

第24回安研協認定技術者認定試験
および
第3回安研協認定技術者追加認定試験
試験問題

2024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)

目次

必須科目

GLP	1
動物福祉	4

選択科目

(1) 一般毒性試験	7
(2) 臨床検査	10
(3) 病理学的検査	13
(4) 生殖発生毒性試験	15
(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)	31
(11) 安全性薬理試験	34
(12) 医療機器の生物学的安全性試験	37
(13) 再生医療等製品の生物学的安全性試験	40
(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	43

●必須科目

GLP

1. GLP 基準の定義等について、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 生データとは、試験において得られた観察の結果およびその記憶をいう。
- ② 試験系とは、被験物質が投与され、若しくは加えられる動物、植物、微生物またはこの構成部分、またはその対照として用いられるものをいう。
- ③ 対照物質とは、試験において被験物質と比較する目的で用いられる医薬品または化学的物質、生物学的物質若しくはその製剤をいう。
- ④ 試験を委託する者は、委託する試験が GLP 省令の規定に従って実施されなければならないものであることを受託する者に対して事後に通知しなければならない。

2. GLP 適合性の確認について、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 GLP 適合性調査において GLP からの逸脱が認められた場合、PMDA から試験施設に対して文書にてその旨が示される。
- ② 試験施設は当該事項が示された日から 100 日以内（休祭日も含まれる）に必要な弁明、改善計画または改善措置状況を記載した文書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出しなければならない。
- ③ 調査結果の評価は、GLP 専門協議により行われ、次の区分に評価される。
 - ・適合（GLP に適合する）
 - ・不適合（GLP に適合しない）
- ④ 評価結果が「適合」の場合は「GLP 適合確認書」が発行される。適合確認書の有効期間は発行日から 5 年間である。また、継続して適合確認を希望する場合、有効期間の終了する 90 日前までに申請をしていれば、有効期間を過ぎて調査が行われたとしても、空白期間は有効性が継続しているとみなされる。

3. 次の文章は信頼性保証部門の業務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。

- ・ 試験の信頼性を保証する調査とは、(①) ごとの調査、施設ごとの調査および試験実施過程の調査に分類される。
- ・ 試験の信頼性に重大な影響を及ぼすおそれのあることを発見したときは、運営管理者および試験責任者に報告するとともに、改善のための(②) の実施。
- ・ 最終報告書に試験の実施方法が正確に記載され、かつ生データが正確に反映されていることを確認し、運営管理者および試験責任者に(③) 。
- ・ (④) が試験計画書および該当する SOP を利用し、その内容を遵守していることを確認すること。

- | | | | |
|----------|----------|----------|---------|
| a. 試験従事者 | b. 試験責任者 | c. 運営管理者 | d. システム |
| e. 試験 | f. 報告 | g. 相談 | h. 勧告 |

4. 標準操作手順書 (SOP) 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 運営管理者は、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。
- 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 を廃棄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 試験従事者は、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。

5. 次の文章は被験物質および対照物質の取扱い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。

- ・ 被験物質または対照物質の安定性については、原則として試験の (①) に測定すること。
- ・ 被験物質または対照物質の (②) ごとに名称、略称またはコード番号およびロット番号を明記するとともに、有効期限のあるものについてはその日付、特定の保管条件が必要であるものについてはその条件を、それぞれ明記する。
- ・ 4週間以上にわたる試験に用いる被験物質および対照物質については (③) ごとにサンプルを保存する。
- ・ 被験物質および対照物質の配布、受領、返却または廃棄を行うときは、その日付および量を (④) しなければならない。

- | | | | |
|--------|-------|---------|--------|
| a. 試験 | b. 種類 | c. 記録 | d. ロット |
| e. 終了後 | f. 記憶 | g. 保管容器 | h. 開始前 |

●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○をつけなさい。

- ① 動物実験は科学的であるとともに、倫理的でなくてはならない。倫理的であるか否かは第3者による動物実験計画の審査と承認、および実施状況の監視によって担保される。この判定・評価を行う組織が動物実験委員会である。
- ② 動物実験委員会は関連分野の研究者だけではなく、その研究とは無関係な有識者の参画が必要とされる。
- ③ 動物実験委員会は国によって呼び方が異なる。日本では動物実験委員会（動物実験倫理委員会や動物実験審査委員会などと呼称する機関もある）、アメリカでは AAALAC (The Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)、イギリスでは ERP (Ethical Review Process) という。
- ④ 日本における動物実験委員会の設置については、厚労省基本指針（厚生労働省）、文科省基本指針（文部科学省）および農水省基本指針（農林水産省）並びに動物実験ガイドライン（日本学術会議）のなかに記載されている。

2. 次の文章は3Rsの原則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 3Rsの原則は、イギリスの動物学者 W. M. S. Russel と微生物学者 R. L. Burch が 1959 年に「人道的な実験技術の原則」の中で提唱した。
- ② 「Replacement」は、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で、意識・感覚のない低位の動物種を用いた実験、さらには *in vitro*（試験管内）実験への代替、究極的には *in silico*（AI 技術を用いたコンピュータシミュレーション）への代替などを意味する。
- ③ 「Reduction」は、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすることで、使用動物数の削減、科学的に必要な最少の動物数の使用などを意味する。
- ④ 「Refinement」は、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を意味し、苦痛軽減や飼育環境改善などを指すが、安楽死処置は含まない。

3. 次の文章は「実験動物のコストアンドベネフィット」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○をつけなさい。

動物実験のコストアンドベネフィットは、これから行う動物実験に (①) があるか、その成果が動物の犠牲に見合うものであるかを精査し、恩恵に浴する側(ヒト)にとっての利益が、実験動物が受ける苦痛より大きい場合に (②) なバランスが保たれ、動物実験 (③) されるという考え方である。

化粧品はヒトが綺麗になりたいという欲望を満たすためだけのものであり、無くてもヒトの生死や健康には影響しない。このような化粧品開発のための動物実験はヒトへの利益が動物の犠牲に見合わないため、(④) の活用が求められる。抗癌剤はヒトにおいても副作用が強く、毒性試験では、その毒性によって実験動物が受ける苦痛が非常に大きい。癌の特効薬として市場に出た場合は癌に苦しむ多くの患者が救われる。このような抗癌剤開発のための動物実験はヒトへの利益が動物の犠牲に見合うものであるため、動物実験が (③) されるとするものである。

- | | | | |
|---------|-----------|--------|--------|
| a. 収益性 | b. 科学的妥当性 | c. 倫理的 | d. 経済的 |
| e. 毒性試験 | f. 代替法 | g. 容認 | h. 否認 |

4. 動物実験委員会による審査方法について、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 動物実験責任者から提出された動物実験審査申請書の記載内容から、実験の種類、並びに用いられる実験手技および操作ごとに、「苦痛度分類」に照合してカテゴリー分類を行う。
- ② ①で行ったカテゴリー分類の中で、苦痛度が一番低かったものを当該実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 動物実験委員会は、③の審査結果を元に申請された計画の承認あるいは却下を運営管理者に通知する。

5. 次の文章は「環境エンリッチメント」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○をつけなさい。

