

令和4年度化学物質安全対策
(毒性発現予測システムの活用促進に向けた課題等の調査)
調査報告書

令和5年3月

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

みずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社

令和4年度化学物質安全対策
(毒性発現予測システムの活用促進に向けた課題等の調査)
調査報告書

第1編

国立大学法人

奈良先端科学技術大学院大学

目次

1. はじめに	
1.2 調査内容及び調査方法	P. 4
1.2.1 AI-SHIPS の活用促進に向けた調査等	P. 4
1.2.2 国内外の類似システムとの連携に関する調査	P. 4
1.2.3 諸外国における取組の調査	P. 4
2. AI-SHIPS の活用促進に向けた調査の実施内容	
2.1.1 調査方針及び実施計画	P.5
2.1.2 広報手段の整備	P.5
2.1.3 調査実施に向けた事前体制整備	P.6
2.1.4 調査の進め方	P.6
2.1.5 調査の実施と結果	P.7
2.1.5.1 1次事前調査と結果	P.7
2.1.5.2 1次本調査の実施と結果	P.10
2.1.5.3 2次事前調査	P.12
2.1.5.4 2次本調査の実施	P.14
2.1.6 1次調査および2次調査の総括及び考察	P.16
2.1.6.1 各論	P.16
2.1.6.2 DVD インストールについて	P.29
2.1.7 本システムを普及するための対応策とアクションプラン	P.30
3. 国内外の類似システムとの連携可能性（連携に求められるシステムの仕様や連携方法等）や連携に必要な対応等（連携に係る手続きや連携後に求められる対応等）についての調査	
3.1 調査内容と方法	P.32
3.2 OECD (Q) SAR Toolbox	P.33
3.3 欧州化学品庁 (ECHA)	P.35
3.4 米国環境保護庁 (EPA)	P.36
3.5 国内外の類似研究例(民間および学術機関)	P.39
4. 国内外の類似システムとの連携に必要な対応等の調査のまとめとアクションプラン	
4.1 連携関連調査のまとめ	P.42
4.2 アクションプラン (案)	P.43
5. 参考文献、サイト	P.44
添付資料 (1～3)	P.45

1. はじめに 本調査の背景と目的

化学物質の安全性の評価は、従来、反復投与毒性試験など動物実験により行われてきた。しかし、動物実験は高額のコストや時間がかかること、また動物愛護・福祉の観点から、動物実験に代わる手法として、細胞等を用いたインビトロ試験や、化学物質の構造から毒性を予測する QSAR（定量的構造活性相関）などの代替手法の開発が先進諸国を中心に進められてきている。とはいえ、このようなモデルでは毒性発現機序に関してはブラックボックスのままという課題がある。同じく、インビトロの試験結果を得た多数の被験物質については、毒性発現という正解と関係付けられていないことから、必ずしも生体（インビボ）での毒性影響との関連性を明らかにできていないことに課題がある。

こうした背景を踏まえ、我が国では経済産業省化学物質管理課主導で平成 29 年度から 5 カ年計画で「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発）」を開始し、化学構造、体内動態及びインビトロ試験データ、そしてインビボデータ間の関連性をモデル化させ、毒性発現メカニズムの考慮が可能となるように連結させることで、毒性発現機序情報を提示可能な毒性発現予測システム（AI-SHIPS）を開発した。本システムを活用することで、事業者等は化学物質の設計段階等で簡便にその毒性の有無を判断し、しかも毒性発現機序に関する情報も得られることから、効率的な化学物質開発を助ける有効なツールになり得るものである。本システムの開発終了後は、事業者等への活用促進を図ることが強く求められる。

国は、AI-SHIPS の開発事業の中間評価（令和 2 年 3 月産業構造審議会産業技術環境部会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ）及び終了時評価（令和 5 年 1 月産業構造審議会産業技術環境部会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ）において、開発事業終了後に幅広い分野での活用に向けた取組を検討しているとしている。本システムは計画通り令和 3 年度に完成し、開発事業が終了した。これを受けた本検討に当たり、幅広い分野への本システムの活用促進を図る上で必要となる課題等の調査を実施した。

1.2 調査内容及び調査方法

1.2.1 AI-SHIPS の活用促進に向けた調査等

本システムの活用促進に向けた課題等を調査・分析する。また、この結果を整理し、本システムを普及するために講じるべき対応策を検討しアクションプランを検討する。課題等の調査・分析に必要な情報の収集に当たっては、化学産業を始め幅広い分野の事業者等に本システムを活用・評価してもらうことが必要である。このため、各団体等を通じて本システムを広報するとともに、本システムの活用を希望する事業者等に、本システムをDVD等の形式で提供し（インハウス式）、システムの操作性や物質に応じた適用性等についての評価結果をフィードバックしてもらう。また、本システムの活用を検討している事業者等が事前にシステムの内容を確認し、試験的に操作できる環境を準備するとともに、システムの実体験あるいはインストラクションデモ等を行う。

1.2.2 国内外の類似システムとの連携に関する調査

類似システムとの連携可能性（連携に求められるシステムの仕様や連携方法等）や連携に必要な対応等（連携に係る手続きや連携後に求められる対応等）について調査する。更に、連携に向けたアクションプランを検討する。調査対象とする類似システム及びプロジェクトは、OECD（Q）SAR Tool box、US EPA のNAM プロジェクト、欧州の Risk HUNT 3 R、HESS 等とする。

また、将来的に海外類似システムとの連携することに向けて、本システムの精度向上に資する化学物質の有害性データを調査し、活用できる場合は本システムに取り込む。

1.2.3 諸外国における取組の調査

欧米では毒性発現予測システムの活用が進められており、その取り組みは、我が国が本システムの活用を促進する際に参考になると考えられる。このため、米・EUのほか、英独仏蘭加を中心に、諸外国における行政側・事業者側での毒性発現予測システムの活用状況、本手法導入に向けた動向及びそのための課題等を調査する。

1.2.1 の AI-SHIPS の活用促進に向けた調査等、及び 1.2.2 国内外の類似システムと連携に関する調査については、奈良先端科学技術大学院大学（以下、NAIST）が担当した。また、1.2.3 諸外国における取組の調査については、みずほリサーチ&テクノロジーズ（以下、みずほ R&T）が担当した。

2. AI-SHIPS の活用促進に向けた調査の実施内容

2.1 実施内容

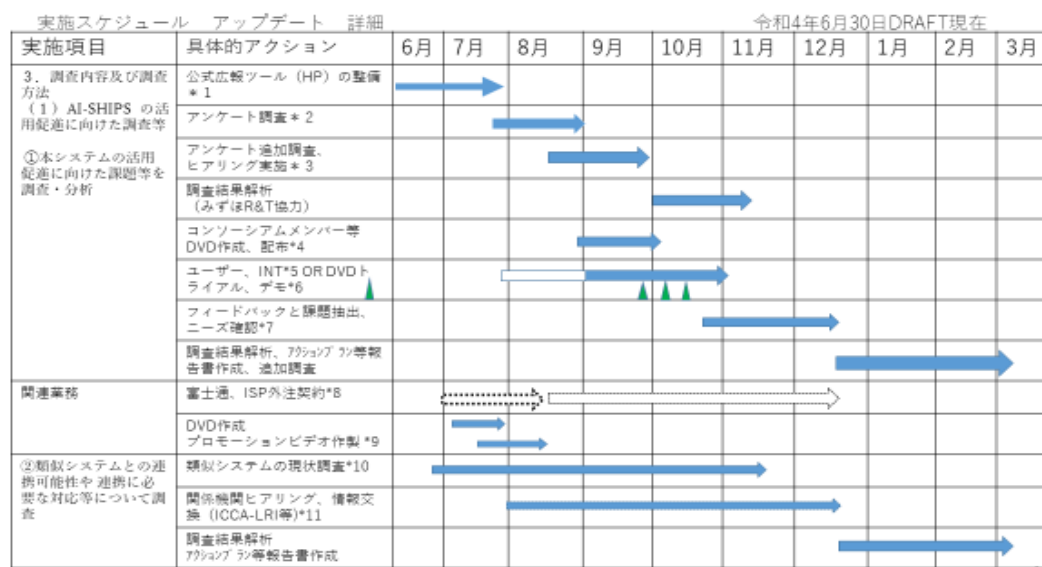
本システムの活用促進に向けた課題等を調査・分析する。また、この結果を整理し、本システムを普及するために講じるべき対応策を検討しアクションプランを検討する。

各団体等を通じて本システムを広報するとともに、本システムの活用を希望する事業者等に、本システムをDVD等の形式で提供し（インハウス式）、システムの操作性や物質に応じた適用性等についての評価結果をフィードバックしてもらう。また、本システムの活用を検討している事業者等が事前にシステムの内容を確認し、試験的に操作できる環境を準備するとともに、システムの実体験あるいはインストラクションデモ等を行う。

2.1.1 調査方針及び実施計画

本調査の実施にあたっての基本方針としては、短期間で効率的な業務の推進を念頭に図1に示す具体的な作業内容、スケジュールで調査を開始した。以下、詳細な作業内容について記載する。

図1 実施スケジュール



2.1.2 広報手段の整備

本システムを活用・評価してもらうにあたり、化学産業を始め幅広い分野の事業者等に本システムを知ってもらうため、令和3年度に各団体等を通じて本システムを広報する手

段として、既設の AI-SHIPS ホームページ（みずほ R&T）を NAIST に移設した。本事業では、これを基本的な広報ツールとして活用した。また、本システムを広く社会に認知させその内容をよりわかりやすく理解してもらうことを目的に、AI-SHIPS の概要を説明し実際の入出力画面を例示・解説したプロモーションビデオを作成し、AI-SHIPS ホームページに掲載し公開した。

2.1.3 調査実施に向けた事前体制整備

本システムの活用促進に向けた課題等の把握にあたり、ユーザーが本システムを実体験あるいはインストラクションデモ等を通じて、システムの操作性や物質に応じた適用性等についての評価結果をフィードバックしてもらうこととした。

具体的には以下の手段でシユーザーが本システムを試用できるようにした。

- ① NAIST で実際に本システムのデモンストレーションを実施（広報の一環も兼ねる）
- ② 本システムの DVD を配布（貸与）し、ユーザーが自身の PC にインストールすることでシステムを利用
- ③ インターネット経由で NAIST サーバーにアクセスし本システムを利用。

上記②については本システムの DVD（2 枚）を準備した。

2.1.4 調査の進め方

調査の進め方については 2 段階で実施することとした。第一段階として「令和 2 年度および令和 3 年度 省エネ型電子デバイス材料の評価技術開発事業（機能性材料の社会実装をさせる高速・効率的な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発事業）」で実施したユーザートライアルに参加したコンソーシアムメンバー 18 社を対象に、下記の 1 次事前調査票（2.1.5.1）で調査への協力参加、すなわち試用によるフィードバックへの許諾を依頼するとともに、上記①から③の試行手段について事前に確認したうえで、1 次本調査として②と③の手段でシステム試用を実施し、その試用結果について調査票にて回答願ひ結果を解析することとした。なお、②については Linux 系 OS での試用として以下の設定が可能なユーザーに限定した。

OS: Ubuntu 20.04LTS

CPU:第 8 世代 Core i5 以上（Core i7 推奨）

メモリ:32GByte 以上（48GByte 以上推奨）

ストレージ:150GByte 以上（200GByte 以上推奨）の空き

ブラウザ:Google Chrome

なお、システムインストール時には、システム管理者（root）の権限を必要とする操作があり、システム管理者（root）の権限を有する、あるいは sudo コマンドを使用してインストール作業を実施する必要があることは事前に通知した。

②については、申請者から事前に申請書を提出してもらい、アクセスサーバーの URL、アカウント ID、パスワードを個別に供することで対応することとした。試用期間は約 2 週間程度を設定した。

2 次の調査については、調査対象を拡大し、「令和 3 年度省エネ型電子デバイス材料の評価技術開発事業（機能性材料の社会実装をさせる高速・効率的な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発事業）」のシンポジウム（令和 4 年 2 月 21 日実施）に参加したユーザーおよび関係業界団体を対象とした。業界団体としては一般社団法人 日本化学工業協会、化成品工業協会および日本化粧品工業連合会に正式な調査依頼を行い、1 次調査と同様 2 次の事前調査を実施後、試行の方式を確定したうえで 2 次事前調査票を関係者に配布した。シンポジウム参加メンバーには AI-SHIPS ホームページにアクセスしてもらい、調査事業への協力を募った。2 次調査では Google Form でのアンケート方式として調査、集計を行なった。

2.1.5 調査の実施と結果

2.1.5.1 1 次事前調査と結果

1 次事前調査の設問内容は次のとおり。また、集計の結果を表 1 に示す。

設問 1：AI-SHIPS について以下、伺います。

1-① AI-SHIPS に興味がある。 ☐ はい ☐ いいえ

1-② 1-①で「はい」（興味がある）と回答した方に伺います。

AI-SHIPS を利用したい。 ☐ はい ☐ いいえ

1-③ 1-②で「はい」（利用したい）と回答した方に伺います。

AI-SHIPS の導入を前提として試験的に利用してみたい。 ☐ はい ☐ いいえ

※本調査事業では、普及に向けた検討を行うため、出来るだけ多くの皆様に本システムを試験的にご利用いただきたいと思います。ご協力をお願いします。

設問 2：設問 1 の 1-③で、はい(試験的に利用したい)と回答した方に伺います。

試験的な利用の方法について、以下からご希望の方法を 1つ選択ください※²。

- 2-① ☐ 事業所あるいは個人のコンピューターに本システムを導入（DVD から各自インストール）して試用する※1。
- 2-② ☐ 奈良先端科学技術大学院大学に設置のサーバーにインターネット経由でアクセスし本システムを試用する
- 2-③ ☐ 本システムがインストールされているサーバー設置場所(奈良先端科学技術大学院大学 奈良県生駒市)でのデモンストレーションに参加し使用する。（インストラクター同席。直接、オペレートも可能）

※1 インストールは DVD（期間を設定した貸与となります）に同梱するマニュアルに従って各自で実施いただきます（一定のお問い合わせへの対応は可能です）。また、システムの動作環境は下記となります。

OS: Ubuntu 20.04LTS
 CPU:第 8 世代 Core i5 以上（Core i7 推奨）
 メモリ:32GByte 以上（48GByte 以上推奨）
 ストレージ:150GByte 以上（200GByte 以上推奨）の空き
 ブラウザ:Google Chrome
 システムインストール時には OSS のインストールの為、インターネット接続している必要があります。
 システムインストール時には、システム管理者（root）の権限を必要とする操作があります。システム管理者（root）の権限を有する、または、sudo コマンドを使用できる方にインストール作業を実施していただく必要があります。

※2 システムを試用される場合は、以下の条件に同意いただいたものとします。

- （1） システムのリバースエンジニアリング、逆コンパイルまたは逆アセンブルをすることはできません。
- （2） システムの全部または一部を複製、改変等を行うことはできません。
- （3） システムを第三者に販売、使用許諾、貸与またはリースすることはできません。
- （4） システムの利用により、万が一ハードウェア機器若しくはデータ等に支障が生じた場合でも、当方は一切その責任を負わないものとします。

また、2-①～2-③のいずれのケースでの本システムの利用において知り得た一切の情報の取り扱いについては、別途、定める覚書等に従うものとします。

設問3 設問2で2-②または2-③を選択した方に伺います。

2-①の動作環境をご用意できない理由を下記から選択して下さい（複数選択可）

※状況把握のため、あくまでも参考までにお伺いしています。ご回答したくない方はご回答いただくなくて結構です。

- 3-① ☐ 諸事情により機器そのものを用意できない。
- 3-② ☐ 機器は用意できるが OS(ubuntu)を用意できない。又は対応する人がいない。
- 3-③ ☐ インターネットに接続する機器が用意できない。

3-④ ☐ システム管理者 (root) 権限での作業が許可されていない為、機器が用意できない。

3-⑤ ☐ その他の理由 ()

上記の内容について不明な点等がありましたら以下まで、メールにてお問い合わせください。

また、本票は、下記にメール添付で 8 月 29 日中にご返送くださいますようお願いいたします。

表 1 1 次事前調査結果

	設問 1-①	設問 1-②	設問 1-③	設問 2 ①or②or ③	設問 3 2-① DVD 不可の理由① ～⑤
全体	Y:18	Y:18	Y:17*2	17*2	
① DVD				4/17	
② INT*1				12/17	① : 3/12 ② : 7/12
③NAIST デモ参加				1/17	④ : 2/12 ③⑤ : 0/12

*1 : インターネット経由 *2 : 業界団体代表のため未回答 1

1 次事前調査の結果、AI-SHIPS への関心は高く、全員使用希望という回答であった。また試用方法については設問 2-①DVD が 4 社、同左②インターネット経由が 12 社であり同左③NAIST でのデモ参加希望は 1 社のみであった。

DVD インストールを希望した企業でも、DVD インストールを不可とした企業が多く、不可の理由としては（設問 3 複数選択可）①機器そのものが利用できないが 3 件、②OS（Linux）が用意できないが 7 件であり、④システム管理者権限での作業が許可されていないが 2 件であった。設問 3 の①②は、ほぼ同様な理由であり、基本的に DVD によるインストールは各ユーザーとも極めて困難である事情が伺えた。回答者は比較的大企業が多く社内システムとしては整備されている事業者であるが、このような事業者でも DVD によるインストールは困難性を有するものと考えられる。

以上の事前調査結果をふまえ 1 次本調査を実施した。①DVD 希望者には覚書（添付資料 1 参照）②インターネット希望ユーザーに対してはインターネット申請書と覚書（添付資料 2 参照）を送付し、覚書、使用条件に同意したユーザーに DVD を送付②でインターネット申請書（覚書併記）を提出（同意を前提）したユーザーにはインターネットのアカウントを発行した。あわせて①の DVD を希望のユーザーについては DVD からのインス

ツールガイドライン（添付資料3参照）②については操作手引書と各々調査票を送付した。①については12月末まで、②については10月6日から20日までの試用期間を設定し、調査票の回答は10月末日とした。なお貸与したDVDはインストール終了後速やかな返却を求めた。本段階で、NAISTにおけるデモンストレーション実施は参加者が少なく未定とした。

2.1.5.2 1次本調査の実施と結果

当初7社から希望のあった設問2-①のDVDについては、結果として3社がインストールに期間的な制約とインストール自体の困難性の理由から断念せざるを得なくなり、設問2-②のインターネット経由での試用に変更となった。残り4社のうち3社は2次調査で本システムの試用を実施することになり、最終的に1社のみがDVDによるインストールに成功し評価が実施できた。

設問2-①については10月6日から1社のみ試用、調査票による回答があった。設問2-②については10月6日から10月20日の期間において11社が試行し、調査票による回答を得た。1次本調査（インターネット経由）の設問内容は以下のとおり

設問1：1-① AI-SHIPSによるインターネットによるシステム試用についてアクセスが可能でシステム試用が出来た。 ☐ はい ☐ いいえ

以下 1-①でいいえと回答した方に設問2ではその理由を伺います。

設問2：理由

2-① ☐ 所定の手続きでアクセスしようとしたがシステムに入れなかった

2-② ☐ システムにアクセス出来、説明書どおりシステムを試用しようとしたが機能が十分利用できなかった。あるいは機能しなかった。

設問3：AI-SHIPSの操作全般について以下、伺います。

3-① AI-SHIPSは使いやすい。 ☐ はい ☐ いいえ

3-①でいいえと回答された方に伺います。

3-② AI-SHIPSのどの点が使いにくいあるいは問題点があるでしょうか？改善点も含め具体的に記述ください。

設問4：AI-SHIPSについて今後の普及、利用に関するご要望あるいは付加すべき機能について自由にご記述ください。

1次本調査結果における設問1-①、設問2 設問3-①の結果は表2のとおり

表 2 1 次本調査結果

	設問 1-①	設問 2	設問 3-①	設問 3-②	設問 4
INT	Y11/11	0/11	Y 7/11	別記	別記
DVD	Y1/2 N 1 /2	①②N③N	N1/1	別記	別記

(回答でははい、Y、いいえは、N で表記)

インターネット経由では 11 社全体がアクセス可能であり、うち 7 社は使いやすいとの評価であった。3-①で No との回答で 3-②で意見のあった内容の要旨は以下のとおり。

- SMILES に入力する文字を 80 文字以上の入力可能を希望。
- 類似物質検索の内、分子量類似性 閾値は、入力必須の項目であるが、その旨が画面上に表示されていないため、入力を忘れたまま予測をしてエラーになってしまいがちなので、入力必須である旨が画面上に表示されていると分かりやすい。赤文字等で強調して、類似物質検索の項目の中の一番上に記載されることを希望。
- 他の資料に掲載されている構造のコピー＆ペースト可能として欲しい。
- 「毒性モデル」「体内動態予測」「類似物質検索」のボックスは、最初から開いた状態で表示されること。
- 「類似物質検索」の「分子量類似性」の閾値は、1～500 までのうち、入力する適当な数値がわからない。他の項目同様に適当な数値が入っていた方が使いやすい。
- 検索一覧について「再表示」ボタンを押さなくとも、都度、実行状況が分かるように反映してほしい。
- 検索終了までの残り時間を表示されたい。
- ③ 予測結果詳細について解析 ID を入力し忘れて予測結果が出た後、解析 ID を変更できないので、解析 ID を変更可能とすることを希望
- 「データベース名」より上が固定されていると、それより下に表示されている項目が見づらいので、全体を把握できるように、画面の縮小可能を希望
- どの程度の「信頼性スコア」ならば、採用しても構わない値なのかの表示が欲しい。
- 「毒性メカニズム」の「Help」を押したが、何も表示されない。
- 「信頼性スコアフィルタ」の数値を変えると、円グラフに表示される色付き部分が変わることや、円グラフの色付き部分にカーソルを持って行くと、文字が表示されるが、何を意味するか不明。
- 「信頼性スコアフィルタ」に入力する適当な数値が表示されていること。
- 青文字 (NOEL ≤ 300 モデルなど) を押すと一覧表が表示されるが、「重要度」と「信頼性スコア」の関係をどのように解釈すればよいのかが不明。簡単な説明必要。

- 体内動態可視化の見方＆使い方を示した簡単な説明が必要。
- 体内動態可視化の投与量は、その画面で変更できない「毒性予測・類似物質検索」のところで入力した数字に固定されてしまうのか。
- 予測作業等の進捗状況が不明。
- 途中で作業を強制終了させたい時に、対応するボタン等がない（いわゆる「abort」ボタン）

これらの意見に対する対応は2次調査の結果と合わせて後述する。

2.1.5.3 2次事前調査

2次調査を進めるうえで1次調査と同様、ユーザーへの調査協力依頼とニーズ調査を行った。対象は日本化学工業協会、化成品工業協会、日本化粧品連合会および令和4年実施のシンポジウム参加者を対象とした。当初予定していた電機・電子4団体は事務局で確認

したところ一般社団法人 産業環境管理協会 国際化学物質管理支援センターが適切との指示で同センターに依頼したが、本事業に対するユーザーへの調査協力依頼についてホームページ掲載上の制約等があり実施が困難だったため、調査対象にしなかった。

前述の業界3団体には、直接訪問等で調査目的、方法を説明し協力を得た。1次事前調査と同様の設問票でユーザー各位の試行実施の意思確認を行った。ただし、1次本調査の結果、DVDからのインストールについてかなりの困難を伴うことが予想されたため、設問表にはDVDの使用条件を明記し試行方法の確認を行うこととした。調査は9月16日以後9月30日までの期間で実施した。方法としてはAI-SHIPS ホームページに依頼文、設問表を掲載し Google form (URL: <https://forms.gle/SpW8x9ddMwnbUNup6>) に各自任意にアクセス、設問表に回答する方式とした。

2次事前調査 設問票は以下のとおり。

設問1から設問3にご回答ください。（各質問にて、該当する選択肢の□をクリックしてチェックを入れてください）

設問1：AI-SHIPSについて以下、伺います。

1-① AI-SHIPSに興味がある。 ☐ はい ☐ いいえ

1-② 1-①で「はい」（興味がある）と回答した方に伺います。

AI-SHIPSを利用したい。 ☐ はい ☐ いいえ

1-③ 1-②で「はい」（利用したい）と回答した方に伺います。

AI-SHIPSの導入を前提として試験的に利用してみたい。 ☐ はい ☐ いいえ

※本調査事業では、普及に向けた検討を行うため、出来るだけ多くの皆様に本システムを試験的にご利用いただきたいと考えています。ご協力をお願いします。

設問2：設問1の1-③で、はい(試験的に利用したい)と回答した方に伺います。

試験的な利用の方法について、以下からご希望の方法を1つ選択ください※2。

2-① ☐ 事業所あるいは個人のコンピューターに本システムを導入(DVDから各自インストール)して試用する※1。

2-② ☐ 奈良先端科学技術大学院大学に設置のサーバーにインターネット経由でアクセスし本システムを試用する

2-③ ☐ 本システムがインストールされているサーバー設置場所(奈良先端科学技術大学院大学 奈良県生駒市)でのデモンストレーションに参加し使用する。(インストラクター同席。直接、オペレートも可能)

※1 インストールはDVD(期間を設定した貸与となります)に同梱するマニュアルに従って各自で実施いただきます(一定のお問い合わせへの対応は可能です)。また、システムの動作環境は下記となります。

OS: Ubuntu 20.04LTS

CPU:第8世代 Core i5 以上 (Core i7 推奨)

メモリ:32GByte 以上 (48GByte 以上推奨)

ストレージ:150GByte 以上 (200GByte 以上推奨) の空き

ブラウザ:Google Chrome

システムインストール時にはOSSのインストールの為、インターネット接続している必要があります。

システムインストール時には、システム管理者(root)の権限を必要とする操作があります。システム管理者(root)の権限を有する、または、sudo コマンドを使用できる方にインストール作業を実施していただく必要があります。

※2 システムを試用される場合は、以下の条件に同意いただいたものとします。

(1) システムのリバースエンジニアリング、逆コンパイルまたは逆アセンブルをすることはできません。

(2) システムの全部または一部を複製、改変等を行うことはできません。

(3) システムを第三者に販売、使用許諾、貸与またはリースすることはできません。

(4) システムの利用により、万が一ハードウェア機器若しくはデータ等に支障が生じた場合でも、当方は一切その責任を負わないものとします。

また、2-①～2-③のいずれのケースでの本システムの利用において知り得た一切の情報の取り扱いについては、別途、定める覚書等に従うものとします。

本調査の結果、31 ユーザーから回答があり、内訳は表3のとおりであった。

表 3 2次事前調査結果

	設問 1-①	設問 1-②	設問 1-③	設問 2 ①or②or ③
全体	Y:28 N:3	Y:26 N:2 無回答:3	Y:21 N:7 無回答:3	31 うち無回答 8 回答 23
①DVD				9/23
②INT				8/23
③NAIST デモ参加				6/23

(回答でははいは Y、いいえは N で表記)

表 3 の結果からわかるように、31 ユーザー中 28 ユーザーが本システムに高い関心を示した。また利用したいとの回答も 26 ユーザーからあった。設問 1-②、1-③とも関心がない、試行に興味を示さなかったユーザーは商社、生活用品あるいは農業企業であった。この調査の段階でコロナウイルスの感染拡大が進むと同時に本調査事業で作成したデモンストレーションビデオの活用が可能になったことから、NAIST でのデモンストレーションやユーザーの試用は中止し、各ユーザーのパソコンによるホームページからのデモンストレーションビデオの視聴とインターネットによるシステムの試行に変更することとした。また DVD インストールの困難さやシステムのインストールサーバの OS が Windows では対応できない点、および時間的制約があることについて再度対象者に説明し、利用にあたっての手法を確認した結果、DVD と NAIST でのデモ希望者のほとんどがインターネット経由の試行に変更となった。これを受けて、対象となるユーザーに 1 次調査と同様にアカウント申請書の提出および覚書を依頼した。この結果、最終的に 1 次調査で未試行のユーザーを加え 17 社がインターネット経由の試行することになりアカウントを発行した。1 次調査ではシステムの試行において初期的な質問や意見もあったため、ユーザーの試行にあたってホームページに掲載のインストラクションビデオの視聴を要請した。

2.1.5.4 2次本調査の実施

インターネット経由の試行期間は 11 月 10 日から 28 日とした。調査票は 11 月 30 日を提出期限とした。結果として 16 ユーザーから回答を得たが、内 1 ユーザーは試行未実施で調査票のみの回答であった。調査票の内容は以下のとおり。

設問 1:1-① AI-SHIPS デモンストレーションムービーをご覧いただきましたか。

☐ はい ☐ いいえ

設問 1 : 1-② 1-①ではいと回答した方に伺います

内容をご理解をいただきましたか？ ☐ はい ☐ いいえ

設問 1 : 1-③ 設問 1 : 1-②でいいえと回答した方に伺います。どのような点がわかりにくかったか、具体的にご記述願います。今後の改善点も含め以下にご意見をご記述ください。また操作手順書についてもご意見あればご記述ください。

設問 2 : 1-① AI-SHIPS によるインターネットによるシステム試用についてアクセスが可能でシステム試用が出来た。 ☐ はい ☐ いいえ 以下

2 : 1-①でいいえと回答した方に設問 2 ではその理由を伺います。

設問 2 : 理由

2-① ☐ 所定の手続きでアクセスしようとしたがシステムに入れなかった

2-② ☐ システムにアクセス出来、操作手引書どおりシステムを試用しようとしたが機能が十分利用できなかった。あるいは機能しなかった。

2-①から②についてはその内容を現象も含めて具体的に記述ください。

以下、AI-SHIPS によるインターネットによるシステム試用を実施された方に伺います。

設問 3 : AI-SHIPS の操作全般について以下、伺います。

3-① AI-SHIPS は使いやすい。 ☐ はい ☐ いいえ

3-①でいいえと回答された方に伺います。

3-② AI-SHIPS のどの点が使いにくいあるいは問題点があるでしょうか？改善点も含め具体的に記述ください。

設問 4 : AI-SHIPS について今後の普及、利用に関するご要望あるいは付加すべき機能について自由にご記述ください。

調査結果の概要は表 4 のとおり

表 4 2 次本調査結果概要

	設問 1-①	設問 1-②	設問 2:1-①	設問 2 アクセス不可能の理由 2-① or 2-②	設問 3-①
INT	Y15/15	Y13/15 N2/15	Y11/14 N3/14	2-① : 1 2-②:0 1 ユーザー : 事業所としてアクセス未許可	Y:5 N:8 未回答:2

(回答でははい、Y、いいえは、N で表記 設問 1-3③、3-②および設問 4 は別記)

2 次本調査の結果、インストラクションの内容はほぼ理解できておりインターネット試行は 2 件を除きアクセスは可能であった。アクセスが出来なかった理由は不明であるが、事

業所のセキュリティシステムの影響による可能性がある。またもう一件は、事業所から本システムのアクセスに許可が下りなかったものである。操作全体については、ユーザー個々の専門性や経験とも関係しており、事実使いにくいという問題点はその内容のレベルに高低があり多様である。

2.1.6 1次調査および2次調査の総括及び考察

2.1.6.1 各論

1次、2次調査の要望、質問および意見および対応を表5に取りまとめる。計30ユーザーから67件の意見、コメントを得た。内容の解析と対応は2.1.7項で記載する。

表5 全体 質問・要望 (括弧内は同一件数)

項目	#	質問、クレーム	要望	対応
画面入力に関する件	1		SMILES の入力文字数を80以上にしてほしい(4)	文字数80以上の物質は糖や高分子が想定される。文字数の拡大は技術的には対応可能だが、現システムでは分子量1000以上の物質は基本的に予測の適用外としている。また、現行のシステムは100原子位で反応しなくなるので、入力できる文字数を制限している。
	2		他の資料からの構造コピー、ペーストによる入力を可能として欲しい	SMILES での対応はできるが、構造式では結合情報がないため対応不可。
	3		類似構造検索(分子量類似性、閾値)の入力必須注意喚起(赤文字等の協調)を表示してほしい。	技術的には可能。今後の検討事項。
	4	類似構造検索の分子量類似性の閾値1-500 適当な入力数値が分かりにくい(2)	他の項目同様に適当な数値が入っていた方が使いやすい。	操作手引書を改訂し、閾値の説明が不足している部分はわかりやすい表現に改訂済み。

5	類似物質検索条件設定の仕方が分かりにくい。		同上
6		CAS による入力 (3) を希望	技術的には可能であるが CAS サービスとの契約とデータのメンテナンスが必要。
7		体内動態予測で LogP, fup, logD, pKa は任意記入だが、その他パラメーター (FaFg, CLhint, Ka, V1 など) も任意記入可能する。	FaFg, CLhint 等はいくまでも予測対象パラメーターであり、任意記入は現状では不可。
8	同じ化学物質で、一部条件を変更して予測や類似物質検索を行いたい場合、毎回構造データを入力しなければならない。(2)		デフォルトで前回の入力構造を残す等の変更は可能。 また、複数条件でのバッチ処理的なファイルを用意して対応することは可能。 ユーザーには画面ではなく、CSV ファイル的なものを用意していただく必要がある。
9	現行システムでは同じ化合物で設定値を変えて計算する際にその度構造式を入力する必要がある。		同上
10	【体内動態予測】で実際に投与量がわかっている場合は問題ないが、単に予測する場合は適切な投与量をどう設定すればよいか迷った。		予測対象物質により適切な投与量が異なるため、本システムでは投与量を設定していないが、常識的範囲で入力することになる。

	11		体内動態予測入力や類似物質検索入力では「デフォルト（初期値？）がどのくらいで設定されていて、何をどう変化させると、検索結果がどのように変わるのか」の例示や説明が欲しい	体内動態では、初期値は設定されていない。類似構造物質の初期値は、システム設計時に検討し大まかな値を設定している。検索結果の変化は実際に実行して比較が可能。
出力に関する件	12	(1) 「毒性予測・類似物質検索」画面で、「Mol, SD or tsv (SMILES) file」を選択し、tsv 形式のファイルを選択し、「毒性モデル」を選択した後、「予測・検索」ボタンをクリックしたところ、「SMILES ファイルを読み込むことができませんでした。」というエラーを通知するダイアログがポップアップした。ファイルが読み込めない理由が判別できず対処できなかった。 (2) 「予測・検索結果一覧」画面でジョブを選択した後、「比較」ボタンをクリックしたところ、「ERROR The requested URL could not be retrieved」というエラーと下記内容を通		内容を精査したうえで今後、対応を検討する。

		知する画面になった。 尚、表示が途切れている 下記 URL の長さは 9,699 文字で、使用し た ブ ラ ウ ザ は Chrome であった。		
13	メカニズムの結果は、 代謝酵素、シグナル伝 達経路などを含むさ まざまな遺伝子の変 化を示しているが、こ れらの変化を MIE/KE と関連させ ることは困難。？			本システムは、遺伝子の変 化のみではなくメカニズ ムの視点で分類している。 MIE/KE との相関関係に ついては考慮していなこ とから対応は困難。
14	Enhanced liver function は陽性ある いは Adverse effect?			Adverse Effect (有害作用) である。
15		再表示ボタンを押さな くとも都度実行状況 を表示可能とする。(2)		対応可能。
16	構造式、 <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> 予測における データの使われ方？ 各々の証拠の重みづ けは何か？			毒性予測手法においては すべて学習データで使用 されている。(デモムー ビーで説明済み) 多変量の 2値分類であり証拠の重み づけは実施していない。
17	NOEL $\leq$ 30 陽 性 NOEL $\geq$ 300 陰性で 結果が矛盾 (3)			比較的構築がうまくいく 300mg/kg/day 基準でモデ ルを作り、そこで生成した 予測確率を 30mg/kg/day 基準モデルの説明変数に 加えることによって、ある 程度矛盾が解消できる。矛 盾が生じる場合、評価対象 物質の予測結果の信頼性

				が低い可能性がある。現状予測モデルの汎化性能と予測結果の信頼度を勘案してポジネガを判定することになるが、最終的にはユーザーそれぞれで求める信頼性のレベルを踏まえて適宜判断していただくことになる。
	18		出力結果(tsv ファイル)の EXCEL 化。Pdf 等へのエクスポート、保管(2)	EXCEL 形式の出力に関しては日本語を使用しない形であれば対応可能。(現状でも、TSV であればコピーで excel にて貼り付け可能。) PDF に関しては表形式のため、ページ分割部分は困難。
	19	出力結果の SMILES 表記	予測結果の出力画面から SMILES を取得	SMILES 用のコピーボタンを用意する等で技術的には可能。(但し、類似検索結果の DataMatrix の SMILES は複数あるので、どの SMILES を利用されるかを判断する必要がある。)
	20	メカニズムの表現、Positive との関係性？円グラフの解釈は？		操作手引書を改訂予定
	21		体内動態化合物濃度プロファイルの tsv 出力	技術的には可能(必要性要検討)

22	CS (ケミカルスペース)の化合物プロット密度が少ない位置に 入力化合物がある場合 の予測精度の信頼性が不明	類似性の高い Top10 の 化合物の名称出力、類似性の 順番表示 (類似度順タニモト 係数も含め)	CS 図で使用している化合物は 本システムでは用意していない ため、対応不可。
23	CS 画面で、複数のデータを比較 した場合は判別がしにくい。	画面上で点を選択すると名前が 表示されるなどの機能付与。	技術的には可能 (必要性要 検討)
24		信頼性スコアの採用 (信頼) 基 準 (3) 信頼性スコアについて、どう考 察すればよいか指標が欲しい (例 えばスコアが 0.2 程度の場合は 〇〇、0.9 以上なら〇〇など)	1 に近いほど信頼性が高いこと は操作説明書で明確に説明済 み。検索対象化合物や予測結果 ごとに事情が異なるため、本シ ステムでは予測結果の評価や解 釈についての見解を提示してい ない。
25	現在は類似化合物検索を同時 に行わなければトレーニングセ ットに含まれるかわからない。	予測対象が <u>トレーニングセ ットに含まれる</u> かどうか、自動 的に試験データを表示させるか 表示・非表示を選択可能とする。	今後、本システムの改良の可 能性を検討。
26	化学構造を保存することができ ず、別の予測のために再度描画 する必要がある。(2)	SMILES に構造を転送できる機 能モジュールを追加 (SMILES を 各化学物質に保存可能)。	構造入力のスмайリーフェイス マークをクリックすると SMILES が表示できる。操作手引き書に 追加記載。
27		薬物動態での、半減期の予測を 追加	理論的には可能、今後の検討 課題。
28		時間経緯の濃度推移表示	数値的に表示している。動画で Stop motion で確認可能。
29		毒性予測化合物の I D 付与?	予測、検索時に指定可能。

その 他	30		メカニズム結果にどの毒性予測結果のものなのか物質 I D 等表示されること。	理論的には可能。今後の検討課題。
	31	予測された物質の化学空間内の位置から、どのような定性的または定量的な情報が得られるかがわからない。たとえば、予測された物質のポイントが灰色のトレーニングセット化合物がでどのようにカバーされてるか？	信頼性スコアの取得の可能性	CS 図では、特に定性的、定量的な情報は得られない。あくまでも一般的な物質の CS 空間との乖離していないかの確認のためのものである。
	32	物質の 既得 <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> データを AI シップに追加して予測の改善可能か？		現状では毒性予測モデル（アルゴリズム等）の更新を実施すれば可能だが、現状システム上の毒性予測は学習に対応していないため、ユーザーでの更新は対応不可。
	33	セット化合物でどのようにカバーされているかに基づいて、信頼性スコアを取得できるか？		現状システムでは不可。必要性を踏まえて検討。
	34	薬物動態の可視化では、信号量の濃度-時間曲線が非常にシャープに見える。	濃度-時間曲線の X 軸と Y 軸のスケールの調整。	ビジュアルの変更は可能。
	35	予測された物質のポイントが灰色のトレーニングセット化合物でどのようにカバーされているかに		現状の CS 図からの信頼性スコアは取得不可。

		基づいて、信頼性スコアを取得可能か？		
36	予測結果が別画面で複数見られるのは良いが、複数開くとどれがどれか分からなくなる。	上部の予測・検索条件の所に、解析 ID とコメント（ここに成分名を書いて利用していました）があると判別しやすい。	技術的には可能（必要性要検討）。検討事項。	
37	DB 検索にて、SMILES で検索した結果、複数類似物質が表示されるが、分類 No.順となっていて、どの物質が近いのかが分からない。	類似度順に表記と、タニモト係数などの類似度の記載。クエリー化合物がデータベースに存在するようであれば、その情報を予測結果の隣に表示してほしい。	DB 検索は部分構造検索であり、類似構造検索ではない。類似度順に表記、タニモト係数などの類似度の記載およびその他の表示は今後の検討課題。	
38	・ 信頼性スコアが低い値も多々存在。 ・ 予測結果詳細の tsv 出力は可能であったが、インビトロ実験予測値の tsv ファイルの読み込みができなかった。		本システム開発時に用いた学習データの分量等により、信頼性スコアには差が出ている。今後新たな物質の有害性データを追加していくことで、信頼性は向上していくことになる。Tsv 出力は現状想定していないが、理論的には可能。	
39		予測結果の解釈が難しく、その部分の補助となるようなアセスメントの考え方についての解説が欲しい。	評価対象物質や個々のユーザーの立場等で解釈が異なるため、一般的なガイドラインの作成は考えていない。本システムはアセスメントとしての機能は追及していない。	
40		インビトロ実験予測値の各モデル名の説明は簡易的でわかりやすいが、そのモデルの詳細情	モデル名をクリックするとモデル情報が表示される。モデル情報は現状までの範囲で表示。	

			報を知る手段がほしい。 例えば、各モデルの詳細情報に関するリンクや in vitro 結果、in vivo 結果に飛べるリンクが欲しい。	
	41		CS チェックが予測結果の表示画面でも可能として欲しい。	1 画面では、スクロールする必要があるので、リンクで別画面にて CS 表示する形式で対応可能。
全 般 に 関 して	42		全 身 毒 性 、 定 量 化 (PBPK) を希望	今後の検討課題。
	43		Ames 毒性予測手法開発を希望	国立医薬品食品研で開発済み。
	44		専門用語の解説 (操作手引書バルーン)	操作手引書、デモンストレーションムービーでの説明を検討予定。
	45	操作手引書の説明不十分	入力パラメーターや出力結果の解説	操作手引書、デモンストレーションムービーでの説明を検討予定。解説のレベルについては検討が必要。
	46		英語マニュアルの提供	英語マニュアルは作成済。 ケーススタディーは個別問題だが例の選択は今後の検討事項。
			マニュアルにケーススタディーを含める	
	47	本システムは様々な類似物質を検索できる機能を有するが、その説明が少なく、どのように使い分けすべきかが初心者では分からなかった	類似物質検索の推奨条件などの使い方説明を拡充要望。 各機能の活用方法の例の説明	操作手引書、デモンストレーションムービーでの説明を検討予定。

48		今後どの程度サーバーが混むかにもよるが、検索リクエストから予測結果取得までに数時間程度かかるようになる可能性があるならば、結果取得時にメール通知をしてくれる機能があると便利。	現状、個人情報の取り扱いをなくすため、メール機能は作成していない。技術的には対応可能であるが、メールサーバを用意する必要あり。
49	tsv 出力では構造式がエクスポートできない	見ている画面をそのまま反映できるような形式（エクセル等）での出力も選択できると非常に便利。	現状想定していないが、理論的には可能。市販モデル等は Word か Pdf で対応。
50		毒性メカニズム表示の作用機序カテゴリー別表示（円表示）、円表示の各画分に対して別画面で表示される作用機序とのリンクの説明、さらにモデル名にカーソルを持っていくと該当する論文が示されるように理解したが、このあたりの詳細な説明が手順書にあればよいと思った。	操作手順書改訂。
51	ジョブ待ちが多数になると結果が出るまで1日以上待たされることがあり、速度を改善して欲しい。	化合物の入力が1化合物毎なので、バッチ処理できるようにして欲しい。	SDF ファイル、SMILES での複数構造の予測は可能。（但し、予測・検索条件は同一のものになる。）
52	tsv 出力した検索結果に構造式が含まれていないため、検索結果の構造式を確認する	今後、動画の前半部分なども操作手順書のように文章説明の追加（例えば、AI-SHIP の背景、目	デモンストレーションムービーの改訂を検討。

		ためには AI-SHIP を起動して結果を確認するか、SMILES 他の情報から改めて構造式を作成する必要がある。 「実験データベース検索」では、【毒性予想・類似物質検索】と異なり、検索結果は蓄積・表示されないため、毎回構造データを入力して検索する必要がある点に使いにくさを感じた。	的、「対象外」に関する内容など。）などさらに改良。	
システムの説明、操作手引書に関する件	53		予測結果の信頼性スコアの数値に対し、どの程度の範囲であれば「陽性・陰性」予測をどのように理解すればよいのか、例示なども含めての説明	各ユーザーで求める信頼性が異なるため、統一的な解釈の説明は考えていない。
	54		各モデルがどのようなデータや検証をもとに作成されたかなどの情報を公開し、その情報にもアクセスしやすくする非常に理解が深まる。	モデル・データ管理システムにて、ある程度の内容までは提供しているが個々のモデル構築方法の詳細については、モデル作成機関の作成された実施報告書を参照。
	55		将来的に、変異原生、生殖毒性、発がん性、免疫毒性を予測する機能の追加、これらのモデルの予測方法について説明した資料。	将来的な検討課題。

	56	投与量と信頼性スコアは必ずしも相関していない(実際に毒性が発現しないような極微量でもその1万倍の量でも同じスコア値になる	信頼性スコアがどのように算出されるのか説明した資料	本システムでは、投与量毎の性予測は実施していない。
	57		各種 In Vitro 試験結果とエンドポイント（肝毒性、腎毒性、血液毒性）の関係について説明した資料	肝毒性については（一財）化学物質評価研究機構（CERI）の AOP 的な資料がある。腎毒性、血液毒性は未公開であるが、今後学術雑誌等で公表していくことを検討。
	58	説明書の適用範囲の説明と出力の関係がよく分からない。		操作手引書を改訂
システム本体に関する件	59		結果を選んで出力するのではなく、全ての結果のファイル出力までを一貫して実施して欲しい。	今後の検討課題であるが出力方法の変更が必要。
	60	類似化合物について、方法が違うと全く違う化合物が抽出され、使い方が難しい。	リードアクロスに使える程度の解釈を出力して欲しい。	本システムはリードアクロスでの利用を前提としていないため対応困難。
	61		DVD インストールは時間的制約もありかなり困難で現実的には Windows 対応のシステムを望む。	インターネット経由であれば Windows で使用可能。ケーススタディーは今後の検討検討。
	62		システムに機密保持したまま個別にデータを入力し、できれば予測システム自体も自動的にデータの見直しとともに	現行のシステムでは対応できていないが、今後の重要な検討課題。

			にカスタマイズできること。	
63			船津 3 層モデルの説明。 Ii-SHIPS アルゴリズムに関する情報提供	実施済み。
64			Windows 等への OS 対応	重要課題だが実質 Linux 以外は不可能。
65	インターネット経由は便利であるが、特に新規化学物質の場合、入力した構造式の情報のセキュリティについても、今後導入を検討する場合は明確にしてもらいたい。 (新規化学物質の場合は、インターネット経由ではなく、PC にアプリをダウンロードした使い方が推奨されるなどについても知りたい)			入力データについては、暗号化を実施している。また、予測結果を削除時には DB からも削除するようにしている。後者も含めて重要課題と認識。
66	将来的に本格稼働した場合のライセンス費用について、ある程度試算されているようであればご教示いただきたい。			今後の検討事項。

	67		利用形態について AI-SHIPS で新規物質の毒性予測を行なうには、機密保持上、インターネットの形式では不可能。個々のPCにインストールする形態を希望 一般的なPCに容易にインストールできるようになれば、多くの事業者がAI-SHIPSを使用しその普及に繋がる	DVD 配布による個別インストールは可能であるが、このケースはユーザーにとって困難性を伴う。新たな方法については今後の重要な検討課題。
--	----	--	--	--

2.1.6.2 DVD インストールについて

ユーザー、とりわけ企業研究者にとっては、今回の②インターネットでのアクセスでは入出力情報の機密性が確保できないため①DVD インストールによる本システムの社内サーバーへのインストールを希望したケースが多かった。しかしながら現実の問題としては、1) 企業のセキュリティ管理上、本システムの社内コンピューターへの導入の規制、2) 手近に Linux が搭載されたコンピューターが無い、3) システム管理者、専門家が対応不可能等との理由から、多くのユーザーが①DVD を断念せざるを得なかったのは前述したとおりである。参考までに個別に寄せられた3ユーザーの意見を以下に紹介する。

A 社

- ・常識的に考えて、今回の（DVD）インストール作業は難易度が高く、よりユーザーフレンドリーにしなければ、AI-SHIPS を民間企業に普及させるという点で困難になると思う。この点については改善をお願いしたい。

- ・インストール作業のサポートにおいて質問した際 “Linux に詳しいユーザーはいませんか” とのコメントだったが、OS 普及率が数%にも満たない Linux ユーザーが化学会社の申請関連部署には多数いないので、その点は考慮してシステム導入ならびにサポート体制を構築して頂きたい。

- ・さらに、AI-SHIPS の稼働のため、PC 環境整備の費用を捻出している。今後、こうしたトライアルに参加していきたいが、インストールが出来ないことは許されないので、確実に実施出来る体制を構築して頂きたい。

B 社

普及のためには Windows 版が必要。QSAR Toolbox や ECOSAR などが Linux 版のみだっ

たとしたら現在ほど普及していない。もし Windows 版の開発の足かせになる機能があるのであれば、それら機能の必要性をユーザーに問うてもよいのではないと思う。また、ケーススタディーや予測の信頼性、解釈の参考になる事例などを紹介することにより利用が促進されていくのではないと思う。

C 社

Ubuntu は、弊社内のネット環境にある PC に導入することはできないので、評価素材が限定され、開発素材には活用できない。

2.1.7 本システムを普及するための対応策とアクションプラン

本システムの活用促進、普及に向けた課題等を調査・分析した解析結果を以下にまとめる。本システムについて DVD インストール又はインターネット経由で試用できた約 30 ユーザーの評価として、操作自体は概ね容易であるとのことであった。システムの操作性についての、複数のユーザーから供された主なコメントとしては以下のとおり。

- (1) SMILES の入力文字数として 80 以上 (4 件) を希望
- (2) 類似構造検索の分子量類似性の閾値 1-500 適当な入力数値が分かりにくい (2 件)
- (3) CAS による入力希望 (3 件)
- (4) 同じ化学物質で、一部条件を変更して予測や類似物質検索を行いたい場合、毎回構造データを入力しなければならない (2 件)
- (5) NOEL $\leq$ 30 陽性 NOEL $\geq$ 300 陰性矛盾 (3 件)

(1) について、本システムは分子量が 1000 以上のものは予測対象としていない。入力文字数が 80 以上の物質は高分子や糖などが想定されることから、現状では変更不要と考えている。(2) については操作手引書等での説明が必要である。(3) については技術的には可能だが、CAS を利用する場合は CAS サービスとの契約が必要となる。(4) についても技術的に改良は可能である。(5) は NOEL 値の判定基準によって矛盾が生じる件について比較的構築がうまくいく 300mg/kg/day 基準でモデルを作り、そこで生成した予測確率を 30mg/kg/day 基準モデルの説明変数に加えることによって、ある程度解消できる。矛盾が生じる場合、評価化合物の予測結果の信頼性は低い可能性がある。したがって、現状予測モデルの汎化性能と予測結果の信頼度を勘案して陽性・陰性を判定することになるが最終的にはユーザーそれぞれで求める信頼性のレベルを踏まえて適宜判断していただくことになる。本点については今後、アルゴリズムの見直しや説明変数の変更および

データ処理によって一定の改善が見込まれる。その他各項目に対する暫定的な対応点は表 5 のとおりである。

以上、AI-SHIPS が OS: Ubuntu 20.04LTS (Linux 対応) である限り対応できるコンピュータを有する事業所も限られており、また有していてもインストールが極めて煩雑で困難であり、システム管理者にも難易度が高い。したがって、今後の汎用化を想定した場合は、クライアント–サーバー形式をとり、クライアント側の OS はユーザーの使い慣れた Windows 対応が必須であり、かつセキュリティ対策を万全としたインターネットでのシステム利用が現実的な対応と考えられる。

一方で表 5 の 62、65 および 67 のコメントとも関連するが、インターネット経由、DVD 等でのシステムのインストール後にユーザーがテーラーメイドできるシステムを望む意見が複数あった。ユーザーとしてはユーザーごとに予測対象とする化学物質群は異なり、さらに個別に所有するデータ（インハウスデータ）があることから、それらをデータベースに登録し予測モデルを構築し直す機能の付加が望まれている。すなわち、ユーザー保有のデータ登録によって予測モデルを容易に置き換えできるカスタマイズ可能なシステムが求められる。この場合、システムをデータマトリックスを含めすべてインストールすれば（スタンドアローン）各ユーザーで入力されたデータの機密保持は可能である。予測モデルの再構築機能の追加については、API 化の自動化、ハイパーパラメータの自動調整も含めてシステム仕様全般の根本的な見直しが必要と思われ、技術的には可能であるが所定の期間と経費が必要となる。

今回の調査結果をふまえ、本システムを普及するうえでの主要な課題と対応策を以下に表 6 に取りまとめる。

表6 本システムを普及するうえでの主要な課題と対応策

	課題	内容	対応策
1	インターネット経由の入出力情報の機密保持	システムのセキュリティ対策（Cloud 等）	現状、システムサーバーの改良、アカウント発行機能の厳格化等
2	個別データのデータマトリックスへの追加とそれに基づく各予測モデルの再構築と差し替え	新規（既存）データを追加することによってモデルの予測精度向上を目指す	システム自体の各プログラムの改変、API の改変、修正
3	システム維持管理	システムの維持および改善、データの日常的な追加業務	システムは随時新たなデータの追加やそれにとまなう前述2.に関連するブラッシュアップが必要でありこの実施体制の整備
4.	各論	前述（1）～（5）を含めたユーザー意見への対応	内容について精査の上、有意かつ可能な事項について今後、改善。デモンストレーションビデオやパンフレット等の改訂、取扱説明書、操作手引書の改訂等も含む。

アクションプランについて、上記4項について操作手引書の改訂については本年度調査期間中に部分的に実施済みであるが、1-3項についてはいずれもシステム自体の本質的改変、改良をとまなうものであり、4項の技術的改変を必要とするものも含め詳細な変更にとまなう仕様内容の確認とそれに関連するコスト計算が必要となり、今後の検討事項となる。

3. 国内外の類似システムとの連携可能性（連携に求められるシステムの仕様や連携方法等）や連携に必要な対応等（連携に係る手続きや連携後に求められる対応等）についての調査

3.1 調査内容と方法

AI-SHIPS は、QSAR Toolbox や有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）等の国内外の類似システムと連携することで、更なる利便性向上が期待され

る。このため、このような類似システムとの連携可能性（連携に求められるシステムの仕様や連携方法等）や連携に必要な対応等（連携に係る手続きや連携後に求められる対応等）について調査を実施した。更に、連携に向けたアクションプランを検討した。本調査における、「類似システム」対象は基本的に *in vitro* 試験等の動物非侵襲的試験で取得されたデータ等を記述子として利用し、哺乳動物の反復投与毒性を計算科学的手法によるシステムに限定した（本システムは機械学習を利用し、毒性発現機構に基づき *in vitro* のアッセイ結果を記述子として用い反復投与毒性を予測するシステム）。ただし、類似システムとの連携や国際的標準化を想定した場合、OECD の QSAR Tool box が公的認知度、信頼性および規制への適用等の諸点の観点から最重要の類似システムであることから、本事業では、OECD の QSAR Tool Box の現状とその連携可能性を調査することとした。また、欧州においては、欧州化学品庁（ECHA）が REACH で QSAR Tool box の予測結果を活用するなどの取組を進めていることから、ECHA の NAM（New approach method）および関連する予測システムに対する取り組みについても調査した。同様に、米国においても環境保護庁（EPA）が NAM に取り組んでいることから、その状況も調査した。また、計算科学的手法による毒性予測手法は、公的機関以外に民間企業や学術機関でも開発例があることから、同様のシステムの民間企業等の開発研究例（BASF 社等）についても現状調査を行った。その他欧州の RISK HUNT 3R についても調査を行った。調査方法としては基本的には窓口担当者、責任者あるいは研究者に直接、AI-SHIPS の概要を紹介し、関心を示した機関、担当者とは WEB 会議等を実施し情報の共有と連携についての意見交換を実施した。また、当方の必要とする資料については供与を受けた。

3.2 OECD (Q) SAR Toolbox

(Q)SAR ツールボックスは、化学物質の危険性を評価するために必要な（生態）毒性データのギャップを埋めるために、政府、化学産業、およびその他の利害関係者が使用することを目的としたソフトウェアアプリケーションである。ECHA との緊密な協力により開発され 2008 年に最初のバージョンがリリースされて以後、最新版の Ver.4.5 は 2021 年にリリースされている。予測システムとしては生態毒性、皮膚代謝、毒性、皮膚感作および ToxCast¹⁾ を利用したエンドポイント予測等 12（Ver.4.0）の機能がある。予測手法の基本はカテゴリーアプローチとリードアクロスであり AI-SHIPS とは予測手法が本質的に異なる。

QSAR Tool box は、OECD では QSAR Toolbox 管理グループが担当している。2022 年 7 月時点では次のとおりであった。

- (1) QSAR Tool box に関して哺乳動物毒性予測手法開発に関する新たなプロジェクトは特にない。進行中なプロジェクトは、EPA の OncoLogic（System to Evaluate the Carcinogenic Potential of Chemicals）との連携である。
- (2) AI-SHIPS を Q-SAR Tool box に搭載するためのプロセスに関する情報

- ・ QSAR Toolbox への採用に関しては、OECD の承認後、DB 以外は新たに搭載するシステムの管理者が OECD の QSRS Toolbox の Repository（情報を格納する場所）にアップすることになる。ユーザーは Repository から必要な QSAR やプロファイラーをダウンロードして、QSAR Toolbox につなげることになる。
- ・ Toolbox へのシステム面での連携作業は、新たに搭載するシステムの開発者が行う。

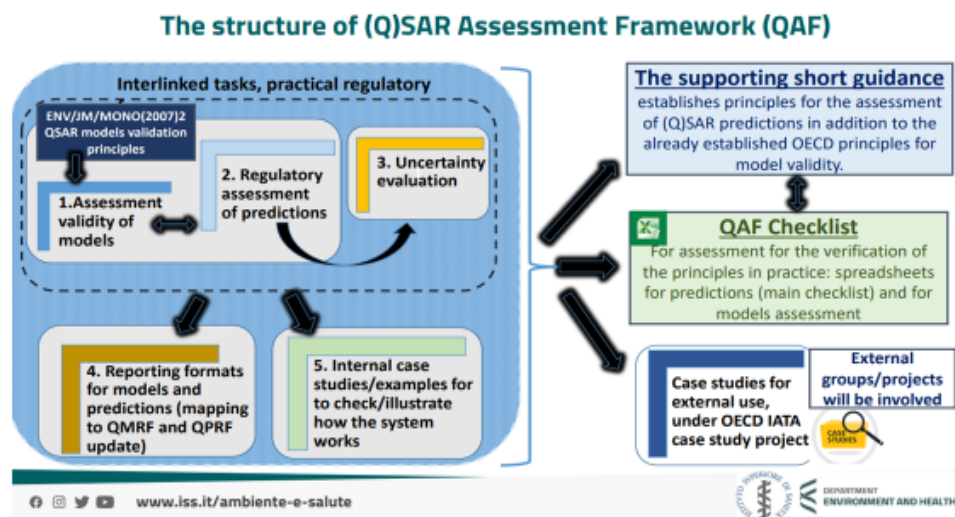
(3) (Q)SAR Assessment Framework Working の状況

(Q)SAR Assessment Framework Working は、開発される (Q) SAR の評価のための体系的で調和のとれたフレームワークを開発するワーキンググループで 2020 年から本格的に活動が開始されている。現状の OECD QSAR Tool box 自体への搭載やそのプロセス（ガイドライン）の基本的内容の変更予定はないが、以下関連する評価要件等の開発、改訂を現在、検討中である。

- (Q)SAR モデル予測のための体系的で調和のとれた評価フレームワークの開発。
- 既存の報告ツール：QSAR Model Reporting Format (QMRF) および QSAR Prediction Reporting Format (QPRF)の改訂および更新
- (Q)SAR 予測の不確実性/信頼性の明確化
- モデリング手法、エンドポイントについて意図する規制適用に関係なく適用可能なフレームワークの開発
- 主に規制評価者を対象とした計算モデルの規制評価を可能にするためにどのような情報を提供する必要があるかについてのガイダンス作成（モデル開発者やその他の利害関係者にもアドバイスを提供できるもの。）

なお QAF のフレームワークは図 2²⁾ のとおり。QSAR Tool box 事務局によれば QAF の改訂作業は 2022 年 11 月の会議を受けて修正されたものを、1 月末に実施する会議で最終合意される予定であり以後、関連プログラムへの承認プロセスに進み、2023 年中には公開される予定とのこと。

図2 QSAR アセスメントのフレームワーク



3.3 欧州化学品庁（ECHA）

欧州化学品庁（ECHA）は実質、OECD QSAR Tool box の推進母体であり、ECHA 独自での予測システム開発自体は規制当局として実施していない。昨年来、当調査の一環として ECHA Computational assessment and alternative methods unit の Dr.Andrea Gissi 氏とコンタクトし 11 月 24 日 Andrea Gissi 氏、Bouhifd Mounir 氏および Tomasz Sobanski 氏と Web 会議を実施した。Andrea Gissi 氏は OECD の The task on predictions assessment のリーダーでもある。当方からは AI-SHIPS の概要を説明、ECHA からは ECHA としての NAM の取り組みについて紹介があった。

ECHA の NAM 対応の基本姿勢は 3 R（Refinement, Reduction, Replacement）であり代替法を推進する EU-ToxRisk（An Integrated European ‘Flagship’ Program: Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st century）、ASPIS（Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies）、PARC（European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals）を支援（Investment）し APCRA（Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment）にも貢献している。

ECHA の説明資料（Developing and applying new approach methods for regulatory application）によれば ECHA としては（1）APCRA, PARC, ASPIS, EPAA（The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing）を通じて規制担当

者、研究者および民間との協力関係を構築し、規制に適した新しいアプローチ方法の開発を支援すること。(2) NAM が安全性を確認するために機能できることを実証し、現在の多くの NAM での Conservative (保守的) のレベルを下げる(より良い 現実的な IVIVE: *in vivo* to *in vitro* extrapolation 目指す) および (3) 規制リスク評価のための「意味のある」Reference (指標) を導き出すことに主眼を置いている。

ECHA では、Regulation への適用において重要と考える項目として毒性情報の既存のリードアクロスへの導入と薬物動態に重点を置いているが、具体的な中身は明確ではない。一方でデータ共有は重要としており、AI-SHIPS で収集された *in vitro* データや PBPK データ(化学物質の体内動態データ)は活用が見込まれ共有の可能性がある。OECD QSAR Toolbox を支援する ECHA としては、毒性予測手法のベースはリードアクロスと考えており、AI-SHIPS の予測ベースとはこの点が異なるので、予測手法の方法論としての協力、連携の可能性は低い。

3.4 米国環境保護庁 (EPA)

EPA における類似のシステム開発は他の FDA 等の関連機関とともに NAMs(EPA では New Application Methods)の一環として計画され実施が進められている。EPA の NAMs の定義は、化学的危険性およびリスク評価に関する情報を提供するために使用できる、脊椎動物以外の動物の技術、方法論、アプローチ、またはそれらの組み合わせを説明する手段(参照)となっているが、哺乳動物試験の「代替手段」と機能的に同等である。EPA の NAMs 作業計画は、最初は 2020 年 6 月にリリースされ、EPA の目的と戦略が示された。更新された EPA 作業計画³⁾は 2021 年 12 月にリリースされている。本作業計画からは、AI-SHIPS のような計算科学的手法による類似の予測手法開発は明確化されていないが、EPA の NAM では STAR (Science to Achieve Results Program: EPA の環境関連の学位取得を目指す米国の次世代の科学者を支援する支援事業。)で広く外部研究機関に開発を奨励している。予算規模は総額 425 万ドルとなっている。STAR は、基本的に脊椎動物の動物実験を削減、改良、および/または置き換えるものである。すでに終了しているものでは Predictive QSAR Models of Hepatotoxicity: Tropsha, Alex: University of North Carolina at Chapel Hill があるが、この内容は非公開になっている。

EPA には、既存の毒性予測システムとして Toxicity Estimation Software Tool (以下 TEST) がある。TEST は、ユーザーが定量的構造活性関係 (QSAR) 手法を使用して化学物質の毒性を簡単に推定できるようにするために開発された。QSAR は、化学物質の構造の物理的特性(分子記述子として知られている)から毒性の尺度を予測するために

使用される数学的モデルである。現在の TEST で開発された予測モデルは下記のとおりであるが AI-SHIPS に該当する予測手法はまだ開発されていない。

- 96 時間ファットヘッド ミノー 50% 致死濃度 (LC50)
- 48 時間オオミジンコ 50% 致死濃度 (LC50)
- *Tetrahymena pyriformis* 50%増殖阻害濃度 (IGC50)
- 急性経口ラット 50%致死量
- 発生毒性 (DevTox)
- エイムズ変異原性 (Mutagenicity)

EPA は NAMs に関連し Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA) に参画している。APCRA は欧州を含めた国際的な政府間イニシアチブであり、その目的は、規制上の意思決定における NAM の適用と受け入れに関する科学のおよび規制上のニーズに関する協力と対話を促進することにある。EPA の NAMs への取り組みについて 2023 年 1 月の John Wambaugh 氏 (Research Physical Scientist Center for Computational Toxicology and Exposure, U.S. E.P.A.) からの情報によれば、以下のとおりである。

現在 QSAR の分野では APCRA プロジェクトを中心に以下の 4 プロジェクトに取り組んでおり、APSYS や RISK-HUNT3R program と連携している。

- (1) Toxicity Prediction (Richard Judson and Todd Martin leads)
- (2) Physico-chemical Properties (Antony Williams lead)
- (3) Toxicokinetics (John Wambaugh lead)
- (4) Exposure (Kristin Isaacs lead)

また、(1) QSAR 自体、(2) 作業環境 (プログラミング言語)、および (3) トレーニング/テストセットのバージョン管理を含む、QSAR のベスト プラクティスを開発および維持する取り組みも実施中でありこの内容も含めて QSAR に関連する EPA が実施した最近の研究例を表 7 に示す。

哺乳毒性予測に関連するものとして表 7 の 1) ③CATMoS (Collaborative Acute Toxicity Modeling Suite) は、インビボ ラット急性経口毒性試験の予測手法としての有用性と適用性について、規制当局によってすでに評価された。800,000 を超える化学物質の CATMoS 予測は、国家毒性プログラムの統合化学環境ツールとデータセットを介して利用可能になっている。このモデルは、無料のスタンドアローンのオープンソースツールである OPERA にも実装されており、新しい化学物質やテストされていない化学物質の予測を行うことができるとしている。表 7 の 1) ⑤“Structure-based QSAR models to predict repeat

dose toxicity points of departure”は、後述の 3.5 項の Quantitative prediction of repeat dose toxicity values using GenRA の反復投与毒性の追加研究例である。POD 値を予測するため 3592 化学物質の公開されている *in vivo* 毒性データセットとして、EPA の毒性値データベース(ToxValDB)を使用している。手法的には従来法と同様であるが外部テストセットの二乗平均平方根誤差(RMSE)が 0.71 と若干の精度向上が図られている。

その他の研究例として魚類や両生類毒性等環境毒性予測やハイスループット (HTP) データを利用した予測手法に関係する多様な研究例が紹介されている。

表 7 EPA の最近の研究例

分野		引用	予測あるいは研究対象
1) Toxicity	①	https://doi.org/10.1289/ehp.1510267	エストロゲンレセプター活性
	②	https://doi.org/10.1289/EHP5580	アンドロゲンレセプター活性
	③	https://doi.org/10.1289/EHP8495	げっ歯類急性毒性
	④	https://doi.org/10.1021/acs.est.9b03957	魚毒性
	⑤	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100139	反復投与毒性
	⑥	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2021.100185	遺伝毒性
	⑦	https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154795	両生類急性毒性
	⑧	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2021.100167	遺伝毒性
	⑨	https://doi.org/10.1080/1062936X.2017.1343204	農薬急性毒性
	⑩	https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2022.980747	HTP データによる暴露
	⑪	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2018.07.002	同上によるリスク予測
2) Properties	⑫	https://doi.org/10.1186/s13321-018-0263-1	環境運命
	⑬	https://dx.doi.org/10.1186%2Fs13321-019-0384-1	Pka 予測
	⑭	https://doi.org/10.1007/s00216-021-03713-w	LC/MS 環境影響
	⑮	https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.01.022	LC 保持時間
3) Toxicokinetics	⑯	https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06117	HTP QSAR 設計
	⑰	https://doi.org/10.3390/toxics11020098	PFAS 半減期
	⑱	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100142	ヒト血漿タンパク結合率
	⑳	https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00650	Tox21 ヒト健康影響
	㉑	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100136	インビトロ TK 予測
4) Exposure	㉒	https://doi.org/10.1021/acs.est.8b04056	HTP 新規物質スクリーニング
	㉓	https://doi.org/10.1039/C6GC02744J	HTP 新規物質スクリーニング

	②④	https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.08.011	消費者製品中の化学機能と重量分率
5) Best practices	②⑤	https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100237	急性毒性
	②⑥	https://doi.org/10.1186/s13321-021-00571-7	予測限界
	②⑦	https://doi.org/10.1021/ci300338w	QSAR 予測モデリング
	②⑧	https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.018	エビデンスの確実性

EPA では APCRA の一環として、2020 年からトキシコキネティクスを特徴付けるためのインビトロ方法と、これらのインビトロデータを使用する一般的な数学的モデルの組み合わせによる、HTTK (High Throughput Toxicokinetics) を構築してきている。科学文献から抽出されたトキシコキネティック研究による組織（結腸を含む）濃度対時間（CvT）データのデータベースとして、EPA では、CvTdb データベース⁴⁾ を構築、公開している。AI-SHIPS の PBPK 予測システム開発の担当機関である昭和薬科大は、EPA と MATERIALS TRANSFER AGREEMENT を締結し、主にラットの PBPK データのデータ共有が可能となっている。今後の展開は現在調査中であるが、AI-SHIPS のうちラット体内動態予測システムのヒトへの展開および EPA の HTTK のプロジェクトには協力の可能性があると考えられる。

3.5 国内外の類似研究例(民間および学術機関)

国内外の最近の研究例としては総説⁵⁾ が報告されている。AI-SHIPS に類似した反復投与毒性の計算科学的手法による予測研究例として表 8 の報告がある。

表 8 AI-SHIPS に類似した反復投与毒性の計算科学的手法による予測研究例

	タイトル	報告者	文献
1	Structure-based QSAR models to predict repeat dose toxicity points of departure	Prachi Pradeep, KatiePaul Friedman, Richard Judson	6)
2	ChemBioSim: Enhancing Conformal Prediction of In Vivo	Marina Garcia de Lomana, Andrea Morger, Ulf Norinder, Roland Buesen, Robert Landsiedel, Andrea Volkamer,	7)

	Toxicity by Use of Predicted Bioactivities	Johannes Kirchmair* Miriam Mathea*	
3	Quantitative prediction of repeat dose toxicity values using GenRA	G.Helman, G.Patlewicz, I.Shah ^b https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104480	8)
4	Integrated <i>In Silico</i> Models for the Prediction of No-Observed-(Adverse)-Effect Levels and Lowest-Observed-(Adverse)-Effect Levels in Rats for Sub-chronic Repeated-Dose Toxicity	Domenico Gadaleta, Marco Marzo, Andrey Toropov, Alla Toropova, Giovanna J. Lavado, Sylvia E. Escher, Jean Lou C. M. Dorne and Emilio Benfenati	9)

このうち2について Miriam Mathea 氏（BASF）等と WEB 会議を実施した。BASF 社の ChemBioSim は化学物質情報を生物活性アッセイの結果とインビボエンドポイントの予測モデルのパフォーマンスを向上させることを目的とする研究例であるが、遺伝子毒性（MNT）、肝臓（DILI：薬物性肝障害）、および心臓（DICC：薬物性心毒性）について収集された 373 の生物学的アッセイ結果を機械学習モデルでトレーニング、*in vivo* 毒性データセットの化合物に適用するシステムである。（添付資料参照）化学的記述子（分子 FP および物理化学的特性）とこれらの予測された生物活性は、三種の *in vivo* エンドポイントのモデルの記述子として機能する。機械学習の 1 種であるランダムフォレストモデルに基づいて構築された生物活性記述子を組み込むと、MNT モデルの評価手法である F1 スコア（2 値分類の適合率と再現率の調査平均値）が 0.61 から 0.70 の比較的良好なレベルに、DICC モデルの平均 F1 スコアは 0.72 から 0.82 に増加したが DILI は改善されていない。AI-SHIPS と ChemBioSim の内容の比較は以下のとおりであり、使用されたデータの由来は異なるが発想としては AI-SHIPS と同様、生物学的記述子を利用したシステムへの展開である。

Comparison of Performance

	ChemBioSim	AI-SHIPS
Prediction Target	DILI (drug-induced liver injury), MNT (in vivo micronucleus test/小核試験) and DICC (Cardioloical complications 心臓疾患)	Hepatotoxicity, Blood toxicity, Renal Toxicity 28 days Sub acute
Data Base	Tox Cast D.B., eMolTox, genotoxicity, Bioavailability, Permeability, TSH and PGI	HESS DB, TOX21
CPU	ランダム フォレスト モデル Norinder 14 は、構築された異形予測 (CP) フレームワークの例ランダム フォレスト (RF) モデルを使用して予測された化学記述子と組み合わせた生物活性記述子は、優れた細胞毒性と生物活性の予測を可能。CPモデル	3手法でモデル化 ※1,2・ランダムフォレスト・XGBoost・LightGBM ※1：ランダムフォレストの評価関数はエントロピーを採用 (scikit-learnのデフォルトはジニ係数) ※2：ハイパーパラメータの最適化は、ランダムフォレストはグリッドサーチ、XGBoostとLightGBMはランダムサーチにより実施 ※3：指標算出に用いるcutoff値は評価データにおけるyouden indexが最大になる値に設定
<i>In vitro</i>	372 ToxCast, MolTox, and eChemPortal+1 Falcon Cano, 440 compounds	In vivo:MET/NOEC(407) HESS CA 1000 + REACH, CSCL CA 1000 Total about 2000
<i>In vivo</i>	692 (445 active 247 inactive) FDA DILI data	28 days eg. Rat repeated dose Toxicity. In vitro: Mechanism (AOP) based 326 chemicals × 46 assays
Ref Data	Pesticides 2417(EPA), Cosmetic 4503(COSMOS), CompTox Dashboard Drug 10087(Drug Bank)	
Chemical Input	SMILE	SMILE
システム	Structure Preparation 分子記述子 KNIME の「RDKit Descriptor Calculation」 Descriptor calculation: "RDKit Count-Based Fingerprint" node in KNIME.	RdKIT , Mordred
Chemical Space	RDKit (Table S4). For that purpose, the principal component analysis (PCA) implementation of scikitlearn was applied	
Performance	MNT Mean sensitivity 0.78 Specificity 0.76 5-fold CV CP built on RF models CHEMBIO model with feature selection DILI : Mean sensitivity 0.78 mean specificity 0.78 5-fold CV CP built on RF models CHEMBIO model with feature selection DICC :Mean sensitivity 0.83 Mean Specificity 0.86 5-fold CV CP built on RF models CHEMBIO model with feature selection	In vitro Total: Sensitivity 0.736 Specificity 0.794 BA 0.765 ROC-AUC 0.804 In vivo NOEL 30 mg/kg/day BA 0.727 ROC-AUC 0.777 NOEL 300 mg/kg/day BA 0.737 ROC-AUC 0.774
Others		

ChemBioSim との連携については、データ共有等の可能性はあるものの BASF といった私企業のシステムであり、知的所有権等の解決が必要となるなど、課題が多い。

3. については EPA の STAR プロジェクトの一環で実施された汎用リードアクロス (GenRA) を 使用した反復投与毒性値の定量的予測手法の研究例であるが、すでに終了している。本研究は構造類似体を使用して化学物質の出発点 (POD) 値を予測するための汎用リードアクロスに基づいた新しいアプローチ方法論であり、本法を使用して、未試験の化学物質の何千もの POD (Point of departure: 総合的な生物影響開始投与量) を予測することを可能としている。インビトロ生物活性データを化学記述子情報と組み合わせて利用し、すでにあるインビボデータベース (Toxicity Reference Database : ToxRefDB) と関連付け、*in vivo* 毒性研究で観察された危険性を予測している点については AI-SHIPS と同様のシステムコンセプトであるが、リードアクロスという点では予測アルゴリズムは AI-SHIPS と基本的に異なる。ここでは、GenRA を若干変更して、EPA の ToxRefDB) バージョン 2.0 から取得した出発点 (POD) の値を定量的に予測している。具体的手法としてはまず、全身、発生、生殖毒性およびコリンエステラーゼの阻害効果について、1,014 物質の化学物質の各 LOAEL を集計し、各化学物質の平均 LOAEL 値を対数モル当量に変換した。分子間の結合距離で構造的類似性解析を行うことを基本としたモーガンフィンガープリントで設定された類似性の閾値 0.05 および最大 10 の最近傍を有するすべての

化学物質について全身、発生、生殖毒性およびコリンエステラーゼ阻害の予測を行った結果、LOAEL 値の予測値と実測値の相関係数 (R^2 値) は、それぞれ 0.23、0.22、0.14、および 0.43 であった。ただし、構造的に類似した化学物質(2~362 の化学物質を含む)のクラスターに対して評価した場合、全身、発生、生殖毒性およびコリンエステラーゼ LOAEL 予測の R^2 値は、それぞれ 0.73、0.66、0.60、および 0.79 に改善した。

4. については平成 30 年 11 月に実施した AI-SHIPS の国際シンポジウムに招聘した Dr. Emilio Benfenati 氏 (Head of the Laboratory of Environmental Chemistry and Toxicology at the Mario Negri Institute, Milan, Italy) の研究例であるが、NO(A)EL と最 LO(A)EL を同時に予測モデル化したものである。327 種の化合物のラットの亜慢性反復投与毒性データに基づいて、分類モデルと回帰モデルで NO(A)EL と LO(A)EL の両方について、統計ベースとフラグメントベースのアルゴリズムのコンセンサスによってマルチカテゴリ分類モデルが構築されている。回帰モデルはエンドポイントと SMILES ベースの属性の間の定量的関係に基づいており、NO(A)EL および LO(A)EL モデルを統合し、予測値を比較してチューニングを行った結果、 R^2 は 0.70 を超え、二乗平均平方根誤差 (RMSE) が 0.60 未満 (回帰モデルの場合)、および検証セットの精度 (分類モデルの場合) は 0.61 ~ 0.73 であった。

4. 国内外の類似システムとの連携に必要な対応等の調査のまとめとアクションプラン

4.1 連携関連調査のまとめ

- OECD QSAR Tool box への正式供与を目標として必要な具体的調査と関係機関と連携を強化する必要がある。現状、OECD QSAR Tool box では反復投与毒性の予測手法はなく発がん性、生殖毒性および慢性毒性も含め大量に哺乳動物を使用する試験の代替法の開発が求められておりこの観点で OECD (Dr.Andrea Gissi 等) は関心が高い。ただし現状の OECD QSAR Tool box はシステムコンセプトとしてカテゴリーアプローチ、リードアクロスがベースとなっている。AI-SHIPS とは予測手法が異なるので今後の QSAR Tool box には ECHA、LMC との調整が必要となる。また関連して HESS との関係整理も OECD、NITE 等と調整が必要である。
- NAM (s) プロジェクトについては協力できるプロジェクトの進捗状況を常に注視し連携の可能性があればコンタクトを図る。(EPA,RISKHUNT3R 等)

- Private セクター（BASF 等）との連携、協力の可能性はあるが企業の場合は知財所有権、権利関係等課題がある。ただしデータベース（毒性データ）の共有については連携の可能性はある。
- ラットの *in vitro*, *in vivo*, PBPK の各試験結果の DB（データマトリックス）は高価値で共有の可能性は高い。

4.2 アクションプラン（案）

- （１） OECD の QAF の改訂作業は 2022 年 11 月の会議を受けて修正されたものを、2023 年 1 月末に実施する会議で最終合意し以後、関連プログラムへの承認プロセスに進み、2023 年中には公開される予定である。この動向を注視し必要な情報を収集する。あわせて QSAR Toolbox 事務局と必要に応じ接触し情報交換を行う。
- （２） ECHA、LMC は QSAR Tool box のキー機関であり意見交換と調整を図り AI-SHIPS の提供にむけてのプロセスと課題を明確にする。
あわせて NITE とも HESS についてお互いの位置づけを整理する。
- （３） その他の NAM（S）、APCRA および RiskHunt3R 等のプロジェクトの動向や民間、学術機関の同様な研究開発動向は常に調査を実施し連携の可能性調査を引き続き継続する。

以上

5. 参考文献、サイト

- 1) https://www.epa.gov/sites/production/files/2019-01/documents/toxcast_factsheet_dec2018.pdf
- 2) OECD Meeting of the QSAR Assessment Framework Working Group 14 November 2022 Item 2. Overview of the QAF project Istituto Superiore di Sanità (ISS), Italy
- 3) <https://www.epa.gov/chemical-research/new-approach-methods-work-plan>
- 4) <https://github.com/USEPA/CompTox-PK-CvTdb>
- 5) Machine Learning Toxicity Prediction: Latest Advances by Toxicity End Point
C. N. Cavasotto* and Valeria Scardino *ACS Omega* 2022, 7, 51, 47536–47546
- 6) Computational Toxicology Volume 16, 2020, 100139
- 7) *J. Chem. Inf. Model.* 2021, 61, 7, 3255–3272
- 8) Journal regulatory-toxicology-and-pharmacology Volume 109, December 2019,104480
- 9) *Chem. Res. Toxicol.* 2021, 34, 2, 247–257

添付資料 1

AI-SHIPS システムインストール用 DVD 借り受けに関する覚書（説明用）

経済産業省 令和 4 年度化学物質安全対策（毒性発現予測システムの活用促進に 向けた
課題等の調査）委託事業

プロジェクトリーダー 奈良先端科学技術大学院大学 データ駆動型サイエンス創造セン
ター センター長/特任教授 船津 公人 殿

（貴社名あるいは貴社事業所名を記載ください） 当事業所（以下 甲）は AI-SHIPS 統
合的予測システムプログラム（以下 システム： AI-SHIPS システムインストール用
DVD）の奈良先端科学技術大学院大学（以下 乙） からの借り受けに際し以下を遵守、承
諾します。

第 1 条（本の覚書の成立） 甲が、システムのインストール以前に本覚書記載の内容に
同意いただいたものと みなし、乙もしくは乙が再使用許諾権を付与した者
（以下あわせて「乙」といいます）と の間で、本覚書が有効に成立するもの
といたします。

第 2 条（使用許諾） 甲は、無償で本システムを、日本国内において、乙の本システム
の調査目的に限 定して、使用することができます。なお、本システムの使用
とは、本契約に従い「プロ グラム」のインストール、ロード、実行、セー
ブ、画面入出力および「付随資料」を利用 することをいいます。

第 3 条（プログラムの提供および使用期間）

（1）甲は、乙より本覚書に基づき要綱記載のプログラムインストール用 DVD
を同 DVD に搭載されているソフトウェア説明等の付随資料（以下「付随資
料」という） とともに貸与をうけるものとします。

（2）インストールされたシステムの使用期間は要綱記載の使用開始予定日から
使 用期間満了日までとします。ただし、次の各号に該当する場合は、その時
点で プログラムの使用期間は終了するものとします。①甲がシステムの使用
を中止したとき。②甲が本確認書の約束事項に違反し、乙よりシステムの使
用の取消の通知を 受けたとき。

（3）プログラムインストール用 DVD はインストール後 10 日以内に乙に返却
します。 2 システム使用期間が終了した場合は、甲は当該システムの使用期
間終了日以 後 10 日以内に、システムのすべてを破棄し、甲はシステムを破
棄したことを 証する書類を提出するものとします。

第4条. (知的財産権および所有権) 乙は、オリジナル若しくはコピーの形態又は媒体に拘わらず、本システムを記録する媒体、およびその後に作成された全てのコピーについて著作権を含む一切の知的財産権および所有権を保持します。乙は、甲に対し本システムに対するいかなる権利も譲渡しません。

第5条. インストールされたシステム (DVD を含む) の管理, 使用

(1)甲は、甲の費用負担と責任で、システムを要綱記載の据付場所で善良なる管理者の注意義務をもって、管理, 使用するものとします。なお、その際に、別途 乙より提示される条件にも従います。

(2)また、甲におけるシステムの管理責任者は、要綱記載のとおりとし、変更時には乙に書面で通知するものとします。

(3)甲は、次の各号の事由が生じたときは、遅滞なく乙に通知するものとします。①システムにつき、乙の権利を侵害するような事態が発生したとき、またはそのおそれがあるとき。②システムにつき、盗難、滅失、毀損等の事故が発生したとき。

(4)甲は、システムの全部または一部を改変いたしません。

(5)甲は、システムならびにその使用权および付随資料について、第三者に対しこれを譲渡し、または再使用权を許諾し、あるいは担保の目的に供しないものとします。

(6)甲は、本覚書の条件に従いシステムを使用するか、または保管するために必要な限度で、システムの全部または一部を複製できるものとします。ただし、このシステムの複製物についても、本覚書のシステムに関する各条項が適用されるものとします。

(7)配布物に含まれるオープンソースソフトウェア (以下 OSS) については、そのOSSのライセンスに従います。(8)甲は、システムをソースコードに変換するための逆アセンブル、逆コンパイル等を行わないものとします。

第6条. (責任)

(1)甲は、本覚書の条件を管理者およびその他システムを使用する者に対して、周知徹底し、遵守させるものとします。

(2)甲がシステムを使用するにあたり生じた甲の損害または第三者からの甲に対する請求ならびにシステムが正常に動作しないことにより生じた甲の損害については、甲は乙に対しいかなる賠償の請求もしないものとします。

(3)甲の故意もしくは過失によって乙に損害が生じた場合には、甲は乙に対し当該損害を賠償するものとします。

要綱

1. 貸与プログラム名: AI-SHIPS 統合的毒性予測システム(データマトリックスを含む)
2. 使用開始日: 2022 年 9 月 ____ 日 ———— 使用終了満了日: 2022 年 12 月 31 日
貴事業所が DVD を受領された日を使用開始日としますので DVD 受領メールをいただければ当方で記載しコピーを貴事業所に返送します。
3. 設置場所(所在地、住所、建物および研究室・執務室等): _____
管理責任者名: 所属部署名 _____ 役職 _____
DVD あるいはシステムの管理者の所属、お名前を記載ください
4. 氏名 _____

[illegible]

添付資料 2

試用申請書

奈良先端技術大学院大学 御中

AI-SHIPSインターネットによるシステム試用申請書

シート2枚目に記載の「覚書」に定める各条項を承諾のうえ、システムの試用を申請します。
お願い：本書面に記載の【個人情報の取扱いについて】に同意のうえ、ご提出して下さい。

【申込者情報】※は必ずご記入下さい

申込日

フリガナ※				
法人名※				
住 所※	〒			
申込責任者	部署※	役職	TEL※	
	フリガナ※		FAX	
	氏名※		E-mail※	
運用窓口担当者	部署※	役職	TEL※	
	フリガナ※		FAX	
	氏名※		E-mail※	
アカウント	ユーザーID	作成者: 当方で記入します。		
	PW			

【AI-SHIPSインターネットによるシステム試用にあたって】

ユーザーシステムの試用にあたっては、別途用意する覚書に同意されたものとみなします。同意できない場合においては、試用申請を行うことはできません。

【個人情報の取り扱いについて】

1) 試用するためにお送りいただいた個人情報については、
本サービス利用管理およびお問い合わせに対する回答の目的に利用させていただきます。法令等により開示要請を受けた場合を除き、第三者への提供は行いません。
2) 試用者情報については、紛失・誤用・お客様以外による改変が行われないよう、厳重な管理を行います。
3) 個人情報の開示・訂正・追加・削除および利用（試用）停止を希望される方は、以下のお問い合わせ先までご連絡ください。

【問い合わせ先】
奈良先端科学技術大学院大学 データ駆動サイエンス創造センター 庄野 文章
E-mail: shono.fumiaki8823@rsc.naist.jp

送付ルート：試用者→奈良先端技術大学院大学

AI-SHIPSインターネットによるシステム試用登録完了通知書

様

奈良先端技術大学院大学

上記試用申請に基づき、AI-SHIPSインターネット試用登録処理が完了しましたので、ご連絡いたします。

試用開始日	年	月	日
-------	---	---	---

試用終了日	年	月	日
-------	---	---	---

送付ルート：奈良先端技術大学院大学 → 試用者様

作成者
完了通
技術大
します

添付資料 3

DVD からのインストールガイドライン

インストールは始める前に必ずお読みください

インストールにあたって、富士通および ISP より以下の内容のサポートを受けられます。

- ・ DVD は 2 枚あります。必ずユーザーシステムから最初にインストールしてください。

【インストールサポートのガイドライン】

1) ユーザーシステムのインストールサポート（富士通が実施）

【サポート内容】

- 基本メールベースとし、10 回のメールでの Q&A 対応.

- 2 回の teams での相談

* メールについては、NAIST 様経由又は CC でのメールといたします。

* teams での相談内容は NAIST 様へ終了後報告いたします。

※基本的にはインストールまでの対応とさせていただきたいと考えております。簡単な操作方法には回答できますが、使用方法での質問では回答が難しいものがあります。何卒ご理解お願いいたします。

上記条件を超える場合には、有償を検討いただきたいと思いますと考えます。

【質問先】

溝渕： mizobuchi.m@fujitsu.com

近藤： ykondo@fujitsu.com

2) モデル・データ管理システムのインストールサポート（システム計画研究所が実施）

モデル・データ管理システムでは、docker および docker-compose が利用できることを前提としておりますので、まずユーザーシステムからインストールいただく必要があります。

モデル・データ管理システム自体のインストール物は、インストール先のディレクトリに展開または OSS としてインストールされます。

【サポート内容】

- ・ 基本的には少なくともインストールが完了して最初のユーザーがログイン できるまでは対応させていただきます。ただし、以下の条件の下、インストールをサポート致します。

- 原則としてインストールしてユーザーログイン可能となるまでのサポートは行う。
- 基本メールアドレス（Cc:NAIST）として、メールのやり取りが 20 回を超える場合は有償サポートを検討いただく。
- 必要に応じて 2～3 回の Zoom/Teams 等でのオンラインサポートも可能とするが、NAIST にブラインドになってしまうので、NAIST の許可を得た上で実施する。
それでも解決しないような場合は有償サポートを検討いただく。
- オンラインサポートを行った場合は、概要を ISP から NAIST に報告する。
- ログイン可能な状態となった後の問い合わせは、3 件まで受け付ける。こちらについては 1 件のメールのやり取りが 10 回を超えるようなら有償サポートを検討いただく。
- ・実験の内容やパラメーター化の方法についての質問は、弊社では回答しかねますので、その場合は、データベースに登録されたプロトコル説明書を参照して下さい。

【質問先】

山本： ymt@isp.co.jp

石塚： h-ishi@isp.co.jp

- ・インストール終了後は DVD2 枚を同封した封筒を利用して直ちに返却をお願いします
- ・試用は 2022 年 12 月 31 日までです。その後は覚書に従ってインストールした 2 つのシステムを複製も含めてすべて削除してください。削除を証明するドキュメントの提出をお願いしています

令和4年度化学物質安全対策
(毒性発現予測システムの活用促進に向けた課題等の調査)
調査報告書

第2編：諸外国における取組の調査

みずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社

目次

1. 本事業の背景と目的、全体概要	1
1.1. 背景と目的	1
1.2. 全体概要	1
2. 諸外国における取組の調査	3
2.1. 実施概要	3
2.2. 米・EUの規制活用状況調査	3
2.2.1. EU REACH 規則における活用状況.....	3
2.2.2. 米 TSCA における活用状況.....	13
2.2.3. APCRA (Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment)	21
2.3. 英独仏蘭加の行政・研究機関の活用状況調査	23
2.4. 事業者側の活用状況.....	24
2.4.1. EU ToxRisk	24
2.4.2. EU ToxRisk の後続プロジェクト	28
2.5. 毒性発現予測システム導入に向けた方策の提案	32

1. 本事業の背景と目的、全体概要

1.1. 背景と目的

1. 本事業の背景と目的、全体概要

1.1. 背景と目的

化学物質の安全性の評価は、従来、反復投与毒性試験など動物実験により行われてきた。しかし、動物実験は高額な費用や時間がかかること、また動物福祉の観点から、動物実験に代わる手法として、細胞等を用いたインビトロ試験や、化学物質の構造から毒性を予測するQSAR（定量的構造活性相関）などの代替手法の開発が先進諸国を中心に進められてきている。インビトロの試験結果を得た多数の被験物質については、必ずしも生体（インビボ）での毒性影響との関連性は明らかではないことに課題がある。

このため、我が国では平成29年度から5カ年計画で「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発）」を立ち上げ、化学構造、体内動態及びインビトロ試験データと、インビボでの影響との組み合わせを、学習データにより、毒性発現機序情報を提示可能な毒性発現予測システム（以下AI-SHIPSと言う。）を開発した。本システムを活用することで、事業者等は化学物質の設計段階等で簡便にその毒性を判断できることから、効率的な化学物質開発ツールになり得るものである。このため、今後は事業者等への活用促進を図ることが有効である。

本システムの活用促進に向け、国は、その開発事業の中間評価（令和2年3月産業構造審議会産業技術環境部会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ）において、開発事業終了後に幅広い分野での活用に向けた取組を検討するとしている。本システムは計画通り令和3年度に完成し、開発事業が終了する。このため、この検討に当たり、幅広い分野への本システムの活用促進を図る上で必要となる課題等を調査した。

1.2. 全体概要

本事業では、下記の2項目の調査を実施した。

(1) AI-SHIPSの活用促進に向けた調査等

① 活用促進に向けた課題等の調査・分析ならびに対策の検討

本システムの活用促進に向けた課題等を調査・分析する。また、この結果を整理し、本システムを普及するために講じるべき対応策を検討しアクションプランを検討する。課題等の調査・分析に必要な情報の収集に当たっては、化学産業を始め幅広い分野の事業者等に本システムを活用・評価してもらうことが必要である。このため、各団体等を通じて本システムを広報するとともに、本システムの活用を希望する事業者等に、本システムをDVD等の形式で提供し（インハウス式）、システムの操作性や物質に応じた適用性等についての評価結果をフィードバックしてもらう。また、本システムの活用を検討している事業者等が事前にシステムの内容を確認し、試験的に操作できる環境を準備するとともに、システムの実体験あるいはインストラクションデモ等を行う。

1. 本事業の背景と目的、全体概要

1.2. 全体概要

② 国内外の類似システムと連携に関する調査

類似システムとの連携可能性（連携に求められるシステムの仕様や連携方法等）や連携に必要な対応等（連携に係る手続きや連携後に求められる対応等）について調査する。更に、連携に向けたアクションプランを検討する。調査対象とする類似システム及びプロジェクトは、OECD（Q）SAR tool box、US EPA の NAM プロジェクト、欧州の Risk HUNT 3 R、HESS 等とする。

また、将来的に海外類似システムとの連携することに向けて、本システムの精度向上に資する化学物質の有害性データを調査し、活用できる場合は本システムに取り込む。

（2） 諸外国における取組の調査

欧米では毒性発現予測システムの活用が進められており、その取り組みは、我が国が本システムの活用を促進する際に参考になると考えられる。このため、米・EU のほか、英独仏蘭加を中心に、諸外国における行政側・事業者側での毒性発現予測システムの活用状況、本手法導入に向けた動向及びそのための課題等を調査する。

本事業実施体制は図 1-1 に示す通りであり、本事業は奈良先端科学技術大学院大学をプロジェクトリーダーとして、(1)AI-SHIPS の活用促進に向けた調査等を奈良先端科学技術大学院大学が、(2)諸外国における取組の調査をみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が担当した。本報告書は(2)の調査結果を報告するものである。

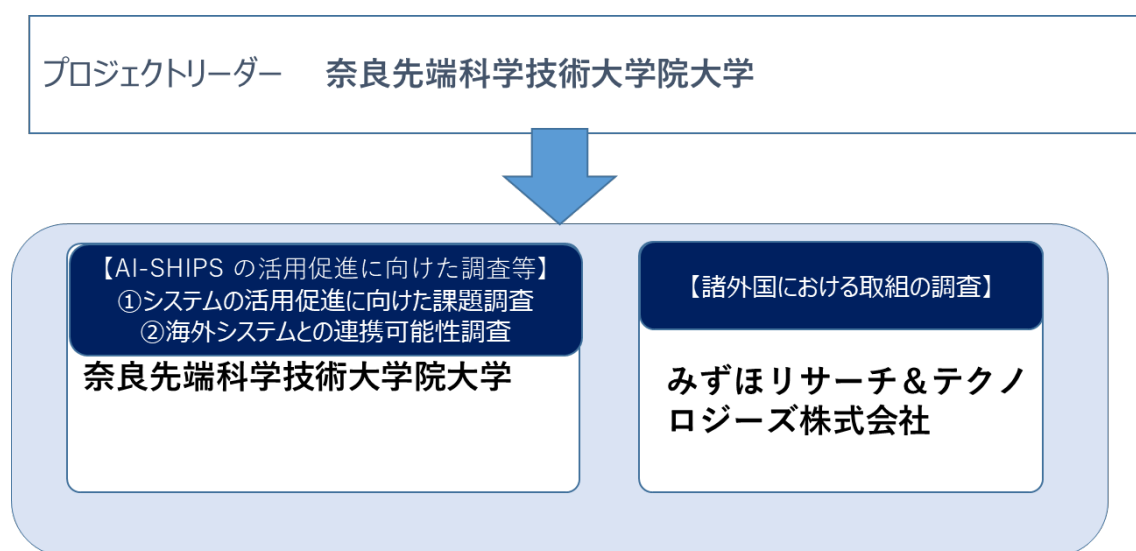


図 1-1 事業の実施体制

2. 諸外国における取組の調査

2.1. 実施概要

欧米では毒性発現予測システムの活用が進められており、その取り組みは、我が国が本システムの活用を促進する際に参考になると考えられる。このため、米・EUのほか、英独仏蘭加を中心に、諸外国における行政側・事業者側での毒性発現予測システムの活用状況、本手法導入に向けた動向及びそのための課題等を調査した。

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

2.2.1. EU REACH 規則における活用状況

REACHにおいては、有害性情報及びばく露情報の報告に関する制度はいずれも第10条で規定されており、物質の登録情報として有害性情報の提出を事業者課すると同時に、事業者自らがリスク評価及び管理を推進するような仕組みとなっている。

物質固有の性質に関する情報は、附属書XIに記載されている条件（表2-1）を満たしている場合、*in vivo* 試験以外の情報として、QSAR、*in vitro* 試験、カテゴリーアプローチ、read-acrossなどの代替法を使用しても良いとしており、これらはweight-of-evidenceが適用される。

表 2-1 REACH 規則附属書 XI における QSAR やリードアクロスの適用条件

手法	条件
QSAR	- 以下の条件を満たす場合には、試験の代りに QSAR の結果を用いることができる。 1. 科学的有効性を確立している QSAR モデルから結果を導き出していること 2. その物質が、QSAR モデルの適用可能な範囲内にあること 3. 分類及び表示並びに／又はリスク評価の目的に対し、結果が適正であること 4. 適用した方法での妥当で信頼できる文書を作成すること
<i>in vitro</i>	- 以下の条件を満たす場合には、附属書 VII 又は附属書 VIII で見越している情報以上の試験を要求する即時の確認や、それぞれのトン数レベルについて附属書 IX 又は附属書 X で見越している情報以上の試験を要求する確認が免除される。 1. バリデーション試験によって、国際的に合意したバリデーションの原則に従って、科学的有効性が確立されている <i>in vitro</i> 法から、結果が導き出される場合 2. 分類及び表示並びに／又はリスク評価の目的に対し、結果が妥当である場合 3. 適用した方法による妥当で信頼できる文書を作成する場合
Grouping of substances and read-across approach	物理化学的、毒性学的及び生態毒性学的特性が、類似しそうな又は下記のような構造的類似性の結果として、規則的パターンに従いそうな物質は、物質群又は物質「カテゴリー」とみなすことができる。 1. 共通の官能基 2. 構造的に類似した化学物質となる、共通の前駆体及び／又は物理的、生物学的プロセスを経て、共通の分解生成物ができる可能性、又は 3. そのカテゴリーを通して、特性の大きさの変化に一定のパターン

（出所）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）

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

ECHA では、毒性発現予測システムの活用促進に向けて様々な取り組みを進めている。以降では、直近1～2年における最新動向を整理した。

(1) EU 持続可能な化学物質戦略

2020年10月14日に公表されたEU 持続可能な化学物質戦略（CSS）¹において、代替試験法は、包括的かつ透明性のある知識基盤の構築（2.4 節）「科学と政策の接点を強化（2.4.2）」に記載されている。

「科学と政策の接点を強化（2.4.2）」では、「高度なツール、方法、モデル、データ分析能力のための学際的な研究とデジタルイノベーションを促進し、動物実験から脱却」を掲げている。

当該目標を掲げた問題意識として、動物実験の完全代替目標（2010/63/EU）にも関わらず、動物実験は多数実施（2015-2017年で23万匹超）されていることが挙げられている（表2-2）。

表 2-2 EU における動物実験の実施状況²

動物種類	2015	2016	2017
マウス	5,711,612	5,989,413	5,707,471
ラット	1,201,189	1,173,135	1,146,299
モルモット	149,328	150,985	144,824
その他のげっ歯類	52,512	38,490	43,298
ウサギ	346,052	350,405	351,961
ネコ	1,975	1,951	1,879
イヌ	14,501	15,691	13,688
その他の肉食動物	5,860	2,974	4,402
家畜	126,214	128,890	124,954
ヒト以外の霊長類	7,136	7,239	8,235
その他の哺乳類	9,535	3,637	26,335
合計	7,625,914	7,862,810	7,573,346

（出所）2019 report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015-2017

¹ <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1581689520921&uri=CELEX:52020SC0010>

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(2) REACH 規則における最新の代替試験法利用状況

「Report on Alternatives to Animal Testing (2020)」³において、6911 件のドシエを解析し、登録における代替試験法の利用状況が説明されている（図 2-1）。ヒト健康エンドポイントについては、実験データ又はリードアクロスが主に活用されている。例として反復投与毒性では、Read-across が 30%程度である。ただし、この比率は Key Study や Weight of evidence を含むすべてのデータの統計である。実際には図 2-2 の事例のように、個別の物質に対して複数の実験データ及び Read-across のデータが登録されているものの、多くの場合には実験データが Key Study として用いられ、Read-across のデータはサポート情報として位置付けられていると考えられる。

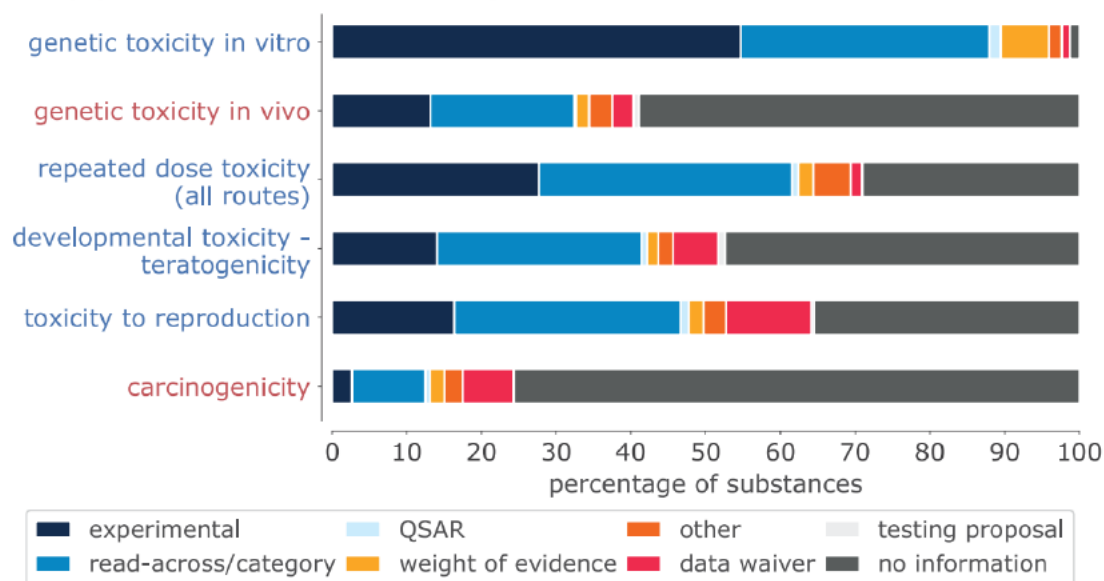


図 2-1 REACH 規則における代替試験法の利用状況

(出所) The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation (2020)

3

https://echa.europa.eu/documents/10162/17231/alternatives_test_animals_2020_summary_en.pdf/ec405150-fc64-a218-dc0e-6696f4aadb9f

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

Repeated dose toxicity: oral

Currently viewing: 001 Key | Experimental result

Administrative data

Administrative data

Endpoint:

Remarks:

Type of information:

Adequacy of study:

Study period: from 20 April to 25 June 2012

Reliability: 1 (reliable without restriction)

Rationale for reliability incl. deficiencies: guideline study

001 Key | Experimental result

002 Key | Experimental result

003 Supporting | Experimental result

004 Supporting | Read-across (Structural analogue / surrogate)

005 Weight of evidence | Experimental result

006 Weight of evidence | Experimental result

007 Weight of evidence | Experimental result

008 Weight of evidence | Experimental result

009 Weight of evidence | Experimental result

010 Weight of evidence | Read-across (Structural analogue / surrogate)

011 Weight of evidence | Read-across (Structural analogue / surrogate)

012 Weight of evidence | Read-across (Structural analogue / surrogate)

013 Weight of evidence | Read-across (Structural analogue / surrogate)

014 Weight of evidence | Read-across (Structural analogue / surrogate)

015 Weight of evidence | Read-across (Structural analogue / surrogate)

016 No specified study adequacy | No specified result type

図 2-2 REACH 登録情報における試験結果の収載事例⁴

⁴ <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13815/7/6/2/?documentUUID=66e1990a-a0ef-4f4f-aa05-df47a5c17eff>

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(3) 化学物質のグループ評価の戦略

ECHA は、2021 年 12 月、グルーピングによる管理戦略を公表した。公表初期は 19 のグループで 450 を超える物質が対象となっており、評価されたグループが随時追加されている。初期の 19 グループのうち、18 のグループについては、規制リスク管理措置またはさらなるデータが必要としている。このようなグルーピングは ECHA が当初より期待している規制物質の代替品候補を同時にカバーする評価方法として有効としている（図 2-3）。

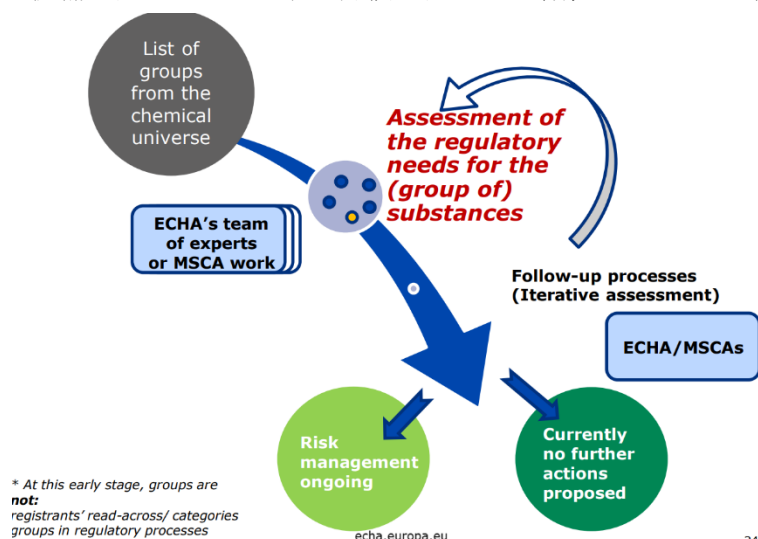


図 2-3 グループ評価の流れ⁵

グルーピングにあたっては、リードアクロスやカテゴリーアプローチ等が用いられている。グループ化の手順については以下のとおり（図 2-4）。

- 1) IT ベースのアルゴリズムを用いて次の項目を検索して最初のグループを生成
 - ・ 構造的類似性：物質の登録書類および C&L 通知の物質識別情報
 - ・ リードアクロスおよびカテゴリーアプローチで登録者が作成した関連付け情報
 - ・ 外部リソースからのカテゴリー関連情報（OECD カテゴリー等）
- 2) 1) のグループを専門家（科学者等）が検証。グループ内の物質の妥当性は評価の過程で再評価される。
- 3) グループ内の物質で、すでに危険性が特定されている、または潜在的な危険性がある物質を「シード」としてその周りで登録されている物質をグループ化する。「シード」としては CLP 規則附属書 VI、Candidate List、または CoRAP List に掲載されている物質が候補となる。

図 2-4 グループ化の手順

（出所）ECHA セミナー資料をもとにみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

2. 諸外国における取組の調査
2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(4) 代替試験法の活用に関するウェビナー

欧州化学品庁（ECHA）では、定期的に代替試験法の活用に関するウェビナーを実施している（表 2-3）。

表 2-3 2021～2022 に開催された代替試験法に関連するセミナーの概要

日付	セミナー名	概要
2021/06/03	QSARs and their assessment under dossier evaluation	- REACH 登録の標準情報への適合として QSAR 結果を使用するための要件 - ECHA が QSAR 情報の準拠を評価する方法 - REACH ドシエに含まれる QSAR 研究で発見された最も一般的な問題と、それらが ECHA の決定でどのように対処されているか
2021/11/30	OECD QSAR Toolbox applications for REACH and beyond	- OECD QSAR Toolbox を使用したさまざまな関係者の使用例を紹介 - スピーカーは、ECHA、デンマーク DTU、イタリア ISS、カナダ ECCC、NITE
2021/12/14	Assessing groups of chemicals: what you need to know	ECHA が物質群の規制ニーズを評価する方法と、このアプローチが懸念物質の規制措置の迅速化にどのように役立つかについて
2022/04/28	New developments and regulatory applications of the OECD QSAR Toolbox	Toolbox 4.5 の新機能について

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(5) 安全で持続可能な設計 (SSbD) の化学物質

EU 持続可能な化学物質戦略に対応して、「安全で持続可能な設計(SSbD: Safe and sustainable by design)の化学物質及び材料」のフレームワークを 2022 年 12 月 8 日に公表⁶した。当該附属書⁷では、SSbD の評価方法が具体的に示されている。

また「安全で持続可能な設計の化学物質および材料のための戦略的研究および革新計画 (SRIP : Strategic Research and Innovation Plan for safe and sustainable Chemicals and Materials)」を策定し、化学物質および材料のライフサイクル (設計、製造、使用、および廃棄/リサイクル/修復) における重要な研究および革新分野を特定して、EU および国家レベルで、安全で持続可能な化学物質および材料への産業移行を促進および支援することとしている。

安全で持続可能な設計に関するフレームワークの附属書では、業界及び利害関係者が安全で持続可能な設計フレームワークの開発に協力するための一連の原則 (図 2-5) を定めている

- ・ 残念な代替を避けるために、安全を最優先するヒエラルキーを定義する
 - ・ 持続可能な R&I を促進するための、化学物質及び材料の設計に関する「カットオフ」の基準の定義。これには、EU 法令の定義と要件の範囲外のデータに基づく。
 - ・ 悪影響に関する利用可能なデータの最適な使用を確保する。
 - ・ 全ての関連データと非秘密データを FAIR 形式※で利用できるようにする
- ※findable, accessible, interoperable and reusable

図 2-5 安全で持続可能な設計フレームワークの原則

(出所) ECHA 資料をもとにみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

安全で持続可能な設計フレームワークは、以下の 2 つの要素で構成されている

(a) (再) 設計段階

安全で持続可能な設計をサポートするための指針となる設計原則が提案される。リサーチ&イノベーション (R&I) における初期の段階で安全で持続可能な設計が適用されているかを確認する。

⁶ <https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2022-12/Commission%20recommendation%20-%20establishing%20a%20European%20assessment%20framework%20for%20safe%20and%20sustainable%20by%20design.PDF>

⁷ <https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2022-12/Commission%20recommendation%20-%20establishing%20a%20European%20assessment%20framework%20for%20safe%20and%20sustainable%20by%20design%20-%20annex.PDF>

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(b) 安全性と持続可能性評価段階

問題となる可能性のある化学物質または材料の安全性と持続可能性が評価される開発の段階で、より多くの情報が徐々に利用可能になる。これに伴い、評価を繰り返し実施するとされている。具体的には、以下の4ステップで評価するフレームワークが提唱されている(図 2-6)。

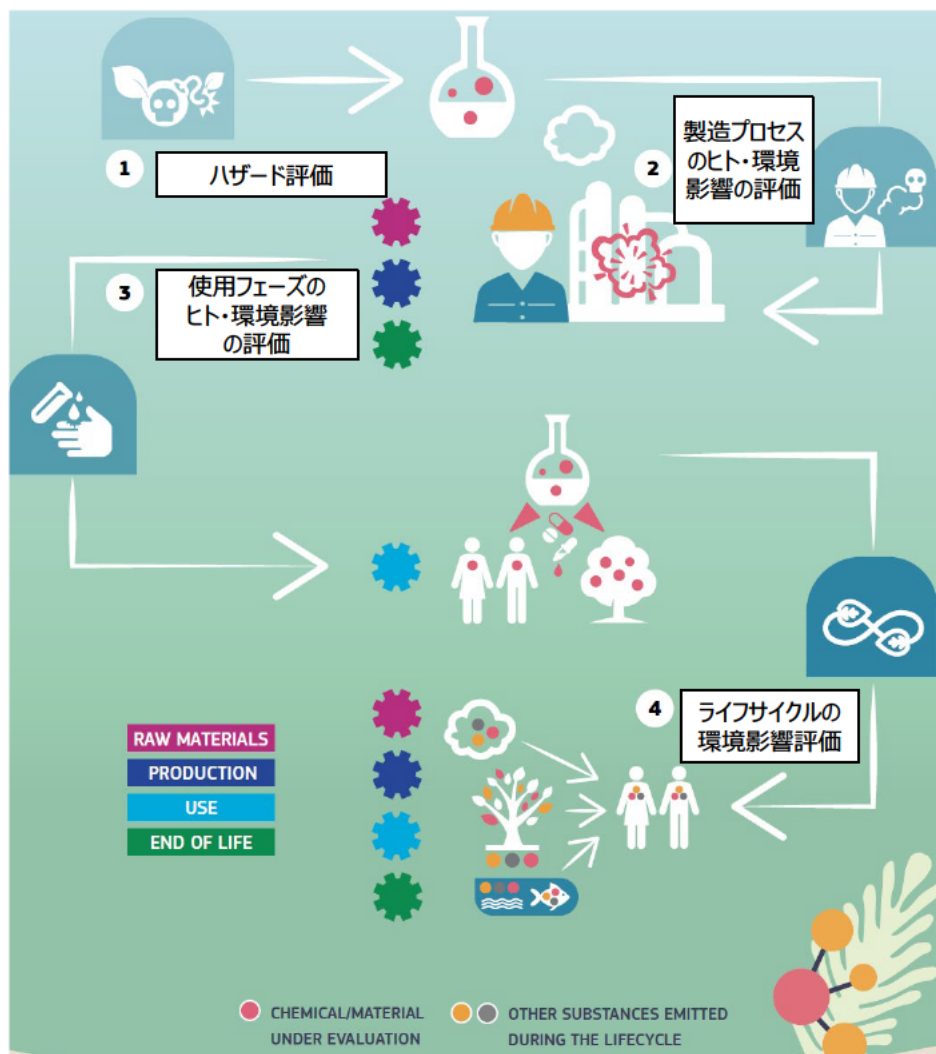


図 2-6 安全性と持続可能性評価手順

(出典) Infographic SAFE AND SUSTAINABLE BY DESIGN CHEMICALS AND MATERIALS⁸をもとにみずほリサーチ&テクノロジーズが一部仮訳

特に①ハザード評価では、設計原則に従っている場合や、環境への影響が比較的小さい場合でも、特定の有害性を持つ化学物質または材料を設計上「不可」と見なすことにより安全

⁸ <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/11cd64f5-76a8-11ed-9887-01aa75ed71a1/language-en>

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

を確保するアプローチが採用されている。つまり特定の有害性基準には該当しない場合にのみ、次のステップに進める形式となっている。

ハザード評価は、持続可能な製品、持続可能なファイナンスに関連する規則、CLP 規則に関連するとしており、そこでは、新しいアプローチ方法（NAM）（非動物試験法）が活用できるとされている。具体的なハザード評価におけるグループは表 2-4 の通り。

表 2-4 安全で持続可能な設計フレームワークにおけるハザードのグループ

グループ	健康有害性	環境有害性	物理化学的危険性
グループ A	• Carc. 1A and 1B • Muta. 1A and 1B • Rpro. 1A and 1B • Endocrine disruption. 1 (human health) • Respiratory sens. 1 • STOT-RE Cat. 1 incl. immunotoxicity and neurotoxicity	• PBT/vPvB • PMT/vPvM • Endocrine disruption. 1 (environment)	
グループ B (ただしグループ A は含まない)	• Skin sens. Cat 1 • Carc. 2 • Muta. 2 • Rpro. 2 • STOT-RE. 2 • STOT-SE. 1 and 2 • Endocrine disruption. 2 (human health)	• Hazardous for the ozone layer • Chronic environmental toxicity • Endocrine disruption Cat. 2 (environment)	
グループ C	• Acute toxicity • Skin corrosion • Skin irritation • Serious eye damage/eye irritation • Aspiration hazard (Cat. 1) • STOT-SE Cat. 3	• Acute environmental toxicity	• Explosives • Flammable gases, liquids and solids • Oxidising gases, liquids, solids • Gases under pressure • Self-reactive • Pyrophoric liquids, solids • Self-heating • In contact with water emits flammable gas • Organic peroxides • Corrosivity • Desensitised explosives

(出典)「ANNEX to the COMMISSION RECOMMENDATION establishing a European assessment framework for ‘safe and sustainable by design’ chemicals and materials」をもとにみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

なお、欧州委員会共同研究センター(JRC)における安全で持続可能な設計の報告書「Safe

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

and sustainable by design chemicals and materials」⁹においても、新しいアプローチ方法（NAM）（非動物試験法）は、SSbD フレームワークにおいて、特に研究開発の段階で有用であるとの記載がある（図 2-7）。

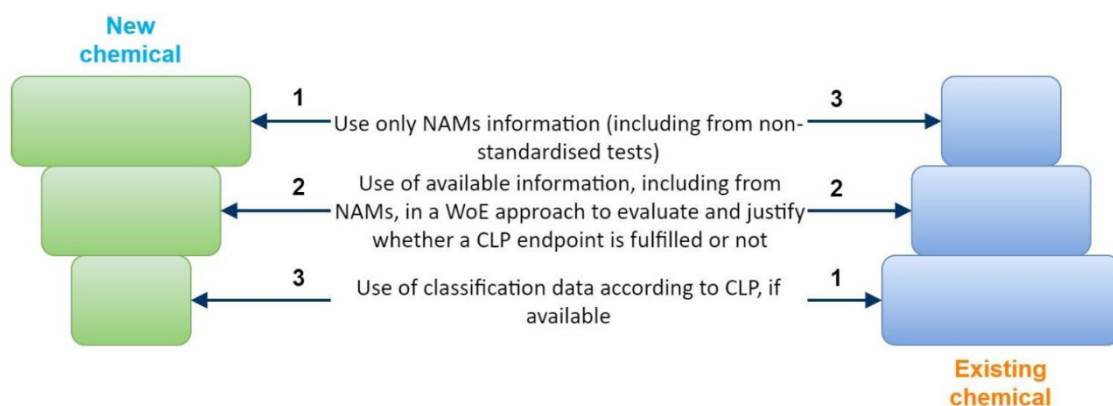


図 2-7 NAM の活用場面の整理結果

（出所）JRC “Safe and sustainable by design chemicals and materials”

（6）毒性情報の公表

ECHA では、QSAR 等の開発促進を目的として、REACH 登録情報を IUCLID 形式で公表¹⁰している。また、2022 年には、US FDA と協力し、承認された医薬品に関する前臨床動物研究およびヒトデータの結果を IUCLID 形式で公表¹¹した。このデータには、反復投与毒性研究、発がん性研究、発生毒性研究、生殖毒性研究の結果で構成される 348 の承認済み医薬品に関する情報と、UMLS と比較した 20,000 を超える新規で独自の標準化された用語(生殖および内分泌に関する存在論的用語を含む)が含まれている。

また、欧州で事業を展開しているバイオ医薬品業界を代表する欧州製薬団体連合会 (EFPIA)によって、医薬品を開発するために試験された化学物質に関するこれまで公開されていなかったデータが公開¹²された。このデータセットには、153 の研究から得られた 19 の物質の有害性に関する情報が含まれている。

このように諸外国や業界と協力し、QSAR 等の開発に有用なデータセットを公表することで毒性予測システムの活用促進を行っている。

⁹ <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/eb0a62f3-031b-11ed-acce-01aa75ed71a1/language-en>

¹⁰ <https://iuclid6.echa.europa.eu/get-iuclid-data>

¹¹ <https://iuclid6.echa.europa.eu/us-fda-toxicity-data>

¹² <https://iuclid6.echa.europa.eu/industry-data-contribution>

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

2.2.2. 米 TSCA における活用状況

(1) 脊椎動物試験削減に向けた戦略プラン

2018 年 6 月に米国 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)」を発表¹³し、戦略プラン実施スケジュールを公表した。

当該戦略プランに基づき、各種の代替試験法に関する取り組みが進められている(表 2-5)。

表 2-5 代替試験法に関する取り組みの年表

日付	取組内容
2019 年 9 月	- 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 - 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としている
2019 年 12 月	- 化学物質の安全性研究における動物実験の削減を達成するための会議(NAMs Conference)を開催 - 改正 TSCA のもとで代替に使用できる NAMs のリストを更新。更新されたリストには、人の健康や生態学的影響に関連する 21 の新しいテストガイドラインと、動物実験の使用を減らす 6 つの追加ポリシーが含まれる
2020 年 1 月	動物実験の使用を減らすための取り組みに関するすべてをアップデートするための包括的なリソースとして、NAMs に関するウェブサイトを公表
2020 年 2 月	農薬登録審査における鳥類の不必要な試験を減らすための最終ガイダンスを公表。これは、年間 720 の試験動物を救うことが期待
2020 年 6 月	2035 年の目標達成に向けて重要な指針となる目標、戦略、成果を概説する「NAMs 作業計画」を公表
2020 年 7 月	第 2 回 NAMs Conference を開催
2020 年 12 月	農薬のための急性経皮毒性試験の免除に関する新たなガイダンスを公表。年間 750 の試験動物を救うことが期待
2021 年 2 月	EPA は、TSCA に基づき、NAMs の 2021 年リストを公表
2021 年 12 月	NAMs 作業計画をアップデート
2022 年 2 月	- TSCA New Chemicals Collaborative Research Program を開始 - 研究プログラムでは、既存のアプローチを改良し、新しいアプローチ方法論(NAM)を開発および実装して、利用可能な最良の科学が TSCA の新しい化学物質評価で使用されるようにしている
2022 年 10 月	第 3 回 NAMs Conference を開催予定

(出所) 米国 EPA ホームページをもとにみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

¹³ https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-06/documents/epa_alt_strat_plan_6-20-18_clean_final.pdf

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(2) 新しい評価手法（NAMs：New approach Methods）作業計画

また、2020 年 6 月（2021 年 12 月に改訂）に新しい評価手法（NAMs：New approach Methods）作業計画の公表¹⁴している。当該内容は表 2-6 の通り。

表 2-6 NAMs 作業計画の概要

テーマ	取組内容
NAMs に対応するための規制の柔軟性を評価する	- 規制目的で適切な NAMs を使用するためのオプションを検討するために、既存の法令およびプログラムに関する規制、ポリシーおよびガイダンスを徹底的に見直して、当局が NAMs を適用できる可能性のある動物試験要件を特定。 2022 年には、このレビューの結果を詳述したレポートが発行予定
進捗状況の評価するためのベースラインと指標を作成する	- 規制目的で適切な NAMs を使用するためのオプションを検討するために、既存の法令およびプログラムに関する規制、ポリシーおよびガイダンスを徹底的に見直して、当局が NAMs を適用できる可能性のある動物試験要件を特定 2022 年には、このレビューの結果を詳述したレポートが発行予定
NAMs の科学的信頼性の確立と規制判断への適用を実証する	- 規制目的で適切な NAMs を使用するためのオプションを検討するために、既存の法令およびプログラムに関する規制、ポリシーおよびガイダンスを徹底的に見直して、当局が NAMs を適用できる可能性のある動物試験要件を特定 2022 年には、このレビューの結果を詳述したレポートが発行予定
科学的課題を解決する NAMs を開発し重要な情報ギャップを埋める	- 化学物質の安全性研究における重要な情報のギャップを埋めるために、EPA の研究者と規制当局による NAMs の共同開発を促進（4 年間の計画サイクルで定期的に研究計画を作成） - STAR 補助金や、代替試験法関連の組織とのパートナーシップを通じて、NAMs の開発と評価を奨励
ステークホルダーの参画とコミュニケーション	- NAMs の情報を公開するためのポータルにおいて、透明性と説明責任を確保するために定期的に更新され、関係者からの意見や感想が積極的に募集される予定 - 関心のある利害関係者が NAMs の研究とデータについて学ぶためのトレーニングコース、ワークショップ、会議を開催する

¹⁴ <https://www.epa.gov/chemical-research/epa-new-approach-methods-work-plan-reducing-use-vertebrate-animals-chemical>

2. 諸外国における取組の調査
2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(3) 新しいアプローチ方法 (NAMs) 会議の開催

2022 年 10 月に第 3 回新しいアプローチ方法 (NAMs) 会議 (NAMs Conference¹⁵) が開催された。発表内容は表 2-7 の通り。

表 2-7 第 3 回 NAMs Conference における発表内容及び発表者

発表内容	発表者
Current Status and Key Goals for the Meeting	Rusty Thomas (EPA)
Variability in Chronic Rodent Bioassays	Christoph Helma (In Silico Toxicology GmbH)
Using Big Data to Evaluate the Concordance of Toxicity of Pharmaceuticals in Animals and Humans	Thomas Steger-Hartmann (Bayer)
Conservation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Modes of Action in Rodents and Humans	Alan Boobis (Imperial College)
Variability and Relevance of Animal Studies for Acute Toxicity, Skin Sensitization, and Mechanistic Responses	Nicole Kleinstreuer (NICEATM)
Qualitative and Quantitative Variability of Repeat Dose Animal Toxicity Studies	Katie Paul-Friedman (EPA)
Inter-Species Concordance of Toxicological Endpoints	Chad Blystone (NIEHS)
Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Animals and Humans: Lessons from the DruSafe Consortium	Tom Monticello (Amgen)
ICCVAM Strategic Roadmap for Validating New Methods	Warren Casey (NIEHS)
CPSC NAM Guidance	John Gordon (CPSC)
Predictive Toxicology Roadmap at FDA	Suzanne Fitzpatrick (FDA)
Evolution of Validation and Scientific Confidence in Europe	Maurice Whelan (JRC)
OECD Perspectives on the Future of NAMs, Mutual Acceptance of Data, and Test Guidelines	Patience Browne (OECD)
Draft Outline for the EPA Scientific Confidence Framework	Alison Harrill (EPA)

(出所) 第 3 回 NAMs Conference

当該会議において、「Current Status and Key Goals for the Meeting (現状及び主な目標)」においては、EPA の NAMs の関する状況が報告された (表 2-8)。

表 2-8 EPA における NAMs の活用促進に関する状況

タイトル	公表予定日
脊椎動物の動物実験と規制目的のための適切な NAM の実施と使用に関連する既存の法令、プログラムによる規制、政策、ガイダンスのレビューに関する EPA 報告書	2022 年
進捗状況を評価するためのベースラインと指標の作成及び報告	2022 年第四四半期
既存の哺乳類毒性試験の変動性と関連性を評価し、検証と試験方法の科学的信頼性を確立するためのフレームワークをレビューする米国国立科学・工学・医学アカデミーの研究	2023 年
NAM の品質、信頼性、関連性を評価するための科学的信頼フレームワークを開発	2024 年 Q4
EPA および関係者が、規制当局の決定に使用される特定の NAM の範囲を把握するために使用できるレポートテンプレートの初期セット。	2024 年 Q4
ケーススタディーの実施	実施中
NAM を開発し適用するための研究を概説する EPA 戦略的研究行動計画	2023 年 Q1
STAR プログラムなどのメカニズムを通じて NAM の開発を奨励し、代替方法の科	実施中

¹⁵ <https://www.epa.gov/chemical-research/epa-nams-conference>

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

タイトル	公表予定日
学的信頼の確立に焦点を当てた組織とのパートナーシップを促進する。	
NAM に関するホームページの公表	2020
ウェビナーの開催	実施中
2023 年の第四四半期（第四四半期）に NAMs pilot training program を完了し、当局およびパートナー主催のイベントを通じて、定期的な科学のおよび継続的な交換と進捗状況の最新情報を提供する。	2023 年 Q4（実施中）

（出所）第 3 回 NAMs Conference

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

(a) 進捗状況の評価するためのベースラインと指標の作成及び報告

「進捗状況の評価するためのベースラインと指標の作成及び報告」では、政府における安全性評価、研究開発において使用されている動物利用数の指標が報告された（図 2-8）。

動物利用数について、以下の考察が行われている。

- ・ 2019-2021 の数値には、委託契約による研究で使用された哺乳類も含む
- ・ ベースライン値（2016-2018）は、委託契約による研究で使用された哺乳類は含まれない（追跡ができないため）
- ・ 2019 の数値の減少は、ORD の組織再編とラボの改造の影響と考えられる
- ・ 2020-2021 の数値は Covid-19 による研究活動の減少による影響の可能性が高い

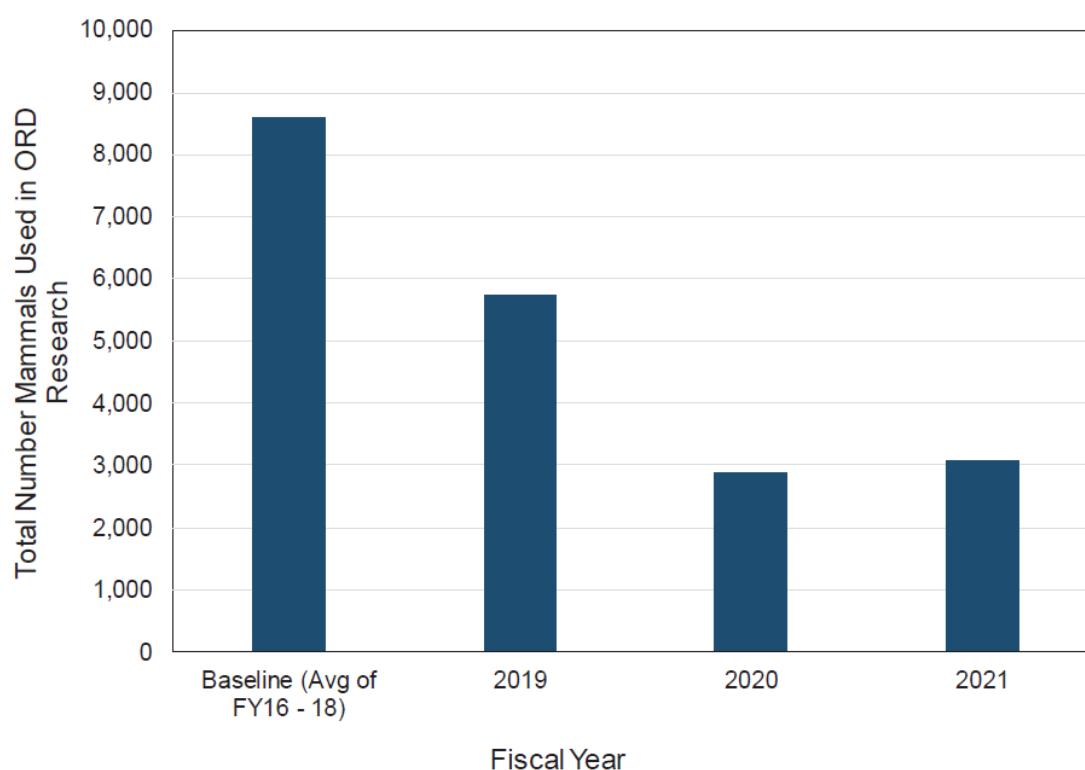


図 2-8 Office of Research and Development (ORD)における動物利用数

（出所）第3回 NAMs Conference

動物削減数の指標も報告されている（図 2-9）。動物削減数について、以下の考察が行われている。

- ・ Hazard and Science Policy Council (HASPOC) による亜慢性、慢性、生殖発生毒性に関するデータ免除要求審査
- ・ Chemistry and Acute Toxicology Science Advisory Council (CATSAC) による類似性主張、データ引用、および急性毒性「6 パック試験（急性経口、急性経皮、急性吸入、眼刺激性、皮膚刺激性、皮膚感作性）」の免除要求の審査

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

- ・ 急性経皮適用試験の免除
- ・ In Vitro 試験の実施

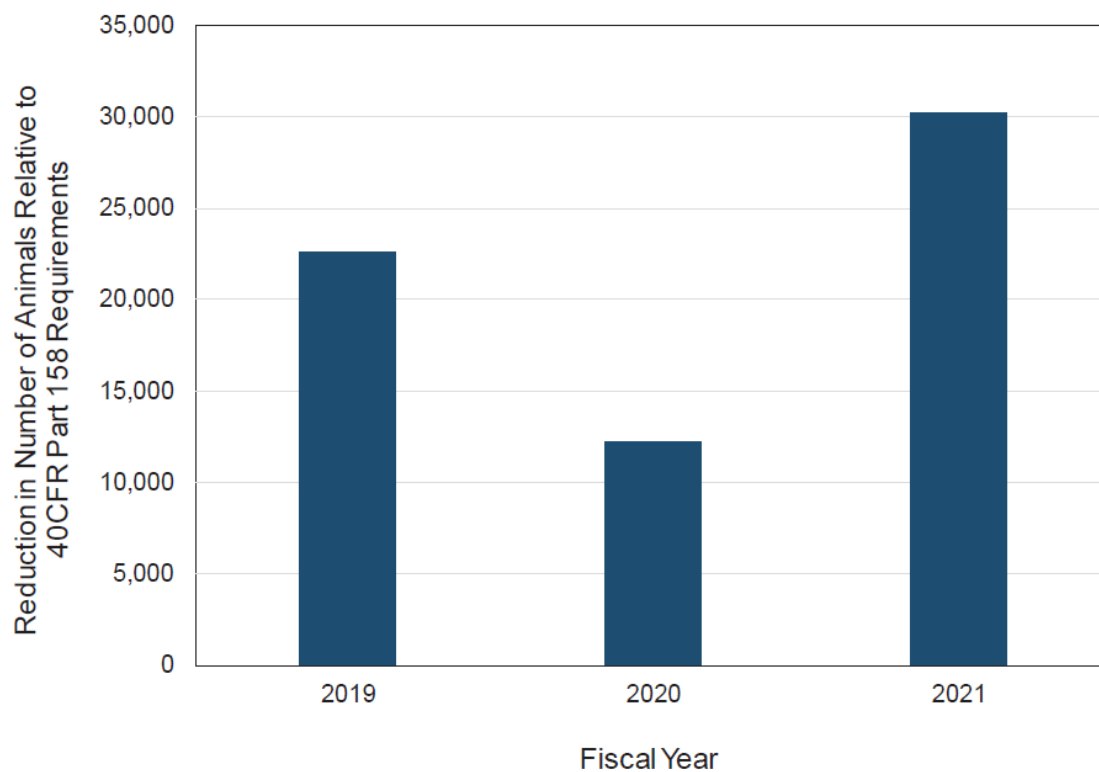


図 2-9 Office of Pesticide Programs における動物削減数

(出所) 第3回 NAMs Conference

特に各法規制における動物試験の免除要件については、実際に免除され、削減された動物数及び削減されたコストが報告されている（表 2-9～表 2-12）。

2. 諸外国における取組の調査
2.2. 米・EUの規制活用状況調査

表 2-9 亜慢性・慢性・生殖発生毒性試験の免除により削減された動物数及びコスト

Fiscal year	Granted	Animal Reduction	Cost Savings*
2018	62	16,500	\$8,900,000
2019	57	22,000	\$8,500,000
2020	36	11,800	\$3,500,000
2021	70	29,500	\$9,100,000

(出典) Strategic Vision for Adopting New Approach Methodologies - Metrics

表 2-10 6 パック試験の免除により削減された動物数及びコスト

Fiscal Year	Studies Saved	Animal Reduction	Cost Savings*
2018	18	171-384	\$170,400
2019	24	255-590	\$284,900
2020	12	102-178	\$56,500
2021	18	165-410	\$221,700

(出典) Strategic Vision for Adopting New Approach Methodologies - Metrics

表 2-11 急性経皮適用試験の除外により削減された動物数及びコスト

Fiscal Year	Waivers Granted	Animal Reduction	Cost Savings*
2018	31	310-930	\$201,500
2019	37	370-1110	\$240,500
2020	30	300-900	\$195,000
2021	56	560-1680	\$364,000

(出典) Strategic Vision for Adopting New Approach Methodologies - Metrics

表 2-12 In Vitro 試験の実施により削減された動物数及びコスト

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

Fiscal Year	<i>in vitro</i> eye irritation assays	<i>in vitro</i> skin irritation assays	<i>in vitro</i> skin sensitization assays
2018	19	11	1
2019	12	7	0
2020	13	7	3
2021	32	28	12

(出典) Strategic Vision for Adopting New Approach Methodologies - Metrics

(4) NAM の科学的信頼性フレームワークの確立

NAM の科学的信頼性フレームワークのアウトラインが以下の論文 van der Zalm, A.J., et al.,(2022)¹⁶ に記載された内容をベースに発表された。

2024 年までに利用目的、NAM の使用先等を踏まえて、NAM の活用について評価する EPA の科学的信頼性フレームワークを作成するとしている (図 2-10)。

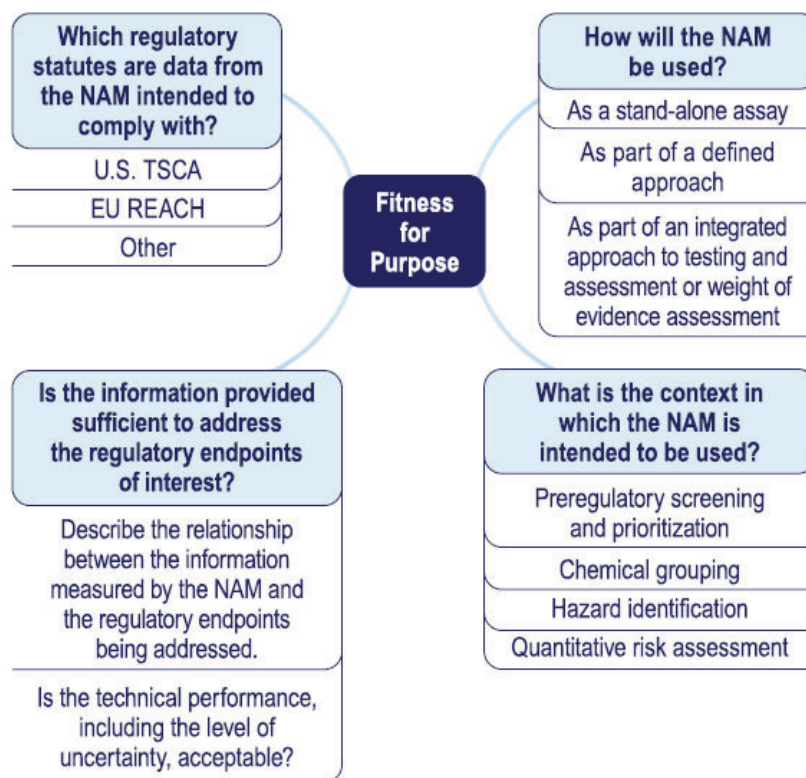


図 2-10 NAM の科学的信頼性フレームワークの全体像

(出所) van der Zalm, A.J., et al.,(2022)

¹⁶ van der Zalm, A.J., et al., A framework for establishing scientific confidence in new approach methodologies. Arch Toxicol, 2022.

2. 諸外国における取組の調査

2.2. 米・EUの規制活用状況調査

2.2.3. APCRA (Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment)

Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA)は、Bob Kavlock (元米国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である。

プロジェクトの目的として、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?

定期的に APCRA の会議を行っており、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)、2020 (オンライン)、2021 (オンライン) で開催されている。

APCRA では、2022 年 5 月にホームページ (図 2-11) を立ち上げ、ワークショップの内容や出版物、実施されているケーススタディーの内容について公表している。

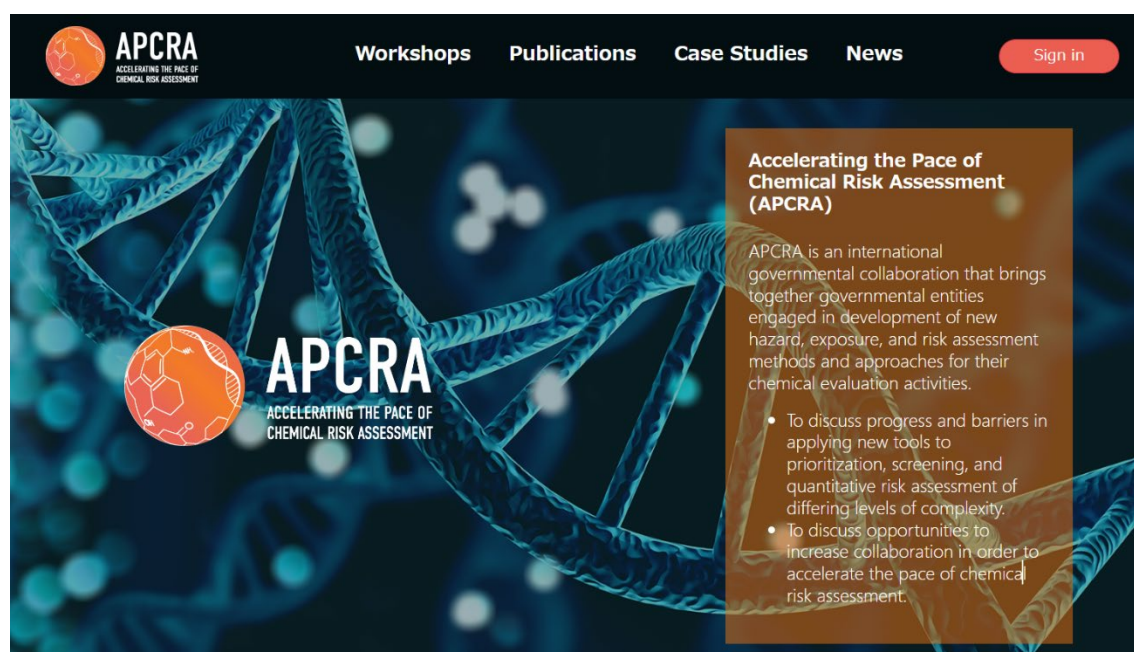


図 2-11 APCRA のホームページにおける情報発信

(出所) APCRA ホームページ

2. 諸外国における取組の調査
2.2. 米・EUの規制活用状況調査

APCRA において各国が実施しているケーススタディーは表 2-13 の通り。

表 2-13 APCRA において各国が実施しているケーススタディー

タイトル	ケーススタディリーダー	備考
Prospective Case Study to assess chemicals, using and developing New Approach Methodologies (NAM)	ECHA (Tomasz Sobanski)	NAM に基づくスクリーニング、優先順位付け、有害性評価のためのケーススタディーの実施
Transcriptomic analysis of human primary hepatocyte spheroids: Applications for read-across and additivity in risk assessment of emerging perfluorinated alkylated substances (PFAS) and PFAS mixtures	Health Canada (Ivy Moffat)	PFAS の体内動態に関する研究
The Landscape of Exposure NAMs and their Evaluation with Traditional Exposure Data	US EPA (Kristin Isaacs)	
Revisiting and updating chemical categorizations with new approach methods (NAMs)	US EPA (Dan Chang)	EPA で新規審査等を使用している化学物質カテゴリについて NAM を用いて再検討・更新するもの
Endocrine Disruptor – NAM Categorization	INERIS (Sandrine Andres), EPA (Kristan Markey)	
Investigating the applicability of bioactivity data to inform quantitative hazard assessments for ecological species using bioactivity-to-exposure ratios (eco-BER)	Environment Climate Change Canada (Cristina Inglis)	
Substantiating Chemical Categories with Omics-derived Mechanistic Evidence (SuCCess)	ECHA & University of Birmingham (Mark Viant)	QSAR アプローチから導き出されたグループ化仮説を実証するために、NAM (Omics を含む) を用いたグループ化/リードアクロスのワークフローを確立すること
In vitro assessment of digestibility and gastrointestinal absorption of nanofibers	EFSA (Jose Tarazona)	
Transcriptomics-based points of departure for ecotoxicology - investigating the applicability of high throughput transcriptomics data to inform quantitative hazard assessments for ecological species	US EPA (Dan Villeneuve)	トランスクリプトミクスに基づく POD (Point of Departure) の推定
A NAM-Based Integrated Approach for Screening Potential Genotoxic Chemicals	Health Canada (Marc Beal)	

(出所) Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA) ホームページ

2. 諸外国における取組の調査

2.3. 英独仏蘭加の行政・研究機関の活用状況調査

2.3. 英独仏蘭加の行政・研究機関の活用状況調査

欧州においては REACH 規則への対応が必要となることから、欧州各国個別の取り組みをするというよりも、欧州域内のプロジェクトにおいて各国が参画する形で行政・研究機関における毒性発現予測システムの開発・活用が進められている。

(1) PARC プログラム

2022 年 5 月 11 日、欧州の研究とイノベーションのための主要プログラムである Horizon Europe の一環として、フランスの食品・環境・労働当局 (ANSES) が中心となって立ち上げたリスク評価の改善のための欧州パートナーシップ (PARC; The European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals) が開始された。28 カ国、約 200 機関による共同研究が行われる予定としている。

PARC プログラムには 3 つの主要な目的がある：

- ・ 化学物質評価の研究と革新を促進し、その知見を化学物質の規則に反映させるための EU 全域にわたる学際的ネットワークの更なる発展
- ・ 緊急課題に関する EU 共同研究プロジェクトを開始・リスク評価を支援し、新たな課題に対応する
- ・ 既存の研究能力を強化する・同時に、EU 全体で学際的なプラットフォームが確立され、化学物質のリスク評価に新たな弾みを与えることを目的とする。

本プロジェクトは、資金総額は 4 億ユーロの 7 年間のプロジェクトとなっている。プロジェクトが開始されて間もないため、成果は公表されていない (2023 年 2 月時点)。

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

2.4. 事業者側の活用状況

2.4.1. EU ToxRisk

EU-ToxRisk (An Integrated European ‘Flagship’ Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century) とは、Horizon 2020*より資金提供を受けているプロジェクトであり、予算の総額は、30M€、期間は 2016 年～2021 年 12 月 31 日実施された。

EU-ToxRisk では、様々なケーススタディーを実施し、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的としている。

(1) 商業化プラットフォーム

EU-ToxRisk では、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) や in silico ツール及び in vitro 試験法を組み合わせた計算科学的手法の開発を行っていたが、そこで得られた知見・ノウハウを活用して商業ベースでの組織が立ち上がっている。具体的には、EU-ToxRisk 参加組織のジョイントベンチャーとして、「SaferWorldbyDesign」というサービスとして提供されている。SaferWorldbyDesign の提供サービスは図 2-12 の通り。

- ・ 安全性評価の段階的戦略
- ・ 毒性学的エンドポイントの評価 (例：肝臓、腎臓、神経毒性、皮膚、眼、内分泌かく乱)
- ・ 複数のテクノロジーにわたるスクリーニングとデータ分析の統合
- ・ プロトコル、データ生成および処理における高品質のベストプラクティス
- ・ 意思決定と遂行すべき仕事を支援するためのデータマイニングとモデリング
- ・ 製品成分のスクリーニングと評価
- ・ 試験及び評価
- ・ 動物非使用の安全性評価
- ・ リードアクロス
- ・ リスクアセスメント
- ・ 規制に関するレポート

図 2-12 SaferWorldbyDesign の提供サービス

(出所) EU-ToxRisk ホームページより、みずほリサーチ&テクノロジーズ作成

上記の提供サービスについて、Edelweiss Connect 社が窓口となり、毒性評価からリスクアセスメントまでワンストップで対応する体制となっている (図 2-13)。

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

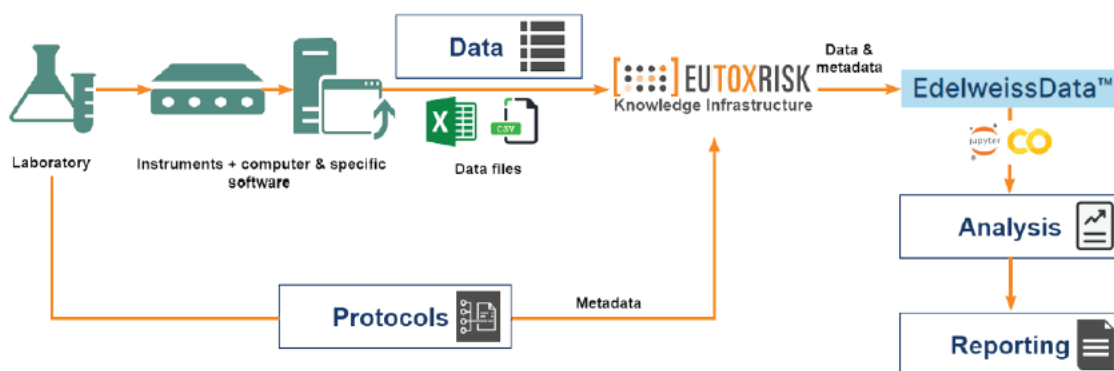


図 2-13 SaferWorldbyDesign のサービス提供の流れ

(出所) SaferWorldbyDesign ホームページ

SaferWorldbyDesign の主要な参加企業とその役割・提供サービスは表 2-14 の通り。

表 2-14 主要な参加企業とその役割・提供サービス

参加企業	役割・提供サービス
Edelweiss Connect	- 顧客との主要な連絡窓口の組織 - EU-ToxRisk の顧客からの問い合わせに対応する商業対応デスクの調整 - 法的・業務プロセスの調整とドキュメンによる商業提案の作成とサービス提供 - プロジェクトのデータ管理と分析をサポートする EdelweissData™ インフラストラクチャ
Vrije Universiteit Amsterdam	- 腎上皮細胞(細胞株、iPSC または一次)中の物質の試験と毒性評価 - ミトコンドリア毒性評価 - ヒト肝抽出物及び/又は組換え製剤における第 I 相及び第 II 相代謝 - 分子ドッキング、分子動力学および代謝部位予測 - 最も適切なものに関する相談 in vitro モデル及び試験法
Phenaris	- 化合物と ADMET に関連する輸送体との相互作用を予測するための計算モデル - in silico 毒性学のあらゆる側面におけるデータ、モデル、意思決定支援 - 横断的な毒性学的リードアクロスに基づく意思決定支援
BioDetection Systems	- 生物検出システム BV (BDS)を提供 - CALUX ®分析などのラボサービス - コーディネータに対するマーケティングおよび科学的情報とサポート - 顧客との関係構築、交渉、ビジネス・プランニング、プロジェクト/サービス提供のサポート
In Sphero	3D Insight™ ヒト肝臓微小組織に基づく 7 または 14 日間細胞毒性アッセイ - 反応性代謝物形成、酸化ストレス、および炎症をカバーする因果関係アッセイ - コンサルティング (3DInsight™ ヒト肝微小組織に基づく毒性試験の分野)

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

参加企業	役割・提供サービス
CAAT-Europe	・ 各種団体(規制当局、産業界、学界)を対象としたワークショップや情報提供の日などのコミュニケーション・普及活動の組織化 ・ REACH または他の EU 規則の適用範囲におけるリスク評価 ・ 独自の神経毒性試験および DNT 試験における試験は、個別の試験として実施するか、または他の試験法と組み合わせて実施
Universiteit Leiden	・ 50 以上のヒトレポーター細胞株のパネルを用いた HepG 2 BAC-GFP レポーター技術。 ・ 動的ストレス経路活性化のためのハイコンテンツスクリーニング。 ・ 単一セル解像度による自動化された高コンテンツ画像解析。 ・ レポーター細胞株を用いた化合物の優先順位付け。 ・ プールされたドナー初代ヒト肝細胞 (PHH)、HepG2、hiPSC、hiPSC 由来肝細胞を含む一連の細胞型の培養。 ・ 細胞培養物の化学物質への暴露、細胞採取、配列決定およびトランスクリプトーム分析。 ・ レポーター細胞株を用いた毒性学的経路
BioTalentum	・ 21 および 42 日齢の hiPSC 由来ニューロン培養に基づく毒性試験 (急性または 7 日間の長期慢性曝露) ・ 胎児発育を示す様々な分化段階 (急性曝露) での 3D 神経スフェロイドに基づく毒性アッセイ ・ (ヒト神経モデルに基づく神経毒性および DNT の研究分野における) コンサルティングおよび上記の方法に関する訓練

(2) リードアクロスワークフローの提唱

EU-ToxRisk の最終的なアウトプットとして、NAM を統合するリードアクロスワークフローを提唱¹⁷があった (図 2-14)。

¹⁷ <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-019-02591-7>

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

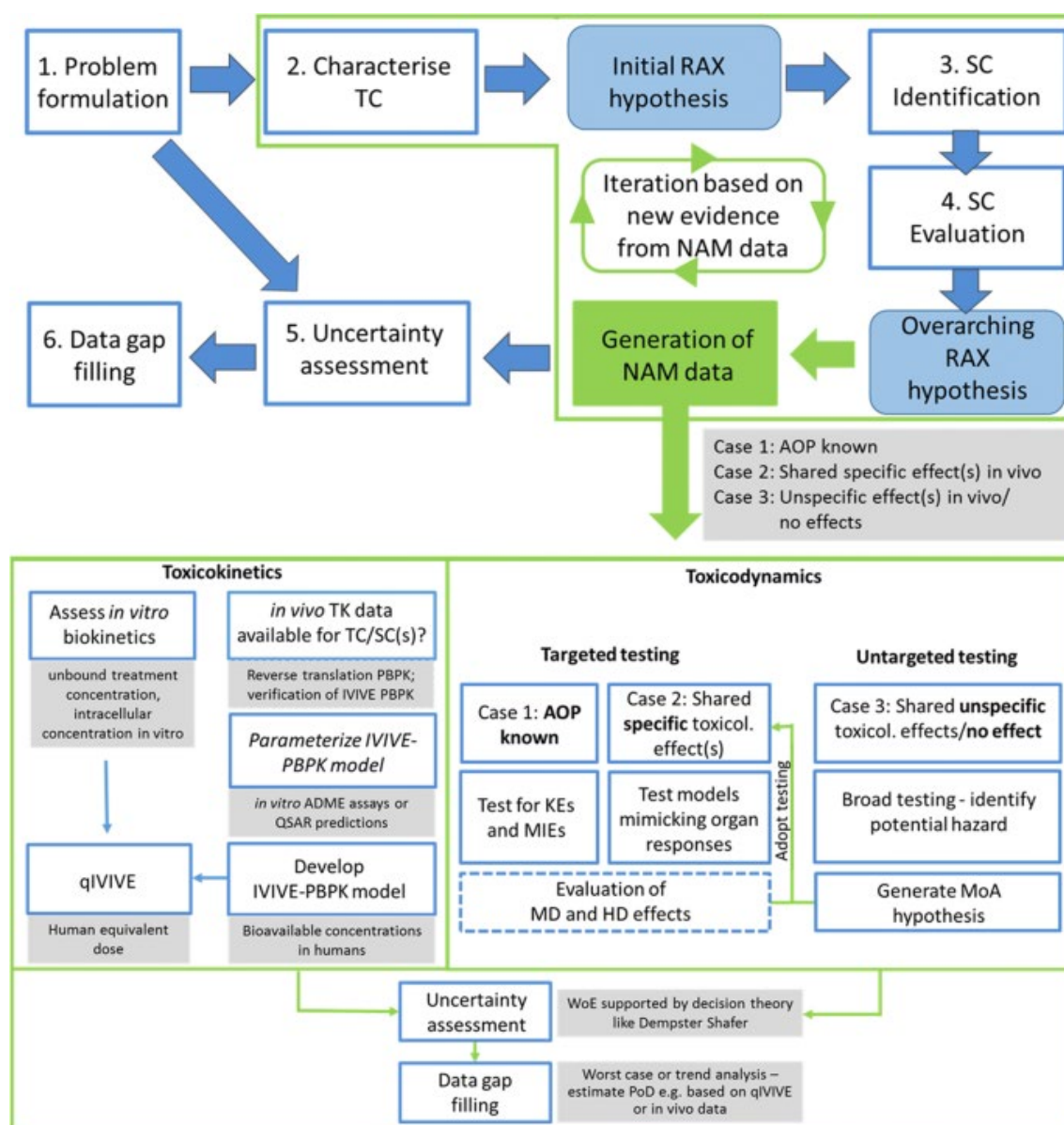


図 2-14 NAM を統合するリードアクロスワークフロー

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

OECD IATA Case Study Project における知見を基にとりまとめられており、EFSA、REACH 規則に関連する規制当局（EHCA 他）、化粧品規則関連の規制当局（SCCS）とのワークショップ¹⁸も行われている。

(3) ケーススタディーの実施

EU-ToxRisk からは、OECD IATA Case Study Project に以下の 4 つのケーススタディーが

¹⁸ <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/2140/2170>

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

提出されている（表 2-15）。

No.324 では、90 日間反復投与毒性試験（OECD TG408）について、前頁のフローに沿ってリードアクロスを用いた毒性予測が行われている。

表 2-15 EU-ToxRisk から OECD IATA に提出されたケーススタディー

No	内容
320	Case Study on use of an Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA) and New Approach Methods to Inform a Theoretical Read-Across for Dermal Exposure to Propylparaben from Cosmetics
324	Prediction of a 90 day repeated dose toxicity study (OECD 408) for 2-Ethylbutyric acid using a read-across approach from other branched carboxylic acids
325	Read-across based filling of developmental and reproductive toxicity data gap for methyl hexanoic acid
327	Mitochondrial Complex III-mediated neurotoxicity of - Read-Across to other strobilurins

（出所） OECD IATA ホームページ

2.4.2. EU ToxRisk の後続プロジェクト

EU ToxRisk として、EU Horizon-2020 から€60M（5 年間）の資金提供※1 が行われた 3 種類のプロジェクト（RISK-HUNT3R、ONTOX、PrecisionTox）と、その協力を促す ASPIS（Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies）クラスターが組織された。

（1） RISK-HUNT3R

RISK-HUNT3R（€23M、2021 年 6 月～2026 年 5 月）は、EU-ToxRisk（2016-2021）の後継プロジェクトであり、動物を使用しない次世代リスク評価（next generation risk assessment; NGRA）のための新しいモジュラーフレームワークを開発するための新しい EU の取り組みである。

プロジェクトの目的として、ヒトへの暴露シナリオ、in vitro ハザード評価、および NAM ベースのトキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクス試験を組み合わせた後、計算手法による統合的リスク評価と証拠の重みに基づく意思決定を行うこととされている（図 2-15）。

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

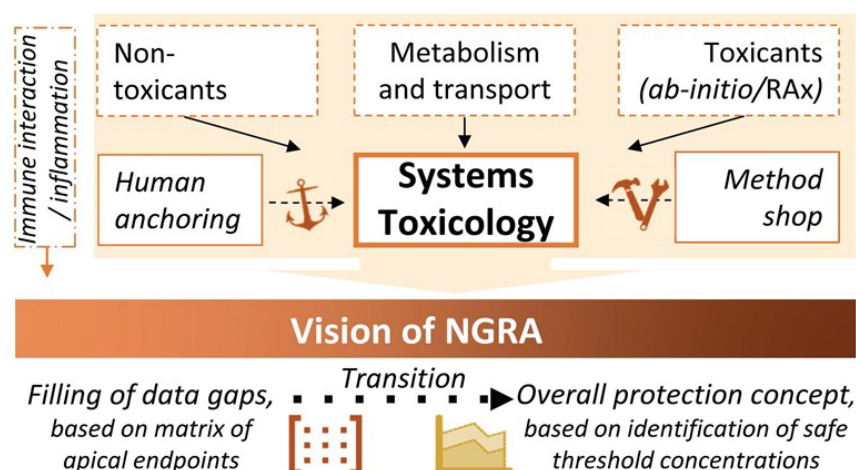


図 2-15 RISK-HUNT3R の全体像

(出所) RISK-HUNT3R ホームページ

学術研究者、規制当局、業界における安全専門家を団結させ、欧州委員会のグリーンディールに沿って規制当局の受け入れ及び NGRA の実用化を促進する。Tox21 (米国 EPA、NIH、NIEHS/NTP、FDA)とも協力して実施される。

11 カ国から合計 37 のヨーロッパのパートナーを集め、学際的および研究機関の研究者、国内および国際当局の規制当局、さまざまな産業セクター（中小企業および大規模産業）の安全科学者で構成される学際的な専門家パネルを形成している。

(2) ONTOX

ONTOX (€17M、2021 年 5 月～2026 年 4 月) は、反復投与による全身毒性効果を予測するために、革新的な新しいアプローチ方法論 (NAM) を作成するための一般的な戦略を検討するプロジェクトであり、9 カ国から合計 19 の大学、研究機関、企業等が参加している。

このプロジェクトでは、肝臓（脂肪症および胆汁うっ滞）、腎臓（尿細管壊死および結晶症）、発達脳神経影響（脳経管閉鎖および認知機能障害）を予測するための 6 つの特定の NAM にフォーカスするとしている（図 2-16）。

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

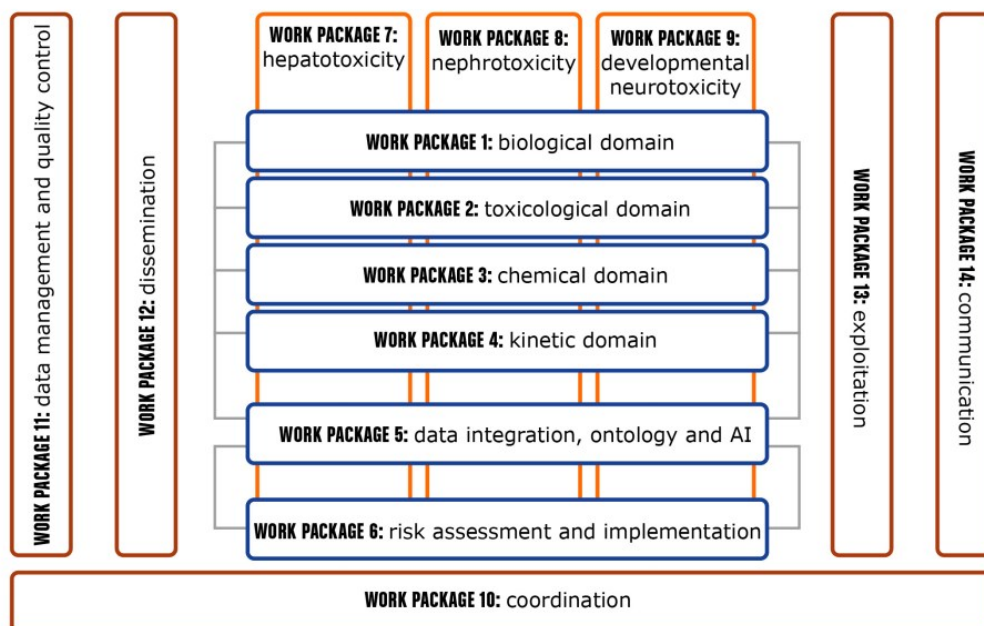


図 2-16 ONTOX の全体像

(出所) ONTOX ホームページ

対象とする化学物質は、医薬品、化粧品、食品、殺生物剤など幅広い化学物質を対象としている。

(3) PrecisionTox

PrecisionTox (€19M、2021 年 2 月～2026 年 1 月) は、化学物質の安全性評価を改善して、従来とは異なる試験種、複数の知識分野、および強力な計算アプローチを使用して、どの化学物質が毒性であり、その理由を理解することにより、人間の健康と環境をより適切に保護することであり、EU 及び米国から合計 15 の大学、研究機関、企業等が参加している。

このプロジェクトでは、系統毒性学、種の感受性の変動、利害関係者との調整を柱としている (図 2-17)。

2. 諸外国における取組の調査

2.4. 事業者側の活用状況

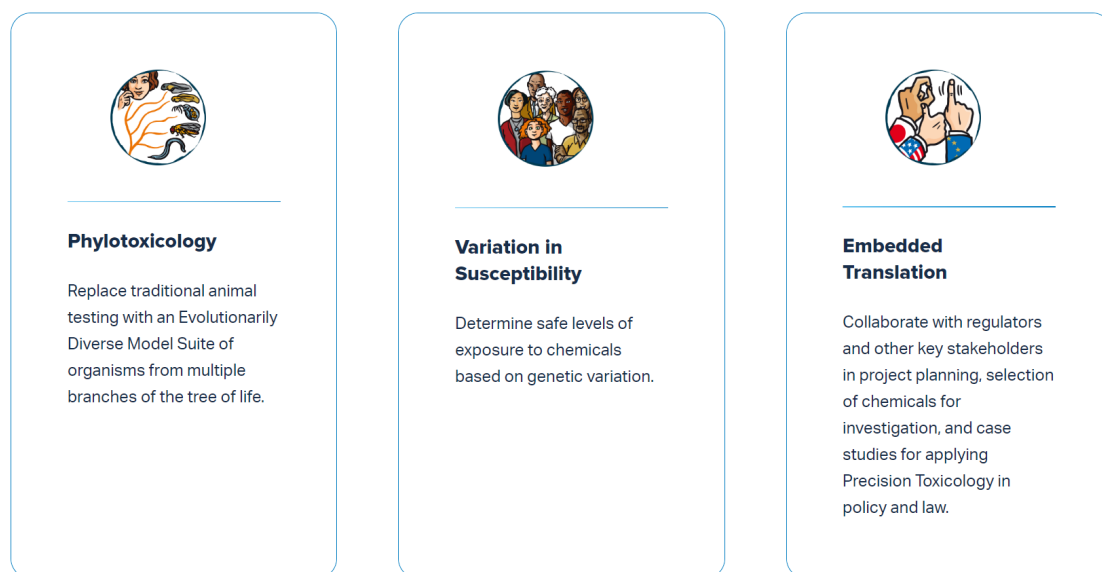


図 2-17 PrecisionTox の全体像

(出所) PrecisionTox ホームページ

2. 諸外国における取組の調査

2.5. 毒性発現予測システム導入に向けた方策の提案

2.5. 毒性発現予測システム導入に向けた方策の提案

欧米において、行政、事業者において毒性予測システムの活用が進んでいる。欧米における取組や課題を踏まえて、我が国において毒性予測システムの活用を促進するための方策を提案する（表 2-16）。

表 2-16 毒性予測システムの活用を促進するための方策（案）

No	項目	提案内容
1	化学物質管理規制において動物実験に使用した動物数の公表	欧州や米国においては、規制において使用された実験動物数を集計しており、米国においては具体的な削減数量の目標を設定し、公表する動きがある。 化審法等においても使用された実験動物数の削減目標を設定し、公表することで動物実験削減の促進材料となると考えられる。
2	毒性予測に関するケーススタディーの実施	欧米においては、毒性予測システムの開発のみならず、それらのシステムを活用した具体的な物質に対する毒性予測のケーススタディーを行っており、ケーススタディーには業界、研究者、規制当局など幅広い関係者が参加している。 我が国においても、規制への毒性予測の活用に向けて、まずは業界、研究者、規制当局が協力し、具体的なケーススタディーの実施を通じて、どのように規制に導入するべきかを検討することが重要であると考えられる。
3	毒性予測システムの普及啓発	欧米においては、定期的に毒性予測に関するワークショップ、セミナーを開催しており、事業者の毒性予測システムの活用を促進している。我が国でも、利用促進のためには、HESS や AI-SHIPS などの具体的な使用方法の普及活動を継続することが重要である。
4	毒性データセットの公表	欧州では、米国 FDA や製薬業界団体と協力して、非公表の毒性データを IUCLID 形式で公表する取り組みが進められている。我が国においても、化審法通常新規審査において取得している 28 日間反復投与毒性試験結果を IUCLID 形式等のデータセットに格納し、可能な内容について公表していくことで、事業者や研究者における毒性予測システムの開発促進に貢献できると考えられる。
5	商業ベースでの毒性予測結果の活用	EU では、REACH 規則において毒性予測結果が一部活用可能であることから、商業ベースで NAMs を利活用する動きがみられる。我が国においても研究開発プロジェクトで開発された in vitro 試験法等は商業ベースで成立するように利用場面を整理していくことで、動物試験削減や、効率的な材料開発に寄与すると考えられる。