

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）

国内外で開発されOECDで公定化されるNAMを活用した試験法の行政的な受け入れに対応するための研究

令和7年度分担研究報告書

皮膚感作性*in silico*機械学習モデルのTG 開発

研究分担者 安部 賀央里

名古屋市立大学データサイエンス研究科 准教授

研究要旨

近年、動物実験に依存しない毒性評価として、New Approach Methodology（NAM）の開発が着目されている。また、経済協力開発機構（OECD）では、有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway: AOP）に基づいて、*in vitro*、*in silico*、*in vivo* を組み合わせて化学物質の有害性を評価する Integrated Approaches to Testing and Assessment（IATA）の開発が進められている。化学物質の皮膚感作性の新規評価手法として、AOP に対応した複数の *in vitro* 試験法や *in silico* 手法を組み合わせた統合的アプローチが推奨されており、皮膚感作性試験の定義済み総合判定方式（DASS: Defined Approach for Skin Sensitization）ガイドライン 497 が公定化されている。そこで、本分担研究では、皮膚感作性 *in silico* 機械学習モデルの OECD TG497 への追加収載のための基盤構築を目的とし、GHS 区分を判定する回帰モデルの改良、外部検証や類似モデルとの比較を実施した。

研究協力者

足利 太可雄 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 ゲノム安全
科学部 室長

佐竹 里野 名古屋市立大学大学院薬学研
究科 レギュラトリーサイエンス分野

A. 研究目的

皮膚感作性とは、化学物質等により接触性皮膚炎を引き起こす毒性のことであり、化学物質の安全性評価において重要なエンドポイントの一つである。従来、皮膚感作性はマウスを用いた *in vivo* 試験である局所

リンパ節試験（Local Lymph Node Assay: LLNA）等で評価され、皮膚感作性を成立させる化学物質の閾値濃度である EC3 値をもとに定量的な評価が検討されている。しかし、近年、動物実験に依存しない毒性評価として、New Approach Methodology（NAM）の開発が着目されている。また、経済協力開発機構（OECD）では、有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway: AOP）に基づいて *in vitro*、*in silico*、*in vivo* の情報を組み合わせて化学物質の有害性を評価する試験と評価のための統合的アプローチ（integrated approaches to testing and

assessment: IATA) および デファインド アプローチ (DA: Defined Approach, 定義済み総合判定方式) の開発が進められている。そのため、皮膚感作性の新規評価手法として、AOP に対応した複数の *in vitro* 試験法や *in silico* 手法を組み合わせた統合的アプローチが推奨されている。そこで、本分担研究では、機械学習を用いて GHS 区分 (1A, 1B) を判定する皮膚感作性 *in silico* モデルを開発し、さらにモデルの透明性や解釈性を考慮し QSAR モデル報告様式 (QSAR Model Reporting Format: QMRF) の作成を通して、OECD 皮膚感作性試験の DA であるガイドライン 497 への追加収載のための基盤構築を目的とする。皮膚感作性に関する新たな *in silico* NAM を日本国内で開発することにより、NAM の開発に大きく貢献し、さらには新規評価手法の公定化が達成されることにより我が国の化学物質の安全性評価への活用が期待される。

B. 研究方法

これまでに、名古屋市立大学と国立医薬品食品衛生研究所の足利太可雄にて開発した、皮膚感作性の強度指標であるマウスの LLNA EC3 値の定量的な予測モデル (Ambe et al., Regul Toxicol Pharmacol 125, 105019 (2021)) を改良した。具体的には、皮膚感作性を対象として機械学習による予測モデルの実用化や規制安全性評価への受け入れに向けて、適用領域の設定や外部検証を実施した。また、モデルの解釈性・説明性を目指し、モデル作成に用い

た説明変数の重要度の指標である SHAP (SHapley Additive exPlanations) 値を算出し予測結果の判断根拠を示した。学習データには皮膚感作性の組み合わせ評価のためのガイドライン (DASS, OECD GL497, 2021) に掲載されている化学物質のデータを用いた。予測モデルは機械学習を用いて決定木系アルゴリズムである XGBoost による回帰モデルを構築し、GHS 区分を行った。本モデルについて国際英文誌への投稿と QMRF 作成を開始した。また、さらなる予測モデルの性能向上や精緻化を目指し、SARA-ICE モデルの学習データを追加し、モデルの改良を開始した。

(倫理面への配慮)

二次データを使用するため該当無し。

C. 研究結果

モデル構築および内部検証用データとして皮膚感作性の組み合わせ評価のためのガイドライン (DASS, OECD GL497, 2021) に記載されているリストから154物質、外部検証用データとして欧州化粧品工業会により公開された文献 (Hoffmann, 2022) から72物質のLLNA試験結果情報を使用した。LLNA EC3値を目的変数とし、決定木系アルゴリズムであるXGBoostによる回帰モデルを構築した。説明変数には、皮膚感作性の発症メカニズムに対応する3種類の*in vitro*試験結果 (DPRA、KeratinoSensTM、h-CLAT)、OECD QSAR ToolBoxやOPERAから算出した分子記述子、構造アラート情報から21個の変数を使用した。モデルの適用領域は、説明変数

情報から、①3種類のin vitro試験結果のうち2種類以上が陽性、②k近傍法によるデータ間の距離をもとに設定した。また、各説明変数のSHAP値を算出し、モデルに対する重要度、および寄与の方向を可視化した。内部検証および外部検証データについて、適用領域内の物質を用いてモデルによる予測値が実測値の1/5倍から5倍の範囲内にある物質の割合を算出したところ、内部検証データでは80%であり、外部検証データでは65%であった。また、算出された各説明変数のSHAP値をもとに、予測モデルへの重要度を順位付けしたところ、使用した3種類全て (DPRA、KeratinoSensTM、h-CLAT) のin vitro試験結果が上位を占めた。さらに、in vitro試験において毒性が強いほど、皮膚感作性強度が強く予測され、正の相関が確認された。SHAPを用いることで、各物質の予測に寄与する変数が可視化できることや、その変数が正に寄与したか、負に寄与したかが確認できるため、モデルの予測結果を評価する際に有益な情報が提供できる。

また、モデルの予測性能を比較するために、外部検証用データに対して、安部らが2021年に構築したCatBoostモデル (Ambe et al., Regul Toxicol Pharmacol 125, 105019 (2021)) や、資生堂のANNモデル (Hirota, et al., J. Appl. Toxicol., 35, 1333-1347 (2015)) を用いて予測を行った。予測値が実測値の1/5倍から5倍の範囲内にある物質の割合を算出したところ、本DASSモデルで36.1%、CatBoostモデルで44.4%、ANNモデルで33.3%となった。

3つのモデル間で性能に大きな差はなかったことから、DASSモデルは既存の皮膚感作性強度指標を定量的に予測する機械学習モデルと比較し、予測性能が同等であることが示された。

次に、本DASS回帰モデル (XGBoostRegressor) にて算出されたLLNA EC3予測値を用いてGHS区分を実施した。3種類のin vitro試験が2つ以上陽性と判断された物質については、決定木系アルゴリズムであるXGBoostによりLLNA EC3値を算出し、予測値が2%以下であればGHS 1A、予測値が2%より大きければGHS 1Bと判定される。一方で、in vitro試験が2つ以上陰性と判断された物質は皮膚感作性陰性とした。その結果、in vitro試験が2つ以上陽性と判断された81物質のGHS区分の一致率は79.0%、過大評価は13.6%、過小評価は7.4%であった。また、in vitro試験が2つ以上陰性と判断された58物質については、LLNAの試験結果との一致率が51.7%であった。

