

## 遺伝毒性試験に対するコメント

表〇 遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

| 試験名           | 対象   | 試験結果        |    | 試験条件            | 著者名、<br>発行年           | 判定及びコメント<br>(増村委員)    | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)  | 国際機関  |                                       |
|---------------|--|-------------|----|-----------------|-----------------------|-----------------------|---|---|---------------------------------------|
|               |  | 代謝活性化<br>あり | なし |                 |                       |                       |   |   |                                       |
| 微生物           |  |             |    |                 |                       |                       |   |   |                                       |
| a. 微生物遺伝子突然変異 |  |             |    |                 |                       |                       |   |   |                                       |
| 復帰突然変異        | <i>S.typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA97  | —           | —  | 10,000 µg/plate | 10～10,000<br>µg/plate | Zeiger et<br>al. 1987 | ○<br>陽性値はいずれも<br>陰性対照の2倍以<br>下であり、2施設<br>間の再現性もあり<br>ません。総合的に<br>陰性と判断される<br>ものと思います。 | ○<br>Weakly<br>positiveとして<br>いる試験でも、<br>コントロール<br>の2倍の値は<br>なく陰性判定<br>と考えます。 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |
| 復帰突然変異        | <i>S.typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA102、TA1535、<br>TA1537 | —           | —  | 100 mg/plate    | 1～100<br>mg/plate     | Knaap et<br>al. 1988  | ○<br>—(コメントなし)  | ○<br>—(コメントな<br>し)  | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 復帰突然変異        | <i>S.typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537           | —           | —  | 50 mg/plate     | 0.5～50<br>mg/plate    | Tsuda et<br>al. 1993  | ○<br>—  | ○<br>—  | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |

| 試験名    | 対象  | 試験結果        |    | 試験条件           | 著者名、<br>発行年   | 判定及びコメント<br>(増村委員)                           | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)  | 国際機関   |                                       |
|--------|---|-------------|----|----------------|---|--|---|--|---------------------------------------|
|        |   | 代謝活性化<br>あり | なし |                |   |  |   |  | 用量                                    |
| 復帰突然変異 | <i>S.typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538 | —           | —  | 1,000 µg/plate | ～ 1,000<br>µg/plate                                 | Lijinsky<br>and<br>Andrews<br>1980           | △<br>元文献は 18 化合<br>物を試験してお<br>り、アクリルアミ<br>ドは陰性のため個<br>別データ記載な<br>し。 | △<br>陰性ですが、用<br>量・反応関係を<br>示していない<br>文献は補助的<br>参考文献とす<br>べき？ | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 復帰突然変異 | <i>S.typhimurium</i><br>TA102                                   | —           | —  | 5,000 µg/plate | ～ 5,000<br>µg/plate                                 | Muller et<br>al. 1993<br>Jung et<br>al. 1992 | △<br>3 施設で陰性、個<br>別データなし。   | △<br>同上  | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |
| 復帰突然変異 | <i>S.typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538 | —           | —  | 5,000 µg/plate | 0.5 ～ 5,000<br>µg/plate                             | Hashimot<br>o and<br>Tanii<br>1985           | △<br>個別データなし。   | △<br>アクリルアミ<br>ドの用量・反応<br>データなし。但<br>し、グリシドア<br>ミド陽性の文<br>献  | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 復帰突然変異 | <i>S.typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537            | —           | —  | 30 mg/plate    | 0.001 ～ 3.0<br>mg/plate 又<br>は 3.0 ～ 30<br>mg/plate | Bull et al.<br>1984a                         | ○<br>—  | ○<br>—   | IARC 1994                             |
| 復帰突然変異 | <i>Escherichia coli</i><br>WP2 uvrA-                            | —           | —  | 50 mg/plate    | 0.5 ～ 50<br>mg/plate                                | Tsuda et<br>al. 1993                         | ○<br>—  | ○<br>—   | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、              |

| 試験名                 | 対象  | 試験結果        |    | 試験条件       | 著者名、<br>発行年        | 判定及びコメント<br>(増村委員)        | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)                                  | 国際機関                           |                                       |
|---------------------|---|-------------|----|------------|--------------------|---------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------------|
|                     |   | 代謝活性化<br>あり | なし |            |                    |                           |   |                                | 用量                                    |
|                     |   |             |    |            |                    |                           |   | IARC 1994                      |                                       |
| fluctuation<br>test | <i>Klebsiella.pneumoni</i><br><i>ae ur<sup>-</sup> pro<sup>-</sup></i>        | ND          | —  | 10 mg/mL   | 2 ~ 10<br>mg/mL    | Knaap et<br>al. 1988      | ○<br>fluctuation test<br>(和訳彷徨試験)<br>と呼ばれる突然変<br>異試験です。 | ○<br>多く用いられ<br>る試験ではあ<br>りません  | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| b. DNA 損傷/修復        |   |             |    |            |                    |                           |   |                                |                                       |
| umu 試験              | <i>S. typhimurium</i><br>TA1535/pSK1002                                       | —           | —  | 10 mM      | ~10 mM             | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>umu 試験   | ○<br>グリシドアミ<br>ド陽性の文献          | ATSDR 2012、                           |
| umu 試験              | <i>S. typhimurium</i><br>OY1002/2E1<br>(ヒト CYP2E1 発現株)                        | ND          | —  | 10 mM      | ~10 mM             | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>umu 試験<br>(ヒト CYP2E1<br>発現株を使用。)                   | ○<br>ヒト CYP2E1<br>発現細胞での<br>知見 | ATSDR 2012、                           |
| rec アッセ<br>イ        | <i>Batillus subtilis</i> H17<br>(rec <sup>+</sup> )及び M45 (rec <sup>-</sup> ) | +           | +  | 10 mg/disk | 1 ~ 50<br>mg/disk  | Tsuda et<br>al. 1993      | ○<br>rec アッセイ   | ○<br>—                         | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 培養細胞                |   |             |    |            |                    |                           |   |                                |                                       |
| c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異     |   |             |    |            |                    |                           |   |                                |                                       |
| 遺伝子突然<br>変異         | マウスリンパ腫<br>L5178Y TK <sup>+/+</sup>   | ND          | +  | 600 µg/mL  | 600 ~ 850<br>µg/mL | Moore et<br>al. 1987      | ○<br>突然変異頻度増加<br>はほとんどが                                 | ○<br>—                         | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |

| 試験名     | 対象  | 試験結果        |    | 試験条件                              | 著者名、<br>発行年     | 判定及びコメント<br>(増村委員)                             | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)          | 国際機関   |                                 |
|---------|---|-------------|----|-----------------------------------|-----------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
|         |   | 代謝活性化<br>あり | なし |                                   |                 |  |                                 |  | 用量                              |
|         |   |             |    |                                   |                 | small-colony であり、clastogenicity によるものと考察されている。 |                                 |  |                                 |
| 遺伝子突然変異 | マウスリンパ腫 L5178Y TK <sup>+/−</sup> 、tk 座                          | ND          | +  | 14 mM                             | 8~18 mM         | Mei et al. 2008                                | ○ Large and small colony の両方が増加 | ○ グリシドアミド陽性の知見                                 | ATSDR 2012、EPA 2010、JECFA 2011b |
| 遺伝子突然変異 | マウスリンパ腫 L5178Y TK <sup>+/-</sup> 、HPRT 座、tk 座                   | −           | −  | 7.5 mg/mL (生存率 10%以下の細胞毒性濃度のみで増加) | 0.5 ~ 7.5 mg/mL | Knaap et al. 1988                              | ○ 強い細胞毒性を示す用量でのみ増加              | △ 細胞毒性の見られる条件下の知見の採用を如何                        | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994   |
| 遺伝子突然変異 | マウスリンパ腫 L5178Y TK <sup>+/-</sup> 、HPRT 座 (ラット初代肝細胞又はハムスター胚細胞添加) | +           | +  | 0.3 mg/mL                         | 0.1 ~ 0.5 mg/mL | Knaap et al. 1988                              | △ ラット初代肝細胞またはハムスター胚細胞を添加した条件。   | △ ハムスター胚細胞共存下では、細胞毒性が比較的低い条件で陽性 (一般的な試験条件ではない) | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994   |
| 遺伝子突然変異 | チャイニーズハムスターV79H3、HPRT 座   | ND          | −  | 7.0 mM                            | 1.0 ~ 7.0 mM    | Tsuda et al. 1993                              | ○<br>—                          | ○<br>—   | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994   |

| 試験名           | 対象  | 試験結果        |     | 試験条件   | 著者名、<br>発行年      | 判定及びコメント<br>(増村委員)        | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)                                       | 国際機関   |                         |
|---------------|---|-------------|-----|--|------------------|---------------------------|--|--|-------------------------|
|               |   | 代謝活性化<br>あり | なし  |  |                  |                           |  |  | 用量                      |
| 遺伝子突然<br>変異   | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (TK6)                       | (+)         | (+) | 15 mM<br>(相対生存率<br>20%以下の細胞<br>毒性濃度、ヒト<br>マイクロソーム添<br>加では±S9より<br>も増加) | 5~15 mM          | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>10mM 以上の高<br>用量 または<br>human<br>microsome 添加<br>時に弱い増加。 | ○<br>ヒト・ミクロゾ<br>ーム添加時に<br>活性上昇、グリ<br>シドアミド陽<br>性の知見              | ATSDR 2012              |
| 遺伝子突然<br>変異   | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (AHH-1)                     | ND          | (+) | 3.0 mM   | ~3.0 mM          | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>—   | ○<br>CYP1A1 高発<br>現細胞株   | ATSDR 2012              |
| 遺伝子突然<br>変異   | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (h2E1v2)<br>(ヒト CYP2E1 発現株) | ND          | (+) | 3.0 mM   | ~3.0 mM          | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>ヒト CYP2E1 発<br>現株を使用。結果<br>は親株 AHH-1 と<br>差がなかった。       | ○<br>上記細胞株か<br>ら CYP2E1 株<br>を構築                                 | ATSDR 2012              |
| 遺伝子突然<br>変異   | ヒト前骨髄球性白血<br>病 HL-60 及び NB4 株<br>化細胞、HPRT 座 | ND          | +   | 700 mg/L<br>(コロニー形成率<br>1.2~2.3%の細<br>胞毒性濃度)                           | 50 ~ 700<br>mg/L | Ao et al.<br>2008         | ○<br>—   | ○<br>700 mg/L では<br>高い細胞毒<br>性:その条件<br>下で突然変異<br>頻度が有意に<br>上昇する。 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010 |
| d. 哺乳類細胞染色体異常 |   |             |     |  |                  |                           |  |  |                         |
| 染色体異常         | チャイニーズハムス                                   | ND          | +   | 2.0 mM   | 0.5 ~ 5.0        | Tsuda et                  | ○  | ○  | ATSDR 2012、             |

| 試験名   | 対象                       | 試験結果        |     |           | 試験条件                | 著者名、<br>発行年             | 判定及びコメント<br>(増村委員)                             | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)                                       | 国際機関                                    |
|-------|--------------------------|-------------|-----|-----------|---------------------|-------------------------|--|--|---|
|       |                          | 代謝活性化<br>あり | なし  | 用量        |                     |                         |  |  |   |
|       | ターV79H3                  |             |     |           | mM                  | al. 1993                | —  | —  | EPA 2010、<br>IARC 1994                  |
| 染色体異常 | チャイニーズハムス<br>ターV79       | +           | +   | 0.1mg/mL  | 0.1 ~ 3<br>mg/mL    | Knaap et<br>al. 1988    | ○<br>—   | ○<br>—   | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994   |
| 染色体異常 | チャイニーズハムス<br>ターV79       | ND          | +   | 2.0 mM    | 2.0 mM              | Oliveira<br>et al. 2009 | ○<br>(1 用量ですが陽<br>性)                           | △<br>用量・作用関係<br>は示されず。グ<br>ルタチオンな<br>どの保護作用<br>の論文           | ATSDR 2012                              |
| 染色体異常 | チャイニーズハムス<br>ターV79       | ND          | (+) | 2,000 μM  | 250~2,000<br>μM     | Martins<br>et al. 2007  | ○<br>最高用量不足？あ<br>と 1 用量高ければ<br>括弧なし+だった<br>可能性 | ○<br>染色体異常上<br>昇の有意差は<br>言及されず。グ<br>リシドアミド<br>での有意な上<br>昇の知見 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>JECFA 2011b |
| 倍数性   | チャイニーズハムス<br>ターV79H3     | ND          | +   | 1.0 mM    | 0.5 ~ 5.0<br>mM     | Tsuda et<br>al. 1993    | ○<br>—   | ○<br>Endoreduplica<br>tion (核内倍<br>加) の増加                    | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994   |
| 倍数性   | チャイニーズハムス<br>ター肺 LUC2 p5 | ND          | +   | 500 μg/mL | 12.5 ~ 500<br>μg/mL | Warr et<br>al. 1990     | ○<br>—   | ○<br>—   | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、                |

| 試験名   | 対象                        | 試験結果        |     | 試験条件   | 著者名、<br>発行年          | 判定及びコメント<br>(増村委員)        | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員) | 国際機関                              |                         |
|-------|---------------------------|-------------|-----|--|----------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|       |                           | 代謝活性化<br>あり | なし  |  |                      |                           |                        |                                   |                         |
|       |                           |             |     |  |                      |                           |                        | IARC 1994                         |                         |
| 紡錘体障害 | チャイニーズハムス<br>ター肺 LUC2 p5  | ND          | +   | 10 µg/mL   | 10 ~ 1,000<br>µg/mL  | Warr et<br>al. 1990       | ○<br>—                 | ○<br>用量・反応性は<br>500 µg/mL か<br>ら? | ATSDR 2012、<br>EPA 2010 |
| 紡錘体障害 | チャイニーズハムス<br>ター肺 DON:Wg3h | ND          | +   | 200 µg/mL  | 200 ~ 2,000<br>µg/mL | Warr et<br>al. 1990       | ○<br>—                 | ○<br>—                            | ATSDR 2012、<br>EPA 2010 |
| 紡錘体障害 | チャイニーズハムス<br>ターV79        | ND          | +   | 0.01 mg/mL   | 0.01 ~ 1.0<br>mg/mL  | Adler et<br>al. 1993      | ○<br>—                 | ○<br>—                            | ATSDR 2012、<br>EPA 2010 |
| 小核    | SD 雄ラット精細管切<br>片          | ND          | —   | 50 µg/mL   | 5 ~ 50<br>µg/mL      | Lahdetie<br>et al. 1994   | ○<br>—                 | ○<br>—                            | ATSDR 2012、<br>EPA 2010 |
| 小核    | ヒト Hep G2                 | ND          | +   | 0.625 mM   | 0.625 ~ 2.5<br>mM    | Jiang et<br>al. 2007      | ○<br>—                 | ○<br>—                            | ATSDR 2012、<br>EPA 2010 |
| 小核    | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (TK6)     | —           | +   | 15 mM<br>(相対生存率<br>20%以下の細胞<br>毒性濃度、ヒト<br>ミクロソーム添<br>加では+S9 より<br>も増加) | 5~15 mM              | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>細胞毒性強い用量<br>のみ+   | ○<br>細胞毒性が強い<br>用量で陽性             | ATSDR 2012              |
| 小核    | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (AHH-1)   | ND          | (+) | 3 mM   | ~3 mM                | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>h2E1v2 の親株        | ○<br>—                            | ATSDR 2012              |

| 試験名                      | 対象  | 試験結果        |     |           | 試験条件              | 著者名、<br>発行年               | 判定及びコメント<br>(増村委員) | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)      | 国際機関                                    |
|--------------------------|---|-------------|-----|-----------|-------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|---|
|                          |   | 代謝活性化<br>あり | なし  | 用量        |                   |                           |                    |                             |   |
| 小核                       | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (h2E1v2)<br>(ヒト CYP2E1 発現株) | ND          | (+) | 3 mM      | ~3 mM             | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>ヒト 2E1 発現株    | ○<br>—                      | ATSDR 2012                              |
| e. 姉妹染色分体交換              |   |             |     |           |                   |                           |                    |                             |   |
| 姉妹染色分<br>体交換             | チャイニーズハムス<br>ターV79                          | +           | +   | 0.3 mg/mL | 0.01 ~ 1<br>mg/mL | Knaap et<br>al. 1988      | ○<br>—             | ○<br>S9+ では 1<br>mg/mL      | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994   |
| 姉妹染色分<br>体交換             | チャイニーズハムス<br>ターV79H3                        | ND          | +   | 1.0 mM    | 0.5 ~ 2.5<br>mM   | Tsuda et<br>al. 1993      | ○<br>—             | ○<br>—                      | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994   |
| 姉妹染色分<br>体交換             | チャイニーズハムス<br>ターV79                          | ND          | +   | 2,000 µM  | 250 ~ 2,000<br>µM | Martins<br>et al. 2007    | ○<br>—             | ○<br>グリシドアミ<br>ドでも陽性の<br>知見 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>JECFA 2011b |
| f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成 |   |             |     |           |                   |                           |                    |                             |   |
| DNA 鎖切<br>断(コメッ<br>ト試験)  | マウス精巣細胞及び<br>ヒト末梢血リンパ球                      | ND          | —   | 5 mM      | 0.2~5 mM          | Hansen et<br>al. 2010     | ○<br>—             | ○<br>—                      | —                                       |
| DNA 鎖切<br>断(コメッ<br>ト試験)  | ヒト Hep G2                                   | ND          | +   | 2.5 mM    | 2.5 ~ 20<br>mM    | Jiang et<br>al. 2007      | ○<br>—             | ○<br>—                      | ATSDR 2012、<br>EPA 2010                 |
| 酸化的<br>DNA 損傷            | ヒト Hep G2                                   | ND          | +   | 5 mM      | 1.25 ~ 20<br>mM   | Jiang et<br>al. 2007      | ○<br>—             | ○<br>—                      | ATSDR 2012、<br>EPA 2010                 |



| 試験名   | 対象   | 試験結果        |     |                                  | 試験条件              | 著者名、<br>発行年                            | 判定及びコメント<br>(増村委員)                               | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員) | 国際機関                                  |
|---|--|-------------|-----|----------------------------------|-------------------|--|--|------------------------|---------------------------------------|
|   |  | 代謝活性化<br>あり | なし  | 用量                               |                   |  |  |                        |                                       |
| 不定期<br>DNA 合成   | F344 雄ラット初代培<br>養肝細胞                         | ND          | —   | 1 mM<br>(10 mM は毒性<br>濃度(toxic)) | 0.01 ~ 10<br>mM   | Butterwor<br>th et al.<br>1992         | ○<br>—   | ○<br>—                 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 不定期<br>DNA 合成   | ヒト乳腺上皮                                       | ND          | +   | 1 mM                             | 1.0 、 10.0<br>mM  | Butterwor<br>th et al.<br>1992         | ○<br>—   | ○<br>—                 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| DNA 付加<br>体<br>(N7-GA-Gu<br>a)  | チャイニーズハムス<br>ターV79                           | ND          | (+) | 2,000 μM                         | 500~2,000<br>μM   | Martins<br>et al. 2007                 | ○<br>—   | ○<br>—                 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |
| DNA 付加<br>体<br>(N7-GA-Gu<br>a、<br>N3-GA-Ad<br>e)                            | マウスリンパ腫<br>L5178Y TK <sup>+/+</sup>          | ND          | —   | 20 mM                            | 8~20 mM           | Mei et al.<br>2008                     | ○<br>—   | ○<br>—                 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |
| DNA 付加<br>体<br>(Terminal<br>transferase<br>-dependent<br>PCR 法<br>(TD-PCR)) | Big blue マウス胚線維<br>芽細胞 (λファージ c<br>II 導入遺伝子) | ND          | +   | 0.0032 mM                        | 0.0032 ~ 16<br>mM | Besaratin<br>ia and<br>Pfeifer<br>2004 | ○<br>Terminal<br>transferase-depe<br>ndent PCR 法 | ○<br>—                 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |
| DNA 付加  | ヒト気管支上皮細胞                                    | ND          | +   | 0.32 mM                          | 0.32 、 3.2        | Besaratin                              | ○  | △                      | ATSDR 2012、                           |

| 試験名                            | 対象  | 試験結果        |     |        | 試験条件            | 著者名、<br>発行年               | 判定及びコメント<br>(増村委員)  | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員)                               | 国際機関       |
|--------------------------------|---|-------------|-----|--------|-----------------|---------------------------|---|--|------------|
|                                |   | 代謝活性化<br>あり | なし  | 用量     |                 |                           |   |  |            |
| 体<br>(TD-PCR)                  | (TP53)                                      |             |     |        | mM              | ia and<br>Pfeifer<br>2004 | Terminal<br>transferase-depe<br>ndent PCR 法   | 有効用量 0.32<br>mM とするの<br>は、他の文献(9)<br>から？ グリ<br>シドアミド | EPA 2010   |
| DNA 付加<br>体<br>(N7-GA-Gu<br>a) | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (TK6)                       | (+)         | (+) | 15 mM  | ~15 mM          | Koyama<br>et al.<br>2011b | ○<br>“...induced trace<br>amount...”  | ○<br>—   | ATSDR 2012 |
| DNA 付加<br>体<br>(N7-GA-Gu<br>a) | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (AHH-1)                     | ND          | —   | 2.8 mM | 0.7 ~ 2.8<br>mM | Koyama<br>et al.<br>2011b | △<br>下の行の h2E1v2<br>の親株として使っ<br>ている。  | △<br>—   | ATSDR 2012 |
| DNA 付加<br>体<br>(N7-GA-Gu<br>a) | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (h2E1v2)<br>(ヒト CYP2E1 発現株) | ND          | —   | 2.8 mM | 0.7 ~ 2.8<br>mM | Koyama<br>et al.<br>2011b | △<br>ヒト CYP2E1 発<br>現細胞株を使った<br>in vitro の系では、<br>AA の代謝活性化<br>を再現できなかった。<br>メカニズム試<br>験的な試みなので、<br>評価書に載せ<br>なくても良いのは。 | △<br>—   | ATSDR 2012 |

| 試験名            | 対象                        | 試験結果        |    | 試験条件       | 著者名、<br>発行年       | 判定及びコメント<br>(増村委員)                   | 判定及びコメ<br>ント<br>(青木委員) | 国際機関      |                                       |
|----------------|---------------------------|-------------|----|------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------|-----------|---------------------------------------|
|                |                           | 代謝活性化<br>あり | なし |            |                   |                                      |                        |           |                                       |
| g. 哺乳類細胞細胞形質転換 |                           |             |    |            |                   |                                      |                        |           |                                       |
| 形態学的形<br>質転換   | マウス C3H/10T1/2<br>clone 8 | ND          | +  | 50 µg/mL   | 25 ~ 200<br>µg/mL | Banerjee<br>and Segal<br>1986        | ○<br>—                 | ○<br>—    | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 形態学的形<br>質転換   | マウス NIH/3T3               | ND          | +  | 12.5 µg/mL | 2 ~ 200<br>µg/mL  | Banerjee<br>and Segal<br>1986        | ○<br>—                 | ○<br>—    | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 形態学的形<br>質転換   | マウス C3H/10T1/2            | ND          | —  | 300 µg/mL  | 10 ~ 300<br>µg/mL | Aberneth<br>y and<br>Boreiko<br>1987 | △<br>個別データなし。          | △<br>学会要旨 | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |
| 形態学的形<br>質転換   | マウス BALB/c3T3             | ND          | +  | 1.0 mM     | 0.5 ~ 2.0<br>mM   | Tsuda et<br>al. 1993                 | ○<br>—                 | ○<br>—    | ATSDR 2012、<br>EPA 2010、<br>IARC 1994 |
| 形態学的形<br>質転換   | シリアンハムスター<br>胚            | ND          | +  | 0.5 mM     | 0.1 ~ 0.7<br>mM   | Park et al.<br>2002                  | ○<br>—                 | ○<br>—    | ATSDR 2012、<br>EPA 2010               |

ND:データなし、—:陰性、+:陽性、(+):弱陽性

表○ 遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

| 試験名        | 対象 | 試験結果/用量 | 試験条件 | 著者名、<br>発行年 | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関 |
|------------|----|---------|------|-------------|--------------------|---------------------|------|
| a. 遺伝子突然変異 |    |         |      |             |                    |                     |      |

| 試験名       | 対象  | 試験結果/用量 |                      | 試験条件  | 著者名、<br>発行年                       | 判定及びコメント<br>(増村先生)                                 | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関                            |
|-----------|---|---------|----------------------|---|-----------------------------------|--|---------------------|---------------------------------|
|           |   |         |                      |   |                                   |  |                     |                                 |
| 遺伝子突然変異   | B6C3F1/TK <sup>+</sup> 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座)) | —       | 0.70 mmol/kg<br>体重/日 | 0.14、0.70 mmol/kg<br>体重/日、生後 1、8、15 日に腹腔内投与 | Von Tungeln et al. 2009           | ○<br>—   | ○<br>—              | ATSDR 2012、EPA 2010             |
| 遺伝子突然変異   | B6C3F1/TK <sup>+</sup> 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座)) | +       | 0.14 mmol/kg<br>体重/日 | 0.14、0.70 mmol/kg<br>体重/日、生後 1~8 日に腹腔内投与    | Von Tungeln et al. 2009           | ○<br>—   | ○<br>—              | ATSDR 2012、EPA 2010、JECFA 2011b |
| マウス特定座位試験 | (102/E1 × C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)                     | +       | 100 mg/kg            | 単回、100、125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与          | Ehling and Neuhaeuser-Klaus 1992  | ○<br>—<br>マウス特定座位試験。<br>同じ文献中に優性致死試験のデータ (陽性) もあり。 | ○<br>—              | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994   |
| マウススポット試験 | (T×HT)F1 マウス (出生児被毛色遺伝子座)                           | +       | 50 mg/kg             | 単回、50、75 mg/kg、妊娠雌に腹腔内投与                    | Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989 | ○<br>—<br>マウススポット試験                                | ○<br>—              | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994   |
| マウススポット試験 | (T×HT)F1 マウス (出生児被毛色遺伝子座)                           | +       | 50 mg/kg             | 3 日間、50、75 mg/kg、妊娠雌に腹腔内投与                  | Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989 | ○<br>—<br>マウススポット試験                                | ○<br>—              | ATSDR 2012、EPA 2010             |
| マウス特定座位試験 | (101/R1 × C3H/R1)F1 雄マウス (精原細胞)                     | +       | 50 mg/kg             | 5 日間、50 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投              | Russell et al. 1991               | ○<br>—<br>マウス特定座位試験                                | ○<br>—              | ATSDR 2012、EPA 2010、            |

| 試験名     | 対象   | 試験結果/用量 |           | 試験条件   | 著者名、<br>発行年               | 判定及びコメント<br>(増村先生)  | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)  | 国際機関                                    |
|---------|--|---------|-----------|--|---------------------------|---|---|---|
|         |  |         |           | 与  |                           |   |   | IARC 1994                               |
| 遺伝子突然変異 | TG Muta® マウス<br>(肝臓 (lacZ 座))              | -       | 100 mg/kg | 単回、50、100<br>mg/kg、腹腔内投<br>与                                 | Krebs and<br>Favor 1997   | ○<br>—  | ○<br>Fixing time<br>3d,10d,100d ♂<br>生殖細胞も試験<br>しているが、デ<br>ータが不十分 | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 遺伝子突然変異 | TG Muta® マウス<br>(骨髄 (lacZ 座))              | +       | 50 mg/kg  | 5日間、50 mg/kg、<br>腹腔内投与                                       | Hoorn et al.<br>1993      | △<br>1群2匹をプール<br>して集計。陰性対<br>照背景データの2<br>倍程度の増加だ<br>が、results で<br>acrylamide<br>induced small<br>increases in<br>mutant<br>frequency…とし<br>ているので、「+」<br>でとってよい。<br>比較的古い文献 | △<br>突然変異頻度の<br>増加が骨髄で見<br>られるが、有意<br>差検定なし。                      | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄マ<br>ウス (脾臓リンパ球<br>(HPRT 座)) | +       | 100 mg/L  | 3~4週間、100、500<br>mg/L (19~25、98<br>~107 mg/kg 体重/<br>日)、飲水投与 | Manjanatha<br>et al. 2006 | ○<br>同文献内に GA の<br>データ (陽性) あ<br>り。   | ○<br>グリシドアミド<br>の投与実験も行<br>う (陽性)                                 | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |

| 試験名     | 対象  | 試験結果/用量 |          | 試験条件   | 著者名、<br>発行年            | 判定及びコメント<br>(増村先生)          | 判定及びコメント<br>(青木先生)        | 国際機関                |
|---------|---|---------|----------|--|------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|
|         |   |         |          |  |                        |                             |                           |                     |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII座))             | +       | 500 mg/L | 3~4 週間、100、500 mg/L (19~25、98~107 mg/kg 体重/日)、飲水投与 | Manjanatha et al. 2006 | ○<br>同文献内に GA のデータ (陽性) あり。 | ○<br>グリシドアミドの投与実験も行う (陽性) | ATSDR 2012、EPA 2010 |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雄マウス (精巣 (cII座))              | +       | 1.4 mM   | 4 週間、1.4、7.0 mM (19、98 mg/kg 体重/日)、飲水投与            | Wang RS et al. 2010    | ○<br>—                      | ○<br>上記の文献と同じ             | ATSDR 2012          |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG マウス (肺 (cII座))                | +       | 7.1 mM   | 3~4 週間、1.4、7.1 mM、飲水投与                             | Guo et al. 2009        | △<br>学会ポスター要旨のみ             | △<br>学会要旨                 | —                   |
| 遺伝子突然変異 | gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(精巣 (gpt 座)) | +       | 80 ppm   | 4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与        | Koyama et al. 2011a    | ○<br>—                      | ○<br>—                    | ATSDR 2012          |
| 遺伝子突然変異 | gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(精巣 (gpt 座)) | (+)     | 80 ppm   | 4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与         | Koyama et al. 2011a    | ○<br>—                      | ○<br>上記の文献と同じ             | ATSDR 2012          |
| 遺伝子突然変異 | gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓 (gpt 座)) | —       | 80 ppm   | 4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与        | Koyama et al. 2011a    | ○<br>—                      | ○<br>上記の文献と同じ             | ATSDR 2012          |
| 遺伝子突然変異 | gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(肝臓 (gpt 座)) | —       | 80 ppm   | 4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲            | Koyama et al. 2011a    | ○<br>—                      | ○<br>上記の文献と同じ             | ATSDR 2012          |

| 試験名     | 対象   | 試験結果/用量 |        | 試験条件  | 著者名、<br>発行年     | 判定及びコメント<br>(増村先生)  | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)                                  | 国際機関       |
|---------|--|---------|--------|---|-----------------|---------------------|---|------------|
|         |  |         |        | 水投与   |                 |                     |   |            |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球 (HPRT 座))          | +       | 1.4 mM | 60 日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与 | Mei et al. 2010 | ○<br>—              | ○<br>グリシドアミドの投与実験も行う (陽性)                             | ATSDR 2012 |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺 (c II 座))          | (+)     | 1.4 mM | 60 日間、0.7、1.4 mM (3.9、7.7 mg/kg 体重/日)、飲水投与          | Mei et al. 2010 | ○<br>—              | ○<br>上記の文献と同じ、1.4 mM での上昇には有意差なし、0.7 mM のデータは示されていない。 | ATSDR 2012 |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺 (c II 座))          | +       | 1.4 mM | 60 日間、0.7、1.4 mM (5.2、10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与         | Mei et al. 2010 | ○<br>—              | ○<br>上記の文献と同じ、0.7 mM のデータは示されていない。                    | ATSDR 2012 |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄ラット (肝臓、精巣(雄)及び乳腺(雌) (c II 座)) | —       | 1.4 mM | 60 日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与 | Mei et al. 2010 | ○<br>—              | ○<br>上記の文献と同じ   | ATSDR 2012 |
| 遺伝子突然変異 | SD 雌ラット (乳腺腫瘍の H-ras 遺伝子)                    | +       | 40 ppm | 30 週間、20、40 ppm、飲水投与 (MNU 50 mg/kg を単回腹腔内投与で        | Cho et al. 2009 | △<br>AA 単独投与条件ではない。 | ○<br>但し、遺伝毒性の知見としてよりも発がん性の                            | —          |

| 試験名      | 対象                  | 試験結果/用量 |                               | 試験条件                                      | 著者名、<br>発行年    | 判定及びコメント<br>(増村先生)  | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)                           | 国際機関   |
|----------|---------------------|---------|-------------------------------|---|----------------|---|--|--|
|          |                     |         |                               | イニシエートした<br>後に投与)                         |                |   | 知見として採<br>用?                                   |  |
| b. 染色体異常 |                     |         |                               |   |                |   |  |  |
| 染色体異常    | ddY 雄マウス (骨髄)       | －       | 500 ppm<br>(78 mg/kg<br>体重/日) | 7～21日間、<br>500ppm (78 mg/kg<br>体重/日)、混餌投与 | Shiraishi 1978 | ○<br>精原細胞では陽<br>性。<br>同文献に姉妹染色<br>分体交換のデータ<br>(骨髄と精原細胞<br>ともに陰性) があ<br>ります。 | ○<br>精原細胞では陽<br>性<br>ddY マウスは、<br>今は殆ど用いな<br>い | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994<br>※mg 用量は<br>ATSDR、<br>EPA のみに<br>記載 (原著に<br>はなし) |
| 染色体異常    | ddY 雄マウス (骨髄)       | －       | 200 mg/kg                     | 単回、100～200<br>mg/kg、腹腔内投与                 | Shiraishi 1978 | ○<br>精原細胞では陽<br>性。<br>同文献に姉妹染色<br>分体交換のデータ<br>(骨髄と精原細胞<br>ともに陰性) があ<br>ります。 | ○<br>精原細胞では陽<br>性<br>ddY マウスは、<br>今は殆ど用いな<br>い | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994  |
| 染色体異常    | ddY 雄マウス (精原<br>細胞) | +       | 500 ppm<br>(78 mg/kg<br>体重/日) | 7～21日間、<br>500ppm (78 mg/kg<br>体重/日)、混餌投与 | Shiraishi 1978 | ○<br>－  | ○<br>ddY マウスは、<br>今は殆ど用いな<br>い                 | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994  |
| 染色体異常    | ddY 雄マウス (精原        | +       | 100 mg/kg                     | 単回、100～200                                | Shiraishi 1978 | ○   | ○  | ATSDR  |



| 試験名   | 対象                                     | 試験結果/用量 |           | 試験条件                     | 著者名、<br>発行年                     | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生)    | 国際機関                                    |
|-------|--|---------|-----------|--------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------|---|
|       | 細胞)                                    |         |           | mg/kg、腹腔内投与              |                                 | —                  | ddY マウスは、<br>今は殆ど用いない | 2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994          |
| 染色体異常 | (101/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雌雄マ<br>ウス (骨髄)  | +       | 50 mg/kg  | 単回、50～150<br>mg/kg、腹腔内投与 | Adler et al.<br>1988            | ○<br>—             | ○<br>—                | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 染色体異常 | ICR-SPF 雄マウス<br>(骨髄)                   | +       | 100 mg/kg | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与   | Cihak and<br>Vontorkova<br>1988 | ○<br>—             | ○<br>—                | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 染色体異常 | C57BL/6J 雄マウス<br>(脾臓リンパ球)              | —       | 125 mg/kg | 単回、50～125<br>mg/kg、腹腔内投与 | Backer et al.<br>1989           | ○<br>—             | ○<br>—                | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 染色体異常 | C57BL/6 雄マウス<br>(脾細胞)                  | —       | 100 mg/kg | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与   | Kligerman et<br>al. 1991        | ○<br>—             | ○<br>—                | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 染色体異常 | (102/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雄マウ<br>ス (精母細胞) | +       | 100 mg/kg | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与   | Adler 1990                      | ○<br>—             | ○<br>—                | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 染色体異常 | (102/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雄マウ<br>ス (精原細胞) | —       | 50 mg/kg  | 5日間、50 mg/kg、<br>腹腔内投与   | Adler 1990                      | ○<br>—             | ○<br>—                | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、              |

| 試験名     | 対象                               | 試験結果/用量 |               | 試験条件  | 著者名、<br>発行年              | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)   | 国際機関                          |
|---------|----------------------------------|---------|---------------|---|--------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------|
|         |                                  |         |               |   |                          |                    |                        | IARC 1994                     |
| 染色体異常   | (101/E1 × C3H/E1)F1 雌雄マウス (精原細胞) | —       | 150 mg/kg     | 単回、50～150 mg/kg、腹腔内投与                               | Adler et al. 1988        | ○<br>—             | ○<br>—                 | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994 |
| 染色体異常   | C57BL/6J 雄マウス (精原細胞)             | —       | 125 mg/kg     | 単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与                               | Backer et al. 1989       | ○<br>—             | ○<br>—                 | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994 |
| 染色体異常   | B6C3F1 雄マウス(一次分裂受精卵)             | +       | 75 mg/kg      | 単回、75、125 mg/kg 又は 5 日間、50 mg/kg を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与 | Pacchierotti et al. 1994 | ○<br>—             | ○<br>—                 | ATSDR 2012、EPA 2010           |
| 染色体異常   | B6C3F1 雄マウス(一次分裂受精卵)             | +       | 50 mg/kg 体重/日 | 5 日間、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与                | Marchetti et al. 1997    | ○<br>—             | ○<br>—                 | ATSDR 2012、EPA 2010           |
| 染色体異常   | ラット (骨髄)                         | —       | 100 mg/kg     | 単回、100 mg/kg、腹腔内投与                                  | Krishna and Theiss 1995  | ○<br>—             | ○<br>—                 | ATSDR 2012、EPA 2010           |
| 倍数性、異数性 | ddY 雄マウス (骨髄、精原細胞)               | +       | 500 ppm       | 7～21 日間、500ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与                 | Shiraishi 1978           | ○<br>—             | ○<br>ddY マウスは、今は殆ど用いない | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994 |

| 試験名     | 対象                                   | 試験結果/用量 |           | 試験条件                      | 著者名、<br>発行年                   | 判定及びコメント<br>(増村先生)    | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)           | 国際機関                                    |
|---------|--------------------------------------|---------|-----------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|
| 倍数性、異数性 | ddY雄マウス(骨髄、<br>精原細胞)                 | +       | 100 mg/kg | 単回、100～200<br>mg/kg、腹腔内投与 | Shiraishi 1978                | ○<br>—                | ○<br>ddY マウスは、<br>今は殆ど用いな<br>い | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 紡錘体障害   | (102/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雄マウ<br>ス(骨髄)  | —       | 120 mg/kg | 単回、120 mg/kg、<br>腹腔内投与    | Adler et al.<br>1993          | ○<br>減数分裂遅延を見<br>ている。 | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 小核      | (101/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雌雄マ<br>ウス(骨髄) | +       | 50 mg/kg  | 単回、50～125<br>mg/kg、腹腔内投与  | Adler et al.<br>1988          | ○<br>—                | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 小核      | ICR-SPF 雄マウス<br>(骨髄)                 | +       | 100 mg/kg | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与    | Cihak &<br>Vontorkova<br>1988 | ○<br>—                | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 小核      | Swiss NIH 雌雄マウ<br>ス(骨髄)              | +       | 136 mg/kg | 単回、136 mg/kg、<br>腹腔内投与    | Knaap et al.<br>1988          | ○<br>—                | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 小核      | ICR-SPF 雄マウス<br>(骨髄)                 | +       | 25 mg/kg  | 2日間、25～100<br>mg/kg、腹腔内投与 | Cihak &<br>Vontorkova<br>1988 | ○<br>—                | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |

| 試験名 | 対象  | 試験結果/用量 |                                      | 試験条件  | 著者名、<br>発行年                   | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関   |
|-----|---|---------|--------------------------------------|---|-------------------------------|--------------------|---------------------|--|
|     |   |         |                                      |   |                               |                    |                     |  |
| 小核  | ICR-SPF 雌雄マウス<br>(骨髄)                                 | +       | 雄 : 55<br>mg/kg<br>雌 : 42.5<br>mg/kg | 1~3 日間、42.5~<br>100 mg/kg、腹腔内<br>投与                           | Cihak &<br>Vontorkova<br>1990 | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994      |
| 小核  | BALB/c 雄マウス(網<br>状赤血球)                                | +       | 50 mg/kg                             | 単回、50、100<br>mg/kg、腹腔内投与                                      | Russo et al.<br>1994          | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010                    |
| 小核  | CBA 雄マウス (網状<br>赤血球)                                  | +       | 25 mg/kg                             | 単回、25 ~ 100<br>mg/kg、腹腔内投与                                    | Paulsson et al.<br>2002       | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010                    |
| 小核  | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス (網状赤血<br>球、正染性赤血球) | —       | 0.70<br>mmol/kg<br>(50<br>mg/kg)     | 0.14、0.70 mmol/kg<br>(10、50 mg/kg) を<br>生後 1、8、15 日に<br>腹腔内投与 | Von Tungeln<br>et al. 2009    | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>JECFA<br>2011b |
| 小核  | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス (網状赤血<br>球、正染性赤血球) | —       | 0.70<br>mmol/kg<br>(50<br>mg/kg)     | 0.14、0.70 mmol/kg<br>(10、50 mg/kg) を<br>生後 1~8 日に腹腔<br>内投与    | Von Tungeln<br>et al. 2009    | ○<br>—             | ○<br>単位は?           | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010                    |
| 小核  | Big Blue TG 雄マウ<br>ス雄 (網状赤血球)                         | +       | 500 mg/L                             | 3~4 週間、500<br>mg/L (98 mg/kg 体<br>重/日)、飲水投与                   | Manjanatha<br>et al., 2006    | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010                    |
| 小核  | B6C3F1 雄マウス<br>(網状赤血球)                                | +       | 6 mg/kg 体<br>重/日                     | 28 日間、0.125~24<br>mg/kg 体重/日、強                                | Zeiger et al.<br>2009         | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA                            |

| 試験名 | 対象                                   | 試験結果/用量 |                           | 試験条件                                    | 著者名、<br>発行年              | 判定及びコメント<br>(増村先生)     | 判定及びコメント<br>ト (青木先生) | 国際機関                                    |
|-----|--------------------------------------|---------|---------------------------|---|--------------------------|------------------------|----------------------|---|
|     |                                      |         |                           | 制経口投与                                   |                          |                        |                      | 2010                                    |
| 小核  | B6C3F1 雄マウス<br>(正染色赤血球)              | +       | 4 mg/kg 体<br>重/日          | 28 日間、0.125～24<br>mg/kg 体重/日、強<br>制経口投与 | Zeiger et al.<br>2009    | ○<br>—                 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 小核  | 雌マウス (野生型又<br>は CYP2E1 欠損<br>型)(赤血球) | +       | 25 mg/kg<br>(野生型の<br>み陽性) | 5 日間、25、50<br>mg/kg、腹腔内投与               | Ghanayem et<br>al. 2005b | ○<br>CYP2E1 欠損型<br>は陰性 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 小核  | C57BL/6J 雄マウス<br>(脾臓リンパ球)            | +       | 50 mg/kg                  | 単回、50～125<br>mg/kg、腹腔内投与                | Backer et al.<br>1989    | ○<br>—                 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 小核  | C57BL/6 雄マウス<br>(脾細胞)                | +       | 100 mg/kg                 | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与                  | Kligerman et<br>al. 1991 | ○<br>—                 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 小核  | C57BL/6J 雄マウス<br>(精子細胞)              | +       | 50 mg/kg                  | 単回、10～100<br>mg/kg、腹腔内投与                | Collins et al.<br>1992   | ○<br>—                 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 小核  | BALB/c 雄マウス(精<br>子細胞)                | +       | 50 mg/kg                  | 単回、50、100 又は<br>4 日間、50 mg/kg、<br>腹腔内投与 | Russo et al.<br>1994     | ○<br>—                 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 小核  | Lewis 雄ラット (精<br>子細胞)                | +       | 100 mg/kg                 | 単回、50、100 又は<br>4 日間、50 mg/kg、<br>腹腔内投与 | Xiao and<br>Tates 1994   | ○<br>—                 | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |

| 試験名 | 対象                                       | 試験結果/用量 |                 | 試験条件  | 著者名、<br>発行年                   | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関                             |
|-----|--|---------|-----------------|---|-------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------------|
|     |  |         |                 |   |                               |                    |                     |                                  |
| 小核  | SD 雄ラット (精子<br>細胞)                       | +       | 4日間×50<br>mg/kg | 単回、50、100 又は<br>4日間、50 mg/kg、<br>腹腔内投与                        | Lahdetie et al.<br>1994       | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010        |
| 小核  | SD 雄ラット (骨髄)                             | +       | 125 mg/kg       | 単回、125～175<br>mg/kg、強制経口投<br>与                                | Yener and<br>Dikmenli<br>2009 | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、<br>JECFA<br>2011b |
| 小核  | SD 雄ラット (骨髄)                             | —       | 100 mg/kg       | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与  | Paulsson et al.<br>2002       | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010        |
| 小核  | ラット (骨髄)                                 | —       | 100 mg/kg       | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与  | Krishna and<br>Theiss 1995    | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010        |
| 小核  | gpt delta TG F344<br>雄ラット (3週齢)(骨<br>髄)  | +       | 80 ppm          | 4週間、20～80<br>ppm (3.01～12.19<br>mg/kg 体重/日)、飲<br>水投与          | Koyama et al.,<br>2011a       | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR 2012                       |
| 小核  | gpt delta TG F344<br>雄ラット (11週<br>齢)(骨髄) | —       | 80 ppm          | 4週間、20～80<br>ppm (1.83～7.05<br>mg/kg 体重/日)、飲<br>水投与           | Koyama et al.,<br>2011a       | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR 2012                       |
| 小核  | Big Blue TG 雌雄ラ<br>ット (網状赤血球)            | —       | 1.4 mM          | 60日間、0.7、1.4<br>mM (3.9～5.2、7.7<br>～10.3 mg/kg 体重/<br>日)、飲水投与 | Mei et al.<br>2010            | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR 2012                       |

| 試験名            | 対象                                     | 試験結果/用量 |                   | 試験条件  | 著者名、<br>発行年                             | 判定及びコメント<br>(増村先生)                            | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関                                    |
|----------------|--|---------|-------------------|---|---|---|---------------------|---|
| シナプトネマ構<br>造異常 | C57BL/6J 雄マウス<br>(生殖細胞、減数分裂<br>前期)     | (+)     | 50 mg/kg          | 単回、50～150<br>mg/kg、腹腔内投与                          | Backer et al.<br>1989                   | △<br>染色体の異常をみ<br>ているが、一般的<br>な遺伝毒性試験で<br>はない。 | △<br>一般的ではない<br>試験法 | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| シナプトネマ構<br>造異常 | C57BL/6J 雄マウス<br>(生殖細胞)                | —       | 150 mg/kg         | 単回、50～150<br>mg/kg、腹腔内投与                          | Backer et al.<br>1989                   | △<br>染色体の異常をみ<br>ているが、一般的<br>な遺伝毒性試験で<br>はない。 | △<br>一般的ではない<br>試験法 | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| c. 優性致死        |  |         |                   |   |   |   |                     |   |
| 優性致死           | (102/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雄マウ<br>ス        | +       | 125 mg/kg<br>体重/日 | 単回、125 mg/kg<br>体重/日、無処置雌<br>との交配前に雄に<br>腹腔内投与    | Adler et al.<br>2000                    | ○<br>—  | ○<br>—              | ATSDR 2012                              |
| 優性致死           | (102/E1 ×<br>C3H/E1)F1 雄マウ<br>ス (精原細胞) | +       | 75 mg/kg          | 単回、50～125<br>mg/kg、無処置雌と<br>の交配前に雄に腹<br>腔内投与      | Ehling and<br>Neuhaeuser-K<br>laus 1992 | ○<br>—  | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 優性致死           | (C3H/R1 ×<br>101/R1)F1 雄マウス            | +       | 25 mg/kg<br>体重/日  | 5日間、25～125<br>mg/kg 体重/日、無<br>処置雌との交配前<br>に雄に皮下投与 | Gutierrez-Esp<br>eleta et al.<br>1992   | ○<br>—  | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、<br>IARC 1994             |
| 優性致死           | (C3H/101)F1 雄マウ<br>ス                   | +       | 40 mg/kg<br>体重/日  | 5日間、40、50<br>mg/kg 体重/日、無                         | Shelby et al.<br>1987                   | ○<br>—  | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、                          |

| 試験名  | 対象              | 試験結果/用量 |                | 試験条件   | 著者名、<br>発行年                 | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) | 国際機関                     |
|------|-----------------|---------|----------------|--|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
|      |                 |         |                | 処置雌との交配前に雄に腹腔内投与                                       |                             |                    |                    | IARC 1994                |
| 優性致死 | ddY 雄マウス        | +       | 1.2 mM         | 4 週間、0.3～1.2 mM、無処置雌との交配前に雄に飲水投与                       | Sakamoto and Hashimoto 1986 | ○<br>—             | ○<br>—             | ATSDR 2012、EPA 2010      |
| 優性致死 | CD-1 雄マウス       | +       | 30 ppm         | 14 週間、3～30 ppm (0.81～7.22 mg/kg 体重/日)、無処置雌との交配前に雄に飲水投与 | Chapin et al. 1995          | ○<br>—             | ○<br>—             | ATSDR 2012               |
| 優性致死 | Long-Evans 雄ラット | +       | 15 mg/kg 体重/日  | 5 日間、5～60 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に強制経口投与                | Sublet et al. 1989          | ○<br>—             | ○<br>—             | ATSDR 2012               |
| 優性致死 | F344 雄ラット       | +       | 30 mg/kg 体重/日  | 5 日間、30 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に強制経口投与                  | Working et al. 1987a        | △<br>個別データなし       | △<br>学会要旨          | ATSDR 2012、<br>IARC 1994 |
| 優性致死 | F344 雄ラット       | +       | 5.0 mg/kg 体重/日 | 64 日間、0.5～5.0 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に飲水投与              | Tyl et al. 2000a、2000b      | ○<br>—             | ○<br>—             | ATSDR 2012、              |
| 優性致死 | Long-Evans 雄ラット | +       | 100 ppm        | 10 週間、50、  | Zenick et al.               | ○                  | ○                  | ATSDR                    |



| 試験名      | 対象                             | 試験結果/用量 |                               | 試験条件   | 著者名、<br>発行年           | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関                                    |
|----------|--------------------------------|---------|-------------------------------|--|-----------------------|--------------------|---------------------|---|
|          | ト                              |         |                               | 100ppm、無処置雌<br>との交配前に雄に<br>飲水投与  | 1986                  | —                  | —                   | 2012、                                   |
| 優性致死     | Long-Evans 雄ラッ<br>ト            | +       | 30 ppm<br>(2.8 mg/kg<br>体重/日) | 80 日間、15 ~<br>60ppm (1.5 ~ 5.8<br>mg/kg 体重/日)、無<br>処置雌との交配前<br>に雄に飲水投与 | Smith et al.<br>1986  | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、                          |
| d. 遺伝性転座 |                                |         |                               |  |                       |                    |                     |   |
| 遺伝性転座    | C3H/E1 雄マウス<br>(出生児精子細胞)       | +       | 50 mg/kg<br>体重/日              | 単回、50、100<br>mg/kg 体重/日を無<br>処置雌との交配前<br>に雄に腹腔内投与                      | Adler et al.<br>1994  | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 遺伝性転座    | (C3H/101)F1 雄マウ<br>ス (出生児精母細胞) | +       | 40 mg/kg<br>体重/日              | 5 日間、40、50<br>mg/kg 体重/日を無<br>処置雌との交配前<br>に雄に腹腔内投与                     | Shelby et al.<br>1987 | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 遺伝性転座    | C3H/E1 雄マウス<br>(出生児精母細胞)       | +       | 50 mg/kg<br>体重/日              | 5 日間、50 mg/kg<br>体重/日を無処置雌<br>との交配前に雄に<br>皮下投与                         | Adler et al.<br>2004  | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 遺伝性転座    | C3H/E1 雄マウス<br>(出生児精母細胞)       | +       | 50 mg/kg                      | 5 日間、50 mg/kg/<br>日を無処置雌との<br>交配前に雄に腹腔<br>内投与                          | Adler 1990            | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、<br>IARC 1994             |

| 試験名                      | 対象   | 試験結果/用量 |                   | 試験条件                      | 著者名、<br>発行年                  | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)           | 国際機関                                    |
|--------------------------|--|---------|-------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------------------|---|
| e. 姉妹染色分体交換              |  |         |                   |                           |                              |                    |                                |   |
| 姉妹染色分体交換                 | BALB/c 雄マウス<br>(精原細胞)                                | +       | 50 mg/kg          | 単回、50、100<br>mg/kg、腹腔内投与  | Russo et al.<br>1994         | ○<br>—             | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 姉妹染色分体交換                 | C57BL/6J 雄マウス<br>(脾臓リンパ球)                            | +       | 50 mg/kg          | 単回、50～125<br>mg/kg、腹腔内投与  | Backer et al.<br>1989        | ○<br>—             | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 姉妹染色分体交換                 | C57BL/6 雄マウス<br>(脾細胞)                                | +       | 100 mg/kg         | 単回、100 mg/kg、<br>腹腔内投与    | Kligerman et<br>al. 1991     | ○<br>—             | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 姉妹染色分体交換                 | ddY雄マウス(骨髄、<br>精原細胞)                                 | —       | 200 mg/kg         | 単回、100～200<br>mg/kg、腹腔内投与 | Shiraishi 1978               | ○<br>—             | ○<br>ddY マウスは、<br>今は殆ど用いな<br>い | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| f. DNA 損傷/修復及びDNA 付加体形成  |  |         |                   |                           |                              |                    |                                |   |
| DNA 鎖切断<br>(アルカリ溶出<br>法) | (C3H ×<br>C57BL/10)F1 雄マウ<br>ス(パキテン期精母<br>細胞、早期精子細胞) | +       | 25 mg/kg          | 単回、25～125<br>mg/kg、腹腔内投与  | Sega and<br>Generoso<br>1990 | ○<br>アルカリ溶出法       | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| DNA 鎖切断<br>(コメット試験)      | Pzh:SFIS 雄マウス<br>(骨髄、脾臓、肝臓、<br>腎臓、肺、精巣)              | +       | 50 mg/kg          | 単回、50～125<br>mg/kg、腹腔内投与  | Dobrzynska<br>2007           | ○<br>—             | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| DNA 鎖切断<br>(コメット試験)      | 雌マウス(野生型又<br>は CYP2E1 欠損                             | +       | 25 mg/kg<br>(野生型の | 5 日間、25、50<br>mg/kg、腹腔内投与 | Ghanayem et<br>al. 2005b     | ○<br>CYP2E1 欠損型    | ○<br>—                         | ATSDR<br>2012、EPA                       |

| 試験名                 | 対象  | 試験結果/用量 |               | 試験条件  | 著者名、<br>発行年              | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関                      |
|---------------------|---|---------|---------------|---|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|
|                     | 型)(白血球、肝臓)  |         | み陽性)          |   |                          | は陰性                |                     | 2010                      |
| DNA 鎖切断<br>(コメント試験) | 雌マウス (野生型又<br>は CYP2E1 欠損<br>型)(肺)                | —       | 50 mg/kg      | 5 日間、25、50<br>mg/kg、腹腔内投与                             | Ghanayem et<br>al. 2005b | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 鎖切断<br>(コメント試験) | B6C3F1 雄マウス(白<br>血球、肝臓、十二指<br>腸、精巣生殖細胞、<br>精巢体細胞) | +       | 12.5<br>mg/kg | 4 日間、12.5～50<br>mg/kg 体重/日、強<br>制経口投与                 | Recio et al.<br>2010     | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、            |
| DNA 鎖切断<br>(コメント試験) | F344/N 雄ラット(白<br>血球、甲状腺、十二<br>指腸、精巢体細胞)           | +       | 12.5<br>mg/kg | 4 日間、12.5～50<br>mg/kg 体重/日、強<br>制経口投与                 | Recio et al.<br>2010     | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、            |
| DNA 鎖切断<br>(コメント試験) | F344/N 雄ラット(肝<br>臓、精巣生殖細胞)                        | —       | 50 mg/kg      | 4 日間、12.5～50<br>mg/kg 体重/日、強<br>制経口投与                 | Recio et al.<br>2010     | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、            |
| DNA 鎖切断<br>(コメント試験) | gpt delta TG F344<br>雄ラット (3 週齢)(肝<br>臓)          | +       | 80 ppm        | 4 週間、20～80<br>ppm (3.01～12.19<br>mg/kg 体重/日)、飲<br>水投与 | Koyama et al.<br>2011a   | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、            |
| DNA 鎖切断<br>(コメント試験) | gpt delta TG F344<br>雄ラット (11 週<br>齢)(肝臓)         | +       | 40 ppm        | 4 週間、20～80<br>ppm (1.83～7.05<br>mg/kg 体重/日)、飲<br>水投与  | Koyama et al.<br>2011a   | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、            |
| 不定期 DNA 合<br>成      | (C3H×101)F1 及び<br>(C3H×BL10)F1 の<br>ハイブリッドマウス     | +       | 7.8 mg/kg     | 単回、7.8～125 mg<br>AA/kg、腹腔内投与                          | Sega et al.<br>1990      | ○<br>—             | ○<br>—              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |

| 試験名                           | 対象  | 試験結果/用量 |                            | 試験条件                                 | 著者名、<br>発行年                 | 判定及びコメント<br>(増村先生)                              | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)                         | 国際機関                          |
|-------------------------------|---|---------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|-------------------------------|
|                               | (胚細胞)   |         |                            |                                      |                             |   |  |                               |
| 不定期 DNA 合成                    | F344 雄ラット (精母細胞)                                | +       | 5 日間×30 mg/kg              | 単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与 | Butterworth et al. 1992     | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験                                 | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994 |
| 不定期 DNA 合成                    | F344 雄ラット (肝細胞)                                 | —       | 100 mg/kg 又は 5 日間×30 mg/kg | 単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与 | Butterworth et al. 1992     | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験                                 | ATSDR 2012、EPA 2010、IARC 1994 |
| DNA 付加体                       | (C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 のハイブリッド雄マウス (精巣、肝臓) | +       | 46 mg/kg                   | 単回、46 mg AA/kg、腹腔内投与                 | Sega et al. 1990            | ○<br>—<br><sup>14</sup> C 標識 AA を使用した DNA 付加体測定 | ○<br>1 用量の実験                                 | ATSDR 2012、EPA 2010           |
| DNA 付加体 (N7-GA-Gua)           | Balb/c 雄マウス (肝臓、腎臓、脳)                           | +       | 53 mg/kg 体重/日              | 単回、53 mg/kg 体重/日、腹腔内投与               | Segeberback et al. 1995     | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験                                 | ATSDR 2012、EPA 2010           |
| DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade) | C3H/HeNMTV 雄マウス (肝臓、肺)                          | +       | 1 mg/kg                    | 単回、1～50 mg/kg、腹腔内投与                  | Gamboa da Costa et al. 2003 | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験<br>グリシドアミドによる DNA 付加体生成実験も同時に行う | ATSDR 2012、EPA 2010           |
| DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade) | C3H/HeNMTV 雄マウス及び C57B1/CN 雌マウス (肝臓、肺、          | +       | 50 mg/kg                   | 単回、50 mg/kg、腹腔内投与                    | Gamboa da Costa et al. 2003 | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験<br>グリシドアミド                      | ATSDR 2012、EPA 2010           |

| 試験名                                  | 対象   | 試験結果/用量 |                        | 試験条件   | 著者名、<br>発行年                       | 判定及びコメント<br>(増村先生)                              | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)                                     | 国際機関                      |
|--------------------------------------|--|---------|------------------------|--|-----------------------------------|---|--|---------------------------|
|                                      | 腎臓)  |         |                        |  |                                   |   | による DNA 付<br>加体生成実験も<br>同時に行う                            |                           |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1 マウス新生<br>児 (全身)                               | +       | 50 mg/kg               | 単回、50 mg/kg、<br>腹腔内投与                                | Gamboa da<br>Costa et al.<br>2003 | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験<br>グリシドアミド<br>による DNA 付<br>加体生成実験も<br>同時に行う | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1 雌雄マウス<br>(肝臓、肺、腎臓、白<br>血球、精巣(雄))              | +       | 50 mg/kg               | 単回、50 mg/kg、<br>腹腔内投与                                | Doerge et al.<br>2005c            | ○<br>同 文 献 中 に<br>glysidamide のデ<br>ータ (陽性) あり。 | ○<br>1 用量の実験<br>グリシドアミド<br>の投与実験も同<br>時に行う               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua)               | B6C3F1 雌雄マウス<br>(肝臓)                                 | +       | 1 mg/kg 体<br>重/日       | 14 日間、1 mg/kg<br>体重/日、飲水投与                           | Doerge et al.<br>2005c            | ○<br>—  | ○<br>1 用量の実験<br>グリシドアミド<br>の投与実験も同<br>時に行う               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N3-GA-Ade)               | B6C3F1 雌雄マウス<br>(肝臓)                                 | —       | 1 mg/kg 体<br>重/日       | 14 日間、1 mg/kg<br>体重/日、飲水投与                           | Doerge et al.<br>2005c            | ○<br>—  | ○<br>—   | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌 雄<br>マウス (肺、肝臓、<br>脾臓、骨髄) | +       | 0.14<br>mmol/kg<br>(10 | 0.14、0.70 mmol/kg<br>(10、50 mg/kg) を<br>生後 1、8、15 日に | Von Tungeln<br>et al. 2009        | ○<br>—  | ○<br>—   | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |

| 試験名                                  | 対象   | 試験結果/用量 |                                  | 試験条件   | 著者名、<br>発行年                | 判定及びコメント<br>(増村先生)                          | 判定及びコメント<br>ト (青木先生)                       | 国際機関                      |
|--------------------------------------|--|---------|----------------------------------|--|----------------------------|---|--|---------------------------|
|                                      |  |         | mg/kg)<br>(骨髄での<br>N3 付加体<br>はー) | 腹腔内投与  |                            |   |  |                           |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス (肺、肝臓、<br>脾臓) | +       | 0.14<br>mmol/kg<br>(10<br>mg/kg) | 0.14、0.70 mmol/kg<br>(10、50 mg/kg) を<br>生後 1～8 日に腹腔<br>内投与 | Von Tungeln<br>et al. 2009 | ○<br>—                                      | ○<br>—                                     | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua)               | B6C3F1 雄マウス(肝<br>臓)                              | +       | 0.125<br>mg/kg 体<br>重/日          | 28 日間、0.125～24<br>mg/kg 体重/日、強<br>制経口投与                    | Zeiger et al.<br>2009      | ○<br>—                                      | ○<br>—                                     | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua)               | SD 雄ラット (肝臓、<br>肺、腎臓、脾臓、脳、<br>精巣)                | +       | 46 mg/kg<br>体重/日                 | 単回、46 mg/kg 体<br>重/日、腹腔内投与                                 | Segeberback et<br>al. 1995 | ○<br>—                                      | ○<br>—                                     | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | F344 雌雄ラット (肝<br>臓、脳、甲状腺、白<br>血球、乳腺、精巣(雄))       | +       | 50 mg/kg                         | 単回、50 mg/kg、<br>腹腔内投与                                      | Doerge et al.<br>2005c     | ○<br>同文献中に<br>glysidamide のデ<br>ータ (陽性) あり。 | ○<br>1 用量の実験<br>グリシドアミド<br>の投与実験も同<br>時に行う | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua)               | F344 雌雄ラット (肝<br>臓)                              | +       | 1 mg/kg 体<br>重/日                 | 14 日間、1 mg/kg<br>体重/日、飲水投与                                 | Doerge et al.<br>2005c     | ○<br>—                                      | ○<br>1 用量の実験                               | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010 |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua)               | gpt delta TG F344<br>雄ラット (3 週齢)(肝<br>臓、精巣、乳腺、甲  | +       | 20 ppm                           | 4 週間、20～80<br>ppm (3.01～12.19<br>mg/kg 体重/日)、飲             | Koyama et al.<br>2011a     | ○<br>—                                      | ○<br>—                                     | ATSDR<br>2012、            |

| 試験名                    | 対象  | 試験結果/用量 |        | 試験条件   | 著者名、<br>発行年             | 判定及びコメント<br>(増村先生)  | 判定及びコメント<br>ト (青木先生) | 国際機関                                    |
|------------------------|---|---------|--------|--|-------------------------|---|----------------------|---|
|                        | 状腺)   |         |        | 水投与  |                         |   |                      |   |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua) | gpt delta TG F344<br>雄ラット(11週齢)(肝<br>臓、精巣、乳腺、甲<br>状腺) | +       | 20 ppm | 4 週間、20～80<br>ppm (1.83～7.05<br>mg/kg 体重/日)、飲<br>水投与 | Koyama et al.<br>2011a  | ○<br>—  | ○<br>—               | ATSDR<br>2012、                          |
| g. 非哺乳類遺伝子突然変異         |   |         |        |  |                         |   |                      |   |
| 伴性劣性致死                 | キイロショウジョウ<br>バエ                                       | —       | 50 mM  | 単回、40、50mM、<br>腹腔内注入投与                               | Knaap et al.<br>1988    | ○<br>一部増加がみられ<br>たが有意差なし<br>“...Drosophila<br>SLRL test both<br>test groups<br>showed a small<br>enhancement of<br>the mutation<br>rate in the first<br>bloods which did<br>not reach<br>significance<br>given the present<br>sample size.” | △<br>ハエの実験を採<br>用?   | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 伴性劣性致死                 | キイロショウジョウ<br>バエ                                       | +       | 1 mM   | 48 時間、0.25～<br>5.0mM、幼虫に混<br>餌投与                     | Tripathy et al.<br>1991 | ○<br>—  | △<br>同上              | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |

| 試験名              | 対象              | 試験結果/用量 |        | 試験条件                                 | 著者名、<br>発行年                      | 判定及びコメント<br>(増村先生)                      | 判定及びコメン<br>ト (青木先生) | 国際機関                                    |
|------------------|-----------------|---------|--------|--------------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|---|
|                  |                 | +       | 1 mM   |                                      |                                  |   |                     |   |
| 体細胞突然変異<br>及び組換え | キイロショウジョウ<br>バエ | +       | 1 mM   | 48 時間、0.25 ~<br>5.0mM、幼虫に混<br>餌投与    | Tripathy et al.<br>1991          | ○<br>—                                  | △<br>同上             | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |
| 体細胞突然変異<br>及び組換え | キイロショウジョウ<br>バエ | +       | 1.0    | 1.0、1.5、蛹化 (囲<br>蛹殻形成) まで幼虫<br>に混餌投与 | Knaap et al.<br>1988             | ○<br>濃度単位不明<br>(文献に記載な<br>し)、おそらく<br>mM | △<br>同上             | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010               |
| 体細胞突然変異<br>及び組換え | キイロショウジョウ<br>バエ | +       | 1.0 mM | 1.0、1.5mM、蛹化<br>まで幼虫に混餌投<br>与        | Batiste-Alento<br>rn et al. 1991 | ○<br>—                                  | △<br>同上             | ATSDR<br>2012、EPA<br>2010、<br>IARC 1994 |

ND:データなし、-:陰性、+:陽性、(+):弱陽性

(参考) グリシドアミドの遺伝毒性試験

表O グリシドアミド遺伝毒性試験結果 (in vitro)

| 試験名           | 対象                                   | 試験結果        |             |                 | 試験条件             | 著者名、<br>発行年                 | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) |
|---------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
|               |                                      | 代謝活性化<br>あり | 代謝活性化<br>なし | 用量              |                  |                             |                    |                    |
| 微生物           |                                      |             |             |                 |                  |                             |                    |                    |
| a. 微生物遺伝子突然変異 |                                      |             |             |                 |                  |                             |                    |                    |
| 復帰突然変異        | <i>S.typhimurium</i><br>TA100、TA1535 | +           | +           | 500<br>µg/plate | 5~5,000 µg/plate | Hashimoto and<br>Tanii 1985 | ○<br>—             | ○<br>—             |



| 試験名                      | 対象   | 試験結果             |    | 試験条件   | 著者名、<br>発行年 | 判定及びコメント<br>(増村先生)       | 判定及びコメント<br>(青木先生) |        |
|--------------------------|--|------------------|----|--------|-------------|--------------------------|--------------------|--------|
|                          |  | 代謝活性化<br>あり   なし | 用量 |        |             |                          |                    |        |
| b. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成 |  |                  |    |        |             |                          |                    |        |
| umu 試験                   | <i>S. typhimurium</i><br>TA1535/pSK1002      | ND               | +  | 3 mM   | 0.3~10 mM   | Koyama et al.<br>2011b   | ○<br>—             | ○<br>— |
| 培養細胞                     |  |                  |    |        |             |                          |                    |        |
| c. 哺乳類遺伝子突然変異            |  |                  |    |        |             |                          |                    |        |
| 遺伝子突然変異                  | マウスリンパ腫<br>L5178Y TK <sup>+/−</sup> 、tk<br>座 | ND               | +  | 2 mM   | 0.25~4 mM   | Mei et al. 2008          | ○<br>—             | ○<br>— |
| 遺伝子突然変異                  | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (TK6)                        | +                | +  | 0.5 mM | 0.5~2 mM    | Koyama et al.<br>2011b   | ○<br>—             | ○<br>— |
| d. 哺乳類細胞染色体異常            |  |                  |    |        |             |                          |                    |        |
| 染色体異常                    | チャイニーズハムス<br>ターV79                           | ND               | +  | 250 μM | 1~1,000 μM  | Martins et al.<br>2007   | ○<br>—             | ○<br>— |
| 小核                       | ヒトリンパ芽球株化<br>細胞 (TK6)                        | +                | +  | 1.5mM  | 0.5~2 mM    | Koyama et al.<br>2011b   | ○<br>—             | ○<br>— |
| e. 姉妹染色分体交換              |  |                  |    |        |             |                          |                    |        |
| 姉妹染色分体交<br>換             | チャイニーズハムス<br>ターV79                           | ND               | +  | 10 μM  | 1~1,000 μM  | Martins et al.<br>2007   | ○<br>—             | ○<br>— |
| f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成 |  |                  |    |        |             |                          |                    |        |
| DNA 鎖切断<br>(コメット試験)      | マウス精巣細胞及び<br>ヒト末梢血リンパ球                       | ND               | +  | 0.5 mM | 0.2~5 mM    | Hansen et al.<br>2010    | ○<br>—             | ○<br>— |
| DNA 鎖切断                  | チャイニーズハムス<br>ター株化細胞 AA8                      | ND               | +  | 0.5 mM | 0.5~8 mM    | Johansson et<br>al. 2005 | ○<br>—             | ○<br>— |

| 試験名                                  | 対象                                | 試験結果        |    | 用量     | 試験条件       | 著者名、<br>発行年             | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------|----|--------|------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
|                                      |                                   | 代謝活性化<br>あり | なし |        |            |                         |                    |                    |
| 不定期 DNA 合成                           | F344 雄ラット初代培養肝細胞                  | ND          | +  | 1 mM   | 0.01~10 mM | Butterworth et al. 1992 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 不定期 DNA 合成                           | ヒト乳腺上皮                            | ND          | +  | 1 mM   | 1、10 mM    | Butterworth et al. 1992 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | チャイニーズハムスターV79                    | ND          | +  | 1 μM   | 1~2,000 μM | Martins et al. 2007     | ○<br>—             | ○<br>—             |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | マウスリンパ腫<br>L5178Y TK <sup>+</sup> | ND          | +  | 0.5 mM | 0.5~4 mM   | Mei et al. 2008         | ○<br>—             | ○<br>—             |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua)               | ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)                 | ND          | +  | 2.4 mM | 2.4、4.8 mM | Koyama et al. 2011b     | ○<br>—             | ○<br>—             |

ND:データなし、-:陰性、+:陽性、(+):弱陽性

表○ グリシドアミド遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

| 試験名        | 対象  | 試験結果/用量 |                            | 試験条件                                | 著者名、<br>発行年             | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) |
|------------|---|---------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| a. 遺伝子突然変異 |   |         |                            |                                     |                         |                    |                    |
| 遺伝子突然変異    | B6C3F1/TK <sup>+</sup> 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座)) | +       | 0.70 mmol/kg<br>(HPRT 座のみ) | 0.14、0.70 mmol/kg、生後 1、8、15 日に腹腔内投与 | Von Tungeln et al. 2009 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異    | B6C3F1/TK <sup>+</sup> 雌雄マウス (脾臓リンパ球                | +       | 0.14 mmol/kg<br>(tk 座のみ)   | 0.14、0.70 mmol/kg、生後 1~8 日に腹腔内投与    | Von Tungeln et al. 2009 | ○<br>—             | ○<br>—             |

| 試験名     | 対象                                  | 試験結果/用量 |          | 試験条件  | 著者名、<br>発行年            | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) |
|---------|-------------------------------------|---------|----------|---|------------------------|--------------------|--------------------|
|         | (tk 座、HPRT 座)                       |         |          |   |                        |                    |                    |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座)) | +       | 120 mg/L | 3~4 週間、120、600 mg/L (25~35、88~111 mg/kg 体重/日)、飲水投与  | Manjanatha et al. 2006 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII 座))      | +       | 600 mg/L | 3~4 週間、120、600 mg/L (25~35、88~111 mg/kg 体重/日)、飲水投与  | Manjanatha et al. 2006 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雄マウス雄 (精巣 (cII 座))      | +       | 1.4 mM   | 4 週間、1.4、7.0 mM (25、88 mg/kg 体重/日)、飲水投与             | Wang RS et al. 2010    | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG マウス (肺 (cII 座))         | +       | 7.1 mM   | 3~4 週間、1.4、7.1 mM、飲水投与                              | Guo et al. 2009        | △<br>学会ポスター要旨のみ    | △<br>学会要旨          |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球 (HPRT 座)) | +       | 1.4 mM   | 60 日間、0.7、1.4 mM (4.6~5.9、8.9~12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与 | Mei et al. 2010        | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺 (cII 座))  | (+)     | 1.4 mM   | 60 日間、0.7、1.4 mM (4.6、8.9 mg/kg 体重/日)、飲水投与          | Mei et al. 2010        | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺 (cII 座))  | +       | 1.4 mM   | 60 日間、0.7、1.4 mM (5.9、12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与         | Mei et al. 2010        | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 遺伝子突然変異 | Big Blue TG 雌雄ラット (精巣(雄)、乳腺)        | —       | 1.4 mM   | 60 日間、0.7、1.4 mM (4.6~5.9、8.9~12.1 mg/kg            | Mei et al. 2010        | ○<br>—             | ○<br>—             |

| 試験名                                  | 対象  | 試験結果/用量 |                         | 試験条件   | 著者名、<br>発行年                       | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) |
|--------------------------------------|---|---------|-------------------------|--|-----------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                      | (雌)及び肝臓(cⅡ座)  |         |                         | 体重/日)、飲水投与   |                                   |                    |                    |
| b. 染色体異常                             |   |         |                         |  |                                   |                    |                    |
| 小核                                   | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス (網状赤血<br>球、正染性赤血球) | +       | 0.70 mmol/kg            | 0.14、0.70 mmol/kg を生<br>後 1、8、15 日に腹腔内投<br>与               | Von Tungeln et<br>al. 2009        | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 小核                                   | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス (網状赤血<br>球、正染性赤血球) | +       | 0.14 mmol/kg<br>(正染性のみ) | 0.14、0.70 mmol/kg を生<br>後 1~8 日に腹腔内投与                      | Von Tungeln et<br>al. 2009        | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 小核                                   | Big Blue TG 雄マウ<br>ス雄 (網状赤血球)                         | +       | 600 mg/L                | 3~4 週間、600 mg/L (88<br>mg/kg 体重/日)、飲水投<br>与                | Manjanatha et<br>al. 2006         | ○<br>—             | ○<br>—             |
| 小核                                   | Big Blue TG 雌雄ラ<br>ット (網状赤血球)                         | —       | 1.4 mM                  | 60 日間、0.7、1.4 mM (4.6<br>~5.9、8.9~12.1 mg/kg<br>体重/日)、飲水投与 | Mei et al. 2010                   | ○<br>—             | —○                 |
| c. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成             |   |         |                         |  |                                   |                    |                    |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | C3H/HeNMTV 雄マ<br>ウス及び C57B1/CN<br>雌マウス(肝臓、肺、<br>腎臓)   | +       | 50 mg/kg                | 単回、50 mg/kg、腹腔内<br>投与                                      | Gamboa da<br>Costa et al.<br>2003 | ○<br>—             | ○<br>1 用量の実験       |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1 マウス新生<br>児 (全身)                                | +       | 50 mg/kg                | 単回、50 mg/kg、腹腔内<br>投与                                      | Gamboa da<br>Costa et al.<br>2003 | ○<br>—             | ○<br>1 用量の実験       |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、               | B6C3F1 雌雄マウス<br>(肝臓、肺、腎臓、白                            | +       | 61 mg/kg                | 単回、61 mg/kg、腹腔内<br>投与                                      | Doerge et al.<br>2005c            | ○<br>—             | ○<br>1 用量の実験       |

| 試験名                                  | 対象   | 試験結果/用量 |  | 試験条件   | 著者名、<br>発行年                | 判定及びコメント<br>(増村先生) | 判定及びコメント<br>(青木先生) |
|--------------------------------------|--|---------|--|--|----------------------------|--------------------|--------------------|
| N3-GA-Ade)                           | 血球、精巢(雄))  |         |  |  |                            |                    |                    |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス(肺、肝臓、脾<br>臓、骨髄) | +       | 0.14 mmol/kg<br>(骨髄での N3 付<br>加体は 0.70 で<br>+) | 0.14、0.70 mmol/kg を生<br>後 1、8、15 日に腹腔内投<br>与 | Von Tungeln et<br>al. 2009 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | B6C3F1/TK <sup>+/+</sup> 雌雄<br>マウス (肺、肝臓、<br>脾臓)   | +       | 0.14 mmol/kg                                   | 0.14、0.70 mmol/kg を生<br>後 1~8 日に腹腔内投与        | Von Tungeln et<br>al. 2009 | ○<br>—             | ○<br>—             |
| DNA 付加体<br>(N7-GA-Gua、<br>N3-GA-Ade) | F344 雌雄ラット (肝<br>臓、脳、甲状腺、白<br>血球、乳腺、精巢(雄))         | +       | 61 mg/kg                                       | 単回、61 mg/kg、腹腔内<br>投与                        | Doerge et al.<br>2005c     | ○<br>—             | ○<br>1 用量の実験       |

ND:データなし、—:陰性、+:陽性、(+):弱陽性

### 遺伝毒性試験の判定の基準

試験の信頼性があり、評価書に取り上げるべき文献：○

試験の信頼性に疑問があり、判断の難しい文献：△

評価書に記載すべきではない：×

※コメント欄は判定の理由やその他、考慮すべき重要な点