

*in silico*評価はどうあるべきか
—課題と活用を支援するための
NITEの取り組み—

2016年11月17日

独立行政法人製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

中村 るりこ

お詫び：一部の非公開資料からの引用につきましては削除しております。

本日の内容

1. はじめに
2. 国内外の化学物質管理規制における *in silico*活用状況
3. *in silico*評価技術の研究開発の動向
4. 社会的受容における課題
5. NITEの取組

本日の内容

1. はじめに
2. 国内外の化学物質管理規制における *in silico*活用状況
3. *in silico*評価技術の研究開発の動向
4. 社会的受容における課題
5. NITEの取組

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE)

nite

独立行政法人 製品評価技術基盤機構
National Institute of Technology and Evaluation

安全とあなたの未来を支えます。



立入検査

事故原因分析

規格・基準
原案作成

化学物質
リスク評価

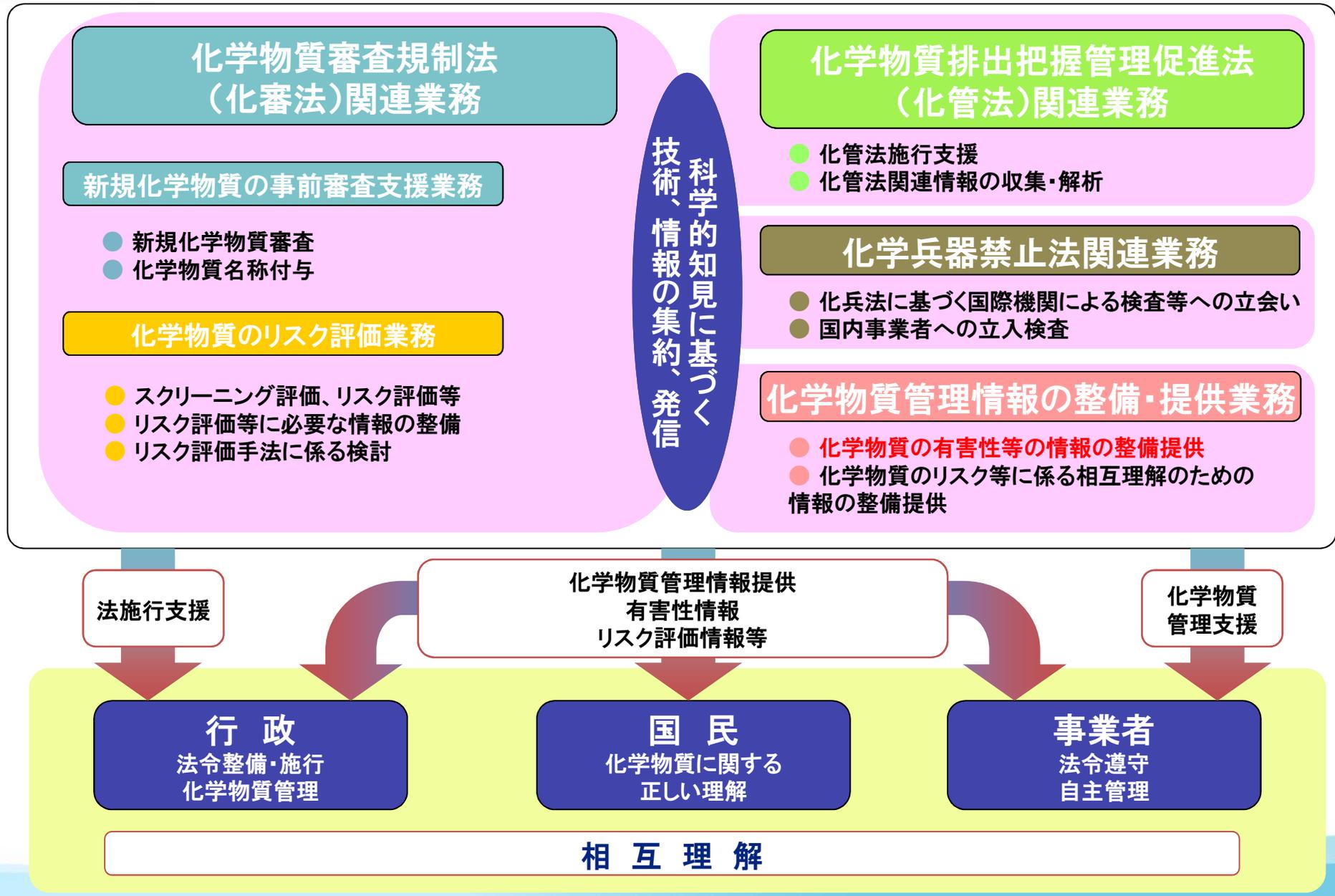
微生物分離・
保存・分析

分析手法開発

認定

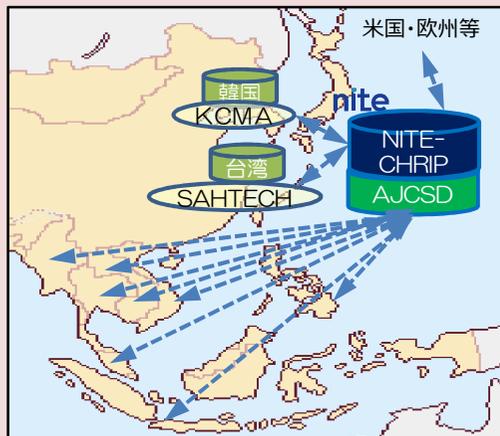
...

化学物質管理センターの業務



化学物質の有害性等の情報の整備提供

化学物質の評価と管理に必要な情報を収集、整備し、インターネットを通じて無料公開しています。



● 化学物質総合情報提供システム : NITE-CHRIP



平成27年度に大幅リニューアルし平成28年4月公開

- ・約25万物質の情報を収載
- ・物質名称、CAS番号等から、法規制情報や有害性情報等を検索できる
- ・国内外の有害性情報等にリンクしたポータルサイト
- ・化学物質名称、構造式、CAS番号、国内・海外法規制情報、有害性リスク評価等の情報を調べられる

● 日ASEAN化学物質管理データベース : AJCS D (ASEAN-Japan Chemical Safety Database)



平成28年4月から本格運用開始

- ・ASEAN8ヶ国から提供された法規制対象物質の約8,000物質やGHS分類結果、SDSの情報に加え、日本の法規制物質リスト(CHRIPデータ)を収載
- ・物質名称、CAS番号等から、法規制情報や有害性情報等を検索できる
- ・ASEAN8ヶ国の法規制対象物質情報を一元的に入手できる

リンク

リンク

● 化審法データベース : J-CHECK

- ・化審法に関わる情報を収載したデータベース。厚労省、環境省からの委託費とNITE交付金により運営。
- ・日本語版、英語版共に約9,500試験結果を収載。英語版は、OECDのポータルサイト(eChemPortal)と連携して、安全性点検データを広く海外に発信。
- ・分解・蓄積性、人健康影響、生態影響のデータとその報告書、新規化学物質の判定に用いた審査情報を知ることが出来る

● GHS分類結果の情報提供

- ・政府が実施したGHS分類結果約3000件の公表と英語への翻訳と公表を実施。
- ・英語版はeChemPortalと連携



危険性	P	H	注
燃焼		H228 燃焼性液体	
健康		H302 皮膚を刺激します	

化学物質管理に関する潮流

－WSSDの位置付け－

1992年、地球サミット（国際環境開発会議）開催（リオデジャネイロ）



地球環境問題解決に向けた「アジェンダ21」のとりまとめ
第19章「有害化学物質の環境上適正な管理」



- ・「アジェンダ21」の内容の見直し
- ・新たな課題への対応

2002年、持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD）開催（ヨハネスブルグ）
最重要論点は、化学物質固有の危険性のみに着目したハザードベース管理から、
環境への排出量（暴露量）を踏まえたリスクベース管理へのシフト

WSSD2020年目標（ヨハネスブルグ実施計画より）

予防的取組方法に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価手順と科学的根拠に基づくリスク管理手順を用いて、化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用、生産されることを2020年までに達成することを目指す。

ロッテルダム条約／ストックホルム条約の発効

SAICM策定

GHSの実施促進

PRTR制度のような情報取得促進

(参考)「予防的取組に関する原則」(リオ第15原則)

環境と開発に関する国際連合会議 (1992年)

United Nations Conference on Environment and Development(UNCED)

環境と開発に関するリオ宣言

前文

環境と開発に関する国連会議は、(中略)以下のとおり宣言する。

第15原則

「環境を保護するためには、**予防的な取組方法**が各国の能力に応じてそれぞれの国で広く適用されなければならない。深刻な、あるいは不可逆的な被害のおそれがある場合には、完全な科学的確実性の欠如が、環境悪化を防止するための費用対効果の大きな対策を延期する理由として使われてはならない。」

Principle 15

In order to protect the environment, **the precautionary approach** shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.

平成26年3月化学工業日報社「化学物質管理セミナー」
経済産業省講演資料より抜粋

(参考) リスクベースの化学物質管理

国際的な化学物質管理政策の流れは、化学物質固有の有害性のみに着目したハザードベース管理から、環境への排出量（ばく露量）を踏まえたリスクベース管理へシフト。製品含有化学物質規制への対応においても、ハザード情報以外に、最終用途を踏まえた正確なリスク評価が行われるよう、双方向で情報伝達されることが望ましい。

化学物質固有
の有害性

×

環境排出量
(暴露量)

=

リスク

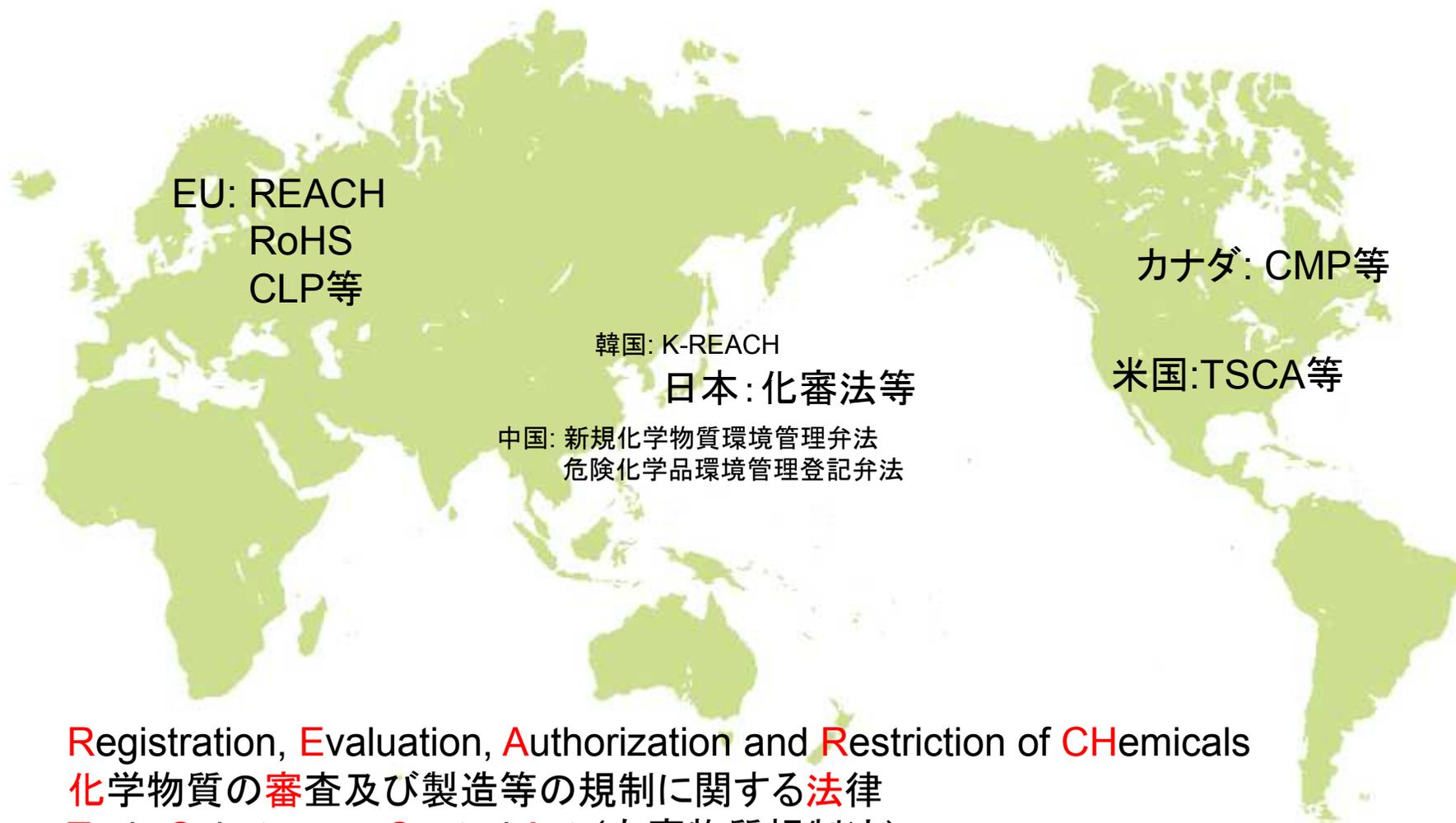
リスクベースの管理

ハザードベースの管理

有害性のある物質は一切利用しない。

物質の有害性と用途等を踏まえて、適切に管理してリスクを十分に低くすることにより、化学物質の利用が可能になる。

化学物質管理に関する各国の法規制の略称等



Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals
化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律
Toxic Substances Control Act (有害物質規制法)

米国TSCAの概要

- ✓ 1976年承認、1977年発効
- ✓ 米国では、農薬、食品、医薬品、化粧品及び医療機器を除くすべての化学物質（特定の分子的特性を有する有機又は無機の物質）がTSCA（the Toxic Substances Control Act）の対象
- ✓ 米国で商業目的のために製造・輸入又は加工される化学物質はTSCA インベントリー（TSCA既存物質リスト）に収録（現在8万4千物質以上）
- ✓ インベントリーに記載されていない物質（新規化学物質）は、商業目的でこれを製造・輸入する事業者による製造前届出（PMN: Pre-Manufacture Notificaiton）が必要。90日以内の審査を受ける。EPAが措置を講じない限り、製造事業者は製造可能。

EU REACHの概要



Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
(欧州化学品規制) 2007年6月施行。2008年6月本格運用開始。

- 安全性評価の義務を、規制当局から産業界に移行。
- 新規化学物質だけでなく、既存化学物質についても、事業者ごとに登録（安全性評価の情報）の義務付け。数量に応じて用途毎に登録を行わないと製造・輸入ができない（ノーデータ・ノーマーケット）。
- 物質の製造・輸入者だけでなく、成形品の製造・輸入者に対しても、一定条件（意図的放出、人・環境に高懸念）の物質が成形品中に含まれる場合に、登録や届出を義務付け。
- 特定の有害性物質は原則として使用禁止の認可制度を導入（許可されれば使用可）。
- サプライチェーンにおける情報伝達を義務付け。（危険有害性物質に該当する場合は受領者に情報提供。成形品中に一定量の高懸念物質が含まれる場合は受領者や、要求に応じて消費者に情報提供）

登録(Registration)

- ・年間1t以上製造・輸入する場合、事業者毎に物質を登録。登録情報は数量に応じ段階的に増加。
- ・成形品中の意図的放出物質も対象。
- ・試験データの共有を義務付け。
- ・一部、対象外、適用除外、免除、軽減措置あり。

評価(Evaluation)

- ・当局が登録情報の適合性の確認、試験提案の評価を行い、必要に応じて産業界に追加情報を要請。

認可(Authorisation)

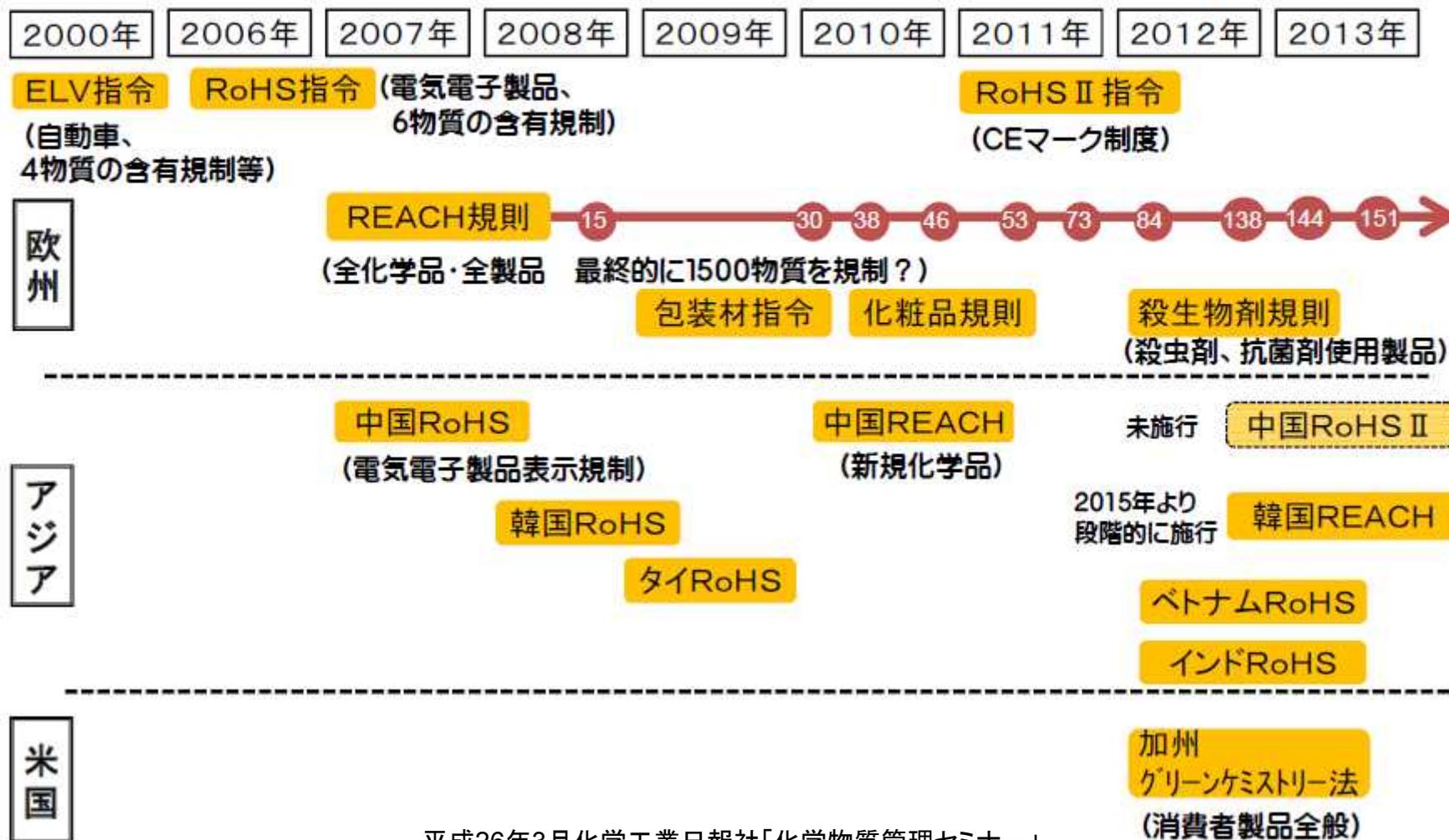
- ・人・環境に極めて懸念が強い物質（発がん性、変異原性、生殖毒性等）の中から認可対象物質が選定。
- ・対象物質は原則販売禁止とし、用途ごとに申請して個別に認可を受ける（リスクが小さいことを産業界が証明）。
- ・代替の可能性、代替計画が必要。

制限(Restriction)

- ・人や環境に許容しがたいリスクがある場合、製造、販売、使用について制限（禁止、特定用途、条件付き許可）。

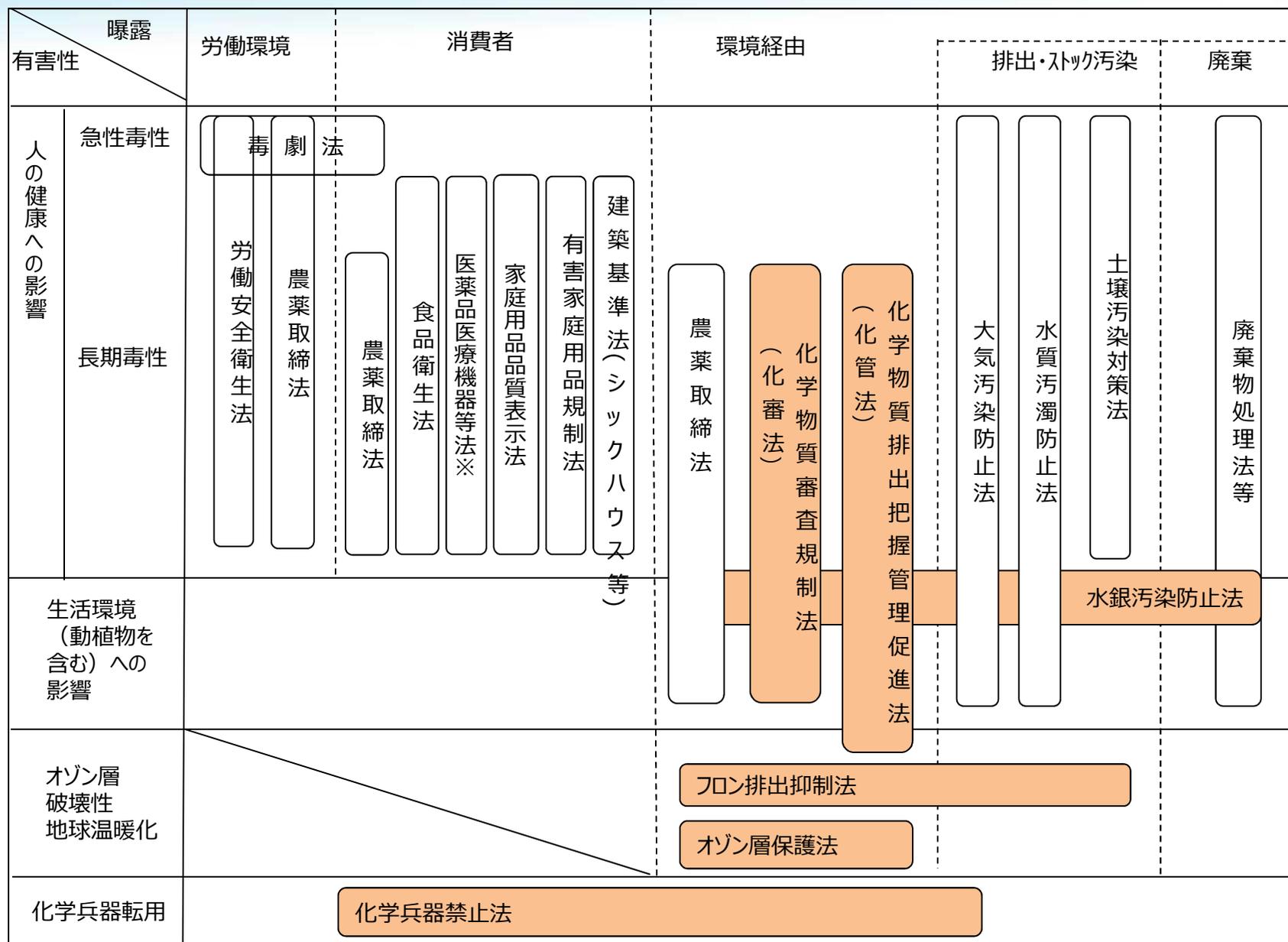
(参考) 化学物質規制のアジアへの拡大

EUが先鞭を付けた化学物質規制の強化は、近年、アジア各国に次々と拡大。



平成26年3月化学工業日報社「化学物質管理セミナー」
経済産業省講演資料より抜粋

我が国の化学物質管理制度について



化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)の概要

目的

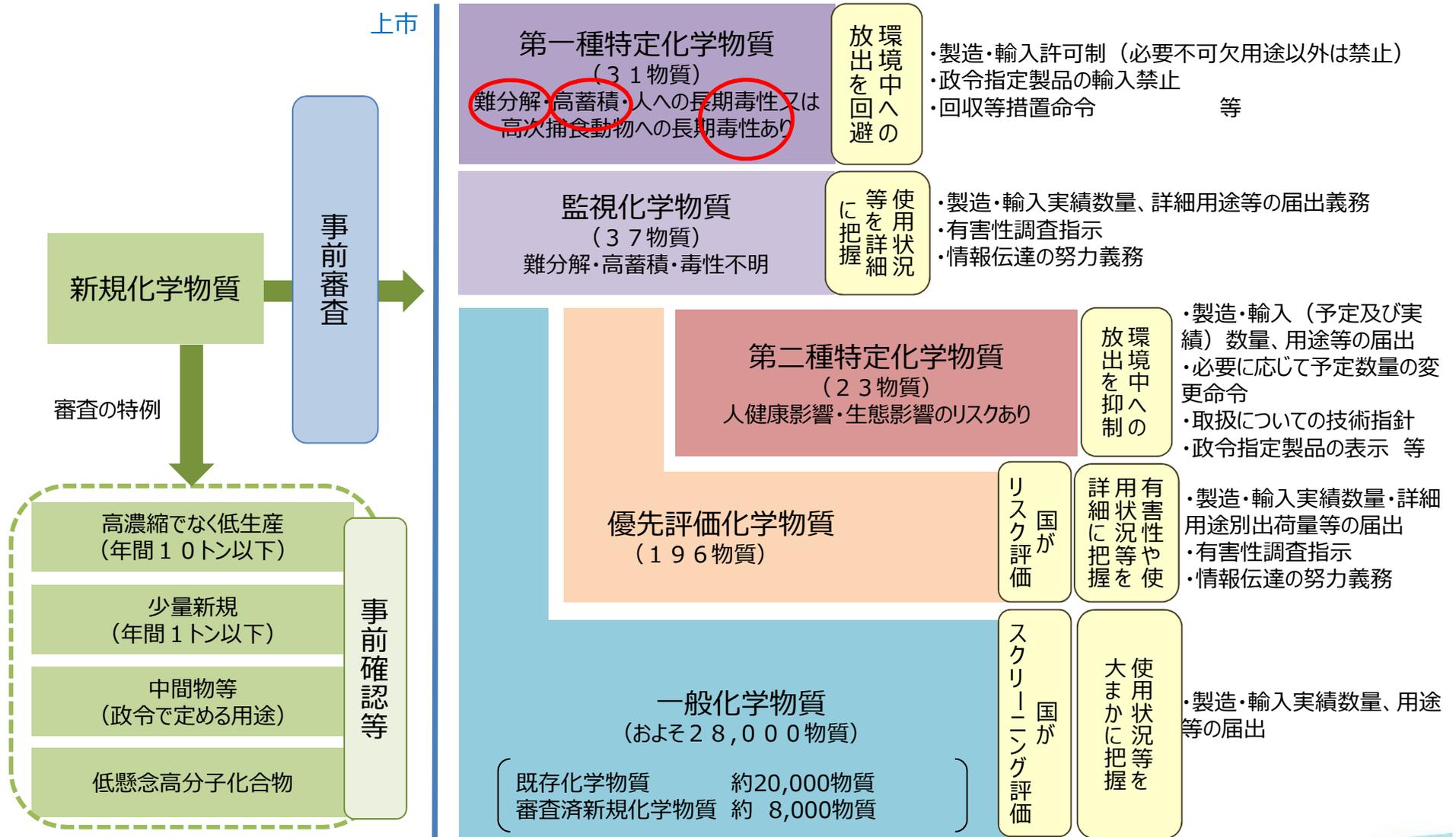
- 人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息・生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止。(昭和48年施行)
1973年

概要

- 新規化学物質の事前審査
→新たに製造・輸入される化学物質に対する事前審査制度
- 上市後の化学物質の継続的な管理措置
→製造・輸入数量の把握(事後届出)、有害性情報の報告等に基づくリスク評価
(※)平成21年度改正より。
- 化学物質の性状等(分解性、蓄積性、毒性、環境中での残留状況)に応じた規制措置
→性状に応じて「監視化学物質」「特定化学物質」等に指定
→製造・輸入数量の把握、有害性調査指示、製造・輸入許可、使用制限等

現行化審法の体系

上市前の事前審査及び上市後の継続的な管理により、化学物質による環境汚染を防止



nite 既存化学物質：化審法制定時に既に製造輸入が行われていた化学物質

※物質数は平成28年4月時点のもの

H21年度化審法改正/附帯決議

(衆議院経済産業委員会 平成21年4月15日)

七 事業者による自主的な化学物質管理を推進するため、化学物質管理を担える人材の育成及び研究機関の充実に努めること。また、大学及び大学院における**定量的構造活性相関 (QSAR) の手法**、計測、リスク評価及び管理に関する専門家育成の検討に加え、学校教育における化学物質に関する教育内容の見直しを図ること。

