

- ・ 遺伝子改変動物を使った研究や試験法を普及させるためには、遺伝子改変動物を安く安定して供給する仕組みが必要である。
- ・ 遺伝子改変動物や細胞を使った試験は、有害性に対する感度が上がり試験期間が短くなる等のメリットがある。有害性が強い物はこのような試験で直ぐに判断出来るようになるだろうが、グレーゾーンの物については様々なデータ、社会情勢から判断する必要があり、地道にやっていくしかないだろう。

### (3) In vitro と in vivo 試験について

- ・ 動物を使った試験は、最終的な判断のためにはやはり必要で、全てを細胞による試験などに置き換えることは出来ない。
- ・ 発がん性の評価にはやはり in vivo の試験が必要だと思っている。
- ・ 有害性変化（毒性）の評価に関して、短期～中期の試験結果だけで毒性一般の長期試験の結果を正確に予測することは、まだ難しいと思っている。短期～中期試験の結果に安全係数を掛けて対応することもあるが、現状では長期発がん性試験や長期慢性毒性試験を有害性評価から外すことは好ましくないと思っている。
- ・ In vitro の系と in vivo の系を繋ぐデータは余りにも少なく、現状は分子、細胞、組織、個体と階層毎に成り立っている法則が知られているだけである。下の階層の知見を使ってボトムアップ的に上の階層で起きるイベントを評価することは極めて難しい。そのため毒性評価ではこの順番を逆にせず in vivo の系で試験を行い、問題が見つかった場合に階層を下げて詳しく段階的に原因を調べて行く方が現実的である。
- ・ In vitro 試験は複数の目的毎にその数だけ試験を行う必要が生じる。一方で in vivo 試験は1回の試験で代謝を含めて様々な毒性を一度に評価することが出来る上に、未知の作用についても検出することが出来る。であるならば、最初に in vivo で評価した方が結局は効率的なのではないか？
- ・ In vivo と in vitro の間を繋ぐ法則が分からなければ、in vitro の研究を幾ら行っても in vivo の予測は出来ない。このギャップを埋めるためには、in vivo と in vitro を対にして行う研究が必要である。
- ・ 特殊な影響を見ると言う目的では代替法の方がクリアに見ることが出来る。
- ・ 代替法を開発するためには毒性メカニズムの探索が必要になるため、このような試験の開発を促進することによって毒性学の発展させる事にもなると思う。
- ・ ICH で推奨している発がん代替試験法である、ラットを用いる肝中期発がん性試験法、多臓器中期発がん性試験法、遺伝子改変動物を用いる法、新生児期曝露法については今後も継続的に注力して欲しい。
- ・ In vitro 試験で陽性であっても in vivo 試験で確認する必要があるならば、in vitro 試験は必要ないと言う意見もある。しかしながら個人的には in vitro 試験によって化学物質の性質を知ることが出来るし、in vivo 試験で注意する点を示唆する意味でも有意義で

あると思っている。また *in vitro* 試験で陰性であれば *in vivo* 試験でもほぼ陰性であり、動物を減らす目的でも *in vitro* 試験は有効であると思う。

- 動物数や種類、試験期間を減らせば一般的に検出力は下がるため、リスク評価に使えるデータを得るためにどこで線を引くのかを科学的な観点から判断することが必要になる。
- 代替法は作るべきであると思うが、一方で *in vivo* 試験を減らすとリスクも増大する。このリスクと動物愛護のバランスについて、一般の人の考えも取り入れたコンセンサスを作って欲しい。

#### (4) ヒトへの外挿について

- 有害性評価研究ではヒトへの影響を調べることが最も重要であると思うが、ヒトに外挿出来る実験系の構築がどこまで可能なのかが難しいところである。そのためヒトへの影響については疫学調査が重要となろう。
- ヒトへの外挿性を高める研究が必要であると感じる。例えば、遺伝子発現の変化をヒトと動物で測定し、このデータを比較出来るようにする。遺伝子発現については測定が簡便になり広く広まっているため、このデータを使った評価方法を開発しても良いと思う。
- メカニズムが分かっている有害性であれば、動物の細胞試験と *in vivo* 試験との関係から、ヒトの細胞を使った試験によってヒトへの有害性を推定することは妥当だと思う。
- 発がん性試験ではしばしば種差や性差が観察される。行政的にはどれか一つの系でも発がん性が確認されれば発がん物質として取り扱うが、科学的には直ぐにヒトでの発がん性を示す証拠とはならない。また逆に動物試験で発がん性が確認されなくとも、ヒトで発がん性が無いことを完全に保証出来るものでもない。種差や性差は非常に難しい課題であり、地道に研究し続けることがヒトへの外挿の高度化に必須である。
- 生物種間で異なる結果が生じた場合に、今後の研究に有用となるデータを増やして欲しい。特に全く新規の薬剤(*first in class*)の場合には毒性の予想が出来ず、結果として色々やってみるしかない。例えばサルの薬物代謝酵素やトランスポーターのデータベースがあると有難い。
- げっ歯類を使って発がん性を評価すると、相当数が発がん物質になるが、何故げっ歯類で発がんするのか良く分かっていないにも関わらず、げっ歯類特有の事象であると解釈されるケースが多いことも気になっている。げっ歯類特異的な話が拡がり過ぎている感もあるので、げっ歯類発がんについての現象の類似性(例えば、薬物代謝酵素誘導を起こす化学物質はげっ歯類の肝発がんを起こし易い)ではなく、発がんメカニズムに基づくヒトへの外挿性をもっと研究すべきと思う。
- 一般化学物質であっても、動物の *in vitro*、*in vivo* のデータを集めてこの間をモデル化し、ヒトの *in vitro* のデータから外挿する等の方法論が考えられると思う。個別の動物試験のデータからいきなりヒトに外挿するよりは、*in vitro* のデータを使ってモデルに

基づいて予測した方が、根拠が明確な予測になるのではないだろうか？

- ・ セルラインの問題については、iPS 細胞が普及すれば変わるのかもしれない。
- ・ 個人の不確定性を評価するために、iPS 細胞を使うことも考えられると思う。再生医療以外にも有害性評価の分野から何か研究が出来ないか検討する価値がある。

#### (5) オミックス技術を使った試験法の開発について

- ・ 病理学者でも人によって判断がぶれる事があるため、バイオマーカーなどを用いて客観的な病理診断をする方法論の研究も必要であると思う。
- ・ 動物試験を行い、その結果起こる事象を観察して評価する方法は、個体差があり感度が低い。被験物質を投与した際の様々な生体パラメータの変動を記録し、これを解析することにより次世代の高感度試験法の開発に繋がると思う。またこの様なバイオマーカーによる試験は、動物数の削減にも貢献することは確かである。
- ・ 今後は毒性発現メカニズムまで掘り下げて評価を行った方が良いと考えている。この背景のひとつとしては、オミックスなど解析技術の進歩により、メカニズム解析に有用なデータを比較的容易に得ることが出来る様になったことが挙げられる。ある程度メカニズムを理解した上で、それがどの程度ヒトに当てはまるのか、毒性が既知の化学物質とメカニズムベースでの類似性があるかどうかを考えて規制を決めることを検討しても良い。
- ・ 近年盛んに研究されている各種オミックスを取り入れた評価方法についても、もっと積極的に検討する時期にあると思う。これまでの発がん性試験ではラットが主に用いられて来たが、オミックス研究ではゲノムや遺伝子などが分かっているマウスが中心である。マウスはラットに比べて肝がんになり易くヒトに外挿し難いと言われており、この様な差を考慮したしっかりしたストラテジーを考える必要があるだろう。
- ・ ヒトで遺伝子多型や遺伝子発現を使った研究が数多く行われる様になったが、有意となるゲノム領域や遺伝子が見つかったとしても、機能的、ネットワーク的な知見が直ぐに得られるものではない。これらのデータを課題解決に結びつけるには、やはり動物を使った基礎的データの集積とその活用法の開発が別途必要になると思う。
- ・ トキシコゲノミクスを使った試験方法は有望であると思っている。ゲノミクスの導入とともに、インフォマティクスを使って新たな知見が得られることも期待される。特に動物と人との関係について理解が深まることを期待している。
- ・ トキシコゲノミクスはスクリーニングには良いと思う。特定の毒性については6時間後ぐらいでもシグナルが出始め、2週間くらいまで評価すれば大体判定出来る場合もある。
- ・ トキシコジェノミクスが流行っているが、プロテオミクスの研究も続けることが望まれる。
- ・ 毒性学の研究でもメタボロミックス解析をやってみると良いと思う。測定対象は尿の方

が血液よりも採取、分析とも容易である。メタボロミックスでは様々な遺伝子が動いた後の生体反応結果を測定しており、再現性が良く、評価も明確である。遺伝子の機能探索でも、全体としてまとめて評価してから、絞って行く考え方の方が効率的な場合もあるだろう。

#### (6) 相互作用について

- ・ 相互作用についても何らかの評価をする必要があると感じている。
- ・ 単体では有害性が認められなかった化合物はその後自由に使うことが出来るが、複合したときにどのような影響が出るのかについては、いつも委員の間で懸念されている。
- ・ 内分泌かく乱物質については研究が進み、毒性学的な理解は個別に深まっている。一方でこの分野の研究者は現在口を揃えて「複合影響については分かっていない」と言う。しかしながら実際に複合影響の研究をしている人はあまり居ない様だ。
- ・ 食品添加物に関して言えば、複合影響によって新たな有害性が発生したと言うデータは今の所存在しない。また医薬品でも以前に調査を行った時には問題となる様な相互作用は見つからなかった。

#### (7) 疫学研究について

- ・ 疫学調査では、なるべく汎用的に利用出来る様にデータを収集することが望まれる。後で他の解析も出来る様に、色々なデータを集めておく様なデザインが望ましい。また予めハイリスク群を想定してデータを集めることも必要だろう。
- ・ 汎用的な研究デザインにするために、なるべく多くの化学物質を測定したいのであるが、その分費用がかさむ。
- ・ 人での疫学研究において、健康影響が出ないレベルの暴露を決定するための研究デザインが必要である。
- ・ 通常の人々がどの様な化学物質にどれだけ暴露されているのかを知ることが大切であろう。殆どの人々が暴露されている防虫剤や可塑剤など、室内環境に放出あるいは接触する化学物質の影響を調べた方が有益になるのではないだろうか。現状をきちんと調査して、内分泌かく乱物質やダイオキシンだけに留まらず測定対象化学物質を見直し、これらについて研究を行う必要がある。
- ・ 疫学調査では仮説を検証するためだけでなく、様々な物質やバイオマーカーを用いてより論理的・科学的根拠(分子疫学)に基づいた解析が必要ではないかと思う。もちろん、経費の制約から網羅的調査・解析は難しいと思われるので、測定対象物質やバイオマーカーの選択については科学的に十分な検討を行った上で決める必要があるだろう。
- ・ 暴露評価では、生体での測定対象の選別やバイオマーカーの存在、暴露経路などを考慮する必要がある。代謝経路や生物学的半減期が様々な有機化合物の場合には検討が必要になる。

- ・疫学的な研究で経口による暴露量を評価するためには、食品摂取量についても調査が必要になる。しかしながら既存の食品摂取量調査方法は栄養摂取量を測定するためにデザインされており、この流用だけでは不適切である。また健康への影響は単純な暴露量だけではなく、栄養状態との相互作用が知られており、後に様々な相互作用を解析出来るようなデザインが望ましい。
- ・ヒトへの暴露量を測るためには、環境中や食品、水などの媒体に含まれる化学物質を測定することも必要であるが、より直接的には血液、母乳、尿、毛髪などの生体サンプル中に含まれている化学物質を測定することが必要である。
- ・化学物質の同定では、mass spectrometer (GC-MSやLC-MSなど)の発達によって感度、精度が飛躍的に高くなった。生体サンプルの測定では未知の環境分解物や代謝物が含まれている可能性もあり、フィンガープリントのライブラリーの充実が望まれる。
- ・将来測定技術が発達することを踏まえて、生体サンプルを保存しておくことも重要である。これは安く測ると言う目的の他に、現在は測定対象になっていない化学物質についても遡って評価することを可能にする。
- ・ヒトの生体サンプルを集めるためには医師の協力が必要不可欠である。ヒトの生体サンプルを収集することは非常に重要であるが、大変なため、国がイニシアチブを持って収集するプロジェクトを立ち上げて欲しい。
- ・疫学データの有用な点の一つとしては、相互作用がある場合には相互作用している結果が得られることである。
- ・シックハウス症候群の原因と成りうる化学物質やハウスダストの暴露量を調べるために、室内で飼育されているペットの生体サンプルを集めても面白いと思う。インフォームドコンセントの必要が無く、獣医師の協力も得やすいのではないだろうか。

#### (8) 毒性論理学の必要性について

- ・不確定係数をどのように決めるのかについての研究が必要であろう。言うなればロジック毒性学が必要である。日本でも毒性論理学に対する研究会などを立ち上げて、勉強しておく必要があると思う。
- ・不確定係数を掛けるだけの余裕のある物質は良いが、全ての物質にこの様な係数を考慮すると食べられなくなってしまう食品も生じる。この様なギリギリの物質に対しては、TD、TKなどによる毒性学的な検討が必要である。TD、TKを考慮した論理的なモデル化の研究など、基礎的な研究が必要であろう。
- ・得られた試験結果を総合的に解釈して、どの様な有害性がどれくらいの確率で起こりそうなのかを推定する研究が必要なのではないか。現在は個別の試験結果からエキスパートが主観的に判断しているが、データがどの様に評価されているのか分かり難い。様々な試験結果を統合して科学的に判断する研究が絶対的に足りていない。
- ・コンピュータ上にこの様な確率論に基づくシステムを構築するためには、まずデータベ

ースが必要であるし、データを統合する方法論も開発する必要がある。実験方法の開発だけでなく *in silico* 的な研究開発も重要である。

- ・ 試験データから NO(A)EL を決めているが、これをヒトに外挿する場合には個人差を考慮する必要があるだろう。一般人と比べて高感受性なグループが存在し、この群に対して設定することが望ましい。そのためにはまず高感受性群を特定することが必要になる。
- ・ 特異体質(idiosyncrasy)についての研究も必要である。治験の過程では見つからなかった副作用が、何万人と使うことによって生じることがある。日本でもコンソーシアムを立ち上げる予定があると聞いている。

## (9) その他の意見

### Case study について

- ・ 実際に影響が出ていることが知られている物質についてきちんと調べ、1 つ 1 つ case study を増やして毒性の機構に対する知見を増やしていくのが現実的であろう。
- ・ 既存のデータがあるものについては、徹底的にメカニズムを調べて欲しい。個々の物質によるケーススタディになるが、徹底的に調べることで色々な知見が得られると思う。積み重ねれば、将来的に毒性評価のストラテジーを考える上で非常に役に立つと思う。

### ハイスループット試験法の開発について

- ・ ハイスループット試験の開発は、新規化学物質の開発におけるスクリーニングや既存化学物質の評価では必要になるだろう。
- ・ 既存化学物質についてもエキスパートに無害そうな化合物を選別してもらい、これらから 100 化合物ずつくらいまとめて試験してみてもどうだろうか？ これら 100 もの化合物投与により何も影響が出なければそれで全体を陰性評価してもよい。もし何か出ても 10 化合物ずつくらいをうまく組み合わせて評価することにより、効率的に原因化合物を特定する方法論がある。1 つ 1 つを評価して行くよりも遥かに効率的である。
- ・ 創薬では沢山の化合物からヒットを探索しているが、一般化学物質でも同じような考え方で、有害性がヒットする化合物を探索するロボット化などの方法論を考えてみてはどうか。

### 構造活性相関について

- ・ スクリーニングに関しては、毒性評価に構造活性相関の積極的な利用を検討してみても良いと考えている。これまで培ってきた既存データは有効に利用すべきであり、利用法を考えなければならない。
- ・ 化合物の構造類似性を元にしたカテゴリーアプローチもあるが、類似性だけでうまく行くのかどうかはわからない。化合物の類似性も目的に応じて色々あり、エキスパートは目的を加味して判断していると思う。一方でコンピュータを使った構造活性相関もある

が、エキスパートによる分類と構造活性相関による分類を競争させてみたらどうだろうか。

### 研究成果について

- ・ 内分泌かく乱物質に関する有害性評価については、これまで多くの研究が行われていたが、その結果から何が得られ、結論は何だったのかをきちんとまとめて公表する必要があると思われる。
- ・ 過去に問題を起こした化合物は貴重な資料であり、学ぶことも多い。ダイオキシンや内分泌かく乱物質の様に、殆どの場合スポット的に問題が起こるが、これらの追及が何となく終わっていると感じる。きちんと結論を出して公表するべきである。
- ・ トキシコゲノミックスはパラメータの数を増やしただけで終わってはならず、古い動物実験データとの突き合せなどを行い、しっかりと結論を導いて欲しい。
- ・ 過去に行われたオミックス研究のデータを再解析して、色々な切り口でまとめた情報を提供することも有用なのではないか。オミックスデータの全ての生データが公開されていないこともあるし、また独立に至る所で膨大なデータを収集して解析する作業も効率的ではない。知的財産との関わりもあるかとは思いますが、可能な限り研究者からの要望に応えられるデータ提供機関（部局）の設置も有益と考える。

### 2.3.2 まとめ

既存の動物実験では、系統による差、純系であっても生じる揺らぎ、表現型の変化の検出方法などの課題が挙げられた。また純系を用いたヒト（ヘテロ）へ外挿についても乖離があるかもしれないという意見もあった。

トランスジェニックマウスを使った試験については、規制で使う場合には否定的な意見が多く、試験期間が短くなるなどのメリットを得るためには更なる研究が必要であると認識されている様であった。

In vitro と in vivo 試験については、現在は in vitro と in vivo の間に埋めることの出来ないギャップがあり、in vivo 試験を無くすことは不可能であるという意見が大勢であった。一方で in vitro 試験のメリットとしては、化合物の性質が分かること、in vivo 試験で注意する点がわかこと、スクリーニング試験が開発出来ることなどが挙げられた。また代替法の開発は毒性メカニズムの研究を進めることになり、毒性学の発展に寄与するとの意見も多かった。更に in vivo 試験を減らせば有害性を検出する検出力の低下は免れないために、動物愛護とのバランスについて、一般市民も交えたコンセンサス作りを望む声も聞かれた。

ヒトへの外挿の高度化については、疫学データの活用や、ヒトと動物の遺伝子発現情報の利用、ヒト細胞のデータを使ったメカニズムに基づく外挿などについての意見が寄せられた。ヒト細胞の利用で懸念されるセルラインの問題については、iPS 細胞の利用に期待す

る声も聞かれた。また基盤的な情報としてサルなどの代謝酵素やトランスポーターのデータベースの充実と言う意見もあり、げっ歯類の発がん性メカニズムの徹底解明を望む声もあった。これらの意見は毒性メカニズムに対する知見が必要であり、このような研究を地道に進めることが前提となっている様である。

オミックス技術を使った試験法の開発では、よりメカニズムに基づいた試験法の開発が期待されている様である。また動物や組織の表現型の分類には高度な訓練が必要となり、試験期間も長期になることなどから、バイオマーカーによる短期間での判定法の開発にも期待が伺えた。ただし一口にオミックス技術と言っても遺伝子発現やタンパク質発現とメタボローム解析では測定サンプルや目的が異なり、対象となる有害性も異なると考えられる。遺伝子発現やタンパク質発現については、まずはスクリーニング試験としての開発が現実的との意見があり、一方でメタボロミックスについては反復投与試験と組み合わせるなどが考えられる。しかしながらこれらの試験法の開発に際しては、費用についても考慮する必要があると考えられる。

化学物質間の相互作用については、相互作用による有害性を懸念する意見とこれまでの調査においては問題となる相互作用は無かったとする意見があった。化学物質間の組合せについては膨大な数になるため全てに対応することは不可能であり、新規試験法を開発する場合には何らかのストラテジーを考える必要があると思われる。

疫学研究については、主にコホート追跡調査が対象となったが、非常に時間がかかる調査になるため、後で様々な解析に利用できる様なデザインが望まれていた。しかしながら様々な化学物質を測定すると費用がかさむこと、後で測定対象化学物質を広げる可能性があるなどから、生体サンプルの保存が重要であるとの意見があった。また疫学データは、様々な化学物質がヒトで相互作用した結果であり、解析方法次第では相互作用に対する懸念についてもデータを提供することが出来るかもしれないという意見も寄せられた。

毒性論理学の必要性については、不確定係数についての研究や、様々な試験結果を統合した予測システムの開発などの意見が寄せられた。ただしこれらは高感受性群を特定しておく必要がある様である。

その他の意見としては、既知の有害性に対するメカニズムの徹底的な研究、複数の化学物質をまとめて試験するハイスループット試験法の開発や医薬品開発の様なロボット化、構造活性相関の利用などの意見が寄せられた。またこれまでの研究成果から何が得られたのかをきちんと公表する必要があると言った意見や、得られたデータをそれぞれの切り口で再解析して提供して欲しいと言った要望があった。



## 2.4 毒性学者の育成と発展について

リスクアセスメントを行うエキスパートの育成と啓蒙についての意見を

- (1) 毒性学者育成の課題について
  - (2) 教育機関の構築と育成について
  - (3) Expert judgement を担う人材について
  - (4) 人材交流について
  - (5) 毒性学の活性化について
  - (6) 競争入札について
  - (7) 産業化について
  - (8) コミュニケーションについて
- とまとめた。

### 2.4.1 得られた意見の抜粋

#### (1) 毒性学者育成の課題について

- ・ 毒性試験を診る病理研究者は、有害性試験をどんなにこなしても論文が書けないという意味で報われず、今の評価基準では正当に評価され難い。しかしながら expert judgment のためには病理診断は必須であり、こう言った人材を脈々と育て続けることが必要である。その意味では医学部の仕組みを再考する必要があるのかもしれない。
- ・ 次世代を担う若手医師のこの分野での研究者も数は少なく、またエキスパートは簡単には育たないため、今後状況が改善されるのかとても危惧している。今後も、引き続き医師としての毒性の専門家による有害性評価が必要であると国が判断するのであれば、その専門家の育成を国がもっと積極的にサポートする仕組みが必要である。
- ・ アメリカでは毒性学で学位を取った人も多いと聞いているが、日本では大学の授業で毒性学を体系的に教えているところは少ないと思う。就職してから必要に迫られて専門的な勉強をすることが殆どである。そのため個々の毒性試験については実施することが出来るが、他の毒性試験の結果まで含めて総合的に判断することが出来る人は育ち難いと感じている。
- ・ 日本の大学できちんとした毒性学を教える学問の場が無いことも課題である。専門の学科を作って育成することが望まれるが、毒性学を学んだ人材を受け入れる就職先も作らなければならない。大学や国研の研究職のポストは非常に限られており、民間企業において毒性学を学んだ人材が必要となる仕組みを構築しなければならないだろう。
- ・ 有害性評価を教育・研究する講座が、どこかの大学に一つでもあれば、現状とはかなり違ってくると思うが、学んだ人の就職先の開拓が重要である。
- ・ リスクアセスメントは非常に多面な要素を含んでいる。実務レベルで全体を把握できる毒性学の専門家は日本には極めて稀にしか居ない。日本でエキスパートと呼ばれる先生

はある一つの分野に非常に特化しており、他の分野についてはあまり興味を示さない人が多いと感じている。

- ・ 有害性評価では、代謝と毒性が2つの大きな要素であると思うが、この2つの領域の研究を実際に自ら実験で評価してきた人でなければ、代謝と毒性の相互作用を正しく理解することは困難であると思う。
- ・ 毒性を判断する機会を増やすことが重要である。毒性評価能力は「科学的なひらめき」ではなく、幅広い分野の情報と経験に基づいた洞察力であり、経験によって培われることが多い。
- ・ 日本ではアメリカと比べて規制側のスタッフの数も少ない上に、数年で移動してしまい継続性に問題があり、規制側でもエキスパートの人材が育ち難い。
- ・ 製薬会社が合併、淘汰され、更に世界で使えるデータを取るために試験を受託機関に外注することが多くなった。データの質は向上した一方で、製薬会社内において毒性が評価出来る人が育ち難くなっているようだ。
- ・ 毒性研究者が減っている背景の一つとして、申請データのGLP化が挙げられよう。GLPへ対応するため自社での安全性試験を中止し試験機関への外注が増え、毒性試験に関わる研究者層が減少している。
- ・ 費用がかさむ長期動物試験がどんどん海外に出てしまっている。そのため日本で実際にこの様な長期の毒性試験が行われなくなっており、毒性病理学を専門にする研究者でも、長期動物実験に実際に携わった人が日本では試験機関の中でも減ってきている。
- ・ リスクアセスメント学は非常に大切であるが、面白くない学問かも知れない。そのため、良い人を集めるにはそれなりの待遇を考えなければならない。

## (2) 教育機関の構築と育成について

- ・ 国としてある一定の数のエキスパートを確保しなければならないが、レギュラトリーサイエンスは特殊な領域であり、特別なトレーニングが必要である。トレーニングするための仕組みや機関が必要である。
- ・ 国衛研には毒性学の研究者育成をもっと積極的にやって欲しい。毒性学にも様々な分野があり、大量にポストクを採用して育成する必要がある。
- ・ 毒性学の層を厚くするためには、然るべき人を立てて大学に講座を作るなどして供給源を作らなければならない。まずは大学にポストを作らなければならないし、民間でこの様な人材が活用出来る仕組みも必要であろう。毒性学の分野の予算がそのまま削られて行けば、当然判断が出来る人材も減っていく。特に毒性病理が減っていると感じている。
- ・ 毒性学は純粋科学とは異なる面を持っている。リスクアセスメントも毒性学の一つの項目であり、カリキュラムに含める必要がある。
- ・ 国際基準を作成するには、戦うためのデータと会議の段取りが分っている人が行かないと有効な影響力を行使出来ない。単なる毒性学のエキスパートでなく、基準を決定する

エキスパートも必要である。

- ・ 総合的な毒性学を学ぶためのカリキュラムの作成を、日本トキシコロジー学会に期待している。生命と言う大局的な視点から個別の試験方法が見通せる人材を育成することが望まれる。
- ・ 毒性評価のエキスパートになるためには経験を積み重ねるしかないが、良いケースに出会い、自ら考えて苦しめば5年くらいでも判断が出来るようになると思う。
- ・ 民間企業の経験を集めて公開することが出来れば良い資料となるのではないか。前臨床試験のデータも化合物の名前を出さずに公開して case study に使える様にすると良いと思う。またリタイヤした人から良い例をヒアリングして収集し、これをデータベース化することも考えられる。

### (3) Expert judgement を担う人材について

- ・ 適切な人材としては製薬企業で毒性データを見ている人が挙げられる。現状では製薬企業での経験が最も良い教育の機会となっているのではないか。
- ・ 評価委員会の先生方も「定番化」の弊害がある。大学の先生だけでなく、民間企業の専門家や次世代の若手を積極的に登用して欲しい。
- ・ 大先生中心の委員会ばかりだと若手に経験を積ませることが出来ず育たない。准教授クラスを推薦してもらい、責任ある立場に置くことが育成に繋がるのだろう。
- ・ エキスパートの数が不足、エキスパートが忙しくなり過ぎている。現在のエキスパートの知見を引き継ぐためにもオブザーバーとして次世代の人材を委員会に参加させ、育成することが望まれる。
- ・ 定年になったエキスパートを活用することを考えてみてはどうだろうか。安全性の評価では定年になるくらいの方が、ちょうどエキスパートになっているので、適任であると思う。

### (4) 人材交流について

- ・ 毒性評価の分野では民間企業と国の間でもっと人材交流が必要である。特に本省では2、3年で必ず移動する仕組みのため行政側で人が育たず、外部の人材を活用する必要があるはずである。交流を深めれば産業側とそれを規制する側で十分な相互理解が可能となる。
- ・ アメリカでは人材交流が盛んで、FDAの人がCROや製薬企業に転籍したり、逆に民間企業の方がFDAに移ったりすることは珍しいことではない。このため各人の人脈は広くなり、電話一本で行政側の立場の人の意見や情報を収集することが出来る。
- ・ 日本では官民の人事交流をもっと活発にする必要がある。アメリカの society of toxicology で給料に関するアンケート調査が行われており、若い時にそれぞれの組織に入った時の収入は大きく異なるが、ある程度以上のシニアになると国の機関と民間企業

で年収が並んでしまう様だ。これは移動の際に現在の給料を保証する制度があるためであり、活発な人事交流を支える一つの要因になっている。

- 日本でも国研の研究者や審査官が民間企業で経験を積むことが出来るようにすることが必要ではないか。医薬品の安全性評価において、経験が極めて重要であるので、大学で博士課程を修了した程度の経験では役に立たない。
- ある程度の規模以上の製薬企業や CRO から経験豊富な人を出向させ、彼等に自分の系列会社以外の医薬品を審査させる仕組みを構築してはどうか。
- 毒性学は人材の移動によって活性化され、レベルが底上げされる。人材が動きやすい様な仕組みを作ることが必要である。
- 以前機構でも製薬会社で基礎試験を行っていた経験者を採用しようとしたが、利益相反が取沙汰され、採用しづらくなった経緯がある。そのため審査官は公的機関の人ばかりとなった。更に審査官の任期も短く、とても専門性が育つとは思えない。

#### (5) 毒性学の活性化について

- 毒性学を活発にするためには、様々な分野の人が参加出来る学会を作って裾野を広げることが必要である。
- 毒性試験を診る病理研究者は、有害性試験をどんなにこなしても論文が書けないという意味で報われず、今の評価基準では正当に評価され難い。しかしながら expert judgment のためには病理診断は必須である。
- Nature、science 偏重評価から、流行に左右されず地道な研究を行っている研究者を評価し、サポートするような仕組みを考えて欲しい。
- リスクアセスメントは、遺伝子研究や生体(分子)メカニズム研究などに比べると地味で若い人は興味を示さない。Nature や Science に論文が載る様な「発見」が経験出来る訳では無い。しかしながら社会的には非常に重要な分野である。
- 医薬品の有害性評価と違い、一般化学物質では臨床試験が無いためにヒトのデータが得られない。そのため予測システムを作っても検証することが出来ず、サイエンスにするのが難しい。これでは論文が書けず、大学の研究者は参入出来ない。
- 毒性学の研究には時間がかかる。例えば内分泌かく乱物質についても、10 年掛ってやっと評価法が構築されてきたところである。
- 騒がれて研究が進むだけでなく、長期的な研究も必要である。地道なデータの蓄積作業についてもお金を付け続ける必要がある。この様な研究は、測定条件を統一して国際協力の下で進め、その一翼を担うというやり方が良いと思う。
- 内分泌かく乱物質の研究では、環境中の様な低濃度の暴露ではヒトに有害性が出ることは殆ど無いように思われる。また、この様な低濃度の暴露で実験動物に有害性が無いことが分かると、研究支援を直ぐに打ち切ってしまうきらいがあるのではないか。高濃度の暴露であっても有害性が生じるのであれば、少なくともその有害性発現機序に関する

研究にそれなりの価値を認めるべきである。そうでなければ、すべてが不明確なまま終わってしまう。この様な研究成果の蓄積が毒性学の発展、さらに国民の健康の維持・増進に大きく貢献するものと考えられる。

- GLP による試験でなくとも、大学などで簡便な試験が出来るようなサポートがあると良い。このとき negative(安全)な結果であってもこのようなデータを埋もれさせず、投稿出来る様な雑誌を作って欲しい。
- 学問の分野間での情報交換が足りないと思う。研究分野間で、良いテーマに触れる機会を提供しあうようなシステムを工夫する必要がある。
- 民間企業において毒性学の導入を活発化するためには、国にある有害性評価に対する責任をもっと生産者側の民間企業に課すことも考えられる。
- アジアの国々の毒性学を育てることも必要であろう。
- 毒性学や regulatory science は国際的な人脈が大切な分野である。

#### (6) 競争入札について

- 競争入札では、価格本位でギリギリの金額になるため十分な検討をする余裕が無くなってしまい、深く考察をすることが出来なくなってしまう。
- 新規試験方法の基礎データとして、標準化された試験では要求されていない遺伝子発現などの余分なデータを取ってもらうことも考えなければならないが、企業は最小限のデータセットしか作成しない。そのために要求されていないデータを集めるには、現状では手弁当で行うしかなく、新規試験方法開発の困難な原因の一つとなっている。
- 安易な入札方法にしてしまうと、途中で実施企業が変わり過去のノウハウが継承されないことや、内容がずれてくる危険性がある。

#### (7) 産業化について

- Swiss Re<sup>1</sup>と言う会社では化学物質に対する保険を販売しており、危険度によって保険料が異なる。保険料を決める時には各物質のエキスパートを集めて検討させており、ビジネスにおいて expert judgment が利用されている。
- 海外ではリスクアセスメントは商売(例えば Exponent, Inc.<sup>2</sup>)になっている。一方で日本では分析会社が下請けで測定しているぐらいである。そのため大学で毒性学を学んでも民間企業への受け皿が無い。
- リスクアセスメントに対して新しいアイデアを出すような民間のシンクタンクが出来れば、政府にとっても有り難いはずである。

---

<sup>1</sup> <http://www.swissre.com/>

<sup>2</sup> <http://www.exponent.com/>

(8) コミュニケーションについて

- ・ 化学物質のリスクアセスメントは、受けて側の問題が大きい。一般消費者には合成された化学物質はそもそも危険であるという発想があり、きちんとした教育が不可欠であると感じている。
- ・ 安全であることは必要であるが、安心は人によって異なる。国民一人一人がリスクとベネフィットを判断出来る様になるための教育が必要であろう。
- ・ 総じてリスクコミュニケーションが足りないのだろう。毒性評価をしていた人間がもっとマスコミに出るべきかもしれない。
- ・ 国衛研のスタッフには、一般国民とのコミュニケーションも役割として期待している。もっとマスメディアに対して説明や意見を出して国民を啓発して欲しい。
- ・ これまで実績は無いが、化学物質の有害性について、専門の学会が第三者的に見解を出しても良いと思う。実際に評価するとなると非常に手間であるが、一般市民にとっては有益な指標になると思う。

2.4.2 まとめ

毒性学者育成における日本での課題としては、現在の医師の育成システムに対する限界、代謝や毒性など多様な分野を体系的に教育するシステムの欠如、GLP 化や海外への試験委託の増加による経験不足などが挙げられた。また役人の短期間での移動や、待遇面(収入)での問題も指摘された。

教育機関の構築と育成については、大学でのポストの設立や卒業後の就職先の必要性に対する意見が寄せられた。またリスクアセスメントのエキスパートの育成では、単なる学問としての毒性学の教育だけでなく、規制や基準の決定方法についても精通していることが求められ、これらを含めたカリキュラムが必要であるとの意見も寄せられた。更に中立の学会や国立衛研に育成を期待する声もあり、教材として製薬企業などから良いケーススタディの例を提供してもらうなどの意見もあった。

