

安研協認定技術者認定試験

第 21 回

2021年6月9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) 解答はすべて解答用紙の該当欄の記号あるいは○か×を、1箇所○で囲んで下さい。
- (2) 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。
- (3) 解答は、黒鉛筆（HB, B, 2Bに限る）を用い、判別できるようきちんと記載して下さい。

安研協主催

第21回安研協認定技術者認定試験科目

目次

必須科目

GLP	4
動物福祉	6

選択科目

(1) 一般毒性試験	8
(2) 臨床検査	10
(3) 病理学的検査	12
(4) 生殖発生毒性試験	14
(5) がん原性試験	16
(6) 遺伝毒性試験	18
(7) 皮膚感作性試験	20
(8) 刺激性試験	22
(9) トキシコキネティクス (TK) 試験	24
(10) 薬物動態試験	26
(11) 安全性薬理試験	28
(12) 医療機器の生物学的安全性試験	30
(13) 再生医療等製品	32
(14) 環境リスク評価のための環境動態試験および環境毒性試験	34

必須科目

GLP

1. 次の文章はGLP上における生デ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○を付けなさい。

生データとは、(①)において得られた観察の結果及びその記録をいう。即ち、ワークシート、ノート、覚書又はそれらの(②)転写等の最終報告書の(③)と評価に必要なものをいい、写真、マイクロフィルム、マイクロフィッシュ、コンピュータ記録、観察結果が口述された磁気記録、自動装置により記録された(④)等を含むものである。

- | | | | |
|--------|-------|---------|---------|
| a. 正確な | b. 試験 | c. 調査結果 | d. 試験結果 |
| e. 曖昧な | f. 数値 | g. 再構成 | h. 調査 |

2. 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○を付けなさい。

試験従事者及び信頼性保証部門に属する者は、その業務を適正かつ円滑に遂行するために必要な(①)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、被験物質、(③)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、(④)等の適切な者への報告と健康状態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. 事務部門 | b. バリア区域 | c. 対照物質 | d. 運営管理者 |
| e. 教育 | f. 学位 | g. 健康診断 | h. 職務経験 |

3. 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○を付けなさい。

- ① 外部から新たに受け入れた動物を他の動物への汚染を防止することができる飼育施設に収容するとともに、その異常の有無の観察及び記録を行わなければならない。
- ② 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を、他の動物から隔離するとともに、試験に使用してはならない。隔離した動物は、必要に応じ、試験に支障を来さない限り、信頼性保証部門責任者による治療措置の承認を受けて治療することができる。

- ③ 試験従事者は、動物が試験環境に順応するよう必要な措置を講じなければならない。
- ④ 動物の飼料及び水は、試験に支障を来す可能性はないため、定期的に分析する必要はない。

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。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

- ・ (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。
- ・ 被験物質の特性については、試験施設が原則として試験開始前に (②) ごとに測定し、その結果を記録する。
- ・ (③) 以上にわたる試験に用いる被験物質及び対照物質については、ロットごとにサンプルを保存する。
- ・ 被験物質と媒体との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、(④) 方の日付を表示する。

- | | | | |
|----------|---------|--------|----------|
| a. 試験責任者 | b. 4週間 | c. 遅い | d. 早い |
| e. 3週間 | f. 保管容器 | g. ロット | h. 試験従事者 |

5. 試験責任者の責務について、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○を付けなさい。

- ① 複数場所試験を実施する場合、試験計画書を入手し、委任された試験段階が記載されていることを確認する。
- ② 複数場所試験が終了した時点で、試験場所で作成された生データ及び標本を試験計画書に従い試験施設内で保存する。その上で、GLPに準拠して保存したことを文書で試験主任者と主信頼保証部門責任者に通知する。
- ③ 生データの正確な記録、適切な措置が講じられていることの確認を行う。
- ④ 試験実施中にやむを得ない理由によりSOPに従わなかった場合には、試験の信頼性を担保するため、運営管理者と信頼性保証部門責任者からの承認を受けなければならない。

必須科目

動物福祉

1. 動物実験委員会について、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○を付けなさい。

- ① 日本においては、動物実験委員会の呼称は基本指針で規定されており、その他の名称で呼ばれることはない。
- ② 機関における動物実験等に係る計画が適正に立案、実施されたかどうかを客観的な視点で審査、点検をするために、動物実験委員会は施設等の運営にあたる組織内に設置する。
- ③ 動物実験委員会は、機関の長が任命した委員により構成する。委員は、動物実験等を行う研究者、実験動物の専門家、その他の学識を有する者から任命することとし、その役割を全うするのに相応しい見識を有する者となるよう配慮する。
- ④ 動物実験委員会は、実験動物管理者、動物実験実施者、飼養者に対する教育訓練等の実施状況を把握し、機関の長に助言するが、教育訓練に参画してはならない。

2. 次の文章は動物実験処置における苦痛度の判定と分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○を付けなさい。

動物種によって苦痛に対する (①) や表現が異なるため、動物が感じる苦痛の度合いを正しく判定することは難しいが、(②) 根拠が明確な場合を除き、ヒトに対して苦痛を感じさせる処置はヒト以外の動物に対しても (③) 苦痛を与えると考えることが基本となる。また、動物は言葉を話せないため、取り扱う動物種の生理、生態、習性などを十分に理解し、動物の (④) を見極める目を養う日頃の努力やそのための機関の教育体制も重要になってくる。

- | | | | |
|---------|---------|--------|--------|
| a. 常同行動 | b. 異常行動 | c. 感覚的 | d. 科学的 |
| e. 感受性 | f. 抵抗性 | g. 同様の | h. 高度の |

3. 動物実験委員会による動物実験審査手順について、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○を付けなさい。

- ① 実験の種類、並びに用いられる実験手技及び操作ごとに、「苦痛度分類」に照合してカテゴリー分類をする。
- ② 「苦痛度分類」に照合したカテゴリー分類の中で、苦痛度が一番高かったものを当該試験の苦痛度カテゴリーとする。
- ③ 当該実験のカテゴリーに、3Rsの原則やコストアンドベネフィットの評価を加味して審査を行う。

- ④ 動物実験審査申請書が審査の結果、「却下」の場合は、必要に応じて動物実験責任者と協議を行う。協議の中で、代替法の活用、動物数の削減、鎮静・鎮痛による苦痛軽減処置あるいは獣医師の関与などについて指導や助言を行い、動物実験委員会によって実験計画書が修正・変更された場合は再審査を行う。

4. 環境エンリッチメントの付与について、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○を付けなさい。

- ① 環境エンリッチメントとは、動物福祉の観点から、動物の幸福な暮らしを実現するための具体的な方針のことである。
- ② 物理的環境エンリッチメントとは、それぞれの動物種に固有の習性に伴う行動を発現しやすくするような空間、刺激、構造物あるいは資源といった物理的環境を飼育中の動物に付与するものである。
- ③ 社会的環境エンリッチメントとは、動物同士あるいはヒトとの社会的環境を付与するものであり、特に社会性のない動物種で重要となる。
- ④ 適切な環境エンリッチメントは、動物の飼育環境に対するストレスや不安を軽減させることができるが、実験の感度を高めるものではない。

5. 次の文章は動物実験のエンドポイント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○を付けなさい。

