

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（終了時評価）

（案）

（平成29年2月）

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成24年12月6日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成26年4月改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省において実施している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は、石油精製物質等の化学物質において、国際的なニーズがあり十分整備されていない多様なエンドポイントの有害性評価手法について、遺伝子発現変動解析手法、培養細胞手法等による評価技術の確立を目的とし、化学物質の迅速かつ効率的な有害性評価手法を開発するため、平成23年度から平成27年度まで実施したものである。

今般、省外の有識者からなる「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）」終了時評価検討会（今井田克己座長：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）における検討の結果、取り纏められた、「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原案について、産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（座長：小林 直人 早稲田大学研究戦略センター副所長・教授）において、審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

（平成29年2月）

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

**産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会
評価ワーキンググループ委員名簿**

座長	小林 直人	早稲田大学研究戦略センター 副所長・教授
委員	大島 まり	東京大学大学院情報学環 教授 東京大学生産技術研究所 教授
同	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所 政策・経済研究センター長
同	高橋真木子	金沢工業大学大学院イノベーションマネジメント 研究科 教授
同	津川 若子	東京農工大学大学院工学研究院 准教授
同	西尾 好司	株式会社富士通総研経済研究所 主任研究員
同	森 俊介	東京理科大学理工学部経営工学科 教授

（敬称略、座長除き五十音順）

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

座長 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

委員 油谷 幸代 国立研究開発法人産業技術総合研究所
生体システムビッグデータ解析ラボ 副ラボ長
兼 企画本部 企画主幹 兼 創薬基盤研究部門 主任研究員

同 庄野 文章 一般社団法人日本化学工業協会
常務理事

同 津田 洋幸 公立大学法人名古屋市立大学
特任教授

同 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

(敬称略、座長除き五十音順)

**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）技術評価に係る省内関係者**

【終了時評価時】

（平成２８年度）

製造産業局 化学物質管理課長 山内 輝暢（事業担当課長）

大臣官房参事官（イノベーション推進担当）

産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長 竹上 嗣郎

【中間評価時】

（平成２５年度）

製造産業局 化学物質管理課長 三木 健（事業担当課長）

産業技術環境局 産業技術政策課 技術評価室長 飯村 亜紀子

【事前評価時】（事業初年度予算要求時）

製造産業局 化学物質管理課長 河本 光明（事業担当課長）

産業技術環境局 産業技術政策課 技術評価室長 長濱 裕二

**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）の審議経過**

【終了時評価】

- ◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（平成29年2月24日）
 - ・技術評価結果報告書（終了時評価）について

- ◆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
第1回評価検討会（平成28年10月31日）
 - ・事業の概要について
 - ・評価の進め方について

第2回評価検討会（平成28年12月12日～平成28年12月16日）

- ・技術評価結果報告書（終了時評価）について

※書面審議にて実施

【中間評価】

- ◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（平成26年1月24日）
 - ・評価報告書（中間評価）について

- ◆「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）」評価検討会
第1回評価検討会（平成25年10月7日）
 - ・事業の概要について
 - ・評価の進め方について

第2回評価検討会（平成25年11月26日 ～ 平成25年12月3日）

- ・評価報告書（中間評価）について

※書面審議にて実施

【事前評価】

◆産業構造審議会産業技術分科会小委員会（平成２２年７月７日）

- ・評価報告書（事前評価）について（包括審議）

◆「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」評価検討会

事前評価検討会（平成２２年６月３日～平成２２年６月１５日）

- ・事業の概要について
- ・評価の進め方について

※外部有識者（評価者）を訪問するなどにより、上記について説明を行った後、メールレビューにて評価報告書（案）の審議を実施。

目 次

はじめに

産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキング

グループ委員名簿

終了時評価検討会 委員名簿

技術評価に係る省内関係者

終了時評価の審議経過

目次

	ページ
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要・・・・・・・・・・・・・・・・	1
1. 事業アウトカム・・・・・・・・・・・・・・・・	3
2. 研究開発内容及び事業アウトプット・・・・・・・・	4
3. 当省（国）が実施することの必要性・・・・・・・・	7
4. 事業アウトカム達成に至までのロードマップ・・・・・・・・	7
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等・・・・・・・・	10
6. 費用対効果・・・・・・・・	13
II. 外部有識者（評価検討会等）の評価	
1. 事業アウトカムの妥当性・・・・・・・・	14
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性・・・・・・・・	15
3. 当省（国）が実施することの必要性の妥当性・・・・・・・・	16
4. 事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性・・・・・・・・	17
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性・・・・・・・・	17
6. 費用対効果の妥当性・・・・・・・・	18
7. 総合評価・・・・・・・・	19
8. 今後の研究開発の方向等に関する提言・・・・・・・・	20
III. 評点法による評点結果・・・・・・・・	21
IV. 産業構造審議会評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等・・	22

「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)」技術開発報告書

プロジェクト名	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
行政事業レビューとの関係	(平成27年度 事業番号 0269)
上位施策名	主要政策・施策：科学技術・イノベーションイノベーション 関係する計画、通知等：第四期科学技術基本計画（平成23年8月19日閣議決定） 政策・施策名：5. エネルギー・環境、5-1. 資源・燃料
担当課室	製造産業局化学物質管理課
プロジェクトの目的・概要	
【背景】 石油の精製工程を経て得られる石油製品や精製の過程で生成される物質（以下「石油精製物質」という）には、消費者の身近で使用される製品となる物質も多いが、有害性情報が明らかになっていない物質が数多く存在している。また、2020年までに化学物質の影響を最小化するという国際目標（持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD¹）目標）達成のため、新規化学物質だけではなく、膨大に存在する既存化学物質への対応が必要となっている。また、化学物質の危険性や有害性（一般毒性、発がん性、神経毒性等、以下「エンドポイント」という）の分類基準等の統一化にむけ、2003年に国連勧告として採択されたGHS²の各国における規制への導入も近年急速に進んでいる。このように、これまで有害性の評価が行われていなかった物質も評価対象となり、従来以上に多様なエンドポイントに対応した有害性を評価するニーズが高まっている。 近年、化学物質に暴露された実験動物における網羅的な遺伝子発現変動を測定・解析することで、従来では取得しえなかった情報を得られるようになっており、従来の試験法では検出が困難と考えられるエンドポイントの発現可能性に関する情報の取得が可能となってきている。 【目的】 効果的且つ効率的な有害性評価手法が十分整備されていない毒性エンドポイントとして、特に重要と考えられる「(1) 主要臓器における一般毒性」、「(2) 発がん性」、及び「(3) 神経毒性」について、遺伝子発現変動解析手法等の最新技術を活用し、化学物質の効果的且つ効率的な有害性評価手法を開発すると共に、開発した手法の国際標準化をも図ることで、世界規模で化学物質の有害性評価を高度化し、効果的且つ効率的な試験・評価の実施に貢献することを本事業の目的とした。 【概要】 化審法やREACH規則においてスクリーニング試験として行政利用されている28日間反復投与毒性試験（OECDテストガイドライン No. 407）の臓器等を生体サンプルとして遺伝子発現変動データ	

¹ WSSD：World Summit on Sustainable Development

² GHS：Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals

を取得し、そのデータを解析することにより、単一の動物試験から(1)～(3)の有害性に関する予兆的情報を得る手法を開発した。開発手法のプロトコルについては、本事業で取得したデータとともにウェブ上で公開するとともに、民間からの受託試験に利用している。さらに、肝臓における簡易発がん性予測法については、試験法の OECD テストガイドライン化のために提案文書を作成し、2016 年 10 月現在、各国からのコメント対応を実施しているところである。

将来的には、本事業で構築した手法を行政利用されている 28 日間反復投与試験に組み込みこむことで、これまで毒性エンドポイントごとに個別の異なる動物試験が必要だった有害性評価手法を、1 本の毒性試験でマルチに検出できるようなスクリーニング試験系となる（図 1）。これにより大幅なコスト削減と時間短縮、動物数削減が可能となる。

