

In silico 評価はどうあるべきか

2016年 7月

化学物質 *in silico* 評価検討会

目次

1. 化学物質 <i>in silico</i> 評価検討会について	1
1.1 本検討会の目的	1
1.2 検討内容	1
1.3 参加者名簿（第1回～第6回）	2
1.4 開催日と進め方	3
2. 本検討会における調査の概要	4
2.1 国内外の化学物質管理規制における <i>in silico</i> 評価の活用状況等	4
2.1.1 化審法新規化学物質の審査における活用状況	4
2.1.2 化審法既存化学物質のリスク評価における活用状況	4
2.1.3 米国 有害物質規制法における活用状況	6
2.1.4 欧州 REACH における活用状況	7
2.1.5 医薬品の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理における活用	9
2.1.6 食品安全委員会の取組	9
2.2 関連分野における <i>in silico</i> 評価技術の研究開発の動向	10
2.2.1 NEDO / 経済産業省	10
2.2.2 米国 ToxCast プログラム	11
2.2.3 欧州 SEURAT-1	12
2.2.4 既存データの有効活用ーエームス QSAR の改良ー	13
2.2.5 企業における <i>in silico</i> 評価手法の開発・活用状況・事例紹介	14
2.2.6 HESI RISK21 プロジェクト	14
2.2.7 AOP と IATA の開発	15
2.2.8 TTC アプローチ	17
3. 我が国の化学物質管理規制における <i>in silico</i> 評価の活用推進のための課題や アイデア	18
3.1 <i>In silico</i> 評価の活用推進のための課題	18
3.1.1 QSAR モデルの検証	18
3.1.2 企業データの取扱い	18
3.1.3 企業と学術研究機関のコラボレーション	19
3.1.4 費用面	19
3.1.5 データ及びデータベースの重要性	19
3.1.6 国内における <i>in silico</i> 評価に対する熟慮の必要性	20
3.2 <i>In silico</i> 評価の活用推進のためのアイデア	20
3.2.1 知識・技術の組合せ	20
3.2.2 日本における <i>in silico</i> 評価の安全性評価への活用	22

3.2.3 研究開発のシーズ.....	22
3.2.4 関係者へのアピール方法や意識の醸成に向けた方策.....	23
3.3 研究開発に関する留意点等.....	23
3.3.1 国内における研究開発の予算に関する懸念等.....	23
3.3.2 新たな研究開発プロジェクトを検討する際の留意点.....	24
4. おわりに.....	24

1. 化学物質 *in silico* 評価検討会について

1.1 本検討会の目的

WSSD2020 年目標¹の達成に向けて、グローバルに化学物質の安全性を担保するには、膨大な数の試験データのない化学物質の安全性評価が大きな課題となっており、この課題を解決するため各国の規制当局では *in silico* 評価の手法開発と利用拡大を精力的に進めている。例えば、欧州では化学品管理規制（REACH）において、評価対象物質の主体が低生産量の物質に移行することに伴い、今後数年のうちに *in silico* 評価の利用範囲を著しく増大させることを計画している。また、動物福祉の観点からの動物実験の削減・廃止の流れも近年急速に進んでおり、2013 年には動物実験の行われた化粧品・原料の販売が全面的に禁止されるに至っている。

こうした規制動向に対応するため、現状の *in silico* 評価の技術レベルの向上やその適用範囲の拡大が必要となっており、欧米諸国や OECD 等の国際機関においては *in silico* 評価の技術開発に関するいくつかの大型プロジェクトが進められている。

我が国でも、これまで化学物質審査規制法（化審法）のデータを活用した *in silico* 評価の手法開発のプロジェクトがいくつか実施され、その成果の一部が化審法の運用に活用されている。しかしながら、その利用範囲は極めて限定的で上述した国際動向に大幅に遅れをとっているのが現状であり、*in silico* 評価を我が国の化学物質管理規制の運用においてより効果的に活用するための方策を早急に講じる必要性に迫られている。

そこで、今回、(独)製品評価技術基盤機構（以下、NITE）を事務局とする「化学物質 *in silico* 評価検討会」を立ち上げ、国内外の *in silico* 評価の研究動向及び活用状況を調査し、我が国の化学物質管理における *in silico* 評価を効果的に活用するための技術上及び運用上の課題を明らかにするとともに、これらの課題を解決するための方策や同手法の活用推進の方策等について、関連する産業界及び学術研究機関の有識者と行政関係者らが集まり、自由に意見交換を行った。本書はその内容を取りまとめたものである。

1.2 検討内容

本検討会において、以下の事項について調査及び検討を行った。

- ・国内外の化学物質管理規制における *in silico* 評価の活用状況
- ・関連分野における *in silico* 評価技術の研究開発の動向
- ・我が国の化学物質管理規制における *in silico* 評価の活用推進のための方策

¹持続可能な開発に関する世界首脳会議 (World Summit on Sustainable Development) 「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」

- ・我が国の化学物質管理規制における *in silico* 評価の具体的な利用方法
- ・今後必要とされる *in silico* 評価に関する研究開発のテーマ
- ・我が国の化学物質管理規制において *in silico* 評価を運用するための体制
- ・その他

※ 本検討会における「*in silico* 評価」とは、コンピュータを用いたシミュレーション技術のみではなく、*in vitro* や *in vivo* の既存の情報及び暗黙知を活用する Computational Toxicology 及び Computational Chemistry を含む下記のような広範囲な評価手法とした。

- ・ カテゴリーアプローチ
- ・ TTC (毒性学的閾値)
- ・ ADME (吸収・分布・代謝・排泄) 予測
- ・ メカニズムをベースにした人における毒性予測
- ・ データ・情報の統合、暗黙知を含めた知識の体系化
- ・ 定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)

1.3 参加者名簿 (第1回～第6回)

【委員】

林 真 (委員長) 公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター 名誉理事長
 笠松 俊夫 花王株式会社 安全性科学研究所 主席研究員
 庄野 文章 一般社団法人日本化学工業協会 常務理事
 田中 秀明 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 (第1回～第5回)
 飛驒 俊秀 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 (第6回)
 畠山 望 東北大学 未来科学技術共同研究センター 准教授
 原田 房枝 ライオン株式会社 研究開発本部 環境・安全性評価センター 所長
 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部長
 本間 正充 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部長
 宮本 明 東北大学 未来科学技術共同研究センター 教授
 安井 至 独立行政法人製品評価技術基盤機構 名誉顧問

【オブザーバー】

水越 達也 一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理部 部長
 金子 和弘 一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理部 部長
 今村 真教 経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質安全室 課長補佐
 大久保 晶 経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質安全室 課長補佐
 大瀧 直仁 経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 技術係長

福島 健彦 環境省総合環境政策局 環境保健部 企画課 化学物質審査室 室長
高橋 亮介 環境省総合環境政策局 環境保健部 企画課 化学物質審査室 室長補佐
笹原 圭 環境省総合環境政策局 環境保健部 企画課 化学物質審査室 室長補佐
高崎 洋介 内閣府食品安全委員会事務局 評価技術企画室 室長

【事務局】

木井 保夫 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 所長
福島 隆 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 次長
村田 麻里子 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 参事官
濱口 千絵 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 課長
中村 るりこ (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 情報業務課 主査
櫻谷 祐企 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 主任
山田 隆志 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 主任
池永 裕 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 主任
青柳 智子 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 主任
財津 由梨 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課 職員
山口 孝明 (独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 技術専門職員
鈴木 健一郎 (公財)食品農医薬品 安全性評価センター 遺伝毒性試験室 研究員

1.4 開催日と進め方

検討会は、平成26～27年度の2年間にわたり、全6回開催した。

第1回では、本検討会で検討する内容と進め方について確認を行った。

第2回から第5回までは、各委員及び一部オブザーバーから上記2. 検討内容に関する話題が提供され、その内容について議論した。

その後、各委員からNITEが追加意見等を聴取し、その内容も踏まえて、第6回にまとめの議論を行った。

【本検討会の開催日】

第1回 平成26年 7月15日 (火)
第2回 平成26年11月 7日 (金)
第3回 平成27年 2月25日 (水)
第4回 平成27年 6月 8日 (月)
第5回 平成27年 7月 8日 (水)
第6回 平成28年 2月16日 (火)

- 1) 物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データ（経済産業省）³：①国際的にもしくは化審法上認められた試験法（推計法を含む）等による試験データ⁴、または②専門家によりレビューされている、もしくはレビューされているとみなすことができる試験データ⁵であること。ただし、①及び②に該当する試験データがない場合には、表1に示すエンドポイントにおいて QSAR モデル (EPI Suite) や類推 (Read-across) によるデータギャップの補完を認めている。

表1 スクリーニング評価またはリスク評価（一次）評価Iで
QSAR または類推が認められているエンドポイント

エンドポイント	推計方法 (QSAR)	類推の可否
融点	MPBPVP (EPI Suite)	—
沸点	MPBPVP (EPI Suite)	—
蒸気圧	MPBPVP (EPI Suite)	—
水に対する溶解度	WSKOW (EPI Suite)	—
有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)	KOCWIN (EPI Suite)	—
1-オクタールと水との間の分配係数 (logPow)	KOWWIN (EPI Suite)	—
ヘンリー係数	HENRYWIN (EPI Suite)	—
分解性	BIOWIN3 (EPI Suite)	○
生物濃縮係数 (BCF)	BCFBAF (EPI Suite)	○ (ただし、高濃縮性でない場合に限る。)

- 2) 生態影響に関する有害性データ（環境省）⁶：原則試験データであること。ただし原則により難しい場合には、専門家により、その妥当性を判断しうる。また、スクリーニング評価で優先度「中」に区分された1物質について魚類急性毒性における

³ 化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について（平成23年9月15日）
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria02.pdf

⁴ 化審法テストガイドライン又はOECD テストガイドラインに準拠したものでGLP準拠のもの

⁵ 化審法テストガイドライン又はOECD テストガイドラインに準拠したものでGLP準拠でないもの又は不明のもの

⁶ 化審法における生態影響に関する有害性データの信頼性評価等について（平成23年9月15日）
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria04.pdf

QSAR 予測結果の活用が検討されたことがある。しかしながら、当該事例は QSAR モデルの適用範囲外の構造を持つ物質が評価対象であったため、その活用には至っていない。環境省では、平成 27 年度より有識者による検討会を設置し、海外等の *in silico* 評価の活用状況の動向調査と化審法における具体的な活用方法などの検討を進めている。

- 3) 人健康影響に関する有害性データ（厚生労働省）⁷：試験データであること。ただし、評価の効率化、加速化、動物試験削減のための社会的要請等に基づき、現在利用可能な *in silico* 評価手法を使ってどこまで適用できそうか、検討が必要となっている。

分解性・蓄積性・物理化学的性状については、*in silico* 評価手法による推計データや類推が活用されている。一方、生態影響、人健康影響については、「化審法に基づく優先評価化学物質のリスク評価の基本的な考え方」において、リスク評価作業の中のような場面で活用可能か等を早急に検討することとされている。

2.1.3 米国 有害物質規制法における活用状況

有害物質規制法（Toxic Substances Control Act : TSCA）では、インベントリーに記載されていない新規化学物質は、商業目的でこれを製造・輸入する事業者による製造前届出が必要であり、90 日以内の審査を受ける。これらの新規化学物質についてリスク評価を行うため、米国環境保護庁（EPA）は生態毒性及び環境中運命を予測する目的で QSAR ソフトウェア（Estimation Programs Interface Suite: EPI Suite）を開発し、無料で公開している（図 2）。TSCA では、QSAR を用いた以下の 2 つの手法で、優先的に試験実施を要求すべき物質を抽出している。

- 1) 個々の物質の分解性や生物濃縮性を推計し、試験を行う候補物質を抽出。
- 2) 個々の物質を化学物質クラスに分類するとともに、潜在的な生態毒性を推計し、試験を行う候補物質を抽出。

⁷ 化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について（平成 23 年 9 月 15 日）
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria03.pdf

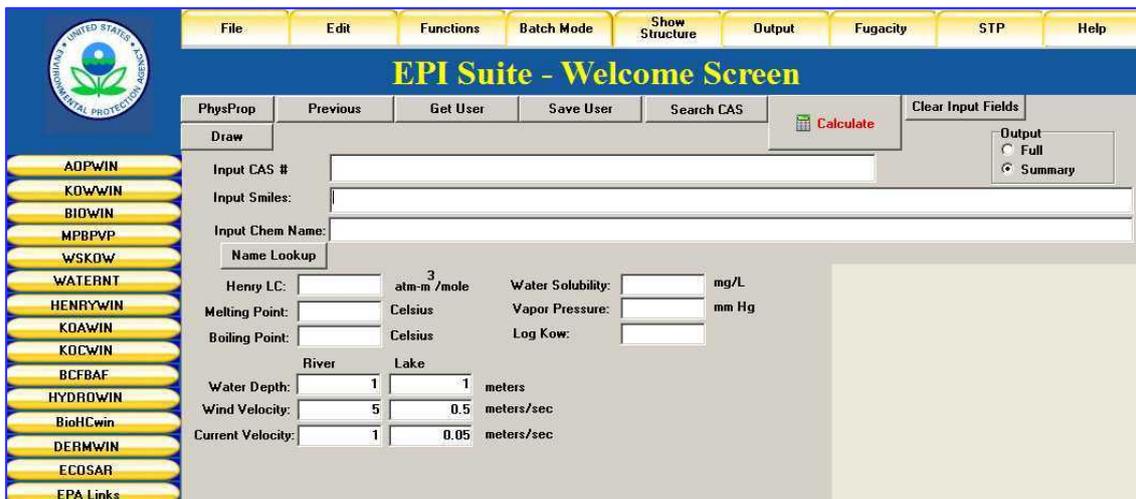


図2 米国 EPA が開発した Estimation Programs Interface Suite (EPI Suite⁸)

2. 1. 4 欧州 REACH における活用状況

REACH では、動物試験は最終手段としてのみ実施することが原則となっており、事業者が有害性情報を登録する際の情報として、種々の代替試験方法の活用が認められている。動物試験を回避する方法として、以下の4つの方法が認められている。

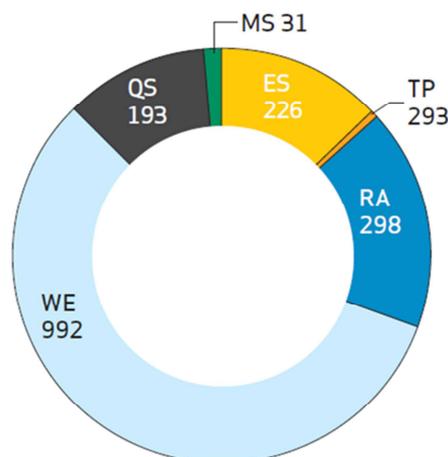
- 1) 類似物質の情報の使用 (グルーピング、Read-across)
- 2) 種々の情報源による証拠の重み付け (Weight of evidence)
- 3) 細胞、部位、臓器を用いた試験 (*in vitro*)
- 4) コンピュータモデリング (QSAR)

登録された化学物質のうち、生物蓄積性で約 85% (Read-across : 17.1%、Weight of evidence : 57%、QSAR : 11.1%)、反復投与毒性で約 47% (Read-across : 32.9%、Weight of evidence : 14%、QSAR : 0.4%) が、Read-across や Weight of evidence などの *in silico* 手法を用いた評価で登録されている (図3)。ただし、この値は REACH の登録のための情報として届け出された数や割合を示したものであって、実際に *in silico* 手法を用いた評価が妥当な情報であると認められた数や割合ではない点に留意する必要がある。

⁸ EPI Suite™-Estimation Program Interface (米国 EPA)

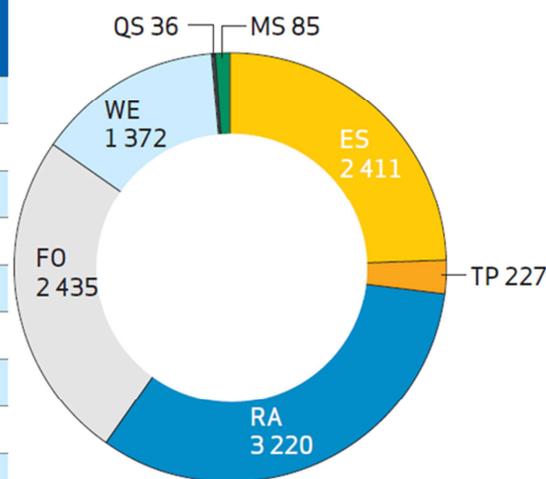
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

Bioaccumulation - fish (ENV)		
	No. ESR	% ESR
ES	226	13
TP	9	0.5
RA	298	17.1
FO	0	0
WE	992	57
QS	193	11.1
MS	23	1.3
Total	1 741	100



ESR – Endpoint Study Record
 ES – Experimental studies
 TP – Testing proposal
 RA – Read-across
 FO – IUCLID flags to omit the study
 WE – Weight of Evidence approach
 QS – (Q)SAR studies
 MS – Miscellaneous

RDT - all routes, all study durations (HH)		
	No. ESR	% ESR
ES	2 411	24.6
TP	227	2.3
RA	3 220	32.9
FO	2 435	24.9
WE	1 372	14.0
QS	36	0.4
MS	85	0.9
Total	9 786	100



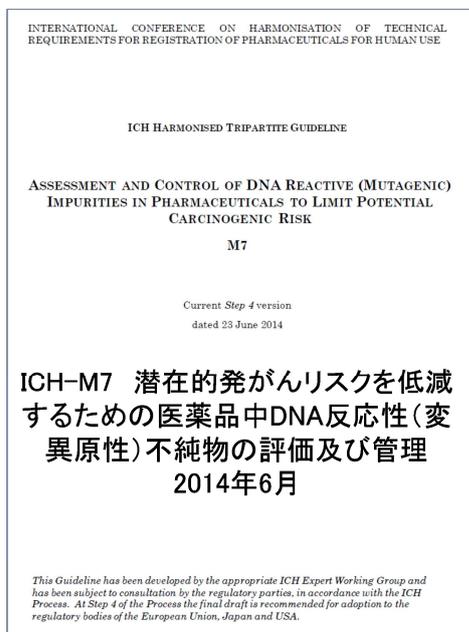
ESR – Endpoint Study Record
 ES – Experimental studies
 TP – Testing proposal
 RA – Read-across
 FO – IUCLID flags to omit the study
 WE – Weight of Evidence approach
 QS – (Q)SAR studies
 MS – Miscellaneous

図3 REACH における生物蓄積性（上段）及び反復投与毒性（RDT、下段）の登録状況（100～1,000 トン/年）⁹

⁹ The Use of Alternatives to Testing on Animals for the REACH Regulation (欧州化学品庁 (ECHA)、2014年6月2日)
http://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2014_en.pdf

2.1.5 医薬品の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理における活用

ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）が2014年6月に策定したICHのガイドラインM7¹⁰「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」では、合成過程の試薬、反応中間体、副産物、医薬品分解物等の低用量レベルで暴露する反応性不純物の遺伝毒性評価の初回スクリーニングにQSARを用いることができるようになった（図4）。医薬品中の不純物は極めて微量で有り、その安全性の試験のため不純物を分離・精製することは困難であったり、コストがかかったりするため、QSARの利用は合理的といえる。互いに相補的な2種類のQSAR（知識ベース、統計ベース）を用いて変異原性を予測することとされている。QSARによる毒性評価が行政に受け入れられるのはこれが初めてである。



ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)の略称

- 対象は低レベルでDNAに直接損傷を与える変異原物質(Mutagens)のみ。変異原性はエームス試験により評価する。
- エームス試験の代わりに構造活性相関(QSAR)による*in silico*手法を用いて変異原性を評価することができる。
- 毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用

図4 ICH-M7 ガイドラインと主なポイント（安全性）¹¹

2.1.6 食品安全委員会の取組

内閣府食品安全委員会事務局では、迅速かつ信頼性の高いリスク評価のための新しい

¹⁰ 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて（厚生労働省、2015年11月）

<https://www.pmda.go.jp/files/000208287.pdf>

¹¹ 化学物質 *in silico* 評価検討会第2回資料（未公開）

評価方法（コンピュータ等を用いた方法の導入・活用等）や新たな技術（再生医療技術等）を応用した食品の評価方法の企画・立案機能を強化するため、平成 27 年 4 月、評価技術企画室を設置した。

また、平成 28 年 4 月、食品安全委員会に評価技術企画ワーキンググループを設置し、食品健康影響評価への *in silico* 評価方法（遺伝毒性あるいは反復投与毒性を予測する (Q)SAR 及び read across 並びに TTC）の活用可能性等について審議しているところ。

これらの体制整備のほか、平成 27 年度は食品安全確保総合調査事業において、諸外国での取組の把握、*in silico* 評価を食品安全の分野に取り入れるための課題の洗い出しを行った。また、平成 28 年度以降は、食品健康影響評価技術研究事業等において、食品安全委員会の評価書に記載された毒性データをデータベース化し、*in silico* 評価方法の確立を目指している。

想定される具体的な活用例として、1) 器具・容器包装の原材料など、評価対象物質の数が非常に多いもの、2) 香料や不純物等のばく露量が極めて少ない物質、3) その他、データがない場合の補完的情報として、評価の優先順位付け、スクリーニング等への活用が考えられている。

食品安全分野における最近の海外の動向として、欧米では *in silico* 評価に係るプロジェクトが先行しており、トキシコゲノミクスや AOP もシミュレーションに使っているという取組がある。また、EFSA（European Food Safety Authority：欧州食品安全機関）は、ばく露評価におけるモンテカルロシミュレーションのツールを開発した。食品安全に係る *in silico* 評価の分野では、欧米は日本と比べてかなり先行しており、食品安全委員会としても今後 EFSA 等欧米各機関との関係を密にしていける必要性を認識している。

2.2 関連分野における *in silico* 評価技術の研究開発の動向

2.2.1 NEDO / 経済産業省

NEDO 化学物質総合評価管理分野の研究開発では、2000 年以降、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の確立並びにリスクの削減に資するプロセス、手法の開発、知的基盤整備を行ってきた。特に *in silico* 評価技術に関連したところでは、生分解性・蓄積性の予測手法開発（2000 年度～2006 年度）及び 28 日間反復投与毒性の予測支援システムの開発（2007 年度～2012 年度）が実施された（図 5）。化学物質評価研究機構が開発した生分解性・蓄積性予測モデル（化学物質特性予測システム）は、2005 年にネットから無料で公開されていたが、現在は利用されていない。NITE が中心になって開発した反復投与毒性予測システム（Hazard Evaluation Support System Integrated Platform：HESS）は、化学物質の反復投与毒性に関する毒性試験、代謝、作用機序などの情報を効率良く参照するための機能を備え

た世界初（平成 24 年のシステム公開当時）の予測支援システムであり、現在は NITE がデータ拡充と公開・運用、活用事例の発信を行っている。この開発には、化学、生物、医学、統計、IT などの産官学の研究者が共同で取り組み、また他省の協力を得て行われた。しかしながら、2013 年度以降、*in silico* 評価技術に関連した公的な大型の研究開発プロジェクトは行われていない。他のプロジェクトも含めて、開発された技術やツールがプロジェクト終了後から直ちに実用的に運用されることは少ないが、得られた研究開発成果を有効に活用していくためには継続的なフォローアップが求められる。

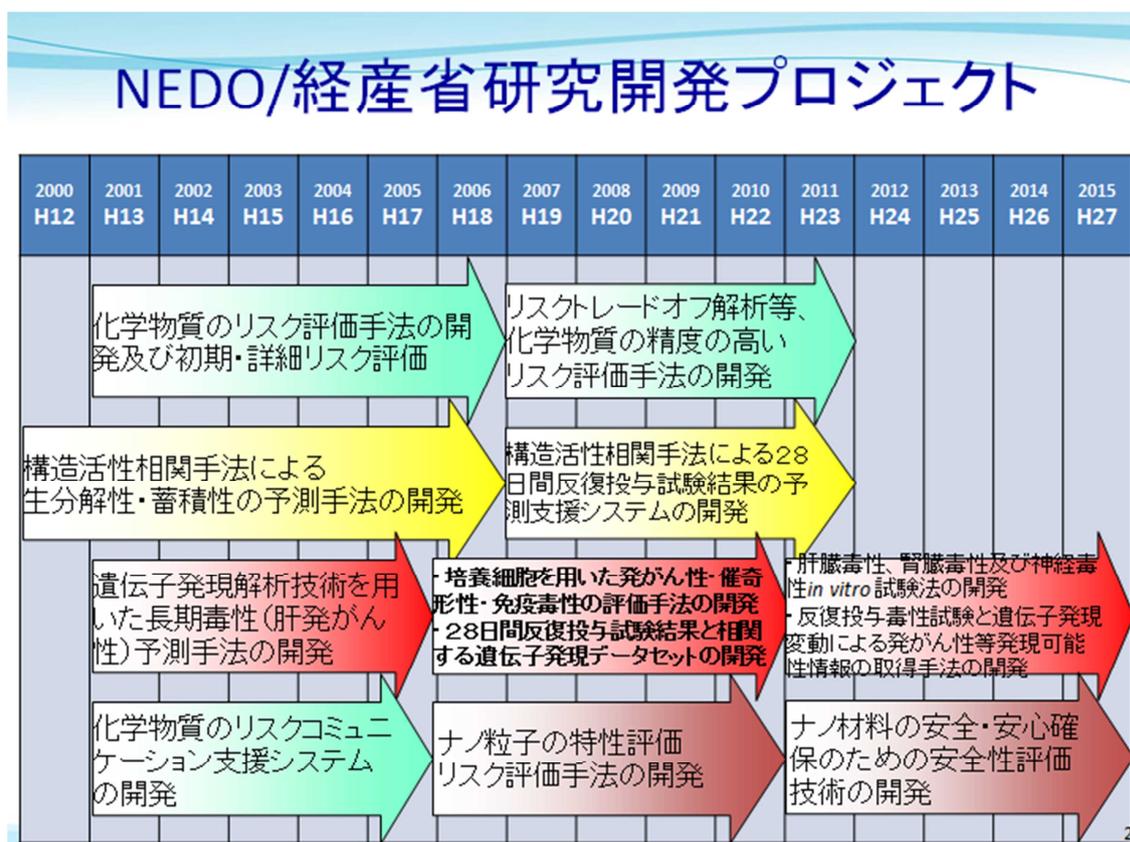


図 5 NEDO / 経産省 化学物質総合管理分野の研究開発プロジェクト¹²

2.2.2 米国 ToxCast プログラム

米国 EPA が主導する ToxCast プログラムでは、最終的に 1 万物質に及ぶ化学物質ライブラリーに対して、*in vitro* ハイスループット試験を行い、多面的な生物活性プロファイルに基づいて *in silico* 毒性予測モデルを開発することを目指している（図 6）。

¹² 化学物質 *in silico* 評価検討会第 1 回資料（未公開）

2007年から開始され、Phase 1で300物質、Phase 2で1800物質を700以上のハイスループット試験で網羅的に分析している。解析は試験系の数を絞り込み、対象物質を増やして現在も継続中である。研究開発予算は合計で日本円に換算して2000億円以上と言われている。これまでのところ、内分泌かく乱物質のスクリーニングと評価の優先順位付けにおいて成果が上がっている。

米国EPA ToxCast™ プログラム

- ◆ EPA National Center for Computational Toxicology (NCCT)が2007年に開始
- ◆ *In vitro* HTS試験系と*in silico*アプローチを適用した生物活性プロファイルに基づく毒性予測法を開発
 - 毒性発現経路における影響を特定する*in vitro*試験系の開発・特定
 - 従来のQSAR, *in silico*モデルの予測精度を上回る、物質特性と複数のHTS試験系の評価結果に基づく予測モデルの開発
 - 開発した*in vitro*試験系と*in silico*モデルを適用し、毒性試験未実施の環境中化学物質のスクリーニングを実施：詳細な毒性評価が必要な物質を特定

内分泌かく乱物質のスクリーニングに適用



<http://www.epa.gov/ncct/toxcast/>

武居綾子 (2013) 海外における化学物質リスク評価改革の動向

図6 ToxCastプログラムの概要¹³

2.2.3 欧州 SEURAT-1

SEURAT-1 (Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing-1) は、欧州化粧品指令の動物試験禁止の決定に備えて開始された、反復投与毒性試験の代替法を開発するための産官学連携の大型プロジェクトである (図7)。6つの研究プログラムで構成されており、*in vitro* 試験系の開発が中心であるが、化粧品成分の長期毒性等の

¹³ 海外における 化学物質リスク評価改革の動向 (FoRAM研究会、2013年2月21日)
https://staff.aist.go.jp/kyoko.ono/FoRAM/FoRaAM_022113_Takei.pdf

予測のための *in silico* モデルの開発も行われている¹⁴。この研究プログラムでは、反復投与毒性と遺伝毒性に関連するデータベースを構築し、カテゴリーアプローチや Read-across、毒性学的懸念の閾値 (TTC) アプローチなどの *in silico* 評価手法開発が進められた。

EUにおける産官学連携機関の活動

◆ Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing (SEURAT)

- 欧州委員会と欧州化粧品協会が各€ 2,500万出資
- *In Vivo*反復投与全身毒性試験の代替の実現を目指す
- 2013年化粧品動物実験禁止完全実施に向け、2011年より5年間の研究計画**SEURAT-1**開始
- 70以上の欧州の大学、公共研究機関、産業界研究機関が参加、米国の研究機関とも連携



