

安研協認定技術者認定試験

第 20 回

2019年6月12日(水)実施

一般社団法人 日本安全性試験受託研究機関協議会 (安研協)

受 験 番 号

※注意事項

- (1) 選択肢問題の解答は、解答用紙の当該欄の記号（a-j）に○を1箇所付けて下さい。
- (2) 正誤問題の解答は、解答用紙の当該欄の空欄（記号の右側）に○か、×を記入ください。
- (3) 設問によって同じ記号を選ぶ場合があります。また、すべてが○あるいは×になる場合があります。

安研協主催

第 20 回安研協認定技術者認定試験科目

目次

必須科目

●	動物福祉	2
●	G L P	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	22
(9)	トキシコキネティクス (TK) 試験	24
(10)	安全性薬理試験	28
(11)	医療機器の生物学的安全性試験	30

●必須科目

動物福祉

1. 次の文章は動物の権利について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

1978年10月15日パリのユネスコ本部で「動物の権利の世界宣言」が発表された。青木人志氏はこの宣言について、著書『動物の比較法文化』の中で概略以下のように述べている。

動物の権利とは、(①) や感情を持ち、知覚や記憶・未来を推測する能力をもつ動物は、なるべく(②) のままに生きたり、(③) を加えられない権利があり、ヒトはそれらの権利を守る義務がある。また、ヒトに対して、種の平等の立場から、(④) の重要性を提起している。

- | | | | |
|-------|---------|---------|-------|
| a. 快樂 | b. 自然 | c. 生命工学 | d. 権利 |
| e. 危害 | f. 生命倫理 | g. 虐待 | h. 苦痛 |

2. 動物実験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① はじめに、結論を設定し、それを立証するための実験計画書を作成する。
- ② 実験計画書に沿った実験を行い、得られた結果の仮説にあったところを評価する。
- ③ 次いで分析、評価した結果に基づいて理論を構築する。
- ④ 実験結果が作業仮説と異なった場合、新たに別の作業仮説を構築し、新たな実験計画書に基づいて実験する。

3. 次の文章は3Rsについて述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

実験動物の福祉については、W. M. S. Russel and R. L. Burch(1959) が以下の3Rsを提唱した。

- (①) の利用 Replacement by alternatives
- (②) の削減 Reduction in numbers
- (③) の (④) Refinement of method

3Rsは科学と倫理のはざまに生まれた過渡的な方策であるが、最近ではresponsibility: 実験結果の公開を含めて4Rsといわれている。

- a. 増加 b. 苦痛 c. 快樂 d. 試験数
e. 動物数 f. 代替法 g. 軽減 h. 演繹法

4. ヒトゲノム・遺伝子解析研究一般に適用される倫理指針について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 文部科学省（文科省）、厚生労働省（厚労省）および内閣府において共同で作成し、社会に提示するものである。
- ② ヒトゲノム・遺伝子解析研究における基本的な原則を示すこととし、研究者などが研究計画を立案し、その適否について倫理審査委員会が判断するに当たっては、これらの原則を踏まえつつ、個々の研究計画の内容などに応じて適切に判断することが求められている。
- ③ これらの指針は、個人情報保護を前提に、全てのヒトゲノム・遺伝子解析研究に適用され、研究現場で遵守されるべき倫理指針として策定されたものである。
- ④ 自由な発想および人権が尊重され、社会の理解と協力を得て、研究の適正な推進が図られることを目的としている。

5. 次の文章はわが国における第三者評価機関の問題点について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～h）に○をつけなさい。

わが国における第三者評価機関は、（ ① ）のように、すべての動物飼育施設を対象にしていない。日動協、国動協・公私動協、HS 財団認証センターの 3 機関はいずれも評価の対象がそれぞれ、（ ② ）、（ ③ ）、（ ④ ）の所管である。したがって、複数の省庁の所管に所属する動物施設は、それぞれ複数の認証を受ける必要がある。各省庁の示す動物施設に関する基本指針には多少の違いがあっても、概ね同一であり、動物福祉の基本理念に省庁による違いがあるはずがないため、将来的には、3 機関の認証を相互に共有可能な組織にする必要がある。

- a. 農水省 b. AAALAC International c. 環境省 d. 文科省
e. 総務省 f. 厚労省 g. 経産省 h. 法務省

●必須科目

GLP

1. GLP 基準と申請所轄省の関係について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」の申請所轄省は、厚生労働省である。
- ② 「動物用医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」の申請所轄省は、厚生労働省である。
- ③ 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」の申請所轄省は、厚生労働省、農林水産省、環境省である。
- ④ 「飼料添加物の動物試験の実施に関する基準」の申請所轄省は、農林水産省である。

2. 次の文章は GLP 基準の定義等について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

被験物質とは、試験において (①) の評価の対象となる医薬品又は化学的物質、生物学的物質若しくはその製剤をいう。

(②) とは、被験物質が投与され、若しくは加えられる動物、植物、微生物又はこの構成成分、又はその対照として用いられるものをいう。

(③) とは、検査又は分析のために試験系から採取されたものをいう。

生データとは、試験において得られた観察の結果及びその (④) をいう。

- | | | | |
|--------|---------|--------|--------|
| a. 記録 | b. 対照物質 | c. 安全性 | d. 証拠 |
| e. 試験系 | f. 検体 | g. 標本 | h. 有効性 |

3. 標準操作手順書 (Standard Operating Procedures : 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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 試験責任者は、安全性試験が恒常的に適正に実施されるように、試験の操作、動物の飼育管理、機器の維持管理等について、その実施方法及び手順を記載したSOPを作成しなければならない。
- ② SOPを変更する場合は、その日付を記載するとともに、変更前のSOPを保存しなければならない。

- ③ 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。
- ④ 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. 次の文章は被験物質の取扱いについて述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

(①) は、被験物質及び対照物質について、その特性及び安定性の測定、必要な表示等により適切な管理を行わなければならない。

被験物質と媒体との混合物については、混合した後の (②) の安定性及び均一性の測定等により適切に使用しなければならない。

混合物中の各成分については、使用期限があるときはその日付を保管容器に表示すること。この場合、二つ以上の成分につき使用期限があるときは、(③) 方の日付を表示する。

被験物質及び対照物質の配布、受領、返却又は廃棄を行うときは、その日付及び (④) を記録しなければならない。

- | | | | |
|----------|-------|---------|----------|
| a. 運営管理者 | b. 早い | c. 被験物質 | d. 実施者 |
| e. 遅い | f. 媒体 | g. 量 | h. 試験従事者 |

5. 次の文章は試験計画書及び試験の実施について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

試験の目的を達成するのに必要な試験方法、操作方法が確実に行われるようにするため、(①) は、試験ごとに、次に掲げる事項を記載した試験計画書を作成し、(②) の承認を受けなければならない。また、試験は、(①) の指導監督の下に試験計画書及び (③) に従って適切に実施されなければならない。なお、(④) は、試験中に異常又は予見することができなかった事態が生じたときは、速やかに (①) に報告し、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。

