

**研究評価委員会**  
**「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」(中間評価)**  
**第1回分科会議事要旨**

日 時：平成21年8月13日(木曜日) 12:50～17:55

場 所：大手町サンスカイルーム(朝日生命大手町ビル27階)D室

**出席者(敬称略、順不同)**

<分科会委員>

分科会長	吉田 武美	昭和大学 薬学部 毒物学	教授
分科会長代理	藤田 正一	北海道大学	名誉教授
委員	太田 茂	広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻 生体機能分子動態学	教授、薬学 部長
委員	高木 達也	大阪大学 大学院薬学研究科 応用医療薬科学専攻	教授
委員	山崎 浩史	昭和薬科大学 薬物動態学研究室	教授

<推進者>

實國 慎一	経済産業省	製造産業局化学物質管理課化学 物質安全室	室長
及川 信一	同省	製造産業局化学物質管理課	化学物質リスク分析官
福島 隆	同省	製造産業局化学物質管理課	企画官
濱口 千絵	同省	製造産業局化学物質管理課	課長補佐
松田 明恭	同省	製造産業局化学物質管理課	技術係
田崎 孝典	同省	製造産業局化学物質管理課	基盤整備係
南須原 美恵	同省	産業技術環境局研究開発課	係員

岡部 忠久	NEDO技術開発機構	環境技術開発部	部長
五十嵐 卓也	同上		主任研究員
長山 信一	同上		主幹心得
岩根 典靖	同上		主査
鈴木 保之	同上		主査

<実施者>

林 真	財団法人食品農医薬品安全性評価センター		センター長
朝永 惇	富士通株式会社	バイオ IT 事業開発本部	主席研究員
山下 辰博	富士通株式会社	バイオ IT 事業開発本部	プロジェクト 課長
酒井 広太	株式会社富士通九州システムズ		
山添 康	東北大学薬学研究科		教授

吉成 浩一	東北大学薬学研究科		准教授
岡田 孝	関西学院大学理工学部		教授
山口 一步	関西学院大学理工学研究科		
Ovanes Mekenyan	Laboratory of Mathematical Chemistry, Bourgas Prof. Assen Zlatarov University		Professor, Head of Laboratory of Mathematical Chemistry
辻 信一	(独) 製品評価技術基盤機構	化学物質管理センター	所長
藤沢 久	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	課長
前川 昭彦	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	技術顧問
山田 隼	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	技術顧問
野口 良行	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	主査
櫻谷 祐企	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	主任
山田 隆志	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	研究員
吉田 緑	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課併任 (国立医薬品食品衛生研究所)	化学物質管理センター	職員
鎌田 栄一	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課併任 (国立医薬品食品衛生研究所)	化学物質管理センター	職員
阿部 武丸	(独) 製品評価技術基盤機構 安全審査課	化学物質管理センター	技術専門職員

<事務局>

寺門 守	NEDO 技術開発機構	研究評価部	主幹
吉崎 真由美	同上		主査
広田 健	同上		主査
八登 唯夫	同上		主査
梶田 保之	同上		主査

<一般傍聴者>

6名出席

議事次第

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について
4. プロジェクトの概要説明

- 4.1 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
- 4.2 研究開発成果及び実用化の見通し
- 4.3 質疑
5. プロジェクトの詳細説明
  - 5.1 毒性知識情報データベースの開発
  - 5.2 代謝知識情報データベースの開発
  - 5.3 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) ベイジアン・ネットワークを活用した反復投与毒性予測手法の開発
    - (2) カテゴリー・アプローチ支援機能の開発
    - (3) 統合プラットフォームのデモンストレーション
  - 5.4 実用化の見通し
6. 全体を通しての質疑
7. まとめ・講評
8. 今後の予定
9. 閉会

## 議事要旨

### 議題 1. 開会、分科会の設置、資料の確認

事務局より、資料 1-1 に基づき本分科会設置についての説明があり、予め NEDO 技術開発機構理事長より指名された吉田分科会長が紹介された。吉田分科会長の挨拶の後、分科会委員、プロジェクトの推進・実施部門、NEDO 技術開発機構企画担当、事務局の出席者が紹介された。事務局より配布資料の確認が行われた。