(参議院経済産業委員会 平成21年5月12日)

十 試験に要する費用・期間の効率化や国際的な動物試験削減の要請にかんがみ、**定量的構造活性相関の活用等を含む動物試験の代替法の開発・活用を促進**すること。

また、国内外の法制度で明記されている**動物試験における3R (代替法活用、使用数削減、苦痛軽減) の原則**にかんがみ、不合理な動物実験の重複を避けるなど、**3Rの有効な実施を促進**すること。

本日の内容

1. はじめに
2. 国内外の化学物質管理規制における *in silico*活用状況
3. *in silico*評価技術の研究開発の動向
4. 社会的受容における課題
5. NITEの取組

ここでいう *in silico* 評価とは

NITEで実施した「化学物質*in silico*評価検討会」で用いている広範囲な評価手法を指す。

コンピュータシミュレーション技術のみならず、*in vitro*や*in vivo*の既存の情報及び暗黙知を活用する
Computational Toxicology及びComputational Chemistryを含む下記の手法評価

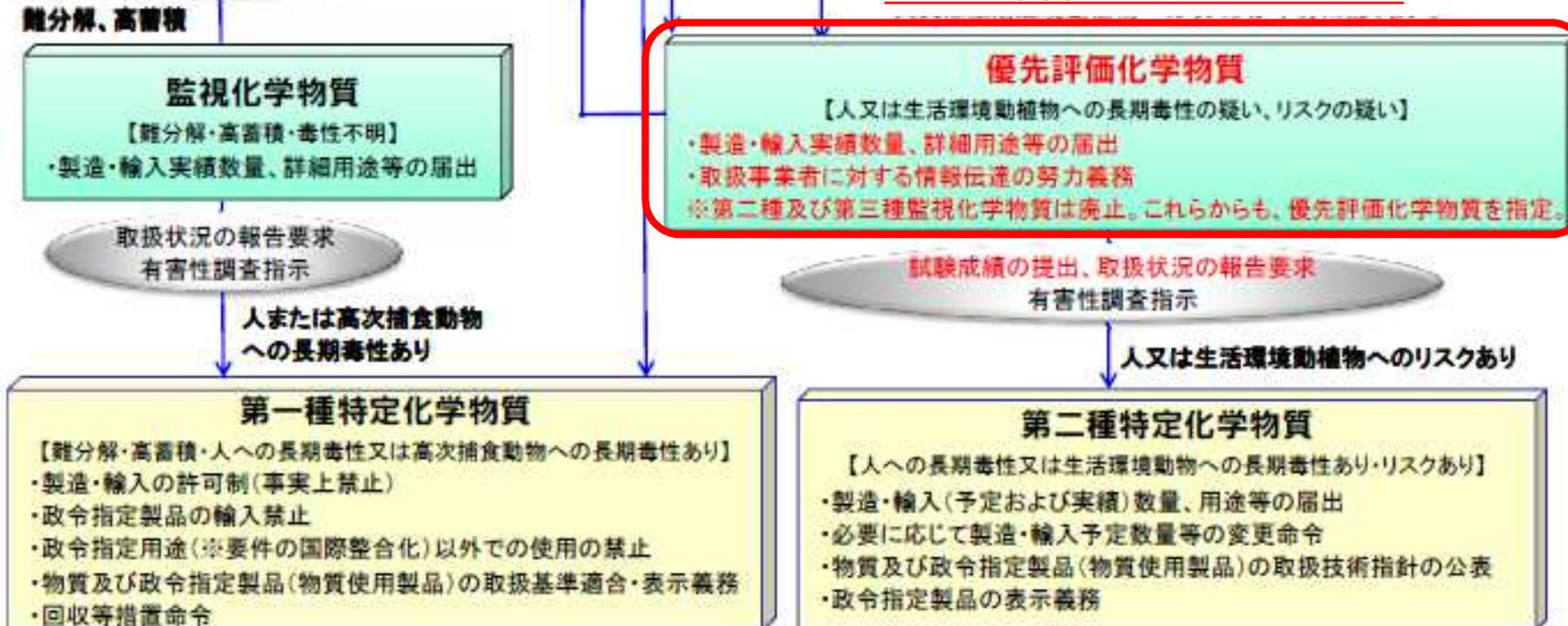
- ・カテゴリーアプローチ
- ・ADME予測
- ・メカニズムをベースにした人における毒性予測
- ・データ/情報の統合
- ・（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）等

化学物質審査規制法

A. 新規化学物質の審査



B. 優先評価化学物質の選定



QSAR利用のメリット

- ✓ 評価に必要な費用・期間の削減
- ✓ 動物実験の削減

	費用	期間	脊椎動物の使用匹数 (本試験)	主なQSARモデル
分解度試験	140～200万円	60～120日		BIOWIN, CATABOL
分配係数試験	60～100万円	30～60日		KOWWIN
濃縮度試験	600～850万円	120～180日	ヒメダカ：30匹以上 コイ：36匹以上	BCFBAF Baseline-Model
生態毒性試験	96～216万円	約90日	メダカ：42匹以上 (魚類急性毒性)	ECOSAR, KATE TIMES
Ames試験	50～80万円	45～60日		DEREK, MultiCase AdmeWorks, TIMES
染色体異常試験	180～230万円	60～90日		DEREK, MultiCase AdmeWorks, TIMES
28日間反復投与試験	750～950万円	150～180日	ラット：60匹以上	HESS

A.新規化学物質の審査 [*in silico*手法の活用状況（分解性）]

- ✓ 分解性QSARソフトウェアの予測結果は、あくまで**審査参考資料**（残留する分解生成物を完全に予測することが難しいため※1）
- ✓ ただし、**未試験物質の分解性を類推(Read-across)※2する場合**において、分解性QSARソフトウェアの予測結果は、**エビデンスの1つとして活用**されている（届出物質と類似物質が、同様の分解性、微生物代謝パスを持つのかどうかなどを確認を行っている）

※1 化審法では分解度試験における1%以上の分解生成物は、後続試験を行う必要がある

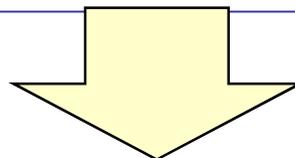
※2 未試験物質の有害性を試験データのある類似物質から推測する方法

A.新規化学物質の審査

[*in silico*手法の活用状況（蓄積性）]

✓ 蓄積性QSARソフトウェアの予測結果は、**未試験物質の蓄積性を類推(Read-across)する際のエビデンスの1つ**として認められている（平成25年9月27日から）。

1. 原則として生物蓄積性が十分低いことが既知である化学物質 B の B C F の実測値が 5 0 0 倍未満であること
2. 対象とする化学物質 A の蓄積性と B の構造が類似していること（A と B が光学異性体、または基本骨格が同じで一部分が変化した関係にある場合）
3. 構造から A の蓄積性は B と同程度に低いかそれより低いと合理的に推測されること（**A の B C F の Q S A R 推計値が、B の実測値及び推計値と同程度か小さい場合**）



上記の 1 ~ 3 の
条件を満たす場合

化学物質 A の生物蓄積性は、化学物質 B と同程度またはそれより低いと

nite 評価する

A.新規化学物質の審査

[*in silico*手法の活用状況(生態毒性、変異原性)]

- ✓ 生態毒性及び変異原性 (Ames) QSARソフトウェアの予測結果は、あくまで審査参考資料
- ✓ ただし、生態毒性及び変異原性 (Ames) が未試験の物質において、これらのQSARソフトウェアによる推計から強い毒性が示唆された場合には、審議会の委員コメントとして、届出事業者に「取り扱い注意」の旨が連絡されることがある。

B.優先評価化学物質の選定 [QSAR（推計値）活用されてる項目]

- ✓ 融点
- ✓ 沸点
- ✓ 蒸気圧
- ✓ 水に対する溶解度
- ✓ 有機炭素補正土壌吸着係数（Koc）
- ✓ ヘンリー係数
- ✓ 生物濃縮係数（BCF）

※参考文献：

化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス（Ver.1.0）

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/ra_1406_tech_guidance.html

米国TSCAでの利用例

有害物質規制法（TSCA）の製造前届出制度（PMN）の審査過程において集積された知見を基に、発現毒性や特性が共通性が見いだされた物質群をカテゴリーとして捉え、各カテゴリーに集積された既知見を文書にまとめ公表している*。

これらの既知見は、PMNの審査過程の効率化に役立てられている。

U.S. Environmental Protection Agency, TSCA NEW CHEMICALS PROGRAM (NCP) CHEMICAL CATEGORIES (2010).

TSCAにおけるQSARの開発と活用①

- ✓ Zeeman et al.(1995)によれば、TSCAにおける新規物質のうち約95%は生態毒性データまたは環境運命データの試験がなされていないと報告されており、U.S.EPA では限られた試験データのみで化学物質の毒性、動態ならびにリスク評価を行っている。
- ✓ U.S.EPAは、これらの新規物質についてリスク評価を行うため、生態毒性及び環境中運命を予測する目的で QSAR (EPI Suite: Estimation Programs Interface Suite) を開発した。

※参考文献

生態影響に係る定量構造活性相関 (QSAR) の整備・活用状況

www.env.go.jp/chemi/seitai-kento/h13/02/04.pdf

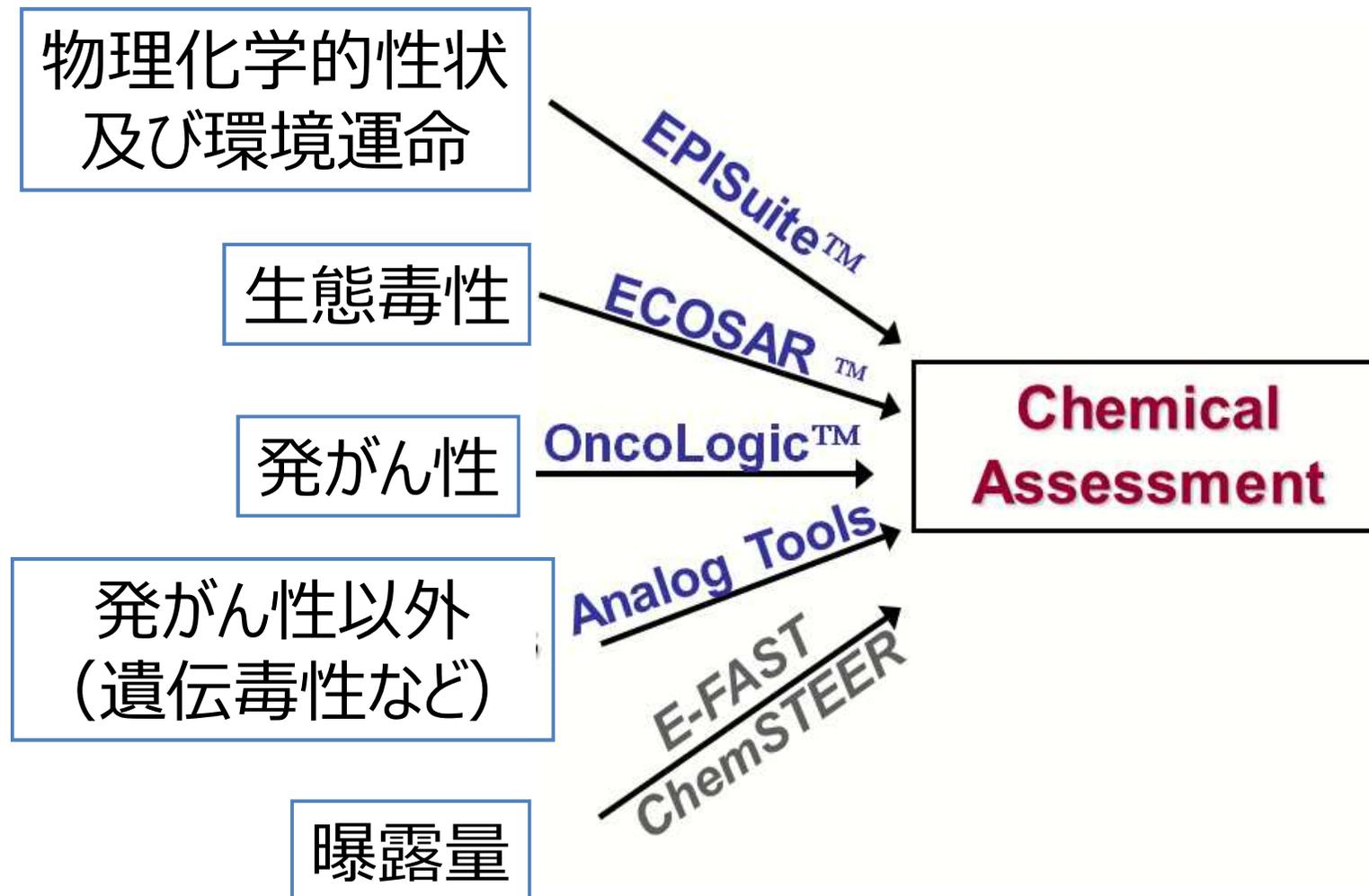
Zeeman, M. , C.M. Auer, R. G. Clements, J.V. Nabholz and R.S.Boethling(1995):

