OECD/OCDE

1984/04/04

# 試験ガイドライン No.417

トキシコキネティクス

**ご利用に関する注意事項**

本文書および本文書に掲載している翻訳は OECD による公式文書**ではありません**。本文書における翻訳と原文の間に用語ないし表現等の齟齬がある場合、**原文のみが有効とみなされます**。内容について疑義が生じた場合、もしくは研究に公的な認証を必要とする場合は、原文に準拠してください。

本翻訳を使用したことに起因する如何なる損害について、当所は一切責任を負いません。

This document and translation are NOT official work by OECD. In the event of any discrepancy between the original work and the translation, **only the text of the original work should be considered valid**. Refer to the original document when there is any doubt about the translation, or legal or official verification is needed for your study. NIHS takes no responsibility even if you get any damage by using this translation.

Original work:

OECD (1984), Test No. 417: Toxicokinetics, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/previous-test-guidelines/section-4/replaced-test-guidelines/replaced-test-guideline-417-1984.pdf.

©OECD(1984)

You are free to use this material subject to the terms and conditions available at http://www.oecd.org/termsandconditions/

経済協力開発機構 （OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン Section 4 Health effects
邦訳: 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS) 安全性予測評価部

# 毒物動態（生体内運命）試験

## １．序論

・基礎的前提条件

－被験物質：固体、液体、気体、エアゾール／微粒子
－被験物質の化学的同定
－被験物質の純度（不純物）
－標識化合物の純度と比活性（使用した場合）
－固体：溶解性、融点、沸点
－液体：蒸気圧、沸点
－エアゾール／微粒子：粒子径、形状および粒径分布
－ｐＨ（可能な場合）
－分配係数
－引火点
－爆発性

・ガイダンス情報

－化学的および生化学的安定性
－酸化還元反応の可能性
－毒性データ

・基準となる文書

適切な国際的基準はない。

## ２．試験法

### A. 緒言、目的、範囲、関連性、適応および限界

毒物動態学には多くの研究分野が含まれており、それらの組み合わせや研究レベルに関して様々なやりかたがある。

本テストガイドラインを使用するものは、序文の特に3、4、7及び8を熟慮すること。

# 417

## 毒物動態（生体内運命）試験

被験物質の吸収、分布、排泄および代謝に関する毒物動態試験の情報は、毒性データの説明と評価の助けとなることが望ましい。毒物動態試験は、試験を行う化学物質の性状を考慮に入れ、柔軟に立案する必要がある。実際の試験は問題とする特定の物質に適した計画とする。

毒物動態試験から、他の毒性試験で使用する適切な用量を選定するための有用なデータが得られるであろう。

毒物動態試験から被験物質の吸収速度と吸収量、被験物質の組織、器官および体液間の分布のパターン、被験物質の組織および血漿蛋白との可逆的結合、代謝の速度とパターン、排泄速度、および生化学的パラメータ（化合物の組織または高分子との非可逆的結合，代謝酵素系への影響，または内因性の非蛋白性 SH 化合物，たとえばグルタチオンの低下など）。すべての場合について上記のすべての資料を必要とはしない。

・定義

毒物動態試験とは、被験物質の吸収、分布、排泄および代謝に関する研究をいう。

吸収とは、投与された被験物質が体内に入る過程をいう。

分布とは、吸収された被験物質および／またはその代謝物が体内を循環し、分配する過程をいう。

排泄とは、投与された被験物質および／またはその代謝物が体内から除去される過程をいう。

代謝とは、投与された被験物質が体内で酵素的または非酵素的反応により構造的に変化を受ける過程をいう。

毒物動態（生体内運命）試験

・試験法の原則

被験物質は適切な経路により投与する。試験目的に従い、被験物質は１または数群の実験動物に１回または一定の期間にわたって反復投与される。ついで、試験のタイプに従い、体液、組織および／または排泄物中の被験物質および／または代謝物を測定する。

## B. 試験手順の解説

・準備

健康で若い成熟動物を試験前少なくとも５日間試験室の条件で馴化する。試験前に、動物は無作為に群分けする。特別な場合には、非常に若い動物や妊娠動物など、他の条件の動物を使用することがある。

・試験動物

***動物種の選択***

毒物動態試験は、同一の被験物質について行う他の毒性試験に用いたか、または用いようとしている動物の種を考慮に入れて、１種以上の適切な動物種について行われる。試験にげっ歯類を用いる場合には、体重の変動は平均体重の±20%を超えるべきではない。

***動物数と性***

吸収と排泄試験には、開始時には各投与群４匹の動物を用いるべきである。どちらの性を選んでもよいが､状況によっては雌雄についての試験が必要となる｡性による差異がみられる場合は、各性について４匹の動物で試験すべきである。非げっ歯類を用いる試験の場合には、より少数の動物が用いられる。

組織分布の試験では、開始時の１群の動物数は各時点における動物数および各時点における屠殺の必要性を考慮に入れるべきである。代謝の試験を行う場合は、１群の動物数はその試験に必要な数による。

毒物動態（生体内運命）試験

数用量を数時点にわたって試験する場合、１群の動物数は測定時点の数と屠殺計画とを考慮に入れるべきであるが、２匹より少なくすべきではない。１群の動物数は、取り込み、平衡および減衰の特徴が（適切なものとして）受け入れるのに十分な数とすべきである。

*飼育条件*

実験動物室の温度は 22℃（± 3 ℃）に、また相対湿度は 30～70%にすべきである。動物は個別に代謝ケージに収容する。照明を人工的に行う場合は、明期 12 時間、暗期 12 時間の順序で行うこととする。給餌は通常の実験用飼料を用い、飲料水は無制限に与える。非げっ歯類については、他の適切な飼育と給餌条件を用いてもよい。何れの飼料を用いた場合も、その組成に関する情報を入手し、妨害成分の可能性について考慮をはらわねばならない。

・試験条件

*被験物質*

試験は、「非標識」または「標識」した被験物質を用いて行う。放射性標識化合物を使用する場合、その標識位置は化合物の運命に関して最も多くの情報が得られる位置とすべきである。

*用量段階*

単回投与の場合は、少なくとも２用量を用いるべきである。低用量は毒性徴候のみられない量とし、高用量は毒物動態のパラメータに変化を生ずる可能性がある量、または毒性徴候が現れる量とすべきである。

反復投与の場合は、一般には低用量で十分であるが、条件によっては高用量も必要となる。

## 毒物動態（生体内運命）試験

### *投与経路*

毒物動態試験は、他の毒性試験と同一の経路により行い、可能ならば同一の溶媒を用いて行うことが望ましい。被験物質は、各群の実験動物に、一般に強制または混飼による経口投与、皮膚適用または吸入により一定期間与える。被験物質の静脈内投与は吸収量や投与直後の分布パターンを測定する場合に有用である。

被験物質に対する溶媒による妨害の可能性について考慮をはらうべきである。被験物質の強制経口と混飼投与による吸収の差異に注意をはらうとともに、混飼投与の場合は正確な投与量が得られるように注意すべきである。

### *試験の時期*

毒物動態試験は毒性データを説明する上で助けとなる。したがって、行う試験のタイプとその試験を行う時期は必要とするデータにより決まる。

・試験の実施

試験動物には、体重を測定後、適切な経路により被験物質を投与する。

### *吸収*

参照群*を置き、または置かずに、以下に示すように種々の方法で投与した被験物質の吸収速度と吸収量を測定することができる。

---

* 参照群とは、投与した量の完全な利用率を確かめるために、被験物質を他の経路によって投与した群をいう。

## 毒物動態（生体内運命）試験

－尿、胆汁、糞、呼気などの排泄物中に含まれる被験物質および／または代謝物ならびに残屍中に残留するそれらの量の測定

－試験群と対照群および／または参照群の間における生物学的反応（たとえば，急性毒性試験）の比較

－試験群と参照群について腎からの排泄量の比較

－被験物質および／または代謝物の血漿中濃度／時間曲線下面積の測定と、参照群におけるデータとの比較

*分布*

現在二つの方法が利用できるが、この一方または両方法が分布パターンの解析に用いられる。
－全身オートラジオグラフィー法により有用な定量的情報が得られる

－適用後、種々の時間に動物を屠殺し、器官および組織中の被験物質および／または代謝物の濃度および量を測定することにより定量的情報が得られる

*排泄*

排泄試験では、尿、糞および呼気を、また場合によっては胆汁を収集する。これら排泄物中の被験物質および／または代謝物の量を、適用後投与量の約 95%が排泄されるまでまたは 7 日間どちらか短い期間に数回にわたって測定すべきである。

特別な場合として、授乳中の試験動物について、被験物質の乳汁中への排泄を測定することが必要となる。

*代謝*

代謝の程度およびパターンを決定するためには、生体試料を適切な方法で分析しなければならない。代謝物の構造は明らかにすべきである。また、すでに行われた毒性学的試験により生じた疑問点への解答の要求と関連づけて代謝経路を提案する。代謝経路に関する情報を得るには *in*

*vitro* の試験が役立つことがある。さらに毒性に関係する代謝の情報を得るためには、代謝酵素系に対する影響、内因性の非蛋白性 SH 化合物の減少および被験物質などの生体高分子との結合のような生化学的試験が行われる。

## ３．データおよび報告

・結果の処理

データは、可能ならば、適切なグラフを含む表の形式でまとめるべきである。各試験群について、可能な場合は、時間、投与量、組織および器官に関して測定値の平均値と統計的変動を記載すべきである。適切な方法により、吸収の程度および排泄速度と量を求めるべきである。代謝試験を行った場合は、同定した代謝物の構造を明示し、代謝経路を提案する。

・結果の評価

*吸収*

被験物質の吸収の測定結果は、急性毒性試験の評価および反復投与の毒性試験の計画と評価の助けとなるであろう。全く吸収されず、急性毒性作用もみられない被験物質（たとえば重合体）については、以降の反復投与試験は必要としないことを示唆しているであろう。

*分布*

被験物質の器官および組織への分布パターンの測定結果は反復投与試験の評価の助けとなるであろう。妊娠動物における被験物質の分布試験から、母体への適用による器官形成の臨界期における胎盤通過量の予測が可能となる。分布試験のデータから被験物質の体内または特定の組織および器官内への蓄積が示されることがある。

# 417

## 毒物動態（生体内運命）試験

*排泄*

被験物質の排泄パターンに関する知識は反復投与毒性試験の評価に有用であろう。排泄量と速度を評価することにより被験物質および／または代謝物の残留が起こりうるか否かが示される。被験物質および／または代謝物の残留は毒性反応の変化を伴うことがある。

*代謝*

被験物質の代謝速度とパターンの測定結果は長期毒性試験の説明の助けとなるであろう。このような試験では、ある用量範囲で代謝のパラメータに変化がみられ、これが毒性学的反応の不釣り合いな変化に結びつくことがある。用量依存的な代謝に関するこのような情報が長期試験の用量設定の基礎となることがある。

反復投与条件下にみられる毒性学的反応の変化には代謝酵素の誘導と関係するものがある。

放射性標識化合物を投与した場合の放射活性の高分子への結合は、通常の中間代謝の結果であるか、または活性中間体の生成を示すものといえる。

内因性 SH 化合物の減少に関する知識は活性代謝物の生成と関連する毒性効果の評価に有用であるとともに、反復投与試験における用量設定についても有用となるであろう。

・試験報告書

実験した試験のタイプにもよるが、試験報告書には以下の情報を含めるべきである。

－使用した動物の種／系統および数
－標識化合物および対照物質の性状（使用した場合）
－用量および投与間隔
－投与経路および使用溶媒
－使用飼料

－呼気を含む生体試料中の被験物質および／または代謝物の測定法
－性、投与法、時間、組織および器官別の測定値評価
－吸収の程度および排泄の程度の経時的な提示
－生体試料中の代謝物の同定および性状に関する試験法
－代謝に関する生化学的測定法
－代謝経路の提案
－結果の説明と考察

・結果の解釈

被験物質の吸収に関する情報には、経口、経皮、吸入または他の投与経路により試験動物の体内に入った被験物質の量と速度を示す。

被験物質の分布に関する情報には、吸収された被験物質および／または代謝物が体内を循環し、種々の器官および組織に分配したパターンを示す。

被験物質の排泄に関する情報には、投与した被験物質および／または代謝物が体内から消失した量および速度を示す。

被験物質の代謝に関する情報では、投与した被験物質が体内で酵素的または非酵素的反応により構造的に変化する行程に関する情報を示す。

## ４．参考文献

1. WHO Publication, Environmental Health Criteria No. 6, Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part I, Geneva, 1978.

2. Concepts in Biochemical Pharmacology, Part 1, in Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXVIII/1 (edited by B.B. Brodie and J.R. Gillette) Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1971.
3. Concepts in Biochemical Pharmacology, Part 2, in Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXVIII/2 (edited by B.B. Brodie and J.R. Gillette) Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1971.
4. Concepts in Biochemical Pharmacology, Part 3, in Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXVIII/3 (edited by J.R. Gillette and J.R. Mitchell) Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
5. Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition (edited by B.N. LaDu, H.G. Mandel and E.L. Way) Williams & Wilkins, Baltimore, 1971.
6. Enzymatic Basis of Detoxication, Vol. I and II (edited by W.B. Jakoby) Academic Press, New York, 1980.
7. P.J. Gehring, G.E. Blau and P.G. Watanabe: in Advances in Modern Toxicology, Vol. 1, Part I, (edited by M.A. Mehlman, R.E. Shapiro and H. Blumenthal) pp. 195~270, Hemisphere, Washington-London, 1976.
8. J.C. Ramsey and P.J. Gehring: Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 39, 60~65, 1980.
9. P.J. Gehring and J.D. Young: in Proceedings of the First International Congress on Toxicology, Toronto, pp. 119~142, Academic Press, New York-San Francisco-London, 1978.
10. M. Gilbaldi and D. Perrier: Pharmacokinetics, Marcel Dekker, New York, 1975.
11. J.R. Withey: in Proceedings of the First International Congress on Toxicology, Toronto, pp. 97~118, Academic Press, New York-San Francisco-London, 1978.
12. Methods in Enzymology, Vol. 77: Detoxication and Drug Metabolism; Conjugation and Related System (edited by W.B. Jakoby) Academic Press, New York, 1981.