

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、コメットアッセイでは、標準法及びFPG法
8 ともにS9の有無に拘わらず5 µM以上から用量依存的にDNA損傷量が増加した。9
10 （文献リストNo.240）11 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
12 で48時間処理した小核試験では、25 µMで陽性を示した。13
14 （文献リストNo.029）15 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
16 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
17 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、コ
18 メットアッセイにおいて、両細胞を同様に処理した通常コメットアッセイ標準法
19 では、両細胞共に陰性であったが、両細胞を10 µMのOTAで30分～72時間処理し
20 たFPGコメットアッセイ法では、両細胞共に酸化的DNA損傷を示した。21
22 （文献リストNo.181）23 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
24 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
25 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
26 DNA損傷の増加が認められたが、用量依存性は認められず、15 µMでは有意では
27 なかった。28
29 （専門参考人提供文献No.2）30 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
31 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
32 コメットアッセイでは、CHO-K1-BH4細胞において通常標準法では陰性であった
33 が、FPG法による酸化的DNA損傷が20、40及び50 µMで有意に増加した。また、
34 TK6細胞において通常のDNA損傷及び酸化的DNA損傷はそれぞれ20 µM以上及び
35 30 µM以上で有意に増加した。また、0、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、22.5
36 又は25 µMのOTAでCHO-K1-BH4細胞を24時間及びTK6細胞を27時間処理した
37 小核試験では、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
38 試験推奨限界値を超えていた。さらに、両細胞共に異数性を示す低2倍体細胞の陽

1 性反応が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
2 TK6細胞を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
3 いずれかの処理時間で陽性であった。

4
5 (文献リストNo.307)

6 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
7 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
8 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
9 用量依存的に有意に増加した。

10
11 (文献リストNo.233)

12 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
13 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
14 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
15 的にDNA損傷の有意な増加がみられた。

16
17 (文献リスト No.019)

18 *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002を0、1、2、4、8、16、31又は
19 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
20 の有無に拘わらずOTAは陰性であった。

21
22 (文献リストNo.019)

23 【事務局より】

24 単位の扱い（※）について、森田専門参考人よりご意見をいただいております
25 ので、ご検討ください。

26 ※現時点では、評価書（案）全体として「mg/L」に統一しております。（評価
27 書（案）12ページ参照）

28
29 【森田専門参考人からのコメント】

30 単位「mg/L」は「μg/mL」とした方が良いと考える。（資料5－2も同様）

31
32 ・ *in vivo*試験

33 (文献リストNo.079)

34 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
35 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
36 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
37 ットアッセイでは、いずれもDNA損傷の増加を示さなかったが、FPG法では酸
38 化的DNA損傷の増加が3及び24時間後の腎臓でみられた検出された。

- 1 (文献リスト No.028)
- 2 ラット (SD、雄、一群6匹) に0又は0.5 mg/kg体重/日のOTAを14日間経口投与
- 3 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アルカリコメッ
- 4 トアッセイの結果、腎臓及び肝臓の投与群ではDNA損傷量が増加した。が、静脈
- 5 血のリンパ球では、投与による影響が無かった。