

令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費 補助金（化学物質リスク研究事業）
（21KD2005） 総括研究報告書

In silico 予測手法の高度化と New Approach Methodology の活用に基づく化学物質の
統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究

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、Ames 変異原性を対象とした QSAR の高度化と、*in vivo* 毒性を対象とした New Approach Methodology (NAM) の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤整備を行う。

Ames 変異原性を対象とした QSAR の高度化では、Ames データベースの精緻化の成果である、安衛法試験結果の Ames データベースを文書にまとめると同時に、Ames 陽性の懸念が高いが既存データベースでは陰性の報告に偏っている芳香族 N-ニトロソ化合物の実試験を進め、結果の整理および考察を行った。

代謝予測に基づく反復投与毒性リードアクロスモデルの高度化については、既存の代謝予測モデルの調査に基づいて3つのモデルを選択し、二つのケミカルグループを対象に、評価対象物質の類似物質の既存の代謝データを活用して代謝予測の信頼性を評価し、代謝の類似性に基づくカテゴリー化によって毒性発現を予測する方法の妥当性を検証した。

生殖発生毒性予測系構築では、ヒストン脱アセチル化酵素阻害から催奇形性へ至る AOP を用いたリスク評価への適用事例において、AOP 中の各キーイベントに関連する試験法の結果による AOP の堅牢性の検証、追加の試験、類似化合物の機序予測など総合的な試験評価戦略の開発に役立つことが明らかとなった。あらたに ECHA REACH のデータセットを整備して解析した結果、既存 AOP ネットワークの改良が可能であることが示された。

In vitro-in vivo 外挿 (IVIVE) 用の生理学的動力学 (PBK) モデル構築のための基盤整備では、既存研究を調査し PBK モデルを解析すると共に、パラメータに関する推定ツールやデータベースを調査した。8物質の IVIVE を試行した結果、4物質で IVIVE の試行は可能と判断できた。R 言語で構築したマウス PBK モデルを、*in vitro* 測定および *in silico* 推定パラメータを用いて、血中濃度の時間変化を推計し、既報の測定値と比べることで検証した。また、吸収と消失に関わるパラメータ値を得るため *in vitro* 試験を実施した。

機械学習による皮膚感作性の予測モデル構築については、感作性強度を予測する回帰モデルを構築した。また、皮膚感作性のキーイベントである *in vitro* 実験結果を *in silico* で予測する高性能なモデルを構築し、Defined Approach への適用を検証した。化学物質の構造情報のみからヒトでの皮膚感作性の有無を判別する高性能なモデルも構築し、適用領域を検討している。

上記5つの分担研究は、着実に結果を積み重ねて、いずれも当初の計画を達成できる見込みであり、本研究事業は順調に推移している。

研究分担者

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

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

本間 正充

国立医薬品食品衛生研究所
副所長

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 客員研究員

松本 真理子

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
安全性予測評価部 主任研究官

安部 賀央里

名古屋市立大学 大学院薬学研究科
レギュラトリーサイエンス分野 講師

A. 研究目的

現在、数多くの化学物質が安全性評価未実施のまま流通しており、それら化学物質のリスク管理は世界的な課題となっている。化学物質の規制に関わる国際機関や諸外国の規制当局は、リスク評価の迅速化・効率化のために、*in silico* 予測手法の利用促進を図っているが、ヒト健康リスク評価における利用は限定的である。定量的構造活性相関（QSAR）は、ICH M7ガイドラインに基づいた医薬品不純物の遺伝毒性評価において利用されるようになったが、化学物質の規制上での使用を拡大させるためには、高品質のデータセットの使用、モデルの予測精度の更なる向上、予測結果の信頼性を評価する方法等、本アプローチの高度化が求められている。

また、動物福祉は国際的に大きな流れとなっており、段階的な動物試験の削減は不可避の情勢となっている。New Approach Methodology (NAM) は、有害性評価の文脈において、*toxicokinetics* や *toxicodynamics* を包含する動物を用いない *in silico*, *in vitro* 等のアプローチを意味し、

それらを統合して利用することにより、ヒト健康リスク評価の信頼性を向上させると期待されている。諸外国の規制当局は、新しい動物試験要求を最小限に抑え、NAMの活用を促進するビジョンやロードマップを近年相次いで公表している。一方で、NAMデータを活用した有害性評価の行政的受け入れは未だ限られており、ケーススタディによって、その信頼性や規制上のニーズを満たすことに貢献できるかを概念実証することが求められる。さらに、その受け入れを促進するために、NAMの知識をリスク評価の関係者が共有することが必要である。

そこで本研究では、Ames変異原性を対象としたQSARの高度化と、*in vivo* 毒性を対象としたNAMの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤整備を行う。Ames変異原性については、安衛法試験結果を新規データセットとして世界中のQSARベンダー等に提供することにより、QSARモデルの改良を目指す国際共同研究プロジェクトを先導し、予測精度の向上に貢献を果たした。本研究では、新規データの追

加と、専門家による既存試験データの再評価を実施することにより高信頼性のデータセットを開発しその考察を進めると共に、国内外の専門家から知見を得てQSAR予測の向上に資する改良を推進し、情報共有する（令和3, 4年度）。Ames/QSARの結果を行政における判断基準として積極的に活用する統合的な遺伝毒性評価系開発の基盤を構築する（令和5年度）。

反復投与毒性、生殖発生毒性については、リードアクロスの適用範囲の拡大を目指して、大規模毒性データベースの構築、カテゴリーの構築、有害性発現経路（AOP）の開発を行ってきた。そこで本研究では、機序に基づくリードアクロスの信頼性の向上へ向けて、NAMデータを活用した統合的アプローチの優位性を検証する。反復投与毒性では、化学物質の既知の代謝情報を収集し、種々の代謝予測モデルと類似物質の既知代謝情報を組み合わせて代謝予測の不確実性を減少させ、代謝の類似性に基づくカテゴリーの精緻化とリードアクロス予測の信頼性向上を図る（令和3, 4年度）。継続してその適用範囲拡大を図るとともに、実験動物で観察された主要な毒性のヒトへの外挿性向上を考慮したヒト代謝予測モデルの化学物質に対するパフォーマンスを評価する（令和5年度）。生殖発生毒性では、毒性エンドポイントに関連するキーイベントに基づいたAOPを、リードアクロスに適用する際のケーススタディを検証する（令和3年度）。さらなる毒性データ収集と新規AOPを開発して、その利点や課題を抽出してAOPの適用拡大を目指すための基礎的な知見を得る（令和4, 5年度）。

化学物質の体内動態シミュレーションに利用する生理学的動力学（PBK）モデルに必要なパラメータの既報値は限られており、適用範囲拡大のためには、*in vitro*試験データ/*in silico*推計データの利用が有効と考えられる。諸外国において*in vitro-in vivo*外挿（IVIVE）が活発に行われるようになってきたことを考慮し、モデルパラメータの*in silico*推定手法等の調査を行い、その精度評価を試みる（令和3年度）。さらに、*in vitro*お

よび*in silico*手法により決定した推定パラメータを用い、IVIVEに適用可能なPBKモデルを構築し、内分泌かく乱影響評価への適用性を検討する。また、PBKモデル構築に必要な吸収と消失に関わるパラメータ値を得るため*in vitro*試験を実施する（令和4年度）。適用可能性の検討結果に基づき、ヒト健康リスク評価等への適用についてさらに検討する（令和5年度）。

機械学習などの人工知能（AI）アプローチは、リスク評価の様々なステップで、急速に増加する多様で関連性のあるデータの有効活用をサポートする大きな可能性を有している。皮膚感作性を対象に、機械学習を活用して予測モデルを構築し、予測精度や適用範囲、結果の説明性等を評価する（令和3, 4年度）。さらに、将来の他の毒性エンドポイントへの適用を視野に入れ、皮膚感作性のケーススタディを行い、規制安全性評価への受け入れへ向けた課題整理を行う（令和5年度）。

B. 研究方法

B.1. 遺伝毒性評価に資するAmes/QSARの深化（古濱・杉山・本間）

QSARによるAmes予測精度向上に必須となる高信頼性のデータセットを開発するため、i) 試験結果の再評価とii) Ames変異原性試験を実施した。iii)更に、実施中の第二回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトについては、参加21チームの結果の取りまとめを行った。

i) 再評価対象は12,140物質の安衛法試験結果である。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）および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）評価の精査結果から、Ames試験結果の陽性条件の菌株・代謝活性化条件を整理した。精査は複数名の遺伝毒性専門家により実施された。ii) 芳香族N-ニトロソ化合物に注目し、令和3年度の6物質に加え令和4年度は9物質のAmes試験を実施した。iii) 第二回ブ

プロジェクト参加各チームは複数のモデルによる予測結果を提出可としたうえで、結果を知る前に各チーム内でのBest modelを1つ選択するように依頼していた。参加チームのそれぞれBest modelと全ての約50モデルの2パターンで統計量の評価を実施した。

B.2. 代謝予測に基づく反復投与毒性リードアクロスモデルの高度化に関する研究（山田）

本研究で使用する代謝予測モデルを選定するため、既存のモデルについて、名称、製作者、出力結果、アルゴリズム、対象とする生物種や酵素（分子種）、データセットの公開/非公開、有償/無償、モデルの使用実績および更新の有無などの情報を整理した。

