

II.分担報告書-3

分担研究者 山崎 浩史
昭和薬科大学・薬学部・教授

分担研究報告書

催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法の開発
— 薬物動態の解析 —

研究分担者 山崎 浩史

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究要旨

サリドマイド被害の重篤性に鑑み、より安全側に立脚して服用中の避妊を男性にも求めている。本来、エビデンスに基づいた安全性確保を担保すべきであるが、そのために必要な催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法が確立していない。

本研究では薬物動態や薬物応答性の種差を考慮しつつ、サリドマイドをモデル物質とした催奇形性誘発懸念物質の体内動態を基盤とする医薬品毒性評価法の確立に向けて、ヒトへの外挿可能性を踏まえた毒性試験プロトコールを作成するために重要な基盤情報収集を行うことを目的とした。分担研究として、令和2年度に構築したウサギにサリドマイドを経口投与した後の血中濃度推移を再現する薬物動態モデルを用いて、今年度実施した雌性ウサギを用いた膈内投与試験から得られた母動物血中濃度とモデル出力結果値とを比較した。

A. 研究目的

本研究では薬物動態や薬物応答性の種差を考慮しつつ、サリドマイドをモデル物質とした催奇形性誘発懸念物質の体内動態を基盤とする医薬品毒性評価法の確立に向けて、ヒトへの外挿可能性を踏まえた毒性試験プロトコールを作成するために重要な基盤情報収集を行うことを目的とする。

サリドマイドは、その芳香環が酸化されるヒト不均衡性代謝物5'-水酸化体に変換され、さらなる活性化反応を受ける経路に代謝される一方、主要な解毒反応と考えられるげっ歯類型の脂肪環5'-水酸化体で代謝される。分担研究として、雄性ウサギにサリドマイドを経口投与した後の血中濃度推移を再現する薬物動態モデルを構築した。ついで雌性ウサギの膈内投与後の実測血中濃度推移を、本雄性モデルでの経口投与後出力と比較し、サリドマイド胎内動態の可視化を試みた。

B. 研究方法

昨年度 (R2年度) に実施した雄性ウサギにサリドマイドを経口投与後の血漿中濃度時間推移の結果から、消化管、肝、全身循環および腎からなる生理学的薬物動態モデルの重要パラメータである吸収速度定数、分布容積および肝固有代謝消失速度定数をそれぞれ決定し、サリドマイドの雄性ウサギ体内動態を再現する生理学的薬物動態モデルを構築した。

今年度 (R3年度) は雄性ウサギに250 mg/kg/日のサリドマイドを経口投与した際の最大精漿中移行濃度の100倍量である0.4 mg/kg/日、および調製可能最大濃度である10 mg/kg/日を雌性ウサギに膈内投与し、母動物および子宮内の産物 (胎盤、卵黄囊膜、胎児) へのサリドマイドおよび2種の水酸化体 (5'-水酸化体サリドマイドおよび5'-水酸化体サリドマイド) の移行を液体クロマトグラフ - 質量分析計により測定した。

膈内投与は妊娠1日から妊娠13日とした。初回投与日 (妊娠1日) および最終投与日 (妊娠13日) に経時的に母動物から採血し、膈内投与により得られた母動物血

漿中濃度と、サリドマイドを経口投与し雄性ウサギ用に構築した生理学的薬物動態モデルとの出力結果と比較し、膈内投与と経口投与との生体内血中濃度推移を比較した。

膈内投与試験の実験方法および結果は、分担研究-2 (葉形担当) を参照。

(倫理面への配慮)

科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。

C. 研究結果および考察

雄性ウサギ用に構築した生理学的薬物動態モデルを用い、膈内投与試験の投与量である0.4および10 mg/kg用量にてウサギに仮想経口投与したモデル出力結果値と、雌性ウサギに同用量を経膈投与した際の実測値を比較した。

その結果、経膈投与1日 (妊娠1日) と投与13日 (妊娠13日) の投与後4時間および7時間のウサギ血漿中サリドマイド、5'-水酸化体サリドマイドおよび5'-水酸化体サリドマイド濃度の実測血中濃度 (表16、表17、表18) は仮想出力値とほぼ一致した (図1)。

D. 結論

昨年度構築した、サリドマイドの雄性ウサギ体内動態を再現する生理学的薬物動態モデルを用いて、膈内投与後の母動物血中実測値濃度とモデル出力値を比較した結果、両者はほぼ一致した。即ち、投与経路、性差、妊娠日、投与量に関係なく、サリドマイドは生体内へ移行、代謝していることが示唆された。

膈内投与後、サリドマイドは膈粘膜下の血管から吸収され全身循環に入ったのち、子宮内の胎児へ到達すると考える一助となる結果であった。

令和4年度は、これらの実験動物におけるサリドマイドの薬物動態や薬物応答性の種差を総合的に考慮し

つつ、ウサギにて実験的に得られた薬物動態特性を基盤情報とし、奇形発現の際の雌性ウサギ経口へのサリドマイド投与試験を、薬物動態の視点から、さらに推進する。

E. 健康危険情報

総括研究報告書参照

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miura, T., Uehara, S., Shimizu, M., Suemizu, H., and Yamazaki, H. Pharmacokinetics of Primary Oxidative Metabolites of Thalidomide in Rats and in Chimeric Mice Humanized with Different Human Hepatocytes. J Toxicol Sci, 46, 311-317, 2021
- 2) Kamiya, Y., Handa, K., Miura, T., Ohori, J., Shimizu, M., Kitajima, M., Shono, F., Funatsu, K., and Yamazaki, H. An Updated *In Silico* Prediction Method for Volumes of Systemic Circulation of 323 Disparate Chemicals for Use in Physiologically Based Pharmacokinetic Models to Estimate Plasma and Tissue Concentrations after Oral Doses in Rats. Chem Res Toxicol 34, 2180-2183, 2021
- 3) Kuwagata, M., Hasegawa, T., Takashima, H., Shimizu, M., Kitajima, S. and Yamazaki, H. Pharmacokinetics of primary metabolites 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide formed after oral administration of thalidomide in the rabbit, a thalidomide-sensitive species J Toxicol Sci, 46, 553-560, 2021
- 4) Kamiya, Y., Handa, K., Miura, T., Ohori, J., Kato, A., Shimizu, M., Kitajima, M., and Yamazaki, H. Machine Learning Prediction of the Three Main Input Parameters of a Simplified Physiologically Based Pharmacokinetic Model Subsequently Used to Generate Time-Dependent Plasma Concentration Data in Humans after Oral Doses of 212 Disparate Chemicals. Biol Pharm Bull, 45, 124-128, 2022.

2. 学会発表

- 1) 山崎浩史: CBI学会2021年大会シンポジウム「AI-SH IPSにおける一般化学物質の吸収および体内動態予測手法開発」2021年10月、東京（オンライン）
- 2) 山崎浩史: 2021 International Workshop for Non-animals Approaches in Food Sector, Prediction of metabolic fates of food chemicals for risk assessment, October 2021, Tokyo (online).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし