

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

専門家ヒアリング報告書

2026年3月

一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目次

はじめに.....	i
1. 専門家ヒアリングの実施方法.....	1
1.1 目的.....	1
1.2 スケジュール.....	1
1.3 ヒアリング対象者.....	1
1.4 ヒアリング内容.....	3
2. 専門家ヒアリングの結果.....	4
2.1 NAMs の定義.....	5
2.2 NAMs の利用状況.....	5
2.2.1 食品健康影響評価分野における NAMs の利用状況.....	5
2.2.2 食品健康影響評価以外の分野における NAMs の利用状況.....	9
2.3 活用が期待される NAMs 及び毒性評価項目.....	10
2.4 NAMs の活用に向けた課題等.....	15
2.5 NAMs に関する理解を深める方法について.....	18
3. 食品健康影響評価への NAMs の活用に向けて.....	19
3.1 食品健康影響評価に活用可能と考えられる NAMs.....	19
3.2 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題と対応策の提案.....	22

はじめに

食品安全委員会委託事業「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、本調査という)」では、食品健康影響評価において新たな評価手法 (New Approach Methodologies: NAMs) を使い得る場面を整理し、それらを踏まえて我が国における NAMs への対応の方向性を議論するための土台を整備することを目的としている。本調査の一環として、本調査の目的に準じ、NAMs を使い得る場面及び課題等について NAMs の利用場面や検討段階とともに整理することを目的とした専門家ヒアリングを実施し、その結果を取りまとめた。

1. 専門家ヒアリングの実施方法

1.1 目的

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

1.2 スケジュール

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

表 1 スケジュール

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

1.3 ヒアリング対象者

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

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

表2 ヒアリング対象者 (五十音順、敬称略)

氏名	所属・役職	食品安全委員会 専門調査会・WG名等
朝倉 敬子	東邦大学医学部社会医学講座予防医療学分野教授	栄養成分関連添加物
石井 雄二	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部室長	農薬第四
石塚 真由美	北海道大学大学院獣医学研究科教授	動物用医薬品 添加物
石見 佳子	東京農業大学総合研究所参与・客員教授	栄養成分関連添加物
小野 竜一	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部第五室長	遺伝子組換え食品等
栗形 麻樹子	帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科 動物医療コース教授	農薬第三
小池 英子	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康領域室長	国内研究機関
桑 詩野	独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 計画課戦略企画室室長	国内研究機関
小嶋 五百合	一般財団法人残留農薬研究所信頼性保証室長	農薬第三
児玉 浩明	千葉大学大学院園芸学研究院教授	遺伝子組換え食品等
齋藤 和智	花王株式会社 安全性科学研究所グループリーダー	化粧品業界
齋藤 文代	岡山理科大学獣医学部獣医学科毒性准教授	動物用医薬品
佐藤 洋	岩手大学獣医学部共同獣医学科教授	農薬第四
渋谷 淳	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門教授	かび毒・自然毒等
高須 伸二	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第二室長	添加物
高橋 研	一般財団法人残留農薬研究所毒性部副部長	肥料・飼料等
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験センター 毒性部動物管理室室長	新開発食品
東泉 裕子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所食品保健機能研究センター 食品安全・機能研究室室長	新開発食品
中江 大	帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科	器具・容器包装

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

氏名	所属・役職	食品安全委員会 専門調査会・WG名等
	動物医療コース副主任教授	
中江 裕樹	特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム 事務局長兼研究部長	国内研究機関
中山 祥嗣	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康領域エコチル調査コアセンター次長	汚染物質等
平林 容子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長	農薬第三
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長	農薬第五
松永 民秀	名古屋市立大学大学院薬学研究科特任教授	器具・容器包装
美谷島 克宏	東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科教授	農薬第一 農薬第五
森田 健	(元) 元国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長	農薬第二
山中 典子	(元) 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 病態研究領域生化学ユニット長	肥料・飼料等
義澤 克彦	武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授	農薬第一
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野 教授	汚染物質等
吉成 知也	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長	かび毒・自然毒等

1.4 ヒアリング内容

専門家の NAMs に関する認識等を把握するため事前調査 (アンケート) を実施し、その結果を踏まえ、まず、インタビュアーから NAMs について具体的な定義は提示せず専門家が考える NAMs の定義について意見を収集した。次に、表 3 の No. 1~7 のヒアリング項目に沿って意見を収集した。また、ヒアリングに際しては、表 4 に示す NAMs の利用場面及び評価における検討段階の A~I のいずれに該当するかも合わせて回答頂けるよう依頼した。表 3 のヒアリング項目及び表 4 の内容については、本調査の有識者検討会から合意を得た。加えて、インタビュアーの判断により、各評価分野における評価で困難な点等についても適宜ヒアリングを行った。

表3 ヒアリング項目

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

表4 NAMs の利用場面及び評価における検討段階

		NAMs の利用場面		
		スクリーニング	毒性情報の 精緻化・補強	既存試験の代替
評価に おける 検討段階	あるとよい	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

2. 専門家ヒアリングの結果

ヒアリング結果について、表5に示す5項目に分類して整理した。ヒアリング結果の整理にあたり、専門用語については、原則として専門家が用いた用語のまま整理した。また、ヒアリングで得られた情報は、基本的にヒアリング対象者が所属する食品安全委員会専門調査会の評価分野に関する意見として整理を行ったが、必ずしも記載している評価分野特異的な意見ではない可能性がある。

表5 ヒアリング結果の整理項目

ヒアリング結果の整理項目	関連するヒアリング項目番号 (表3)
1) NAMs の定義	—
2) NAMs の利用状況	No. 1
3) 活用が期待される NAMs 及び毒性評価項目	No. 3
4) NAMs の活用に向けた課題等	No. 2, 4, 5, 6
5) NAMs に関する理解を深める方法について	No. 7

2.1 NAMs の定義

以下に、NAMs の定義についての主な意見を抜粋した。NAMs について、代替法を中心とする狭義の内容から、3R (動物実験の Replacement [代替]、Reduction [削減]、Refinement [苦痛の軽減]) やメカニズム補強、試験・評価の統合的アプローチ (Integrated Approaches to Testing and Assessment: IATA) 等の新しい評価体系を含む幅広い内容まで、様々な認識があることが分かった。

- 海外の NAMs は「代替法」又は「non-animal methods」と解釈されることが多い
- NAMs は代替法ではなく、ヒトへの外挿性が高く合理的・効率的な方法であるべき
- NAMs は動物を使わない手法だけでなく動物使用数削減 (reduction) も含む
- NAMs は non-animal の評価手法で、全身影響を捉えられるもの
- NAMs は単なる 3R の延長ではなく、全く新しい評価系と考えるべき
- NAMs は、新しい方法であり、現在の毒性試験に代わるとまではいなくても、データ補強やセンシティブな毒性検出に利用できるもの
- NAMs は、単なる新しい方法ではなく、解決が必要な課題 (種差、効率化、慢性毒性の早期指標など) を解決するための手法であるべき
- *In vitro* 試験とデータサイエンスの組み合わせを NAMs の代表格と認識
- *In vivo* 試験の短期化も NAMs に含まれるだろう

2.2 NAMs の利用状況

2.2.1 食品健康影響評価分野における NAMs の利用状況

専門家へのヒアリングに基づき、食品安全委員会における NAMs の利用状況について、評価分野 (評価の際に動物試験の実施を前提とする分野とそれ以外の分野に分けて整理)、利用場面 (スクリーニング、毒性情報の精緻化・補強、既存試験の代替) 及び NAMs の種類 (*in silico*、*in chemico*、*in vitro*、*in vivo*、オミクス、複数の手法や情報を組合せた評価) の観点で整理した結果を表 6-1、表 6-2 に示す。

動物試験の実施を前提としている評価分野のうち、「農薬」、「肥料・飼料等」での NAMs の利用例として *in silico* 評価 (代謝物の変異原性評価等) が挙げられた。また、「添加物」、「器具・容器包装」では、評価指針中に NAMs に関連する手法の利用について記載があるものの、食品安全委員会の評価における NAMs の利用実績はない状況であることが確認された。評価動向に関する情報として、「農薬」では、欧州の農薬申請において、「動物用医薬品」では FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) において、毒性メカニズムに関する情報が評価に利用されている状況や、国内における農薬再評価において NAMs 情報を含む公表文献も評価に利用している状況が把握できた。「栄養成分関連添加物」については、NAMs の利用に関する個別の意見は得られなかったが、食品開発を目的とした動物試験の実施は困難となる流れにあるとのコメントが寄せられた。

必ずしも動物試験が要求されない評価分野では、より積極的に NAMs を利用する傾向がみられた。特に「遺伝子組換え食品」では、評価における重要度が高い外来遺伝子由来タンパク質のアレルゲン性評価にホモロジー検索 (*in silico* 評価) が日常的に用いられているなど、NAMs が評価に実装されていることが確認された。「新開発食品」については、ヒト由来細胞を用いた *in vitro* 試験の利用に関する情報が得られた。「汚染物質等」については、生理学的薬物動態 (Physiologically Based Kinetic: PBK) モデルを用いたデータの評価への活用された事例があった。「かび毒・自然毒等」については、NAMs の評価への利用実績はないものの、研究段階として、*in vitro* 試験や、リードアクロスと *in vitro* 試験の組み合わせによる評価手法開発が検討されているとの情報が得られた。

表 6-1 食品健康影響評価分野における NAMs の利用状況 (「動物試験の実施」を前提としている評価分野)

評価分野	食品安全委員会の評価における NAMs の利用状況		(備考) 当該分野での評価動向等
	実績	NAMs の利用例 [利用場面]	
農薬	有	<ul style="list-style-type: none"> 代謝物の <i>in silico</i> ((Q)SAR) による変異原性評価 [代替] 農薬再評価における NAMs データを含む公表文献の利用 [精緻化・補強] 	農薬の EU 申請ではメカニズムの説明が要求されるため、 <i>in vivo</i> 試験だけでは解決できない状況あり
肥料・飼料等	有	<ul style="list-style-type: none"> 内分泌攪乱作用の評価のための <i>in vivo</i> 試験 (子宮肥大試験、ハーシュバナー試験、比較甲状腺試験 (CTA 試験) 等) [スクリーニング/代替] 発がん性評価の目的で <i>in silico</i> 評価を検討 (詳細不明) [精緻化・補強] 	—
動物用医薬品	無	—	JECFA において毒性メカニズムに関する情報としてオミクスデータを評価に取り入れた事例あり
添加物	無	—	評価指針には NAMs 利用に関する記載あり <ul style="list-style-type: none"> 香料：(Q)SAR による Ames 試験予測¹ 酵素：アレルゲンとの構造相同性確認²
栄養成分関連添加物	無	—	食品開発を目的とした動物試験の実施が困難となる流れあり
器具・容器包装	無	—	器具・容器包装から一定レベル以上の溶出が認められた場合、溶出量に応じた試験要求あり <事務局注> 評価指針 ³ には NAMs の利用に関する記載あり <ul style="list-style-type: none"> TTC に基づく食事中濃度区分の設定 構造類似性に基づく情報及び構造活性相関に関する情報の利用が可能

¹ 食品安全委員会 (2021) 香料に関する食品健康影響評価指針 (2021 年 9 月改正) <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/koryo-hyouka-shishin.pdf>

² 食品安全委員会 (2021) 添加物 (酵素)に関する食品健康影響評価指針 (2021 年 9 月改正) <https://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/index.data/kouso-hyouka-shishin.pdf>

³ 食品安全委員会 (2024) 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針 (2024 年 4 月改正) https://www.fsc.go.jp/senmon/kigyuyouki/index.data/kigyuyouki_syokuhinkenkoueikyohuyoukashishin_kaisei_202404.pdf

表 6-2 食品健康影響評価分野における NAMs の利用状況 (「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野)

評価分野	食品安全委員会の評価における NAMs の利用状況		(備考) 当該分野での評価動向等
	実績	NAMs の利用例 [利用場面]	
新開発食品	無	—	・健康食品 (サプリメント) の安全性評価における <i>in vitro</i> 試験 (ヒト乳がん由来細胞 (MCF-7) を用いたエストロゲン活性、ヒト肝がん由来細胞 (HepG2) を用いた CYP 活性測定等) の利用
遺伝子組換え食品	有	<ul style="list-style-type: none"> ・外来遺伝子由来タンパク質のホモロジー検索 (<i>in silico</i> 評価) によるアレルゲン性評価 (評価において日常的に使用) [代替] ・腸管上皮細胞 (例: ヒト結腸がん由来細胞 (Caco-2 細胞)) を用いた <i>in vitro</i> 試験による腸管毒性評価 [代替] ・夾雑物の評価における TTC の利用 [代替] 	外来遺伝子由来タンパク質の毒性 (アレルゲン性等) の評価が中心
かび毒・自然毒等	無	—	【研究段階】 <ul style="list-style-type: none"> ・iPS 細胞を用いた研究を開始 (小腸由来 iPS 細胞を用いたデオキシレバノールと複数の誘導体の毒性比較)
汚染物質等	有	・PFAS WG における PBK モデルからのデータの利用*	【研究段階】 <ul style="list-style-type: none"> ・リードアクロス

* 事前アンケート回答に基づく

2.2.2 食品健康影響評価以外の分野における NAMs の利用状況

食品健康影響評価以外の分野における NAMs の利用状況を表 7 に示す。

「医薬品」においては、従来から薬効評価、薬物動態評価等において *in vitro* 試験等の NAMs が活用されており、近年では生体模倣システム (Microphysiological System: MPS) の開発も盛んに行われている。特に 2022 年の米国 FDA 近代化法の制定以降、*in vitro* 手法とデータサイエンスを組み合わせた手法開発が活発化している状況であることが伺えた。米国食品医薬品局 (FDA) 国立毒性研究センター (NCTR) による AI を用いた毒性予測モデルの開発プロジェクトについての情報も寄せられた。なお、医薬品は販売後にヒトに投与した結果から NAMs の事後評価が可能であるが、ヒトへの投与が前提でない分野 (農薬や化学物質) では予測的に NAMs の評価をするしかないため、NAMs の妥当性評価の位置づけが他の分野と違ってくるといった意見があった。

「化粧品」についても、基本的に動物試験は行えない状況にあり、種々の *in vitro* データを組合せたリードアクロス手法の開発について取組まれている。

「一般化学品」については、今回のヒアリングでは化学物質審査規制法 (化審法) の分解性・蓄積性評価における類推 (構造類似性等に基づく評価) 等に関する情報が寄せられた。

「食品」については、業界として動物試験を実施できなくなるだろうとの危機感が強いとのコメントと、国際生命科学研究機構 (ILSI Japan) によるプロジェクトとして PBPK モデルによる血中濃度予測の検討が進められているとの状況が紹介された。

表 7 食品健康影響評価以外の分野における NAMs の利用状況

評価分野	NAMs の利用状況		(備考) 当該分野での 評価動向等
	実績	NAMs の利用例 [利用場面]	
医薬品	有	<ul style="list-style-type: none"> ・ Caco-2 細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験 (腸管吸収等) [精緻化・補強] ・ ゼブラフィッシュを用いた催奇形性試験 [スクリーニング/代替] ・ Emulate 社の MPS を用いた薬剤誘発性肝障害 (DILI) 評価モデル [精緻化・補強] <事務局注> 米国 FDA の I STAND (Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs) パイロットプログラムにおいて Drug Development Tool (DDT) としての審査中 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品の開発段階で開発品の選択や毒性の確認に使用 ・ 米国 FDA が MPS や AI を積極活用する意向を表明 ・ 医薬品では臨床試験でヒトでの評価が行える点は他の分野と大きく異なる ・ AI による毒性予測モデル (AnimalGAN、Tox-GAN) (FDA NCTR によるプロジェクト)
化粧品	有	<ul style="list-style-type: none"> ・ 種々の <i>in vitro</i> データを組合せたリードアクロス手法 [代替] ・ PBK モデリング [精緻化・補強] ・ 腸管吸収評価のための <i>in vitro</i> 試験 [精緻 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 基本的に動物試験禁止

評価分野	NAMs の利用状況		(備考) 当該分野での 評価動向等
	実績	NAMs の利用例 [利用場面]	
		化・補強] ・肝毒性、腎毒性評価のための <i>in vitro</i> 試験 [スクリーニング] ・ゼブラフィッシュを用いた催奇形性試験 (開発中)[スクリーニング/代替]	
一般化学品	有	・化審法の分解性・蓄積性評価における類 推 (構造類似性等に基づく評価) ・新規化学物質の審査：規制物質 (第一種 特定化学物質及び監視化学物質) との類 似性確認を目的とした QSAR 予測 [スク リーニング] ・既存化学物質のリスク評価：環境中での 分解性に関して Weight of Evidence (WoE) 評価を実施	—
食品	有	・PBPK モデルによる血中濃度予測 (ILSI Japan) ・既存データを使ったリードアクロス (反 復投与毒性) のケーススタディ	・食品分野に関して、動物試 験を実施できなくなるだろ うとの危機感が強い

2.3 活用が期待される NAMs 及び毒性評価項目

食品安全委員会の評価において NAMs を活用し得る場面、活用が期待される NAMs とその毒性評価項目について、ヒアリングから得られた内容を分野別に表 8 に示す。なお、ヒアリングの中で把握できた範囲で、各分野において NAMs を含まない従来の評価で困難な点についても併せて整理した。

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

一方で、NAMs の *in vivo* 試験の代替としての利用可能性については、慢性毒性や発がん性など全身影響の予測は困難であるとする専門家が多かった。信頼できる *in vivo* 試験データが少なくとも一つあることが前提であるとの意見、今後、有害転帰経路 (Adverse Outcome Pathway: AOP) の開発や、全身影響を評価するための試験を組合せた評価の開発が必要という意見、NAMs を毒性学及び毒性評価の根幹を変革する技術体系として捉え、

動物実験の延長ではなく、異なる原理に基づく新しい体系へのシフト (評価軸のパラダイムシフト) が必要であるとの意見があった。なお、パラダイムシフトには、国際的な調和、大きな社会的変化がなければ難しいとの意見も寄せられた。

表 8 食品安全委員会の評価において NAMs を活用し得る場面、活用が期待される NAMs とその毒性評価項目

評価分野	従来の評価で困難な点	NAMs を使い得る場面	活用が期待される NAMs*	毒性評価項目*
食品健康影響評価に際して「動物試験の実施」を前提としている評価分野				
農薬	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性や発達神経毒性等は、動物試験結果でも評価が困難 ・生殖発生毒性評価で甲状腺ホルモン測定の実用性が問われることがある (欧米では必要) ・農薬再評価において甲状腺ホルモンを測定していない場合 ・行動試験の評価 (種差大) ・合成が困難かつ、親化合物と異なる毒性プロファイルを示す農薬代謝物の評価 ・公表文献情報で標準品の安定性が確認されておらず、低用量で作用した場合の評価 	<ul style="list-style-type: none"> ・評価の参考データや初期段階でのプロファイリングとしての利用 ・農薬再評価 (動物試験が揃っていても古い場合がある。試験のやり直しは非現実的) ・代謝内分泌、甲状腺のメカニズムベースの毒性に関する評価での利用 ・構造や毒性評価項目を考慮した TTC による ADI 設定 	・ TTC	・ ADI 設定
			・ <i>In silico</i> ((Q)SAR 等) の遺伝毒性以外の分野での利用	—
			・ <i>In vitro</i> 試験による急性毒性評価	・ 急性毒性、刺激性、感作性
			・ 発達神経毒性の <i>in vitro</i> 試験バッテリー	・ 発達神経毒性
			・ ゼブラフィッシュを用いた手法	・ 催奇形性、神経毒性、発がん性
			・ 毒性メカニズムに関連する公表文献データ	・ 毒性メカニズム
・ <i>In silico</i> や AI (汎用言語モデル (Large Language Model: LLM、Bidirectional Encoder Representations from Transformers: BERT 等) を活用した予測モデル	—			
肥料・飼料等	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 経験上は問題無さそうだが調べておいた方がよいものの評価 ・ 行動試験等、動物とヒトで種差のあるものは AOP を解明して <i>in vitro</i> で評価した方がよい 	個別試験としての意見はなかった	—

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

評価分野	従来の評価で困難な点	NAMs を使い得る場面	活用が期待される NAMs*	毒性評価項目*
動物用医薬品	—	<ul style="list-style-type: none"> メカニズムの補強 (ガイドライン化されていない NAMs も可) ・ 	<ul style="list-style-type: none"> OECD Defined Approach のような方法 ADME に関して、臓器間連携も含め、<i>in vitro</i> 試験の組み合わせプラス体内動態に関して精緻な予測ができる手法 	—
添加物	—	—	<ul style="list-style-type: none"> TTC 	<ul style="list-style-type: none"> ADI 設定
栄養成分関連添加物	<ul style="list-style-type: none"> ヒトにおける高用量での影響評価 	<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性、腎毒性が強い等、特異性のある物質の評価 ヒトでの研究数が少ない場合等のデータ補完 文献検索の効率化 	<ul style="list-style-type: none"> (NAMs に含まれるのであれば) ベンチマークドーズ (BMD) 法 iPS 細胞によるオルガノイド等による特定のエンドポイントの評価系 ヒトでの研究数が少ない場合等にデータを補うシミュレーションモデル AI 検索エンジンでの文献検索 	—
器具・容器包装	<ul style="list-style-type: none"> 溶出物質とその量を確認する必要があり、分析技術が課題 どれだけ吸収されるかの評価が課題 	<ul style="list-style-type: none"> 吸収性の評価 		<ul style="list-style-type: none"> 吸収率
食品健康影響評価に際して「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野				
新開発食品	—	<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性・肝代謝、エストロゲン様作用の検出 	<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性・肝代謝、エストロゲン様作用を検出できる手法 	<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性・肝代謝、エストロゲン作用
遺伝子組換え食品	—	<ul style="list-style-type: none"> リスク評価の補足資料としての利用 	<ul style="list-style-type: none"> タンパク質の高次構造予測モデル (AlphaFold 等) 	<ul style="list-style-type: none"> アレルギー性等

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

評価分野	従来の評価で困難な点	NAMs を使い得る場面	活用が期待される NAMs*	毒性評価項目*
			<ul style="list-style-type: none"> ヒト細胞の利用 	<ul style="list-style-type: none"> ヒトへの外挿性の向上
かび毒・自然毒等	<ul style="list-style-type: none"> 標準品の入手 発がん性の機序によっては遺伝毒性と非遺伝毒性の区別が難しい場合あり 文献評価 	<ul style="list-style-type: none"> 発がん性 (クロモソリプシス (染色体破砕)) の評価 機序に基づく類似物質の検索 親化合物と類縁体との毒性比較 複数のカビ毒の相対評価 	<ul style="list-style-type: none"> 発達神経毒性 (海馬の Stem cell の障害) の検出ができる試験 	<ul style="list-style-type: none"> 発達神経毒性
汚染物質等	—	<ul style="list-style-type: none"> 疫学でデータの補強 メカニズムの裏付け シンプルなメカニズムの評価 (例: エストロゲン作用) 疫学データが少ないエンドポイントのスクリーニング評価 代替物質の評価 (親物質のデータがある程度ある場合) 新規物質の設計段階でのリスクの検討を目的とした活用 	<ul style="list-style-type: none"> 発達神経毒性 (疫学でフォーカスされている) 個別のエンドポイントを挙げることは困難であるが、<i>in vitro</i>、<i>in silico</i> の情報で評価スキーム (方法論) の検討 	<ul style="list-style-type: none"> 発達神経毒性

* 「農薬」「遺伝子組換え食品」については複数の毒性評価項目が挙げられたため、NAMs と毒性評価項目の対応関係がわかるよう罫線を挿入した

2.4 NAMs の活用に向けた課題等

ヒアリング内容に基づき、食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた問題点・課題及び受入れ条件を表 9 に整理した。

表 9 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた問題点・課題及び受入れ条件

評価分野	問題点・課題	受入れ条件
食品健康影響評価に際して「動物試験の実施」を前提としている評価分野		
農薬	<ul style="list-style-type: none"> ・プロトコルが決まっていない (使用する細胞、連数等)(プロトコルは重要) ・バリデーションが行われていないため、データの信頼性に欠ける ・<i>In vitro</i> アッセイでは NOAEL より低い用量で影響が出る ・<i>In vivo</i> との相関* ・妥当性の検証* ・公表文献に記載された NAMs の評価・受入れをどのようにするか ・NAMs を用いた評価の結果、ADI が高くなるケースが出てきた場合に受入れられるか不明 ・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* 	<ul style="list-style-type: none"> ・基本は OECD テストガイドライン準拠 (何らかの公的機関で認められてないと使いにくい) ・ある程度の適格性 (Qualification) を与えられた方法であること ・試験法の適用範囲・限界が明確であること
肥料・飼料等	<ul style="list-style-type: none"> ・飼料の安全性は色々な動物での評価が必要 ・既存評価との整合性の確認* ・AOP が未解明な毒性機序* ・<i>In silico</i> : 学習データ量 (多い/少ない) が外から分かるようにしておく必要あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドライン化 ・試験法のバリデーション ・使用細胞等の標準化
動物用医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性毒性評価には向いていない・センシティブに毒性を捉えるのかという視点では、<i>in vivo</i> の毒性エンドポイントに活かせるものは少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドライン化 (試験条件や使用範囲の明確化) ・ただし、メカニズム情報の補強等の場合、ガイドライン化は必須でない ・測定エンドポイントの周辺のメカニズムが明らかになっていること
添加物	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>In vivo</i> への外挿の正確性の評価* 	<ul style="list-style-type: none"> ・評価書に盛り込む場合、ガイドライン化された方法である

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

評価分野	問題点・課題	受入れ条件
		こと
栄養成分関連 添加物	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>In vivo</i> での代謝等の種々のイベントを捉えられない ・血中サイトカインの動きは <i>in vivo</i> でないと評価困難 	<ul style="list-style-type: none"> ・結果の評価に必要な情報があること ・既存の評価法と NAMs 評価の同等性が確認できること ・既知情報がある物質等を使った妥当性研究の実施 ・実際の使用実績がある海外の評価事例等の確認
器具・容器包装	<ul style="list-style-type: none"> ・[検証に用いるためのデータとして] 食品分野ではヒトに投与したデータが少ない ・動物由来細胞を用いた MPS 等の <i>in vitro</i> 試験系の場合、<i>in vivo</i> での検証が必要 ・ヒト細胞由来の <i>in vitro</i> 試験系の場合も <i>in vivo</i> との相関解析が必要 ・ヒトへの外挿性、予測性の向上* 	<ul style="list-style-type: none"> ・試験法バリデーション及び標準化 ・NAMs を利用できる基準に関する統一されたコンセンサス ・日本の規制当局が受入れ条件を示すこと ・[個別の NAMs を評価する上で] 陽性対象物質/評価基準
食品健康影響評価に際して「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野		
新開発食品	<ul style="list-style-type: none"> ・標準化されていない ・再現性・妥当性が評価されていない ・データの公開・共有がされていない ・限界の明確化 ・<i>In vivo</i> との関係性が明らかではないものもある ・規制受入れ ・評価側による評価実績がない/少ない ・従来のばく露-応答モデルをそのまま NAMs に適用することはできず、評価軸そのものを再構築する必要がある* ・溶解性が低く、<i>in vitro</i> 試験では細胞表面等に付着してしまう物質は評価自体が困難* 	<ul style="list-style-type: none"> ・限界の明確化 ・科学的妥当性の担保*
遺伝子組換え食品	<ul style="list-style-type: none"> ・Caco-2 や HepG2 等の細胞が個体間差のような多様性を網羅できるか不明 ・国際的な方法が確立していない 	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>In silico</i> 手法：OECD 等での信頼度の評価 ・新たな細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験系では既存の試験法との比較結果があるとよい

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

評価分野	問題点・課題	受入れ条件
		・再現性があること
かび毒・自然毒等	<ul style="list-style-type: none"> ・ <i>In vivo</i> での用量と細胞レベルでの濃度の関係が不明 ・ 細胞間、臓器間コミュニケーションを含む複雑系の評価が未確立 	—
汚染物質等	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単独のエンドポイントに関して様々な方法ができているが、総合評価が可能か不明 ・ ヒトでの影響を再現するための外挿性 ・ 汚染物質の評価では、動物実験やヒトのばく露の情報がほとんどないため、<i>in vitro</i> 情報のみで評価が必要な状況が将来出てくる可能性がある。NAMs を用いた評価に関するスキームの作成やケーススタディの実施など、従来の方法ではない方法を考える必要がある ・ NAMs を代替法として利用する場合には評価軸のパラダイムシフトが必要 ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 評価対象物質に依存 ・ メカニズムの裏付けがあること

* 事前アンケート回答に基づく

2.5 NAMs に関する理解を深める方法について

NAMs の導入を円滑に進めるためには、情報・教育・認知不足の解決が必要との意見があり、NAMs に関する理解を深めるための、評価に関わる専門家向け、及び一般市民向けのアプローチがそれぞれ提案された。ヒアリングで寄せられた主な意見を以下に示す。

<専門家向け>

方法

- 科学分野横断的な勉強会、ワークショップ等の開催
- ステークホルダーを含むシンポジウムの開催
- セミナーの開催
- 学会でのシンポジウム開催
- Food Safety 等の学術誌での特集
- プレゼン資料等の共有
- 教育プログラムのようなプラットフォームの整備
- 研究者、規制当局、産業界それぞれの層で情報交換できる場の提供
- 分かりやすく要領よく学べるシステムの構築

内容

- NAMs の基礎知識
- 国際動向の共有 (海外評価機関のロードマップの内容、評価での活用状況)
- 評価事例の共有 (食品安全委員会で NAMs を用いた実際の評価した事例含む)
- NAMs の制限や評価の限界に関する情報
- NAMs の必要性がどこまで迫っているかの情報提供

<一般市民向け>

方法

- NAMs の意味合いを知ってもらうための丁寧な説明・情報発信 (欧州食品安全機関 (EFSA) では冊子による PR を実施)
- 若者向けの情報発信

内容

- 利用可能なものから利用していくという状況説明が重要
- 動物試験削減についてはよく考えた発信が必要
- 動物試験も必要という発信も必要 (動物愛護団体からのアピールに対するカウンターインフォメーションとして)。ただし、動物試験を直ちになくすことは現時点では不可能であることをきちんと伝えるのは難しい
- 失敗・問題点も含めて伝えることが重要
- 研究成果の発信 (AI の限界、実用への課題も含む)

3. 食品健康影響評価への NAMs の活用に向けて

以上のヒアリング結果を踏まえ、我が国の食品健康影響評価への NAMs の活用に向けた議論の土台とすべく、食品健康影響評価に活用可能と考えられる NAMs の整理を行った。さらに、NAMs の活用に向けた課題の整理を行い、それらの課題に対する短期、中・長期的な対応策について検討した。

3.1 食品健康影響評価に活用可能と考えられる NAMs

ヒアリングの中で言及のあった、我が国の食品健康影響評価に活用可能と考えられる NAMs について表 10 に整理した。

表 10 我が国の食品健康影響評価に活用可能と考えられる NAMs

利用 場面	NAMs の種類	NAMs を活用した手法	「動物試験の実施」を前提としている評価分野					「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野					
			農薬	肥料・飼 料等	動物用 医薬品	添加物	栄養成分関 連添加物	器具・容器包 装	新開発食品	遺伝子組換え 食品	かび毒・ 自然毒等	汚染物質等	
代替	<i>in silico</i>	(Q)SAR による変異原性評価	代謝物 ●			香料 ●*1							
		(Q)SAR の変異原性以外の利用	☆			香料 ☆							
		TTC	ADI 設定 ◎			◎		試験要求項目決定 のための区分判断 ●		夾雑物の評価 ●			
		タンパク質のアレルゲン性評価のための <i>in silico</i> による構造相同性確認、ホモロジー検索				酵素 ●*1				通常評価で使用 ●			
		アレルゲン性評価等のためのタンパク質の高次構造予測モデル (AlphaFold 等)								☆			
		AI (汎用言語モデル) を利用した評価	☆										
		AI を活用した文献検索					☆						
	<i>in vitro</i>	腸管に関する毒性評価のための腸管上皮細胞 (例: Caco-2 細胞) を用いた試験								●			
		急性毒性評価	☆										
		発達神経毒性の <i>in vitro</i> 試験バッテリー	再評価 ◎								☆	☆	
		Caco-2 細胞を用いた腸管吸収評価	☆										
	<i>in vivo</i>	ゼブラフィッシュを用いた催奇形性、神経毒性あるいは発がん性の評価 [参考: ICH S5(R3) ⁴ では胚・胎児発生毒性での代替が一定条件下で可能]	☆										

⁴ ICH (2020) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. <https://www.pmda.go.jp/files/000235202.pdf>

表 10 我が国の食品健康影響評価に活用可能と考えられる NAMs

利用 場面	NAMs の種類	NAMs を活用した手法	「動物試験の実施」を前提としている評価分野					「必ずしも動物試験が要求されない」評価分野				
			農薬	肥料・飼 料等	動物用 医薬品	添加物	栄養成分関 連添加物	器具・容器包 装	新開発食品	遺伝子組換え 食品	かび毒・ 自然毒等	汚染物質等
	組合せ 評価	OECD の Defined Approach [参考：皮膚感作性；OECD ガイドライ ン No.497 あり]			◎							
	指定な し	肝毒性・肝代謝が評価可能な方法					☆		☆			
		腎毒性が評価可能な方法					☆					
メカ ニズ ム・ 毒 性 に 関 す る 補 強 等	in vitro	ヒト乳がん由来細胞 (MCF-7)を用いた エストロゲン作用の評価 [参考：OECD TG455 あり]							● ☆			□
		ヒト肝がん由来細胞 (HepG2) を用いた CYP 活性測定							●			
	オミクス	メカニズム解明のためのオミクスデータ			JECFA 評価 ●							
	in vivo	エストロゲン関連の子宮肥大試験 [参考：OECD TG440 あり]		●*2					☆			
		アンドロゲン関連のハーシュバーガー 試験 [参考：OECD TG441 あり]		●*2								
		比較甲状腺試験 (CTA 試験)		●*2					●			

●；食品健康影響評価での利用実績があるもの

◎；専門家ヒアリングで受入れ可能との意見があったもの

☆；専門家ヒアリングにより活用が期待されるもの

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

*1：実績はないが評価指針に記載あり

*2：スクリーニング用途になることもある

3.2 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題と対応策の提案

ヒアリング結果を踏まえ、食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題を以下に整理した。また、これらの課題に対する短期、中・長期的な対応策の提案を表 11 に整理した。

<課題>

[1] 我が国の食品健康影響評価における NAMs の定義の明確化

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

[2] 評価への NAMs の受入れ条件・基準あるいは考え方等の整備

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

(ア) 評価に必要な情報の入手可能性を含む、評価に使用する NAMs の適格性や、評価への NAMs の受入れ条件・基準あるいは考え方の整備

(イ) NAMs の利用場面等に応じた受入れ条件・基準あるいは考え方の違いがある場合はそれらの明確化

(ウ) *In vitro* の NAMs から得られる結果に対する多様性 (個体間差) の考え方の検討

[3] 動物試験を用いない評価に関する検討

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

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

(イ) 動物試験を前提とした評価からパラダイムシフトする考え方の検討

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

[4] 適切な情報共有・情報発信

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

表 11 食品健康影響評価における NAMs の活用に向けた課題に対する対応策の提案

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

課題	短期的な対応策の提案 (1～3年)	中・長期的対応策の提案 (>3年)
<p>[4] 適切な情報共有・情報発信</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●NAMs に関する技術等の用語集の作成 <p><専門家向け></p> <ul style="list-style-type: none"> ●国際動向等の情報共有 ●食品安全委員会での評価事例等の情報提供・情報共有 ●情報を得るための機会提供 (例：科学分野横断的なワークショップ、ステークホルダーを含むシンポジウム等) <p><一般市民向け></p> <ul style="list-style-type: none"> ●情報発信方法の検討 ●国際動向や現段階での限界を含めた情報発信 	<ul style="list-style-type: none"> ●NAMs に関する技術等の用語集の見直し <p><専門家向け></p> <ul style="list-style-type: none"> ●必要に応じた、情報提供方法の見直し <p><一般市民向け></p> <ul style="list-style-type: none"> ●必要に応じた、情報発信方法の見直し