

令和5年度化学物質規制対策
(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6年3月

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

目次

項目	頁
1. はじめに	3
1.1 本調査の背景と目的	3
1.2 調査内容	3
1.3 調査の実施体制と方法	4
2. AI-SHIPS の自立的な運営に係る課題抽出・整理とそのあり方への対応	6
2.1 本システムを第三者が利用する場合の技術的課題の検討	6
2.2 システム改修にともなうインフラ基盤の整備	7
2.3 AI-SHIPS の事前整備と改修について	9
2.4 システム改修等に必要経費の試算及びスケジュールについて	25
2.5 システムの実際運用及びその管理（組織、体制）	29
2.6 運用機関の組織体制および実施業務について	41
2.7 自立的な運営に係る課題抽出・整理とそのあり方への対応のまとめ	49
3. 本システムの国際展開や行政利用に向けた取組	50
3.1 OECD・QSAR ツールボックスに搭載する際に求められる具体的な要件の調査・整理	50
3.2 最新の毒性予測システムの行政利用方法の検討状況、公開文書等	55
4. システムの精度向上にむけた有害性データの蓄積に向けた対応	75
4.1 有害性データを取得するための課題の整理	75
4.2 類似システム（特にデータベース DB）との連携可能性、新たな公表データの活用等	84
5. 中長期計画	86
6. その他	87
6.1 CBI 学会ワークショップ	87
6.2 ケミカルマテリアル Japan2023—ONLINE—出展	88

1. はじめに

1.1 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、動物実験は高額な費用や時間がかかること、また動物福祉の観点から、先進国を中心に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進められてきた。一方で、これらの手法は、毒性発現機序との関連性が明らかでないといった課題がある。

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として、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。

本システムについては、その開発事業の終了時評価（令和 4 年 1 1 月）において、継続的な管理・運用に向けたマネジメント体制の整備や国際展開、将来の行政利用に向けた取り組み等を提言されている。

この提言等を踏まえ、本調査では、本システムの社会実装に向けた自立的な運営や国際展開等に向けた対応について調査を実施し中長期計画案の作成等を行った。

1.2 調査内容

今次調査の内容は以下のとおり。

- （1） AI-SHIPS の自立的な運営に係る課題抽出・整理とそのあり方への対応案の作成 第三者が継続的に利用できるシステムや自立的な管理・運営体制等の確立に向けて、以下の調査、検討等を行う。

①令和 4 年度の調査事業で実施した本システム評価の結果等（追加すべき機能等）を踏まえながら、本システムを第三者が利用する場合の技術的課題（情報セキュリティ対策等）を調査、抽出する。

②抽出した技術的課題を踏まえたシステムの改修可能性を検討し、システム改修及びインフラ基盤（通信環境等）の具体的な仕様案を作成する。また、システム改修

等に必要な経費の試算（現実的な状況を考慮して作成すること）及びスケジュールの作成を行う。

③本システムを管理・運営する組織の体制、運営に要する経費（自立的運営に向けたシステム利用料等を含む）等について検討する。

（２） 国際展開等に向けた検討・対応

本システムの国際展開や行政利用に向けた取組として、以下の調査、検討等を行う。

①本システムを OECD・QSAR ツールボックスに搭載する際に求められる要件（システムの技術的仕様、データ共有に係る権利関係や組み込みに向けた手続き 等）を調査・整理し、搭載に向けたアクションプランを検討する。

②OECD 等で議論が進められている最新の毒性予測システムの行政利用方法の検討状況や新たに公開される文書（ガイダンス等）の内容をとりまとめる。

（３） 有害性データの蓄積に向けた対応

本システムを継続的に利用することを目的とし、システムの精度向上に資する有害性データを取得するための課題を整理し、データの守秘義務や管理方法、データ提供者への優遇措置等や類似システム（特にデータベース）との連携可能性、新たな公表データの活用等を検討する。

（４） 社会実装に向けた中長期計画案の提案

５～１０年後の社会実装を想定した、かつ、現実を踏まえた中長期計画案を提案する。また、その際に検討する必要があると考えられる課題と解決方策についても提示する。なお、終了時評価報告書を参考に上記（１）～（３）等を踏まえ、直近数年後までは可能な限り具体的に記載すること。

（５） その他

上記（１）～（４）に付随して、必要に応じて関連する資料作成等のほか、本システムの認知度向上のための情報発信や問い合わせ対応等を行う。

1.3 調査の実施体制と方法

本調査については、調査全体の方向性の検討、外注先の調査内容の決定及び結果とりまとめ、調査結果を踏まえた方針の検討を奈良先端科学技術大学院大学が担当し、図１の体制で調査の一部を下記の３機関に外注した（表１）。

図 1

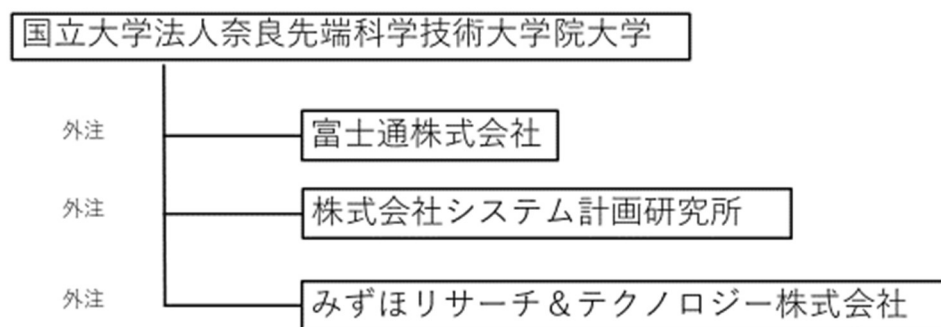


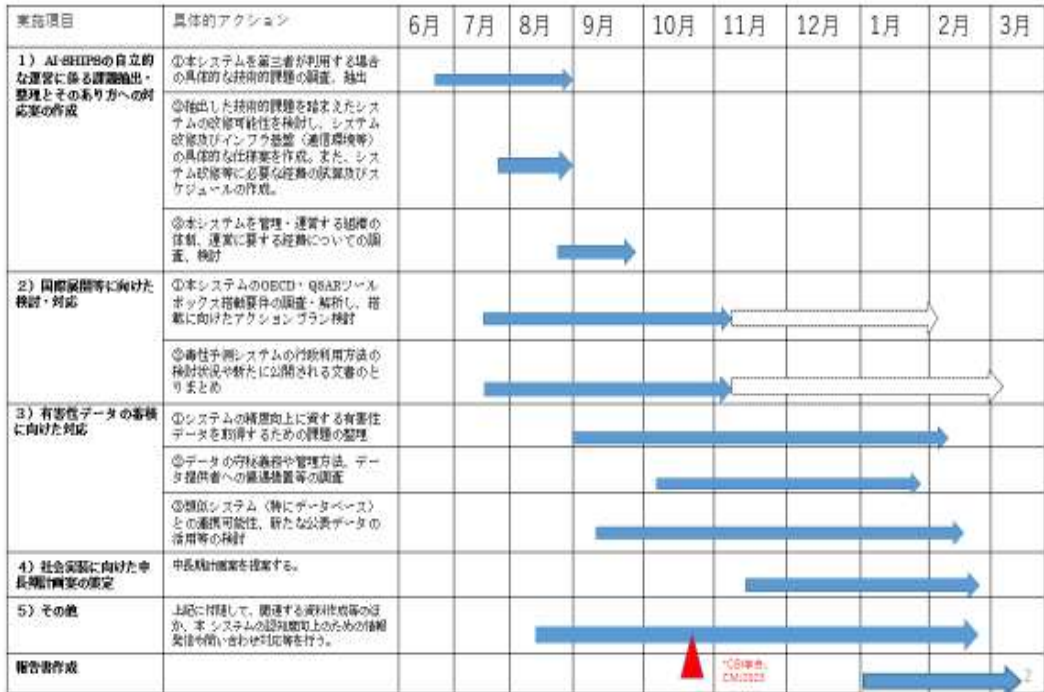
表 1 外注業務内容および外注先

外注先	業務内容
富士通	・第3者の利用を前提とした毒性発現予測システム（AI-SHIPS）にかかる課題調査及びシステム改修案の検討 ・本システムの管理・運営体制及び必要経費の調査及び検討 ・プロモーションビデオの改修
システム計画研究所（ISP）	・システム計画研究所が開発を担当したモデル・データ管理システムを主対象とした技術的課題、改修可能性、セキュリティ対策調査及びシステム改修案の検討 ・上記調査に基づいた本システムの社会実装に向けた技術的調査の支援（提言等）
みずほ R&T	・シンポジウム等で実施予定のアンケート調査のうち有害性データの蓄積に係る調査設計の支援。 ・プロモーションビデオの改修支援及び監修（英文化を含む） ・CBI 学会のシンポジウムおよびケミカルマテリアル 2023Japan(10 月開催)の開催支援

調査業務の実施については、図 2 に示すスケジュールを設定しほぼ遅滞なく業務を推進

した。別途、受託先の経済産業省 化学物質管理課 化学物質リスク評価室と定期的に連絡会を実施し、進捗状況を適宜報告した。

図2 令和5年度調査事業実施スケジュール



2. AI-SHIPS の自立的な運営に係る課題抽出・整理とそのあり方への対応

2.1 本システムを第三者が利用する場合の技術的課題の検討

AI-SHIPS は基本的にラットの反復投与毒性を予測するシステム（以下ユーザシステム）、予測モデル・データマトリクス（以下モデル・データ管理システム）および動態予測モデルから構成される。本システムについて、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）¹においてAI-SHIPSの利用上の課題等を把握するためユーザへの試行を実施した。この試行で明らかとなった現状システムの実際の利用上の課題および要望事項等を精査し、本システムを第三者が利用する場合の技術的課題の検討を行ったところ、主に以下の点において技術的課題があると認められた。

- ・セキュリティ対策

¹ 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 https://www.meti.go.jp/meti_lib/report/2022FY/000339.pdf

- ・ユーザの利便性
- ・予測性能の向上

これらの課題を解決するには、現状のユーザシステム本体と付帯するモデル・データ管理システムの両面での改修が必要となる。動態予測モデルはモデル・データ管理システムとは独立した予測システムとなっているが、画面上の操作等はユーザシステムとして共通の扱いとなる。

以下、現状の予測システム本体であるユーザシステムとモデル・データ管理システムの改修内容について各々具体的に詳述する。また今後、第三者が本システムを利用することを想定して、将来これを運用する機関（組織）を以下「運用機関」として記述する。

2.2 システム改修にともなうインフラ基盤（通信環境、セキュリティ等）の整備

2.2.1 システム運用におけるユーザの分類

第三者の利用においては、ユーザおよび運用機関にとってセキュリティ対策は極めて重要であり、AI-SHIPS の運営および組織体制整備において今後求められるシステム運営上の通信環境やインフラ基盤の整備は不可欠である。システム運用においてセキュリティ上外部漏洩が懸念されるデータとして、ユーザの利用形態にもよるが、予測や検索時に入力された化学物質構造関連データ、ユーザ情報、および、ケースによっては新規に構築される予測モデルやデータマトリクス（データベース）自体が考えられる。したがって、インフラ基盤整備の前提としてユーザデータはできるだけ閉鎖し、管理可能な環境とする仕様が必要であると判断される。この観点から、ユーザは一般ユーザ（データの参照／利用のみを行うユーザを想定）とエキスパートユーザ（特定の物質群の予測精度向上のため、データの追加を行い予測モデルの更新などを行うユーザを想定）の2種に分けて、あるべきシステムを検討することとした。すなわち、これらのデータを利用するユーザはほとんどが予測のみを行うユーザであると予想されることから、各ユーザを分割することで、たとえセキュリティ事故が発生してもユーザデータや予測対象物質の構造情報、さらに毒性情報および新規予測モデル等の入力された情報が洩れないように対応することが可能となる。

2.2.2 システム運用の実際 共有型サービスと専有型サービス

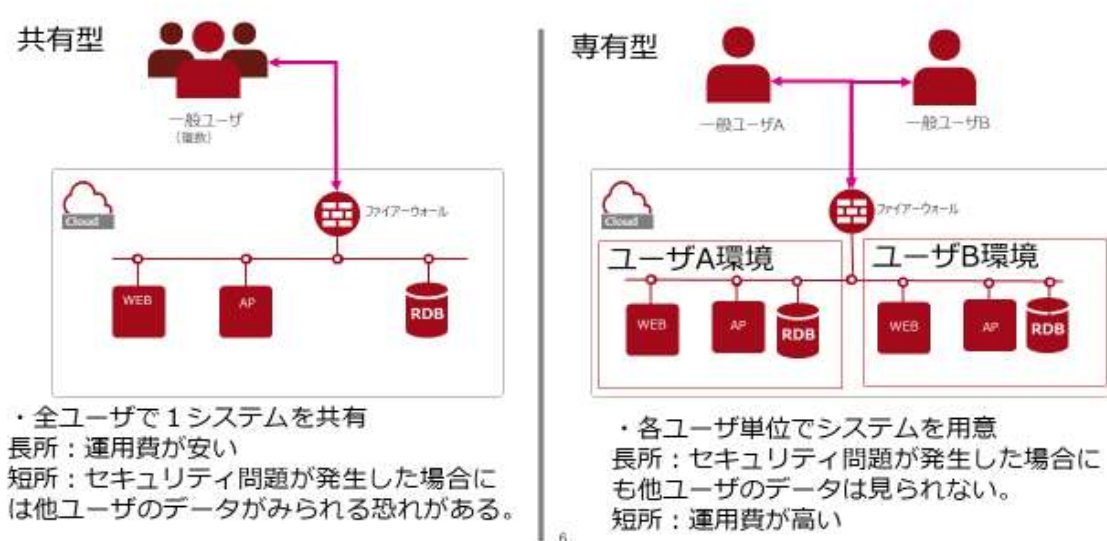
一般ユーザとエキスパートユーザそれぞれに対し、適当なシステムのあり方を検討した。

一般ユーザには、基本的に共有のシステムを提供する（共有型）。システム管理は、AI-SHIPS を運用する運用機関により、ユーザ管理、予測システム、データマトリクス等の管理を行う。基本的に全ユーザが1システムを共有することになる。これに対しエキスパートユーザには、ユーザ毎にシステム（クラウド環境）を提供する（専有型）。ユーザ ID、ユーザ

データの管理については、エキスパートユーザ自身またはユーザ組織内の管理者がそのシステムを操作することで管理する。モデル・データマトリクスについても同様である。この体系を図3に示しそれぞれの長所、短所についても付記する。

これらの共有型、専有型システムの各々の利用者への運用機関の業務（サービス）を、以下各々便宜上 共有型サービス、専有型サービスと記す。

図3

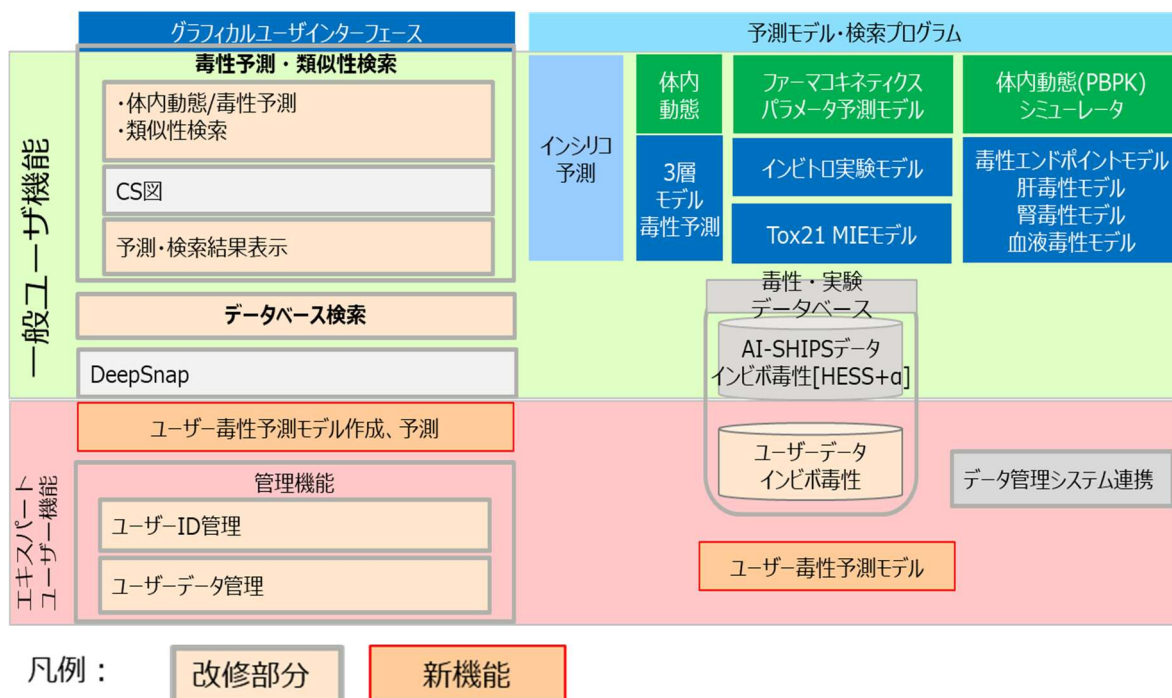


AI-SHIPS システムのサービスの第三者への提供については、前述の令和4年度化学物質安全対策（毒性発現予測システムの活用促進に向けた課題等の調査）調査報告書において、基本的にクラウドサービスによる提供がコスト、システム管理・保守およびユーザの利便性の観点から最も現実的であるとされている。クラウドサービスによる提供形態について、前項に記載したAI-SHIPS システムの利用様式によって、データの参照／利用のみを行う一般ユーザはパブリッククラウドサービスによる提供（共有型サービス）を、データの追加を行い予測モデルの更新などを行うエキスパートユーザについてはプライベートクラウドサービスによる提供（専有型サービス）を行うこととなる。エキスパートユーザは自身のデータの追加や予測モデルの更新が可能となるが、この機能は運用組織において共有型サービスにおけるデータマトリクス等の情報、データの追加、予測モデル更新等と同様の機能となる。

また、AI-SHIPS システムの利用者数として、本調査では、共有型サービスについては利用者が最大数百人程度かつ同時アクセス数は数十人程度、専有型サービスについては利用者が最大数十人程度かつ同時アクセス数は数人程度を見込んで検討を実施した。

以上の2種のユーザを想定した従来の予測システムについて、改修部分、付加すべき新機能は図4に示すとおりと想定した。

図 4



2.3 AI-SHIPS の事前整備と改修について

2.3.1 AI-SHIPS の毒性予測システム本体（ユーザシステム）の改修

AI-SHIPS の毒性予測システム本体（ユーザシステム）をクラウドサービスとして公開するに当たり改修すべき点として、まずはユーザ試行で明らかとなった現状システムの実際の利用上の要望に対応する改修事項を検討した。この試行で得られた意見、コメントを整理し、再度、解析、回収の可能性および具体的手法について検討を行った。各々の対応については現システムの改修で可能なものと新機能を導入する必要のある対応がある。この結果を表2に示す。なお要望点等詳細については令和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）報告書を参照のこと。

表 2 ユーザ試行に基づく改修事項等

項目	No	要望点等	対応	改修 No	対応 新機能 or 改修	備考
一 次 調 査	1	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。	赤文字等で強調は実施可能	1	改修	
	2	「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。	実施可能。	2	改修	
	3	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可能とする。	実施可能。	3	改修	
	4	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	技術的には可能。	4	新機能	

	5	「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ること。	実施可能。	5	改修	
一次調査および二次調査	6	類似構造検索(分子量類似性、閾値)の入力必須について注意喚起(赤文字等の協調)を表示してほしい。	技術的には可能。	6	改修	
	7	CAS による入力を希望	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	新機能	CAS 契約については別記。
	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う際に毎回構造データを入力する必要がある。	デフォルトで前回の入力構造を残す等の変更は可能。	8	新機能	
			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。ユーザには画面ではなく、CSV ファイル的なものを用意する必要がある。	9	新機能	
	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	—	—	改修 No. 8 と同じ
	10	再表示ボタンを押さなくても都度実行状況を表示可能とする。	可能。	—	—	改修 No. 3 と同じ

二次調査	11	予測結果の出力画面から SMILES を取得可能とする。	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 Data Matrix 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あり。）	10	新機能	
	12	メカニズムの表現、Positive との関係性や円グラフの解釈は不明解。	操作手引書に記載することで可能	—	マニュアル改訂	専門的な説明は、システム構築範囲の対象害。
	13	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）	11	改修	体内動態 API で扱える範囲内での対応。
	14	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）	12	改修	
	15	予測対象がトレーニングセットに含まれるか知りたい場合、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。	改良の可能性を検討。	13	新機能	
	16	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。	X	—	現段階では不要。
	17	メカニズム結果にどの毒性予測結果のものなのか	理論的には可能。	14	改修	

		物質 ID 等表示されること。				
	18	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。	X	—	
	19	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た)があると判別しやすい。	技術的には可能	15	改修	
	20	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。	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。	16	新機能	
	21	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不可であった。	tsv 出力は現状想定していないが、理論的には可能。	17	新機能	
	22	CS チェックが予測結果の表示画面でも可能とする。	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	18	改修	

			形式で実現可能。			
23	化合物の入力が 1 化合物毎なので、バッチ処理可能とする。	SDF ファイル、SMILES 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。)	—	—	改修 No. 9 と同じ	
24	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可能に。	今後の検討課題であるが出力方法の変更が必要。	19	新機能		
25	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。ケーススタディは今後の検討検討。	—	—	クラウド化することにより対応と判断。	
26	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カスタマイズできること。	現行のシステムでは対応できていないが、セキュリティ対応上の検討課題。	20	新機能	ユーザデータを追加し、新規予測モデルを構築することを検討。 データ追加に伴う自動的な見直しは対応不可。	
27	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たい。(新規化学物質の場合は、インターネッ	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 から削除するようにして	21	改修	現状のシステムでの暗号化は問題ないがセキュリティの対応は検討、実施の方向。	

		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)	いる。後者も含めて重要課題と認識。			
全体に関わるコメント	28	CAS による入力希望	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。	—	—	改修 No. 7 と同じ
	29	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する必要がないように要望。	技術的に改修は可能。	—	—	改修 No. 8 と同じ
	30	予測結果で NOEL ≤ 30 陽性、NOEL ≥ 300 陰性と矛盾した結果が出るので改善を要望（3 件）	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	X	—	予測モデル構築については対象外であるが将来的な課題。

			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。			
--	--	--	---	--	--	--

なお、ユーザからの要望事項のうち、表 3 に示すセキュリティ関係、データの追加と予測モデル再構築およびデータマトリクスおよびシステムの維持管理は互いに関連し、データマトリクスを含む全体のシステムの運用にも関連する事項となる。表中 No. 1 から 4 は実際の運用時の対応として次項で後述する。表 3 の No. 5 の英語化は今後の本システムの OECD・QSAR ツールボックスへの搭載 (Repository) や国際的利用を想定した項目となる。

