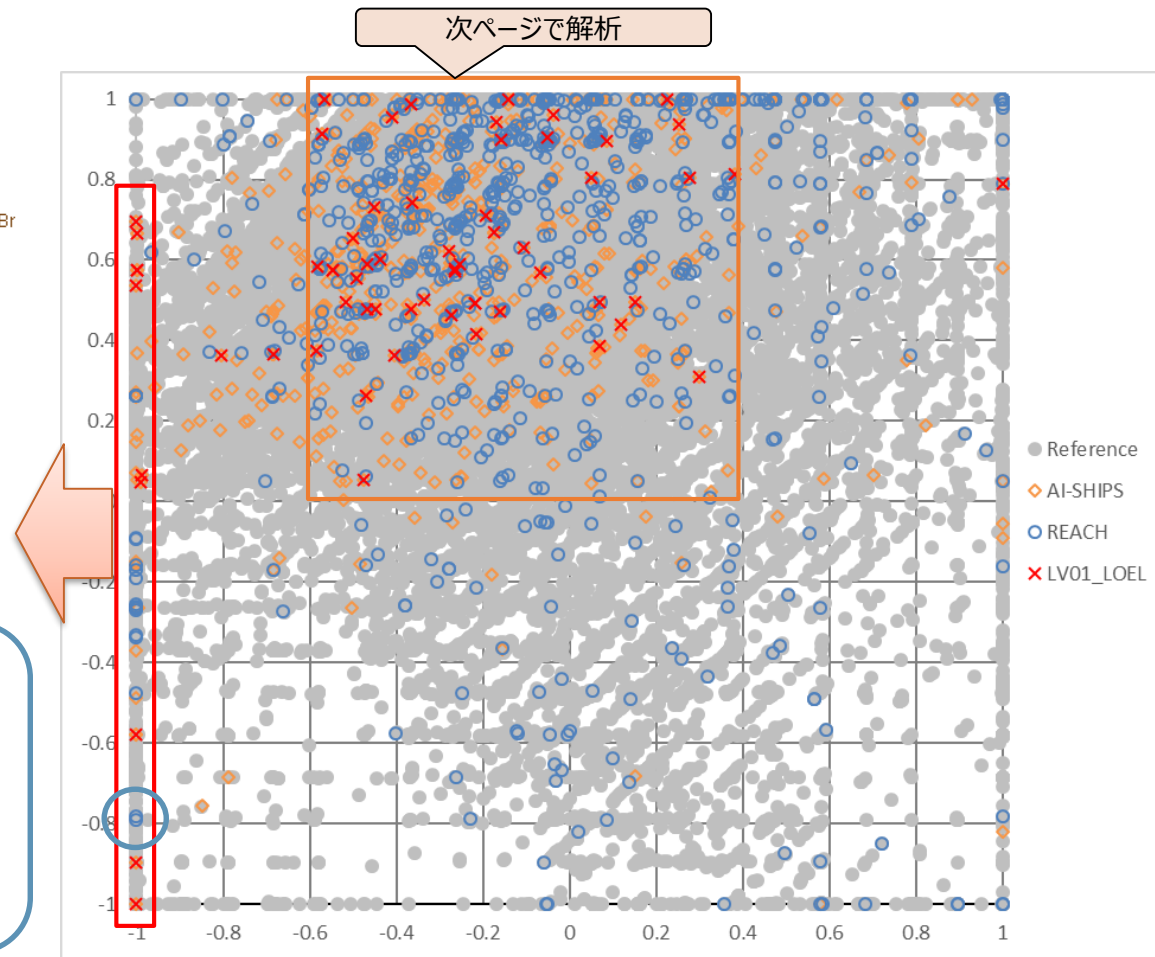
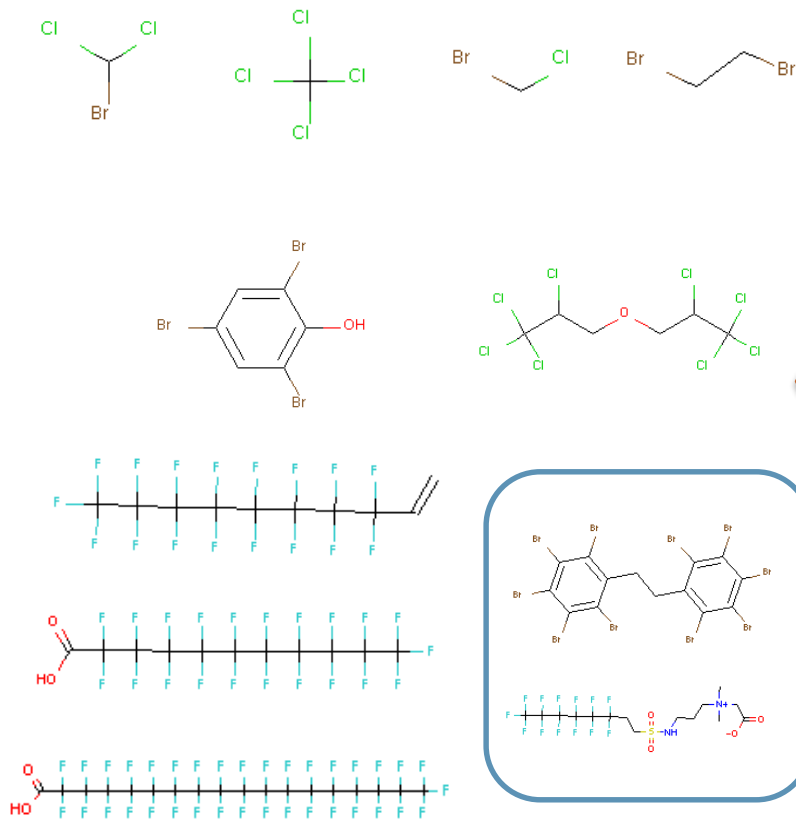
□ 逆に、類似性が高い物質については、2次元座標上で近い位置にプロットされる。

➤ 下記では、特定のケミカルスペースにある物質でも、異なる構造の物質が含まれていることがわかる。



3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

■ ケミカルスペース上において離れている場合であっても、類似性がある（下記の例ではハロゲン化合物がx:-1の座標に並んでいる）場合があるので、取り扱い上においては注意が必要となる。

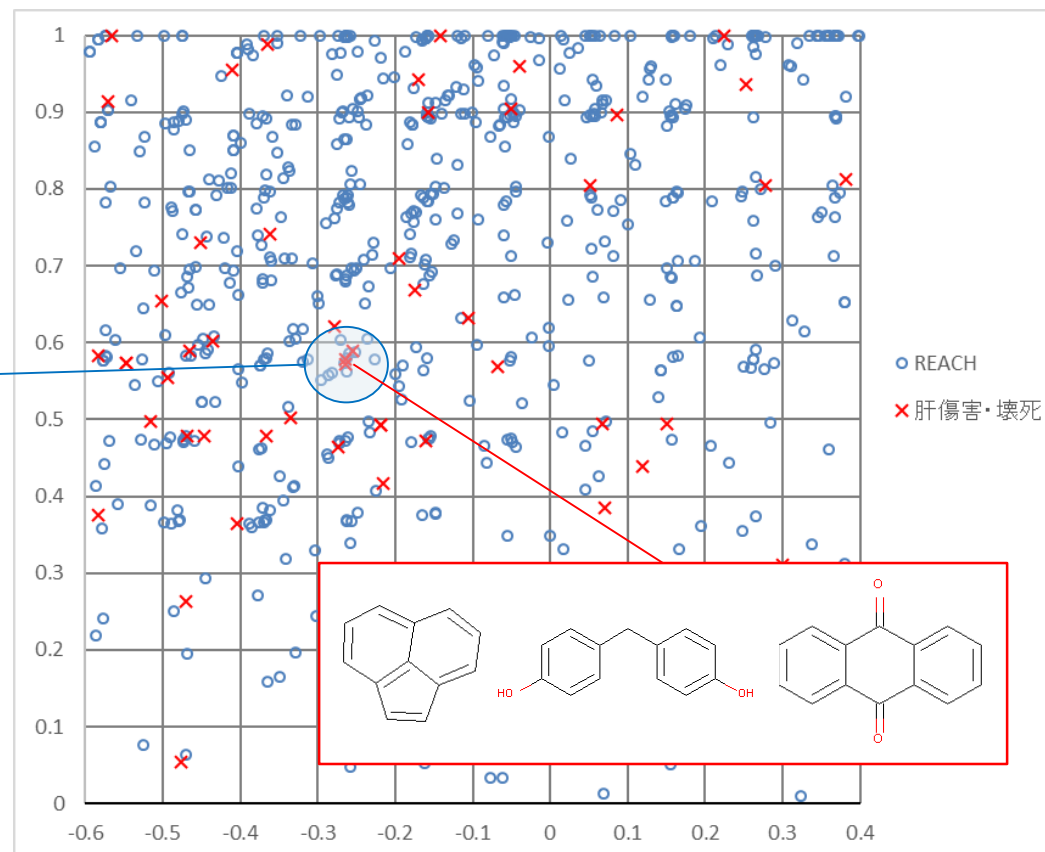
