

対象物質の物性値を用いて予測する薬物動態指標値を活用したヒト血中薬物動態予測

Prediction of pharmacokinetic profiles of chemicals/drugs in humans using estimated parameters for simple physiologically based pharmacokinetic models

○中野 彩音¹、清水 万紀子¹、佐々木 達郎¹、三浦 智徳¹、神矢 佑輔¹、北島 正人²、庄野 文章³、船津 公人³、山崎 浩史¹

○Ayane Nakano¹, Makiko Shimizu¹, Tatsurou Sasaki¹, Tomonori Miura¹, Yusuke Kamiya¹, Masato Kitajima², Fumiaki Shono³, Kimito Funatsu³, 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】動物実験を介さずにヒトでの薬物血中濃度推移を予測する手法に注目が集まっている。演者らは、個別物質の吸収速度定数、分布容積および肝固有クリアランス値に着目した生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用い、各種化学物質の動物やヒトの体内動態を予測してきた。そこで本研究では、対象物質の標記重要パラメータセットを蓄積し、各種物性値に基づく予測式を提案し、仮想ヒト体内動態を推定することを目的とした。

【方法】ケミカルスペースの多様性 (Kamiya et al., Chem Res Toxicol 2019) を確保した117物質の血中濃度推移をもとに、フィッティング法にてこれらを再現するヒトPBPK モデル用パラメータを算出した。種々物性値を組合わせた部分的最小二乗回帰分析により、主要3種パラメータ予測式を構築した。確定および予測3種パラメータ値を用いたPBPK モデル出力値から、対象物質の仮想血中濃度時間曲線下面積 (AUC) および最高血中濃度 (Cmax) を算出した。

【結果および考察】PBPKモデルで求めたヒト血中濃度推移報告値が入手可能な68物質の仮想投与 (1 mg/kg) 後のCmaxとAUC値は、コンパートメントモデル出力値とともに有意な相関($r=0.97$)を示した。フィッティング法にてPBPKモデルを構築した117物質の3種パラメータ値は、物性値に基づく回帰計算で求めた値とそれぞれ有意な相関($r=0.85-0.87$)を示した。予測3種パラメータ値を入力したヒトPBPK モデル出力後のCmaxとAUC値も、基盤となるPBPKモデル出力値と有意な相関($r=0.96, 0.95$)を示した。予測式構築に含めなかった複数の医薬候補品の報告ヒト血中濃度推移は、予測3種パラメータ値を入力値とする仮想経口投与出力結果と概ね一致した。以上より、構築した薬物動態パラメータ値予測式は、新規物質のヒト血中濃度推移予測に有用であ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。