

JCIA-LRI

(3) ヒトへのばく露に関する研究

「生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質のデータ駆動型ヒト体内
ばく露量予測手法の開発」

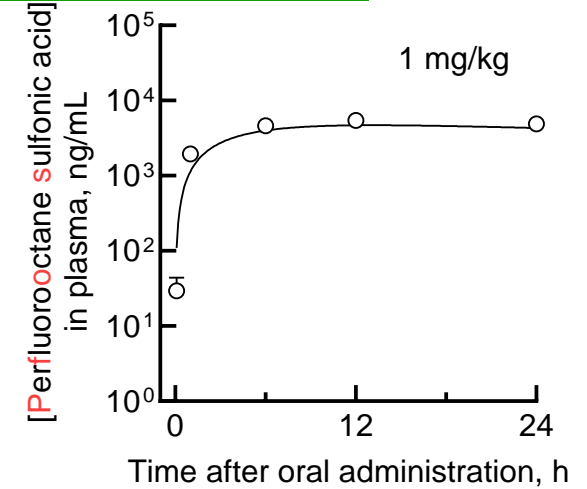
研究期間 2022-24年度

山崎 浩史 昭和薬科大学 薬物動態学研究室 教授

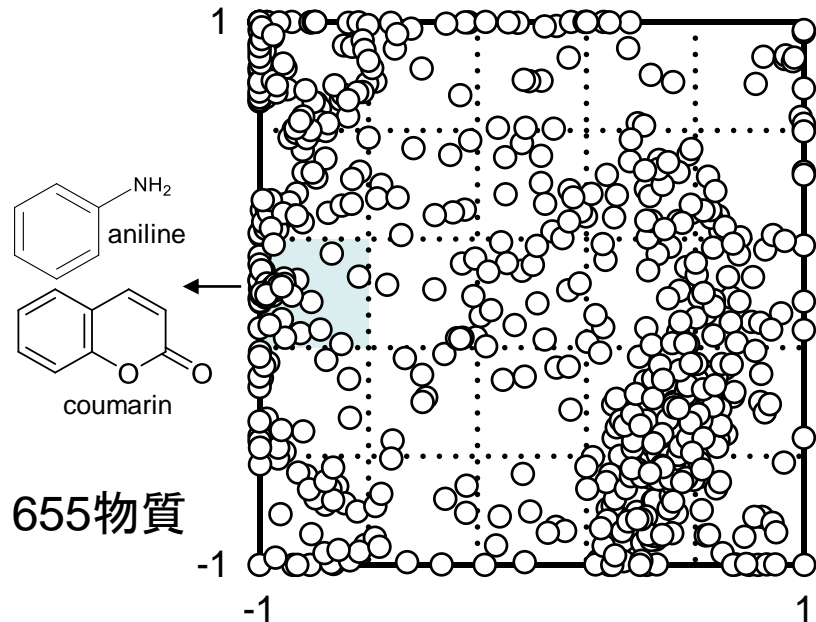
(分担 同 准教授 清水万紀子 特任助教 安達昂一郎)

背景: 化学物質のデータ駆動型体内ばく露量予測

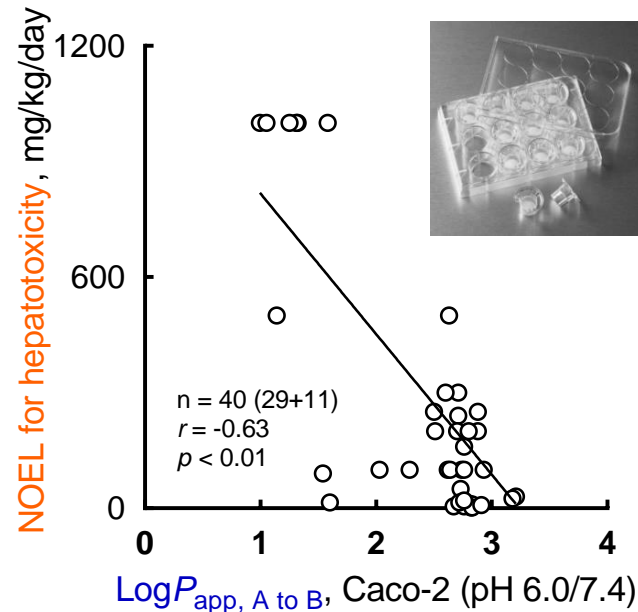
- ✓ 予測のためのケミカルスペース上の多様性を確保した物質のデータ収集
- ✓ 腸透過(吸収)実測と収集経口血中濃度時間曲線を再現するパラメータ値決定
- ✓ 生理学的薬物動態(PBPK)モデル肝中濃度ばく露推定値は臓器最小毒性指標
- ✓ 未知物質の動物/ヒト動態パラメータ値の機械学習を介する予測とその精緻化



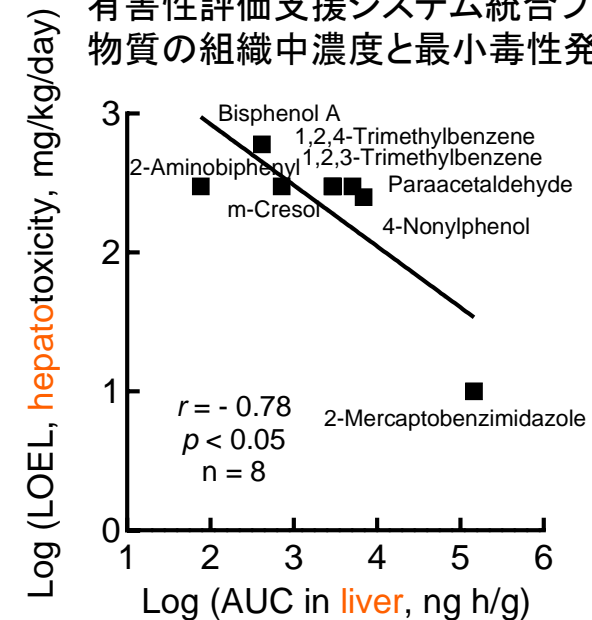
化学構造の高次元化学空間中での分布を Generative Topographic Mapping (GTM) により隣接関係と空間的な距離情報を損なうことなく二次元25区画平面に写像



pH 勾配を模倣した培養腸管細胞系の膜透過係数 P_{app} が物質の肝無毒性値と逆相関



有害性評価支援システム統合プラットフォーム8物質の組織中濃度と最小毒性発現量が逆相関



目的

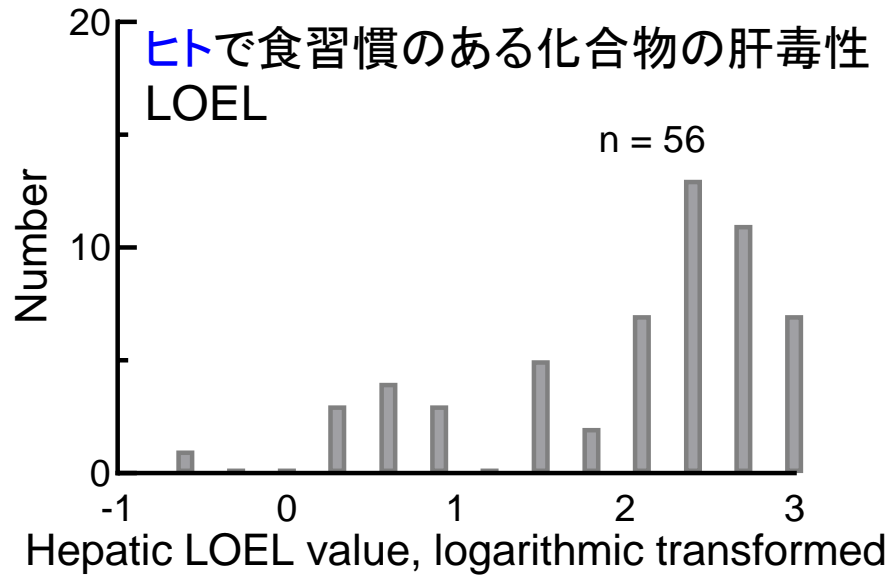
経口投与後の一般化学物質の経口利用率を含めたヒト体内ばく露量推定のための簡便なモデル開発：

