

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第36回) 議事録

1. 日時 令和7年10月3日(金) 10:00~11:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

3. 議事

- (1) 専門委員等紹介
- (2) ワーキンググループの運営等について
- (3) 令和7年度食品安全委員会運営計画について
- (4) 座長の選出・座長代理の指名
- (5) 令和5~6年度食品健康影響評価技術研究成果の報告等
- (6) 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
- (7) その他

4. 出席者

(専門委員)

赤堀専門委員、安部専門委員、猪飼専門委員、小島専門委員、澤田専門委員、寒水専門委員、竹内専門委員、広瀬専門委員、松本専門委員、山田専門委員、吉成専門委員

(専門参考人)

小野専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、祖父江委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、古田評価第二課長、
澁岡評価情報分析官、蟹江評価調整官、藤原評価専門官、小林評価専門職、
北澤技術参与、前川技術参与

5. 配布資料

- 資料1-1 食品安全委員会専門調査会等運営規程(平成15年7月9日食品安全委員会決定)

- 資料 1－2 食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）
- 資料 1－3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について
- 資料 1－4 評価技術企画ワーキンググループの設置について（平成28年3月29日食品安全委員会決定）
- 資料 2 令和7年度食品安全委員会運営計画
- 資料 3 令和5～6年度食品健康影響評価技術研究「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」研究成果発表資料
- 資料 4 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（案）
- 参考資料 新たな時代に対応した評価技術の検討～化学物質の毒性評価のための(Q)SAR及びRead acrossの利用～（平成29年7月 評価技術企画ワーキンググループ）

6. 議事内容

○藤原評価専門官 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第36回「評価技術企画ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方におかれましては、お忙しい中御出席をいただき、ありがとうございます。

私、事務局の専門官の藤原と申します。座長が選出されるまでの間、議事を進行させていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

本ワーキンググループは公開で行います。また、本会議は当会議室への参集及びウェブ会議システムを併用して行います。傍聴につきましても、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおける動画配信により行っております。通信環境等から、議事進行に支障が生じる場合もあろうかと存じますが、何とぞ御理解のほどお願い申し上げます。

このたび10月1日付をもちまして専門委員の選任が行われまして、本日は選任後最初の会合となります。

まず初めに、食品安全委員会の山本委員長から御挨拶させていただきます。

○山本委員長 皆さん、おはようございます。食品安全委員会の山本です。

このたびは、専門委員への就任を御快諾いただき、ありがとうございました。食品安全委員会の委員長として御礼を申し上げます。

既に内閣総理大臣名の令和7年10月1日付食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いていると思います。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループにつきましては、委員長が指名することになっており、先生方を評価技術企画ワーキンググループに所属する専門委員として指名させていただきました。

評価技術企画ワーキンググループは、食品安全に関するリスク評価を取り巻く状況の変

化を踏まえ、今後、積極的な活用が見込まれるリスク評価方法について、現状及び課題を整理し、活用の方向性を御提言いただく目的で、平成28年4月に設置したものであります。

これまでに本ワーキンググループでは、*in silico*手法である(Q)SAR及びリードアクロス並びにベンチマークドーズ法に関して、活用に向けた取組みを報告としてまとめていただきました。さらに、(Q)SARについては令和3年に手引きを取りまとめていただき、ベンチマークドーズ法については令和元年に指針を取りまとめた後、令和5年9月にバイズ推定の考え方を盛り込む改正を、昨年4月に疫学研究で得られた用量反応データへの適用の項を追加する改正を行っていただいたところであります。

そもそもこのような取組みを進めてきた背景として、食品安全委員会のみならず、世界中のリスク評価機関が直面する共通の課題があります。1つは、これまでにない新たな食品製造技術の開発の進行、次に、次々と開発される膨大な化学物質に加え、植物内や動物内での代謝物についての安全性の確認が必要とされております。その一方で、動物実験については制約が大きくなってきているといったこととございます。

こういった課題に対応するため、特に欧米では、NAMsと呼ばれる様々な評価技術の開発が進むとともに、これらを蓄積して国際的な資産として活用していこうとする動きが進んでおり、学会でも主要なテーマとして活発な議論が行われております。

食品安全委員会が日々行っている実際の食品健康影響評価においても、証拠が不十分な中で、どのように結論を導き出すのかについて、日々試行錯誤を繰り返し、そのたびごとにいわば評価手法を開発し、その結果を組織として蓄積し、血肉化していくといった取組みは着実に進めているところです。

その一方で、私としては、今後、我々自身が直面することとなる課題に応じて備えておくべきツールを中長期的視点に立って、より計画的・戦略的に整えていく必要があると考えております。

以上の観点から、食品安全委員会として先生方に当面期待していますことは、これまでに取り組んでいただいた(Q)SAR及びリードアクロス並びにベンチマークドーズ法についての成果について、専門調査会における実際の適用に当たって実践する上でのサポートをいただきたいということ。そこで、適用経験を踏まえた手法のブラッシュアップに御協力いただきたいということです。

同時に、海外におきまして、様々なNAMsの開発が進んでいることを踏まえて、まずはどのような技術開発がどの程度進んでいるのか、どのような場面での適用が可能で、どのような限界があるのかといった情報を整理していただき、食品安全委員会から示す、我々として取り組まなければならない中長期的な課題に応じて導入可能性を検討すべき技術の優先順位を示していただきたいということとございます。

食品安全委員会におきまして、本ワーキンググループで取りまとめられた提言等の内容を踏まえ、より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価の実施に向けて取り組んでいきたいと考えております。

なお、本ワーキンググループをはじめ、食品安全委員会の審議につきましては、原則公開ということになっております。公開することの意義としましては、先生方の御経験を生かした御発言や最終的な判断、決定に至るまでの議論を広く公開することによって、審議対象となった評価方法の概要や活用の意義といったものを国民の皆様にも広く御理解いただき、情報の共有に資するものと考えております。

最後になりますが、食品安全委員会の活動には、国の内外を問わず、高い関心が寄せられております。専門委員としての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、科学的に妥当性の高い食品健康影響評価が遂行できますように御尽力いただきますよう重ねてお願い申し上げます、私からの挨拶とさせていただきます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○藤原評価専門官 ありがとうございます。

それでは、本日の配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、専門委員等名簿、資料1-1から資料1-4、資料2から4、参考資料をお配りしております。参考資料につきましては、会場の皆様はお手元のiPadで御確認いただけますと幸いです。不足等がございましたら事務局までお知らせください。

次に、本日のウェブ会議形式について御説明させていただきます。

1点目、こちらは常時の内容となりますが、発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、こちらは発言時の内容となりますが、御発言いただくときは、Webexの挙手機能を御利用ください。途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室いただき、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。次に、事務局または座長が先生の名前をお呼びいたしましたら、先生御自身でマイクをオンにいただき、冒頭でお名前を御発言いただいた上で、御発言をお願いいたします。御発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにする形で御対応をお願いいたします。会場で御参加いただいております先生方におかれましても、発言者がわかりますように、冒頭にお名前を御発言くださいますよう御協力をお願いいたします。

3点目です。こちらは接続不良時の内容となりますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで、比較的安定した通信が可能となる場合がございます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡いただけますと幸いです。予期せず中断されてしまった場合は、再度入室をお試しいたいただきますようお願いいたします。

それでは、議事を進めさせていただきます。

議事(1)「専門委員等紹介」でございます。専門委員等名簿を御覧ください。今回、安部先生、小島先生、吉成先生が新たに専門委員に任命されました。猪飼先生、寒水先生、広瀬先生、松本先生は、引き続き専門委員として再任されております。よろしくお願ひ申

上げます。

改めまして、本日御出席の先生方を五十音順で御紹介させていただきます。お名前をお呼びいたしましたら、御所属とお名前だけでも結構ですので、簡単に御挨拶をお願いいたします。

では、御紹介させていただきます。

赤堀有美専門委員でございます。

○赤堀専門委員 化学物質評価研究機構の赤堀と申します。よろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 安部賀央里専門委員でございます。

○安部専門委員 名古屋市立大学データサイエンス学部、安部と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 猪飼宏専門委員でございます。

○猪飼専門委員 京都府立医科大学医療情報部の猪飼でございます。よろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 小坂健専門委員でございます。本日は御欠席でございます。

続きまして、小島肇専門委員でございます。

○小島専門委員 山口東京理科大学工学部医薬工学科で教授をしております小島でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 澤田典絵専門委員でございます。

○澤田専門委員 国立がん研究センターコホート研究部の澤田典絵です。どうぞよろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 寒水孝司専門委員でございます。

○寒水専門委員 東京理科大学工学部情報工学科の寒水と申します。よろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 竹内昌平専門委員でございます。

○竹内専門委員 長崎県立大学看護栄養学部栄養健康学科の竹内と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 西浦博専門委員でございます。本日は御欠席です。

続きまして、広瀬明彦専門委員でございます。

○広瀬専門委員 化学物質評価研究機構の広瀬でございます。よろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 松本真理子専門委員でございます。

○松本専門委員 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部の松本と申します。よろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 山田隆志専門委員でございます。

○山田専門委員 国立医薬品食品衛生研究所毒性部の山田隆志と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○藤原評価専門官 吉成浩一専門委員でございます。

○吉成専門委員 静岡県立大学薬学部の吉成と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○藤原評価専門官 続きまして、本日御出席いただいております専門参考人を御紹介いたします。

小野敦専門参考人でございます。

○小野専門参考人 岡山大学医歯薬学域薬学系の小野です。よろしくお願ひいたします。

○藤原評価専門官 以上でございます。先生方、ありがとうございました。

食品安全委員会からは、先ほど御挨拶いたしました山本委員長、本ワーキング担当の頭金委員、そして浅野委員、祖父江委員が出席しております。

続いて、事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局次長でありました及川が異動しまして、7月1日付で前間が着任しております。

また、情報分析官であった今井が異動しまして、7月1日付で淵岡が着任しております。

評価調整官であった寺谷が異動しまして、7月8日付で蟹江が着任しております。

評価専門職であった岡谷が異動しまして、4月1日付で小林が着任しております。

御報告は以上となります。

次に、議事（2）「ワーキンググループの運営等について」です。

お手元の資料1-1「食品安全委員会専門調査会等運営規程」を御覧ください。こちらは専門調査会とワーキンググループを含めての運営規程でございます。

ワーキンググループに関しては、2ページ目の第6条に規定がございます。こちらで、委員長は、特定の分野について集中的に審議を行う必要があると認めるときは、委員会にワーキンググループを置くことができること、また、運営については、第2条第2項から第5項、第3条から第5条までの規定を準用することとなっております。

1ページ目の第2条にお戻りください。こちらに所掌事務についての規定がございます。本ワーキンググループにつきましては、別途、資料1-4で所掌について定められておりますので、こちらを御覧ください。資料1-4の「2 所掌事務」では、食品健康影響評価の実施に用いる新たな技術の企画等に関する事項について調査審議を行うこととなっております。

それでは、資料1-1にお戻りください。1ページ目の第2条第3項といたしまして、ワーキンググループに座長を置くということで、専門委員の互選によって座長を選任する旨が定められております。

同じ第2条の第5項では、座長代理についての規定がございます。座長に事故があるときには、当該ワーキンググループに属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理することとなっております。

また、第4条を御覧ください。こちらに、座長に議長をお務めいただくことが規定されてございます。

次に、資料1-2「食品安全委員会における調査審議方法等について」を御覧ください。

「基本的な考え方」に記載されているとおり、調査審議の中立性、公正性を確保するための事項について定めている食品安全委員会の決定になります。

こちらの「2 委員会等における調査審議等への参加について」の(1)の①から⑥の項目に専門委員が該当するかどうかを確認するために、(2)に記載があります確認書を御記入いただいております。この確認書を確認させていただきました結果、(1)①から⑥に該当する場合は、(5)のとおり審議の席から御退出いただくといった規定があるということでございます。

次に、資料1-2に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告いたします。

本日の議事について、資料1-3にあります専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日の委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、御説明しました内容について御確認いただき、また御留意いただきまして、専門委員をお務めいただきたいと存じます。

以上でございますが、よろしいでしょうか。

それでは、議事に移ります。

議事(3)「令和7年度食品安全委員会運営計画について」です。こちらについては、蟹江調整官より説明させていただきます。

○蟹江評価調整官 事務局の蟹江でございます。

資料2「令和7年度食品安全委員会運営計画」を御覧ください。食品安全委員会では、毎年度、この運営計画というものを策定しておりまして、年度最初のワーキングの回で紹介しているというものでございます。

まず、表紙をおめくりいただきますと、目次がございます。目次は第1から第9までの章立てとなっております。全体の構成としては昨年度から変わっておらず、第1、第2が総論的なもの、第3以降が各論的な書きぶりとなっております。

下のページ番号で2ページ目を御覧ください。第1に事業運営方針がございます。これは食品安全委員会の基本方針ということで、国民の健康の保護を最優先に、委員会の所掌事務を円滑かつ着実に実施するとともに、業務改善を進めていくとしております。

第2が委員会の運営全般についてでございます。こちらには、委員会会合を毎週開催することや、専門調査会やワーキンググループについて記載がございます。

第2の(6)には委員会におけるDXの取組みということで、デジタル技術の活用に向けた取組みを引き続き進めることとしております。

次の3ページ目「第3 食品健康影響評価の実施」についてです。リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施、それから最新の科学的知見に基づき、

客観的かつ中立公正なリスク評価を推進する、としております。第3の(4)にベンチマークドーズ法及び(Q)SARの食品健康影響評価への活用についての記載がございます。

それから、「2 評価ガイドライン等の策定等」のところに評価技術企画ワーキンググループについての記載がございます。この下の辺りから次の4ページにわたりまして、国際水準に準拠したばく露評価の実施を目指し、食事由来の化学物質のばく露評価に関する課題の整理を行い、技術文書の策定に向けた検討を進めることとしておりまして、本年3月にワーキンググループを設置し、検討を進めているという状況でございます。

4ページの下から「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」がございます。食品安全委員会において進めている研究・調査事業については、令和6年度に改正されたロードマップに基づいて実施していくことが書かれております。

次の6ページの「第6 リスクコミュニケーション・情報発信の促進」につきましては、従前どおり、様々な媒体を通じた情報発信や食品の安全に関する科学的な知識の普及啓発に取り組んでいくこととしております。

最後に、11ページまで飛んでいただきまして、「第9 国際協調の推進」でございますが、ウェブ会議システム等を利用しつつ、引き続き国際会議等に参加し、海外の食品安全機関等との連携強化をしていくということでございます。

以上、簡単ではございますが、令和7年度の運営計画について御説明をいたしました。

以上でございます。

○藤原評価専門官 続いて、議事(4)「座長の選出・座長代理の指名」です。座長の選出につきましては、先ほど申し上げましたとおり、専門委員の互選により選任することとされております。座長の推薦がございましたら、よろしく願いいたします。

松本専門委員、お願いいたします。

○松本専門委員 座長につきましては、広瀬専門委員が適任と考えますので、推薦いたします。

○藤原評価専門官 ありがとうございます。

ただいま松本専門委員から広瀬専門委員を座長にという御推薦がありましたけれども、いかがでしょうか。

(専門委員から同意の意思表示)

○藤原評価専門官 それでは、御賛同いただきましたので、座長に広瀬専門委員が選出されました。

それでは、広瀬座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○広瀬座長 ただいま座長に御指名いただきました広瀬です。よろしくお願いいたします。

