

<共同研究 14>

研究題名： 4週間反復投与小核試験（骨髄・末梢血）

研究目的： 一般毒性試験への組み込みは、動物福祉に貢献するだけでなく、一般毒性指標と遺伝毒性評価を同一個体で同時に行うことで多くの安全性に関する情報を得ることが可能となり、より高い精度の安全性評価度を可能にする。小核試験と一般毒性試験の統合の可能性について検討し、小核試験における短期と長期投与の検出力を比較するため、MMS研究会を中心とした国際共同研究を実施した。共同研究には国内 18、海外 6 研究機関が参加し、短期試験で陽性となる 16 化合物について 28 日間反復投与小核試験（骨髄・末梢血）の評価を行った。

研究期間： 1997 年～2002 年

研究成果： 国際共同研究の結果、16 化合物中 14 化合物が反復投与により、一般毒性用量でも小核を誘発することが確認され、小核試験の一般毒性試験への統合の可能性が示された。一方、反復投与により急激に致死毒性が増す 2 化合物（反復投与可能な用量は短期投与の 10%以下）は反復投与小核試験で陰性となり、このような化合物は組み込みには不向きであることが分かった。これらの研究成果は第 2 回遺伝毒性に関する国際ワークショップ（2nd IWGT）でトピックスとして取り上げられ、後に ICH S2(R1)ガイドラインにも *in vivo* 試験を取り入れながら動物福祉に配慮できる手法として評価され、組み込まれた。

発表論文：

- 1) Hamada S, Sutou S, Morita T, Wakata A, Asanami S, Hosoya S, Ozawa S, Kondo K, Nakajima M, Shimada H, Osawa K, Kondo Y, Asano N, Sato S, Tamura H, Yajima N, Marshall R, Moore C, Blakey DH, Schechtman LM, Weaver JL, Torous DK, Proudlock R, Ito S, Namiki C, Hayashi M. Evaluation of the rodent micronucleus assay by a 28-day treatment protocol: Summary of the 13th Collaborative Study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Environmental Mutagen Society of Japan (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). Environ Mol Mutagen. 2001; 37(2): 93-110.