

2017年4月12日

安研協認定技術者認定試験

第 18 回

安全性試験受託研究機関協議会 （安研協）

受 験 番 号

安研協主催

第 18 回安研協認定技術者認定試験科目

目次

必須科目

- G L P 2
- 動物福祉（愛護） 4

選択科目

- (1) 一般毒性試験 6
- (2) 臨床検査 8
- (3) 病理学的検査 10
- (4) 生殖発生毒性試験 12
- (5) がん原性試験 14
- (6) 遺伝毒性試験 16
- (7) 皮膚感作性試験 18
- (8) 刺激性試験 20
- (9) トキシコキネティクス（TK）試験 22
- (10) 安全性薬理試験 24
- (11) 医療機器の生物学的安全性試験 26
- (12) 代替試験法 28

●必須科目

GLP (Good Laboratory Practice)

1. 次の文章は GLP について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

実験動物等を用いて行われる医薬品等の化学物質の安全性試験は、その後続く、(①) や市販後の危害を未然に防止し、(②) の安全を守るために極めて重要な試験である。そこで、その安全性に関する試験データの質と (③) を確保するために、(④) が守らなくてはならない事項をソフトとハードの両面から定めたのが GLP である。

- | | | | |
|-----------|--------|----------|----------|
| a. ヒト | b. 独自性 | c. 動物 | d. 臨床試験 |
| e. 試験実施施設 | f. 信頼性 | g. 試験委託者 | h. 非臨床試験 |

2. GLP における標準操作手順書 (SOP) について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① SOP は、その事項が実施されるそれぞれの区域に備え付けなければならない。
- ② 試験従事者は、やむを得ない理由により SOP に従わなかった場合には、運営管理者の承認を受けなければならない。
- ③ SOP に従わなかった場合は、生データに記録しなければならない。
- ④ SOP を変更する場合は、その日付を記録するとともに、変更前の SOP を破棄しなければならない。

3. 試験の実施における試験従事者の留意すべき事項について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 試験開始日とは、試験責任者による試験計画書の署名又は記名なつ印日を指す。
- ② 試験終了日とは、運営管理者による最終報告書の署名又は記名なつ印日を指す。
- ③ 試験従事者は、試験中に異常又は予見することができなかつた事態が生じたときは、速やかに自らの判断で対処し、改善のための措置を講じるとともに、これらの内容を記録しなければならない。
- ④ データ記載事項の変更は、最初の記載事項を読めるようにして行い、理由、日付、変更した者のサインを記入する。

4. 次の文章は試験施設の職員及び組織について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

試験従事者及び(①)に属する者は、その業務を適正かつ円滑に遂行するために必要な教育若しくは訓練を受けた者又は(②)を有する者であって、自己の担当する業務を遂行し得る能力を有する者でなければならない。

試験従事者は、(③)、対照物質及び試験系を汚染しないよう、保健衛生上必要な注意を払わなければならない。これには、試験従事者の業務の遂行に適した着衣の使用、試験の信頼性に悪影響を及ぼす疑いのある疾病にかかっている者の試験責任者、運営管理者等の適切な者への報告と(④)が改善されるまでの間の試験への関与禁止等を含むものである。

- | | | | |
|---------|------------|---------|----------|
| a. 被験物質 | b. 事務部門 | c. 学位 | d. バリア区域 |
| e. 健康状態 | f. 信頼性保証部門 | g. 衛生状態 | h. 職務経験 |

5. GLP における動物の飼育管理について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 検疫・馴化期間中の観察又は試験中に試験の実施に影響を及ぼすような疾病又は状況が見られる動物は、他の動物から隔離し、試験に使用する。
- ② 動物の収容の誤りを防止するため、個々の動物を識別することができる必要な措置を講じなければならない。
- ③ 動物のケージ、檻、架台及び付属装置は、清浄かつ衛生的に保持されるよう適切な間隔で必要な措置を講じなければならない。
- ④ 適切な試験の実施に支障を来すような洗剤又は殺虫剤を使用した場合は記録する。

●必須科目

動物福祉（愛護）

1. 以下は W. M. S. Russel and R. L. Burch(1959) が提唱した 3Rs について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

代替法の利用 : (①) by alternatives

動物数の削減 : (②) in numbers

苦痛の軽減 : (③) of method

最近では実験結果の公開 : (④) を含めて 4Rs といわれている。

- | | | | |
|-------------|----------------|-------------------|----------------|
| a. Reality | b. Reduction | c. Refinement | d. Refreshment |
| e. Relation | f. Replacement | g. Responsibility | h. Revolution |

2. 以下は動物福祉の原則（世界獣医学協会の動物の保護・福祉及び行動学に関する指針；5つの自由 1993）のうち4項目について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

(①) や抑圧からの自由

(②) 行動をとる自由

(③) ・負傷・病気からの自由

(④) からの自由

- | | | | |
|--------|--------|-------|-------|
| a. 飢え | b. 虐待 | c. 恐怖 | d. 不快 |
| e. 生理的 | f. 自然な | g. 孤独 | h. 痛み |

3. 以下の文章は「動物の愛護及び管理に関する法律」について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

「動物の愛護及び管理に関する法律」は、その基本原則として、動物の適正な取り扱いや(①) などの動物福祉に関する事項と動物の管理に関する事項を定めている。また、同法令は、動物は命あるものであることを認識し、ヒトと動物が共生する社会を目指し、動物の(②) を熟知して適正に取り扱うことであり、3Rs の遵守や動物の飼主などの責任についても、動物の健康・安全確

保、人の生命等への危害・迷惑防止、(③)の予防に努め、動物の所有情報の明確化や(④)などについても定めている。

- | | | | |
|----------|------------|---------|------------|
| a. 本能 | b. 人獣共通感染症 | c. 虐待防止 | d. 安楽死の方法 |
| e. 指定伝染病 | f. 習性 | g. 個体識別 | h. 動物の定期健診 |

4. 動物福祉(愛護)について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 動物福祉の考え方は動物権利主義ともいう。ヒトが動物を利用することには肯定的であるが、利用に際しては動物により苦痛を軽減する扱いを求めるという考え方である。
- ② 「動物の愛護及び管理に関する法律」の対象は実験動物、野生動物、産業動物、伴侶動物である。
- ③ 日本学術会議は2006年に「動物実験の適正な実施にむけたガイドライン」を公表した。また、国内統一動物実験ガイドラインの制定と第三者評価システムの構築を提言した。
- ④ 第三者評価機関の内、「日動協」、「国動協・公私動協」、「HS財団認証センター」の3機関は、それぞれ「厚労省」、「文科省」、「農水省」の基本指針に基づいて実験動物施設を認証している。