さらに、DASS GL497に収載されたSARA-ICEモデルに使用されている物質の中で、本モデルの学習データに追加可能な物質は48個であった。これらを追加して再学習した予測モデルでは、追加前のモデルと比較して、内部検証の結果は大きな改善は見られなかったものの、外部検証では過小評価が改善された。現在、予測性能の安定を目指しパラメータ調整やデータ分布の確認を進めている。

D. 考察

SHAP値を用いた解析により、各特徴量の重要度および予測への寄与方向を可視化で

き、本モデルの判断根拠を明確に示すことが可能となった。これにより、モデルの解釈性が向上した。皮膚感作性強度の予測において、AOPに関連するin vitro試験情報を組み込むことは、予測性能および解釈性の向上に寄与することが示唆された。

また、他の既存モデルとの比較において、本DASSモデルは予測性能に大きな差がないことが確認されたうえで、適用領域の設定、外部検証による汎化性能の評価、さらにSHAPによる視覚的な判断根拠の提示を実装している点で優位性を有すると考えられる。これらの点は、規制評価での利用を想定した定量的皮膚感作性強度予測モデルとしての有用性を高めるものである。

さらに、本モデルの有用性を検証するため、OECD TG497に追加された SARA-ICE モデルとの性能比較を継続して実施している。また、本モデルに関する論文 (Ambe *et al.*, ExSERA: The Explainable Machine Learning Model for Skin Sensitization Risk Assessment, RTP) の内容を基に、OECD Series on Testing and Assessment, No.386 (2023)に準拠したQMRFの作成準備を進める。

健康危険情報

該当なし

E. 結論

皮膚感作性の発症メカニズムに基づく、解釈性の高い、皮膚感作性in silico機械学習モデルが構築できたと考えられる。本モデルは機械学習を活用したin silico NAMとし

て行政利用に向けた検討が期待できる。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

1. Ambe K, Kinoshita K, Tokunaga J, Satake R, Murasaki W, Tohkin M, Yamada T, Ashikaga T. ExSERA: The Explainable Machine Learning Model for Skin Sensitization Risk Assessment. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2026;169:106100.
2. Ambe K. Development of a Data-Driven Prediction Model of Adverse Drug Reactions Using Large-Scale Medical Information and Machine Learning. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2026; 49(2) 213-219.

F.2 学会発表

招待講演

1. 安部賀央里. New Approach Methodologies (NAMs)を活用した皮膚感作性強度予測に向けた機械学習モデルの開発. シンポジウム産官学：医薬品安全性研究におけるレギュラトリーサイエンスを再考する. 日本薬学会第 146 年会 (2026.3.27, 大阪)
2. 安部賀央里. 安全性評価におけるデータサイエンスの活用. ロボット・AI・ビッグデータ 創薬シンポジウム (2025.5.10, 名古屋)

一般発表

1. Satake R, Tokunaga J, Kinoshita K, Iwasa H, Hatano K, Nakamura N, Arakawa H, Yamada T, Ashikaga T, Ambe K. Next Generation Risk Assessment Case Study: A Quantitative Machine Learning Approach for Skin Sensitization in Oxidative Hair

Dyes. 65th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2026.3.22, USA)

2. 佐竹里野, 徳永朱莉, 木下啓, 岩佐帆乃夏, 波多野浩太, 中村伸昭, 足利太可雄, 安部賀央里. Next Generation Risk Assessment 事例研究: 酸化染料を用いた定量的皮膚感作性リスク評価. 日本動物実験代替法学会 第38回大会 (2025.11.3, 横浜)
3. 佐竹里野, 徳永朱莉, 木下啓, 岩佐帆乃夏, 波多野浩太, 中村伸昭, 足利太可雄, 安部賀央里. Development of machine learning models for predicting skin sensitization intensity - Use of the amino acid derivative binding test ADRA-. 第53回日本毒性学会学術年会(2025.7.2, 沖縄)

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし