

議題4 プロジェクトの概要説明

議題4.1

I. 事業の位置付け・必要性

II. 研究開発マネジメント

独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

I. 事業の位置付け・必要性 事業の社会的背景と目的(1)

公開

事業原簿: I-15 添付資料④



●社会的背景

- ✓ 市場流通する多種の化学物質の有害性情報の収集・評価は、世界的な課題。
- ✓ 有害性情報の中でも反復投与毒性は、毒性学的性状を明確化する重要な判断根拠だが、多額の費用と時間を要する動物試験によりデータを得ている。
- ✓ 欠落した有害性情報を補うためのin silicoによる評価やカテゴリーアプローチ等の手法を用いた予測・評価システムの構築が必須。

OECDでは、(Q)SAR Application ToolBoxの開発が進められている。

反復投与毒性を動物試験によらず評価するには、
・類似物質の実測試験データ、
・既知見としての作用機序、代謝の挙動、類似物質の物理化学性状等
による総合的な判断をすることが必須

●事業の目的

化学物質のヒトに対する毒性(肝臓等への毒性)を対象に、
既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、
専門家がよりの的確、効率よく評価できるような、
有害性評価支援システム統合プラットフォームを構築する。

I. 事業の位置付け・必要性

事業の社会的背景と目的(2)

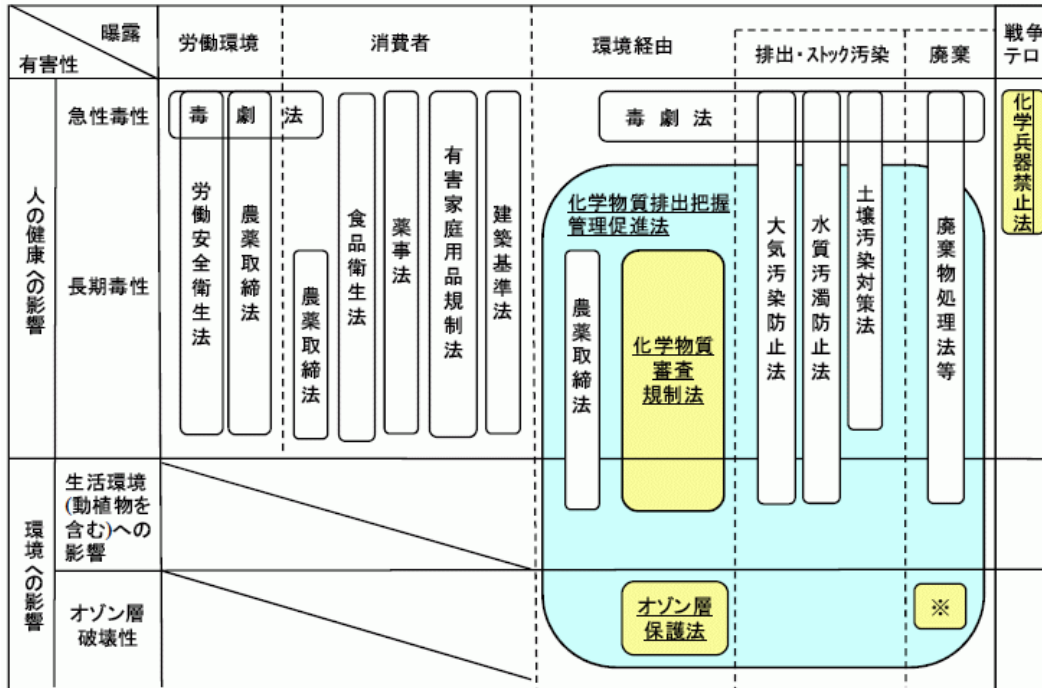
公開

事業原簿: I-13



●社会的背景(補足)

環境放出され得る一般工業用化学物質について、国によるリスク管理は、**化学物質審査規制法**(経済産業省・厚生労働省・環境省の3省共管)により行われている。



出典:
「化学物質管理法体系」(5/38)
『化学物質管理政策の概要
と今後の動向について～
化管法・化審法の見直し～』
(平成20年11月、経済産業省
製造産業局化学物質管理課)

3/22

※フロン回収破壊法等に基づき、特定の製品中に含まれるフロン類の回収等に係る措置が講じられている。

I. 事業の位置付け・必要性

政策への適合性(1)

公開

事業原簿: I-2



●化審法改正に係る国会の附帯決議における言及

○衆議院 経済産業委員会 平成21年4月15日

政府は、産業の基盤であり国民生活において極めて広範に使用されている化学物質の安全性を確立することが国民の生命や環境の保護に不可欠であり、かつ、我が国産業の国際競争力の一層の強化につながることから、その管理・規制に関する体制の整備を図ることが重要であることにかんがみ、本法施行に当たり、次の諸点について適切に措置すべきである。

