

(案)

食品健康影響評価において リーダクロスを活用するための手引き

1

【事務局より】

第38回WGにおいて「第6 リーダクロスの実施手順」のステップ1までご議論いただきました。ご議論を踏まえて修正しましたので内容をご確認いただき、今回は「第6 リーダクロスの実施手順」について改めてご議論をお願いいたします。

「グループ化」及び「グルーピング」の語句の混在につきましては「グルーピング」に統一いたしました。また、「メカニズム」については全て「毒性メカニズム」に修正いたしました。

「第2 用語の説明」につきましては、「第6 リーダクロスの実施手順」までをご議論いただいた後に改めてご検討をお願いいたします。その他、一旦保留とした事項等につきましても、手引き全体をご議論いただいた後に改めてご検討いただければ幸いです。

令和8年（2026年）10月

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

目 次

	頁
＜審議の経緯＞.....	2
＜食品安全委員会名簿＞.....	2
＜評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿＞.....	2
第 1 背景と目的.....	4
<u>第 2 適用範囲.....</u>	<u>5</u>
第 <u>3-2</u> 用語の説明.....	5
第 <u>4-3</u> 基本的な考え方.....	6
第 <u>5-4</u> リードアクロスを実施するための前提.....	<u>89</u>
1. 実務的側面.....	<u>99</u>
2. 技術的側面.....	<u>940</u>
<u>第 5—実施手順に含めるべき標準的要素.....</u>	<u>1041</u>
第 6 リードアクロスの実施手順.....	<u>1143</u>
1. 実施手順の概要.....	<u>1143</u>
2. 各ステップの説明.....	<u>1245</u>
(1) ステップ 0：評価のための問題の定式化.....	<u>1245</u>
(2) ステップ 1：リードアクロスのための問題の定式化.....	<u>1416</u>
(3) ステップ 2：類似物質の特定 <u>及びデータマトリクスの作成</u>	<u>1617</u>
(4) ステップ 3：類似物質の評価.....	<u>1920</u>
(5) ステップ 4：データギャップの <u>穴埋め補完</u>	<u>2122</u>
(6) ステップ 5：不確実性評価.....	<u>2223</u>
(7) ステップ 6：評価結果の文書化.....	<u>2323</u>
第 7 実施手順の見直し.....	<u>2324</u>
<u>＜添付資料 1＞リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素.....</u>	<u>26</u>
＜添付資料 <u>2-1</u> ＞データマトリクスのテンプレート例.....	<u>2625</u>
＜添付資料 <u>3-2</u> ＞リードアクロス結果の報告テンプレート例.....	<u>2827</u>

1 <審議の経緯>

2025 年 10 月 3 日 第 36 回評価技術企画ワーキンググループ
2026 年 2 月 16 日 第 37 回評価技術企画ワーキンググループ
2026 年 8 月 17 日 第 38 回評価技術企画ワーキンググループ
2026 年 10 月 2 日 第 39 回評価技術企画ワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会名簿>

(2026 年 1 月 6 日まで)	(2026 年 1 月 7 日から)
山本 茂貴 (委員長)	祖父江友孝 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)	浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)	頭金 正博 (委員長代理 第二順位)
頭金 正博 (委員長代理 第三順位)	春日 文子 (委員長代理 第三順位)
小島登貴子	小島登貴子
杉山久仁子	杉山久仁子
松永 和紀	松永 和紀

4

5 <評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿>

(2026 年 3 月 31 日まで)	(2026 年 4 月 1 日から)
広瀬 明彦 (座長)	広瀬 明彦 (座長)
吉成 浩一 (座長代理)	吉成 浩一 (座長代理)
赤堀 有美	安部 賀央里
安部 賀央里	猪飼 宏
猪飼 宏	小島 肇
小坂 健	澤田 典絵
小島 肇	寒水 孝司
澤田 典絵	竹内 昌平
寒水 孝司	西浦 博
竹内 昌平	松本 真理子
西浦 博	
松本 真理子	
山田 隆志	

6

7 <第 36 回、第 37 回評価技術企画ワーキンググループ専門参考人名簿>

小野 敦 岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授

8

9 <第 38 回評価技術企画ワーキンググループ専門参考人名簿>

赤堀 有美 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研究企画部
部長
小野 敦 岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授

山田 隆志 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長

1

2 <第 39 回評価技術企画ワーキンググループ専門参考人名簿>

赤堀 有美 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研究企画部
部長

山田 隆志 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長

3

4

5

第1 背景と目的

食品関連の化学物質のリスク評価では、毒性試験を実施して得られたデータを用いて、対象となる化学物質の有害性を評価するのが一般的である。しかし、代謝物や分解物のように標品の入手が容易でない場合や、評価対象とする物質が多数存在する場合には、従来の毒性データを得るために必要なリソースや実行可能性に制限があるため、新たな評価アプローチの導入が必要とされている。また、国際的な動向として、動物を用いない評価方法への移行を求める社会的要求が高まりつつあり、実験動物を用いた毒性試験の段階的な削減は不可避な情勢となっている。そのような情勢の中で、評価対象とする物質に対して、類似性のある物質の既存の毒性データに基づいてデータギャップの穴埋めを行う、リードアクロスという方法がでてきた。リードアクロスは、毒性データが不足する化学物質の安全性評価を行う上で重要な毒性予測手法のひとつと考えられている。

海外では、2025年7月に欧州食品安全機関（EFSA）においてリードアクロスのガイダンス¹が取りまとめられ、2025年10月に経済協力開発機構（OECD）においてグルーピングガイダンスが改訂（第3版）²された。さらに、有害性情報を有する類似物質を探索するためのデータベースやツールの開発、リードアクロスの活用事例の蓄積が進んでいることから、食品健康影響評価におけるリードアクロスの活用を検討する環境は整ってきている。

本文書は、リードアクロスを活用するための前提や標準的要素を整理し、食品安全委員会（専門調査会及びワーキンググループを含む。）が行う標準的な実施手順を示すことにより、化学物質に係る食品健康影響評価において一貫性、透明性及び信頼性の確保に資することを目的とする。

「(新) 第2 適用範囲」について

【事務局より】

第38回WGにおけるご議論を踏まえ、「(新) 第2 適用範囲」の項を新設し、「(旧) 第3 基本的な考え方」の6段落目及び7段落目の記載を移動し、(旧) 第4の「1. 実務的側面」に追記案のあった幅広い専門性に関する記載をこちらに含めて修文いたしました。

【山田専門参考人】

・5 ページ 3～4 行目、対象とするのは「...のうち、主として低分子の有機化学物質を対象とする。」（金属類、無機化合物、ナノマテリアルなどは一般的な低分子有機化学物質とはアプローチが異なるところがある）

・5 ページ 8～9 行目、幅広い専門性の括弧内、実際の評価フロー（構造→物性→動態→毒性・生物学的機序）にできるだけ揃え、（物理化学、情報化学、薬物動態学、毒性学、生物学等）とする。

【事務局より】

いただいた修正案を踏まえて修正いたしました。

¹ EFSA (2025), Guidance on the use of read-across for chemical safety assessment in food and feed

² OECD (2025), Guidance on Grouping of Chemicals, Third Edition, OECD Series on Testing and Assessment, No. 418

第2 適用範囲

本文書は、食品及び飼料中に含まれる化学物質（添加物、農薬、動物用医薬品、器具・容器包装からの溶出物質、汚染物質、かび毒・自然毒等）のうち、主として低分子の有機化学物質を対象とする。評価対象とする物質の範囲は広く、化学的に多様であることから、評価対象物質の性質、評価の目的等に留意する必要がある。

食品健康影響評価において本文書をどのように活用するかについては、各専門調査会及びワーキンググループにおいて判断することとする。なお、リードアクロスの実施及び予測結果の判定には、幅広い専門性（生物学、物理化学、毒性学、情報化学、薬物動態学、毒性学、生物学等）や高度な判断が必要であるため、調査審議の際にはリードアクロスの経験を有する専門家の意見を聞くことが望ましい。

「第3 用語の説明」について

【事務局より】

第38回 WG までにいただいた修正案を踏まえて修正しております。

「第7 リードアクロスの実施手順」までをご議論いただいた後、改めて記載内容等についてご検討をお願いいたします。

なお、「4. 参照物質」の“試験データが豊富にある物質”については、EFSA Guidance の“data-rich source substances”を基に記載しておりましたが、第38回 WG における小野専門参考人のご意見を踏まえて修正しております。

第2-3 用語の説明

本文書手引きにおける用語の説明は以下のとおりとする。なお、本文書手引き中で用いる一般的な専門用語については、食品安全委員会が作成した最新の「食品の安全性に関する用語集」を参照するものとする。

1. データギャップ

評価に必要なデータが利用できない又は欠落している状態のこと。不足データには、物理化学的特性、環境運命、生態毒性又は哺乳類毒性／ヒトの健康に関するエンドポイント等がある。