代謝の類似性に基づくカテゴリー化とリードアクロスの信頼性向上を図ることを目的として、クロロニトロベンゼン類（令和3年度）と塩化エタン類（令和4年度）を対象に、既存の代謝情報や選定した3つの代謝予測モデルによる出力結果など、複数の情報を統合して、毒性発現につながる代謝物の予測の信頼性を評価した。評価対象物質に対する類似物質の化学構造と毒性情報を、NIHS反復投与毒性統合DB（国衛研、食品安全委員会、ToxRef、RepDoseの反復投与毒性試験データを一元化したデータベース）から収集し、代謝と毒性機序の類似性に基づきグループ化し、標的臓器とNOAELをリードアクロスにより予測した。

動物試験結果のヒトへの外挿性向上に資するNAMデータの利用を、代謝の観点から検討するため、ヒトCYP、特に薬物代謝の主要な分子種であるCYP3A4を対象に、代謝予測モデルの利用可能性を調査した。

B.3. AOP に基づく生殖発生毒性の予測系構築に関する研究（広瀬）

令和3年度は、先行的に開発したAOPである発達毒性に関連するヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害を例として、リスク評価の3つの

場面に適用するための事例研究（Case 1：特定の化合物の評価に妥当性レビュー、Case 2：機序仮説を裏付ける試験系の優先順位付け、Case 3：新規物質などの類似化合物のレビューデータの活用）を実施した。

令和4年度は、ECHAのREACHに登録されているデータセットを用いて、DARTリスクとDARTの原因となる潜在的メカニズムの探索を行った。ECHA REACHに提出されたDART関連のOECDガイドラインに従って実施された試験（2278件）の研究結果から、既存のAOPに対するデータギャップ検証のため、DART AOPネットワークに対して類似検索方法を行うとともにDerek Nexusの性能も検証した。さらに、*in silico*モデルがAOP確立に向けてうまく機能しない毒性メカニズム領域を特定するために、DARTと関連するDerekアラートの探索を行った。

B.4. IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備（松本）

令和3年度は、発生毒性や内分泌かく乱影響に関するIVIVEの既存研究を調査し、使用されたPBKモデルを解析してモデルを再現し、それらの予測再現性を確認するとともに、IVIVEおよびPBKモデルに必要なパラメータ推定ツールや検索ツールの有用性を確認した。さらに、オンラインデータベースや推定ツールのパラメータ値を用いて、8物質のIVIVEを試行した。

令和4年度は、令和3年度に実施した既存モデルの調査・検討の結果と、令和4年度に新たに得られた文献情報を基に、IVIVEのケーススタディに適用するためのマウスPBKモデルを構築して、R言語でコード化した。構築したPBKモデルを用いてマウス血中濃度の時間変化を計算し、既報の濃度変化と比較することにより、モデルの検証を行うとともに、推定最大血中濃度に及ぼす物質に固有のモデルパラメータ値の感度についても解析した。また、PBKモデル構築に必要な吸収と消失に関わるパラメータ値を得るためヒト結腸癌由来細胞（Caco-2細胞）を用いた細

胞膜透過性試験と肝臓S9画分を用いた*in vitro*代謝安定性試験を実施した。

B.5. 機械学習を用いた皮膚感作性試験代替法の開発と化学物質のリスク評価への活用に関する研究 (安部)

皮膚感作性の*in silico*予測モデルの精緻化として、強感作性物質の予測を重視した回帰モデルを構築した。Defined ApproachのOECDガイドライン (No.497) において検討された化学物質の試験情報を使用した。皮膚感作性の強度指標であるLLNAのEC3値を目的変数とし、皮膚感作性のAOPに関する*in vitro*試験結果 (DPRA、KeratinoSensTM、h-CLAT)、物性値、OECD QSAR ToolBoxから得られる化学情報を説明変数とし、勾配ブースティング決定木系アルゴリズムを用いた回帰モデルを構築した。

皮膚感作性AOPにおいて、分子開始イベントMIE (タンパク質との共有結合) を評価する比較的簡便な*in chemico*試験であるDPRA (OECD TG442C) と化学構造情報のみから、Key Event2 (角化細胞における炎症性応答) を評価するKeratinoSensTM (OECD TG442D) の実験結果を予測する*in silico*モデルを令和3年度に構築した。本モデルは、既存の文献情報を学習データとし、勾配ブースティング決定木系のXGBoostを使用してKeratinoSensTMの陽性、陰性を判定する分類モデルであり、外部検証においても正確度0.80と高性能であった。そこで、令和4年度はDefined Approachの2 out of 3 DA (No.497)において、KeratinoSensTMの予測値を使用した場合の組み合わせ評価を実施した。

また、ヒトの皮膚感作性評価を*in silico*で予測する機械学習モデルを構築した。今年度は性能向上を目的とし、令和3年度に使用した学習データに他の文献情報からヒトの皮膚感作性の有無に関するデータを追加した。*In silico*モデルにおいて重要なデータ分割、性能評価、変数重要度、適用領域について検討した。

C. 研究結果

C.1. 遺伝毒性評価に資するAmes/QSARの深化 (古濱・杉山・本間)

i) 10,673物質 (A判定605、B判定986、C判定：9,082) について報告書に戻って結果の確認が可能であった。最終的な専門家判断では、A判定649、B判定1150、C判定10335、合計12134 (評価不能6) の分類となった。評価前の12140と比較するとA判定26物質、B判定18物質、C判定66物質に対して評価の変更が行われた。

なお、10,673物質について安衛試験報告書に基づく精査が可能であり、全ての報告書でサルモネラ菌TA100、TA98、TA1535株でのそれぞれ代謝活性化・非活性化条件での試験結果の確認が可能であった。TA100株で68%、TA100とTA98株の両方・いずれで82%、TA100、TA98、TA1535株の組合せで91%の陽性の網羅が可能であった。また、61%の陽性結果では代謝活性化並びに非活性化条件の両方で陽性であり、27%、12%がそれぞれ代謝活性化条件のみ・代謝非活性化条件下のみで陽性の結果であった。なお、代謝非活性化条件では、TA100株だけで48%、TA100とTA98株の両方もしくはいずれで57%の陽性が網羅された。換言すると非活性化条件のTA100株の試験を実施することだけで陽性の半数弱を網羅することが可能な結果が導かれた。

ii) 令和3年度に実施したAmes試験(物質：I 3-nitrosomethylaminopyridine; II 4-nitrosomethylaminopyridine; III *n*-nitroso-*n*-ethylaniline; IV benzenamine, *n*-nitroso-*n*-phenyl-; V *n*-nitrosodibenzylamine; VI *N*-methyl-*N*-phenylnitrous amide) は、IVを除きすべて陽性の結果が得られた。I、II、III、Vはハンセンデータベースの結果と不一致であった。統計ベースQSARであるCASE UltraのGT1_BMUTモデル(最新版1.9.0.2の場合)では、I、II、IIIは既知の陰性、IV、V、VIは既知の陽性の予測結果となった。I、II、III、IVのQSARツール予測結果は実試験と不一致となった。知識ベースQSARであるDerek Nexus (最新版2.5.1)では全て陽性(PLAUSIBLE)の予測であった。一方で

OASIS TIMES Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03モデルでは、6物質の予測結果がAmes試験結果と合致した。

令和4年度は、① N-Nitrosoanabasine; ② Mononitrosocaffeidine; ③ 2-Nitrosomethylaminopyridine; ④ N-Nitrosopipicolinic acid; ⑤ 1-Nitroso-L-proline; ⑥ 1,2,6-Trimethyl-4-nitrosopiperazine; ⑦ N-Methyl-p-nitro-N-nitrosoaniline; ⑧ N,4-Dinitroso-N-methylaniline; ⑨ N-benzyl-N-phenylnitrous amideの9物質の芳香族N-ニトロソ化合物に対しAmes試験を実施した。②、⑤、⑨は陰性であり、他は陽性の結果が得られた。これら9物質のうち、ハンセンデータベースでは、1物質(②)が陰性、1物質(③)が陽性の報告であり、実試験結果と一致した。一方で、統計ベースQSARであるCASE UltraのGT1_BMUTモデル(最新版1.9.0.2)では③、④、⑦、⑧、⑨は既知の陽性、①、⑤、⑥は陽性、②は既知の陰性の予測結果となった。⑤と⑨の予測結果は実試験と不一致であった。知識ベースQSARであるDerek Nexus (最新版2.5.1)では全て陽性(PLAUSIBLE)の予測であった。一方でOASIS TIMES Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03モデルでは、⑨以外は陽性の結果で、②、⑤で実試験結果と矛盾した。

iii) 第二回プロジェクト参加21チームのうち1チームはBest modelの結果を2つ提出した。そのため、合計22モデルのBest modelの統計指標と、21チームが提出した約50モデル全結果の統計値を整理した。結果は、(a)全般的に、第二回プロジェクトの結果は特異度(陰性物質を陰性と判定できる能力)が高いが、感度(陽性物質を陽性と判定できる能力)が低い傾向があった。(b)第二回プロジェクトは前回第一回プロジェクトよりも参加チーム間でのモデルの感度、MCC(総合的な指標)、F1 Score(真陰性を考慮に入れない精度)の差が顕著であった。(c)Best model全体のMCC、F1 Score平均した値は第一回プロジェクトPhase IIIでの結果と同程度であった。

C.2. 代謝予測に基づく反復投与毒性リードアクロスモデルの高度化に関する研究(山田)

既存の代謝予測モデルの出力は、反応部位予測と代謝物予測に大別できた。生物種はヒトまたは齧歯類あるいは両方を対象としているが、明示されていないものもあった。学習データセットは、モデルの適用範囲の確認に有用であるが、商用モデルでは公開されていることは稀で、研究機関が開発した無償モデルでも、データセットは非公開のものが多かった。開発後のメンテナンスやアップデート、公開が継続されていないモデルも多く、研究開発で得られた成果の継承、発展が難しいことが懸念された。本研究では、化学物質審査や安全性評価研究で国際的に使用の実績があり、モデルの継続的な更新が期待される知識ベース型のMeteor Nexus (Meteor)、機械学習による統計ベース型のGLORYx、ヒューリスティック型のTIMESを選定し、解析に用いることとした。

続いて、代謝予測に基づく反復投与毒性予測の事例を検討した。クロロニトロベンゼン類を対象に、化審法スクリーニング評価を想定して、リードアクロスによって反復投与毒性の主要な標的と毒性レベルを予測した。

既存情報の収集と解析により、ニトロ基のアミノ基への還元のプロセスで生成される反応性が高いN-水酸化体またはニトロソ体による生体高分子との付加体形成およびグルタチオン(GSH)との抱合反応によるGSH枯渇が溶血および肝毒性発現に関わるとする類似性の仮説が設定された。そこで、評価対象物質に対する類似物質の実測代謝物(クロロアニリンおよびGSH抱合体)を3つの代謝予測モデルが正しく予測できるかを検証した。このクラスの物質の代謝については、Meteorが正しい予測を適切な根拠情報とともに提示することを確認した。そこで、評価対象物質の代謝をMeteorで予測し、その類似性に基づき、類似物質の既存の毒性データの信頼性と、毒性を過小に予測しないことなどに留意して適切な類似物質を選定した後、対象物質の最も感受性

が高いと考えられた毒性エンドポイント（溶血影響）とNOAELをリードアクロスにより予測し、不確実性係数を除して、化審法スクリーニング評価の有害性クラス分類を行った。

炭素数2かつハロゲン数2~6のハロアルカン類は、ラットに対して肝毒性を引き起こすが、構造と毒性の強さとの関係は複雑である。既存の毒性機序に関連する情報を統合すると、主に肝のCYP2E1等により還元的脱ハロゲン化を受けて生成する反応性が高いハロゲン化エチルラジカルが、強い肝毒性に関連している可能性が示唆された。一方、分子内にメチル基をもつハロアルカンは、気体への溶解度が高く、肺から速やかに排出されることにより、肝を含めて全身の毒性が低減することが示唆された。

強い肝毒性が観察され、実測の代謝データがあるハロアルカン類の肝臓における還元的脱ハロゲン化の予測は、Meteorが優れていることが示された。肝毒性既知で代謝データがない物質を、リードアクロスで予測できることを事前に確認した後、毒性と代謝データがない評価対象物質を、代謝予測結果に基づき既存の類似物質とグループ化し、リードアクロスを行うことにより、肝毒性とそのNOAEL値を安全サイドに立って予測した。

実験動物で観察された主要な毒性のヒトへの外挿に対して、その信頼性を向上させる観点から、ヒトCYP代謝予測モデルの化学物質に対する性能を評価した。ヒトの主要薬物代謝酵素であるCYP3A4を対象に、2Dモデル（SMARTCyp、ADMET Predictor、GLORY）を選択した。代謝物構造または代謝部位の予測精度を検証したところ、いずれのモデルも比較的良好な予測精度が得られたが、反応機序により予測精度は異なっており、特にN-脱アルキル化反応は高い予測性を示した。一方、環の水酸化反応は、反応部位の予測性は高くなかった。反応部位の予測精度が極めて高い（ $\geq 99\%$ ）とされるYamazoeの基質テンプレートシステムに基づくモデルの利用には、立体有機化学の専門的知識と、Chem3D上の手動

の操作が必要である。ハードウェアおよびソフトウェアの動作環境の整備とワークフローの理解・習熟に取り組み、基質テンプレートへの当てはめが比較的容易な低分子について、代謝部位予測の再現性を確認した。

C.3. AOPに基づく生殖発生毒性の予測系構築に関する研究（広瀬）

AOPの事例検証を行うために、HDAC阻害から催奇形性発現に至るAOPを対象に、Derek Nexusおよび文献情報を用いて、6つの試験法と1つの構造アラートを特定し、適切なキーイベント（KE）に関連付けた。Case 1では、催奇形性物質として知られているバルプロ酸を例として、AOP中の各KEに関連する試験法でも陽性結果を示すことから、本AOPの堅牢性を確認できた。Case 2では、2-エチル酪酸を例として、限定的なHDAC阻害活性のデータに対し、催奇形性を仮説検証するために必要な試験系の選別ができた。Case 3では、スタチン類似構造化合物群の限定的なHDAC阻害活性に対して、ゼブラフィッシュ陽性結果を加えることでHDAC阻害による潜在的な発生毒性物質群であることを推定できた。

生殖発生毒性AOPの開発に向けて、ECHA REACHに提出されたOECDガイドラインに準拠した生殖発生毒性試験2278件の試験データをキュレーションし、1590化合物（陽性558物質、陰性1032物質）を解析用のデータセットとした。これを、Lhasaが所有する生殖発生毒性AOPネットワークに照らし合わせると、約半数の化合物について、何らかのネットワーク関連情報を含むことが確認できた。このAOPネットワークの知識を用いて、データギャップの特定を試みた。まず、ネットワークに含まれる化合物と完全に一致した構造による照合を行うと、100物質については、陽性物質あるいはそれに関連するネットワークで陽性と判断できることとなり、検出感度は約20%であった。次に、フィンガープリント法による類似構造についてAOPネットワークとの関連性を照合すると、Tanimoto類

似閾値 80%の場合には、感度は 45%まで上昇した。さらに、Derek Nexus と比較した場合、陽性化合物の予測率を改善できる可能性があり、現在の AOP ネットワーク内でカバーしていないと思われる主要な偽陽性に関して調査を行ったところ、ミトコンドリア毒性に関するアラート、トポイソメラーゼ II 結合に関するアラートなどが含まれていた。

C.4. IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備 (松本)

令和3年度は、エストロゲン受容体アゴニストや医薬品を対象にした16の*in vitro*アッセイ等のIVIVEを調査し、様々な臓器コンパートメントで構成されたPBKモデルをR言語で構築し、血中濃度を適切に再現できることを確認するとともに、*in silico*推定法は、主に組織/血液間の分配係数に適用され、その他のパラメータは、主に*in vitro*法で推定されていることを確認した。既存研究の手法やオンラインの推定ツールおよび検索ツールによる推定値を、既報文献値と比較した結果、血漿蛋白質非結合割合と肝クリアランスの値にかなりバラツキがあることが明らかになった。さらに、構築したPBKモデルと、オンラインデータベースや推定ツールから得たパラメータ値を用いて、8物質の15 *in vitro*アッセイの結果をIVIVEに供した結果、4物質の*in vitro*アッセイからの予測影響量の中央値は、*in vivo* 試験の子宮肥大試験の影響量の中央値の1/10~10倍の範囲内に入り、現状でIVIVEの試行的に行うことは可能と判断した。

令和4年度は、内分泌かく乱影響に関するIVIVEのケーススタディに適用するために、血液、脂肪、高血流組織、低血流組織、腎臓および肝臓の6コンパートメントで構成され、消化管から吸収された化学物質は肝臓を経由して、血流により各組織に分配されるとともに、肝臓で代謝され、腎臓から排泄される過程を記述するマウスPBKモデルを構築した。マウスの生理学的パラメータは、令和3年度の調査で得られた値を採

用した。体内動態推定に必要な組織/血液分配係数は、log Kowからモデル内で推定し、肝クリアランスと消化管からの吸収速度定数は、令和4年度に実施したS9蛋白質とCaco2細胞を用いる*in vitro*試験で得られた値をモデル内で*in vivo*での値に変換し、使用した。さらに、DruMAP（国立医薬基盤・健康・栄養研究所）およびCompTox Chemicals Dashboard（U.S. EPA）から得られた血漿蛋白質非結合割合等から、モデル内で腎クリアランスも推定した。構築したマウスPBKモデルで、ビスフェノールAを対象に、2レベルで単回投与した場合のマウス血中濃度の時間変化を計算し、既報の測定濃度と比較した結果、良い一致が見られ、モデルによる体内動態の推定は妥当であると判断された。さらに、物質に固有の入力パラメータ（分配係数、*in vitro*測定固有クリアランス、Caco-2透過速度等）が血中最大濃度に及ぼす感度を解析した結果、*in vitro*測定固有クリアランスとCaco-2透過速度に感度が高く、これらのパラメータを測定することが重要であることが示された。また、代謝安定性試験で得られた4-alpha-cumylphenolの肝クリアランスについてのパラメータを用い、エストロゲン受容体(ER)アゴニスト活性に関する*in vitro*アッセイのAC50値やACC値から外挿した等価*in vivo*影響用量は、マウスの子宮肥大試験のNOELやLOELの値と大きな相違はなく*in vitro*アッセイデータのIVIVEは有用と思われた。

