

令和5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

化学物質リスク評価の迅速化と 3Rs への対応のため、本研究では規制安全性評価に関連するエンドポイントを対象に、QSAR の高度化と、国際的に必要性が強く認識されている New Approach Methodology (NAM) の活用に基づく統合的評価系の基盤整備を遂行した。

Ames 変異原性を対象とした QSAR の高度化では、第二回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトの成果を論文で公表し、Ames/QSAR の社会実装に有益となる情報の公開を果たした。更に、発がん性の懸念が高いが既存データにおいて陽性と陰性が混在する N-ニトロソアミン化合物の Ames 試験を実施し、Ames/QSAR 評価に資する知見を蓄積した。あわせて、深層学習ベースのモデルの Ames 変異原性予測への応用可能性を検討した。

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、リードアクロスを低毒性が予測される物質群へ拡大適用することを検討した。作成した低毒性カテゴリーをトキシコキネティクス (TK) の性質に基づいて正当化した。本アプローチは他の物質への適用は十分可能であり、さらなる事例を積み重ねることにより、行政リスク評価への実装が期待される。

生殖発生毒性予測系構築では、ECHA REACH 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、可能性の高い AOP としてミトコンドリア毒性による生殖毒性の AOP の作成を試みた。さらにデータセットに含まれる精巣毒性についても AOP ネットワークによるスクリーニングを行うことでさらなる AOP の可能性を見いだした。

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、エストロゲン受容体 (ER) アゴニスト等を対象にした *in vitro* アッセイの IVIVE で使用されている生理学的動態 (PBK) モデルの既存研究を調査、解析し、IVIVE を試行し、例数が少ないながら、OED から推測される子宮肥大試験の判定結果は子宮肥大試験のアゴニスト活性を予測できる可能性があることを確認した。

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、OECD (Q)SAR Assessment Framework (QAF) に基づいたモデル評価項目について検討した。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 への適用可能性が期待できる。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できた。

本研究の成果は、*in silico/in vitro* NAM のデータをリスク評価に統合させるための科学的に堅牢な方法の確立に資するものである。そして、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構築の基盤となるものである。

研究分担者

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

本間 正充

国立医薬品食品衛生研究所 所長

広瀬 明彦

一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所 技術顧問

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。

Ames変異原性予測(Ames/QSAR)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開発者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(第二回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト)を先導し、QSAR予測精度の向上に貢献を果たす。更に、新規データの追加により高信頼

性のデータセットを開発しその考察を進めると共に、QSAR予測の向上に資する改良を推進し、情報共有する。今後の展開を見据えAmes/QSARモデルによる検証に加えて、深層学習ベースのモデルとして、Transformerモデルの開発と応用可能性の検討も行う。以上、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。

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。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。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。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。

欧米において、化学物質の生理学的動態（PBK）モデルを用いて、*in vitro*アッセイの活性濃度を*in vivo*経口等価用量（OED）に変換する*in vitro-in vivo*外挿（IVIVE）が活発に行われている。しかし、PBKモデルに必要なパラメータの既報値は限られており、IVIVEの実用性を向上させるためには、*in vitro*試験や*in silico*法により得られ

るモデルパラメータを使用することが有効と考えられる。そこで、エストロゲン受容体（ER）アゴニスト等を対象にした*in vitro*アッセイのIVIVEで使用されているPBKモデルについて調査を行い、それらのモデルを再現し、精度等を評価する。この評価結果を基に、*in vitro*手法および*in silico*手法により決定したパラメータを用い、IVIVEに適用可能な汎用的なPBKモデルを構築する。また、PBKモデルに必要なかつ重要な吸収と消失に係るパラメータ値を得るため、*in vitro*試験を実施し、得られたパラメータ値等を基にIVIVEによりOEDを算出し、*in vivo*試験で報告されている影響量との比較を試行する。さらに、試行結果に基づき、ヒト健康リスク評価等への適用可能性について検討する。

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。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。

B. 研究方法

B.1. 遺伝毒性評価に資するAmes/QSARの深化（杉山・古濱・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) Ames変異原性試験を実施した。ii)更に、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。iii)また、自然言語処理分野で使用されている深層学習モデルであるTransformerモデルのAmes変異原性予測への応用可能性の検証を委託研究で行った。

i) 発がん性が高く過去のAmes試験結果で陽性と陰性が混在するN-ニトロソアミン化合物に注目し、令和3年度の6物質、令和4年度の9物質に加え、さらに基礎情報を収集するため令和5年度は3物質のAmes試験を実施した。Ames試験は、OECDテストガイドライン471に準拠して、5菌株（TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA）、代謝活性化条件と非活性化条件による試験を実施した。試験では、最高用量を5 mg/plateとした用量設定試験の結果をもとに本試験を実施し、2回の試験実施で再現性の担保を図った。また、プレインキュベーションを37℃で20分実施し、代謝活性化条件では、10% Rat S9を使用した。得られた結果は更に市販のQSARモデル（CASE Ultra, Derek Nexus, TIMES）による評価を実施し、実試験結果との比較を行った。ii) 第二回プロジェクトは、11か国から21チームが参加することとなった。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、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部からは各チーム内でのBest modelを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モデルのパターンで統計量の評価を実施し、考察と総括を行った。iii) K. Hansen, J. Chem. Inf. Model., 49 (2009) 2077 から6512物質のAmes変異原性情報とSMILES構造を抽出した[以下Hansenデータと表記]。学習データ情報ならびに大規模化合物データベースZINC、及びPubChemを活用し、SMILESをTransformerモデルに入力し、適切な構造記述子を抽出する。構造記述子の生成に用いた入力情報、モデルの詳細、出力結果も適宜とりまとめた。得られた構造記述子から標準的な機械学習モデルXGBoostにより、Ames変異原性予測モデルを構築した。実験データと比較し、感度・特異度・陽性率などの指標を計算した。令和3,4,5年度の本研究分担課題で実施した18物質のAmes試験結果[以下in houseデータと表記]で外部検証を行った。

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

令和5年度は、反復投与毒性試験で病理所見が認められず、高いNOAEL値により化学物質審査規制法（化審法）のスクリーニング評価で有害性クラス“外”または“4”に分類される物質をNIHS反復投与毒性統合DBから抽出し、それらを“低毒性物質”とした。それらを化学構造、物性および代謝類似性の観点からグループ化してカテゴリーを構築し、低毒性に対する考察を行った。

さらに、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Cytocchrome P450 (P450)基質テンプレートモデルの汎用化を目指し、CYP3A4を対象に各々の基質のテンプレートへの当てはめを実施し、そのプロトコルの確認と精緻化を行った。

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5年度は、昨年度の調査で新たなAOPの有力候補のひとつとなったミトコンドリア毒性についてAOPの可能性調査を行うと共に、生殖発生毒性試験データの精巣毒性研究の化合物情報についてAOPネットワークによるスクリーニングを実施した。

B.4. IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備（松本）

令和5年度は、マウスPBKモデルの汎用性向上のために、ラットとヒトにも適用可能なモデルを構築した。また、Caco-2細胞を用いた細胞膜透過性試験およびS9画分を用いたin vitro代謝安定性試験も引き続き実施し、令和4年度に検討できなかった物質についてCaco-2膜透過係数（Papp）とS9蛋白質ベースのin vitroクリアランスの値を

得た。さらに、4-alpha-Cumylphenol (4-CP)、4-Hydroxybiphenyl (4-HB)、2-Cyano-3,3'-diphenylacrylic acid ethyl ester (CE2)、1,1,1-tris(4-hydroxyphenyl)-ethane (THE) の4物質について、*in vitro*代謝安定性試験や既報値、*in silico*法で得たパラメータ値を用いてマウスPBKモデルで、血漿蛋白質非結合態のピーク濃度に基づく*in vitro*活性濃度のOEDへの換算係数を算出した。ERアゴニスト経路に関連する14の*in vitro*アッセイのACC (有意な影響が見られる最小濃度) およびAC₅₀ (50%影響濃度) 値をマウスのOEDに外挿し、可能な場合はマウスの子宮肥大試験結果と比較し、内分泌かく乱影響評価へのIVIVEの適用性を評価した。

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、適用領域の設定や外部検証を実施した。本モデルを用いて、2023年に公表されたOECDのQSAR Assessment Frameworkに関するガイダンスを基に、(Q)SARモデル評価項目について検討した。

C. 研究結果

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

i) 令和5年度は、N-Nitrosfenfluramine、N-

Nitrosodimethylamine (以下NDMAと表記)、N-Nitrosodiethylamine (以下NDEAと表記) のAmes試験を実施した。溶媒はN-NitrosfenfluramineとNMEAはDMSOとし、NDMAのみ水とDMSOの両方に溶解したため、溶媒の種類の違いによる検証を行った。結果は、N-NitrosfenfluramineはWP2uvrA + S9で陽性であった。NDEAはTA1535 + S9、WP2uvrA + S9で陽性、TA100 + S9は陽性ではないが用量依存性があった。一方、NDMAは水、DMSO溶媒共に陰性であった。しかしながら、NDMAにおいてはTA100 + S9については用量依存的なコロニー数の増大が観測された。QSARの予測結果はCASE Ultra、Derek Nexus、TIMESいずれも陽性であった。なお、NDMAとNDEAについては最近実施されたOECDテストガイドライン471に準拠した試験結果報告 (F. Bringezu, and S. Simon, Toxicology Reports 9 (2022), pp. 250-255) との比較も行った。我々の試験との相違点としては、プレインキュベーション時間が37℃、60分と3倍長いこと、NDMAは水、NDEAは水とDMSOで試験がされていること、プレート法試験がなされていること等が挙げられる。Bringezuらの結果では、NDMA、NDEAともにTA100、TA1535、WP2uvrA (いずれも+S9) で陽性であり、プレート法の感度が低く、NDEAでの溶媒依存性は顕著ではないという結果であり、我々のAmes試験結果と異なる部分があった。ii) 第二回プロジェクト参加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。その全体結果は、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) が低い傾向であったうえ、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ていない精度) の差が顕著であった。陰性と陽性の試験データの比率が85 : 15と偏りがあることが、感度が低い要因の一つではあるが、全モデルの平均値は

50%を下回った。各チームが選択したBest modelについては、第一回と第二回のプロジェクト両方に参加したチームで精度の向上が比較的良好な傾向があった。iii) 最初の検討として、これまでに構築されたZINCデータ学習済みのTransformerモデル(以下、ZINCモデルと表記)を用い、Hansenデータの化合物の数値化に取り組んだ。その結果、翻訳精度(SMILESを符号化して記述子を得た後に元のSMILESへと復号化する際の精度、モデルによるSMILES表記の理解度の指標、[0, 100])は25.5%であり、著しく低下した。同指標はPubChemデータ学習済みモデル(以下PubChemモデルと表記)でも同様に低く、30.6%であった。一方、ZINCとPubChemでは、一般にケミカルスペースが広いとされる後者の翻訳精度が高かったことから、それぞれのTransformerモデルが受容可能なSMILES表記の違いに起因していることが示唆された。

そこで翻訳精度が低いこれらのモデルを用いてHansenデータの記述子を生成し、当該記述子を入力としたXGBoostによるAmes変異原性情報の予測を行った。結果は、変異原性陽性・陰性の精度(分類精度)はZINCモデル、及びPubChemモデル由来の記述子を使った分類モデル(以下、ZINC-XGBoostモデル、及びPubChem-XGBoostモデルと表記)で84.5%、及び83.9%を示した。ZINC-XGBoost、及びPubChem-XGBoostモデルを用い18物質のin-houseデータでAmes変異原性情報の予測の外部検証を行った結果、分類精度はそれぞれ61.1%、及び55.6%であった。実際判定がモデル間で異なった化合物は1つのみであった。in-houseデータのうち、Hansenデータと重複する化合物で、かつ陽性・陰性のラベルが食い違う化合物について特に誤っていた。

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)

NIHS反復投与毒性統合DB(1518物質、1908試

験)から、189の低毒性物質の化学構造を抽出した。それらをPubChem等に登録されているADME情報と関連付けることにより、化学構造とADMEの類似性の観点から10個のカテゴリーを作成した。

続いて、関連する既存データの量および新規性の観点からベンゼンスルホン酸類カテゴリーを優先的に選択して、その妥当性を評価した。ADMET Predictor、OECD QSAR Toolbox、CompTox Chemicals Dashboardを用いてトキシコダイナミクス(TD)およびトキシコキネティクス(TK)に関する*in silico/in vitro*プロファイリングを行った結果、極性の大きいスルホ基の作用により体内に吸収され、代謝はあまり受けず速やかに排泄されること、化学反応性や生物活性は総じて高くないことから、反復経口投与では低毒性となると考えられた。定義された構造領域とTKパラメータ領域に基づき、ベンゼンスルホン酸類の未試験の2物質の28日間反復投与毒性を、*in silico/in vitro*プロファイルの類似性に基づきカテゴリー化し、最も類似する試験済み物質のデータを用いてリードアクロスにより予測するケーススタディを行った。

反応部位の予測精度が極めて高い(≥99%)とされるYamazoeの基質テンプレートシステムに基づくヒトCYP代謝モデルの汎用性向上については、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。CYP3A4を対象にテンプレートへの当てはめが比較的容易であると考えられた多環芳香族炭化水素やステロイド等の平面構造を取る11物質を選択した。各々の基質について、基質挿入部位の立体的制限および基質テンプレートとの相互作用等の観点から、基質になる配置とならない配置を検討し、予測の再現性を確認した。その結果に基づき、基質テンプレートへの当てはめによる代謝部位予測のプロトコールの詳細化を図った。

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)

R4年度の調査で新たなAOPの有力候補のひとつとなったミトコンドリア機能障害による受精、胚の生存率、着床および胚胎児発生を含む複数の生殖発生過程と関連する情報を精査したところ、酸化的リン酸化脱共役やATP産生への影響が妊娠げっ歯類に投与すると卵成熟異常、胎仔体重減少および同腹仔数減少を引き起こすという情報を整理することによりAOPの構築を行った。その結果、雄性生殖毒性、雌性生殖毒性および胚胎児毒性につながるミトコンドリア機能障害に関係する6つのMIEを含むAOPネットワークの可能性が示された。また、データセットに含まれていた精巢毒性陽性の126物質に関して、AOPネットワークによるスクリーニングを行ったところ22の物質でAOPネットワーク内の14のMIEと2のKEに関連しており、DART AOPネットワーク内の8つのAOPに含まれていることが示された。類似構造に基づくスクリーニングでは、さらなる化合物の追加が可能であることも示された。

C.4. IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備 (松本)

令和5年度は、追加試験が必要な物質のリスクベースの優先順位付けのためのOED算出を主な目的とした「Nontargeted IVIVE」での使用が想定される米国NTPのIntegrated Chemical Environment (ICE) (<https://ice.ntp.niehs.nih.gov/>)の「PBPK」ツールと特定の有害影響を生じる同じAOPのMolecular initiating event (MIE) やKey event (KE) に対応した*in vitro*アッセイからOEDを定量的に予測するための「Targeted IVIVE」での使用が想定されるWageningen University and ResearchのWebツールボックス「PBK workflow」(www.qivivetools.wur.nl)を解析した結果を基に、基本構造がマウスモデルと同じラットとヒトの

PBKモデルを構築し、マウスとラットのモデルを統合し、PBKモデルの汎用性向上を図った。構築したラットモデルは、2レベルで単回経口投与されたイソプロピルアルコールのラット血中濃度の時間変化の計算値と既報の測定濃度の比較により検証した。また、ヒトモデルも、単回投与されたアセトアミノフェンとイルベサルタンのヒト血中濃度の時間変化の計算値と既報の測定濃度の比較により検証した。以上により、同一の基本構造のPBKモデルで、ヒト、ラット、マウスのトキシコキネティクス (TK) の推定が可能になった。

細胞膜透過性試験については D、4-HB、PP 及び THE の 4 物質についてデータが得られたが、既知指標物質と本研究で得られた Papp を比較したところ良好な結果が得られなかったため、試験系の信頼性評価において、結果の使用は限定的にせざるを得ないと判断した。一方、肝臓 S9 画分を用いた *in vitro* 代謝安定性試験では 5 物質 (4-HB, PP, CE2, Nor, THE) についてそれぞれの ke および CLint を算出することが出来た。

OED を算出する 4-CP、4-HB、CE2 および THE の 4 物質の各組織の対血液分配係数の推定値には最大でも 1.8 倍の差異しかなく、fub も最小の物質と最大の物質で 3.3 倍の差異であったが、Papp から算出した消化管からの吸収の 1 次速度定数および S9 蛋白質でのクリアランス測定値から計算した肝クリアランスには最小と最大で 12 倍の差異があった。これらのパラメータの変動に伴い PBK モデルで算出された血漿蛋白質非結合態のピーク濃度に基づく *in vitro* 活性濃度の OED への換算係数には最小と最大で 97 倍の差異があった。これらの換算係数を基に ER アゴニスト経路に関連する 14 の *in vitro* アッセイの ACC から外挿された 4 物質の OED の算術平均は、4-CP で 125 mg/kg/day (有効アッセイ数: 14)、4-HB で 276 mg/kg/day (有効アッセイ数: 13)、CE2 で 80800 mg/kg/day (有効アッセイ数: 1)、

そして THE で 311 mg/kg/day (有効アッセイ数: 13) であった。また、AC₅₀からの OED の算術平均は、4-CP で 484 mg/kg/day (有効アッセイ数: 14)、4-HB で 677 mg/kg/day (有効アッセイ数: 13)、CE2 で 41300 mg/kg/day (有効アッセイ数: 1)、そして THE で 981 mg/kg/day (有効アッセイ数: 13) であった。

子宮肥大試験のエストロゲン様作用陽性物質 (4-CP, THE) および 陰性物質 (CE2) の OED と子宮肥大試験の NOAEL は概ね一致していた。しかし、経口投与で陰性・皮下投与で陽性物質である 4-HB については、OED が陽性判定に相当する数値を示した。

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 154 物質を用いて、XGBoost 1.7.3 (python 3.8.13) による回帰モデルを構築し、層化5分割交差検証による内部検証を実施した。モデルの適用領域判定は、説明変数を使用したk近傍法からデータ密度の高い領域を設定する方法と、皮膚感作性に関する in vitro 試験法 (DPRA, KeratinoSensTM, h-CLAT) の実験結果を用いて設定する方法を組み合わせた。Hoffmann (2022) の 72 物質を用いて外部検証も実施した。内部検証では決定係数R²値が0.67であった。また、GHS区分による3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、適用領域内物質における一致率は0.79だった。外部検証の適用領域内物質におけるGHS区分の一致率は0.50であった。本モデルはOECDのQSAR Assessment Frameworkに関するガイダンスを基に、in silico予測モデル評

価について報告書式 (QSAR model reporting format) に従って検討した。

D. 考察

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

i) Ames変異原性試験結果の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ある物質が挙げられる。また発がん性の高い物質に対する情報の拡充も重要である。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。令和5年度は典型的なN-ニトロソアミン類であるNDMA、NDEAを含む3物質のN-ニトロソアミンのAmes試験を実施した。我々の結果では、NDMAの溶媒依存性はありうる傾向があり、DMSOよりも水で用量依存性があった。NDMAやNDEAは一般にS9代謝活性化条件で陽性であることが知られているが、過去に様々な条件で試験が実施され菌株や条件によって結果が異なる報告がある。また、これまでの試験結果は試験条件が一定でなく (OECDテストガイドライン準拠の5菌株の試験ではない、試験の最高用量が原則5 mg/plateではなく、333 µg/plateや10,000 µg/plate等の試験等)、こちらも結果に影響を及ぼすと考えられる。今回OECDテストガイドライン471に準拠した試験を実施したうえで、最近の報告であるBringezuらの結果と比較検討した。プレインキュベーション時間は、我々は20分だが、Bringezuらは60分であった。いずれの時間もOECDテストガイドライン471に準拠しているが、プレインキュベーション時間20分では活性化には短い可能性があった。更に、我々も引用文献も10% Rat S9で実施したが、10% Rat S9の代謝活性化では検証は不十分な可能性があり、近年海外の規制の場で採用されつつあるEnhanced Ames Test (EAT) Conditions for N-

nitrosaminesを適用する検証も必要な道の一つと考えられる。

ii) 第二回プロジェクトでは、第一回プロジェクトに参加したチームのほうがBest modelsの予測能も高まる傾向がみられた。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。試験結果の陽性の比率の低さもあるが新規物質の感度の低さが課題であることや、経験値が高いモデルで精度が高くなる傾向がみられることは、Ames/QSARを行政の場で活用する際の基本情報として役立つと見込まれる。以上、モデル開発者のボトムアップにつながるプロジェクトを完結させた。

プロジェクトとAmes試験結果の評価により得られた成果は、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として期待できる。

iii)今回用いたTransformerモデルは、低い翻訳精度が示すようにHansenデータ内の化合物構造の全長を認識できていないことが確認された。その原因としては、化学言語モデルである今回用いたTransformerモデルが、Hansenデータに固有のSMILES表記のスタイルを把握できていない可能性が挙げられる。このようなSMILES表記の方言とも呼べるデータセットごとの揺らぎを研究し解決することは、適切な化合物構造情報の抽出につながり、Ames変異原性予測モデルの発展に資すると期待される。

In-houseデータを用いた評価では、Hansenデータと重複する化合物が概ねHansenデータと同じラベルを示したことから、Hansenデータを過学習していると推察される。一方Ames変異原性試験の結果には揺らぎが存在する。機械学習による予測モデルは、学習データセットに依存するため、各研究機関での統一された条件でのデータについての外部検証をすることで、予測モデルの汎化性能評価が可能になると期待される。ラベルが揺らぐ場合、どちらを真と判断するかは

極めて困難ではあるが、モデルがどの構造に基づいて判断しているかを把握することで、引き続き専門家による判断に資する知見を得ることが可能になると期待される。今回用いているTransformerモデルはアテンション機構を有しており、これを可視化する方法論を実装することで、化合物構造中のどの部位に基づいてAmes変異原性を判断しているか把握可能になると期待される。

D.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)

本年度は、リードアクロスを低毒性物質の予測に適用することを検討した。低毒性カテゴリーの信頼性の担保のためには、“速やかに代謝分解され排出される”など、低毒性となる理由を正当化することが必要である。

しかし、化学物質の体内動態や代謝に関する実測データは限られている。特に低毒性の物質は、毒性が強い物質より既存データは少ない。したがって体内動態や代謝物構造を予測するin silicoモデルの活用が期待される。

ベンゼンスルホン酸類および比較対象としたスルホ基を有しないベンゼン誘導体類いずれも生体高分子との化学反応性および生物活性のin silico/in vitroプロファイルに顕著な差は認められなかった。したがって、ベンゼンスルホン酸類の低毒性を説明する要因として、TDよりむしろTKの性質の寄与が示唆された。

TKに関するパラメータでは、logP、Peff、Vd、Clint、予測代謝物数について両グループの間に明確な差が認められた。これらのパラメータ値を用いる時に留意すべき点として、モデルの適用範囲と全体的な予測精度に関する不確実性を評価しておくことが挙げられる。それを実施するために必要な情報が利用できない場合には、予測モデルが限られた実測データを再現できるか、すなわち局所的な予測精度の評価を実施す

ることが求められる。独立した異なるモデルから同一構造に対する一貫した（一致する）予測結果が得られ、それを統合して最終結果が生成される場合、個々の予測の不確実性を低減することができると考えられる。

事例研究として、ベンゼンスルホン酸類2物質を評価対象物質とし、化審法スクリーニング評価を想定した反復投与毒性の予測と有害性クラス分類を行った。評価対象の2物質はいずれも同カテゴリーの適用範囲内にあった。TKパラメータの推計値に不確実性はあるが、評価対象物質と極めて類似の試験済み物質が同定されたことから、リードアクロス全体の不確実性は大きくないと考えられた。したがって、この毒性予測結果は化審法スクリーニング評価の文脈で受け入れられる可能性は十分にあると考えられる。

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。YamazoeによるP450基質テンプレートモデルは、代謝部位および代謝物の予測性は優れるが、対象物質が基質とならないという結果を予測することは難しい。したがって、その使用場面として、他のP450代謝予測モデル（基質が代謝されるか否かを判別するモデル）と組み合わせることで、代謝される可能性が高い物質を選定し、続いてP450基質テンプレートに当てはめ、どの部位が代謝されるかを予測する等、段階的な代謝予測フローを構築する検討が必要であると考えられる。

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5年度はミトコンドリア毒性による生殖

発生毒性の酸化的リン酸化脱共役などに基づくAOPネットワークの可能性が示された。しかし、ミトコンドリアの機能は多様であり、複数の生物学的過程に関与していることからミトコンドリア機能障害は、化合物が持つ他のストレス要因によって発生毒性を誘発される可能性もありえることは考慮しておく必要がある。一方、データセットに含まれていた精巣毒性陽性物質に対してのAOPネットワークのスクリーニングにおいては、22の精巣毒性陽性化合物と関連するAOPが8つ特定された。さらにAOPネットワークにリンクされたDerek Nexusアラートを調べた結果には、「雄性生殖毒性につながるグルタチオン減少」というAOPも含まれており、先行研究で開発してきたDART AOPネットワークの性能が改善されていることも確認できた。

D.4. IVIVE用のPBKモデル構築のための基盤整備（松本）

化学物質に特異的なパラメータとして、log Kow、Papp、*in vitro*クリアランス（肝細胞、ミクロソーム蛋白質またはS9蛋白質ベース）およびfubの4つのみを使用する汎用的なPBKモデルを構築し、ERアゴニストを対象とした*in vitro*アッセイでの活性濃度をマウスのOEDに外挿した。得られたOEDとマウスの子宮肥大試験の結果と比較した。その結果、汎用的なPBKモデルを使用して短期曝露により生じ得る特定の有害影響のAOPのMIEやKEに関連した*in vitro*アッセイからOEDを導出可能なことが示された。しかし、経口投与で陰性・皮下投与で陽性物質である4-HBについてOEDが陽性判定に相当する数値を示していたことから、経口経路における毒性を予測するために、更に検討すべき観点があることが示された。

IVIVEに使用する汎用的なPBKモデルに関する問題点としては、物質に特異的なパラメータであるPapp、*in vitro*クリアランスおよびfubの測定

は、いわゆるロースループレットであり、パラメータ値を得るには時間が掛かることが挙げられる。今後、これらのパラメータの測定法のハイスループレットアッセイ化の検討とともに、信頼できる*in silico*の推定法の開発が望まれる。

また、IVIVEを検討する*in vitro*アッセイとしては、ERアゴニストを対象としたアッセイを検討したが、米国NTPのICEでは、急性致死、がん、心毒性および生殖・発生毒性の作用機序と関連付けられた*in vitro*アッセイについても結果が公開されている。今後は、IVIVEの対象をこれらの作用機序と関連付けられた*in vitro*アッセイに拡大し、IVIVEアプローチの適用性拡大を検討していく必要もあると思われる。

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、構築した*in silico*モデルについて、OECDのQSAR Assessment Frameworkに関するガイダンスを基に、モデル報告書式（QSAR model reporting format）の項目を検討し課題を整理した。使用するデータの信頼性やモデルの透明性は概ね問題ないが、適用領域、外部検証の妥当性評価については、規制評価における*in silico*モデルの活用においてさらなる検討が必要だと考えられる。

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作成した生殖発生毒性のデータベースを、OECD 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、新しい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た。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”及び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。本OECDガイダンスは、2023年8月に公開さ

れた。

さらに、本ガイダンスに基づくAmes QSAR予測結果の信頼性評価のケーススタディを当該プロジェクトに提供し、OECDのQSAR関連のホームページから共有された(<https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>)。これらを踏まえて、その最新動向を本研究事業の成果へ取り込んだ。“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を整理した。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試行的に反映させた。

2023年のOECD QSAR Toolbox Management Group会議は、QSAR Toolboxの開発とQSARの規制利用活動の議論の2部構成となった。研究代表者は、後者において毒性データベース、統合的アプローチを支えるNAM、QSAR開発、新しいAOP等の本研究班のこれまでの成果を発表した。規制安全性評価の現場が抱える諸課題の解決に資する実際的な取り組みに対して評価を得て議論を活性化させたとともに、同会議参加者からはこれらの成果をQSAR Toolbox等へ共有することに期待が寄せられた。

F. 結論

Ames/QSARの深化を目指し、発がん性の懸念が高く、試験条件や文献によってAmes試験結果が異なるN-ニトロソアミン化合物のAmes試験を継続的に実施し、試験結果とQSARの結果を比較し考察を進め、*in silico*でのAmes変異原性評価に

資する知見を得た。特に令和5年度は、得られた結果から試験条件の相違についての考察を深めた。さらに、第二回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトを総括して成果を公表し、Ames/QSARの社会実装に有益となる情報の公開を果たした。深層学習モデルであるTransformerモデルは、Ames変異原性予測に資すると期待される。

