



ヒト健康影響に係る化学物質安全性データベースの 開発および情報科学技術の導入によるリスク評価の 迅速化へ向けた課題

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 安全性予測評価部

山田隆志

免責事項

- 本発表内容は発表者の個人的な見解であり、可能な限り正確な情報を掲載するよう努めておりますが、誤情報が入り込んだり、情報が古くなったりすることもあります。当該情報に基づいて被ったいかなる損害について、一切責任を負うものではありませんのであらかじめご了承ください。
- また、国立医薬品食品衛生研究所などの諸機関見解ではございません。

化学物質のヒト安全性評価に係る課題

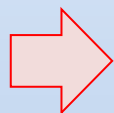
- 毒性情報が不十分、または未評価の化学物質が数多く存在
- 従来の毒性評価は多大な時間やコストを要する
- 公衆衛生に影響しうる問題に、優先的に取り組む必要がある
- 緊急時には迅速な意思決定の必要性がある

□ 国内の現状

- 多数の未評価化学物質の迅速な安全性評価により国民の安全を確保する必要性
 - ✓ 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）
 - ✓ 食品衛生法（器具・容器包装物質）

□ 国際動向

- 動物試験の依存度を段階的に低減
- 化学物質の新しいヒト安全性評価体系の構築を目指す必要性
- OECD: 国際的な連携の拡大・加速化



安全性評価のための信頼性が高いデータを格納・利活用できる
評価支援手法およびシステムが必要

内容

- 既存化学物質 安全性点検体制 支援システム
- 毒性データベースと(Q)SAR（定量的構造活性相関）
およびリードアクロス（類推）手法の開発・改良
- AIを活用したヒト安全性予測プラットフォーム

既存化学物質安全性点検体制支援システム

化審法化学物質の安全性評価作業の支援並びにOECDの化学物質共同評価プログラムへの貢献を目指し、厚生労働省で実施された安全性試験データを管理して、国内外の化学物質安全性評価の要請に対応するため、既存化学物質安全性点検作業を支援するシステムを運用することを対象とする。

厚生労働省

- 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）
- 安全性試験の実施
- 事業者からの申請データの取り纏め

国立医薬品食品衛生研究所

- 既存点検物質のデータ公開(JECDB)
- 事業者からの申請データの蓄積、管理
- 化学物質の毒性予測

化学物質の安全性
審査支援

化学物質の安全性に
関する情報提供

国民 事業者

- データの利用（安全管理、研究、教育）
- JST J-GLOBALとのリンク

国際機関

- 高生産量化学物質の安全性評価（OECD共同評価プログラム）
- 新規の有害性予測評価手法の国際調和

情報公開

情報共有

情報公開



既存化学物質毒性データベース

Japan Existing Chemical Database (JECDB)

一覧表示

[化学物質の一覧表](#)
[報告書の一覧表](#)