5. 以下は第三者評価機関の認証について述べたものである。()内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

ヒューマンサイエンス振興財団実験動物実施施設認証センターは(①)の基本指針に基づいて(②)や(③)などを対象に認証している。AAALAC Internationalはあらゆる(④)が認証の対象となる。

- | | | | |
|---------|---------|-----------|-----------|
| a. 厚労省 | b. 農水省 | c. 動物実験施設 | d. 製薬企業 |
| e. 大学機関 | f. 医療機関 | g. 試験受託機関 | h. 動物飼育施設 |

選択科目

(1) 一般毒性試験

1. 投与経路について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 投与経路によって、被験物質の吸収率、吸収速度などに変化が生じ、そのために毒性作用に差を生じる事が多い。
- ② 強制経口投与の場合は、体重当たりの投与量を正確に投与できる利点がある一方、投与ミスや動物にストレスを生じさせるおそれがある。
- ③ 静脈内注射や舌下、皮膚塗布、点眼、吸入、髄腔内、関節腔内適用などの経路で投与する被験物質では、動物種により長期反復投与することが困難である場合が多い。
- ④ 皮下注射および筋肉内注射の場合は、局所への刺激をできるだけ軽くするために注射部位を一定にする必要がある。

2. 次の文章は反復投与毒性試験の用量段階について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

対照群の他に少なくとも (①) の投与群を設ける。用量段階は、被験物質の毒性兆候を明らかにし、(②) を推定できるように設定する。多数例の死亡を起こすことなく (③) が認められる用量と何ら (③) が認められない用量 (②) を含み、かつ、(④) がみられるように各用量段階を設定する。

- | | | | |
|---------|--------|---------|---------|
| a. 低用量 | b. 高用量 | c. 無毒性量 | d. 無処置 |
| e. 用量反応 | f. 3段階 | g. 4段階 | h. 毒性影響 |

3. 次の文章は一般状態の観察について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 単回投与毒性試験では、被験物質投与後 72 時間位までに生死が決定する場合が多いが (①) のように、かなり長期にわたって死亡の発現する例もある。
- (2) 反復投与毒性試験では、死期が迫っていると判断された動物は、直ちに安楽殺／剖検して所見を記録し、血液学的、血液化学的あるいは (②) を行う。
- (3) 症状がみられた場合、記録するにあたっては、部位、程度、出現数、形状、発現および持続性な

どを (③) で明確にする。

(4) 突発的な症状が発現した場合は、(④) にこだわる事なく経時的にその推移を詳細に観察することが必要である。

- a. 試験計画書 b. 最終報告書 c. 病理組織学的検査 d. 視覚器検査
- e. 持続性、遅発性毒性 f. 抗炎症剤や副腎皮質ステロイド
- g. 多彩な表現 h. 分り易い平易な記述

4. 代表的眼科学的所見について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① ラットでは生後 6 週間まで硝子体動脈遺残（一次硝子体血管の遺残体）が観察され、ゲル状の組織である硝子体は、出血の程度によって眼底を遮る場合もある。
- ② げっ歯類の網膜血管は視神経乳頭部を中心として放射状の走行がみられ、アルビノラットおよびマウスでは脈絡膜まで観察される。
- ③ ビーグルの眼底像の特徴として、タペタム領域（視神経乳頭部より上方の光反射性の高い部分）およびノンタペタム領域が存在する。タペタム（細胞性輝板）は食肉類にみられ、ヒトでも存在する。
- ④ 霊長類であるカニクイザルではヒトと同様に黄斑部が存在する。

5. 次の文章は一般毒性試験の高用量選択について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

高用量の選択にあたっては、反復投与毒性試験を含む一般毒性試験の最高用量選択に関する考え方が ICH M3 (R2) ガイドラインに示された。その中では、一般毒性試験の高用量として、最大耐量 (MTD)、(①)、(②) または臨床における全身的曝露（一般的に AUC の群平均値）に対して (③) のマージンが確保される投与量のいずれかを高用量としての選択理由とすることが可能とされている。また、一部の例外を除けば、1,000 mg/kg を高用量として設定することは妥当とされている。また、飼料に添加して投与する場合の最高濃度は、栄養上の考慮から (④) を限度とすることが望ましい。

- a. 10 倍 b. 50 倍 c. 2000 mg/kg d. 投与可能な最大量 (MFD)
- e. 血漿中最高薬物濃度 (Cmax) に達する投与量 f. 5 % g. 10 %
- h. 血中濃度が飽和する投与量

選択科目

(2) 臨床検査

1. 非臨床試験における臨床検査に関して述べた次の文章で、正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 非臨床試験における臨床検査の目的は、尿や血液などの生体試料を分析し、薬物（被験物質）に起因する生体の異常の有無、標的臓器の鑑別、障害の程度と発現機序、ヒトに外挿した場合の問題点を明らかにすることである。
- ② 生体は恒常性を維持し、体液の諸成分を一定の変動範囲内に保っており、生体に異常が生じても通常では検出されない成分が出現したり、構成成分に変化が生じる事はない。
- ③ 動物種、系統、週齢、性、飼料、飼育環境、検体の採取・処理方法、検査機器・検査試薬などによって臨床検査の測定値が変化することはなく、検査値に影響を及ぼす要因を把握することや、可能な限りこれらの条件を一定にする必要はない。
- ④ データの信頼性を高めるうえで重要なこととして、日常の機器点検、保守および精度管理、定期的なサンプルサーベイの実施によって常に機器の状態を把握し、高い精度を維持することなどが挙げられる。

2. 次の文章は血液および血液学的検査について述べたものである。（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 赤血球は主に骨髄で作られ、老化した赤血球は脾臓や（ ① ）で破壊される。
- (2) ラット、マウス、モルモット、ハムスター、ウサギで（ ② ）よりもリンパ球の比率が高い。
- (3) 採血した血液を注射筒から試験管に移す時は、注射針を付けたまま押し出すと（ ③ ）の原因となる。（ ③ ）は種々の検査項目に影響を与えるため避けなければならない。
- (4) 顆粒球の核の形態はラット、マウス、ハムスターでは、リング状またはドーナツ状の核が見られるが、イヌでは好中球の核は（ ④ ）に乏しく核の幅が広い。

