

第 25 回安研協認定技術者認定試験

および

第 4 回安研協認定技術者追加認定試験

試験問題

2025年6月11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

G L P	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	16
(5) がん原性試験	19
(6) 遺伝毒性試験	22
(7) 皮膚感作性試験	25
(8) 刺激性試験	28
(9) トキシコキネティクス (TK) 試験	31
(10) 薬物動態試験 (吸收・分布・代謝・排泄)	34
(11) 安全性薬理試験	38
(12) 医療機器の生物学的安全性試験	41
(13) 再生医療等製品	44
(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	47

●必須科目

GLP

1. 次の文章は GLP 基準の定義等について述べたものである。（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ (①) 物質は、試験において安全性の評価の対象となる医薬品又は化学的物質、生物学的物質若しくはその製剤をいう。
 - ・ 標本とは、検査又は分析のため (②) から採取された物をいう。
 - ・ 生データとは、試験において得られた観察の結果及びその記録をいう。即ち、ワークシート、ノート、覚書又はそれらの正確な転写等の (③) の再構成と評価に必要なものをいう。
 - ・ 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、微生物又はこの構成部分、又はその (④) として用いられるものをいう。
- | | | | |
|----------|-------|-------|---------|
| a. 試験計画書 | b. 被験 | c. 陽性 | d. 試験系 |
| e. 最終報告書 | f. 対照 | g. 臓器 | h. 磁気記録 |

2. 次の文章は GLP 基準と申請所轄省の関係について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」の申請所轄省は、厚生労働省である。
- ② 「特定試験成績及びその信頼性の確保のための基準に関する省令」の申請所轄省は、農林水産省である。
- ③ 「動物用医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」の申請所轄省は、厚生労働省である。
- ④ 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」の申請所轄省は、厚生労働省、農林水産省、環境省である。

3. 次の文章は試験施設内の各種施設の構造、広さ、配置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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ 動物飼育施設は、温度、湿度、（①）、照明等の環境条件設定のために必要な機器を備えた動物飼育施設を有しなければならない。
 - ・ 被験物質等の取扱区域は、被験物質及び対照物質の（②）又は混同を防ぐための機能を果たしうるものであること。
 - ・ 試験操作区域とは、生化学検査、病理組織学的検査等の定期的な（③）業務及び各種の操作を行うため、必要に応じ分離された区域。
 - ・ 資料保存施設は、試験関係資料の確実な保存と（④）ができ、かつ、保存されている試験関係資料を品質低下から保護できるものであり、そのための指定区域、施設又は設備を指す。
- | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|
| a. 換気 | b. 分離 | c. 測定 | d. 管理 |
| e. CO ₂ 濃度 | f. 汚染 | g. 確認 | h. 検索 |

4. 次の文章は試験の実施について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 試験開始日とは試験責任者が試験計画書に署名又は記名押印した日を指し、試験終了日とはデータが得られた最後の日を指す。
- ② 試験従事者は、やむを得ない理由により SOP に従わなかった場合には、試験責任者の承認を受け、SOP に従わなかったことを生データに記録しなければならない。
- ③ データの記載事項の変更は、最初の記載事項を読めるようにして行うことが必要だが、コンピュータのデータについてはその限りではない。
- ④ 試験責任者が試験計画書に署名又は記名押印する前に、動物の入荷を行ってはならない。

5. 次の文章は試験従事者の留意すべき事項の職員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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ 業務を適正かつ円滑に遂行するために必要な教育、（ ① ）を受けなければなら
ない。
 - ・ 自己の担当する業務を遂行しうる（ ② ）を有するものでなければならない。
 - ・ 登録した印鑑、署名を用いて記録し、自分が記録した生データや書類に（ ③ ）
を持つ。
 - ・ 業務の遂行に適した定められた着衣を使用する。被験物質、対照物質及び試験系を
汚染しないよう必要な保健衛生上の諸注意を守り、（ ④ ）に留意する。
- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| a. 誇り | b. 体力 | c. 健康 | d. 指示 |
| e. 訓練 | f. 曝露 | g. 能力 | h. 責任 |

●必須科目

動物福祉

1. 次の文章は動物実験と動物の権利について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 動物の権利とは、動物にも「人権」と同様に「動物権」があり、自由に生きる権利があるとする考えである。
- ② 日本の行政は動物実験に対して「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」で基本的な考え方を示している。
- ③ 動物実験に当たっては、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（Replacement）、できる限り利用に供される動物の数を少なくすること（Reduction）等により動物の適切な利用に配慮すること、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（Refinement）を徹底することが必要である。
- ④ 現在の日本では動物の権利を主張するものが反対する場合、動物実験は認められない。

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。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 動物種によって苦痛に対する感受性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、科学的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同様の苦痛を与えると考えることが基本となる。
- ② 日本には統一された苦痛度の分類はないが、SCAW (Scientists Center for Animal Welfare、動物福祉のための科学者センター) の分類に準拠しつつ、各機関がそれぞれの状況に合わせた分類表を作成し、機関内の動物実験委員会での審査や研究者自身が自己評価をする際に活用していることが多い。
- ③ SCAW の分類でカテゴリーAは、「脊椎動物を用いた研究で、動物に対してほとんど、あるいはまったく不快感を与えないと思われる実験操作」とされている。
- ④ SCAW の分類でカテゴリーCは、「脊椎動物を用いた実験で、避けることのできない重度のストレスや痛みを伴う実験」とされ、苦痛軽減の方法や代替法を再検討する必要がある。

3. 次の文章は5つの自由（5 Freedoms）について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 5つの自由（5 Freedoms）は、1960年代のイギリスで家畜が劣悪な環境で飼育されていたことに端を発し、1965年ブランベル委員会で提唱され、その後1993年にイギリスのFAWC（Farm Animal Welfare Committee、家畜動物福祉協議会）が改訂した動物福祉の基本原則である。
- ② 当初は愛玩動物に対してのみに適用されていたが、産業動物や実験動物を含むヒトが飼育する全ての動物に適用すべきであるとして、WVA（World Veterinary Association、世界獣医学協会）などにも支持され、動物福祉の指標として取り入れられた。
- ③ 5つの自由（5 Freedoms）とは、1) 飢えと渴きからの自由、2) 不快からの自由、3) 痛み・負傷・病気からの自由、4) 恐怖や抑圧からの自由、5) 自然な行動をとる（本来の習性を發揮する）自由である。
- ④ 動物実験においても、5つの自由は必ず確保されなければならない。

4. 次の文章は「動物福祉」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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・動物福祉の基本原則は、ヒトが飼育するすべての動物に適用される「（①）つの自由」に基づく。
- ・「SCAW（Scientists Center for Animal Welfare、動物福祉のための科学者センター）」による動物実験処置の苦痛度分類で、植物、細菌、原虫、または（②）動物を用いる試験はカテゴリーAに分類される。
- ・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ストレスや不安を軽減させることができ、科学的に実験の（③）を高める。
- ・実験動物の単回採血において、循環血液量に対し、7.5%の採血を行った際の適切な回復期間は（④）週間である。

- | | | | |
|-------|--------|-------|-------|
| a. 1 | b. 3 | c. 5 | d. 脊椎 |
| e. 軟体 | f. 無脊椎 | g. 精度 | h. 感度 |

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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

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、実験目標達成によるエンドポイント、エラーエンドポイント及び人道的エンドポイントの3つに大きく分類される。（①）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（②）につながる。

