

## 一般化学物質のラット血中濃度推移情報と生理学的薬物動態モデルを活用した予測肝中濃度と臓器毒性

### Hepatic concentrations of industrial chemicals and their hepatotoxicity extrapolated using rat plasma data and simple physiologically based pharmacokinetic models

○村山 典恵<sup>1</sup>、柳 麻由<sup>1</sup>、岩崎 美友<sup>1</sup>、小林 由惟<sup>1</sup>、中野 彩音<sup>1</sup>、三浦 智徳<sup>1</sup>、神矢 佑輔<sup>1</sup>、庄野 文章<sup>2</sup>、山崎 浩史<sup>1</sup>

○Norie Murayama<sup>1</sup>, Mayu Yanagi<sup>1</sup>, Miyu Iwasaki<sup>1</sup>, Yui Kobayashi<sup>1</sup>, Ayane Nakano<sup>1</sup>, Tomonori Miura<sup>1</sup>, Yusuke Kamiya<sup>1</sup>, Fumiaki Shono<sup>2</sup>, Hiroshi Yamazaki<sup>1</sup>

1. 昭和薬大、2. 東大工

1. Showa Pharma Univ, 2. Univ of Tokyo

【目的】 演者らは、消化管、肝臓、全身循環から構成される生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを活用し、一般化学物質のラット予測肝中濃度と有害性評価支援システム統合プラットフォーム掲載の7物質の肝最小作用量 (LOEL) が逆相関することを報告した。本研究では、PBPKモデル構築物質数を医薬、農薬、食品および一般化学物質を含む159種に拡大し、ラット組織中濃度と臓器毒性との関連を検討することを目的とした。

【方法】 対象化合物のオクタノール/水分配係数、酸解離定数、タンパク非結合率、肝移行率を計算により求めた。ラット血中濃度推移情報を得た159物質 (うち実測16物質) から経口投与後の吸収、分布、代謝消失を規定するパラメータ値をあてはめ計算手法によって決定した。これらの個別指標を入力値とするPBPKモデル出力値を用い、対象物質の血中と肝中の最大濃度 (Cmax) と血中濃度下面積 (AUC) を算出した。

【結果および考察】 159種化合物のPBPKモデル出力値である1 mg/kg仮想投与後のラット血中 AUC 値および Cmax値は、PBPKモデルを介さないコンパートメントモデル出力値とそれぞれ有意な相関が認められた ( $r=0.96, 0.98$ )。ラットに対象物質1 mg/kgを仮想単回経口投与後のPBPKモデル出力値より求めた血中と肝中の Cmaxおよび AUC間の相関係数は、それぞれ低値であった ( $r=0.44, 0.61$ )。一方、8種肝毒性化合物の肝中 AUC 値と肝 LOEL の間には有意な逆相関が認められた ( $r=0.75$ )。以上の結果から、化学物質の肝毒性発現には、肝移行性が一部関与することが明らかとなった。本研究は経済産業省「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業」(機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発) の支援を受けた。