<http://www.seurat-1.eu/>

武居綾子 (2013) 海外における化学物質リスク評価改革の動向

図7 SEURAT-1の概要¹³

2.2.4 既存データの有効活用ーエームス QSAR の改良ー

ICH のガイドライン M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」の策定の動き (2.1.5 参照) に合わせて、国立医薬品食品衛生研究所は、日本の労働安全衛生法 (安衛法) 下で実施されたエームス試験のデータから QSAR の開発に利用可能な約 13,000 物質の情報を用いて、エームス QSAR モデルの改良のための国際プロジェクトを開始した。世界の QSAR 開発者に広く呼びかけ、3 年間にわたって段階的に試験データを公開し、QSAR モデルの改良を促進させる。

¹⁴ COSMOS - Integrated In Silico Models for the Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSmetics to Optimise Safety:
<http://www.cosmostox.eu/home/welcome/>

これまでに公的に利用できるエームス試験データ数を上回る世界最大の質の高いデータベースを活用した取組であり、関係者から注目を集めている。

2.2.5 企業における *in silico* 評価手法の開発・活用状況・事例紹介

・ライオン株式会社では、化学物質の河川水濃度を推定するために数理モデル (AIST-SHANEL Ver. 2.5) を活用している。本モデルは、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩 (LAS) 等について、モニタリングデータに基づく予測環境中濃度 (Predicted Environmental Concentration: PEC) と数理モデルに基づく PEC を比較したところ、両者の値は近い値 (モニタリングデータ: $29 \mu\text{g/L}$ 、数理モデル: $0.02 \sim 24 \mu\text{g/L}$) が得られているものである。観測値を時間的、空間的に詳細に獲得することは、作業上も経済的にも困難であり、適応範囲の広さやコスト等の観点から、曝露評価へ数理モデルを活用するメリットは大きい。また、自社で開発する化学物質の生分解性の予測のために QSAR モデル (BIOWIN5) を活用している。自社データ 72 物質 (界面活性剤が中心) を基に BIOWIN5 を適用する化学物質の範囲を限定することでの的中率を向上させたのち、新規化学物質の開発段階で利用している。

・花王株式会社では、動物愛護の世界的潮流へ対応するため、また動物と人との種間差の克服に対応するため、効率的で信頼性の高い *in silico/in vitro* 評価手法の開発を進めている。全身毒性影響評価に資する *in silico* 評価手法を開発するため、NITE が開発に携わった反復投与毒性評価を支援するためのコンピュータソフトウェア HESS の情報に、花王株式会社が独自に毒性学の成書などから収集した医薬品等の化学構造と肝毒性に関する既存情報を収集・整理して併用することによって、評価手法の改良を試みているところである。*In vitro* 試験、*in silico/in vitro* 評価手法の組み合わせによる毒性評価系も検討中である。評価系の限界を理解した上で、実評価への活用を図る考えである。

2.2.6 HESI RISK21 プロジェクト

国際的な非営利組織 HESI (Health and Environmental Sciences Institute) の RISK21 プロジェクトの評価スキームは以下のステップから構成される (図8)。(1)リスク管理の政策に合わせて、問題を定式化する。(2)曝露シナリオを明確化して曝露評価を行う。(3)有害性評価を行う。(4)リスクを可視化する曝露-有害性のマトリックスにマップし、評価結果の不確実性を考慮しつつ結論を導く。または評価に不足する情報を確定し、必要に応じてさらに情報を追加収集して詳細に評価する。最初に曝露評価を行うことがポイントであり、曝露レベルが十分低い場合には、仮に有害性レベルが高くても (あるいは有害性レベルの不確実性が大きくても) リスクは低いと考えられる (図のマトリックスの緑色の部分にマップされる) ので、低コストである TTC や QSAR を評価に用いることができ、(図の赤色の三角形は、下の頂点に向かうほどコストは低く、上の底辺に向

かうほどコストが高いことを意味している) リスクをベースにしたフレキシブルな評価スキームとなっている。

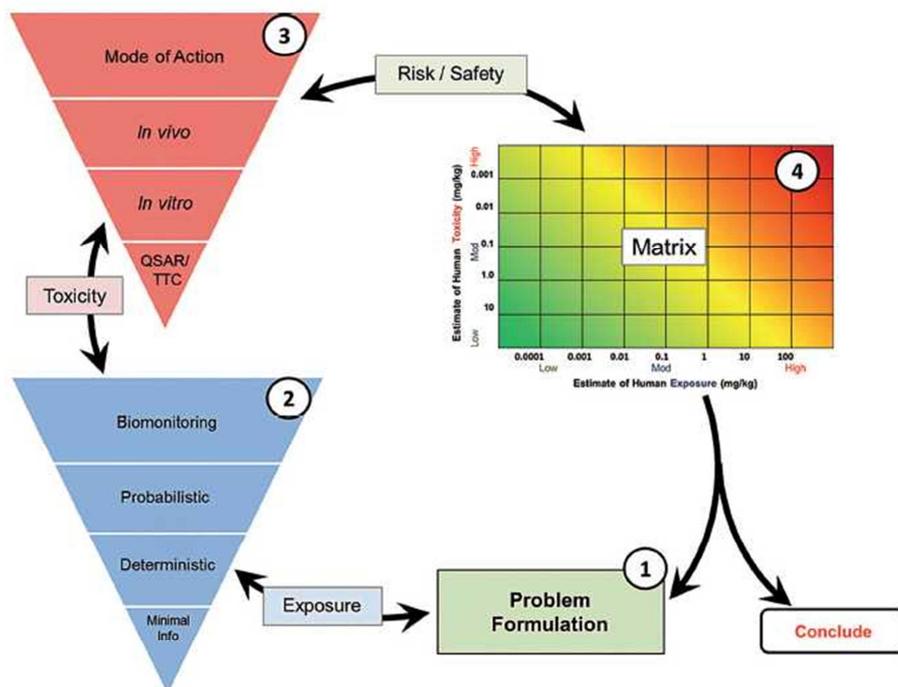


Figure 1. The RISK21 roadmap. This diagram is a schematic representation of a multifunctional tool that provides a transparent process for obtaining rational risk-related decision points. The inverted triangles for exposure and toxicity represent the proportional investment of resources needed for each tier. The following steps describe the use of the roadmap and are described in additional detail in Embry et al. (2014): 1) *Problem formulation*: Define problem. This initial step is reevaluated throughout the iterative process; 2) *Exposure estimate*: Obtain tiered estimate of exposure BEFORE assessing toxicity. Use existing knowledge. Express as range; 3) *Toxicity estimate*: Obtain tiered estimate of toxicity. Use existing knowledge. Develop data only as needed. Express as range; 4) *Matrix*: Intersect exposure and toxicity estimates on the matrix.

図 8 HESI RISK21 ロードマップ¹⁵

2. 2. 7 AOP と IATA の開発

AOP (Adverse Outcome Pathway) は、個体または群に対する化学物質の暴露から、個体レベルまたは群レベルでの最終的な有害性の発現までの事象の経路を示したものであり、分子レベル、細胞レベル、臓器レベル、個体レベル及び群レベルの事象が含まれる (図 9)。化学構造からエンドポイントを推計する QSAR の適用が困難と考えられる複雑な毒性エンドポイントについては、AOP に基づいて評価を行うコンセプトが OECD に

¹⁵ “A 21st century roadmap for human health risk assessment”, *Critical Reviews in Toxicology*, 2014; 44(S3):1-5 (open access)
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408444.2014.931923>

より提案されている。IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment:試験と評価のための統合的アプローチ) は、*in silico* 評価、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験 (場合によってはテストガイドライン化されていないものも含む) を組み合わせて、化学物質の安全性を評価しようとするアプローチである。OECD は近年 AOP と IATA の開発に力を入れている。構造活性相関 (SAR) を含む既知見を最大限活用しつつ、新規のアクセシ系のデータを柔軟に取り入れることが可能 (図 10) であり、化学物質の安全性評価における活用が期待されている。AOP はエンドポイントごとに作られる。IATA は、入手可能な様々な試験結果及び推計結果等に基づいて化学物質の安全性評価を実施する手法であるが、今後は AOP に基づいた合理的な評価手法が主流になると考えられている。したがって、既存の試験法を無理矢理当てはめるのではなく、AOP に合った合理的な試験法の開発が望まれている。

毒性物質	マクロ分子との相互作用	細胞性応答	臓器応答	個体応答	個体群応答
構造 化学的性質	受容体/リガンド相互作用 DNAへの結合 タンパク質酸化	遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナル伝達変化	生理学的変化 恒常性攪乱 組織発達/機能変化	致死 発達障害 生殖障害	群構造 絶滅

図 9 OECD が提唱する AOP (事務局訳)¹⁶

¹⁶ Guidance document and template for developing and assessing adverse outcome pathways, ENV/JM/MONO(2013)6
[http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2013\)6&doclang=eng](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2013)6&doclang=eng)

Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)

- 対象とする物質やグループ化した物質に対して、入手可能なあらゆる種類のデータ (*in vivo*, *in vitro*, *in silico*; GLP, 非GLP等) を活用し、総合的に評価するアプローチ。

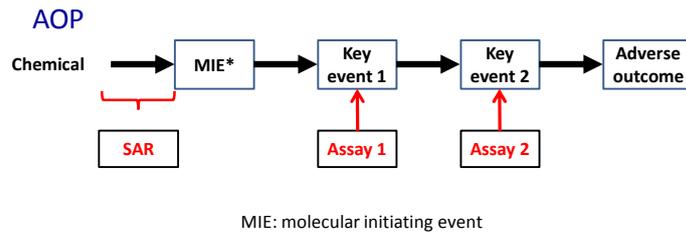


図 10¹⁷ IATA に活用する AOP と SAR/*in vitro* データ

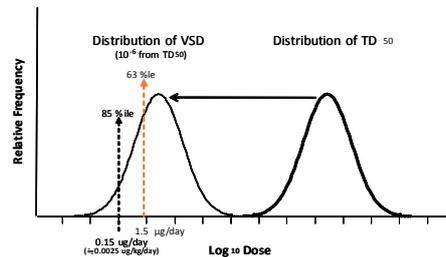
2.2.8 TTC アプローチ

有害性を対象とした *in silico* 評価法として、食品包装物から漏出する微量物質、香料を対象に、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern: TTC) アプローチが海外では活用されており、国内でも導入が検討されている。データベースを統計学的に解析することによって閾値を設定する (図 11)。化合物のクラス分類の精緻化並びに TTC の適用除外構造の設定に構造活性 (毒性) 相関の知見が用いられる。

¹⁷ USERS' HANDBOOK SUPPLEMENT TO THE GUIDANCE DOCUMENT FOR DEVELOPING AND ASSESSING AOPs (OECD 2014)
http://aopkb.org/common/AOP_Handbook.pdf

毒性学的懸念の閾値(TTC)とは、あらゆる化学物質についてそれ以下の暴露量では明らかに有害影響が現れないとするヒト暴露の閾値として設定される。

通常、発がん性が最も感受性の高い毒性エンドポイントであるという仮定に基づいて、477化合物の発がん性データベースから得られるTD50データとの直線外挿によりVSD(10⁻⁶リスク)を求め、分布解析から求められている。



潜在する発がん性物質の割合と閾値設定により10⁻⁶以下のリスクになる物質の割合

設定閾値 µg/day	発がん性物質の推定率							
	10 ⁻⁶ risk				10 ⁻⁵ risk			
	100%	50%	20%	10%	100%	50%	20%	10%
0.15	86	93	97	99	96	98	99	99
0.3	80	90	96	98	94	97	99	99
0.6	74	87	95	97	91	96	98	99
1.5	63	82	93	96	86	96	97	99
3	55	77	91	95	80	90	96	98
6	46	73	89	95	74	87	95	97

$$1.5 \mu\text{g/person/day} \doteq 0.025 \mu\text{g/kg}\cdot\text{bw/day} \doteq 0.5 \text{ppb}$$

図 1 1 毒性学的懸念の閾値 (TTC) ¹⁸

3. 我が国の化学物質管理規制における *in silico* 評価の活用推進のための課題やアイデア

3.1 *In silico* 評価の活用推進のための課題

3.1.1 QSAR モデルの検証

- ・ 化審法化学物質審議会の審査対象の新規化学物質について、分解性、蓄積性、生態毒性及びエームス試験の届出者から提出された試験の実測値と QSAR による推計結果が取りまとめられているが、実測値と推計値の比較によるモデルの検証が不十分である。推計値と実測値が大きく異なる場合は必ずあり、その違いには何かしらの原因がある。今後 *in silico* 評価手法による推計結果を活用するためには、QSAR モデルの検証に関する議論が必要であり、モデルの検証を繰り返すことにより、そのモデルの信頼性や限界、適用範囲を明確にすることが活用促進のために必須である。

3.1.2 企業データの取扱い

- ・ 企業の場合、自社データは知的財産部門の許可がないと外に出せないため、それをクリアする必要がある。業界団体（日化協）でも加盟企業に対して、28 日間の反復投

¹⁸ 化学物質 *in silico* 評価検討会第 4 回資料（未公開）

与毒性試験の情報提供を依頼したところ、知的財産部門の反対により、企業は結果が「白」でもデータを出さなかったという事例が過去にあった。知的財産の担保というだけではなく、企業イメージに影響する可能性があるデータを企業外になるべく出したいという考えが根底にあり、そのリスクヘッジを行っている。

3.1.3 企業と学術研究機関のコラボレーション

- ・日本の弱点は、動物試験等のウェットなデータを持っている企業とそのデータを使いたい大学等の学術研究者とのコラボレーションが極めて少ないことである。特に *in silico* 評価の場合は、能力やアイデアを持っている学術研究機関の研究者が企業の持っているデータを使えるようになると、予測理論の改善や精度の向上につながる新たなアイデアが生まれる可能性がある。欧州では比較的企業側からも学术界と連携している。我が国においては学術研究機関と企業間での意見交換というのが必ずしも上手くいっておらず、学術研究機関の最先端の思考回路が企業にも入ってこないといったところがある。

3.1.4 費用面

- ・企業においては費用の面を考えると、要求されている *in vitro* の試験に限ってみても実際に試験を実施した方が安い。大企業で年間に何千、何万物質もの評価が必要な場合は別だが、中小企業で年間に1つ2つの場合は実測のエームス試験の方が安い。評価結果の妥当性の議論も大事だが、現状ではコストに関する事情が足枷になっている可能性もある。どこかでまとめて予測評価するといったコストパフォーマンスを上げるようなことも考えなければならない。

3.1.5 データ及びデータベースの重要性

- ・既に関連されたシステムを発展させていくためには、ウェットのデータを使った検証が必要であるが、予算がなく出来ないというのが非常にもったいない。何らかのプロジェクトを考え、国産のシステムを作り上げていく努力が必要である。初期は予測率が低いのは当然であり、ウェットなデータをどんどん積み上げていくことが重要だ。
- ・日本の強みは、質の高い均一な試験データを多く持っていることである。海外のQSAR専門家は、データベースの充実を重要視しており、英語での検索が難しい日本のデータに興味がある。一方で、データベースのデータ数が多くても、質が低い妥当性に欠けるデータが入ってしまうと最終的に何が正しいのか分からなくなってしまふ。質の高いデータを常に積み重ねていくことが重要である。なお、食品安全委員会では、試験が実施された農薬等の安全性評価の評価書を公開している。評価書に掲載されているデータをデータベース化し、*in silico* 評価の活用推進に役立てていくことは重要であると認識しており、必要な方策を順次実施していく予定となっている。

3.1.6 国内における *in silico* 評価に対する熟慮の必要性

- ・ 欧州は本気になって動物実験をやめる気になっている。それはそれが正義だからであり、日本はそこまで本気で考えていないような気がする。欧州はそれが根幹にあるから最後に頼るべきは *in silico* 評価であると考えているが、日本はそう考えていない。この違いは大きい気がする。
- ・ この検討会で紹介された *in silico* 評価がどういう風に使えるのかということについて我々は考えきっていない。それをギリギリのところまでいけば皆考えるのではないか。国の審査制度がある故、それに従っていればいいわけで、それを外したときに、皆がどういう風に考えるのかということが、大きなモチベーションにならないか。
- ・ ハザードベースからリスクベースへ評価体系を切り替えたわけで、化審法の場面を考えて環境経路で人に暴露した場合に何が起こるのかということまで考えないといけな。現在実施している 28 日間反復投与毒性試験が将来実施できなくなるかもしれない。毒性試験は出来るだけ高用量での評価が原則であって、低用量での毒性をみたデータが無い場合が多く、外挿によってリスクアセスメントに必要な NOEL/NOAEL を「推定」せざるを得ない。しかし、高用量のデータから NOEL/NOAEL を外挿で考える場合には、外挿自身が本当に成り立つのか考えないといけな。それを考えると、*in silico* の評価も何を指したらいいのか。人健康影響について貢献しようと思うと、現状のスクリーニング試験である 28 日間反復投与毒性データも人健康影響の広範な課題を考察するにはまだまだ不十分であると思うし、リスクアセスメントをミスリーディングしている場合もある。

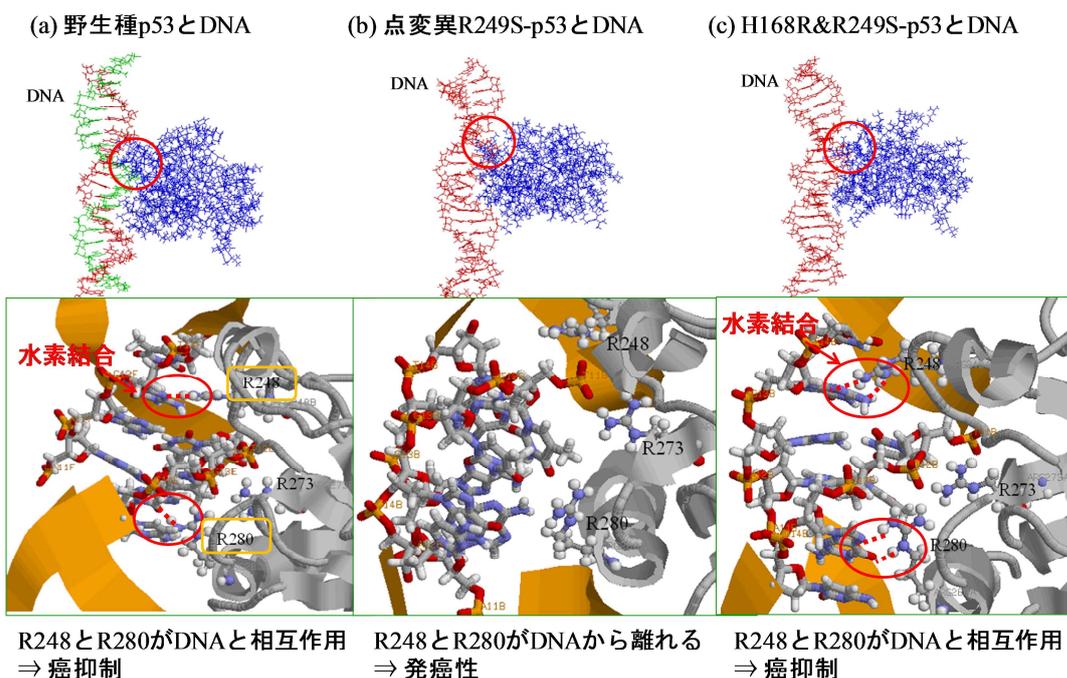
3.2 *In silico* 評価の活用推進のためのアイデア

3.2.1 知識・技術の組合せ

- ・ 全般的な進め方として、生物系に加えて、化学系、IT 分野の専門家の知識を駆使していくと、日本独自でおもしろいものができるのではないかと考えられる。近年コンピュータの計算能力の向上は著しく、化学や生命科学の研究にも大きな変化を及ぼしている。一例として、超高速化量子分子動力学法を用いると、生体高分子の複雑な相互作用（例えば DNA と DNA 結合タンパク質の相互作用）をコンピュータ上で計算することができる（図 1 2）。これによって、なぜこの生体現象が起こるかを分子レベルのメカニズムに基づいて説明できるようになる。こういった手法を化学物質の安全性評価に適用出来れば興味深い。また、例えば、これまで陰性予測が難しいとされてきた遺伝毒性について、化学物質と DNA との共有結合が起こりうるかを計算し、DNA と付加体を形成しなければ遺伝毒性はないと判断できるようになる可能性がある。統計ベースの QSAR の適用範囲には限界がある。したがって、メカニズムに基づいた分子レベルのエンドポイントを設定し、*in silico* モデルを作る必要があるだろう。

- ・ 変異した DNA 損傷部位とそれを修復する蛋白質との相互作用からどうやって変異原性が生じるのかといったメカニズムに関与したスキームで予測可能な評価系を作ることが長期的に重要になる。AOP に従った適切なエンドポイントを決めて、そのエンドポイントに従った試験方法を決めた後にそのターゲットを予測するといったことをしないと将来的に受け入れられないのではないか。

超高速化量子分子動力学法によるp53とDNAの相互作用計算



※Comput. Biol. Med. 40 (2010)498; Med. Chem. Res. 21 (2012)239.

図 1 2 量子分子動力学を用いた生体高分子の相互作用シミュレーションの例¹⁹

- ・ 国際的に日本の学問的、技術的なポテンシャルをアピールするところで貢献していきたい。既存の方法に加えて分子動力学を含めた新しい方法を加えることによってレベルが上がるのではないか。
- ・ 量子分子動力学が専門の委員は、本検討会がきっかけとなり、遺伝毒性が専門の委員と、化学物質により変異した DNA 損傷部位とそれを修復する酵素の相互作用を解析する共同研究を始めることとなった。異なる分野の方々の交流が深まることも本検討会の狙いの 1 つであった。新しい研究開発の成功には、異分野の力を結集することとそ

¹⁹ 化学物質 *in silico* 評価検討会第 3 回資料 (未公開)

の相乗効果を発揮させることが重要だ。

- ・異分野の人を巻き込むには、分かりやすく教えることが重要である。遺伝毒性が専門の委員が、薬の不純物を例に、“その業界では常識であるが、異分野の人が知らないこと”をわかりやすく説明してくれたことがあった。このようなことを教えてもらえば“自分の知識や技術を活かせる部分”を異分野の人が認識でき、ここを改善すれば安全になるという部分にみんなが参加してくれるようになる。

3.2.2 日本における *in silico* 評価の安全性評価への活用

- ・少量新規化学物質においても、これまで安全性を評価していなかったものについて、精度は悪いかもかもしれないが、QSAR をやることによって 1 回フィルターがかかる。そういった意味ではあまり厳密に考えすぎず QSAR を使うことを考えてもいいかもしれない。
- ・今後大量生産される新規化学物質は非常に少ないと考えられる一方で少量新規化学物質の届出件数が増加傾向にあり、少量しか生産されない物質を効率よく評価することが求められる。少量多品種について全て実測データを取得してリスク評価するのはコストが高く、動物実験の回避のためにも *in silico* 評価の活用が必要であると考えられる。
- ・国の審査制度をなくすと *in silico* 評価の活用が進むのではないか。極端ではあるが、逆転の発想を持つことによって、極限まで追い込まれたときに新しい考えが生まれるかもしれない。
- ・他の検討会では QSAR の精度が 100% でなければ使えないという意見も聞くが、そうでもなくても使える用途はある。*in silico* 評価を“使う”と言う時のレベル観を分けて考える必要がある。
- ・化審法ではリスク評価（一次）の前に QSAR で評価し、QSAR で有害性ありとして優先評価した物質も、実験データ等で有害性が無いことがわかったら一般化学物質に戻るようにすると、QSAR を使いやすくてできるので良いのではないか。現在は有害性の観点では優先評価化学物質になったら詳細評価を行うまで一般化学物質に戻る仕組みが無いのが問題である。
- ・試験自体の誤差や人と実験動物の違いなどを考えると、動物試験の結果と *in silico* 評価の結果の比較のみで、*in silico* 評価による人健康影響予測の精度を論ずるのはあまり意味がない。

3.2.3 研究開発のシーズ

- ・いわゆるバーチャル・アイドル『初音ミク（合成音声のボーカロイド）』のような 3D モデルを作り、ある物質を摂取すると血流に乗って臓器に集まって毒性が発現するというものを、体内のダイナミクスと総暴露量のファクターを取り込みつつビジュアル

ル化するシミュレーションを作成できないか。

- ・ IBM のワトソンのように人工知能を使えないか。現状維持でなく何か動き出したい。
- ・ 専門家であれば、一目して分子構造から毒性の有無を推測するような人間のパターン認識能力みたいなものを持っている。この認識能力を人工知能のようにコンピュータに組み込んだものがあれば、医薬品開発にも適用できるかもしれない。
- ・ 人工知能やアンドロイド(シミュレーション)を作るというのも1つの選択肢である。そういう分野は、日本人の得意分野でもある。もしシミュレーションをするのであれば、毒性評価の対象がラットではなく人になってくる。そういう目標の中から、最終目標を1つ作ることで、それを行うためにはどういう技術が必要なのか、どういう体制が必要なのかを考えながら、方向修正をしていくことが求められる。
- ・ マテリアルフロー分析を行うと良い。物質の用途がある程度決まってくると、用途別に毒性を評価することができる。マテリアルフローが分かっている化学物質は多分ないと考えられる。金属はまだフォローできるが、化合物は変化してしまうので難しい。1物質くらい、マテリアルフローの追跡をやってみる価値がある。データベースに入れて、ビッグデータのように扱うということになるだろう。

3.2.4 関係者へのアピール方法や意識の醸成に向けた方策

- ・ 本検討会で議論した内容について、化審法審議会委員への説明や、今後予定される国際会議やワークショップでのプレゼンテーションなどにより国内外へアピールする。
- ・ 環境保全や安全は競うものではなく世界が協力するものなので、日本が他国に連携を呼びかけたらよい。“安全安心のための科学”をテーマにした国際会議を開くなど、日本がこの分野でリーダーシップを取りたいということを世界にアピールできれば素晴らしい。
- ・ 国際会議では、ボードメンバーになると国際的な議論の方向性等の情報を日本の産業界に共有しやすくなる。国際会議で考えを主張できる日本人を育てる必要がある。育成には、データの蓄積、方法論やディスカッション等の日々の研鑽が必要である。それぞれの国の人活躍できるようボードを取り仕切るように持って行くと、国際的な秩序作りの中で貢献できる。

3.3 研究開発に関する留意点等

3.3.1 国内における研究開発の予算に関する懸念等

- ・ 今(平成28年)はイノベーションというキーワードが入っていないければ、予算を取ることが難しい。新しい評価法を目指していても、既存評価につながっているような継続性のあるテーマの場合は“既存技術の延長”と見なされてしまい、これも予算を取ることが難しい。基本的に新規なアイデアで“ワクワクするようなもの”でなければ、予算が取れないような状況になっている。

- ・ 経済産業省で *in silico* 評価技術開発の話を進める際には、①化審法に対する附帯決議、②IoT、③製品開発（ケミカルデザイン）を組み込むべきである。
- ・ HESS については、省の壁を越えたプロジェクトとして出来上がってきたと自負しており、次に繋げるために HESS をどうやって使うかという議論があった。使えるようにするには予算が必要になるが、HESS のメンテナンスというとらえ方をされると予算を取ろうとしても取れない。

3.3.2 新たな研究開発プロジェクトを検討する際の留意点

- ・ 国内では、*in silico* 評価を含む新規評価手法の研究開発関連プロジェクトが一段落して技術的な基盤ができたところであるが、海外ではそれら新技術を含む各種技術を統合した評価手法の開発等の新たなフェーズに進みつつある。
- ・ 今後何か大きなプロジェクトをやろうとするならば、今後の化学物質管理のあり方や *in silico* や *in vitro* のデータに対する考えをきちんと持たないといけない。そういうことをきちんと考えなければ、せっかく作った物が活用できず、“物はできたけど、活用されない”ということになりかねない。
- ・ ロングレンジで見たときに、*in silico* 評価の使い方をどうすべきなのかという目標（落とし所）を1つ作る方が良い。
- ・ 2.2.3で紹介されている欧州の産学連携プロジェクト SEURAT-1 は、進んでいくうちに企業サイドから見た時に学術的な方法に偏りすぎ、このままではいつ頃使えるようになるのか見通しが立たないという懸念が強くなった。当初、プロジェクトに半分出資していた欧州化粧品工業会（Cosmetic Europe）はもっと実地的な評価手法の開発を求めて、事実上撤退し、新たに独自のプロジェクト（Long Range Science Strategy: LRSS）を立ち上げている。
- ・ 産学連携では、企業が *in silico* 評価手法を使うときに“何が有用か”を重視した上で、大学や行政も一緒に取り組むことが大前提である。また、*in silico* 評価は、センサーやIoT、解析システム等とつながるところがあり、将来へ向けた社会の発展の方向とも合致する。こういった取組が社会の動きの中に位置づけられるとより推進され、日本の価値を高める強みになる。

4. おわりに

本検討会は、化学物質の安全性評価における *in silico* 評価に係る課題と我が国の化学物質管理規制への活用の方策について、行政機関、国の研究機関、大学、企業関係者が少人数で自由に議論できる場をもちたいという考えに基づきスタートした。出席者は化審法のみならず医薬品や食品も含め幅広い分野について検討を行った。また、回を重ねるごとに参加者も徐々に増え、委員だけでなく、オブザーバー、事務局からも貴重な

意見が出され、活発で多様な意見交換が行われた。

本検討会では、化学物質の *in silico* 評価手法に係る詳細技術や、化審法での *in silico* 評価の活用法に関する具体的な検討などより、*in silico* 評価の抱える課題の抽出、活用推進のための方策など、より大きな課題を対象として自由闊達な話し合いが行われた。アイデアの芽はまだ粗いため、その中から大事なポイントを抽出し、より細かく議論していくことが次のステップとして必要である。本検討会で検討された内容が *in silico* 評価に関心のある多くの関係者で共有され、さらに議論を深めて実際の活用へ向けて動き出すきっかけとなることが期待される。

平成 28 年 4 月