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、リードアクロスを低毒性が予測される物質群へ拡大適用することを検討した。作成した低毒性カテゴリーをTKの性質に基づいて正当化した。本アプローチは他の物質への適用は十分可能であり、さらなる事例を積み重ねることにより、行政リスク評価への実装が期待される。

生殖発生毒性予測系構築では、ECHA REACH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、可能性の高いAOPとしてミトコンドリア毒性による生殖毒性のAOPの作成を試みた。さらにデータセットに含まれる精巣毒性についてもAOPネットワークによるスクリーニングを行うことでさらなるAOPの可能性を見いだした。

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、適切に化学物質の体内動態を再現することを確認した。さらに、PBKモデルによる逆用量推定に基づくIVIVEにより、4物質についてマウスの子宮肥大試験の結果予測を行う事が出来た。1物質については、予測と実験結果に乖離があり、課題が確認されたが、ヒト健康リスク評価で活用されるであろうOEDを定量的に示すことが出来たことに一定の意義があると考えられる。

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精緻化し、適用領域設定や外部検証を実施し

た。本モデルについて、OECD QSAR Assessment Framework ガイダンスに基づいた(Q)SARモデル評価項目について検討し、適用領域や外部検証の妥当性評価における課題が明らかになった。

以上、本研究では、化学物質の規制安全性評価に関連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、予測モデルの開発・評価、代謝やAOPに基づく毒性予測のケーススタディの実践による予測結果の信頼性評価などに取り組んで着実にその目標を達成すると共に、新しい知見を幅広く蓄積した。

ヒト健康に係るリスク評価プロセスは、多くは実験動物の*in vivo*試験データに依存してきた。一方、海外リスク評価機関や規制当局は、新しい動物試験要求を最小限に抑え、NAM活用を促進するロードマップをこの2, 3年に相次いで公表した。これらの戦略に基づき、NAMの開発と活用の研究が今後活発に促進されると予想される。

本研究の成果は、*in silico/in vitro* NAMのデータをリスク評価にうまく統合するための科学的に堅牢な方法の確立に資する先駆的な成果であると位置づけられる。そして、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. Furuhama A, Kitazawa A, Yao J, Matos dos Santos CE, Rathman J, Yang C, Ribeiro JV, Cross K, Myatt G, Raitano G, Benfenati E, Jeliaskova N, Saiakhov R, Chakravarti SK, Foster RS, Bossa C, Battistelli CL, Benigni R, Sawada T, Wasada H, Hashimoto T, Wu M, Barzilay R, Daga PR, Clark RD, Mestres J, Montero A, Gregori-Puigjané E, Petkov P, Ivanova H, Mekenyan O, Matthews S, Guan D,

Spicer J, Lui R, Uesawa Y, Kurosaki K, Matsuzaka Y, Sasaki S, Cronin M, Belfield SJ, Firman JW, Spînu N, Qiu M, Keca JM, Gini G, Li T, Tong W, Hong H, Liu Z, Igarashi Y, Yamada H, Sugiyama K, Honma M. Evaluation of QSAR models for predicting mutagenicity: outcome of the Second Ames/QSAR international challenge project. SAR QSAR Environ. Res. 2023;34:983-1001.

2. Furuhama A, Kasamatsu T, Sugiyama K, Honma M. Curation of more than 10,000 Ames Test Data Used in the Ames/QSAR International Challenge Projects. In “QSAR in Safety Evaluation and Risk Assessment” “QSAR in Safety Evaluation and Risk Assessment” edited by Dr. Huixiao Hong. (Elsevier) Academic Press. 2023. p 365-372. DOI: 10.1016/B978-0-443-15339-6.00022-9
3. 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.
4. 山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子. 化学物質のヒト健康影響評価に資するリードアクロス - 行政リスク評価への適用を目指して - (CICSJ Bulletin 2023, Vo.41, No.1, 6-10.

5. Myden A, Stalford SA, Fowkes A, White E, Hirose A, Yamada T. Enhancing developmental and reproductive toxicity knowledge: A new AOP stemming from glutathione depletion. *Curr Res Toxicol*. 2023 Sep 15;5:100124.
6. Yamazoe Y, Murayama N, Kawamura T, Yamada T. Application of fused-grid-based CYP-Template systems for genotoxic substances to understand the metabolisms. *Genes Environ*. 2023 Aug 7;45(1):22.
7. 山田隆志. Next Generation Risk Assessment の現状と行政利用へ向けた課題（動物実験代替法と New Approach Methods の開発・利用動向. 監修：小島肇夫. 発行日：2023.9.29, シーエムシー出版)
8. Matsumoto M, Murata Y, Hirose N, Shigeta Y, Iso T, Umamo T, Hirose A. Derivation of subacute guidance values for chemical contaminants of drinking water quality standard in Japan. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2023 Jun;141:105401. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105401.
9. Murata Y, Natsume M, Iso T, Shigeta Y, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Sugiyama KI, Masumura K, Hirose A, Matsumoto M. *In vivo* mutagenicity assessment of styrene in MutaMouse liver and lung. *Genes Environ*. 2023 Apr 11;45(1):12. doi: 10.1186/s41021-023-00270-9.
10. Hirose N, Umamo T, Murata Y, Iso T, Hasegawa S, Inoue K, Yamada T, Masumura K, Matsumoto M. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IX). *Bull. Natl Inst. Health Sci*. 2023, 141, 61-68
11. Murata Y, Suzuki K, Shigeta Y, Iso T, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Sugiyama K, Hirose A, Masumura K, Matsumoto M. *In vivo* mutagenicity assessment of orally treated tert-butyl hydroperoxide in the liver and glandular stomach of MutaMouse. *Genes Environ.*, 2023, 45(1), 29.
12. 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*. 47(1), 1-5, 2023.
13. 安部賀央里. 皮膚感作性強度の予測に向けた機械学習による *in silico* アプローチ. *フレグランスジャーナル*, 7, 16-20, 2023
14. 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*, 2月号, 60-65, 2023.
15. 安部賀央里. 【第V編 香粧品業界】第4章 皮膚感作性 *in silico* 予測モデル（動物実験代替法と New Approach Methods の開発・利用動向. 監修：小島肇夫. 発行日：2023.9.29, シーエムシー出版)