このワーキンググループにつきましては、私は引き続き、委員としてこのワーキンググループの仕事に努めていきたいと思っているわけですが、委員長からの説明もあつたとおり、新しい技術というものを各調査会の評価に導入するためのガイダンス、方針等を決めていく、科学的には極めて重要な会議ではないかと思っています。

このワーキンググループでは、過去、(Q)SAR、ベンチマークドーズ等いろいろ指針をつくってきたわけですが、昨今の動物福祉の観点もあります、様々な毒性データのない多くの化学物質を評価するという課題、そういったこと取組は欧米のほうがかなり進んできているという状況もありまして、これまでどおりの(Q)SAR、リードアクロスあるいはベンチマークドーズといったものだけにとどまらず、リードアクロスの話はこの後すると思いますけれども、新たなNAMの技術を使った評価を取り入れていくことに力を注いでいかなければいけないのかなと個人的に思っているところです。

そういった観点におきましては、かなり課題が山積している状況で、これまでのような状況よりもさらにいろいろな情報を収集して取り組んでいく必要があるのかというふうに責任を痛感しているところであります。

ただ一方で、ヨーロッパが先行しているとはいえ、やはり行政に應用するというところにつきましては、まだまだ実態としては壁があるような状況であるということも感じているところです。日本としては少し遅れぎみであるのかもしれませんが、そういった行政への適用という観点からは、まだまだこれから日本でも、追いつくと言いかたが悪いですが、適用するところには合わせられる可能性があるのかと思っておりますので、課題が多くて大変でしょうけれども、皆様の御協力をお願いしたいと感じているところです。よろしくお願ひいたします。

○藤原評価専門官 ありがとうございます。

次に、運営規程におきまして、座長に事故があるときは、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理する旨が規定されておりますので、座長代理の指名をお願いしたいと思います。

これ以降の議事進行は広瀬座長をお願いいたします。

○広瀬座長 それでは、議事の進行を引き継ぎさせていただきます。

ただいま事務局から説明があったように、座長代理の指名についてですが、私からは、座長代理として、吉成専門委員にお務めいただくことがよいのではないかとということで指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(専門委員から同意の意思表示)

○広瀬座長 それでは、吉成先生、お願いします。

○吉成専門委員 ただいま広瀬座長から御指名いただきました静岡県立大学の吉成です。

本ワーキンググループの目的あるいは課題については、先ほど広瀬座長からお話がありましたが、専門委員としては、私は今回新規となりますが、専門参考人として何度か参加させていただいていますし、また、研究事業等では関連する事業を幾つかさせていただきましたので、これまでの経験を生かして、広瀬先生を支えながら、ワーキンググループの活動に邁進してまいりたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○広瀬座長 吉成先生、ありがとうございます。それでは、よろしくお願ひいたします。

続いて、次の議題ですが、議事(5)「令和5～6年度食品健康影響評価技術研究成果

の報告等」です。

事務局より説明をお願いいたします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

研究成果の御発表に先立ち、評価技術企画ワーキンググループのこれまでの検討内容などの経緯について簡単に御紹介させていただきます。

資料4を御覧ください。まず、表紙をめくっていただきまして、2ページ目から3ページ目にかけて、評価技術企画ワーキンググループの設置以降の動きについて、関連する調査・研究事業を含めまして年表の形でまとめております。上から(Q)SAR、リードアクロス、ベンチマークドーズ、予測微生物学となっております。緑色のものが既に実施済みのもの、あるいは実施中の内容で、薄い緑色のものが今後実施を予定しているものとなります。

(Q)SARから御説明いたしますと、本ワーキンググループでは、(Q)SAR及びリードアクロスに関する国内外の現状、これらの評価方法の活用に向けた課題を整理した報告書を平成29年7月に取りまとめていただき、その後、研究事業の成果等を踏まえまして、(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の標準的な実施手順を定めた手引きを令和3年2月に策定いただいているところでございます。

ベンチマークドーズ法につきましては、国内外におけるベンチマークドーズ法の活用状況を把握するとともに、食品安全委員会が引き続き一貫性、透明性を持って同法を活用するための課題を整理した報告書を平成30年7月に取りまとめていただき、その後、標準的な考え方や手順を整理いたしまして、動物試験で得られた用量反応データへの適用の指針を令和元年10月に策定いただきました。その後、調査研究事業の成果や海外の情勢等を踏まえて議論いただきまして、ベイズ推定を活用したベンチマークドーズ法を使用する際の考え方を別添として追加し、さらに疫学研究で得られた用量反応データへの適用の項を追加し、現在、第4版まで改正いただいているところでございます。

なお、予測微生物学につきましては、自然環境下での動態解明やシミュレーション手法の開発等を研究事業において進めてきたところでございますが、ある程度成果物のあるものから一つずつ活用に向けて検討していくというところで、現在は主として化学物質の毒性評価の手法を検討いただいているところでございます。

それでは、資料4のスライド4に入ります。こちらは昨年8月の本ワーキンググループにおいて今後の進め方について御了承いただいたものですが、リードアクロスにつきましては、報告書取りまとめ以降、手引等の策定には至っておりませんでしたので、令和5年度にリードアクロスに関する研究を優先実施課題としまして実施していただいたものでございます。

説明は以上でございます。

○広瀬座長 ありがとうございます。

資料3を御覧ください。それでは、山田専門委員から「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」の御報告をお願いしたく

思います。

なお、山田先生の発表に関する質疑応答があるかと思いますが、議事進行の関係上、議事（6）の説明の後でまとめて行いたいと思います。

それでは、山田専門委員、よろしくお願いいたします。

○山田専門委員 広瀬先生、御紹介ありがとうございました。では、御説明させていただきます。

令和5年から6年度にかけまして、新たなリスク評価手法等の活用、食品中の化学物質の毒性を予測するリードアクロスに関する研究ということで、ここに示しました「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」を実施させていただきました。この成果につきまして、国立医薬品食品衛生研究所、山田より御報告いたします。これは、岡山大学の小野敦先生、静岡県立大学の吉成浩一先生、名古屋市立大学の安部賀央里先生、それから化学物質評価研究機構の赤堀有美先生との共同の成果になります。

では、よろしくお願いいたします。

リードアクロスとは、毒性データが不足する評価対象物質を、類似物質とグループ化して、それらを既存の毒性データを参照して評価対象物質の毒性エンドポイントを推定する方法です。日本語では、類推と訳されることがあります。

この用語の説明ですけれども、今日の話の中では、類似物質は評価対象物質と構造その他の面で類似性がある、試験データがある物質のことを言います。参照物質は、その類似物質の中で特にデータギャップの穴埋めに使用するのに適切な物質のことをいいます。さらに2つ用語がありまして、グループ化につきまして2つの考え方があります。1つはアナログアプローチというものでして、ごく少数の対象物質と参照する1～2物質でグループ化する方法、それからカテゴリーアプローチといって、より広範な物質群で一定の傾向がある場合に利用する方法、この2つがあります。

この手法が求められる背景ですけれども、リスク評価の対象となる未評価の化学物質の数が増加しているということが挙げられます。毒性に関する情報が限られている、あるいは全くない化学物質が数多く存在しています。例えば近年では代謝物や分解物、不純物も評価の対象になっているということが挙げられるかと思いますが。

また、従来の毒性試験のデータを入手するためのリソース、コストや実行可能性に制限がある場合の評価アプローチとしての期待も挙げられます。

また、国際的には、規制強化の動きと動物実験の削減に対する社会的要請が挙げられると思います。例えば欧州のREACH規則におきましては、動物試験は最終手段となっております。また、(Q)SAR、リードアクロス、Weight of Evidenceといった代替手法の使用が推奨されています。

