

1 遺伝毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

2
3 ・ *in vitro*試験

4 （文献リストNo.015）

5 L5178Ytk⁺細胞（マウスリンパ腫細胞株）に0、5、10、25、50又は100 µMの
6 OTAで4時間処理したマウスリンフォーマ試験では、ラット肝S9の有無に拘わら
7 ず25 µM以上で陽性を示した。また、・・・8
9 （文献リストNo.015）

10 「また」以降の記載案について、ご検討をお願いいたします。

11
12 <案 1 >13 また、コメットアッセイでは、S9の有無に拘わらず用量依存的にDNA損傷量が
14 増加した。15
16 <案 2 >

17 また、コメットアッセイでは、S9の有無に拘わらず陽性を示した。

18
19 （文献リストNo.240）

20 【案 1】

21 HepG2細胞（ヒト肝細胞癌由来株）に0、3.12、6.25、12.5又は25 µMのOTA
22 で48時間インキュベーションして小核試験をした結果、G0/G1期の細胞割合が
23 3.12、6.25及び12.5 µM群で増加し25 µM群のみ低下した。S期の細胞割合は6.25
24 及び12.5 µM群で増加し、G2/M期の細胞割合は、12.5及び25 µM群で増加した。
25 また、小核試験では、25 µM群のみ小核が出現した細胞の割合が増加し、12.5
26 µM以下群では低下した。27
28 【案 2】29 HepG2細胞（ヒト肝細胞癌由来株）に0、3.12、6.25、12.5又は25 µMのOTA
30 で48時間処理した小核試験では、25 µMで陽性を示した。31
32 （文献リストNo.240）

33 【事務局より】

34 記載案について、ご検討をお願いいたします。

35
36 【森田専門参考人からのコメント】

37 細胞周期やMN頻度低下の記述は不要。

1 (文献リストNo.029)

2 HT22細胞 (マウス海馬神経細胞由来株) 及びSHSY5Y細胞 (ヒト神経芽細胞
3 腫由来株) を0、10、15又は30 μM のOTAで24時間処理した小核試験では、HT22
4 細胞は15及び30 μM で陽性を示したが、SHSY5Y細胞は陰性であった。また、両
5 細胞を同様に処理した通常コメットアッセイでは、両細胞共に陰性であったが、
6 両細胞を10 μM のOTAで30分～72時間処理したFPGコメットアッセイでは、両細
7 胞共に酸化了的DNA損傷を示した。

8

9 (文献リストNo.181)

10 ヒト末梢血リンパ球を0、0.075、0.15、1.5又は5.0 μM のOTAで48時間処理し
11 た小核試験では、1.5及び5 μM で陽性を示した。また、0、0.075、0.15、1.5、5.0
12 又は15 μM のOTAで3時間処理したコメットアッセイでは、0.075 μM から有意な
13 DNA損傷が認められたが、用量依存性は認められず、15 μM では有意ではなかつ
14 たら。

15

16 (専門参考人提供文献No.2)

17 CHO-K1-BH4細胞 (チャイニーズハムスター卵巣由来株) 及びTK6細胞 (ヒト
18 リンパ芽球由来株) を0、5、10、20、30、40又は50 μM のOTAで4時間処理した
19 コメットアッセイでは、CHO-K1-BH4細胞において通常法では陰性であったが、
20 FPG法による酸化了的損傷が20、40及び50 μM で有意に増加した。また、TK6細胞
21 において通常のDNA損傷及び酸化了的損傷はそれぞれ20 μM 以上及び30 μM 以上で
22 有意に増加した。また、0、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、22.5又は25 μM の
23 OTAでCHO-K1-BH4細胞を24時間及びTK6細胞を27時間処理した小核試験で
24 は、両細胞共に15 μM で陽性を示したが、より高濃度では細胞毒性が試験推奨限
25 界値を超えていた。さらに、両細胞共に異数性を示す低2倍体細胞の陽性反応が
26 12.5 μM でみられた。追加検討として、0、10、15、又は20 μM のOTAでTK6細胞
27 を2、4、8、10、12、27時間処理した小核試験では、15及び20 μM ではいずれか
28 の処理時間で陽性であった。

29

30 (文献リストNo.307)

31 【案1】

32 Het-1A細胞 (ヒト食道上皮細胞由来株) を0、2.5、5、10又は20 μM のOTAで
33 24時間インキュベーションして染色体異常試験をした結果、染色体数の異常及び
34 染色体の構造異常 (二動原体染色体、環状染色体、染色体断裂、染色体ギャッ
35 プ) が観察された。また、コメットアッセイした結果、DNA損傷量は用量依存
36 的に増加した。さらに、G2/M期の細胞数が10及び20 μM 群で増加した。

37

38 【案2】

39 Het-1A細胞 (ヒト食道上皮細胞由来株) を0、2.5、5、10又は20 μM のOTAで

1 24時間処理した染色体異常試験では、2.5 μMから異常頻度の有意な増加が観察
2 された。また、同様に処理したコメットアッセイでは、2.5 μMからDNA損傷が
3 用量依存的に有意に増加した。

4
5 (文献リストNo.307)

6 **【事務局より】**

7 細胞周期について、本文 (G2期) と図 (G2/M期) で記載が異なることも含
8 め、記載案についてご検討をお願いいたします。

9
10 **【津田専門委員からのコメント】**

11 本論文では、フローサイトメトリーを用いているので、G2期とM期を区別する
12 ことは困難である。したがって、「G2/M期」という表現の方が正しい。

13
14 **【森田専門参考人からのコメント】**

15 細胞周期関連の記述は不要。

16
17 (文献リストNo.233)

18 GES-1細胞 (ヒト胃粘膜上皮細胞由来株) を0又は10 μMのOTAで6、12、24
19 又は48時間処理した染色体異常試験では、6時間以降経時的に染色体異常頻度の
20 有意な増加がみられた。同様の処理をしたコメットアッセイでも6時間以降経時
21 的にDNA損傷の有意な増加がみられた。

22
23 (文献リスト No.019) ※第 58 回調査会での審議により代謝より移動

24 *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002を0、1、2、4、8、16、31又は
25 63 mg/LのOTAで4時間処理したSOS/umu試験では、ラットの肝臓又は腎臓のS9
26 の有無に拘わらずOTAは陰性であった。

27
28 **・ *in vivo*試験**

29 (文献リストNo.079) ※不採用リストより移動 (森田専門参考人)

30 **【案 1】**

31 ラット (F344、雄、一群 5 匹) に 0 又は 0.5 mg/kg 体重の OTA を単回経口投与
32 したところ、骨髄では 3 時間後に細胞毒性がみられたが小核誘発はなかった。24
33 時間後には細胞毒性も小核誘発も認められなかった。コメットアッセイでは
34 OTA は肝臓でも腎臓でも DNA 損傷を示さなかった。

35
36 **【案 2】**

37 ラット (F344、雄、一群5匹) 0又は0.5 mg/kg 体重のOTAを単回経口投与し
38 た3及び24時間後の骨髄を用いた小核試験では、小核の誘発は認められなかつ
39 た。また、同様の処理をした3及び24時間後の肝臓及び腎臓を用いた通常のコメ

1 ットアッセイでは、いずれもDNA損傷を示さなかったが、FPG法では酸化的
2 DNA損傷が3及び24時間後の腎臓でみられた。

3
4 (文献リストNo.079)

5 【事務局より】

6 記載案について、ご検討をお願いいたします。

7
8 (文献リスト No.028) ※第 58 回調査会での審議により急性・亜急性毒性より移動
9 ラット (SD、雄、一群 6 匹) に 0 又は 0.5 mg/kg 体重/日の OTA を 14 日間経
10 口投与して最終投与 24 時間後の静脈血リンパ球、腎臓及び肝臓を用いた・・・

11
12 (文献リストNo.028)

13 「腎臓及び肝臓を用いた」以降の記載案について、ご検討をお願いいたしま
14 す。

15
16 <案 1 >

17 アルカリコメットアッセイの結果、腎臓及び肝臓の投与群でDNA損傷量が増加
18 した。静脈血のリンパ球では、投与による影響が無かった。

19
20 <案 2 >

21 コメットアッセイでは、腎臓及び肝臓でDNA損傷が見られたが、リンパ球では
22 陰性であった。

23
24
25 (その他)

26 【事務局より】

27 この他、以下の事項については、森田専門参考人より頂いたご意見を踏まえ、
28 また、本日の審議結果も考慮した上で、次回以降の調査会にてご審議を頂く予定
29 です。

- 30 ● 表の記載項目等について
31 ● 遺伝毒性の項目で検討すべき知見 (参照303及び304並びに文献リストNo.265
32 及び266) について