TSCAにおけるQSARの開発と活用②

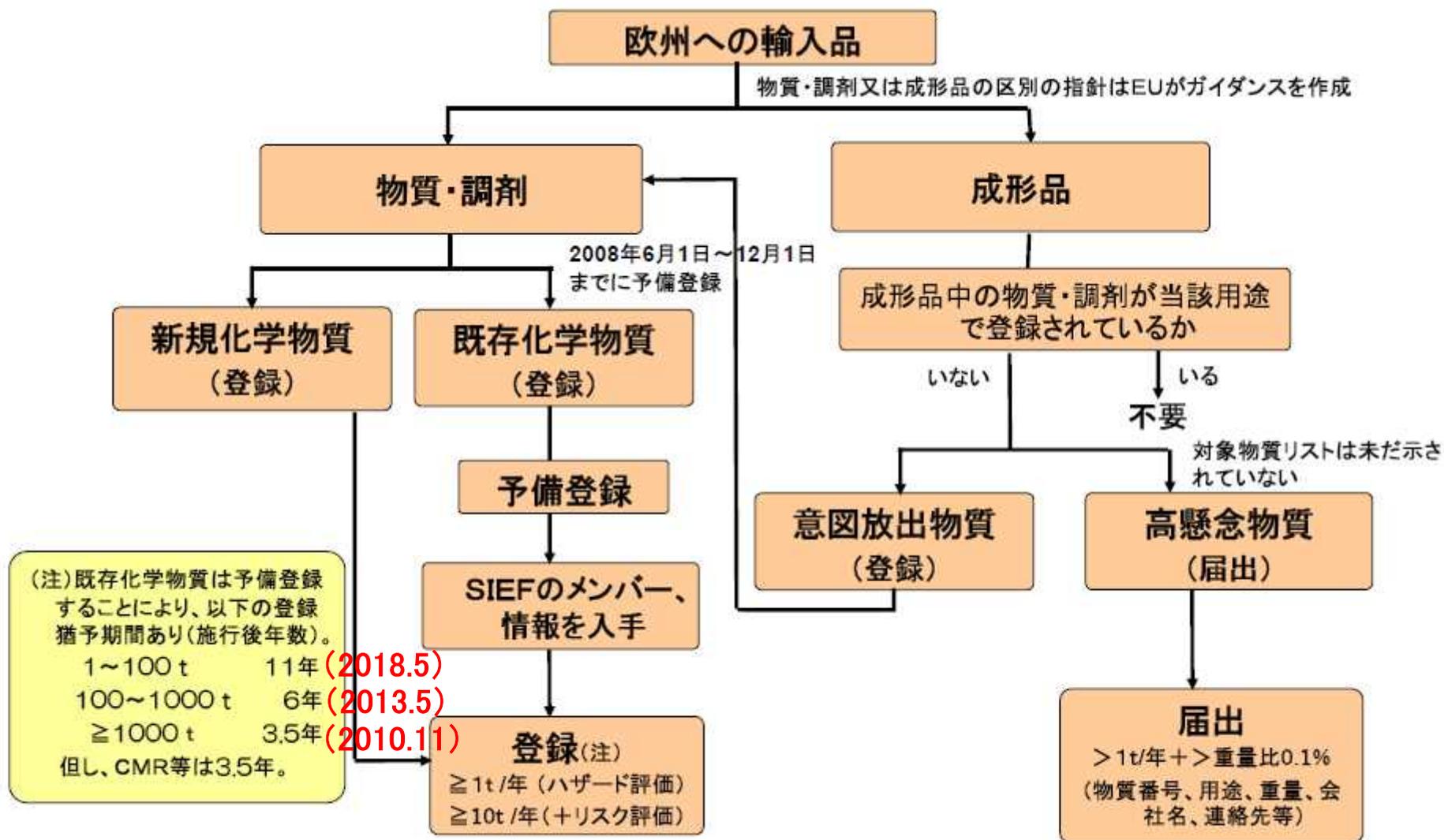
✓TSCAでは、QSARを用いた以下の2つの手法で、優先的に試験実施を要求すべき物質を選定している。

- 個々の物質の分解性や生物濃縮性を推計し、試験を行う候補物質を提案
- 個々の物質を化学物質クラスに分類し、潜在的な生態毒性を推計し、試験を行う候補物質を提案

TSCAにおけるQSARの開発と活用③



REACH登録の概要



※SIEF (Substance Information Exchange Forum) : 物質情報交換フォーラム

REACH登録時に要求される有害性情報

登録時に要求される有害性情報～・付属書 V～VIII に示される情報～

●1 トン以上 (付属書 V)

•物理化学的性状

-融点、沸点、比重、蒸気圧、水溶解性、Po/w、着火点、引火点、爆発性 など

•有害性情報

-目・皮膚刺激性 (*in Vitro*)、皮膚感作性 (既存情報)、変異原性 (*in Vitro*)

-生態毒性 (ミジンコ)

●10 トン以上 (付属書 V-VI)

•有害性情報

-目・皮膚刺激性 (*in Vivo*)、急性毒性 (2 経路)、亜急性 (28 日間)、変異原性試験 (2 種)、
発育/生殖毒性予備検討 (OECD421)、
発育毒性試験 (OECD414)

-生態毒性：魚急性毒性、活性汚泥生育阻害、生分解性、
加水分解性、吸脱着試験など

●100 トン以上 (付属書 V-VII)

•物理化学的性状

-有機溶剤中安定性、解離定数、粘度

•有害性情報 (試験実施提案：第 11 条 1 項 c)

-亜急性 (90 日)、発育毒性試験、2 世代繁殖性試験

-生態毒性：長期 (ミジンコ、魚)、ELS 試験、生分解性 (分解生成物の同定)、環境中挙動、
濃縮性試験、陸生生物影響試験

●1,000 トン以上 (付属書 V-VIII)

•有害性情報 (試験実施提案：第 11 条 1 項 d)

-長期 (1 年以上)、2 世代繁殖性試験、その他追加試験

-生態毒性：生分解性試験 (追加)、環境中挙動、陸棲生物 (長期)、底質生物試験 (長期)、
鳥類長期毒性

REACH登録における代替試験の扱い

動物試験は最終手段としてのみ実施すべきことが原則であり、事業者が有害性情報を登録する種々の方法を提供している。

動物の使用を回避する方法

- ・類似物質の情報の使用（グルーピング、Read-across）
- ・種々の情報源の情報の結合（Weight of evidence）
- ・細胞、部位、臓器を用いた試験（*in vitro*）
- ・コンピュータモデリング（QSAR）

試験を省略するその他の根拠

- ・例えば、低い暴露量の考慮など

動物試験

- ・既存の試験データの利用
- ・最終手段として新規試験の実施
- ・長期試験については試験実施提案

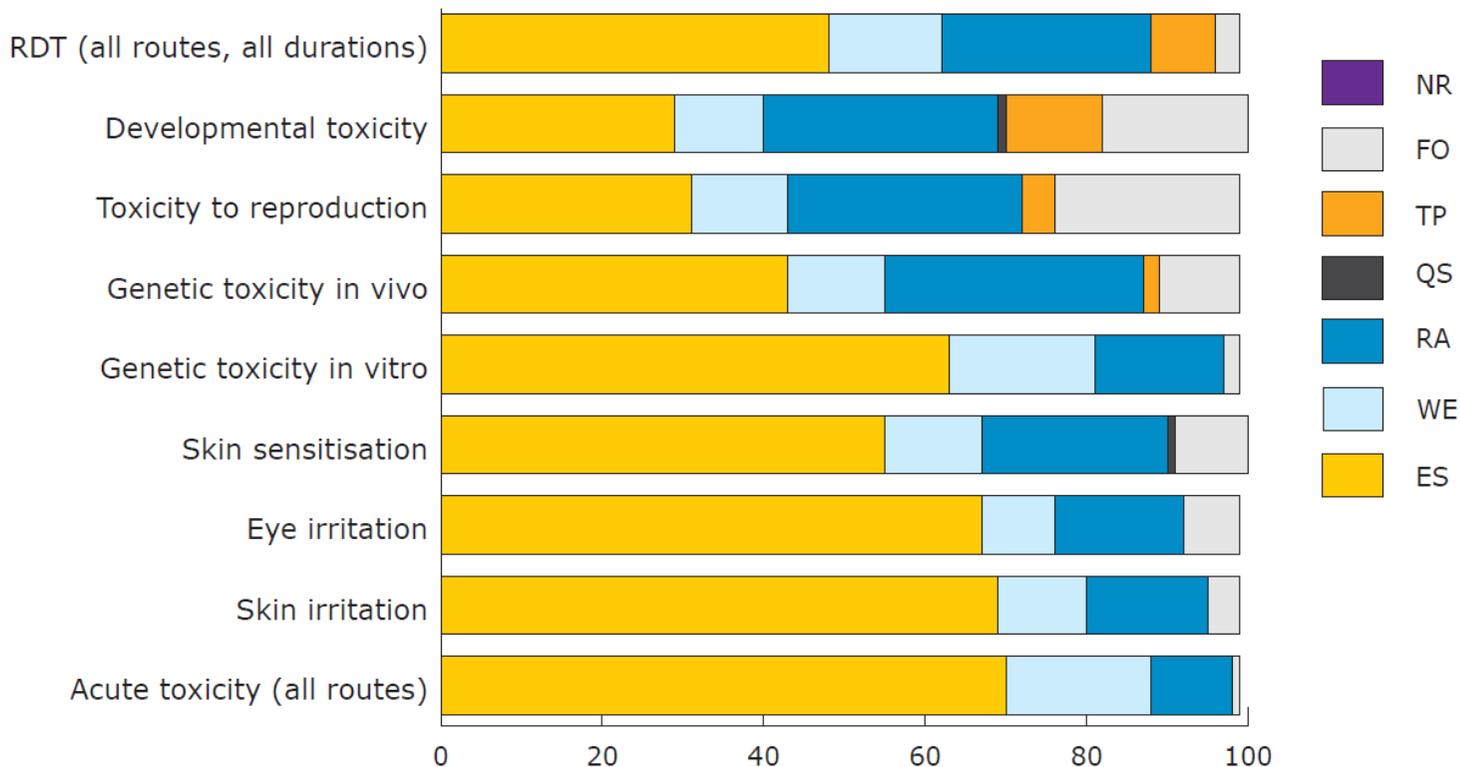
欧州REACHでの利用例

REACHの登録において代替試験法の一つとしてRead-acrossが推奨されている。ほとんどのエンドポイントの登録実績で大きな割合を占めている*。

今後、登録対象が低生産量物質にシフトするため、その割合は更に増加することが見込まれている。

*European Chemicals Agency, The Use of Alternatives to Testing on Animals for the REACH Regulation, Second report under Article 117(3) of the Regulation (2014).

ヒト健康影響に関連するエンドポイント



ES: 実測試験

TP: 実測試験(予定)

RA: Read across(類推)

FO: 試験省略(IUCLIDデータ)

WE: Weight of Evidence

QS: QSAR

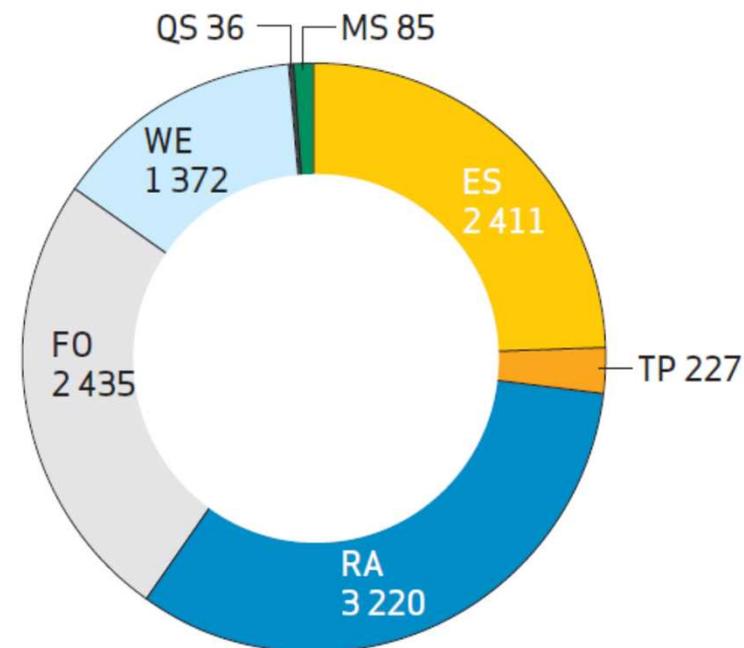
MS: その他

※REACH 申請データ (100-1000 ton/year
登録猶予期限: 2013年5月31日までのもの)

反復投与毒性

RDT - all routes, all study durations (HH)

	No. ESR	% ESR
ES	2 411	24.6
TP	227	2.3
RA	3 220	32.9
FO	2 435	24.9
WE	1 372	14.0
QS	36	0.4
MS	85	0.9
Total	9 786	100



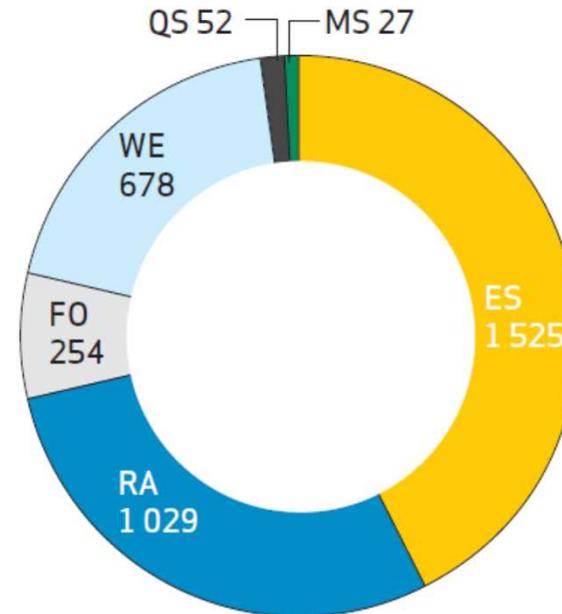
ES: 実測試験
TP: 実測試験(予定)
RA: Read across(類推)
FO: 試験省略(IUCLIDデータ)

WE: Weight of Evidence
QS: QSAR
MS: その他

※REACH 申請データ (100-1000 ton/year
 登録猶予期限: 2013年5月31日までのもの)

皮膚感作性

Skin sensitisation - <i>in vivo</i> (HH)		
	No. ESR	% ESR
ES	1 525	42.8
TP	0	0.0
RA	1 029	28.9
FO	254	7.1
WE	678	19.0
QS	52	1.5
MS	27	0.8
Total	3 565	100

