

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査事業費（化学物質リスク研究事業）

研究課題名：インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質の
ヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発
(H30-化学-指定-005)

分担研究報告書

Ames/QSAR 予測性の向上と運用可能な Ames 変異原性予測の
スキームの確立に関する研究

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	杉山 圭一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 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 研究員
研究協力者	笠松 俊夫	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 研究員

研究要旨

Ames 試験結果の定量的構造活性相関（QSAR）予測に関しては、12,140 化合物の労働安全衛生法（以下、「安衛法」という）Ames 試験データを用いて QSAR 予測精度の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを実施した。7 カ国 12 の QSAR ベンダーが開発した 17 のツールがこの国際チャレンジに参画した。全ての QSAR ツールの予測率が当初のバージョンより向上したことから本プロジェクトは成功裡に終了した。さらなる予測率の向上のためにはトレーニングデータの精査が重要である。陽性、陰性の試験結果だけでなく、陽性を示した菌株、代謝活性化の有無、純度、溶媒などの情報が、メカニズムベースの予測モデルの開発に有用である。そのため安衛法 Ames 試験データベースの精緻化に取り組んだ。さらに詳細データベース開発のために全ての Ames 試験報告書の電子化と詳細データベース化も実施中である。また、安衛法 Ames 試験データ以外のデータベースの関しては、信用性向上のために、既存の古く信頼性の低い試験の再試験も実施した。これら取り組みにより信頼性の高いビッグデータのみからなるベンチマークデータセットの開発を目指す。

A. 研究目的

現在、人によって新たに作り出された化学物質は登録されているものだけでも1億4千万種類を超え、これは1日約4000種類のペ

ースで増え続けている。これまでの調査では新規化学物質の約5%は強い変異原性を有し、人間に対して発がん性を示すと推察されている。このような変異原性化学物質

を効率的、且つ正確に検出し、規制の対象とすることは公衆衛生上重要な取り組みである。近年、IT（情報技術）の進歩により、化学物質の変異原性をインシリコで評価することが可能となっている。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Ames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Ames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Ames試験データはAmes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、改良目的として国際共同研究を実施した。

未公開のAmes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で実施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Ames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12,140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、この試験データを3回に分けて、Ames試験結果を伏せたままでQSARベンダーに提供した。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した。評価後、各QSARベンダーに実際のAmes試験結果を開示し、各QSAR開発者はその結果を基に、QSARモデルの改良や、トレーニングセットのアップデートを行い、次のトライアルに参加した。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。

H27年度は、3,902化合物について第1回目（Phase I）のトライアルを行った。H28年度はこのPhase Iトライアルの結果を各QSARモデルに組み込み、新たに3,829化合物についてチャレンジを行った（Phase IIトライアル）。Phase IIでの予測率は、Phase Iよりも向上していた。最後のPhase IIIトライアルはH29年度に実施した。4,409化合物リストを世界6カ国、11のQSARベンダーに提供し、19のQSARモデルが最後のチャレンジを行った。

本年度（H30）はこれまでの3回のトライアルを総括し、12社、17のQSARツール（1社1ツールはH28-H29のみ参加。）の予測性能を評価した。また、ベンチマークデータセットの構築が重要と考え、Ames試験報告書の電子化と詳細データベース化に取り組

んだ。さらに、偽陽性、偽陰性化合物の同定、再試験を行い、データベースの堅牢化を図った。

B. 研究方法

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課の協力で、1986年～2015年までの安衛法Ames試験結果データを入手した。この内、単体の低分子化合物12,140種のAmes試験結果をデータベース化した。このデータベースを用い、Ames/QSARツールの予測性の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを開始した。プロジェクトは3回のPhaseに分けて行われ、各Phase約4,000化合物をQSARベンダーに提供した。これらデータベースのAmes試験の結果は以下の3つに分類される。

- A判定：Ames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：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
- C判定：Ames試験における陰性判定物質

QSAR予測結果の評価は試験結果の陽性を陽性と予測できる能力（Sensitivity）と、陰性結果を陰性と判定できる能力（Specificity）を中心に行った。また、A判定化合物に関しては特にA-Sensitivityを評価した。

国際チャレンジプロジェクトでは上記のA, B, Cの試験データしか提供していないが、詳細データの提供が予測率の向上に重要と考え、Ames試験報告書の電子化とデータベース化に着手した。1986年～2015年までの安衛法Ames試験報告書を厚生労働省から

入手し、電子化と、詳細データの抽出を行った。

（倫理面への配慮）本研究は動物を用いた研究を行わないため対象外である。

C. 研究結果および考察

C.1. 国際共同研究プロジェクト

表1に参加機関とQSARツールを示す。12のQSARベンダーが提供する17のQSARツールがチャレンジした。表2に国際チャレンジプロジェクトに利用した12,140化合物の内訳を示す。3回のトライアルを通して、Ames試験陽性の化合物の割合は15%程度であった。この数字はこれまでの報告と類似しており、概して我が国の新規化学物質の15%程度は変異原性物質であると推察できる。

表3にPhase I, II, IIIのQSARモデルの検出能力の平均値と最小、最大を示したQSARツールの値を示す。また、図1にはSensitivityと1-SpecificityをプロットしたROCグラフを示す。Phase IからIIでは多くのQSARツールでモデルの改良が行われ、全ての評価パラメータが大きく向上した。特にA-Sensitivityは平均73.2%、最大89.5%を示し、このことは強い変異原性物質の多くはQSARによって予測可能であることを示している。また、Specificityは平均84.2%、最大92.8%であった。このことは偽陽性が少なく、非変異原物質は正確に判断できることを示している。

一方、Phase IIからIIIでは顕著な予測率の向上は認められなかった。このことはPhase IIIの化合物には高分子量のものも多く含まれ、またCAS#が存在しないことから新規性が高い構造を持つ物質も多く含まれることが考えられる。Phase IIIの化合物をトレーニ

ングデータに装備すれば、ケミカルスペースを拡大することができるため、さらなるチャレンジでは高い予測率が期待できる。

QSARツールの予測性の向上にはこのように多くに新規データをトレーニングデータに組みこむことが重要ではあるが、数だけでなく、データの質にも目を向ける必要がある。Ames試験の判定には国際的に2倍法、3倍法が陽性判定の基準として用いられている。QSAR予測で陽性と判定され、試験が陰性（偽陽性）のケースには、2倍以下の弱い陽性でありながら再現性、用量依存性が認められるケースがある。この場合、QSARツールで明らかなアラート構造が示された場合は陽性判断が正しいと言える。一方、QSARで陰性予測でも実データが陽性（偽陰性）のケースも見受けられる。この場合、試験データが古く信頼性が問題となる場合や、複数のAmes試験データが有り、1つの試験データが陽性であったために、保守的に陽性と判断され、データベースに組み込まれている場合などがある。今回のチャレンジしたQSARツールの多くは、古いデータベースを用いてモデルを開発しているため、このようなケースが多く認められた。QSARツールのさらなる向上のためには信頼できるデータのみからなるベンチマークデータセットの開発が重要である。

C.2. 詳細データベースの開発

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課から、1986年～2015年までの約22,000物質についての安衛法Ames試験結果報告書の紙媒体を入手し、スキャニングし電子化（PDF化）を実施した。H30年度はこの内、約16,000を電子化（PDF化）した。

先の国際チャレンジプロジェクトで利用

した12,140化合物の内、1,755物質が陽性物質であったが、これら物質に関しては、陽性を示した菌株、代謝活性化の有無、純度、使用溶媒等の情報を含むデータベースを新たに構築中である。H30年度は572物質を入力し、来年度以降は1,183物質を入力予定である。次回チャレンジプロジェクトの際に、これら詳細データをQSARベンダーに提供する予定である。このデータベースは精度の高いQSARツールの開発に役立つ。

C.3. Ames試験の実施とデータベースの改良

試験データが古く、その信頼性に疑義がある場合や、報告ではAmes試験陽性でありながら発がん性試験では陰性を示す化合物については実際にAmes試験を実施し、試験データを検証し、データベースの修正・改良を行った。表4はH30年度に行った6つの化合物の特徴とAmes試験結果を示す。

これらの多くは非発がん性物質と判定されながら、Ames試験で陽性、もしくは曖昧な結果の報告がある。6つの内、4化合物については陽性の結果が得られた。これらの結果によりこれまでの陽性の結果が正しいことが検証された。変異原性がある物質は理論的には発がん性があることを考えると、これら物質に関しては発がん性試験の報告が間違いであるか、もしくはこれら変異原物質は生体内で代謝され、非変異原物質に変化することが考えられる。後者であれば、*in vivo*変異原性予測モデルの開発に繋がるため、さらにデータを蓄積させる必要がある。

一方、2化合物については陰性の結果であった。4'-(chloroacetyl) acetanilideは1985年に報告されたNTPデータの一つであり、複数

の機関で試験が実施され、TA1537株で陽性を示す試験があったことから Known Positiveとされている。しかしながら、その試験結果には一貫性がなく、疑義があり、また多くのQSARツールで陰性予測であったことからAmes試験を実施した。TA98のS9存在下の高濃度で一過性の弱い陽性反応が検出されたが、強い細胞毒性による非特異的反応と判断した。また、報告があるようなTA1537での陽性は認められなかった。以上のことから4'-(chloroacetyl) acetanilideはAmes陰性であり、QSAR予測が正しいことが証明された。このように、時としてQSARの結果が実際のAmes試験の結果より正しい場合がある。QSARは多くの試験結果の蓄積から変異原性のメカニズムを提供してくれる。実際のAmes試験の評価に際してもQSAR結果を利用することは試験結果の評価に科学的根拠を与えてくれることからQSARを予測だけでなく、Ames試験サポートツールとして利用することを推奨する。

Anilineは芳香族アミンの基本形である。芳香族アミンはAmes変異原性アラートでありながら、Aniline自体はAmes陰性を示すことが多く報告されているが、一部の報告ではTA98の代謝活性化系で弱い陽性を示した。また、AnilineはAmes陰性であるが、他の*in vitro*試験（染色体異常試験、MLA）や、*in vivo*小核試験では陽性を示すため、変異原性発がん物質としている評価書も多い。今回、改めてAmes陰性であることを確認した。芳香族アミンはベンゼン環の水酸化（無毒化）、アミノ基の水酸化（活性化）により変異原性が決定されるため、他の部分構造が変異原性の有無や強さに大きな影響を与える。o-, m-, p-位の官能基による変異原性

発現の量的影響を詳細に調査し、芳香族アミンに対する変異原性増強因子、抑制因子をカタログ化すれば芳香族アミンの変異原性の定量的予測が可能となるかもしれない。

D. 結論

Ames 試験 QSAR に関しては、12,140 化合物の労働安全衛生法 Ames 試験データを用いて QSAR 予測精度の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを実施した。12 の QSAR ベンダーが開発した 17 の QSAR モデルがこの国際チャレンジに参画し、全ての QSAR ツールの予測率が向上した。さらなる予測率の向上のためにはトレーニングデータの精査が重要である。陽性、陰性の試験結果だけでなく、陽性を示した菌株、代謝活性化の有無、純度、溶媒などの情報が、メカニズムベースの予測モデルの開発に有用である。そのため安衛法 Ames 試験データベースの精緻化にも取り組んだ。さらに詳細データベース開発のために全ての Ames 試験報告書の電子化と詳細データベース化も実施中である。また、安衛法 Ames 試験データ以外のデータベースに関しては、信用性向上のために、既存の古く信頼性の低い試験の再試験も実施した。これら取り組みにより信頼性の高いビッグデータのみからなるベンチマークデータセットを構築する。このベンチマークデータセットに基づく QSAR モデルの開発を最終目標とする。

E. 研究発表

誌上発表

1. Amberg A, Andaya RV, Anger LT, Barber C, Beilke L, Bercu J, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cross KP, Custer L, Dobo K,