環境エンリッチメントは内容によって(①)的環境エンリッチメントと(②)的環境エンリッチメントの2つに大きく分類される。(①)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(①)的環境(空間、休息場所、高台、止まり木、運動器具、玩具、トリーツなど)を飼育中の動物に付与するものである。(②)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(②)的環境(複数個体での飼育や運動、ヒトが相手になって遊ぶなど)を付与するものであり、特に(②)性のある動物種で重要となる。

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(③)を軽減させることができ、動物福祉のみならず、科学的に(④)を高め、ひいては使用動物数の削減に繋がることも期待できる。

- | | | | |
|------------|------------|----------|---------|
| a. 好奇心や快適性 | b. ストレスや不安 | c. 社会 | d. 経済 |
| e. 物理 | f. 生物 | g. 実験の感度 | h. 経済効果 |

●選択科目

(1) 一般毒性試験

1. 一般状態の観察について、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 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 경우가多いが、長期にわたって死亡が発現する場合もある。
- ② 反復投与毒性試験では、毒性徴候の発現は一般的に緩やかであるために毎日 1 回観察すればよく、それ以上の観察は必要ない。
- ③ 一般状態観察にあたっては、逃亡した動物の有無、飼育環境の異常の有無、給水の異常、摂餌状況なども調べる。
- ④ 飼育用ケージ外からの観察では、観察者がよく見ていることを観察飼育用ケージ内の動物に意識させて症状を見逃さないようにする。

2. 次の文章は死亡動物および瀕死動物の取り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○をつけなさい。

死亡動物は、発見時の死亡状況を記録し、速やかに (①) の措置をとる。特に、外観として消瘦および (②)、口腔内の変化、肛門および外陰部周辺の汚れなどを確認する。瀕死動物は、瀕死の状況をできるだけ詳細に観察・記録する。通常、瀕死状態の動物は (③) が消失し、(④) に対する反応が低下あるいは消失する。

- | | | | |
|--------|--------|---------|---------|
| a. 剖検 | b. 呼吸音 | c. 心拍数 | d. 刺激 |
| e. 分泌物 | f. 採血 | g. 自発運動 | h. 被毛状態 |

3. 次の文章はげっ歯類（マウス、ラット）の角膜および虹彩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。

げっ歯類には副涙腺（①）があり、（②）に油膜を形成していることから瞬きはあまり観察されない。虹彩は眼球内に入る（③）を調整している組織であり、（④）への癒着（瞳孔縁の一部または全部）がみられることがある。

- | | | | |
|--------|----------|----------|---------|
| a. 硝子体 | b. 網膜 | c. 水晶体前囊 | d. 光量 |
| e. 視神経 | f. ハーダー腺 | g. 強膜 | h. 角膜表面 |

4. 次の文章は単回投与毒性試験における統計解析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。

単回投与毒性試験では、最近まで（①）（LD₅₀）の推定がなされていた。LD₅₀の推定法では、最もよく使われるのが（②）であるが、LD₅₀の推定には反復投与毒性試験とほぼ同じ動物数が必要とされること、LD₅₀の推定値の（③）が低いことなどから、現在では（④）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。

- | | | | |
|-----------|-----------|-----------|---------|
| a. プロビット法 | b. ダネット検定 | c. 実験動物福祉 | d. 無毒性量 |
| e. 一回性 | f. 半数致死量 | g. 標準偏差 | h. 再現性 |

5. 次の文章は一般毒性試験における用量段階および高用量の選択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 反復投与の用量設定では、多数例の死亡を起こすことなく毒性兆候が認められる用量と何ら毒性影響がみられない用量（無毒性量）を含み、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定する。
- ② 単回投与毒性試験において、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、経口および経皮曝露の場合は2000 mg/kg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必要はない。
- ③ 反復投与の高用量を選択する際は、最大耐量、血中濃度が飽和する投与量、投与可能な最大量または臨床における全身的曝露量に対して10倍のマージンが確保される投与量のいずれかを選択理由とすることが可能とされている。
- ④ 被験物質の投与に毒性に関する情報が十分に得られていない溶媒を用いる場合は、溶媒のみを投与する対照群の他に、無処置または陰性対照群を加える。

●選択科目

(2) 臨床検査

1. 非臨床試験における臨床検査について、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 非臨床試験における臨床検査の目的は、尿、血液および血漿（血清）成分などの検査を行い、被験物質に起因する生体の異常の有無、標的器官の推定、障害の程度と発現機序、ヒトに外挿した場合の問題点などを明らかにすることにある。
- ② 臨床検査の測定値は動物種、系統、週齢、性、飼料、飼育環境、検体の採取・処理方法、検査機器・検査試薬に関わらず一定であることから、これらの条件の変動を考慮する必要はない。
- ③ 非臨床試験における臨床検査では動物用に開発された機器および試薬を用いることが多い。
- ④ 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は、データの信頼性を高めるうえで重要である。

2. 次の文章は赤血球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。

赤血球は核の無い（鳥類の赤血球は核を有す）円盤状の血液細胞で、細胞内容物として、構造中に鉄を含んだ（ ① ）という色素をもつ。（ ① ）によって赤血球は肺から各器官・組織に酸素を、各器官・組織から肺に二酸化炭素を運搬している。赤血球は主に（ ② ）で作られるが、胎児あるいは若齢の児では卵黄嚢、（ ③ ）、脾臓でも造血する。細胞質内に遺伝子物質が残った幼若な赤血球は、超生体染色を行うと網目状に染まる構造を細胞質内に持つことから（ ④ ）と呼ばれる。

- | | | | |
|-----------|-----------|-------|----------|
| a. 胸腺 | b. ミオグロビン | c. 腎臓 | d. 肝臓 |
| e. ヘモグロビン | f. 有核赤血球 | g. 骨髄 | h. 網状赤血球 |

3. 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 顆粒球は細胞質内顆粒の染色性により好中球、好酸球と好塩基球に分けられる。
- 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、また、弱い貧食機能を有する。
- ③ 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。
- ④ 局所の炎症や造血器腫瘍、免疫活動の亢進などが起こると白血球は減少する。

4. 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。

血液凝固検査項目としては、多くの場合、外因系の（ ① ）と内因系の（ ② ）を計測する。カスケードの進行には（ ③ ）イオンが必須であるが、血液凝固検査では血中の（ ③ ）イオンを抗凝固剤に結合させた状態で採血し、血漿を分離した後、測定時に（ ③ ）イオンと凝固の開始因子を加えて凝固を開始させ、血漿が凝固するまでの時間を測定する。血液凝固検査の採血には抗凝固剤として（ ④ ）を使用する。

- | | | |
|--------------|---------------------|--------------|
| a. マグネシウム | b. EDTA | c. ヘパリン |
| d. カルシウム | e. フィブリン | f. プロトロンビン時間 |
| g. クエン酸ナトリウム | h. 活性化部分トロンボプラスチン時間 | |

