

トキシコゲノミクスプロジェクト毒性データ集 試験結果概要編

目次の化合物名をクリックすると、
該当ページが表示されます。

トキシコゲノミクスプロジェクト

目 次

化合物リスト(TGP番号順)

TGP-001	アセトアミノフェン(APAP)	3
TGP-002	イソニアジド(INAH)	7
TGP-003	四塩化炭素(CCL ₄)	11
TGP-004	フェノバルビタール(PB)	15
TGP-005	バルプロ酸(VPA)	18
TGP-006	クロフィブラート(CFB)	21
TGP-008	リファンピシン(RIF)	24
TGP-009	α -ナフチルイソチオシアネート(ANIT)	28
TGP-010	アリルアルコール(AA)	32
TGP-011	フェニルブタゾン(PhB)	35
TGP-012	オメプラゾール(OPZ)	39
TGP-013	エチオニン(ET)	43
TGP-014	アスピリン(ASA)	48
TGP-015	インドメタシン(IM)	52
TGP-016	クロルプロマジン(CPZ)	56
TGP-017	チオアセタミド(TAA)	61
TGP-018	カルバマゼピン(CBZ)	66
TGP-019	ジクロフェナク(DFNa)	69
TGP-020	ニトロフラントイン(NFT)	72
TGP-021	ベンズブロマロン(BBr)	75
TGP-022	ヘキサクロロベンゼン(HCB)	79
TGP-023	ジアゼパム(DZP)	85
TGP-024	シクロホスファミド(CPA)	88
TGP-025	メタピリレン(MP)	92
TGP-026	フェニトイン(PHE)	98
TGP-027	クマリン(CMA)	101
TGP-028	アロプリノール(APL)	106
TGP-029	プロピルチオウラシル(PTU)	112
TGP-030	WY-14643(WY)	116
TGP-031	ゲムフィプロジル(GFZ)	120
TGP-032	プロモベンゼン(BBZ)	123
TGP-033	アミオダロン(AM)	126
TGP-034	スルファサラジン(SS)	130
TGP-035	シメチジン(CIM)	133
TGP-036	ハロペリドール(HPL)	135
TGP-037	フルフェナジン(FP)	139
TGP-038	チオリダジン(TRZ)	144
TGP-039	アダピン(ADP)	148
TGP-040	ラベタロール(LBT)	151
TGP-041	メチルテストステロン(MTS)	154
TGP-042	グリベンクラミド(GBC)	157
TGP-043	グリセオフルビン(GF)	159
TGP-044	フルタミド(FT)	163
TGP-045	パーヘキシリン(PH)	167

TGP-046	アザチオプリン(AZP)	170
TGP-047	ケトコナゾール(KC)	175
TGP-048	テトラサイクリン(TC)	178
TGP-049	ロムスチン(LS)	181
TGP-050	シプロフロキサシン(CPX)	186
TGP-051	ペモリン(PML)	188
TGP-052	クロルメザノン(CMN)	191
TGP-053	メトホルミン(MFM)	195
TGP-054	タモキシフェン(TMX)	198
TGP-055	エチニルエストラジオール(EE)	202
TGP-056	メチルドパ(MDP)	207
TGP-057	メチマゾール(MTZ)	211
TGP-058	モノクロタリン(MCT)	216
TGP-059	ビタミンA(VA)	223
TGP-060	タクリン(TAC)	228
TGP-061	モキシシリト(MXS)	233
TGP-062	イプロニアジド(IPA)	236
TGP-064	クロラムフェニコール(CMP)	240
TGP-065	ニトロフラゾン(NFZ)	243
TGP-069	イミプラミン(IMI)	246
TGP-070	アミトリプチリン(AMT)	251
TGP-071	ヒドロキシジン(HYZ)	255
TGP-072	イブプロフェン(IBU)	258
TGP-073	ナプロキセン(NPX)	264
TGP-074	キニジン(QND)	272
TGP-078	フロセミド(FUR)	276
TGP-079	フェノフィブラート(FFB)	282
TGP-080	クロルプロパミド(CPP)	286
TGP-081	ニコチン酸(NIC)	290
TGP-082	エチルコハク酸エリスロマイシン(EME)	293
TGP-083	エタンブトール(EBU)	296
TGP-084	メフェナム酸(MEF)	303
TGP-085	ファモチジン(FAM)	307
TGP-086	ラニチジン(RAN)	309
TGP-090	クロルフェニラミン(CHL)	312
TGP-091	ニフェジピン(NIF)	315
TGP-092	ジルチアゼム(DIL)	319
TGP-093	タンニン酸(TAN)	322
TGP-094	カプトプリル(CAP)	324
TGP-095	エナラプリル(ENA)	328
TGP-096	テオフィリン(TEO)	331
TGP-097	カフェイン(CAF)	336
TGP-098	パパベリン(PAP)	341
TGP-099	ペニシラミン(PEN)	344
TGP-100	スリンダク(SUL)	348
TGP-101	トリアムテレン(TRI)	353
TGP-102	ジソピラミド(DIS)	357
TGP-103	メキシレチン(MEX)	361
TGP-104	チオプロニン(TIO)	365