Expert judgement を担う人材については、製薬企業で経験を積んだ人材の登用に対する意見が多かった。また次世代の若手の早期登用や、民間企業などで定年になった人の登用などの意見も寄せられた。

人材交流については、官民の間での人材交流を望む声が特に製薬企業関連に多かった。一方で官民の人事交流をサポートする仕組みの課題として収入や利益相反に対する懸念などが挙げられ、これらの問題について議論を重ねてうまい仕組みを作ることが望まれている様であった。他に人材交流のメリットとしては人脈の広がりも挙げられている。

毒性学の活性化については、学会などの活動の重要性や、インパクトファクターに基づいた論文の数による研究者の評価方法の限界、長期的な研究の必要性、negative データでも投稿できる論文誌の創設などの意見が寄せられた。また医薬品以外の毒性学研究ではヒ

トのデータを得ることが出来ないため一般的なサイエンスとしては限界があり、大学の研究者などが参入し難い点も指摘されている。更に国際的な人脈作りも重要な要素であると言う意見もあった。

競争入札における課題については、仕様以外の試験を行って十分な検討を行うことが出来なくなることや、受託機関が変わることによりノウハウの継承されないことなどが挙げられた。

リスクアセスメントの産業化については、海外では商売として展開している会社が存在しており、日本にもリスクアセスメントを取り扱うシンクタンクがあると良いのではと言う意見があった。

一般市民とのコミュニケーションについては、教育や啓蒙活動の重要性についての指摘があり、また毒性学者がもっとマスコミに情報発信をする必要があるとの意見が寄せられた。また多大な労力を要するが、学会が独自に有害性の見解を作成すると言う提案もあった。

### 3. まとめと課題の抽出

訪問調査によって得られた意見から、有害性評価に関する課題についての抽出を試みた。抽出した課題を、行政側の課題、有害性評価の基盤整備、有害性研究の高度化に分類した。

#### 3.1 行政側の課題

有害性評価を行う行政側の課題として、

- (1) 有害性評価機関の一元化
- (2) 人材交流のための仕組みの構築
- (3) エキスパートを確保するための長期的な戦略を挙げる。

##### (1) 有害性評価機関の一元化

食品、医薬品、農薬、一般化学物質らの審査を行う行政機関を一元化することにより、評価の横の繋がりや緊密化や評価効率の向上が期待されると考えられる。エキスパートらの訪問調査において、エキスパートの数が足りず特定の人に評価作業が集中していることが数多く指摘されていた。このような現状を踏まえると、少ないエキスパートで効率よく有害性評価をまわす仕組みを構築する必要があると考えられる。そのような仕組みの候補の一つとして、有害性評価機関の一元化が考えられる。

##### (2) 人材交流のための仕組みの構築

官民間の人材交流は特に医薬品の審査に対して要望が多かった。訪問させて頂いた製薬企業やCROの方達全てからこの意見が挙がったことは、医薬品の審査について何らかの見直しを検討する必要があると考えられる。人材交流では利益相反が問題視されており、この点をクリアする仕組みを構築する必要性が生じると考えられる。民間からの審査官は他社の医薬品の審査を行う、収入を保証した上で財団法人に一定期間所属した後に審査官になる等の意見が寄せられていた。

##### (3) エキスパートを確保するための長期的な戦略

毒性研究は本調査において何度も指摘されている様に、大きな発見がある学問ではないが、社会的には必要不可欠な研究領域であり、将来起こりうる様々な有害性に対して日本として対応できる様な運営が必要である。そのためには長期的な戦略の元で有害性評価の迅速化、高度化の研究を行い、最新の毒性学に通じたエキスパートをある一定数維持しておくことが必要になる。また新規試験法を開発し、これを国際的に標準化する迄には様々な手続きが必要となるため、新規試験法を一研究室、民間企業で開発することは現実的ではない。そのため有害性評価の高度化のためには継続的な国のサポートが必要になろう。



### 3.2 有害性評価の基盤整備

有害性評価の高度化に対する基盤整備として

- (1) 評価委員のためのデータベースの構築と提供
  - (2) 教育拠点の設立
  - (3) 生体サンプルバンクの構築
- を課題として挙げておく。

#### (1) 評価委員のためのデータベースの構築と提供

評価委員のためのデータベースとしては、過去の試験データとその判定結果をまとめたデータベースの構築を望む声が多かった。このデータベースには化学物質の構造や物性情報、試験結果、代謝などのデータの他に、判定結果とその理由、諸外国での状況や過去の経緯などの情報が含まれていることが望まれていた。これらは議事録などの形で公開されている情報であるが、自然言語で書かれた文章のままでは高度な検索機能の提供やデータの整理などには不向きである。また評価委員に送付される化学物質の評価資料に対しても検索機能の強化を望む声があり、単純なテキストマッチングによる検索機能だけでなく、データベースとリンクさせることにより、物性値や誘導する酵素、化学物質の部分構造や記述子などによる検索機能を提供することなどが考えられよう。更にこの様なデータベースが構築されたならば、有識者の判断についてもデータマイニングの対象となることも考えられ、判断の傾向を分析することが可能になるかもしれない。

データベースの構築に対しては、ネガティブデータを登録出来るデータベースや、過去に起こった有害事象をまとめたデータベースなどを望む声もあり、これらの情報も統合したデータベースの構築も考えられる。

一方で有害性評価のためのエキスパートのサポートとしては、既存のデータベースの利用も有効であると考えられる。商用のデータベースは一般にライセンス料などが高価であるため、国がライセンスを購入して評価委員に提供することも考えられよう。

#### (2) 教育拠点の設立

訪問した有識者の殆どが挙げた課題が、リスクアセスメントを含めた毒性学を専門に教育する場の構築であった。多く有識者は大学で毒性学を専門とする学科を作ることが必要であると考えており、また学会に期待する声もあった。アメリカでは毒性学で学位を取ることが出来るが日本では難しいと言う意見も多く、毒性学の地位が日本では低いことも懸念されていた。ただし教育機関の設立には、毒性学を学んだ人が活躍できる社会であることも必要とされ、就職先の少なさを挙げる声も多数寄せられた。よって民間企業において、毒性学を専門に学んだ学生が必要となる様な仕組みを作ることが、有効な方法論であるかもしれない。

### (3) 生体サンプルバンクの構築

大規模なコホート追跡調査で得られる生体サンプルは非常に貴重であり、ある程度長期に保存することが望ましいと考えられる。この様なサンプルを保存しておくことにより、過去に遡って暴露量を評価することや、長時間後に生じる有害性について検討することが可能になると考えられる。集中的に管理することにより研究者の負担を軽減し、また他の目的への有効活用が容易になること等が期待される。

### 3.3 有害性研究の高度化

本調査を通じて有害性評価における最大の論点は「ヒトへの外挿」であると認識された。そのためヒトへの外挿の高度化に向けた研究が重要であり、様々な提案を受けた。これらの提案をまとめると、

- (1) 毒性論理学の構築
- (2) 遺伝毒性発がん性物質の評価方法の高度化
- (3) ヒト細胞を使った評価系の構築
- (4) オミックス技術を使ったバイオマーカーによる評価方法の構築
- (5) 有害性メカニズムに基づいた代替法の開発

などが挙げられる。これらの個別の課題の是非については、本調査の範囲内では多様な意見が得られたのみであり、共通した具体的な課題を得るまでには至らなかった。しかしながら遺伝毒性発がん性物質の現実的な取り扱い方法の検討については意見が集中しており、検討する時期にあると考えられる(既に検討中との意見もあった)。

また、個別の試験法の拡張や検討課題としては、

- (1) 反復投与 *in vivo* 小核試験
- (2) 変異原性試験において、条件付で *in vivo* 小核試験の代わりに多臓器コメント法を選択可能にする
- (3) マウス発がん性試験の替わりとして多臓器コメント法と遺伝子発現データによる評価
- (4) 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
- (5) 複数化学物質の混合による有害性試験のハイスループット化
- (6) ヒトへの暴露量を考慮した上での動物試験における暴露量の上限設定

などの意見があった。この内複数回寄せられた意見としては、暴露量の上限設定があった。

### 3.4 本調査について

最後に訪問調査時に寄せられた本調査に対する意見を集約しておく。

- ・ 今回のアンケート調査を含めて、多数のアンケート調査や訪問調査の依頼を受けるが、この様な調査がどこまで有用なのか疑問に思っている。費用対効果についてきちんと検討を行い、目的に見合うだけのアンケートや訪問調査員の質を保つことが必要だろう。
- ・ ヒアリング資料の説明が分かりにくく、質問が漠然としている。焦点をはっきりさせた方が良い。ヒアリングの対象者に対しては、何故その人に見解を聞こうとするのか、問題意識を明確にして欲しい。

本調査においても得られている様に有害性評価が出来るエキスパートの数は不足しており、本調査でヒアリングをお願いした専門家の皆様方も非常に多忙であった。そのため上記の意見は、調査の焦点を絞り出来るだけ手短かにして欲しいこと、また効果的な調査を実施すると共に調査結果を有効に活用して欲しいと言う要望が寄せられたと解釈出来るだろう。同時に上記の様な意見の他に、この様な調査を定期的に続けることにより継続的にエキスパート側の要望を挙げ続ける必要があるとの意見もあった。

#### 終わりに

本訪問調査を行うにあたり、非常に多忙な 25 名もの有識者にご協力を賜った。調査にご協力を頂いた先生方には大変感謝致します。また国立医薬品食品衛生研究所の大野先生、広瀬先生、菅野先生を初め班員の先生方には様々なご協力を頂いた。多忙な先生方の無償のご協力に敬意を表すると共に、本調査内容が今後の有害性評価研究の方向性を議論する上で一つの資料として利用されれば幸いである。

2008年3月4日

国立医薬品食品衛生研究所に対する意見の集約

みずほ情報総研 株式会社

今回のヒアリング調査の中で得られた国立医薬品食品衛生研究所に対する意見の集約を行いました。

(1) 国立医薬品食品衛生研究所について

- ・ 国立衛研にもっと人を増やした方が良い。国家戦略が違うのかもしれないが、アメリカでは毒性評価に非常にお金をかけている。
- ・ 日本の大学では教授が退官してしまうと講座が無くなってしまうため、毒性学のエキスパートを大学で維持し続けることは難しく、少なくとも国立衛研でキープしておく必要があるだろう。
- ・ 正規職員の数が減っており、マンパワーが足りていないと感じている。臨時職員ばかりでは、エキスパートが減って行くのではないか。
- ・ 国立衛研は少人数で効率的に業務を遂行していると思う。しかしながら研究者によって意識の差が大きいと感じることもある。
- ・ 国立衛研では国の仕事を請けることが求められ、この意義は大きい。大学では出来ない、国立衛研でしか出来ないことも多いので、この様な仕事でも評価される様な仕組みが必要ではないだろうか。
- ・ 国衛研には研究する部門とは別に、安全性をチェックするための組織を作って欲しい。
- ・ 国衛研には毒性学の研究者育成をもっと積極的にやって欲しい。毒性学にも様々な分野があり、大量にポスドクを採用して育成する必要がある。製薬企業などは研修生として人を出して育成しているぐらいなので、逆に製薬企業が育成されたポスドクを受け入れる流れが出来ても良いと思う。国衛研のスタッフ数も減っているため大変であろうが、スタッフとポスドクの予算を確保してもらいたい。予算取りのためには国衛研のスタッフが厚労省を積極的にサポートすることも必要であろうし、組織内の年報だけでなく論文をどんどん出して実績を作ることも大切である。また世論のサポートも必要になるだろう。
- ・ 国衛研のスタッフには、一般国民とのコミュニケーションも役割として期待している。もっとマスメディアに対して説明や意見を出して国民を啓発して欲しい。