以下に人道的エンドポイント適用の目安となる例を示す。

- 1) 摂餌、摂水困難
 - 2) 苦悶の症状（自傷行為、異常な姿勢、呼吸障害、鳴き声など）
 - 3) 回復の兆しが見られない長期の外見異常（下痢、出血、外陰部の汚れなど）
 - 4) 急激な体重減少（数日間で（③）以上）
 - 5) 腫瘍サイズの著しい増大（体重の（④）以上）
-
- | | | | |
|--------|--------|---------------|--------------|
| a. 人道的 | b. エラー | c. Refinement | d. Reduction |
| e. 5% | f. 10% | g. 20% | h. 50% |

●選択科目

(1) 一般毒性試験

1. 次の文章は毒性試験ガイドラインについて述べたものである。それぞれ正しいものは○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 医薬品の毒性試験法ガイドラインでは2種以上の動物を使うことを求めており、1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類から選ぶこととしている。
- ② 医薬品の反復投与毒性試験では少なくとも1種については性差の検討が求められている。
- ③ 医薬品の毒性試験において、投与経路は原則として経口投与で行うこととされており、これらの方法による投与が困難な場合には他の方法を選択する。
- ④ 農薬の毒性試験では、投与経路は混餌投与または飲水投与で行うこととされており、これらの方法による投与が困難な場合には他の方法を選択する。

2. 次の文章はICH M3 (R2) ガイダンスに示されている医薬品の反復投与毒性試験の投与期間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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

臨床試験の実施に推奨される反復投与毒性試験の最短期間は、臨床試験が2週間以内の場合は(①)、臨床試験の最長期間が2週間を超えて6ヵ月までの場合は(②)、臨床試験の最長期間が6ヵ月を超える場合、げっ歯類は(③)、非げっ歯類は(④)である。

- a. 1週間
- b. 2週間
- c. 3週間
- d. 臨床試験期間と同じ
- e. 1ヵ月
- f. 3ヵ月
- g. 6ヵ月
- h. 9ヵ月

3. 次の文章は毒性試験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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ (①) 投与の反復投与では被験物質の特性の有無にかかわらず、前回投与部位を避けて別の部位に投与する。
 - ・ 混餌投与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 (②) と考えられている。
 - ・ 筋肉内投与では、刺入の際、注射針に (③) などをつけて目的とする筋肉内へ確実な投与ができるようとする。
 - ・ (④) 投与は、吸収面積が広いので、化合物の吸収、薬効発現が早い一方で、刺激性物質の場合には腹膜炎を引き起こすおそれがあるため、注意が必要である。
- a. 皮下 b. 経皮 c. 腹腔内 d. 静脈内
e. 保定器 f. ストッパー g. 2.5% h. 5%

4. 次の文章は視覚器障害について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 眼球の構造は何れも視覚器障害に深く関連するものであるが、その中でも眼球には特別の解毒機構が存在しないという事実は毒性学上極めて重要な特徴である。
- ② 眼球は角膜、水晶体、硝子体、網膜および脈絡膜ならびに強膜から構成され、種によって異なる組織構造となっている。
- ③ 化学物質の毒性は眼球構造全体に出現するため、特定部位に限定した形で出現することは少ない。
- ④ 認められた眼科学所見の発現部位、その変化および発生原因について調べることは重要であり、自然発生眼病変（先天性および後天性異常を含む）と化学物質による毒性変化との相違を認識し、鑑別することが求められる。

5. 次の文章は一般状態の観察について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 一般状態を観察するにあたって、観察者はできるかぎり多くの症状を実際に見て、観察眼を養うことを心がけることが大事である。
- ② 単回投与毒性試験では通常、被験物質投与後 24 時間位までに生死が決定する場合が多い。
- ③ 観察にあたっては、各種の刺激に対する反応、運動（行動）、呼吸、痙攣等の状態ならびにそれらの程度、発現と経過を観察・記録する。
- ④ マウス及びラットでは夜間の行動量が昼間と比べて多いため、注意が必要である。

●選択科目

(2) 臨床検査

1. 次の文章は臨床検査の重要性について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 臨床検査の結果は被験物質による毒性の判断に極めて重要な役割を担っている。
- ② 臨床検査の担当者には、なにより測定技術の習熟による測定結果の確実性の確保が求められる。一方、臨床検査の担当者には常に学習と進歩が求められている。
- ③ 既存の検査項目に関する測定手法の改良に伴う進歩のみならず、非臨床試験における毒性予測・メカニズム解析のための新たな毒性バイオマーカーの開発と応用は今後ますます盛んになって行くと考えられる。
- ④ PET や MRI、CT などの画像診断、プロテオミクスやメタボノミクスなどとならんで、臨床検査の分野においても新たな検査項目に関する測定が必要となる可能性がある。

2. 次の文章は尿素窒素 (UN) について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① UN の変化は腎性、腎前性、腎後性の異常により生じる。
- ② 腎性の UN は、腎障害が進行すると加速度的に減少する。
- ③ 腎前性の UN は、タンパク質摂取障害、体組織の崩壊、蛋白異化の亢進、脱水などで減少する。
- ④ 腎後性には、尿路の閉塞により減少する。

3. 次の文章は血液学的検査の検査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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・血液学的検査における通常の測定項目は、(①)、血液形態観察、血液凝固検査の 3 つに大別される。
 - ・血液形態観察は、毒性試験では通常、白血球分画と (②) を測定する。
 - ・血液凝固検査項目としては、多くの場合 PT と (③) を計測する。
 - ・血液凝固検査では血中の(④)イオンを抗凝固剤に結合させた状態で採血する。
- | | | |
|-------------|--------------|----------|
| a. APTT | b. 網状赤血球数 | c. 骨髄検査 |
| d. カルシウム | e. 血球計数 | f. ナトリウム |
| g. フィブリノーゲン | h. ハインツ小体出現率 | |

4. 次の文章は血清（血漿）の分離条件（温度、時間、遠心力）による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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・時間：全血を放置した場合、経時的に LDH、(①)、(②) が増加し、GLU が低下する。
- ・温度：全血を放置した場合、赤血球により GLU が消費され低下するが、この低下は低温保存に比べ室温で顕著である。また、LDH、(①) の増加も室温保管で著しい。一方、全血を低温保存した場合、血球膜の能動輸送が抑制されるため、(②) イオンの増加は室温保管の場合よりも顕著である。
- ・光：T-Bil は分解されやすいため (③) しておく必要がある。
- ・遠心力：1500 ～ (④) G の範囲では影響はない。

- | | | | |
|---------|-------|--------|----------|
| a. 7500 | b. K | c. ALT | d. 密閉 |
| e. AST | f. 遮光 | g. Na | h. 10000 |

5. 次の文章は尿検査の臨床的意義について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① ヒトの腎臓には循環血液の約 20%に相当するおよそ毎分 1L の血液が流入するが、これが 腎臓の糸球体で濾過され毎分約 100 mL の原尿が作られる。
- ② 原尿からは尿細管で水分、電解質、グルコースなどが、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。例えば水分は原尿の 99%が、グルコースはそのほとんど全てが再吸収される。
- ③ 尿中には、タンパク質・核酸代謝の終末産物や中間代謝物、種々の有機物および無機塩類などが含まれる。
- ④ 動物では採尿時におけるコンタミネーションの問題が考えられるものの、測定結果の正確さに影響を及ぼさない。

