OECD/OCDE

2010/07/22

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 (2010), Test No. 417: Toxicokinetics, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/9789264070882-en.

©OECD(2010)

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

2010 年 7 月 22 日採択

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

トキシコキネティクス

はじめに

1. 化学物質のトキシコキネティクス（TK）試験を実施する目的は、化学物質の吸収、分布、生体内変換（すなわち代謝）および排泄について十分な情報を得ること、濃度／用量と観察された毒性との間の関連性を検討するのに有用な情報を得ること、ならびに毒性機序を理解するのに有用な情報を得ることである。TK では供試動物が被験物質に全身暴露したことが立証されるうえ、体内を循環する物質（親化合物またはその代謝物）が明らかになるため、TK は毒性試験を理解するのに役立つ可能性がある。これらの試験から決定される基本的な TK パラメータからはまた、被験物質の暴露後に生体内変換が誘導される可能性や被験物質が組織や器官に蓄積する可能性について情報が得られる。

2. TK データは、動物の毒性データをヒトの有害性評価やリスク評価に外挿する妥当性および適合性を評価するうえで役立つ可能性がある。そのうえ、毒性試験の用量段階を決定するのに有用な情報（線形動態対非線形動態）、投与経路の影響、バイオアベイラビリティ、試験デザインに関連した問題点なども TK 試験から得られる可能性がある。ある種の TK データは、生理学的トキシコキネティック（PBTK）モデルの開発にも使用することが可能である。

3. 代謝／TK データの重要な用途は、毒性・作用モードやそれらと用量段階・暴露経路との間の関連性の示唆などである。代謝データからはまた、外因性の被験物質代謝物への暴露について、その毒性学的意義を評価するのに有用な情報が得られる。

4. 適切な TK データは、物質の安全性評価における定量的構造活性相関、類推（read-across）またはカテゴリーアプローチの妥当性および適用可能性を裏付けるのにも役立つ。また、体内動態データを、他の試験（たとえば *in vivo*／*in vitro* 試験）の毒性学的意義の評価に使用することもできる。

5. 本試験ガイドラインにおける被験物質の投与経路は、特記のない限り（段落 74～78 を参照）経口投与である。

最初に考慮すべき事項

6. 監督官庁は、トキシコキネティクスに関連するパラメータおよび評価項目の測定について、化学物質の種類（たとえば農薬、殺生物剤、工業化学物質）ごとに要件およびニーズを規定している。本試験ガイドラインは他の多くの試験ガイドラインと異なり、トキシコキネティクス試験について示すものであり、これには複数の測定および評価項目が含まれる。今後については、評価項目ごとにより詳述した個々の試験ガイドラインあるいはガイダンス文書が新しく開発される可能性がある。本試験ガイドラインを使用するにあたって、どの試験方法または評価を実施するかについては、監督官庁が要求する要件やニーズによって規定される。

7. 化学物質の TK の挙動を規制目的で評価する場合、実施されうる試験は非常に多数である。しかし、その規制ニーズまたは状況にもよるが、実施されうるすべての試験が化学物質を評価す

© OECD（2010 年）
出典が適切に示されている限り、本文書の非営利目的での個人的使用は自由であり、OECD による事前の承諾を必要としない。本文書を営利目的で使用する場合には、OECD の文書による許可を必要とする。

るために必要というわけではない場合もある。TK 試験の試験デザインは、検討中の化学物質の特性を考慮に入れながら、柔軟なデザインとする必要がある。場合によっては、化学物質に関連した有害性およびリスクの懸念に対処するために、特定の一連の論点についてのみ検討すればよい場合もある。また状況によっては、他の毒性試験の評価の一部として TK データを収集することも可能である。規制ニーズによっては、あるいは化学物質の評価過程で新しい論点が生じた場合には、追加のあるいはより広範な TK 試験が必要となる場合もある。

8. 試験の質を高めるためおよび不要な動物の使用を避けるため、試験実施前に被験物質、関連性のある代謝物および構造類似化合物について、入手可能なすべての情報を試験実施施設で検討する。この検討には、関連する他の試験（*in vivo* 試験、*in vitro* 試験、コンピュータ上での評価）のデータを含めてもよい。オクタノール／水分配係数（log Pow と表示）、pKa、水溶性、蒸気圧および分子量などの物理化学的特性は、試験を計画するうえで、また結果を解釈するうえで有用である可能性がある。これらの物理化学的特性は、該当する OECD 試験ガイドラインに示した適切な方法を用いて決定することが可能である。

使用上の限界

9. 本試験ガイドラインは、妊娠または授乳中の動物およびその子孫などの特別な状況は対象としておらず、また暴露した物質が食用動物中に残留するかどうかの評価にも対応していない。しかし、TG 417 試験のデータから、これらを検討する特別な試験の設計に役立つ基礎的な情報が得られる可能性がある。本試験ガイドラインは、ナノマテリアルの試験に対応していない。OECD 試験ガイドラインのナノマテリアルへの適用可能性に関する予備的検討の報告書から、TG 417 はナノマテリアルに適用できないことが示されている(1)。

用語の定義

10. 本試験ガイドライン中で用いた用語の定義は補遺に示す。

動物愛護

11. 供試動物の人道的扱いに関するガイダンスは、OECD ガイダンス文書（GD）19 (2)に示す。OECD GD19 を、本試験ガイドラインで示したすべての *in vivo* 試験および *in vitro* 試験で顧慮するよう推奨する。

試験方法

予備試験

12. TK 試験の試験パラメータ（たとえば代謝、物質収支、分析手順、用量設定、呼気中二酸化炭素など）を選択するために、予備試験を実施することを薦める。これらのパラメータについては、その特徴付けに放射性標識体を使用する必要がないものもある。

動物の選択

動物種

13. TK 試験の動物種（および系統）は、可能であれば、当該被験物質で実施した他の毒性試験で使用した動物種（および系統）と同一にする。毒性試験ではラットが広範に使用されているため、通常は TK 試験でもラットを使用する。重要な毒性試験でラット以外の動物種に重要な毒性

がみられた場合、またはラット以外の動物種の毒性／TK の方がヒトとの関連性が強いことが示された場合は、ラット以外の他の動物種を使用または追加してもよい。ただし、その動物種および系統を選択した妥当性を示すこと。

14. 本試験ガイドラインの動物種は、特記のない限り、ラットとする。他の動物種を使用する場合、本試験ガイドラインの内容を調整しなくてはならない場合がある。

週齢および系統

15. 健康な若齢成熟動物（通常、投与時に 6～12 週齢）を使用する（段落 13 および 14 も参照）。若齢成熟動物以外を使用した場合、その妥当性を示すこと。試験開始時、全例は同様の週齢とする。各個体の体重は、試験群の平均体重の ± 20%以内とする。理想的には、当該化学物質の毒性データベースを得るのに使用した系統と同じ系統を TK 試験でも使用する。

