

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）
分担研究報告書

分担研究課題名： 経口毒性評価における PBK モデルの利用に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室長 松本真理子
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 吉田喜久雄
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室 馬野高昭
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室 磯貴子
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室 若山美智子
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室 広瀬望
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室 大道友香
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第三室長 松村奨士

研究要旨

化学品の分類および調和に関する世界調和システム（GHS）の急性毒性区分が、区分1と2および区分外相当に分類される化学物質を対象に、急性致死に関与する37の作用機序を対象とする *in vitro* アッセイの AC_{50} 値から *in vitro* - *in vivo* 外挿（IVIVE）アプローチで等価経口用量（OED）を算出し、OEDに基づいて分類される急性毒性区分を、*in vivo* 試験に基づくGHS急性毒性区分と比べることで、IVIVEアプローチの有害性評価への適用可能性を評価した。GHS区分1と2の76物質、区分外の179物質の計255物質の *in vitro* アッセイデータ、PBKラットモデルパラメータ値、GHS急性毒性区分等の情報を取得した。OEDが導出できたGHS区分1と2の43物質と区分外の112物質で、OEDに基づく急性毒性分類ができた。44物質のデータで検証したモデルの絶対平均予測誤差から、GHS区分1と2および区分外の物質の約半数で、*in vitro* アッセイの最小 AC_{50} 値から外挿したOEDからはほぼ妥当に毒性区分を分類できたと判断した。しかし、OEDに基づき区分4および区分外に分類されたGHS急性毒性区分1と2の物質、OEDに基づき区分1と2に分類されたGHS急性毒性区分外の物質もそれぞれ、15および35物質あった。区分4、区分外と予測されるあるいはActive callがないGHS急性毒性区分1と2の物質では、適正な分類に必要な *in vitro* アッセイが未実施の可能性に加えて、*in vitro* アッセイでは、*in vivo* での代謝活性化による毒性発現を評価できない等の要因も考えられ、一方、区分1および2と予測されるGHS急性毒性区分外の物質では、不正確な *in vitro* CL_{int} 値の使用、肝外代謝や加水分解酵素による代謝をモデルで考慮しないことによりIVIVE換算係数を過小に算出したこと等の要因が考えられた。

一方、急性毒性物質の予測に資するデータベースの拡充という観点で、急性毒性の低い物質（GHS分類区分外相当）の構造やADMEの特徴を整理した結果、3つのタイプ（組織に分布しやすい物質、吸収されるが排泄も早い物質、代謝されやすい物質）が確認された。令和8年度は、急性毒性の高い物質についても同様の解析を行う予定である。

A. 研究目的

生活環境中の化学物質の多くについて十分な有害性情報がないためリスク評価が実施できない現状は化学物質管理における大きな問題であり、国際的な課題となっている。化学物質の人健康リスク評価を効率的に進めるためには、*in vitro* および *in silico* の評価手法の開発と行政利用への取り組みが重要である。本研究は、有害性評価手法の開発の一環として、PBKモデルを活用した *in vivo* 毒性予測を行うための基盤を整理することを目的とする。R7年度は、化学品の分類および調和に関する世界調和システム（GHS）の基準により急性毒性が区

分1と2に分類される化学物質および区分外の化学物質を対象に、急性致死に関与する作用機序を評価する *in vitro* アッセイの AC_{50} 値から *in vitro* - *in vivo* 外挿（IVIVE）アプローチにより、等価な経口用量（OED）を算出した。そしてOEDに基づいて分類された急性毒性区分を、*in vivo* 試験に基づくGHS急性毒性区分と比べることにより、IVIVEアプローチの有害性評価への適用可能性を評価した。また、急性毒性物質の予測に資するデータベースの拡充を目的として、急性毒性の低い物質（GHS分類の区分外相当）を対象に、構造やADMEの特徴を整理した。

B. 研究方法

IVIVE アプローチについて

B.1. *in vitro* アッセイデータ

日本政府のGHS分類リスト (NITE統合版GHS分類) を https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html から入手した。

