

目 次

1. 毒性学とは	1
1.1 毒性学の領域	[吉田武美] 1
1.2 毒性物質の分類	[吉田武美] 2
1.2.1 起源による分類	2
1.2.2 分析法による分類	2
1.2.3 暴露状況による分類	2
1.2.4 薬理学的あるいは毒性学的作用による分類	2
1.2.5 毒性（作用）強度による分類	3
1.2.6 暴露による分類	3
1.3 毒性発現様式	[吉田武美] 3
1.3.1 投与直後の作用	3
1.3.2 遅延性（型）毒性	3
1.3.3 蓄積作用	4
1.3.4 毒性の可逆性	4
1.3.5 耐性と依存性	4
1.3.6 アレルギー、特異体質	4
1.3.7 選択性	5
1.3.8 種差、個体差、人種差	5
1.4 相互作用	[吉田武美] 6
1.4.1 薬物相互作用	6
1.5 用量反応	[野村 譲] 8
1.5.1 用量-反応関係	8
1.5.2 用量-反応曲線	9
1.5.3 用量反応の比較	9
1.5.4 各種毒性指数	10
1.6 毒性影響因子	[野村 譲] 10
1.7 毒性の分類	[野村 譲] 11
1.7.1 薬剤誘発の毒性	11
1.7.2 選択性	11
1.7.3 種差および個体差	11
1.7.4 規制毒性試験	12
1.8 実験動物	[野村 譲] 13
1.8.1 毒性試験に使用される動物種	13
1.8.2 環境毒性試験に使用される動物種	13
1.8.3 実験動物管理	14
1.8.4 動物実験の倫理	14
1.9 試験データの解析	[井上博之・小林克己] 15
1.9.1 基礎数値の算出	15
1.9.2 データの分布	16
1.9.3 群間検定	17
1.9.4 3群以上の多群間検定	17
1.9.5 分布を利用しない検定法：順位和検定	19
1.9.6 頻度データの評価	20
1.9.7 傾向検定	21
1.9.8 がん原性試験	22
1.9.9 統計学的有意差と生物学的有意差	22
1.9.10 第1種および第2種の過誤	23
2. 毒性発現機序	[榎本秋子] 25
2.1 分子レベルの変化	25
2.1.1 最終毒性物質	25
2.1.2 標的分子	27
2.1.3 最終毒性物質と標的分子との反応	28
2.1.4 最終毒性物質と標的分子との反応がもたらすもの	29
2.1.5 分子レベルの防御とその限界	31
2.2 細胞・組織レベルの変化	32
2.2.1 シグナル伝達系と遺伝子発現	32
2.2.2 細胞死	35
2.2.3 細胞・組織レベルの防御・修復	37

3. 動 態, 代 謝	40
3.1 膜 輸 送	[上野光一] 40
3.1.1 膜輸送機構	41
3.1.2 薬物トランスポーター	42
3.2 吸 収	[上野光一] 43
3.2.1 皮膚からの吸収	43
3.2.2 消化管からの吸収	44
3.2.3 肺からの吸収	45
3.3 分 布	[上野光一] 46
3.4 代謝反応	[山添 康] 47
3.4.1 薬物代謝酵素	47
3.4.2 薬物代謝酵素の分布	48
3.4.3 第Ⅰ相代謝反応	49
3.4.4 第Ⅱ相代謝反応	57
3.4.5 薬物代謝酵素の誘導	62
3.4.6 薬物代謝酵素の阻害	63
3.5 排 泄	[上野光一] 64
3.5.1 腎からの排泄	64
3.5.2 胆汁への排泄	65
3.5.3 肺からの排泄	66
3.5.4 その他の経路による排泄	66
3.6 トキシコキネティクス	
	[堀井郁夫・進藤英俊] 67
3.6.1 毒性用発現とトキシコキネティクス	68
3.6.2 1-コンパートメントモデル	69
3.6.3 2-コンパートメントモデル	73
3.6.4 生理学的モデル	74
3.6.5 毒性試験におけるトキシコキネティクスの実際	75
4. リスクアセスメント, リスクマネージメント	[長谷川隆一] 80
4.1 有毒性の確認・用量反応評価	80
4.1.1 有害性の確認	80
4.1.2 用量反応評価	82
4.2 暴 露 評 価	84
4.3 リスク判定	85
4.4 リスクマネージメント	86
4.5 リスクコミュニケーション	86
4.6 行政, 法規等	86
4.6.1 リスクアセスメント, リスクマネージメントにかかわる法律とトキシコロジストの役割	86
4.6.2 毒性試験法ガイドライン	86
4.6.3 good laboratory practice	87
5. 化学物質の有害作用	89
5.1 医 藥 品	[佐藤秀蔵] 89
5.1.1 主な薬害事例	89
5.1.2 代表的医薬品と有害作用	94
5.2 化 糊 品	[佐藤秀蔵] 106
5.2.1 FDAによる使用禁止または制限成分	106
5.2.2 CIR または IFRA による使用制限成分	106
5.2.3 不純物について	107
5.2.4 その他	107
5.3 食 品, 食品添加物, 食品汚染物質, 飼料添加物	[榎本 真] 107
5.3.1 食 品	107
5.3.2 食品添加物	109
5.3.3 食品汚染物質	109
5.3.4 飼料添加物	112
5.4 農 薬	[真板敬三] 113
5.4.1 農薬の種類	113
5.4.2 農薬の毒性の種類	113
5.4.3 殺虫剤	115
5.4.4 除草剤	118
5.4.5 殺菌剤	118
5.4.6 殺鼠剤	119
5.5 工業化学物質, 粉じん, 金属, 環境汚染物質	[奥野泰由] 119
5.5.1 工業化学物質	119
5.5.2 粉じん	121
5.5.3 金 属	121
5.5.4 環境汚染物質	123
5.6 天然毒性物質	[唐木英明] 124
5.6.1 動物毒	124
5.6.2 植物毒	126
5.6.3 真菌と細菌の毒素	127

5.7 放射線物質、紫外線………[井尻憲一] ······	129	5.7.2 内部被曝 130
5.7.1 放射線の有害作用 129		5.7.3 紫外線の有害作用 131
6. 臓器毒性、毒性試験 ······	132	
6.1 一般毒性………[堺 俊治・臼田真治] ······	132	6.6.2 呼吸器障害 178
6.1.1 単回投与毒性試験 132		6.6.3 吸入毒性物質 180
6.1.2 反復投与毒性試験 133		6.6.4 吸入毒性試験 182
6.1.3 共通事項 134		6.7 神経行動毒性
6.1.4 その他の事項 134		………[亀井浩行・野田幸裕・鍋島俊隆] ······ 186
6.2 安全性薬理試験………[堺 俊治・臼田真治] ······	135	6.7.1 神経系の構造と機能 186
6.2.1 コアバッテリー試験 135		6.7.2 毒性発現機序 189
6.2.2 フォローアップ試験および補足的安全性薬理試験 136		6.7.3 毒性物質 198
6.2.3 副次的薬理試験 136		6.7.4 行動毒性試験 199
6.2.4 実施時期 136		6.8 免疫毒性 ······ [大沢基保] ······ 206
6.3 遺伝毒性………[林 真・鈴木雅実] ······	136	6.8.1 免疫異常と免疫毒性 206
6.3.1 遺伝毒性とは 136		6.8.2 免疫系の構成と機能 206
6.3.2 遺伝的損傷の種類 136		6.8.3 化学物質による免疫障害とその機序 210
6.3.3 遺伝毒性試験 139		6.8.4 免疫抑制 211
6.3.4 遺伝毒性試験で何がわかるか 142		6.8.5 自己免疫 212
6.4 発がん性 ······ [三森国敏] ······	143	6.8.6 アレルギー 213
6.4.1 発がん物質の分類 143		6.8.7 免疫毒性の試験法 213
6.4.2 発がん物質の種類 143		6.9 皮膚・粘膜毒性 ······ [土井邦雄] ······ 215
6.4.3 発がんメカニズム 146		6.9.1 皮膚の構造と機能 215
6.4.4 化学発がん物質の代謝 148		6.9.2 化学物質の皮膚透過と吸収 216
6.4.5 完全発がん物質との反応により形成される巨大分子付加体 148		6.9.3 皮膚毒性の分類と発現機序 217
6.4.6 がん遺伝子およびがん抑制遺伝子 149		6.9.4 皮膚毒性試験法 219
6.4.7 細胞接着分子 151		6.9.5 粘膜毒性 220
6.4.8 細胞周期とシグナル伝達 152		6.10 血液・造血毒性 ······ [松本清司] ······ 221
6.4.9 発がん修飾因子 152		6.10.1 造血器とその異常 221
6.4.10 発がん性評価 153		6.10.2 赤血球とその異常 224
6.4.11 職業と関連する化学発がん物質 155		6.10.3 白血球とその異常 226
6.5 生殖発生毒性 ······ [木原隆英・谷村 孝] ······	157	6.10.4 血小板とその異常 228
6.5.1 歴史的背景 157		6.11 循環器毒性——心臓と血管の毒性学——
6.5.2 生殖発生毒性などの定義 157		………[小野 宏] ······ 229
6.5.3 生殖毒性 158		6.11.1 循環器毒性学概説 229
6.5.4 実験動物とヒトの比較発生 163		6.11.2 心毒性学総論 229
6.5.5 発生毒性の基礎 164		6.11.3 心筋の興奮と不整脈 231
6.5.6 生殖発生毒性の検索 169		6.11.4 心筋の収縮機能と心不全 233
6.6 呼吸器毒性 ······ [津田修治] ······	175	6.11.5 心毒性物質リスト 234
6.6.1 呼吸器の構造と機能 175		6.11.6 血管の毒性学 234
		6.12 消化器毒性 ······ [漆谷徹郎] ······ 239
		6.12.1 消化管の構造と生理機能 239

6.12.2 実験動物における留意点	241	6.14.2 腎のトランスポーターと薬物相互作用	
6.12.3 嘔吐と下痢の病理	241	6.14.3 腎毒性の臨床検査	261
6.12.4 口腔毒性	243	6.14.4 腎臓の病態生理学的反応	262
6.12.5 食道毒性	243	6.14.5 腎毒性の障害機序と障害部位	263
6.12.6 胃毒性	243	6.14.6 代表的な腎毒性物質	264
6.12.7 腸毒性	246	6.15 内分泌毒性	[川合是彰] 268
6.12.8 脾外分泌腺毒性	246	6.15.1 内分泌総論	268
6.13 肝毒性	[真鍋 淳] 247	6.15.2 視床下部-下垂体系	269
6.13.1 肝臓の構造	247	6.15.3 甲状腺(傍甲状腺), 上皮小体	275
6.13.2 肝臓の機能	248	6.15.4 副腎	276
6.13.3 障害の分類	250	6.15.5 脾臓	277
6.13.4 障害発現機序	251	6.16 運動器毒性, 感覚器毒性	[久世 博] 278
6.13.5 化学物質に対する肝臓の特殊な反応	252	6.16.1 骨毒性	278
6.13.6 代表的な肝障害物質	253	6.16.2 筋肉毒性	280
6.13.7 肝障害と臨床検査	256	6.16.3 視覚器毒性	282
6.14 腎毒性	[杉本哲朗] 258	6.16.4 聴覚器毒性	285
6.14.1 腎臓の構造と機能	258		
7. 環境毒性		[石塚真由美・岩田久人・藤田正一]	290
7.1 生態系	290	7.2.3 土壌汚染物質	299
7.1.1 環境汚染物質の動態	290	7.2.4 廃棄物	299
7.1.2 環境への影響	293	7.2.5 化学物質の審査および製造等の規則に関する法律で規制されている物質	300
7.1.3 野生生物への影響	294	7.2.6 農薬取締法使用規制対象物質	300
7.2 環境汚染に関する法規と, 法で定められた環境毒性物質	296	7.2.7 内分泌擾乱化学物質	300
7.2.1 大気汚染物質	296	7.2.8 ダイオキシン類	302
7.2.2 水質汚濁物質	297		
8. 臨床中毒学		[岡田芳明]	304
8.1 中毒物質	304	8.2.1 未吸収毒物の吸収防止	307
8.1.1 患者の発生状況	304	8.2.2 既吸収毒物の排泄促進	308
8.1.2 中毒患者の症状	305	8.2.3 解毒拮抗剤の使用	309
8.2 患者の治療	307	8.2.4 生命維持療法	309
索引			313