- Gerets H, Gervais V, Glowienke S, Gomez S, Van Gompel J, Harvey J, Hasselgren C, Honma M, Johnson C, Jolly R, Kemper R, Kenyon M, Kruhlak N, Leavitt P, Miller S, Muster W, Naven R, Nicolette J, Parenty A, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Sasaki JC, Stavitskaya L, Teasdale A, Trejo-Martin A, Weiner S, Welch DS, White A, Wichard J, Woolley D, Myatt GJ. Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019, **102**, 59-64. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.12.007.
2. Myatt GJ, Ahlberg E, Akahori Y, Allen D, Amberg A, Anger LT, Aptula A, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Burden N, Cammerer Z, Cronin MTD, Cross KP, Custer L, Dettwiler M, Dobo K, Ford KA, Fortin MC, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gervais V, Glover KP, Glowienke S, Van Gompel J, Gutsell S, Hardy B, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Hughes K, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R, Kenyon MO, Kim MT, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Majer B, Masten S, Miller S, Moser J, Mumtaz M, Muster W, Neilson L, Oprea TI, Patlewicz G, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Ruiz P, Schilter B, Serafimova R, Simpson W, Stavitskaya L, Stidl R, Suarez-Rodriguez D, Szabo DT, Teasdale A, Trejo-Martin A, Valentin JP, Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Hasselgren C. In silico toxicology protocols. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018, **96**, 1-17. doi:10.1016/j.yrtph.2018.04.014.
 3. Mishima M, Hashizume T, Haranosono Y, Nagato Y, Takeshita K, Fukuchi J, and Homma M. Meeting report, ICH M7 relevant workshop: use of (Q)SAR systems and expert judgment. *Genes and Environment.* 2018, **40**:19. doi.org/10.1186/s41021-018-0107-2
 4. Benfenati E, Golbamaki A, Raitano G, Roncaglioni A, Manganelli S, Lemke F, Norinder U, Lo Piparo E, Honma M, Manganaro A, Gini G. A large comparison of integrated SAR/QSAR models of the Ames test for mutagenicity. *SAR QSAR Environ Res.* 2018, **29**, 591-611. doi: 10.1080/1062936X.2018.1497702.
 5. Honma M, Kitazawa A, Cayley A, Williams RV, Barber C, Hanser T, Saiakhov R, Chakravarti S, Myatt GJ, Cross KP, Benfenati E, Raitano G, Mekenyan O, Petkov P, Bossa C, Benigni R, Battistelli CL, Giuliani A, Tcheremenskaia O, DeMeo C, Norinder U, Koga H, Jose C, Jeliaskova N, Kochev N, Paskaleva V, Yang C, Daga PR, Clark RD, Rathman J. Improvement of quantitative structure-activity relationship (QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity: outcomes of the Ames/QSAR International Challenge Project. *Mutagenesis.* 2019, **34**, 3-16. doi:10.1093/mutage/gey031.
 6. Fukuchi J, Kitazawa A, Hirabayashi K,

- Honma M. A practice of expert review by read-across using QSAR Toolbox. *Mutagenesis*. 2019, **34**, 49-54. doi:10.1093/mutage/gey046.
7. Petkov PI, Schultz TW, Honma M, Yamada T, Kaloyanova E, Mekenyan OG. Validation of the performance of TIMES genotoxicity models with EFSA pesticide data. *Mutagenesis*. 2019, **34**, 83-90. doi: 10.1093/mutage/gey035.
 8. Tennant RE, Guesné SJ, Canipa S, Cayley A, Drewe WC, Honma M, Masumura K, Morita T, Stalford SA, Williams RV. Extrapolation of *in vitro* structural alerts for mutagenicity to the *in vivo* endpoint. *Mutagenesis*. 2019, **34**, 111-121. doi: 10.1093/mutage/gey030.
 9. Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y, Honda H, Honma M. In silico prediction of chromosome damage: comparison of three (Q)SAR models. *Mutagenesis*. 2019, **34**, 91-100. doi: 10.1093/mutage/gey017.
 10. Amberg A, Anger LT, Bercu J, Bower D, Cross KP, Custer L, Harvey JS, Hasselgren C, Honma M, Johnson C, Jolly R, Kenyon MO, Kruhlak NL, Leavitt P, Quigley DP, Miller S, Snodin D, Stavitskaya L, Teasdale A, Trejo-Martin A, White AT, Wichard J, Myatt GJ. Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: is aromatic N-oxide a structural alert for predicting DNA-reactive mutagenicity? *Mutagenesis*. 2019, **34**, 67-82. doi: 10.1093/mutage/gey020.
 11. 本間正充、化学物質毒性ビッグデータベースと、インシリコによる毒性予測 IT・ビッグデータと薬学 公益財団法人 日本学術協力財団 89-100 (2019)
- 学会発表
1. 本間正充、医薬品中の変異原性不純物の安全性評価と管理 口演、2018年 ISPE 日本支部年次大会、2018/5/24、国内
 2. 本間正充、Improvement of quantitative structure-activity relationship (QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity 口演、QSAR2018、2018/06/12、ブレット・スロベニア
 3. 本間正充、遺伝毒性の新たな動き 口演 第45回日本毒性学会学術年会、2018/7/20、国内
 4. 本間正充、Mutagens and carcinogens in Japanese food: evolution of prioritized risk 口演、第49回米国環境変異ゲノミクス学会、2018/9/26、サンアントニオ・米国
 5. 本間正充、(QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity 口演、KNect365 Life Sciences Annual Meeting of Genotoxic Impurities、2018/10/24、ベルリン・ドイツ
 6. 本間正充、(QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity and its application to risk assessment 口演、2018 Joint International Workshop "Progress of Genotoxicity Methods and Regulatory Acceptance、2018/11/27、広州・中国
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1: Participants in Ames/QSAR International Challenge Project