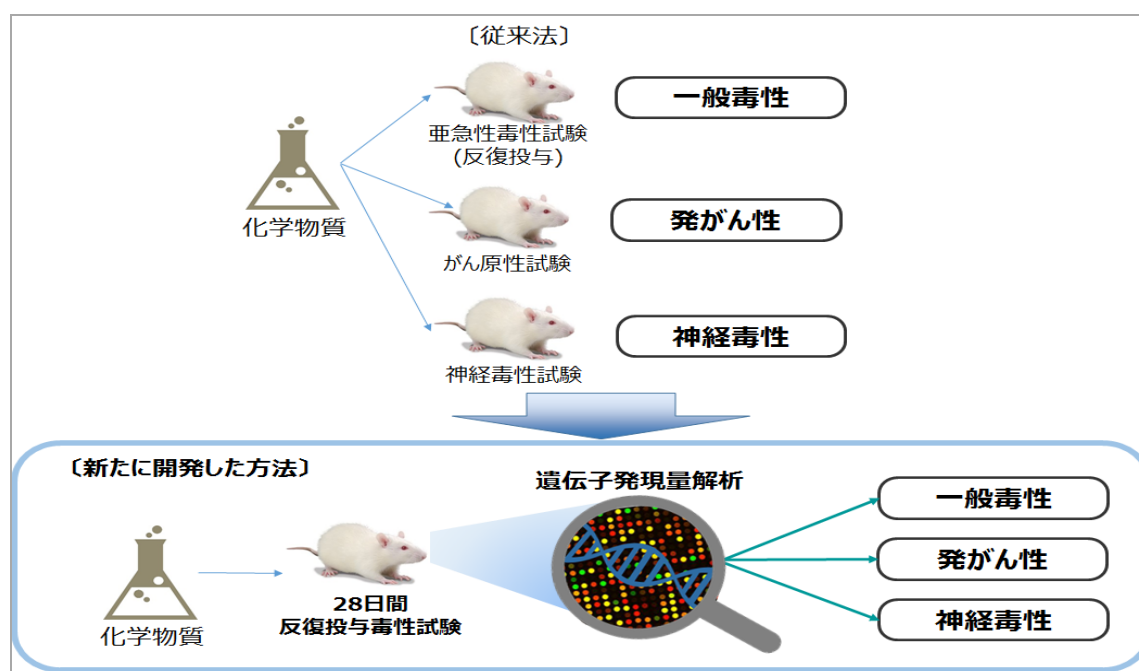


図 1 開発した新規評価方法のイメージ。

〔上位施策の中での位置づけ〕

本事業で開発した手法は、試験費用、試験期間を削減するものであり、石油精製物質を安定供給するための迅速・効率的な評価・管理のための基盤を整備する。また、国内における円滑な化学物質管理の実施が促進されとともに、産業界の国際競争力の向上に資するものである。さらには、本事業で取得した知見等を活用した *in vitro* 試験の開発が促進されることで、産業界における化学物質の開発段階における迅速なスクリーニングが可能となり、より一層の産業界の国際競争力強化の向上が期待できる。

予算額等（委託 or 補助（補助率： ））（単位：百万円）

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 23 年度	平成 27 年度	平成 25 年度	平成 28 年度	一般財団法人化学物質評価研究機構
H25FY 執行額	H26FY 執行額	H27FY 執行額	総執行額	総予算額
153	132	120	751	751

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

1. 事業アウトカム

事業アウトカム指標		
複数エンドポイントの情報を短期間の単一の試験から取得可能になることで、試験費用及び期間を削減できることにより、動物福祉 3R に寄与しつつ、迅速な有害性評価、リスク評価が可能となる。また、国内における円滑な化学物質管理の実施が促進され、石油精製物質の安定供給が可能になるとともに、産業界の国際競争力の向上に繋がる。これらが本事業のアウトカムとなるが、これらは、広く民間利用されることで実現されるものであるため、民間利用件数をアウトカム指標とした。 なお、開発手法は知名度が低いことに加え、標準化（OECD ガイドライン化）されていないことから、現時点での実績件数は少ない。しかし、本来数億円をかけなければならないエンドポイントを数百万円でスクリーニングできる等のメリットから、平成 28 年 10 月時点で、合計 11 件の民間利用を実現しており（目標最終年度の計画値の 10%超）、今後、OECD ガイドラインとなることで、より一層の、民間利用が促進されることが期待できる。 また、本事業では遺伝子発現量データに基づくメカニズム解析を実施しており、今後 <i>in vitro</i> 試験系の開発、さらには <i>in silico</i> 化へつなげられる可能性があり、これが実現されれば、我が国におけるより一層の国際競争力強化に繋がるものとなる。		
指標目標値		
事業開始時（23 年度）	計画：0 件	実績：0 件
中間評価時（25 年度）	計画：2 件	実績：4 件（達成）
終了時評価時（27 年度）	計画：5 件	実績：5 件（達成）
目標最終年度（40 年度予定）	計画：100 件程度	

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

(1) 研究開発内容

ヒト健康影響に対する有害性情報が明らかになっていない物質は多数存在しており、特に重要度の高い(1)主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性、(2)発がん性、(3)神経毒性について、それらの有害性情報を効率的に取得する必要があるが高まっている。一方、現在行われている毒性評価においては、エンドポイントに応じて、それぞれ試験を実施する必要があるが、(1)～(3)等の毒性試験においては、多額の費用、長い試験期間、多くの実験動物を要する。近年、網羅的に遺伝子発現量解析ができることで、従来以上の情報が得られるようになり、動物試験から得られた臓器の遺伝子発現量変化を活用した毒性予測・評価について、国内ではトキシコゲノミクスプロジェクト (TGP) や米国の Next Generation Risk Assessment プログラム等で検討されているが、未だ実用レベルで利用できる方法論は確立されていない。

そこで、本事業では、(1)～(3)の毒性について、遺伝子発現量解析を取り入れた新たな検出方法の開発を行い、プロトコル構築を目指した。

〔解決すべき具体的課題〕

- 現在行われているヒト健康影響に関わる有害性の評価では、動物試験の結果に基づく評価が中心であり、エンドポイントに応じた動物試験をそれぞれ実施しなければならない。ところが、最も長期間の試験となる発がん性では2年間の動物試験となる等、多くのリソース（費用、試験期間、実験動物等）が必要となるため、こうした問題を解決できる効果的かつ効率的な有害性情報を取得する手法の開発が課題となる。
- 発がん性のような長期の試験期間を要する毒性を短期間で検出する必要がある。
- 動物試験削減等の効率化のために、行政利用されている既存の試験を活用する方法を考案する必要がある。



- 化審法やREACH規則においてスクリーニング試験として行政利用されている28日間反復投与毒性試験（OECDテストガイドライン No. 407）を活用する。
- 毒性影響に関連した初期的応答を遺伝子発現量の変化等で捉えられれば、長期毒性等の複数の毒性を短期間（28日間）で検出できる可能性がある。

〔実施内容〕

本事業では、以下を目指して、化審法や欧州の化学品規則（REACH）等でスクリーニング試験として使用されている28日間反復投与毒性試験（OECDテストガイドライン 407）に遺伝子発現量解析を取り入れる評価法開発を実施した。

具体的には以下を実施した。

(1)～(3)の毒性エンドポイントの検出法開発を行うために必要な目的臓器あるいは組織である肝臓、腎臓及び脳（海馬歯状回、帯状回、脳梁、小脳）における遺伝子発現量データの取得法について標準プロトコルを確立した。特に脳については、脳の部位特異的な採材が行えるメタカーン固定法を開発し、プロトコルを確立した。

(1)主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性については、35試験（32物質）の28日間反復投与試験を行い（1、7、14及び28日間の時系列でサンプリング）、数万種類の遺伝子について包括的

な発現量データを取得した。その後、動物実験で得られた毒性所見と遺伝子発現量データとの関係性について、バイオインフォマティクス及び生物学的応答に基づく解析を行い（AOP³として整理）、マーカー遺伝子探索を実施した。これまでに肝臓では単細胞壊死、肝細胞肥大、肝細胞脂肪変性を、腎臓では近位尿細管空胞変性、近位尿細管核濃縮、近位尿細管核大小不同、乳頭壊死について、特徴的に発現変動するマーカー候補遺伝子を選定することができた。さらに、これらのマーカー候補遺伝子群を用いて「主要臓器（肝臓・腎臓）の一般毒性の発現可能性を予測する解析手法」を開発し、プロトコルを作成した。

（2）発がん性については、化学発がんにおいて標的性の高い肝臓及び腎臓に着目し、化審法で行われる28日間反復投与試験で取得した遺伝子発現量データを活用し、長期間投与が必要な発がん性を予測できる“短期発がん性予測手法”の開発を行った。これまでに、35試験（32物質）について28日間反復投与試験を実施し、肝臓及び腎臓の遺伝子発現量データを取得した。肝臓については前身のプロジェクト（NEDOプロジェクト「高精度・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」）で新規の短期発がん性予測手法を開発することができたために、本事業で取得した35試験（32物質）を外部データとして活用し、短期発がん性予測手法の予測精度の確認を行った。また、厚生労働省トキシコゲノミクスプロジェクト（2002－2012年度）で取得され、既に一般公開されている遺伝子発現量データを活用し、本システムに適用し、どの程度の予測結果が得られるかを検証した。さらに、より簡易な手法として定量PCR法による定性的な発がん性予測手法を構築し（一致率：トレーニングデータで82.8%（24/29）、バリデーションデータで86.4%（19/22））、プロトコル及びOECDへ提案するためにPreliminary SPSF⁴案を作成した。また、予測遺伝子と発がん性との関係を明らかにするために、発がんが起こるまでの動物試験（18週間）を実施し、世界で初めて発がんに至るまでの経時的な遺伝子発現量データを取得するとともに、発がんに至るまでの過程についてA0案として整理した。腎臓については、35試験（32物質）の遺伝子発現量データと腎臓発がん性との関連性をバイオインフォマティクス技術により解析し、これまでに腎臓発がんに関連したマーカー候補遺伝子を選定することができた。さらに、これらのマーカー候補遺伝子群を用いて腎臓における短期発がん性予測手法を開発し、プロトコルを作成した。

（3）神経毒性については、対部位によって役割が異なる脳と言う複雑な組織における遺伝子の発現変動によって神経毒性を捉えることができるかを確認する必要がある、本事業では遺伝子に基づく評価法の実現可能性を検討するフィジビリティ研究を中心とした。本項では、神経毒性だけでなく発達神経毒性も視野に入れ、発達期だけでなく成熟動物でも新生・分化が継続している、中枢神経系において重要なニューロンやグリアに着目し、作用既知の異なる5物質について発達期暴露（妊娠6日目から授乳終了時までの母動物投与を介した暴露）及び28日間反復投与試験（生後5週齢ラットを用いた28日間投与）を行い、着目している脳の4部位（海馬歯状回、帯状回、脳梁、小脳）の遺伝子発現量データを取得した。また、発達期暴露と28日間反復投与試験で発現変動した遺伝子群を比較して、ライフステージが異なる脳サンプルにおいて共通に変動する遺伝子群を選定し、神経毒性のマーカー候補遺伝子を探索するとともに、その免疫組織学的な検出方法等を構築した。さらに、取得したデータで可能な範囲で、神経毒性評価手法を構築し、プロトコル案を作成した。

³ AOP: Adverse outcome pathway. 有害影響（Adverse outcome）が現れるまでの過程を分子初期イベント（Molecular Initiating Event）、キーイベント（細胞応答、臓器応答）のパスウェイを描いた概念図

⁴ Preliminary SPSF: OECD加盟国等にテストガイドライン化への関心等の意見を募るための様式

主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性及び発がん性については、ウェブページに本事業で取得したデータ、構築したプロトコル及び解析ツールを公開している。また、Preliminary SPSF は 2016 年 6 月に OECD へ提出し、2016 年 10 月現在、各国コメントを受領し、コメント対応を行っているところである。

本事業で構築した毒性判定もしくは予測手法を行政利用されている 28 日間反復投与試験に組み込みこむことで、これまで毒性エンドポイントごとに個別の異なる動物試験が必要だった有害性評価手法を、1 本の毒性試験でマルチに検出できるような試験系となる（図 1）。これにより大幅なコスト削減と時間短縮、動物数削減が見込まれ、さらに遺伝子発現量をベースにした測定法により定量性が高く、かつメカニズムベースの毒性評価ができることが期待される。

（２）事業アウトプット

事業アウトプット指標		
本事業における目標は「28 日間反復投与試験の動物サンプルから取得した遺伝子発現変動データを活用して有害性を予測する手法の開発」であり、一般に利用できる環境整備が必要であるため、以下を事業アウトカム指標として設定した。 ・ 本事業で開発したプロトコル数 ・ 本事業で開発した評価法の OECD への提案数 本事業で作成したプロトコルは 5、開発した評価法の OECD への提案数は 1 である。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：0	実績：0
中間評価時（25 年度）	計画：0	実績：0
終了時評価時（28 年度）	計画：6	実績：6（達成）

＜共通指標実績＞（H28 年 10 月時点）

論文数	論文の被引用度数	国際標準への寄与 ^{*1}	プロトタイプの作成 ^{*2}
26 報 （うち 3 報は投稿中）	69 報	3	5 件

*1：国際貢献への寄与

- ・ OECD 会議（EAGMST 会議^{*2}）での発表 2 回
- ・ Preliminary SPSF 提出準備

*2：プロトタイプの作成

肝毒性／腎毒性／肝発がん性／腎発がん性／神経毒性

＜その他＞

- ・ 公表プロトコル 4 件
肝毒性／腎毒性／肝発がん性／腎発がん性
- ・ 学会発表（件数、H28 年 10 月時点） 合計 53 件

国際学会 （口頭発表）	国内学会 （口頭発表）	講演等	国際学会 （ポスター発表）	国内学会 （ポスター発表）
5*	7	7	10	24

*：OECD 会議での発表 2 回を含む

3. 当省(国)が実施することの必要性

①多様な研究機関の結集

- ・本研究開発は、迅速活高効率な安全性評価手法を開発するものであり、その先導性ゆえ、基礎研究レベルのシーズを有する研究機関、大学を結集させて取り組む必要がある。

②知的基盤の形成に資する研究開発

- ・本研究開発は、国内の化学物質管理の円滑な実施に資する研究開発であり、開発する安全性評価手法は、公平、中立な手法として信頼性を確保していくことが求められる。

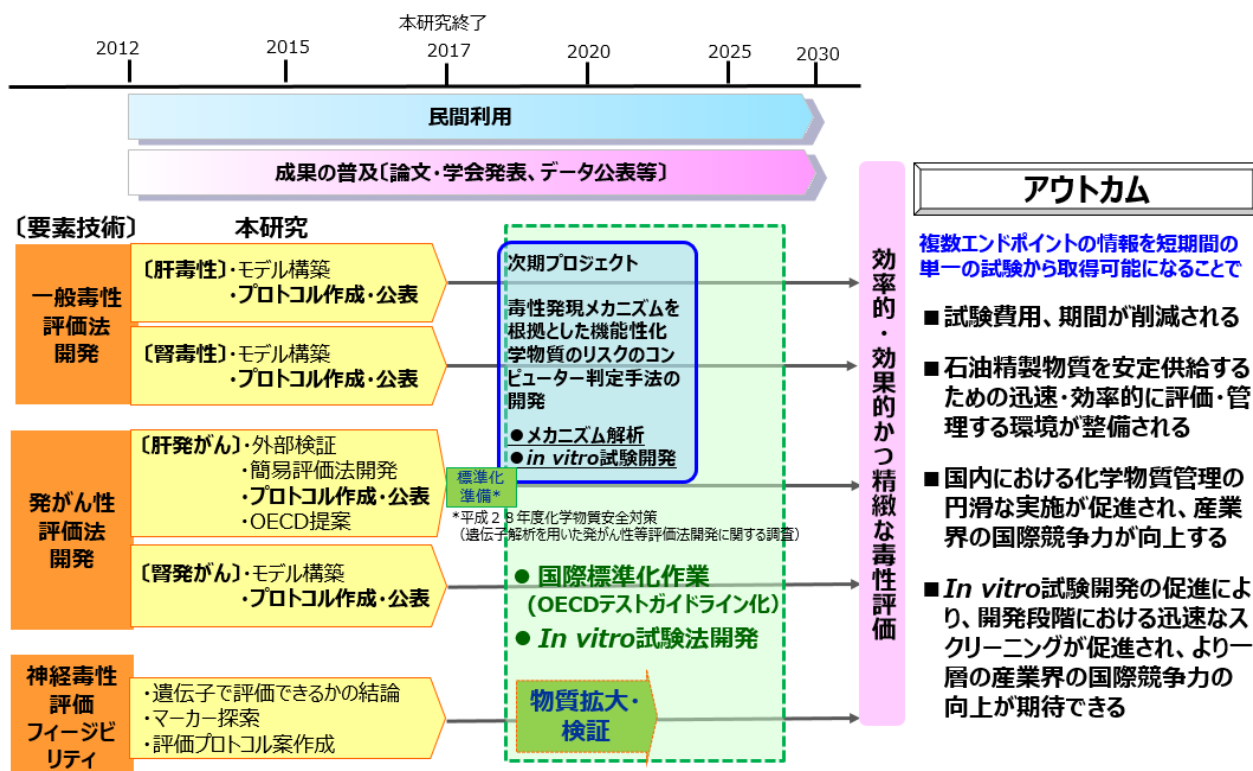
③国際競争力強化のための国際ルールづくり

- ・本研究開発は、行政的な取組みでの活用も想定しつつ、産業競争力を強化することを目的として国際標準化を目指すものであり、国が先導して開発を推進すべきものである。

以上のことから、本研究開発プロジェクトは、国が主導的に取り組むことが適当である。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

本事業で開発した評価手法は、広く民間利用されることにより、化学物質管理の円滑な促進、産業界の国際競争力強化に繋がる。そのためのロードマップを以下に示す。



〔アウトカム〕

複数エンドポイントの情報を短期間の単一試験から取得可能になることで、以下のアウトカムが得られる；

- ・試験の費用、期間が削減される。
- ・動物福祉 3R に寄与した、迅速な有害性評価、リスク評価が可能になる。
- ・石油精製物質を安定供給するための迅速・効率的なリスク評価や管理の環境が整備される。

- ・ 自主管理を含めた、国内における円滑な化学物質管理の実施が促進され、産業界の国際競争力の向上に繋がる。
- ・ 本事業で蓄積したデータ及びメカニズム解析の結果等を活用した *in vitro* 試験法、さらには *in silico* 評価法が構築されることで、より一層の産業界の国際競争力強化とともに、円滑な化学物質管理が促進される。