### 議題 2. 分科会の公開について

事務局より資料 2-1 に基づき、研究評価委員会の公開について説明が行われた。本分科会は資料 2-1 の提案通り、公開とすることが了承された。

### 議題 3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について

事務局より資料 3-1～3-5 および資料 4 に基づき、事後評価の実施方法と評価報告書の構成に係る提案について説明が行われた。事務局からの提案通りに本評価を進めることが了承された。

### 議題 4. プロジェクトの概要説明

#### 4.1 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント

推進者より、資料 5-2-1 に基づき、プロジェクトの概要について説明が行われた。

#### 4.2 研究開発成果及び実用化の見通し

実施者より、資料 5-2-2 に基づき、プロジェクトの概要について説明が行われた。

#### 4.3 質疑

プロジェクトの概要説明に対して質疑応答が行われた。主な質疑応答内容は以下の通りであった。

#### 【主な質疑内容】

- ・「このプロジェクトは、最終的に *in silico* の中で評価することを目的としているのではなく、エキスパートの意見を取り入れながらデータベースが成長していくと考えてよいか」という質問があった。これに対して、「その通りである」との回答があった。
- ・「トキシコキネティクスデータは入れているか」という質問があった。これに対して、「まだそういう新しい手法を加味するところまでは行っていない。現状の化審法審査でも依然として28日の反復投与毒性試験と遺伝毒性の AMES 試験、*in vitro* の染色体異常試験の3つで長期毒性を予測しているが、化審法の改正に伴い、今後そのような情報が加味されることになるかもしれない。」との回答があった。
- ・「28日間の反復投与は一般毒性だけか。催奇性などのデータは入っていないか」という質問があった。これに対して、「一般毒性だけである。ただし、汎用性を持たせているので追加は可能である」との回答があった。
- ・「海外の進捗状況はどうなっているか」という質問があった。これに対して、「欧州では、ドイツのフラウンホーファー研究所が同じようなデータベースを作成している。ここも OECD とのリンクを考えており、協力していくことになっている。NEDO のシステムはシソーラスを使っている。このシソーラスを先方にも使用してもらえれば、互換性を高められる」との回答があった。
- ・「単回投与と反復投与の乖離に関して、排泄が早ければ反復投与は行わなくとも、単回投与でかなりのことが推定できる可能性がある。排泄率を含め議論になっているか」という質問があった。これに対して、「後で代謝関連のデータベースのところで詳細説明がある」との回答があった。
- ・「エキスパート・ジャッジは本事業内か。ツールの開発までか」という質問があった。これに対して、「エキスパート・ジャッジに使うことのできる情報を作るところまでである」との回答があった。
- ・「化学会社のデータは論文になっていないものが多い。こうしたデータも集約できるとよい」とのコメントがあった。これに対して、「新規物質の情報が欲しい。日化協などとのタイアップが考えられる」との回答があった。
- ・「本事業のようなデータベース構築は新規性が少なく論文にしにくいいため、論文の数だけでは評価が非常に難しい。評価が低くなる可能性もある。論文数以外で評価してほしい点は何か」という質問があった。これに対して、「発現のメカニズムやシソーラス構築、代謝などは新規性のあるものとして論文にした」という回答があった。さらに「論文以外で評価の基準にしてほしいものはないか」という質問があった。これに対して、「OECD のアプリケーション・ボックスにつなぐことができるようにする。海外でもスタンダードになることができるようにしたい。そうした実績を評価してほしい。」という回答があっ

