

# 「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)」の概要

令和元年12月26日

経済産業省 化学物質管理課

# 目次

0. 事業の概要
1. 事業アウトカム
2. 事業アウトプット
3. 当省(国)が実施することの必要性
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等
6. 費用対効果
7. 事前評価結果

# 0. 事業の概要

<p><b>概 要</b></p>	<p>蓄電池材料、有機EL材料、有機薄膜太陽電池材料といった、次世代省エネ型電子デバイス用の材料評価に必要な評価設備等をタイムリーに整え、材料メーカーとユーザーが共通活用できる材料評価基盤の確立を目指す。また、新規テーマとして、電気電子機器等に省エネ等革新的機能を付与するイノベーションを促進させるため、動物を用いた長期毒性試験を代替する高速・高効率な安全性予測手法を開発し、機能性化学物質の開発における安全性評価コスト(費用・期間)を削減する。その結果、材料メーカーの提案力の強化、ユーザーとの摺り合わせ時間の短縮化、開発コストの大幅低減、新製品(省エネ型デバイス)開発の加速化及び低炭素社会の実現が期待される。</p>
<p><b>実施期間</b></p>	<p>平成29年度～令和3年度 (5年間)</p>
<p><b>実施形態</b></p>	<p>国からの直執行 (省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業への委託事業)</p>
<p><b>予算総額</b></p>	<p>10.4億円 (平成29年度:2.1億円 平成30年度:4.0億円 平成31年度:4.3億円)</p>
<p><b>実施者</b></p>	<p>国立大学法人 東京大学、みずほ情報総研株式会社、学校法人昭和薬科大学、静岡県公立大学法人静岡県立大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所、学校法人明治薬科大学、公立大学法人名古屋市立大学、株式会社システム計画研究所、一般財団法人化学物質評価研究機構</p>
<p><b>プロジェクトリーダー</b></p>	<p>船津 公人 国立大学法人 東京大学 教授</p>
<p><b>サブプロジェクトリーダー</b></p>	<p>福西 快文 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 庄野 文章 東京大学 特任研究員 小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長</p>

# 1. 事業アウトカム

本事業の事業アウトカム指標(目標値)は、事業終了10年後をめどとした評価指標が設定されている。このため、中間評価である現時点においては、達成状況を評価できない。

事業アウトカム指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
動物実験の代替による省エネ効果(原油換算) 開発段階での安全性評価のための動物飼育・実験施設での電気使用量を264,000,000kWh/年と見積り。本事業終了10年後には、動物実験数が現在より90%削減されると予測。CO <sub>2</sub> 排出係数から、約9万t-CO <sub>2</sub> のCO <sub>2</sub> 削減を見込む。	(事業開始時)	—	—
	(中間評価時)	—	—
	(事業終了時)	—	—
	(事業目的達成時) 約6万kL	—	—

事業アウトカム指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
コンピュータシミュレーションによる毒性予測によって、機能性化学物質の開発の効率化が図られることにより、国内の開発拠点が維持され、新規化学物質の開発力が向上し、本開発テーマ終了10年後の平成43年度には、新規機能性化学物質の開発件数が現在の約600件/年から1000件/年程度に増加することを見込む。	(事業開始時)	—	—
	(中間評価時)	—	—
	(事業終了時)	—	—
	(事業目的達成時) 1,000件	—	—

## 2. 事業アウトプット

事業アウトプット指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
開発に取り組む各技術テーマ① ～④のうち各年度の目標を達成 したテーマ数	(事業開始時) 4	—	
	(中間評価時) 4	4 達成	
	(事業終了時) 4	—	
	(事業目的達成時) 4	—	

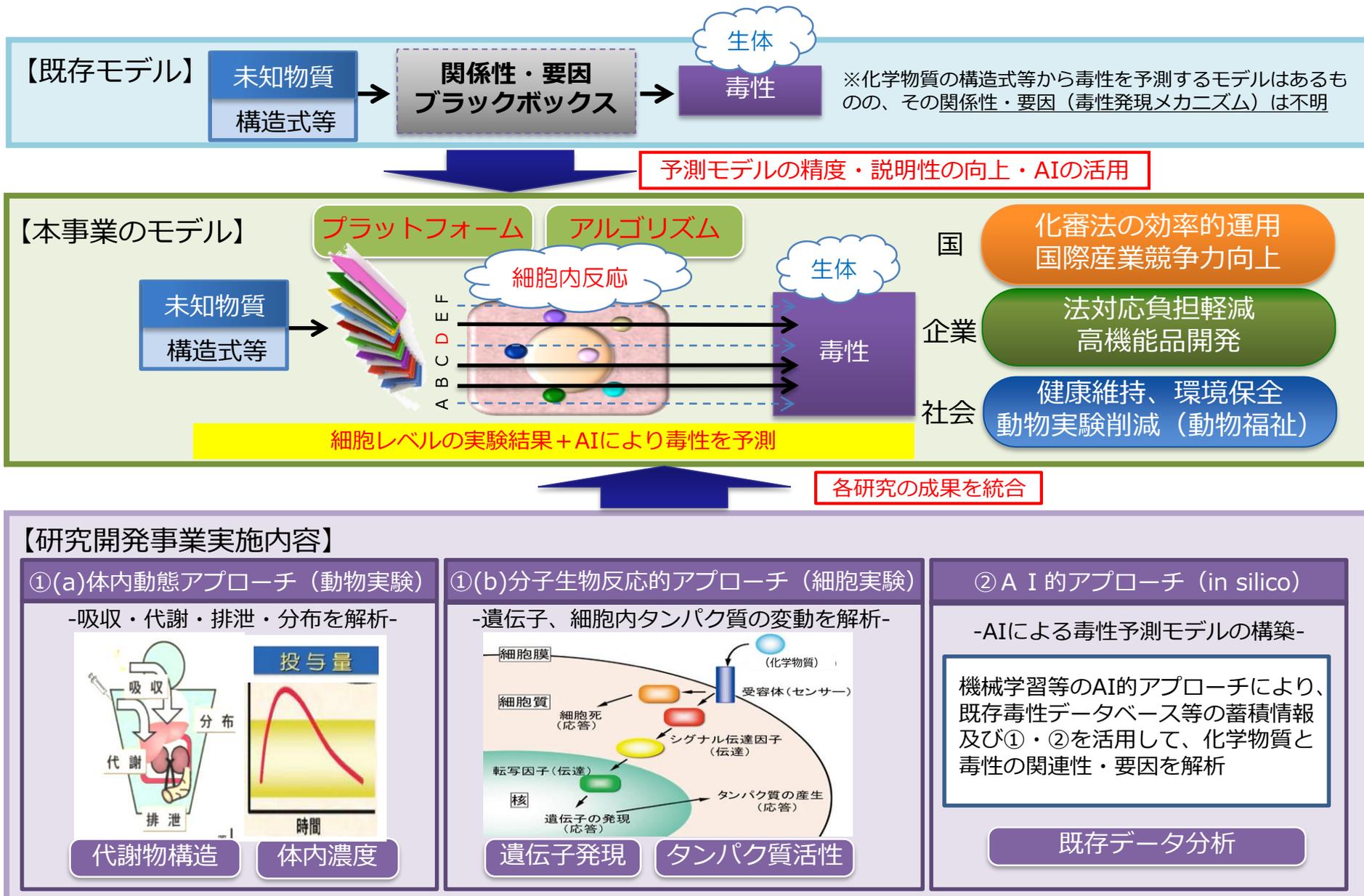
3年間の論文数、特許等件数、プロトタイプの実成状況は以下の通り

論文数	プロトタイプの実成
131 (うち発表等84)	○

## 個別要素技術のアウトプット指標・目標値及び達成状況

個別要素技術	アウトプット指標・目標値	達成状況(実績値・達成度)	原因分析(未達成の場合)
技術テーマ(①～④)	開発に取り組む各技術テーマ(①～④)のうち各年度の目標を達成したテーマ数	4/4	—
①生理学的薬物動態モデルを活用した、化学物質の体内濃度の推定手法の開発		・腸管吸収予測モデルおよびラット実測値等を用いた3パラメーター算出によりPBPK予測モデルを構築(研究開発項目①(a)に該当)	—
②細胞試験技術を活用した、遺伝子のシグナル伝達の測定手法の開発		・遺伝子のシグナル伝達や、薬物代謝酵素、核内受容体の反応性評価、蛍光セルイメージングシステムを利用した細胞応答性評価等のインビトロ試験系を確立(研究開発項目①(b)に該当)	—
③遺伝子ネットワーク解析を活用した細胞内ネットワーク構造解析手法の開発、及び解析結果と動物試験データとの検証に基づく毒性発現メカニズムの解明		毒性発現メカニズムの解明に向け、 ・②で開発したインビトロ試験系で試験を実施し、動物試験データとの比較解析を実施。 ・マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現量解析のためのプロトコルの構築、既存の動物試験から得られた遺伝子発現量データを含めて解析を実施。 (以上、研究開発項目①(b)に該当)	—
④①～③を組み合わせた毒性発現パターン解析手法の開発、及び解析結果と動物試験データとの検証に基づく予測手法の開発		①～③の成果を統合し ・インビトロ試験の実験値予測モデルを構築 ・肝毒性の6つのエンドポイントを対象としたプロトタイプ予測システムを構築 ・データマトリクスを構築 (以上、研究開発項目②に該当)	—

## 2. (1) 研究開発内容



# 本プロジェクトの概要: 背景と戦略

## これまでの取り組み

- ・ インビボ毒性試験データベースの構築 (HESS等)
- ・ 構造活性相関手法等により、化学構造とインビボ毒性の関連性に基づいた毒性予測

### 課題・問題点

- ・ 変異原性など、一定の化学構造との関連が明らかな毒性以外は、どのような理由・機序で毒性が発現するか不明  
→ 製品開発(研究者)や規制当局に受け入れられない。

## 近年の欧米での取り組み

- ・ 毒性に関連する可能性があるタンパク質と化学物質の反応性を評価可能なハイスループット試験系を構築 (Tox21/ToxCast)
- ・ 大型予算により、大量の化学物質を、多数のインビトロ試験で評価
- ・ ヒトでの有害性をインビトロ試験結果から評価することが目標

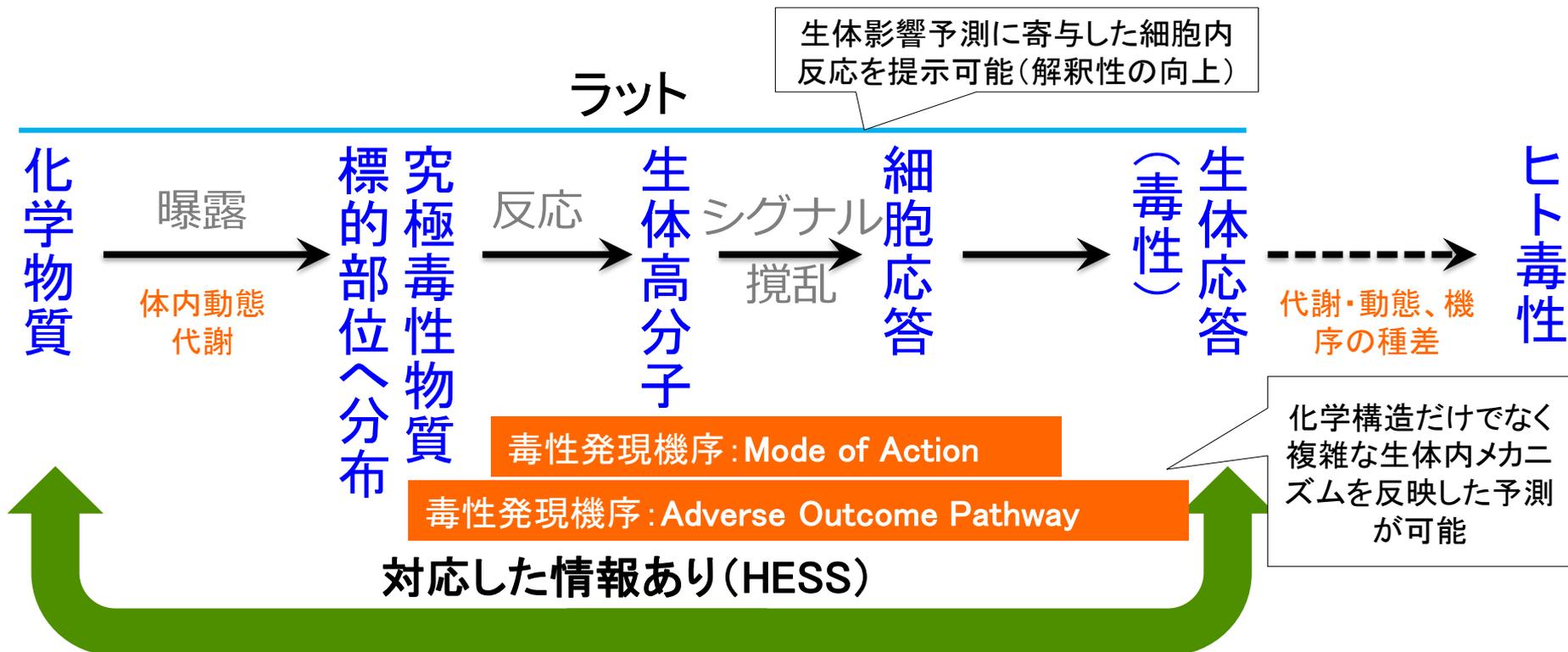
### 課題・問題点

- ・ 被験物質のインビボ毒性が不明  
→ 「正解」がないため、AI技術等を用いてもインビボ毒性予測モデルの構築が困難

- 実用化には、毒性発現機序情報を提示可能な予測モデルが必要
- 我が国が有する毒性試験データ、AI技術を活用し、コンピュータ(インシリコ)モデル化
- 毒性発現に関与する細胞内イベントのインビトロ試験データ(Tox21データの活用、プロジェクトで実測)から、細胞内イベント予測モデルを構築
- 化学構造情報だけでなく、毒性発現関連細胞内イベント情報を利用したインビボ毒性予測モデルを構築

**世界初・日本独自の毒性発現機序関連情報を提示可能なインビボ毒性予測システムを構築**

# 本プロジェクトの概要: 毒性発現機序を考慮したインビボ毒性予測



- 予測モデルの構築には、学習用データが必要
- 化学物質の構造とインビボ(ラット28日間反復投与毒性)について対応したHESSデータを利用
- HESSの対象物質についてインビトロ試験を実施することにより  
化学構造 → インビトロ → インビボ  
の関係を予測

**HESS**(有害性評価支援システム統合プラットフォーム)

ラットの反復投与毒性試験データ及び毒性機序情報(毒性知識情報データベース)及び代謝知識情報データベースを備えたシステム。化学物質間のデータ比較や化学物質の分類(カテゴリー化)による未試験物質の毒性評価を支援する。  
NEDO/METI受託研究で開発され、平成24年6月よりNITEで公開・運用。

# 研究開発項目

本事業では、人工知能技術や毒性学等の研究成果及びこれらの応用に関するノウハウや知財を有する研究機関・大学等と毒性試験データを保有する企業等を結集し、民間だけでは成し得ない産業界の共通基盤として運用可能な次世代の有害性予測手法を開発する。

本事業の研究開発目標を達成するため、以下の研究開発項目について研究開発計画に基づき実施。

- ① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発
  - (a) 薬物動態モデル等を活用した化学物質の体内動態評価技術の開発
  - (b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発
- ② 人工知能を活用した予測モデルの開発（生体レベルでの毒性評価・予測を実現する情報技術の開発）

# 研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発

## (a) 薬物動態モデル等を活用した化学物質の体内動態評価技術の開発

### 1) 中間目標

(平成30年度)

様々な生理学的薬物動態(PBPK)モデルから導かれるデータ、様々なインビトロ毒性試験データが人工知能に学習させることができるかどうかを検証し、実用化に向け適切と判断できる生理学的薬物動態(PBPK)モデル及びインビトロ試験系を選択する。

(参考)(平成31年度)

インビボ肝毒性情報がある学習用化学物質について、ラット及びヒト肝代謝酵素による代謝安定性試験を実施し、ラット及びヒトの薬物代謝の種差情報を取得する。ヒトの体内動態を予測可能な生理学的薬物動態(PBPK)モデルのプロトタイプを開発する。

### 2) 成果

ア. インビトロの膜透過実験により、腸管吸収予測モデルを構築

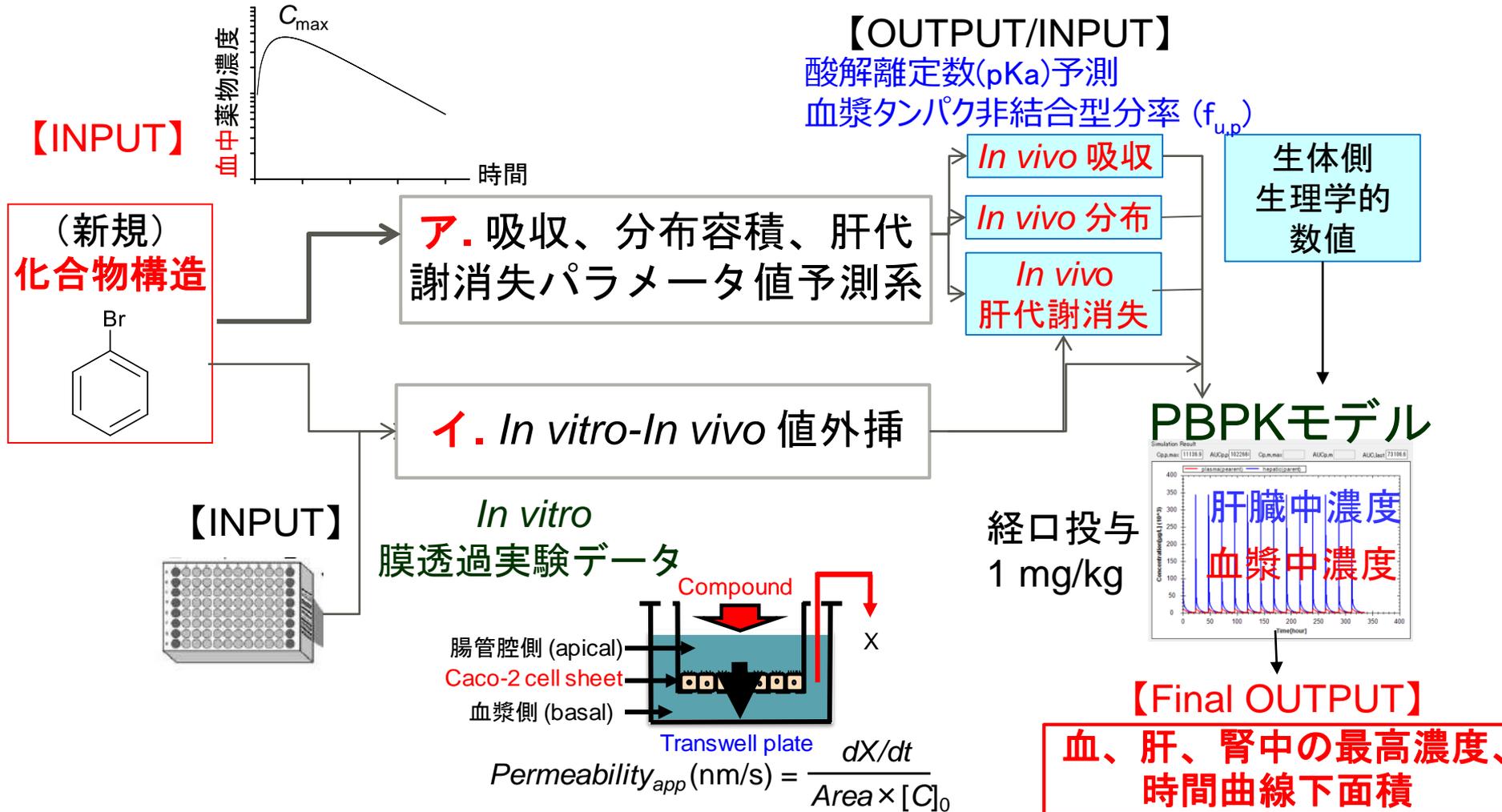
イ. ラット実測値等を用いた3パラメータ値(吸収、分布容積、肝代謝消失)を算出

上記ア. イ. に基づきPBPK予測モデルを構築

# 研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発

## (a) 薬物動態モデル等を活用した化学物質の体内動態評価技術の開発

**2) 成果**  
 ア. インビトロの膜透過実験により、腸管吸収予測モデルを構築  
 イ. ラット実測値等を用いた3パラメータ値(吸収、分布容積、肝代謝消失)を算出  
 上記ア. イ. に基づきPBPK予測モデルを構築



## 研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発 (b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発

### 1) 中間目標

(平成30年度)

様々なインビトロ毒性試験データが人工知能に学習させることができるかどうかを検証し、実用化に向け適切と判断できるインビトロ試験系を選択する。

### 2) 成果

#### インビトロ試験系の選択

反復投与毒性試験における所見の多くは毒性発現機序が不明、また被験物質の種類が多く、多種多様な毒性が対象となることなどの理由より、特定の機序を推定して試験を選択することは現実ではないことから、既知の肝毒性情報に基づき現在肝毒性評価に広く利用されている試験のうち、スループット性が高い試験を選択してそれらを網羅的に実施。

#### インビトロ毒性試験データの学習データとしての利用可能性検証 ⇒ 研究開発項目②

得られた試験結果について、測定項目間の関連性、動物実験データとの関連性を解析。

インビボ毒性予測モデルの学習データとして利用可能性の検証を実施。

(実験値を学習データとして、研究開発項目②において予測モデル構築を実施。)

インビボ毒性予測モデルの学習データとするための適切なデータ処理方法を検討。

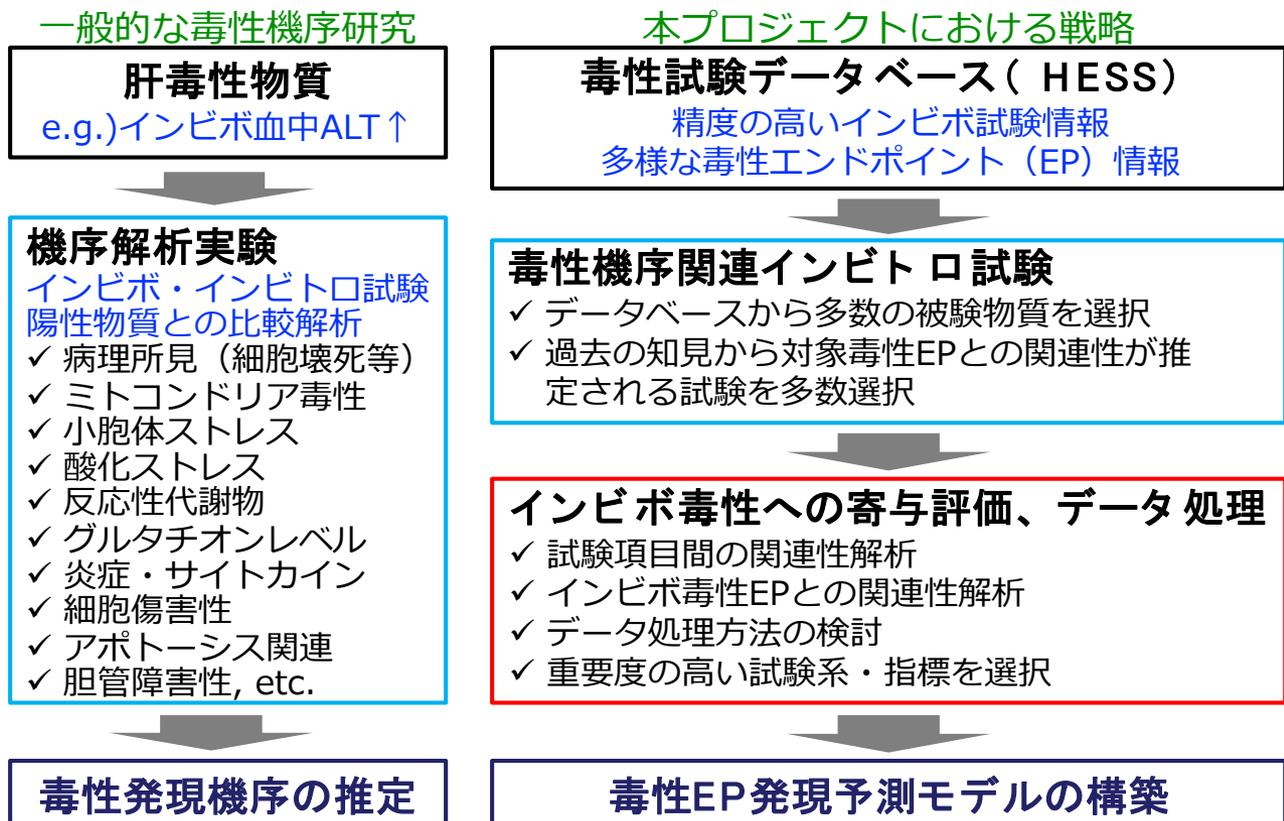
# 研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発

## (b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発

### 2) 成果 インビトロ試験系の選択

反復投与毒性試験における所見の多くは毒性発現機序が不明、また被験物質の種類が多く、多種多様な毒性が対象となることなどの理由より、特定の機序を推定して試験を選択することは現実ではないことから、既知の肝毒性情報に基づき現在肝毒性評価に広く利用されている試験のうち、スループット性が高い試験を選択してそれら網羅的に実施。

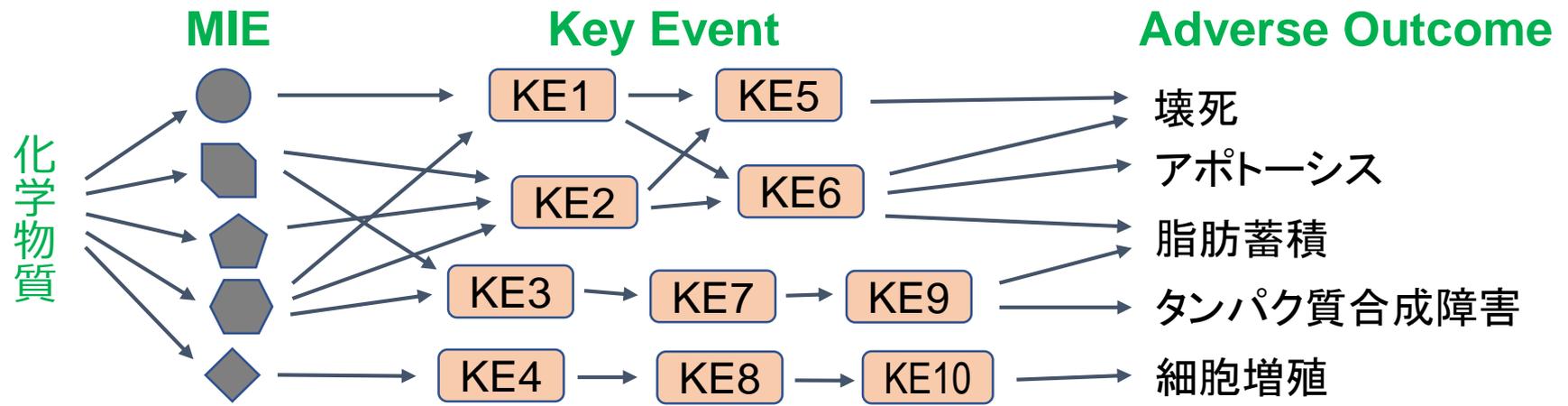
### 毒性予測モデル構築のためのインビトロ評価戦略



研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発  
(b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発

インビボ毒性予測モデルの構築に向けた細胞内イベントの評価

毒性発現機序



MIE関連分子

シグナル伝達、遺伝子発現等

臓器・組織、個体レベルでの機能・形態変化

特徴

- ✓ 多種多様な分子が関与
  - ✓ 種差の原因となりうる
- MIE: molecular initiating event

- ✓ 複雑なネットワーク
- ✓ 適応変化が起こりうる

評価戦略

- ・ Tox-21データを活用した反応性予測インシリコモデル構築
- ・ 種差の大きいセンサー分子(薬物代謝酵素、核内受容体)の評価

- 複雑なシグナルを細胞・細胞小器官の応答として評価
- ・ 細胞小器官の形態・機能変化
  - ・ 細胞ストレス応答
  - ・ 非実質細胞

## 研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発

### (b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発

#### 2) 成果

HESSのラット反復投与毒性試験データベースから28日間試験対象物質を中心に220物質を選択。下記のインビトロ試験系を確立、被験物質の試験を実施し、動物試験データとの比較解析を実施。

#### 本事業におけるインビトロ試験

項目	内容
ア. 薬物代謝酵素	異物の解毒、代謝活性化に関わる酵素との反応性を評価
イ. 胆汁酸トランスポーター	肝毒性発現に関わる胆汁うっ滞影響を評価
ウ. 核内受容体	肝の異物代謝、エネルギー代謝等に関わる受容体への影響を評価
エ. 肝細胞傷害	ラット肝細胞に対する傷害作用を評価
オ. 細胞小器官	肝毒性発現に重要なミトコンドリア等の細胞小器官への影響を評価
カ. 細胞ストレス応答	細胞ホメオスタシスに関わるストレス応答系への作用を評価
キ. 非実質細胞(マクロファージ細胞)	細胞間クロストークによる間接的な肝障害作用・炎症制御を評価
ク. 遺伝子発現	(ヒト及び)ラット細胞におけるマイクロアレイによる遺伝子発現

# 研究開発項目① 毒性発現メカニズムに基づく毒性評価技術の開発

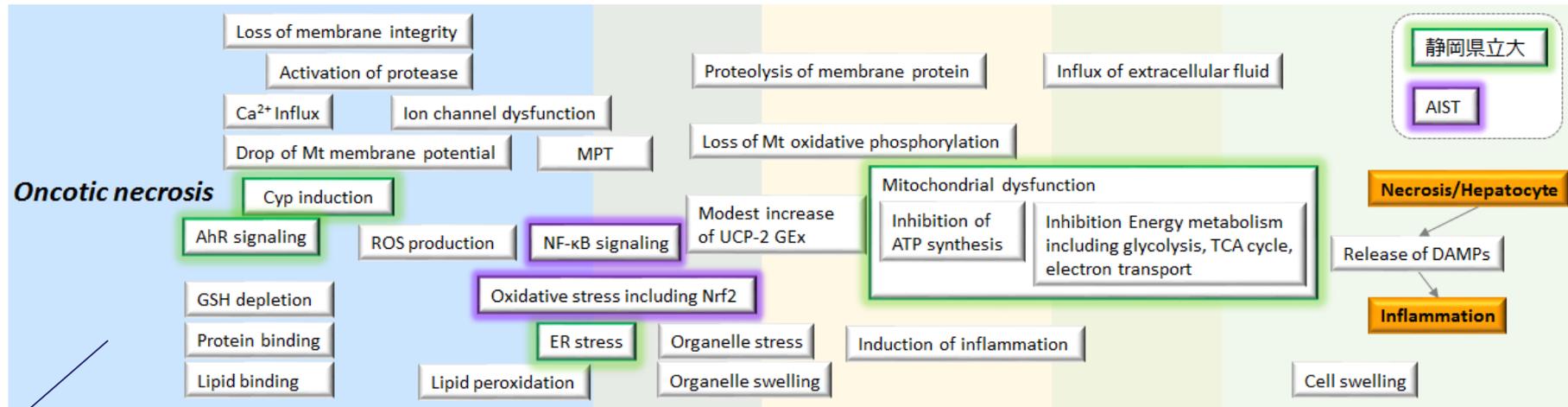
## (b) 細胞の化学物質応答性評価を基盤とする毒性評価技術の開発

### 2) 成果

マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現量解析のためのプロトコルの構築  
既存の動物試験から得られた遺伝子発現量データを含めて解析を実施

- ヒト由来細胞 (HepaRG®) 及びラット初代培養肝細胞における遺伝子発現量データ取得のためのプロトコルを構築した。
- LDHアッセイの結果に基づくデータ受け入れ基準を策定し、再現性のある遺伝子発現量データが取得できるようになった。

### 肝毒性メカニズムに関わる既知見情報の例：Oncotic necrosisに関わるイベントの整理



AI-SHIPSのin vitro試験系で段階的なイベントをカバー

## 研究開発項目②

### 人工知能を活用した予測モデルの開発(生体レベルでの毒性評価・予測を実現する情報技術の開発)

#### 1) 中間目標

(平成30年度)

既存の毒性学論文やインビトロ試験データ、HESSに搭載されている化学物質の構造式や動物実験による毒性情報を学習させることが可能な様々な人工知能から、実用化(HESSとの連携も視野に入れて)に向けて適切と判断できる人工知能を選択する。

#### 2) 成果

「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(以下、化審法)に用いられる「哺乳類を用いる28日間反復投与毒性試験」(OECDテストガイドライン407)を予測するシステムの開発を目指し、肝毒性予測プロトタイプシステムの構築を行った。

ア. 肝毒性の6つのエンドポイントを対象としたプロトタイプシステムを構築

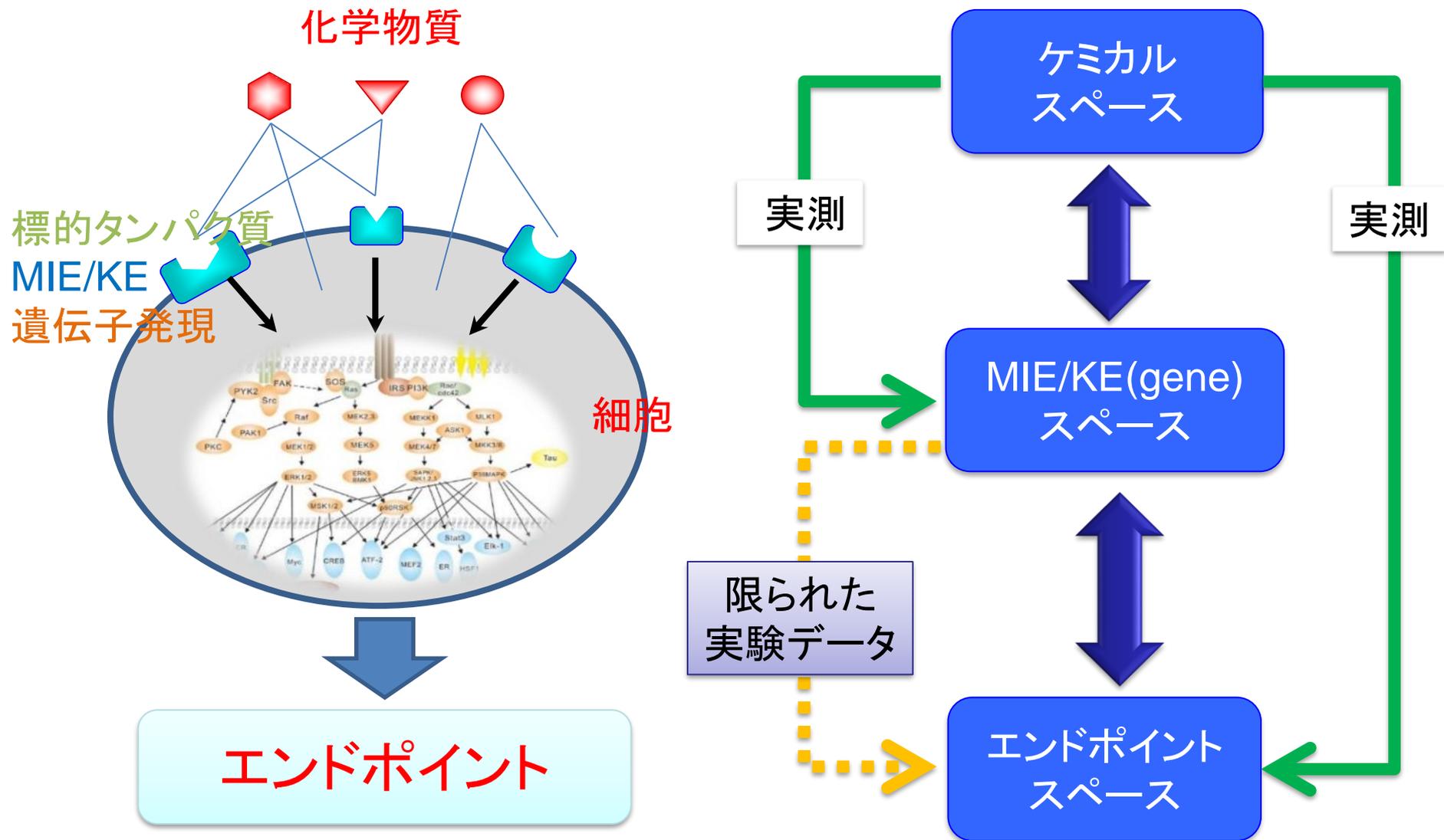
イ. データマトリクスの構築

ウ. インビトロ実験値予測モデルの構築

エ. Tox-21活性スコア予測モデルの構築

なお、上記の成果は、研究開発項目①(b)の成果イ。(インビトロ毒性試験データの学習データとしての利用可能性検証)にも相当。

### 毒性予測モデルの構築イメージ



実験値予測モデルによる実験値の補完イメージ

	MIE/KE1	MIE/KE2	MIE/KE3	...	Gene1	Gene1	Gene3	...
Compound 1	<input type="checkbox"/>							
Compound 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compound 3	<input type="checkbox"/>							
...	<input type="checkbox"/>							
Compound n	<input type="checkbox"/>							

**missing data が多数ある**

試験管内試験データ

インビトロ試験データを活用して予測モデルを構築

- ▶ 取得できるインビトロ実験データの限界
  - ▶ 実験データを利用し構築した予測モデルにより補完
- ↓
- ▶ エンドポイントモデルの記述子とする

**Step 1**  
実験データを利用してmissing dataをモデルによって補完

	MIE/KE1	MIE/KE2	MIE/KE3	...	Gene1	Gene1	Gene3	...
Compound 1	<input type="checkbox"/>							
Compound 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compound 3	<input type="checkbox"/>							
...	<input type="checkbox"/>							
Compound n	<input type="checkbox"/>							

予測によって補完されたデータマトリクス

← x **Step 2**  
モデル化



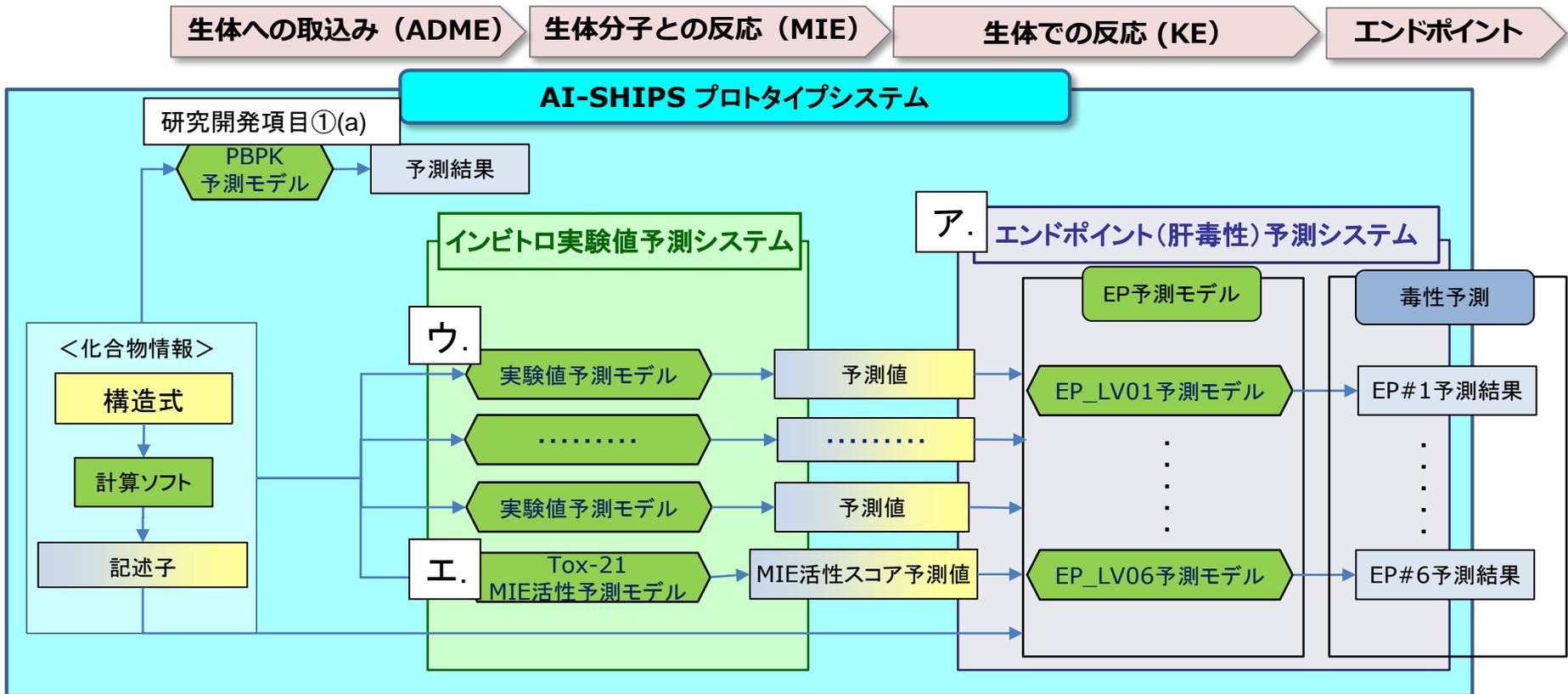
**生体影響**

	EP1	EP2	EP3	EP4	...
Compound 1	<input type="checkbox"/>				
Compound 2	<input type="checkbox"/>				
Compound 3	<input type="checkbox"/>				
...	<input type="checkbox"/>				
Compound n	<input type="checkbox"/>				

動物試験データ

y →

成果) ア. 肝毒性の6つのエンドポイントを対象としたプロトタイプシステムを構築



イ. データマトリクス構築



名称	グループ名	特徴・代表的所見
EP_LV01	細胞障害・炎症	細胞死関連所見
EP_LV02	肝機能低下	タンパク質合成低下など
EP_LV03	肝機能亢進	タンパク質合成亢進など
EP_LV04	胆管障害	胆管、胆道系障害
EP_LV05	肥大	肝臓、肝細胞肥大
EP_LV06	脂質代謝異常	肝内、血中脂質レベル増加

成果) ア. 肝毒性の6つのエンドポイントを対象としたプロトタイプシステムを構築

化審法におけるスクリーニング評価の有害性クラスに該当するかどうかを予測するモデルを2種構築。

下記NO(A)ELの閾値 超・以下を判定

300mg/kg/day: 1~4またはクラス外

30mg/kg/day: 1~3または4~クラス外

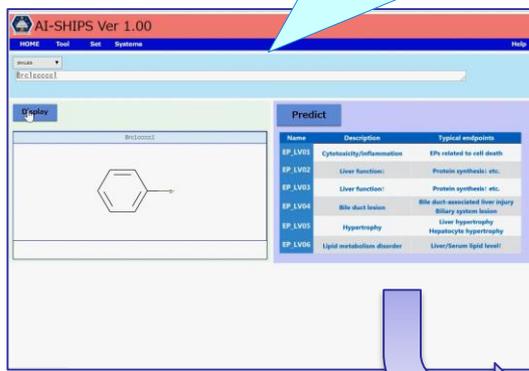
有害性クラス	4	クラス外
一般毒性 有害性評価値(D値)	0.05<D値≤0.5	D値>0.5
不确实係数600 (mg/kg/day)	30<NO(A)EL≤300	NO(A)EL>300

名称	グループ名	特徴・代表的所見
EP_LV01	細胞障害・炎症	細胞死関連所見
EP_LV02	肝機能低下	タンパク質合成低下など
EP_LV03	肝機能亢進	タンパク質合成亢進など
EP_LV04	胆管障害	胆管、胆道系障害
EP_LV05	肥大	肝臓、肝細胞肥大
EP_LV06	脂質代謝異常	肝内、血中脂質レベル増加

化学物質の構造を入力  
・SMILES記法、描画等

エンドポイント予測結果

予測に寄与したインビトロの  
予測値を表示



Predict compounds

Brc1ccccc1

	Predict(30mg/kg/day)	Predict(300mg/kg/day)
EP_LV01	0.0	1.0
EP_LV02	0.0	1.0
EP_LV03	0.0	1.0
EP_LV04	0.0	1.0
EP_LV05	1.0	1.0
EP_LV06	0.0	1.0

Predict Compound detailed result

Brc1ccccc1

EP No	Predict(30mg/kg/day)	Predict(300mg/kg/day)
EP_LV01	0.0	1.0
AD	0.800	0.600

Experiment: Descriptor Tox21 All

Explanatory Variable value

Display threshold of explanatory variable (importance):0

30mg/kg/day			300mg/kg/day		
Variable Name	Predicted	Importance	Variable Name	Predicted	Importance
SC_HCA_Mit_RingTot	1.02300	1.00000	P450_r2E1_PV	96.81054	0.64768
allInten_Emax_PV			SC_HCA_Mit_RingTot	1.02300	0.48004
P450_r2E1_PV	96.81054	0.71979	allInten_Emax_PV		
SC_HCA_Cyt_BlnaTot			rUGT_multi_PV	97.37649	0.45036

成果) イ. データマトリクス of 構築

- HESSから化学構造、ラットの28日間反復投与毒性試験及び42日間生殖発生併合毒性試験データを抽出
- HESSに存在する全441所見(雄)について調べ、6つのエンドポイントのグループを作成
- 全データを一元的に収載するデータマトリクスを構築

物理科学的性状／  
構造記述子

名称・構造    エンドポイント EP\_LV01~06    インビトロ実験値・予測値

HESS 収載の化学物質 (約900行)

○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■	■	■	■	■

○:実験値, ■:予測値

## 成果) ウ. インビトロ実験値予測モデルの構築

- インビトロ試験の未実施物質についてデータを補完するため、下表の項目について化学構造からインビトロ実験値を予測するモデルを構築
- 学習データ
  - 研究開発項目①(b)で取得したインビトロ実験値
  - 米国のTox-21活性スコア

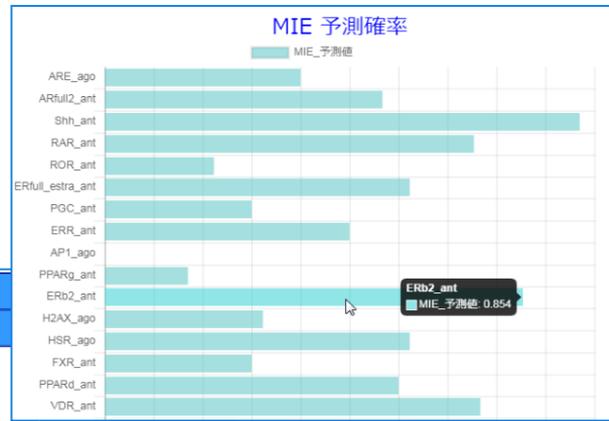
分類	実験内容	予測対象
薬物代謝酵素等反応性評価	ラットシトクロムP450のインビトロ阻害評価試験	rCYP: 7種 × 1パラメータ 1A1, 1A2, 2B1, 2C6, 2D1, 2E1, 3A2
	ラットグルクロン酸転移酵素(UGT)に対する反応性	rUGT: 1パラメータ
核内受容体活性化作用評価	ラットAh受容体活性化作用の培養細胞を用いた評価試験	rAHR: 1パラメータ
肝細胞の化学物質応答性評価	ラット肝細胞を用いたハイコンテンツ(HCA)解析	HCA: 4種 × 3パラメータ Celltiter, MEAN_RingTotalIntenCh2 MEAN_RingTotalIntenCh3 MEAN_ObjectSizeCh1
ストレス応答シグナル伝達経路に対する影響評価	2色ルシフェラーゼ導入MI-MAC-HepG2細胞を用いたリアルタイム発光測定(酸化ストレスNrf2)	Nrf2: 4パラメータ
受容体反応性評価	受容体反応性評価(Tox21)	Tox21: 50 × 2パラメータ

今後、研究開発項目①(b)で取得したインビトロ実験データについて、さらにモデルを追加構築中、追加構築予定

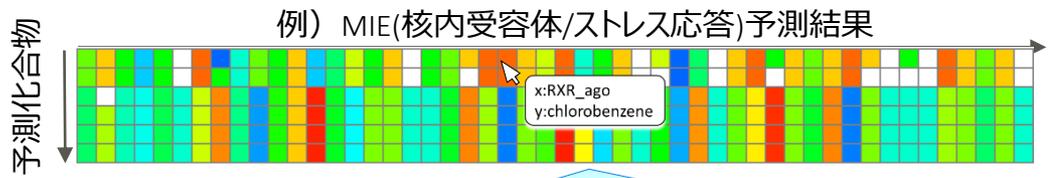
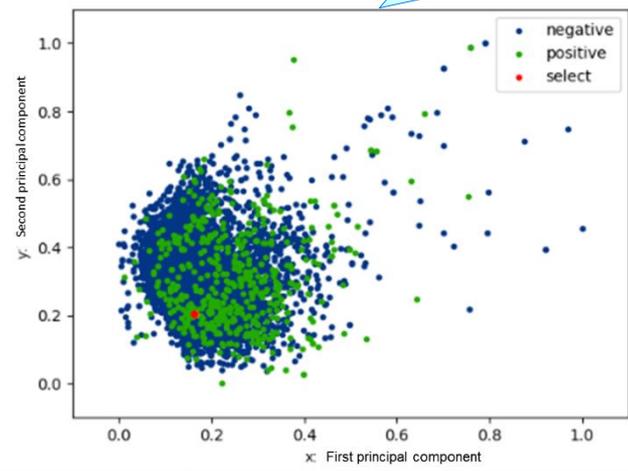
成果) エ. Tox-21活性スコア予測モデルの構築

各MIE予測結果  
 予測確率スコアと信頼性値をリスト表示  
 予測確率スコアの棒グラフ表示も可能

ARE_ago		ARfull2_ant		Shh_ant		RAR_ant	
予測確率	信頼度	予測確率	信頼度	予測確率	信頼度	予測確率	信頼度
0.6000	<a href="#">0.4000</a>	0.7000	<a href="#">0.5670</a>	0.9000	<a href="#">0.9700</a>	0.3000	<a href="#">0.7540</a>
0.4000	<a href="#">0.6000</a>	0.5670	<a href="#">0.7000</a>	0.9700	<a href="#">0.9000</a>	0.7540	<a href="#">0.3000</a>
0.4000	<a href="#">0.6000</a>	0.5670	<a href="#">0.7000</a>	0.9700	<a href="#">0.9000</a>	0.7540	<a href="#">0.3000</a>



化合物予測の信頼性結果を  
 ケミカルスペース上にマッピング



肝毒性・MIE毎の予測結果の  
 可視化グラフ表示  
 化合物間/化合物グループ間での予  
 測結果の違いを視覚的に確認するこ  
 とが可能

- トレーニング化合物(Negative)
- トレーニング化合物(Positive)
- 予測化合物

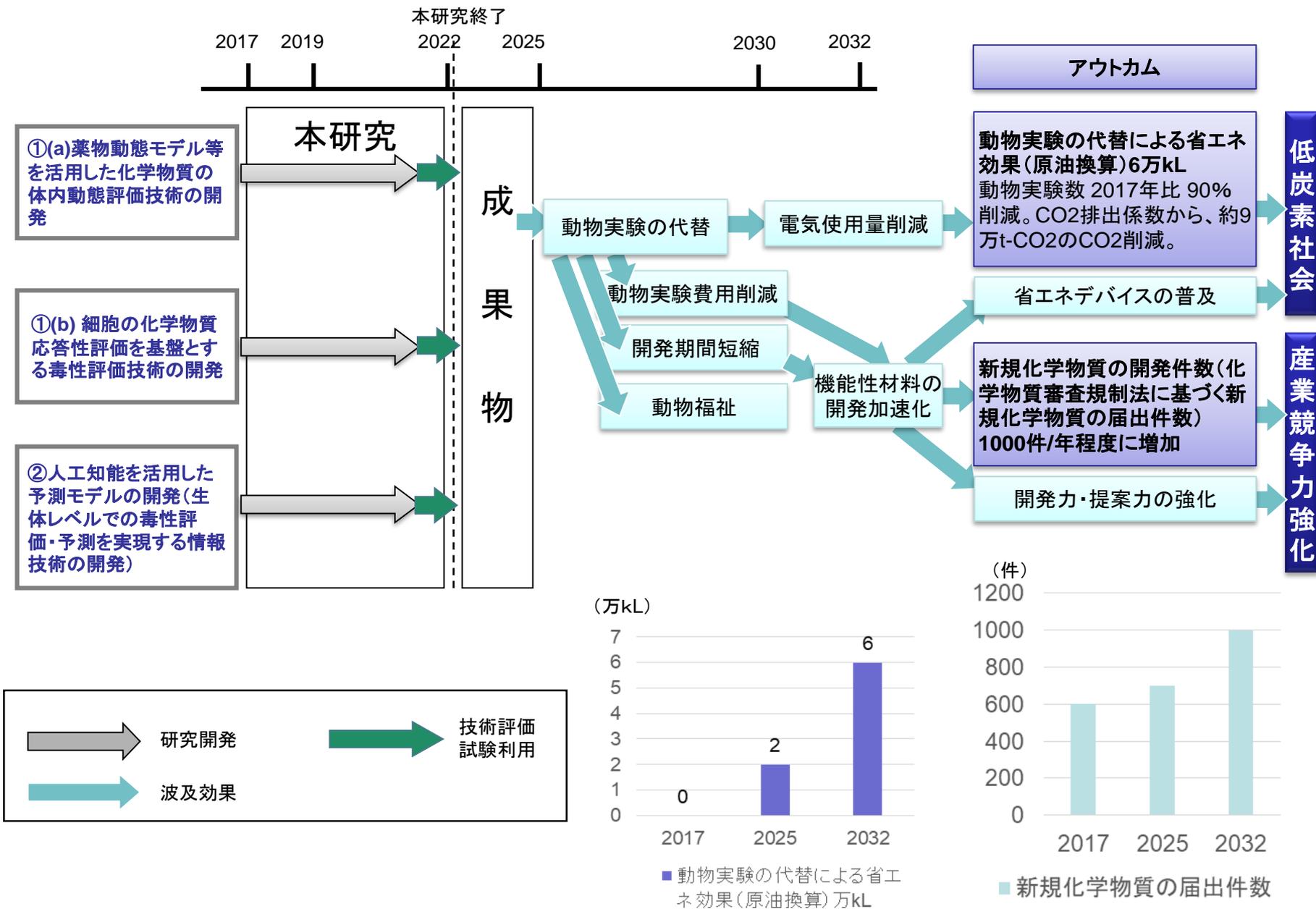
### 3. 当省(国)が実施することの必要性

機能性化学物質は、IoTに密接に関わる高性能電池や次世代半導体等のイノベーションの源泉であり、優れた機能性を有する化学物質をいかに迅速に、効率的に開発するかが我が国産業の競争力強化に向けた課題である。一方、機能性と毒性は不可分であり、機能性化学物質の開発段階から安全性を効率的に評価していく必要がある。また欧米では、化学物質の研究開発コストの削減のため、及び動物福祉の観点から、動物を使った従来の毒性試験に替わる試験(インビトロ試験及びインシリコ手法)の開発が進展している。

しかし、化学品メーカーには個社で高効率な安全性予測手法を開発するだけのノウハウはなく、また試験機関には予測手法の開発に対するインセンティブは働き難いなか、安全性予測手法の開発を業界共通の基盤として、毒性データを保有する国及び化学品メーカー、毒性発現メカニズム研究等に関する知見を有する大学・研究機関が共同して実施する必要があることから、国が取り組むべき事業である。

また、機能性材料の開発加速化による競争力強化、化学物質管理の推進及び我が国及び世界の重要課題であるエネルギー・資源問題の解決を両立する事業であり、優先度が高い。

# 4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ



# 5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

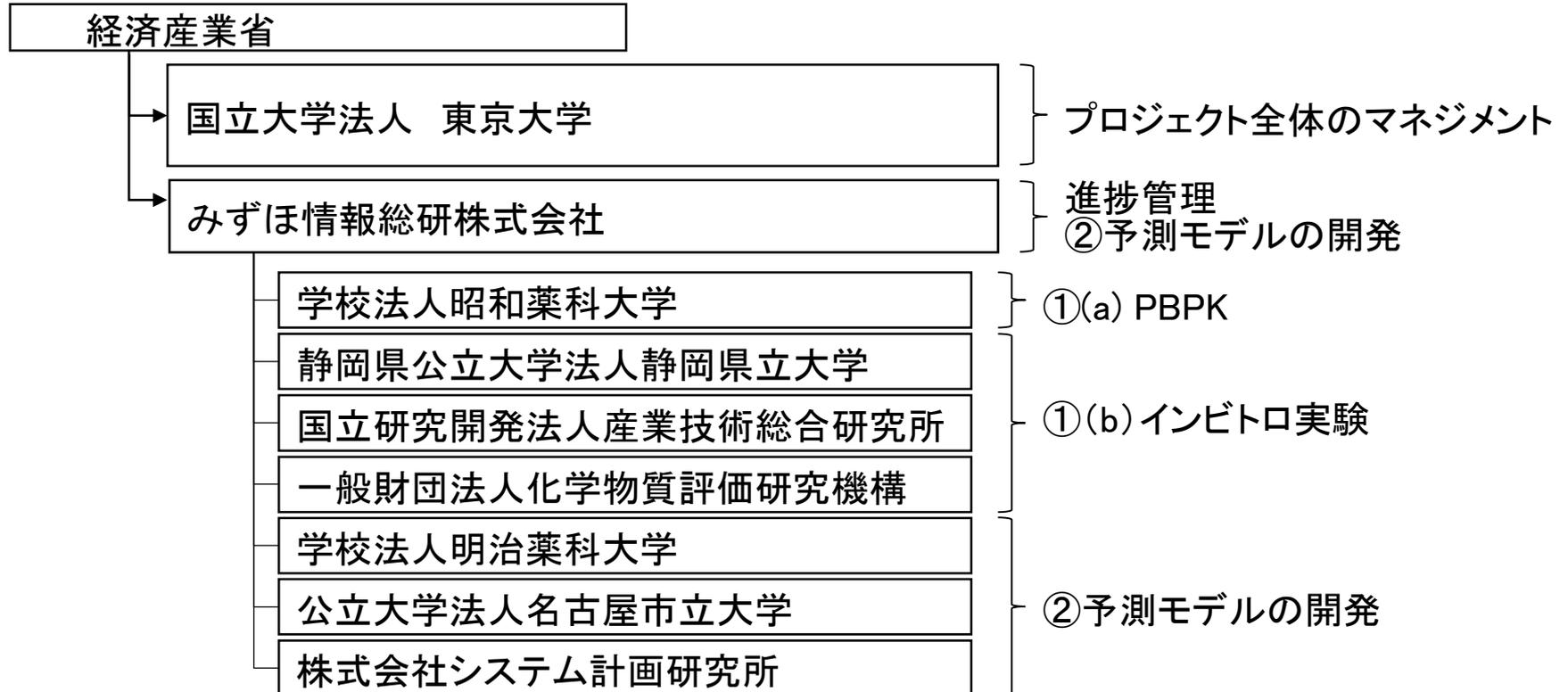
## (1) 研究開発計画

- 2年目までに肝毒性を対象とした毒性予測システム(プロトタイプ)を構築。3年目4年目は、本モデルの精度を上げつつ、血液毒性・腎毒性についても予測対象範囲を広げる。
- 世界最先端のAIテクノロジーを用いた一般亜急性毒性予測システムを構築し事業化・実用化を図る。

期間	事業の大枠の目標	具体的なアクション	
1 <sup>st</sup> STEP 2017-2018 (19)年度	 <b>肝毒性予測プロトタイプシステム構築</b>	1. 基本的な予測モデル(肝毒性)の構築 ・構造、物性から肝毒性予測までの入力記述子(実験データ等含む)の選択(ADME情報や作用機作情報等)と適正情報処理システム(アルゴリズム等)の開発、構築 2. 毒性メカニズム解明 ・シグナル伝達系、タンパク、核内受容体、細胞内複雑系毒性発現情報取得)	
2019 中間評価			
2 <sup>nd</sup> STEP 2019(20) -2021年度	 <b>・血液毒性、腎臓毒性等予測プロトタイプシステム構築</b> <b>・肝毒性予測システムの精緻化</b> <b>・肝臓、血液および腎臓毒性統合システムの構築</b>	1. の血液毒性、腎臓毒性への応用展開 血液毒性、腎臓毒性作用機差情報の取得必要に応じ、実験データ取得。 2. 海外、企業取得情報の入力および上記、複雑系毒性情報の入力による <b>毒性予測システムの精緻化</b>	企業等外部データ入力(組織構築)
PJ終了後 2022年度以後	 <b>上記予測システムの精緻化アップディティング活用</b>	新規情報の入力、メンテナンス 規制への利用展開(既存化学物質評価等)	管理組織

# 5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

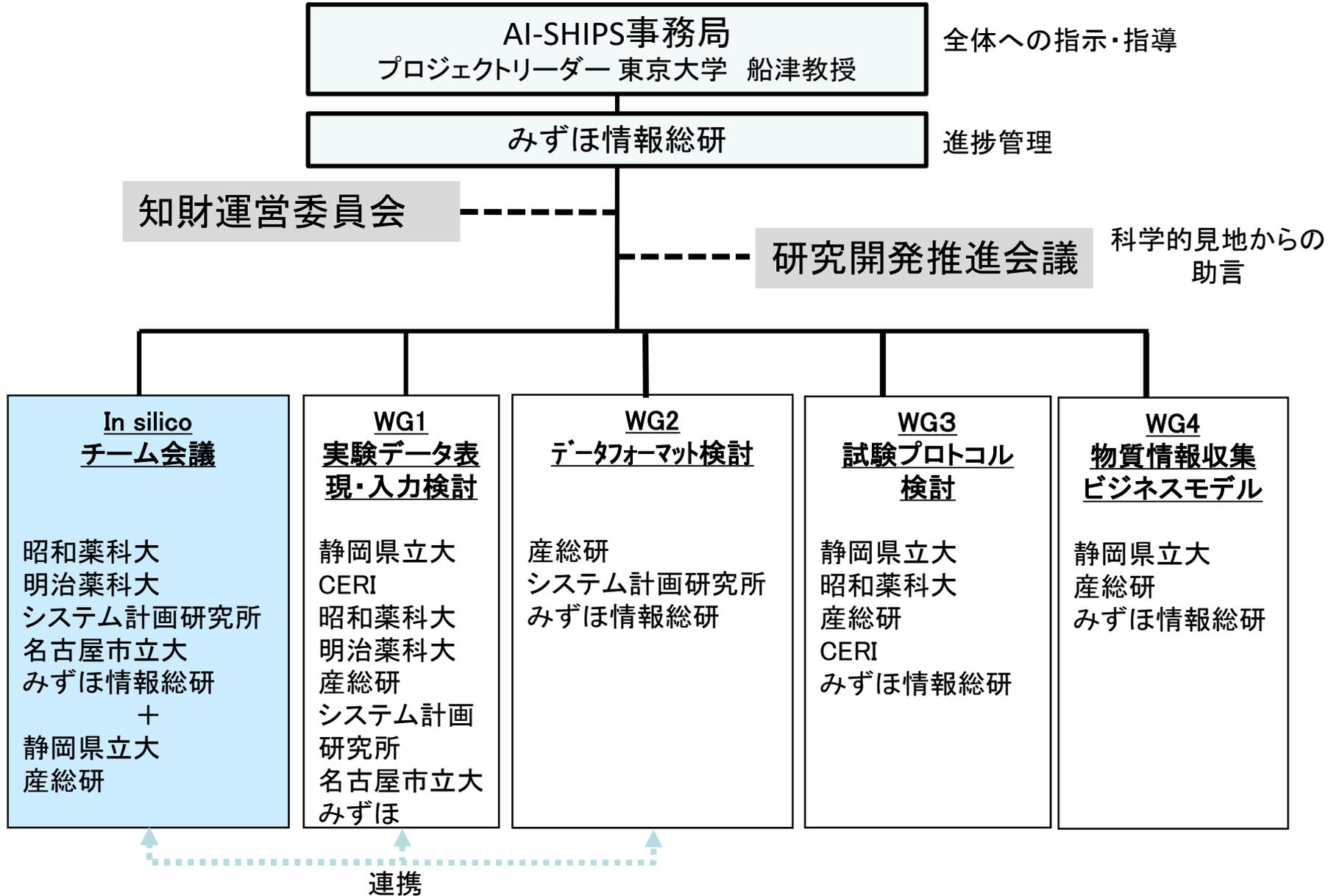
## (2) 実施体制: 受託及び再委託契約体制



- 経済産業省より、東大とみずほ情報総研が共同で受託。
- 東大が全体に指示・指導を行い、みずほ情報総研が再委託先による実験や予測モデル構築等の進捗管理を実施。

# 5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

## (2) 実施体制: 会議等運営体制



## 6. 費用対効果

3カ年の予算概算額 (億円)	試算効果 (億円)
10.4	100以上/年

### ＜安全性試験の代替による費用削減効果＞

- 28日間反復投与毒性試験が本プロジェクトの成果物に置き換わったとすると、1物質の新規化学物質の開発にかかる安全性試験の費用として、10物質 × 850万円 = 8,500万円が削減できる。
- 通常新規化学物質約300物質のうち、高分子フロースキーム等を除く28日間反復投与毒性の試験データを要する物質の年間届出件数は平成29年度において約110物質なので、研究開発段階から上市まで考慮すると、国内全体で年間約100億円の費用が削減できる。
- 費用削減と開発期間短縮効果により、新規化学物質の開発が加速化し、届け出件数が増加した場合には、これ以上の費用削減効果が生じる可能性がある。
- 開発段階での安全性評価のための動物飼育・実験施設での電気使用量を264,000,000kWh/年と見積り。本事業終了10年後には、動物実験数が現在より90%削減されると予測。CO2排出係数から、約9万t-CO2のCO2削減が見込まれる。

### ＜市場＞

- 安全性評価コスト(費用・期間)の削減により、材料メーカーの提案力の強化、ユーザーとの摺り合わせ時間の短縮化、開発コストの大幅低減、新製品(省エネ型デバイス)開発の加速化により、我が国産業の競争力強化及び低炭素社会の実現に寄与する。

## 7. 事前評価の結果

### ■ 評価WGの評価コメント

＜当省(国)が実施することの必要性＞

- ・ 国際的な動物実験禁止の流れ、高効率な安全性評価手法を他国に先駆けて早期に確立するという観点から、本件は非常に重要であり、国として実施すべきもの。

＜事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性＞

- ・ 技術検討委員会を置くだけでなく、適切なロードマップを策定するためには、研究テーマ毎のプロセスを明確にし、マイルストーンを入れるとともに、全体のマネジメントを行うリーダーを置く体制を構築すること。
- ・ 先行する他国よりも予算規模が小さいことから、研究テーマの実施にあたっては、競争原理を働かせるなどの工夫が必要。
- ・ 世界的なイニシアチブを取れるよう、国としての戦略の中に位置付けて進めること。

### ■ 外部有識者(産業構造審議会評価WG等)の所見を踏まえた改善点等

- ・ 本事業の実施に当たって、5年間で達成する目標、そこに至るための各研究開発項目の年度毎のマイルストーンを明確にし、事業終了後の国際標準化やバージョンアップまで含めたロードマップを策定し、取り組んで参りたい。また、研究のための研究に陥らないよう、政策、業界ニーズ、研究動向に精通し、事業全体を統括できるプロジェクトリーダーを置く等、体制の充実化を図って参りたい。
- ・ 各研究開発項目を効果的かつ効率的に進めるため、複眼的視点から、外部有識者からの取組内容や方法の妥当性、改善点等について意見を聞きつつ、随時、工夫・見直しを検討して参りたい。
- ・ 本事業は、「科学技術イノベーション総合戦略2016(平成28年5月24日、閣議決定)」中、ものづくり・コトづくりの競争力向上に資する統合型材料開発システム構築のために重きを置くべき取組の1つに位置づけ、省庁横断的に他のプロジェクトとも連携し、推進して参りたい。