2. 標的物質

データギャップを持つ評価対象の物質。評価するためには何らかの方法でデータギャップを穴埋めする必要がある。

3. 類似物質

標的物質と構造やその他の面で類似性があると考えられる物質。参照物質の候補となる。

4. 参照物質

1 構造や毒性メカニズム等が標的物質と類似しており、評価対象とするエンドポイ
2 ントの試験データが豊富にある物質。標的物質との類似性や関連データの有無に基
3 づき、データギャップの穴埋めに使用するのに適切な物質。ソース物質ともいう。

5. アナログアプローチ

6 標的物質とごく少数の物質（1～2 種類の参照物質）を基に実施する場合のリード
7 アクロス。

6. カテゴリーアプローチ

10 より広範な類似物質群を基にグループ化グルーピングし、その特性に類似性又は
11 一定の傾向（物理化学的性状や毒性強度等）がある場合のリードアクロス。

「第4 基本的な考え方」について

【事務局より】

第38回 WG におけるご議論を踏まえ、本文記載を修正いたしました。

また、6 段落目と7 段落目については、「(新) 第2 適用範囲」の項を新設し、そちらに記
載を移動いたしました。

【小野専門参考人】

- ・ 図1：「グループ化」の記載が残っています。
- ・ 7 ページ23 行目の「多くない」は「十分ではない」のほうが良いのでは。

【事務局より】

いただいた修正案を踏まえて修正いたしました。

第3.4 基本的な考え方

14 リードアクロスは、毒性データが利用できない又は欠落している化学物質につい
15 て、構造やメカニズム等が類似している参照物質のデータを用いて毒性学的な特性
16 を予測する構造活性相関の概念を発展させ、構造だけでなく、代謝、動態、毒性メ
17 カニズム等が類似している参照物質のデータを用いて毒性学的な特性を予測する手
18 法である。

19 リードアクロスの概要は、図1 のとおりである。標的物質にデータギャップがあ
20 ると判明した場合、リードアクロスに必要な類似性の根拠となる仮説を検討し、類
21 似物質を探索・特定する。次に、仮説に基づく類似物質の正当性を確認し、類似物
22 質の中から、標的物質のデータギャップの穴埋めに最も適切な類似物質を参照物質
23 として選択し、グループ化グルーピングする。なお、ごく少数の化合物（標的物質
24 と1～2 種類の参照物質）を用いるアナログアプローチと、より広範な類似物質群
25 をグループ化グルーピングして、そこで特性に類似性又は一定の傾向がある場合に
26 使用するカテゴリーアプローチがある。その後、参照物質の試験データを参照して
27 標的物質の毒性データ等を予測することで、データギャップを穴埋めする。予測に

は、定性的（陽性又は陰性）と定量的（NOAEL 等）がある。



図1 リードアクロスの概要

リードアクロスは、OECD 加盟国が参画した高生産量化学物質³の初期有害性評価プログラム等で有効に活用されてきた。毒性を予測する技術としてその応用が期待されるものの、実際の食品健康影響評価への活用に至るには多くの課題がある。運用上の課題としては、本手法の鍵となる類似物質の特定やグルーピングはケースバイケースであり、その信頼性評価は専門家判断への依存度が高いことが挙げられる。近年では、新しい評価手法（NAMs⁴）を利用した信頼性向上の研究が進められており、課題の克服にも貢献すると考えられている。

現時点において、リードアクロスは、従来の毒性試験を完全に代替するものではないものの、従来の毒性試験を行うことなく、化学物質の毒性予測が可能である。このことから、農薬の代謝物や分解物のように毒性試験データを得ることが困難な化学物質の毒性評価に当たり、リードアクロスの予測結果を毒性試験データの代替として活用することが想定される。また、器具・容器包装のポジティブリスト制度における既存物質のように多数の化学物質が存在する場合や、汚染物質のように毒性情報が不足する化学物質の場合に、試験にかかる経済的及び時間的コストや動物福祉を考慮し、類似した物質をグルーピングして包括的にリスク評価を行うことが想定される。

対象となる毒性としては、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性等あらゆる毒性が考えられる。また、反復投与、生殖発生等の複雑な毒性エンドポイントで、既存の毒性データが多くない十分ではない場合に、(Q)SAR ((定量的)構造活性相関) より有効な手法と考えられる。導入の初期段階では、適用可能範囲は限定的であっても、研究開発の進展と共に適用範囲が拡大され、利用が推奨されるケースが増加する可能性がある。

³ OECD 加盟国の少なくとも 1 ヶ国で年間 1,000 トン以上生産・輸入されている化学物質。

⁴ 化学物質のハザードとリスク評価に関する情報を提供し、動物の使用を避けることができるあらゆる技術、方法論、アプローチ又は組合せと定義され、*in silico*, *in chemico*, *in vitro* アプローチを含む。
(US EPA (2018), Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program; ECHA (2016), New Approach Methodologies in Regulatory Science)

1 ~~本手引きは、食品及び飼料中に含まれる化学物質（添加物、農薬、動物用医薬品、~~
2 ~~器具・容器包装からの溶出物質、汚染物質、かび毒・自然毒等）を対象とする。評~~
3 ~~価対象とする物質の範囲は広く、化学的に多様であることから、評価対象物質の性~~
4 ~~質、評価の目的等に留意する必要がある。~~

5 ~~実際の食品健康影響評価にリードアクロスを活用することの妥当性については、~~
6 ~~各専門調査会及びワーキンググループにおいて判断することとする。また、リード~~
7 ~~アクロスの実施及び予測結果の判定に必要な生物学、物理化学、毒性学、情報化学~~
8 ~~等の専門知識を要する判断については、各分野の専門家の意見に従うこととする。~~

「第5 リードアクロスを実施するための前提」について

【事務局より】

第38回WGでのご議論を踏まえ、本文記載を修正いたしました。なお、幅広い専門性が
必要であること（9 ページ2～3 行目）は「(新) 第2 適用範囲」の項に記載を移しております。
「2. 技術的側面」の3 段落目（9 ページ26～30 行目）については、議事録を基に事務局に
て修文案を作成しましたが、分かりやすい修文案をいただければ幸いです。

【赤堀専門委員】

・8 ページ12 行目：前回WG、この文書の位置づけが、リードアクロスの「実施」及びリー
ドアクロス結果の「評価」を包含するものとの議論になった気がしています。そのため「評価
者」に限定されないのではないのでしょうか？例えば、「リードアクロスの実施または評価にお
いて」のような表現としては如何でしょうか。
・9 ページ19～22 行目、図から削除した正当性（Justification）が必要である旨の記載を追
加しました。

【小野専門参考人】

・9 ページ28～29 行目：「関連する生物学的応答」などとしたほうが良い。

【安部専門委員】

・9 ページ29 行目、「データに一貫性があることは」について、「データについても一貫性が
あることは」としては如何でしょうか。

【事務局より】

以上のいただいた修文案を踏まえて本文を修正いたしました。以下の山田専門参考人の修文
案についてもご検討ください。

【山田専門参考人】

・9 ページ26～30 行目：「リードアクロスでは、標的物質と参照物質の類似性を様々な側面か
ら示す必要がある。その際、予測対象とするエンドポイントのデータだけでなく、物理化学的
性状、生体内運命や生物学的応答など、関連するデータにおいて両物質の挙動に一貫性が認め
られることは、類似性を支持し評価を橋渡しする重要な根拠データ（Bridging data）となる。」

第4.5 リードアクロスを実施するための前提

リードアクロスの実施又は評価において評価者が共有すべき前提的な理解事項
を整理した章である。

1. 実務的側面

リードアクロスの実施及びその結果の評価は、~~幅広い専門性（生物学、物理化学、毒性学、情報化学等）や高度な判断が必要であるため~~、従来の試験データに基づく評価以上の工程・専門性（化学構造、*in silico* やその他に利用する NAMs に関する専門性等）を含む。そのため、従来の評価以上の労力・専門性を要する場合が多いと想定され（特に複雑なエンドポイント）、想定される評価期間や人的リソースの確保が必要との認識が必要である。

上記を踏まえ、リードアクロスを選択する以前に、TTC（毒性学的懸念の閾値）アプローチや(Q)SAR 等、他の手法の適用可否を確認し、リードアクロスの必要性を判断することが必要である。

リードアクロスを実施する場合は、その理由を明確にするとともに、リードアクロス評価の継続可否を適切に判断する基準を事前に定めておく必要がある。

また、リードアクロスの信頼性向上のための追加データの要求可否について事前に明らかにしておくことが必要である。その可否に応じて、リードアクロスに関わる意思決定（方法の選択、リードアクロス評価の継続可否等）を行うためである。

類似物質検索のためにアクセスできるデータ範囲を明らかにしておく。特に、要請者から提出されたデータの利活用の可否について明確にしておくことが必要である。

2. 技術的側面

リードアクロスによる評価においては、リードアクロスを実施する工程全てについて正当性を説明する必要があり、参照物質が有する評価対象エンドポイントの試験データの品質の信頼性に基づき、リードアクロス評価における最終的な正当性 (Validity) 及び不確実性が評価される。

リードアクロスを実施する際の類似物質の特定方法についての画一的な方法はないため、類似性を判断するための観点を利用し、客観的指標と専門家判断を併用することでその正当性を説明する必要がある。

リードアクロスでは、（参照物質を選定する際など、）様々な側面からの（標的物質と）参照物質の類似性を示すことが必要となるが、その際、リードアクロスによる予測対象となるを行うエンドポイントだけでなく以外の、関連する生物学的応答などの関連性があるエンドポイントにおけるデータについても一貫性があることは、類似性の橋渡しをする重要なデータ（Bridging data）であるとの認識が必要である。

類似性の説明のひとつとして、評価対象物質のエンドポイントの作用機序（Mode of Action : MOA）や有害性転帰経路（Adverse Outcome Pathway : AOP）（以下「MOA/AOP」という。）が既知の場合、生物学的類似性の説明に NAMs を利用することは有用である。NAMs 等の非標準化試験を利用する場合、通常行われる評価と同様、最終的な評価の目的に応じた、また、そのデータが評価全体に与える影響に応じたデータ品質の評価を行う。なお、NAMs のデータがなくとも、説明される正当化が十分であり、不確実性が受け入れられるのであれば、そのリードアクロス評価の結論は受け入れられる。

一般的に、リードアクロスでは、定性的予測に比べ定量的予測はより不確実性が大きくなることを認識する必要がある。また、有害性がないことを示す場合、有害性がある場合に比べより多くの証拠が必要になる。

「第5 実施手順に含めるべき標準的要素」について

【事務局より】

第38回WGでご説明したとおり、山田専門参考人のコメントを踏まえて(旧)表1を(新)添付資料1として後ろに添付いたしました。この(旧)表1の移動に伴い、「第5 実施手順に含めるべき標準的要素」の項目を削除し、本文記載(10 ページ7～13 行目)を「第6 リードアクロスの実施手順 1. 実施手順の概要」の項に移動いたしました。

【山田専門参考人】

・実施あるいは評価する上で必要な要素を含めていますが、説明が多すぎて理解を難しくしている可能性があります。思い切って短くして、後ろに補足資料として追加することも一案です。

第5—実施手順に含めるべき標準的要素

~~リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素は、表1のとおりである。右列には各ステップについて必要と考えられる理由を記載している。~~

~~リードアクロスの実施手順は、状況に応じて開始ステップが異なる可能性があるため、柔軟性を持たせる必要があるが、透明性を担保するために作業内容を標準化し、得られる結果の不確実性を低減するために各手順に含めるべき標準的要素の順守が必要である。なお、これらの標準的要素は文書化の際に記載すべき内容にもなる。~~

表1—リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素
(表削除)

「第6 リードアクロスの実施手順」について

【事務局より】

図2及び(新)表1(旧:表2)(修正案①)につきましては、第38回WGでのご議論等を踏まえて修正いたしました。

【寒水専門委員】

・表の内容が2つの評価軸に基づいて分類されていることが明確になるように、表のレイアウトを表(修正案②)のように変更するのはいかがでしょうか。
・現在の分類を表(修正案②)のように整理すると明確になるのですが、左下のセル(「参照物質のデータの品質が要件を満たさない」かつ「リードアクロスの結果に影響を与えうる不確実性がない、またはほとんどない」)については、不確実性の分類が示されていません。この理由を教えてください。参照物質のデータの品質が要件を満たさない場合には、それ自体が不確実性の要因となり、「リードアクロスの結果に影響を与えうる不確実性がない、またはほとんどない」との組み合わせは理論的に生じない、ということでしょうか。

【小島専門委員】

- ・以下の文章を読む限り、この図（図 2）は改定が必要と考えます。ステップ 4 はステップ 0 ～3 を縦に貫くというイメージではいかがでしょうか？
- ・12 ページ 27 行目：「類似物質の特定」は、「類似物質の特定及びデータマトリクスの作成」に修正。
- ・13 ページ 8 行目：ここで不確実性の評価をしています。現ステップ 5 はここに関係しており、一緒にならないかもう少し整理が必要に思います。
- ・13 ページ 22～23 行目：高程度が中程度でも低減ですが、中程度の扱いが不明です。中程度でも結果は受け入れられるのでしょうか？

【赤堀専門参考人】

- ・13 ページ 2 行目：分かりやすい表現に変更してみました。
- ・13 ページ 5～6 行目：②のタイトルに合うように加筆しました。
- ・13 ページ 17 行目～：表 1（現：添付資料 1）で、この④の内容が Step1 に移動されています。こちらでも移動が必要かもしれません。ただし、個人的にはここにある方がしっくりします。ステップ 0 と 1 の問題の定式化部分については明確な線引きが難しい場合、両ステップを統合するのも一案と思いました。

【事務局より】

- いただいた修文案を踏まえて修正いたしました。
- ・寒水専門委員よりいただきました修正案を（新）表 1（修正案②）として記載いたしました（13 ページ 15 行目）。寒水専門委員のコメントにつきましてご検討をお願いいたします。
 - ・小島専門委員のコメント（1, 3, 4 ポツ目）につきまして、ご検討をお願いいたします。
 - ・事務局において図表と本文との記載合わせをしておりましたところ、表（別添資料 1）に＜リードアクロスのための問題の定式化＞として記載されている内容が、本文ではステップ 0 の②と④に相当しており、記載合わせが困難となっております。赤堀専門参考人のコメント（3 ポツ目）も踏まえ、ステップ名称を変更して「ステップ 1 問題の定式化」と「ステップ 2 標準的物質の決定」とし、本文記載に合わせるのはいかがでしょうか。（ステップ 1 まで修正）
- なお、EFSA のリードアクロスガイダンスにも同様の記載（Step2 Target Substance Characterization）がございます。ご検討をお願いいたします。

1 第 6 リードアクロスの実施手順

2 1. 実施手順の概要

3 リードアクロスの実施手順の概要は、図 2 のとおりである。

4 リードアクロスの実施手順は、状況に応じて開始ステップが異なる可能性があるため、柔軟性を持たせる必要があるが、透明性を担保するために作業内容を標準化し、
5 得られる結果の不確実性を低減するために各手順に含めるべき標準的要素の順守が
6 必要である。リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素を添付資料 1 に示し
7 た。右列には各ステップについて必要と考えられる理由を記載している。なお、これ
8 らの標準的要素は、文書化の際に記載すべき内容にもなる。
9