動物数および性

16. 各用量あたり雌雄いずれか一方の性で 4 例以上を使用する。使用した性の妥当性を示すこと。毒性に有意な性差があることを裏付ける所見がある場合、各用量あたり雌雄各 4 例（雄 4 例、雌 4 例）の使用を検討する。

飼育および給餌条件

17. 試験期間中は通常、個別飼育とする。特別な状況では、群飼育が正当化される場合もある。照明は人工照明で 12 時間明期、12 時間暗期とする。動物飼育室の温度は 22ºC（± 3ºC）、相対湿度は 30～70%とする。飼料は、通常の実験動物用飼料を用いてよい。飲料水は自由に摂取させる。

被験物質

18. 本試験ガイドラインの物質収支および代謝物同定の検討では、^{14}C 標識体を使用する。ただし、以下が立証された場合、放射性標識体を使用する必要はない。

- 非標識体を用いて物質収支および代謝物同定が適切に評価可能であること
- 非放射性標識体を用いた方法の分析特異性および感度が、放射性標識体を用いた方法で得られる分析特異性および感度と同等かそれ以上であること

また、標識した元素が毒性発現に必須である、または一部関与している場合特に、他の放射性同位体および安定同位体を使用してもかまわない。可能であれば、分子構造の中核部分を放射性標識する。これは、構造の中核部分は代謝的に安定なためである（構造の中核部分は置換不能であり、代謝されて CO_2 として脱離することもなく、生体の一炭素プールに組み込まれることもない）。化合物の代謝運命を追跡するために、分子構造の複数の部位または特定の部位を標識することが必要な場合もある。

19. 被験物質の放射性標識体および非放射性標識体は、適切な方法で分析し、その純度および特定データを確認する。放射性標識体の放射性純度は、当該被験物質で到達し得る最高純度とし（理想的には、95%超）、2%以上存在する不純物を同定するよう合理的な努力を尽くすこと。放射性標識体の純度に加え、同定された不純物の特定データおよび割合を報告すること。複数の成

© OECD（2010 年）

分からなる被験物質の特定および規格、ならびに純度測定法については、それらに役立つ追加ガイダンスを個々の規制プログラムごとに用意してもよい。

用量選択

予備試験

20. 予備試験の用量段階は通常 1 段階で十分である。予備試験の用量は、排泄物（および適切であれば血漿）中の代謝物を同定可能で、本試験ガイドラインの段落 12 に示した予備試験の目的を満たす非毒性用量とする。

主試験

21. 主試験の用量段階は 2 段階以上が望ましい。これは、少なくとも 2 段階の用量群から収集した情報であれば、他の毒性試験の用量設定や、これまでに実施された毒性試験の用量反応関係の評価に有用であると考えられるためである。

22. 用量を 2 段階とする場合、いずれの用量も、排泄物（および適切であれば血漿）中の代謝物を同定可能な用量とする。用量選択にあたっては、入手可能な毒性データ情報を熟慮する。毒性に関する情報が（たとえば、毒性徴候が記録された急性経口毒性試験または反復投与毒性試験から）得られない場合、2 段階のうちの高用量を、推定 LD_{50} 未満（経口および経皮投与）もしくは推定 LC_{50} 未満（吸入投与）、または推定急性毒性域の下限値未満として検討することが可能である。2 段階のうちの低用量は、高用量の数分の一とする。

23. 用量を 1 段階とする場合、理想的には、排泄物（および必要に応じて血漿）中の代謝物を同定可能だが、明確な毒性はみられない用量とする。用量を 2 段階としない理論的根拠を示すこと。

24. 用量が体内動態過程に及ぼす影響を確認する必要がある場合、用量が 2 段階では不十分な可能性がある。またそのような場合、少なくとも 1 段階は体内動態過程を飽和させるのに十分な用量とする。濃度時間曲線下面積（AUC）について、主試験で使用した 2 段階の用量間で線形性がみられない場合、この 2 用量段階の間の用量で少なくとも 1 過程の体内動態過程が飽和していることが強く示唆される。

25. 毒性が低い被験物質では、最高用量を 1000 mg/kg 体重（経口および経皮投与）とする（吸入投与する場合、OECD TG 403 のガイダンスを参照のこと。毒性が低い被験物質に対する吸入投与の最高用量は通常 2 mg/L 以下である）。高用量では、規制ニーズに応じて、その化学物質特有の事項を考慮する必要が生じる場合もある。用量選択の妥当性を必ず示すこと。

26. 被験物質の蓄積／残留の可能性を決定する場合、単回投与の TK データおよび組織分布データがあれば十分である。ただし、i) 被験物質の蓄積／残留の可能性または TK の変化（すなわち、酵素誘導および酵素阻害）をより詳細に決定する場合、または ii）監督官庁に要求された場合など、状況によっては反復投与のデータが必要となる場合がある。反復投与試験を実施する場合、通常、低用量で反復投与すれば十分であるが、ある特定の状況によっては、高用量で反復投与する必要が生じる場合もある（段落 57 も参照）。

被験物質の投与

27. 当該被験物質で他の強制経口投与毒性試験が実施されており、そこで使用された溶媒の情報がある場合、その溶媒と同じ溶媒に被験物質を均一に溶解または懸濁する。溶媒選択の理論的

根拠を示すこと。溶媒の選択および投与容量は試験デザイン設計時に検討する。通常、投与方法は強制経口投与であるが、状況によってはゼラチンカプセルによる経口投与や混餌投与の方が適している場合もある（これらの投与方法を使用した場合、その妥当性を示すこと）。各個体に投与した実際の用量を確認する。

28. 1回の強制経口投与で投与可能な最大液量は、供試動物の大きさ、投与溶媒の種類および被験物質投与前の絶食の有無によって決まる。投与前に絶食させた場合も、絶食させなかった場合も、その理論的根拠を示すこと。溶媒量は、溶媒の水性または非水性にかかわらず、通常、実行可能な範囲で少量とする。げっ歯類では、投与容量を通常 10 mL/kg 体重未満とする。親油性が高い被験物質の場合、溶媒量を 4 mL/kg 体重から検討することが可能な場合もある。被験物質投与前に毎日絶食させることが禁忌の場合、投与容量を少なくする（たとえば 2～4 mL/kg 体重とする）ことを検討する。可能な場合、当該被験物質で実施した他の強制経口投与試験と同じ投与容量とすることを検討してもよい。

29. 被験物質を静脈内（IV）投与して、血中や排泄物中の被験物質を測定し、バイオアベイラビリティまたは相対的な経口吸収性を決定してもよい。IV 投与する場合、適切な溶媒を用いて被験物質を単回投与する（IV 投与の用量は通常、経口投与用量の最低用量以下とする。用量選択を参照）。適切な投与容量（たとえば 1 mL/kg 体重）で、雌雄いずれか一方の性の供試動物 4 例以上に、選択した投与部位から投与する（正当な理由がある場合、雌雄双方を使用してもよい。段落 16 を参照）。IV 投与する場合、被験物質を適切な溶媒に完全に溶解させる、または懸濁させる必要がある。IV 投与の溶媒は、血液の完全性または血流に影響を与えるものであってはならない。点滴静注する場合、点滴速度を報告する。点滴ポンプを使用する場合、点滴速度を各個体間で標準化する。頸静脈にカニューレを挿入する場合（被験物質投与のためあるいは採血のため）、または大腿動脈を使用する場合（被験物質投与のため）、麻酔を実施する。麻酔はその種類によってはトキシコキネティクスに影響が及ぶ可能性があるため、麻酔の種類を十分に考慮する。供試動物は、被験物質の投与前に適切に回復させること。

