第41回　東海公衆衛生学会

講 演 集

会期：平成7年7月21日（金）

会場：愛知医科大学

第1会場（C－4講義室）
第2会場（C－5講義室）
第3会場（C－3講義室）
第4会場（C－2講義室）
第5会場（C－1講義室）

学会長　愛知医科大学教授　堀 部　博

515

米国ＮＴＰ癌原性試験法による混餌および強制経口投与別にみた生存率，事故率と最終体重の比較

○小林　克己[1,3]・大堀　兼男[2]・竹内　宏一[3]
（[1] 財団法人　安評センター，[2] 静岡産業大学，[3] 浜松医大公衆衛生）

【目的】

我が国の農薬および医薬の発がん（癌原性）試験はラット・マウスを用いて通常 104週間被験物質を投与し，発癌性の有無を評価している．各ガイドラインには投薬方法が明記されていないが，農薬の発がん性試験は一般的に混餌によって被験物質を投与している．しかし，医薬の経口投与の場合は，混餌と強制投与どちらの投薬法で試験を実施するかは試験責任者の経験，最終評価の有効性や被験物質の性状等によって決定される．我が国に於いては，血中移行性試験も同時に実施したいことや実際の使用場面を考えて胃ゾンデによる強制経口投与を指示する試験責任者が少くない．一般的にこれらどちらの投薬方法が発癌試験に最適であるかは定説がない．坂口・鍵山（1984）によると，カテーテルを用いて強制投与する場合，ラット，マウスでは６カ月程度，ウサギ，イヌでは３カ月程度は問題なく投与できるが，それ以上の期間に及ぶと懸壅垂（けんようすい）が次第に麻痺するため，気道への誤入が多くなる．それゆえ，これ以上の期間投与する場合には，ラット・マウスでは飼料に混入して投与する方法が一般に用いられていると述べている．強制経口投与は混餌投与に比べて誤投与による事故が多いこと，また溶媒による影響等が考えられる．今回，米国ＮＩＨ(National Institutes of Health) で集計された既存化学物質の２年間にわたる発癌性試験から混餌と強制経口投与に分け，それぞれラットとマウスに対する生存率，事故率および最終体重を調査し，両者の差を比較検討した．

【調査項目および方法】

調査したＮＴＰ(National Toxicology Program) は米国ＮＩＨが国内で実施した既存化学物質に対する *in vitro* 試験から始まり４週間，13週間に次いで発癌性試験を含めた一連の試験を定型の表に集積し全世界へ公表している報告書である．当センターに蔵書されている1988～1993年に発行されたNTP 報告書48報に掲載された発癌性試験の内，混餌(Feed studies)と強制経口投与(Gavage studies)を対象にF344ラットおよびB6C3F1マウスに分け各試験（混餌投与のラットが２３試験，マウスが２３試験，強制経口投与のラットが２０試験，マウスが１５試験）の結果から対照群の生存率，全群の事故率および対照群の最終体重等を調査した．同時に強制経口投与試験では溶媒名も併せて調査した．

生存率および最終体重は，ラット・マウスに分類し混餌と強制経口投与の差を t－検定（両側検定）で事故率はカイ二乗検定で吟味した．使用統計ソフトはMuscot統計解析［（株）ＹＤＫ，東京］．今回調査した期間内に吸入毒性試験(Inhalation studies)と飲水投与試験(Drinking water studies)が各々２報掲載されていた．

【結果および考察】

各投与経路毎にラット・マウスに分け生存率，事故率および最終体重の要約を表１に示した．

1．生存率：混餌投与によるラットの生存率は雌雄合せて５７％で，これに対して強制経口投与のそれは６３％と有意に６％の増加を示した．
　混餌投与によるマウスの生存率は雌雄合せて７１％で，これに対して強制経口投与のそれは６７％と４％低かったが有意な増加ではなかった．

2．事故率：混餌投与によるラットの事故率は認められず，これに対して強制経口投与の事故率は２．９％（２０３／６９４６）を示した．

混餌投与によるマウスの事故率は０．３％（２５／８７００）で，これに対して強制経口投与の事故率は有意に高く２．２％（１１４／５１００）を示した．

3．最終体重：強制経口投与の雄ラット・マウスは混餌投与に比べていずれも８～９％有意に体重増加を示した．しかし，強制経口投与の雌ラットは混餌投与に比べて逆に３．５％有意に低値を示し，雌マウスは混餌投与とほぼ同様であった．これら強制経口投与は体重の変化が示唆されることから，強制経口投与に使用する溶媒のコーンオイルの影響を検討するため他の溶媒（蒸留水，脱イオン水）を除いた試験を集め，これと混餌投与と比較した結果を表２に示した．この結果，コーンオイルを溶媒に用いることによって雄のラットおよびマウスに対しては，混餌投与に比べ体重が８および１０％増加を示した．また，雌のラットおよびマウスに対してはコーンオイルの影響が認められなかった．

以上の結果を要約すると

生存率はラットで混餌＜強制，　マウスで混餌＝強制

事故率はラットで混餌＜強制，　マウスで混餌＜強制

強制投与による死亡事故率はラットで24,000回・マウスで30,000回に１回

コーンオイルの体重への影響は雄ラットおよび雄マウスに対して有意に増加した

コーンオイルの体重への影響は雌ラットおよび雌マウスに対してなかった

混餌投与と強制経口投与試験の実施された比率は混餌：強制＝１：0.7

これらの結果から，混餌に比べて強制経口投与は事故率が多く，さらにコーンオイルを溶媒とした方法はラット・マウスの雌に対して体重増が認められたことから被験物質の性質・薬効等に支障がなければ混餌投与法を推奨したい．

表１．ラット・マウスに対する混餌および強制経口投与による生存率，事故率および最終体重の比較調査

		F344ラット		B6C3F1マウス	
		混餌投与23試験	強制経口投与20試験	混餌投与23試験	強制経口投与15試験
平均生存率，%	(a) ♂	52± 8 (26/50)	63 ±12* (32/50)	71±12 (35/50)	66 ±11 (33/50)
	♀	62± 8 (31/50)	62 ± 9 (31/50)	72±13 (36/50)	68 ±11 (34/50)
	♂＋♀	57±10 (28/50)	63 ±10** (31/50)	71±13 (36/50)	67 ±11 (34/50)
死亡事故率，♂＋♀		0	2.9% (203/6946)	0.3% (25/8700)	2.2%*** (114/5100)
最終体重，g，(%)	♂	437 ±26 (100)	466 ±34** (107)	40.0±3.2 (100)	43.4 ±3.2** (109)
	♀	343 ±17 (100)	331 ±19* (96.5)	42.6±4.0 (100)	42.0 ±3.0 (98.6)

(a) 最終屠殺時の生存動物数／サテライト群を除いた計画屠殺分．

死亡事故率：事故死，事故による屠殺または誤投与による死亡動物数／全供試動物数．

*p<0.05，**p<0.01 および***p<0.001で混餌投与に対して有意差を示す．

表２．強制経口投与によるコーンオイルの対照群の体重への影響

		F344ラット		B6C3F1マウス	
		混餌投与23試験	強制経口投与16試験	混餌投与23試験	強制経口投与12試験
最終体重 g，(%)	♂	437 ±26 (100)	474±18*** (108)	40.0±3.2 (100)	44.1 ±3.1*** (110)
	♀	343 ±17 (100)	335±15 (97.5)	42.6±4.0 (100)	42.2 ±2.6 (99.1)

***p<0.001で混餌投与に対して有意差を示す．