TGP-108	アセタゾラミド(ACZ).....	368
TGP-109	ジスルフィラム(DSF).....	373
TGP-110	プロメタジン(PMZ).....	378
TGP-113	コルヒチン(COL).....	383
TGP-114	トルブタミド(TLB).....	388
TGP-115	スルピリド(SLP).....	391
TGP-116	アカルボース(ACA).....	393
TGP-117	シンバスタチン(SST).....	395
TGP-118	アジマリン(AJM).....	399
TGP-119	ダントロレン(DTL).....	401
TGP-120	トリアゾラム(TZM).....	406
TGP-121	クロミプラミン(CPM).....	408
TGP-122	トリメタジオン(TMD).....	412
TGP-123	テルビナフィン(TBF).....	415
TGP-124	メロキシカム(MLX).....	419
TGP-125	ロルノキシカム(LNX).....	423
TGP-126	クロルマジノン(CLM).....	428
TGP-127	ダナゾール(DNZ).....	432
TGP-129	ベンダザック(BDZ).....	436
TGP-130	ベンジオダロン(BZD).....	440
TGP-131	エトボシド(ETP).....	443
TGP-132	シスプラチン(CSP).....	445
TGP-133	カルボプラチン(CBP).....	452
TGP-134	2-ブromoエチルアミン(BEA).....	457
TGP-135	エチオナミド(ETH).....	464
TGP-136	ニメスリド(NIM).....	470
TGP-137	エタノール(ETN).....	475
TGP-138	フェナセチン(PCT).....	478
TGP-139	ブセチン(BCT).....	484
TGP-140	N-フェニルアントラニル酸(NPAA).....	488
TGP-141	セファロチン(CLT).....	494
TGP-142	シクロスポリンA(CSA).....	498
TGP-143	ピューロマイシンアミノヌクレオシド(PAN).....	505
TGP-144	2-アセトアミドフルオレン(AAF).....	515
TGP-145	N-ニトロソジエチルアミン(DEN).....	522
TGP-146	チクロピジン(TCP).....	528
TGP-147	ゲンタマイシン(GMC).....	532
TGP-149	ドキシソルビシン(DOX).....	538

1. トキシコゲノミクスプロジェクトの経緯

より安全性の高い医薬品を迅速かつ効率的に開発することは、製薬企業の社会的使命である。医薬品の副作用発現の可能性を研究開発の早期段階で的確に予測できれば、製薬企業は申請に必要な非臨床試験や臨床試験を行う前に新規化合物の安全性を評価できることになり、新薬申請までに要する時間やコストを削減でき、より安全な医薬品をより早く提供することができる。

新薬のシーズ探索に関しては技術革新が進み、ハイスループットの化合物合成やスクリーニング系が構築されている。また、薬物のターゲット選定に関しても、ゲノム解析により疾患関連因子が同定されてきており、薬効の確実性が增大している。一方、毒性試験は技術革新の波から取り残されてきた感がある。レギュラトリーサイエンスの性質上避けられないことではあるが、先端的な知見を獲得したり、最新技術を導入することよりも、確立された手法で信頼性のあるデータを得ることが優先され、臨床での安全性の予見性に関しては格段の進歩は見られていない。

