

(案)

食品健康影響評価において リードアクロスを活用するための手引き

1

【事務局より】

第 36 回 WG においてガイダンス（指針又は手引き）作成についてご議論いただきました。まずは WG 決定の手引きとして表題を「食品健康影響評価においてリードアクロスを活用するための手引き」とし、令和 5～6 年度食品健康影響評価技術研究（JPCAFSC20232301）「食品関連化学物質のリスク評価におけるリードアクロス手法の適用と信頼性評価に関する研究」報告書の別添提案文書を基に作成しました。手引きとして作成するに当たり、文章の簡潔化、食品安全委員会が用いる用語や形式との整合、記載の統一等の整理を行っております。

令和 8 年（2026 年）2 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
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
<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	3
第2 用語の説明	<u>664</u>
第3 基本的な考え方	<u>885</u>
第4 リードアクロスを実施するための前提理解	<u>10407</u>
1. 実務的側面	<u>10407</u>
2. 技術的側面	<u>11417</u>
第5 実施手順に含めるべき標準的要素	<u>12428</u>
第6 リードアクロスの実施手順	<u>15459</u>
1. 実施手順の概要	<u>15459</u>
2. 各ステップの説明	<u>154510</u>
(1) ステップ0：評価のための問題の定式化	<u>154510</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>164614</u>
(3) ステップ2：類似物質の特定	<u>174742</u>
(4) ステップ3：類似物質の評価	<u>194914</u>
(5) ステップ4：データギャップの補完	<u>212146</u>
(6) ステップ5：不確実性評価	<u>222217</u>
(7) ステップ6：評価結果の文書化	<u>222217</u>
第7 実施手順の見直し	<u>232318</u>
<添付資料1>データマトリクスのテンプレート例	<u>242419</u>
<添付資料2>リードアクロス結果の報告テンプレート例	<u>262624</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

2

3 <食品安全委員会名簿>

(2026年1月6日まで)

山本 茂貴 (委員長)

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 第三順位)

小島登貴子

杉山久仁子

松永 和紀

(2026年1月7日から)

祖父江友孝 (委員長)

浅野 哲 (委員長代理 第一順位)

頭金 正博 (委員長代理 第二順位)

春日 文子 (委員長代理 第三順位)

小島登貴子

杉山久仁子

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>

(2025年10月1日から)

広瀬 明彦 (座長)

吉成 浩一 (座長代理)

赤堀 有美

安部 賀央里

猪飼 宏

小坂 健

小島 肇

澤田 典絵

寒水 孝司

竹内 昌平

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1 背景と目的」について

【事務局より】

第36回WGで示した章立てイメージでは「第1 背景」でしたが、文書の目的を明確化するため「第1 背景と目的」に変更しておりますので、ご確認をお願いします。

提案書の「序章」及び「1-2. 食品健康影響評価でのリードアクロスの必要性と国際動向」を基に記載しています。なお、海外のガイダンス文書については、研究報告当時に検討中のものが公表されましたので、情報を更新し脚注にて示しています。

【小島委員】

- ・背景と目的でよろしいかと思えます。
- ・前提条件がまだ残っております。前提理解に修正ですか？ただし、前提理解という言葉は食品安全委員会の文書では汎用される用語でしょうか？でなければ、単なる「前提」でよいと考えます。

【小野委員】

- ・事務局案で良いと思えます。

【猪飼委員】

- ・確認しました。文書の目的（一貫性・透明性の確保）が明記されているため、「背景と目的」が良いと思えます。
- ・目的として「リードアクロスの活用可能性の予見を高めることを主な狙いとする」にも触れると、利用者側のメリットがより明確になると思います。

【澤田委員】

- ・次の段落に、リードアクロスと初めて出てきますが、まず、リードアクロスの説明が必要と感じました。「第3 基本的な考え方」にあります。1段落の後辺りに「そのような情勢の中で…」のように入れてみるのはいかがでしょうか。（第1に記載した場合、第3の下線部は割愛でいいかもしれません。）

【赤堀委員】

- ・「データベースやツールの開発、活用事例の蓄積」の部分は、「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、リードアクロスの活用事例の蓄積」等、リードアクロスに関連した具体的な記載があってもよいように感じました。

【山田委員】

- ・目的の「一貫性及び透明性の確保」に加えて、信頼性の確保も追加してはどうでしょうか。
- ・食品安全委員会としては、食品安全委員会に提出されたリードアクロスの結果を評価するというスタンスで評価にあたって留意すべき点を整理しつつ、かつ実施者に結果文書を提出してもらうにあたっては、これを参照してください。という趣旨でよいでしょうか。

1 第1 背景と目的

- 2 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
3 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
4 や分解物のように標品の入手が容易でない場合や、多数の評価対象物質が存在する
5 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
6 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
7 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

1 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
2 情勢の中で、評価対象物質に対して、類似物質の既存の毒性データに基づいてデー
3 タギャップの補完を行う、リードアクロスという方法がでてきた。リードアクロス
4 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
5 ひとつと考えられている。

6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 を検討する環境は整ってきている。

12 本文書は、リードアクロスを活用するための前提条件や標準的要素を整理し、評
13 価のための問題の定式化から結果の文書化に至る標準的な実施手順を示すことによ
14 り、化学物質に係る食品健康影響評価において一貫性、及び透明性及び信頼性の確
15 保に資することを目的とする。

「第2 用語の説明」について

【事務局より】

提案書の「5. 用語集」を基に記載しています。なお、食品安全委員会の用語集に記載されて
いる専門用語は資料3にまとめました。

本手引きに頻出の「データギャップ」について、OECD ガイダンス*を参考に事務局にて記
載しました。本手引きにおける用語の説明として適切であるかご意見をお願いします。

※OECD グルーピングガイダンス p.17 抜粋：

A data gap is a physicochemical, environmental fate, ecotoxicological, or mammalian
toxicological/human health endpoint for which data are not available when required
for an assessment.

似た表現の用語「データギャップを埋める」「データギャップの穴埋め」「データギャップの
補完」について、まずは提案書のとおり記載しております。用語統一か使い分けか（動詞的名
詞は「穴埋め」、見出しは「補完」等）ご意見いただければ幸いです。

その他追加又は削除すべき用語があるか、説明が適切であるか等ご確認をお願いします。

【小島委員】

・データギャップの用語は必要でしょうか？データギャップはエンドポイントではないと思
います。EFSA ガイドラインの記載内容とも異なるようです。用語としては不要がよいと考え
ます。

【猪飼委員】

・「データギャップ」のご説明に修正意見ありません。
・見出しや定義などの正式な表現としては「補完」を用い、具体的なプロセスや説明文の中
では、より直感的な「穴埋め」や「埋める」を用いてはどうでしょうか。

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

【竹内委員】

・穴埋めか補完は統一した方が良い気がします。文書内は穴埋めが多かった。補完の方が文書としてはしっかりくるが、特にどちらでも良い。

【安部委員】

・用語統一の方がわかりやすいと思います。

【赤堀委員】

・「評価に必要なデータが利用できない」場合がデータギャップとなります。Not availableは利用できない、という訳の方が良いと思います。データがあっても評価できる品質のデータがなければデータギャップになるためです。

・提案書では表記ゆれがあるだけと思われ、統一あるいは使い分けは可能と考えます。

・用語説明の中で「リードアクロス」を使つての説明があるため、「リードアクロス」自体も用語説明が必要ではないでしょうか？

・「評価対象物質」の説明：評価対象物質＝標的物質のことが多いですが、例えば速やかに加水分解等を受けて、毒性を生じるメインの物質に変化してしまう場合、評価対象物質と標的物質はイコールの関係にはないと考えています。

・「類似物質」の説明：類似物質については必ずしも試験データがあるとは限らないと考えています。

・「アナログアプローチ」の説明：アナログアプローチの場合、グルーピング定義を必ずしも必要としないため、グループ化の表現はなくてもよいと思います。

・「カテゴリーアプローチ」の説明：「明らかな傾向」について、共通性も重要な要素のため加筆しては？

【山田委員】

・文中の用語を揃える観点から英語は削除。

・「カテゴリーアプローチ」の説明：「明らかな傾向」について、具体的に、例えば物理化学的性状や毒性強度等を指すことを追記してはどうかと思います。

・参照物質と類似物質の順序を入れ替えて、相互の関係がわかるように記述を追加できないでしょうか。（類似物質の中からデータギャップの穴埋めに使うために選定された物質が参照物質）

・MOA や AOP については、違いも含めて説明があつて良いと思います。

・Bridging data という用語は理解が難しいように思いますので、ここで平易に説明しておくのも一案です。

【小野委員】

・NAMs は p.8 脚注になっているが、こちらに移してはどうでしょうか。

【事務局より】

・ご意見を踏まえ本文に反映できる範囲で修正を入れました。

・「補完」「穴埋め」の用語統一について、どちらに統一するかご検討いただければ幸いです。

・MOA 及び AOP は食品安全委員会の用語集に記載されていますが、本手引きにおける用語として説明が必要であるかご検討ください。

・Bridging data は第4「2. 技術的側面」に「類似性の橋渡しをする重要なデータ (Bridging data)」とありますが、本手引きにおける用語として説明が必要であるかご検討ください。

・「NAMs」については国際的に定義が定まっていないところ、US EPA と ECHA の定義を参照して記載した提案書と同様に脚注記載としました。「第2 用語の説明」に記載する場合、本手引きにおける用語の説明としてどのように記載したらよいかご検討ください。

1 第2 用語の説明

2 本手引きにおける用語の説明は以下のとおりとする。なお、本手引き中で用いる
3 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
4 関する用語集」を参照するものとする。

6 1. データギャップ

7 評価に必要な際にデータが利用できない存在しない物理化学的特性、環境運命、
8 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のこと。

10 2. 評価対象物質

11 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
12 ギャップを埋める必要がある。標的物質~~-(target substance)-~~ともいう。

14 3. 参照物質

15 評価対象物質との類似性や関連データの有無に基づき、データギャップの穴埋め
16 に使用するのに適切な物質。ソース物質~~-(source substance)-~~ともいう。

18 4. 類似物質

19 評価対象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
20 候補となる。リードアクロスにおいては、試験データがある類似物質のことを指す。

22 5. アナログアプローチ

23 評価対象物質とごく少数の物質（1～2種類の参照物質）を基に実施するグループ
24 化する場合のリードアクロス。

26 6. カテゴリーアプローチ

27 より広範な類似物質群を基にグループ化し、その特性に明らかな共通性又は一定
28 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3 基本的な考え方」について

【事務局より】

提案書の「1-1. リードアクロスの概要」及び「3. 食品安全委員会での法的位置づけと食品健康影響評価における適用範囲」を基に、(Q)SAR 手引きの「第2 基本的な考え方」を参考に記載しています。文章の簡略化により必要な事項が漏れてないか等ご確認をお願いします。

【小野委員】

・事務局案で良いと思います。

【猪飼委員】

・提案書のエッセンスは維持されており、問題ありません。

【小島委員】

・化学物質の安全性評価は、代謝物や分解物だけが対象でなく、混合物も考えねばならないと思います。

【赤堀委員】

・2段落目「データギャップに相当する試験データのある類似物質を探索」について、アナログアプローチの場合はこのような考え方になりますが、カテゴリーアプローチの場合、必ずしも試験データがあるとは限りません。この記載ですと、類似物質の探索方法の重要な点を規定してしまうため、「類似性のある物質を探索」のように修文が必要です。

・2段落目「推定値を定める」について、データギャップの穴埋めの内容が定量とは限らないため（例：変異原性）「値」を削除しました。

・3段落目「高生産量化学物質のスクリーニングレベル」について、OECDプログラム（SIDSプログラム）で加盟国合意の方法で実施したことが分かるように記載した方が良いと思います。

・5段落目「対象となる毒性としては、…」は、6段落目「本手引きは、…」の下の方が良いのではないのでしょうか？

【澤田委員】

・何の推定値か、例えがあったほうがわかりやすいと思いました。「毒性データなどの」などでしょうか。

・最後の段落の2文について、だれが従うこととするのか、主語がないように思いました。

【松本委員】

・p.8「高生産量化学物質」脚注について「・輸入」を追記してはいかがでしょうか。

・p.9 下線部「対象となる毒性としては、遺伝毒性及び反復投与毒性が考えられる」について、農薬の評価では急性毒性も対象かと思いますが、急性毒性のリードアクロスはスコープ外でしょうか。

【山田委員】

・図1はシンプルで概念的にはわかりやすいですが、説明文とは少し一致していないところがあり、改善の余地がありそうです。手引き全体を短くする必要があるなら、2パラグラフの説明を簡略化することも検討したほうがよいかもしれません。

・予測には定性的（陽性/陰性）と定量的（NOAELなど）があることにもこの段階で触れておいてよいかと思います。

【竹内委員】

・図1のグループ化のところに「参照物質」という言葉は入れた方が良くと思う。

【吉成委員】

・図1の最後の「リードアクロス」の説明文ですが、「類似物質」ではなく「参照物質」ではないでしょうか。

【事務局より】

・ご意見を踏まえ本文に反映できる範囲で修正を入れました。

・混合物についてはどのような記載をどこに追加するとよろしいでしょうか。

・高生産量化学物質のスクリーニングレベルについては、注釈記載でよろしいでしょうか。

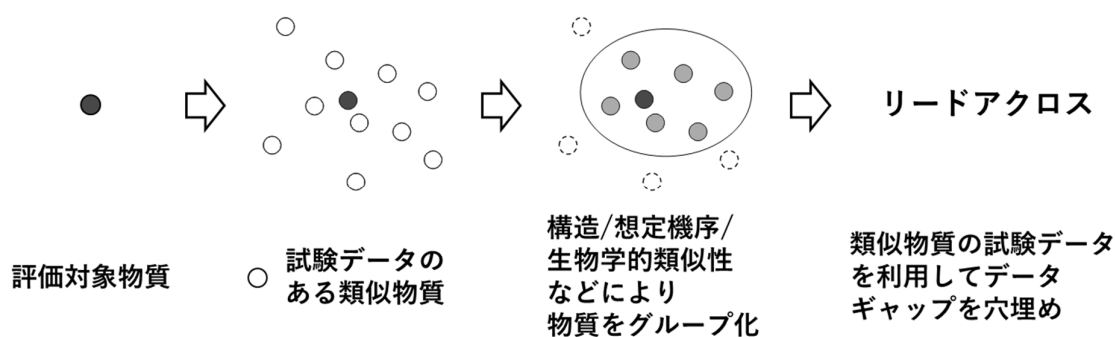
・6段落目と最後の7段落目は食品安全委員会での活用を想定して続けて記載しております。

・図1につきましては、本文に合わせて「参照物質」に修正したものを作成いたします。

1 第3 基本的な考え方

2 リードアクロスは、評価対象物質に対して、類似物質の既存の毒性データに基づ
3 いてデータギャップの補完を行う方法であり、毒性データが不足する化学物質の安
4 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。

5 リードアクロスの概要は、図1のとおりである。評価対象物質にデータギャップ
6 があると判明した場合、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、
7 データギャップに相当する試験データのある類似性のある物質を探索・特定する。
8 次に、仮説に基づく類似物質の正当性を確認し、類似物質の中から、評価対象物質
9 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として選択し、グルー
10 プ化する。なお、ごく少数（評価対象物質と1~2種類の参照物質）を用いるグルー
11 プ化するアナログアプローチと、より広範な類似物質群をグループ化し、そこで特
12 性に共通性又は一定の明らかな傾向がある場合に使用するカテゴリーアプローチが
13 ある。その後、参照物質の試験データを参照して評価対象物質の毒性データ等の推
14 定値を定めることで、データギャップを穴埋めする。



16 図1 リードアクロスの概要

17
18
19 リードアクロスは、高生産量化学物質³のスクリーニングレベルでの評価等に対し
20 て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、
21 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
22 ては、本手法の鍵となる類似物質の同定やグルーピングはケースバイケースであり、
23 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
24 い評価手法 (NAMs ⁴) 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
25 にも貢献すると考えられている。

26 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
27 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。

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 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 想定される。

8 対象となる毒性としては、遺伝毒性及び反復投与毒性が考えられる。また、反復
9 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場
10 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
11 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
12 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。

13 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、
14 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
15 価対象物質の範囲は広く、化学的に多様であることから、評価対象物質の性質、評
16 価の目的、利用可能な適用試験等に留意する必要がある。

17 実際の食品健康影響評価におけるリードアクロスを活用することの妥当性
18 について当たっては、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の専門
19 家の意見に従うこととする。また、リードアクロスの実施及び予測結果の判定に必
20 要な生物学、物理化学、毒性学、情報化学等の専門知識を要する判断については、
21 各分野の専門家の意見に従うこととする。

22 「第4 リードアクロスを実施するための前提理解」について

23 【事務局より】

提案書の「4.1. リードアクロスを実施するための前提条件・前提理解」を基に記載しており
ます。第36回WGで示した章立てイメージでは「前提条件」としていましたが、「前提理解」
に変更しております。ご確認をお願いします。また、「リードアクロス評価の継続不可とする
場合の例」はステップ0に記載をまとめています。

【小島委員】

・前提理解でなく、単に「前提」でいかがでしょうか。

【安部委員】

・条件として満たすべきというよりも、知っておくべき内容ですので「前提理解」でよいかと
思います。

【猪飼委員】

・「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」といった位置づけを一文添え
ると、章タイトルと役割の対応がより明瞭になるのではないのでしょうか。

「1. 実務的側面」について

【赤堀委員】

・NAMsに *in silico* も包含されるため、「*in silico* やその他に利用する NAMs」としては。
・実務的側面の最後の2段落、追加データの要求可否とアクセスできるデータの範囲については、本文書への記載について確認が必要と考えます。

【山田委員】

・現状では、“幅広い”専門性や、専門家による“高度な判断”が求められるといった旨が含まれてもよいかと思えます。
・「問題の定式化」は後ろの手順の項で使われているので、ここでは“事前に定めておく”などの表現に置き替えることは可能かと思えます。

「2. 技術的側面」について

【小島委員】

・2段落目の文章がやや難解です。
・評価対象物質の作用機構はよいのですが、AOPはストレッサーが対象であり、特定の物質を対象としておりません。AOPの記載を抜いてはいかがでしょうか。

【事務局より】

・食品安全委員会では「前提」が用いられていましたので、「前提」に修正しました。
・「2. 技術的側面」の記載については修正案をいただければ幸いです。

1 第4 リードアクロスを実施するための前提理解

2 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。

3 1. 実務的側面

4 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（化学、生化学、毒性
5 学）や高度な判断が必要である。さらに、従来の実験データに基づく評価以上の工程・
6 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。
7 そのため、従来の評価以上の労力・専門性を要する場合は多いと想定され（特に複雑
8 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
9 である。

10 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
11 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
12 断することが必要である。

13 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
14 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、「問題の定式化」に定め
15 る必要がある。

16 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
17 明らかにしておくが必要である。その可否に応じて、リードアクロスに関わる意
18 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。

19 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
20 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。

1 **2. 技術的側面**

2 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
3 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
4 ことでその正当性を説明する必要がある。

5 リードアクロスでは、様々な側面からの類似性を示すことが必要となるが、その際、
6 リードアクロスによる類推を行うエンドポイント以外の関連性があるエンドポイン
7 トにおける一貫性は、類似性の橋渡しをする重要なデータ（Bridging data）であると
8 の認識が必要である。

9 類似性の説明のひとつとして、評価対象物質の作用機序（Mode of Action : MOA）
10 や有害性転帰経路（Adverse Outcome Pathway : AOP）（以下「MOA/AOP」という。）
11 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
12 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
13 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。
14 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
15 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。

16 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
17 くなることを認識する必要があるとしておく。また、有害性がないことを示す場合、
18 有害性がある場合に比べより多くの証拠が必要になる。

19
20

「第5 リードアクロスの実施手順に含めるべき標準的要素」について

【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。表1
についてもご確認をお願いします。

【山田委員】

・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。

【吉成委員】

・表1の「標的物質」は「評価対象物質」に統一しておいた方が良いと思います。「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、なるだけ各ステップでの軽重の判断を勧
めてはどうか。

【事務局より】

- ・「標的物質」を「評価対象物質」に記載を統一することについて、第6のステップ1に「標的物質（評価対象物質、その代謝物など）」との記載がありますが、「評価対象物質（代謝物を含む）」と記載し、すべて「評価対象物質」に統一してよろしいでしょうか。
- ・「類似物質の評価」の後の「類似物質」を「参照物質」に修正いたします。
- ・第5と第6の用語統一にあたり、第6で示す各ステップの名称（タイトル）に合わせることでよろしいでしょうか。表1と図2を各ステップの名称に合わせるようにいたします。なお、ステップ3は「類似物質の評価」と「類似性評価」とどちらが良いでしょうか。

1 第5 実施手順に含めるべき標準的要素

2 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
3 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。

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
5 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
6 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
7 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
8 る。

9

10

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
問題の定式化*	<ul style="list-style-type: none"> ＜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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
標的評価対象物質／参照物質	<ul style="list-style-type: none"> □ 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、logKow）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、（特に被験物質についての）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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
類似物質の特定	<ul style="list-style-type: none"> □ 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に関する以下の項目を説明する <ul style="list-style-type: none"> ・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） 	<ul style="list-style-type: none"> ・類似物質の特定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
類似物質	<ul style="list-style-type: none"> □ 以下に関して明確な説明がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・リードアクロスに含める類似物質（参

性の評価	<ul style="list-style-type: none"> 類似性物質の評価に用いる項目（例：構造類似性、生物活性類似性、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 <input type="checkbox"/> 類似性に関する正当化	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
データマトリクス	<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 類似性評価に必要な情報（情報入手性含む）を含める <input type="checkbox"/> リードアクロスに使用されるデータ	<ul style="list-style-type: none"> 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
データギャップの補完	<input type="checkbox"/> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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
不確実性評価	<input type="checkbox"/> 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	<ul style="list-style-type: none"> リードアクロスによる類推結果の受入れ判断に必要
評価結果の文書化	<input type="checkbox"/> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<input type="checkbox"/> リードアクロスの仮説（なぜ 類似参照物質 の結果に基づき予測が行えるのか）について説明する <input type="checkbox"/> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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

※：EFSA ガイダンス（2025）では0.1%以上の不純物との記載がある。

1
2
3

<p>「第6 リードアクロスの実施手順」について</p> <p>【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。図表についてもご確認をお願いします。</p> <p>【山田委員】 ・ステップ2の①（ア）「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。 ・全体として難解な個所が多いと思われます。できるだけその個所を聴取して、わかりやすい表現になるよう、一つずつ改善していくことが求められます。 ・理解向上のために説明を短くし、詳細なチェック項目は、後ろに補足資料として含めるという考え方もありえると思います。</p> <p>【小島委員】 ・第5との用語の統一（同上） ・「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？</p> <p>【猪飼委員】 ・読みやすくて良いと思います。図表にも修正意見ありません。</p> <p>【松本委員】 ・ステップ1「代謝の類似性等」について「ばく露経路に応じた代謝の類似性等」としてはいかがでしょうか。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</p>
--

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。)

- ・ステップ2の①(ア)「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。

【赤堀委員】

- ・ステップ2の①の本文後半が分かりにくかったため、修正してみました。

【小野委員】

- ・用語集に合わせるということで良いと思います。
- ・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)「UBCB」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ようになっていて矛盾するように思います。
- ・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。
- ・ステップ5の下線部「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」について、図2にループを入れたほうが良い。

【澤田委員】

- ・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かと思いました。
- ・ステップ3の③「サブカテゴリー化」とはなにか、わかりませんでした。

【竹内委員】

- ・図2にある繰り返しの意図しているであろう矢印は、ステップ1~3を囲う枠などにして、必要に応じて繰り返すと記載した方がわかりやすいのではないかと。
- また、文書ではステップ2とステップ3を繰り返すとあるが、ステップ1も場合によっては繰り返すだろうから、その辺もどこかに記載があった方が良いかもしれない。(ステップ1を繰り返すという直接的な文言はなかったように思える。)

【吉成委員】

- ・図2「NAM」という表現があります。「NAMs」と統一したほうがよい。
- ・図2「評価対象物質の特性化[標的物質の決定]」が分かりにくいです。決定なのか、特徴づけなのか。また、「評価対象物質」と「標的物質」は同じものですが、語句を使い分けているのがまぎらわしいです。
- ・図2「ソース物質」という表現があります。「参照物質」に統一したほうがよい。
- ・ステップ2の①「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」のようなものなのでしょうか。
- ・ステップ4の「類似物質」は「参照物質」か。

【事務局より】

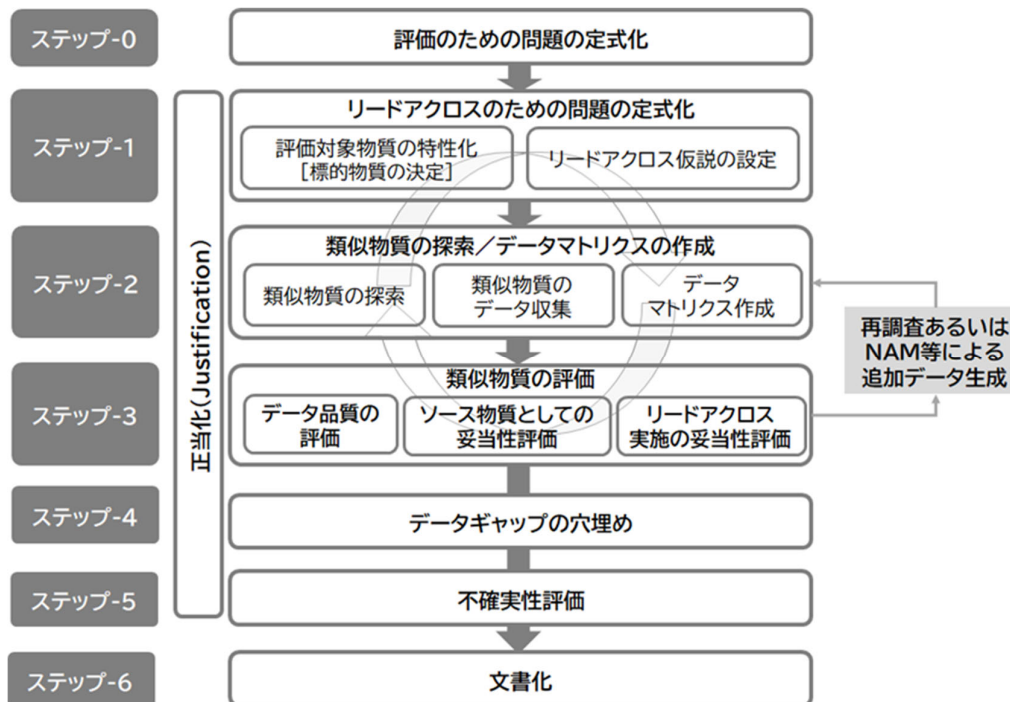
- ・今回は委員ごとの記載としておりますが、次回WGではステップごとに記載いたします。
- ・図2につきましては、ご指摘を踏まえて修正いたします。

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



5

6

図2 リードアクロスの実施手順の概要

7

8 2. 各ステップの説明

9 リードアクロスの実施手順は、以下の7つの段階に分けられる。

10 ステップ0：評価のための問題の定式化

11 ステップ1：リードアクロスのための問題の定式化

12 ステップ2：類似物質の特定

13 ステップ3：類似物質の評価

14 ステップ4：データギャップの補完

15 ステップ5：不確実性評価

16 ステップ6：評価結果の文書化

17

18 (1) ステップ0：評価のための問題の定式化

19 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。

20

21

22

23

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

1 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
3 ② 類推するエンドポイントの説明及びリードアクロスを実施する情報品質
4 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
5 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）を明確にする。

6
7 ③ 受入れ可能な不確実性
8 現段階で定量的な不確実性評価は困難であるため、表2に示す低中高の半定量的
9 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：
10 MOE）をランク付けする。

11
12 表2 不確実性の半定量的分類

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、類似性の正当化に関して、一定の不確かさはあるが、受入れ可能である場合
高	不確実性が高い	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場合

13
14 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
15 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
16 アクロス評価の検討継続を中止する。

- 17 ・ 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
18 毒性学的データがある類似参照物質がない等）
- 19 ・ 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
20 け入れられない（と想定される）場合
- 21 ・ 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

22
23 (2) ステップ1：リードアクロスのための問題の定式化

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

26 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
27 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
28 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、
29 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

1 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
2 謝物を含むなど)を決定し、その構造や~~メカニズム~~(MOA/AOP)といった特徴を
3 把握する。

4 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
5 トに基づき~~標的評価対象~~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
6 ので、何に注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
7 の探索方法の根拠を示すものである。作用機序、官能基の反応性、ばく露経路に応
8 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
9 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
10 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
11 情報に基づき最終化する。

13 (3) ステップ2：類似物質の特定

14 ① 類似物質の探索

15 ステップ1で整理した~~標的評価対象~~物質の構造的特徴(例：主要な化学骨格、官
16 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
17 や生物活性を手掛かりに、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
18 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」
19 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。

20
21 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
22 物質を特定する必要がある。

- 23 ・ 構造・化学的類似性
- 24 ・ 製造工程の類似性
- 25 ・ 物理化学的性状の類似性
- 26 ・ トキシコキネティクスの類似性
- 27 ・ ~~メカニズム~~(MOA/AOP)の類似性
- 28 ・ 代謝物や変化物の類似性
- 29 ・ 毒性学的類似性

30 (ア) 構造・化学的類似性を用いる場合

- 31
32 ・ 反復投与毒性や生殖発生毒性のような、メカニズム等の事前知見が得られない
33 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
34 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
35 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
36 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
37 ケースでの判断が必要となる。
- 38 ・ 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
39 は、官能基からスタートすることが有用な場合がある。

1 ・ 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
2 (Molecular Initiating Event : MIE) や主要なイベント (Key Event : KE)
3 に關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
4 ール環等がある。

5 (イ) 警告構造アラートを活用する場合

6 ・ 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、
7 ToxTree、Derek Nexus) の警告構造アラート等を用いて、標的評価対象物質に
8 ある警告構造アラートを含む類似物質を選択する。

9 ・ 類似物質の選択に際して、標的評価対象物質にない毒性を減弱させる構造を有
10 する物質は基本的に選択しない。

11 (ウ) 製造工程を用いる場合

12 ・ 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
13 物質 (Substance of Unknown or Variable composition, Complex reaction
14 products or Biological materials : UVCB) の場合、組成、物質特性の範囲 (例：
15 炭素範囲、沸点の範囲等)、製造方法等を明らかにする。

16 (エ) 物理化学的性状を用いる場合

17 ・ 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
18 値も考慮する。

19 (オ) 代謝物・代謝経路を用いる場合

20 ・ 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、
21 代謝経路を含めて予測できるものが望ましい。

22 (カ) 生物活性に基づく MOA/AOP の類似性を用いる場合

23 ・ *In silico* や *in vitro* 試験等で取得されたメカニズムに關連するデータも利用で
24 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より、
25 構造や代謝に關する情報で絞込みをした上で *in vitro* 試験等のデータでさらに
26 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告⁵され
27 ている。

28

29 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
30 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
31 QSAR Toolbox、AMBIT、GenRA 等)。評価目的に応じて適したデータベースが異
32 なる場合もあることから、適宜、適切に選定する。

33 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~~安全サイ
34 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
35 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
36 めることができる。

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

1 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
2 調査を行う。

3 **標的評価対象**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
4 物質も積極的に収集する。上記2つの物質群を比較・分析することで、毒性発現に
5 寄与する構造的特徴や作用機序をより明確に特定し、予測の精度と信頼性を向上さ
6 せられる可能性がある。

7 8 ② 類似物質のデータ収集／データマトリクスの作成

9 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1に示す項
10 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。評価目的に照
11 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。情報収集をする際
12 は、一貫した方法に基づき実施することが重要となる。実験データがない場合、
13 (Q)SARの結果も参考となる。これらは、次の「ステップ4：類似物質の評価」にお
14 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るた
15 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報
16 (Klimisch コード等)を加える。

17 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4：
18 類似物質の評価」に供する物質を決定する。

19 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。

- 21 ・ 類似物質の特定方針
- 22 ・ 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
23 的（例：構造類似物質の特定、有害性情報の収集）
- 24 ・ 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）
- 25 ・ 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
26 む）（包含基準に**標的評価対象**物質が含まれることは確認すべきである）
- 27 ・ 検索時にヒットした物質及び数
- 28 ・ 「ステップ3：類似物質の評価」に供する物質

29 30 (4) ステップ3：類似物質の評価

31 ステップ2で特定した類似物質の情報を評価し、**標的評価対象**物質のリードアク
32 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
33 する。

34 35 ① データ品質の評価

36 実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
37 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。
38 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
39 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

1 質を満たす物質のみが参照物質となり得る。なお、この品質を満たない場合でも、
2 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」として正当性の説明
3 に利用できる。

4 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
5 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
6 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。

7 評価の参考となる情報として、(Q)SAR の場合には OECD (Q)SAR Assessment
8 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*
9 *vitro*に関するガイダンス (Guidance Document on Good In Vitro Method Practices
10 (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
11 成した「Validation, Qualification, and Regulatory Acceptance of New Approach
12 Methodologies」⁸も参考になる。

13 14 ② 参照物質としての妥当性評価

15 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、**標的評価対**
16 **象物質**との共通性・一貫性を、カテゴリーアプローチの場合には、**標的評価対象**物
17 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
18 向の）一貫性を確認する。

19 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：
20 構造、化学的特性、物理化学的性状、MOA/AOP、代謝物・変換物、トキシコキネ
21 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
22 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
23 を行う。類似性評価のチェックリストは、表3のとおりである。

24 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
25 数）、評価対象とする類似物質及び**標的評価対象物質**について共通の方法で算出し
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 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
31 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。

32
33 表3 類似性評価のチェックリスト

チェックリスト

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 (2018) Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP), OECD Series on Testing and Assessment, No. 286.

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

構造的・化学的類似性	<input type="checkbox"/> 共通の官能基または部分構造があるか？ <input type="checkbox"/> 標的評価対象物質にない、評価対象エンドポイントに影響する構造があるか？ <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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一定の変化があるか？ <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 共通の MOA があるか？ <input type="checkbox"/> AOP の場合、MIE/KE に類似あるいは一定の変化があるか？ <input type="checkbox"/> 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/変化物	<input type="checkbox"/> 共通あるいは類似した代謝物を生成するか？ <input type="checkbox"/> 標的評価対象物質が生成しない代謝物を生成するか？ <input type="checkbox"/> 代謝経路が類似しているか？ <input type="checkbox"/> 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/動態	<input type="checkbox"/> 標的臓器が同じか？ <input type="checkbox"/> 吸収、排せつの挙動が類似しているか？ <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 含有される化学物質の特性が類似していると言えるか？

1

2

③ リードアクロス実施に関する妥当性評価

3

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ある。

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

(5) ステップ4：データギャップの補完

15

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、以下がある。

16

17

・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

- 1 ・類似性に基づく最近傍値
- 2 ・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

3
4 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」
5 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
6 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埋
7 めの際に調整係数を使用できるものとする。

8 9 (6) ステップ 5：不確実性評価

10 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
11 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
12 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
13 を明らかにしたうえで、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。

14 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
15 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
16 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 2
17 (「不確実性評価の観点、質問のまとめ」を参照) に示した。

18 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
19 論し、次のステップに進む。

20 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
21 しいデータを作成した場合は「類似物質の評価」からの工程を再度実行し、不確実
22 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
23 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。

24 不確実性に関する留意点を以下に示す。

- 25 ・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
26 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。
- 27 ・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、
28 不確実性が増す。
- 29 ・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
30 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
31 いことが、生殖毒性がないことを示すわけではない)。
- 32 ・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
33 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
34 する。
- 35

36 37 (7) ステップ 6：評価結果の文書化

38 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
39 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

1 資料2に示した。

2 なお、「ステップ3：類似物質の特定」で~~行った~~データマトリクスにおける類
3 似物質が多い場合、理解しやすさの観点から、最終的なリードアクロスに用いる参
4 照物質と**標的評価対象**物質のみを抜き出したデータマトリクスを作成する。

5

6

「第7 実施手順の見直し」について

【事務局より】

本手引きの改定について、(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。

【小島委員】

・了解しました。両文書内の用語の統一をお願いします。

7 第7 実施手順の見直し

8 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
9 を踏まえ、必要に応じて本文書を改定する。

10

データマトリクスのテンプレート例

項目		標的評価対象物質	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	空気中、水溶液中(pH)、光 [実測か予測か][方法][信頼性]	空気中、水溶液中(pH)、光 [実測か予測か][方法][信頼性]	空気中、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、プロトコー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、分かり易く整理する。

1

< 添付資料 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	/	<ul style="list-style-type: none"> 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
標的評価対象物質	適切な識別ができていますか		<ul style="list-style-type: none"> 標的評価対象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		<ul style="list-style-type: none"> 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		<ul style="list-style-type: none"> 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？）		<ul style="list-style-type: none"> 類推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			<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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、類推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(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					
(2) 代謝	データの品質・入手性		<ul style="list-style-type: none"> 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、類推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					
(3) 物理化学的性状	データの品質・入手性		<ul style="list-style-type: none"> 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、類推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					
(4) 吸収、分布、排せつ／動態	データの品質・入手性		<ul style="list-style-type: none"> 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、類推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 活性	MOA/AOP の情 報の確からしさ		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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？ 			
		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 /カテコリムハ-) での一貫性							
相違に関する説 明							
(6) 毒性学的 プロファイ ル	データの品質・ 入手性		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、類推を行う上でど 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 (類似物 質及び参照物質 /カテコリムハ-) での一貫性						
	相違に関する説 明						
	類似性に関する全体としての評 価		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、参照物質を類推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(類推を可能とする説明)に対する充足度		<ul style="list-style-type: none"> 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する上で十分な仮説となっているか？(仮説に含まれる情報の例：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を十分に支持しているか？ 			
データギャップの穴埋め方法		<ul style="list-style-type: none"> 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？ 標的評価対象物質と参照物質は、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		<ul style="list-style-type: none"> 複数物質のデータがある場合、同じ毒性を示す一貫性が示されているか？ 既知のメカニズムがある毒性エンドポイントを類推する場合、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		<ul style="list-style-type: none"> 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		<ul style="list-style-type: none"> 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		<ul style="list-style-type: none"> 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		<ul style="list-style-type: none"> 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