

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	生物構造化学
------	------	----	------	--------------	--------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

I

溶質 X の水溶液の分光測定に関する以下の問い (1) ~ (7) に答えなさい。

- (1) 溶質 X の水溶液を光路長 1.00 cm のセルに入れたところ、270 nm の紫外光を 99.00 % 吸収した。溶質 X の濃度が $3.00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ の場合、270 nm における溶質 X のモル吸光係数を、単位をつけて有効数字 2 桁で求めよ。また、この溶質 X の水溶液について、光路長 0.50 cm のときの吸光度を有効数字 2 桁で答えよ。
- (2) (1) において、溶質 X がアミノ酸である場合、芳香環をもつアミノ酸がこの領域に吸収を示す。芳香環をもつアミノ酸を 3 つ挙げよ。
- (3) 溶質 X のラマンスペクトルを測定すると、SH 基に由来するラマンバンドが観測された。溶質 X が芳香環を持たないアミノ酸である場合、このアミノ酸の名称を書け。
- (4) 溶質 X の水溶液に不純物が含まれ、浮遊物（不純物の微小な塊）が観察される場合、浮遊物によって吸収スペクトルはどのように変化するか簡潔に説明せよ。ただし、浮遊物自身の吸収は無視できるものとし、浮遊物は肉眼で確認できるものとする。
- (5) 溶質 X の水溶液について励起スペクトルを測定する。励起スペクトルの横軸・縦軸はそれぞれどのような物理量か答えよ。
- (6) 溶質 X の水溶液の励起スペクトルを測定したところ、得られた励起スペクトルが吸収スペクトルと一致しなかった。測定が正しく行われているとした場合、一致しない理由としてどのようなことが考えられるか簡潔に説明せよ。
- (7) 溶質 X は蛍光だけでなくリン光も発する。蛍光とリン光の違いについて簡潔に説明せよ。

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	生物構造化学
------	------	----	------	--------------	--------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

II

以下の問い(1)～(4)に答えなさい。

- (1) 蛍光分子が励起一重項 (S_1) 状態から基底一重項 (S_0) 状態へ戻る過程を考える。 S_1 から S_0 への戻りの速度定数 (k_0) は、輻射(放射)遷移の速度定数と無輻射(放射)遷移の速度定数の和で表せられる。溶液中に濃度 $[Q]$ の消光剤が存在すると、 S_1 状態は消光剤との衝突により消光を受け(動的消光)、その速度定数は $k_Q [Q]$ と表される。蛍光強度 (I) は蛍光寿命 (τ) と比例関係 ($I = a\tau$, a は比例定数) にあるとし、以下の(ア)～(エ)に答えなさい。
- (ア) k_Q の単位を書け。ただし濃度 $[Q]$ の単位を mol L^{-1} とする。
- (イ) 消光剤が存在しない条件での蛍光寿命 (τ_0) と蛍光強度 (I_0) を k_0 を用いて表わせ。
- (ウ) 消光剤が存在する条件での蛍光強度 (I_Q) を k_0 と $k_Q [Q]$ を用いて表わせ。
- (エ) (イ) と (ウ) の結果を用いて以下の Stern-Volmer の式を導出せよ。

$$I_0 / I_Q = 1 + k_Q \tau_0 [Q]$$

- (2) 液体の水の O-H 伸縮振動バンドは、 $3000 \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ の領域で幅広く(ブロードに)観測される。ブロードになる理由を簡潔に述べよ。また、水蒸気の赤外吸収スペクトルでは、この O-H 伸縮振動領域に細い線状の吸収が観測される。これらの細い線状の吸収が何に由来するか、簡潔に説明せよ。
- (3) 近赤外吸収分光法は、人の指内の血液酸素濃度測定や、果物の糖度測定など、試料をそのままの状態で定量測定することができる。これは近赤外吸収のどのような特徴に基づくか、簡潔に説明せよ。
- (4) 円二色性(CD)スペクトルはどのように測定されるか。また、タンパク質に適用したとき、どのような構造情報が得られるか。それぞれ簡潔に説明せよ。

I 紫外可視吸収と蛍光スペクトルについて操作法を含めた基本的な問い (80 点)

