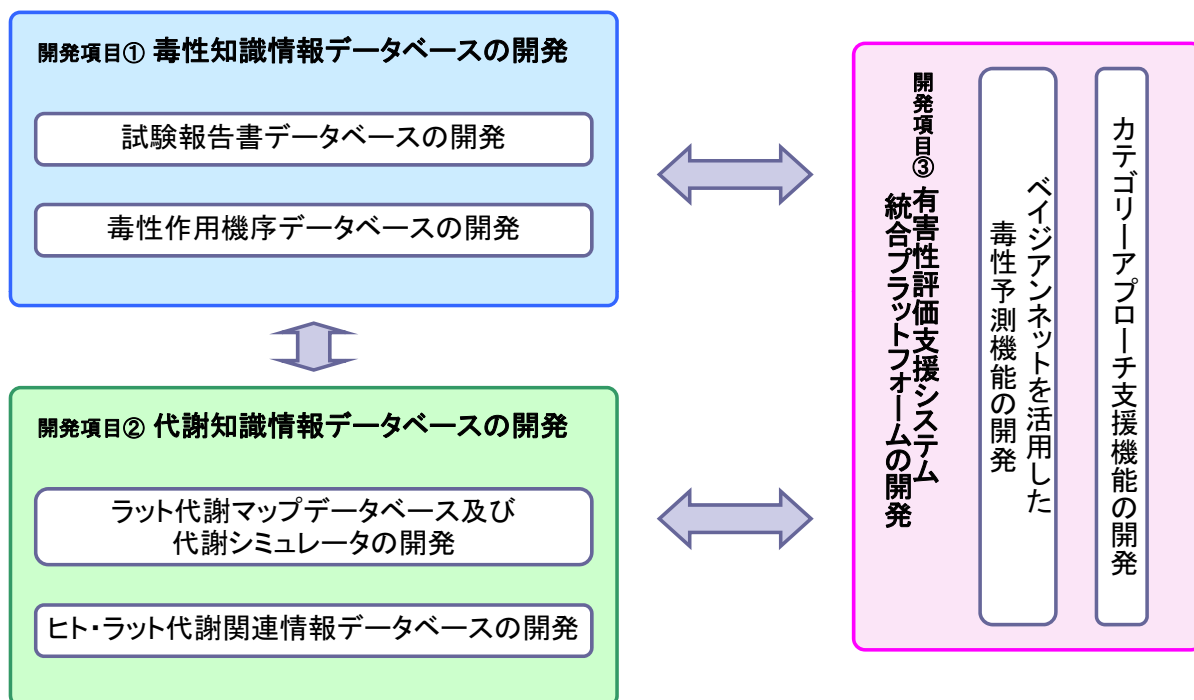


議題4 プロジェクトの概要説明(公開)  
4.2 研究開発成果及び実用化の見通し

2009年8月13日(木)

# 1. 事業の概要と目標

## 「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」 プロジェクト構成図



## 本事業の概要

化学物質のリスク評価におけるヒト健康影響の評価に際し、有害性試験データがない化学物質に対し、類似化学物質の反復投与毒性試験データやその他の既知見を用いて、カテゴリーアプローチ等の手法により反復投与毒性を推定できるよう、必要となる判断材料を評価者(専門家)に提供するデータベース及び評価支援システムを開発することを目的とする。

### 研究開発項目

- 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

# 本事業の目標

## 最終目標（平成23年度）

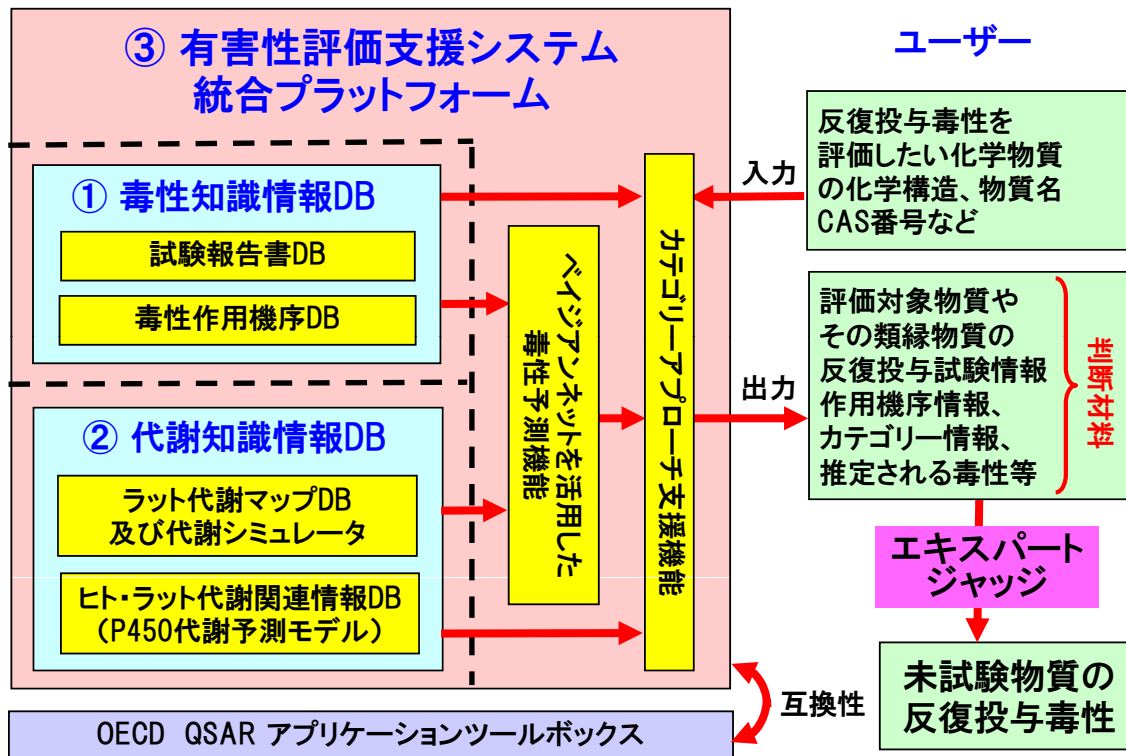
化学物質の既知の反復投与毒性試験データや関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた**有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し公開**する。また、開発に当たっては、OECD (Q)SAR プログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD (Q)SAR Application Toolbox への統合も念頭に置いた**汎用性の高いもの**とする。

## 中間目標（平成21年度）

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こと、及び、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。

## 2. 開発するシステムの概要

## 開発予定システムの構成



## 開発方針

- 国際的に利用されるものを目指す  
(OECD QSAR Application Toolboxの開発者を  
メンバーに加え、OECDと連携しつつ研究開発  
を実施)
- 専門家の判断をサポートするためのシステムを  
構築する  
(システムが判断を下すのではない)
- 動態、毒性、病理そして総合的なリスク評価を  
行う専門家が主導的な役割を果たす  
(システムの専門家主導ではない)

### 3. 研究開発成果

#### ① 毒性知識情報データベース

##### (1) 試験報告書データベース

化学物質のラット反復経口投与毒性試験データをデータベース化。約350物質350試験の試験データを収載済み。

各種検査値や病理組織所見については、群別表をデータベース化(毒性学専門家が開発した共通フォーマットを使用)。

有意差マーク以外に、専門家により毒性学的と影響が認められた所見(審議会判定等)についてフラグを表示。

検査項目	単位	0 mg/kg		20 mg/kg				100 mg/kg				500 mg/kg			
		mean	SD	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F
BUN	mg/dL	12.6	1.0	15.0	2.0			12.9	1.3			15.6	2.2	*	▲
Creatinine	mg/dL	0.52	0.04	0.53	0.02			0.48	0.04			0.47	0.04		
T.cholesterol	mg/dL	86	17	86	19			138	25	**	▲	212	15	**	▲
T.bilirubin	mg/dL	0.37	0.04	0.42	0.03			0.48	0.04	**	▲	0.59	0.08	**	▲

ラボ間での用語のばらつきに対応するため、病理シソーラス(病理学専門家による)を開発し、検索エンジンに反映。

# ① 毒性知識情報データベース

## (2) 毒性作用機序データベース

反復投与毒性試験において重篤な毒性が認められた物質について、その毒性の作用機序を示唆するための判断材料となる情報を原著論文から抽出しデータベース化。約80物質200文献の情報を収載済み。

表. 毒性作用機序データベースのデータ項目例

物質情報	CAS番号 物質名 化学構造	作用機序情報	毒性 代謝反応 トキシカント 標的分子との相互作用 効果 標的臓器/部位/細胞 作用機序の要約
文献情報		その他	試験された他の物質 補足情報 著者の見解
試験情報	動物種 試験条件 in vitro / in vivo / ex vivo 投与量/投与濃度 有効量/濃度		

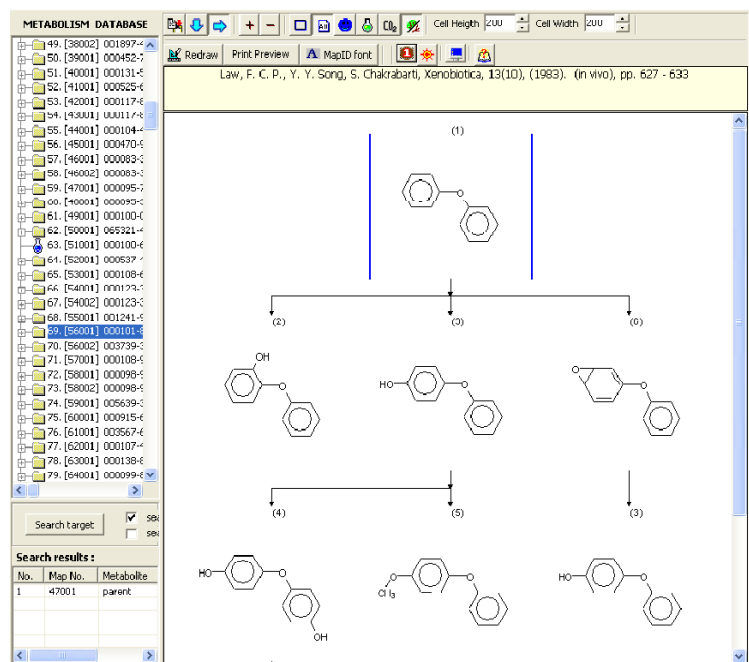
# ② 代謝知識情報データベース

## (1) ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータ

各物質について、主としてラットの肝臓における代謝情報を原著論文から抽出し、**代謝マップ**を作成しデータベース化(約310物質420マップを収載済み)。



ラット肝ミクロソームを対象とした**代謝シミュレータ**を開発



## ② 代謝知識情報データベース

### (2) ヒト・ラット代謝関連情報データベース

各物質について、**ヒト・ラット間の毒性発現の種差**を検討する際に有用と思われる代謝関連(動態)情報を収集しデータベース化。約60物質について130文献の情報を収載済み。

