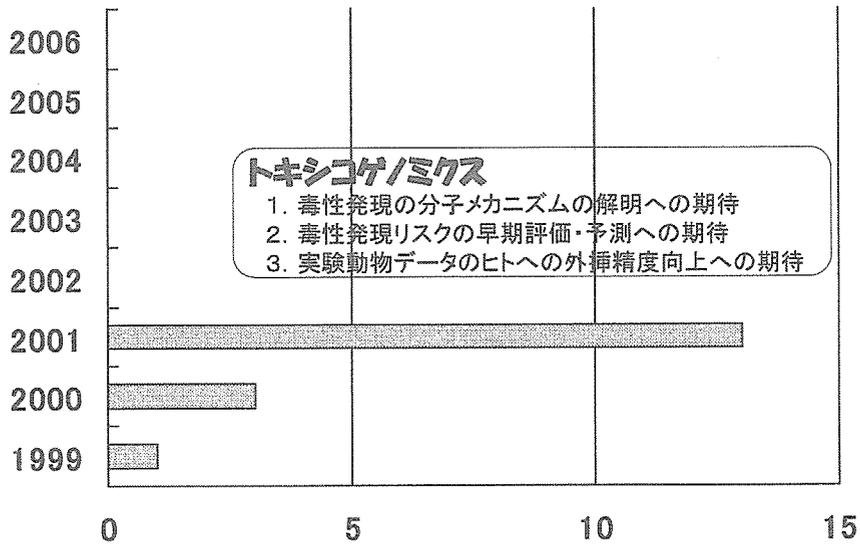


## PubMedに掲載されたトキシコゲノミクス文献数

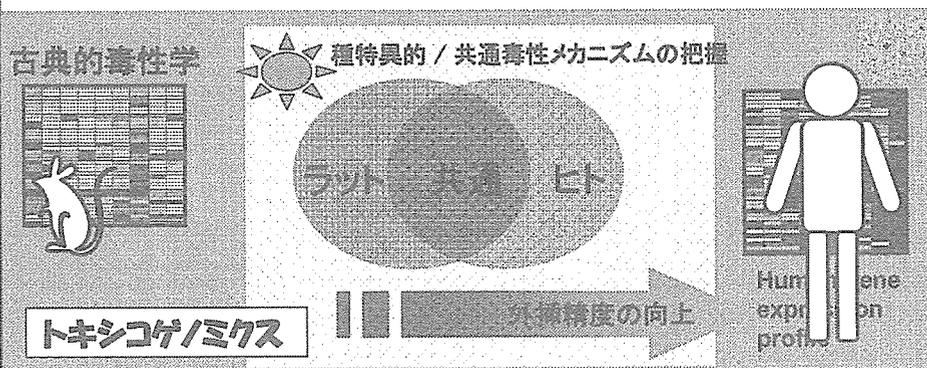


### トキシコゲノミクス

1. 毒性発現の分子メカニズムの解明への期待
2. 毒性発現リスクの早期評価・予測への期待
3. 実験動物データのヒトへの外挿精度向上への期待

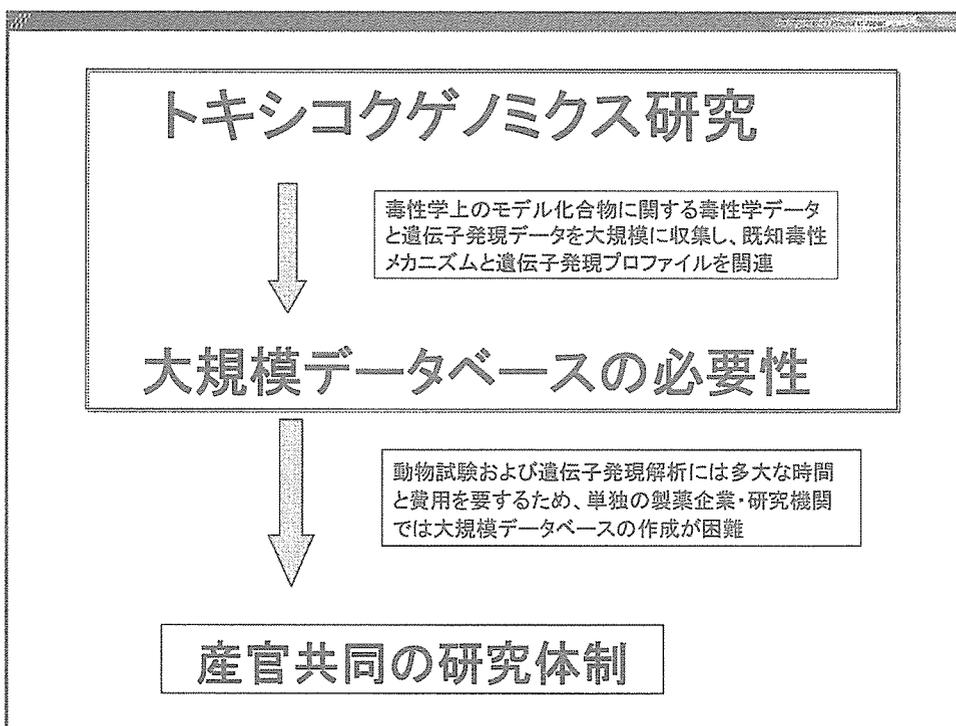
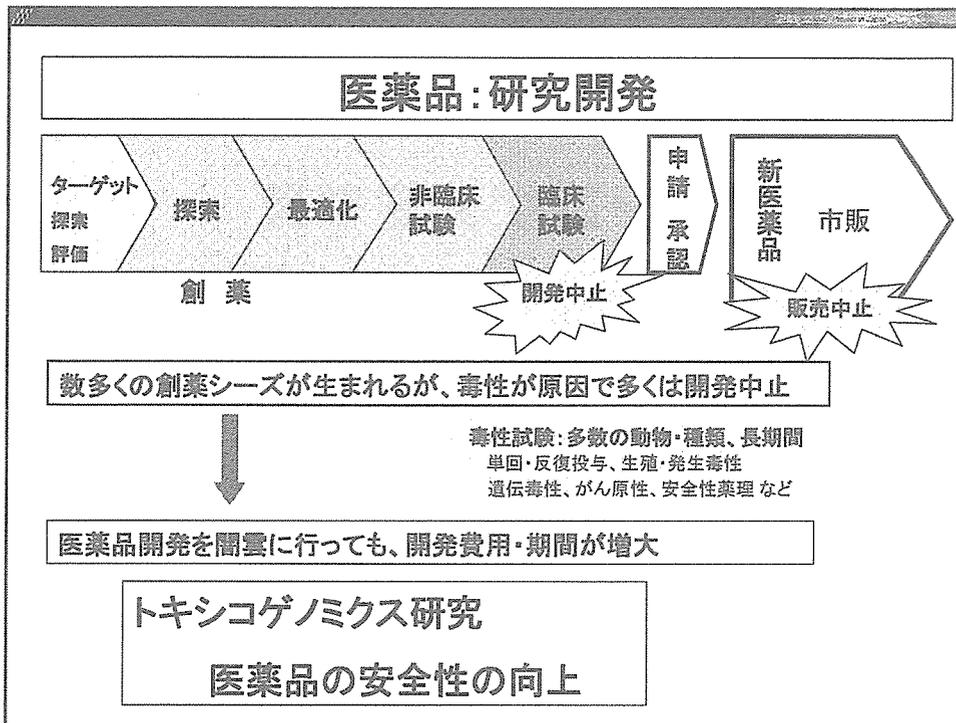
## 医薬品の安全性研究:期待される在り方

### ゲノム情報の利用



厚生労働省  
 国立医薬品食品衛生研究所  
 製薬企業

より安全性の高い医薬品開発の実現





# トキシコゲノミクス プロジェクト

**厚生労働省：萌芽的先端医療技術推進研究事業**

トキシコゲノミクス手法を用いた医薬品安全性評価  
予測システムの構築とその基盤に関する研究

**期 間**：平成14年度(2002)～平成18年度(2006)

**研究費**：厚生労働科学研究費補助金

参加企業からの共同研究費

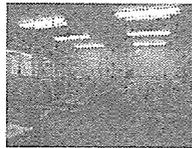
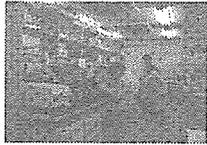
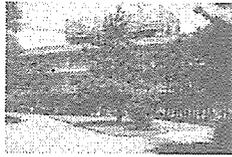
## 産官共同プロジェクト

平成14年度(2002)～平成16年度(2004)



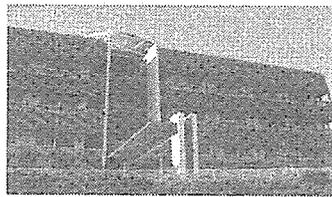
国立医薬品食品衛生研究所

National Institute of Health Sciences



## 17社

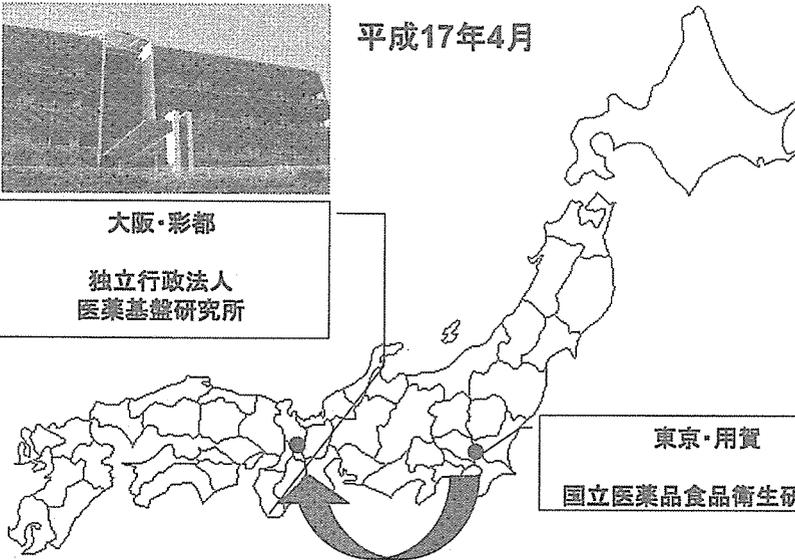
エーザイ  
大塚製薬  
小野薬品工業  
キッセイ薬品工業  
三和化学研究所  
三共  
塩野義製薬  
住友製薬  
大日本製薬  
第一製薬  
武田薬品工業  
田辺製薬  
中外製薬  
藤沢薬品工業  
持田製薬  
三菱ウエルファーマ  
山之内製薬



