

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 選択毒性	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 護] 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 護] 10
1.7 毒性の分類	[野村 護] 11
1.7.1 薬剤誘発の毒性	11
1.7.2 選択毒性	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 護] 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	3.4.6 薬物代謝酵素の阻害	63
3.1.1 膜輸送機構	41	3.5 排泄	[上野光一] ..64
3.1.2 薬物トランスポーター	42	3.5.1 腎からの排泄	64
3.2 吸収	[上野光一] ..43	3.5.2 胆汁への排泄	65
3.2.1 皮膚からの吸収	43	3.5.3 肺からの排泄	66
3.2.2 消化管からの吸収	44	3.5.4 その他の経路による排泄	66
3.2.3 肺からの吸収	45	3.6 トキシコキネティクス	
3.3 分布	[上野光一] ..46[堀井郁夫・進藤英俊] ..67	
3.4 代謝反応	[山添 康] ..47	3.6.1 毒性発現とトキシコキネティクス	68
3.4.1 薬物代謝酵素	47	3.6.2 1-コンパートメントモデル	69
3.4.2 薬物代謝酵素の分布	48	3.6.3 2-コンパートメントモデル	73
3.4.3 第I相代謝反応	49	3.6.4 生理学的モデル	74
3.4.4 第II相代謝反応	57	3.6.5 毒性試験におけるトキシコキネティクスの	
3.4.5 薬物代謝酵素の誘導	62	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	4.6 行政, 法規等	86
4.1.1 有害性の確認	80	4.6.1 リスクアセスメント, リスクマネージメン	
4.1.2 用量反応評価	82	トにかかわる法律とトキシコロジストの	
4.2 暴露評価	84	役割	86
4.3 リスク判定	85	4.6.2 毒性試験法ガイドライン	86
4.4 リスクマネージメント	86	4.6.3 good laboratoty practice	87
4.5 リスクコミュニケーション	86		
5. 化学物質の有害作用	89		
5.1 医薬品	[佐藤秀蔵] ..89	5.4.2 農薬の毒性の種類	113
5.1.1 主な薬害事例	89	5.4.3 殺虫剤	115
5.1.2 代表的医薬品と有害作用	94	5.4.4 除草剤	118
5.2 化粧品	[佐藤秀蔵] ..106	5.4.5 殺菌剤	118
5.2.1 FDAによる使用禁止または制限成分	106	5.4.6 殺鼠剤	119
5.2.2 CIRまたはIFRAによる使用制限成分	106	5.5 工業化学物質, 粉じん, 金属, 環境汚染物質	
5.2.3 不純物について	107[奥野泰由] ..119	
5.2.4 その他	107	5.5.1 工業化学物質	119
5.3 食品, 食品添加物, 食品汚染物質, 飼料添加物		5.5.2 粉じん	121
.....[榎本 眞] ..107		5.5.3 金属	121
5.3.1 食品	107	5.5.4 環境汚染物質	123
5.3.2 食品添加物	109	5.6 天然毒性物質	[唐木英明] ..124
5.3.3 食品汚染物質	109	5.6.1 動物毒	124
5.3.4 飼料添加物	112	5.6.2 植物毒	126
5.4 農薬	[真板敬三] ..113	5.6.3 真菌と細菌の毒素	127
5.4.1 農薬の種類	113		

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・白田真治]…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・白田真治]…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