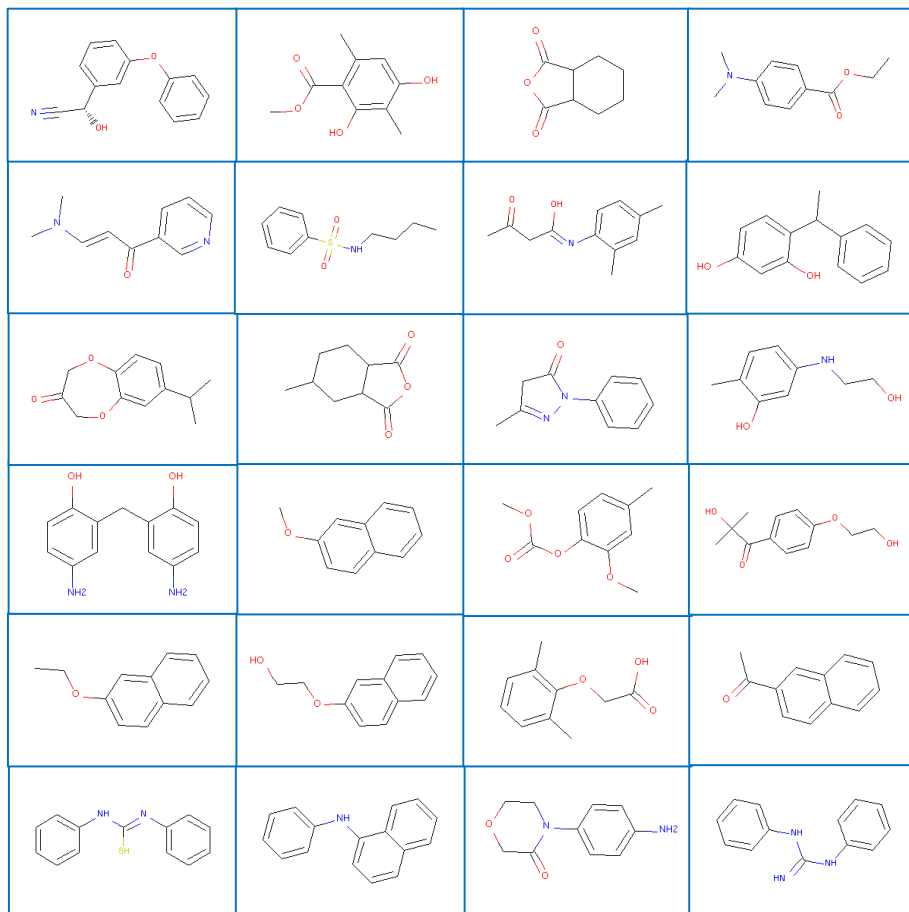


3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

【ケミカルスペースの活用方法】

- 物質の収集にあたっては、肝毒性が出ている物質の付近（下記では半径0.1以内）を抽出し、目視で構造を確認の上、大まかな構造が類似している物質をデータを収集することによって、QSAR等で予測したいケミカルスペースが広がる可能性がある。

