

第23回安研協認定技術者認定試験

および

第2回安研協認定技術者追加認定試験

試験問題

2023年6月14日(水) 実施

目次

必須科目

GLP	3
動物福祉	5

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	17
(6) 遺伝毒性試験	20
(7) 皮膚感作性試験	23
(8) 刺激性試験	26
(9) トキシコキネティクス (TK) 試験	29
(10) 薬物動態試験 (吸収・分布・代謝・排泄)	32
(11) 安全性薬理試験	35
(12) 医療機器の生物学的安全性試験	38
(13) 再生医療等製品	41
(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	44

●必須科目

GLP

1. 試験の報告および記録等の保存に関する規定について、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 試験の開始の日とは、試験委託者が試験計画書に署名または記名押印をした日である。
- ② 試験の終了の日とは、試験責任者が最終報告書に署名または記名押印をした日である。
- ③ 標本または生データを最終報告書と別に保存するときは、当該標本または生データを保存する施設においてその旨を記録する。
- ④ 運営管理者は、資料保存施設の管理の責任者（資料保存施設管理責任者）を置かなければならない。

2. 次の文章は標準操作手順書（SOP）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 ）は、データの信頼性を保証するのに十分、かつ、適切な試験の実施方法 および実施手順を具体的に記載した SOP を作成しなければならない。
- ・ SOP に従わなかった場合、（ ② ）に記録しなければならない。
- ・ 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（ ③ ）しなければならない。
- ・ 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、（ ④ ）の承認を受けなければならない。

- | | | | |
|----------|----------|----------|----------|
| a. 試験担当者 | b. 廃棄 | c. 試験計画書 | d. 運営管理者 |
| e. 保存 | f. 試験責任者 | g. 生データ | h. 試験従事者 |

3. 試験責任者の職務について、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○をつけなさい。

- ① 各試験が GLP 省令の規定、SOP および試験計画書に従って行われていることの確認
- ② 施設および機器等が標準操作手順書（SOP）および試験計画書に従い使用されていることの確認
- ③ 試験計画書に従って試験を適切に実施するための十分な職員の確保
- ④ 試験関係資料の適切な管理および試験終了後の資料保存施設への適切な移管

4. 次の文章は試験データの収集、測定または解析に使用される機器および施設の環境制御に使用される機器等に関する規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。

- ・ 試験成績の収集、測定または解析に使用される機器、施設の環境を保持するために使用される機器、その他試験を行うために必要な機器は、適切に設計され、十分な (①) を有し、適切に配置されなければならない。
- ・ 機器は適切に保守点検、清掃および修理が行われなければならない。
- ・ 保守点検には (②) に従って (③) に実施されるテスト、(④)、標準化等を含むものである。この保守点検、清掃および修理を行った場合には、その日付、内容および実施者を文書により記録し、保存しなければならない。

- | | | | |
|---------|---------|--------|----------|
| a. ブランド | b. 処理能力 | c. SOP | d. 委託者調査 |
| e. 盲目化 | f. 校正 | g. 定期的 | h. 不定期 |

5. 複数場所試験における用語の定義、組織体制および各責任者の責務等について、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 運営管理者とは試験施設の運営および管理について責任を有する者
- ② 試験主任者とは委任された試験の一部の実施、記録、報告等について責任者から指示をうける担当者
- ③ 主信頼性保証部門とは委託された試験の一部における試験場所の試験段階における信頼性保証に対して責任を有する部門
- ④ 試験施設とは運営管理者および試験責任者がいる施設

●必須科目

動物福祉

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

(①): できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること。

(②): できる限り利用に供される動物の数を少なくすること。

(③): 利用に必要な限度において、できる限り動物に苦痛を与えない方法によって行うこと。

(④): 3Rs にこれを加えて、4Rs という概念を提唱する研究者もいるが一般的なものにはなっていない。

a. Replacement

b. Freedom

c. Reduction

d. Research

e. Refinement

f. Animal Welfare

g. Responsibility

h. Animal Rights

2. 保定（身体の拘束）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 保定器具は動物に与える不快感や傷害ができる限り少ないものを使用する。

② 保定時間および保定期間は実験目的を果たすまでとする。

③ 保定器具に馴化しない動物は実験から除外する。

④ 保定器具を動物の飼育など、別の目的に使用してもよい。

3. 次の文章は安楽死処置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。

実験動物の安楽死処置は、動物に痛みや苦しみを与えることなく、迅速な(①)と死を招く方法によって、動物を人道的に殺処分することである。

日本には関連指針として(②)に基づいて定められた「動物の殺処分方法に関する指針」がある。この指針では殺処分方法について「化学的または物理的方法により、できる限り処分動物に(③)を与えない方法を用いて当該動物を意識喪失の状態にし、心肺機能または肺機能を非可逆的に停止させる方法によるほか、(④)に容認されている通常の方法によること。」と規定されている。

- | | | | |
|-------|---------|-------|------------|
| a. 法的 | b. 意識喪失 | c. 苦痛 | d. カルタヘナ法 |
| e. 快楽 | f. 社会的 | g. 覚醒 | h. 動物愛護管理法 |

4. 次の文章は動物実験委員会(動物実験ガイドラインに定める)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 機関の長の責務として、機関内に動物実験委員会を設置する。
- 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などのなかに設置する。
- 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。
- ④ 委員は、自らが実験責任者となる動物実験計画の審査に参画してもよい。

5. 次の文章は実験動物福祉および動物実験適正化に関する各国の制度の比較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 日本、米国、欧州諸国とも、法令・基準・指針等によって動物実験が規制されているが、歴史、宗教、習慣などの文化的背景の違いがあるが、その枠組みや規制内容は同じである。
- ② 施設については、イギリス、フランス、ドイツは認定制であり、アメリカでは実験動物施設は免許制、また、動物実験施設は登録制であるが、日本には動物実験施設としての規制はなく、機関の長による自主管理に任されている。
- ③ 実験者については、イギリス、フランス、ドイツは免許制、アメリカは免許制ではないものの各機関での教育訓練の実施が義務化されている。日本は機関の長による教育訓練に任されている。
- ④ 実験計画については、イギリスは内務省長官承認、フランスは機関承認、ドイツは自治体承認を必要とするが、アメリカと日本は機関承認に任されている。

●選択科目

(1) 一般毒性試験

1. ICH M3 (R2) に示されている医薬品の反復投与毒性試験の期間について、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○をつけなさい。

- ① 臨床試験が2週間までの場合、反復投与毒性試験の最短期間は、げっ歯類と非げっ歯類のいずれにおいても2週間で良い。
- ② 臨床試験の最長期間が2週間を超えて6ヵ月までの場合、げっ歯類と非げっ歯類のいずれも臨床試験期間と同じ期間が必要である。
- ③ 製造販売承認申請の際臨床適用における使用予想期間が2週間を超えて1ヵ月までの場合、推奨される反復投与毒性試験の期間はげっ歯類では1ヵ月でよいが、非げっ歯類では3ヶ月必要である。
- ④ 製造販売承認申請の際臨床適用における使用予想期間が3ヵ月を超える場合、推奨される反復投与毒性試験の投与期間はげっ歯類、非げっ歯類とも6ヶ月必要である。

2. 次の文章は視覚検査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。

視覚器はその構造上、前眼部・中間透光体・眼底の3部に大別され、それらのうち前眼部および中間透光体が(①)として、眼底が(②)としてそれぞれ機能する。

視覚器の各々の構造に対応した検査として、前眼部および中間透光体検査法である(③)による検査法、眼底検査法である倒像検眼鏡あるいは直像検眼鏡による検査法、(④)の活動を電気生理学的に評価するERGがある。

- | | | | |
|-------|----------|--------|----------------|
| a. 網膜 | b. 感光器 | c. 眼底 | d. スリットランプ |
| e. 角膜 | f. 平衡受容器 | g. 通光器 | h. コンタクトレンズ型電極 |

3. 次の文章は反復投与毒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。

- ・ 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(①)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)関係がみられるように各用量段階を設定する。

- | | | | |
|---------|---------|----------|---------|
| a. 無作用量 | b. 毒性影響 | c. 薬理作用 | d. 無影響量 |
| e. 毒性兆候 | f. 用量反応 | g. 最小毒性量 | h. 無毒性量 |

4. 次の文章は一般毒性試験における投与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○をつけなさい。

- ・ 静脈内投与方法では、注射筒内に(①)が入っていないことの確認を忘れてはならない。
- ・ 皮下投与は(②)と皮筋の間の皮下織に行く。
- ・ 腹腔内投与方法では、刺激性物質の場合には(③)を引き起こすおそれがあるため注意が必要である。
- ・ 混餌投与方法による長期投与毒性試験では、栄養の不均衡を防ぐため、飼料中の被験物質の最大濃度は通常、全飼料の(④)と考えられている。

- | | | | |
|--------|--------|-------|-------|
| a. 10% | b. 5% | c. 表皮 | d. 真皮 |
| e. 骨膜炎 | f. 腹膜炎 | g. 空気 | h. 水 |

5. 統計解析方法について、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○をつけなさい。

- ① 半数致死量(LD₅₀)の推定は現在では実験動物福祉の観点からもLD₅₀を求めるための試験が行われることはほとんどない。
- ② 反復投与毒性試験では、いわゆる統計解析の決定樹が標準的に用いられている。
- ③ 統計学的な有意差がつかなくても、外れ値の存在、分布の歪み、不等分散などは、毒性学的な変化の兆候を示している可能性がある。
- ④ 計量データの決定樹において、等分散検定手法としてDunnett検定が通常用いられている。

●選択科目

(2) 臨床検査

1. 尿検査について、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、解答用紙の解答欄の○か×に○をつけなさい。
 - ① 尿沈査で観察される円柱は、ムコ蛋白を主成分とし、硝子、顆粒、ろう様円柱があり、しばしば観察される。
 - ② 尿を長時間放置すると、尿沈渣で観察される結晶が増加する。
 - ③ 尿を長時間放置すると、細菌による亜硝酸塩の分解によりアンモニアが生成され、pHは上昇する。
 - ④ 尿のpHは食餌によって変動し、動物性タンパク質の過剰摂取によりpHは上昇する。

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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。
 - ① 成熟した好中球は細胞質内に薄紫色の顆粒を持ち、2～4葉に分葉した核を持つ。好中球の核の分葉の数は好中球の成熟度を示し、若い細胞ほど分葉が多い。
 - ② 好塩基球は細胞質内の顆粒が青紫色に染色される白血球で、炎症反応やアレルギー反応を引き起こす働きがあり、他の顆粒球よりも一回り小さく、血液中には少ない。
 - ③ リンパ球は免疫反応に重要な役割を持ち、骨髄で作られた後、胸腺あるいは骨髄で成熟し、T細胞、B細胞あるいはマクロファージとなる。
 - ④ 単球は血管外に遊走し、ナチュラルキラー（NK）細胞となって貪食を行う。

3. 次の文章は血液凝固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。

血液凝固は、最終的には(①)という酵素が、フィブリノーゲンをフィブリンに変換するとともに、(②)を活性化させ、フィブリンが重合して糊状となることによって引き起こされる。

外因系と内因系の両系統の凝固能を 1 項目で一括して測定するといった方法は無いことから、通常、外因系の検査のためには(③)を、内因系の検査のためには(④)を測定することが多い。

- a. ヒスタミン b. ヘパリン c. トロンビン d. 赤血球
e. 白血球 f. 血小板 g. プロトロンビン時間 h. 活性化部分トロンボプラスチン時間

4. 次の文章は血液生化学的検査における脂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○をつけなさい。

- ・ コレステロールは細胞膜の構成成分であり、(①) や性ホルモンの前駆体となる。
- ・ TG (トリグリセリド) は生体のエネルギー源の 1 つであり、食餌からの吸収の他、(②) や肝臓で生合成される。
- ・ NEFA (遊離脂肪酸) は血中で(③) と結合して存在する脂肪酸で、末梢の組織におけるエネルギー源となる。
- ・ PL (リン脂質) は、ほとんどのものは肝臓で合成されることから、(④) や脂質代謝異常の診断に使用される。

- a. ビタミン D b. ビタミン B c. コレステロール d. 肝機能障害
e. アルブミン f. 筋肉 g. 腎機能障害 h. 脂肪組織

5. 血液生化学的検査について、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 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の器官別相対濃度は次の通りである。
肝臓>心臓>骨格筋>腎臓
- ② 血中アルブミンは脱水、脂肪肝以外に病的に増加することはほとんどない。
- ③ 血中に移行するクレアチンキナーゼは主に骨格筋、心筋由来であるが、筋注や激しい運動などでは上昇することはない。
- ④ グルコースの生成・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。

●選択科目

(3) 病理学的検査

1. 次の文章は標本作製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。

- ・ 肉眼的変化が観察されている場合には通常の切り出し部位に加えて、肉眼病変部位と(①)との境界が観察できるように(①)を含んだ組織片を切り出す必要がある。
- ・ 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(②)という。
- ・ パラフィンブロックから厚さ約2~5 μ mの切片を作製する作業を(③)という。この作業には鋭利な刃を装着したマイクロームを用いる。
- ・ 器官、組織の未染色切片には色がなく、顕微鏡で観察してもほとんどその形態が見えない。したがって、スライドガラスに貼り付けた薄切切片を顕微鏡で観察できるようにするには、組織切片を(④)およびエオジンという2つの色素で二重染色する。

- | | | | |
|------------|------------|---------|---------|
| a. キシレン | b. 脱水 | c. 包埋 | d. 薄切 |
| e. ベルリンブルー | f. ヘマトキシリン | g. 正常組織 | h. 異常組織 |

2. 次の器官・組織のH-E染色では識別できない特別な物質の染色反応から最も関連の深い特殊染色法を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

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

- | | |
|------------------|--------------------|
| a. クレシール紫染色 | b. ベルリンブルー染色 |
| c. クリュバ・バレラ染色 | d. オイルレッドO染色 |
| e. マッソン・トリクローム染色 | f. 鍍銀法染色(渡辺法) |
| g. コンゴレッド染色 | h. 過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色 |

3. 光学顕微鏡による病理組織学的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、解答用紙の解答欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 病理組織学的検査では、まず、被験物質を投与した動物の器官、組織から作製した H-E 染色標本を光学顕微鏡で詳細に観察し、顕微鏡下における形態変化の有無を調べる。
- ② 組織標本の作製は肉眼的観察所見を考慮に入れて行い、組織学的検査も肉眼観察所見との対応をとりながら所見の見落としがないように実施する。
- ③ 若い動物には自然発生変化は少ないが動物の年齢が増すにつれ加齢性変化も発生する。所見の記録は被験物質の投与に基づく変化のみならず、全ての変化について行う。
- ④ 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発生頻度の差のみを目安として行う。

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、解答用紙の解答欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 肺の固定では、固定液に浸ける前に気管からキシレンを注入すると、肺胞が開いてより適正な肺の顕微鏡観察が可能となる。
- ② 骨、歯および気管等の硬組織については、ギ酸や EDTA 等を用いて脱灰を済ませた後に切り出す。
- ③ 抗原-抗体反応を利用した免疫組織化学染色は、組織中に存在する染め出したい物質に特異的に結合する抗原が入った液を作製し、その中に組織切片を漬けて置くと組織中の抗原と抗体が結合して、抗原-抗体複合物が形成される。
- ④ 加齢性変化の発生が多い高齢動物を扱う長期投与試験では、被験物質による誘発性変化が観察されなくても、被験物質の投与によって加齢性変化の増加や発現程度の増強（悪化）を示すケースがあるので注意する。

5. 透過型電子顕微鏡による検査のフローについて（ ）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。

動物を麻酔 → 灌流固定 → (①) → 後固定 → 樹脂包埋 → (②) → トリミング
→ 厚切り → トルイジンブルー染色 → 光学顕微鏡を用いて鏡検 → 再 (③) → 超薄切 →
(④) → 透過型電子顕微鏡観察

- | | | | |
|---------|-----------|----------|--------------|
| a. 電子染色 | b. 重合 | c. 前固定 | d. トリミング |
| e. 加速剤 | f. エポキシ樹脂 | g. クエン酸鉛 | h. ダイヤモンドナイフ |

●選択科目

(4) 生殖発生毒性試験

1. 精子と卵子の発育について、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 精子は精細管の断面で見ると、辺縁部にあるセルトリ細胞を基底とし中心に向かって精原細胞（精粗細胞）、精娘細胞（一次精母細胞）、精母細胞（二次精母細胞）、さらに精子細胞を経て形成される。
- ② 卵母細胞（一次卵母細胞）が第一減数分裂を終えた状態のものを卵娘細胞（二次卵母細胞）と呼び、卵娘細胞は第二減数分裂を行うことで卵子となる。
- ③ 性成熟した動物では下垂体から卵胞刺激ホルモンと黄体形成ホルモンが放出され、卵子の成熟と排卵が起こる。
- ④ マウス、ラットのような自然排卵動物では周期的に排卵される。ウサギのような交尾排卵動物では交尾刺激によって排卵が誘発され、交尾しないと排卵されず卵胞は退行する。

2. 次の文章は妊娠期間と分娩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。

妊娠期間は動物種によって異なるが、その長短は動物の大きさに必ずしも比例しない。たとえば、マウスでは18～20日、ラットでは(①)日、ウサギでは(②)日である。また、出生時の発育段階も動物によって異なる。

分娩直前にはさらに卵胞ホルモンが増加し、これによって子宮筋から(③)が産生され、(④)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。これが陣痛である。陣痛によって胎児は膣を経て体外へ娩出される。

- | | | | |
|-----------|-----------|-------------|--------------|
| a. 19～21 | b. プロラクチン | c. 28～30 | d. プロスタグランジン |
| e. オキシトシン | f. 21～22 | g. プロジェステロン | h. 30～32 |

3. 次の文章は出生児の反射機能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。

- ・ 瞳孔反射は、暗室に 15 秒間以上放置した動物の眼球にペンライトの光を直射して、(①) 反応の有無を観察する。
- ・ 角膜反射は、角膜を傷つけないような柔らかいもの（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、(②) 反応の有無を観察する。
- ・ 耳介反射は、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）で耳介を軽く刺激した時、(③) 反応の有無を観察する。
- ・ 聴覚性驚愕反応は、ベル、笛などで大きな音を急に出した時、頭、前後肢を引っ込める、うずくまるあるいは飛び跳ねるなどの (④) 反応の有無を観察する。

- a. 聴覚性 b. 瞳孔散大 c. 耳介を後方に動かすような d. 瞳孔収縮
e. 瞼を閉じる f. 驚愕性 g. 流涙 h. 身づくろい

4. 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験について、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 投与時期は、雌の着床後から離乳まで（ラットでは妊娠 6 あるいは 7 日から分娩後 21 日、ウサギでは妊娠 6 日から分娩後 21 日まで、ただし交尾確認日を妊娠 0 日と起算）。
- ② 母動物は出産・哺育させ、出生前および出生後の児の生死、胚・胎児の形態、出生児の成長、行動機能発達、生殖機能を確認する。
- ③ 交配方法は、ランダムな組み合わせによる交配か、発情前期像を示す雌だけを用いる計画交配のいずれの方法でもよい。
- ④ 妊娠末期に床敷を入れた平底の繁殖用プラスチック製ケージ(哺育ケージ)に動物を収容する。通常、ラットでは妊娠 21 日以降に出産を開始するため、遅くともその 1 日前に哺育ケージに収容することが必要である。

5. 次の文章は学習能の検査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。

水迷路法……高さ約 45 cm の長方形 (約 120 × 135 cm) の迷路装置に水を満たし、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 (①) を数える。学習効果が現れると、(②) と (①) が減少する。

シャトルボックス法……箱の中央に低いハードルを設けて 2 室に区切る。動物を一方の室に入れブザーを鳴らす。一定時間以内に動物がハードルを越え反対側の室へ移動しない場合に床から (③) を加えると動物は反対側に逃げる。これを繰り返すと動物はブザー音のみで (③) を受ける前に反対側に逃げるようになる。このように学習効果が現れると (④) が高くなる。

- | | | | |
|---------|----------|----------|-----------|
| a. 逃避回数 | b. 回避率 | c. エラー回数 | d. 振動 |
| e. 逃避率 | f. 時間の短縮 | g. 時間の延長 | h. 電撃ショック |

●選択科目

(5) がん原性試験

1. 医薬品におけるがん原性試験の必要性について、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 臨床での使用期間が6ヵ月以上にわたる医薬品はがん原性試験が必要である。
- ② 長期の延命が望めない(2~3年以内)末期あるいは再発性の悪性腫瘍を治療することを目的とした医薬品はがん原性試験が必要である。
- ③ ワクチンは通常投与回数が限られていること、生涯にわたり接種される場合でも間欠投与であり投与頻度が低いことから、がん原性試験を実施する必要はない。
- ④ 慢性あるいは再発性の疾患の治療において、期間を置いて頻回に使用される医薬品はがん原性試験が必要ではない。

2. がん原性試験の最高用量の設定における薬物動態学的指標について、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 がん原性試験の妥当性を確保するためには、動物での全身ばく露レベルが、ヒトの場合に比べて十分に高くなければならない。
- ② MTD(最大耐量)で実施されたがん原性試験のデータベースの解析によれば、現時点では、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(血中濃度時間曲線下面積)がヒトの100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 げっ歯類の薬物動態のデータは、がん原性試験に使用する系統、同じ投与経路および用量範囲を用いて得られたものを用いる。げっ歯類およびヒトでの血漿中薬物濃度の測定は、感度および精度が同等の分析方法で測定する。
- ④ ばく露量を評価する上で、AUCの比較を、未変化体のみ、未変化体と代謝物の両方、あるいは代謝物のみいずれを基にするのかについては、科学的に判断して決定するが、その根拠を明示する必要はない。

3. ガイドラインに記載されているげっ歯類を用いた長期がん原性試験の概略について、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 雌雄各々について1群50匹以上とし雌雄各々について5段階以上の試験群と対照群（各種溶媒または乳化剤のみを投与する群、他に無処置群を置くことが望ましい）を置く。各群への割付は体重層別化などによる無作為抽出法を用いる。
- ② 動物種の選択および系統の選択にあたっては感染性疾患に対する抵抗性、寿命、自然発生腫瘍の頻度、既知のがん原性物質に対する感受性を考慮する。特に動物種については薬理作用、反復投与毒性、代謝、トキシコキネティクス、投与経路などを考慮して適切な動物を選択する。
- ③ 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ばく露が示されていれば容認される。経口投与の場合には強制投与、飼料または飲料水に混入して自由に摂取させる方法がある。
- ④ 最低用量群または対照群の動物の雌雄いずれか一方の累積死亡率が50%になったときにはその時点でその性の生存例を安楽殺し、試験を終了する。いずれの群でも動物の10%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. 次の文章はげっ歯類の所見とヒトのリスクとの関係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。

げっ歯類特異的発がんの例をあげる。これらの発がん物質は、ラットやマウスに腫瘍を誘発するが、対応するヒト組織には存在しない経路を介して働いたり、反応性に大きな種差があったりするため、ヒトでは腫瘍を誘発しないと考えられている。

- ・ 慢性的な胃酸分泌阻害による消化管（ ① ）腫瘍
- ・ 肝チトクローム P450 の誘導により（ ② ）ホルモンの代謝を加速させることで誘発されるげっ歯類の（ ② ）濾胞細胞腫瘍
- ・ 長期間の（ ③ ）血症による下垂体腫瘍および乳腺腫瘍
- ・ （ ④ ）血症によるラットの副腎褐色細胞腫

- | | | | |
|-----------|-----------|------------|------------|
| a. 低カルシウム | b. 高カルシウム | c. 低プロラクチン | d. 高プロラクチン |
| e. 内分泌細胞 | f. 上皮小体 | g. 甲状腺 | h. 下垂体 |

5. 次の文章はがん原性試験の陽性判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。

- ・ 自然発生では見られない (①) が発生している。
- ・ 複数の器官・組織に腫瘍発生がある。
- ・ 複数の動物種、系統または両性においてそれぞれ腫瘍発生が見られる。
- ・ 前がん病変あるいは良性腫瘍、悪性腫瘍への (②) が見られる。
- ・ 腫瘍性病変の発生時期が (③) しており早期から見られる。
- ・ 誘発腫瘍に (④) (悪性の兆候) が見られる。
- ・ 腫瘍が大型化 (増殖性) する傾向がある。
- ・ 腫瘍の発生個数が増加している。
- ・ 悪性腫瘍の発生率が増加している。
- ・ 腫瘍発生に用量依存性が見られる。

- | | | | |
|---------|---------|----------|----------|
| a. 稀な腫瘍 | b. 好発腫瘍 | c. 進展の過程 | d. 退行の過程 |
| e. 短縮 | f. 遅延 | g. 転移 | h. 壊死 |

●選択科目

(6) 遺伝毒性試験

1. 次の文章は細菌を用いる復帰突然変異試験の *Salmonella typhimurium* TA 系菌株の遺伝的特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。

Salmonella typhimurium TA 系はカリフォルニア大学の Ames 教授が開発したもので、以下に示すような遺伝的特性を備えたヒスチジン要求性の変異株である。

Salmonella typhimurium TA 92、TA100、TA1535 および TA102 は (①) 型の復帰突然変異の検索に、TA94、TA97、TA97a、TA98 は (②) 型の復帰突然変異の検索に用いる。*Salmonella typhimurium* TA 92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537 が主に (③) 塩基対の変化による突然変異を検出するのに対し、TA102 は大腸菌 WP2 系と同様に、主に (④) 塩基対の変化による突然変異を検出する。

- | | | | |
|-------|------------|--------|----------|
| a. 欠失 | b. フレームシフト | c. 異数性 | d. 塩基対置換 |
| e. AT | f. GC | g. AU | h. AA |

2. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験における試験用量について、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 染色体異常誘発物質の多くは、中程度の細胞毒性を示す濃度では染色体異常を誘発しないことが知られている。
- ② 被験物質によっては培養液中で析出したり、高濃度で培養液の浸透圧、pH、イオンバランスなどを著しく変化させたりすることにより、細胞に対し非生理的条件となる可能性がある。
- ③ 染色体異常試験では、細胞増殖抑制がみられた場合、相対的細胞集団倍加 (RPD) または相対的細胞数 (RCC) を細胞毒性の指標とし、細胞増殖が約 50% 抑制される用量を観察のための最高用量とする必要がある。
- ④ 50%以上の細胞増殖抑制が認められず、析出が観察される場合、析出が観察される用量を 1 用量以上含む用量段階とする。

3. *In vitro* 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。

アクチン重合阻害剤であるサイトカラシン B (cytoB) は、アクチン重合を阻害して (①) 後の娘細胞の分離を妨げ、(②) を引き起こす。よって、cytoB の添加により、分裂を 1 回完了した細胞だけを対象に、小核の同定と分析が可能となる。

(③) を使用する場合は、細胞分裂が適切に進行していることを確認する必要があるため、cytoB の使用は必須である。一方、株化細胞のように分裂頻度が (④) 細胞を使用する場合は、処理中の細胞増殖が適切に確認できれば、cytoB の使用は必須ではない。

- | | | | |
|--------------|--------------|--------|---------|
| a. 減数分裂 | b. 有糸分裂 | c. 核分裂 | d. 二核形成 |
| e. ヒト由来の株化細胞 | f. 末梢血ヒトリンパ球 | g. 高い | h. 低い |

4. *In vivo* 小核試験における骨髄でのばく露証明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。

In vitro 小核試験で陽性の結果を示した被験物質が、*in vivo* 小核試験で陰性を示した場合には、被験物質が骨髄細胞をばく露できずに陰性結果となった可能性があるため、被験物質が標的細胞をばく露したことを以下の方法で証明する。

- ・ トキシコカイネティクス (TK) 試験による (①) あるいは血漿中の被験物質あるいはその関連物質の濃度の測定
- ・ 骨髄中の被験物質あるいはその関連物質の (②)、または (③) による組織ばく露の評価
- ・ 全赤血球中の (④) の割合が有意に減少したかによる確認

- | | | | |
|-------|--------|----------|----------------|
| a. 血中 | b. 唾液中 | c. 濃度測定 | d. オートラジオグラフィー |
| e. 分解 | f. 代謝 | g. 幼若赤血球 | h. 成熟赤血球 |

5. *In vivo* アルカリコメットアッセイについて、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 被験物質にばく露された実験動物から、対象となる組織を摘出し、細胞を単一化した後に、ソフトアガーに包埋してスライド上に固定化する。この細胞（または核）を溶解液で処理して細胞膜や核膜を除去し、強アルカリ（pH13 以上）下で DNA を巻き戻した後に電気泳動を実施すると、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。
- ② 対象とする細胞の細胞分裂が必要であるため、非分裂性組織を含む多くの臓器で評価するには適していない。したがって、現在肝臓以外の臓器では評価できない。
- ③ 標準的方法では架橋型の DNA 損傷（DNA-DNA 架橋、DNA-タンパク質架橋など）の検出は難しい。
- ④ 試料採取時間は、一般的には最後の投与から 2～6 時間後に試料採取を実施するが、DNA 鎖切断に至る損傷の中には、持続時間が非常に短いものがある可能性があり、一過性の DNA 損傷が疑われる場合は、試料採取をできる限り速くすることで、DNA 損傷の消失を軽減出来ることがある。

●選択科目

(7) 皮膚感作性試験

1. ビューラー法について、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 OECD テストガイドラインに準拠する場合、感作処置は1週間間隔で3回行い、惹起処置は初回の感作処置から28日後に実施する。
- ② 投与部位は、感作時および惹起時ともに同一部位とすることで、より正確な感作性評価が可能となる。
- ③ 被験物質の投与濃度について、感作時は軽度な刺激性を示す濃度を、惹起時は刺激性を示さない濃度を設定する。
- ④ 被験物質の感作性は、惹起貼付除去24時間および48時間後に Magnusson & Kligman の判定基準に基づいて皮膚反応の程度を評点化し、被験物質感作群でみられた皮膚反応の程度および発現例数と陽性対照群でみられた皮膚反応を比較することにより評価する。

2. 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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 角化細胞株レポーターアッセイ (ARE-Nrf2 Luciferase Test Method) (OECD TG442D) は、Nrf2-keap1-ARE pathway を利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である。
- ② ペプチド結合性試験 (DPRA、ADRA) (OECD TG442C) は、皮膚感作性の Adverse Outcome Pathway における初期の重要な主要因にあたる糖鎖との結合反応に着目し、ペプチドの代わりに化学物質が糖鎖と共有結合して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ことで皮膚感作性を評価する手法である。
- ③ ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT) (OECD TG442E) は、ヒト単球性白血病細胞株の THP-1 に化学物質をばく露させ、細胞表面マーカー (CD86 および CD54) の発現量の変化をフローサイトメトリーによって測定することで皮膚感作性を評価する手法である。
- ④ 化学物質の皮膚感作性の評価は、ARE-Nrf2 Luciferase Rest Method、DPRA、ADRA または h-CLAT のうちから1種を選択して実施すれば良い。

3. 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(①)を誘発する性質を皮膚感作性という。(①)は遅延型過敏症とも呼ばれ、特に活性化された(②)がその反応の主体となる[(③)免疫]。なお、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即時型アレルギー[(④)免疫]とは発症機構が異なる。

- | | | | |
|--------|----------------|-------|----------|
| a. 細胞性 | b. 免疫細胞 | c. 接触 | d. 認識 |
| e. 液性 | f. アレルギー性接触皮膚炎 | g. 分布 | h. Tリンパ球 |

4. 次の文章はアジュバント・パッチ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。

- ・ 肩甲骨上の皮膚を刈毛し、2×4 cmの感作部位を設け、その4隅にE-FCAを0.1 mLずつ皮内注射する。皮内投与部位(4ヵ所)に滅菌した注射針を用いて#状の擦過傷をつける。皮内投与部位に感作物質0.1 mLを含ませたパッチテスト用絆創膏をのせ、(①)時間閉塞貼付する。この閉塞貼付を1日1回、(②)日間連続して行う。
- ・ 感作開始の6日後、刈毛した感作部位に(③)を塗布する。感作処置開始の7日後に(③)をふき取り、2×4 cmのリン布等に感作物質を十分含ませて(④)時間閉塞貼付する。
- ・ 貼付感作開始14日後に側腹部皮膚を刈毛し、惹起部位を作成し、2×2 cmのリン布等に十分に含ませて惹起物質を(①)時間閉塞貼付する。

- | | | | |
|-------|-------|-----------|------------|
| a. 1 | b. 3 | c. 6 | d. 24 |
| e. 48 | f. 72 | g. 1% SLS | h. 10% SLS |

5. 次の文章はマウス局所リンパ節増殖試験 (Local lymph node assay、LLNA 法) の予備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。

- ・ 予備試験は、本試験の感作において、マウスの耳に投与可能でありかつ重篤な (①) を示さない (②) 用量を選定するために実施する。
- ・ 実験には1用量あたり (③) 匹のマウスを用い、投与可能な (②) 用量から数段階の用量を設定する。
- ・ 観察項目は一般状態観察の他、被験物質投与後の (④) について紅斑の有無を観察し、OECD TG 429 の判定基準に従って個体ごとに評点を記録する。

a. 片耳介

b. 両耳介

c. 3～5

d. 1～2

e. 最高

f. 最低

g. 薬理作用

h. 毒性影響

●選択科目

(8) 刺激性試験

1. OECD TG494 (*in vitro* 眼刺激性: Vitrigel 眼刺激性試験法) 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 本試験法は眼刺激性および眼に対する重篤な損傷性に分類されない化学物質を同定することができる試験法であるとされている。
- ② 本試験法は再生ヒト角膜様上皮モデルを用いる。
- ③ 化学物質をばく露した際に生じる角膜上皮細胞の完全性またはタイトジャンクションの崩壊性を、経上皮電気抵抗値 (TEER) の経時変化として測定することで、眼刺激性を評価する試験である。
- ④ 試験結果により、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、追加試験を行うことなく同定することが可能であるとされている。

2. 眼刺激性試験 (OECD 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 片方の眼の下眼瞼を軽くつまみ、眼球より穏やかに引き離し、被験物質を結膜嚢内に点眼する。被験物質の漏えいを防ぐため、上下眼瞼を約 5 秒間穏やかに閉じる。もう一方の眼は、未処置で対照とする。
- ② 洗眼は、被験物質の点眼後少なくとも 48 時間は行うべきではない。
- ③ OECD TG405 (2017) では、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。使用する鎮痛・麻酔剤の種類、投与量には、被験物質の評価に影響を及ぼさないことが前提となる。
- ④ 動物を用いた最初の試験は、2 匹で実施することが強く推奨されている。この試験で被験物質が眼に対して腐食性や強い刺激性を示した場合は、これ以上の試験を実施してはならない。

3. 眼刺激性試験（OECD 法）の観察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 時間後より毎日総合的に観察し、最初の（ ① ）日間については 1 日 2 回以上（6 時間間隔）で疼痛および苦痛の徴候がないか観察し記録することにより、鎮痛薬の増量や人道的エンドポイント適応の判断の根拠とする。動物が眼に傷害を生じなかった場合でも、被験物質点眼後（ ① ）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傷害の場合には、傷害が解消されるまで、あるいは（ ② ）日までが観察期間である。
- ・ 観察は、傷害の程度、可逆性か不可逆性かを見るために被験物質点眼後 1、24、48 および 72 時間、7、14 および（ ② ）日に判定する。
- ・ 反応の観察には、検眼鏡、手持ちスリットランプ、（ ③ ）顕微鏡、あるいはその他の適切な用具を用いるのがよい。
- ・ 眼の反応の判定については（ ④ ）になるため、観察を実施する人員を適切に訓練し試験施設内で調和をとる必要がある。

- | | | | |
|--------|--------|-------|-------|
| a. 主観的 | b. 21 | c. 生体 | d. 3 |
| e. 28 | f. 客観的 | g. 4 | h. 実体 |

4. 皮膚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（ ① ）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累積刺激性と呼び、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（ ① ）反応を皮膚刺激性とし、壊死など不可逆的な変化を皮膚腐食性とし、区別する。
- ・ 除毛法には、10%硫化バリウムや脱毛クリームを用いる（ ② ）方法と、動物用電気バリカンや電気シェーバーを用いる（ ③ ）方法とがある。
- ・ ウサギの皮膚の状態は毛周期の各段階によって変化し、休止期には皮膚は滑らかで色合いは均一な状態（smooth skin）で被毛は伸びないのに対して、（ ④ ）では皮膚は暗赤紫色を呈して厚みのある状態で被毛は密に生える。また、（ ④ ）の部位が斑状にある皮膚をアイランドスキン（island skin）という。

- | | | | |
|--------|--------|-------|---------|
| a. 機械的 | b. 電氣的 | c. 炎症 | d. 化学的 |
| e. 活動期 | f. 成長期 | g. 発赤 | h. 生化学的 |

5. 次の文章は皮膚刺激性試験（OECD 法）の投与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塗布した後、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、極少量の（ ④ ）などで湿らせた後に適用しても良い。
- ・ 適用時間が終了したら、半閉塞包帯をはずし、適用区画に油性インクなどで印を付けてガーゼパッチを除去する。テープをはずす時には、皮膚に影響を与えないようにできる限りゆっくりと丁寧に行う。次いで、適用区画に残存している被験物質を除去する（必要であれば（ ④ ）または適切な溶媒を用いる）。このとき、皮膚反応に影響しないように注意する。

- | | | | |
|----------|-------|--------|------|
| a. 0.5 | b. 水 | c. 24 | d. 4 |
| e. 生理食塩液 | f. 12 | g. 1.0 | h. 6 |

●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 (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○をつけなさい。

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 (③) 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)、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。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当てられ、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. 用法
e. 週齢 f. 特性 g. 時間経過 h. 薬物動態学的パラメータ

2. 次の文章は TK における血漿中薬物濃度測定を述べたものである。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 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は、組織や尿中濃度の測定で代替することができる。
- ② 被験物質が、薬理学的あるいは毒性学的に活性な代謝物に代謝され、それらが組織 / 臓器の反応に重要な寄与をしている場合でも、代謝物の濃度の測定は不要である。
- ③ 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) は、実試料の血漿中薬物濃度の測定後に実施される。
- ④ 血漿中薬物濃度の測定法には、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 等のクロマトグラフィーを用いた理化学的方法とラジオイムノアッセイ (RIA) 等の免疫反応を用いた生物学的測定法がある。

3. 分析法のバリデーションに使用される用語について、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 安定性とは、所定の時間、特定の条件下での溶媒中またはマトリックス中における分析対象物質の化学的または生物学的安定性。分析対象物質の安定性評価は、試料を採取してから分析するまでの各過程が分析対象物質の濃度に影響を及ぼさないことを保証するために実施される。
- ② パーシャルバリデーションとは、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。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およ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 ISR (Incurred sample reanalysis : ISR) とは、実試料を用いた安定性確認のため、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。
- ④ 希釈直線性 (Dilutional linearity) とは、検量線の定量上限を超える濃度の試料がフック効果およびプロゾーンの影響を受けずに適切に分析できること、および検量線内においても定量値に希釈による影響がないことを示す指標のことをいう。

4. 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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 分析法のバリデーションは GLP 下で実施しなくてもよいが、分析法およびバリデーション結果は GLP 下で保存する必要がある。
- ② 血漿中濃度測定で得られたクロマトグラム (チャート類) は生データとなるので、報告書またはそれに近い場所に保存する必要がある。
- ③ 検量線等に用いるブランク血漿の由来は、TK 試験の記録には含まなくてよい。
- ④ TK 試験においても、GLP の考え方は従来の毒性試験と全く同様である。

5. 次の文章は、実試料の再現性のある定量値を得るために必要なこと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。

- ・ 検体測定において定量値の再現性が得られない事態に陥らないために、(①) の高い分析法を作成することが重要である。
- ・ 第一に、(②) を含む測定対象物質の (③) に配慮した分析法を構築する必要がある。
- ・ 第二に、できるだけ実試料を想定した (④) を実施することが望ましい。
- ・ 実試料濃度を想定した適切な濃度範囲を設定し、夾雑成分との分離条件の最適化を適正に行うことは、分析法の (①) を高める上で非常に重要である。

- | | | | |
|--------|--------|------------|---------------|
| a. 構造 | b. 濃度 | c. バリデーション | d. 毒性発現時の用量 |
| e. 安全性 | f. 堅牢性 | g. 代謝物 | h. ブランクマトリックス |

●選択科目

(10) 薬物動態試験 (吸収・分布・代謝・排泄)

1. 薬物動態試験について、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 薬物動態試験は、被験物質の体内での動きを検討するために、吸収、分布、代謝およ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。
- ② 薬物動態試験は被験物質を新規医薬品として開発するために非臨床およ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毒性試験において被験薬物の排泄過程を評価するために実施される。
- ③ 薬物動態試験の評価結果は新規医薬品の製造販売承認申請においてコモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) として医薬品医療機器総合機構に提出される。
- ④ CTD において、非臨床薬物動態試験およびトキシコキネティクスは非臨床概要の薬物動態および毒性の項にそれぞれ記載されると共に非臨床に関する概括評価の項に、臨床薬物動態試験は臨床概要および臨床に関する概括評価の項に記載される。

2. 次の文章は分析について述べた文章である。() 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。

- ・ 酵素免疫測定法 (EIA) は抗原抗体反応の原理を利用する分析方法で、被験物質あるいはその標識体を抗原として抗体と結合させた後に (①) 反応等で可視化して定量するシステムである。
- ・ EIA 等のリガンド結合法では多くの場合採取試料を (②) 分析できる。
- ・ 放射性同位元素標識体 (RI) を投与された動物あるいは *in vitro* 試験で得られた試料における放射能の測定は RI の核種に応じた放射能測定法が使用される。(③) 化合物では一般的に ^{14}C あるいは ^3H 標識体が使用され、放射能は液体シンチレーションカウンターで計測する。
- ・ バイオ医薬品ではチロシン等のアミノ酸を標識した (④) 標識体を使用するのが一般的であり、放射能はガンマカウンターで計測する。

- | | | | |
|--------|--------|---------------------|--------------------|
| a. 化学 | b. 酵素 | c. 前処理して | d. そのまま |
| e. 低分子 | f. 高分子 | g. ^{125}I | h. ^{35}S |

3. 血中濃度測定について、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 血液中濃度を測定するために、被験物質を当該投与経路で動物単回あるいは反復投与した後に経時的に採血する。
- ② 採血は、マウスおよびラットでは尾静脈あるいは頸静脈から、イヌおよびサルでは上腕橈側皮静脈から実施されることが多い。
- ③ 採血ポイントはファーマコキネティックパラメータを算出するのに十分な時点数（通常は 6～8 点程度、例えば投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12 および 24 時間後）を選択する。
- ④ 消失相より消失半減期 ($t_{1/2}$) を算出するが、消失相で 2 ポイント以上の採血時点における血液中濃度を用いて消失 $t_{1/2}$ を算出する。また、経口投与の場合には、最高血液中到達時間 (T_{max}) を正確に評価するために T_{max} の前に 1～3 ポイント採血時点を設定するのが望ましい。

4. 次の文章は代謝経路および代謝種差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。

- ・ ヒトおよび動物の *in vitro* および (①) の試験系を用いて代謝物の構造を同定する。
- ・ 同定された (②) の種類および量を比較することにより、代謝経路および代謝種差を評価するが、代謝におけるヒトと動物の類似点と相違点を把握しておく。
- ・ *In vitro* の試験系としてヒトおよび動物の肝細胞、肝ミクロソーム等を、あるいは (①) の試験系として被験物質を投与されたヒトおよび動物の血漿、尿、(③)、胆汁等を用いて代謝物構造および代謝経路が同定される。
- ・ 代謝物の (④) は、合成標品との比較、核磁気共鳴スペクトルあるいは質量分析スペクトルの解析等により同定される。

a. *in vivo*

b. *ex vivo*

c. 未変化体

d. 代謝物

e. 呼吸

f. 糞

g. 分子量

h. 構造

5. 尿・糞および呼気中排泄について、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 尿、糞および呼気中排泄は放射性同位元素を当該投与経路で単回あるいは反復投与した動物から得られた尿、糞および呼気中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定することにより評価される。
- ② 呼気中排泄試験は通常イヌで実施され、その他の動物では尿および糞を分別して採取する。
- ③ 投与された放射能は少なくとも 95%が回収される期間か、または 14 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 14 日間にわたり試料を採取することが一般的である。
- ④ 最終時点採取後、動物の体内に残存する放射能を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。

●選択科目

(1 1) 安全性薬理試験

1. 安全性薬理試験の種類について、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 コアバッテリー試験とは、生命機能に対する被験物質の作用を検討する試験で、安全性薬理試験の基本試験である。通常は生命維持を司る機能として、中枢神経系、呼吸系、心血管系に及ぼす影響を調べる。
- ② コアバッテリー試験は原則として全ての医薬品について行われる。
- ③ フォローアップ試験とは、コアバッテリー試験などで重篤と思われる変化がみられたとき、その用量相関、発現機序、他の薬物との比較などを検討する試験である。
- ④ 補足的安全性薬理試験とは、コアバッテリー試験で対象とした臓器に対して更なる影響が考えられる場合に行う試験である。

2. 次の文章は心電図とその波形成分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。

- ・ P波は、洞結節の(①)が高まり、電位が上昇して閾値(80 ~ 90 mV)を越えると電氣的刺激が発せられ、それが(②)に伝播していく状態を表している。
- ・ 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(②)を通った後、(③)を通り、心室の上部にあるヒス束を経て(④)に広がっていく状態を表している。

- | | | | |
|--------|--------|------------|---------|
| a. 自動能 | b. 心房内 | c. 房室結節 | d. 心室全体 |
| e. 収縮力 | f. 左房内 | g. プルキンエ線維 | h. 心臓全体 |

3. 機能観察総合評価法の留意点について、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 飼育室から観察室へ動物を移動させて検査を行う場合、飼育室で適切な順化期間が設けられていれば、移動後、馴化期間を設ける必要はない。
- ② 施設によって定められた研修方法で、十分にトレーニングを受けた者が観察する。観察者は、定期的に観察手技の確認を行う必要がある。
- ③ 1日の観察回数を多くして、動物の慣れによる反応性の低下を確認するために、観察回数は多く設定する必要がある。
- ④ 判断基準を一定にするために、同一個体における全ての観察では同一の観察者が行う。または複数の観察者を設け、予め担当する検査項目を定める必要がある。

4. 次の文章は安全性薬理試験の試験系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。

- ・ *In vivo* 試験では、(①) 下動物を使用することが推奨されている。しかし、被験物質の作用を評価する上で、(①) での評価よりも科学的に有用だと考える場合には、(②) 動物を使用することもある。特に(③) 間隔の評価は心拍数をできるだけ揃えて比較することが望ましく、そのためには補正式を用いて(③) c を算出する方法の他に、麻酔下での心臓ペースング法を用いる方法がある。
- ・ また、*in vivo* 電気生理学試験には、イヌ、サル、ブタ、ウサギ、フェレット(日本ではまれ)、モルモットが用いられるが、ラットおよびマウスでは心筋の再分極過程に関与するカリウムイオンチャネルは I_{to} であり、(④) で主に再分極過程に関与する I_{Kr} 、 I_{Ks} とは異なる事から試験に適さない。

- | | | | |
|--------|-------|--------|-------|
| a. 麻酔 | b. ヒト | c. イヌ | d. QT |
| e. 無麻酔 | f. 拘束 | g. 非拘束 | h. RR |

5. 次の文章は hERG 試験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 パッチクランプ法による hERG 電流測定において最も重要なことは、状態のよい細胞を用いることである。細胞が弱っている場合、測定には使用せず細胞の状態が回復するまで培養を続ける。
- ② hERG 電流測定の際、パッチ電極に電極内液を充填し、ヘッドステージに装着されている電極ホルダーに取り付ける。パッチ電極の先端を灌流液に浸け、電極抵抗を測定する。抵抗値が 2～8 GΩ の電極を使用する。
- ③ 細胞によっては hERG チャネルの発現が悪い場合があるので、一定基準以上の電流値が認められた細胞のみを評価対象とする。基準を満たし、リーク電流がなく run down が認められる細胞に、薬剤を添加した適用液を灌流し、hERG チャネルに対する影響を評価する。
- ④ hERG 電流測定はデータ取得率が低く、成功したデータと失敗したデータが高頻度に共存することになる。その場合、恣意的なデータの取捨選択が行われないように、事前に SOP で仕分け方法とその基準を決めておくことが重要である。

●選択科目

(12) 医療機器の生物学的安全性試験

1. 次の文章は、医療機器の発熱性物質試験の試験液調製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 抽出後は、室温で放冷後、冷蔵庫で保管する。
- ② 抽出後は、1週間以内に試験に用いる。
- ③ 試験を実施する直前に、試験液を超音波処理することが望ましい。
- ④ 試験液に不溶性物質が認められた場合は、メンブレンフィルターろ過による除去が推奨される。

2. 次の文章は、医療機器の全身毒性試験について述べたものである。()内に入る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。

- ・ げっ歯類を用いる亜慢性全身毒性試験では、1群の動物数を雌雄各(①)匹とする。
 - ・ 試験液の(②)、浸透圧などにより試験動物に著しい苦痛を与える可能性が考えられる場合は、その試験液を用いて全身毒性試験を実施してはならない。
 - ・ ラット静脈内反復投与による試験では、試験液の投与液量は、原則として試験動物の体重 1kg あたり(③)とする。
 - ・ 反復投与による全身毒性試験の評価項目が適切に評価されていれば、(④)の結果を亜急性、亜慢性、慢性全身毒性試験の結果として用いることができる。
 - ・
- a. 5 b. 10 c. 吸光度 d. pH
e. 20 mL f. 10 mL g. 埋植試験 h. 急性全身毒性試験

3. 次の文章は、医療機器の全身毒性試験について述べたものである。()内に入る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。

- ・ 急性全身毒性とは、試験検体の単回、または継続的ばく露後(①)以内に生じる毒性作用をいう。
- ・ 亜急性全身毒性とは、試験検体の反復または継続的ばく露後(①)以降、(②)までの時期に生じる毒性作用をいう。(注：この毒性の評価のために行われる反復投与による全身毒性試験の投与期間は、最も一般的な国際的ガイドラインでは、静脈内投与の場合、一般的に(①)より長く14日間より短いとされている。)
- ・ 亜慢性全身毒性とは、寿命の一部の期間、試験検体を反復または継続的にばく露することによって生じる毒性作用をいう。(注：亜慢性全身毒性試験は、通常、げっ歯類では(③)、他の動物種では寿命の10%を超えない期間で行われる。一方、静脈内投与による亜慢性全身毒性試験の投与期間は、14日間から(②)とされている。)
- ・ 慢性全身毒性とは、寿命の過半の期間(通常10%を超える期間)にわたり、試験検体を反復または継続的にばく露することによって生じる毒性作用をいう。(注：慢性全身毒性試験は、通常(④)の期間で実施される。)

- | | | | |
|---------|----------|------------|----------|
| a. 24時間 | b. 7日間 | c. 14日間 | d. 28日間 |
| e. 90日間 | f. 180日間 | g. 6~12か月間 | h. 1~2年間 |

4. 医療機器の血液適合性に関する評価項目のうち、血小板活性化の指標となるものとして正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×を○で囲みなさい。

- ① トロンビン-抗トロンビン複合体(TAT)
- ② トロンボキサン B2(TxB2)
- ③ SC5b-9
- ④ β -トロンボグロブリン(β -TG)

5. 埋植試験について、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 埋植の評価を考慮すべき医療機器または原材料の局所への影響を、動物試験によって評価する。また、全身毒性試験と組み合わせて行うことによって、局所だけでなく全身に与える影響も観察することができる。
- ② 局所への影響を確認する場合、動物の個体差の指標とするため、原則として対照材料と試験試料は同じ個体に埋植する。
- ③ 埋植期間については、吸収・分解性の材料では、埋植初期の反応、埋植中期の反応を評価することが望ましい。
- ④ 脳内埋植では、評価について組織学的評価だけでなく一般状態観察等により、異常な臨床症状が認められるかも加味することが必要である。

●選択科目

(13) 再生医療等製品

1. 再生医療等製品の基本的な考え方について、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 被験者から細胞・組織の採取が必要となる製品、試験中に製造期間を必要とする製品、長期間にわたり体内に残存する事が想定される製品等があり、これらの特徴を有する製品の臨床試験では、臨床試験デザインや安全性のモニタリング等において医薬品の臨床試験と同じ方法での検討が必要となる。
- ② 医薬品および医療機器と共通点を有する再生医療等製品も存在し、その様な製品では医薬品および医療機器の非臨床試験の結果を、そのまま臨床試験に関する基本的考え方を当てはめることができる。
- ③ 臨床試験デザイン、投与方法、有効性および安全性の評価方法において、類似する医薬品および医療機器の考え方を参考にしつつ個々の再生医療等製品の特徴を踏まえて試験計画を考えることが可能である。
- ④ 開発全体を考える際には、開発対象とする疾患における医薬品および医療機器のベネフィット・リスクの考え方も参考に、再生医療等製品の特徴や特有のベネフィット・リスクを加味した上で、製品の全体的なベネフィット・リスクバランスを検討する必要がある。

2. 次の文章は造腫瘍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。

ヒト胚性幹細胞加工製品またはヒト人工多能性細胞加工製品（ヒト ES/iPS 細胞加工製品）の製造における造腫瘍性関連試験には目的別に、原料・原材料の品質特性評価・(①) のための造腫瘍性試験、中間製品または最終製品の (②) の混在を評価するための試験、最終製品細胞のヒトにおける (③) 部位での (④) 能を評価するための試験の3種類がある。

- | | | | |
|-----------|---------|-----------|---------|
| a. 初代培養細胞 | b. 転移 | c. 形質転換 | d. 腫瘍形成 |
| e. 製造管理 | f. 品質管理 | g. 造腫瘍性細胞 | h. 生着 |

3. 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○をつけなさい。

- ・ 幹細胞とは、自己複製能と (①) を持った細胞である。
- ・ 増腫瘍性とは、動物に移植された細胞集団が増殖することにより、悪性または良性の腫瘍を形成する能力のこと。生理活性物質または化学物質が細胞を (②) して悪性または良性の腫瘍を誘発する能力 (腫瘍原性) や、生理活性物質または化学物質が細胞を (②) して悪性腫瘍を誘発する能力 (がん原性) とは区別される。
- ・ PDX とは、患者由来の (③) を免疫不全マウスに移植した組織片で、臨床腫瘍の多様性や抗がん剤に対する反応性を保持している。
- ・ Alu 配列とは、(④) に特異的な反復配列で、ゲノムの約 10%を占めている。遺伝子発現に関連する重要な機能を有していると考えられているが、その詳細な Alu 配列の機能や生物学的な意義については、明らかになっていない。

- | | | | |
|------------|--------|----------|---------|
| a. 自己増殖能力 | b. 活性化 | c. 多分化能力 | d. がん組織 |
| e. 形質転換細胞塊 | f. 霊長類 | g. げっ歯類 | h. 不死化 |

4. 次の文章は一般毒性試験の投与用量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。

ヒト細胞加工製品では、(①) が惹起されること、またヒト由来製品から産生される各 (②) の生物活性にも動物種差が考えられ、量的なリスク評価は困難であることから、(③) を確認するために、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。

また、その際の最高用量は、最大耐量 (Maximum Tolerated Dose : MTD)、投与可能な最大量 (Maximum Feasible Dose : MFD) および動物福祉を考慮し、可能な限り多くの (④) を設定することが重要である。

- | | | | |
|---------|-----------|-----------|--------|
| a. 交差反応 | b. 生物活性物質 | c. 異種免疫反応 | d. 細胞数 |
| e. ハザード | f. 生理活性物質 | g. 質的なリスク | h. 動物数 |

5. 造腫瘍性試験の対照細胞の選択について、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 免疫不全動物を用いた *in vivo* 造腫瘍性試験では、製品細胞または陰性対照細胞となるヒト二倍体細胞に陽性対照細胞をスパイクした陽性対照群が設けられていることが望ましい。
- ② 製品中に含まれている造腫瘍性細胞の特性が予め推定されており、かつこれに類似する表現型を示す細胞株が利用可能な場合には、その細胞株を選択する。
- ③ 陽性対照群として造腫瘍性を示す中間製品を用いる場合には、当該中間製品中の造腫瘍性細胞の量を別途、*in vitro* 試験法等により確認することが必要である。
- ④ 陰性対照群については、陰性対照細胞となるヒト二倍体細胞の入手の困難さから、必ずしも設定する必要はない。

●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. 濃縮度試験について、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 魚類の濃縮度試験方法である OECD TG305 では供試生物としてゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、コイ、メダカ等の7魚種が推奨されており、どの種も用いることができる。日本国内では、入手しやすく取り扱いやすいことからコイを採用する場合が多い。
- ② 2濃度区の水暴露法の試験濃度については、例えば、急性毒性値（半数致死濃度（ LC_{50} 値））が 0.5 mg/L および水溶解度測定値が 1 mg/L であった場合、第1濃度区を 0.01 mg/L、第2濃度区 0.001 mg/L に設定する。
- ③ 餌料投与方法における評価基準については、成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数（ BMF_{kg} ）が 0.007 以上の場合、高濃縮性と判定される。
- ④ 化審法における水暴露法における高濃縮性の評価基準（5000 L/kg 以上）は、REACH の評価基準の PBT の B（Bioaccumulation）に相当に該当する。

2. 次の文章は主な環境毒性（生態毒性）試験の試験濃度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。

- ・ 藻類生長阻害試験（OECD TG201）については、原則として試験上限濃度（ ① ） mg/L または被験物質の水溶解度以下とし、予備試験の結果を基に少なくとも（ ② ）濃度区を設定する。公比は（ ③ ）を超えないよう設定する。
- ・ ミジンコ急性遊泳阻害試験（OECD TG202）については、原則として試験上限濃度（ ① ） mg/L または被験物質の水溶解度以下とし、予備試験の結果を基に少なくとも（ ② ）濃度区を設定する。公比は（ ④ ）を超えないよう設定する。
- ・ 魚類急性毒性試験（OECD TG203）については、原則として試験上限濃度（ ① ） mg/L または被験物質の水溶解度以下とし、予備試験の結果を基に少なくとも（ ② ）濃度区を設定する。公比は（ ④ ）を超えないよう設定する。

- | | | | |
|---------|--------|--------|------|
| a. 1000 | b. 100 | c. 10 | d. 5 |
| e. 3.2 | f. 2.2 | g. 1.4 | h. 1 |

3. 生態毒性試験の有効性について、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 藻類生長阻害試験（OECD TG201）の試験の有効性については、対照区（助剤対照区を含む）において、生物量がばく露期間中に少なくとも 32 倍に増殖すること、および毎日の生長速度の変動係数がばく露期間を通じて 35%を超えないことが条件の一つである。
- ② ミジンコ急性遊泳阻害試験（OECD TG202）の試験の有効性については、対照区（助剤対照区を含む）において、ミジンコが 10%を超えて遊泳阻害されたり、水面に浮いたりしてはならないことが条件の一つである。
- ③ 魚類急性毒性試験（OECD TG203）の試験の有効性については、試験魚を 10 尾以上で実施した場合、対照区の死亡率がばく露終了時に 10%、および助剤対照区の死亡率がばく露終了時に 20%をそれぞれ超えないことが条件の一つである。
- ④ ユスリカ底質添加毒性試験（OECD TG218）の試験の有効性については、ばく露開始後 12～23 日に対照区（助剤対照区を含む）の羽化率が 70%以上になることが条件の一つである。

4. 環境毒性（生態毒性）試験の試験方法について、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○をつけなさい。

- ① 魚類初期生活段階毒性試験（OECD TG210）は、魚類の受精卵が孵化した直後の仔魚に至るまでの期間、化学物質を水換え無しの止水式ばく露し、孵化、生存、成長などをエンドポイントとして評価する試験である。
- ② ユスリカ底質添加毒性試験（OECD TG218）は、ばく露経路として難水溶性の化学物質（被験物質）が底質に堆積した際のユスリカの幼虫への影響を想定した急性毒性を評価する試験である。
- ③ ミジンコ急性遊泳阻害試験（OECD TG202）は、甲殻類であるミジンコに対する毒性試験であり、化学物質を 48 時間ばく露し、遊泳阻害を観察する。遊泳阻害とは、ミジンコが容器を穏やかに動かしても 15 秒間以上泳げない状態をいう。
- ④ 藻類生長阻害試験（OECD TG201）は、多細胞生物である海産性の藻類を用い、化学物質を 21 日間ばく露し、その生長阻害を評価する。

5. 次の文章は蓄積性評価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○をつけなさい。

- ・ 魚類を用いた (①) の代替法のひとつに、サンプルの (②) 測定試験が利用されている。
- ・ (②) と BCF には相関性があり、(②) が低いと BCF も低いとみなされる。例えば、日本の化審法申請においては (②) <3.5 であれば濃縮度試験を実施せずとも高濃縮ではないと判定される。
- ・ それ以外には、(③) にサンプルを添加し、その代謝速度から BCF の予測値を算出する方法やサンプルの構造情報を基に (④) を用いて BCF の予測値を得る方法がある。
- ・ これらの方法は、その簡便さから蓄積性のスクリーニング評価への適用が期待できるが、それぞれ単一の手法のみでは魚類を用いた (①) (蓄積性評価) の代替法となるほど信頼性が得られていないのが現状である。しかしながら、実験動物を使わないため、動物福祉の観点から欧米を中心に試験法開発が進められており、蓄積性評価手法の主流となっていくものと考えられる。

a. 生分解性試験

b. Omics

c. log Pow

d. 魚類肝細胞

e. QSAR

f. log Koc

g. 濃縮度試験

h. 魚類血液細胞

