

**厚生労働科学研究費補助金**

**化学物質リスク研究事業**

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アプローチの実用化に関する研究  
（H27-化学-指定-005）

**平成 27 ~ 29 年度 総合研究報告書**

**研究代表者 本間正充**

**平成 30（2018）年 5月**

## 目 次

### I. 総合研究報告書

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 \_\_\_\_\_ 1

本間 正充、森田 健、杉山 圭一、広瀬 明彦、小野 敦、山田 隆志

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表 \_\_\_\_\_

1 4

### III. 研究成果の刊行物・別冊 \_\_\_\_\_

（省略）

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

（H27-化学-指定-005）

総合報告書

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

研究代表者 本間 正充 国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部 部長

研究要旨

本研究では、現在流通する数万種に及ぶ既存化学物質のヒト健康リスクを評価するためのインシリコ手法を確立と、実際の運用を目指す。

遺伝毒性評価のエームス試験に関しては、これまで構築してきた大規模データベース利用し、予測精度の向上を目指した競争的国際共同研究を実施中した。平成27~29年度まで12,140化学物質を対象とした3回のチャレンジプログラムに12社のQSARベンダーが提供する15のQSARモデルが挑戦した。各QSARモデルの予測性は本チャレンジプログラムにより大きく向上し、70~90%の一致率を示した。このことは、本国際共同研究が順調に進行していることが示している。*In vivo*遺伝毒性試験QSARの開発に関しては、*in vivo*データも含めた広範囲なデータベースを構築し、*in vivo*小核試験およびトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験の発がん感受性を明らかとした。また、*in vivo* CAの予測に適用可能な新たなアラートを抽出できた。さらに、*in vitro* CAに対する3種のQSARモデルを比較し、その感受性/特異性を明らかにした。また、遺伝毒性の*in vitro*から*in vivo*試験データを総合的に評価するデシジョンツリー型のワークフローを開発した。

反復投与毒性の無毒性量評価については、データベースに含まれる化学物質との類似性等から化学構造による評価や短期試験からの評価が適用可能となる物質の判断基準を構築出来た。判断基準に従い適用可能な評価手法を選択する効率的な評価スキームの構築が可能であることが示された。肝毒性予測モデルに関しては、肝毒性エンドポイントに関連するMolecular Initiating EventやKey Eventと生体内経路プロファイルとの組み合わせによるKINMEワークフローを作成し、さらにCYPへの結合性の予測やMIP-DILIプロジェクトの結果を組み入れる改良を行った。また、プロファイラーで得られた予測結果の可視化ツールをInstant JChemを用いて設計した。また、カテゴリーアプローチモデルの開発に関しては、アリルエステルとベンゾトリアゾールをモデルとしたケーススタディを作成した。これらのケーススタディは、OECDメンバー国の専門家によってレビューされ、行政的にはいずれもスクリーニングレベルの評価に活用可能との評価を受けた。

**キーワード**：定量的構造活性相関(QSAR)、カテゴリーアプローチ、データベース、遺伝毒性、反復毒性、肝毒性

## 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

森田 健

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部 室長

杉山 圭一

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部 室長

小野 敦

岡山大学・医歯薬学総合研究科 教授

広瀬 明彦

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部 部長

山田 隆志

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部 室長

## A . 研究目的

化学物質の規制に関わる国際機関や、各国規制当局の最近の関心の焦点は、規制の対象となるすべての化学物質を実験的に試験することなく、有害作用を引き起こす化学物質を同定するための単純なスクリーニングツールを確立することにある。構造活性相関(QSAR)、およびカテゴリーアプローチはコンピュータトキシコロジーの重要な研究分野であり、有害作用を引き起こす可能性が高い化学物質を、その化学構造から *in silico* で予測する手法である。本研究では、QSAR やカテゴリーアプローチ手法の構築および改良を行い、最終的に得られた成果を基に、化学物質の安全性評価スキームにこれら手法を実装することを目的としている。

エームス変異原性に関しては、これまで我が国で行われた 安衛法エームス試験データを収集し、大規模データベースを構築した。その数は約1万3千物質になる。これまでの既存化学物質と合わせると2万物質以上となり世界最大規模のデータベースとなった。このデータをベンチマークデータセットとして、世界中のQSARベンダーに提供し、全てのQSARツールの予測率の向上を目指した国

際共同研究を実施しする。(本間)。

染色体異常(CA)誘発性については、*in vitro* 試験と*in vivo*試験間で結果にギャップがある。*In vivo*に対する*in vitro*の偽陽性ならびに*in vivo*特有の陽性を考慮し、生体に対しより精度の高いCA予測率を示すQSARモデルの構築を行う。そのために、*in vivo*小核試験(MN)およびトランスジェニック動物突然変異試験(TGR)を含む広範囲なデータベースの構築、新規*in vivo* CAアラートの構築、ならびに、*in vitro* CAおよび*in vivo* MNに対する3つの既存QSARモデルの判定の比較行う(森田)。

上記の*in vitro*から*in vivo*までの遺伝毒性試験結果を総合的に評価するフロースキームをブルガス大学との共同研究により開発する(杉山)。

反復投与毒性については、化学構造からの予測評価手法の実用化に向けて、評価対象とする化学物質について既知情報からの評価の可能性を判定するスキームを構築し、判定結果に応じて、化学構造を指標とした毒性強度の予測を行うことで可能な限り効率的なリスク評価を行うための評価スキームの構築をおこなう(小野)。

臓器別の毒性予測に関しては、これまでの公表論文等のメカニズム情報を基に肝毒性アラートを作成する手法に代わる新たなアプローチとして、肝毒性エンドポイントに関連するkey eventモデルを予測し、生体内経路の攪乱に関する化合物群のプロファイルと組み合わせることによる肝毒性の予測モデルの作成を行う(広瀬)。

