

別添1

厚生労働行政推進調査事業費補助金研究報告書
化学物質リスク研究事業

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)

平成30年度～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 山田 隆志

令和3年(2021年)5月

別添2

目次

I. 総合研究報告

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
評価戦略の開発.....1

本間 正充、古濱 彩子、杉山 圭一、山田 隆志、広瀬 明彦、石田 誠一

II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....27

令和2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）
（H30-化学-指定-005）
総合報告書

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

研究代表者 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

研究要旨

本研究では、数万種に及ぶ既存化学物質のヒト健康リスクを効率的に評価するために、*in silico*手法の高度化と実用化に基づく評価のストラテジーを開発した。

第1回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト Phase III を実施し、第1回プロジェクトを成功裡に終了させた。また、12,140 物質より成る安衛法 Ames 試験結果の詳細データベースに詳細な試験条件を加え、一部の試験結果の再評価を行い、信頼性が高く、情報量の多いデータベースの構築を実施した。このデータベースを活用して、第2回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトを始動した。更に、安衛法 Ames 試験結果の詳細データベースにおける陰性情報の更新と QSAR の予測精度向上に資する Ames 試験を実施した。

In vitro 染色体異常試験陰性で *in vivo* 小核試験陽性物質および Ames 試験陰性でげっ歯類トランスジェニック突然変異試験陽性物質のデータを評価した。*In vitro/in vivo* の差異をもたらす主要因として、代謝酵素の発現、試験における曝露時間が挙げられた。*In vitro/in vivo* の相違を反映するため *in vivo* 遺伝毒性特異的アラート、*in vitro* 遺伝毒性モデルで時間の関数の導入、*in vitro/in vivo* 遺伝毒性モデルで付加体の生成量を推定と閾値を設定した結果、偽陽性が減少し、*in vitro* 陰性、*in vivo* 陽性遺伝毒性データの合理的解釈の可能性を示した。

反復投与毒性のカテゴリーアプローチの高度化については、国内外で公開されている信頼性の高い毒性データ、さらに化審法新規化学物質の毒性試験データを統合化した約 2000 物質の毒性データベースを完成させた。統合データベースの利用として、溶血性貧血と神経毒性を対象に毒性物質を選抜し、想定される機序に基づいてカテゴリーの構造領域を定義して、当該毒性エンドポイントを予測評価するカテゴリーアプローチの基盤を構築した。

さらに、分子キーイベント（MIE）情報や AOP（毒性発現経路）に基づいた毒性予測モデルの開発に資するため、MIE の *in vitro* 試験データを用いた肝毒性予測モデルを作成し、既存の知識ベース毒性予測モデルより高い感度を達成した。次いで、生殖発生毒性について、試験結果と既知の毒性関連情報を元にして特定された標的のうち、グルタチオンの減少を伴う精巣および精子形成障害、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（GnRHR）結合阻害による妊娠損失と、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害による発生毒性の 3AOP を開発した。

化学物質の体内動態予測システムの基盤整備では、昨年度にデータベース化した化学物質の分配係数と代謝パラメータ値の物質特性との相関性をカテゴリーごとに解析し、これらのパラメータ値の推定手法を得た。次いで、生理学的薬物動態（PBPK）モデルで化学物質の体内動態と内部曝露指標を推定し、その妥当性を確認するとともにパラメータ推定値の不確実性等についても定量的に解析し、体内動態推定結果の信頼性を評価した。

研究分担者

本間正充

国立医薬品食品衛生研究所

副所長

古濱彩子

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

変異遺伝部 主任研究官

杉山圭一

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

変異遺伝部 部長

山田隆志

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

安全性予測評価部 部長

広瀬明彦

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

安全性予測評価部 部長

石田誠一

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

薬理部 客員研究員

A. 研究目的

試験データのない膨大な数の化学物質の安全性評価が大きな課題となっている。さらに、動物福祉の観点から動物実験の削減の流れも着実に進んでいる。こうした動向に対応するため、現状の*in silico*評価の技術レベルの向上、適用範囲の拡大、安全性評価での実運用が強く求められている。近年OECDではAOPの開発が精力的に進められており、QSARの適用が困難と考えられる複雑な毒性エンドポイントについて、AOPに基づいて*in silico*、*in vitro*、*in vivo*の情報を組み合わせて化学物質の安全性を評価する統合的アプローチ（IATA）のコンセプトが整理されつつある。今後は動物実験への依存度を軽減しつつ、化学物質が発現しうるヒトへの毒性を高精度で予測する*in silico*評価技術を確立し、IATAに基づいてヒト健康リスク評価の戦略を進化させる動きが加速すると考えられる。

本研究では、有害性評価の長年の経験を

有する専門家が選別した信頼性が高い試験データセットを用いて、QSAR並びにカテゴリーアプローチ手法の精度を向上させ、得られた成果を基に、国際的な調和の動向を取り入れた*in silico*予測評価戦略を開発する。

Ames変異原性については、これまで我が国で行われた安衛法Ames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13000物質になる。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第1回および第2回国際チャレンジプロジェクトを推進する。また、詳細データベースの作成と信頼性の高いデータのみからなるベンチマークデータセットの構築を行う。データベースを解析し、基本構造は同一でAmes試験結果（陽性・陰性）が異なる互変異性体物質についてについて被験溶媒や構造に注目した解析を実施し、要因解明を図り、Ames実

試験による検証をおこなう。更に既存データベースの充実を目的としたAmes試験も実施する。(本間・古濱)

*In vitro*試験の代謝系(肝S9画分)と*in vivo*試験(生物個体)間の代謝の違いは、異なる遺伝毒性試験結果を引き起こす可能性がある。この代謝の相違を理解するため*in vivo*特異的陽性の要因を*in vitro/in vivo*における代謝の比較解析等から検討するための、利用する実データの妥当性を評価し、解析を行う。これらの知見を考慮した遺伝毒性予測モデルを構築することにより、精緻な*in vivo*遺伝毒性予測を可能にする。(杉山)

反復投与毒性については、化学構造から効果的に毒性を予測する手法の実用化に向けて、化学物質に関する既知毒性情報を網羅的に検索・解析可能なデータベースを構築(国内外の公開データベースを統合)する。さらに、化審法の新規化学物質の毒性試験結果をデータベース化する。それらを有効に活用し、さらに代謝や毒性機序に関する情報を体系的に整理・集約して、カテゴリーアプローチにより未試験化学物質を評価するスキームを確立することを目指す。(山田)

さらに、AOP キーイベントに基づくリードアクロスモデルの精度向上に関しては、毒性エンドポイントに関連するキーイベント情報とそれらから構成される AOP に基づいた毒性予測性の向上をめざしており、化学物質の主要な毒性である肝毒性予測モデルの作成を試みるほか、新たなエンドポイントとして生殖発生毒性の予測性を向上させるための AOP 開発とその適用性について検証を行うことを目的とする。(広瀬)

化学物質の体内動態予測システムの基盤整備では、一般化学物質を対象に PBPK モデルによる推定に必要な分配係数と代謝パラメータの既報値をデータベース化し、分子間相互作用に基づいて収集物質をカテゴリー化し、カテゴリー毎に分配係数と代謝パラメータの物質特性との相関性からそれらの推定法を検討する。並行して Ramsey-Andersen type の PBPK モデルを作成し、ヒト等での既報体内動態データで PBPK モデルの推定能を評価する。さらに、PBPK モデルに Monte Carlo シミュレーションを組み込み、推定に伴う不確実性等を定量的に解析することを検討する。さらに、OECD で整備を進めるガイダンスのケーススタディに採用されたラットの *in silico* 体内動態推定モデルとの比較検証を行う。(石田)

B. 研究方法

B.1. 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(本間・古濱)

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(Phase III)を継続した。4,409化合物を11社のQSARベンダーに提供し、合計で16のQSARツールが挑戦した。これらAmes試験の結果以下の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

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。約25000物質の安衛法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。

また、既存のCGX、ハンセンデータベースと共に試験結果を再評価した。評価が困難な物質に関しては実際にAmes試験を実施し、結果を検証した。これら作業により信頼性の高いデータのみからなる詳細データベース構築を進めた。この詳細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第2回国際チャレンジプロジェクトを開始した。

更に、基本構造は同一で安衛法Ames試験結果（陽性・陰性）が異なる互変異性体の類似化合物のDMSO溶媒・アセトン溶媒・水溶媒でのAmes試験を実施した。

B.2. 代謝予測モデルの改良によるMoAに基づいた*in vivo*遺伝毒性予測性の向上に関する研究（杉山）

既存の各種データベースから*in vitro* 染色体異常試験（CA）陰性で*in vivo* 小核試験（MN）陽性と報告されている物質、およびAmes陰性でげっ歯類トランスジェニック突然変異試験（TGR）陽性と報告されている物質を抽出し、原著論文等の精査により当該試験結果の妥当性を評価し、今後の研究に活用すべきデータか否かを検証した。また、一部のAmes陰性・TGR陽性物質については、その代謝様式の違い、ならびに想定される警告構造について調査した。

次に、*In vitro/in vivo*遺伝毒性試験結果の

相違の要因を代謝活性化の観点から情報収集し、比較検討した結果、主要因として代謝酵素の発現と遺伝毒性試験の曝露時間が挙げられた。現行の代謝シミュレーションシステムTissue Metabolism Simulator System（TIMES）を活用した遺伝毒性予測モデルには、これらの違いが反映される仕組みではない。前者への対応として、*in vivo*特異的な構造的特徴によるアラートを導入した。後者への対応として、*in vitro*モデルでは、実験的速度論データを付与し、時間の関数として代謝変換の確率を再計算するようにした。更に、*in vivo/in vitro*両モデルで、従来はアラートに基づき学習データとの適合性を向上させる補正因子を組合せて遺伝毒性の有無を判定していたが、付加体の生成量に対し陽性となる閾値を設定、遺伝毒性の有無を決定した。改変した速度論的モデルの性能を従来の非速度論的モデルと検証した。

B.3. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究（山田）

国内外で公開されている化学物質の反復投与毒性試験データベース（HESS、COSMOS、ToxRef、RepDose、食品健康影響評価書等、総計約2500物質）の構成を調査し、共通・類似のデータ項目を選択して、一部修正を加えつつ、それらのデータを統合することにより、新たなデータベース（NIHS統合DB）を構築した。化審法の新規化学物質の毒性試験結果のデータベース化では、上記データベースとの統合を見据えて、Microsoft Wordファイル形式の過去20年間の審査シート情報をMicrosoft Excelファイル形式のデータに変換した。NIHS統合DB

のケミカルスペースの評価は、構造解析ソフトウェアChemotyper (ver.1.0) と統計解析ソフトウェアJMP (ver.14.0.0) を用い、各ケモタイプを持つ物質数のカウントと主成分分析を行った。

NIHS統合DBを利用したカテゴリーアプローチの高度化では、溶血性貧血を対象に、共通する化学構造をカテゴリーの候補として抽出した。代謝と毒性機序に関する情報を別途収集して解析することにより、構造と毒性の因果関係を明確化し、エビデンスに基づく化学物質のカテゴリーの構築を行った。構造類似で毒性が現われない物質の構造を収集・精査することにより、カテゴリーアプローチの適用範囲を検討・評価した。神経毒性に対しては毒性の発現に寄与すると考えられる鍵となる部分構造Key Functional Group (KFG)を特定し、物質の体内動態に寄与する物理化学的及び生物薬学的 (Physico-chemical Properties: PCP/Bio-chemical Properties: BCP) パラメータを算出し、神経毒性物質と非神経毒性物質をより正確に区別するパラメータの組み合わせとそれぞれの数値範囲を詳細に検討した。

B.4. 反復投与毒性のAOPキーイベントリードアクロスモデルの精度向上に関する研究 (広瀬)

平成30年度は、従来の化学構造情報のみを基にした肝毒性構造アラート作成に代わる新たなアプローチとして、AOPの一部であるMIE情報に基づいた*in vitro*試験データを用いた肝毒性予測モデルの作成を試みた。肝毒性予測モデル構築のためのMIE情報を検索するための化学構造を持つ化学物質の

*in vivo*データと、外部検証に用いるための*in vivo*データを収集した。

MIE 検 索 用 デ ー タ は、 HESS(Hazard Evaluation Support System)と医薬基盤・健康・栄養研究所が提供するOpen TG-GATEs(Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation System)の反復投与毒性試験情報(HESS：約700試験、Open TG-GATEs：約150試験)から収集した。外部検証用データセットとしてはUSEPAが提供するToxRefDB(Toxicity Reference Database)に収載された反復投与毒性試験(約500試験)の情報から、上記の基準に従い肝毒性陽性物質：128物質、陰性物質：72物質を収集した。また、肝毒性と関連するMIE情報を収集するため、PubChem BioAssayから、*in vitro*試験のデータを収集した。その際、IPA(Ingenuity Pathway Analysis)に収載されている肝毒性に関連したターゲットタンパク質が記載されている*in vitro*試験データに絞り込みを行った。

また、令和元年度から2年度にかけては、既存化学物質点検プログラムで得られた生殖発生毒性試験結果のデータに対してアラート構造に基づいたDerek Nexus (Lhasa社)とAOPを用いた生殖発生毒性予測のプロトタイプモデルを用いて予測性の検証を行った。さらに、これら既存のモデルではカバーできない毒性学的関心領域を特定するためのAOP作成のためのデータマイニングを行い、グルタチオンの減少に伴う精巣障害、HDAC活性阻害から生じる発生毒性およびGnRHRを介在する生殖毒性に対するAOPの作成を試みた。

B.5. 化学物質の体内動態予測システムの基

盤整備とIATAへの適用に関する研究(石田)

PBPKモデル関係の文献を収集し、667文献からPBPKモデルに必要な分配係数と代謝パラメータ (Vmax、Km等) の既報値を物質特性、対象生物種、出典等の情報と関連付けて、200超の一般化学物質についてデータベース化した。収集物質を分子間相互作用 (van der Waals力、双極子-双極子相互作用、水素結合、イオン-イオン相互作用) の観点からカテゴリー化し、カテゴリー別に物質の分配係数と代謝パラメータの物質特性との相関性を検討した。並行して、Ramsey-Andersen typeのPBPKモデルを作成し、ヒトとラットの吸入と経口経路での化学物質の体内動態を推定し、既報値と比較した。さらに、検討対象物質としてエチルtert-ブチルエーテル (ETBE) を選択し、同じカテゴリーの物質の分配係数と代謝パラメータの物質特性との回帰式とからETBEの分配係数と代謝パラメータを不確実性ととも推定した。Monte Carlo法をPBPKモデルに組み合わせて、ETBEのヒト血中濃度と内部用量指標 (最高濃度、血中濃度曲線下面積) の信頼区間を定量的に推計し、結果の信頼性を評価することにより、*in silico*法で補完されたパラメータを用いる体内動態推定結果の信頼性評価への適用性を検討した。また、ラット経口PBPKモデルを作成し、OECDのケーススタディで血中濃度等が計算された10物質について、ケーススタディで使用されたデータを用いて、血中濃度と*in vitro-in vivo*外挿 (IVIVE) による等価経口用量を計算し、再現性について検討した。

(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. 結果

C.1. 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 (本間・古濱)

第1回プロジェクトPhase IIIに参加した11機関に、4,409化学物質情報を送付した。平成29年3月末までに参加機関のQSARツールによるAmes試験判定予測結果を回収し、試験結果 (A, B, C) の予測精度を評価した。基本的な能力評価はSensitivity (A)、Sensitivity (A, B)、Specificity (C)、Accuracy (A, B, C) を用いた。全ての評価項目はPhase IIに比べて概して低く、予測率の顕著な向上は求められなかった。当初予定した国際チャレンジプロジェクトは全て終了し、研究成果を論文化した (Honma *et al.*, 2019)。

予測率の向上には試験結果のA, B, Cだけでなく、陽性を示す試験菌株の情報、代謝活性化の有無、溶媒、被験物質の純度等が重要と考え、これら詳細データのデータベース化を実施した。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、電子化作業を行った。安衛法Ames試験報告書は平成27年10月までの登録番号27325までの提供を受けた。このうち、昭和61年以前の登録番号2174までの報告書は廃棄され入手できず、合計25151の試験報告書を電子化した。

このうち第1回プロジェクトに利用した12,140化合物に関して、詳細データベース化を実施した。令和元年度はまず、Ames陽性の1565物質の試験結果について主要データ (物質情報、純度、試験条件、菌株および代謝条件下での試験結果) を抽出し、詳細データベースを構築した。さらに陽性1549と陰性16の試験結果について専門家レ

ビューを行って、結果の再評価を行った。令和2年度は陰性データ約6000件の更新を行った。

更に令和2年度には、QSARツールの予測性の向上を目指す第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトを始動し、令和3年3月末には10か国19チームの参加となった。これらのチームは国立医薬品食品衛生研究所で精査した12134物質を学習データとして提供を受け、令和2年12月末を期限に1589物質の予測に挑戦した。計算化学ソフトウェアMOEを用いて予測結果を解析中であり、モデル情報の解析も進めていく。

また、Ames試験陽性ではあるが試験報告が古く、信頼性に欠け、さらにQSARでは陰性を示す化合物、またはその逆の挙動を示す化合物について平成30年からAmes試験を実施し、結果の検証を行っている。平成30年度は6化合物を試験し、1化合物が間違っただけ陽性とデータベース化されていることを明らかにした。令和元年度は2化合物について試験を実施しデータベースの結果の間違いが無いことが確認できた。令和2年度は3化合物の試験を実施し、陽性の報告であった1化合物は陰性の間違いと確認できた。更に、基本構造は同一で安衛法Ames試験結果（陽性・陰性）が異なる物質の類似化合物についてDMSO溶媒とアセトン溶媒、水溶媒でのAmes試験を実施し、溶媒や構造に関する検討を行い、すべて陰性の結果が得られた。安衛法で試験された物質では置換基がAmes判定に影響を及ぼしたことが考えられることから、置換基効果を考慮した検討と解析が必要である。

C.2. 代謝予測モデルの改良によるMoAに

基づいた*in vivo*遺伝毒性予測性の向上に関する研究（杉山）

平成30年度の調査により、Ames陰性・TGR陽性物質のTamoxifenおよびCyproterone acetateについては、第1相アリル水酸化を受けた後、第2相硫酸抱合されることにより代謝活性化され、これは、*in vivo*個体においてのみ生じ、*in vitro*のS9系では、特別な補酵素を添加しない限り生じないことが、また、Oxazepamについては、環収縮代謝反応による酸化的脱炭酸と脱水素環化で生ずる第1相代謝産物がDNA反応性代謝物と考えられているが、当該物質は*in vitro*では認められないことが判明した。

更に、令和元年度には、これまでに試験データの妥当性を確認したAmes陰性・TGR陽性4物質、*in vitro* CA陰性・*in vivo* MN陽性12物質について代謝に関する文献データを収集した。代謝マップを作成し、*in vitro*陰性・*in vivo*陽性となった主な要因について検証すると1) 代謝酵素の発現、2) 遺伝毒性試験の曝露時間が挙げられた。例えば、Ames陰性・TGR陽性物質のメチルオイゲノールは、硫酸転移酵素（SULT）の働きにより反応性の高い求電子物質が産生され、遺伝毒性を示すが、*in vitro*ではSLUTの発現が不十分なため、Ames試験では陰性となると考えられる。また*in vitro* CA陰性で*in vivo* MN陽性であるジアゼパムは、生体内で継続的な酸化ストレスを与えることが、*in vivo*陽性結果の原因と示唆される。*In vitro*試験では曝露時間が短いため、このような持続的なストレスが起こらず陰性結果が得られるものと考えられる。このような*in vitro*陰性・*in vivo*陽性の差異を説明できる代謝情報を使用して、TIMESの改良に取り組んだ。