1990年代後半にDNAマイクロアレイが実用化されると、網羅的な遺伝子発現プロファイルにより、物質と生体の相互作用を遺伝子発現変動の総体として解析することが可能となってきた。これを化学物質の毒性や医薬品の副作用の発現メカニズムの解明に応用することによりトキシコゲノミクスという分野を誕生させ、安全性研究の分野にパラダイムシフトをもたらした。安全性研究におけるトキシコゲノミクスの意義、およびその認識の上に行われたトキシコゲノミクスプロジェクトの詳細については、別稿に詳述したので、ここでは概略を述べる。

2001年夏、厚生労働省・厚生科学課と研究開発振興課、国立医薬品食品衛生研究所・毒性部と日本製薬工業協会研究開発委員会は、検討を開始し、2002年度から2006年度までの5年間のトキシコゲノミクスプロジェクトを立ち上げた。このプロジェクトの目的は、肝障害・腎障害を起こすことが知られている医薬品や化学物質をラットに投与し、肝及び腎における遺伝子発現データを収集して巨大なデータベースを作成するというものであった。選択した化合物は150にのぼり、後述のように十分な用量・時点で検討することとした。このうち17は参加企業から提供された、毒性により開発を中止した化合物であり、当初からデータ公開は行われなかった。

ここで得られた遺伝子発現データのパターンから臓器毒性の診断・予測をするわけであるが、そのためには「フェノタイプアンカリング」という手法が必要とされた。全遺伝子の発現パターンが得られても、その生物学的意味、特に毒性学的意味がほとんど未解明な現在、そのパターンを毒性に結び付ける何かが必要であり、それが旧来の血液生化学、血液学、病理組織学的データであった。従って、プロジェクトの進行に伴い、通常毒性試験で得られる詳細なデータが、遺伝子発現データと紐づける形でデータベースに格納されていった。2007年に完成したデータベースは、医薬品中心の毒性データベースとしては、質・量とも世界最高レベルであり、これに検索システムと予測システムを装備してTG-GATEsと名付けられた。

データが集積されていくと、プロジェクトの病理担当者から、この古典的な毒性試験データの部分を本の形でまとめたら非常に有用な資料になるのではないかという意見が湧き上がってきた。もともと遺伝子発現データについては、これを2010年度以降に公開することが決まっていたが、1例につき32,000プローブセットの巨大データであり、電子ファイルの形でないと、到底扱えるレベルではない。しかしその他のデータに関しては、印刷物の方が使い勝手が良いという意見が聞かれた。

一つ予想外だったのは、データそのものの価値の高さである。プロジェクトで検討した化合物は代表的な肝あるいは腎毒性を示すもの、および臨床で肝障害あるいは腎障害を呈したという報告のある教科書的な薬物に限っているので、毒性データそのものは既報の確認に過ぎない面が大きいと当初は考えていた。しかしこれらの毒性データは容易に入手可能なものではないことが分かってきた。プロジェクトには参加企業から毒性専門の研究者が多く参加していたが、有名な薬物ですら、きちんとまとまった毒性データを見たことがない場合が多いという話であった。これは、薬理試験と異なり、毒性試験は比較対照薬を置いたりしないため、自社開発品の毒性試験結果を扱うことが殆どであるためである。ここに代表的な医薬品や臓器毒性物質の毒性データが、統一されたプロトコールで集積されている——これは、非常に稀少なものであり、特に、後進の毒性学者を養成する場合の有用な教材となりうると思われた。動物愛護の面から動物実験が制限されている現在、犠牲になった動物の命に報いるためにも、これを有効利用するのは我々の義務といえる。今回の毒性データは、決して遺伝子発現データの添え物ではなく、それ自身独立して高い価値を持つものであるといえよう。