七 事業者による自主的な化学物質管理を推進するため、化学物質管理を担える人材の育成及び研究機関の充実に努めること。また、大学及び大学院における定量的構造活性相関(QSAR)の手法、計測、リスク評価及び管理に関する専門家育成の検討に加え、学校教育における化学物質に関する教育内容の見直しを図ること。

○参議院 経済産業委員会 平成21年5月12日

政府は、本法施行に当たり、次の諸点について適切な措置を講ずべきである。

十 試験に要する費用・期間の効率化や国際的な動物試験削減の要請にかんがみ、定量的構造活性相関の活用等を含む動物試験の代替法の開発・活用を促進すること。

また、国内外の法制度で明記されている動物試験における3R(代替法活用、使用数削減、苦痛軽減)の原則にかんがみ、不合理な動物実験の重複を避けるなど、3Rの有効な実施を促進すること。

4/22

I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性(2)

公開

事業原簿: I-1 添付資料②



●本事業に関連する国の計画

○第3期科学技術基本計画の分野別推進戦略
(平成18年3月、総合科学技術会議)

- ◆環境分野：重要な研究開発課題「多様な有害性の迅速な評価技術」
～ 正確で迅速な有害性評価を可能にするとともに、長期の体内蓄積や発現まで長時間を有する影響、複合影響などの新たな有害性について予見的に評価する新技術・新手法を開発する。

重要な研究開発課題	重要な研究開発課題の概要	研究開発目標 ○計画期間中の研究開発目標、◇最終的な研究開発目標)	成果目標
32 多様な有害性の迅速な評価技術 ③-9	正確で迅速な有害性評価を可能にするとともに、長期の体内蓄積や発現まで長時間を有する影響、複合影響などの新たな有害性について予見的に評価する新技術・新手法を開発する。	○2010年度までに、従来の手法に比べ、簡易かつ高精度なin vitro試験手法やトキシコゲノミクス手法、シミュレーション手法を活用した有害性評価手法を開発する。 【経済産業省】	◆適切な優先順位付けに基づく効率的な既存化学物質の安全性点検の実施、また、有害性試験コスト低減及び製品開発促進を図る。 【経済産業省】

5/22

I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性(3)

公開

事業原簿: I-3~4



●本事業に関連する経済産業省の計画・提言

○イノベーションプログラム基本計画（平成21年4月）

事業原簿: 添付資料①

- ◆環境安心イノベーションプログラム基本計画
《研究開発内容：化学物質総合評価管理》

「従来の動物実験による反復投与毒性試験に代わり、*in silico*や類推等を用いた予測・評価を可能とするため、既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、よりの確に効率よく毒性を評価可能とする有害性評価支援システムを構築する。」