- | | | | |
|--------|--------|-------|-------|
| a. 分葉 | b. 溶血 | c. 単球 | d. 腎臓 |
| e. 顆粒球 | f. 多様性 | g. 肝臓 | h. 凝固 |

3. 血清（血漿）採取に関する注意点について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 飼育期間中に摂取している飼料成分は血中成分に変化を与えない。
- ② 採血時に溶血した検体では AST、K、LDH が高値を示す。
- ③ 血漿を用いた検査では、抗凝固剤が検査値に影響を与えることがあることから、各検査項目に適した抗凝固剤を適量用いる必要がある。
- ④ 全血を放置した場合、経時的に GLU が増加し、LDH、AST、K が低下する。

4. 臨床検査に関する次の文章について、（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) ヒトの腎臓には循環血液の約（ ① ）に相当するおよそ毎分（ ② ）の血液が流入する。
- (2) 血液から血液細胞を除いた液体部分である血漿には約（ ③ ）の可溶性物質が含まれ、生体の恒常性の維持に大きな役割を持つ。
- (3) 腎臓の糸球体で濾過された血液から毎分約（ ④ ）の原尿が作られる。

- | | | | |
|-----------|---------|-----------|---------|
| a. 10 % | b. 45 % | c. 100 mL | d. 99 % |
| e. 500 mL | f. 1 L | g. 55 % | h. 20 % |

5. 血液生化学的検査における次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① AST は細胞の変性・壊死により血中へ移行する逸脱酵素で、器官別相対濃度は、心臓＞肝臓＞骨格筋＞腎臓である。
- ② 血糖は体内での重要なエネルギー源で、血中濃度は食餌、肝での生合成、各組織での利用、腸からの排泄によってコントロールされている。
- ③ 血液中の電解質は主に Na イオン、Cl イオンであり、細胞中のイオンは主に K イオンと重炭酸イオンである。
- ④ 血中の T-Bil の大半は、血液中の破壊された血小板が代謝されて作られる。

選択科目

(3) 病理学的検査

1. 次の文章は光学顕微鏡による検査での病変の種類について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

病変の種類には大きく分けて以下の5つのパターンがある。

- (1) 個々の細胞の代謝障害に起因する萎縮、変性、壊死などの (①)
- (2) 血液やリンパ液の流れの異常に起因する循環障害性病変
- (3) 生体の防御反応として出現する (②)
- (4) 細胞や組織の肥大、過形成を伴う (③)
- (5) 抑制のきかなくなった異常増殖による (④)

- a. 抗原抗体反応 b. 腫瘍 c. 退行性病変 d. 炎症
- e. 出血 f. 肉芽組織 g. 進行性病変 h. オートファジー

2. 次の文章は病理組織学的検査の着眼点について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 観察された組織学的変化が被験物質の投与に誘発されたものであるか否かの判断は、原則として、対照群と投与群間における組織学的変化の(①)・(②)の差の有無を目安として行う。
- (2) 被験物質による(③)であれば投与用量の高い群ほど高い発生率が認められる。
- (3) (④)の発生が多い高齢動物を扱う長期投与試験では、被験物質による(③)が観察されなくても、被験物質の投与によって(④)の(①)の増加や病変の(②)の増強(悪化)を示すケースがあるので注意する。

- a. 程度 b. 増殖性病変 c. 誘発性変化 d. 分布
- e. 偶発性変化 f. 加齢性変化 g. 進行性病変 h. 発生頻度

3. 次の文章は固定について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

固定とは、用途に応じ種々の固定液を用いて動物組織内の(①)を凝固させ、死後変化を抑え組織の形態を生存時に近い状態に保つことである。固定に際しては、観察の対象とする細胞や組織内の成分(糖原、粘液、(②)など)に適した固定法を選択する必要がある。

固定液の中で最も一般的に用いられるのは(③)であり、良好な固定結果を得るためには組織容量の(④)倍量の固定液が必要とされている。

- | | | | |
|----------|------------------|-------------|--------|
| a. 脂肪 | b. 10 | c. 70%アルコール | d. 水分 |
| e. タンパク質 | f. 10% 中性緩衝ホルマリン | g. 5 | h. 100 |

4. 次の文章は安全性試験で繁用される実験動物(マウス、ラット、イヌなど)で自然発生を含め、よくみられる非腫瘍性病変について述べたものである。正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 心筋線維化は、マウスでよくみられる病変である。
- ② 肺の泡沫細胞集簇は、マウス、ラット、イヌで共通してよくみられる。
- ③ 肝臓の脂肪変性は、ラットでよくみられる病変である。
- ④ 慢性腎症は、マウスでよくみられる病変である。

5. 次の文章は中枢神経の観察によく用いられる特殊染色法について述べたものである。正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① ルクソール・ファスト青染色は、有髄神経線維の髄鞘を対象とした染色である。
- ② クレシール紫染色は、ニッスル小体を対象とした染色である。
- ③ 鍍銀法染色(渡辺法)は、膠原線維を対象とした染色である。
- ④ クリューバ・バレラ染色は、髄鞘とニッスル小体を対象とした染色である。

選択科目

(4) 生殖発生毒性試験

1. 以下の文章は性別判定法について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

マウスおよびラットでは肛門と(①)の間隔で判定する。雄は雌に比べて約(②)長いので容易に区別することができる。ウサギでは外部生殖器から雌雄を判定することは困難なため、開腹して精巣あるいは卵巣の位置および(③)から区別する。雌では雄に比較して、卵巣は(④)に近い位置にあり、細長い形をしている。

- | | | | |
|----------|----------|-------|---------|
| a. 腎臓 | b. 3.5 倍 | c. 形態 | d. 精巣上部 |
| e. 1.5 倍 | f. 乳頭 | g. 心臓 | h. 生殖突起 |

2. 以下の文章は胚・胎児発生に関する試験の帝王切開についてについて述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

この試験では、(①)に帝王切開し、胚・胎児を観察する。母動物を放血致死させた後、卵巣および子宮をまとめて摘出する。卵巣は左右別に切り取ってそれぞれの(②)を数える。続いて先端からハサミで子宮を切開すると(③)に覆われた胎児を露出させ、その(④)と外表観察を行う。

- | | | | |
|---------|----------|-------|---------|
| a. 着床痕数 | b. 妊娠黄体数 | c. 羊膜 | d. 行動検査 |
| e. 妊娠中期 | f. 妊娠末期 | g. 尿膜 | h. 生死 |