〔アウトカム達成に至るまでのこれまでの取り組み〕

開発手法が OECD のテストガイドラインになることで、行政におけるデータ受入れが促進され、より広範囲に活用されることが強く期待できることから、その実現に向けた取り組みを実施している。一方、実験動物を用いた試験法の OECD テストガイドライン化には、10 年相当の時間を要することから、ガイドライン化されていなくとも、民間利用を促進するための取り組みを実施してきた *in vitro in silico*

国際標準化（OECD テストガイドライン化）についての実施事項を以下に示す。

◆民間利用に向けた取り組み

- ・ 公開講座等
 - － CERI 寄附講座 九州大学（公開）
 - － 日本動物実験代替法学会学術大会市民公開講座（公開） 等
- ・ 論文及び学会発表
 - － シンポジウム「経産省プロジェクト ARCH-Tox⁵研究成果報告会 ―毒性評価のパラダイムシフトに向けて―」（日本動物実験代替法学会第 28 回大会・横浜）
 - － シンポジウム「経済産業省プロジェクト 新規反復投与毒性試験代替法の開発：ARCH-Tox」（第 43 回日本毒性学会学術年会、名古屋）
- ・ データの公表
 - － 取得した毒性データの公表

有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）/HESS-DB（前 METI-PJ で開発）にて 2015 年 7 月に公開済み⁶
 - － 取得した遺伝子発現量データの公表⁷
- ・ プロトコルの公表⁷
- ・ 受託試験の実施（2016 年 10 月時点の民間利用実績：11 件）

◆OECD テストガイドライン化に向けた取り組み

民間利用に向けた取り組みに加え、以下を実施した。

- ・ OECD EAMGST⁸での発表（4 遺伝子で肝臓における発がん性を予測できることに好印象）
- ・ OECD への提案（Preliminary SPSF⁴の提出）

⁵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の呼称

⁶ http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess_update.html

⁷ http://www.ceri.j.or.jp/research_assistant_project/tox_omics.html

⁸ EAMGST: Meeting of the Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics

◆今後の予定

- 定量 PCR 法による発がん性予測についての標準化作業準備
「平成 28 年度化学物質安全対策(遺伝子解析を用いた発がん性等評価法開発に関する調査)」において、以下を実施する。
 - － 試験結果の受入れ基準策定
 - － 検証試験のための被験物質選定
 - － Preliminary SPSF への各国からのコメント対応等
- H29 年度以降の経済産業省のプロジェクトにおいて、メカニズム研究等の実施を提案する。

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

1) 研究開発計画

本事業では、限られた期間及び費用の中で複数のエンドポイントについての試験法開発を進める必要があったことから、開発を行うためのデータの少ない腎発がん及び腎毒性を中心とした被験物質選定・動物試験をする方針を早期に決定されるとともに、神経毒性については遺伝子発現量解析により神経毒性が評価可能であるかを確認するフィージビリティと位置づけた研究開発が進められた。

主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性及び発がん性に関する開発については、基本計画が前倒しに進められ、事業の早い段階（3年目）までに22物質/25試験が実施されたことで、当初予定よりも早く中間評価時点でプロトタイプ構築に至ることができた（当初予定は、遺伝子発現量データ取得報の構築、データ取得及び遺伝子絞込みまで）。最終年度までの5年間で35試験/32物質の試験を実施、試験法構築だけでなく、外部データを用いた検証までが行われた。

神経毒性については予定通り、中間評価時点までに遺伝子発現量解析により神経毒性評価が可能であるかを結論し、事業終了時までには得られた科学的知見に基づく方法論が確立された。

なお、当初の基本計画には、免疫毒性の検出方法の開発を含んでいたが、フィージビリティスタディとして、免疫関連組織を対象とした遺伝子発現量解析と表現型の変化から免疫毒性影響評価手法の開発を検討されたが、免疫毒性影響評価を行う上で最も重要な臓器と想定された脾臓での影響評価手法の確立が困難と考えられる結果となり、外部有識者による研究開発推進委員会（平成25年2月開催）でのコメント等を踏まえ、PL及び経済産業省は当該毒性の検出方法の開発に関し、現時点において技術的に困難であると判断され、本基本計画から削除された。

2) 開発研究実施者の適正

本事業の開発研究実施者は一般財団法人化学物質評価研究機構及び国立大学法人東京農工大学である。一般財団法人化学物質評価研究機構は、前身のプロジェクト(NEDO プロジェクト「高精度・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」)に参画して、高品質な遺伝子発現量データの取得やバイオインフォマティクス技術を用いたデータ解析による試験法開発に従事した実績があるとともに（特許取得等）、経済産業省で実施した内分泌かく乱作用物質に関わる試験法の開発事業において、複数の試験法開発及びOECDテストガイドライン化⁹に貢献している。このように、遺伝子発現解析に基づく試験法開発の実績だけでなく、開発試験の標準化（OECDガイドライン化）に向けたノウハウを有しており、本事業の実施者としての適正がある。また、国立大学法人東京農工大

⁹ ヒト健康影響に関するガイドラインへの貢献；

[Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists](#)

[Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals](#)

[Test No. 493: Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor \(hrER\) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity](#)

[Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay](#)

[Test No. 441: Hershberger Bioassay in Rats](#)

[Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents](#)

[Test No. 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents](#)

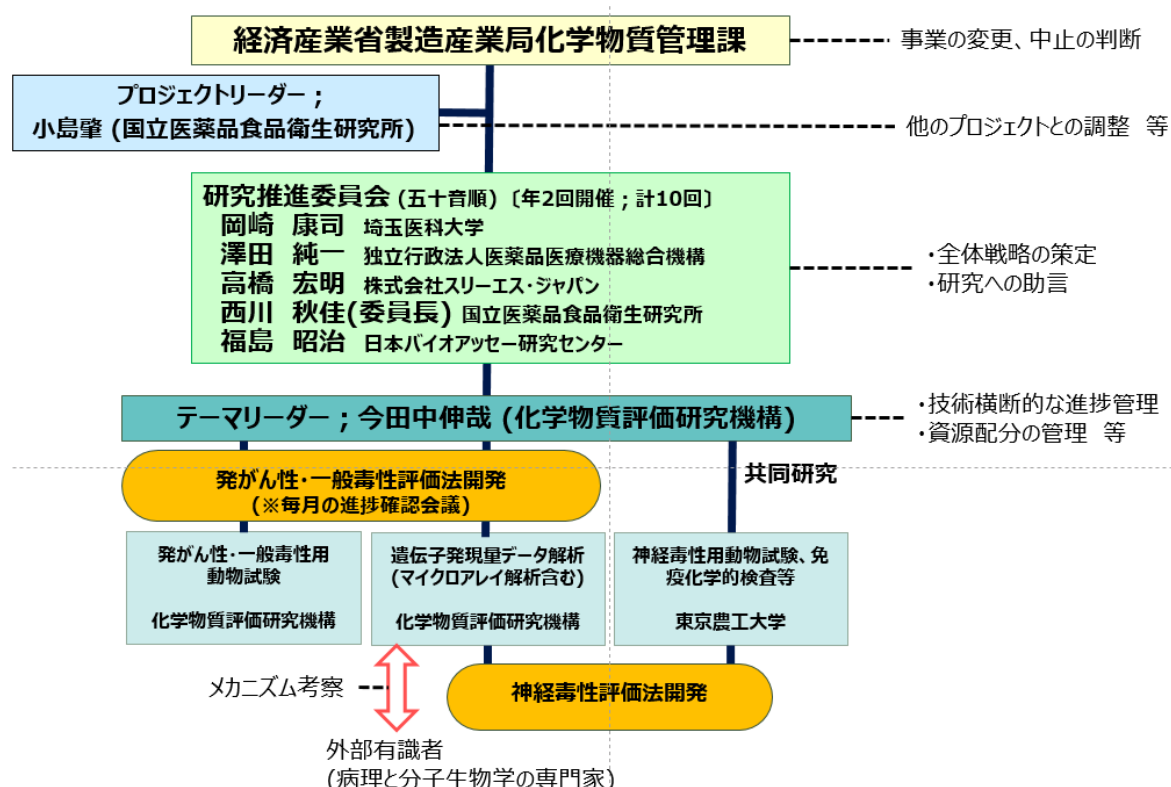
学では、神経毒性や発がん性等について病理学的手法だけでなく、オミクス技術を含む分子生物学的アプローチを取り入れた研究を実施しているとともに、化学物質の有害性評価にも精通しており、本事業の実施者としての適正がある。

3) 研究開発の実施体制

本「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」には、本事業「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」と「研究開発項目② 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 *in vitro* 試験法の開発」の研究開発項目がある。事業全体としての事業統括及び研究開発項目間の調整を行うプロジェクトリーダーとして、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の小島肇室長が経済産業省により指名され、以下に示す実施体制の下、研究開発を実施した。

