OECD/OCDE

1984/04/04

# 試験ガイドライン No.478

げっ歯類を用いる優性致死試験

**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. 478: Rodent Dominant Lethal Test, 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-478-1984.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

# 遺伝毒性：げっ歯類を用いる優性致死試験

## １．序論

・前提条件

－固体、液体、揮発性またはガス状被験物質
－被験物質の化学的同定
－被験物質の純度（不純物）
－溶解性
－融点／沸点
－pH
－蒸気圧（もしデータがあれば）

・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

優性致死（DL）は胚または胎児の死にいたる障害である。被験物質の投与によって優性致死が誘発されたときは、その物質が被験物質の生殖細胞に影響を及ぼしたことを示している。一般に、優性致死は染色体異常（構造異常および数的異常）に起因しているといわれているが、遺伝子突然変異や毒性の要因も除外できない。

・定義

優性致死とは、生殖細胞に生じた遺伝的変化であり、受精卵あるいは発育過程の胚に死をもたらすものであり、配偶子の機能障害をもたらすものではない。

・参照化学物質

以下に陽性対照物質例を示す

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。

－triethylenemelamine

－cyclophosphamide

－ethyl methanesulfonate

・試験法の原則

一般に、雄動物に被験物質を投与して無処理の未経産雌と交配する。一定期間ごとに連続して交配することにより、精子形成の種々の時期について検査できる。交配後適切な時期に雌の子宮を調べ、着床数、生存胎仔数および死亡胚・胎仔数を求める。優性致死率は妊娠雌あたりの生存胎仔数を処理群と対照群とで比較して求める。処理群の死亡胎仔数が対照群よりも増加している分が着床後死亡に相当する。着床後死亡率は全着床数における死亡率を処理群と対照群とで比較することにより計算できる。着床前死亡率は黄体数を基に求めるか、あるいは妊娠雌あたりの全着床数を処理群と対照群とで比較することにより求めることができる。

## B. 試験手順の解説

いくつかある投与方法のうち最も広く用いられているのが被験物質の単回投与である。５日間の連続投与など、その他の投与方法については正当な理由があれば用いてもよい。

各雄を適切な期間連続して未経産雌と交配する。投与後の交配数は投与回数に依存し、しかも生殖細胞の成熟過程が適切にカバーされるものでなければならない。交配した雌を妊娠後期に屠殺し、子宮を調べて、全着床数、生存および死亡胎仔数を求める。

遺伝毒性：げっ歯類を用いる優性致死試験

・準備

*被験物質*

被験物質は水または生理食塩液に溶解または懸濁する。水に不溶な化学物質は適切な溶媒に溶解または懸濁する。通常、用時調製とする。

・試験動物

*種の選択*

試験に用いる動物種としてはラットまたはマウスが望ましい。健康で、性成熟した動物を処理群と対照群とに無作為に割り付ける。自然誘発優性致死率が低く、妊娠および着床率の高い系統を用いることが望ましい。

*個体数*

生物学的特性である自然誘発率の変動を考慮にいれて、適切な数の動物を用いる。動物数は前もって設定した統計学的な検出感度と検出力に基づいて定める。たとえば、標準的な実験としては、各群において交配期間ごとに 30～50 匹の妊娠雌が得られるのに必要な数の雄を準備する。

*飼育および摂餌条件*

動物の正しい飼育法に従って試験動物種に必要な環境条件を備える。

・試験条件

*投与経路*

投与経路：通常の投与経路は経口または腹腔内投与である。その他の経路を用いてもよい。

遺伝毒性：げっ歯類を用いる優性致死試験

*用量段階*

通常、３段階の用量群を用いる。毒性の徴候（たとえば妊娠率の若干の低下）を示す用量を最高用量とする。しかしながら、優性致死を第一段階で評価するときには高用量１群で十分であろう。毒性を示さない物質では 5g/kg を限度とする。もし、それが適切でないなら、試験可能な用量を最高用量とする。