た。

- ・「特許は出願できるか」という質問に対して、「すぐに出願できるものはないが、代謝予測モデルは可能性がある」との回答があった。

## 議題5. プロジェクトの詳細説明

実施者から個別テーマの説明が行われた後、質疑応答が行われた。主な質疑応答内容は以下の通りであった。

### 【主な質疑内容】

#### 5-1 毒性知識情報データベースの開発

- ・「試験結果はラットで行ったものか。複数の動物種で最も感受性の高いものを採用するのが通常であるが問題はないか」という質問があった。これに対して、「種差は大きいと考えているが、現実的にはラットが主である。ただし、汎用性を持たせているので追加データを取り込むことは可能である」との回答があった。
- ・「質の良いデータを採用したというが、質の判断はどのようにしたか。ジャーナルの質か」という質問があった。これに対して、「質の判断は難しい。ジャーナルの質はもちろんであるが、今回はむしろ、GLP (Good Laboratory Practice、[同義] 優良試験所規範) ならびにガイドラインに準拠したデータを用いた。」との回答があった。
- ・「データベース自体は公表されないのか」という質問があった。これに対して、「データベースは裏方であるので、どのデータベースにどのような情報があるかがわかるようにしてある」との回答があった。
- ・「フラグを立てるとのことだが、ばらつきは」という質問があった。これに対して、「重みの違うフラグを立てる。つかないものは無理につけない」との回答があった。
- ・「毒性データベースには安全域はあるのか」という質問があった。これに対して、「臓器別に NOAEL、LOAEL を持たせるようにしている」との回答があった。
- ・「フラグを立てる、立てないということと毒性の有る無しとの関係はどうか」という質問があった。これに対して、「安全性の判断は最終的にはエキスパート判断による。必要あればリマークを残す」との回答があった。

#### 5-2 代謝知識情報データベースの開発

- ・「単一の物質についての肝臓の代謝でも複数の CYP が関わり、どの部位を代謝するのかを含め、どれが優先か判断が難しい。2 E1 で半分は代謝されるということであったが」という質問があった。これに対して、「その物質が蓄積するのか体外に出るのかをまず知りたい。2 E1 だけで説明できるとは考えていない」との回答があった。さらに「ナフタレンのばあいには 1A や 2A、2B でも代謝される。しかし、毒性評価には代謝が起きるか否かが重要なので、まずは必要なデータをデータベース化する」という回答があった。

- ・「2E1 をターゲットにした理由は」という質問があった。これに対して、「毒性評価は主としてラットで行われている。ラットで発現した毒性とラットの代謝情報との関連から機序を考察する。ヒトとの種差については、先ず代謝の部位の違いなどの検討からギャップを少なくすることを考えている。ヒトもその通りであるかわからないが、酵素分子種の相同性が高いことも考慮」との回答があった。
- ・「28 日間の連続投与では、蓄積や酵素誘導なども起こるので、代謝と結び付けるのはむずかしい」という質問があった。これに対して、「大きな問題であり、単回投与の結果をすべて外挿できるとは考えていない。定性的な情報を提供することが重要だと思っている。酵素誘導なども付加できればさらによいと考えている」との回答があった。
- ・「2E1 はヒトとネズミでは、アミノ酸の相同性が 8 割くらいと考えられるが、対象とした 125 物質の種差検討でアミノ酸の違いをどのように考えているか」という質問があった。これに対して、「対象とした 125 物質では、量的には異なるが皆同じパスウェイだった」との回答があった。これに対して、「結果論として 2E1 では、ヒトとラットで同じだったということか、今後、種差があると見られている 1A2 や 3A4 などが対象となると思う。最初に 2E1 を選んだ理由は」という質問があり、「化合物の大きさと表面構造などから」という回答があった。
- ・「データベース・マネジメントは何を使っているか」という質問があった。これに対して、「SQL である」との回答があった。
- ・「スコアシステムでは、どのように判断しているか。有機化学的計算などを行っているのか」という質問があった。これに対して、「古典的な方法であり、複雑なものではない」との回答があった。

