

(別添) 食品健康影響評価にリードアクロスを活用する際の考え方の提案

序文

本提案文書は、食品健康影響評価にリードアクロスを活用する際の考え方について、現状を踏まえて整理を行い、今後のこの手法の導入に向けた検討に資することを目的としている。

食品関連化学物質のリスク評価においては、対象となる化学物質の有害性が毒性試験を実施して得られたデータを用いて評価され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、多数の評価対象物質が存在する場合には、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は、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っており、実験動物を用いた毒性試験の段階的な削減は避けて通れない状況となっている。

このような背景において、リードアクロスは、毒性データが不足する評価対象物質に対して、類似の物質の既存の毒性データに基づ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。リードアクロスはこれまで高生産量化学物質の評価などで有効活用されてきたが、食品関連化学物質への応用には運用上の課題も指摘されている。一方で、近年では新しいアプローチ手法（NAM）を活用した信頼性向上の研究が進められている。

海外では、経済協力開発機構（OECD）においてグルーピングガイダンスの改訂作業が進められており、欧州食品安全機関（EFSA）もリードアクロスのガイダンスを 2025 年夏までに取りまとめるとされている。このような海外での実績やガイダンスの整備を受け、本邦の食品関連化学物質のリスク評価においても、一貫性を持ったリードアクロスの活用の検討を行う環境が整いつつある。

本文書では、これらの状況を踏まえ、リードアクロスに関する国際ガイダンスの内容、食品健康影響評価においてリードアクロスを適用可能な範囲とその実施手順、さらに適用に際しての注意点を整理した。具体的には、リードアクロスを実施するための前提条件や標準的な要素、そして評価のための問題の定式化から結果の文書化に至る実施手順（ステップ 0～6）を提案している。

本提案文書が、今後の食品健康影響評価におけるリードアクロスの検討をより実地的なものとし、関連する評価指針の改定や新規策定に貢献するとともに、動物実験の削減と食品関連物質の評価の効率化・高度化に資することを期待する。

目次

1. 背景

1-1. リードアクロスの概要

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

2. 既存のガイダンス

2-1. OECD のグルーピングガイダンス

2-2. EFSA のリードアクロスガイダンス

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

3-1. 食品安全委員会での法的位置づけ

3-2. 食品健康影響評価における適用範囲

4. 食品安全影響評価におけるリードアクロスの実施に関する提案

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

4-2. リードアクロス手順に含めるべき標準的要素

4-3. 本文書で採用するリードアクロス実施手順

4-4. 各ステップの説明

ステップ0：評価のための問題の定式化

ステップ1：リードアクロスに関する問題の定式化

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：データギャップの穴埋め

ステップ5：リードアクロスの正当化（Justification）/不確実性評価

ステップ6：リードアクロス結果の文書化

5. 用語集

添付資料1：データマトリクスのテンプレート例

添付資料2：リードアクロスの不確実性評価項目と不確実性に関する質問

添付資料3：リードアクロス結果の報告テンプレート

1. 背景

1-1. リードアクロスの概要

リードアクロスは、評価対象物質に対して、類似の物質の既存の毒性データに基づ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。

具体的なリードアクロスの手順は以下の通りである。評価対象物質にデータギャップ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する。不足（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・特定する。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する（グループ化）。ごく少数（評価対象物質と 1～2 種類の参照物質など）をグルー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、そこで特性に明らかな傾向がある場合に使用するカテゴリアプローチがある。その後、参照物質の試験データを参照して評価対象物質の推定値を定めることで、データギャップを穴埋めする（図 1-1）。