- (1) モル吸光係数 : $6.7 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (10 点) (5 点) 0.50 cm における吸光度 : 1.0 (5 点)
 (2) フェニルアラニン (Phe) チロシン (Tyr) トリプトファン (Trp) (5 点) (5 点) (5 点)
 (3) SH 基をもつアミノ酸 : システイン (Cys) (5 点)
 (4) 浮遊物は光を散乱するため、実際の吸収が変わらなくても、散乱光の損失分が「見かけの吸光度」として加わる。その結果、ベースラインが全体的に持ち上がる。特に短波長側で、なだらかに増加する背景成分が重なったようなスペクトルとなる (10 点)
 (5) 横軸 : 励起光の波長 (波数・エネルギー)、縦軸 : ある蛍光波長で観測される蛍光強度 (5 点) (5 点)
 (6) 蛍光を出す別の種 (不純物や会合体) が存在し、吸収スペクトルに現れるほどの量ではないが、蛍光強度が強いため励起スペクトルには寄与している。 (10 点)
 (7) 蛍光 : 励起一重項状態 (S_1) $\rightarrow S_0$ の遷移 (スピン許容)、リン光 : 励起三重項状態 (T_1) $\rightarrow S_0$ の遷移 (スピン禁制) 蛍光 : 寿命が短い (ps-ns)、リン光 : 寿命が長い (μs ~秒以上) (10 点)

II 各種生体分析手法の基本的な問い (70 点)

- (1)
 (ア) k_Q の単位 = $\text{mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ (5 点)
 (イ) $\tau_0 = 1/k_0$ 、 $I_0 = a/k_0$ (5 点) (5 点)
 (ウ) $I_Q = a / (k_0 + k_Q[Q])$ (5 点)
 (エ) Stern-Volmer 式の導出 (5 点)

$$\frac{I_0}{I_Q} = \frac{a/k_0}{a/(k_0 + k_Q[Q])} = \frac{k_0 + k_Q[Q]}{k_0} = 1 + \frac{k_Q}{k_0}[Q]$$

$$\tau_0 = \frac{1}{k_0}$$

したがって、

$$\frac{I_0}{I_Q} = 1 + k_Q \tau_0 [Q]$$

(2)

液体水の O-H 伸縮振動バンドがブロードな理由

液体の水では、水分子同士が様々な強さ・幾何配置の水素結合ネットワークを形成している。

O-H の結合環境が一様でなく、広い分布をもつため、O-H 伸縮振動のエネルギーも分布し、その結果として $3000 \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ の広い領域にわたる幅広い (ブロードな) バンドになる。 (10 点)

水蒸気の O-H 領域に現れる細い線状の吸収の正体 (10 点)

気体 (蒸気) 中の水分子は、ほぼ孤立した分子として存在し、明確な回転準位と振動準位をもつ。振動と回転が組み合わさった**回転-振動遷移が個々のエネルギー差ごとに離散的な細い吸収線として観測される。

(3)

近赤外吸収は、主に X-H (O-H, C-H, N-H など) の倍音・結合音に由来し、モル吸光係数が小さい (吸収が弱い) ため、光が試料内部まで深く透過しやすいことを用いている。 (10 点)

(4)

CD スペクトルの測定原理 (10 点)

- 左円偏光と右円偏光の光を交互に試料に照射する。それぞれの吸光度 A_L 、 A_R を測定し、その差 (あるいは楕円率) を波長の関数として記録したものが CD スペクトルである。

タンパク質から得られる構造情報 (5 点)

- α -ヘリックス、 β -シート、ランダムコイルなどの二次構造の割合を推定できる。

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	がん化学療法薬学
------	------	----	------	--------------	----------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

I

1. 以下の問い(1)～(5)のうちから2題を選択し、選択した問題番号を明記した上で簡潔に答えなさい。(各25点)

- (1) 腫瘍マーカーとは何かを説明しなさい。また、代表的な腫瘍マーカーを1つ挙げ、その腫瘍マーカーが特定のがんで上昇する機序を説明しなさい。
- (2) 免疫チェックポイント阻害薬を1つ挙げ、作用機序、適応疾患、副作用について説明しなさい。
- (3) 遺伝性腫瘍(がん)の例を1つ挙げ、遺伝学的な特徴を非遺伝性のがんと対比させて説明しなさい。
- (4) がん遺伝子とがん抑制遺伝子の代表例をそれぞれ1つ挙げ、それぞれの変異によりどのようにがんが発生するかを説明しなさい。
- (5) 分子細胞生物学的な観点から、がん細胞の特徴(Hallmarks)について説明しなさい。