反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発に関しては、既存化学物質の反復投与毒性データベースとAOPの情報をもとに、カテゴリー評価のケーススタディを作成して、OECDの包括的評価手法の開発プログラム(OECD IATA Case Studies Project)に提案し、国際的なガイダンス作成の活動へ参画する(山田)。

## B. 研究方法

### B.1. エームス変異原性の予測精度の向上（本間）

安衛法によって実施された約23,000化学物質のエーム試験結果を精査し、QSARの開発に有用である12,140化学物質（内エームス陽性1,776化合物）をデータベース化した。これらエームス試験の結果以下の3つに分類される。

- 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  
これら化学物質の化学構造を3回に分け、QSARベンダーに提供し、予測率を競うチャレンジプログラムを実施した。世界7カ国、12のQASRベンダーが提供する15のQSARツールがこのプログラムに参画した。

### B.2. *In vivo*遺伝毒性試験QSARの開発（森田）

*In vivo* MN および TGR データを収集し、拡張版 CGX データセットを構築した。本データセットを Derek Nexus において *in vitro* CA エンドポイントに処理し、Derek Nexus の各 *in vitro* CA アラートの *in vivo* データに対する予測性能を評価し、*in vitro* と *in vivo* の染色体損傷を予測可能な新規/拡大アラートを開発した。さらに、構築した拡張版 CGX DB に対し、Derek, MCase および AWorks の 3 種の QSAR モデルを適用し、*in vitro* CA に対する QSAR 予測性を比較検証した。

### B.3. QSARを用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関する研究（杉山）

複数のQSAR予測結果を総合的に判定するためのストラテジーの開発を試みた。知識ベース型QSARと統計ベース型QSARを組み合わせ、その結果と、メカニズム型QSARの結果をDecision Tree型で最終評価する手法について検討した。

### B.4. 構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究（小野）

反復投与毒性による無毒性量について化学構造からの予測評価手法の実用化に向けて、データベースに含まれる毒性情報既知の化学物質との構造類似度と無毒性量の近似についての解析、化学構造記述子や部分構造をもとに無毒性量を判定する統計的予測評価モデルの構築、化学構造のみからの評価が困難と判定された化学物質について短期の毒性試験による28日間試験の無毒性量外挿性の検討を行い、得られた結果を統合した無毒性量評価スキームを構築した。

### B.5. 反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究（広瀬）

H27年度は、肝毒性エンドポイントに関連するMIEやKey Eventと生体内経路プロファイルとの組み合わせによりKINMEワークフローによる予測モデルを構築した。H28年度はKey Eventモデルにおける各リードアクロスの適用可能範囲の定義とWhichCypの予測利用、化合物の求電子性炭素原子の部分電荷、Key Eventのリードアクロスマデルの類似性カットオフの較正を行うことにより改良を行った。H29年度は、さらにMIEやKeyEventのデータベースにヒト肝障害に関するMIP-DILIプロジェクトKnowledgeをインテグレートした改良を行うとともに、KINMEワークフローの可視化ツールを作成した。

### B.6. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発（山田）

OECDのIATAテンプレートに従って、IATAケーススタディの文書を作成し、OECD IATA Case Studies Projectのメンバー国の専門家によるレビューを受けた。ケーススタディの対象としてアリルエステルとベンゾトリアゾールを選択した。化審法インベントリーから構造検索し、次いで有

害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）と追加の情報収集により、それらの代謝データ、毒性メカニズム、反復投与毒性試験データを、さらにベンゾトリアゾールについては一部の物質についてトキシコゲノムのデータを活用してカテゴリーを構築した。各カテゴリー物質についてデータの有無をマトリックスに整理し、肝毒性エンドポイントのデータギャップを類似物質の毒性データを用いてリードアクロスにより補完した。

## C. 結果

### C.1. エームス変異原性の予測精度の向上（本間）

PhaseIIIトライアルでは1機関がプロジェクトから離脱し、最終評価は14のQSARモデルでの結果となった。2017年7月末までに11機関からQSARツールによるエームス試験判定予測結果を回収し、最終的な予測精度を評価した。基本的な能力評価はA-Sensitivity、AB-Sensitivity、Specificityを用いた。PhaseIIIの4,409化合物のA-Sensitivityは60.6~78.6%、AB-Sensitivityは46.2~64.3%、Specificityは69.2~89.2%を示した。PhaseIIに比べて、予測率の向上は顕著でなかったが、多くのQSARツールが同程度の予測率を示すようになった。

### C.2. *In vivo*遺伝毒性試験QSARの開発（森田）

拡張版CGXデータセットの構築では、*in vivo* MNで379物質、TGRで80物質の新規データを収載し、それぞれの発がん性に対する感受性/特異性は、41.0%/60.5%および72.4%/計数不能であった。27物質が*in vitro* CA陰性で*in vivo* MN陽性を示し、5物質がAmes陰性でTGR陽性、10物質がAmes陽性でTGR陰性を示した。また、新規/拡大アラートについては、Derek Nexusにおいてのエンドポイントに関するとして33種類（既存アラート10種と新規アラート23種）の*in vivo* CAアラートを構築でき、さらに、9種の*in vitro* CAアラ

ートを更新した。*In vitro* CAに対する3種のQSARモデルの比較では、発がん性および非発がん性の440物質についての感受性/特異性は、Derekでは56.0%/86.9%、AWorksでは67.7%/61.5%、MCASEでは91.0%/64.9%であった。

### C.3. QSARを用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関する研究（杉山）

OASIS TIMESエームスモデルと、OECDツールボックス内の類似物質に基づくリードアクロス解析とが一致した予測を示す場合には、最終的な決定を下すために専門家の意見は必ずしも必要ではないと推測された。TIMESエームスモデルとリードアクロスとの予測が一致しない場合には、最終的な効果の査定のために専門家の意見が不可欠となるが、陽性判断には作用機序による正当化が必要と考えられた。