○技術戦略マップ2009（平成21年4月）

事業原簿: 添付資料③

- ◆化学物質総合評価管理分野

- ・有害性評価に必要な技術開発
(91) 有害性QSAR(感作性・変異原性・生態エンドポイント等)
(93) カテゴリーアプローチ手法

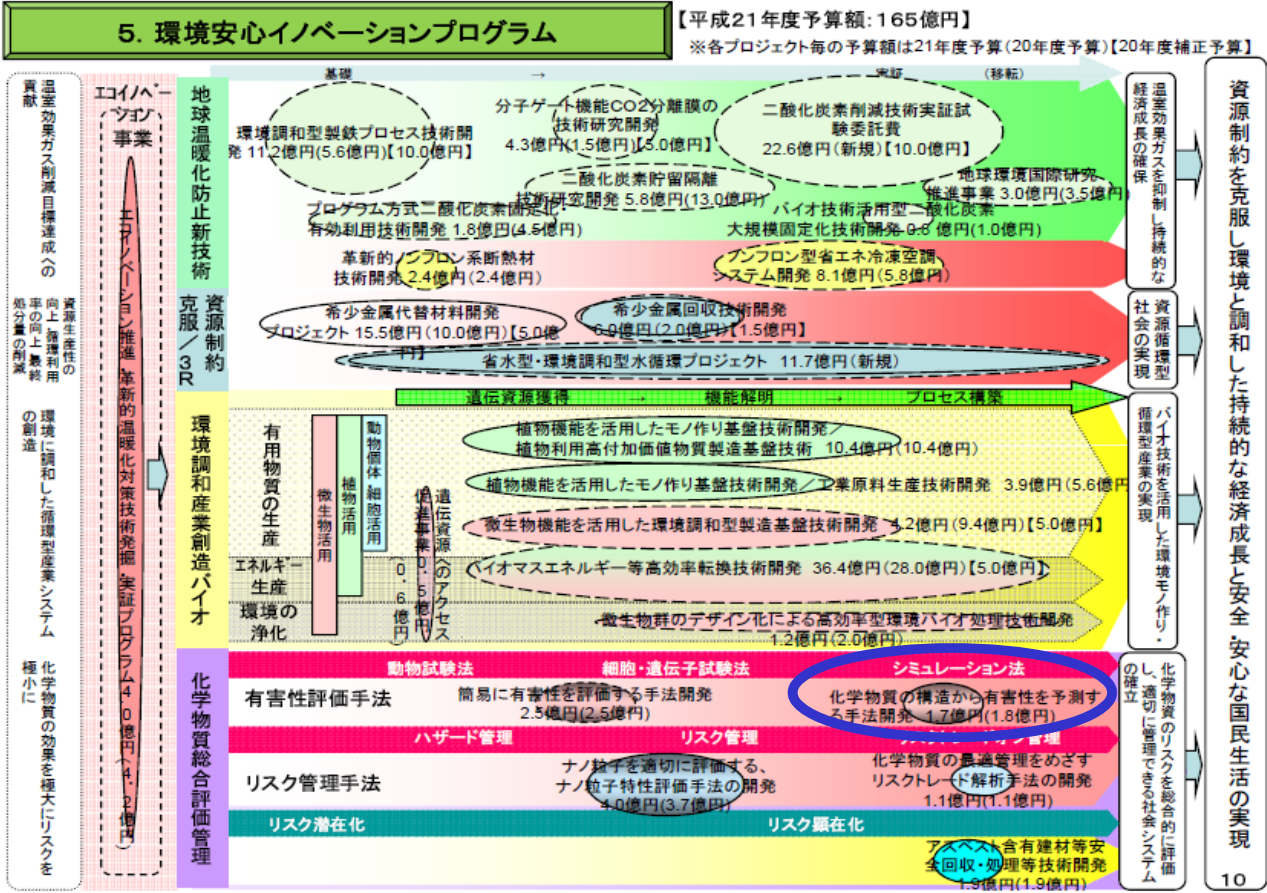
→スクリーニング評価が安価・高速あるいはHTP化可能に。有害性予測が可能に

6/22

I. 事業の位置付け・必要性 政策への適合性(4)

公開

事業原簿: I-4 添付資料①



7/22

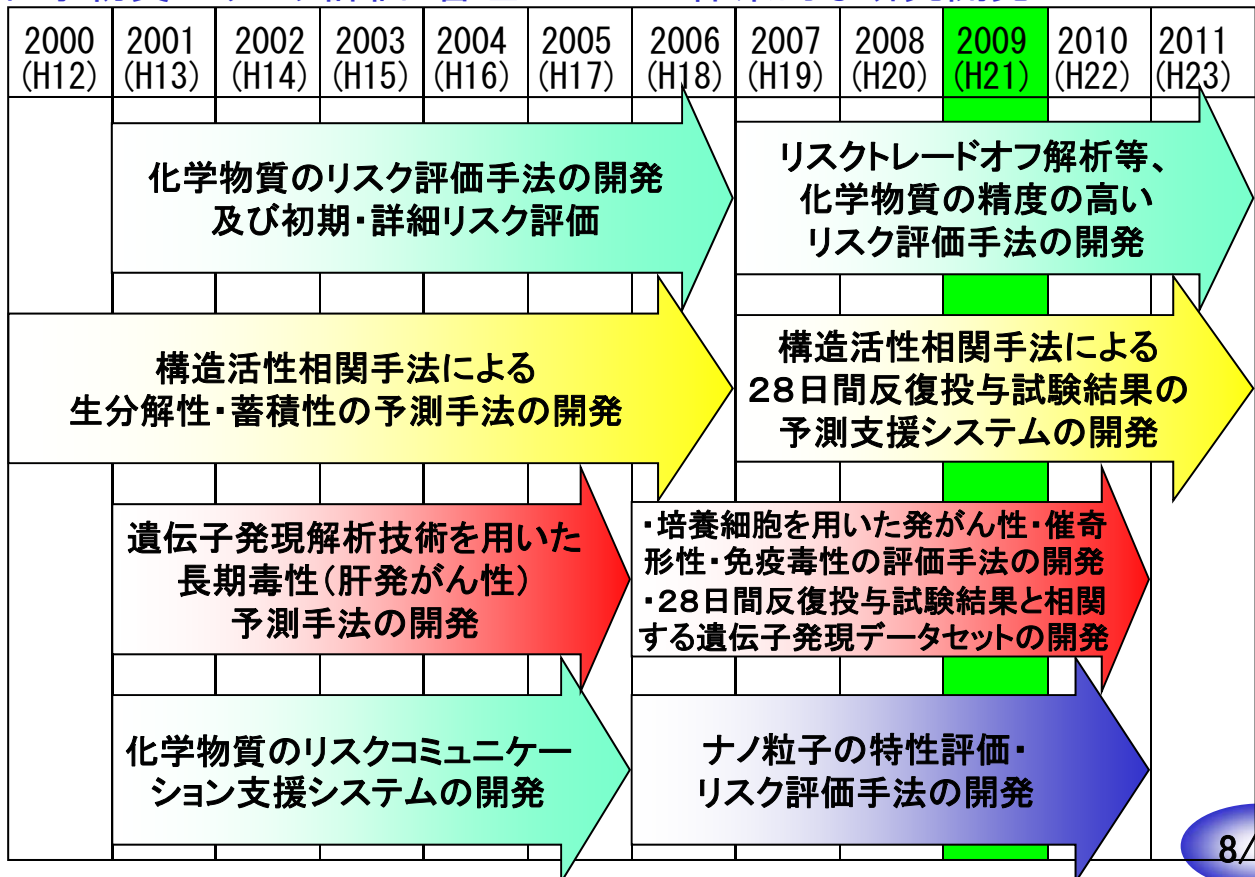
I. 事業の位置付け・必要性 NEDOが関与する必要性・意義(1)

公開

事業原簿: I-5



● 化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発



8/22

●本事業で成果を活用する主な先行NEDO事業

○「既存化学物質安全性点検事業の加速化」平成12~18年度

【事後評価・総合評価】

- ✓安全・安心な国民生活の保証と環境負荷低減に向けて、リスクがと高い推定される化学物質の安全性の確認を加速する上で、本プロジェクトは極めて重要である。
- ✓キーとなる分解性と蓄積性の予測システムの構築をターゲットとし、構造活性相関(SAR)手法によるフォールス・ネガティブの少ない推定法の開発に成功している。
- ✓世界的にも最高水準のシステムの構築とその公開が実現されており、本プロジェクトの成果は十分評価されるものであり、今後の実用化に向けての取り組みが期待される。

→その成果(人材・OECD活動実績を含む。)を本事業でも大いに活用

○「構造活性相関手法による有害性評価手法(毒性QSAR)開発に係る周辺動向調査」平成18年度

9/22

●OECDの環境健康安全(EHS)プログラムの概要

- ◆環境政策委員会傘下の化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会と化学品委員会との合同により、1971年に化学品プログラムを開始
→その後、環境健康安全(EHS)プログラムに拡大
- ◆工業化学品、農薬、バイオテクノロジーに関連する安全問題を担当
- ◆以下を目的とする。
 - 実験動物の保護を念頭に置きつつ、化学物質の試験評価のための質の高い手段を提供
 - 化学物質の管理における効率性と有効性を向上
 - 化学物質及びそれを含む製品の貿易における非関税障壁を最小化

I. 事業の位置付け・必要性

公開

NEDOが関与する必要性・意義(3-2)

事業原簿: I-10



「THE ENVIRONMENT, HEALTH AND SAFETY PROGRAMME / Managing Chemicals through OECD / 2009-2012」
(2009年5月29日公開)に基づき作成

- 化学物質の安全性に関する共通政策と質の高い手段
 - ◆試験 国際試験と品質基準の開発
 - ・テストガイドライン
 - ・優良試験所基準 (GLP)
 - ◆評価 全世界における化学物質評価の推進
 - ・新規化学物質 ~ 届出の相互受入れ (MAN)
 - ・既存化学物質 ~ HPVプログラム ~ eChemPortal
 - ・リスク評価手法の調和 ~ 排出シナリオ文書 (ESD) の作成
 - ・リスク管理: 化学リスクの削減 ~ 過フッ化物・臭素系難燃剤対策
 - ・技術革新: 持続可能な化学の推進
 - ◆コミュニケーション: 有害化学物質の分類の調和 ~ GHS導入
- 新手法: 規制行政における採用を目指した取組
 - ・(定量的)構造活性相関 ((Q)SAR) ~ QSAR Application Toolbox
 - ・非動物試験 ~ テストガイドラインの策定・改訂
 - ・トキシコゲノミクスと分子スクリーニング
 - ・試験結果報告書の共通の電子様式
- データの相互受入れ (MAD) と非加盟国の参加
- 焦点: 工業ナノ材料の安全性
- その他の分野における協力
 - ・農薬とバイオサイドの安全性
 - ・化学事故の防止と対応
 - ・PRTTRによるコミュニケーション
 - ・バイオテクノロジーや新規食料飼料の安全性に係る合意形成