30. ある特定の化学物質については、その物理化学的特性、予想用途またはヒトへの暴露の可能性を考慮して、経皮投与および吸入投与などのその他の投与経路を適用してもよい（段落 74～78 を参照）。

測定

物質収支

31. 投与量（投与放射能）のうち尿、糞および呼気中に排泄された割合と、組織、残屍およびケージ洗浄液（段落 46 を参照）中に存在する割合とを合計して物質収支を決定する。通常、投与量（投与放射能）に対する総回収率が約 90%を超える場合、物質収支は適切であると判断する。

吸収

32. 決定した物質収支から胃腸管（GI）中や糞中に存在する割合を除算することによって、吸収率の初期推定値を得ることができる。吸収率の算出については、段落 33 を参照のこと。排泄率の検討については段落 44～49 を参照のこと。物質収支の検討から、経口投与後の正確な吸収が決定できない場合（たとえば、投与量の 20%超が糞中に存在している場合など）、さらなる検討が必要となる場合がある。そのような場合、さらなる検討として、1）被験物質を経口投与して、胆汁中に存在する被験物質を測定する試験、または 2）被験物質を経口および IV 投与して、尿、

© OECD（2010 年）

呼気および屠体中に存在する被験物質の合計を投与経路ごとに求める試験のいずれかを実施することが可能である。いずれの試験でも、被験物質およびその代謝物に特異的な化学分析を行う代わりに放射能を測定してもよい。

33. 胆汁中排泄試験を実施する場合、その投与経路は通常、経口とする。胆汁中排泄試験では、雌雄いずれか一方の性（正当な理由がある場合、雌雄双方を使用してもよい）を 4 例以上用い、胆管にカニューレを挿入した後、被験物質を単回投与する。被験物質投与後に胆汁に排泄される放射能または被験物質の量をモニタリングするが、投与放射能／投与量に対する胆汁中排泄率を推定するのに必要な時間の間、モニタリングする。得られた胆汁中排泄量は、経口吸収率を求める下式にそのまま使用してよい。

吸収率 =（胆汁中排泄量 + 尿中排泄量 + 呼気中排泄量 + 胃腸管を除く屠体中に存在する量）／投与量 × 100

34. ある種の被験物質は、吸収された後、腸膜を通過して腸に直接分泌される可能性がある。そのような場合、胆管カニューレ挿入ラットに経口投与したときの糞中排泄量を、非吸収量とみなすことはできないと考えられる。吸収された被験物質が腸に分泌されていると考えられる場合、経口投与後と IV 投与後の排泄を（胆管カニューレ挿入ラットまたは非挿入ラットで）比較することによって吸収率を算出することが推奨される（段落 35 を参照）。また、被験物質の腸分泌量を定量する必要があると判断された場合、胆管カニューレ挿入ラットに IV 投与したときの排泄を測定することが推奨される。

バイオアベイラビリティ

35. バイオアベイラビリティは、段落 50～52 に示すように、経口投与後と IV 投与後の血漿中（血中）動態から求めることが可能である。バイオアベイラビリティは被験物質やその代謝物に特異的な化学分析によって求めるため、被験物質の放射性標識体は不要である。被験物質またはその代謝物のバイオアベイラビリティ（F）の算出は下式によって行う。

$F = (AUC_{exp}/AUC_{IV}) \times (\text{用量}_{IV}/\text{用量}_{exp})$

AUC とは血漿濃度時間曲線下面積、exp とは試験で使用した投与経路（経口、経皮または吸入）である。

36. 全身性作用のリスク評価を行う際に、動物試験の全身濃度を労働者暴露評価における類似のバイオモニタリングデータと比較する場合は、毒性成分の吸収率ではなくバイオアベイラビリティを用いるのが通常望ましい。線形性がみられない用量では状況がより複雑になる可能性があるため、トキシコキネティクスのスクリーニングを実施して線形性がみられる用量の範囲を決定することが重要である。

組織分布

37. 被験物質やその代謝物の組織分布の情報は、標的組織を同定するため、根底にある毒性機序を理解するため、ならびに被験物質やその代謝物が蓄積および残留する可能性について情報を得るために重要である。総投与量（総放射能）のうち組織および残屍中に存在する割合は、少なくとも排泄試験終了時（被験物質の挙動によるが、たとえば投与後最大 7 日まで）に測定する。試験終了時に組織中から被験物質が検出されない場合（たとえば、半減期が短いために試験終了前に消失した場合）、データの解釈を間違えないよう注意する。このような場合、被験物質やそ

の代謝物の最高血漿中（血中）濃度到達時間（T_{max}）または最高尿中排泄速度到達時間において、適宜、組織分布を検討する（段落 38 を参照）。また、被験物質やその代謝物の組織分布を求めるため、時間依存性を評価するため（適切な場合）、物質収支の決定に役立つ情報を得るため、または監督官庁の要求を満たすために、組織採取時点の追加が必要となる場合がある。採取する組織は肝臓、脂肪、胃腸管、腎臓、脾臓、全血、残屍、標的器官組織および被験物質の毒性評価において意義があると考えられるその他の組織（たとえば甲状腺、赤血球、生殖器、皮膚、眼（特に、非アルビノ動物））である。亜慢性または慢性毒性試験で標的器官に毒性が認められた場合には、供試動物を最大限利用するため、同一時点で追加組織分析するよう検討する。残留濃度（残留放射能濃度）および組織血漿（血液）比も報告する。

38. 追加評価時点（たとえば血漿中（血中）動態試験から求めた最高血漿中（血中）濃度到達時間（T_{max}）や排泄試験から求めた最高尿中排泄速度到達時間）における組織分布の評価が、必要となったり、あるいは監督官庁によって要求される場合もある。この追加評価の情報は、被験物質やその代謝物の毒性、蓄積性および残留性を理解するのに役立つと考えられる。この追加評価のための試料は段落 37 と同じにし、その選択の妥当性を示すこと（段落 37 を参照）。

39. 組織分布試験における放射能の定量は、器官を摘出・細断し、その細断片をホモジネートし、得られたホモジネートに燃焼や可溶化処理を施した後、捕集した残渣を液体シンチレーション（LSC）法で計測することによって実施する。開発段階は様々であるが、現在開発段階にあるある種の技術（たとえば、定量的全身オートラジオグラフィーおよび受容体の顕微鏡オートラジオグラフィー）も、器官や組織中の被験物質の分布を決定するのに有用である可能性がある(3)(4)。