### C.4. 構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究（小野）

化学物質との構造類似度と無毒性量の近似についての解析結果から、データベースに類似度が70%を上回る物質の情報が得られていない物質では構造類似性からの無毒性量評価は困難であることが示された。一方、記述子や部分構造をもとに無毒性量評価モデルの構築では、分子量の適用範囲を限定することで80%以上の精度で毒性クラスの判定が可能な判別モデルの構築に成功した。さらに、構造類似度や判別モデルで無毒性量の評価が困難な物質のうち、特定の構造グループの物質については、通常の28日試験に先立って実施される予備試験程度の試験で無毒性量の評価が可能であることが示された。

### C.5. 反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究（広瀬）

H27年度作成した肝毒性予測モデルについて、Derek Nexusのアラートパターンに含まれてい

るアラートのアップデートと、CYPへの結合性の予測を組み入れる改良により、偽陰性の数は増加したが、偽陽性の数は下げることができた。結果として、Balanced accuracyは変わらなかったが sensitivity は下がり、specificity は上昇した。最後に毒性試験データが欠落するカテゴリー物質について、肝毒性とそのレベルを安全サイドに立って適切な類似物質を選択し、その試験データから信頼性のあるKINMEワークフローによる毒性予測を構築した。H28年度は、この予測モデルの改良を試みた。Key Eventモデルの適用可能範囲については、Key Eventプロファイラーに統合した結果、予測性能は変わらなかったが、7種の化合物をout of domainとした。CYP酵素との結合予測として、WhichCypウェブサービスを利用し、特異度を上昇させることができた。Key Eventモデルの類似性係数スコアのカットオフ5層交差バリデーション法を用いてカットオフの較正を行った。H29年度は、MIEやKeyEventのデータベースにMIP-DILIプロジェクトから得られたヒト肝障害に関するKnowledgeをインテグレートするとともに、MIEおよびKEのプロファイラーに対して、Random Forestアルゴリズムと2D RDKit記述子を用いた機械学習モデルを構築した。また、各化合物について、固有のデータセットID、構造情報、分子量、毒性試験データセットの反復投与試験に基づく注釈、そしてDerek Nexus、リードアクロスモデル、機械学習モデルを含むすべてのアプローチをカバーしたMIE/KEモデルから得られた結果が1つのビューに表示できるか雌花ツールを作成した。

#### C.6. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの開発（山田）

アリルエステルのカテゴリーの反復投与毒性プロファイルの詳細に比較し、主要な標的臓器として肝臓を同定した。次いで肝毒性発現とリンクする生体内のキーイベントとして反応性代謝物

（アクロレイン）の生成を特定し、化学構造と生化学的知見から代謝データのないカテゴリー物質の*in vivo*の代謝並びに肝臓でのアクロレインの生成を推測した。それらの結果に基づき、未試験のカテゴリー物質の肝毒性とそのレベルをリードアクロスにより類推した。

ベンゾトリアゾールカテゴリーについては、反復投与毒性プロファイルの詳細に比較し、主要な標的臓器として肝臓を同定した。同カテゴリー物質は代謝を受けにくい点で共通であるが、核内受容体との相互作用や酸化ストレス誘導において違いが認められた。そこで遺伝子発現プロファイルと肝毒性強度に基づいてサブカテゴリーを構築して安全サイドに立って類似物質を選択し、それらの試験データから未試験のカテゴリー物質の肝毒性を推測できることが示された。

いずれのケーススタディにおいてもカテゴリー物質の有害性評価値を算出し、化審法スクリーニング評価の有害性クラス分類にしたがって分類した。両ケーススタディの修正版は対面会議で了承され、対面会議の議論の結果とともにOECDのHPより公開された。

(<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm#case-studies>)

### **D. 考察**

#### D.1. エームス変異原性の予測精度の向上（本間）

Phase III の 4,409 化合物の Sensitivity は PhaseIIの時見られた大きな改善と比較して顕著ではなかった。Specificityに関しても同様であった。おそらく、Phase IIIではCas #を持たない化合物が中心であり、新規の構造を持つものが多いため、アラート構造、非アラート構造とも新規性が高かったものと考えられる。3回のトライアルの最終結果として68.0-87.3%の結果の一致率が得られた。当初から比較すると10%以上の増加であり、チャレンジプログラムは順調に推移したと

いえる。さらに予測率の向上を目指すためには、トレーニングデータセットの拡充だけでなく、データセットのレビューを徹底して行い、QSAR開発のためのベンチマークデータセットを整備する必要があると考えられる。

#### D.2. *In vivo*遺伝毒性試験QSARの開発 (森田)

*In vivo* MNの発がん感受性は、*in vitro*試験より低かったが、特異性はAmesに次いで高く、また、TGRの感受性はAmesよりも高く、他の*in vitro*試験と同程度であったことから、より精度の高いQSARの開発には、*in vitro*と*in vivo*の比較(特に、代謝)の検討が必要と考えられる。また、*in vivo* CAの予測精度向上には、関連する他のエンドポイント(例、変異原性や発がん性)に対するアラートの調査や*in vivo*データのみに基づくアラートの開発といったアプローチが寄与すると考えられる。さらに3つのQSARモデルの比較から、検討したモデルはいずれもCA予測に有用であると考えられたが、その改善には、用いるデータの精緻化(例えば、現在の細胞毒性の許容基準の考慮)や適用性(applicability)の向上ならびに*in vivo*にける代謝への考慮が必要と考えられる。

#### D.3. QSARを用いた新たな変異原性予測ストラテジーの開発に関する研究 (杉山)

作用機序に関するQSAR、専門家知識とリードアクロス解析の組み合わせは、重要性に基づく十分な評価を提供し、最終的な予測に関してユーザーが妥当性ある判断を下すことを支援できることが示唆された。

