

P07034

P07033

P06040

P06041

(環境安心イノベーションプログラム／化学物質総合評価管理・
エネルギーイノベーションプログラム／化石燃料の安定供給確保と有効かつクリーンな利用・
ナノテク・部材イノベーションプログラム／共通基盤領域)

「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）」基本計画

環境部

本基本計画は、平成18年度から平成23年度まで独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下「NEDO」という。）が実施する事業内容として策定されたが、業務見直しにより平成22年度末でNEDO事業として終了することとなった。このため、本基本計画は平成22年度末で廃止し、平成23年度以降の内容についてはNEDOは実施しない。

1. 研究開発の目的・目標・内容

本プロジェクトは、「環境と調和した持続的な経済・社会の実現と、安全・安心な国民生活の実現を図るため、化学物質のリスクの総合的な評価及びリスクを適切に管理する社会システムの構築を推進する」ことを目的とした環境安心イノベーションプログラム（化学物質総合評価管理）の一環として実施し、「化学物質のリスクの総合的な評価を行いつつ、化学物質のリスクを評価管理するための技術体系を構築するため、化学物質のリスクに係る国民の理解増進の基盤、事業者自らリスクを判断する手段及び国が規制等の施策を講ずる際の手段として、化学物質のライフサイクルにわたるリスクの総合的な評価管理を行うための手法を確立する」という同プログラムの目標を達成しようとするものである。

なお、表2に示す事業項目「高機能簡易型有害性評価手法の開発」は、「石油・天然ガス等の安定供給確保を目指し、その有効かつクリーンな利用を図る」ことを目的としたエネルギーイノベーションプログラム（化石燃料の安定供給確保と有効かつクリーンな利用）の一環として、また、同じく事業項目「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」は、「情報通信、ライフサイエンス、環境、エネルギーなど、あらゆる分野に対して高度化あるいは不連続な革新（ジャンプアップ）をもたらすナノテクノロジーの実用化や市場化を促進することで、我が国産業の国際競争力の維持・強化や解決困難な社会的課題の克服等を可能とすること」を目的としたナノテク・部材イノベーションプログラム（共通基盤領域）の一環としても位置付けられる。

NEDOは、平成12年度から平成18年度にわたり、当時の化学物質総合評価管理プログラムに基づき、表1に示す四つのプロジェクトによって化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第1期）に取り組んだ。その成果は、我が国の化学物質管理政策の科学技術面での基盤となっており、また、経済協力開発機構（以下「OECD」という。）の環境健康安全

(以下「EHS」という。) プログラムにおいても注目された。

近年、国連、OECD、欧米等の主要国における化学物質管理政策は、1) 有害性に基づく管理からライフサイクル全般にわたるリスクに基づく管理への移行、2) 有害性情報収集の主体の国から企業への移行、3) 有害性情報の収集における動物実験の3R精神 (Replacement: 代替、Reduction: 削減、Refinement: 改善) の尊重、4) ナノテクノロジー産業の発展の基盤としてのリスク評価管理の重視、といった大きな変化の途上にある。特に、有害性情報の収集については、対象となる化学物質の数が数万にのぼることから、より迅速で安価な手法の開発が要請されており、また、動物実験の3R精神の拡張として、種差等の問題をはらむ動物実験に依存してきた観測科学としての毒性学から、毒性経路 (toxicity pathway) に基づく予測毒性学への転換の兆しも見られる。我が国としても、この世界的潮流に対応した新しいリスク評価管理手法の研究開発に取り組む必要がある。

このため、NEDOは、第2期に当たる本プロジェクトにおいて、第1期において達成した研究開発成果、育成された人材、構築されたOECD-EHSプログラムとの協力関係等を活用しながら、表2に示す四つの事業項目によって化学物質リスク評価管理技術体系の構築に取り組む(参考図参照)。本プロジェクトは、研究開発成果として、評価手法、データベース等の知的基盤を提供するものであり、国民経済的には大きな便益がありながらも民間企業の研究開発投資に見合うものが見込めない「公共財の研究開発」であるため、委託事業として実施する。

各事業項目の目的・目標・内容は、別添1から別添4に示すとおりとする。

表1 化学物質リスク評価管理技術体系の構築(第1期)の概要

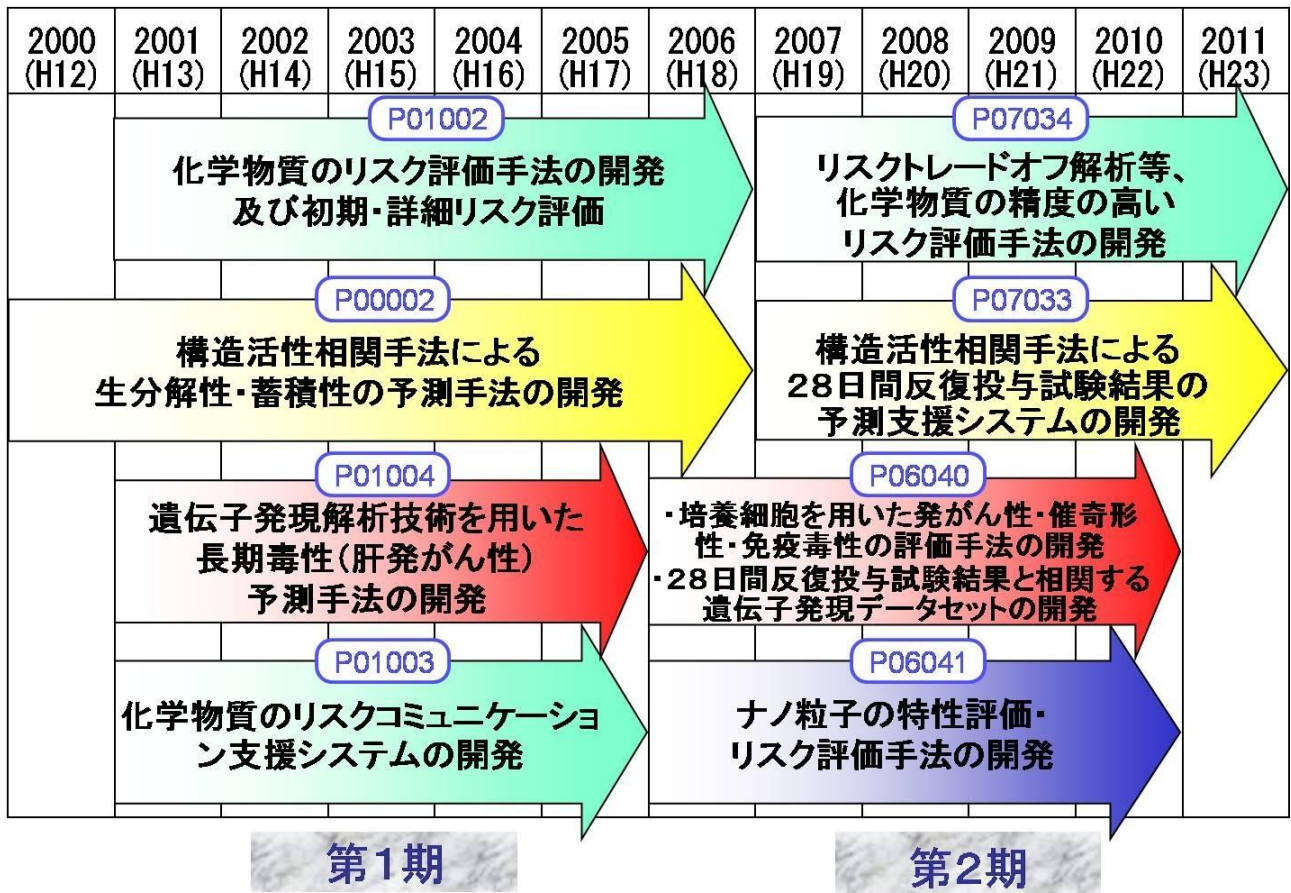
プロジェクト番号	プロジェクト名	実施期間	プロジェクトリーダー
P01002	化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発	平成13年度～18年度(6年間)	中西準子氏(AIST化学物質リスク管理研究センター長)
P00002	既存化学物質安全性点検事業の加速化	平成12年度～18年度(7年間)	西原力氏(大阪大学大学院特任教授)
P01004	高精度・簡易有害性(ハザード)評価システム開発	平成13年度～17年度(5年間)	白井智之氏(名古屋市立大学教授)
P01003	化学物質総合リスク評価管理システムの開発	平成13年度～17年度(5年間)	茂木保一氏(独立行政法人製品評価技術基盤機構理事)

AIST: 独立行政法人産業技術総合研究所

表2 化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）の概要

プロジェクト番号	事業項目名	実施期間	プロジェクトリーダー
P07034	化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発	平成19年度～23年度（5年間）	吉田喜久雄氏（AIST安全科学研究部門主幹研究員）
P07033	構造活性相関手法による有害性評価手法開発	平成19年度～23年度（5年間）	林真氏（財団法人食品農医薬品安全性評価センターセンター長）
P06040	高機能簡易型有害性評価手法の開発	平成18年度～22年度（5年間）	田中憲徳氏（財団法人食品薬品安全センター秦野研究所代替試験法研究部長）、渡邊慎哉氏（福島県立医科大学教授）
P06041	ナノ粒子特性評価手法の研究開発	平成18年度～22年度（5年間）	中西準子氏（AIST安全科学研究部門長）

プロジェクトリーダーは、平成22年3月現在のものである。



参考図 化学物質リスク評価管理技術体系の構築

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、NEDOが公募によって実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を形成し、委託して開始したものである。

共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、各研究体には研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を置き、その下に研究を可能な限り結集して効率的な研究開発を実施する。平成22年3月現在のプロジェクトリーダーを表2に示す。

(2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDOは、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な連携を維持しながら、本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、各研究体に設置する開発推進委員会における外部有識者の意見を運営管理に反映させるほか、四半期に一回程度、プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

研究開発の実施期間は、平成18年度から平成23年度までの6年間とする。事業項目の実施期間は、表2に示すとおりとする。

4. 評価に関する事項

NEDOは、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義、将来の産業への波及効果等について、事業項目ごとに、外部有識者による中間評価及び事後評価を実施する。具体的には、事業項目「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」について平成21年度及び平成24年度、事業項目「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」について平成21年度及び平成24年度、事業項目「高機能簡易型有害性評価手法の開発」について平成20年度及び平成23年度、事業項目「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」について平成20年度及び平成23年度、それぞれ中間評価を実施済みであり、及び事後評価を実施する計画である。

なお、事後評価の時期については、当該事業項目に係る技術動向、政策動向や当該プロジェクトの進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直す。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

① 成果の知的基盤の普及

本研究開発の成果である評価手法、データベース等の知的基盤について、NEDO、研究開発実施者とも普及に努める。特に、研究開発実施者は、成果の産業面での活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取組を立案し、必要な

見直しを行い、本研究開発終了後、実行に移す。

②知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定に基づき、原則として、すべて委託先に帰属させる。

(2) 国際協調・調和及び国際貢献

本研究開発の推進に当たっては、OECDのEHSプログラム等における議論を踏まえて可能な限り国際協調・調和を図り、「持続可能な開発に関する世界首脳会議」(WSSD、ヨハネスブルグ・サミット)が採択した「予防的取組方法に留意しつつ透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価手順とリスク管理手順を用いて、化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用・生産されることを2020年までに達成する」という国際合意(いわゆるWSSD目標)の達成に本研究開発の成果(中間段階で得られる知見を含む。)をもって貢献していく。

事業項目「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」については、OECDの暴露評価プログラムに積極的に参画し、排出シナリオ文書の開発等に貢献する。事業項目「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」については、OECDの「(Q)SAR Application Toolbox」に係る活動に積極的に参画し、当該Toolboxの整備に貢献する。事業項目「高機能簡易型有害性評価手法の開発」については、開発した有害性評価手法の国際バリデーションに可能な限り取り組み、OECDテストガイドライン化を目指す。事業項目「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」については、OECDの工業ナノ材料試験スポンサーシップ・プログラムに積極的に協力し、国際標準化機構(ISO)における議論をも踏まえて、可能な限り国際協調・調和を図る。

(3) 基本計画の変更

NEDOは、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、化学物質管理政策の動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等について基本計画の見直しを弾力的に行う。

(4) 根拠法

事業項目「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」、事業項目「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」及び事業項目「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施し、事業項目「高機能簡易型有害性評価手法の開発」は、同項第1号ハに基づき実施する。

6. 基本計画の改定履歴

(1) 平成22年3月、「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」基本計画、「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」基本計画、「高機

能簡易型有害性評価手法の開発」基本計画及び「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」基本計画を統合して制定。

(2) 平成23年2月、平成23年3月31日に本事業廃止に伴う改訂。

別添1 事業項目「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」の目的・目標・内容

1. 目的

我が国のこれまでの化学物質管理は、有害性の強さを基準とする規制や管理が主流であったが、リスク評価の概念やリスク評価手法の発達に伴い、世界的な化学物質管理の潮流はリスク評価に基づく管理へとシフトしている。我が国においても化学物質のライフサイクル全般にわたるリスクベースでの管理を一層推進していくためには、化学物質の製造者のみならず、使用者も含めたサプライチェーン全体での最適管理を可能とする手法の構築が急務である。リスク評価に基づく管理へのシフトとは、従来の規制物質の使用を制限する管理から、暴露の考慮されたリスクの大きさの評価に基づくライフサイクルを通じた適切な管理、又はリスクの少ない代替物質を選択し、化学物質の利用に伴う便益を最大限に活用するとともに、化学物質によるリスクを許容範囲内に抑えた管理へと転換していくことである。こうした物質代替は、リスク評価に基づくリスクの最小化に向けた最適な管理の一つといえる。

代替物質を選択する際、安易な代替物質の使用や適切なリスク評価を伴わない代替物質の使用により、当初のリスクに替わり別のリスクが発生し、リスク削減効果が相殺（リスクのトレードオフ）されること、代替物質の使用によりリスクが増大することは、回避しなければならない。現下の我が国のリスク評価技術は、P R T Rデータなど評価に必要な情報がある程度存在する化学物質に対しては定性的な評価が可能な水準に達しているものの、多くの化学物質に対しては評価に必要な暴露情報等が不十分であり、異なる化学物質間のリスクの定量的な比較は困難な状況にある。このため、事業者自らが化学物質のリスクを高精度かつ定量的に評価し、それぞれのリスクを共通指標で比較検討して、適切な代替物質を選択することが可能となるリスクトレードオフ解析手法を構築することが必要である。

本研究開発は、リスクが懸念される物質の代替化が同一用途の物質群（以下「用途群」という。）で検討される点に着目し、用途群内の物質を対象として、リスクを科学的・定量的に比較でき、費用対効果等の社会経済分析をも行える「リスクトレードオフ評価手法」を開発することを目的とする。そのため、暴露情報の欠如（データギャップ）を補完し得る暴露評価手法を用途群ごとの特徴に応じた形で開発し、化学物質の製造段階はもとより、環境排出に大きく寄与する化学物質含有製品の使用段階、消費段階、廃棄段階等ライフサイクルのあらゆる暴露を考慮した精妙な環境動態解析手法を構築する。さらに、ヒトや生態系に対する有害性情報については、既存の情報を活用し、必要に応じて情報の欠如（有害性データギャップ）を補完する手法を開発する。それらを利用して、代表的な化学物質用途である洗剤、プラスチック添加剤、溶剤・溶媒及び金属類（以下「4つの用途群」という。）ごとのリスクトレードオフ評価書を策定し、あわせて、リスクトレードオフ評価指針を策定し、行政等による規制や事業者（団体）による評価において広く活用できるように公開する。

2. 目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

4つの用途群に用いられる化学物質について、用途群別にリスクトレードオフ評価を行う。そのために、環境排出量推計手法、室内暴露モデル、環境動態モデル、環境媒体間移行暴露モデルを開発し、暴露濃度や摂取量等を推計する。推計に際しては、主に既存情報が少ない化学物質を対象とすることから、最低限、暴露濃度や摂取量を既報の実測値の±1けたの精度で推定できることを目指し、推定の不確かさはリスク評価時に定量的に考慮する。さらには、化学物質のヒト健康影響の用量反応関係等をエンドポイントごとに推論するとともに、生態影響の種の感受性分布を推論し、リスクを統一的尺度で表す手法を開発する。これらを用いて、用途群ごとの物質間でのリスクトレードオフ関係を解析する。

最終的には、用途群別リスクトレードオフ評価書として取りまとめるとともに、4つの用途群に係るリスクトレードオフ評価指針を作成し、解析のために開発された上記モデル等と共に公開する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

洗剤及びプラスチック添加剤（以下「2つの用途群」という。）に用いられる化学物質について、用途別リスクトレードオフ解析を行う。そのために、環境排出量推計手法を開発し、室内暴露モデル、環境動態モデル及び環境媒体間移行暴露モデルのプロトタイプを用いて、暴露濃度や摂取量を推計する。推計に際しては、主に既存情報が少ない化学物質を対象とすることから、最低限、暴露濃度や摂取量を既報の実測値の±1けたの精度で推定できることを目指し、推定の不確かさはリスク評価時に定量的に考慮する。さらには、2つの用途群の化学物質により生じるヒト健康影響と生態影響の種類と無毒性量や無影響濃度等を推論し、リスクを統一的尺度で表す手法を開発する。これらを用いて、2つの用途群として用いられる化学物質間でのリスクトレードオフ関係を解析する。

3. 内容

上記の目標を達成するため、以下の項目について、別紙の研究開発計画に基づく研究開発を実施する。

この際、OECDへの提案等、日本の国際的な貢献を念頭に置いて開発を進めるものとする。

研究開発項目①「排出シナリオ文書（ESD*）ベースの環境排出量推計手法の確立」

研究開発項目②「化学物質含有製品からヒトへの直接暴露等室内暴露評価手法の確立」

研究開発項目③「地域スケールに応じた環境動態モデルの開発」

研究開発項目④「環境媒体間移行暴露モデルの開発」

研究開発項目⑤「リスクトレードオフ解析手法の確立」

研究開発項目⑥「4つの用途群の「用途群別リスクトレードオフ評価書」の作成」

注*：Emission Scenario Document、排出シナリオ文書。化学物質の製造、加工、使用段階からの環境排出量を推計するため数式や情報等を記述した文書。

備考：旧基本計画の改定履歴

- (1) 平成平成19年5月、制定。
- (2) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改定。
- (3) 平成22年3月、「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）」基本計画に統合。この際、平成21年度の間接評価結果を踏まえ、最終目標における用途群の設定（5つから4つへ）等を改定。

別紙 事業項目「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」研究開発計画

研究開発項目①「排出シナリオ文書（E S D）ベースの環境排出量推計手法の確立」

1. 研究開発の必要性

本プロジェクトで開発する環境動態モデルと環境媒体間移行暴露モデルを用いて、環境モニタリングデータ等の情報がない化学物質の暴露を解析するためには、当該物質の環境媒体別の排出量データが必要となる。しかし、化学物質はその製造、加工、使用及び廃棄の各ライフサイクル段階から環境中に排出されており、把握は容易ではない。

このため、多数の化学物質のライフサイクルの各段階からの排出をカバーしうる代表的な用途群を対象に、化学物質のE S Dを整備しながら、化学物質の用途から排出量を類推するE S Dベースの環境排出量推計手法を確立することが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 排出係数の工程・装置・使用状況特性による分類化

既存データ等により、製造、加工、使用及び廃棄のライフサイクルの各段階から環境への排出寄与が大きい排出過程をマテリアルフロー解析で特定し、それらの過程からの排出係数を決定する。さらに、用途群ごとの主要排出過程における工程及び使用される装置とその使用状況を調査し、上記排出係数をそれらと関連付けておおよそ5分類程度に分類化する。

(2) 排出係数推算法の構築

前項(1)で得られる排出係数をベースとして、使用される化学物質の物性（蒸気圧等）、主要工程及び使用される装置の運転状況の特性（加熱温度、混合速度等）を変数として、ライフサイクルの各段階に適用できる排出係数推算式を構築し、環境動態モデルの目標の推計精度を達成しうるレベルで実際の環境排出量を精度良く推計できる推算式を完成させる。なお、対象とする化学物質はおおよそ500物質程度とし、その選定方法は使用量や環境排出量の大きさ、物質代替についての情報等を指標として重要性を考慮して行う。

(3) E S Dの策定

前項(2)で導出された排出係数推算式を統合化し、主要ライフサイクル段階ごとに、化学物質の環境媒体別排出量の推計手順、推計に用いるデータ等で構成されるE S Dを策定し、公開する。その際に、OECD等で進められているE S Dに関連するプロジェクトも視野に入れ、国際的取組との整合性に留意する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

4つの用途群の化学物質を対象とした排出係数推算式を導出するとともに、E S Dを策定し、公開するとともに、O E C D等へ提案し、その活動に貢献する。これらのE S Dで推定された排出量は、既存及び新たに開発・取得した環境動態モデルと環境モニタリング濃度データとを用いて検証し、妥当性を確認する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

2つの用途群の化学物質を対象として、各用途群の化学物質のライフサイクルの段階ごとの排出寄与率を推定し、排出への寄与が大きいライフサイクル段階を特定し、排出係数を工程、装置、使用状況の特性により分類化する。さらに、ライフサイクルの各段階における排出係数推算式を導出する。

工程、装置、使用状況ごとに導出された排出係数推算式を統合し、2つの用途群の化学物質に係るE S Dを策定する。

研究開発項目②「化学物質含有製品からヒトへの直接暴露等室内暴露評価手法の確立」

1. 研究開発の必要性

化学物質の暴露によるヒト健康リスクは、大気を含む一般環境経由の暴露（環境経由暴露）の寄与よりも、室内暴露（直接暴露）による寄与の方が大きいケースもあり、暴露総量を勘案した適切なリスク評価を行うためには、室内暴露の影響は無視できない。室内暴露の要因としては、建材、壁材、家具などからの揮発成分による暴露（受動暴露）と、スプレーや電化製品などの消費者製品使用時の暴露（消費者製品暴露）がある。

室内暴露に寄与する化学物質の性質は多様であることから、ヒトへの暴露経路の特定も難しく、したがって、原因物質と暴露量の関係がなかなか把握できず、重要な問題でありながら、対策が遅れてきた。このため、室内暴露（受動暴露及び消費者製品暴露）の発生源と暴露濃度との関係の把握、さらにはリスク評価の手法確立は、緊急かつ重要な課題である。

リスク評価手法の確立のためには、まず、製品からの放散量と、その室内での挙動を明らかにし、吸入経路又は経口経路での暴露量の推定を可能にする数理モデルを含むツールを開発する必要がある。また、その結果をリスク評価につなげるための解析手法の開発が必要である。さらに、消費者製品暴露量をもとに、簡易かつ的確にリスク評価を行うためには、生活・行動パターン等に関する情報（製品の使用頻度を含む。）も収集し、暴露係数を決定することが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 室内暴露評価ツールの構築

受動暴露と消費者製品暴露の両方を評価する室内吸入暴露モデルを構築し、様々なパラメータのデフォルト値のデータベース又はパラメータの推定式を加えて使いやすいツールとする。これらを用いて、現状で使われている各種物質と代替物質による室内暴露量の評価を行うとともに、ヒトの生活・行動形式を考慮し総暴露量を求めた上でリスク評価を行う。

(2) 暴露ツールを使うための各種パラメータの整備と推定式の構築

暴露量推定モデルの利用のために必要な各種パラメータ（室内放散量、放散速度、分解速度、吸着速度、換気回数、住宅に関する指標（容積・部屋数）、製品使用量、生活時間等）について、既存データから収集整理するとともに、不足分は実測によって補い、最終的には、製品の物性と用途、化学物質の用途と物性とで推定できるような推定式のセットを作る。

さらに、消費者製品による暴露を適切に評価するために、生活・行動パターン等に関する情報（製品の使用頻度を含む。）を収集し、暴露係数を決定するとともに、それらをデータベース化する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

受動暴露と消費者製品暴露の両方を評価する室内吸入暴露モデルを構築し、化学物質の室内での挙動を記述する因子を7つ以上選び、リスクトレードオフ解析のために最適化する。

目標精度を達成する暴露量推定のために必要な各種パラメータ（室内放散量など）については、4つの用途群のうちプラスチック添加剤、溶剤・溶媒の化学物質について既存データを収集し、整理すると同時に、実験データが少ない化学物質についてのパラメータを、製品の物性と用途、化学物質の用途と物性の関数として推定できるような推定式のセットを策定し、上述の室内吸入暴露モデルに組み込む。対象とする化学物質は2用途15物質程度とし、その選定基準は既存データ数が多く、かつ、パラメータ推定の指標となる化学物質とする。これらの暴露評価をリスク評価につなげるために、生活・行動パターン等に関する情報（製品の使用頻度を含む。）を収集し、暴露係数を決定し、それらをデータベース化し、公開する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

受動暴露と消費者製品暴露を評価する二つの室内吸入暴露モデルにつき、プロトタイプを構築する。

暴露量推定のために必要な各種パラメータ（室内放散量など）については、特にプラスチック添加剤、溶剤・溶媒について既存データを収集し、整理すると同時に、実験データが少ない化学物質についてのパラメータを実測で補いながら、製品の物性と用途、化学物質の用途と物性の関数として推定できるような推定式のセットを策定し、上述の室内吸入暴露モデルに組み込み、公開する。

