

Appendix A
Proposed Positive and Negative Control
Compounds for Use in Performance Evaluations of DNT IVB Assays

Appendix A.1B
Lists of Positive and Proposed Negative Control Compounds for Use in Performance Evaluations of DNT IVB Assays
with References and Rationale

Appendix A.1B : 提案された陽性および陰性の化学物質を抜粋するのに用いた参考文献を示す。

•Based on animal (x) and/or human (h) data

•分類について: 医薬、農薬、化学物質、その他(麻薬、X線照射)

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
1	Acrylamide	紙力増強剤 化粧品原料	化	Positive				x			x	x	x
2	Allethrin	農薬(殺虫剤) ピレスロイド系	農	Positive				x				x	
3	Aluminum	金属 電線 ダイカスト原料	化	Positive				xh					
4	6-aminonicotinamide	ナイアシンの拮抗体 用途は不記載	化	Positive				x			x	x	
5	Amphetamine	医薬(間接型アドレナリン受容体刺激薬)	医	Positive				x			x		
6	Arsenic	農薬(殺虫剤) 有機ヒ素系	農	Positive			h	xh	x		x	x	
7	Aspartame	食品添加物(甘味料)	化	Positive				x					
8	Azacytidine	医薬中間体 抗ガン剤	医	Positive		x		x					
9	Benomyl	農薬(殺虫剤) ベンゾイミダゾール系	農	Positive				x					
10	Benzene	溶剤 合成樹脂	化	Positive				x					
11	Bisphenol A	ポリカーボネート樹脂 インキ樹脂 塗料・接着剤用	化	Positive				x			x	x	
12	Bis(tri-n-butyltin)oxide	海洋防腐剤	化	Positive				x			x	x	
13	Bromodeoxyuridine	細胞増殖の研究 放射線増感剤	化	Positive				x					
14	Butylated hydroxyanisole	食品添加物 プラスチック添加用酸化防止剤	化	Positive				x					
15	Cadmium	顔料 電池 合金	化	Positive		x		x h	x		x	x	x
16	Caffeine	食品添加物	化	Positive				x			x	x	
17	Carbamazepine	医薬(向精神作用性てんかん、躁状態治療薬)	医	Positive				x h			x	x	
18	Carbon monoxide	鉄鋼製造還元用ガス	化	Positive				x					

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
19	Chlordecone	農薬(殺虫剤) 有機塩素系	農	Positive		x		x					
20	Chlordiaze poxide	医薬 (マイナートランキライザー)	医	Positive				x h			x	x	
21	Chlorine dioxide	紙パイプの漂白 プール水の消毒	化	Positive				x					
22	Chlorpromazine	動物薬(鎮静剤)	医	Positive				x	x		x	x	x
23	Chlorpyrifos	農薬(殺虫剤) 有機リン系	農	Positive			h	x h	x		x	x	x
24	Cocaine	覚せい剤	その他	Positive	x h			x	x h		x	x	
25	Colcemid	分裂阻害剤	化	Positive				x					
26	Colchicine	医薬(抗痛風剤)	医	Positive				x			x	x	
27	Cyclophosphamide	医薬(抗悪性腫瘍剤)	医	Positive				x			x	x	
28	Cypermethrin	農薬(殺虫剤) ピレスロイド系	農	Positive				x				x	
29	Cytosine arabinoside	医薬(白血病治療薬)	医	Positive				x			x	x	
30	DDT, p,p'	農薬(殺虫剤) 有機塩素系	農	Positive		x	h						
31	Deltamethrin	殺虫剤 ピレスロイド系	農	Positive				x			x	x	x
32	Dexamethasone	医薬(抗炎症薬)	医	Positive				x h	x		x	x	x
33	Diazepam	医薬(マイナートライザー)	医	Positive				x			x	x	
34	Diazinon	農薬(殺虫剤) 有機リン系	農	Positive				x					
35	Dieldrin	農薬(殺虫剤) 有機塩素系	農	Positive				x			x	x	
36	Di-(2-ethylhexyl) phthalate	可塑剤	化	Positive				x				x	
37	Diethylstilbestrol	医薬(前立腺癌治療剤)原料	医	Positive				x			x	x	
38	Dioxin	製造工程中に意図せずでる	化	Positive				x					
39	Diphenhydantoin	医薬(抗てんかん薬)	医	Positive	x h			x h	x		x	x	x
40	Domoic acid	天然由来のアミノ酸(神経毒)	化	Positive				x	x			x	x
41	Epidermal Growth Factor	細胞の成長と増殖の調製	化	Positive				x					
42	Ethanol	飲料 有機溶剤 洗浄剤 燃料	化	Positive	x h	x h	h	x h	x h				
43	Ethylene thiourea	有機ゴム薬品(加硫促進剤)	化	Positive				x					

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
44	Fluoride	歯磨剤 フッ素樹脂	化	Positive			h	x h			x		
45	5-Fluorouracil	医薬(抗悪性代謝拮抗剤)	医	Positive				x			x	x	
46	Fluoxetine	医薬(抗うつ剤)	医	Positive				x			x	x	
47	Haloperidol	医薬(抗精神薬)	医	Positive				x	x		x	x	x
48	Halothane	吸入麻酔薬	医	Positive				x					
49	Heptachlor	農薬(殺虫剤) 有機塩素系	農	Positive				x			x	x	
50	Heroin	麻薬 麻薬性鎮痛薬	その他	Positive	x h			x	x h				
51	Hexachloro benzene	有機合成試薬 農薬(殺菌剤)海外で過去	化	Positive				x					
52	Hexachlorophene	殺菌剤(石鹼、化粧品)	化	Positive				x h	x h		x	x	x
53	Hydroxyurea	医薬(抗悪性腫瘍剤)	医	Positive				x			x	x	
54	Iminodipropionitrile, 3,3-	有機合成原料(繊維染色剤原料)	化	Positive				x	(negative)			x	
55	Ketamine	解離性麻酔薬	医	Positive				x	x		x	x	x
56	Lead	鉛管 鉛板 蓄電池	化	Positive	x h	x	h	x h	x h		x	x	x
57	Lidocaine	医薬(局所麻酔・不整脈治療剤)	医	Positive				x					
58	Lindane	殺虫剤(販売禁止農薬) 有機塩素系	農	Positive					x			x	
59	Lysergic acid diethylamide	幻覚剤	その他	Positive				x					
60	Maneb	農薬(殺菌剤) ジチオカーバメート系	農	Positive				x	x		x	x	x
61	Manganese	ステンレス 乾電池用原料	化	Positive			h	x h	x		x	x	x
62	MDMA	幻覚剤	その他	Positive					x				
63	Methadone	医薬品(鎮痛剤)	医	Positive	x h								
64	Methanol	ホルマリンなどの原料 塗料・電子工業用の溶剤	化	Positive		x		x	x				
65	Methimazole	医薬(抗甲状腺剤)	医	Positive				x				x	
66	Methotrexate	医薬(葉酸代謝拮抗剤・抗リウマチ剤)	医	Positive				x			x	x	

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
67	Methylazoxymethanol	メチル化剤	化	Positive				x	x				x
68	Methylmercury	乾電池 水銀塩類原料 計量器	化	Positive	x h	x h	h	x h	x h		x	x	x
69	Methyl parathion	農薬(使用禁止) 有機リン系	農	Positive				x					
70	Monosodium glutamate	食品添加物(調味料)	化	Positive				x					
71	MPTP	合成ヘロインに含有	その他	Positive				x	x				
72	Naloxone	医薬(オピオイド拮抗薬)	医	Positive				x			x	x	
73	Naltrexone	医薬(アルコール依存症の 治療薬)	医	Positive				x					
74	Nicotine	医薬 殺虫剤(失効農薬)	医	Positive				x	x		x	x	x
75	Ozone	殺菌 消毒剤 食品添加物	化	Positive				x					
76	Paraquat	殺虫殺菌剤 ピリジニウム系	農	Positive				x	x		x	x	x
77	Parathion	殺虫剤 有機リン系	農	Positive				x				x	
78	Penicillamine	医薬(抗リウマチ薬)	医	Positive				x					
79	Perchlorate	酸化剤(火薬などに使用)	化	Positive			h	x					
80	Perfluoroalkyls (PFOA, PFOS)	半導体用反射防止 金属メッキ処理剤 泡消火剤	化	Positive					x				x
81	Permethrin	農薬(殺虫剤) 合成ピレスロイド系	農	Positive				x			x	x	
82	Phenobarbital	医薬	医	Positive				x h			x	x	
83	Phenylacetate	香料	化	Positive				x					
84	Polybrominated diphenyls	塗料 難燃剤	化				h	x h	x		x	x	x
85	Polychlorinated biphenyls	絶縁油 熱媒体 潤滑油	化	Positive	x h	x h	h	x h	x h				
86	Propranolol	医薬	医	Positive				x					
87	Propylthio uracil	医薬	医	Positive				x			x	x	
88	Retinoic acid	医薬(ビタミンA)	医	Positive				x h	x		x	x	x
89	Tebuconazole	農薬(殺菌剤) トリアゾール系 木材防腐剤 水系および溶剤系塗料	農	Positive				x			x	x	x

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
90	Tellurium	テルル化銅触媒原料 ガラス着色剤	化	Positive				x					
91	Terbutaline	医薬(気管支拡張剤)	医	Positive				x h	x		x	x	x
92	Tetrachloroethylene	代替フロン原料 ドライクリーニング溶剤	化	Positive			h						
93	Tetrahydrocannabinol	向精神薬	医	Positive				x h					
94	Thalidomide	医薬(抗腫瘍、免疫調節作用)	医	Positive				x			x	x	
95	Toluene	溶媒	化	Positive			h	x	x				
96	Triamcinolone	医薬(副腎皮質ホルモン)	医	Positive				x					
97	Tri-n-butyltin	船底防汚塗料	化	Positive				x					x
98	Trichlorfon	農薬(殺虫剤) 有機リン系	農	Positive				x					x
99	Trichloroethylene	金属洗浄剤 溶剤(生ゴム、塗料、油脂)	化	Positive				x					
100	Triethyl lead	アンチノック剤	化	Positive				x					
101	Triethyltin	塩化物/水酸化物交換の阻害剤	化	Positive				x	x		x	x	x
102	Trimethyltin	船底の防汚剤	化	Positive				x			x	x	
103	Valproic acid	医薬(抗てんかん薬)	医	Positive				x h	x		x	x	x
104	X Irradiation	画像検査 荷物の非破壊検査	その他?	Positive	x h								
				o									
				o									
				o									
1	Acetaminophen	医薬(解熱鎮痛剤)	医	Negative							x	x	x
2	Acetylsalicylic acid	医薬(鎮痛剤、解熱剤、抗リウマチ剤)	医	Negative								x	x
3	Amicillin	医薬(抗生物質)	医	Negative									
4	Amitriptyline	医薬(抗うつ剤)	医	Negative									
5	Amoxicillin	医薬(抗生物質)	医	Negative							x	x	x
6	Anthracene	殺虫剤 アセン系 ガソリンの安定剤	農	Negative									

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
7	Ascorbic acid	食品添加物(酸化防止剤)	化	Negative						x		x	
8	Atropine	医薬原料	医	Negative									
9	Bismuth	フェライト用添加剤 活金用添加剤 医薬・触媒原料	化	Negative									
10	Buspiron	医薬(抗不安薬)	医	Negative									x
11	Captopril	医薬(ACE阻害剤)	医	Negative							x		x
12	Chloramben	農薬(除草剤) 芳香族カルボン酸系	農	Negative							x		
13	Chlorpheniramine	医薬(抗ヒスタミン薬)	医	Negative									x
14	Cotinine	タバコ成分	化	Negative							x		
15	Dabigatran	医薬(抗凝固薬)	医	Negative									
16	Deferoxamine mesylate	医薬(鉄中毒の治療薬)	医	Negative									
17	Deprenyl	医薬(Parkinson病治療薬)	医	Negative									
18	Diethylene glycol	プラスチック・印刷インキ溶剤 セロファン柔軟剤 化粧品補助剤	化	Negative							x		x
19	Dimethylformamide	ウレタン系合成皮革 有機合成溶剤	化	Negative									
20	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	溶媒	化	Negative									
21	Dinitrofur	殺虫剤 ネオニコチノイド系	農	Negative						x			
22	diphenhydramine	医薬(抗ヒスタミン剤)	医	Negative									
23	Doxylamine succinate	医薬(抗ヒスタミン剤)	医	Negative									x
24	Erythromycin	医薬(抗生物質) 動物薬	医	Negative								x	
25	Famotidine	医薬(制酸剤)	医	Negative									x
26	Fipronil	農薬(殺虫剤) フェニルピラゾール系	農	Negative									
27	Fluconazole	医薬(抗真菌薬)	医	Negative							x		
28	Folic acid	食品添加物(強化剤) 医薬	医	Negative								x	
29	Furosemide	医薬(ループ利尿剤)	医	Negative									

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
30	Galactosamine hydrochloride	アミノ糖	化	Negative									
32	Glucosamine	食品添加物 医薬部外品原料	化	Negative									
33	Glycerol	化粧品 タニコ保湿剤 食品添加物	化	Negative					x		x	x	
34	Glyphosate	除草剤 アミノ酸系	農	Negative							x	x	
35	Ibuprofen	医薬(解熱消炎鎮痛剤)	医	Negative					x				x
36	Isoniazid	医薬(結核治療剤)	医	Negative						x			
37	Lctose	甘味料	化	Negative									
38	Levetiracetam	医薬(抗てんかん薬)	医	Negative									
39	Loperamide	医薬(止瀉薬)	医	Negative							x		
40	Mannitol, D-	錠剤などの賦型剤 甘味料 PVC用滑剤	化	Negative					x		x	x	
41	Metformin	医薬(糖尿病治療薬)	医	Negative									x
42	Metoclopramide	医薬(消化器機能異常治療剤) 動物薬(整胃腸剤)	医	Negative									
43	Metoprolol	医薬(アドレナリン作動性効果遮断薬)	医	Negative									x
44	Mifepristone	医薬(妊娠中絶剤)	医	Negative									
45	Naloxon (Naloxone?)	Naloxoneなら... 医薬(オピオイド拮抗薬)	医	Negative									
46	Omeprazole	医薬(胃潰瘍治療薬)	医	Negative					x				
47	Penicillin VK	医薬(抗生物質)	医	Negative									x
48	Phenol	消毒剤 合成樹脂及び可塑剤 合成香料	化	Negative							x		
49	Pomalidomide	医薬(血管新生阻害作用) 農薬・化粧品原料	医	Negative									
50	Propylene glycol	合成樹脂原料 食品品質保持剤 化粧品・医薬配合原料	化	Negative								x	
51	Propylthio urcil	医薬品(血管新生阻害作用)	医	Negative									
52													
53	RU38486	医薬品(妊娠中絶薬)	医	Negative									

	Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
54	Saccharin	食品添加物(甘味料)	化	Negative						x	x	x	x
55	Selegiline hydrochloride	医薬(パーキンソン病治療薬)	医	Negative						x			
56	Seroquel	医薬(統合失調症の治療薬)	医	Negative									
57	Sodium benzoate	食品添加物 医薬・医薬部外品原料 重合促進剤	化	Negative							x	x	x
58	Sorbitol, D (glucitol, D)	甘味料	化	Negative							x	x	x
59	Statins	医薬(脂質制御薬)	医	Negative									
60	Sulfisoxazole	医薬(サルファ剤)	医	Negative									
61	Sumatriptan	医薬(片頭痛の治療薬)	医	Negative									
62	Testosterone	医薬(男性ホルモン)	医	Negative									
63	Tetracycline	医薬(眼科用剤) 動物薬	医	Negative								x	
64	Tiotropium	医薬(抗コリン作用薬)	医	Negative									
65	Trolox	抗酸化物質	化	Negative									
66	Ursodeoxy cholic acid	医薬(肝・胆・消化機能改善剤)	医	Negative									
67	Verapamil	医薬(抗不整脈薬)	医	Negative									
68	Warfarin	医薬(抗凝固剤) 殺鼠剤	医	Negative									x
69	zVAD-fmk	カスパーゼ阻害剤	化	Negative									
	Notes:												

* Based on animal (x) and/or human (h) data

** Listed as "favorable" (see Martin et al., 2021 for definition)

*** Unknowns are listed as the undefined term "ML Prioritization" in Masjusthusmann et al (2021)

References

Aschner, M., Ceccatelli, S., Daneshian, M., Fritsche, E., Hasiwa, N., Hartung, T., Hogberg, H.T., Leist, M., Li, A., Mundy, W.R. and Padilla, S., 2017. Reference compounds for alternative test methods to indicate developmental neurotoxicity (DNT) potential of chemicals: example lists and criteria for their

Compound	使用用途	分類	Positive or Negative	Rees et al (1990)	EPA Neurotox RA Guideline (1998)	Grandjean papers (2006, 2014)	Mundy et al List 1 (2015)	Aschner et al (2017)	Martin Negatives (2022)**	Harrill et al (2018)	Frank et al. (2017) & Shafer et al (2019)	Masjusthusman et al (2020)***
----------	------	----	----------------------	-------------------	----------------------------------	-------------------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------	---	-------------------------------

Frank CL, Brown JP, Wallace K, Mundy WR, Shafer TJ. 2017. From the cover: Developmental neurotoxicants disrupt activity in cortical networks on microelectrode arrays: Results of screening 86 compounds during neural network formation. *Toxicol Sci.* 160(1):121-135.

Grandjean P, Landrigan PJ. 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet.* 368(9553):2167-2178. Grandjean P, Landrigan PJ. 2014. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 13(3):330-338.

Harrill JA, Freudenrich T, Wallace K, Ball K, Shafer TJ, Mundy WR. 2018. Testing for developmental neurotoxicity using a battery of in vitro assays for key cellular events in neurodevelopment. *Toxicol Appl Pharmacol.* 354:24-39.

Martin MM, Baker NC, Boyes WK, Carstens KE, Culbreth ME, Gilbert ME, Harrill JA, Nyffeler J, Padilla S, Paul Friedman K et al. 2021. An expert-driven literature review of negative reference chemicals for developmental neurotoxicity dnt assay evaluation. Abstract. Society of toxicology, 2021

Masjosthusmann S, Blum J, Bartmann K, Dolde X, Holzer AK, Stürzl LC, Keßel EH, Förster N, Dönmez A, Klose J. 2020. Establishment of an a priori protocol for the implementation and interpretation of an in-vitro testing battery for the assessment of developmental neurotoxicity. *EFSA Supporting Publications.* 17(10):1938

Mundy WR, Padilla S, Breier JM, Crofton KM, Gilbert ME, Herr DW, Jensen KF, Radio NM, Raffaele KC, Schumacher K et al. 2015. Expanding the test set: Chemicals with potential to disrupt mammalian brain development. *Neurotoxicology and teratology.* 52(Pt A):25-35.

Rees, D. C., Francis, E. Z., & Kimmel, C. A. (1990). Qualitative and quantitative comparability of human and animal developmental neurotoxicants: a workshop summary. *Neurotoxicology*, 11(2), 257-269.

Shafer TJ, Brown JP, Lynch B, Davila-Montero S, Wallace K, Friedman KP. 2019. Evaluation of chemical effects on network formation in cortical