大阪・彩都

独立行政法人  
医薬基盤研究所

平成17年4月



東京・用賀

国立医薬品食品衛生研究所

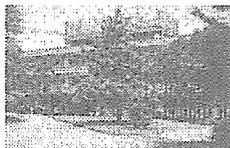
## 産官共同プロジェクト

平成17年度(2005)～平成18年度(2006)



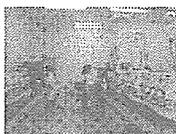
国立医薬品食品衛生研究所

*National Institute of Health Sciences*



(独) 医薬基盤研究所

*National Institute of Biomedical Innovation*



15 社

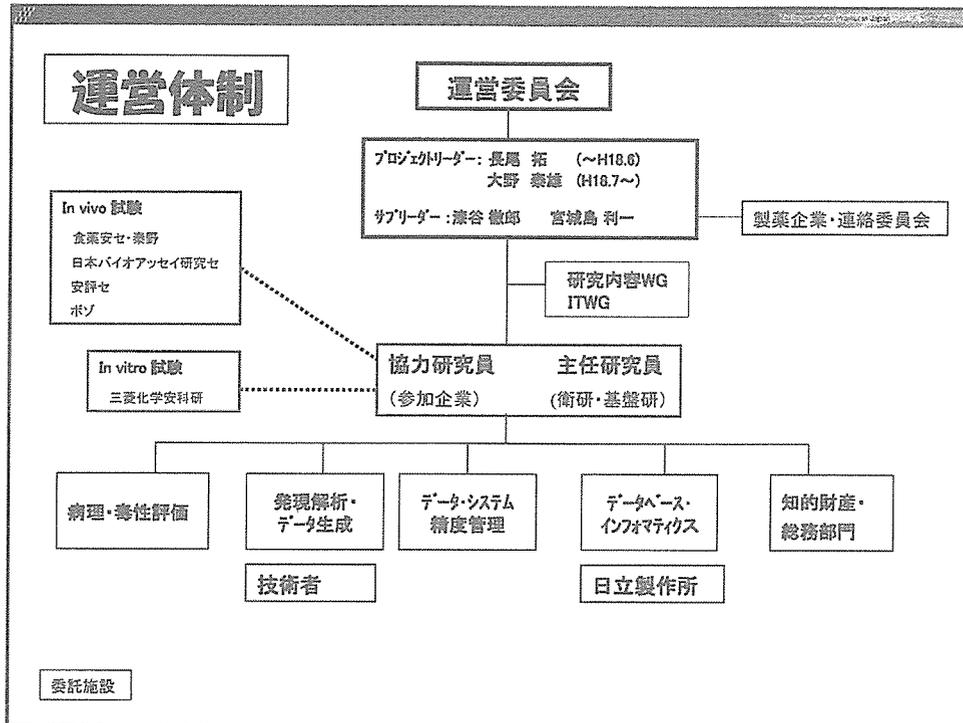
アステラス製薬  
エーザイ  
大塚製薬  
小野薬品工業  
キッセイ薬品工業  
三和化学研究所  
三共  
塩野義製薬  
大日本住友製薬  
第一製薬  
武田薬品工業  
田辺製薬  
中外製薬  
持田製薬  
三菱ウエルファーマ

