

研究課題名：化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関および、
カテゴリーアプローチの実用化に関する研究

分担研究課題名：エームス変異原性の予測精度の向上に関する研究

研究分担者	本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部	部長
研究協力者	山田 雅巳	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部	第一室長
研究協力者	北澤 愛莉	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部	

研究要旨

エームス試験予測QSARモデルの向上を目指した国際共同研究を開始した。日本で実施された安衛法に基づくエームス試験データから、QSARモデルの開発に有用と考えられる12,451化学物質をデータベース化した。平成27年度はこのうち3,950化合物について、エームス試験結果の予測精度を競うPhase I トライアルを行った。世界7カ国から、11のQSARベンダーがこの国際競争に参画し、16のQSARツールについて予測精度の評価を行った。多くのQSARツールの予測精度は比較的高く、実際のエームス試験との一致率は70-80%程度であった。しかしながら、強い陽性化合物を適切に陽性と判定する能力は十分ではなく、偽陰性が多く出ることが懸念され、化審法に基づく化学物質の管理等に実用化するためにはさらなる向上が必要と考えられた。また、ほとんど全てのQSARツールで検出できない強いエームス陽性化合物が多く同定された。これら化合物は新規の変異原性アラートを有することが考えられる。様々な構造を持つ化学物質での試験データを収集し、できるだけケミカルスペースを拡大せることが、QSARの予測精度の向上に繋がるものと考えられる。研究結果は各QSARベンダーで共有し、更に実際のエームス試験結果を開示した。QSARベンダーはこの結果を取り入れ、Phase II トライアルに向けてモデルの改良を行う。このような公正な競争により各QSARツールの予測性が格段に向上することが期待される。

キーワード：エームス試験、安衛法、化審法、QSAR、国際共同研究

A . 研究目的

EU 各国および米国EPA においては、既存化学物質のリスク管理の目的で、安全性評価未実施の物質を対象にカテゴリーアプローチおよび、定量的構造活性相関（QSAR）の利用が検討されている。特に、医薬品における変異原性不純物の評価にQSAR の利用を明文化したICH-M7ガイド

ラインが2015年1月から適用されたことから、一般化学物質のヒト健康リスク評価・管理への適用にも拍車がかかると思われる。

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部ではこれまで我が国で行われた エームス試験データを収集し、大規模データベースを再構築してきた。本エームス試験データベースは2万化学物質以上からなり、現在で

は世界最大規模のデータベースである。また、個々の試験はOECDガイドラインに従い、GLP管理下で行われた試験であるため、その信頼性も高い。この最大且つ、信頼性の高いエームス試験データはエームス試験ベンチマークデータセットとして内部利用している。このデータベースの中で、未公開データを、外部評価データとしてQSARベンダーに提供し、世界中で汎用されているQSARツールの予測性の検証と、改良を行うことが本研究の目的である。

未公開のエームス試験データは主に安衛法に従って、化学・製薬メーカーが要求され、自社、もしくは外部の試験受託機関で、GLPで試験されたデータである。安衛法では、労働者が曝露する可能性がある年間100kg以上の中間体を含む化学物質について試験をすることを求めており、その化学物質の種類は多岐にわたるため、極めて有用なデータベースである。安衛法のエームス試験データは2万化合物を超えるが、このうち、高分子ポリマー、混合物、金属化合物を除き、QSARモデルの開発に有用と考えられる12,451の低分子化学物質のデータベースを構築した。

国際共同研究では、これら試験データを3～4回に分けて、エームス試験結果を伏せたままでQSARベンダーに提供する。各QSARベンダーは計算した予測結果を、本研究班に伝え、本研究班でその予測率を評価する。評価後、各QSARベンダーに実際のエームス試験結果を開示する。各QSAR開発者はその結果を基に、QSARモデルや、トレーニングセットを改良し、次のトライアルに参加する。このようなトライアルを繰り返すことにより、全てのQSARツールの

