

AI-SHIPS 統合的毒性予測システム

毒性予測事例

(第1.1版)

- 本資料は、AI-SHIPS 統合的毒性予測システムの使い方の理解促進を目的として作成した参考事例です。毒性予測結果について、その妥当性等を評価するものではありません。
- 本事例では代謝の考慮は行っていませんが、本来は代謝を考慮すべきです。代謝物での毒性が想定される物質については、代謝シミュレーターで別途代謝物を予測して、それをAI-SHIPSにて毒性、動態を予測し、総合的に考察することも有用です。
- 本資料で採用している信頼性スコアの閾値は1回の外部評価結果により導出された閾値であり、第1章および第2章で示している25回の試行結果により最終的に決定した閾値ではないことにご留意ください（第1章3.5参照）。

- 毒性予測事例 p 3
- 類似検索結果の利用事例 p 2 5

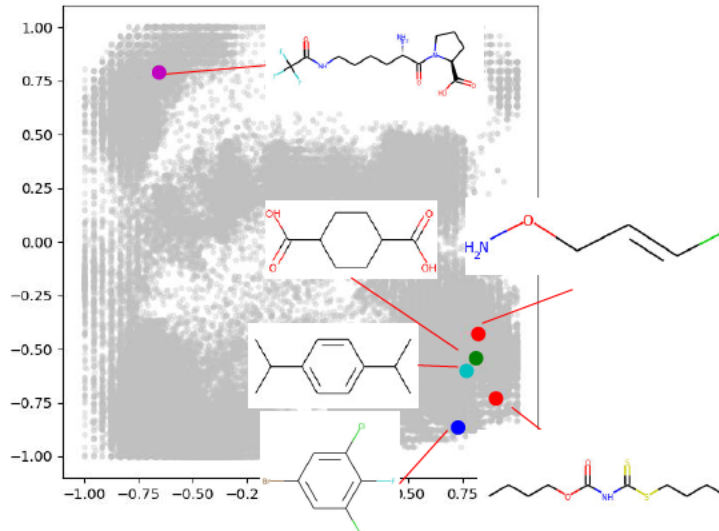
- 以下の6物質でAI-SHIPSによる毒性予測事例を紹介します。

No.	Substance Name	CASRN®	NOEL (反復投与毒性試験)	SMILES	出所
1	butyl N- [(butylsulfanyl)methanethioyl]carbamate	1001320-38-2	< 15 mg/kg bw/day	<chem>O=C(OCCCC)NC(=S)SCCCC</chem>	REACH 登録情報
2	1,4-bis(propan-2-yl)benzene	100-18-5	1000 mg/kg bw/day	<chem>CC(C)c1ccc(cc1)C(C)C</chem>	REACH 登録情報
3	(2S)-1-[(2R)-2-amino-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid	103300-89-6	> 1000 mg/kg bw/day	<chem>C([C@H](CCCCNC(C(F)(F)F)=O)N)(=O)N1[C@H](C(O)=O)CC1</chem>	REACH 登録情報
4	cyclohexane-1,4-dicarboxylic acid	1076-97-7	>= 894 mg/kg bw/day, >= 871 mg/kg bw/day	<chem>O=C(O)C1CCC(C(=O)O)CC1</chem>	REACH 登録情報
5	5-bromo-1,3-dichloro-2-fluorobenzene	17318-08-0	30 mg/kg bw/day	<chem>FC1=C(Cl)C=C(Br)C=C1Cl</chem>	REACH 登録情報
6	O-(3-クロロ-(E)-アリル)ヒドロキシルアミン	87851-77-2	1 mg/kg bw/day	<chem>C(=C(Cl))=C/Cl</chem>	化審法新規審査シート

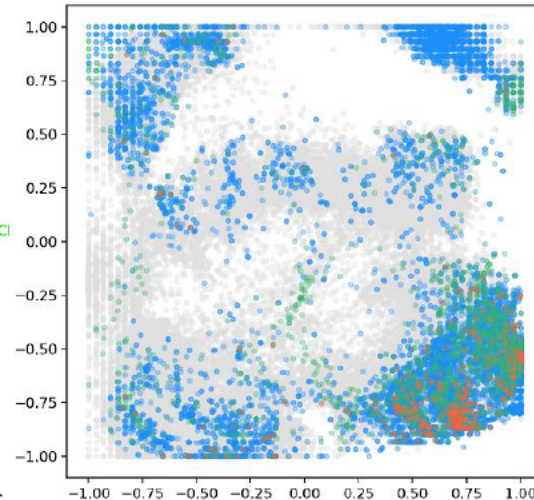
- 予測対象がケミカルスペースの図において、AI-SHIPSの学習データの近傍領域に入ることを確認します。

Color	物質ID	X	Y
●	87851-77-2	0.9039	-0.7288
●	17318-08-0	0.7320	-0.8689
●	1076-97-7	0.8066	-0.5500
●	103300-89-6	-0.6623	0.7950
●	100-18-5	0.7663	-0.5995
●	1001320-38-2	0.8175	-0.4379

毒性予測CS

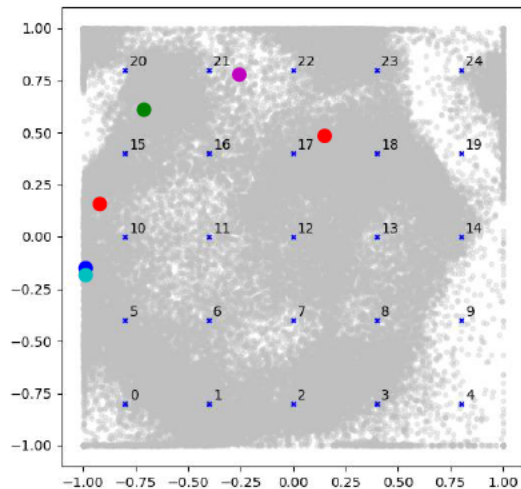


毒性予測バックグラウンドCS

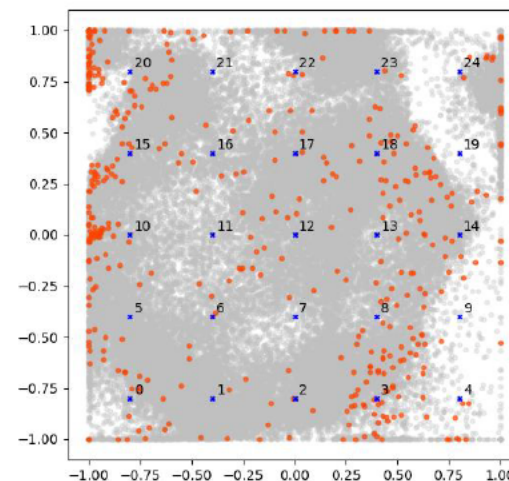


- Tox21
- *in vivo*
- *in vitro*


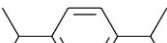
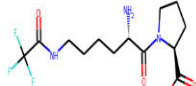

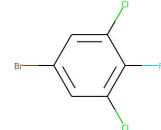

体内動態予測CS



体内動態予測バックグラウンドCS



- 予測対象の主要なmordred記述子が、学習データの範囲にあることを確認します。

物質ID	1001320-38-2		100-18-5		103300-89-6		1076-97-7		17318-08-0		87851-77-2	
化学構造												
Descriptor	Max	Min	value	value	value	value	value	value	value	value		
MW_2D	2284.0546	31.0422	249.0857	162.1409	339.1406	172.0736	241.8701	107.0138				
AMW_2D	208.9804	4.3586	7.3261	5.4047	7.8870	7.1697	20.1558	8.9178				
SLogP_2D	37.8040	-15.2306	3.3309	3.9334	0.2381	0.9620	3.8950	0.6292				
SMR_2D	696.5154	0	69.3557	54.6200	73.2619	40.7196	44.1200	25.1324				
TPSA_3D	740.9473	0	41.4090	0	158.6880	193.9188	34.8874	33.2721				
nHBAcc_2D	38	0	4	0	4	2	0	2				
nHBDdon_2D	21	0	1	0	3	2	0	1				
nRot_2D	112	0	6	2	7	2	0	2				
RotRatio_2D	0.9091	0	0.4286	0.1667	0.3043	0.1667	0	0.4000				
nAcid_2D	8	0	0	0	1	2	0	0				
nBase_2D	8	0	0	0	1	0	0	0				
apol_2D	422.3382	4.1728	37.8731	32.0423	43.2249	24.5695	19.3206	13.0928				
bpol_2D	296.4017	0	25.9249	18.0577	27.7171	13.7745	5.5194	6.5552				
nAromAtom_2D	80	0	0	6	0	0	6	0				
nAromBond_2D	82	0	0	6	0	0	6	0				

- AI-SHIPSにおける予測結果の適用可否については、「陰性」「陽性」の結果だけではなく、その信頼性スコアをもとに判断する必要があります。

肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL \leq 30モデル	予測結果	陽性 Mechanism
			信頼性スコア	0.2545
		NOEL \leq 300モデル	予測結果	陽性 Mechanism
		信頼性スコア	0.2623	
		試験値	NOEL(mg/kg/day)	N/A
	肝機能低下	NOEL \leq 30モデル	予測結果	陰性 Mechanism
信頼性スコア			0.3318	
NOEL \leq 300モデル		予測結果	陽性 Mechanism	
		信頼性スコア	0.1000	

① 同じモデルでは、物質間の信頼性スコアの比較は可能である。

例えば、「肝毒性/細胞障害・炎症」で予測結果が1（毒性あり）である2種類の化合物について、片方が信頼性0.8、もう片方が信頼性0.1の時、前者は毒性ありの可能性が高いが、後者は毒性ありの予測が誤っている可能性も考えられる。

② 異なるモデル間での信頼性スコアの比較はできない。

例えば、「肝毒性/細胞障害・炎症」の信頼性0.7と「血液毒性/凝固/NOEL」の信頼性0.7の意味合いは異なる。

③ 下表で示される信頼性スコアの閾値は、**AI-SHIPSデータベースで検証した際にhold-out検証と同等の性能を発揮する信頼性スコア閾値**である。例えば、AI-SHIPSデータベースと大きくケミカルスペースの異なる化合物群においては表の閾値が最適でない可能性がある。

- 下表で示される信頼性スコアの閾値は、AI-SHIPSで検証した際にhold-out検証と同等の性能を発揮する信頼性スコア閾値です。
- すなわち、下記の信頼性スコアより大きければ、hold-out検証と同等の精度を発揮できている考えることができます。hold-out検証時の精度は次ページに示します。
- 例えば、AI-SHIPSと大きくケミカルスペースの異なる化合物群においては表の閾値が最適でない可能性があります。

エンドポイント	NOEL \leq 300モデル		NOEL \leq 30モデル	
	信頼性スコアの閾値	カバー率	信頼性スコアの閾値	カバー率
細胞傷害・炎症	0.330	63.2%	0.370	47.3%
肝機能低下	0.290	57.7%	0.370	31.9%
肝機能亢進	0.370	60.4%	0.049	40.1%
胆管障害	0.390	57.1%	0.224	71.4%
肥大	0.350	34.6%	0.119	69.2%
脂質代謝異常	0.390	48.4%	0.247	44.5%
腎障害	0.360	40.1%	0.078	50.5%
凝固障害	0.090	85.2%	0.243	76.9%
貧血	0.400	61.0%	0.396	35.7%

hold-out評価結果

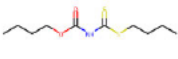

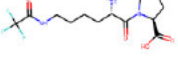

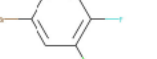
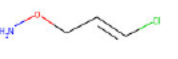
BAやROC-AUCはモデルの精度を表します。TP、FP、FN、TNはそれぞれ真陽性(True Positive)、偽陽性(False Positive)、偽陰性(False Negative)、真陰性(True Negative)のデータ数。BAはバランス精度(Balanced Accuracy)であり、感度(Sensitivity, $tp / (tp + fn)$)と特異度(Specificity, $TN / (TN + FP)$)の平均。ROC-AUCは、ROC曲線(Receiver Operating Characteristic curve, 偽陽性率に対する陽性率)のAUC(Area Under the Curve, 曲線下面積)。

		Predicted	
		positive	negative
Actual	positive	TP	FN
	negative	FP	TN

$$\begin{aligned} \text{感度} &= \frac{TP}{TP + FN} \\ \text{特異度} &= \frac{TN}{FP + TN} \end{aligned}$$

$$\text{BA} = (\text{感度} + \text{特異度}) / 2$$

モデル名	BA	ROC-AUC	感度	特異度	TP	FP	FN	TN
EP_LV01_NOEL_300	0.768	0.805	0.708	0.827	17	56	7	268
EP_LV01_NOEL_30	0.738	0.784	0.726	0.749	85	58	32	173
EP_LV02_NOEL_300	0.706	0.716	0.667	0.746	14	83	7	244
EP_LV02_NOEL_30	0.716	0.748	0.669	0.762	81	54	40	173
EP_LV03_NOEL_300	0.738	0.799	0.833	0.642	20	116	4	208
EP_LV03_NOEL_30	0.755	0.807	0.8	0.71	88	69	22	169
EP_LV04_NOEL_300	0.733	0.785	0.556	0.91	15	29	12	292
EP_LV04_NOEL_30	0.72	0.754	0.714	0.725	90	61	36	161
EP_LV05_NOEL_300	0.705	0.771	0.786	0.623	44	110	12	182
EP_LV05_NOEL_30	0.727	0.766	0.746	0.708	132	50	45	121
EP_LV06_NOEL_300	0.777	0.788	0.854	0.7	35	92	6	215
EP_LV06_NOEL_30	0.73	0.78	0.73	0.73	111	53	41	143
EP_BL01_NOEL_300	0.718	0.763	0.947	0.489	18	168	1	161
EP_BL01_NOEL_30	0.729	0.801	0.817	0.64	103	80	23	142
EP_BL02_NOEL_300	0.791	0.824	0.742	0.839	23	51	8	266
EP_BL02_NOEL_30	0.734	0.793	0.802	0.667	101	74	25	148
EP_KD_01_NOEL_300	0.701	0.715	0.595	0.807	22	60	15	251
EP_KD_01_NOEL_30	0.698	0.759	0.692	0.704	110	56	49	133

物質ID			1001320-38-2	100-18-5	103300-89-6	1076-97-7	17318-08-0	87851-77-2	
化学構造									
膜透過	膜透過係数	Papp A to B/(nm/s)	50	424	19	29	132	59	
		Papp B to A/(nm/s)	67	350	58	43	103	227	
体内動態	吸収	FaFg	割合	0.91	0.91	0.63	0.86	0.92	0.90
		インピボ吸収速度定数	予測値(1/h)	38.00	0.08	8.02	0.05	0.04	1.76
	分布	インピボ分布容積	予測値(L)	0.13	5.35	14.67	0.00018	1.06	0.0033
		肝代謝消失	インピボ肝固有クリアランス	予測値(L/h)	66.36	40.84	0.15	2.68	15.94
	腎排出	インピボ腎クリアランス	予測値(L/h)	0.01	0.01	0.01	0.06	0.00	0.02
		血液(血漿)	単回投与 AUC	予測値((mg/L)h)	1,029.6	139.0	72.1	22.4	655.0
	単回投与 Cmax		予測値(mg/L)	371.5	7.4	3.3	1.6	42.4	383.5
	28日間反復投与 AUC		予測値((mg/L)h)	28,830.4	10,516.5	10,191.3	899.5	114,212.2	7,871.4
	28日間反復投与 Cmax		予測値(mg/L)	371.5	17.0	19.1	2.3	183.4	383.5
	肝臓	単回投与 AUC	予測値((mg/L)h)	6,435.6	1,219.0	66.0	17.9	4,481.5	198.7
		単回投与 Cmax	予測値(mg/L)	4,258.0	54.6	140.5	1.3	272.1	278.1
		28日間反復投与 AUC	予測値((mg/L)h)	180,229.6	70,116.9	6,464.7	720.5	722,077.5	5,565.6
		28日間反復投与 Cmax	予測値(mg/L)	4,263.9	125.8	149.8	1.8	1,158.9	278.1
	腎臓	単回投与 AUC	予測値((mg/L)h)	6,629.3	921.4	46.2	16.1	4,122.9	193.4
		単回投与 Cmax	予測値(mg/L)	2,356.3	48.9	2.1	1.1	267.7	262.5
		28日間反復投与 AUC	予測値((mg/L)h)	185,634.6	69,864.2	6,525.3	648.4	721,042.5	5,416.7
28日間反復投与 Cmax		予測値(mg/L)	2,356.5	113.0	12.2	1.6	1,158.0	262.6	

予測結果一覧（毒性）

エンドポイント		モデル名		1001320-38-2	100-18-5	103300-89-6	1076-97-7	17318-08-0	87851-77-2	信頼性スコアの 閾値
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL≤30モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	0.37
			信頼性スコア	0.39	0.67	0.22	0.83	0.45	0.18	
		NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性	
			信頼性スコア	0.19	0.16	0.45	0.68	0.32	0.11	
	肝機能低下	NOEL≤30モデル	予測結果	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	0.37
			信頼性スコア	0.30	0.26	0.23	0.20	0.09	0.01	
		NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	
			信頼性スコア	0.13	0.02	0.34	0.45	0.05	0.70	
	肝機能亢進	NOEL≤30モデル	予測結果	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陽性	0.049
			信頼性スコア	0.13	0.03	0.07	0.22	0.17	0.28	
		NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	
			信頼性スコア	0.03	0.16	0.22	0.86	0.54	0.14	
	胆管障害	NOEL≤30モデル	予測結果	陰性	陰性	陽性	陰性	陽性	陽性	0.224
			信頼性スコア	0.02	0.09	0.06	0.04	0.31	0.03	
		NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性	
			信頼性スコア	0.19	0.62	0.83	0.84	0.17	0.35	
	肥大	NOEL≤30モデル	予測結果	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性	0.119
			信頼性スコア	0.10	0.12	0.30	0.47	0.10	0.01	
NOEL≤300モデル		予測結果	陽性	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性		
		信頼性スコア	0.02	0.10	0.55	0.63	0.07	0.08	0.35	
脂質代謝異常	NOEL≤30モデル	予測結果	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	陰性	0.247	
		信頼性スコア	0.22	0.26	0.26	0.38	0.03	0.09		
	NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性		
		信頼性スコア	0.17	0.26	0.26	0.24	0.42	0.62		0.39
腎毒性	腎障害	NOEL≤30モデル	予測結果	陽性	陽性	陽性	陰性	陽性	陽性	0.078
			信頼性スコア	0.13	0.14	0.32	0.02	0.43	0.30	
		NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性	
			信頼性スコア	0.20	0.25	0.65	0.86	0.16	0.02	
血液毒性	凝固障害	NOEL≤30モデル	予測結果	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	陰性	0.243
			信頼性スコア	0.24	0.27	0.24	0.28	0.14	0.15	
		NOEL≤300モデル	予測結果	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性	
			信頼性スコア	0.03	0.38	0.56	0.79	0.07	0.23	
	貧血	NOEL≤30モデル	予測結果	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	0.396
			信頼性スコア	0.21	0.74	0.39	0.76	0.35	0.18	
NOEL≤300モデル	予測結果	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性			
	信頼性スコア	0.05	0.46	0.70	0.75	0.16	0.19	0.4		

● REACHにおける毒性所見



- 試験 :
OECD Guideline 407, GLP (15, 40, 100 mg/kg/day)
- 所見 :
100 mg/kg/日を投与された動物の雌雄において、肝細胞の空胞変性および壊死が観察。
40 mg/kg/日で1匹の雌と2匹の雄、および15 mg/kg/日で3匹の雄にも同様の影響が見られた

細胞傷害・炎症は、300のモデルでは信頼性スコアがやや低いが、30では信頼性スコアが閾値より高い
肝機能低下～脂質代謝異常、腎臓、血液の予測結果は、信頼性スコアが閾値より低い

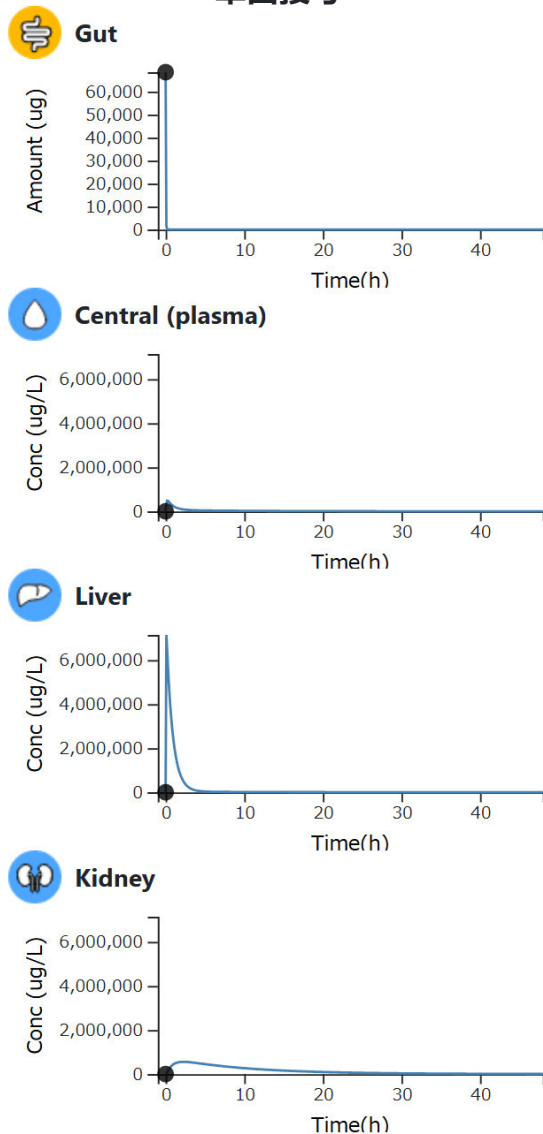
(参考) hold-out評価結果 (p.5再掲)

	モデル名	BA	ROC-AUC	感度	特異度
細胞傷害・炎症	NOEL≤30	0.738	0.784	0.726	0.749
	NOEL≤300	0.768	0.805	0.708	0.827
脂質代謝異常	NOEL≤30	0.73	0.78	0.73	0.73
	NOEL≤300	0.777	0.788	0.854	0.7
腎障害	NOEL≤30	0.698	0.759	0.692	0.704
	NOEL≤300	0.701	0.715	0.595	0.807

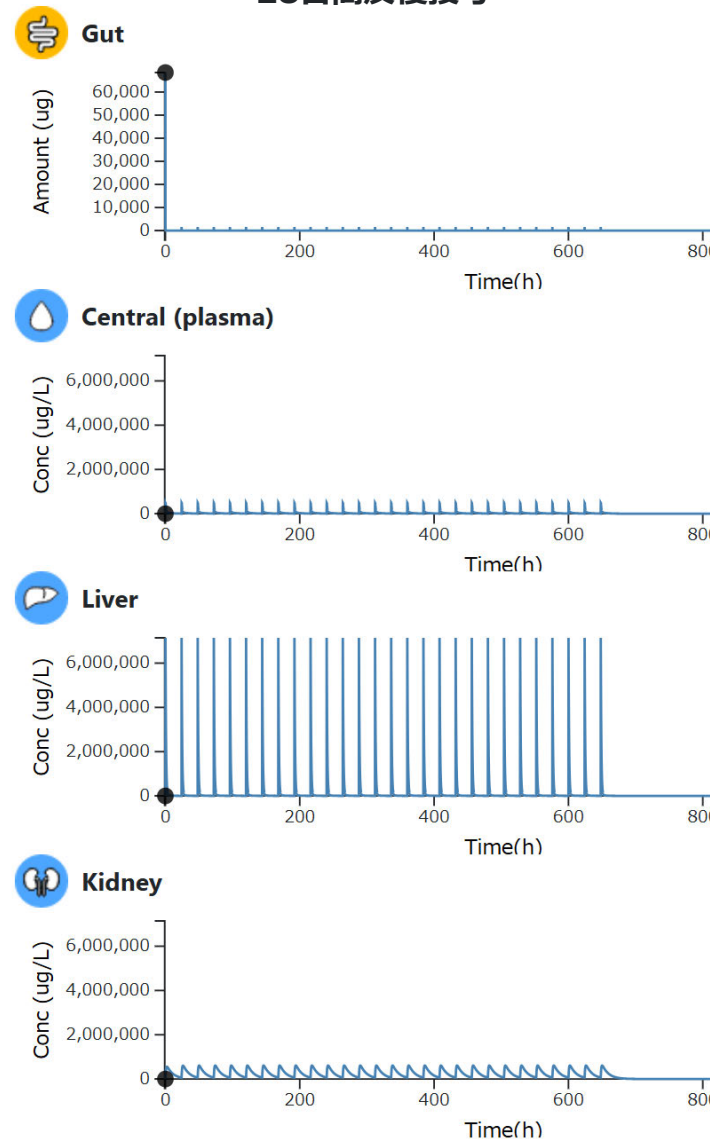
エンドポイント	モデル名		1001320-38-2	信頼性スコアの閾値	
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.39	0.37
		NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.19	0.33
	肝機能低下	NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.30	0.37
		NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.13	0.29
	肝機能亢進	NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.13	0.049
		NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.03	0.37
	胆管障害	NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.02	0.224
		NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.19	0.39
	肥大	NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.10	0.119
		NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.02	0.35
		脂質代謝異常	NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.22
	腎毒性	腎障害	NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.17
NOEL≤30			予測結果 信頼性スコア	陽性 0.13	0.078
NOEL≤300			予測結果 信頼性スコア	陽性 0.20	0.36
NOEL≤30			予測結果 信頼性スコア	陰性 0.24	0.243
血液毒性	凝固障害	NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陽性 0.03	0.09
		NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.21	0.396
	貧血	NOEL≤300	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.05	0.4
		NOEL≤30	予測結果 信頼性スコア	陰性 0.05	0.4

- 体内動態に関する予測結果 (投与量 300 mg/kg)

単回投与

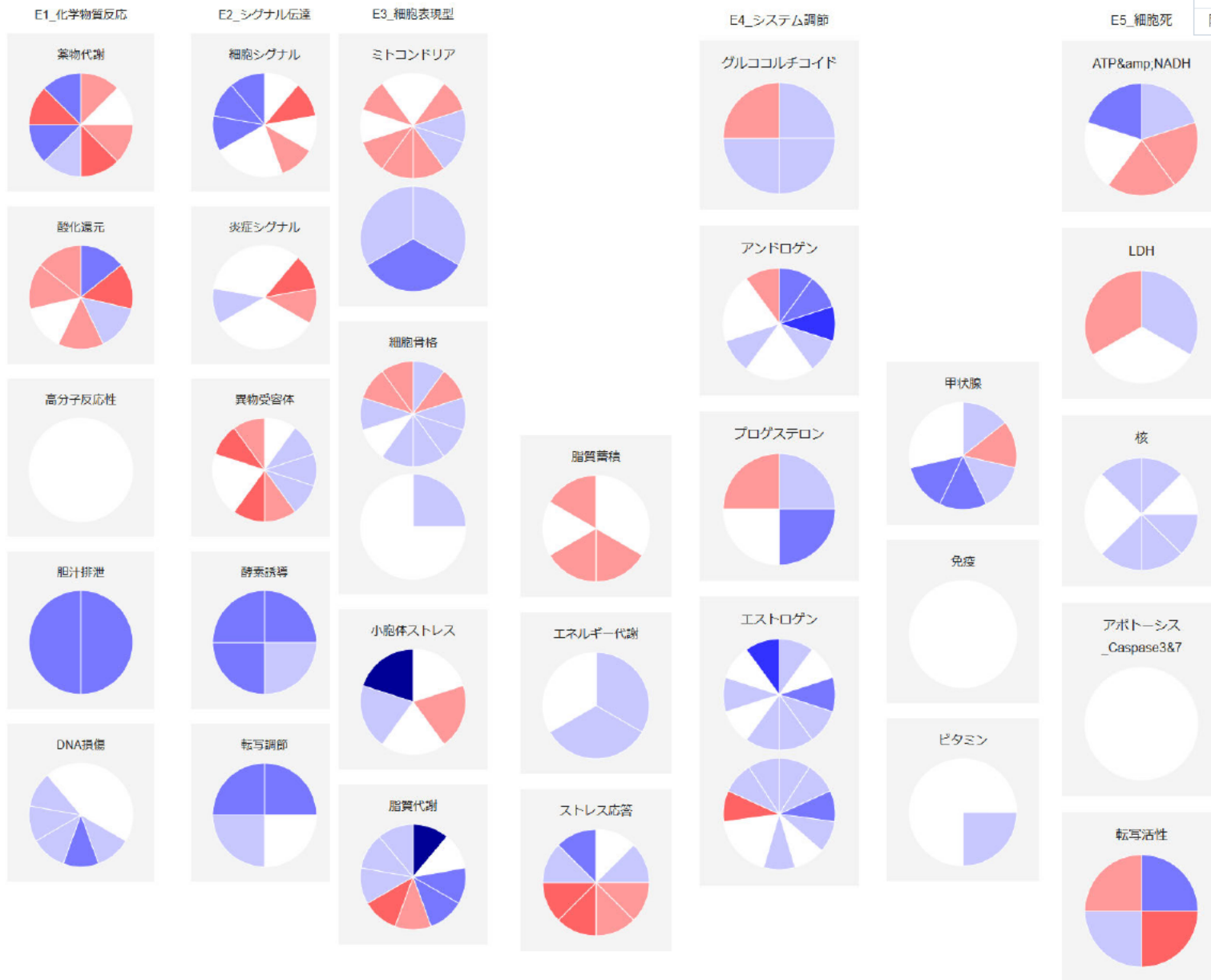


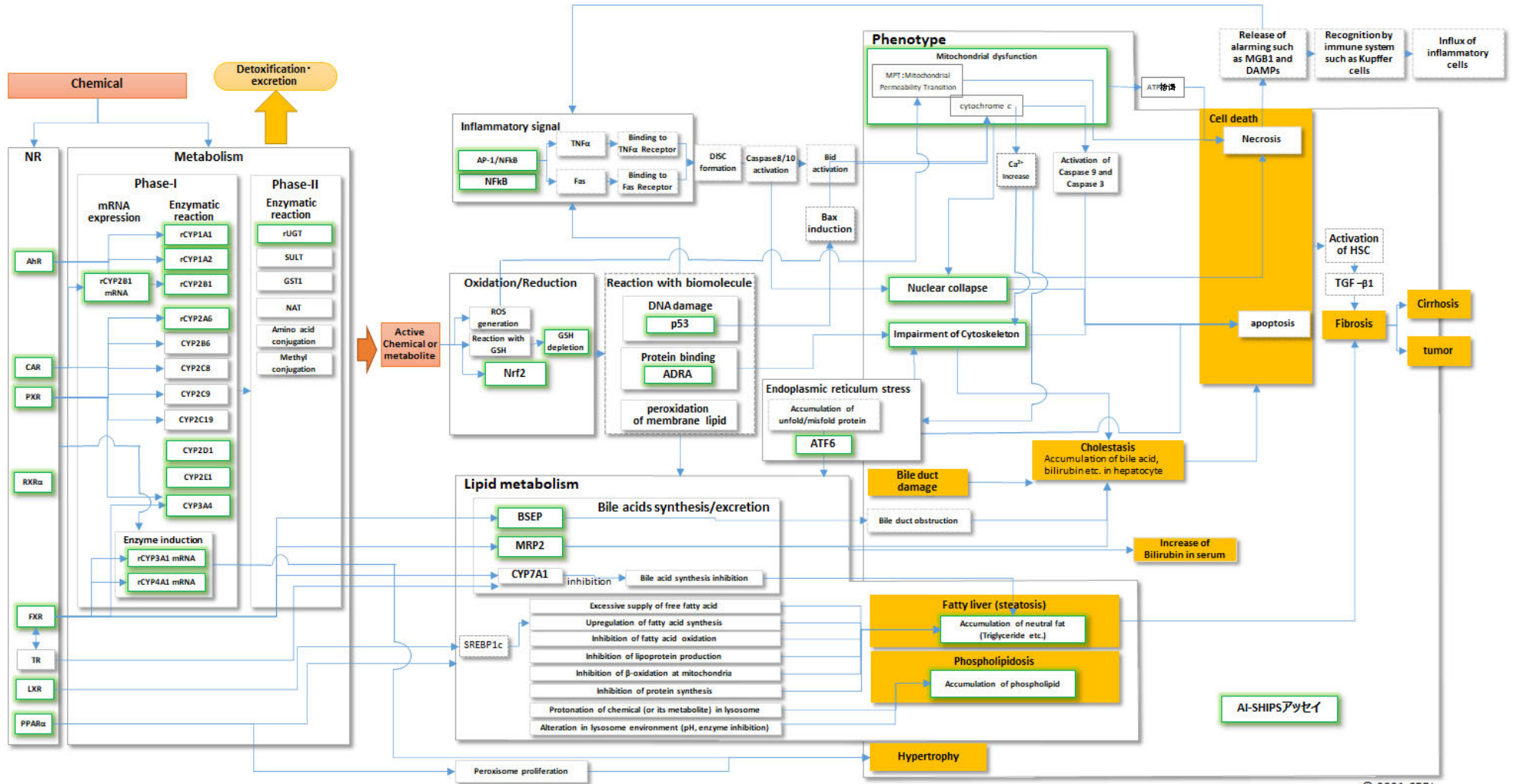
28日間反復投与



● *in vitro* 予測結果 (信頼性スコア0.2以上をフィルタリング表示)

	重要度			
陽性	0~25	25~50	50~75	75~100
陰性	0~25	25~50	50~75	75~100



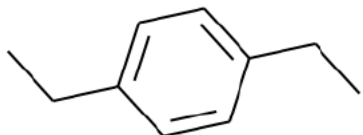
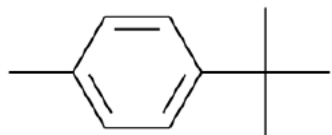
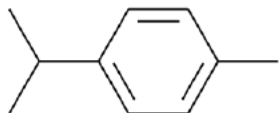


● REACHにおける毒性所見



- 試験 : OECD Guideline 407, GLP (100, 1000 mg/kg/day)
- 所見 : 毒性なし

● 学習データにおける類似物質

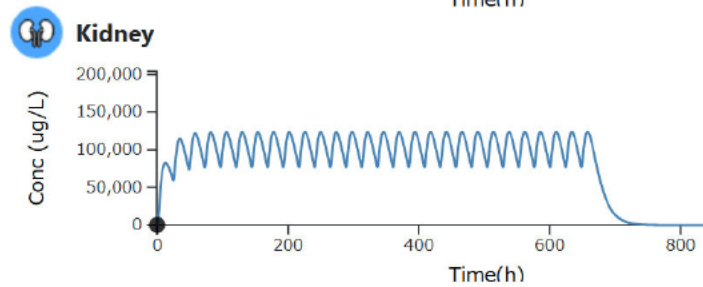
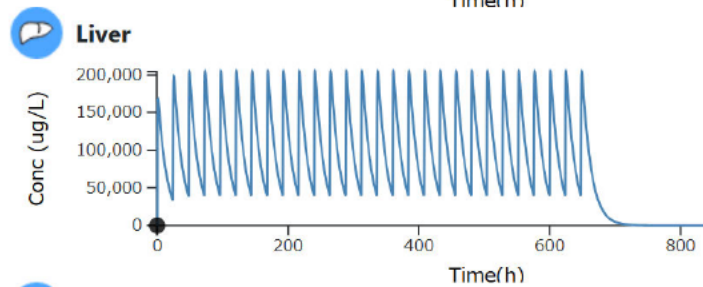
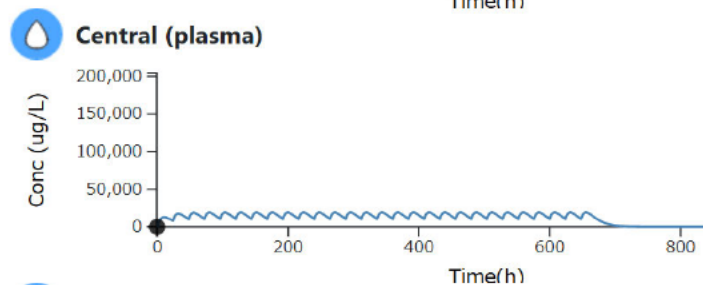
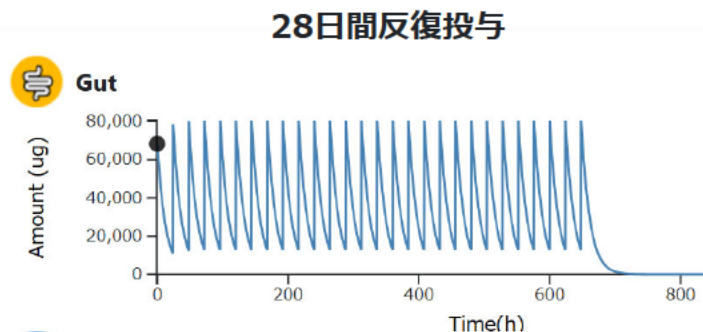
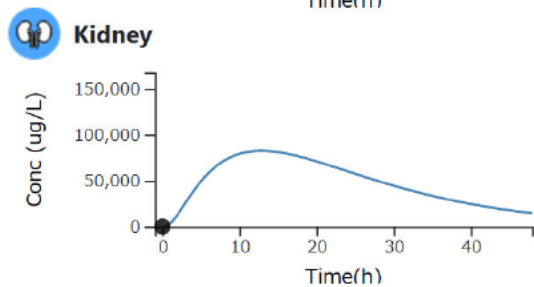
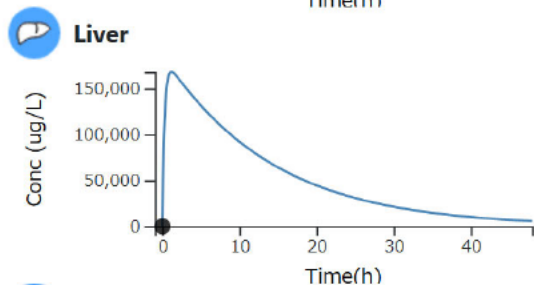
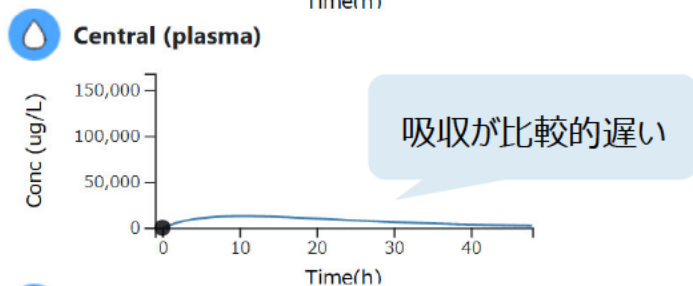
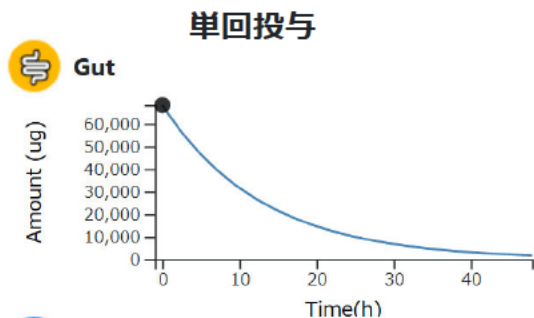


陽性であるが信頼性スコアが低い (判断できない)

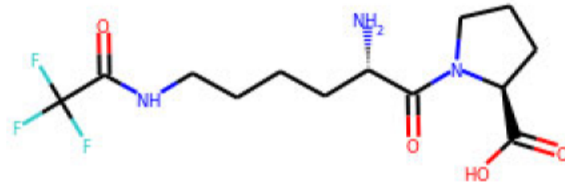
判定の逆転が起こる結果については判断できない

エンドポイント		モデル名		100-18-5	信頼性スコアの閾値
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.67	0.37
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.16	0.33
	肝機能低下	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.26	0.37
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.02	0.29
	肝機能亢進	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.03	0.049
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.16	0.37
胆管障害	NOEL≤30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.09	0.224	
	NOEL≤300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.62	0.39	
肥大	NOEL≤30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.12	0.119	
		NOEL≤300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.10	0.35
	脂質代謝異常	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.26	0.247
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.26	0.39
腎毒性	腎障害	NOEL≤30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.14	0.078
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.25	0.36
血液毒性	凝固障害	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.27	0.243
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.38	0.09
	貧血	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.74	0.396
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.46	0.4

- 体内動態に関する予測結果 (投与量 300 mg/kg)



● REACHにおける毒性所見



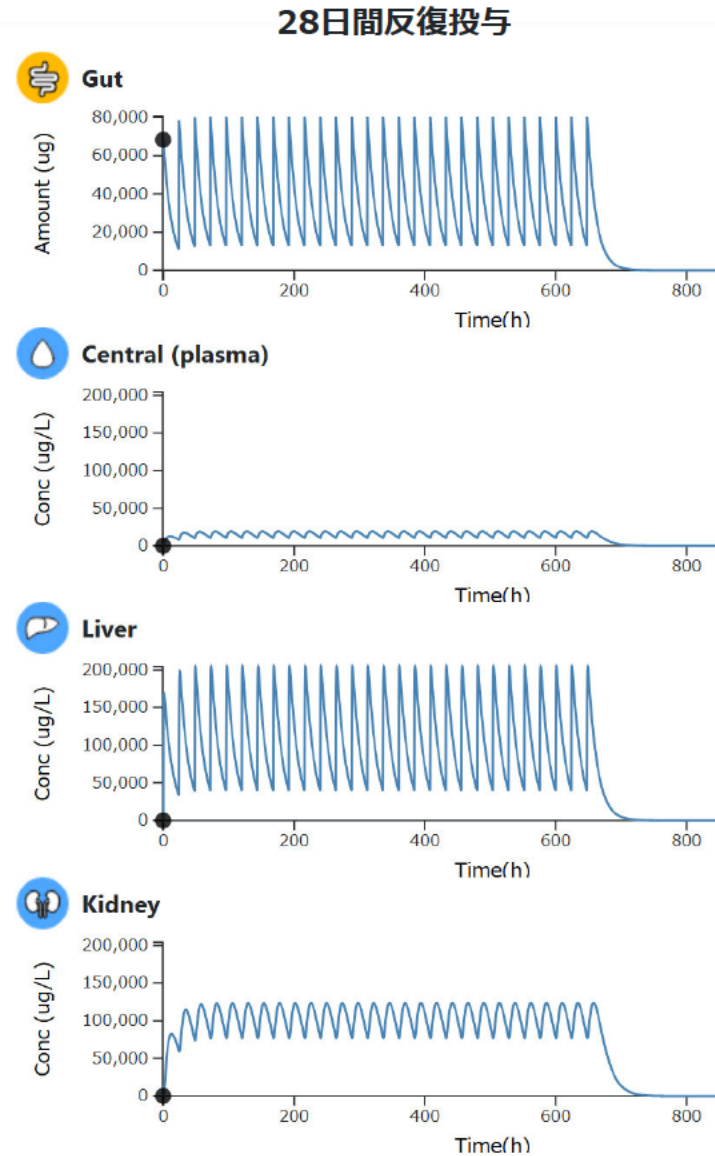
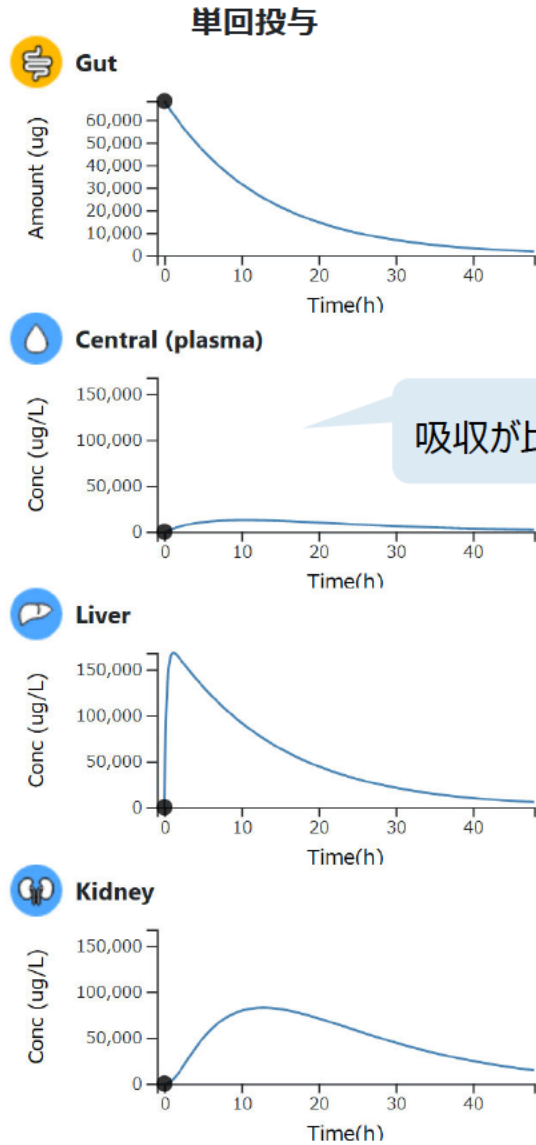
- 試験 : OECD Guideline 407, GLP (215, 1000 mg/kg/day)
- 所見 : 毒性なし

陽性であるが信頼性スコアが低い (判断できない)

判定の逆転が起こる結果については判断できない

エンドポイント		モデル名		103300-89-6	信頼性スコアの閾値
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.22	0.37
		NOEL ≤ 300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.45	0.33
	肝機能低下	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.23	0.37
		NOEL ≤ 300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.34	0.29
	肝機能亢進	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.07	0.049
		NOEL ≤ 300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.22	0.37
胆管障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.06	0.224	
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.83	0.39	
肥大	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.30	0.119	
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.55	0.35	
脂質代謝異常	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.26	0.247	
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.26	0.39	
腎毒性	腎障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.32	0.078
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.65	0.36	
血液毒性	凝固障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.24	0.243
		NOEL ≤ 300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.56	0.09
	貧血	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.39	0.396
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.70	0.4	

- 体内動態に関する予測結果 (投与量 300 mg/kg)



● REACHにおける毒性所見



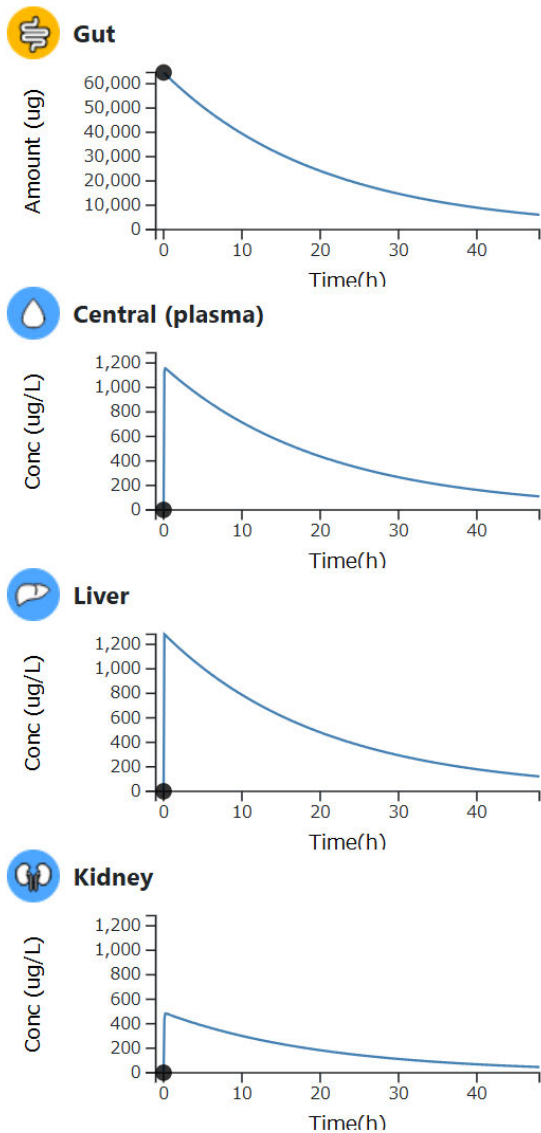
- 試験 : OECD Guideline 407, GLP
- 用量 : 0.1%, 0.3%, 1.0% (871♂、894♀ mg/kg bw/day)
- 所見 : 毒性なし

陰性かつ信頼性スコアが高いため、本物質はAI-SHIPSの予測の信頼性が高い領域の物質であると言える。

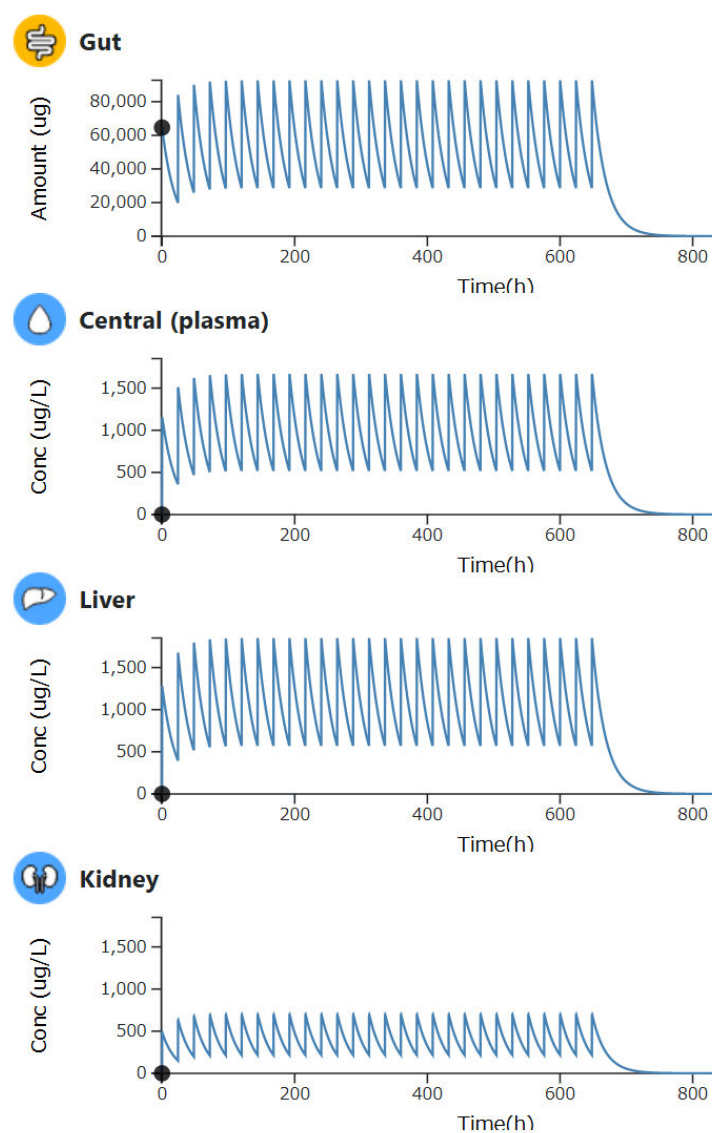
エンドポイント		モデル名		1076-97-7	信頼性スコアの閾値
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.83	0.37
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.68	0.33
	肝機能低下	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.20	0.37
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.45	0.29
	肝機能亢進	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.22	0.049
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.86	0.37
胆管障害	NOEL≤30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.04	0.224	
	NOEL≤300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.84	0.39	
肥大	NOEL≤30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.47	0.119	
	NOEL≤300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.63	0.35	
脂質代謝異常	NOEL≤30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.38	0.247	
	NOEL≤300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.24	0.39	
腎毒性	腎障害	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.02	0.078
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.86	0.36
血液毒性	凝固障害	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.28	0.243
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.79	0.09
	貧血	NOEL≤30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.76	0.396
		NOEL≤300	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.75	0.4

- 体内動態に関する予測結果 (投与量 300 mg/kg)

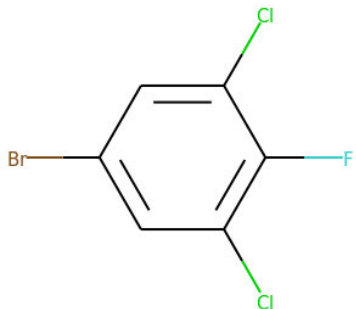
単回投与



28日間反復投与



● REACHにおける毒性所見

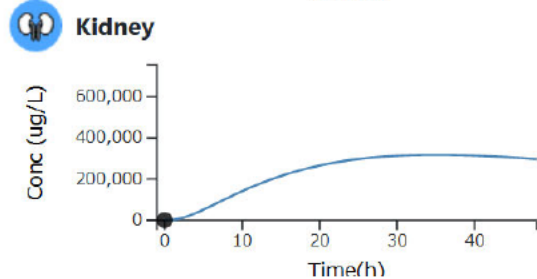
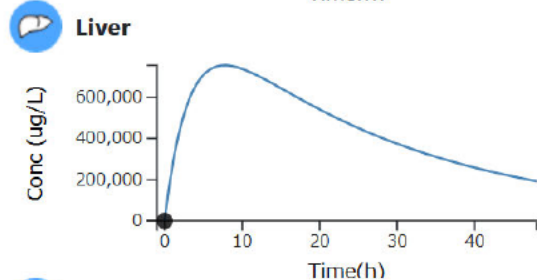
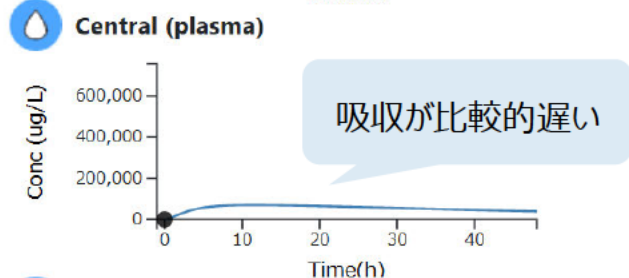
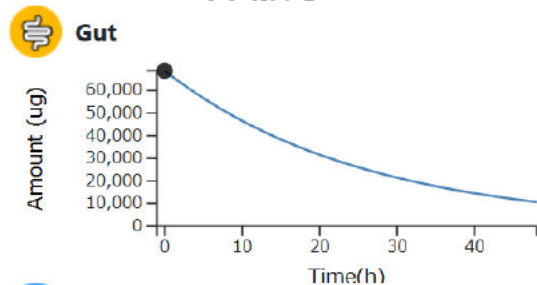


- 試験 : OECD Guideline 422, GLP (30, 150, 300 mg/kg/day)
- 所見 :
 30 mg/kg/day以上 : 肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大
 150 mg/kg/day以上 : TG ↑、コレステロール値 ↑
 300 mg/kg/day : ALT ↑、Bil ↑、γGTP ↑、肝細胞の壊死・空胞化
 (AI-SHIPS以外の所見として、体重増加抑制、歯、甲状腺、前胃)

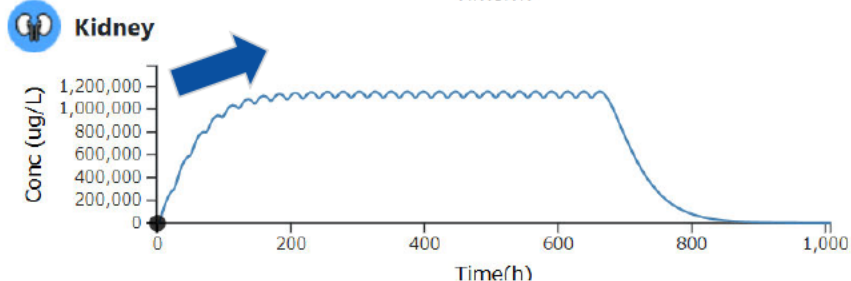
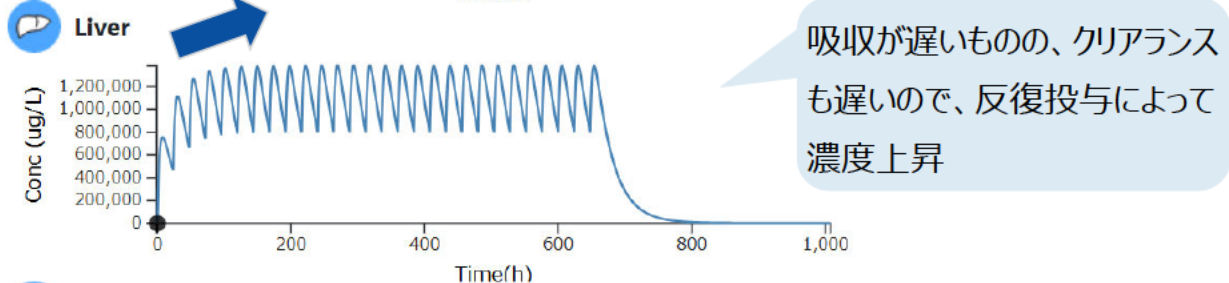
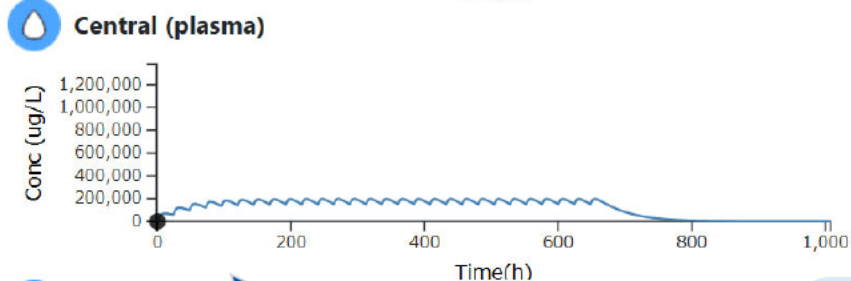
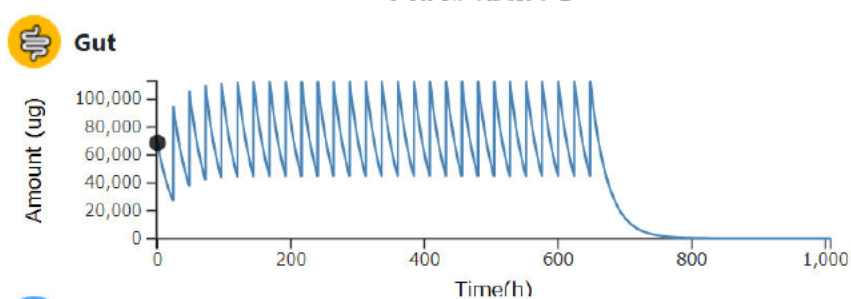
エンドポイント		モデル名		17318-08-0	信頼性スコアの閾値
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.45	0.37
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.32	0.33
肝機能低下	肝機能低下	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.09	0.37
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.05	0.29	
	肝機能亢進	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.17	0.049
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.54	0.37	
胆管障害	胆管障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.31	0.224
	NOEL ≤ 300	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.17	0.39	
	肥大	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.10	0.119
	NOEL ≤ 300	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.07	0.35	
脂質代謝異常	脂質代謝異常	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.03	0.247
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.42	0.39
腎毒性	腎障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.43	0.078
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.16	0.36
血液毒性	凝固障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.14	0.243
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
		信頼性スコア	0.07	0.09	
	貧血	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.35	0.396
	NOEL ≤ 300	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.16	0.4	

- 体内動態に関する予測結果 (投与量 300 mg/kg)

単回投与



28日間反復投与



● 化審法新規審査シートにおける毒性所見

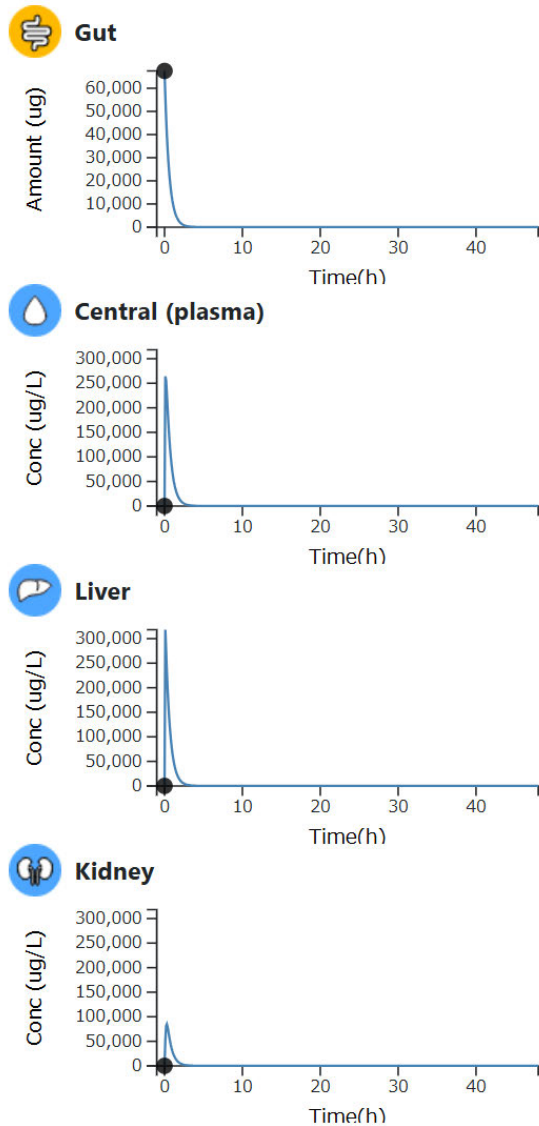


- 試験 : 28日間反復投与 (用量設定 : 1, 5, 10, 50 mg/kg/day)
- 推定根拠
血液学的検査 (Ret ↑ : 5 以上 ♀・10 以上 ♂)
- 他の毒性
体重 ↓ : 50 ♂
血液学的検査 (Hgb ↓・Hct ↓ : 10 以上 ♂・50 ♀、RBC ↓・WBC ↑ : 50 ♂ ♀、Plt ↑・Seg ↓・Lympho ↑ : 50 ♀)
血液生化学的検査 (Cho ↑ : 10 以上 ♀、γ-GPT ↑・Alb ↑・A/G ↑・K ↑ : 50 ♂ ♀、GPT ↑・TP ↑ : 50 ♀、Pi ↑ : 50 ♂)
絶対重量 (肝 ↑ : 50 ♀、脾 ↑ : 10 以上 ♂ ♀)
相対重量 (肝 ↑ : 50 ♂ ♀、脾 ↑ : 10 以上 ♂ ♀、腎 ↑ : 10 以上 ♂)
組織学的所見 (脾 - 髓外造血 : 10 以上 ♂ ♀、脾 - うっ血・ヘシテリン沈着 : 50 ♂ ♀、肝 - 髓外造血 : 50 ♂ ♀)
- 回復性
RBC ↓・Ret ↑・WBC ↑、A/G ↑、絶対重量 (脾 ↑)、相対重量 (肝 ↑・脾 ↑・腎 ↑)

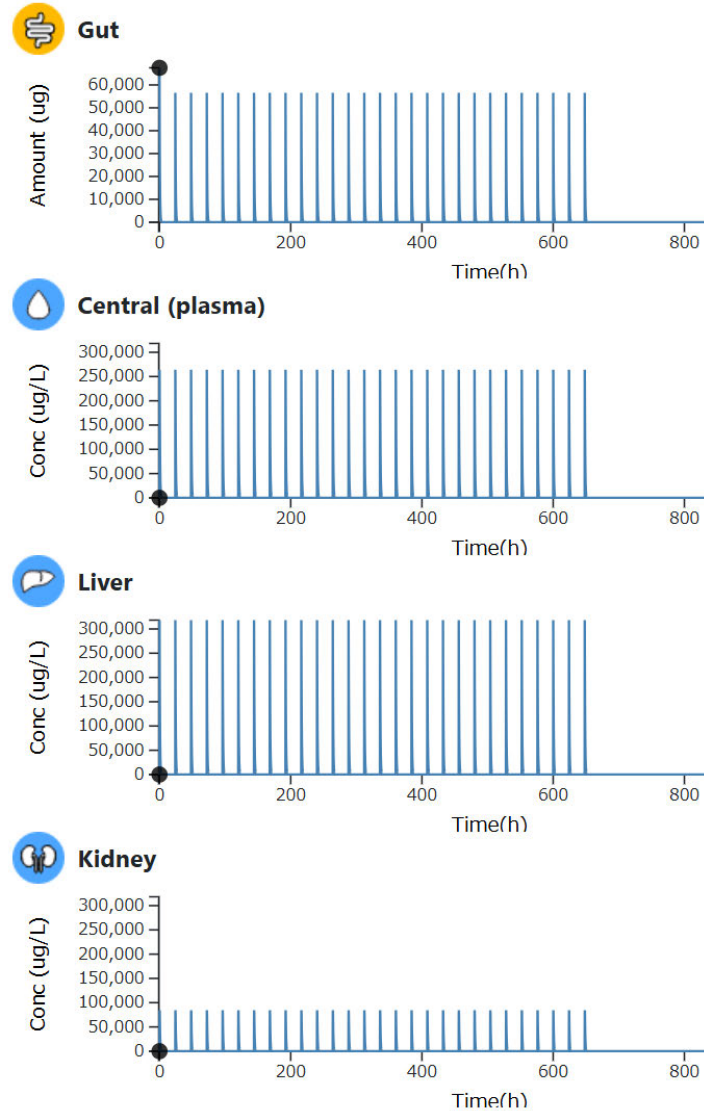
エンドポイント		モデル名		87851-77-2	信頼性スコアの閾値
肝毒性	細胞傷害・炎症	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.18	0.37
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.11	0.33
	肝機能低下	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.01	0.37
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.70	0.29
	肝機能亢進	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.28	0.049
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.14	0.37
胆管障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.03	0.224	
	NOEL ≤ 300	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.35	0.39	
肥大	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.01	0.119	
	NOEL ≤ 300	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.08	0.35	
脂質代謝異常	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性		
		信頼性スコア	0.09	0.247	
	NOEL ≤ 300	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.62	0.39	
腎毒性	腎障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.30	0.078
		NOEL ≤ 300	予測結果	陽性	
			信頼性スコア	0.02	0.36
	凝固障害	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.15	0.243
血液毒性	NOEL ≤ 300	予測結果	陽性		
		信頼性スコア	0.23	0.09	
	貧血	NOEL ≤ 30	予測結果	陰性	
			信頼性スコア	0.18	0.396
NOEL ≤ 300	予測結果	陽性			
	信頼性スコア	0.19	0.4		

- 体内動態に関する予測結果 (投与量 300 mg/kg)

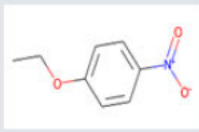
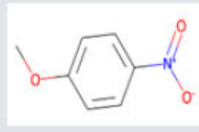
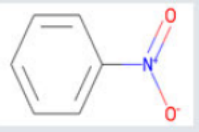
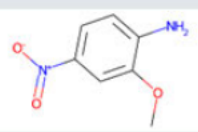
単回投与



28日間反復投与



- 予測の対象物質として、4-nitrophenetole (CASRN®: 100-29-8)を想定しました。当該物質は、医薬・染料中間体として用いられる物質であるが、反復投与毒性に関する情報は得られていません。そこで、AI-SHIPS毒性予測モデルによる推計を行いました。また類似物質における実測（試験結果）及び予測結果を示します。

物質名		4-nitrophenetole		4-Nitroanisole		Nitrobenzene		4-Nitro-o-anisidine		信頼性スコアの関値	
CASRN®		100-29-8		100-17-4		98-95-3		97-52-9			
SMILE		CCOc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]		COc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]		[O-][N+](=O)c1ccccc1		COc1cc(ccc1N)[N+](=O)[O-]			
構造											
in vivo毒性値の有無				○		○		○			
EP	モデル	予測結果	信頼性スコア	実測/予測	信頼性スコア	実測/予測	信頼性スコア	実測/予測	信頼性スコア		
肝臓	細胞傷害・炎症	NOEL ≧ 30	陰性	0.26	陰性/陰性	0.64	陰性/陰性	0.29	陰性/陰性	0.76	0.330
		NOEL ≧ 300	陽性	0.34	陽性/陽性	0.31	陽性/陽性	0.26	陽性/陽性	0.27	0.370
	肝機能低	NOEL ≧ 30	陰性	0.05	陰性/陰性	0.23	陰性/陰性	0.13	陰性/陰性	0.26	0.290
		NOEL ≧ 300	陽性	0.33	陰性/陽性	0.30	陽性/陽性	0.05	陽性/陽性	0.14	0.370
	肝機能亢進	NOEL ≧ 30	陰性	0.05	陰性/陽性	0.13	陽性/陽性	0.34	陰性/陰性	0.01	0.370
		NOEL ≧ 300	陽性	0.65	陽性/陽性	0.07	陽性/陽性	0.64	陽性/陰性	0.10	0.049
	胆管障害	NOEL ≧ 30	陽性	0.37	陰性/陽性	0.18	陽性/陰性	0.02	陰性/陽性	0.17	0.390
		NOEL ≧ 300	陽性	0.54	陽性/陽性	0.18	陽性/陽性	0.28	陽性/陽性	0.42	0.224
	肥大	NOEL ≧ 30	陰性	0.22	陰性/陰性	0.00	陽性/陽性	0.00	陰性/陰性	0.22	0.350
		NOEL ≧ 300	陽性	0.40	陽性/陽性	0.14	陽性/陰性	0.06	陽性/陽性	0.14	0.119
脂質代謝異常	NOEL ≧ 30	陰性	0.20	陰性/陰性	0.18	陽性/陽性	0.14	陰性/陰性	0.22	0.390	
	NOEL ≧ 300	陽性	0.69	陽性/陽性	0.47	陽性/陽性	0.35	陽性/陽性	0.36	0.247	
腎臓	腎障害	NOEL ≧ 30	陽性	0.37	陰性/陽性	0.32	陰性/陰性	0.00	陰性/陽性	0.15	0.360
		NOEL ≧ 300	陽性	0.59	陰性/陽性	0.61	陽性/陽性	0.34	陽性/陰性	0.58	0.078
血液	凝固障害	NOEL ≧ 30	陰性	0.25	陰性/陰性	0.12	陰性/陰性	0.18	陰性/陰性	0.22	0.090
		NOEL ≧ 300	陽性	0.57	陰性/陽性	0.43	陽性/陽性	0.17	陰性/陽性	0.14	0.243
	貧血	NOEL ≧ 30	陽性	0.11	陰性/陰性	0.49	陽性/陰性	0.05	陰性/陰性	0.51	0.400
		NOEL ≧ 300	陽性	0.21	陽性/陽性	0.39	陽性/陰性	0.11	陰性/陽性	0.17	0.396

※「実測/予測」は、それぞれin vivo試験における結果、AI-SHIP 統合的毒性予測システムにおける予測結果を表す。

類似検索結果の利用事例(続き)

- 信頼性スコアを判断する材料として、類似物質における実際の*in vivo*試験結果に対する予測結果（「実測/予測」の結果）を確認します。「実測/予測」が異なるモデルについては、その信頼性スコアを確認し、その値及びその付近の値以下のスコアの結果は用いるべきではないと考えられます。例として、4-Nitro-o-anisidine (CASRN[®]: 97-52-9)における腎臓では、NOEL \leq 300のモデルでは陰性（信頼性スコア: 0.58）ですが、実際の*in vivo*試験は陽性です。そこで、腎臓のNOEL \leq 300のモデルでは、信頼性スコア0.58以下の値（及びその付近の値）は用いないことがよいと考えられました。
- また、更に信頼性の高い予測結果に絞り込む場合には、信頼性スコアの閾値に示された数値以下のモデルも除外することが望ましいと考えられます。