一般検索

検索項目を選択し、キーワードを入力してください。

検索項目

☒ CAS番号
☐ 物質名称

キーワード

試験種別

すべての試験

英文要旨

単回経口投与毒性試験

28日間反復経口投与毒性試験

反復投与毒性・生殖毒性併合試験

90日間反復毒性試験

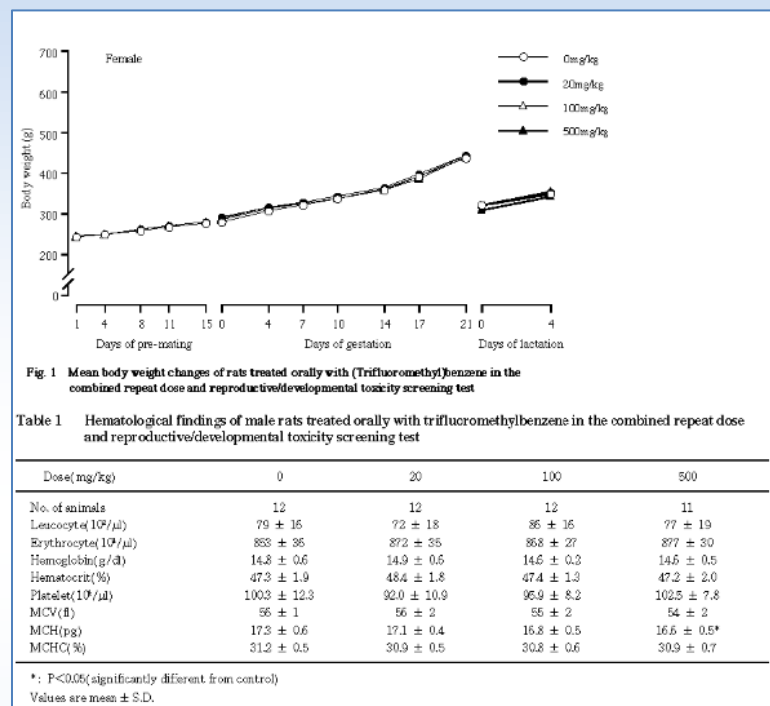
慢性毒性試験

経口投与簡易生殖毒性試験

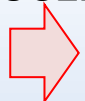
検索

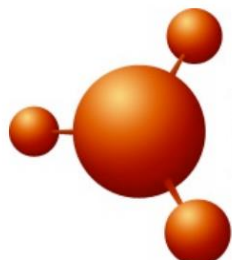
クリア

PDF



IUCLID





IUCLID 6

International Uniform Chemical Information Database

国際統一化学物質情報データベース

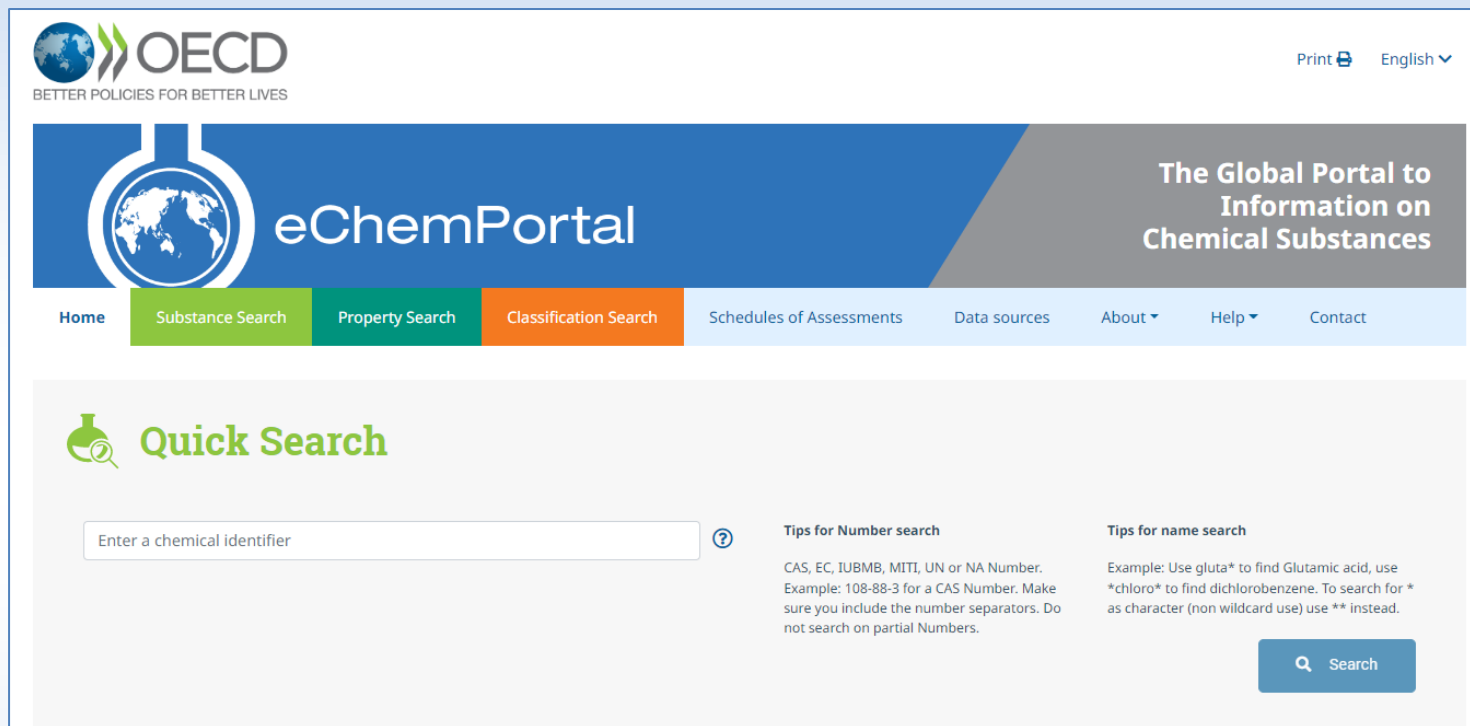
Name: 1,2,4,5-Benzenetetracarboxylic acid / benzene-1,2,4,5-tetracarboxylic acid / 89-05-4

Legal entity owner: National Institute of Health Sciences / Kawasaki / Japan

- 厚生労働省が化審法のもとで実施した毒性試験報告書を公開
- 466物質、1636試験（2022年12月現在）

国際機関や公的機関との情報提携

■ OECD eChemPortal



The screenshot shows the OECD eChemPortal homepage. At the top left is the OECD logo with the tagline "BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES". To the right are links for "Print" and "English". The main header features a large blue banner with a globe icon and the text "eChemPortal". Below this is a navigation bar with links: "Home", "Substance Search" (highlighted in green), "Property Search", "Classification Search", "Schedules of Assessments", "Data sources", "About", "Help", and "Contact". The "Quick Search" section is prominent, featuring a search input field labeled "Enter a chemical identifier" with a help icon. To the right of the input field are two columns of "Tips for Number search" and "Tips for name search". The "Tips for Number search" section provides examples for CAS, EC, IUBMB, MITI, UN, and NA numbers. The "Tips for name search" section provides examples for finding glutamic acid and dichlorobenzene. A "Search" button is located at the bottom right of the quick search section.

■ JST J-Global



The screenshot shows the JST J-Global homepage. At the top is the J-Global logo with the tagline "つながる ひろがる ひらめく". Below the logo is the text "JST運営の無料で使える情報検索サービス". A search input field is present with the placeholder text "検索したい言葉を入力して下さい". To the right of the input field are links for "すべて" and "詳細検索". At the bottom, a small note states "J-GLOBALの利用にはJ-GLOBAL利用規約が適用されます。".

国および国際レベルの化学物質プログラムのために作成された化学物質有害性、リスク情報へのリンク

支援システムの課題

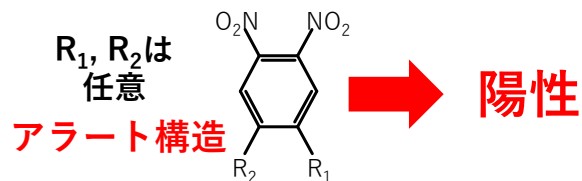
- 毒性試験データの大半はPDFや画像形式のため、コンピュータで読み取ることや二次利用が難しい。
 - IUCLID（国際統一化学物質情報データベース）形式への移行を進めているものの、手作業のため、時間を要している。
- ➡ 毒性試験データの自動変換が実現できれば、データの活用促進および安全性評価の迅速化にもつながると期待している。

(Q)SAR (定量的構造活性相関)

- (Q)SAR : 化学物質の構造とその生物学的な活性との間に成り立つ関係のこと。また、これにより構造的に類似した化合物の作用や毒性について推定すること。
 - 定性的な関係の場合は構造活性相関 (SAR)、定量的な関係の場合は定量的構造活性相関 (QSAR) と区別することもある。
- モデルの構築方法により、知識ベースと統計ベースに大別される。

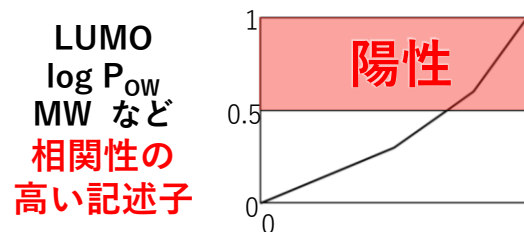
知識ベース Rule-based (Q)SAR

既知データから、毒性試験陽性をもたらす化学物質の特徴的なアラート構造を定義し、ルール化された経験則から、定性的に試験結果を予測： SARに該当



統計ベース Statistically-based (Q)SAR

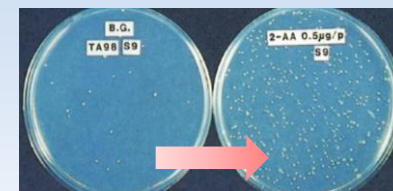
化学物質の構造や構造がもたらす物性を記述子に変換し、毒性試験結果と相関性の高い記述子を用いて試験結果を予測



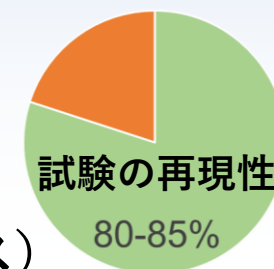
In vitro 変異原性 (Ames) 試験と (Q)SARによる代替

■ *In vitro* 変異原性 (Ames) 試験

- 他の遺伝毒性試験と比べ試験データ数が比較的多い
- 再現性が高い
- 他の遺伝毒性試験と比較すると発がん性および非発がん性物質を検知する能力が高い
- 動物ではなく細菌を使用する



Positive ・ 陽性



■ 構造活性相関(Q)SARによる変異原性の評価

- 互いに相補的な2種類の(Q)SAR (知識ベース + 統計ベース)
+ 専門家判断により、変異原性試験の結果を予測する。

「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」より

(Q)SARの行政活用における課題

■ Ames/(Q)SAR予測率の向上

- 新規物質に対する感度は50%以下との報告 (2011年現在)^[1]

■ (Q)SARの行政活用促進に必要な事項

- 精度向上と適用範囲拡大のため、モデル構築用の学習データ (変異原性Ames試験情報) の蓄積
- 学習データ以外の物質を用いた外部検証による公平な評価




Ames/(Q)SAR国際チャレンジプロジェクト

- 新規化学物質とそのAmes試験データを用いて、11のベンダーの協力の下、19の(Q)SARモデルの検証と学習による改良を行った
- ✓ データセット：安衛法下で実施された >12,000化学物質のAmes試験データ
- ✓ Ames試験結果に基づき、毒性強度を3段階で分類