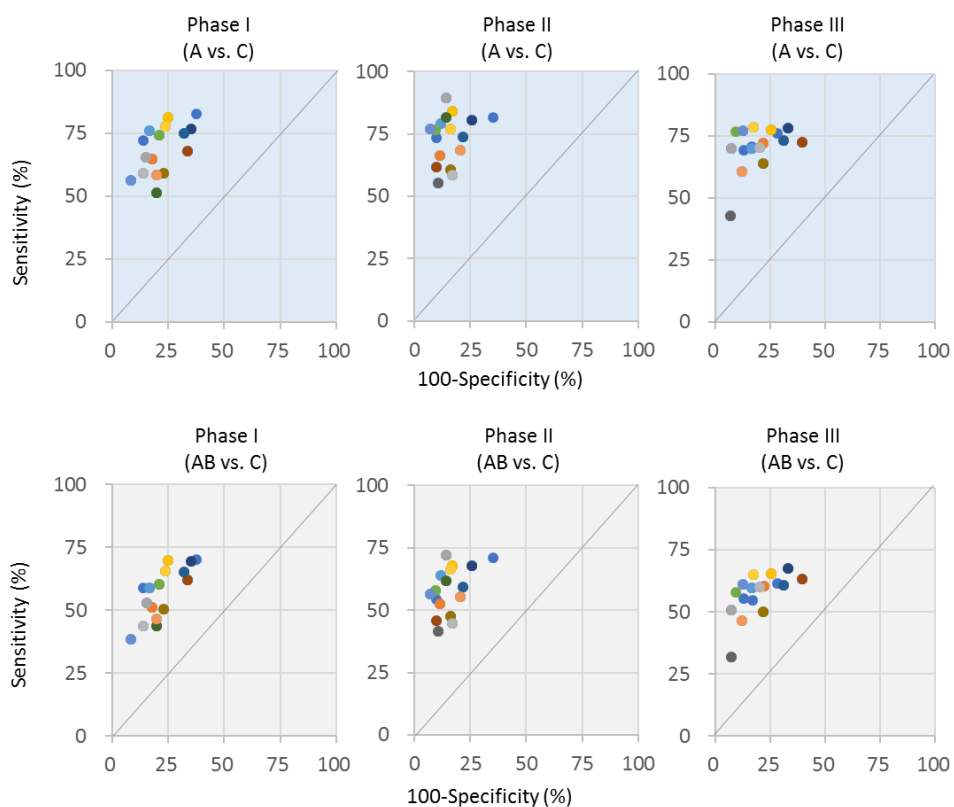
QSAR Vender	QSAR Tool	Methodology
1. Lhasa Limited (UK)	a. Derek Nexus b. Sarah Nexus	
2. MultiCASE Inc (USA)	c. CASE Ultra statistical-based d. CASE Ultra rule-based	
3. Leadscope Inc (USA)	e. Leadscope statistical-based f. Leadscope rule-based	
4. IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	g. CAESAR h. SARPY i. KNN	
5. LMC - Bourgas University (Bulgaria)	j. TIMES_AMES	
6. Istituto Superiore di Sanita (Italy)	k. Toxtree	
7. Prous Institute (Spain)	l. Symmetry	
8. Swedish Toxicology Science Research Center (Sweden)	m. AZAMES	
9. FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED (Japan)	n. ADMEWORKS	
10. IdeaConsult Ltd. (Bulgaria)	o. AMBIT	
11. Molecular Networks GmbH and Altamira LLC (USA)	p. ChemTune•ToxGPS	
12. Simulations Plus, Inc (USA)	q. MUT_Risk	

表 2: Number of Chemicals in Ames/QSAR International Challenge Project

Class	Phase I (2014-2015)	Phase II (2015-2016)	Phase III (2016-2017)	Total (2014-2017)
Class A	183 (4.7%)	253 (6.6%)	236 (5.4%)	672 (5.5%)
Class B	383 (9.8%)	309 (8.1%)	393 (8.9%)	1,085 (8.9%)
Class C	3,336 (85.5%)	3,267 (85.3%)	3,780 (85.7%)	10,383 (85.6%)
Total	3,902	3,829	4,409	12,140
Only chemicals with >800 m.w.				
Class A	3 (1.8)	1 (2.4)	2 (0.8)	6 (1.3)
Class B	16 (9.7)	1 (2.4)	9 (3.8)	26 (5.8)
Class C	146 (88.5)	39 (95.1)	229 (95.4)	414 (92.8)
Subtotal	165	41	240	446









表 3 : Averages and ranges of the performance metrics of QSAR tools in the Ames/QSAR challenge project

	Phase I	Phase II	Phase III
A-Sensitivity (%)	68.7 (51.4-82.8)	73.2 (55.3-89.5)	70.2 (42.7-78.6)
Sensitivity (%)	56.7 (38.6-70.0)	58.0 (41.6-72.1)	57.1 (31.7-67.6)
Specificity (%)	77.7 (62.5-91.5)	84.2 (64.9-92.8)	79.9 (60.7-93.0)
Accuracy (%)	74.7 (63.6-83.9)	80.3 (65.8-87.7)	76.7 (61.1-87.3)
Balanced Accuracy (%)	67.2 (62.1-72.5)	71.1 (64.0-78.9)	68.5 (62.0-74.4)
MCC	0.28 (0.20-0.39)	0.37 (0.24-0.50)	0.31 (0.17-0.44)
Coverage (%)	91.4 (57.7-100)	89.1 (22.7-100)	92.3 (74.5-100)



☒ 1

表 4 H30 化学物質 Ames 試験実施化合物候補化合物 (6 化合物)
(灰色の 2 化合物は実施していない)

ID	Chemical	Structure	CAS No.	DEFRA Status	GRT/Ultra		文庫調査		その他情報 ECOM, Ames positive, Database_4, 02-2014	判定	コメント	Ames 試験結果	最終判定	溶媒	経度	委託機関
					GTL_SHUTT Possibility (%)	GTL_SHUTT Possibility (%)	Ref source Ames	コメント								
NC3	Acrolein		127-02-8	PLAUSIBLE	Known Positive	48.3	Howarth S, Lawlor T, Montemans K, Speck W, Zager E, Saravola M. Ames mutagenicity tests for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント 登録済みの遺伝毒性データなし。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	FDL+ NTP+*			陽性	水	99% 受評		
NC11	p-bisulfide MO		2026649-8	PLAUSIBLE	Known Positive	74.9	Howarth S, Lawlor T, Montemans K, Speck W, Zager E, Saravola M. Ames mutagenicity tests for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982. Dovek U, Zager E, Epstein D, McCoy E, Madigan D. Ames mutagenicity tests for 100 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982. Dovek U, Zager E, Epstein D, McCoy E, Madigan D. Ames mutagenicity tests for 100 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	FDL+ NTP+*		陽性	FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	陽性			
NC5	1H-benzotriazole		96-14-7	INACTIVE	Negative	22.3	Dovek U, Zager E, Epstein D, McCoy E, Madigan D. Ames mutagenicity tests for 100 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	FDL+*			陽性	DMF/DMSO	90% 受評		
NC11	4-Chloroethyl p-aminosalicylate (p-Cl-ethylethyl p-aminosalicylate)		142-98-8	INACTIVE	Known Positive	78.9	Dovek U, Zager E, Epstein D, McCoy E, Madigan D. Ames mutagenicity tests for 100 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	NTP+ FDL+*		MMMS 共同研究対象	陽性	DMF/DMSO	96.20% 受評		
NC8	2-Chloroethyl p-aminosalicylate MO		6899-41-3	PLAUSIBLE	Known Positive	47.3	Howarth S, Lawlor T, Montemans K, Speck W, Zager E, Saravola M. Ames mutagenicity tests for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	SS+*		MMMS 共同研究対象	陽性	水	97% 受評		
NC11	Diphenyl p-alkylamine		74-83-7	INACTIVE	Known Positive	22.9	Zager E, Madigan D, Epstein D, McCoy E, Dovek U, Saravola M. Ames mutagenicity tests for 100 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	FDL+ NTP+			陽性				
NC8	Penthoen		918-98-9	EQUIVOCAL	Known Positive	66.4	Howarth S, Lawlor T, Montemans K, Speck W, Zager E, Saravola M. Ames mutagenicity tests for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	FDL+ NTP+			陽性	DMF/DMSO	96.60% 受評		
NC2	Amphetamine HCl		144-204-1 (66-35-3)	INACTIVE	Known Negative	44.8	Kochanska E. Evaluation of the mutagenicity of a battery of 152 chemicals. In: Ames mutagenicity tests for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 3 (Suppl. 2): 31-42, 1982.	コメント FAIRBANKS のデータで「012」で登録されている。EPA (NIH) のデータベースにあり。EPA 登録番号が「012」で、農薬登録番号が「012」。	FDL+ NTP+			陽性	DMF/DMSO	99% 受評		