C.5. 機械学習を用いた皮膚感作性試験代替法の開発と化学物質のリスク評価への活用に関する研究 (安部)

これまでに我々が開発した皮膚感作性の強度指標（LLNA EC3値）の予測モデルを基に、Defined Approachのガイドライン（No.497）において検討された化学物質の試験情報を使用してモデルの改良を行った。LLNA EC3値情報が得られた128物質を用いて、CatBoost 1.0.3 (python 3.9.7)による回帰モデルを構築し、一つ抜き交差検証を実施したところ、決定係数R²値が0.7とな

り高性能なモデルが得られた。また、ECETOCによる4段階の感作性強度カテゴリーに予測EC3値を分類したところ、**extreme**に属する強感作性物質8物質のうち4物質を正しく予測することができた。特に、感作性の強い代表的な酸化染料であるパラフェニレンジアミン(pPD)とその3量体であるバンドルスキーベース(BB)の予測結果を確認したところ、pPDの本モデルでの予測値は0.26 (実験値0.11, **strong**)、BBの予測値0.06 (実験値0.03, **extreme**) であり、モデルの改良により強感作性物質の予測も可能となった。

令和3年度に構築したKeratinoSens™の予測モデル化では、Hoffmann (2018)らの文献から122物質を訓練用データセット、Urbisch (2015)らの文献から102物質を検証用データセットとした。MOEを用いて算出した分子記述子とDPRAの実験値2種 (システインペプチド減少率とリジンペプチド減少率) の計444種から選択された7種の記述子を説明変数とした。XGBoost 1.4.2 (python 3.8.12)による分類モデル (KeratinoSens™の陽性、陰性を判別) は、検証用データセットにおいて、正確度0.80、ROC-AUC 0.84の高い予測性能を示した。そこで、令和4年度は、Defined Approachである2 out of 3 DA (OECD TG No.497)の組み合わせ評価において、使用するKeratinoSens™の結果を実験値の場合と、我々のモデルによる予測値の場合で比較した。検証用データセットに用いたUrbisch (2015)らの文献から48物質を用いた。2 out of 3 DAによる感作性判定結果と、LLNAにおける感作性の有無の一致率を確認した。KeratinoSens™の実験値を使用した2 out of 3 DAでは、LLNAの結果との一致率0.73、感度0.85、特異度0.47だった。一方で、KeratinoSens™の*in silico*予測値を使用した場合は、一致率0.77、感度0.82、特異度0.67だった。以上の結果から、KeratinoSens™の予測モデルは組み合わせ評価において有用である可能性が示唆された。

ヒトの皮膚感作性予測モデルにおいて、令和3年度に学習データとして使用したGolden (2020)らの文献に加えて、Hoffmann (2022)、Basketter

(2014)、Api (2017)らの文献情報を追加し、陽性293物質、陰性182物質を学習用データセットとした。また、これまでの検証用データセットは陽性物質と陰性物質の不均衡が大きかったため、Hoffmann (2022)、Basketter (2014)、Api (2017)の3つの信頼性が高い文献情報から40物質 (陽性20物質、陰性20物質) を検証用データセットとした。MOEを用いて算出した分子記述子から変数重要度の高い143種を説明変数とし、ヒトの感作性の有無を目的変数とした。検証用データセットにおいて、感度0.90、特異度0.65、ROC-AUC 0.88であり、高い予測性能を示した。モデルはPython3.8.5のCatBoostを使用した。

D. 考察

D.1. 遺伝毒性評価に資するAmes/QSARの深化 (古濱・杉山・本間)

i) 第一回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトで評価対象とした12140物質に対し可能な範囲で、安衛法試験結果を見直し精査を完了させた。精査で得られた情報から、TA100、TA98、TA1535株で91%の陽性を網羅できるが、完全に網羅するにはOECD TG 471準拠の残り二菌株の情報も重要となる。同様に代謝活性化条件を考慮しないと27%の陽性の網羅が不可能である。これらは新規化学物質の陽性の特徴を示す情報になる。今後は化学物質の部分構造・アラート構造毎に菌株依存性や代謝活性化依存性について調査・考察することが、Ames/QSAR深化に不可欠な変異原性メカニズム理解の上で必要となる。なお、以上の知見については、文書にまとめた。

ii) データベースの精緻化が望まれる物質として、陽性の懸念は高いが陰性の報告がされている物質やAmes/QSAR予測が難しいアラート構造が挙げられる。これらの物質に対し、Ames試験を行い、情報を更新することはAmes/QSARの改善に直接寄与する。前者の典型である芳香族N-ニトロソ化合物に注目して、令和3, 4年度で合計15試験を実施した。Ames試験陰性の物質には立体的にかさ高い芳香環とニトロソアミンが結合

している特徴も見受けられた。既存の市販QSARツールの予測結果やデータベースの結果との不一致も明らかになった一方で、OASIS TIMES Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03モデルでは15物質中13物質の予測とAmes試験結果が一致する結果が得られた。今後はQSARの構築に必要なアラート構造の提案と予測の基盤になる変異原性メカニズムの解明を目指す。同時に、発がん性や他の遺伝毒性エンドポイントとの関連性に関する考察を深め毒性予測の深化につなげる必要もある。

iii) 第二回プロジェクトのBest modelで感度が60%以上の4モデルの共通点は、第一回プロジェクトに参加したチームであった。過去のチャレンジでの経験が精度向上に資する要因のひとつだと考えられる。この成果は原著論文文化に向けて取りまとめ中である。

D.2. 代謝予測に基づく反復投与毒性リードアロスモデルの高度化に関する研究 (山田)

反復投与毒性の発現につながる代謝予測の信頼性を評価し、向上させる方法を検討した。多くの代謝予測モデルは、推定代謝物構造を数多く提示し、その取捨選択はユーザーに委ねられる。代謝予測の専門家判断を支援し、透明性と一貫性のある予測を実現するためには、評価対象物質の類似物質の実測代謝を正しく予測できるか、すなわちそれぞれのモデルの局所的な予測精度を評価し、予測性が高いモデルの結果を適用することが、有効であると示唆された。

このアプローチは、現在OECDのQSAR Assessment Frameworkプロジェクトで検討されている予測結果の信頼性評価の考え方の一部と調和させている。他の物質群への展開を図って試行事例を積み重ねることにより、代謝の類似性に基づく反復投与毒性予測が可能となる範囲を拡大させることが期待される。本アプローチの効率化のためには、実測の代謝情報を集約する必要がある。令和4年度は、点在する既報の代謝物構造情報の収集と一元化を進めた。

CYP代謝予測モデルは、*in vitro*試験で検出が難しい代謝物を含めて、想定代謝物の構造情報を提示することから、毒性予測に有用である。CYP3A4の代謝は、ラットとヒト間の種差が比較的小さいと考えられており、ヒトCYP3A4の代謝予測の結果は、動物試験の結果のヒトへの外挿に対し有益な情報を提供できると期待される。予測精度の評価とワークフローの詳細化を継続し、複数のモデルを組み合わせて試用するなどにより、代謝予測の不確実性を低減させ、信頼性を向上させる方法を確立する必要がある。

D.3. AOPに基づく生殖発生毒性の予測系構築に関する研究 (広瀬)

令和3年度の事例研究による検証では、HDAC阻害から催奇形性に至るAOPを用いて、リスク評価における適用ケースに焦点を当てた。その結果、AOPネットワークの各KEに関連する試験法の結果を利用することによって、評価者が更なる仮説を立て、追加の試験戦略実施できるようになることや、更なる試験法の結果と解釈を関連付けることにより、複数の試験法を組み合わせた総合的な試験戦略の開発に役立つことも明らかとなった。令和4年度に実施した既存AOPネットワークを用いたECHA REACHの生殖発生毒性試験データセットに対する陽性予測の検証では、20%程度の検出感度しかなく、さらなるAOPの開発が必要であることも示された。しかし、AOPネットワークとの関連性の構造検索において、類似構造検索も活用すると、感度は45%まで増加することが示された。偽陽性を示した物質を検証することで、現状のAOPネットワークを改良することが可能であることも示された。

D.4. IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備 (松本)

内分泌かく乱影響のIVIVEケーススタディに適用可能な汎用マウスPBKモデルを構築し、bisphenol Aの実験データで検証を行った結果、構

築したマウスモデルは利用可能と判断することができた。血中最大濃度に及ぼす感度を解析した結果、*in vitro*測定固有クリアランスとCaco-2透過速度に感度が高く、これらのパラメータを測定することが重要であることが示された。Caco-2細胞を用いた細胞膜透過性試験及びマウス肝臓S9画分を用いた*in vitro*代謝安定性試験を実施したが、難溶性物質が多く特に胞膜透過性試験に困難を要した。最終年度は、*in vitro*測定によりパラメータの整理を進め、*in silico*推定も活用しつつIVIVEの実用性を検討する必要があると考えられる。

D.5. 機械学習を用いた皮膚感作性試験代替法の開発と化学物質のリスク評価への活用に関する研究（安部）

OECDのDefined Approachのガイドライン（No.497）データを学習データとし、ガイドライン化されている*in vitro*試験結果とQSAR QSAR ToolBoxから得られる信頼性の高い情報のみを使用したLLNA EC3予測モデルは、NAMを活用した化学物質の皮膚感作性評価におけるDefined Approachとして有用な機械学習モデルとなる可能性が高い。また、KeratinoSens™を対象とした*in vitro*実験値の予測モデル化では、2 out of 3 DAの組み合わせ評価においても、実験値と同等またはそれ以上の性能が示され、*in vitro*試験の効率化も期待できる。ヒトの皮膚感作性予測モデルにおいて、化学物質の構造情報のみから、感作性の有無を判別する機械学習モデルを構築し、適切な検証用データにおいて性能の高さが確認できた。令和5年度は、*in silico*モデルの透明性、解釈性を重視し、ケーススタディを通して適用領域や変数重要度、予測結果の信頼度を精査することで、予測結果の信頼性評価への課題を整理する。本モデルに対して、OECDが取りまとめているQSARモデルの予測結果の信頼性を評価する方法の原則に従って、規制評価に必要な情報の明確化を検討する。

E. その他 -OECDにおける国際調和活動への貢献と最新動向の本研究事業へのフィードバック-

本研究班は、OECDと連携して新規評価手法の開発と国際調和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。

2019年のOECD QSAR Toolbox Management Group会議では、化審法既存点検事業の四半世紀に及ぶ試験報告書を用いて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と共有することを表明し、信頼性と透明性が高いデータ提供を歓迎された。同データベースは完成し、データキュレーションとデータベースの構築方法、ケミカルスペースの分析結果などを取りまとめて2021年に論文発表した後、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たQSAR Toolbox ver.4.5（2022年公開）に実装された。QSAR Toolboxに格納されているECHA REACHなどの既存の生殖発生毒性データとは物質の重なりが極めて少なく、ケミカルスペースを拡張できたことから、AOPの開発やカテゴリーアプローチ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。2021年より開始されたOECD QSAR Assessment Frameworkプロジェクトは、化学物質の規制安全性評価のエンドポイントについて、そのQSARモデルの予測結果の信頼性を評価する方法の原則を、ガイダンスとして取りまとめることを目標としている。本研究班の専門家（古濱、山田）は、QSARモデルのデータセット構築、予測精度の評価、予測結果に基づく安全性評価のケーススタディの作成などの経験を活かして、本ガイダンスの、“第1章：QSARモデルの規制評価”における“試験データの透明性と品質”、“第2章：QSAR結果の規制当局による評価”における“予測の信頼性”、“第4章：複数の予測から得られた結果の評価”、具体的手順と実践的アドバイスを整理した“QSARモデルと予測結果の評価のためのチェックリスト”の開発に大きく貢献した。さらに、ガイダンス案に基づくQSAR予測結果の

信頼性評価のケーススタディを提供し、関連情報としてOECDのHPに掲載されることとなった。

本OECDガイダンスは、2023年前半に完成予定であることから、その最新動向を本研究事業の成果へ取り込むことを目指す。“分担研究5. 機械学習を用いた皮膚感作性試験代替法の開発と化学物質のリスク評価への活用に関する研究”で開発する新しい予測モデルには、本OECDガイダンスに基づき、予測モデルと予測結果の規制評価に必要な情報の開示を検討する。また、OECD QSAR Assessment Frameworkの考え方は、全身毒性に関連する*in silico* NAMの予測モデルの評価や、その出力結果の信頼性評価にも適用を検討すべきであると考えられ始めており、“分担研究2. 代謝予測に基づく反復投与毒性リードアクロスモデルの高度化に関する研究”の成果の取りまとめに反映させる予定である。

F. 結論

精緻化した安衛法Ames試験結果のデータベースで得られた菌株や代謝活性化情報と陽性の関係について解析を進めた。Ames陽性の懸念が高いが既存データベースでは陰性の報告に偏っている*N*-ニトロソ15化合物のAmes試験実施し、試験結果の考察を進めた。第二回国際プロジェクトは総括の段階である。

代謝予測に基づく反復投与毒性リードアクロスモデルの高度化については、種々の代謝予測モデルと類似物質の既存の代謝データを活用することにより、予測の信頼性を評価して不確実性を低減させ、代謝の類似性に基づいて毒性発現を予測する方法の妥当性を検証した。試行を重ねて、このアプローチの妥当性と留意点を整理していく予定である。

生殖発生毒性予測系構築では、HDAC阻害から催奇形性へ至るAOPを用いたリスク評価への適用事例において、AOPネットワーク内の各試験法の結果によるAOPの堅牢性の検証、追加の試験戦略、類似化合物のMOA予測など総合的な試験評価戦略の開発に役立つことが明らかとなっ

た。一方、既存のAOPネットワークを用いたECHA REACHの生殖発生毒性試験データに対する予測感度は20%程度しかなく、さらなるAOP開発の必要性も明らかとなったが、類似構造検索を活用することにより感度は上昇し、偽陽性を示した物質を中心的に検証することによってAOPネットワークを改良可能であることも示された。

IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備では、発生毒性や内分泌かく乱影響を対象としたIVIVE手法を用いた米国および欧州の先行研究を調査し、そのうち6論文のPBKモデルについて、R言語によって予測モデルを再現できた。内分泌かく乱影響に関するIVIVEのケーススタディに適用可能なマウスPBKモデルを構築し、既報のマウス血中濃度で検証し、モデルは適切に化学物質の体内動態を再現することを確認した。

機械学習による皮膚感作性の予測モデル構築については、感作性強度を予測する回帰モデルを構築した。また、皮膚感作性のキーイベントである*in vitro*実験結果を*in silico*で予測する高性能なモデルを構築し、Defined Approachへの適用を検証した。化学物質の構造情報のみからヒトでの皮膚感作性の有無を判別する高性能なモデルも構築し、適用領域も設定した。

以上、本研究では、規制安全性評価に対応するエンドポイントを対象に、*in silico*予測モデルの開発・改良のための高信頼性データセットの作成、代謝とAOPに基づく予測モデルの開発と不確実性を考慮した適切な活用方法の検討に取り組んでおり、順調に推移している。これらの成果は、国際動向を踏まえた化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤となるものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Thakkar S, Slikker W, Yiannas F, Silva P, Blais B, Chng KR, Liu Z, Adholeya A, Pappalardo F, Soares MdLC, Beeler P, Whelan M, Roberts R, Borlak J, Hugas M, Torrecilla-Salinas C, Girard P,