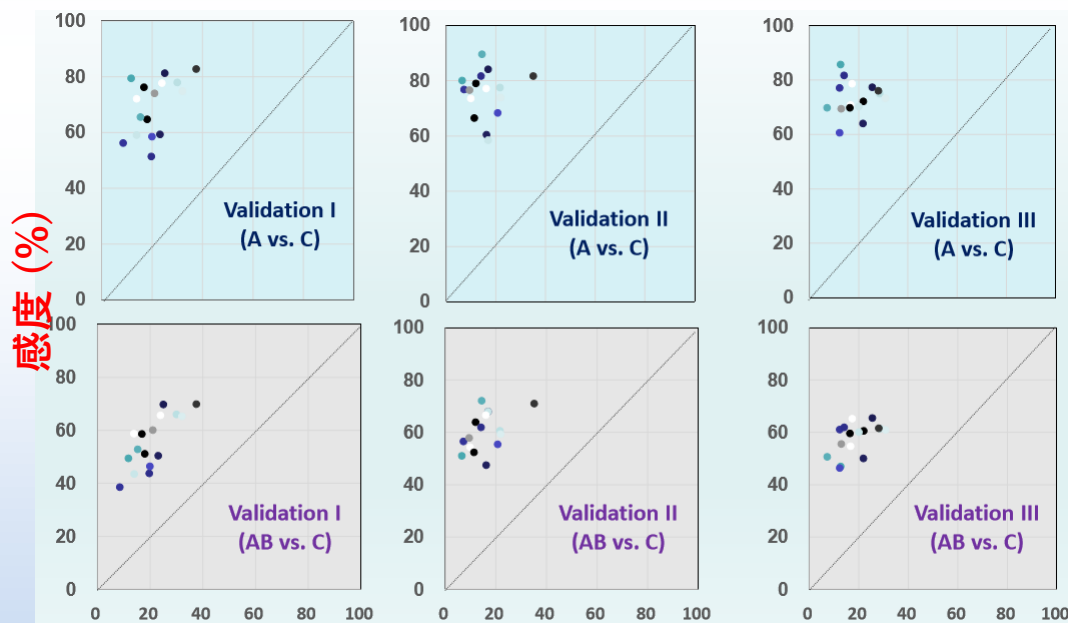


<http://www.nihs.go.jp/dgm/>

クラスA：強陽性、1,000コロニー/mg以上

クラスB：陽性、陰性対照の2倍以上、クラスAには該当しない

クラスC：陰性、クラスAにもクラスBにも該当しない



感度：陽性を陽性と予測できる割合

特異度：陰性を陰性と予測できる割合

- モデルの予測精度を向上させることができた。
- さらに発展させるべく、詳細データを利用する第2期プロジェクトを実施し、第3期プロジェクトも始動している。

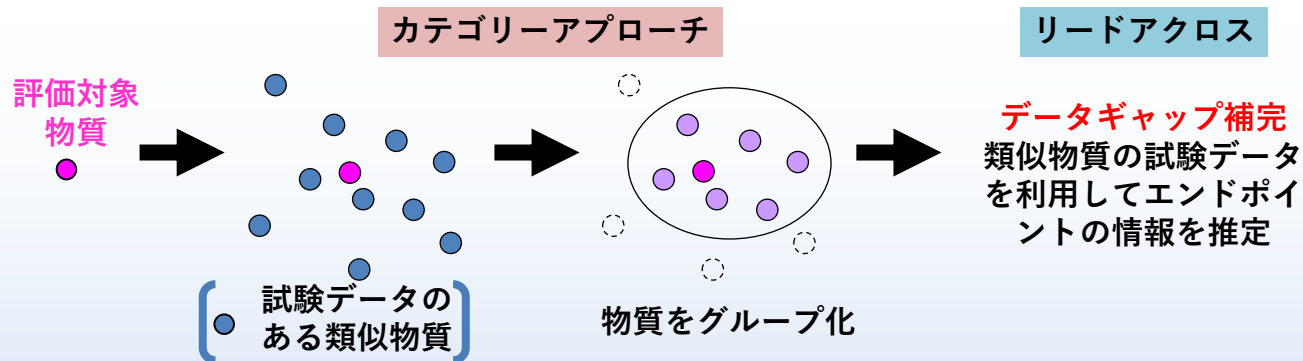
100-特異度 (%)

厚生労働行政推進調査事業費 補助金（化学物質リスク研究事業）（化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究（H27-化学-指定-005））

厚生労働行政推進調査事業費 補助金（化学物質リスク研究事業）インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発（H30-化学-指定-005）

リードアクロス

- リードアクロス：毒性データが不足する評価対象物質に対して、類似の化学物質の既存のデータに基づいてデータギャップの補完を行う方法
- 化学物質をグループ化する手法
 - アナログアプローチ：ごく少数の物質を基にグループ化する（例：評価対象物質 + 参照物質1-2種など）
 - カテゴリーアプローチ：より広範な類似物質群を基にグループ化し、特性に明らかな傾向がある場合に使用



評価目的の
明確化

評価対象物質
のデータ
ギャップ解析

包括的な
類似性の根拠

類似物質の
特定

類似物質の
評価

データギャップ
補完：
リードアクロス

不確実性の
評価

類似性の仮説を立てるための情報収集や、カテゴリーを正当化する根拠の構築・整理に多くの時間を要する
➡ **支援ツール**が利用可能

支援ツール(1) : OECD QSAR Toolbox

- リードアクロスによりデータの欠落を補完するツール（無料で利用可能）
(<https://qsartoolbox.org/>)
- 類似物質の検索機能とヒト健康影響に関連する種々の規制エンドポイントの試験データ（データベース）を備えている

QSAR Toolbox 4.5 [Document 1]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Data Category definition Data Gap Filling Report

Gap Filling Workflow Editor

Trend analysis Read across (Q)SAR Automated Standardized New Import Export Delete

Documents

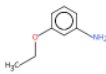
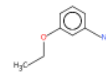
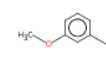
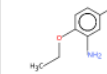
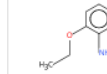
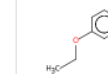
- Document 1
 - [C: 1;Md: 1;P: 0] Search chemical
 - [C: 858;Md: 4675;P: 0] Aliphatic Carbon
 - [C: 6;Md: 35;P: 0] Subcategorized:

Filter endpoint tree...