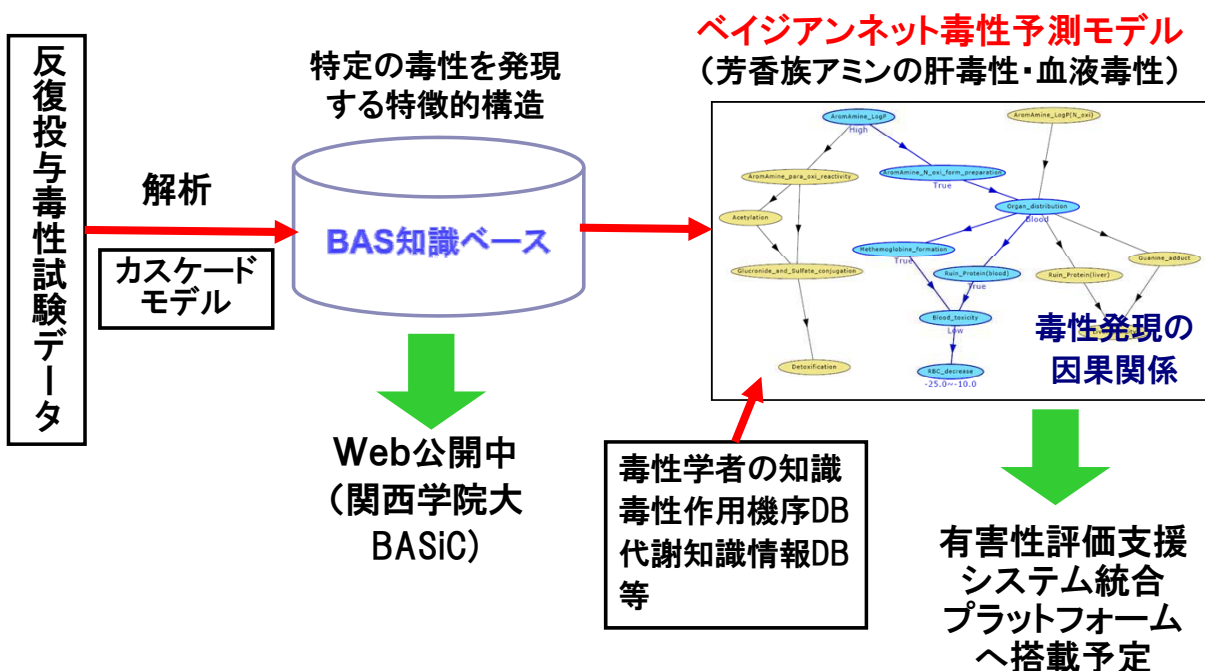
表. 代謝関連情報のデータベース項目例

吸収	吸収率、Cmax、Tmax トランスポータの関与	代謝	関連酵素と分子情報 細胞内画分、代謝物 種差・系統差
分布	見かけの分布容積、反復に伴う経時変化 脳→中枢作用、脂肪組織→蓄積 肝臓→酸化抱合代謝、腎臓→尿中排泄 腎臓→タンパク結合 血液よりも高い濃度を示す臓器/器官 トランスポータの関与	排せつ	排せつ率 トランスポータの関与 種差・系統差
		相互作用、酵素阻害、酵素誘導試験の結果 毒性との関連性	

**P450代謝予測モデル**: ヒトCYP2E1について、**基質の構造により反応部位を精度良く予測するモデル**を開発。各物質に対する予測結果をデータベースに収載。

## ③ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム

### (1) ベイジアンネットを活用した毒性予測機能の開発



### ③ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発



反復投与毒性のカテゴリーアプローチの手法を確立し、その支援機能をシステムを化(約20カテゴリーを登録)。

## 研究開発成果のまとめ1 (データベース)

データベース名	① 毒性知識情報DB		② 代謝知識情報DB	
	試験報告書DB	毒性作用機序DB	ラット代謝マップDB	ヒト・ラット代謝関連DB
対象物質	一般化学物質	試験報告書データベースに反復投与毒性試験データが 収載されている物質、又は、その類似物質		
対象試験	反復経口投与毒性試験 (GLP準拠)	主に <i>ex vivo</i> 、 <i>in vitro</i>	主に <i>in vitro</i>	<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>
対象動物種	ラット	全動物種	主にラット	ヒト・ラット
データソース	厚労省既存点検 経産省既存点検 NITE安全性試験 NTP短期毒性試験等	一般学術誌		
収載物質数 文献数	約350物質 約350報告書	約80物質 約200文献	約310物質 約420マップ	約60物質 約130文献
表示形式	各報告書の試験データ	各文献の要約	各物質の代謝マップ	各文献の要約
データ項目	試験条件、試験結果要約 血液学検査値(群別表) 器官重量(群別表) 病理検査(群別表)等	試験条件、標的臓器、 機序の要約、トキシカント 標的分子との相互作用 著者らの見解等	試験条件 代謝マップ	試験条件、吸収、分布 代謝、排せつ、相互作用 酵素阻害、酵素誘導試験 毒性との関連性等
検索キーワード	化学構造、毒性所見	(今年度開発予定)	化学構造	化学構造
付帯機能及び 付帯情報	病理所見シソーラス内臓 フラグ表記(審議会判定)		ラット肝代謝 シミュレータ付属	P450代謝予測モデル による予測結果



## 研究開発成果のまとめ2（予測モデル等）

（平成21年7月現在）

関連システム モデル名	② 代謝知識情報DB		③ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム	
	ラット肝代謝 シミュレータ	P450代謝 予測モデル	ベイジアンネット による毒性予測機能	カテゴリーアプローチ 支援機能
対象エンドポイント	ラット肝ミクロソームの 代謝物と代謝経路	CYP2E1の反応部位と 反応順位	ラット反復投与毒性 試験の影響の種類	ラット反復投与毒性 試験の影響の種類と LOELの範囲
アルゴリズム	階層化された反応式 による部分構造一致	基質の構造に基づく スコアリング	毒性発現の因果関係 に基づいた確率的推論	化学構造、パラメータ等 による領域の定義
適用範囲	有機低分子 化合物全般	CYP2E1の基質	芳香族アミン	有機低分子 化合物全般
ベースデータ	ラット代謝マップDB等に 搭載された164物質の 代謝経路	CYP2E1の基質260物 質	試験報告書DBIに搭載さ れた14物質の芳香族ア ミンの反復投与毒性試 験データ	試験報告書DBIに搭載さ れた約300物質の反復 投与毒性試験データ
予測精度	内部バリデーションで感 度85%(164物質)	反応部位:内部バリ デーション100%、順位 予測は論文で特定の代 謝物のみ検出している ものが多く、精度の正確 な評価はできない。	14物質中11物質を矛盾 なく説明	評価支援システムのため 予測精度の評価はでき ない

## 4. 中間目標(平成21年度)に 対する達成度

## 目標達成度 ① 毒性知識情報データベースの開発

中間目標	研究開発成果	達成度
<p>公開されている反復投与毒性試験データ:500物質以上</p> <p>毒性作用機序(肝臓を標的とするものを中心):作用機序情報を体系化</p> <p>以上の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。</p>	<p>(1) 試験報告書データベースの開発: 約350物質のデータベース化を終了した。約150物質について現在進行中(平成21年度中に目標達成の見込み)。</p> <p>(2) 毒性作用機序データベースの開発: 溶血、腎・肝細胞壊死等の重篤な毒性の作用機序を情報を原著論文から抽出し、データベース化した(約80物質)。さらに約50物質の毒性作用機序情報をデータベース化し、データベース検索システムを開発中であり、平成21年度中に目標達成の見込みである。</p>	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

## 目標達成度 ② 代謝知識情報データベースの開発

中間目標	研究開発成果	達成度
<p>約400種の化学物質について文献、報告書を精査し、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、代謝経路を推定可能な代謝知識情報データベースの試作版を開発する。</p>	<p>(1) ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発: 約310物質の化学物質に代謝マップとしてデータベース化を終了した。また、ラット肝ミクロソームの代謝シミュレータを開発した。今、約100物質の代謝マップデータベース化中であり、目標を達成する見込みである。</p> <p>(2) ヒト・ラット代謝関連情報データベースの開発: 約60物質について、動態情報を含む代謝関連情報をデータベース化した。また、ヒトCYP2E1の基質の構造から代謝反応部位を予測するモデルを開発した。目下データベース検索システムを開発中であり、中間目標を達成する見込みである。</p>	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

