

令和7年度
食品安全確保総合調査

リスク評価における新しい評価手法の現状と
必要性に関するヒアリング等の調査

調査報告書

令和8年3月

一般財団法人 化学物質評価研究機構

目次

調査の概要.....	i
1. 調査の目的及び調査方法.....	1
1.1. 調査の背景及び目的.....	1
1.2. 調査方法.....	1
2. 検討会の設置及び運営.....	4
2.1. 検討会メンバー.....	4
2.2. 検討会での検討事項及び検討結果.....	5
3. 資料の収集及び整理等.....	6
3.1. 資料収集手順の方針策定.....	6
3.2. 資料の収集・整理の結果.....	9
4. 専門家ヒアリング.....	32
4.1. 専門家ヒアリングの実施.....	32
4.2. 専門家ヒアリングの結果.....	34
5. 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けて.....	35
5.1. 食品健康影響評価において新しい評価手法を使い得る場面.....	35
5.2. 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題等.....	44
6. 略語一覧.....	48
7. 引用文献.....	51
添付資料-1 収集した資料の要約	
添付資料-2 NAMs の手法を用いた化学物質のリスク評価の事例 (詳細調査結果)	
添付資料-3 プレゼンテーション資料及び補足資料	
添付資料-4 専門家ヒアリング報告書	
別添資料-1 収集した資料の全文	
別添資料-2 専門家ヒアリングの議事録	

調査の概要

近年、リスク評価の精緻化等を目指した新しいアプローチによる評価法、従来法の代替手法の更なる開発及び活用等、New Approach Methodologies (NAMs) の導入について世界的に活発な議論がなされており、食品安全委員会においても、新しい評価手法への対応の方向性についての検討が開始されることとなった。本調査では、今後、食品安全委員会の評価技術企画ワーキンググループにおいて新しい評価手法への対応の方向性を議論する土台とし、さらに今後の食品健康影響評価に役立てることを目的とし、現状において国内外で検討されている新しい評価手法の調査、食品安全委員会専門委員等へのヒアリングを実施し、食品健康影響評価において新しい評価手法を使い得る場面を見出し整理した。

国内外で検討されている新しい評価手法の調査では、OECD等の国際評価機関等におけるNAMsの開発動向とともにNAMsを用いた化学物質のリスク評価事例の収集を行い、どのようなNAMsがどのような目的で利用されているかについてリスク評価への活用状況も併せて整理した。食品安全委員会専門委員等へのヒアリングでは、食品安全委員会専門委員、国内研究機関の専門家、化粧品業界に所属する専門家を含む30名を対象に、NAMsを用いた評価の経験、NAMsの活用への期待及び課題等についての意見収集を行い、ヒアリング報告書としてとりまとめた。

国際評価機関等におけるNAMsの開発動向の調査では、発達神経毒性評価のための*in vitro*試験バッテリーをはじめ、免疫毒性、甲状腺への影響等において*in vitro*評価系の開発が進められていることが確認された。リスク評価事例の調査でもこれらの*in vitro*試験が利用されていることが確認されたほか、(定量的)構造活性相関((Q)SAR)や生理学的動力学(PBK)モデルを含む*in silico*、*in vitro*、オミクス解析等をリードアクロスやWeight of Evidence (WoE)に組み込んだ事例が複数あり、NAMsデータを用いたリスク評価の精緻化の可能性が示された。ヒアリングで得られた情報では、全身影響に関する動物試験の代替は現段階では困難であるとの見解、NAMsを活用した評価の妥当性等の検討が必要である等の課題が指摘された一方、メカニズム情報の補強等の目的でのNAMs利用への期待も示された。また、NAMsに関する理解を深める情報発信等の取組みの重要性も指摘された。

NAMsの開発動向及びNAMsを用いた化学物質のリスク評価事例の解析結果、及び専門家ヒアリングで得られた情報に基づき、食品健康影響評価においてNAMsを使い得る場面について、評価分野別に毒性エンドポイント等とNAMsの手法を挙げて整理した。さらに、NAMsの活用に向けた課題の整理を行い、短期・中長期的な対応策の提案を行った。

1. 調査の目的及び調査方法

1.1. 調査の背景及び目的

食品安全の分野では従来、主に実験動物を用いた毒性試験によりリスク評価を行ってきた。一方、アニマルウェルフェアや「3R の原則」といった時流の中で、リスク評価の精緻化等を目指した新しいアプローチによる評価法、従来法の代替手法の更なる開発及び活用等、New Approach Methodologies (NAMs) の導入について世界的に活発な議論がなされている。例えば、米国 EPA により提唱され、OECD によって開発が進められている Adverse Outcome Pathways (AOP) の考え方や、OECD における *in vivo*、*in vitro* 及び *in silico* 手法等、利用可能なあらゆる情報を統合してリスク評価に利用する Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) の取組などがある。

食品安全委員会においても、令和 5 年 9 月に開催した 20 周年記念シンポジウムや令和 6 年 12 月に開催した「新たな評価手法 (NAMs) を活用した総合的評価 (IATA) の概念と海外での実践」と題した海外専門家を招へいしたシンポジウムにおいて、新しい評価手法の重要性や国際的調和の必要性を認識した。また、令和 6 年 8 月に開催した評価技術企画ワーキンググループにおいて、食品健康影響評価に関して長期的な課題を整理するとともに、新しい評価手法への対応の方向性についての検討を開始することとなった。

本調査では、今後、評価技術企画ワーキンググループにおいて新しい評価手法への対応の方向性を議論する土台とし、さらに今後の食品健康影響評価に役立てることを目的とし、現状において国内外で検討されている新しい評価手法の調査、食品安全委員会専門委員等へのヒアリングを実施し、食品健康影響評価において新しい評価手法を使い得る場面を見出し整理した。

1.2. 調査方法

本調査では、以下に示す (1) ~ (3) を実施した。

(1) 検討会の設置及び運営

本調査を的確に実施するため、新しい評価手法に関する専門の知見を有する有識者からなる検討会 (以下「検討会」) を設置し、以下に示す (2) 国際機関等における評価事例等の収集及び整理等及び (3) ヒアリングの実施について有識者から助言を得た。

有識者は、内閣府食品安全委員会事務局 (以下「事務局」) とあらかじめ協議の上、評価技術企画ワーキンググループの専門委員 3 名 (座長を含む) 及び食品のり

スク評価についての知見を有する有識者5名(合計8名)を選定した。

(2) 国際機関等における評価事例等の収集及び整理等

1) 資料収集の手順の方針の策定

国際機関、各国規制当局、国際的なNPO機関等による化学物質のリスク評価において、従来の動物試験を用いた毒性評価以外の手法(即ち、従来の動物試験によるデータでは足りない又はデータが無いもので知見を補おうとして実施される手法又はより精度を上げるために実施される手法)を用いて化学物質のリスク評価を実施した事例、実施を試みた事例及び実施に向けて検討中の事例を収集した。資料収集にあたり、系統的に実施できるよう、その手順の方針(検索に使用するデータベース/ウェブサイト、検索キーワード、資料の包含/除外理由等)を定めた。方針を定めるに当たり、(1)で設置した検討会の有識者に意見を求め、聴取した意見を反映した。

2) 整理表の作成

1)の手順に従い資料を収集し、リスク評価への活用状況の情報とともに、どのような手法がどのような場面でどのように使用できるか等を系統立てて整理し、整理表にまとめた。また、収集した資料について、簡単な要約を作成した。

3) プレゼンテーション用資料の作成

2)で整理した内容について、(3)ヒアリングで使用するためのプレゼンテーション用資料を作成した。

(3) ヒアリングの実施

1) ヒアリング対象者の選定

(2)で収集した資料の内容を考慮した上で、事務局担当官とあらかじめ協議し、ヒアリング対象者を選定した。選定に当たっては、化学物質のリスク評価についての知見を有する、以下の専門家を含めた。

- ・ 事務局が指定する14の食品安全委員会専門調査会及びワーキンググループ(以下「専門調査会等」という。)の座長及び座長から推薦のあった専門委員1名以上。
- ・ 化学物質のリスク評価に関わる国内の研究機関(国立研究開発法人国立環境研究所、独立行政法人製品評価技術基盤機構、特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム)においてリスク評価の実務経験又はリスク評価の研究等に携わった経験がある者3名。
- ・ 化粧品業界の団体等において、Next Generation Risk Assessment (NGRA)の検討を進めている者1名。

2) ヒアリングの実施

ヒアリングは、評価技術企画ワーキンググループ座長を含む検討会の有識者2名をインタビュアーとし、Web形式で実施した。ヒアリングを行う際に、上記(2)3)で作成したプレゼンテーション用資料を用いて、ヒアリング対象者に対して15分程度のプレゼンテーションを行った。以下を含む内容についてヒアリングを行い、聞き取った内容をまとめるとともに、食品健康影響評価において新しい評価手法を使い得る場面や課題等についてまとめ、それらの報告書を作成した。ヒアリングの報告書については、(1)で設置した検討会の有識者から意見を聴取し、それらの意見を踏まえて推敲を行った。

- ・ これまで及び現在の食品健康影響評価の評価方法の概要。
- ・ これまでの食品健康影響評価の審議及び現在審議中の食品健康影響評価において、評価が困難であった事例の有無。事例があった場合、その概要、原因及びその影響の程度等。
- ・ これまでの食品健康影響評価の審議及び現在審議中の食品健康影響評価において、新たな評価手法を採用した又は採用を検討した事例の有無。事例があった場合、その概要及び影響の程度等。
- ・ プレゼンテーションを踏まえ、今後の食品健康影響評価における新しい評価手法についての必要性、新しい評価手法を採用する場合の受け入れ可能性及び受け入れ可能な不確実性の程度等。
- ・ その他、新しい評価手法についての知見、新しい評価手法の必要性についての見解(新しい評価手法が採用された場合の懸念点、期待する点等を含む)等。

2. 検討会の設置及び運営

1.2. 調査方法に記載した(2)国際機関等における評価事例等の収集及び整理等及び(3)ヒアリングを的確に実施するため、検討会を設置し、調査実施期間中に3回の検討会を開催した。

2.1. 検討会メンバー

検討会メンバーを表 2-1 に示す。座長については、第1回検討会において広瀬委員に決定された。

表 2-1 検討会メンバー

氏名	所属
青木 康展	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康領域 名誉研究員
赤堀 有美	(一財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 研究企画部 次長 (食品安全委員会評価技術企画 WG 専門委員)
石田 誠一	学校法人君が淵学園 崇城大学 教授
小野 敦	国立大学法人 岡山大学 教授
小島 肇	山陽小野田市立山口東京理科大学 工学部 医薬工学科 教授
広瀬 明彦 (座長)	(一財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 技術顧問 (食品安全委員会評価技術企画 WG 座長)
増村 健一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 部長
山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 部長 (食品安全委員会評価技術企画 WG 専門委員)

(五十音順、敬称略)

2.2. 検討会での検討事項及び検討結果

第1回～第3回検討会の検討事項及び検討結果を表2-2に示す。

表 2-2 検討会の検討事項及び検討結果

検討会	検討事項	検討結果
第1回検討会 (2025年8月20日) 対面及びオンライン のハイブリット形式	<ul style="list-style-type: none">・座長選出・本調査の概要説明・プレゼンテーション資料の構成の検討・資料収集手順の方針策定・事前アンケート内容の検討	<ul style="list-style-type: none">● 座長選出 (広瀬委員)● プレゼンテーション資料の構成決定● 収集対象とする資料、情報の整理方法の決定● 事前アンケート内容の決定
第2回検討会 (2025年11月5日) 対面及びオンライン のハイブリット形式	<ul style="list-style-type: none">・事前アンケート結果の確認・ヒアリング項目 (案) の確認・プレゼンテーション資料 (案) の確認・補足資料 NAMsの概要 (案) の確認	<ul style="list-style-type: none">● ヒアリング項目の決定● プレゼンテーション資料の修正方針の決定● 補足資料の修正方針の決定
第3回検討会 (2026年3月4～13日) メールによる審議	<ul style="list-style-type: none">・ヒアリング報告書の推敲	<ul style="list-style-type: none">● ヒアリング報告書の推敲

3. 資料の収集及び整理等

3.1. 資料収集手順の方針策定

3.1.1. 国際機関等の評価動向等に関する資料の収集

国際機関等における評価事例等の収集に先立ち、新たな評価手法 (NAMs) の開発及び利用状況を把握する目的で、以下の調査を行った。

(1) OECD テストガイドライン (TG) 等の開発状況

NAMs に相当する試験法 (*in chemico*¹, *in vitro* 試験法あるいは *in vitro* 試験法等を組合せた手法) に関連する OECD テストガイドライン (TG) や評価手法の開発状況について、下記のウェブサイト及び資料を対象に調査した。

- ヒト健康影響に関わる OECD テストガイドライン (TG)
https://www.oecd.org/en/publications/serials/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4_g1gha298.html
- OECD Series on Testing and Assessment のうち、Detailed Review Paper (DRP)²が作成されたもの及び現段階で OECD TG 未整備の試験の開発に関する情報
<https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/testing-of-chemicals/publications-on-testing-and-assessment-of-chemicals.html>
- OECD (2025) Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation
https://www.oecd.org/en/publications/guideline-no-497-defined-approaches-on-skin-sensitisation_b92879a4-en.html
- OECD (2025) Principles of quantitative *in vitro* to *in vivo* extrapolation (QIVIVE)
- As example applied to the DNT IVB. Series on Testing and Assessment No 411.
[https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2025\)9/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2025)9/en/pdf)

(2) 医薬品分野における NAMs 活用状況

第 1 回検討会における有識者の助言を踏まえ、NAMs の現状理解のために、NAMs が積極的に利用されている医薬品分野における活用状況を調査した。調査対象は、調査時点で最新の動向が記載された下記の文書とした。

- EMA (2025) New Approach Methodologies EU-IN Horizon Scanning Report

¹ 細胞や動物を使わず、化学反応レベル (化学物質と反応分子との結合) で評価する方法。

² DRP は OECD が新たな試験法やガイダンスを作成する前段階として科学的知見を整理する目的で作成する文書であり、作成対象となった試験法等は今後新たな試験法等が整備される可能性がある。

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/new-approach-methodologies-eu-horizon-scanning-report_en.pdf

- FDA (2025) Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies

<https://www.fda.gov/media/186092/download?attachment>

3.1.2. NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例の収集

国際機関等における NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例の収集を行った。収集対象は、「国際機関、各国規制当局、国際的な NPO 機関等による化学物質のリスク評価において、従来の動物試験を用いた毒性評価以外の手法（即ち、従来の動物試験によるデータでは足りない又はデータが無いもので知見を補おうとして実施される手法又はより精度を上げるために実施される手法）を用いて化学物質のリスク評価を実施した事例、実施を試みた事例及び実施に向けて検討中の事例」とし、表 3-1 に示す情報源及び包含／除外条件に従って資料を収集した。収集した資料について、収集資料一覧及び収集した資料の要約を作成した。

表 3-1 リスク評価事例の収集対象情報源と包含／除外条件

情報源	情報源	包含条件	除外条件
国際機関等のウェブサイト	経済協力開発機構 (OECD) ・ OECD IATA Case Studies Project < https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/assessment-of-chemicals/integrated-approaches-to-testing-and-assessment.html >	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2020 年以降に発行されたケーススタディのうちヒト健康影響評価を目的としたもの ・ 複数の NAMs を組み合わせたケーススタディ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 局所毒性評価に関するケーススタディ
	欧州化学物質リスク評価パートナーシップ (PARC) < https://www.eu-parc.eu/scientific-publications > < https://www.eu-parc.eu/deliverables >	<ul style="list-style-type: none"> ・ 次世代リスク評価 (NGRA) 及び NAMs に関する成果物のうちタイトル又は要約に以下のキーワードを含む資料: “NAMs”, “New Approach Methodologies”, “New Approach Methods” ・ 複数の NAMs を組み合わせたケーススタディ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単一の試験法開発に関する報告 ・ 局所毒性評価に関するケーススタディ
	動物実験代替戦略クラスター (ASPIS) ONTOX、RISK-HUNT3R のプロジェクト < https://aspis-cluster.eu/ >	<ul style="list-style-type: none"> ・ プロジェクト成果物のうちタイトル又は要約に以下のキーワードを含む資料: “NAMs”, “New Approach Methodologies”, “New Approach Methods” ・ 複数の NAMs を組み合わせたケーススタディ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単一の試験法開発に関する報告 ・ 局所毒性評価に関するケーススタディ
文献データベース	PubMed < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ >	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2025 年に公表された文献 (～2025 年 6 月末) ・ 検索キーワード: “NAMs”, “New Approach Methodologies”, “New Approach Methods” ・ 複数の NAMs を組み合わせたケーススタディ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単一の試験法開発に関する報告 ・ 局所毒性評価に関するケーススタディ

3.2. 資料の収集・整理の結果

3.2.1. 国際機関等の評価動向等に関する情報整理

(1) OECD TG 等の開発状況

(1)-1) NAMs に関連する OECD TG の開発状況

食品健康影響評価に関連のあるヒト健康影響評価に関わる従来の動物試験を用いた評価以外の手法として、OECD において TG 化済みの NAMs 相当の手法 (*in chemico*, *in vitro* あるいは *in vitro* 試験法等を組合せた手法)、OECD の Series on Testing and Assessment でガイダンス等が作成されている手法、今後 TG 化あるいはガイダンス等が作成される可能性がある手法について表 3-2 に整理した³。今後 TG あるいはガイダンス等が作成される可能性については、Detailed Review Paper (DRP) の有無に基づき判断した。

OECD では、食品健康影響評価に関連のある TG として、従来から用いられている変異原性/遺伝毒性に関する *in vitro* 試験の他、免疫毒性に関連する機序 (IL-2)、内分泌かく乱作用 ((抗)エストロゲン作用、(抗)アンドロゲン作用、性ホルモン生合成) に関する TG が整備されている。また、TG 化されていないものの、検証済の *in vitro* 試験を活用した急性毒性及び発がん性 (形質転換試験) 評価に関するガイダンス文書、生理学的動力学 (Physiologically Based Kinetic: PBK) モデルに関するガイダンス文書が整備されている。この他、変異原性の小規模試験、免疫抑制、甲状腺への影響評価に関する取り組みが進められている状況を確認した。

³ 局所毒性 (刺激性、感作性) 以外を整理対象とした。

表 3-2 食品健康影響評価に関連のある NAMs 相当の手法の OECD TG 化に関する動向等

毒性エンドポイント等	TG 化済み又は検証済の手法	開発動向等
急性毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ (検証済) Cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests ■ (検証済) 3T3 neutral red uptake cytotoxicity assay for acute oral toxicity testing 	<ul style="list-style-type: none"> • 初回投与量設定試験として OECD ガイダンス文書 No. 129⁴が作成されている。 • 急性経口毒性の予測については Balb/3T3 細胞を用いるニューラルレッド取込みによる細胞毒性試験について ECVAM が 2013 年に提言を出している⁵。
変異原性/遺伝毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test ■ Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test ■ Test No. 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes ■ Test No. 479: Genetic Toxicology: In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells ■ Test No. 482: Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in vitro ■ Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test ■ Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene 	<ul style="list-style-type: none"> • 2022 年に変異原性の小規模試験の性能評価に関する DRP が作成され、潜在的に既存試験を代替し得る可能性がある⁶とされた。今後、小規模化された変異原性試験が TG 化される可能性がある。
発がん性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 形質転換試験 <ul style="list-style-type: none"> • (検証済) Syrian Hamster Embryo (SHE) cell transformation assay • (検証済) Bhas 42 assay 	<ul style="list-style-type: none"> • 形質転換試験については 2007 年に DRP が作成され、その後 SHE assay は 2015 年⁷、Bhas42 assay は 2017 年⁸にそれぞれ OECD のガイダンス文書が作成されている。
発達神経毒性 (DNT)	—	<ul style="list-style-type: none"> • DNT については、現在 <i>in vitro</i> 試験バッテリー (<i>in vitro</i> testing battery: IVB) の開発が進められており、近年、複数の OECD 文書が出されている^{9,10,11}。

⁴ OECD (2009) Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests. Series on Testing and Assessment No. 129

⁵ EC (2023) EURL ECVAM Recommendation on the 3T3 Neutral Red Uptake Cytotoxicity Assay for Acute Oral Toxicity Testing

⁶ OECD (2022) Detailed Review Paper on the miniaturised versions of the bacterial reverse gene mutation test. Series on Testing and Assessment No. 358

⁷ OECD (2015) Guidance document on the in vitro Syrian Hamster Embryo (SHE) cell transformation assay. Series on Testing & Assessment No. 214

⁸ OECD (2017) Guidance document on the in vitro BHAS 42 cell transformation assay. Series on Testing & Assessment No. 231

⁹ OECD (2023) Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In-Vitro Testing Battery. Series on Testing and Assessment No. 377

¹⁰ OECD (2025) Principles of quantitative in vitro to in vivo extrapolation (QIVIVE) - As example applied to the DNT IVB Series on Testing and Assessment No 411

¹¹ OECD (2025) Workshop Proceedings on Critical Innovations in pesticides safety testing and chemical risk assessment for developmental neurotoxicity (DNT) Series on Testing and Assessment No 412

毒性エンドポイント等	TG 化済み又は検証済の手法	開発動向等
免疫毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ Test No. 444A: In Vitro Immunotoxicity: IL-2 Luc and IL-2 Luc LTT Assays 	<ul style="list-style-type: none"> • 2022 年に免疫抑制を対象とした <i>in vitro</i> を用いた段階的の評価に関する DRP が作成されており¹²、今後、免疫抑制を対象とした <i>in vitro</i> 等を組合せた評価法が開発される可能性がある。
内分泌かく乱作用	<ul style="list-style-type: none"> ■ Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists ■ Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay ■ Test No. 457: BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists ■ Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals ■ Test No. 493: Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity 	<ul style="list-style-type: none"> • 試験法が TG 化されていない内分泌かく乱作用関連の DRP として、2006 年に甲状腺ホルモンのかく乱に関する DRP¹³、2014 年には <i>in vitro</i> 及び <i>ex vivo</i> による甲状腺試験の DRP¹⁴が作成されている。 • さらに 2022 年に甲状腺かく乱に関する特性を検証・評価する化学物質の方法論に関する専門家グループが設立され、2024 年に個別甲状腺 <i>in vitro</i> アッセイの検証状況が評価された文書が公表された¹⁵。今後、こうした試験法及び組み合わせた評価手法が開発される可能性がある。
ADME	<ul style="list-style-type: none"> ■ Test No. 428: Skin Absorption: <i>In Vitro</i> Method 	<ul style="list-style-type: none"> • 2021 年に PBK モデルの特性評価、検証及び報告に関する OECD ガイダンス文書が作成された¹⁶。

¹² OECD (2022) Detailed Review Paper on in vitro test addressing immunotoxicity with a focus on immunosuppression. Series on Testing and Assessment No. 360.

¹³ OECD (2006) Detailed Review Paper on thyroid hormone disruption assays. Series on Testing and Assessment No. 57

¹⁴ OECD (2014) New Scoping Document on in vitro and ex vivo assays for the identification of modulators of thyroid hormone signalling

¹⁵ OECD (2024) Thyroid in vitro methods: assessment reports by the thyroid disruption methods expert group. Series on Testing and Assessment No. 403

¹⁶ OECD (2021) Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes. Series on Testing and Assessment No. 331.

(1)-2) Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)

OECD では、化学物質の安全性評価において、*in silico*、*in vitro*、*in vivo* 等の多様なデータを統合して評価する必要性を認識し、NAMs を取込むことによる動物試験の削減、メカニズムに基づく評価の実現、さらには専門家判断の体系化等を目指し、統合的アプローチによる試験・評価 (Integrated Approaches to Testing and Assessment: IATA) を開発してきた。

IATA は、化学物質のハザードの特定 (hazard identification)、ハザードの特性評価 (hazard characterisation)、及び／又は安全性評価のための複数の情報に基づくアプローチであり、*in silico*、グループピング及びリードアクロス、*in chemico*、*in vitro*、*ex vivo*、*in vivo*、オミクス、疫学データ等の情報が含まれる。IATA は、情報の統合 (Weight of Evidence (WoE) アプローチ)、必要なデータの特定・生成及び不確実性評価を含む枠組みで、最終的に規制目的に適した結論を提示するためのものである (OECD, 2016)。

OECD は 2015 年から OECD IATA Case Studies Project を開始した。このプロジェクトは、規制目的に適したケーススタディを作成して IATA の利用経験を蓄積することで NAMs を用いる際の共通理解を形成し、ケーススタディから得られる考察からガイダンスを得ることを目的としたものである (OECD IATA Case Studies Project で実施されたケーススタディの一部について、「3.1.2. NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例」で整理)。

(1)-3) Defined Approach

IATA の中でも、定義されたアプローチ (Defined Approach: DA) は、定義された一連の方法 (*in silico*、*in chemico*、*in vitro* データ等) を一定の組合せで使用し、定義されたデータ解釈手順 (Data Interpretation Procedure: DIP) (数学モデル、ルールベースのアプローチ等) に基づく「専門家判断を必要としない評価手法」とされる。

OECD では、DA に基づく初めてのガイドラインとして、2021 年 6 月に皮膚感作評価に関する DA のガイドライン No. 497 (Guideline on Defined Approaches on Skin Sensitisation: DASS) (2025 年 6 月に改訂 (OECD, 2025a)) を公表した。

DA の概要説明のため、以下に DASS の詳細を示す。

DASS では、タンパク質への共有結合を起点とする皮膚感作性の AOP に基づき (図 3-1)、AOP に含まれる Key Event (KE) (①タンパク質との共有結合 (KE1)、②角化細胞の活性化 (KE2)、③樹状細胞の活性化(KE3)) に対応した *in chemico* あるいは *in vitro* 試験が OECD で TG 化され、用いられている。これらの KE 毎の TG には複数の試験法が収載されている。また、DASS には特定の *in silico* 手法も含められ、評価に活用されている (OECD, 2025a)。

<関連する OECD TG>

KE1: Test No. 442C: *In Chemico* Skin Sensitisation: Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins

KE2: Test No. 442D: *In Vitro* Skin Sensitisation: Assays addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Keratinocyte activation

KE3: Test No. 442E: *In Vitro* Skin Sensitisation: *In Vitro* Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation

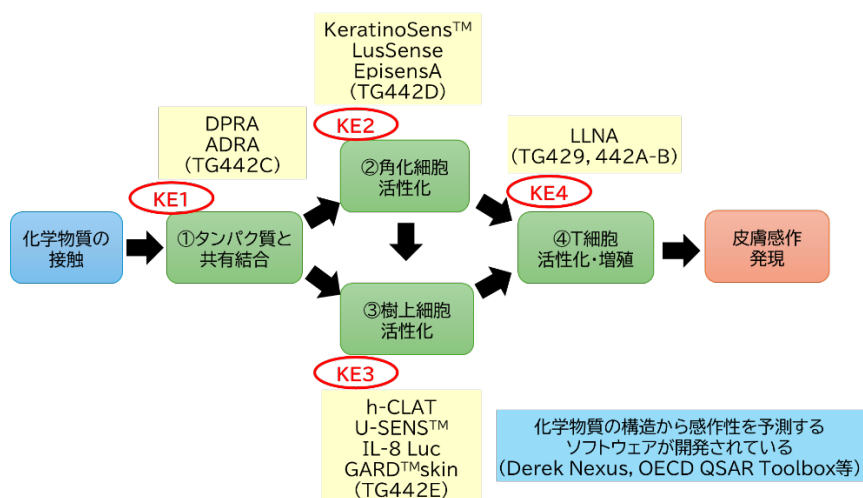


図 3-1 皮膚感作性の AOP 及び KE に対応した皮膚感作性代替法

DPRA: Direct Peptide Reactivity Assay (*in chemico* 手法)

ADRA: Amino acid Derivative Reactivity Assay (*in chemico* 手法)

LLNA : Local Lymph Node Assay (マウスを用いる *in vivo* の皮膚感作性試験).

ガイドライン No. 497 には現在、3 種類の DA が収載されており、適用する DA の種類によって、得られる結果が異なる (表 3-3)。例として、「2 out of 3」アプローチでは、*in chemico* による KE1、*in vitro* による KE2 及び KE3 のデータに基づき、図 3-2 に示す決定樹を用いて皮膚感作性の有無を判定する。

OECD TG 化された DA として、皮膚感作性に関する DASS の他に、眼腐食性/眼刺激性のための OECD TG No. 467 (Defined Approaches for serious eye damage and eye irritation) がある (OECD, 2025b)。このように、まだ局所毒性のみではあるが、*in silico*、*in chemico*、*in vitro* の結果を組合せた DA による評価が OECD の評価法に組み込まれている。

表 3-3 DASS に定義されている皮膚感作性の組合せ評価の種類 (OECD, 2025a)

DA の種類 (下記は呼称)	使用される試験法・ <i>in silico</i> ツール (異なる KE の試験法を組合せる)	得られる結果
Part I 2 out of 3	KE1: (<i>in chemico</i>) ADRA, DRDA KE2: (<i>in vitro</i>) KeratinoSens™, LuSens 又は EpiSensA KE3: (<i>in vitro</i>) h-CLAT, GARD™skin, IL-8 Luc 又は U-SENS™	・ハザードの特定 (皮膚感作性の有無)
Part II Integrated Testing Strategy (ITS)	KE1: (<i>in chemico</i>) ADRA, DRDA KE3: (<i>in vitro</i>) h-CLAT, GARD™skin, IL-8 Luc 又は U-SENS™ <i>In silico</i> : Derek Nexus, OECD QSAR Toolbox	・ハザードの特定 (皮膚感作性の有無) ・感作性強度分類を含む GHS 分類
Part III SARA-ICE	SARA-ICE 入力情報として利用可能なデータ: KE1: (<i>in chemico</i>) DPRA, kinetic DPRA KE2: (<i>in vitro</i>) KeratinoSens™ KE3: (<i>in vitro</i>) h-CLAT, U-SENS™ KE4/Adverse Outcome: (<i>in vivo</i>): LLNA/HPPT	・定量的な Point of Departure (PoD) の設定

DPRA: Direct Peptide Reactivity Assay, ADRA: Amino acid Derivative Reactivity Assay, LLNA : Local Lymph Node Assay (マウスを用いる *in vivo* の皮膚感作性試験), HPPT: Human Predictive Patch Test

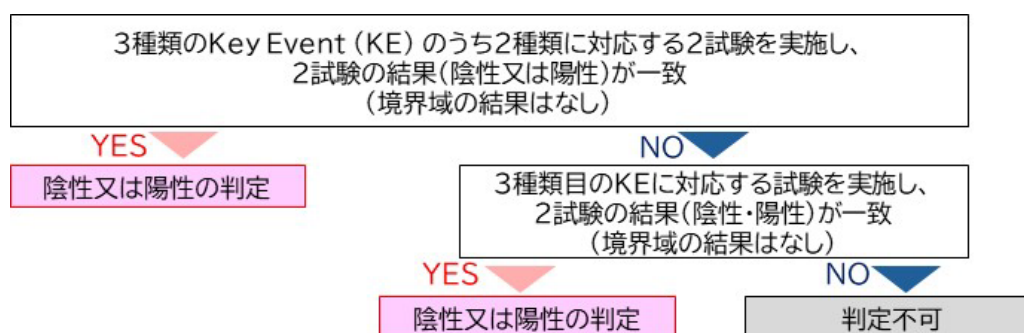


図 3-2 「2 out of 3」の決定樹

(1)-4) Quantitative *in vitro* to *in vivo* extrapolation (QIVIVE) に関するガイダンス文書

IATA 等の手法に基づき、*in vitro* 試験データからリスク評価に用いる Point of Departure (POD) を求めるには、*in vitro* 試験における POD (*in vitro* POD) を決定し、その試験で得られた反作用量 (最小活性濃度等) に基づいて、ヒトの外部ばく露量を推定する必要がある。この過程が Quantitative *in vitro* to *in vivo* extrapolation (QIVIVE) であり、この中で PBK モデル (又はその他の外部ばく露量と内部ばく露量の相関性を確立できる定量的ツール) を使用し、*in vitro* 濃度と同等の標的組織又は血漿中濃度に到達する外部ばく露量を推定する。

現在 OECD では、発達神経毒性 (DNT) を評価するための *in vitro* 試験バッテリー (IVB) の開発が行われており、*in vitro* 試験結果から POD を設定するために用いられる QIVIVE について、その原則と手順に関するガイダンス文書が公表された (OECD, 2025c)。このガイダンス文書では、DNT IVB のデータを評価に組み込むことを目的と

し、PBK モデルを利用し *in vitro* 濃度を *in vivo* のばく露量に変換するプロセスに焦点が当てられている。

以下に、OECD ガイダンス文書 (OECD, 2025c) に基づく QIVIVE の流れ (① Reverse dosimetry/Forward dosimetry の検討、② *in vitro* POD の選択、③ *in vivo* 試験に対応する *in vivo* の内部濃度指標の特定、④ 段階的な PBK モデルの適用) と考慮すべき点について概説する。

① Reverse dosimetry/Forward dosimetry の検討

QIVIVE における外部ばく露量と内部ばく露量の外挿をする場合、以下に示す 2 種類の方法がある (図 3-3)。

- ・ Reverse dosimetry (図 3-3 (1A)) : *in vitro* 濃度 → 内部濃度 → 外部ばく露量
- ・ Forward dosimetry (図 3-3 (1B)) : 外部ばく露量 → 内部濃度 → *in vitro* 濃度と比較

Reverse dosimetry では、*in vitro* 試験で得られた用量 (*in vitro* POD) を出発点とし、対応する外部ばく露量を逆算する。一般的に PBK モデルを用いて、体内濃度 (血漿や組織) から外部ばく露量 (mg/kg/day) を推定する。一方、Forward dosimetry は、外部ばく露量 (例：製品からの摂取量) を出発点とし、PBK モデルを用いて体内濃度を予測する。

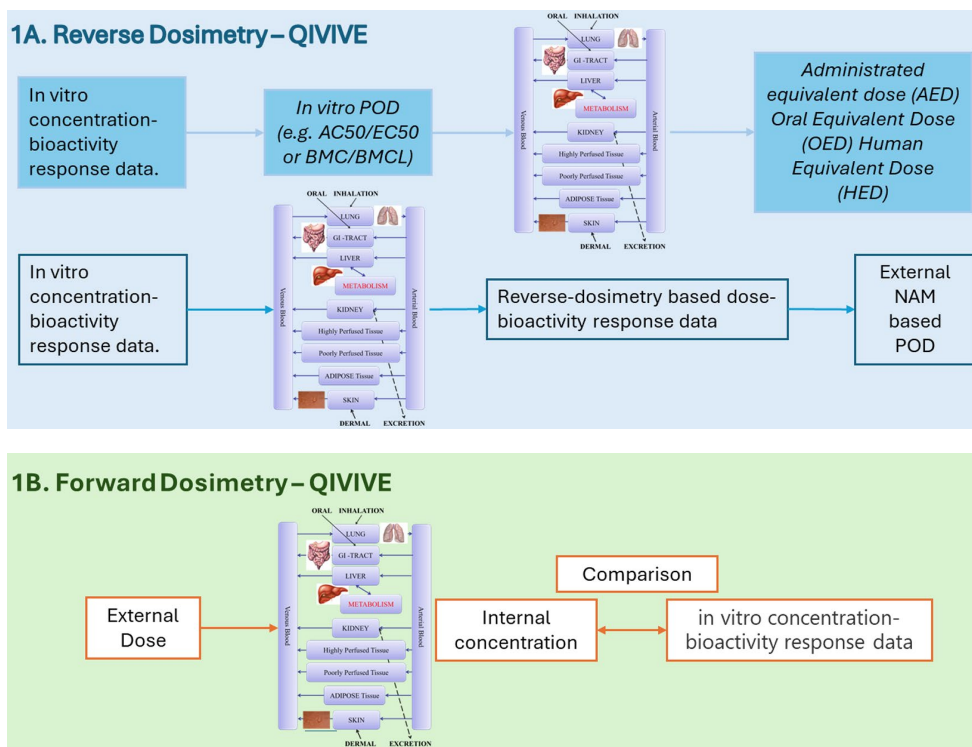


図 3-3 QIVIVE における Reverse dosimetry (1A) 及び Forward dosimetry (1B) (OECD, 2025c)

② *In vitro* POD の選択

In vitro POD の例として、ベンチマーク濃度 (BMC) アプローチ、半最大活性濃度 (half maximal activity concentration: AC₅₀)、カットオフ活性濃度 (activity concentration at cutoff: ACC) 等がある。評価目的に応じた *in vitro* POD を選択し、その選択理由に関して説明する必要がある。*In vitro* POD を選択する際、試験濃度と生物学的に有効な濃度 (通常は遊離濃度又は細胞内濃度) との間に潜在的な乖離があることを考慮する必要がある。この乖離は、試験に用いるプラスチックへの非特異的移行性、培地成分への結合、細胞膜脂質やタンパク質への結合、蒸発、代謝等により生じ得る。

③ *In vitro* 試験に対応する *in vivo* の内部濃度指標の特定

In vitro 試験に対応する *in vivo* の内部濃度指標には、平均濃度、ピーク濃度、定常状態における平均濃度 (又は曲線下面積 (AUC)) 等がある。評価対象物質について活性を有する形態 (親物質又は代謝物) が不明な場合、親物質と主要代謝物の両方を試験するか、*in silico* 予測と *in vitro* 試験法を組み合わせることで代謝物を特定することが推奨されている。

DNT の評価では、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を通過して発達段階の脳に到達する化学物質濃度が重要な指標となるが、ヒトの脳内濃度は測定できず、脳内濃度は BBB 透過性、タンパク質結合性、代謝、ばく露経路等の要因が影響するため、正確な予測は難しい。このため、母体血漿中の遊離濃度を、発達段階における脳内濃度の実用的かつ保守的な代替指標として用いることが推奨されている。また、胎児や授乳中の乳児へのばく露評価では、胎盤や母乳を介した化学物質の移行を考慮する必要がある。胎盤移行性は、評価対象物質の物理化学的性質、タンパク質結合性、母体と胎児の生理的な変化等が影響する。特に胎盤は代謝機能があり、母体及び胎児に影響を与える可能性がある。これらの複雑な要因を評価するには、*in vitro* 試験、*ex vivo* 灌流法、動物試験、PBK モデル等の統合的アプローチが有用である。

④ 段階的な PBK モデルの適用

PBK モデルは、化学物質の体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄) を予測する数理モデルであり、Reverse dosimetry による QIVIVE 解析においては、*in vitro* 濃度を外部ばく露量に外挿するために用いられる。PBK モデルの構築には、生理学的・解剖学的パラメータ (心拍出量、組織容積、組織血流量) 及び化学物質固有のパラメータ (吸収定数、血漿タンパク結合率、組織/血漿分配係数、代謝速度、消失速度定数等) が用いられ、これらのデータの有無や精度に応じて PBK モデルの複雑性を段階的に調整するアプローチが推奨されている。より高次のモデルが本質的に優れているわけではなく、全ての評価目的において必須ではないことから、データが限られている場合、Tier 0 又は Tier 1 モデルが好ましいとされている。

Tier 0 : 限られたコンパートメント構造に基づく簡易モデルであり、既存の文献値や

定型的なパラメータを用いて構築される。迅速な解析が可能であることから、スクリーニングや初期評価に適しており、一般的に保守的 (過大評価傾向) であるとされる。

Tier 1 : 評価対象物質及び代謝物の動態予測、非線形 ADME 予測、標的組織濃度の予測等に対応するため、追加のコンパートメントや複雑性を導入したモデル。主要な生理学的・薬物動態プロセスのパラメータ化及びモデル性能評価のための追加データが必要となる。DNT 評価においては、Tier 0 又は Tier 1 モデルで予測された母体血漿濃度は、胎児又は乳児の血漿濃度の保守的な代替指標として十分である可能性が高いとされる。

Tier 2 : Tier 1 のモデルをベースとして、妊娠期及び授乳期の生理学的構成要素を追加した PBK モデルで、胎児における濃度及び乳児における濃度を予測する。Tier 2 モデルの構築には、動物試験から得られた濃度-時間プロファイル等の詳細なデータを必要とするが、こうしたデータの入手困難である場合が多く、その複雑性からモデル開発は困難とされる。

(2) NAMs が積極的に利用されている医薬品分野における NAMs の活用状況

(2)-1) 医薬品規制調和国際会議 (ICH) における NAMs 導入状況

医薬品分野においては、医薬品規制調和国際会議 (ICH) から、3R 原則に基づく動物使用削減、安全で倫理的な医薬品開発を促進することを目指した「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス (ICH M3(R2))」が 2009 年に公表されている (ICH, 2009)。こうした状況のもと、ICH ガイドラインでは以下の分野で NAMs と考えられる手法が導入されている (表 3-4)。

表 3-4 ICH ガイドラインに導入されている NAMs の例

評価項目 / ICH ガイドライン	導入されている NAMs
がん原性 / ICH S1B (1997) ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • WoE 評価
発生毒性 (形態異常又は 胚・胎児致死性) / ICH S5(R3) (2020) ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • WoE 評価 • <i>in vitro</i>、<i>ex vivo</i> や非哺乳類を用いた <i>in vivo</i> 試験 (スクリーニングや毒性メカニズムの理解に活用可能。適格性が確認された方法の場合は、従来の <i>in vivo</i> 試験の実施を延期又は代替する可能性がある) ※特定の試験法の記載はないが、適格性を判断するための物質リストがある
光安全性 / ICH S10 (2013) ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • ROS アッセイ • OECD TG432 : マウス由来 Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いたニューラルレッド取込み光毒性試験 • 再構築ヒト皮膚モデルを用いた試験 ※個々の試験を単独で用いるのではなく、ガイドライン内に記載された判断フローがデータに基づき光安全性が判断される
QT 延長 / ICH E14, S7B の Q&A (2022) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> • ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いた測定法
不純物 (ICH M7) (2014) ²¹	<ul style="list-style-type: none"> • TTC • (Q)SAR

(Q)SAR: (定量的)構造活性相関, QT : 心電図における Q 波開始から T 波終了までの時間,
ROS: Reactive Oxygen Species, TTC: Threshold of Toxicological Concern, WoE: Weight of Evidence

(2)-2) 欧州医薬品庁 (EMA) における NAMs の活用状況

欧州医薬品庁 (EMA) は、2025年にNAMsの研究開発状況と規制対応の準備状況に関する包括的な分析結果をまとめたHorizon Scanning Reportを公表した (EMA, 2025)。この報告によると、2019~2024年の間に行われたEMA内の科学、規制及び法務に関わる専門家 (Innovation Task Force: ITF) との相談 (meeting request)²²において、相談案件となったNAMs評価の標的臓器として肝臓、脳、心臓、筋骨格組織等が含まれた (図3-4 (A))。また、使用されたNAMsの種類には、2D *in vitro* モデル、Organ-on-Chip²³、3D *in*

¹⁷ ICH (1997) Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals S1B

¹⁸ ICH (2020) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals S5(R3)

¹⁹ ICH (2013) Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals S10

²⁰ ICH (2022) ICH E14/S7B Implementation Working Group Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Questions and Answers

²¹ ICH (2014) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7

²² 医薬品開発において規制当局と開発者が早期に対話を促進し、革新的な治療法や技術について議論するための制度 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/innovation-task-force-briefing-meetings>

²³ Organ-on-Chip: マイクロ流体技術が用いられた *in vitro* 試験系であり、小スケールで制御された環境でヒトの主に単一臓器の生理学的応答を模倣する技術

in vitro モデル (スフェロイド²⁴やオルガノイド²⁵を含む) 等が含まれた (図3-4 (B))。

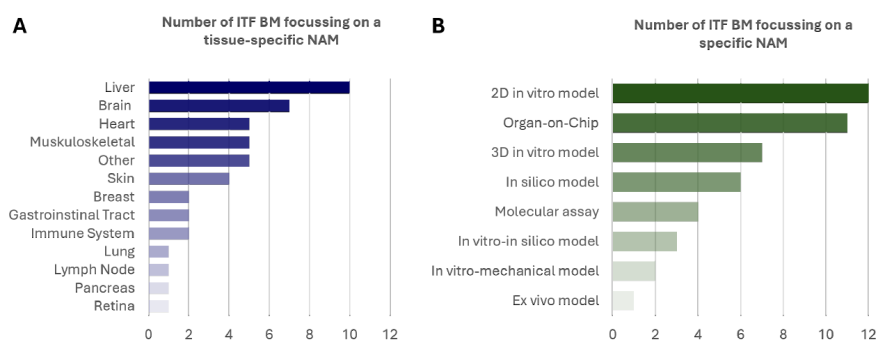


図3-4 標的臓器 (A)、NAMs種類 (B) 別のITF相談数

なお、医薬品開発過程で医薬品開発者に科学的助言を行うEMAのScientific Advice (SA) の制度において、2021年～2023年の間に実施された48件の3R関連のSAの93%が安全性や毒性に関連しており、そのうち、動物試験免除に関する内容は41件で、毒性関連では一般毒性、生殖発生毒性に関するものが多く、主にWoE評価が関与していた (図3-5 左図)。NAMsを用いた試験代替に関するSAは7件のみであった (図3-5 右図)。

以上のことから、EMAでは、NAMsは単独でスタンダードな動物試験代替手段には至っていないものの、規制上の意思決定プロセスにおける補助的な証拠としてNAMsを活用している状況が伺えた。

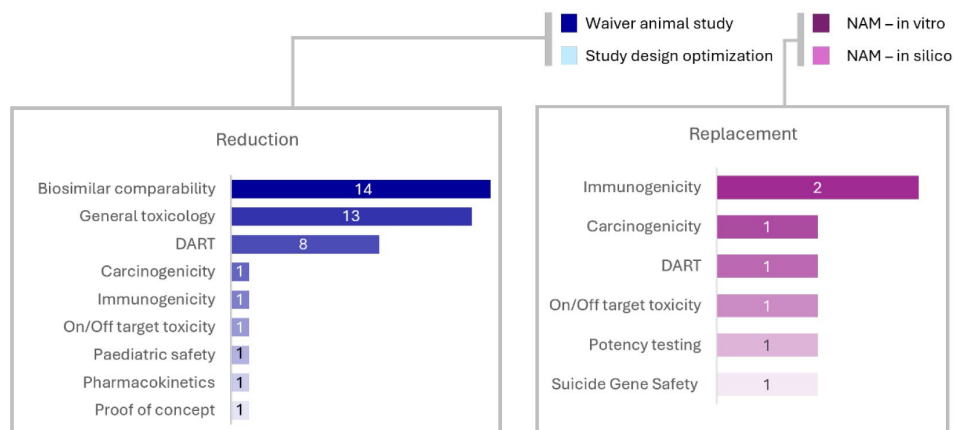


図 3-5 3Rs 関連 SA の議論の内容

²⁴ スフェロイド：細胞が凝集することで3D構造をとる

²⁵ オルガノイド：スフェロイドと異なり、生体機能の構造と機能を模試した自己組織化した構造をとる

(2)-3) 米国食品医薬品局 (FDA) の動物実験削減のためのロードマップに含まれる NAMs

米国食品医薬品局 (FDA) は、2025 年 4 月に「前臨床安全性試験における動物実験削減のためのロードマップ (FDA, 2025)」を公表した。この中で、FDA は将来的には前臨床安全性・毒性試験において動物実験を標準ではなく例外とすることを目指し、NAMs を「動物の使用を削減しつつ、より迅速かつ正確なヒトリスク評価を行うための技術」と位置づけて、以下を主要な NAMs のカテゴリーとしている。なお、当該ロードマップでは初期導入段階としてモノクロナール抗体 (mAb) を対象としているため、mAb を念頭に置いた技術の説明が多くなっている。

■ヒト由来の *in vitro* システム (オルガノイド及び MPS)

オルガノイド及び MPS は、ヒト細胞を用いて、微小な臓器単位、あるいは相互連結された多臓器ネットワークを再現するシステムとされ、動物にはない、ヒト特有の生物学的特性を維持し、ヒト組織でのみ現れる影響の検出が期待されている。特に MPS は、動物実験と同等あるいはそれ以上の精度でヒトでの反応を予測可能な点が注目され、現在、ヒトの肝臓チップを用いた薬物性肝障害 (DILI) を予測する MPS 系が「新薬開発のための革新的科学技術 (ISTAND)」パイロットプログラムに採択され、検証・評価されている。

■*In silico* ツール及びコンピューターモデル (シミュレーションモデル)

コンピューターによるモデル化、機械学習及び人工知能 (Artificial Intelligence: AI) を含む、*in silico* による NAMs は、迅速かつ費用対効果が高く、膨大な既存の知識を統合することができ、データベース化及びモデル化を通じてヒトに関連する結果を予測することで、動物実験に対する強力な補助手段又は代替手段となり得るとされる。規制当局による遡及的検証や前向きなパイロット利用 (prospective pilot use) を通じて、これらのツールに対する信頼を深めることで、特定の動物試験を削減又は代替するために正式に採用される可能性があることも言及されている。以下に、ロードマップ内で活用が期待されている主要なツールを示す。

□**Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) モデル**：PBPK モデルでは、生物種固有の薬剤の ADME (吸収、分布、代謝、排泄) に関する数学的シミュレーションを行うことができる。FDA では PBPK モデルによるシミュレーションを評価し、初回ヒト投与量の参考とする他、動物試験免除を正当化する根拠とする場合があるとの言及がある。また、PBPK モデルが改良されていくことで、患者間の差異 (体重、疾患状態等) が薬物動態に及ぼす影響を予測可能となり、安全マージンをさらに高めることができるとされている。

□**機械学習及び AI による予測モデル**：機械学習のアルゴリズムでは、薬剤の活性に

関与する部分構造、既知の臨床試験結果等を用いた学習が可能である。抗体の可変領域のアミノ酸配列を解析し、高免疫原性か低免疫原性を予測する機械学習モデルの例が挙げられている。こうしたツールは懸念のあるアミノ酸配列を早期に特定し、医薬品の「リスク低減」に向けた設計変更につながるとされる。また、特定の有害事象を引き起こした分子のパターンを学習することで、急性的な全身影響、オフターゲット結合、サイトカイン放出の可能性を予測する等の種々の検討が進められている。

□**定量的システム薬理学 (Quantitative systems pharmacology: QSP)** : QSP モデルは計算生物学と薬理学を融合し、薬剤によるヒトの生物学的ネットワークとの相互作用をシミュレーションする。例として、自己免疫疾患の QSP モデルでは、抗体が炎症経路を調節する仕組みをシミュレーションし、有効な投与量範囲や潜在的な毒性 (免疫系の過剰抑制等) の予測を支援する。こうしたモデルは「バーチャルなヒト」で「仮想シナリオ (what-if シナリオ)」を試行でき、動物疾患モデルへの依存度を低減できるとされる。

□**バイオインフォマティクス及び *in silico* オフターゲット作用スクリーニング** : ヒトタンパク質のデータベース及び AI を活用することで、薬剤の配列をスクリーニングし、意図しない標的 (例: ヒト組織への交差反応性) を特定できる。*In silico* ツールを用いることで、薬剤のヒトタンパク質の類似エピトープへの結合可能性を分析でき、従来は動物組織との交差反応性試験や広範な受容体結合パネルで確認されていた潜在的作用を確認できるとされる。

■その他の革新的プラットフォーム

□**(臓器提供等による) ヒト組織の *Ex vivo* 評価** : ヒト臓器スライス (肝臓、心臓等) を用いて、局所毒性や免疫細胞浸潤を調べることが可能とされる。

□**ハイスループットの細胞ベースのスクリーニング** : iPS 細胞を含むヒト由来細胞パネルを用いたロボットによるスクリーニング手法により、多様な細胞タイプにおける影響プロファイルが得られるとされる。

□**ヒトボランティアにおけるマイクロドーズ (microdosing) 法²⁶及びイメージング** : ヒトを対象としたマイクロドージング研究において PET イメージングを用いることで初期の薬物動態及び分布データを取得できるとされる (厳密には NAMs ではないと考えられるが、FDA ロードマップに記載がある手法として記載)。

²⁶ ICH M3(R2) (2009) において早期探索的臨床試験のひとつに位置付けられる方法で、例えば、総投与量 100 µg 以下かつ NOAEL 及び薬効量の 1/100 とする方法。

□(移行に向けた) 洗練された *in vivo* 試験：動物試験への依存を減らす過渡的なステップとしての洗練された *in vivo* 試験の例として、ヒト化トランスジェニック動物を用いた試験が挙げられている。

ロードマップにはこの他、米国国家毒性プログラム (NTP) と連携し、Tox21プログラムの拡大・他の既存の国際データベースとの統合により毒性モデリングに活用可能なデータベースを構築する予定であることが示されている。

3.2.2. NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例

3.1.2 の手順に従い収集した NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例として収集した資料 22 件 (評価事例数としては 25 件) を表 3-5 に示す。また、これらの資料の要約を添付資料-1 に示す。

収集した事例の整理にあたり、第 1 回検討会における有識者の助言を踏まえ、いくつかの事例については具体的な NAMs の手法を把握できるよう詳細情報の抽出 (詳細調査) を行うこととした。詳細調査を行う事例の選定にあたっては、可能な限り分野 (農薬、化粧品、環境化学物質等)、評価対象とする毒性エンドポイント、NAMs の利用目的 (スクリーニング、毒性情報の精緻化、既存試験の代替等) の観点から、11 の事例を選定した。選定した事例の詳細調査結果を添付資料-2 に示す。

収集した資料をもとに、どのような NAMs がどのような場面でどのように使用されているかを、分野、評価対象の毒性エンドポイント、NAMs の利用目的、利用された NAMs の概要、リスク評価への活用状況の観点から整理した整理表を表 3-6 に示す。

NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例としては、OECD IATA Case Studies Project の成果物としてまとめられているものが多く、評価対象物質としては農薬、評毒性エンドポイントとしては発達神経毒性に関するものが多かった。特に近年の事例では、AOP や WoE の文脈の中で DNT *in vitro* 試験バッテリーの有用性を検証する目的のものが多くみられた。詳細調査を行った事例では、特に農薬において、メカニズム情報の補強を目的とした *in vitro* 試験のリスク評価への組み込みが積極的に検討されていることが伺えた。また、農薬の再評価においてシステムティックレビューが進められている背景があり、メカニズムに関連する *in vitro* 試験データは、システムティックレビューにおける一連のエビデンスの一つとして取り扱われ、他のエビデンス (ヒトの観察結果や動物試験結果等) との一貫性を示すかどうか等、WoE 評価の材料として用いられている側面も伺えた。

化粧品や環境化学物質に関しては、リードアクロスを活用した評価が多く、類似性評価や *in silico* を用いた代謝物予測、PBK モデルを用いた内部ばく露量予測のほか、

ドッキングシミュレーションやトランスクリプトーム解析等の技術も評価に利用されていることが分かった。リスク評価の観点では、*in vitro* 試験結果から得られた *in vitro* POD から QIVIVE を用いて内部ばく露量に換算した事例が複数得られ、*in vitro* 試験データを定量リスク評価へ活用する取組みも進んでいることが確認された。

リスク評価への活用状況の観点では、今回収集した事例の中では、規制目的で利用された事例は限定的であった。確認できた事例として、米国環境保護庁 (U.S.EPA) による農薬 (クロロタロニル) の作業者リスク評価において *in vitro* 試験による吸入毒性評価 (刺激影響) が承認された事例、カナダ化学物質管理計画の一環として実施されたスクリーニング評価において環境化学物質 (ビスフェノール類) の評価が実施された事例、抗体医薬品の承認申請においてサルでの ePPND 試験が免除された事例が挙げられる。

表 3-5 NAMs を用いた化学物質のリスク評価の事例 (情報源別、公表年順)*

事例 No.*	情報源	年	Title	分野	対象物質	毒性エンドポイント
1-1*	OECD IATA Case study	2023	Case Study on the Use of Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA) for Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Agrichemicals with Exemplar Case Studies - Ninth Review Cycle (2023) Assessment No.402	農薬	サフルフェナシル	慢性毒性及び発がん性
1-2*	OECD IATA Case study	2023	Case Study on the Use of Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA) for Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Agrichemicals with Exemplar Case Studies - Ninth Review Cycle (2023) Assessment No.402	農薬	スピロビディオソ	慢性毒性及び発がん性
2*	OECD IATA Case study	2022	Case Study on the use of Integrated Approaches to Testing and Assessment for potential Systemic Toxicity and Estrogen Receptor Activation of a Group of Bisphenols and Select Alternatives Assessment No.373	環境化学物質	ビスフェノール類	内分泌かく乱作用及び全身毒性
3	OECD IATA Case study	2022	Case Study on the use of an Integrated Approach for Testing and Assessment (IATA) for New Approach Methodology (NAM) for Refining Inhalation Risk Assessment from Point of Contact Toxicity of the Pesticide, Chlorothalonil. Assessment No.367	農薬	クロロタロニル	吸入毒性 (刺激影響)
4*	OECD IATA Case study	2022	Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for developmental neurotoxicity hazard characterisation of imidacloprid and the metabolite desnitro-imidacloprid Assessment No.366	農薬	イミダクロプリド デスニトロイミダクロプリド (代謝物)	発達神経毒性
5	OECD IATA Case study	2022	Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for developmental neurotoxicity hazard characterisation of acetamiprid Assessment No.365	農薬	アセタミプリド	発達神経毒性
6*	OECD IATA Case study	2022	Case study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for DNT to prioritize a class of Organophosphorus flame retardants Assessment No.364	環境化学物質	有機リン系難燃剤	発達神経毒性 急性神経毒性
7	OECD IATA Case study	2022	Case study for the integration of in vitro data in the developmental neurotoxicity hazard identification and characterisation using flufenacet Assessment No.363	農薬	フルフェナセツト	発達神経毒性
8	OECD IATA Case study	2022	Case study for the integration of in vitro data in the developmental neurotoxicity hazard identification and characterisation using deltamethrin as a prototype chemical Assessment No.362	農薬	デルタメトリン	発達神経毒性

事例 No.*	情報源	年	Title	分野	対象物質	毒性エンドポイント
9*	OECD IATA Case study	2021	Case Study on use of an Integrated Approach for Testing and Assessment (IATA) for Systemic Toxicity of Phenoxyethanol when included at 1% in a body lotion Assessment No.349	化粧品 (防腐剤)	フェノキシエタ ノール	全身毒性
10*	OECD IATA Case study	2020	Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for mitochondrial complex-iii-mediated neurotoxicity of azoxystrobin - read-across to other strobilurins Assessment No.327	農薬	アゾキシストロ ビン	神経毒性
11*	OECD IATA Case study	2020	Use of IATA for identification and characterisation of parkinsonian hazard liability of deguelin by an AOP-based testing and read across approach Assessment No.326	環境化学物質	デグエリン	神経毒性
12*	OECD IATA Case study	2020	Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for read-across based filling of developmental toxicity data gap for methyl hexanoic acid Assessment No.325	環境化学物質	2-メチルヘキサ ン酸	発生毒性
13*	OECD IATA Case study	2020	Use of IATA for prediction of a 90 day repeated dose toxicity study (OECD 408) for 2-Ethylbutyric acid using a read-across approach from other branched carboxylic acids Assessment No.324	環境化学物質	2-エチル酪酸	反復投与毒 性
14*	OECD IATA Case study	2020	Case study on the use of integrated approaches for testing and assessment to inform read-across of p-alkylphenols: repeated-dose toxicity Assessment No.323	環境化学物質	p-アルキルフェ ノール類	反復投与毒 性
15	OECD IATA Case study	2020	Case study on the use of integrated approaches for testing and assessment for 90-day rat oral repeated-dose toxicity of chlorobenzene-related chemicals Assessment No.322	環境化学物質	クロロベンゼン	反復投与毒 性
16	OECD IATA Case study	2020	Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for Systemic Toxicity Arising from Cosmetic Exposure to Caffeine Assessment No.321	化粧品	カフェイン	全身毒性
17	OECD IATA Case study	2020	Case Study on use of an Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA) and New Approach Methods to Inform a Theoretical Read-Across for Dermal Exposure to Propylparaben from Cosmetics Assessment No.320	化粧品 (防腐剤)	プロピルパラベ ン	生殖毒性
18	PARC	2023	Application of AOPs to assist regulatory assessment of chemical risks – Case studies, needs and recommendations	-	-	-
19	ASPIS ONTOX	2025	An AI supported case study applying in vitro studies using the ONTOX toolbox: Protocol for probabilistic risk assessment of Perfluorooctanoic acid (PFOA)	環境化学物質	パーフルオロオ クタン酸 (PFOA)	確率論的リ スク評価
20	PubMed	2025	Integration of new approach methods for the assessment of data-poor chemicals	環境化学物 質、農薬、	200 物質	POD の推 定

事例 No.*	情報源	年	Title	分野	対象物質	毒性エンドポイント
21	PubMed	2025	Opportunities and insights from pharmaceutical companies on the current use of new approach methodologies in nonclinical safety assessment.	医薬品	抗体医薬等	-
22-1	PubMed	2025	Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) “New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop”	化粧品	ベンゾフェノン-4	全身毒性
22-2	PubMed	2025	Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) “New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop”	環境化学物質	ビスフェノール類	内分泌かく乱作用
22-3	PubMed	2025	Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) “New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop”	環境化学物質	ブチルヒドロキシトルエン	内分泌かく乱作用
22-4	PubMed	2025	Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) “New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop”	環境化学物質	分岐鎖カルボン酸	反復投与毒性
22-5	PubMed	2025	Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) “New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop”	環境化学物質	分岐鎖アルキルカルボン酸	生殖発生毒性

*詳細調査の対象とした事例

表 3-6 事例調査で得られたケーススタディに基づく NAMs の利用状況整理表

分野	事例 No.*	対象物質	評価対象の毒性 エンドポイント 等	評価目的	NAMs の 利用目的	利用された NAMs の概要	規制目的の リスク評価 等への活用
農薬	3	クロロタロニル	吸入毒性 (刺激影響)	<i>In vitro</i> 試験による吸入毒性 評価 (刺激影響) に基づく 農薬の作業者リスク評価	既存試験 の代替	【 <i>in silico</i> 】 数値流体力学を用いた吸入ばく露予測モデル 【 <i>in vitro</i> 】 ヒト 3D 気道上皮モデルを用いた呼吸器系刺激性評価	●U.S.EPA がリスク評 価結果承認
農薬	10*	アゾキシストロピ ン	神経毒性 (ミトコンドリア 機能障害)	リードアクロスを活用した ミトコンドリア複合体 III 阻害 を介した神経毒性評価		【 <i>in silico</i> 】 3D 構造の類似性評価、PBK モデルによる組織中濃度予測等 【 <i>in vitro</i> 】 AOP に関連する試験 (複合体 III との相互作用、複合体 III 阻 害、ミトコンドリア機能障害、神経変性の評価) 等	—
農薬	1-1*	サフルフェナシル	慢性毒性及び 発がん性評価	リードアクロスを活用した 慢性毒性及び発がん性評価	毒性情報 の精緻化	【 <i>in silico</i> 】 ER/AR を介した作用予測、類似物質検索	—
農薬	1-2*	スピロピディオ ン				【 <i>in silico</i> 】 ER/AR を介した作用予測、類似物質探索 【 <i>in vitro</i> 】 甲状腺への影響評価として TPO 活性測定、ラット肝ミクロソ ームを用いた UDP-GT 誘導確認	—
農薬	4*	イミダクロプリド デスニトロイミダ クロプリド (代謝物)	発達神経毒性	代謝物も考慮した発達神経 毒性に関するメカニズムに 基づくハザード特性評価		【 <i>in silico</i> 】 ヒト nAChR に対するドッキングシュミレーション、 PBK モデルによる QIVIVE 【 <i>in vitro</i> 】 ヒト nAChR 活性化及び脱感作 (刺激存在下でも受容体応答が 低下する状態) 評価、神経細胞等に対する細胞毒性、神経突 起の伸展評価等 【オミクス】 トランスクリプトーム解析 【 <i>in vivo</i> 】 ゼブラフィッシュ胚 (0-120 hpf) を用いた急性毒性試験、行動 影響試験	—
農薬	5	アセタミプリド		発達神経毒性に関するメカ ニズムに基づくハザード特 性評価		【 <i>in silico</i> 】 ヒト nAChR に対するドッキングシュミレーション、 PBK モデルによる QIVIVE 【 <i>in vitro</i> 】 ヒト nAChR 活性化及び脱感作評価、神経細胞等に対する細胞 毒性、神経突起の伸展評価等 【オミクス】 トランスクリプトーム解析 【 <i>in vivo</i> 】 ゼブラフィッシュ胚 (0-120 hpf) を用いた急性毒性試験、行動 影響試験	—
農薬	11*	デグエリン	神経毒性 (ミトコンドリア 機能障害)	リードアクロスを活用した ミトコンドリア複合体 I 阻 害によるパーキンソン病様 運動障害に関するハザード 特性評価		【 <i>in silico</i> 】 分子ドッキング法による複合体 I への結合様式評価、PBK モ デルを用いた <i>in vivo</i> 脳内濃度予測等 【 <i>in vitro</i> 】 AOP に関連する試験 (酸素消費量測定、ミトコンドリア膜電 位の評価、プロテアソーム活性測定等)	—

分野	事例 No.*	対象物質	評価対象の毒性エンドポイント等	評価目的	NAMs の利用目的	利用された NAMs の概要	規制目的のリスク評価等への活用
農薬	7	フルフェナセット	発達神経毒性	発達神経毒性のハザード特性評価		(システマティックレビューの中で <i>in vivo</i> 試験、疫学研究に加え、 <i>in vitro</i> 試験結果を含む情報で WoE 評価を実施)	—
農薬	8	デルタメトリン					
化粧品	9*	フェノキシエタノール	全身毒性	ボディローション中の物質の全身毒性評価	既存試験の代替	【 <i>in silico</i> 】代謝物予測、PBK モデルを用いた内部ばく露量評価、ベンチマークドーズ (BMD) 【 <i>in vitro</i> 】 <i>in vitro</i> パネルによるプロファイリング、細胞ストレスパネル、ヒト初代肝細胞を用いた代謝・クリアランス等 【オミクス】トランスクリプトーム解析	—
化粧品	16	カフェイン	全身毒性	リードアクロスに基づく化粧品からのばく露による全身毒性評価		【 <i>in silico</i> 】類似物質検索 (QSAR toolbox, ToxCast)、PBBK モデルによる体内ばく露量評価、内分泌かく乱作用の予測 【 <i>in vitro</i> 】代謝物測定、皮膚透過性	—
化粧品	17	プロピルパラベン	生殖毒性	リードアクロスに基づく低毒性物質の評価		【 <i>in silico</i> 】ドッキングシミュレーション、警告構造、PBK モデル 【 <i>in vitro</i> 】ER 活性、ToxCast 生物活性データ ヒト 3D 培養皮膚及びヒト初代培養肝細胞での代謝、ヒト血漿タンパク結合 【オミクス】MCF-7 細胞におけるトランスクリプトーム解析	—
化粧品	22-1	ベンゾフェノン-4	全身毒性	日焼け止め製品中の成分の全身毒性評価		【 <i>in silico</i> 】QSAR、血漿中最大濃度の不確実性及び変動性解析 【 <i>in vitro</i> 】細胞ストレスパネル、 <i>in vitro</i> パネルによるプロファイリング 【オミクス】トランスクリプトーム解析 【POD 設定】NAMs データを用いた PoD 算出、PoD と血漿中 Cmax の比である生物活性-ばく露比 (BER) を用いたリスク評価	—
環境化学物質	2* 22-2	ビスフェノール類	(POD の推定)	カナダ化学物質管理計画の一環として実施された優先評価物質スクリーニング	スクリーニング	【 <i>in silico</i> 】ER 結合性予測、HTTK モデリング、IVIVE (AED 算出) 【オミクス】トランスクリプトーム解析 【POD 設定】AED と血漿中 Cmax の比である生物活性-ばく露比 (BER) を用いたリスク評価	●Health Canada が CEPA の枠組みで実施
環境化学物質	20	200 物質	(POD の推定)	200 物質を対象とした NAMs ベースのスクリーニングリスク評価		【 <i>in silico</i> 】TTC、QSAR (ER/AR 活性、発生毒性、物性)、IVIVE 解析 (AED50 算出) 【 <i>in vitro</i> 】核内受容体、免疫抑制、神経活動等の活性、フェノタイププロファイリング、血漿タンパク結合、肝クリアランスの評価 【オミクス】トランスクリプトーム解析 【POD 推定】最小 AED50 値を PoD とする	—
環境化学物質	6*	有機リン系難燃剤	発達神経毒性、急性神経毒性	代替物質に関する発達神経毒性に関する評価の優先順		【 <i>in vitro</i> 】神経前駆細胞増殖、オリゴデンドロサイト分化試験、遊走等の評価	●

分野	事例 No.*	対象物質	評価対象の毒性エンドポイント等	評価目的	NAMs の利用目的	利用された NAMs の概要	規制目的のリスク評価等への活用
				位付け及びハザード特性評価		【 <i>in vivo</i> 】ゼブラフィッシュ初期発生段階の行動試験 【 <i>in silico</i> 】ベンチマーク濃度 (BMC) 算出、PBK モデルによる内部ばく露量評価	
環境化学物質	12*	2-メチルヘキサン酸	発生毒性	リードアクロスに基づく発生毒性のハザード特性評価	既存試験の代替	【 <i>in silico</i> 】生物学的フィンガープリント (<i>in vitro</i> 応答プロファイルの類似性評価)、PBK モデル、Dempster-Shafer 理論 (WoE 評価での利用) 等 【 <i>in vitro</i> 】 <i>In vitro</i> DART バッテリー (ゼブラフィッシュ胚試験 (ZET)、マウス胚性幹細胞試験 (mEST) 等)	—
環境化学物質	13*	2-エチル酪酸	反復投与毒性	リードアクロスに基づく亜慢性毒性評価		【 <i>in silico</i> 】構造類似性評価、DNA 及びタンパク質結合、皮膚及び眼刺激性に関する QSAR プロファイリング、代謝物予測、PBK モデル、QIVIVE 【 <i>in vitro</i> 】レポーターアッセイを用いた脂肪変性に関連する PPAR- α 、PPAR- γ 、PXR、AhR、LXR、Nrf2 活性化、異なる細胞系における脂肪蓄積等	—
環境化学物質	14*	<i>p</i> --アルキルフェノール類	反復投与毒性	リードアクロスに基づく反復投与毒性評価		【 <i>in silico</i> 】警告構造、代謝物予測、経口吸収率予測等 【 <i>in vitro</i> 】反応性代謝物とグルタチオンとの結合能測定、細胞毒性試験等	—
環境化学物質	15	クロロベンゼン	90 日間反復投与毒性	リードアクロスに基づく反復投与毒性評価		【 <i>in silico</i> 】HESS データベース (類似物質探索)、OECD QSAR Toolbox (代謝物予測)	—
環境化学物質	22-3	ブチルヒドロキソトルエン	内分泌かく乱作用	リードアクロスに基づく内分泌かく乱作用の評価	毒性情報の精緻化	【 <i>in silico</i> 】SAR 解析による構造類似物質の検索 【オミクス】トランスクリプトーム解析	—
環境化学物質	22-4	分岐鎖カルボン酸	反復投与毒性	リードアクロスによる肝臓の脂肪変性に基づく反復投与毒性評価		【 <i>in silico</i> 】遺伝子ネットワーク解析、IVIVE 及び PBK モデルによる血漿中濃度推定 【 <i>in vitro</i> 】肝臓の脂肪変性 AOP の MIE、KE に基づく <i>in vitro</i> 試験 【オミクス】トランスクリプトーム解析	—
環境化学物質	22-5	Branched-alkyl carboxylic acids	生殖発生毒性	リードアクロスによる生殖発生毒性評価		【 <i>in silico</i> 】トランスクリプトーム解析データを用いた類似性解析、HDAC 受容体へのドッキングシミュレーション、PBK モデルによる NOAEL/LOAEL 推定 【オミクス】トランスクリプトーム解析	—
環境化学物質	19	PFOA	確率論的リスク評価	PFOA の確率論的リスク評価	リスク評価	【 <i>in silico</i> /AI】確率論的リスク評価モデル、確率論的 PBK シミュレーション、QIVIVE、(Q)SAR (タンパク質との結合能)、ニューラルネットワークモデルによる類似物質検索、AI 駆動型ハ	—