40. 投与経路が経口以外の場合、その投与経路に特有の組織を採取して分析する。たとえば、吸入試験では肺を、経皮投与試験では皮膚を採取して分析する（段落 74～78 を参照）。

代謝

41. 被験物質の未変化体および代謝物を同定および定量するために、段落 44～49 に示したように排泄物（および適切であれば血漿）を採取する。代謝物の同定を容易にするために、所定の用量群内で排泄物をプールしてもよい。試料採取時点ごとに代謝物プロファイルを求めることが推奨されるが、試料がないあるいは放射能がないなどの理由で、試料採取時点ごとに代謝物プロファイルを求めることができない場合、複数の時点の尿および糞をプールしてもよい。ただし、異なる性別間および異なる用量群間の試料をプールすることはできない。適切な定性法および定量法を用いて、供試動物の尿中、糞中および呼気中（ならびに適切であれば胆汁中）の放射能を評価する。

42. 投与量の 5%以上の代謝物をすべて同定し、被験物質の代謝スキームを示すよう合理的な努力を払う。排泄物中の化合物のうち、投与量の 5%以上の化合物を同定する。同定は、化合物の構造解析によって行う。同定は通常、代謝物と既知の標品の同時クロマトグラフィーを 2 種類の異なるシステムで実施する方法か、明確に構造を同定することが可能な分析法（たとえば質量分析法や核磁気共鳴法（NMR）など）のいずれかによって成し遂げられる。同時クロマトグラフィーを 2 種類の異なるシステムで実施することによって代謝物の同定を行う場合、溶媒システムは異なるが固定相が同じ 2 種類の方法は、互いに独立した方法ではないため、不適切であると考えられる。同時クロマトグラフィーによる同定は、分析的に独立したシステム（たとえば、逆相および順相の薄層クロマトグラフィー（TLC）、ならびに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）など）を 2 種類用いることで実施すること。クロマトグラフィーによる分離の質が適切である場合、

© OECD（2010 年）

確認のために分光分析を追加する必要はない。代謝物は構造情報が得られる方法、たとえば液体クロマトグラフ／質量分析法（LC-MS）、液体クロマトグラフ／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）、ガスクロマトグラフ／質量分析法（GC-MS）およびNMRなどを用いることによって、明確に同定することも可能である。

43. 投与量の 5%以上の代謝物の同定が不可能な場合、その妥当性／説明を最終報告書に示す。被験物質の有害性やリスクの評価では、代謝経路をよりよく理解するために、投与量の5%未満の代謝物を同定することが適切な場合がある。可能な場合は必ず構造確認を示す。これは、血漿、血液またはその他の組織におけるプロファイリングにも適用される。

排泄

44. 尿、糞および呼気からの回収量（放射能）の割合を求めることによって、排泄速度および排泄率を決定する。これらのデータも、物質収支を求めるのに役立つデータである。尿、糞および呼気中に排泄された被験物質量（放射能）は、適切な時間間隔ごとに求める（段落 47～49 を参照）。反復投与試験は、段落26に示した目的に合う排泄データが収集できるよう、適切に設計する。適切に設計された反復投与試験は、単独投与試験と比較することが可能となる。

45. 予備試験によって、呼気への被験物質（放射能）の排泄は重要ではない（この定義については、段落49に従う）ことが明らかになった場合、主試験で呼気を収集する必要はない。

46. 供試動物を個別に代謝ケージに収容し、排泄物（尿、糞および呼気）を収集する。収集期間終了時（段落 47～49 を参照）、被験物質（放射能）を最大限回収するために、代謝ケージを適切な溶媒ですすぐ（このすすいだ液を「ケージ洗浄液」と呼ぶ）。排泄物の収集は、7 日目または投与量の 90%以上が回収された時点のいずれか早い時点までとする。

47. 尿中の被験物質（放射能）総量を、収集の Day 1 は少なくとも 2 点の時点で（そのうち 1 点は投与後 24 時間とする）測定し、それ以降は試験終了まで 1 日 1 回測定する。Day 1 は、2 点を上回る試料収集時点（たとえば投与後 6、12、24 時間）を選択することが奨励される。予備試験の結果を分析して、他のまたは追加の試料収集時点について情報を得る。収集スケジュールについては、その理論的根拠を示すこと。

48. 糞中の被験物質（放射能）総量を、予備試験から他のまたは追加の試料収集時点が示唆されない限り、投与後 24 時間から試験終了まで 1 日 1 回測定する。これ以外の収集スケジュールについては、その理論的根拠を示すこと。

49. 24 時間収集した呼気中の被験物質量が投与量の 1%未満であった場合、当該試験では呼気中の CO_2 およびその他の揮発性物質の収集を中止してもよい。

経時変化試験

血漿中（血中）動態

50. これらの試験の目的は、被験物質の基本的な TK パラメータ（たとえば C_{max}、T_{max}、半減期（$t_{1/2}$）、AUC）の推定値を得ることである。これらの試験の用量段階は 1 段階でもよいが、2 段階以上の方が適切である。これらの試験の用量設定は、試験の性質や焦点となっている論点によって決定する。被験物質のバイオアベイラビリティなどの論点を解明したり、用量がクリアラ

ンスに与える影響（たとえば、クリアランスが用量依存的に増加し飽和に達するかどうかなど）を明らかにしたりするためには、体内動態データが必要であると考えられる。

51. これらの試験では、動物数を各用量群あたり雌雄いずれか一方の性で 4 例以上とする。使用した性の妥当性を示すこと。毒性に有意な性差があることを裏付ける所見がある場合、各用量群あたり雌雄各 4 例（雄 4 例、雌 4 例）で検討する。

52. 被験物質（放射性標識体）を投与後、適切な採血方法を用いて適切な時点に各個体から採血を行う。反復採血は供試動物の健康状態／生理機能や分析法の感度に影響を与える可能性があることから、各個体の採血量および採血回数が制限される場合もある。採血試料は、個体ごとに分析する。状況によっては（たとえば、代謝物の同定などの場合）、他の個体の試料とプールする必要が生じる場合もある。試料をプールした場合、プール試料であることを明記し、その説明を示す。放射性標識体を使用した場合、存在する総放射能を分析する。その場合、血液／血漿比を算出できるよう、全血中および血漿中の総放射能、または赤血球中および血漿中の総放射能を分析する。そのほかにも、親化合物や代謝物の同定のためやタンパク結合の評価のために、より特異的な検討が必要となる場合もある。

その他の組織内動態

53. これらの試験の目的は、毒性様式、生物蓄積性、生物残留性などに関連する疑問を解明するために、様々な組織で組織内の被験物質量を測定して、その経時変化情報を得ることである。組織および組織採取時点数は、焦点となっている論点および当該被験物質の毒性データベースに応じて選択する。その他の組織内動態を検討するこれらの追加試験のデザインは、段落 37～40 に従って収集された情報を考慮に入れる。これらの試験は、単回または反復投与としてよい。使用したアプローチについては、詳細な理論的根拠を示すこと。

