

令和7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）

研究課題名：
化学物質管理のための*in silico*毒性予測の利用推進と
統合的リスク評価の基盤構築に関する研究（24KD2004）

分担研究報告書

反復投与毒性及び生殖発生毒性を対象とした
NAM を活用したリードアクロスの高度化に関する研究

研究分担者	山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部	部長
研究協力者	丸山 多恵子	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部	研究員
研究協力者	増村 健一	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	部長
研究協力者	山本 繁史	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	Alun Myden	ラーサ研究所		研究員
研究協力者	Gabriela Silveira	ラーサ研究所		研究員
研究協力者	Samuel Odebamowo	ラーサ研究所		研究員

研究要旨

反復投与毒性および生殖発生毒性を含む複雑な毒性エンドポイントを対象とした、ヒト健康リスク評価の基盤の構築を目的とし、リードアクロスの信頼性向上と高度化に資する New Approach Methodology (NAM)手法を取り入れた統合的アプローチの開発に向けた研究に取り組んだ。

令和6年度は、OECD IATA ケーススタディの開発に適切な物質グループおよび評価シナリオの調査を行った。

続く令和7年度は、反復投与毒性については、先行研究にて検討した低毒性物質群から、ケーススタディ用に選定した3グループを対象とし、その低毒性を機序的に説明することを目指してトキシコキネティクス（TK）パラメータおよび代謝物に関する解析を実施した。

また、生殖発生毒性に関しては、芳香族ニトロ化合物類について調査を進め、その毒性の傾向や機序に関する情報、評価に使用できる関連アッセイやその結果の情報を収集し、考えられる複数の毒性メカニズムやサブカテゴリーを見出した。

A. 研究目的

本研究は、反復投与毒性及び生殖発生毒性を対象としてリードアクロスを実施し、NAMにより精緻な予測を実現することを

目指している。

反復投与毒性は、化学物質のヒト健康影響評価における主要な毒性エンドポイント

のひとつである。市場に流通する多数の未評価の化学物質について、その毒性評価を加速化させることが求められている。また、生殖発生毒性は、次世代影響を対象としており、化学物質のヒト健康影響評価項目として重要性が増しているが、試験には多数の動物個体が必要となる。いずれの毒性試験も時間的・経済的コストの低減が求められており、また近年高まってきている動物福祉の観点などから、段階的な試験の削減は不可避である。そこで、代替アプローチの開発と、予測の不確実性を考慮した評価方法の確立およびその適用範囲の拡大が求められている。

一方で、反復投与毒性や生殖発生毒性のような複雑なエンドポイントの予測については、単一の定量的構造活性相関 (QSAR) の適用は困難であり、OECD や欧米の規制行政機関では、試験と評価のための統合的アプローチ (IATA) の開発が進められている。IATA とは、既存文献、QSAR、リードアクロス、New Approach Methodology (NAM) などの複数のタイプの情報を統合して評価を導くものである。NAM は、有害性評価の文脈において、トキシコキネティクス (TK) やトキシコダイナミクス (TD) 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。

我々はこれまで、化学物質の毒性情報を網羅的かつ容易に検索し解析することができるようにするため、国内外で公開されている毒性試験データを可能な限り統合してデータベース化し、反復投与毒性試験を対

象とした NIHS 反復投与毒性試験統合 DB および生殖発生毒性試験を対象とした DART NIHS DB を構築した。そして、IATA に基づくリードアクロスの適用範囲の拡大を目指して、有害性発現経路 (AOP) に基づくカテゴリーの構築に取り組み、その成果を積み重ねてきた。本研究では、リードアクロスの信頼性向上へ向け、NAM の概念実証を行うため、反復投与毒性における低毒性物質群、生殖発生毒性物質群を探索、選定し、リードアクロスによる事例研究を行うことを目的とする。

R6 年度は、OECD IATA Case Study の開発に適切な物質グループとシナリオの調査を目的とした。反復投与毒性については共通の解毒代謝機構を有する可能性が高い低毒性物質群から、生殖発生毒性については AOP ネットワークの探索により、事例研究に使用できるグループの選定を行った。また、評価目的に適合する NAM 手法の探索、選別を進めた。R7 年度は、データの豊富さ、カテゴリー化の可能性、新規性とケーススタディへの適合性の観点から、反復投与毒性についてはベンゼンスルホン酸類、エチレングリコールアルキルエーテル、プロピレングリコールアルキルエーテル類を、生殖発生毒性については芳香族ニトロ化合物類を対象に、追加収集したデータの詳細解析を行い、ケーススタディ作成へ向けてカテゴリー化とその妥当性を評価した。

R8 年度は、それぞれの毒性エンドポイントを予測するケーススタディを実施し、NAM を活用した統合的アプローチの優位性を検証し、他の事例に展開できるように留意点を取りまとめることを目指している。

B. 研究方法

反復投与毒性ケーススタディ候補物質群の解析

先行研究で検討してきた低毒性物質群のうち、ベンゼンスルホン酸類、エチレンおよびプロピレングリコールアルキルエーテル類の3つのグループを対象とした。ベンゼンスルホン酸類はスルホ基を有しない構造類似物質と比較し、エチレンおよびプロピレングリコールアルキルエーテルは、炭素鎖長と、グリコールエーテル部分の繰り返し構造を単位 (GE 単位) として、その数とによる毒性の違いを比較検討した。ツール (ADMET predictor ver. 12、EPI Suite ver. 4.1、PubChem、OECD QSAR Toolbox ver. 4.8、Meteor Nexus ver. 3.2.3) を用いて化学構造と物理化学的性状、代謝情報を整理した。log P や P_{eff} 、 V_d と言った吸収や分布に関係する TK (トキシコキネティクス) パラメータ及び代謝物の観点から、低毒性の考察を行った。

生殖発生毒性ケーススタディ候補物質グループの解析

先行研究で構築したグルタチオン枯渇から精巣毒性に至る有害性発現経路 (AOP) を活性化する芳香族ニトロ化合物について、先行研究で構築された NIHS 統合データベースおよび PubMed、ECHA 等の毒性データの検索を実施して、それらの定量的な精巣毒性データ (LOAEL 等) を取得した。さらに、物理化学的特性 (LogP、分子量)、Derek Nexus による構造アラートのデータを収集・評価した。また、毒性機序を明らかにするため、代謝予測ソフトウェア (Meteor Nexus) および文献を用いて、グ

ルタチオン枯渇につながる代謝経路を調査した。さらに、AOP 内のキーイベント (KE) を測定するアッセイデータの探索や、血液精巣関門 (BTB) がこれらの化合物の毒性に影響を及ぼすかについての文献調査を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は動物及びヒト試料等を用いた研究を行わないため対象外である。

C. 研究結果

C-1. 反復投与毒性ケーススタディ候補物質グループ

C-1-1. ベンゼンスルホン酸類の TK パラメータの解析

予測ツールによる TK パラメータの取得

先行研究で、NIHS 反復投与毒性試験統合データベースから抽出した低毒性物質 189 物質について、その化学構造の類似性により 10 のグループを抽出した。昨年度は低毒性予測の事例研究の対象としてベンゼンスルホン酸類とエチレンおよびプロピレングリコールアルキルエーテル類を選定した。本年度は TK パラメータ及び代謝物の観点から低毒性の機序について検討した。

ベンゼンスルホン酸類 9 物質と、それらに類似するがスルホ基を有しない 14 化合物 (類似物質) の計 23 物質の TK パラメータを ADMET predictor で取得した結果、ベンゼンスルホン酸類では類似物質よりも明らかに log P、 P_{eff} 、 V_d が低かった。スルホ基によって極性が増すことや、硫酸抱合体と似た構造であるため消化管膜の透過性が低く、透過しても組織への分布が低いことを示唆すると考えられた。

予測ツールの学習データセットによる TK パラメータの信頼性検証

TK パラメータの予測値の信頼性を確認するために、ADMET predictor のマニュアルから、学習セットにおける予測精度を参照した。log P, Peff, Vd について予測値を説明変数とし、実測値を目的変数とした場合の決定係数は、0.6~0.9 と高値であった。CLint では約 0.5 とやや低かった。更に、これらの数値を裏付けるため、学習データセットの化合物の詳細を調査した。各パラメータの学習データセットの物質数は、log P で約 12,600 物質、Peff で約 300 物質、Vd で約 1,400 物質、CLint で約 1,300 物質であった。この内、Vd、Peff、CLint で実測値が公開されている化合物数は、それぞれ 1,130 物質、11 物質、261 物質で、知的財産に該当するため、多くは非公開となっていると考えられる。物質数の少ない Peff を除き、Vd と CLint で ADMET predictor による予測値と公開されている実測値を比較した。Vd については良好な予測性が認められた。ただし、特殊な骨格を有する化合物や高分子量の化合物は注意が必要な可能性が示唆された。CLint では全般に、予測が実測よりも低かった。Tetraconazole (CAS No. 112281-77-3) で予測値が実測値を大きく上回ったが、構造や分子量に他の学習データセットの化合物との大きな違いは認められず、原因を推定することはできなかった。

ベンゼンスルホン酸類による log P の信頼性検証

学習データセットの物質では非公開だった log P については、今回の評価対象とした

23 物質の内、EPI Suite、PubChem あるいは OECD の公開資料 (OECD SIDS) で実測値が得られた 16 物質について、複数のツール (ADMET predictor、EPI Suite、PubChem、Meteor Nexus) の予測値とのプロットを作成した。結果、EPI Suite の決定係数 (0.9665) が最も高く、良好な予測性が確認できた。

適用範囲外の記述子の考慮

ADMET predictor では、各パラメータの予測モデルには、複数の記述子 (Descriptor) が含まれる。仮に 1 つでも適用範囲外の記述子が含まれると、その予測結果の信頼性が低いことが明示される。ベンゼンスルホン酸類の検討に用いた 23 物質では、log P と Peff に適用範囲外の物質はなかったが、Vd で 2 物質、CLint で 4 物質が適用範囲外であった。Vd に必要な 99 の記述子の内、範囲外だったものは各物質 1 つ、CLint では 50 の記述子のうち 1-2 つのみであった。

C-1-2 エチレンおよびプロピレングリコールアルキルエーテル類の TK パラメータと代謝物の解析

予測ツールによる TK パラメータの取得

エチレングリコールアルキルエーテル類 15 物質については、化学構造、特にグリコールエーテル (GE) 単位数及びアルキル鎖長と毒性の間に関連があると考えられ、OECD QSAR Toolbox で毒性情報を取得した結果、GE 単位が 1、アルキル鎖長 1~4 の 5 物質が毒性を示し、それ以上長いものでは強い毒性は報告されていなかった。低毒性を示すと考えられる構造領域は、GE 単位 2 または 3、アルキル鎖長 1~4 で、該当

する 10 物質を検討した。上記の構造領域内において log P, V_d , P_{eff} に大きな差異はなかった。既知見としてエチレングリコールアルコキシエーテル類は、主に末端のアルコールがカルボン酸に代謝される。GE 単位 1 のときは血液、精巣において低用量から毒性影響が現れる。この理由は、主要代謝物(アルコキシ酢酸)が毒性を示すためとされている。

エチレングリコールアルキルエーテル類とよく似たプロピレングリコールアルキルエーテル類では、低毒性の可能性がある構造領域として、直鎖型、分岐型いずれも GE 単位が 1~3、アルキル鎖長は 1~4 で、7 物質を検討した。上記の構造領域内において、エチレングリコールアルキルエーテル類と同様に log P, P_{eff} , V_d に大きな差異はなかった。毒性情報によればプロピレングリコールエーテルの GE 単位が 1 のときも低用量から毒性影響は観察されず、この理由は毒性を示す活性代謝物であるアルコキシ酢酸が生成されないためであると考えられた。

各種ツールを用いた代謝物予測

複数のツール (OECD QSAR Toolbox、ADMET predictor、Meteor Nexus) を使用して活性代謝物の予測を行った。代謝物の生成しやすさをスコアで示し、代謝部位を予測できる Meteor Nexus や ADMET predictor を用いることで、GE 単位 2 および 3 の化合物から、代謝によるアルコキシ酢酸生成を予測することが可能である。

