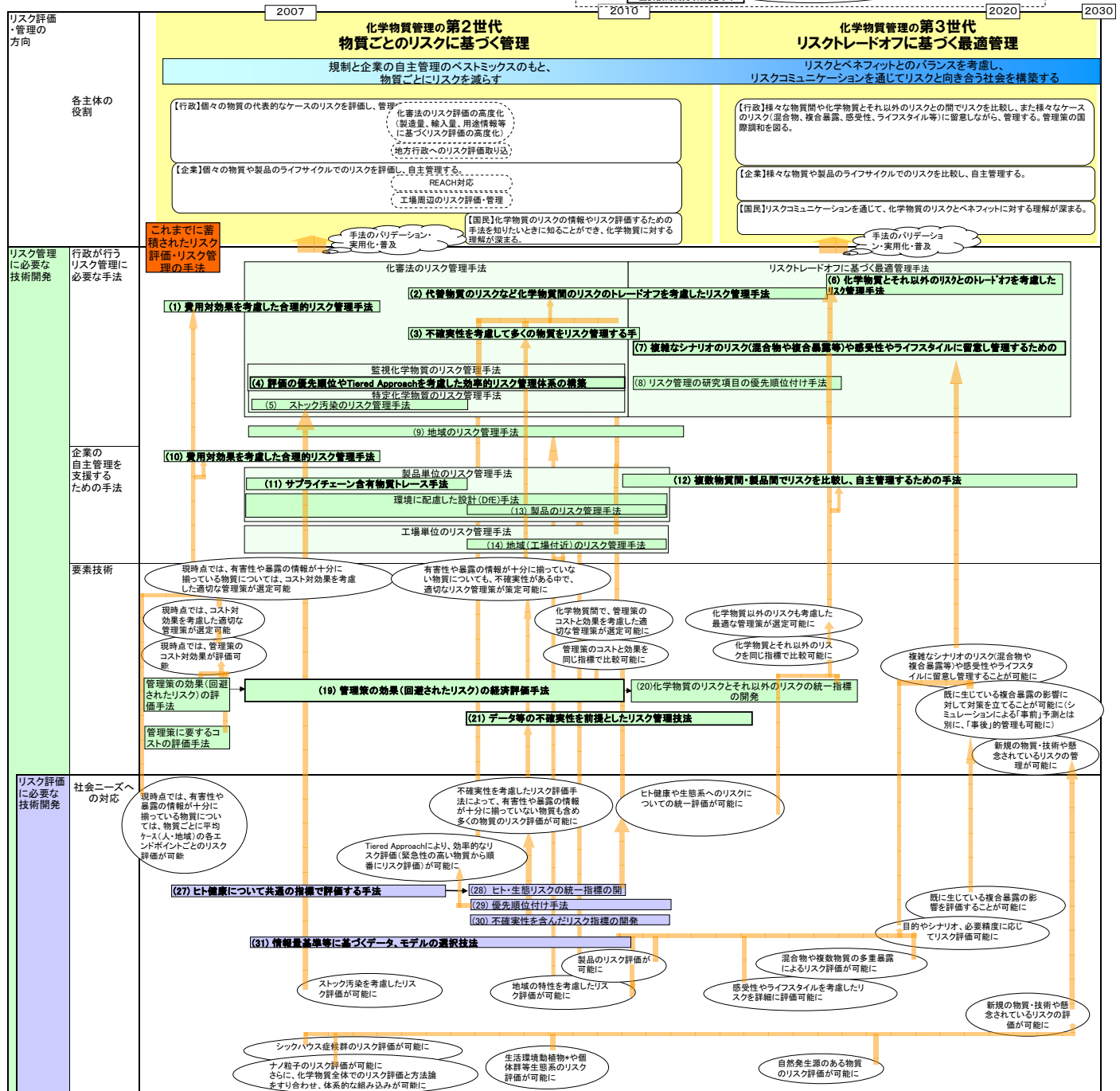