- Diamond MC, Verloo D, Panda B, Rose MC, Jornet JB, [Furuhama A](#), Fang H, Kwegyir-Afful E, Heintz K, Arvidson K, Burgos JG, Horst A, Tong W: Artificial intelligence and real-world data for drug and food safety – A regulatory science perspective, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2023, 140, 105388.
2. Petkov PI, Ivanova H, [Honma M](#), [Yamada T](#), Morita T, [Furuhama A](#), Kotov S, Kaloyanova E, Dimitrova G, Mekenyan O. Differences between *in vitro* and *in vivo* genotoxicity due to metabolism: The role of kinetics. *Comp. Toxicol.* 2022, 22: 100222.
 3. Kasamatsu T, Kitazawa A, Tajima S, Kaneko M, [Sugiyama K](#), Yamada M, Yasui M, Masumura K, Horibata K, [Honma M](#). Development of a new quantitative structure–activity relationship model for predicting Ames mutagenicity of food flavor chemicals using StarDrop™ Auto-Modeller™. *Genes and Environ.* 2021, **43**, 16.
 4. Murayama N, [Yamada T](#), Yamazoe Y. Application of CYP1A2-Template system to understand metabolic processes in the safety assessment. *Food Safety*, 2022, 10, 129-139.
 5. [Yamada T](#), Kawamura T, Tsujii S, Miura M, Ohata H, Katsutani K, [Matsumoto M](#), [Hirose A](#). Formation and evaluation of mechanism-based chemical categories for regulatory read-across assessment of repeated-dose toxicity: a case of hemolytic anemia. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2022, 136, 105275.
 6. [Yamada T](#), Katsutani K, Maruyama T, Kawamura T, Yamazaki H, Murayama N, Tong W, Yamazoe Y, [Hirose A](#), Combined risk assessment of food-derived coumarin with *in silico* approaches. *Food Safety*. 2022, 10, 73-82.
 7. Watanabe-Matsumoto S, Yoshida K, Meiseki Y, Ishida S, [Yamada T](#): A physiologically based kinetic modeling of ethyl tert-butyl ether in humans—An illustrative application of quantitative structure-property relationship and Monte Carlo simulation. *J. Toxicol. Sci.* 2022, 47, 77-87.
 8. Lee BM, Lee SH, [Yamada T](#), Park S, Wang Y, Kim KB, Kwon S. Read-across approaches: Current applications and regulatory acceptance in Korea, Japan, and China. *J. Toxicol. Environ. Health. A.* 2022, 85, 184-197.
 9. [Yamada T](#), Kawamura T, Maruyama T, Kurimoto M, Yamamoto H, Katsutani N, [Hirose A](#). Quantitative structure-activity relationship and a category approach to support algal toxicity assessment of human pharmaceuticals. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2021, 8, 195-204.
 10. [Yamada T](#), Miura M, Kawamura T, Ushida K, Inoue K, Kuwagata M, Katsutani N, [Hirose A](#). Constructing a developmental and reproductive toxicity database of chemicals (DART NIHS DB) for integrated approaches to testing and assessment. *J. Toxicol. Sci.* 2021, 46, 531-538.
 11. Tanabe S, [Hirose A](#), [Yamada T](#). Adverse Outcome Pathway on Histone deacetylase inhibition leading to testicular atrophy. OECD Series on Adverse Outcome Pathways No. 17.
 12. [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.
 13. Yamazoe Y, [Yamada T](#), [Hirose A](#), Murayama N: Deciphering key interactions of ligands with CYP3A4 -Template system. *Food Safety*. 2021, 9(1), 10-21.
 14. 山田 隆志 . Cefic LRI/ILSI Europe Joint Workshop での Carcinogen Dose Response Database for Threshold of Toxicological Concern (TTC) の概要ならびに TTC に関する近年の国際動向. *イルシー* 2022, 150, 4-12
 15. 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(1), 140-150.
16. Ohno A, Okiyama Y, Hirose A, Fukuhara K., The position of the nitro group affects the mutagenicity of nitroarenes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 441, 115974, 2022.
 17. Anklam E, Bahl MI, Ball R, Beger RD, Cohen J, Fitzpatrick S, Girard P, Halamoda-Kenzaoui B, Hinton D, Hirose A, Hoeveler A, Honma M, Hugas M, Ishida S, Kass GE, Kojima H, Krefting I, Liachenko S, Liu Y, Masters S, Marx U, McCarthy T, Mercer T, Patri A, Pelaez C, Pirmohamed M, Platz S, Ribeiro AJ, Rodricks JV, Rusyn I, Salek RM, Schoonjans R, Silva P, Svendsen CN, Sumner S, Sung K, Tagle D, Tong L, Tong W, Eijnden-van-Raaij JVD, Vary N, Wang T, Waterton J, Wang M, Wen H, Wishart D, Yuan Y, Slikker W Jr. Emerging technologies and their impact on regulatory science. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2022, **247**(1), 1-75.
 18. Kawashima A, Inoue K, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Matsumoto M, Masumura K, Hirose A. Derivation of human health hazard assessment values for toluene under the Japanese Chemical Substances Control Law. *Fundam. Toxicol. Sci.*, 2022, 9(4), 123-133.
 19. Tanabe S, Quader S, Ono R, Cabral H, Aoyagi K, Hirose A, Yokozaki H, Sasaki H., Cell Cycle Regulation and DNA Damage Response Networks in Diffuse- and Intestinal-Type Gastric Cancer. *Cancers* (Basel). 2021, 13(22), 5786.
 20. Inoue, K, Shigeta, Y, Umemura, T, Nishiura, H, Hirose, A. Application of the Benchmark Dose Method to the Incidence Data for Various Pathological Findings and Its Validation Analysis, *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 2021, 62(2), 56-64.
 21. Murata Y, Umano T, Iso T, Shigeta Y, Hirose N, Inoue K, Yamada T, Masumura K, Matsumoto M. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VIII). *Bull. Natl Inst. Haelth Sci.* 2022, 140, 54-60.
 22. Iso T, Natsume M, Murata Y, Shigeta Y, Hirose N, Umano T, Horibata K, Masumura K, Sugiyama K, Matsumoto M, Hirose A. Absence of *in vivo* mutagenicity of 4,4'-oxybis(benzenesulfonohydrazide) in liver and glandular stomach of MutaTM mice. *Fundam. Toxicol. Sci.*, 2022, 9(2), 31-36.
 23. Matsumoto M, Takano M, Takabe M, Yamaguchi N, Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Hirose A. Initial hazard assessment of ethyl(dimethyl)(tetradecyl) ammonium ethyl sulfate: Genotoxicity tests and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2021, **122**, 104914.
 24. Matsumoto M, Fujii S, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Inoue K, Hirose A. Repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening of polyoxymethylene in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2021, **8**, 103-116.
 25. Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VII). *Bull. Natl Inst. Haelth Sci.* 2021, **139**, 71-78.
 26. Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., Tohkin M. Comparison of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and Non-Asian Regions: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* Mar 2. doi: 10.1002/cpt.2881. 2023, Epub ahead of print.
 27. Ashikaga T, Narita K, Kobayashi M, Tachibana

- S, Murasaki W, Suzuki M, Ambe K, Tohkin M. Skin sensitization potency prediction of ingredients in hair colorants using *in silico* models of machine learning. *Journal of Japanese Cosmetic Science Society*. 2023, 47(1), 1-5.
28. 安部賀央里 機械学習を用いた皮膚感作性試験代替法の開発 コスメティックステージ 2023, 2月号 60-65.
 29. Ashikaga T, Ambe K, Suzuki M, Kurimoto M, Yamada T, Tohkin M. Establishment of a threshold of toxicological concern concept for skin sensitization by *in vitro/in silico* approaches. *Journal of Japanese Cosmetic Science Society*. 2021, 45(4), 331-335.
 30. Ambe K, Suzuki M, Ashikaga T, Tohkin M. Development of quantitative model of a local lymph node assay for evaluating skin sensitization potency applying machine learning CatBoost. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2021, 125, 105019.
 31. Ambe K, Ohya K, Takada W, Suzuki M, Tohkin M. *In Silico* Approach to Predict Severe Cutaneous Adverse Reactions Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Clin. Transl. Sci.* 2021, 4(2), 756-763.
2. 学会発表
1. Honma M: International QSAR Challenge for Mutagenicity. Prediction of Mutagenicity by in silico Tools. 62nd SOT Annual Meeting (2023.3.23, Nashville, USA)
 2. 古濱 彩子, 杉山 圭一, 本間 正充: 物質の芳香族並びに環状 N-ニトロソ化合物の Ames 変異原性の探求. 日本環境変異原ゲノム学会 第 51 回大会 (2022.11.15, 広島)
 3. Morita T, Furuhama A, Sugiyama K: Contraception of Genotoxic Pharmaceuticals in Japanese Market. ICEM 2022 (2022.8.29, Ottawa)
 4. Furuhama A, Sugiyama K, Honma M: Overview of Outcomes of 2nd Ames/QSAR Project. International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) 2022 (2022.8.27, Ottawa)
 5. 井上 薫、鈴木 洋、橋本 清弘、三島 雅之、古濱 彩子、杉山 圭一、広瀬 明彦: 量変異原性不純物として検出されたニトロソアミン類の変異原性及び発がん性ポテンシャルに応じた管理のための条件の検索. 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022/7/2, 北海道)
 6. 古濱 彩子, 杉山 圭一, 本間 正充: 大規模変異原性データを用いた第二回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト. 構造活性相関フォーラム 2022 (2022.6.3, Online)
 7. 古濱 彩子: 遺伝毒性評価における *in silico* 解析について. 第 19 回食品安全フォーラム (2021.12.10, 東京)
 8. 杉山 圭一: 食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度における遺伝毒性評価の概要. 第 19 回食品安全フォーラム (2021.12.10, 東京)
 9. 古濱 彩子, 杉山 圭一, 本間 正充: 毒性予測活用への取り組み: 第 2 回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト. CBI 学会 2021 年大会 (2021.10.27, Online)
 10. Furuhama A. Bigdata Analysis: Outcome of the 2nd AMES/QSAR International Challenge Project. 11th Annual Global Summit on Regulatory Science (GSR21) (2021.10.5, Online)
 11. 古濱 彩子, 杉山 圭一, 本間 正充: Ames/QSAR の必要性・具体例と国内外のインシリコ研究. 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7, 神戸-Online Hybrid)
 12. Yamada T, Meiseki Y, Watanabe-Matsumoto S, Yamamoto S, Katsutani N, Yoshida K, Constructing a database of parameters for physiologically based kinetic modeling to predict toxicokinetics of inhalation exposure to industrial