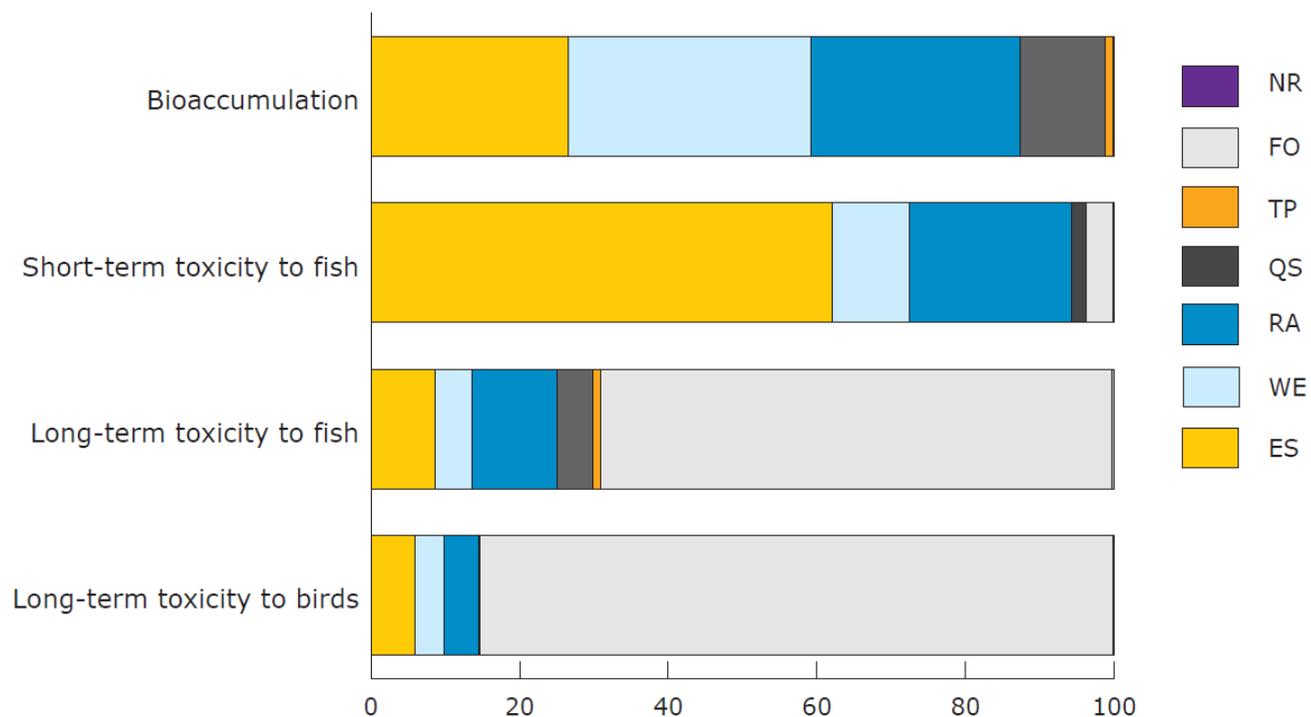


ES: 実測試験
TP: 実測試験(予定)
RA: Read across(類推)
FO: 試験省略(IUCLIDデータ)

WE: Weight of Evidence
QS: QSAR
MS: その他

※REACH 申請データ (100-1000 ton/year
登録猶予期限: 2013年5月31日までのもの)

生態影響に関連するエンドポイント



ES: 実測試験

TP: 実測試験(予定)

RA: Read across(類推)

FO: 試験省略(IUCLIDデータ)

WE: Weight of Evidence

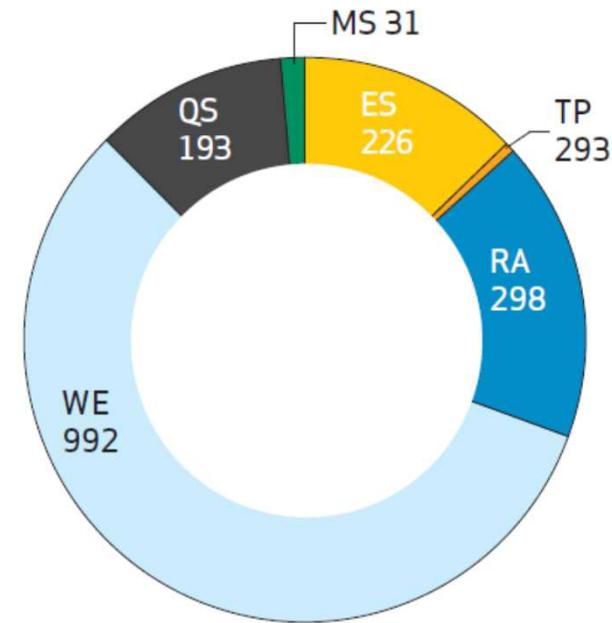
QS: QSAR

MS: その他

※REACH 申請データ (100-1000 ton/year
登録猶予期限: 2013年5月31日までのもの)

蓄積性 (魚類)

Bioaccumulation - fish (ENV)		
	No. ESR	% ESR
ES	226	13
TP	9	0.5
RA	298	17.1
FO	0	0
WE	992	57
QS	193	11.1
MS	23	1.3
Total	1 741	100



ES: 実測試験
 TP: 実測試験(予定)
 RA: Read across(類推)
 FO: 試験省略(IUCLIDデータ)

WE: Weight of Evidence
 QS: QSAR
 MS: その他

※REACH 申請データ (100-1000 ton/year
 登録猶予期限: 2013年5月31日までのもの)

(参考) 言葉の意味 (抜粋)

Testing proposal:

“Testing proposal” shows the number of ESRs employed by the registrant for the testing proposals. These are classified by the registrant as “experimental study planned” from the picklist of options in the field “Study result type”

IUCLID flag:

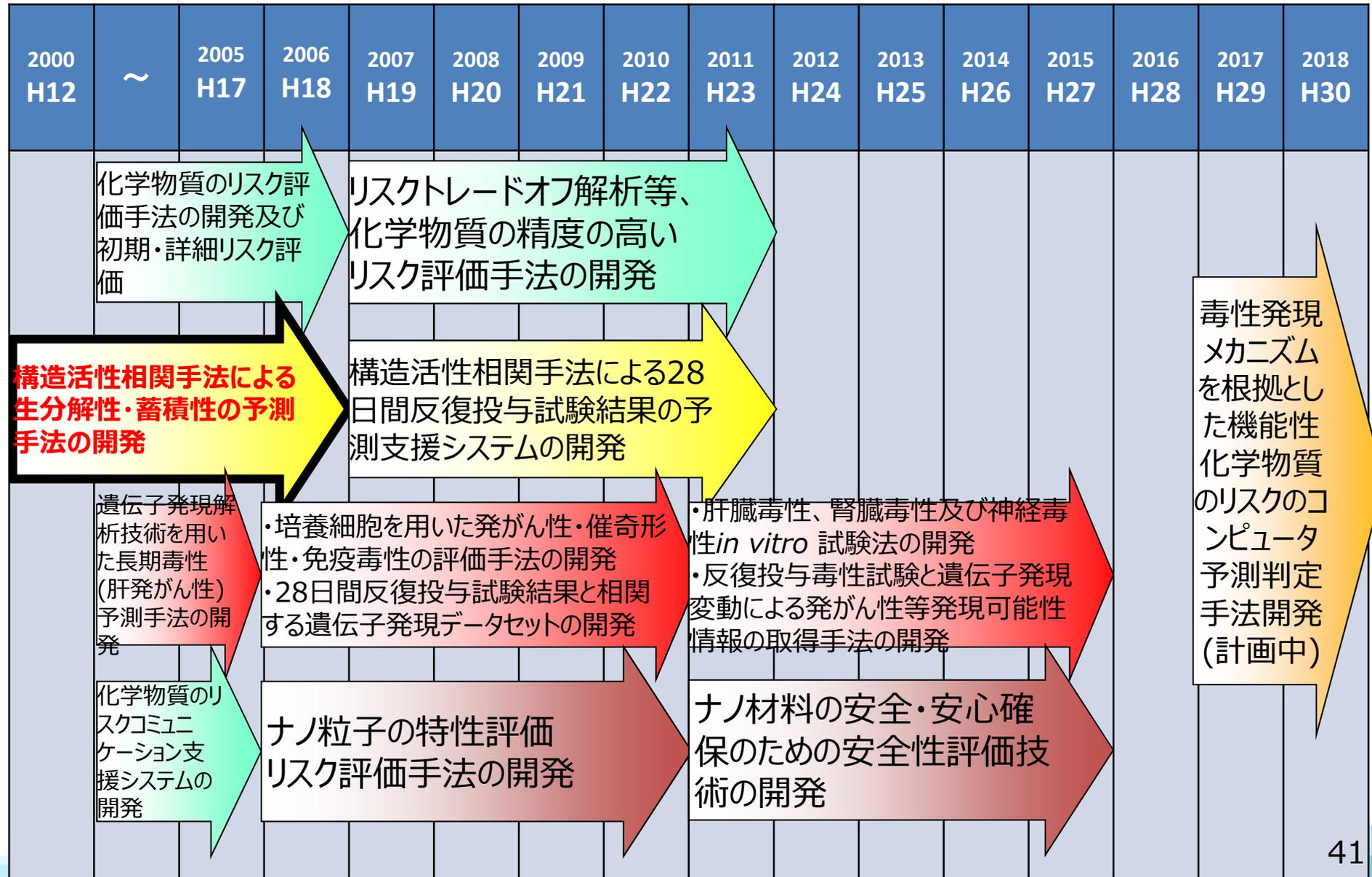
Option used in the IUCLID software to indicate the submitted data type (e.g. experimental data) or their use for regulatory purposes (e.g. confidentiality).

ESR – Endpoint Study Record	FO – IUCLID flags to omit the study
ES – Experimental studies	WE – Weight of Evidence approach
TP – Testing proposal	QS – (Q)SAR studies
RA – Read-across	MS – Miscellaneous

本日の内容

1. はじめに
2. 国内外の化学物質管理規制における *in silico*活用状況
3. *in silico*評価技術の研究開発の動向
4. 社会的受容における課題
5. NITEの取組

NEDO/経産省研究開発プロジェクト



OECDにおける*in silico*を含む研究動向 QSARプログラム*

有害性情報を取得することが必要とされる化学物質の増加（REACH対応等）。

→ 構造活性相関の行政利用を推進することを目的とし、QSARアドホック専門家グループを設立し活動を開始（2003年1月）。

ワークアイテム

- ① QSARバリデーション原則の確立
- ② QSAR行政利用のためのガイダンス文書の作成
- ③ QSARアプリケーションツールボックスの開発

* http://www.oecd.org/document/23/0,3746,en_2649_34365_33957015_1_1_1_1,00.html

QSARバリデーション原則

OECDが行政利用を目的にバリデーションを行う際に必要となる構造活性相関モデルの情報として2004年に定めた5つの原則。

1. Defined Endpoint (エンドポイントの定義)
2. Unambiguous Algorithm (曖昧さのないアルゴリズム)
3. Defined Domain of Applicability (適用範囲の定義)
4. Appropriate Measures of Goodness-of-fit, Robustness and Predictivity (適合度、頑健性、予測性の適切な評価)
5. Mechanistic Interpretation, if possible (可能ならば、メカニズムに関する解釈)

NITEで実施したバリデーション評価事例

CATABOL

2004年12月にレビュー、2006年バージョンアップモデルに対応した改訂部分のレビュー

1. エンドポイント

CATABOL は、OECD301C 試験条件下における化学物質の生分解性を予測するためのモデル。BOD分解度・代謝経路・親物質及び変化物の予測が可能。

→OECD301C 試験条件下におけるBOD分解度予測を使用目的としていることから、本ソフトウェアのエンドポイントは適している。

続) NITEで実施したバリデーション評価事例

2. アルゴリズム

本モデルでは、代謝シミュレータでの予測対象物質の反応部位が順次検索・変換されることにより無機化までの分解経路が予測可能。各反応式に与えられた反応確率を代入することにより、親物質・代謝物の残留率及びBOD分解度が算出。これら予測に使用された全ての反応式及びパラメータはソフトウェア中において確認可能。
→既存化学物質のスクリーニングという当該使用目的を想定した場合、本アルゴリズムは十分な科学的妥当性を有する。