- | | | | |
|----------|----------|----------|----------|
| a. 試験責任者 | b. QAU | c. 試験従事者 | d. SOP |
| e. 試験指示書 | f. 試験委託者 | g. 上司 | h. 運営管理者 |

選択科目

(1) 一般毒性試験

1. 次の文章は一般毒性試験で用いる動物について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

げっ歯類については、(①) 後、馴化期間を経てできるだけ早い時期の同一週齢(通常(②) 週齢)を用いている。非げっ歯類である(③) については(②) ヲ月齢、サルについては(④) 歳齢の動物を用いることが多い。

- | | | | |
|--------|--------|--------|---------|
| a. 離乳 | b. 性成熟 | c. ウサギ | d. イヌ |
| e. 3~5 | f. 5~6 | g. 7~8 | h. 9~10 |

2. 投与方法について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 静脈内投与では使用する注射器具の滅菌や注射部位の消毒に充分注意する必要があり、注射筒内に多少の空気が入っていても問題はない。
- ② 皮下投与は真皮と皮筋の間の皮下織に行う投与経路である。
- ③ 溶液または懸濁液の強制経口投与は、げっ歯類ではテフロン製または金属製経口投与用ゾンデを、イヌおよびサルではゴム製またはシリコン製カテーテルを用い、胃あるいは食道に挿入されていることを確認する必要がある。
- ④ 筋肉内投与は血管や神経ならびに骨などを傷つけないようにするため、これらが多く分布している大腿部への投与は避ける。

3. 以下の文章は一般毒性試験で用いる動物種について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

試験に用いる動物種としては、被験物質が医薬品の場合、薬効量と(①) の比から安全域を推定するために、主薬効の認められる動物種あるいは代謝パターンがヒトに類似した動物種が望ましい。しかし、農薬、一般化学物質、医療機器などは、必ずしも薬効量あるいはヒトへの(②) が明確でない場合が多い。農薬の反復投与毒性試験および医薬品の毒性試験法ガイドラインでは(③) 以上の動物を使うことを求めており、1種は(④)、1種はウサギ以外の非げっ歯類から選ぶこととしている。

- | | | | |
|--------|--------|----------|---------|
| a. 曝露量 | b. 毒性量 | c. 非げっ歯類 | d. げっ歯類 |
| e. 1 種 | f. 2 種 | g. 低用量 | h. 高用量 |

4. 一般毒性試験の投与経路、投与期間、用量段階について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- 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が生じることが多い。
- ② 被験物質の投与頻度は、原則として週 5 日としている。これは各国のガイドラインに共通するものであり、反復投与された被験物質の生体内における血中濃度の維持のためである。
- ③ 単回投与毒性試験では、被験物質の毒性が弱く、致死量を求めることが困難な場合には、経口および経皮暴露の場合は 2,000 mg/kg、吸入暴露の場合には 5 mg/L を上限とし、毒性兆候が明らかに観察されなければそれ以上の用量で試験を実施する。
- ④ 医薬品の毒性試験法ガイドラインにおける反復投与毒性試験では、対照群の他に少なくとも 3 段階の投与群を設ける。用量段階は、被験物質の毒性兆候を明らかにし、無毒性量を推定できるように設定する。

5. 次の文章は眼球の網膜について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~j) に○をつけなさい。

通光器を経て網膜に結像した入射光は、いわゆるカメラのフィルムに当たる網膜視細胞中の構造体である外節において (①) に反応する。そして、その光化学的反応は視細胞膜にて電気的興奮 (②) に変換され、(②) は網膜中の介在神経において反復興奮が可能な循環回路を主とした複雑な増幅過程を経ることによって、入射光量の多少に関わらず、その (②) は確実に視神経へと連絡される。

視細胞は明所視で働く (③) と暗所視で働く (④) に分けられ、一般に昼行性動物では (③) が、夜行性動物では (④) が多く、(④) は明暗を (薄明視)、(③) は色彩を (白昼視) 感じるとされる。

- | | | | | |
|--------|-------------|--------|--------------|----------|
| a. 屈折率 | b. 杆体 (rod) | c. 水晶体 | d. 光化学的 | e. 虹彩 |
| f. 前眼房 | g. インパルス | h. 硝子体 | i. 錐体 (cone) | j. 視神経乳頭 |

選択科目

(2) 臨床検査

1. 次の文章は白血球について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号(a~h) に○をつけなさい。

白血球は (①) を有する血液細胞で、(②) において作られリンパ組織 (脾臓やリンパ節、扁桃など) とともに免疫系を形成する。白血球は大きく顆粒球 (好中球、好酸球、(③))、(④) および単球の 3 系統に分けられる。

- | | | | |
|------------|-------|---------|---------|
| a. マクロファージ | b. 骨髄 | c. リンパ球 | d. 好塩基球 |
| e. 核 | f. 肝臓 | g. 形質細胞 | h. 顆粒 |

2. 白血球について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 炎症が起きると、血中には分葉のない若い好中球が増加するため、成熟度の検査では核の分葉数の平均値が減少する。顆粒球で核の分葉数が減少することを「核型が左方に移動した」と言う。
- ② 好酸球はヒスタミンを不活化するなどアレルギー反応の抑制を行い、細胞質内に大きな好酸性の顆粒を持つ。
- ③ 好塩基球は濃染する丸い核と青く染色される細胞質を持つ血液細胞で、骨髄で作られた後、胸腺あるいは骨髄で成熟し、T 細胞、B 細胞あるいはナチュラルキラー (NK) 細胞となる。
- ④ リンパ球は血管外に遊走しマクロファージとなって貪食を行う。

3. 次の文章は抗凝固剤について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号(a~h) に○をつけなさい。

(①) には通常ヘパリンが使用されるが、血小板の凝集を完全に抑えることは出来ないため、白血球および血小板数算定、血液像の検査には不適當である。

血球計測や (②) には通常 EDTA が使用されるが、血小板の機能を抑制するため、血液凝固検査には不適當である。

血液凝固検査、(③) や血小板機能検査には通常 (④) が使用されるが、IP、ChE 及び pH が低下傾向を示すため、血液生化学的検査には不適當である。

- a. 尿検査 b. 線溶系検査 c. 血液塗抹標本観察 d. フッ化ナトリウム
e. 血小板数算定 f. 血液生化学的検査 g. クエン酸ナトリウム h. EDHA

4. 次の血液生化学的検査における臨床的意義と最も関連の深い検査項目について、適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

- ① 肝臓に由来し、アルコール、鬱滞した胆汁、薬物などによって細胞内産生が亢進する誘導酵素の一種である。
② 生成および代謝はインスリン、グルカゴン、ACTHなどのホルモンにより調節されている。
③ ヘモグロビンおよび肝ヘムが分解された代謝物であり、肝障害や血液障害によって増減する。
④ 糸球体で濾過され、尿細管で再吸収されることなく体外へ排泄されるため、糸球体の濾過能の指標となる。