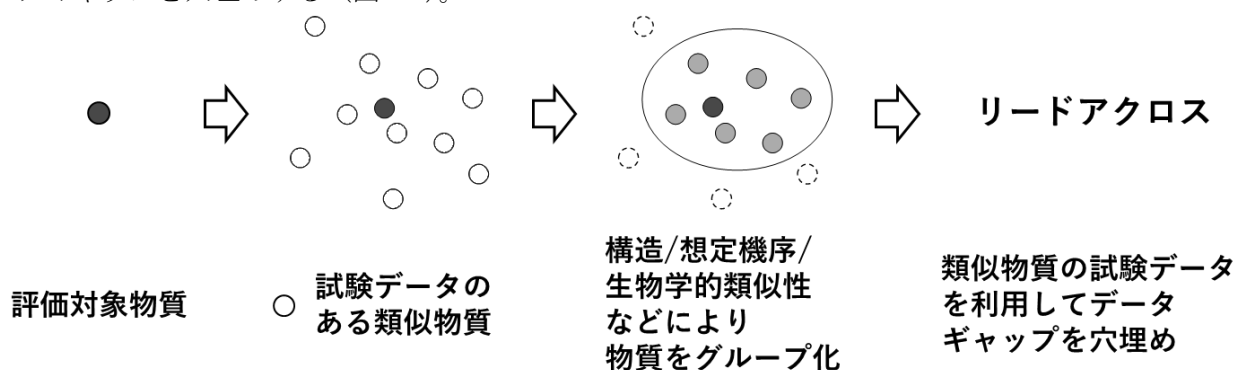


図 1 リードアクロスの概要

リードアクロスは高生産量化学物質のスクリーニングレベルでの評価などに対して有効に活用されてきた。食品関連化学物質の毒性を予測する技術としてもその応用が期待されるものの、実際のリスク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挙げられる。近年では新しいアプローチ手法（New Approach Method; NAM¹）を活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。海外の行政機関では、リードアクロスのガイダンスの作成や改訂作業が精力的に進められており、海外での実績やガイダンスの整備を受け、本邦の食品関連化学物質のリスク評価において、一貫性を持ったリードアクロスの活用の検討を行う環境が整いつつある。

1-2. 食品健康影響評価でのリードアクロスの必要性和国際動向

¹ 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、または組み合わせと定義され、*in silico*, *in chemico*, *in vitro* アプローチを含む（US EPA, Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program, 2018; ECHA, New Approach Methodologies in Regulatory Science, 2016 より）。

食品関連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が評価される。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、食品用器具・容器包装物質のポジティブリスト化に伴う既存化学物質のように評価対象物質が多数ある場合等には、従来の毒性データを得るために必要なリソースの制限や実行可能性の制限があることから、新たな評価アプローチの導入が必要である。また、国際動向を見渡すと、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。

食品健康影響評価にリードアクロスを導入するに当たっては、手法や留意点を明確化し、一貫的な運用が可能となるようにガイダンスを整備することが望ましい。欧州食品安全機関（EFSA）は、リードアクロスのガイダンスを 2025 年までに取りまとめる予定で、経済協力開発機構（OECD）においてもグルーピングガイダンスの改訂作業が進んでいる。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活用を検討する環境は整ってきている。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。したがって、海外でのリードアクロスをを用いた評価結果の国内での受入検討から着手し、国内で自らリードアクロスを実践して評価を行う体制を段階的に構築していくことが望ましい。また、リードアクロスの正当性を強化するための NAM の開発とその利用方法の検討は必須と考えられており、海外の評価機関では NAM の開発と利用のロードマップがすでに作成されている。

本文書では、リードアクロスに関する国際ガイダンス、食品健康影響評価においてリードアクロスを適用可能な範囲とその手法、さらに適用に際しての注意点を整理した。

2. 既存のガイダンス

2-1. OECD のグルーピングガイダンス

国際的によく知られたリードアクロスのガイダンスとして、OECD の *Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition*（2014）がある。本文書は、動物試験を削減しながら、化学物質の有害性評価の効率化を図るための OECD の取り組みの一環として作成された。2007 年の初版、2014 年の第 2 版では、OECD 化学物質共同評価プログラムで得られた経験と既存の事例をもとに、アナログアプローチとカテゴリーアプローチ、定量的および定性的なリードアクロス、AOP（Adverse Outcome Pathway、有害性発現経路）の概念、リードアクロスの正当化などについて、その考え方や留意点がまとめられている。アナログアプローチとは評価対象物質とごく少数（1～2 種類の参照物質など）によるリードアクロスで、カテゴリーアプローチはより広範な類似物質群をグループ化し、そこで特性に明らかな傾向がある場合に使用するリードアクロスである。

