第1回 石油製品需給適正化調査等「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発（研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発）」終了時評価（事後評価）検討会

議 事 要 旨

1. 日 時 平成28年10月31日（月） 14:00～16:40

2. 場 所 経済産業省別館1階 104各省庁共用会議室

3. 出席者

<検討会委員>（敬称略・五十音順、※は座長）

油谷 幸代 国立研究開発法人産業技術総合研究所
企画本部総合企画室 企画主幹
創薬基盤研究部門 主任研究員

※今井田克己 国立大学法人香川大学 医学部長
病理病態・生体防御医学講座腫瘍病理学 教授

庄野 文章 一般社団法人日本化学工業協会 常務理事

津田 洋幸 公立大学法人名古屋市立大学 特任教授

山田 弘 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
プロジェクトリーダー

<研究開発実施者>

小島 肇 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 第二室 室長（プロジェクトリーダー）

今田中伸哉 一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 所長 （テーマリーダー）

武吉 正博 一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 副所長

赤堀 有美 一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 研究企画部 副長

中井 誠 一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 研究第一部 部長

齋藤 文代 一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 研究第一部 課長
松本 博士 一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 研究第一部 副長
渋谷 淳 国立大学法人東京農工大学大学院
農学研究院 動物生命科学部門 教授

<事務局>

製造産業局化学物質管理課

企画官 奥村 浩信
課長補佐 山野 慎司
専門職員 西田 善行

<評価推進課>

産業技術環境局技術評価室

課長補佐 村田 博顕

4. 配布資料

- 資料 1 石油製品需給適正化調査等「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発(研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発)」終了時評価(事後評価)検討会 委員名簿
- 資料 2 研究開発評価に係る委員会等の公開について
- 資料 3 経済産業省における研究開発評価について
- 資料 4 評価方法(案)
- 資料 5 石油製品需給適正化調査等「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発(研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発)」研究開発プロジェクトの概要
- 資料 6 評価用資料
- 資料 7 石油製品需給適正化調査等「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発(研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発)」技術評価結果報告書の構成について(案)
- 資料 8 評価コメント票
質問票

- 参考資料1 経済産業省技術評価指針
- 参考資料2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準
- 参考資料3 平成25年度中間評価報告書（概要版）
- 参考資料4 「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発」基本計画
- 参考資料5 事業成果詳細

5. 議題

1. 研究開発評価に係る委員会等の公開について
2. 評価の方法等について
3. プロジェクトの概要について
4. 今後の評価の進め方について（コメント依頼）

6. 議事概要

議事に入る前に、委員の互選によって、今井田委員が本検討会の座長に選出された。

1. 研究開発評価に係る委員会等の公開について

事務局から、資料2により、評価検討会の公開について説明がなされた後、本評価検討会について、会議、配付資料、議事録及び議事要旨を公開とすることが了承された。

2. 評価の方法等について

事務局から、資料3、4、7、8により、評価の方法等について説明がなされ、了承された。

3. プロジェクトの概要について

事務局及び実施者から、資料5により、本プロジェクトの概要について説明がなされた。

主な質疑等は以下のとおり。

尚、以後研究開発実施者を実施者と略す。

(委員) 肝発がん性の報告で、高用量で予測結果が良いとのことだったが、低用量も重要と考えるが予測結果はどうか？

(実施者) 肝発がん性の検証では、用量依存的なPVC値の変化がみられた。

(委員) この方法で予測できるのは動物の発がん性のみか？

(実施者) げっ歯類の発がん性のみである。これまでF344ラット、SDラットそしてWistarラットについては適用できることを確認した。

(委員) 動いた遺伝子と発がんメカニズムの関連性は分かっているのか？

(実施者) 18週間投与のデータから、例えば予測遺伝子のAbcb1bは発がんした後も

高い発現比を示していたが、Abcb1b 自体の発がんとの関連に関する既知見は乏しかった。今後も周辺を解析したい。

(委員) Abcb1b は何のトランスポーターか？

(実施者) 薬物トランスポーターの遺伝子である (MDR; multidrug resistance)。

(委員) 本予測法は、発がん性が陰性の物質についても陰性と予測されるのか？

(実施者) 発がん性陰性についても陰性と判定される。ただし、今回の検証結果では擬陽性となる物質も含まれていた。

(委員) 代謝などをどのように考慮しているのか？

(実施者) 医薬品であればメカニズムが明確なのでターゲットは絞りやすいが、一般化学物質は作用機序が分かりにくい。今回検討した四塩化炭素ではシトクロム P 4 5 0 (CYP; 薬物代謝酵素) の影響を受けてラジカル生成が起きていると考えられた。その他の既知のメカニズムについては M o A / A O P (Mode of Action / Adverse outcome pathway) 作成過程において整理した。