- chemicals, Society of Toxicology 62nd Annual Meeting (2023.3.21, Nashville)
13. 山田 隆志 : 次世代リスクアセスメント (NGRA) のケーススタディの開発と行政受入へ向けた考慮事項, 日本動物実験代替法学会第 35 回大会 (2022.11.20, 静岡)
 14. 山田 隆志, 辻井 伸治, 三浦 稔, 齊藤 亮子, 川村 智子, 丸山 多恵子, 勝谷 成男, 広瀬 明彦 : IATA による化学物質の神経毒性評価を補完する *in silico* アプローチ: 神経毒性に関連する部分構造と物理化学的および生化学的パラメータを用いたカテゴリーの精緻化, 日本動物実験代替法学会第 35 回大会 (2022.11.19, 静岡)
 15. Yamada T, Tsujii S, Miura M, Saito A, Kawamura T, Maruyama T, Katsutani N, Hirose A, *In silico* approach that supports neurotoxicity assessment of chemical substances by IATA: Refining categories by using substructures and physicochemical and biochemical parameters related to neurotoxicity, 11th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (2022.10.20, Chapel Hill)
 16. 山田 隆志 : ヒト用医薬品の環境リスク評価を支援する生態毒性データベースと予測の不確実性を考慮した *in silico* アプローチの開発, 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2, 札幌)
 17. 山田 隆志, 勝谷 成男, 丸山 多恵子, 村山 典恵, 山崎 浩史, 山添 康, 広瀬 明彦 : ピロリジジンアルカロイドの肝毒性評価への New Approach Method (NAM) の適用, 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1, 札幌)
 18. 勝谷 成男, 山田 隆志, 村山 典恵, 山崎 浩史, 山添 康, 広瀬 明彦 : 食品中に含まれるクマリンの肝毒性リスク評価についての *in silico* アプローチ, 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30, 札幌)
 19. 山田 隆志 : New Approach Method (NAM) の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の構築へ向けた事例研究の開発. 日本動物実験代替法学会第 34 回大会 (2021.11.11, 沖縄)
 20. 山田隆志 : 化学物質リスク評価に資する *in silico* アプローチの改良と国内における行政的受け入れ拡大への取り組み. 日本動物実験代替法学会第 34 回大会 (2021.11.11, 沖縄)
 21. Yamada T, Development and Improvement of *in silico* approaches for accelerating regulatory chemical risk assessment, The 9th congress of AsiaToxIV (2021.10.21, Hangzhou-Online Hybrid)
 22. Yamada T, Kawamura T, Tsujii S, Ohata H, Matsumoto M, Katsutani N, Hirose A, Development of mechanism-based hematotoxicity categories for read-across assessment using an integrated toxicity database of chemical substances, 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2021.8.27, Online)
 23. 川村 智子, 山田 隆志, 辻井 伸治, 大畑 秀雄, 勝谷 成男, 広瀬 明彦 : リードアクロス評価のためのメカニズムに基づく血液毒性カテゴリーの開発と精緻化—統合毒性データベースを利用した事例—, 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7, 神戸-Online Hybrid)
 24. 山田 隆志, 栗本 雅之, 広瀬 明彦, Chihae Yang, James F Rathman : 化学物質の非発がんエンドポイントの TTC アプローチのための新しいデータベースの開発, 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7, 神戸-Online Hybrid)
 25. Yamada T, Improvement of QSAR and Read-across for chemical risk assessment and efforts toward regulatory acceptance in Japan, 2021 Korean Society of Toxicology (KSOT)/ Korean Environmental Mutagen Society (KEMS) Toxicology Workshop & Spring International Symposium (2021.5.31, Online)

26. 広瀬明彦：ニトロソアミン不純物の発がんリスク、ICH M7/QSAR ワークショップ（日本環境変異原ゲノム学会 第 51 回大会のサテライトミーティング）（2022.10.21, 東京 Online Hybrid）
27. 田邊 思帆里, カデール サビーナ, 小野 竜一, カブラル オラシオ, 青柳 一彦, 広瀬 明彦, Edward J PERKINS, 横崎 宏, 佐々木 博己：治療抵抗性胃がんに関する Adverse Outcome Pathway (AOP；有害性発現経路) の開発、第 49 回日本毒性学会学術年会（2022.6.30-7.2, 札幌）
28. 小野 竜一, 山本 雄介, 成瀬 美衣, 田邊 思帆里, 吉岡 祐亮, 相崎 健一, 広瀬 明彦, 落谷 孝広, 平林 容子, 北嶋 聡：cfDNA による毒性評価、第 49 回日本毒性学会学術年会（2022.6.30-7.2, 札幌）
29. 大野 彰子, 沖山 佳生, 広瀬 明彦, 福原 潔：3 ニトロ多環芳香族炭化水素の変異原性：ニトロ基の付加位置に関する *in silico* 解析、第 49 回日本毒性学会学術年会（2022.6.30-7.2, 札幌）
30. 牛田 和夫, 井上 薫, 甲斐 薫, 山下 ルシア幸子, 鈴木 洋, 広瀬 明彦：化審法のリスク評価（一次）評価 I での発がん性定量的評価のために求められる変異原性評価のあり方：閾値の有無に関する再検討、第 49 回日本毒性学会学術年会（2022.6.30-7.2, 札幌）
31. 井上 薫, 鈴木 洋, 橋本 清弘, 三島 雅之, 古濱 彩子, 杉山 圭一, 広瀬 明彦：微量変異原性不純物として検出されたニトロソアミン類の変異原性及び発がん性ポテンシャルに応じた管理のための条件の検索、第 49 回日本毒性学会学術年会（2022.6.30-7.2, 札幌）
32. Ohno A, Watanabe M, Hirose A：Application to toxicity evaluation of ilicone dioxide nanoparticles based on physicochemical properties using multivariate analysis method. The international chemical congress of PACIFIC BASIN SOCIETIES 2021 (2021.12.16- 21, Online)
33. 広瀬 明彦：ニトロソアミン曝露許容値設定の考え方。ICH M7/QSAR ワークショップ 日本環境変異原ゲノム学会 第 50 回記念大会（2021.10.29, Online）
34. 広瀬 明彦：BMD 法の基礎、活用の歴史について。哺乳動物試験研究会（JEMS・MMS 研究会）第 79 回定例会（2021.10.11, Online）
35. Ohno A, Okiyama Y, Hirose A, Fukuhara K：Docking study on the position of nitro groups affecting the mutagenicity of nitroarenes. 262nd ACS National Meeting & Exposition (2021.8.22- 26, Online)
36. 広瀬 明彦：行政利用を目的とした定量的有害性評価手法の開発。第 48 回日本毒性学会学術年会（2021.7.7-7.9, 神戸-Online Hybrid）
37. 田邊 思帆里, Sabina QUADER, 小野 竜一, Horacio CABRAL, 青柳 一彦, 広瀬 明彦, Ed PERKINS, 横崎 宏, 佐々木 博己：慢性的活性酸素種からヒト治療耐性胃がんへ至る有害性発現経路の開発及び分子ネットワーク解析。第 48 回日本毒性学会学術年会（2021.7.7 - 7.9, 神戸-Online Hybrid）
38. Ohno A, Watanabe M, Hirose A：ナノマテリアルの物理化学的性状に基づく毒性評価手法への応用。第 48 回日本毒性学会学術年会（2021.7.7-7.9, 神戸-Online Hybrid）
39. 井上 薫, 牛田 和夫, 甲斐 薫, 鈴木 洋, 川島 明, 松本 真理子, 山田 隆志, 広瀬 明彦：リスク評価の優先順位付けのための発がん性定量評価における各種毒性指標の適用について。第 48 回日本毒性学会学術年会（2021.7.7-7.9, 神戸-Online Hybrid）

40. 川島 明, 井上 薫, 吉崎 芳郎, 牛田 和夫, 甲斐 薫, 鈴木 洋, 松本 真理子, 山田 隆志, 広瀬 明彦 : ラットを用いた 3-メチルペンタン、イソオクタン、イソノナンの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験, 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7 - 7.9)
41. 松本 真理子, 広瀬 望, 磯 貴子, 村田 康允, 重田 善之, 馬野 高昭, 広瀬 明彦: Derivation of a target value of perfluorooctanoic acid in drinking water. 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)
42. 磯 貴子, 村田 康允, 重田 善之, 広瀬 望, 馬野 高昭, 堀端 克良, 増村 健一, 杉山 圭一, 松本 真理子, 広瀬 明彦 : Evaluation of the *in vivo* mutagenicity of Carbendazim. 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)
43. 村田 康允, 磯 貴子, 重田 善之, 広瀬 望, 馬野 高昭, 堀端 克良, 増村 健一, 杉山 圭一, 松本 真理子, 広瀬 明彦 : The gene mutation test of styrene using the transgenic mouse. 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)
44. 重田 善之, 広瀬 望, 磯 貴子, 村田 康允, 馬野 高昭, 松本 真理子, 広瀬 明彦 : GHS classification study of substances that caused occupational accident. 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)
45. 松本 真理子, 環境化学物質系 3 学会合同大会「新興化学物質の人健康影響に関する講演」(招待講演) (2022. 6. 15)
46. Matsumoto M, Murata Y. Hirose N, Iso T, Shigeta Y. Umano T, Hirose A : Derivation of a target value of 1,3-butadiene, a possible contaminant, in drinking water (ICT/EUROTOX2022) (2022.9.18-21)
47. 磯 貴子, 村田 康允, 重田 善之, 広瀬 望, 堀端 克良, 増村 健一, 杉山 圭一, 松本 真理子, 広瀬 明彦 : 食品用器具・容器包装のポジティブリスト収載物質「4, 4'-オキシビス(ベンゼンスルホノヒドラジド)」の遺伝毒性評価. 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7 - 7.9, 神戸-Online Hybrid)
48. 村田 康允, 重田 善之, 磯 貴子, 広瀬 望, 松本 真理子, 広瀬 明彦 : 水道水要検討項目「ブロモジクロロ酢酸」の有害性評価. 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7 - 7.9, 神戸-Online Hybrid)
49. 濱上 敦史, 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博 : JAPIC AERS と機械学習を活用した胆汁うっ滞型薬物性肝障害の予測モデルの開発. 日本薬学会第 143 年会 (2023.3.25 - 3.28, 札幌)
50. Kaori Ambe : Development of *in silico* model for skin sensitization evaluation using machine learning. ACAAE2022 the 3rd Asian Congress for Alternatives to Animal Experiments (2022.12.14-12.16, 韓国 済州島- Online Hybrid)
51. 片山 早紀, 安部 賀央里, 頭金 正博 : 化学構造情報と *in vitro* 情報を使用した特異体質性薬物性肝障害の予測手法の開発. 第 5 回医薬品毒性機序研究会 (2022.12.8-12.9, 東京)
52. 渡邊 崇, 安部 賀央里, 頭金 正博 : 機械学習を用いた添付文書への重大な副作用の追記予測. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会 (2022. 11.30-12.3, 横浜)
53. 大西 真由, 吉井 優花, 劉 臨風, 安部 賀央里, 頭金 正博 : 臨床試験データを用いた生物学的製剤および JAK 阻害薬のメトトレキサート併用療法における有効性と安全性に関する研究. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会 (2022.11.30-12.3, 横浜)
54. 木下 啓, 安部 賀央里, 足利 太可雄, 頭金 正博 : 皮膚感作性評価における *in vitro* 試験法の効率化を目指した機械学習モデルの開発. 日本動物実験代替法学会 第 35 回大会 (2022.11.18-11.20, 静岡)
55. 伊藤 潤, 安部 賀央里, 足利 太可雄, 頭金 正博

