

一般化学物質の生理学的薬物動態モデルを用いて再現したラット最高血中濃度と血液毒性

Blood concentrations and toxicity of industrial chemicals after virtual oral administrations extrapolated using simple physiologically based pharmacokinetic models

○岩崎 美友¹、村山 典恵¹、三浦 智徳¹、神矢 佑輔¹、北島 正人²、庄野 文章³、山崎 浩史¹

○Miyu Iwasaki¹, Norie Murayama¹, Tomonori Miura¹, Yusuke Kamiya¹, Masato Kitajima², Fumiaki Shono³, Hiroshi Yamazaki¹

1. 昭和薬大、2. 富士通九州、3. 東大工

1. Showa Pharma Univ, 2. FJQS, 3. Univ of Tokyo

【目的】一般化学物質の経口投与毒性とその体内動態の関連が注目されている。演者らは、個別化学物質の吸収速度定数、分布容積および肝代謝消失に着目した生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築し、経口投与された化学物質のラット体内動態を予測してきた。そこで本研究では、上記蓄積情報を活用し、アニリン誘導体を含む一般化学物質の仮想経口投与後のラット血中最高濃度を推定し、曝露濃度と血液毒性の関連を検討することを目的とした。

【方法】評価対象物質のオクタノール/水分係数、酸解離定数、タンパク非結合率等物性値は計算により求めた。有害性評価支援システム統合プラットフォームに収載されている

2-mercaptobenzimidazole、4-nonylphenol、1,2,3-trimethylbenzene、2-aminobiphenylおよびbisphenol Aのラット経口投与後血中濃度推移文献あるいは実測値を活用し、フィッティング法にて個別PBPKに入力する吸収速度定数、分布容積および肝代謝消失値を算出した。多様な159種化合物の物性値あるいはPBPK用パラメータセットの蓄積情報を活用し物性値等から部分的最小二乗回帰分析により、他のアニリン誘導体の3種主要PBPKパラメータ値を予測した。物性値と予測パラメータ値をもとに、ラット用PBPKモデルを用いてアニリン誘導体仮想投与後の血中濃度推移を出力し、最高血中濃度 (Cmax) を算出した。

【結果および考察】5種血液毒性化学物質の報告血液最小作用量 (血液LOEL) の対数値は、PBPKモデルで算出したCmax対数値と有意な逆相関を示した ($r = -0.94, p < 0.05$)。予測パラメータ値を得たアニリン誘導体6種を加えた11種化学物質の血液LOELの対数値とPBPKモデルで算出したCmax対数値との間には、有意な逆相関がみられた ($r = -0.72, p < 0.01$)。以上、化学物質の血液毒性発現には、曝露血液濃度が関係していることが示唆された。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。