続) NITEで実施したバリデーション評価事例

3. 適用範囲

本モデルは、有機物全般に対し予測が可能であるが、トレーニングセットの類似性について、logP、分子量、対水溶解度、部分構造から適用範囲内物質を評価する。

$$-3.8490 < \log P < 24.3200$$

$$44 < MW < 960$$

$$0 < \text{対水溶解度} < 1000000 \text{ (mg/l)}$$

部分構造は中心原子から10以内の結合距離において、SP₃炭素原子又は芳香族炭素原子が現れるまでの領域

→適用範囲内の物質は良分解性の的中率が向上することが確認されたことから、この適用範囲の基準は当該使用目的において有効に活用できる。

続) NITEで実施したバリデーション評価事例

4. 適合度、頑健性、予測性

適合度、頑健性は省略。

予測性については、難分解性物質の特定率90%、難分解予測の的中率83%の成績が得られた。

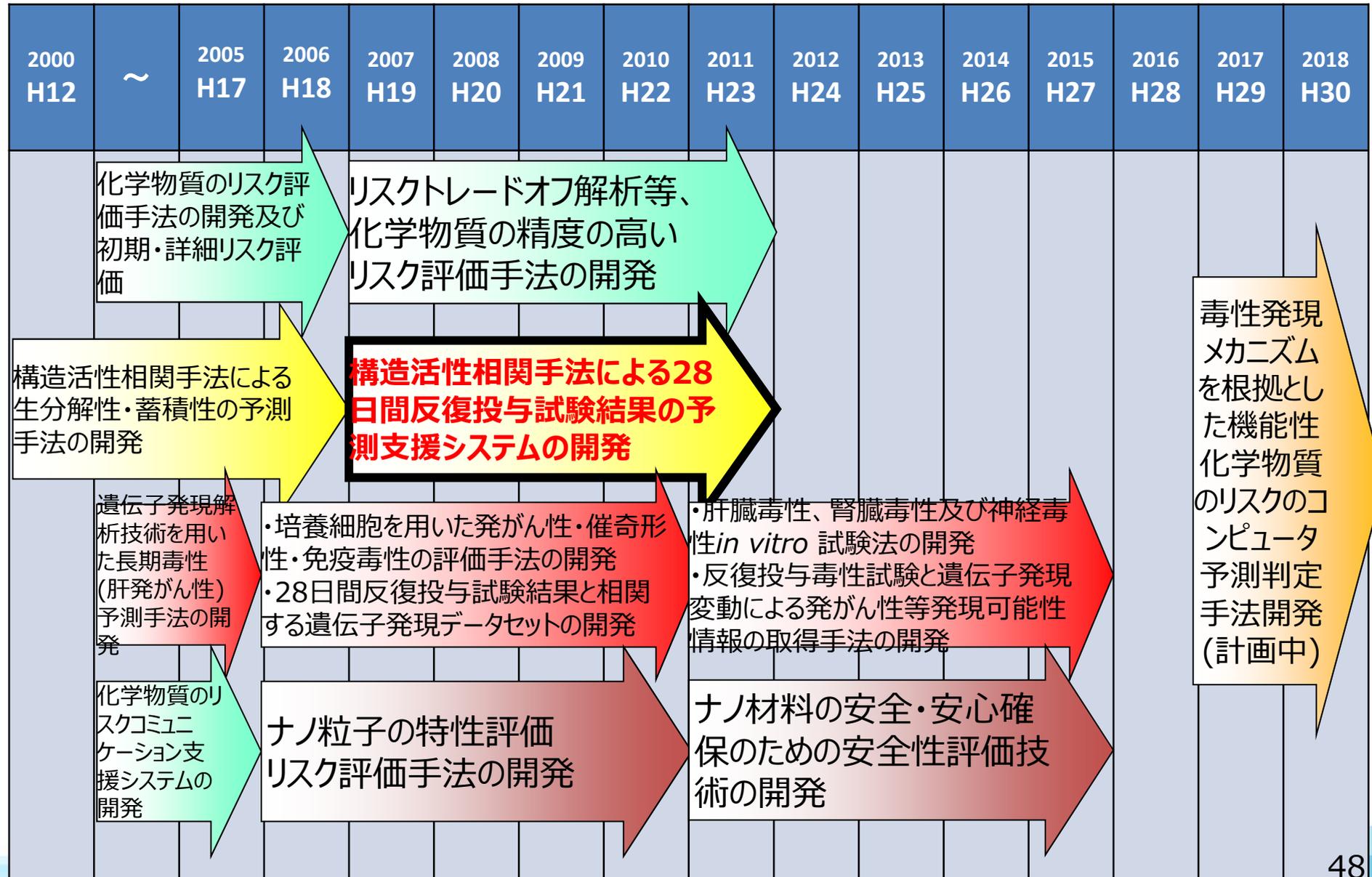
誤予測の傾向：エステル・糖鎖・リン・珪素を含む化合物

5. メカニズム的な解釈

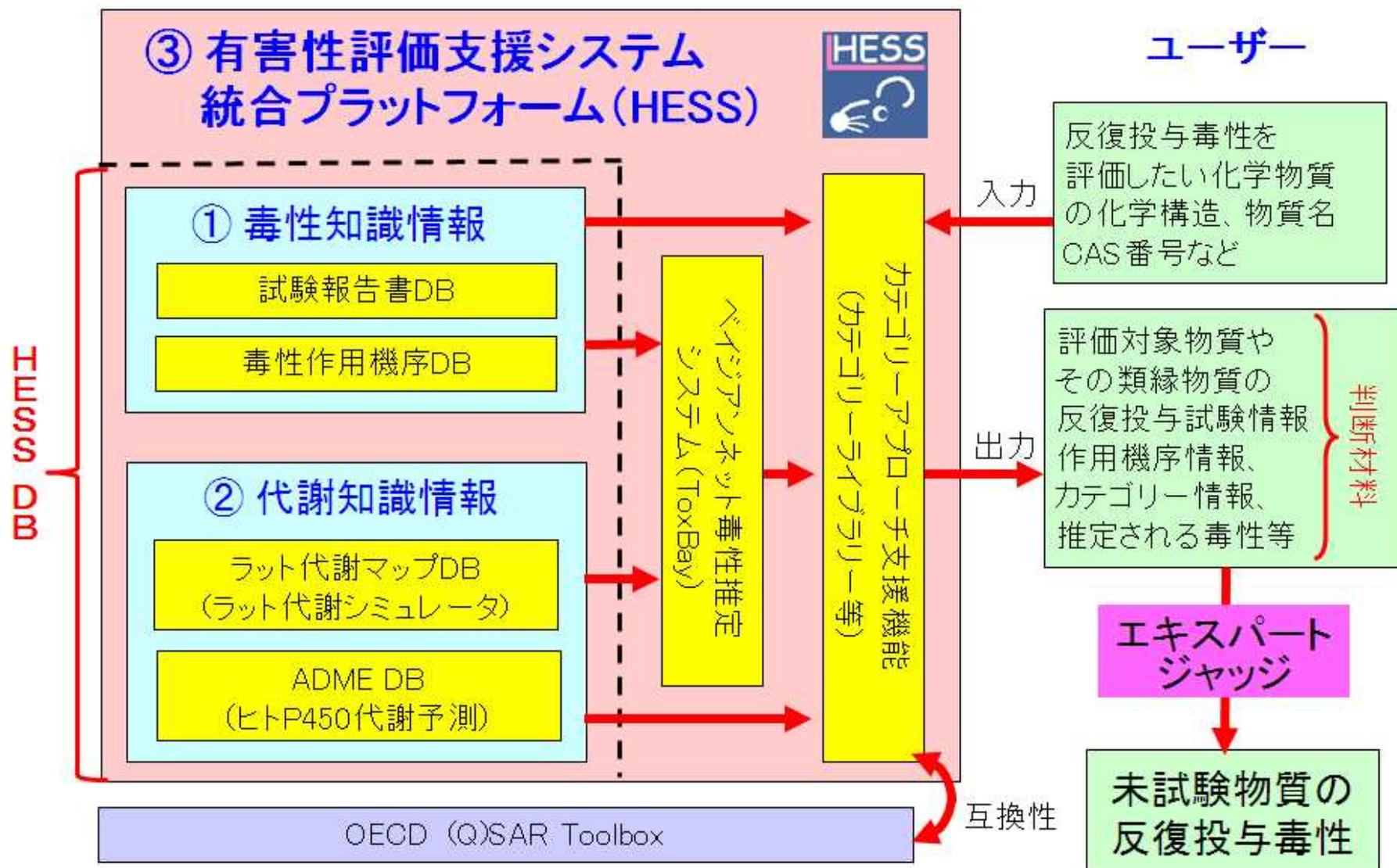
ほとんどの反応がヘルプファイルにより解説

その他、NITEが法施行支援において利用しているQSARツールはすべてOECD QSARバリデーション原則に基づき、バリデーションを実施したモデルとなっている。

NEDO/経産省研究開発プロジェクト



構造活性相関手法による28日間反復投与試験 結果の予測支援システムの構成



各データベース (HESS DB*) の役割

試験報告書DB (762物質)

データギャップ補完の際に用いる類似物質の試験データを取得

毒性作用機序DB (78物質)

カテゴリーメンバーの毒性が同じメカニズムにより発現することを示すための根拠となる情報を取得

ラット代謝マップDB (800物質)

代謝物による毒性発現を考慮したカテゴリー作成を行うための情報を取得

ADME DB (61物質)

カテゴリーが対象とする毒性のヒトへの外挿性を検討する際に用いる情報を取得

反復投与毒性試験データがある物質
又はその類似物質について情報を収集

阿部 武丸, 小林 克己, 西川 智, 山田 隆志, 長谷川 隆一, 櫻谷 祐企, 山田 隼, 広瀬 明彦, 鎌田 栄一, 吉田 緑, 簾内 桃子, 本間 正充, 山下 辰博, 酒井 広太, 山添 康, 林 真. 2012. Hazard Evaluation Support System Database (HESS DB) の開発. PHARM STAGE 10(5):40-47

収載した試験報告書

一般化学物質（762物質）に対するラットの反復経口投与毒性試験報告書。（GLP準拠の類似した試験条件下で行われ、詳細なデータが公表されているものを選定）。

(試験数)

報告書群	投与経路			投与期間			合計
	強制経口	混餌	飲水	28-30日	約42日※	12-17週	
厚労省 / 国衛研 化審法試験	362	15	10	189	171	27	387
経産省 / N I T E 試験	128	0	0	27	101	0	128
米国NTP短期試験	22	22	15	3	0	56	59
米国NTP長期試験 (予備試験)	78	50	13	2	0	139	141
Journal Paper	69	12	0	28	12	41	81
CERI試験	12	0	0	12	0	0	12
合計	671	99	38	261	284	263	808

※ 併合試験。雄ラットの反復投与毒性試験データのみ使用。

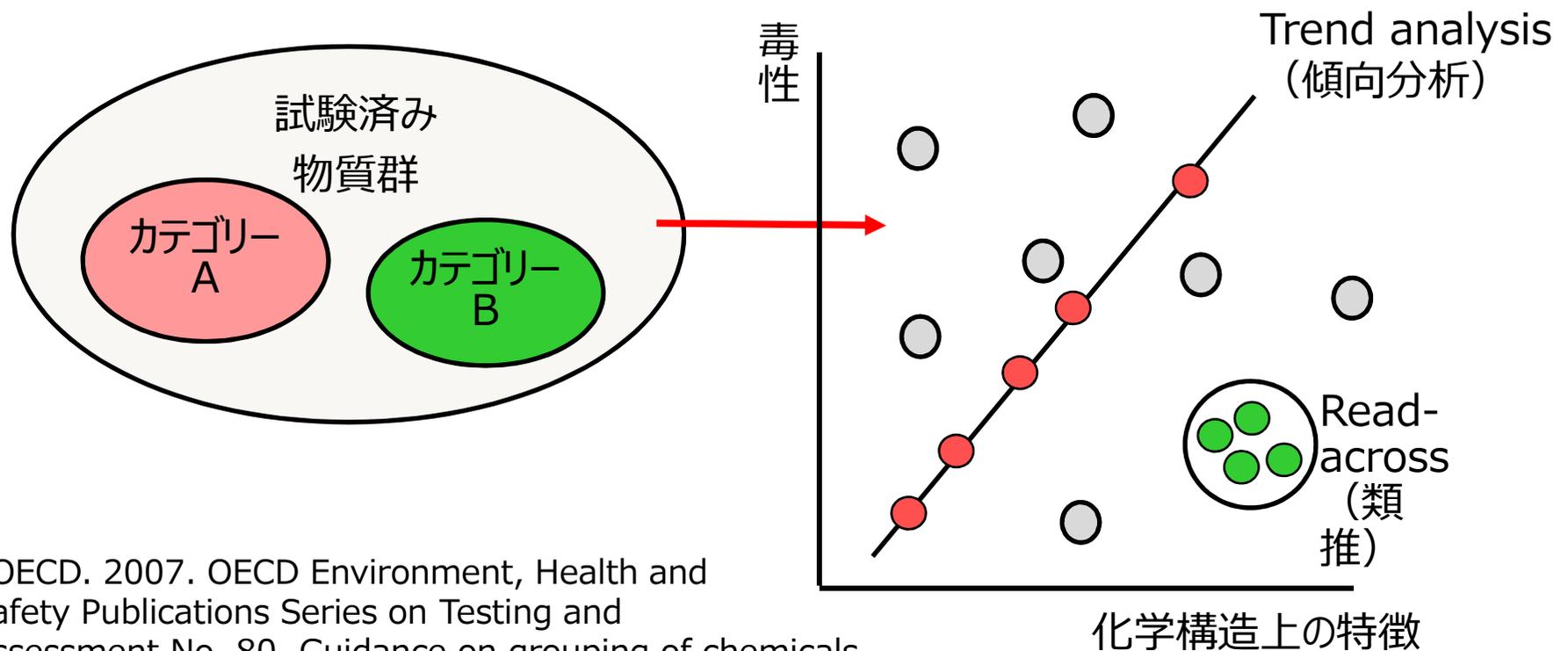
HESSの運用

NITEのウェブサイトから2012年6月に無料でダウンロードできる形態で公開
<http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html>

- 2016年10月時点で国内外841名のユーザ登録
- ユーザからの問い合わせに常時対応
- 年2回の定期的なシステムの更新
- ユーザとの積極的な交流

カテゴリーアプローチ

化学物質管理分野において未試験の化学物質の有害性を推定する手段として国際的に推奨されている手法。カテゴリーとは、化学構造が類似し、化学構造上の特徴に対し毒性が規則的なパターンを示す又は類似する物質のグループ*。傾向分析（Trend analysis）や類推(Read-across)によるデータギャップ補完を行う。



*OECD. 2007. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 80, Guidance on grouping of chemicals.

カテゴリーアプローチの特徴

利点

専門家による総合評価が主体であり、専門家の最新の知見を反映した信頼性の高い評価結果を得ることができる。

類似物質の試験データ等の評価の判断材料が明示されるため、透明性を持って評価することができる。

難点

専門知識がないと評価が困難であり、評価の実施に一定の労力が必要。

評価結果が評価者により変わる可能性がある。

反復投与毒性のカテゴリーアプローチ を実用的に行うための留意点

- ① 搭載データの制限により、評価支援ツールから類似物質を見いだせないことが多い。→他のDB、自社DB、文献等を検索
- ② 毒性メカニズムが知られているものはごく一部→まずは、経験的カテゴリーを作成（化学構造/発現毒性の類似性）
- ③ カテゴリー作成において専門家の意見が相違した場合、どちらを選択するか結論を出す必要性は必ずしもない。
→想定される複数の観点から評価。
- ④ 類似物質が見いだせても、カテゴリーが作成できないケースも多い。
→無理矢理にカテゴリーを作らない。構造と毒性の相関がないとの判断もありうる。

OECD (Q)SAR Toolbox*

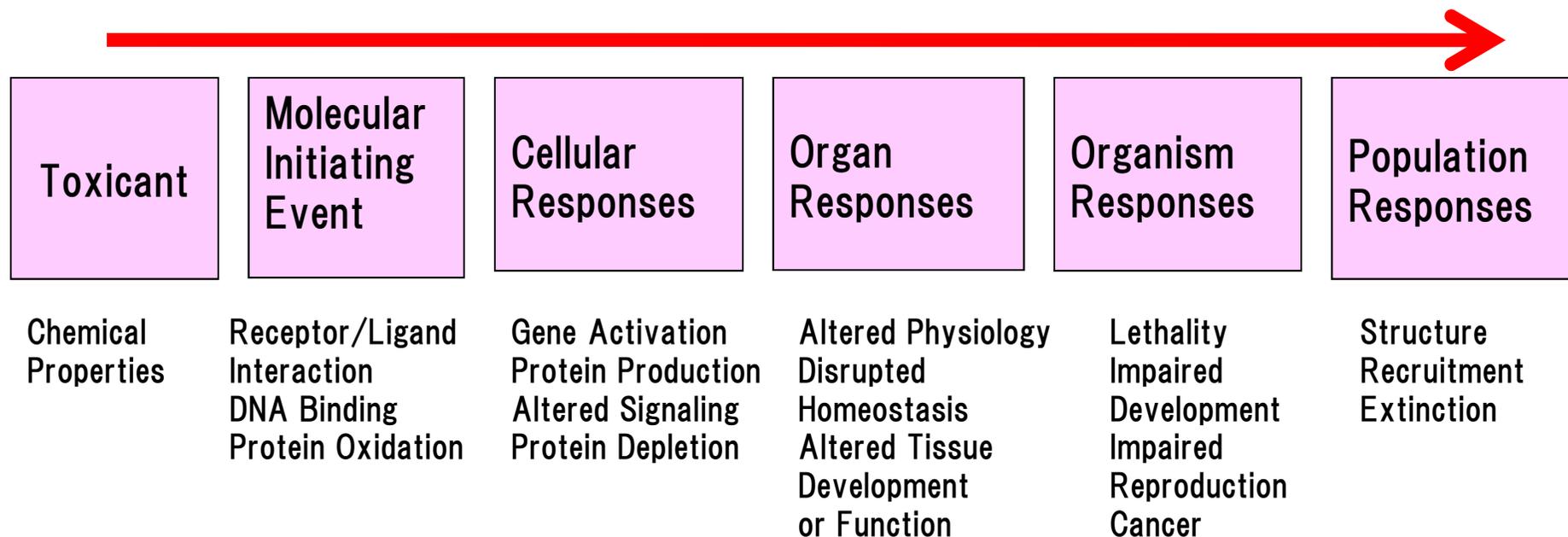
カテゴリーアプローチの評価手法や、これに必要となる各種試験データや毒性発現メカニズムに関する既知見を国際的に共有化するために開発された評価支援システムであり、2008年3月に一般公開された。

蛋白結合やDNA結合などの反応様式に基づき、毒性発現の原因となる部分構造を認識する機能（プロファイラー）と、各種エンドポイントの実測試験データのデータベースを備えている。

ユーザーは、プロファイラーにより毒性発現の原因となる共通の部分構造を有する物質群（カテゴリーの候補）を効率よく認識できると共に、それらの物質群の実測試験データを基に毒性発現の傾向を解析することにより、カテゴリーを構築しデータギャップ補完を行うことができる。

*OECD. 2009. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 102 , Guidance document for using the OECD (Q)SAR application toolbox to develop chemical categories according to the OECD guidance on grouping of chemicals.