*In vivo*で活性化を受けるTGR3物質とMN8物質では、酵素発現が*in vivo*代謝系に特異的な一部の第1相代謝物（および一部の化学物質の第2相代謝物）の生成と関連している。このような代謝物は*in vitro*では得られないことから、令和2年度は、*in vivo*特異的アラートを設定し、TGR3物質とMN8物質の陽性予測を可能にした。

更に令和2年度までに構築した速度論的Amesモデルは、非速度論的Amesモデルにおける偽陽性(FP)率と比較してFP率が低くなった。一方、偽陰性率は、速度論的Amesモデルと非速度論的Amesモデルの間に差がなかった。陽性効果の閾値を設定することで、非速度論的CAモデルのFP率に比べて速度論的CAモデルのFP率が有意に低下した。一方、非速度論的モデルの感度は、速度論的CAモデルの感度とほぼ同じであった。非速度論的TGRモデルと比べて速度論的TGRモデルの感度と特異度が高まった。速度論的TGRモデルの高性能は、親化合物ないし代謝物の閾値を設定したことで初めて達せられた。速度論的MNモデルの性能は、特異度に関して非速度論的MNモデルの特異度と比較するとわずかに高くなった。しかし、感度に関しては、速度論的MNモデルによる陽性適中数は、非速度論的MNモデルにおける陽性適中数より少なかった。速度論的MNモデルの感度が低いことは、アラートに対する補正因子および解毒経路の排除によって生じるFPの解消を目的として、効力閾値を高く設定しているため妥当な結果であった。

C.3. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究（山田）

国内外の反復投与毒性試験公開データベースHESS、COSMOS、FSCJ、RepDose、ToxRefの統合については、化学構造および試験データの重複のチェックを行い、集計を行ったところ、最終的に1550物質、1975試験となった。化審法新規化学物質の毒性試験結果については、過去20年間の審査シートに記載の1183試験データから、化学構造を特定できた有機低分子化合物476物質、499試験結果を同様にデータベース化した。データセット化合物の主成分分析、ケモタイプ分析により、ケミカルスペースの拡大を達成できたことが明らかとなった。毒性所見から化学構造を検索することが可能となり、カテゴリーアプローチに有用なデータベースを完成させた。

統合データベースの反復毒性データを利用して化学物質の溶血性貧血を評価・検討し、異なる化学構造を有するカテゴリー（アニリン類、ニトロベンゼン類、オキシム類、ヒドラジン類）が、直接的あるいは代謝活性化を介してヘモグロビンを酸化し、活性酸素に起因する血液毒性を発現しうる可能性を見いだした。エチレングリコールアルキルエーテル類については、機序の詳細に不明な部分も残るが、血球膜に作用し構造・機能変化を促進することで血液毒性を発現する可能性が示唆された。

神経毒性が懸念される物質について詳細に解析し、更に機序情報等を精査し、毒性の発現に寄与すると考えられる鍵となる部分構造KFGを14種類特定した。続いて、KFGを有し神経毒性を発現する物質について、神経系への移行性が毒性発現と関連がある可能性を考慮し、物質の体内動態に寄与するPCP/BCPについて、神経毒性物質と非神

経毒性物質をより正確に区別するパラメータの組み合わせとそれぞれの数値範囲を詳細に検討した。定義されたカテゴリー領域内に入るものの、試験の投与量などにより神経毒性を発現しないと判定されていたデータセット化合物について、毒性情報を再度詳細に調査したところ、別試験で神経毒性を発現することが明らかになった事例を複数示すことができた。

C.4. 反復投与毒性のAOPキーイベントリー ドアクロスモデルの精度向上に関する研究 (広瀬)

肝毒性予測モデルの構築に際して47の *in vitro* 試験データを用いた。肝毒性の予測プロセスの原則としては、クエリー（予測対象）物質あるいは類似構造を持つ物質についてそれぞれの *in vitro* 試験データに含まれていた場合にその試験結果（Active or Inactive）を陽性陰性の判定とする2つのモデル（クエリー物質そのものを予測する Model A と類似構造もクエリーに含める Model B）を作成した。感度は Model A で 0.49 となり、Model B では感度は上昇し 0.52 であった。Derek Nexus との比較では、Model A, Model B とともに Derek Nexus より高い感度となった。また、外部検証データとして ToxRefDB で評価した結果では、Model A は感度が 0.69、特異度が 0.74 となり、HESS-TGP データセットを用いた時より感度が高くなった一方で特異度が減少した。また Model B では Model A と比較して特異度の減少に対する感度の上昇が大きく、陽性的中率、F 値、正確度のいずれにおいても Model A を上回った。Model A, Model B とともに Derek Nexus と比較して特異度は下

回ったが、Model A および Model B は 0.7 前後の感度が得られた。構造アラートに基づく Derek Nexus より高い感度が得られた。

生殖発生毒性に関する解析では、解析対象とした 394 試験データセットについて、オントロジーの用語を使用することによって関連付けを行い、選択的に生殖発生毒性を引き起こす可能性のある化合物を選択的毒性物質として分類を行った。このデータセットを Derek Nexus と AOP を用いたプロトタイプモデルで検証を行った結果、Derek Nexus に比較して AOP に基づくモデルで感度の上昇が認められたが、この感度上昇は特異性の低下を伴っていた。この AOP に基づくモデルの感度の上昇に対して、新規の作用機作の存在を探索するために、データマイニング手法を行い、約 20 種類の作用メカニズム候補を抽出した。そのうち、ニトロ芳香族化合物に関連する作用メカニズムとしてグルタチオン減少によって誘導される精巣障害、HDAC 活性の阻害作用から引き起こされる発生毒性、GnRHR 結合に由来する生殖毒性（妊娠阻害）の AOP を確立した。

C.5. 化学物質の体内動態予測システムの基 盤整備とIATAへの適用に関する研究(石田)

カテゴリーごとに、血液/空気分配係数は、ヘンリー則定数またはオクタノール/空気分配係数との相関性、組織/血液分配係数は、log Dとの相関性を確認した。代謝パラメータのVmaxとKmについては、ベンゼン環、ベンゼン環水素、炭素-炭素二重結合、二重結合炭素に結合する水素、メチル基、メチレン基、メチン基、4級炭素、フッ素、塩素、臭素およびエーテル基の各分子構造フ

ラグメント数との相関性を確認した。ETBEと同じカテゴリーのPBPKモデルパラメータと物質特性間の相関式を用い、ETBEの分配係数と代謝パラメータを推定に伴う不確実性ととも推定し、確率密度関数 (PDF) をモデルパラメータ毎に設定した。PDFを用いて、作成したRamsey-Andersen typeのPBPKモデルでMonte Carloシミュレーション (繰り返し回数: 1000) を行い、95%信頼区間を推定した結果、濃度-時間プロファイルと最高濃度の推定結果の信頼性は高、濃度曲線下面積 (AUC) 推定結果の信頼度は中程度と判定された。また、10物質のラット血中濃度を計算し、OECDのケーススタディで報告された最高血中濃度と比較した結果、良く一致した。さらに、ケーススタディで使用された*in vitro*試験の最低影響濃度を基にPBPKモデルを用いたIVIVEで推定された各物質の等価の経口用量も、ケーススタディの値とほぼ一致した。

D. 考察

D.1. 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 (本間・古濱)

第1回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト Phase III での予測精度は、Phase II に比べて大きな向上は見られなかった。理由として、Phase III の化合物の多くは CAS 番号を持たないユニークな構造をもち、また分子量 800 以上の高分子化合物を多く含むため、予測が困難であったことが考えられる。それでも全ての QSAR ツールは、チャレンジプロジェクト前の予測精度を大きく超え、共同研究は成功裡に終了した。いくつかの QSAR ツールの予測精度は

80-85%を示し、この数字は Ames 試験自体の試験機関間の再現性に匹敵する。Ames 試験に限らず生物学的試験にはばらつきや、生物学的不安定は常に存在し、100%結果が再現できることは少ない。むしろ、80-85%の再現性は他の毒性試験よりも高いかもしれない。従って、予測率の向上には QSAR モデルの改良だけでなく、毒性試験の改良や試験結果の再評価が重要である。Ames 試験の問題点はその結果が陽性、陰性の 2 元性(binary)であるため、弱い陽性反応が、場合によっては陰性と判定されることがある。また、複数のデータが有り、一つでも陽性を示した場合、安全性を考慮して保守的に陽性と判断し、データベースに収載されることがある。これらのデータの結果が、科学的妥当性を欠く場合、それらデータはノイズとなって、正確な予測モデルの開発の障害となる。生物学的試験を学習データとする限り、そのデータの信頼性は予測率向上の最も重要な要素である。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を学習データとし、モデルを開発することが重要である。

令和元年度以降に作成した 12140 物質より成る安衛法 Ames 試験詳細データベースについて、試験報告書を確認し、詳細な試験条件をデータベースに追加入力した。確認の過程で誤りがあれば訂正、曖昧な反応については複数の専門家が確認し、判定を確定させた。

変更となった主な理由は、1) 単純な確認ミスに起因とすると思われ、これまでのデータベース記載のリストと試験報告書との食い違いがあったもの。2) 試験実施機関の判定基準が様々であるため、現在の判断基

準に合っていないこと。3) 試験としての判定は陰性だが、QSAR 予測モデル開発の視点から陽性とするのが妥当と判断されたものがある。

3) については、国際チャレンジプロジェクトにて評価した17のQSAR予測モデルの内、全て、あるいは1つ以外は全てのモデルが陽性と判定した陰性物質(偽陽性物質)について試験報告書を確認し、陽性基準(e.g. 2倍以上のコロニー数増加)には達していないものの、再現性のある増加傾向が認められた場合はQSAR開発の視点からは陽性と区分するのが妥当と判断したものが含まれる。近年のQSAR予測モデルは、予測性が大きく向上している。一方、実試験のAmes試験は試験、あるいは実施機関によるバラツキがあり、必ずしも再現性が担保されたものではない。こうした背景を鑑みるに、QSAR予測モデルの殆どが陽性と判断したことは妥当性の高い根拠があると考えられ、実試験においても一定の反応が認められれば、その物質を陽性と区分することに合理性がある。本データベースでは残り3000弱陰性物質の再評価が今後の課題である。