研究開発項目③「地域スケールに応じた環境動態モデルの開発」

1. 研究開発の必要性

本研究プロジェクトで対象とする代表的な用途群の1つである溶剤・溶媒の詳細リスク解析のためには、地域差のある発生源周辺濃度をより正確に推計でき、さらに、有機化学

物質の光化学反応及び二次生成過程で生じるアルデヒド類等の分解生成物の大気中濃度を推定できる大気モデルが必要となる。

また、同じく代表的な用途群である洗浄剤及び金属類の生態影響へのリスク評価をより地域特異的に行うためには、全国域をカバーし、金属類の濃度を推計可能な河川・海域内湾モデルが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 大気モデルの構築

揮発性有機化学物質の光分解、二次生成及び沈着過程をモデル化し、気象・拡散モデルに組み込むことによって、濃度推定可能となる大気モデルを構築する。なお、モデルの精ち化に関しては、揮発性有機化合物の二次生成（主にオゾンとアルデヒド類）に絞って実施する。

(2) 河川・海域モデルの構築

日本全国の一級河川と主要な内湾の化学物質濃度を推定可能な拡散モデルを組み込んだモデルを構築する。あわせて、金属等の有機物への吸脱着過程及び反応過程を上記モデルに組み込むことにより、生物利用性のある金属等の濃度推計も可能なモデルとする。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

大気モデルは、有機化学物質の光分解、二次生成及び沈着過程を兼ね備えた、日本全国の任意の地域で必要に応じた解像度で濃度推定可能な気象・拡散モデルを構築・公開する。モデル計算は、汎用のパソコンを使用して1～2日程度（関東地方5kmグリッドの場合）で目標とする推定精度を達成する。

河川モデルについては、日本全国の一級河川を対象に、難分解性・高蓄積性物質及び金属を含む化学物質の河川水中濃度を、1kmグリッドの解像度で推定可能なモデルを構築・公開する。モデル計算は、汎用のパソコンを使用して代表的な規模の一水系を計算する場合、従来モデルの1/10程度の計算時間で目標とする推定精度を達成する。

海域モデルについては、日本全国の主要内湾を対象に、難分解性・高蓄積性物質及び金属の生物蓄積濃度を、1kmグリッドの解像度で推定可能なモデルを構築・公開する。モデル計算は、汎用のパソコンを使用して1日以内で目標とする推定精度を達成する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

大気モデルは、揮発性有機化学物質の光分解、二次生成及び沈着過程をモデル化し、気象・拡散モデルに組み込み、5kmグリッドの解像度で日本全土の大気濃度が推定可能なプロトタイプモデルを構築する。

河川・海域モデルは、日本全国の一級河川と主要内湾の化学物質濃度を1kmグリッド

ドの解像度で推定可能な拡散モデルを組み込んだプロトタイプモデルを構築する。なお、プロトタイプモデルでの代表的な規模の1水系でのモデル計算は、汎用のパソコンを使用して6時間程度で目標とする推定精度を達成する。

研究開発項目④「環境媒体間移行暴露モデルの開発」

1. 研究開発の必要性

蒸気圧が低く、難水溶性であるプラスチック添加剤や金属は、環境中に排出された後、環境媒体間を移行して、土壌、植物、家畜等の有機物に蓄積される傾向があることから、農・畜産物等の食物経由の経口暴露リスクを評価する必要がある。

しかし、農・畜産物の生産地は全国に遍在しており、それらの流通経路も個別の産物や消費地ごとに異なっている。

このため、プラスチック添加剤や金属として代替物質を導入することに伴うリスクの増減や、リスクを被る主体の変化等のリスクトレードオフの傾向を適切に評価するためには、食物経由の化学物質摂取量の地域差を適切に評価できる環境媒体間移行暴露モデルの開発が必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 地理情報システム (GIS) データベースの構築

GIS上に、土性、人口構成、土地利用、農作物・飼料作物生産量、家畜飼養頭数、畜産物の県間移動量等のデータを一元管理するデータベース (GISデータベース) を構築する。このデータベースを用いて、環境媒体間移行暴露モデルで用いる地域特性パラメータを決定する。

(2) 農・畜産物流通モデルの構築

前項 (1) で構築したGISデータベースをもとに、全国の農・畜産物の生産地から任意の地域への農・畜産物流通量を推定するモデルを開発する。既報の利用可能な流通データで、農・畜産物流通モデルを検証し、改良する。

(3) 地域特性を反映した環境媒体間移行暴露モデルの構築

大気中濃度から農耕地土壌中濃度を推計する「土壌モデル」、大気中と農耕土壌中濃度から農作物及び飼料作物中濃度を推計する「植物モデル」、さらに、飼料作物等から畜産物中濃度を推計する「家畜モデル」の個々の媒体間移行モデルを構築し、上記2. (1) で決定した地域特性パラメータを用いることで、地域ごとの農作物、飼料作物及び畜産物中の化学物質濃度を推定する媒体間移行モデルを構築する。また、農・畜産物中の化学物質のモニタリング調査を行い、モニタリング結果とモデルでの推定結果を比較し、各媒体間移行モデルを検証し、改良する。

流通モデルで推定される農・畜産物の流通量に基づき、任意の地域での化学物質摂取量の分布を推定する暴露モデルを構築し、媒体間移行モデルと統合し、任意の地域での農・畜産物経由の化学物質摂取量の分布を現状のリスク評価と同レベルの精度で

推定できる環境媒体間移行暴露モデルを構築する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

G I Sデータベースを様々な空間解像度の既報データをもとに構築し、環境媒体間移行暴露モデルで用いる地域特性パラメータの代表値や確率密度関数を都道府県別に決定する。

決定した都道府県別の地域特性パラメータの分布関数に基づき、濃度推定が可能な「土壌モデル」、「植物モデル」及び「家畜モデル」の各媒体間移行モデルを構築する。また、農・畜産物中の化学物質のモニタリング結果とモデルでの推定結果を比較し、各媒体間移行モデルの検証を行い、改良する。

G I Sの人口、土地利用、農・畜産物生産量等のデータに空間的相互作用モデルを適用し、農・畜産物の生産地から任意の地域への流通量を推定する「流通モデル」を開発する。既報の利用可能な大都市圏への流通データで、この流通モデルを検証し、改良する。

さらに、流通モデルで推定される農・畜産物の流通量に基づき、任意の地域での化学物質摂取量の分布を推定する暴露モデルを構築する。

環境媒体間移行モデルと暴露モデルを統合し、任意の地域での農・畜産物経由の化学物質の経口摂取量分布を推定できる環境媒体間移行モデルとしてシステム化し、公開する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

G I Sデータベースのプロトタイプを構築するとともに、環境媒体間移行暴露モデルで用いる地域特性パラメータを分布関数として都道府県別に検討する。

都道府県別の地域特性パラメータの分布関数に基づき、濃度推定が可能な「土壌モデル」、「植物モデル」及び「家畜モデル」の各媒体間移行モデルのプロトタイプを構築する。また、農・畜産物中の化学物質のモニタリング結果とモデルでの推定結果を比較し、各媒体間移行モデルの検証を行い、改良する。

さらに、農・畜産物の既報の利用可能な流通データに基づき、大都市圏での化学物質摂取量を推定する暴露モデルを構築し、媒体間移行モデルと統合する。

研究開発項目⑤「リスクトレードオフ解析手法の確立」

1. 研究開発の必要性

化学物質によるヒト健康影響及び生態影響のリスクを評価し、物質間のリスクを比較するためには、有害影響の情報が必須である。有害影響の種類は多様であり、一般に同時に生じるが、個々の有害影響が発現する暴露濃度や摂取量は同じ化学物質でも異なる。このため、現行のリスク評価では、低濃度又は低用量で発現する有害影響の中から重篤度を考慮して決定された有害影響とその無毒性量等の値が使用される。

したがって、ある化学物質とその代替物質のリスクを比較し、リスクのトレードオフ関係を解析する場合に、しばしば物質間で異なる種類の有害影響のリスクを比較する必要があるが生じる。

有害性に関する情報が非常に少ない化学物質に対しては、限られた既知有害性情報から、リスク評価及びリスク比較に必要となる有害影響を推定し、さらに異なる種類の有害影響を生じる化学物質間のリスクを統一的尺度で表し、比較する手法の確立が必要となる。また、意思決定には、費用要素も必要不可欠であり、社会経済性の分析手法も必要となる。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 有害影響の種類推定手法の開発

吸入暴露と経口暴露による有害性情報を収集し、試験で採用された暴露経路、生物種、試験期間等を考慮して、試験の検査・観察結果をまとめ、これらの結果と類型化されたヒト健康影響の相互関連性を抽出する。この相互関連性をもとに、動物試験等の限られた情報から、リスク評価に必要なヒト健康影響の種類を確率論的に推論する手法を開発する。

生態影響についても有害性情報を収集し、生物種（主に魚類、藻類、甲殻類）ごとに影響の種類（個体レベルの死亡、成長阻害、繁殖阻害等）や毒性作用機序を整理し、次項（2）の有害影響推定手法の開発のための基本データセットとする。

(2) 有害影響推定手法の開発

前項（1）において選択される化学物質の中から、類型化されたヒト健康影響を生じる可能性がある物質を影響ごとに選択し、これらの代表物質とリスク評価対象物質についての動物試験での検査・観察結果と代表物質のヒトでの無毒性量から、リスク評価対象物質のヒト無毒性量を推定する手法を開発する。

生態影響では、前項（1）で作成の基本データセットを活用し、化学物質の種の感受性分布の推論手法を開発し補完する。

(3) リスク比較手法の開発

化学物質の暴露濃度や摂取量と本研究開発項目で推論される化学物質の無毒性量や無影響濃度から個別物質のヒト健康影響や生態影響のリスクを推定し、さらに、化学物質間のリスクを比較する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

4つの用途群の化学物質やそれらに構造が類似した化学物質について、ヒト健康影響との相互関連性が示唆される動物試験での複数の検査・観察項目の結果から、リスク評価物質の無毒性量等を推定する方法を開発する。

生態影響については、4つの用途群に用いられる化学物質を対象とし、生物種ごとに、類似構造の化学物質群別に無影響濃度等を推論する手法を開発する。

さらに、化学物質間のヒト健康影響又は生態リスクを比較するための統一的尺度を

決定する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

in vitro試験や動物試験等の限られた情報と物質構造から、リスク評価に必要なヒト健康影響の種類を確率論的に推論する手法を開発する。さらに、2つの用途群の化学物質やそれらに構造が類似した化学物質について、in vitro試験や動物試験での複数の検査・観察項目の結果や物質構造からヒト健康影響との相互関連性が示唆される情報を抽出し、リスク評価物質の無毒性量等を推定する方法を開発する。

生態影響については、4つの用途群の化学物質やそれらの構造類似物質を含む有害性情報を収集し、生物種ごとに影響の種類（個体レベルの死亡、成長阻害、繁殖阻害等）や毒性作用機序を整理し、基本データセットを作成する。作成する基本データセットを用い、2つの用途群に用いられる化学物質を対象として、生物種ごとに、類似構造の化学物質群や有害影響の種類別に無影響濃度等を推論する手法を開発する。

さらに、化学物質間のヒト健康影響又は生態リスクを比較するための統一的尺度を検討する。

2つの用途群における既存の代替事例を対象として、統一尺度で表現されたリスクをもとに、リスクが増える主体、費用負担が大きく増えた主体、他の業種への波及効果を解析する。

研究開発項目⑥「4つの用途群の「用途群別リスクトレードオフ評価書」の作成」

1. 研究開発の必要性

本研究開発による新たな解析手法を確実に経済社会へ適用していくためには、上記研究開発項目①～⑤において開発した手法や暴露モデルなどの各種ツールの公開と共に、具体的な適用事例として代表的な4つの用途群に係るトレードオフ解析を実践し、リスクトレードオフ評価書を策定することが不可欠である。あわせて、事業者が自ら代替物質によるリスク比較を行う際の手引きとなるリスクトレードオフ評価指針を取りまとめて公開することは、社会全体における経済合理的な最小リスクでの化学物質管理の実現のために必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 用途群別リスクトレードオフ評価書の作成

代替物質によるリスクと費用の変化、リスクと費用分配の変化及び波及効果等に関する社会経済分析を実施するとともに、リスクトレードオフ解析全体の枠組みを例示したリスクトレードオフ評価書を作成し、公開する。

(2) リスクトレードオフ評価のための指針作成

リスクトレードオフ評価書の品質維持・普及のため、作成過程の手引書として、評価指針を作成し、公開する。また、プロジェクトの展開を見据えて、OECD等の国

際機関へ成果を提示する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

4つの用途群に用いられる化学物質を対象として、統一尺度で表現されたリスクを指標とし、リスクが増える主体、費用負担が大きく増えた主体、他の業種への波及効果を推定し、リスク管理のために、費用がどのように負担されるのかを解析し、リスクトレードオフ評価書を作成し、公開する。あわせて、それらの解析結果を取りまとめ、リスクトレードオフ評価指針を作成し、公開する。

リスクトレードオフ解析に関する全評価指針を作成し、公開する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

2つの用途群について、代替物質による社会経済分析結果を含めたリスクトレードオフ評価書を作成し、公開する。

暴露解析、費用推算に関する評価指針を作成し、公開する。

別添2 事業項目「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」の目的・目標・内容

1. 目的

OECDは、1か国で年間1,000トン以上生産されている高生産量化学物質（HPV）（約5,000物質）の安全性点検を2020年までに終了することを目標とするHPVプログラムを推進しており、市場に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である。有害性情報の中でも反復投与毒性は、対象とする化学物質の毒性学的性状を明確化する重要な判断根拠として、我が国の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）、OECD-HPVプログラム、欧州の新化学品規制（REACH）における重要な評価項目であるが、多額の費用と時間を要する動物試験により毒性データを得ているのが現状である。

今後は、リスク評価に不可欠な有害性の評価に当たり、データの欠落が多い化学物質について、それを補うための *in silico* による評価やカテゴリーアプローチ等の利用可能なあらゆる手法を用いた予測・評価システムの構築が必須となっていくことは避けられない状況である。このような情勢の中で、国際的にはOECDを中心とした(Q)SAR Application ToolBoxの開発が進められ、各国から注目、期待されているものの、反復投与毒性に関する情報は取り扱えないのが実情である。また、反復投与毒性予測モデルとしては、部分的な属性を用いたものが一部開発されているものの、毒性の判定に使えるものはない。

化学物質の反復投与毒性を動物試験によらず評価するためには、類似化学物質の実験データ、既知見としての作用機序、生体内における代謝の挙動、類似化学物質の物理化学的性状データ等による総合的な判断をすることが必須であり、このような毒性評価のための情報を網羅的に統合したシステムが必要である。このため、質の高い反復投与毒性試験報告書や毒性作用機序・代謝情報等を統合的に集積した知識情報データベースの構築が必要である。

本研究開発は、ヒトに対する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もとに、専門家がよりの確、効率よく評価できるような、化学物質の肝臓等への毒性を対象とした有害性評価支援システム統合プラットフォームの構築を目的とし、化学物質のリスク評価・管理の効率的な実施に貢献する。

2. 目標

(1) 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、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き

た汎用性の高いものとする。

(2) 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。

3. 内容

上記の目標を達成するため、以下の項目について、別紙の研究開発計画に基づく研究開発を実施する。

研究開発項目①「毒性知識情報データベースの開発」

研究開発項目②「代謝知識情報データベースの開発」

研究開発項目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」

備考：旧基本計画の改定履歴

(1) 平成平成19年5月、制定。

(2) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改定。

(3) 平成22年3月、「化学物質リスク評価管理技術体系の構築(第2期)」基本計画に統合。

別紙 事業項目「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」研究開発計画

研究開発項目①「毒性知識情報データベースの開発」

1. 研究開発の必要性

化学物質の毒性学的性状を類推やカテゴリーアプローチ等を用いて推定する際には、その判断材料として類似物質に関する知見が必須であるが、現状では、膨大な情報の中から類推の判断材料となる情報を効率よく取得することは困難な状況である。

このため、本研究開発では、化学物質の肝臓等への毒性を対象として、反復投与毒性試験報告書や毒性作用機序及び代謝に関する文献情報等を体系立てて整理・搭載した毒性知識情報データベースを開発する。

2. 研究開発の具体的な内容

公開されている反復投与毒性試験データや毒性作用機序に関する文献情報を収集・解析・体系化し、これらを化学構造と関連付けることにより、類推等の判断材料として必要とされる情報を化学構造上の特徴（部分構造、分子量等）や物理化学的性状（対水溶解度、分配係数等）から検索できる毒性知識情報データベースを開発する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

公開されている主要な反復投与毒性試験データ（化審法の既存化学物質安全性点検データ、OECDのS I A R等）や毒性作用機序の情報が搭載され、化学構造上の特徴や物理化学的性状から有害性の類推等の判断材料として必要とされる情報を検索できる「毒性知識情報データベース」を開発する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

公開されている主要な反復投与毒性試験データ（500物質以上）や毒性作用機序（肝臓を標的とするものを中心として）の体系化された情報を搭載した毒性知識情報データベースの試作版を開発する。

研究開発項目②「代謝知識情報データベースの開発」

1. 研究開発の必要性

化学物質は、肝臓での代謝によりその毒性が変化する場合が多いことから、代謝情報は、対象とする化学物質の毒性学的性状を推定する際の重要な判断根拠の一つとなっている。現状では、薬物などの代謝情報データベースや代謝マップは開発されているが、任意の一般化学物質についてその代謝反応、代謝経路を推定する実用的なシステムは開発されていない。

このため、本研究開発項目では、任意の化学物質に対し、既知の代謝反応情報に基づく代謝経路及び物理化学的特性から、肝臓での代謝物と代謝経路の推定に寄与する代謝知識

情報データベースを開発する。

2. 研究開発の具体的な内容

主にラットの肝臓における既知の代謝反応情報を格納し、それらの情報に基づく代謝経路及び物理化学的特性から、化学物質の各代謝反応を推定することにより、任意の化学構造に対し肝臓での代謝物及びその代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースを開発する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

主にラットの肝臓における代謝知識情報データベースの開発を完了する。約800種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、第1相反応（酸化、硫酸化等の反応）及び第2相反応（グルクロン酸抱合等）を含め、基礎となる約500の代謝反応を網羅し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定する代謝知識情報データベースを開発する。

(2) 中間目標（平成21年度末）

約400種の化学物質について文献、報告書を精査することにより、主にラットの肝臓における主要代謝反応を抽出し、部分構造等の化学構造から代謝物、代謝経路を推定することが可能な代謝知識情報データベースの試作版を開発する。

研究開発項目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. 研究開発の必要性

研究開発項目①及び②で、毒性知識情報データベースや代謝知識情報データベースが開発される。ユーザーがカテゴリーアプローチ等による有害性評価を行うには、これらデータベースを統合し、最小影響量の範囲を予測するモデルを組み入れることにより、作業がよりの確、効率的に遂行可能となる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ことが必要である。開発に当たっては、OECD (Q)SAR Application Toolbox との互換性を確保し、将来、本システムが国際的にも広く使われるための素地を作っておくことも重要である。

2. 研究開発の具体的な内容

毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースに含まれる各種データ（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的所見等）をもとに、化学構造上の特徴や物理化学的性状と、肝臓等の症状ごとの最小影響量の関係を統計学的に解析し、最小影響量の範囲を予測する毒性予測モデルを開発する。

さらに、この毒性予測モデルを毒性及び代謝知識情報データベースに有機的に連携させることにより、任意の化学構造を入力すると、当該物質や類似化合物に関する毒性等の情報や代謝物情報等の検索及び解析結果を出力するとともに、肝臓への毒性予測結果等を表

示する、有害性評価支援のためのシステム統合プラットフォームを開発する。また、必要に応じて外部のデータベースとの互換性や拡張性を兼ね備えたものとする。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成23年度末）

毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースを連携し、毒性予測モデルを組み込み、化学構造を入力すると、代謝物情報や、親物質・代謝物の有害性情報、類似化合物の検索及び解析結果や、肝臓への毒性を中心とした予測結果が表示される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。また、ユーザー独自の情報をデータベースに追加することにより、より精度の向上につながる機能を備えたものとする。開発に当たっては、国際調和・貢献を考慮し、OECD (Q) SAR Application Toolbox との互換性を確保した仕様とし、カテゴリー化の機能に関しては、OECDで検討されているカテゴリーアプローチの方法論に準拠したものとする。

(2) 中間目標（平成21年度末）

毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースをもとに、毒性予測モデルの試作版を開発するとともに、化学構造を入力すると、有害性情報や類似化合物の検索結果が表示され、また、ユーザー独自の情報を追加し、評価する機能も備えたシステム統合プラットフォーム試作版を作成する。

別添3 事業項目「高機能簡易型有害性評価手法の開発」の目的・目標・内容

1. 目的

化学物質のリスク評価においては、一般的に細菌等を用いた簡便な試験や動物を用いた長期間の毒性試験によって評価の基礎となる有害性情報を取得しているが、このような簡易試験で得られる情報の種類は限られており、また、長期毒性試験については、その費用や効率が課題として指摘されている。

これらの欠点を補う手法として培養細胞を用いた手法が注目されており、近年急速に発展してきた生命科学の手法と組み合わせることによって、短期間で精度よく効率的に有害性情報を取得する簡便な試験系を実現できる可能性が開けてきている。また、短期動物実験から遺伝子発現解析によって、長期毒性試験の結果を予測する手法が検討されるなど、その応用の拡大も期待されている。

本研究開発は、遺伝子導入、幹細胞分化誘導、遺伝子発現等の近代生命科学を培養細胞や動物を用いた短期試験に活用し、高機能で簡易な有害性評価手法を開発することを目的とし、化学物質のリスク評価管理の効率的な実施に貢献する。

2. 目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

①培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

遺伝子導入技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術等を適用した培養細胞を用いて、試験期間1か月程度で発がん性、催奇形性及び免疫毒性を予測評価できる試験方法を開発し、標準的な試験プロトコルを取りまとめる。

②28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発

遺伝子発現解析技術を短期動物試験に適用し、28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子情報データセットを完成させる。また、標準的な試験プロトコルを取りまとめる。

(2) 中間目標（平成20年度末）

①培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

遺伝子導入技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術等を適用して発がん性、催奇形性及び免疫毒性を予測する培養細胞とその試験方法を設計し、この培養細胞を製作して再現性、安定性等を評価する試験を行い、その有効性を確認するとともに、課題を抽出する。

②28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発

28日間反復投与試験の結果が出ている化学物質を用いた短期動物実験を行って、各臓器の遺伝子発現状況を解析し、遺伝子情報データを集積する。

3. 内容

上記の目標を達成するため、以下の項目について、別紙の研究開発計画に基づく研究開発を実施する。

研究開発項目①「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発」

研究開発項目②「28日間反復投与試験結果と関連する遺伝子発現データセットの開発」

備考：旧基本計画の改定履歴

(1) 平成18年3月、制定。

(2) 平成19年10月、改定。

(3) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改定。

(4) 平成22年3月、「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）」基本計画に統合。

別紙 事業項目「高機能簡易型有害性評価手法の開発」研究開発計画

研究開発項目①「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発」

1. 研究開発の必要性

化学物質のリスク評価においては、一般的に細菌等を用いた簡便な試験や動物を用いた長期間の毒性試験によって評価の基礎となる有害性情報を取得しているが、このような簡易試験で得られる情報の種類は限られており、また、長期毒性試験については、その費用や効率が課題として指摘されている。

これらの欠点を補う手法として培養細胞を用いた手法が注目されており、近年急速に発展してきた生命科学の手法と組み合わせることによって、短期間で精度よく効率的に有害性情報を取得する簡便な試験系を実現できる可能性が開けてきている。

本研究開発項目は、遺伝子導入、幹細胞分化誘導、遺伝子発現等の技術を培養細胞に活用し、高機能で簡易な有害性評価手法を開発することを目的とし、化学物質のリスク評価管理の効率的な実施に貢献する。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 発がん性予測試験法の開発

Bhas42 細胞等を用いて、100物質程度の発がん・非発がん物質に対する挙動を明らかにし、また、施設間評価試験を実施して1か月程度の試験期間で発がん性を検出する再現性に優れた試験法を開発を行う。また、発がんに至る過程に関与している遺伝子を、細胞の変化と遺伝子の働きとの関係を時系列的に測定し解析して、同定する。同定した遺伝子に発光する機能を組み込んで、より短い試験期間で発がん性を検出する細胞を開発する。開発した試験手法については、OECDテストガイドライン（以下「OECD-TG」という。）化に向けた国際提案の原案を作成する。

(2) 催奇形性予測試験法の開発

マウスES細胞が心筋、神経、筋・骨格系のそれぞれへ分化する試験手順を開発し、10物質程度の催奇形性物質を用いて被験物質の投与を含めた試験方法を開発する。その後20物質程度を用いて、催奇形性に関与している遺伝子を、細胞の変化と遺伝子発現との関係を時系列的に測定し解析して、同定する。同定した遺伝子に発光する機能を組み込んで1か月以内の試験期間で催奇形性を検出する試験法を開発し、50物質程度で精度や再現性の確認試験を行う。さらに、化学物質の代謝酵素を共存させて、代謝による被験物質の変化を考慮できる試験法を開発する。また、OECD-TG提案に向けた計画を策定する。

(3) 免疫毒性予測試験法の開発

免疫反応（化学物質で受けるストレスに対する生体防御反応）で重要な役割を担う、数種類の細胞（マクロファージ（異物を捕らえリンパ球に信号を出す）、リンパ球（異物の攻撃を司る）、上皮細胞（化学物質の侵入の入口・免疫反応の場）等）について、

免疫毒性に関与している遺伝子を、細胞の変化と遺伝子発現や産生されるタンパク質との関係を時系列的に測定し解析して、同定する。同定した遺伝子に発光する機能を組み込んで1か月以内の試験期間で免疫毒性を検出する試験法を開発し、30物質程度で精度や再現性の確認試験を行う。また、OECD-TG提案に向けた計画を策定する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

遺伝子導入技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術等を適用した培養細胞を用いて、試験期間1か月程度で発がん性、催奇形性及び免疫毒性を予測評価できる試験法を開発し、標準的な試験プロトコールを取りまとめる。

(2) 中間目標（平成20年度末）

遺伝子導入技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術等を適用して発がん性、催奇形性及び免疫毒性を予測する培養細胞とその試験方法を設計し、この培養細胞を製作して再現性、安定性等を含めた試験を行い、その有効性を確認するとともに、課題を抽出する。

研究開発項目②「28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発」

1. 研究開発の必要性

化学物質のリスク評価においては、一般的に細菌等を用いた簡便な試験や動物を用いた長期間の毒性試験によって評価の基礎となる有害性情報を取得しているが、このような簡易試験で得られる情報の種類は限られており、また、長期毒性試験については、その費用や効率が課題として指摘されている。

こうした中、短期動物実験から遺伝子発現解析によって、長期毒性試験の結果を予測する手法が検討されるなど、その応用の拡大も期待されている。

本研究開発項目は、遺伝子発現等の技術を動物に用いた短期試験に活用し、高機能で簡易な有害性評価手法を開発することを目的とし、化学物質のリスク評価管理の効率的な実施に貢献する。

2. 研究開発の具体的内容

28日間反復投与試験の結果が出ている40種類程度の化学物質を用いた短期動物実験を行って、5～10種類の各臓器の遺伝子発現状況をマイクロアレイにより解析する。この解析結果をもとに、化学物質の構造別、臓器等の毒性別などに特有な、遺伝子発現情報データセットを検討する。また、得られたデータについては、順次公開し、政府及び民間等が活用可能な状況とする。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

遺伝子発現解析技術を短期動物試験に適用し、28日間反復投与試験結果と関連する遺伝子情報データセットを完成させる。また、標準的な試験プロトコールを取りまとめる。

(2) 中間目標（平成20年度末）

28日間反復投与試験の結果が出ている化学物質を用いた短期動物実験を行って、各臓器の遺伝子発現状況を解析し、遺伝子情報データを集積する。

別添4 事業項目「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」の目的・目標・内容

1. 目的

ナノメートルスケールの物質は、同じ化学的成分をもっているバルク状態にある物質とは異なった特性を発現しうることが知られている。ナノテクノロジーは、ナノ領域で物質の構造や特性を制御しながらこのような現象を活用して材料の機能を飛躍的に向上させる技術で、素材レベルにおける技術革新を通して社会のさまざまな分野に多くの便益をもたらすものと見込まれている。ナノ粒子は、ナノメートルスケールの物質の代表的なものであり、さまざまなナノ粒子について産業技術分野をはじめ医療、農業、環境・エネルギー等の分野における応用に向けて世界各国で積極的な研究開発が進められている。

一方、過去のいくつかの新規技術の導入事例を見ると、このような新しい技術の応用が人の健康と環境の面で新たな課題を引き起こす場合もあることが示唆される。工業的に製造されるナノ粒子（以下「工業ナノ粒子」という。）が人の健康や環境に及ぼす影響についてはまだ明らかにされていないが、最近欧米を中心にこの課題に対する関心が高まり、OECDやISO等の場において国際的な検討が始まったところである。こうした中で、ナノテクノロジーの健全な産業化を図りながらナノテクノロジーが社会に与える幅広い便益を最大限に引き出していくためには、これら潜在的な課題に関する知見を集積しながら責任ある研究開発、生産、使用、廃棄等に努めていくとともに、その適切なリスク評価・管理を行って安全・安心な国民生活を確保する体制を構築していくことが肝要である。

工業ナノ粒子は、同じ化学的成分をもちながら構造の違いによってその物理化学的特性が著しく異なる場合があり、化学物質で培われてきた従来のリスク評価手法をそのまま適用するのは難しいことが知られている。また、ナノテクノロジー自体が発展段階にある先進的技術であり、工業ナノ粒子のキャラクタリゼーションの技術も十分確立していない。

このため、本研究開発は、工業ナノ粒子が人の健康と環境に及ぼすかもしれない潜在的な影響の可能性に関する知見の収集・整備に努める一方で、リスク評価に必要な物理化学特性をはじめとした工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法、環境濃度、環境放出発生源、環境中の運命と挙動等の解析技術を含む暴露評価手法、及び基礎的な有害性評価手法を開発するとともに、これらを用いた工業ナノ粒子のリスク評価手法を確立することを目的とする。

2. 目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

カーボンナノチューブ、フラーレン、酸化チタン等の工業ナノ粒子の有害性評価、暴露解析、リスク評価等の基盤となるキャラクタリゼーション手法、環境濃度、環境放出発生源、環境中の運命と挙動等の解析を含む暴露評価手法、及び基礎的な有害性評価手法であって実用的かつ国際的水準に見合うものを開発するとともに、これらを用いた工業ナノ粒子のリスク評価を行って適正に管理するための提言を取りまとめる。

(2) 中間目標（平成20年度末）

粒径10～100nm程度の工業ナノ粒子を対象として試料調製技術と試験校正技術を含むキャラクタリゼーション手法の手順書を取りまとめる。大気中に放出された工業ナノ粒子の挙動について動的論理モデルを構築するとともに、工業ナノ粒子のライフサイクルを考慮した排出シナリオを作成してその暴露概念を暫定的評価書として取りまとめる。動物を用いた吸入暴露試験、経皮暴露試験を行って初期段階の知見を取りまとめるとともに、有害性評価の暫定的枠組みを取りまとめる。また、これら中間段階の成果、文献調査の結果等を踏まえて工業ナノ粒子のリスク評価の枠組みを検討し、課題を抽出する。

3. 内容

上記の目標を達成するため、以下の項目について、別紙の研究開発計画に基づく研究開発を実施する。

研究開発項目①「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」

研究開発項目②「工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発」

研究開発項目③「工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発」

研究開発項目④「工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築」

備考：旧基本計画の改定履歴

(1) 平成18年3月、制定。

(2) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改定。

(3) 平成21年3月、平成20年度の間評価結果を踏まえ、別紙「研究開発計画」に記載の研究開発項目①「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」の最終目標（平成22年度末）を変更。

(4) 平成22年3月、「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）」基本計画に統合。

別紙 事業項目「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」研究開発計画

研究開発項目①「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」

1. 研究開発の必要性

工業ナノ粒子の暴露解析や有害性評価試験の信頼性と再現性を確保するためには、定常状態における物理化学的特性はもとより、気相、液相、生体、投与媒体等の媒体中における工業ナノ粒子の特徴を適切に同定することが重要である。このため、試料の調製技術と共に、これら媒体中における計測技術、試験の作業手順等のキャラクタリゼーション手法を開発する必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 工業ナノ粒子の調製技術の開発

工業ナノ粒子の暴露解析や有害性評価試験に必要なナノ粒子の粒径を揃える分級技術、気相中や液相中へ分散技術を開発し、試料調製手順書を作成する。また、フィルタによる気相中ナノ粒子の捕集効率等を評価する技術を開発し、捕集効率の評価手法を取りまとめる。

(2) 媒体中における工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発

工業ナノ粒子の定常状態における物理化学的特性、気相、液相、生体、投与媒体等の媒体中における濃度（質量、個数、表面積等の濃度）、サイズ、サイズ分布、形状、構成成分、凝集状態などを精度良く測定する信頼性の高い技術（校正技術を含む。以下、同じ。）を開発するとともに、工業ナノ粒子の暴露解析や有害性評価試験のためのキャラクタリゼーション手法を取りまとめ、それらの手順書を作成する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

中間目標に掲げるもののほか、特に気相中工業ナノ粒子の材質や形質等を計測・特定する手法を開発する。さらに、この成果と次項の中間目標に掲げる平成20年度末までの成果を暴露解析や有害性評価試験に適用し、これに基づいて手順書の見直し・改訂を行い、公表する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

工業ナノ粒子の分級技術並びに気相及び液相中への分散技術を開発し、暴露解析用データ取得試験、有害性評価試験等のための試料調製手順書を取りまとめて公開する。また、実用的な計測技術を用いて気相及び液相中における工業ナノ粒子の粒径、個数濃度その他の特性を精度良く再現性をもって計測する技術、生体試料中における工業ナノ粒子の形状、サイズ等を電子顕微鏡の画像解析等から統計的に解析する技術、気相中工業ナノ粒子のフィルタ捕集効率を評価する手法等を開発し、手順書を取りまとめて公開する。測定精度は、10nm～100nmの工業ナノ粒子について、気相中では

粒径10%、個数濃度20%を、液相中では粒径25%、個数濃度50%を目標とし、その他の特性については実用的かつ国際的水準に見合うこととする。

研究開発項目②「工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発」

1. 研究開発の必要性

工業ナノ粒子によるヒトの健康と環境への影響のリスクを評価するためには、工業ナノ粒子のライフサイクル（生産、使用、消費、廃棄等）にわたる排出や暴露に関するデータを収集・整理するとともに、工業ナノ粒子の排出状況、環境中の運命や挙動、暴露解析等の暴露評価手法を開発する必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 排出シナリオの構築

種類や用途等で分類した工業ナノ粒子について、発生源に関する情報収集とヒアリング調査を行ってライフサイクルを通じた排出シナリオを開発するとともに、実測と計算科学的手法によって主要な排出源の定量的排出係数を見積もる。また、技術予測、市場予測等を参考にして将来の排出量を予測する。

(2) 環境中挙動モデルの構築

作業環境や発生源近傍を想定して、空気中に放出された工業ナノ粒子の環境中における挙動（凝集、拡散、輸送を含む。）の解析に必要なパラメータを検討して抽出するとともに、実測、計算科学的手法等によるこれらパラメータの取得手法を開発する。また、これらパラメータを用いて環境中における工業ナノ粒子の挙動を説明する論理モデルを開発し、模擬試験や実環境におけるモニタリング調査と比較することによって検証する。

(3) 暴露評価技術の開発

作業環境や発生源近傍を想定して、工業ナノ粒子の特性、環境中挙動、有害性評価等の相違を考慮して代表的な工業ナノ粒子を選択し、その排出シナリオと環境中挙動モデルの解析による排出量や濃度の推定、環境モニタリング濃度の実測等に基づいて暴露レベルの評価を行う。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

用途や特徴に応じて工業ナノ粒子を30分類程度に区分し、排出量の情報を含んだ排出シナリオ文書を作成するとともに、作業環境や発生源近傍における暴露評価を行って取りまとめ、公開する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

作業環境や発生源近傍を想定した環境中における工業ナノ粒子の動的な解析を行

う論理モデルを構築するとともに、5分類程度の工業ナノ粒子について排出シナリオを作成し、工業ナノ粒子による暴露概念を暫定的評価書として取りまとめる。

研究開発項目③「工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発」

1. 研究開発の必要性

工業ナノ粒子は、同じ化学的成分をもっているバルク状態にある物質とは異なった特性を示すことがあり、化学物質で培われてきた有害性評価手法をそのまま適用することが難しい。工業ナノ粒子の有害性の評価を適切に行うためには、工業ナノ粒子の特徴に合わせて既存試験方法を補足・修正し、また、新たな有害性評価試験手法を開発する必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 工業ナノ粒子有害性評価試験の開発

工業ナノ粒子の有害性試験に関わる文献情報等の収集と解析に努める一方で、既存の吸入暴露試験、気管内注入試験、経皮暴露試験等の課題を検討する。また、工業ナノ粒子の特徴を踏まえて工夫しながら既存の有害性評価試験に準じた試験を実施し、工業ナノ粒子特有の生物反応を確認・検証するとともに、その反応メカニズム、用量反応関係等を解析する。この結果を踏まえ、工業ナノ粒子の体内動態をモデル化してシミュレーションする技術、既存の有害性評価試験を補足・修正する方法、必要に応じ新たな試験方法等を開発する。

(2) 吸入暴露試験装置の開発

均一の分布と濃度をもつ工業ナノ粒子を含んだ空気を持続的かつ安定的に発生させて供給できる噴霧装置、少量のサンプルで継続的な吸入暴露試験を実施できるチャンバー等からなる吸入暴露試験装置を開発する。

(3) 有害性評価試験結果の外挿に関する研究

工業ナノ粒子に起因すると推測される生物反応に関して、培養細胞等を用いてヒトと実験動物の感受性の差について研究し、動物を用いて得た有害性実験の情報をヒトに関わる潜在的影響として外挿する際の課題と対策を整理し、考え方を示す。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

ヒトの健康と環境に影響を与える可能性のある工業ナノ粒子の潜在的な生物反応を同定するとともに、その反応メカニズム、用量反応関係等を解明する一方で、工業ナノ粒子の特徴を踏まえた試料の前処理、投与、投与後観察、試験結果の取りまとめ等の手順、各工程において必要なキャラクタリゼーションなどの要求事項を明らかにし、工業ナノ粒子の体内動態モデル、既存の有害性試験手法を補足・修正する方法、必要に応じ新たな有害性評価試験手法等を開発し、文書化して公開する。また、動物を用いた有害性評価試験の結果をヒトに関わる潜在的影響として外挿する際の考え方

を示す。

(2) 中間目標（平成20年度末）

工業ナノ粒子の吸入暴露試験装置を開発する一方で、文献情報等の分析を通して既存の吸入暴露試験、気管内注入試験、経皮暴露試験等に関わる課題を明らかにする。工業ナノ粒子の特徴を踏まえて既存の有害性評価試験に準じた試験を行い、工業ナノ粒子の特徴を踏まえた試験手順、キャラクターゼーション等の手法を試験結果と共に公開する。

研究開発項目④「工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築」

1. 研究開発の必要性

ナノテクノロジーの健全な産業化を図りながら工業ナノ粒子が社会に与える便益を最大限に引き出していくためには、工業ナノ粒子がヒトの健康と環境に与えるかもしれない潜在的な影響の可能性について、リスク評価を行って適切に管理する技術的体系を構築することが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 工業ナノ粒子の詳細リスク評価

工業ナノ粒子による人の健康と環境への影響に関わる文献情報等の収集と分析を行う一方で、生産・使用量や将来的な重要性を考慮して適当な金属、金属酸化物、炭素系等の工業ナノ粒子を選定し、キャラクターゼーション、暴露評価及び有害性評価を実施して詳細なリスク評価を行う。リスク評価に当たっては、科学的根拠に基づく事実、仮説、知識の欠如とその外挿、判断、データ変動性、不確実性、その他の要素を明示的に区別して取り扱うとともに、工業ナノ粒子に関わる利害関係者の立場を反映させる一方、外部ピアレビュー等を行って公平な評価に努めることとする。

また、これらリスク評価の結果に加え、次項（2）に掲げるナノテクノロジーの社会的受容性に関する研究の成果等を踏まえ、工業ナノ粒子のリスクを適正に管理するための考え方を取りまとめる。

(2) ナノテクノロジーの社会的受容性に関する研究

工業ナノ粒子を含むナノテクノロジーの社会的受容性について、文化的な多様性、社会経済的な便益、損失及び利害関係、社会制度、倫理、その他必要な自然科学、社会科学及び人文科学的な観点から研究し、ナノテクノロジーが社会に与える便益を最大限に引き出しながら、その健全な産業化と安心・安全な市民生活の実現に向けてビジョンを策定する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

工業ナノ粒子が人の健康と環境に与えるかもしれない潜在的な影響の可能性につ

いてリスク評価を行うとともに、そのリスクを適正に管理するための考え方を取りまとめ、公開する。また、工業ナノ粒子を含むナノテクノロジーの社会的受容性に関するビジョンを策定して公開する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

中間評価までに得られた情報と知見に基づいて、本研究開発で取り組むべき工業ナノ粒子のリスク評価の暫定的枠組みを構築するとともに、実施期間の後半に向けた課題を抽出する。