

(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)

研究背景

- 経済協力開発機構（OECD）を中心に *in vitro* 代替試験法のガイドライン化が進められるが、化学物質の *in vivo* 体内動態や臓器分布予測が困難
- OECDは動態予測のための *in silico* 生理学的薬物動態 (PBPK)モデルを用いる際の適用性と不確実性の評価ガイダンス発出 (no. 331, Feb 3, 2021)
- 演者はラット薬物動態文献/実測データ200件を集積、米国EPA公共データベース concentration vs time data (CvTdb) に情報提供 (2022 SOT発表)
- 化合物空間情報上の多様性を確保した集積した経口投与後血中濃度推移を再現しうる、PBPKモデル入力用の個別物質吸収、分布および代謝消失パラメータ値を決定

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

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) ヒト血中濃度一時間推移データセット収集
- 2) 再現のためのヒト用生理学的薬物動態モデル**入力値**決定

3) それらの**予測システム**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**ヒト用生理学的薬物動態モデル**入力値を予測し、**出力値**を**可視化**することで**ヒト体内暴露予測**に挑戦

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

- ✓ 肝重量 V_h
- ✓ 全身(肝)血流速度 Q_h など

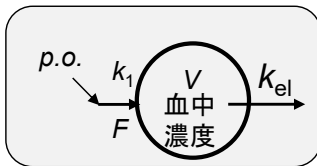
物質(物性値)

- ✓ 分子量、脂溶性
- ✓ 酸解離定数
- ✓ タンパク質非結合率 $f_{u,p}$ など

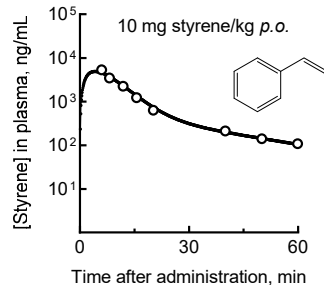
生体と物質

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

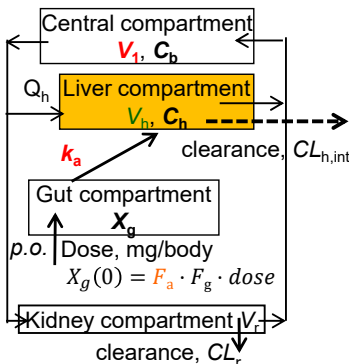
One-compartment model



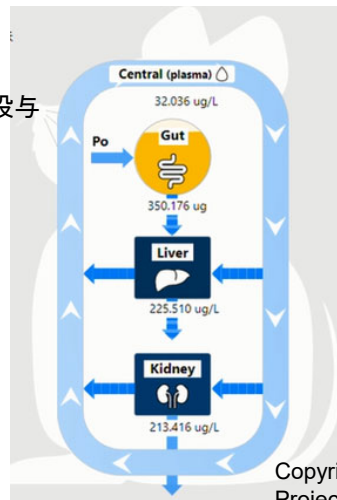
出力値



生理学的薬物動態モデル



経口投与

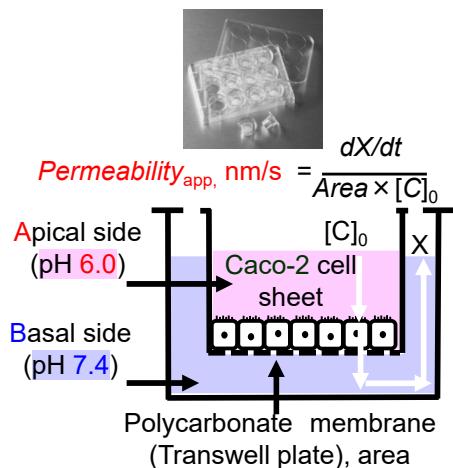


取扱いが容易で、
化学構造式(情報)から一貫通貫
にヒト体内動態を
可視化する**ヒト**
用薬物動態シミュ
レーションシステ
ム開発が究極の
目的

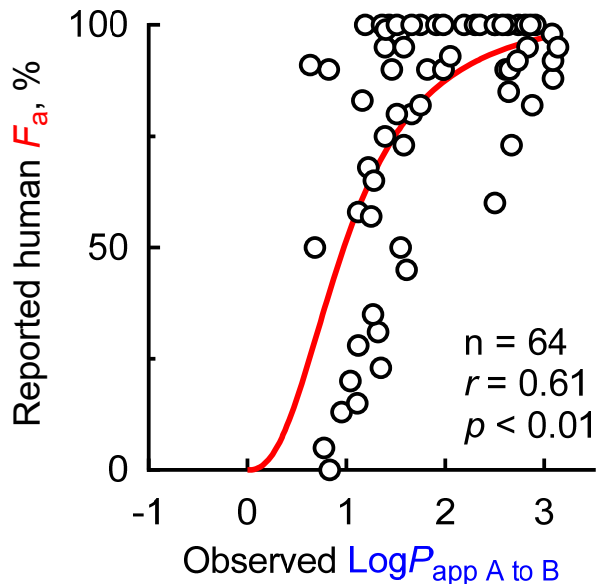
Copyright 2022 AI-SHIPS Project. All right reserved

生理学的薬物動態モデル入力値: 経口利用率予測

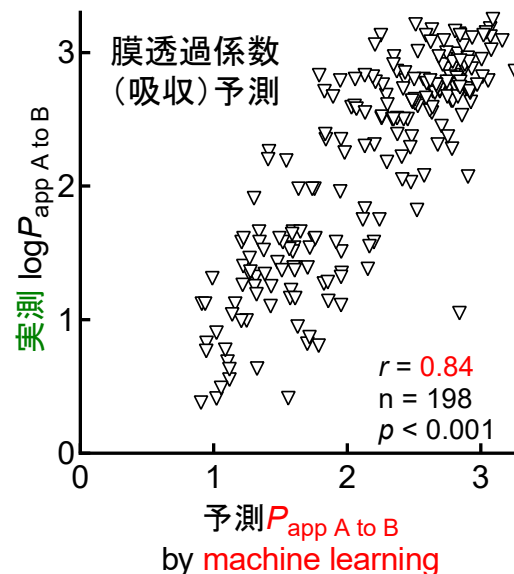
- *In vitro* 腸管膜透過係数 P_{app} から医薬領域の汎用回帰式より *in silico* 利用率 F_a 値を予測
- P_{app} 値は被験物質の分子量, pH 6.0と7.4での分配係数 $\log D$ より、さらには物性値や構造記述子を15種用いる機械学習により予測可能



Kamiya, Yamazaki et al,
Biochem Pharmacol, 192,
114749, 2021

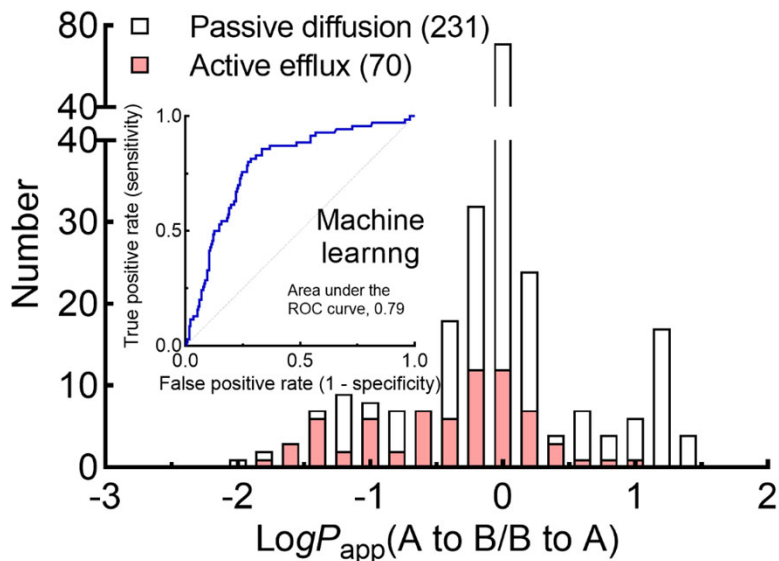


$$F_a = (\log P_{app A \text{ to } B})^{2.4} / (1.0 + (\log P_{app A \text{ to } B})^{2.4})$$



一般化学物質の消化管膜透過の能動輸送体関与のアラート発出の試み

Machine Learning Prediction of Possible Roles of Efflux Transporters (*insert*) and Estimated Intestinal Permeability of 301 Chemicals



- 刷子縁膜Aから基底膜Bへの吸収と、逆方向の実測・予測膜透過係数 P_{app} 比に差が大きい化合物群が存在：能動輸送一部関与示唆
- 輸送体基質の70種一般化学物質をスコア 1、基質ではない、あるいは不明化合物231物質をスコア 0 として二値分類
- 排出輸送体関与二値分類と双方向膜透過係数比のreceiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積 0.66、一方、30種*in silico* 記述子を用いる機械学習プログラム適応時のROC 曲線下面積は 0.79
- 正確性 [(真陽性率+真陰性率)/2] は 0.77
- 物性値に基づく消化管膜透過時の輸送体関与を予測し得る本システムは、化合物の生体利用率推定時の追加情報となりうる