GE1 単位を有する 5 物質の代謝を解析した結果、いずれのツールでもアルコキシ酢酸の生成が予測され、1 単位の親化合物か

ら生成するアルコキシ酢酸の Meteor Nexus のスコア (499~673/1000) は、2 または 3 単位のスコア (191~545/1000) に比べて、高い傾向にあった。ADMET predictor では、検討した物質すべてが CYP2E1 の基質と予測された。代謝部位数の予測結果は、GE1 単位で 2~4 カ所、GE2-3 単位で 5~7 カ所あり、1 単位の方がアルコキシ酢酸以外の代謝物が生成しにくいことが示唆された。また GE2-3 単位の物質では代謝部位 (中間付近) によっては、前述のエチレングリコールアルキルエーテル類が生成する可能性がある。今回検討した 9 物質の内、7 物質では生成が予測されたものの、いずれのツールの予測でもエチレングリコールアルキルエーテル類は生成しにくいと考えられた。実際に、OECD SIDS および PubChem の代謝情報によると GE 単位 2 のジエチレングリコールエチルエーテル (CAS No. 111-90-0)、ジエチレングリコールプロピルエーテル (CAS No. 112-15-2)、ジエチレングリコールブチルエーテル (CAS No. 112-25-4) の主要な代謝物はアルコキシエトキシ酢酸であり、アルコキシ酢酸が主要な代謝物ではないことが読み取れた。またラットへの経口単回投与の結果では、Kelsey JR らは、ジエチレングリコールメチルエーテル (Cas No. 111-77-3) およびトリエチレングリコールメチルエーテル (Cas No. 112-35-6) の主要な代謝経路は、末端のヒドロキシ基の酸化であり、メトキシ酢酸の生成は約 0.5~1.1%程度であることを示した。なお、1 単位から低毒性を示すプロピレングリコールアルキルエーテル類では、各ツールでアルコキシ酢酸は予測されなかった。

C-2. 生殖発生毒性ケーススタディ候補物質グループ

毒性データの収集

先行研究で開発した NIHS 反復投与毒性試験統合データベースから精巣毒性影響に関する情報を取り出したデータセット（計 1911 試験）に含まれる芳香族ニトロ化合物および PubMed、ECHA [欧州化学物質庁] 化学物質データベース、および政府関係書類を追加検索し、構造的に類似した 48 化合物を選択し、文献検索等により毒性発現レベル情報を収集・評価した。

その結果、芳香族ジニトロ化合物およびトリニトロ化合物は、単一のニトロ基を持つ芳香族化合物よりも概して毒性が強力であり、最小毒性量 (LOAEL) が 100 mg/kg/日以下のきわめて強力な精巣毒性物質のカテゴリーとして妥当であることが判明した。ただし、大きな第 3 級アミン置換を持つものは毒性が低下するなどの例外も認められた。また、ニトロトルエンの置換パターンにおいては、オルト>パラ>メタの順に精巣毒性が強い傾向 (LOAEL がそれぞれ 179、240、661 mg/kg/日) が特定された。一方で、LogP や Derek アラートと効力との明確な相関は見られず、リードアクロスのカテゴリー作成には代謝運命などの追加の特性の検討が必要であることが示唆された。

芳香族ニトロ化合物がグルタチオン枯渇および精巣毒性を引き起こす想定機序

芳香族ニトロ化合物の代謝運命を調査した結果、グルタチオン枯渇とそれに伴う酸化ストレスに導く主要な 2 つの機序が特定された。第一は、ニトロ基のアニンへの変換である。精細胞におけるこの変換により

活性酸素種 (ROS) の生成が導かれ、これがジニトロ化合物およびトリニトロ化合物で毒性が増強される一因と考えられる。

第二は、精細胞におけるオルトまたはパラ位にクロロなどの脱離基を持つ芳香族ニトロ化合物と、グルタチオンとの直接的な反応である。グルタチオン抱合が予測または観測された 8 化合物のうち 4 つが精巣毒性を示し、パラ置換基を持つ化合物の方がオルト置換基を持つものより立体障害が小さいため反応しやすく強力であるという仮説が立てられた。さらに、一部の化合物はグルタチオン-S-トランスフェラーゼの阻害や、酸化的リン酸化の脱共役剤として作用することも示された。