Adverse Outcome Pathway *



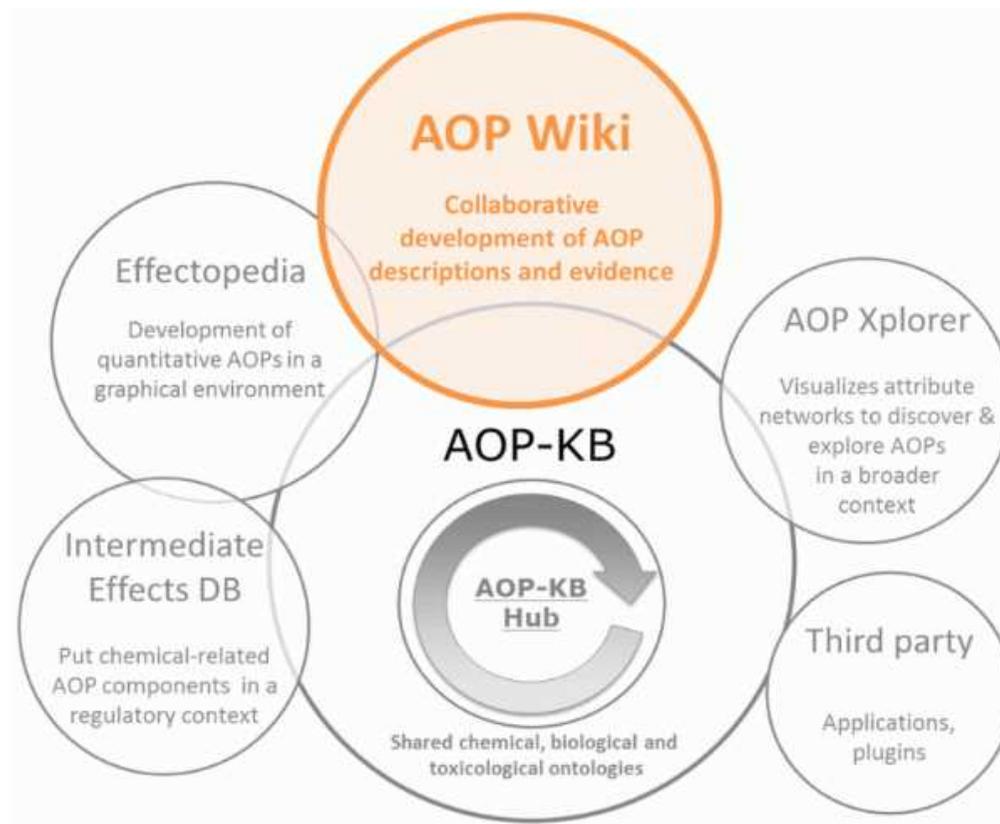
AOPとは、分子レベルのトリガーとなる反応から、細胞レベル、生体レベルのメカニズムを経て、最終的な毒性発現に至るまでの経路を示したもの。
現バージョンのツールボックスで対応できていない有害性発現メカニズムが複雑なエンドポイントについて、AOPに基づいてカテゴリー作成するコンセプトがOECDから提案された。

*OECD. 2011. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138 , Report of the workshop on using mechanistic information in forming chemical categories.

Adverse Outcome Pathway Knowledge Base (AOP-KB)

Adverse Outcome Pathway Knowledge Base (AOP-KB)

|| AOP-KB || Background || How to contribute ||



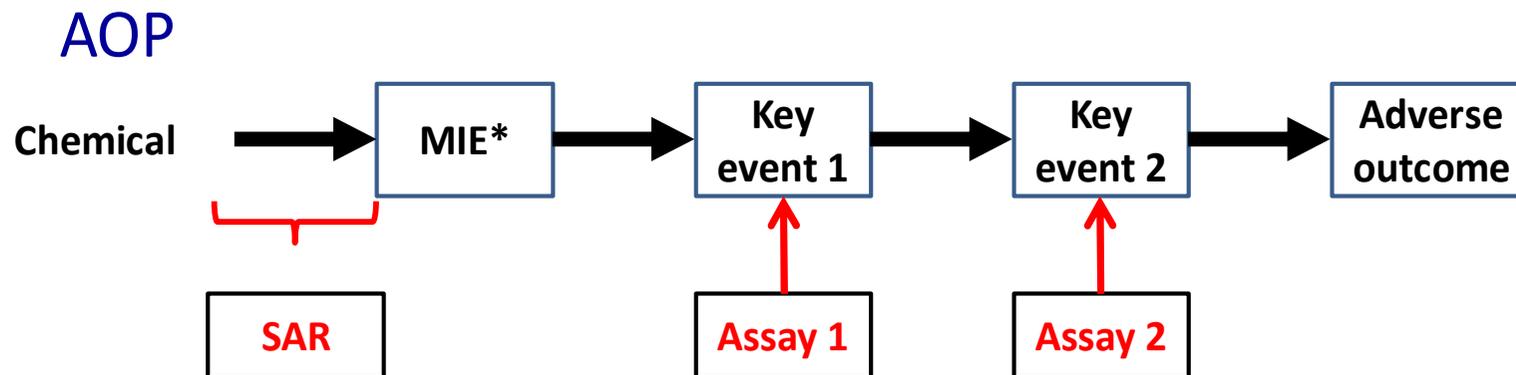
Please click on any of the AOP-KB elements you want to use.

Please note that the AOP-KB is work in progress and more elements will become available over time.



OECD: Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA)

- 対象とする物質やグループ化した物質に対して、入手可能なあらゆる種類のデータ (*in vivo*, *in vitro*, *in silico*; GLP, 非GLP等) を活用し、総合的に評価するアプローチ。



MIE: molecular initiating event

IATA Case Study project

文書の記載項目

- ✓ 1. Purpose
 - 1.1. Purpose of use
 - 1.2. Target chemicals
 - 1.3. Endpoint
- ✓ 2. Hypothesis for the analogue/category approach
- ✓ 3. Source chemicals/category members
 - 3.1. Identification and selection of source chemicals/category members
 - 3.2. List of source chemicals/category members
- ✓ 4. Justification of data gap filling
 - 4.1. Data gathering
 - 4.2. Data matrix
 - 4.3. Justification
- ✓ 5. Strategy for and integrated conclusion of data gap filling
 - 5.1. Integrated conclusion
 - 5.2. Uncertainty

IATA 事例 2016年 10月公開

NITEも
提供★

Documents Considerations from Case Studies on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA)

Review Year	Summary	Status
2015	Four case studies that focus on application of IATA to grouping methods (read-across) and were developed along with a reporting template used for these case studies based on the reporting format of the Guidance on Grouping of Chemicals . The considerations document highlights the learnings from the first review cycle.	Published

Case Studies on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA)

Review Year	No.	Title	Type of Assessment	Endpoint	Status
2015	1	In Vitro Mutagenicity of 3,3' Dimethoxybenzidine (DMOB) Based Direct Dyes	Grouping (Read-across)	Mutagenicity	Published
2015	2	Repeat Dose Toxicity of Substituted Diphenylamines (SDPA)	Grouping (Read-across)	Repeated dose toxicity	Published
★ 2015	3	Hepatotoxicity of Allyl Ester Category	Grouping (Read-across)	Repeated dose toxicity	Published
★ 2015	4	Bioaccumulation Potential of Biodegradation Products of 4,4'-Bis (chloromethyl)-1,1'-biphenyl	Grouping (Read-across)	Bioaccumulation	Published
2016	1	Repeated-Dose Toxicity of Phenolic Benzotriazoles	Grouping (Read-across)	Repeated dose toxicity	Under review
2016	2	Pesticide Cumulative Risk Assessment & Assessment of Lifestage Susceptibility	Grouping	Neurotoxicity	Under review
2016	3	90-Day Rat Oral Repeated-Dose Toxicity for Selected n-Alkanols: Read-Across	Grouping (Read-across)	Repeated dose toxicity	Under review
2016	4	90-Day Rat Oral Repeated-Dose Toxicity for Selected 2-Alkyl-1-alkanols: Read-Across	Grouping (Read-across)	Repeated dose toxicity	Under review

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm#AOP>

国衛研 変異遺伝部 AMES/QSAR International Collaborative Study (エームス試験予測QSARモデル向上のための国際共同プロジェクト)



国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター **変異遺伝部**
DIVISION OF GENETICS AND MUTAGENESIS, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

AMES/QSAR International Collaborative Study

Robust Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) models defining toxicological endpoints are desirable to enable regulatory authorities to identify chemicals possibly causing adverse effects without performing actual toxicological studies. Much effort has been invested in the development of QSAR models to predict Ames mutagenicity, among many toxicological endpoints, to exploit the large body of Ames data and the strong correlation between chemical structure and Ames mutagenicity. Ames results are important for decisions on the development of chemical products and pharmaceuticals and the assessment of chemical safety, given that a positive result corresponds to increased cancer risk from exposure to the chemical even at a low level. The ICH-M7 guideline (Assessment and control of DNA-reactive impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk) currently recommends two QSAR models (expert rule-based and statistical) to predict Ames mutagenicity for initially assessing DNA-reactive impurities in pharmaceuticals. This is the first international guideline addressing the use of QSAR in lieu of an actual toxicological study for human health assessment. Thus, QSAR models for Ames mutagenicity now require much greater prediction power to ensure the safety of chemicals. To increase this prediction power, experimental data sets as training data to build the models are important. Large numbers of highly reliable data sets will allow development and improvement of QSAR models with high predictive power.

食安委に評価技術企画WG設置 (2016年4月)

- ✓ 遺伝毒性あるいは反復投与毒性を予測する(Q)SARや毒性学的懸念の閾値 (TTC)、定量的確率論的評価方法の活用可能性等について公開で審議中。

第1回 2016年6月1日

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160601so1>

第1回 2016年8月24日

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160824so1>

本日の内容

1. はじめに
2. 国内外の化学物質管理規制における *in silico*活用状況
3. *in silico*評価技術の研究開発の動向
4. **社会的受容における課題**
5. NITEの取組

社会的受容における課題

- ✓ 新たな評価技術の開発に関する課題
- ✓ 評価技術に関する考え方や国際的な認識共有の必要性に関する課題
- ✓ 評価技術の行政利用における課題

新たな評価技術の開発に関する課題

- ✓ 化学物質の安全性、代謝、AOPを評価する様々なツールが開発・公開されているが、検証が不十分。
 - Adverse Outcome Pathway Knowledge Base (AOP-KB) (OECDが管理公開しているAOPに関するWEBプラットフォーム)
 - OECD QSAR Toolbox (OECDが開発した各国の実測試験のデータベース、カテゴリーアプローチ支援機能など)
 - HESS (日本が開発した反復投与毒性に関連するデータベース、カテゴリーアプローチ支援機能など)
 - AMBIT (Cefic LRIが開発した実測試験のデータベース、カテゴリーアプローチ支援機能など)
- ✓ 化学物質のリスクを考える上で新たな評価技術を開発するにあたり、疫学、毒性学の人だけでなく、化学、生物学、システムエンジニアに関連する人との包括的な連携が必要。

評価技術に関する考え方や国際的な 認識共有の必要性に関する課題

- ✓ Read-across（類推）に基づいた未試験化学物質の安全性評価を実施するケースは多い（REACH登録状況より）が、エキスパートジャッジに基づいて実施され、その判断基準はケースバイケース（国や個人によって異なる）。
- ✓ 化学物質のリスク評価に利用可能な定量的な値かどうか、推計精度や用途に応じた結果の取扱い（不確実性の見積もり等）に関する議論が不十分。
- ✓ 基準を明確化するための関係者間での議論や認識共有が必要。また、それらに基づいたガイダンスの作成が必要。

評価技術の行政利用における課題

- ✓ IATAを含む新しい評価技術が開発されたとしても、規制当局に活用するための検証プロセスが必要である。
- ✓ 開発された新評価技術について、その結果を判断できる人材が不足。その教育も課題。
- ✓ 化粧品分野のような協力関係（ICCR:化粧品規制協力国際会議など）を他分野、または各国にも拡大する必要がある。

本日の内容

1. はじめに
2. 国内外の化学物質管理規制における
in silico活用状況
3. in silico評価技術の研究開発の動向
4. 社会的受容における課題
5. **NITEの取組**

化学物質*in silico*評価検討会

- ✓ NITEが事務局となり、平成26～27年度に開催
- ✓ 我が国の化学物質管理における*in silico*評価を効果的に活用するための技術上及び運用上の課題を明らかにすることが目的
- ✓ 国内外の*in silico*評価の研究動向及び活用状況を調査
- ✓ 産業界及び学術研究機関の有識者により検討した内容を取りまとめ

http://www.nite.go.jp/chem/qsar/in_silico.html

検討会メンバー（委員・オブザーバー）

林 真（委員長）	公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター 名誉理事長
笠松 俊夫	花王株式会社 安全性評価研究所 上席主任研究員
庄野 文章	一般社団法人日本化学工業協会 常務理事
田中 秀明	経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質安全室長
飛騨 俊秀	経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質安全室長
畠山 望	東北大学 未来科学技術共同研究センター 准教授
原田 房枝	ライオン株式会社 研究開発本部 環境・安全性評価センター 所長
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部長
宮本 明	東北大学 未来科学技術共同研究センター 教授
安井 至	独立行政法人製品評価技術基盤機構 名誉顧問

水越 達也	一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理部 部長
金子 和弘	一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理部 部長
今村 真教	経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 課長補佐
大久保 晶	経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 課長補佐
大瀧 直仁	経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 技術係長
福島 健彦	環境省総合環境政策局 環境保健部 企画課 室長
高橋 亮介	環境省総合環境政策局 環境保健部 企画課 室長補佐
笹原 圭	環境省総合環境政策局 環境保健部 企画課 室長補佐
高崎 洋介	内閣府食品安全委員会事務局 評価技術企画室 室長

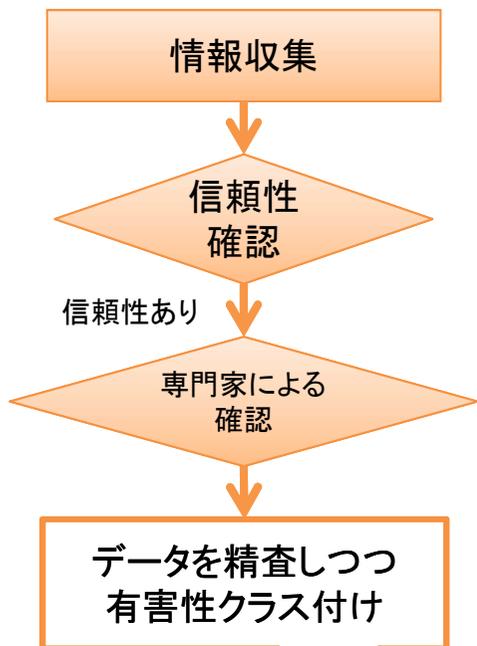
その他の調査結果等

- ✓ 米国EPA ToxCast TM プログラム
- ✓ EUにおける産官学連携機関の活動
Safety Evaluation Ultimately Replacing
Animal Testing (SEURAT)
- ✓ HESI RISK21プロジェクト
- ✓ 企業におけるin silico評価手法の開発、活用状況、事例紹介
- ✓ *in silico*評価の活用推進のための課題やアイデア

NITE化学物質評価促進事業

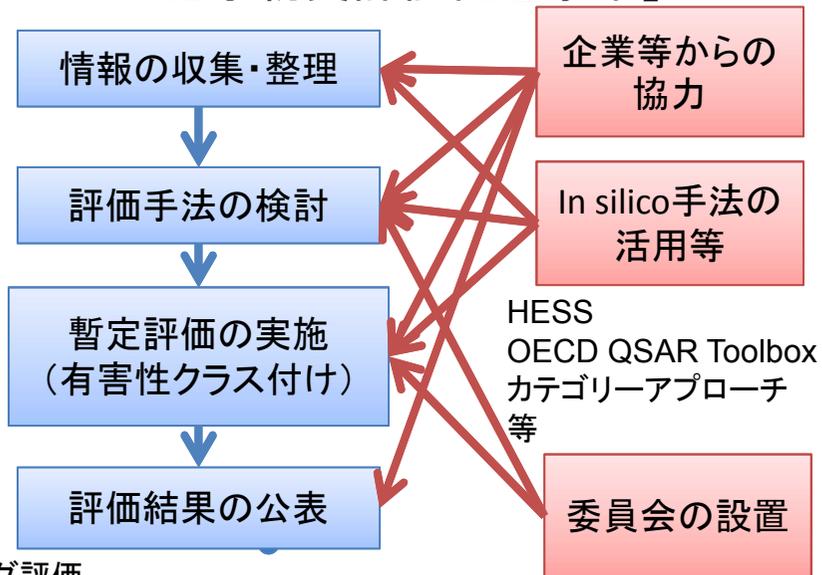
http://www.nite.go.jp/chem/risk/nite_sokusin.html

化審法運用における有害性評価



フィードバック

「NITE化学物質評価促進事業」



これらの物質について実施

人有害性クラス未付与の物質及び製造量が急増するなど問題になりそうな計約1000物質について調査を実施

H25年度スクリーニング評価

	人健康の評価		生態の評価	
	有害性クラス付与済	有害性クラス未付与 (評価保留含む)	有害性クラス付与済	有害性クラス未付与 (評価保留含む)
暴露クラス	1	5	1	10
	2	19	4	44
	3	81	24	196
	4	57	54	497
	5	54	1,282	972
クラス外	5,336		6,001	
暴露クラス付け対象物質数 (製造輸入数量10トン超)	7,819 (暴露クラス付け済み物質数)			
一般化学物質等届出物質数	11,979			

国・企業等への
情報提供
化学物質管理の
促進

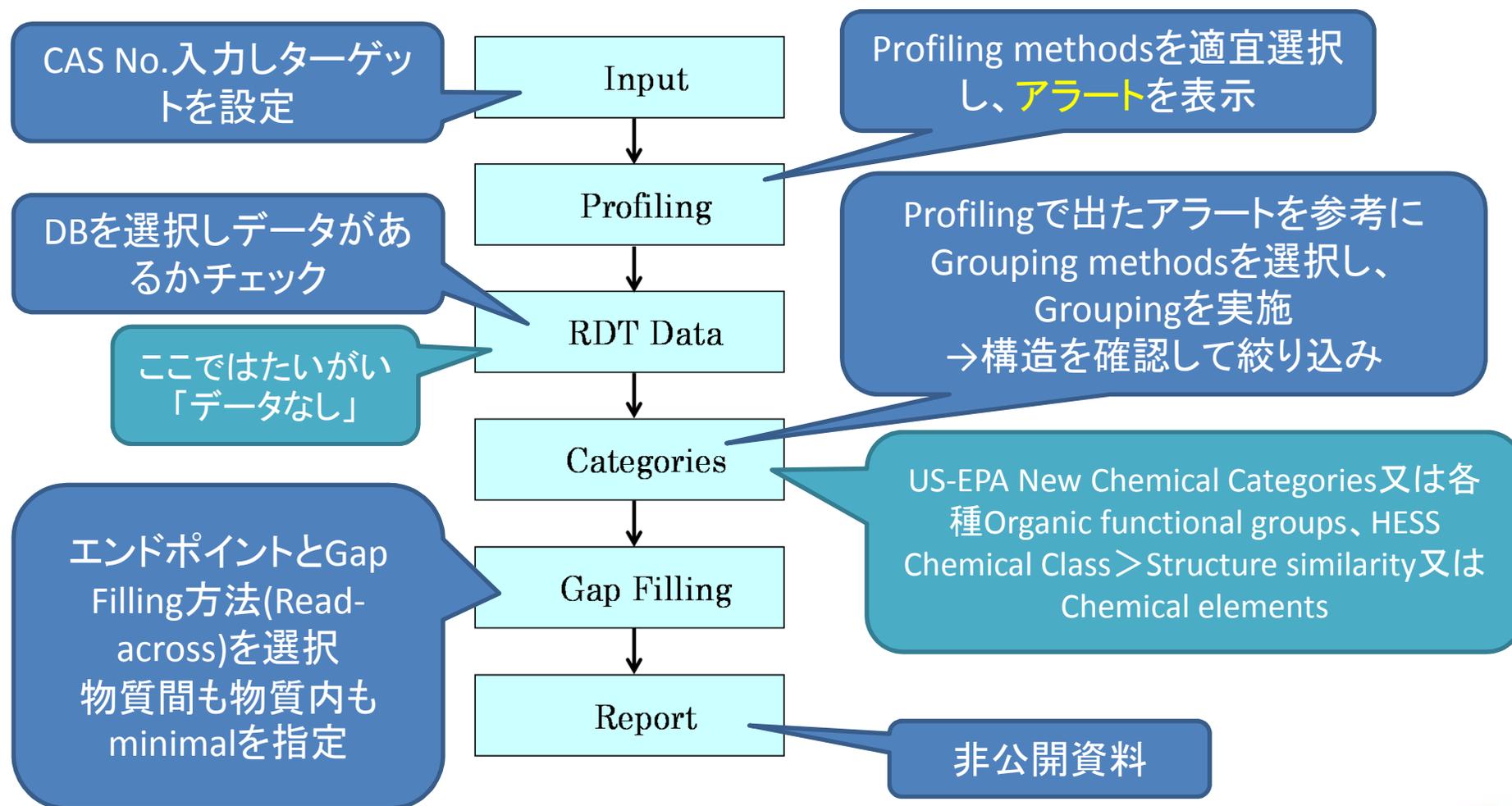
本事業で用いた*in silico*手法について

HESS による一般毒性の評価（1）

前提：

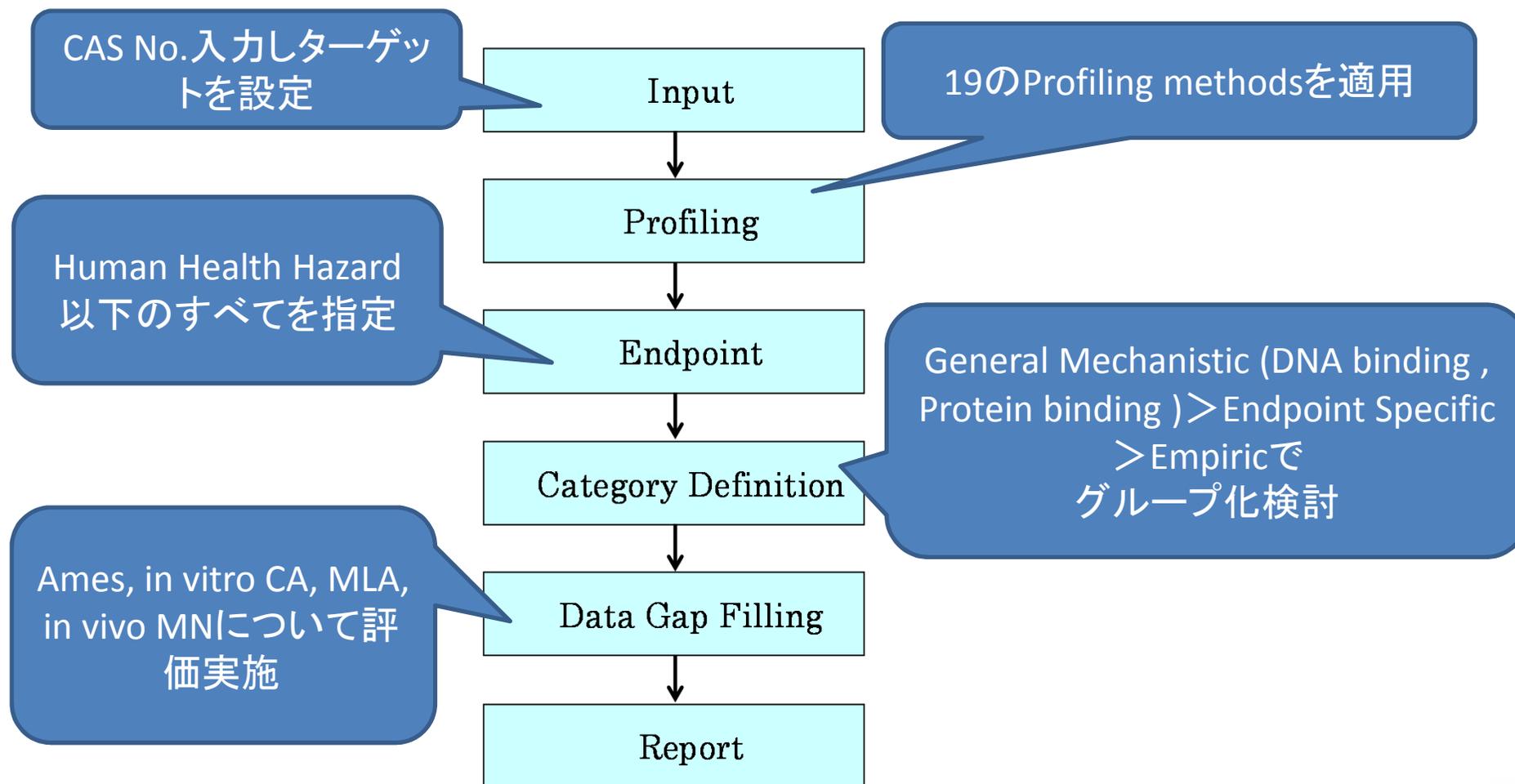
- 反復投与毒性を評価するために用いる。
- 既存の公開情報あるいは提供された情報に反復投与毒性試験データがある場合にはHESSを用いた評価は行わない。
- 優先順位 1 の情報源でカテゴリー評価が実施されている場合もHESSを用いた評価は行わない。優先順位 2 以下あるいはそれ以外の情報源でカテゴリー評価やリードアクロスが実施されている場合はHESSを用いるか、既存データを用いるかを検討する。
- 基本的な手順はHESS Tutorial並びにHESS User Manualに沿って実施する。
- 得られた類似物質のNOAELやLOAEL等の物質間最低値かつ物質内最低値を選択する。
- 得られた値の試験期間に応じた「期間の不確実係数」を適用して有害性評価値を導出する。

本事業で用いた*in silico*手法について HESS による一般毒性の評価（2）



本事業で用いた*in silico*手法について

OECD QSAR Toolboxによる遺伝毒性の評価



リスクレベルの判定（優先度の判定）

暴露クラス		有害性の程度				
クラス	排出量	極大	大	中	小	極小
1	10,000t 超	優先的な評価が 望まれる				評価保留
2	10,000t 以下 1,000t 超					
3	1,000t 以下 100t 超					
4	100t 以下 10t 超	評価保留				
5	10t 以下 1t 超					
クラス外	1t 以下					

結果のまとめ（暴露評価単位：CAS番号）

	極大	大	中	小	極小	合計
1	1/1/0	3/2/0 (1)	0/0/0	1/1/0	2/2/0	7/6/0 (1)
2	0/0/0	9/6/0 (3)	2/2/0	11/11/0	3/3/0	25/22/0 (3)
3	1/1/0	109/24/8 (77)	15/13/2	47/47/0	27/27/0	199/112/10 (77)
4	1/1/0	254/48/38 (168)	62/48/14	131/130/1	59/59/0	507/286/53 (168)
5 注2	0/0/0	4/4/0 (0)	0/0/0	1/1/0	0/0/0	5/5/0 (0)
外 注2	0/0/0	8/7/0 (1)	1/1/0	1/1/0	1/1/0	11/10/0 (1)
未評価注2	0/0/0	2/2/0 (0)	0/0/0	0/0/0	0/0/0	2/2/0 (0)
合計	3/3/0	389/93/46 (250)	80/64/16	192/191/1	92/92/0/0	756/443/63 (250)

総数／試験データで判定可能な内数／*in silico*手法による補完で判定した内数

ご清聴ありがとうございました