

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

(1) 薬物代謝と薬効・毒性

P450 研究 44年 (薬学会奨励賞2000、国際薬物動態学会賞アジアパシフィック地域2023)

FMO3 研究 24年 (薬物動態奨励賞2005、学会賞2014)

(2) 体内動態と薬効・毒性

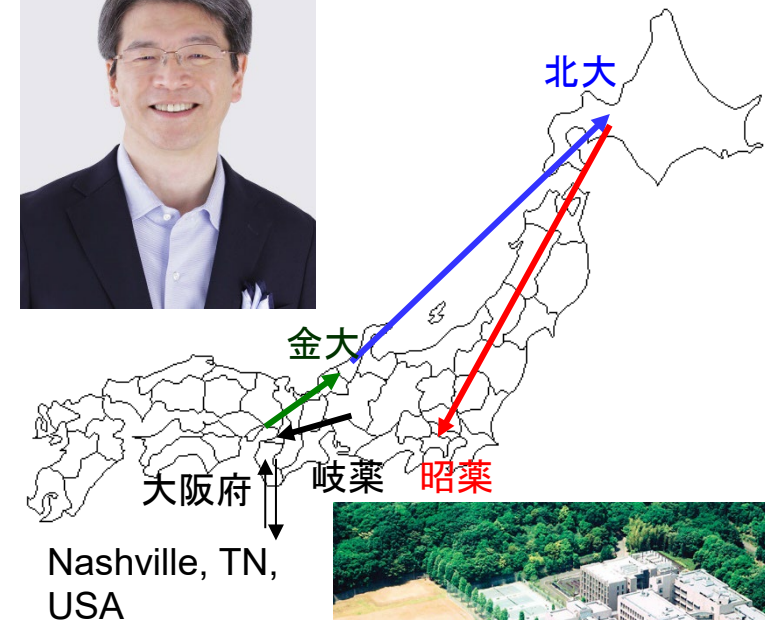
薬物血中濃度再現 **PBPK**モデル研究 17年
データ駆動型薬物動態予測研究 9年

山崎 浩史

昭和薬科大学

薬物動態学研究室 教授

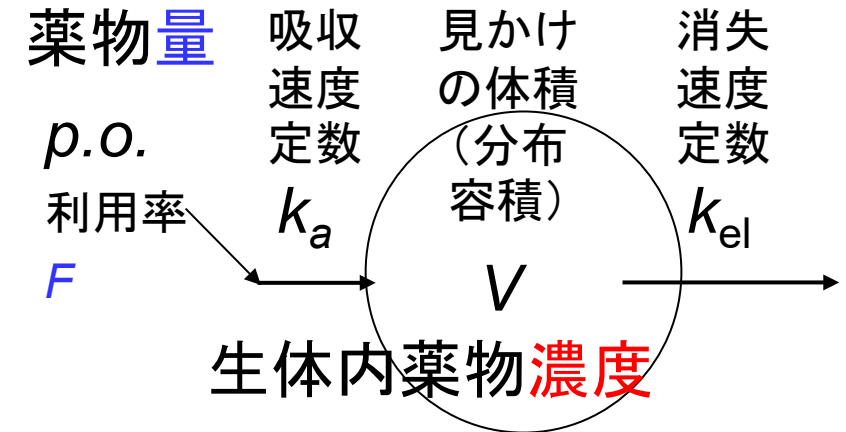
国立衛研 客員研究員 (2025年2月より)



略歴: 岐薬大、大阪府公衛研、米国Vanderbilt大、金大薬と北大薬(2001年7月)を経て、2005年4月より現職(26年3月まで) 日本薬物動態学会Fellow

背景

- 体外薬物量から生体内濃度、あるいは濃度から服用量の評価のため、(簡易)動態モデルおよび市販ソフトによる様々な生理学的薬物動態モデルを利用

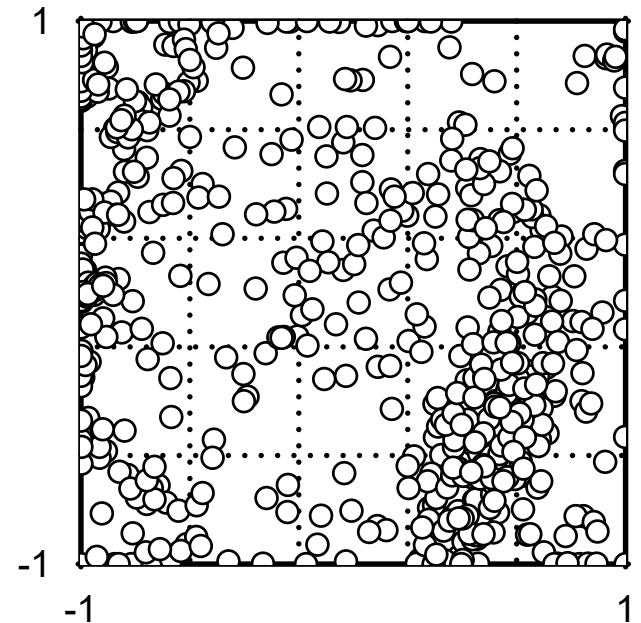


薬物量 g を体重(体積 L)で割ると濃度単位 g/L

- 経口投与後の利用率が事前に予測できれば、全身ばく露が推定可能となり、化審法リスク評価や不要な動物実験の削減に貢献しうる

- 参照する血中物質濃度情報有→
パラメータ値決定→動態再現 LRI 第1-3期
- 参照すべき血中濃度無→
パラメータ値予測→動態予測 LRI 第10-12期

化学構造の高次元
化学空間中での分布を Generative
Topographic
Mapping (GTM) に
より隣接関係と空間
的な距離情報を損
なうことなく二次元
25区画平面に写像



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 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**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

研究方法と目標

- 1) 血中濃度一時間推移データセット収集: 米国 EPA **concentration vs time data (CvTdb)** へ提供 (2025 JPP 10.1007/s10928-025-09977-4)
- 2) **生理学的薬物動態モデル入力値**決定、発表
- 3) 参照すべき血中濃度情報等がなくとも、評価対象物質の**生理学的薬物動態モデル**用入力値を予測し、**出力値**を**可視化**することで**体内暴露予測**に挑戦
- 4) 食習慣のある化合物の肝毒性LOELの外挿

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(簡便のために固定値)

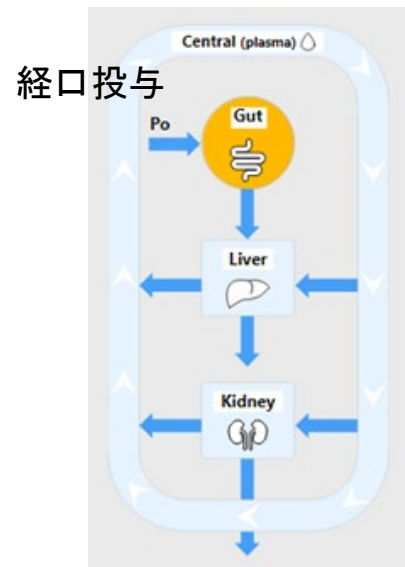
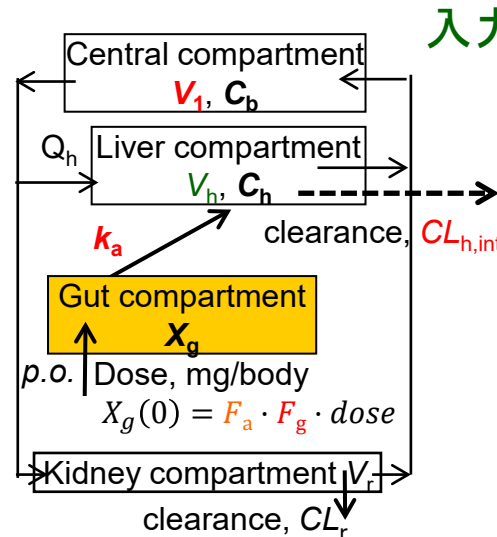
- ✓ 肝重量 V_h
- ✓ 全身(肝)血流速度 Q_h など

物質(物性値)

- ✓ 分子量、分配係数 P
- ✓ 酸解離定数 pK_a
- ✓ タンパク質非結合率 $f_{u,p}$ など

生体と物質のかかわり

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



入力値

Light GBM	212	355 chemicals
	Descriptors	AAFE
$F_a F_g$	P_{app}	29
k_a	(65)	11
V_1	(64)	12
$CL_{h,int}$	17	17
		2.56

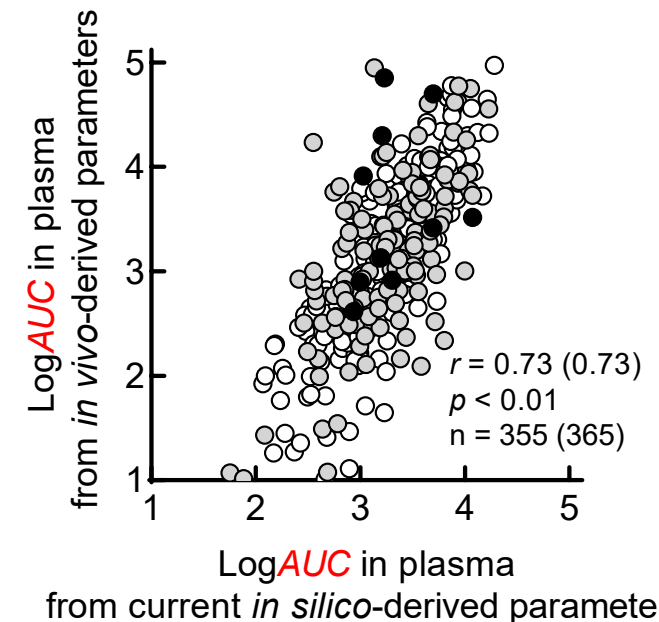
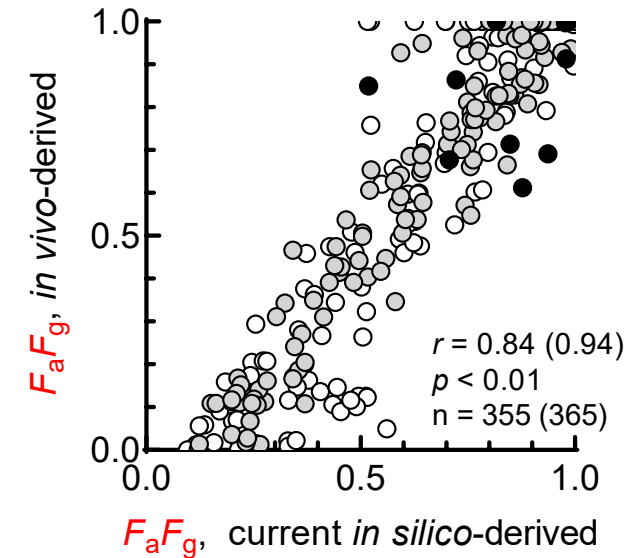
AAFE, average absolute fold error
括弧内はRidge 相関による