分野	事例 No.*	対象物質	評価対象の毒性エンドポイント等	評価目的	NAMs の利用目的	利用された NAMs の概要	規制目的のリスク評価等への活用
						ザード予測モデル、ドッキングシミュレーション (23 種のタンパク質との結合)、BMD 算出 【in vitro】 肝臓の脂肪変性及び胆汁うっ滞の AOP に基づく試験、腎毒性 (近位尿細管特異的毒性)、細胞毒性、ミトコンドリア障害等、認知機能障害の AOP に基づく試験	
医薬品	21	抗体医薬等	生殖発生毒性	抗体医薬品の承認申請におけるサルの ePPND 試験 (非ヒト霊長類でのバイオテクノロジー応用医薬品の経験に基づきデザインされた拡張出生前・出生後発生毒性試験) の回避のための評価 (製薬企業における NAMs の利用状況アンケート結果に基づく報告)	既存試験の代替	<ul style="list-style-type: none"> 22 のケーススタディ中 5 件が Phase III、登録、承認に到達 抗-PD1mAb の事例: 文献検索及びクラスエフェクトに基づく WoE 評価を実施し、ePPND 試験を回避 Fc-modified anti-cytokine mAb の事例: IgG 胎盤透過性予測モデルでは FcRn への結合親和性の増強による胎盤透過性増加はわずかであると予測され、FcRn への結合親和性が弱い前駆体分子の ePPND 試験データを活用した WoE 評価を実施し、ePPND 試験を回避 	●FDA [CDER], EMA, PMDA 等での受入れ実績あり

*詳細調査の対象とした事例

ADME: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, AED: Administered Equivalent Dose, AhR: Aryl hydrocarbon Receptor, AOP: Adverse Outcome Pathway, AR: Androgen Receptor, BMD: Benchmark Dose, CEPA: Canadian Environmental Protection Act, DART: Developmental And Reproductive Toxicity, ePPND: extended Pre- and Post-Natal Development, ER: Estrogen Receptor, HESS DB: Hazard Evaluation Support System Database, HTTK: High-Throughput Toxicokinetics, KE: Key Event, LXR: Liver X Receptor, MIE: Molecular Initiating Event, nAChR: Nicotinic Acetylcholine Receptor, Nr1h2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, ONTOX: 欧州の研究プロジェクトの名称, PBK: Physiologically Based Kinetic (model), PFOA: Perfluorooctanoic Acid, PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPND: Pre- and Post-Natal Development, PXR: Pregnane X Receptor, QIVIVE: Quantitative In Vitro to In Vivo Extrapolation, SAR: Structure-Activity Relationship, TPO: Thyroid Peroxidase, TTC: Threshold of Toxicological Concern, UDP-GT: Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase, WoE: Weight of Evidence, 抗-PD1mAb: Anti-Programmed cell Death-1 monoclonal Antibody

3.2.3. プレゼンテーション用資料の作成

3.2.1、3.2.2 の調査結果を踏まえ、ヒアリングで使用するためのプレゼンテーション用資料を作成した。対象者への説明用資料として、以下の内容を含めた。ヒアリングで使用したプレゼンテーション資料を「添付資料-3 プレゼンテーション資料及び補足資料」に示す。

- ・ 本調査事業の概要及び目的
- ・ 事前アンケートの集計結果
- ・ NAMs について
(NAMs の概要、主要な利用分野、NAMs の定義)
- ・ 国際機関や各規制当局における NAMs を用いた評価の状況
(NAMs の導入に関するロードマップやガイダンスの情報を整理)
- ・ NAMs の Methods の整理、Methodologies の概要説明
- ・ NAMs を用いたケーススタディ
(どのような手法がどのような場面で使用できるか？の観点、評価目的/対象物質の区分/エンドポイント/使用された NAMs 等の項目を整理)

4. 専門家ヒアリング

4.1. 専門家ヒアリングの実施

4.1.1. 目的

食品安全委員会の評価において NAMs を使い得る場面及び課題等について、NAMs の利用場面や検討段階とともに整理することを目的に、専門家ヒアリングを実施した。

4.1.2. スケジュール

専門家ヒアリングの実施スケジュールを表 4-1 に示した。インタビュアーは、食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ (WG) 座長の広瀬明彦氏、及び同 WG 専門委員の赤堀有美氏の 2 名とし、2025 年 11 月 26 日から 12 月 18 日までの期間に全 7 回にわたり実施した。

表 4-1 スケジュール

日程		インタビュアー
第 1 回	11 月 26 日 (水) 14:00-16:00	食品安全委員会評価技術企画 WG 座長 広瀬明彦 ((一財) 化学物質評価研究機構)
第 2 回	11 月 28 日 (金) 13:30-15:30	
第 3 回	12 月 1 日 (月) 15:00-17:00	
第 4 回	12 月 2 日 (火) 10:00-11:00	
第 5 回	12 月 11 日 (木) 14:00-16:00	食品安全委員会評価技術企画 WG 専門委員 赤堀有美 ((一財) 化学物質評価研究機構)
第 6 回	12 月 16 日 (火) 14:00-16:00	
第 7 回	12 月 18 日 (木) 15:30-17:30	

4.1.3. ヒアリング対象者

事務局担当者と協議し、決定したヒアリング対象者 30 名を表 4-2 に示した。なお、微生物・ウイルス専門調査会及びプリオン専門調査会を除く、各専門調査会に所属する専門家その他、化学物質のリスク評価に関わる国内の研究機関に所属する専門家、Next Generation Risk Assessment (NGRA) の検討を実施している化粧品業界に所属する専門家を含む。

表 4-2 ヒアリング対象者 (五十音順、敬称略)

氏名	所属・役職	食品安全委員会 専門調査会・WG名等
朝倉 敬子	東邦大学医学部社会医学講座予防医療学分野教授	栄養成分関連添加物
石井 雄二	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部 室長	農薬第四
石塚 真由美	北海道大学大学院獣医学研究科教授	動物用医薬品 添加物
石見 佳子	東京農業大学総合研究所参与・客員教授	栄養成分関連添加物
小野 竜一	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部 第五室長	遺伝子組換え食品等
栗形 麻樹子	帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科 動物医療コース教授	農薬第三
小池 英子	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康領域室長	国内研究機関
桑 詩野	独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 計画課戦略企画室室長	国内研究機関
小嶋 五百合	一般財団法人残留農薬研究所信頼性保証室長	農薬第三
児玉 浩明	千葉大学大学院園芸学研究院教授	遺伝子組換え食品等
齋藤 和智	花王株式会社 安全性科学研究所グループリーダー	化粧品業界
齋藤 文代	岡山理科大学獣医学部獣医学科毒性准教授	動物用医薬品
佐藤 洋	岩手大学獣医学部共同獣医学科教授	農薬第四
渋谷 淳	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門教授	かび毒・自然毒等
高須 伸二	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第二室長	添加物
高橋 研	一般財団法人残留農薬研究所毒性部副部長	肥料・飼料等
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験センター 毒性部動物管理室室長	新開発食品
東泉 裕子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究 所食品保健機能研究センター 食品安全・機能研究室室長	新開発食品
中江 大	帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科 動物医療コース副主任教授	器具・容器包装
中江 裕樹	特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム 事務局長兼研究部長	国内研究機関
中山 祥嗣	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康領域エコチル調査コアセンター次長	汚染物質等
平林 容子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長	農薬第三
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長	農薬第五
松永 民秀	名古屋市立大学大学院薬学研究科特任教授	器具・容器包装
美谷島 克宏	東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科教授	農薬第一 農薬第五
森田 健	(元) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長	農薬第二
山中 典子	(元) 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛 生研究部門 病態研究領域生化学ユニット長	肥料・飼料等
義澤 克彦	武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授	農薬第一
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野 教授	汚染物質等
吉成 知也	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長	かび毒・自然毒等

4.1.4. ヒアリング内容

専門家の NAMs に関する認識等を把握するため事前調査 (アンケート) を実施し、その結果を踏まえ、表 4-3 の No. 1~7 のヒアリング項目を設定した。ヒアリング項目の設定にあたっては、ヒアリング対象者に NAMs に関する認識を把握するための事前アンケートを実施し、その結果を踏まえて項目案を設定し、第 2 回検討委員会にて承認を得た (事前アンケートの集計結果は添付資料-3 内に掲載)。

表 4-3 ヒアリング項目

No.	ヒアリング項目
1	NAMs を用いた評価を実施した (又は検討した) 経験
2	NAMs を用いた評価において困難であった点
3	NAMs の導入が有効と考えられる毒性エンドポイント又は評価場面
4	食品安全委員会の評価において NAMs を受け入れるための条件
5	食品安全委員会の評価において NAMs を用いた評価を実施する際に想定される課題や障壁
6	NAMs の信頼性・外挿性等の問題を解決するためのアプローチ
7	NAMs に関する情報・教育・認知の不足を解決するためのアプローチ

4.2. 専門家ヒアリングの結果

専門家ヒアリングの結果を取りまとめたヒアリング報告書を添付資料-4 に示す。

食品健康影響評価分野における NAMs の利用状況に関しては、遺伝子組換え食品の評価における外来遺伝子由来タンパク質のアレルゲン性評価のためのホモロジー検索 (*in silico* 評価) や新開発食品におけるヒト由来細胞を用いた *in vitro* 試験の利用など、必ずしも動物試験が要求されない評価分野でより積極的に NAMs を利用する傾向がみられた。

今後活用が期待される NAMs に関して、評価分野によって状況は異なるが、メカニズムが単純なエンドポイントの評価や、メカニズムの補強を目的とした *in vitro* 試験、*in silico* 評価や TTC アプローチの活用可能性が複数の分野で挙げられた。

NAMs の活用に向けた問題点・課題及び受入れ条件に関しては、ガイドライン化や試験法の検証、既存の評価法との同等性の確認、規制当局の受入れ条件の検討等に関するコメントが多く寄せられた。

NAMs に関する情報・教育・認知の不足を解決するためのアプローチに関しては、NAMs に関する理解を深めるための、評価に関わる専門家向け、及び一般市民向けの情報提供等の取組みが提案された。

5. 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けて

5.1. 食品健康影響評価において新しい評価手法を使い得る場面

食品健康影響評価において NAMs を使い得る場面を検討するため、OECD 等における動向、本調査で収集したリスク評価事例で用いられていた NAMs/評価手法及び専門家ヒアリングで言及のあった NAMs 手法/評価を毒性エンドポイント毎に整理した (表 5-1)。また、特定の毒性エンドポイントによらず活用可能な NAMs 手法/評価についても併せて表 5-1 に整理した。

【活用が期待される NAMs/評価手法 (毒性エンドポイント別)】

急性毒性

「農薬」において *in vitro* 試験による急性毒性評価への期待がある。OECD で検証済の Balb/3T3 細胞を用いるニューラルレッド取込みによる細胞毒性試験、*in vivo* の初回投与量設定に活用できる OECD ガイダンス等があることから、これらの活用可能性あると考えられた。急性毒性に関する評価が必要だが動物試験が困難な場合の選択肢となる可能性がある。

変異原性/遺伝毒性

変異原性/遺伝毒性は従来からメカニズムに基づく *in vitro* 試験法が活用され、メカニズムベースの評価では先駆的な毒性エンドポイントである。近年は「農薬」及び「添加物 (香料)」において (Q)SAR による変異原性評価が導入されている。現在 OECD では小規模化した復帰突然変異試験が検討されており、今後、被験物質が微量しか得られない物質の試験が可能となることが期待される。

発がん性

本調査で整理した発がん性評価に関する事例では、リードアクロスに基づく評価が行われており、その中で非変異原性発がん性機序を確認する目的で *in silico* あるいは *in vitro* の手法による内分泌かく乱作用 (ER/AR を介した作用) 及び甲状腺ホルモンへの影響評価が実施され、WoE に基づく評価が行われていた。また、OECD で検証済の *in vitro* 試験として形質転換試験に関するガイダンスが作成されており、潜在的な活用可能性が考えられた。

反復投与毒性

反復投与毒性を含む全身影響について、専門家ヒアリングでは、現段階では動物試験代替を前提とした NAMs に基づく評価は困難とする意見が多くあった。一方、標的臓器毒性評価の観点では、「栄養成分関連添加物」及び「器具・容器包装」の評価で、

肝臓及び腎臓に絞った評価への活用に対する期待があった他、「遺伝子組換え食品」では腸管に対する毒性評価で NAMs の利用実績があるとのことであった。化粧品や環境化学物質における反復投与毒性を対象とした評価事例では、リードアクロスが活用されていた。リードアクロスの中で、NAMs は標的臓器の特定等にも利用されており、標的臓器における毒性の可能性を評価するために *in silico* や *in vitro*、トランスクリプトーム解析等が活用されていた。また、*in vitro* で取得されたデータを用い PBK モデル及び IVIVE を活用した毒性評価値導出の検討も行われていた。なお、現在 FDA ではヒト細胞による MPS を用いた薬物性肝障害評価系の検証、評価が行われており、今後の活用可能性が考えられた。

免疫毒性

「添加物 (酵素)」及び「遺伝子組換え食品」ではアレルギー性評価が重要であり、*in silico* による構造相同性確認やホモロジー検索がすでに導入されている。今後期待される技術として、AlphaFold のようなタンパク質の高次構造予測モデルの活用した評価への期待があった。OECD では *in vitro* 試験を用いた免疫抑制評価系が検討されている。今後ガイダンス等が整備される可能性があり、メカニズム情報の精緻化の観点での活用可能性が考えられた。

生殖発生毒性

反復投与毒性と同様、全身影響に該当し、専門家ヒアリングにおいて、現段階では動物試験代替を前提とした NAMs の適用は困難される毒性エンドポイントと考えられる。生殖毒性に関しては、化粧品における評価事例において ER を介した作用に関する評価の他、ToxCast のような広範な生物活性データの活用やトランスクリプトーム解析が用いられるとともに、*in vitro* によるキネティクスデータの取得、PBK モデルの活用もみられた。

発生毒性に関しては「農薬」においてゼブラフィッシュを用いる手法への期待があった。農薬や環境化学物質の評価事例では、リードアクロスを活用しつつ、ゼブラフィッシュ胚やマウス胚性幹細胞を用いた *in vitro* DART バッテリーを用いた WoE 評価が実施されていた。

神経毒性

「農薬」においてゼブラフィッシュを用いる手法への期待があった。評価事例の中では、作用機序が既知の神経毒性に関して、当該作用が既知の物質を用いたリードアクロスが活用されていた。この他、ドッキングシミュレーションによる標的タンパク質に対する結合様式評価や *in vitro* 試験による標的タンパク質に対する阻害活性等が用いられていた。

発達神経毒性 (DNT)

「農薬」の再評価、「かび毒・自然毒等」及び「汚染物質等」の評価において、DNT 評価の *in vitro* 試験バッテリーの活用に対する期待が挙げられた。OECD IATA Case Studies Project における農薬を用いた評価事例の中では、特定の標的 (ヒトのニコチン性アセチルコリン受容体: nAChR) を対象とした *in silico* 及び *in vitro* に基づく評価事例があった。また、システマティックレビューにより収集された様々なデータ (*in vitro*、*in vivo*、疫学研究等) を用いたケーススタディでは WoE 評価が行われていた。OECD では DNT *in vitro* 試験バッテリーを開発中であり、今後の活用可能性が考えられた。

内分泌かく乱作用

内分泌かく乱作用について、「新開発食品」では *in vitro* 試験に基づくエストロゲン作用の評価、「肥料・飼料等」では *in vivo* スクリーニング試験 (子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験、比較甲状腺試験 (CTA 試験)) による評価実績があった。OECD では ER/AR を介した作用を検出する *in vitro* 試験が TG 化されている他、性ホルモン合成への影響評価に関する *in vitro* 試験も TG 化されている。また、*in vivo* スクリーニング試験として子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験が TG 化されている。甲状腺への影響に関しても、近年になって OECD で専門家グループが立ち上がる等活動が活発化しており、今後、甲状腺への影響評価に関するガイダンス等が開発される可能性がある。なお、内分泌系への影響に関しては、上述の発がん性の項で述べた非変異原性発がん性機序として評価する評価事例があった。内分泌系への影響に関して、「農薬」の再評価に際してホルモン測定されていないデータがある場合の評価の困難さの指摘があり、例えば *in silico* による ER/AR を介した作用の予測について、今後の活用可能性が考えられた。

ADME

環境化学物質及び化粧品の評価事例において、*in silico* による代謝物予測、*in vitro* 試験としてヒト由来細胞を用いた代謝やクリアランス評価、ヒト血漿タンパク質結合評価、代謝物のグルタチオンとの反応性評価等が実施されていた。この他、*in vitro* 試験から得られた *in vitro*POD から *in vivo* 相当の POD を導出する等の目的で PBK モデル及び QIVIVE を用いた評価事例が複数あった。OECD では PBK モデルの評価・検証に関するガイダンス文書の他、QIVIVE 手法の原則等に関する文書も公開しており、これらの手法のリスク評価への活用可能性が考えられた。

【特定の毒性エンドポイントによらず活用が期待される NAMs 等】

変異原性以外の評価への (Q)SAR の利用

「農薬」及び「添加物 (香料)」において活用が期待されていた。本調査で整理した評価事例では ER/AR を介した作用や代謝物予測に (Q)SAR が活用されており、評価目的に応じた活用可能性が考えられた。

TTC の利用

「器具・容器包装」及び「遺伝子組換え食品」において既に導入されており、「農薬」及び「添加物」においても受入れ可能との言及がなされた手法である。評価対象物質群に適した TTC を設定することで、今後、リスク評価への活用が可能であると考えられた。

AI の活用

AI については、「栄養成分関連添加物」から文献検索、「農薬」から評価そのものへの活用を期待する意見があった。この他、医薬品分野では免疫原性やオフターゲット作用の予測等が期待されている。AI を活用した手法が整備されることで今後の活用可能性が考えられる。

包括的な毒性データベース

FDA ロードマップにおいて、NTP と連携して、既存の国際データベース等を統合した包括的なデータベースを構築予定としている。包括的なデータベースは、リードアクトロスに基づく評価を実施する際等に非常に有用なツールとなり、活用が期待できる。

洗練された *in vivo* 試験

FDA ロードマップにおいて、動物試験への依存度を減らす過渡的なステップとして、洗練された *in vivo* 試験の活用が挙げられている。専門家ヒアリングにおいても、*in vivo* 試験の必要性が指摘されており、NAMs 評価の適格性や妥当性等が確認されるまでは *in vivo* 試験の活用が必要と考えられた。

オミクスデータ

「動物用医薬品」では、FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) 評価においてオミクスデータを活用した評価実績があることが専門家ヒアリングで指摘されており、本調査で収集した複数の評価事例でもトランスクリプトーム解析が活用されていた。メカニズム情報の付与等、毒性情報の精緻化への活用可能性が考えられる。

システマティックレビュー/WoE 評価

システマティックレビューは「農薬」の再評価や「汚染物質等」で実施され、既存の文献情報等に基づく評価が行われていると考えられる。専門家ヒアリングでは「農

薬」の再評価における文献中の *in vitro* 試験データ等の評価が課題とされており、WoE 評価における *in vitro* 試験データの利用方針を整理することで活用が期待できると考えられる。

表 5-1 食品健康影響評価に関連する NAMs 手法及び動向等

毒性エンドポイント等	NAMs の種類	ヒアリングで意見のあった手法/評価等	OECD TG 等に関する動向	評価事例に用いられていた手法等の例	「動物試験の実施」を前提としている評価分野						「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野			
					農薬	肥料・飼料等	動物用医薬品	添加物	栄養成分関連添加物	器具・容器包装	新開発食品	遺伝子組換え食品	かび毒・自然毒等	汚染物質等
急性毒性	<i>in vitro</i>	<i>In vitro</i> 急性毒性評価	<ul style="list-style-type: none"> OECD では Balb/3T3 細胞を用いるニューラルレッド取込みによる細胞毒性試験 (検証済) を活用した、<i>in vivo</i> での初回投与設定に関するガイダンス文書を出している。 同手法について、急性経口毒性の予測に関する ECVAM の提言がある。 	—	☆									
変異原性/遺伝毒性	<i>in silico</i>	(Q)SAR による変異原性評価	<ul style="list-style-type: none"> 従来使用されてきた OECD TG の他に、今後、小規模化された復帰突然変異試験が TG 化される可能性がある。 	—	代謝物 ●			香料 ●*1						
発がん性	<i>in silico</i>	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 農薬: <ul style="list-style-type: none"> - 類似物質探索を含むリードアクロス - ER/AR を介した作用評価 (非変異原性発がん機序の確認として) 										
	<i>in vitro</i>	—	<ul style="list-style-type: none"> 複数の形質転換試験 (検証済) について OECD のガイダンス文書が整備されている。 	<ul style="list-style-type: none"> 農薬: <ul style="list-style-type: none"> - TPO 活性測定, UDP-GT 誘導評価 (甲状腺への影響評価として) 										
	<i>in vivo</i>	ゼブラフィッシュを用いた手法	—	—	☆									
	総合評価	—	<ul style="list-style-type: none"> ICH ガイドラインに WoE 評価が活用されている。 	<ul style="list-style-type: none"> 農薬: <ul style="list-style-type: none"> - WoE 評価 										
反復投与毒性	<i>in silico</i>	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品の全身影響評価: <ul style="list-style-type: none"> - 類似物質探索を含むリードアクロス - 代謝物予測 - 内分泌かく乱作用に関する予測 - PBK モデルによる内部ばく露量評価 - ベンチマークドーズ法 環境化学物質: <ul style="list-style-type: none"> - ER 結合性予測 - HTTK モデリング - IVIVE (AED 算出) 										
	<i>in vitro</i>	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品: <ul style="list-style-type: none"> - 細胞ストレス評価 - 代謝物測定 - 皮膚透過性の評価 - <i>in vitro</i> パネルによるプロファイリング - ヒト初代培養肝細胞を用いた代謝/クリアランス評価 										
	オミクス	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品及び環境化学物質 <ul style="list-style-type: none"> - トランスクリプトーム解析 										
	総合評価	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 環境化学物質: <ul style="list-style-type: none"> - AED と血漿中 Cmax の比を生物活性-ばく露比 (BER) とした優先順位付け 										
肝毒性、肝代謝、腎毒性	—	肝毒性・肝代謝が評価可能な方法	<ul style="list-style-type: none"> FDA の I STAND パイロットプログラムにおいて、ヒトの肝臓チップを用いた MPS による薬物性肝障害 (DILI) 評価系が検証、評価されている。 	—				☆		☆				
	—	腎毒性が評価可能な方法	—	—				☆						
腸管への影響	<i>in vitro</i>	腸管に関する毒性評価のための腸管上皮細胞 (例: Caco-2 細胞) を用いた試験	—	—							●			

毒性エンドポイント等	NAMsの種類	ヒアリングで意見のあった手法/評価等	OECD TG 等に関する動向	評価事例に用いられていた手法等の例	「動物試験の実施」を前提としている評価分野						「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野			
					農薬	肥料・飼料等	動物用医薬品	添加物	栄養成分関連添加物	器具・容器包装	新開発食品	遺伝子組換え食品	かび毒・自然毒等	汚染物質等
免疫毒性	in silico	タンパク質のアレルゲン性評価のための in silico による構造相同性確認、ホモロジー検索	—	—				酵素 ●*1				通常評価で使用 ●		
		アレルゲン性評価等のためのタンパク質の高次構造予測モデル (AlphaFold 等)	—	—								☆		
	in vitro	—	<ul style="list-style-type: none"> IL-2 産生に関する in vitro 評価系が TG 化されている。 OECD では in vitro 試験を用いた免疫抑制を対象とした DRP が作成されており、今後、免疫抑制を対象とした in vitro 等を組合せた評価法が開発される可能性がある。 	—										
生殖毒性	in silico	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品： <ul style="list-style-type: none"> - ドッキングシミュレーション - 警告構造 - PBK モデル 										
	in vitro	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品： <ul style="list-style-type: none"> - ER 活性 - ToxCast の生物活性データ - 代謝評価 (ヒト 3D 培養皮膚、ヒト初代幹細胞) - ヒト血漿タンパク質結合 										
	オミクス	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品： <ul style="list-style-type: none"> - MCF-7 細胞のトランスクリプトーム解析 										
生殖発生毒性	in silico	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 環境化学物質： <ul style="list-style-type: none"> - リードアクロス - ドッキングシミュレーション - PBK モデルによる NOAEL/LOAEL 推定 										
	オミクス	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 環境化学物質： <ul style="list-style-type: none"> - トランスクリプトーム解析 										
発生毒性	in silico	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 環境化学物質： <ul style="list-style-type: none"> - リードアクロス (in vitro プロファイルによる類似性評価含む) - PBK モデル 										
	in vitro	—	<ul style="list-style-type: none"> ICH ではスクリーニングや毒性メカニズムの理解に in vitro, ex vivo や非哺乳類を用いた in vivo 試験の利用が可能となっている。また、適格性が示されれば in vivo 試験の実施延期又は代替する可能性がある²⁷。 	<ul style="list-style-type: none"> 環境化学物質： <ul style="list-style-type: none"> - ゼブラフィッシュ胚やマウス胚性幹細胞を用いた in vitro DART バッテリー 										
	in vivo	ゼブラフィッシュを用いる手法	—	—	☆									
	総合評価	—	<ul style="list-style-type: none"> ICH では WoE 評価が活用されている。 	<ul style="list-style-type: none"> 農薬： <ul style="list-style-type: none"> - Dempster-Shafer 理論 (WoE 評価での利用) 										
神経毒性	in silico	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 農薬： <ul style="list-style-type: none"> - リードアクロス - 3D 構造の類似性評価 - ドッキングシミュレーションによる結合様式評価 - PBK モデルによる脳内濃度予測等 										
	in vitro	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 農薬：精緻化のための活用 										

²⁷ ICH (2020) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals S5(R3).

毒性エンドポイント等	NAMsの種類	ヒアリングで意見のあった手法/評価等	OECD TG 等に関する動向	評価事例に用いられていた手法等の例	「動物試験の実施」を前提としている評価分野						「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野						
					農薬	肥料・飼料等	動物用医薬品	添加物	栄養成分関連添加物	器具・容器包装	新開発食品	遺伝子組換え食品	かび毒・自然毒等	汚染物質等			
				- 標的タンパク質への相互作用及び阻害活性評価 - ミトコンドリア機能障害評価 - ミトコンドリア膜電位の評価 - 神経変性評価 - プロテアソーム活性測定等													
	<i>in vivo</i>	ゼブラフィッシュを用いる手法の活用	—	—	☆												
発達神経毒性 (DNT)	<i>in silico</i>	—	• DNT を例にした QIVIVE 手法に関する OECD 文書が公開されている。	• 農薬: - ヒト nAChR へのドッキングシミュレーション - PBK モデルを含む QIVIVE、													
	<i>in vitro</i>	発達神経毒性の <i>in vitro</i> 試験バッテリー	• 現在 <i>in vitro</i> 試験バッテリー (<i>in vitro</i> testing battery: IVB) が開発中。	• 農薬: - ヒト nAChR 活性化 - 脱感作評価 - 細胞毒性試験等	再評価 ◎								☆	☆			
	<i>in vivo</i>	—	—	• 農薬: - ゼブラフィッシュ胚を用いた急性毒性及び行動影響試験													
	総合評価	—	—	• 農薬: - システマティックレビューに基づき、 <i>in vivo</i> 試験、疫学研究に加え、 <i>in vitro</i> 試験結果を含む情報で WoE により発達神経毒性ハザード特性を評価													
内分泌かく乱作用	<i>in silico</i>	—	—	• 農薬の発がん性評価事例: - ER/AR を介した作用評価 (非変異原性発がん機序の確認として)	□ホルモン測定がない場合の再評価												
	<i>in vitro</i>	ヒト乳がん由来細胞 (MCF-7) を用いたエストロゲン作用の評価	• ER 及び AR を介した作用及びホルモン生合成への影響を評価する <i>in vitro</i> 試験法が TG 化されている	—							● ☆					□	
	<i>in vitro</i>	—	• 甲状腺に対する影響評価系については DRP が作成されている他、近年、専門家グループが設立される等、OECD での活動が活発化しており、今後、試験法又は組合せ手法が開発される可能性がある	• 農薬の発がん性評価事例: (甲状腺への影響評価として) - TPO 活性測定 - UDP-GT 誘導評価													
	<i>in vivo</i>	子宮肥大試験	—	—	—							☆					
		ハーシュバーガー試験	—	—	—							●*2					
		比較甲状腺試験 (CTA 試験)	—	—							●*2		●				
ADME	<i>In silico</i>	PBK モデル	• <i>In vitro</i> 試験から得られた <i>in vitro</i> POD を <i>in vivo</i> に外挿する QIVIVE の際に必要な技術 • PBK モデルの評価、検証等に関する OECD ガイダンス文書が公表されている • DNT を例にした QIVIVE 手法に関する OECD 文書が公開されている	—												(●) PFAS の検討で PBK データを使用	
	<i>in vitro</i>	Caco-2 細胞を用いた腸管吸収評価	—	—	☆												
		ヒト肝がん由来細胞 (HepG2) を用いた CYP 活性測定	—	—	—								●				

毒性エンドポイント等	NAMsの種類	ヒアリングで意見のあった手法/評価等	OECD TG 等に関する動向	評価事例に用いられていた手法等の例	「動物試験の実施」を前提としている評価分野						「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野			
					農薬	肥料・飼料等	動物用医薬品	添加物	栄養成分関連添加物	器具・容器包装	新開発食品	遺伝子組換え食品	かび毒・自然毒等	汚染物質等
特定の毒性エンドポイントによらず活用が期待されるもの	in silico	(Q)SAR の変異原性以外の利用	—	上述した通り、ER/AR を介した作用、代謝物予測での活用があった。	☆			香料 ☆						
		TTC	—	—	ADI 設定 ◎			◎	試験要求項目決定のための区分判断 ●		夾雑物の評価 ●			
		AI 検索エンジンを活用した文献検索	—	—					☆					
		AI (汎用言語モデル) を利用した評価	—	—	☆									
		機械学習及び AI を活用した予測モデルやバイオインフォマティクスとの組合せ#	—	—	●									
		動物及びヒトの毒性データを網羅した包括的なデータベース#	—	—	●									
	in vivo	洗練された in vivo 試験#	—	●										
	オミクス	メカニズム解明のためのオミクスデータ	—	—			JECFA 評価 ●							
	総合評価	OECD の Defined Approach (DA)	●	●	◎									
		システマティックレビュー/WoE 評価	●	●	◎									

●；食品健康影響評価での利用実績があるもの

◎；専門家ヒアリングで受入れ可能との意見があったもの

☆；専門家ヒアリングにおいて活用が期待されたもの

□；利用実績がある、又は受入れ可能との意見があった NAMs のうち、類似評価が可能なガイドライン試験等がある場合、従来評価で評価が難しいとの意見や NAMs を使い得る場面に関する意見に基づき、事務局にて利用可能性があると考えたもの

#；新たな手法の受入れに対する創薬や行政におけるインセンティブが高いと考えられる医薬品分野で期待されている手法のうち、事務局にて食品健康影響評価への活用が期待できると考えたもの

*1：実績はないが評価指針に記載ある *2：スクリーニング用途になることもある

AED: administered equivalent doses, **AlphaFold:** Artificial intelligence system for protein structure prediction (タンパク質立体構造予測 AI モデル), **AR:** Androgen Receptor, **DA:** Defined Approach,

DART: Developmental And Reproductive Toxicity, **DILI:** Drug-Induced Liver Injury, **DNT:** Developmental Neurotoxicity, **DRP:** Detailed Review Paper,

ECVAM: European Centre for the Validation of Alternative Methods (欧州代替法検証センター), **ER:** Estrogen Receptor, **HTTK:** High-Throughput Toxicokinetics,

ISTAND: Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (FDA の新規評価手法推進プログラム),

MPS: Microphysiological Systems, **PBK:** Physiologically Based Kinetic, **PFAS:** Per- and Polyfluoroalkyl Substances, **(Q)IVIVE:** (Quantitative) In Vitro to In Vivo Extrapolation,

ToxCast: Toxicity Forecaster (U.S.EPA のハイスループット毒性評価プログラム), **TPO:** Thyroid Peroxidase, **UDP-GT:** Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase, **WoE:** Weight of Evidence

²⁸ OECD (2019) Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment.

5.2. 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題等

専門家ヒアリングにおいて、全身影響に関する動物実験代替に関して、現段階では NAMs による代替は困難であるとともに、NAMs を活用した評価の妥当性の検討等、多くの課題があることが指摘された。一方で、評価事例からは (Q)SAR や PBK モデルを含む *in silico*、*in vitro*、オミクス解析等をリードアクロスや WoE 手法と組み合わせることで、評価の精緻化につながる可能性が示された。

本調査結果を踏まえ、食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題として以下の[1]～[4]を整理した。また、これらの課題に対する短期、中・長期的な対応策の提案を表 5-2 に整理した。

<課題>

[1] 我が国の食品健康影響評価における NAMs の定義の明確化

今後、食品健康影響評価における NAMs の活用に向け、NAMs に対する共通認識を醸成するために食品健康影響評価における NAMs の定義を明確にする必要があると考えられた。

[2] 評価への NAMs の受入れ条件・基準あるいは考え方等の整備

標準化・ガイドライン化されていない NAMs のうち、バリデーションが行われていない NAMs は評価の信頼性・妥当性にも影響することから、以下に関する検討が必要である。

- (ア) 評価に必要な情報の入手可能性を含む、評価に使用する NAMs の適格性や、評価への NAMs の受入れ条件・基準あるいは考え方の整備
- (イ) NAMs の利用場面等に応じた受入れ条件・基準あるいは考え方の違いがある場合はそれらの明確化
- (ウ) *In vitro* の NAMs から得られる結果に対する多様性 (個体間差) の考え方の検討

[3] 動物試験を用いない評価に関する検討

(ア) *In vitro*、*in silico* 等の情報を活用した評価スキーム (方法論) 等の検討

全身影響評価への利用について否定的な意見はあるものの、メカニズム情報の補強やリードアクロスを目的とした利用、評価分野・評価目的によっては特定のエンドポイントに限定した評価が可能であることから、*in vitro*、*in silico* 等の情報を活用した評価スキーム (方法論) やヒトへの外挿性を高める検討が必要である。

(イ) 動物試験を前提とした評価からパラダイムシフトする考え方の検討

現段階の科学では動物試験データを前提とした評価軸のまま NAMs による代替を行うことには限界があり、動物試験を前提とした評価からパラダイムシフトする考え方に関する検討が必要である。

[4]適切な情報共有・情報発信

我が国における食品健康影響評価への NAMs の利用に向けて、適切な現状理解や動向把握をするために、専門家及び一般市民に向けた適切な情報共有・情報発信が必要である。

表 5-2 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題に対する対応策の提案

課題	短期的な対応策の提案 (1~3年)	中・長期的対応策の提案 (>3年)
[1] 我が国の食品健康影響評価における NAMs の定義の明確化	<ul style="list-style-type: none"> ● 食品安全委員会として NAMs を定義する (NAMs の呼称変更検討も含む) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 我が国の食品健康影響評価におけるニーズ変化、NAMs の研究進捗、国際動向等を踏まえ、必要に応じて NAMs の定義・表現の見直し
[2] 評価への NAMs の受入れ条件・基準あるいは考え方の整備 (ア) 評価に必要な情報の入手性を含む評価に使用する NAMs の適格性や、評価への NAMs の受入れ条件・基準あるいは考え方の整備 (イ) NAMs の利用場面等に応じた受入れ条件・基準あるいは考え方の違いがある場合はその点の明確化 (ウ) <i>In vitro</i> の NAMs から得られる結果に対する多様性 (個体間差) の考え方の検討	<ul style="list-style-type: none"> ● 国内外における NAMs の適格性に関する情報収集・整理 ● NAMs の種類 (<i>in silico</i>、<i>in vitro</i> 等) に応じた境界の整理 ● NAMs の種類 (<i>in silico</i>、<i>in vitro</i> 等)、利用場面 (スクリーニング、情報の精緻化・補強、代替)、評価場面に応じた考え方の違い、共通性に関する検討 ● 情報の精緻化・補強及びスクリーニングの利用場面における NAMs の受入れ条件・基準、考え方の草案作成 	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング、情報の精緻化・補強の利用場面における NAMs の受入れ条件・基準、考え方の草案に関する合意形成 ● 代替を目的とした NAMs の受入れ条件・基準、考え方の整備可否に関する検討 ⇒可能と判断された場合、草案作成後、合意形成
[3] 動物試験を用いない評価に関する検討 (ア) <i>In vitro</i> 、 <i>in silico</i> 等の情報を活用した評価スキーム (方法論) 等の検討	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>In vitro</i>、<i>in silico</i> 等の情報を活用した評価スキーム (方法論) やヒトへの外挿性を高める方法についての既存情報の整理及び研究の実施 ● 先行研究等に関する調査 	<ul style="list-style-type: none"> ● NAMs を用いた食品健康影響評価に関する手引きの整備
(イ) 動物試験を前提とした評価からパラダイムシフトする考え方の検討	<ul style="list-style-type: none"> ● パラダイムシフトの可能性を検討するための研究の実施 	<ul style="list-style-type: none"> ● パラダイムシフト可能と判断された場合、動物試験を前提としない新たな評価軸の検討及び実際の評価への導入
[4] 適切な情報共有・情報発信	<ul style="list-style-type: none"> ● NAMs に関する技術等の用語集の作成 <専門家向け> <ul style="list-style-type: none"> ● 国際動向等の情報共有 ● 食品安全委員会での評価事例等の情報提供・情 	<ul style="list-style-type: none"> ● NAMs に関する技術等の用語集の見直し <専門家向け> <ul style="list-style-type: none"> ● 必要に応じた、情報提供方法の見直し

課題	短期的な対応策の提案 (1～3年)	中・長期的対応策の提案 (>3年)
	報共有 ●情報を得るための機会提供 (例：科学分野横断的なワークショップ、ステークホルダーを含むシンポジウム等) <一般市民向け> ●情報発信方法の検討 ●国際動向や現段階での限界を含めた情報発信	●必要に応じた、情報発信方法の見直し

6. 略語一覽

AC ₅₀	Half Maximal Activity Concentration
ACC	Activity Concentration at Cutoff
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion
ADRA	Amino Acid Derivative Reactivity Assay
AED	Administered Equivalent Dose
AhR	Aryl hydrocarbon Receptor
AI	Artificial Intelligence
AlphaFold	Artificial intelligence system for protein structure prediction
AOP	Adverse Outcome Pathway
AR	Androgen Receptor
ASPIS	Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies
AUC	Area Under the Curve
BBB	Blood-Brain Barrier
BER	Bioactivity Exposure Ratio
BMC	Benchmark Concentration
BMD	Benchmark Dose
CDER	(FDA) Center for Drug Evaluation and Research
CEPA	Canadian Environmental Protection Act
CTA	Comparative Thyroid Assay
DA	Defined Approach
DART	Developmental And Reproductive Toxicity
DASS	Defined Approaches on Skin Sensitisation
DILI	Drug-Induced Liver Injury
DIP	Data Interpretation Procedure
DNT	Developmental Neurotoxicity
DNT IVB	DNT In Vitro Testing Battery
DPRA	Direct Peptide Reactivity Assay
DRP	Detailed Review Paper
ECVAM	European Centre for the Validation of Alternative Methods
EMA	European Medicines Agency
EpiSensA	Epidermal Sensitisation Assay
ePPND	extended Pre- and Post-Natal Development
ER	Estrogen Receptor

EURL	European Union Reference Laboratory
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GARD™ skin	Genomic Allergen Rapid Detection for assessment of skin sensitisers
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals
h-CLAT	Human Cell Line Activation test
HESS DB	Hazard Evaluation Support System Database
HPPT	Human Predictive Patch Test
HTTK	High-Throughput Toxicokinetics
IATA	Integrated Approaches to Testing and Assessment
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IL-2	Interleukin-2
IL-2 Luc LTT	IL-2 Luciferase Leukocyte Toxicity Test
IL-8 Luc	Interleukin-8 Reporter Gene Assay
ISTAND	Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs
ITF	Innovation Task Force
ITS	Integrated Testing Strategy
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
KE	Key Event
LLNA	Local Lymph Node Assay
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LXR	Liver X Receptor
mAb	monoclonal Antibody
MIE	Molecular Initiating Event
MPS	Microphysiological Systems
nAChR	Nicotinic Acetylcholine Receptor
NAMs	New Approach Methodologies (New Approach Methods)
NGRA	Next Generation Risk Assessment
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2 related factor 2
NTP	National Toxicology Program
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
ONTOX	Ontology-driven and artificial intelligence-based repeated dose toxicity testing of chemicals for next-generation risk assessment
PARC	Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals
PBK	Physiologically Based Kinetic (model)

PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic (model)
PET	Positron Emission Tomography
PFOA	Perfluorooctanoic Acid
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
POD	Point of Departure
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PXR	Pregnane X Receptor
QIVIVE	Quantitative In Vitro to In Vivo Extrapolation
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship
QSP	Quantitative Systems Pharmacology
RISK-HUNT3R	RISK assessment of chemicals integrating HUMAN centric Next generation Testing strategies promoting the 3Rs
ROS	Reactive Oxygen Species
SA	Scientific Advice
SARA-ICE	Skin Sensitization Risk Assessment - Integrated Chemical Environment Model
SHE	Syrian Hamster Embryo
TG	Test Guideline
ToxCast	Toxicity Forecaster
TPO	Thyroid Peroxidase
TTC	Threshold of Toxicological Concern
UDP-GT	Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase
U.S.EPA	U.S. Environmental Protection Agency
U-SENS™	U937 cell line activation Test
WG	Working Group
WoE	Weight of Evidence
抗-PD1mAb	Anti Programmed cell Death 1 monoclonal Antibody

7. 引用文献

EMA (2025) New Approach Methodologies EU-IN Horizon Scanning Report

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/new-approach-methodologies-eu-horizon-scanning-report_en.pdf

FDA Roadmap (2025) Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies

<https://www.fda.gov/media/186092/download?attachment>

ICH (2009) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2)

<https://www.pmda.go.jp/files/000156128.pdf>

OECD (2016) Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches (DAs) to Be Used within IATA. Series on Testing and Assessment No. 255.

https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2017/04/guidance-document-on-the-reporting-of-defined-approaches-to-be-used-within-integrated-approaches-to-testing-and-assessment_g1g79146/9789264274822-en.pdf

OECD (2025a) Guideline No. 497 Defined Approaches on Skin Sensitisation

https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/guideline-no-497-defined-approaches-on-skin-sensitisation_30b1718f/b92879a4-en.pdf.

OECD (2025b) Test No. 467: Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation

https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-467-defined-approaches-for-serious-eye-damage-and-eye-irritation_236dd995/28fe2841-en.pdf

OECD (2025c) Principles of quantitative in vitro to in vivo extrapolation (QIVIVE) - As example applied to the DNT IVB. Series on Testing and Assessment No 411.

[https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2025\)9/en/pdf?sessionId=1758026295344](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2025)9/en/pdf?sessionId=1758026295344)