54. その他の組織内動態試験を実施する理由としては、以下などが挙げられる。

- 血中半減期の延長が認められ、被験物質が様々な組織に蓄積している可能性が示唆されるため

- 特定の組織内で被験物質が定常状態濃度に達したかどうかに興味があるため（たとえば、反復投与試験で被験物質の血中濃度がみかけの定常状態濃度に達してはいるが、標的組織でも定常状態濃度に達しているかどうか確認することに興味があるためなど）

55. この種の経時変化試験では、各用量群の各時点あたり 4 例以上の供試動物を用い、被験物質を適切な用量で経口投与した後に、選択した組織において分布の経時変化をモニタリングする。性特異的な毒性がみられない限り、雌雄いずれか一方の性を使用してよい。放射能を分析するか、または親化合物や代謝物を分析するかについては、焦点となっている論点に応じて決定する。組織分布の評価は、適切な手法を用いて実施する。

酵素誘導／酵素阻害

56. 以下の項目に 1 つ以上当てはまる場合、酵素誘導／酵素阻害の影響または被験物質の試験下における生体内変換に焦点を当てた試験が必要となる可能性がある。

© OECD（2010 年）

1. 利用可能な知見から、被験物質の生体内変換と毒性増強との間に関係性があることが示された場合
2. 利用可能な毒性データから、用量と代謝の間の関係性が非線形であることが示された場合
3. 代謝物同定試験の結果から、毒性の可能性がある代謝物が同定され、それが被験物質によって誘導された酵素経路によって生成した可能性がある場合
4. 酵素誘導に関係があると仮定される影響を説明する場合
5. 異なる種または異なる条件を用いた *in vitro* 試験または *in vivo* 試験のいずれかにおいて、被験物質の代謝物プロファイルに毒性学的に重要な変化が観察された場合、関与する酵素（たとえば、チトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ系のアイソザイムなどの第 I 段階酵素、スルホトランスフェラーゼもしくはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素のアイソザイムなどの第 II 段階酵素、またはその他の関連する酵素）の特徴付けが必要となることがある。この情報は、種間外挿の適切性を評価するのに使用できる可能性がある。

57. TK の被験物質に関連した変化を評価する際には、適切にバリデーションされ、妥当性が示された適切な試験実施計画書を使用する。試験デザインの例として、非標識被験物質を反復投与して Day 14 に放射性標識体を単回投与するデザインや、放射性標識体を反復投与して Day 1、7 および 14 に試料を採取し、代謝物プロファイルを決定するデザインが挙げられる。放射性標識体の反復投与では、生物蓄積に関する情報も得られる可能性がある（段落 26 を参照）

補足アプローチ

58. 本試験ガイドラインに示した *in vivo* 試験以外の補足アプローチからも、ある特定の種において、化学物質の吸収、分布、代謝または排泄に関して有用な情報が得られる可能性がある。

In vitro 情報の使用

59. 被験物質の代謝に関するいくつかの論点については、適切な試験系を用いた *in vitro* 試験で対応可能な場合がある。新鮮分離肝細胞または培養肝細胞および肝臓の細胞成分分画（たとえばミクロソーム分画および細胞質分画、または S9 分画）を用いて、代謝物を研究することが可能である。また、標的器官（たとえば肺）における局所的な代謝が、リスク評価で焦点となる場合がある。そのような場合、標的器官のミクロソーム分画が有用となる場合がある。ミクロソームを用いた試験は、性差および世代差の有無を検討したり、代謝の用量依存性の評価で有用な酵素パラメータ（K_m および V_{max}）を暴露段階と関連させて特徴付けたりするのに役立つ場合がある。ミクロソームはまた、被験物質の代謝に関与し、種間外挿に関連する可能性があるミクロソーム酵素を同定するのに役立つ可能性がある（段落 56 を参照）。生体内変換が誘導される可能性についても、被験物質で前処理を行った動物の肝臓の細胞成分分画（たとえばミクロソーム分画および細胞質分画）を用いて、*in vitro* 肝細胞誘導試験または関連する酵素を発現する特定の細胞系によって *in vitro* で検討することが可能である。状況によっては、生体内変換の種差の可能性を検討するために、ヒト組織由来の細胞成分分画を適切な条件下で使用することを検討してもよい。*in vitro* 試験の結果も、PBTK モデルの開発に使用することが可能である(5)。

60. *in vitro* 皮膚吸収試験からも、吸収を特徴付ける補足情報が得られる可能性がある(6)。

61. 肝ミクロソームを用いて検討する論点については、新鮮組織切片および肝細胞由来の初代培養細胞を用いて同様に検討することが可能である。関連酵素の発現が確定している細胞系または特別に設計された細胞系を用いて、ある特定の論点を解明することが可能な場合もある。また場合によっては、特定のチトクロム P 450 アイソザイム（たとえば、CYP1A1、2E1、1A2 など）や第 II 段階酵素が、親化合物によって阻害および誘導されるかどうかを、*in vitro* 試験で検討することが有用な場合もある。得られたこれらの情報は、構造類似化合物にも有益である可能性がある。

毒性試験から得られた TK データの補足情報としての使用

62. 他の毒性試験の実施中に得られた血液、組織あるいは排泄物試料の分析によって、バイオアベイラビリティ、血漿中濃度の推移の変化（AUC、C_{max}）、生物蓄積の可能性、クリアランス速度、ならびに代謝および体内動態における性差および世代差に関するデータが得られる可能性がある。

63. 試験デザインを考慮することによって、以下などに関連する疑問点を解明することが可能である：高用量段階における吸収の飽和、生体内変換、排泄経路および新規代謝経路、ならびに毒性代謝物による高用量段階の制限。

64. その他に、有害性評価の考察として以下などの論点を含めることができる。

- 血液脳関門、腎臓あるいは解毒能の状態が異なることによる年齢に関連した感受性の違い
- 生体内変換能に差がある、または他の TK に差があることによる亜集団間の感受性の違い
- 化学物質の胎盤通過による胎児の暴露の程度または授乳による新生児の暴露の程度

トキシコキネティックモデルの使用

65. トキシコキネティックモデルは、有害性およびリスク評価の多様な面（たとえば、全身暴露および内部組織量の予測）において有用である可能性がある。これらのモデルは、作用モードに関する特定の疑問点の解明にも使用することができ、種間外挿、暴露経路、投与パターンおよびヒトのリスク評価においてたたき台となり得るものである。所定のいずれの種においても、化学物質の PBTK モデルを開発するうえで有用なデータは 1）分配係数、2）生化学的定数および生理学的パラメータ、3）経路に特異的な吸収パラメータ、4）モデル評価用の *in vivo* 動態データ（たとえば、関連する排泄経路（＞10%）におけるクリアランスパラメータ、代謝の K_m および V_{max}）などである。モデルの開発に使用する実験データは、科学的根拠に基づく方法によって生成したデータであり、得られたモデルはバリデーションを実施する。非コンパートメントモデルまたは生理学的トキシコキネティックモデルの開発を容易にするために、吸収速度、血液組織分配および代謝速度定数などの化学物質特異的なパラメータおよび種特異的なパラメータを決定することが多い(7)。