さらに近年では、New Approach Methodologies (NAMs) の進展も挙げられます。この利用可能性の広がり、そしてNAMsを用いた複雑なエンドポイントの有害性評価において、リ

ードアクロスの利用により不確実性を低減できる可能性への期待が高まっています。

ただ、このリードアクロスにつきましては、決して新しい手法というわけではなく、高生産量化学物質（HPV）のスクリーニングレベルでの評価において、約30年にわたっての利用経験があります。特に工業化学物質の中でアルキル基の鎖長が異なるような物質群を包括的にグループ化して、カテゴリーとして評価するときなどにおいて有効に活用されてきて、コストと実験動物の使用の削減を達成できたとされています。

課題としましては、参照物質の探索・類似性の評価方法がケースバイケースでありまして、その科学的妥当性と信頼性の評価は、専門家判断への依存度が高いということが挙げられます。そして、複雑なエンドポイントにおきましては、構造の類似性のみでは不十分で、動態や代謝、メカニズム等も重要になって、非常に複雑になってきます。

さらに、行政受入れに向けましては、リードアクロスの正当性の説明、そして不確実性の評価、例えば参照物質の評価、参照物質のデータの質等といったようなものも必要になりますし、多くの場合、複雑かつケースバイケースの評価が必要で、できるだけ評価の標準化を進めていくということが課題として挙げられるかと思えます。

また、リードアクロスの信頼性向上のためには、NAMsの導入検討というものも近年重要視されるようになってきています。New Approach Methodologies（NAMs）とは、*in silico* や *in vitro* など非動物ベースのアプローチで、動態、代謝、メカニズムに関連した生体内のキーイベントの評価などを包括しています。New Approach Method（NAM）というふうにも言われることがあり、多少表記の仕方にまだ揺れがあるようなのですが、全体としてNAMsという形で今は使われることが増えていると思えます。

海外のリスク評価機関や規制当局は、新しい動物試験の要求を最小限に抑えて、NAMsの活用を促進するロードマップを近年相次いで公表しています。これらの戦略に基づいて、研究開発が一層促進されると予想されます。

現段階では全てのケースに適切な単一のアプローチはなく、ケースごとに専門家による適格性の確認が必要です。活用事例を増やししながら、NAMsがいかにリードアクロスの信頼性を向上させることができるかを検証していくことが求められています。

そこで、本研究では、リードアクロスの既存のガイダンスと最新の活用状況を整理して、ガイダンス作成の基本となる情報を取りまとめて、食品健康影響評価に活用する際の考え方を提案することを目的としました。まず1つ目としては、ガイダンスの調査・分析に基づくリードアクロスの手順の整理。2つ目としましては、リスク評価機関におけるリードアクロスの活用状況の把握、食品健康影響評価における適用可能範囲の提案。3つ目としましては、NAMの開発状況の調査とNAMを活用した類似物質の同定の信頼性向上に関する研究。そして4つ目として、そのリードアクロスを活用する際の考え方の提案。これら4つを実施いたしました。

まず、実施手順、それから評価方法の整理、そしてNAMsを活用した実施方法の検討を行い、それらを踏まえて最後に食品健康影響評価での考え方を集約することといたしました。

まず、研究項目1では、国際動向を整理しました。4つあります。そのうちの1つ目ですけれども、Read-across Assessment Framework (RAAF) というものがあります。リードアクロスは、欧州の化学品のREACH規則におきまして、事業者による登録において最も利用される代替法となっています。この規則におきましては、事業者がリードアクロスを実施して、その結果を規制機関が評価をするという形になっています。このRAAFにおきましては、欧州化学品庁 (ECHA) が登録文書中のリードアクロスを一貫して評価できるように作成された文書です。例えば、共通の物質へ変換される、あるいは異なる物質が同じ種類の作用を持つ、こういった形の幾つかのシナリオを基に、複数のAssessment Element、いわゆる評価要素というものを定めて、その内容を1～5の5段階で評価するものになっています。

2つ目としましては、OECDのIATA Case Studies Projectがあります。IATAというのは、試験と評価のための統合的アプローチというふうにも訳されます。*in silico*や*in chemico*、*in vitro*、あるいは既存の*in vivo*のデータ等、様々なタイプの情報を組み合わせて統合的に評価する評価手法になります。IATAによる複数の情報を組み合わせた評価に関する各国のケーススタディを共有しています。そして、そのケーススタディの中には、複数のリードアクロスのケーススタディもあり、NAMsを用いたものもあります。各ケーススタディはメンバー国のリスク評価の専門家がレビューを実施しております。

リードアクロスにおけるNAMsの役割ということですが、1つは、リードアクロスの仮説の強化、構造以外の類似性の根拠の強化といったものが挙げられるかと思えます。トキシコキネティクスや代謝情報の提供、あるいはMode of Action (MoA) やAdverse Outcome Passway (AOP) といったメカニズムに関する情報の提供、生物学的応答の類似性情報の提供といったものも挙げられますし、あと、毒性予測の強化といったところにも用いられておまして、評価のプロセスで生じる様々な不確実性の低減に寄与できるということが示されつつあります。

そして4つ目、最後になりますけれども、リードアクロスのガイダンスについて御紹介します。1つはOECDのグルーピングガイダンスと呼ばれるものでして、これはグルーピングアプローチの原則と方法を提供したものです。第2版が公開されてから約10年がたっておりまして、現在、第3版に向けた改定作業中でして、間もなく公開されるとされています。新しいバージョンにおきましては、先ほど述べたOECDのIATA Case Studies Projectから得られた教訓、その他、実際の化学品規制から得られた経験等、こういった情報が補強されております。

もう一つは、欧州食品安全庁 (EFSA) のガイダンスです。これはEFSAが管轄する分野のリスク評価におけるリードアクロスを、一貫性を持って適用するためにつくられた新しいガイダンスです。パブリックコメントを経て、2025年7月に承認及び公開されました。

EFSAにおける様々な評価目的に適用可能な、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を提示しています。そして、リードアクロス手順に含めるべ

き標準的要素というものを明らかにしております。

このガイダンスにおきましては、どのようにリードアクロスを実施するのかといったフローも、こういった形で図示されております。ここに示してあるようなステップを踏んで評価していき、そして、不確実性評価というのを行って、それが評価の目的に十分サティスファイするか、許容範囲にあるかどうかを評価して、そして、それがイエスの場合には結論と報告を得る。そして、不確実性が大きいと判断された場合には、追加の証拠で不確実性を低減できるかどうかを検討します。その際にはNAMs等を用いることもできる。そして、もう一度評価を行う。それでも不確実性の低減が難しいといった場合には、最終的に標的物質自体のデータを生成する。言い換えますと、実試験を行うといったようなフロースキームを提唱しています。

このガイダンスにおいては、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います。ですので、目的によってはTTC（毒性学的懸念の閾値）でありますとか(Q)SARが適していることもあるとされています。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まして、我が国におきましても、どのような場合にリードアクロスの実施を選択するのかということを確認していく必要があると考えています。また、実施手順に含めるべき要素を明らかにして手順を標準化していくということを強調されております。また、リードアクロスの信頼性向上のためのNAMsデータの活用、こういったことについても触れられています。

全体的な留意点はたくさんあるのですが、実務的側面、技術的側面を1点ずつ御紹介いたしますと、まず実務的側面としまして、リードアクロスの実施また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、有害性評価のみならず、化学構造、*in silico*、NAMsを用いる場合、当該NAMsに関する専門性等を含むため、従来の評価以上の労力・専門性を要するケースが多いということが挙げられます。また、技術的側面として1つ、3つ目ですが、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画一的な方法はないため、類似性を判断する客観的情報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ります。

