

## 1. 試験の成り立ちと試験系

本章では、ガイダンスに示された、細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、埋植試験、刺激性試験、全身毒性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験のそれぞれについて、以下を踏まえて述べる。

- ① 試験の目的
- ② 20号ガイダンスからの変更点
- ③ ISO 10993 シリーズなどの試験法との比較
- ④ 試験方法の概要
- ⑤ 試験結果の読み方と解釈
- ⑥ 陽性となった場合に検討すべきこと
- ⑦ リスク評価の進め方

また、慢性毒性、発がん性、生殖発生毒性、生体内分解性など試験方法については、第4章でその概略を示す。

生物学的安全性試験は、主に医薬品や化学工業品を対象として、考案されており、主に以下の試験が行われている。

- ① 一般毒性試験
  - ・ 急性毒性試験
  - ・ 亜急性毒性試験
  - ・ 亜慢性毒性試験
  - ・ 慢性毒性試験
- ② 特殊毒性試験
  - ・ 刺激性試験(眼、皮膚などの刺激性試験、光毒性試験を含む)
  - ・ 抗原性試験(感作性試験、光感作性試験を含む)
  - ・ 生殖発生毒性試験
  - ・ 変異原性試験
  - ・ 発がん性試験

これらの目的を考えると、ある物質に曝露された場合の、その個体に対する直接的な生命維持に及ぼす重大な影響を見るものと、生命維持にまでは影響しないが著しい影響を及ぼすもの、長期的影響を見るもの、そして、次世代に及ぼす影響を見るものというように分類できる。

直接的な生命維持に及ぼす重大な影響を見るものとしては、上述の一般毒性試験が相当する。急性毒性試験では、まず対象物質の多量の曝露があった場合に、死亡または中毒など著しい毒性が見られるかどうかを検索する。急性毒性に問題がない場合は、長期間曝露したときにどうなるかを検討する(亜急性、亜慢性、慢性毒性)。その場合は、死亡や中毒症状だけでなく、血液生化学、血液学、病理学的検査など、さまざまな検査手法を用いて、わずかな変化も検出して、長期曝露における安全性を評価する。

一方、生命維持だけではなく、生活の質に重大な影響を及ぼす毒性を評価することも重要である。この目的のために、対象物質の種類に応じて、さまざまな試験方法が考案されてきた。対象物質が曝露される部位において炎症が引き起こされる(起炎性がある)かどうか(刺激性)、繰り返し曝露されることによりアレルギーが成立するかどうか(抗原性)、長年曝露されることにより腫瘍が形成されることがないか(発がん性)などである。

これらは、曝露された個体に及ぼされる影響を考慮しているが、ヒトが生きる目的の1つである次世代を残すことについても、その影響を検索することが求められる(生殖発生毒性)。まずは、精子や卵子が問題なく形成されるか、受精し、妊娠した場合に正常に維持されるか、そして、先天異常のない子が生まれるか、生まれた子が授乳期に影響を受けないかなどを検索する必要がある。この試験は、1960年前後に睡眠薬として販売されたサリドマイドによる奇形(アザラシ肢)がきっかけとなって研究が活発化した。

曝露した個体の生命及び生活の維持、そして、次世代に及ぼす影響という観点で、生物学的安全性試験は開発されてきた。そして、検索に用いる試験系としては、実験動物が用いられてきた。主にげっ歯類であるマウス、ラット、ウサギが多用され、イヌやサルなども用いられる(分類学的には、マウス、ラットはげっ歯目であるが、ウサギはウサギ目である)。ヒトのための安全性を確認するのが生物学的安全性試験の目的であるため、ヒトに近い動物を用いるのがベストであり、霊長類を用いる試験も数多く実施された。ただ、大型の動物を維持し、繁殖させることが容易ではないこと、寿命が長く試験結果を得るまでに時間が必要であること、コストが大きいことなどの理由で、広くさまざまな物質をスクリーニングできるよう、前述の欠点を補う動物として、げっ歯類が多用されるようになった。げっ歯類であるマウスやラットは、雑食性で、分類学上もブタや牛、馬、ネコなどと比べるとヒトに近い。また、実験動物化された歴史が長く、さまざまな特徴を有する系統が樹立され、ヒトの病態モデルとして確立されたものも多い。多産であり、妊娠期間が短いこと、昔からペットとして飼育されてきたことなどから、飼育方法が比較的容易で安定的に供給しやすいことも多用される理由である。ただし、動物という一つの生命体であり、遺伝的にある程度制御した系統を作出しても、個体差は歴然として存在する。個体差は先天的なものもあれば、後天的なものもある。先天的な個体差は、遺伝的制御を厳密に行うしか