データおよび報告

66. 試験報告書には、目次を付けることが推奨される。

報告書の本文

67. 報告書の本文には、本試験ガイドラインが対象とする情報を、以下に示す節および段落に従って系統的に示す。

© OECD（2010 年）

要約

68. 試験報告書の本節には、試験デザインの要約および使用した方法の説明を含める。物質収支、代謝物の性質とその量、組織残留性、クリアランス速度、生物蓄積の可能性および性差などに関する重要な所見も強調して示す。要約は、所見を評価することが可能なほど詳述する。

はじめに

69. 試験報告書の本節には、試験の目的、理論的根拠、試験デザイン、適切な参考文献およびすべての背景を含める。

材料および方法

70. 試験報告書の本節には、以下に示すすべての関連情報について、詳細な説明を含める。

(a) 被験物質

この小節には、被験物質の特定（化学名、分子構造、化学組成の定性および定量、化学純度、ならびに可能な場合は不純物の種類および量など）を含める。この小節にはまた、物理／化学的特性に関する情報（物理的状態、色、全体の溶解性および分配係数の双方または一方、安定性、ならびに適切であれば腐食性など）も含める。該当する場合、異性体に関する情報を示すこと。被験物質が放射性標識体の場合、以下に関する情報をこの小節に含める：放射性核種の種類、標識の位置、比放射能、放射化学的純度。

被験物質を投与するのに使用したあらゆる媒体、希釈剤、懸濁剤および乳化剤などの材料の種類または説明を記述する。

(b) 供試動物

この小節には、供試動物に関する情報（動物種の選択とその妥当性、試験開始時の週齢、系統、性と体重、健康状態、飼育条件など）を含める。

(c) 方法

この小節には、使用した試験デザインおよび方法論の詳細を含める。また、以下の説明も含める。

(1) 暴露経路および暴露条件を変更した場合、そのあらゆる変更に対する妥当性
(2) 用量段階の選択の妥当性
(3) 主試験の試験デザインに予備試験が含まれた場合、その予備試験の説明。主試験を裏付ける予備試験のデータを提出する。
(4) 投与溶液の調製方法。溶媒または媒体を使用した場合、使用したすべての溶媒または媒体の種類
(5) 試験群の数および各群あたりの動物数
(6) 用量段階および投与容量（放射性標識体を使用した場合、その比放射能）
(7) 投与経路および投与方法

(8) 投与回数
(9) 絶食期間（絶食させた場合）
(10) 各動物あたりの総放射能
(11) 動物の取り扱い
(12) 試料収集および試料の取り扱い
(13) 代謝物の分離、定量および同定に使用した分析法
(14) 使用した方法の検出限界
(15) 使用したその他の測定および手順（代謝物の分析方法のバリデーションなど）

(d) 統計解析

試験の所見を解析するために統計解析を使用した場合、独立した査閲者／統計学者がその解析を再評価し、再現することができるよう、使用した解析方法およびコンピュータプログラムに関する十分な情報を含める。

PBTK などのシステムモデリング試験の場合、第 3 者がモデルを再現し、バリデーションできるよう、モデルの記述にモデルの詳細な説明を含める（段落 65 および補遺：定義を参照）。

結果

71. 適切な統計的評価を用いて、すべてのデータを要約して表にまとめ、結果の節の本文にその説明を示す。放射能計数データを要約し、当該試験に適切な単位で表示する。放射能計数データは通常、試料の質量あたりの µg 当量または mg 当量で表示するが、その他の単位を使用してもよい。結果の節には、所見の説明図、代表的なクロマトグラフデータおよび分光データの複写図、代謝物の同定／定量、ならびに代謝物の分子構造付きの推定代謝経路を含める。以下に示す情報も、該当する場合、結果の節に含める。

(1) 尿、糞、呼気、および尿糞ケージ洗浄液中から回収した放射能の回収量および回収率
- 経皮投与試験では、被験物質塗布部位の皮膚および皮膚洗浄液から回収した放射能、皮膚被覆材の残留放射能、ならびに代謝物に関するデータに加え、皮膚洗浄試験の結果も含めること。詳細については、段落 74～77 を参照のこと。
- 吸入投与試験では、肺および鼻組織からの被験物質の回収データも含める (8)。詳細については、段落 78 を参照のこと。

(2) 組織分布（投与量に対する割合および濃度［µg 当量/g 組織］として報告）に加え、組織血液比または組織血漿比
(3) 体組織中および排泄物中の量を測定した各試験の結果から求めた物質収支
(4) 当該暴露経路から投与したときの血漿中濃度および TK パラメータ（バイオアベイラビリティ、AUC、Cmax、Tmax、クリアランス、半減期）
(5) 当該暴露経路から投与したときの吸収速度および吸収率

© OECD（2010 年）

(6) 排泄物から回収した被験物質およびその代謝物の量（投与量に対する割合として報告）
(7) すべての測定評価項目（たとえば投与量、回収率、濃度、TK パラメータなど）に対する個々の動物のデータを示した補遺データに対する言及
(8) 代謝物の分子構造付きの推定代謝経路の図

考察および結論

72. 考察および結論の節は、以下のように作成する。

(1) 被験物質の代謝および体内動態の結果に基づき、推定代謝経路を示す

(2) 被験物質の体内動態や生体内変換に関する種差および性差の可能性を考察する

(3) 代謝物の同定と定量、クリアランス速度、生物蓄積の可能性、および親化合物やその代謝物の組織残留濃度を表に要約し、考察する。また必要に応じて、TK パラメータの用量依存的な変化を表に要約し、考察する

(4) 毒性試験の実施過程で得られた関連する TK データを、考察および結論の節に集約する

(5) 試験の成績に裏付けられた結論を簡潔に示す

(6) 必要に応じて適宜、節を追加する

73. 試験を支持する書誌情報、表、図、補遺などを、追加した節に含める。

代替暴露経路

経皮

経皮投与

74. 本節には、被験物質を経皮投与して TK を検討する際の情報を示す。経皮吸収については、TG 427（*in vivo* 皮膚吸収試験法(9)）を参考にする。分布および代謝などの経皮吸収以外の評価項目については、本試験ガイドラインを使用することができる。経皮投与では、被験物質を 1 段階以上の用量段階で投与する。被験物質（たとえば、皮膚に適用する被験化学物質の純品、またはその希釈物もしくは調製物）は、ヒトまたはヒト以外の想定対象種が暴露されるものと同一のもの（または実用的な代替物）とする。用量段階は、本試験ガイドラインの段落 20～26 に従って選択する。経皮投与の用量は、ヒトへの予測暴露量やその他の経皮投与毒性試験で毒性が観察された用量を考慮して選択する。必要であれば、投与するのに適切な量の適切な溶媒に被験物質を溶解して塗布する。試験直前に、供試動物の体幹の塗布部位を刈毛する。剃毛してもよいが、その場合、試験の約 24 時間前に剃毛する。皮膚を傷つけると透過性が変わる恐れがあるので、刈毛または剃毛時には皮膚を傷つけないよう注意する。被験物質の塗布部位として、体表面積の約