10

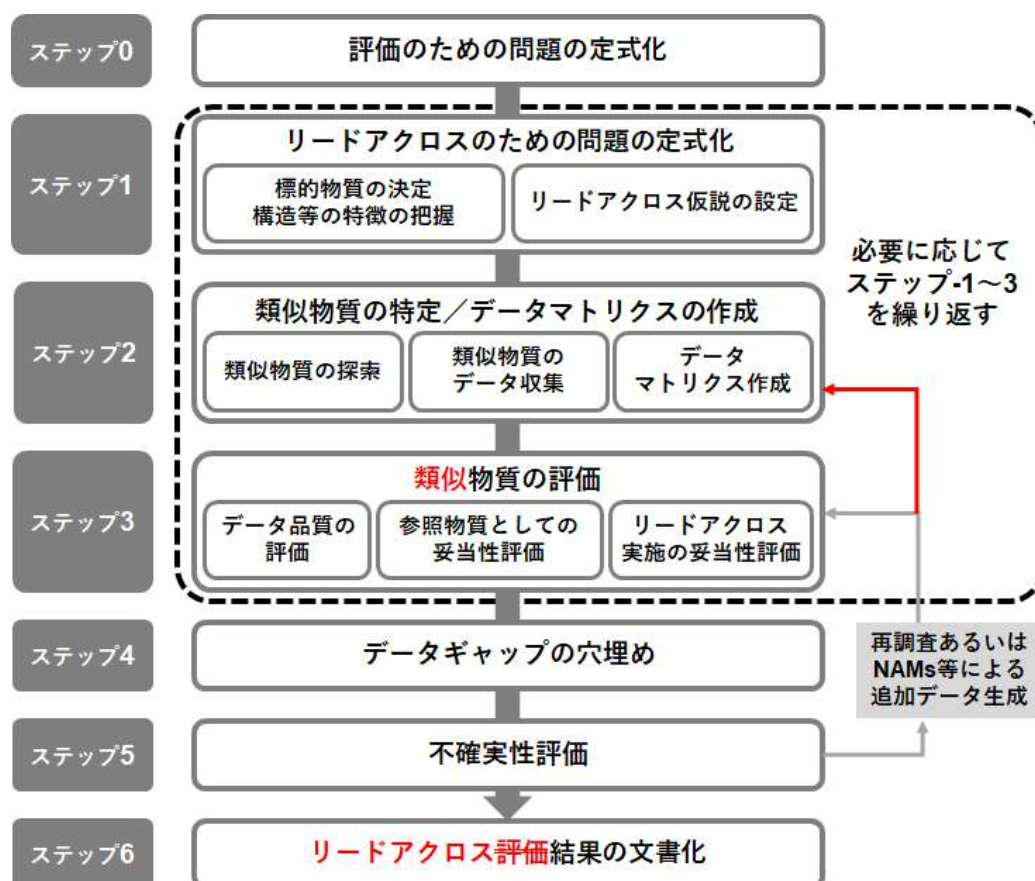


図2 リードアクロスの実施手順の概要

2. 各ステップの説明

リードアクロスの実施手順は、以下の7つのステップ段階に分けられる。

ステップ0：評価のための問題の定式化

ステップ1：リードアクロスのための問題の定式化

ステップ2：標的物質の決定

ステップ 32：類似物質の特定及びデータマトリクスの作成

ステップ 43：類似物質の評価

ステップ 54：データギャップの穴埋め

ステップ 65：不確実性評価

ステップ 76：リードアクロス評価結果の文書化

(1) ステップ 10：評価のための問題の定式化

リードアクロスを活用する以前に、そもそもの評価に必要とされている問題の定式化を行う。以下の①～③を明確にし、さらに④を考慮しておくことが重要である。

① リードアクロスにより予測した結果を活用する場面

評価背景を踏まえ、リードアクロスにより予測した結果がどのように活用されるのか、なぜリードアクロスが必要なのかを明らかにする。

② 予測するエンドポイントの説明及び参照物質に求められるデータリードアクロスを実施する情報品質

データギャップの穴埋めを行うエンドポイントを明示する。評価目的（試験実施の優先順位付け、スクリーニング、ハザード特定、リスク評価等）に基づき、リードアクロスに使用する参照物質に求められるデータ品質を明確にする。

③ 受入れ可能な不確実性の設定

現段階で定量的な不確実性評価は困難であるため、表1-2に示す低中高の半定量的な指標を用いて、受入れ可能な不確実性又はばく露マージン（Margin of Exposure : MOE）をランク付けする。

表1-2 不確実性の半定量的分類の例（修正案①）

低	不確実性が低い	参照物質のデータ品質が要件を満たしており、リードアクロスの結果に影響を与えうる不確実性がない又はほとんどない場合
中	不確実性が中程度	参照物質のデータ品質が要件を満たしており、 <u>類似性の正当化に関して、一定の不確かさはリードアクロスの結果に影響を与える不確実性があるが、受入れ可能である</u> 場合
高	不確実性が高い	<u>参照物質のデータ品質が要件を満たしておらず、リードアクロスの結果に重大な影響を与える不確実性があるか、参照物質のデータ品質が必要な情報品質を満たしていない</u> 場合

表1 不確実性の半定量的分類の例（修正案②）

<u>参照物質のデータの品質</u>	<u>リードアクロスの結果に影響を与え得る不確実性</u>	
	<u>ない又はほとんどない</u>	<u>ある</u>
<u>要件を満たす</u>	<u>低い</u>	<u>中程度</u>
<u>要件を満たさない</u>		<u>高い</u>

④ リードアクロス評価の検討継続を不可能とする考え方

リードアクロスに関する評価段階において、以下が明確になった段階で、リードアクロス評価の検討継続を中止する。

- 適切な類似物質又は参照物質がない場合（類似性のある類似物質がない、適切な毒性学的データがある類似物質がない等）
- 適切な手順を実施し、追加データを加えても不確実性が低減されず、結果を受け入れられない（と想定される）場合
- 不確実性低減のための追加データの取得が行えない場合

「第6 リードアクロスの実施手順（2）ステップ1」について

【事務局より】

第38回WGにおけるご議論を踏まえ、標的物質の括弧書きと「ばく露経路に応じた」を削除いたしました。

【小島専門委員】

・14 ページ4～5行目：データマトリクスの整理と作成はどう違いますか？
・14 ページ6～7行目（データギャップ）を特定する：ステップ4はここにつなげるべきと思います。

【赤堀専門参考人】

・14 ページ17行目：前で作用機序=MOA としているため修正。

【事務局より】

小島委員よりいただきましたコメントにつきまして、ご検討をお願いいたします。

（2）ステップ24：標的物質の決定リードアクロスのための問題の定式化

① 標的物質の決定

評価対象とする物質について、情報を収集して添付資料2-1に示すデータマトリクスに整理し、評価に十分な情報が利用できるかを調査する。

まず、どのエンドポイントのどのようなデータが不足しているか（データギャップ）を特定する。これにより適したデータの穴埋め方法が判断でき、場合によっては、(Q)SAR のようなリードアクロス以外の手法が適している可能性がある。また、関連するエンドポイントや代謝の情報、(Q)SAR 予測結果等も利用できる。これらの情報とステップ0を踏まえ、リードアクロスの標的物質（~~評価対象物質、その代謝物など~~）を決定し、その構造やMOA/AOPといった特徴を把握する。

② リードアクロス仮設の設定

次に、リードアクロスの仮説を設定する。これは参照物質の特定のエンドポイントに基づき標的物質のデータギャップの穴埋めができる理由を説明するもので、何に着目して類似性を定義し、どのように類似物質を特定するか、類似物質の探索方法の根拠を示すものである。MOA/AOP 作用機序、官能基の反応性、ばく露経路に応じた代謝の類似性等が挙げられる。ここで仮説を設定するが、内容は随時見直しを行い、ステップ3までに最終化する。カテゴリーアプローチの場合には、カテゴリーについても構造的特徴、適用範囲などを定義するが、次のステップ2で収集した情報に基づき最終化する。

「第6 リードアクロスの実施手順（3）ステップ2」について 【未審議】

【事務局より】

提案書の「4-4. 各ステップの説明」を基に記載し、重複する文章の削除や順番の入れ替えをしております。

【山田専門参考人】

・16 ページ 25 行目：「類似性の閾値を設定できない」について、類似の考え方は毒性エンドポイントや化学物質の性質にも依存すると考えられるため、「共通して適用できる一律の閾値はない」という旨が示された方がよいと考えられます。

【松本専門委員】

・ここでコメントをするのが適切か分かりませんが、この文書内一貫して曝露経路についての記載がないのですが、例えば毒性試験情報をデータマトリクスに整理する際にも曝露経路別にまとめた方が良いです（当然すぎるので記載がないのかもしれませんが）。

物質によっては経路で大きく毒性影響が違うので、せめて ADME についての記載の所に、曝露経路別に整理するニュアンスを入れておいた方が良くないかと思いました。（曝露経路が違う情報を使う、使わないもリードアクロスアプローチのケースバイケースの判断かとは思いますが。）全体通して読んでみたのですが、唐突感があってどこに入れたらよいか悩んだのですが、ステップ 2 の①「類似物質を特定する観点の例は以下のとおりであり、複数の観点に基づいて類似物質を特定する必要がある。」の後に、以下を挿入することを提案いたします。

16 ページ 10～11 行目：「なお、曝露経路によって代謝物や毒性学的影響が異なる場合は、曝露経路別の整理が必要となる。」

・16 ページ 24 行目：「Tanimoto 類似性」について、「Tanimoto 係数」の方がなじみがあります。ステップ 3 の②と同じ表記にそろえる意味でも係数にしてはどうでしょうか。

【赤堀専門参考人】

・ステップ 2 の①の本文後半が分かりにくかったため、修文してみました。

・16 ページ 5 行目：前で「生物学的応答」の表現が使われたため、以降、生物活性→生物学的応答に変更しては？

・16 ページ 16 行目：最新の OECD の Grouping guidance でオミクスを用いたグルーピングが含まれていることなどを考慮し、表現を追加しました。「生物学的あるいは」

・18 ページ 2 行目：ニュアンスを修正しました。「積極的に」→「この段階では排除せずに」

・18 ページ 14 行目：表 1 の情報を加筆しました。「OECD TG/GLP、試験実施年、」

【小野専門参考人】

・ステップ 2 の①（イ）「警告構造」について、食品安全委員会の用語集では「構造アラート」

・ステップ 2 の①（ウ）「UVCB」を用語の説明に記載する必要はないか。また、組成が未知の物質の組成を明らかにするとなっていて矛盾するように思います。

【吉成専門委員】

・ステップ 2 の①（オ）「代謝物や変化物」の「変化物」は非生物学的（非酵素的）な変化によるものでしょうか。「分解物」とは異なるのでしょうか。

・ステップ 2 の①（オ）「代謝経路」とは何を指していますか。親化合物と代謝物の構造だけでなく、その変化がどんな酵素によるものか、などの生物側の情報のことでしょうか。あるいは複数の代謝反応が認められる場合、それらを含めた「代謝マップ」のようなものでしょうか。

【小島専門委員】

・（3）ステップ 2 のタイトルを「類似物質の特定及びデータマトリクスの作成」に修正。

・17 ページ 3 行目：（イ）構造アラートを活用する場合は類似性物質の特定に必要な項目ですか？

・17 ページ 9 行目：「製造工程を用いる場合」を「製造工程の類似性を用いる場合」に修正。

・17 ページ 14 行目：「物理化学的性状を用いる場合」を「物理化学的性状の類似性を用いる場合」に修正。

・17 ページ 15～16 行目：トキシコキネティクスの類似性は必要ですか？

・17 ページ 17 行目：「代謝物・代謝経路を用いる場合」は、「代謝物や変化物の類似性を用い

る場合」ではありませんか？

- ・ 17 ページ 20 行目：「生物学的応答活性に基づく」は必要ですか？
- ・ 17 ページ 22 行目～：毒性学的類似性は不要ですか？
- ・ 17 ページ 27 行目～34 行目：この部分は補足ですか？注釈ですか？
- ・ 18 ページ 15 行目：データギャップの穴埋めは各ステップで実施されています。ステップ 4 ではなく、ステップ 0～3 を通して確認するような記載にできないでしょうか？

【事務局より】

いただいた修正案やコメント等を踏まえ、修正しております。ご確認ください。

吉成専門委員、小島専門委員よりいただきましたコメントにつきまして、ご検討をお願いいたします。

(3) ステップ 2：類似物質の特定及びデータマトリクスの作成

① 類似物質の探索

ステップ 1 で整理した標的物質の構造的特徴（例：主要な化学骨格、官能基、特徴的な部分構造）、代謝物構造や代謝経路、利用可能な場合には MOA/AOP や生物学的応答活性を手掛かりに、リードアクロスの仮説に基づき類似物質の特定方針を設定する。なお、「ステップ 2：類似物質の特定」と「ステップ 3：類似物質の評価」は、繰り返しが必要になる可能性があり、特定方針を見直す場合がある。

類似物質を特定する観点の例は以下のとおりであり、複数の観点に基づいて類似物質を特定する必要がある。なお、曝露経路によって代謝物や毒性学的影響が異なる場合は、曝露経路別の整理が必要となる。

- ・ 構造・化学的類似性
- ・ 製造工程の類似性
- ・ 物理化学的性状の類似性
- ・ トキシコキネティクスの類似性
- ・ 生物学的応答又はメカニズム (MOA/AOP) の類似性
- ・ 代謝物又は変化物の類似性
- ・ 毒性学的類似性

(ア) 構造・化学的類似性を用いる場合

- ・ 反復投与毒性や生殖発生毒性のような、毒性メカニズム等の事前知見が得られないことが多いエンドポイントの場合、初期の検索に際して、主要な化学骨格や特徴的な部分構造、あるいは構造類似性指標から検索をスタートすることが有用な場合がある。ただし、構造類似性指標（例：Tanimoto 係数類似性）は類似性の閾値を設定できない共通して適用できる一律の閾値はないため、ケースバイケースでの判断が必要となる。
- ・ 変異原性のような特定の官能基が毒性に直接的に寄与することが既知の場合には、官能基からスタートすることが有用な場合がある。
- ・ MOA/AOP が既知の場合、標的分子への作用である分子開始イベント (Molecular Initiating Event : MIE) や主要なイベント (Key Event : KE)

1 に関与する構造特性を利用できる。例えば、エストロゲン活性の場合、フェノ
2 ール環等がある。

3 (イ) 警告構造アラートを活用する場合

- 4 ・少なくとも 2 つ以上の独立したツール (例: OECD Toolbox のプロファイラー、
5 ToxTree、Derek Nexus) の警告構造アラート等を用いて、標的物質にある警告
6 構造アラートを含む類似物質を選択する。
- 7 ・類似物質の選択に際して、標的物質にない毒性を減弱させる構造を有する物質
8 は基本的に選択しない。

9 (ウ) 製造工程の類似性を用いる場合

- 10 ・特に、組成が未知又は不定な構成要素をもつ物質、複雑な反応生成物又は生体
11 物質 (Substance of Unknown or Variable composition, Complex reaction
12 products or Biological materials : UVCB) の場合、組成、物質特性の範囲 (例：
13 炭素範囲、沸点の範囲等)、製造方法等を明らかにする。

14 (エ) 物理化学的性状の類似性を用いる場合

- 15 ・実測値が望ましいが、実測値を持たない物質との比較のために(Q)SAR の予測
16 値も考慮する。

17 (オ) 代謝物・代謝経路や又は変化物の類似性を用いる場合

- 18 ・知見がない場合、*in silico* による予測を用いることができる。可能であれば、
19 代謝経路を含めて予測できるものが望ましい。

20 (カ) 生物学的応答活性に基づく MOA/AOP の類似性を用いる場合

- 21 ・*In silico* や *in vitro* 試験等で取得された毒性メカニズムに関連するデータも利
22 用できる。ただし、類似物質検索の初期段階で *in vitro* 試験等の結果を用いる
23 より、構造や代謝に関する情報で絞り込みをした上で *in vitro* 試験等のデータで
24 さらに絞り込みをすることで、より望ましい類似物質を見つけやすいことが報
25 告⁵されている。

26
27 データベースに収載された物質のタイプ、情報品質、検索アルゴリズム等の特性
28 を把握した少なくとも 2 つ以上のデータベースを用いて検索を行う (例: OECD
29 QSAR Toolbox、AMBIT、GenRA 等)。評価目的に応じて適したデータベースが異
30 なる場合もあることから、適宜、適切に選定する。

31 評価目的に照らして受入れ可能と判断される場合は、類似性の差異をが安全サイ
32 ドに想定できる場合 (すなわち、類似性の差異によって毒性が強くなる物質を選定
33 可能な場合) は、「受入れ可能な差異」としてその差異を有する物質を類似物質に含
34 めることができる。

35 毒性情報の収集に際しては、通常実施している有害性評価のための調査と同様の
36 調査を行う。

⁵ Irwan et al. (2024) Read-Across Application for Food or Feed Ingredients. EFSA supporting publication: EN-8811.77 pp

1 標的物質と構造は類似しているものの、毒性学的プロファイルが異なる物質も、
2 この段階では排除せずに積極的に収集する。上記 2 つの物質群を比較・分析するこ
3 とで、毒性発現に寄与する構造的特徴や作用機序をより明確に特定し、予測の精度
4 と信頼性を向上させられる可能性がある。

5 6 ② 類似物質のデータ収集／データマトリクス作成

7 正当化できる方法に基づき絞り込まれた類似物質について、添付資料 2-4 に示す
8 項目を参考に体系的な情報収集を行い、データマトリクスを作成する。評価目的に
9 照らして受入れ可能な場合には、収集する情報項目を削減できる。情報収集をする
10 際は、一貫した方法に基づき実施することが重要となる。実験試験データがない場
11 合、(Q)SAR の結果も参考となる。これらは、次の「ステップ 3：類似物質の評価」
12 における参照物質選択作業に不可欠であるとともに、参照物質選択の透明性を高め
13 るために必要である。毒性に関する情報については、試験の信頼性を評価できる情
14 報 (OECD TG/GLP、試験実施年、Klimisch コード等) を加える。

15 データギャップの穴埋めを行うエンドポイントの入手性に応じて「ステップ 3：
16 類似物質の評価」に供する物質を決定する。

17
18 類似物質の特定の際に実施した手順について、少なくとも以下の記録を残す。

- 19 ・ 類似物質の特定方針
- 20 ・ 検索したデータベース・ツールの名称等（バージョンを含む）及びその利用目
21 的（例：構造類似物質の特定、有害性情報の収集）
- 22 ・ 探索時に使用した入力情報（検索時のオプション設定を含む）
- 23 ・ 類似物質の包含/除外基準及びその根拠（閾値を用いた場合その値の根拠を含
24 む）（包含基準に標的物質が含まれることは確認すべきである）
- 25 ・ 検索時にヒットした物質及び数
- 26 ・ 「ステップ 3：類似物質の評価」に供する物質

27
「第 6 リードアクロスの実施手順（4）ステップ 3」について 【未審議】

【事務局より】

提案書の「4-4. 各ステップの説明」を基に記載し、重複する文章の削除や順番の入れ替えを
しております。

【澤田専門委員】

- ・ ステップ 3 の②本文中の類似性項目は、表 3 と言葉を合わせた方が良いと思いました。
- ・ 21 ページ 6 行目：③の 2 ポツ目「サブカテゴリー化」とはなにか、わかりませんでした。

【小島専門委員】

- ・ 表 3 の「代謝物又は変化物」については、ステップ 2 の項目と同じがよいと思います。
- ・ 21 ページ 1 行目（データギャップを穴埋めする）：ステップ 4 との関係性を示すべきです。

【赤堀専門参考人】

- ・ 19 ページ 18～19 行目の脚注：2025 に Secondi edition が出ています。No. 421 Guidance

【事務局より】

本文中の類似性の項目の記載を（新）表2（旧：表3）の用語と統一いたしました。ご確認ください。

第38回WGでのご議論を踏まえ、（4）のタイトルを「類似物質の評価」に戻しました。

澤田専門委員、小島専門委員よりいただきましたコメントにつきまして、ご検討をお願いいたします。

（4）ステップ3：類似物質の評価

ステップ2で特定した類似物質の情報を評価し、標的物質のリードアクロスに使用する参照物質として利用可能かについて、以下の①～③の観点から評価する。

① データ品質の評価

実験試験データの入手可能性と品質に関して評価するために、一貫した方法で信頼性を評価する。データマトリクス作成時に付与した Klimisch コードも参考になる。リードアクロス対象としているエンドポイントのデータ品質が「ステップ0：評価のための問題の定式化」で設定した情報品質に合致するか確認し、必要なデータ品質を満たす物質のみが参照物質となり得る。なお、この品質が満たない場合でも、リードアクロスを支持する説明が可能な場合、**「サポート物質」参照物質**として正当性の説明に利用できる。

NAMs等の非標準化試験の方法を用いる場合（例：(Q)SAR、*in vitro*試験、オミクスデータ）、通常行われる評価と同様、最終的な評価の目的に応じた、また、そのデータが評価全体に与える影響に応じたデータ品質の評価を行う。

評価の参考となる情報として、(Q)SARの場合にはOECD (Q)SAR Assessment Framework (QAF)⁶、*in vitro*試験の場合には非標準化試験に関するOECDの*in vitro*に関するガイダンス (Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP))⁷がある。また、米国の代替法検証省庁間連絡委員会 (ICCVAM) が作成した「Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach Methodologies」⁸も参考になる。

② 参照物質としての妥当性評価

参照物質としての妥当性に関して、アナログアプローチの場合には、標的物質との共通性・一貫性を、カテゴリーアプローチの場合には、標的物質を含めたカテゴリー内の物質（以下「カテゴリーメンバー」という。）の共通性（傾向の）一貫性を確認する。

⁶ OECD (2024) (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship models and predictions, Second Edition. Series on Testing and Assessment. No 405.

⁷ OECD (2025) Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP), Second Edition, OECD Series on Testing and Assessment, No. 421286.

⁸ ICCVAM (2024) Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach Methodologies.

具体的には、リードアクロスの仮説や特定方針において設定した類似性項目（例：構造・~~的~~・化学的~~特性~~類似性、物理化学的性状、MOA/AOP、代謝物~~・又は~~変換化物、~~トキシコキネティクス~~、毒性~~学的~~プロファイル等）のうち、評価に使用する少なくとも2つ以上の類似性項目を明らかにした上で、具体的な証拠と共に類似性に関する科学的評価を行う。類似性評価のチェックリストは、表2-3のとおりである。

ツールを用いて定量的な構造類似性指標等を算出する場合には（例：Tanimoto 係数）、評価対象とする類似物質及び標的物質について共通の方法で算出した指標に基づき判断をすること。これは、方法やツールが違う場合、横並び比較できないためである。なお、類似性評価の際にツール（アルゴリズム）を用いる場合、複数のアルゴリズムを用いるとともに、類似性の指標（数値）に依存し過ぎないことも重要である。類似性だけでなく、相違（構造、物理化学的性状、代謝／トキシコキネティクス、生物学的特性等）が評価対象とするエンドポイントにおける有害性の種類（例：標的臓器の違い）や強さの違いを生じる可能性があるかも評価する。

表2-3 類似性評価のチェックリスト

チェックリスト	
構造的・化学的類似性	☐ 共通の官能基または部分構造があるか？ ☐ 標的物質にない、評価対象エンドポイントに ~~は~~ 影響する構造があるか？ ☐ ある場合、その影響は有害性の増強か？減弱か？
物理化学的性状	☐ 評価対象エンドポイントに関連する性状について類似 ~~あるいは又は~~ は一定の変化があるか？ ☐ 相違がある場合、その相違に基づく影響は有害性の増強か？減弱か？
MOA/AOP	☐ 共通の MOA があるか？ ☐ AOP の場合、MIE/KE に類似 ~~あるいは又は~~ は一定の変化があるか？ ☐ 相違がある場合、その相違に基づく影響は有害性の増強か？減弱か？
代謝 ~~物又は~~ 変化物	☐ 共通 ~~あるいは又は~~ は類似した代謝物 ~~又は~~ 変換化物を生成するか？ ☐ 標的物質が生成しない代謝物 ~~又は~~ 変換化物を生成するか？ ☐ 代謝経路が類似しているか？ ☐ 相違がある場合、その相違に基づく影響は有害性の増強か？減弱か？
ADME ~~又は~~ 動態	☐ 標的臓器が同じか？ ☐ 吸収、排せつの挙動が類似しているか？ ☐ 相違がある場合、その相違に基づく影響は有害性の増強か？減弱か？
毒性 ~~学的~~ プロファイル	☐ 従来の毒性試験による毒性 ~~学的~~ プロファイルが類似又は一定の変化があるか？
UVCB の場合、製造方法、構造範囲等	☐ 含有される化学物質の特性が類似していると言えるか？

③ リードアクロス実施に関する妥当性評価

1 参照物質としてリードアクロスを実施する（データギャップの穴埋めをする）こ
2 との妥当性について検討する。妥当ではないと判断する場合の選択肢として以下が
3 ある。

- 4 ・ 他の類似物質を探す。⇒「ステップ 2：類似物質の特定及びデータマトリクス
5 の作成」に戻る。
- 6 ・ カテゴリーアプローチの場合、サブカテゴリー化を検討する。
- 7 ・ 作用の強さの傾向を確認する必要がある等のデータギャップが特定された場
8 合、そのデータの入手可能性（試験によるデータ生成を含む）について検討す
9 る。
- 10 ・ 追加データが必要と判断された場合、NAMs 等による追加データを取得する。
- 11 ・ リードアクロス評価の中止を判断する。

12 「第6 リードアクロスの実施手順（5）ステップ4」について 【未審議】

【事務局より】

提案書の「4-4. 各ステップの説明」を基に記載し、重複する文章の削除や順番の入れ替えを
しております。

【小島専門委員】

- ・ ステップ4はステップ1～3すべてに関わるとの記載がよいと思います。

【事務局より】

小島委員よりいただきましたコメントにつきまして、ご検討をお願いいたします。

13 （5）ステップ4：データギャップの補完穴埋め

14 データギャップの補完（~~穴埋め~~）のための戦略を決定する。選択肢の例として、
15 以下がある。

- 16 ・ ワーストケース（類似参照物質が示す最も強い毒性値を用いる）として、外挿を
17 許容可能なため、アナログアプローチでの使用が適している。
- 18 ・ 類似性に基づく最近傍値
- 19 ・ 類似参照物質の値の統計学に基づく傾向分析からの予測値

20
21 どの方法を選択するかは、「ステップ 1：リードアクロスのための問題の定式化」
22 で定義した評価目的、予測対象エンドポイント及び作成したデータマトリクスのデー
23 タに依存する。なお、必要に応じて、専門家判断に基づき、データギャップの穴
24 埋めの際に調整係数を使用できるものとする。

25 「第7 リードアクロスの実施手順（6）ステップ5」について 【未審議】

【事務局より】

提案書の「4-4. 各ステップの説明」を基に記載し、重複する文章の削除や順番の入れ替えを
しております。

【小島専門委員】

- ・ 「ステップ5 不確実性評価」に不確実性についての説明があります。その前、ステップ0に

「表2 不確実性の判定量的分類」があることには疑問を感じます。分かりにくいようです。構成を変えられないでしょうか？

- ・図2のステップ0とステップ5は線でつなげるべきと思います。
- ・22 ページ5 行目：「低中高の三段階で」を「表2に示す低中高の三段階で」に修正。

【小野専門参考人】

・ステップ5の「科学的証拠の重み付け（Weight of Evidence）」を用語の説明に入れる必要はないか。

【事務局より】

第38回WGでのご議論を踏まえ、『新しいデータを作成した場合は「ステップ2：類似物質の特定」又は「ステップ3：類似物質の評価」からの工程を再度実行し、・・・』に修正いたしました。

小島専門委員よりいただきましたコメントにつきまして、ご検討をお願いいたします。

小野専門参考人からいただきました用語の説明への追加に関するご提案につきましては、「第6 リードアクロスの実施手順」までをご議論いただいた後、改めてご検討をお願いいたします。

（6）ステップ5：不確実性評価

このステップは、科学的証拠の重み付け（Weight of Evidence）に相当する工程である。リードアクロスの正当性を説明するとともに、リードアクロスの各ステップでの不確実性における要因及びリードアクロスによる評価結果への影響の大きさを明らかにしたうえで、表1に示す低中高の三段階で半定量的に各不確実性の項目を評価する。

不確実性評価では、最終的に全体の不確実性を評価し、「ステップ0：評価のための問題の定式化」で規定した目的においてリードアクロスの評価結果が含む不確実性の受入れ可否を低中高で評価する。不確実性評価で評価すべき観点を添付資料3-2（「不確実性評価の観点、質問のまとめ」を参照）に示した。

評価の結果、不確実性が受容できる場合、リードアクロスによる評価について結論し、次のステップに進む。

不確実性が受容できない場合、その原因を特定し、その低減対策を検討する。新しいデータを作成した場合は「ステップ2：類似物質の特定及びデータマトリクスの作成」又は「ステップ3：類似物質の評価」からの工程を再度実行し、不確実性が受入れ可能になったかを確認する。手続きの不備の改善や証拠を追加しても不確実性が受容できない場合にはリードアクロスが現実的ではない可能性がある。

不確実性に関する留意点を以下に示す。

- ・カテゴリー評価であっても、実際にカテゴリーメンバーが有するデータ数又は密度が少ない場合、明確な傾向をとらえられないため、不確実性が増す。
- ・物質間、類似性評価項目間のデータの一貫性に欠け、その説明ができない場合、不確実性が増す。
- ・MOA/AOPをリードアクロスの仮説に含むが、提示した証拠が実際の毒性と直接的関連性を示すものではない場合、不確実性が増す（例：エストロゲン活性がな

1 いことが、生殖毒性がないことを示すわけではない)。

- 2 ・反復投与毒性や生殖毒性等の複雑なエンドポイントについては、MOA/AOP やト
3 キシコキネティクスに関する知見がない場合、ある場合に比べ、不確実性が増大
4 する。

5
6 (7) ステップ6: リードアクロス評価結果の文書化

7 リードアクロス結果の文書化に際しては、実施したリードアクロスを再現できる
8 レベルで記載することが望ましい。リードアクロス結果の報告テンプレートを添付
9 資料 3-2 に示した。

10 なお、「ステップ2: 類似物質の特定 及びデータマトリクスの作成」で 作成 したデ
11 ータマトリクスにおける類似物質が多い場合、理解しやすさの観点から、最終的な
12 リードアクロスに用いる参照物質と標的物質のみを抜き出したデータマトリクスを
13 作成する。

14
15 「第7 実施手順の見直し」について 【未審議】

 【事務局より】

 本文書の改定について、(Q)SAR 手引きの「第4 実施手順の見直し」を参考に記載してい
 ます。

16 第7 実施手順の見直し

17 リードアクロスに関する国内外の動向や、食品健康影響評価における活用実績等
18 を踏まえ、必要に応じて本文書を改定する。

表1 リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素

ステップ	標準的要素	理由
ステップ0 評価のための 問題の定式化	<リードアクロスに依らない問題の定式化> □ リードアクロスにより予測した結果を活用する場面を説明する □ 受入れ可能な不確実性を明確にする <リードアクロスに関する問題の定式化> □ リードアクロスにより予測するエンドポイントを定義する（評価により回答すべき質問を含む） □ リードアクロス評価の継続を不可能と判断する場合の説明をする	- 評価目的に適した評価に関連するアプローチ選択の不確実性を低減するために必要 - 評価結果の判断基準に客観性を与えるために必要
ステップ1 リードアクロスのための問題の定式化	<標的物質の決定> □ 物質アイデンティティ（CAS、SMILES、純度、物理化学的性状（例：対水溶解度, log Kow）等）を明らかにする □ 評価対象とするエンドポイントへの影響があるかを評価するために、評価対象物質の不純物を明らかにする □ 構造特性（主骨格、官能基、ある場合、（互換）異性体、変化物／分解物／代謝物等）を明らかにする □ （UVCB 等の場合）組成、物質特性の範囲（例：炭素範囲、沸点の範囲等）、製造方法等を明らかにする <リードアクロス仮説の設定> □ <u>リードアクロスの仮説（なぜ参照物質の結果に基づき予測が行えるのか）について説明する</u>	- 評価対象とすべき物質の理解の不確実性を低減するために必要 - リードアクロスでは構造・物性等の特性に基づく評価が含まれるため、構造・物性等の特性把握も不確実性低減に必要 <u>正当性の理解のために必要</u>
ステップ2 類似物質の特定 <u>同定</u> 及びデータマトリクスの作成	<類似物質の特定> □ 検索の網羅性、データベース品質を確認するために検索対象とするデータベース及びその定義（どのようなデータベースであるか）を明らかにする □ 類似性／リードアクロスの妥当性説明との対応を確認するために類似物質の特定<u>同定</u>に関する以下の項目を説明する - 検索に使用したアルゴリズム/考え/検索時のインプット情報 - 類似物質の包含/除外の定義（閾値を用いた場合その値を含む） □ 検索方法の正当化（特にプロファイラーを用いる場合） <データマトリクスの作成> □ 各データ品質を確認可能な情報（例：OECD TG/GLP、試験実施年、Klimisch コード等）を含める □ 類似性評価に必要な情報（情報入手性含む）を含める □ リードアクロスに使用されるデータ	- 類似物質の特定<u>同定</u>時に行われる検索の偏りや限定的になること、検索及び類似物質とする基準の不透明性による不確実性を低減するために必要 - 検索により得られる毒性情報等の品質の不確実性を低減するために必要 - データ品質やリードアクロスに称するデータの正当化に関する不確実性を低減させるために必要
ステップ3 類似物質 <u>性</u> の評価	□ 以下に関して明確な説明がある - 類似物質<u>性</u>の評価に用いる項目（例：構造類似性、生物学的応答活性類似性、MOA/AOP 等） - 類似性に関する各項目についての判断基準及び科学的根拠 - 類似性に関する客観的評価と専門家による判断の併用 □ 類似性に関する正当化	リードアクロスに含める<u>類似物質</u>（参照物質）の選択に関わる不確実性を低減させるために必要
ステップ4 データギャップの穴埋め <u>補完</u>	□ データギャップの穴埋めの具体的方法及び妥当性について説明する	データギャップの穴埋め方法に関する不確実性を低減させるために必要

ステップ5 不確実性評価	□ 評価結果に対する不確実性の要因及びその影響の大きさについて説明する	• リードアクロスによる ~~類推~~ 予測結果の受入れ判断に必要
ステップ6 リードアクロス評価結果の文書化	□ 実施したリードアクロスの正当化された結論を再現できるレベルで記載する	• 記載の不十分さに基づく正当性の欠如等の不確実性を低減させるために必要
その他	~~□ リードアクロスの仮説（なぜ参照物質の結果に基づき予測が行えるのか）について説明する~~ □ 専門家判断がある場合、その必要性と判断内容を明確にする	◆ ~~正当性の理解のために必要~~ • 専門家判断による評価の不透明性を低減させるために必要

【事務局より】

提案書の「4.2. リードアクロス手順に含めるべき標準的要素」を基に記載しています。
 「第6 リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素」の (旧) 表1 をこちらに移しています。

【山田専門参考人】

・実施あるいは評価する上で必要な要素を含めていますが、説明が多すぎて理解を難しくしている可能性があります。思い切って短くして、後ろに補足資料として追加することも一案です。

【小島専門委員】

・第5の標準的要素と第6の実施手順の用語の統一をお願いします。例えば、表1と図2のステップで用いられる用語（例：類似物質の同定、類似物質の評価など）も統一されていることを望みます。
 ・ステップ4および5は、ステップ0から3までに関係しておりますので、表1のステップ4及びステップ5はステップとしては必要でしょうか？

【吉成専門委員】

・「標的物質／参照物質」のところで「被験物質」「評価対象とすべき物質」という表現は何を指しているか曖昧です。
 ・第4でMOA/AOPと定義されていますが、表1でMOAが独立して使用されています。

【猪飼専門委員】

・不確実性レベルは各ステップでの評価時点では定性的な区分であってもよいが、「不確実性評価」のステップでは総括的な評価を行うためには、なるべく各ステップでの軽重の判断を勧めてはどうか。

【赤堀専門参考人】

・表の「リードアクロスの仮説（なぜ参照物質の結果に基づき予測が行えるのか）について説明する」の記載：「その他」の項目にありましたが、図2に合わせてステップ1に移動させました。

【事務局より】

「第6 リードアクロスの実施手順」までをご議論いただいた後、本文に合わせて修正いたします。

データマトリクスのテンプレート例

項目		標的物質	参照物質-1	参照物質-X
評価対象物質のアイデンティティ	物質名			
	CAS No.			
	SMILES			
	構造			
	組成式			
	分子量			
	不純物			
	評価対象とするエンドポイントに影響するか？			
UVCB の場合	組成			
	製造方法			
	製造方法等により規定される特性	例：炭素範囲、沸点の範囲等		
構造特性	官能基の種類			
	異性化の有無（ある場合その構造）			
	主骨格			
化学反応性		OECD Toolbox の Profiler 等に基づく	OECD Toolbox の Profiler 等に基づく	OECD Toolbox の Profiler 等に基づく
物理化学的性状	融点	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	沸点	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	対水溶解度	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	logKow	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	蒸気圧	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	Henry 定数	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	pKa	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
	その他	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]	[実測か予測か][方法]
環境中運命	安定性	空气中、水溶液中(pH)、光 [実測か予測か][方法][信頼性]	空气中、水溶液中(pH)、光 [実測か予測か][方法][信頼性]	空气中、水溶液中(pH)、光 [実測か予測か][方法][信頼性]
	生分解性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	生物蓄積性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
ADME・動態	吸収	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	分布	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	代謝	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	排泄	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	動態	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
MOA/AOP	MIE [イベント]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	KE-1 [イベント]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	KE-2 [イベント]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]

	KE-...[イベント]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
その他の生物学的応答活性データ		[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
既存毒性データ	急性毒性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	眼刺激/皮膚刺激性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	皮膚感作性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	遺伝毒性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	反復投与毒性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	生殖・発生毒性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	発がん性	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
	その他	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]	[実測か予測か][方法][信頼性]
評価に必要な場合、曝ばく露シナリオ				
その他				

- 削減可能と判断された情報項目は削減可能
- 方法には、公定法の種類/番号、試験実施年（ガイドラインが改訂され、プロトコルが変更されている場合もあるため）GLP か否かを記載、あるいは、引用文献、URL を付与する。
- 信頼性には、Klimisch コードを記載
- 情報が入手できない場合は、「情報なし」を明示する。
- ひとつの項目に複数のデータがある場合、データタイプ（*in silico*/*in vitro*/*in vivo*）や試験期間、生物種等に応じて、分かり易やく整理する。

1

<添付資料 3-2>

2

リードアクロス結果の報告テンプレート例

		正当化	不確実性評価の観点、質問のまとめ	不確実性評価 (不確実性の要因を特定)	評価全体への 影響の大きさ	不確実性ランク
問題の定式化：	リードアクロス結果の評価目的での利用に対する不確実性		・リードアクロス結果の利用目的の意図が明確に定義されているか？ ・穴埋めするエンドポイントは明示されているか？ ・定義された利用目的において、許容できる不確実性のレベルが適切に定義されているか？			低./中/高
標的物質	適切な識別ができていますか		・標的物質は明確に特定され、明確に定義されているか（例：構造、光学異性、組成等）？ ・含有しうる不純物が特定されているか？			
参照物質	適切な識別ができていますか		・参照物質は明確に特定され、明確に定義されているか（例：構造、光学異性、組成等）？ ・含有しうる不純物が特定されているか？ ・参照物質は複数あるか？1物質のみか？			
	データベース・検索条件/網羅性		・類似物質探索に使用したデータベースは質、網羅性の観点で適切か？ ・使用した検索条件、類似物質選定条件は適切か？ ・毒性情報は十分に探索されているか？			
	リードアクロスに使用したデータ品質（※問題の定式化で定義されたレベルの品質か？）		・<u>類推予測</u>に使用される毒性データは、問題の定式化で定義された品質を満たし、標的エンドポイントに適しているか？			
(カテゴリーの場合)カテゴリーの定義			・アナログまたはカテゴリーの適用領域が適切に定義されているか？			
類似性/相違*	(1) 構造/反応性	データの品質・入手性	・データの情報源が明確で、十分な質があるか？ ・データには一貫性、一貫した傾向があるか？ ・相違がある場合、その相違は、<u>類推予測</u>を行う上でどのような影響を与えるか？また、その影響は受け入れ可能か？			
		（複数のデータがある場合）個別物質内での一貫性				
		物質間（ <u>類似物質及び参照物質</u> /カテゴリーメンバー）での一貫性				

		相違に関する説明					
	(2) 代謝	データの品質・入手性		- データの情報源が明確で、十分な質があるか？ - データには一貫性、一貫した傾向があるか？ - 相違がある場合、その相違は、<u>類推予測</u>を行う上でどのような影響を与えるか？また、その影響は受け入れ可能か？			
		(複数のデータがある場合) 個別物質内での一貫性					
		物質間 (<u>類似物質及び参照物質</u> / カテゴリーメンバー) での一貫性					
		相違に関する説明					
	(3) 物理化学的性状	データの品質・入手性		- データの情報源が明確で、十分な質があるか？ - データには一貫性、一貫した傾向があるか？ - 相違がある場合、その相違は、<u>類推予測</u>を行う上でどのような影響を与えるか？また、その影響は受け入れ可能か？			
		(複数のデータがある場合) 個別物質内での一貫性					
		物質間 (<u>類似物質及び参照物質</u> / カテゴリーメンバー) での一貫性					
		相違に関する説明					
	(4) 吸収、分布、排泄／動態	データの品質・入手性		- データの情報源が明確で、十分な質があるか？ - データには一貫性、一貫した傾向があるか？ - 相違がある場合、その相違は、<u>類推予測</u>を行う上でどのような影響を与えるか？また、その影響は受け入れ可能か？			
		(複数のデータがある場合) 個別物質内での一貫性					
		物質間 (<u>類似物質及び参照物質</u> / カテゴリーメンバー) での一貫性					
		相違に関する説明					

		MOA/AOP の情報の確からしさ					
		MOA/AOP に係る情報を提供する方法論の適正					
		データの品質・入手性					
		(複数のデータがある場合) 個別物質内での一貫性					
		物質間 (類似物質及び参照物質/カテゴリーメンバー) での一貫性					
		相違に関する説明					
	(5) MOA/AOP、その他生物学的応答活性			・ 標的エンドポイントの毒性を説明できる、適切な MOA/AOP が明確に定義されているか？ ・ そのもっともらしさは評価目的に照らして適切か？ ・ MOA/AOP に係る情報を提供する試験法やデータがあるか？ ・ それらは、毒性を引き起こす可能性について十分説明できるものか？ ・ データの情報源が明確で、十分な質があるか？ ・ データには一貫性、一貫した傾向があるか？ ・ 相違がある場合、その相違は、<u>類推予測</u>を行う上でどのような影響を与えるか？また、その影響は受け入れ可能か？			
		データの品質・入手性					
		(複数のデータがある場合) 個別物質内での一貫性					
		物質間 (類似物質及び参照物質/カテゴリーメンバー) での一貫性					
		相違に関する説明					
	(6) 毒性学的プロファイル			・ データの情報源が明確で、十分な質があるか？ ・ データには一貫性、一貫した傾向があるか (曝露期間の違いに基づく差異、毒性の強さ、標的性含む)？ ・ 相違がある場合、その相違は、<u>類推予測</u>を行う上でどのような影響を与えるか？また、その影響は受け入れ可能か？			
	類似性に関する全体としての評価			・ 類似性項目(1)～(6)のうち、類似性の説明に使用した項目について、全て適切に正当化されているか？ ・ それらの項目間の内容に一貫性があるか？ (例：特定の官能基による毒性減弱が示唆されている場合、動物試験で毒性の減弱が見られている等) ・ 全体として、参照物質を<u>類推予測</u>に用いることは適切か？			

類似性/相違項目全体として評価対象エンドポイントへの影響／仮説(類推予測を可能とする説明)に対する充足度		・問題の定式化で定義した目的を満たすためのリードアクロスとして、標的とする毒性エンドポイントを類推予測する上で十分な仮説となっているか？（仮説に含まれ得る情報の例：構造との関連。代謝が関与する場合、速さや代謝物。既知の場合、MOA/AOP。これらと標的エンドポイントとの関連性） ・これらの仮説に対して十分なデータに基づく正当化が行われているか？ ・橋渡しデータの種類や密度は、リードアクロスに類推予測を十分に支持しているか？			
データギャップの穴埋め方法		・リードアクロス・アプローチ（例：アナログ、カテゴリー）が明確に報告されているか？ ・標的物質と参照物質は、定義された適用範囲内に収まっているか。 ・最も保守的な結果が採用されていない場合、なぜそうでないかを説明できる堅牢な論拠があるか？			
データギャップの穴埋め方法の穴埋めに関する妥当性 カテゴリーの場合、データの数、分布の不確実性を含む		・複数物質のデータがある場合、同じ毒性を示す一致性が示されているか？ ・既知の毒性メカニズムがある毒性エンドポイントを類推予測する場合、利用可能な情報は標的毒性エンドポイントでの影響の有無を十分に説明しているか？不足するデータがある場合、それはどの程度か？ ・弱い毒性あるいは毒性がないことを示す類推予測である場合、そのことを示す根拠が十分にあるか？			
専門家判断		・専門家判断が行われた内容が説明されているか？			
標準的要素の包含		・必要な標準的要素が適切に包含されているか？			
データマトリクス		・適切なデータマトリクスが整備されているか？			
透明性があり、再現可能な文書化か		・一貫性があり、目的に適した文書が行われているか？			
結論：					

1 *：(1)～(6) の項目のうち、実施したリードアクロスに用いた項目について評価する。

2