

【概説】トキシコキネティクス(TK)とは

◆ここがポイント◆

- ✓ トキシコキネティクス(TK)モデルは、非動物試験(代替法)推進のため欠かせない重要なツールである。

NITE ケミマガ 第 741 号(2025/9/4)に以下の記事を掲載しました。記事中のトキシコキネティクス(TK)とその推計方法の一つとして PBK モデルについて解説致します。

●欧州委員会(EC)

【2025/08/29】

<NAMs> <Toxicokinetics>

- Applying New Approach Methods for Toxicokinetics for Chemical Risk Assessment
→ <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC140364>

「化学物質リスク評価のためのトキシコキネティクス(TK)における新たなアプローチ手法の適用」と題する JRC の記事が掲載された。

トキシコキネティクス(TK)とは、化学物質が生体内で吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)される一連のプロセス(ADME)のことである。TK の知見を元に体内動態を数理モデル化したものが、PBK モデル(生理学的動態モデル)や、NITE ケミマガ 第 741 号(2025/9/4)の記事にあるハイスループット・トキシコキネティクス(HTTK)¹⁾であり、リスク評価に NAMs(新たな評価手法)を活用するためにも重要なツールである。

【詳細】¹⁾²⁾

TK は化学物質の暴露量と体内濃度を結びつける重要な情報だが、化学物質の多くには TK データが存在していない¹⁾。PBK モデルは、生理学的な情報(臓器の容積や血流量など)に基づき、化学物質の TK を数理的に推計するモデルである。また、HTTK は、多数の化学物質に対して迅速的かつ効率的に TK を推定・解析する方法で、米国 EPA が開発した一連のヒトの *in vitro* 試験データを活用している HTTK R パッケージなどが有名である。NITE ケミマガ 第 741 号(2025/9/4)の記事で紹介した JRC による論文では、この HTTK をリスク評価者や化学物質規制当局担当者が公衆安全衛生に関する意思決定に活用するための枠組みを示している¹⁾。

PBK モデルは、従来から、化学物質リスク評価にも使われており、例えば、ラットやマウスなどの動物試験の結果を人への種間外挿や、感受性の高い集団(小児など)への外挿など限られた有害性情報を用いて、ヒトの健康リスク評価を行う際に用いられてきた。また、非動物試験法(代替法)の活用拡大が推進される中、*in vitro* 手法など NAMs(新たな評価手法)で得られたデータを *in vivo* に外挿することで、リスク評価に活用するために用いられている(*In vitro* から *in vivo* への外挿((Q)IVIVE))。2007 年の米国科学アカデミーによる「21 世紀の毒性学」において示されてもう少しで 20 年がたつが、国際的にも動物実験に頼

らない評価手法が多く開発されており、例えばヒト細胞を使った *in vitro* 試験を活用することができれば、これまでの種間差の問題を解決することもできる³⁾。

さらに、バイオモニタリングデータ、例えばヒトや野生生物の血液や尿などの生体試料から得られた濃度データなどから、その生体が過去にどれだけの量の化学物質に暴露されたかを推定するために用いられたり、魚や家畜などのモデルが生体内への蓄積性の評価に活用されたりすることもある。

しかし、TK データが乏しい場合には、PBK モデルの推計結果に内在する不確実性が課題であり、規制利用が進まない一因でもある。

OECD Guidance Document No.331²⁾

OECD は、PBK モデルの信頼性を高め規制リスク評価への活用を推進することを目的とし、2021 年に「規制目的のための生理学的基盤に基づく動態(PBK)モデルの特性評価、検証および報告に関するガイダンス文書」を発行している。

モデルの開発やバリデーション、その報告にいたるまでのワークフローを提示しており、モデル構築のため TK データをどのように活用できるかといった PBK モデルに関する基礎的情報がまとめられている。また、具体的なモデルの検証のためのチェックリストや報告のテンプレートが提示されているなど、PBK モデルの開発者や提案者とそのモデルを審査・採用する規制当局との間の対話を促進するための統一的な枠組みが提供されている。

【編集者所感】

トキシコキネティクス(TK)モデルは、非動物試験(代替法)推進のための重要なツールであり、OECD ガイダンスは、PBK モデルの国際的な整合性と受容性を高める基盤となるものである。

【参考文献】

1) : <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC140364>

2) : OECD (2021) Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes (No.331), ENV/CBC/MONO(2021)1, OECD Publishing, Paris.

https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-the-characterisation-validation-and-reporting-of-physiologically-based-kinetic-pbk-models-for-regulatory-purposes_d0de241f-en.html

3) : National Academy of Sciences (2007) Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy, National Academies Press, Washington, DC.

<https://www.nationalacademies.org/projects/BEST-U-03-08-A/publication/11970>

本コラムでは、NITE ケミマガ等で配信された情報の中から、国際的に注目されているトピックを取り上げ、概要を紹介しています。

本概要は、公開されている情報を基に編集者がまとめたものであり、最終的なご判断は読者の皆さまにお任せいたします。詳細については必ず情報源をご確認ください。