

が行われており、信頼性の高い毒性値が入手できる。魚類急性毒性についてはメダカに対する3異性体の96h LC50の値が7.3-8.8mg/Lと極めて近い値となっている。オオミジンコに対してはオルト異性体の48hEC50値が他の異性体に比べて数倍高い。これらの毒性値は同じ試験機関で同一時期に実施された試験から得られた値であるということを考慮すると異性体の違いより感受性に違いがあるとも考えられる。慢性毒性値についても急性毒性値と同じ傾向を示しており異性体間で10倍の開きがあった。藻類への毒性についても、72hErC50値が3.8-28 mg/Lと明らかな毒性の違いを伺わせる。このようにクロロアニリンの3異性体への魚類、ミジンコ及び藻類への毒性は、それぞれ異なる傾向を示した。

3異性体間に毒性に違いがあるかどうかを確認するために、毒性値そのものには信頼性が低いまたは確認ができない情報を含め、3異性体を比較した報告を検索した。魚類ではZok et al (1991)がゼブラフィッシュ (*Danio rerio*)を用いて異性体間の毒性比較を行った。その結果、オルト異性体が最も毒性が高く、パラ異性体との間に約7倍の違いがあった。グッピーにおいても毒性の強さの順序は同様であった (Maas-Diepeveen and Van Leeuwen, 1986)が、その違いは4倍程度であった。甲殻類ではKuhn et al (1989)がオオミジンコ (*Daphnia magna*)に対する毒性値を報告している。結果は表2-7に示した毒性値に極めて近く、パラ及びメタ異性体の毒性が高かった。藻類では、クロレラ (*Chlorella pyrenoidosa*, Maas-Diepeveen and Van Leeuwen, 1986)、イカダモ (*Scenedesmus subspicatus*, Kuhn et al, 1989)及びテトラヒメナ (*Tetrahymena pyriformis* Yoshioka et al, 1985)の3種類の生物種の毒性比較データが得られた。種による感受性差は異なるものの、その傾向は表2-7に示すムレミカツキモ (*Pseudokirchneriella subcapitata*)と同様で、毒性はオルト異性体、メタ異性体、そしてパラ異性体の順に高いことを示している。

このように、3異性体の水生生物への毒性は魚類、ミジンコ、藻類でそれぞれ異なる感受性パターンの違いはあるものの、魚類ではメダカをのぞき同じ生物群では同じパターンの毒性を有することが確認された。このことから、3異性体の水生生物への毒性はその構造的類似性にかかわらず類似しているとは言えず、したがってカテゴリーアプローチによって評価するためには、物性パラメータで推定される一定の法則性が見いだされることがない限り不可能であると考えられる。なお、定量的構想活性相関手法で利用されるオクタノール水分配係数は3種でほぼ同じ数値であることから推定パラメータとしては利用できない。

## ヒト健康影響

急性経口毒性に関しては、全ての異性体について報告がある。オルト体がやや低い毒性値を示しているが、急性症状としてはほぼ同様な毒性が見られている。吸入急性毒性についても全ての異性体について報告があり、急性毒性の強さとしてはオルト<パラ<メタ異性体の順であった。経皮急性毒性についても、同様に、全ての異性体の報告があり、急性毒性値としては劇物指定範囲の200~1,000 mg/kgに相当し、毒性の強さについては吸入急性毒性と同様にメタが一番強く、パラ、オルトの順であった。皮膚刺激性については、オルト及びパラ異性体には刺激性は無いが、メタ異性体は刺激性を示すとの報告がある。眼刺激性については全ての異性体で認められている。皮膚感作性についてはパラ異性体については陽性の報告がある一方で、オルト異性体には陰性の報告があった。反復投与毒性に関しては、全ての異性体についてマウス及びラットを用いた13週間強制経口投与試験が報告されている。いずれの異性体についても、主要な毒性影響は血液への影響 (メトヘモグロビン濃度↑、ヘモグロビン濃度↓など)であり、その強さも同等であった。遺伝毒性に関しては、Ames試験では、オルト及びメタ異性体については陰性結果が示されているが、パラ異性体のみ擬陽性が報告されていた。in vitro 染色体異常試験では、S9-の条件でオルト異性体は陽性、メタ異性体は陰性と報告されている。S9+条件下での報告はないが、パラ異性体についてはS9+条件下で陽性結果が報告されていることから、他の異性体も陽性になることが予測される。in vivo 小核試験では、全ての異性体で陽性または疑陽性であった。発がん性に関しては、パラ異性体のみ報告があり、雄ラットにおいて脾臓の線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫を、雄マウスにおいて肝細胞腺腫/がんを、引き起こしたとの報告があった。生殖発生毒性に関しては、オルト異性体についてラットを用いた試験が実施されており、250 mg/kgの投与量で吸収胚の増加や生存児数低下が観察されている。メタ異性体についても報告があったが、マウスの精子への影響を観察している試験であることから、評価の対象から除外する。パラ異性体の生殖発生毒性試験を実施することが必要と考えられる。

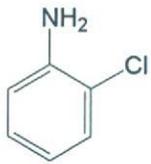
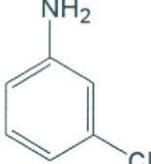
## まとめ

クロロアニリンの異性体におけるカテゴリーアプローチにおいて、物理化学的性状では全ての項目について情報が入手可能であることから、カテゴリーとして評価可能である。環境運命及び環境毒性分野については、3つの異性体が水環境中で類似した挙動することが確認されたものの、環境毒性値は必ずしも類似しているとは言えず、現段階の解析では一定

の法則性が見いだされていない。従って、生態影響についてはカテゴリーアプローチによる評価を行うことはできないものと考えられた。健康影響に関しては、ほとんどの項目について試験が実施されてお

り、パラ異性体の生殖発生毒性試験を実施し、データギャップ補完することでカテゴリーアプローチを適用することが可能と考えられた。

表 2-7. クロロアニリンの調査結果

名称	<i>o</i> クロロアニリン	<i>m</i> クロロアニリン	<i>p</i> クロロアニリン
CAS 番号	95-51-2	108-42-9	106-47-8
構造式			
外観	液体	液体	固体
<b>物理化学性状</b>			
沸点	208.84 °C	230.5 °C	232 °C
融点	-14~-1.9 °C	-10.28~-10.4 °C	69.5~72.5 °C
密度	$d_4^{20}$ 1.2114~1.213	$d_{15}^{15}$ 1.2225 $d_4^{22}$ 1.2150 $d^{20}$ 1.2161	$d^{19}$ 1.427~1.429 $d_4^{77}$ 1.169 $d$ 1.17
蒸気圧	$2.04 \times 10^{-1}$ mmHg at 25 °C	$5.40 \times 10^{-2}$ mmHg at 20 °C 0.066 mmHg at 25 °C	$2.70 \times 10^{-2}$ mmHg at 26 °C 0.071 mmHg at 25 °C
分配係数	1.90	1.88~2.03	1.83~1.88
対水溶解度	水に不溶 Practically insoluble in water Insoluble in water 8160~8170 mg/L at 25 °C	水に不溶 Practically insoluble in water Insoluble in water $5.40 \times 10^3$ mg/L at 20 °C 4.0 g/L at 25 °C	熱水に可溶 Soluble in water Soluble in hot water 3400~3900 mg/L at 25 °C
解離定数	2.66 at 25 °C	3.52 3.50 at 26 °C	3.98 at 25 °C 3.96 at 26 °C
<b>環境運命</b>			
安定性	—	—	—
モニタリングデータ	—	—	—
好氣的生分解	2.70 %	0 % (HPLC)	0 % (BOD, 4W)
BOD5、COD	—	—	—
生物濃縮	5.4~32 (コイ)	—	4~8.1 (ゼブラフィッシュ)
<b>環境毒性</b>			
魚類への急性毒性	96hLC50=7.3mg/L (OECD TG 203, メダカ)	96hLC50=8.8mg/L (OECD TG 203, メダカ)	96hLC50=7.3mg/L (OECD TG 203, メダカ)
ミジンコへの急性毒性	48hEC50=2.0mg/L (OECD TG 202, Daphnia magna)	48hEC50=0.49mg/L (OECD TG 202, Daphnia magna)	48hEC50=0.31mg/L (OECD TG 202, Daphnia magna)
藻類への毒性	72hrErC50=28mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata) 72hNOErC=3.2mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata) 72hEbC50=13mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata)	72hrErC50=19mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata) 72hNOE r C=1.0mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata) 72hEbC50=10mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata)	72hrErC50=3.8mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata) 72hNOE r C=0.32mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata) 72hEbC50=1.5mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata)

