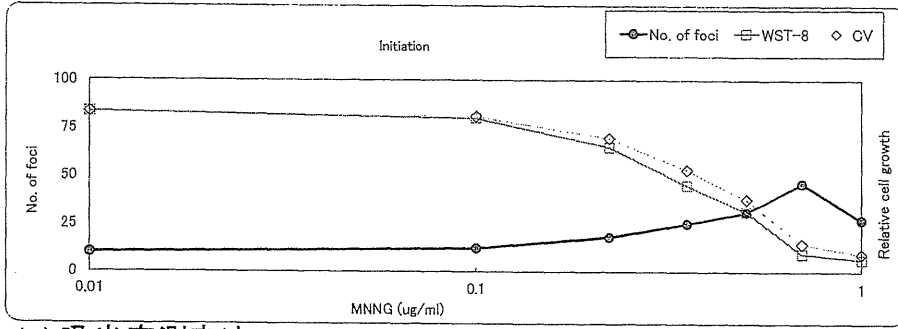
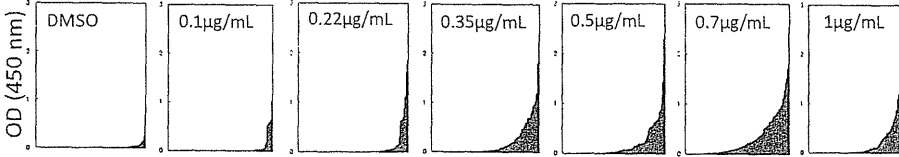


(A) 観察法



(B) 吸光度測定法



各ウェルの吸光度(吸光度順)