本検討では、GHSの経口急性毒性が区分1 ($LD_{50} \leq 5 \text{ mg/kg}$) または区分2 ($5 < LD_{50} \leq 5 \text{ mg/kg}$) に分類される76物質および区分外 ($LD_{50} > 2000 \text{ mg/kg}$) に分類される179物質の計255物質を対象とした。米国 National Toxicology Program の Integrated Chemical Environment (ICE) データベース (<https://ice.ntp.nih.gov/>) から、表1に示す急性致死に係わる全37の機序 (ターゲットに重複あり) を対象とする *in vitro* アッセイデータを取得し、各物質について、機序ごとにActive callのアッセイのAC₅₀値の中から最小のAC₅₀値を抽出し、IVIVEに供した。

表1 急性致死に係わる機序を評価する *in vitro* アッセイとアッセイが実施された物質数

#	Mechanistic targets	Number of assayed chemicals
1	Cell Population Proliferation	18 / 45 *
2	Cell Viability Process	76 / 179
3	Cell Viability Process, Neuronal Cell Viability Process	18 / 20
4	Cell Viability Process, Regulation of Cell Cycle	26 / 60
5	Cellular Response to Oxidative Stress	33 / 93
6	Cellular Response to Oxidative Stress, Regulation of Cell Cycle, Regulation of DNA-binding Transcription Factor Activity	41 / 100
7	Cellular Response to Oxidative Stress, Regulation of DNA-binding Transcription Factor Activity	67 / 171
8	Cellular Response to Stress, Regulation of DNA-binding Transcription Factor Activity	54 / 125
9	Cholesterol Transport	40 / 117
10	Cholinesterase Activity	70 / 171
11	Cytokine-mediated Signaling Pathway	38 / 115
12	DNA Damage Response	74 / 169
13	DNA Damage Response, Histone Modification	49 / 117
14	Energy Homeostasis	54 / 130
15	Glial Cell Migration	14 / 22
16	Glutamate Receptor Activity, Glutamate Receptor Binding	0 / 5
17	Inward Rectifier Potassium Channel Activity	3 / 6
18	Neural Crest Cell Migration	5 / 6
19	Neuron Differentiation	13 / 21
20	Neuron Migration	13 / 25
21	Neuron Projection Development	19 / 25
22	Neuron Projection Development, Synapse Assembly	16 / 27
23	Neuronal Cell Viability Process	20 / 40
24	Neuronal Signal Transduction	17 / 40
25	Neurotransmitter Transport	8 / 46
26	Nicotinic Acid Receptor Activity	6 / 5
27	p53 Signaling Pathway	70 / 167
28	Regulation of Blood Coagulation	40 / 117
29	Regulation of Cell Cycle	23 / 76

30	Regulation of Inflammatory Response	2 / 8
31	Regulation of Transmission of Nerve Impulse	20 / 26
32	Voltage-gated Calcium Channel Activity	1 / 14
33	Voltage-gated Potassium Channel Activity	0 / 6
34	Voltage-gated Sodium Channel Activity	0 / 12
35	Not Annotated	75 / 178
36	Not Annotated, Regulation of Blood Coagulation	0 / 8
37	Blank cell	11 / 37

* Category 1 or 2/ Uncategorized

B.2. PBKラットモデル

Zhang et al. (2018) の研究を参考にして、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るPBKラットモデルを構築し、IVIVE換算係数の算出に使用した。モデルは、化学物質は消化管から吸収され、肝臓経由で血流により輸送され、各コンパートメントに分配され、また肝臓で代謝され、腎臓から排泄されると想定している。ラットの生理学的パラメータ (体重、コンパートメントの容積、コンパートメントへの血流量等) には既報値を用いた。また、物質に特異的なモデルパラメータである分子量、log Kow、pKaおよび *in vitro* CL_{int} は米国EPAのCompTox Chemicals Dashboard (CTCD) データベース (<https://comptox.epa.gov/dashboard/>) から取得し、log KowとpKaからlog D_{7.4}を計算し、これから組織/血液分配係数を推定した。また、f_{ub}もLobell and Sivarajahの式でlog KowとpKaから推定し、消化管からの吸収速度定数は、ChemFinder19を用いて算出したTPSAから推定した。

構築したPBKラットモデルの予測能は、Punt et al. (2022)が収集した44物質のラット単回経口投与後の *in vivo* 最大血漿濃度データ (計90試験)を用いて検証した。検証物質のモデルパラメータは上記のデータソースと推計法で整備した。これらの物質の分子量の範囲は144.214~551.62、log Kowの範囲は-0.46~6.5、TPSAの範囲は26.3~154 Å²、*in vitro* CL_{int}値の範囲は0~683 μL/min/10⁶ hepatocytesであった。

B.3. IVIVE

PBKラットモデルで、1 mg/kgで経口単回投与時のラット血漿中の溶存態最高濃度 (C_{max}, μM)を計算し、さらに次式でIVIVE換算係数を算出した。

$$IVIVE \text{ conversion factor} = \frac{1 \text{ mg/kg/day}}{C_{max} (\mu M)}$$

検討対象の各物質について機序ごとに最小のAC₅₀値を抽出し、これにIVIVE変換係数を乗じてOEDを算出した。なお、最小AC₅₀値が、細胞毒性発現濃度よりも高い場合には、AC₅₀値に代えて細胞毒

性発現濃度をOED算出に用いた。細胞毒性発現濃度には、米国EPAのCTCDデータベースから得られるTOXCASTにおける細胞毒性発現濃度の中央値を使用した。

B.4. GHS急性毒性区分

検討対象物質のGHS急性毒性区分情報は、製品評価技術基盤機構の化学物質総合情報提供システム(NITE-CHIRP) (https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop)から取得した。その際、区分決定の根拠とされたラット急性致死のLD₅₀値も併せて、取得した。

低急性毒性物質の特徴の整理

急性毒性の低い物質(GHS分類の区分外相当)のうち、分子量、log D_{7.4}、CL_{int}、C_{peak}の収集・算出が可能だった191物質に限定して、ADMEの特徴を確認した。

(倫理面の配慮)

本研究では動物を用いた実験は実施しない。

C. 研究結果

IVIVEアプローチについて

IVIVE検討用に収集した各種データ、さらには実施過程で発生した計算値は、Excelシートに物質別にまとめて、データベース化した。

C.1. *in vitro*アッセイデータ

*In vitro*アッセイのデータは255物質全て入手できたが、各物質とも37全ての機序のアッセイは実施されておらず、平均で15のmechanistic targetに対し、140のアッセイが実施されていた。

GHS急性毒性区分が1と2の76物質中の26物質には、Active callのアッセイがなかったため、OEDの導出はActive callが存在する残り50物質を対象とした。一方、GHS区分外の物質では、67物質で、Active callのアッセイがなかったため、OEDの導出は、Active callのアッセイが存在する残り112物質を対象とした。

C.2. PBKラットモデル

OED導出対象の物質について、PBKラットモデルによる計算に必要なパラメータの値を上記のデータベースと推定法で整備した結果、GHS急性毒性区分外のOED導出対象の112物質全てでパラメータ値を整備できた。一方、区分1と2の導出対象の物質中

の7物質については、一部のパラメータ値が取得できず、43物質でパラメータ値が整備できた。なお、CTCDデータベースから取得した*in vitro* CL_{int}値は測定値との標記があるが、元文献に遡ってチェックしたところ、GHS区分1と2の19物質および区分外の27物質のCL_{int}値は推定値であった。

PBKラットモデルの予測能を評価するため、44物質の経口単回投与でのラットの血漿中最大濃度を予測し、測定値と比較した結果、90試験に対して予測された最高濃度の22、52、56%はそれぞれ、ファクター2、5および10以内で測定値と一致し、平均予測誤差は5.3、絶対平均予測誤差は9.9であった。図1の予測値/測定値比の対数値のヒストグラムにおいて、濃度比の対数値が2を超える試験(ファクター100超)の多くはbisphenol Aの試験に起因した。この物質の血漿中最高濃度予測にはCTCDデータベースのCL_{int}測定値(0 μL/min/10⁶ hepatocytes)を用いたが、bisphenol Aは、第II相反応のグルクロン酸抱合を受け、短時間で体内から消失することが知られており、Punt et al. (2022) が測定した第II相反応まで含む*in vitro* CL_{int}は490 μL/min/10⁶ hepatocytes相当と報告されている。また、濃度比の対数値が-2付近の試験はochratoxin Aの試験に起因するが、この物質のCTCDデータベースのCL_{int}値はデフォルト推定値で、21.7 μL/min/10⁶ hepatocytesあったが、Punt et al. (2022) の測定値は0 μL/min/10⁶ hepatocytes相当と報告されている。したがって、物質に固有の正確なパラメータ値の使用により、予測誤差の少ない最高濃度の計算が可能と期待できる。

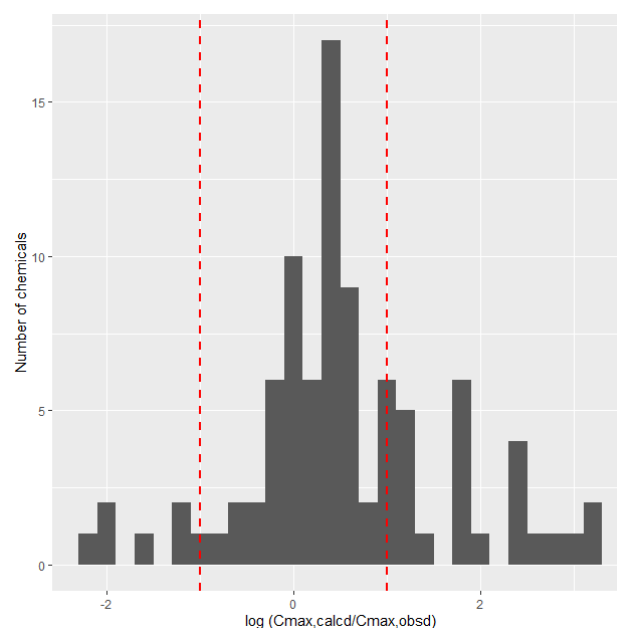


図1 予測および測定最高血漿濃度比の対数値のヒストグラム

赤の破線は対数値が-1 (濃度比 = 1/10)および1 (濃度比 = 10)を示している。

C.3. IVIVE

OEDが導出可能な物質のIVIVE換算係数は、0.1～13200の範囲の値であった。このため、図2に例示するように、3桁に亘る対象物質の最小AC₅₀値の分布から外挿されたOEDは、6桁ほどの範囲に拡大されて分布した。しかし、区分1と2の物質および区分外の物質で分布域に差異はなく、分布に偏りは見られなかった。

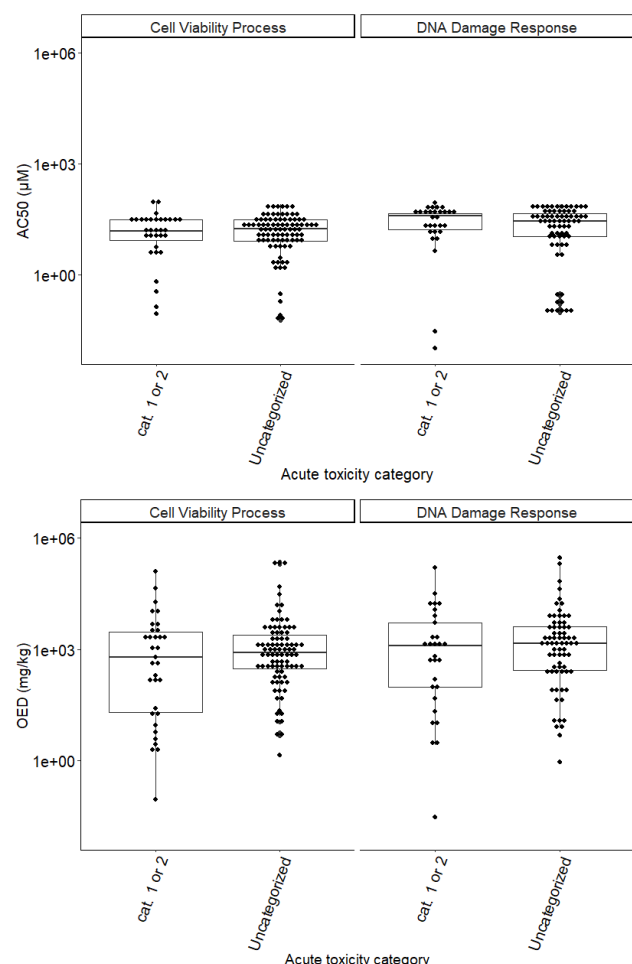


図2 mechanistic target別の各物質の最小AC₅₀値(上)とOED値(下)の分布

箱ひげ図はCell Viability Process (左)とDNA Damage Response (右)に対する区分1と2と区分外の物質別の最小AC₅₀値の分布を示す。

全対象物質において、37の機序の一部でしか*in vitro*アッセイは実施されていないが、IVIVEアプローチによりOEDが導出できたGHS急性毒性区分1と2の43物質中の12物質で、最小AC₅₀値から外挿したOED値に基づく急性毒性区分が、GHSの区分と一致し、GHS区分2の8物質に対しては、OEDに基づいて区分1とリスク評価上の安全側に分類された。一方でOEDに基づいて区分4(12物質)、区分外(4物質)に

分類された物質も存在した。さらに、GHSの毒性区分外の112物質中の21物質で、最小AC₅₀値から外挿したOED値に基づく急性毒性区分が、GHSの区分と一致し、32物質はOEDに基づき区分4と分類されたが、35物質は区分1または2に分類された。

使用したPBKラットモデルの絶対平均予測誤差が8と算出されることから、OEDに基づき区分1または2および区分4または区分外に分類された、IVIVE実施物質の約半数の物質に対してほぼ妥当に分類できたと判断された。しかし、GHS区分1と2の16物質がOEDを基に区分4または区分外に分類され、逆にGHS区分外の35物質がOEDを基に区分1または2に分類されたことから、急性致死関連の作用機序を対象とする*in vitro*アッセイの最小のAC₅₀値から外挿したOEDに基づいて、急性毒性を適切に予測することは、現時点では難しいと判断された。

低急性毒性物質の特徴の整理

急性毒性の低かった物質のうち、パラメータの収集・算出が可能だった191物質に限定して、ADMEの特徴を確認したところ、いくつかの傾向が確認された。なお、参考までに191物質全体の平均は以下の通りであった。

分子量：254
logD_{7.4}：2.5
C_{peak}：0.853 (μM) (logD_{7.4}ベース)
CL_{int}：34 (μL/min/10⁶ hepatocytes)

・組織に分布しやすい物質

logD_{7.4}が非常に高いため、組織/血液(組織/血漿)分配係数が大きく組織に分布しやすいことからC_{peak}が低いと考えられる物質で、多環芳香族を持つ農薬や、芳香族に疎水性置換基を持つ可塑剤系の物質が例として確認された。

(表中単位省略)

化学物質	MW	logD _{7.4}	C _{peak}
Bifenthrin	423	7.14	0.001002
Tefluthrin	419	6.50	0.000645
α-Cypermethrin	416	6.60	0.000404
Etofenprox	376	7.05	0.000270
Pendimethalin	281	5.20	0.003049
Diflufenican	394	4.90	0.005375
Di-n-octyl phthalate (DNOP)	391	8.10	0.006583
DEHP (Bis(2-ethylhexyl) phthalate)	391	7.53	0.000359

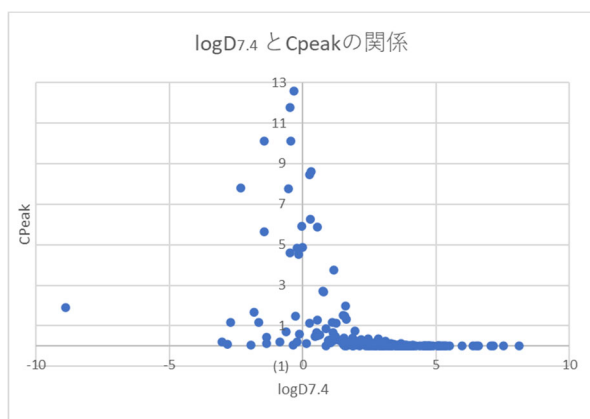


図3 logD_{7.4} と C_{peak} (μM) の関係

図3に急性毒性の低い191物質を対象としたlogD_{7.4}とC_{peak}の関係をプロットしたが、logD_{7.4}が高いとC_{peak}の推定値が低いという関係が確認された。

・吸収されるが排泄も早い物質

分子量及びlogD_{7.4}が比較的低いことから、吸収され、C_{peak}が高くなるが、一方で速やかに排泄され、体内に蓄積しにくいと考えられる物質。例として、水酸基、アミド構造など極性を持つ官能基を持つ構造があった（以下の例はCL_{int}が0の物質）。

物質名称	MW	logD _{7.4}	C _{peak}
4-Aminopyridine	94	-1.45	10.1
Acetone thiosemicarbazide	131	0.33	8.6
Diisopropanolamine	133	-2.31	7.8
2-Ethoxyethanol	90	-0.32	12.6
2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	134	-0.54	7.8
2-(2-Butoxyethoxy)ethanol	162	0.56	5.9
Ethyl acetoacetate	130	0.25	8.4
Hexamethylphosphoramide	179	0.28	6.2
N,N'-Dimethylurea	88	-0.49	11.8

・代謝されやすい物質

分子量が低めでlogD_{7.4}は中程度なため吸収されるが、代謝されやすいエステル結合を含み、CL_{int}が比較的高い（代謝されやすい）構造。

物質名称	MW	logD _{7.4}	CL _{int}	C _{peak}
------	----	---------------------	-------------------	-------------------

Methyl paraben	152	1.96	86.2	0.004037
Propyl paraben	180	3.04	246	0.003734
Geranyl acetate	196	4.04	823	0.000552

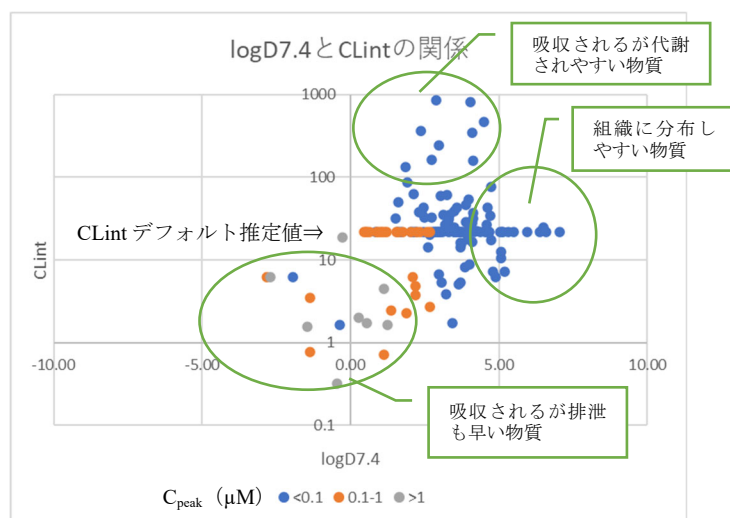


図4 logD_{7.4} と CL_{int} (μL/min/10⁶ hepatocytes) の関係

図4にlogD_{7.4}とCL_{int}の関係を散布図に示した。C_{peak} (μM)は、0.1未満、0.1-1、1超で色分けした。また、上記3つのタイプについて、おおよその分布を示した。

D. 考察

IVIVE アプローチについて

全対象物質において、一部の機序に対する*in vitro*アッセイしか実施されていないことから、OEDに基づいて毒性区分4および区分外に分類された物質およびActive callがないGHS毒性区分1と2の物質では、適正な分類を行うのに不可欠な*in vitro*アッセイが実施されていない可能性がある。また、*in vivo*での代謝活性化による毒性発現は、*in vitro*アッセイでは適正に評価が困難なことも、OEDに基づく誤分類の一因となり得ると考えられる。

OEDに基づいて毒性区分1または2に分類されたGHS毒性区分外の物質に対しても様々な要因が考えられる。例えば、bisphenol Aやdiisopropanolamineについては、*in vivo*での速い代謝が報告されているが、本検討に用いたCTCDデータベースから取得のCL_{int}は0 μL/min/10⁶ hepatocytesであったため、C.2節に記載したように最高濃度を過大に、そしてIVIVE換算係数を過小に算出する要因となっている。さら

に、chlorothalonilやbutanoic acidでは、肝外（消化管内）での代謝が、butyl glycidyl etherでは、加水分解酵素による代謝が消失に大きな寄与をすると報告されているが、汎用モデルであるPBKラットモデルは、これらの代謝プロセスを考慮しないため、IVIVE換算係数を過小に算出していると考えられる。しかしながら、これらの代謝プロセスに対するモデルパラメータ値を*in vitro*測定あるいは*in silico*推定で整備できる状況にはないため、これらのプロセスを汎用のPBKモデルに組み込むことは、現時点では不可能である。