プロジェクトリーダーの下には、専門家から構成される研究推進委員会を設置し（年2回（計10回）の開催）、全体戦略の策定、研究への助言を受けつつ研究開発を進めた。研究推進委員会のコメント等は実施計画に柔軟に反映した。本事業のテマリーダーとして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の今田中伸哉所長を配し、技術横断的な進捗管理、資源配分の管理等を行った。一般財団法人化学物質評価研究機構で実施される研究テーマについては月に1回程度、国立大学法人東京農工大学で実施される研究テーマについては3ヶ月に1回程度の頻度で進捗確認を行うとともに、研究関係者間での開発促進のための議論を行った。さらに、本事業において、生物学的アプローチによる遺伝子選定を行う際、メカニズム考察が必要となったため外部有識者との個別ディスカッションを計5回実施した。

なお、以下に示す体制は形式的にはなくなるが、プロジェクトリーダーや研究推進委員会の有識者等とは密接なコンタクトが可能であり、実質的には本体制が維持できる。



4) 国民との科学・技術対話の実施などのコミュニケーション活動

本事業では国民とのコミュニケーション活動の一環として、計 7 件の講演等を実施し、分かり易く国民に説明し、コミュニケーションする機会を設けた。以下に実施した講演の例を示す。

武吉正博. 新規経済産業省プロジェクト「遺伝子プロジェクト」 第 24 回日本動物実験代替法学会学術大会. 市民公開講座「日本における代替法研究の新しい胎動」, 2011, 宮城.
松本博士. 遺伝子発現変動を用いた化学物質の毒性予測. CERI 寄附講座 九州大学大学院工学研究院応用化学部門 「先端材料化学 ～設計・構造・物性から機能化まで～」, 2012.
齋藤文代. 遺伝子発現量データを用いた新たな毒性評価方法の開発 第 17 回化学物質評価研究機構研究発表会, 2012.

5) 資金配分

本事業の平成 23 年度～27 年度の資金配分を以下に示す。適切に研究成果を出すことができたことから、配分は妥当であったと考えられる。

(千円, 税込み)

	H23	H24	H25	H26	H27	合計
一般毒性及び発がん性に関わる動物試験、遺伝子発現量解析等 [一般財団法人化学物質評価研究機構]	151,935	141,664	133,791	119,347	108,638	655,376
神経毒性に関わる動物試験、免疫組織学的検査等 [東京農工大]	20,790	16,729	18,994	12,960	11,361	80,835
免疫毒性に関わる動物試験等	7,350	6,982	—	—	—	14,332
合計	180,076	165,376	152,786	132,307	120,000	750,545

6) 社会経済情勢等周囲の状況変化への柔軟な対応

事業方針を大幅に変更する状況変化はなかったが、OECD テストガイドライン化において AOP が求められる傾向が強くなったことから、事業最終年度に遺伝子発現データに基づくメカニズム考察等について AOP として整理した。本対応は今後、*in vitro* 試験法整備等において着目すべき機序を明らかにする等の観点において有用な材料となる。

7) 知財への考え方

本プロジェクトにより開発した試験手法は OECD ガイドライン化等による国際標準化により幅広く普及させることを前提としているため、積極的な特許出願は行わない方針とした。

6. 費用対効果

一般毒性、発がん性及び神経毒性の試験法開発を目的に、本事業では総額約 7 億 5,000 万円が投入されている。

ここで、本事業で開発した試験法は 28 日間反復投与毒性試験に組み込んでいることからスクリーニング試験として位置づけることが適切であり、現行の確定試験を代替するものではない。しかし、従来は個別の試験で評価を行わなければならなかった試験を一つの動物試験に集約できることが本事業で開発した手法の最大のメリットである。

遺伝子発現解析による発がん性評価は、事業者による自主管理を目的とした利用が多い。一般に、発がん性の評価を行う場合、遺伝毒性発がん性物質については、通常 Ames 試験や *in vivo* の小核試験、遺伝子組換え動物を用いた試験等で評価される（ただし、Ames 試験については、通常の社内スクリーニング、規制対応等で実施されていることが想定されるため今回の試算には含めない）。一方、非遺伝毒性発がん性物質については、現行では *in vitro* の評価のみでは難しく、中期発がん性試験が唯一の試験である。仮に、本事業で開発した遺伝子発現変動を用いた評価を新規化学物質のスクリーニング毒性試験である 28 日間反復投与毒性試験に組み込んだ場合、定量的な発がん性評価に必要な追加費用は 250 万円程度であり、発がん性スクリーニングではあるものの、大きくコストダウンすることができる（Ames 試験を除く現行の *in vivo* 試験の総額を 2,000 万円とすると、1,750 万円の削減となる）。仮に 50 物質について、本事業で開発した発がん性スクリーニングを実施すると、総額 7 億 5,000 万円が削減され、50 物質の民間利用で、投資額を回収できることになる。

発達神経毒性については、従来、スクリーニングの評価対象として明確に扱うことができなかった。しかし、本事業で考案した方法論を実用化レベルにすることができれば、一般毒性や発がん性を評価するスクリーニング試験において、発達神経毒性についても評価が可能になる。発達神経毒性評価が可能になることの、明確な費用対効果を試算することはできないが、従来評価できなかった項目が、追加のサンプル解析をするだけでスクリーニング可能になることのメリットは非常に大きいものとする。

一般毒性については、専門家による判断を行うとしながらも、ニーズに応じて客観的な指標も提供できるようになったことで、スクリーニングにおける優先順位付けが容易になった。また、最大の利点としては、*in vivo* データに基づき、マーカーになる遺伝子を特定できたことであり、今後、*in vitro* 化、*in silico* 化する際の標的となる情報を提供できるようになり、これらの標的を活用することで、より一層の *in vitro* 化、*in silico* 化を促進することができ、本事業の副次的ではあるが、今後の研究開発に大きく貢献する成果と考える。

Ⅱ. 外部有識者（評価検討会等）の評価

1. 事業アウトカムの妥当性

本事業の成果により、国際的に動物実験の基準理念である3R原則が求める状況も背景とし、工業用化学品の開発段階における安全性やリスクを評価するうえで大幅なコスト削減が可能となり、特に多品種少量生産型の国内化学産業にとっては国際競争力の強化が期待される。本成果は国際的にも認知され、広く普及することが重要であるため、民間で広く利用されることを事業アウトカムの評価指標としている点は妥当である。

また、新規手法の利用を促進することは難しいと思われるため、まずは国内でのガイドライン化や国際標準化を行い、各国に本手法を普及して利用実績をつくることが求められる。そのためには非営利機関を活用して実用性評価を実証していくことも必要である。

一方で、現時点ではガイドライン化や国際標準化に向けた今後の取組が曖昧であるため、その具体化が必要である。今後の取組には本手法について実験方法の適正化を含めて作用機序に関してさらに踏み込んだ解析が含まれるべきである。

【肯定的所見】

- ・（A委員）本事業は化学物質の毒性について、複数のエンドポイントの情報を単一試験から取得可能にすることを評価手法の開発を目的としている。現在の世界状況を鑑みるに事業アウトカムが実現した場合、化学物質評価についてのコストが著しく削減されることが期待されることから、国内における化学物質産業の国際競争力の強化は間違いないと期待される。
- ・（C委員）本事業については、工業用化学品の開発段階におけるリスク評価を実施するうえで本来必要なものであり、国際的に3Rが求められている状況でアウトカムの妥当性は十分評価できる。
- ・（D委員）「日本経済や国際競争力、問題解決に与える効果」を目指して、研究は注意深く進められているが、結果の実地応用（アウトプット）を考えるとまだ十分ではない。今後の展開が待たれる。
- ・（E委員）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を目指す本事業においては、研究成果が国際的にも認知され、普及することが重要な事業アウトカムになる。この観点から本事業の研究成果が民間で広く利用されることを事業アウトカムの評価指標とすることは妥当と考えられる。

【問題点・改善すべき点】

- ・（A委員）事業アウトカム評価指標として民間利用件数を設定しているが、新規手法の場合、民間企業利用を促進することは難しいと思われる。事業アウトカム実現のためには、法整備を含め非営利機関にてその実用性評価を具体的対象について実施することも必要である。
- ・（B委員）OECDのガイドラインになることを前提で、事業アウトカムの予測をしているが、OECDガイドラインとなるかどうかは不透明なので、同ガイドライン化に向けて努力する必要がある。
- ・（C委員）OECDのみならず各国各機関に本手法を普及し利用実績をつくることが求められる。
- ・（D委員）発がん性の評価には、例えばWHO/IARCでは長期動物実験結果が得られなくても、MOAによる判定を重視してきている。その意味で本事業は重要な意味を持つが、現状では網

羅的解析の域を出ていない。この意味でさらに踏み込んだ解析を期待する。また、実験が雄のみで実施されたのはこの方法のグローバル化（経済の国際競争力に資する）を考慮するうえで弱点となる。

- ・（E委員）民間において一般的な化学物質の毒性評価に広く利用されるためには、先ず本邦におけるガイドライン化あるいは国際標準化が重要と考えられる。現在、肝発がん予測法がOECDに提案されているが、その他の研究成果についての標準化に向けた今後の取り組みが曖昧である。