予測性の向上が期待できる。本年度は、この国際共同研究に向けたデータベースの整備と、第1回目(PhaseI)のトライアルを行った。

B. 研究方法

B.1. エームス試験データベースの再構築：

これまで収集したエームス試験データベースの概要を述べる。

最初の903のデータはエーザイ株式会社澤田博士から提供された。このデータベースは、公開されている安衛法試験データ、医薬品、既存化学物質、国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部で監修した「微生物を用いる変異原性試験データ集」からのデータからなる。データ形式、インデックス形式を決定し、これを「AmesDB903」とした。今後のデータは全て、「AmesDB903」と同じフォーマットとして入力した。

食品安全委員会食品安全総合情報システム検索サイトに掲載されている評価書から「food」データベースを作成した(105化合物)。

公開されている既存化学物質データベースから「kashinhou1」を作成した(221化合物)。

小野らの論文の掲載の香料のデータから「JECFA(FCT6389)」を作成した(367化合物)。

ハンセンらの論文に掲載のデータから「Hansen」を作成した(6,512化合物)。

非公開データである化審法の新規化学物質のエームス試験データから「kashinhou2」を作成した(199化合物)。

最後に、本研究事業で用いる未公開の労働安全衛生法に基づき実施された変異原性

試験データから「labor」を作成した(20,760化合物)。

現在の国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部で維持、管理しているエームス試験データベースを表1に示す。

B.2. 安衛法データベース

データベースの中の「labor」の試験データは厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課よりデータの提供を受けた。これはデータは、本共同研究でのみ使用することが許され、第3社への提供は行わない。また、共同研究に参加するQSARベンダーとは、公表データ(職場の安全サイト情報)を除き、データの第3社への提供、他の目的への流用は行わない旨の誓約書を取り交わした。入手したファイルはAとBの2種類であり、次のようなエクセルシートで構成されていた。

I: 変異原性評価リスト

変異原性試験結果シートとデータの留意事項シートの二つで構成されていた。

- 変異原性試験結果シートには分類ID(安衛法官報公示整理番号)、Ames試験判定、官報整理番号が記載されていた。
- データの留意事項シートにはAmes試験判定、インデックスの説明が記載されていた。

II: 職場の安全サイト文字情報

Web公開用に作成された物質情報シートと、留意事項シートの二つで構成されていた。

- 物質情報シートには物質名称(和名)、CAS番号、分類ID、官報公示時期などの日付データが記載され

ていた。

- 留意事項シートには情報の公示時期、公開時期についての説明が記載されていた。

これら元データから以下の条件を考慮しデータを精査した。

除外対象物質、混合物、ポリマー、縮合物、有機金属を、物質名称から判断してA、B両ファイルから除外した。

A、B両ファイルを共通の分類IDを用いて結合し、「変異原性評価リスト」(C)とした。

Cの各物質のデータを確認し、物質名称(和名)とCAS番号について、外部の化学物質検索サイト(NTP database、Chem Spider、PubChem、J-Global、日本化学物質辞書web*)と照合し、誤記と判断されたものについて修正した。

データ項目の中では、分類IDが最も信頼できると考え、それに基づき検索が可能な『日本化学物質辞書web』を利用することにした。ただし、当該サイトのデータソースが厚労省のデータであるため、CAS番号の誤記等が共通していた。

データの信頼性確保のため、『PubChem(USA)』を併用することにした。

SMILES形式の構造式情報と物質名称(英名)を、CAS番号をもとに上記5のPubChem(USA)で検索して、物質データのカラムに加えた。

CAS番号がない物質および、PubChem(USA)に掲載がない物質

のSMILES形式と物質名称（英名）については、上記4の日本化学物質辞書webで検索して情報を入手した。

一タのうち、物質名、CAS番号、構造についての情報を得た。

以上の精査により「labor」ユニークな化学物質の種類は12,451化学物質（内エームス陽性1,776化合物）となった。

B.3. 試験データの提供

12,451化合物の内CAS番号がある約8,000物質についてQSARで計算できる形式に変換した。8,000物質のうち、4,018のデータをまとめ、共同研究Phase Iデータとした。これらエームス試験の結果以下の3つに分類される（表2 - 1）。

- A判定:エームス試験における比活性値が1,000 rev/mg以上の強い陽性と判定される物質
- B判定:エームス試験における比活性値が1,000 rev/mg未満の陽性判定物質
- C判定:エームス試験における陰性判定物質

B.4. 共同研究参加機関

2014年7月にイタリアミラノで開催された国際学会「QSAR2014」において、本共同研究を呼びかけたところ、世界7カ国、11のQASRベンダーが共同研究に参画した。合計16のQSARツールが評価に提供され、Phase Iトライアルにチャレンジした（表3）。

C. 結果

2014年12月までに11機関に4,018化学

物質の以下の情報を送付した。情報は、管理番号、CAS#、化学物質名、SMILESである。エームス試験結果については開示していない。2015年12月末までに参加機関のQSARツールによるエームス試験判定予測結果を回収し、予測精度を評価した。

C.1. 非評価対象とする化合物

Phase Iで提供した4,018物質の中には混合物であるためQSARによる計算が困難である化合物、もしくはイオン化合物であり、中性化によって既存の化合物と同一の化合物となるものが複数存在することが明らかとなった。これらは68化合物であった。これら物質を評価対象とすると、ドメイン適用率や、予測率が低下することが予想されたため、共同研究参加者の同意の下、これら68化合物を評価対象から外した。新たに評価対象とする3,950物質の内訳を表2 - 2に記載した。

C.2. 3,950化合物のQSARによるエームス試験結果の予測

表4に11のQSARベンダーが提供する16のQSARツールによるエームス試験予測結果を示す。ブルガス大学提供する”OASIS TIMES”は代謝物をメカニズムベースで予測するツールを含んでおり、情報となるドメイン構造が少ないため、ドメイン内とドメイン外で別々に計算した。ラーサ社、マルチケース社、リードスコープ社は知識ベース、統計ベースの2つのQSARツールを提供した。イタリアのマリオネグリ研究所は、3つの統計ベースのQSARツールを提供した。

基本的な能力評価はA-Sensitivity、

AB-Sensitivity、Specificityを用いた。A-Sensitivityは強いエームス陽性化合物を陽性判定する率で有り、規制側はこの値を最も重要視する。Specificityはエームス陰性化合物を陰性と判定する率で、化学物質や、医薬品の開発にはこの数値が高いことが望まれる。最も高いA-Sensitivityを示したものはイタリアのマリオネグリ研究所のVEGA+MNとマルチケース社のCase-ULTRA(rule based)であった(ともに81.3%)。

C.3. QSARで検出できない強いエームス陽性化合物(偽陰性)

今回の3,950化学物質には183の強いエームス陽性化合物が含まれる(A判定)。しかしながら、このうち8化合物については(図1)16のQSARツールの全てが陰性、もしくは評価不能と判定をした。また、11の化合物については1つのQSARツールを覗き全て陰性の判定であった。これら化合物は”False Negative(偽陰性)”と判定されたと考えられる。

C.4. QSARで検出できないエームス陰性化合物

今回の3,950化学物質のうち3,380化合物はエームス陰性である(C判定)。しかしながら、このうち10化合物については(図2)16のQSARツールの全てが陽性の判定をした。また、23の化合物については1つのQSARツールを覗き全て陽性の判定であった。これら化合物は”False Positive(偽陽性)”と判定されたと考えられる。

D. 考 察

これまで開発されたQSARツールの予測性の検証には、多くの場合、開発者が有する内部データによって検証されてきた。内部データはQSAR開発のためのトレーニングデータセットを含むため、その予測率が高いのは同然で有り、客観的評価となっていない。特に、化学メーカーや製薬企業が公開するデータの多くは、エームス陰性化合物で有り、それを基に開発されるQSARツールは、Specificityは高いものの、Sensitivityは低いか、もしくはその値は信頼性に乏しい。規制当局に取っては、スクリーニング試験であるQSARはSensitivityが十分に高いことが必須である。これにより、変異原性にハザードの高い化学物質が、安易に環境中に放出されることなく、適切に管理されることが可能となる。従って、外部データを用い、QSARモデル、QSARツールの精度を評価することは、QSAR開発ベンダーにとっても、QSAR利用者にとっても、そして規制側にとっても有益な情報を与えてくれる。また、これら結果を各QSARベンダーで共有し、更に実際に試験データを開示することは、QSARベンダーの公正な競争により各QSARツールの予測性の向上に繋がる。本研究班では、このような研究を通じ、QSARベンダー、QSARユーザー、規制当局が”ウィン、ウィン、ウィン”の関係となることを目指す。

今回の3,950化合物の予測精度に関しては、ICH-M7を契機にエームス試験の予測性の向上に積極的に取り組んでいるラーサ社、マルチケース社、リードスコープ社のQSARツールの予測性に期待が持たれた。3社は、知識ベース、統計ベースの両者のモデルを有する。概して、3社のツールは

Sensitivity、Specificityともバランスがよく、75～82%の一致率(Correspondence)を示した。一方、規制当局が懸念するA-Sensitivityに関しては、マリオネグリ研究所のVEGA、およびVEGA+MNモデルが80%以上の検出率を示したが、一方Specificityは70%以下で有り、偽陽性が多くなることが懸念された。REACH(EU)、TSCA(米国)、化審法(日本)のような化学物質の管理のシーンでは、このような高いSensitivityを有するQSARツールは、化学物質の初期スクリーニングや実際に試験をするために優先順位付けに有効かもしれない。

ブルガス大学のTIMESモデルも高いSensitivityを示したが、適用ドメインが14.5%と極めて低かった。TIMESには薬物代謝モデルが組み込まれているが、本プロジェクトでは化学物質の代謝情報に関しては開示していない。今後、TIMESのようなモデルの向上には、エーム試験のS9の条件の有無、仕様菌株の情報などが必要と考えられる。

A-Sensitivityが低いツールとして、スイスのAZMES、スペインのSymmetry、ブルガリアのAMBIT、日本のADMEWORKSが挙げられる。これらのA-Sensitivityは60%以下で有り、多くの強い変異原物質を偽陰性と判断する可能性がある。今後の、改良が望まれる。

ほとんど全てのQSARツールの全てが陰性と間違っ判定した化学物質が全体の強いエームス陽性化学物質の10%も存在したことは、これらのQSARツールがいまだ未熟であることを示すと同時に、本プロジェクトの意義が明確になった。すなわち、様々

な化学構造を有する化学物質の試験結果をデータベース化し、エームス陽性のケミカルスペースを拡大することが、偽陰性を減らすことに繋がるものと確信する。また、偽陽性も多く見つかった。警告アラートとは別に、それらアラートを修飾する部分構造や、トキシコフォープを同定することが偽陽性の削減に役立つ。さらに多くの化学物質の情報と、予測のためのパラメータの組み合わせやアルゴリズムの変更が必要である。

平成28年度からは約3,800の化合物を提供したPhase IIチャレンジを行う予定である。現在のPhase Iの情報を基に、各QSARツールはバージョンアップし、予測精度が向上することを期待する。

E. 結 論

エームス試験予測QSARモデルの向上を目指した国際共同研究を開始した。日本で実施された安衛法に基づくエームス試験データから、QSARモデルの開発に有用と考えられる12,000化学物質のをデータベース化した。H27年度はこのうち3,950化合物について、エームス試験結果の予測精度を競うPhase Iトライアルを行った。世界7カ国から、11のQSARベンダーがこの国際競争に参画し、16のQSARツールについて予測精度の評価を行った。多くのQSARツールの精度は高いものであったが、強い陽性化合物を適切に陽性と判定する能力のさらなる向上が望まれた。また、ほとんど全てのQSARツールで検出できない強いエームス陽性化合物が多く同定された。これら化合物は新規の変異原性アラートを有することが考えられる。多くの外部データで試験を

行い、できるだけケミカルスペースを拡大させることが、QSARの予測精度の向上に繋がるものと考えられる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

誌上発表

Barber C, Amberg A, Custer L, Dobo KL, Glowienke S, Van Gompel J, Gutsell S, Harvey J, Honma M, Kenyon MO, Kruhlik N, Muster W, Stavitskaya L, Teasdale A, Vessey J, Wichard J; Establishing best practise in the application of expert review of mutagenicity under ICH M7. *Regul Toxicol Pharmacol.*, 73, 367-377 (2015)

Canipa S, Cayley A, Drewe WC, Williams RV, Hamada S, Hirose A, Honma M, Morita T; Using in vitro structural alerts for chromosome damage to predict in vivo activity and direct future testing. *Mutagenesis.* 31, 17-25 (2015)

Petko IP, Patlewicz G, Terry, Schultz W, Honma M, Todorov M, Kotov S, Dimitrov SD, Donner M, Mekenyan OG; A feasibility study: Can information collected to classify for mutagenicity be informative in predicting carcinogenicity?

Regul. Tox. Pharm., 72, 17-25 (2015)

学会発表

Honma M; Trend and Progress of OECD Genotoxicity Testing Guidelines. 39th Annual Meeting of Environmental Mutagen Society of India (2015.5、インパール、インド)

Honma M; Ames QSAR Collaborative Study. ICCA LRI workshop (2015.6、ニューオリンズ、米国)

本間正充; OECDテストガイドラインの変更点 . JEMS・MMS研究会 第66回定例会 (2015.6、那須)

本間正充; ICH-M7ガイドラインとExpert Review 微生物変異試験研究会第53回定例会 (2015.11、福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 入力済みデータベース一覧

データベース名	データ出典 ¹⁾	全データのAmes試験結果 ²⁾					除外物質を除いたAmes試験結果 ³⁾				
		陽性 ⁴⁾	疑陽性 ⁵⁾	陰性 ⁶⁾	その他 ⁷⁾	合計 ⁸⁾	陽性 ⁴⁾	疑陽性 ⁵⁾	陰性 ⁶⁾	合計 ⁸⁾	
AmesDB903	岩瀬安全衛生法に基づき実施された変異原性試験結果(公開)	114	3	200	0		102	3	173		
		10	0	161	0		6	0	100		
	医薬品関連情報	25	2	161	0	903	22	2	149	736	
		40	0	187	0		37	0	142		
food	食品安全委員会 評価書	12	3	90	0	105	12	3	83	98	
labor	岩瀬安全衛生法に基づき実施された変異原性試験結果(昭和64年~平成24年(非公報))	2375	0	18054	331	20760	1776	0	10675	12451	
kasinhon1	化審法審査シードデータ(既存)	13	0	189	19	221	9	0	152	161	
kasinhon2	化審法審査シードデータ(新規)	9	0	168	22	199	3	0	106	109	
JECFA(FCT6389)	Food and Chemical Toxicology: FCT6389 掲載の香料	24	14	329	0	367	23	14	310	347	
Hansen	J. Gram. Inf. Model. 掲載のQSARベンチマークデータ	3503	0	3009	0	6512	3299	0	2462	5761	
合計		6125	22	22548	372	29067	5289	22	14352	19663	

表1 注釈

- 1) 各出典のデータソース。
- 2) データ入手時のAmes試験判定結果を示す。陽性、陰性、疑陽性、その他、合計の別で示した。
- 3) 重複、除外データを除いたAmes試験判定結果を示す。陽性、陰性、疑陽性、その他、合計の別で示した。
- 4) Ames試験において陽性と判定された物質。laborのみA判定とB判定に分かれる。
A判定: Ames試験における比活性値が1,000 rev/mg以上で、強い陽性と判定される物質。
B判定: Ames試験における比活性値が1,000 rev/mg未満の陽性判定物質。
- 5) Ames試験において復帰変異株数が陰性対照の2倍に達しないものの、用量依存性があると確認された物質。
- 6) Ames試験において陰性と判定された物質。
- 7) Ames試験データが無い物質。除外扱い。
- 8) 各DBのデータ合計数。

表2 共同研究 Phase I 試験化学物質

(1) 4,018 Chemicals

Class	Mutagenicity	No. of chemicals
A	Strongly Positive (>1,000 rev/mg)	186
B	Positive (< 1,000 rev/mg)	389
C	Negative	3,442
total		4,018

(2) 3,950 Chemicals

Class	Mutagenicity	No. of chemicals
A	Strongly Positive (>1,000 rev/mg)	183
B	Positive (< 1,000 rev/mg)	387
C	Negative	3380
total		3,950

表 3 共同研究参加機関

Builders	QSAR models
1. Lhasa Limited (UK)	DEREK Nexus ver. 4.0.5, SARAH ver. 1.1.2
2. MultiCASE Inc (USA)	CASE Ultra ver.1.5.2.0 rule-based, statistical-based
3. Leadscope Inc (USA)	Leadscope rule-based, statistical-based
4. Prous Institute (Spain)	Symmetry ver.19
5. Bourgas University (Bulgaria)	OASIS TIMES
6. Istituto Superiore di Sanita (Italy)	Toxtree 2.6.6
7. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	SARpy, VEGA, CAESER
8. Swedish Toxicology Science Research Center (Sweden)	SwetoxAZAMES
9. FUJITSU KYUSHU SYSTEMS (Japan)	ADMEWORKS
10. IdeaConsult Ltd. (Bulgaria)	AMBIT
11. Molecular Networks GmbH and Altamira LLC (USA)	ChemTunes Studio

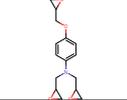
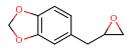
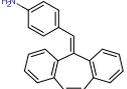
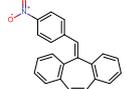
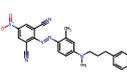
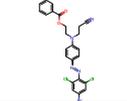
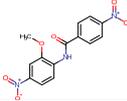
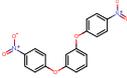
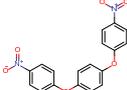
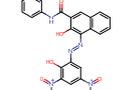
表 4 Phase I 評価結果

Builders	Contact Person	QSAR Models	Sensitivity [A] (%)	Sensitivity [A+B] (%)	Specificity (%)	Concordance (%)	Applicability (%)
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	Emilio Benfenati	VEGA; Consensus (CASAR, Toxtree, SARpy)	78.0	66.0	70.3	69.7	99.6
		VEGA +MN in ToxRead	81.3	67.3	64.6	65.0	99.6
		CRS4 in ToxRead	68.5	57.1	77.8	74.8	96.8
Swedish Toxicology Science Research Center (Sweden)	Ulf Norinder	Swetox AZAMES	56.2	38.7	91.6	84.1	97.1
Lhasa Limited (UK)	Alex Cayley	Derek_NX ver.4.0.5	72.1	58.6	86.3	82.3	100.0
		Sarah ver.1.1.2	64.7	51.3	82.1	77.7	80.0
Istituto Superiore di Sanita (Italy)	Bossa Cecilia	ToxTree 2.6.6	74.9	65.2	68.2	67.8	99.9
Prous Institute (Spain)	Christine DeMeo	Symmetry S. typhimurium (Ames)-gene mutation in vitro microbial	51.4	43.9	80.4	75.1	99.9
Bourgas University (Bulgaria)	Ovanes Mekenyan	OASIS TIMES (In domain)	79.4	49.5	88.5	82.0	99.9 (domain applicability: 14.5)
		OASIS TIMES (All)	59.3	50.4	77.1	73.3	
Leadscope Inc (USA)	Glenn Myatt	Rule-based (Alerts)	74.1	60.1	79.1	76.4	94.3
		Statistical-based (QSAR)	76.2	58.6	83.3	79.9	86.0
MultiCASE Inc (USA)	Roustem Saiakhov	BM_PHARMA v1.5.2.0 (Statistical approach; SALMECOLI consensus)	65.5	53.0	84.7	80.1	90.3
		GT_EXPERT v1.5.2.0 (Rule based)	81.3	69.8	75.0	74.2	90.7
IdeaConsult Ltd. (Bulgaria)	Nina Jeliakova	Ambit consensus model	59.1	43.5	86.3	80.2	93.6
FUJITSU KYUSHU SYSTEMS (Japan)	Hitomi Koga	ADMEWORKS/Predictor Ames-V71	58.5	46.5	80.1	76.0	57.1
Molecular Networks GmbH and Altamira LLC	Chihae Yang	ChemTunes v1.0AMES2015-02	77.7	65.7	76.1	74.6	90.3

図1 全てのQSARツールで陰性と判定されたエームス強陽性化合物（偽陰性）

Serial_Id	result	Structure	ANEI_No.	CAS#	Chemical_Name	overlap	Ames	Comment	構造式に変更があった物質	CAS# ANEI_No. Serial_Id に変更があった物質
777	A		2-(10)-175	95465-58-0	N-Ethylideneethylenediamine					
1213	A		7-(4)-724	25187-08-0	2,2',4,4'-Tetrachlorobenzophenone					
2082	A		1-(3)-288	7783-54-2	nitrogen trifluoride					
2159	A		4-(4)-988	87269-99-6	N-(2-Benzoyl-1-ethoxycarbonyl)ethylaniline					CAS#が検索出来ない
4670	A		8-(4)-1120	3947-65-7	Neamine					
5152	A		2-(4)-919	132929-84-1	Peroxycarbonic acid OO-(1,1-dimethylbutyl)O-isopropyl ester					CAS#が検索出来ない
10373	A		2-(1)-31	917-92-0	3,3-Dimethyl-1-Butyne					
10612	A		2-(2)-223	16490-49-6	Chlorotris(dimethylamino)phosphonium chloride					

図2 全てのQSARツールで陽性と判定されたエームス陰性化合物（偽陽性）

Serial_Id	result	Structure	ANEL_No.	CAS#	Chemical_Name	overlap	Ames	Comment	構造式に変更があった物質	CAS# ANEL_No. Serial_Idに変更があった物質
420	C		8-(4)-931	5026-74-4	p-(2,3-Epoxypropyl-1-yloxy)-N,N-bis(2,3-epoxypropyl-1-yl)amine					
2643	C		8-(5)-195	7470-44-2	Safrole epoxide	Hansen	1			CAS#変更
2914	C		7-(1)-539	119344-09-1	5-(4-Aminobenzylidene)-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene					CAS#が検索出来ない
3003	C		7-(1)-544	27980-45-6	5-(4-Nitrobenzylidene)-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene					
3202	C		4-(7)-1513	96293-52-6	2-[2-Methyl-4-[N-methyl-N-(3-phenylpropyl)amino]phenylazo]-5-nitrosophthalonitrile					
3466	C		4-(7)-1532	37672-70-1	2-[N-(2-Cyanoethyl)-4-(2,6-dichloro-4-nitrophenylazo)amino]ethyl-benzoate					
3946	C		4-(7)-1572	5428-51-3	N-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-4-nitrobenzamide					
4381	C		4-(14)-191	13118-94-0	1,3-bis(4-nitrophenoxy)benzene					
5012	C		4-(14)-209	20638-32-8	4,4'-(1,4-Phenylenedioxy)bis(1-nitrobenzene)					CAS#が検索出来ない
5275	C		5-1162	84285-00-7	3-Hydroxy-4-(2-hydroxy-3,5-dinitrophenylazo)-N-phenyl-2-naphthalenecarboxamide					CAS#が検索出来ない