5. 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○をつけなさい。

- ① 肝臓、骨や小腸、妊娠している場合には胎盤などに存在し、骨の新生が増加する疾患やガン、妊娠末期では血中に増加する。成長期には骨由来が増加する。
- ② 血中に存在するものは肝臓に由来し、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。
- ③ 肝臓で合成され、イオンや化合物との結合、輸送を行っているタンパク質。栄養障害、肝障害、腎障害、感染症、貧血、および妊娠などで低下する。血中のタンパク質で最も量が多い。
- ④ 細胞膜の主な構成成分であり、その他、脂肪の吸収、血液凝固などに関与している。多種類の脂質の混合物で、ほとんどのものは肝臓で合成されることから、肝機能障害や脂質代謝異常の診断に使用される。

- a. リン脂質 (PL) b. 尿素窒素 (UN) c. アルブミン (ALB)
- d. γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GT) e. 中性脂肪 (TG)
- f. リポタンパク質 g. クレアチンキナーゼ (CK)
- h. アルカリフォスファターゼ (ALP)

●選択科目

(3) 病理学的検査

1. マウスの器官・組織について、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 マウスには胆嚢がある。
- ② 脾臓は腹腔内器官である。
- ③ 前立腺は雌の生殖器である。
- ④ 甲状腺・上皮小体は胸腔内器官である。

2. 組織標本の作製について、次の文章で正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 動物の死後できるだけ速やかに剖検を行い、採取器官、組織を固定する必要がある。
- ② 薄切とは器官、組織を組織標本作製に適した大きさや形に整形して切り取ることである。
- ③ 固定していない新鮮な組織から直接薄切切片を作りたい場合、凍結切片を作製する。
- ④ 免疫組織化学染色では適切な陰性対照および陽性対照を設定する必要はない。

3. 次の文章は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。

- ・ 血液が血管外に出る状態 (①)
- ・ 組織、間質や細胞に異常な構造・物質が出現する、あるいは生理的に存在する物質が大量に沈着・蓄積する現象 (②)
- ・ 器官、組織における細胞数の増加 (③)
- ・ 急激に起こり急速に経過する炎症 (④)

- | | | | |
|--------|-------|--------|---------|
| a. 急性炎 | b. 出血 | c. 慢性炎 | d. 過形成 |
| e. 変性 | f. 壊死 | g. うっ血 | h. 肉芽組織 |

4. 次の文章は組織標本の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。

- ・ 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操作を(①)という。
- ・ 凍結切片薄切用には(②)が、電子顕微鏡用超薄切片作製用には(③)が使用されている。
- ・ (④)を行うことにより、顕微鏡下の組織像はカバーガラスがない場合よりも鮮明となって高い倍率での顕微鏡観察も可能となる。

- a. ウルトラマイクロトーム b. 封入 c. 脱水 d. 脱キシレン
e. 包埋センター f. クリオスタット g. 脱パラフィン h. 浮遊染色装置

5. 腫瘍について、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 線維腫は悪性上皮性腫瘍である。
- ② 脂肪腫は良性非上皮性腫瘍である。
- ③ 扁平上皮癌は良性上皮性腫瘍である。
- ④ 血管肉腫は悪性非上皮性腫瘍である。

●選択科目

(4) 生殖発生毒性試験

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

- ・ 性周期は発情前期、発情期、発情後期、発情休止期の順に規則正しく (①) 日で繰り返される。
- ・ 性周期の判定は、(②) 標本を作製して顕微鏡下で細胞の形態を観察することによって行う。
- ・ 発情期は (③) 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。
- ・ 発情後期は大きな有核細胞が散在し、その間隙に多数の (④) がみられる。

- | | | | |
|----------|----------|-------|--------|
| a. 組織 | b. 4 ~ 5 | c. 有核 | d. 赤芽球 |
| e. 6 ~ 7 | f. 臙垢 | g. 角化 | h. 白血球 |

2. 次の文章は性周期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、ラットでは、下垂体から放出された (①) は卵胞を発育させ、発育した卵胞から (②) が生産される。それが下垂体にフィードバックされ、黄体形成ホルモンが放出されると卵巣では卵胞の成熟と排卵が起こる。排卵後の卵胞は黄体化して、黄体ホルモンを生産する。

排卵された卵子が受精し子宮に着床すると、黄体で黄体ホルモンの生産が続けられるが、卵子が受精しなかった場合、あるいは受精したがその後子宮壁に着床しなかった場合には (③) は退行する。この黄体ホルモンのレベルが低下すると (④) のフィードバックにより再び卵胞刺激ホルモンの放出、卵胞の発育という連続的な変化が起こり性周期が繰り返される。

- | | | |
|-------------|-------------------|--------------|
| a. 卵胞ホルモン | b. 卵胞 | c. 視床下部－下垂体系 |
| d. 黄体形成ホルモン | e. 黄体 | f. 卵胞刺激ホルモン |
| g. 下垂体－性腺軸 | h. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン | |

3. 受胎能および着床までの初期胚発生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、雄では交配前 4 あるいは 9 週間、交配期間を経て剖検前日まで、雌では交配前 2 週間、交配期間、妊娠初期（ラットでは妊娠 6 あるいは 7 日）までである。
- ② 交配方法は、通常雄 1 匹と雌 1 匹を雌のホームケージで同居させる。性周期を毎日観察し、発情前期像を確認すればその夜交尾することが予想される。
- ③ 交尾の確認は、膣垢像で精子を確認するか、あるいは精液が膣の中で凝固した膣栓（プラグ）を観察することにより行う。
- ④ この試験では、妊娠末期（通常妊娠 20 日）に帝王切開し、胚の生死のみを確認する。

4. 胚・胎児発生に関する試験における帝王切開について、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 妊娠末期に帝王切開し、胚・胎児の生死のみを確認する。
- ② 母動物を放血致死させた後、卵巢および子宮を摘出し、卵巢は左右別々に妊娠卵胞数（排卵数）を数える。
- ③ 子宮遠位部からハサミで子宮を切開すると臍帯に覆われた胎児が露出する。
- ④ 後期吸収胚は胎児としての形をなしてはいるが、四肢の肢端が不明瞭なもの。

5. 次の文章は出生児の形態分化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。

- ・ 耳介開展は、両耳あるいは片耳の耳介が側頭部皮膚に接着している状態を陰性、（ ① ）の耳介が側頭部皮膚より離れ、頭頂部まで開展している状態を陽性とする。
- ・ 眼瞼開裂は、左右いずれか一方の眼瞼が（ ② ）した状態を陰性とする。
- ・ 精巣下降は、（ ③ ）の精巣が陰嚢内に入っている状態を陽性とする。
- ・ 陰茎亀頭包皮腺開裂（陰茎型）は、陰茎先端を露出させた時、陰茎骨が亀頭内に入り突出せず亀頭の形態は（ ④ ）型のものを陽性とする。

- | | | | |
|-------------|-------|-------|------|
| a. 左右いずれか一方 | b. 開裂 | c. 片耳 | d. U |
| e. 両耳 | f. 左右 | g. 閉鎖 | h. V |

●選択科目

(5) がん原性試験

1. 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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① ヒトでがん原性を示すことが明らかな化学物質は、ほとんど全て実験動物でがん原性が証明されている。
- ② ある実験条件で動物にがん原性が認められなければ、ヒトに対してもがん原性がないと断言できる。
- ③ 費用や動物福祉の観点から、がん原性試験は真に必要な場合に限って実施すべきである。
- ④ ヒトと解剖学的構造の異なる臓器の非遺伝毒性に基づいた腫瘍発生は、しばしばヒトのリスク評価には不適切とみなされる。

2. 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1年に満たない医薬品は、がん原性試験を実施する必要はない。
- ② 遺伝毒性試験で明らかな陽性を示す医薬品は、動物種を越えてヒトに対する危険性があると見なされるため、がん原性試験を実施する必要はない。
- ③ 再発性疾患の治療で期間を置いても頻回に使用される医薬品については、がん原性試験が必要である。
- ④ バイオ医薬品においては、標準的なげっ歯類を用いたがん原性試験は一般的に不適切である。

3. げっ歯類を用いた長期がん原性試験の実施について、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 順調に発育した 10 週齢までの動物を用いることが望ましい。
- ② 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を置く。
- ③ 臨床適用経路と同一の投与経路での試験実施が不可能な場合は、類似の代謝と全身ばく露が示せれば別の投与経路も容認される。
- ④ 試験期間中の死亡動物の病理組織学的検査は、対照群について行う必要がない。

4. 次の文章はがん原性試験の投与期間の設定条件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。

腫瘍以外の原因による死亡率が投与開始後にラットでは (①) ヲ月、マウスおよびハムスターでは 18 ヲ月の時点で (②) %以内であることが望ましいとされている。また、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 (③) %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 (④) %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。

- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| a. 5 | b. 10 | c. 12 | d. 18 |
| e. 24 | f. 30 | g. 50 | h. 75 |

5. 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。

以下に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。

- ・ (①) 腎症による雄ラットの腎臓における尿細管腫瘍
- ・ 血漿中 (②) の持続的上昇による膵臓外分泌腫瘍
- ・ 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. コレシストキニン | f. α 2u-グロブリン |
| g. β 2-アドレナリン | h. γ -グロブリン | |

●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 被験物質が復帰変異コロニー数の増加および生育阻害を示さず、析出が認められる場合は、析出の認められる用量を1用量以上含む用量段階とする。
- ② 被験物質を希釈調製する溶媒として、被験物質が水に可溶である場合は水を、被験物質が水に難溶でDMSOに可溶な場合はDMSOを選択する。
- ③ 2-アミノアントラセンは、TA98、TA100、TA1535、TA1537 および WP2 *uvrA* 菌株の代謝活性化によらない場合に陽性対照物質として使用する。
- ④ プレートの観察の際、陰性対照と比較して background lawn の生育が減少した場合は生育阻害と判断する。

2. CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験の試験手法を記載し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 イーグル MEM 培地に牛胎児血清、新生仔牛血清などの血清を添加し、細胞を培養する。
- ② 連続処理法では、S9 mix を添加した代謝活性化条件下において 1.5 細胞周期の被験物質連続処理を行う。
- ③ 染色体標本の作製の際、細胞を 0.075M KCl を用いて固定する。
- ④ 染色体標本の観察の際、ギャップ（染色分体幅より狭い非染色性部位と定義）についても構造異常に含める。

3. 次の文章はげっ歯類を用いる小核試験における幼若赤血球と成熟赤血球の識別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。

幼若赤血球は、(①) とも呼ばれる。赤血球にギムザ染色法を施すと、幼若赤血球は青から紫がかかった色に染まるのに対し、成熟赤血球は赤く染まる。標本染色の際に (②) 処理を行うと、この差がより明確になる。しかし、著しい骨髓造血機能抑制が生じるとギムザ液に対する染色性の差が小さくなり、区別が難しくなる。一方、(③) 蛍光染色の場合、成熟赤血球は蛍光を発しないのに対し、幼若赤血球は含有している (④) が橙赤色を発するので識別が容易である。

- a. 多染性赤血球 b. クエン酸 c. 正染性赤血球 d. ウシ胎児血清
e. アクリジンオレンジ f. RNA g. DNA h. メタノール

4. 次の文章は *in vitro* 遺伝毒性試験において使用される S9 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。

S9 は、ラットに (①) を 4 回と (②) を 1 回腹腔内投与した後、安楽死させ、(③) を採取してホモジネートし、 $9,000 \times g$ で遠心分離して得られる (④) である。

- a. 上清分画 b. 脾臓 c. 肝臓 d. フェノバルビタール
e. 沈渣 f. 補酵素 g. 塩化カリウム h. 5,6-ベンゾフラボン

5. *in vitro*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 被験物質の染色体異常誘発能を評価する試験である。
- ② サイトカラシン B (cytoB) は株化細胞のように分裂頻度が高い細胞を使用する場合、使用は必須である。
- ③ アクリジンオレンジ染色した標本は、ギムザ染色した標本と比較して長期保存が可能である。
- ④ 被験物質処理群の1つ以上の用量で、陰性対照値と比較して統計学的に有意に増加しており、さらにその増加に用量依存性が認められ、陰性対照の背景データ範囲を有意に越えた場合、小核誘発性陽性と判定する。

●選択科目

(7) 皮膚感作性試験

1. 次の文章は皮膚感作性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。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の方法論は Freund's Complete Adjuvant (FCA) を実験操作の中で使用するか否かによって、Adjuvant test と Non-adjuvant test に分けられる。FCA は枯草菌や (①) の死骸を鉱物油などに懸濁したもので (②) 効果がある。したがって、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、(③) の検出という点で優れた方法といえる。一方、Non-adjuvant test は Adjuvant test に比較して検出感度は劣るものの、代表的な Non-adjuvant test である (④) は感作処置・惹起処置の全てを経皮経路で実施し、実際の事故事例におけるばく露形態に近い試験法である。

- | | | | |
|--------|---------|--------|----------------------|
| a. 大腸菌 | b. 免疫抑制 | c. 有害性 | d. Buehler test |
| e. 結核菌 | f. 免疫増強 | g. 特異性 | h. Optimization Test |

2. 次の文章はアレルギー性接触皮膚炎 (Allergic contact dermatitis、ACD) の発症要因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。

ACD 発症には化学物質との接触と (①) が不可欠である。この段階は分子量や (②) などの物理化学的性質が大きく影響する。また、(③) が化学物質を感作性物質として認識するか否かによって ACD 発症に至るか否かが決定される。すなわち、通常の状態では皮膚のバリアーを通過できない (④) などそのままでは ACD を引き起こすことはないが、化合物中の分解産物や残留するモノマーやダイマーなどは皮膚を透過して ACD を引き起こす可能性がある。

- | | | | |
|------------|----------|-----------|-----------|
| a. 皮膚への刺激性 | b. 分配係数 | c. 抗原提示細胞 | d. 低分子化合物 |
| e. 皮膚への浸透 | f. 沸点・融点 | g. サイトカイン | h. 高分子化合物 |

3. モルモットを用いる皮膚感作性試験における陽性対照群・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○をつけなさい。

- ① 試験系の感度および手技の妥当性を保証することが陽性対照群の目的である。
- ② OECD ガイドラインでは、陽性対照物質として軽度から中等度の感作性を有する化学物質を推奨している。
- ③ 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) は軽度から中等度の感作性を有する化学物質の一つである。
- ④ OECD ガイドラインでは、動物福祉の観点上、当該施設において3ヵ月ごとに確認すれば、試験ごとには陽性対照群の設置は行う必要はないとされている。

4. 次の文章はマキシマイゼーション法 (Guinea pig maximization test) 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。

皮内感作時には被験物質の物性に応じて油溶性のものに関しては (①) など、水溶性のものは水または生理食塩液などの皮内投与可能な媒体を用いて調製する。貼付感作時および惹起時にはエタノールや蒸留水などの非刺激性媒体を用いて調製を行う。各感作投与に用いる濃度は、予備試験を実施し、全身的に十分に耐性のある濃度で、かつ (②) の皮膚刺激性を示す最高濃度を設定する。惹起に用いる濃度は、刺激を示さない (③) とする。

被験物質と Freund's Complete Adjuvant の乳化物は、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 (④) 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、油中水型に混合乳化する。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。

- | | | | |
|-----------|------------|---------|--------|
| a. オリーブ油 | b. 高度 | c. 最低濃度 | d. 2 倍 |
| e. クロロホルム | f. 軽度から中等度 | g. 最高濃度 | h. 3 倍 |

5. 皮膚感作性試験代替法と皮膚感作性 AOP の Key event の組み合わせについて、次のうち正しいものには○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 Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)---T 細胞の増殖
- ② Direct Peptide Reactivity Assay(DPRA)---タンパク質のシステイン残基およびリジン残基との共有結合
- ③ Local lymph node assay (LLNA)---樹状細胞の活性化
- ④ ARE-Nrf2 Luciferase Rest Method---ケラチノサイトにおける炎症性応答および Antioxidant response element-dependent pathway による遺伝子発現

●選択科目

(8) 刺激性試験

1. 皮膚腐食性/刺激性試験について、() 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。

- ・ OECD TG430 (*in vitro* 皮膚腐食性：経皮電気抵抗試験 (TER)) では、(①) を用いて、正常角質層の持つ健全性と (②) 機能を失わせる能力により腐食性物質を特定する。
- ・ OECD TG431 (*in vitro* 皮膚腐食性：再生ヒト表皮 (RhE) 試験) および OECD TG439 (*in vitro* 皮膚刺激性：再構築ヒト表皮試験法) では、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 (③)) を用いる。
- ・ OECD TG435 (*in vitro* 皮膚腐食性：*in vitro* 膜 (②) 試験法) では、腐食性物質に対して *in situ* の動物皮膚と同様に反応するようにデザインされた (④) を利用する。

- | | | | |
|---------|-----------|---------|-----------|
| a. 人工膜 | b. 撥水 | c. 角化細胞 | d. 透過 |
| e. 樹状細胞 | f. 真皮ディスク | g. バリア | h. 皮膚ディスク |

2. 皮膚刺激性試験 (OECD TG404) の観察について、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 動物が強い痛みや継続的な消耗徴候を示した時、いかなる時でも試験を中止しなければならない。
- ② 影響の回復性を評価するためには、パッチの除去後 14 日よりも前に回復性が認められた場合でも、観察は 14 日まで継続しなければならない。
- ③ 刺激性の観察に加えて、局所的な毒性徴候や全身的な副作用について、すべてを記録しなければならない。
- ④ 曖昧な反応を明らかにするためには、病理組織学的観察を実施する。

3. 眼腐食性（損傷性）/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 pHが2以下、あるいは11.5以上（高い緩衝作用をもっている）の場合は、眼に対して腐食性が予測されるため、試験の必要性はない。
- ② 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日以内に完全には治癒しない重篤な損傷性である。
- ③ OECD TG405における点眼量として、液体は、0.05 mLをピペットなどで点眼する。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0.05 mLか、あるいは重量50 mgまでを点眼する。
- ④ 動物が強い苦痛や恐怖を感じる徴候を示し続けた場合であっても、可逆性を確認するために、場合によっては試験を継続してもよい。

4. 眼腐食性（損傷性）/刺激性試験について、（ ）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。

- ・ OECD TG437（眼損傷性：BCOP試験法）では、（ ① ）を用いる。アルコールおよびケトンで偽陽性率が高く、固体で偽陰性率が高いとされている。
- ・ OECD TG438（眼損傷性：ICE試験法）では、（ ② ）を用いる。アルコールで偽陽性率が高く、固体および界面活性剤で偽陰性率が高いとされている。
- ・ OECD TG491（*in vitro* 眼損傷性：Short Time Exposure *In Vitro* Test Method）では、（ ③ ）を用いる。原則として、高揮発性物質、固体のアルコール、塩、炭化水素、着色性物質およびMTTを直接還元する化学物質は適用できないとされている。
- ・ OECD TG492（*in vitro* 眼刺激性：（ ④ ）試験法）では、（ ④ ）モデルを用いる。原則として、気体およびエアロゾルは適用できないとされている。

- a. ウサギ角膜由来細胞
- b. イヌ尿細管上皮細胞由来細胞
- c. 再生ヒト角膜様上皮
- d. マクロ分子マトリックス
- e. HCE-T細胞
- f. ニワトリの摘出眼球
- g. ウシ摘出角膜
- h. ビトリゲル膜

5. 眼刺激性試験 (OECD TG405) について述べたものである。() 内に適切な数字を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○をつけなさい。

- ① ウサギの眼刺激性試験においては、試験開始前 (①) 時間以内に、試験に使用する動物の両眼の検査を行う。
- ② 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。
- ③ 影響の可逆性を確認するために、通常は点眼後(③)日間観察する。
- ④ 局所麻酔処置として被験物質点眼 (④) 分前に 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 滴点眼する。

a. 1

b. 2

c. 5

d. 6

e. 10

f. 14

g. 21

h. 24

●選択科目

(9) トキシコキネティクス (TK) 試験

1. 次の文章は TK の目的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 TK 試験の主たる目的は「動物において得られた全身的曝露、およびそれと毒性試験の用量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。
- ② TK データの裏付けが必要な毒性試験には、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験および生殖毒性試験があり、TK はこれらの試験とは別に実施する必要がある。
- ③ 全身的曝露を定量的に測定することは、動物種、用量、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。
- ④ TK は毒性試験の結果を解釈することに焦点があてられ、さらに被験物質の薬物動態学的パラメータを明らかにすることを目的とする。

2. 次の文章は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。
- ② 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。
- ③ 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) 等を用いた理化学的方法とラジオイムノアッセイ (RIA) 等を用いた生物学的測定法がある。
- 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。得られた抗体は代謝物と交差性を示す可能性はあるが、測定値のバラツキも一般的に理化学的方法より小さくなる。

3. 次の文章は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 前処理法として最も簡便なのが除タンパク法である。血漿に2倍容量以上のメタノールやアセトニトリルを加え、よく攪拌して血漿中のタンパクを変性・析出させる。
- ② 固相抽出において、BMVガイドラインでは回収率は注意事項に挙げられ基準が設けられており、安定した抽出率が望ましい。
- ③ 逆相系カラム(ODSなど)を用いるHPLC法では、内標準物質は代謝物の妨害を受けないように、分析対象物質より少し早く溶出される物質を選択する。
- ④ LC/MS/MSは、HPLCに比べ前処理の簡便性、高感度、測定時間の短縮などの利便性に優れている。

4. 次の文章は、分析法バリデーションの項目(バイオ医薬品)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。

選択性は、少なくとも(①)個体から得られた個別のブランク試料および個別のブランク試料を用いて調製した定量下限付近の(②)を用いて評価する。ブランク試料の(③)以上が定量下限未満を示し、定量下限付近の(②)の80%以上において定量値の真度が理論値の±20%以内(定量下限の場合は±(④)以内)とする。

- | | | | |
|-------|----------|--------|--------|
| a. 6 | b. QC試料 | c. 25% | d. 30% |
| e. 10 | f. 検量線試料 | g. 75% | h. 80% |

5. 次の文章は、ISR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。

ISRを実施する試料は、できるだけ多くの個体から通常最高血中濃度および(①)付近の試料を含むよう選択し、安定性が保証された期間内にISRを実施する。ISRを実施する実試料数は、(②)を超えない実試料数に対してその約(③)、(②)を超えた実試料数では、それに(②)の超過数に対して約(④)に相当する試料数を加えた数を目安とする。

- | | | | |
|--------|--------|---------|---------|
| a. 消失相 | b. 初期相 | c. 2000 | d. 1000 |
| e. 5% | f. 10% | g. 20% | h. 2.5% |

●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溶解性を評価するために実施される。
- ③ 非臨床薬物動態試験は、動物および *in vitro* 試験系を用いた非臨床試験で被験物質の体内動態 (吸収、分布、代謝および排泄) を明確にするために実施される。
- ④ 臨床薬物動態試験は、被験物質 (治験薬または医薬品) を志願した健康被験者または患者に投与し、その吸収、分布、代謝および排泄を検討する試験である。

2. 分析について、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 定量には被験物質を非標識体として検出する方法と放射性同位元素標識体を放射能で検出する方法が適用される。
- ② 被験物質を非標識体として生体試料中の濃度を測定するには、高速液体クロマトグラフィーと質量分析法を組み合わせた分析法 (主として低分子化合物 (代謝物を含む) が対象) または酵素免疫測定法等のリガンド結合法 (主としてバイオ医薬品等の高分子化合物が対象) が使用される。
- ③ 生体試料中薬物濃度分析法が十分な信頼性を有することを保証するためのバリデーションおよびその分析法を用いた実試料分析に関するガイドラインが発布されているので、それらに従って定量方法が構築される。
- ④ 放射性同位元素標識体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被験物質に応じた放射能測定法が使用される。

3. 次の文章は吸収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。

吸収試験は被験物質のばく露および吸収の程度と速度を推定するために実施する。得られた(①)から最高血液中濃度、最高血液中濃度到達時間、血液中濃度時間曲線下面積、消失半減期、クリアランス、分布容積、生物学的利用率等の(②)パラメータを求める。得られたファーマコキネティックパラメータより吸収の程度および速度を評価するとともにばく露の(③)の有無を検討する。また、必要に応じ、代謝物についても検討する。投与経路は臨床適用経路とする。当該投与経路が静脈内投与以外である場合は、静脈内投与後の体内動態を検討することにより、被験物質の体内動態を理解する上での(④)が得られるので、あわせて静脈内投与試験を実施することが望ましい。

- | | | |
|---------------|----------|----------------|
| a. 血液中濃度時間曲線 | b. 尿中排泄 | c. ファーマコキネティック |
| d. トキシコキネティック | e. 非線形性 | f. 程度 |
| g. 基礎データ | h. 応用データ | |

4. 分布について、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 臓器および組織中分布は放射性同位元素標識体を当該投与経路で単回あるいは反復投与した動物を用いて、一般的には組織摘出法あるいは定量的全身オートラジオグラフィーにより評価される。
- ② 胎盤および胎児移行性は放射性同位元素標識体を当該投与経路で単回投与した非妊娠動物を用いて、組織摘出法あるいは定量的全身オートラジオグラフィーにより評価される。
- ③ 血漿蛋白結合率は、ヒトおよび動物の血漿、並びにアルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白等の動物血漿蛋白を用いて評価する。
- ④ 血球への分配はリンパ液を用いて評価する。

5. 次の文章は代謝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。

代謝試験は、代謝物の(①)を同定して被験物質の主たる代謝経路を示し、代謝の程度と速度を明らかにするために行う。適切な試験系を用いてヒトでの代謝に関与する主たる(②)を明らかにすることも本試験の目的に含まれる。また、(③)におけるヒトと動物の類似点と相違点の特徴を把握しておく。通常、血液(血漿が主であるが、全血あるいは血清が対象となる場合がある)、尿、糞、胆汁等の生体試料、並びに *in vitro* 試験で得られた試料中の未変化体と(④)を定量する。

- | | | | |
|-------|--------|-------------|--------|
| a. 濃度 | b. 代謝 | c. 構造 | d. 分解物 |
| e. 吸収 | f. 代謝物 | g. トランスポーター | h. 酵素 |

●選択科目

(11) 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×を選び、解答用紙の該当欄の○か×に○をつけなさい。

- ① 安全性薬理試験は安全性評価試験の一つであり、医薬品の有害作用について生理学的手法を用いて評価するものである。
- ② 安全性薬理試験は、「安全性薬理試験ガイドライン (ICH-S7A)」と「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価 (ICH-S7B)」の2つのガイドラインに従って実施されている。
- ③ 安全性薬理試験は、大別してコアバッテリー試験およびフォローアップ試験の2つのカテゴリーがある。
- ④ 安全性薬理試験は、被験物質を治療用量およびそれ以上の量で曝露した場合の、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. 次の文章はテレメトリーシステ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。

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、受信ボード、(①) 用コンピュータが必要となる。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大腿動脈より腹大動脈に挿入し、第Ⅱ誘導心電図測定用の電極は右胸部および(③) 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. 腹腔内 | b. 胸腔内 | c. 左側腹部 | d. 左胸部 |
| e. データ取得 | f. データ解析 | g. 体温 | h. 一般状態 |

3. 次の文章は心臓の刺激伝導について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○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じて(②)に伝わる。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(④)を伝わって、心房筋全体に広がる。心室筋の興奮が回復することにより次の収縮への準備が行われる。

- | | | | |
|--------|----------|------------|---------|
| a. ヒス束 | b. 右心房内 | c. 房室結節 | d. 心室中隔 |
| e. 洞結節 | f. 左右心室筋 | g. プルキンエ線維 | h. 右心室内 |

4. 安全性薬理試験の留意点について、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 薬剤が心室再分極過程に影響を及ぼす機序として、細胞膜表面にあるチャネルに対する作用の他に、細胞膜上へのチャネル蛋白の発現(トラフィック)阻害も考慮する必要がある。
- ② *in vitro* 試験では摘出器官、組織および培養細胞を用いて、イオンチャネルやトランスポーターなどに対する作用を検討するが、動物種による違いを考慮する必要はない。
- ③ hERG 試験はフォローアップ試験の心血管系評価に分類される。
- ④ *in vitro* 試験で臓器を摘出する場合、臓器の摘出に際しては麻酔下で行うなど、動物の苦痛を無くした状態で迅速に臓器を摘出して実験に供する。

5. 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。

- ・ hERG 試験は、hERG チャンネル (①) 遺伝子 “human ether-a-go-go-related gene (hERG)” を導入した HEK293 あるいは CHO-K1 などの細胞を用いて、(②) により hERG 電流を測定するものである。
- ・ APD 試験は、モルモットの (③) 乳頭筋の活動電位持続時間を (④) で評価する検査である。組織を用いるので、数種のイオンチャンネルへの作用およびその複合的な反応などの情報が得られる。

- a. パッチクランプ法 b. cut-open 法 c. α サブユニット d. 左心室
e. β サブユニット f. 微小電極法 g. 右心室 h. 二電極膜電位固定法

●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。

- ・ (①)由来の医用材料は、原材料に由来するエンドトキシン汚染の可能性を否定できないことから、室温下、可能なら連続振とうまたは超音波処理を行って適切な時間抽出し、エンドトキシン特異的ライセート試薬によるエンドトキシン試験を実施する。
- ・ 試験に用いるガラス器具、容器、注射筒、注射針などは、あらかじめ(②)℃で60分間以上乾熱滅菌して、発熱性物質を除去するか、あるいはピロジェンフリーが保証された製品を使用する。
- ・ 試験動物の体温は、試験液投与の40分前から投与までの間に、30分の間隔を取って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、(③)℃を超える差がある動物、または対照体温が39.8℃を超える動物は使用しない。
- ・ 試験液の調製は生理食塩液(日局)を用いて、刺激性試験の試験液の調製と同様に行う。抽出後は、直ちに室温(25℃以下にならないよう)に冷却する。次いで、容器の内容液を無菌的に別の乾燥した滅菌容器に回収し、25℃前後で保存して(④)時間以内に試験に用いる。

- | | | | |
|--------|--------|-------------|--------|
| a. 250 | b. 100 | c. 48 | d. 24 |
| e. 2 | f. 0.2 | g. 金属・セラミック | h. 天然物 |

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。

- ① 吸収性の試験試料による亜急性、亜慢性、慢性全身毒性を埋植によって評価する場合で、極めて速やかな消失が想定される場合には、埋植のための手術による局所の反応が終息し、試験試料による生体への影響が評価可能となった段階で速やかに剖検を行い、評価を実施する。
- ② 急性全身毒性試験においては、試験液投与群の動物が2匹以上死亡した場合、あるいは2匹以上の動物で痙攣や衰弱など著しい毒性症状を示した場合や、体重減少が認められ、最終体重が投与時体重の20%を超える減少動物が3匹以上の場合は、急性全身毒性ありと判定する。
- ③ 反復投与による全身毒性試験において、試験液を投与する群を複数設定した試験の場合、全臓器に関する病理組織学的検査は、まず対照群と最高用量群について実施し、より低い用量群に対しては肺および影響が認められた臓器についてのみの実施でもよい。
- ④ 反復投与による全身毒性試験については、技術的に可能であり、想定される医療機器の適用経路としても適切であるならば、埋植試験と一体化させてもよい。適切な動物に試験試料の埋植が可能な場合で、かつ全身毒性試験の観察項目にあげた評価項目が適切に評価されていれば、埋植試験の結果を亜急性、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。

3. 次の文章は、医療機器の生物学的安全性評価の原則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。

医療機器および(①)の生物学的安全性評価は、JIS T 14971またはISO 14971に示されているリスク分析手法によって実施する。すなわち、意図する使用または意図する目的および医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知または予見できるハザードを特定し、各ハザードによる不利益のリスクを(②)する必要がある。このようなリスク分析手法のアプローチにおける(③)の結果は、ハザードが検出・特定できたことを意味していて、当該医療機器が(④)であることを意味しない。当該医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価によって判断される。

- | | | | |
|--------|--------|--------|-------|
| a. 陰性 | b. 不適格 | c. 添加物 | d. 推定 |
| e. 原材料 | f. 適格 | g. 決定 | h. 陽性 |

4. 生物学的安全性を評価する上で正しいものに○を、誤っているものは×を選び、解答用紙の該当欄に○か×に○をつけなさい。

- ① 生物学的安全性評価を実施する上で、対象となる医療機器およびその構成成分の物理学および化学的情報を収集することが重要である。
- ② 接触部位による医療機器のカテゴリ分類は、表面接触機器、体内と体外とを連結する機器、体内植込み機器（インプラント）の3種である。
- ③ 接触期間による医療機器のカテゴリ分類として、一時的接触は単回または複数回使用され、その累積接触期間が24時間を超える医療機器である。
- ④ 新規材料、生殖／発生毒性を有することが公知となっている材料、生殖／発生毒性と関係の深い患者集団（例えば妊婦）に適用する医療機器、並びに構成材料が生殖器官に局所的に使用する可能性のある医療機器については、生殖／発生毒性の評価を考慮することが望ましい。

5. 次の文章は、医療機器の細胞毒性試験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 医療機器または原材料の細胞毒性試験には、抽出液を用いる方法と、直接接触および間接接触による方法がある。一般に検出感度が高いと考えられているのは直接接触法である。
- ② コロニー形成法で使用する陰性対照材料は、抽出法用と直接接触法で同じ材料である。
- ③ 抽出溶媒として培養液を用いた場合、抽出条件は $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で 24 ± 2 時間が一般的である。
- ④ 評価において、試験試料の100%抽出液処理群のコロニー形成率が80%未満の場合、細胞毒性作用が有りと評価する。

●選択科目

(13) 再生医療等製品の生物学的安全性試験

1. ヒト細胞加工製品の一般毒性試験に関連する内容について、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 代謝等の動物種差が考えにくいこと、またいずれの動物種でも異種免疫反応が惹起される場合があることから、一般に、動物種1種による評価が可能である。
- ② 投与回数は、動物にヒト細胞加工製品を反復投与しても生体内で蓄積性が認められず、毒性所見の増悪が考えにくい場合でも、反復投与の実施はすべきである。
- ③ ヒト由来細胞を異種の動物に投与する等、安全性評価に限界があることから、観察期間については、全身毒性を評価可能と考える最短の期間である7日間程度とすることは可能である。
- ④ 単回投与であっても生体内に一定期間存在することから、反復投与毒性試験のガイドラインを参考に、性、動物数、観察および検査項目等を設定することが適切である。

2. 免疫不全動物について、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 ヌードラットはB細胞を欠失している。
- ② NSG マウスはT細胞、B細胞およびNK細胞を欠失している。
- ③ SCID マウスやNOD/SCID マウスは頻りに胸腺腫を自然発症する。
- ④ NOG マウスはヌードマウスと比べてヒトの細胞や組織の生着性が低い。

3. 造腫瘍性試験（ヒト ES/iPS 細胞加工製品のための造腫瘍性関連試験）に関連する内容について、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 1 群につき最終評価可能な匹数として 3 匹以上で実施すれば、定量的測定項目におけるデータのバラツキが母集団のバラツキを反映している。
- ② ヒト多能性幹細胞の残存を検出するために、奇形腫形成能を評価する試験として実績のある免疫不全マウスの背部皮下へ移植することが望ましい。
- ③ NOG マウスに皮下投与した場合には、ヒト iPS 細胞や HeLa 細胞の腫瘍形成率は、1 か月でほぼ安定になることが知られている。
- ④ ヒト細胞の浸潤・遠隔転移がないかを、Alu PCR や抗ヒト HLA 抗体等を用いた免疫染色で評価することも有用である。

4. 次の文章は、遺伝的安定性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。

- ・ アレイ CGH はより（ ① ）領域のコピー数変化を検出できるという点で利点を有する。
- ・ G バンド核型解析は、一細胞の（ ② ）の変化、（ ③ ）やその他の再構成を確かめることができる。
- ・ （ ④ ）や次世代シーケンサーによる情報については、遺伝子変化（変異のタイプとそのアレル頻度）に対する検出感度と適切なコントロールの入手可能性を課題として検討しつつ、造腫瘍性との関連性について科学的検証を進め、試験法として利用することの妥当性を評価すべきである。

- | | | | |
|---------|------------|----------|----------|
| a. FISH | b. SNP アレイ | c. 狭い遺伝子 | d. 広い遺伝子 |
| e. 分裂数 | f. 染色体数 | g. 形質転換 | h. 転座 |

5. 次の文章は「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験および遺伝的安定性評価に関するガイドライン」における造腫瘍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。

- ・ 生理活性物質または化学物質が細胞を (①) して悪性または良性の腫瘍を誘発する能力 (②) や、生理活性物質または化学物質が細胞を (①) して悪性腫瘍を誘発する能力 (③) とは区別される。
- ・ ES/iPS 細胞や腫瘍を形成するおそれのある (④) は動物試験での実証の有無にかかわらず造腫瘍性細胞として取り扱う。

- | | | | |
|----------|---------|-----------|---------|
| a. 分化 | b. 腫瘍原性 | c. 形質転換細胞 | d. 不死化 |
| e. 微生物細胞 | f. がん原性 | g. 受精卵 | h. 細胞成分 |

●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. 次の文章は生分解性試験 (OECD TG301C) で使用する標準活性汚泥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。

- ・ 標準活性汚泥は、全国的な地域分布を考慮の上、多種類の化学物質が消費、廃棄されるとみられる場所を中心に全国(①)箇所以上(都市下水処理場の返送汚泥、河川、湖沼または海表層水および大気と接触している波打際の表土) から年間(②)回種汚泥を採取して混合し、合成下水((③)、ペプトン、リン酸塩を含む) で培養した汚泥である。
- ・ 使用時の標準活性汚泥は合成下水を添加してから(④)時間後のものを使用する。

- | | | | |
|----------|----------|----------|----------|
| a. 5 | b. 10 | c. 2~3 | d. 4~6 |
| e. グルコース | f. セルロース | g. 12~18 | h. 18~24 |

2. 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 濃縮度試験は、被験物質を溶解させた試験水中で魚をばく露する水ばく露法と、被験物質を混合した餌を与える餌料投与法がある。前者が一般的に広く用いられているが、水への溶解度が高く、試験水への溶解が容易な被験物質に対しては後者を用いる。
- ② 試験期間は、被験物質をばく露する取込期間と、魚体内から被験物質が排泄される経過を確認する排泄期間から成る。水ばく露法の取込期間の長さは通常 7～14 日間とする。
- ③ 水ばく露法の場合、試験水中と魚体中の被験物質の濃度を定期的に分析する。試験水の分析は、取込期間中は少なくとも魚体の分析と同時（給餌前）に行う。排泄期間中は少なくとも排泄試験開始時に分析し、被験物質が検出されなければ、以降の測定は省略してもよい。魚体分析は、少なくとも取込期間中に 5 回、排泄期間中に 4 回行う。
- ④ 餌料投与法の場合、試験濃度の設定は、通常 2 濃度区を設定し、被験物質を含まない餌を与える対照区を別に設ける。

3. 次の文章は濃縮度試験（化審法）における蓄積性の評価基準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。

- ・ 水ばく露法における高濃縮性の評価基準は、生物濃縮係数が（ ① ） L/kg 以上であり、高濃縮性でない評価基準は、生物濃縮係数が（ ② ） L/kg 未満であること。生物濃縮係数が（ ② ） L/kg 以上、（ ① ） L/kg 未満の場合、必要に応じ、排出試験、部位別（可食部）の生物濃縮係数、濃度依存性に関する知見の成績および知見を考慮して総合的に判断される。
- ・ 餌料投与法における高濃縮性ではない評価基準は、成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数または取込期間を（ ③ ）日間以上実施した試験において取込期間終了時における経口生物濃縮係数が（ ④ ）未満の場合であり、（ ④ ）以上の場合は、その他のエンドポイント、部位別（可食部）の経口生物濃縮係数、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断される。

- | | | | |
|--------|----------|----------|-----------|
| a. 500 | b. 1,000 | c. 5,000 | d. 10,000 |
| e. 10 | f. 14 | g. 0.07 | h. 0.007 |

4. 次の文章は環境毒性（生態毒性）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。

- ・ 化学物質の生態系への影響を評価することを目的とした毒性試験は環境毒性（生態毒性）試験と呼ばれている。生態毒性試験は様々な公定試験法ガイドラインが各国で整えられており、代表的な公定法である OECD TG の Section (①) (Effects on Biotic Systems) には、多くの生態毒性試験が整備されている。
- ・ 生態毒性試験の種類は主に生死などを評価する (②) と発達や成長などを評価する (③)、繁殖への影響や内分泌かく乱作用を評価する試験、継世代毒性を評価する試験に大別される。
- ・ 化学物質の環境リスク評価において、化学物質への感受性や作用機序が異なる場合が多いことから、代表的な水生生物 (④) 種の毒性データを同時に取得していくことが重要であると考えられている。

- | | | | |
|---------|---------|---------|---------|
| a. 1 | b. 2 | c. 3 | d. 4 |
| e. 急性試験 | f. 藻類試験 | g. 慢性試験 | h. 魚類試験 |

5. 生態毒性試験で得られる試験結果について、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 の藻類生長阻害試験では、半数影響濃度 EC_{50} のみならず最大無影響濃度も求めることが可能である。
- ② OECD のミジンコ繁殖試験は、仔ミジンコを十分に産出している健康な親ミジンコが、化学物質（被験物質）にばく露されることで、その毒性によりどの程度産仔が阻害されるかを調べる繁殖阻害試験である。
- ③ OECD の魚類初期生活段階毒性試験では、生物への毒性影響がない化学物質（被験物質）の場合、ばく露において供試魚の死亡がないことから統計解析は行われない。
- ④ OECD の魚類急性毒性試験では、5 濃度区かつ公比 2.2 の試験濃度設定で求めた LC_{50} 値のみが許容される。