3. 出生児の行動検査について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① オープンフィールド法は神経・筋活動性への影響を調べる。
- ② 学習効果への影響を調べる方法として、シャトルボックス法がある。
- ③ 水迷路法では学習効果が現れると、ゴール地点に到達するまでの時間が延長される。
- ④ ポールクライミング法では学習効果が現れると、回避率が高くなる。

4. 膣垢像について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 発情前期は核が明瞭な有核細胞が大半で、白血球は全くみられない。
- ② 発情休止期は細胞数がまばらで、白血球が散在し、有核細胞や角化細胞が若干含まれることがある。
- ③ 発情期は角化細胞のみがみられる。交尾している場合は精子が観察される。
- ④ 発情後期は大きな有核細胞が散在し、白血球は全くみられない。

5. 以下の文章は分娩についてについて述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

妊娠が進行し、胎児が発育してくると、胎児の副腎から副腎皮質ホルモンが分泌され始め、母動物の(①)レベルが低下してくる。分娩直前にはさらに(②)が増加し、これによって(③)からプロスタグランジンが産生され、オキシトシンに対する子宮の感受性が高まって子宮筋、腹膜、横隔膜が収縮する。これが(④)である。

- | | | | |
|-----------|---------|--------|-------|
| a. 黄体ホルモン | b. 腹筋 | c. 子宮筋 | d. 分娩 |
| e. 卵胞ホルモン | f. 妊娠末期 | g. 破水 | h. 陣痛 |

選択科目

(5) がん原性試験

1. がん原性試験実施の必要性について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 遺伝毒性試験で明らかな陽性を示す化学物質は、がん原性試験を実施する必要がある。
- ② 局所に適用され、全身暴露が少ない医薬品でも内部の器官・組織に対するがん原性の評価は必要である。
- ③ ワクチンは投与回数が限定されているため、がん原性試験は必要ない。
- ④ 再生医療等製品では、がん原性試験は実施しないが、造腫瘍性試験が必要となる場合がある。

2. 次の文章はがん原性試験の用量設定について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 最大耐量 (MTD) とは、がん原性試験において軽度な毒性作用が現われることの予想される用量である。例えば、対照群と比較して体重増加抑制が (①) %以上でないこと、標的臓器毒性がみられることなどがあげられる。
- (2) がん原性試験での高用量の設定には、げっ歯類における未変化体あるいは代謝物の血漿 AUC がヒトの (②) 倍となるよう選択することが実際的であると考えられている。
- (3) ヒトの最大臨床用量が (③) mg/ヒト/日を超えないような場合、げっ歯類における暴露量がヒトの暴露量の 10 倍以上を満足すれば、がん原性試験の高用量は、1500 mg/kg/日を限界としてよいことになっている。
- (4) 混餌投与による投与可能最大量は飼料重量の (④) %と考えられている。

- | | | | |
|--------|--------|--------|---------|
| a. 0.5 | b. 5 | c. 10 | d. 25 |
| e. 50 | f. 100 | g. 500 | h. 1000 |

3. 次の文章はげっ歯類を用いたがん原性試験について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 寿命や自然発生腫瘍の頻度等を考慮して動物種を選択するが、特に選択根拠がなければ(①) を選択する。
- (2) 動物数は1群(②) 匹以上とし、雌雄各々について3段階以上の試験群と対照群を置く。
- (3) いずれの群でも動物の(③) %以上が共食いまたは飼育上の問題で失われないことが必要である。
- (4) トランスジェニック動物を用いる短期がん原性試験では、発がん物質投与で腫瘍が発生する時期に相当する(④) の投与期間が選択される。

- | | | | |
|--------|--------|----------|---------|
| a. ラット | b. マウス | c. ハムスター | d. 10 |
| e. 25 | f. 50 | g. 3か月間 | h. 6か月間 |

4. がん原性試験における検査について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 眼科学検査、尿検査を行うこともある。
- ② 病理組織学検査は生存例について実施し、死亡例については行わない。
- ③ 一般状態観察は毒性の発現を発見することよりも日常における動物の変化を観察することに重点をおく。
- ④ 触診は、試験終了後の生存動物及び死期の迫った動物の剖検前に1回実施する。

5. がん原性の評価について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 腫瘍発生時期の早期化がみられても、自然発生腫瘍であれば誘発されたものではないと結論付けられる。
- ② 無処置対照群や溶媒対照群の自然発生腫瘍の蓄積データを集積しておくことが必要である。
- ③ 腫瘍性病変の悪性化、病理所見における重篤度なども重要な所見である。
- ④ 群間の累積死亡率に差がある場合は、Fisher の直接確率検定法を用いる。

選択科目

(6) 遺伝毒性試験

1. 細菌を用いる復帰突然変異試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 前培養時の経時的な生菌数の変化（生育曲線）及び静止期初期の菌の濁度と生菌数の関係を確認する。試験には、菌濃度が 1×10^6 個/mL 以上の菌懸濁液を用いる。
- ② 代謝活性化系で用いる S9 は、調製後 1 年以内のものを使用する。
- ③ 溶解性または生育阻害が問題とならない場合、最高用量は 5000 μ g/plate または 5 μ L（被験物質が液体の場合）とする。
- ④ 陰性対照の復帰変異コロニー数と比較して 5 倍以上または統計学的に有意に増加し、その増加に用量相関性および/または再現性が認められる場合に陽性と評価する。

2. 細菌を用いる復帰突然変異試験における菌株の特性について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 細菌を用いる復帰突然変異試験は、ヒスチジン要求性のネズミチフス菌とトリプトファン要求性の大腸菌を用いて点変異を検出する。
- ② アミノ酸要求性が失われた菌株では、ヒスチジンまたはトリプトファンを添加しない培地に菌の生育は観察されない。
- ③ 膜変異を持つ菌では、クリスタルバイオレット溶液を浸したろ紙ディスク周辺に阻止円は認められない。
- ④ 薬剤耐性因子を持たない菌では、アンピシリン溶液を浸したろ紙ディスク周辺に縁が鮮明で透明な阻止円が認められる。

3. 次の文章は染色体異常試験について述べたものである。（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

試験法として、(①)と(②)がある。(①)は、(③)による場合および(③)によらない場合について被験物質処理を行う。その後、被験物質を含む培地を除き、新鮮な培地を加え、処理開始より約(④)細胞周期後に染色体標本を作製する。(②)は、(③)によらない場合について(④)細胞周期の被験物質連続処理を行う方法である。

