

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

専門家ヒアリング

内容

- ・本調査事業の概要及び目的
- ・専門家へのヒアリングについて
- ・事前アンケート結果について
- ・NAMsとは？

補足資料：
NAMsの概要

NAMsの定義

NAMsに関する動向

どのようなNAMsがあるか

- ・複数の試験法を組み合わせたアプローチの例
- ・開発中のNAMsの例
- ・医薬品分野での利用実績の例

NAMsを用いたケーススタディの例

NAMsを用いたPOD設定の例

本調査事業の概要及び目的

リスク評価の潮流として、リスク評価の精緻化を目指した新しいアプローチによる評価法や、従来法の代替手法の更なる開発及び活用など、New Approach Methodologies (NAMs)の導入についての議論が欧米を中心に活発におこなわれている。

食品安全委員会:

- ・ロードマップ「食品の安全性の確保のための調査・研究の推進の方向性について」(令和6年度改訂版)
健康影響発現メカニズムの解明と、それに基づく新たな健康影響評価系の構築を目指す。NAMsへの理解や実装を推進
- ・シンポジウム「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」
食品健康影響評価に関して長期的な課題の整理と、NAMsへの対応の方向性についての検討を開始 (令和6年度改訂版)

目的:

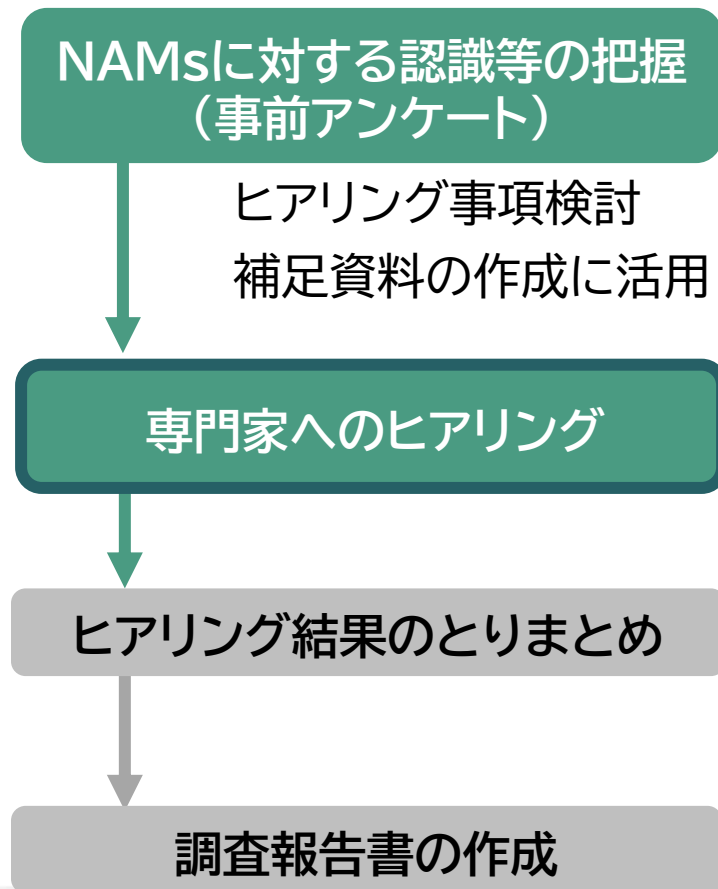
本調査では、国内外で検討されているNAMsをまとめ、食品安全委員会専門委員等にヒアリングをすることにより、食品健康影響評価においてNAMsを使い得る場面を見出し整理する。

これらの調査結果を、我が国でのNAMs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。

専門家へのヒアリング

ヒアリング対象者 31名

9-10月に実施済 28名から回答あり



- ・NAMsの認識
- ・NAMsを利用した評価の経験
(食品安全委員会の評価・それ以外の評価や研究)
- ・NAMsに対する期待と課題に関する質問

11月26日~12月18日 Web開催

目的: 食品安全委員会の評価においてNAMsを使い得る場面を見出し、NAMsの利用場面、検討段階に応じた課題を整理する

NAMsの利用場面

	スクリーニング	毒性情報の 精緻化・補強	<i>In vivo</i> 試 験の代替	
検討 段階	あったらいいな	A	B	C
	検討したことがある	D	E	F
	実施したことがある	G	H	I

Q NAMsの利用可能性検討における期待

カテゴリー	回答
有害性特定 メカニズム解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへの外挿性、<i>in vivo</i>試験の高精度化、代替化 ・科学的妥当性の担保 ・主要毒性（例、肝毒性、腎毒性） ・発生毒性試験（甲状腺ホルモン測定） ・ハザード特定やメカニズム検討への利用 ・体内動態に掛かるPBPKモデル活用 ・評価においては既存の試験結果の補完、研究においては、研究の方向性を判断する予想手段としての利用 ・細胞外小胞などをバイオマーカーとしたリキッドバイオプシーなどを利用した非侵襲性マウス解析 ・新規発現タンパク質のアミノ酸配列や構造に基づく、毒性タンパク質の評価
評価の効率化、 迅速化	<ul style="list-style-type: none"> ・試験の迅速化とコストダウン ・毒性評価の効率化 ・[医薬品]開発の迅速化、被験者の安全性確保、審査の迅速化など[食品安全委員会]評価の迅速化 ・ハザード評価期間の短縮化による健康リスク評価の加速化、化学物質のグルーピング評価の進展
NAMsの定義・ ガイドライン・制 度	<ul style="list-style-type: none"> ・NAMsの定義を一律することは困難なので、都度、議論の中での定義を明確すべき ・社会実装までを想定した検討を実施できるとよい ・日本国内の化学物質管理規制において、NAMs導入が進み、課題や障壁の解決方法について、横展開が進むこと ・行政の動物試験以外の手法による評価を受け入れる体制の構築 ・OECDガイドラインの適用
3Rの遵守	<ul style="list-style-type: none"> ・3R に基づく動物実験の縮小 ・動物実験代替法の推進 ・実験動物数の削減や国際的動向への配慮
研究・教育・人材 育成	<ul style="list-style-type: none"> ・ツールの情報が得にくいので、実用的なツールを知る場があるとよい ・NAMsの導入にはこれまでの経験に基づく、合理的かつ大胆な考えが必要
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究というより応用研究の側面が強く、予算等の問題からアカデミアで実施しにくい。欧州のように省庁の垣根を超えた大きなレベルでの研究プロジェクトが必要 ・安全な化学物質を設計するためのknowledge base構築のために、FlowSTのような合成技術、AI、定型的理論を組み合わせて行く際に、さまざまなNAMsの組み合わせが有用

Q NAMsの利用可能性検討における課題や障壁

カテゴリー	回答
妥当性・信頼性・外挿性	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへの外挿性、予測性の向上（複数回答） ・生体反応との相関性 ・試験系の安定化 ・NAMs手法のバリデーションされていないとリスク評価に使いにくい
<i>In vivo</i> 試験	<ul style="list-style-type: none"> ・化学物質の生体内での代謝物の安全性評価は、<i>in vivo</i>試験が必要 ・ベースには旧来の<i>in vivo</i>試験が必要
エンドポイントの網羅性	<ul style="list-style-type: none"> ・特定のメカニズムにフォーカスした部分的な試験系が多く、生体全体のイベントを解明するには技術的な課題がある ・現在のNAMsは特定のエンドポイントを対象としており、リスク評価で必要とされる毒性の網羅性に欠けている
評価の難しさ	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品では血中濃度での橋渡しがあるが、一般化学物質では低溶解性やMPS詰まりなどにより評価困難。 ・複数指標および複数手法の組み合わせの選定をどのような基準で決めていくかといった課題 ・物理化学理論的なバックアップが、希薄。生物、毒性学分野、物理、化学、工学(特に合成)の専門家の参画が必要 ・既存評価との整合性の確認が必要。<i>in silico</i>・メタボローム解析などでは、基礎となる情報の過不足の確認法 ・曝露評価をどのように組み込むかが最も難しい課題
規制導入の難しさ	<ul style="list-style-type: none"> ・公定法でないケースも今後多数出てくる中、審査する側／される側双方のリテラシー向上、密なコミュニケーションがより重要になると認識 ・過去に評価に利用された実績があるものに関しては受け入れられやすいが、新規のNAMsは利用しにくいのでは ・現時点でのリスク評価への利用困難性、全体的／俯瞰的評価の必要性
認知・情報・教育の不足	<ul style="list-style-type: none"> ・海外での実用事例を知る機会が少ない ・ケーススタディの事例を示して欲しいが、まだその段階にないと思われる ・NAMsに具体的に何が含まれるのか、まとめたものを配布してほしい ・人材育成
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・予算、関連する業界（団体）からの意見等 ・NAMsを動物実験の3Rsの延長ではなく、毒性評価の根幹を変革する技術体系として捉えるべき ・従来の曝露一応答モデルをそのまま適用することはできない。評価軸そのものを再構築する必要がある

NAMsとは？

NAMsの定義

NAMsに関する動向

どのようなNAMsがあるか

- ・複数の試験法を組み合わせたアプローチの例
- ・開発中のNAMsの例
- ・医薬品分野での利用実績の例

NAMsを用いたケーススタディの例

NAMsを用いたPOD設定の例

NAMsの定義

New approach methods

New approach methodologies

Non-animal methods?

NAMsには統一された定義は存在しない (補足資料 1. NAMsの定義 表1. -1参照)

3Rの原則を遵守するための、化学物質の有害性又は
リスク評価に関する情報を提供するあらゆる方法・技術を包含する広範な用語

in silico

in vitro

NGRA

単独の試験法

Read-across

複数の試験法
を組合せた評価法

IATA

in chemico

ex vivo

MPS

WoE

Defined Approach

NAMsの利用目的

スクリーニング

- ・特定の毒性の有無の推定

毒性情報の精緻化・補強

- ・ヒトとの関連性
- ・メカニズム情報の補強 等

In vivo 試験の代替

- ・*In vivo*試験の代替として評価に利用できる
- ・複数の試験法を組み合わせたアプローチ等

NAMsに関する動向

OECD（経済協力開発機構）

動物試験代替法の国際的な受容と規制への適用



従来の動物を用いた毒性試験



✓ AOPに基づくIATAの開発

- ・IATAは、毒性発現メカニズムに基づいて情報提供されるべき。AOPはそのためのフレームワークを提供する
- ・AOPの有用性は、開発レベル（暫定的なAOP、定性的/定量的AOP）に関連し、規制上の用途（ハザード同定、優先順位付け、定量的リスク評価等）によって求められる信頼性のレベルが異なる(OECD 2016, 2017, 2021)

✓ OECD IATA ケーススタディプロジェクト

・NAMsの手法を利用した評価事例

✓ Defined Approaches (DA)

- ・定義された情報源から生成されたデータに対し、標準化されたデータ解釈方法を適用する
- ・皮膚感作性や眼に対する損傷性、刺激性に関するDAのガイダンスを公表 (OECD, 2025a, 2025b)。



AOP: 化学物質が生体内分子へ作用するMolecular initiating event (MIE) から始まり、その後連鎖的に引き起こされる生体反応 (Key event (KE)) を介して、最終的な有害影響である有害性発現 (Adverse outcome (AO)) に至る経路
 IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment

機序に基づく毒性評価の考え方

National Research Council (2007) Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy



なぜ生じるのか?

メカニズム理解
⇒分子レベルでの毒性経路理解

ヒトの関連性

⇒動物試験からの脱却
⇒ヒト細胞の活用

21世紀型の毒性評価

スループット性

⇒自動化可能且つ
スループット性の高い *in vitro* 系

コンピューターモデリング
によるデータ統合
⇒リスク評価のための予測
フレームワーク手法

Risk context

Chemical Characterization

Toxicity Testing

Toxicity pathway

Targeted testing

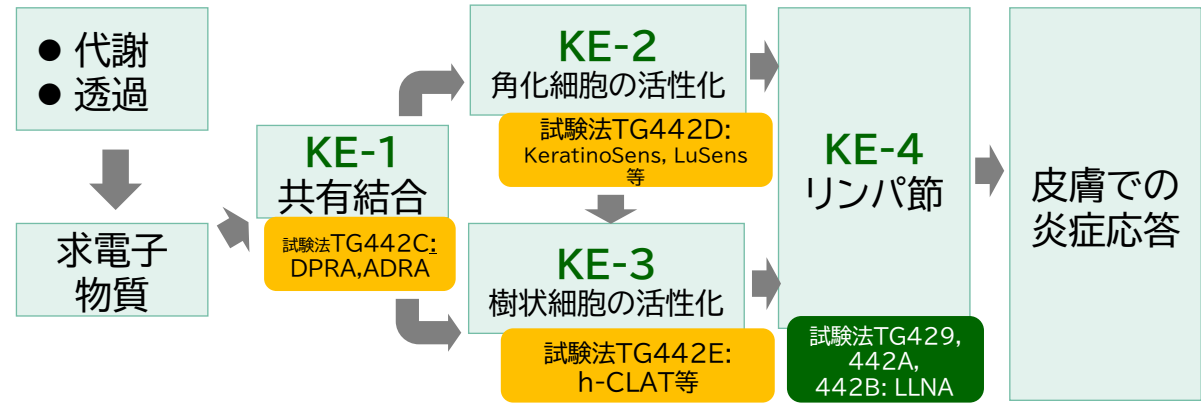
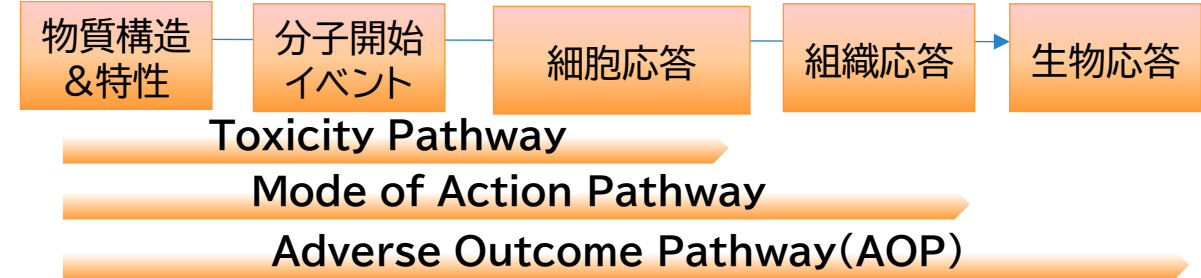
Dose-response and extrapolation modeling

Population and exposure data

NRC (2007) を一部改変

皮膚感作性評価を例に

■ タンパク質への共有結合により生じる皮膚感作性に関連するパスウェイ



OECD (2012) 一部改変

皮膚感作性のAOP及びKey Event(KE)に対応した試験法を開発

単独の試験の例

KE-1	共有結合	<i>In chemico</i>
KE-2	角化細胞の活性化	<i>In vitro</i>
KE-3	樹上細胞の活性化	

複数の試験法を組み合わせたアプローチの例

OECDにおける皮膚感作性評価を例に

各 *in chemico* や *in vitro* 試験単独で
最終的な評価は不十分との考え



あらかじめ定められた方式
(Defined Approach: DA)の開発

- *In silico*、*in chemico*、*in vitro* の試験法の結果を組合せて評価する
- データの解釈手順が定義されており、専門家判断を必要としない
- DAはOECDのデータ相互受け入れ(MAD: Mutual Acceptance of Data)の対象

OECDにおける皮膚感作性の組み合わせ評価 (OECD (2025) Guideline (GL) No. 497 Defined Approaches on Skin Sensitisation (DASS))

	評価法	使用する試験法及び 予測ソフトウェア	得られる結果
Part I	2 out of 3	KE1: ADRA, DRDA	Hazard identification
		KE2: KeratinoSens™, LuSens, EpiSensA	
		KE3: GARD@skin, h-CLAT, IL-8 Luc, U-SENS™	
Part II	ITS	KE1: ADRA, DRDA	Hazard identification Potency categorization
		KE3: GARD@skin, h-CLAT, IL-8 Luc, U-SENS™	
		<i>In silico</i> : Derek Nexus, OECD QSAR Toolbox	
Part III	SARA-ICE	SARA-ICEへのインプットデータ: in Chemico(KE1)、in vitro (KE2/KE3)、(既存の)in vivo (KE4/Adverse Outcome)	Quantitative Point of Departure

ITS: Integrated Testing Strategy

In vitro試験等を組合せた評価として、
DNT(発達神経毒性)評価でも、*in vitro* 試験バッテリー(DNT-IVB)の開発や検証が進められている

開発中のNAMsの例

毒性情報の精緻化

*in vivo*試験法代替

NAMs for human health assessment (PARC*, 2024 Annex I)

	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In silico</i>	<i>In chemico</i>
発達神経毒性 (DNT)	ゼブラフィッシュ胚や稚魚を用いた痙攣誘発性物質の検出	DNT-IVB ¹⁾ の既存のギャップを埋める試験、受容体介在型の急性影響の検出		
非遺伝毒性発がん性	ゼブラフィッシュを用いた酸化ストレス反応検出	HepG2細胞、ヒトiPS細胞由来レポーター細胞を用いた作用機序に関わる細胞応答の検出	SARモデル、CART ²⁾ モデル、ニューラルネットワークを用いた予測モデル等	
免疫毒性		3Dモデルを用いる呼吸器免疫毒性、ヒト由来細胞を用いる免疫抑制、免疫刺激、呼吸器感作性検出	ビスフェノール類のグルココルチコイド系への影響評価	
甲状腺ホルモンかく乱	ゼブラフィッシュ胚や稚魚を用いた甲状腺ホルモン輸送体阻害、ヨウ化物輸送阻害、ヨウ化物蓄積等の検出	MIE ³⁾ からAO ⁴⁾ まで広範なKE ⁵⁾ を網羅するNAMs試験バッテリー開発に向けたアッセイの最適化と特性評価		組織ホモジネートを用いた評価
代謝内分泌かく乱	ゼブラフィッシュ胚を用いた代謝阻害検出系の開発	トランスクリプトミクスやプロテオミクスを含む肝細胞の脂質代謝のスクリーニングアッセイ、バイオインフォマティクスデータマイニングによる膵臓β細胞シグナル伝達及び機能障害の検出等		

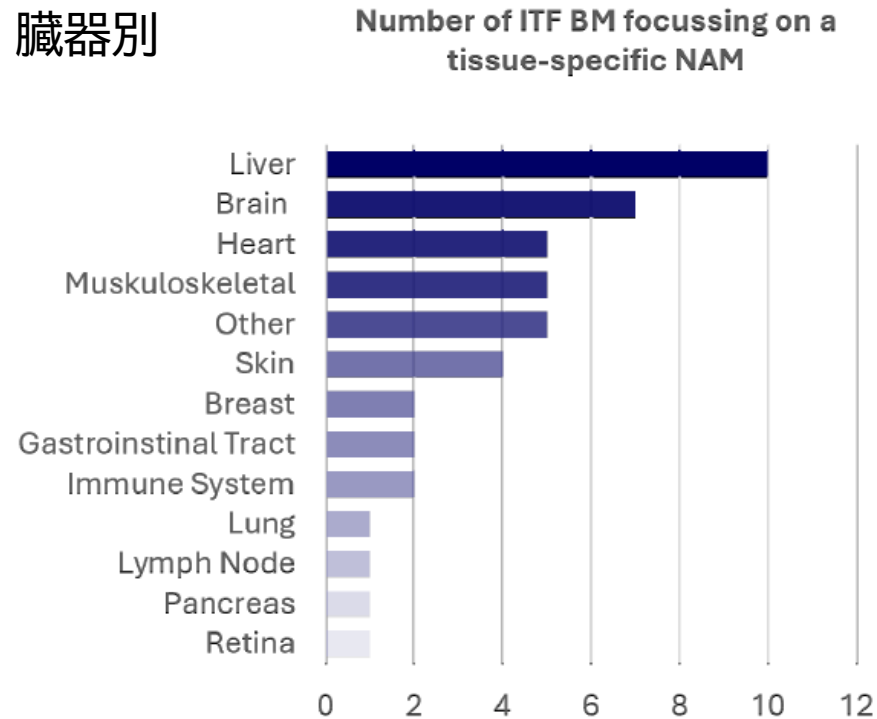
ECHA、EFSA、欧州環境庁 (EEA) のEU当局のほか、環境又は公衆衛生の分野に関わるリスク評価機関、大学、公的研究機関など約200の機関が参加し、フランス食品安全・環境保護・労働衛生庁 (ANSES) によって調整されているリスク評価パートナーシップ

1) In vitro battery 2) Classification and regression trees 3) MIE: Molecular Initiating Event 4) AO: Adverse Outcome 5) Key Event

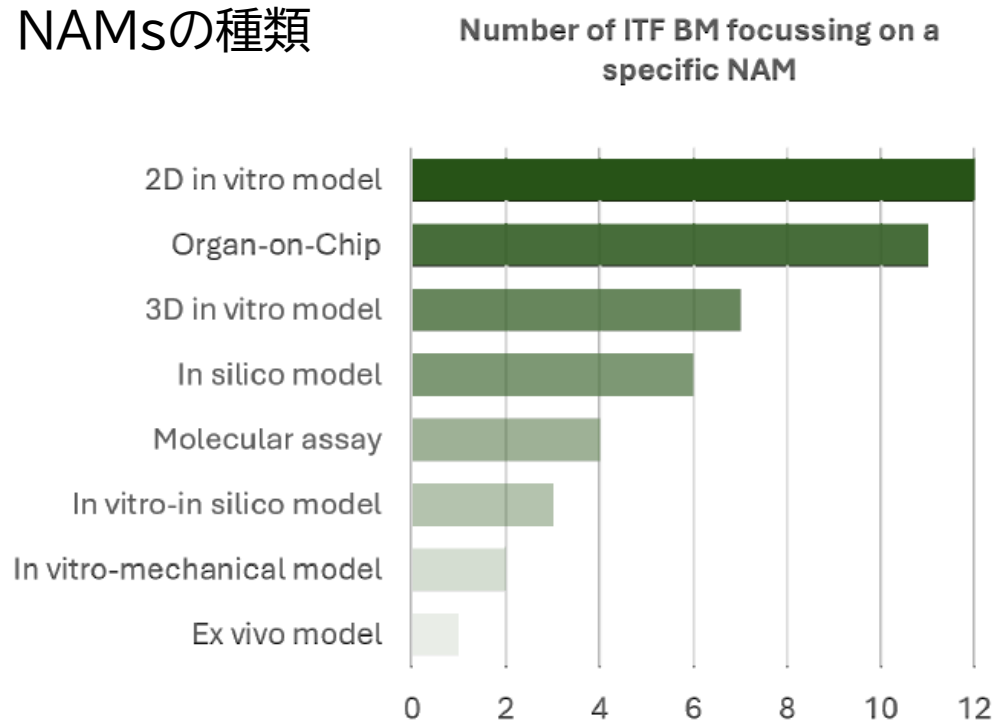
医薬品分野での利用実績例(標的臓器・技術の種類)

EUの医薬品開発におけるNAMsの研究開発の現状の調査結果 (EMA, 2025)

ITF申請¹⁾で議論されたNAMs



肝臓、脳のNAMsの申請件数が多い。
次いで心臓、筋・骨格系



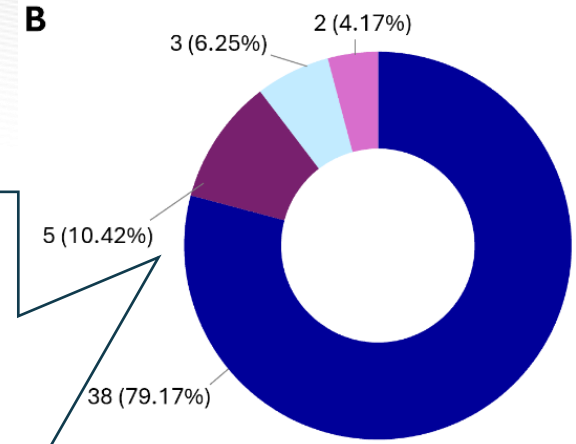
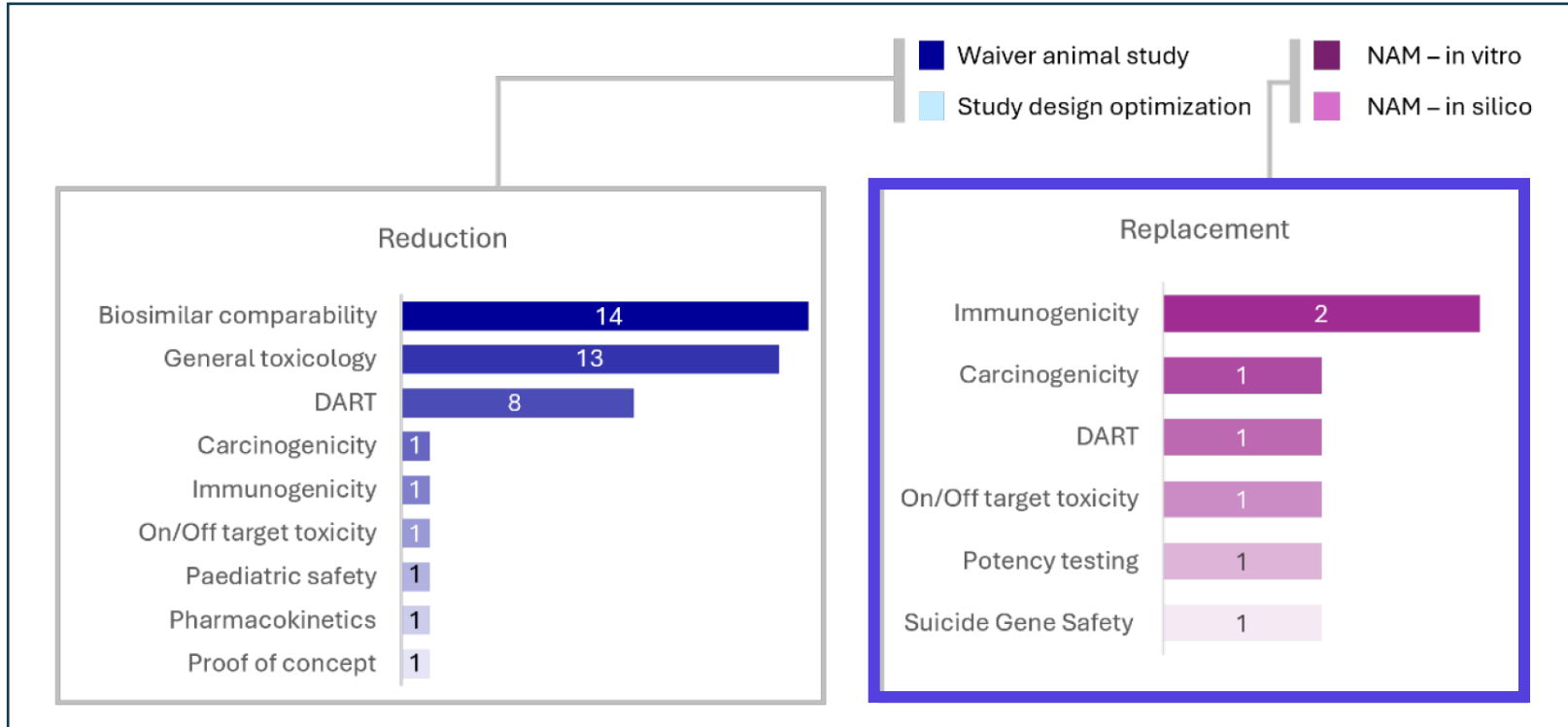
2D *in vitro* モデル、OoC²⁾、3D *in vitro* モデル (スフェロイドやオルガノイドを含む) 等の新しい技術

1) Innovation Task Force (医薬品開発において規制当局と開発者の早期の対話を促進し、革新的な治療法や技術について議論するための制度) 2) Organ-on-Chip

医薬品分野での利用実績例(エンドポイント)

EUの医薬品開発におけるNAMsの研究開発の現状の調査結果 (EMA, 2025)

Scientific Advice (SA)¹⁾ で議論された3Rs関連の内容



NAMsによる代替 (7件)

NAMsが単独でスタンダードな動物実験を置き換える段階にはまだ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利用されつつあることが示唆される

1) 医薬品開発者に対し、市販承認申請時の議論の負担を軽減するため、方法論や試験デザインについて具体的な科学的助言を提供する仕組み

NAMsを用いたリードアクロスのケーススタディ


NAMsを具体的に活用した事例はまだ少ない

OECD IATAケーススタディ

Series on Testing and Assessment
No. 402(OECD, 2023)

- ・具体的な活用・評価の経験を蓄積するOECDプロジェクトの一環で実施されたケーススタディのひとつ
- ・各国専門家のレビューを受けて公開されている

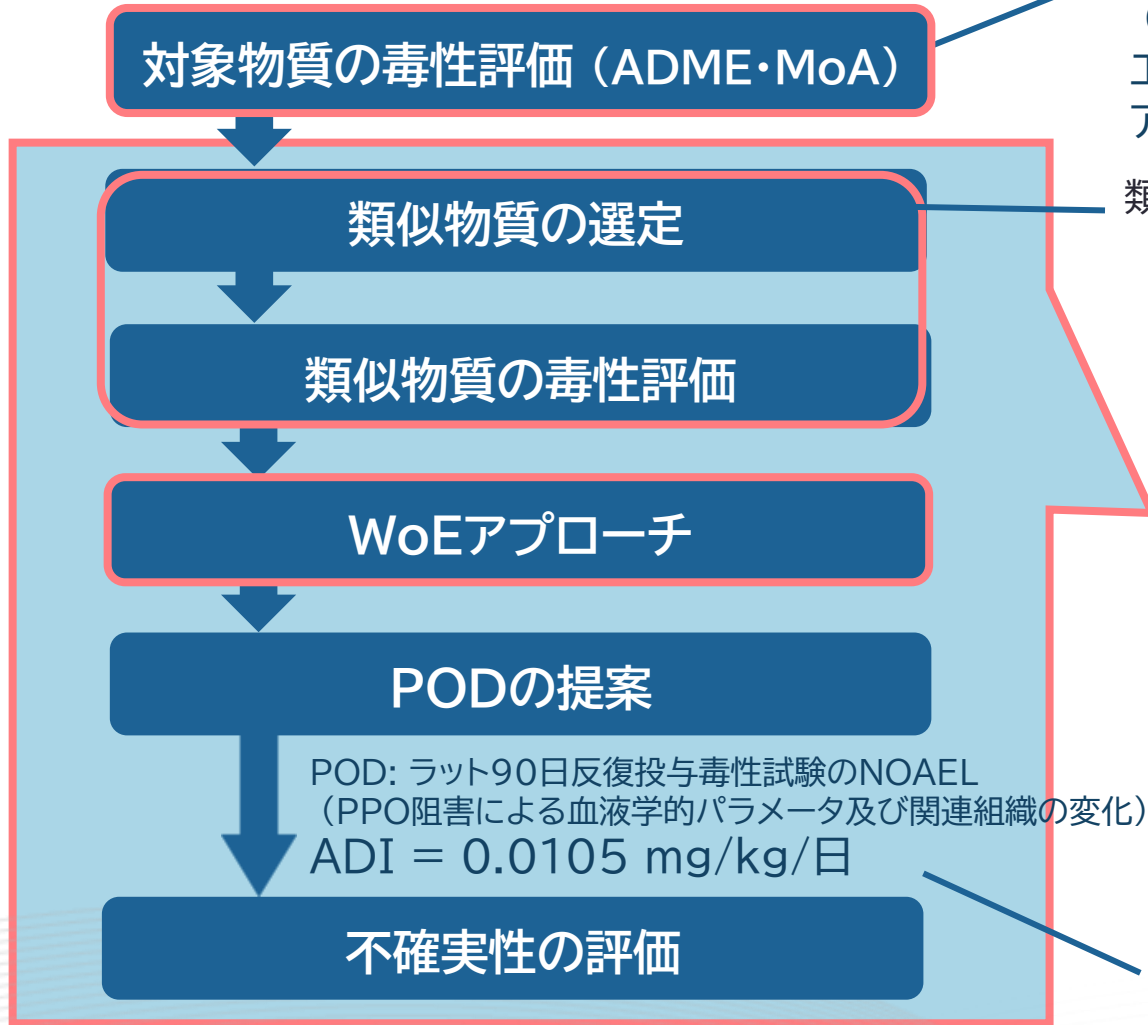
非遺伝毒性リスク評価において、試験を実施せずに慢性毒性及び発がん性の評価に活用可能な情報を得る過程を示した事例

 <p>サフルフェナシル (農薬)</p> <p>PPO阻害剤*1 ポルフィリン症や貧血を引き起こす</p>	<p>評価対象 エンドポイント</p>	<p>慢性毒性 (ポルフィリン症、貧血及びそれに起因する肝臓の変化等) 発がん性 (PPO阻害剤で肝腫瘍の形成が報告されている)</p>
<p>目的</p>	<p>POD推定 げっ歯類を用いた長期試験*2を実施せずに、有害性評価のためのPODをWoEアプローチに基づき推定する</p>	
<p>方法</p>	<p>リードアクロス*3 類似物質の毒性情報等を参考に、対象物質で最も感受性が高いと考えられる毒性影響について判断する (類似物質でみられる腫瘍形成は対象物質でも起こり得るか?等)</p>	

*1 PPO: プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ *2 OECD TG451: 発がん性試験 OECD TG452: 慢性毒性試験 OECD TG453:慢性毒性/癌原性併合試験

*3 類似物質のデータに基づいて未試験物質の毒性や性質を類推する方法

NAMsを用いたリードアクロスのケーススタディ



□ NAMsに関連する内容

【内分泌かく乱の影響】動物試験で懸念される影響は観察されていないが、ホルモン測定値の情報がない

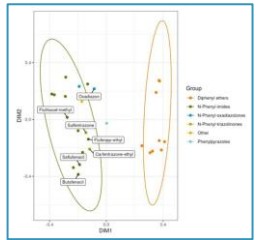
QSAR[ToxCast]: 毒性情報の精緻化・補強
 エストロゲン受容体活性(CERAPP): 不活性
 アンドロゲン受容体活性(COMPARA): 不活性

内分泌かく乱の懸念は低い

類似物質選定のための作用機序の共通性確認 毒性情報の精緻化・補強

GenRA (EPA): 類似性評価
 ToxPrints: 構造及び生物活性の類似性解析

PPO阻害剤29物質から類似物質6物質を選定

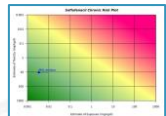


リードアクロスアプローチ

PPO阻害剤の肝腫瘍形成のMoA: 過酸化酵素増殖因子が関連する可能性
 サルフェナシル: 過酸化酵素増殖の証拠が認められない
 →発がん性を有するPPO阻害剤とは生物学的応答性が異なる
 反復投与毒性試験での肝組織病理所見で、再生性過形成や肝腫瘍を引き起こす可能性のある変化はみられなかった

肝腫瘍発生に関する懸念は低い。同様に類似物質及び対象物質の情報から免疫毒性及び内分泌かく乱の懸念も低いと判断

リスクの可視化ツール RISK21®:
 算出されたADIは、US EPAのHED level of concernを下回る

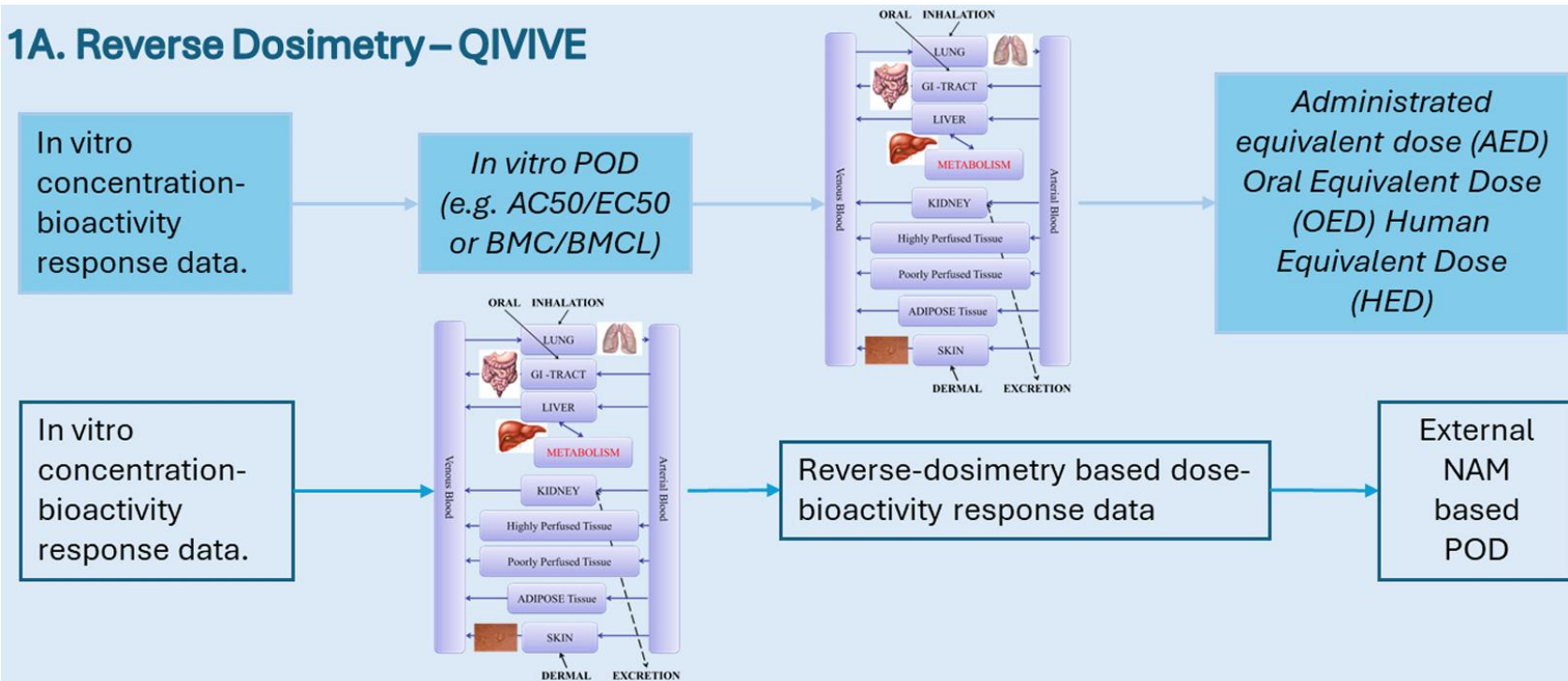


NAMsを用いたPOD設定の例

Quantitative *in vitro* to *in vivo* extrapolation (QIVIVE)

QIVIVEの原則 DNT-IVBの適用例 (OECD, 2025)

1A. Reverse Dosimetry – QIVIVE



評価目的に応じた *In vitro* POD選択

(BMC、AC₅₀、ACC 等)
試験系における濃度と生物学的に有効な濃度との潜在的な乖離を考慮

In vitro 試験に対応する
in vivo 内部濃度指標の特定
(平均濃度、C_{max}、AUC 等)

PBKモデルの段階的な適用

Tier0: 簡易モデル (スクリーニング)
Tier1: 追加のコンパートメントモデル
(動態予測、非線形ADME予測、標的組織濃度)
Tier2: 高次モデル
(妊娠期や授乳期の生理学的構成要素を追加したモデル等)

- Reverse dosimetry: *in vitro*濃度 → 内部濃度 → 外部ばく露量
- Forward dosimetry: 外部ばく露量 → 内部濃度 → *in vitro*濃度と比較

回答頂く内容のカテゴリー分け

ヒアリングでご回答頂く内容について、マトリクス表のどの部分に当てはまるご意見かお示してください

NAMsの利用場面

検討
段階

	スクリーニング	毒性情報の精緻化・補強	<i>In vivo</i> 試験の代替
あったらいいな	A	B	C
検討したことがある (実施はしていない)	D	E	F
実施したことがある	G	H	I

ヒアリング項目

	スクリーニング	毒性情報の精緻化・補強	<i>In vivo</i> 試験の代替
あったらいいな	A	B	C
検討したことがある (実施はしていない)	D	E	F
実施したことがある	G	H	I

Q1 どのようなNAMsを検討したことがある/実施したことがありますか(具体的な手法、試験法について)

Q2 (検討したことがある/実施したことがある場合)
どのような点がNAMsを用いた評価において難しかったか、ご教授ください

Q3 今後、NAMsの導入が有効と考えられる具体的な毒性エンドポイントあるいは評価場面があればご教授ください

Q4 食安委の評価で利用する上で、NAMsを受け入れるのための条件についてのお考えをお聞かせください

Q5 食安委の評価において、NAMsを用いた評価を実施する際に想定される課題や障壁について、お考えをお聞かせください

Q6 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について、
アイデアがありましたらお考えについてお聞かせください

Q7 NAMsに関する情報・教育・認知の不足を解決するためにどのようなアプローチが考えられますか

参考情報

- NAMsに関する国内外の動向（米国、欧州、日本）
- 事前アンケート結果（米国、欧州、日本）

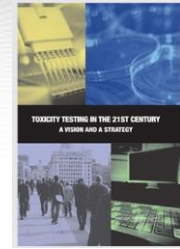
NAMsに関する国内外の動向

・OECD ・米国 ・欧州 ・日本

米国

2007 ● NRC: 21世紀の毒性試験 ビジョンと戦略 従来の動物実験中心の毒性試験から新しい方法への移行を提案

2008 ● 連邦機関*: Tox21プロジェクト 定量的ハイスループットスクリーニングによる *in vitro*試験の開発と検証



2021 ● EPA: NAMs Work Plan 2024年までの短期及び長期戦略の策定、脊椎動物の使用削減のためのステップ

2022 ● FDA: FDA近代化法 「臨床試験前に動物試験が必須」とする規定を撤廃

医薬品における非動物試験法の使用が明示的に認められた

2023 ● NIH: NAMsの開発と利用を促進するための勧告

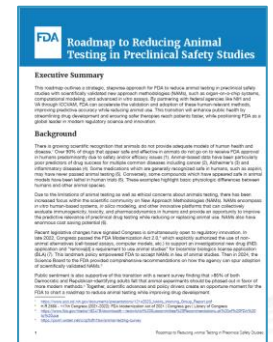
NAMsの開発と利用に関する提言 NAMsの定義(*In silico*, *In chemico*, *In vitro*)

2024 ● ICCVAM: NAMsの妥当性、適格性、規制受容に関するレポート

2025 ● FDA: 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を公表

今後3年間の動物試験削減計画等

長期的(3~5年)には、FDAは前臨床安全性・毒性試験において動物実験の実施を標準ではなく例外とすることを目指す



Roadmap (FDA, 2025)

* EPA: 米国環境保護庁、NIEHS: 国立環境衛生科学研究所、NCATS: 国立トランスレーショナルサイエンス推進センター、FDA: 食品医薬品局
NRC: National Research Council NIH: 米国国立衛生研究所 ICCVAM: 代替法検証省庁間連絡委員会

欧州

- 2013 ● 化粧品の安全性評価において動物実験の回避が法的義務化

NAMsの実装に向けた取り組みが加速

- 2016
以降 ● 代替法開発やNAMsを用いたリスク評価を推進するプロジェクト

2016-2021

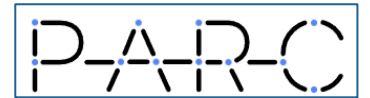


2021-



ASPI

2022-



- 2022 ● 欧州委員会:
化学物質の安全性評価における動物試験の段階的廃止
に向けたロードマップの策定中 (2026年第1四半期に公表予定)

- 2023 ● ECHA: NAMsに関するワークショップを開催 (2016年に引き続き2回目) 利点、課題、解決策を議論

EMA: NAMsに関する専門家コミュニティ*を設立

医薬品開発における動物実験の代替手法の規制当局による受入れを支援

- 2025 ● EFSA: リスク評価におけるNAMs導入のため行動計画 更なる研究が必要となる7つの研究領域

EMA: 規制当局によるNAMs受け入れのためのWebサイト公開

日本

食品安全委員会:

- ・評価技術企画ワーキンググループ（平成28年～） *In silico* 評価やリードアクロスなど、新しい評価技術に関する文書の策定
- ・ロードマップ「食品の安全性の確保のための調査・研究の推進の方向性について」(令和6年度改訂版)
研究・調査の方向性「健康影響発現メカニズムを踏まえた新たな評価系の構築」NAMsへの理解及び実装を推進

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）:

- ・NAMs検討WGの設置、国内関係機関*1及び海外規制当局*2（FDA及びEMA）との連携
医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬部外品等における新たな評価技術等の開発に向けた取組みを推進
- ・Early Consideration「医薬部外品申請におけるNew Approach Methodologies（NAMs）利用の方針について」(2025)
医薬部外品の申請において、動物を用いる試験の代替として実施されるNAMsによる評価に関する機構の方針が示されている

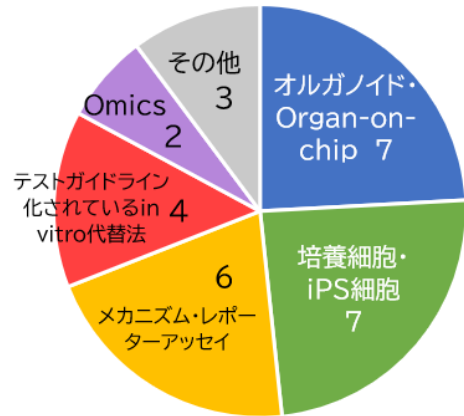
*1 国立医薬品食品衛生研究所／日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）、産業界、アカデミア等 *2 FDA及びEMA

事前アンケート結果

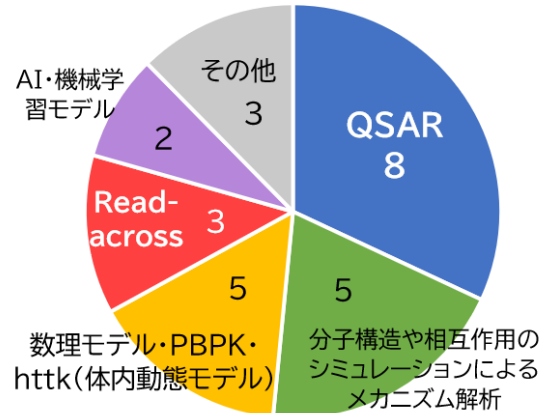
事前アンケート結果

Q NAMsという言葉から連想される技術や試験法

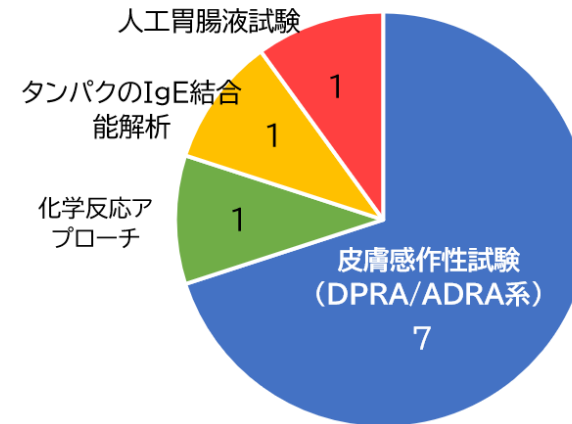
In vitro (29件)



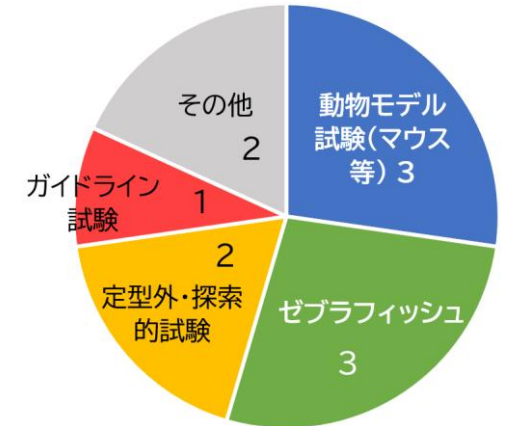
In silico (26件)



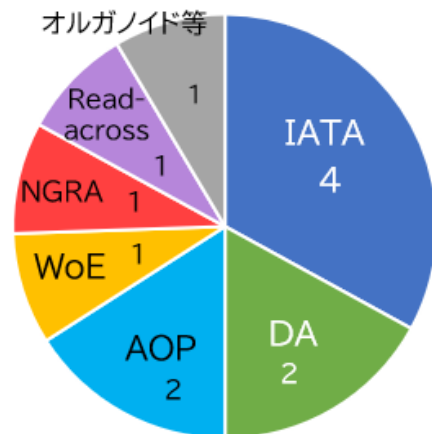
In chemico (10件)



In vivo (11件)



複数の技術を組み合わせたアプローチ (12件)



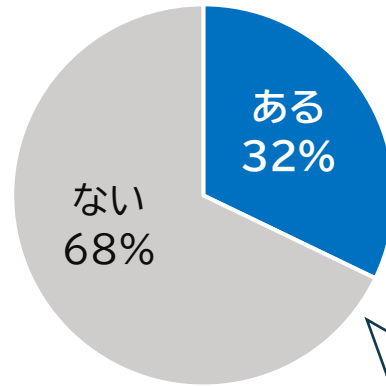
その他 AI/big data analysis/biomarkers/オミクス解析/ PBPKモデル

- ・動物実験の使用を回避するための、あらゆる技術、方法論、アプローチ、またはそれら複数の技術を組み合わせたアプローチ
- ・前提として *in vivo* の結果を踏まえ、最終的なエンドポイントの疾患・病態発症のAOPsに基づく評価のイメージ。
- ・NAMsは動物実験3RsのうちReplacementに相当する試験法。Replacementを基盤に考えた場合には、*in vivo* を除いた、*In vitro*、*In silico*、*In chemico*、複数の技術を組み合わせた技術群が該当。

事前アンケート結果

Q NAMsを利用した評価実施の検討（又は検討したいと思ったこと）

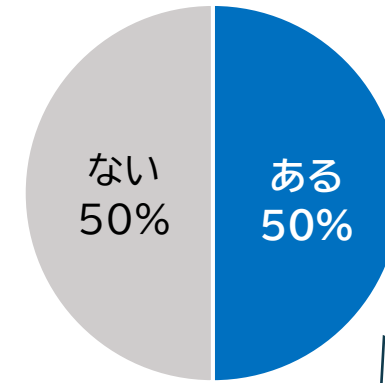
食品安全委員会の評価(回答数 28件)



具体的な事例

- ・農薬や肥料資料の安全性に関わるQSARの利用
- ・細胞を使用した眼・皮膚刺激性試験
- ・遺伝子組み換え食品の審査
- ・iPS細胞由来細胞
- ・MPS（小腸－肝臓）
- ・新規発現タンパク質の分解性評価
- ・ドメイン単位での毒性タンパク質の構造類似性比較
- ・アレルギータンパク質との構造類似性比
- ・PBPKモデル
- ・Caco2-assay
- ・TTCの利用

食品安全委員会以外の評価(回答数 28件)



具体的な事例

- ・OECD in vitro DNT battery ・未知で入手困難な化学物質の評価
- ・現行化審査へのNAMsの導入
- ・食品成分の体内動態同等性を確認するためのPBPKモデル
- ・食品と医薬品の相互作用における肝機能評価
- ・*in silico*や細胞を用いた研究から*in vivo*での毒性予測
- ・*in silico*・*in vitro*情報を組み合わせたリードアクロス
- ・ヒトiPS細胞由来細胞とMPS等を使ったADME試験
- ・iPS細胞を用いたかび毒の毒性評価
- ・テストサイクルを組み合わせた化学物質設計
- ・オミクス解析を用いた毒性メカニズム解析、機械学習モデルの開発
- ・化学・生物学理論とAOPデータを学習したAIとFlowSTを用いたNAMs

補足資料

新しい評価手法 (NAMs) の概要

令和7年11月

一般財団法人 化学物質評価研究機構

目次

調査の背景・目的.....	2
1. NAMs の定義.....	3
2. NAMs に関する分野別の動向.....	6
2.1. 食品.....	6
2.2. 医薬品.....	7
2.3. 化粧品.....	11
2.4. 一般化学品.....	12
2.5. 分野横断的な動向.....	14
3. 有害性評価に用いられる NAMs の例.....	19
3.1. Defined Approach (皮膚感作性の例).....	19
3.2. 開発中の NAMs の試験.....	21
3.3. NAMs の利用実績 (医薬品の例).....	22
3.4. 利用が推奨されている NAMs (医薬品の例).....	25
3.5. NAMs を用いた POD 設定.....	26
3.6. NAMs を用いたケーススタディ.....	31
3.7. NAMs の適格性の評価.....	41
4. NAMs の認識に関する事前アンケート.....	43
Q1 NAMs という言葉から連想される技術や試験法.....	44
Q2 食品安全委員会の評価において、NAMs を利用した評価実施の検討 (又は検討 したいと思ったこと).....	46
Q3 食品安全委員会の評価を除いた評価において、NAMs を利用した評価実施の検 討 (又は検討したいと思ったこと).....	46
Q4 NAMs の利用可能性検討における期待.....	46
Q5 NAMs の利用可能性検討するにおける課題や障壁.....	48
5. Reference.....	50
別添資料.....	57
別添資料-1 PARC の公表文献	
別添資料-2 ASPIS の公表文献	
別添資料-3 開発中の NAMs の試験	

調査の背景・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。一方で、動物福祉や「3R の原則 (動物実験の Replacement (代替)、Reduction (削減)、Refinement (苦痛の軽減)) 」といった時流を背景に、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進められている。議論されている内容には、米国環境保護庁 (EPA) により提唱され、経済協力開発機構 (OECD) によって開発が進められている Adverse Outcome Pathways (AOP) の概念や、OECD における *in vivo*、*in vitro* 及び *in silico* 手法を含む、利用可能なあらゆる情報を統合してリスク評価に活用する Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) の等が含まれる。

食品安全委員会では、これまで 20 周年記念シンポジウム (令和 5 年 9 月開催) や「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」と題したシンポジウム (令和 6 年 12 月開催) において、NAMs の重要性や国際的調和の必要性を認識し、食品健康影響評価に関して長期的な課題の整理と、NAMs 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。

食品安全委員会の令和 7 年度総合調査実施課題「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 (以下、本調査事業)」では、国内外で検討されている NAMs の現状を整理するとともに、食品安全委員会専門委員等にヒアリングを通じて、食品健康影響評価において NAMs を使い得る場面を見出し整理することで、今後、評価技術企画ワーキンググループにおいて NAMs 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する。

1. NAMs の定義

NAMs (New approach methods 又は New approach methodologies) には国際的に合意された定義は存在せず、各国の規制枠組みによって定義が多少異なっている。各行政機関又はNAMsを推進する官民合同のプロジェクトの公表文書で示されたNAMsの定義を表1.-1に示す。

表1.-1に基づく、NAMsは、3Rの原則またはその一部 (削減、代替) に寄与し、化学物質の有害性及びリスク評価に関する試験法、方法論、アプローチ、又はその組合せを指すと解釈できる。

欧州化学品庁 (ECHA) ではREACH規則 (欧州の一般化学品に関する規則であり、動物試験を最終手段と位置付けている) 等を背景に代替法とみなしているが、表1.-1に示すその他の機関等はNAMsを単に動物を使用しないことに焦点を当ててではなく、広く3Rの原則 (代替、削減、苦痛の軽減) に基づくものと捉えており、一部の動物実験も定義に含める場合などがある (Cronin et al. (2025), PARC (2024))。定義の詳細は様々であるものの、共通認識として、NAMsは、化学物質の有害性又はリスク評価に関する情報を提供し、3Rの原則に寄与するあらゆる手法・技術・アプローチを包括する広範な用語であると考えられる。また、医療製品の分野においては、NAMsに相当すると考えられる概念として、非臨床試験や臨床試験に利用される新しい評価技術に対してNew Development Tool (NDT) という用語が用いられ、NDT が臨床開発及び規制当局の審査において信頼できる方法か適格性認定を行うためのガイダンス (ルール・オブ・ルール型の適格性認定システム、概要は3.2を参照) の作成が提案されている (日本学術会議、2023)。

表 1-1 NAMs の定義

<p>EFSA 2025</p>	<p>特定の生物学的、毒性学的エンドポイントについて、有害性・ばく露・リスク評価に関する情報を提供し、3R の原則に貢献するための、単独の試験法又は複数の試験法を組合せ (IATA, DA, NGRA¹) であり、<i>in chemico</i>、<i>in silico</i>、<i>in vitro</i> (ハイスループットスクリーニングやオミクス技術等) を指す。</p> <p>Refers to any <i>in chemico</i>, <i>in silico</i> or <i>in vitro</i> method, (including high throughput screening tools and high- content methods such as ‘omics technology), used as stand-alone testing methods or in combination (e.g. incorporated in Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA), Defined Approaches (DA) or within Next generation Risk Assessment framework (NGRA)), for a specific biological/toxicological endpoint to provide information on hazard, exposure or risk assessment, and contributing to the 3Rs principles on replacement, reduction and refinement of animal testing</p>
<p>EMA 2025</p>	<p>ヒト及び動物用医薬品の規制試験に使用される 3Rs 準拠の試験アプローチ。<i>In silico</i>、<i>in vitro</i>、<i>ex vivo</i>、<i>in chemico</i> のアプローチが含まれる。NAMs の「新規」は必ずしも技術そのものではなく、規制上の意思決定過程に適用することにある。</p> <p>NAMs refer to 3Rs-compliant testing approaches to be used for regulatory testing of human and veterinary medicines. This encompasses <i>in silico</i>, <i>in vitro</i>, <i>ex vivo</i> and <i>in chemico</i> approaches. What is ‘new’ about NAMs is not necessarily the techniques <i>per se</i>, but rather their application to the regulatory decision-making process.</p>
<p>ECHA 2023</p>	<p>動物試験を伴う従来の毒性試験法の代替法。これらの代替手法は、複雑な毒性エンドポイントに関する機序情報を提供することで、化学物質のリスク・有害性予測・評価に有用である。これには、<i>in vitro</i> 法、<i>in chemico</i> 法、<i>in silico</i> モデルなどが含まれ、単独又は他の手法と組み合わせて使用可能であり、より迅速・低コストで動物削減できる可能性がある。</p> <p>“NAMs denote alternatives to traditional toxicity methods that typically involve animal testing. These alternatives are useful for predicting and assessing chemical risks and hazards, by providing mechanistic information for biologically complex endpoints. They include, e.g. <i>in vitro</i>, <i>in chemico</i> methods and <i>in silico</i> computational models, which may be used alone or in combination with other methods and have the potential to be quicker, cheaper and use less animals.”</p>
<p>FDA 2025</p>	<p>ヒト由来の <i>in vitro</i> システム、<i>in silico</i> モデル、及びその他の革新的なプラットフォームを包括し、ヒトにおける免疫原性、毒性、薬力学の評価において、動物使用の削減又は代替、前臨床薬物試験の予測する上での関連性を向上させる技術。</p> <p>NAMs encompass <i>in vitro</i> human-based systems, <i>in silico</i> modeling, and other innovative platforms that can collectively evaluate immunogenicity, toxicity, and pharmacodynamics in humans and provide an opportunity to improve the predictive relevance of preclinical drug testing while reducing or replacing animal use.</p>
<p>ICCVAM 2024</p>	<p>化学物質の有害性及びリスク評価に関する情報を提供し、3R の原則を支援するために使用できるあらゆる技術、方法論、アプローチ、またはそれらの組合せを指す。</p> <p>A broadly descriptive reference to any technology, methodology, approach, or combination thereof that can be used to provide information on chemical hazard and risk assessment and that supports replacement, reduction, or refinement of animal use (3Rs).</p>

¹ IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment,
DA: Defined Approaches,
NGRA: Next generation Risk Assessment framework

<p>PARC 2024</p>	<p>3R の原則に基づき、化学物質の有害性、ばく露、リスク評価に関する情報を提供する、有効かつ関連性のある技術、手法、アプローチ、戦略、またはそれらの組み合わせ。(PARC (2024) では、NAMs を単に動物を使用しないことに焦点を当ててのではなく、広く 3R 原則に基づくものと捉えている。)</p> <p>“New Approach Methodologies (NAMs) are defined as any valid and relevant technology, methodology, approach, strategies, or combination thereof that can provide information on chemical hazard, exposure, and risk assessment to reduce, refine or replace animal testing</p>
----------------------	--

EFSA (2025) Guidance on the use of read-across for chemical safety assessment in food and feed, EMA (2025) New Approach Methodologies EU-IN Horizon Scanning Report, ECHA (2023) Report on the European Chemicals Agency’s “New Approach Methodologies Workshop: Towards an Animal Free Regulatory System for Industrial Chemicals”, FDA (2025) Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies, ICCVAM (2024) Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach Methodologies. PARC (2024) 1st Report - New Approach Methodologies (NAMs)

2. NAMs に関する分野別の動向

2.1. 食品

(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA は 2020 年、食品・飼料分野の化学物質評価において、動物試験の必要性を低減させ、最終的に動物試験を段階的に廃止することを目的とした **concept paper** を発表した (EFSA, 2020)。その後、2022 年にリスク評価における NAMs 導入のための行動計画が公表された。また、NAMs の導入において、更なる研究が必要となる以下の 7 つの研究領域を示されている (Escher et al., 2022; EFSA, 2025a)。

- 追加的な AOPs/AOP 関連ネットワークの開発
- 細胞培養モデル (**Organ on a chip (OoC)** や MPS 等) の開発と標準化
- PBK モデル及び毒性動態-毒性力学 (TK-TD) モデルによる毒性動態評価
- ばく露と定量的 AOP を結びつけるエクスポソーム研究
- 有害性評価におけるヒト変動性 (妊娠、新生児、遺伝子多型) が感受性に与える影響
- NAM 統合のための報告テンプレートを含むデータ統合
- NAM を NGRA に統合するための受容性、評価基準、ガイダンス文書に関するリスク評価の新しいコンセプト

また、2025 年 4 月に公表された、最新の研究ニーズ及びイノベーション・ニーズ (R&I) に関する論説 (EFSA, 2025b) のなかで、食品評価における NAMs の促進が R&I のニーズの一つとして掲げられている。NAMs のデータを NGRA に統合することは、ヒトや動物の健康影響及び環境に対する化学物質の安全性レベルを定める基準となる参照点 (PoDs) を導出する堅牢な手段を提供するとともに、3R の原則も支持する。NAMs の促進に関して R&I が必要とされる以下の 3 点が示されている。

- ヒトリスク評価に関連する *in vitro* 試験系を検証し、TK (吸収、分布、代謝、排泄) 及び TD (肝臓、腎臓、中枢神経系、内分泌系などの亜慢性及び慢性毒性) に関する動物試験の代替とし、*in vitro* ベースの PoD 導出へ移行する。
- ヒト・動物・環境健康分野における *in silico* モデルを用いた安全基準値設定のさらなる検証と信頼性向上 (QSAR モデル、PBPK モデル、定量的 *in vitro*-to-*in vivo* 外挿 (QIVIVE) モデル、TK-TD モデル、MPS が含まれる) をはかる。
- ヒト・動物・環境健康分野における化学物質の危険性特性評価及び NGRA (非動物モデル) の実現に向け、*in vitro* 及び *in silico* の NAMs を統合するワークフロー及びツールボックスを開発する。(このワークフローとツールボックスは、WoE アプローチを用いた NAM ベースの PoD を導出するツールであり、異なる規制枠組み (例：食品・飼料添加物、工業化学物質、医薬品) や、異なる評価状況 (データ不足からデータ豊富な化学物質まで) に適用可能であるべきとされている。)

(2) 食品安全委員会

食品安全委員会では、平成 28 年に評価技術企画ワーキンググループを設置し、*in silico* 評価やリードアクロスなど、新しい評価技術に関する文書の策定や検討を進めてきた。また、食品安全委員会はロードマップ「食品の安全性の確保のための調査・研究の推進の方向性について」を平成 22 年に策定している。本ロードマップは、10 年先の食品安全行政のあるべき姿を想定しつつ、来る 5 年の間に委員会が推進すべき研究・調査の方向性を明確にすることを目的に策定されたものであり、平成 26 年、令和元年、令和 6 年度に改定がなされてきた。令和 6 年度改訂版においては、研究・調査の方向性の項目として、「健康影響発現メカニズムを踏まえた新たな評価系の構築」を掲げ、健康影響発現メカニズムの解明と、それに基づく新たな健康影響評価系の構築を目指すとしている。また、これらを通して、NAMs への理解や実装を推進することが示されている (食品安全委員会, 2024)

また、「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」と題したシンポジウム (令和 6 年 12 月開催) において、NAMs の重要性や国際的調和の必要性を認識し、食品健康影響評価に関して長期的な課題の整理と、NAMs への対応の方向性についての検討を開始している (食品安全委員会ウェブサイト (accessed Nov. 2025))。

2.2. 医薬品

医薬品業界では、医薬品開発の観点から、3R の原則に加え、安全性と有効性に関する非臨床試験の予測を向上させる、又は、医薬品の開発時間を短縮させ得るものとしての NAMs が期待されている。

米国では、2022 年 12 月、FDA Modernization Act 2.0 (FDA 近代化法 2.0) が成立し、それまで新薬開発に必須とされていた動物実験が必須ではなくなった。2024 年 2 月に FDA Modernization Act 3.0 (FDA Modernization Act 3.0, 2024) の法案が米国議会に提出・議論中で、医薬品開発における NAMs の適格性認定 (Development Tool Qualification) のプロセス等が示されている。また、FDA は 2025 年 4 月、モノクローナル抗体等の医薬品における動物実験要件の段階的廃止計画を発表し (FDA Press Announcements (2025))、ロードマップを公表した (FDA Roadmap (2025))。ロードマップでは、前臨床安全性試験における動物実験を削減するための戦略的かつ段階的なアプローチとして、NAMs の利用が推奨されている。安全性評価における、動物実験から NAMs への移行には、綿密な計画、確固たる科学的根拠及び協力体制が不可欠で、NAMs の検証のために FDA が検討している段階的措置として次のものが挙げられている: 1) 重要なエンドポイントとユースケースのマッピング、2) NAMs 技術の開発支援、3) 検証・適格性評価プロセスの確立、4) 規制ガイダンスと基準の策定、5) トレーニング・コミュニケーション・文化の変革、6) 成果のモニター及び継続的な改善。また、代替手法の検証に関する複数省庁の合同委員会 (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods: ICCVAM) と連携し、NAMs の利用を進めていくとしている。

本邦では、一般社団法人日本経済団体連合会（経団連）により、2023年度制度改革要望のなかで「No. 56. 医薬品開発における先端技術利用の促進」が挙げられている（経団連、2023）。日本では薬機法の中で当局の医薬品等の審査業務が規定されているが、先端技術の利用に関する具体的な記述に踏み込んでいないため、企業は国内の医薬品開発に関わる申請用試験の評価に先端技術を用いることが困難な状況にあり、先端技術を用いた医薬品開発ツールの適格性認定に関して必要なプロセスを明確にすべきと要望が出されている。

PMDA から 2025 年 9 月、「医薬部外品申請における New Approach Methodologies (NAMs) 利用の方針について」と題した Early Consideration が出されている（PMDA Early Consideration, 2025）。医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬部外品等における新規モダリティや新たな評価技術等の開発に向けた取組みを積極的に推進している。PMDA 内での NAMs 検討ワーキンググループ設置、国内関係機関（国立医薬品食品衛生研究所／日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）、産業界、アカデミア等）及び海外規制当局（FDA 及び EMA）との連携といった取組みがなされている（PMDA (NAMs), accessed October, 2025）。

(1) 医薬品規制調和国际会議（ICH）

ICH では、安全性、有効性及び品質の高い医薬品開発を目指し、臨床試験の重複を避け、安全性及び有効性が損なわれることなく動物試験が軽減されることに資する技術的要件における国際調和を促進するため、世界基準のガイドラインの策定をおこなっている。NAMs に関連するガイドラインとして、2021 年 3 月に発出された生殖発生毒性試験に関するガイドライン（ICH S5 (R3)）において、胚・胎児発生（EFD）試験に関する戦略で、リスクに対処するための代替アプローチとして代替法の利用が記載されている（ICH S5 (R3), 2021）。適格性が確認された場合、その代替法は、従来の *in vivo* 試験の実施を延期又は（特定の状況において）代替する可能性があるとして、代替法の適格性を確認する際に考慮すべき事項や、代替法の利用が適切なシナリオの例が附属書 2 に示されている。附属書 2 では、胚・胎児に対して毒性物質であると考えられる医薬品の代替法の使用についてのフローが記載されている。

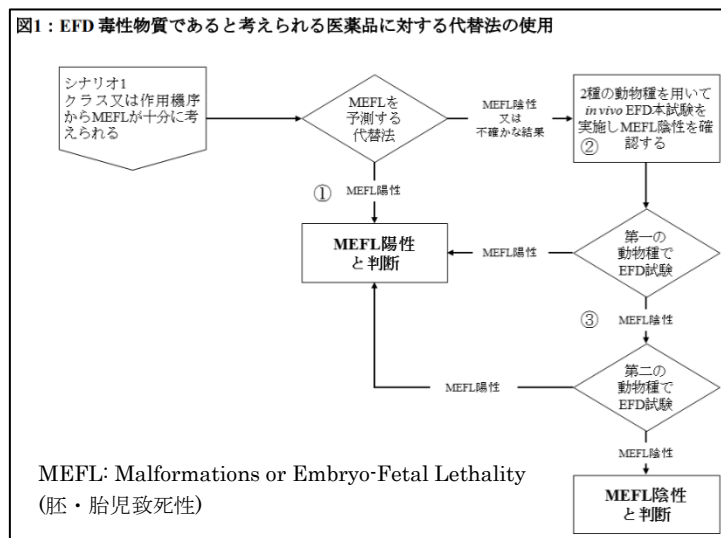


図 3.3-1 医薬品の代替法の使用についてのフロー

ICH S5 (R3) ガイドラインに準拠したゼブラフィッシュを用いた代替法バリデーションについての論文 (Weiner et al, 2024、Mori et al, 2024) など、医薬品開発における NAMs の利用に関する研究成果が公表されてきており、エビデンスが蓄積することで将来的にガイドラインへ取り入れられ、幅広く医薬品開発に使用される可能性がある。

また、臨床試験のための非臨床試験の実施時期に関する ICH M3 (R2) ガイドラインにおいて、代替法の利用に関して以下が述べられている。

ICH S1B(R1) では、2年ラット発がん性試験を省略すべきか判断する方法として、Weight-of-Evidence (WoE) アプローチが示されている。本ガイドラインでは、WoE アプローチにおいて考慮すべき点として、標的薬物の生物学的特性、副次的薬理作用、慢性毒性試験の病理組織学的データ、ホルモン作用、遺伝毒性、免疫毒性の6つが示され、具体的な事例が紹介されている。WoE アプローチの結果、ヒトの発がん性が不確かであると結論付けられた場合は、長期がん原性試験および追加の *in vivo* がん原性試験を実施するというアプローチが、最も適切な戦略とされている (ICH S1B(R1), 2022)。

ICH M3 (R2) ガイドラインでは、安全性評価のための新しいインビトロ代替法の利用について考慮すべきであるとされている。これらの代替法は、バリデーションが完了し、全ての ICH 規制当局によって認められれば、現在の標準試験法の代わりに利用可能である。(ICH M3 (R2), 2010)

(2) 米国医薬品食品医薬品局 (FDA)

2022年のFDA近代化法により、非動物試験法の使用が明示的に認可されたことを受け、米国医薬品食品医薬品局 (FDA) では、動物代替法を用いた治験薬申請 (IND) を支援し、バ

イオシミラー生物学的製剤承認申請 (BLA) における動物試験要件を撤廃した。2024 年には、FDA 科学諮問委員会により科学的に検証された NAM の採用を促進するための包括的な提言がなされた (FDA ウェブサイト (accessed Oct. 2025))。

2025 年 4 月には、「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) が公表された。この中で、ヒト由来の *in vitro* システム (オルガノイド及び MPS)、「*in silico*」またはコンピューターベースのモデリング、さらにヒト生物学との関連性が高い免疫原性、毒性、薬力学を総合的に評価できるその他の革新的なプラットフォームの各カテゴリーの医薬品開発への適用可能性、今後 3 年間における FDA の動物試験削減計画等が示された。特に、モノクローナル抗体医薬品 (mAb) について 1 ヶ月試験に加え NAMs で懸念を示さない mAb は通常の 6 ヶ月霊長類毒性試験を 3 ヶ月に短縮でき、特に初回ヒト投与前試験では、多くの場合、より短期間または少ない試験で十分であることが示唆されている。長期的 (3~5 年) には、FDA 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すとしている。

(3) 欧州医薬品庁 (EMA)

EMA は 2023 年に NAMs に関する専門家コミュニティ (Non-Clinical and New Approach Methodologies European Specialised Expert Community (NAMs ESEC)) を設立した。本コミュニティは、動物実験における「3R」原則を促進するため、医薬品開発における従来の動物実験の代替手法の規制当局による受け入れを支援し、非臨床分野において情報共有を行うプラットフォームを提供している。

また、EMA は 2025 年 5 月、NAMs の規制当局による受け入れについてのウェブサイトを開示した (EMA, accessed October, 2025)。EMA は新薬の非臨床開発段階における動物実験の潜在的な代替法として NAMs の規制上の受け入れを促進しており、NAMs 開発者と連携する方法 (EMA のイノベーションタスクフォースとのブリーフィング、科学的助言、適格性評価及び自主的なデータ提出) について説明している。また、2025 年、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 を公表している。

(4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

PMDA は、医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬部外品等における新たな評価技術等の開発に向けた取組みを積極的に推進している。PMDA 内での NAMs 検討ワーキンググループ設置、国内関係機関 (国立医薬品食品衛生研究所/日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM)、産業界、アカデミア等) 及び海外規制当局 (FDA 及び EMA) との連携といった取組みがなされている (PMDA (NAMs), accessed October, 2025)。PMDA から 2025 年 9 月、「医薬部外品申請における New Approach Methodologies (NAMs) 利用の方針について」と題した Early Consideration が発行され、医薬部外品の申請において、動物を用いる試験

の代替として実施される NAMs による評価 (OECD 等の公的機関にてバリデートされた試験に限らず、新たに開発された試験や評価ツール、それらを組み合わせた評価体系を含むもの) に関する機構の方針が示されている。(PMDA Early Consideration, 2025)。

2.3. 化粧品

化粧品業界では、EU において、2009 年の化粧品指令改正により化粧品の安全性評価分野での動物実験回避が法的義務として課され以後、代替法の開発を中心に NAMs の開発がおこなわれてきた。SCCS (消費者安全科学委員会) は、化粧品成分の試験及び安全性評価に関するガイダンス (SCCS, 2023) において、化粧品成分の評価に利用可能な NAMs として、*in vitro*、*ex vivo*、*in chemico*、*in silico*、グルーピング、リードアクロスなどの技術を挙げ、それらは単独又は、IATA や DA により組合せて使用される場合があるとしている。

(1) ICCS (International Collaboration on Cosmetics Safety)

ICCS は、2023 年に設立された、動物実験に依存しない化粧品の安全性評価の普及と標準化を目指す国際的なイニシアチブである。ICCS は、世界中の業界の利害関係者、安全性評価機関、規制当局、政策立案者と協力し、NAM と次世代リスク評価 (NGRA) フレームワークに関する情報を共有し、人間と環境の安全性評価において動物不使用への移行と世界的な受け入れを加速することを目指している (ICCS, accessed October, 2025)。ICCS が 2025 年に発効した感作性評価に関するガイダンスでは、化粧品及びパーソナルケア製品中の化学物質の皮膚感作性評価において、NAMs を使用するためのベストプラクティスを示している。本ガイダンスは、従来の動物試験による皮膚感作性評価の実施経験はあるものの、皮膚感作性評価のための NAMs の評価及び適用経験が限られている安全評価担当者を対象としており、NAMs を活用して安全性評価を行う手順として、6 つのステップを示している (ICCS (2025))。

- Step 1. 問題の定式化と範囲：評価の範囲と検討すべき仮説を明確に定義する。
- Step 2. 物質の特性評価と既存データ収集：皮膚感作性評価に必要なデータを収集する。収集するデータには、物質の物理化学的特性、既存の有害性及び強度、*in silico* データ (代謝物予測等) 及び類似化合物を含む。
- Step 3. シナリオの特定：物質のばく露シナリオを定義し、消費者のばく露量を定量的に推定する。このデータを基に、ばく露ベースの免除により皮膚感作性を評価することができる場合がある。
- Step 4. 既存データの WoE 評価：既存データの信頼性、関連性、十分性を評価する。評価対象物質に関する既存情報を整理するためのデータの表作成が推奨される。
- Step 5. 追加試験アプローチの定義とターゲット試験の実施：評価対象物質に関する既存データのギャップを特定する。評価の範囲と仮説に基づき、皮膚感作性の可能性

を評価するためにデータギャップを埋める試験方法を特定し、実施する。

- ▶ Step 6. 新しいデータを用いた評価：定義された問題の定式化に基づいて、最も適切な評価アプローチを特定し、適用する(例：有害性、強度、又は安全性の評価)

さらに、不確実性の特定をおこなう。安全性評価における不確実性の特定と分析は、評価の結論に対する信頼性を特徴付け、リスク管理の意思決定を行う上で重要である。不確実性分析のデフォルトアプローチとして、有害性、ばく露、その他の安全性評価プロセスにおけるエビデンスの限界による不確実性の特定、また有害性の特徴付け、曝露の計算、PoD の選択、不確実性/安全性評価要因に関連する専門的判断の不確実性の特定などが挙げられている。複数の不確実性を総合的に評価し文書化する。

(2) SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) 消費者安全科学委員会

SCCS は、化粧品及びその他の非食品消費者製品に関する安全性評価を実施する EU の組織である。対象範囲は化粧品、玩具、繊維製品、衣料品、パーソナルケア、家庭用品等であり、化粧品原料に関するワーキンググループ、ナノ材料に関するワーキンググループ、試験法に関するワーキンググループにおいて、安全性評価における科学的意見 (Opinions) の発表や、ガイダンス文書の作成等を実施している。近年では、化粧品成分の試験および安全性評価に関するガイダンス (第 12 版) (SCCS, 2022a) や化粧品中のナノマテリアルの安全性評価に関するガイダンス (第 2 版) (SCCS, 2023b) を発行しており、化粧品原料の安全性評価に関連するツールとして NAMs (本文書の定義では、*in vitro*、*ex vivo*、*in chemico*、*in silico* 手、グループピング、リードアクロス及びそれらの組み合わせ) が記載されている。ナノマテリアルの評価においても、化粧品に使用されるナノ材料の毒性評価のための利用可能な NAMs が示されているが、これらは NAM もナノ材料に対しての検証は未実施であることに留意が必要と記載されている。(SCCS, accessed December 2025、SCCS, 2023a、SCCS, 2023b)

2.4. 一般化学品

(1) 経済協力開発機構 (OECD) の取り組み

OECD では、動物試験代替法の国際的な受容と規制への適用を目指し、従来の動物を用いる試験法から、毒性発現メカニズムに基づいた総合的な試験・評価アプローチ (IATA) へと移行するため、Adverse Outcome Pathways (AOP)² に基づく評価法の開発を進めてきた。OECD では、AOP の開発と評価に関する枠組みを示したガイダンス (OECD, 2017) において、AOP の有用性は、開発レベル (暫定的な AOP、定性的 AOP、定量的 AOP など) に関連することや、規制上の用途 (ハザード同定、優先順位付け、定量的リスク評価等) によって求められる信頼性のレベルが異なることを示しているほか、AOP-Wiki など AOP の開発に

² AOP: 化学物質が生体内分子へ作用する Molecular initiating event (MIE) から始まり、その後連鎖的に引き起こされる生体反応 (Key event (KE)) を介して、最終的な有害影響である有害性発現 (Adverse outcome (AO)) に至る経路を示したもの。

有用なツールについて述べられている。また、IATA における AOP の具体的な使用方法を示すガイダンス (OECD, 2016) では、IATA は、毒性発現メカニズムに基づいて情報提供されるべきであり、AOP はそのためのフレームワークを提供すると説明されている。AOP は、*in silico*、*in chemico*、*in vitro*、*in vivo* データなど、多様な情報源のデータを MIE、KE、AO にマッピングし、整理、統合することを可能にする。これにより、規制上の意思決定に必要な情報を特定し、標的を絞った試験戦略の設計が可能になるとされている。AOP は、(Q)SAR モデル開発、化学物質のグルーピング、テストガイドラインの選定・改良など、IATA の様々な側面に情報を提供するために使用される。さらに AOP のレビューに関するガイダンスでは、AOP-Wiki で公開される AOP について、規制上の意思決定に利用される信頼性を確保するための科学的レビューに関する品質基準及び原則について述べられている (OECD, 2021)。

IATA による評価は、専門家の判断 (Weight-of-Evidence, WoE) とするが、一部のエンドポイントの評価法は Defined Approaches (DA) として標準化されている。OECD は DA に関するガイダンスにおいて、DA の報告に関する原則及び評価を容易にするためのテンプレートを提供している (OECD, 2016)。DA は、OECD 加盟国における規制上の意思決定における IATA の評価を促進し、結果の一貫性を持たせることを目的に開発されたアプローチであり、定義された情報源から生成されたデータに対し、標準化されたデータ解釈方法を適用し予測結果を導き出す。DA の設計根拠を説明する際は、AOP 中のキーイベントのカバー範囲や、メカニズムの考慮事項等、予測に関連する不確実性の考慮について記述する必要がある。OECD は、皮膚感作性や眼に対する損傷性、刺激性に関する DA のガイダンスを公表している (OECD, 2025a, 2025b)。

また OECD は、OECD IATA ケーススタディプロジェクトにおいて、規制上での利用に適した予測手法を示すケーススタディを開発し、公表している。ケーススタディでは、農薬、環境化学物質、化粧品原料を評価対象とした、反復投与毒性、生殖発生毒性、発達神経毒性等の評価において、NAMs の手法を利用した評価事例が示されている。本プロジェクトでは、化学物質の安全性評価のための革新的な方法論を検討し、規制上の意思決定に利用可能な DA の開発に向け、より明確な証拠に基づいたアプローチに基づく評価を促進している (OECD ウェブサイト, accessed December 2025)。

(2) 米国環境保護庁 (EPA)

2016 年に改正された有害化学物質規制法 (TSCA) は、米国環境保護庁 (EPA) に対し、化学品試験における脊椎動物の使用を実行可能かつ科学的に正当化される範囲で削減及び代替すること、及び新たな脊椎動物試験を必要としない代替試験法または戦略の開発と適時の導入を促進することを指示している (EPA ウェブサイト (accessed Oct. 2025))。これを受け EPA では 2018 年、TSCA プログラムにおける代替試験法の開発と実施を促進するための Strategic Plan (EPA, 2018) を公表し、以下の取組みを進めている。

- 新規化学物質及び既存化学物質の有害性、ばく露、環境動態を評価するための NAM の継続的な実施
- NAM リストの維持、定期的な更新
- TSCA に基づく新規化学物質及び既存化学物質について、最も要請／必要とされる研究のリストの特定、維持
- NAM (及び従来の試験データ) に関する既存の TSCA 情報の特定と整理
- TSCA リスク評価における既存化学物質の優先順位付け候補を特定するための NAM の活用
- 科学情報技術プラットフォームの開発
- さらなる開発が必要な NAMs の特定に向けた関係者との協力
- TSCA NAM ウェブサイトの開設

(3) 欧州化学品庁 (ECHA)

ECHA はこれまで、3Rs 原則を実現するため NAMs の導入を積極的に推進しており、その取り組みとして、OECD と連携し、OECD QSAR Toolbox³ の共同開発や、QSAR による評価法や、リードアクロス等の NAMs に関わるアプローチのガイダンス文書などを発行し、一般化化学物質の評価における NAMs の利用を推進してきた (ECHA, 2008, 2017, 2025; OECD, 2023)。また、ECHA は 2016 年及び 2023 年に NAMs に関するワークショップを開催し、NAMs の導入による利点、課題、解決策が議論された。そのなかで、NAMs の規制受容を得るためには、科学的信頼性を高め、適切な検証が重要であるとされた。また、NAMs の実施にむけた重要課題とタイムラインを特定するためのロードマップ策定の必要性が認識された。

2.5. 分野横断的な動向

(1) 代替法検証省庁間連絡委員会 (ICCVAM: Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)

ICCVAM は、1997 年に FDA 及び 13 の連邦機関とともに結成された国家組織であり、NAMs の開発、規制当局による受容、及び利用を促進するための国際的な連携を促進する上で重要な役割を果たしている。

2024 年の ICCVAM のレポート「Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach Methodologies (NAMs) (ICCVAM, 2024)」では、NAMs の信頼構築において考慮すべき点として、以下の 6 項目が挙げられている。NAMs の規制当局による受容は、決定の内

³ 行政判断に活用するためのカテゴリーアプローチやリードアクロスアプローチの支援ツール。2008 年に初版 (Ver.1.0) が公開されて以降、データ更新や機能の改良 2025 年現在の最新版は Ver.4.8。
<https://qsartoolbox.org/>

容、NAMs の意図された使用への適合性、及び規制当局への申請が NAMs の結果にどの程度依存するかによって異なる。

- 使用目的 (Context of Use: COU): NAMs の使用目的 (スクリーニング、ハザード特定、定量的リスク評価のための出発点等) を明確に定義する。COU は、検証プロセスや NAMs の適合性の確立方法の柔軟性に影響する。
- 生物学的関連性 (Biological Relevance): NAMs が、対象種の生物学的効果の評価に適しているかを示す尺度。メカニズムの理解 (AOP への関連付け)、例証物質 (対照群や性能評価用など) の使用、及び既存の動物実験法との比較によって実証される。
- 技術的特性評価 (Technical Characterization): NAMs の頑健性、信頼性、再現性を確保するために、変動性の評価、品質管理 (QC) ツールの組み込み (フローチャート、特性要因分析、管理図)、および適切な文書化を含む。
- データインテグリティ: NAMs から得られた情報が信頼できるものであることを保証するための重要な側面であり、GLP (優良試験所規範) の原則に従って試験を実施することが推奨される。
- 情報の透明性 (Information Transparency): NAMs の関連性や技術的特性評価について、査読者や科学コミュニティへ公開する。
- レビューの独立性 (Independent Review): NAMs の性能特性を評価するため、利害関係のない独立した第三者 (NICEATM、EURL ECVAM、JaCVAM) による科学的レビューが必要となる場合がある。

(2) EURL ECVAM (European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing)

欧州動物実験代替法評価センター

EURL ECVAM は、JRC (Joint Research Centre) の一部であり、工業用化学物質、植物保護製品、殺生物剤、医薬品、化粧品、玩具、医療機器など、様々な分野における NAMs を推進するため、*in vitro* 試験法の開発、検証、標準化に取り組んでいる。EURL ECVAM の研究では、化学物質の有害性及びリスク評価に必要な毒性学的及び生理化学的特性に関する情報を、動物を使用しないアプローチで確実に捉えること目的としており、主に *in vitro* 試験及び *in chemico* 試験に焦点を当てている。上記の研究は、大量の化学物質の *in vitro* 試験データを高精度かつ高速に生成可能なハイスループット (HTT) 試験施設、ハイコンテンツイメージング (HCI) 施設、最先端の Organ-on Chip (OoC) 研究施設、ニューロンや心筋細胞が生成する電気信号を測定するマルチ電極アレイ (MEA) 研究施設など、広範な実験施設で実施されている。また、EURL ECVAM は、代替試験法国際協力 (ICATM) などの国際的なパートナーとも連携し、世界的に動物実験代替法の標準化と規制への導入に貢献している。(EURL ECVAM, accessed December 2025、EURL ECVAM, 2025)

(3) HESI (Health and Environmental Sciences Institute)

健康環境科学研究所

HESI は、米国ワシントン D.C.に拠点を置く非営利の科学研究機関である。国際生命科学研究所 (ILSI) の国際支部として 1989 年に設立され、ヒトの健康、毒物学、リスク評価、環境に関する科学的課題への理解を深めるための国際フォーラムを提供している。ヒト健康影響評価に関連した NAMs についても、各種委員会のもとに設置されたワーキンググループで複数の取組が進められている (HESI ウェブサイト (accessed Nov. 2025))。

【トランスレーショナル科学分野の委員会】

- Cardiac Safety Committee
- Developmental and Reproductive Toxicology (DART) Committee
- Emerging Systems Toxicology for the Assessment of Risk (eSTAR) Committee
- Genetic Toxicology Technical Committee (GTTC)
- Immuno-Safety Technical Committee (ITC)

このうち Cardiac Safety Committee は、2013 年 7 月に米国 FDA で開催されたワークショップを受けて開始された CiPA (Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay) イニシアチブ (メンバー: FDA、EMA、Health Canada、PMDA 等) に参加しており、*in silico* シミュレーションモデル、Ca 及び Na チャネル強制発現細胞を用いたイオン電流測定試験、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞、非げっ歯類を用いた心電図評価等を用いた統合的な予測手法を検討している。これらの成果は ICHE14/S7B 実施ワーキンググループ (IWG) に情報提供を行っている (CiPA ウェブサイト (accessed Nov. 2025))。

Developmental and Reproductive Toxicology (DART) 委員会の作業グループの 1 つに DART NAMs/Alternatives 作業グループでは、種々の規制ガイドラインに準拠する代替アッセイの使用状況を明確化し、最終的に NAM としての使用が検証されるような、NAM ツールボックスの作成を目指している。規制当局による承認の向上に向けた具体的な道筋を策定するため、2025 年春にワークショップ が開催されている (HESI ウェブサイト (accessed Nov. 2025))。

(4) 米国国立衛生研究所 (NIH)

国立衛生研究所 (NIH) は、米国保健福祉省の一部門であり、27 の研究所とセンターを擁する医療研究機関である。NIH は、基礎医学研究、臨床医学研究、トランスレーショナル・メディカル・リサーチを実施・支援する主要な連邦機関であり、一般的な疾患と希少疾患の両方について、原因、治療法、治癒法の調査を行っている。

NIH においても米国 FDA と同様に動物試験の削減に向けた代替試験法の開発と活用を進めている。

- オルガノイド、組織チップ、その他の *in vitro* システム
- 複雑なヒトの生物学的システム、疾患経路、薬物相互作用を予測する計算モデル
- コミュニティレベル及び集団レベルでヒトの健康アウトカムを研究することを可能にするリアルワールドデータ

また、革新的なヒトベースの科学を統合するため、NIH は NIH 長官室内に研究イノベーション・検証・応用局 (ORIVA) を設立する予定である (NIH ウェブサイト (accessed Oct. 2025))。

(5) 欧州で進行中のプロジェクト

NAMs による評価を推進するプロジェクトとして、European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals (PARC; 化学物質リスク評価パートナーシップ) 及び Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies (ASPIS; 先進的持続可能な試験及びリスク評価戦略) がある。以下に概要を記載する。

・ European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals (PARC; 化学物質リスク評価パートナーシップ)

PARC はヒト健康影響及び環境影響評価における NAMs と NGRA の実装を目的とした官民合同のパートナーシップである。PARC には、ECHA、EFSA、欧州環境庁 (EEA) の EU 当局を含む、環境又は公衆衛生の分野に関わるリスク評価機関、大学、公的研究機関など約 200 の機関が参加し、フランス食品安全・環境保護・労働衛生庁 (ANSES) によって調整されている。プロジェクト内では毒性評価や不確実性管理の様々な側面を扱う複数のワークパッケージが進められている (PARC ウェブサイト (accessed Oct. 2025))。そのうち、PARC のワークパッケージ 5 (WP5) は、NAMs の利用可能性と適用性を促進し、現在の有害性評価のパラダイムを改善するための包括的な試験戦略確立について検討している。なお、WP5 では、NAMs を単に動物を使用しないことに焦点を当てるのではなく、広く 3R 原則に基づくものと捉え、非遺伝毒性発がん性、発達神経毒性 (DNT)、免疫毒性、内分泌攪乱 (ED)、特に甲状腺ホルモン系攪乱 (THSD) 及び代謝性内分泌攪乱 (MD) の評価に向けた NAMs の開発等を行っている。PARC から公表された NAMs に関する文献概要を別添資料-1 に示す。

・ Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies (ASPIS; 先進的持続可能な試験及びリスク評価戦略)

ASPIS は、EU から資金提供を受け、実験動物を使用しない安全性評価を推進する研究コンソーシアムであり、以下の 3 つのプロジェクト (ONTOX, PrecisionTox, RISK-HUNT3R) から成る。本プロジェクトには、欧州 16 カ国と 70 以上の機関が参加している。プロジェクト内では毒性評価や不確実性管理の様々な側面を扱う複数のワークパッケージが進めら

れ、多数の文献が公表されている。2025年に公表された、ASPISに関する公表文献の概要を別添資料-2に示す(ASPIS ウェブサイト (accessed Oct. 2025))。

ONTOX：反復投与毒性影響を予測するためのNAMsの開発の推進を実施。肝臓(脂質異常症、胆汁うっ滞)、腎臓(尿細管壊死、腎結晶症)、脳(神経管閉鎖、認知機能障害)の3つの臓器、6つの特定疾患に関するNAMsに焦点を当てている。

PrecisionTox：化学物質と毒性発現の分子メカニズムを解明するため、ヒト培養細胞及びヒトと多くの遺伝子を共有するショウジョウバエ、ミジンコ、線虫、ゼブラフィッシュやカエルの胚などを用いた生物モデルを開発し、ヒトへの有害影響を予測する。

RISK-HUNT3R:次世代リスク評価(NGRA)のためのモジュール式フレームワークとしてRISK-HUNT3R testing toolboxを開発。

(6) Tox21 (Toxicology in the 21st Century)

Tox21は、2008年に開始された従来の動物試験に依存せず、ハイスループット試験(HTS)や*in vitro/in silico*手法を活用し、化学物質の毒性を迅速かつ効率的に評価することを目的とした連邦機関によるプロジェクトであり、米国環境保護庁(EPA)、国立環境衛生科学研究所(NIEHS)、国立トランスレーショナルサイエンス推進センター(NCATS)、食品医薬品局(FDA)、National Research Council(NRC)、米国国立衛生研究所(NIH)、代替法検証省庁間連絡委員会(ICCVAM)の協力により進められてきた。本プロジェクトでは、定性的ハイスループットスクリーニングアッセイと呼ばれる70以上の試験法により、工業化学物質、消費者製品、食品添加物、医薬品等の約10,000の化学物質をスクリーニングがおこなわれ毒物学試験の進歩に貢献してきた(Tox21 ウェブサイト, accessed Nov. 2025)。

3. 有害性評価に用いられる NAMs の例

3.1. Defined Approach (皮膚感作性の例)

2021年6月、OECDは皮膚感作評価のための定義されたアプローチに関するガイドライン No. 497 (Guideline on Defined Approaches for Skin Sensitisation) (2025年6月に改訂 (OECD, 2025)) を公表した。DAは定義された一連の情報ソースを使用して生成されたデータ (*in silico* 予測、*in chemico*、*in vitro* データ等) に適用される定義されたデータ解釈手順 (DIP) (数学モデル、ルールベースのアプローチなど) で構成され、専門家判断を必要としない評価手法である。

皮膚感作性の AOP と対応する各種試験を図 3.5-1 に示す。

化学物質による皮膚感作は、皮膚に接触した化学物質の①タンパク質との共有結合に始まり、②角化細胞の活性化、③樹状細胞の活性化、④T細胞の活性化及び増殖という複数の Key Event (KE1~KE4) からなる有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway : AOP) を経て発現する。皮膚感作性の KE を引き起こす物質は皮膚感作性を有する可能性があり、各 KE に対応した皮膚感作性試験代替法が開発され、OECD でテストガイドライン (TG) 化されている。また、これらの反応を誘発する特有の化学構造 (アラート構造) の有無から化学物質の感作性を予測するソフトウェアも開発されている。

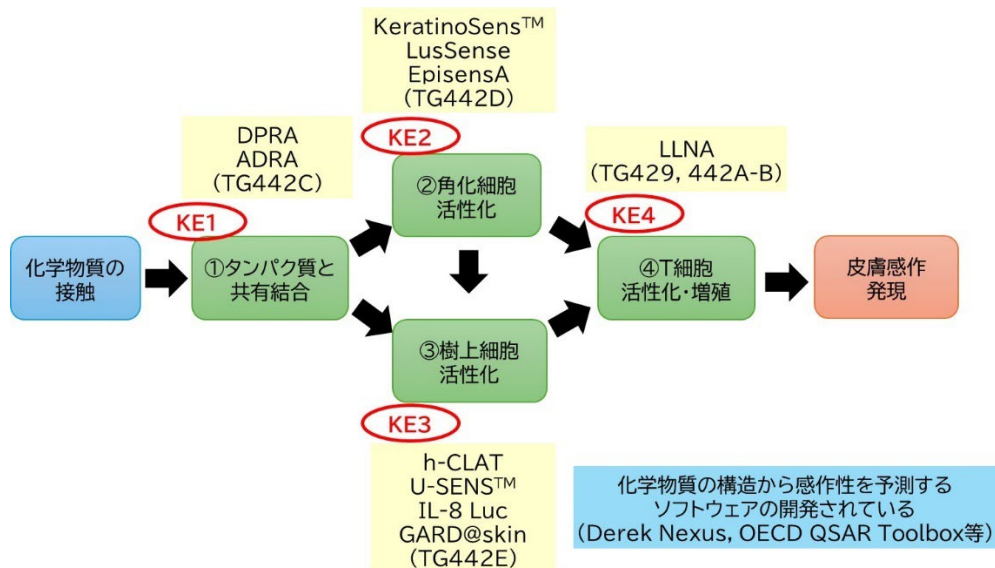


図 3.5-1 皮膚感作性の AOP 及び KE に対応した皮膚感作性代替法

これらの代替試験法を行政利用する戦略として、OECD ガイドライン No.497 (DASS) が発出された。

DASS には現在、表 3.5-1 に示す 3 つの Defined Approach (DA) が記載されている。

表 3.5-1 DASS に定義されている皮膚感作性の組み合わせ評価

	組み合わせ評価法	使用する試験法及び 予測ソフトウェア	得られる結果
Part I	2 out of 3 Defined Approach	KE1: ADRA, DRDA KE2: KeratinoSens™, LuSens, EpiSensA KE3: GARD@skin, h-CLAT, IL-8 Luc, U-SENS™	Hazard identification
Part II	Integrated Testing Strategy (ITS) Defined Approach	KE1: ADRA, DRDA KE3: GARD@skin, h-CLAT, IL-8 Luc, U-SENS™ In silico: Derek Nexus, OECD QSAR Toolbox	Hazard identification Potency categorization
Part III	SARA-ICE Defined Approach	SARA-ICE インプットデータ: <i>in Chemico</i> (KE1)、 <i>in vitro</i> (KE2/KE3)、(既存の) <i>in vivo</i> (KE4/Adverse Outcome)	Quantitative Point of Departure

i) 2 out of 3 Defined Approach

In chemico (KE1) と *in vitro* (KE2/KE3) のデータに基づく皮膚感作性ハザード同定のための「2 out of 3」アプローチの Decision tree を図 3.5-2 に示す。

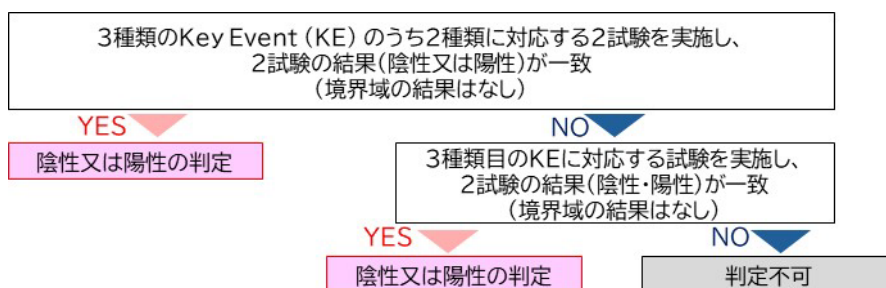


図 3.5-2 2 out of 3 (OECD GL497) の Decision tree

ii) Integrated Testing Strategy (ITS) Defined Approach

In chemico (KE1) と *in vitro* (KE2/KE3) のデータ及び *in silico* 予測 (Derek Nexus または

OECD QSAR Toolbox) に基づく Potency categorization のための統合試験戦略 (ITS) の例を図 3.5-3 に示す。

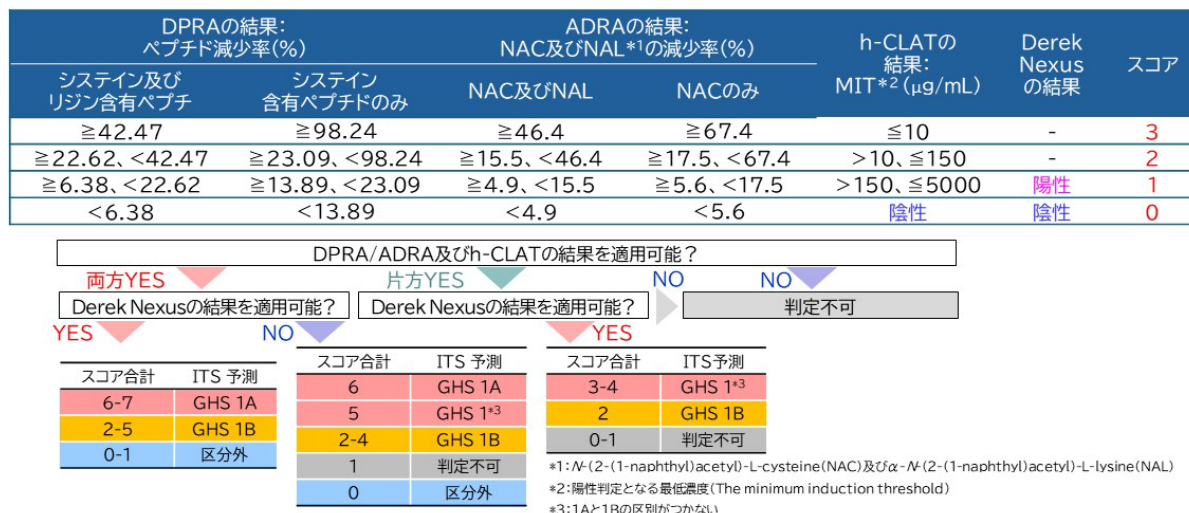


図 3.5-3 ITS (OECD GL497) の Decision tree
(KE2/KE3: h-CLAT、*in silico* ツール: Derek Nexus の場合)

iii) SARA-ICE Defined Approach

SARA-ICE Defined Approach は 2025 年 6 月の改訂で OECD GL497 に追加収載された DA であり、*in Chemico* (KE1)、*in vitro* (KE2/KE3)、(既存の) *in vivo* (KE4/Adverse Outcome) データに基づいて、皮膚感作性リスク評価のための定量的な Point of Departure (POD) を導出するための確率分布を推定するベイズ統計モデルである。このモデルによりは、対象となるヒト集団の 1%に皮膚感作が起こる可能性のある用量 (推定用量、ED01) を推定できる。

3.2. 開発中の NAMs の試験

NAMsが有害性評価への導入が進められている分野として、NAMsを推進する研究コンソーシアムであるPARC (概要は2.1参照) では、ヒト健康影響評価のためのプロジェクト (WP5) において、発達神経毒性 (DNT)、非遺伝毒性発がん性、免疫毒性、代謝性の内分泌かく乱、甲状腺ホルモンかく乱に関するNAMsの開発を進めている。上記のNAMsは、OECDのDetailed Review Paper (DRP) 作成に関するStandard Project Submission Form (SPSF) が提出され、ガイドライン化を目指して開発中である。毒性エンドポイントごとに開発されているNAMsの概要を以下に示す (表3.1-1)。また、開発中のNAMsの試験リストを別添資料-3に示す (PARC, 2024)。

表3.1-1 評価への導入が検討されているNAMs

エンドポイント	評価への導入が検討されている NAMs	
発達神経毒性 (DNT)	<i>In vitro</i>	DNT-IVB の既存のギャップを埋める試験、受容体介在型の急性影響の検出
	<i>In vivo</i>	ゼブラフィッシュ胚や稚魚を用いた発作誘発性物質の検出
非遺伝毒性発がん性	<i>In silico</i>	SAR モデル、CART (Classification and regression trees) モデル、ニューラルネットワークを用いた予測モデル等
	<i>In vitro</i>	HepG2 細胞、ヒト iPS 細胞由来レポーター細胞を用いた作用機序に関わる細胞応答の検出
	<i>In vivo</i>	ゼブラフィッシュを用いた酸化ストレス反応検出
免疫毒性	<i>In silico</i>	ビスフェノール類のグルココルチコイド系への影響評価
	<i>In vitro</i>	3D モデルを用いる呼吸器免疫毒性、免疫抑制 (マーカー探索、ヒト健康影響評価における適切な <i>in vitro</i> または <i>ex vivo</i> システムの同定)、免疫刺激、呼吸器感作性の検出
甲状腺ホルモンかく乱	<i>In chemico</i>	組織ホモジネートを用いた評価
	<i>In vitro</i>	MIE から AO まで広範な KE を網羅する NAM 試験バッテリー開発に向けたアッセイの最適化と特性評価
	<i>In vivo</i>	ゼブラフィッシュ胚や稚魚を用いた甲状腺ホルモン輸送体阻害、ヨウ化物輸送阻害、ヨウ化物蓄積等の検出
代謝内分泌かく乱	<i>In vitro</i>	トランスクリプトミクスやプロテオミクスを含む肝細胞の脂質代謝のスクリーニングアッセイ、バイオインフォマティクスデータマイニングによる膵臓β細胞シグナル伝達及び機能障害の検出等
	<i>In vivo</i>	ゼブラフィッシュ胚を用いた代謝阻害検出系の開発

3.3. NAMs の利用実績 (医薬品の例)

EMAは2025年に公表したNAMsに関するHorizon Scanning Report⁴で、ヒト用医薬品開発におけるNAMsの規制上の受け入れに焦点を当て、NAMsの研究開発状況と規制対応の準備状況を包括的に分析している。

EUの医薬品開発におけるNAMsの研究開発の現状の調査結果 (EMA (2025)) において、Innovation Task Force (ITF) 申請⁵で議論された特定の組織モデル及びNAMsの種類に関する

⁴ 将来大きなインパクトをもたらす可能性のある変化の兆候をいち早く捉え、政策立案に資することを目的とした調査。 <https://www.nistep.go.jp/wp/wp-content/uploads/00005.pdf>

⁵ 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

調査では、肝臓 (n=10)、脳 (n=7) の申請件数が多く、次いで心臓 (n=5)、筋骨格組織 (n=5) の順であった (図3.1-1、(A))。また、NAMsの種類は、2D *in vitro* モデルが多く (n=12)、続いて臓器オンチップ (OoC) (n=11)、3D *in vitro* モデル (スフェロイドやオルガノイドを含む) (n=7) などの新しい技術のほか、*in silico* モデル (n=6)、及び*in vitro/in silico* 複合モデル (n=3) が含まれた (図3.1-1、(B))。

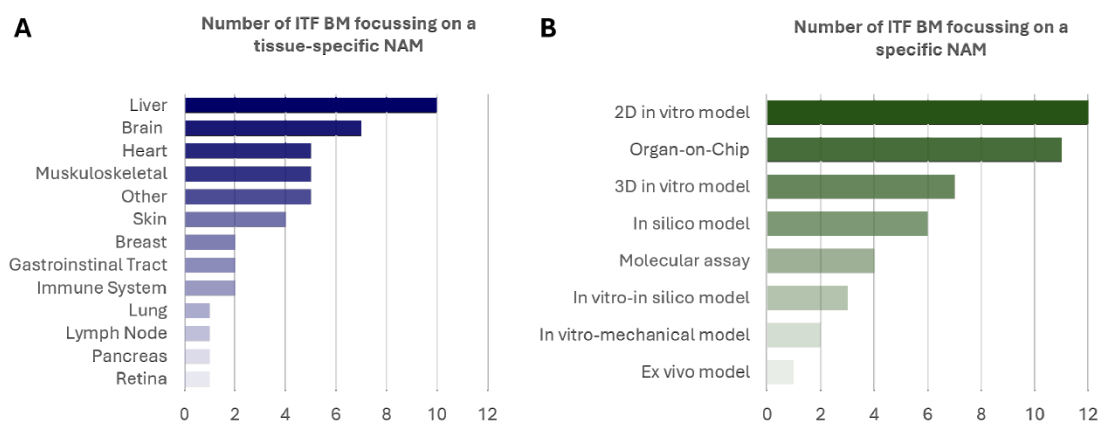


図3.1-1. 特定の組織 (A) 又はNAMs (B) に焦点を当てたITF申請

また、3R関連のScientific Advice (SA)⁶ で議論されたトピック (図3.1-2) として、動物試験免除に関するものは41件であり、NAMsによる代替 (7件) より大幅に多かった。動物試験免除の申請理由として、最も多いものはバイオシミラーとの比較 (14件) であり、次いで多いのは一般毒性 (13件) であった。主に霊長類や齧歯類における反復投与毒性試験が不要であることを示すためのweight-of-evidenceが議論された。次いで多く議論されたのは、生殖発生毒性 (DART) (8件) であり、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 (ePPND)、胚・胎児発生試験 (EFD)、母体-胎児薬物移行試験などを省略するためのweight-of-evidenceアプローチに関するものであった。

NAMsを用いた代替は、数は多くないが (計7件)、主に毒性試験の省略のweight-of-evidenceアプローチを支持するために*in vitro*や*in silico*モデルが活用されたものであった。

以上のデータから、NAMsが単独でスタンダードな動物実験を置き換える段階にはまだ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利用されつつあることを示唆された。

ための制度。 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/innovation-task-force-briefing-meetings>

⁶ 医薬品開発者に対し、市販承認申請時の議論の負担を軽減するため、方法論や試験デザインについて具体的な科学的助言を提供する仕組み。

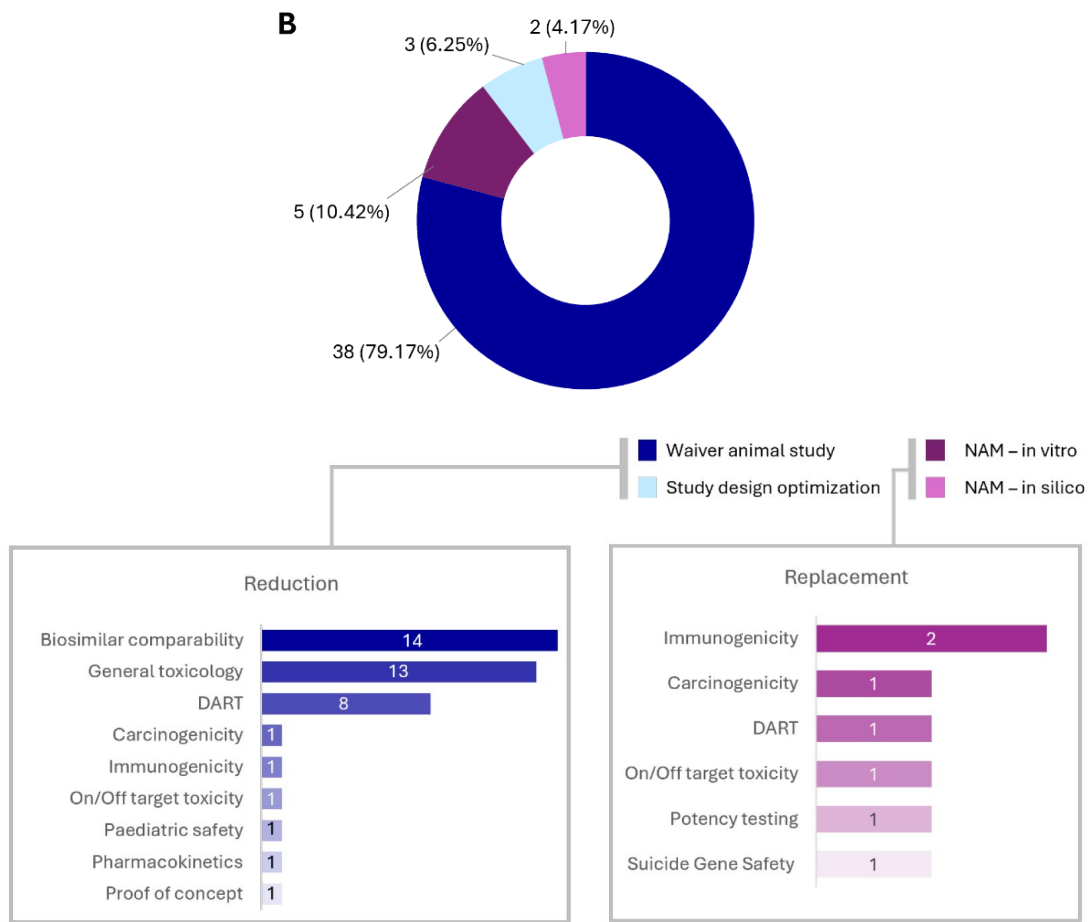


図 3.1-2. 3Rs 関連 SA の議論の内容

3.4. 利用が推奨されている NAMs (医薬品の例)

FDA のロードマップでは、前臨床安全性試験における動物実験を削減するための戦略的かつ段階的なアプローチとして、ヒト由来の *in vitro* システム (オルガノイド及び MPS) や *in silico* ツール及び計算モデリング等の NAMs の利用が推奨されている (FDA Roadmap (2025))。

・ヒト由来の *in vitro* システム (オルガノイド及び MPS)

オルガノイドや MPS (microphysiological systems) は、ヒト細胞を用いて、微小な臓器単位、さらには相互に接続された多臓器ネットワークを再現するシステムである。これらのプラットフォームは動物には欠ける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を可能にする。MPS が動物試験と同等かそれ以上の予測精度でヒト反応を予測可能な点が注目されており、現在では肝臓、心臓、肺、腎臓など、ヒト由来の MPS デバイスが存在する。最近の事例としてヒト肝臓チップが挙げられ、薬物誘発性肝障害 (DILI) の予測能力が評価され、FDA の「新薬開発推進のための革新的科学技術 (ISTAND: Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs)」パイロットプログラムに採択された。検証研究において、肝臓チップは患者に肝障害を引き起こした肝毒性薬物の 87% を正確に特定したとの報告がある。

また、MPS については、モデルの産業界への導入と適格性評価を促進することを目的とした IQ MPS (IQ Microphysiological Systems Affiliate) において、製薬企業間連携とデータ共有が推進されている。IQ MPS は、医薬品開発における革新と品質のための国際コンソーシアム (通称 IQ コンソーシアム) 内の関連団体として設立された製薬・バイオテクノロジー企業の共同事業体である。2025 年 6 月、IQ MPS は、ヒト用医薬品開発支援のための動物細胞を用いた MPS の有用性に関して、動物では *in vitro* モデルの適格性を評価するデータが豊富であるため、細胞ベースモデルと *in vivo* モデルを種間で比較することで、動物実験を必要とせず、薬剤の有効性や毒性予測におけるヒト MPS への信頼構築を加速できる可能性があるとしている (Devine et al., 2025)。

・ *In silico* ツール及び計算モデリング

In silico アプローチは、計算モデリング、機械学習 (ML) 及び人工知能 (AI) は既存データを活用し、安全性、免疫原性、薬物動態を予測することで新たな動物実験の必要性を低減する。以下に例を示した。

計算モデリングとして生理学的薬物動態 (PBPK) モデルがあり、種固有の薬剤の ADME (吸収、分布、代謝、排泄) の数学的シミュレーションを行う。FDA は PBPK シミュレーションを審査し、初回ヒト投与量の決定や、通常その目的で実施される動物試験の免除を正当化する根拠とすることがある。PBPK モデルが洗練されるにつれ、患者間の差異 (体

重、疾患状態など) が薬剤の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。

機械学習アルゴリズムは、薬剤の配列の特徴、構造モチーフ、既知の臨床結果を用いてトレーニング可能で、最近開発された ML モデルは、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。こうしたツールは問題のある配列を早期に特定し、動物・ヒト試験前に製品の「リスク低減」に向けた設計変更につながる。ML モデルはまた、特定の有害事象を引き起こした分子からパターンを学習することで、毒性(急性毒性、オフターゲット結合、サイトカイン放出可能性など)を予測するためにも研究が進められている。

定量的システム薬理学 (QSP) モデルは計算生物学 (computational biology) と薬理学を統合し、薬剤が複雑なヒト生物学的ネットワークとどのように相互作用するかをシミュレートする。例えば、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トし、有効な投与量範囲や潜在的な毒性結果 (免疫系の過剰抑制など) の予測を支援する。これらのモデルは「仮想ヒト」上で「仮定シナリオ」をテストできるため、動物疾患モデルへの依存度を低減できる。

ヒトタンパク質データベースと AI を活用し、製品の配列が意図しない標的 (ヒト組織への交差反応性など) を持たないかをスクリーニング可能である。In silico ツールは、薬剤がヒトプロテオーム内の類似エピトープに結合する可能性を分析し、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安全性を確認できる。

その他の革新的なプラットフォームとして、ヒト組織での *ex vivo* システム、ハイスループットセルベーススクリーニング、ヒト化トランスジェニック動物の利用がある。ヒト組織での *ex vivo* システムでは、培養下で維持されたヒト臓器スライス (肝臓、心臓など) に薬剤をばく露し、局所的な毒性効果や免疫細胞浸潤を観察できる。ハイスループットセルベーススクリーニングでは、多様な遺伝的背景を持つヒト細胞 (誘導多能性幹細胞由来細胞を含む) パネルを用いたロボットによるハイコンテンツスクリーニングにより、製品が多くの細胞タイプに及ぼす影響をプロファイリングできる。ヒト化トランスジェニック動物の利用は、動物は使用するが、動物数と苦痛を軽減する。

3.5. NAMs を用いた POD 設定

NAMs を用いて得られたデータから評価値を算出するためには、*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。このプロセスを *quantitative in vitro to in vivo extrapolation* (QIVIVE) といい、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または血漿中濃度に到達する外部ばく露量を推定する。

経済協力開発機構 (OECD) により発行された QIVIVE の原則と手順に関するドキュメン

ト (OECD, 2025) は、発生神経毒性 *in vitro* バッテリー (DNT IVB) からのデータを評価に組み込むことを目的とし、生理学的ベースの動態 (PBK) モデルの応用し、*in vitro* 濃度を *in vivo* のばく露量に変換するプロセスに焦点を当てている。QIVIVE を実施するための、逆方向ドジメトリーや順方向ドジメトリー手法や、層別化された PBK モデリングの枠組みが提示されている。また、本資料には、QIVIVE を実施する際に利用可能な、妊娠期及び授乳期の PBK モデルをまとめた Excel ファイル⁷が付属されている。以下、OECD ガイダンスに基づく QIVIVE の流れ ((1) Reverse dosimetry / Forward dosimetry の検討、(2) *In vitro* POD の選択、(3) *in vivo* の内部濃度指標の特定、(4) 段階的な PBK モデリングアプローチの適用) と考慮すべき点について概説する。(なお、NAMs を用いたリスク評価法としては、主に Reverse dosimetry によるアプローチが想定されるため、(2) 以降は、Reverse dosimetry を想定した流れを説明する。)

・ (1) 研究目的に基づいた Reverse dosimetry / Forward dosimetry の検討

QIVIVE における外部用量と内部用量の外挿をする場合、“forward dosimetry”及び“reverse dosimetry”というアプローチがある (図 3.2-1)。

Reverse dosimetry とは、*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手法である。一般的に PBK モデルを用いて、体内濃度 (血漿や組織) から外部投与量 (mg/kg/day) を推定する。得られた外部ばく露量を、実際のヒトのばく露量や規制基準と比較してリスク評価を実施する。

Forward dosimetry は、外部ばく露量 (例：環境や製品からの摂取量) を出発点とし、PBK モデルを用いて体内濃度を予測する手法である。予測された濃度を *in vitro* POD と比較して安全性を評価する。

これらの手法は POD を定義する場所が異なるが、根本的な原理は共通している。両アプローチの主な違いは、「何を比較対象とするか」であり、Reverse dosimetry は外部濃度を推定し、比較対象とするばく露量と比較するのに対し、Forward dosimetry は内部濃度を *in vitro* 試験濃度と比較して評価する。どちらの手法を選択するかは研究目的に依存するが、例として、複数の *in vitro* POD を、1つのばく露シナリオに対して評価する場合、Forward dosimetry が効率的である。

・ Reverse dosimetry : *in vitro* 濃度 → 内部濃度 → 外部ばく露量

・ Forward dosimetry : 外部ばく露量 → 内部濃度 → *in vitro* 濃度と比較

⁷ <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/assessment-of-chemicals/annex-b-overview-of-gestational-and-lactational-physiologically-based-kinetic-models.xlsx>

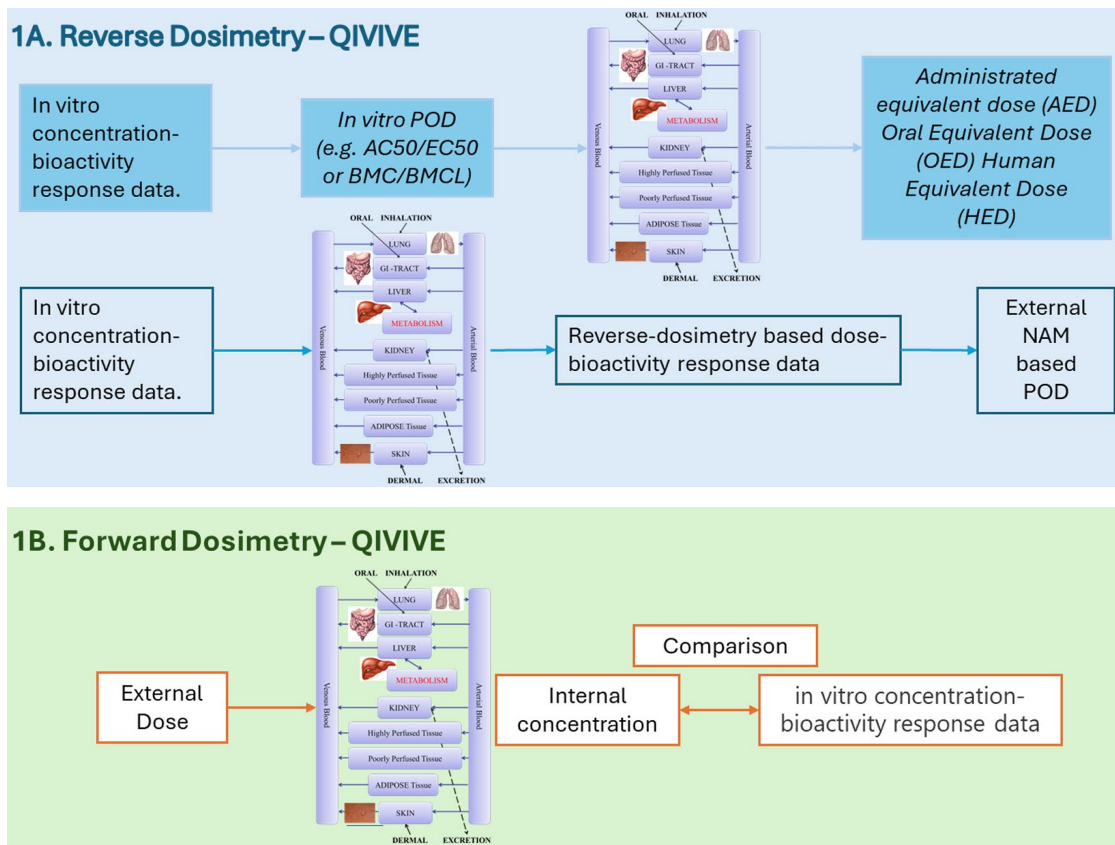


図 3.2-1. Reverse dosimetry (1A) 及び Forward dosimetry (1B) (OECD, 2025)

• (2) *In vitro* POD の選択

In vitro POD の選択は、QIVIVE の初めのステップである。DNT IVB の場合、神経発達に関わるプロセス (神経突起伸長や細胞増殖) に対する化学物質の影響を評価する。これらのプロセスは種を超えて保存されていると考えられ、*in vitro* における活性は *in vivo* でも類似の影響を及ぼすことを示唆するが、*in vitro* 試験の活性が必ずしも *in vivo* における有害影響を予測するとは限らないことから、*in vitro* POD の選択は慎重な判断が求められる (OECD, 2023)。 *In vitro* POD の例として、ベンチマーク濃度 (BMC) アプローチ、AC₅₀ (half maximal activity concentration)、ACC (activity concentration at cutoff) などがある。評価者は評価目的に応じて POD を選択し、その選択理由に関して説明する必要がある。また、*in vitro* POD を選択する際に考慮すべき側面として、試験系における濃度と生物学的に有効な濃度 (通常は遊離濃度または細胞内濃度) との潜在的な乖離がある。この乖離は、細胞培養等に用いるプラスチックへの非特異的移行性、培地成分への結合性、細胞の膜脂質やタンパク質への結合性、蒸発、代謝など、様々な要因から生じる。

• (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* の内部濃度指標は、評価対象物質において活性を有する形態 (親物質又は代謝物)、濃度、ばく露期間 (急性、反復、又は特定の発達段階)、影響の強度 (ピーク又は平均)、生体マトリックス (組織または血漿濃度) が反映されるべきである。一般的に使用される内部濃度指標には、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)) などがある。評価対象物質にお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* 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る。

DNT の評価においては、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。しかし、ヒトの脳内濃度の測定は不可能であり、また脳内濃度には、BBB の透過性、タンパク質結合性、代謝、ばく露経路など多くの要因が影響するため、正確な予測は難しい。そのため、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などが影響する。特に胎盤は代謝機能も持ち、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 モデルなどの統合的アプローチが有用である。

・(4) 入手可能なデータと規制目的に応じた、段階的 (tiered) な PBK モデリングアプローチの適用

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、QIVIVE 解析において *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 tiered アプローチが推奨されている (図 3.2-2)。

Tier 0 の PBK モデルは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) であることが報告されている。Tier 1 の PBK モデルは、親化合物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である。Tier 1 モデルでは主要な生理学的・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、胎児また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。Tier 2 の PBK モデルは、Tier 1 モデルをベースとして、妊娠期や授乳期の生理学的構成要素を追加した PBK モデルである。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、また、その複雑性からモデルの開発は困難とされている。

より高次のモデルが本質的に優れているというわけではなく、また、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。

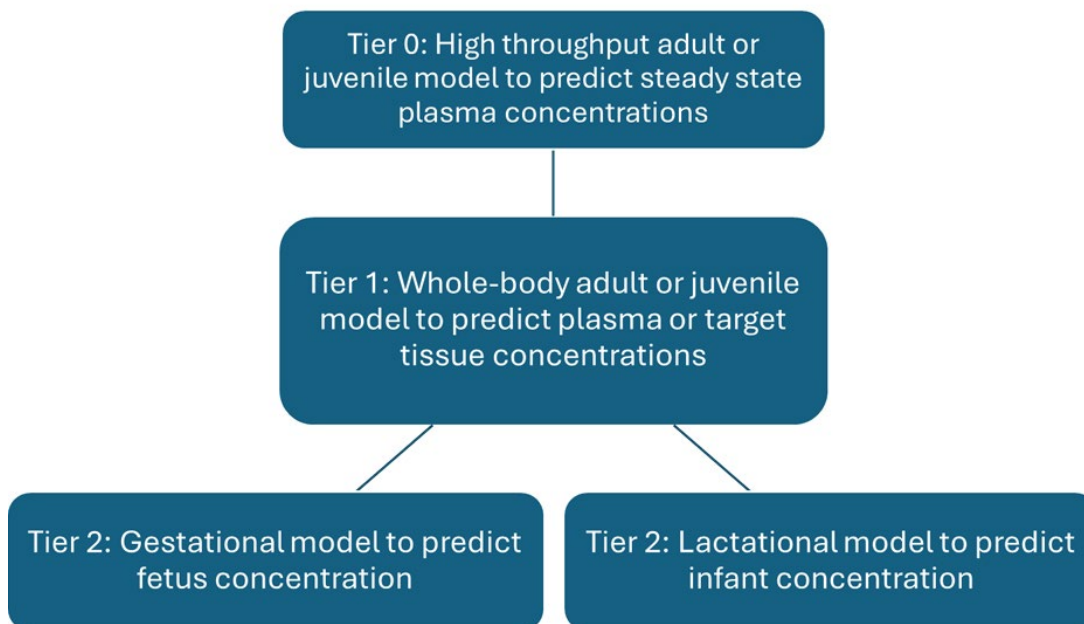


図 3.2-2. 段階的な PBK モデリングフレームワーク (OECD, 2025)

3.6. NAMs を用いたケーススタディ

・農薬の慢性毒性及び発がん性評価における統合的試験・評価手法 (IATA) の適用に関するケーススタディ

Case Study on the Use of Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA) for Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Agrichemicals with Exemplar Case Studies (Series on Testing and Assessment No. 402)

本ケーススタディは、げっ歯類を用いた発がん性試験及び慢性毒性試験 (OECD TG 451、452、453) を実施せずに、Weight of Evidence (WOE) アプローチに基づいて評価を行うための統合的試験・評価アプローチ (Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)) に関する枠組みを示すことを目的に、米国環境保護庁 (US EPA) により実施されたものである。農薬の評価において、慢性毒性試験及び/又は発がん性試験回避を判断する具体的な基準は存在しない。本ケーススタディでは、IATA による評価の体系化を図るとともに、OECD ガイドライン試験に基づくげっ歯類を用いた慢性毒性試験及び発がん性試験を実施せずに、非遺伝毒性農薬のリスク評価におけるヒト健康影響の毒性エンドポイントを特定する際に必要な情報取得において活用可能なプロセスを示している。発がん性及び慢性毒性の有害性評価で重要となるヒトへの影響は、多くの場合、より早期における所見や、作用機序におけるキーイベントとして特定することが可能であると述べられている。また、場合によっては、ヒト健康影響評価における最も適切な POD が、げっ歯類を用いた毒性試験から特定できない可能性も考えられる。

本ケーススタディでは、評価対象物質の毒性データ (targeted toxicity data) と、類似物質の情報に基づくリードアクロスアプローチを組み合わせ、慢性毒性及び発がん性評価を実施するための情報を取得した。長期毒性試験を実施せずに POD を推定するためのフローチャートを図 3.6-1 に示す。フローチャートでは、化学物質又は活性物質の特定後、評価対象物質の毒性情報及び MoA に関するデータを収集及び、リードアクロスに用いる類似物質の検討を実施する。評価対象物質が遺伝毒性物質の場合は、ばく露量が閾値 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) を超えるか否かを評価する。リードアクロスに用いる類似物質を収集する際は、物理化学的特性や生物学的 MoA を考慮する必要がある。その後、必要に応じてデータを追加収集し、最終的に毒性プロファイルの解釈及び POD の推定を行う。また、ReCAAP フレームワーク (図 3.6-2) を適用し、保守的な POD を推定する。この枠組みを用いることで、WoE に基づいた慢性毒性及び発がん性評価を実施する。

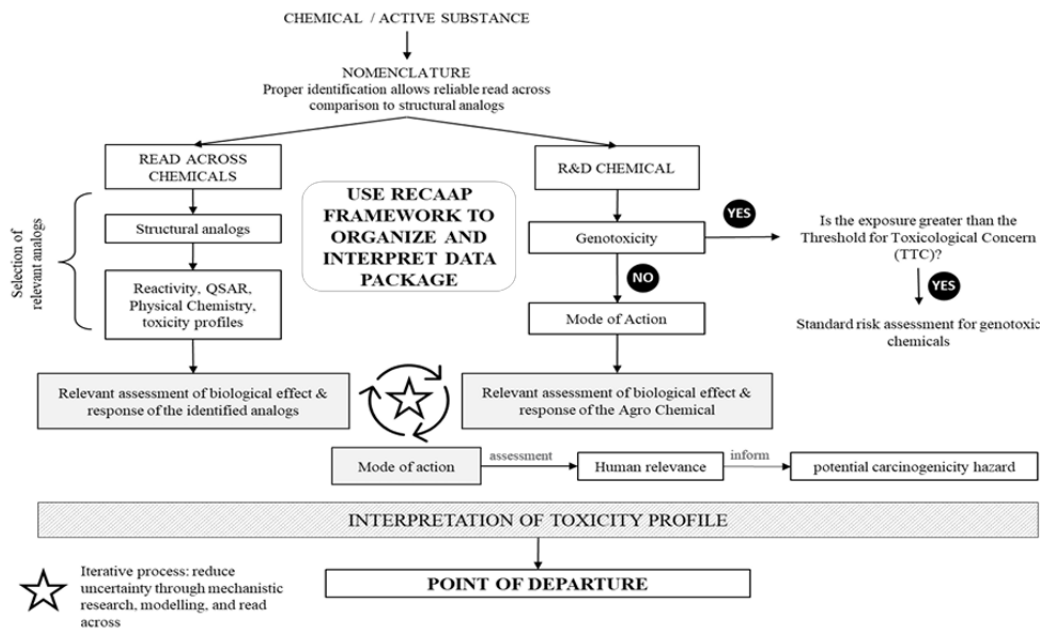


図 3.6-1 長期毒性試験を実施せずに POD を推定するためのフローチャート

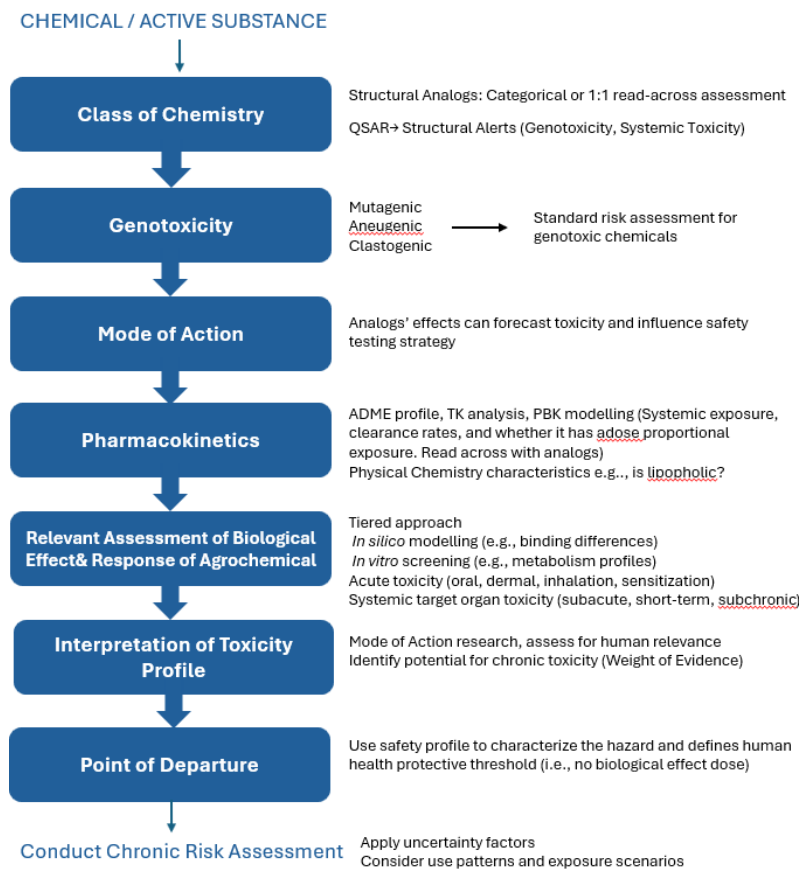


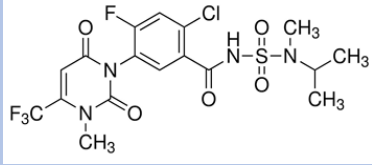
図 3.6-2. IATA 実施のための ReCAAP フレームワーク

本ケーススタディでは、農薬 2 剤 (サフルフェナシル及びスピロピディオン) を評価対象物質とし、さらにケーススタディ実施後に、得られた結果に基づく課題を提示している。サフルフェナシルの評価事例を以下に示す。

なお、本ケーススタディで示されたガイダンスの WoE アプローチの手法は、一般化学物質など他の化学物質への適用は可能であるが、データの十分性に関する議論を実施することが望ましいとされている。

サフルフェナシル

本評価事例では、サフルフェナシルのラットにおける 90 日間試験の最低 NOAEL 値に基づき、10.5 mg/kg/日の POD 値が推定された。亜慢性毒性試験から慢性毒性リスクを推定する際は、通常デフォルトで 10 倍の不確実性係数 (UF) が適用される。本評価では、マウスを用いた長期試験で得られた NOAEL (4.6 mg/kg/日) が、90 日投与試験の最小 NOAEL (10.5mg/kg/日) よりも約 2 倍低いことから、慢性参照用量 (cRfD) を推定する際、3 倍の不確実性係数でも保守的な評価が可能であるとされた。また、リードアクロス評価において、感受性が高いとされるマウス発がん性試験に基づく NOAEL は 24.3 mg/kg/日であったことから、より保守的な、亜慢性毒性試験に基づく NOAEL (10.5 mg/kg/日) が POD 推定に採用された。本評価事例では、NAMs に該当するアプローチとして、リードアクロス、WoE アプローチに基づく評価が実施されている。リードアクロスに用いる類似物質の類似性評価には、GenRA (EPA)、構造及び生物活性の類似性解析に ToxPrints が用いられた。また調査対象物質のエンドクリンの評価では、ToxCast の QSAR モデルが利用されている。そのほか、リスクの可視化するツールとして RISK21® が使用されている。評価の概要を以下に示す。なお、NAMs に該当すると考えられる試験法や方法論については赤枠で表示した。

1. 評価の概要		
目的	POD 推定	長期のげっ歯類を用いた試験 (OECD TG 451, 452, 453) を実施せずに、有害性評価のための POD を WoE アプローチに基づき、推定する。
	試験回避判断に活用可能な情報提：非遺伝毒性リスク評価において、試験を実施せずに慢性毒性/発がん性を評価するために活用可能な情報が得られるプロセスを事例として示すこと。	
対象物質	名称：Saflufenacil CAS RN: 372137-35-4 Chemical Class: N-フェニルイミド	 <p style="text-align: center;">C₁₇H₁₇ClF₄N₄O₅S</p>

対象物質の区分	農薬
評価エンドポイント	慢性毒性、発がん性

2. 評価対象物質の毒性情報		
体内動態	吸収	良好 (単回投与後、投与量に関わらず投与 1 時間以内に C _{max} に到達)
	分布	大部分は血漿中に存在する。赤血球などの細胞成分には結合しなかった。投与 168 時間後、組織に残存するサフルフェナシル残留物はごく微量であった (主に胴体、肝臓、皮膚、腸内容物)。
	代謝	3 つの主要な代謝経路を経て代謝される。 ① ウラシル環系の脱メチル化 ② N-メチル-N-イソプロピル基の NH ₂ への分解 ③ ウラシル環の切断によるスルホニルアミド基の形成の 主要代謝物は M800H01、M800H03、M800H07。代謝プロファイルに性差なし。
	排泄	大部分は 24~48 時間以内に排泄 (96 時間以内にほぼ完了)。 排泄には性差が認められ、雄では糞便経路が主な排泄経路、雌では尿中排泄が主要な経路である。この性差は、雄の有意に高い胆汁排泄によるサフルフェナシル残留物の排泄に起因する。
遺伝毒性	変異原性 (Bacteria, Chinese Hamster Ovary cells): 陰性 (±S9) <i>In vitro</i> 染色体異常 (V79 cell): 弱陽性 (-S9)、陰性 (+S9) <i>In vivo</i> 染色体異常 (げっ歯類): 陰性	
急性毒性	低い (経口、経皮、吸入経路において Category III 又は IV)	
局所毒性	眼刺激性	軽度の刺激性 (Category III)
	皮膚刺激性	なし
	皮膚感作物質	なし
亜慢性毒性	主な毒性作用は、貧血及びポルフィリン症を示唆する血液学的変化であった。これらは体重減少、一般状態の変化、脾臓及び肝臓における二次的影響などを引き起こした。	
	ラット	NOAEL (90 日間経口投与毒性試験) = 10.5 mg/kg/日
	マウス	NOAEL (90 日間経口投与毒性試験) = 12.4 mg/kg/日
	イヌ	NOAEL (90 日間経口投与毒性試験) = 10 mg/kg/日
生殖発生毒性 / エンドクリン	ラット 2 世代生殖毒性試験	NOAEL (親動物、胎児) = 15 mg/kg/日
	ラット発生毒性試験	催奇形性なし。胎児毒性 (出生体重減少及び骨格変異増加) が認められた。

2. 評価対象物質の毒性情報	
	<p>ウサギ発生毒性試験 催奇形性なし。母体毒性を示さない用量で肝臓ポルフィリン増加が認められた。</p> <p><u>ToxCast</u> エストロゲン受容体活性 (CERAPP) 不活性</p> <p><u>予測モデル</u> アンドロゲン受容体活性 (COMPARA) 不活性</p> <p>その他、亜慢性毒性試験において甲状腺、雄及び雌の生殖器への影響はなかった。血液学的データにおいて、エストロゲン、アンドロゲン、ステロイド生成、甲状腺受容体媒介作用への影響はなかった。</p>
免疫毒性	<p>マウス免疫毒性試験 免疫抑制を引き起こさなかった。</p> <p>毒性学データベースにおいて、免疫系に及ぼす影響の証拠は認められなかった。PPO (プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ) 阻害剤として、ポルフィリン症と再生不良性貧血を引き起こすが、白血球数及び機能低下は生じず、感染症増加の証拠も認められなかった。ポルフィリン症及び再生不良性貧血により引き起こされた脾臓及び骨髄への変化は、赤血球数減少を受けて赤血球産生が増加したことによるものであり、免疫系への影響ではない。WoEに基づき、EPAはサルフエナシルが免疫系に特異的な毒性を誘導しないと結論した。</p>
MoA	<p>PPO阻害は、哺乳類においてプロトポルフィリンゲン及び他の前駆体の蓄積を引き起こす可能性がある。一般的に、これらはポルフィリン血症 (血液中のポルフィリン濃度上昇) として現れる。PPO阻害の有害結果経路 (AOP) は確立されている。<u>同種類の化合物群から、以下の肝細胞腫瘍形成に関する AOP を確立できる: PPO阻害→肝臓におけるプロトポルフィリンゲンの蓄積→肝細胞損傷→再生細胞増殖→増殖性病変→肝腫瘍形成。</u></p>
試験の信頼性	<p>免疫毒性試験及び遺伝毒性試験を除き、OECD TGならびに米 OPPTS ガイドラインに基づき、GLP 準拠して実施された。免疫毒性試験及び遺伝毒性試験の2試験は OPPTS ガイドラインのみに従って実施された。</p>

3. リードアクロス

<p>類似物質の選定</p>	<p>PPO 阻害剤 29 物質に対する、構造類似性 (Morgan fingerprints) の評価、及び亜慢性毒性試験における (非標的) 作用機序の共通性の評価を実施し、さらに US EPA に登録された物質をフィルタリングすることにより類似物質を選定した。これにより類似物質は 6 物質に絞り込まれた (表 3.6-1)。</p>
<p>物理化学的性状</p>	<p>サフルフェナシル及び類似物質 (分子量: 345~501 g/mol) は、Carfentrazonethyl (液体) を除き、常温で固体であり、サフルフェナシルは類似物質と比較して揮発性が低い。サフルフェナシルと Sulfentrazone は弱酸性であり、弱く解離可能な水素を含む。サフルフェナシル及び類似物質の Log Kow (0.99~4.8) から、生物蓄積が懸念されない (蓄積性が懸念される範囲 Log Kow: 5~8)</p>
<p>構造類似性 <u>GenRA (US EPA)</u></p>	<p>Morgan fingerprints を定量的な指標として、類似物質とサフルフェナシルの構造類似性を評価。その結果、類似物質 6 物質のうち、ブタフェナシル (0.29) が最も構造的に類似していた。</p>
<p>構造及び生物活性の類似性 <u>ToxPrints</u></p>	<p>ToxPrints による構造及び生物活性の類似性解析により、類似物質 6 物質はサフルフェナシルに類似していることが示された (図 3.6-3)。</p>
<p>類似物質の評価</p>	<p>毒性影響の比較 (概要)</p> <p>類似物質の毒性影響は、急性毒性、亜慢性毒性、遺伝毒性、免疫毒性含め、評価対象物質と同様であった。共通する毒性影響は、ポルフィリン症、貧血、及びそれに起因する肝機能マーカーの変化が含まれた。</p> <p>類似物質及び対象物質は代謝及び迅速な排泄の情報から、慢性ばく露下で生物蓄積する可能性は低い。サフルフェナシルの排泄は性差を示したが、ほとんどの類似物質は、薬物動態の性差はなく、性別による NOAEL の差異は認められなかった。PPO 阻害剤クラス全体に共通する代謝物は同定されておらず、親分子よりも毒性を増強させる特定の代謝物/代謝経路は示されていない。</p>

WoE アプローチ

- ・サフルフェナシルの慢性毒性の経口 POD は、他の全ての影響に対して保守的であるため、発がん影響に関する POD 設定は不要である。
- ・サフルフェナシル及び類似物質は非遺伝毒性であり、ホルモン攪乱や免疫抑制の証拠は認められない。
- ・サフルフェナシルのげっ歯類を用いた亜慢性試験では、他の PPO 阻害分子で認められた所見と同様の血液学的パラメータ及び関連する組織の変化が生じた。これらの毒性作用は PPO 阻害

に直接関連している。

・サフルフェナシルの 90 日反復投与毒性試験において肝組織病理学的変化は軽度であることから、慢性毒性試験において同等の投与量を投与した場合に壊死及び再生反応に続発する肝腫瘍が生じる可能性が低いことが強く示唆される。

POD の導出

慢性毒性	影響	サフルフェナシル及び他の PPO 阻害剤に特異的な毒性、ポルフィリン症及び貧血
	不確実係数	1000 (UF _A ×UF _H ×UF _E) UF _A (種間差): 10 UF _H (個体差): 10 UF _E (投与期間): 10
	POD	10.5 mg/kg/day (ラット 90 日反復投与毒性試験の NOAEL)
	ADI	0.0105 mg/kg/day cPAD (chronic population-adjusted dose) = 0.0105 mg/kg/day RISK21®のグラフ (図 3.6-4) によると、ラットの NOAEL から算出された cPAD 値は、US EPA の Health Effects Division (HED) level of concern を下回っていた。
発がん性	慢性毒性のリスク評価で導出した cPAD は、全ての影響に対して保守的であるため、発がん影響に関する POD 設定は不要	

4. 不確実性の評価

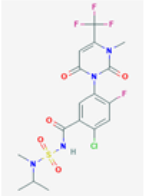
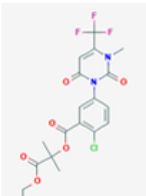
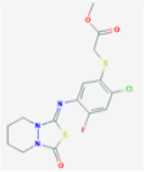
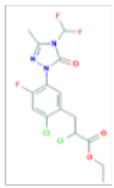
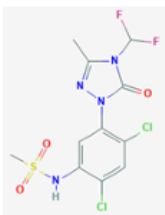
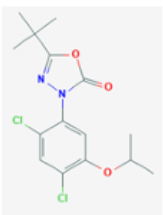
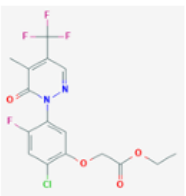
不確実性が低い因子 (Low Uncertainty)	<ul style="list-style-type: none"> ・サフルフェナシル及び類似物質の毒性情報及び、PPO 阻害剤の作用機序 (MOA 及び AOP) に関する知見に基づき、慢性毒性のリスク評価において保守的な POD を推定するのに十分な情報が得られていることなどから「慢性毒性/発がん性試験の欠如」、「WoE アプローチ」、「作用機序 (AOP)」について、不確実性が低い。 ・評価に使用された試験情報は、米国 FIFRA (連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法) に提出されたデータに基づいており、複数の規制当局 (US EPA、JMPR、PMRA) のレビューを受けているため「データの信頼性」「参照文献」に関して不確実性は低い。
不確実性が中程度の因子 (Medium Uncertainty)	<ul style="list-style-type: none"> ・「ホルモン測定」の欠如「免疫毒性の詳細」について、FIFRA による評価は実施されたが、他の法規制体系 (CLP 等) に従った評価が行われていないことなどから、中程度の不確実性がある。免疫毒性については、サイトカインレベルや、白血球のサブタイプのデータがない点も指摘され、この不確実性は再生性貧血に関連する骨髄増殖評価により低減できた可能性がある。 ・「エンドクリンのデータギャップに関する QSAR モデル」に関し

て、内分泌攪乱は、反復投与毒性、生殖毒性、発生毒性データを含む毒性学データベースに基づき評価されたが、不確実性低減のために内分泌影響評価のための QSAR モデルによる評価を実施する必要がある。

- ・リードアクロスに用いる類似物質の選定に関して、PPO 阻害剤である類似物質には毒性プロファイルにばらつきがみられたが血液学的変化には一貫性が示されている。しかし、類似物質の選択プロセスに、特定の類似体を任意に除外する決定が含まれており、不確実性を高めている。

- ・文献検索に関して、systemic literature search が実施されていない。

表 3.6-1 リードアクロスを実施するために選定された類似物質の物理学的性状及び急性毒性

	Target	Source Analogue 1	Source Analogue 2	Source Analogue 3	Source Analogue 4	Source Analogue 5	Source Analogue 6
Chemical Name	Saflufenacil	Butafenacil	Fluthiacet-methyl	Carfentrazone-ethyl	Sulfentrazone	Oxadiazon	Flufenpyr-ethyl
CASRN	372137-35-4	134605-64-4	117337-19-6	128639-02-1	122836-35-5	19666-30-9	188489-07-8
2D Structure							
Chemical Class	N-Phenyl-imides	N-Phenyl-imides	N-Phenyl-imides	N-Phenyl-triazolinones	N-Phenyl-triazolinone	N-Phenyl-oxadiazolones	Other
Structural similarity index (EPA GenRA)	1.0	0.29	n.d.	0.19	0.17	0.15	0.20
Physical form at 25 deg C	Solid	Solid	Solid	Liquid	Solid	Solid	Solid
MW (g/mole)	500.9	474.8	403.9	412.19	387.18	345.22	408.73
Physical Properties:							
Melting Point	189.9 °C	113 °C	106.0 °C.	-22.1 °C.	122.0 °C	88.5 °C	100 °C
Boiling Point	Not determined	270 °C	Decomposes at 249 °C	352.5 °C.	Not determined	282.1 °C	Not determined
Vapor Pressure	4.5 x 10 ⁻¹² mPa	7.4 x 10 ⁻⁰⁶ mPa	4.41 x 10 ⁻⁴ mPa	7.20 x 10 ⁻⁰³ mPa	1.30 x 10 ⁻⁰⁴ mPa	0.67 mPa	3.76 x 10 ⁻⁰⁴ mPa
pKa	4.41	No dissociation	No dissociation	No dissociation	6.56	No dissociation	n.d.
Log70epaw	2.6 (log Pow)	3.19	3.77	3.36	0.99	4.8	2.99 (log P)
Acute Toxicity:							
Acute toxicity	LD50 > 2000	LD50 > 5000	LD50 > 5000	LD50 > 5000	LD50 = 2855 mg/kg	LD50 > 5000 mg/kg	LD50 > 5000 mg/kg

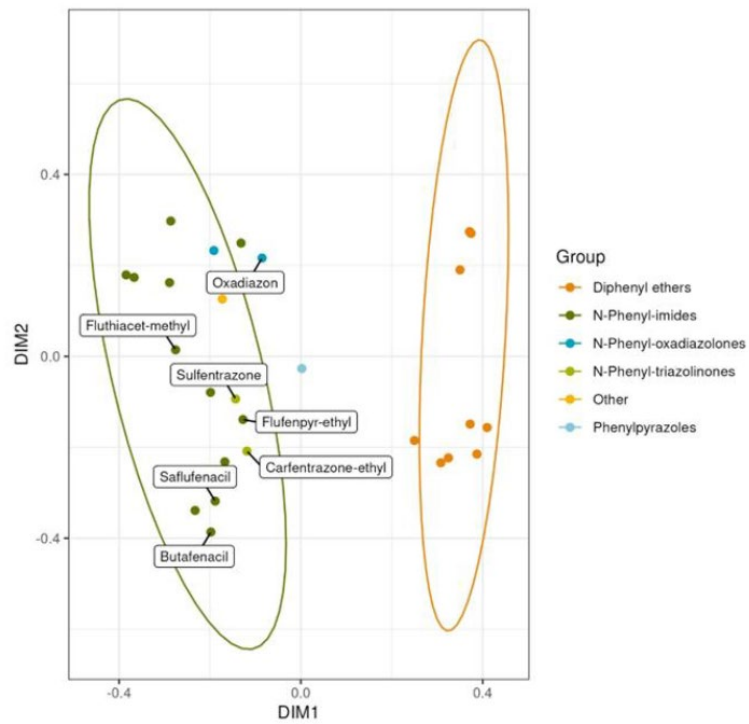


図 3.6-3 ToxPrints に基づく化学的クラスタリング

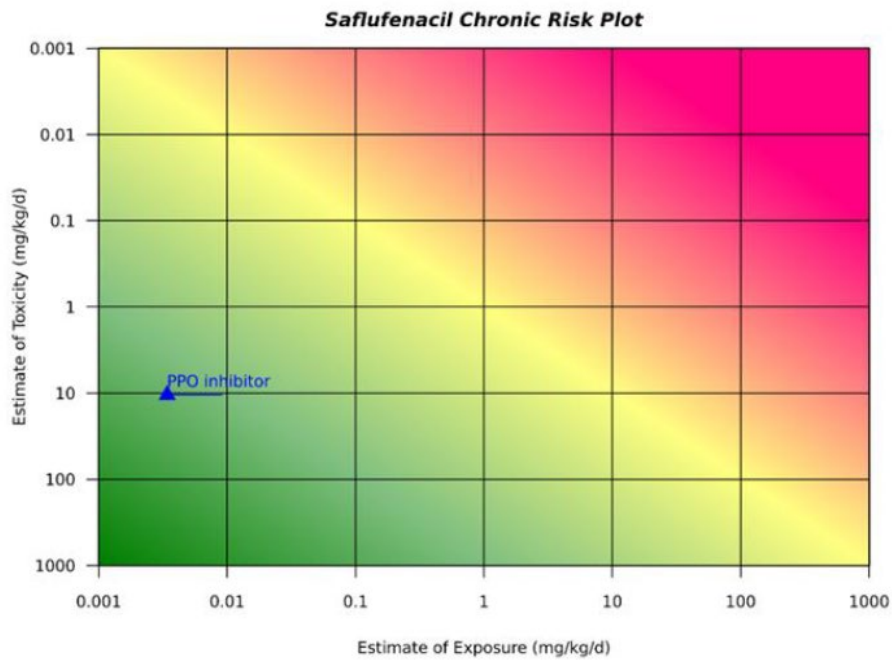


図 3.6-4 サルフフェナシルの有害性評価に利用可能なばく露及び有害性データに関する RISK21®のプロット

3.7. NAMs の適格性の評価

(1) 医薬品開発に資する可能性のある技術の適格性評価

・革新的科学技術による新薬開発アプローチ (ISTAND: Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs) プログラム

医薬品開発に資する可能性のある DDT (Drug Development Tool) の適格性を認定するプログラム (FDA IStand Program, accessed October, 2025)。DDT は医薬品開発に役立つ手法等を指し、NAMs も含む。

認定された DDT は、その使用目的の範囲内で、医薬品開発及び規制審査における特定の解釈と適用が保証される。認定後、認定された使用目的の範囲内であれば、あらゆる医薬品開発プログラムにおいて DDT を利用可能となる。さらに、認定された DDT は通常、FDA による再検討や適用の再確認を必要とせず、申請に含めることが可能となる。

2025 年 7 月 31 日時点で、ISTAND は開始以来 8 件の申請を受理していると報告されている (AI ベースのツール 3 件、動物を使用せずに前臨床安全性を評価するツール 2 件、組織を用いた新規手法 2 件、新規統計的アプローチ 1 件) (FDA Voices, 2025)

なお、欧州での Drug Development Tools (DDTs/創薬支援ツール) に対応する制度は「Qualification of novel methodologies for medicine development」として取り扱われており、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) が Scientific Advice⁸から正式な Qualification Opinion (承認に関する見解) を得るための支援その導入・活用を支える体制が整備されている。また、将来性のある NAMs の認定に関する 2024 年及び 2025 年のアクションプランが公表され、欧州の医薬品規制において、適格性認定プロセスを将来にわたって保証するための行動計画が示されている (EMA ウェブサイト, accessed October, 2025)。



(2) 革新的医療製品の評価技術を迅速に適格性認定するための 5 つの提言 (日本学術会議)

2023 年 9 月、日本学術会議より「革新的医療製品の評価技術を迅速に適格性認定するための 5 つの提言」が出された (日本学術会議, 2023)。新たに出現してくる革新的な医療製品の有効性、安全性、品質を評価するためには、評価方法自体を更新していく必要がある。そのために、まず「評価方法自体を評価する」ことが求められる。日本では個別の評

⁸ 医薬品開発者に対し、市販承認申請時の議論の負担を軽減するため、方法論や試験デザインについて具体的な科学的助言を提供する仕組み。

評価技術のガイダンスは整備されていても、評価技術の適格性認定手続きを明示的にルール化されていない。そこで、評価技術の適格性認定手続きとして、「評価方法のガイダンスを作成するガイダンス」の整備と関連する、以下の5つの施策が提案された。

- ・ルール・オブ・ルール型のガイダンスを整備する
- ・必要な人的資源・資金を確保する
- ・柔軟な人事制度を構築する
- ・評価技術保有者に適格性認定のメリットがわかるようにする
- ・日本発の評価技術の国際的な認知と利用を促進する

4. NAMs の認識に関する事前アンケート

NAMsに対する認識や期待等の把握を目的とした事前アンケート (Microsoft Forms) を実施した (表4-1)。その結果、ヒアリング対象者28名から回答を得た。概要を以下に示す。

表4-1 質問内容

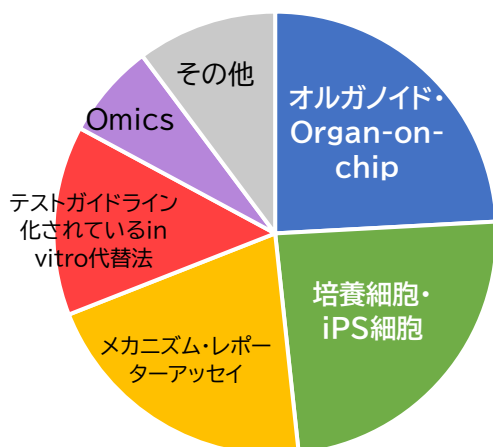
専門分野及びNAMsの認識に関する質問	
1	先生のご専門分野をご記載ください (自由回答)
2	NAMsという言葉から連想される技術や試験法を、以下のカテゴリーに分けてご教授ください。各カテゴリーの回答は最大3つまでとしてください。(回答なしのカテゴリーがあっても問題ございません) <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>In vitro</i> ・ <i>In silico</i> ・ <i>In chemico</i> ・ <i>In vivo</i> ・ 複数の技術を組み合わせたアプローチ ・ その他
NAMsを利用した評価の経験に関する質問 (食品安全委員会の評価)	
3	食品安全委員会の評価において、NAMsを利用した有害性、ADME等の動態、リスクなどの評価実施を検討されたこと (又は検討したいと思ったこと) はありますか。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ある ・ ない (該当しない)
3-1	If yes, 差し支えない範囲で具体的な事例をご教授ください。(自由回答)
NAMsを利用した評価の経験に関する質問 (食品安全委員会の評価を除く)	
4	食品安全委員会の評価を除く、先生の研究・評価・調査のなかでNAMsを利用した有害性、ADME等の動態、リスクなどの評価の実施を検討されたこと (又は検討したいと思ったこと) はありますか。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ある ・ ない (該当しない)
4-1	If yes, 差し支えない範囲で具体的な事例をご教授ください。(自由回答)
NAMsに対する興味や期待に関する質問	
5	NAMsの利用可能性を検討するにあたり、期待されることをご教授ください。(食品安全委員会の評価、及び/又は先生ご自身の研究・評価・調査について、ご回答をお願いします)(自由回答)
6	NAMsの利用可能性を検討するにあたり、課題や障壁と思われることをご教授ください。(食品安全委員会の評価、及び/又は先生ご自身の研究・評価・調査について、ご回答をお願いします)(自由回答)

Q1 NAMs という言葉から連想される技術や試験法

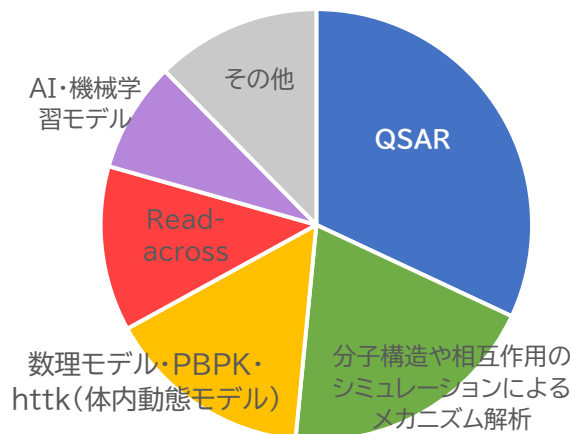
(*In vitro*・*In silico*・*In chemico*・*In vivo*・複数の技術を組み合わせたアプローチ・その他)

In vitro 試験のカテゴリーに関して、最も多い回答は「オルガノイド・Organ-on-chip系」と「培養細胞・iPS細胞系」(いずれも7件)であった。*In silico* 試験に関して、最も多い回答は「QSAR」(8件)であった。次いで「分子ドッキング・シミュレーション」「標的たんぱく質との親和性評価」といった分子構造や相互作用のシミュレーションによるメカニズム解析に関する回答が得られた。*In chemico* 試験に関して、最も多い回答は皮膚感作性を評価する「DPRA/ADRA」(7件)であった。*In vivo* 試験に関して、最も多い回答はヒト化モデル等を用いる「動物モデル試験」と、「ゼブラフィッシュ」を用いた試験で、3件ずつの回答が得られた。

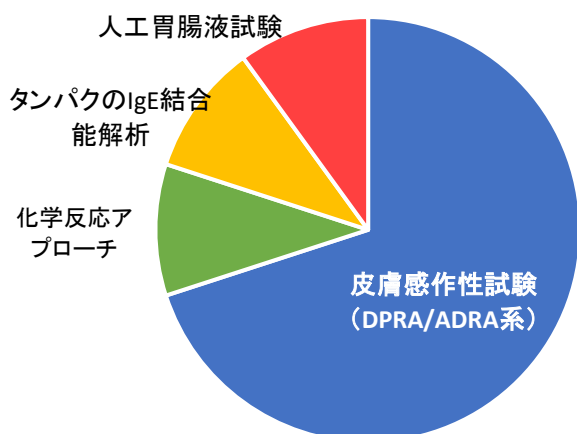
In vitro (回答数 29 件)



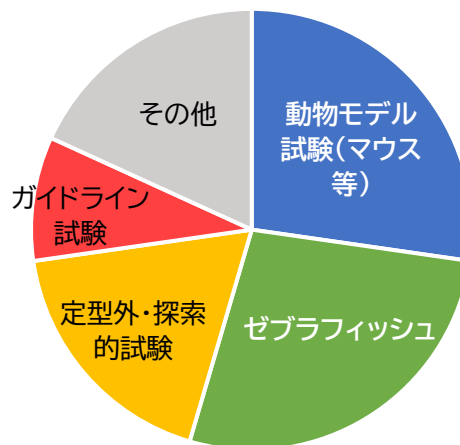
In silico (回答数 26 件)



In chemico (回答数 10 件)



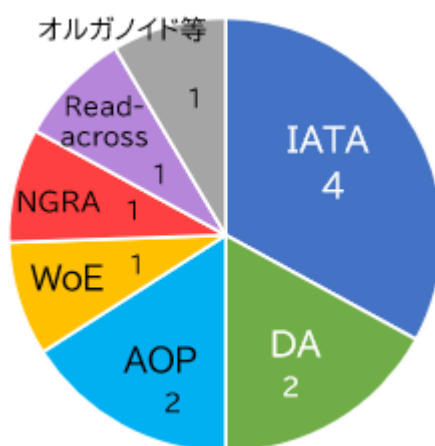
In vivo (回答数 11 件)



複数の技術を組み合わせたアプローチについては、12件の回答が得られた。最も多い回答は「IATA⁹関連」で4件であった。その他の回答として、「DA¹⁰」が2件、「AOP¹¹関連」が2件、「WoE¹²関連」「NGRA¹³」・「Read-across」・「オルガノイド等」が1件ずつ得られた。

その他のカテゴリーとして回答が得られたのは、AI/big data analysis/biomarkers/オミクス解析/PBPKモデル等であった。

複数の技術を組み合わせたアプローチ (回答数 12件)



また、NAMsの認識に関するコメントとして以下の回答が得られた。

- ・ 動物実験以外の試験・評価法
- ・ 動物実験の使用を回避するための、医薬品等の有害性、及びリスク評価に関する *in vitro*、*in silico* など情報を提供可能なあらゆる技術、方法論、アプローチ、またはそれら複数の技術を組み合わせたアプローチ
- ・ 動物実験 3Rs のうち Replacement に相当する試験法。*in vivo* を除いた、*in vitro*、*in silico*、*in chemico*、複数の技術を組み合わせたアプローチという技術群が該当する。
- ・ 前提として *in vivo* の結果を踏まえ、最終的なエンドポイントの疾患・病態発症の AOPs に基づく評価のイメージ。
- ・ 一般論として、NAMs は動物実験 3Rs のうち Replacement に相当する試験法と認識されている。Replacement を基盤に考えた場合には、*in vivo* を除いた、*In vitro*、*In silico*、*In chemico*、複数の技術を組み合わせたアプローチという技術群が該当する。このような実験群は、エンドポイントがひとつに限定され陽性/陰性という判定基準に依存

⁹ Integrated Approaches to Testing and Assessment

¹⁰ Decision Analysis

¹¹ Adverse Outcome Pathway

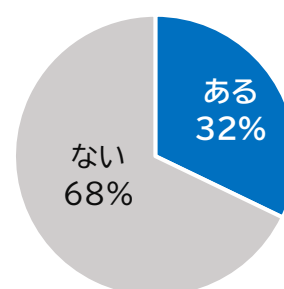
¹² Weight of Evidence

¹³ Next Generation Risk Assessment

するため、評価したいエンドポイントの数だけ試験方法がある。

Q2 食品安全委員会の評価において、NAMs を利用した評価実施の検討 (又は検討したいと思ったこと)

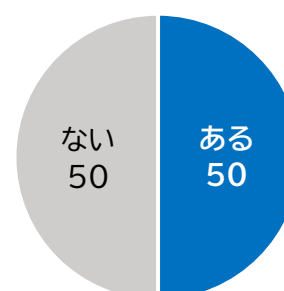
NAMs を利用した評価を検討したこと (したいと思ったこと) が「ある」との回答は、全体の 32% (9 名) であった。具体的には、iPS 細胞由来細胞、小腸-肝臓連結 MPS、腸肝軸評価 MPS、新規発現タンパク質の分解性評価、タンパク質のドメイン単位での毒性タンパク質・アレルゲンタンパク質との構造類似性比較、農薬や肥料飼料の安全性に関わる QSAR の利用、PBPK モデル、遺伝子組み換え食品の審査、Caco2-assay・TTC の利用、細胞を使用した眼・皮膚刺激性試験、といった回答が得られた。



食安委の評価における
NAMs を利用した評価検討 (28 件)

Q3 食品安全委員会の評価を除いた評価において、NAMs を利用した評価実施の検討 (又は検討したいと思ったこと)

回答結果のうち、NAMs を利用した評価を検討したこと (したいと思ったこと) が「ある」との回答は、全体の 50% (14 名) であった。具体的には、ヒト iPS 細胞由来細胞と MPS 等を使った ADME 試験、iPS 細胞を用いたかび毒の毒性評価、OECD *in vitro* DNT battery、未知で入手困難な化学物質の評価、現行化審査への NAMs の導入、化学・生物学理論と AOP データを学習した AI と FlowST を用いた NAMs テストサイクルを組み合わせた化学物質設計、食品成分の体内動態同等性を確認するための PBPK モデル、食品と医薬品の相互作用における肝機能評価、*in silico* や細胞を用いた研究から *in vivo* での毒性予測、オミクス解析を用いた毒性メカニズム解析、各種毒性の機械学習モデルの開発、*in silico*・*in vitro* 情報を組み合わせたリードアクロス、といった回答が得られた。



食安委の評価を除く
NAMs を利用した評価実施の
検討の有無(28 件)

Q4 NAMs の利用可能性検討における期待

<有害性特定・メカニズム解析>

- ・新規発現タンパク質のアミノ酸配列や構造に基づく、毒性タンパク質としての可能性を判定するようなガイドラインができるとうい。
- ・より詳細な細部にわたる解析や予測が可能となる点は期待できる。

- ・ハザード特定やメカニズム検討への利用
- ・体内動態に掛かる PBPK モデル活用
- ・主要毒性 (例、肝毒性、腎毒性) に掛かる NAMs データの受け入れ性向上
- ・評価においては既存の試験結果を補完する情報となりうる。研究においては、NAMs 自体を研究すること以外に、研究の方向性を判断する予想手段としての利用が期待できる。
- ・甲状腺ホルモン測定がされていない発生毒性試験で評価しなければならないことが多い。発生毒性試験の再試験を行わなくとも評価できる手法があるとよい。
- ・ヒトへの外挿性、*in vivo* 試験の高精度化、代替化
- ・科学的妥当性の担保
- ・*in vitro*、*in silico* モデルが、本当に *in vivo* を外挿できているのか懸念もある。細胞外小胞などをバイオマーカーとしたリキッドバイオプシーなどを利用した非侵襲性マウス解析にも期待。

<評価の効率化、迅速化>

- ・試験の迅速化とコストダウン
- ・毒性評価が効率的に行えるようになるとよい。
- ・医薬品の場合、開発の迅速化、被験者の安全性確保、審査の迅速化など。食品安全委員会の場合、評価の迅速化
- ・ハザード評価期間の短縮化による健康リスク評価の加速化、化学物質のグルーピング評価の進展

<ガイドライン・制度・定義の整備>

- ・食品安全委員会の評価への利用も将来的には必要
- ・NAMs の定義を一律することは困難なので、その都度、この議論での定義は何と明確にしておくべき。
- ・社会実装までを想定した検討を実施できるとよい。
- ・日本国内の化学物質管理規制において、NAMs 導入が進み、課題や障壁の解決方法について、横展開が進むこと。
- ・行政の動物試験以外の手法による評価を受け入れる体制の構築
- ・OECD ガイドラインの適用

<動物実験代替・3R 関連>

- ・3R¹⁴に基づく動物実験の縮小
- ・動物実験代替法の推進
- ・実験動物数の削減や国際的動向への配慮

¹⁴ Replacement, Reduction, Refinement の略

<研究・教育・人材育成>

- ・ ツールの情報が得にくいので、実用的なツールを知る場があるとよい。
- ・ NAMs の導入にはこれまでの経験に基づく、合理的かつ大胆な考えが必要。

<その他>

- ・ 基礎研究というより応用研究の側面が強く、予算等の問題からアカデミアで実施しにくい。欧州のように省庁の垣根を超えた大きなレベルでの研究プロジェクトが必要。
- ・ 安全な化学物質を設計するための **knowledge base** 構築のために、FlowST のような合成技術、AI、定型的理論を組み合わせる際に、さまざまな NAMs の組み合わせが有用。

Q5 NAMs の利用可能性検討における課題や障壁

<科学的妥当性・信頼性・外挿性の課題>

- ・ 生体反応との相関性
- ・ 実験系の安定化、妥当性の検証
- ・ ヒトへの外挿性、予測性の向上
- ・ NAMs 手法のバリデーション等が終わっていないとリスク評価に使いにくい。
- ・ 化学物質の生体内での代謝物の安全性評価については、*in vivo* 試験が必要ではないか。
- ・ *in vivo* への外挿の正確性の評価
- ・ ベースには旧来の *in vivo* 試験が必要
- ・ 現時点では安全性評価に直接利用できる技術は十分に確立されていない。
- ・ 曝露評価をどのように組み込むかが最も難しい課題。
- ・ 医薬品では血中濃度での橋渡しがあるが、一般化学物質では低溶解性や MPS 詰まりなどにより評価困難。
- ・ どれだけ実際の健康影響を反映した信頼性の高い評価ができるか、複数指標および複数手法の組み合わせの選定をどのような基準で決めていくかといった課題。
- ・ 物理化学理論的なバックアップが、まだ希薄であることが課題。生物、毒性学分野の研究者に加えて、物理、化学、工学 (特に合成) の専門家の参画が必要。

<リスク評価・規制導入の難しさ>

- ・ 妥当性をどのように評価するか (公定法でないケースも今後多数出てくる中、審査する側/される側双方のリテラシー向上、密なコミュニケーションがより重要になると認識)。
- ・ 既存評価との整合性の確認が必要。*in silico*・メタボローム解析などでは、基礎となる情報の過不足をどう確認するのか。
- ・ 過去に評価に利用された実績があるものに関しては受け入れられやすいが、新規の NAMs

は申請者側も利用しにくいのではないか。

- ・評価結果の信頼性確保と規制導入
- ・現時点でのリスク評価への利用困難性、全体的／俯瞰的評価の必要性。
- ・なんらかのオーソライズが必要。

<毒性エンドポイントの網羅性不足>

- ・あるメカニズムにフォーカスした部分的な試験系が多いため、生体全体でのイベントを説明するにはまだ技術的な課題があると感じている。
- ・現在の NAMs は特定のエンドポイントを対象としており、リスク評価で必要とされる毒性の網羅性に欠けている。
- ・AOP が未解明な毒性機序

<認知・情報共有・教育の不足>

- ・海外での実用事例を知る機会が少ない。
- ・ケーススタディの事例を示して欲しいが、まだその段階にないと思われる。
- ・NAMs に具体的に何が含まれるのか、まとめたものを配布してほしい。
- ・人材育成

<その他>

- ・食品安全委員会 (特に専門委員の先生)、自身の考えにこだわりを持って保守的であり、新しい手法や考えに抵抗を持っている印象がある。
- ・予算、関連する業界 (団体) からの意見等
- ・NAMs を動物実験の 3Rs の延長ではなく、毒性評価の根幹を変革する技術体系として捉えるべき。
- ・従来の曝露—応答モデルをそのまま適用することはできない。評価軸そのものを再構築する必要がある。

5. Reference

[1.NAMs の定義]

EFSA (2025) Guidance on the use of read-across for chemical safety assessment in food and feed

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2025.9586>

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

<https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/new-approach-methodologies-eu-horizon-scanning-report-en.pdf>

ECHA (2023) Report on the European Chemicals Agency's "New Approach Methodologies Workshop: Towards an Animal Free Regulatory System for Industrial Chemicals"

https://echa.europa.eu/documents/10162/17220/nams_ws_june2023_en.pdf/06b8bc28-c563-3a36-cfa9-0fa5453b88a7?t=1695620290072

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

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

ICCVAM (2024) Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach

Methodologies https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/2024-03/VWG_Report_27Feb2024_FD_508.pdf

Cronin et al. (2025) Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) "New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop"

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230025000261/pdf?md5=61bae211f02f1f3fc17048d4a0ca09fd&pid=1-s2.0-S0273230025000261-main.pdf>

日本学術会議 (2023) 革新的医療製品の評価技術を迅速に適格性認定するための5つの提言 <https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-25-t353-1.pdf>

PARC (2024) 1st Report - New Approach Methodologies (NAMs) https://www.eu-parc.eu/sites/default/files/2024-11/PARC_D5.1.pdf

[2.1 食品]

EFSA (2020) Theme (Concept) Paper - New Approach Methodologies

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/e200502>

EFSA (2025a) Guidance on the use of read-across for chemical safety assessment in food and feed

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2025.9586>

EFSA (2025b) Advancing EFSA's regulatory science: Updated research and innovation needs.

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/e220401>

Escher et al. (2022) Development of a Roadmap for Action on New Approach Methodologies in Risk Assessment. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7341>

食品安全委員会 (2024) 食品の安全性の確保のための研究・調査の推進の方向性 (ロード

マップ) https://www.fsc.go.jp/chousa/roadmap.data/kitei_r6_roadmap.pdf
食品安全委員会ウェブサイト (accessed Nov. 2025)

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20241205ik1>

[2.2 医薬品]

経団連 (2023) No. 56. 医薬品開発における先端技術利用の促進

https://www.keidanren.or.jp/policy/2023/061_honbun.html#n56

FDA Modernization Act 3.0 (2024) H.R.7248 - FDA Modernization Act 3.0

<https://www.congress.gov/bill/118th-congress/house-bill/7248/text>

FDA Press Announcements (2025) FDA Announces Plan to Phase Out Animal Testing Requirement for Monoclonal Antibodies and Other Drugs <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs>

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

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

EMA ウェブサイト (accessed Oct. 2025) Regulatory acceptance of new approach methodologies (NAMs) to reduce animal use testing. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing/regulatory-acceptance-new-approach-methodologies-nams-reduce-animal-use-testing>

FDA ウェブサイト (accessed Oct. 2025) FDA News Release. FDA Announces Plan to Phase Out Animal Testing Requirement for Monoclonal Antibodies and Other Drugs

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs>

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

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

NIH ウェブサイト (accessed Oct. 2025) NIH to prioritize human-based research technologies

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-prioritize-human-based-research-technologies>

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

<https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/new-approach-methodologies-eu-horizon-scanning-report-en.pdf>

PMDA Early Consideration (2025) 医薬部外品申請における New Approach Methodologies (NAMs) 利用の方針について <https://www.pmda.go.jp/files/000277384.pdf>

PMDA (NAMs) (accessed October, 2025) 承認審査関連業務, New Approach Methodologies: NAMs <https://www.pmda.go.jp/review-services/0071.html>

ICH S5 (R3) (2021) 医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン

<https://www.pmda.go.jp/files/000238957.pdf>

Weiner et al (2024) Validation of a zebrafish developmental defects assay as a qualified alternative test for its regulatory use following the ICH S5(R3) guideline, *Reprod. Toxicol.* Volume 123, 108513 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108513>

Mori et al (2024) Validation of a new protocol for a zebrafish MEFL (malformation or embryo-fetal lethality) test method that conforms to the ICH S5 (R3) guideline, *J. Toxicol. Sci.* Volume 49 Issue 8 Pages 337-348 DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.49.337>

ICH S1B(R1) (2022) がん原性試験ガイドライン S1B(R1)

<https://www.pmda.go.jp/files/000247998.pdf>

ICH M3 (R2) (2010) 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 <https://www.pmda.go.jp/files/000269917.pdf>

[2.3 化粧品]

SCCS (2023) The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 12th revision https://health.ec.europa.eu/document/download/32a999f7-d820-496a-b659-d8c296cc99c1_en?filename=sccs_o_273_final.pdf

ICCS ウェブサイト (accessed October, 2025) <https://www.iccs-cosmetics.org/>

ICCS (2025) Best Practice Guidance Document, Skin Sensitization Assessment: Using New Approach Methods for Substances in Cosmetics and Personal Care Products Best Practice Guidance Document <https://www.iccs-cosmetics.org/education/best-practice-guidance/bpg-skin-sensitization-assessment-using-new-approach-methods>

SCCS ウェブサイト (accessed December, 2025) https://health.ec.europa.eu/scientific-committees/scientific-committee-consumer-safety-sccs_en

SCCS (2023a) The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation - 12th revision. https://health.ec.europa.eu/document/download/32a999f7-d820-496a-b659-d8c296cc99c1_en?filename=sccs_o_273_final.pdf

SCCS (2023b) Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics - 2nd revision. https://health.ec.europa.eu/document/download/f0987165-c2e1-41a6-8655-6fb3d52b728c_en?filename=sccs_o_278.pdf

FDA ウェブサイト (accessed October, 2025) Modernization of Cosmetics Regulation Act of 2022 (MoCRA) <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/modernization-cosmetics-regulation-act-2022-mocra>

[2.4 一般化学品]

OECD (2017) Revised Guidance Document on Developing and Assessing Adverse Outcome Pathways. Series on Testing & Assessment No. 184

- <https://one.oecd.org/document/env/jm/mono%282013%296/en/pdf>
- OECD (2016) Guidance Document for the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). Series on Testing & Assessment No. 260
- https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2017/03/guidance-document-for-the-use-of-adverse-outcome-pathways-in-developing-integrated-approaches-to-testing-and-assessment-iata_49ae4b3e/44bb06c1-en.pdf
- OECD(2021) Guidance Document for the scientific review of Adverse Outcome Pathways Series on Testing & Assessment No. 344
- https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2021/12/guidance-document-for-the-scientific-review-of-adverse-outcome-pathways_07c6ef3f/a6bec14b-en.pdf
- OECD(2016) Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches to be used within IATA
- 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) 467_Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritations. 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 ウェブサイト (accessed December 2025) <https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/assessment-of-chemicals/integrated-approaches-to-testing-and-assessment.html>
- EPA ウェブサイト (accessed Oct. 2025) EPA New Approach Methods Work Plan: Reducing Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing
- <https://www.epa.gov/chemical-research/epa-new-approach-methods-work-plan-reducing-use-vertebrate-animals-chemical>
- EPA (2018) Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program
- https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-06/documents/epa_alt_strat_plan_6-20-18_clean_final.pdf
- ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals.
- https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r6_en.pdf/77f4

9f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9

ECHA (2017) Read-Across Assessment Framework (RAAF)

https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a

ECHA (2025) Practical guide. How to use and report (Q)SARs (Version 3.1.1)

https://www.echa.europa.eu/documents/10162/17250/pg_report_qsars_en.pdf/407dff11-aa4a-4eef-a1ce-9300f8460099

OECD (2023) (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship models and predictions

https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/11/q-sar-assessment-framework-guidance-for-the-regulatory-assessment-of-quantitative-structure-activity-relationship-models-and-predictions_9b064821/d96118f6-en.pdf

[2.5 業態横断的な動向]

ICCVAM (2024) Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach Methodologies (NAMs) doi:10.22427/NICEATM-2

https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/2024-03/VWG_Report_27Feb2024_FD_508.pdf

EURL ECVAM ウェブサイト (accessed December, 2025) https://joint-research-centre.ec.europa.eu/projects-and-activities/reference-and-measurement/european-union-reference-laboratories/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam_en

EURL ECVAM (2025) Non-Animal Methods in Science and Regulation. EURL ECVAM Status Report 2024. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC141304>

HESI ウェブサイト (accessed Nov. 2025) <https://hesiglobal.org/about-hesi/>

CiPA ウェブサイト (accessed Nov. 2025) <https://cipaproject.org/>

NIH ウェブサイト (accessed Oct. 2025) NIH to prioritize human-based research technologies <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-prioritize-human-based-research-technologies>

PARC ウェブサイト (accessed Oct. 2025) <https://www.eu-parc.eu/>

ASPIS ウェブサイト (accessed Oct. 2025) <https://aspis-cluster.eu/>

Tox21 ウェブサイト (accessed Nov. 2025) <https://tox21.gov/>

[3.1. Defined Approach (皮膚感作性の例)]

OECD (2025) 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

[3.2. 開発中の NAMs の試験]

PARC (2024) Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals, 1st Report - New Approach Methodologies (NAMs) Based on AD5.3 List of first assays to be developed for prioritized endpoints https://www.eu-parc.eu/sites/default/files/2024-11/PARC_D5.1.pdf

[3.3. NAMs の利用実績]

EMA (2025) New Approach Methodologies EU-IN Horizon Scanning Report
<https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/new-approach-methodologies-eu-horizon-scanning-report-en.pdf>

[3.4. 医薬品開発において利用が推奨されている NAMs]

FDA Roadmap (2025) Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies
<https://www.fda.gov/media/186092/download?attachment>

FDA ISTD Program (accessed October, 2025) Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND) Program <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/innovative-science-and-technology-approaches-new-drugs-istand-program>

Devine et al (2025) Pharmaceutical Industry Perspective on the Utility of Animal Cell-Based Microphysiological Systems to Support Human Drug Development, ALTEX 42(4), 700-713. DOI: <https://doi.org/10.14573/altex.2407122>

[3.5. NAMs を用いた POD 設定]

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.
ENV/CBC/MONO(2025)9.
[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)

[OECD \(2023\) OECD Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity \(DNT\) In Vitro Testing Battery](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/11/initial-recommendations-on-evaluation-of-data-from-the-developmental-neurotoxicity-dnt-in-vitro-testing-battery_12adfee3/91964ef3-en.pdf)
https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/11/initial-recommendations-on-evaluation-of-data-from-the-developmental-neurotoxicity-dnt-in-vitro-testing-battery_12adfee3/91964ef3-en.pdf

[3.6. NAMs を用いたケーススタディ]

OECD (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 (Series on Testing and Assessment No. 402) https://www.oecd.org/en/publications/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_c3b9ac37-en.html

[3.7. NAMs の適格性の評価]

FDA IStand Program (accessed October, 2025) Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND) Program <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/innovative-science-and-technology-approaches-new-drugs-istand-program>

FDA IStand Program (accessed October, 2025) Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND) Program <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/innovative-science-and-technology-approaches-new-drugs-istand-program>

FDA Voices (2025), FDA Advances Drug Development Innovation by Establishing IStand as Permanent Qualification Program <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-advances-drug-development-innovation-establishing-istand-permanent-qualification-program>

EMA ウェブサイト (accessed October, 2025) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development>

日本学術会議 (2023) 革新的医療製品の評価技術を迅速に適格性認定するための5つの提言 <https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-25-t353-1.pdf>

別添資料

別添資料-1 PARC 公表文献

(1) 1st Report - New Approach Methodologies (NAMs) (2004)

区分: Deliverables

https://www.eu-parc.eu/sites/default/files/2024-11/PARC_D5.1.pdf

PARC の毒性評価や不確実性管理の様々な側面を扱う複数のワークパッケージのうち、動物実験の 3R 原則に基づき、有害性評価手法の改善を目的として、NAMs の開発、最適化等を行う Work Package 5 (WP5) による NAMs に関する報告書である。

対象としているエンドポイントは、非遺伝毒性発がん性、神経毒性 (DNT/ANT (adult neurotoxicity))、免疫毒性、内分泌かく乱 (ED)、である。非遺伝毒性発がん性では、長期げっ歯類発がん性試験の代替として試験バッテリー (NAMs) 及び IATA の開発を実施している。

神経毒性分野では、ヒト由来細胞を用いた *in vitro* 試験法開発 (シナプス形成、神経ネットワーク形成、ミエリン形成等)、ゼブラフィッシュ胚を用いた試験法開発を実施している。免疫毒性分野では、化学物質の吸入ばく露による免疫調節能を評価するための NAMs (3D 吸入モデル) の開発をおこなっている。内分泌かく乱作用については、甲状腺ホルモン (TH) かく乱物質評価のための、ゼブラフィッシュ胚を用いたアッセイ、ヒト幹細胞を用いた発達毒性スクリーニングアッセイ、甲状腺ホルモン輸送体過剰発現細胞株を用いたスクリーニングアッセイの開発をおこなっている。

報告書では、開発中のアッセイの包括的なリストが提示され、それらが規制上のニーズにどのように貢献するか説明されている。

(2) Application of AOPs to assist regulatory assessment of chemical risks – Case studies, needs and recommendations (2023)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935122019776>

区分: Review

規制における AOP 利用に関する課題を検討するため、AOP フレームワークがヒトのリスク評価プロセスで有用性が実証された複数の事例を提示している。

化学物質のリスク評価における AOPs の有用な適用例として、内分泌かく乱化学物質のスクリーニング評価、新規難燃剤の代替化学物質の有害性評価などのハザードの優先順位付けや特性評価や、非遺伝毒性発がん物質、皮膚感作性評価、肝脂肪症の *in vitro* 試験バッテリーの選択、農薬有効成分の有害性及び特性評価における発達神経毒性 (DNT) バッテリー等の IATA による評価が挙げられている。そのほか、疫学研究におけるバイオマーカーの特定及び検証として、フタル酸エステルばく露に関連する生殖影響評価、ビスフェノール A へのばく露と神経発達障害に関連する脳由来神経栄養因子 (BDNF;

brain-derived neurotrophic factor) の同定、フモニシンばく露と神経管欠損症との関連性、農薬へのばく露とパーキンソン病の関連性などがあげられている。AOPs を用いるリスク評価の主な課題として、定量的な情報の不足 (定量的 AOP (qAOP) の開発が必要)、公開されている AOP-Wiki は特定の化学物質に依存した情報ではないことなど (AOP-helpFinder の開発)、WoE 評価プロセスの改善の余地があるとされているが、AOP は、有害性性の優先順位付けと特性評価、IATA による評価、疫学研究における BoE (biomarkers of effects) の特定と検証において有用である。

別添資料-2 ASPIS 公表文献

project	Publication (2025 年)
ONTOX	Docktox: Targeting molecular initiating events in organ toxicity through molecular docking
	The SCAHT adverse outcome pathway (AOP)_hub: a hands-on platform for information exchange, sharing, and developing AOPs
	Mapping physiology: A systems biology approach for the development of alternative methods in toxicology
	From big data to smart decisions: artificial intelligence in kidney risk assessment
	Developmental neurotoxicity (DNT): A call for implementation of new approach methodologies for regulatory purposes: Summary of the 5th International Conference on DNT Testing
	Predicting Liver-Related In Vitro Endpoints with Machine Learning to Support Early Detection of Drug-Induced Liver Injury
	Protocol for probabilistic risk assessment of Perfluorooctanoic acid (PFOA)
	Transcriptomic characterization of 2D and 3D human induced pluripotent stem cell-based in vitro models as New Approach Methodologies for developmental neurotoxicity testing
	The long way from raw data to NAM-based information: Overview on data layers and processing steps
	State of the science on assessing developmental neurotoxicity using new approach methods
	Challenges and opportunities for validation of AI-based new approach methods
RISK-HUNT3R	Biology-inspired dynamic microphysiological system approaches to revolutionize basic research, healthcare and animal welfare
	Mapping out strategies to further develop human-relevant, new approach methodology (NAM)-based developmental neurotoxicity (DNT) testing
	Chemical and Biological Mechanisms Relevant to the Rescue of MG-132-Treated Neurons by Cysteine
	Transcriptomic changes and mitochondrial toxicity in response to acute and repeat dose treatment with brequinar in human liver and kidney in vitro models
	Animal-free Safety Assessment of Chemicals: Project Cluster for Implementation of Novel Strategies (ASPIS) definition of new approach methodologies
	The long way from raw data to NAM-based information: Overview on data layers and

	processing steps
	Causal, Predictive or Observational? Different Understandings of Key Event Relationships for Adverse Outcome Pathways and their implications on practice
	Refining Drug-Induced Cholestasis Prediction: An Explainable Consensus Model Integrating Chemical and Biological Fingerprints
	Mechanism-based drug safety testing using innovative in vitro liver models: from DILI prediction to idiosyncratic DILI liability assessment
	Identifying human toxicodynamic variability: A systematic evidence map of the current knowledge
	Towards a quantitative adverse outcome pathway for liver carcinogenesis: From proliferation to prediction
	Utilizing rat kidney gene co-expression networks to enhance safety assessment biomarker identification and human translation

別添資料-3 開発中の NAMs (発達神経毒性・非遺伝毒性発がん性・免疫毒性)

【発達神経毒性】

区分	試験名	試験種	概要
In vitro (Adverse cognitive effects)	Hippocampal neurons for cognitive/ED test	ヒト iPS 細胞由来海馬神経細胞	ヒト iPS 細胞由来海馬神経細胞を用いた樹状突起発達、シナプス形成、神経新生、神経可塑性等の評価 RNA-seq や DNA メチル化解析による、認知・内分泌関連の分子標的やバイオマーカーの特定
In vivo (Whole organism assays)	Seizures. Electric field pulse motor response test (EPMRT)	ゼブラフィッシュ胚	ゼブラフィッシュ胚の運動神経を直接刺激し、痙攣誘発性化学物質を検出 高速ビデオ解析によって運動応答を定量化
	Thigmotaxis (Anxiety) Assay	ゼブラフィッシュ胚	96 ウェルプレートと自動ビデオ解析を用いた、ゼブラフィッシュ幼生 (120hpf) の接触走性を評価 不安関連行動の検出を目的とする
	Zebrafish motor neuron toxicity and DNT persistence	ゼブラフィッシュ (胚・稚魚)	ゼブラフィッシュの運動ニューロン発達、筋支配、行動変化 (L/D 遷移等) を評価し、神経毒性及びその持続性を解析
	Learning and memory. Visual and acoustic motor response (VAMR) assay	ゼブラフィッシュ胚	ゼブラフィッシュ胚を用いた視覚・聴覚運動応答 (VAMR) 試験 OECD TG426 の代替モデルとしての位置づけで、学習・記憶・運動反応を評価
In vitro	Action 1: Fill existing gaps in the DNT-IVB		
Human Neuronal Network Formation hNNF Assay	ヒト iPS 細胞由来ニューロン+ヒトアストログリアの共培養	ヒト iPS 細胞由来の興奮性及び抑制性ニューロンをヒトアストログリアと共培養し、神経ネットワーク形成を評価	
Human synaptogenesis assay	IMR90 由来ヒト iPS 細胞神経前駆細胞 (hNPC) 多培養系	IMR90 由来ヒト iPS 細胞神経前駆細胞 (hNPC) から分化したグルタミン作動性、GABA 作動性、ドーパミン作動性ニューロン及びアストロサイトをj用いてシナプス形成を評価 既存ラットモデルをヒト系で代替し、AOP 構築に貢献	
Automated HT cellular neurotoxicity assay for fast screening of chemicals and sample extracts (complex mixtures)	ヒト神経芽細胞腫 (SH-SY5Y)	ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用い、細胞毒性、神経突起伸長、ミトコンドリア毒性など複数の神経毒性指標を自動化高スループットで評価 複合化学物質や混合サンプルの神経毒性スクリーニングを目的とする	
*UKN2 / cMINC (circular migration inhibition of neural crest cells)	ヒト iPS 細胞由来神経堤細胞 (NCC)	胎児発生期の神経堤細胞移動障害を評価 細胞移動数と生存率を高コンテンツイメージングで同時測定し、24 時間曝露後の神経管欠損・顔面奇形などの予測に利用可能 ミトコンドリア毒性検出条件でも実施可能	
**UKN4 / NeuroTox test	ヒト LUHMES ニューロン	神経突起伸長領域 (神経間結合性の指標) 及び細胞生存率を同時評価し、神経系発達障害や成体神経系への直接毒性を検出	
***UKN5 / PeriTox test	ヒト iPS 細胞由来末梢神経細胞	神経突起形成及び細胞死を同時に評価し、末梢神経発達障害や直接的毒性を検出	

区分	試験名	試験種	概要
	Neuronal Tube Closure UKN1 / rosette formation assay (RoFA)	ヒト iPS 細胞由来神経外胚葉細胞	神経管形成を高コンテンツ解析で評価 神経誘導初期及び神経管形成異常を検出
	Epigenomic changes as early markers for DNT	ヒト又はゼブラフィッシュモデル	陽性及び陰性化合物で処理したモデルにおいて DNA メチル化解析を実施。高解像度法 (Illumina EPIC bead array) と低コスト法 (GBS-MeDIP) 比較により、情報量とコスト効率のバランスを評価。ヒトデータとの比較も目的とする。 DNT モデルで DNA メチル化を解析し、高解像度法 (Illumina EPIC bead array) と低コスト法 (GBS-MeDIP) の比較により有用性を評価
Action 2: Assemble an ANT – IVB 1.0 focused on acute receptor-mediated effects			
	Blood-brain barrier / Development of a human stem cell-based assay on Acute NeuroToxicity	ヒト iPS 細胞由来脳毛細血管内皮細胞	化学物質による血液脳関門機能への影響を、電気抵抗・透過性・DNA メチル化解析により評価
	Peripheral myelin toxicity Development of a human stem cell-based assay on myelin toxicity influencing peripheral sensory and motor functions.	ヒト iPS 細胞由来感覚・運動ニューロン+シュワン細胞	ヒト幹細胞由来の感覚・運動ニューロンとシュワン細胞を 3D 及び 2D 共培養し、ミエリン形成に対する毒性影響を評価。培養 4~8 週後に RT-qPCR・免疫染色・自動ミエリン定量を実施
	hMNR Human multi-neurotransmitter receptor / BrainSphere assay	3D ヒト iPS 細胞由来 BrainSphere	3D ヒト iPS 細胞由来 BrainSpheres を用い、複数の神経サブタイプを含む系で神経伝達物質アゴニスト・アンタゴニストを添加 電气的自発活動 (スパイクソーティング) により各神経サブタイプへの化合物影響を評価

【非遺伝毒性発がん性】

区分	試験名	試験種	概要
<i>In vivo</i> (Whole organism assays)	Whole organism test model for oxidative stress	ゼブラフィッシュ胚	ゼブラフィッシュ胚への化学物質曝露により誘発される酸化ストレス反応を測定し、その部位 (臓器レベル) を特定
<i>In vitro</i>	Assessment of adhesion and migration properties of MCF-7 tumor cells in the presence of cells mimicking their microenvironment (hMADS) and various types of pollutants	ヒト乳がん細胞 (MCF-7)	MCF-7 細胞を電極上で培養し、インピーダンス (セルインデックス) 変化のリアルタイム測定により細胞移動や接着性変化に伴う表現型の変化を評価
	gH2AX/pH3 assay for the determination of the genotoxicity mode of action	ヒト多細胞肝スフェロイド /HepaRG	DNA 二重鎖切断 (γH2AX) 及び有糸分裂指数 (pH3) をハイスループット形式で測定し、化学物質の NGTxC ポテンシャルを同定 遺伝毒性・非遺伝毒性発がん性の識別には遺伝毒性活性について並行して試験することを推奨

区分	試験名	試験種	概要
	Phenotypic Screening for breast cancer markers of carcinogenicity	ヒト MCF7、HME1 細胞	上皮間葉転換 (EMT) を中心とした異なる作用機序による表現型変化を同定得られたマーカーをもとに低コストスクリーニング系を確立
	Assessment of gap junctional intercellular communication by multiparametric scrape-loading dye transfer (mSL-DT) assay	ラット肝上皮/楕円細胞 (WB-F344)	コネキシンタンパク質を介したギャップジャンクション細胞間コミュニケーション (GJIC) のレベルを測定 GJIC 阻害は非遺伝毒性発がんの重要な初期イベントとして OECD IATA で特定されている
	Standard and enzyme-modified alkaline comet assay for the detection of DNA strand breaks, alkali-labile sites and, oxidized and alkylated bases	ヒト HepG2 細胞	アルカリコメットアッセイにより、単一細胞レベルで DNA の一本鎖切断及び二本鎖切断とアルカリ不安定部位 (ALS) を検出 Fpg 又は hAAG 酵素併用により酸化塩基とアルキル化塩基を検出可能
	Assessment of cell viability (MTS assay), proliferation (Ki67 marker), cell cycle analysis, genotoxic effects (gH2AX, histone H3), expression of targeted genes involved in DNA damage response, oxidative stress and epigenetic markers	ヒト HepG2 細胞	MTS アッセイによる細胞増殖、細胞生存率、細胞毒性の評価 毒性遺伝子発現解析により作用機序 (MoA) を予測
	Human iPSC reporters for adaptive stress response activation, cell cycle distribution, and mitogenic signalling	ヒト iPSC 細胞由来肝前駆細胞・乳腺上皮前駆細胞	ヒト iPSC 細胞由来レポーター細胞を用い、酸化ストレス、炎症性経路、増殖シグナル等の主要キーイベントを蛍光レポーターでリアルタイム解析 2D/3D 培養で異なる組織由来細胞の応答を比較
	MCF7 reporters for pro-proliferative ER α signalling	ヒト乳がん細胞 (MCF-7)	MCF-7 細胞由来レポーターラインを用い、単一細胞レベルで増殖促進性 ER α シグナルの時間依存的活性化を測定
	Assessment of cell viability (Alamar Blue assay), proliferation (EdU incorporation), genotoxicity (γ H2AX), oxidative stress (CMH2DCFDA), migration (wound healing assay) and EMT/morphology (Phalloidin/ECadherin)	ヒト結腸上皮細胞 (HCEC) 及び HCT116 CRC 細胞	Alamar Blue 法で細胞生存率、EdU で DNA 複製 (増殖)、 γ H2AX で DNA 損傷、CM-H2DCFDA で酸化ストレスを評価 創傷治癒試験で移動性、E-Cadherin で EMT 進行も解析 複合的な細胞反応解析に適用
	Assessment of cell viability (AlamarBlue assay), cell proliferation (relative growth activity), oxidative stress (H2DCFDA assay), inflammation (ELISA)	ヒト乳がん細胞 (JIMT-1)	JIMT-1 由来の 3D 乳がんモデルを構築し、2D 培養との応答を比較 非遺伝毒性発がん関連エンドポイント (増殖、EMT、酸化ストレスなど) を網羅的に解析
In silico	Carcinogenicity model (CAESAR) (version 2.1.10)	ラット (雌雄)	化学構造データからラット発がん性を二値分類 (発がん性/非発がん性) で予測するモデル
	Carcinogenicity model (ISS) (version 1.0.3)	ヒト	ToxTree で定義された発がん性ルールを VEGA ソフトウェア上で実装したヒト発がん性予測モデル
	Carcinogenicity oral classification model (IRFMN) (version 1.0.1)	種間データベース (ヒト、ラット、マウス)	ヒト・ラット・マウスの種間データを用いた CART (分類・回帰木) モデルによる発がん性 (経口) 分類モデル
	Carcinogenicity oral Slope Factor model (IRFMN) (version 1.0.1)	種間データベース (ヒト、ラッ	多層パーセプトロン型人工ニューラルネットワークを用いた発がん性 (経口) 予測モデル

区分	試験名	試験種	概要
	Carcinogenicity inhalation classification model (IRFMN) (version 1.0.1)	ト、マウス) 種間データベース (ヒト、ラット、マウス)	ヒト・ラット・マウスの種間データを用いた CART (分類・回帰木) モデルによる発がん性 (吸入) 分類モデル
	Carcinogenicity inhalation Slope Factor model (IRFMN) (version 1.0.1)	種間データベース (ヒト、ラット、マウス)	多層パーセプトロン型人工ニューラルネットワークを用いた発がん性 (吸入) 予測モデル

【免疫毒性】

区分	試験名	試験種	概要
<i>In vitro</i>	1- Respiratory immunotoxicity		
	Inhalation: Immunotoxic effects in 3D inhalation model (e.g. EpiAirway), including transcriptomics and epigenomics	ヒト由来一次気管/気管支上皮細胞 (TBE)、THP-1 単球細胞株、HMEC-1 線維芽細胞株	ヒト 3D 粘液繊毛肺組織モデル (EpiAirwayTM) を用いたアルテルナリア属細菌の毒素による肺毒性を評価 アルテルナリア属細菌由来のマイコトキシンを含む吸入化学物質の免疫調節能を試験するための非侵襲的アイズザイム
	2- Immunosuppression, including response to vaccination		
	Systemically: Immunosuppression of enniatins and Alternaria toxins in vitro in human blood cells	ボランティアから単離した末梢血単核細胞 (PBMC)	ヒト初代培養 PBMC を用いたサイトカイン放出の定量による免疫抑制作用の評価
	3- Others, Immunotoxic effects Dectin reporter & Gut		
	TLR and Dectin reporter assays (HEK293)	HEK293 ヒト胎児腎細胞株	HEK-BlueTM レポーター細胞アッセイを用いた NF-κB 活性化に対する免疫調節作用の評価
	Gut: Immunotoxic effects in 3D tissue model of the human small intestine	初代ヒト小腸上皮細胞 (HSIE)	ヒト小腸の 3D 組織モデルを用いた免疫応答及び代謝の評価
	Immunosuppression		
Investigation of the relationship between bisphenols immunotoxicity and their effect on the inflammation-induced tryptophan breakdown and related immunobiochemical pathways.	ヒト PBMC 及び/又は関連するヒト単球由来細胞株	ヒト PBMC 及び/又は関連するヒト単球由来細胞株によって生成される免疫代謝マーカーを標準的な増殖アッセイとともに測定、細胞毒性及び細胞生存率を評価	
Identification of immune cell targets and effects of bisphenols on immune functions	ヒト末梢血単核細胞 (PBMC)	健康な男性及び女性ドナーから採取したヒト由来末梢血単核細胞 (PBMC) を用いた抗原提示細胞機能)、T 細胞分極、NK 細胞活性、サイトカイン及び免疫グロブリン産生への影響を評価	

区分	試験名	試験種	概要
	Effects of BPA substitutes on T-cell activation	ヒト Jurkat 細胞、ヒト THP-1 細胞、ヒト B 細胞 (LCL)	Jurkat 細胞を用いたビスフェノール類の T 細胞活性化への影響を評価
In silico	Investigation of the relationship between bisphenols immunotoxicity and their effect on the glucocorticoid system.	ヒトトルシフェラーゼレポーター細胞株 MDA-kb2 (GR 活性研究用)	WP5 で選定された BPA 代替物質及び他の BPA 類似物質の <i>in silico</i> スクリーニングを基にした免疫毒性、グルココルチコイド受容体 (GR) との相互作用を評価
In vitro	Respiratory immunotoxicity and sensitization: identification of respiratory sensitizers		
	Bronchial air-liquid interface (ALI) model alone or in combination with monocytes (coculture)	ヒト気管支上皮細胞株 (e.g., Beas2B) と単球細胞株 (e.g., THP-1) との共培養	分化気管支上皮細胞株と単球細胞株との共培養モデルによる様々なエンドポイントの評価 (e.g., 呼吸器感作物質の影響評価)
	Development of NAMs by screening dendritic cell (DC) activation by sensitized lung epithelial cells or by the extracellular vesicles derived from them	ヒト気管支上皮細胞株及び初代樹状細胞	ヒト気道上皮細胞株を用いた樹状細胞活性化のスクリーニング
	Bronchial air-liquid interface (ALI) model (monoculture)	ヒト気管支上皮細胞株 (Calu-3)	ヒト気管支上皮細胞株の気液界面 (ALI) 単培養モデルを用いた、化学物質の曝露による生存率、バリア機能、サイトカイン/ケモカイン放出等の評価
	Bronchial air-liquid interface (ALI) model with macrophages (co-culture)	ヒト気管支上皮細胞株 (Calu-3)	マクロファージとヒト気管支上皮細胞株の気液界面 (ALI) 共培養モデルを用いた化学物質曝露影響を評価、ナノ粒子や繊維の試験に適用
	ALIsens: Assay to identify the hazard of chemicals to induce respiratory sensitization	ヒト細胞株	多孔膜の両側に播種された複数の細胞株を用いた呼吸器刺激物質と感作物質の識別
	Immunosuppression, including response to vaccination: determine common markers of immunosuppression and response to vaccination and identify the most relevant in vitro or ex vivo system relevant to human health.		
	25-multiparameter flow cytometry immunoassay for characterization of immune cell populations	ヒト末梢血単核細胞 (PBMC)	25 マルチパラメータフローサイトメトリー法を用いた PBMC に対する化学物質媒介効果の評価
	In vitro substitution for Whole Blood Cytokine Release Assay	ヒト Jurkat 細胞株, THP-1 細胞株, LCL	THP-1 細胞株及び Jurkat 細胞株を用いた全血サイトカイン放出アッセイの <i>in vitro</i> 代替法
	Assay to screen for effects on B cells	ヒト Namalwa B 細胞株	ヒト Namalwa B 細胞株 (バーキットリンパ腫を患う 3 歳の患者から分離された B リンパ球) を用いた、免疫細胞への有害作用に関連する経路における重要なバイオマーカーの特定
	Screening assays for Natural Killer cells immunotoxicity - apply to a context of early-life exposure	ヒト CD34+造血幹細胞 (NK 由来 iPS 細胞)	ヒト CD34+造血幹細胞 (NK 由来 iPS 細胞) を用いた免疫毒性スクリーニングアッセイ
	Using PBMCs to assess immunosuppression using PFAS - a	ヒト末梢血単核細胞 (PBMC)	ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を用いた PFAS による免疫抑制を 3 段階 (細胞生存率、サイトカイン定量のためのルミネクスマルチプレックスアッセイ、免疫表現型解析

区分	試験名	試験種	概要
	tiered approach		のための CyTOF) で評価
	Respond to vaccination assay	ヒト PBMC 又は樹立細胞株 (THP1、Jurkat)	抗原曝露後の免疫細胞集団及び関連する分泌サイトカインを評価
Immunostimulation – inflammation: Detection of proinflammatory potential of endocrine disrupting chemicals (EDC)			
	NAM to determine metabolically-induced chronic inflammatory disease via oral exposure	ヒトの間葉系幹細胞から分化した脂肪細胞、腸管上皮細胞 (Caco2、HT29MTX、オルガノイド)、免疫細胞 (単球、マクロファージ、樹状細胞)	ヒトの腸管上皮細胞、脂肪細胞、免疫細胞を組み合わせた炎症性疾患に関連する KE における EDC の影響を評価
Barrier immunity: Facilitation of regulatory evaluation of potential health-hazard and risk assessment, based on relevant epithelial cell stress, toxicity data and also concerning the broader effect of the substances on tissue microenvironmental interplays and local inflammatory response.			
	Screening assays for bisphenol-induced changes in epithelial-stromal cells interplay	ヒト/マウスの極性腸管又は肺上皮癌細胞株、線維芽細胞及び単球細胞株	極性腸管上皮細胞又は肺上皮細胞と線維芽細胞及びマクロファージの共培養を用いた、ビスフェノール誘発性上皮細胞・間質細胞相互作用変化のスクリーニングアッセイ