## 目的

- 毒性学データ、遺伝子発現データの取得
- 良質で役に立つ大規模トキシコデータベースの構築
- 毒性を評価・予測するシステムの開発



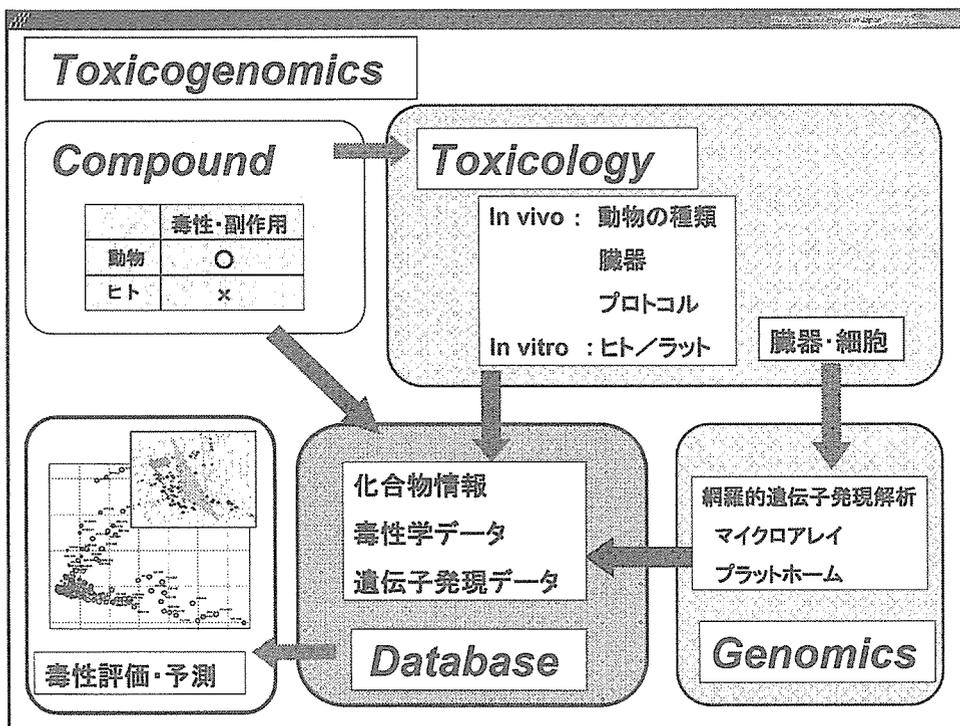
- 創薬研究の初期段階で利用  
⇒ 研究開発の効率化、期間の短縮
- より安全性の高い医薬品の創製



Toxicogenomics Project in Japan

# TGP

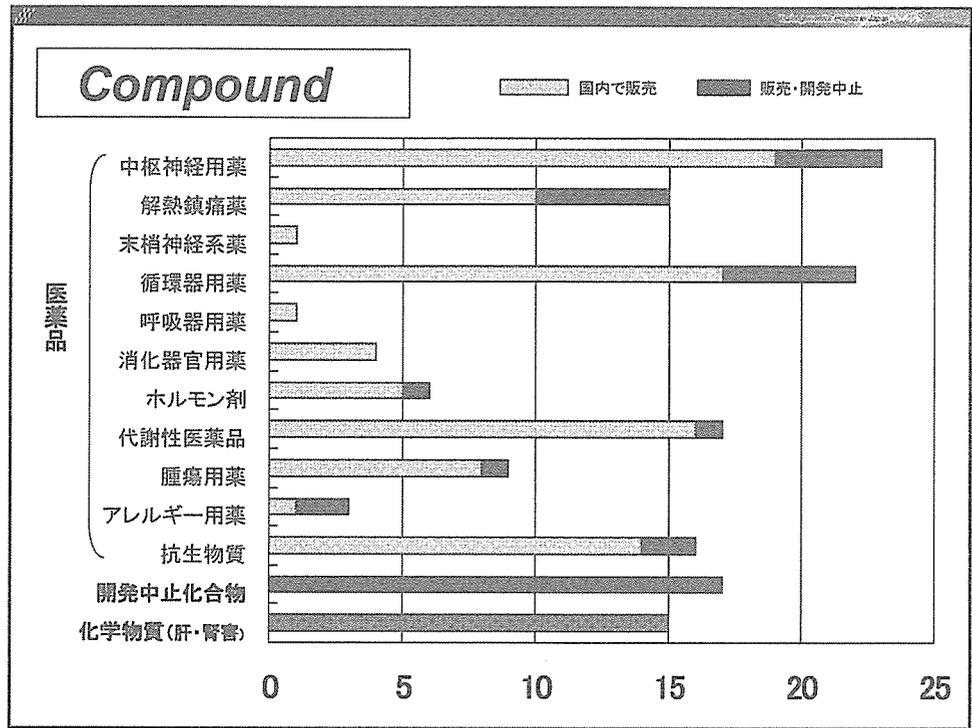
## 研究の概要



**Compound**

		化合物数
医薬品	肝・腎臓で副作用発現	118
	肝臓で副作用のため発売中止	
	副作用のため開発中止化合物 (参加企業提供)	17
化学物質	肝・腎障害モデル化合物	15
	計	150

作用機序が明確な化合物	9
-------------	---



## Toxicology *in vivo* 試験

使用動物: 6週齢雄性Crl:CD(SD) ラット

対照臓器: 肝臓、腎臓

**時点: 8**

単回

3 6 9 24 時間

反復

3 7 14 28日

剖検: 投与日の翌日

**用量: 4**

0  
低  
中  
高

GLP準拠

毒性学データ: 体重・臓器重量

血液、血液化学(38項目)

病理組織(所見、画像)