*対照*

一般には陽性および陰性（溶媒）対照群を実験ごとに同時に設定する。ただし、同じ研究室で最近（過去１年以内）試験した陽性対照物質について適切な結果が得られていれば、同時に行う陽性対照の代わりにその結果を用いることができる

陽性対照物質は本試験の有効性を証明できる用量で用いる。

・試験の実施

各雄は前もって設定した適切な期間ごとに１または２匹の未経産雌と交配し、これを連続的に繰り返す。雌は雄と少なくとも１性周期間、あるいは膣栓または膣内の精子によって交尾が確認されるまで同居させる。

被験物質投与後の交配回数は投与回数によって規定されるが、生殖細胞の成熟過程が適切にカバーされるように行う。

雌は妊娠後期に屠殺し、子宮を調べ、着床数、生存および死亡胎仔数を記録する。卵巣を調べて、黄体数を求める。

## ３．データおよび報告

・結果の処理

試験成績は表にして、雄の数、妊娠雌や不妊雄の数を示す。

交配の結果は、それぞれの雄または雌ごとに個別に報告する。交配期間、雄への投与用量、生存および死亡胎仔数を雌ごとに記載する。着床後死亡率は全着床数における死亡率を処理群と対照群とで比較することによって求めることができる。着床前死亡率は黄体数と着床数との差、あるいは妊娠雌あたりの平均着床数の減少を処理群と対照群とで比較することにより計算できる。着床前死亡率が推定できた場合には、それを報告する。

試験成績を適切な統計学的方法を用いて評価する。各群内での個体差を考慮に入れて、処理群と対照群との比較を行う。

・結果の評価

陽性結果と判定するためにはいくつかの基準があり、その一つとして優性致死率の増加に統計学的に有意な用量依存性のあることがあげられる。

優性致死率の増加に統計学的に有意な用量依存性を示さないときは、この試験系では被験物質に変異原性がないと考える。

評価にあたっては、生物学的な有意性と統計学的な有意性の双方を考慮する。

・試験報告

試験報告書には以下の情報を記載する。

－使用した動物種、系統、週齢、体重、処理および対照群の雌雄の個体数

－被験物質、使用した溶媒、用量とその選択理由、陰性（溶媒）および陽性対照

遺伝毒性：げっ歯類を用いる優性致死試験

－毒性徴候を含む実験観察

－投与経路と投与期間

－交配方法

－交尾の確認方法（確認した場合）

－屠殺の時期

－優性致死の判定基準

－あれば用量反応関係

・結果の解釈

優性致死試験の結果が陽性であるときは、被験物質が使用した動物種の投与した雌雄いずれかの生殖細胞に対し遺伝毒性をもたらす可能性を示唆している。

陰性結果は、当該試験条件下では被験物質が使用した動物種の投与した雌雄いずれかの生殖細胞に遺伝毒性をもたらさないことを示唆している。

## ４．参考文献


1. A. J. Bateman：in Handbook of Mutagenicity Test Procedures (edited by B.J. Kilby et al.) pp. 235~334, Elsevier, Amsterdam, 1977.
2. J.G. Brewen, H. S. Payne, K. P. Jones and R. J. Preston：Mutation Res. 33, 239~250, 1975.
3. Y. Clermont, C. P. Leblond and B. Messier, Arch. Ant. Micr. 48, 37~55, 1959.
4. U. H. Ehling, L. Machemer, E. Buselmaier, D. Dycka, H. Frohberg, J. Kratochvilova, R. Lang, D. Lorke, D. Muller, J. Pheh, G. Rohrborn, R. Roll, M. Schulze-Schencking and H. Wiemann：Arch. Toxicol. 39, 173~185, 1978.
5. D. A. James and D.M. Smith: Mutation Res. 99, 303~314, 1982.
6. W. K. Metcalf and X. Moffatt：J. of Anatomy 103, 410, 1968..