- | | | | |
|---------|-----------|----------|-------------|
| a. 構造異常 | b. 2 | c. 連続処理法 | d. 数的異常 |
| e. 1.5 | f. 短時間処理法 | g. 代謝活性化 | h. 細胞増殖抑制試験 |

4. 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 細胞増殖抑制試験を実施し、細胞増殖が約 50%抑制される用量、その用量で十分な細胞分裂があることを確認する。この確認には、RPD または RICC が提唱されている。
- ② 溶解性または細胞毒性が問題とならない限り、最高用量は 10 mM または 5 mg/mL のいずれか低い用量、または 10 mM あるは 2 mg/mL のいずれか低い用量とする。
- ③ 染色体標本の観察では、染色体数が、モード±2 本がよく広がった分裂中期細胞を、用量あたり少なくとも 200 個（適用する試験法ガイドラインによっては 300 個）以上を観察する。
- ④ CHL 細胞を用いた場合、構造異常及び数的異常について、それぞれ出現頻度が 5%未満を陰性(-)、5%以上~10%未満を偽陽性 (±)、10%以上を陽性 (+~+++) と表示する方法がある。

5. 次の文章はげっ歯類を用いる小核試験について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

小核試験は、げっ歯類などの生物個体を用いて化学物質などによる染色体の損傷を簡便に、かつ迅速に検出できる方法として発展してきた。同試験は、(①) を直接観察する代わりに (②) などにより形成された (③) を観察し、被験物質の (④) を推定しようとするものである。

- | | | | |
|------------|------------|--------|-------------|
| a. 遺伝子突然変異 | b. 染色体切断作用 | c. 末梢血 | d. 数的異常 |
| e. 小核 | f. 染色体異常 | g. 骨髄 | h. 染色体異常誘発能 |

選択科目

(7) 皮膚感作性試験

1. 次の文章は皮膚アレルギー発症のメカニズムについて述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

化学物質がアレルギー性接触皮膚炎 (Allergic contact dermatitis、ACD) を誘発する性質を皮膚 (①) という。ACD は (②) 過敏症とも呼ばれ、細胞性免疫、特に活性化された (③) がその反応の主体となり、花粉症やアトピー性皮膚炎のような抗原抗体反応を主体とする (④) アレルギーとは発症機構が異なる。

- | | | | |
|--------|--------|----------|----------|
| a. 感作性 | b. 遅延型 | c. 赤血球 | d. 即時型 |
| e. 刺激性 | f. 抗原 | g. Tリンパ球 | h. 病原微生物 |

2. 皮膚感作性試験法について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① Adjuvant test と Non-adjuvant test を比較した場合、検出感度は Adjuvant test の方が高く、有害性の検出 (Hazard identification) という点で優れた方法といえることができる。
- ② FCA は枯草菌や結核菌の死骸を鉱物油などに懸濁したもので免疫抑制効果がある。
- ③ マキシマイゼーション法 (Guinea pig maximization test、GPMT 法) およびアジュバント・パッチ法 (Adjuvant and Patch test、APT 法) は皮膚感作性試験法の中でも最も高感度な試験法である。
- ④ ビューラー法 (Buehler test) は感作処置・惹起処置の全てを皮下経路で実施し、実際の事故事例における曝露形態に近い試験法である。

3. 次の文章はマキシマイゼーション法について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 被験物質 /FCA 乳化物は、予備試験によって決定された皮内感作用被験物質濃度の (①) 倍濃度になるように FCA あるいは蒸留水に溶解または懸濁した後、(②) に混合乳化する。ただし、被験物質が一定濃度の製品である場合には、FCA と等量混合することで、皮内感作用被験物質濃度の 1/2 倍濃度となる。
- (2) 観察と評価は、惹起貼付除去 (③) および 48 時間後に、Magnusson & Kligman (1969) の判定基準に基づいて評点化を行う。被験物質の皮膚感作性は被験物質群でみられた反応の程度

および頻度を対照群でみられた反応と比較した後、その（④）率を同評価基準に従って評価する。

- | | | | |
|------|-------|---------|--------|
| a. 2 | b. 10 | c. 陽性 | d. 陰性 |
| e. 6 | f. 24 | g. 油中水型 | h. IV型 |

4. ビューラー法 (Buehler test、OECD TG406) について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 被験物質の調製濃度は感作用には強度な刺激性を示す濃度、惹起には中等度な刺激性を示す濃度を予備試験により決定する。
- ② 感作処置はモルモットの肩甲骨上の被毛を除去した後、化学物質を6時間閉塞貼付する操作を1週間間隔で3回繰り返す。
- ③ 惹起処置は最終閉塞貼付（最終感作）処置の2日後に動物の側腹部の被毛を除去し、化学物質を6時間閉塞貼付する。
- ④ 惹起貼付除去24および48時間後に、Magnusson & Kligman (1969) の判定基準に基づいて皮膚反応の程度を観察し、評点化を行う。

5. LLNA-RI 法 (OECD TG429) について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 使用動物は、4～5週令の CBA/Ca あるいは CBA/J 系雄性マウスが推奨されている。
- ② 化学物質の調製にはいくつかの媒体が推奨されている。最も一般的に使われるものはアセトン・オリーブ油混合液 (v/v=4:1、A00) であるが、他に N,N-dimethylformamide (DMF)、methyl ethyl ketone (MEK)、propylene glycol (PG)、dimethylsulfoxide (DMSO) なども使用することができる。
- ③ 陽性対照物質としては 25% α -hexylcinnamic aldehyde (HCA) が推奨されている。
- ④ リンパ節の採取は、放射標識体投与の5時間後に動物を安楽死させ、腹部を切開し腸管膜リンパ節を採取する。

選択科目

(8) 刺激性試験

1. 次の文章は皮膚刺激性について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

皮膚刺激性とは、被験物質を皮膚に適用したときに、皮膚に生じる炎症反応のことである。被験物質の適用回数が単回の場合を皮膚一次刺激性、繰り返し適用する場合を皮膚(①) 刺激性と呼び、区別することもある。

紅斑、浮腫および痂皮といった可逆的な炎症反応を皮膚刺激性とし、壊死など不可逆的な変化を、皮膚(②) 性とし、区別する。

主として健康な(③) 白色ウサギを用いる。(④) な皮膚を持つ動物を選択する。

- | | | | |
|---------|-------|---------|-------|
| a. 肉厚 | b. 累積 | c. より若い | d. 腐食 |
| e. 成熟した | f. 二次 | g. 無傷 | h. 虚弱 |

2. 動物の毛周期について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① ウサギの毛周期は週齢と密接に関連しており、15～18週齢のウサギは休止期である確率が高い。
- ② 毛包が発育する活性期、成長期の皮膚は、休止期の皮膚に比して刺激物に対し敏感であり、刺激反応が分かりやすいことから、活性期のウサギを選んで使用する。
- ③ ウサギの毛周期が休止期の皮膚は滑らかで色合いは均一であるが、成長期の皮膚は、暗赤紫色で厚みがあり被毛は密に生える。この成長期の部位が斑状に現れた皮膚をアイランドスキンと呼ぶ。
- ④ ウサギをはじめ、ほとんどの動物の被毛は、毛包の発育する時期＝活性期、成長期、毛包が発育しない時期＝休止期、そしてそれらの中間の時期＝移行期、退行期に分けられる。

3. 次の文章は眼腐食性、眼刺激性について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 眼腐食性とは、眼の表面に試験物質を付着させることにより眼の組織損傷の生成あるいは重篤な視力低下で、付着後 21 日以内に完全には(①) 重篤な損傷性である。
- (2) 眼刺激性とは、眼の表面に試験物質を付着させることにより眼に生じた変化で、付着後(②) 日以内に完全に治癒するものと定義されている。
- (3) 眼に被験物質を点眼した際には、物理的あるいは(③) 的刺激によって眼粘膜に刺激性反応

を生じることがある。また、被験物質によっては、刺激性反応以外にも（④）などが認められる場合があるので、見逃さないように留意しなければならない。

- | | | | |
|-------|---------|-------|----------|
| a. 14 | b. 発咳 | c. 化学 | d. 治癒しない |
| e. 遺伝 | f. 治癒する | g. 21 | h. 縮瞳 |

4. 次の文章は OECD 法による眼刺激性試験の反応と評価について述べたものである。（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

眼は、被験物質点眼後（①）時間で観察する。明らかな情報が得られた場合、それ以上動物を拘束する必要はない。継続的な強い苦痛や恐怖を示した場合は、遅滞なく安楽死させ、被験物質を評価する。点眼後に、角膜穿孔あるいはぶどう膜腫を含む明らかな角膜潰瘍、前眼房の出血 48 時間持続する評点 4 の角膜混濁、72 時間持続する光反射の喪失（虹彩反応の評点 2）、結膜の潰瘍、結膜あるいは瞬膜の壊死、痂皮形成などの障害を示した動物は安楽死させるべきである。これらの障害は、通常は（②）である。

動物が眼に障害を生じなかった場合でも、被験物質点眼後（③）日より前に終了することは好ましくない。軽度あるいは中等度の障害の場合には、障害が解消されるまで、あるいは（④）日までが観察期間である。観察は、障害の程度、可逆性か不可逆性かを見るために 7、14 および 21 日に観察する。

- | | | | |
|-------|------------------|-------|--------|
| a. 21 | b. 1, 24, 48, 72 | c. 可逆 | d. 不可逆 |
| e. 10 | f. 1, 10, 20, 60 | g. 3 | h. 14 |

5. ISO 10993-10 法による眼刺激性試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 眼刺激性試験には健康で成熟した白色ウサギを用い、体重 2-3kg、雌雄はどちらでもよい。
- ② 最初の試験では 1 匹の動物で被験物質を評価し、無反応であることが予測される時には、最初から 3 匹の動物を用いてもよい。
- ③ コンタクトレンズ試験は、ISO 9394 に示されており、1 日当たり 8 時間、21 日間適用するとされている。
- ④ 被験物質を複数回点眼した動物は、個々の動物の両眼について各点眼直前と各点眼 1 ± 0.1 時間後に観察する。最後の点眼後、刺激性が認められても延長せず終了する。

選択科目

(9) トキシコキネティクス (TK) 試験

1. 次の文章は、トキシコキネティクスを用いた場合の安全閾の考え方について述べたものである。正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 毒性発現における動物種差の主な原因は、毒性の作用点（感受性）および薬物動態挙動の違いが考えられる。
- ② 副作用が発現したときの血漿中濃度が動物とヒトでほぼ等しいならば、安全閾は投与量よりも血漿中濃度で比較した方がより合理的だと考えられる。
- ③ トキシコキネティクスを用いた場合の安全閾の考え方は毒性試験の高用量投与動物における薬物の血中濃度とヒトの臨床用量投与時の血中濃度を比較する。
- ④ 種間の感受性の違いは薬物血中濃度の比較から推定できる。

2. 次の文章は、TKにおける血漿中薬物濃度測定および分析法の開発について述べたものである。正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① TK試験の分析法としては、臨床第Ⅰ相試験でヒトの血漿中薬物濃度を測定するために開発する方法と同程度の感度を有する方法が適当である。
- ② 高投与量では、血漿中薬物濃度が検量線の最高濃度を越えることが考えられるので、PBSなどの緩衝液で希釈して測定することになる。
- ③ 血漿中には多くの生体成分が含まれているので、分析法は薬物を血漿から効率良く抽出する前処理操作と抽出した薬物を選択的に測定する（機器）分析操作から構成される。
- ④ 特定の器官に薬物が集中する場合や、血中濃度が極めて低い場合には組織や尿中濃度の測定で代替することも可能である。

3. 次の文章は、トキシコキネティクス(TK)の目的およびTKの構成について述べたものである。()内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) TK試験の主たる目的は「動物において得られた(①)、およびそれと毒性試験の(②)および時間経過との関係を記述すること」とガイダンスには記載されている。
また、(①)を定量的に測定することは、動物種、(②)、性別での毒性の相違点および類似点を説明するのに有用である。
- (2) 毒性試験に組込まれたTKは、一般的に反復投与毒性試験の(③)、中間時および終了時における曝露のプロファイリングあるいは(④)により構成されることになる。がん原性試験においても、適切な(④)あるいはプロファイリングを実施することになり、(④)は試

験期間中に数回行うことが適当であるが、6 ヶ月を越えて継続することが必須であるとは考えられないとガイダンスには記載されている。

- a. 全身的曝露 b. 毒性の作用点 c. 体内量 d. 用量
- e. 投与開始時 f. 投与前 g. モニタリング h. スクリーニング

4. 次の文章は、薬物動態パラメータについて述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

TK 試験において、(①) を表現するために最も一般的に使用される薬物動態パラメータとして、ガイダンスでは AUC、(②) の他に (③) が挙げられている。(③) は、投与後の特定の時間における血漿中薬物濃度ということで、モニタリングで用いられるパラメータである。その他、(④)、消失半減期 (T1/2)、分布容積 (Vd)、クリアランス (CL) 等の薬物動態パラメータがあるが、プロファイリングにおいてこれらのパラメータを算出するには、測定時点が十分でないので、注意が必要である。特に、吸収の早い薬物では、採血時点が少ないと真の (②) が得られなかったり、高投与量では、吸収速度が遅くなり、真の (④) がずれてきたりすることがあるので、結果の解釈には十分な注意が必要である。

- a. 特性 b. PM c. Tmax d. C(time)
- e. Cmax f. 曝露 g. EM h. 消失

5. 次の文章は、クロスバリデーションについて述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

分析対象物質を添加した同一の QC 試料又は実試料を分析し、QC 試料の各濃度の (①) を評価又は実試料の濃度の (②) を評価する。

同一の試験内で複数の分析施設を用いる際のクロスバリデーションにおいては、室内及び (③) を考慮し、低濃度、中濃度及び高濃度各濃度で少なくとも 3 回の繰り返し分析による QC 試料の (①) は、原則として理論値の ±20% 以内でなければならない。実試料を使用する場合は、少なくとも 3 分の 2 の試料の (②) が ±20% 以内でなければならない。

異なる分析法などを用いる際のクロスバリデーションにおいては、分析法の性質を考慮した上で、(④) な判断に基づき、個別にその実施方法及び許容できる (②) による基準を設定して評価する。

- a. 回収率 b. 化学的 c. 科学的
- d. 室間再現精度 e. 平均精度 f. 室外再現精度
- g. 平均真度 h. 乖離度

選択科目

(10) 安全性薬理試験

1. 安全性薬理試験の目的について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 被験物質の有している望ましくない薬物動態学的特性を非臨床試験系により検出し、特定すること。
- ② これまで認められたあるいは危惧される生理学的有害作用の機序を検討すること。
- ③ 被験物質およびその代謝物の濃度と心室脱分極遅延の程度を関連付けること。
- ④ 毒性試験あるいは非臨床試験で認められた薬力学的もしくは病態生理学的作用を評価すること。

2. 次の文章はコアバッテリー試験について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- (1) 中枢神経系に及ぼす影響：被験物質を投与したときの動物の運動量、行動変化、(①)、感覚／運動反射反応、体温などを評価する。運動機能の観察には (②) などの観察手法が用いられる。
- (2) 呼吸器系に及ぼす影響：ラットの呼吸数、1 回換気量、(③) などを (④) で測定する方法、呼吸回数および血液ガス検査を行う方法がある。

- a. 協調性 b. 肺活量 c. 共働性 d. プレチスモグラフ法
- e. 神経細胞層 f. 分時換気量 g. キモグラフ法 h. 機能観察総合評価法

3. テレメトリーシステムによる心血管系試験について、() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

テレメトリーシステムによって心血管系のパラメータを測定するには、送信器、受信器、(①) が必要となる。送信器は予め外科的に動物に埋め込む。本体部分は皮下または (②) に、血圧測定用の圧センサーの先端は (③) に挿入し、第Ⅱ誘導心電図測定用の電極は右胸部および左側腹部の皮下にそれぞれ埋め込む。ビデオカメラによる遠隔行動観察システムを利用することで、心血管系機能に対する影響と (④) への影響を同時に評価することができる。

- a. 腹大動脈 b. 大動脈弓 c. 解析システム d. データ取得用コンピュータ
- e. 一般状態 f. 反射機能 g. 腹腔内 h. 胸腔内

4. 次の文章は hERG 試験と APD 試験について述べたものである。()内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

(1) hERG 試験は、再分極の延長に大きく関与する心筋細胞の (①) チャネルに対する被験物質の影響を評価するために、ヒトの (①) チャネル α サブユニット発現遺伝子 “human ether-a-go-go-related gene (hERG)” を導入した細胞 (HEK293 あるいは CHO-K1) を用いて、(②) により (①) 電流を計測するものである。

(2) APD 試験は、モルモット乳頭筋の活動電位持続時間を (③) で評価する検査である。hERG 試験が細胞膜上の単一 (④) への影響を評価する系であったのに対し、APD 試験では組織を用いるので、複数種の (④) への作用およびその複合的な反応など多くの情報が得られる一方で、ヒトとの種差という欠点がある。

- a. アニメックス法 b. 微小電極法 c. I_{Kr} d. イオンチャネル
e. I_{Kur} f. パッチクランプ法 g. トランスポーター h. 微小電流法

5. 安全性薬理試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① hERG 細胞は、hERG 遺伝子とともに Geneticin 耐性の遺伝子が導入されている場合は、hERG チャネル発現細胞を選択的に残すために培地に Geneticin (G418) を加え、炭酸ガスインキュベータで培養する。
- ② APD 試験では、温度変動による測定値への影響が顕著なため、灌流槽内に温度センサーのプローブをセットして常時灌流槽内の温度をモニターし、灌流温度を一定にするよう留意する。
- ③ Double chamber plethysmograph 法とは、ラットを密閉されたチャンバー内に無拘束の状態で収容し、呼吸によるチャンバー内の圧変化を自動計測する方法である。
- ④ 心電図検査を利用することで心臓の刺激生成異常や刺激伝導異常をとらえることができ、不整脈の診断、形態的变化等の診断を実施することができる。

選択科目

(11) 医療機器の生物学的安全性試験

1. 個々の医療機器の生物学的安全性について評価すべき項目は、ヒトと当該医療機器の接触部位および接触期間による分類に応じて選択される。その接触部位の分類に関する次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。
 - ① 体内と体外とを連結する機器の接触部位は、組織／骨／歯質（組織、骨、歯髄または歯質と接触する医療機器）、血液（主として血液と接触する医療機器）および血液流路間接的（血管と一点で接触し、血管に薬液などを注入する医療機器）に分類される。
 - ② 医療機器が患者の身体に直接的に触れない場合に限り、非接触機器として分類される。
 - ③ 体内植込み機器は、主として血液に接触する機器と、主として組織または骨に接触する機器に分類される。
 - ④ 表面接触機器の損傷表面に分類されるのは、傷ついた皮膚あるいは粘膜器官に接触する医療機器である。
2. 薬食機発 0301 第 20 号の別紙「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」に照らして、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。
 - ① 最終製品の溶出物が化学的に特定され、その溶出物の量が毒性学的見地から無視し得る場合や、その毒性が既知のものであって受け入れられるものである場合などでは、必ずしも試験を再実施する必要はない。
 - ② リスクとは、「人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの要素をいう」と定義されている。
 - ③ 原材料とは、「医療機器の材料または医療機器の製造工程中で用いられる材料をいい、合成高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質などをいう」と定義されている。
 - ④ 滅菌工程を含む製造工程において材料が化学的に変化する場合には、最終製品から切り出した試験試料、あるいは同じ条件で製造した模擬試験試料を用いて試験を実施する必要がある。
3. 医療機器または原材料からの抽出液の調製に関する次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。
 - ① 抽出温度と抽出時間の組合せには、(1) $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 1 ± 0.1 時間、(2) $70 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 24 ± 2 時間、(3) $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 72 ± 2 時間、(4) $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 72 ± 2 時間、(5) 室温、 72 ± 2 時間、がある。
 - ② 得られた抽出液に関しては、抽出温度が高い場合、保存中に温度が低下すると抽出物が析出する可能性があるため、通常 25°C 前後で保存し、冷蔵保存は行わない。また、抽出液は通常 48 時間以

内に使用する。

- ③ 抽出温度と抽出時間の組合せの選択においては、試験試料が耐えられる次の3つの条件、(1)抽出温度は材料の融点より低い、(2)抽出条件で材料が著しく変形しない、(3)溶出物質が揮発あるいは分解しない、を満たすものを選択する。
- ④ 吸収性材料やハイドロコロイドに適用可能な試験試料と抽出溶媒比を求める際は、「0.1 gあるいは1 cm²あたりの材料が吸収する抽出溶媒量を求める。抽出を行う際、0.1 gあるいは1 cm²あたりの抽出溶媒量に、先に求めた溶媒量を加える。」という方法が参考となる。

4. 以下の文章の () 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

生物学的安全性評価が既に行われている医療機器において、以下の項目のいずれかに該当する場合には、原則として生物学的安全性評価を改めて行う必要があるとされている。

- (1) 原材料の供給元または (①) が変更された場合
- (2) 原材料の種類または配合比、(②)、最終製品の滅菌方法または一次包装形態が変更された場合
- (3) 保存中、(③) に変化があった場合
- (4) 最終製品の (④) に変更があった場合
- (5) 有害事象を予測する知見が得られた場合

- a. 原材料 b. 最終製品 c. 安全性 d. 有害事象
- e. 使用目的 f. 滅菌工程 g. 規格 h. 製造工程

5. 次の文章の () 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

ある評価項目に関して複数の試験法の中からどれを選択すべきかについては、目的とする医療機器の生物学的安全性評価の意義との関連において、試験の原理、(①)、(②)、(③)、再現性、試験試料の適用方法とその制限などを勘案して決めるべきである。

細胞毒性試験に関しては、(④) による試験法、間接接触法(寒天重層法、フィルター拡散法)、直接接触法などがある。これらの試験法は、(①)、(③) などが異なるため、リスク評価のためのハザード検出に当たっては、(①) が高く(③) のある方法(例えば、(④) による試験法)を用いる必要がある。一般的に、(④) による試験法は(①) が高く、すべての医療機器に適用可能であることから、(④) による試験法を第一選択とする。

- a. 溶出液 b. 抽出液 c. 信頼性 d. 選択性
- e. 定性 f. 感度 g. 精度 h. 定量性

選択科目

(12) 代替試験法

1. *in vitro* 皮膚腐食性試験 (OECD TG431) について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 本試験法では、UN GHS に基づいた非腐食性および腐食性の物質ならびに混合物を識別でき、腐食性の細区分も一部可能である。
- ② 本試験法は、皮膚刺激性も分類できる。
- ③ 本試験法では、各種実験動物の皮膚を用いることができる。
- ④ 本試験法では、いくつかの市販品モデルが使用できるが、使用する市販品モデルによって分類の判定基準が異なる。

2. *in vitro* 皮膚刺激性試験 (OECD TG439) について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 本試験法には、ヒトの皮膚上層 (すなわち表皮) に類似するよう設計された再生ヒト表皮を用る。
- ② 本試験法は、皮膚腐食性の細区分も分類できる。
- ③ 本試験法では、陰性対照に対する細胞生存率を算出し、UN GHS 区分を判定できる。
- ④ 本試験法では、いくつかの市販品モデルが使用できるが、どの市販品モデルも試験条件 (培養時間、適用量など) はすべて同一である。

3. *in vitro* 皮膚腐食性/刺激性試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① *in vitro* 皮膚腐食性試験の結果のみで、非刺激性 (UN GHS 区分外) を分類できる。
- ② *in vitro* 皮膚腐食性試験の陽性結果で、皮膚腐食性を分類できる。
- ③ *in vitro* 皮膚腐食性試験 (TG435) は、皮膚腐食性の UN GHS 細区分も分類できる。
- ④ *in vitro* 皮膚刺激性試験の結果のみでは、皮膚腐食性 (UN GHS 区分 1) は確定できない。

4. 次の文章は *in vitro* 眼損傷性 (TG460 : フルオレセイン漏出試験法) について、述べたものである。
() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

本試験法は重篤な眼へのダメージを引き起こす (①) への分類のみが可能とされている。本試験法は細胞毒性と細胞機能に基づく試験であり、(②) 細胞由来の細胞株である MDCK CB997 細胞のコンフルエントな細胞の単層上で行われる。半透過性のインサート上に細胞を増殖させ、*in vivo* の (③) の非増殖状態をモデルにしている。

階層的試験戦略の一部として、(④) 方式の第一段階として使用することが推奨されている。また、本試験法で (①) に該当しない場合、分類を確定するために追加試験 (*in vitro* や *in vivo*) を実施する必要がある。

- a. UN GHS 区分 1 b. UN GHS 区分 2A c. UN GHS 区分 2B d. イヌ尿細管上皮
e. 口腔粘膜上皮 f. 角膜上皮 g. トップダウン h. ボトムアップ

5. 次の文章は *in vitro* 眼損傷性 (TG491 : Short Time Exposure In Vitro Test Method) について、述べたものである。次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 本試験法は、眼に対する重篤な損傷を引き起こす化学物質のみを同定することができる。
② 本試験法は、ウサギ角膜由来の細胞である SIRC 細胞を用い、化学物質をばく露後の細胞生存率を測定する。
③ 本試験法は、原則として、高揮発性物質にも適用できる。
④ 本試験法は、階層的試験戦略においてトップダウン方式およびボトムアップ方式のいずれにおいても、その一部として使用することが推奨されている。