



一般社団法人 日本化学工業協会
〒104-0033 東京都中央区新川 1-4-1 (住友不動産六甲ビル 7F)
TEL 03-3297-2567 FAX 03-3297-2610

2021年11月

学会事務局 ご担当者様各位

一般社団法人日本化学工業協会
LRI事務局
TEL 03-3297-2575
FAX 03-3297-2612
メール LRI@jcia-net.or.jp

日化協LRI第10期研究課題の募集について

拝啓

時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

一般社団法人 日本化学工業協会（日化協）では、「ヒトの健康や環境に及ぼす化学物質の影響」に関する研究を長期的に支援していく研究助成制度「LRI」(Long-range Research Initiative) を、2000年より推進しております。本活動は、国際化学工業協会協議会 (International Council of Chemical Associations : ICCA) のもと、日米欧三極の化学工業協会が協調して進めているものです。

このほど、第10期（2022年3月～2023年2月）に向けての研究課題の募集を添付の通り行う運びとなりました。

つきましては、本募集につきまして、貴学会会員様にご紹介いただけますと幸甚です。募集に関する詳細は、弊協会のLRIホームページ (<https://www.j-lri.org/>) にも掲載しております。

以上、ご高配賜わりますよう、宜しくお願い申し上げます。ご不明な点、電子ファイルの要請等はお問い合わせください。

添付： 第10期「日化協LRI（長期自主研究）」研究課題募集
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

敬具



レスポンスフルケア

第10期「日化協 LRI（長期自主研究）」研究課題募集

募集期間：2021.11.8（月）～12.14（火）

一般社団法人 日本化学工業協会（住所：東京都中央区、会長：森川 宏平（昭和電工（株） 代表取締役社長）、以下「日化協」）は、第10期「日化協 LRI（長期自主研究）」の支援対象となる研究課題を11月8日（月）から12月14日（火）の期間、募集いたします。今回の募集は日化協が指定する6つの研究テーマに対する提案依頼書（RfP=Request for Proposal）による募集とし、採択された研究課題には1件あたり年間最大1,000万円の助成を行います。

化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動（LRI: Long-range Research Initiative）は、国際化学工業協会協議会（ICCA）の主導のもと日米欧3極が連携して進めている化学業界の自主的活動で、日化協では2000年より本格的に取り組んできました。これまで、OECDなど国際的なガイドラインへの提案や政府が行う研究プロジェクトに LRI の研究成果が活用されるなど一定の効果をあげてきております。

一方、化学物質を取り巻く環境は、化学品管理規制の整備・強化や化学物質の安全に関わる新規課題の発現など、常に目覚ましく変化しています。日化協では2012年、社会のニーズや業界が抱える課題の解決に向けた具体的な研究に絞った新しい LRI をスタートしました。第9期（2021年3月～2022年2月）を迎えた現在は、全部で12件の研究課題が LRI によって進められています。

日化協 LRI では、第6期の募集から研究内容がより世の中のニーズを反映し、その成果が社会に貢献できるように、研究課題のテーマと、その範囲を予め明記して募集する提案依頼書（RfP）での募集を行っています。

化学業界は、事業活動による社会への貢献に加え、LRI による研究の支援・推進を通じ、地球環境や人々の暮らしを守り、持続可能な社会の構築に向けた使命を果たして参ります。

<RfP>

- (1) 動物実験代替法の開発
- (2) 新規な課題を解決するための試験法の開発
- (3) ヒトへのばく露に関する研究
- (4) 環境へのばく露に関する研究
- (5) 新しい特性を持つ化学物質の安全性評価
- (6) 化学物質法規制における安全性評価を推進する評価法の開発

<研究課題募集の詳細>

・RfPの背景や研究範囲に関する詳細な内容は、下記日化協 LRI のホームページにて11月8日頃より公開いたしますのでご確認ください。

https://www.j-lri.org/003-1_1.html

・新たに採択する研究課題数は3～5件を予定しています。

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第 10 期に向けた 提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(1) 動物実験代替法の開発

(背景)

化学物質の安全性評価において動物を用いない代替法の開発と活用が世界的に求められている。新規化学物質はもとより、いまだ多く存在している有害性情報が不明な既存化学物質の安全性について、代替法を活用して正確かつ速やかに評価することは、動物愛護の3Rsを推進しつつ健全に化学産業を発展させるために必要である。

代替法はこれまでに皮膚刺激性、眼刺激性および皮膚感作性といった毒性を中心に開発され、安全性評価に使用されているが、精度の向上やより適用範囲の広い試験法が望まれる。また、全身毒性を評価する代替法はいまだ十分に確立されていない。

加えて、既存のデータベースに収載されている化学物質と構造相関性を持たない、新規ケミカルクラス化学物質の毒性評価手法の開発も課題となっている。

以上の状況から、化学物質の安全性評価において利用可能な、*in chemico*手法、*in silico*手法、*in vitro*手法による、動物を用いない動物実験代替法の開発および有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway, AOP) の特定とその活用、さらにはヒトへの外挿に関する研究の提案を依頼する。

(研究範囲)

以下のいずれかの研究。

- 1) 既存の動物実験代替法に代わるまたは補完する試験法の開発
既存の動物実験代替法に対し精度や適用範囲等において優れている試験法の開発、およびAOPを考慮した既存の動物実験代替法を補完する動物実験代替法の開発。
- 2) 全身毒性を評価する動物実験代替法の開発
AOPを考慮した急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性等々を評価できる動物実験代替法の開発、又は発がん性、生殖発生毒性を評価できる動物実験代替法の開発。
- 3) AOPの特定に関する研究
動物実験代替法を用いた化学物質の安全性評価のベースとして活用できるAOPの特定およびそれを活用した評価手法の確立に関する研究。
- 4) ヒトにおける毒性を予測する手法の開発
動物実験代替法のデータや既存の動物実験データからヒトでの毒性を予測するための代謝や種差等のギャップを埋めることができる評価手法の開発。
- 5) 新規ケミカルクラス化学物質の評価手法の開発を目的とした標的タンパク質 (MIE) の予測。

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局

TEL: 03-3297-2575 E-mail: LRI@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第 10 期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(2) 新規な課題を解決するための試験法の開発

(背景)

化学物質の安全性評価については常に新しい問題が提起されており、解決のために新規の試験法が必要となる場合がある。さらには、生態系への影響などの評価においては、従来の安全性試験法では対応できない生物種等についてもその実環境での影響を含め考慮が必要とされるようになっている。これらを踏まえ、新たな課題を解決するために必要な試験法の開発や、その毒性機序の解明などを進める必要がある。

例えば急性毒性の 3Rs を踏まえた新規評価法開発、環境影響評価における既存の評価法では評価しきれない底生生物・水生生物・陸上生物への影響評価、粒子状物質の吸入による免疫系への影響評価、発がん性に関する新規評価法開発などである。

(研究範囲)

以下のいずれかの研究。

- 1) 急性毒性の 3Rs を踏まえた新規評価法開発
急性毒性試験において、動物愛護の観点から動物死をエンドポイントとしない評価法の開発。
- 2) 既存の水生生物以外の環境影響評価方法開発
底生生物や陸上生物に関する評価方法の開発および難溶解性物質の評価が可能となる新たな評価系の開発。また、従来の評価法の評価対象ではない生物種や生態系への影響に対するメカニズムに基づく評価法の開発。
- 3) 微粒子吸入によるアレルギー賦活の評価法開発
微粒子の吸入による呼吸器でのアレルギー反応に関する評価系の確立および評価法の開発。
- 4) 発がん性の新規評価法開発
in silico モデルやトキシコゲノミクス等の手法を用いた発がん性評価法の開発。

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局
TEL: 03-3297-2575 E-mail: LRI@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会LRI(長期自主研究)第10期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(3) ヒトへのばく露に関する研究

(背景)

化学物質の適正管理の実施において、化学物質の有害性の確認とともに、定量的なばく露評価が必要である。ばく露評価においては、濃度を実測するモニタリングあるいはシミュレーションをもとにしてばく露量を推定している。化学物質のばく露には、①飲食物などを介した経口ばく露、②皮膚との接触による経皮ばく露、③ガスや蒸気などを呼吸により摂取する吸入ばく露、といった経路が存在するが、ばく露経路により化学物質が生体内に吸収される量(あるいは吸収率)は一様でない。このため、ばく露経路に応じて吸収量を推計することが必要である。一方、体内に吸収された化学物質の体内動態を予測し、各組織への化学物質のばく露量を推測することは、実験動物を用いない化学物質の有害性評価法の開発に伴い、化学物質においても重要な課題となっている。また、環境中の多様な微粒子やナノ材料においては、ヒト体内での存在を確認することが技術的に非常に難しく、その測定系が確立できていないことが課題となっている。

化学物質の有害作用は、単純な化学物質との接触による刺激性・腐食性を除いては、生体に吸収されることにより初めて引き起こされる。そのため、吸収のみならず、その後の代謝・分布・排泄といった化学物質の生体内運命についても考慮する必要がある。昨今、化学物質の経皮ばく露によるがんの発症の懸念等が取りざたされているが、化学物質に経皮および吸入経路でばく露された場合の吸収に関する知見が少なく、また簡便な推計モデルも開発されていないため、正確な体内濃度の予測が困難となっている。一方、代謝や排泄に関してはその機構の複雑さとともに種差が存在するため、種差を考慮したヒトの体内動態やばく露量を予測するモデルの開発が重要である。

このような状況から、ばく露経路に応じたばく露量および吸収量の推計モデルの開発、ナノ材料を含む粒子状物質のばく露研究、ヒト体内ばく露量推定のためのPBPKモデルや代謝予測モデルの開発、さらに複合影響を考慮した解析および評価法の確立が求められている。また、多くの化学物質について、実測あるいは動物を使用した評価は困難であるため、*in vivo*への外挿が可能な*in silico*および*in vitro*による簡便な推計モデルの開発が期待されている。

(研究範囲)

ヒト健康影響に関するばく露推計のための以下の研究。

- 1) 経皮吸収モデルに関する研究
- 2) 化学物質体内ばく露量予測手法の開発(PBPK)
- 3) *in vitro*ばく露量の*in vivo*への外挿(QIVIVE)
- 4) 複合ばく露の解析法確立
- 5) ナノ物質のばく露の研究におけるナノサイズの測定系構築

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局
TEL: 03-3297-2575 E-mail: LRI@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第 10 期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(4) 環境へのばく露に関する研究

(背景)

世界で工業的に生産される化学物質は約 10 万種、年間 1000t を超える化学物質は約 5000 物質とされており、環境中の化学物質は野生生物やヒトなどに悪影響を及ぼす可能性を有している。これらの化学物質に対しては、SAICM(Strategic Approach to International Chemicals Management)として科学的なリスク評価に基づく国際的な化学物質管理の取り組みが進められている。

化学物質のリスク評価はその有害性とばく露との比較により行われる。有害性情報は各国・地域の法規制において必須情報とされている場合もあり一定程度充実しているが、ばく露に関する情報が充実した化学物質は乏しく、ばく露情報の充実は急務となっている。

環境ばく露においては、排出量に基づくスクリーニング的なばく露量推定にとどまらず、化学物質の生分解性や分解挙動、物理化学的特性を考慮した環境媒体間の分配、環境生物の食物連鎖も考慮した生物濃縮性(bioaccumulation)等、環境中での挙動を把握した評価が必要であり、これらを実現するための幅広い研究が求められる。

近年は医薬品や生活関連化学物質で使用される抗菌剤等による環境影響として、薬剤耐性菌の発生等について懸念されているほか、光化学オキシダントや微小粒子状物質(PM2.5)は依然として環境基準を超えていることから、大気汚染の発生メカニズムや拡散に関する研究が必要と考えられる。また、環境中に排出された化学物質の分解物や代謝物に対しても、親化合物と同様にリスク評価が求められており、未知物質の同定に有用な手法であるノンターゲット分析によるデータの蓄積や解析研究の展開が期待される。

以上の様に、環境リスク評価を行う上でばく露評価は必須であり、化学物質の分解物や代謝産物、生物濃縮の研究、堆積物に残留する化学物質、大気汚染の発生メカニズム解明のほか、環境中に排出された化学物質の評価を行うためのノンターゲット分析に関する研究が望まれる。

(研究範囲)

化学物質の環境へのばく露に対するリスク評価のための以下の研究

- 1) 化学物質の環境挙動を考慮したばく露評価手法の開発に関する研究
海洋および河川に排出された化学物質の環境挙動を考慮したばく露評価法の開発および化学物質の評価を行うための分析手法の開発
- 2) 底質に関連するリスク評価手法に関する研究
底質に存在する化学物質を対象としたリスク評価技術の開発。
- 3) 化学物質の生物濃縮に関する研究
化学物質および分解物等の食物連鎖を考慮した生物濃縮評価手法の開発
- 4) 大気汚染の発生メカニズムの解明を対象とした研究
光化学オキシダントや微小粒子状物質(PM2.5)を対象とする大気汚染発生メカニズムの解明に関する研究

日本化学工業協会LRI(長期自主研究)第10期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(5) 新しい特性を持つ化学物質の安全性評価

(背景)

様々な機能を有する新しい特性を持つ化学物質の開発により生活環境の利便性が高まる一方、近年ではそれら化学物質はEmerging chemicals(新規環境影響懸念物質または新興化学物質)として地球規模での環境問題やヒトに対する健康影響への懸念が国内外で政治的・社会的関心を高めている。例えば、内分泌かく乱作用を有する物質による生態系やヒト健康への影響懸念、ナノ材料や環境中より検出される粒径の小さいプラスチック(マイクロプラスチック)の環境中での挙動等の運命、生物への有害性、ばく露の実態、ヒトに対する安全性等を明らかにすることが喫緊の課題として挙げられる。これらの課題に対しては、科学的に未解明な点が多く、リスク評価に利用可能な知見も十分には得られていない。

これらユニークな新しい特性を持つ化学物質においては、従来から用いられている安全性や環境影響を評価する方法がそのまま適用できない場面があり、各特性に応じた評価方法を新たに開発する必要に迫られている。そのため、内分泌かく乱物質、ナノマテリアル、マイクロプラスチックなどについて、必要とされる評価の領域を特定し、評価手法の開発を行う。

(研究範囲)

新しい特性をもつ化学物質(内分泌かく乱化学物質、ナノマテリアル、マイクロプラスチックなどのEmerging chemicals)に関連した有害性、環境中運命、ばく露、及びリスクの評価手法の開発ならびに評価を行うための研究。

- 1) ナノマテリアルによる生体影響の解明を目指す研究、またはカテゴリー化に関する研究
ナノマテリアルが及ぼす生体影響を解明する上で、重要なエビデンスを提供可能とする基礎的研究。例えば、ナノマテリアルが及ぼす生体影響及び生体内運命の解析、ヒトばく露量と毒性発現に関する研究、ナノマテリアルの粒子径あるいは物化性状(表面活性化エネルギー等)と有害性の関係性に関する研究など。
または、既存のナノマテリアルの毒性情報の活用、もしくは有害性発現経路(AOP)の解明を通して、ナノマテリアルの特性と生物影響(毒性機序等)に関するカテゴリー化の基盤形成を目指す研究。
- 2) マイクロプラスチックの環境影響評価手法の開発ならびにリスク評価に関する研究
マイクロプラスチックによる生態系などを含めた環境及び生体への影響を評価する手法を確立するための基盤形成を目指す研究。例えば、環境を介したばく露においては、実環境を模した試験系における食物連鎖などによるばく露評価、土壌中のマイクロプラスチック挙動評価が考えられる。また、生体への影響においては、実際のマイクロプラスチックによる汚染状況を模した直接的な有害性、低用量ばく露モデルや生物濃縮モデルの確立を通じた生体影響の解明、広く一般に利用可能なリスク評価手法の確立を目指す研究など。
- 3) 内分泌かく乱物質に関する有害性評価手法の開発ならびに評価
内分泌かく乱物質の有害性評価において直面している課題、例えば日米欧の規制動向を考慮した低用量反応に関する議論や非単調用量反応(non-monotonic dose response)などの解決を目指し、新たな評価手法を提案する際の基盤形成を目指す研究。

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第 10 期に向けた 提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(6) 化学物質法規制における安全性評価を推進する評価法の開発

(背景)

新たに開発された化学物質の上市においては、当該物質の安全性審査等を経る必要がある。化学物質の有害性情報を得る審査等には、動物を用いた種々の毒性試験の実施が求められており、この動物試験には多くの費用と時間が必要となる。一方で、世界的な 3Rs「Replacement (代替)」「Reduction (削減)」「Refinement (改善)」の流れや毒性試験実施にかかる多大な負担の観点などから、動物試験に依らずに、短期間、低コストで有害性評価を可能とする QSAR、カテゴリーアプローチなどの *in silico* 手法の開発や遺伝子やたんぱく質レベルの生物反応を用いたマルチオミクスデータによる毒性予測のリスク評価への活用が世界的に進められており、*in silico* を利用した化学物質の毒性予測手法の開発と登録時のこれら予測結果を用いた安全性評価の利用も欧州 (REACH) や米国 (TSCA) で積極的に進められている。

国内においても、化学物質の分子構造、物理化学的性質などからカテゴリーアプローチによる未試験化学物質の反復投与毒性の評価を支援する「有害性評価支援システム統合プラットフォーム (Hazard Evaluation Support System Integrated Platform、通称:HESS)」が開発された他、毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト) も進行中である。一方、ヒトと実験動物、あるいは環境中生物の感受性や毒性発現の違いがある中で、予測手法により得られた毒性情報をどのように外挿していくのかについて、体系的に確立された手法はなく、課題の一つになっている。

このようにマルチオミクスを活用したリスク評価、QSAR、カテゴリーアプローチあるいは各種推計モデルなど、*in silico* 手法を用いた新しい評価法の開発は進められているが、予測精度の検証や判断基準、活用実績が不十分である等の理由から、法規制の場での利用範囲は限定的であり、国際動向に後れを取っている状況である。このような新しい評価手法を化学物質規制の場に組み入れていくための、プロセスあるいは戦略の構築が重要な課題となっている。

また、最近、OECD において皮膚感作性に関する Defined approach (DASS) が承認されたものの、特定の試験法のみ言及に留まっている。OECD TG として採択されている他の代替法まで拡大した、規制上の活用幅を増やすための対応も重要な課題である。

以上の背景を踏まえて、化学物質の安全審査の規制と *in silico* 評価手法等の活用実態を精査すると共に *in silico* 手法の規制上の利用を阻む課題等を明らかにすることは、当該手法を用いた安全性評価の推進のために必要である。また、法規制の場面での運用について、行政に提案する試験法、または評価手法の法規制への導入のプロセス・戦略の開発を行うことも重要な課題である。

(研究範囲)

我が国の化学物質の安全性管理規制における *in silico* 評価の活用推進のための課題抽出、アイデア、解決に向けた戦略・提言などに関する研究

- 1) 国内での QSAR・リードアクロス研究の法規制への導入の促進及び活用に関する戦略の開発
- 2) リスク評価におけるエピジェネティック解析やマルチオミクスの活用に関する戦略の開発
- 3) 毒性発現メカニズムを考慮した種間外挿など毒性予測手法の開発に関する研究
- 4) 開発された種々の予測モデルについて、特徴や予測精度評価に関する研究