各化合物の精巣毒性は複数の機序が関与する複雑なものであるが、ROS の生成やグルタチオン抱合体の形成の予測などは機序に基づいたリードアクロス評価のカテゴリー作成に有用であると考えられる。

関連するアッセイおよびアッセイデータのレビュー

グルタチオン枯渇による精巣毒性 AOP 内の KE を測定するアッセイ (RC50 やグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性アッセイなど) を特定し、芳香族ニトロ化合物に関するデータの検索を実施した。しかし、リードアクロス評価の支援や化合物のカテゴリー作成に足る高品質な公開アッセイデータは限定的であった。そのため、48 の芳香族ニトロ化合物それぞれについて文献検索を行い、約半数の化合物で酸化ストレス誘発能を裏付けるエビデンスを特定した。また、酸化ストレスの共通バイオマーカーを用いて、トランスクリプトミクス研究にお

ける芳香族ニトロ化合物の遺伝子発現への影響の差や傾向の特定を試みたが、既存の研究は十分に標準化されておらず、定量的な判定には至らなかった。

血液精巣関門の関連性の調査

血液精巣関門 (BTB) は精細胞に対する保護バリアとして機能するため、芳香族ニトロ化合物が BTB を通過できるかどうか、精巣毒性の効力に影響を及ぼすか、そこに化合物間の差があるかを検討した。

調査の結果、芳香族ニトロ化合物によって引き起こされる酸化ストレスは、セルトリ細胞に直接作用して BTB の機能自体を攪乱・損傷させることが示された。したがって、BTB への直接的な損傷は芳香族ニトロ化合物の精巣毒性に寄与すると考えられるが、化合物間の透過能の差は毒性誘発能や選択性に大きな影響を及ぼさないと考えられる。結果として、芳香族ニトロ化合物のリードアクロス評価において BTB のバリア機能に対する化合物間の差異を考慮する必要性は低いと結論づけられた。

D. 考察

本研究は、反復投与毒性及び生殖発生毒性を対象としてリードアクロスを実施し、NAM により精緻な予測を実現することを検討した。

化学物質の反復投与低毒性を予測するには、消化管からの吸収や毒性を有する活性代謝物の生成、生体内への蓄積性などを考慮する必要がある。昨年度抽出した低毒性物質群のうち、本年度は、ベンゼンスルホン酸類とエチレンおよびプロピレングリコールアルキルエーテル類を対象に、様々な手

法を組み合わせ化学構造、物理化学性状、代謝、毒性データを解析した。また、低毒性化合物は、実測値がない場合が多いが、本研究では、幅広いデータベースから実測値を調査して予測値の検証に挑戦した。

$\log P$, P_{eff} , V_d といった TK パラメータは、吸収と分布を予測する指標となる。ベンゼンスルホン酸類とスルホ基を有しない対照物質については、ADMET predictor で TK パラメータを取得したが、いずれもスルホン酸類の方が低値であり、吸収及び分布はしにくいと考えられた。幾つかのパラメータについて学習データセットを調査し、予測値の信頼性を検証した。 V_d に関しては、一部の構造や分子量に注意が必要であるが、概ね良好な予測性が確認された。また、 $\log P$ についてはベンゼンスルホン酸類と対照物質の構造領域の $\log P$ の予測値と実測値を比較した結果、予測には EPI Suite が最も適しており、対照物質に比べ、ベンゼンスルホン酸類の値が低いことが示唆された。