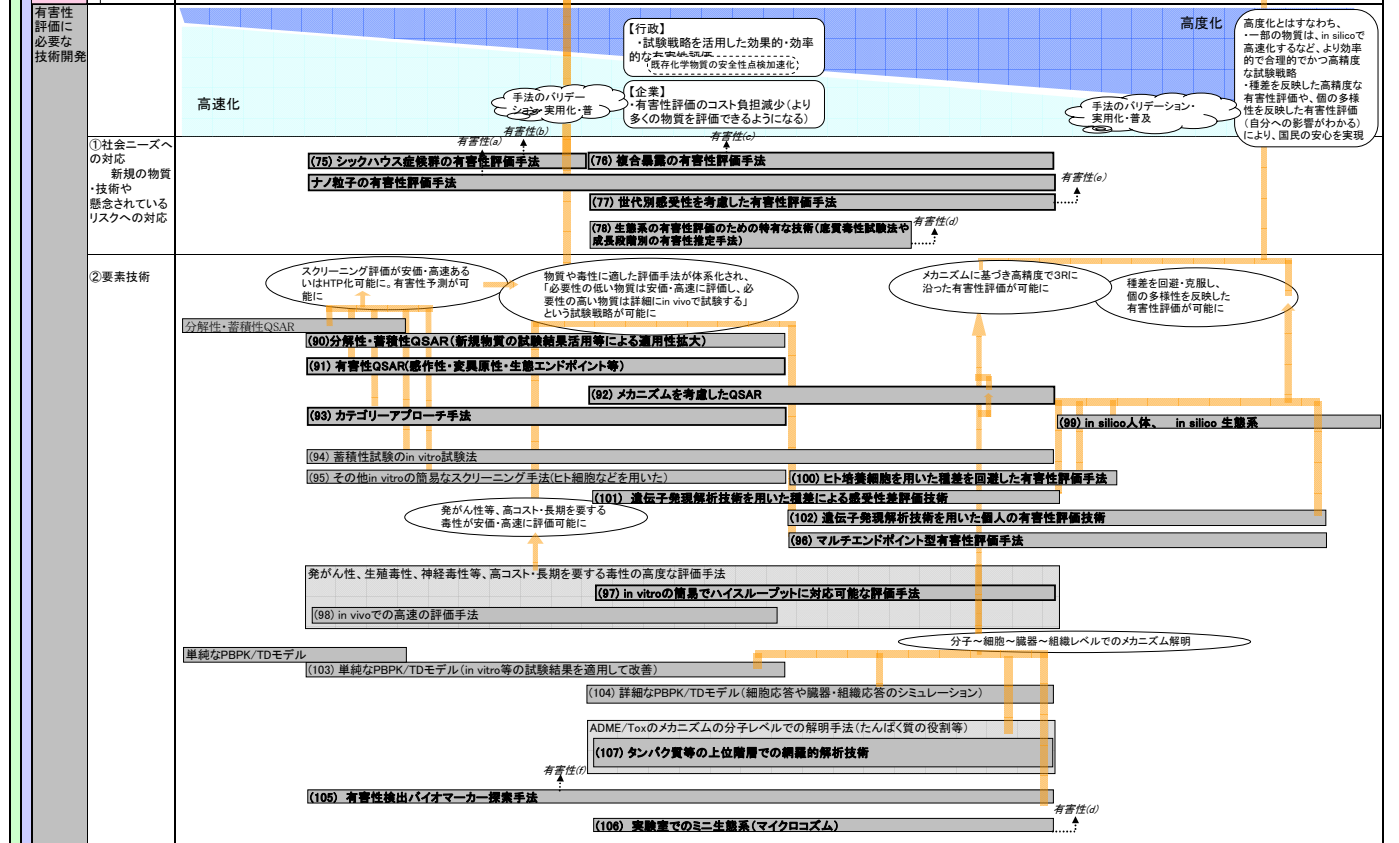