(委員) 事業アウトプットの主要臓器 (肝臓・腎臓) の一般毒性の達成状況のところ、35 試験 32 物質とあるが、試験数と物質数が違うのは何故か？

(実施者) 今回選定したのは 32 物質のうち、2 物質は麻酔法の検討 (イソフルラン麻酔及び CO₂ 麻酔) を実施した。また、シスプラチンは静脈内注射と経口投与の 2 つの投与経路を検討したため、35 試験となった。

(委員) 腎臓については部位を分けて解析しているが、その部位と判定結果の関係はどうなっているのか？未知の物質についても部位を推定できる？

(実施者) これまでの病理所見の結果から、所見は主に皮質及び髄質外帯にみられた。その結果を踏まえて主に皮質のデータを用いて解析し、髄質外帯のデータで補足を行った。

(委員) 「当省 (国) が実施することの必要性」の説明について、化学メーカーにとってこのような研究分野は、ほんのごく一部のメーカーを除き、行ってはいないし、これまで必要性も想定していなかった。そういう意味で、企業が「研究開発は困難」、「研究のインセンティブが働きにくい」という理由が本質的なものといえるか疑問であり、表現に違和感がある

(事務局) ここでは、民間だけでは取り組めないようなものを国が支援していくということを記載している。

(委員) 海外と比べて、日本の研究はどのような位置づけか？

(事務局) 海外でも代替法はトレンドとなっており、研究開発が活発になっていると認識している。

(委員) 厚労省の発がん性評価の加速化等で検討される方法と比べて、本手法はどうか？

(実施者) CARCINOscreen® (短期発がん性予測システム) は、伊東法 (8 週) と比べ

て半分程度の期間で実施できる。また、伊東法では肝切除を必要とするが、海外では肝切除はうまく実施できないといった問題もあるが、本予測法は煩雑な操作を必要としない。伊東法の論文と我々が実施した化合物を比べたところ、10物質程重複しており、それらの予測率は共に100%と同程度の性能であった。

(委員) 変異原性のない発がん性物質についての予測はどうか？

(実施者) 非変異原性の物質が半分ほど含まれていたが、CARCINOscreen®では、変異原性によらず肝発がん性物質を高精度に予測出来た。

(委員) 今後、最終ゴールまでどのような体制で進める予定か？

(実施者) 今後は、標準化に向けた作業を進めるとともに、In vitro 試験法開発にもつなげられるよう提案していく。その開発過程においてもメカニズムの解明が必要となるため、できることならそのプロジェクトの中で解析を進めたいと考えている。

(委員) PCR法を用いた発がん性予測法については、レギュレーションの世界で別途検討していただくことになるのか？

(実施者) 4遺伝子中1遺伝子しか機序が判明していないので、残りを解析した後に標準化を検討したい。

(委員) 腎臓でみられた False Positive の結果は特殊なものか？

(実施者) 腎臓では False Positive は2物質あった。その内1物質 (AMIDOL) はマウス雄の腎臓で発がんするものであった。もう一つは False Positive があるが、そのPVC値は低かった。今回はできなかったが、最終的には Marginal ゾーンを設ける予定で、おそらく Marginal に判定されると思われる。

(委員) 雄雌どちらでも実施できるか？雌特異的な物質は？未知の物質であった場合どうするか？

(実施者) 雄のみを対象としている。雌特異的な毒性の場合、性周期を考慮する必要があるため煩雑となる。そのため、他の研究所でも実施できるよう雄で検討を進めたいと考えている。雌を考慮する場合には、パーセロームプロジェクトで開発された体内時計を考慮した動物試験の手法の応用も検討したい。

(委員) PVCと既知の発がん性の関係はあるか？

(実施者) 肝発がん性の検討ではPVC値は用量依存的に変化していた。その結果を踏まえ、PVC値から求められる物質固有の値とリスク評価で用いられるベンチマークドーズやTD50との比較を行った結果、相関性があった。この結果からPVC値は発がん性の強さを表していると思われる。

(委員) 「費用対効果」のところは、想定が単純化しすぎていると思う。開発した化学物質をスクリーニングレベルで落とすこともあり、すべて発がん性試験に供するわけでない。むしろ、神経毒性まで検出できるスクリーニング法として

公開したほうが説得力がある。位置づけを変えたほうがよいのではないか？

(実施者) 我々の開発手法について民間の方々に直接意見を聞いた際、発がん性評価に困っていると言う意見があったため、今回のような解析を実施した。

(委員) 「事前及び中間評価の結果」で説明があった、データの再現性、施設間差の考慮について対応したのか？

(実施者) 施設間差等は、試験法開発後に複数ラボで実施する検証試験の結果として得られる内容であるため、標準化のプロセスにおいて実施することになる。

4. 今後の評価の進め方について

評価コメント票に記載されている「アウトプット」と「アウトカム」について委員より質問があり、事務局よりそれらの意味を説明した。

評価コメント票の提出期限を平成28年11月11日とすることを確認した。また、第2回評価検討会を平成28年12月中旬に開催予定とした。

お問い合わせ先

産業製造局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室

電話 : 03-3501-0080

F A X : 03-3580-6347