ここにはリードアクロスの手順をまとめました。最初に行うのは問題の定式化でありまして、大きく2つに分けています。1つは、評価そのものための問題の定式化で、もう1つが、リードアクロスのための問題の定式化です。評価対象物質の特性化、リードアクロス仮説の設定が含まれます。

次のステップ2では、類似物質の探索、データの収集、データマトリクスの作成を行います。

次のステップ3では、類似物質の評価を行います。データの品質、類似物質がリードアクロスの参照物質として妥当かどうか、リードアクロスの実施の妥当性評価が必要となります。ここでデータ等が不十分であれば、再調査や追加データの生成を行って、再度ステップ2に戻ります。

そして、ステップ4では、評価対象物質のデータギャップの穴埋めを行います。

ステップ5では、リードアクロスがどのように正当化できるかを説明し、そこに含まれる不確実性を評価します。

そして、ステップ6では、これらを過不足なく文書化するという流れとしております。

この手順における留意点は多々あるのですけれども、ごく一部をピックアップして御紹介いたしますと、ステップ0におきましては、以下を明確にしていきます。1つは、リードアクロスの活用場面、それから、リードアクロスが対象となるエンドポイントと情報品質のレベル、受入れ可能な不確実性のレベルやマージンの大きさ、それからリードアクロスの検討が継続不可となる基準や条件、こういったところを整理いたします。

そして、ステップ1では、評価対象物質のアイデンティティについて、評価に影響を与える不純物、構造特性等も含めてそれらを明確化していくとあります。

次のステップ2におきましては、リードアクロスの仮説に基づいて、類似物質の探索、データの収集、データマトリクスの作成を行っていきます。このステップ2と次のステップ3は、繰り返し行う必要が生じる可能性がありまして、この特定方針は適宜見直す必要があると考えています。

ここでの留意点としましては、類似物質の探索においては、できれば2つ以上のデータベースを用いる、あるいは複数の評価の類似性の指標等に基づいて類似物質を特定していくといったことが重要かと考えています。また、類似物質のデータ収集におきましては、一貫した方法に基づいて実施するということが挙げられるかと思えます。

続きまして、ステップ3ではデータ品質の評価を行います。どの類似物質についても一貫した方法で評価を行っていきます。そして、ステップ0で設定した情報品質に合致する物質だけが参照物質となります。NAMsなど標準化されていない試験の結果を用いる場合には、評価目的やそのデータが評価全体に与える影響に応じてデータ品質を評価していきます。

参照物質としての妥当性を評価する場合、アナログアプローチにおいては、標的物質との共通性・一貫性を確認します。カテゴリーアプローチの場合では、標的物質を含めたカテゴリーメンバー内での共通性とか何らかの傾向の一貫性を確認していきます。類似性を評価するためには、具体的な証拠を確認いたします。また、類似性だけでなく、逆に物質間の構造等の違いがエンドポイントにおける有害性の種類や強さの違いを生じることがありますので、そういった可能性があるかどうかを評価していくことが重要です。

これらの評価を考慮しながら、最初の問題の定式化の内容を振り返って、リードアクロス実施の妥当性を評価します。妥当でない場合にはサブカテゴリー化とか、その他の方法を検討する。場合によってはリードアクロスを中止するということもあり得ます。

次のステップ4のデータギャップの穴埋めでは、問題の定式化、データマトリクスの内容に基づいて、適切なデータの穴埋め戦略を決定いたします。

ステップ5では、リードアクロスの各ステップにおける正当性を、証拠を示して説明し

ます。不確実性の評価では、各ステップの不確実性の要因及び結果への影響の大きさ等を明らかにして、半定量的に評価していきます。その結果を基に、全体の不確実性を評価し、受け入れ可能性を判断します。全体の不確実性が受け入れられない場合には、その原因を特定して、その低減対策の検討を行います。

最後に、実施したリードアクロスを再現できるレベルで正確かつ詳細な文書化を行っていくというものです。

ここまでの研究項目1の内容となります。

続きまして、研究項目2では、食品健康影響評価におけるリードアクロスの適用範囲の提案を行いました。

以下の内容を整理いたしました。まず1つは、農薬代謝物・分解物の毒性評価。1つの農薬に10以上の代謝物が存在することもあります。代謝物の標品の入手が困難で、互いに類似している。こういった場合、親物質に関してはデータがありますので、これらを使って評価できるかどうかといったところにリードアクロスが使える可能性があります。

もう一つは、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毒性評価です。市場に流通済みの約2,000物質について、溶出量が多い場合は反復投与毒性の評価が必要とされます。

また、毒性情報の限られている食品汚染物質の毒性評価です。データ取得の責任を負う特定の事業者が存在せず、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場合など、こういったところでリードアクロスを適用できる可能性があると考えております。

ここからは、研究項目3としまして、実際の反復投与毒性等の予測を1つ想定して、そのリードアクロス予測の信頼性を向上させるNAMsの検討を行いました。

1つはTKパラメータ、トキシコキネティクスに関連パラメータの検討です。Caco-2の膜透過性 *in silico* 予測モデルというものを構築いたしました。そして、このCaco-2細胞はヒト結腸がん由来の細胞株でして、培養すると小腸上皮細胞に似た単層の細胞膜を形成する性質を持つため、薬物の腸管吸収の *in vitro* モデルとして広く利用されています。文献から試験データを集めてきて機械学習モデルを構築して、非常によいモデルができました。そして、ラットの *in vivo* の慢性毒性のデータとの比較解析を行いましたところ、一定の関係性が見られたということでした。

次に、トキシコダイナミクス (TD) に関連するNAMsの検討です。食品健康影響評価書、リスク評価書から作成した毒性データベース、特に90日間反復投与毒性試験の結果をまとめたもののデータ解析から、多くの農薬ではアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が毒性試験の無毒性量、NOEL値の根拠になっていました。先ほどもお話ししましたように、代謝物の毒性、親物質の試験データを使って予測するというのを想定したときには、評価対象物質の標品が入手できないという可能性があります。そこで、この *in silico* 予測モデル、アセチルコリンエステラーゼの活性予測モデルを構築いたしました。米国のTox21等、

ハイスループットのデータを用いまして、陽性、陰性の分類をできるモデル、バランスの取れた予測を重視したモデル、それから陰性的中率を重視したモデルを作成し、また別途、活性阻害の強度分類を予測するモデルもつくり、それらを組み合わせたコリンエステラーゼ活性阻害強度を予測する半定量的モデルのフローチャートを構築いたしました。

さらに、トキシコダイナミクスに関連するNAMsの検討では、先ほどの*in silico*と加えまして、*in vitro* NAMも検討しました。特にアセチルコリンエステラーゼ活性阻害のアッセイ系を確立いたしました。組換えヒトアセチルコリンエステラーゼを用いて、アセチルコリンを基質として生成物を定量する。そして、活性阻害に基づく神経毒性を示す物質を多く含む有機リンとカルバメートを対象といたしました。

最終的に*in vitro*アッセイの結果と*in vivo*のコリンエステラーゼ活性阻害の間に一定の相関が見られましたし、また、有機リン農薬では、代謝されることで毒性を発揮する場合があります。試験系に肝ミクロソームを添加することで、チオノ型の阻害活性が認められるようになりまして、*in vitro-in vivo*試験間の一致率の向上を達成することができました。

続きまして、実際にリードアクロスのケーススタディを行ってみようと考えました。

アセチルコリンエステラーゼ活性阻害と神経毒性の関連に着目して、有機リンを対象とするリードアクロスのケーススタディを行いました。

まず、ステップ0、問題の定式化です。ここに示した物質を評価対象物質として、ラットの反復投与毒性試験において、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害を介した神経毒性を生じるかどうか、また、生じる場合にはNOAEL値ほどの程度になるか、を評価しました。