#### D.4. 構造活性相関モデル構築手法の比較と利用に関する研究 (小野)

本研究の解析結果から70%以上の類似度の物質群で無毒性量の近似が認められたことから、既存情報をもとにした化学構造からの予測可能性

の一つの判断基準となると考察された。一方、構造類似物質について情報が得られていないもしくは限られている場合には、記述子等を用いた予測モデルによる判定結果のほうが信頼出来ると考察された。いずれも手法も適用範囲外となる化学物質については、従来どおり動物試験による評価が行われるべきであるが、平成27年度の解析結果から基本的物性やCremer分類により短期試験から28日間試験での無毒性量を外挿可能であることが示された。本研究結果をもとに、評価対象の化学物質について化学構造から適用可能な評価手法を判定し、評価を行うことで評価未済みの化学物質のスクリーニング評価の効率化へ寄与するものと結論される。

#### D.5. 反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究 (広瀬)

肝毒性エンドポイントに関連するMIE/KEと生体内経路プロファイルとの組み合わせを用いたKNIMEワークフローは、H28年度の改良で特異度を上昇(44%から52%に)できたが、感度(57%から49%へ)は減少した。偽陽性を減少させることができたが、低い感度は肝毒性につながるKey Event不足を反映していると考えられた。H29年度は、さらにMIP-DILIプロジェクトの成果からヒト肝障害に関する知識を導入したため、これまで動物試験のデータを用いてきたものより広い化学空間をカバーできるものとなったが、動物実験データを検証用には使用できないため、予測精度の解析はできなくなった。しかし、適用可能範囲、生体内活性化、アラートや該当するKey Event、リードアクロスモデルの類似性係数など、プロファイルに関する情報を一覧することができるようになり、専門家による毒性予測を手助けすることが可能なツールを作成することができたと考えられる。

#### D.6. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデ

## ルの開発(山田)

提出したアシルエステルのケーススタディは、OECDメンバー国の専門家によってレビューされ、既存データを活用した代謝予測並びにAOPを統合したリードアクロスが評価され、行政的にはスクリーニングレベルの評価に活用可能とのコメントが得られた。一方で、カテゴリーの領域の明確化並びに毒性の類推の不確実性をどのように定量化するかが課題として挙げられた。

ベンゾトリアゾールのケーススタディでは、カテゴリーの根拠説明としてはじめてトキシコゲノムのデータを活用したこと、予測の不確実性についての透明性のある記述がなされていることなどが評価された。一方、トキシコゲノム試験を実施した物質の選択方法や転写物の変動が *in vivo* の毒性とどのように関連するかについての因果関係、リードアクロス評価において肝毒性についてのみ着目した理由と根拠について、より詳細な説明が求められた。行政的にはスクリーニングレベルの評価に活用可能とのコメントが得られた。

OECD IATA Case Studies Projectでは、統合的評価手法の国際的なガイダンスの作成を目指している。提出した2つのケーススタディは、代謝やAOP、トキシコゲノム等新規手法のデータをどのようにカテゴリーの正当化のために用いるか、さらにリードアクロスにおいて留意すべき点を明示した。これらの経験を国際的に共有することによって本手法の国際的な調和へ向けて貢献したものと考えられる。

## E. 結論

エームス変異原性の予測精度の向上に関しては、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実施し、大きな成果を得た。更なる予測率の改良のためには信頼性の高いベンチマークデータセットの整備が必要である。染色体異常試験に関しては新たな *in vivo* アラート

を抽出することができ、また、*in vitro* および *in vivo* の相違点を明確化できた。新規アラートのQSARモデルへの装着、ならびに *in vitro/in vivo* 間の相違(例えば、代謝)を考慮することにより、さらなる予測精度の向上が期待できる。最終的には多くの遺伝毒性予測結果を専門家知識とリードアクロスで総合的に判定する。

反復投与毒性の無毒性量評価については、データベースに含まれる化学物質との類似性等から化学構造による評価や短期試験からの評価が適用可能となる物質の判断基準を構築出来た。判断基準に従い評価手法を選択することで効率的な評価が可能となると期待される。また、肝毒性予測モデルに関しては、肝毒性エンドポイントに関連するMolecular Initiating EventやKey Eventと生体内経路プロファイルとの組み合わせによるKINMEワークフローを作成し、さらにCYPへの結合性の予測やMIP-DILIプロジェクトの結果を組み入れる改良を行った。また、プロファイラーで得られた予測結果の可視化ツールをInstant JChemを用いて設計した。また、反復投与毒性のカテゴリーアプローチに関しては、ケーススタディを蓄積することが、行政的に利用可能なレベルにまで上げることに重要である。肝毒性予測モデルに関しては、アラートのアップデートに加え、CYPへの結合性の予測を組み入れることに擬陽性の低減化に成功した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Petkov, PI, Schultz TW, Honma M, Kirilov K, Kotov S, Mekenyan OG. Predicting *in vitro* genotoxicity by mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase mutation assay (MLA): Accounting for simulated metabolic activation of chemicals. *Computational Toxicology*. 4, 45-53, 2017.

Doi:10.1016/j-comtox.2017.10.002

2. Gadaleta D, Porta N, Vrontaki E, Manganelli S, Manganaro A, Sello G, Honma M, Benfenati E. Integrating computational methods to predict mutagenicity of aromatic azo compounds. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 35, 239-257, 2017. doi: 10.1080/10590501.2017.1391521.
3. 本間正充、食品中に含まれる化学物質のリスクアセスメントと遺伝毒性評価、FFIジャーナル、Vol.223 No.01、8-16、2018
4. Horibe A, Odashima S, Hamasuna N, Morita T, Hayashi M, Weight of contribution of in vitro chromosomal aberration assay for evaluation of pesticides: Experience of risk assessment at the Food Safety Commission of Japan, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 133-134, 2018.
5. K. Saito, Y. Hasegawa-Baba, F. Sekiya, S. Hayashi, Y. Mirokuji, H. Okamura, S. Maruyama, A. Ono, M. Nakajima, M. Degawa, S. Ozawa, M. Shibutani and T. Maitani ; Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of food-flavouring substances uniquely used in Japan that belong to the class of aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals and esters containing additional oxygenated functional groups.; *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 34,(9) 1474–1484 (2017)
6. Tanabe, S., Kobayashi, K., Matsumoto, M., Serizawa, H., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A. Toxicity of repeated 28-day oral administration of acenaphthylene in rats, (2017) *Fundam. Toxicol. Sci.*, 4, 247-259.
7. Matsumoto, M., Iso, T., Yamaguchi, H., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 135, 39-44, 2017.
8. Matsumoto, M., Furukawa, M., Kobayashi, K, Iso, T., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A., A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethyl-hexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo [2.2.2] oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats, (2018) *Fundam. Toxicol. Sci.*, 5, 1-11.
9. Yamada, T., Tanaka, Y., Hasegawa, R., Igarashi, T., Hirose, A. Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals, (2018) *Fundam. Toxicol. Sci.*, 5, 75-82.
10. Manganelli S, Benfenati E, Manganaro A, Kulkarni S, Barton-Maclaren TS, Honma M. New quantitative structure-activity relationship models improve predictability of Ames mutagenicity for aromatic azo compounds. *Toxicol Sci.* 153, 316-326 (2016)
11. Petkov PI, Schultz TW, Donner EM, Honma M, Morita T, Hamada S, Wakata A, Mishima M, Maniwa J, Todorov M, Kaloyanova E, Kotov S, Mekenyan OG. Integrated approach to testing and

- assessment for predicting rodent genotoxic carcinogenicity. *Journal of Applied Toxicology*, 36, 1536-1550 (2016)
12. Benfenati E, Belli M, Borges T, Casimiro E, Cester J, Fernandez A, Gini G, Honma M, Kinzl M, Knauf R, Manganaro A, Mombelli E, Petoumenou MI, Paparella M, Paris P, Raitano G. Results of a round-robin exercise on read-across. SAR and QSAR in *Environmental Research*, 27, 371-384 (2016)
  13. Ahlberg E, Amberg A, Beilke LD, Bower D, Cross KP, Custer L, Ford KA, Van Gompel J, Harvey J, Honma M, Jolly R, Joossens E, Kemper RA, Kenyon M, Kruhlak N, Kuhnke L, Leavitt P, Naven R, Neilan C, Quigley DP, Shuey D, Spirkel HP, Stavitskaya L, Teasdale A, White A, Wichard J, Zwickl C, Myatt GJ. Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: A case study using aromatic amine mutagenicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 13, 1-12 (2016)
  14. Amberg A, Beilke L, Bercu J, Bower D, Brigo A, Cross KP, Custer L, Dobo K, Dowdy E, Ford KA, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey J, Hasselgren C, Honma M, Jolly R, Kemper R, Kenyon M, Kruhlak N, Leavitt P, Miller S, Muster W, Nicolette J, Plaper A, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Spirkel HP, Stavitskaya L, Teasdale A, Weiner S, Welch DS, White A, Wichard J, Myatt GJ. Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. *Regul Toxicol Pharmacol.* 77, 13-24 (2016)
  15. Yamada, T., Hirose, A., Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for hepatotoxicity of allyl esters. Organisation for Economic Co-operation and Development, Series on Testing & Assessment No. 253, ENV/JM/MONO (2016)
  16. 大内 淳子, 山田 隆志. 化粧品安全性評価のためのコンピューター予測モデルの活用. *Cosmetic Stage*10, 1-8 (2016)
  17. Yamada, T and Hirose, A.: Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for the repeated-dose toxicity of phenolic benzotriazoles, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Series on Testing & Assessment No. 271. 1-44, 2017.
  18. Takahashi, M, Matsumoto, M., Yamada, T., Ono, A., and Hirose, A.: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances, *Bull. Natl Inst. Health Sci.*, 134, 79-83, 2016.
  19. Matsumoto, M., Iso, T., Yamaguchi, H., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A.: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 135, 39-44, 2017.
  20. Tanabe, S., Kobayashi, K., Matsumoto, M., Serizawa, H., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A.: Toxicity of repeated 28-day oral administration of acenaphthylene in rats, *Fundam. Toxicol. Sci.*, 4, 247-259, 2017.

21. Matsumoto, M., Furukawa, M., Kobayashi, K., Iso, T., Igarashi, T., Yamada, T., Hirose, A.: A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethylhexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo[2.2.2] oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats, *Fundam. Toxicol. Sci.*, 2018 (in press)
22. K. Saito, Y. Hasegawa-Baba, F. Sekiya, S. Hayashi, Y. Mirokuji, H. Okamura, S. Maruyama, A. Ono, M. Nakajima, M. Degawa, S. Ozawa, M. Shibutani and T. Maitani; Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of food-flavouring substances uniquely used in Japan that belong to the class of aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals and esters containing additional oxygenated functional groups.; *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 1–11 (2017)
4. 本間正充、In Silico Approaches in Genetic Toxicology -Progress and Future- 口頭、第 17 回中国環境変異原学会年次大会、中国、2017/12/7
5. 本間正充、QSAR の最近の進歩について、第 2 回 ICH M7 関連ワークショップ、東京、2017/5/23
6. R. E. Tennant, S. Canipa, W. Drewe, A. Cayley, S. Guesne, S. A. Stalford, R. V. Williams, K. Masumura, T. Morita, A. Hirose and M. Honma., Extrapolation of in vitro mutagenicity alerts to the in vivo endpoint in Derek Nexus, 10<sup>th</sup> World Congress on Alternatives and Animal use in the life sciences, 20-24 August 2017, Seattle, USA.
7. 藤田侑里香、本田大土、松村奨士、川本泰輔、森田健、松田知成、伊藤勇一、山根雅之、森田修、データサイエンスに基づいた染色体異常誘発性の高精度予測と発がん性予測への展開、第 44 回日本毒性学会、2017 年 7 月 10～12 日、横浜

## 2. 学会発表

1. 本間正充、Ames/QSAR International Collaborative Study、口頭、第 7 回国際遺伝毒性試験国際ワークショップ、東京、2107/11/8
2. 本間正充、In Silico Approaches in Genetic Toxicology -Progress and Future- 口頭、第 12 回国際環境変異原学会、韓国、2017/11/15
3. 本間正充、AOP-based Evaluation of Chemical Mutagenicity and Development of New Endpoints and Models 口頭、第 12 回国際環境変異原学会、韓国、2017/11/14
8. Yurika Fujita, Hiroshi Honda, Shoji Matsumura, Taisuke Kawamoto, Takeshi Morita, Tomonari Matsuda, Yuichi Ito, Masayuki Yamane, Osamu Morita, Refinement of in silico cytogenicity evaluation and development of an integrated testing strategy for carcinogenicity based on data science, The 53rd Eurotox, Bratislava, Slovakia, 2017.9.10-13.
9. 森田健、重田善之、川村智子、藤田侑里香、本田大土、本間正充、染色体異常誘発性の in silico 予測、日本環境変異原学会第 46 回大会、

平成 29 年 11 月 6～7 日、東京

10. Takeshi Morita, Yoshiyuki Shigeta, Tomoko Kawamura, Yurika Fujita, Hiroshi Honda, Masamitsu Honma, Comparison of Three QSAR Models for Prediction of Chromosome Damage, 12<sup>th</sup> ICEM, Incheon, Korea, 2017.11.12-16.
11. Yurika Fujita, Hiroshi Honda, Shoji Matsumura, Takeshi Morita, Tomonari Matsuda, Masayuki Yamane, Osamu Morita, Development of new in silico cytogenicity evaluation tools and integrated testing strategy for carcinogenicity based on genotoxicity data and chemical space, 12<sup>th</sup> ICEM, Incheon, Korea, 2017.11.12-16.
12. A. Ono, S. Watanabe, T. Sugawara, K. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Horie, K. Fujimoto, K. Kusakari, Y. Kurokawa, T. Sozu, T. Nakayama, T. Kusao, T. Kawakami, K. Kojima, H. Kojima, J. Richmond, N. Kleinstreuer, K. Bae-Hwa, Y. Yamamoto, M. Fujita and T. Kasahara: A multi-centre validation study of Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) - a novel in chemico alternative test method for skin sensitization. Society of Toxicology 55th Annual meeting (2018.March, San Antonio, USA)
13. 小野 敦, 渡辺 真一, 菅原 経継, 若林 晃次, 田原 宥, 堀江 宣行, 藤本 恵一, 草苅 啓, 黒川 嘉彦, 寒水 孝司, 中山 拓人, 草生 武, 河上 強志, 小島 幸一, 小島 肇, J. Richmond, K. Nicole, K. Bae-Hwa, 山本 裕介, 藤田 正晴, 笠原 利彦: 新規 in chemico 皮膚感作性試験 ADRA 法の多施設バリデーション試験: 第 2 報. 日本実験動物代替法学会 第 30 回年会 (2017.11, Tokyo)
14. A. Ono, Y. Hiraoka, A. Hirose, and H. Jinno: Comparative analysis of respiratory, skin and eye irritation potential of chemicals using Japanese GHS classification. The 53rd Eurotox2017 (2017.9, Bratislava, Slovak)
15. A. Ono, S. Watanabe, T. Sugawara, K. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Horie, K. Fujimoto, K. Kusakari, Y. Kurokawa, T. Sozu, T. Nakayama, T. Kusao, T. Kawakami, K. Kojima, H. Kojima, J. Richmond, N. Kleinstreuer, K. Bae-Hwa, Y. Yamamoto, M. Fujita and T. Kasahara: Phase-1 of the validation study of Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): a novel in chemico alternative test method of skin sensitization. Tenth World Congress Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2017.8, Washington State Convention Center, Seattle, Washington)
16. 小野 敦, 渡辺 真一, 菅原 経継, 若林 晃次, 田原 宥, 堀江 宣行, 藤本 恵一, 草苅 啓, 黒川 嘉彦, 寒水 孝司, 中山 拓人, 草生 武, 河上 強志, 小島 幸一, 小島 肇, J. Richmond, K. Nicole, K. Bae-Hwa, 山本 裕介, 藤田 正晴, 笠原 利彦: 新規 in chemico 皮膚感作性試験 ADRA 法の多施設バリデーション試験: 第 1 報. 第 44 回日本毒性学会 (2017.7, Yokohama)
17. Yamada, T., Hirose, A., Honma, M. Our recent experiences for development of read-across approach for chemical safety assessment, 10th World Congress of Alternatives and Animal Use in the Life

- Sciences (August 2017, Seattle, Washington, USA).
18. Yamada, T., Hirose, A., Yang, C., Rathman, J. Development of a new database of non-cancer toxicity endpoints of industrial chemicals for improving TTC approach. 53rd European Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2017, Bratislava, Slovak).
  19. Matsumoto, M., Miura, M., Kawamura, T., Yamada, T., Kobayashi, N., Suzuki, T., Nishimura, T., Hirose, A. Derivation of health advisory values for sub-acute exposure of contaminants in drinking water. 53rd European Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2017, Bratislava, Slovak).
  20. Yamada, T., Hirose, A., Yang, C., Rathman, J. Evaluation of Genotoxicity and Carcinogenicity Profile for the TTC Database Used to Develop Safety Thresholds of Industrial Chemicals. Society of Toxicology Society, 57th Annual Meeting and ToxExpo (March 2018, San Antonio, USA).
  21. Hirose, A., Kawamura, T., Igarashi, T., Yamada, T., Inoue, K., Nishimura, T., Matsumoto, M. Expansion of the sub-acute reference doses for non-quality-standard chemicals in drinking water. Society of Toxicology Society, 57th Annual Meeting and ToxExpo (March 2018, San Antonio, USA).
  22. 山田 隆志、全身毒性の予測へ向けた毒性データベース - 透明性・データの共有・国際動向 -、第 44 回日本毒性学会大会シンポジウムシンポジウム：インビトロ・インシリコ手法による全身毒性予測評価の現状と課題。(2017 年 7 月、横浜)。
  23. Yamada, T., Hayahshi, M., Honma, M. Toxicity Databases of Chemical Substances in Japan to Improve *in Silico* Approaches for Regulatory Safety Assessment. 53rd European Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2017, Bratislava, Slovak).
  24. Yamada, T. Toxicity Databases of Chemical Substances in Japan to Improve *in Silico* Approaches for Regulatory Safety Assessment. 12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens, (November 2017, Incheon, Korea).
  25. M. Honma: AMES/QSAR International Collaborative Study. QSAR2016 (2016.6, USA)
  26. Y. Fujita, H. Honda, S. Matsumura, T. Kawamoto, Y. Ito, T. Morita, O. Morita: Cytotoxicity-index transformation formulae and statistical-structural alerts for improvisation of current *in silico* clastogenicity evaluation, 45th EEMGS (2016.8, Denmark)
  27. H. Honda, Y. Fujita, S. Matsumura, T. Kawamoto, Y. Ito, T. Morita, O. Morita: Cytotoxicity-Index-Transformation Formulae and Statistical-Structural Alert Enabling Refinement Of *in silico* Evaluation of Chromosomal Damage, 47th EMGS (2016.9, USA)

28. A. Ono, J. Ciloy, M. Matsumoto, M. Takahashi, T. Kawamura and A. Hirose: Development and validation of a QSAR model to classify chemicals for toxic potency of sub-acute repeated dose toxicity. *17th International Conference on QSAR in environmental and health sciences* (2016.6, USA)
29. T. Yamada, M. Honma, and M. Hayashi: Recent advances in Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and read-across for chemical safety assessment. *ICCA-LRI and NIHS Workshop* (2016.6, Awaji Island, Japan)
30. T. Yamada, M. Hayashi and A. Hirose: Development of read-across for chemical safety assessment. *Asian Congress 2016 on Alternatives and Animal Use in the Life Science* (2016.11, Karatsu, Japan)
31. 本間正充：イントロ：何故、今、変異原性 in silico なのか？第 25 回環境変異原学会（2016.11, つくば）
32. Yamada, T., Hayahshi, M. and Honma, M. Toxicity Databases of Chemical Substances in Japan to Improve in Silico Approaches for Regulatory Safety Assessment. 53rd European Congress of the European Societies of Toxicology, September, 2017, Bratislava, Slovak.
33. Yamada, T., Hirose, A. and Honma M. Our recent experiences for development of read-across approach for chemical safety assessment, 10th World Congress of Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, August, 2017, Seattle, Washington, USA.
34. Yamada, T., Our recent experiences for development of read-across for chemical safety assessment, Regulatory acceptance of read-across, A Society of Toxicology Satellite Meeting, March, 2017, Baltimore, Maryland, USA.
35. 今井 浩介、小野 敦 :特異体質による薬物誘導性肝障害のリスクを予測するための in silico モデルの開発. 日本実験動物代替法学会 第 30 回年会 (2017.11, Tokyo)
- G. 知的所有権の取得状況**  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本間正充	遺伝毒性	日本毒性学会教育委員会	トキシコロジ ー（第3版）	朝倉書店	東京	2017	128-141

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Barber C, Amberg A, Custer L, Dobo KL, Glowienke S, Van Gompel J, Gutsell S, Harvey J, Honma M, Kenyon MO, Kruhlak 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
Petko IP, Patlewicz G, Terry, Schultz W, Honma M, Todorov M, Kotov S, Dimitrov SD, Donner M, Mekenyan OC	A feasibility study: Can information collected to classify for mutagenicity be informative in predicting carcinogenicity?	Regul Toxicol Pharmacol.	72	17-25	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
Morita T, Uno Y, Honma M, Kojima H, Hayashi H, Tice RR, Corvino R, Schechtman L	The JaCVAM International Validation Study on the in vivo Comet Assay: Selection of Test Chemicals.	Mutation Research	786-788	14-44	2015
Morita T, Hamada S, Masumura K, Wakata A, Maniwa J, Takasawa H, Yasunaga K, Hashizume T, Honma M	Evaluation of the sensitivity and specificity of in vivo erythrocyte micronucleus and transgenic rodent gene mutation tests to detect rodent carcinogens.	Mutation Research	802	1-29	2016
森田 健	LD50値による毒性評価手法の変遷	中毒研究	28	388-391	2015
Okamura H, Abe H, Hasegawa-Baba H, Saito K, Sekiya F, Hayashi S, Mirokuji Y, Maruyama S, Ono A, Nakajima M, Degawa M, Ozawa S, Shibutani, Maitani T	The Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of acetal food flavouring substances uniquely used in Japan.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	32	1384-1396	2015

Igarashi Y, Nakatsu N, Yamashita T, Ono A, Ohno Y, Urushidani T, and Yamada H	Open TG-GATEs: a large-scale toxicogenomics database.	Nucleic Acids Res	43(Data base issue)	D921–D927	2015
Hirata-Koizumi M, Fujii S, Kato H, Matsumoto M, Takahashi M, Ono A, Hirose A	Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats: perfluorohexadecanoic acid and perfluorotetradecanoic acid.	Fundam. Toxicol. Sci.	2	177-190	2015
Ono A, Kobayashi K, Serizawa H, Kawamura T, Kato H, Matsumoto M, Takahashi M, Hirata- Koizumi M, Matsushima Y, Hirose	A repeated dose 28-day oral toxicity study of $\beta$ -bromostyrene in rats.	Fundam. Toxicol. Sci.	2	191 - 200	2015
松本真理子、清水将史、宮地繁樹、菅谷芳雄、広瀬明彦	OECD化学物質共同評価プログラム：第6回化学物質共同評価会議概要	化学生物総合管理	11	37 - 45	2015
Manganelli S, Benfenati E, Manganaro A, Kulkarni S, Barton-MacLaren TS, Honma M	New quantitative structure-activity relationship models improve predictability of Ames mutagenicity for aromatic azo compounds.	Toxicol Sci.	153	316-326	2016
Petkov PI, Schultz TW, Donner EM, Honma M, Morita T, Hamada S, Wakata A, Mishima M, Maniwa J, Todorov M, Kaloyanova E, Kotov S, Mekenyan OG	Integrated approach to testing and assessment for predicting rodent genotoxic carcinogenicity.	Journal of Applied. Toxicology	36	1536-1550	2016
Benfenati E, Belli M, Borges T, Casimiro E, Cester J, Fernandez A, Gini G, Honma M, Kinzler M, Knauf R, Manganaro A, Mombelli E, Petoumenou MI, Paparella M, Paris P, Raitano G	Results of a round-robin exercise on read-across.	SAR and QSAR in Environmental Research	27	371-384	2016
Morita T, Hamada S, Masumura K, Wakata A, Maniwa J, Takasawa H, Yasunaga K, Hashizume T, Honma M	Evaluation of the sensitivity and specificity of in vivo erythrocytemicronucleus and transgenic rodent gene mutation tests to detect rodent carcinogens.	Mutat. Res.	802	1-29	2016

Ahlberg E, Amberg A, Beilke LD, Bower D, Cross KP, Custer L, Ford KA, Van Gompel J, Harvey J, Honma M, Jolly R, Joossens E, Kemper RA, Kenyon M, Kruhlak N, Kuhnke L, Leavitt P, Nealen R, Neilan C, Quigley DP, Shuey D, Spirkl HP, Stavitskaya L, Teasdale A, White A, Wichard J, Zwickl C, Myatt GJ	Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: A case study using aromatic amine mutagenicity.	Regul Toxicol Pharmacol.	77	1-12	2016
Amberg A, Beilke L, Bercecu J, Bower D, Brigo A, Cross KP, Custer L, Dobo K, Dowdy E, Ford KA, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey J, Hasselgren C, Honma M, Jolly R, Kemper R, Kenyon M, Kruhlak N, Leavitt P, Miller S, Muster W, Nicolette J, Plaper A, Powlsey M, Quigley DP, Reddy MV, Spirkl HP, Stavitskaya L, Teasdale A, Weiner S, Welch DS, White A, Wichard J, Myatt GJ	Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses.	Regul Toxicol Pharmacol.	77	13-24	2016
大内 淳子、山田 隆志	化粧品安全性評価のためのコンピュータ予測モデルの活用.	Cosmetic Stage	10	1-8	2016
Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, and Hirose A	Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances	<i>Bull. Natl Inst. Health Sci.</i>	134	79-83	2016
Petkov, PI, Schultz TW, Honma M, Kirilov K, Kotov S, Mekenyan OG.	Predicting in vitro genotoxicity by mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase mutation assay (MLA): Accounting for simulated metabolic activation of chemicals.	Computational Toxicology	4	45-53	2017
Gadaleta D, Porta N, Vrontaki E, Manganelli S, Manganaro A, Sello G, Honma M, Benfenati E.	Integrating computational methods to predict mutagenicity of aromatic azo compounds.	J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.	35	239-257	2017

Horibe A, Odashima S, Hamasuna N, Morita T, Hayashi M	Weight of contribution of <i>in vitro</i> chromosomal aberration assay for evaluation of pesticides: Experience of risk assessment at the Food Safety Commission of Japan	Regulatory Toxicology and Pharmacology	95	133-141	2018
K. Saito, Y. Hasegawa-Baba, F. Sekiya, S. Hayashi, Y. Mirokuji, H. Okamura, S. Maruyama, A. Ono, M. Nakajima, M. Degawa, S. Ozawa, M. Shibutani and T. Maitani	Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of food-flavouring substances uniquely used in Japan that belong to the class of aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals and esters containing additional oxygenated functional groups.	<i>Food additives &amp; contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure &amp; risk assessment</i>	34(9)	1474-1484	2017
S. Tanabe, K. Kobayashi, M. Matsumoto, H. Serizawa, T. Igarashi, T. Yamada, A. Hirose.	Toxicity of repeated 28-day oral administration of acenaphthylene in rats.	Fundam. Toxicol. Sci.	4	247-259	2017
M. Matsumoto, T. Iso, H. Yamaguchi, T. Igarashi, T. Yamada, A. Hirose.	Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III)	Bull. Natl. Inst. Health Sci.	135	39-44	2017
T. Yamada and A. Hirose	Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for the repeated-dose toxicity of phenolic benzotriazoles	Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)	271	1-44	2017
M. Matsumoto, M. Furukawa, K. Kobayashi, T. Iso, T. Igarashi, T. Yamada, A. Hirose.	A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethylhexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo[2.2.2] oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats.	Fundam. Toxicol. Sci.	5	1-11	2018
T. Yamada, Y. Tanaka, R. Hasegawa, T. Igarashi, A. Hirose.	Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals.	Fundam. Toxicol. Sci.	5	75-82	2018