2. 実験プロトコール

a) 化合物

文献情報(非臨床, 臨床)に基づき, 肝障害, 腎障害を惹起するとされる医薬品を中心に選定し, 一部代表的な肝・腎障害物質を加えた. 原則として0.5%メチルセルロースに溶解または懸濁して5 mL/kgで経口投与した. 溶解性が低いものに関してはコーン油に溶解して投与した. 例外的に4化合物は静脈内投与とした.

b) 動物

5週齢の雄性CrI:CD(SD)ラットを1週間の馴化ののち使用した. すなわち, 単回投与の場合は6週齢である. 試験は1群5例とし, 体重に基づきコンピュータにより無作為配分した. 試験は以下のCROに委託した: (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 日本バイオアッセイ研究センター, (財)食品農薬品安全性評価センター, (株)ボゾリサーチセンター

c) 用量設定試験

入手可能な情報を参考にして, 数段階の用量で1週間の連続投与を行い, 全身状態を目安に28日連続投与試験の最大耐量を推定した. これを最高用量とし, 公比 $\sqrt{10}$ で3用量を決定した. なお, 薬物投与後の絶食は行わないこととした.

d) 単回投与試験

上記用量及び溶媒を投与後, 3, 6, 9, 24時間後に剖検した. 投与は午前中(9:00~11:30)に開始した.

e) 連続投与試験

上記用量を, 1日1回午前中, 3, 7, 14, 28日連続投与し, 最終投与から24時間後に剖検した. ただし, 連続投与による毒性が単回投与の毒性とかけ離れている化合物の場合は, 用量を減じた. 体重は毎日測定し, 摂餌量は4日毎に測定した.

f) サンプルング

動物は, エーテル麻酔下, 腹部大動脈より採血し, 血液学(EDTA-2K), 血液生化学(ヘパリンリチウム), 血液凝固(クエン酸ナトリウム)試験を行った. 肝臓は左葉から遺伝子発現解析用サンプルを採取した残りを, 腎臓は左腎を, それぞれ緩衝ホルマリン固定して病理組織標本とした. パラフィン包埋した標本はH&E染色し, 光学顕微鏡にて観察し, - (no change), +/- (very slight), + (slight), ++ (moderate), +++ (severe)にグレード分けした. 所見名は, 国立医薬品食品衛生研究所主導の作業部会によってまとめられた用語集 <http://www.nihs.go.jp/center/yougo/byouri.html> (1994) に準拠して, 一部改編したものに従った. これは公開データベース <http://toxico.nibio.go.jp> を参照されたい.

g) 測定項目

v頁に, 略号とともにまとめて示した.

3. 本データ集の内容

各化合物に関するデータは, 一旦CROで報告書の形にまとめられた. これは, 観測された毒性学的変化を単純に記述するだけのもので, 特に考察は加えていない. それはこの内容に基づいて或る判断を下すわけではなく, 遺伝子発現解析との関連付けが最終目標だったからである.

しかしデータが蓄積され, 解析が進んでいくうちに, それぞれの化合物によって引き起こされた生物学的変化を概観する必要性が強く感じられるようになってきた. 「要するにどんなことが起こったのか」——これを一瞥しただけで把握できるようにしたいとの要望から, データを化合物ごとに一覧表にまとめるという提案がなされた. これはかなりの労力を要する作業であったが, 参加企業の毒性部門が分担することによって完成をみた. 文章による毒性概要の記述とあわせて, 毒性学的フェノタイプの一覧表を眺め, さらに別冊の病理組織写真とその所見を参照することによ

て、各化合物によって生じるフェノタイプを総合的に把握することができよう。

4. 凡例

原則として変化が見られた時点のみを表示したので、化合物ごとの表の大きさは一定していない。

a) 計数データ

臓器重量、血液生化学値などの計数データに対する薬物の影響は、平均値(N=5)の対照群に対する百分率で表現した。見やすいように、統計学的有意性のない場合には(-)を記し、有意な場合にはその百分率を示した上で、次の符号を前に付した

p<0.05で増加・・・↗

p<0.01で増加・・・↑

p<0.05で減少・・・↘

p<0.01で減少・・・↓

よく知られているように、ラットの血中ビリルビン値は無処置群では測定限界以下の場合が多く、対照群に対する百分率が求められない場合がある。また、体重変化など、百分率表示が馴染まない場合もあるため、担当者によって実測値で表示された場合がある。また、統計的有意性がなくとも、担当者が毒性学的意味があるとみなした場合は矢印を付さずに値のみが示されている場合がある。