グルーピング法やカテゴリー評価は多くの場合、複雑かつケースバイケースの判断が必要である。最新の研究成果を取り入れることによりリードアクロスの課題を克服し行政受け入れ性をさらに向上させるため、OECD において、上記のグルーピングガイダンス第 2 版の改訂作業が進行している。2024 年 3 月、本ガイダンス第 3 版初案に対するコメント募集が行われ、本研究班からもコメントを提出した。OECD 関係者によると、第 3 版は 2025 年 7 月の承認を目指しているとのことである。

第 3 版では、依然としてグルーピング法はまだ発展途上であることを指摘しつつ、最新情報として、OECD の IATA（Integrated Approaches to Testing and Assessment、試験と評価のための統合的アプローチ）

事例研究プロジェクト（IATA Case studies Project）から得られた教訓に加え、動物試験代替を検討する SEURAT-1、EU-ToxRisk、化学物質リスク評価加速化（APCRA）といったプロジェクト、米国環境保護庁（US EPA）の Per- and Polyfluoroalkyl Substances（PFAS）に関する国家試験戦略など関連する取り組みにおける事例に基づき補強される予定である。EU の化学品規制 REACH において要求される情報取得で最も使用されている手法の一つがリードアクロスであり、第 3 版では REACH におけるリードアクロスの使用経験から得られた知見も追加される。また、グルーピングのための生物学的類似性の立証や作用機序の提供における、NAM 使用の有用性などについてもまとめられる予定である。具体的な NAM として、オミクス技術、ハイスループットスクリーニング（HTS、細胞内での表現型スクリーニング等）、ハイコンテンツアナリシス（HCA、細胞の画像解析技術）の他、(Q)SAR 等の NAM が挙げられる。さらに、リードアクロスを実施するための手順/報告様式の改定が検討されており、第 2 版には含まれていなかった、問題の定式化（Problem formulation）、データギャップの特定や不確実性評価が加わる予定である。特に、不確実性評価については、IATA Case studies Project にて提案された 2 種類の報告様式、欧州化学品庁（ECHA）の Read-Across Assessment Framework（RAAF）による評価要素、さらに Schultz et al. (2019)² によるリードアクロス実施における 12 種の不確実性に基づく質問票が例示される予定である。ただし、これらの不確実性評価は定性的あるいは低中高という半定量評価である。なお、代謝や分解さらにトキシコキネティクスを考慮するグループや、ナノ材料、UVCB（Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials、組成が不明または不定の化学物質、複雑な反応生成物及び生物材料）等のグループに関しても改定が予定されている。OECD ガイダンスの重要性は言うまでもないが、これは汎用性に主眼を置いている。一方で、リードアクロスを適用する目的や規制要件、どのようなアプローチが許容されるか否かは、各国の規制当局が規定するものであり、規制におけるリードアクロス結果の受け入れ促進のためには、個々の規制に即した個別の実践的なガイダンスの作成も重要である。特に、リードアクロスの実施者やリードアクロス結果の提出者と、その結果を評価する規制側のそれぞれの立場から参照できる内容である必要があり、その作成には関連分野の専門家が集結し、詳細に議論する必要がある。

2-2. EFSA のリードアクロスガイダンス

EFSA では、食品や飼料中の化学物質のリスク評価においてリードアクロスをどのように一貫的に適用していくか、EFSA での評価に焦点を当てたリードアクロスのガイダンス案「Draft guidance on the use of read across for chemical safety assessment in food and feed（EFSA, 2025）」を作成した。

EFSA のガイダンス案は、リードアクロスをデータギャップの穴埋めをする技術であり、有害性特定（Hazard Identification）するものと位置づけている。もともと EFSA では、以下に示すように様々な評価分野にリードアクロスの利用が言及されており、様々な評価目的に適用できる、柔軟かつ科学的根拠を提供する標準化されたワークフローとガイダンスが必要とされていた。

- Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment (EFSA PPR Panel, 2016)
- Genotoxicity assessment of chemical mixtures (EFSA SC, 2019)

² Schultz TW et al., (2019) Assessing uncertainty in read-across: Questions to evaluate toxicity predictions based on knowledge gained from case studies. Comp Toxicol., 9, 1-11.

- Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals (EFSA SC, 2019)
- Scientific guidance for the preparation of applications on smoke flavouring primary products (EFSA FAF Panel, 2021)
- Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: human and animal health (EFSA SC, 2021)
- Scientific guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods (EFSA FAF Panel, 2022)
- Guidance document on the impact of water treatment processes on residues of pesticides active substances or their metabolites in water abstracted for the production of drinking water (ECHA / EFSA, 2023).

EFSA ガイダンス案では、リードアクロスはリソースを要する可能性のある方法論であると説明されており、目的によっては TTC アプローチや(Q)SAR 利用が適していることもあるとされている。この点はリードアクロスを利用する前提として非常に重要であり、我が国ではどのような場合においてリードアクロスの実施を選択するかを明確にする必要がある。

In vitro や *in vivo* の試験法ガイドライン試験と同様、リードアクロスの実施手順に含めるべき要素を明らかにし、手順を標準化することを EFSA ガイダンス案では強調している。手順の標準化は、手順に関わる不確実性を削減できるだけでなく、評価において着目すべき点を明らかにできる意味でも、我が国におけるリードアクロスの手順を検討する上で有用な考え方と言える。

OECD ガイダンス改訂初案と同様、EFSA ガイダンス案においても、リードアクロスの信頼性を向上させるための NAM データの活用に関する記載が多くなされている。リードアクロスにおける NAM 活用の必要性については、評価目的や受入れ可能な不確実性に依存する。そのため、今後は、実際の評価において NAM データが求められる事例について把握していく必要があると考えられる。

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

3-1. 食品安全委員会での法的位置づけ

食品安全委員会では、物質の種類に応じて、食品健康影響評価指針を策定している。代替試験法の適用に関して、現段階ですでに明示されているものは「添加物に関する食品健康影響評価指針」があり、リードアクロスを含む *in silico* 手法や *in vitro* 手法を統合して評価を行う IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment、統合的アプローチによる健康影響評価) による代替試験法の活用を可能としている³。また、現在 OECD において農薬代謝物に対する TTC などの適用の検討が進められており、これを受け「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」にも代替試験法が盛り込まれると考えられる。

食品健康影響評価におけるリードアクロスの適用が可能もしくは必要な分野について、本文書の次項で整理することで、今後のリードアクロスの検討をより実地的なものとし、評価指針の改定や新規策定に貢献することを期待している。

³ <https://www.fsc.go.jp/hyouka/index.data/tenkabutu-hyouka-shishin.pdf>

3-2. 食品健康影響評価における適用範囲

食品安全委員会が実施する食品健康影響評価の中で、リードアクロスが適用可能もしくは必要な分野について検討した結果について以下に整理する。

食品安全委員会では、食品衛生法、農薬取締法などの法令のもとで、食品添加物、農薬、動物用医薬品、器具・容器包装物質、汚染物質などのリスク評価が実施されている。リスク評価を必要とする物質の範囲は広く、化学的に多様である。

個々の法規制では、汚染物質を除きリスク評価に必要な毒性データおよび曝露予測値の導出に必要な情報の取得はその製品を製造販売する事業者がその責任を負う。製品となる原体化合物そのものの以外の代謝物や分解物については、従来は一部の物質を除き毒性情報の提出は求められていないが、近年、国際的には、全ての代謝物や分解物についてリスク評価に基づく管理を行うべきであるという考え方が主流となってきた。しかし、ほとんどの代謝物や分解物については、標品の入手が難しく毒性試験の実施は困難であることから、毒性データとして実試験結果の代わりに(Q)SAR やリードアクロスを適用したリスク評価が求められている。

また、新規開発ではなく、すでに市場に出回っている化学物質や汚染物質のように、リスク評価に必要なデータの責任を負う特定の事業者が存在せず、毒性情報が不足する化学物質が数多くある。これらについて、国側が一定期間内にリスク評価を行う必要性が生じている。このようなシナリオ下では、試験にかかる経済的、また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を検討しなければならない。

このような国際的状況、行政的な要請および上記のリードアクロスの活用事例調査などを踏まえて、食品安全委員会が実施するリスク評価（食品健康影響評価）におけるリードアクロスの適用可能範囲として、

- ・ 農薬代謝物・分解物の毒性評価
- ・ 器具・容器包装化学物質のポジティブリスト化に伴う既存化学物質の毒性評価
- ・ 毒性情報の限られている汚染物質の毒性評価

などの場面が考えられる。対象となる毒性エンドポイントとして遺伝毒性および反復投与毒性が考えられる。

さらに、

- ・ *In silico* 変異原性評価結果の信頼性評価

においてもリードアクロスの考え方を適用することは重要であると考えられる。

農薬代謝物については、一つの農薬に対して、場合により 10 を超える代謝物があり、試験に必要な標品の入手自体が困難である。多くの農薬代謝物は親物質と互いに類似しており、親物質の試験データを用いたリードアクロスの適用により代謝物の毒性が親物質の毒性レベルとほぼ同等またはそれより弱いと判断出来れば、その結果をもとにその後のリスク評価を実施可能である。しかし、親物質より毒性が強い代謝物も存在するため、注意が必要である。グルーピングの基準を検討していく必要があると考えられる。

器具・容器包装化学物質のポジティブリスト化に伴い、市場に流通済みの約 2,000 物質について新たに毒性評価が必要になると想定される。器具からの溶出量によるカットオフをした上で、溶出量が多いと予測される物質は反復投与毒性を評価しなければならないが、毒性データがないすべての物質について

毒性試験を実施することは難しい。リードアクロスを用いて、類似した物質群を包括的に評価することが求められる。

食品汚染物質のリスク評価においては、データ取得の責任を負う特定の事業者は存在せず、食品安全委員会で独自に既存データを収集してリスク評価を行う必要がある。したがって、既存の毒性試験データが不足する物質に対してはリードアクロスを用いた評価のあり方について議論を進めておくことが望ましい。

いくつかの場面で導入が始まっている *in silico* 変異原性評価では、(Q)SAR の予測結果の信頼性評価が必要になる。実試験データがある類似物質を(Q)SAR が正しく予測できるか、局所的な予測性能を確認することは重要な評価項目のひとつである。その鍵となる類似物質の特定は、リードアクロスにおける類似物質の特定と共通する部分がある。いずれの場面も、リードアクロスを実施して評価資料を提出する事業者側と、その評価資料の提出を受け妥当性や受け入れ性を評価する行政側の双方に対応していく必要がある。

4. 食品安全影響評価におけるリードアクロスの実施に関する提案

既存のガイダンスの調査・分析を踏まえて、食品健康影響評価におけるリードアクロスの実施および評価に関して以下を提案する。

- リードアクロスを実施するための前提条件・前提理解
- リードアクロス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

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

<実務的側面>

- リードアクロスの実施あるいはその結果の評価は、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*、NAM 結果を扱う場合当該 NAM に関する専門性等）を含む。そのため、従来評価以上の労力・専門性を要するケースが多いと想定され（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、リードアクロス以外の手法（(Q)SAR、TTC アプローチ等）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「問題の定式化」に定める必要がある。
- 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。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。

リードアクロス評価の継続不可とする場合の例

- 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

- 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、当局に提出される企業データの利活用可否について明確にしておくことが必要である。

<技術的側面>

- リードアクロスを実施するための類似物質の特定方法についての画一的な方法はない。そのため、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、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である（Bridging data）との認識が必要である。
- 手順についてはケースバイケースの対応が必要となると考えられるため、柔軟性をもたせる必要があるが、得られる結果の不確実性を低減させるために、各手順に含めるべき標準的要素の順守が必要である（次項参照）。
- リードアクロスでは、一般的に、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しておく。
- 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。
- 類似性の説明のひとつとして、評価対象とするエンドポイントの MoA や AOP が既知の場合、生物学的類似性の説明に NAM を使用することは有用である。しかし、NAM 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の結論は受け入れられる（つまり、NAM を用いた評価が必須ではない）。
- 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。

4.2. リードアクロス手順に含めるべき標準的要素

リードアクロスを実施する実施手順は、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。一方、リードアクロスの不確実性を削減し、透明性を担保するために、リードアクロスの手順に含めるべき要素を明確にし、作業内容を標準化する必要がある。具体的な要素について、EFSA ガイダンス案を参考に、リードアクロスに含める手順に再構成するとともに、当該項目が必要と考えられる理由を加えたものを表 1 に提案する。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 (EFSA, 2025 を参考に作成)

段階	標準的要素	理由
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(評価により回答すべき質問含む) する □ 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
標的物質／参照物質	□ 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) 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	• 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。
類似物質の同定	□ 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同定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)	• 類似物質の同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。
類似性評価	□ 以下に関して明確な説明がある • 類似性評価に用いる項目 (例: 構造類似性、生物活性類似性、MoA 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類似物質 (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
データマトリクス	□ 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	• 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
データギャップの穴埋め*	□ 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
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結果の受け入れ判断に必要
リードアクロス結果の文書化	□ 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 (なぜ類似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。

*: EFSA ガイダンスに含まれていない内容

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

4-3. 本文書で採用するリードアクロス実施手順

本文書では、リードアクロスの構成要素を考慮しながら、OECD および EFSA のガイダンスをベースに、リードアクロスの実施手順を以下のステップに整理した（図 2）。

ステップ 0：評価のための問題の定式化

ステップ 1：リードアクロスに関する問題の定式化

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：データギャップの穴埋め

ステップ 5：リードアクロスの正当化（Justification）/不確実性評価

ステップ 6：リードアクロス結果の文書化

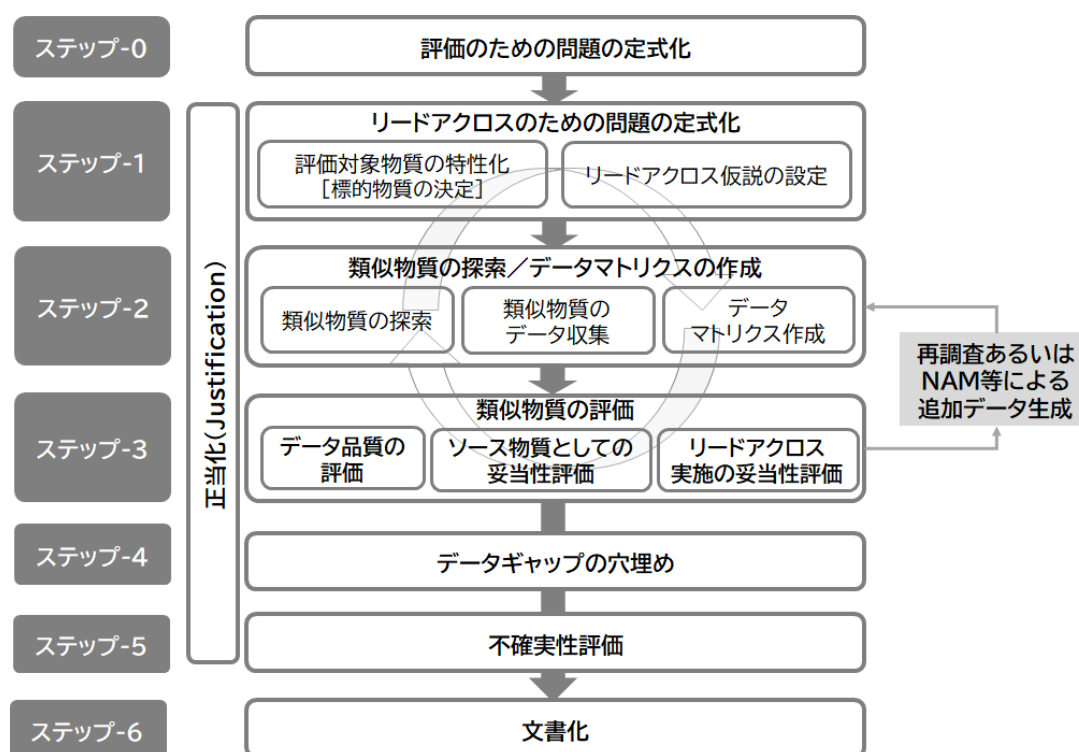


図 2 リードアクロスの実施手順概要

4-4. 各ステップの説明

ステップ 0：評価のための問題の定式化

問題の定式化は大きく 2 種類に分けられる。ひとつは、リードアクロス以前にそもそも必要とされている評価に関する問題の定式化（リードアクロスに依らない問題の定式化）であり、もうひとつは、リードアクロスに関する問題の定式化である。ステップ 0 では、前者を行う。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、評価結果がどのように利用されるのか（評価の目的含む）、なぜリードアクロスが必要なのかを含める。
- [2] 類推するエンドポイントの説明及びリードアクロスする情報品質：データギャップの穴埋めを行うエンドポイントや、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、リスク評価など）
- [3] 受入れ可能な不確実性：現段階で定量的な不確実性は困難であるため、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を明確にする。または受入れ可能なばく露マージン（MoE：Margin of Exposure）を明確にする。

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ない不確実性がない、または殆どない場合
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

- [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/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

ステップ 1：リードアクロスに関する問題の定式化

評価対象物質について情報を収集して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。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 予測結果なども利用できる。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、その構造やメカニズム（MoA/AOP）といった特徴を把握する。

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、代謝の類似性などが挙げられる。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を取る場合は、ここで一旦、カテゴリーについても構造的な特徴、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。

ステップ2：類似物質の特定

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。類似物質を特定する観点の例として、以下がある。

- ◆ 構造・化学的類似性
- ◆ 製造工程の類似性（特に UVCB の場合）
- ◆ 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
- ◆ メカニズム（MoA/AOP）の類似性
- ◆ 代謝物や変化物の類似性
- ◆ 毒性学的類似性

この特定方針に従って特定された物質を「類似物質⁴（参照物質の候補）」とする。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、繰り返しの可能性があるステップであり、特定方針を見直す場合がある。

類似物質を特定する際の留意点を以下に示す。

- ❑ 収載物質のタイプ、情報品質、検索アルゴリズム等の特性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 QSAR Toolbox、AMBIT、GenRA 等）。評価目的に応じて適したデータベースが異なる場合もあることから、適宜、適切に選定する。
- ❑ 上記に示した類似物質特定の複数の観点に基づいて類似物質を特定する必要がある。
- ❑ 評価目的に照らして受入れ可能と判断される場合は、類似性の差異が安全サイドに想定できる場合は、「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めることができる。
- ❑ 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調査を行う。
- ❑ 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、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 類似性）は類似性の閾値を設定でき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、MIE に関与する構造特性を利用できる（例：エストロゲン活性の場合、フェノール環等）
- ❑ 警告構造を活用する場合
 - 少なくとも2つ以上の独立したツールの警告構造等を用いて（例：OECD Toolbox のプロファ

⁴ EFSA ガイダンス案（2025）の用語定義とは異なる。EFSA ガイダンス案では類似物質とソース物質を同様の意味で用いているが、ここでは、ソース物質の候補を類似物質と表現する。

イラー、ToxTree、Derek Nexus)、標的物質にある警告構造を含む類似物質を選択する。

- 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は基本的に選択しない。
- 物理化学的性状を用いる場合
 - 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 の予測値も考慮する。
- 代謝物・代謝経路を用いる場合
 - 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、代謝経路を含めて予測できるものが望ましい。
- 生物活性に基づく MoA/AOP の類似性を用いる場合
 - *In silico* や *in vitro* 試験等で取得されたメカニズムに関連するデータも利用できる。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告されている (Irwan *et al.*, 2024) ⁵。
- 標的物質と構造は類似しているものの、毒性プロファイルが異なる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せられる可能性がある。

類似物質のデータ収集/データマトリクスマトリックスの作成

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 のデータマトリクステンプレートの例」に示す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。実験データがない場合、(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 (Klimisch コード等) を加える。

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：類似物質の評価」に供する物質を決定する。

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。

- 類似物質の特定方針
- 検索したデータベース・ツールの名称等 (Version 含む) 及びその利用目的 (例：構造類似物質の特定、有害性情報の収集)
- 探索時に使用した入力情報 (検索時のオプション設定含む)
- 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)
- 検索時にヒットした物質及び数
- 「類似物質の評価」に供する物質

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

ステップ3：類似物質の評価

このステップでは、前項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を評価する。[1]実験データの入手可能性と品質、[2]参照物質としての妥当性の両面からの評価を行う。

データ品質の評価

- 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、この品質を満たない場合でも、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」として正当性の説明に利用できる。
- NAM 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。

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メンバー内の共通性・（傾向の）一貫性を確認する。
 - 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、化学的特性、物理化学的性状、MoA/AOP、代謝物/変換物、トキシコキネティクス、毒性プロファイル等）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（表3 類似性評価のチェックリストを参照）。
 - 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

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.