膜透過 $F_a F_g$ 予測に219物質17記述子
輸送担体関与予測に301物質30記述子

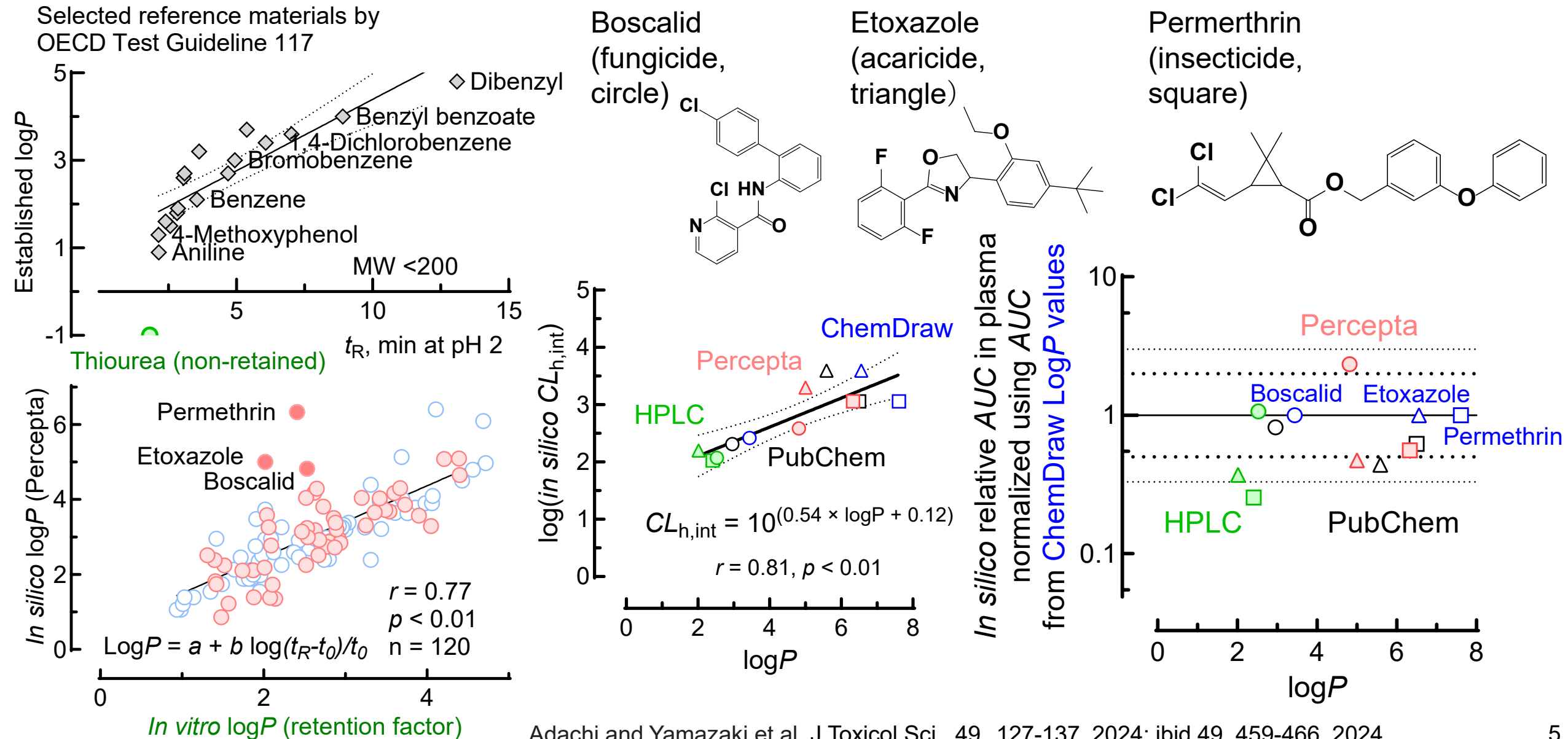
出力値

212(○) + 143(○) + 外部
10(●) 物質

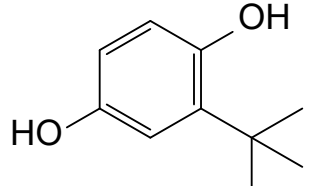
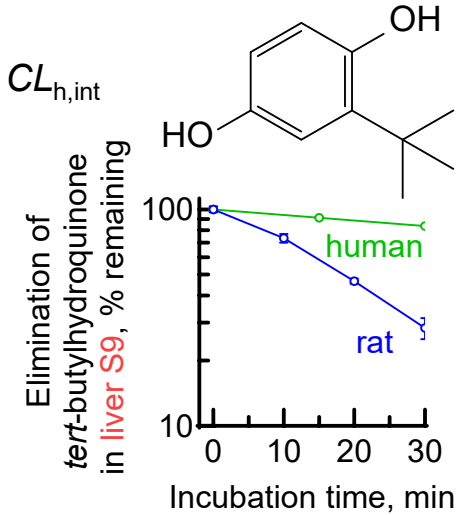
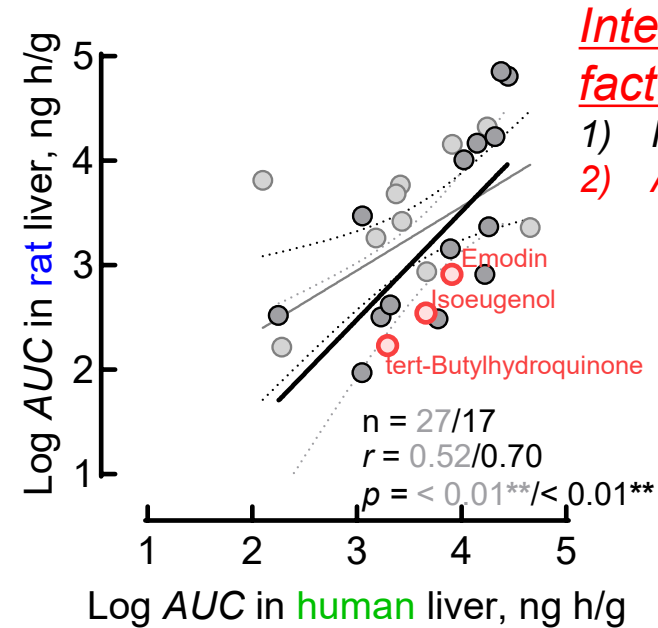
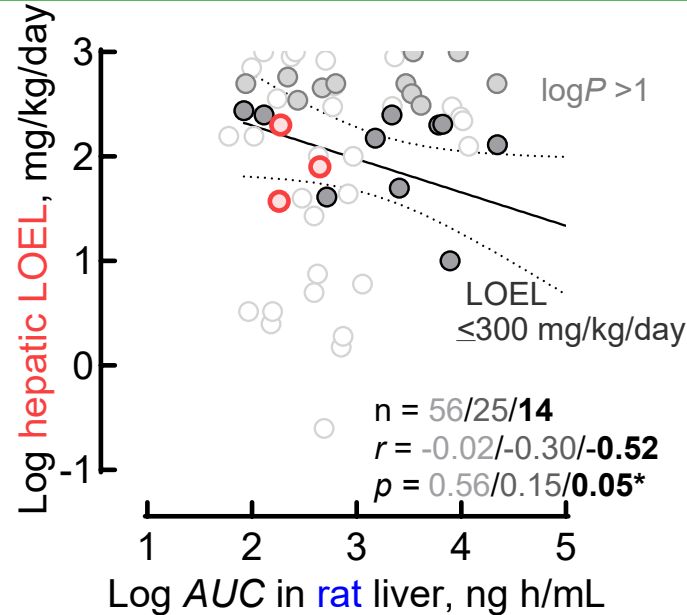
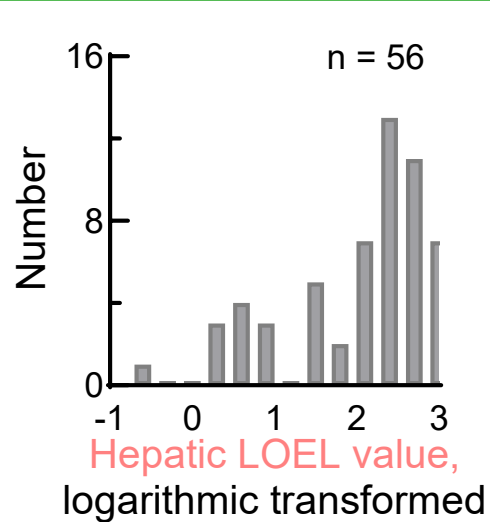
仮想1.0 mg/kg単回投与



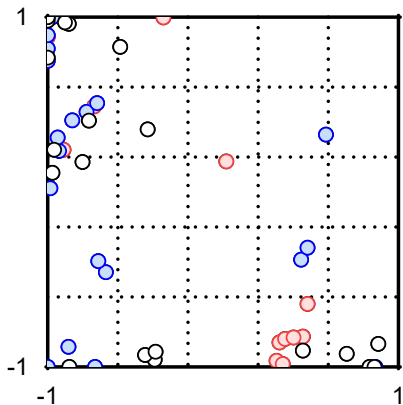
PBPKモデル入力用のパラメータ: データ駆動型体内ばく露量予測の課題に見える分配係数 P の影響



食習慣のある化合物の肝毒性LOEL (mg/kg動物体重) のヒトへの外挿



Coordinate values in a two-dimensional plane illustrating the variety of chemical structures



Phenolic compound	Reported hepatic LOEL, mg/kg rat/day	Rat hepatic AUC ₀₋₂₄ , ng h/g	Human hepatic AUC ₀₋₂₄ , ng h/g (fold)	Extrapolated hepatic LOEL, mg/kg human/day
Isoeugenol	38	350	4,580 (13)	2.9
Emodin	80	820	8,100 (10)	8.1
tert-Butylhydroquinone	200	171	1,960 (12)	17

化審法評価時の
クラス変動
<30 mg/kg/day

- 一般化学物質などの仮想肝AUC比を、 $in vitro CL_{h,int}$ 比に加え、新たな種差係数とする外挿提案

生理学的薬物動態(PBPK)モデルによるデータ駆動型物質体内濃度予測

**Chemical
Research in
Toxicology**

化学構造式から機械学習を介して算出する
データ駆動型動態パラメータを活用する予測

pubs.acs.org/crt

pubmed/38383936

Pharmaceutical Research (2024) 41:609–622
<https://doi.org/10.1007/s11095-024-03676-4>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Prediction of Internal Exposures after Virtual Oral Doses of Disparate Chemicals in Rats and Humans Using Simplified Physiologically Based Pharmacokinetic Models with *In Silico*-Generated Input Parameters

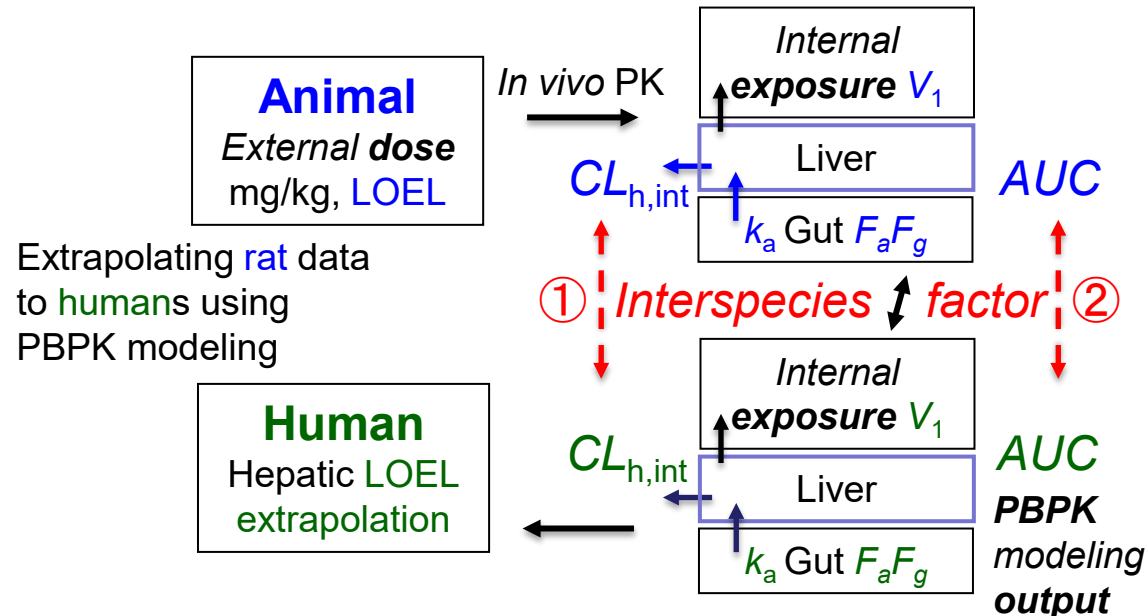
Hiroshi Yamazaki* and Makiko Shimizu

38, 1157-1166, 2025

Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5c00157>

Read Online

Input PBPK parameters by machine learning



Research Landscape of Physiologically Based Pharmacokinetic Model Utilization in Different Fields: A Bibliometric Analysis (1999–2023)

Xin Wang¹ · Jiangfan Wu² · Hongjiang Ye³ · Xiaofang Zhao^{2,4} · Shenyin Zhu¹

過去25年のPBPK文献4000報の網羅的解析

Table 1

The Top 10 Countries and Authors Contributing to Publications of PBPK Modeling Research

Country	Counts	Authors	Counts
1 USA	2179	1 Rostami A	113
2 UK	567	6 Yamazaki H 山崎浩史	54
5 Japan	239	9 Sugiyama Y 杉山雄一	48

- PBPKモデルを活用した化学物質のヒト健康影響評価

まとめ: 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

- げっ歯類を用いた**28日間経口反復投与試験**により評価される物質毒性は、消化管**吸収**やその後の化学物質の**分布**、**代謝**消失や**排泄**は考慮されていない
- 毒性予測のため薬物動態**モデル構築**が世界的に推奨
- 物質の利用率や動態特性を予測できれば、経口投与後**全身ばく露**が推定可能
- 簡易生理学的薬物動態 (**PBPK**) **モデル**を使い、参照すべきデータを持たない生体内物質濃度の時間推移を予測し、種差を加味したヒト**肝毒性**推定

謝辞: 新LRI 第1-3期 2012 S1-02 ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻なPBPKモデルの構築 [参照する血中物質濃度情報**有**]

(2017-21 経済産業省 AI-SHIPS)

LRI 第10-12期 2022 22-3-01 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 [参照すべき血中濃度**無**]

(2025-27 AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業: PBPKモデルを用いた薬物代謝酵素遺伝子多型の体内動態への影響予測に関する研究)

- ✓ Adachi, Yamazaki et al, **372** disparate chemicals in rats. *J Toxicol Sci* **2022**, 47, 453-6. DOI: 10.2131/jts.47.453
- ✓ Adachi, Yamazaki et al, **355** chemicals in humans. *Biol Pharm Bull* **2022**, 45, 1812-7. DOI: 10.1248/bpb.b22-00502
- ✓ Yamazaki and Shimizu, *Chem Res Toxicol* **2025**, 38, 1157-66. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5c00157