次のステップ1では、リードアクロスの仮説を設定します。ここでは有機リンとアセチルコリンエステラーゼが共有結合体を生成し、活性を阻害するというものです。

類似物質選定における要件としましては、安全サイドに立った要件が必要と考えて、以下の4つを条件として設定しました。1つは化学反応性でして、評価対象物と類似物質を比較したときに化学反応性が同程度、あるいは類似物質のほうが化学反応性は強い。2つ目としまして、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が類似、または類似物質のほうが標的物質よりも活性阻害が強い。3つ目として、代謝経路が類似している。4つ目としては、動態が類似しているというものです。

次のステップ2では、類似物質の特定を行いました。2つの手法を使用して、構造クラスタリングを行いました。これは食品健康影響評価書がある有機リン化合物を集めてきて、その共通クラスタリングを行った結果、2つの手法でともに近縁であるとされた3つの物質をここに挙げました。

続いて、ステップ3では、この類似物質の評価を行います。左側のP206は、先ほど示した4つの要件のうち、1と2が未達で除外することといたしました。真ん中のP248の物質に関しては、先ほど示した4つの選択要件を全て充当しておりました。右側のP256は、1は未達だったのですけれども、2からが補完しておりまして、その他の要件も充足してい

たということで、この中央のP248、そして右側のP256、この2つを参照物質とするのが妥当と考えました。

続きまして、データギャップの穴埋めになります。このワーストケースの適用で、参照物質の0.1mg/kg 体重/日、P256の試験データを今回の評価対象物質のNOAELとして当てはめました。

続いて、ステップ5ですけれども、不確実性評価。詳細は省きますけれども、各ステップで低から中の程度で、予測は保守的なものとして受け入れ可能と考えました。

そして、妥当性の確認ですけれども、実際にこの評価対象、シアノホスという農薬だったのですけれども、これのNOAEL値は0.2mg/kg 体重/日でありまして、予測値とほぼ近いということで、今回このNAMを利用したリードアクロスの精度等、説明可能性について実例で示しました。

ここから少し話が変わります。支援ツールについて御紹介したいと思います。

近年の動向としましては、リードアクロスのステップの一部を支援できるツールというものが開発されております。このフローにおける赤で囲った分が、支援ツールが利用可能などころと考えています。

具体例を御説明いたします。まずは、OECDのQSAR Toolboxです。QSARという名前がついていますが、実際はリードアクロスによりデータの欠落を補完するツールでして、無料で利用可能です。類似物質の探索機能、グループ化を支援する機能、種々の毒性エンドポイントの試験データ、いわゆるデータベースを備えています。そして、継続的に機能の改良が行われている点も長所として挙げられると思います。OECDのメンバー国の諸機関やグローバル企業等からデータが提供されておりまして、したがって、試験データがある類似物質を見つけるチャンスも大きく、最もよく使われているツールだと思います。

続きまして、有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）があります。これは日本で開発されたツールでして、反復投与毒性に特化したシステムです。収載されている毒性試験データは、先ほどのQSAR Toolboxよりかは少ないですけれども、信頼性が高い毒性試験データベースを持っています。リードアクロスを行うときには信頼性の高い試験データを用いるということは必須ですので、このツールの強みと言えます。先ほどのQSAR Toolboxと同様に、HESSもスタンドアローン型のフリーのソフトウェアアプリケーションです。

3つ目として、Generalized Read-Across（GenRA）というものがあります。これは米国環境保護庁（US EPA）が開発したウェブアプリケーションです。化学構造や生物活性などの観点から、自動的に類似物質を検索して表示することが大きな特徴となっています。再現性のあるリードアクロスの毒性評価を行うためのアルゴリズムによる自動化されたアプローチを目指して改良が続けられています。

その他の支援ツールとしまして、アメリカの連邦機関でリードアクロスの活用調査が行われたときには、その他ここに示されたようなツールが使われているということでした。

そして、研究項目4ですけれども、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ということで、ここに示した提案書というものを報告書と別に作成して、食品安全委員会に提出いたしました。

そして最後に、課題と将来の展望についてまとめます。

1つは、基礎知識・技術の習得ということはもちろんですし、あともう一つ、意識の改革・変革というものも必要ではないかと考えております。リードアクロスは決して特殊な方法というわけではなく、科学的根拠に基づいたWeight of Evidenceアプローチによる合理的な評価手法の一つとしての認識を持ってよいのではないかと考えています。

2つ目としまして、段階的な導入と経験の蓄積というものが挙げられます。海外機関で評価済みの結果の受け入れというところからスタートするものが1つの案ではないかと考えています。そして、構造の類似性が高く機序が明確な物質群でありますとか、ばく露レベルが極めて低い物質群、あるいはNAMのデータはありませんけれども評価が困難ではない物質群、こういった取り組みやすいところからスタートするのも1つの方法ではないかと考えられます。

専門家との連携体制の構築と人材育成というところですが、種々の専門家が必要になります。化学、生化学、有害性/リスク評価の専門家、こういった専門家との情報交換、あるいはアドバイスを得られるような体制を構築することが必要でしょうし、また、研修などによる人材育成も将来必要になってくると考えます。

そして、透明性と説明責任の担保ということで、評価プロセスを明確に文書化しておいて、内部レビューの体制を確立していくことが必要です。

そして、再評価可能な枠組みです。技術の進展に伴って結果を再評価する。従来の毒性試験のように、一度試験をやったらそれで結果が出るというのではなく、周辺の情報次第で最新の結論が変わる場合もございますので、そういった技術の進展あるいは新しいデータの利用可能性に応じて、一度評価した結果も、将来もう一度再評価して、場合によっては柔軟に修正するといったような対応、柔軟さといったものも必要になってくるのではないかと考えております。

以上です。御清聴ありがとうございました。

○広瀬座長 山田先生、どうもありがとうございました。

続いて、議事(6)に進みたいと思います。「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」です。

事務局より説明をお願いいたします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

それでは、先ほどの資料4のスライド5を御覧ください。食品安全委員会が行う食品健康影響評価におけるリードアクロスの活用のガイダンスを作成するとした場合の章立てのイメージについてお示ししたものでございます。こちらは山田先生の研究成果を踏まえた章立てのイメージとなりますので、資料3も併せてお手元で御覧いただけますと幸いです。

資料3のスライド33で御提案いただいた構成と、既に策定しておりますBMD指針と(Q)SARの手引きを基にして、第1から第7までの7項目の構成としております。まず、第1の背景ではリードアクロスの概要と必要性を、第2ではリードアクロスで用いる用語の説明を、第3では食品安全委員会における活用の際の基本的な考え方を示す、ということ想定しております。また、第4の前提条件では、資料3のスライド15でお示しいただいた実務的側面と技術的側面での留意点を示し、次の第5では、手順に含めるべき標準的要素とその理由を記載し、これはリードアクロスの結果の文書化の際に記載すべき内容になるということです。また、第6の実施手順では、資料3のスライド16から20に示された手順、ステップ0からステップ6までを順に示すこととしております。最後の第7の見直しの項は、国内外の動向や食品健康影響評価における活用実績等を踏まえ、必要に応じて文書を改訂する旨を記載するというものでございます。

なお、資料3のスライド21で御提案いただきましたように、食品健康影響評価におけるリードアクロスの適用可能なものとして、農薬の代謝物、器具・容器包装の溶出物などの毒性評価がございますが、まずは食品安全委員会が行う食品健康影響評価に共通する標準的な考え方、あるいは手順を整理しまして、基本となるガイダンスを作成していただき、具体的な活用に向けては、改正あるいは手引きを作成していただくということ想定しております。

御報告いただいた研究成果を受けて議論を進めることができると考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○広瀬座長 どうも説明ありがとうございました。

それでは、本日の議論の中心というか、こういったリードアクロスのガイダンスを進めていこうということで、今日は研究班の説明と事務局の方針を伺ったわけですが、連続して説明いたしましたので、まずは山田先生の資料3の発表について質問がありましたら、よろしくお願ひしたいと思います。いかがでしょうか。

小島先生、どうぞ。

○小島専門委員 小島です。

NAMの定義に関する質問です。私は、リードアクロスはNAMの中に含まれると思うのですが、例えば5ページのリードアクロスの課題の中で、NAMがどのようにリードアクロスに寄与するのかという記載がありますが、これはリードアクロスがどのようにNAMに寄与する、ではないかと思うのです。そういう点で、NAMをどのように定義されているかを確認させていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○広瀬座長 ありがとうございます。

山田先生、いかがですか。

○山田専門委員 ありがとうございます。

NAMの定義もいろいろあって、私たちがこの研究班を始めるときには、リードアクロスの信頼性向上のところに種々のNAM、いわゆる *in vitro* や *in silico* がどう使えるのかという

ところで、そういう形でNAMを位置づけたのですけれども、近年の議論を見ていますと、小島先生の御指摘のように、リードアクロスもNAMの一つだといったような認識も広がってきているように思います。その辺りをどう定義づけるのかによって、その辺の書きぶりもまた変わってくるのかなと思うのですけれども、新しい状況、あるいは広く受け入れられている状況を見ながら修正していく必要があるのかなと考えているところです。

○広瀬座長 ありがとうございました。

いかがでしょうか。赤堀先生、よろしくお願いします。

○赤堀専門委員 ありがとうございます。

1点補足させていただくと、恐らくNAMsの定義に関しては、個々の試験に関する内容と個々の試験法結果を組み合わせる評価法という両方の側面が入っていると思っています。このスライドの5ページに書いてある表現は、リードアクロスが個別の試験法をどのように統合して、評価していくのかという文脈で書かれていると思います。NAMの定義自体がとても幅広い内容、つまり、個別の試験法とその試験法結果を組み合わせた方法論も含めてNAMsとなるので、小島先生のご指摘の通り、わかりにくくなる部分があるかと思いますが、この文脈は今お話ししたような内容で書かれていると御理解いただくのがいいかと思いました。

○広瀬座長 ありがとうございます。

これは後の話かもしれませんが、NAMも文書の中で定義をしておかないと、MethodologiesなのかMethodなのかということは後で問題になるかもしれませんが、そういった論点が今提起されたのかなと思います。

そのほか山田先生の発表についてコメントありませんでしょうか。いかがでしょうか。

○小島専門委員 もう一つ聞いていいですか。

○広瀬座長 どうぞ。

○小島専門委員 信頼性のところなのですけれども、何をもって信頼性と言っているのかというところがちょっと分かりにくかったと思います。不確実性も信頼性に入れておられますか？不確実性が中とか高という基準をどのように考えているかということにも関係してきます。私は、信頼性そのものは再現性とか技術移転性を指し、妥当性では予測性や不確実性を指すと思っています。同じことを言われているかも分かりませんが、信頼性と妥当性をどのように定義され、信頼性の評価が高いとか低いとかいう基準を決めておられるのか教えていただけないでしょうか。よろしくお願いします。

○広瀬座長 ありがとうございます。

その信頼性というのは、どこのスライドのことですか。

○小島専門委員 例えば5ページの課題にも、一番最初に「ケースバイケースであり、その科学的妥当性と信頼性の評価は」というところがあります。19ページにも「信頼性を評価する」という記載があったものですからお聞きしました。

○広瀬座長 ありがとうございます。

この辺、もちろん定義の問題にも関わるかもしれませんが、山田先生のほうで、例えばこの中ではどのような使い方だったか、もし説明できましたら、よろしく願いいたします。

○山田専門委員 山田です。

どう説明したらいいですかね。なかなか多岐にわたっていて、今すぐ整理できなくて困っているのですけれども、信頼性の高中低とかいう話もありましたが、実はこういうところはまだ十分整理できていないところもあって、恐らくまだはっきりと国際的にも十分こうだというのは定義されていないのではないのかなというのが私の理解です。

すみません。ちょっと今、整理できない状況です。

○広瀬座長 例えば19枚目のスライドで信頼性という言葉が使われたり、妥当性という言葉が使われたりするところですかね。その辺の言葉の使い方は、まだこれから整備するというところかもしれませんが。

赤堀先生、どうぞ。

○赤堀専門委員 ありがとうございます。

恐らく、19ページの信頼性は、収集した情報のデータ品質ということです。個々の実験データ、あるいは例えば*in silico*で予測している結果に対する信頼性という言い方になるので、先ほど小島先生が御指摘された再現性に関するようなことであったり、いわゆるテストガイドライン等に準拠した方法に類似している方法であるかという、いわゆるデータの品質に関するに基づいて評価するのが信頼性という形の言い方になると思います。

妥当性は、信頼性に加え、評価の目的に関連しているかどうかという関連性があるかを含むと考えているところです。ただ、具体的な本当の方法論に関してwell-establishedされているかどうかというところは、山田先生がおっしゃったように、今後見ていく必要があるかなと思います。

○広瀬座長 ありがとうございます。

不確実性もそうですし、信頼性もそうかもしれませんが、データそのものの信頼性、不確実性と、評価した後の信頼性、不確実性と、これも各論、総論的な使い方が混ざっているのです、なかなか難しい話になるのかもしれませんが。その辺も多分どこかで定義して明確にしていかないと混乱があるところなのかもしれません。

小島先生、どうもありがとうございます。

ほかにコメントございませんでしょうか。いかがでしょうか。

松本先生、どうぞ。

○松本専門委員 質問とかではないのですが、近年の国際動向を12ページのスライドで山田先生に御紹介いただいたのですが、OECDでも2025年に承認を目指している新しい版が作業中であったり、EFSAのガイダンスがあるということなので、まずはこういうところでどういうことをしているのかを勉強してみたいなと思いました。皆さんでぜひ勉強したいなということでコメントをします。

○広瀬座長 ありがとうございます。

その辺に関しては、実はリードアクロスだけではなく、NAMというものの欧州での状況は多分、一方で調査事業のほうで今現在しておりますので、そういった情報も適宜加えていきながらやっていければと思うところですが、もし山田先生のほうで少し追加すること、例えば近年の国際的な動向といった観点から何か注意すべき観点等がもしありましたら、お願いできればと思います。

○山田専門委員 私たちとしては、今日のスライドで挙げました4つが国際動向として最も中心的なところを押さえていると思っております。その中でも、やはりEFSAのガイダンスは食品安全委員会にとっても関連性が高いのかなと思ってます。OECDのガイダンスはどちらかという汎用的なものなのに対しまして、EFSAの場合は食品分野で特にヒト健康を中心にリードアクロスをどう適用していったらいいかというのをまとめております。この辺は新しくボリュームが多いので、理解するのは大変なのですけれども、やはり押さえておくべきところかなと思っております。

○広瀬座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。そういう観点におきましても、この後議論いたしますガイダンスというところも、山田先生の研究班の成果を受けて、ヨーロッパのEFSAを手本という形に持っていければというのが多分、事務局の考えかと思うのですけれども、いかがでしょうか。そこに移る前に、もしまだ山田先生の発表について何かコメント等がありましたらお願いしたいのですけれども。

後でもよろしいのですけれども、なければ、資料4のスライド5のガイダンスの章立てのイメージについて、今の山田先生の研究の内容を受けた形、あるいはEFSA等も受けた方針で、今後作業していこうかといった方針が出されているわけですけれども、それにつきまして御意見、コメント等がありましたら、よろしく願います。

小島先生、どうぞ。

○小島専門委員 先ほど山田先生から、TTCと(Q)SARとの使い分けを説明されたと思うのですけれども、TTCと(Q)SARとリードアクロス、それぞれをどう選択するかとか、そのようなことは最初に背景や基本的な考え方に書かれるのでしょうか。私は、TTCと(Q)SAR、リードアクロスを同時に使いこなしていくのかなと思っていましたが、今のお話を聞いていると、使い道が違う、使うケースが違うというようなイメージを持ったのですが、それは私の誤解でしょうか。

○広瀬座長 ありがとうございます。

これは物質を評価するという観点のガイダンスと、リードアクロスのmethodologyについてのガイダンスはどう切り分けるか、一緒にするかという話は、先ほどのNAMのmethodologyと個別評価法の問題とも微妙に関わってくるので、リードアクロスの中でもきっとTTCが使われたり、(Q)SARが使われたりする可能性はあるはずですし、物質全体を評価していくスキームをつくる場合には、並列で並ぶ場合もあるかもしれないので、そこは

ひょっとしたら難しい話かもしれませんが、それをつくっていく間で整理していきなり、ひょっとしたら別のガイダンスも一緒に考えなければいけないことになるかもしれませんが、重要な御指摘だと思います。ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。よろしいですかね。

吉成先生、どうぞ。

○吉成専門委員 先ほど山田先生からの御紹介にあった海外の動向でも、EFSAのガイダンスについては非常に重要なものだと思うのですが、OECDはまだかもしれませんが、そういう海外の情報はこの中には背景で触れるのか、全く食品安全委員会として独自につくっていくのか、そこら辺はどういうふうに考えているか。これから議論になるかもしれませんが、EFSAについてはどう考えているか、教えていただければと思います。

○広瀬座長 事務局からどうぞ。

○藤原評価専門官 御質問ありがとうございます。事務局でございます。

まず、海外の動向については、もともと山田先生が研究班でおつくりいただいた提案書のほうには書いてあるところがございます。そして、山田先生のほうから、こんな感じでガイダンスをとるところで立てていただいたリードアクロスのステップ等についても、EFSAのガイダンスを参照されているのかなというところなんです。しかしながら、評価技術企画ワーキングでつくるガイダンスにつきましては、海外の動向等のような背景は詳しくは書かない。どちらかといえば、食品安全委員会の食品健康影響評価をどう使っていくかというような方針を示したようなガイダンスを想定しております。

○広瀬座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。小野先生、どうぞ。

○小野専門参考人 小野です。

私は農薬の調査会にもちょっと関わっているのですが、今、OECDのほうで農薬の代謝物の評価のガイダンスの改定を進めていまして、その中でリードアクロスの活用が必要になってくるのですが、食品安全委員会のほうでもそれに追って多分取り入れることになっていくのではないかと思います。このガイダンスは多分非常に重要になってくると思うのですが、ガイダンスをつくるに当たって、使うかもしれない専門調査会の先生方の意見を聴くような場は設けたりするのでしょうか。

○広瀬座長 事務局、お願いします。

○藤原評価専門官 御指摘ありがとうございます。

もともとそこまでの想定はしていなかったのですが、重要な御指摘かと思うので、ガイダンスをつくるに当たって、ほかの専門委員の先生方や専門調査会等との連携も進めていきたいと思っています。ありがとうございます。

○広瀬座長 ありがとうございます。

私も先ほど言いかけたのですが、結局、具体的な想定は今の農薬の代謝物もあるし、器具・容器包装のこともあるので、その辺を念頭に置くというのがもし中心だとすれ

ば、先ほどの話と少しかぶるかもしれませんが、TTCとかをどう使っていくという話の中で考えると、ヨーロッパのほうは実はリードアクロスだけではなくて、物質の評価にNAMをどうしたら使えるかというもっと大きい枠組みのストラテジーをプロジェクトで提案したりし始めているのです。そういうのになっていくと、目的がなかなか定まらなくなってしまうので、多分そういう意味では今回のリードアクロスは、ガイダンスとしてリードアクロス一般になるとはいえ、近々に使われるであろう、小野先生がおっしゃったようにそんなところをある程度念頭に置いたほうが作りやすいのかなと個人的に思いましたが、それはまだつくっていく間に検討していけばいいとは思いますが。

そのほかいかがでしょうか。寒水先生、どうぞ。

○寒水専門委員 かなり初歩的なことですがけれども、このワーキングで山田先生の成果に基づいてガイダンスを作ることが令和7年度の目標に入っていると理解したのですけれども、その前提として、食品安全委員会の中で、どういうものが指針で、どういうものがガイダンスであるかという考え方は、どこかの規定に書かれているのでしょうか。つまり、こういうものは指針で、こういうものはガイダンスで、という入口の違いが分からないのと、両者の趣旨が違うとするならば、章立てを指針に合わせなければいけない理由が分からないので、教えていただけますでしょうか。

○広瀬座長 事務局、お願いします。

○蟹江評価調整官 事務局でございます。

実は日本語でガイダンスという言葉を使っているものではなく、英語で言うところのguidanceとなります。実は食品安全委員会で決定したベンチマークドーズ法の指針も英語ではguidanceなのです。そして、(Q)SARの手引きとしてこちらのワーキング決定としている手引きも英語はguidanceです。こちらのワーキングの立ち位置として、ほかの評価のところにも活用できるようなものを提言していくというような位置づけなので、基本的につくるものはガイダンスになると考えております。

それで、指針と手引きの違いなのですけれども、これは事務的な話で申し訳ないのですが、食品安全委員会決定のものが指針になっておりまして、手引きと呼ばれるものとか、それ以外の考え方とかはワーキング決定という違いはあります。ほかの専門調査会では指針というのはかなりしっかりした、これに基づいて評価をしていくという意味のガイドライン、指針になっているのですけれども、こちらのワーキングで作成しているものについてはあまり違いがなくて、どの段階で決定をして出すかというレベルが違うというところではあります。

○寒水専門委員 分かりました。入口のところで明確な基準はないということだと思いますので、章立ては、必ずしも指針に合わせる必要はないということですね。

○蟹江評価調整官 そうですね。一応日本語の本来の意味からすると、指針のほうが大きな基本となるようなものであって、具体的な活用とかそういったものは手引きとか手順書という形になってくると思うので、今回考えているものは、どちらかというと指針と名の

ったほうがいいものではないかと、御提案いただいた提案書を基に章立てをする際には考えまして、指針を参考にした章立てということでイメージを示させていただいたところです。それをどういった形にするかというのも、これからの議論の中で決まっていくところかと思っております。

○寒水専門委員 では、ガイダンスをつくる過程で、それが指針に変わる可能性もあるということですね。分かりました。ありがとうございます。

○広瀬座長 ありがとうございます。

ベンチマークのときも最初はガイダンスを考えていたけれども、なかなか難しいので手引きみたいになったような記憶もありまして、その辺は実現可能性とどのぐらいrigidな文書にするかということとの関係で、もともと何をやりますというところには、このワーキンググループのガイダンスの作り方がどうもそうになっているのはあります。

○寒水専門委員 ありがとうございます。

○広瀬座長 ほかの調査会は、明らかに目的が決まって、評価するものが決まっているので、かっちりした指針をつくっていかないと、というところでありますけれども、その辺は少しほかの調査会とは性質が違うようです。

ほかはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。もしなければ、この食品健康影響評価におけるリードアクロスの、暫定的には今、ガイダンスというのを今後進めていくという形で御異議ありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ウェブの先生方、質問、異論等ありませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、御了解いただけたものとして、事務局はこれを進めていただければと思います。

それでは、本日の審議は以上ですが、議事（7）その他について、事務局から御説明をお願いいたします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

次回のワーキンググループの日程につきましては、座長とも御相談の上、決まり次第、先生方にお知らせいたします。

○広瀬座長 これで本日の議事は全て終了いたしました。議事の進行に御協力いただき、どうもありがとうございます。

以上をもちまして、第36回「評価技術企画ワーキンググループ」を閉会いたします。ありがとうございます。