## 目標達成度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

中間目標	研究開発成果	達成度
<p>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、毒性予測モデルを試作する。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ラットフォーム試作版を作成する。</p>	<p>(1) <b>ベイジアンネットワークを活用した毒性予測機能の開発</b>: 各種検査値を基に、カスケードモデルにより解析を行い、特定の毒性を発現する構造上の特徴を抽出し知識ベースBASICとして公開した。また、芳香族アミン類の肝毒性及び溶血性貧血を化学構造から推定するベイジアンネットワークシステムの試作版を開発した。現在、ネットワークの改良や拡張を行っており、中間目標を達成する見込みである。</p> <p>(2) <b>カテゴリーアプローチ支援機能の開発</b>: 反復投与毒性を対象とするカテゴリーアプローチの方法論を確立し、約20のカテゴリーを作成した。これらのカテゴリーを基に有害性評価支援システム統合プラットフォームの主要部分を開発した。今後、カテゴリーの拡張やシステムの最適化等を行うことにより、平成21年度中に目標を達成する見込みである。</p>	○

◎:達成、○:達成見込、△:未達、×:中止

## 5. 最終目標への課題と達成見込み

## 最終目標の達成可能性 ①毒性知識情報データベースの開発

最終目標	最終目標達成への課題
公開データ(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等から有害性評価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。	<p>(1) <b>試験報告書データベースの開発:</b> 平成21年度までに格納されたデータに加え、200物質以上に関するデータの追加入力を行う。またユーザーの観点に立ち、検索システムの操作性の改良を図る。これらにより目標達成は可能である。</p> <p>(2) <b>毒性作用機序データベースの開発:</b> 反復投与毒性試験データベースをもとに、主要な標的臓器である肝臓、腎臓に加え、精巣、神経系など毒性試験報告書に記載のある他の標的臓器を対象にした毒性作用機序情報を収集・整理する。また、ユーザーの観点に立ち、検索システムに改良を加え操作性を高める。これらにより目標達成は可能である。</p>

## 最終目標の達成可能性 ②代謝知識情報データベースの開発

最終目標	最終目標達成への課題
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、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、基礎となるの代謝反応(約500)を網羅し、部分構造等から代謝物、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。	<p>(1) <b>ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発:</b> 更に400の物質につき、中間目標と同様に、第1相反応データベースするとともに、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合などの第2相反応についてもデータベース化する。代謝シミュレータを開発する。第2相反応に関しては、どこまで十分な情報を検索できるかが課題である。最終目標の達成は可能である。</p> <p>(2) <b>ヒト・ラット代謝関連データベースの開発:</b> ヒトの代謝関連情報の不足への対応が課題である。特にCYP1A2は、基質特異性に種差のあることが報告されており、代謝予測モデルの構築が重要である。また、代謝DBは単独でも使用可能であるが、試験報告書情報や作用機序情報と連携した使い方を考慮する必要がある。最終目標の達成は可能である。</p>

### 最終目標の達成可能性 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

最終目標	最終目標達成への課題
開発した各種データベースを連携し、毒性予測モデル等を組み込んだ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し、カスタマイズすることにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。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も、OECDでの方法論に準拠したものとする。	<p>(1) <b>ベイジアンネットを活用した毒性予測機能の開発</b>: 要素技術の統合自体には問題はないが、実用的なシステムへ発展させるためには、毒性専門家の知識を効果的にネットに反映させることが課題。これにより世界初のシステムが完成すること自体は確実である。</p> <p>(2) <b>カテゴリーアプローチ支援機能の開発</b>: 今後得られる試験データや毒性作用機序を基に、作成したカテゴリーを拡張し、多くの実例を示すことが課題。また、毒性知識情報DB、代謝知識情報DB及びベイジアンネットと効果的に連携するシステムとし、操作性を向上させることが課題。これらについても最終目標達成は可能である。</p>

## 6. 実用化の見通し