- 博：化学構造情報からヒトの皮膚感作性を予測する機械学習モデルの開発。日本動物実験代替法学会 第 35 回大会 (2022.11.18-11.20, 静岡)
56. 榎波 多真奈, 安部 賀央里, 頭金 正博：化学構造の画像認識技術を用いた機械学習による CYP3A4 阻害活性の予測モデルの開発。日本薬物動態学会第 37 回年会 (2022.11.8-11.10, 横浜)
57. 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博：Prediction of drug-induced liver injury *in silico* using large-scale adverse event database. CBI 学会 2022 年大会 (2022.10.25-10.27, 東京)
58. 吉井 優花, 大西 真由, 秋田 彩佑, 安部 賀央里, 頭金 正博：臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬とメトトレキサート併用時の有効性と安全性の解析。第 32 回日本医療薬学会年会 (2022.9.23-9.25, 群馬・ハイブリッド)
59. 青木 優佳, 安部 賀央里, 村島 美穂, 濱野 高行, 頭金 正博：低 Na 血症の発症を予測する機械学習モデルの構築。第 8 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 (2022.8.26, 東京)
60. 木下 啓, 安部 賀央里, 足利 太可雄, 頭金 正博：皮膚感作性の *in vitro* 試験法である KeratinoSensTM の結果を予測する機械学習モデルの構築。第 8 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 (2022.8.26, 東京)
61. 吉井 優花, 大西 真由, 秋田 彩佑, 安部 賀央里, 頭金 正博：臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の安全性の研究。第 6 回日本臨床薬理学会東海北陸地方会 (2022.7.30, オンライン)
62. 村崎 亘, 安部 賀央里, 頭金 正博, 山田 隆志, 足利 太可雄：機械学習アプローチによる皮膚感作性強度を予測する回帰モデルの開発。第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2, 札幌)
63. 安部 賀央里：ヒトの副作用予測に向けた機械学習アプローチ シンポジウム 13 「計算機科学を活用したヒトの有害事象研究の現状と展望」。第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2, 札幌)
64. 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博：FAERS を用いた機械学習による薬物性肝障害の予測モデルの開発。第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2, 札幌)
65. 安部 賀央里, 成田 和人, 小林 睦, 立花 滋博, 村崎 亘, 鈴木 政晴, 頭金 正博, 足利 太可雄：機械学習アプローチを用いた *in silico* モデルによるヘアカラー原料の皮膚感作性強度予測。第 47 回日本化粧品学会 (2022.6.10-6.11, 東京-Online Hybrid)
66. 伊藤 潤, 安部 賀央里, 足利 太可雄, 頭金 正博：ヒト皮膚感作性データを用いた機械学習による *in silico* 予測モデルの開発。日本薬学会第 142 年会 (2022 年 3 月 Online)
67. 家田 維哉, 安部 賀央里, 頭金 正博：医薬品副作用自発報告データベースを用いたアンサンブル機械学習モデルによる薬剤性急性腎障害の予測。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会 (2021 年 12 月 仙台-Online Hybrid)
68. 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博：機械学習による薬物性肝障害の予測～大規模副作用報告データベースの活用～。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会 (2021 年 12 月 仙台-Online Hybrid)
69. 安部 賀央里：機械学習法による特異体質性副作用の予測。シンポジウム 臨床薬理学と人工知能、第 42 回日本臨床薬理学会学術総会 (2021 年 12 月 仙台-Online Hybrid)
70. 秋田 彩佑, 魏 捷, 安部 賀央里, 頭金 正博：既存の臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差の検討 Young Investigator Award 第 31 回日本医療薬学会年会 (2021 年 11 月 Online)
71. 東野 竜空, 中森 瑞季, 安部 賀央里, 頭金 正博, 佐々木 崇光, 吉成 浩一：機械学習によるラ

- ット薬物代謝酵素および胆汁酸トランスポーターの阻害活性予測モデルの開発. 日本動物実験代替法学会第 34 回大会 (2021 年 11 月 Online)
72. 安部 賀央里: 化学物質の安全性評価における *in silico* 予測モデル. フォーカストセッション FS-07 創薬における WET 研究者と計算毒性学とのコラボレーション、および最新の安全性評価研究と Ames/QSAR 国際チャレンジプログラム. CBI 学会 2021 年大会 (2021 年 10 月 Online)
73. Saki Katayama, Sarara Doi, Takayuki Tachiki, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin, Toshimasa Jindo: Development of *in silico* prediction method for idiosyncratic drug-induced liver injury. CBI 学会 2021 年大会 (2021 年 10 月 Online)
74. 安部 賀央里: 毒性データベースを用いた化学物質のインシリコ毒性予測. シンポジウム S5: 計算機科学が拓く薬学の未来、第 65 回日本薬学会関東支部大会 (2021 年 9 月 Online)
75. 片山 早紀, 土井 更良, 立木 孝幸, 安部 賀央里, 頭金 正博: *in vitro* 試験情報を利用した薬物性肝障害の *in silico* 予測手法の開発. 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021 年 7 月 神戸-Online Hybrid)
76. 中森 瑞季, 東野 竜空, 安部 賀央里, 頭金 正博, 佐々木 崇光, 吉成 浩一: 機械学習を用いた薬物代謝酵素阻害活性の *in silico* 予測手法の開発. 第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021 年 7 月 神戸-Online Hybrid)
77. 吉井 優花, 秋田 彩佑, 安部 賀央里, 頭金 正博: 臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬とメトトレキサート併用時の有効性と安全性に関する研究. 医療薬学フォーラム 2021 (2021 年 7 月 Online)
78. 家田 維哉, 安部 賀央里, 頭金 正博: 医薬品副作用自発報告データベースを用いた機械学習による薬剤性急性腎障害の予測手法の開発. 医療薬学フォーラム 2021 (2021 年 7 月 Online)
79. 佐々木 裕, 三輪 誠, 安部 賀央里, 頭金 正博: 組み込み・除外判定を機械読解により実現した系統的レビュー. 第 248 回自然言語処理研究会・第 226 回コンピュータビジョンとイメージメディア合同研究発表会(2021 年 5 月 Online)
3. シンポジウム/講習会/Work Groupでの発表
1. 山田 隆志: ヒト健康影響に係る化学物質安全性データベースの開発および情報科学技術の導入によるリスク評価の迅速化へ向けた課題. 化学物質の安全管理に関するシンポジウム—Society 5.0 実現に向けた化学物質管理に係るデータ利活用の推進—, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員会主催, 内閣府等共催 (2022.12.21, Online)
2. Yamada T, Maruyama-Komoda T, Furuhama A. QSAR evaluation trial based on the checklist - Case study on prediction of Ames mutagenicity using two QSAR models-, OECD Meeting of the QSAR Assessment Framework Working Group (2022.11.15, Paris)
3. 山田 隆志: ヒト健康影響に関連した QSAR とリードアクロス. 令和 4 年度 QSAR/リードアクロス講習会, 独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター主催, 環境省 大臣官房環境保健部後援 (2022.10.17, Online)
4. Yamada T, Read-across case studies for repeated-dose toxicity of chemicals: Lessons learned from the OECD IATA case studies project. The 9th European Food Safety Authority (EFSA) Read-across Work Group Meeting. (2022.9.28, Parma-Online Hybrid)
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし