

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（遺伝子PJ）

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
（細胞PJ）

プロジェクト終了時評価
補足資料

平成29年2月24日

製造産業局化学物質管理課

目次

	ページ
I. 研究開発課題の概要	・・・ 3
1. プロジェクトの概要	・・・ 4
2. 事業アウトカム	・・・ 5
3. 事業アウトプット	・・・ 6
4. 当省（国）が実施することの必要性	・・・ 8
5. 事業アウトカム達成に至までのロードマップ	・・・ 9
6. 研究開発の実施・マネジメント体制等	・・・ 10
7. 費用対効果	・・・ 11
II. 外部有識者（評価検討会）の評価	・・・ 12
1. 総合評価	・・・ 13
2. 評点法による評価結果	・・・ 14
3. 今後の研究開発の方向等に関する提言	・・・ 15
4. 提言に対する対処方針	・・・ 16

I. 研究開発課題の概要（①遺伝子P J、②細胞P J）

①遺伝子P J

②細胞P J

概要

本研究開発では、化学物質の安全性評価において、毒性発現メカニズムをベースとして、培養細胞手法等による効率的な評価技術の確立を目指す。

実施期間

平成23年度～平成27年度（5年間）

実施形態

国からの直執行（委託事業）

予算総額

7.5億円
(H23年度：1.8億円 H24年度：1.7億円、H25年度：1.5億円、H26年度：1.3億円、H27年度：1.2億円)

4.9億円
(H23年度：1.0億円 H24年度：1.0億円、H25年度：1.0億円、H26年度：0.9億円、H27年度：0.9億円)

実施者

一般財団法人化学物質評価研究機構
国立大学法人東京農工大学

公益財団法人 鳥取県産業振興機構
国立大学法人 鳥取大学
国立大学法人 岡山大学
住友化学株式会社
国立研究開発法人 産業技術総合研究所
一般財団法人 食品薬品安全センター

プロジェクトリーダー

小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長

テーマリーダー

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

田中 憲穂 一般財団法人食品薬品安全センター
(H23.4～4.9)
押村 光雄 国立大学法人鳥取大学 特任教授
(H24.10～8.3)

I-1. プロジェクトの概要

目的

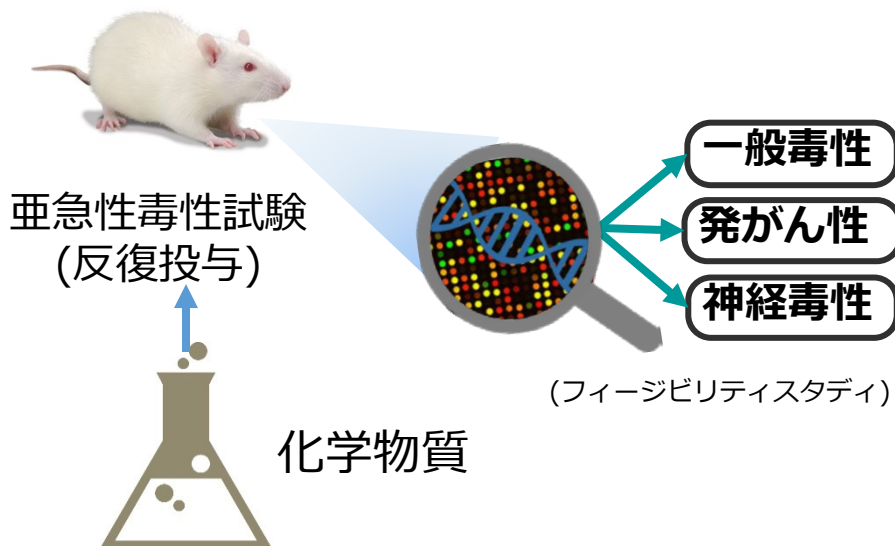
遺伝子発現解析及び人工染色体・発光レポータ遺伝子に関する最新技術を応用し、毒性発現メカニズムの解明に基づく、試験系の開発を目的とする。