b) 分類・順序データ

全身状態、病理所見などの分類・順序データは、各段階の例数を分数の形(2/5など)で表示した。変化がない用量には(-)を記した。

c) 引用文献

最近のものは検索が容易であるが、以前のもの、特に毒性関係の文献は入手が困難である。種々のソースから収集したためフォーマットが統一されていないが、ご了承願いたい。また多くの場合、検索でCasarett & Doull's Toxicology及びGoodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeuticsが見出されるが、代表的な教科書であるため、この2点は省略した。

d) データベース

それぞれの化合物による遺伝子発現変化については、簡易検索機能のついたOpen TG-GATEsがWeb上で公開されているので参照されたい(<http://toxico.nibio.go.jp>)。ただし、病理変化のデータが出る前に5例中3例の遺伝子発現変化を測定する必要があったため、病理変化が見られた個体すべてに発現データが存在するわけではない。

5. 病理所見について

5年間で150化合物を対象とした動物実験(1化合物あたり本試験のみで160例)をこなすために、実験は複数のCROで同時進行する必要があるが、必然的に病理診断は複数の担当者により行われた。病理診断より遺伝子発現変化の方が高感度であることが当初から予想されたため、病変の見落としのないことを最優先とした。そのため、一次データは多くの「化合物によらない変化」「病理用語とグレードの不統一」を含むこととなった。これは化合物の毒性を個別に評価する場合にはあまり問題とならないが、多数の化合物を横並びにしてマーカー遺伝子変化を抽出するというプロジェクトの目的には障害となる。そこでプロジェクトでは、上記の毒性概要を作成する際に、病理所見のレビューを行った。グレードの均一化には、すべての標本がそろった段階で一人の病理学者がそのすべてを評価すべきであろうが、データ取得と同時並行で解析も進めねばならず、やむを得ず参加企業がこれを分担して行った。そのために、非特異的病変は除かれたが、病理用語やグレードの不統一は残されることとなった。TG-GATEsおよびOpen TG-GATEsには、

これらの所見が最終成果物として格納されている。

今回、毒性データ集の発刊に当たって、病理組織写真集を別冊として発刊することとした。その際に病理用語の不統一が問題となったため、上記の用語集作業部会委員であった東京農工大学・三森国敏教授にレビューを依頼した。その結果、所見に多くの改変が加えられた。別冊としてまとめられた病理写真集にはその改変された所見が記されているが、本データ集の内容には反映しなかった。それは今回のレビューより前のデータが最終成果物としてデータベースに組み込まれているからである。データ集の中の所見と病理組織写真集の所見の間に不一致がある場合は、写真集の方に注釈を加えてある。

6. おわりに

トキシコゲノミクスプロジェクトは、国立医薬品食品衛生研究所・長尾拓所長(当時)をリーダーとして、製薬17社と国立医薬品食品衛生研究所の官民共同プロジェクトで開始された。当初からの参加企業は、エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、キッセイ薬品工業、三共、三和化学研究所、塩野義製薬、住友製薬、第一製薬、大日本製薬、武田薬品工業、田辺製薬、中外製薬、藤沢薬品工業、三菱ウェルファーマ、持田製薬、山之内製薬(五十音順)であったが、その後、リーダーが大野泰雄副所長(現所長)に交代して後継プロジェクトへ移行し、参加企業の出入りや合併などもあり、最終的には医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所と製薬企業13社(アステラス製薬、エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、キッセイ薬品工業、三和化学研究所、塩野義製薬、住友化学、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬)による官民共同プロジェクトとなった。

このように、プロジェクトには多くの研究所や企業からの研究者が参加した。直接研究現場に常駐した研究者ばかりでなく、多くの委員会、作業部会の委員をはじめ、直接間接に貢献した人員は膨大な数に上る。ここで貢献度を勘案して個々の氏名を列挙するのはかえって失礼にあたるを考え、参画した機関の名称のみを記して、感謝申し上げる次第である。