低急性毒性物質の特徴の整理

急性毒性の低い（GHS分類区分外相当）の191物質の特徴を確認したところ、組織に分布しやすい（ $\log D_{7.4}$ の高い）物質については、農薬や可塑剤系の物質が例として確認されたが、これらの物質は、急性毒性は低いものの、反復投与では哺乳類における毒性影響が確認されている。一般的に言われている事ではあるが、単回投与による急性毒性が低くとも $\log D_{7.4}$ （汎用的な指標としては $\log K_{ow}$ ）の高い物質については、蓄積性による長期毒性について注意が必要である事が再確認された。

図3に急性毒性の低い191物質を対象とした $\log D_{7.4}$ と C_{peak} の関係を散布図にプロットしたが、 $\log D_{7.4}$ が高いと C_{peak} の推定値が低いという関係が確認された。このことは、経口医薬品の吸収についての経験則であるリピンスキーの「Rule of Five」の「 $\log P$ が5以下の薬が吸収がよい」とする考えと矛盾しない。一方、 $\log D_{7.4}$ が低すぎる物質についても吸収されにくいと考えたが、今回検討した191物質については、 C_{peak} との関連性は確認できなかった。

図4に $\log D_{7.4}$ と CL_{int} の関係を散布図に示し、タイプ別に、おおよその分布を示した。この二軸は、 $\log D_{7.4}$ が吸収・分布を、 CL_{int} が代謝の性質を反映しているが、実際には、例えば分子量や吸収速度定数導出に用いたTPSAも解析に必要となり得る吸収に関わるファクターである。図中に示した通り、多くの物質では、 CL_{int} はデフォルト推定値（ $21.7 \mu\text{L}/\text{min}/10^6 \text{hepatocytes}$ ）が使われており、物質毎により精緻化することが可能であるように思われた。IVIVEにおける考察でも述べたが、現状では、PBKモデルによるADME推定には、ある種の限界があるものと考えられた。

更に、今回は急性毒性が低い物質の特徴として、

3つのタイプを確認することが出来たが、そもそも吸収され速やかに排泄・代謝されなくとも毒性が低い物質も存在すると思われ、アラート構造の有無のような観点も考慮出来ると良いと考えられた。

本研究で収集したGHS分類区分外相当物質の母数は、900以上であったが、多くの物質でPBKモデル構築に必要なパラメータが入手できず、実際に検討出来た物質は、200弱になってしまった。急性毒性予測に資する情報の整理という観点では、データベースの充実化が必要であり、物質数をいかに増やせるかという点が課題であると考えられた。また、今回は急性毒性の低い物質に限定して解析を行ったが、毒性が低い物質の特徴と結論付けるためには、毒性が強い物質についても同様に確認する必要があると考えられた。例えば、代謝が早い物質と一言で言っても、代謝が解毒化につながるのか、代謝により活性代謝物が出来るのかによって、その解釈も異なる。令和8年度に、毒性が強い物質の特徴を整理してから、令和7年度の成果を改めて考察し直す必要があると考えられた。

E. 結論

GHS急性毒性が区分1と2に分類される物質および区分外に分類される物質を対象に、*in vitro*アッセイの AC_{50} 値からOEDを外挿し、さらにOEDに基づいて分類された急性毒性区分を、*in vivo*試験に基づくGHS急性毒性区分と比べることにより、IVIVEアプローチの適用可能性を評価したその結果、*in vitro*アッセイ系では、*in vivo*で代謝活性化される物質の有害性を適切に捉えきれない可能性があること、より信頼できる*in vitro* CL_{int} 値が必要な物質が存在すること、PBKラットモデル等の汎用モデルでは考慮されない体内消失プロセスがOED導出に大きく関与する物質が存在することが明らかになった。

今年度の検討で*in vitro*アッセイデータから外挿されたOEDに基づいて分類された毒性区分と*in vivo*試験に基づくGHS毒性区分が一致しなかった物質について、毒性発現機序や体内動態等の既存情報を収集、整理し、不正確なIVIVE結果を導く要因を明確にすることが、動物試験に代替してIVIVEアプローチを有害性評価、リスク評価の中で今後活用していく上で必要と考えられる。一方、急性毒性物質の予測に資するデータベースの拡充という観点で、急性毒性の低い物質（GHS分類区分外相当）の構造やADMEの特徴を整理した結果、3つのタイプ（組織に分布しやすい物質、吸収されるが排泄も早い物質、代謝されやすい物質）が確認された。令和8年

度は、急性毒性の高い物質についても同様の解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Murata Y, Akagi J, Doi Y, Iso T, Umano T, Masumura K, Matsumoto M, Toyoda T, Ogawa K: Evaluation of 13-week repeated-dose oral toxicity of zirconium(IV) butoxide in Crl:CD(SD) rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2026;164:105968.