図4 MNGG 処理した形質転換巢の出現頻度(A) と各ウェルの吸光度測定結果(B) の比較

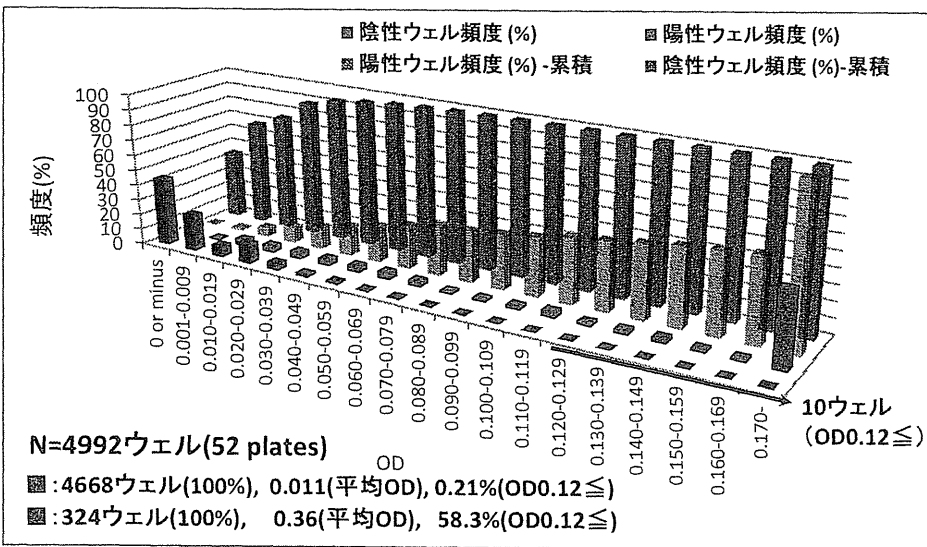


図5 過酸化水素法による形質転換試験の陰性および陽性ウェルの吸光度分布

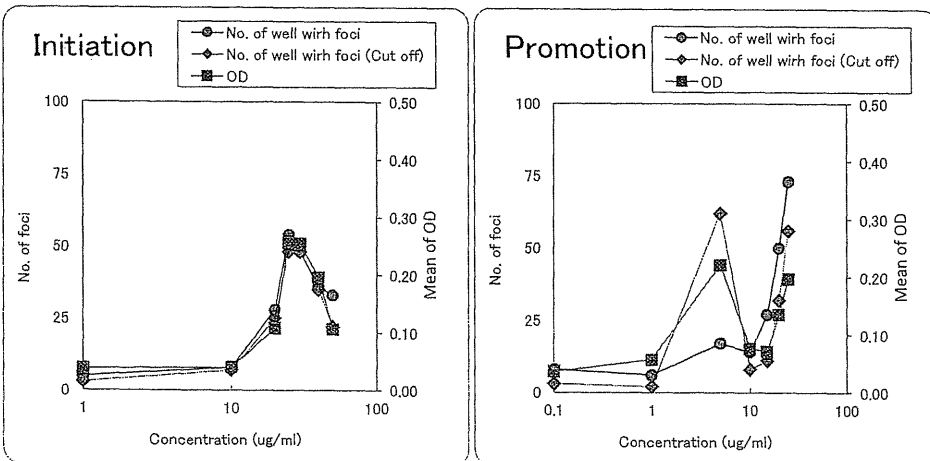


図6 発がん物質(2-Acetylaminofluorene)の形質転換試験結果の判定法比較

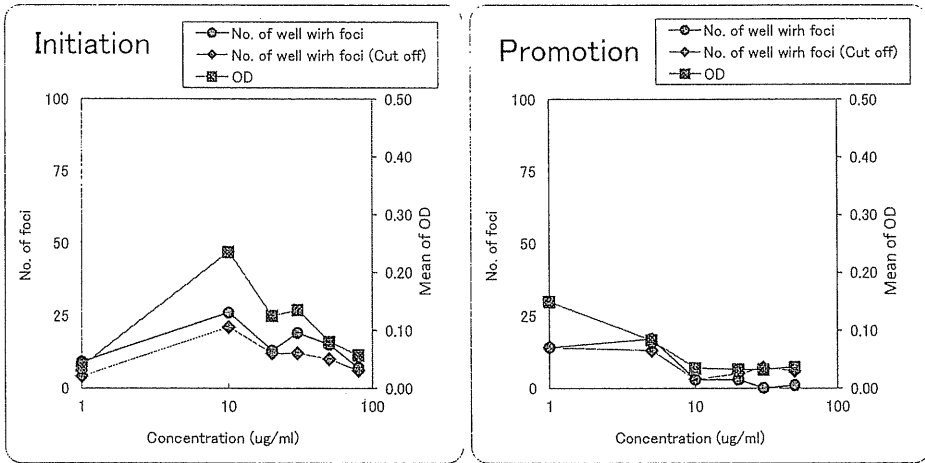
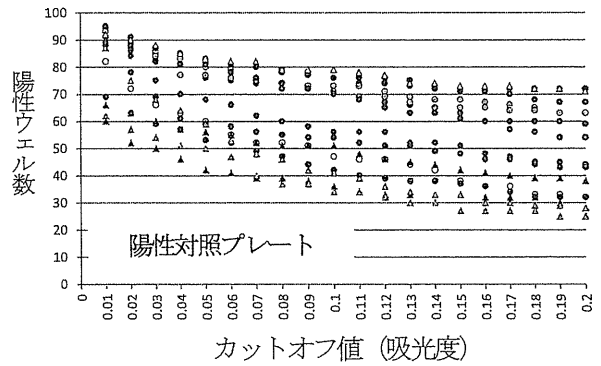
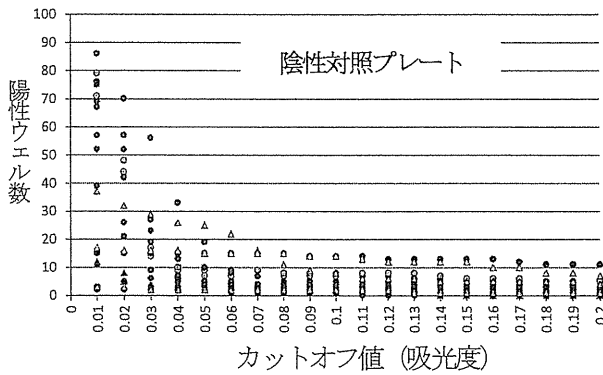


図7 非発がん物質(1-Naphthylamine)の形質転換試験結果の判定法比較

Initiation Assay



Promotion Assay

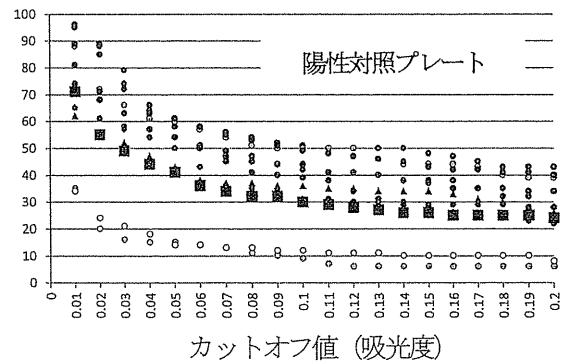
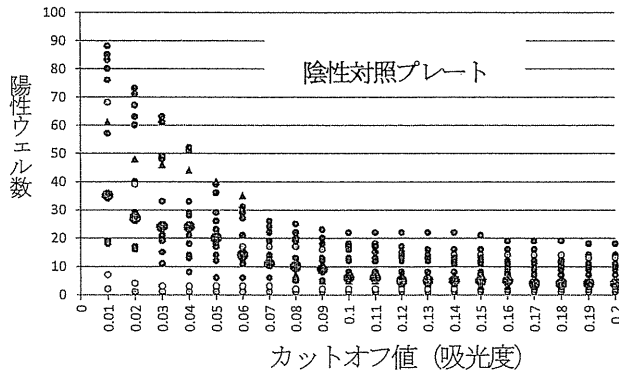


図8 陰性対照および陽性対照プレートのカットオフ値と陽性ウェル数の変動

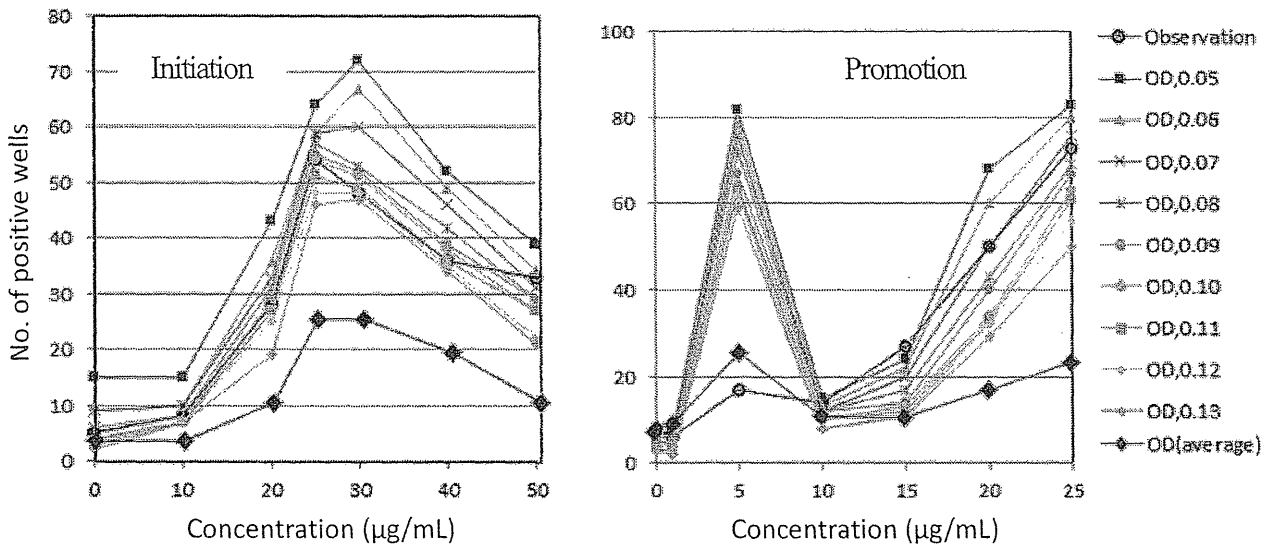


図9 発がん物質(2-Acetylaminofluorene)の形質転換試験におけるカットオフ値と陽性ウェルの濃度依存性

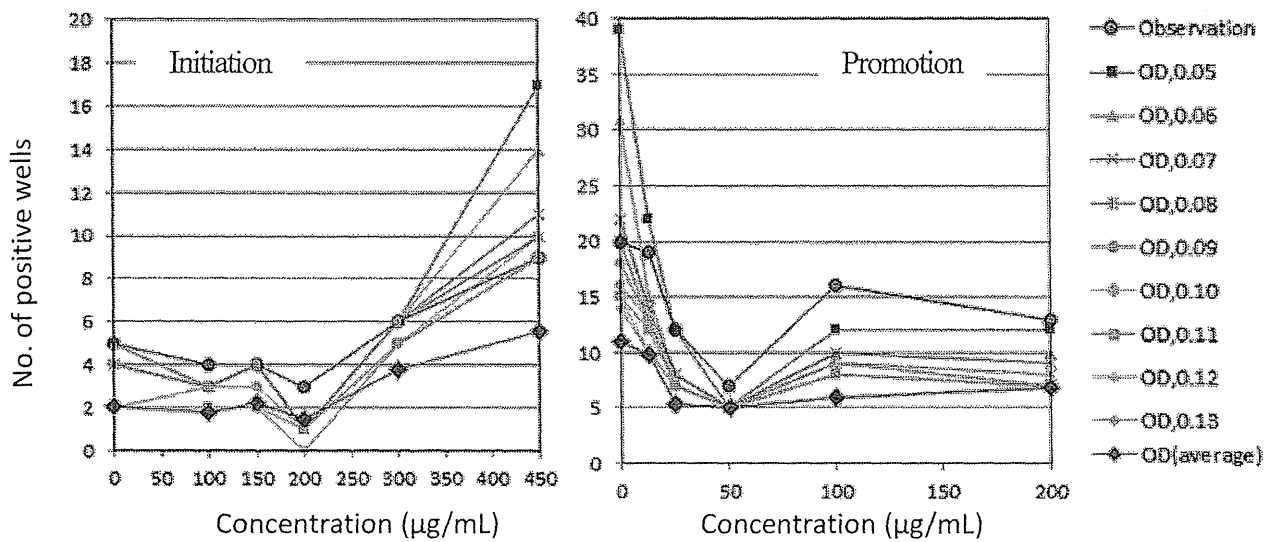


図10 非発がん物質(Caffeine)の形質転換試験におけるカットオフ値と陽性ウェルの濃度依存性

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
平成 24～26 年度 総合分担研究報告書

「新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究」

分担研究課題名: 国際状況の調査

分担研究者: 一鬼 勉 一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理部 部長

研究要旨

表記研究の一環として、国際状況の調査を担当した。化学物質の毒性試験法には、日本国内だけでもさまざまな試験法ガイドラインが存在する。それらに大きく影響を及ぼすガイドラインが、経済協力開発機構(OECD)で開発される毒性試験法ガイドラインである。近年は動物実験そのものを削減する方向でガイドライン開発が進められており、ここ数年、動物を使用しない新規の試験法ガイドラインあるいは既存ガイドラインの改良が活発に行われている。本分担研究では、OECD でのガイドライン開発について調査を行い、その状況と傾向について分析を行った。日本において、新たな試験法を国際的なガイドラインにするためには、この OECD をはじめとする主要国の試験法開発の状況および傾向を知っておくこと非常に重要である。

A. 研究目的

OECD が開発する毒性試験法ガイドラインは、OECD 加盟国だけでなく、非加盟国においても当該国内の試験法に多大の影響を与えている。たとえば、2015 年 1 月から施行された韓国や台湾の化学物質規制に関する法律や中国の化学物質規制に関する法律にも OECD 試験法が明記されている。しかし、試験法は絶えず改良され、また新たに持ち上がってくる問題に対処するために新しい試験法の開発も継続的に行われている。今回は、国際機関である OECD の試験法開発の動きとその傾向について調査したので報告する。

B. 研究方法

OECD で 8 か月ごとに開催されている化学品合同会合(Joint Meeting of Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology)の第 48 回会合(2012 年 2 月)から第 52 回会合(2014 年 11 月)の 5 回にわたる各会合の SCHEDULE OF ACTIVITIES FOR 2012/2013、2013/2014 および 2014/2015 に記載されている試験法開

発状況および Community site に記載されている Overview of all projects on the workplan を調査した。OECD の試験法開発は、単に人健康に関わるものだけでなく、生態毒性など環境影響に関する試験法も含まれるが、本研究では、人健康に重きを置いて調査した。

C. 研究結果および考察

(1)健康影響に関する OECD 試験ガイドライン進捗状況

OECD の試験法は 3 桁の番号で作成管理されており、物化性状等に関わる試験法は 100 番台、生態毒性関連は 200 番台、環境中運命については 300 番台、人健康については 400 番台の番号となっている。中には不要となったあるいは現在は使用してはならない試験法は削除されているものもあり、必ずしも連番にはなっていない。この中で、400 番台の試験法では、使用動物が多すぎるといふ動物愛護の面から削除された試験法(TG401)がある。以前は使用されていた急性経口投与毒性試験法である。現在はこれに代わる複数の試験法が開発整備されてい

る。

現在、活発に開発されているのは、主に生きた動物を使用しない *in vitro* 試験法および Adverse Outcome Pathway に基づく IATA の開発である。この中には毒性発現に至る過程の中での Key Events を検出する試験法で、例えば *in chemico* 試験法も含まれる。これは、EU の「化粧品に関する 2009 年 11 月 30 日付欧州議会・理事会規則 1223/2009 (2009 年 12 月 22 日付官報 L342 掲載)」により、2013 年 3 月より化粧品および化粧品の成分の安全性を確認する目的での動物実験が禁止されたことによる理由が大きい。また、EU では REGULATION (EC) No 1907/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 18 December 2006 [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)] の完全施行が 2018 年に迫っており、一般化学品の分野においても上記のように動物実験を減らしていく方向にある。

また、内分泌かく乱物質やナノマテリアルなどが新規政策課題 (Emerging Policy Issues) として国連環境計画 [United Nations Environment Programme (UNEP)] や OECD で取り上げられている。したがって、各国および OECD はこれらに対処するために各種毒性試験ガイドラインの開発に大きく動き出している。

(2) 2012 年以降に新規作成または改訂された試験法

- 430 *In vitro* skin corrosion (transcutaneous electric resistance)
- 431 *In vitro* skin corrosion (human skin model)
- 437 *Ex vivo* eye corrosion (bovine corneal opacity and permeability)
- 438 *Ex vivo* eye corrosion (isolated chicken eye)
- 439 *In vitro* skin irritation
- 488 Transgenic rodent somatic and germ cell mutation assay
- 489 *In vivo* Mammalian Alkaline Comet Assay
- 431 *In vitro* skin corrosion (human skin model)
- 473 *In vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test
- 474 *In vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test

475 *In vivo* Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test

487 *In vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test

調査した機関においては、日本の規制にも大きく影響を与える変異原性試験に関するものが多かった。TG473 および 474 は日本においては、それぞれ染色体異常試験および小核試験として知られているが、統計学的有意差を確実に得るために観察細胞数の増加が図られている。これは逆に考えると、実験者の手技レベルが落ちていることを示しているかもしれない。日本では多くの研究所が手技レベルを維持するため、勉強会等を行っており、現実には日本では問題は起こっていない。

このような中で、下記の TG489 (コメントアッセイ) は日本発の TG として成立しており、今後のブラッシュアップも考慮していかなければならない。

また、ガイドラインでは決めきれなかったような特殊なケースなどに対応するために種々のガイダンスドキュメント類も出版されている。

- No 151 Draft guidance document on the Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study
- No 188 Streamlined Summary Document Supporting OECD Test Guideline 438 on the Isolated Chicken Eye for Eye Irritation/Corrosion
- No 189 Streamlined Summary Document Supporting OECD Guideline 437 on the Bovine Corneal Opacity and Permeability for Eye Irritation/Corrosion
- No 190 Summary Document on the Statistical performance of test methods included in TG 431 for the sub-categorisation
- No. 203 Integrated Approach to Testing and Assessment for skin irritation and corrosion

GD 203 は初の IATA に関する GD であり、引き続き皮膚感作性に関する GD の作成が始まっている。

(3) 作業中の健康影響に関するガイドラインおよびガイダンス (400 番台)

日本がその開発に関わっている試験法については、その経緯と経過についても記載した。

- 1) New TG 433: Fixed Dose Procedure as Alternative to TG 403 (急性吸入代替)
- 2) New TG for in vitro SHE Cell Transformation Assay
- 3) Cell Transformation Assay using Balb/c 3T3 cell line (Japan)
 - EC provided pre-validation and peer review reports in February 2011;
 - WNT discussed the follow-up at its 2011 meeting;
 - Expert meeting held on 14-15 December 2011;
 - Submission of the expert group's recommendations to the WNT at its April 2012 meeting;
 - WNT agreement that a few more chemicals should be tested with the BALB/c 3T3 to confirm the performance of the assay and the statistical approach used for data interpretation before a Test Guideline is developed.

本プロジェクトは第 52 回 JM において、上記 2) の in vitro SHE CTA とともに議論され、ともに TG ではなく GD として作成されることとなった。

- 4) EDTA Activity - New TG: Human Recombinant Estrogen Receptor Alpha Binding Assays (hrERA, 2 protocols)
- 5) EDTA Activity - New TG: Stably Transfected Transcriptional Activation (STTA) Assay for the detection of androgenic and anti-androgenic activity of chemicals
 - Cell Transformation Assay using Balb/c 3T3 cell line (Japan)
 - Draft validation report and draft TG submitted to the Secretariat in 2010;
 - Draft validation report submitted to the VMG-non animal in December 2010;
 - Peer review report available in February 2011;
 - Draft peer review report (with draft WNT Statement on the follow-up to the peer review) endorsed/agreed at the 2011 WNT meeting;

- Discussion of chemicals to be included in an additional validation at the VMG-NA meeting in 2012;
 - Additional validation completed in 2013; validation report to be prepared early 2014 and draft Test Guideline will follow and be ready for review at VMG-NA in December 2014.
- 6) EDTA Activity - New TG for a stably Transfected Transactivation (STTA) Assay for the detection of anti-estrogenic activity of chemicals (Japan)
 - Collection of validation data expected in 2nd quarter 2012;
 - Validation completed in 2013 and report will be prepared in the course of 2014. A draft Test Guideline will follow and be ready for review at VMG-NA in December 2014.
 - 7) New TG: Comet Assay in Genotoxicity Testing (Japan)
 - Short presentation on Progress at WNT 21;
 - Expert group meeting to review all genotoxicity methods held on 1-2 March 2011 in Paris;
 - Submission of a draft validation report and draft Test Guideline early September 2012, to allow an initial review of these documents at the expert meeting on genotoxicity held on 25-27 September 2012 (Accelerate procedure requested by several EU countries);
 - Revised validation report submitted early January 2013
 - Peer review performed in January/February 2013
 - Expert meeting on 19-21 March 2013;
 - Request for WNT comments on the first draft Test Guideline expected in May 2013;
 - Submission for WNT approval of the validation report, peer review report, and WNT agreement on the follow-up to the peer review at the 2013 WNT meeting.
 - Validation and peer-review reports were approved by the WNT in April 2013 and will be submitted to the Joint Meeting for declassification.
 - 1st WNT commenting round of the draft TG in June 2013; second WNT commenting round in December 2013, following the

- Expert Meeting in Ottawa in November 2013;
- The draft TG is expected to be submitted to the WNT-26 for review in April 2014.
- 8) TG for the Cytosensor Microphysiometer Test Method: an In Vitro Method for Identifying Chemicals Not Classified as Irritant, as well as Ocular Corrosive and Severe Irritant Chemicals
 - 9) GD on Skin Irritation/Corrosion and related TGs
 - 10) Validation of a Cell Transformation Assay Using Bhas 42 Cell Line for Detection of Non-Genotoxic and Genotoxic Carcinogens (Japan)
 - International validation studies were completed in 2010;
 - Discussion at an expert meeting held on 14-15 December 2011 at OECD;
 - Final validation report and draft TG expected in 2012;
 - Submission of peer review report expected in 2013; draft TG circulated for a WNT commenting round at the end of 2013;
 - A meeting of experts took place in January 2014 to address comments received.
 - 11) Updated in vivo somatic cell genotoxicity TGs (TG 474 and 475)
 - 12) Updated in vivo germ cell genotoxicity TGs (TG 478 and 483)
 - 13) New TG to separate the Mouse Lymphoma Assay from the current TG 476
 - 14) Updated TGs for in vitro genotoxicity assays (TG 473, 476, 487)
 - 15) Revision of the introduction to the OECD TGs on genetic toxicity testing and guidance on the selection and application of the assays
 - 16) Transcriptional Assay for the Detection of Estrogenic and Anti-Estrogenic Compounds using the MELN Cells
 - 17) New TG: KeratinoSens: An in vitro Method for Identifying the Skin Sensitisation Potential of Chemicals
 - 18) New TG: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): An In Chemico Method for Identifying the Skin Sensitisation Potential of Chemicals
 - 19) Updated TG 431: Referencing of epiCS (previously EST1000) Skin Corrosion Test in TG 431
 - 20) New TG: Short –Term Exposure Test (STE) for Identifying Ocular Irritants (Japan)
 - Expert group met on 29-30 September 2011 and reviewed the SPSF;
 - Revised SPSF and validation report submitted to WNT 24; SPSF approved;
 - Comments on the validation report expected from the WNT by October 2012;
 - Peer review report and draft Test Guideline expected in 2013;
 - First draft TG was circulated for a first commenting round in November 2013;
 - Comments received will be dealt with by the expert group in early 2014 most likely via teleconference.
 - 21) Updated TG 421/TG 422 (Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)/(Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test), Enhancement with ED-relevant endpoints
 - 22) Thyroid Scoping Document
 - 23) New TG: Performance-Based Test Guideline on Androgen Receptor Transactivation Assays
 - 24) Toxicity Testing on Immature/Juvenile Rodents
 - 25) New TG on human Cell Line Activation Test (h-CLAT): an in vitro method for identifying the skin sensitisation potential of chemicals (Japan and EU)
 - Validation study carried out, peer review on-going and conclusion expected by end of 2013, no further information available
 - 26) Performance-Based Test Guideline for the establishment on human-derived hepatic system to investigate biotransformation and toxicity of compounds by evaluation of CYP450 induction competence
 - 27) Feasibility study for a Guidance Document on Study Designs, to be used in revisions to Guidelines
 - 28) Updated TG 488, Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays

- 29) Updated *in vivo* germ cell genotoxicity TGs (TG 478 and 483)
- 30) New TG to separate the Mouse Lymphoma Assay from the current TG 476
- 31) Revision of the introduction to the OECD TGs on genetic toxicity testing and guidance on the selection and application of the assays
- 32) Transcriptional Assay for the Detection of Estrogenic and Anti-Estrogenic Compounds using the MELN Cells
- 33) New TG: KeratinoSens: An *in vitro* Method for Identifying the Skin Sensitisation Potential of Chemicals
- 34) New TG: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): An *In Chemico* Method for Identifying the Skin Sensitisation Potential of Chemicals
- 35) New TG: Short –Term Exposure Test (STE) for Identifying Ocular Irritants (日本)
 - Expert group met on 29-30 September 2011 and reviewed the SPSF;
 - Revised SPSF and validation report submitted to WNT 24; SPSF approved;
 - Comments on the validation report expected from the WNT by October 2012;
 - Peer review report and draft Test Guideline expected in 2013;
 - First draft TG circulated for a first commenting round in November 2013;
 - Second draft TG circulated in June 2014 to WNT; expert meeting schedule in Nov. 2014 at OECD to deal with remaining comments and revise the draft TG;
 - The draft TG is expected to be submitted for approval to the WNT in April 2015.
- 36) Updated TG 421/TG 422 (Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)/(Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test), Enhancement with ED-relevant endpoints
- 37) New TG: Performance-Based Test Guideline on Androgen Receptor Transactivation Assays
- 38) New TG on human Cell Line Activation Test (h-CLAT): an *in vitro* method for identifying the skin sensitisation potential of chemicals (日本および EU)
 - Validation study carried out, peer review completed in 2014 and EURL ECVAM Recommendation to follow;
 - Draft TG sent for a first WNT commenting round and its expert group on *in vitro* skin sensitisation in August 2014;
 - Draft TG expected to be submitted to the WNT for approval in 2015.
- 39) Performance-Based Test Guideline for the establishment on human-derived hepatic system to investigate biotransformation and toxicity of compounds by evaluation of CYP450 induction competence
- 40) Feasibility study for a Guidance Document on Study Designs, to be used in revisions to Guidelines
- 41) Updated TG 488, Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays
- 42) Revision or replacement of TG 402 on Acute Dermal Toxicity Test
- 43) Revision of TG 431 and TG 439 to extend their applicability to coloured chemicals strongly interfering with the MTT reduction assay
- 44) New TG on EpiOcular EIT for eye irritation testing
- 45) Update of TG 455-TG 457 for inclusion of Transcriptional ERalpha CALUX assay for the detection of (anti)estrogenic chemicals
- 46) New GD on Waiving of Bridging Mammalian Acute Toxicity Tests
- 47) Amendments to the Inhalation TGs and GD to accommodate nanomaterial safety testing

D. 考察

最近は日本の各種ガイドラインにも大きく影響する TG の新規作成や改訂が行われている。しかし、日本の意見や科学的妥当性が必ずしも反映されているとは言えないものも存在する。今後、新規作成される TG や改訂 TG については技術レベルや科学レベルに十分配慮しつつ適切なものとなっていくよう、各界の専門家の意見をより強く反映させていくことが肝要である。また、新たな試験法開発や、改訂を目指す場合には、ここに示したように試験法開発の状況を把握しておくことが重要である。

E. 結論

日本発のガイドラインを国際的なものとするためには、化学物質の安全性評価手法の開発において重要な位置を占める OECDでの活動状況を調査し、ガイドライン作

成・改訂に際し、日本の研究者ならび行政も積極的に関わり、意見を反映させることが重要である。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

発表者氏名	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
小島肇夫	技術移転で整備すべき文章・報告書類, 実験者		試験検査員の誤ったデータの取扱い・試験誤操作防止策	技術情報協会	東京	2014	57-58
小島肇夫	動物実験代替法を取り入れた安全性保証の考え方		美肌化学の最前線	(株)シーエムシー出版	東京	2014	157-163
小島肇夫	代替法における工学的新技術の可能性		動物実験代替のためのバイオマテリアル・デバイス	(株)シーエムシー出版	東京	2014	1-5
小島肇夫	化粧品の安全性評価		エマルションの特性評価と新製品開発, 品質管理への活用	(株)技術情報協会	東京	2014	326-331
小島肇夫	化粧品・医薬部外品 安全性評価試験法		化粧品・医薬部外品 安全性評価試験法	(株)じほう	東京	2014	1-138

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
小島肇夫 西川秋佳	日本動物実験代替法評価 センター (JaCVAM) 平 成 25 年度報告書	AATEX- JaCVAM,	3(2)	115- 123	2014
小島肇夫	化粧品・医薬部外品の安 全性評価のための動物実験 代替法開発の現状と課題	フレグラ ンスジャ ーナル	42(9)	12-19	2014
中澤憲一, 篠田 和俊, 小島肇, 吉村功, 西岡吾 朗, 石井健:	<i>in vitro</i> 発熱性物質試験の 評価報告書	AATEX- JaCVAM,	3(2)	71-96	2014
Onoue S, Hosoi K, Toda T, Takagi H, Osaki N, Matsumoto Y, Kawakami S, Wakuri S, Iwase Y, Yamamoto T, Nakamura K, Ohno Y, <u>Kojima H</u>	Intra-/inter-laboratory validation study on reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation using two different solar simulators	Toxicol In Vitro.	28(4)	515-23	2014

<u>Kojima H</u> , Katoh M, Shinoda S, Hagiwara S, Suzuki T, Izumi R, Yamaguchi Y, Nakamura M, Kasahawa T, Shibai A	A catch-up validation study of an in vitro skin irritation test method using reconstructed human epidermis LabCyte EPI-MODEL24,	J Appl Toxicol,	34(7)	766-74	2014
小野 敦	効能の高い化粧品原料の安全性リスク評価に対する考え方	<i>Cosmetic stage</i>	9(1)	21-26	2014
H. Kato, S. Fujii, M. Takahashi, M. Matsumoto, M. Hirata-Koizumi, <u>A. Ono</u> and A. Hirose	Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorododecanoic acid in rats.	<i>Environ Toxicol,</i>	—	—	2014
M. Ema, K. Endoh, R. Fukushima, S. Fujii, H. Hara, M. Hirata-Koizumi, A. Hirose, H. Hojo, M. Horimoto et al.	Historical control data on developmental toxicity studies in rodents	<i>Congenit Anom,</i>	54	150-161	2014
M. Takahashi, S. Ishida, M. Hirata-Koizumi, <u>A. Ono</u> and A. Hirose	Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluoroundecanoic acid in rats	<i>J Toxicol Sci,</i>	39,(1)	97-108	2014
Horibata K, Ukai A, <u>Honma M.</u>	Evaluation of rats' in vivo genotoxicity induced by N-ethyl-N-nitrosourea in the RBC Pig-a, PIGRET, and gpt assays	Genes and Environment	36	199-202	2014

Matsumoto, M., Masumori, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., <u>Honma</u> <u>M.</u> , Yokoyama, K. and Hirose, A.	Evaluation of in vivo mutagenicity of hydroquinone in Muta™ mice. 2014.	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.	775-776	94-98	2014
<u>Morita, T.</u> , Miyajima, A., Hatano, A., <u>Honma</u> <u>M</u>	Effects of the proposed top concentration limit on an in vitro chromosomal aberration test to assay sensitivity or to reduce the number of false positives	Mutation Research	769	34-49	2014
Yasui M, Kanemaru Y, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T, <u>Honma M.</u>	Tracing the fates of site- specifically introduced DNA adducts in the human genome	DNA Repair	15	11-20	2014
Sassa A, Suzuki T, Kanemaru Y, Niimi N, Fujimoto H, Katafuchi A, Grúz P, Yasui M, Gupta RC, Johnson F, Ohta T, <u>Honma M.</u> Adachi N, Nohmi T.	In vivo evidence that phenylalanine 171 acts as a molecular brake for translesion DNA synthesis across benzo[a]pyrene DNA adducts by human DNA polymerase κ .	DNA Repair	15	21-28	2014
Narumia K, Ashizawa k., Takashima K, Takasawa H., Katayama S., Tsuzuki Y., Tatemoto H., <u>Morita T.</u> , Hayashi M., Hamada S.	Development of a repeated- dose liver micronucleus assay using adult rats: An investigation of diethylnitrosamine and 2,4- diaminotoluene	Mutation Research	747	234- 239	2014

David Kirkland, Errol Zeiger, Federica Madia, Nigel Gooderham, Peter Kasper, Anthony Lynch, <u>Takeshi Morita</u> , Gladys Ouedraogo, Juan Manuel Parra Morte, Stefan Pfuhrer, Vera Rogiers, Markus Schulz, Veronique Thybaud, Jan van Benthem, Philippe Vanparys, Andrew Worth, Raffaella Corvi	Can in vitro mammalian cell genotoxicity test results be used to complement positive results in the Ames test and help predict carcinogenic or in vivo genotoxic activity? I. Reports of individual databases presented at an EURL ECVAM Workshop, Mutation Research	Mutation Research	769	34-49	2014
James T. MacGregor, Roland Frötschl, Paul A. White, Kenny S. Crump, David A. Eastmond, Shoji Fukushima, Melanie Guérard, Makoto Hayashi, Lya Soeteman-Hernandez, Toshio Kasamatsu, Dan Levy, <u>Takeshi Morita</u> , Lutz Müller, Rita	IWGT Report on Quantitative Approaches to Genotoxicity Risk Assessment I. Methods and metrics for defining exposure-response relationships and points of departure (PoDs)	Mutation Research	doi:10.1016/j.mrgentox.2014.09.011		2014

Schoeny, Maik J. Schuler, Véronique Thybaud, and George E. Johnson:					
James T. MacGregor, Roland Frötschl, Paul A. White, Kenny S. Crump, David A. Eastmond, Shoji Fukushima, Melanie Guérard, Makoto Hayashi, Lya Soeteman- Hernandez, Toshio Kasamatsu, Dan Levy, <u>Takeshi Morita</u> , Lutz Müller, Rita Schoeny, Maik J. Schuler, Véronique Thybaud, and George E. Johnson:	IWGT report on quantitative approaches to genotoxicity risk assessment II. Use of point-of-departure (PoD) metrics in defining acceptable exposure limits and assessing human risk,	Mutation Research	doi:10.1016/j.mrgentox.2014.10.008		2014
Yoshifumi Uno, <u>Takeshi Morita</u> , Mirjam Luijten, Carol Beevers, Shuichi Hamada, Satoru Itoh, Wakako Ohyama, Hironao Takasawa	Recommended protocols for the liver micronucleus test: report of the IWGT working group	Mutation Research	doi:10.1016/j.mrgentox.2014.10.010		2014

Yoshifumi Uno, <u>Takeshi Morita</u> , Mirjam Luijten, Carol Beevers, Shuichi Hamada, Satoru Itoh, Wakako Ohyama, Hironao Takasawa	Micronucleus test in rodent tissues other than liver or erythrocytes: report of the IWGT working group	Mutation Research			in press
Shuichi Hamada, Wakako Ohyama, Rie Takashima, Keisuke Shimada, Kazumi Matsumoto, Satoru Kawakami, Fuyumi Uno, Hajime Sui, Yasushi Shimada, Takashi Imamura, Shoji Matsumura, Hisakazu Sanada, Kenji Inoue, Shigeharu Muto, Izumi Ogawa, Aya Hayashi, Tomomi Takayanagi, Yosuke Ogiwara, Akihisa Maeda, Emiko Okada, Yukari Terashima, Hironao Takasawa, Kazunori Narumi, Yumi Wako, Kazufumi Kawasako, Masaki	Evaluation of the repeated-dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assays with 22 chemicals using young adult rats: Summary of the collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/The Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) – Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS)	Mutation Research			in press

Sano, Nobuyuki Ohashi, <u>Takeshi</u> <u>Morita</u> , Hajime Kojima, Masamitsu Honma, Makoto Hayashi					
<u>Yamakage, K.</u> , Sui, H., Ohta, R., Toyoizumi, T., Kawakami, K., Matsumoto, H., Toshitaka Takahashi, T., Sasaki, S., Ikezumi, M., Negishi, S., Izumi, K., Todoriki, S., Takashi, K. and Furuta, M.	Genotoxic potential and <i>in vitro</i> tumor-promoting potential of 2-dodecylcyclobutanone and 2-tetradecylcyclobutanone, which are radiolytic products of fatty acids, ,:	Mutation Res.	770	95–104	2014
H. Kato, S. Fujii, M. Takahashi, M. Matsumoto, M. Hirata-Koizumi, A. <u>Ono</u> and A. <u>Hirose</u>	Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorododecanoic acid in rats.	<i>Environ Toxicol,</i>			2014
M. Ema, K. Endoh, R. Fukushima, S. Fujii, H. Hara, M. Hirata-Koizumi, <u>A. Hirose</u> , H. Hojo, M. Horimotoet.al.	Historical control data on developmental toxicity studies in rodents	<i>Congenit Anom</i>	54	150-161	2014

M. Takahashi, S. Ishida, M. Hirata-Koizumi, <u>A. Ono</u> and <u>A. Hirose</u>	Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluoroundecanoic acid in rats	<i>J Toxicol Sci,</i>	39,(1)	97-108	2014
Takasawa H., Takashima R., Hattori A., Narumi K., Kawasako K., <u>Morita T.</u> , <u>Hayashi M.</u> , Hamada S.	Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats (II): Further investigation of 1,2-dimethylhydrazine and 2,6-diaminotoluene	Mutation Res.	751	12-18	2013
M. Matsumoto, M. Yamaguchi, Y. Yoshida, M. Senuma, H. Takashima, T. Kawamura, H. Kato, M. Takahashi, M. Hirata-Koizumi, <u>A. Ono</u> , K. Yokoyama and <u>A. Hirose</u>	An antioxidant N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine (DPPD), affects labor and delivery in rats: a 28-day repeated dose test and reproduction/developmental toxicity test.	<i>Food Chem Toxicol,</i>	56	290-296	2013
M. Takahashi, K. Yabe, H. Kato, T. Kawamura, M. Matsumoto, M. Hirata-Koizumi, <u>A. Ono</u> and <u>A. Hirose</u>	Reproductive and developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats.	<i>Reprod Toxicol</i>	35	7-16	2013
柘植英哉、森充生、大庭澄明、大内正、寺田三郎、五島隆志、	平成 21 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告、輸液用ゴム栓試験法の見直し（第 4	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	43	473-482	2012

田邊豊重、山影康次、田中憲穂、渡辺美香、畔上二郎、大向英夫、小島肇	報) - 細胞毒性試験法の検討 -				
Toyoizumi T, Ohta R, Kawakami K, Nakagawa Y, Tazura Y, Kuwagata M, Noguchi S, Sui H., <u>Yamakage K.</u>	Usefulness of combined <i>in vivo</i> skin comet assay and <i>in vivo</i> skin micronucleus test	Mutat Res	743	42-52	2012
Nakajima, M., Ueda, M., <u>Yamakage, K.</u> , Nakagawa, Y., Nakagawa, M., Ohyama, W., Omori, T., Asano, N., Hayashi, M. and Uno, Y.	Tissue Sample Preparation for <i>In Vivo</i> Rodent Alkaline Comet Assay.	Genes & Environment	34	50-54	2012
Yu DY, Zhao QL, Furuta M, Todoriki S, Izumi K, <u>Yamakage K.</u> Matsumoto K, Nomura T, Kondo T.	Molecular mechanisms of apoptosis induction by 2-dodecylcyclobutanone, a radiolytic product of palmitic acid, in human lymphoma U937 cells.	Apoptosis	17(6)	636-45	2012