Structure

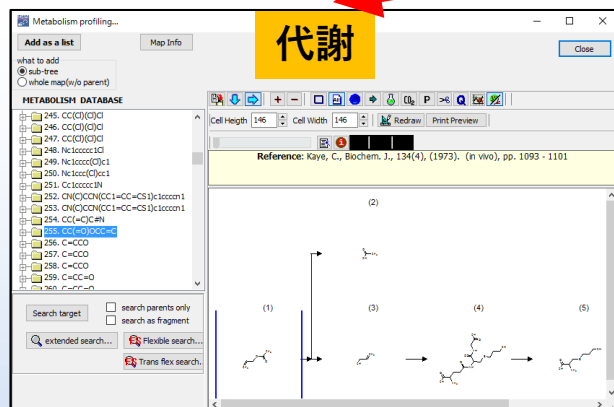
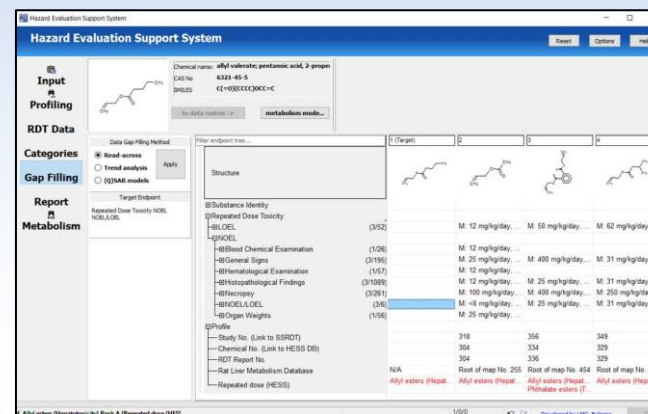
Structure info

- Additional Ids
- CAS Number
- CAS-SMILES relation
- Chemical name(s)
- Identity
- Molecular formula
- Predefined substance type
- SMILES

1 [target]	2	3	4	5	6
					
EC Number:2106802	EC Number:2023564	EC Number:2086514		EC Number:2023564	EC Number:2058555
621-33-0	94-70-2	536-90-3	5862-77-1	94-70-2	156-43-4
High	Not applicable	High	Low	High	High
3-Ethoxy-phenylamine	2-Ethoxyaniline	3-Anisidine	2,4-Diaminoethoxybe...	2-Ethoxy-phenylamine	4-ethoxy-aniline
Sources:9	Sources:1	Sources:19	Sources:4	Sources:11	Sources:27
C8H11NO	C8H11NO	C7H9NO	C8H12N2O	C8H11NO	C8H11NO
Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent
CCOc1cccc(N)c1	CCOc1cccc(N)c1	COc1cccc(N)c1	CCOc1ccc(N)cc1N	CCOc1cccc1N	CCOc1ccc(N)cc1

支援ツール(2): 有害性評価支援システム統合プラットフォーム(HESS)

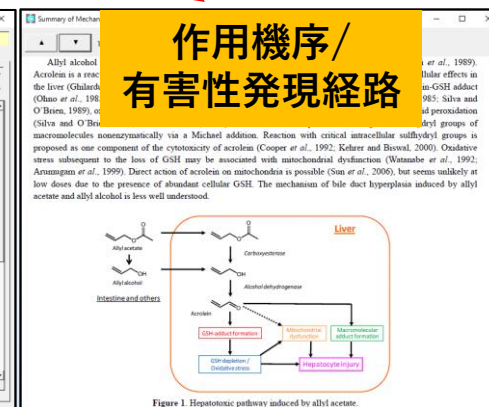
- エンドポイント：反復投与毒性
- 信頼性が高い試験データ
- 試験の用量反応データを参照可能



代謝



用量反応を含む
毒性試験データ



作用機序/
有害性発現経路

支援ツールを活用したリードアクロス

ツールを活用した毒性予測の事例研究 (OECD IATA Case Studies Project)

リードアクロスの際に時間を要する情報収集や根拠の構築・整理について、支援ツールの有用性を検討した^{*,**}。

- ・ HESS
- ・ OECD QSAR Toolbox

有用な点：

- ✓ 類似性の仮説と妥当性評価をサポートするデータを効率的に提供

留意すべき点：

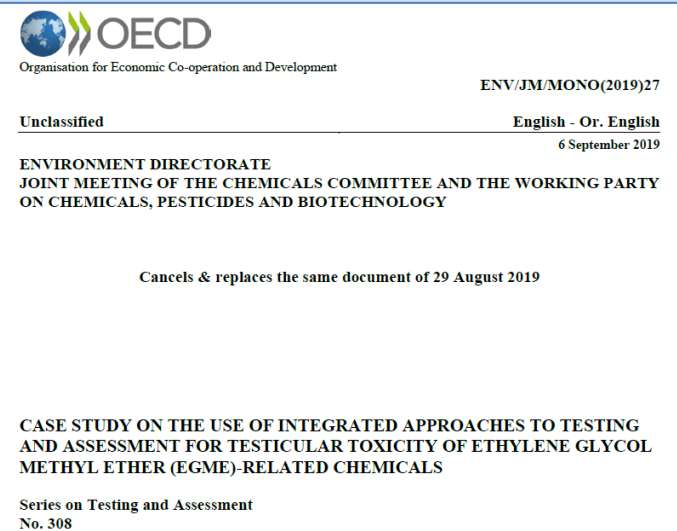
- ✓ データベースは安全性評価に関連するすべての毒性データを有しているわけではない

^{*}Use of IATA for testicular toxicity of EGME-related chemicals. 2018, No.1.

^{**}Use of an IATA for the repeated-dose toxicity of Phenolic Benzotriazoles. 2016, No.1.

➡ ツールにより結論を導き出す(decision making)のではなく、専門家が結論を出すための参考情報/支援(decision support) に有用

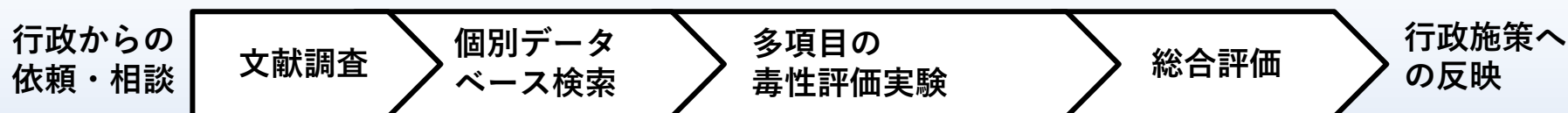
複数のツールに点在する、利用可能な情報を、最大限漏らさず収集できるツールやノウハウが求められる



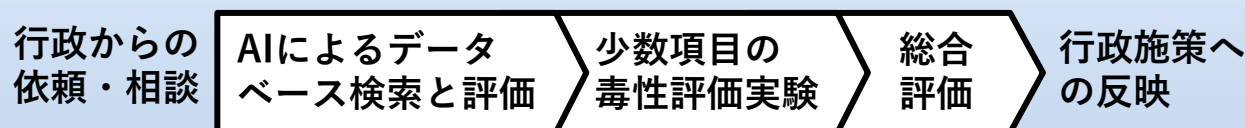
【政策・制度概要】

国衛研が長年にわたって整備してきた大規模な信頼性の高いヒト健康に係る毒性試験データを統合・拡充したビッグデータベースのプロトタイプを構築する。このデータベースと、医薬品・食品・化学物質3分野にまたがるレギュラトリーサイエンスに基づく安全性評価の専門的知見並びに高精度の安全性研究の経験とを人工知能を活用し統合した安全性予測プラットフォームのプロトタイプを開発し、その検証と実利用研究を遂行する。医薬品、食品、生活化学物質を対象としており、規制が異なる分野の知見を統合することで、毒性評価の迅速化・効率化・高度化を実現し、医薬品等の副作用の未然防止、生活・食品化学物質の信頼性の高い安全性評価基準の設定、さらには我が国の産業競争力強化に貢献する。医薬品等規制行政に直結する喫緊の課題としては、バイオ後続品に関する市販後安全性調査と品質確保への対応が挙げられる。バイオ後続品の医療情報データや原因物質のデータが必須であることから、この最新のデータを取得・集約し、AI・ビッグデータ分析を導入することで、安全性予測評価の質を向上させて関連経費を削減すると共に、政策ニーズの高い当該分野の課題解決を推進する。

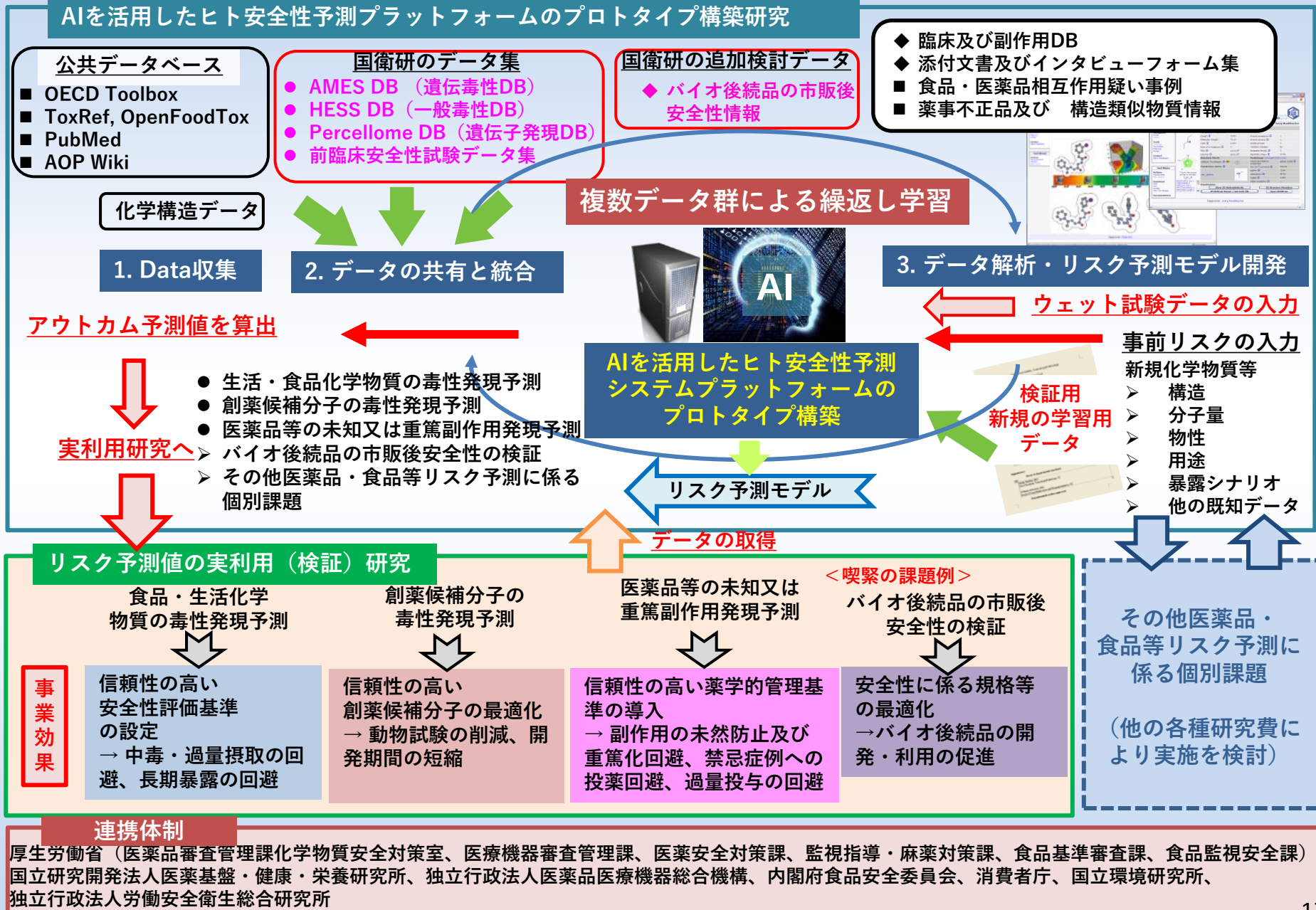
< 従来 >



< 本システムの構築により >



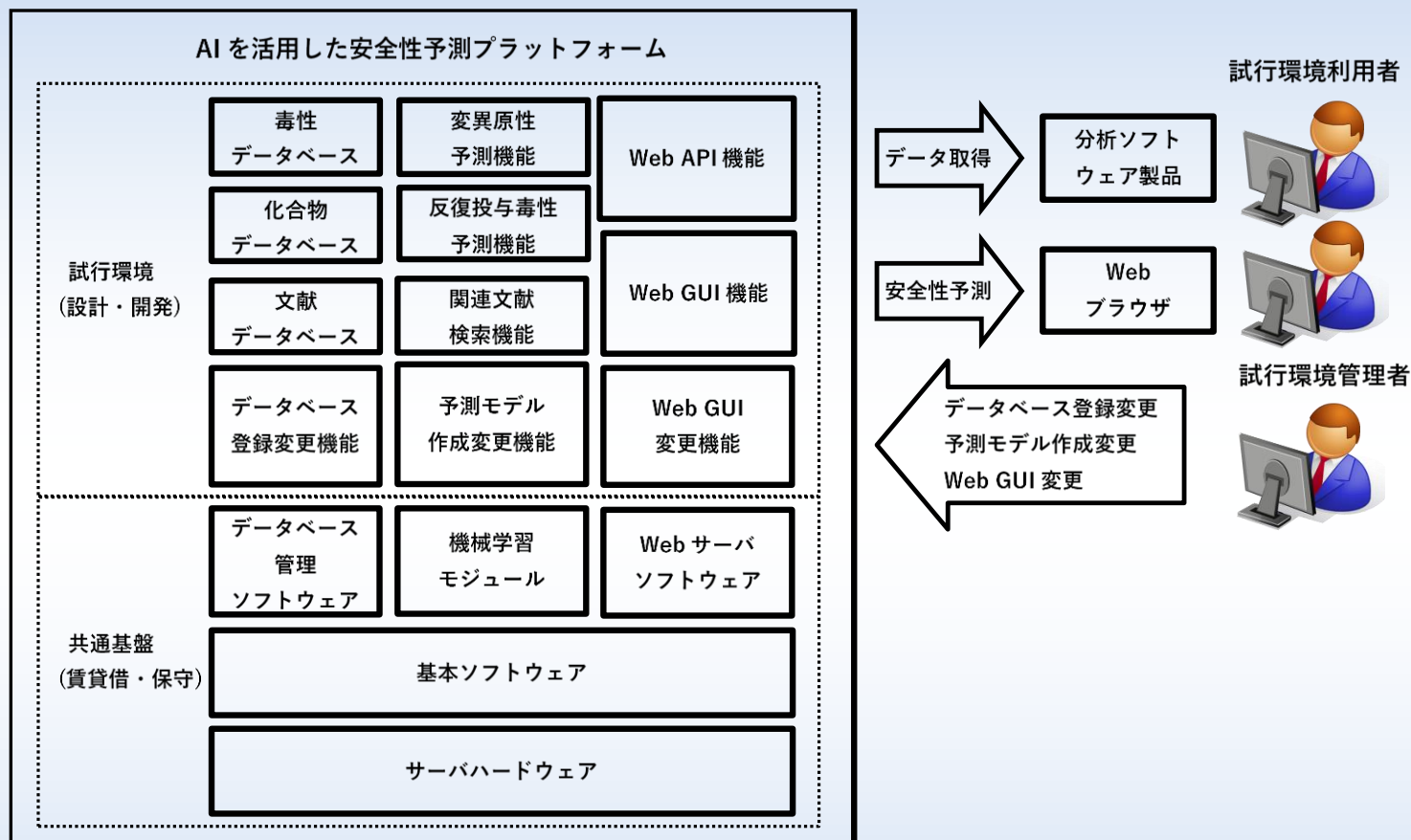
安全性評価や基準作成等の行政課題への迅速な対応が可能に



研究開発計画のロードマップ（5年間）

	平成30年度	平成31年度/ 令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度
データベース	データベース構築 国衛研データ集（遺伝毒性 DB、一般毒性 DB）や 入手可能な外部公共データを統合し、毒性データベース、 化合物データベース、文献データベースを構築。				
AI 毒性予測 モデル	遺伝毒性 予測モデル（概念実証） 開発・検討 既存データを用いてモデルを構築。				
	反復投与毒性 予測モデル（概念実証） 開発・検討 既存データを用いてモデルを構築。				
関連文献 検索機能				毒性関連文献 検索機能 設計・開発・テスト	
プラット フォーム	基本設計 検討・決定				
			毒性予測機能 設計・開発・改良		
			データベース 設計・開発・改良		
					web GUI 設計・開発・ テスト

プラットフォームの全体図



- 毒性予測に関するデータの組織的蓄積、並びに蓄積データ及びAIの機械学習手法の利活用に基づく予測モデル構築を行なう情報システム
- ハードウェア及びソフトウェア製品で構成される共通基盤と、アプリケーションプログラム及びデータベースで構成される部分に当たる試行環境から構成

プラットフォーム開発1：各種データベース

データベース	説明
毒性DB	変異原性試験データ、反復投与毒性試験データ等の安全性予測に必要な実験データを格納 ※トキシコゲノミクス、AOPパスウェイなど毒性機序に関する情報項目の追加を検討中
化合物DB	化学物質の名称、構造、物理化学的性質等の安全性予測に必要な化学物質に関するデータを格納
文献DB	化合物の安全性予測に関する報告書、論文等の書誌情報を格納

- 毒性DB
 - 変異原性 (化学物質ID、変異原性陽性・陰性)
 - 反復投与毒性 (化学物質ID、純度、溶媒、試験期間、生物種、投与経路、用量、所見、性別、無影響量 (NOEL)、最小影響量 (LOEL)、試験ガイドライン、試験実施年)
- 化合物DB (化学物質ID、名称、InChI、InChIKey、SMILES、CAS登録番号、分子式、分子量、分配係数、回転可能結合数、極性表面積)
- 文献DB (文献ID、DOI、書誌情報、要旨)



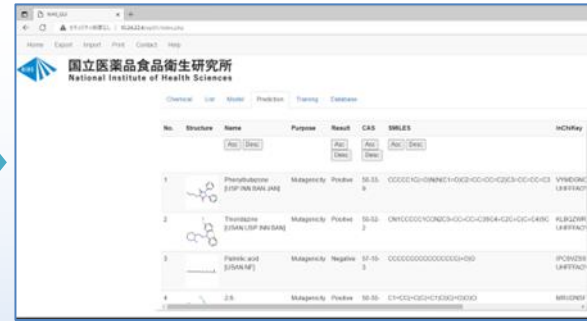
プラットフォーム開発2： 予測モデルの機能実装（変異原性・反復投与毒性）

概念実証事例研究1及び2で開発した深層学習に基づく変異原性予測モデルと反復投与肝毒性予測モデルを安全性予測プラットフォームに搭載し、Web GUIから利用できるようにした。

化合物の選択

予測モデルの選択

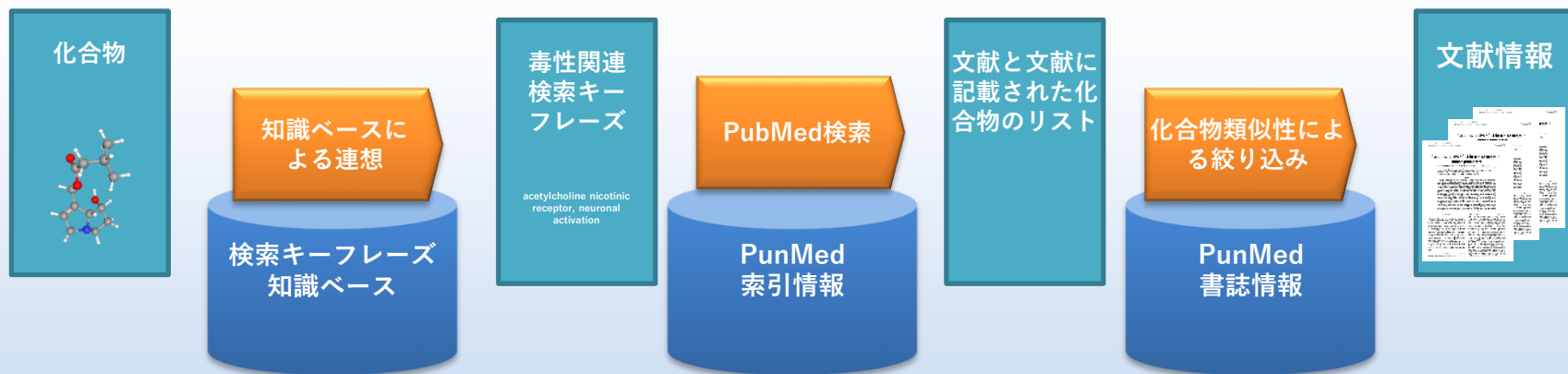
予測結果の表示



プラットフォーム開発3： 毒性関連 文献検索 機能

概念実証事例研究3の開発成果についてはさらなる改良が必要な段階と判断し、安全性評価に有用な文献の検索支援機能の代案を採用した。

化合物構造から毒性に関する検索キーワードを連想する知識ベースに基づく方法を検討し、安全性予測プラットフォームに搭載。



- **既存化学物質 安全性点検体制 支援システム**：長年にわたって信頼性の高い毒性データを整備、公開し、国際機関との連携を推進。データの二次利用性の向上が課題。
- **QSAR/リードアクロス**：信頼性の高いデータベースと安全性評価の専門的知見を活用し、行政的な適用に資する *in silico* 有害性予測手法の開発研究を推進。課題の明確化を通して、ツールの改良およびツールの効果的な活用方法を模索する。
- **AIを活用したヒト安全性予測プラットフォーム**：試行開発を終了。今後は、データ基盤を拡張しつつ、国衛研が主体的に予測モデルの開発・改良を進め、同プラットフォームの実利用研究を遂行する。

ご清聴ありがとうございました