

## PBPK モデルによる DEHP 及び MEHP のヒト体内動態評価

永吉俊介、米田稔、森澤眞輔

京都大学大学院工学研究科

フタル酸エステル類は PVC(ポリ塩化ビニル)などの樹脂に柔軟性を与えるために添加される可塑剤の 1 つであり、その中で生産量・使用量とも最も多い DEHP(フタル酸ジエチルヘキシル)は我々の生活環境中にごくありふれた化学物質でありながら、内分泌攪乱作用物質とも疑われているためその環境挙動、生体内分布や代謝などにも関心が寄せられている。一方、MEHP(フタル酸モノエチルヘキシル)は DEHP の代謝生成物であるが、精巣毒性が疑われている。Deborah A. Keys はラットにおいて経口摂取、静脈内注入させた DEHP と MEHP の体内動態評価を行うために PBPK モデルを提案した。しかしこのモデルでは、大気中に放出された DEHP の吸入、尿・糞排泄は考慮されていなかった。そこで、Deborah A. Keys のモデルを基本として、DEHP の吸入摂取および尿・糞排泄を考慮した DEHP と MEHP のヒト体内動態を評価するモデルの構築を試みた。

新たに追加したコンパートメントは吸入摂取には肺と肺血流、尿排泄には腎臓、糞排泄には胃腸管を追加した。構築したモデル構造を Fig.1 に示す。経口摂取と吸入摂取の両方を複合的に考慮し、実際の日常生活における曝露シナリオを設定することで総合的なおよその曝露量を試算し、その条件下で数値シミュレーションを行って日常生活での体内動態を把握することを試みた。設定した曝露シナリオを Tab.1 に示す。計算結果と実測された尿中 MEHP 濃度とを比較した結果を Tab.2 に示す。Tab.2 より変動の考慮できる範囲で良好に一致したと判断した。

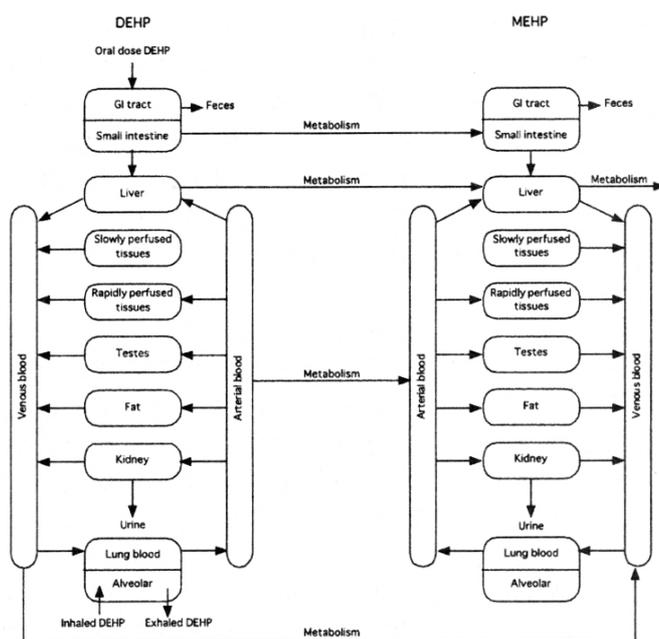


Fig.1 Structure of the model

Tab.1 Exposure scenarios

No.	Exposure scenarios	
	Oral dose DEHP (momentary exposure)	Inhaled dose DEHP (continuous exposure)
I	0.7mg/8hour	0.2mg/day
II	0.05mg/8hour	0.03mg/day
III	0.05mg/8hour 1.768mg/1week	0.03mg/day
IV	0.05mg/8hour	16hour: 0.03mg/day 8hour: 3.5mg/day

Tab.2 Comparison between the simulated values and measured values of MEHP concentration in urine

scenario No.	simulated values		measured values	
	ppb	max (ppb)	ave. (ppb)	
I	17	66.6	3.5	
II	1.3			
III	3.0			
IV	13			

### Quantitative Evaluation of DEHP and MEHP in human body with PBPK Model

Shunsuke Nagayoshi, Minoru Yoneda, Shinsuke Morisawa

Graduate School of Engineering, Kyoto University, Japan

In this study, we developed Physiologically Based Pharmacokinetic Model for DEHP and MEHP to evaluate the dynamic moving in human body. We considered inhaled ingestion and urinary and feces excretion in addition to Deborah's model. We assumed four exposure scenarios which describe normal living lives and tried to know the dynamic moving of DEHP and MEHP. We compared the simulated values with measured values and concluded that the simulated values accorded with measured values on a level considering the variability among individuals.