2011年11月

トキシコゲノミクスプロジェクトを代表して

トキシコゲノミクスプロジェクト サブリーダー
トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト サブリーダー
独立行政法人医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 プロジェクトリーダー
同志社女子大学薬学部教授
漆谷 徹郎

参考文献 (トキシコゲノミクスプロジェクトに関する総説)

Urushidani T, and Nagao T, Toxicogenomics: The Japanese Initiative, In “Handbook of Toxicogenomics—Strategies and Applications” Ed by Borlak J, Wiley-VCH, 623-631, 2005

漆谷徹郎, レクチャーノート: トキシコゲノミクスプロジェクト (2) 研究戦略, Drug Metab Pharmacokin, 22 (2), 13-15, 2007

Urushidani T, Prediction of Heptatotoxicity Based on the Toxicogenomics Database, In “Heptatotoxicity: from Genomics to in vitro and in vivo Models” Ed by Sahu SC, John Wiley & Sons, 507-529, 2008

漆谷徹郎, トキシコゲノミクス「バイオチップ実用化ハンドブック」, 金子周一, 堀池靖浩編, NTS, 268-274, 2010

漆谷徹郎, トランスレーショナルリサーチ④ トキシコゲノミクスプロジェクトと安全性試験, 日薬理誌, 136 (1), 46-49, 2010

Uehara T, Ono A, Maruyama T, Kato I, Yamada H, Ohno Y, and Urushidani T, The Japanese toxicogenomics project: Application of toxicogenomics, Mol Nutr Food Res, 54 (2), 218-227, 2010

Okuno Y, Minowa Y, Yamada H, Ohno Y, and Urushidani T, In Silico Toxicology Prediction Using Toxicogenomics Data, In “Handbook of Systems Toxicology” Ed by Casciano DA and Sahu SC, John Wiley & Sons, 591-598, 2011

測定・表示項目（略号）

Body Weight

Food Consumption

Clinical Signs

Hematology

red blood cell count (RBC)
% of reticulocyte count (Ret)
white blood cell count
% of eosinophil (Eos) monocyte (Mono) neutrophil (Neu)
basophil (Bas) lymphocyte (Lym) large unstained cell (LUC)
platelet count (Plat)
hemoglobin (Hb) hematocrit (Ht)
mean corpuscular volume (MCV) mean corpuscular hemoglobin (MCH)
mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)
prothrombin time (PT) active partial prothrombin time (APTT)
fibrinogen (Fbg)

Blood Biochemistry

alkaline phosphatase (ALP) total cholesterol (TC)
triglyceride (TG) phospholipid (PL)
total bilirubin (TBIL) direct bilirubin (DBIL)
glucose (GLC) blood urea nitrogen (BUN)
creatinine (CRE) Na, K, Ca, Cl,
inorganic phosphate (IP) total protein (TP)
albumin (RALB) globulin/albumin ratio (A/G)
aspartate aminotransferase (AST) alanine aminotransferase (ALT)
lactate dehydrogenase (LDH) γ -glutamyltranspeptidase (GTP)

Organ Weight: absolute, relative to body weight (liver, kidney)

Macroscopic Findings: liver, kidney

Histopathology: - (no change), +/- (very slight), + (slight), ++ (moderate), +++ (severe)

↗ : statistically significant increase, $p < 0.05$

↑ : statistically significant increase, $p < 0.01$

↘ : statistically significant decrease, $p < 0.05$

↓ : statistically significant decrease, $p < 0.01$

トキシコゲノミクスプロジェクト毒性データ集 試験結果概要編

2011年12月20日 発行

発行：トキシコゲノミクスプロジェクト
(現トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト)
〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8
独立行政法人 医薬基盤研究所内
TEL:072-641-9826 FAX:072-641-9850

組版：株式会社 晃陽社
TEL:03-3362-0283 FAX:03-3368-0409

印刷・製本：株式会社 アイベック
TEL:03-5395-4067 FAX:03-5978-4068

無断転載禁止

©2011 トキシコゲノミクスプロジェクト