

S2-1 毒性評価におけるバイオマーカーの現状と将来展望

堀井 郁夫

ファイザー製薬(株) 中央研究所 安全性研究統括部

毒性評価におけるバイオマーカーの現状：これまで毒性評価に用いられてきたバイオマーカーはヒトの臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、機能検査など)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る対応がとられてきた。その他、行動検査、病理組織学的検査などの一部も新しい科学的手法を取り込みそれらをバイオマーカー的に捉えようとする動きもある。しかし、我々はこれら伝統的科学手法・評価適応に限界があることを十分認識しているもののそれを打破するトリガーが明確に掴めないままに今日に至っている。ここ数年、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進歩は、医薬品の安全性評価戦略に大きなインパクトを与え、新しいバイオマーカーの探索とその応用が今まさに求められてきている。

今、何が毒性評価対象としてのバイオマーカーに求められているのか?：一般的に医薬品開発研究上のバイオマーカーに求められる究極の対象は、臨床の場での対応医薬品でのバイオマーカーであり、疾患バイオマーカー、薬効薬理的バイオマーカーおよび毒性指標バイオマーカー等が挙げられる。毒作用に関するバイオマーカーの探策の目的は、(1)創薬の早期に適切なバイオマーカーの指標により毒作用を予測・警告し、より安全で効果のある医薬品候補を選出する(2)ヒトでの臨床試験の際の副作用発生を特異的にしかも高感度で検知することができる(3)市販後も指定バイオマーカーの変化により安全性面でモニターし得る、等にある。毒作用に関するバイオマーカーは、化合物が薬理的標的あるいは薬効の延長上にない標的外器官・組織において特異的・非特異的に産出される毒作用の生体反応であり、防御、修復あるいは障害に関連する反応の結果示される指標である。

今後の展望：遺伝子科学を導入したトキシコゲノミクス、トキシコプロテオミクスおよびメタボノミクスでは、それぞれ遺伝子発現、蛋白質発現、中間・最終代謝産物の産生が解析の対象となる。これら開発された新しいバイオマーカーをエンドポイントとして用いることが臨床の場でも応用されることは患者の個々の個人差による副作用の現れ方にも結びつき真の意味でのテーラメイドな処方に結びつくものになるであろう。このような新しいテクノロジー・科学を導入する場合は *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。

Current status and future aspects of toxicologically responsible biomarker

Ikuo HORII

Drug Safety Evaluation, Pfizer Global Research & Development