2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性

肝臓・腎臓が標的臓器となる一般毒性、発がん性及び神経毒性である毒性エンドポイントの選択は妥当であり、これらに対応するマーカー遺伝子を選定できたことは評価できる。これにより、細胞レベルの情報と病理所見という生体内で階層が異なる現象を連結可能にしていることは、動物実験の代替となる毒性評価の発展に大きく貢献するものである。将来的には各国でこのような新技術を活用して有害性評価に取り組めるよう、本成果をOECDに提案して国際的な普及に努めている点は評価できる。

一方で、普及にあたっては、一般毒性の予測技術を28日間反復投与毒性試験に組み込むことのメリットを明確にしておくとともに、技術的には代謝、抱合化、蛋白結合等の要素を含めた詳細な作用機序の解明が必要となる。また、遺伝子発現データを解析する機械学習モデルとして、関連ベクトルマシン（RVM）も検討すべきである。

【肯定的所見】

- ・（A委員）肝臓・腎臓それぞれについて一般毒性や発がん性のマーカー遺伝子を選定したことは評価できる。各種疾病等においても、まずはマーカー遺伝子の選定が重要な第一ステップであることから、毒性評価分野でもこのマーカー遺伝子を選定できた事は極めて大きな成果であると言える。今後は選定したマーカー遺伝子の精度について、より詳細な研究が行われることを期待する。また、MoA/AOPという異なった形式の情報（論文情報、発現情報、病理所見）を統合した新規手法を開発しており、細胞レベルの情報と病理所見という生体内で階層が異なる現象を連結可能にしていることは、今後の毒性評価に大きく貢献すると思われる。
- ・（C委員）化審法の場合、対象が本来生理活性を追求したものではなく、ほとんどのケースは肝臓、腎臓が標的臓器となる一般毒性および発がん性さらに神経毒性であり毒性エンドポイントの選択の妥当性は評価できる。また対応するマーカー遺伝子も妥当なものと思われる。
- ・（D委員）アウトカムは雄だけの結果であることからやや足りない感があるが、ほぼ達成されている。しかし、これを実地使用に移行するには充分では無い。
- ・（E委員）多くの化学物質の有害性を評価するためには、高い効率性と低コスト性を兼ね備えた新しい有害性評価技術の開発が必須となる。加えて、新しい技術を利用し、各国が連携して有害性評価に取り組む必要がある。本事業は、開発する新技術に求められる条件を明確にし、プロトコルの公表あるいはOECDへの提案を通じて新技術の普及に努めている点で評価できる。

【問題点・改善すべき点】

- ・（A委員）アウトプット指標として発現変動データの取得を取って設定する必要性が薄い。マイクロアレイによる発現データ取得は既に手法も確立しており、かつマウスの腎臓や肝臓細胞の発現

情報取得については、すでに多くの知見が得られている。よって、本データ取得は当然実施すべき案件であり、あえてアウトプット指標にする必要はなかったと思われる。SVMを使用するのであれば、特徴量抽出をもっと機械学習的に実施してもよかったように見える。実際には行っているかもしれないが、2クラス分類を複数回行っていることから検定をしているかも不明。本事業の目的からすると多クラス分類を可能にするRVM等の手法も検討すべき。

- ・(C委員) メカニズムベースとしては化学物質は到達部位までの間に代謝、抱合化、蛋白結合等の要素が加わりAOP上の別の要素として今後、検討が必要では。
- ・(D委員) 雌のデータが必要。MoA解析による発がん評価を加える。
- ・(E委員) 発がん性及び発達神経毒性予測技術については明確なメリットが示されているが、肝毒性及び腎毒性予測技術を28日間反復投与毒性試験に組み込むことのメリットをどのように主張したいのかが曖昧である。現状では費用面及び作業面からみると負担増となる。遺伝子発現データからは毒性予測に係る貴重な情報が得られることは理解できたので、実際の試験デザインの中にどのような位置付けで肝毒性及び腎毒性予測技術を組み込み、それによりどのようなメリットが引き出されるかを明確にすべきである。特に国際的標準化を目指すならば重要な点と考える。

3. 当省(国)が実施することの必要性

本事業の成果は、国内化学産業の競争力強化につながり、また、きわめて科学的に公正な評価システムとしての共通基盤であり、今後の長期的でオープンな議論を要するガイドライン化や標準化さらには政策的利用も見据えると、国が主体となり技術開発を推進することは必要である。

また、民間企業においてもこのような開発に取り組むインセンティブがあり、多様な研究シーズを保有していることから、国の呼びかけにより、幅広く企業、研究機関を参加させて研究項目の拡充を図る余地があったと思われる。

【肯定的所見】

- ・(A委員) 本事業の目的である新規毒性評価システムは、直接企業利益につながるものではないが、大局的には化学物質産業界の基盤となる評価技術であり、中長期的には大きな国益をもたらるのである。よって、本事業のような研究開発は、国が主体となり技術開発を推進するとともに、法整備や、国際標準化を見据えることが重要である。
- ・(D委員) まだ完成していないので評価は難しいが、アウトプットへのある程度の展開は可能である。
- ・(E委員) 民間企業での研究活動については、主に継続性及び研究成果の普及の点が課題となる。本邦でのガイドライン化、更には国際標準化を考えた場合は、研究成果の公表と長期に渡るオープンな議論が必要になる。これらの観点から、国が本事業を実施したことは適切と考えらえる。

【問題点・改善すべき点】

- ・(C委員) 国(経済産業省)が実施する理由について民間企業が十分な研究開発が実施されないことやインセンティブが期待できないというのは違和感があり、国が実施する理由に直接つながるものではない。実際に製薬会社や一部の総合化学会社は実施しているし、コントラクトラボでも取り組んでいる。国が実施することの意義は、日本の化学産業の競争力を強化し産業振興につながり、さらにきわめて科学的に健全(客観的に公正な)な評価システムが構築できることを必要

性とすべきである。

- ・(D委員) M○Aを考慮した分析が望まれる。
- ・(E委員) 本事業の予算規模であれば、もう少し幅広い研究機関／研究者の参加を検討し、研究成果の拡充を図る余地があったのではないかと考える。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性

国際標準化を目指して様々な取り組みを積極的に実施していることは評価できるが、OECDテストガイドライン化に向けたステップ・バイ・ステップの展開については、さらに具体的な実施計画が求められ、各国専門家との科学的な意見交換を通じて本成果の信頼性を確立していく必要がある。またその中には実験手法や作用機序に基づく本手法の適用範囲の検証も含まれる。

【肯定的所見】

- ・(A委員) 国際標準化を目標とし、様々な取り組みを積極的に実施していることは評価できる。取得データを積極的に公開しており、国の事業成果について真摯に実施していると評価できる。
- ・(C委員) OECDテストガイドライン化に向けたステップ・バイ・ステップの展開については更に具体的な実施計画の策定（定量PCR法による発ガン性予測標準化作業）が求められる。一般毒性、神経毒性は合わせて、各国の専門家との科学的な意見交換を通じ、内容を確立していくこと。
- ・(D委員) 実地応用となると雌にあてはまらない可能性があり実用には時期尚早の感があるが、動物の使用を最小限にした高い確率で発がん性を判定できる網羅的遺伝子解析法に道をつけたことは評価できる。
- ・(E委員) 本事業の成果をもとに、引き続き新たな技術の開発が計画されていることは、評価できる点と考える。

【問題点・改善すべき点】

- ・(A委員) 5年間のプロジェクトとしては、論文発表数と学会発表数（特に海外）が少ないように見える。ただし、本事業は国際的に競争している部分もあると思われるので、発表できない内容が多かったのかもしれない。
- ・(D委員) 雌ラットにも応用できるか、データの追加または現状で雌にも応用できるか検証する漬用がある。M○Aとの関連も検証が必要。
- ・(E委員) 現在OECDに提案している試験法を含め、研究成果の国際標準化に向けたフォローアップ作業に対応する体制作りが必要と考えられる。

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性

動物試験と発現解析を同一機関で行うことでうまく情報共有がなされるなど概ね適切に実施されている。

一方で実地応用へのスキームを含め事業アウトカム達成までの体制については明確になっていない印象がある。そのため、国際標準化に向けて今後はITやADME等の他分野の専門家や研究機関との連携も含めた体制づくりが必要である。

【肯定的所見】

- ・（Ａ委員）大きな体制としては特に問題ない。研究開発実施者のうち、動物試験と発現解析を同一機関で行うことで情報共有がうまくできていたのではないかと。
- ・（Ｃ委員）開発計画、実施者等適正である。実施体制として外部有識者は、ＩＴやＡＤＭＥの専門家等も加えておくべきかと。
- ・（Ｄ委員）開発工程においては問題はない
- ・（Ｅ委員）概ね研究開発計画に従って研究が遂行され、目標値も達成している。これらは、マネジメント組織が適切に設置され、能力のある研究開発実施者が配置されたことの反映と考える。

【問題点・改善すべき点】

- ・（Ａ委員）遺伝子発現データ取得に関しては、既に多くの研究機関も実施しており、各種モデル生物での発現データ取得に関する技術・知見も相当量蓄積している。同一機関で実施するメリットも数多くあるが、このような専門の研究者や機関とも連携することでもっと多くのデータ取得・知見抽出が可能であったと思われる。
- ・（Ｃ委員）当初基本計画にあった免疫毒性の開発は、脾臓での影響評価が困難である理由で削除されているが、免疫毒性自体は重要なエンドポイントであり他の毒性とも関与することから再検討の余地はないか。
- ・（Ｄ委員）実地応用へのスキームがはっきりしない
- ・（Ｅ委員）事業終了後における、事業アウトカム達成までの間の研究開発の実施・マネジメント体制については、明確になっていない印象を受けた。

6. 費用対効果の妥当性

現時点では具体的な議論はできないが、本成果が国際標準化されることにより費用対効果は十分に認められると考えられる。

【肯定的所見】

- ・（Ａ委員）本事業が社会実装された場合、化学物質開発の時間と費用の両方を削減するのみならず、化学物質を材料とした製品開発へも波及効果が期待される。事業アウトカム実現のために、本事業アウトプットの社会実装にむけた取り組みを期待する。
- ・（Ｃ委員）発ガン試験のみならず一般毒性、神経毒性全体で１ユニット１．５億円から２億円くらいが相場ではないかと思う。コストダウンとしてはもう少し大きく見積もれるはず。ただし、本来発がん性は、各国の登録、申請において義務付けられているケースもあり、本法が採用されて始めて議論できる。スクリーニングレベルでの費用対効果は、化審法のカバーする工業用化学品のなかで議論すべきかと。
- ・（Ｄ委員）アウトプットが明確でない。その意味で費用対効果の評価は難しい。
- ・（Ｅ委員）発がん性予測手法が国際標準化されることだけでも、費用対効果は十分に認められると考えられる

【問題点・改善すべき点】

- ・（Ｄ委員）今後アウトプットに向けての戦略が求められる。
- ・（Ｅ委員）標準化されるためのバリデーションが実施されておらず、実際に期待する費用対効果が

得られるかは未定である。

7. 総合評価

事業アウトプットの目標はいずれも達成され、事業アウトカムの達成に向けて国際標準化の取り組みも開始されており評価できる。

今後はOECDテストガイドライン化に関連する取組が中心となるが、その中には医薬品・農薬等の所轄官庁や研究機関との連携、内外の毒性学会での発表や研究者・企業との情報交換の活発化、国際動向の常態的なモニタリングが含まれるべきである。また、技術的には作用機序との相関性の検証、バリデーション試験等のフォローアップが重要となる。まずは、これらの作業に対応できる体制作りを行うべきである。

【肯定的所見】

- ・（A委員）全体的に良く設計された戦略で行われた事業であり、毒性評価指標となりうるマーカー遺伝子の選定等の特筆すべき成果も得られている。毒性評価で困難な、遺伝子発現と病理所見を統合したMoA/AOPモデルの構築など、今後の毒性評価に必要な技術基盤開発を行っている。
- ・（B委員）本事業の目的、目標は明確である。
- ・（C委員）本開発プロジェクトの目的、手段、必要性などいずれも妥当と考える。
- ・（D委員）アウトカムについては一定の結果が得られているが、雌についてデータが無い。また解析結果においてMoAとの相関がなされていない。
- ・（E委員）国主導で進めるべき重要な事業であると考え。事業アウトプットについては、いずれも目標を達成しており、特に肝発がん性簡便予測法については国際標準化に向けた取り組みが事業期間内に実施されたことは評価できる。事業アウトカムの指標である民間利用件数も目標を達成しており、研究成果の実用化に対する実績が示されたことは評価できる。

【問題点・改善すべき点】

- ・（A委員）毒性研究者だけでなく、遺伝子発現解析や情報解析等についても専門家と連携することで、さらなる成果を上げることができたのではないか。
- ・（B委員）得られたデータを分類する場合、境界領域となる物質の取扱についても検討することが望まれる。
- ・（C委員）民間企業との情報共有、実態把握をしっかりと行うこと。また本分野の国際的な動向を常にモニタリングされたい。OECDテストガイドライン化のために、医薬品および農薬を所轄する官庁、機関との連携を強化。また国際学会（SOT）等の発表を活発化されたい。
- ・（D委員）アウトカムについては一定の結果が得られているが、雌についてデータが無い。また解析結果においてMoAとの相関がなされていない。
- ・（E委員）それぞれの研究テーマについては一定の成果が示されており評価できるところであるが、評価用資料には、本事業の成果が28日間反復投与試験に組み込まれることで、これまで毒性エンドポイントごとに個別の異なる動物試験が必要だった有害性評価手法を、1本の毒性試験でマルチに検出できるような試験系となり、もって大幅なコスト削減と時間短縮、動物数削減が可能になるとしている。当該主張からすれば、肝毒性及び腎毒性予測の手法も組み込まれることになる

が、そのメリットが曖昧と考えられる。得られた研究成果を生かすため、例えば既存の検査項目と置き換えるなど、肝毒性及び腎毒性予測の手法をどのような位置付けで28日間反復投与試験に組み込むことが可能かを明記すべきと考える。また、国際標準化においてはバリデーション等のフォローアップ作業が重要となってくる。当作業についても引き続き対応できる体制作りを期待する。

8. 今後の研究開発の方向等に関する提言

本事業では、毒性エンドポイントと遺伝子発現量データの関係性をバイオインフォマティクス及び生物学的反応に基づき構築した新しい評価システムが開発されている。

今後は有害転帰経路（AOP）の深耕化、評価手法の適用性の拡大等により、さらに本手法をグローバルな視野で貢献できるように発展させるとともに、この成果を国内産業の競争力強化につなげるため、国際標準化により国際的に普及させる努力が必要である。

【各委員の提言】

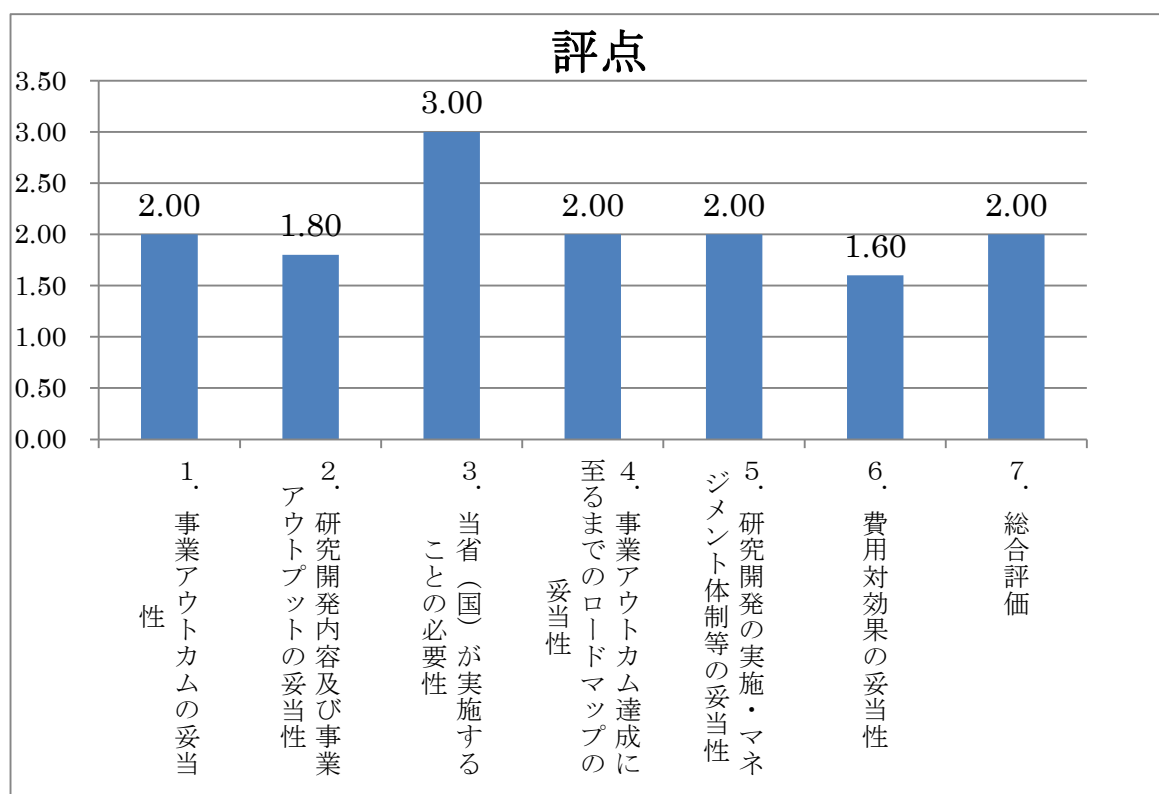
- ・（A委員）基本的には良い成果を上げているものの、個別の課題・手法等についてももっと効率よくできたと思われる箇所が数点ある。本事業で得られた知見は極めて有用な情報であることから、これらの知見を活かした社会実装実現を期待する。
- ・（B委員）日本国内だけでなく、OECD等グローバルな視野で、世界的に貢献できるような日本発の研究事業が望まれる。
- ・（C委員）全般のシステム開発については毒性エンドポイントと遺伝子発現量データの関係性をバイオインフォマティクスおよび生物学的反応に基づき構築されたものであり妥当かつ優れたものかと判断する。今後の展開についてM○Aとして各組織の暴露量、暴露時間のキネティクスな部分（化学物質の体内動態等）は予想上必須の情報であり、さらにトキシコジェノミクスや蛋白結合、トランスポーター等の予測に関連する要素を今後、AOPの要素ととらえこれらを整理、導入することにより包括的システムが確立できればと思います。
- ・（D委員）雌ラットにおけるデータの検証と解析結果のM○Aとの相関の解析あるいはデータの追加が必要である。
- ・（E委員）本事業の研究成果により、毒性予測／診断における遺伝子発現データの有用性が示されている。本事業では、肝毒性、腎毒性、発がん性及び神経毒性にフォーカスした研究が行われたが、引き続き他の毒性予測／診断に発展させる取り組みが行われることを期待する。将来的には、動物からヒトのリスクを予測する技術開発への挑戦を望む。

<上記提言に係る担当課室の対処方針>

（評価検討会終了後に、提言に対する対処方針を整理し、追記する。）

Ⅲ. 評点法による評価結果

	評点	A 委員	B 委員	C 委員	D 委員	E 委員
1. 事業アウトカムの妥当性	2.00	3	1	2	2	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	1.80	2	2	2	1	2
3. 当省（国）が実施することの必要性	3.00	3	3	3	3	3
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	2.00	3	2	2	2	1
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.00	2	2	2	2	2
6. 費用対効果の妥当性	1.60	3	1	1	1	2
7. 総合評価	2.00	3	2	2	1	2



【評価項目の判定基準】

評価項目 1. ～ 6.

3 点：極めて妥当

2 点：妥当

1 点：概ね妥当

0 点：妥当でない

評価項目 7. 総合評価

3 点：実施された事業は、優れていた。

2 点：実施された事業は、良かった。

1 点：実施された事業は、不十分なところがあった。

0 点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

IV. 評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等

評価ワーキンググループの所見【終了時評価】

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【終了時評価】

評価ワーキンググループの所見【中間評価】

- ①被験物質の中にタイトルにある「石油精製物質等」に含まれる物質を入れておいた方がよい。
- ②発がん予測系アルゴリズムを速やかに公開して、国内外の第3者が肯定的な評価を引き出すことにより、国際規格化への弾みがつくと考えられる。
- ③メカニズムベースで毒性評価可能なバイオマーカー遺伝子の選択に対し積極的に挑戦すること。
- ④本プロジェクトはラットの動物試験データに基づいた有害性予測手法の研究開発であるが、課題はヒトへのリスク評価であるのでヒトを視野に入れた取り組みが重要である。
- ⑤優秀なバイオインフォマティクシオンと毒性研究者との協力・連携体制で推進すること。
- ⑥日本での Toxicogenomics Project (TGP) や欧米での Toxicogenomics 研究において、多くの化合物の遺伝子発現変動データが取得されている。これらの情報を単に検証などに用いるだけでなく計画立案時から戦略的に活用することを期待する。
- ⑦残されたプロジェクト期間で、戦略的かつ効率的に有害性評価手法の精度をより一層向上するため及び更なる波及効果を高めるために、外部からの専門家(TGPの元メンバー、化学系企業の毒性専門家など)を交えて、バイオマーカー遺伝子の選定や発がん予測システムの充実化を図ることを提案したい。
- ⑧今後、国際規格（標準）化に向け、技術の確立と実用化には化学系企業の毒性専門家の意見・協力も必要である。
- ⑨麻酔の遺伝子発現データへの影響等に関する基礎データは、ガイドライン化を考えた場合に非常に重要な情報となる。必要に応じて、追加の基礎データの取得を行い、これらの情報を整理し、速やかに論文等により公表して情報共有を進めて頂きたい。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【中間評価】

- ①「石油精製物質等」に相当する物質については、今後、試験を実施する予定です。
- ②ご示唆いただいた内容は、国際規格化に向け重要だと考えています。発がん予測システムは、計算アルゴリズムは公開されているものを活用し、発がんメカニズムに応じた予測遺伝子(マーカー遺伝子)を選定して予測式を構築し、一つのシステムとしています。発がん予測システムの概要及び予測遺伝子(マーカー遺伝子)リストにつきましては、これまでに学会発表等や特許公報により情報公

開していますが、予測式に用いている係数などの情報については、本プロジェクト開始以前に本事業実施者の費用で独自に開発したものであり、開発者の知的財産権の観点から直ちに公開することは難しいと考えています。なお、特許公報で既に公開されています肝発がんに関する一連の予測遺伝子(マーカー遺伝子)については、本プロジェクトの成果も考慮して論文化する予定にしております。今後、本プロジェクトの成果を可能な範囲で論文化し、国内外の第3者に評価していただくことを考えております。

③ご示唆のとおり、毒性発現機構からのバイオマーカー遺伝子の選択は重要だと考えています。現在、代表的な肝毒性物質として四塩化炭素を、腎毒性物質としてシスプラチンを選定し、化学物質の毒性メカニズムを考慮した研究を進めています。今後、さらに遺伝子発現量データを蓄積し、遺伝子ネットワーク解析や遺伝子機能情報調査を積み重ねることで、プロジェクトの終了時までには個々の毒性症状の作用機序を類推し、メカニズムに基づく毒性評価のためのバイオマーカー遺伝子の選択検討につなげたいと考えています。

④本プロジェクトでは、まず動物試験の既存結果との比較から予測手法の有効性を確認することを優先して進めています。したがって、ヒトへの外挿につきましては、将来的な課題と考えています。

⑤推進委員会にバイオインフォマティクス分野の第一人者である専門家に入っていただき、ご意見を伺い進めております。バイオインフォマティクスとしては、日本バイオインフォマティクス学会(JSBI)認定のバイオインフォマティクスを解析担当としています。なお、推進委員会には第一線の毒性研究者にご参加いただき研究を推進しています。今後、さらに協力・連携等が必要な場合は、経済産業省の担当官とも調整し、対応することを考えています。

⑥ご指摘いただいたとおり、本プロジェクトで試験できる物質には予算、期間の制約から限界があり、得られる遺伝子情報も限られます。そこで、本プロジェクトの計画立案時から Toxicogenomics Project (TGP) データの活用を積極的に進めることを考えていました。具体的には、発がん性予測法の検証に TGP データを用いるのみでなく、肝毒性、腎毒性の評価手法においても、TGP の動物試験データ及び遺伝子発現データの解析を進め、その結果を毒性判別式のプロトタイプ案作成に利用しています。その結果として、信頼性の高い毒性分類が可能となり、さらにマーカー遺伝子候補選定についても精度向上を図ることができております。今後もさらに TGP データを活用していく方針です。

⑦先にご紹介のとおり、研究推進委員会を設置し、外部の先生方のご意見を取り入れながら研究を進めているところです。さらに、外部専門家(TGP 元メンバー、化学系企業の毒性専門家など)を交えたプロジェクトの推進、国際標準化、技術確立のためのご意見、協力等のご提案は、本プロジェクト成果に大きく影響するものと考えます。さらなる専門家を交えた形で、バイオマーカー遺伝子の選定については検討して参りたいと考えております。

⑧前述のとおりです。

⑨これまでに取得した基礎データは、腎臓の部位別遺伝子発現データ及び麻酔法の違いによる遺伝子発現データです。腎臓の部位別遺伝子発現データに関する論文を先行させ、麻酔法の違いによる遺伝子発現データについても順次論文等において公表する予定です。

評価ワーキンググループの所見【事前評価】

①課題の多様性を勘案すると、バイオマーカーの開発費が分散する傾向にある。WHO等の研究においても同様のことが指摘されている。

②重要な課題であり、我が国のこれまでの「リスク評価」実績を生かして世界をリードする成果が望まれる。また、他の化学物質管理に関する事業と共にプログラムの一環として推進することが望ましい。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【事前評価】

①本プロジェクトでは、「課題の多様性」という観点を踏まえ、化学物質の毒性の多様なエンドポイントについて、汎用的でかつ効率的な評価手法の開発を目的としており、バイオマーカー開発の方向性の集約に貢献するものと考えている。

②発がん性、催奇形性、免疫毒性等の有害性評価手法の簡素化（in vitro 化）は、化学物質の多様な毒性を効率的に評価可能な手法として世界に先駆けた開発であり、国際標準を目指していく。また、本プロジェクトは、他の化学物質管理に関する事業とともに化学物質のリスク評価・管理技術に係わる体系的な研究開発を実施している。