2. 以下の問い(1)～(3)に簡潔に答えなさい。

- (1) シクロホスファミドやブスルファンに代表されるアルキル化薬の作用機序を簡潔に説明しなさい。(15点)
- (2) アルキル化薬の代表的な副作用として骨髄抑制(白血球減少や血小板減少など)が挙げられるが、なぜアルキル化薬により骨髄抑制が生ずるのか、がん細胞と骨髄細胞の共通点の観点から簡潔に説明しなさい。(15点)
- (3) アルキル化薬による骨髄抑制のような副作用を抑制するためには、がん細胞のみに特異的に作用する薬剤の開発が望まれる。がん細胞に対する特異性が高いとされる抗がん剤を一つ挙げ、がんのどのような特徴を利用して特異性を高めたのかに焦点を当てて説明しなさい。(20点)

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	がん化学療法薬学
------	------	----	------	--------------	----------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

II

抗がん化学療法を目的とした分子標的薬について、小分子化合物と抗体医薬を対比し、以下のキーワードにつきそれぞれ簡潔に説明しなさい。具体的な薬剤名を挙げて述べても構わない。

(各 10 点)

1. 投与経路
2. 標的分子の局在
3. 半減期
4. 開発コスト
5. 代表的な副作用

がん化学療法薬学

I

1.

(1)

(例) 腫瘍マーカーとは、がん細胞が産生したり、がん細胞の破壊により血中へ放出されたりすることで濃度が上昇する分子であり、がんの診断補助や治療効果の判定などに用いられる。代表的な腫瘍マーカーとしてAFP (α -フェトプロテイン) を挙げる。AFP は本来、胎児期の細胞で作られるタンパク質だが、肝細胞ががん化すると未分化傾向となり、AFP の産性能が活性化する。このため肝細胞癌では特異的に AFP の血中濃度上昇が認められる。

(2)

(例) ニボルマブは、T細胞上に発現するPD-1 (Programmed cell death-1) に対するモノクローナル抗体である。がん細胞はPD-L1を発現し、T細胞上のPD-1に結合することでT細胞の抗がん免疫機能を抑制する。ニボルマブはPD-1に結合することでPD-1/PD-L1の結合を阻害し、T細胞の抗腫瘍活性を回復させる。適応疾患には悪性黒色腫や非小細胞肺癌などがある。免疫系の活性化を主作用としているため、大腸炎、肝障害、間質性肺炎、甲状腺機能異常などの自己免疫的な副作用が生じ、これらは免疫関連有害事象 (irAE: immune-related Adverse Events) と呼ばれる。

(3)

(例) 遺伝性腫瘍の例として家族性大腸ポリポーシス (FAP) を挙げる。遺伝性腫瘍は、がんの原因となる遺伝子の変異を胚細胞レベルで有するために、がん (またはがん化傾向) が子孫に遺伝する疾患である。若年発症や家族内集積、高い発症リスクなどが特徴となる。FAP は APC 遺伝子変異により、若年で大腸のポリープ多発とがん化をきたす、常染色体顕性遺伝疾患である。胚細胞レベルで APC 遺伝子変異を持つため、患者の全細胞が APC 遺伝子変異を有することになる。一方非遺伝性がんは、体細胞の遺伝子変異によるため、突然変異を起こした体細胞のみががん細胞として増殖する。

(4)

(例) RAS 遺伝子は細胞増殖シグナルを活性化するがん遺伝子であり、点突然変異により恒常的に活性化された状態になると、細胞の増殖の制御が不能となり、無秩序な増殖につながり、これががんの発生の一因となる。がん抑制遺伝子としては p53 が挙げられる。p53 は DNA の損傷に対して、細胞周期を停止したり、アポトーシスを誘導したり、DNA 修復を促進するなどして、DNA の突然変異から細胞を守る役割を持つ。p53 の機能喪失変異により、変異が修復されることなく蓄積していくことで、がん化を引き起こすとされている。

(5)

(例) 正常細胞では増殖因子が作用した時のみ細胞増殖が行われるが、がんでは RAS や EGFR などの増殖シグナル経路が恒常的に活性化している。p53 などの細胞周期のチェックポイントの機能も抑制されている。正常細胞は、ストレス環境下では増殖を停止したりアポトーシスが誘導されたりするが、がん細胞ではストレス下でも細胞周期が停止することなく増殖が続く。これは更なる突然変異の蓄積の原因にもなる。正常細胞に比べ、がん細胞の転写や翻訳は亢進している。これは高い増殖速度を維持するために、大量のタンパク質合成が必要なためである。前述のように、がん細胞ではアポトーシス耐性となっていることが多く、本来ならアポトーシスで排除されるべきにも関わらず生存し増殖を続けてしまう。

2.

(1)

(例) アルキル化薬は、構造内にアルキル基を有し、DNA の二本鎖をアルキル化し架橋形成することで、がん細胞の DNA 複製や転写を阻害し抗がん活性を発揮する薬剤である。

(2)

(例) アルキル化薬は非がん細胞にも同様に取り込まれて作用すると考えられるが、DNA の複製を阻害する薬剤であることから、DNA の複製が盛んな細胞、すなわち増殖スピードが速い細胞ほど強く障害されるという特徴がある。がん細胞は増殖スピードが速いことからアルキル化薬の効果が得られやすいが、同様に増殖スピードが速い骨髄の造血細胞もアルキル化薬により DNA 複製が障害され、増殖が阻害されるため骨髄抑制の副作用が生じやすい。つまり、がん細胞と骨髄造血細胞は、増殖スピードが速いという共通の特徴を有している。

(3)

(例) がんへの特異性が高い抗がん剤としてイマチニブについて述べる。イマチニブは、慢性骨髄性白血病 (CML) に特異的な BCR-ABL 融合遺伝子産物 (異常チロシンキナーゼ) を標的とする分子標的薬である。BCR-ABL は染色体の転座によって発現する異常タンパク質であることから、正常細胞では存在しない。標的が「がん細胞だけが持つ分子である」ことを利用し、正常細胞への影響を極力抑えることに成功した例と言える。

II

1.

(例) 小分子化合物は分子量が小さく、多くが経口投与可能である。抗体医薬は高分子で消化管吸収ができないため、投与経路は静注または皮下注に限られる。

2.

(例) 小分子化合物は一般的に、膜受容体の細胞内領域や、細胞内分子を標的にすることも可能である。例えば膜受容体の細胞内領域を標的にした薬剤としてEGFRのチロシンキナーゼドメインを標的にしたゲフィチニブ、細胞内分子を標的にした薬剤としてmTORを標的にしたエベロリムスなどが挙げられる。抗体医薬は基本的に細胞外の分子しか標的にできず、膜受容体(EGFRやHER2など)の細胞外ドメインや分泌タンパク質(VEGF)が主なターゲットとなる。

3.

(例) 小分子化合物は体内の代謝酵素によって代謝され、尿中などへ排泄されやすいため、一般的に半減期は短い。抗体医薬は一般的に半減期が数日から数週間と長いのが特徴であり、投与間隔を長く設定できるものが多い。特に、リソソームに存在する胎児性Fc受容体(FcRn: neonatal Fc receptor)への親和性を高めることで、細胞内に取り込まれた抗体のリサイクルを促進し、半減期をさらに延長した製剤(抗RSウイルスモノクローナル抗体のニルセビマブなど)もある。

4.

(例) 小分子化合物は化学合成が中心で、開発コストは比較的低い。ただ、化合物スクリーニングによっては探索コストが高くなる。一方、抗体医薬は細胞を用いた製造のため、製造コストが高くなる。精製や品質管理、クローン選別なども複雑になるため、トータルの開発コストは高くなることが多い。

5.

(例) 抗体医薬は静注で投与することが多く、投与時のアレルギー反応(infusion reaction)が代表的な副作用の一つである。発熱、寒気、蕁麻疹、血圧の変動、息苦しさなどが投与後早期に出現する。小分子化合物の副作用は、薬剤そのものの作用が正常細胞にも発揮されて生じるものが比較的多いと考えられる。例えば、転移性腎細胞癌などに適応のあるエベロリムス(mTOR阻害薬)は、mTORが正常粘膜の細胞増殖にも必要なため、口腔粘膜がダメージを受けやすく、副作用として口内炎が非常に高頻度で起こる。またmTORはインスリンシグナルにも関わるため、血糖コントロールが悪化しやすい。

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	医薬品評価学
------	------	----	------	--------------	--------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

I

医薬品は、疾病の診断、治療あるいは予防のために用いられるが、その使用により、副作用や予期しない有害作用のために、患者に重大な結果をもたらすことがある。現在までに、日本で問題となった医薬品による重篤な副作用例をひとつ挙げて説明しなさい。