## Toxicology *in vitro* 試験

ラット: 初代培養肝細胞

ヒト: 初代培養肝細胞

時点: 3 2 8 24 時間

用量: 4

0  
低  
中  
高

LDH放出量  
DNA量

## Genomics

### 1. RNAの抽出

ヒト・ラット 肝細胞      ラット 肝臓・腎臓

### 2. cDNA / cRNA合成

AAAA  
AAAA  
AAAA  
Reverse Transcription → cDNA  
Biotin-labeled cRNA  
In vitro Transcription

フラグメント化

Fragmented,  
Biotin-labeled cRNA

### 3. ハイブリダイゼーション

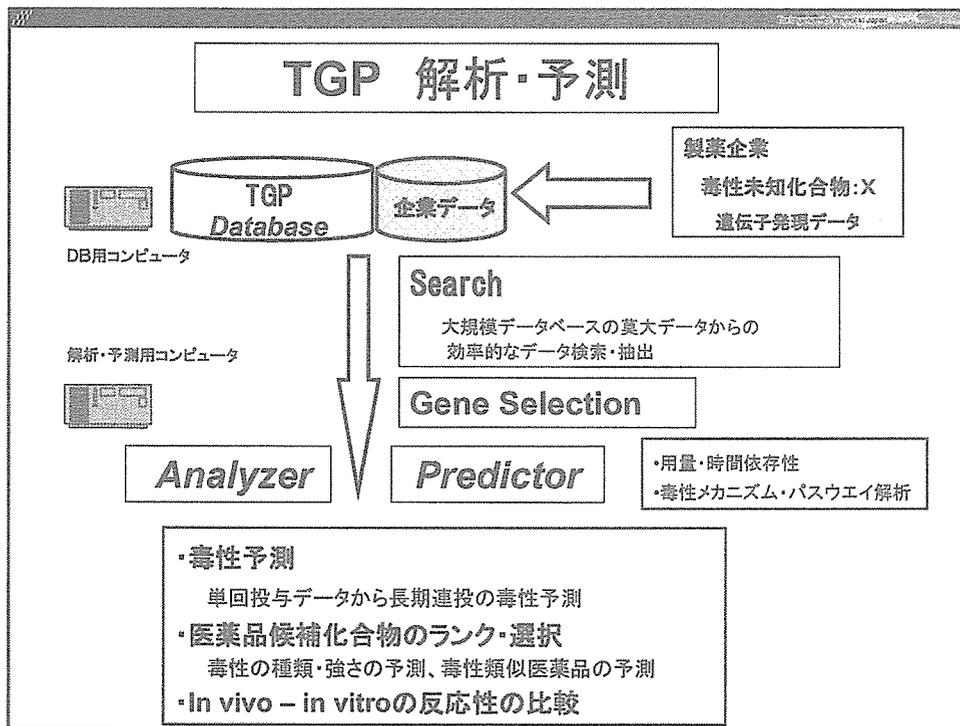
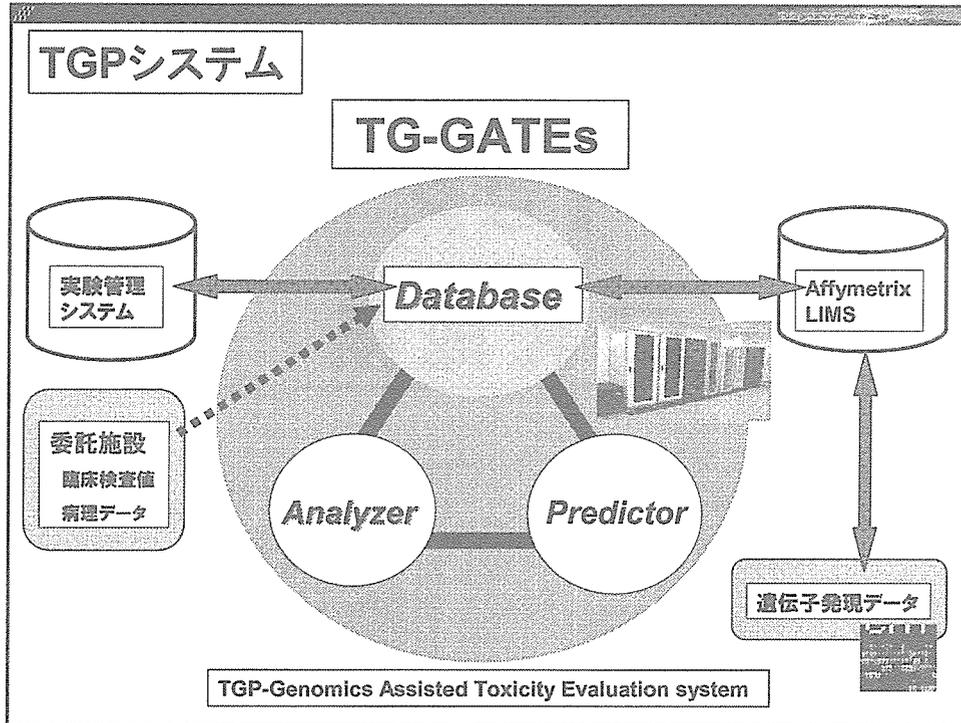
Streptavidin-R-Phycocerythrin

洗浄・染色

検出・定量

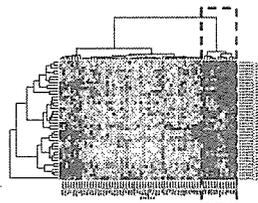
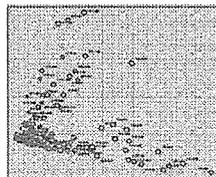
### 4. 蛍光標識

### 5. スキャニング / データ処理



# TGP

## 研究成果



### Data

データ量・品質：世界最大規模のトキシコゲノミクスデータ

高品質  
同一プラットフォーム  
精度管理

#### 遺伝子発現データ

GeneChip : >25,000枚

データ量  
膨大な生データ

ラット	約 30,000遺伝子
ヒト	約 50,000遺伝子

測定サンプル数

肝臓	ラット	15,000
腎臓	ラット	2,400
肝細胞	ラット	3,900
肝細胞	ヒト	2,800

#### 毒性学データ

医薬品・化合物数：150

動物数：25,000匹

毒性学データ：  
体重・臓器重量  
血液学・血液化学：38項目  
病理所見  
病理画像

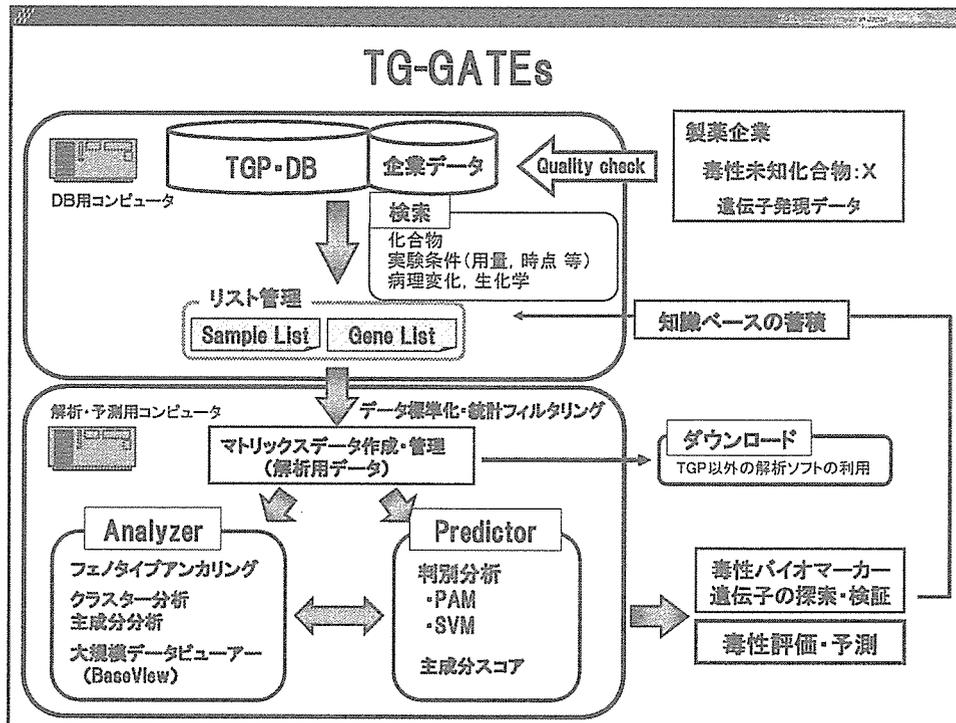
病理組織標本：50,000枚

高品質  
GLP準拠  
同一プロトコル

データ量  
豊富な実験条件  
多様な測定項目  
膨大な生データ

#### 文献情報

化合物情報  
遺伝子アノテーション情報



### データ登録

← 実験条件などの  
パラメーターフ  
ァイル

← genechipデー  
タのフ  
ァイル

マトリクスフ  
ァイルを用いて複数  
アレイの一括登  
録ができる

・新規データ登録・削除は管理  
者権限の人のみ可能  
・生化学データや病理データは、  
excelマクロで登録

アレイの種類、測定時点、動物種、臓器  
組織などを新規に設定することができる

# 検索：実験条件、血液生化学・病理データ

**実験情報**  
 - 動物種  
 - iv vivo/in vitro  
 - 溶媒  
 - CRO  
 - アレイの種類  
 - 時点  
 - 投与量群  
 etc

**病理変化**  
 - 部位・種類・強さを組み合わせて検索

**血液生化学検査など**  
 - 検定の有意性や測定値、項目を組み合わせて検索

**実験情報**  
 - 動物種  
 - iv vivo/in vitro  
 - 溶媒

**条件の保存**  
 - 検索条件を保存して再検索

# TGP Analyzer - Predictor

**主成分分析**

**毒性の種類・強さの予測**

**毒性未知化合物 X**

**クラスター分析**

**毒性類似医薬品の予測**

**Analyzer - Predictor**

**判別分析**

**24時間のデータから28日目の毒性予測**

**大規模データビューワ**

**遺伝子発現変動マーカを網羅的に表示**

**医薬品開発の初期段階における候補化合物の効率的な毒性スクリーニング**

## トキシコゲノミクスプロジェクトの研究成果:まとめ

### ○研究成果

医薬品開発の初期段階での毒性スクリーニングに利用

#### 1. トキシコゲノミクスデータの取得

・医薬品に関する品質・データ量において世界最大規模のデータ

#### 2. トキシコゲノミクスデータベースの構築

・製薬企業独自のデータベースとの統合可能

・大規模データベースから毒性に関連する遺伝子情報を効率的に検索・抽出

#### 3. 解析・毒性予測システムの開発

・多様・大規模な統計処理

・多角的な予測アプローチ(クラスター分析、主成分分析、判別分析等)

・バイオマーカーや判別器を探索・検証・蓄積でき、知識ベースとして利用可能

### ○研究成果の発表

- |         |          |         |
|---------|----------|---------|
| 1. 学術論文 | 論文:6、    | 投稿準備中:5 |
| 2. 学会発表 | 国内学会:23、 | 国外学会:14 |
| 3. 招待講演 | 国内学会:15、 | 国外学会:7  |
| 4. 総説   | 英文:2     | 邦文:1    |



Toxicogenomics Project in Japan

## 課題・展望

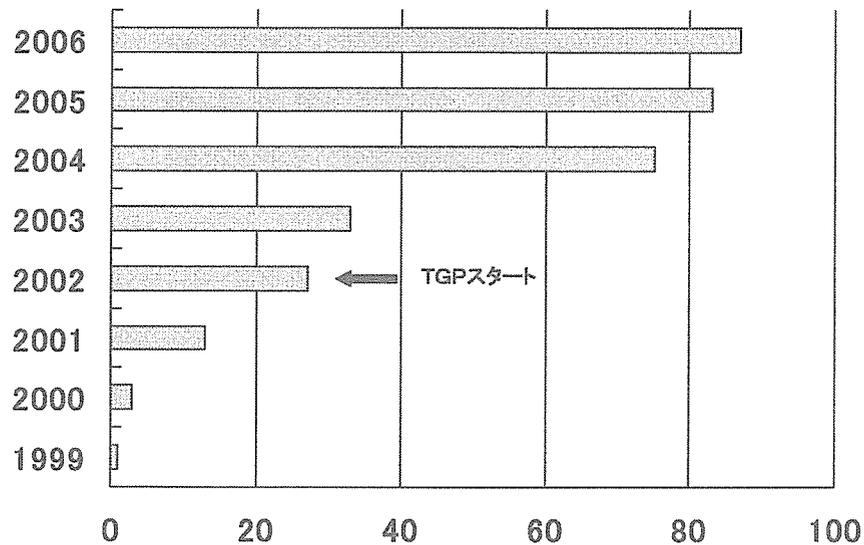
## 壁

- (バイオ)インフォマティクス
- データバリデーション
- 産官共同プロジェクト

## 課題

- 対象臓器(ラット):肝臓・腎臓
- 毒性バイオマーカー(知識ベース)
- レギュラトリーサイエンス
- 手法:ゲノミクス
- ヒトへの外挿

### PubMedに掲載されたトキシコゲノミクス文献数



U.S. Food and Drug Administration



#### 2005.3 Guidance for Industry Pharmacogenomics Data Submission

#### 2006.3 Critical Path Opportunities Report

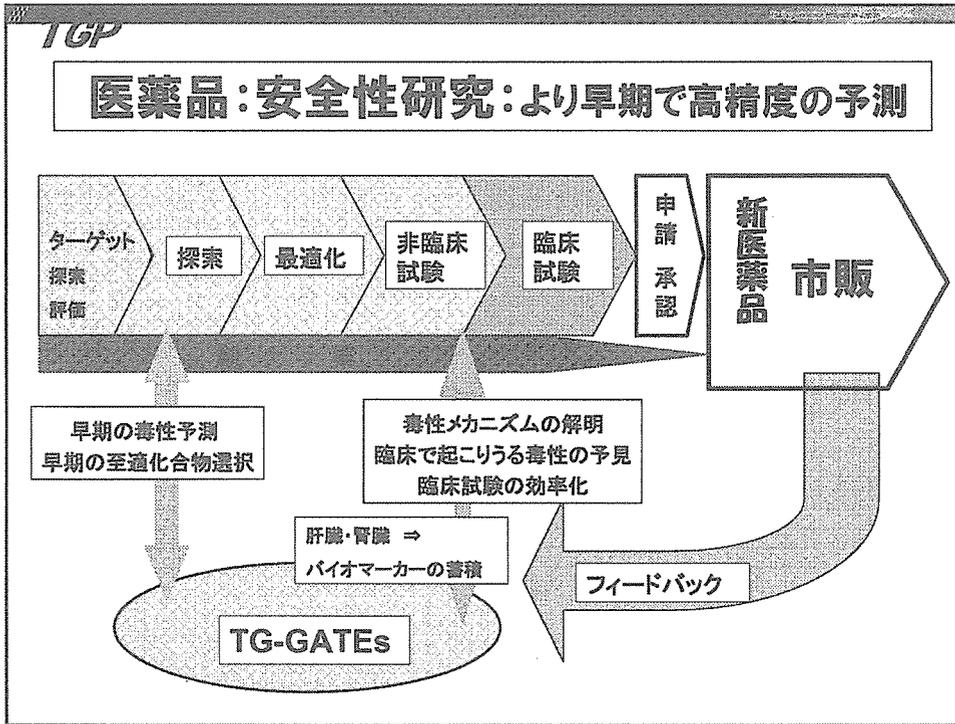
Improving Development Sciences will Improve Treatment

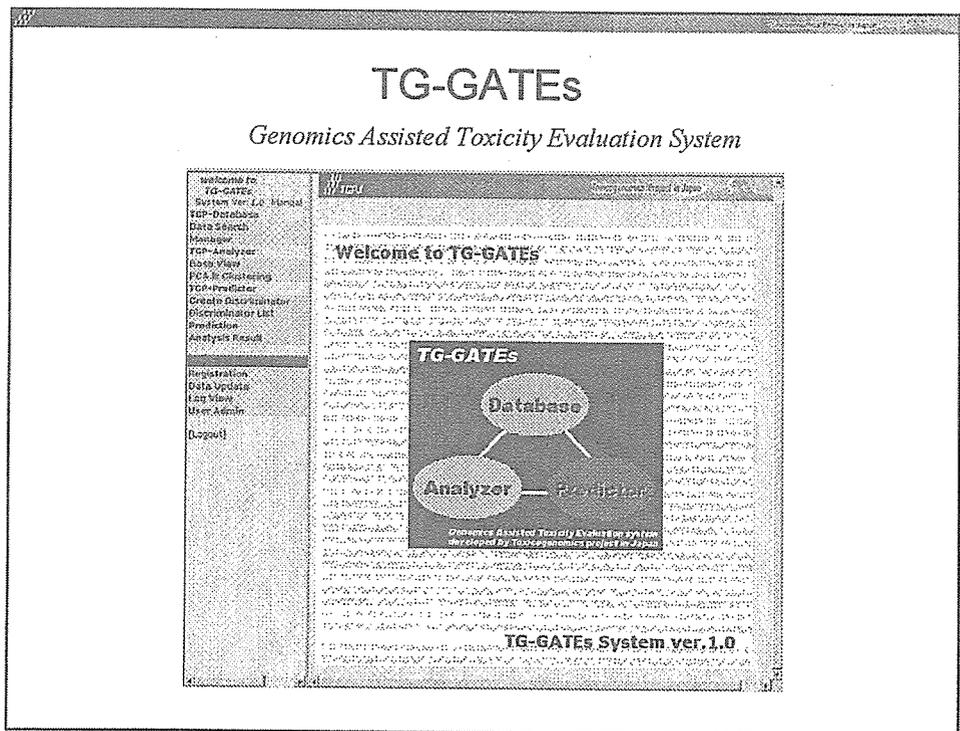
New areas of science, particularly genomics, proteomics, and related disciplines as well as bioinformatics, hold great promise for better scientific understanding and prevention of safety problem.

#### 2006.9 MicroArray Quality Control (MAQC)

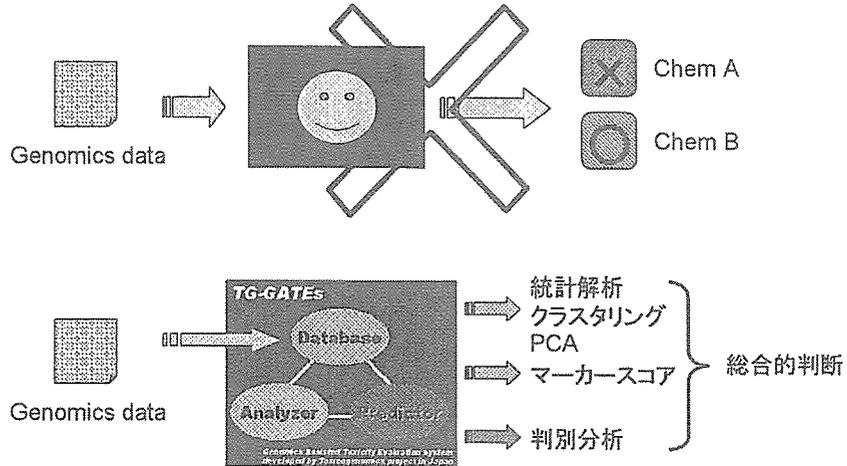
Result: Nature Biotechnology 2006, No.9

#### 2006.11 Recommendation for the Generation and Submission of Genomic Data





## TG-GATES is not "Black-box type" prediction system



## TG-GATESを使った解析・予測の概要