- 検討対象物質の構造データから薬物動態パラメータを予測する機械学習システムを利用し、生理学的薬物動態モデルを活用し化学物質の経口吸収後の血液あるいは肝中物質濃度推移を予測

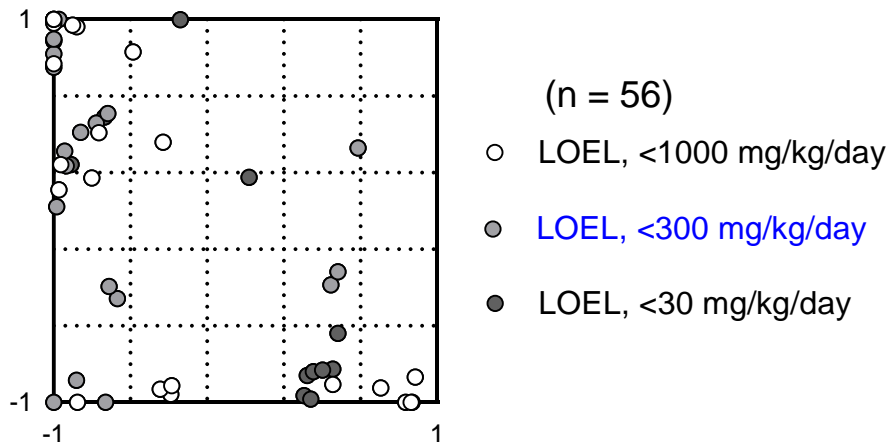
研究計画・方法と達成目標

- 1) ヒトで食習慣のある化合物の肝毒性LOEL (mg/kg動物体重)と仮想肝中濃度 (ng/g)の逆相関評価 PMID 37316265, 37380443
- 2) 参照すべきヒト血中濃度情報がなくとも薬物動態モデル入力値予測 PMID 36171106
- 3) 化学構造式 (スマイルズ) を起点とし、入力パラメータ値を *in silico* 予測し、ヒト生理学的薬物動態モデル出力値を可視化する一気通貫アニメーションツール作成

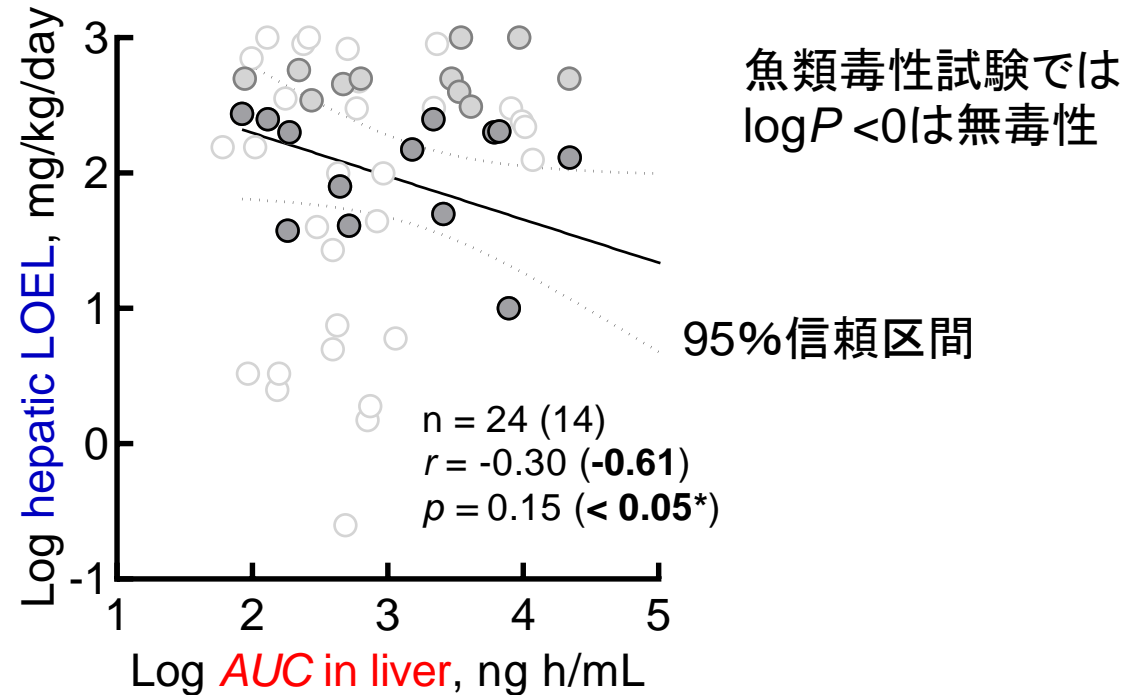
肝毒性LOEL (mg/kg動物体重)と仮想肝中濃度 (ng/g)の逆相関



Coordinate values in a two-dimensional plane illustrating the variety of chemical structures



Inverse correlation between values of virtual **hepatic AUC** of selected lipophilic food chemicals ($\log P > 1$) and their **LOEL** (≤ 300 mg/kg/day) in rats



- 28日反復投与量がmg/kg単位で記載され、脂溶性 $\log P > 1$ の物質かつ肝LOEL < 300 mg/kgとの制限がつくものの、多様な物質の経口ルートでの内部ばく露レベルが肝毒性の一因となることを提示
- 動物試験3Rの一助への期待

仮想肝中濃度予測のための物質の肝-血漿分配係数の再評価

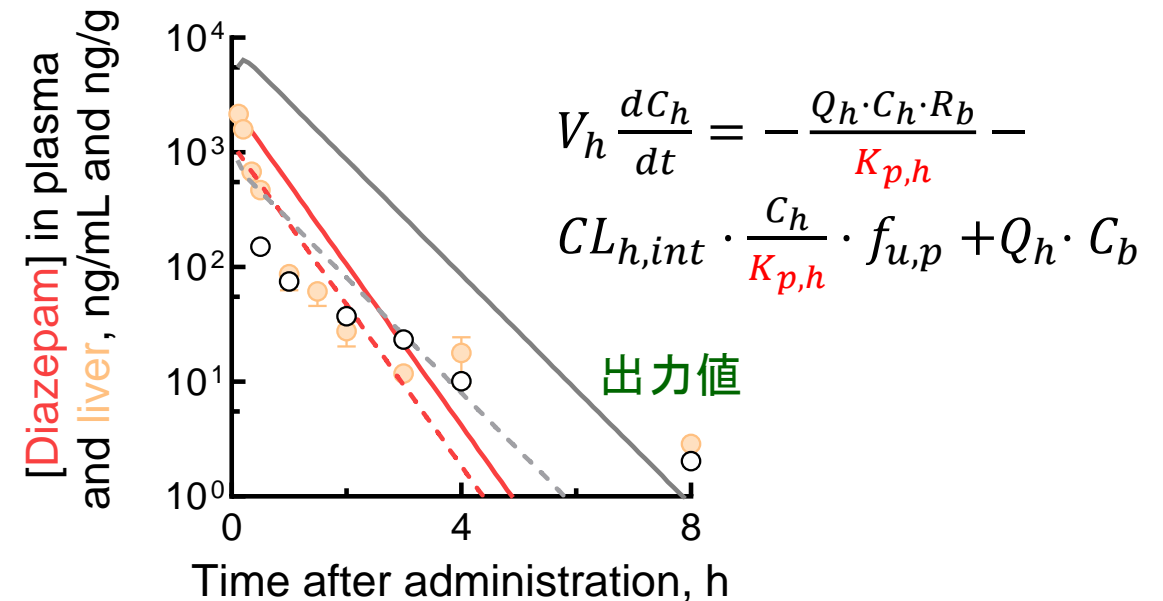
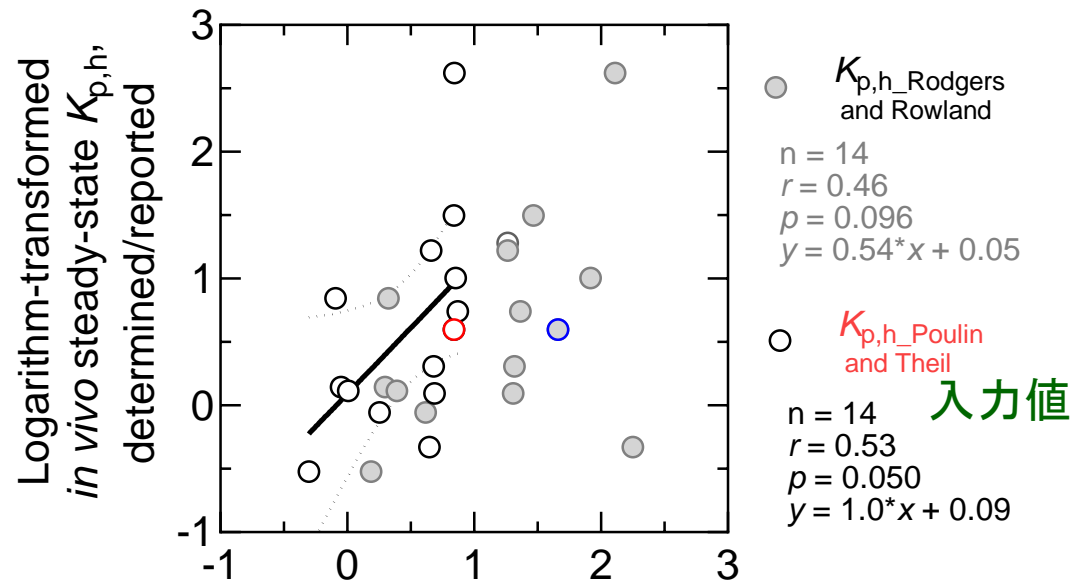
分配係数 P から計算する Poulin と Theil の肝-血漿分配係数

$$K_{p,h} = \frac{0.02289 \cdot P + 0.72621}{0.001719 \cdot P + 0.960581} \times \frac{1 + f_{u,p}}{2}$$

タンパク質非結合率 $f_{u,p}$

Li X, Jusko WJ. Assessing liver-to-plasma partition coefficients and *in silico* calculation methods: when does the hepatic model matter in PBPK? Drug Metab Dispos, 2022, 50(12) 1501-12 PMID 36195337

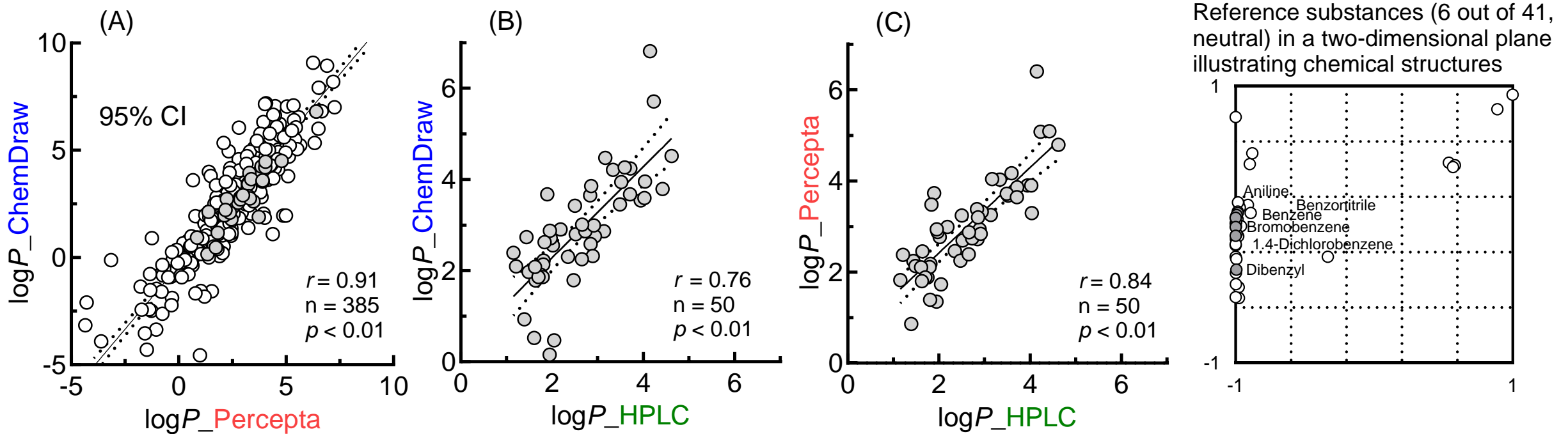
In-silico chemical $K_{p,h}$ and modeled hepatic exposure



Logarithm-transformed *in silico* $K_{p,h}$, calculated

- 酸解離定数毎に予測式を選別するRodgersとRowlandの $K_{p,h}$ 式を用い、調べた範囲において、汎用PoulinとTheil式にて算出する $K_{p,h}$ 値に大きな問題はないと推察された

化学物質の分配係数 P の複数ソフトウェア予測とHPLC法での実測



JIS 7260-117: HPLC相対保持時間を利用した分子型Log P 値算出

- ✓ 逆相 C₁₈ 15 cm カラム、75% CH₃OH in buffer solution (10 mM, pH 4, 7 or 10)
- ✓ UV 210 nm
- ✓ 非保持物質thioureaと推奨 6 種対照物質の相対保持係数からLog P 算出

- 実験値取得を含めソフトウェアにて求める分配係数 P の精緻化がデータ駆動型体内ばく露量予測の課題

生理学的薬物動態*モデルを用いる化学物質のデータ駆動型 ヒト体内ばく露量予測手法の開発

PBPK* モデル入力値

生体(簡便のために固定値)

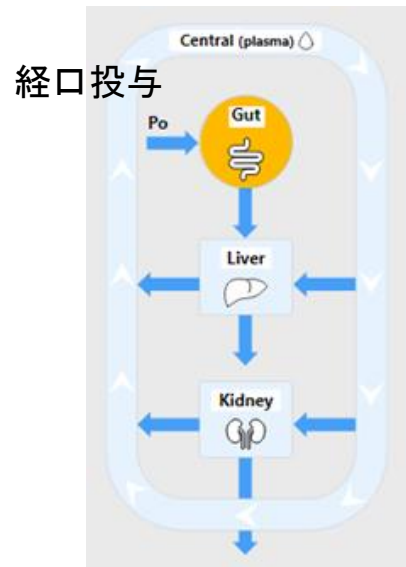
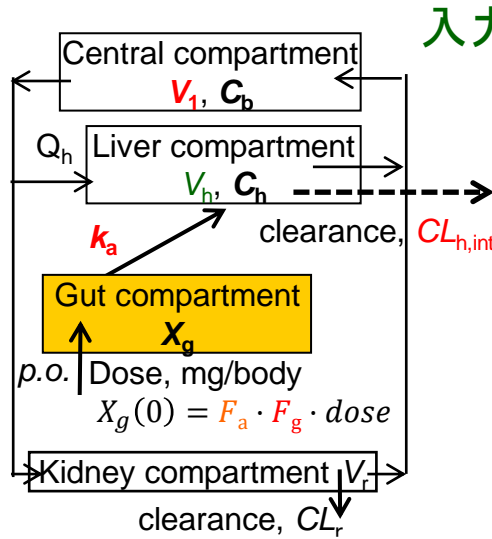
- ✓ 肝重量 V_h
- ✓ 全身(肝)血流速度 Q_h など

物質(物性値)

- ✓ 分子量、分配係数 P
- ✓ 酸解離定数 pK_a
- ✓ タンパク質非結合率 $f_{u,p}$ など

生体と物質のかかわり

- ✓ 利用率 $F_a F_g$
- ✓ 吸収速度定数 k_a
- ✓ 分布 V_1
- ✓ 代謝消失 $CL_{h,int}$ など



入力値

Light GBM	212	355 chemicals	
	Descriptors	AAFE	
$F_a F_g$	P_{app}	29	1.40
k_a	(65)	11	1.47
V_1	(64)	12	1.35
$CL_{h,int}$	17	17	2.56

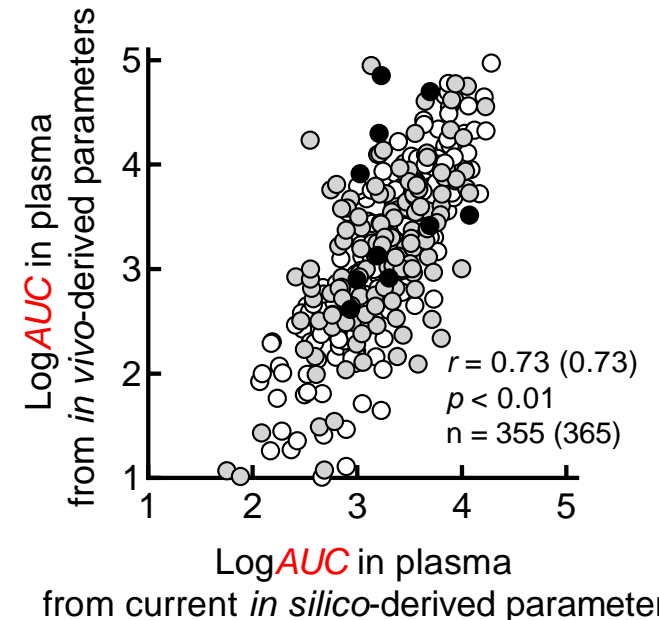
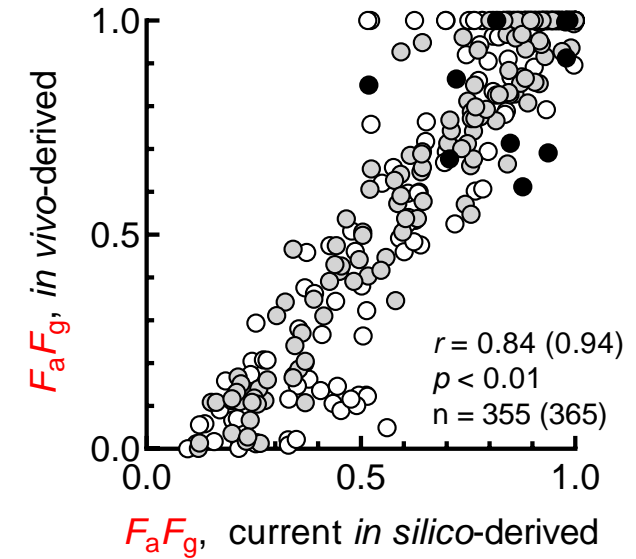
AAFE, average absolute fold error
括弧内はRidge 相関による

膜透過 $F_a F_g$ 予測に219物質17記述子
輸送担体関与予測に301物質30記述子

出力値

212(○) + 143(◐) + 外部
10(●) 物質

仮想1.0 mg/kg単回投与



まとめと課題

- 物質の体内動態を規定する分配係数 $\text{Log}P$ を、複数のソフトウェアとHPLC法にて評価し、体内ばく露予測の精緻化
- 参照すべきヒト血中濃度情報等がなくとも、評価対象物質の化学構造式より個別の生理学的薬物動態モデル入力値を予測し、出力結果を可視化し、平易にヒト体内暴露予測が可能
- ヒト肝細胞移植マウスでの一部限定物質の経口投与後の血中と肝中濃度を実測し、肝中ばく露予測の実地検証を計画