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	医薬品評価学
------	------	----	------	--------------	--------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

II

以下について、医薬品の安全性評価の観点から説明しなさい。

(1) 薬物代謝酵素の遺伝子多型について

- ① 遺伝子多型の代表例を2つ挙げよ
- ② 遺伝子多型を安全性対策に利用する方法を説明せよ

(2) バイオマーカーについて

- ① バイオマーカーとは何か、使用用途を含めて説明せよ
- ② バイオマーカーを医薬品の承認申請や市販後の臨床で活用する場合、分析的妥当性・臨床的妥当性・臨床的有用性 という3つの観点から評価することが必要である。それぞれの概念を説明しなさい。

(3) リアルワールドデータについて

試験科目	専門科目	専攻	医療薬学	専攻科目 (分野)	医薬品評価学
------	------	----	------	--------------	--------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

III

市販後に医薬品の副作用や有害事象を監視し、安全対策に向けて活動することをファーマコビジランス（医薬品安全性監視）という。

- (1) 市販後調査の目的・意義について、開発時の臨床試験（治験）との違いとともに説明しなさい。
- (2) 市販後安全対策の課題・限界について、開発時の臨床試験（治験）との違いとともに説明しなさい。

I

医薬品は、疾病の診断、治療あるいは予防のために用いられるが、その使用により、副作用や予期しない有害作用のために、患者に重大な結果をもたらすことがある。現在までに、日本で問題となった医薬品による重篤な副作用例をひとつ挙げて説明しなさい。

出題意図

サリドマイド事件をきっかけに、動物実験による催奇形性の確認が義務付けられ、副作用を監視する制度が作られるなど、医薬品の安全性に対する規制が大きく進んだ。サリドマイド以外にも、イレッサや、重症薬疹、間質性肺炎、肝障害等の重篤副作用を引き起こす医薬品について説明をしてもよい。

解答例

サリドマイドは、1950年代末から60年代初めに世界の十数カ国で販売された鎮静・催眠薬で、この薬を妊娠初期に服用すると、胎児の手/足/耳/内臓などに奇形を起こす（催奇形性）。サリドマイドの催奇形性により、世界で数千人～1万人、日本で約千人（死産を含む）の胎児が被害にあったと推定されている。欧州では、コンテルガンの名称で、1957年10月～1961年11月睡眠薬として発売されたが、58年に先天奇形が報告され、サリドマイドに起因するとして小児科医 W.レンツの警告により、61年に国内の同製剤は回収・販売中止された。日本では、イソミンの名称で、1958年1月～1962年9月に睡眠薬・神経性胃炎の薬として発売された。特に「妊婦にも安全」と宣伝したために妊娠時のつわりに使われ、胎児被害が増加した。日本では、「関連不明」との見解から回収・販売中止が遅れたことで被害が拡大したとされ、1000～1200人（うち正式認定は309人）の被害者を生んだ。一方、米国では、1960年、当時、米国 FDA（Food and Drug Administration）担当官であったフランシス・ケルシー博士が、胎児への影響に関するデータがないとして、安全性についての疑念に基づき、米国内における市販認可を約1年間にわたり拒絶した。その間に、サリドマイドが深刻な催奇性を有することが判明したため、米国では正式に承認販売されず、サリドマイド薬害を最小限に食い止めることができた。米国ではこれを機に、食品・医薬品・化粧品法が改正され、GCP（臨床試験における安全性の信頼性を確保するための基準）が制定された。日本においても、医薬品副作用報告制度が開始され、医薬品副作用被害救済制度が創設された。サリドマイドのL体（S体）の鏡像異性体のみ催奇形性が観察され、D体（R体）の鏡像異性体は奇形を誘発しないことが報告されており、日本では希少疾病用医薬品に指定され、2008年以降、医師の厳重な管理の下、販売が再承認されている。

II

以下について、医薬品の安全性評価の観点から説明しなさい。

(1) 薬物代謝酵素の遺伝子多型について

- ① 遺伝子多型の代表例を2つ挙げよ
- ② 遺伝子多型を安全性対策に利用する方法を説明せよ

(2) バイオマーカーについて

- ① バイオマーカーとは何か、使用用途を含めて説明せよ
- ② バイオマーカーを医薬品の承認申請や市販後の臨床で活用する場合、分析的妥当性・臨床的妥当性・臨床的有用性 という3つの観点から評価することが必要である。それぞれの概念を説明しなさい。

(3) リアルワールドデータについて

出題意図

医薬品の安全性評価において、(1)~(3)の要素は、有効性・安全性プロファイルの個別化と市販後のリスク管理の観点から重要な役割を果たす。(2)は具体的なバイオマーカーを例示して説明してもよい。

解答例

(1) 薬物代謝酵素の遺伝子多型

- ① 代表的な薬物代謝酵素であるチトクロム P450 (CYP) (例：CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 など)
- ② 薬物代謝酵素の遺伝子多型は、個体間での薬物動態 (PK) の変動を予測し、副作用発現リスクを層別化する上で極めて重要である。薬物代謝酵素の遺伝子多型を調べることで、代謝能を予測し、投与量の最適化を行ったり、副作用リスク (予測バイオマーカー) の判定に利用したりする。医薬品の安全性評価の観点からその役割としては、下記が考えられる。
 - 投与量・用法の最適化：患者の遺伝子型を事前に検査し、その結果に基づいて、薬物代謝能が低い (PM など) 患者に対しては標準用量よりも減量したり、代謝が速い (UM など) 患者に対しては増量したりすることで、副作用の回避と治療効果の確保を両立させることが可能となる。
 - 代替薬への切り替え：特定の遺伝子型を持つ患者において、その薬剤で重篤な副作用のリスクが高い、または薬効が期待できないことが判明している場合、代謝経路が異なる、または遺伝子多型の影響を受けない代替薬を選択する指針として利用される。例：CYP2D6 の PM では、同系統でも代謝酵素が異なる抗うつ薬を選択する。
 - 添付文書への記載：遺伝子多型と薬物応答 (副作用発現など) の重要な関連性が確認された場合、その情報を添付文書に明記し、医療従事者に対して遺伝子検査の実施推奨や注意喚起を行うことで、適正使用と安全性の向上を図ることが可能となる。

(2) バイオマーカー

- ① バイオマーカー (Biomarker：生物学的指標) とは、正常な生物学的過程、病原性の過程、または治療的介入に対する薬理学的応答の指標として客観的に測定・評価される特性である。測定対象は、DNA、

RNA、タンパク質などの生体分子、細胞、生理学的指標（血圧など）、画像診断の結果など多岐にわたる。医薬品の安全性評価におけるバイオマーカーの具体的な役割（使用用途）例は以下の通りである。

- 予測バイオマーカー：薬物の投与による毒性や副作用の発生、または臓器障害（例：肝毒性、腎毒性）の早期検出や予測に使用。例：肝障害の指標としての ALT/AST の上昇。
 - 診断マーカー：疾患の存在や病態を客観的に診断するために使用。例：癌の診断における特定の腫瘍マーカー。
 - 予後バイオマーカー：疾患の将来的な経過や再発のリスクを予測するために使用。
 - 薬力学バイオマーカー：医薬品の有効性を予測したり、治療効果を評価したりするために使用。例：抗がん剤治療における PD-L1 の発現。
 - モニタリングバイオマーカー：疾患や病状の状態の評価や、特定の医薬品等への曝露及びその影響の評価を行うために、繰り返し測定されるバイオマーカー。
- ② バイオマーカーを医薬品開発や臨床の場で利用するためには、その信頼性と有用性を確保するために、以下の3つの観点から厳密な評価が必要である。分析的妥当性とは、「バイオマーカーの測定が正確で信頼できるか」という観点で、バイオマーカーが定量的かつ再現性をもって、信頼できる測定系で測定できることを示す。測定系の再現性、ロット間差、安定性に関するデータが求められる。臨床的妥当性は、「バイオマーカーが意図する疾患や臨床状態と関連しているか」という観点で、測定されたバイオマーカーが、病態、疾患の進行度、薬物の安全性や有効性といった特定の臨床的な結果と統計的に有意に関連していることを示す。大規模な臨床研究や疫学研究における、バイオマーカー値と臨床的アウトカム（疾患の発症、副作用の有無、治療効果など）との間の相関関係を示すデータが求められる。臨床的有用性は、「バイオマーカーの使用が臨床的な意思決定を改善し、患者にとって有益であるか」という観点で、バイオマーカー情報に基づいて治療法や管理方法を変更することで、患者の健康アウトカムが改善されることを示す。バイオマーカーの使用を含む介入群と、含まない介入群を比較した前向き臨床試験の結果等、バイオマーカー使用による治療成績の改善、有害事象の減少、医療費の削減など、患者のベネフィットを示すデータが求められる。

(3) リアルワールドデータ

リアルワールドデータは、日常の医療現場で収集されるデータであり、市販後の医薬品の安全性プロファイルを大規模かつ長期的に評価する上で不可欠である。医薬品の安全性評価の観点からその役割については、下記が考えられる。

- 稀な副作用の検出：治験（臨床試験）では通常、被験者数や観察期間が限られるため検出が困難な、発生頻度が低い（稀な）、あるいは長期使用後に発現する副作用や有害事象を大規模なデータセット（電子カルテ、レセプト、健康保険データベースなど）から検出・分析可能である。
- 特殊な患者集団の評価：臨床試験の対象から除外されがちな高齢者、多剤併用患者、基礎疾患を持つ患者など、特定の患者集団における医薬品の安全性を評価可能である。
- 有効性の補完的評価（RWE）：実際の臨床環境下での医薬品のベネフィット（有効性）とリスク（安全性）のバランスを包括的に評価し、添付文書の改訂や適正使用情報の提供など、ファーマコビジランス活動の意思決定を支援する。
- 安全性シグナルの検証：副作用報告システムなどから得られた安全性シグナルの真偽や、因果関係について、統計的手法を用いて検証するためのエビデンスを提供する。

III

市販後に医薬品の副作用や有害事象を監視し、安全対策に向けて活動することをファーマコビジランス（医薬品安全性監視）という。

- (1) 市販後調査の目的・意義について、開発時の臨床試験（治験）との違いとともに説明しなさい。
- (2) 市販後安全対策の課題・限界について、開発時の臨床試験（治験）との違いとともに説明しなさい。

出題意図

医薬品の市販後安全性に関する理解を求める。

解答例

- (1) 新医薬品の臨床試験では、重大な副作用の多くが検出されず、市販後に初めて明らかになることがある。これは、第一に、臨床試験のサンプルサイズが限られており、発生率が 1 万人に 1 人以下のような稀な副作用は統計的に検出が困難であるためである。第二に、治験では高齢者、腎・肝機能低下患者、多剤併用患者などが除外されることが多く、実臨床の患者集団を十分に反映していない。そのため、実際のハイリスク集団で発現する副作用が見逃されやすい。第三に、治験では併用薬や相互作用を制限するため、多剤併用下で発生する相互作用関連の副作用を把握しにくい。さらに、観察期間が短いため、遅発性・蓄積性の毒性も検出されにくい。
したがって、市販後安全対策では、これら臨床試験の限界を補完する仕組みが求められる。具体的には、リスク管理計画 (RMP) に基づく重点的フォロー、使用成績調査 (PMS) や市販直後調査の実施、大規模医療データベースや自発報告を用いた稀な副作用の早期検出、併用薬を含めたリスク解析、長期的な安全性評価などである。これらの対策により、実臨床下で新たに顕在化する副作用を迅速に把握し、医薬品のベネフィット・リスクの最適化を図ることができる。
- (2) 市販後の安全対策は、実臨床で得られる貴重な情報源であるが、その特性上、いくつかの課題と限界を抱えている。
 - 副作用報告の受動性（過少報告）
副作用の報告は、医師や薬剤師などの医療従事者からの自発的・受動的な報告に依存する部分が多い。報告が義務ではない、または因果関係の判断が難しいと感じられる場合などには、実際の発生よりも報告数が少なくなる（過少報告）という限界がある。これにより、危険信号（シグナル）の検出が遅れる可能性がある。
 - 因果関係評価の困難さ
実臨床では、患者さんは複数の基礎疾患を持っていたり、多くの併用薬を使用していたりする。有害事象が発生した場合、医薬品が原因なのか、他の疾患や併用薬が原因なのか、因果関係を明確に判断することが治験と比較して難しくなる。
 - バイアスの混入
特定の医薬品が注目されている時期には、その医薬品に関する有害事象の報告が増える（報告バイアス）など、情報の収集方法や評価に非系統的な偏りが生じやすい。

市販後調査は、医薬品の真の安全性プロファイルを確立するために不可欠であるが、その受動的な性質と実臨床の複雑さゆえに、情報を慎重に評価し、過少報告などの限界を補うために、電子カルテ情報やレセプト情報といったリアルワールドデータ（RWD）の活用などの取り組みも進められている。