### 5-3 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) ベイジアン・ネットワークを活用した反復投与毒性予測手法の開発

- ・「フラグメントの生成はどのように行っているか」という質問があった。これに対して、「長さは 10 原子で切ったが、その他は網羅的に行った」との回答があった。
- ・「カスケードモデルは数値システムであり、ベイジアンネットは知識ベースだと思うが、どのように結び付けるのか」という質問があった。これに対して、「カスケードモデルで知識の候補を挙げる。また、カスケードモデルでは 1～2 物質では判断できないが、そうしたときはベイジアンネットで対応する」との回答があった。
- ・「肝毒性では、肝重量、GOT や GPT の 3 つの情報を用いているが、他にももっと採用すべき情報、例えばビリルビンなどがあると思う」という質問があった。これに対して、「ビリルビンなどはできる限り取り込みたいと思うが、すべての情報を入れるとわかりにくくなるので、どこまで取り入れるかが課題。毒性の専門家との協働で考えていく」との回答があった。

- ・「ネット上に公開されているということだが、アクセス件数や使用例は」という質問があった。これに対して、「まだ公開されたことが論文としてアナウンスされていないので使われていない」との回答があった。
- ・「ベイジアンで情報を3から5に増やしたりするとどのくらい処理が大変になるのか」という質問があった。これに対して、「推論速度としては問題ない。構築時も専門家の知見も入れていけば対応できる」との回答があった。

## (2) カテゴリー・アプローチ支援機能の開発

- ・「アニリンの例が示されたが、アニリンが最小単位ということか。大きなものでも代謝でアニリンが出ることもあるがどうか」という質問があった。これに対して、「代謝マップデータベースで代謝物を参照して検討している」との回答があった。
- ・「芳香族以外にアルキルも対応できるか」という質問があった。これに対して、「対応は可能だが、今回収集した毒性データでカテゴリーが組めるものはなかった」との回答があった。
- ・「logP や pKa などを使うのか」という質問があった。これに対して、「使うことを検討している」との回答があった。
- ・「カテゴリーは化学構造からか。反応性や作用機序などもあるか」という質問があった。これに対して、「構造だけではなく、化学構造、反応性や作用機序の3つが対応しているものをカテゴリーにした」との回答があった。
- ・「反復投与のデータがないときに新しい物質を入れるときはどうするのか」という質問があった。これに対して、「構造や代謝の情報などその他の情報を使って想定していく」との回答があった。さらに、「データがないものについて抜けているところを埋めたい。そのためにベイジアンなどの予測も入れる。最終的には専門家が判断する。ここまでもっていききたい」との回答があった。
- ・「たくさんのカテゴリーを作っているが、分類できないものはなかったか」という質問があった。これに対して、「情報が不十分で、分類できないものが多い。無理に分類して入れない方がよいと考えている」との回答があった。さらに、「初めから複雑にするとわからなくなる。将来はアゾ化合物なども入れていく」との回答があった。

## (3) 統合プラットフォームのデモンストレーション

- ・「アニリンを代謝物として持つ親物質も検索できるか」という質問があった。これに対して、「一度にはできない。ただし、代謝マップで検索すれば可能である」との回答があった。さらに、「将来は組み込んでいきたい」との回答があった。
- ・「追加が可能になっているか」という質問に対して、「可能である」との回答があった。
- ・「システムとしてはあまりたくさん情報を入れるよりも、代謝データベースの出力などはコピー・アンド・ペーストできるものの方がよいのではないか」という質問があった。これに対して、「現段階でも入力画面にコピー・アンド・ペ

一ストできる」との回答があった。

#### 5.4 実用化の見通し

- ・「スタンドアローン版であるため、企業が自分のデータを入力して使用することができるか」という質問があった。これに対して、「メーカーは自分のデータを入力して使用できる」との回答があった。さらに、「公開を予定しているデータベースへの追加ということではないということか」という質問があり、「その通り。できればデータを出してもらいたいが」との回答があった。
- ・「無料で公開するのか」という質問に対して、「無料で公開する」との回答があった。

#### 議題6. 全体を通しての質疑応答

全体を通しての質疑応答が行われた。主な質疑応答内容は以下の通りであった。

##### 【主な質疑応答内容】

- ・「28 日間連続投与の毒性と急性毒性ではメカニズムが違う。メカニズムのデータベースは連続投与のデータだけに基づいているのか、急性も考慮するのか」という質問があった。これに対して、「28 日間反復毒性試験の発現メカニズムに関するデータはほとんどない。したがって急性毒性に近いものから *in vitro* の話まで含めて集めている。急性毒性との比較という部分では、今の我々のシステムではまだ不十分なところがある。」との回答があった。さらに、「代謝などを入れてわかりやすくなってきている」との委員コメントがあった。
- ・「欧州のデータベースとの差は」という質問があった。これに対して、「一般毒性のデータベースはない。フラウンホーファー研究所が作り始めている。今後タイアップしていくが、先行してスタンダードにしたい」との回答があった。
- ・「化学構造を見れば急性毒性の有無はわかる、というような企業内エキスパートもいる。そういう人が『あれ?』という構造が出てくるとこうした予測評価システムの利用価値が高くなる」というコメントがあった。これに対して、「毒性データで一番迷うのは、典型的な毒性の症状が出ていない場合である。そういう場合に専門家も「なるほど」と思える関連情報を提供できればよい。また、専門家が思いつかなかった新しい情報を提供できる様にしたい。さらに、専門家の直感を何とかルール化できる道はないか、模索していきたいと思う」との回答があった。
- ・「専門家の直感をルール化でき、28 日間反復毒性のルールがわかるようになる」とありがたい」というコメントがあった。
- ・「新たな説、考え方を取り込むかどうかの判断はどうするのか」という質問があった。これに対して、「病理のマーカーは確立されたシステムがあるので足し算的に組み合わせて入れていく。P450 の代謝については驚くほどデータがない、あればどんどん入れていきたい」との回答があった。



## 議題 7. まとめ・講評

本分科会全体を通しての講評が各委員より述べられた。

### 【主な内容】

- ・データベースの統合は難しいが、拡張性が重要である。カスケードモデルの実用化はこれが初めてだと思う。強力な手法なので活躍を見たい。
- ・28日連続投与のデータベースは構築されていなかった。ぜひ進めるべきである。データマイニングが重要である。OECD とのコンバインが重要であり、グローバルスタンダードになればよい。
- ・データベース化は大変難しい野心的な試みであると思っていたが、ある程度使うことのできるものができつつあるという印象である。専門家もそれぞれの得意、不得意分野があるので、他の専門家の作ったものを利用できることは有用である
- ・反復投与と急性毒性の関係は難しいが、反復投与ならではのデータを入れてほしい。
- ・本事業では論文が一報しか出ていない。そういう目で見るとコスト・パフォーマンスが悪いと言わざるを得ない。しかし、論文数で評価してはいけないと思うので、私は評価項目に入れない。
- ・順調に進んでいる。反復投与毒性データのデータベース化は世界的にもできていない。本プロジェクトは世界初の試みであり、意義がある。精度高く新規物質を評価できるようにしてほしい。

## 議題 8. 今後の予定

事務局より、資料 6 に基づき今後の予定について説明がなされた。

## 議題 9. 閉会

## 配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 N E D O 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について（案）
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 N E D O における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について（案）
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票（案）
- 資料 4 評価報告書の構成について（案）
- 資料 5-1 事業原簿（公開）
- 資料 5-2-1 プロジェクトの概要説明資料 1（公開）  
事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
- 資料 5-2-2 プロジェクトの概要説明資料 2（公開）  
研究開発成果及び実用化の見通しについて
- 資料 5-3 プロジェクトの詳細説明資料（公開）  
(1) 毒性知識情報データベースの開発
- 資料 5-4 プロジェクトの詳細説明資料（公開）  
(2) 代謝知識情報データベースの開発
- 資料 5-5-1 プロジェクトの詳細説明資料（公開）  
(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  
（ベイジアン・ネットワークを活用した反復投与毒性予測手法の開発）
- 資料 5-5-2 プロジェクトの詳細説明資料（公開）  
(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  
（カテゴリー・アプローチ支援機能の開発）
- 資料 5-6 プロジェクトの詳細説明資料（公開）  
実用化の見通し
- 資料 6 今後の予定

以上