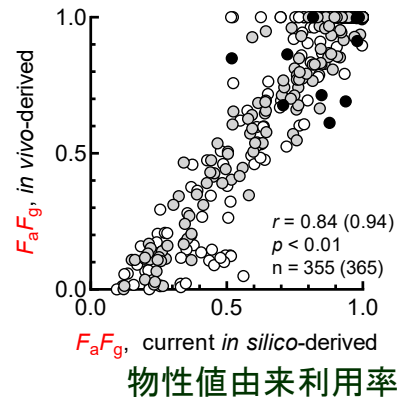
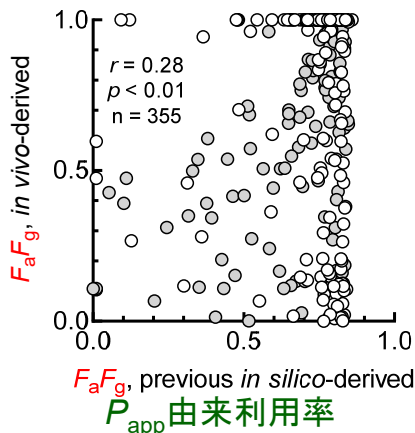
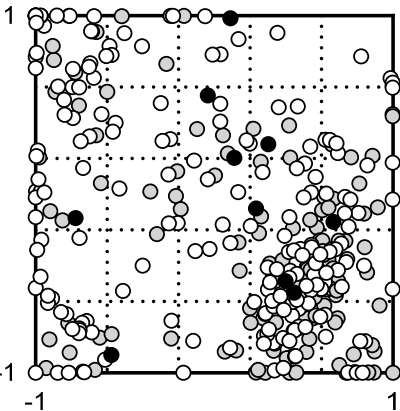
生理学的薬物動態モデル入力用の個別化合物物性記述子による吸収、分布および代謝消失パラメータ値の機械学習予測：ヒト212種プロトタイプ式の拡張

212元(○)+143追加(○)
+外部10(●)物質のケミカルスペース上の多様性

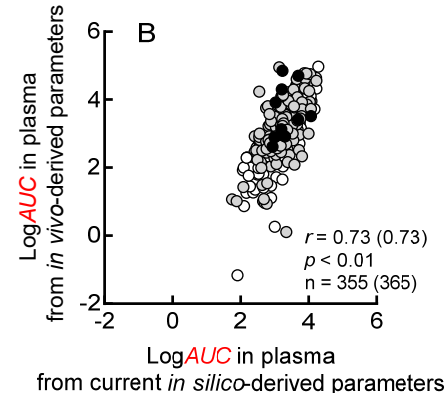
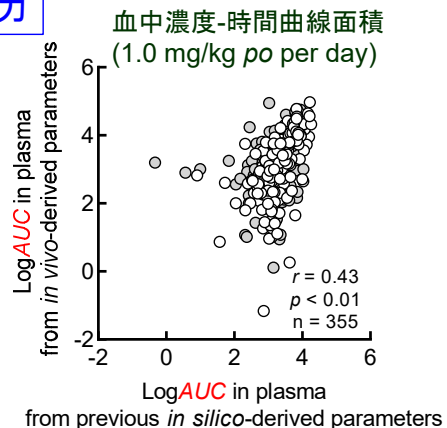
入力

従来方式
212元(○)+
143追加(○)

新方式
212元(○)+
143追加(○)
+外部10(●)
物質



出力



血中濃度-時間曲線面積
(1.0 mg/kg po per day)

- $in\ vivo\ F_a$ を血中濃度推移より補正すると血中動態をよりの確に再現できる事例
- 課題：経口吸収性予測の精緻化

Adachi,
Shimizu,
Yamazaki,
revised

まとめと課題

- 参照すべきヒト血中濃度情報等がなくとも、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、ヒト体内暴露予測が可能
- ヒト用に入力値計算システムと生理学的薬物動態モデル出力値可視化プログラムを、化学構造式(スマイルズ)を起点とする一気通貫型薬物動態シミュレーションシステムに格上げし、その普及方策の検討と実施が課題