	72hNOE r C=3.2mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata)	72hNOErC=1.0mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata)	72hNOErC=0.32mg/L (OECD TG 201, Pseudokirchneriella subcapitata)
微生物への毒性	—	—	—
水生生物への慢性毒性	21dEC50 = 0.032mg/L (OECD TG 211, Daphnia magna)	21dEC50 = 0.0032mg/L (OECD TG 211, Daphnia magna)	21dEC50 = 0.0032mg/L (OECD TG 211, Daphnia magna)
陸生生物への毒性	—	—	—
物理的影響のモニタリング	—	—	—
生体内変換と動態	—	—	—
<b>ヒト健康影響</b>			
急性経口	マウス LD50:256 mg/kg ラット LD50:1,016 mg/kg	マウス LD50: 334 mg/kg ラット LD50: 256 mg/kg モルモット LD50: 250 mg/kg	マウス LD50: 228~500 mg/kg ラット LD50: 300~425 mg/kg モルモット LD50: 350 mg/kg
急性吸入	ラット LD50:4,100~6,000mg/m3 (4時間)	マウス LD50: 550 mg/m3 (4時間) ラット LD50: 150 ppm (4時間)	ラット LD50: 442ppm (4時間)
急性経皮	ラット LD50:1,000 mg/kg ウサギ LD50:>200 mg/kg ネコ LD50:222 mg/kg	ラット LD50: 250 mg/kg モルモット LD50: 100 mg/kg ネコ LD50: 223 mg/kg	ラット LD50: 335 mg/kg ウサギ LD50: 360 mg/kg
皮膚刺激性	無し	有り	無し
眼刺激性	有り	有り	有り
皮膚感作性	無し	—	有り
反復投与	マウス♂♀、強制経口、13週間 LOAEL: 10 mg/kg/day ラット♂♀強制経口、13週間 LOAEL: 10 mg/kg/day	マウス♂♀強制経口、13週間 LOAEL: 10 mg/kg/day ラット♂♀強制経口、13週間 LOAEL: 10 mg/kg/day	マウス♂♀強制経口、13週間 LOAEL: 5.8 mg/kg ラット♂♀強制経口、13週間 LOAEL: 3.9 mg/kg
遺伝毒性 Ames in vitro 染色体異常 in vivo	陰性 (S9±) 陽性 (S9-) 陽性	陰性 (S9±) 陰性 (S9-) 擬陽性	陰性 (S9-)、擬陽性 (S9+) 陽性 (S9+) 陽性
発がん性	—	—	ラット♂♀強制経口、103週間 ♂:明確な発がん性 ♀:発がん性不明確 マウス♂♀強制経口、103週間 ♂:明確な発がん性 ♀:発がん性証拠無し
生殖発生	ラット♀、経口、妊娠6-15日 10, 50, 250 mg/kg/day 母体: 脾臓↑ (50 mg/kg/day) 胎児: 吸収胚↑生存児数↓ (250 mg/kg/day)	マウス♂、腹腔内投与、5日間 25, 50, 100, 250, 400, 500 mg/kg/day, 精子の頭部異常率に変化なし	—

#### 2-3-5.4-メチル-tert-ブチルフェノール

4-メチル-2-tert-ブチルフェノールの構造異性体(tert-ブチルクレゾール)に関する調査結果を表2-8に示す。

##### 物理化学性状

外観、沸点、融点、密度及び対水溶解度については、すべての異性体に関してデータを入手することが出来た。蒸気圧に関しては、2-メチル-6-tert-ブチルフェノールのデータが入手できていないものの、他の2つの異性体が同じ値を示していることから、2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの蒸気圧もほぼ同様の値を示すものと思われる。分配係数は、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールのみ実測されており、その他の2物質の値は求められていないものの、経験的に分配係数は本物質群のような構造異性体間では大きく異なること、対水溶解度について物質間に大きな変動がないことより、他の2物質の分配係数値も4.11と大きく異なることが予想される。また、一般的に分配係数の構造活性相関はその精度が高いことが知られている。本物質群においても、構造活性相関による計算値は3.99(KOWWIN)と実測値である4.11にかなり近くなっており、構造活性相関手法の適用は有用であることが示唆される。解離定数は、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールと5-メチル-2-tert-ブチルフェノールについて入手可能であり、大きな変動は見られていない。一般的に、SPARCによる構造活性相関の計算値は精度が高いことが知られており、これらの2物質(それぞれ11.43及び11.24)に対しても非常に良い一致を示している。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの解離定数は得られていないものの、SPARCの計算値(11.33)からも大きな変動があるとは予測されない。

##### 環境運命及び環境毒性

好氣的生分解性については3つの異性体すべてについて試験データが入手できた。4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び5-メチル-2-tert-ブチルフェノールが28日間でBOD換算でそれぞれ0%と1%であり、しかもHPLCによる物質そのものの分解率も同様に低いことから、これらの物質は水中で安定して存在する物質であるとともに、環境中での生分解も期待できないと考えられる。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールについても、生分解性試験における分解度がBOD換算値で9%と先の2物質よりは分解率が高い(分析上の問題があったとの記述がある)との結果となっているものの、難分解性物質と判定されている。魚類蓄積性についても試験が実施されており実測値が入手できる。試験は公定法に基づきかつ試験生物も同一種によることから、得られたBCF値は相互に比較してよいと考えられる。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールのみ他の2種類よりも高い曝露濃度で試験が行われているものの、得られ

たBCF値は28-120の範囲であった。カテゴリー構成物質の間には差はないと判断される。環境中に排出された場合の分布をFugacity model (Level III)を用いて予測したところ、土壌(79.1%)に次いで水中(17~17.1%)が主な分布媒体であり、一部は底質(3.74-3.75%)に残留するとの結果を得ている。カテゴリーを構成する3物質ともにその予測値はよく一致している。

環境毒性に関しては、4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び5-メチル-2-tert-ブチルフェノールについては環境省が実施した試験データが入手できる。前者については3種類の急性毒性試験が実施されており、後者についてはさらにミジンコの慢性毒性試験結果が入手できる。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールに関しては既存試験データは入手できなかった。定量的構造活性相関(ECOSAR v0.99h)による推定を行った結果、3異性体ともにフェノールに分類され、魚類、甲殻類、藻類の急性及び慢性毒性を推定することが出来た。毒性値は3異性体とも同一の値を示した。

##### ヒト健康影響

5-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しては、ラット及びマウスを用いた経口急性毒性試験の報告があった。4-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しても、ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた試験の報告があるものの、方法及び結果について詳細が得られず、信頼性が低いと考えられることから、4-メチル-2-tert-ブチルフェノールもしくは2-メチル-6-tert-ブチルフェノールいずれかについて追加試験を実施することが望まれる。急性吸入毒性に関しては、いずれの異性体についても試験の報告は無かった。急性経皮毒性については、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関する報告があったものの、その他の異性体に関する報告は無かった。4-メチル-2-tert-ブチルフェノール及び5-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関してはウサギの皮膚及び眼への刺激性の報告があることから、2-メチル-6-tert-ブチルフェノールにも皮膚・眼刺激性があると考えられる。皮膚感作性についてはいずれの異性体についても情報が得られなかった。5-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しては、反復生殖併合試験が実施されており、60 mg/kg 投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が観察され、NOAELは12.5 mg/kg/dayと判断された。4-メチル-2-tert-ブチルフェノールに関しては、RTECSより反復投与毒性データを入手することが出来たが、いずれについても詳細な毒性用量や試験法などを入手することは出来なかった。2-メチル-6-tert-ブチルフェノールの反復投与毒性に関する報告はなかった。遺伝毒性に関しては、5-メチル-2-tert-ブチルフェノールについて報告があり、Ames試験では陰性結果が得られたが、*in vitro* 染色体異常試験では代謝活性化系の存在下で染色体構造異常細胞の

増加が認められている。一方、*in vivo* 小核試験では陰性結果が得られた。その他の異性体について、Ames 試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験の報告は無かった。4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールについては、発がん性を示唆する報告があったが、その他の異性体の発がん性に関する情報は得られなかった。生殖発生毒性については、5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールについてのみ報告があった。上述の反復生殖併合試験において、60 mg/kg 投与群で生存産児数、新生児生存率及び新生児体重の低下がみられ、NOAEL は 12.5 mg/kg/day と判断された。

#### まとめ

4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールの構造異性体へのカテゴリーアプローチの適用に関しては、物理化学的性状分野については特に問題は無い。しかしながら、4-

