

腎を独立させた生理学的薬物動態モデルで予測した一般化学物質のラット組織中濃度と臓器毒性

Plasma and renal concentrations of industrial chemicals after virtual oral administrations extrapolated using rat plasma data and simple physiologically based pharmacokinetic models

重田 和樹¹、村山 典恵¹、吉沢 愛映¹、大西 潮¹、大塚 昌平¹、神矢 佑輔¹、庄野 文章²、○山崎 浩史¹
Kazuki Shigeta¹, Norie Murayama¹, Manae Yoshizawa¹, Ushio Onishi¹, Shohei Otsuka¹, Yusuke Kamiya¹, Fumiaki Shono², ○Hiroshi Yamazaki¹

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、肝臓および全身循環に着目した生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いて医薬、農薬、食品および一般化学物質のラットの予測肝中濃度と臓器毒性との関連を報告した。本研究ではPBPKモデル構成上、全身循環から腎を独立させたPBPKモデルを用い、化学物質の仮想経口投与後の組織内濃度と臓器毒性の関係を調べることを目的とした。

【方法】 医薬、農薬、食品および一般化学物質のオクタノール/水分係数、酸解離定数、タンパク非結合率およびラット経口投与後血中濃度推移に関する文献および実測データを活用し、フィッティング法にて吸収速度定数、肝と腎を除く全身循環の分布容積、肝固有クリアランス値を算出した。算出したパラメータ値をもとに腎を独立させたPBPKモデルを用いて1 mg/kgを仮想単回経口投与後の血中および推定腎中最大濃度 (Cmax)と濃度時間曲線下面積 (AUC) を算出し、報告腎最小作用量 (腎LOEL) 値と比較した。

【結果および考察】 151 種化学物質の腎臓を独立させたPBPKモデルで算出したラットの血中Cmax、AUCは、1-コンパートメントモデルで算出したCmax ($r = 0.98$)、AUC ($r = 0.99$) とそれぞれ有意な相関を示した。PBPKモデルで算出した腎中AUCは血中AUCと相関を示した ($r = 0.64$)。有害性評価支援システム統合プラットフォームに掲載されている6物質の腎LOEL値は、単回仮想投与時の1日あたりの推定腎中AUCと有意な逆相関を示した ($r = -0.81$)。以上、一般化学物質の経口吸収後の腎移行性が、腎毒性などの臓器毒性発現に一部関与していることが推定された。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。