2. 学会発表

1. Furuhama A, Maruyama T, Yamada T, Sugiyama K, Honma M: Evaluating Ames mutagenicity predictions for 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione under the OECD QSAR Assessment Framework. The 20th

- International Workshop on (Q)SAR in Environmental and Health Sciences (June 7 2023, Copenhagen, Denmark)
2. 古濱彩子、杉山圭一、本間正充: ニトロソアミンに関する情報提供 -NDMAとNDEAのAmes試験概要-. 日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 ICH M7/QSAR ワークショップ (2023.10.27・東京) 招待講演
 3. 古濱彩子、丸山 (薦田) 多恵子、山田隆志、杉山圭一、本間正充: OECD QSAR評価フレームワーク(QAF)の概要とケーススタディ. 日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12・福岡) ポスター
 4. 山田隆志: 化学物質の規制安全性評価の国際動向 : OECD (Q)SAR評価フレームワーク(QAF)の概要. 日本薬学会第144年会 (2024.3.30, 横浜)
 5. Rathman J, Yamada T, Yang C, Mostrag A, Hobocienski B, Ribeiro V, Barber C.: Computational decision workflows evaluation following the new OECD QSAR Assessment Framework. Society of Toxicology 63rd Annual Meeting (2024.3.11, Salt Lake City, US).
 6. Yamada T, Tamehiro N, Teratani N: Case studies on refining risk assessment of food-related substances with New Approach Methods. (13th Global Summit on Regulatory Science (GSR23), Parma, 2023.9.27).
 7. Yamada T, Katsutani N, Hirose A, Hill E, Fowkes A, Stalford S, Myden A: An Adverse Outcome Pathway for histone deacetylase inhibition leading to axial skeletal defects: Development and potential to improve decision support in chemical safety assessment. (12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12), Niagara Falls, August 30, 2023).
 8. 山田隆志: 次世代リスク評価の信頼性構築へ向けたNew Approach Methodologyの活用の課題. (第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.19)
 9. 山本 繁史, 明関 由里子, 吉田 喜久雄, 山田隆志: 生理学的薬物動力学 (PBK) モデリングを用いた環境化学物質のトキシコキネティクス予測のためのデータベースの構築. (第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.21)
 10. 勝谷成男, 山田隆志, 広瀬明彦, Emma Hill, Adrian Fowkes, Susanne A. Stalford, Alun Myden: ヒストン脱アセチル化酵素阻害から発生毒性につながるAOPの開発. (第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.21)
 11. 丸山 (薦田) 多恵子, 山添康, 齊藤亮子, 山田隆志: 試験データベース解析に基づく肝毒性関連情報の抽出—予測精度向上を目指して. (第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.21)
 12. 山田隆志, 大畑秀雄, 古濱綾子, 杉山圭一, 本間正充, 瀬川勝智, 相崎健一, 広瀬明彦, 増村健一: 行政における化学物質リスク評価を支援するAIを用いた安全性予測プラットフォームの開発. (第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.21)
 13. 広瀬明彦: ペル及びポリフルオロ化合物 (PFAS) の環境曝露によるリスク評価の現状と課題、第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-6.21, 横浜)
 14. 広瀬明彦: ExtractablesとLeachablesの毒性評価の考え方、第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-6.21, 横浜)
 15. 村田康允、重田善之、磯貴子、馬野高昭、広瀬望、長谷川彩由香、堀端克良、杉山圭一、広瀬明彦、増村健一、松本真理子: トランスジェニックマウスを用いたtert-ブチルヒドロペルオキシドの遺伝子突然変異試験、第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-

- 6.21, 横浜)
16. Iso T, Murata Y, Hirose N, Umamo T, Shigeta Y, Hasegawa S, Horibata K, Mutsuga M, Sugiyama K, Hirose A, Masumura K, Matsumoto M. ; Evaluation of the *in vivo* mutagenicity of azodicarbonamide、第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-6.21, 横浜)
 17. Akahori Y., Ishida K., Ohno F., Hirose A.: Possibility for Liver Toxicity Evaluation by Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) using Key Event-Specific Gene Sets Applying Gene Expression Data Obtained in Rat Primary Hepatocytes, EUROTOX 2023 (2023.9.10 - 13, Ljubljana)
 18. Hayashi T, Kotaki A, Fukushima A, Kawamura T, Katsutani N, Yamada T, Hirose A.: Development of modifying factor for exposure route extrapolation from oral TTC to parenteral TTC、EUROTOX 2023 (2023.9.10 - 13, Ljubljana)
 19. Murata Y, Matsumoto M, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Hasegawa S, Umamo T, Horibata K, Sugiyama K, Inoue K, Hirose A, Masumura K : *In vivo* mutagenicity assessment and derivation of oral and inhalation hazard assessment values of styrene、EUROTOX 2023 (2023.9.10 - 13, Ljubljana)
 20. Matsumoto M, Murata Y, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Hasegawa S, Umamo T, Hirose A : Derivation of a target value of acrylic acid in drinking water、EUROTOX 2023 (2023.9.10 - 13, Ljubljana)
 21. Hirose A, Shigeta Y., Kawamura T., Inoue K., Matsumoto M : Comparison of BMDL calculation performance by the recently developed Bayesian BMD calculation tools using quantal datasets of animal toxicity studies、EUROTOX 2023 (2023.9.10 - 13, Ljubljana)
 22. 松本 真理子, 広瀬 望, 磯 貴子, 村田 康允, 重田 善之, 長谷川 彩由香, 馬野 高昭, 広瀬 明彦: Derivation of a target value of perfluorooctanesulfonic acid in drinking water. (第 50 回日本毒性学会学術年会、6 月) (2023.6)
 23. Linfeng Liu, Mayu Onishi, Yuka Yoshii, Kaori Ambe, Toshiaki Makino, Masahiro Tohkin: Efficacy and safety of new class disease-modifying anti-rheumatic drugs: Bayesian and frequentist network meta-analysis. 日本薬学会第 144 年会 (2024.3.28 - 3.31, 横浜)
 24. 安部 賀央里, 木下 啓, 山田 隆志, 足利 太可雄, 頭金 正博: 皮膚感作性評価における*in silico* 予測モデルの開発. 第10回CBI学会個別化医療研究会 (2024.2.27, 岐阜)
 25. 青木 優佳, 安部 賀央里, 頭金 正博, 村島 美穂, 濱野 高行, 和知野 千春, 木村 和哲, 日比 陽子, 近藤 勝弘: 電子カルテ情報と機械学習を活用したシスプラチン誘発性急性腎障害の予測モデルの構築. 第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.14 - 12.16, 神戸)
 26. Linfeng Liu, Mayu Ohnishi, Yuka Yoshii, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin: Comparison of the efficacy and safety of various anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Network Meta-Analysis. 第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.14 - 12.16, 神戸)
 27. 徳永 朱莉, 安部 賀央里, 山田 隆志, 足利 太可雄, 頭金 正博: 過小評価の回避を指向した皮膚感作性強度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36回大会 (2023.11.27 - 11.29, 千葉)
 28. 青木 優佳, 安部 賀央里, 頭金 正博, 村島 美穂, 濱野 高行: 悪性腫瘍患者における化学療法中の低Na血症を予測する機械学習モデルの構築およびリスク因子の検討. 第33回日本医療