動物実験のエンドポイントとは、実験を終了する時点のことであり、次の3つに大きく分類される。

- ・ (①) エンドポイントは、科学上の目的と到達目標の達成を優先したものであり、動物が死亡するまで実験を続ける場合 (death as endpoint) も含まれる。
- ・ (②) エンドポイントは、何らかの異常やミスで実験データが得られず実験を中止する時点であり、実験処置によって苦痛を被っている動物に対しては、安楽死処置等により、直ちにその苦痛から解放しなければならない。
- ・ (③) エンドポイントは、実験動物を実験処置による苦痛から解放するために実験を打ち切るもので、安楽死処置等により、実験動物が受ける苦痛を終結させ、もしくは取り除いた時点を指し、3Rsの原則の (④) につながる。

- a. 人道的 b. Replacement c. Reduction d. エラー
- e. Refinement f. 代替 g. 真の h. 実験目標達成による

選択科目

(1) 一般毒性試験

1. 反復投与毒性試験の投与期間について、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○を付けなさい。
 - ① 医薬品の臨床試験の実施のためには、臨床試験の最長期間が6ヵ月を超える場合は、げっ歯類、非げっ歯類ともに臨床試験期間と同じ投与期間の毒性試験が必要である。
 - ② 医薬品の製造販売承認申請のためには、臨床での使用予想期間が3ヵ月を超える場合は、げっ歯類では6ヵ月、非げっ歯類では9ヵ月の投与期間の毒性試験が必要である。
 - ③ 強制経口投与では被験物質の吸収が比較的緩やかなため、通常は土日を除く週5日の投与頻度で良いとされている。
 - ④ 農薬では、反復経口投与および反復吸入投与毒性試験は90日間、反復経皮投与毒性試験は21日間の投与期間を設ける。

2. 経口投与について、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○を付けなさい。
 - ① イヌおよびサルへの投与では、投与後にカテーテル内に残った液を注射筒に入れた空気により残らず注入する。
 - ② マウスは、保定時に頸部皮膚を強くつかみ過ぎるとチアノーゼを起こす恐れがある。
 - ③ げっ歯類は嘔吐することはないため、ゾンデを挿入したら投与液をすばやく注入し、保定によるストレスを小さくする。
 - ④ イヌは嘔吐しやすいため、ゼラチンカプセル投与後はカプセルを吐き出していないことを確認する。

3. 以下の文章は聴覚器障害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○を付けなさい。

聴覚器障害において毒性学上大きく問題となった化学物質は、ストレプトマイシン、カナマイシン、ネオマイシンなどのアミノ配糖体 (①) の過剰投与による聴覚器障害である。その毒性は聴覚器に対する選択性が非常に (②)、体細胞が一般に障害されない用量においても、聴覚器の内耳リンパに (①) が蓄積することによって、コルチ器の (③) が破壊される。その毒性はまず耳鳴りとして発現し、次いで (④) へと聴力が失われ、遂には全音域について聴力は失われる。

- a. 抗生物質 b. 抗がん剤 c. 強く d. 弱く
e. 蝸牛神経 f. 有毛細胞 g. 低音域から高音域 h. 高音域から低音域

4. 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○を付けなさい。

- ① 投与は、被験物質を実験動物に与えるための方法であるが、投与経路によって吸収速度、吸収率(量)、吸収経路などが変わることはない。
② 一般的に、薬物のヒトへの適用あるいは化学物質(農薬、医療用具・材料など)とヒトとの接触を考えると、多様な投与経路が必要となる。
③ 体重、摂餌量および摂水量の測定は、実験動物の健康状態や生理状態を知ることができるが、被験物質の情報を実験動物からヒトへ伝えるメッセージとしては重要ではない。
④ 一般毒性試験において被験物質を投与された実験動物に発現する種々の症状は、毒性作用を調べる上で有用な検査項目となる。

5. 次の文章は視覚器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○を付けなさい。

- ・ 眼球はその生理機能により、角膜・眼房水・(①)・硝子体からなる通光器および(②)からなる感光器に大別される。
- ・ 光が角膜に入射すると、(③)によって入射光量を調節された後、通光器各々の屈折率に基づいた屈折を経て網膜に到達する。
- ・ 通光器を経て網膜に結像した入射光は、網膜視細胞中の構造体である外節において(④)に反応する。

- a. 視細胞 b. 網膜 c. 視覚的 d. 脈絡膜
e. 水晶体 f. 光学的 g. 光化学的 h. 虹彩

選択科目

(2) 臨床検査

1. 次の文章は尿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○を付けなさい。

ヒトの腎臓には循環血液の約20%に相当するおよそ毎分(①)の血液が流入するが、これが腎臓の(②)で濾過され毎分約100mLの原尿が作られる。原尿からは尿細管で水分、電解質、(③)などが、生体内の恒常性を保つように再吸収あるいは分泌され、濃縮される。尿の定量検査項目は尿量、(④)、電解質である。

- | | | | |
|-----------|--------|--------|--------|
| a. 100 mL | b. 鏡検 | c. 1 L | d. 比重 |
| e. グルコース | f. 糸球体 | g. 腎盂 | h. 蛋白質 |

2. 次の文章は血液凝固検査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○を付けなさい。

- ① 血液凝固は、最終的にはトロンビンという酵素が、フィブリンをフィブリノーゲンに変換するとともに、血小板を活性化させ、フィブリノーゲンが重合して糊状となることによって引き起こされる。
- ② 生体において血液凝固の反応が起こり始めてから、トロンビンが作られ血液が凝固するまでには数段階に及ぶさまざまな因子の関係する連続した反応が必要となる。
- ③ 血管外に出た血液において、組織因子に血液が接触する事によって凝固因子が活性化され始める現象を内因系反応という。
- ④ 外因系反応の検査にはプロトロンビン時間、内因系反応の検査には活性化部分トロンボプラスチン時間を測定する。

3. 次の文章は血液生化学的検査項目について述べたものである。検査項目について、適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

- ① 肝臓で合成された後、胆汁中に分泌されて腸管に流出しているが、胆管が閉鎖する状況においては、この排泄経路が遮断されるとともに、胆汁が刺激となって合成が誘導されるため血中濃度が急激に上昇する。
- ② 細胞外液に含まれる陽イオンの約90%を占めており、塩素イオンや炭酸イオンなどの陰イオンとほぼ等量存在している。
- ③ 増減のみでは病態の推定が困難な場合、タンパク分画を参照する。
- ④ 骨格筋、心筋、脳、平滑筋に含まれるが血中に移行するのは、ほとんど骨格筋、心筋由来である。

- a. ナトリウムイオン (Na) b. クレアチンキナーゼ (CK) c. 尿素窒素 (BUN)
d. アルブミン (ALB) e. 総タンパク質 (TP) f. カリウムイオン (K)
g. アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) h. アルカリフォスファターゼ (ALP)

4. 次の文章は採血に関する注意点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○を付けなさい。

- ① 部位により血液検査の測定値は変化する。
- ② 絶食時間を各試験で可能な限り一定にすることは重要でない。
- ③ モルモットの全採血の採血部位は心臓、頸静脈、腹大動脈及び後大静脈である。
- ④ 抗凝固剤ヘパリンの対象検査項目は血液生化学的検査及び血球計測である。

5. 次の文章は血液学的検査について述べたものである。検査項目について適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

- ① 産生低下、崩壊の亢進、大量出血が起こった場合に減少する。
- ② 検査法は血液像の自動分類装置による方法と血球計数における分析結果を利用する方法に大別される。
- ③ 細胞質内顆粒の染色性により、好中球、好酸球、好塩基球に分けられる。
- ④ 体内に水分が貯留し血漿量が増えると、相対数が減少し、真の貧血と混同しやすいので注意を要する。

- a. 赤血球 b. 単球 c. 血小板 d. リンパ球
e. 顆粒球 f. 網状赤血球 g. 白血球分画 h. フローサイトメトリー

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○を付けなさい。

- ・脾臓に (①) 染色を施すと破壊された老廃赤血球由来の鉄イオンが青く反応する。
- ・脊髄神経節に (②) 染色を施すと神経節細胞内のニッスル小体が紫色に反応する。
- ・眼球に (③) 染色を施すとコラーゲン線維が青く染まる。
- ・結腸に (④) 染色を施すと粘液に含まれる多糖類が赤く反応する。

- a. コンゴレッド b. アザン・マロリー c. 過ヨウ素酸シッフ (PAS) d. クレシールバイオレット
e. ベルリンブルー f. ズダンⅢ g. クリューバ・バレラ h. マッソン・トリクローム

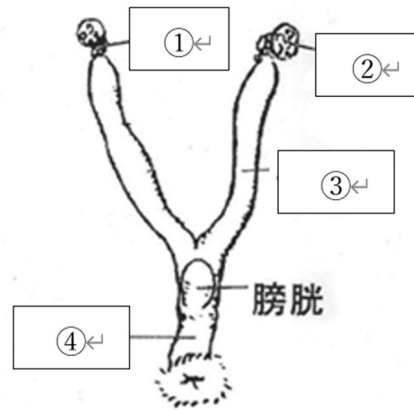
2. 次の文章は標本採取時の注意事項について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

標本採取に際して、器官、組織の (①) を防ぐために、(②) で指定された採取部位を記載した用紙を (③) で湿らせ保存用バットの中に入れて置き、動物から採取した器官を取り出した順に用紙の上に置いていく方法がある。この場合、採取終了後、全ての指定部位が採取されているかどうかを解剖者以外の者が確認する。この方法では採取した器官、組織を乾燥させないように霧吹きなどで (③) を噴きつけるとよい。

動物の全身および器官の模式図を予め印刷した (④) 作成しておき、認められた異常所見が容易に記入できるようにしてもよい。

- a. 生理食塩水 b. 採取漏れ c. 自己融解 d. 組織所見用紙
e. ホルマリン液 f. 剖検記録用紙 g. オートファジー h. 試験計画書

3. マウスの腹腔内諸器官について示してある。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。



- a. 精巣 b. 副腎 c. 卵巣 d. 膣
e. 卵管 f. 精囊 g. 子宮 h. 凝固腺

4. 光学顕微鏡による検査での病変について、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○を付けなさい。

- ① 退行性変化として、組織や細胞の受動的な死である壊死があり、形態学的な特徴は細胞の膨化や破裂である。
② 循環障害性病変としての虚血は、動脈から流れ込む循環血液量が増加した状態のことである。
③ 増殖性病変としてみられる肉芽組織は、創傷治癒の過程でみられる炎症細胞、毛細血管、線維芽細胞・筋線維芽細胞、細胞外マトリックスからなる組織である。
④ 腫瘍は、細胞が正常な増殖制御を逸脱して自律的に増殖している状態であり、その生物学的性状に基づいて良性腫瘍と悪性腫瘍に分類される。また、腫瘍の発生源地によって、上皮細胞に由来する上皮性腫瘍と上皮細胞以外の細胞に由来する非上皮性腫瘍に分けられる。

5. がん原性試験で繁用される動物種・系統に好発する腫瘍性病変について、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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○を付けなさい。

	動物種・系統・雌雄	好発腫瘍
①	ラット・SD・雌	LGL白血病
②	ラット・F344・雄	副腎皮質腫瘍
③	マウス・B6C3F1・雌雄	肝細胞腫瘍
④	マウス・CD1・雄	下垂体前葉細胞腫瘍

選択科目

(4) 生殖発生毒性試験

1. 次の文章は薬物の生殖発生に及ぼす影響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○を付けなさい。

生殖細胞の形成、(①)、妊娠の維持、分娩、哺育などの親動物の(②)に対する影響、次世代の胎生期死亡と発達遅滞および(③)などの胚・胎児発生に対する影響、出生後の成長と(④)に対する影響などがあげられる。

- | | | | |
|---------|----------|---------|---------|
| a. 反射機能 | b. 発情休止期 | c. 下垂体 | d. 生殖機能 |
| e. 発達 | f. 受胎 | g. 運動機能 | h. 奇形発生 |

2. 次の文章は雌の性成熟について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

生後の一定時期から、視床下部が感応し、下垂体から黄体形成ホルモンが放出されるようになる。それを受けて性腺での(①)の生産が始まり、視床下部 - 下垂体系の(②)により定期的に(③)が放出され、(④)が開始される。

- | | | | |
|------------|-------------|-----------|--------|
| a. プロラクチン | b. 黄体ホルモン | c. 卵胞ホルモン | d. 明暗期 |
| e. フィードバック | f. 性腺刺激ホルモン | g. 発情休止期 | h. 性周期 |

3. 発情・受精・着床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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○を付けなさい。

- ① ラットでは発情前期像を示す日の消灯後 6～8 時間で排卵が始まる。
- ② ラットでは発情休止期像を示す日の夕方に雌雄を同居させると、交尾し受精させることができる。
- ③ 受精卵は子宮壁に着床するまでは卵管内、子宮内を浮遊しながら分裂を繰り返し発育する。
- ④ ラットの受精卵は胚盤胞を経て排卵 4 日目には子宮壁に着床する。

4. 行動検査法の内容について、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○を付けなさい。

- ① シャトルボックス法は床面に電流を流し、その電気刺激から回避するために中央に立っているポールに飛び移る検査法である。
- ② オープンフィールド法においては、潜時、通過区画数、立ち上がり回数、洗顔回数等を計測する。
- ③ ロータロッド法は神経、筋活動性への影響を調べる検査法である。
- ④ 水迷路法は動物をスタート地点に入れてからゴール地点に到達するまでの時間と誤った方向に進んだ回数を数える。

5. 次の文章は胎児の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○を付けなさい。

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(③)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形態から区別する。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. 膀胱 | b. 1.1 倍 | c. 腎臓 | d. 性周期 |
| e. 1.5 倍 | f. 外部生殖器 | g. 3.5 倍 | h. 生殖突起 |

選択科目

(5) がん原性試験

1. がん原性試験の必要性に関する記述のうち、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○を付けなさい。

- ① 臨床での使用期間が6ヵ月以上にわたる医薬品には、がん原性試験が必要である。
- ② ヒトに局所投与され、全身曝露が少ない医薬品では、内部の器官・組織に対するがん原性を評価するための経口投与によるがん原性試験が必要である。
- ③ 医療機器には、がん原性試験が必要である。
- ④ 生涯にわたり摂取されるワクチンには、がん原性試験が必要である。

2. げっ歯類特異的発がんの記述について、() 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○を付けなさい。

- ・ 長期間の高プロラクチン血症による (①) 及び乳腺腫瘍
- ・ 慢性的な胃酸分泌阻害による (②)
- ・ 尿中のリン酸カルシウム結晶の過剰形成によるラット膀胱の (③)
- ・ $\alpha 2u$ -グロブリン腎症による雄ラットの腎臓における (④)

- a. 卵巣腫瘍 b. 精細管腫瘍 c. 膵臓外分泌腫瘍 d. ECL カルチノイド
- e. 尿細管腫瘍 f. 尿路上皮腫瘍 g. 下垂体腫瘍 h. 肝腫瘍

3. がん原性試験実施の陽性判定根拠に関する記述について、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○を付けなさい。

- ① 腫瘍発生の用量依存性は、陽性判定に影響しない。
- ② 自然発生性腫瘍との鑑別のために、施設の蓄積データが必要である。
- ③ 腫瘍性病変の発生時期は、陽性判定に影響しない。
- ④ 腫瘍の大型化や発生個数の増加は、陽性判定に影響する。

4. ラットを用いたがん原性試験の投与期間について、() 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○を付けなさい。

投与期間は (①) ヲ月～30ヶ月とされ、(①) ヲ月の時点で腫瘍以外の原因による死亡率が (②) %以内であることが望ましい。また、最低用量群あるいは対照群の雌雄いずれかの一方の累積死亡率が (③) %になった時には、その時点でその性の生存例は安楽殺し、試験を終了させる。いずれの群でも動物の (④) %以上が共食いまたは飼育上の問題で動物が失われることが必要である。

- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| a. 5 | b. 10 | c. 13 | d. 24 |
| e. 30 | f. 50 | g. 75 | h. 90 |

5. がん原性試験の実施に関する記述について、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○を付けなさい。

- ① 一般状態は毎日観察し、体重は投与期間を通して週1回測定しなければならない。
- ② 血液学的検査の他、血液生化学的検査は必須である。
- ③ 動物数は雌雄各50匹/群以上とし、3段階以上の試験群と対照群を設ける。
- ④ トランスジェニック動物を用いる短期発がん性試験では、6ヶ月間の投与期間が選択される。

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○を付けなさい。

- 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 1×10^9 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 $5000 \mu\text{g/plate}$ または $5 \mu\text{L}$ （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. *In vivo* アルカリコメットアッセイの目的及び意義について、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○を付けなさい。

- ① *In vivo* アルカリコメットアッセイは、遺伝毒性を誘発する物質にばく露された動物の多様な組織から単離した細胞または細胞核内の DNA 鎖切断を検出するのに用いられる。
- ② ソフトアガーに包埋された細胞は溶解液で処理された後に、細胞膜や核膜を除去され、強アルカリ（通常 pH13.0 以上）下で DNA を巻き戻された後に電気泳動を行うと、断片化した DNA やほどけた DNA ループは、陰極に向かって移動する。
- ③ *In vivo* コメットアッセイは、分裂性組織を多く含む臓器のみで評価可能なため、他の毒性試験（例：反復投与毒性試験）への組み込みや、他の遺伝毒性評価指標（*in vivo* 赤血球小核試験など）との組み合わせには不向きである。
- ④ *In vivo* アルカリコメットアッセイは架橋型の DNA 損傷（DNA-DNA 架橋、DNA-タンパク質架橋など）の検出は標準的な方法では難しく、さらに DNA 断片化を引き起こさない異数性誘発物質の検出には、適さないとされている。

3. 次の文章は復帰突然変異試験に用いる菌株の特徴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○を付けなさい。

- ・ ネズミチフス菌では (①) 要求性の変異を指標としている。
- ・ 大腸菌では (②) 要求性の変異を指標としている。
- ・ TA98株は (③) の変異を検出する。
- ・ TA100株には薬剤耐性因子であるpKM101と呼ばれる (④) が導入されている。

- a. メチオニン b. ヒスチジン c. トリプトファン d. フェニルアラニン
e. フレームシフト型 f. 塩基対置換型 g. RNA h. プラスミド

4. 次の文章はほ乳類培養細胞を用いる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○を付けなさい。

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)後に染色体標本作製する。(②)は、(③)によらない場合について(④)後の被験物質連続処理を行う方法である。

- a. 構造異常 b. 3細胞周期 c. 連続処理法 d. 96時間
e. 1.5細胞周期 f. 短時間処理法 g. 代謝活性化 h. 120時間

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○を付けなさい。

- ・ 小核試験は、被験物質によって誘発される(①)の染色体や(②)等の損傷を検出する試験法である。
- ・ 赤芽球が幼若赤血球に分化する際、脱核して(③)の赤血球となる。しかし、染色体等の損傷により形成されていた小核は脱核せずに細胞質中に取り残され、小核を持った幼若赤血球(多染性赤血球)となる。
- ・ 通常、骨髄または(④)から採取した赤血球における小核形成を評価する。

- a. 末梢血 b. 赤芽球 c. 紡錘体 d. 無核
e. 脾臓ホモジネート f. 血小板 g. 染色分体 h. 核小体

選択科目

(7) 皮膚感作性試験

1. アレルギー性接触皮膚炎 (Allergic contact dermatitis、ACD) 発症について、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○を付けなさい。

- ① ACD は即時型アレルギーとも呼ばれ、花粉症やアトピー性皮膚炎と同様に、抗原抗体反応を主体とする発症機構を持つ。
- ② 皮膚に浸透した化学物質が感作性物質の場合、抗原提示細胞が近傍のリンパ節に遊走し、リンパ球に化学物質の情報を伝達することによりアレルギーが成立する。
- ③ 化学物質を認識したリンパ球 (感作リンパ球) は分化・増殖しばく露局所に分布することにより感作状態となる。
- ④ 感作状態になった後、その感作性物質に再度ばく露された場合、ばく露局所の皮膚細胞は、感作リンパ球によって攻撃・破壊され、ばく露局所に皮膚炎が引き起こされる。

2. モルモットを用いた各種皮膚感作性試験の感作方法と惹起方法の組み合わせで正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○を付けなさい。

番号	皮膚感作性試験	感作方法	惹起方法
①	ビューラー法	皮内投与・閉塞貼付 (12h)	閉塞貼付 (6h)
②	マキシマイゼーション法	皮内投与・閉塞貼付 (48h)	閉塞貼付 (24h)
③	ドレイズ法	皮内投与	皮内投与
④	アジュバント・パッチ法	閉塞貼付	開放適用・閉塞貼付 (24h)

3. 皮膚感作性試験に適用される陽性対照物質について、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○を付けなさい。

- ① 陽性対照群は、試験系の感度及び手技の妥当性を保証するために設置される。
- ② 品質保証の観点から、試験ごとに陽性対照群の設置を行う必要がある。
- ③ OECD ガイドラインでは、強い感作性を有する 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) が推奨されている。
- ④ LLNA では、25% α -hexylcinnamic aldehyde (HCA) が推奨されている。

4. LLNA : BrdU-ELISA 法 (OECD TG442B) 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○を付けなさい。

使用動物は、未妊娠あるいは未経産で (①) 週齢の CBA/J 系雌性マウスが推奨されているが、他の系統や性別のマウスであっても、明らかな系統差や性差を有しないことが確認されていれば使用してもよい。

BrdU 溶液は事前に 5-bromodeoxyuridine を 10 mg/mL となるように (②) に溶解し、ろ過フィルターで濾過滅菌した後、投与日まで -20℃以下のフリーザーで凍結保存しておく。感作処置開始から (③) 日目 (最終感作の約 48 時間後) に、注射針と注射筒を用いて、各マウスに BrdU 溶液 0.5 mL を 1 回 (④) 投与する。BrdU 溶液は投与前に溶解し室温に戻しておく。その際、析出がみられる場合は約 37℃のウォーターバスなどで加温し、析出物を完全に溶解した後に使用する。

- | | | | |
|--------|---------|----------|------------|
| a. 4~6 | b. 8~12 | c. 生理食塩液 | d. オリーブオイル |
| e. 4 | f. 6 | g. 経口 | h. 腹腔内 |

5. マウス局所リンパ節増殖試験 (Local lymph node assay、LLNA 法) について、() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

モルモットを用いる皮膚感作性試験は動物飼育期間だけでも 1 ヶ月以上を要すること、実験費用が高額であること、試験の結果が (①) に欠けることに加え、動物福祉の観点から FCA の投与による (②)、閉塞貼付に伴う動物に対する (③) や (④) のため、代替試験法の開発が望まれていた。

Local lymph node assay (LLNA) は感作時の抗原刺激によるリンパ球の増殖反応を指標としており、短期間に化学物質の皮膚感作性を推定できる方法であり、動物実験の 3Rs のうち、(④) 及び苦痛の軽減により、動物愛護の観点から有効な代替法である。

- | | | | |
|-------------|--------------|------------|----------|
| a. 使用動物数の削減 | b. 拘束ストレスの軽減 | c. 刺激性 | d. 定量性 |
| e. 偽陰性 | f. 過度な炎症反応 | g. 試験期間の短縮 | h. 費用の低減 |

選択科目

(8) 刺激性試験

1. OECDガイドライン404に従った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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○を付けなさい。

- ① OECD 法では被験物質皮膚反応の評価法についての記載はない。
- ② 被験物質の腐食性/刺激性については、GHS 分類に記載された評価によるカテゴリー化が標準的な手法となっている。
- ③ GHS 分類に記載された評価によるカテゴリー化では区分 1、区分 2 及び区分 3 に分類され、区分 1 は腐食性の区分である。
- ④ 区分 3 は腐食性反応が認められた暴露時間の長さによって、3A、3B 及び 3C の細区分がある。

2. 次の文章は皮膚刺激性試験の概説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○を付けなさい。

- ・ 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 (①) のことである。
- ・ 被験物質を繰り返し適用する場合を (②) 刺激性と呼ぶ。
- ・ (③) など不可逆的な変化を皮膚腐食性とし、(④)、浮腫および痂皮といった (①) を皮膚刺激性とし、区別する。

- | | | | |
|---------|---------|---------|---------|
| a. 白斑 | b. 免疫反応 | c. 壊死 | d. 皮膚二次 |
| e. 炎症反応 | f. 紅斑 | g. 皮膚累積 | h. 着色 |

3. 次の文章はOECD法の眼刺激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○を付けなさい。

- ・ 洗眼は、被験物質の点眼後少なくとも (①) は行うべきではない。ただし、被験物質が固体である場合と急性の腐食性あるいは刺激性が認められた場合は別である。
- ・ 点眼量は、液体では 0.1 mL で、固体、ペーストあるいは粉末状のものが被験物質である場合は、0.1 mL か、あるいは重量で (②) までを点眼する。
- ・ 試験動物に対する苦痛の軽減処置として、鎮痛・麻酔処理が求められている。鎮痛処置として、まず被験物質点眼 (③) 前にブプレノルフィンを 0.01 mg/kg の用量で皮下投与する。
- ・ 局所麻酔処置として、被験物質点眼 (④) 前に 0.5% 塩酸プロパラカイン または 0.5% テトラカイン塩酸塩 を 1 ~ 2 滴を点眼する。

- | | | | |
|--------|---------|-----------|-----------|
| a. 30秒 | b. 1分 | c. 5分 | d. 0.5 g |
| e. 60分 | f. 24時間 | g. 0.1 mg | h. 100 mg |

4. 代替試験法について、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○を付けなさい。

- ① 代替試験法とは、3Rの原則のうち Replacement (代替法への置き換え) のことであり、Reduction (使用動物数の削減) および Refinement (実験動物の苦痛軽減) とは区別される。
- ② TG431 (*In vitro* 皮膚腐食性：再生ヒト表皮 (RhE) 試験) には、ヒトの皮膚上層 (すなわち表皮) に組織学的、形態学的、生化学的および生理学的特性に類似するよう設計された再生ヒト表皮 (RhE；ヒト由来の非形質転換表皮角化細胞) を用いる。
- ③ TG491 (*In vitro* 眼損傷性：Short Time Exposure *In Vitro* Test Method) では、新鮮なウサギ眼球を用い、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。
- ④ TG437 (眼損傷性：ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法、BCOP 試験法) では、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分類されない化学物質を正確に同定することができる試験法であるとされている。

5. 次の文章はTG437 (眼損傷性：ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法、BCOP 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○を付けなさい。

本試験法はウシ摘出角膜に混濁を誘発する能力および透過性の増大を指標として、化学物質の眼に対する危険有害性を評価する。角膜に対する毒性は、光透過性の低下 (混濁度) および (①) 色素の透過性の増大 (透過性) をそれぞれオパシトメータおよび (②) を用いて (③) に評価する。両測定値を用いて (④) 刺激性スコア (IVIS) を求め、化学物質の刺激性レベルを分類する。

- | | | | |
|-------------------|-----------------|----------|--------------------|
| a. <i>in vivo</i> | b. 定性的 | c. 蛍光光度計 | d. <i>in vitro</i> |
| e. トリパンブルー | f. フルオレセインナトリウム | g. 定量的 | h. 分光光度計 |

選択科目

(9) トキシコキネティクス (TK) 試験

1. 次の文章は安全域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○を付けなさい。

- ① 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無影響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。
- ② 分布・代謝・排泄の飽和では、用量以上に血中濃度が上がり、消失が遅れて思った以上に体内に長く残留することがある。
- ③ 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むしろ血漿中濃度で比較した方がより合理的だと考えられる。
- 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. 次の文章はトキシコキネティクス (TK) の目的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○を付けなさい。

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。

(①) を定量的に測定することは、動物種、(②)、(③) 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。なお、TK は毒性試験 (非臨床試験) と臨床試験との橋渡しの性質を有することから、主に毒性試験の結果を解釈することに焦点があてられ、被験物質の (④) を明らかにすることを目的としたものではない。

- a. 毒性の作用点 b. 全身的ばく露 c. 用量 d. 高用量
- e. 週齢 f. 特性 g. 性別 h. 薬物動態学的パラメータ

3. 次の文章はトキシコキネティクス (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○を付けなさい。

TK には、(①) と (②) の 2 種類がある。(①) では、C_{max} や AUC を求めるために、投与の合間に (例えば 4 ~ 8 回) 採血し、血漿中濃度を測定する。また、(②) では、投与と投与の合間に少数回 (例えば 1 ~ 3 回) 採血し、血漿中濃度を測定する。

(③) においても、適切な (①) あるいは (②) を実施することになり、(②) は試験期間中に数回行うことが適当であるが、(④) 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. スクリーニング b. プロファイリング c. 慢性毒性試験 d. がん原性試験
e. モニタリング f. 6ヵ月 g. 9ヵ月 h. 12ヵ月

4. 次の文章は分析法バリデーションの用語を説明したものである。説明に該当する用語を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○を付けなさい。

- ① 分析対象物質の濃度が非常に高い場合に、レスポンスが抑制されること
② 同一の試験内で複数の分析施設で分析する場合、又は異なる試験間で使用された分析法を比較する場合に実施されるバリデーション
③ 標準原液を適切な溶媒で希釈して調製した非マトリックス溶液
④ 分析対象物質を類似物質 (分析対象物質と構造的に類似した物質) 等と識別して検出する能力

- a. 選択性 b. クロスバリデーション c. プロゾーン d. 検量線用標準試料
e. 特異性 f. パーシャルバリデーション g. QC 試料 h. 標準溶液

5. 次の文章は再分析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○を付けなさい。

- ① サンプルの分析を実施する前に、あらかじめ再分析を実施する場合の理由、再分析の手順及び再分析を行った場合の定量値の取扱いに関する事項を計画書又は手順書に設定すること。
② 生物学的同等性試験においては、薬物動態的に不自然な定量値が得られた場合には、信頼性を確保するため、可能な限り再分析を実施しなければならない。
③ 臨床試験において、患者の安全性に影響を及ぼす可能性がある予期しない結果又は異常な結果が確認された場合に、特定の試験サンプルを再抽出又は再分析することは制限されない。
④ 再分析を実施した場合には、再分析によって得られた定量値のみでなく、初回の定量値が得られている場合には初回定量値も報告書に記載することが必要である。

選択科目

(10) 薬物動態試験

1. 次の文章は薬物動態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○を付けなさい。

薬物動態試験は、被験物質の(①)での動きを検討するために、(②)、分布、代謝及び排泄の諸過程における性質を明らかにすることを目的とする。薬物動態試験は被験物質を(③)として開発するために非臨床及び臨床試験の一環として評価され、トキシコキネティクスは(④)において被験薬物のばく露を評価するために実施される。

- | | | | |
|----------|--------------------|---------|---------|
| a. 体内 | b. <i>in vitro</i> | c. 吸収 | d. 投与 |
| e. 新規医薬品 | f. 市販医薬品 | g. 毒性試験 | h. 薬理試験 |

2. 薬物動態試験の試験材料・投与及び試料採取について、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○を付けなさい。

- ① 被験物質は原薬または必要に応じて放射性同位元素標識体や目的とする製剤を用いる。
- ② 被験物質を動物に投与する場合は、投与液は原則として固体状態で使用される。
- ③ 試験材料として毒性、薬理及び臨床試験との対応を考慮して適切な動物種及び *in vitro* 試験系を選択する。
- ④ 投与量は、毒性、薬理及び臨床用量との対応を考慮して設定される。非臨床薬物動態試験では毒性用量が一般的に選択される。

3. 試験方法について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○を付けなさい。

- ① 非臨床薬物動態試験では、試験系として一般的には毒性あるいは薬理試験で使用した動物種を選択する。投与経路は臨床適用経路を選択するが、動物において臨床適用経路での試験実施が困難な場合には、代替投与経路を選択しても良い。
- ② 有機溶媒は動物の消化管等に影響を及ぼして被験物質の吸収に影響を与える場合があるので、原則として投与液の調製には用いられないが、吸収に影響を与えない低濃度で使用される場合もある。
- ③ 臨床適用経路が静脈内投与以外である場合、被験物質の体内動態を理解する上で、静脈内投与での体内動態データを取得することが求められている。

④ 非臨床薬物動態試験の試験法は、RI 標識した被験物質を用いる方法と非標識被験物質を機器分析的に測定する方法がある。バイオ医薬品のような高分子量の被験物質の場合、機器分析等で測定することが困難なため RI 標識被験物質で試験を行う必要がある。

4. 次の文章は被験物質の吸収を評価する方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○を付けなさい。

被験物質の吸収速度は (①) で、吸収の程度は (②) で評価する。(②) は当該投与経路の (③) と静脈内投与後の (③) との比率より算出される。

初回通過効果の大きい場合には、RI を投与して被験物質と代謝物の総量である放射能の血中濃度あるいは排泄を経時的に測定することで吸収の程度と速度を推定できる。また、ばく露の非線形性は投与量と (③) あるいは (④) の関係より評価される。

- | | | | |
|-----------|----------------|---------|---------|
| a. 消失半減期 | b. 生物学的利用率 | c. Cmax | d. 分布容積 |
| e. クリアランス | f. コンパートメントモデル | g. AUC | h. Tmax |

5. 次の文章は被験物質の尿・糞及び呼気中排泄を評価する方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○を付けなさい。

尿、糞及び呼気中排泄は放射性同位元素標識体を単回あるいは反復投与した動物から得られた尿、糞及び呼気中の放射能を (①) で測定することにより評価される。

動物は小動物として (②)、大動物としてイヌあるいはサルが繁用される。投与された動物は、尿、糞及び呼気を分別して採取できる特殊な動物ケージで飼育され、設定した時間間隔で排泄物を採取する。呼気中排泄試験は通常 (②) で実施され、その他の動物では尿及び糞を分別して採取する。

投与された放射能は少なくとも (③) %が回収される期間か、または (④) 日間のいずれか短い方の期間にわたり測定することが望ましいとされているので、投与後 (④) 日間にわたり試料を採取することが一般的である。最終時点採取後、動物の体内に残存する放射能も測定することにより、放射能の排泄率が良好でない場合のデータの解釈に役立つ場合がある。

- | | | | |
|---------|--------------------|--------|--------|
| a. HPLC | b. 液体シンチレーションカウンター | c. マウス | d. ラット |
| e. 90 | f. 95 | g. 10 | h. 7 |

選択科目

(11) 安全性薬理試験

1. 次の文章は hERG 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○を付けなさい。

hERG 試験は、(①) の延長に大きく関与する (②) 細胞の (③) 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 (③) 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 等) を用いて、(④) により (③) 電流を計測するものである。

- a. I_{Kur} b. パッチクランプ法 c. 骨格筋 d. I_{Kr}
e. ヒト心室脱分極 f. キモグラフ法 g. ヒト心室再分極 h. 心筋

2. 次の文章は Whole body plethysmograph 法を用いた呼吸機能測定方法例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○を付けなさい。

- ・プレチスモグラフボックスに動物を入れ(①) 以上馴化した後、投与前の測定を実施する。動物を飼育ケージに戻し、動物に投与を行う。
- ・動物をプレチスモグラフボックスに収容し、計画書に従った各測定時点で約(②) 間連続的に測定する。
- ・測定時点の間隔が(③) 以上ある場合は、動物を一旦飼育ケージに戻す。
- ・パラメータは動物の体動により(④) に変動する場合がある。

- a. 一過性 b. 20分 c. 4時間 d. 7分
e. 15分 f. 2時間 g. 継続的 h. 10分

3. 心電図について、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○を付けなさい。

- ① P 波は、洞結節の自動能が高まり、電位が上昇して閾値を越えると電氣的刺激が発せられ、それが心房内に伝播していく状態を表している。
- ② QRS 波は、Q 波、R 波、S 波の三つを合わせた呼び名で、洞結節で発した電氣的刺激が心房内を通った後、房室結節を通り、心室の上部にあるヒス束を経て心室全体に広がっていく状態を表している。

- ③ T 波は、心房の興奮過程が終了した後、次の興奮過程に入るために必要な電氣的な回復過程である。
- ④ 基線とは、心室の活動は見られず休止状態になるため、P 波の後で描かれる波のない直線である。

4. 次の文章は不整脈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○を付けなさい。

- ・ 洞性不整脈とは、(①) の刺激生成リズムが変化し、RR (または PP) 間隔が変動するものをいう。
- ・ (①) の刺激生成リズムに変化はないが、生理的範囲の心拍数を上回った場合を洞性頻脈といい、血圧は (②) する。
- ・ 房室ブロックは、I 度、II 度および III 度に分類される。I 度房室ブロックは (③) 間隔が正常範囲よりも延長した場合をいう。II 度房室ブロックは (③) 間隔が次第に延長して急に (④) が脱落する。

- | | | | |
|------------|--------|---------|------------|
| a. 房室結節 | b. 洞結節 | c. 心房収縮 | d. 心室収縮 |
| e. 正常または上昇 | f. PQ | g. QRS | h. 正常または低下 |

5. 次の文章は機能観察総合評価法 (FOB: Functional Observational Battery) において、観察項目を示したものである。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○を付けなさい。

- ① ホームケージ内での観察 (姿勢, 立毛)
- ② オープンフィールドでの観察 (呼吸数, 痙攣)
- ③ ハンドリングでの観察 (流涎, 空中での正向反射)
- ④ 機能検査 (視覚反応, 握力)

選択科目

(12) 医療機器の生物学的安全性試験

1. 感作性試験の高分子化合物の試験液調製について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○を付けなさい。

- ① 抽出に用いる有機溶媒としては、通例、キシレンを用いる。
- ② 第1法は抽出物（残留物）を用いる方法であり、第2法は抽出液を用いる方法である。
- ③ 「必要な量の抽出物が得られる場合」とは、通例試験試料から得られる抽出物量が試験試料の重量の0.5%以上を目安とする。ただし、1回に用いる医療機器（最終製品）の重量が0.5g未満の小さな医療機器の場合は1%以上を目安とする。
- ④ 第1法での抽出物の投与濃度は、一般的に10%を目安とし、実際に試験に使用した濃度の設定理由を明示する。

2. 次の文章は発熱性物質試験の試験方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○を付けなさい。

試験液投与の40分前から投与までの間に、（ ① ）分の間隔をとって2回測温し、それらの平均値を対照体温とする。これら2回の体温測定値の間に0.2℃を超える差がある動物、または対照体温が（ ② ）℃を超える動物は使用しない。

試験液は、 37 ± 2 ℃に加温し、試験動物の耳介静脈に緩徐に投与する。1匹への投与は10分以内に完了させる。低張な試験液の場合は、発熱性物質を含まない塩化ナトリウムを加えて等張としてもよい。投与後（ ③ ）時間まで30分以内の間隔で体温を測定する。対照体温と最高体温との差を体温上昇度とする。体温が対照体温より低下した場合、体温上昇度を（ ④ ）℃とする。

- | | | | |
|-------|-------|---------|---------|
| a. 30 | b. 60 | c. 39.8 | d. 38.8 |
| e. 6 | f. 3 | g. 0 | h. -1 |

3. 次の文章は急性全身毒性試験の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○を付けなさい。

試験試料から生理食塩液または植物油を用いて抽出した（ ① ）を、1群（ ② ）匹のマウスに対し、それぞれ静脈内投与（生理食塩液抽出液および対照液）または（ ③ ）（植物油抽出液および対照液）する。投与液量は、原則として体重1kgあたり（ ④ ）mLとする。

- | | | | |
|---------|--------|--------|----------|
| a. 皮内投与 | b. 50 | c. 抽出物 | d. 腹腔内投与 |
| e. 5 | f. 試験液 | g. 10 | h. 30 |

4. 医療機器の細胞毒性試験について、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○を付けなさい。

- ① 細胞毒性試験は、感度の高い試験系で、*in vivo*での毒性作用の可能性を検索するために、全てのカテゴリの医療機器の生物学的安全性評価項目となっている。この試験系は、動物レベルでの毒性試験の結果を、より単純な実験系として、細胞レベルで明らかにしようとするものである。
- ② ニュートラルレッド法による細胞毒性試験では、播種した細胞を試験試料（最終製品または原材料）の試験液（抽出液）または試験試料で処理し、培養後のコロニー形成能を評価する。あるいは、試験試料上に直接細胞を播種し、培養後のコロニー形成能を評価する。
- ③ 細胞毒性試験は、微生物による汚染が生じた場合は誤った試験結果につながる。滅菌方法が定まっていない場合は、生化学的または物理化学的特性などを考慮して適切な滅菌処理を行う。臨床使用時に滅菌を必要としない試験試料でも、この汚染を避けるために滅菌を行うのが妥当である。
- ④ 「医療機器・試験法ガイダンス」では、試験系の適切性および検出感度を判定する物差しとして、弱い細胞毒性を示す陽性対照材料Bと中程度の細胞毒性を示す陽性対照材料Aを採用している。

5. 次の文章は、生物学的安全性評価の原則や評価項目の選択にかかわる記述である。（ ）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○を付けなさい。

- ・ インプラントの（ ① ）評価では、全身的影響および局所的影響を考慮しなければならない。
- ・ 接触期間による医療機器の分類のうち「（ ② ）接触」とは、「単回または複数回使用され、その累積接触期間が24時間を超えるが30日以内の医療機器」と定義されている。
- ・ 生体内で経時的に吸収され、（ ③ ）が変化する医療機器では、その変化を考慮した試験条件などを設定することも必要である。
- ・ 亜急性全身毒性、亜慢性全身毒性、および慢性全身毒性試験に関しては、（ ④ ）試験あるいは使用模擬試験に各全身毒性試験で必要とされる観察項目および生化学データなどが含まれている場合、これらの毒性試験に代えることができる。

- | | | | |
|----------|--------|--------|---------|
| a. 性状 | b. 溶出量 | c. 埋植 | d. 感作性 |
| e. 短・中期的 | f. 長期的 | g. リスク | h. ハザード |

選択科目

(13) 再生医療等製品

1. 次の文章は再生医療等製品の概要について記載したものである。() 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○を付けなさい。

再生医療等製品の治験開始においては、(①) や医療機器と同様、治験製品として適切な品質が確保されるとともにヒトに投与される際に安全性上の明らかな問題が存在しないか、どのような治験デザインで有効性及び(②) が確認できるか、といった情報の把握が必要とされている。

(①) や医療機器では、これまで得られた数多くの知見や経験を踏まえて、設定すべき品質規格や試験、実施すべき特性解析、(③) の試験項目や試験法等が整理されているものの、再生医療等製品においては、十分な開発経験が得られていない。そのため多くの場合、製品が(④) であるために動物を用いた評価が限定的である。

- | | | | |
|---------|-------------|---------|--------|
| a. 動物由来 | b. ヒト由来 | c. 投与期間 | d. 安全性 |
| e. 臨床試験 | f. 非臨床安全性試験 | g. 化粧品 | h. 医薬品 |

2. 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○を付けなさい。

- ① 再生医療等製品の分類については、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」、「第2種再生医療等」、「第3種再生医療等」の3つに分類される。
- ② 3つの分類とは、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で、「高リスクとしてiPS細胞、ES細胞等を第1種」、「中リスクとして体性幹細胞等を第2種」、「低リスクとして体細胞等を第3種」と定めた。
- ③ ヒト細胞加工製剤の出発原料の種類は、体細胞、体性幹細胞、ES細胞、iPS細胞など、多岐にわたる。さらに、出発原料の由来については、自己又は同種、同種のうちではHLAホモ接合型又はそれ以外など、様々な分類が想定される。
- ④ 再生医療等製品の品質及び臨床試験評価においては、製品の特性を把握した上で柔軟かつ合理的にケースバイケースでの対応が求められている。

3. 次の文章は造腫瘍性試験に用いる動物種について説明したものである。() 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○を付けなさい。

造腫瘍性試験に用いる免疫不全動物の「NOGマウス」は、T細胞、B細胞及び(①) を欠失した重度免疫不全動物で、ヌードマウスと比べてヒトの細胞や組織の(②) が高い。T細胞とB細胞を

欠失した (③) や NOD/SCID マウスは、頻繁に胸腺腫を自然発症することが知られており、結果の解釈に影響を与える恐れがあるため、長期観察が必要となる造腫瘍性試験目的では、使用を推奨しない。なお、(④) の NOG マウスは腫瘍を自然発症することは稀である。

- | | | | |
|------------|-----------|-------------|------------|
| a. 48 週齢未満 | b. 形質転換細胞 | c. NK 細胞 | d. 腫瘍性 |
| e. 生着性 | f. ノードラット | g. SCID マウス | h. 24 週齢未満 |

4. 再生医療等製品の一般毒性試験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○を付けなさい。

- ① ヒト細胞に対する異種免疫反応を回避するために、免疫不全動物の利用が考えられる。
- ② 投与用量は対照群と投与群の少なくとも 2 群で評価可能である。
- ③ 投与回数は臨床で予定されている用法と同様にすることが必要である。
- ④ 単回投与により一般毒性を評価する場合には、「医薬品毒性試験法ガイドライン」の急性毒性評価を目的とした単回投与毒性試験のガイドラインを参考に、性、動物数、観察及び検査項目等を設定することが適切である。

5. 次の文章は再生医療等製品に関連する用語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○を付けなさい。

- ・ 体性幹細胞とは、体の中に存在する幹細胞で、限定した分化能を保有する。例えば、
 - 1) 造血幹細胞 (各種血液細胞)
 - 2) 神経幹細胞 (神経細胞やグリア細胞)
 - 3) (①) (骨、軟骨、脂肪細胞) などが含まれる。
- ・ ES 細胞 (胚性幹細胞) とは、(②) を培養して得られる胚盤胞の内部細胞塊から樹立された細胞で、未分化な状態でほぼ無限に自己複製する能力と生殖細胞を含むすべての組織・細胞に分化しうる能力をもつ多能性幹細胞である。
- ・ iPS 細胞とは、(③) に多能性を誘導された幹細胞であり、ES 細胞とほぼ同様の分化能力を持つ細胞である。
- ・ ミューズ細胞は生体に内在する (④) の多能性幹細胞であり、ほぼすべての結合組織や骨髄、末梢血に存在している。

- | | | | |
|------------|----------|------------|---------|
| a. ヒト線維芽細胞 | b. 自然発生的 | c. 脂肪由来幹細胞 | d. 受精卵 |
| e. 間葉系幹細胞 | f. 造腫瘍性 | g. 人工的 | h. 非腫瘍性 |

選択科目

(14) 環境リスク評価のための環境動態試験および環境毒性試験

1. 次の文章は魚類急性毒性試験 (OECD TG203) 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○を付けなさい。

魚類急性毒性試験 (OECD TG203) のばく露期間は (①) である。試験に使用する魚は (②) のものを用いる。試験液中の溶存酸素濃度は、飽和濃度の (③) 以上を維持する必要がある。対照区 (助剤対照区を含む) の死亡率がばく露終了時に (④) を超えてはならない。

- a. 72 時間 b. 96 時間 c. 性成熟前 d. 性成熟後
e. 60% f. 80% g. 10% h. 20%

2. オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG211) 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○を付けなさい。

- ① 試験により、最大無影響濃度 (NOEC) および非線形回帰分析による X%阻害濃度 (ECX : 例えば EC10 や EC50) を求める。
② ばく露期間中、単細胞緑藻類を 1 頭当たり 0.01~0.02 mg/day (有機炭素量として) の量で少なくとも週 3 回以上給餌する。
③ 対照区 (および助剤対照区) における親個体の死亡率が、ばく露終了時に 20%以下であれば試験として成立する。
④ 対照区 (および助剤対照区) のばく露終了時に生存している親個体から産出された生存幼体の平均 (平均累計産仔数) が 40 頭以上であれば試験として成立する。

3. 次の文章は化学物質の環境リスク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。

化学物質の環境リスクは、対象とする化学物質の水圏や土壌圏などの環境媒体における (①)、およびその媒体に生息する生物に対する (②) を比較することにより、化学物質毎に評価される。(①) は、化学物質の製造量や、(③) および物理化学的性状試験の結果などから予測・決定され、生物への (②) は複数の (④) の結果より予測・決定される。

- a. 生体内予測濃度 b. 生態影響試験 c. 予測無影響濃度 d. 生化学試験
e. 無作用量 f. 遺伝毒性試験 g. 環境動態試験 h. 環境中予測濃度

4. 代表的な生態毒性試験（OECD テストガイドライン：OECD TG）の概要について、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○を付けなさい。

- ① 藻類生長阻害試験（OECD TG201）は単細胞微生物である藻類の生長速度を指標として評価する。誘導期の藻類をアミノ酸含む有機培地中で化学物質にばく露する。
- ② オオミジンコ繁殖試験（OECD TG211）は化学物質を含む試験液に 21 日間ばく露し、試験期間中のオオミジンコの生育および幼体産出数を観察する。
- ③ 魚類初期生活段階毒性試験（OECD TG210）はメダカなどのガイドライン推奨種の受精卵が孵化して稚魚に至るまでの生存や成長を評価する試験である。本試験では、止水式（ばく露期間中の水換えをしないばく露方式）により、一定の化学物質濃度を維持する必要がある。
- ④ 魚類短期繁殖試験（OECD TG229）はエストロゲンやアンドロゲン作用を検出する試験として、メダカ拡張一世代繁殖試験（OECD TG240）は継世代影響の有無を判断する試験として開発も進められており、試験生物のライフサイクル全般にわたっての有害性影響の総合的な評価が期待されている。

5. 次の文章は化学物質の生物蓄積性を評価するための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○を付けなさい。

化学物質の生物蓄積性を評価する試験として、国内の化審法では魚類を用いた（ ① ）が利用され、生物濃縮の程度を表す数値として（ ② ）を決定する。近年、その代替法として、*in vitro* や *in silico* による試験法が整備されている。代表的な試験法の一つに、（ ③ ）と（ ② ）との相関性を利用した（ ③ ）測定試験がある。また、魚類の肝細胞に被験物質を添加し、被験物質の代謝速度から（ ② ）の予測値を算出する方法や、定量的構造活性相関(QSAR)を用い、被験物質の（ ④ ）から（ ② ）の予測値を得る方法の開発が欧米を中心に進められている。これらの方法は、その簡便さから生物蓄積性のスクリーニング評価への適用が期待されている。

- a. 生態毒性試験 b. 構造情報 c. n- オクタノール／水分配係数 (log Pow)
d. 生物濃縮係数 (BCF) e. 濃縮度試験 f. 最大無影響濃度 g. 解離定数 h. 水溶解度