メチル-2-*tert*-ブチルフェノールは常温常圧下において固体であるものの、5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールと2-メチル-6-*tert*-ブチルフェノールは常温常圧下において液体であることには十分に注意を払うべきである。環境運命及び環境毒性分野についても、3つの異性体とも類似した特性を有していることから、カテゴリーリーアプローチを適用して有害性評価を行うことが可能と考えられた。一方、ヒト健康影響分野に関しては、5-メチル-2-*tert*-ブチルフェノール以外の物質について信頼できるデータがほとんど得られず、現在の情報からはカテゴリーアプローチを行うことは出来ない。今後の対応として4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノールもしくは2-メチル-6-*tert*-ブチルフェノールについて、急性経口毒性、反復生殖併合試験、Ames試験及び *in vitro* 染色体異常試験を実施する必要がある。

表 2-8. *tert*-ブチルクレゾールの調査結果

物質名	4-メチル- 2- <i>tert</i> -ブチルフェノール	5-メチル- 2- <i>tert</i> -ブチルフェノール	2-メチル- 6- <i>tert</i> -ブチルフェノール
CAS 番号	2409-55-4	88-60-8	2219-82-1
構造式			
物理化学的性状			
外観	白色固体	黄色透明液体	淡黄色液体
沸点	237~239.1℃	224℃	230℃
融点	51.5~55℃	21.4~46.5℃	28.9~31℃
密度	1.069 g/cm <sup>3</sup> at 20℃ d <sub>4</sub> <sup>75</sup> 0.9247	0.9650 g/cm <sup>3</sup> at 25℃ d <sub>4</sub> <sup>80</sup> 0.922	0.967 g/mL at 20℃ d <sub>4</sub> <sup>80</sup> 0.9240 (CRC)
蒸気圧	0.025 mm Hg at 25℃ (= 3.3 Pa at 25℃)	3.3 Pa at 25℃	—
分配係数	—	4.11	—
対水溶解度	431 mg/L at 20℃	420 mg/L at 20℃	0.25 ~ 0.33 g/L at 20℃
解離定数	11.7 at 20℃	11.21 at 25℃	—
水中安定性	—	pH4、pH7、pH9 において安定	—
環境運命			
安定性	水中で安定	水中で安定	—
モニタリングデータ	—	—	—
好氣的生分解	0% (BOD, 28 日間)	1% (BOD, 28 日間)	9% (BOD, 28 日間)
BOD5、COD	—	—	—
生物濃縮 (BCF)	BCF=69-120 (10 µg/L) BCF=53-85 (1 µg/L) (コイ、28 日間)	BCF=41-92 (10 µg/L) BCF=39-93 (1 µg/L) (コイ、28 日間)	BCF=34-114 (200 µg/L) BCF=28-59 (20 µg/L) (コイ、28 日間)

環境毒性			
魚類への急性毒性	96hLC50=1.9mg/L (TG-203, <i>Oryzias latipes</i> )	96hLC50=2.7mg/L (TG-203, <i>Oryzias latipes</i> )	—
ミジンコへの急性毒性	48hEC50=2.7 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i> )	48hEC50=3.0 mg/L (TG202, <i>Daphnia magna</i> )	—
藻類への毒性	72hErC50=1.8 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	72hErC50= 1.9 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	—
微生物への毒性	—	—	—
水生生物への慢性毒性	72hNOErC=0.19 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	21dNOEC=0.25mg/L(TG211, <i>Daphnia magna</i> , reproduction) 72hNOErC=0.26 mg/L (TG201, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	—
陸生生物への毒性	—	—	—
物理的影響のモニタリング	—	—	—
生体内変換と動態	—	—	—
ヒト健康影響			
急性経口	ラット LD <sub>50</sub> : 2500 mg/kg マウス♂ LD <sub>50</sub> : 700 mg/kg ウサギ LDL <sub>0</sub> : 2100 mg/kg モルモット LD <sub>50</sub> : 1180 mg/kg	ラット LD <sub>50</sub> : ♂ 320~800 mg/kg ♀ 130~320 mg/kg (OECD TG 401, GLP) マウス LD <sub>50</sub> : ♂ 580 mg/kg ♀ 740 mg/kg (GLP) マウス♂ LD <sub>50</sub> : 1080 mg/kg	—
急性吸入	—	—	—
急性経皮	—	マウス LD <sub>50</sub> : 1200 mg/kg	—
皮膚刺激性	有り	有り (GLP) 有り (GLP)	—
眼刺激性	有り	有り (GLP) 有り (GLP)	—
皮膚感受性	—	—	—
反復投与毒性	ラット、経口 30日間 (断続的) TDL <sub>0</sub> : 8100 mg/kg ラット、吸入 105~107日間 (断続的) TCL <sub>0</sub> : 10 mg/m <sup>3</sup> モルモット	ラット、強制経口 ♂ : 交配前 14日~42日間 ♀ : 交配前 14日~哺育 3日 0, 2.5, 12.5, 60 mg/kg bw/d NOAEL: 12.5 mg/kg bw/d (OECD TG 422, GLP)	—

	経皮、4日間(断続的) TDL <sub>0</sub> : 80%		
AMES	—	陰性 (S9+), 陰性 (S9-) (OECD TG 471&472, GLP)	—
染色体	—	陽性 (S9+), 陰性 (S9-) (OECD TG 473, GLP)	—
<i>in vivo</i> 小核	—	陰性 (OECD TG 474, GLP)	—
発がん性	ハムスター♂ 混餌 (0.5%), 20週間 前胃: 乳頭腫様病巣 過形成  ラット♂、混餌 (1.0%) MNNG 投与後 51 週間 前胃: 乳頭腫 扁平上皮癌  ラット♂、混餌 (1.0%) BBN 投与後 32 週間 膀胱: 乳頭腫 結節状/乳頭状過形成	—	—
生殖発生毒性	—	ラット、強制経口 ♂: 交配前 14 日~42 日間 ♀: 交配前 14 日~哺育 3 日 0, 2.5, 12.5, 60 mg/kg bw/d NOAEL: 12.5 mg/kg bw/d (OECD TG 422, GLP)	—
その他	半保存的 DNA 合成及び DNA 修復合成阻害	—	代謝物がエストロゲン作用 (酵母 two-hybrid 法)

### 3. カテゴリーアプローチの活動に関する調査研究 OECD におけるカテゴリーアプローチの現状

OECD では、現在、1 カ国で年間 1,000 トン以上生産されている高生産量既存化学物質の安全性点検を行っている (HPV プログラム)。しかし、2004 年までに 1,000 物質の評価を行うという当初の目標に対し、2004 年末までに評価が終了したのは 496 物質のみであった。このことから、2004 年 11 月に開催された OECD の化学品合同部会では、化学物質の構造類似性を活用したカテゴリーアプローチの導入が合意された。2007 年 9 月にはカテゴリー評価に関するガイダンスである「Guidance on Grouping of Chemicals」が発行されている

([http://www.olis.oecd.org/olis/2007/doc.nsf/LinkTo/NT0000426A/\\$FILE/JT03232745.PDF](http://www.olis.oecd.org/olis/2007/doc.nsf/LinkTo/NT0000426A/$FILE/JT03232745.PDF))。本研究では、OECD におけるカテゴリーアプローチの考えを理解するた

めに、「Guidance on Grouping of Chemicals」の和訳を行った (H19 年度総括研究報告書参照)。

次に、OECD のホームページ上からアクセスできるデータベース

(<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Home.asp>)を基に、OECD のプロジェクトによるカテゴリーアプローチの活動状況等について調査を実施した。表 3-1 には過去 10 回の初期評価会議 (SIAM 16~25)で評価が行われたカテゴリー物質の数とその割合をまとめた。なお、複数の CAS 番号を持つ化学物質もあることより、評価物質数は、数え方により異なることがあるが、本調査では、原則として CAS 番号をベースにして、物質数をカウントした。SIAM16 から SIAM25 の間に評価が行われたカテゴリーの数は 58、カテゴリー評価が実施された物質は 422 物質であった。

表 3-1. カテゴリー評価物質数と、その全体に占める割合

SIAM	カテゴリーの数	カテゴリー評価を実施した物質数	カテゴリー評価が全体に占める割合 (%)
SIAM16	5	16	44
SIAM17	4	24	48
SIAM18	9	60	73
SIAM19	5	31	55
SIAM20	4	19	42
SIAM21	4	25	56
SIAM22	7	65	68
SIAM23	12	40	80
SIAM24	3	40	82
SIAM25	5	102	93
合計	58	422	—

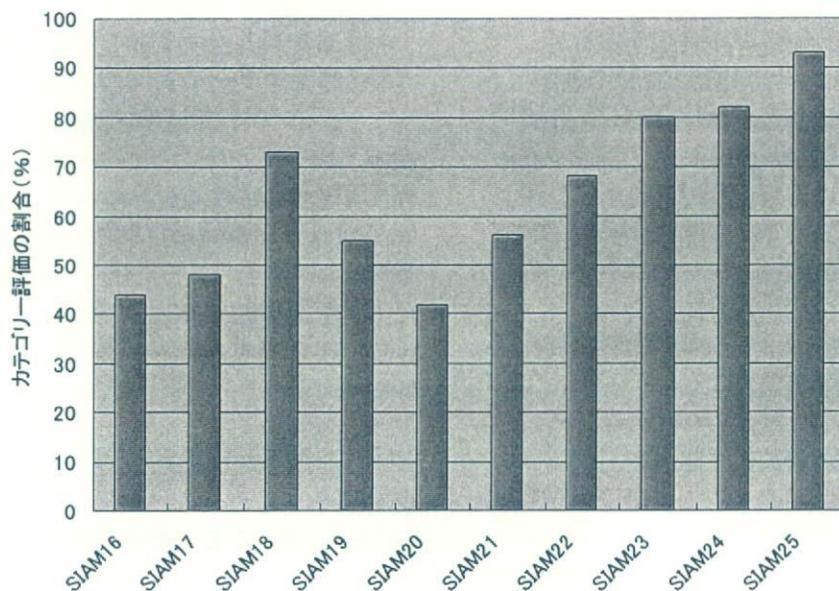


図 3-1 : カテゴリー評価した物質数の評価物質全体に占める割合

図 3-1 にはカテゴリー評価した物質数の評価物質全体に占める割合の推移を示す。全体的に、カテゴリー評価の割合が高まっていることがわかる。特に、直近の SIAM25 においては、カテゴリー評価された物質の割合は 93%に及び、殆ど全ての物質の評価がカテゴリーを用いて行われていた。

SIAM25 で評価されたカテゴリーの一つである「Alkyl Sulfates, Alkane Sulfonates and  $\alpha$ Olefin Sulfonates」は、一つのカテゴリーで 61 物質を含有している。また同じく SIAM25 で議論された Organoclays は 23 物質を含有しており、非常に大きなカテゴリーとなっていた。SIAM24、SIAM25 におけるカテゴリーの数自体は比較的少なく、それぞれ 3 カテゴリー (SIAM24)及び 5 カテゴリー (SIAM25)

であった。これらのことより、最近の SIAM においては、一つのカテゴリーあたりの含有物質数が増えていることが伺われる。

米国は比較的大きなカテゴリーを用いて SIAM での評価を実施する傾向がみられる。米国は独自の既存化学物質評価プログラムとして、企業の自主的取り組みである US High Production Volume (HPV) Challenge Program (米国 HPV チャレンジプログラム) を実施しており、大きな成果を挙げているところである。米国 HPV チャレンジプログラムにおいては、比較的大きなカテゴリーを用いた評価が行われているようであり、このことが、米国が大きなカテゴリーを組んでいる一つの理由であると思われる。

OECD の HPV プロジェクトにおいては、カテゴ

リー評価が非常に大きな位置を占めており、近年その重要性は益々増大している。2005年より、日本で開始されたJapan チャレンジプログラムでも、その重要性は認識されており、カテゴリーとしてJapan チャレンジプログラムによる評価を実施する物質も出てきているところである。安全で安心な社会を構築していくにあたり、化学物質の安全性を評価することは、益々重要になってきている。社会で用いられている化学物質の数は膨大であり、その一つ一つを評価することは、大変な時間と費用を必要とする。カテゴリー評価は、このような時間と費用を大幅に削減するものであり、科学的知見に基づくことを前提として、今後の更なる適用が求められる。

### 欧州におけるカテゴリーアプローチの現状 (H17年度研究)

EUには、1967年に導入され、数回の改訂を経て実施されている既存の化学物質規制制度があるが、2007年春を目途に新しい化学品規制制度であるREACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals、化学物質の登録、評価、認可制度)の導入の準備がすすめられている(2007年6月より開始)。現在のREACH案は、多くの観点から現在の化学物質の安全対策を充実させるものとなっている。主な変更点として、

1. 既存化学物質の製造者等に新規化学物質と同様の登録と評価を義務付ける
2. 製造・輸入業者に加えて、ユーザー業界にも、一部リスク評価を義務付ける
3. 製品中の化学物質についても一定の条件でリスク評価を義務付ける

などがあげられる。これらの新たな制度は、化学物質の安全性試験の実施、安全性評価の実施などにより多くの負担をより多くの関係者に求めるものとなっている。そのため欧州委員会では、REACH Implementation Projects (RIPs、REACH 施行計画)を定め、REACHの円滑な施行・運用をめざしている。化学品カテゴリーガイダンスの策定もRIPsの一つ(RIP 3.3-2 Task 3, Development of Guidance on Chemical Category)として、作業計画(WORK PLAN)が検討されているところである[注:カテゴリーアプローチは、現在の制度の中では使用されていない]。現在の作業計画の要点を以下に示す。

1. ECB (European Chemical Bureau: 欧州化学品局)とOECDが合同でカテゴリーガイダンス(read-acrossを含む)作成のイニシアティブをとる。
2. 現在のOECD HPVプログラム実施マニュアルを基礎として、EU及びOECDにおける専門家会議の経験を踏まえて改訂する。ケース

スタディ(16例)の検討も行う。

3. OECDとEUにおいてドラフティンググループを設置する。
4. ドラフティンググループ、EU内部での議論に加え、2006年4月及び10月のSIAMで各国の専門家を交えて議論を行う。2006年12月から2007年1月にとりまとめを行う。

現時点で予想されるガイダンスの改定ポイントは以下のとおりである。

1. SARs, read across及びカテゴリーの類似点と相違点
2. 定性的及び定量的read-acrossの判断方法及び記述方法(支援的情報(supporting data)の観点から)
3. 定性的及び定量的read-acrossの例示を含むカテゴリーの作成方法(できるだけ具体的な方法)
4. カテゴリーの適切性や適用領域の評価方法
5. カテゴリーの提案の判断方法及び記述方法(理由や科学的根拠の観点から)

なお、2007年3月に開催されたOECDの第19回WNT (Working Group of National Coordinators of Test Guidelines Programme) 会合では、OECDと共同で検討されたカテゴリーアプローチに関するガイダンス文書案(Draft guidance on the grouping of chemicals (including by read-across and chemical categories), 27 november 2006)が合意されている。

### 米国におけるカテゴリーアプローチの現状 (H17年度研究)

米国では、高生産量の既存化学物質の安全性評価を進めるため、1998年から米国HPVチャレンジプログラムが実施されている。米国内で年間100万ポンド以上製造もしくは、輸入される既存化学物質が対象となり、現在約2,800物質がリスト化されている(参照:<http://www.epa.gov/chemrtk/hpvchmlt.htm>)。米国HPVチャレンジプログラムでは、化学品製造業者もしくは輸入業者がスポンサーとなり、化学物質の安全性にかかる既存情報の収集や試験の実施を行っている(参照:

<http://www.epa.gov/chemrtk/volchall.htm>)。米国HPVチャレンジプログラムでは、カテゴリーアプローチがしばしば使用されており、現在、EPAがその使用を促進するためのガイダンスを作成しているところである。今回の調査において、そのドラフトを米国EPAから入手したので、概要を以下に示す。なお、現時点では当該文書はドラフトであり、今後改定の可能性のある点を留意されたい。

EPAは米国HPVチャレンジプログラムにおいて、カテゴリーアプローチの使用を推奨しており、

そのメリットとして以下の4点をあげている。

1. 個別の化学物質の安全性評価よりも早い段階で安全性情報を一般に提供できる（これは、同プログラムのなかで個別物質よりもカテゴリーに優先順位を与えている制度的要因であり、カテゴリーアプローチの特徴ではない。）
2. 実施すべき試験を減らすことができ、経済的な節約につながる。
3. 実施すべき試験を減らすことができ、試験に使用する動物を減らすことができる。
4. 1994IUR に示されている HPV 化学物質もあわせて対象とすることができ、今後の活動の効率性をあげることができる。（1994IUR 参照：[http://www.epa.gov/chemrtk/hpv\\_1994.htm](http://www.epa.gov/chemrtk/hpv_1994.htm)）