①遺伝子PJ目標：

標的毒性の異なる複数の動物試験を
1つの動物試験で実施可能な試験系
の開発。



病理学的変化の観察→遺伝子発現の計測

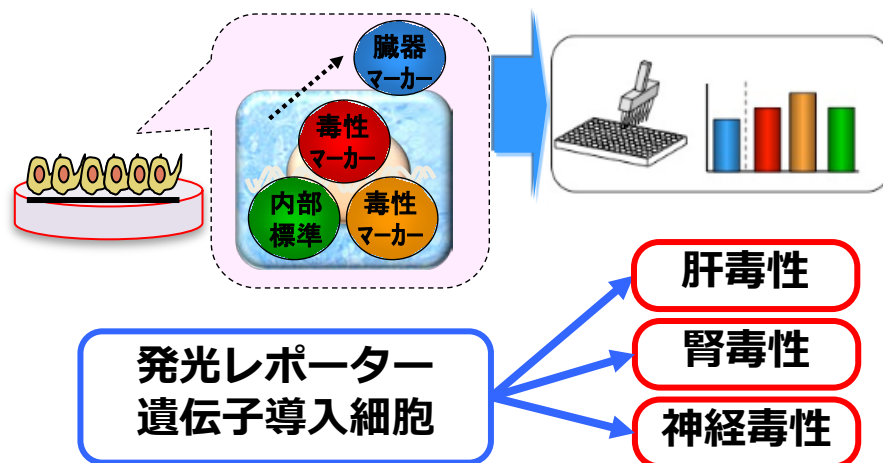


②細胞PJ目標：

発光レポータ遺伝子を導入した培養細胞を用いることで、高精度に遺伝子発現量を計測できる細胞試験系を開発。



遺伝子発現計測の高精度化



I-2. 事業アウトカム

事業アウトカム指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値 (計画)	達成状況 (実績値・達成度)
〔アウトカム指標〕 企業の化学物質安全性評価への活用数（民間利用件数） ①遺伝子PJ：試験機関での試験実施件数 ②細胞PJ：試験に関連する細胞・試薬・機器等の販売実績（※） 〔妥当性〕 膨大な数の既存化学物質の安全性情報の早期取得は世界的な課題であり、民間企業による安全性の高い新規化学物質の早期開発は当該企業の国際競争力強化に必須であるため。 〔設定理由・根拠〕 複数のエンドポイントの毒性情報を短期間、低コストのin vitro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、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、産業界の国際競争力の向上に繋がる。上記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。	(事業開始時) 民間利用：0件	民間利用：0件
	(中間評価時) 民間利用：2件	達成； 民間利用：4件（遺伝子PJ）
	(事業終了時) 民間利用：8件	達成； 民間利用：5件（遺伝子PJ） 民間利用：5件（細胞PJ）
	(事業目的達成時) 民間利用：150件	—

※ルシフェラーゼ関連製品、試薬キット販売、試薬、培養細胞、発光測定装置、3次元培養細胞対応ハイコンテンツアナライザー等の販売

I - 3. 事業アウトプット

事業アウトプット指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値 (計画)	達成状況 (実績値・達成度)
〔事業アウトプット指標〕 ・試験法に関するプロトコル作成数 ・開発した評価手法について、OECDテストガイドライン素案の提案数 〔妥当性〕 一般に利用できる環境整備が必要であるため。 〔設定根拠・理由〕 プロトコルは評価法が開発できなければ作成できない。また、当該評価法を認知してもらい、利用を促進するにはプロトコルを提供する必要がある。また、国際的な認知を高めるために国際的な場への働きかけも必要である。	(事業開始時) 0 件	0 件
	(中間評価時) 0 件	0 件
	(事業終了時) プロトコル作成数：8 件 OECDテストガイドライン素案提案数：1 件	達成； 5 件（遺伝子PJ：肝毒性試験、腎毒性試験、肝発がん性試験、腎発がん性試験、神経毒性試験） 3 件（細胞PJ：3次元培養による肝毒性試験法、ラット腎幹細胞およびマウス近位尿細管不死化細胞を用いた腎毒性試験法、マウスES細胞を用いた神経毒性試験法） 達成； 1 件（遺伝子PJ：肝発がん性）

個別要素技術のアウトプット指標・目標値 及び達成状況

①遺伝子 P J

論文	特許	受賞	国民との対話等
23	—	—	7
学会発表			
国際学会		国内学会	
15		31	

②細胞 P J

論文	特許	受賞	国民との対話
28	1	1	61
学会発表			
国際学会		国内学会	
16		68	

I-4. 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、迅速かつ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。

