

EL-1

安全性評価における毒性学的バイオマーカーの現状と将来展望

堀井郁夫

ファイザー(株)中央研究所・安全性研究統括部

Present and Future Aspects of Toxicological Biomarkers for Safety Assessment

Ikuo Horii

Worldwide Safety Sciences, Pfizer Global Research and Development

毒性学的バイオマーカーの現状と最近の動向

これまで毒性評価のバイオマーカー設定はヒトの臨床検査(血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 機能検査など)や機能検査, 伝統的な病理組織学的検査などを中心とした手法・対象適応を実験動物に応用する事により対応がとられてきた。しかし, これら伝統的の科学手法・評価適応には限界があった。近年, 新しいテクノロジーとして遺伝子科学を中心としたゲノミクス, プロテオミクスおよびメタボノミクスに関わる革新的な科学・技術進歩が医薬品の安全性評価戦略に大きなインパクトを与え, その応用が新しいバイオマーカーの探索に今まさに求められてきている。

新しい科学・テクノロジーを導入する場合は *in vivo* および *in vitro* の両面にあり, 更には行動薬理学, 病理組織学領域でのバイオマーカーに対する新しい展開が要求されてきている。最終的には創薬研究の初期から臨床開発研究を経た市場での副作用に関わる一律的な毒作用関連バイオマーカーの探索とその実用化が望まれている。

安全性評価における毒性学的バイオマーカーに求めるもの

創薬・臨床開発・市販の各時点で設定されるバイオマーカーはそれぞれ (1) 創薬早期に毒作用を予測できるバイオマーカーの設定と開発候補化合物の選定の一助となる事 (2) 臨床開発試験時の副作用検知に対応しうる簡便かつ感度が高いマーカーになる事 (3) 市販後の臨床の場で副作用予防のモニターとなるマーカーである事が要求される。上記毒性学的バイオマーカーは, 薬理学的バイオマーカーと同一である事もあり, 毒作用に特化したバイオマーカーである事もある。また, 各時点のマーカーが創薬から臨床開発・市販後まで統一して同一のものに設定される事もあり, 夫々の時点で特化された形で設定されて開発研究の各時点で異なる事もある。

将来展望

将来的には, 科学・技術の進展に伴い新しいバイオマーカーが注目され, その設定されたマーカーが創薬の場・臨床の場で駆使される事が期待される。特に遺伝子科学の観点からフェノタイプのバイオマーカーからゲノタイプのバイオマーカーに焦点が移ってくる傾向にある。また, テイラーメイド医療の観点からも, より詳細で実用的なトキシコパノミクス(トキシコゲノミクス・トキシコプロテオミクス・メタボノミクス)に関わる毒性学的バイオマーカーが求められてきている。その他, 形態学的科学技術の進展に伴いイメージングテクノロジーを駆使したバイオマーカー探求の方向性も出てきている。ただ, いずれのバイオマーカーも単一での意義を求めなく, 各バイオマーカーを組み合わせたパターン認識によるバイオマーカーの設定が望まれるようになるであろう。得られたデータと蓄積されたデータベースからバイオマーカーとしてそのパターン認識を解析するインフォメーションテクノロジーの更なる関与が必要となるであろう。

Current Status of Toxicological Biomarkers for Safety Evaluation: Up to the present, an approach for biomarker-setup taken to toxicity evaluation in laboratory animals is to apply the test procedures based on the modified clinical pathology tests (hematology, blood chemistry, urinalysis, function tests, etc.) in human. In addition, biomarker-based approach taken recently is to introduce new scientific methods in the part of behavior functional tests, histopathological examination, etc. However, although being quite aware of the limitations on these traditional scientific methods and test items, a trigger for a breakthrough is yet to be found. For these several years, innovational advancement in genetic sciences (genomics, proteomics and metabonomics) has had a great impact as new technologies on strategies for drug safety evaluation. Thus, discovery of novel biomarker and its application are needed entirely.

What is the expected role of toxicological biomarkers? In general, the ultimate goal of biomarker development in drug R&D is to have clinically applicable biomarkers for a marketed drug product (e.g. disease biomarkers, efficacy/pharmacology biomarkers and toxicological biomarkers). Investigation of toxicological biomarkers aims to (1) predict and give the alarm over toxic effects in the early stage of drug discovery with appropriate biomarker indices and select safer and more effective drug candidates (2) detect clinical adverse effects with high sensitivity for detection (3) monitor the change of specified biomarkers for drug safety in post market. Toxicologically responsible biomarkers are considered as dynamic parameters on biological reactions of toxic effects generated specifically or non-specifically in targeted organs or tissues.

Future Aspects: In terms of toxicogenomics, toxicoproteomics and metabonomics based on the genetic sciences, the subjects of analyses are gene expression, protein expression and production of the intermediate and final metabolites, respectively. Clinical application of these new biomarkers as endpoints is presumed to lead to the way for “ tailor-made” prescription from the aspect of side effects. These new technologies and sciences can be introduced into both *in vivo* and *in vitro* tests. Furthermore, new developments of biomarkers in the fields of behavioral pharmacology and histopathology including imaging technology are eagerly awaited.

Ultimately, investigation of biomarkers concerning adverse effects that would be practically applicable to all stages of drug development from initial drug discovery/development and clinical research/development to post-market is expected.