[Development of Chemical Categories in the HPV Challenge Program] (Draft) に示されている具体的な内容は、定義及びカテゴリーの作成方法及び例示等を含め、先述した OECD ガイダンスと整合性がとられている。当該ガイダンスには追加ガイダンスが示されており、カテゴリー解析（カテゴリーの定義、データマトリックスなど）、代替化学物質の考え方等が明らかにされている。

なお、米国においては、先述した既存化学物質に加え、既に新規化学物質の登録、評価においてもカテゴリーアプローチが使用されている。現時点で45の化学物質カテゴリー（参照：

<http://www.epa.gov/opptintr/newchems/pubs/cat02.htm>）が整理されており、新規化学物質が評価に活用されている。なお、上述のホームページには、カテゴリー毎に Definition, Hazard Concerns, Boundaries, General Testing Strategy が示されている。

#### D. 結論

本研究では、カテゴリーアプローチにおけるグループ化手法の検討を行うとともに、ヒト毒性の種類や強度の観点から化学物質をカテゴリー化し、一括評価するための基礎的検討を行った。最初に、カテゴリーマトリックスを構成する構造類似物質を選択するためのデータベースを作成した。約12万種の化学物質の名称、法規制番号、CAS No.、構造等を収納したデータベースを作成することができた。次に、Japan チャレンジプログラムの候補物質である1-プロモプロパンについて OECD のガイダンスに基づいてカテゴリー化を行った結果、現段階ではプロモエタンとのカテゴリーが可能であるが、今後、1-プロモブタン及び1-プロモトリデカンについて追加試験を実施することで炭素数2から13までの化合物のカテゴリー化が可能と思われた。また、フ

エノール骨格を持つ構造異性体について read-across が可能なのか、アミノフェノール、エチルフェノール、モノクロロフェノール、*sec*-ブチルフェノール及び *tert*-ブチルフェノールの毒性影響について検討を行った結果、3つの異性体の内2つ異性体について試験を実施することが望ましいことが半明した。さらに、Japan チャレンジプログラムの候補物質5物質（*m-tert*-ブチルフェノール、4,α-ジクロロトルエン、*p*-クロロベンゾイルクロリド、*o*-クロロアニリン、4-メチル-2-*tert*-ブチルフェノール）について、構造異性体とのカテゴリー評価の妥当性について検証を行った結果、*tert*-ブチルフェノール及びα-ジクロロトルエンについては、一部の追加試験を実施し、データギャップを補完することでカテゴリーアプローチが可能と考えられた。この結果を元に担当企業がデータギャップを補完することでカテゴリーアプローチが可能となり、Japan チャレンジプログラムに直接的に貢献することが出来た。本研究では、カテゴリーアプローチを行うにあたり、OECD が発行したガイダンス「Guidance on Grouping of Chemicals」の和訳を行い、カテゴリー評価をする際の一助とした。さらに、OECD や各国におけるカテゴリーアプローチに関する活動を調査した結果、OECD の高生産量既存化学物質点検プロジェクトを始め、EU や米国においても、カテゴリー評価が非常に大きな位置を占めており、近年その重要性が益々増大していることが明らかになった。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Asada S, Sasaki K, Tanaka N, Takeda K, Hayashi M, Umeda M (2005) Detection of initiating as well as promoting activity of chemicals by a novel cell transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/c 3T3 cells (Bhas 42 cells). *Mutat Res*, 588, 7-21.

Asano N, Torous DK, Tometsko CR, Dertinger SD, Morita T, Hayashi M (2006) Practical threshold for micronucleated reticulocyte induction observed for low doses of mitomycin C, Ara-C and colchicine. *Mutagenesis*, 21, 15-20.

Dertinger SD, Bishop ME, McNamee JP, Hayashi M, Suzuki T, Asano N, Nakajima M, Saito J, Moore M, Torous DK, Macgregor JT (2006) Flow cytometric analysis of micronuclei in peripheral blood reticulocytes: I. Intra- and interlaboratory comparison with microscopic scoring. *Toxicol Sci*, 94, 83-91.

Uma M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2007) Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22, 44-52.

Uma M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M (in

- press) Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol*.
- Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2008) Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats. *Reprod Toxicol*, 25, 21-38.
- Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2006) Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 672-678.
- Ema M, Fujii S, Yabe K, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M (2007) Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazole sulfenamide in rats. *Congenit Anom*, 49, 149-155.
- Ema M, Fukui Y, Aoyama H, Fujiwara M, Fuji J, Inouye M, Iwase T, Kihara T, Oi A, Otani H, Shinomiya M, Sugioka K, Yamano T, Yamashita KH, Tanimura T (2007) Comments from the Developmental Neurotoxicology Committee of the Japanese Teratology Society on the OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (October 2006 version), and on the Draft Document of the Retrospective Performance Assessment of the Draft Test Guideline 426 on Developmental Neurotoxicity. *Cong Anom*, 47, 74-76.
- Ema M, Fukunishi K, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Kamata E (in press) Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*.
- Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2006) Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. *Drug Chem Toxicol*, 29, 215-225.
- Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T (2007) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol*, 23, 12-19.
- Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E. (2008) Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reprod Toxicol* 25, 89-99.
- Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2005) Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. *Food Chem Toxicol*, 43, 325-331.
- Ema M, Hirose A (2006) "Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds." Golub MS, Ed. *Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity*, CRC Press, Boca Raton, pp. 23-64.
- Ema M, Kimura E, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2006) Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 30-36.
- Hamamura M, Hirose A, Kamata E, Katoku K, Kuwasaki E, Oshikata T, Nakahara Y, Ema M, Hasegawa R (2006) Semi-quantitative immunohistochemical analysis of male rat-specific  $\alpha 2u$ -glubulin accumulation for chemical toxicity evaluation. *J Toxicol Sci*, 31, 35-47.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Kamata E, Ema M (2007) Pediatric susceptibility to 18 industrial chemicals: a comparative analysis of newborn with young animals. *Regul Toxicol Pharmacol*, 47, 296-307.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M (2005) Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom*, 45, 137-145.
- Hayashi M, Kamata E, Hirose A, Takahashi M, Morite T, Ema M (2005) In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals. *Mutat Res*, 588, 129-135.
- Hayashi M, MacGregor JT, Gatehouse DG, Blakey DH, Dertinger SD, Abramsson-Zetterberg L, Krishna G, Morita T, Russo A, Asano N, Suzuki H, Ohyama W, Gibson D (2007) In vivo erythrocyte micronucleus assay III. Validation and regulatory acceptance of automated scoring and the use of rat peripheral blood reticulocytes, with discussion of non-hematopoietic target cells and a single dose-level limit test. *Mutat Res*, 267, 10-30.
- Hirata-Koizumi M, Hamamura M, Furukawa H, Fukuda N, Ito Y, Wako Y, Yamashita K, Takahashi M, Kamata E, Ema M, Hasegawa R (2005) Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-*tert*-butylphenol and 2,4-di-*tert*-butyl phenol toxicity. *Congenit Anom*, 45, 146-153.
- Hirata-Koizumi M, Matsuyama T, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M. (2008) Gonadal influence of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 115-126.
- Hirata-Koizumi M, Matsuyama T, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M. (2008) Lack of Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole

- in preweaning rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 275-287.
- Hirata-Koizumi M, Nishimura N, Enami T, Wada H, Ogata H, Yamamoto Y, Ito Y, Kamata E, Emma M, Hasegawa R (2005) Susceptibility of new born rats to the hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats. *J Toxicol Sci*, 30, 29-42.
- Hirata-Koizumi M, Noda A, Hirose A, Kamata E, Emma M (2008) Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. *Reprod Toxicol*, 25, 231-238.
- Hirata-Koizumi M, Ogata H, Imai T, Hirose A, Kamata E, Emma M (2008) A 52-week repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 81-96.
- Hirata-Koizumi M, Watari N, Mukai D, Imai T, Hirose A, Kamata E, Emma M (2007) A 28-day repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 30, 327-341.
- Honma M, Sakuraba M, Koizumi T, Takashima Y, Sakamoto H, Hayashi M (2007) Non-homologous end-joining for repairing I-SceI-induced DNA double strand breaks in human cells. *DNA Repair*, 6, 781-788.
- Kirkland D, Aardema M, Müller L, Hayashi M (2006) Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens—II. Further analysis of mammalian cell results, repetitive predictivity and tumour profiles. *Mutat Res*, 608, 29-42.
- Kirkland DJ, Hayashi M, Jacobson-Kram D, Kasper P, MacGregor JT, Müller L, Uno Y (2007) Summary of major conclusions from the 4th IWGT, San Francisco, 9–10 September, 2005. *Mutat Res*, 627, 5-9.
- Kirkland DJ, Hayashi M, Jacobson-Kram D, Kasper P, MacGregor JT, Müller L, Uno Y (2007) The International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT): History and achievements. *Mutat Res*, 627, 1-4.
- Kirkland D, Pfuhler S, Tweats D, Aardema M, Corvi R, Darroudi F, Elhajouji A, Glatt H, Hastwell P, Hayashi M, Kasper P, Kirchner S, Lynch A, Marzin D, Maurici D, Meunier JR, Müller L, Nohynek G, Parry J, Parry E, Thybaud V, Tice R, van Benthem J, Vanparrys P, White P (2007) How to reduce false positive results with in vitro genotoxicity testing and avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop. *Mutat Res*, 628, 31-55.
- Kissling GE, Dertinger SD, Hayashi M, MacGregor JT (2007) Sensitivity of the erythrocyte micronucleus assay: Dependence on number of cells scored and inter-animal variability. *Mutat Res*, 654, 235-240.
- Kobayashi K, Pillai KS, Sakuratani Y, Abe T, Kamata E, Hayashi M (2008) Evaluation of statistical tools used in short-term repeated dose administration toxicity studies with rodent. *J Toxicol Sci*, 33, 97-104.
- Koyama N, Sakamoto H, Sakuraba M, Koizumi T, Takashima Y, Hayashi M, Matsufuji H, Yamagata K, Masuda S, Kinae N, Honma M (2006) Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutat Res*, 603, 151-158.
- Luan Y, Suzuki T, Palanisamy R, Takashima Y, Sakamoto H, Sakuraba M, Koizumi T, Saito M, Matsufuji H, Yamagata K, Yamaguchi T, Hayashi M, Honma M (2007) Potassium bromate treatment predominantly causes large deletions, but not GC>AT transversion in human cells. *Mutat Res*, 619, 113-123.
- MacGregor JT, Bishop ME, McNamee JP, Hayashi M, Asano N, Wakata A, Nakajima M, Saito J, Aidoo A, Moore MM, Dertinger SD (2006) Flow Cytometric Analysis of Micronuclei in Peripheral Blood Reticulocytes: II. An Efficient Method of Monitoring Chromosomal Damage in the Rat. *Toxicol Sci*, 94, 92-107.
- Matsumoto M, Furuhashi T, Poncipe C, Emma M (2008) Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-*sec*-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats. *Environ Toxicol*, 23, 169-183.
- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Emma M (2008) Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50, 37-49.
- Morita T, Hayashi M, Morikawa K (2006) Globally harmonized system on hazard classification and labeling of chemicals and other existing classification systems for germ cell mutagens. *Genes and Environment*, 28, 141-152.
- Nakajima M, Shimada S, Nagai M, Mizuhashi F, Sugiyama C, Masuda S, Hayashi M, Kinae N (2005) 3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone [MX] shows initiating and promoting activities in a two-stage BALB/c 3T3 cell transformation assay. *Mutagenesis*, 20, 375-379.
- Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Suzuki T, Hagiwara T, Hatakeyama S, Nagaoka K, Yoshida J, Saito Y, Tanaka J, Hayashi M (2005) Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats: A study by the

- Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)—Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat Res*, 583, 133-145.
- Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Nishimura N, Ito Y, Sunaga M, Fujii S, Kamata E, Hasegawa R, Emma M (2006) Susceptibility of newborn rats to 3-ethylphenol and 4-ethylphenol compared with that in young rats. *Congenit Anom*, 46, 26-33.
- Thybaud V, Aardema M, Casciano D, Dellarco V, Embry MR, Gollapudi BB, Hayashi M, Holsapple MP, Jacobson-Kram D, Kasper P, MacGregor JT, Rees R (2007) Relevance and follow-up of positive results in in vitro genetic toxicity assays: an ILSI-HESI initiative. *Mutat Res*, 633, 67-79.
- Thybaud V, Aardema M, Clements J, Dearfield K, Galloway S, Hayashi M, Jacobson-Kram D, Kirkland D, MacGregor JT, Marzin D, Ohyama W, Schuler M, Suzuki H, Zeiger E (2007) Strategy for genotoxicity testing: Hazard identification and risk assessment in relation to in vitro testing. *Mutat Res*, 267, 41-58.
- Torous D, Asano N, Tometsko C, Sugunan S, Dertinger S, Morita T, Hayashi M (2006) Performance of flow cytometric analysis for the micronucleus assay—a reconstruction model using serial dilutions of malaria infected cells with normal mouse peripheral blood. *Mutagenesis*, 21, 11-13.
- 江馬 眞 (2007) 有機スズ化合物の生殖発生毒性、国立医薬品食品衛生研究所報告. 125, 35-50.
- 江馬 眞 (2007) 生殖発生毒性試験の役割、産科と婦人科 74 巻 3 号 (特集/妊娠と薬), 309-315.
- 祖父尼 俊雄、能美 健彦、太田 敏博、林 眞 (2005) 遺伝毒性：DNA直接作用物質に閾値は存在するの か！？環境変異原研究, 27, 61-73.
- ## 2. 学会発表
- Emma M (2006) Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Emma M (2006) OECD high production volume chemicals programme NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Emma M, Arima A, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T (2006) Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/22, 2006.
- Emma M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M (2008) Evaluation of two-generation reproductive toxicity of flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) in rats. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Emma M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2007) Evaluation of two-generation reproductive toxicity of a vulcanization accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in rats. 2007 EUROTOX.
- Emma M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2006) Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy. The 26<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/21-25, 8/24).
- Emma M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2006) Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), in rats. 27<sup>th</sup> Annual meeting of American College of Toxicology (10/5-8, Palm Springs), 2006.
- Emma M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Arima A, Ihara T (2006) Teratology study of dibutyltin in cynomolgus monkeys given during organogenesis. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego.
- Emma M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2006) Developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders (12/3-5, 2006, Valencia).
- Emma M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E (2005) Developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Emma M, Kimura E, Hirose A, Kamata E (2005) Reproductive and developmental toxicity screening test of 1,3-di-o-tolylguanidine in rats. EUROTOX 2005.
- Emma M, Matsumoto M, Furuhashi T and Poncipe C (2007) Screening study for repeated dose and reproductive and developmental toxicity of the nitrophenolic herbicide dinoseb in rats. SETAC North America 28th Annual Meeting (11/11-15, Milwaukee).
- Emma M, Matsumoto M, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E, Hasegawa R, Yamamoto N (2006) The Contribution of the Japanese Government to the OECD High Production Volume Chemicals

- Programme: Summary of 1<sup>st</sup> to 21<sup>st</sup> SIDS Initial Assessment Meetings. First U.S. Conference on Characterizing Chemicals in Commerce: Using Data on High Production Volume (HPV) Chemicals. (12/12-14, 2006. Radisson Inn, Austin, Texas).
- Ema M, Matsuyama T, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2007) Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) in pre-weaning rats. International Congress of Toxicology XI.
- Ema M, Matsuyama T, Matsumoto M, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Kamata E (2007) Toxicity study of ultraviolet light absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) in rats during the pre-weaning period. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Fukunishi K, Hirose A, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kamata E, Ema M (2007) Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Hamada S, Sutou S, Morita T, Wakata A, Asanami S, Hosoya S, Ozawa S, Kondo K, Nakajima M, Shimada H, Osawa K, Kondo Y, Asano N, Tamura H, Yajima N, Namiki C, Hayashi M (2007) Can the Micronucleus Assay be Integrated into the General Toxicity Evaluation? JEMS, November, 2007.
- Harada T, Kimura E, Hirose A, Kamata E, Ema M (2007) Reproductive/developmental screening toxicity of 4-aminophenol in rats. 2007 EUROTOX.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Hirose A, Nakai S, Kamata E, Ema M (2006) 43rd Congress of European Societies of Toxicology, September Dubrovnik/Cavtat, Croatia "Comprehensive Evaluation of Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals".
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M (2005) Susceptibility of newborn rats to six chemicals, compared with young rats. EUROTOX 2005.
- Hayashi M (2006) Development of in silico genotoxicity evaluation strategy on Salmonella microsome mutation and in vitro chromosomal aberration for existing industrial chemicals in Japan. USEMS 37th Annual Meeting, September 16-20, 2006, Vancouver, Canada.
- Hayashi M (2007) Evaluation of genotoxicity in carcinogenic assessment—Threshold of genotoxicity—International Symposium, Tokyo, November, 2007 (1120 食の安全確保国際シンポジウム).
- Hayashi M (2007) 3Rs in Mutation Research—from in vivo to in silico evaluation. The 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Tokyo, August 21-25, 2007.
- Hayashi M (2005) Strategy for evaluation and interpretation of genotoxicity for food and related chemicals. The Int Conf Environ & Genet Damage, The 12th Congress of the CEMS (Chongqing, People's republic of China), 中国重慶.
- Hayashi M. (2006) Strategy of evaluation and interpretation in vitro positive and rational follow up tests in vivo. ASIATOX IV, June 19, 2006, Zhuhai, Guangdong Province, China.
- Hayashi M (2007) S2(R1) ICH Tokyo Symposium, Tokyo, November 2, 2007.
- Hayashi M (2007) The micronucleus assay: Past, today, and future. The 8th International Symposium on Chromosomal Aberrations, Awaji Island, October 4-6, 2007.
- Hayashi M (2007) Update on the Maintenance of the ICH S2 Genetic Toxicology, USEMS, Atlanta, October 20, 2007.
- Hayashi M (2007) Update on the Maintenance of the ICH S2 Genetic Toxicology—Overview and Expectation—JEMS, November 29, 2007.
- Hayashi M, Aardema M, Casciano D, Dellarco V, Gollapudi BB, Jacobson-Kram D, Kasper P, MacGregor J, Mueller L, Rees R, Thybaud V, Holsapple M (2006) Relevance and Follow-up of Positive Results in In Vitro Genetic Toxicity (IVGT) Testing: An Application of the Tripartite Approach to Improving Risk Assessment. 日本トキシコロジー学会, 2006年7月3-5日, 名古屋.
- Hayashi M, Hirose A, Kamata E, Akiyama H, Takahashi M, Ema M, Morita T (2006) Development of in silico genotoxicity evaluating system for chromosomal aberration on existing industrial chemicals. 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Hirata-Koizumi M, Hasegawa R, Hirose A, Ema M (2008) Proposal for safety exposure level of nitrobenzene through foods and drinking water. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Hirose A, Aisaki H, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Ema M (2005) DNA micro-array analysis of gene expressions in mice uterus exposed to dibutyltin dichloride during implantation. The 25<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005).
- Hirose A, Aisaki H, Oh K, Matsumoto M, Kamata E, Igarashi K, Kanno J, Ema M (2006) Gene Expression s

- analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/24).
- Hirose A, Kamata E, Akiyama H, Takahashi M, Emm M, Hayashi M (2006) Development of *in silico* genotoxicity predicting system on chromosomal aberration for existing industrial chemicals. Eurotox, September 20-24, 2006, Dubrovnik, Croatia.
- Hirose A, Kato H, Ise R, Oneda S, Hirata-Koizumi M, Ihara T, Emm M (2008) Early response in gene expression profiles in monkey embryos following maternal exposure to thalidomide during the susceptible period for malformations. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Hirose A, Yamazoe Y, Emm M, Kawamura Y (2007) Toxicity testing schema for the initial risk assessment of food contact plastics based on the concept of ttc and usage probabilistic factors. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Honma M, Yasui M, Koyama N, Koizumi T, Sakuraba M, Sakamoto H, Takashima Y, Sugimoto K, Hayashi M (2007) Visualization of Micronuclei Emergence by Fluorescent Cell Imaging Analysis. JEMS, November, 2007.
- Inaba T, Ueda T, Hayashi M (2006) Methodological consideration of micronucleus test using zebrafish (*Danio rerio*). 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Kimura A, Sakamoto H, Hayashi M, Saigo K, Tokado H, Honma M (2007) Establishment of a robust *in vitro* Comet Protocol using human lymphoblast TK6 cells. JEMS, November, 2007.
- Koyama N, Kato T, Honma M, Hayashi M, Masuda S, Kinae N (2006) Genotoxicity of acrylamide and glyciamide in human lymphoblastoid transgenic cells. 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Koyama N, Yasui M, Sakamoto H, Sakuraba M, Masuda S, Kinae N, Matsuda T, Hayashi M, Honma M (2007) Genotoxicity of acrylamide expressed via metabolic activation in CYP over-expressing human cells. JEMS, November, 2007.
- Matsufuji H, Chino M, Honma M, Hayashi M, Yamagata K (2006) Simultaneous evaluation of antioxidant ability and genotoxicity of quercetin using human lymphoblastoid TK6 cells. 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Matsuyama T, Hirata-Koizumi M, Imai T, Hirose A, Kamata E, Emm M (2007) Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in castrated rats. International Congress of Toxicology XI.
- Morita T, Sasaki S, Hayashi M, Morikawa K (2007) Issues on the Application of the GHS Classification Criteria for Germ Cell Mutagens, JEMS, November, 2007.
- Nishimura T, Tahara M, Kubota R, Shimizu M, Emm M, Tokunaga H (2006) Behavior of fenthion after chlorination treatment and effect of its products on cholinesterase activity. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego.
- Saitou M, Matsuhji H, Chino M, Hayashi M, Honma M, Yamagata K (2007) Antioxidant activity and potential genotoxicity of flavonoids by using human lymphoblastoid TK6 cells. JEMS, November, 2007.
- Saitou M, Takashima Y, Sakamoto H, Hayashi M, Matsuhji H, Yamagata K, Honma M (2006) Establishment of simple *in vitro* Comet assay and its validation" 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Suzuki H, Komatsu K, Imamura T, Miyazaki A, Ozawa I, Kobayashi K, Shimada Y, Takasawa H, Tanaka J, Hayashi M (2006) Hepatocyte Micronucleus assay in young rats: assaying with direct and indirect mutagens, 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Tahara M, Kubota R, Nakazawa H, Hirose A, Emm M, Tokunaga H, Nishimura T (2005) Evaluation for the additive toxic influence of organophosphorus pesticides. The 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I, Shimada Y, Kobayashi K, Matsumoto H, Aruga C, Oshida K, Minowa S, Kawabata M, Imamura T, Miyazaki A, Hayashi M (2007) Collaborative study of liver micronucleus assays with hepatotoxicants in young rats. JEMS, November, 2007.
- Takashima Y, Koizumi T, Sakuraba M, Hayashi M, Honma M (2006) Dynamic properties of the micronucleus revealed by live cell imaging in human cells. 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪.
- Williams RV, Naven RT, Marchant CA, Hirose A, Kamata E, Hayashi M (2007) The prediction of chromosomal effects and their mechanism of induction in Derek for Windows. European EMS, Basel.
- Yasui M, Suenaga E, Koyama N, Matsutani C, Hanaoka F, Gruz P, Shibusaki S, Nohmi T, Hayashi M, Honma M (2007) Translesion synthesis past 2'-deoxyinosine, a major nitric oxide-induced DNA adduct, by human