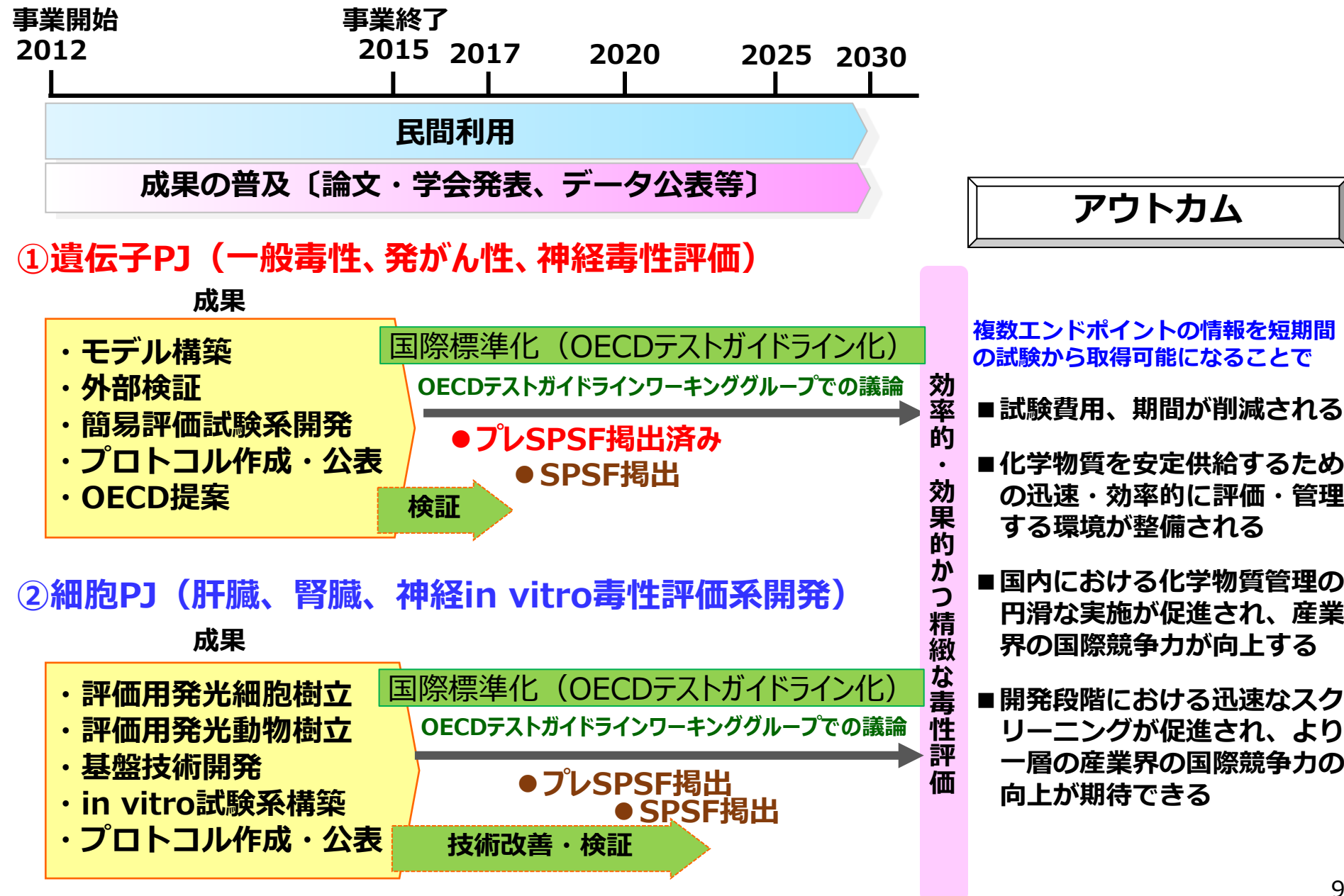
③国際競争力強化のための国際ルールづくり

- ・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。

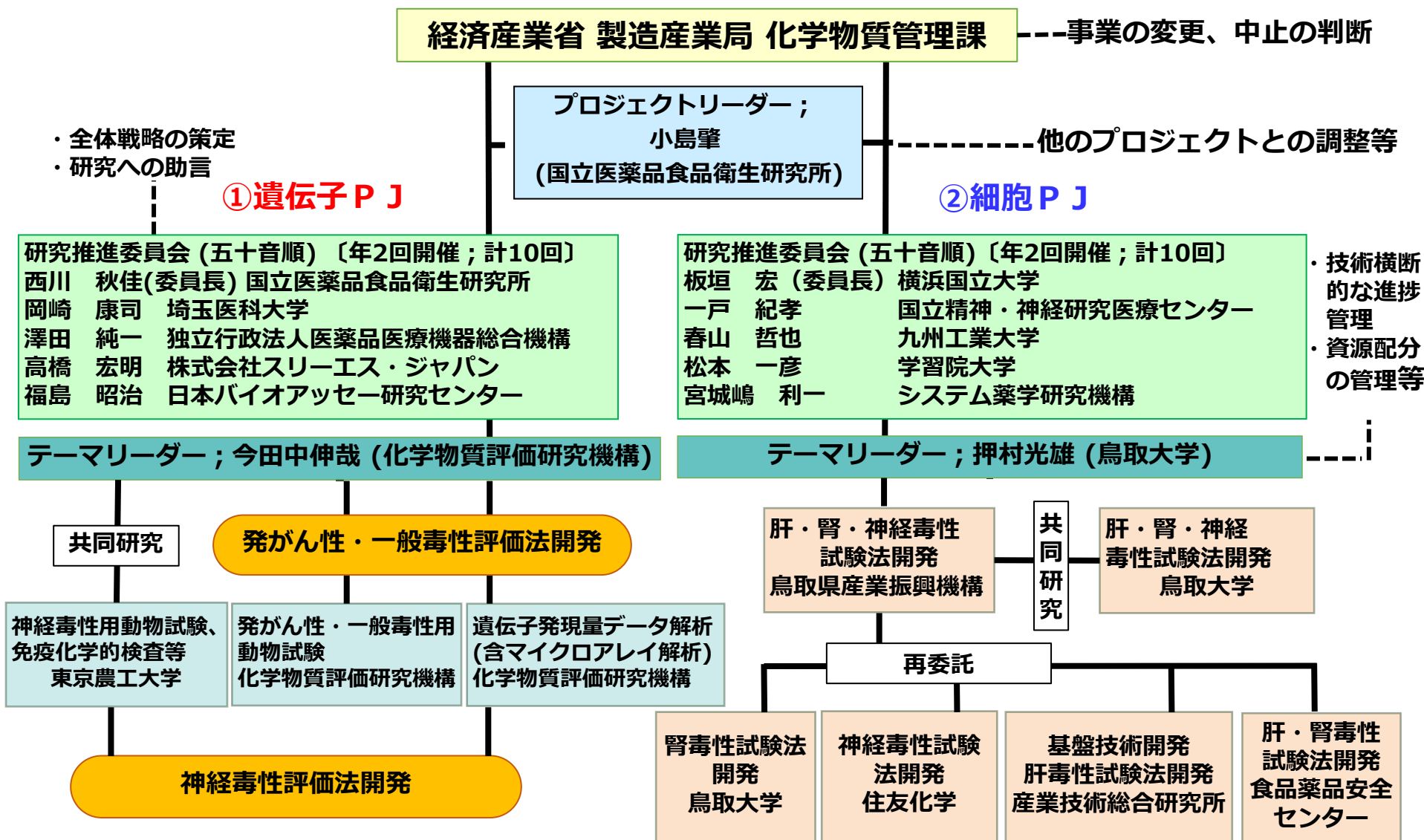


本研究開発プロジェクトは、国が主導的に取り組むことが適当である。

I-5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ



I - 6 . 研究開発の実施・マネジメント体制等



年2～3回の実施メンバーでの進捗報告会、
年2回の研究開発推進委員会を開催→報告会・推進委員会での意見を研究開発にフィードバック

I-7. 費用対効果

①遺伝子 P J

〔従来の肝発がん性スクリーニング試験〕

- 投与期間 8週間
- 動物数 80匹以上
- コスト 2000万円

X 1/2

X 1/8

X 1/4

〔開発した試験〕(*)

- 4週間
- 最大20匹
- 約250万円

*通常実施される28日間反復投与試験に組み込むことを想定

②細胞 P J

〔動物を用いる試験〕(*)

- 投与期間 3ヶ月～1年
- 動物数 100匹以上
- コスト 1億4000万円

X 1/12

X 1/100

X 1/36

〔開発した試験〕

- 1週間～1ヶ月
- 1匹
- 約380万円

* 28日間反復投与試験及び急性・亜急性・発達神経毒性試験実施の場合

II. 外部有識者（評価検討会）の評価 外部有識者

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

評価検討
会名称

①遺伝子PJ
(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)

②細胞PJ
(肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性in vitro
試験法の開発)

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

堀井 郁夫
堀井サイエンスアソシエイト株式会社
代表取締役社長

評価検討
会委員

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
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

尾崎 倫孝 国立大学法人北海道大学
大学院保健科学研究院
教授
小澤 岳昌 国立大学法人東京大学
大学院理学系研究科
化学専攻 教授
庄野 文章 一般社団法人日本化学工業
協会 常務理事
寺岡 宏樹 学校法人酪農学園
酪農学園大学
獣医学群 教授

Ⅱ-1. 総合評価

①遺伝子 P J

- 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組も開始されており評価できる。
- 今後はO E C Dテストガイドライン化に関連する取組が中心となるが、そのためには関係省庁や研究機関との連携、内外毒性学会等での研究者との情報交換、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、技術的には毒性発現メカニズムとの相関性の検証、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。

②細胞 P J

- 人工染色体及び発光レポータータンパク質など我が国独自技術の融合と応用は技術的に高く評価できる。
- また、3次元培養細胞を用いるアッセイ系の検出は、従来のインセルアナライザーでは不可能であり、ルシフェラーゼレポーターの特性を活かした評価系として新規性が高く、提示された評価方法・エンドポイントの妥当性に関する到達ポイントは科学的にレベルの高いものであった。
- 一方、現時点ではまだ克服すべき問題点が多く残されており、現在の試験法が完全な完成系となり得るかどうかなを含め、同一サンプルの繰り返し測定によるデータ変動や測定系のロバストネス評価等、更なる基礎データの取得及び技術改善が必要となるであろう。
- まずは、技術面の更なる改善点の洗い出しを行う必要がある。

Ⅱ-2. 評価法による評点

【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

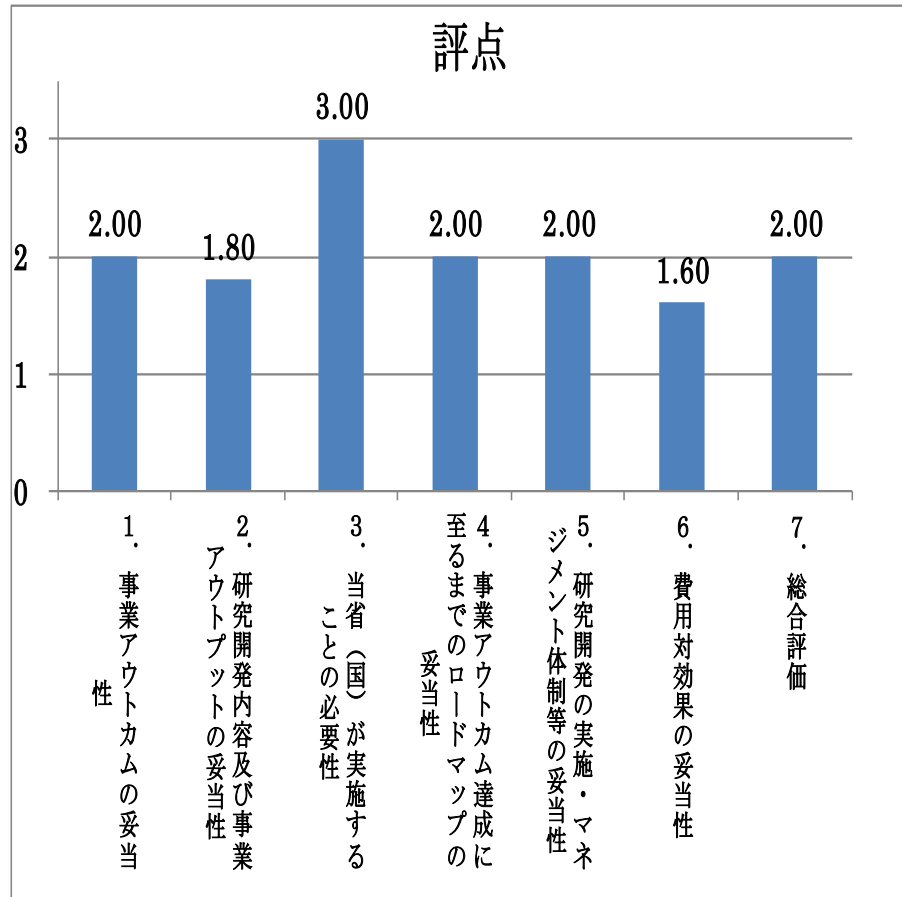
3点：実施された事業は、優れていた。

2点：実施された事業は、良かった。

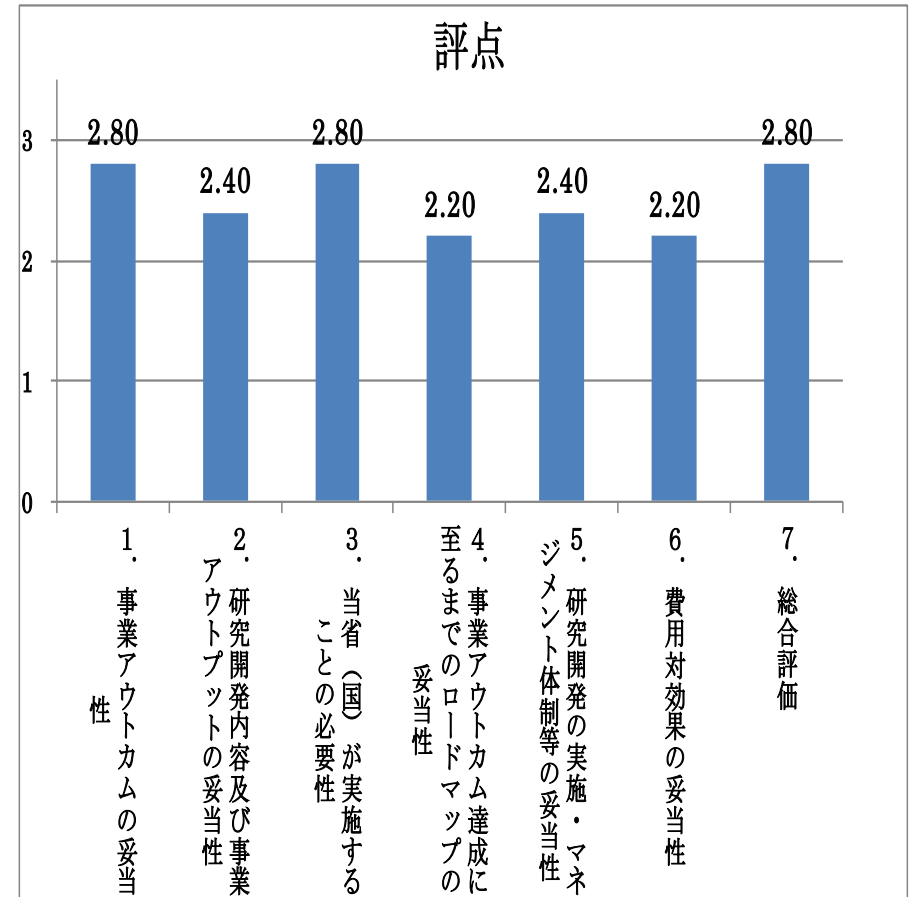
1点：実施された事業は、不十分なところがあった。

0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

①遺伝子P J



②細胞P J



Ⅱ-3. 今後の研究開発の方向等に関する提言

① 遺伝子 P J

- 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ッ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。

② 細胞 P J

- 最終評価時に提示された評価方法とそのエンドポイント設定はハイスループット性にも長けたものであり、かつ科学的にレベルの高いものであった。
- 中間評価時に達成度の点で懸念されていた事項も最終評価時にはかなり解消されており、対応集中性とその努力が窺われた。また、夫々の評価方法の汎用性については、その簡易性と高い精度を有していると考えられる。
- 本事業の効果は国内外を問わず、大きな利益を生み出すことが期待されるため、最大のアウトカムが得られるよう、今後も各分野が系統的・有機的に連携して、**国際標準化に向けた技術的課題の検討のためのフォローアップが必要**である。

Ⅱ-4. 提言に対する対処方針

①遺伝子 P J

○国際標準化に向け、さらなるメカニズム情報の補強（A O Pの深耕化）、適用範囲の明確化、試験成立要件の検討等を行い、**S P S Fの提出**を指すとともに、開発した試験法の普及のために**国際会議や学会等での発表等**を行う。

②細胞 P J

○当該プロジェクトは、世界的にニーズのあるリスク管理領域として国際競争力の点・定量的な目標値を設定し、重要課題として当課が主体となり推進した。

○当初設定した最終目標に対して、いずれの課題も概ね達成したが、各分野との系統的な連携や、構築した試験系の検証、**国際標準化等について引き続きフォローアップ**していく。