●選択科目

(3) 病理学的検査

1. 次の文章は組織標本の染色法とその染色される組織および物質について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① コンゴレッド染色は、アミロイドを染めるために使用される。
- ② ズダンⅢ染色やオイルレッドO染色は、中性脂肪を染めるために使用される。
- ③ クリューバ・バレラ染色は、髄鞘とニッスル小体を染めるために使用される。
- ④ ベルリンブルー染色は、銅を染めるために使用される。

2. 次の文章は病理組織学的検査について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 組織標本の作製は肉眼的観察所見を考慮に入れて行うべきだが、組織学的検査は肉眼観察所見との対応をとる必要はない。
- ② 若齢の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て加齢性変化が発生する。
- ③ 観察された組織学的変化が被験物質の投与に誘発されたものであるか否かの判断は、原則として、対照群と投与群間における組織学的変化の発生頻度・程度の差の有無を目安として行う。
- 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発生頻度の増加や病変の発現程度の増強（悪化）を示すケースがあるので注意する。

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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・壊死：組織や細胞の (①) な死で、形態学的な特徴は細胞の膨化や破裂
 - ・アポトーシス：細胞の (②) な死で、形態学的な特徴は細胞の縮小と核の断片化
 - ・過形成：器官、組織における (③) の増加
 - ・肉芽組織：創傷治癒の過程でみられる (④)、新生血管、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
- | | | | |
|--------|--------|-------|---------|
| a. 緩慢 | b. 受動的 | c. 急速 | d. 炎症細胞 |
| e. 能動的 | f. 細胞数 | g. 血液 | h. 精子 |

4. 次の文章は器官・組織の固定について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

消化管で死後変化の進んだ組織では、(①) を起こして腸管腔に面した細胞は剥がれ落ち、組織標本において (②) の悪化が認められる。このようになると病理組織学的变化を正確に識別することは極めて困難である。

固定とは、用途に応じ種々の固定液を用いて動物組織内のタンパク質を (③) させ、死後変化を抑え組織の形態を生存時に近い状態に保つことである。固定に際しては、観察の対象とする細胞や組織内の成分（糖原、粘液、脂肪など）に適した固定法を選択する必要がある。固定液の中で最も一般的に用いられるのは 10%中性緩衝ホルマリン液であり、良好な固定結果を得るために組織容量の (④) 倍量の固定液が必要とされている。

- | | | | |
|---------|--------|-------|--------|
| a. 凍結 | b. 染色性 | c. 10 | d. 通気性 |
| e. 自己融解 | f. 5 | g. 分裂 | h. 凝固 |

5. 次の文章は腫瘍性病変について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① B6C3F1 マウスでは雌雄で、ハーダー腺腫瘍が自然発生腫瘍として比較的多くみられる。
- ② CD1 マウスの雌雄では、下垂体前葉腫瘍が自然発生腫瘍として比較的多くみられる。
- ③ F344 ラットの雌雄では、LGL 白血病が自然発生腫瘍として比較的多くみられる。
- ④ SD ラットの雌雄では、悪性リンパ腫が自然発生腫瘍として比較的多くみられる。

●選択科目

(4) 生殖発生毒性試験

1. 次の文章は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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- 雌では生後の一定時期から、視床下部が感応し、(①) から黄体形成ホルモンが放出されるようになる。それを受けた性腺での卵胞ホルモンの生産が始まり、視床下部—(①) 系のフィードバックにより定期的に(②) が放出され、性周期が開始される。その過程で生産される卵胞ホルモン、黄体ホルモンなどによって他の生殖器や副生殖器腺が発達し、生殖が可能になる。
- ラットの雄では生後 7 週頃より精巣での(③) の生産や男性ホルモンの生産が始まる。ラットでは雌雄とも生後約(④) 週で性成熟に達する。

- | | | |
|--------|-------------------|-------------|
| a. 10 | b. 精液 | c. 甲状腺 |
| d. 下垂体 | e. 精子 | f. 性腺刺激ホルモン |
| g. 14 | h. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン | |

2. 次の文章は生殖発生毒性試験の一部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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- 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の母動物への薬物投与期間は、(①) から(②) までである。この試験では動物の生殖機能（妊娠維持、出産、哺育）に対する影響、出生児の発生・生後発育に及ぼす影響を検討する。
- 胚・胎児発生に関する試験の母動物への薬物投与期間は、(①) から(③) (器官形成期終了) までである。この試験では母動物の生殖機能（妊娠維持）に対する影響、(④) • 主要な器官の形成に及ぼす影響を検討する。

- | | | | |
|-------|----------|-------|-----------|
| a. 交配 | b. 硬口蓋閉鎖 | c. 受精 | d. 離乳 |
| e. 出産 | f. 胚発生 | g. 着床 | h. 行動機能発達 |

3. 次の文章は出生児の反射機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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ (①) : 傾斜板の斜面に頭を下に向けて動物を置き、四肢が接地していることを確認して手を離す。180 度回転して頭が上に向くか否か、あるいはそれに要する時間を測定する。
 - ・ (②) : 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、耳介を後方に動かすような反応の有無を観察する。
 - ・ (③) : 耳介後部と尾をつかんで仰向けで保定し、クッショングの上に落下させ、着地動作を観察する。
 - ・ (④) : 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、瞼を綴じる反応の有無を観察する。
- a. 瞳孔反射 b. 空中落下正向反射 c. 耳介反射 d. 正向反射
e. 角膜反射 f. 疼痛反射 g. 聴覚性驚愕反応 h. 背地走性

4. 次の文章は胎児の性別判定法及び外表観察法について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① ウサギ胎児の性別判定は、開腹して精巣あるいは卵巣の位置および形態から判定する。雄では雌に比較して、精巣は腎臓に近い位置にある。
- ② マウスおよびラットの胎児の肛門と生殖突起の間隔は、雄では雌より長い。
- ③ 頭部の外表観察の所見として外脳、髄膜脳瘤、脳室拡張などがある。
- ④ 指の数の外表観察の所見として欠損、過剰、癒合などがある。

5. 次の文章は骨格検査法の観察について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 骨格検査法の観察は、頭部、背骨、肋骨、四肢、指および胸骨などのすべての骨格を対象にして行う。
- ② 骨格の異常および変異には明確な定義がないため各施設で基準を定めることが必要である。
- ③ 骨化進行度の代表的な観察部位として、仙尾椎数および胸骨分節数などがある。
- ④ 骨化進行度は胎児の体長を調べるために行う。

●選択科目

(5) がん原性試験

1. 次の文章は医薬品のがん原性試験の必要性について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 臨床での使用期間が 6 カ月以上にわたる医薬品は、がん原性試験が必要である。
- ② 再発性の悪性腫瘍を治療目的とした抗悪性腫瘍薬では、がん原性試験は要求されない。
- ③ 光がん原性のリスクが懸念された場合には、げっ歯類の無毛動物を使ったがん原性試験が推奨されている。
- ④ ワクチンは、がん原性試験が必要ない。

2. 次の文章はがん原性試験の投与期間について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① がん原性がないことを推定するためには、動物の生涯の大半に及ぶ長期間の投与が必要である。
- ② 投与期間はマウスでは 18 カ月～24 カ月、ラットでは 24 カ月～30 カ月とされている。
- ③ 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 90% 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。
- ④ トランスジェニック動物の短期がん原性試験では、対照群の多くの動物に腫瘍が発生する時期に相当する 6 カ月間とする。