- a. 尿素窒素 (UN) b. グルコース (GLU) c. 無機リン (IP)
d. γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GT) e. アルカリフォスファターゼ (ALP)
f. クレアチニン (CRE) g. 乳酸脱水素酵素 (LDH) h. 総ビリルビン (T-BiL)

5. 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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 飽食動物に比較し、絶食動物ではグルコース (GLU)、総コレステロール (T-CHO)、リン脂質 (PL)、中性脂肪 (TG)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総タンパク質 (TP)、尿素窒素 (UN) の増加、遊離脂肪酸 (NEFA)、無機リン (IP) の低下が知られている。
② 採血時に溶血した検体ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、カリウムイオン (K)、乳酸脱水素酵素 (LDH) が低値を示す。
③ 動物の行動周期および概日周期 (サーカディアンリズム) によっても異なるが、採血時間帯によりグルコース (GLU) および中性脂肪 (TG)、リン脂質 (PL) に変化がみられる。
④ 測定に血清を使用した場合、動物種によっては血液凝固の過程で主に血小板や赤血球由来と考えられる成分が血清中に逸脱する。この影響は乳酸脱水素酵素 (LDH) で顕著にみられ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、カリウムイオン (K) も上昇傾向を示す。

選択科目

(3) 病理学的検査

1. 染色法と染色される組織および物質について、次の表の組み合わせで正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

	染色法	染色される組織および物質
①	マッソン・トリクローム染色	弾性線維と膠原線維
②	オイルレッド O 染色	中性脂肪
③	過ヨウ素酸シッフ (PAS) 染色	多糖類
④	ベルリンブルー染色	好銀線維

2. 病理学的検査について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

新規化合物の安全性評価の一環として実施する病理学的検査は、化学物質により実験動物に惹起された生体反応を形態学的に観察することであり、その方法として(①)、(②) の測定および病理組織学的検査がある。

(①) では外表所見として栄養状態、被毛および皮膚の状態、天然孔 (口、鼻、肛門など) からの漏出物の有無および性状、外部泌尿生殖器の状態、四肢および尾の状態などを記録する。また、胸腔、腹腔、頭蓋腔の(③) の量や色調、内部器官の位置、形、表面の状態、断面の状態などを記録する。

病理組織学的検査では器官・組織ごとに、病変の(④) (実質、間質、皮質、髄質など)、病変の種類 (萎縮、変性、壊死、充血、うっ血、炎症、肥大、過形成、腫瘍など)、病変の程度 (分布、拡がりなどを指標とする) を記録する。

- a. 部位 b. 貯留液 c. 状態 d. 腫瘍
e. 肉眼的観察 f. 器官重量 g. 血管 h. 摂餌量

3. 次の文章は固定について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) 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タンパク質を凝固させ、(①) を

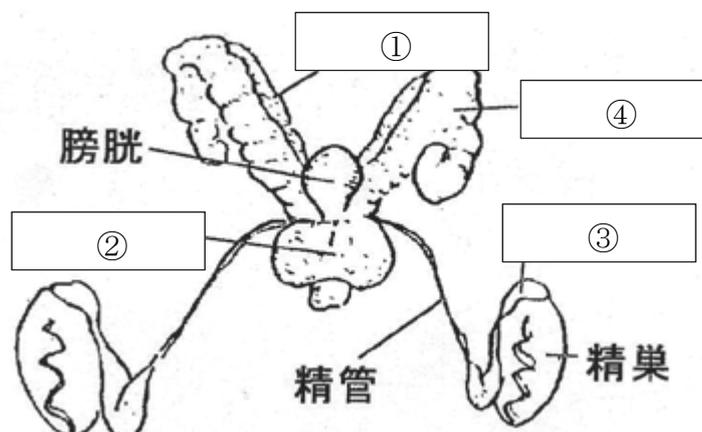
抑え組織の形態を生存時に近い状態に保つことである。動物の死体を室温に放置すると、組織内の酵素による(②)や体内の細菌による腐敗が進む。その結果、長時間放置した動物から組織標本作製しても(①)が進んで破壊された構造しか観察できず、適切な病理組織学的検査が実施できない。固定液の中で最も一般的に用いられるのは10%中性緩衝(③)であり、良好な固定結果を得るためには組織容量の(④)倍量の固定液が必要とされている。

- | | | | |
|-----------|-------|------------|-----------|
| a. ホルマリン液 | b. 10 | c. 自己融解 | d. 死後変化 |
| e. パラフィン | f. 5 | g. オートファジー | h. アポトーシス |

4. 組織標本作製について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 非水溶性のパラフィンを組織に浸透させるために、組織から水分を除去する必要がある。この操作を脱水という。水溶性の固定液で固定した組織片を水洗した後、低濃度のアルコールから濃度を漸増させて無水アルコールまで順次移していくことにより、組織中の水分が無水アルコールと完全に置換される。
- ② 肉眼的変化が観察されている場合には通常のカット部位に加えて、その肉眼病変部位と正常組織との境界が観察できるように、正常組織を含んだ組織片を切り出す必要がある。
- ③ 透徹とは、組織片をキシレンから無水アルコールに移し変えて、キシレンをアルコールに完全に置き換えることである。
- ④ 骨および歯などの硬組織については、ギ酸や EDTA などを用いて脱灰（カルシウムの除去）を済ませる前に切り出す。

5. マウスの腹腔内諸器官について示してある。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a ~h) に○をつけなさい。



- | | | | |
|--------|-------|---------|-------|
| a. 凝固腺 | b. 副腎 | c. 精巣上部 | d. 膈 |
| e. 前立腺 | f. 精嚢 | g. 子宮 | h. 膀胱 |

選択科目

(4) 生殖発生毒性試験

1. 次の文章は雌の性成熟について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号(a~i) に○をつけなさい。

生後の一定時期から、視床下部が感応し、下垂体から (①) が放出されるようになる。それを受けて性腺での (②) の生産が始まり、視床下部-下垂体系のフィードバックにより定期的に (③) が放出され、性周期が開始される。その過程で生産される (②)、(④) などによって他の生殖器や副生殖腺が発達し、生殖が可能になる。

- | | | |
|------------|-------------------|-------------|
| a. 黄体ホルモン | b. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン | c. プロラクチン |
| d. ゴナドトロピン | e. プロゲステロン | f. 性腺刺激ホルモン |
| g. チロキシン | h. 卵胞ホルモン | i. 黄体形成ホルモン |

2. 次の文章は性周期観察について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号(a~j) に○をつけなさい。

性周期は発情前期、(①)、発情後期、(②) の順に規則正しく4~5日で繰り返される。発情前期像は核が明瞭な(③)が大半で、角化細胞が若干含まれることがあるが、(④) は全くみられない。

- | | | | | |
|-----------|---------|--------|---------|----------|
| a. 発情中期 | b. 発情間期 | c. 発情期 | d. 発情盛期 | e. 発情休止期 |
| f. 子宮上皮細胞 | g. 白血球 | h. 赤血球 | i. 泡沫細胞 | j. 有核細胞 |