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3 類似性評価のチェックリスト

チェックリスト（暫定）	
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/変化物	☐ 共通あるいは類似した代謝物を生成するか？ ☐ 標的物質が生成しない代謝物を生成するか？ ☐ 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/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？
毒性プロファイル	☐ 従来の毒性試験による毒性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？

リードアクロス実施に関する妥当性評価

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。妥当性ではないと判断場合の選択肢として以下がある；

- 他の類似物質を探す（ステップ-2に戻る）。
- 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。
- 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）について検討する。
- 評価の中止を判断する。

ステップ3における評価の結果として、追加データが必要と判断された場合には、NAM等による追加データを取得する。

ステップ4：データギャップの穴埋め

データギャップの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。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」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マトリクスのデータに依存する。

- ワorstケース（類似物質が示す最も強い毒性値を用いる）。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。
- 類似性に基づく最近傍値
- 類似物質の値の統計学に基づく傾向分析からの予測値

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めの際に調整係数を使用できるものとする。

ステップ5：リードアクロスの正当化（Justification）/不確実性評価

このステップでは、科学的証拠の重み付け（WoE：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、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内容を添付資料2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「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/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いことが、生殖毒性がないことを示すわけではない）。
- 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、不確実性が増大する。

ステップ6：リードアクロス結果の文書化

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。添付資料3にはリードアクロス結果の報告テンプレートを示した。なお、「ステップ3：

類似物質の特定」で作成したデ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作成する。

5. 用語集

リードアクロス：毒性データが不足する評価対象物質に対して、類似の物質の既存の試験データに基づいてエンドポイントの情報を推定し、データギャップの補完を行う方法。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 ((定量的)構造活性相関) より有効な手法と考えられる。

評価対象物質：データギャップを持つ評価対象の物質。ターゲット物質、標的物質ともいう。評価するため、何らかの方法でデータギャップを埋める必要がある。

参照物質：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に使用するのに適切な物質。ソース物質ともいう。

類似物質：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。リードアクロスにおいては、試験データがある類似物質

アナログアプローチ：評価対象物質とごく少数の物質を基にグループ化する（参照物質 1-2 種など）場合のリードアクロス

カテゴリーアプローチ：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傾向がある場合のリードアクロス
類似性の仮説：

IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment、統合的アプローチ、統合的ヒト健康リスク評価)：
in silico, *in chemico*, *in vitro* 試験, 既存の *in vivo* データ等を組み合わせる。リードアクロスは IATA に内包されうる。

TTC (Threshold of Toxic Concern、毒性学的懸念の閾値)：あらゆる化学物質について、曝露がある一定濃度 (TTC 値) 以下の場合、明らかな有害影響は表れない (毒性学的懸念がほとんどない) という考え方にに基づき、ヒト曝露の閾値として設定される。

添付資料 1：データマトリッ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。

添付資料 2：リードアクロスの不確実性評価項目と不確実性に関する質問

本調査に基づき提案した不確実性評価項目		提案する不確実性に関する質問	
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？	
標的物質	適切な識別ができているか	- 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るか	- 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？	
	DB・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？）	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		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、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	- 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	
	(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、類推を行う上でどのような影響を与えるか？
		(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	

			また、その影響は受け入れ可能か？
	(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、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	◆ 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、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？
		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/カテゴリメンバー）での一貫性	
		相違に関する説明	
	(6) 毒性プロファイル	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（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/カテゴリメンバー）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	◆ 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	◆ 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	◆ 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：	

添付資料 3：リードアクロス結果の報告テンプレート

		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？			
	DB・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？）		・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			・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、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	・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				

(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、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					
(4) 吸収、分布、排せつ/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、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					
(5) MoA/AOP、その他生物活性	MoA/AOP の情報の確からしさ		- 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/カテゴリーメンバー) での一貫性					
	相違に関する説明					
(6) 毒性プロファイル	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 (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/カテゴリーメンバー) 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		- 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			・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			・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			・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)～(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。