3. 次の文章はがん原性試験の高用量設定の MTD 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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

MTD とは、がん原性試験において軽度な毒性作用が現われることの予想される用量である。このような作用は(①)の用量設定試験でみられる軽度な毒性作用から推測できる。その際、動物の寿命に影響を与えること、ならびに試験の解釈を損なうような(②)の変化について考慮されるべきである。つまり、対照群と比較して(③)が 10%以上でないこと、標的臓器毒性が(④)こと、臨床病理学的パラメーターに有意の変動がみられることなどが挙げられる。

- | | | | |
|---------|-----------|---------|----------|
| a. 3 カ月 | b. 6 カ月 | c. 生理機能 | d. 代謝機能 |
| e. 死亡率 | f. 体重増加抑制 | g. みられる | h. みられない |

4. 次の文章は高用量設定における限界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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

非遺伝毒性医薬品で、ヒトでの最大臨床用量が(①)mg/ヒト/日を越えないような場合、げっ歯類におけるばく露量がヒトのばく露量の(②)倍以上を満足すれば、がん原性試験の高用量は、(③)mg/kg/日を限界量としてよいことになっている。

臨床用量が(①)mg/ヒト/日を越える場合には、高用量は(④)まで増加させることになる。

- | | | | |
|---------|---------|------------|---------|
| a. 10 | b. 100 | c. 500 | d. 1000 |
| e. 1500 | f. 2000 | g. 投与可能最大量 | h. 無影響量 |

5. 次の文章は用量設定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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

用量設定試験

動物数： 1群雌雄各約（①）

用量段階： 雌雄各（②）以上の試験群に加えて対照群を置く。

投与期間：（③）が基本で、遅延毒性や蓄積性がある場合は、さらに長期間の投与を必要とすることがある。トランスジェニック動物を用いる短期がん原性試験の用量設定試験は、（④）程度の投与により実施されることが多い。

- | | | | |
|---------|---------|---------|---------|
| a. 10 匹 | b. 20 匹 | c. 3 段階 | d. 4 段階 |
| e. 2 週間 | f. 4 週間 | g. 3 カ月 | h. 6 カ月 |

●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について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① ヒスチジン合成系の変異はヒスチジン要求性を示す。ビオチン要求性は、復帰突然変異に関係していない。
- ② 膜変異を持つ菌では、ろ紙ディスク周辺の阻止円が鮮明でなくなり、または阻止円が認められなくなる。
- ③ 試験には、菌濃度が 0.5×10^9 個 /mL 以上の菌懸濁液を用いる。
- ④ 菌株の前培養において、エアレーションが悪い場合、毒性の発現が低用量から生じやすくなる。

2. 次の文章はげっ歯類を用いる小核試験の標本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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

1匹の動物につき (①) を最低 (②) 個観察して、このうち小核を有する (①) の出現頻度を求める。また、動物 1匹当たり全赤血球を骨髄の場合は最低 500 個、末梢血の場合は最低 2000 個観察し、全赤血球中の (①) の占める割合を求める。

- 1) 無作為にスライド番号を割り付け盲検法で観察する。
- 2) 観察は、(③) の場合は 100 倍程度の高倍率の対物レンズと油浸を用いて慎重を行う。
- 3) (④) の場合は 60 倍程度の対物レンズでも観察可能である。

- | | | | |
|----------|----------|------------|---------|
| a. 成熟赤血球 | b. 赤芽球 | c. 4000 | d. 5000 |
| e. 幼若赤血球 | f. ギムザ染色 | g. A.O. 染色 | h. 1000 |

3. 次の文章はほ乳類培養細胞を用いた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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

染色体異常は、(①) 異常と (②) 異常に分けられる。(②) 異常には異数性 (aneuploidy) と倍数性 (polyploidy) がある。前者は、染色体の数が 1～数本増加または減少するもので、後者は染色体基本数 (n) が整数倍化する現象をいう。(①) 異常はさらに (③) 型と (④) 型に分けられる。例えば、G1 期の細胞が放射線に照射されると、第一回目の M 期に (④) 型異常が、G2 期に照射されると (③) 型異常が出現し、S 期では両型が出現していく。

- | | | | |
|--------|----------|-------|---------|
| a. 染色体 | b. 細胞周期 | c. 安定 | d. 数的 |
| e. 不安定 | f. 染色体変異 | g. 構造 | h. 染色分体 |

4. 次の文章は *in vitro* 小核試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① *in vitro* 小核試験の最高用量は、適切な指標により測定した細胞増殖率が約 70% となる用量を設定する。
- ② 小核とは細胞中の正常な核以外の、自然または人工的な小さな核をいう。
- ③ CHL 細胞を用いた場合、標本作製の際に塩化カリウム溶液を加えて高張処理を行う。
- ④ CHL 細胞を用いた場合の細胞処理では、被験物質調製液（または陰性対照物質、または陽性対照物質溶液）の培地中における最大添加量は、媒体が DMSO の場合は 10 vol %、媒体が注射用水または生理食塩液の場合は 1 vol % とする。

5. 次の文章はげつ歯類を用いる小核試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 骨髓を用いる場合の単回投与では、投与 24 ～ 48 時間後に、適切な間隔をおいて最低 2 回、連続投与の場合は、最終投与 18 ～ 24 時間後の適切な時期に 1 回標本作製する。
- ② 投与開始時に 8 ～ 12 週令となる若い動物が一般に用いられ、1 群あたりの動物数は、解析・観察可能な動物数が 10 匹以上 となるように設定する。
- ③ 小核の判定基準の 1 つは、成熟赤血球の直径の 1/4 以下の直径を持つ、形態が球形またはそれに近いことである。
- ④ 骨髓細胞で標本作製する際は、1 mL 用注射器 (24G 程度の注射針付) を用い、ウマ胎児血清で骨髓を遠沈管へ洗い出す。

●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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

(①) を用いた皮膚感作性試験の方法論は(②) 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。中でも、(③) および Adjuvant and Patch test は Adjuvant を用いる試験法の中で最も高感度な試験法である。Non-adjuvant test は Adjuvant test に比較して検出感度は劣るもの、代表的な Non-adjuvant test である Buehler test は感作処置・惹起措置の全てを(④) 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. ウサギ | b. 経皮経路 | c. FCA | d. Optimization test |
| e. モルモット | f. 皮内投与 | g. SLS | h. Guinea pig maximization 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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

化学物質がアレルギー性接触皮膚炎 (Allergic contact dermatitis、ACD) を誘発する性質を皮膚感作性という。ACD は遅延型過敏症も呼ばれ、特に活性化された(①) がその反応の主体となる免疫反応である ((②) 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 (③) とは発症機構が異なる。ACD 発症に至る過程は 5 段階に分けられ、このうち、感作性化学物質との接触、感作性化学物質の認識、感作リンパ球の全身への分布は (④) と呼ばれる。

- | | | | |
|--------|--------|-----------|-------------|
| a. 感作相 | b. 細胞性 | c. B リンパ球 | d. 即時型アレルギー |
| e. 惹起相 | f. 液性 | g. T リンパ球 | h. 細胞障害型 |