- 薬学会年会 (2023.11.3 - 11.5, 仙台)
29. 大西 真由, 劉 臨風, 吉井 優花, 安部 賀央里, 頭金 正博: ネットワークメタアナリシスによる新規抗リウマチ薬の有効性と安全性の比較検討. 第33回日本医療薬学会年会 (2023.11.3 - 11.5, 仙台)
 30. 木下啓, 安部 賀央里, 山田 隆志, 足利 太可雄, 頭金 正博: Establishment of *in silico* prediction model for skin sensitization aiming for practical application. CBI学会2024年大会 (2024.10.23 - 10.26, 東京)
 31. Tamana Enami, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin: Development of a model for predicting a chemical-induced CYP inhibitory activity using images data showing chemical structure information. 2023年ICCP450/JSSX国際合同大会 (2023.9.25 - 9.29, 静岡)
 32. 出来 佑都, 安部 賀央里, 頭金 正博, 和知野 千春, 木村 和哲, 日比 陽子, 近藤 勝弘, 村島 美穂, 濱野 高行: 電子カルテ情報と機械学習を用いたバンコマイシン誘発性急性腎障害の予測手法開発. 第9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 (2023.9.16, 東京)
 33. 濱上 敦史, 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博: 副作用報告データベースとトランスポーター阻害活性情報を用いた機械学習による胆汁うっ滞型薬物性肝障害の予測モデルの開発. 第69回日本薬学会東海支部大会 (2023.7.8, 名古屋)
 34. 足利 太可雄, 波多野 浩太, 岩佐 帆乃夏, 木下啓, 中村 伸昭, 安部 賀央里, 頭金 正博: Next Generation Risk Assessment事例研究: ヘアカラー製剤に存在するバンドロフスキーベースの定量的皮膚感作性リスク評価. 第48回日本化粧品学会 (2023.6.23 - 6.24, 東京-Online Hybrid)
 35. 安部 賀央里: データベースと機械学習を活用した毒性予測へのアプローチ～有機化学から視野を広げて～ シンポジウム29 トキシコロジストのキャリア形成支援プログラム: デジタル時代の人材育成と教育. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19 - 6.21, 横浜)
 36. 木下啓, 安部 賀央里, 山田 隆志, 足利 太可雄, 頭金 正博: 機械学習を用いた皮膚感作性強度予測モデルの開発と実用化に向けた検討. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19 - 6.21, 横浜)
 37. Linfeng Liu, Mayu Ohnishi, Yuka Yoshii, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin: Efficacy and Safety of Anti-rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: Bayesian Network Meta-Analysis. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19 - 6.21, 横浜)
 38. 大西 真由, 劉 臨風, 吉井 優花, 安部 賀央里, 頭金 正博: 新規抗リウマチ薬の有効性と安全性に関する研究ーネットワークメタ解析手法を用いた検討ー. 第7回日本臨床薬理学会東海北陸地方会 (2023.6.4, オンライン)
3. シンポジウム/講習会/Work Groupでの発表
1. Furuhama A, Maruyama-Komoda T, Yamada T, Sugiyama K, Honma M: Evaluating Ames mutagenicity predictions for 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione under the OECD QSAR Assessment Framework. (OECD 20th Meeting of the QSAR Toolbox Management Group, Paris, 2023.11.17).
 2. Yamada T: Development and application of toxicity databases for improvement of *in silico* approaches for regulatory chemical safety assessment. (OECD 20th Meeting of the QSAR Toolbox Management Group, Boulogne, France, 2023.11.17).
 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 5 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 (2023.10.11, 東京-Online)

4. 山田隆志: *In silico* 予測手法の高度化と New Approach Methodology の活用に基づくヒト健康リスク評価の効率化・迅速化を目指して. シンポジウム [リスク評価手法の現状と今後], 2023 年 日化協 LRI 研究報告会 (東京, 2023.8.25)

4. ガイダンス作成

1. (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure – Activity Relationship models, predictions, and results based on multiple predictions. OECD Series on Testing and Assessment. No. 386, [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2023\)32/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2023)32/en/pdf), (イタリア Istituto Superiore di Sanità (ISS) と欧州化学品庁 (ECHA) の共同リードのもと、OECD メンバー国の QSAR 専門家が本ガイダンス作成プロジェクトに参加。本研究班からは、山田隆志および古濱彩子が本ガイダンス作成に貢献)

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