

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

*In silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づく化学物質の  
統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究

令和3年度 分担研究報告書

*In vitro*–*in vivo*外挿（IVIVE）用の生理学的動力学（PBK）モデル構築のための  
基盤整備に関する研究

研究分担者	松本 真理子	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	主任研究官
研究協力者	吉田 喜久雄	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	協力研究員
研究協力者	馬野 高昭	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	磯 貴子	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	重田 善之	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	村田 康允	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	広瀬 望	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員

研究要旨

欧米で活発に検討されている *in vitro*–*in vivo* 外挿（IVIVE）の実用性の評価について検討した。この評価には多岐に亘る検討が必要なため、本年度は、1) IVIVE に使用される PBK モデルの解析とモデルを用いた IVIVE のトレース、2) IVIVE に使用される PBK モデルのモデルパラメータに関するデータベースや推定ツールの調査、3) 予備的な IVIVE の試行について検討した。調査論文の内容を基に R 言語で構築した各 PBK モデルは、論文のパラメータ値を用いた場合、血中濃度を適切に推定できることを確認した。確認した PBK モデルを用い、論文記載の数値で投与量と血中濃度の関係を計算し、IVIVE を行った結果、*in vitro* アッセイからの予測無毒性量は *in vivo* の発生毒性試験の NOAEL とほぼ同じことを確認した。次に、PBK モデルに必須のパラメータと IVIVE に必要なパラメータ ( $f_{up}$ 、 $R_{app}$ 、 $CL_{int}$  等) について、フリーでアクセス可能なオンラインデータベースと推定ツールについて、既報文献値と比較した結果、 $f_{up}$  と  $CL_{int}$  の値はかなりバラつく一方、 $R_{app}$  値にはあまりバラツキがなかった。さらに、R 言語で構築した PBK モデルと、調査したオンラインデータベースおよび推定ツールから得たパラメータ値を用いて、8 物質の 15 *in vitro* アッセイの結果を IVIVE に供した。その結果 8 物質中の 4 物質の *in vitro* アッセイからの予測影響量の中央値は、*in vivo* 試験の LEL の中央値の 1/10~10 倍の範囲内に入った。また、予測影響量は、 $f_{up}$  と  $f_{up, in vitro}$  に大きな感度を有した。これらの結果から、現状で IVIVE の試行を行うことは可能と判断した。

## A. 研究目的

現在、数多くの化学物質が安全性評価未実施のまま流通しており、それら物質のリスク管理は世界的な課題となっている。化学物質の規制に関わる国際機関や諸外国の規制当局は、リスク評価の迅速化・効率化のために、*in silico* 予測手法等の利用促進を図っているが、ヒト健康リスク評価における利用は限定的である。定量的構造活性相関 (QSAR) は、ICH M7 ガイドラインに基づいた医薬品不純物の遺伝毒性評価において利用されるようになったが、化学物質規制での使用の拡大ためには、高品質のデータセットの使用、モデルの予測精度の更なる向上、予測結果の信頼性評価法等、手法の高度化が求められている。

また、動物福祉は国際的に大きな流れとなっており、段階的な動物試験の削減は不可避の情勢となっている。New Approach Methodology (NAM) は、有害性評価の文脈において、*toxicokinetics* や *toxicodynamics* を包含する動物を用いない *in silico*、*in vitro* 等のアプローチで、それらを統合して利用することにより、ヒト健康リスク評価の信頼性を向上させると期待されている。諸外国の規制当局は、新しい動物試験要求を最小限に抑え、NAM の活用を促進するビジョンやロードマップを近年相次いで公表している。一方で、NAM データを活用した有害性評価の行政的受け入れは未だ限られており、ケーススタディによって、その信頼性や規制上のニーズを満たすことに貢献できるかを概念実証することが求められる。さらに、その受け入れを促進するために、NAM の知識をリスク評価の関係者が共有することが必要である。

本研究では、化学物質の体内動態推定に使用される生理学的動力学 (PBK) モデルを用いた *in vitro*-*in vivo* 外挿 (IVIVE) の検討が欧米において活発であることを考慮し、この手法の実用性の評価について検討する。この IVIVE 法には、*in vitro* アッセイ試験液中のフリー体濃度と等価な血中濃度の推定、PBK モデルによる血中濃度と投与量の関係の推定、さらに予測影響量の推定が含まれ、実用性の評価については多岐にわたる検討が必要である。

本年度は、以下の項目について検討した。

- IVIVE で使用される PBK モデルの解析とモデルを用いた IVIVE のトレース
- IVIVE で使用される PBK モデルに必要なモデルパラメータ値のオンラインのデータベースや推定ツール等の調査
- IVIVE の予備的な試行

## B. 研究方法

### B.1. IVIVE で使用される PBK モデルの解析とモデルを用いた IVIVE のトレース

発生毒性や内分泌かく乱影響を対象として、IVIVE を検討している既存研究を調査し、使用された PBK モデルが詳細に記載され、IVIVE の過程がトレース可能と判断される研究論文を選択し、使用された PBK モデルとそれらのモデルパラメータ (組織/血液分配係数、血漿蛋白非結合率 ( $f_{up}$ )、Caco-2 細胞膜透過速度 ( $R_{app}$ ) および代謝クリアランス ( $V_{max}$  と  $K_m$  あるいは  $CL_{int}$ ) および *in vitro* アッセイ液中での蛋白非結合率 ( $f_{up, in vitro}$ )) について解析し、R 言語でモデルを構築し、計算を行い、論文に記載された情報と比較することでモデルの予測再現性を確認し

た。確認された PBK モデルを用いて経口投与量と血中濃度の関係を計算等することにより、調査した研究論文で実施された IVIVE 過程のトレースを行った。

## B.2. PBKモデルパラメータ値のデータベースおよび推定ツールの調査

PBK モデル計算に必須のモデルパラメータおよび IVIVE のキーである投与量-血中濃度関係の確立に必要なパラメータ ( $f_{up}$ 、 $R_{app}$ 、 $CL_{int}$  および  $f_{up, in vitro}$ ) について、フリーでアクセス可能なオンラインデータベースおよび推定ツールを含め、推定手法について既報論文を調査し、各予測手法を解析し、得られる値を論文既報値等と比較することにより、それらの有用性の確認を行った。

## B.3. IVIVEの予備的試行

調査した既報研究を参考に内分泌かく乱作用に関する IVIVE を予備的に試行した。試行対象物質には Casey et al. (2018) において *in vivo* のラット子宮肥大試験の影響量 (LEL) がまとめられている 8 物質 (Bisphenol A、17 $\alpha$ -Ethinylestradiol、Genistein、4-Nonyl-phenol、Tamoxifen、17 $\beta$ -Estradiol、Methoxychlor および *o,p'*-DDT) を選択した。

IVIVE を行う *in vitro* アッセイも Casey et al. (2018) を参考に、15 アッセイを選択し、AC<sub>50</sub> 値を CompTox Chemicals Dashboard から入手した；NVS\_NR\_bER、NVS\_NR\_hER、NVS\_NR\_mERa、OT\_ER\_ERaERa\_0480、OT\_ER\_ERaERa\_1440、OT\_ER\_ERaERb\_0480、OT\_ER\_ERaERb\_1440、OT\_ER\_ERbERb\_0480、OT\_ER\_ERbERb\_1440、OT\_ERa\_ERa\_EREGFP\_0120、

OT\_ERa\_EREGFP\_0480、ATG\_ERa\_TRANS\_up、ATG\_ERE\_CIS\_up、Tox21\_ERa\_BLA\_Agonist\_ratio、Tox21\_ERa\_BLA\_Antagonist\_ratio。各アッセイにおける  $f_{up, in vitro}$  は、Armitage et al. (2014) の EQC モデルで、 $\log K_{ow}$ 、 $\log K_{aw}$ 、ウシ胎児血清 (FBS) 含有率等から推定し、等価血中濃度計算に用いた。

Fabian et al. (2019) のラット PBK モデルに腎クリアランスを追加したモデルを R 言語で作成し、経口投与量と血中最高濃度 ( $C_{max}$ ) の関係を計算するのに使用した。組織/血液分配係数は DeJongh et al. (1997) の定量的構造物性相関 (QPPR) 法で  $\log K_{ow}$  推定し、 $f_{up}$ 、 $R_{app}$  および  $CL_{int}$  は上記の調査で利用可能と判断されたデータベースおよびツールから入手した。*In vitro* アッセイで決定された AC<sub>50</sub> 値に、経口投与量と血中最高濃度 ( $C_{max}$ ) の関係を適用して等価な用量を計算し、これらの量を予測影響量とした。

(倫理面への配慮) 本研究は動物を用いた研究を行わないため対象外である。

## C. 研究結果

### C.1. IVIVEに使用されるPBKモデルの解析とモデルを用いたIVIVEのトレース

関連論文も含め 18 報の論文をオンラインで入手し、6 論文が解析に有用と判断し、調査した。表 1 に示すように、これらの 6 論文では、phenol 類、Tebuconazole (抗菌剤)、17 $\beta$ -Estradiol や Bisphenol A 等のエストロゲン受容体 (ER) アゴニスト、Acetaminophen 等の医薬品を対象に、胚性幹細胞分化、ヒト乳がん培養細胞増殖、ヒト骨肉腫細胞 CALUX、酵母エストロゲンスクリーニング、酵母アンドロゲンス

クリーニング、米国 high-throughput screening programs での 16 の *in vitro* アッセイ (Tox21\_ERa\_BLA\_Agonist\_ratio、Tox21\_ERa\_LUC\_BG1\_Agonist 等) の結果が IVIVE の対象であった。これらのアッセイから、図 1 に従って外挿された予測影響量 (BMDL<sub>x</sub>、LOEL 等) は、ラットでの *in vivo* の発生毒性試験や内分泌かく乱作用に関する試験の NOAEL や BMDL<sub>x</sub> と比較され、外挿法が評価され、いずれの研究においても IVIVE による予測影響量は *in vivo* での影響量と概ね同じオーダーであることを示したと報告されている。

各 IVIVE で使用された PBK モデルの対象臓器コンパートメントは様々であった。QSPR 等の *in silico* のモデルパラメータ推定法は、主に組織/血液間の分配係数にのみ適用され、 $f_{up}$ 、 $R_{app}$ 、 $CL_{int}$  は主に *in vitro* 法で決定されていた。論文記載内容に基づいて R 言語で構築した各 PBK モデルは、論文中のパラメータ値を用いた場合、血中濃度を適切に推定することを確認した。例えば、Li et al. (2017) では、PBK モデルのパラメータである  $f_{ub}$ 、小腸からの吸収速度定数および肝臓での代謝の  $V_{max}$  と  $K_m$  について各々 *in vitro* 試験を実施して値を得るとともに、さらに、組織/血液分配係数を  $f_{ub}$ 、 $pK_a$  および  $\log K_{ow}$  から推定している。R 言語で作成した 6 コンパートメントで構成される PBK モデルでこれらの値を用いて計算した経口投与後 1~5 時間の血中濃度は、1.0~4.3  $\mu M$  (12.5 mg/kg 投与) および 2.5~11  $\mu M$  (25 mg/kg 投与) となり、Li et al. (2017) が報告した 1.0~4.4  $\mu M$  (12.5 mg/kg 投与) および 2.5~10  $\mu M$  (25 mg/kg 投与) と一致することを確認した。

一致が確認された PBK モデルを用いて、

図 2 に示す IVIVE のフローに従って、Li et al. (2017) で実施された Tebuconazole の IVIVE をトレースした。論文に記載された  $f_{up, in vitro}$  値を用いて等価な Tebuconazole フリー体の血中濃度を計算し、別途 PBK モデルで計算した投与量と血中濃度 (最大濃度  $C_{max}$  を採用) の関係から血中濃度に等価な用量を逆推定した。次に、*in vitro* アッセイで測定された細胞の未分化率と逆推定された用量から RIVM の PROAST を使用して、無毒性量 (BMDL<sub>10</sub>) を導出した結果、4 種の BMD モデルにより計算された BMDL<sub>10</sub> 値は、19.7~23.7 mg/kg/d で、対数尤度と AIC にも大きな差異はなかった。これらの *in vitro* アッセイ結果から導出した BMDL<sub>10</sub> 値は、報告されている *in vivo* の発生毒性試験での NOAEL とほぼ同じであり、IVIVE のトレースが適切に行えたことを示した。

## C.2. PBKモデルパラメータ値のデータベースおよび推定ツールの調査

Madden et al. (2019) の総説を参考に、アクセス性を考慮して、表 2 のフリーのオンラインデータベースおよびツールについて調査した。

ADMETlab ver.2 は中国の中南大学が公開しているオンラインツールで、 $f_{up}$ 、 $R_{app}$  等の推定が SMILES の入力により可能である。

CompTox Chemicals Dashboard は米国 EPA が開発、公開している測定値と推定値に関するオンラインデータベースで、基礎物性値 ( $K_{ow}$ 、 $K_{aw}$ ) に加えて、 $f_{up}$ 、 $CL_{int}$  等の情報が CAS RN の入力により入手可能である。

DruMAP ver.1.4 は (国研) 医薬基盤研

研究所が開発、公開しているオンラインツールで、 $f_{up}$ 、 $CL_{int}$ 等の推定がSDFファイルの読み込みにより可能である。

EPI Suite 4.1.1は米国EPAが開発、公開している基礎物性値推定用のツールで、PCにインストールして使用する。推定にはCAS RNまたはSMILESの入力が必要である。

pKCSMはMelbourne大学とCambridge大学が共同で開発、公開しているオンラインツールで、 $f_{up}$ 、 $R_{app}$ 等の推定がSMILESの入力により可能である。

IVIVEの予備的な試行を行う8物質の $f_{up}$ を、ADMETlab、CompTox Chemicals Dashboard、DruMAPおよびpKCSMから得て、Zhang et al. (2018)およびCasey et al. (2018)の測定値と比較したところ、各 $f_{up}$ 値にはかなりのバラツキがあり、例えば、 $17\alpha$ -Ethinylestradiolでは値は0.01~0.47、Genisteinでは0.02~0.30の範囲であった。

同様に、 $R_{app}$ の対数値( $\log R_{app}$ )を、admetSAR(中国、華東理工大学で開発されたADME関連パラメータのオンライン推計ツール)、ADMETlabおよびpKCSMから得て、Zhang et al. (2018)の測定値およびHou et al. (2004)の方法での推定値と比較したところ、結果、各 $\log R_{app}$ 値には、あまりバラツキがなく、極性表面積(PSA)から簡単に推定が可能なHou et al. (2004)の方法で十分と思われた。

$CL_{int}$ については、CompTox Chemicals DashboardおよびDruMAPから値を得て、Zhang et al. (2018)、Casey et al. (2018)およびFabian et al. (2019)の測定値と比較したところ、各値にバラツキがあり、例えば、Bisphenol Aでは値は0.16~13.4 L/h、Genisteinでは0.15~9.95 L/hの範囲であっ

た。

### C.3. IVIVEの予備的試行

試行の結果、図2に示すように、8物質中の4物質(Genistein、4-Nonylphenol、 $17\beta$ -Estradiol、Methoxychlor)では、15の*in vitro*アッセイから予測された影響量の中央値は、*in vivo*試験のLELの中央値の1/10~10倍の範囲内の値であった。

残りの4物質では、 $17\alpha$ -Ethinylestradiolで2桁以上の差異が、Bisphenol A、Tamoxifenおよび*o,p'*-DDTで1桁以上の差異が予測影響量の中央値と*in vivo*試験のLELの中央値の間に見られた。

予測影響量に影響及ぼす $f_{up}$ 、 $R_{app}$ 、 $CL_{int}$ および $f_{up, in vitro}$ について感度解析を行った結果、 $f_{up}$ および $f_{up, in vitro}$ に大きな感度を示し、 $f_{up}$ の増加に伴い予測影響量は低下し、逆に $f_{up, in vitro}$ の増加に伴い予測影響量は高くなった。

### D. 考察

米国のWetmore et al. (2013)、Pearce et al. (2017)、Wambaugh et al. (2018)、Casey et al. (2018)等のIVIVE研究では、high-throughput screening programsデータの活用を前提としたシンプルなモデルによる迅速な評価が基本であるのに対して、欧州のStrikwold et al. (2013、2017)、Li et al. (2017)、Zhang et al. (2018)等の研究ではベンチマーク用量モデルによる濃度(量)-反応評価を含む丁寧な検討が行われており、IVIVEの評価が定まらない現時点では、欧州の研究者が行ったような解析がより参考になると思われる。

*In vitro*アッセイの濃度と等価な血中濃度を計算するには、 $f_{up, in vitro}$ 値が必要であるが、適切な推定法がない。Armitage et al.

(2014) の EQC モデルは、Level I の分配平衡モデルであり、 $f_{up, in vitro}$  推定の信頼性は高くないと思われる。培地に FBS を含まない酵母エストロゲンスクリーニング (YES)、酵母アンドロゲンスクリーニング (YAS)、NVS\_NR\_bER、NVS\_NR\_hER、NVS\_NR\_mERa、ATG\_ERa\_TRANS\_up、ATG\_ERE\_CIS\_up といったアッセイの結果を用いるのも不確実低減の上で有効かもしれない。

IVIVE の予備的な試行時の感度解析の結果、血中の  $f_{up}$  も予測影響量に大きな感度を及ぼすことを示したが、 $f_{ub}$  も推定ツール間で推定値に大きなバラツキが見られた。

これらのことから、IVIVE 適用の可能性を研究する初期段階の検討に際しては、*in vitro* 系で測定したより信頼できるパラメータ値を使用することも重要と思われる。

R 言語を用いて PBK モデルは柔軟に構築できるが、モデル推定の誤差を少なくするために、コンパートメントは、肝臓、腎臓、脂肪、高血流量組織、低血流量組織および血液と最小限にし、経口からの摂取に加えて、肝臓での代謝クリアランスと腎クリアランスを考慮する比較的シンプルなモデルの構築が良いと思われる。

## E. 結論

本年度の検討の結果、IVIVE に使用する PBK モデルの構築およびそれらのモデルパラメータ値の整備は可能であり、IVIVE を試行することも可能と判断できた。次年度は、*in vivo* 試験として子宮肥大試験を、*in vitro* アッセイとしてはこれに関連する ER 系のアッセイのデータを選択し、さらに解析に供する物質として、既報文献で陽性と

されている 4- $\alpha$ -Cumylphenol や Dicumyl peroxide 等の物質を選択し IVIVE を試行し、内分泌かく乱作用への影響評価への適用の可能性をさらに検討する。

## F. 参考文献

1. Armitage, J.M. et al., (2014) Application of mass balance models and the chemical activity concept to facilitate the use of *in vitro* toxicity data for risk assessment. Environ Sci Technol. 48, 9770–9779.
2. Casey et al. (2018) Evaluation and optimization of pharmacokinetic models for *in vitro* to *in vivo* extrapolation of estrogenic activity for environmental chemicals. Environmental Health Perspectives 126, 097001 -1-14.
3. DeJongh et al., (1997) A quantitative property–property relationship (QPPR) approach to estimate *in vitro* tissue–blood partition coefficients of organic chemicals in rats and humans. Arch. Toxicol. 72, 17–25.
4. Fabian, E. et al., (2019) *In vitro*-to-*in vivo* extrapolation (IVIVE) by PBTK modeling for animal free risk assessment approaches of potential endocrine-disrupting compounds. Arch. Toxicol. 93, 401–416.
5. Hou et al., (2004) ADME evaluation in drug discovery. 5. Correlation of caco-2 permeation with simple molecular properties. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 44, 1585-1600.
6. Li, H. et al., (2017) Use of physiologically based kinetic modeling-facilitated reverse dosimetry of *in vitro* toxicity data for prediction of *in vivo* developmental

- toxicity of tebuconazole in rats. *Toxicology Letters* 266, 85–93.
7. Madden et al., (2019) *In silico* resources to assist in the development and evaluation of physiologically-based kinetic models. *Computational Toxicology* 11: 33-49.
  8. Pearce et al., (2017) htk: R package for high-throughput toxicokinetics. *J Stat Softw.* 79, 1–26.
  9. Strikwold, M. et al., (2013) Combining *in vitro* embryotoxicity data with physiologically based kinetic (PBK) modelling to define *in vivo* dose–response curves for developmental toxicity of phenol in rat and human. *Arch. Toxicol.* 87, 1709–1723.
  10. Strikwold, M. et al., (2017) Integrating *in vitro* data and physiologically based kinetic (PBK) modelling to assess the *in vivo* potential developmental toxicity of a series of phenols. *Arch. Toxicol.* 91, 2119–2133.
  11. Wambaugh et al., (2018) Evaluating *in vitro-in vivo* extrapolation of toxicokinetics. *Toxicological Sciences* 163, 152–169.
  12. Wetmore et al., (2013) Relative impact of incorporating pharmacokinetics on predicting *in vivo* hazard and mode of action from high-throughput *in vitro* toxicity assays. *Toxicological Sciences* 132, 327–346.
  13. Zhang, M. et al., (2018) Towards a generic physiologically based kinetic model to predict *in vivo* uterotrophic responses in rats by reverse dosimetry of *in vitro* estrogenicity data. *Arch. Toxicol.* 92, 1075–1088.
- G. 研究発表
- G.1. 論文発表
1. Watanabe-Matsumoto S, Yoshida K, Meiseki Y, Ishida S, Hirose A, Yamada T. A physiologically based kinetic modeling of ethyl tert-butyl ether in humans—An illustrative application of quantitative structure-property relationship and Monte Carlo simulation. *J. Toxicol. Sci.* **47**, 77-87, 2022.
  2. Matsumoto M, Fujii S, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Inoue K, Hirose A. Repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening of polyoxymethylene in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* **8**(4), 103-116, 2021.
  3. Matsumoto M, Takano M, Takabe M, Yamaguchi N, Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Hirose A. Initial hazard assessment of ethyl(dimethyl)(tetradecyl)ammonium ethyl sulfate: Genotoxicity tests and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **122**, 104914, 2021.
  4. Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M. Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VII). *Bull. Natl Inst. Haelth Sci.* **139**, 71-78, 2021.
  5. Iso T, Natsume M, Murata Y, Hirose N,

Umano T, Horibata K, Masumura K, Sugiyama K, Matsumoto M, Hirose A. Absence of *in vivo* mutagenicity of 4,4'-oxybis(benzenesulfonohydrazide) in liver and glandular stomach of Muta<sup>TM</sup> Mouse. *Fundam. Toxicol. Sci.* **9**(2), 31-36, 2022.

## G.2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



表1 既報研究におけるIVIVEの概要

Strikwold et al. (2013)	Strikwold et al. (2017)	Li et al. (2017)	Zhang et al. (2018)	Fabian et al. (2019)	Casey et al. (2018)
フェノール	フェノール, 2種の <i>p</i> -置換フェノール	Tebuconazole (抗菌剤)	17β-エストラジオール, ビスフェノールA	アセトアミノフェン, ビスフェノールA 等 10物質	29種のエストロゲン受容体アゴニスト
BMDL <sub>05</sub> (IVIVE値) ・マウス胚性幹細胞の分化アッセイ (ES-D3細胞)	BMDL <sub>05</sub> (IVIVE値) ・マウス胚性幹細胞の分化アッセイ (ES-D3細胞)	BMDL <sub>10</sub> (IVIVE値) ・マウス胚性幹細胞の分化アッセイ (ES-D3細胞)	BMDL <sub>10</sub> (IVIVE値) ・ヒト乳がん培養細胞増殖アッセイ ・ヒト骨肉腫細胞 ER-CALUXアッセイ ・酵母エストロゲンスクリーニング (YES) アッセイ	LOEL (IVIVE値) ・酵母エストロゲンスクリーニング (YES) アッセイ ・酵母アンドロゲンスクリーニング (YAS) アッセイ ・H295Rアッセイ	EAD (IVIVE値) ・米国EPA ToxCastおよびNIH NCATSのhigh-throughput screening programsで実施の16アッセイ
NOAEL ・ラット発生毒性試験	BMDL <sub>05</sub> ・ラット発生毒性試験	NOAEL ・ラット発生毒性試験	BMDL <sub>10</sub> ・ラット子宮肥大試験	LOEL ・ラットでの子宮肥大試験やハッシュバナー試験等	LEL ・ラット子宮肥大試験
BMDL <sub>05</sub> とNOAELには0.3~2.3倍の差	両 BMDL <sub>05</sub> には0.24~0.74倍の差	BMDL <sub>10</sub> とNOAELには3.1倍の差	両 BMDL <sub>10</sub> には3.9倍 (E2)と4.7~13.4倍 (BPA)の差	6物質で1/10~10倍以内の差。残り4物質で10倍以上の差	27物質のEAD:LELの最小値の1/10~最大値の10倍の範囲内

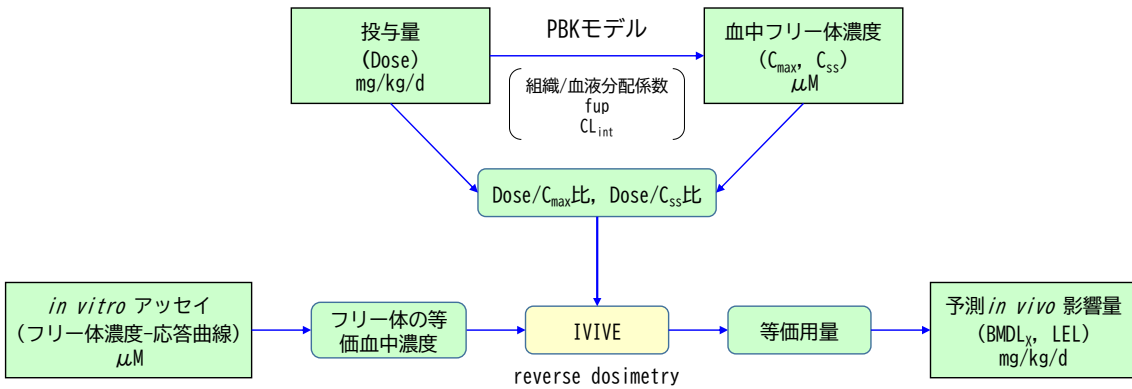


図1 IVIVEのフロー

表2 調査したモデルパラメータ値に関するツールとデータベースの概要

ツール名	構造入力方式	予測されるPBKモデルパラメータ			
		$K_{ow}/K_{aw}$	$f_{up}$	$R_{app}$	$CL_{int}$
ADMETlab (中国)	SMILES入力		●	●	
CompTox Chemicals Dashboard (米国)	CAS RN入力	●	●		●
DruMAP (日本)	SDFファイル読込		●		●
EPI Suite (米国)	CAS RN/SMILES入力	●			
pkCSM (豪/英)	SMILES入力		●	●	

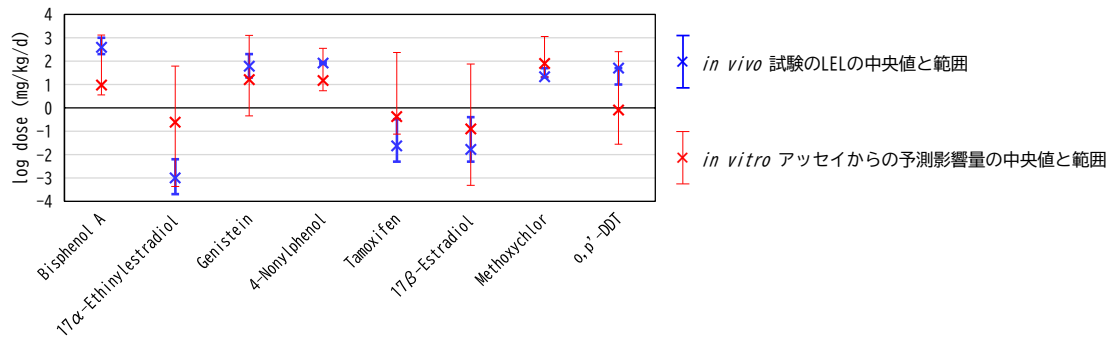


図2 8物質へのIVIVEの試行結果