詳細データベースを提供した第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトの実施によりQSARツールのボトムアップが見込まれ、予測率はさらに向上することが期待できる。専門家による再評価でも結果の判定が困難である場合は、実際にAmes試験を実施し、結果の確認を行うことが重要である。データベース情報を活用した考察と量子化学計算を含む構造の解析も含め、検証作業を繰り返すことにより、QSARの予測能向上が期待できる。

D.2. 代謝予測モデルの改良によるMoAに基づいた*in vivo*遺伝毒性予測性の向上に関する研究(杉山)

既存の各種データベース等に基づく試験結果は必ずしも正確ではないことが示された。その要因は、データベース収載時の単純な記載間違い、原著論文の読み込み不足、間違った二次資料からの引用などが想定されるが、明らかではない。また、類似の試験結果が存在する場合には、試験の信頼性・妥当性など証拠の重みづけ(WoE)による専門家判断に基づき、結果が異なってくることもある。TGR陽性物質について抽出された警告構造については、さらに検討する必要がある。

更に、*in vitro*陰性・*in vivo*陽性の差異を説明できる代謝情報を収集して代謝マップを作成した結果、1) 代謝酵素の発現と、2) 遺伝毒性試験の曝露時間の相違がクローズアップされることとなった。TIMESの*in vivo*モデルでは、この様な知見を基に、複数の臓器が関与することによって生じる新たな*in vivo*アラートの設定が可能なことを示した。*in vitro*遺伝毒性予測モデルには、速度論的視点に加えて、付加体の寄与やその量(代謝物の量)が試験結果に影響を及ぼす閾値を設定した。*In vivo*モデルでは、速度論的な扱いを行う上で実験クリアランスの設定が容易ではなく、クリアランスに基づく直接的な試験時間の寄与の考慮は困難である。しかしながら、この課題をきっかけに速度論的な考えを取り込んだ精緻なシミュレーションができるようになれば、将来ヒト健康リスクを評価する際、対象物質への曝露形態や期間に合わせて臨機応変な予測をする際に応用が期待できる。

今回提案したTIMESによる速度論的モデルを用いることで、Ames陰性TGR陽性4物質および*in vitro* CA陰性*in vivo* MN陽性12物質の正しい予測 (*in vitro*は陰性、*in vivo*は陽性) が可能となった。

閾値は偽陽性を減らす効果がある反面、速度論的MNモデルに見られるように、感度を下げってしまう懸念もある。陽性物質を含む外部バリデーションによる検証の実施も今後の課題である。

D.3. 反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究 (山田)

2010年代に入って、国内外で化学物質、農薬、化粧品原材料などの反復投与毒性データベースが開発された。本研究では、それら国内外の信頼性が高い公開データベースの統合を遂行した。物質・試験数の拡充、ケミカルスペースの拡大を達成するとともに、共通した部分構造をもつ物質の検索および類似した毒性影響をもつ物質の検索が可能となった。反復投与毒性に対する代替手法として期待されるカテゴリーアプローチの適用範囲の拡大に貢献するデータベースと期待される。本研究班では、血液毒性、神経毒性、さらに肝毒性を対象としたカテゴリーアプローチを検討してきたが、今後は内分泌器官や生殖器等他の重要な毒性に対する統合的アプローチにも利用できる有用なデータソースになると期待される。

NIHS統合DBの有用性を証明する一環として構築した溶血カテゴリーの多くは、溶血影響が他の毒性より感受性が高く低用量から発現している。カテゴリーを構成する物質数、ならびに代謝や毒性機序に関する情報は肝臓を除く臓器毒性と比較して多く、

信頼性の高いカテゴリーアプローチの適用が可能となる。化審法のスクリーニング評価の有害性クラス分類などに有用であると考えられる。

KFGとグルーピング手法による神経毒性に対する予測系構築に取り組んだ。神経毒性発現が未判定若しくは当初負の判定の化合物について、毒性の発現に寄与すると考えられる鍵となる部分構造KFGと推計PCP/BCPパラメータの利用により神経毒性発現を予測し、追加の文献調査により神経毒性を有することを確認した事例を複数挙げる事ができた。有害性の評価の現場では、毒性試験の投与量設定に依存して神経毒性影響が明瞭でないケースがあり、しばしば評価を困難にしている。神経毒性と関連性が懸念される構造を抽出して、そのグループの特徴や領域を現在可能な範囲で明確にできたことにより、WoEに基づく神経毒性の一貫性のある評価に有用であると期待される。

D.4. 反復投与毒性のAOPキーイベントリードアクロスモデルの精度向上に関する研究 (広瀬)

*In vitro*情報を用いた肝毒性の予測モデルの検証においてDerek Nexusの構造アラートによるアプローチに比べて肝毒性陽性物質のケミカルスペースが幅広いことが感度の上昇の要因の一つであると考えられた。しかし、感度は上がったとは言え、未だ相当数の偽陰性物質が存在しており、未だ肝毒性に関するMIE情報やAOPが不足していることを示していると考えられた。一方、生殖発生毒性項目を解析した結果でも、知識ベースの予測モデルより、AOPに基づい

た予測モデルで感度が上昇したことから、既存の知識ではカバーできていない生殖発生毒性の作用メカニズムを開発できる可能性のあることが示され、今回のデータマイニングでも20種近くのAOP候補を探ることができた。しかし、これらのAOP候補は精査する必要があり、実際、GnRHR結合に由来する生殖毒性に関連する化合物の中から、グルタチオン枯渇に基づく精巣毒性をしめすAOPをもつニトロ芳香族類を同定された。一方、GnRHRによる生物学的影響の蓋然性に基づき、さらなる文献調査を実施した結果、裏付けとなるエビデンスのレビューおよびこれらを整理することにより、標的に関連した発生毒性の原因が存在し、有害性発現に至る妥当な機序の説明が可能であると考えられたため、GnRHR結合を介した妊娠損失の増加に関するAOPを構築することができた。さらに、OECDのIATAケースステディで作成されたHDACの阻害による精巣毒性のAOPに関連してHDAC阻害に関する文献検索からは、発生毒性と関連するAOPの存在も確認され、新たなAOPの確立を行う事ができた。この様な新たなAOPの確立は予測モデル作成時の感度の上昇に寄与するだけでなく、これらのAOPネットワークを利用して未解明の部分に新たな毒性機序に関する仮説を立て、AOP内の各イベントを各種 (*in vitro*) 試験法等に関連付けることで検証を行いながら、新たな試験戦略を構築できる可能性も拡がると考えられた。

D.5. 化学物質の体内動態予測システムの基盤整備とIATAへの適用に関する研究(石田)

PBPKモデルは、有害性評価の量-反応評

価の段階で、曝露に伴う内部用量指標（最高濃度、AUC、代謝物生成量等）の推定（forward dosimetry）とそれに基づく種間外挿や曝露経路間外挿等に既に活用されているが、血中濃度から曝露濃度や投与量を推定し（reverse dosimetry）、それらの関係を用いて*in vitro*試験濃度と等価な*in vivo*投与量への外挿（IVIVE）にもが適用できることを示唆しており、PBPKモデルは今後ますます一般化学物質の有害性情報の補完において重要な役割を果たすと考えられる。また、Monte CarloシミュレーションをPBPKモデルで組み込むことより、生理学的パラメータおよび物質特異的パラメータ（分配係数と代謝パラメータ）に付随する不確実性が体内動態推定結果の信頼性に及ぼす影響の程度を定量化できるため、*in silico*法で推定されたモデルパラメータを用いてPBPKモデルで、IVIVEを含む各種外挿により有害性情報を補完する際の信頼性評価を容易できると考えられる。

E. 結論

Ames試験予測QSARモデルの向上を目指した第1回国際チャレンジプロジェクトは成功裡に終了した。さらなる予測性の向上を目指し、詳細データからなるベンチマークデータセットの開発を進めている。そして、これまでの成果を用いてAmes試験予測QSARモデルの向上を目指した第2回国際チャレンジプロジェクトを始動した。その上で、さらなる予測性の向上を目指すAmes試験や量子化学計算による解析を進めている。

In vitro CA陰性・*in vivo* MN陽性の物質、ならびにAmes陰性・TGR陽性の物質の妥当性を評価したうえで、代謝様式あるいは警告

構造の検討に利用すべきと考えられた。*In vivo*遺伝毒性予測性の向上へ向けて*in vitro*陰性・*in vivo*陽性の差異を説明できる代謝情報を収集して代謝マップを作成し代謝の差異を検証したところ、主な要因として、1) 代謝酵素の発現と2) 遺伝毒性試験における曝露時間の相違が浮かび上がった。得られた知見を基に代謝シミュレーターTIMESの改良を図り、*in vivo*特異的な代謝を反映できるようにすると同時に、速度論的考慮や閾値を設定した新しいモデルを構築した。

反復投与毒性については、国内外の公開反復投与毒性試験データを統合したデータベースを完成させた。化審法新規化学物質の毒性データも統合化を完了した。さらに、統合データベースの利用として、溶血性貧血と神経毒性を対象に毒性物質を選抜し、想定される機序に基づいてカテゴリーの構造領域を定義して、当該毒性エンドポイントを予測評価するカテゴリーアプローチの基盤を構築した。

さらに、肝毒性のAOPの一部であるMIE情報に基づいた*in vitro*試験データを用いた肝毒性予測モデルの作成を行い、知識ベースのツールより高い感度を持つ予測モデルの作成に成功した。また、生殖発生毒性について新たなデータベースを作成し、関連するキーイベント候補を抽出して、これまでに3つのAOPを開発することに成功した。AOPに基づく統合的アプローチの概念実証の目途が立ちつつある。

体内動態予測システムの基盤整備では、PBPKモデルが”forward dosimetry”および”reverse dosimetry”に有用なことを示した。さらに、PBPKモデルにMonte Carloシミュレーションを導入することにより、*in silico*法

で推定されたモデルパラメータ値を用いるPBPKモデルによる体内動態推定の信頼性評価が可能であることが示された。以上の結果は、*in silico*法で推定したパラメータ値使用の際に懸念される推定結果の信頼性を定量的に評価することにより、IVIVEに基づく有害性評価を可能にすると考えられる。

F. その他 – OECD他の海外動向と調和活動 –

本研究班は前研究班（平成27-29年度）に引き続き、OECDと連携してその活動に貢献しつつ、最新の国際動向を収集して本研究へフィードバックさせることを目指している。前研究班の分担研究の継続としてエチレングリコールメチルエーテル誘導体を化審法化学物質インベントリーからスクリーニングし、その精巢毒性をカテゴリーアプローチにより予測評価するケーススタディを2018年にIATA Case Studies Projectに提出し、専門家レビュー後の2019年に正式に承認された。各国で高懸念物質としてリスト化されるEGMEの類似物質を機序に基づいて主要な毒性を予測した事例として高く評価された。その後、OECDの推薦により同ケーススタディをEU-ToxRiskの2019年のワークショップで紹介し、毒性予測の信頼性向上のためのNew Approach Methodologyの利用に関する助言文書作成（2020年）に貢献した。さらに米国ICCVAM Read-Across Work Groupでも同ケーススタディを2019年に紹介し、その後のリードアクロス適用のための基本原則の確立のための議論に継続して参加している。また、欧州食品安全庁EFSAでは、2020年よりリードアクロスのガイドライン作成のための議論を開始した。毒性エ

ンドポイント毎（遺伝毒性、次いで反復投与毒性）にガイダンスをまとめていくことが予定されており、本専門家グループの議論に参加している。ここでも毒性発現につながるキーイベントデータの活用が主要なテーマのひとつとなっている。OECDを軸にして海外諸機関と同手法の国際的なガイダンス作成に貢献している。

2019年のOECD QSAR Toolbox Management Group会議では、本分担研究で作成した生殖発生毒性のデータベースをQSAR Toolboxに提供することを表明し、質の高いデータ提供を歓迎された。すでにQSAR Toolboxに実装されている他の生殖発生毒性データと合わせて、カテゴリー解析やグルーピングによるリードアクロス予測の適用範囲の拡大が期待される。同データベースは完成し、QSAR Toolbox事務局と相談の上、2021年1月にOECDに提供した。ヒト毒性エンドポイント予測に関する機能の大きな改良が行われるQSAR Toolbox ver.4.5（2021年前半公開）に実装される。

化学物質の体内動態推計は定量的な毒性予測において必須の要素となりつつある。現在OECDの専門家グループによりPBPKモデル検証のガイダンスを取りまとめ中であることから、本分担研究ではこの最新動向を参考にして、体内動態予測の事例研究を実施した。そのうちの一部は論文として投稿準備中である。同ガイダンスの利用性に関するフィードバックが可能になる。

OECDを軸とした国際動向を集約・整理しつつ本研究を遂行した。本成果をOECDその他機関における新規安全性評価手法の国際協調へ反映させるべく、継続的な活動を行っていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Homma 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.*, **96**, 1-17, 2018.
- 2) 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*, **40**, 19-25, 2018.
- 3) 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.*, **29**, 591-611, 2018.
- 4) 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.*, **102**, 59-64, 2019.
 - 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*, **34**, 3-16, 2019.
 - 6) Fukuchi J, Kitazawa A, Hirabayashi K, Honma M. A practice of expert review by read-across using QSAR Toolbox. *Mutagenesis*, **34**, 49-54, 2019.
 - 7) 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*, **34**, 67-82, 2019b.
 - 8) 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*, **34**, 83-90, 2019.
 - 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*, **34**, 91-100, 2019.
 - 10) Fujita Y, Honda H, Matsumura S, Yamane M, Morita T, Matsuda T, Morita O. A decision tree-based integrated testing strategy for the tailor-made carcinogenicity evaluation of test substances using genotoxicity test results and chemical spaces. *Mutagenesis*, **34**, 101-109, 2019.
 - 11) 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*, **34**, 111-121, 2019.
- 12) Hasselgren C, Ahlberg E, Akahori Y, Amberg A, Anger LT, Atienzar F, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cronin MTD, Crooks I, Cross KP, Custer L, Dobo K, Doktorova T, Faulkner D, Ford KA, Fortin MC, Frericks M, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gerets H, Gervais V, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Barton-Maclaren TS, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R, Kenyon MO, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Masten S, Miller S, Moudgal C, Muster W, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Schilter B, Snyder RD, Stavitskaya L, Stidl R, Szabo DT, Teasdale A, Tice RR, Trejo-Martin A, Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Myatt GJ. Genetic toxicology *in silico* protocol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019, Oct; 107:104403. Doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104403. Epub 2019 Jun 11. PubMed PMID: 31195068.
- 13) Petkov PI, Kuseva C, Kotov S, Honma M, Kitazawa A, Kulkarni S, Schultz TW, Mekenyan OG. Procedure for toxicological predictions based on mechanistic weight of evidence: Application to Ames mutagenicity. *Computational Toxicology*. 2019;12, doi.org/10.1016/J.COMTOX.2017.02.004
- 14) 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. 日本学術協力財団. 89-100, 2019.
- 15) 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—ICH-M7 を踏まえた遺伝毒性物質の許容値の設定に関する科学— *PHARM TECH JAPAN*. 2019, **35**, 1461-1469.
- 16) 本間正充. 化学物質の遺伝毒性評価と定量的構造相関 ((Q)SAR) . *ポリ衛協会報*. 2019, **65**, 5-25.
- 17) 本間正充. 毒性試験の未来を考える — (定量的) 構造活性相関による化学物質の変異原性評価 — *国立医薬品食品衛生研究所報告*. 2019, **137**, 20-31.
- 18) 本間正充. 食品中に混在する微量な化学物質の安全性評価 — 定量的構造活性相関 (QSAR) による変異原性化学物質の同定— *日本包装学会誌*. 2020, **29**, 27-42.
- 19) Honma M. An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure-activity relationship. *Genes Environ*. 2020; 42:23. doi: 10.1186/s41021-020-00163-1. PMID: 32626544.
- 20) Van Bossuyt M, Raitano G, Honma M, Van Hoeck E, Vanhaecke T, Rogiers V, Mertens B, Benfenati E. New QSAR models to predict chromosome damaging potential based on the *in vivo* micronucleus test. *Toxicol Lett*. 2020; **329**:

- 80-84. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.016. PMID: 32360788.
- 21) Honma M, Kitazawa A, Kasamatsu T, Sugiyama KI. Screening for Ames mutagenicity of food flavor chemicals by (quantitative) structure-activity relationship. *Genes Environ.* 2020; 42:32. doi: 10.1186/s41021-020-00171-1. PMID: 3329276
 - 22) Igarashi T, Takashima H, Takabe M, Suzuki H, Ushida K, Kawamura T, Matsumoto M, Iso T, Tanabe S, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A. Initial hazard assessment of benzyl salicylate: *In vitro* genotoxicity test and combined repeated-dose and reproductive /developmental toxicity screening test in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **100**, 105-117, 2018.
 - 23) Chesnut M, Yamada T, Adams T, Knight, D, Kleinstreuer N, Kass G, Luechtefeld T, Hartung T. Regulatory acceptance of read-across. *ALTEX*, **35**, 413-419. 2018.
 - 24) Igarashi T, Serizawa H, Kobayashi K, Suzuki H, Matsumoto M, Iso T, Kawamura T, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A. Initial hazard assessment of 4-benzylphenol, a structural analog of bisphenol F: Genotoxicity tests *in vitro* and a 28-day repeated-dose toxicity study in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **96**, 64-75, 2018.
 - 25) 山田隆志. OECDにおける QSAR, AOP の開発状況, **4-3**, 151-157, 皮膚の安全性・有用性評価法. 技術情報協会. 2018.
 - 26) Yamada T, Tanaka Y, Hasegawa R, Igarashi T, Hirose A. Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals, *Fundam. Toxicol. Sci.*, **5**, 75-82, 2018.
 - 27) 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, *Fundam. Toxicol. Sci.*, **5**, 1-11, 2018.
 - 28) Inoue K, Suzuki H, Yamada T. Comprehensive toxicity evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted daily exposure level. *Fundam Toxicol Sci.* 2019, **6**, 145-165.
 - 29) Jojima K, Yamada T, Hirose A. Development of a hepatotoxicity prediction model using *in vitro* assay data of key molecular events. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2019, **6**, 327-32.
 - 30) Yamada T, Matsumoto M, Miura M, Hirose A. Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Series on Testing & Assessment. 2019, No. 308. 1-75.
 - 31) Patlewicz G, Lizarraga LE, Rua D, Allen DG, Daniel AB, Fitzpatrick SC, Garcia-Reyero N, Gordon J, Hakkinen P, Howard AS, Karmaus A, Matheson J, Mumtaz M, Richarz A, Ruiz P, Scarano L, Yamada T, Kleinstreuer N. Exploring

- current read-across applications and needs among selected U.S. Federal Agencies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2019, **106**, 197-209.
- 32) Tachibana K, Kass GEN, Ono A, Yamada T, Tong W, Doerge DR, Yamazoe Y. A Summary Report of FSCJ Workshop “Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments”. *Food Safety*. 2019, **7**, 83-89.
- 33) 山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦. AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2020, **140**, 481-484.
- 34) Shigeta Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI). *Bull. Natl Inst. Health Sci.* 2020, **138**, 33-39.
- 35) Kawashima A, Inoue K, Yoshizaki Y, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Takano M, Fujii S, Yabe K, Matsumoto M, Yamada T, Hirose A. Combined repeated-dose and reproductive/developmental oral toxicity of 3-methylpentane, isooctane, and isononane in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2020, **7**, 259-279.
- 36) Yamazoe Y, Yamada T, Nagata K. Prediction and Characterization of CYP3A4-mediated metabolisms of azole fungicides: an application of the fused-grid template system. *Food Saf (Tokyo)*. 2020, **8**, 34-51.
- 37) Rovida C, Barton-Maclaren T, Benfenati E, Caloni F, Chandrasekera PC, Chesné C, Cronin MTD, De Knecht J, Dietrich DR, Escher SE, Fitzpatrick S, Flannery B, Herzler M, Hougaard Bennekou S, Hubesch B, Kamp H, Kisitu J, Kleinstreuer N, Kovarich S, Leist M, Maertens A, Nugent K, Pallocca G, Pastor M, Patlewicz G, Pavan M, Presgrave O, Smirnova L, Schwarz M, Yamada T, Hartung T. Internationalization of read-across as a validated new approach method (NAM) for regulatory toxicology. *ALTEX*. 2020, **37**, 579-606.
- 38) 山田隆志. IATA の実践および毒性データベースと *in silico* ツールの利用から学んだ知見. フロンティア. 2020, **2**(3), 133-139.
- 39) Rovida C, Escher SE, Herzler M, Hougaard Bennekou S, Kamp H, Kroese DE, Maslankiewicz L, Moné MJ, Patlewicz G, Sipes, N, van Aerts L, White A, Yamada T, van de Water B. NAM-supported read-across: From case studies to regulatory guidance in safety assessment. *ALTEX*. 2021, **38**, 140-150.
- 40) Yamazoe Y, Yamada T, Hirose A, Murayama N. Deciphering key interactions of ligands with CYP3A4-Template system. *Food Saf (Tokyo)*. 2021, **9**, 10-21.
- 41) Yamada T, Kurimoto M, Hirose A, Yang C, Rathman J. Development of a new threshold of toxicological concern database of non-cancer toxicity endpoints for industrial chemicals. *Front. Toxicol.*

- 2021, **3**, 1-9.
- 42) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances(IV). *Bull. Natl Inst. Health Sci.*, **136**, 108-113. 2018
- 43) Kohara A, Matsumoto M, Hirose A, Hayashi M, Honma M, Suzuki T. Mutagenic properties of dimethylaniline isomers in mice as evaluated by comet, micronucleus and transgenic mutation assays. *Genes Environ.*, **40**, 18-27, 2018.
- 44) Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kawamura T, Sakuratani S, Ono A, Hirose A. Validation of the statistical parameters and model selection criteria of the benchmark dose methods for the evaluation of various endpoints in repeated-dose toxicity studies. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2019, **6**, 125-136.
- 45) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances(V). *Bull. Natl Inst. Health Sci.* 2019, **137**, 66-72.
- 46) 田邊思帆里, 広瀬明彦, Maurice Whelan, 山田隆志. 遺伝子ネットワーク解析による分子パスウェイ解明及びAOP開発状況について. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2020, **140**, 485-489.
- 47) Igarashi T, Suzuki H, Ushida K, Matsumoto M, Inoue K, Kanno T, Miwa Y, Ishii T, Nagase T, Katsumata Y, Hirose A. Initial hazard assessment of 1,4-dichlorobutane: Genotoxicity tests, 28-day repeated-dose toxicity test, and reproductive/developmental toxicity screening test in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020 Apr; 112:104610. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104610. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32032664.
- ## 2. 学会発表
- 1) Honma M. AMES/QSAR International Collaborative Study. QSAR2018 (June 2018, Bled, Slovenia)
- 2) 森田健: 遺伝毒性評価のための *in vivo* 試験実施戦略、日本毒性学会シンポジウム: 動き始めた遺伝毒性評価の新たな潮流、第45回日本毒性学会学術年会 (2018年7月 大阪)
- 3) Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y, Honda H, Honma M. Current Situation of *in silico* Prediction of Chromosome Aberration, Environmental Mutagenesis & Genomics Society, 49th Annual Meeting (September 2018, San Antonio, USA)
- 4) Fujita Y, Honda H, Yamane M, Morita T, Matsuda T, Morita O. Integrated testing strategy for carcinogenicity evaluation of chemicals using genotoxicity tests and chemical properties, 20th International Congress on *In Vitro* Toxicology (October 2018, Berlin, Germany)
- 5) Improvement of Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Tools for Predicting Ames Mutagenicity. Honma M. 第47回欧州環境変異ゲノム学会 (2019年5月、フランス、レンヌ)
- 6) ICH-M7(医薬品中のDNA反応性不純物の評価と管理)に関するガイドライン, 本間正充, 第74回MMS研究会定

- 例会 (2019年6月 京都)
- 7) 重大な発がん性物質は変異原性物質である。変異原性物質は *in silico* で予測できる。従って、発がん性物質は *in silico* で予測できる。本間正充, 第46回日本毒性学会学術年会 (2019年6月 徳島)
 - 8) Ames/QSAR International Challenge Project. Honma M. 第6回アジア環境変異原学会/日本環境変異原学会第48回大会 合同大会 (2019年11月 東京)
 - 9) StarDropを活用した香料化合物の *in silico* 遺伝毒性評価の試み, 笠松俊夫, 北澤愛莉, 田島澄恵, 金子昌弘, 本間正充, 第6回アジア環境変異原学会/日本環境変異原学会第48回大会 合同大会 (2019年11月 東京)
 - 10) Improvement of Ames test database for developing QSAR prediction models. Kasamatsu T, Kitazawa A, Sugiyama K, Suzuki T, Honma M. 59th Annual Meeting of Society of Toxicology (March 2020, Anaheim, USA)
 - 11) Regulatory Science and Emerging Technology in Japan. Honma M. Global Summit Regulatory Science 2020 (2020年9月 Online, USA)
 - 12) 化学物質の変異原性 *in silico* 評価の精緻化: 第2回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト, 古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充, 第6回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2020年11月 Online, 島根)
 - 13) Assessment and Control of Mutagenic Impurities in Pharmaceuticals, Honma M, The 5th International Webinar Conference on Pharmaceutical Quality Regulatory Sciences (2020年11月 Online, Korea)
 - 14) 医薬品中に存在する変異原性不純物の評価と管理手法の最新動向, 本間正充, 第22回 インターフェックス ジャパン セミナー (2020年11月 幕張)
 - 15) 異性体に対する Ames 予測の試みと 2nd Ames/QSAR International Challenge Project の状況, 古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充, 日本環境変異原学会第49回大会 (2020年11月 沼津)
 - 16) 生活環境で極低レベルで摂取する遺伝毒性発がん物質の安全性評価と管理, 本間正充, 日本環境変異原学会第49回大会基調講演 (2020年11月 沼津)
 - 17) ICH-M7 ガイドラインの基本的事項、Q&A の解説及び最近のトピック, 本間正充, 令和2年度関西医薬品協会技術研究委員会研修講演会 (2020年12月 Online, 大阪)
 - 18) Yamada T, Kurimoto M, Shiraishi H, Yamamoto H, Tatarazako N, Nishimura T, Hirose A. Evaluation of QSAR models for daphnia and fish chronic toxicities of human pharmaceuticals. SETAC Europe 28th Annual Meeting (May 2018, Rome, Italy)
 - 19) 山田隆志: 毒性関連大規模データベースの利用とリードアクロスによる安全性評価. 第45回日本毒性学会学術大会 (2018年7月 大阪)
 - 20) 田邊思帆里、広瀬明彦、山田隆志: Adverse Outcome Pathway(AOP)の構築～ヒストン脱アセチル化酵素阻害による精巣毒性に関する AOP を例に～.

- 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月 大阪)
- 21) 五十嵐智女、高部道仁、高島宏昌、鈴木洋、牛田和夫、松本真理子、磯貴子、川村智子、井上薫、小野敦、山田隆志、広瀬明彦 : サリチル酸ベンジルの遺伝毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性のスクリーニング. 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月 大阪)
- 22) Yamada T., Matsumoto M, Kitajima S, Aisaki K, Kanno J, Hirose A, Category assessment of repeated-dose hepatotoxicity of phenolic benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016. 54th Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2018, Brussels, Belgium)
- 23) Matsumoto M, Kawamura T, Inoue K, Yamada T., Kobayashi N, Hirose A. Updates and overview of derivation of subacute guidance values for contaminants in drinking water in Japan. 54th Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2018, Brussels, Belgium)
- 24) 山田隆志、栗本 雅之、広瀬明彦、Chihae Yang, James F Rathman : 非発がんエンドポイントの TTC アプローチを改良するための新しいデータベースの開発. 日本動物実験代替法学会第 31 回大会 (2018 年 11 月 熊本)
- 25) 城島光司、山田隆志、広瀬明彦 : 分子キーイベントのインビトロ試験データを用いた肝毒性予測モデルの開発. 日本動物実験代替法学会第 31 回大会 (2018 年 11 月 熊本)
- 26) 城島光司、山田隆志、広瀬明彦 : インビトロ試験データを用いた分子レベルのイベントによる肝毒性予測. 第 46 回構造活性相関シンポジウム (2018 年 12 月 大阪)
- 27) Yamada T., Kurimoto M, Miura M, Kawamura T, Jojima K, Taira N, Ohata H, Tsujii S, Ohno A, Hirose A. Establishing mechanistic key event information of repeated dose toxicity to support category-based read-across assessment. 58th Annual Meeting of Society of Toxicology (March 2019, Baltimore, USA)
- 28) 山田隆志、足利太可雄、小島肇、広瀬明彦 : AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基いた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ. 日本薬学会第 139 年会 (2019 年 3 月 千葉)
- 29) Case Study on the Use of Integrated Approach to Testing and Assessment for Testicular Toxicity of Ethylene Glycol Methyl Ether (EGME)-Related Chemicals, Yamada T., Matsumoto, M., Miura, M., Hirose, A. EU-ToxRisk workshop on NAM-supported read-across: from case studies to regulatory guidance in safety assessment (May 2019, Espoo, Finland)
- 30) Current status of development and improvement of *in silico* approaches for regulatory chemical safety assessment in NIEHS. Yamada T., Honma M., Hirose A. 第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019 年 6 月 徳島)