3. 反射機能検査に関する次の文章について、正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 空中落下正向反射は、頭を軽く持ち上げて後転させ、尾を接地させ、後頭部も完全に接地させる。この状態から起き直って四肢が完全に接地するか否か、あるいは接地するまでの時間を測定する。
- ② 瞳孔反射は、柔らかいもの(動物の被毛あるいは細いマンドリン線など)で動物の眼球に軽く触れ、瞳孔収縮反応の有無を観察する。
- ③ 耳介反射は、ベル、笛などで大きな音を急に出した時、耳介を後方に動かすような反応の有無を観察する。

- ④ 背地走性は傾斜角 25° の斜面中央部に頭を下に向けて動物を置き、四肢が接地していることを確認して手を離す。 180° 回転して頭が上に向くか否か、あるいはそれに要する時間を測定する。

4. 次の文章は胚・胎児発生に関する試験における投与期間について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~j) に○をつけなさい。

雌において、着床から硬口蓋閉鎖までの胎児器官形成期は、ラットでは妊娠(①)あるいは(②)日から17日、マウスでは妊娠(①)日から(③)日、ウサギでは妊娠(①)日から(④)日までである。ただし交尾確認日を妊娠0日と起算する。

- a. 5 b. 6 c. 7 d. 8 e. 14
f. 15 g. 16 h. 17 i. 18 j. 20

5. 死亡した胚および胎児の特徴に関して、正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 着床痕……………子宮壁に着床した痕跡と胎盤がみられるもの
② 早期吸収胚……………胚が胎児としての形をなしていないもの (遺残胎盤のみのものは含まない)
③ 後期吸収胚……………胎児としての形をなしてはいるが、前肢の肢端が明瞭なもの
④ 浸軟胎児……………胎児としての形も四肢の肢端も明瞭で、浸軟状態のもの

選択科目

(5) がん原性試験

1. ガイドラインに示されているがん原性試験が必要とされる医薬品について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 遺伝毒性試験で明らかな陽性を示すが、ヒトには短期間しか投与されない医薬品。
- ② 構造活性相関からがん原性が示唆される医薬品。
- ③ 未変化体（親化合物）または代謝物が長期間一定組織に滞在し、局所の（増殖性）組織変化あるいは（腫瘍化の可能性のある）病的变化を引き起こす医薬品
- ④ 臨床使用期間が長期（6ヵ月以上）にわたる医薬品。

2. 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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 内因性物質を補充療法（生理的レベル）として適用する場合、がん原性試験の実施が必須である。
- ② バイオ医薬品のがん原性評価のために標準的なげっ歯類を用いたがん原性試験を実施する価値は限定的と考えられている。
- ③ ワクチンについては、効果の持続時間が長期間にわたるため、がん原性試験の実施が必須である。
- ④ 再生医療等製品については、がん原性試験は実施しないが、動物モデルを使用した造腫瘍性試験などにより造腫瘍性を評価することがある。

3. 次の文章はがん原性試験の対照群の設定について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～h）に○をつけなさい。

被験物質を単に飼料あるいは飲料水に混じて投与する場合には（ ① ）のみでよい。しかし、（ ② ）の投与にあたって各種溶媒、賦形剤などを用いた場合にはそのみを与える溶媒対照群が試験結果の評価において（ ③ ）する対照群となる。溶媒あるいは賦形剤を与える対照群のみで試験結果を十分に評価できると判断される科学的根拠があれば、（ ④ ）のみでよいが、溶媒あるいは賦形剤が投与された生体に対し何らかの影響を及ぼすと予想される場合には、（ ① ）を同時に設けるべきである。

- | | | | |
|----------|-----------|-----------|------------|
| a. 溶媒対照群 | b. 陽性対照群 | c. 無処置対照群 | d. 比較対照物質群 |
| e. 被験物質 | f. 陽性対照物質 | g. 直接比較 | h. 間接比較 |

4. 次の文章はがん原性試験の用量設定試験の設計における留意事項について述べたものである。()
内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

使用動物： 同一週齢で順調に発育した (①) までの動物

動物数： 1群雌雄各約 (②)

用量段階： 雌雄各 (③) 以上の試験群と対照群を置く。

投与期間： (④) が基本で、遅延毒性や蓄積性がある場合は、さらに長期間の投与を必要とすることがある。

a. 6週齢

b. 12週齢

c. 50匹

d. 10匹

e. 5段階

f. 3段階

g. 3ヵ月

h. 6ヵ月

5. げっ歯類を用いた長期がん原性試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

① 動物数は雌雄各々について1群10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。

② 投与経路は臨床適用経路と同一であることが望ましいが、別の投与経路でも臨床適用経路と類似の代謝および全身曝露が示されていれば容認される。

③ 全例について一般状態の観察及び体重の測定を実施するが、長期の反復毒性試験とは異なり、眼科学検査、尿検査および血液生化学的検査を行うことはない。

④ 試験終了時の生存例については、できる限り全群の全動物の全標本について病理組織学的検査を行っておくことが望ましいが、試験期間中の途中で死亡または瀕死となった動物については病理組織学的検査を行う必要はない。

選択科目

(6) 遺伝毒性試験

1. 次の文章は復帰突然変異試験の菌株の前培養について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

- (1) ニュートリエントブロス液体培地で (①) 期初期まで培養する。
- (2) 試験には、菌濃度が (②) 個/mL 以上の菌懸濁液を用いる。
- (3) エアレーションが (③) 場合、菌に対する毒性が発現しやすくなる。
- (4) 前培養時間は、(④) 時間を目安とする。

- | | | | |
|-------|-------|--------------------|--------------------|
| a. 増殖 | b. 静止 | c. 1×10^6 | d. 1×10^9 |
| e. 良い | f. 悪い | g. 8~12 | h. 20~24 |

2. マウスリンフォーマ TK 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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 細胞を使用するに当たり、陰性および陽性対照による自然突然変異頻度を検査・管理し、細胞倍化時間、マイコプラズマの汚染がないことなどの情報を得ておく必要がある。
- 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 1 mM または 0.5 mg/mL のいずれか高い用量、または 10 mM あるいは 2 mg/mL (被験物質が液体の場合は $2 \mu\text{L/mL}$) のいずれか高い用量とする。最高用量の選択は、適用する試験法ガイドラインに従う。
- ③ 最高用量を設定する際には、過剰な細胞毒性、沈殿物、培養液の pH や浸透圧の著しい変化などを引き起こす可能性のある用量は、避けるべきである。
- ④ コロニー形成率測定用 96 ウェルプレートのコロニーについて、培養終了後目視あるいは実体顕微鏡を用いて、その有無を判定し、コロニー形成のウェル数を数える。

3. げっ歯類を用いる小核試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 試験に用いる動物の性は、毒性、代謝、体内暴露などに明らかな性差が見られない場合は、特定の目的がある場合を除いて一般的には雌動物が使用される。
- ② 投与経路としては、腹腔内投与が一般的に用いられる。
- ③ 毒性兆候が発現しない場合の最高用量は、単回または 14 日以内の反復投与では 2000 mg/kg/day、それを超える反復投与では 1000 mg/kg/day とする。

- ④ 全赤血球中の幼若赤血球の割合が有意に減少した場合には、被験物質が骨髄細胞を曝露したことの証明となる。

4. 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。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

小核試験の標本にギムザ染色を施した場合、幼若赤血球 (多染性赤血球) は (①) がかった色に染まるのに対し、成熟赤血球 (正染性赤血球) は (②) 色に染まる。また、アクリジンオレンジ染色を施した場合、幼若赤血球は (③) のに対して、成熟赤血球は (④) 。

- a. 濃紺 b. 青から紫 c. 赤 d. 黄緑 e. 蛍光を発しない
f. 桃色の蛍光を発する g. 青色の蛍光を発する h. 橙赤色の蛍光を発する

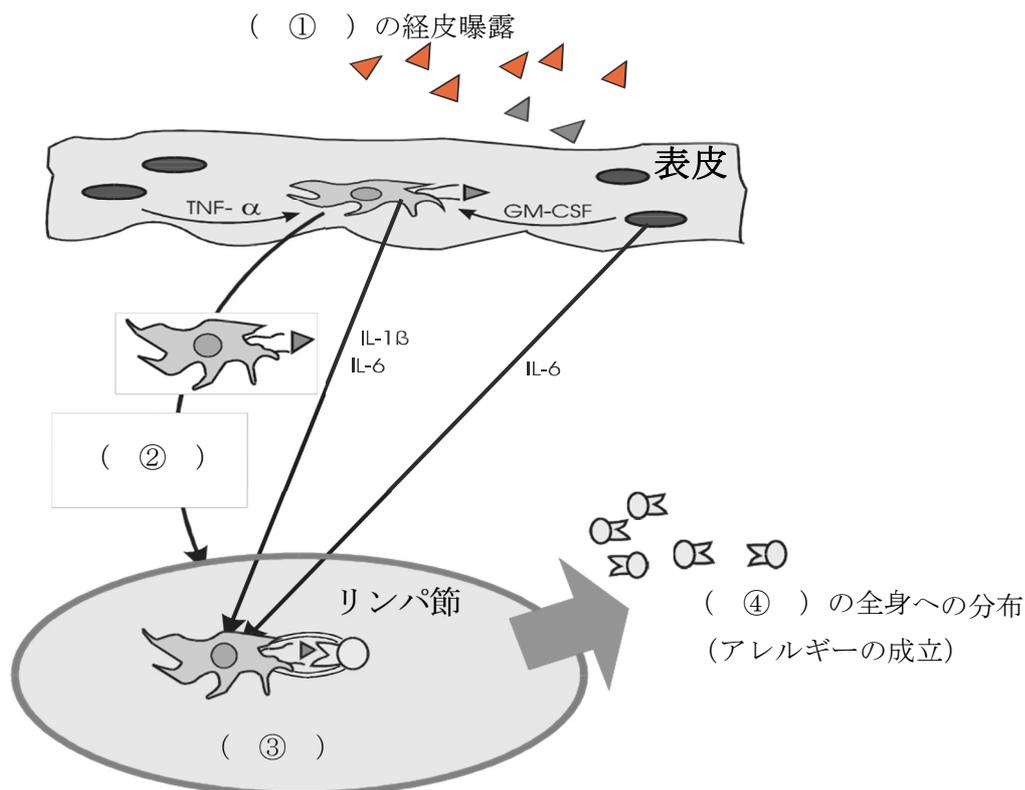
5. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 細胞を使用するに当たり、染色体数の分布とそのモード、細胞周期 (あるいは細胞倍化時間)、マイコプラズマの汚染がないことなどの情報を得ておく必要がある。
- 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 1 mM または 0.5 mg/mL のいずれか高い用量、または 10 mM あるいは 2 mg/mL (被験物質が液体の場合は 2 μ L/mL) のいずれか高い用量とする。最高用量の選択は、適用する試験法ガイドラインに従う。
- ③ 被験物質によっては高濃度で培養液の浸透圧、pH、イオンバランスなどが著しく変化する場合があるが、このような非生理的条件下で試験を行うことは避けるべきである。
- ④ 染色体標本の観察は、陰性対照、被験物質、陽性対照の順に顕微鏡観察を実施する。

選択科目

(7) 皮膚感作性試験

1. 次の図はアレルギー性接触皮膚炎の発症初期免疫応答の機序について示したものである。図中の()内に適切な語句を選び、解答用紙の記号(a~h)に○をつけなさい。



- a. サイトカイン b. ランゲルハンス細胞 c. 皮膚炎
 d. 抗原を認識したランゲルハンス細胞のリンパ節への遊走
 e. 感作リンパ球 f. リンパ節での抗原提示とリンパ球の増殖
 g. 免疫細胞による曝露局所組織の破壊 h. 化学物質 (抗原)

2. マキシマイゼーション法について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① マキシマイゼーション法 (Guinea pig maximization test) は、ヒトの皮膚に最も近いとされるミニブタを用いて行われる。
 ② 感作処置は肩甲骨上の皮膚を除毛して 2×4 cmの感作部位を設け、その感作部位に被験物質群などの調製液を塗布することにより行う。

- ③ 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、その陽性率を同評価基準に従って評価する。
- ④ マキシマイゼーション法は動物を用いた皮膚感作性試験の中でも高感度な試験法であるが、ビューラー法に比較して検出感度は劣る。

3. 以下の代替法試験法について、関連する説明を選び、解答用紙の記号 (a~d) に○をつけなさい。

- ① RE-Nrf2 Luciferase Test Method
 - ② human Cell Line Activation Test (h-CLAT)
 - ③ Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)
 - ④ IL-8 Luc assay
-
- a. ヒト単球性白血病患者由来細胞株 (THP-1) に化学物質をばく露させた後、細胞表面上の CD86 と CD54 タンパクの発現量をフローサイトメトリーによって測定し、皮膚感作性を評価する手法
 - b. THP-1 細胞に IL-8 プロモーターの下流に変異型ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に組み込んだ細胞に化学物質をばく露させて培養した後、ルシフェラーゼの基質を添加し化学発光を測定し、皮膚感作性を評価する手法
 - c. Nrf2-Keap1-ARE pathway を応用したレポーター遺伝子アッセイにてルシフェラーゼの活性を測定することで皮膚感作性を評価する手法
 - d. タンパク質の代わりに化学物質がペプチドと共有結合し免疫応答を引き起こす抗原となる性質を利用し、高速液体クロマトグラフィーで測定する評価法

4. 皮膚感作性代替法試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① EU における欧州化学品規則 (REACH) ではコンピューターを用いた定量的構造活性相関 (QSAR) モデルや *in vitro* 試験法などによる代替法が推奨されている。
- ② 動物を使用しない試験は試験成立条件をみたした結果においても、まれに偽陽性の結果を生じることがある。
- ③ QSAR、*in vitro* 代替法単独でも、皮膚感作性の評価は十分であるため、証拠の重み付けや他試験 (LLNA、*in vivo* 試験など) との情報を組み合わせて評価する必要はない。
- ④ 代替法は実験動物を全く使用しない実験手法のみではなく、実験動物の使用数を減じた動物実験や麻酔などの利用により苦痛を減じた動物実験も包含している。

〈次頁に続く〉

5. マウス局所リンパ節増殖試験 (Local lymph node assay、LLNA 法) について、() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

LLNA : BrdU-ELISA 法及び LLNA-DA 法は、皮膚感作の誘導相を調べるものであり、この手法を用いれば用量反応性の評価に使用できる定量的データが得られる。さらに、皮膚感作物質を検出する際に DNA 用の (①) を必要としないために、放射性廃棄物、廃液、RI 取り扱い施設が不要である。また、マキシマイゼーション法で用いられる FCA を使用する必要がないため、動物の (②) が軽減される。しかし、ある種の金属の試験、ある種の皮膚刺激性物質 (一部の界面活性剤など) では偽陽性の結果が得られること、被験物質の溶解度などの限界がある。さらに Stimulation Index (SI) が BrdU-ELISA 法では 1.6~1.9、また、LLNA-DA 法では 1.8~2.4 の場合には、(③) である可能性を考慮に入れる。この場合、用量依存性、(④) などの情報を考慮して総合的に判断する必要がある。LLNA-RI 法では、(③) はなく、陽性か陰性のみの判定となる。

- | | | | |
|----------|-----------|------------|----------|
| a. 放射標識体 | b. 放射線 | c. 苦痛 | d. 使用数 |
| e. 偽陰性 | f. 条件付き陽性 | g. タンパク結合性 | h. 皮膚腐食性 |

選択科目

(8) 刺激性試験

1. 皮膚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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 皮膚反応の判定は紅斑、浮腫および痂皮について評価するため、その他の反応は記録する必要はない。
- ② 毛周期が活性期の皮膚は、休止期の皮膚に比して刺激物に対して敏感であることから、より鋭敏に刺激性を検出できるため活性期の動物を用いることが望ましい。
- ③ ISO10993-10 法では被験物質に刺激性がないことが予測される場合でも、3Rs の原則より一度に3匹で実施することは認められない。
- ④ 反復適用試験（皮膚累積刺激性試験）の最終観察時点において、持続性の障害が認められる場合には最長で21日まで観察を延長し、その障害の回復性について確認する。

2. 次の文章は眼刺激性試験（ISO 10993-10 法）の観察について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～j）に○をつけなさい。

被験物質を1回のみ点眼した動物は、個々の動物の（ ① ）を点眼後（ ② ） \pm 0.1、（ ③ ） \pm 2、48 \pm 2 および 72 \pm 2 時間に観察する。持続性の障害があり、その障害の進行や回復性を観察するためには観察期間を延長することが必要であるが、21日まででよい。重度の障害を示した動物の観察期間の延長は正当性がない。コンタクトレンズの試験では、ISO 9394 において例外的に1日あたり（ ④ ）時間で21日間適用することを要求している。

- | | | | | |
|-------|-------|-------|--------|-------|
| a. 6 | b. 片眼 | c. 14 | d. 0.5 | e. 4 |
| f. 24 | g. 8 | h. 両眼 | i. 1 | j. 10 |

3. ウサギを用いた眼粘膜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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 試験に使用する動物は、試験开始前 24 時間以内に両眼を検査する。
- ② OECD 法では、鎮痛処置として被験物質点眼 60 分前に、buprenorphine を皮下投与する。
- ③ OECD 法では、障害の有無にかかわらず、被験物質点眼後 1、24、48、72 および 168 時間で観察しなければならない。
- ④ OECD 法では、不可逆的な障害が認められた場合、少なくとも 168 時間まで観察を継続する。

4. 次の文章は皮膚刺激性試験の投与方法（OECD法）について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～j）に○をつけなさい。

被験物質が液体の場合は（ ① ） mL、固体あるいは半固体の場合は（ ① ） g を、約 2.5×2.5 cm（約 6 cm²）のガーゼパッチなどにつけた後、ウサギの皮膚（約（ ② ）時間前に毛刈りをしておく）に適用して非刺激性のテープで固定する。その上を半閉塞包帯で固定して（ ③ ）時間適用する。液体の被験物質は通常希釈せずに用いるが、固体の被験物質では、（ ④ ）の水などで湿らせた後に適用しても良い。

- a. 1.5 b. 0.5 c. 24 d. 4 e. 1
f. 極少量 g. 常温 h. 大量 i. 冷蔵 j. 0.1

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。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～j）に○をつけなさい。

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および眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性にも（ ① ）化学物質を（ ② ）することができる試験法であるとされている。本試験法は（ ③ ）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ことで、眼刺激性を評価する試験である。細胞生存率は、（ ④ ）の取込み量を指標として 570 nm で吸光度を測定して算出する。

- a. 同定 b. ウサギ角膜 c. 仮定 d. MTT e. XTT
f. NTT g. ウシ角膜 h. 分類されない i. 分類される j. ヒト角膜

選択科目

(9) トキシコキネティクス (TK) 試験

1. 次の TK における血漿中薬物濃度測定を述べた文章で、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 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でも、組織や尿中濃度の測定で代替することはできない。
- ② 血漿中薬物濃度の測定は、開発した分析法のバリデーション（その方法で正確に、精度良く血漿中薬物濃度が測定できることを確認する）を行う前に実施される。
- ③ 小動物の場合では採血できる量が少ないので、1回の測定に使用する血漿量は不足を考慮してできるだけ多く確保した方がよい。
- ④ 生物学的測定法は対象物質が蛋白質の場合あるいは低投与量のために非常に高感度を必要とする場合には有用である。

2. 分析法のバリデーションに用いられる用語について、適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

- ① 種々の評価を通じて十分な再現性および信頼性を有することを立証すること。
- ② 同じ試料を用いて行った定量値間の相違の程度、両者の平均に対する両者の差をパーセント表記したもの。
- ③ 分析機器に残留した分析対象物質が定量値に影響を与えること。
- ④ 定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること。

- | | | | |
|--------|--------------|-------------|------------|
| a. 乖離度 | b. キャリーオーバー | c. シミュレーション | d. バリデーション |
| e. 真度 | f. コンタミネーション | g. ISR | h. PCR |

3. 次の文章は低分子化合物の開発における検量線について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

検量線は、分析対象物質ごとに作成される必要がある。検量線の作成には、可能な限り実試料と同じマトリックスを使用し既知濃度の分析対象物質を添加して作成する。検量線は、定量下限を含む (①) 濃度以上の検量線用標準試料、ブランク試料及び (②) (内標準物質を添加したブランク試料) から構成する。検量線の回帰式及び重み付け条件には、一般的に濃度とレスポンスの関係を示す最も単純なモデルを用いる。重回帰式を用いてもよい。ただし、検量線の回帰式の算

出には、ブランク試料及び（ ② ）を用いない。回帰式から求められた検量線用標準試料の各濃度の真度は、定量下限において理論値の±（ ③ ）%以内とし、定量下限以外においては理論値の±（ ④ ）%以内とする。検量線用標準試料の75%以上かつ、定量下限及び検量線の最高濃度を含む少なくとも（ ① ）濃度の標準試料が、上記の基準を満たすものとする。

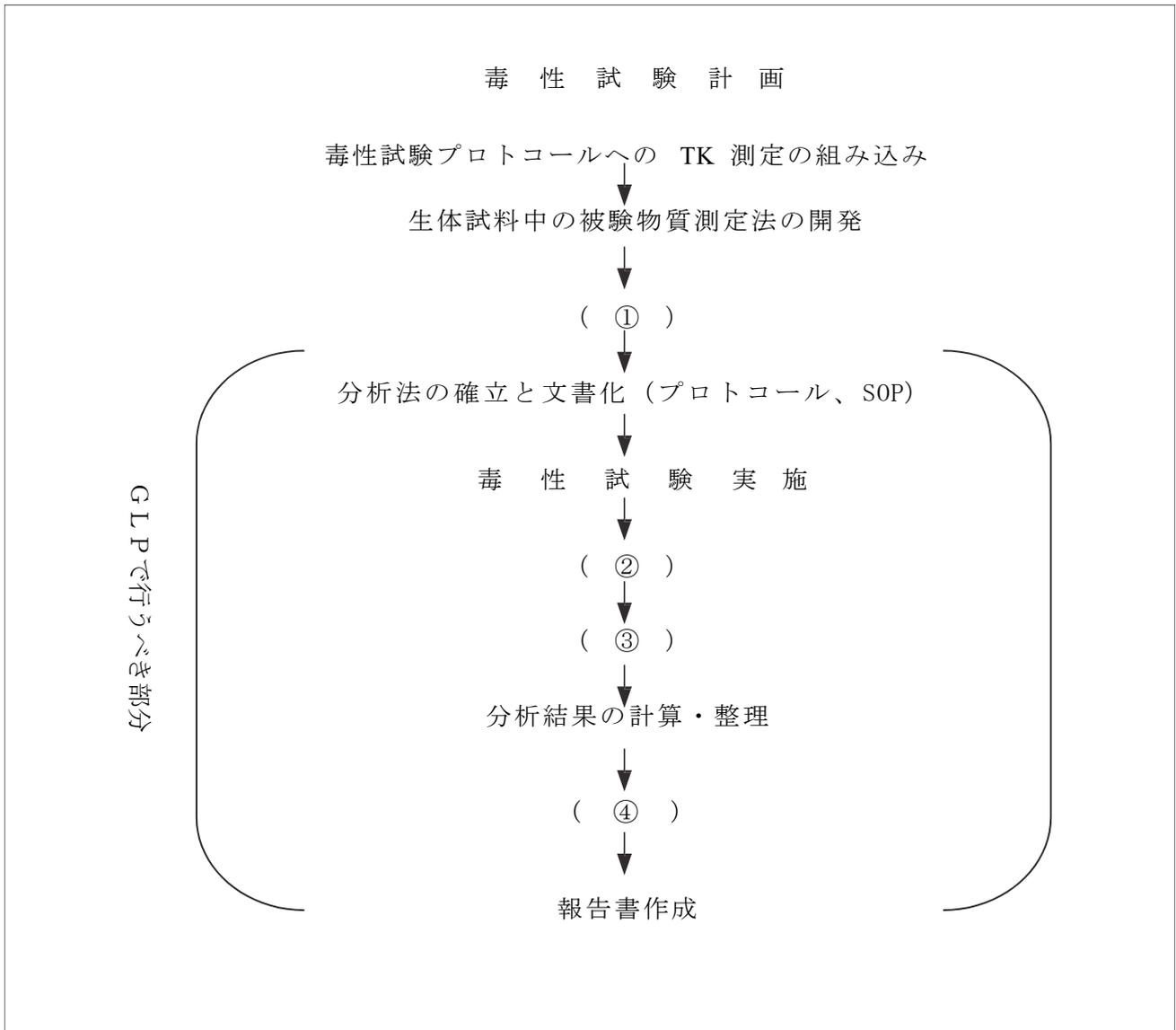
- | | | | |
|-------|---------|----------|---------------|
| a. 3 | b. 6 | c. 15 | d. 20 |
| e. 25 | f. ゼロ試料 | g. QC 試料 | h. ブランクマトリックス |

4. 次のクロスバリデーションについて、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 既にフルバリデーションを実施した分析法に軽微な変更を施す場合に実施するバリデーション。
- ② クロスバリデーションで評価する項目は、分析法の変更の程度とその性質に応じて考慮する必要があり、その範囲は日内の真度及び精度のみの評価からほとんどフルバリデーションに至るまで多岐にわたる。
- ③ 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試料の各濃度の平均真度を評価又は実試料の濃度の乖離度を評価する。
- ④ 異なる分析法等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、科学的な判断に基づき、個別にその実施方法及び許容できる乖離度による基準を設定して評価する。

〈次頁に続く〉

5. 次の図は TK 試験のプロセスについて表したものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。



- | | | |
|----------------|----------------|----------------------|
| a. 秘密保持契約 | b. 毒性所見との対比、考察 | c. TK 分析担当者による検討会の実施 |
| d. 試料の分析 | e. 分析法のバリデーション | f. 試験動物の選定 |
| g. 分析結果の見直し、修正 | | h. 試料採取と保存 |

選択科目

(10) 安全性薬理試験

1. 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×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 安全性薬理試験は被験物質を治療用量未満の量で暴露した場合の生理機能に対する潜在的な望ましくない薬力学的作用を検討する試験である。
- ② 安全性薬理試験には In vivo 試験の他に In vitro 試験も検討されているが、動物種や細胞の種類によって各種イオンチャネルの分布や関与がヒトと異なっている点を考慮する必要がある。
- ③ 安全性薬理試験は大別して、コアバッテリー試験、フォローアップ試験および補足的安全性薬理試験の3つのカテゴリーがある。
- ④ 安全性薬理試験は、一般毒性試験とは評価方法が大きく異なるために、それぞれ別個の試験として独立して行わなければならない。

2. 次の文章は安全性薬理試験のうちのコアバッテリー試験について述べたものである。()内に適切な語句を選び、解答用紙の記号(a~h)に○をつけなさい。

- (1) 中枢神経系 : 動物の運動量、行動変化などを評価する。運動機能の観察には(①)や Irwin 変法などの観察手法が用いられる。
- (2) 呼吸系 : ラットの呼吸数、1回換気量、分時換気量などを測定する(②)の他に、血液ガス検査を行う方法などがある。
- (3) 心血管系 : 血圧、心拍数、心電図などを動物体内に埋め込んだセンサーを用いて測定する(③)が代表的な試験法である。なお、In vitro で心電図 QT 間隔の延長を評価する(④)や APD 試験もこのカテゴリーに分類される。

- | | | | |
|-----------|------------|------------|--------------|
| a. HPLC 法 | b. hERG 試験 | c. OECD 法 | d. テレメトリー法 |
| e. FOB 法 | f. 小核試験 | g. モーリス水迷路 | h. プレチスモグラフ法 |

3. 機能観察総合評価法について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 被験物質の運動・感覚・自律神経系への影響を調べるための試験であり、マウスを用いて開発された。
- ② 試験方法は、個体ごとの観察時点で、ホームケージ内での観察・オープンフィールドでの観察・

ハンドリングでの観察・機能検査・体温といった複数項目を評価する。

- ③ 観察項目は「拘束する項目」から開始し、次に「触れる項目」、「触れない項目」といった順で実施するとよい。
- ④ 機能検査には視覚反応、接触反応、音反応、痛覚反応等の項目がある。

4. 次の文章は安全性薬理試験のガイドライン（指針）について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～h）に○をつけなさい。

安全性薬理試験は、現在 2 つのガイドラインに従って実施されている。一つは「安全性薬理試験ガイドライン（ICH S7A、平成 13 年 6 月に制定）」で、コアバッテリー試験（中枢神経系、（ ① ）系および（ ② ）系）を中心に安全性薬理試験全般の進め方に関する指針である。もう一つは、「ヒト用医薬品の（ ③ ）遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価ガイドライン（ICH S7B、平成 21 年 10 月 23 日に制定）」で、ICH S7A ガイドラインの（ ② ）系評価を拡張・補完し医薬品による致死的不整脈（ ④ ）作用を予測するための標準的な試験の進め方を示したものである。

- | | | | |
|----------|----------|--------|--------|
| a. 呼吸 | b. 循環 | c. 内分泌 | d. 心血管 |
| e. 心室脱分極 | f. 心室再分極 | g. 抑制 | h. 誘発 |

5. 次の文章は心臓の刺激伝導について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～h）に○をつけなさい。

心臓の興奮は、上大静脈起始部の（ ① ）で発生した興奮が心房内伝導線維を通過して（ ② ）に伝わる（心電図 P 波）。さらに（ ③ ）を介して心室に伝わった興奮は、左脚の後方線、左脚の前方線および右脚に伝わる。その後心内膜の表面に分布するプルキンエ線維を伝わり、（ ④ ）に広がる（心電図 QRS 群）。

- | | | | |
|--------|---------|----------|-----------|
| a. 洞結節 | b. 房室結節 | c. 洞室結節 | d. バッハマン束 |
| e. ヒス束 | f. ケント束 | g. 心室筋全体 | h. 心臓全体 |

選択科目

(1 1) 医療機器試験の生物学的安全性試験

1. 埋植試験の埋植方法について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 埋植部位の皮膚が開いてしまうなど、再手術の必要がある場合は、直ちに麻酔下で縫合するなどの処置を行う。
- ② 埋植期間中に動物の状態が悪化して回復の見込みがない場合は、動物を安楽死させる。
- ③ 埋植手術は原則として局所麻酔下で行う。
- ④ 適切な対照材料がない場合や、埋植術により手術の影響が残ることが予想される場合は、偽手術群を設定することを考慮する。

2. 次の文章は、医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方で定義されている用語について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

- ① ハザードにより引き起こされる人の健康に不利益な影響の発生確率およびその影響の程度をいう
- ② 出荷可能な医療機器をいい、滅菌品については滅菌後の製品をいう。ただし、出荷後、用時加工・調製され使用されるものにあつては、実際に使用される状態の製品をいう
- ③ 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、合成または天然高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質などをいう
- ④ 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

- | | | | |
|---------|---------|----------|---------|
| a. 構成部品 | b. リスク | c. 拒絶反応 | d. 原材料 |
| e. 主成分 | f. 最終製品 | g. デメリット | h. ハザード |

3. 次の文章は細胞毒性試験について述べたものである。() 内に適切な語句を選び、解答用紙の記号 (a~h) に○をつけなさい。

医療機器または (①) の細胞毒性試験には、材料の (②) を用いる方法と、材料と細胞との直接接触および間接接触による方法とがある。直接接触の方法は、材料からの溶出成分と細胞とが直ちに反応するため、組織との直接接触による影響を評価できるため、不安定な化合物などの毒性検出に優れ、検出感度は一般的に高いと考えられている。間接接触による方法には、(③)、

ミリポアフィルター重層法、セルカルチャーインサート法などがある。この中でも、セルカルチャーインサート法は、ウェル底面に材料を置き、その上にセルカルチャーインサートを置き、そのフィルター上に細胞を播種することで、感度よく（④）を検出することが可能で、直接接触法の結果を補足する試験として利用できる。

- | | | | |
|-----------|----------|--------|------------|
| a. 細胞毒性作用 | b. 医薬品 | c. 安全性 | d. 抽出液 |
| e. 類似物質 | f. 寒天重層法 | g. 原材料 | h. コロニー形成法 |

4. 次の文章は血液適合性試験の血液凝固について述べたものである。（ ）内に適切な語句を選び、解答用紙の記号（a～h）に○をつけなさい。

標準的な血液凝固の測定方法は、（①）の遅延や過剰な出血につながる血液凝固障害を検出するように考えられている。したがって、医療機器によって誘発される（①）の加速を評価するためには、試験方法や試験条件を適切に変更することが望ましい。

（②）は、（③）を用いて評価することができ、試験試料に曝露した血液を採取し、その変化を調べる。

トロンビン-抗トロンビン複合体やフィブリノペプチドについては、免疫学的測定法の使用が推奨される。市販のキットを使用することができるが、多くはヒト用の検査キットであるため、試験系や試験方法の設定に注意が必要である。

既に適用部位で臨床実績のある医療機器を用いた（④）を設けるだけでなく、陰性対照物質群や陽性対照物質群を設けて、評価系や各指標の感度を確認することが望ましい。

- | | | | |
|------------------|----------|----------|---------|
| a. プロトロンビン時間 | b. ヒト血液 | c. 凝固 | d. 溶血 |
| e. 部分トロンボプラスチン時間 | f. 対照物質群 | g. 被験物質群 | h. 動物血液 |

5. 発熱性物質試験について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を解答用紙に記入しなさい。

- ① 温度計は、測定精度±0.1℃以内の直腸体温計または体温測定装置を用いる。
- ② 試験液の抽出後は、ただちに室温（20℃以下になるよう）まで冷却し、振とうする。
- ③ 発熱性物質試験の目的は、医療機器または原材料中に存在する発熱性物質（エンドトキシンおよび非エンドトキシン性発熱性物質）の有無を確認することにある。
- ④ 試験試料から生理食塩液を用いて抽出した試験液を、日本薬局方の発熱性物質試験に準拠して、3匹のウサギに静脈内投与し、直腸温を投与後3時間測定し、投与直前の体温との比較により、発熱性物質の存在の有無を確認する。