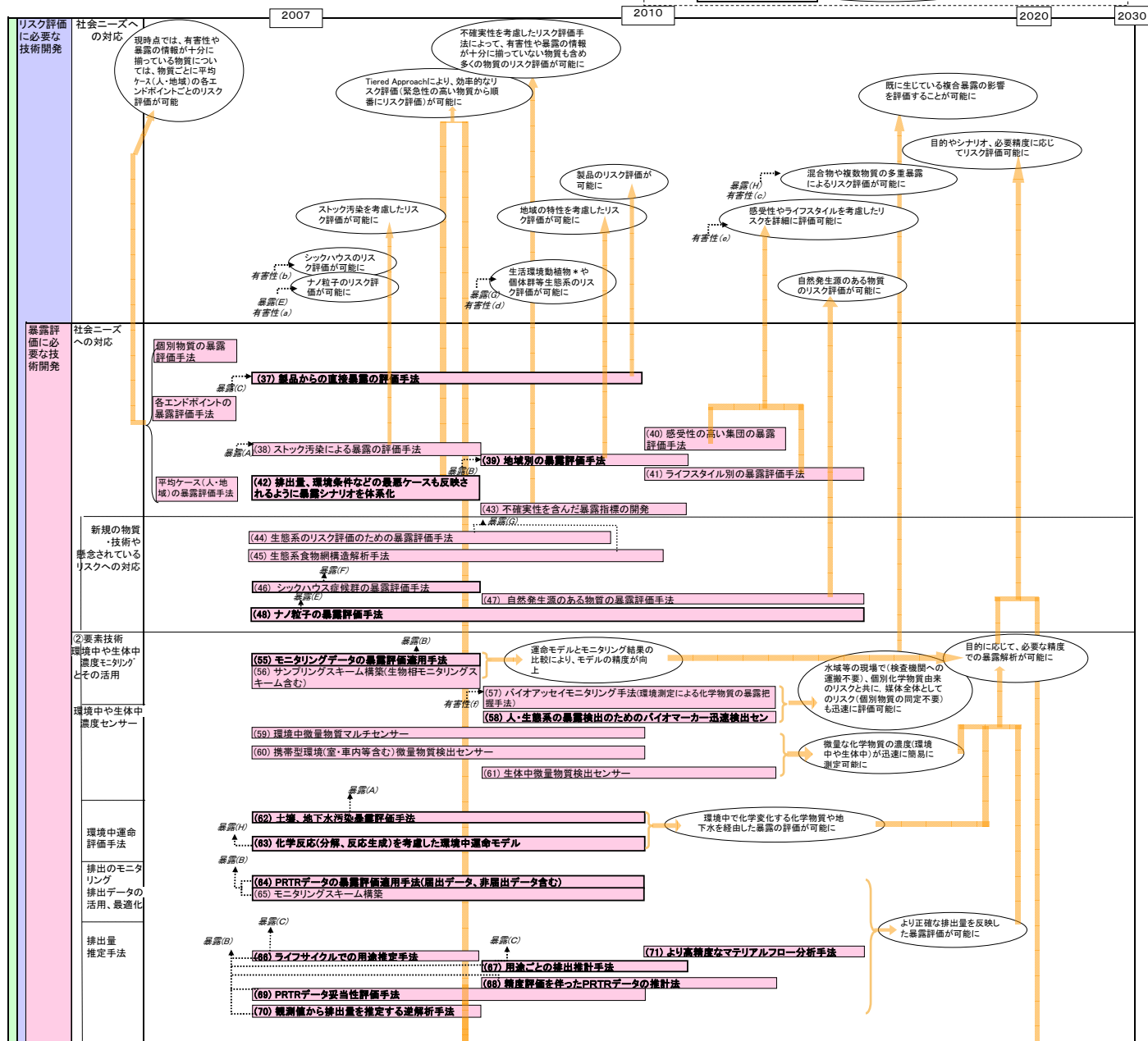