- 31) 食品用器具・容器包装材料のポジティブリスト化に向けた安全性評価：脂肪酸類のグループ評価，磯貴子，松本真理子，鈴木洋，川村智子，山田隆志，井上薫，杉山圭一，森田健，本間正充，広瀬明彦，第46回日本毒性学会学術大会（2019年6月 徳島）
- 32) Development of hepatotoxicity prediction model using *in vitro* assay data of the molecular key events. Yamada, T., Jojima, K., Hirose, A. IUTOX 15th International Congress of Toxicology (July 2019, Honolulu, USA)
- 33) Development of *in silico* prediction model for skin sensitization using the alternative tests dataset. Suzuki, M., Ambe, K., Tohkin, M., Yamada, T., Ashikaga, T. CBI 学会 2019 年大会（2019年10月 東京）
- 34) 化学物質のヒト安全性評価のための *in silico* アプローチの開発と活用，山田隆志，内閣府化学物質の安全管理に関するシンポジウムー化学物質の評価・管理に関する手法やツール等の活用状況ー（2019年11月 東京）
- 35) 生理学的薬物動力学（PBPK）モデルパラメータの物質群毎の特徴の解析，明関由里子，吉田喜久雄，石田誠一，山田隆志，第32回日本リスク学会年次大会（2019年11月 東京）
- 36) 化学物質のヒト健康リスク評価に対する *in silico* アプローチの開発動向，山田隆志，広瀬明彦，石田誠一，笠松俊夫，本間正充，第47回構造活性相関シンポジウム（2019年12月 熊本）
- 37) 化学物質の生殖発生毒性の新しいデータベースの開発とその特徴解析，三浦稔，栗本 雅之，川村 智子，牛田 和夫，井上 薫，山田 隆志，栗形 麻樹子，広瀬 明彦，第47回日本毒性学会学術大会（2020年6月 Online）
- 38) 環境化学物質の生理学的薬物動力学（PBPK）モデリングで使用されるパラメータの構造特異的な特性の評価，吉田 喜久雄，明関 由里子，松本 さおり，石田 誠一，山田 隆志，第47回日本毒性学会学術大会（2020年6月 Online）
- 39) 一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用ー構造類似物質候補の収集・選択法の確立，吉崎 芳郎，牛田 和夫，甲斐 薫，松本真理子，井上 薫，山田 隆志，広瀬 明彦，第47回日本毒性学会学術大会（2020年6月 Online）
- 40) 一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用ーノナンー1ーオール(C₉H₂₀O)の人健康影響評価，牛田 和夫，甲斐 薫，吉崎 芳郎，松本 真理子，井上 薫，山田 隆志，広瀬 明彦，第47回日本毒性学会学術大会（2020年6月 Online）
- 41) IATA(統合的)アプローチに基づいた皮膚感作性における *in silico* 予測モデルの開発，鈴木 政晴，安部 賀央里，頭金 正博，山田 隆志，足利 太可雄，第47回日本毒性学会学術大会（2020年6月 Online）
- 42) Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) Read Across Workgroup: Towards guiding principles for

- read-across applications, Rooney J, Lizarraga L, Yamada T, Allen D, Babich M, Daniel A, Fitzpatrick S, Garcia-Reyero N, Gordon J, Hakkinen P, Karmaus A, Kleinstreuer N, Matheson J, Mumtaz M, Rua D, Ruiz P, Scarano L, Volarath P, Patlewicz G. 9th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (Oct. 2020, Online).
- 43) Cosmetics Europe database を使用した *in silico* 皮膚感作性予測回帰モデルの開発, 鈴木 政晴, 安部 賀央里, 頭金正博, 山田 隆志, 足利 太可雄, 日本動物実験代替法学会第 33 回大会(2020 年 11 月 Online)
- 44) Constructing Developmental and Reproductive Toxicity Database of Chemicals, DART NIHS DB, for Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). Yamada T, Miura M, Kawamura T, Ushida K, Inoue K, Kuwagata M, Katsutani N, Hirose A. 2021 SOT Annual Meeting and ToxExpo (March. 2021, Online)
- 45) Hirose A, Matsumoto M, Kawamura T, Yamada T, Inoue K, Setting of the subacute guidance value for risk management of emerging issues at the drinking water quality, ASAITOX 2018, (June 2018, Pattaya, Thailand)
- 46) 松本真理子、田邊思帆里、芹沢英樹、高部道仁、川村智子、五十嵐智女、磯貴子、井上薫、山田隆志、広瀬明彦 : アセナフチレンの人健康影響に係る安全性試験結果: 28 日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験. 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月 大阪)
- 47) Inoue K, Otsuki N, Hirose A. Assessment of Reproductive and Repeated Dose Toxicity for Cyclopentyl Methyl Ether (CPME) as a Residual Solvent in Pharmaceuticals. 39th Annual Meeting, American College of Toxicology (November 2018, West Palm Beach, Florida, USA)
- 48) 田邊思帆里, 山田隆志, 広瀬明彦 : ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDI)によるシグナルパスウェイ ~ OECD における有害性発現パスウェイ (Adverse Outcome Pathway) の取り組みについて~. 第 41 回日本分子生物学会年会 (2018 年 11 月横浜)
- 49) 田邊思帆里, 山田隆志, 広瀬明彦 : 遺伝子ネットワーク解析による分子パスウェイ解明及び AOP 開発状況について. 日本薬学会第 139 年会 (2019 年 3 月 千葉)
- 50) Construction of databases of environmental fate and ecotoxicity for the development of environmental risk evaluation system of pharmaceuticals. Hirose, A., Kobayashi, N., Kurimoto, M., Yamamoto, H., Ikarashi, Y., Yamada, T. Society of Risk Analysis 2019 Annual meeting (December 2019, Arlington, USA)
- 51) Read-across case study on testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether-related substances for the fourth cycle of OECD IATA Case Studies Project. Yamada, T., Matsumoto, M., Kawamura,

- T., Miura, M., Hirose, A. 59th Annual Meeting of Society of Toxicology (March 2020, Anaheim, USA)
- 52) PDE 設定の基本的考え方, 広瀬明彦, 第 46 回日本毒性学会学術大会 (2019 年 6 月徳島)
- 53) 水道水中の汚染化学物質に対する亜急性参照値の導出, 松本真理子, 川村智子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦, 第 46 回日本毒性学会学術大会 (2019 年 6 月徳島)
- 54) 化審法既存化学物質のスクリーニング評価における 1,4-ジクロロブタンの有害性評価, 五十嵐智女, 鈴木洋, 牛田和夫, 松本真理子, 井上薫, 広瀬明彦, 第 46 回日本毒性学会学術大会 (2019 年 6 月徳島)
- 55) Hazard assessment of hydrazine, a possible migration contaminant from drinking water apparatus. Matsumoto, M., Igarashi, T., Inoue, K., Yamada, T., Hirose, A. 5th Congress of the European Societies of Toxicology (September 2019, Helsinki, Finland)
- 56) The network pathways related to epithelial-mesenchymal transition (EMT) in gastric cancer and stem cells. Tanabe, S., Quader, S., Ono, R., Aoyagi, K., Hirose, A., Yokozaki, H., Sasaki, H. 第 78 回日本癌学会学術総会 (2019 年 9 月 京都)
- 57) Development of initial environmental risk assessment methods for pharmaceuticals by using Eco-QSAR system. Hirose A., Kobayashi N, Kurimoto M, Yamamoto H, Ikarashi Y, Yamada T. SETAC Europe 30th Annual Meeting (May 2020, Online)
- 58) OECD における Wnt/beta-catenin シグナルがん悪性化に関連する Adverse Outcome Pathway (AOP)の開発, 田邊思帆里, 青柳 一彦, Sabina QUADER, Horacio CABRAL, 小野 竜一, 広瀬 明彦, 横崎 宏, 佐々木 博己, 第 47 回日本毒性学会学術大会 (2020 年 6 月 Online)
- 59) 化学物質の生殖発生毒性の新しいデータベースの開発とその特徴解析, 三浦 稔, 栗本 雅之, 川村 智子, 牛田和夫, 井上 薫, 山田 隆志, 栗形 麻樹子, 広瀬 明彦, 第 47 回日本毒性学会学術大会 (2020 年 6 月 Online)
- 60) 一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用一構造類似物質候補の収集・選択法の確立, 吉崎 芳郎, 牛田 和夫, 甲斐 薫, 松本真理子, 井上 薫, 山田 隆志, 広瀬 明彦, 第 47 回日本毒性学会学術大会 (2020 年 6 月 Online)
- 61) 一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用一ノナン-1-オール(C9H20O)の人健康影響評価, 牛田 和夫, 甲斐 薫, 吉崎 芳郎, 松本 真理子, 井上 薫, 山田 隆志, 広瀬 明彦, 第 47 回日本毒性学会学術大会 (2020 年 6 月 Online)
- 62) 食品用器具・容器包装のポジティブリストに記載されているナノ物質も含む無機化学物の遺伝毒性評価, 磯 貴子, 松本 真理子, 鈴木 洋, 杉山 圭一, 本間 正充, 広瀬 明彦, 第 47 回日本毒性学会学術大会 (2020 年 6 月 Online)

- 63) 短期的緊急時における人の健康を守るための水道水中汚染物質濃度の提案, 松本 真理子, 重田善之, 川村 智子, 井上 薫, 山田 隆志, 広瀬 明彦, 日本毒性学会 (2020年6月 Web 開催)
- 64) Derivation of Subacute Guidance Values of Inorganic Metal Contaminants Controlled by the Drinking Water Quality Standards in Japan. Matsumoto M, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Iso T, Hirose A. 2021 SOT Annual Meeting and ToxExpo (March. 2021, Online)
- 65) 生理学的薬物動力学 (PBPK) モデルパラメータの物質群毎の特徴の解析, 明関由里子, 吉田喜久雄, 石田誠一, 山田隆志, 第 32 回日本リスク学会年次大会 (2019年11月 東京)
- 66) 環境化学物質の生理学的薬物動力学 (PBPK) モデリングで使用されるパラメータの構造特異的な特性の評価, 吉田 喜久雄, 明関 由里子, 松本 さおり, 石田 誠一, 山田 隆志, 第47回日本毒性学会学術大会 (2020年6月 Online)