- DNA polymerases  $\eta$  and  $\kappa$ . JEMS, November, 2007.
- 浅野哲秀, D. Torous, S. Dertinger, C. Tometsko, 森田健, 林 真 (2005) AOおよびフローサイトメトリーを用いた低用量域での小核誘発について, 第34回日本環境変異原学会, 東京.
- 江馬 真 (2005) OECD 神経発生毒性試験ガイドライン426(ドラフト)の進捗状況. 第45回日本先天異常学会学術集会BT シンポジウム.
- 江馬 真 (2006) 生殖毒性, 第7回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会(名古屋, 7/3).
- 江馬 真 (2007) 神経発生毒性試験, 平成19年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎2, お茶の水女子大学 10月28日.
- 江馬 真 (2007) 生殖発生毒性試験, 平成19年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎2, お茶の水女子大学, 10月28日.
- 江馬 真 (2007) OECD Developmental Neurotoxicity Studyガイドライン・ドラフトのその後, 第47回日本先天異常学会学術集会(7月7日, 名古屋).
- 江馬 真, 伊藤義彦, 松本真理子, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2007) 加硫促進剤N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamideのラットにおける反復/生殖発生毒性併合試験. 第47回日本先天異常学会学術集会(7月8日, 名古屋).
- 江馬 真, 原 洋明, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2005) ブタノールのラットにおける発生毒性の検討. 第45回日本先天異常学会学術集会.
- 江馬 真, 原 洋明, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2007) ポリソルベート80のラットにおける発生神経毒性, 第34回日本トキシコロジー学会学術集会(6月27日, 東京).
- 江馬 真, 福西克弘, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2005) 紫外線吸収剤2-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラットにおける発生毒性. 第32回日本トキシコロジー学会学術年会.
- 江馬 真, 福西克弘, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 伊原敏夫. カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験, 第46回日本先天異常学会学術集会(山形, 6/29-30), 2006.
- 江馬 真, 藤井咲子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2005) 有機スズ化合物の生殖発生毒性: ジブチルスズのマウスにおける胚致死作用. 第7回環境ホルモン学会研究会.
- 江馬 真, 藤井咲子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2006) 加硫促進剤1,3-di-*o*-tolylguanidineのラットにおける出生前発生毒性, 第33回日本トキシコロジー学会学術年会(名古屋, 7/5).
- 江馬 真, 松山隆史, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一 (2006) 紫外線吸収剤2-(3',5'-di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラット新生児における毒性. 第46回日本先天異常学会学術集会(山形, 6/29-30).
- 木本崇文, 坂本浩子, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 小林恒文, 笠原義典, 林 真, 本間正充 (2005) ヒトリンパ芽球細胞TK6を用いたフラボノイド系サプリメント化合物のin vivo遺伝毒性, 第34回日本環境変異原学会, 東京.
- 真田尚和, 坂本浩子, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 林 真, 本間正充 (2005) P53に依存したスピンドルポイズンのin vitro遺伝毒性, 第34回日本環境変異原学会, 東京.
- 鈴木 洋, 小川いずみ, 寺島ゆかり, 島田 康, 齋藤由希子, 田中 仁, 林 真 (2005) 幼若ラット肝細胞小核試験: 系統差の検討, 第34回日本環境変異原学会, 東京.
- 高島良生, 櫻庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林 真, 本間正充 (2005) ヒト細胞におけるDNA二本鎖切断修復の細胞周期依存性, 第34回日本環境変異原学会, 東京.
- 林 真 (2005) Ames試験の結果をin silicoでいかに予測出来るか, またその精度は?, MMS研究会セミナー, 東京.
- 林 真 (2005) 毒性病理学に期待する—遺伝毒性の立場から—, 第21回毒性病理学会, 浜松.
- 林 真, 鎌田栄一 (2005) 化学物質安全性評価の為のカテゴリーアプローチ, 第一回カテゴリーシンポジウム, 東京.
- 平田睦子, 松山隆史, 今井俊夫, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 真 (2007) 紫外線吸収剤2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole (HDBB)を離乳前ラットに投与したときの影響, 第47回日本先天異常学会学術集会(7月8日, 名古屋).
- 林 真, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 高橋美加, 森田 健, 江馬 真 (2005) 化学物質の安全性評価における(Q)SARの利用, 日本動物実験代替法学会第19回大会.
- 平田睦子, 楠岡 修, 西村信雄, 和田 肇, 緒方英博, 福田苗美, 伊藤義彦, 鎌田栄一, 江馬 真, 長谷川隆一 (2005) 化学物質に対する新生児の感受性に関する研究: 1,3-ジブプロモプロパン及び1,1,2,2-テトラブromoエタン. 第32回日本トキシコロジー学会学術年会.
- 平田睦子, 渡 修明, 向井大輔, 今井俊夫, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 真 (2007) 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole (HDBB)の28日間反復投与毒性試験, 第34回日本トキシコロジー学会学術集会(6月28日, 東京).
- 広瀬明彦, 鎌田栄一, 高橋美加, 森田 健, 江馬 真,

林 真 (2005) In silico 評価系を用いる化学物質遺伝毒性検出の戦略, 第34回日本環境変異原学会, 東京.

本間正充、櫻庭真弓、小泉朋子、高島良生、坂本浩子、  
林 真 (2005) DNA2本鎖切断によって誘発される相同染色体間組み換え、および遺伝子ターゲティング, 第34回日本環境変異原学会, 東京.

松藤 寛、井上真由美、千野 誠、本間正充、林 真、  
山形一雄 (2005) ヒトリンパ芽球細胞TK6 を用いた抗酸化フラボノイド及びその酸化生成物の遺伝毒性 第34回日本環境変異原学会, 東京.

森田 健、祖父尼俊雄、林 真、田中憲穂、中嶋 圓、  
中西良文、樋口政純、石光 進、小嶋 靖、佐々木史歩、森川 馨 (2005) GHS における生殖細胞変異原性物質の分類、第34回日本環境変異原学会, 東京.

#### G 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
(該当なし)
2. 実用新案登録  
(該当なし)
3. その他  
(該当なし)

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ema M, Hirose A	Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds	Golub MS	Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity	CRC Press	Boca Raton, Florida	2006	23-64

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asada S, Sasaki K, Tanaka N, Takeda K, Hayashi M, Umeda M	Detection of initiating as well as promoting activity of chemicals by a novel cell transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/c 3T3 cells (Bhas 42 cells)	Mutat Res	588	7-21	2005
Asano N, Torous DK, Tometsko CR, Dertinger SD, Morita T, Hayashi M	Practical threshold for micronucleated reticulocyte induction observed for low doses of mitomycin C, Ara-C and colchicine	Mutagenesis	21	15-20	2006
Dertinger SD, Bishop ME, McNamee JP, Hayashi M, Suzuki T, Asano N, Nakajima M, Saito J, Moore M, Torous DK, Macgregor JT	Flow cytometric analysis of micronuclei in peripheral blood reticulocytes: I. Intra- and interlaboratory comparison with microscopic scoring	Toxicol Sci	94	83-91	2006
Ema M, Fujii S, Iikka T, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E	Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice	Environ Toxicol	22	44-52	2007
Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M	Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats	Reprod Toxicol	in press		
Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E	Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats.	Reprod Toxicol	25	21-38	2008

Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E	Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di- <i>o</i> -tolylguanidine, in rats	Reprod Toxicol	22	672-678	2006
Ema M, Fujii S, Yabe K, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M.	Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazole sulfenamide in rats	Congenit Anom Kyoto	49	149-155	2007
Ema M, Fukui Y, Aoyama H, Fujiwara M, Fuji J, Inouye M, Iwase T, Kihara T, Oi A, Otani H, Shinomiya M, Sugioka K, Yamano T, Yamashita K H, Tanimura T	Comments from the Developmental Neurotoxicology Committee of the Japanese Teratology Society on the OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (October 2006 version), and on the Draft Document of the Retrospective Performance Assessment of the Draft Test Guideline 426 on Developmental Neurotoxicity	Cong Anom	47	74-76	2007
Ema M, Fukunishi K, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Kamata E.	Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di- <i>tert</i> -butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats.	Drug Chem Toxicol.	in press		
Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E	Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di- <i>tert</i> -butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat	Drug Chem Toxicol	29	215-225	2006
Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T	Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys	Reprod Toxicol	23	12-19	2007
Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E	Evaluation of developmental neurotoxicity of polyorbate 80 in rats	Reprod Toxicol	25	89-99	2008

Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E	Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy	Food Chem Toxicol	43	325-331	2005
Ema M, Kimura E, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E	Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di- <i>o</i> -tolylguanidine, in rats	Reprod Toxicol	22	30-36	2006
Hamamura M, Hirose A, Kamata E, Katoku K, Kuwaki E, Oshikata T, Nakahara Y, Ema M, Hasegawa R	Semi-quantitative immunohistochemical analysis of male rat-specific $\alpha$ 2u-globulin accumulation for chemical toxicity evaluation	J Toxicol Sci	31	35-47	2006
Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Douison M, Parker A, Hirose A, Kamata E, Ema M	Pediatric susceptibility to 18 industrial chemicals: a comparative analysis of newborn with young animals	Regul Toxicol Pharmacol	47	296-307	2007
Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M	Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals	Congenit Anom	45	137-145	2005
Hayashi M, Kamata E, Hirose A, Takahashi M, Morita T, Ema M	In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals	Mutat Res	588	129-135	2005
Hayashi M, MacGregor JT, Gatehouse DG, Blakey DH, Dertinger SD, Abramsson-Zetterberg L, Krishna G, Morita T, Russo A, Asano N, Suzuki H, Ohyama W, Gibson D	In vivo erythrocyte micronucleus assay III. Validation and regulatory acceptance of automated scoring and the use of rat peripheral blood reticulocytes, with discussion of non-hematopoietic target cells and a single dose-level limit test	Mutat Res	267	10-30	2007
Hirata-Koizumi M, Hamamura M, Furukawa H, Fukuda N, Ito Y, Wako Y, Yamashita K, Takahashi M, Kamata E, Ema M, Hasegawa R	Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2- <i>tert</i> -butylphenol and 2,4-di- <i>tert</i> -butyl phenol toxicity	Congenit Anom	45	146-153	2005