表3 全体のシステム運用に関連する事項

項目	No	要望点	回答	RR5 調査事業 以後の 改修対象検討	改修 No	新機能 or 改修	備考
共通事項	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にて実現可能	—	22	新機能	インフラ基盤整備事項
	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、修正にて実現可能	—	—	—	改修 No. 20 と同じ
	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 No. 2に関連するブラッシュアップが必要	—	—	—	実際の運用管理の運用形態に沿って検討。後述
	4	ユーザシステムやマニュアルの英語化	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、対応。 デモンストレーションビデオ	—	—		本システムの国際化対応、ユーザ要望事項

			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。				
--	--	--	----------------------------------	--	--	--	--

2.3.2 データマトリクスの改修について

データマトリクスの改修について、前述のユーザ試行ではモデル・データ管理システムに対しては特記すべき対応事項は無かったが、今後、第三者利用を想定した場合、大量のユーザアクセスやデータの秘匿化も含めセキュリティ対応が必要となる。本内容は、本システムの実際の運用において管理機関、各ユーザ共通に発生する課題でもある。

2.3.2.1 データマトリクスの改修にあたっての課題およびその実施

共有型サービスについては、ユーザによるデータの登録処理が行われないこと、想定するアクセスユーザの増大に対応する必要があることなどの点から、前述したように、システムとして何点かの改修が必要であると考えられる。一方で、専有型サービスについては、想定する利用者の範囲内においては、既存のモデル・データ管理システムの若干の改修によりサービスの提供が可能であると考えられる。また、AI-SHIPS システムの全体の枠組みにおいて検討すべき項目や共有型サービス、専有型サービスに共通で検討できる項目もあると考えられ、以後、システムの共通化、データの秘匿化及びタスク管理の全体の枠組みに関連する課題、共有型サービスおよび専有型サービスの各々の課題について整理し、その対応も含めて詳述する。

2.3.2.2 モデル・データ管理システムの基盤整備

現状の AI-SHIPS システムでは、ユーザシステム、モデル・データ管理システムで、個別にユーザ管理を行っており、ユーザはそれぞれのシステムでユーザアカウントの取得、パスワードの設定などを行っている。AI-SHIPS システムにおいて上記の両システムを統合的に運用することを考えた場合、システムとしてのインフラ基盤としては本来、ユーザシステムとモデル・データ管理システムで共通のユーザ管理を行うことが合理的と考えられる。既存のモデル・データ管理システムのユーザ管理機能として、ユーザ登録/削除、パ

スワード設定/編集およびユーザロールの設定/変更の機能が挙げられる。これらは、ユーザ管理で行う項目としては一般的であり、ユーザ管理の共通化を行うにはこれらの機能を有する OSS (Open Source Software) のユーザ管理フレームワークを導入し、ユーザシステム、モデル・データ管理システムそれぞれのシステムが共通してこのフレームワークを参照するように改修することが考えられる。

ユーザシステムに固有の要件がある場合は、その要件も満たすフレームワークの選定が必要である。ここでモデル・データ管理システムでは、ユーザの役割に応じて、画面構成やユーザが利用できる機能を制限するなどの制御を行っている。この制御は、画面遷移のタイミングで当該ユーザの役割およびそれに紐づく権限を確認にすることにより行われ、この確認までを共通フレームワークに対して行い、それ以降の制御は確認結果のみに基づいて行うことで共通フレームワークに対する処理とモデル・データ管理システムに固有の処理を分離する。また、既存のモデル・データ管理システムは、一般ユーザとエキスパートユーザが共存する構成となっており、例としてユーザの役割に応じてデータ登録ボタンのグレイアウトなどの制御を動的に行っていたが、共有型サービスでは、一般ユーザしか存在しないので操作不能なボタンについてはグレイアウトといった対応ではなく、ボタンそのものを表示しないというような操作上のマイナーな対応が必要となる。

またユーザ管理の共通化を行った場合には、個々のシステムでそれぞれ提供していたユーザ登録や編集の機能を共通フレームワークに移譲することになり、対応する Graphical User Interface (GUI) の画面の廃止などの作業も必要となる。別の観点では、共有型サービスの課題で述べるように、データマトリクスのデータ登録が行われないという前提の元、タスクの並列化が可能となり、サーバの分散化などの対応が可能となる。ただし、ユーザ管理用のデータが同じデータベース上で管理されているとこの前提が崩れるので、サーバの分散化の対応を行うためには、ユーザシステムとの共通化は行わないまでも、モデル・データ管理システムとしては、ユーザ管理の分離独立が必要と考えられる。

2.3.2.3 モデル・データ管理システムで扱うデータの秘匿化（暗号化）

モデル・データ管理システムに収載されたデータマトリクスのデータは、基本的には公開データであり、データの暗号化等の対応は不要である。しかしながら、データマトリクスを構成するデータのうち、*in vivo* 毒性データについては例外がある。*in vivo* 予測モデルの予測対象であるエンドポイントは、HESS DB 由来の毒性試験の所見データを AI-SHIPS プロジェクトで独自にカテゴライズして整形、集約したデータであり公開データである。これに対し、HESS DB の所見データについては、エンドポイントデータの策定 根拠の明確化の観点から画面上の閲覧は許可するものの、データのコピーやダウンロードは不可とする視認のみによる公開を行っている。モデル・データ管理システムにおいて、HESS

DB の所見データは、データベースと表示用キャッシュファイル群（データマトリクスバージョン毎）に暗号化されずに格納されている。これらは、通常アクセスできないデータではあるが、特に、テキストファイルとして保存されている表示用キャッシュファイルについては、HESS DB 管理者からのセキュリティ上の要請によっては暗号化が必要となる可能性がある。暗号化の要否はプロジェクトの方針にて決定すべき事項であるが、ここでは表示用キャッシュファイルについてのみ暗号化すると想定した。この他、モデル・データ管理システムに保存されるデータとしては履歴検索結果ファイル、画面表示内容出力結果ファイルおよびユーザデータ登録時の登録用ファイルがある。ここで、前者2つのファイルについては、元々公開データの検索結果やフィルタリングした結果であるのでデータ秘匿の必然性は少ないと考える。その旨、ユーザマニュアルや利用許諾書などに明記するなどの対応を行うことになる。

ユーザデータの登録用ファイルについては、共有型サービスでは、ユーザによる登録操作自体が行われない想定であり元々対応不要である。一方で、専有型サービスではネットワークが閉じた環境で構築されるため暗号化の優先度は低いと考えられ、特段の秘匿化は不要と思われる。また、これらのファイルはユーザが削除しない限りシステムに継続的に保管される。このため、特に共有型サービスにおける前者の両ファイルについては、無作為にストレージ容量を消費しないよう一定時間経過したファイルを定期的に削除する機能の追加も必要となる。

2.3.2.4 タスク管理

既存のモデル・データ管理システムで実行される処理には、即時もしくは比較的短い時間でレスポンスのあるタスクとデータ登録処理や履歴検索処理など処理に時間のかかるタスクがあり、後者については非同期のバックグラウンド処理でタスクを実行している。モデル・データ管理システムでは、これらのバックグラウンド処理のタスクの実行状況を管理するために“celery”というタスク管理ツールを導入し、タスクの情報をデータベースに格納している。このデータベースは、データマトリクスを格納するデータベースとは別に“celery”が管理するデータベースである。また、データ登録処理時のデータ不整合からデータベースを保護するために、同時に1つのバックグラウンドタスクしか実行しないという排他制御を行っているが、この制御はデータマトリクスのデータベースの機能を利用して行っている。履歴検索処理などの参照のみの処理においても、データベース参照中のデータ更新の可能性に鑑み排他制御の対象としている。すなわちタスク管理としては、タスクの実行状況の管理およびタスクの排他制御の管理の両者がある。専有型サービスではデータの登録処理を行うが共有型サービスでは行われないので、共有型サービスではタスク管理の2つの機能のうちタスク実行状況の管理のみを利用することになり、これに基づく改修が必要となる。また、共有型サービスでは、第三者利用において多数のユーザの

アクセスが想定されることに起因するタスク管理の改修も必要になると考えられる。タスク管理において、共有型サービスでは改修が必要であり、専有型サービスとコードを完全共有するのは困難であると考えられる。コードのメンテナンス性の観点から、共有可能な部分はなるべく共有するようにすべきであるが、共有型サービスと専有型サービスは、異なるサービス提供システムと位置付けてシステムを改修する必要がある。

2.3.2.5 データマトリクスの更新

データの更新機能自体は、既存のモデル・データ管理システムに実装されているので、データの更新そのものは現状のシステムで可能であり、追加の改修は不要である。一方で、共有型サービスについては、ユーザのデータ登録機能は不要となるため運用機関として別の方法でデータマトリクスの更新を行う必要がある。この場合、専有型サービスの機能で更新したデータのバックアップを作成し、初期化した共有型サービスのデータマトリクスにレストアすることで、データマトリクスの更新が可能となる。この作業は、共有型サービスや専有型サービスが有する機能ではなく、システム管理者としてシステムがインストールされた OS のコンソール画面で行う作業であることとなる。このワークフローを実現するには、運用機関の共有型サービスの管理者は自身で専有型サービスを運用してデータの更新を行い、OS のコンソール画面で、モデル・データ管理システムシステムのデータのバックアップやレストア作業を行える必要がある。専有型サービスのデータマトリクスを共有型サービスのデータマトリクスと同期するためには、共有サービスの管理者がデータ登録時に使用したデータ登録ファイルを配布してモデル・データ管理システムで登録作業を行うようにすればよい。専有型サービスのモデル・データ管理システムで更新されたデータマトリクスをエクスポートして、ユーザシステムにインポートすることにより、ユーザシステムのデータマトリクスを同期することも可能である。上記のように、運用方法の検討等は必要であるが、データマトリクスの更新については、既存のモデル・データ管理システムの改修は不要である。

2.3.2.6 共有型サービスの課題

共有型サービスでデータ登録を行わない場合、データベース保護のための排他制御は不要となる。また、データが更新される契機がないために、履歴検索などの処理の排他制御も不要となりリソースの許す限り並列動作が可能となる。排他制御を外す改修は大量ユーザアクセスに対応する改修と合わせた作業となる。共有型サービスにおいて想定される最大数十人単位での同時アクセスに対応するために、データアクセスの並列化対応を行う必要がある。これはデータマトリクスのデータベースのリードレプリカを格納するフロント

エンドサーバを複数用意することにより並列化対応が可能である。ただし、ここで留意すべき点は、タスク管理のための“celery”のデータベースは、共有型サービス内で1基だけにする必要がある。履歴検索結果、画面表示内容出力結果を格納するストレージサーバについては、検索タスクの起動時に格納サーバを決定し“celery”で管理することにより分散することも可能である。したがって、共有型サービスのサーバ構成としては、“celery”サーバが1基あり、ユーザがアクセスするフロントエンドのサーバが複数基存在するという構成となる。図4に共有型サービスのサーバ構成例を示す。この例ではフロントエンドサーバを多数配置しているが、フロントエンドサーバが1基で十分なのか複数台必要かは状況に応じ評価を行う必要がある。現状の見込みでは、1基での対応は難しいと想定されるため、サーバ構成の変更など、複数基による並列化に対応する改修が必要となる。

図 4

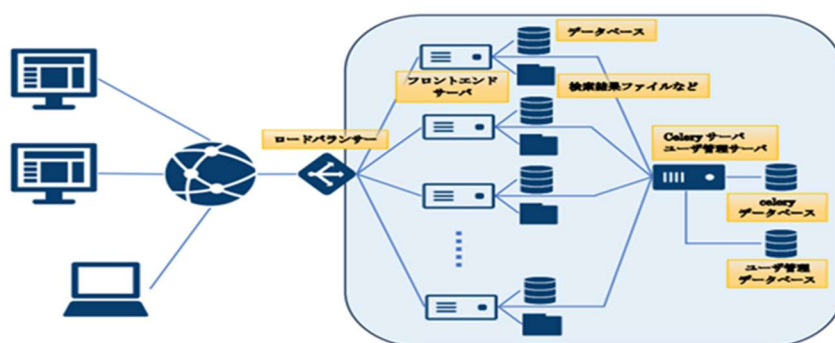


図4のサーバ構成では、第一義的には“celery”サーバの性能がシステム全体の性能を規定することになるが、“celery”の管理するデータは小さく、単純なデータベース構造であるので、“celery”サーバがボトルネックとなることはないと考ええる。上述のように、フロントエンドサーバをあらかじめ何基用意する必要があるか、あるいはオートスケールで対応するのかなどの検討については、適当なユースケース（同時アクセス数や実行する処理など）を用意して、負荷試験と性能測定を行い、想定性能を評価する必要がある。合わせて“celery”のサーバの性能評価も行うこととなる。

2.3.2.7 専有型サービスの課題

専有型サービスについては、機能的には、既存のモデル・データ管理システムに近い利用イメージであり、特段の改修は不要であると考ええる。専有型サービスのユーザは最大でも数十人、同時アクセス数数人の規模を想定しているため、専有型サービスに特化した大

掛かりな改修は不要である。ただし、共有型サービスの改修を行う過程で、専有型サービスの実装とコードを分けたり、画面構成を変更したりする必要が出てくる可能性があり、そのための作業は発生する可能性がある。

モデル・データ管理システムでは、データ登録の履歴をトレースできるようにするという要件から、参照関係の多いデータベース構造となっており、データベースのアクセスが遅いという側面があった。データベースアクセスの高速化を図るための、ベンチマーク、プロファイリングの実施と改修のサイクルを何回か実施することが望ましい。

2.3.3 データマトリクスデータの追加、更新の作業について

データマトリクスとしては、何れのサービスにおいても今後データの追加、更新が随時実施される。本項では、*in vivo* 毒性データ（新規あるいは未公開データ）の追加更新機能について第三者の利用を想定して、現状のデータマトリクス更新手順の整理を行い、その作業量を検討するとともに、運用をより円滑に行うための現状のデータマトリクスシステムの改修点について検討した。*in vitro* データの更新についてはそれぞれの *in vitro* モデルの更新においては必要であるが、ここでは *in vitro* モデルの更新は実験を実施してデータ取得することが前提となり、当面想定しないこととする。なお、専有型サービスにおいてエキスパート ユーザがデータ追加、更新を行う場合も同様な作業が発生する。

AI-SHIPS 構築時においては *in vivo* 毒性データマトリクスの更新は、複数の機関に跨る作業であったが、それぞれの機関の更新作業の手順を統合した資料は無い。

データマトリクス更新の手順については、データの収集、データの整形、データの登録、データマトリクスのエクスポートおよびデータマトリクスの更新があり、その詳細を以下に記す。

2.3.3.1 化合物情報について

ACN 番号（入力物質の識別 ID 番号）、ARN 番号（化学物質の毒性試験の識別 ID 番号）および化合物の文字列表現である SMILES は、分子記述子の計算に当たり入力が必要となるなど、AI-SHIPS プロジェクトにおいて、重要な役割を有するデータであるが、同一の分子に対して複数の SMILES 表現が存在することがある。

このため、AI-SHIPS プロジェクトでは、HESS のデータや、他のデータソースから収集したデータについて可能な限りデータの出典にあたり被験物質を同定し、適切な SMILES 表現を決定するというプロセスが必要であった。今後のデータの収集においても同様のプロセスを踏む必要があるが、この作業には高度な専門的スキルが必要であり、担当できる機関は限られる。SMILES を決定するにあたっては、引用した公表資料に記載の SMILES についても

見直しを行い、データマトリクスに既存データに存在しない化合物であることを精査した上で SMILES 文字列を決定している。このようにして決定される SMILES は、AI-SHIPS プロジェクトで取り扱う化合物を一意に特定するためのインデックスとして機能しているが、SMILES 文字列をそのままインデックスとして扱うのは煩雑であり、これまでの開発プロジェクトでは、ACN 番号と呼ばれる ID を、すべての上記 SMILES に個別に割り当て化合物を一意に識別するキーとしている。従って、新たなデータを収集、入手した場合に、運用組織は、SMILES を精査、決定し、ACN 番号を割り当てる必要がある。一方、同一の化合物に対して、異なる試験条件で毒性試験が行われることはあり得るため、実験条件に対しては ARN 番号を割り当てて、毒性試験の識別を行なう必要もある。モデル・データ管理システムへの *in vivo* 毒性データの登録には、ACN 番号、ARN 番号の両方が必須であるので、ACN 番号、ARN 番号のその関係性を明確にしておく必要がある。

2.3.3.2 データ収集、更新時（整形）のデータ形式が HESS 形式の場合の対応

新規に追加された HESS 情報をデータソースとしてデータの更新を行う場合、データは必然的に HESS 形式となる。ここで、HESS の提供元から差分データのための提供であれば、まずそのデータに対して SMILES の精査を行う。あわせて、旧バージョンから削除、変更されたデータの情報が提供されている場合は、それらのデータの精査も実施する必要がある。差分のための提供でない場合は、更新されたバージョンの HESS データをダウンロードし、差分データの抽出、削除や変更のあるデータの確認が必要となる。

2.3.3.3 データソースが HESS 以外の場合の対応

データソースが HESS 以外である場合は、開発方針に従い運用機関が新たなデータを収集するので、差分の確認などは行う必要はない。また、収集されたデータは、すべて HESS 形式に変換される。仮に、SMILES の精査後に、データマトリクスに収載済みの化合物であることが判明した場合は、異なる ARN 番号を割り当てて新規毒性試験データとして登録することとなる。いずれにせよ、SMILES の精査、決定までがデータ収集を担当する運用機関の作業範囲となる。ACN 番号、ARN 番号は、データマトリクス形式で化合物を管理するために必要なインデックスであるので、これらの割り当てはデータ整形の手順で行う。

2.3.3.4 データマトリクスのデータ追加、更新（整形）のプロセスと整備

データの整形は、収集された、HESS 形式のファイルをモデル・データ管理システムでデータの登録用形式のファイル形式変換するプロセスであり、以下の 1) ～ 2) で行われる。

1) データマトリクス形式への変換

HESS 形式からデータマトリクスの形式に変換を行う。この変換は既存のスクリプトで行う。ただし、現在のスクリプトでは、*in vivo* 毒性データ以外のデータも同時に扱われるので、毒性データ専用のツールとしての整備が必要となる。

2) データマトリクス形式→モデル・データ管理システム登録用形式への変換

既存のスクリプトで変換を行う。ただし、現在のスクリプトでは、前述と同様に毒性データ専用のツールとしての整備が必須である。また、毒性予測モデルのアップデートを実施する場合は、説明変数として、Mordred 記述子および Tox21-MIE 予測値が必要となる。これらについても、開発者用のツールを転用して整備する必要がある。

3) データの登録とデータマトリクスのエクスポート

データの登録およびデータマトリクスのエクスポートは、既存のモデル・データ管理システムを利用して行う。

4) ユーザシステムのデータマトリクスの更新

モデル・データ管理システムのデータマトリクスは、データを登録した段階で更新されているので、ユーザシステムには、エクスポートされたデータマトリクスファイルのインポート機能があり、その機能を使ってデータマトリクスの更新を行う。

2.4 システム改修等に必要な経費の試算及びスケジュールについて

2.4.1 AI-SHIPS 予測システム（ユーザシステム本体）に関する経費試算

現状のシステムの将来的運用のために必要なユーザシステム本体の改修、改善、新規機能導入およびセキュリティ対策について経費を試算した。経費の試算は、その仕様、スケジュールおよび対応（外注先等）により金額は変動するものとなる。また業務の内容は作業項目の内容によって工数単価は異なる。この経費試算においては個別の工数単価を見積もるのは困難なため、すべての業務は一律に一般社団法人 日本情報システム・ユーザー協会が試算した人件費単価 125 万円/月を採用した。（経済調査研究所 研究レポート 2020 https://juas.or.jp/cms/media/2021/05/20_it-investment_2.pdf）

この試算では、一般ユーザを対象とした場合（共有型サービス）とエキスパート ユーザを対象とした場合（専有型サービス）のそれぞれの経費を算定した。システムの改修と機能改善項目は前項の表 2 の改修 No. に該当する費用となり、この結果を表 4 に示す。また、ユーザシステムに関連するインフラ基盤整備およびセキュリティ対策については、表 3 記載の 1 から 4 の項目の作業内容を具体化して試算した。この結果は表 5 に示す。なおここでのセキュリティ対策はインターネット公開する場合において、必要となる

セキュリティ対策を行うプログラム作業を示す。さらに、今後の AI-SHIPS の国際展開も考慮し、システム自体の英語化も経費算定対象とした。

表 4 共有型サービスと専有型サービスの改修経費試算

大項目	中項目	改修 No	項目 (小項目/作業項目)	工数 人月	経費案 (円)
一般ユーザ対応共有型サービス (一般ユーザ対応)	システム改修	22	管理 URL 変更	3.6~4.0	4,500,000~ 5,000,000
		22	ユーザ管理	3.0~3.2	3,750,000~ 4,000,000
		1, 2, 3, 5, 6, 11 , 12, 14, 1 5, 18	画面	4.0~4.2	5,000,000~ 5,250,000
		4, 10 , 13, 17	機能追加	3.0~3.2	3,750,000~ 4,000,000
		7	CAS システム導入対応	3.0~3.2	3,750,000~ 4,000,000
		8	入力履歴	1.8~2.2	2,250,000~ 2,750,000
		9	バッチ処理	3.0~3.2	3,750,000~ 4,000,000
		16	DB 類似検索	1.4~1.6	1,750,000~ 2,000,000
		19	全件結果出力	1.4~1.6	1,750,000~ 2,000,000
専有型サービス (エキスパートユーザ対応)	機能改善	21, 2 2	データ管理	3.0~3.2	3,750,000~ 4,000,000
		20	予測モデル用 DB 作成	4.8~5.2	6,000,000~ 6,500,000
		20	予測モデル作成	8.0~8.8	10,000,000~ 11,000,000

		20	予測モデル保存	3.2～3.6	4,000,000～ 4,500,000
		20	予測モデル利用機能	5.8～6.4	7,250,000～ 8,000,000
		20	予測モデル切替機能	5.8～6.4	7,250,000～ 8,000,000
合計				54.8～58.0	67,500,000～ 72,500,000

表5 作業の具体化に伴う経費試算（表4記載の1から5）

大項目	中項目	項目 (小項目/作業項目)	工数 月人	経費案(円)
一般ユーザ対応共有型サービス（一般ユーザ対応）	付帯するインフラ整備	インフラ仕様調整	0.2～	250,000～
			0.3	375,000
		インフラ準備	0.1～	125,000～
			0.2	250,000
		環境構築	0.1～	125,000～
			0.2	250,000
		システム導入	0.2～	250,000～
			0.3	375,000
	セキュリティ対応	AI-SHIPS プログラム自体のセキュリティ対策。（インターネット公開する場合において、必要となるセキュリティ対策を行うプログラム作業）	5.0～ 6.0	6,250,000～ 7,500,000
	英語化	英語翻訳	2.0～ 3.0	2,500,000～ 3,750,000
			1.4～ 2.0	1,750,000 ～2,500,000
専有型サービス（エキスパートユーザ対応）	セキュリティ対応	AI-SHIPS プログラム自体のセキュリティ対策	5.0～ 6.0	6,250,000～ 7,500,000
	英語化	英語翻訳	2.0～ 3.0	2,500,000～ 3,750,000
			1.4～ 2.0	1,750,000 ～2,500,000

プロジェクト 全般	全般の業務管 理費用		4.6～ 5.0	5,175,000～ 6,250,000
合計			22.0～ 28.0	27,500,000～ 35,000,000

2.4.2 データマトリクス関連のシステムの改修、整備に関する経費試算

2.2.2 項で AI-SHIPS システムを公開する際に想定されるユーザの種別およびそれぞれのサービスを提供するのに適した提供形態を整理したが、その上でデータマトリクス関係の技術的課題について共通する課題、ユーザ種別／提供形態ごとの課題をそれぞれ検討し、作業内容、工数の試算を行った。あわせてデータマトリクスについては AI-SHIPS サービスの運用を開始する前に、ソフト面でデータ整形ツールの整備、チュートリアル作成といった基盤整備が必要であると思われる。また、データ収集→更新のサイクルの中で、SMILES の精査、HESS データの差分チェック、作業については、専門性が高く困難度の高い作業となっている。前項でも記載したが実際の作業は対象となるデータの量や内容により難易度が変動し経費見積は困難な面もあるが、ここでの経費算定では暫定的に毒性データ専用スクリプト化に含めた。ツールは Linux 環境上のコマンドラインツールとし、GUI は作成しない前提とした。以上の経費試算結果を併せて表 6 に示す。

表 6 データマトリクス関連経費試算

大項目	中項目	項目 (小項目/作業項目)	工数 月人	経費案 (円)
一般ユーザ対応共有型サービス (一般ユーザ対応)	大量ユーザアクセス対応	負荷試験、性能評価	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
		サーバ構成変更、評価	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
		Cerely 制御改修	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
専有型サービス (エキスパートユーザ対応)	機能面	共有型サービス関連修復	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
	非機能面	データアクセス性能改善	4.0～5.0	5,000,000～6,250,000
プロジェクト 全般	ユーザ管理	フレームワーク導入管理	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
		画面制御、GUI 改修	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
	データ管理	暗号化方法調査と実装	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000

		ファイル消去機能	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
	プロジェクト管理	デプロイ調整等	0.5～1.0	625,000～1,250,000
	結合試験仕様書	仕様書調査、作成	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
	結合試験	試験実施	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
	マニュアル作成	マニュアル改訂、調査、作成	0.5～1.0	625,000～1,250,000
データマトリクス基盤整備関係	チュートリアル作成	データ登録手順のチュートリアル	0.5	625,000
	HESS→データマトリクス変換	Jupiter Notebook を Python スクリプト化	0.5～1.0	625,000～1,250,000
	データマトリクス→登録用データ変換	毒性データ専用スクリプト化	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
	Mordred 記述子, Tox21-MIE 予測値計算	開発用ツールの転用、整備	1.0～1.5	1,250,000～1,875,000
合計			25.0～	31,250,000～
			38.0	47,500,000

2.5 システムの実際運用及びその管理（組織、体制）

AI-SHIPS の実際的な運用のために本システムを管理、運営する組織（運用機関）の具体的な業務、その実施組織と体制について調査、検討を行った。さらにこの内容に沿って運営に要する経費（自立的運営に向けたシステム利用料等を含む）の試算を行った。この調査には運営組織の体制整備に係る事前発生業務も含んでいる。その結果を以下に詳述する。前述したように AI-SHIPS の使用形態については専有型と共有型があることから、提供するサービスも専有型でのサービス（以下専有サービス）と共有型でのサービス（以下共有サービス）の2種類となる。両者では管理する業務の内容は重複する部分が多いが異なる点もある。本項ではこれらの両サービスの提供を前提として検討している。

2.5.1 AI-SHIPS のあるべき管理と運用

本システムを実際に運用していくうえで、運用機関の求められる機能を体系化しグループに分類（類別）した。すなわち図5に示すようにシステムの運用の全体管理、企画運用を行う全体管理グループ、ユーザシステムの運用を行うユーザシステム管理グループ、予測するモデルとデータ管理システムを管理するモデル、データ管理グループおよび予測モデル、データマトリクスの運用を行うAI-SHIPS管理グループとなる。また、その運用作業の具体的内容を図6に示す。

図5

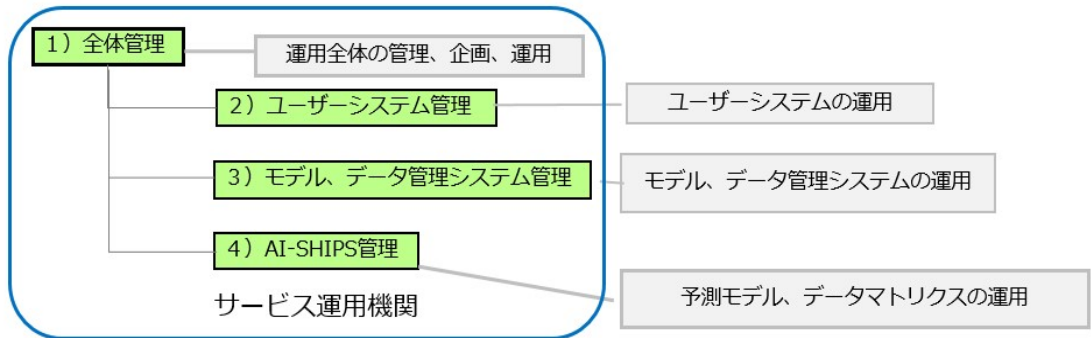
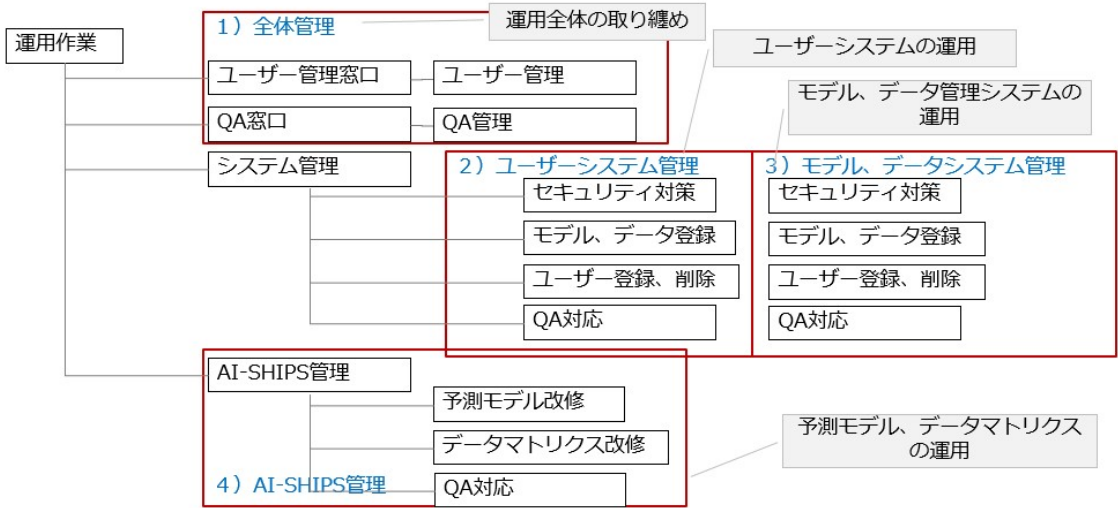


図6



17

図6で想定されるそれぞれの業務を共有型、専有型サービスで分類し、さらに詳細に作業内容を具体化した。この結果を表7に示す。専有型サービスではエキスパートユーザ自身で対応する作業があるので、データの追加やモデルの改修等に関する事項は運営組織の業務からは除かれ、共有型サービスのみ発生となる。

以下各項目について詳述する。

表 7

分類	項目	共有型サービスの作業内容	専有型サービスの作業内容
全体管理	AI-SHIPS 業務管理、ユーザ管理、窓口業務および広報関連（ポータルを設置）	運用状況管理、ログイン機能、申請受付機能（ポータル）、ユーザ管理システムとの連携、ドキュメント提供機能（チュートリアルを含む）およびアナウンス・広報機能、問い合わせ対応等およびユーザ管理システムの運用。	共通 左記と同様の他、サービス内容の合意、契約 プライベートクラウド構築支援、更新データの配布等
	Q&A 窓口	ユーザよりの Q&A 窓口、Q&A の一次受付	左記同様
	Q&A 管理	Q&A 内容により、「ユーザシステム管理」「モデル、データ管理システム管理」「AI-SHIPS 管理」の各 Q&A 担当へ QA 内容を連絡。また、各 Q&A の対応状況等の管理の取り纏め。データマトリクスの著作権についての Q&A 対応。	左記同様。
ユーザシステム管理	セキュリティ対策（維持管理）	OS, OSS アップデート WAF, アンチウイルスソフト更新ログ確認、	ログ確認不要 その他は左記同様
	モデル、データ登録	予測モデル登録、データマトリクス登録	左記同様
	ユーザ登録、削除	ユーザ ID の発行、ユーザの登録/削除、パスワード設定/編集およびユーザロールの設定/変更の機能を提供	左記同様
	Q&A 対応	ユーザシステムの操作面の Q&A についても対応	左記同様
モデル、データ管理	セキュリティ対策（維持管理）	システム更新、システム入れ替え	左記同様
	モデル、データ登録	予測モデル、データマトリクスの登録 管理組織更新データとユーザ更新データの競合対応。	管理組織更新データ登録

	ユーザ登録削除	一時保存データの削除	ユーザ実施
	Q&A 対応	モデル、データ管理システムの操作面の Q&A に対応。また、モデル、データ管理システム管理のユーザ権限等の Q&A についても対応。	左記同様
AI-SHIPS 管理	予測モデル改修	予測モデルの改修（毒性予測モデル API 作成、更新）	ユーザ実施
	データマトリクス改修	データ整形、登録、エクスポート データマトリクス更新	ユーザ実施
	Q&A 対応	各予測モデルの予測内容の見方、アルゴリズム等の Q&A に対応。 (実際には、各予測モデル作成者に対応することになる。)	左記同様

2.5.2 運用機関における全体管理

全体管理は AI-SHIPS システムの運用全般に関する業務管理、ユーザ管理（登録）窓口とユーザ管理および Q&A 対応が主業務となる。全体の業務管理をはじめ共有型サービスと専有型サービスでは共通する業務もあるが、専有型サービスでは個別契約対応やクラウド支援業務も発生する。

共有型サービス、専有型サービスにおいて、ユーザは共通的に以下の手順で利用を開始すると想定される。

- ①ユーザは AI-SHIPS システムの共有型サービスが提供されていることの認知
- ②ユーザはサービスの内容、利用開始の申請手順などの情報収集
- ③ユーザはサービスの利用を決定し、利用申請を実施
- ④ユーザはサービスのアクセス方法、ユーザ ID、初期パスワードの通知を受ける
- ⑤ユーザはサービスにログインして利用を開始
- ⑥同時にユーザは
 - i. サービス稼働状況のアナウンス
 - ii. マニュアルの提供
 - iii. チュートリアル提供
 - iv. Q&A の提供
 - v. 問い合わせ窓口の設置のようなサービスを要求する可能性あり。
- ⑦ユーザはサービス利用の終了を決定し、終了申請を行う
- ⑧ユーザはサービス利用手続き完了の通知を受ける

以上から想定されるユーザ管理業務の具体的内訳を表 8 および表 9 に整理する。

このうち申請受付は窓口業務となり、ユーザアカウント管理はユーザ管理で行う。

Q&A 窓口は直接的な問い合わせに対応し、Q&A 管理は回答内容の齟齬防止、統一化等全体的な Q&A 対応状況を管理する。

表 8 ユーザ管理業務 運用関係 (1)

業務分類	機能	対応項目	内容
AI-SHIPS 運用	アナウンス・広報 (システム紹介、手続き等)	①⑥	HP 等による告知、セミナー等の実施
	方針決定、運用ルール策定 システム関連のドキュメント整備等	⑥	マニュアル、チュートリアル、FAQ 対応

表 9 ユーザ管理業務 窓口業務 (2)

業務分類	機能	対応項目	内容
ユーザ管理窓口	申請受付	②③⑦⑧	サービス利用規定の整備、申請手段の整備
ユーザ管理	ユーザアカウント管理	④⑤⑧	ユーザアカウント登録、削除等
Q&A 窓口、管理	ユーザサポート (Q&A 等)	⑥	Q&A 問い合わせ対応その他

共有型サービスを前提とした場合、運用方針の決定、前述のポータルサイト運用、ユーザ管理システムの作成、プラットフォーム選定、デプロイ構築、設置や一連のドキュメント作成が必要である。これに対し、専有型サービスにおけるユーザサポートの範囲やシステム管理の内容は利用機関の事情によりその範囲や内容が異なることが想定され、また、利用機関毎に個別に契約して有償での対応となると考えられる。あらかじめ提供するサービス (システム管理の項目やユーザサポートの内容など) を整理してそれに応じた契約書の雛形を作成しておくことが必要である。

表 8 のアナウンス機能や表 9 に示すユーザ管理等の機能は、2.3 項で記載した改修後のユーザシステムおよびモデル・データ管理システムには搭載されておらず、このため AI-SHIPS システムの運用では上記機能を画面上で提供するポータルサイトの作成、設置が必要となる。あわせてユーザを管理するユーザ管理システムの作成も必要となる。したがって管理組織を運用する業務の他に、ポータルサイトおよびユーザ管理システムの作成業務

が発生する。ポータルサイトの機能としてはログイン機能、申請受付機能、Q&A 等ユーザ管理システムとの連携、ドキュメント提供機能（チュートリアルを含む）、アナウンス機能および Q&A 対応がある。各機能について具体的に記載する。

2.5.2.1 ログイン機能

ユーザはポータルのログイン画面で、AI-SHIPS システムにログインすることとなる。その後、ユーザシステム（毒性予測システム）、モデル・データ管理システムに分岐する。それぞれのシステムは、ユーザ管理システムに問い合わせ、当該ユーザのログイン状況やユーザ権限などの情報を得る。

2.5.2.2 申請受付機能

AI-SHIPS の利用に関する申請受付機能は、申請用の入力フォームを有し、申請内容とユーザ情報をユーザ管理システムと連携する簡易なデータベースに登録する、あるいは管理組織へのメール送信処理などの機能を有する。申請受付機能については、場合によっては、メールベースの運用も可能である。

2.5.2.3 ドキュメント提供機能

ドキュメント提供機能では、最低限の機能として PDF などで作成された文書の閲覧機能を提供する。要望に応じてオンラインマニュアルの提供や、GUI 操作を含めたチュートリアルの提供を行う。ユーザシステム、モデル・データ管理システムの実装工程で、それぞれのマニュアルが作成されと考えられるが、オンラインマニュアル、チュートリアル FAQ などの追加整備が必要と考える。

2.5.2.4 アナウンス機能

サービス運用状況の告知など、管理組織からユーザへアナウンスしたい内容を登録し、メンテナンスできる HP 等の機能が必要である。

2.5.2.5 ユーザ管理機能

管理組織では、ユーザの利用申請に基づき、ユーザシステム管理を利用して、ユーザの管理を行う。ユーザシステム管理では、ユーザ ID の発行、ユーザの登録/削除、パスワード設定/編集およびユーザロールの設定/変更の機能を提供する。ユーザを単純に個別管理するのであれば実装は容易と考えられるが、法人単位で階層的にユーザ管理を行うなどの要望があった場合は、管理の仕様の検討や実装に相応の工数を要すると考えられるため、事前の方針の決定が重要である。ユーザシステム管理では、ユーザのログインを受け付け、ユーザシステム、モデル・データ管理システムからの問い合わせを受けるため、サービス提供中は常に起動されている必要がある。なお、専有型サービスではユーザ管理はユーザサイドの AI-SHIPS システム担当管理者が行う。

2.5.2.6 Q&A 管理と対応

全体管理では Q&A の内容により、「ユーザシステム管理」「モデル、データ管理システム管理」「AI-SHIPS 管理」の各 Q&A 担当に Q&A 内容を連絡し回答を得る総括的な Q&A 窓口の対応をすることとなる。また、各 Q&A の対応状況等の管理を取り纏めて齟齬が無いことを確認する等の管理を行い。データマトリクスの著作権についての Q&A についても直接的に対応する。

2.5.2.7 専有型サービスでのユーザ管理と窓口業務

専有型サービスでは、プライベートクラウドにインストールされて利用される。プライベートクラウドの導入については利用機関毎に事情が異なると考えられ（すでに利用中のクラウドがある、管理部門の有無など）、プライベートクラウドの構築は、利用機関の責任で実施することを前提とする場合は以下のような手順となる。ここでの専有型サービスシステム構築担当機関は管理組織での機関となる。

- ①ユーザは AI-SHIPS システムの専有型サービスが提供されていることを認知する
- ②ユーザはサービスの内容、利用開始の申請手順などを情報収集
- ③ユーザはサービスの利用を決定し、利用申請を実施
- ④ユーザは、専有型サービスシステム構築担当機関と協議の上、プライベートクラウドを構築する。あるいは構築を依頼する
- ⑤専有型サービスシステム構築担当機関は、専有サービスのインストールを行う
- ⑥ユーザは自身の責任で専有型サービスを利用する
- ⑦専有型サービスに特徴的な運用として利用機関のユーザデータの登録を行うことがある

- ⑧専有型サービスシステム構築担当機関は、ユーザの要請に応じて、プライベートクラウドの管理を一部実施する
- ⑨ユーザはサービス利用の終了を決定し、終了申請を行う
- ⑩ユーザはプライベートクラウドの利用を終了する

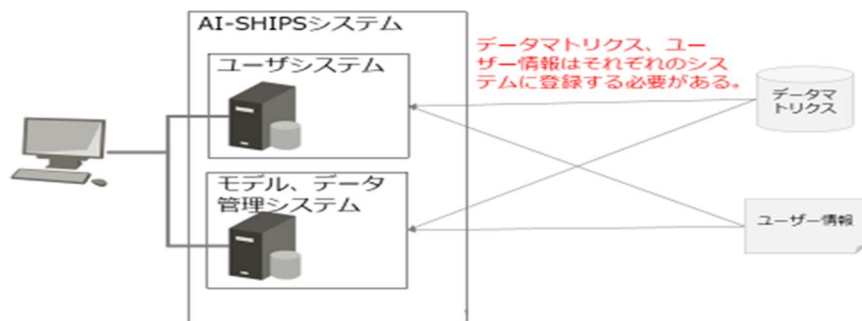
上記の①～③は、共有型サービスと共通の内容であり、サービス利用の申請受付までを全体管理部門（ユーザ管理窓口）が行う。④以降の作業は、専有型サービス構築（ユーザシステム管理）担当部門（機関）が引き継いで、ユーザと協議の上作業を進める。ユーザのサービス利用開始後のユーザサポート、システムのアップデートなどのシステム管理作業は、利用機関からの要求に応じて、ユーザ管理と専有型サービス構築担当部門（運用機関）が実施する。⑩のサービス利用終了時の作業については、プライベートクラウドをどのように構築しているかに拠るため、都度協議して行う。

専有型サービスのポータルサイトについてプライベートクラウドへは、基本的に図4の青背景の囲みの中のサーバ構成が構築される。専有型サービスではユーザのデータ登録申請関係の機能は必要がないため、それらの機能を除いたポータルサイトを作成する。その他のログイン機能、機能、ドキュメント提供機能、アナウンス機能は共有サービスの機能を継承する。共有型サービスでは、ユーザ管理とモデル・データ管理システムの一時保存データの削除をユーザ内の AI-SHIPS システム管理者あるいは担当者が行う。

2.4.3 ユーザシステム管理とモデル、データシステム管理

システム自体の稼働と運用における管理はユーザシステム管理とモデル、データ管理システム管理に大別されるが、基本的にはいずれもセキュリティ対策、モデル、データ登録、ユーザ情報登録・削除および Q&A 対応業務から構成される。セキュリティ対策管理はユーザシステム管理とモデル、データ管理システム管理および AI-SHIPS 管理では、ほぼ共通内容となる。Q&A 対応は全体管理からケースによって個別の案件について連絡があり、それに対応する。ユーザ登録、削除、データマトリクスの登録等については、図7に示すように、現状ではお互いに連携されておらず、それぞれのシステムにおいて作業を実施する必要がある、同様の作業が発生する。

図 7 ユーザシステム管理とモデル、モデル データ管理システムの関係



2.5.3.1 セキュリティ対策と管理

ユーザシステム管理およびモデル、データ管理システム管理では関連するオペレーティングシステム（OS）およびLinux等のオープンソフトウェア（OSS）のセキュリティ対策と対応が求められる。すなわちOS, OSSのセキュリティ情報の確認を実施し、セキュリティ対策のアップデートがあった場合、アップデート内容の確認が必要である。また問題が生じた際やOS, OSSのアップデートがあった時にはシステムの（一旦）停止をアナウンスし、システム停止を行う。システム再開時は再開をアナウンスする。さらに“Web Application Firewall”「Webアプリケーションの脆弱性を悪用した攻撃」等のアンチウイルス対策についても随時更新を実施し、更新情報の確認をする。この内容についてはAI-SHIPS管理でも同様であり、共有型サービス、専有型サービスでもほぼ共通である。

2.5.3.2 ユーザシステムを利用する場合のユーザ登録、データ削除について

ユーザシステムを利用するためのユーザ登録および削除の実際の運用フェーズとしては具体的に以下が挙げられる。

- ① ユーザの利用申請を受領したのち i. 利用資格審査 ii. ユーザ ID を発行、初期パスワード設定して申請者に通知
- ② 利用終了を受領 i. ユーザ保存データを削除 ii. ユーザ ID を削除
- ③ 運用状況の監視 i. システムのアクセス状況の監視 ii. 異常発生時のデバッグなどのためにログを取得、管理する
- ④ ユーザサポート i. 問い合わせ対応を行う ii. FAQ のメンテナンスなど
- ⑤ アナウンス i. システム運用に関わるアナウンスを行う

これらは前述したようにユーザシステム管理、モデル・データ管理システムの両方で作業が発生するが、モデル・データ管理システム特有の役割として、ユーザの一時保存データの管理（登録、削除管理）がある。共有型サービスのモデル・データ管理システムの機能としては、運用機関以外の新規のデータの登録機能は存在しないため、ユーザ情報がサーバに保存されることはないが、ユーザのデータ履歴の検索結果、データマトリクス閲覧のフィルタリング結果などは一時的に保存される。これらの一時保存データはユーザ ID 毎に管理され、ユーザ自身でも削除、ダウンロードを行うことが可能である。これら一時保存データについては、ユーザが利用を停止するなどの理由でユーザ ID が削除される段階で当該ユーザ ID に紐づくデータを削除する必要がある、また無秩序なデータ容量の増大を防止するために一定期間経過後は強制的に削除するなどの管理も必要である。このため、運用機関にも削除を実施するための機能が必要である。一時保存データの削除機能は、モデル・データ管理システムが Application Programming Interface (API) として提供し、ユーザ管理システムから API 経由で呼び出すように実装することが望ましい。

2.5.4 AI-SHIPS 管理（データマトリクス・毒性予測モデルの改修・更新）

共有型サービスの場合、AI-SHIPS 管理の主要な業務は新規の物性・毒性情報の公開や取得に伴うデータマトリクス・毒性予測モデルの改修と更新となる。特に *in vivo* 毒性データについては、今後もデータマトリクスおよび毒性予測モデルの更新を行うこととなる。このため、まず、最初の段階でデータマトリクス更新用のデータについて、運用機関自身がデータの収集を行うのか、外部機関に委託するのか、その頻度は常時実施なのか、不定期あるいは定期的に行うのか等を決定することが前提となる。また、モデル・データ管理システムでデータを登録するには、収集したデータを解析し、登録可能な形式に整形する必要がある、その具体的実施方法についても検討する必要がある。最も作業分担を細分化した場合、以下に示す AI-SHIPS 開発プロジェクトの作業分担例が参考となる。

- 1) データ収集作業 (HESS DB, みずほリサーチ&テクノロジーズ)
- 2) データ解析、整形作業 (産業技術総合研究所)
- 3) データ登録作業[データマトリクスの更新作業] (システム計画研究所)
- 4) 毒性予測モデル作成作業 (モデル作成チーム)
- 5) 毒性予測モデル API 作成作業 (富士通, システム計画研究所)

「()」内：AI-SHIPS 開発プロジェクトにおける担当機関

2.5.4.1 データマトリクスのデータ更新と毒性予測モデル作成

更新されたデータマトリクスは、(運用機関用) モデル・データ管理システムからエクスポートされ、ユーザシステムは、エクスポートされたファイルをインポートしてデータマトリクスの更新を行う。毒性予測モデルの作成もまた、このファイルを用いて行われ、作成されたモデルの情報は、運用機関用モデル・データ管理システムに登録される。さらに、更新された毒性予測モデルを呼び出す毒性予測 API を作成し、ユーザシステムの毒性予測 API の更新または追加を行う。共有型サービスのモデル・データ管理システムの更新は、データマトリクスと毒性予測モデル情報が更新された (運用機関用) モデル・データ管理システムのバックアップを作成し、そのバックアップで運用機関用の共有型サービスのモデル・データ管理システムを再構築することで行う。

2.5.4.2 共有型サービスのデータマトリクス・毒性予測モデルの改修更新

共有型サービスにおける AI-SHIPS 管理のデータマトリクス・毒性予測モデルの改修更新の具体的プロセスと作業は以下のとおりとなる。

- ① データ収集および登録データ形式への整形の実施
- ② モデル・データ管理システムでデータマトリクスの登録
- ③ モデル・データ管理システムでデータマトリクスのエクスポート
- ④ エクスポートしたデータマトリクスで毒性予測モデルを作成
- ⑤ 作成したモデルのモデル情報をモデル・データ管理システムに登録
- ⑥ モデル・データ管理システムのバックアップ作成
- ⑦ 毒性予測 API の更新または作成
- ⑧ サービス一時停止のアナウンス
- ⑨ 公開サーバでの公開停止
- ⑩ ユーザシステムでデータマトリクスのインポート
- ⑪ ユーザシステムの毒性予測 API の更新または追加
- ⑫ モデル・データ管理システムの初期化とレストア
- ⑬ 公開サーバの公開再開
- ⑭ サービス再開のアナウンスとなる。

具体的作業のうち①の検討結果が②の実装内容を規定することに十分留意する必要があり、②の実装において、特にユーザ管理において、ユーザシステム管理とモデル・データ管理システムは密接に連携するので、両システムの実装と合わせて、設計、実装、連携の試験などを行う必要がある。④,⑤については、その高度な専門性が要求され AI-SHIPS シ

システム実装者に依頼するか、手順書の提示を受けそれに従い運用機関が実施あるいは外部委託することになる。

実際の運用フェーズについては、現状の作業を詳細化したもので特に追加される項目はないが、その実施内容の採用、非採用あるいは変更は、事前の運用方針のデザインによる。また、日々の運用作業はポータルサイトやユーザ管理システムの機能を充実させれば省力化されると考えられるが、その分開発費用は増大すると考えられ、バランスのよいデザインが必要となる。

2.5.4.3 専有型サービスのデータマトリクス・毒性予測モデルの改修更新

専有型サービスではユーザあるいは運用機関の専有型サービス構築担当が更新作業を実施、支援する。共有型サービスでは、データの更新を行うのは運用機関のみであり、その他の登録データとの競合を考慮する必要はない。一方で、専有型サービスでは、図3で示したように各ユーザに個別にシステムが提供され、これはユーザがデータを自身で登録するほか、ユーザ側で作成した毒性予測モデルを組み込んで使用することが可能なシステムを想定している。

実際の運用において、ケースとタイミングによって運用機関が更新したデータと利用機関が更新したデータで差異が発生することが想定される。これによる混乱を回避する方法として、既存のデータマトリクスについて、適切な時点で運用機関が更新したデータを配布し、適宜、ユーザが利用する専有型サービスのデータを更新する方法を検討する。モデル・データ管理システムにおけるデータの登録は、ユーザが登録する場合でも運用機関が登録する場合でも、モデル・データ管理システムの機能を利用して登録する。また、登録時に使用したデータはシステムに保管され、ダウンロード可能である。この時、専有型サービスでのデータマトリクスの更新方法は、以下の2通りが考えられる。

方法1としては

- ① 運用機関が共有型サービスのデータマトリクスを更新する
- ② 登録に使用した登録データファイルを専有型サービス利用者であるエキスパートユーザユーザに配布する
- ③ ユーザは配布された登録データファイルを手元のモデル・データ管理システムに登録する

方法2 としては

- ① 運用組織が共有型サービスのデータマトリクスを更新する
- ② 共有型サービスのバックアップを作成して配布する
- ③ ユーザはユーザ登録データをダウンロードする

- ④ ユーザは配布されたバックアップで、手元のモデル・データ管理システムをリストアする
- ⑤ ユーザはダウンロードしたユーザ登録データを再度、手元のモデル・データ管理システムに登録する

方法1と方法2のどちらの方式の作業負荷が少ないかは、共有型サービスでの追加登録データのデータサイズとユーザ登録データのデータサイズのどちらが大きいかにによる。ユーザデータを登録していない場合は、方法2の⑤の手順が不要となるので作業手順は少なくなる。ただし、バックアップを配布する場合のデータサイズは、登録データを配布するより遥かに大きくなることが想定される。ユーザデータを積極的に登録しているユーザの場合は、登録作業そのものに慣れている可能性もあり、方法1が適切であると考えられる。従って、運用機関により更新されたデータマトリクスの配布を希望する利用機関については、方式1、方式2のいずれかの更新方法を選択できるようにするのが現実的である。また 共有型サービスのデータマトリクス更新の時期等については必要な情報を随時ユーザに事前に提供する必要がある。

2.6 運用機関の組織体制および実施業務について

運用機関の組織体制及び整備としては、組織立ち上げの準備段階および実際の運用開始後の2段階で求められる業務を機能的、効率的に対応できる体制整備の観点から調査、検討した。

2.6.1 運用開始前の対応

運用機関設置に向けた準備のための運用準備チームを設置する必要がある。このチームには、AI-SHIPS サービスの提供を担当する運用機関およびAI-SHIPS システム自体の運用を管理する機関、データ、モデルの改修更新等を行うシステム開発（毒性専門家）機関が参画し協同して準備作業を行う。必要に応じユーザ等外部のアドバイザーも参加する。主な作業内容は表10に示す。

表 10

運用準備チーム	実施事項
運用準備チーム	サービス運用方針の検討、決定
	データ（モデル）更新等の方針検討、決定
	ポータルサイト/ユーザ管理システム仕様検討、確定

	ポータルサイト/ユーザ管理システム作成、策定
	ドキュメント整備
	サービスの具体化と構築(システム管理の項目やユーザサポートの内容、契約書ひな形整備等)

運用準備チームは、共有型サービスと専有型サービスを共通のチームで検討する。共有型サービスの場合、運用方針の決定、前述のポータルサイト、ユーザ管理システムの作成、プラットフォーム選定、デプロイ構築や一連のドキュメント作成が必要である。これに対し専有型サービスではユーザサポートの範囲やシステム管理の内容は、利用機関の事情によりその範囲や内容が異なることが想定され、また、利用機関毎に個別に契約してユーザの有償対応となると考えられる。あらかじめ、提供するサービス（システム管理の項目やユーザサポートの内容など）を整理してそれに応じた契約書の雛形を作成しておくことも必要である。事前準備段階では相当の作業量になることが想定される。

事前準備段階で事務的に決定すべき事項は表 11 に示す内容となる。

表 11

項目	内容
申請窓口の運用	サイトからの申請に限定、メール申請も可とするかなど
利用申請資格	法人として申請するか個人として申請するか
利用資格確認の有無	本人確認、所属確認など
ユーザサポートの受付	サイトのフォーム／メール／電話など、受付方法
ユーザサポートの範囲	システムの利用方法まで／モデルやデータに関する内容を含むかなど
保管	上記の申請、問い合わせなどの記録の保管方法

2.6.2 運用開始後の管理組織と業務

AI-SHIPS サービス運用開始後の運用機関の機能は、大別して表 7 で示したように全体管理での日常的なユーザサービスの対応に関わる機能（全体管理）とシステム自体の円滑な稼働、運用（ユーザシステム管理）、データ、モデル更新等システムのサポート（モデル・データ管理）およびモデル、データ整形、更新、改修機能（AI-SHIPS 管理）に分類される。

全体管理における日常的なユーザ対応業務については、概ねマニュアル、手順書などが適正に整備されていれば、Q&A 等の対応を除けばほぼルーチン的に対応可能である。データ登録・エクスポート、毒性予測 API 作成、データマトリクス・毒性予測 API 更新の作業（ユーザシステム管理、モデル、データ管理）は、AI-SHIPS システムに特化したシステム

的な作業であるが、マニュアル、手順書が整備してあれば、一定の範囲で実施可能で、外注も可能であると考えられる。

一方で、データ収集、整形、モデル、データ更新および改修（AI-SHIPS 管理）は、AI-SHIPS のシステムに精通しているのみならず、AI-SHIPS サービスの対象分野となる一定の毒性学の周辺知識を有していることが求められる。予測モデル、データの更新、改修については、作業毎に異なる専門性が要求され、単一の機関で実施するのは現実には極めて困難であると思われる。このため、化学物質のリスク評価、毒性データの取り扱いに関する高度の知見、AP-SHIPS システムに関する知見およびデータサイエンス関連の知見を有する機関で実施することが求められる。

データの収集については、データソース（例えば HESS、審査シート公開等）の更新チェックや定期的に検索を行うなど定常的な作業になると考えられる。一方、どのような頻度で、またどのような規模でデータ更新を行うかの運営方針にもよるが、データの整形、登録や更新はある程度のデータが集まった段階で一定の間隔もしくは不定期（随時）に実行されるものであると考えられる。このため、データ収集については常設の運用機関の担当が実施し、データの整形や登録・更新作業は、都度担当機関に外注するという運用形態が適当と考えられる。データ整形作業は、前述したように毒性学的観点からそのデータを解析し、必要な情報を判断し収集することが求められる。運用機関として実施する場合はリソース（人材）の確保が必要である。

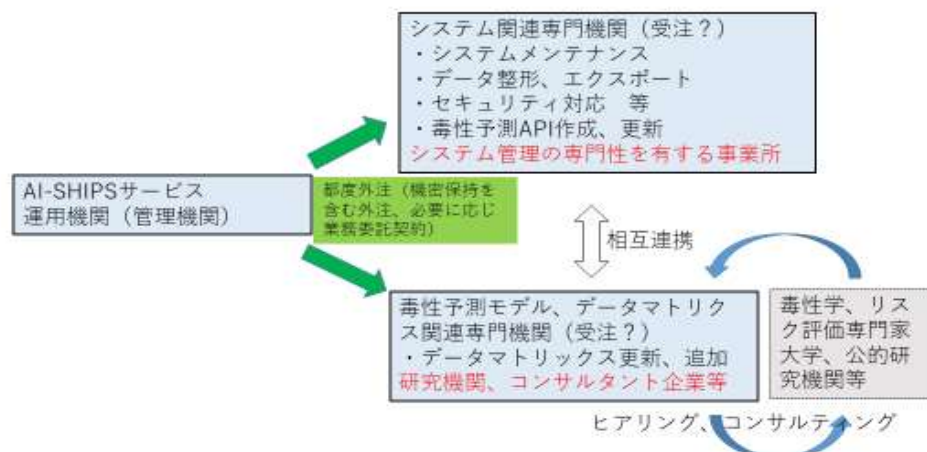
2.6.3 共有型サービス、専有型サービスの運用体制

AI-SHIPS の運用機関をどのような機関に設定するかは本項では具体的には言及しないが前項で記載のとおり一定の管理能力とリソースを有する機関が全体管理と各ユーザサービスを行いながら適宜、業務を高い専門性を有する別組織の機関に外注（委託）して実務を行う構成となる。

これらの観点を整理した共有型サービスの運用体制を図 8 に示す。運用機関からの都度発注となるが、発注（外注）にあたっては個別に機密保持を含めた契約を締結する。システム関連専門機関（受注機関）および毒性予測モデル、データマトリクス関連専門機関（受注機関）は相互に密接に連携する必要がある。毒性予測モデル、データマトリクス担当可能機関はその業務において生理学的なあるいは毒性発現機構に関する複雑な解析が要求される場合があり、この場合は大学、研究機関のその分野の専門家に相談することが考えられる。

図 8

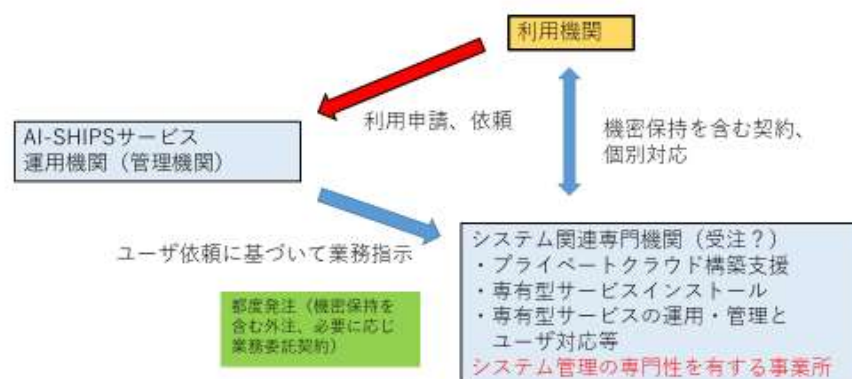
運営体制（共通型サービス）



一方で専有型サービスの場合は図 9 となり、ユーザから利用申請を受け、運用機関からの指示、依頼によってシステム関連専門の担当（受注）機関がプライベートクラウド構築支援等の業務を実施する。この場合、ユーザのデータ保護の観点から担当機関との直接業務契約を締結することが必要となる。

図 9

運営体制（専有型サービス）



2.6.4 運用機関において発生する経費の試算

前項記載の業務整理に基づいて、共有型サービスおよび専有型サービスを提供する機関に発生する業務の経費試算を行った。2.4.1項と同様、経費の試算は、その内容、仕様、スケジュールおよび対応（外注先等）により金額は変動するものとなる。また業務の内容は作業項目の内容によって工数単価は異なる。この経費試算においては個別の工数単価を見積もるのは困難であり、すべての業務は一律に一般社団法人 日本情報システム・ユーザー協会が試算した人件費単価 125 万円/月を採用して算定した。（経済調査研究所 研究レポート 2020 https://juas.or.jp/cms/media/2021/05/20_it-investment_2.pdf）

2.6.4.1 運用組織前の運用準備チーム立ち上げに関する経費

2.5.1 項記載の業務整理に基づき管理、運用に向けた準備に関連する業務の経費試算を行った。ここで発生する業務は共有型サービスおよび専有型サービスの作業項目は共通であり、期間限定的なものとなる。専有型サービスについては別途、提供サービス整理、契約書ひな形整備等独自の項目があり、あわせてこの結果を表 12 に示す。なお、ここでの経費試算において事務的な業務内容は状況によって変化するため、一定の範囲を設定せざるを得ないものとなった。

表 12 運用準備チームの経費見積

共有型、専有型サービス共通作業項目	工数（人月）	経費（円）
サービス運用方針検討	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
データ更新方針等検討		
ポータルサイト/ユーザ管理システム仕様検討	2.0～3.0	2,500,000～3,750,000
ポータルサイト/ユーザ管理システム作成	4.0～5.0	5,000,000～6,250,000
ドキュメント整備	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
サービス構築	1.0	1,250,000
共有型サービス 計	9.0 ～12.0	11,250,000～15,000,000
専有型サービス独自作業項目	工数（人月）	経費（円）
提供サービス整理	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
契約書ひな形整備		
専有型サービス 計	1.0～2.0	1,250,000～2,500,000
総計	10.0～14.0	12,500,000～17,500,000

2.6.4.2 実際運用時の運用機関（管理組織）の経費見積

実際のシステム運用時の運用機関において年間単位で定常的に発生する経費について、前項の調査に基づく経費試算を行った。共有型サービスと専有型サービスではその作業発生項目が異なり、発生頻度によっても経費算定は異なるが、ここでは運用機関が両サービスを実施する前提で経費試算を行った。この結果を表 13 に示す。なお、表中一で示している内容についてユーザ側のみに発生経費はカウントしていない。工数単価は前項と同様にすることで試算した。なお、AI-SHIPS 管理において発生する経費は必ずしも 1 年単位とは限らないが、ここでは年一回発生することで試算している。また工数について範囲のないものは総計で積算した最小値で試算した。

なお、2.3.1 項 表 2 でユーザから記載の要求のあった CAS 登録番号の導入については化学情報協会を通じ、米国化学会（American Chemical Society, ACS）の情報部門である CAS（Chemical Abstracts Service）に CAS の AI-SHIPS データマトリクスへの追加について確認し、以下の回答を得た。

- ・ AI-SHIPS は現状の約 2000 物質に加え年間最大 100 物質程度が追加され、利用者が正確に把握されており、目的が AI-SHIPS の予測に供されることに限定されるのであれば、AI-SHIPS への CAS 登録番号追加は可能。
- ・ CAS 利用のライセンス料が必要。また SMILES が付いた物質の CAS 登録番号への変換は CAS が実施可能。
- ・ 費用の概算として

1 年目（2024 年の場合）のライセンス料＋CAS 登録番号への変換費用 830,000 円

2 年目（2025 年の場合）のライセンス料 426,000 円

上記は本体価格で、別途消費税がかかる。なおライセンス料は毎年値上げがあり 2 年目は 1 年目の約＋5％である。この費用については表 12 の全体管理費用の発生費用に含めた。

表 13 実際運用時の管理組織の経費見積

大項目	中項目	共有型	専有型	発生頻度 回/Y or/M	工数（人月） のべ	年間経費（円）
全体管理	統括管理	○	○	1/Y	1.5～2.0	1,875,000～2,500,000
	運用管理、アナ	○	○	10/M		
	ウンス、広報管理	○	○	2/M		

	ユーザ管理窓 口 ユーザ管理、サ ポート					
	専有型サービ ス運用・管理	—	○	1/Y	0.5～1.0	625,000～1,250,000
	Q&A 窓口管理	○	○	10/Y	0.5～1.0	625,000～1,250,000
	Q&A 管理					
ユーザシ ステム管 理	セキュリティ 対策 (OS アップデ ート WAF ア ンチウイルス 更新、ログ確 認)	○	○	1/Y	2.2～2.5	2,750,000～ 3,125,0006,250,000
	ユーザ登録、削 除	○	—	1/Y	0.5～1.0	625,000～1,250,000
	バックアップ、 リストア等	○	—	1/Y	2.0～2.5	2,500,000
モデル、デー タ管理	セキュリティ 対策(システム 更新、入れ替 え)	○	○	1/Y	2.2～2.5	2,750,000～3,125,000
	データマトリ クス登録、削除	○	—	1/Y	0.2～0.3	250,000～375,000
	予測モデル入 れ替え	○	○	1/Y	0.4～0.5	500,000～625,000
AI-SHIPS 管 理	データ解析・整 形	○	—	1/Y	1.2～1.5	1,500,000～1,875,000
	データ登録	○	—	1/Y	1.2～1.5	1,500,000～1,875,000
	エクスポート	○	—	1/Y		
	毒性予測モデ ル API 作成	○	—	1/Y	1.2～1.5	1,500,000～1,875,000
	データマトリ	○	—	1/Y		

	クス追加、更新					
	毒性予測 API 更新	○	—	1/Y		
	毒性予測モデル作成	○	—	1/Y		
合計					14.8～18.1	18,500,000～22,250,000

専有型サービスにおいては、ユーザの利用依頼により、プライベートクラウドの導入が必要となる際の1ユーザ毎の経費となる。表14にその内訳を示す。なお、表中プライベートクラウド構築支援については、すでにユーザが利用中のクラウドの有無や管理部門の有無などユーザごとに事情が異なることから利用機関としてどこまで実施するかは不明である。ここではあくまでも運用機関が実施可能な支援の範囲で試算した。

表14 専有型サービスでのユーザ依頼発生案件と経費

大項目	中項目	工数（人月／件）	経費（円／件）
ユーザシステム管理	専有型サービスインストール	0.8～1.0	1,000,000～1,250,000
	専有型サービス、運用管理	0.2～0.4	250,000～500,000
	プライベートクラウド構築支援 （クラウド手続き支援、環境構築）	0.8～1.0	1,000,000～1,250,000
計		1.8～2.4	2,250,000～3,000,000

専有型サービスではユーザ側のみに発生する経費も参考までに表15に示す。基本的には共有型サービスで実施されるモデル作成、データマトリクス追加更新等の AI-SHIPS 管理事項が発生することになる。なお、ユーザ側工数は不明であるが暫定的に共通工数単価（12,500,000円）とした。

表15 専有型サービスでユーザ側のみに発生する経費試算

大項目	中項目	専有型	共有型	頻度	工数 （人月／回）	経費 （円／回）
-----	-----	-----	-----	----	--------------	-------------

AI-SHIPS 管理	データ解析・整形	○	—	見直時 点随時	2.0	2,500,000
	データ登録	○	—		1.0	1,250,000
	エクスポート	○	—			
	毒性予測モデル API 作成	○	—		2.0	2,500,000
	データマトリクス追加、更新	○	—			
	毒性予測 API 更新	○	—			
	毒性予測モデル作成	○	—		2.0	2,500,000
計					7.0	8,750,000

2.7 自立的な運営に係る課題抽出・整理とそのあり方への対応のまとめ

2項では、社会実装を想定した共有型サービスと専有型サービスにおけるユースケースを整理し、それに基づいて必要なシステムの改修経費、運用機関が有すべき機能を調査し、管理組織体制等の構成の提案を行った。あわせて運用機関の定常的、非定常に発生すると推定される経費の試算を行った。経費試算の概要は以下となる。なお、運用開始前のシステム整備のスケジュールについては、終了時評価報告書の提言をふまえ中長期計画の項で記述する。

1) 運用開始前のシステム整備費用として

- ・現状のユーザシステムの改修と新機能追加等の経費：67,500,000 円～75,000,000 円
- ・同上のインフラ関係等整備に要する経費：27,500,000 円～35,000,000 円
- ・データマトリクス関係の改修と新機能追加等の経費：31,250,000 円～47,500,000 円

2) 運用機関組織立ち上げと運用経費：12,500,000 円～17,500,000 円

3) 実際運用時の管理組織の定常経費：18,500,000 円～22,250,000 円

その他プライベートクラウド構築支援等専有型サービスで都度ユーザからの依頼時に非定常に発生が見込まれる費用：2,250,000 円～3,000,000 円/件

3. 本システムの国際展開や行政利用に向けた取組

令和4年度の調査において、AI-SHIPSが、OECD・QSARツールボックス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とが示された。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）について調査した。本年度は①本システムをOECD・QSARツールボックスに搭載する際に求められる具体的な要件（システムの技術的仕様、データ共有に係る権利関係や組み込みに向けた手続き等）を調査・整理し、搭載に向けたアクションプランを検討した。また、②OECD等で議論が進められている最新の毒性予測システムの行政利用方法の検討状況や新たに公開される文書（ガイダンス等）の内容をとりまとめた。

3.1 OECD・QSAR ツールボックスに搭載する際に求められる具体的な要件の調査・整理

OECD・QSAR ツールボックスへの搭載プロセスについて、昨年度に収集したOECDの関連情報および本年度に関係者へのヒアリングから得た情報から、OECD・QSAR ツールボックス搭載への承認プロセスと要件等の必要情報は、図10に示す内容と考えられる。

図10 (Q) SAR ツールボックス搭載プロセス

- ・ 必要な IT リソースの確保



- ・ 各モデルの QMRF (QSAR Model Reporting Format) ドキュメント
- ・ プロファイラーの説明と関連する背景情報パラメーター計算機の場合、
その説明と関連する背景情報

2nd STEP 提案



- ・ QSAR Tool box 管理グループ (TMBG) との会議またはオンラインでの提示
- ・ スポンサー/開発主体が TMBG メンバーの時は事前通知可能

3rd STEP 意見調整



- ・ TMBG が関心を示した場合、意見入力を調整 (プロジェクトチームを形成等)

4th STEP 提供者の必要なすべてのファイルを含むパッケージの準備



5th STEP パッケージの確認



- ・ テクニカルチェック、完全性チェック、ツールボックス未掲載確認等

6th STEP OECD 窓口への必要書類の提出



- ・ OECD QSAR Toolbox の Repository への追加承認は、OECD QSAR Toolbox coordination group (LMC, ECHA, OECD) の承認が必要。
事務局から OECD QSAR Toolbox coordination group に展開。

7th STEP 確認済みモジュールの公開 (Repository)



- ・ 確認手順が完了すると、QSAR Toolbox のユーザは拡張ファイルをツールボックスの Web サイトで追加の拡張機能として利用できるようになる。

8th STEP インストラクションのインストール

Appendix 1. Template for Profilers

[illegible]

Detailed description of each category/alert/boundaries

Individual profile/alert/boundaries/other info applicable for defining categories within a profiler		
Name		
Type of profile/alert		
Description		
Mechanistic Domain		
Mechanistic alert		
Mechanism		
Set of chemicals used for profile development (local training set)		
Data/Knowledge used for profile development		
Profile/alert analysis	Profile/alert	Number chemicals analysed (Sensitisers/ Total)
References		

Appendix 2. Template for Databases

About section of a database		
Name of the database		
Developer; Donator; Date; Version		
Developer:		
Donator:		
Version:		
Date of implementation:		
Date of update:		
Short description		
Type of endpoints		
Endpoints covered		
Biological and exposure factors:		
Sources:		
Quality assurance		
QA criterion	Yes/No	Scoring
1. Database Layout assessment		
Can the DB be imported without loss of information?		
Are there any conflicts between data?		
Are the endpoint paths clearly stated?		
2. QA assessment of chemical ID		
Conflict records		
Resolved conflicts		
Mixture		
Dis-sociating products		
Inorganic		
Anionic		
Cationic		
High QA relation CAS/2D		
Moderate QA relation CAS/2D		
Low QA relation CAS/2D		
High QA relation 2D/Name		
Low QA relation 2D/Name		
3. Preprocessing of data		

Aggregation of data		
Similar to other databases		
Short description of update version		
Disclaimer		

3.2 最新の毒性予測システムの行政利用方法の検討状況、公開文書等

3.2.1 (Q)SAR 評価フレームワーク (QAF) 及び専門家グループ

OECD における (Q)SAR 関係の中心的活動は (Q)SAR 評価フレームワーク (QAF) であり、その目的は (Q)SAR モデルの規制評価のための体系的かつ調和のとれた枠組みを策定することである。提案された評価基準はモデルの構築に使用されるモデリング手法、予測されるエンドポイント、および意図された規制に関係なく適用可能なものとしている。

3.2.2 QAF の背景と活動状況

有効なモデルによる予測結果が、すべての規制目的で使用されるわけではない。(Q)SAR 予測、または複数の予測の結果を特定の規制目的で使用する場合、特定のアプリケーションのコンテキスト（適切な解釈のための資源を提供する枠組み）で予測モデルの妥当性を検証する必要がある。モデルの評価のための原則については合意されていたが、(Q)SAR 予測および複数の予測の結果を規制に使用するための評価については共通化された一連の原則を確立する必要があった。

2020 年後半、(Q)SAR 評価フレームワーク (QAF) を開発するための高等衛生研究所 (ISS) 主導のプロジェクトが OECD 危険評価作業部会 (WPHA) に提案され、早い段階で作業計画に追加された。2021 年段階でこのプロジェクトには、チェックリストの形式で (Q)SAR モデルと予測結果を評価するための原則とチェックリスト内の要素を評価するための基準が含まれている。さらに、欧州化学庁 (ECHA) がプロジェクトの共同責任者として ISS に加わり QAF に関する意見や検討を提供するために 40 名以上の専門家からなる QAF 専門家グループが組織された。QAF はイタリアの Istituto Superiore di Sanita (ISS) および欧州化学品庁 (ECHA) が主導している。

本グループは 2021 年から 2023 年にかけて会合を通して小規模なサブグループが草案作成に貢献した。OECD QAF 専門家グループは、複数の予測に基づく (Q)SAR 予測と結果の評価に関する OECD 原則を確立し、モデル、予測、および複数の予測からの結果の評価を実際に行うためのチェックリストを策定した。これらの内容について記載したガイダンス文書 ((Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship models, predictions, and results based on multiple predictions No.386 以下 QAF ガイダンス) は、OECD の化学およびバイオテクノロジー委員会の責任の下で 2023 年 8 月公表されている。このガイダンスでは前

述の OECD の検証原則²（5 原則）に基づいて具体化し文言等の整理されたものとなっている。2023 年 10 月 17 日から 18 日に実施された、第 20 回 OECD の QSAR Toolbox Management Group 会議で (Q)SAR Assessment Framework（以下 QAF）の活動報告が実施されている。

3.2.3 QAF ガイダンスの概要について

本ガイダンスの内容は以下のとおりとなっている。すなわち 1. (Q)SAR モデルのモデルチェックリストによる評価、2. (Q)SAR 予測の予測チェックリストによる評価、3. 複数予測モデルによる予測結果の評価および考察の構成となっている。

1 Assessment of (Q)SAR Models (Model Checklist)

- 1.1 Defined endpoint
 - 1.2 Unambiguous algorithm
 - 1.3 A defined domain of applicability
 - 1.4 Appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity
 - 1.5 Mechanistic interpretation
 - 1.6 Outcome of the assessment of the model
 - 1.7 Conclusions on the assessment of the model
- Note

2 Assessment of (Q)SAR Predictions (Prediction Checklist)

- 2.1 Correct input(s) to the model
 - 2.2 Substance within the applicability domain
 - 2.3 Reliability of the prediction(s)
 - 2.4 Outcome fit for the regulatory purpose
 - 2.5. Conclusion on the assessment of an individual prediction
- Notes

3 Assessment of a (Q)SAR Result derived from multiple predictions (Result Checklist)

- 3.1 When to use the Result Checklist
- 3.2 Uncertainty and outcome of the (Q)SAR Result

4 Final considerations

Annex A. (Q)SAR model reporting format (QMRF) v.2.1

Note

Annex B. (Q)SAR prediction reporting format (QPRF) v.2.0

Note

Annex C. (Q)SAR Model, Prediction and Result Checklists

Glossary of selected terms

² OECD principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of (Q)SAR Models, ENV/JM/MONO (2007)2 <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/37849783.pdf> (OECD, 2007)

この文書の主な対象は規制当局とその関係者であり、さらに、他の(Q)SAR ユーザには、規制目的で(Q)SAR を使用する際に QAF を参照することを勧めている。重要な点として、規制目的での(Q)SAR の評価は、その有効性の確認に限定されるべきではない。

有効な QSAR モデルであっても特定の状況では許容できない予測結果になる可能性があるため、規制目的での QSAR の評価は有効性の確認に限定されるものではない。このため、QAF に基づきモデルの検証に関する前述の OECD 原則に基づいて新たな(Q)SAR 予測と複数の予測に基づく結果の評価が必要であり、そのためのチェックリストが作成されている。評価を効率化するために、チェックリストは評価で考慮すべき要素 (Assessment Elements: AE) に細分化されて記載されている。

3.2.3.1 チェックリストの概要

QSAR による予測結果の受け入れ可能性を評価する基準として、1) 正しい入力、2) モデルの適用範囲内での物質の適合、3) モデルの信頼性および 4) 特定された目的に対する結果の適合性に関する 4 つの原則が確立されている。(OECD (Q)SAR 予測原則参照)。評価を合理化するために、各原則は評価で考慮すべき要素 (評価要素: Assessment Elements、AEs) に細分化されている。

AEs は、Annex C で利用可能な 3 つのチェックリスト (別文書として提供されるモデル チェックリスト、予測チェックリスト、および結果チェックリスト) に含まれており、実際の(Q)SAR の使用の受け入れ可能性を評価するために使用できる。

各 AEs は満たされるか満たされないか、文書化されないか、不適用かが評価され、チェックリストには各 AEs の詳細と例も記載されている。

複数の予測に基づいて予測結果を評価する場合、モデルチェックリストを他のチェックリストと一緒に使用する必要がある。この場合、許容可能なモデルの使用が評価の最初のステップと考えることができる。

モデルが許容できるとみなされる場合、評価では他のチェックリストでさらに評価する必要がある。モデルが受け入れられないとみなされる場合、予測と結果をさらに検討することなく評価は終了する。

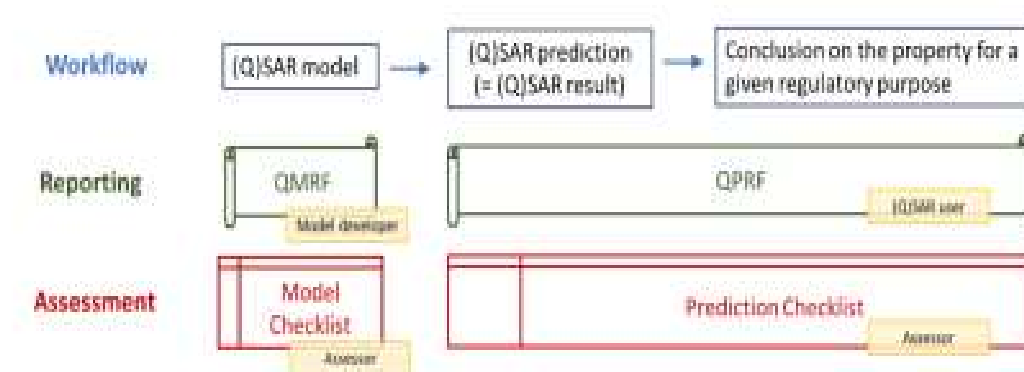
3.2.3.2 評価におけるチェックリストの位置づけと利用

予測チェックリストと結果チェックリストは、個々の(Q)SAR 予測 (図 11. Fig. 1 参照) と複数の予測 (Fig. 2 参照) に基づく結果をそれぞれ評価するために使用される。これらは、OECD (Q)SAR 予測原則に基づいた AEs で構成されており、評価にとっての重要度に応じて重

みが異なる。重み付けのデフォルト値の推奨値は予測チェックリストと結果チェックリストに記載されているが、評価者は独自の規制枠組みやパラダイムに合わせて重み付けを変更できる。さらに、評価者は、このガイダンスとチェックリストの例に従って、各評価要素に半定量的な不確実性の値（低、中、高）を割り当てることができる。最終的に予測の全体的な不確実性は、各 AEs に関連する不確実性と評価におけるその重みを考慮して決定される。使用目的と個々の予測の不確実性のレベルに基づいて、評価者は評価の結果について結論を下すことができる（つまり、予測が使用目的に対して許容できるかどうか）。複数の予測に基づく結果の場合、各予測の個別の評価に加えて、結果チェックリストでは、最終結果を決定するために予測が正しく統合されているかどうかを評価するための 1 つの追加 AEs が考慮される。最終結果の不確実性のレベルは、個々の予測の不確実性と追加の AEs を重み付けすることによって決定される。

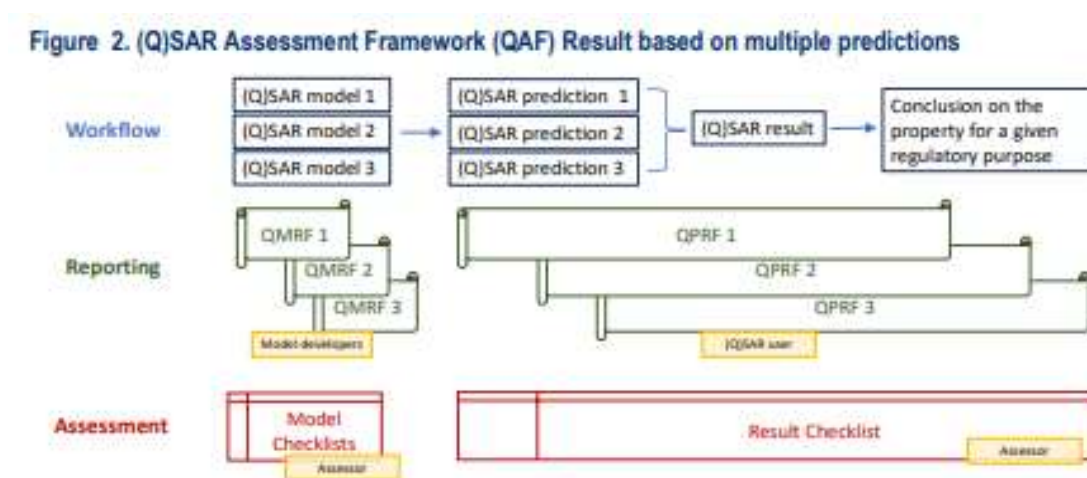
図 11 (Fig. 1) OECD (Q)SAR 評価フレームワーク (QAF) に基づく個別予測に基づく結果の (Q)SAR 情報のワークフロー

Figure 1. (Q)SAR Assessment Framework (QAF) Result based on an individual prediction



注: モデルに関する情報は、モデル開発者が作成した (Q)SAR Model Reporting Format (QMRF) ドキュメントで報告される。規制当局が QAF モデル チェックリストを使用して評価する。(Q)SAR 予測に関する情報は、(Q)SAR 予測で報告される。(Q)SAR ユーザによって報告フォーマット (QPRF) 文書が作成され、規制当局によって QAF 予測チェックリストを使用して評価される。チェックリストは、評価者の作業を容易にするために、(Q)SAR ユーザによって事前に編集される。

図 12 (Fig. 2) OECD (Q)SAR 評価フレームワーク (QAF) に従った複数の予測に基づく結果に関する (Q)SAR 情報のワークフロー



注：モデルに関する情報は、モデル開発者によって作成された (Q)SAR Model Reporting Format (QMRF) 文書で報告される。規制当局は QAF モデル チェックリストを使用して評価する。(Q)SAR の予測と結果に関する情報は、(Q)SAR で報告される。(Q)SAR ユーザによって予測レポート形式(QPRF) 文書が作成され、規制当局によって QAF 結果チェックリストを使用して評価される。QPRF は個々の予測を報告するように設計されており、複数の予測を個々の予測に統合することを説明するためのフィールドが限られている。このため、複数の予測に基づいて (Q)SAR 結果を報告するための追加テンプレートの公開が検討されている。

3. 2. 3. 2 QMRF と QPRF

QAF を補完するために、(Q)SAR モデル レポート形式(QMRF)および(Q)SAR 予測レポート形式(QPRF)が更新されている。QPRF (QSAR Prediction Reporting Format) は QMRF (QSAR Model Reporting Format) とは異なり実際に開発されたシステムの予測（解析）結果や精度を評価する報告レポート形式である。開発者あるいはユーザが既存の予測モデルの精度等の性能や機能を自主的に評価することによってシステム改良の参考とするものであり、OECD・QSAR ツールボックス搭載のための事前評価スキームではない。これに対し QMRF はシステムの OECD・QSAR ツールボックス搭載にあたって事前に予測モデルの評価が可能なスキームを設定したものとなっている。

QMRF の更新は、予測対象と順序の変更がなく、各予測で期待される情報の記述のみに関係しているが、QPRF は、新しく確立された OECD (Q)SAR 予測原則を反映するためより広範囲に更新されている。更新された QMRF および QPRF のテンプレートは、このドキュメントの付録 (Annex. A) として記載されている。専門家グループは、(Q)SAR アプローチを含む事例研究について、OECD IATA 事例研究プロジェクトに基づく QAF 原則のさらなる使用と適

用を推奨している。

3.2.3.3 AI-SHIPS 評価における QMRF の内容およびその作成について

AI-SHIPS については QMRF 作成が OECD・QSAR ツールボックス搭載への必須事項であり、必要かつ可能な限りの記載が求められる。実際には QMRF 自体を評価されるものではなく、あくまでもシステムの概要を記載した情報として取り扱われる。OECD QSAR ツールボックスへの搭載は、あくまでも OECD・QSAR ツールボックス coordination group (LMC: Laboratory of Mathematical Chemistry、ブルガス大学)、ECHA、OECD) で評価されることになる。

QMRF で提供される一連の情報は (Q)SAR の規制への適用検討を促進するために使用される。この目的のために、QMRF の構造は、(Q)SAR モデルの規制目的の検証に関する OECD 原則を可能な限り反映するように設定されている。QMRF の作成に当たっては、OECD「(定量的)構造活性相関モデルの検証に関するガイダンス文書」を参照することを推奨している。JRC QSAR モデル データベース⁴を介して公開する目的で QSAR モデルを編集するためのステップバイステップ ガイダンスが別途、用意されている。

QMRF の報告様式は Annex A. (Q)SAR model reporting format (QMRF) v.2.1 として公表されている。QMRF v.2.1 は QMRF テンプレートのマイナーアップデートであり、QMRF の記述のみに限定している。Annex A. については 3.2.3.5 項にその詳細を記述する。

3.2.3.4 QMRF 及び QPRF の規制との関係

QMRF、QPRF の結果について、毒性の種類、特殊性や状況や使用状況によっては、すべての AE (Assessment Elements: アセスメント要素) が適用可能または必要とされるわけではない。各規制当局はその判断にあたって目的、規制の枠組みと状況を検討し、特定の評価においてどの要素を体系的に利用するか精査する必要がある。AE が満たされているかどうかを判断するための目安となる敷居値が一部の当局によって別途導入される場合もある。物質とモデルの AD (applicability domain: 予測可能領域) の関係も重要である。本来的には、その物質は明らかにモデルの AD 内に収まることが求められる。そうでない場合でも、他の信頼性の面から問題が発生する可能性がある。予測または結果が正しく信頼

⁴ JRC QSAR モデル データベースは、JRC の EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM) に提出された定量的構造活性相関 (QSAR) モデルの有効性に関する情報を提供するアーカイブ

できるものであっても、予測や結果は目的に適合する場合にのみ使用できると考えるべきである。

(Q)SAR による予測結果の適用に関する規制要件を設定することで、この規制適用上の可否の評価が容易になる。複数の予測を 1 つの結果に統合する場合は、その理由の説明と正当化が必要であり、統合的な結果を導き出すために使用することが不可欠である。

一連の QAF チェックリストには、実際に評価を実行するのに役立つ詳細な説明と例が記載されているが、この文書の発行後、より規制に特化したガイダンス文書やケーススタディが追加される可能性がある。

Annex A. (Q)SAR model reporting format (QMRF) v. 2.1

Element		Explanation
1.	QSAR identifier	
1.1.	QSAR identifier (title)	Provide the title of the model. The title should include keywords such as: endpoint modelled (as detailed as possible and consistent with section 3 of the QMRF, recommended), name of the model, name of the modeller, and name of the software and version coding the model. Examples: "EPI Suite™ BIOWIN v4.10 for Biodegradation"; "TOPKAT Rabbit Skin Irritation (Draize test) for Acyclic compounds (Acids, Amines, Esters) Severe vs Non/Mild/Moderate skin irritation".
1.2.	Other related models	If applicable, identify any model that is related to the model described in the present QMRF. Example: TOPKAT Rabbit Skin Irritation (Draize test) for Acyclic compounds (Acids, Amines, Esters) NEG/MLD v MOD/SEV Model Nonirritant vs. Mild/Moderate skin irritation" is related to the model mentioned in 1.1: "TOPKAT Skin Irritation Acyclic compounds (Acids, Amines, Esters) Severe vs. Non/Mild/Moderate skin irritation MOD v SEV Model."
1.3.	Software coding the model	Specify the name and the version of the software that implements the model. Examples: "BIOWIN v. 4.2 (EPI Suite)"; "TOPKAT v. 6.2". If the model is implemented as a web service, please report link to the service. If no software implements the model, please state this.
2.	General information	
2.0.	Abstract	A free text description of the context and background of the (Q)SAR model. In addition, a more comprehensive explanation should be added if there is no scientific article about the model or if the presented model is based on several scientific articles. If the model is adapted from a scientific article, or from data obtained from open (or closed) sources, it must be clearly stated, and the changes made during the adoption of the model must be described.
2.1.	Date of QMRF	Report the date of QMRF drafting (day/month/year). Example: "5 November 2023".
2.2.	QMRF author(s) and contact details	QMRF author(s) and contact details: Indicate the name and the contact details of the author(s) of the QMRF (first version of the QMRF).
2.3.	Date of QMRF update(s)	Date of QMRF update(s): Indicate the date (day/month/year) of any update of the QMRF. The QMRF can be updated for a number of reasons such as additions of new information (e.g. addition of new validation studies in section 7) and corrections of information. However, please note that if the (Q)SAR itself is being updated (i.e. changes in training set or modelling) this should be regarded as a new model which should have a new QMRF, rather than an update of the old QMRF.
2.4.	QMRF update(s)	QMRF update(s): Indicate the name and the contact details of the author(s) of the QMRF updates (see field 2.3) and list which sections and fields have been modified and why.

2.5.	Model developer(s) and contact details	Model developer(s) and contact details: Indicate the name of model developer(s)/author(s), and the corresponding contact details; possibly report the contact details of the corresponding author.
2.6.	Date of model development and/or publication	Date of model development and/or publication: Report the year of release/publication of the model described in this QMRF.
2.7.	Reference(s) to main scientific papers and/or software package	Reference(s) to main scientific papers and/or software package: List the main bibliographic references (if any) to original paper(s) explaining the model development and/or software implementation. Any other reference such as references to original experimental data and related models can be reported in field 9.2 "Bibliography". Please note, that it should be clearly indicated if the scientific paper(s) refer to an earlier model version / model than the one addressed in the QMRF.
2.8.	Availability of information about the model	Availability of information about the model: Indicate whether the model is proprietary or non-proprietary and specify (if possible) what kind of information about the model cannot be disclosed or are not available (e.g., training and external validation sets, source code, and algorithm). Example: "The model is non-proprietary: full description of the model algorithm is available, training and test sets are available as supplementary material of original research article"; "The model is non-proprietary: training and test sets are available in model repository X"; "The model is non-proprietary: but the training and test sets are not available"; "The model is proprietary and: the algorithm and the data sets are confidential"; "The model is proprietary: the algorithm and data sets and model development are confidential, however the model is implemented in a public web service".
2.9.	Availability of another QMRF for exactly the same model	Availability of another QMRF for exactly the same model: Indicate if you are aware or suspect that another QMRF is available for the current model you are describing. If possible, identify this other QMRF.

3	Defining the endpoint - OECD Principle 1: "A DEFINED ENDPOINT"	PRINCIPLE 1: "A DEFINED ENDPOINT". ENDPOINT refers to any physicochemical, biological, or environmental property/activity/effect that can be measured and therefore modelled. The intent of PRINCIPLE 1 (a QISAR should be associated with a defined endpoint) is to ensure clarity in the endpoint being predicted by a given model, since a given endpoint could be determined by different experimental protocols and under different experimental conditions. It is therefore important to identify the experimental system and test conditions that is being modelled by the QISAR.
3.1.	Species	Species: if applicable, indicate the species for the endpoint being modelled. Taxon, species, strain, clone, type of organism, cell type, or other (e.g., <i>in chemico</i>) Example: Fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>)
3.2.	Endpoint	Endpoint: describe the endpoint that is modelled. The experimental protocol(s) and test conditions applied for the training set data together with the subsequent data curation for (Q)SAR modelling determine the endpoint predicted by the model.
3.3.	Comment on endpoint	Comment on the endpoint: Include in this field any other information to define the endpoint being modelled. Specify the endpoint further if relevant, e.g. according to test organism such as species, strain, sex, age or life stage; according to test duration and protocol; according to the detailed nature of endpoint etc.
3.4.	Endpoint units	Endpoint units: Specify the units of the endpoint measured. For categorical endpoints, provide details on the scale and eventual conversions.
3.5.	Dependent variable	Dependent variable: Specify the relationship between the dependent variable being modelled and the endpoint measured since the two quantities may be different. Example: For modelling purposes all rate constants (i.e. Nitrate radical degradation rate constant (kNO3) were transformed to logarithmic units and multiplied by -1 to obtain positive values. The dependent variable is: -log(kNO3).
3.6.	Experimental protocol	Experimental protocol: Make any useful reference to a specific experimental protocol(s) (for example OECD Test Guideline number) followed in the collection and evaluation of the experimental data sets.
3.7.	Endpoint data quality and variability	Endpoint data quality and variability: provide available information about the experimental test data quality selection and evaluation and include a description of the data quality used to develop the model. This includes provision of information about in terms of the known variability of the test data, i.e. repeatability (variability over time) and reproducibility (variability between laboratories) and sources of error (confounding factors which may influence testing results) etc. Please also as far as possible provide information about test chemical purity. Ideally, (Q)SARs should be based on experimental tests performed with test chemical of high purity to assure good correlation between structures and

		effect. Test chemical purity should preferably be provided for the individual substances used in the training and validation sets. The data curation procedure and its effect on data quality should also be described here.
4	Defining the algorithm - OECD Principle 2 : "AN UNAMBIGUOUS ALGORITHM"	PRINCIPLE 2: "AN UNAMBIGUOUS ALGORITHM". The (Q)SAR estimate of an endpoint is the result of applying an ALGORITHM to a set of structural parameters which describe the chemical structure. The intent of PRINCIPLE 2 (a (Q)SAR should be associated with an unambiguous algorithm) is to ensure transparency in the model algorithm that generates predictions of an endpoint from information on chemical structure and/or physicochemical properties. In this context, algorithm refers to any mathematical equation, decision rule or output approach.
4.1.	Type of model	Type of model: Describe the type of model, e.g., equation based, fragment/alert based (expert rule-based and/or statistical based), etc..
4.2.	Explicit algorithm	Explicit algorithm: Report the algorithm (only the algorithm) for generating predictions from the descriptors and/or structural fragments/alerts; more text information about the algorithm can be reported in the following fields of this section or as supporting information (see field 9.3). If the algorithm is too long and complicated, include in this field a reference to a scientific paper or another document where the algorithm and/or general modelling approach is described in detail. If possible, the algorithm should be made available in a machine-readable manner (e.g., PMML or some other model describing format). This material can be attached as supporting information or made available in an open access repository. This material can be attached as supporting information. If the algorithm cannot be disclosed or fully disclosed due to confidentiality, it should be explicitly stated.
4.3.	Descriptors in the model	Descriptors in the model: Identify the number and the name or identifier of the descriptors included in the model. In this context, descriptors refer to e.g. physicochemical parameters, structural fragments etc.
4.4.	Descriptor selection	Descriptor selection: Indicate the number and the type (name) of descriptors /decision rules initially screened, and explain the method used to select the descriptors and develop the model from them.
4.5.	Algorithm and descriptor generation	Algorithm and descriptor generation: Explain the approach used to derive the algorithm and the method (approach) used to generate each descriptor.
4.6.	Software name and version for descriptor generation	Software name and version for descriptor and algorithm generation: Specify the name and the version of the software used to generate the descriptors and the algorithm. If relevant, report the specific settings chosen in the software to generate a descriptor or the algorithm.
5.3.	Software name and version for applicability domain assessment	Software name and version for applicability domain assessment: Specify the name and the version of the software used to apply the applicability domain method, where applicable. If relevant, report the specific settings chosen in the software to apply the method.
5.4.	Limits of applicability	Limits of applicability: Describe for example the inclusion and/or exclusion rules (fixed or probabilistic boundaries, structural features, descriptor space, response space) that define the applicability domain.
6	Defining goodness-of-fit and robustness (internal validation) – OECD Principle 4: "APPROPRIATE MEASURES OF GOODNESS-OF-FIT, ROBUSTNESS AND PREDICTIVITY"	PRINCIPLE 4: "APPROPRIATE MEASURES OF GOODNESS-OF-FIT, ROBUSTNESS AND PREDICTIVITY". PRINCIPLE 4 expresses the need to perform validation to establish the performance of the model. GOODNESS-OF-FIT and ROBUSTNESS refer to the internal model performance.
6.1.	Availability of the training set	Availability of the training set: Indicate whether the training set is somehow available (e.g., published in a paper, embedded in the software implementing the model, stored in a database) and appended to the current QMRf as supporting information (field 9.3). If it is not available, explain why. Example: "It is available and attached" "It is available but not attached", "It is not available because the data set is proprietary", "The data set could not be retrieved".
6.2.	Available information for the training set	Available information for the training set: Indicate whether the following information for the training set is reported as supporting information (see field 9.3): a) Chemical names (common names and/or IUPAC names); b) CAS numbers; c) SMILES; d) InChI codes; e) MOL files; f) Structural formula; g) If the dataset contains nanomaterials; h) test chemical purity for individual substances; i) Any other structural information.
6.3.	Data for each descriptor variable for the training set	Data for each descriptor variable for the training set: Indicate whether the descriptor values of the training set are available and are attached as supporting information (see field 9.3).
6.4.	Data for the dependent variable for the training set	Data for the dependent variable (response) for the training set: Indicate whether dependent variable values of the training set are available and attached as supporting information (see field 9.3).

6.5.	Other information about the training set	Regardless of whether the training set is made available, other information about the training set: Indicate any other relevant information about the training set (e.g. number and type of compounds in the training set (e.g. for models predicting positive and negative results the number of positives and the number of negatives in the training set)). Also indicate the rationale on the selection of the different compounds of the training set here.
6.6.	Pre-processing of data before modelling	Pre-processing of data before modelling: Indicate whether raw data have been processed before modelling (e.g. averaging of replicate values); if yes, report whether both raw data and processed data are given.
6.7.	Statistics for goodness-of-fit	Statistics for goodness-of-fit: Report here goodness-of-fit statistics: in the case of models for continuous endpoints, report at least r^2 , r^2 adjusted, RMSE; in the case of models for categorical endpoints, report at least sensitivity, specificity, true positives (TP), true negatives (TN), false negatives (FN), false positives (FP)
6.8.	Robustness - Statistics obtained by leave-one-out cross-validation	Robustness – Statistics obtained by leave-one-out cross-validation: Report here the corresponding statistics.
6.9.	Robustness - Statistics obtained by leave-many-out cross-validation	Robustness – Statistics obtained by leave-many-out cross-validation: Report here the corresponding statistics, the strategy for splitting the data set (e.g. random, stratified), the percentage of left out compounds and the number of cross-validations.
6.10.	Robustness - Statistics obtained by Y-scrambling	Robustness – Statistics obtained by Y-scrambling: Report here the corresponding statistics and the number of iterations.
6.11.	Robustness - Statistics obtained by bootstrap	Robustness – Statistics obtained by bootstrap: Report here the corresponding statistics and the number of iterations.
6.12.	Robustness - Statistics obtained by other methods	Robustness – Statistics obtained by other methods: Report here the corresponding statistics.
7	Defining predictivity (external validation) – OECD Principle 4: “APPROPRIATE MEASURES OF GOODNESS-OF-FIT, ROBUSTNESS AND PREDICTIVITY”	PRINCIPLE 4: “APPROPRIATE MEASURES OF GOODNESS-OF-FIT, ROBUSTNESS AND PREDICTIVITY”. PRINCIPLE 4 expresses the need to perform validation to establish the performance of the model. PREDICTIVITY refers to the external model validation. Section 7 can be repeated (e.g., 7.a, 7.b, 7.c, etc) as many times as necessary if more validation studies need to be reported in the QMRF.

7.1.	Availability of the external validation set	Availability of the external validation set: Indicate whether an external validation set is available and appended to the current QMRF as supporting information (field 9.3). If it is not available, explain why.
7.2.	Available information for the external validation set	Available information for the external validation set: Indicate whether the following information for the external validation set is reported as supporting information (see field 9.3): a) Chemical names (common names and/or IUPAC names); b) CAS numbers; c) SMILES; d) InChI codes; e) MOL files; f) Structural formula; g) If the dataset contains nanomaterials; h) test chemical purity for individual substances; i) Any other structural information.
7.3.	Data for each descriptor variable for the external validation set	Data for each descriptor variable for the external validation set: Indicate whether descriptor values of the external validation set are somehow available and attached as supporting information (see field 9.3).
7.4.	Data for the dependent variable for the external validation set	Data for the dependent variable for the external validation set: Indicate whether dependent variable values of the external validation set are somehow available and attached as supporting information (see field 9.3).
7.5.	Other information about the external validation set	Other information about the external validation set: Indicate any other relevant information about the validation set. Example: “External validation set with 56 compounds appended”.
7.6.	Experimental design of test set	Experimental design of test set: Indicate any experimental design for getting the validation set (e.g. by randomly setting aside chemicals before modelling, by literature search after modelling, by prospective experimental testing after modelling, etc.).
7.7.	Predictivity - Statistics obtained by external validation	Predictivity – Statistics obtained by external validation: Report here the corresponding statistics. In the case of classification models, include false positive and negative rates.
7.8.	Predictivity - Assessment of the external validation set	Predictivity – Assessment of the external validation set: Discuss whether the external validation set is sufficiently large and representative of the applicability domain. Describe for example the descriptor and response range or space for the validation test set as compared with that for the training set. Here the descriptor values of the chemicals predicted by the model (training set) should be compared with the descriptor value range of the test set. In addition, the distribution of the response values of the chemicals in the training set should be compared to the distribution of the response values of the test set. Predictivity of certain (Q)SARs can be measured by a cross-validation procedure qualifying it to be a “n-fold external validation procedure” or “external cross-validation”

7.9.	Comments on the external validation of the model	Comments on the external validation of the model: Add any other useful comments about the external validation procedure.
8	Providing a mechanistic interpretation - OECD Principle 5: "A MECHANISTIC INTERPRETATION, IF POSSIBLE"	PRINCIPLE 5: "A MECHANISTIC INTERPRETATION, IF POSSIBLE". According to PRINCIPLE 5, a (Q)SAR should be associated with a mechanistic interpretation, if possible.
8.1.	Mechanistic basis of the model	Mechanistic basis of the model: Provide information on the mechanistic basis of the model (if possible). In the case of (Q)SARs using structural features as descriptors, you may want to describe (if possible) the molecular features that underlie the properties of the molecules containing the substructure (e.g. a description of how sub-structural features could act as nucleophiles or electrophiles, or form part or all of a receptor-binding region). In the case of (Q)SARs using numeric descriptors, you may give (if possible) a physicochemical interpretation of the descriptors used (consistent with a known mechanism of biological action). If it is not possible to provide a mechanistic interpretation, try to explain why.
8.2.	A priori or a posteriori mechanistic interpretation	A priori or a posteriori mechanistic interpretation: Indicate whether the mechanistic basis of the model was determined a priori (i.e. before modelling, by ensuring that the initial set of training structures and/or descriptors were selected to fit pre-defined known mechanism of action) or a posteriori (i.e. after modelling, by interpretation of the final set of training structures and/or descriptors).
8.3.	Other information about the mechanistic interpretation	Other information about the mechanistic interpretation: Report any other useful information about the (purported) mechanistic interpretation described in the previous fields (8.1 and 8.2) such as any reference supporting the mechanistic basis.
9	Miscellaneous information	
9.1.	Comments	Comments: Add here other relevant and useful comments (e.g. other related models, known applications of the model) that may facilitate regulatory considerations on the model described. Include if relevant experience obtained by use of model prediction for various types of regulatory decisions (incl. references as appropriate).
9.2.	Bibliography	Bibliography: Report useful references other than those directly associated with the model development (references describing the model development are reported in field 2.7).
9.3.	Supporting information	Supporting information: Indicate whether supporting information is attached (e.g. external documents) to this QMRF and specify its content and possibly its utility. This should cover structures in the training, set, and validation sets, response variable value, descriptor values, whether the training and test sets are submitted in defined file formats (txt, csv, SDF, etc.), model (e.g., pmmf), predictions for training and validation sets and other documents, as relevant

3.2.3.5 Annex A. (Q)SAR model reporting format (QMRF) v.2.1

QMRF 記載内容の詳細は以下の通り。(以下項番:フィールドは原文通り)

1. QSAR の識別

1.1 QSAR identifier (タイトル):

関連する内容を含む、モデルの短くわかりやすいタイトルを提供。考えられるキーワードは次のとおり: モデル化されたエンドポイント (フィールド 3.2 推奨で指定されているとおり)、モデルの名称、モデラーの名称、およびモデルをコーディングしているソフトウェアの名称。例: 「BIOWIN for 生分解」; 「TOPKAT 発生毒性の潜在的脂肪族モデル」。

1.2 その他の関連モデル:

もし適用可ならば、現在の QMRF で記載されているモデルに関係する最近のモデルを特定する。例: 「TOPKAT 発生毒性の可能性のあるヘテロ芳香族モデルと TOPKAT」、「発生毒性潜在的炭素芳香族モデル」(これら 2 つのモデルは、一次モデル「TOPKAT 発生毒性潜在的脂肪族モデル」に関連)。

1.3 モデルを実装するソフトウェア:

モデルを実装するソフトウェアの名称とバージョンを定める。例：「BIOWIN v. 4.2 (EPI Suite)」、「TOPKAT v. 6.2」、一般情報

2.0 概要 (Q)SAR モデルの内容と背景に関する論述。

より包括的なモデルに関する科学論文がない場合、または提示されたモデルがいくつかの科学論文に基づいている場合は説明を追加する必要がある。モデルが科学論文、またはオープン（またはクローズド）ソースから得られたデータから適応されている場合、情報源は明確に記載しモデルの採用中に行われた変更を説明する必要がある。

2.1 QMRF の日付：

QMRF 起草日（日/月/年）

2.2 QMRF の作成者と連絡先の詳細：

QMRF の名前と連絡先の詳細を示す。QMRF（QMRF の最初のバージョン）の作成者

2.3 QMRF 更新日：

QMRF の更新日（日/月/年）を示す。QMRF は、新しい情報追加（セクション 7 の新しい検証研究の追加など）や情報の修正など、さまざまな理由で更新される可能性がある。

2.4 QMRF 更新内容：

QMRF 更新（フィールド 2.3）の作成者の名前と連絡先の詳細を示し、どのセクションとフィールドが変更されたかをリストする。QSAR モデル レポートを作成する。

名字 欧州委員会・共同研究センター 研究所/部門/活動名

電話番号 +xx (x)xx xxxx ・ 電子メール：forename.surname@ec.europa.eu

以下 省略

2.5 モデル開発者と連絡先の詳細：

モデル開発者/作成者の氏名、および対応する連絡先の詳細。責任著者の連絡先の詳細を報告する。

2.6 モデルの開発日および/または出版日：

モデルのリリース/出版年を報告する。現在の QMRF に記載されているモデルの公開/公表日を報告する。

2.7 参照となる主要な科学論文および/またはソフトウェア パッケージ：

モデル開発および/またはソフトウェア実装を説明する原著論文への主な参考文献のリスト(ある場合)。元の実験データや関連モデルへの参照情報など、その他の参照情報はフィールド 9.2「参考文献」で報告できる。

2.8 モデルに関する情報の利用（入手）可能性：

モデルが独自のものであるかどうかを示す。(可能であれば)モデルに関して公開できない、または利用できない情報を特定する。

例：トレーニングおよび外部検証セット、ソースコード、アルゴリズム

あるいは、

- ・「モデルは独自のものではないが、トレーニングセットとテストセットは利用できない。」
- ・「モデルは独自のものであり、アルゴリズムとデータセットは機密である。」
- ・「モデルは非独自仕様である。トレーニングセットとテストセットはモデルリポジトリ X で利用可能。」
- ・「このモデルは独自のものではない。しかし、トレーニングセットとテストセットは利用できない。」
- ・「モデルは独自のものであり、アルゴリズムとデータセットは機密である。」
- ・「モデルは独自のものである。アルゴリズム、データセット、モデル開発は機密だが、モデルは機密である。パブリック Web サービスに実装されている。」

2.9 他の同一モデルの QMRF の入手可能性：

説明している現在のモデルには別の QMRF が使用可能であると気が付いているかまたは推察しているか。可能であれば、この他の QMRF を特定すること。

3. 「定義されたエンドポイント」原則 1

エンドポイントとは、物理化学的、生物学的、または環境への影響等を測定できるようにモデル化したもの。原則 1 (a(Q) SAR は定義されたエンドポイントに関連付けられるべき)の目的は、特定のモデルによって予測されるエンドポイントは異なる実験プロトコルおよび異なる実験条件下で決定される可能性があるため、その明確さを確保することにある。それゆえに対象となる Q) SAR によってモデル化された実験システムと試験条件を特定することが重要である。

3.1 エンドポイントの生物種：

該当する場合、モデル化されているエンドポイントの種を示す。分類群、種、株、クローン、種類、生物、細胞型、またはその他(例：chemico)

例：ファットヘッドミノー (Pimephales promelas)

3.2 エンドポイント:

モデル化されたエンドポイントを記載。トレーニングセットデータに適用される実験プロトコルとテスト条件と共にモデルによって予測されるエンドポイントを考慮するための (Q)SAR モデリングのために集積された関連するデータによって説明。

3.3 エンドポイントに関するコメント:

モデル化されているエンドポイントを定義するためのその他の情報を含む。左記に該当する場合、さらにエンドポイントを特定する。

例: 試験生物に応じた種、株、性別、年齢、ライフステージなどやテスト期間と詳細な性質に応じてプロトコルやエンドポイントなど。

3.4 エンドポイントの単位:

測定されるエンドポイントの単位を特定。カテゴリー別エンドポイントの場合は、スケールの詳細に示す。

3.5 従属変数 従属変数:

モデル化される従属変数と測定されたエンドポイントの 2 つの量は異なる可能性があるため、その関係を明確にする。

例: モデリング目的のため、すべての速度定数 (例: 硝酸塩) ラジカル分解速度定数 (k_{NO3}) は対数単位に変換され、 -1 を乗じて正の値が得られる。従属変数は $-\log(k_{NO3})$ である。

3.6 実験プロトコル: 特定の実験プロトコル (またはプロトコル) に従い、実験データセットの収集と評価を行なう。

3.7 エンドポイントのデータ品質と変動性:

テストデータに関する利用可能な情報を提供する。この情報には評価とモデルの開発に使用されたデータ品質の説明が含まれる。さらに、試験データの変動性、つまり経時的な変動による再現性と研究室間の変動による再現性、および誤差の原因 (試験結果に影響を与える可能性のある交絡因子) に関する情報等の提供が含まれる。可能な限り試験化学物質の純度に関する情報も提供すること。理想的には、(Q)SAR は構造と効果の間の良好な相関を保証するために、高純度の試験化学物質を使用して実施される実験、試験に基づくべきである。試験化学物質の純度は、トレーニングと検証セットで使用する個々の物質に対して提供されることが望ましい。データキュレーション手順とそのデータ品質への影響もここで説明する必要がある。

4. 「曖昧でないアルゴリズム」：原則 2

エンドポイントの (Q)SAR 推定値は、化学構造を記述する一連の構造パラメーターにアルゴリズムを適用した結果である。原則 2 ((Q)SAR には明確なアルゴリズムに関連付けられるべき) の目的は、化学構造および/または物理化学的特性に関する情報からエンドポイントの予測を行うモデル アルゴリズムの透明性を確保することである。この文脈では、アルゴリズムとは、あらゆる数学的手法方程式、決定ルールまたは出力アプローチを指す。

4.1 モデルの種類：

モデルの種類 (SAR、QSAR、エキスパート システム、ニューラル ネットワークなど) を説明する。

4.2 アルゴリズムの明示：

記述子および/または構造フラグメント/アラートから予測を行うためのアルゴリズム (アルゴリズムのみ) を報告する。アルゴリズムに関する詳細なテキスト情報は、このセクションの次のフィールドあるいはサポート情報として報告できる。(フィールド 9.3 を参照)。アルゴリズムが長すぎて複雑な場合は、科学論文またはアルゴリズムや一般的なモデリングのアプローチが詳しく説明されている別の文書を参照する。可能であれば、アルゴリズムは可読な方法で利用できるようにする必要がある (例：PMML または他のモデル記述形式)。この資料は、サポート情報として添付することも、オープンアクセスリポジトリで利用できるようにすることもできる。この資料はサポート情報として添付できる。機密保持のためアルゴリズムの一部又は全部を開示できない場合は、明示的に記載する必要がある。

4.3 モデル内の記述子：

モデルに含まれている記述子の番号と名前または識別子を特定する。この文脈において、記述子とは、例えば、物理化学的パラメーター、構造フラグメントなどを示す。

4.4 記述子の選択：

最初にスクリーニングされた記述子/決定ルールの数と種類 (名前) を示し、記述子の選択とそこからモデルを開発するために使用された方法を説明する。

4.5 アルゴリズムと記述子の生成：

アルゴリズムを導出するために使用されたアプローチと、各記述子の生成に使用された方法 (アプローチ) を説明する。

4.6 記述子生成用のソフトウェア名とバージョン：

名前とバージョンを特定。記述子の生成に使用されるソフトウェアのこと。 関連する場合は、記述子あるいはアルゴリズムを生成するためのソフトウェアで選択された特定の設定を報告する。

4.7 化学物質/記述子の比率：次の比率を報告する。：

化学物質（トレーニング セットからの化学物質）の数と該当する場合は記述子の数（該当しない場合はその理由を説明すること）。一部のタイプのモデルでは、モデル内の他のパラメーターの数（例：人工ニューラル ネットワーク モデルの隠れニューロンの数）をレポートすることも重要な場合がある。

5. 「定義された適用範囲」：OECD 原則 3

定義された適用範囲とは、モデルが所定の信頼性で予測を行う応答および化学構造空間を指す。理想的には、適用性ドメインはモデルの構造的、物理化学的、および応答空間を表現する必要がある。化学構造（x 変数）空間は、物理化学的特性および/または構造フラグメントに関する情報によって表現できる。RESPONSE（変数 y）は、予測される物理化学的、生物学的、環境的影響のいずれかになる。原則 3 によれば、(Q)SAR は定義された適用範囲に関連付けられる必要がある。適用性ドメインを評価するために複数の方法が使用されている場合、セクション 5 は必要に応じて何度でも繰り返すことが可能（例：5. a、5. b、5. c など）。

5.1 モデルの適用範囲の説明：応答および化学構造あるいはまたはモデルが統計的検証で決定された特定の信頼性で予測を行う記述子空間の定義/説明。

関連する場合は、定義された適用ドメイン（AD）を以下の観点から説明する。

- a) 固定または確率的な境界モデルが所定の信頼性で予測を行う構造および/または記述子空間。
- b) 構造的特徴、記述子、または応答空間が適用可能ドメインを定義。
- c) (Q)SAR の場合、その適用性に関する制限の説明が存在する（部分構造が適用される化学クラスに関する包含ルールおよび/または除外ルール）。
- d) (Q)SAR の場合、部分構造の分子環境のモジュール性効果を記述するルールが存在。e) (Q)SAR の場合、QSAR が適用される記述子変数の範囲を定義する包含ルールおよび/または除外ルールが存在。
- f) (Q)SAR の場合、QSAR が適用される応答変数の範囲を定義する包含ルールおよび/または除外ルールが存在。
- g) トレーニング セット内の化学物質の記述子値が、モデルによって予測されたエンドポイント値に関連してどのように分布するかを示す（グラフ）表現が存在。

5.2 適用性 (Applicability) ドメインの評価に使用された方法:

モデルの適用範囲の評価に使用される方法を記載。

5.3 適用領域評価用ソフトウェア名とバージョン:

ソフトウェアの名前を特定し該当する場合、適用性ドメイン方式を適用するために使用されるソフトウェアのバージョンを特定する。関連して適用性ドメイン方式を適用するためのソフトウェアで選択された特定の設定を報告すること。

5.4 適用範囲の制限:

適用範囲を定義する包含ルールや除外ルール (固定または確率的境界、構造的特徴、記述子空間、応答空間)などを説明。

6. 適合度および堅牢性の定義 - OECD 原則 4

原則 4: 「適合性、堅牢性、予測性の適切な尺度」。

原則 4 はモデルのパフォーマンスを確立するために検証を実行する必要性を表明している。GOODNESS-OF-FIT と ROBUSTNESS は、モデルの内部パフォーマンスを指す。

6.1 トレーニングセットの利用可能性:

トレーニングセットが何らかの方法で利用可能かどうかを示す (例: 論文で発表され、モデルを実装するソフトウェアに埋め込まれ、データベースに保存され、サポート情報として現在の QMRF に追加される (フィールド 9.3)。利用できない場合は、その理由を説明すること。例: 「入手可能であるが添付されている」「入手可能であるが添付されていない」「データセットは独自のものであるため、利用できない。」「データセットを取得できなかった。」

6.2 トレーニングセットに関する利用可能な情報:

トレーニングセットに関する以下の情報が裏付け情報として報告されているかどうかを示す (フィールド 9.3 を参照): a) 化学名 (一般名および/または IUPAC 名) b) CAS 番号。c) SMILES d) InChI コード e) MOL ファイル f) 構造式 g) データセットにナノマテリアルが含まれている場合 h) 個々の物質の化学純度のテスト i) その他の構造情報

6.3 トレーニングセットの各記述子変数のデータ:

トレーニング セットの記述子の値が利用可能であり、サポートとして添付されている。情報 (フィールド 9.3 を参照)。

6.4 トレーニングセットの従属変数（応答）のデータ:

トレーニングセットの従属変数値が利用可能であり、サポート情報として添付されている（フィールド 9.3 を参照）。

6.5 トレーニングセットが利用可能かどうかに関係なく、トレーニングセットに関するその他の情報:

トレーニングセットに関するその他の関連情報（例： トレーニングセット内の化合物の数と種類（例： 陽性と陰性の結果を予測するモデルの場合は陽性の数およびトレーニングセット内のネガティブの数）を示す。 また、トレーニング セットのさまざまな化合物の選択に関する理論的根拠もここに示す。

6.6 モデリング前のデータの前処理:

モデリングの前に生データが処理されたかどうかを示す。（例：複製値の平均化）。Yes の場合、生データと処理済みデータの両方が提供されているかどうかを報告する。

6.7 適合度の統計:

適合度の統計結果を報告する。連続エンドポイントのモデルの場合、少なくとも r^2 （最小二乗法における相関性の指標となる決定係数）、 r^2 調整済みの結果を報告（RMSE：平均二乗誤差）する。 カテゴリエンドポイントのモデルの場合、少なくとも感度、特異性、真陽性（TP）、真陰性（TN）、偽陰性（FN）、偽陽性（FP）を報告する。

6.8 堅牢性 - リーブワンアウト相互検証によって取得された統計:

ここで対応する統計結果を報告する。

6.9 堅牢性 - 多要素除外相互検証によって取得された統計: ここでレポートする。

対応する統計、データセットを分割するための戦略（ランダム、階層化など）、パーセンテージ除外された化合物の数と相互検証の数。

6.10 ロバスト性 - Y スクランプリングによって取得された統計:

対応する統計と反復回数をここに報告。

6.11 堅牢性 - ブートストラップによって取得された統計:

対応する統計および反復回数を報告。

6.12 堅牢性 - 他の方法で取得された統計:

対応するものをここに報告する

7. 予測性等の定義- 原則 4: 「適合性、堅牢性、予測性の適切な尺度」。

原則 4 は、モデルのパフォーマンスを確立するために検証を実行する必要性を表している。PREDICTIVITY (予測) は、外部モデルの検証を指す。QMRf でさらに検証研究を報告する必要がある場合は、セクション 7 (例: 7. a、7. b、7. c など) を必要に応じて何度でも繰り返すことができる。

7.1 外部検証セットの利用可能性:

外部検証セットが利用可能であり、サポート情報として現在の QMRf に追加されているかどうかを示す (フィールド 9.3)。 利用できない場合は、その理由を説明すること。

7.2 外部検証セットに関する入手可能な情報:

外部検証セットに関する以下の情報が裏付け情報として報告されているかどうかを示す (フィールド 9.3 を参照)。 a) 化学名 (一般名および/または IUPAC 名)。 b) CAS 番号。 c) SMILES。 d) InChI コード。 e) MOL ファイル。 f) 構造式。 g) データセットの場合ナノマテリアルが含まれる。 h) 個々の試験物質の化学純度 i) その他の構造情報。

7.3 外部検証セットの各記述子変数のデータ:

外部検証セットのためのそれぞれの記述子のデータ

外部検証のための記述子の値が何らの方法で入手可能であり支援情報として添付するかどうかを明示する。 (フィールド 9.3 参照)。

7.4 外部検証セットの従属変数のデータ:

外部検証セットの従属変数値が何らかの方法で利用可能であり、支援用のデータとして付属しているかどうか明示する (フィールド 9.3 を参照)。

7.5 外部検証セットに関するその他の情報:

その他の関連する情報を示す。

検証セットに関する情報。 例: 「56 個の化合物が追加された外部検証セット」。

7.6 テストセットの実験計画:

テストセットを取得するための実験計画を示す (例:モデリング前に化学物質をランダムに取っておく、モデリング後の文献検索、予測によるモデリング後の実験テストなど)。

7.7 予測性 - 外部検証によって取得された統計:

対応する統計結果をここに報告する。分類モデルの場合は、偽陽性率と偽陰性率を含める。

7.8 予測性 - 外部検証セットの評価:

外部検証セットが、検証セットとして優に大きく、適用範囲を代表するものかを議論する。たとえば、検証テストセットの記述子と応答範囲またはスペース設定部分をトレーニング用と比較する。ここでは、モデル（トレーニング セット）によって予測された化学物質の記述子の値をテストセットの記述子の値の範囲と比較する必要がある。さらに、トレーニングセット内の化学物質の応答値（従属変数の値：化学物質に由来して起きる変化の程度を指す）の分布はセットの応答値の分布と比較される必要がある。

特定の (Q)SAR の予測性は、交差検証過程によって測定できる。それを「n 倍外部検証手順」または「外部相互検証」として認定する

7.9 モデルの外部検証に関するコメント:

モデルに関するその他の外部検証手順に関する有用なコメントを追加する。

8. 「可能であれば、機械論的な解釈」。 - OECD 原則 5

原則 5 (Q)SAR によれば、可能であれば、メカニズム的な解釈と関連付けられるべきである。

8.1 モデルのメカニズムの基礎: モデルのメカニズムの基礎に関する情報を(可能ならば)提供する。

構造的特徴を記述として使用する (Q) SAR では、(可能であれば)部分構造を含む分子の特性 (例: 部分構造がどのように構成されているかすなわち求核的または求電子的に作用するか、受容体結合領域の一部またはすべてを形成する可能性があるか。)を記述したい場合がある。数値記述子を使用すると(可能であれば)使用された記述子の物理化学的解釈を与えることができる(既知の生物学的作用のメカニズムと一致する)。機械的な解釈を提供できない場合はその理由を説明すること。

8.2 先験的または事後的な機械的解釈:

先験的または事後的な機械的解釈: モデルの機械的解釈があるかどうか事前に (モデル化の前にトレーニング構造および/または記述子の初期セットが事前に定義された既知の作用機序に適合するように選択されている) または事後的に (モデリング後、トレーニング構造または記述子の解釈)明確にする。

8.3 メカニズムの解釈に関するその他の情報:

その他の有用な情報があれば報告する。8.1 および 8.2 で説明されている (意図されてい

る) 機械的解釈に関する情報メカニズムの基礎をサポートする参考文献など。

9.1 その他コメント:

その他の関連性のある有用なコメント (例: 他の関連モデル、モデルの既知の用途) をここに追加することにより、モデルに関する規制上の考慮が容易になる。さまざまな種類の規制上の決定に当たり、モデル予測の利用によって得られた関連する経験 (必要に応じて参考文献) もあれば含める。

9.2 参考文献:

モデル開発に直接関連するもの以外に有用な参考文献を報告する。(モデル開発を説明する参考文献はフィールド 2.7 に報告)。

9.3 サポート情報:

この QMRF にサポート情報 (外部文書など) が添付されているかどうかを示す。そして、その内容と場合によってはその有用性を特定する。これには、トレーニングの構造、トレーニングセットおよび検証セット (応答変数値)、記述子の値とテスト セットが定義されたファイル形式(txt、csv、SDF など)で提出することができるかどうか、モデル (例: pmml)、トレーニングおよび検証セットの予測、および関連するその他のドキュメントをカバーする必要がある。

4. システムの精度向上にむけた有害性データの蓄積に向けた対応

本システムが継続的に利用されるため、システムの精度向上に資する有害性データを取得するための課題を整理し、データの守秘義務や管理方法、データ提供者への優遇措置等や類似システム (特にデータベース) との連携可能性、新たな公表データの活用等を調査、検討した。

4.1 有害性データを取得するための課題の整理

AI-SHIPS では、基本的に化審法のラットを用いた 28 日間の反復投与毒性試験を予測対象としている。AI-SHIPS の予測精度向上にはシステムの予測プログラム、アルゴリズムの改良とあわせて良質な学習データを数多く活用することが重要となる。

AI-SHIPS では毒性発現機構に関連する *in vitro* 試験を数多く実施し、得られた試験データを活用して各毒性に関する *in vitro* 予測プログラムを構築した。この結果得られた予測値と実測値をデータマトリックス化し、これを活用して公表された個別の物質の *in vivo* の

試験データを学習データとして *in vivo* の予測システムを構築している。

動態予測については、国内の学術雑誌“薬物動態”から医薬品を中心とした吸収、分布および排泄のデータ、特に血中、臓器濃度に関する情報を収集して学習データとしている。

動態予測に供せられるデータは国内外で新規に公表される報告が少なく、かつ試験自体が高額なため企業としても最終的に開発された医薬品以外、多くの試験は実施していない。薬物動態予測の学習データの取得については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号、以下「薬機法」という）で定められた添付文書（医薬品に添付されている使用上の注意や用法・容量、服用した際の効能、副作用を記載した書面）に掲載された薬物動態の情報を学習データとすることが考えられる。ここでは前述の *in vivo* の反復投与毒性試験の取得について記載する。

4.1.1 AI-SHIPS の学習データとしての *in vivo* の反復投与毒性試験

AI-SHIPS の構築に当たっては、HESS をはじめとして公表された化審法新規審査シート、欧州 REACH 公開情報および ToxRef DB（表 16 参照）から下記の範囲で約 2,000 のデータを用いて学習データとした。

- ・ OECD TG407（28 日間反復投与経口投与毒性試験）または、OECD TG422（反復投与毒性試験と生殖/発生毒性スクリーニング試験の併合試験）で実施された毒性試験
- ・ 投与期間が 28 日以上 90 日未満（亜急性毒性に該当する）の雄のラットのデータ

表 16

情報源	説明
化審法新規審査シート	NITE J-CHECK によりダウンロード可能な化審法新規審査シートのうち、HESS v4.0 に収載されていないデータを対象として毒性情報を収集した。
REACH 登録情報	欧州化学品庁（ECHA）より閲覧可能な REACH 登録情報について、構造が特定できる化学物質かつ毒性情報が十分に記載されているデータを対象として毒性情報を収集した。
ToxRef DB	HESS v4.0 における提供頂いた ToxRef DB のラット雄の毒性試験データについて、データ精査、原著確認により用量設定が確認できた物質を対象として毒性情報を収集した。

化審法では、事業者は新規化学物質等に係る届出の際に難分解の物質の場合、スクリーニング試験として上記のいずれかの試験結果の提出が必要となっている。これらの試験結果はすべて GLP 試験であり、国際的にみても大変貴重な試験結果であり、内容の如何にかかわらずデータベース等で共有することは AI-SHIPS の学習データへの活用のみならず科学的にも製品開発上も意義深いものと考えられる。表 16 のいずれの公開情報も随時アップデートされ、これらの追加された情報を AI-SHIPS のデータマトリックスに追加し、学習データとして活用することは可能である。しかしながら、化審法の新規審査シートのケースで

は新規化学物質が申請され判定されてから 5 年以後に官報に公示され、その後に審査シートが公表されている。また、内容も報告書の記載内容を要約したものとなっており、必ずしも学習データの採用判断に十分とは言えない。また、化審法の届出に至らなかった新規化学物質（途中で開発中断となった新規化学物質等）も存在すると考えられるため、潜在的にはかなりの物質の反復投与毒性試験の未公開報告書が事業者には保有されているものと推定している。国内の事業所において反復投与毒性試験報告書の所有権は事業者にあり、かつ知的財産となっている。このような状況から AI-SHIPS の学習データ提供に主眼を置いた有害性データの提供の課題を整理、データの守秘義務や管理方法およびデータ提供者への優遇措置等の状況の調査を目的として、事業所における実態を把握すべくアンケート調査を実施した。

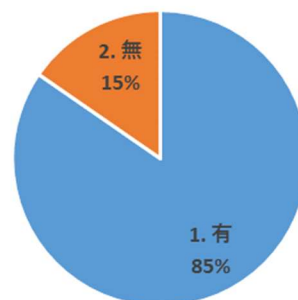
4.1.2 事業者が保有する反復投与毒性試験結果の提供可能性についての調査

本調査の実施は、令和 5 年 10 月 23 日に東京で開催された CBI 学会での AI-SHIPS ワークショップ「計算科学的手法による毒性予測手法開発に関する最新動向と今後について」、ケミカルマテリアルジャパン 2023（令和 5 年 10 月 23 日から 10 月 27 日 オンラインショップ）の参加者および一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理委員会事務局のご協力のもと同協会リスク評価 WG メンバーを対象にアンケートへの調査協力をお願いした（令和 6 年 1 月 16 日から 31 日まで）。

なお日本化学工業協会においては事前にアンケート調査の説明会（令和 6 年 1 月 16 日）を実施した。アンケートの内容としては、以下の 3 つの試験結果に係る質問事項（9 項目）を設定した。また、同様のアンケートは先に開催した CBI 学会 2023 年大会内のワークショップでも実施しており、これらの回答結果について一括して以下に記載する。アンケートの回答は必ずしも事業所としての回答とはせず、個人ベースの回答も受け付けることとした。総回答数は 13 件であった。アンケートの回答結果は以下の通り。

質問 1) 上記に関連する非公開の反復投与毒性試験結果をお持ちでしょうか。どちらかに〇をつけてください。（11）

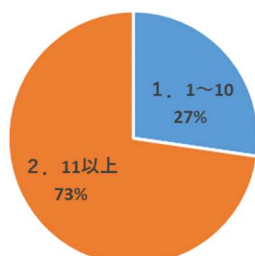
1. 該当する試験報告書あるいは情報がある。（9）
2. 該当する試験報告書、情報はない。（2）



以下は、質問 1) で「試験報告書がある」とご回答いただいた方の質問であり「該当する試験報告書はない」とご回答いただいた方は以降のご

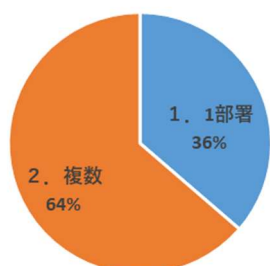
回答は不要とした。

質問 2) どの程度の物質の試験結果をお持ちでしょうか。当てはまるもの 1つ に○をつけてください。(11) 1. 1～10 (3) 2. 11以上 (8)



質問 3) 試験結果は 1 つの部署で管理されていますか。(11)

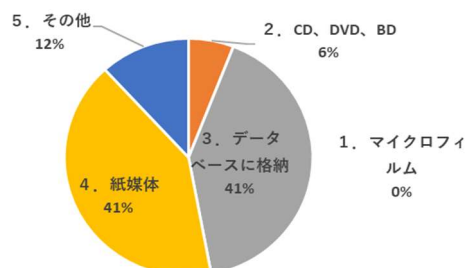
1. 試験結果は 1 部署で管理している (4) 2. 試験結果を管理している部署が複数ある (7)



質問 4) 試験結果の保存形態について、当てはまるもの **すべて** に○をつけてください。

(累計回答数：17)

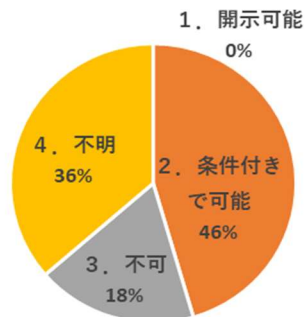
1. マイクロフィルム (0)
2. CD、DVD、BD (1)
3. データベースに格納 (7)
4. 紙媒体 (7)
5. その他の形態 (2) (上記紙媒体を PDF 化して保管)



質問 5) 試験結果を利用（開示または閲覧）させていただくことは可能でしょうか。当てはまるもの 1つ に○をつけてください。3. に○をつけた方は、可能な範囲で理由を教えてください (11)

1. 開示可能 (0) 2. 条件付きで開示または閲覧可能 (5) 3. 不可 (2)

「不可」の理由：試験結果は弊社各事業部門が保有しているため。現時点統一した形での開示は困難 ・ Not owned by ourselves, we can only view it. 4. 不明 (4)



質問 6) 質問 5) で「2.条件付きで開示または閲覧可能」と回答した方にお聞きします。どのような条件でしょうか。あてはまるもの すべて に○をつけてください。(複数回答可) (9)

1. 公開物質を限定する。(3)

具体的な条件としての意見：

- ・ 新規公示がされた後の物質についての情報提供は可能
- ・ 新規公示前の物質については、AI-SHIPS で構造式情報等が閲覧されることは無く、AI-SHIPS の情報源のみに利用される場合は可能。
- ・ NOEL が一定値以上（毒性が低い）の物質のみ、あるいは化審法で提出した物質のみ
- ・ すでに DB 等で公開済み（REACH 申請済み）、化審法にて提出した物質も可能性あり

2. 提供内容や方法を限定する。(0)

3. 提供方法を限定する。(1)

具体的な条件：

- ・ 報告書の提出はできないが、閲覧は可能
- ・ メモやインプット用のデータシート（エクセル）等は DB 登録後に廃棄

4. 利用方法を限定する。(4)

具体的な条件としての意見：

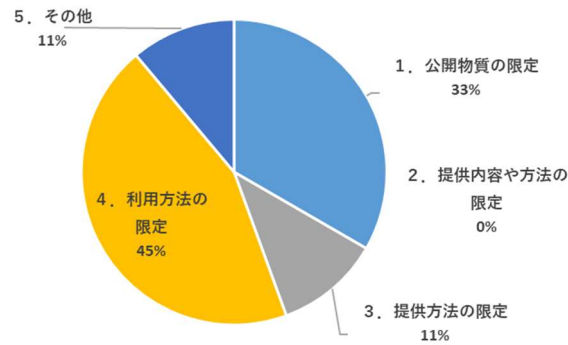
- ・ 新規公示がされた後の物質についての情報提供は可能。
- ・ 新規公示前の物質については、AI-SHIPS で構造式情報等が閲覧されることは

無く、AI-SHIPS の情報源のみに利用される場合は可能。

- ・ 機械学習の学習データとしてのみ利用し、個別の情報を公開しない（同様の回答：3 件）

5. その他の条件が必要。(1)

その他の条件：試験を依頼した事業部門が開示を承諾した場合のみ可能



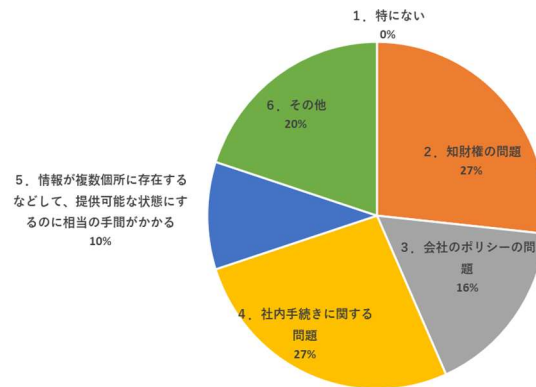
質問 7) 試験結果の情報をご提供いただくにあたり、障害となる事象や課題がありますか。

あてはまるものすべてに○をつけてください。(累計回答数：30)

1. 特にない。(0)
2. 知財権の問題 (8)
3. 会社のポリシーの問題 (5)
4. 社内手続きに関する問題 (8)
5. 情報が複数個所に存在するなどして、提供可能な状態にするのに相当の手間がかかる。(3)
6. その他の障害や課題がある。(6)

その他の障害や課題の具体的な内容：

- ・ データ管理機関（者）の守秘管理に関する信頼性の保証（同様の回答：2 件）
- ・ 有価で実施した試験の結果（資産）を提供する合理的な理由
- ・ 企業秘密（個々の化学物質の毒性）を開示する合理的な理由
- ・ 開示した試験結果の守秘管理に関する信頼性の保証
- ・ データの管理は 1 部門だが、所有権は複数の部門にあり、管理部門の一存で決定できない。反復投与試験が年間 10 トン以上の枠で要求されることもあり、社内で予測のニーズがない。
- ・ 秘密保持に関する双方の取り決め



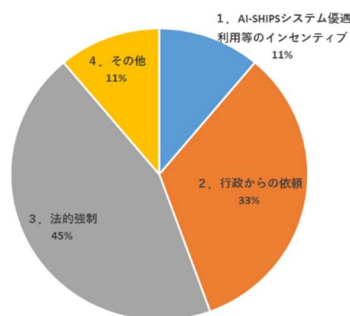
質問 8) 質問 7) で障害となる事象や課題があると回答した方（選択肢 2.～6.に 1 つ以上 ○をつけた方）に質問。解決を促進する方策があれば、ご教示願いたい。(9)

1. AI-SHIPS システムの優遇利用などのインセンティブ (1)

2. 行政からの依頼 (3) 3. 法的強制 (4) 4. その他 (1)

その他の具体的な内容：

- ・ 利用に際しては、データを保有する社内の各部署に対して、説明が必要である。
- ・ データ提供後、AI-SHIPS の評価をさせて頂くことになるが、その際、使用や結果の解釈等でフォロー頂く体制を構築頂きたい。
- ・ 前回の依頼では、AI-SHIPS が PC にインストール出来ず、時間と費用がかかった。AI-SHIPS がユーザーフレンドリーを目指しているので、その点は配慮下されると助かる。
- ・ また評価の際には、フィードバックの時間を十分に確保頂きたい。
- ・ 一定数の試験結果がそろえば AI-SHIPS の行政利用を行うというような行政の確約があれば、課題解決に向けた行動がとれる可能性がある。
- ・ 協力企業として企業名を公表するなど、企業の社会貢献活動への取り組みとしてアピールできるようにしてほしい。



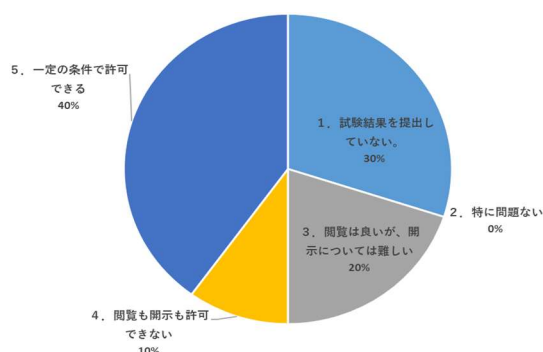
質問 9) 貴社がこれまでに化審法に基づき経済産業省に提出した試験結果について、開

示または閲覧許可をいただくことは可能でしょうか。あてはまるもの1つに○をつけてください。(10)

1. 経済産業省に試験結果を提出していない。(3)
2. 特に問題ない (0)
3. 閲覧は良いが、開示については難しい (2)
4. 閲覧も開示も許可できない (1)
5. 一定の条件であれば、開示または閲覧を許可できる (4)

一定の条件について具体的な内容：新規公示がされた後の物質についての情報提供は可能。

- ・ 新規公示前の物質については、AI-SHIPS で構造式情報等が閲覧されることが無く、AI-SHIPS の情報源として利用される場合は可能。
- ・ 試験を依頼した事業部門が開示を承諾した場合のみ可能（質問6－5と同じです）。なお、既に公表されている試験結果等については、閲覧あるいはデータの利用をされているものと思います。
- ・ 開示・閲覧可否については、今後の社内確認が必要
- ・ 秘密情報の開示に関し事前に取り決め・契約を締結、最低限必要な情報のみを提供
無回答：無回答の理由：一個人的としては判断できない。



4.1.3 システムの精度向上に資する有害性データを取得するための課題整理、データの守秘義務や管理方法、データ提供者への優遇措置等に関するまとめ

今回の回答者は全般的に事業規模の大きい化学、製品メーカーの事業者の担当部門従事者となっている。本来であれば輸入業者や他の電機等製品メーカーでも化審法申請者となりデータを有しているケースもあるが、比較的広範囲な業種が参加していたケミカルマテリアルジャパン 2023 の参加者等にヒアリングした範囲ではそのようなケースは比較的少なく、ほとんどの新規化学物質の反復投与毒性試験はそ

の原体製造メーカーあるいは輸入業者においては国外の原体供給メーカーが所有しているとのことであった。以下各質問の回答内容の分析について記載する。

4.1.3.1 回答内容の解析

質問 1) 非公開の反復投与毒性試験結果は回答者の 85%が有しており 質問 2) で回答願った 73%が試験報告書を 11 以上有しており、以下の質問について実体を反映した回答を得られたと理解できた。質問 3) で事業者によって試験結果は 1 つの部署で管理される場合と複数の部署で管理されているケースがある。後者のケースが 64%となっているが、これは事業所の規模、組織によって管理部署が異なり、前者は本社管理部門、コーポレートの研究部門、後者は事業部または付随する事業所（工場、研究所）かと推定される。質問 4) 試験結果の保存形態は電子媒体と紙媒体で拮抗しているが電子媒体化が進んでいる。ヒアリングによれば、マイクロフィルムや紙媒体はすべて PDF 化を進めている事業所もあった。

質問 5) の試験結果を利用（開示または閲覧）可能かについて全く不可が 18%であったが、条件付き開示可能が 46%となった。不可の場合は複数の事業部門が所有しており責任権限が分散され統一的に出せないということであった。質問 6) 条件付きで開示または閲覧可能の条件は利用方法の限定が最も多く 45%、次いで公開物質の限定 33%、提供方法の限定であった。利用方法の限定では AI-SHIPS への提供は許諾可能との意見が複数あった。その他公開物質の限定の回答から化学構造の開示や毒性値の開示に懸念する傾向がみられている。提供方法として原本の写しの供与は出来ないがデータも含めた閲覧は可能というのも留意すべき意見であった。質問 7) 試験結果の情報を提供にあたり、障害となる事象や課題はやはり知的財産権の問題 27%、社内手続き 27%、会社のポリシー16%が主であった。これは予想された結果であったが、意見としてデータ管理機関（者）の守秘管理に関する信頼性の保証、企業秘密や有価で実施した試験の結果（資産）を提供する合理的な理由や開示した試験結果の守秘管理に関する信頼性の保証を求める点は、一定の説明と守秘契約を前提としているものである。質問 8) で障害となる事象の課題の解決を促進する方策については法的強制 45%、行政からの依頼 33%で AI-SHIPS システム利用の優遇利用等 11%があった。インセンティブについては提供事業者の公表等社会活動の貢献アピールも挙げられている。質問 9) 化審法に基づき経済産業省（当局）に提出した試験結果について、開示または閲覧許可をいただくことが可能かは質問 5)、6) とも重複しているが、やはり一定条件で可能 40%、閲覧は可能 20%となっている。

4.1.3.2 データ提供に関する今後の対応

前項のアンケート調査結果から事業所から有害性データを取得するうえで、①事業者の

知的財産権の保護、②会社の CBI (Confidential Business Information) に対する方針、特化合物の構造、毒性情報の開示と企業名に関する情報の公表によるビジネス上および風評上のリスクへの懸念および③提供の意義とメリットが明確でないことが主な障害となっている。事業者のデータに関する管理責任が分散していることも提供不可となっている件はあくまでも事業者側の都合によるものであるが基本的には②の事業者の事業方針に関わることを考えられる。

AI-SHIPS へのデータ提供にのみに限定すれば、反復投与毒性試験の報告書原本の情報が必ずしもすべて必要ではなく、必要な情報を閲覧し収集してデータベース化することで初期の目的は達成可能である。事業者が求めるインセンティブについては化学物質、毒性情報を含め AI-SHIPS 利用上のサービス、料金等で優遇処置を図ることが考えられる。データの守秘義務や管理方法については個別の事業者に必要な説明を行ったうえで守秘契約を締結することとなる。この場合は開示範囲や内容を個別に設定することもありうる。

一方で、このような化審法で取得された事業者の未公開データの提供については、その課題について令和 3 年度化学物質安全対策（化学物質に関連する情報を効果的・効率的に活用するための調査）最終報告書 2022/32 ABeam Consulting Ltd. が参考となるが、国や事業者で蓄積している化学物質関連データを活用して自主管理の質の向上や経営の改善につながる環境を作るために、データ収集や提供機能を持つデータ連携基盤があると望ましいことが示唆されている。一方で、データ連携基盤を社会実装するためには、保有すべきデータの精査、データに対する CBI（営業機密情報）への考慮が必要であるとされている。

欧米各国の規制は多様であり、法目的、規制内容も異なるが、反復投与毒性試験は必ずしも要求していない。反面、日本が国際的に最も信頼性の高い GLP 準拠の反復投与毒性試験報告書を所有しており、これらの情報をデータベース化し事業者、関係者に共有することだけでもリスク評価や研究開発に有効に利用できる。また、OECD 等にも提供することで国際的な化学物質管理への貢献が見込まれる。事業者、特に経営トップにはこのような状況を説明し事業者としての製品責任 (Compliance) と透明性 (Transparency) の観点から社会貢献の意義を理解していただくことも事業方針への反映やデータ連携基盤の構築、データ提供への協力の点で求められるアクションとして考えられる。

4.2 類似システム（特にデータベース DB）との連携可能性、新たな公表データの活用等

国内外の信頼のおける哺乳動物の化学物質毒性データベースとして知られているものは表 17 のとおりである。

表 17

DB 名称	英名	所轄機関
既存化学物質毒性データベース	Japan Existing Chemical Database (JECDB)	国立医薬品食品研究所
有害性評価支援システム 統合プラットフォーム)	HESS (Hazard Evaluation Support System Integrated Platform	独立行政法人製品評価技術基盤機構 NITE
化学物質総合情報提供システム CHRIP、J-CHECK 審査シート	CHRIP (Chemical Risk Information Platform J-CHECK : Japan Chemicals Collaborative Knowledge Database	独立行政法人製品評価技術基盤機構 NITE
反復投与毒性 DB	RepDose (Repeated dose toxicity)	Cefic LRI/フラウンホーファーITEM
毒性基準 DB	ToxRefDB (Toxicity Reference Database)	米国 EPA
発がん性効力データベース	CPDB (Carcinogenic Potency Database)	米国 国立がん研究所/国家毒性プログラム (NTP)

表中 RepDose は反復投与毒性エンドポイントの実験 NOEL/LOEL 値に関するリレーショナルデータベースであり、欧州の化学工業協会 Cefic LRI が後援するプロジェクトの一環としてフラウンホーファーITEM が提供しているものである。現在、655 種の化学物質の毒性情報が掲載されている。また CPDB は 1,547 種類の化学物質に対する 6,540 件の慢性長期動物がん検査の結果をまとめた国際的なリソースである。AI-SHIPS では構築時点で上記の情報はほぼ網羅しているが今後、現実的には AI-SHIPS の学習用 *in vivo* 毒性データとしてのソースとしては情報の内容、信頼性の観点から 4.1.1 項 表 1 記載の更新された情報をデータベース化し、これを当面活用することが考えられる。

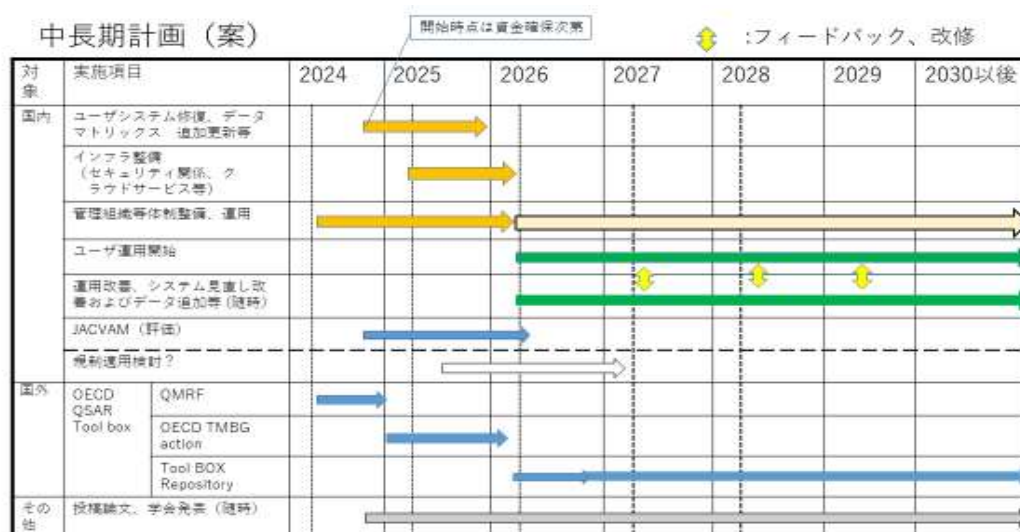
令和 4 年度化学物質安全対策（毒性発現予測システムの活用促進に向けた課題等の調査 第 2 篇 諸外国における取組の調査 ②国内外の類似システムと連携に関する調査報告のなかで国際的な NAM (New Approach Method) プロジェクトに関連し諸外国では RISK-HUNT3R や ONTOX および Precision Tox 等多くのプロジェクトが進行中である。

欧州化学品庁（ECHA）は QSAR 等の開発促進を目的とした REACH 登録情報を IUCLID 形式で公表し、2022 年に 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 形式で公表している。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が含まれている。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ている。AI-SHIPS で蓄積された反復投与毒性情報、データセット、*in vitro* 実験結果や動態予測に用いられた学習データは前述したようにその質、内容はいずれも優れたものであり今後、統一化したデータベース、データ連携基盤への展開、IUCLID 形式等の変換も含めて国内外当局、国際機関や業界と連携し公表、共有しながら活用していくことが単に QSAR 分野の発展のみならず化学物質のリスク管理の高度化、精緻化につながると思われる。

5. 中長期計画

AI-SHIPS 開発事業の終了時評価（令和 4 年 11 月）における提言を受け、中長期計画の検討を行った。今回の調査結果をふまえた計画を図 13 に示す。ここでの各アクションスケジュールの開始時期は、あくまでも 2024 年度以後必要な予算が確保されることが前提となった最短の場合のものである。AI-SHIPS システム自体のインフラ整備を含む運用前整備は、システム本体の改修に目途がついた段階で実施する。これらの実施期間はその難易度にもよるが、いずれも約 1 年から 1 年半を見込む。管理組織の体制整備については本システムの運用機関の決定と要員確保および資金確保が必要となる。このため、一定の資金的目途がつく時期に応じてシステム整備開始時期が決定される。運用開始後は常にユーザの要望等をふまえ運用改善やデータ追加、さらにはモデルの変更等を実施し更新を図ることとなる。JaCVAM（日本動物実験代替法評価センター）における AI-SHIPS の審議は AI-SHIPS の QMRF レビューから行う予定である。AI-SHIPS の国際展開としては OECD・QSAR ツールボックスへの搭載を目標としており、いずれにせよ、このための QMRF 作成は急務となる。したがって QMRF を作成次第、JaCVAM での審議を始めることが必要となる。OECD・QSAR ツールボックスでの利用は最短で 2026 年ころであり、OECD QAF/TMBG と対応し Repository 公開を目指す。行政への適用議論は Repository 公開以後となる。また、AI-SHIPS の開発に伴う国内外の学術論文の投稿、学会での講演等は随時、実施していく予定。

図 13



6. その他

本システムの認知度向上のための情報発信や問い合わせ対応等については本年度、以下のとおり実施した。

6.1 CBI 学会ワークショップ

ワークショップ（CBI 学会計算 ADMET 研究会協賛）「計算科学的手法による毒性予測手法開発に関する最新動向と今後について」

期日：2023 年 10 月 23 日（月）13:00-17:00 於：タワーホール船堀 2 階 福聚

ワークショップ参加企業（予定）モデレーター：船津公人（NAIST）、庄野文章（NAIST）、植沢芳広（明治薬科大）

・ワークショップの開催趣旨：

化学物質によって生じる種々の毒性を、動物実験等に頼ることなく計算科学的手法等により予測することは、動物愛護の観点および昨今のめざましい AI 技術の発展にともない国際的潮流である。一方で、創薬分野においても新規の医薬品開発の加速化等の観点からも、国際機関をはじめ各国規制当局および業界を含めた研究機関が取り組みを進めている。本ワークショップは本調査事業の一環として実施するものであり、国内外のすでに利用可能な「毒性」の「インシリコ予測」手法の現状について会場でのデモンストレーションも含め、最新の情報を共有しその方向性を知る機会とする。

・ワークショップの概要と結果

ワークショップのプログラムは図 14 のとおりであり、AI-SHIPS の紹介やプロモーションビデオの上映のほか、講演者から最新の予測システムの開発状況や上市品の紹介等をしていただいた。また、会場に講演した事業所のブース 6 か所を設置して、有意義な意見交換ができたと思われる。参加者は 74 名であった。

図 14

プログラム モデレーター 奈良先端科学技術大学院大学 特任教授 船津 公人 奈良先端科学技術大学院大学 委託教員 庄野 文章 明治薬科大学 教授 植沢 芳広 		
時間	タイトル	講演者
13:00-13:05	ご挨拶	内野 絵里香 (経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価企画官)
13:05-13:20	1. 本ワークショップの開催目的と意義について	船津 公人 (奈良先端科学技術大学院大学)
13:20-13:50	AI-SHIPS統合的毒性予測システムの紹介 (動画)	
13:50-14:15	2. 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) 及び OECD QSAR Toolboxについて	櫻谷 祐企 (独) 製品評価技術基盤機構)
14:15-14:40	3. Alvascienceソフトウェアサイトを用いた毒性・生物活性予測	田坂 友彦 (株式会社アフィニティサイエンス)
14:40-15:10	休憩 (各ブースでデモなどご覧ください)	
15:10-15:35	4. 毒性・安全性評価を支える <i>in silico</i> ソリューションの紹介	今西 浩之 (インフォコム株式会社 ヘルスケアイノベーション事業部 ヘルスケアサービス部ライフサイエンスグループ)
15:35-16:00	5. Accurately and rapidly assesses the toxicity of chemicals by TOPKAT based solely on their 2D molecular structure.	Anand Krishnamurthy (バイオピク, ダッソーシステムズ株式会社)
16:00-16:25	6. Data Driven Federated Learning: Application to toxicity prediction.	Thierry Hanser (Lhasa Limited)
16:25-16:50	7. 説明可能AI技術によるADMET予測の試み	古田 琢哉 (富士通株式会社 ソーシャルソリューション事業本部 Healthy Living ライフサイエンス事業部)
16:50-17:00	全体を通じた質疑応答	—
17:00	閉会	—

6.2 ケミカルマテリアル Japan2023—ONLINE—出展

オンライン第9回 化学物質管理ミーティングに出展した化学工業日報社が毎年開催の、ケミカルマテリアル JAPAN2023 (以下 CMJ2023) オンライン第9回 化学物質管理ミーティングに出展した。

実施期日：10月23日から11月27日 主催：化学工業日報社

後援：経済産業省/厚生労働省/環境省/文部科学省他日本化学工業協会等

- ・開催趣旨

動物愛護 3R の社会的要請および AI 技術の発展の後押しもあり、現在の化学物質管理における評価は、動物実験等に依存しない情報科学および計算科学的手法の活用が国際的な潮流となっている。これに合わせるように、新規化学物質の開発の加速化を図るために、業界を含めた研究機関による毒性のインシリコ予測手法開発の世界的な取り組みが進められている。奈良先端科学技術大学院大学は、これまでラットの 28 日間反復投与毒性予測システム (AI-SHIPS) を構築した。このブースでは AI-SHIPS の紹介を中心に、国内外で利用可能な毒性のインシリコ予測手法の現状と今後の方向性について最新の情報を共有する場とすることを目的とする。

- ・ CMJ2023 の概要と結果

出展においては奈良先端科学技術大学院大学ブース（以下、本ブースとする。）で AI-SHIPS についてプロモーションビデオを掲載して紹介した。奈良先端科学技術大学院大学のほかに独立行政法人製品評価技術基盤機構（以下、NITE とする。）、株式会社アフィニティサイエンスおよびインフォコム株式会社から CBI 学会と同様の内容で PDF 資料を出展した。

CMJ2023 としては今回 107 社が参加し（共同出展含む）来場者総数は延べ 17,917 名であった。本ブースへの来場者は 527 人（同一人物による複数回クリックも含めた延べ来場者数は 688 人）であった。CMJ2023 はオンラインにて開催され、現地開催の CBI 学会（来場者数：約 70 人）と比較して 10 倍近いご参加者にアクセスされた。来場者の所属を、化管法届出データをもとに業種別に分類したところ、化学工業が 45%、次いで電気機器器具製造業が 10%、プラスチック製品製造業が 5%であった（図 15）。

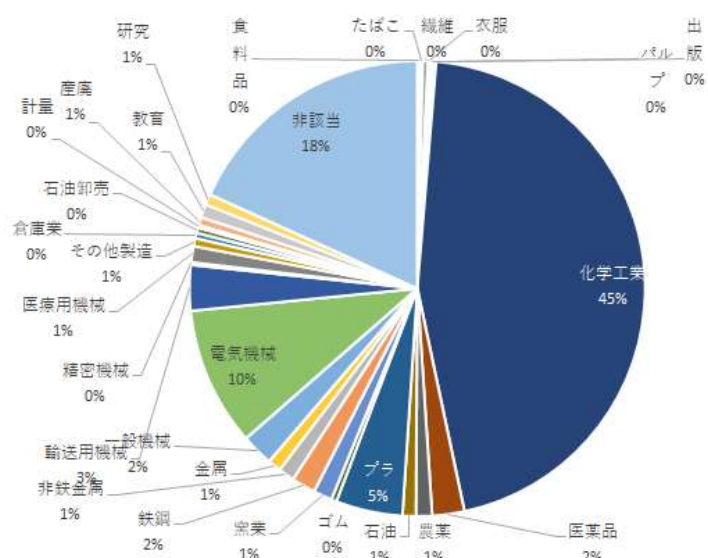


図 15 本ブース来場者の業種割合

なお、CMJ2023 の本ブース参加者に CBI 学会、日本化学工業協会にアンケート調査した内容と同様の調査協力を依頼したが回答は得られなかった。

以上