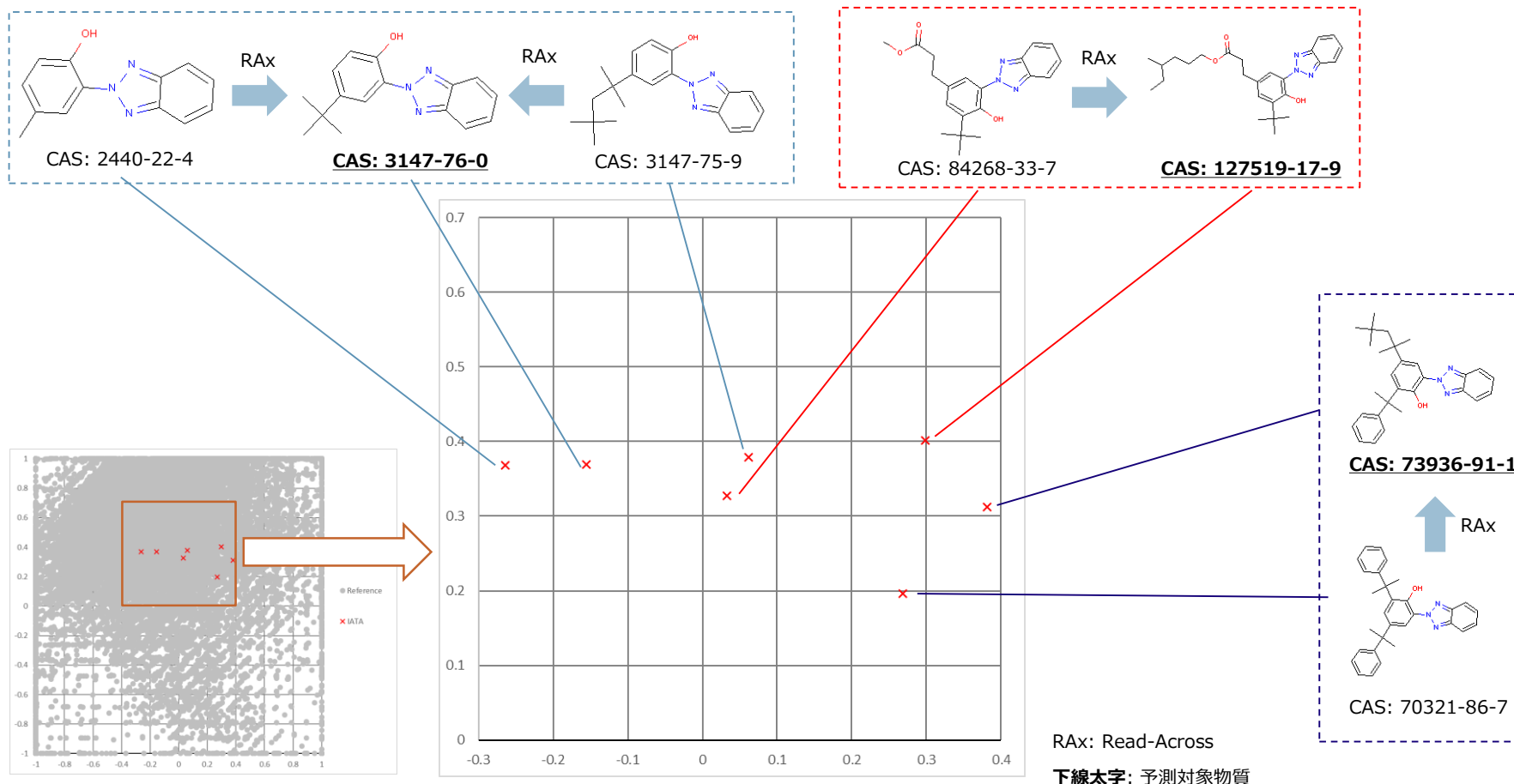


3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

【ケミカルスペースの活用】

- IATA Case Study Projectにおける「Repeated-Dose Toxicity of Phenolic Benzotriazoles (2016)」※¹において、リードアクロスを実施した化学物質及びソース物質をケミカルスペースをプロットした例は以下の通り。
- ケミカルスペース上においても一定程度近い位置にあることから、リードアクロスのためのスクリーニングとしても有用であると考えられる。



3. 国内外に存在する毒性試験情報のQSAR（定量的構造活性相関）等への活用可能性に関する調査

3.4 構造情報及び毒性情報等の分析

【QSAR等による予測の実施】

- ❑ 非発がんTTC（Non-cancer TTC）において活用されている、化合物の構造に基づく分類（Cramer分類）を利用して、REACH化合物の毒性について分類を行った。
- ❑ Cramer Decision Tree（33種類の決定木）によって、3つのクラスに化合物を分けることができる。
- ❑ ここでは、今回収集対象としたREACH登録情報の化合物について、Revised Cramer Decision Treeを用いて分類を行った。

分類	説明	物質数
Class I	単純な構造をもつ物質で、効率的な代謝方法を有し、低いレベルの経口毒性を示すと考えられるもの	193
Class II	クラスIほど無害性が低くない構造をもつが、クラスIIIのような毒性を示す特異構造をもたない物質	63
Class III	最初に安全であるという強い根拠は全くないかあるいは顕著な毒性を示唆する化学構造を有する物質	663

- ❑ 学習データの収集にあたっては、当該クラスを考慮して収集することが有用であると考えられる。