3. 次の文章はビューラー法 (Buehler test) について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 感作処置として 6 時間閉塞貼付する操作を 1 週間間隔で 3 回繰り返す。
- ② 最終感作開始の 1 週間後に惹起処置を行い、被験物質を 6 時間貼付する。
- ③ 試験液の調製濃度は、感作用には刺激性を示さない濃度を予備試験により決定する。
- ④ OECD テストガイドラインでは水溶性ではない物質に関しては、惹起の溶媒としてアセトンの使用が推奨されている。

4. 次の文章は皮膚感作性試験代替法について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 角化細胞株レポーターアッセイは皮膚感作性の AOP の主要因 2 にあたるケラチノサイトにおける炎症性反応に起因する試験である。
- ② 動物を使用しない試験は、まれに偽陽性の結果を生じることに留意し、これらの試験法単独では皮膚感作性の評価は不十分である。
- ③ 米国では 2013 年 3 月から動物実験により安全性が評価された成分を含んだ化粧品の輸入および販売が禁止されている。
- ④ h-CLAT は T 細胞の増殖活性を指標とした試験法である。

5. 次の文章はペプチド結合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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

DPRA および ADRA は“化学物質とタンパク質の（①）”に着目した動物を使用しない（②）の試験である。皮膚感作性の AOP における初期の重要な主要因 1 にあたるペプチドとの結合反応に着目し、タンパク質の代わりに化学物質がペプチドと（①）して免疫応答を引き起こす（③）となる性質を利用し、（④）で測定する *in vitro* の評価法である。

- a. *in chemico*
- b. イオン結合
- c. 高速液体クロマト
- d. 抗体グラフィー
- e. *in silico*
- f. 共有結合
- g. フローサイト
- h. 抗原メーター

●選択科目

(8) 刺激性試験

1. 次の文章は皮膚腐食性/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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ 皮膚刺激性とは、被験物質を皮膚に適用したときに、皮膚に生じる炎症反応のことである。被験物質の適用回数が単回の場合を(①)、繰り返し適用する場合を(②)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(③)な炎症反応を皮膚刺激性とし、壊死など(④)な変化を皮膚腐食性とし、区別する。
- | | | | |
|------------|----------|--------|------------|
| a. 皮膚一次刺激性 | b. 皮膚腐食性 | c. 可逆的 | d. 皮膚累積刺激性 |
| e. 不可逆的 | f. 軽度 | g. 急性的 | h. 慢性的 |

2. 次の文章は皮膚刺激性試験 (OECD TG404) について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 初回試験で腐食性が認められなかった場合には、刺激性物質であるか陰性反応であるかを確認するために、2匹まで動物を追加して確認試験を行う。1匹あたり1パッチで、4時間の適用で行う。
- ② 刺激性の観察に加えて、皮膚の脱脂のような局所的な毒性徴候は記録するが、何らかの全身的な副作用については、記録しなくてもよい。
- ③ 被験物質が液体の場合は1mL、固体あるいは半固体の場合は1gをガーゼパッチなどに塗布した後、ウサギの皮膚に適用して非刺激性テープで固定する。
- ④ 動物が強い痛みや継続的な消耗徴候を示した場合においても、14日まで観察し回復性が認められるか評価しなければならない。

3. 次の文章は眼刺激性/腐食性試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① バリデートされ国際的に容認された方法により取得された *in vitro* のデータで「刺激はない」というデータが既にある場合、動物の眼に対する影響については不明のため、OECD TG405 に従って試験を実施する必要がある。
- ② 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。
- ③ バリデートされ国際的に容認された方法により取得された *in vitro* あるいは *ex vivo* の眼刺激性試験では結論に達しない場合、1 匹のウサギを用いて *in vivo* の眼の試験を実施し、眼に強い障害が認められた場合、眼に対して腐食性があると考えられるためこれ以上の試験の必要性はない。
- ④ 1 匹ないし 2 匹のウサギを用いて確認試験を実施し、腐食性あるいは刺激性が認められた場合、これ以上の試験の必要性はない。

4. 次の文章は眼刺激性試験（OECD TG405）について述べたものである。（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ 洗眼は、被験物質の点眼後少なくとも（①）時間は行うべきではない。ただし、被験物質が（②）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。
- ・ 鎮痛処置として被験物質点眼 60 分前に、（③）を 0.01 mg/kg の用量で皮下投与する。
- ・ 点眼後、眼に角膜穿孔、角膜潰瘍、前眼房の出血、結膜の潰瘍、結膜あるいは瞬膜の壊死、痂皮形成などの不可逆性の傷害を示した動物は、（④）する。

- a. 48
- b. 24
- c. 液体
- d. 固体
- e. ブブレノルフィン
- f. 0.5% 塩酸プロパラカイン
- g. 安樂死
- h. 鎮痛薬を投与

5. 次の文章は *in vitro* 眼刺激性試験について述べたものである。それぞれ正しいものは○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① OECD TG491 (眼損傷性 : Short Time Exposure *In Vitro* Test Method) では、ウサギ角膜由来の細胞である SIRC 細胞を用い、化学物質をばく露後の細胞生存率を測定することで、眼刺激性を評価する試験である。
- ② OECD TG437 (眼損傷性 : BCOP 試験法) では、ニワトリ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。
- ③ OECD TG438 (眼損傷性 : ICE 試験法) では、ウシの摘出眼球を用いる試験法であり、角膜に対する毒性作用の測定を、混濁の定性的評価および眼球へのフルオレセインの適用を指標に、上皮への損傷の定性的評価、厚みの増加（腫脹）の定量的測定および角膜表面の形態的な損傷の定性的評価により評価する。
- ④ OECD TG460 (眼損傷性 : FL 試験法) では、イヌ尿細管上皮細胞由来の細胞株である MDCK CB997 細胞のコンフルエントな細胞の単層上で行われる。半透過性のインサート上に細胞を増殖させ、*in vivo* の角膜上皮の非増殖状態をモデルにしている。

●選択科目

(9) トキシコキネティクス (TK) 試験

1. 次の文章は TK の実施要領について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① TK データを得るための試料は、毒性試験に用いた全ての動物から入手してもよいし、あるいは代表となりうる群やサテライト群の動物から得てもよい。
- ② TK のプロファイリングでは、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。
- ③ 微量の血液（一般的には 100 μ L 以下）を採取する手法がマイクロサンプリングである。
- ④ 正当な理由がなければ、通常雌雄両性における曝露評価を行う必要がある。

2. 次の文章は分析機器の項目における LC/MS/MS 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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

1 段目の四重極マスフィルターでは、薬物の分子量を反映した（①）だけが通過できるように（②）数を選択する。1 段目の四重極マスフィルターを通過した（①）は、コリジョンセル内の不活性ガスとの衝突により、（③）を生成する。2 段目の四重極マスフィルターでは、薬物の構造情報を反映した（③）だけが通過できるように（②）数を選択する。検出されたイオンは、薬物の構造や量を反映しており、目的の薬物のみを（④）に検出、定量することができる。

- a. 質量
- b. 付加イオン
- c. 電荷
- d. プロダクトイオン
- e. 選択的
- f. プロトン
- g. 高感度
- h. プレカーサーイオン

3. 次の文章はバリデーションについて述べたものである。（ ）内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄の記号に○印を記入しなさい。

バリデーション試験は、通常（①）と同一の（②）におけるブランクの生体試料を用いる。分析法のバリデーションは（②）ごとに必要で、（②）が異なると（③）が問題となる場合があり、その場合は（④）から検討する必要がある。

- a. 動物種
- b. 検量線
- c. 測定法の種類
- d. 安定性
- e. TK 試験
- f. 選択性
- g. 分析法の開発
- h. マトリックス種

4. 次の文章は実試料の測定における再分析について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- 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必要がある。
- ② 投与前試料又は実薬非投与群の試料中に分析対象物質が認められたという理由での再分析は許容されない。
- ③ 生物学的同等性試験において、薬物動態的に不自然という理由での再分析は許容されない。
- ④ 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という理由での再分析は許容されない。

5. 次の文章は対照群（対照試料）の TK 測定について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 対照試料の採取は、代表的な TK 試験において実施され、分析は被験物質投与動物から採取した試料の分析手順と同様の方法で実施する。
- ② 非げっ歯類を用いた試験では、被験物質投与群の試料と同じ方法で対照試料を採取する。
- ③ げっ歯類を用いた試験では、少なくとも被験物質の T_{max} 付近で対照試料を採取する。
- ④ 対照試料の分析結果が定量下限値以下の極く微量な汚染であっても、試験の妥当性に影響を与えるため、常に汚染源の調査が必要である。

●選択科目

(10) 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）

1. 次の文章は薬物動態試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 非臨床薬物動態試験は、動物及び *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、代謝及び排泄）を明確にするために実施される。
- ② 臨床薬物動態試験は、志願した健康被験者または患者に被験物質（治験薬または医薬品）を投与し、その吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験である。
- ③ 治験薬または医薬品の薬物動態試験は、トシキコキネティクスと同様に毒性試験の一部として実施されるため GLP 適用下で実施される。
- ④ 非臨床薬物動態試験での投与経路は臨床適用経路とする。臨床投与経路としては、静脈内投与、経口投与、皮下投与等が挙げられるが、動物には適用が困難な投与経路の場合は代替投与経路で実施される。投与量は毒性試験との関連性を評価するため一般的に毒性発現用量が選択される。

2. 次の文章は被験物質調製物（投与液）について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 被験物質を動物に投与する場合は、投与液は原則として溶液状態で使用される。溶解度等の物理化学的性質のために溶解できない場合には懸濁液で投与されるが、血管内に直接注射する場合には懸濁液は使用できない。
- 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 経皮投与等の特殊な経路で投与する場合には、それぞれ適切な投与剤形を選択する。いずれの場合も特別な理由がない限り毒性あるいは薬理試験と同一の媒体を用いることが望ましい。
- ④ *In vitro* 試験では、被験物質は原則として溶液状態で使用されるが、溶解度等の物理化学的性質のために溶解できない場合には懸濁液で使用される。

3. 次の文章は分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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

被験物質を非標識体として生体試料中の (①) を測定するには、高速液体クロマトグラフィー (Liquid chromatography、LC) と質量分析法 (Mass spectrometry、MS) を組み合わせた分析法、または (②) 等のリガンド結合法が使用される。生体試料中 (③) 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及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。

LC-MS は、被験物質と (④) を分離する LC 及び被験物質を検出する MS を接続した分離分析システムである。近年では、MS を直列に接続して被験物質を検出するシステム (LC-MS/MS) が、特異性に優れて被験物質をより高感度で検出できることより、薬物動態試験において繁用されている。また、LC-MS では採取した試料はそのまま分析できないので、除蛋白、固相抽出等の前処理により試料をクリーンアップして分析に供する。

- | | | | |
|---------|-----------|------------|-----------|
| a. 標識体 | b. 濃度 | c. 薬物濃度分析法 | d. 代謝物 |
| e. 妨害成分 | f. マトリックス | g. 酵素免疫測定法 | h. 放射能測定法 |

4. 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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

吸収試験は被験物質のばく露及び吸収の程度と速度を推定するために実施する。得られた血液中濃度時間曲線から最高血液中濃度 (Cmax) 、最高血液中濃度到達時間 (Tmax) 、血液中濃度時間曲線下面積 (AUC) 、消失半減期 ($t_{1/2}$) 、クリアランス (CL) 、分布容積 (Vd) 、生物学的利用率 (BA) 等のファーマコキネティク (PK) パラメータを求める。

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 AUC と静脈内投与後の AUC 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、放射性同位元素標識体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 (③) と AUC あるいは (④) の関係より評価される。

- | | | | |
|---------|---------|--------|--------------|
| a. Cmax | b. Tmax | c. 投与量 | d. $t_{1/2}$ |
| e. CL | f. Vd | g. BA | h. PK パラメータ |

5. 次の文章は分布について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 臓器及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 胎盤及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器官形成期（受精後 12 日）及び周産期（出産前、受精後 19 日前後）の妊娠動物を用いて、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、ヒト及び動物の血漿、並びにアルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白等のヒト血漿蛋白を用いて評価する。平衡透析法では、被験薬物を添加した血漿等の蛋白溶液と等張緩衝液を、透析膜で隔離したセルの両側へそれぞれ入れて 37°Cで一定時間平衡透析し、添加した蛋白溶液濃度と透析後の等張緩衝液の薬物濃度を測定して血漿蛋白結合率を算出する。
- ④ 血球への分配は血液を用いて評価する。被験物質を抗凝固剤処理した血液に混合して所定の時間インキュベート後に、遠心により血球と血漿に分離する。被験物質を添加した血液と分離した血漿中の薬物濃度を測定し、ヘモグロビン濃度で補正して血球への分配を評価する。

●選択科目

(11) 安全性薬理試験

1. 次の文章は安全性薬理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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

安全性薬理試験は安全性評価試験の一つであり、ガイドラインに従って実施されている。「安全性薬理試験ガイドライン（①）」は、コアバッテリー試験（中枢神経系、呼吸系及び心血管系）を中心に安全性薬理試験全般の進め方に関する指針である。「ヒト用医薬品の（②）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（③）」は、（①）ガイドラインの心血管系評価を拡張・補完し、医薬品による（②）再分極を遅延させる可能性を評価することで致死的不整脈（TdP:Torsade de Pointes）誘発作用を（④）するための標準的な試験の進め方を示したものである。

- | | | | |
|------------|------------|------------|-----------|
| a. 心室 | b. 心房 | c. ICH-E14 | d. ICH-M3 |
| e. ICH-S7A | f. ICH-S7B | g. 評価 | h. 予測 |

2. 次の文章は安全性薬理試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① ヒトの安全性に関連のあると思われる被験物質の望ましくない薬力学的特性を特定するために実施される。
- ② *in vitro* 試験では、摘出器官、組織及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場合、動物種による違いを考慮する必要がある。
- ③ *in vivo* 試験では、無麻酔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、無麻酔での評価よりも科学的に有用と考えられる場合は、麻酔動物を使用することもある。
- ④ 安全性薬理試験で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。これらの試験はコアバッテリー試験と呼ばれ、原則として全ての医薬品について行われる。

3. 次の文章はパッチクランプ法による hERG 電流測定について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① hERG 試験は、QT 間隔延長に大きく関与する I_{to} (hERG 電流) に対する被験物質の影響を評価する検査である。hERG チャネル α サブユニット遺伝子を導入した細胞を用いて、パッチクランプ法により hERG 電流を計測するものである。
- ② 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。
- ③ パッチクランプ法による hERG 電流測定は、パッチ電極の先端を細胞に接着させてギガオームシール（電極と細胞膜の間に形成されたギガオーム単位の絶縁）を形成させ、電流固定下で行われる。
- ④ hERG 電流測定は、成功データと失敗データが共存する可能性があることから、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。

4. 次の文章は機能観察総合評価法（FOB : Functional Observational Battery）を用いた中枢神経系の評価方法について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 運動・感覚・自律神経系に対する被験物質の影響を調べるため、一般状態の詳細な観察と各種機能検査を組合せて行う検査が、機能観察総合評価法である。
- ② 動物の観察は、ホームケージ内からオープンフィールドへと進めて行う。すなわち、「触れない項目」から「触れる項目」、「拘束を伴う項目」へと順を追って観察を実施する。
- ③ 観察ポイントは被験物質の作用発現時間、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）血中からの消失時間、投与経路などを考慮して、可能な限り多く設定することが重要である。
- ④ 中枢神経系の評価は、観察者の主観的な要素が影響するため、複数の観察者が試験に従事する場合、結果にばらつきが生じる可能性がある。そのため、事前に陽性対照薬を使用して所見を確認し、評価基準を統一することが必須である。

5. 次の文章はテレメトリー法による心血管系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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

テレメトリー法は、非拘束・非侵襲的に血圧・心拍・（ ① ）など、心血管系機能に対する被験物質の影響を調べることができる。主にイスやサルなどの大型動物を用いて実施される試験であり、試験の評価内容に基づき、使用する動物を選定することが重要である。テレメトリー・システムによる心血管系の測定は、送信器を外科的に動物に埋め込むことで行われ、送信器から発信される信号をデータ取得用コンピュータで受信し、（ ② ）に記録することができる。さらに、（ ③ ）を用いた（ ④ ）行動観察システムを併用することで、心血管系機能に対する影響と一般状態への影響を同時に評価できる。（ ④ ）での行動観察は、一般毒性試験で行われるケージサイドでの観察では捉えられない、被験物質が動物に与える影響を記録することができる。

- a. 直接
- b. 経時的
- c. AI
- d. 遠隔
- e. 一時的
- f. 心電図
- g. 不整脈
- h. ビデオカメラ

●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細胞毒性試験について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

血清含有培養液を抽出液として用いる抽出法は、最も一般的に行われている方法である。抽出媒体として蒸留水や(①)を用いると、(②)や添加剤のような物質が溶出されにくくこと、化学物質によっては抽出時の高温操作で分解されることなどによって、本来の細胞毒性が検知できないなどが予測された。そこで、通常は(③)を5から10%含有する培地で抽出した溶液を細胞毒性試験用の抽出液として試験する。また、抽出液を試験するときの細胞密度や判定方法によって、検出感度や精度が異なることなどから、妥当性が明らかにできる試験法を用いることが要求される。これらのことから、医療機器の生物学的安全性評価の目的に適う試験法として、検出感度が高く、特殊な測定機器がなくても定量的に判定できる方法として、(④)が採用されている。

- a. 血清含有培地 b. オリゴマー c. 抗酸化剤 d. コロニー形成法
e. 無血清培地 f. ポリマー g. 血清 h. 寒天重層法

2. 次の文章は皮膚感作性試験における試験液の調製について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 十分な感作性のデータがない金属元素種が材料に含まれる場合は、当該金属のイオン溶液について、感作性の強さを評価する。
② 水またはアルコールに溶解するものについては、蒸留水（生理食塩液）または適切なアルコールに溶解してA & Pによって評価する。
③ 低分子有機化合物については、試験結果の判定に影響を与えない適切な溶媒に溶解または均一に分散させてGPMTもしくはLLNAによって評価する。
④ 高分子化合物の抽出においては、有機溶媒として、通例、エタノールまたはアセトンを用いる。

3. 次の文章は埋植試験における試料の滅菌について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① エチレンオキサイドガスなどを用いて滅菌を行う場合は、ガスの残留のないように注意する。
- ② アルコールに浸漬する方法は、試料に影響を与えない方法の一つとして有用である。
- ③ γ 線や電子線、紫外線などによる滅菌法があるが、照射によって試料の変質や劣化が起こる場合があるので注意する。
- ④ 試料の滅菌法は臨床適用時の滅菌法を考慮することなく選択して良い。

4. 次の文章は埋植試験における対照試料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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

陰性対照材料としては、(①) や純チタン、既承認／認証品として使用実績のある材料などを用いる。陽性対照材料は必須ではないが、試験法や動物の感度を比較したい場合などには設定してもよく、例えば天然ゴム製品の毒性原因物質の一つである(②) を種々の濃度で含有させたポリウレタンシートやロッドが代表的である。この陽性対照材料は、(③) の含有量と、ウサギ筋肉内短期埋植試験における「炎症領域の幅」および *in vitro* (④) 試験との相関性を調べた結果を基に設定されている。骨内埋植試験の場合には、(⑤) を用いることができる。滅菌は、試験試料と同じ方法にする必要はなく、材料が変質などの影響を受けない方法を採用する。

- | | | | |
|--------------|---------|----------|----------|
| a. 高密度ポリウレタン | b. ZDEC | c. 細胞毒性 | d. チタン合金 |
| e. 高密度ポリエチレン | f. DEHP | g. 染色体異常 | h. 純ニッケル |

5. 次の文章は医療機器の反復投与による全身毒性試験（亜急性・亜慢性・慢性全身毒性試験）について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 原則としてラットを用いらなければならない。
- ② 投与経路は、経口投与が汎用されるが、想定される医療機器の適用経路を勘案して決定することが望ましい。
- ③ 尿検査は、定型的に行う必要はないが、他の検査結果や文献情報などから毒性が示唆される場合には実施することが望ましい。
- ④ 慢性全身毒性試験は、通常、亜慢性全身毒性試験の期間延長であり、その期間は臨床ばく露期間を根拠に設定する。評価項目はできる限り共通化する。

●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に関する用語について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 幹細胞には、厚生労働省医政局長が定める細則に規定する体性幹細胞、胚性幹細胞（ES 細胞）及び人工多能性幹細胞（iPS 細胞）が含まれる。
- ② 体性幹細胞とは、造血幹細胞（各種血液細胞）、神経幹細胞（神経細胞やグリア細胞）、間葉系幹細胞（骨、軟骨、脂肪細胞）などが含まれる。
- ③ iPS 細胞とは、人工的に多能性を誘導された幹細胞であり、ES 細胞とほぼ同様の能力を持つ細胞である。人工的に限定された分化能を誘導された幹細胞も作製されており（例えば皮膚の線維芽細胞から iPS 細胞を経ずに直接神経幹細胞を作製するなど）、この細胞も iPS 細胞と呼ぶ。
- ④ ミューズ細胞は生体に内在する非腫瘍性の多能性幹細胞であり、ほぼすべての組織の結合組織や骨髄、末梢血に存在している。

2. 次の文章はヒト細胞加工製品の非臨床安全性試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① ヒト細胞加工製品の非臨床安全性については、7つの通知に基本的な考え方が示されており、技術的に可能かつ科学的合理性のある範囲において動物試験が必要である。
- ② 非細胞成分及び製造工程由来不純物についても可能な限り動物試験により評価する。
- ③ ヒト細胞加工製品に関する非臨床安全性を考える上では、ヒト細胞加工製品の構成を踏まえて、「細胞成分」、「非細胞成分」、「製造工程由来不純物」に分類し、安全性を評価することが適切である。
- ④ ヒト細胞加工製品については、動物試験において異種免疫反応が惹起される場合があること、またヒト細胞加工製品では、低分子医薬品等で実施されるような曝露評価もなじまないことなどから、量的なリスク評価は困難である。

3. 次の文章はヒト細胞加工製品の一般毒性試験に述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- 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（ヌード、SCID、NOD/SCID/γ C^{null} 等）の利用が考えられる。
- ② ヒト細胞加工製品では、代謝等の動物種差が考えにくいくこと、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、動物種 2 種による評価が可能である。
- ③ 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。また、その際の最高用量は、最大耐量、投与可能な最大量及び動物福祉を考慮し、可能な限り多くの細胞数を設定することが重要である。
- ④ 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く場合には、必ずしも反復投与の実施は必要としない。

4. 次の文章は造腫瘍性試験に関する内容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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

ヒト細胞加工製品に関する造腫瘍性の懸念については、細胞の分化段階、加工方法、培養期間、類似品の実績等によって異なると考えられる。概して、（①）細胞、（②）細胞、（③）細胞の順に最終製品の悪性形質転換（意図しない増殖性や形質の変化等）のリスクは高く、さらに（①）細胞由来の製品では、多能性幹細胞の残存による奇形腫形成のリスクについても評価することが重要である。一方、造腫瘍性に関する懸念がさらに低いと考えられる骨髄由来の（④）細胞や（③）細胞由来の製品については、必ずしも *in vivo* の造腫瘍性試験が必要でない場合も考えられる。

- | | | | |
|--------|--------|---------|-----------|
| a. 体 | b. 生殖 | c. 間葉系幹 | d. 白血球 |
| e. 体性幹 | f. 接着系 | g. 形質転換 | h. ES/iPS |

5. 次の文章は造腫瘍性試験の遺伝的安定性に関する一般的留意点について述べたものである。() 内に適切な語句を下から選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

ヒト細胞では、培養により (①) 変化などの遺伝子変異が生じることが知られている。ハザードである遺伝的不安定性を最小限にするため培養期間及び (②) を制限し、培養条件の方法や変更の影響に対するリスク評価を行うべきである。(③) は、一細胞の染色体数の変化、転座やその他の再構成を確かめることができる。(④) はより狭い遺伝子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。

- | | | | |
|------------|---------|-------------|------------|
| a. 遺伝的安定性 | b. 培養温度 | c. Gバンド核型解析 | d. 核型 |
| e. アレイ CGH | f. 繼代回数 | g. FISH | h. マイクロアレイ |

●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. 次の文章は環境リスク評価の基本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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。
- ・ 化学物質管理についての国際的な枠組みのうち、国連が提示した「持続可能な開発のための 2030 アジェンダ」とその「持続可能な目標 (①)」においても、化学物質管理の重要性が改めて示されている。
 - ・ 化学物質のライフサイクル全体のリスク最小化に向けた取組みとして、各国の法規制に環境リスク評価手法が導入されている。日本の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(通称(②))、欧州の REACH 規則、米国の TSCA 等、各国の化学物質管理に関する法規制において、環境リスク評価に関連した試験の実施が要求されるようになっている。
 - ・ 一般的に、化学物質の環境リスクは、対象とする化学物質の想定される環境媒体(初期評価として水系が選択される)における(③)、およびその媒体に生息する生物に対する(④)を比較することにより、化学物質毎に評価される。(③)は、化学物質の製造量、環境動態試験および物理化学的性状試験の結果から予測・決定され、生物への(④)は生態影響(生態毒性または環境毒性とも表現される)試験より予測・決定される。
 - a. WSSD
 - b. SDGs
 - c. 化審法
 - d. 有害物質規制法
 - e. 環境中測定濃度
 - f. 環境中予測濃度
 - g. 予測無影響濃度
 - h. 最小影響濃度

2. 次の文章は生分解性試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① OECD テストガイドライン 301C では、微生物の植種源として全国 10箇所以上から採取して混合し、合成下水で培養した標準活性汚泥を用いる。
- ② OECD テストガイドライン 301F では、主として化学物質の工場排水を処理する下水処理場の好気的反応槽の活性汚泥又は返送汚泥を植種源として使用する。
- ③ OECD テストガイドライン 301C における試験の有効性のひとつは、試験と同時に用いる基準物質の生分解試験において、難分解性物質であるアニリンが標準活性汚泥によって分解しないことを確認することである。
- ④ 良分解性の判断基準は、BOD 分解度が基準値以上かつ HPLC や GC 等の直接分析法により、分解生成物を生成していないことが確認されることである。

3. 次の文章は濃縮度試験（化審法）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、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ・ 魚類の濃縮度試験方法としては、OECD TG（①）が国内外で広く用いられている。また、日本国内では、化審法の観点から一部に独自の記載がされているが、基本的な内容は OECD テストガイドラインと同等な化審法ガイドラインが制定されている。
- ・ 濃縮度試験では、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が、日本国内では、入手しやすく取り扱いやすいことから（②）を採用する場合が多い。
- ・ 濃縮度試験では、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。前者は、一般的に適用され、試験の結果として生物濃縮の程度を表す数値である生物濃縮係数（③）を算出する。後者は、水への溶解度が低く、試験水への溶解が困難な被験物質に対して適用され、経口生物濃縮係数（④）を算出する。

- | | | | |
|--------|--------|-------|----------|
| a. 305 | b. 306 | c. コイ | d. メダカ |
| e. BMF | f. BCF | g. SS | h. k_2 |

4. 次の文章は濃縮度試験について述べたものである。それぞれ正しいものには○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① 濃縮度試験の水ばく露法の場合、通常 2 濃度区を設定する必要があり、例えば被験物質の急性毒性値 (LC50 値) の濃度を第 1 濃度区、第 1 濃度区の 10% の濃度を第 2 濃度区といったように、魚に被験物質の毒性が現れる濃度から試験を実施する必要がある。
- ② 濃縮度試験の試験期間は、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り、水ばく露法の場合は合わせて通常 28 日間の試験となる。
- ③ 濃縮度試験結果の化審法の評価基準は、水ばく露法の場合、生物濃縮係数が 5,000 L/kg 以上であると高濃縮性と判断され、1,000 L/kg 未満であると高濃縮でないと判定される。1,000 L/kg 以上、5,000 L/kg 未満の場合は、必要に応じ、排出試験、部位別（可食部）の生物濃縮係数等を考慮して総合的に判断される。
- ④ 濃縮性と log Pow には相関があり、日本の化審法申請においては、 $\log \text{Pow} < 3.5$ 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。

5. 次の文章は生態毒性試験の試験内容について述べたものである。それぞれ正しいものは○を、誤っているものには×を選び、解答用紙の該当欄に○印を記入しなさい。

- ① ミジンコ急性遊泳阻害試験では、ばく露開始前に最低 48 時間、ミジンコを試験用水で飼育してじゅん化した親ミジンコから、産まれて 48 時間齢未満の仔ミジンコを用いる。
- ② 魚類急性毒性試験に使用する魚は、推奨全長でメダカが 1~2cm、コイが 2~4cm である。これは、性成熟前の幼魚を供試魚とする必要があるためである。
- ③ オオミジンコ繁殖試験では、対照区における親個体のばく露終了時の死亡率が 20% 以下であり、生存していた親個体は平均で累計 60 頭以上の生存幼体を産出しないければならない。
- ④ ユスリカ底質添加毒性試験では、ユスリカは底質中に巣穴を作るため、底質中の被験物質濃度が重要である。そのため水中濃度の測定は必要ではない。