H. 知的所有権の取得状況

なし

別添 4

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	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	日本学術協力財団		2019	89-100
山田隆志	OECDにおけるQSAR、AOPの開発状況		皮膚の安全性・有用性評価法	技術情報協会		2018	151-157

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
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	40	19-25	2018
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.	29	591-611	2018

<p>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.</p>	<p><i>In silico</i> toxicology protocols.</p>	<p>Regul Toxicol Pharmacol.</p>	<p>96</p>	<p>1-17</p>	<p>2018</p>
--	---	---------------------------------	-----------	-------------	-------------

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.	102	59-64	2019
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, Jeliazkova 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	34	3-16	2019
Fukuchi J, Kitazawa A, Hirabayashi K, Honma M.	A practice of expert review by read-across using QSAR Toolbox.	Mutagenesis	34	49-54	2019
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	34	67-82	2019

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	34	83-90	2019
Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y, Honda H, Honma M.	<i>In silico</i> prediction of chromosome damage: comparison of three (Q)SAR models.	Mutagenesis	34	91-100	2019
Fujita Y, Honda H, Matsumura S, Yamane M, Morita T, Matsuda T, Morita O	A decision tree-based integrated testing strategy for the tailor-made carcinogenicity evaluation of test substances using genotoxicity test results and chemical spaces.	Mutagenesis	34	101-109	2019
Tennant RE, Guesné SJ, Canipa S, Cayley A, Drewe WC, Honma M, Masumura K, Morita T, Stalford SA, Williams RV.	Extrapolation of <i>in vitro</i> structural alerts for mutagenicity to the <i>in vivo</i> endpoint.	Mutagenesis	34	111-121	2019

Hasselgren C, Ahlberg E, Akahori Y, Amberg A, Anger LT, Atienzar F, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cronin MTD, Crooks I, Cross KP, Custer L, Dobo K, Doktorova T, Faulkner D, Ford KA, Fortin MC, Frericks M, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gerets H, Gervais V, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Barton-Maclaren TS, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R, Kenyon MO, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Masten S, Miller S, Moudgal C, Muster W, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Schilter B, Snyder RD, Stavitskaya L, Stidl R, Szabo DT, Teasdale A, Tice RR, Trejo-Martin A, Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Myatt GJ.	Genetic toxicology in silico protocol.	Regul Toxicol Pharmacol	107	doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104403.	2019
Petkov PI, Kuseva C, Kotov S, Honma M, Kitazawa A, Kulkarni S, Schultz TW, Mekenyan OG.	Procedure for toxicological predictions based on mechanistic weight of evidences: Application to Ames mutagenicity.	Computational Toxicology	12	doi.org/10.1016/J.COMTOX.2017.02.004	2019
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—ICH-M7を踏まえた遺伝毒性物質の許容値の設定に関する科学—	PHARM TECH JAPAN	35	1461-1469	2019

本間正充	化学物質の遺伝毒性評価と定量的構造相関 (Q) SAR)	ポリ衛協会報	65	5-25	2019
本間正充	毒性試験の未来を考える — (定量的) 構造活性相関による化学物質の変異原性評価 —	国立医薬品食品衛生研究所報告	137	20-31	2019
本間正充	食品中に混在する微量な化学物質の安全性評価 — 定量的構造活性相関 (QSAR) による変異原性化学物質の同定 —	日本包装学会誌	29	27-42	2020
Honma M	An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure-activity relationship.	Genes Environ.	42:23	doi: 10.1186/s41021-020-00163-1. PMID: 32626544.	2020
Van Bossuyt M, Raitano G, Honma M, Van Hoeck E, Vanhaecke T, Rogiers V, Mertens B, Benfenati E.	New QSAR models to predict chromosome damaging potential based on the in vivo micronucleus test.	Toxicol Lett.	329	80-84	2020
Honma M, Kitazawa A, Kasamatsu T, Sugiyama KI.	Screening for Ames mutagenicity of food flavor chemicals by (quantitative) structure-activity relationship.	Genes Environ.	42:32	doi: 10.1186/s41021-020-00171-1.	2020
Igarashi T, Takashima H, Takabe M, Suzuki H, Ushida K, Kawamura T, Matsumoto M, Iso T, Tanabe S, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A.	Initial hazard assessment of benzyl salicylate: <i>In vitro</i> genotoxicity test and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats.	Regul. Toxicol. Pharmacol.	100	105-117	2018
Chesnut M, Yamada T, Adams T, Knight D, Kleinstreuer N, Kass G, Luechtefeld T, Hartung T.	Regulatory acceptance of read-across.	ALTEX	35	413-419	2018

Igarashi T, Serizawa H, Kobayashi K, Suzuki H, Matsumoto M, Iso T, Kawamura T, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A.	Initial hazard assessment of 4-benzylphenol, a structural analog of bisphenol F: Genotoxicity tests <i>in vitro</i> and a 28-day repeated-dose toxicity study in rats.	Regul. Toxicol. Pharmacol.	96	64-75	2018
Yamada T, Tanaka Y, Hasegawa R, Igarashi T, Hirose A.	Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals.	Fundam. Toxicol. Sci.	5	75-82	2018
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-dicarbo-ximide in rats.	Fundam. Toxicol. Sci.	5	1-11	2018
Inoue K, Suzuki H, Yamada T.	Comprehensive toxicity evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted daily exposure level.	Fundam. Toxicol. Sci.	6	145-165	2019
Jojima K, Yamada T, Hirose A.	Development of a hepatotoxicity prediction model using <i>in vitro</i> assay data of key molecular events.	Fundam. Toxicol. Sci.	6	327-32	2019
Yamada T, Matsumoto M, Miura M, Hirose A.	Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals.	Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Series on Testing & Assessment.	308	1-75	2019

Patlewicz G, Lizarraga LE, Rua D, Allen DG, Daniel AB, Fitzpatrick SC, Garcia-Reyero N, Gordon J, Hakkinen P, Howard AS, Karmaus A, Matheson J, Mumtaz M, Richarz A, Ruiz P, Scarano L, Yamada T, Kleinstreuer N.	Exploring current read-across applications and needs among selected U.S. Federal Agencies.	Regul. Toxicol. Pharmacol.	106	197-209	2019
Tachibana K, Kass GEN, Ono A, Yamada T, Tong W, Doerge DR, Yamazoe Y.	A Summary Report of FSCJ Workshop "Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments".	Food Safety	7	83-89	2019
山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦.	AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ.	YAKUGAKU ZASSHI	140	481-484	2020
Shigeta Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M.	Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI).	Bull. Natl Inst. Health Sci.	138	33-39	2020
Kawashima A, Inoue K, Yoshizaki Y, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Takano M, Fujii S, Yabe K, Matsumoto M, Yamada T, Hirose A.	Combined repeated-dose and reproductive/developmental oral toxicity of 3-methylpentane, isooctane, and isononane in rats.	Fundam. Toxicol. Sci.	7	259-279	2020
Yamazoe Y, Yamada T, Nagata K.	Prediction and Characterization of CYP3A4-mediated metabolisms of azole fungicides: an application of the fused-grid template system.	Food Saf (Tokyo).	8	34-51	2020

Rovida C, Barton-Maclaren T, Benfenati E, Caloni F, Chandrasekera PC, Chesné C, Cronin MTD, De Knecht J, Dietrich DR, Escher SE, Fitzpatrick S, Flannery B, Herzler M, Hougaard Bennekou S, Hubesch B, Kamp H, Kisitu J, Kleinstreuer N, Kovarich S, Leist M, Maertens A, Nugent K, Pallocca G, Pastor M, Patlewicz G, Pavan M, Presgrave O, Smirnova L, Schwarz M, Yamada T, Hartung T.	Internationalization of read-across as a validated new approach method (NAM) for regulatory toxicology.	ALTEX	37	579-606	2020
山田隆志	IATAの実践および毒性データベースと <i>in silico</i> ツールの利用から学んだ知見.	フロンティア	2(3)	133-139	2020
Rovida C, Escher SE, Herzler M, Hougaard Bennekou S, Kamp H, Kroese, DE, Maslankiewicz L, Moné MJ, Patlewicz G, Sipes, N, van Aerts L, White A, Yamada T, van de Water B.	NAM-supported read-across: From case studies to regulatory guidance in safety assessment.	ALTEX	38	140-150	2021
Yamazoe Y, Yamada T, Hirose A, Murayama N.	Deciphering key interactions of ligands with CYP3A4-Template system.	Food Saf (Tokyo).	9	10-21	2021
Yamada T, Kurimoto M, Hirose A, Yang C, Rathman J.	Development of a new threshold of toxicological concern database of non-cancer toxicity endpoints for industrial chemicals.	Front. Toxicol.	3	1-9	2021
Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A.	Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances(IV).	Bull. Natl Inst. Health Sci.	136	108-113	2018

Kohara A, Matsumoto M, Hirose A, Hayashi M, Honma M, Suzuki T.	Mutagenic properties of dimethylaniline isomers in mice as evaluated by comet, micronucleus and transgenic mutation assays.	Genes Environ.	40	18-27	2018
Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kawamura T, Sakuratani S, Ono A, Hirose A.	Validation of the statistical parameters and model selection criteria of the benchmark dose methods for the evaluation of various endpoints in repeated-dose toxicity studies.	Fundam. Toxicol. Sci.	6	125-136	2019
Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A.	Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances(V).	Bull. Natl Inst. Health Sci.	137	66-72	2019
田邊思帆里, 広瀬明彦, Maurice Whelan, 山田隆志.	遺伝子ネットワーク解析による分子パスウェイ解明及びAOP開発状況について.	YAKUGAKU ZASSHI	140	485-489	2020
Igarashi T, Suzuki H, Ushida K, Matsumoto M, Inoue K, Kanno T, Miwa Y, Ishii T, Nagase T, Katsumata Y, Hirose A.	Initial hazard assessment of 1,4-dichlorobutane: Genotoxicity tests, 28-day repeated-dose toxicity test, and reproductive/developmental toxicity screening test in rats.	Regul Toxicol Pharmacol.	112:1046-1050	doi: 10.1016/j.rtp.2020.104610.	2020