10%を除毛する。毒性が強い被験物質では塗布面積をより小さくしてもよいが、塗布面積のうち可能な限り広い範囲を薄く均一なフィルムで覆う。塗布面積は、すべての経皮投与群で同一とする。所定の位置に固定した適切な被覆材で塗布部位を保護する。供試動物は個別飼育する。

75. 皮膚洗浄試験を実施して、塗布部位の皮膚を低刺激性石鹸および水で洗浄することによって皮膚から取り除かれる被験物質量を評価する。皮膚洗浄試験は、被験物質を経皮投与したときの物質収支を立証する際に役立つ可能性がある。皮膚洗浄試験では、供試動物 2 例に被験物質を単回投与する。皮膚洗浄試験の用量段階は、本試験ガイドラインの段落 23 に従う（皮膚接触時間については、段落 76 も参照）。皮膚洗浄液から回収した被験物質量を決定し、洗浄手順の被験物質除去能を評価する。

76. 腐食性によって不可能な場合を除き、被験物質は塗布後 6 時間以上、皮膚に塗布したままとする。被覆材の除去時に、皮膚洗浄試験に概要を示した手順（段落 75 を参照）に従って、塗布部位を洗浄する。被覆材および洗浄液中に存在する被験物質量をそれぞれ分析する。試験終了時、各個体を(1)に従って安楽死させ、被験物質塗布部位の皮膚を採取する。塗布部位の皮膚の適切な切片を分析して、残留する被験物質量（放射能）を決定する。

77. 医薬品のトキシコキネティクスの評価では、当該監督官庁に従った異なる手順が必要となる場合がある。

吸入

78. 被験物質を 1 段階（または必要に応じて 1 段階以上）の濃度で使用する。濃度段階は、本試験ガイドラインの段落 20～26 に従って選択する。吸入は、他の暴露経路からの吸収を避けるために、「鼻暴露（ノーズコーン）」または「頭部暴露」装置を用いて実施する(8)。他の吸入暴露条件を使用する場合、吸入暴露条件を変更した妥当性を記録する。吸入暴露時間（通常 4～6 時間）を明記する。

© OECD（2010 年）

参考文献

(1) OECD (2009) *Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials,* Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 15, ENV/JM/MONO(2009)21, *OECD, Paris.*

(2) OECD (2000), *Guidance Document on Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation; Environmental Health and Safety Publications*, Series on Testing and Assessment N°19, ENV/JM/MONO(2000), OECD, Paris.

(3) Solon E. G., Kraus L (2002), Quantitative whole-body autoradiography in the pharmaceutical industry; Survey results on study design, methods, and regulatory compliance, J Pharm and Tox Methods 46, 73-81.

(4) Stumpf, W. E. (2005), Drug localization and targeting with receptor microscopic autoradiography. J. Pharmacological and Toxicological Methods, 51, 25-40.

(5) Loizou G, Spendiff M, Barton HA, Bessems J, Bois FY, d'Yvoire MB, Buist H, Clewell HJ 3rd, Meek B, Gundert-Remy U, Goerlitz G, Schmitt W. (2008), Development of good modelling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment: The first steps. Regulatory toxicology and pharmacology 50, 400 – 411

(6) OECD (2004), *Skin Absorption: In Vitro Method,* Test Guideline No. 428, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

(7) *IPCS (2010) Characterizing and applying physiologically-based pharmacokinetic models in risk assessment. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (in press).*

(8) OECD (2009*) Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity Testing,* Series on Testing and Assessment No. 39, ENV/JM/MONO(2009)28, OECD, Paris.

(9) *OECD (2004), Skin Absorption: In Vivo Method,* Test Guideline No. 427, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

(10) Barton, H.A., et al. (2006), The Acquisition and Application of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) Data in Agricultural Chemical Safety Assessments, Critical Reviews in Toxicology, 36: 9-35

(11) Milo gibaldi and Donald Perrier, 1982, Pharmacokinetics, 2nd edition, Marcel Dekker, Inc., New York

補遺：定義

吸収：ある物質が組織内に取り込まれたり、組織を通過したりする過程のこと。吸収は、親化合物およびその代謝物に適用される。「バイオアベイラビリティ」と混同しないこと。

蓄積（生物蓄積）：組織（通常、脂肪組織）内のある物質の量が時間経過とともに（反復暴露後に）増加すること。ある物質の体内への取り込みが排泄速度を上回る場合、生体はその物質を蓄積する。毒性濃度にまで達する場合もある。

ADME：「吸収、分布、代謝および排泄」の略語。

AUC（濃度時間曲線下面積）：血漿中濃度の時間経過を表したグラフの曲線の下の面積のこと。期間が指定されている場合、その期間内に体内に吸収された物質の総量を表す。線形条件下では、吸収速度にかかわらず、AUC（0～無限大）は体内に吸収された物質の総量に比例する。

オートラジオグラフィー：（全身オートラジオグラフィー）：放射性物質の組織内局在を定量的や定性的に測定するために使用される技術。この技術では、X 線フィルムまたは最近ではデジタル蛍光イメージングを用いて供試体から放出される放射能を記録することによって、放射標識された分子または分子断片を可視化する。定量的全身オートラジオグラフィーは、被験物質の分布の評価、または組織における放射性標識体の全体的な取り込みおよび消失の検討において、器官解剖より利点があると考えられる。たとえば重要な利点の 1 つとしては、メラニンは特定の分子と結合する可能性があるが、全身オートラジオグラフィーを用いることによって、非アルビノ動物モデルにおいてメラニンが被験物質と会合する可能性を検討することができる。全身オートラジオグラフィーは、高能力低親和性結合部位の全身像を簡便に得ることができる技術でもあるが、特定の標識部位（比較的高解像度および高感度な検出が必要なレセプター結合部位など）を認識するのに限定して使用することも可能である。オートラジオグラフィーを使用する場合、すべての排泄物（呼気を含む場合もある）および屠体全体をホモジナイズして、液体シンチレーション法で計測する組織分布試験を行い、それに基づいて被験物質の物質収支を求める試験を別の群または別の試験として実施する。

胆汁中排泄：胆管を介した排泄のこと。

生物蓄積：「蓄積」を参照のこと。

バイオアベイラビリティ：投与量のうち、全身循環に達するまたは生理学的作用部位で得られる割合のこと。通常、バイオアベイラビリティは親化合物に対してのみ適用されるが、代謝物に対して適用することも可能である。バイオアベイラビリティでは、1 種類の化学式のみを検討する。バイオアベイラビリティと吸収の意味は異なることに十分注意すること。たとえば経口吸収性（消化管壁および門脈循環に存在する割合）とバイオアベイラビリティ（全身の血中および組織中に存在する割合）の違いは、消化管壁での代謝、腸内腔への排出、肝臓における初回通過代謝またはその他の要因による化学分解によって生じるものである(10)。毒性成分（親化合物またはその代謝物）のバイオアベイラビリティは、ヒトのリスク評価（高用量から低用量への外挿、経路間

© OECD（2010 年）

外挿）において、外部用量である NOAEL またはベンチマークドーズ（BMD）（適用量）から内部用量を導出するうえで重要なパラメータである。肝臓が経口投与に与える影響については、経口吸収性で十分である。しかし初回通過以外のあらゆる影響については、吸収ではなく、リスク評価で通常より信頼性が高いとされるバイオアベイラビリティを用いる。

生物残留性：「残留性」を参照のこと。

生体内変換：体内における被験物質の他の化学物質への（通常、酵素による）化学的変換のこと。「代謝」の同義語である。

C_{max}：投与後の最高血中（血漿中もしくは血清中）濃度、または投与後の最高（尿中もしくは糞中）排泄濃度。

クリアランス速度：ある物質が血中、血漿中またはある特定の組織中から除去される単位時間あたりの速度を表す定量的尺度のこと。

コンパートメント：身体、組織または細胞における、他と仕切られた状態の構造的または生化学的部分（または単位）。

解毒経路：代謝的変化または排泄のいずれかによって、体内から毒性物質を除去する一連の過程。

分布：ある物質およびその誘導体の体内における分散。

酵素／アイソザイム：化学反応を触媒するタンパク質のこと。アイソザイムとは、同様の化学反応を触媒する酵素の中で、アミノ酸配列が異なる酵素のことである。

酵素パラメータ：K_m：ミカエリス定数、V_{max}：最大反応速度。

排泄：投与された物質やその誘導体が体内から除去される過程のこと。

外因性：生体外もしくは系外から導入されたもの、または生体外もしくは系外で製造されたもののこと。

外挿：既知の値または観測値を基にして、未知の値を 1 点以上推測すること。

半減期（$t_{1/2}$）：コンパートメント内の被験物質の濃度が半分まで低下するのに要する時間のこと。通常、被験物質の血漿中濃度または全身濃度に対して適用される。

誘導／酵素誘導：環境からの刺激または誘導物質に応答して酵素が合成されること。

線形性／線形動態：コンパートメント間のすべての体内動態速度が、被験物質の投与量または濃度に比例する（すなわち 1 次反応である）とき、体内動態に線形性があるという。このとき、クリアランス、分布容積および半減期は一定となる。達成される濃度は投与速度（暴露）に比例するため、蓄積が容易に予測可能である。線形性か非線形性かどうかは、異なる用量間でまたは単回暴露および反復暴露間で関連パラメータ（たとえば AUC）を比較することによって評価可能である。用量依存性がみられない場合、当該物質の代謝に関与する酵素が飽和していることが示唆

される。反復暴露後の AUC が単回暴露後の AUC より増加した場合、代謝の阻害が示唆され、AUC が低下した場合、代謝の誘導が示唆される（(11)も参照）。

物質収支：系に投入した被験物質と系から排出された被験物質の収支を計算すること。

材料収支：「物質収支」を参照のこと。

毒性機序（毒性様式）／作用機序（作用様式）：作用機序は、ある物質がその作用を発現するに至るまでの特異的な一連の生化学的相互作用のことである。作用様式は、ある物質のより一般的な毒性発現経路のことである。

代謝：「生体内変換」の同義語である。

代謝物：代謝または代謝過程により生じた生成物。

ナノマテリアル：1 次元、2 次元もしくは 3 次元のいずれかが通常 1～100 nm の大きさである材料、または内部構造または表面構造が通常 1～100 nm の大きさの材料。

経口吸収性：投与した被験物質が、投与部位（すなわち、胃腸管）から吸収される割合。この重要なパラメータは、投与した被験物質が門脈および肝臓に到達する割合を理解するために使用される。

分配係数：分布係数としても知られる。ある物質の 2 種類の溶媒に対する溶解度差を示す尺度である。

最高血中（血漿中または血清中）濃度：投与後の最高血中（血漿中または血清中）濃度（C_{max} も参照）

残留性（生物残留性）：分解／排泄に耐性があるため、ある物質が（生物系内に）長期間存在すること。

類推（read-across）：化学物質 1 物質以上の情報を用いて、標的化学物質のある評価項目の結果を予測すること。

受容体の顕微鏡オートラジオグラフィー（または受容体のミクロオートラジオグラフィー）：生体異物と特定の組織部位または細胞集団との相互作用を精査するために使用される技術である。たとえば、全身オートラジオグラフィーなどの他の技術では実現不可能な高解像度および高感度が要求される受容体結合試験または特定の作用モード試験などで使用される。

投与経路（経口、IV、経皮、吸入など）：被験物質を体内に投与する方法（たとえば、強制経口投与、混餌投与、経皮投与、吸入投与、静脈内投与など）のこと。

飽和：1 種類以上の体内動態工程（たとえば、吸収、代謝またはクリアランス）が最大限に達している状態のこと（これを「飽和」と解釈する）。

感度：方法または装置が、ある着目する変数の異なるレベルの測定応答間を識別する能力のこと。

© OECD（2010 年）

定常状態における血中（血漿中）濃度：成分自体はその系の中を流れているにもかかわらず、すべての成分において系内の濃度が変化しないような状態のように、開放系に作用するすべての力が逆向きの力とちょうど釣り合っている非平衡定常状態のこと。

システムモデリング（生理学的トキシコキネティックモデル、薬物動態モデル、生理学的薬物動態モデル、生物学的モデルなど）：システムの挙動を説明するための数学的言語を用いた抽象モデル。

標的組織：毒物の主な有害作用が発現する組織のこと。

組織分布：被験物質が体内のある部位から他の部位へと可逆的に移動すること。組織分布は、器官を摘出してホモジネートし、得られたホモジネートを燃焼した後、液体シンチレーション法で計測することによって、または定性的もしくは定量的全身オートラジオグラフィーによって調べることが可能である。器官摘出による方法の方が、組織およびその残屍中の濃度および回収率を得るには有用であるが、すべての組織において解像度が不足しているおそれがあり、理想的な総回収率（90%）を下回る可能性がある。全身オートラジオグラフィーについては、上述の定義を参照のこと。

T_{max}：C_{max} 到達時間

トキシコキネティクス（ファーマコキネティクス[薬物動態]）：物質の吸収、分布、代謝および排泄の推移を明らかにする研究

モデルのバリデーション：入手した TK データを当該モデルで一貫して説明するために、モデルの適切性を評価する過程のこと。共通する独立変数（たとえば時間）に対して、モデル予測値と実験値を統計的および視覚的に比較することによって、モデルを評価することが可能である。評価の範囲の妥当性を、モデルの使用目的と関連させて示す。