参考資料： 技術戦略ロードマップ2009
化学物質総合評価管理分野の技術ロードマップ
(リスク評価・管理技術)

技術戦略ロードマップ(抜粋)





(環境安心イノベーションプログラム)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

環境と調和した持続的な経済・社会の実現と、安全・安心な国民生活の実現を図るため、化学物質のリスクの総合的な評価及びリスクを適切に管理する社会システムを構築することが必要である。このため、化学物質のリスクの総合的な評価を行いつつ、リスクを評価・管理するための技術体系の構築を目標とした環境安心イノベーションプログラムを進めている。本研究開発は、環境安心イノベーションプログラムの一環として、化学物質の有害性評価支援システム統合プラットフォームの構築を行うものである。

経済協力開発機構 (OECD) は、1ヶ国で年間 1000 トン以上生産されている高生産量化学物質 (HPV) (約 5000 物質) の安全性点検を 2020 年までに終了することを目標とする HPV プログラムを推進しており、市場に流通する多種の化学物質の有害性情報の収集、評価は世界的な課題である。有害性情報の中でも反復投与毒性は、対象とする化学物質の毒性学的性状を明確化する重要な判断根拠として、我が国の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)、OECD-HPV プログラム、欧州の新化学品規制 (REACH) における重要な評価項目であるが、多額の費用と時間を要する動物試験により毒性データを得ているのが現状である。

今後は、リスク評価に不可欠な有害性の評価に当たり、データの欠落が多い化学物質について、それを補うための *in silico* による評価やカテゴリーアプローチ等の利用可能なあらゆる手法を用いた予測・評価システムの構築が必須となっていくことは避けられない状況である。このような情勢の中で、国際的には OECD を中心とした (Q)SAR Application ToolBox の開発が進められ、各国から注目、期待されているものの、反復投与毒性に関する情報は取り扱えないのが実情である。また、反復投与毒性予測モデルとしては、部分的な属性を用いたものが一部開発されているものの、毒性の判定に使えるものは無い。

化学物質の反復投与毒性を動物試験によらず評価するためには、類似化学物質の実験データ、既知見としての作用機序、生体内における代謝の挙動、類似化学物質の物理化学的性状データ等による総合的な判断をすることが必須であり、このような毒性評価のための情報を網羅的に統合したシステムが必要である。このため、質の高い反復投与毒性試験報告書や毒性作用機序・代謝情報等を統合的に集積した知識情報データベースの構築が必要である。

本プロジェクトは、ヒトに対する毒性を既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、専門家がよりの確、効率よく評価出来るような、化学物質の肝臓等への毒性を

対象とした有害性評価支援システム統合プラットフォームの構築を目的とし、化学物質のリスク評価・管理の効率的な実施に貢献する。

(2) 研究開発の目標

①最終目標（平成 23 年度末）

化学物質の既知の反復投与毒性試験データや関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。

なお、開発にあたっては、OECD (Q)SAR プログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD (Q)SAR Application Toolbox への統合も念頭においた汎用性の高いものとする。

②中間目標（平成 21 年度末）

化学物質の既知の反復投与毒性試験データや毒性作用機序の情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版、及びラット肝臓での代謝物、代謝経路等を検索・表示する代謝知識情報データベースの試作版を開発する。

また、対象化学物質の類似物質や作用機序等のデータ検索機能を有する有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版を開発する。

(3) 研究開発の内容

上記目標を達成するため、次の研究項目について、別紙の研究開発計画に基づく研究開発を実施する。

- ①毒性知識情報データベースの開発
- ②代謝知識情報データベースの開発
- ③有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO 技術開発機構」という。）が、単独ないし複数の原則本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点から国外企業との連携が必要な場合にはこの限りでない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を形成し、委託して実施する。

共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体には NEDO 技術開発機構が委託

添付資料： プロジェクト基本計画

する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を置き、その下に研究を可能な限り結集して効率的な研究開発を実施する。

（２）研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有する NEDO 技術開発機構は、経済産業省及び研究開発責任者と密接な連携を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて技術検討委員会等における、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度、プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

３．研究開発の実施期間

本研究開発は、平成 19 年度から平成 23 年度までの 5 年間とする。

４．評価に関する事項

NEDO 技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義、将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 21 年度に、事後評価を平成 24 年度に実施する。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じてプロジェクトの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。なお、評価の時期については、研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

５．その他の重要事項

（１）研究開発成果の取扱い

① 成果の普及

得られた研究開発の成果については、学術論文、公開技術報告書、公開作業手順書等として取りまとめ、NEDO 技術開発機構、研究開発実施者とも普及に努めるものとする。

② 知的財産整備又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果であって可能なものは、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースの提供、標準情報（TR）制度への提案等を積極的に行う。

③ 知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に係わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定に基づき、原則として、全て委託先に帰属させることとする。

④ 成果の産業面での活用

添付資料： プロジェクト基本計画

- a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。
- b) 受託者は、上記 a) で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 国際協調及び国際貢献

研究開発の推進に当たっては、OECD 等における議論を踏まえつつ可能な限り国際的に協調しながら推進するものとし、本研究開発の成果(中間段階で得られる知見を含む)は OECD ガイドライン活動や国際バリデーション活動等、国際標準化活動に適宜貢献していくこととする。

(3) 基本計画の変更

NEDO 技術開発機構は、研究開発の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(4) 根拠法

本プロジェクトは、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 15 条第 1 項第 2 号に基づき実施する。

6. 基本計画の改定履歴

(1) 平成 19 年 5 月 制定

(2) 平成 20 年 7 月 イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①「毒性知識情報データベースの開発」

1. 研究開発の必要性

化学物質の毒性学的性状を類推やカテゴリーアプローチ等を用いて推定する際には、その判断材料として類似物質に関する知見が必須であるが、現状では、膨大な情報の中から類推の判断材料となる情報を効率よく取得することは困難な状況である。

このため、本研究開発では、化学物質の肝臓等への毒性を対象として、反復投与毒性試験報告書や毒性作用機序及び代謝に関する文献情報等を体系立てて整理・搭載した毒性知識情報データベースを開発する。

2. 研究開発の具体的な内容

公開されている反復投与毒性試験データや毒性作用機序に関する文献情報を収集・解析・体系化し、これらを化学構造と関連付けることにより、類推等の判断材料として必要とされる情報を化学構造上の特徴（部分構造、分子量等）や物理化学的性状（対水溶解度、分配係数等）から検索できる毒性知識情報データベースを開発する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度）

公開されている主要な反復投与毒性試験データ（化審法既存化学物質安全性点検データや OECD SIAR 等）や毒性作用機序の情報が搭載され、化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。

(2) 中間目標（平成21年度）

公開されている主要な反復投与毒性試験データ（500 物質以上）や毒性作用機序（肝臓を標的とするものを中心として）の体系化された情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。

研究開発項目②「代謝知識情報データベースの開発」

1. 研究開発の必要性

化学物質は、肝臓での代謝によりその毒性が変化する場合が多いことから、代謝情報は、対象とする化学物質の毒性学的性状を推定する際の重要な判断根拠の一つとなっているが、現状では、薬物などの代謝情報データベースや代謝マップは開発されているが、任意の一般化学物質についてその代謝反応、代謝経路を推定する実用的なシステムは開発されていない。

このため、本研究開発項目では、任意の化学物質に対し、既知の代謝反応情報に基づく代謝経路及び物理化学的特性から、肝臓での代謝物と代謝経路の推定に寄与する代謝知識情報データベースを開発する。

2. 研究開発の具体的な内容

主にラットの肝臓における既知の代謝反応情報を格納し、それらの情報に基づく代謝経路及び物理化学的特性から、化学物質の各代謝反応を推定することにより、任意の化学構造に対し肝臓での代謝物及びその代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースを開発する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度）

主にラットの肝臓における代謝知識情報データベースの開発を完了する。約800種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、第1相反応（酸化、硫酸化等の反応）及び第2相反応（グルクロン酸抱合等）を含め、基礎となる約500の代謝反応を網羅し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定する代謝知識情報データベースを開発する。

(2) 中間目標（平成21年度）

約400種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、主にラットの肝臓における主要代謝反応を抽出し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースの試作版を開発する。

研究開発項目③「有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発」

1. 研究開発の必要性

本プロジェクトにおいては、研究開発項目①及び②で、毒性知識情報データベースや代謝知識情報データベースが開発される。さらに、本研究開発ではこれらデータベースを統合し、最小影響量の範囲を予測するモデルを組み入れることにより、ユーザーがカテゴリーアプローチ等による有害性評価を行うには、作業がよりの確、効率的に遂行可能となる有害性評価支援システム統合プラットフォームを構築することが必要である。

なお、開発にあたっては、OECD (Q) SAR Application Toolbox との互換性を確保し、将来、本システムが国際的にも広く使われるための素地を作っておくことも重要である。

2. 研究開発の具体的な内容

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に含まれる各種データ（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的所見等）を基に、化学構造上の特徴や物理化学的性状と、肝臓等の症状毎の最小影響量の関係を統計学的に解析し、最小影響量の範囲を予測する毒性予測モデルを開発する。

さらに、この毒性予測モデルを毒性及び代謝知識情報データベースに有機的に連携させることにより、任意の化学構造を入力すると、当該物質や類似化合物に関する毒性等の情報や代謝物情報等の検索及び解析結果を出力するとともに、肝臓への毒性予測結果等を表示する、有害性評価支援のためのシステム統合プラットフォームを開発する。また、必要に応じて外部のデータベースとの互換性や拡張性を兼ね備えたものとする。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度）

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連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発にあたっては、国際整合性を考慮し、OECD (Q) SAR Application Toolbox との互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECD で検討されているカテゴリーアプローチの方法論に準拠したものとする。

(2) 中間目標（平成21年度）

毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースを基に、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、またユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プ

添付資料： プロジェクト基本計画

ラットフォーム試作版を作成する。

添付資料⑤【特許・論文・外部発表リスト】

(1) 論文発表

番号	発表者	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Y. Sakuratani S. Sato S. Nishikawa J. Yamada A. Maekawa M. Hayashi	Category analysis of the substituted anilines studied in a 28-day repeat-dose toxicity test conducted on rats: Correlation between toxicity and chemical structure	SAR and QSAR in Environmental Research, Volume 19, pp.681-696	有	2008年
2	小林克己 櫻谷祐企 阿部武丸 西川智 山田隼 広瀬明彦 鎌田栄一 林真	日本と外国のげっ歯類を用いた毒性試験に使用された統計解析法の相違	月間 PHARM STAGE, 2008年11月号, pp.40-48	無	2008年
3	小林克己 櫻谷祐企 阿部武丸 西川智 山田隼 広瀬明彦 鎌田栄一 林真	ラットを用いた短期反復投与毒性試験から得られた定量値解析法	月間 PHARM STAGE, vol19, No. 3, 2009, pp. 62-69	無	2009年

(2) 口頭/ポスター発表

番号	発表年月日	発表者	タイトル	発表媒体
1	2007年 10月6日	中野優 岡田孝	カスケードモデルによる特徴的ルール導出：一般化と高速化	The International Workshop on Data-Mining and Statistical Science (DMSS2007)
2	2007年 11月15日	櫻谷祐企 佐藤佐和子 張慧琪 西川智 山田隼 前川昭彦	化学物質の28日間反復投与試験のデータ解析	第35回構造活性相関シンポジウム，ポスター発表
3	2008年 6月9日	Yuki Sakuratani Sawako Sato Satoshi Nishikawa Jun Yamada Akihiko Maekawa Makoto Hayashi	Category analysis of aromatic amines in 28-day repeat dose toxicity test for rats based on chemical structure	The 13th International Workshop on Quantitative Structure Activity Relationships (QSARs) in the Environmental Science, 口頭発表
4	2008年 6月24日	Zsolt Lepp Chunfei Huang Takashi Okada	Application of Molecular-Similarity Networks for Chemoinformatics Research	Strasbourg Summer School on Chemoinformatics: CheminfoS3, ポスター発表
5	2008年 7月3日	櫻谷祐企	構造活性相関手法による有害性評価手法開発の概要について	NITE化学物質管理センター成果発表会，口頭発表
6	2008年 7月3日	櫻谷祐企 佐藤佐和子 西川智	構造活性相関手法による有害性評価手法開発～有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発～	NITE化学物質管理センター成果発表会，ポスター発表

7	2008年 9月16日	Ovanes Mekenyan	Estimating Human Health Endpoints with the QSAR Application Toolbox	International QSAR Foundation 2008 McKim Conference, 口頭発表
8	2008年 11月2日	Norihito Ohmori, Sachio Mori Hiroshi Horikawa Masumi Yamakawa Takashi Okada Yuki Sakuratani Makoto Hayashi	Analysis of Twenty-eight-day Repeated Dose Toxicity Test Data in Rats Using Cascade Model	第36回構造活性相関シ ンポジウム, 口頭発表
9	2008年 11月2日	Kazuho YAMAGUCHI Takashi OKADA Yuki SAKURATANI Makoto HAYASHI Yasushi YAMAZOE	Toxicity Evaluation System for Chemical Compounds Based on Bayesian Net	第36回構造活性相関シ ンポジウム, ポスター 発表
10	2008年 11月2日	Yuki Sakuratani Sawako Sato Satoshi Nishikawa Jun Yamada Akihiko Maekawa Makoto Hayashi	Analysis of Repeat Dose Toxicity Test Data for Aniline Derivatives	第36回構造活性相関シ ンポジウム, ポスター 発表

11	2008年 11月2日	Satoshi Nishikawa Yuki Sakuratani Sawako Sato Jun Yamada Akihiko Maekawa Makoto Hayashi	Analysis of Repeat Dose Toxicity Test Data for Nitrobenzene Derivatives	第36回構造活性相関シ ンポジウム，ポスター 発表
12	2008年 11月4日	Takashi OKADA	Human-computer collaborative recognition of the structure activity relationship	The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, 招待講 演
13	2008年 11月8日	山口一步 岡田孝 櫻谷祐企 林真 山添康	ベイジアンネットワー クによる化学物質の毒 性発現評価システムの 構築	人工知能学会第72回人 工知能基本問題研究会 (SIG-FPAI)，口頭発表
14	2008年 12月9日	Akihiko Hirose	Emerging Areas in Toxicity Prediction: NIHS Perspective	Lhasa Symposium: New Horizons in Toxicity Prediction, 口頭発表
15	2009年 7月3日	櫻谷祐企	有害性評価支援システ ム統合プラットフォーム の開発	NITE化学物質管理セン ター成果発表会，ポス ター発表
16	2009年 7月7日	前川昭彦	イントロダクション	第36回日本トキシコロ ジー学会学術年会，シ ンポジウム「In Silico 手法による化学物質の 有害性評価の試み」， 口頭発表
17	2009年 7月7日	櫻谷祐企	有害性評価支援システ ム統合プラットフォーム について	第36回日本トキシコロ ジー学会学術年会，シ ンポジウム「In Silico 手法による化学物質の 有害性評価の試み」， 口頭発表

18	2009年 7月7日	林真	In Silico手法による化学物質のヒト健康影響の評価	第36回日本トキシコロジー学会学術年会，シンポジウム「In Silico手法による化学物質の有害性評価の試み」，口頭発表
19	2009年 7月7日	林真 森田弘一 山崎邦彦 田中大平 西原力	In Silico評価の化学物質管理への活用	第36回日本トキシコロジー学会学術年会，シンポジウム「In Silico手法による化学物質の有害性評価の試み」，パネルディスカッション
20	2009年 7月8日	山田隆志 張慧琪 田中雄四郎 山田隼 前川昭彦 林真	反復投与毒性のIn Siloco評価－毒性作用機序に基づいたメトヘモグロビン血症/溶血誘導物質のカテゴリー化－	第36回日本トキシコロジー学会学術年会，ポスター発表

添付資料： 事前評価関連資料(NEDO POST)

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発 基本計画（案）」に対するパブリックコメント募集の結果について

平成19年5月21日
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術開発部

NEDO POST 3において標記基本計画（案）に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。
お寄せいただきましたご意見を検討し、別添の基本計画に反映させていただきました。
みなさまからのご協力を頂き、ありがとうございました。

1. パブリックコメント募集期間

平成19年2月14日～平成19年2月23日

2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>

計1件

3. パブリックコメントの内容とそれに対する考え方

ご意見の概要	ご意見に対する考え方	基本計画への反映
全体について		
1. 研究開発の目的		
(1) 研究開発の目的		
(2) 研究開発の目標		
(3) 研究開発の内容		

添付資料： 事前評価関連資料(NEDO POST)

<p>[意見1] 化学物質の構造活性相関による有毒性評価手法の開発の基本計画に賛同します。ひとつ追加していただきたい項目がございます。大量に生産されている化学物質は最終的には海洋に排出され、海産動物に対して様々な影響を与えています。特に海産無脊椎動物においては化学物質の作用機構が脊椎動物と異なる場合が多く、脊椎動物では現れない毒性が、海産無脊椎動物で強く現れることも報告されています。私たちは、海産無脊椎動物のホヤの遺伝子発現を指標にして、化学物質がホヤに与える生物学的影響を予測する新しい評価系を開発しました。哺乳動物の毒性試験に比較して低コストで多くの情報を得ることができる方法です。海産動物に対する化学物質の影響評価の方法は他にもいくつかございます。化学物質の有毒性評価はヒトに対する影響を中心に考えることはよく理解できますが、本プロジェクトの影響評価の対象動物に海産無脊椎動物を1種類でも加えていただけると、この基本計画がより実りの多いものになることと思います。</p>	<p>[考え方と対応] 本プロジェクトの影響評価として、スクリーニング毒性に位置づけられる反復投与毒性を選んでいるのは、現在の化審法の中で難分解性と予測されている既存化学物質を早期に評価することを優先しているためです。化学物質の有害性評価のための動物試験の代替として、高機能、高精度、低コストの簡易試験法の開発の必要性も重要な問題であると認識しており、現在も培養細胞や遺伝子発現解析技術を用いて取組中です。今後も引き続き調査・探索を行い、有望な技術のプロジェクト化を考えています。</p>	<p>[反映の有無と反映内容] 今回の計画はスクリーニング毒性に位置づけられる反復投与毒性を対象としているため、基本計画への反映は有りません。</p>
<p>2. 研究開発の実施方式</p>		
<p>(1) 研究開発の実施体制</p>		
<p>(2) 研究開発の運営管理</p>		
<p>3. 研究開発の実施期間</p>		
<p>4. 評価に関する事項</p>		
<p>5. その他重要事項</p>		
<p>その他</p>		
<p>本プロジェクトに応募したい旨の申請書の投稿がありましたが、計画に反映すべき内容ではないと判断いたしました。</p>		