11/22

I. 事業の位置付け・必要性

公開

NEDOが関与する必要性・意義(3-3)

事業原簿: I-6

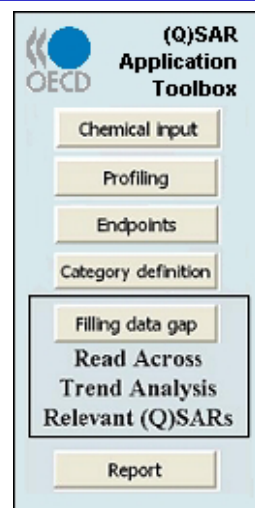


OECDのQSARプログラムとの連携

◆QSAR Application Toolbox(フェーズ I)の状況

www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar

- ・化学物質の各種有害性試験について各国が開発したDBや予測モデルを集積
- ・我が国も化審法既存化学物質安全性点検結果やNEDO事業で開発した予測モデルを提供
- ・DBを用いてカテゴリーアプローチにより未試験物質のデータギャップの補完を支援
- ・2008年3月にバージョン1を、2008年12月にバージョン1.1を公表
- ・より多様なエンドポイントに対応したバージョン2を開発中→2010年10月公表予定
- ・反復投与毒性には対応しておらず、DBや予測手法の提供が望まれている



◆ QSAR Application Toolbox(フェーズ II)への協力

本事業の成果により、反復投与毒性に関する部分の開発に協力していく

- ・反復投与毒性試験データの提供
- ・病理所見シソーラスの共同開発
- ・カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の評価手法の提案

12/22

●化学物質のリスク評価・管理のための体系的な研究開発

- ▶化学物質のリスクに係る国民の理解増進のための基礎
- ▶事業者が自ら化学物質管理を行うための基盤
- ▶国が規制等の施策を講ずる際の手段

●先行するNEDO事業の成果の活用

●OECD次世代QSAR Application Toolboxを目指した取組



NEDOの研究開発マネジメント機能を提供して実施することが適当

13/22

●本事業の予算 (単位:百万円)

	平成19年度 実績額	平成20年度 実績額	平成21年度 契約額	計
予算	156	168	162	486

5年間で総額8億円の費用を投入

14/22

I. 事業の位置付け・必要性 実施の効果(費用対効果)(2)

公開

事業原簿: I-7



● 本事業の実施によりもたらされる効果

化学物質のヒトに対する毒性(肝臓等への毒性)を、既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、専門家がよりの確、効率よく評価することが可能となる

化審法既存・新規化学物質の安全性を審査する3省合同審議会の審議資料作成に本支援システムを活用

真に必要な場合にのみ
28日間反復投与試験を実施
750~950万円/150~180日間

改正化審法における優先評価化学物質の選定にも活用

OECD
次世代QSAR
Application
Toolboxへの
貢献

- ✓ 化学物質を用いる産業の健全な発展
- ✓ 化学物質による健康被害の未然防止

- ✓ WSSD目標(2020年)の達成
- ✓ 動物福祉の3Rに対応

投入費用と比べ十分な効果

15/22

II. 研究開発マネジメント 事業の目標

公開

事業原簿: II-1~2



● 最終目標(平成23年度末)

化学物質の既知の反復投与毒性試験データや関連する毒性作用機序、代謝等を体系的に整理した情報に基づき、肝臓等への毒性を化学構造から評価するための判断材料となる情報や、代謝物、代謝経路の情報、最小影響量の範囲等の予測情報を利用者が効率よく参照可能な機能を備えた

有害性評価支援システム統合プラットフォームを開発し、公開する。

なお、開発に当たっては、OECD (Q)SARプログラムへ提供するなど国際活動への貢献を行うとともに、OECD (Q)SAR Application Toolboxへの統合も念頭に置いた汎用性の高いものとする。

● 中間目標(平成21年度末)

化学物質の既知の反復投与毒性試験データや毒性作用機序の情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版、及び

ラット肝臓での代謝物、代謝経路等を検索・表示する

代謝知識情報データベースの試作版を開発する。

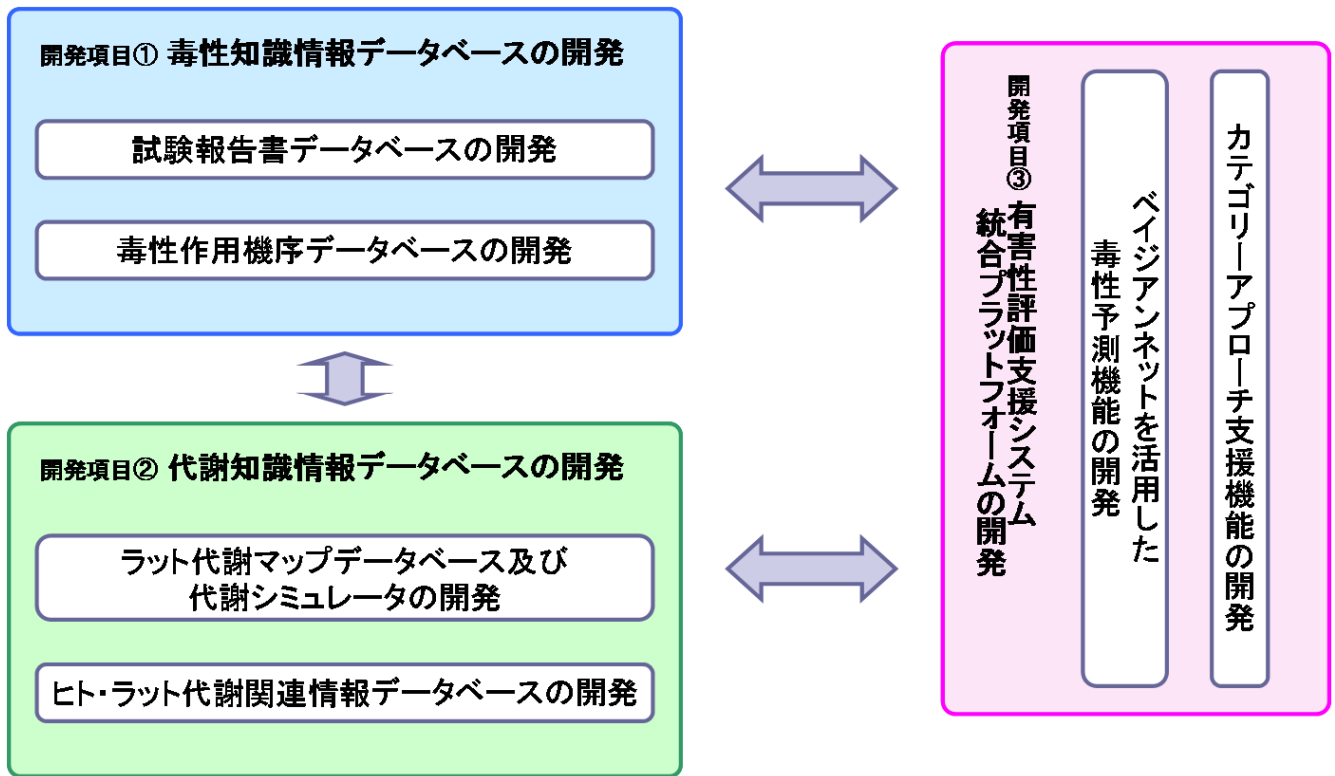
また、対象化学物質の類似物質や作用機序等のデータ検索機能を有する有害性評価支援システム統合プラットフォームの試作版を開発する。

16/22

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業の計画内容(1)

公開

事業原簿: Ⅱ-1,3

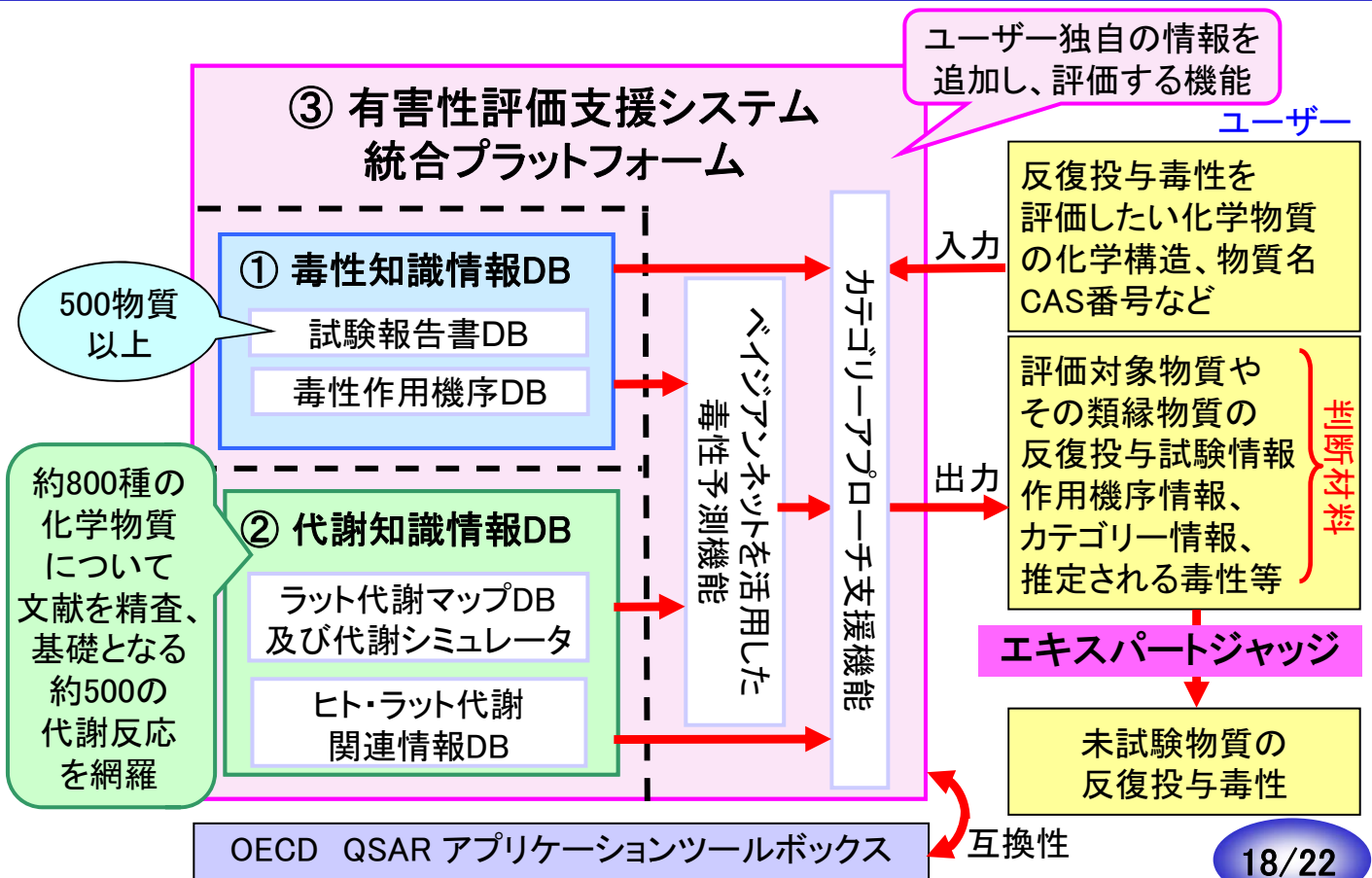


17/22

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業の計画内容(2)

公開

事業原簿: Ⅱ-4~5



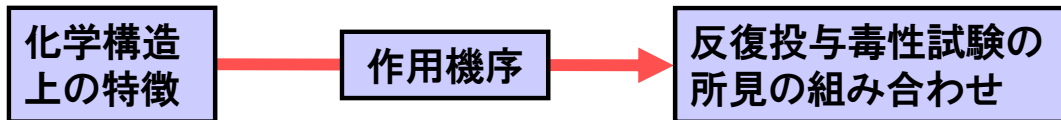
18/22

● 構造活性相関手法とカテゴリーアプローチ

反復投与毒性試験では、各種検査値・病理所見をもとに、専門家によって、無影響量(NOEL)、無毒性量(NOAEL)、標的臓器などが総合判断される。

多種多様な要因が混在する反復投与毒性試験の結果を狭義の構造活性相関によって、化学構造と直接的に関連付けることは困難。
専門家の総合判断を主体とした評価手法(カテゴリーアプローチ等)が適する。

反復投与毒性試験で頻繁に認められる病変について、「化学構造上の特徴」と「反復投与毒性試験の所見の組み合わせ」とを「作用機序」をもとにつなげる経路(毒性発現経路)として表現した。



→ 毒性発現経路に基づいたカテゴリー化

● 事業の実施スケジュール

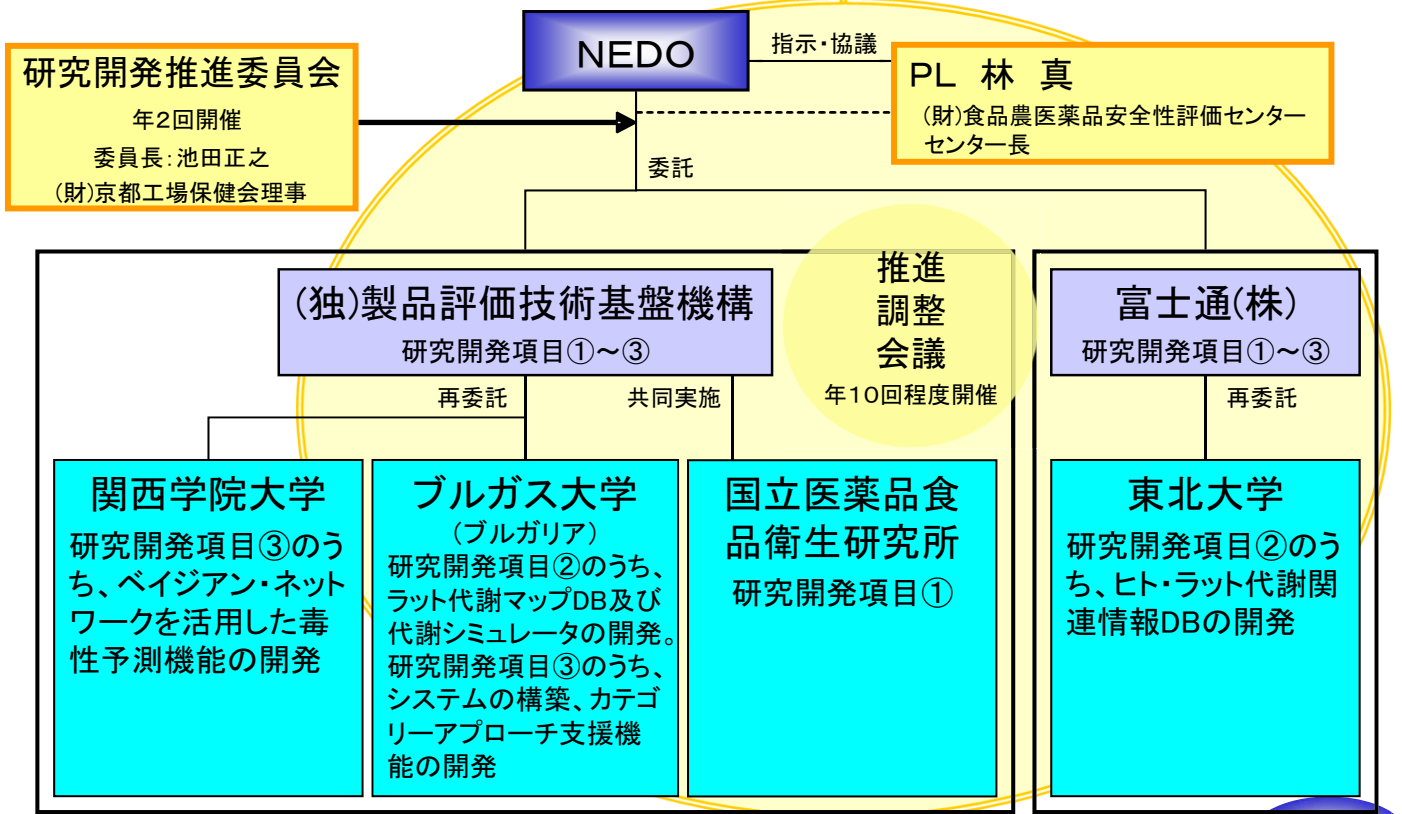
	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
① 毒性知識情報DBの開発 (1) 試験報告書DBの開発 (2) 毒性作用機序DBの開発	←————→				
② 代謝知識情報DBの開発 (1) ラット代謝マップDB及び代謝シミュレータの開発 (2) ヒト・ラット代謝関連情報DBの開発	←————→				
③ 有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発 (1) ペイジアンネットを活用した毒性予測機能の開発 (2) カテゴリーアプローチ支援機能の開発	←————→				

↑
中間目標: 試作版作成

Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業実施体制(1)

公開

事業原簿: Ⅱ-6~9



Ⅱ. 研究開発マネジメント 事業実施体制(2)

公開

事業原簿: Ⅱ-10



● 研究開発推進委員会は、成果の想定される利用者の代表者で構成

池田 正之委員長	(財)京都工場保健会 理事
池田 敏彦	有限責任中間法人 医薬品開発支援機構 理事
後藤 純雄	麻布大学環境保健学部 教授 (平成20年度まで)
望月 正隆	東京理科大学薬学部 教授 (平成21年度から)
庄野 文章	(社)日本化学工業協会化学品管理部 部長
高橋 由雅	豊橋技術科学大学工学部 教授
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 病理部長
堀井 郁夫	ファイザー(株)中央研究所 理事
化審法 担当部局 (オブザー バとして)	経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室長ほか
	厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室長ほか
	環境省環境保健部企画課化学物質審査室長ほか

林 真 PL

実施者

NEDO