エチレン及びプロピレングリコールアルキルエーテル類については、低毒性グループと高毒性グループの間で TK パラメータに大きな差はなく、毒性を有する活性代謝物の生成が影響すると考えられた。そこで 3 つのツールを用いて代謝物を予測した。各ツールはそれぞれ異なる学習データセットとアルゴリズムで構成され、適用範囲は必ずしも明確ではない。複数のツールで共通した結果が得られれば、予測の確からしさを高められると考えた。GE1 単位の場合は、いずれのツールでもアルコキシ酢酸の生成が予測され、GE 単位 2 または 3 よりも生成しやすいというスコアが得られた。また、GE 単位 2 または 3 の物質について公開さ

れている代謝物の情報を取得した結果、アルコキシ酢酸が主要な代謝物ではないことが分かり、良好な予測性を検証することが出来た。

本年度の研究を通じ、ツールを用いて取得した TK パラメータ及び代謝物が、物質の低毒性と関連が深いことが示唆された。ただし、定義された構造領域を超える化合物への外挿を行うには注意が必要である。ツールを用いた低毒性化合物の予測を進展させるには、更なる検証を行う必要がある。

生殖発生毒性に対しては、今年度の解析結果から、芳香族ニトロ化合物の精巣毒性に着目して、毒性強度と毒性機序の双方に基づいたリードアクロスカテゴリーを構築できる可能性が示された。第一は、「芳香族ジニトロ化合物およびトリニトロ化合物」のカテゴリーである。これらはニトロ基の還元による活性酸素種（ROS）生成の可能性が高く、モノニトロ化合物よりも強力な毒性を示すグループとして十分な裏付けになり得る。一方で、特定の置換基（大きな第三級アミンなど）を持つ一部のジニトロ化合物は精巣毒性を示さず、これらは毒性否定のカテゴリーとして有用となる可能性がある。第二に、「グルタチオンと直接反応可能な芳香族ニトロ化合物」のカテゴリーである。クロロ置換化合物などが該当し、立体障害の小ささからオルト置換体よりもパラ置換体の方が強力な毒性を示す傾向が認められた。

一方で、本物質群の AOP に関連する高品質な公開アッセイデータが不足している課題も明らかとなった。これを補うアプローチとして、グルタチオン枯渇の原因となるシステイン枯渇に着目し、確立された皮膚

感作性試験（DPRA など）におけるシステイン枯渇の相対速度のデータから精巣毒性の効力を推定することが、リードアクロス評価の改善に有用であると考えられる。

E. 結論

令和 7 年度は、反復投与毒性については先行研究で得た低毒性物質のグループから 3 つを対象に解析を行い、TK パラメータと代謝物からリードアクロスの適用可能性を検討した。グループ化の信頼性向上に資する NAM として、TK パラメータ、代謝物の構造予測が候補として考えられた。

生殖発生毒性については、芳香族ニトロ化合物のデータ収集および評価を行い、精巣毒性の強度およびグルタチオン枯渇等の機序から、OECD IATA ケーススタディに向けた 2 つの有望なリードアクロスカテゴリー（ジ/トリニトロ化合物、および GSH 直接反応性化合物）を提唱した。また、血液精巣関門（BTB）の直接的な攪乱作用は精巣毒性への影響はあるものの、BTB 透過性は化合物間の毒性効力の差に影響しないと判断された。

令和 8 年度は、反復投与毒性については、解析した物質以外で、提唱したカテゴリーに含まれる物質を探索し、低毒性予測の事例研究の候補物質を選定する。解析に用いた TK パラメータや代謝物予測による毒性予測の事例研究を実施する。

生殖発生毒性については、提唱したカテゴリーに属する化合物の生物学的特徴をさらに解明するため、グルタチオンと関連の深いシステインへの反応性に対する皮膚感作性試験データ等による評価や、反復投与毒性における他のエンドポイントのデータ

収集を進め、事例研究の実証と具体化を目指す。これらの事例研究により、NAM を活用した統合的アプローチの優位性を検証し、他の事例に展開できるように留意点を取りまとめることを目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

中川翔太, 額田祐子, 齋藤和智, 久木友花, 関根秀一, 田村亜紀子, 小野敦, 栞形麻樹子, 廣田衛彦, 豊田明美, 畑尾正人, 高橋祐次, 足利太可雄, 山田隆志. 医薬部外品申請における NGRA の活用に向けた事例研究～リードアクロスによる p-アルキルフェノール類の反復投与毒性予測～. 日本香粧品学会誌, 2026, in press

久木友花, 関根秀一, 田村亜紀子, 中川翔太, 額田祐子, 齋藤和智, 小野敦, 栞形麻樹子, 廣田衛彦, 豊田明美, 畑尾正人, 高橋祐次, 足利太可雄, 山田隆志. 医薬部外品申請における NGRA (Next Generation Risk Assessment) の活用に向けた事例研究 ～リードアクロスによる 2-Isobutoxyethanol の発生毒性予測～. 日本香粧品学会誌, 2025; Vol. 49(4): 264–274.

Yamazoe Y., Ambe K., Tohkin M., Yamada T., Masumura K. CYP1B1- and CYP1A1-Template systems and their application to metabolism and inhibition. *Genes Environ.* 2025; Dec 26;48(1):1. doi: 10.1186/s41021-025-00351-x.

Yoshida K., Umamo T., Yamada T., Matsumoto M. A preliminary evaluation of the applicability of the in vitro to in

vivo extrapolation approach to quantitative risk assessment. *J. Toxicol. Sci.*, 2026; 51(1): 7-18.

山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子, 古濱彩子. OECD (Q)SAR 評価フレームワーク (QAF) ガイダンス. 毒性学トピックス解説. 日本毒性学会ホームページ (2025) <https://www.jsot.jp/communication/toxpics.html#word043>

Hayashi T, Kotaki A, Fukushima A, Kawamura T, Katsutani N, Yamada T, Hirose A. Estimation of intravenous TTC (TTCiv) for Extractables and Leachables (E&Ls) by applying a modifying factor based on blood concentration predicted using an open-source PBPK model. *J. Toxicol. Sci.* 2025; 50(9): 471-481.

Yamamoto S, Yoshida K, Matsumoto M, Yamada T. Construction and evaluation of an open-source database for inhalation-based physiologically based kinetic modeling of selected categories for industrial chemicals. *J. Toxicol. Sci.* 2025; 50: 57-68.

Hirose N, Hasegawa S, Umamo T, Murata Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Masumura K, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (X). *Bull. Natl Inst. Health Sci.* 2024; 142: 63-70.

Ninomiya Y, Watanabe H, Yamagishi T, Maruyama-Komoda T, Yamada T, Yamamoto H. Prediction of chronic toxicity of pharmaceuticals in *Daphnia magna* by combining ortholog

prediction, pharmacological effects, and quantitative structure-activity relationship. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 282: 116737.

2. 学会発表

山田隆志. リスク評価における in silico 有害性予測手法：現状と将来展望. 日本薬学会第 146 年会（大阪, 2026.3.28）

古濱彩子、亀山暁子、杉山圭一、山田隆志、小野敦. 食品健康影響評価における OECD QAF に基づく変異原性評価法における課題. 日本薬学会第 146 年会（大阪, 2026.3.28）

小野敦、山田隆志、古濱彩子. 食品健康影響評価における OECD QAF に基づく変異原性評価法における課題. 日本薬学会第 146 年会（大阪, 2026.3.28）

山田隆志. 安全性評価における New Approach Methodologies (NAMs) の進展と毒性病理学への期待. 第 42 回日本毒性病理学会学術集会（名古屋, 2026. 1.22-23）

五十嵐智女、横田理、相田麻子、西村拓也、北嶋聡、山田隆志. 卵巣摘出マウスの子宮肥大試験を用いた 12 化合物の内分泌かく乱作用のスクリーニング評価. 第 27 回日本内分泌攪乱物質学会研究発表会（つくば, 2025.12.11-12）

山田隆志. 食品関連化学物質のリスク評価におけるリードアクロス：近年の動向と

NAMs の活用に関する課題と展望. 日本動物実験代替法学会第 38 回大会（横浜, 2025.11.2）

村山航己、佐藤花音、松浦利絵子、石川亜佐美、中元颯馬、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、山田隆志、福田淳二. ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱指標による生殖毒性物質の評価. 日本動物実験代替法学会第 38 回大会（横浜, 2025.11.1-3）

佐藤花音、村山航己、松浦利絵子、中元颯馬、石川亜佐美、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、山田隆志、福田淳二. ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱に基づく新型コロナウイルス感染症治療薬の発生毒性評価. 日本動物実験代替法学会第 38 回大会（横浜, 2025.11.1-3）

中元颯馬、村山航己、佐藤花音、松浦利絵子、石川亜佐美、平林容子、中島芳浩、福田淳二、大久保佑亮、山田隆志. ヒト iPS 細胞を用いた PFAS のシグナルかく乱作用を基にした発生毒性評価：PFAS への適用性と信頼性の検証. 日本動物実験代替法学会第 38 回大会（横浜, 2025.11.1-3）

Yamada T, Yamamoto S, Yoshida K, Matsumoto M, Masumura K. An Open-Source Database for Inhaled Industrial Chemicals in PBK Modeling: Towards High-Accuracy Parameter Prediction American Society for Cellular and

- Computational Toxicology 14th Annual Meeting (Gaithersburg, 2025.10.22)
- 山田隆志. リードアクロス：現状、課題、将来への展望. 第 52 回日本毒性学会学術年会（沖縄, 2025.7.4）
- 山田隆志. ヒト健康影響に関連した化学物質有害性の予測と評価：(Q)SAR とリードアクロスの動向について. 第 71 回富山県薬事研究会総会（富山, 2025.6.25）
- 古濱彩子, 亀山暁子, 杉山圭一, 山田隆志, 小野敦. 食品健康影響評価における OECD (Q)SAR アセスメントフレームワーク(QAF)に基づく変異原性評価法の検討. 日本薬学会第 145 年会（福岡, 2025.3.29）
- Yamada T, Maruyama-Komoda T, Jojima K, Yamazoe Y, Masumura K. Extracting hepatotoxicity-related insights by expert-driven comprehensive analysis on animal toxicity data: Towards new approach methodologies-based risk assessment. Society of Toxicology 64th Annual Meeting (Orlando, FL, USA, 2025.3.20)
- 山田隆志. (Q)SAR 予測の信頼性をどのようにに評価するか？：OECD (Q)SAR 評価フレームワーク(QAF)の概要. 日本動物実験代替法学会第 37 回大会（宇都宮, 2024.12.1）
- Yamada T, Maruyama-Komoda T, Jojima K, Yamazoe Y, Masumura K. Multifaceted data analysis on animal toxicity database for extracting hepatotoxicity-related insights: Towards improved safety assessment integrating new approach methodologies. 13th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (Research Triangle Park, NC, USA, 2024.10.28)
- Ono A, Akahori Y, Ambe K, Yoshinari K, Yamada T. Evaluation of the Caco-2 permeability assay as NAM, New approach methodologies, for in vivo repeated dose toxicity NOAEL assessment. 58th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2024)（Copenhagen, Denmark, 2024.9.11）
- Hayashi T, Fukushima A, Akahori Y, Kawamura T, Yamada T, Hirose A. Identification of chemical categories of E&Ls having PDEs below the proposed threshold of toxicological concern for non-genotoxic chemicals via intravenous (TTCiv). 58th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2024)（Copenhagen, Denmark, 2024.9.10）
- Yamada T, Maruyama-Komoda T, Jojima K, Yamazoe Y, Masumura K. Extracting

hepatotoxicity-related insights through analysis on animal toxicity database - Towards improving in silico prediction accuracy. 58th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2024) (Copenhagen, Denmark, 2024.9.9)

山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子, 広瀬明彦.

医薬品の生態毒性評価を支援するデータベースと in silico 予測手法の開発. 第 51 回日本毒性学会学術年会 (福岡, 2024.7.5)

廣田衛彦, 豊田明美, 畑尾正人, 笛木修, 山田隆志, 伊藤晃成, 小野敦. パネルディスカッション「化粧品の安全性保証の新たな考え方: Next Generation Risk Assessment (NGRA) の行政利用に向けたチャレンジ」. 第 49 回日本化粧品学会 (東京, 2024.6.29)

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし