

食品健康影響評価におけるリードアクロスの活用について

1. 背景

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループにおいては、平成29年7月、代表的な*in silico* 評価方法である(Q)SAR及びリードアクロスについて、現状と食品健康影響評価への活用に向けた課題、今後の取組の方向性を報告書として整理し、第659回食品安全委員会で報告した。

食品安全委員会においては、同報告書内の提言内容も踏まえ、国内外の情報収集、食品健康影響評価での活用場面を想定した適用試験等を通じた知見の蓄積に取り組んできたところ。

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）された。さらに、データベースやツールの開発、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。

今般、このような国際動向及びこれまでに蓄積した科学的知見も踏まえ、化学物質に係る食品健康影響評価にリードアクロスの予測結果を活用するための前提条件や標準的要素を整理し、評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定めることとする。

2. 文書策定にあたっての考え方

これまでの取組の成果や海外におけるガイダンス類での規定等も踏まえ、「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（案）」（資料2）を以下の考え方に基づき整理した。文書は評価技術企画ワーキンググループにおいてとりまとめ、食品安全委員会に報告し、公表する。

- （1）本文書は、食品健康影響評価においてリードアクロスを活用する場合に、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）及び事務局が行う作業の標準的な実施手順と留意点を整理したもので、ガイダンス的位置づけ。
- （2）食品健康影響評価において、リードアクロスを活用することの妥当性については、食品健康影響評価を行う化学物質の性質、評価の目的、利用可能な適用試験等に留意し、専門調査会及びワーキンググループにおいて判断する。
- （3）リードアクロスを活用した予測の実施及び予測結果の判定に必要な専門知識を要する判断については、各分野の専門家に従うこととする。なお、本手法の実施及びその結果の評価には、幅広い専門性（化学、生化学、毒性学）を要し、従来の実験データに基づく評価以上の工程・専門性（化学構造、*in silico*、利用するNAMsに関する専門性等）を含む。

3. 想定される活用場面及び対象とする毒性

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、標品の入手が容易でなく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、多数の化学物質が存在する場合や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。

以上を踏まえ、食品健康影響評価においてリードアクロスを活用する場面として、以下が挙げられる。

- ・ 農薬の代謝物・分解物の毒性評価
- ・ 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毒性評価
- ・ 毒性情報の限られている汚染物質の毒性評価

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、反復投与、生殖発生など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合に、(Q)SAR 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。

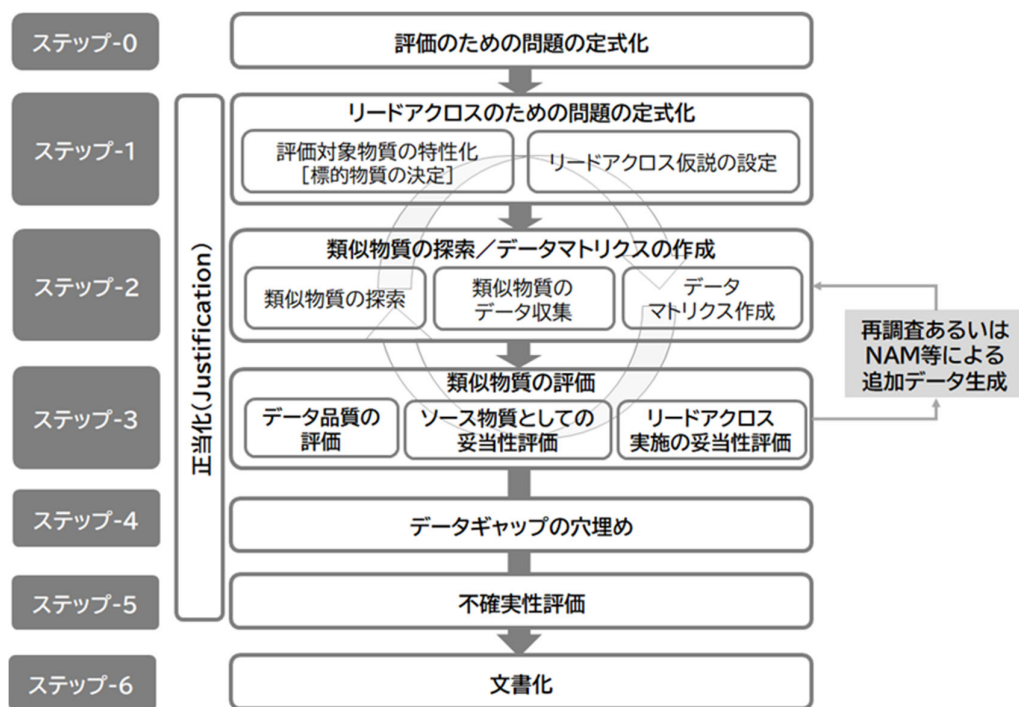
4. リードアクロスの実施手順

まず、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、その信頼性評価は専門家判断への依存度が高いことが課題として挙げられる。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。（標準的要素は資料2の表2を参照）

リードアクロスの実施手順は、以下の7つのステップに分けられる。

- 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：類似物質の特定
- ステップ3：類似物質の評価
- ステップ4：データギャップの補完
- ステップ5：不確実性評価
- ステップ6：評価結果の文書化



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と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明らかにしておくことが必要である。

リードアクロスに関する評価の各段階において、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は不可とする場合もある点を念頭におく。

- 適切な類似物質／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

不確実性評価では、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、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。

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レベルで記載することが望ましい。（リードアクロスの報告テンプレートは別紙2の添付資料2を参照）

以上