Matsumoto M, Natsume M, Iso T, Umano T, Murata Y, Masumura K, Horibata K, Sugiyama KI: Increased mutagenicity in the liver of MutaMouse females following oral treatment with commercial-grade toluene diisocyanate. *Genes Environ.* 2025;47:12.

Iso T, Umano T, Sugiyama KI, Masumura K, Matsumoto M: Verification of health-based guidance values for carbendazim. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2025;162:105839.

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. doi: 10.2131/jts.50.57

Yoshida K, Umano T, Yamada T, Matsumoto M. A preliminary evaluation of the applicability of the in vitro to in vivo extrapolation approach to quantitative risk assessment. *The Journal of Toxicological Sciences* 2026;51(1):7-18.

Hirose, N., T. Umano, M. Takano, T. Iso, M. Wakayama, K. Masumura, K. Inoue and M. Matsumoto (2026). "Determining repeated dose toxicity and reproductive/developmental toxicity of cis-3-hexenyl salicylate and comparing salicylate-induced toxicity. *Fundamental Toxicological Sciences* 13(2): 59-75.

Wakayama M, Umano T, Iso T, Hirose N, Murata Y, Matsumoto M. Summary information of the human health hazard assessment of existing chemical substances (XI) . *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 143, 34-40 (2025)

松本真理子, 重田善之, 広瀬望, 村田康允, 磯貴子, 馬野高昭. 毒劇物指定のための有害性情報の収集・評価. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 143, 41-48 (2025)

2. 学会発表

広瀬 望, 馬野 高昭, 村田 康允, 磯 貴子, 若山 美智子, 松本 真理子 有機シアン化合物に対する毒劇物包括指定の見直しに向けた調査 (第 52 回日本毒性学会学術年会) (2025. 7. 4)

磯 貴子, 馬野 高昭, 村田 康允, 広瀬 望, 若山 美智子, 杉山 圭一, 増村 健一, 松本 真理子 カルベンダジムの小核形成の用量反応評価からの指標値の導出 (第 52 回日本毒性学会学術年会) (2025. 7. 4)

水田保子, 赤木純一, 畝山瑞穂, 赤根弘敏, 六鹿元雄, 磯貴子, 松本真理子, 小川久美子, 豊田武士 ラットを用いた 4-(ベンジルオキシ)フェノールの 13 週間反復経口投与毒性試験 (日本食品化学学会第 31 回総会・学術大会) (2025.6.5)

松本 真理子, 磯 貴子, 馬野 高昭, 大道 友香, 広瀬 望, 若山 美智子, 増村 健一, 堀端 克良, 杉山 圭一. グリシジルメタクリレート経口投与による雄 MutaMouse における in vivo 変異原性の検討 (第 54 回環境変異原ゲノム学会 静岡) (2025.11.23)

Akihiko Hirose, Asako Fukushima, Tae Hayashi, Takaaki Umano, Takehiko I. Hayashi, Mariko Matsumoto Comparison of the impact of Bayesian priors on BMDL calculations for continuous data dependent on toxicity endpoints EUROTOX 2025 (2025.9.16)

小池遥己、小高和大、渋谷優空、関根 航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚 ゆ加里 有機フッ素化合物 (PFAS) の遺伝毒性評価 第 32 回日本がん予防学会総会 (2025.9.13)

M. Matsumoto, K. Yoshida, T. Umano, T. Iso, Y. Omichi, N. Hirose, M. Wakayama, T. Yamada, and K. Masumura. Exploring the potential of in vitro to in vivo extrapolation for uterotrophic effects in quantitative human health risk assessment. *SOT2025* (2026.3.23)

大道 友香、若山 美智子、磯 貴子、馬野 高昭、広瀬 望、松本 真理子 安全性評価スキームを用いた水道用資機材原料であるプロピレングリコールモノメチルエーテルの毒性評価値の導出（日本薬学会第 146 年会・大阪）（2026.3.27）

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得