

平成 19 年度 調査報告書

国立医薬品食品衛生研究所殿

有害性評価に関わる有識者への訪問調査
報告書

平成 20 年 2 月

みずほ情報総研 株式会社

有害性評価に関わる有識者への訪問調査

委託先：みずほ情報総研株式会社

2008年2月

本文39ページ

現在の有害性評価手法を見直し、新たな課題を抽出することを目的に、25人の有識者に対して訪問調査を行った。特に本調査では expert judgement の高度化について着目し、有識者から得られた意見を

1. Expert judgement の支援について
2. 有害性評価について
3. 試験方法及び研究課題について
4. 毒性学者の育成と発展について

と分類し、意見の分析を試みた。その結果行政側の課題として、「有害性評価機関の一元化」、「人材交流のための仕組みの構築」、「エキスパートを確保するための長期的な戦略」が得られ、また有害性評価の基盤整備に対する課題として、「評価委員のためのデータベースの構築と提供」、「教育拠点の設立」、「生体サンプルバンクの構築」を抽出した。更に有害性研究の高度化として、ヒトへの外挿の高度化に向けた研究領域に対する提案や既存の試験法の拡張について、得られた意見をまとめた。

目 次

1. 調査の目的、方法.....	43
1.1 背景	43
1.2 調査の目的.....	43
1.3 調査方法.....	43
2. 訪問調査で得られた意見の集約.....	45
2.1 EXPERT JUDGEMENT の支援について	45
2.1.1 得られた意見の抜粋.....	45
2.1.2 まとめ.....	51
2.2 有害性評価について.....	53
2.2.1 得られた意見の抜粋.....	53
2.2.2 まとめ.....	56
2.3 試験方法及び研究課題について.....	58
2.3.1 得られた意見の抜粋.....	58
2.3.2 まとめ.....	65
2.4 毒性学者の育成と発展について.....	67
2.4.1 得られた意見の抜粋.....	67
2.4.2 まとめ.....	72
3. まとめと課題の抽出.....	74
3.1 行政側の課題.....	74
3.2 有害性評価の基盤整備	75
3.3 有害性研究の高度化.....	76
3.4 本調査について	77

要約

現在の有害性評価手法を見直し、新たな課題を抽出することを目的に、25人の有識者に対して訪問調査を行った。特に本調査では expert judgement の高度化について着目し、有識者から得られた意見を

1. Expert judgement の支援について
2. 有害性評価について
3. 試験方法及び研究課題について
4. 毒性学者の育成と発展について

と分類した。1.では、expert judgement のためのデータベースの構築による知見の継承や、ガイドラインの功罪、個々の試験データの評価と個体としての毒性評価の乖離などの意見が寄せられた。2.では蓄積性によるリスク評価や薬剤に対するアレルギー反応、ハイリスク群に対する評価などへの対応が課題として挙げられ、個々の試験方法の拡張についても幾つかの提案があった。また一般化学物質に対するハイスループット試験法の必要性や、遺伝毒性発がん性物質の閾値問題についても意見が寄せられた。3.では実験動物の系統差や揺らぎ、遺伝子改変マウス、in vivo 試験と in vitro 試験、オミックス技術の利用、ヒト細胞、化合物間の相互作用に対する懸念などの意見があった。またコホート追跡調査、毒性論理学などについても提案があり、実験動物の削減とリスクの増大についてはコンセンサス作りを求める意見もあった。4.については体系的な毒性学を教育する機関の設立やその教育方法、レギュラトリーサイエンスの特殊性、研究者の評価方法、有害性評価に長けた民間の人材の登用などについての意見があった。また有害性試験の競争入札制度やリスクアセスメントの産業化、国民の啓蒙などに関する意見も寄せられた。

これらの結果を集約し、有害性評価における expert judgement の高度化に対する課題を

1. 行政側の課題
2. 有害性評価の基盤整備
3. 有害性研究の高度化

と分類、整理した。1.については、「有害性評価機関の一元化」、「人材交流のための仕組みの構築」、「エキスパートを確保するための長期的な戦略」を課題として提案とした。また2.については、「評価委員のためのデータベースの構築と提供」、「教育拠点の設立」、「生体サンプルバンクの構築」を抽出した。3.では、ヒトへの外挿の高度化に向けた研究領域に対する提案や既存の試験法の拡張について、得られた意見をまとめた。

1. 調査の目的、方法

1.1 背景

欧州での REACH の施行や動物愛護の浸透など、化学物質の有害性評価に関わる社会情勢は大きく変化している。REACH では、多くの一般化学物質について有害性情報の表示が求められるが、現状では膨大な数の一般化学物質について試験データがほとんど存在していない。また有害性評価において最も重視される動物を使った試験に対しても、動物の数の削減や代替法への切り替えが迫られている。一方で BSE の様な未知なる有害性についての懸念も存在し、リスクを最小限にする様な網羅的な評価方法の開発も望まれている。この様な矛盾した状況の中で、ヒトや環境への影響をどの様に評価してすれば良いのかは大きな課題である。膨大な未評価物質への対応や、試験の迅速化、動物実験の 3R など、社会情勢も踏まえて試験スキームを最適化することが毒性学に求められていると言えよう。

1.2 調査の目的

化学物質の有害性評価は、化合物の物性値や *in vitro*、*in vivo* 試験データ、医薬品においては治験データなども利用し、有識者らによる委員会によって最終的な有害性の判断がなされている。よってより効率的な化学物質の安全性評価を目指すには、まず有識者らによる *expert judgement* の高度化、迅速化が必要であると考えられる。*Expert judgement* を高度化、迅速化するという視点に立って、改めてどの様な仕組みやデータベース、試験データなどが必要なかを洗い出すことによって、既存の評価スキームの見直しや新たな試験方法の開発課題が見えてくることが期待される。そこで本調査では、*expert judgement* を支援するために必要な開発項目の収集や、現在のスキームにおける問題点などを有識者への訪問調査によって明らかにすることを目的とした。また *expert judgement* に捉われず、既存の有害性評価研究に関わる課題についても合わせて収集を試みた。

1.3 調査方法

化学物質の有害性評価では、食品、農薬、医薬品、一般化学物質などのカテゴリーが存在し、審査で提出される試験項目や審査方法などが異なる。そのため有害性評価の高度化に対する課題を抽出するために、様々な分野の専門家に対してヒアリング調査を行った。ヒアリングにご協力頂いた先生方のリストを表 1-1 に示した。このヒアリング調査で得られた意見を第2章にて集約し、この結果を受けて第3章で現在の評価方法に対する課題や研究課題の抽出を試みた。また全ヒアリング記録を4. 付録に添付した。

表 1-1 訪問調査対象者

氏名	所属	役職
赤池 昭紀	京都大学大学院薬学研究科薬品作用解析学分野	教授
井口 泰泉	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域 生命環境研究室/ 基礎生物学研究所 環境生物学領域 分子環境生物学研究部門	教授
今井田 克己	香川大学医学部医学科 病理病態・生体防御医学講座 腫瘍病理学	教授
宇野 芳文	田辺三菱製薬(株) 研究本部 安全性研究所	グループ マネージャー
遠藤 仁	ジェイファーマ(株)	代表取締役 CEO
太田 敏博	東京薬科大学 生命科学部 環境分子生物学研究室	准教授
小野 宏	(財)食品薬品安全センター秦野研究所	研究顧問
門田 利人	(株)富士バイオメディックス	取締役
香山 不二雄	自治医科大学地域医療学センター環境医学部門	教授
佐藤 洋	東北大学大学院 医学系研究科 社会医学講座 環境保健医学分野	教授
杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室	教授
鈴木 勝士	日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医生理学教室	教授
田中 勇武	産業医科大学教授 産業生態科学研究所 労働衛生工学教室	教授
田中 憲徳	(財)食品薬品安全センター秦野研究所 遺伝毒性部/細胞毒性学研究室	部長/室長
津田 修治	岩手大学農学部獣医学科 獣医公衆衛生学	教授
出川 雅邦	静岡県立大学薬学部 衛生・分子毒性学分野	教授
遠山 千春	東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 健康・環境医工学部門	教授
長尾 拓	内閣府食品安全委員会	委員
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室	教授
永沼 章	東北大学大学院薬学研究科 生体情報薬学講座 生体防御薬学分野	教授
福島 昭治	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター	所長
牧 栄二	(財)食品農医薬品安全性評価センター	専務理事
真鍋 淳	第一三共(株) 袋井研究センター 安全性研究所	所長
吉村 功	東京理科大学工学部 経営工学科	教授
若林 敏二	国立がんセンター研究所	所長

(敬称略、50音順)

2. 訪問調査で得られた意見の集約

訪問調査で得られた意見を項目毎に集約し、その内容の分析を試みた。ただしここで引用されている意見は抜粋であり、また項目毎の分類及び掲載している順序は筆者の独断による。

2.1 Expert judgement の支援について

Expert judgement (EJ)を支援するための課題を抽出するために、ヒアリングで得られた意見を

- (1) Expert judgement の定義について
 - (2) 審査における課題
 - (3) Expert judgement のための expert 支援について
 - (4) データベース整備について
 - (5) ガイドラインについて
 - (6) Expert judgement の高度化について
- に分類した。

2.1.1 得られた意見の抜粋

(1) Expert judgement の定義について

- ・ 農薬のADIなどの評価では提出データに対して、①提出されたデータの妥当性の評価、②ヒトへの外挿、の2段階の判断が存在する。①は各分野の専門家がサイエンスとして判断するが、②は総合的な判断が必要になる。この2つのことを会議で審査すること。
- ・ 試験結果の妥当性を評価する(試験系に精通している)グループとヒトへの外挿を判断する(医学的知識を有する)グループがあり、それぞれの専門性をうまく組み合わせて評価すること。
- ・ エンドポイントの異なるさまざまな試験を組み合わせ、豊富な専門領域の知識と技術を有する専門家によって、目的に応じた総合的な判断を行うこと。
- ・ 今あるサイエンスの中で目的に応じてリスクとベネフィットのバランスを判断すること。
- ・ 安全性(特に、医薬品)を判断する場合、リスクとベネフィットのバランスを考慮する必要があり、NO(A)ELなどの数字のみでは判断出来ない。Expert judgmentは病理や生化学、血液学など多様な分野の専門家達によるチームプレイ。
- ・ 不確定要素が含まれている問題を総合的に判断し、未来に起こりうるリスクを評価すること。
- ・ 絶対に安全な物質は存在しないため、安全から有害まではアナログ的な連続変化であり、白か黒かを定める線引き作業は難しい。単なるサイエンスだけの中では済まされない。

- ・ グレーゾーンの物質を判断することがエキスパートに求められており、社会情勢も含めた総合的な判断が求められる。

(2) 審査における課題

エキスパートについて

- ・ 科学技術の進歩と共に多様な毒性評価の指標が使用され、また開発されている。したがって、毒性の評価には多様な人材が必要であり、様々な分野の人が交流する必要がある。
- ・ エキスパートの集団としては、医学、毒性学などの他に社会学、弁護士、消費者団体の代表なども含まれると良い。
- ・ 毒性学の教科書に含まれている内容の全てに対して深く専門的知識を有している人はいない。共通には基本的な毒性学の知識が必要であるが、薬学の人には化学物質側から動物・ヒトを見る目、獣医には動物側から化学物質を見る目、医者にはヒトへの外挿を期待するのではないだろうか。
- ・ 同じ試験結果でも研究者によって見解が異なる。総合評価ではどのような陽性反応の場合に問題視するのかについての基準も曖昧であり、評価委員の間で十分に議論しておくことも必要である。
- ・ 評価は集められたエキスパートによって変わることがある。そのため誰が委員に選ばれるのかが重要であるが、有害性を評価する委員を選ぶ基準が分かり難い。
- ・ 大学の先生方で遺伝毒性のメカニズムを研究している人はいても、遺伝毒性のリスクアセスメントを専門に研究している人は殆どおらず、有害性の規制についての問題点に対する関心は必ずしも高くない。
- ・ ADI を 1 つの化合物で決めた所で毎回リセットされており、この知見が次に活かされていない。判断結果データを蓄積することは知見の継承と言う意味でも重要である。
- ・ 総合的な判断を下すには別のトレーニングが必要であるが、現在は体系的なトレーニング方法は無く、各人が何年もかけて経験の中で培っているのが現状であり、知見が継承されていない。
- ・ 食品や医薬品では、最終的なエキスパートの見解が割れることは通常無い。人の口に入る化学物質の申請には、長期の *in vivo* 試験等かなりのデータが含まれているため、ADI を決める時にどのデータを採用するか程度の差はあるかもしれないが、国際的にも同等の結論が導かれる。あるレベル以上のエキスパートで構成されていれば、全く違う結論が導かれることは考え難い。

ヒトへの外挿について

- ・ エキスパートの意見が割れる原因としては、ヒトへの外挿の困難さがあるだろう。細胞や動物を使った試験結果のみからヒトへの影響を白か黒かで断定することは非常に難しい。世の中が受け入れてくれるのであれば、定量的なリスクで評価することの方がや

り易い。

- ・ 提出データの妥当性の評価では主観的な要素は小さいが、ヒトへの外挿という総合評価では主観が入る。
- ・ 規制における有害性評価において、特に発がん性などの有害性評価では、ヒトへの外挿の観点から、医学的な知識の豊富な医師の立場としての判断が必要になる場合があると考えている。
- ・ 毒性病理を診る人材としては必ずしも医者でなくとも良いが、有害性の影響を幅広く診られる人が必要である。
- ・ 有害性評価について医者になんか期待するのは間違っている。通常の医学教育だけでは、化合物構造と生体反応、リスク評価などに関する知識は身に付かない。ヒトへの外挿についても医者になんか期待するのは幻想であり、動物とヒトの間では非常に大きな隔りがある。

PMDAについて

- ・ FDA の医薬品の審査官は現場(医薬品の研究・開発)を良く知っており、審査内容も適切で速いことが多い。日本の PMDA の審査官は現場の経験が乏しいために、的外れな指摘をすることもあり、目的が明確でない(ヒトの薬効や安全性評価に関連のないと思われる)追加試験を行わなければならないこともある。
- ・ 医薬品の審査では、審査員に動物試験の経験が無い人が多い。そのため実際の審査ではあまり意味の無い質問や指摘がかなりある。例えばラットでがん原性試験の結果陽性反応が出たからと言っても、ヒトへの外挿は case by case である。
- ・ 日本での医薬品の審査の仕組みにも問題がある。臨床試験が終了してから、機構が前臨床試験結果と臨床試験結果を同時に審査している。一方 FDA では先ず前臨床試験の結果を評価し、臨床試験に移行してよいか判断している。
- ・ 日本の審査官は申請者が判断した結果を審査しているが、FDA の査察官は自ら試験データを評価し、申請医薬品の良し悪しを判断している。
- ・ 日本の審査官にも是非、日本トキシコロジー学会のトキシコロジストの認定(Diplomate of the Japanese Society of Toxicology, DJST)を取って頂きたい。
- ・ 審査では審査官のバランスを考えて欲しい。また個々の審査官のレベルアップも必要である。そのためには審査機関、製薬会社、研究機関等での人材交流がもっと必要である。
- ・ 製薬企業で毒性試験を行い、経験を積んだ人が医薬品の承認審査に加わる必要があると思うが、日本では利害関係についてマスコミが騒ぐことが障害となるだろう。

その他

- ・ 審査の過程を公表しても、これを実際に検討する人が現れなければ意味がなくなってしまふ。また、集められた意見を実際にどのように処理するのも合わせて検討が必要であらう。

- ・ 審査において情報を提供して欲しいが特許のため提供してもらえないことがある。審査における特許情報の取り扱いについても考えてほしい。

(3) Expert judgement のための expert 支援について

- ・ 審査における資料についても工夫の余地がある。以前はダンボール一箱分の紙の資料が送られて来たが現在は DVD になり多少は改善された。しかしながら電子ファイルであるにも関わらず、リンクや検索機能などが不十分で必要な項目を探すのも大変である。データフォーマットの規格化やシリアルナンバー化を行い、使いやすいシステムの構築が望まれる。
- ・ 過去のデータに関しても少なくとも委員だけは見られるようなシステムが必要である。
- ・ 有害性データベースは委員会で使えるようにして欲しい。委員会でその時々に応じて必要になる情報は、現在は宿題として次回に持ち越されている。
- ・ NO(A)EL については設定容量の違いやデータの揺らぎも判断材料であるため、出来れば複数の研究室や試験機関に委託することが望ましい。
- ・ 審査結果を判断材料、基準と共に公開することが必要であり、参照出来る仕組みが必要であろう。ただし単純に膨大な資料をただ公開するだけでは役に立たない。見やすく使いやすい形で公開しなければ意味が無い。この意味ではデータを取り扱う専門家も必要ではないか。
- ・ グループでの協同作業を生産的かつ効率的に行うには、目的意識の統一が最も重要である。目的を明確出来なければコンセンサスは得られない。行政側には、まず目的についてきちんと説明する義務がある。
- ・ 有害性の評価においては、エキスパートに提示するデータのまとめ方や、これまでの経緯、諸外国の状況などをきちんと調べて準備することが迅速化に繋がる。この部分にもプロがいると良い。

(4) データベース整備について

- ・ 有害性を評価するために、コンピュータ化が進んだ今日、関連化合物のデータベースの構築を提案したい。
- ・ エキスパートの判断を支援するためにはきちんとアップデートされている毒性データベースが必要である。
- ・ 過去の判断事例をまとめたデータベースが出来れば、このデータベースを解析し直すことにより新たな課題も見えてくる可能性がある。
- ・ ネガティブデータも化合物構造の分類や特徴抽出に必要な情報であり、ネガティブデータを提供する仕組みも必要である。
- ・ 世界で協力して有害性のデータベースを作る必要がある。

- ・ 海外では民間企業が公表論文等からデータを集め、データベースを構築して販売しているが、高価なため一部の大きな企業でしか使えない。このようなデータ収集を国策として実施するプロジェクトの設立が望まれる。
- ・ ただ論文を集めているだけのデータベースは好ましく無く、その信頼性情報など様々な付加的な情報が得られなければならない。
- ・ 一般化合物のヒトへの有害性を評価するためには、様々な前臨床試験データの他にヒトでの ADME や副作用などの情報も同時に収集する必要がある。この様な総合的なデータベースが公的に構築され、共通に使えるようになることが理想である。
- ・ 収集されたデータは検証された試験結果でなくてはならない。不適切なデータが一人歩きしないようにすることも必要である。
- ・ 一般に公開できない申請データの類においては、国だけが使うデータベースの構築があってもよい。
- ・ 前臨床試験の実施期間を短縮するために過去の動物実験データを有効に活用する必要がある。そのためにはデータベースの構築が必要である。
- ・ 開発中止になった医薬品の各種の試験成績は貴重であるが、通常は製薬企業のお蔵入りになってしまう。しかしながら、その情報を国として審査官が利用できるシステムを構築し、臨床試験の移行段階での治験相談において有効に利用することは実現可能と考える。
- ・ 医薬品において phase I でドロップアウトした化合物の情報を集めることは難しい。In vitro と in vivo の対応についてのみのデータとしてならば使えるかも知れないが、化合物構造に関しては descriptor の情報までが限界であろう。また企業がドロップアウトした化合物について過去に遡ってデータを整理する作業を進んでやるとは思えない。
- ・ データベースの構築では継続性が重要である。しかしながら、論文が多く書けるような仕事ではない。

(5) ガイドラインについて

ガイドラインの利点

- ・ 安全性評価のガイドラインは透明性の意味でも必要である。個人の判断による個別の試験スキームを導入することも考えられるが、不透明になる。不透明になっても評価のレベルは高くなるかもしれない。しかし、一般化が難しく必ずしも大きな裁量権を与えることが良いとは言えない。
- ・ ガイドライン化には功罪があり、自由裁量にすれば種々のデータを集めることが出来、もっと少ない試験で申請することが出来るものもあるだろうが、逆にどこまで実施すればよいか見極めがつかなくなることも予想される。
- ・ 審査のためのガイドラインがあれば、委員会を進める上で有り難い。手探り状態で進め

ているため効率が悪い。

- ・ アセスメントに対するホワイトペーパーもアメリカに比べて日本は貧弱である。特に評価の戦略や具体的手順をもっと明確かつ詳細に示した方が良いと思っている。それは国際的にコンセンサスが得られた方法論であることが望ましく、日本独自の見解で無くとも良い。
- ・ 現在食品安全委員会では、評価に必要なデータ項目と判断の手順についてのガイドラインを作っている。これは過去に申請された化合物において、現在の評価方法で必要になるデータが欠けていることに対応するためでもある。
- ・ 化学物質の規制に関しては基本的には国際ルールを採用することが望ましく、またその方が効率的である。

ガイドラインの限界

- ・ 試験デザインの適切性に関して、当該医薬品の特長に従って case by case であるべきだが、日本人は概してガイドラインを好み、行政も企業に画一的な適用を求める。ガイドラインは過去の経験によって構成されており、新規の物質に対して常に適切であるとは限らない。経験を積んだ審査官に権限を与えて case by case で判断させることを考えても良いのではないか。
- ・ 日本の民間企業では概して毒性試験部門の地位が低い。その背景には、ガイドラインがあるのだから、これに従ってデータを出しさえすればそれで良いと言う企業の官に頼る考え方がある。
- ・ 日本ではガイドラインを審査の正当化のための手段として使っており、チェックリスト化されているのも懸念のひとつである。
- ・ ガイドラインがある以上、企業は先ずそこに記載されている試験のみを実施する。そのため新規で簡便な試験方法を開発しても、標準化されなければ使うことが出来ず、結果として儲からないため民間企業では開発されない。
- ・ 企業は、ガイドラインで要求されていること以上に会社としての見解を消費者へ主体的に説明する必要があると思う。欧州ではこの様な意識が非常に高いと感じている。
- ・ ガイドライン化された定型の試験であっても、契約に従ってただマニュアル通りにこなすだけでは無く、毒性学者が深追いする余地を残しておいて欲しいと考えている。この様な研究的要素によって知見を深めることが出来、毒性学者を育てることにもなると思う。

(6) Expert judgement の高度化について

- ・ エキスパートに高度な判断をさせるためには、多くの試験結果が揃えられると良いがこれは迅速化とは矛盾する。Expert judgement の高度化のためには、安価で迅速な試験法の開発も必要となる。

- ・ 試験法の開発では、対象となる事象があるかどうかの判断を下すまでの手順を作ること
は出来るが、最終的にその物質の使用を許可するかどうかの基準までは作れない。試験
法を開発するだけでなく、判断をする人材の育成も expert judgement の高度化には必
要である。
- ・ 個々の化学物質に関する有害性試験の個別の endpoint を用いて NOAEL や TDI/ADI
が決められていることがほとんどである。しかし、それぞれの endpoint が持つ毒性学
的意義のみならず、個体の健康状態を把握するという大局的な視点から一つ一つの毒性
試験の結果を解釈し、総合的な判断をする仕組みにする必要がある。
- ・ Expert judgement の高度化については、コホート調査データが一つの拠り所になると
良いと考えている。動物ではないヒトのデータがより精度の高い判断を可能にするだろ
う。もちろん疫学では既知の化学物質を対象とするために、新規化合物の審査において
直接比較出来るデータとはならない。しかしながらそれでもエキスパートにとっては新
規化合物の審査において参考になる場合もあるだろう。構造活性相関的な考え方や物理
学的特性、P450 の誘導など、比較検討出来る項目は少なくない。
- ・ Expert judgement の高度化では、過去の事故から学ぶことが最も勉強になるだろう。
過去に起こった不幸な出来事をシェアすることが必要である。また事故が起こった時に
は、航空機の事故の様に刑事的な処罰をしないで、全ての情報を正直に出してもらえ
る仕組みが望ましい。原因を究明することを優先した方が、今後の役に立つだろう。
- ・ エキスパートジャッジメントはチームで行うべきである。そこでは異なる分野の人が協
同で作業することになるので、メンバーにはコミュニケーション能力が必要である。
- ・ エキスパートジャッジメントは多くの側面を統合して行うべきである。その一面が情報
の整理である。情報をうまく取ったり整理したりする作業を行うには、統計学の素養が
必要である。
- ・ 専門家の意見を取りまとめて方向性をリードするような人材が必要である。現在はこの
ようなコーディネーターがいないために議論が収束し難く、また判断基準の継承も難し
くなっている。

2.1.2 まとめ

Expert judgement に関しては、主に委員会などでの審査を想定した意見となった。
Expert judgement の定義としては、

1. データの妥当性評価(個々の試験方法および化学物質の評価)
2. ヒトへの外挿(生物学的、医学的評価)
3. リスクとベネフィットによる判断(行政的な判断)

の3つの要素が含まれていると認識されている様である。

審査における課題については、多様な分野の人材の必要性が増すことが予想されること

や、得られている有害性データを使った評価基準の決定方法の曖昧さ、ヒトへの外挿の困難さ、判断基準の継承の仕組みが無いことなどが問題点として挙げられた。一方である程度のエキスパート集団であれば判断が揺らぐことは無いとする意見も寄せられており、この時点で既に意見が割れている様にも見える。この原因としては、食品、農薬、医薬品、一般化学物質で提出される試験データの種類や数、評価基準などが異なることが考えられる。また透明性については評価委員の選択する基準の不透明さや、特許情報の取り扱い、議事録を公開するだけでは限界があると言った意見が寄せられた。

Expert judgement のための expert 支援については、提出資料内の検索システムや過去のデータを参照する仕組みの提供、諸外国の情報を含めた経緯情報など、expert のためのデータ整備が望まれている様であった。また特に PMDA に対する意見も製薬企業や CRO から多く寄せられており、審査官に一定の毒性試験の経験や知識を求める声が多かった。

データベース整備については、審査をサポートするためのデータベースの構築が望まれていることが伺えた。データ項目としては、化合物の基本物性、有害性試験データ、ネガティブデータ、ADME、過去の判断とその基準などが挙げられた。これらのデータの充実のためには民間企業の非公開データの収集も望まれており、そのためには一般には公開しないと言うことも一つの選択肢であるとして開発することも提案された。しかしながら一方で作業を分担するために世界で協力して構築する方法も提案されており、更なる議論が必要であろう。

ガイドラインの功罪については、審査の透明性の確保や国際基準の適用上必要であるとする意見と、毒性学の高度化のためにはデータの種類や数についてある程度の自由裁量が望ましいとする意見に分かれていた。特に医薬品の分野では自由裁量を求める意見が多かった。一方で食品や一般化学物質では試験データの種類の数などからガイドライン化が必要であると認識されている様であった。また評価委員のために、審査における判断基準のガイドラインの作成を求める意見も挙げられている。

Expert judgment の高度化については、ある 1 つの有害性試験データから ADI や NO(A)EL を導くのではなく、一つの生命体としての判断が必要であるとする意見が寄せられた。また過去の有害事象は貴重なデータであり、しっかりと次に繋げる仕組みが必要であるとの意見も複数あった。

2.2 有害性評価について

規制における有害性評価方法についての意見を

- (1) 評価系の不備について
 - (2) 評価スキームの検討
 - (3) 試験法の拡張
 - (4) 試験法の改善
 - (5) 一般化学物質について
 - (6) 遺伝毒性発がん性物質について
- と分類した。

2.2.1 得られた意見の抜粋

(1) 評価系の不備について

- ・ 蓄積されることによる有害性を評価することが困難である。蓄積性には、①暴露の蓄積性、②作用の蓄積性があり、現在どちらも良い評価系がない。
- ・ 実際の審査においては発がん性があった時に慎重に対応しなければならない。この時変異原性試験の結果が全て白であれば簡単であるが、遺伝毒性発がん性物質に分類されてしまうと影響が大きい。この点を現実的に評価できる方法論が開発されると良い。
- ・ アレルギーに対する試験方法の開発も遅れており、ペニシリンショックなどに対応出来る様な試験方法が国際的にもない。
- ・ ヒトでは加齢によるリスクファクターも考慮する必要がある。胎児、子供、大人、老人でリスクは異なり、薬剤応答などが敏感な胎児、乳児、老人などは区別する必要があるのではないか。
- ・ 成体を使った試験が多いが、発生時期や乳児での影響を視る試験の開発が必要であろう。これは世界的にも感心が高まっている課題である。
- ・ 世界的に小児への影響について関心が高まっており、欧米に続いて日本でも来年度から6万人規模のコホート追跡調査が始まる。
- ・ 胎児や幼児では、大人ほど生体防御機能が発達していない。例えば血液脳関門の発達を考えると、この時期の暴露量を測定し、脳神経系への発達影響を調べる必要があるであろう。
- ・ 胎児期に母親を通じた暴露により成人してから生じる有害性が、世界では大きな研究課題として提起されている。現在の試験方法では対応出来ない有害性であるため、新たな試験法を構築する必要がある。具体的には妊娠中のラットに化学物質を暴露させ、生まれてくる子供の成長を観察する試験が考えられる。この時、①生殖機能、②免疫機構、③高次脳神経障害などを観察する必要がある。

(2) 評価スキームの検討

- 食品では特保などのサプリメントが急増しており、一部では医薬品的な使われ方もされ始めている。これらは医薬品に比べて審査に必要な試験データが極端に少なく、使用方法によっては問題が生じる懸念がある。
- 食品では試験データが少なく、摂取量や分解性による新しい評価スキームを考えても良いと思う。
- 医薬品を投与した後の排泄物についても、環境中に放出されるのであれば一般化学物質と同等の検討が必要になるのではないだろうか。
- 今ある試験法をどの様に組み合わせて評価して行くかについても検討する必要がある。
- 医薬品の審査では、PMDA が申請側の企業とレギュレーター側の先生方との間に入るために、話がきちんと伝わらないことがある。直接申請者と評価委員が議論しても、これが評価結果へのバイアスにはならないと思う。
- 申請に関係しない第三者的な製薬企業の専門家を委員に入れても良いと思っている(種々の実践的な経験や知識を持っている人も多いので)。
- 食品、医薬品、一般化学物質と規制は色々あるのだが、基本的なハザード評価や一部のリスク評価は同じである。縦割りに申請場所が異なれば別々に評価をするのではなく、ハザード評価や基本的なリスク評価は統一的行った方が効率的である。

(3) 試験法の拡張

- 現在の *in vivo* 小核試験では単回投与で評価しているが、単回投与で検出出来ない変異原性があるかもしれない。28 日間反復投与毒性試験の様に、継続的に投与し続けた場合の影響が見逃されている懸念があるかもしれない。28 日間反復投与試験中の動物を使ってデータを取ってみることを検討しても良いと思う。
- 変異原性試験において、*in vitro* の染色体異常がなければ、*in vivo* 小核試験の代わりに多臓器コメット法を採用しても良い様に検討してみても良いと思う。既存の小核試験に比べて多臓器のデータが得られるメリットがあり、また感度も高く偽陽性も少ないためエキスパートにとっては有益なデータになると思う。
- 新たな発がん性の評価方法としては、既存の 90 日間反復投与試験を拡大し、組織における細胞の増殖を調べる試験が提案されており、毒性学的にも面白く有望な方法論であると思っている。
- トキシコゲノミックスの利用方法としては、マウスの発がん性試験の代わりに使うことが出来るのではないかと考えている。2 年間のラット試験で慢性毒性と発がん性を評価し、更にマウスの多臓器コメット法の結果と遺伝子発現データがあればメカニズム的な判断がしやすくなるのではないか。マウスで発がん性を試験するのに比べて、マウスの数が減らせる上に試験期間も一ヶ月程で評価できると思うので、チップが安くなれば有力な代替法の候補であると思う。

(4) 試験法の改善

- ・ 現在の試験方法の中には、現実では有り得ない過剰な暴露量で試験が行われることがある。通常有り得ない暴露量の場合、正常な生体防御機構を超えて異常な生体反応による結果を評価することになっている。規制目的の試験では、現在の曝露状況を反映した投与量のデータで評価することが良いのではないか。
- ・ 新しい試験方法の開発では実験動物の **reduction** が必要である。農薬などでは高投与量の上限を決めることも出来るはずである。
- ・ *In vitro* 試験がすべて陰性であった化学物質について、*in vivo* の試験の実施が本当に必要なのか、農薬、医薬、添加物などのガイドラインで再検討してみても良いと思う。
- ・ 労働者の健康影響を評価するための吸入試験では、粒子の空気力学的直径や表面積、あるいは繊維の場合には、長さや径の寸法比等の **characterization** が非常に重要である。対象物質の物理的な大きさや形状によって肺に沈着されるのかどうかや、吸入される部位が異なり、同じ組成の物質でも有害性が変わってしまう。そのため化学組成だけではなく、その形状についても特定して試験を行わなければならない。

(5) 一般化学物質について

- ・ 一般化学物質ではその数の多さから一々毒性メカニズムまで調べてもらえないだろう。GHS の様にルールを決めて対応するのが現実的であると思う。
- ・ 試験データが無い一般化学物質については生産量に応じてスクリーニング試験か動物実験を行うかなどの切り分けで対応するのが現実的であろう。しかしながら一方で遺伝毒性による発がん性については、Ames 試験などを含む複数のスクリーニング試験を全ての物質に対して行うことが望ましいと思う。
- ・ 日本では、約 2 万物質程の安全性試験が不十分な既存化学物質がリストアップされている。既存化学物質の評価では、早急にスクリーニング系を確立して、毒性を速く評価することが求められる。
- ・ ハイスループットのスクリーニング試験法を開発し、沢山の物質を有害性について何段階かのランクに振り分けることが求められている。OECD の既存化学物質点検における現状の評価スキームでは、各国に振り分けても 5 年間で 1,000 物質程度が限界である。スクリーニング試験で 1 万物質くらいに絞り、安全性のデータを揃えて行くと言う計画が現実的であると思うが、それでも 50 年ぐらい掛るかも知れない。
- ・ 既存化学物質に対しても新規化学物質に対しても試験が追いつかないのではないか。現状の 100 倍以上のスループットを目指さなければならないだろう。
- ・ 現在の安全性評価スキームは全体としてはかなり有効に働いていると思っているが、今後は一般化学物質の評価においても医薬品の様な作用機序に基づいた考察、化合物分類を導入することが望まれる。作用機序に基づいた一般化学物質の分類に関する研究を発

展させることも考えられるだろう。

(6) 遺伝毒性発がん性物質について

- ・ 閾値が設定できない遺伝毒性発がん性物質については、暴露量に依存した発がん性リスクを提示することが科学的な一つの情報提供方法であると考えている。しかしながら ADI などと異なり、極微量であっても発がん性のリスクが 0 にはならないとなると、消費者には受け入れられないのかもしれない。BSE の問題が参考になるのかもしれない。
- ・ 遺伝毒性発がん性物質についても動物で発がんが見られる量の 500 万分の 1 の濃度であれば、検出されてもよしとする場合もある。国際的には 100 万分の 1 が 1 つの目安とされている。
- ・ 遺伝毒性発がん性物質については、「閾値は無い」と言われて原則禁止されている。この点については異論があり、これまでの研究から閾値は設定可能であると考えている。科学的にしっかりと評価するべきである。
- ・ 一般的に遺伝毒性発がん性物質には閾値が無いと考えられている。しかし、分析技術が進歩してくると極めて微量の遺伝毒性発がん物質が含有されていることが明らかになることもあり、発がんにも practical な意味で閾値がある。実際 FDA ではそのような判断 (negligible risk 評価) がされている。日本でも negligible risk を正しく認めた上でアセスメントを行うことが必要である。
- ・ 遺伝毒性発がん物質の閾値問題については、現在も検討されているが、そろそろ現実的な対応に向けて動き出しても良いと思う。既にある程度のデータがあるので、専門家の間で議論してコンセンサスを得ることも出来ると思っている。

2.2.2 まとめ

現在の評価スキームで対応出来ない有害性としては、暴露量や作用の蓄積性、薬剤に対するアレルギー、小児や老人などのハイリスク群に対する懸念、胎児期における暴露の影響などの意見が寄せられた。

評価スキームの検討については、食品における試験の種類数に対する懸念や、医薬品の審査において医薬品開発の経験豊富な人材の登用などが挙げられた。また基本的なハザード評価やリスク評価については、1 つの機関で統一して評価するなどの効率化を求める意見もあった。

試験方法の拡張については、変異原性試験の拡張として反復投与 *in vivo* 小核試験の実施や *in vivo* 小核試験の代わりに多臓器コメット法を選択肢に加えること、発がん性の評価方法として組織の細胞増殖を調べる方法やトキシコゲノミックスのデータを利用する方法などが挙げられた。

試験方法の改善としては、暴露量の上限の設定や *in vitro* 試験で陰性だった場合の *in vivo* 試験の是非についての検討、また化学物質の形状の情報も必要であるという意見が寄せら

れた。

一般化学物質については、国際的なガイドラインの必要性、生産量に応じた対応、最低限の試験の実施とハイスループット試験法の開発などの意見があり、また作用機序に基づいた分類方法の開発と言った意見もあった。

遺伝毒性発がん性物質の閾値問題については、測定機器の高精度化に伴い検出限界が改善されたことにより、実質安全量などを考慮した現実的なリスク管理の必要性に対する意見が多かった。

2.3 試験方法及び研究課題について

研究課題や新規試験法開発に対する意見を

- (1) 実験動物について
 - (2) トランスジェニックマウスについて
 - (3) In vitro と in vivo 試験について
 - (4) ヒトへの外挿について
 - (5) オミックス技術を使った試験法の開発について
 - (6) 相互作用について
 - (7) 疫学研究について
 - (8) 毒性論理学の必要性について
 - (9) その他の意見
- と分類した。

2.3.1 得られた意見の抜粋

(1) 実験動物について

- ・ In vivo の試験でも実際にはかなりの揺らぎがある。そのため試験に使う動物の遺伝的系統を把握した上で試験を行わなければ、微妙な場合に適切な評価が出来ない。
- ・ 毒性試験では in vivo での毒性予測として、選抜された純系のマウス、ラットなどを用いて試験が行われており、野生型の動物に比べると有害性や発がん性などの感度は高くなると考えられる。しかしながら遺伝的にヘテロ集団である野生型の動物を使うと有害性は出にくくなることが多く、ヒトへの毒性評価の外挿の視点に立つと、どちらが良いのかと思うこともある。
- ・ 受託試験機関によって使用しているラットの系統がバラバラであり、客観的な比較をすることが非常に難しい状況である。系統間の各毒性の感受性の違いをきちんと調べる、使う系統を統一するなどの対策が不可欠である。
- ・ 動物を使って試験を行っても、起こった変化を評価する人が見逃すこともある。動物試験をより有効に活用するためには、表現型の変化を見逃さない人材の育成や、何らかの表現型評価システムを構築することが最優先される課題ではないだろうか？

(2) トランスジェニックマウスについて

- ・ 遺伝子改変動物を使った試験で、ヒトへの影響がきちんと解明された例を知らない。ある特定のヒト遺伝子を導入したとしても、動物の中でどのくらいヒトの状態が再現されているのかを評価することが難しい。現状ではヒトへの外挿において、遺伝子改変動物が最良の実験動物であるとは言えないと思う。
- ・ 遺伝子改変動物は特殊であり、これを使った毒性評価は規制には向かない。