

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査事業費（化学物質リスク研究事業）

研究課題名：インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質の
ヒト健康リスクの評価戦略の開発
(H30-化学-指定-005)

分担研究報告書

化学物質の体内動態予測システムの基盤整備と IATA への適用に関する研究

研究分担者 石田 誠一 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 室長
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 研究員
研究協力者 明関 由里子 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 山田 隆志 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長

研究要旨

カテゴリーアプローチは、動物試験の代替法として有害性評価での活用が期待されている。化学物質の有害性は、標的部位への到達用量や反応性代謝物量等に大きく依存するため、有害性指標をより適切にカテゴリーアプローチで推定するには体内動態を考慮することが重要である。そこで、我々は生理学的薬物動力学（PBPK）モデルで推定されるトキシコキネティクス情報を加味して、より適切な判断が可能となることを目指し、既報の PBPK モデルパラメータ値を収集し、約 100 文献から約 170 物質の分配係数（血液/空気、組織/血液等）と代謝パラメータ（ V_{max} 、 K_m ）についてカテゴリーごとにデータベース化し、解析した。その結果、分配係数および代謝パラメータには、カテゴリーごとに関連性があることが推察された。さらに、推定の妥当性を確認した PBPK モデルを用いて既報の分配係数推定手法の妥当性を評価し、これらの推定法は、既報値がない物質の分配係数のデータ補完に十分活用できることを確認した。今後収集データを増やし、データベースを拡充して、種々のカテゴリーごとの関連性を確認するとともに、欠損データの補完手法のさらなる検討を行い、カテゴリーアプローチにおけるトキシコキネティクス情報の有用性を明らかにする。

A. 研究目的

WSSD2020 年目標の達成に向けて、有害性情報が欠如した多くの化学物質の健康リスクの評価の実施が大きな課題となっている。また、動物福祉の観点から実験動物を用

いた毒性試験を削減する流れも着実に進んでいる。こうした状況に対応するためには、*in silico* の有害性評価技術の信頼性の向上と適用範囲の拡大が必要である。

定量的構造活性相関 (QSAR) およびカテゴリーアプローチは、実験動物を使用せずに、短期間で多くの化学物質について推定可能であるため、近年、代替法として化学物質の有害性評価での活用が検討されている。カテゴリーアプローチは、有害性が規則的または類似のパターンを示す構造類似物質をグループ (カテゴリー) 化し、各カテゴリーに対する傾向分析やリードアクロスにより欠損データを補完し、未試験物質の有害性を推定する手法である。

化学物質の有害性は、その標的器官・組織への化学物質の到達用量や反応性代謝物の生成量等に大きく依存する。したがって、同一カテゴリーの物質であっても無影響濃度 (NOEL) 等の有害性の指標をより適切に傾向分析やリードアクロスで推定するためには体内動態を考慮することが重要と考えられる。

本研究は、生理学的薬物動力学 (PBPK) モデルで推定した到達用量や生成代謝物量の情報を傾向分析やリードアクロスを行う際に考慮することにより、より適切な判断が可能となることを目指す。

本年度は、PBPK モデルによる化学物質の体内動態推定に必須の血液/空気および組織/血液間の分配係数、代謝パラメータ (V_{max} 、 K_m) の既報値を収集・解析し、データベース (DB) 化した。さらに、有害性情報と同様に PBPK モデルパラメータ値も多くの物質で欠如しているため、化学構造や物性から推定した血液/空気および組織/血液間分配係数を用いて体内動態を推定し、推定手法の妥当性を検証した。

B. 研究方法

既報のモデルパラメータ値の収集は、比

較的情報が多い脂肪族および芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素等の揮発性有機化合物 (VOCs) を本年は主に対象とした。これらの物質はヒト健康リスク評価が行われる代表的な一般化学物質である。

さらに、VOCs の吸入曝露でのトキシコキネティクス推定に一般に使用される Ramsey & Andersen タイプの PBPK モデルの推定の妥当性を測定値との比較で確認し、このモデルで、血中や組織中濃度を 3 つの手法で推定された分配係数を用いて推定し、測定値と比較することで分配係数推定法が PBPK モデルパラメータ値の補完において有用であるか否かを検証した。

B.1. PBPK モデルパラメータ値の DB 化

PBPK モデルによる化学物質の体内動態推定に必要な分配係数と代謝パラメータの既報値の収集と DB 化は、主に一般化学物質に関する約 1050 文献がリスト化された U.S. EPA (2006) の 'List of publications relevant to PBPK modeling of environmental chemicals and its use' を基にした。

このリストに記載された各論文について、タイトルや要旨等から DB 化に有用か否かを判定し、採用文献を順次収集した。

その後、収集した文献の内容を精査し、化学物質ごとの分配係数および代謝パラメータを、CAS 番号、SMILES 記法に基づく構造式、対象種、分子量、物性 (Henry 則定数、オクタノール/水分配係数) 等の情報と関連付けてまとめるとともに、カテゴリー (芳香族炭化水素類、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール・エーテル・エステル・ケトン類等) ごとに物性との相関性等について解析した。

B.2. 検討に用いる PBPK モデルの検証

化学物質の血液/空気および組織/血液の間の分配係数を推定する 3 つの手法を検証する際に使用する PBPK モデルとして、図 1 の Ramsey & Andersen 型の PBPK モデル (吉田・吉田, 2018) を選択した。Ramsey & Andersen 型のモデルは VOCs の吸入曝露時の体内動態推定に一般的に用いられる。このモデルは、動脈血中濃度 (C_A)、静脈血中濃度 (C_V)、肝臓中濃度 (C_L) およびその他の臓器・組織中濃度 (脂肪、高血流組織、低血流組織) (C_F , C_R , C_S) の時間変化を以下の式で表す

$$C_A = (Q_A \cdot C_I + Q_T \cdot C_V) / (Q_T + Q_A / P_N)$$

$$C_V = \left(\sum_i Q_i \cdot C_i / O_i \right) / Q_T \quad i = L, F, R, S$$

$$V_L \frac{dC_L}{dt} = Q_L \left(C_A - \frac{C_L}{P_L} \right) - \frac{V_{max} \cdot C_L / P_L}{K_m + C_L / P_L}$$

$$V_j \frac{dC_j}{dt} = Q_j \left(C_A - \frac{C_j}{P_j} \right) \quad j = F, R, S$$

ここで、 Q_A : 肺胞換気速度、 C_I : 吸気中濃度、 Q_T : 心拍出量、 P_N : 空気/血液分配係数、 Q_i : 臓器・組織 i への血流量、 C_i : 臓器・組織 i 中濃度、 P_i : 臓器・組織 i /血液分配係数、 V_i : 臓器・組織 i への容積、 V_{max} : 最大代謝速度、そして K_m : Michaelis 定数である。

使用する PBPK モデルによる推定が妥当であることを確認するため、Haddad *et al.* (2000) により報告されているベンゼン、トルエン、 m -キシレンおよびエチルベンゼンのラットの生理学パラメータ、分配係数、代謝パラメータを用いてモデルで 50、100 または 200 ppm の濃度で 4 時間吸入曝露されたラットの静脈血中濃度を推定し、報告されている 4 時間の吸入曝露終了後 6 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間目に測定された濃度と比較し、推定の妥当性を検討した。

B.3. 分配係数推定手法の検証

一般化学物質の分配係数や代謝パラメータの既報値は限られるため、既報値収集と並行して、以下の分配係数推定法の妥当性を検証した。

- Béliveau, Tardif & Krishnan (2003)
- 吉田・吉田 (2014)
- Jongeneelen & ten Berge (2011)

これらはいずれも Gargas *et al.* (1989) のラットでの血液/空気および組織/空気分配係数の測定値をベースとしており、Béliveau *et al.* の方法は対数測定値と物質の部分構造 (メチル基、二重結合、芳香環等) の間の重回帰分析で得られた相関式で炭化水素とハロゲン化炭化水素の分配係数を予測する。吉田・吉田の方法は物質を構成する元素 (sp^3 混成軌道炭素, 芳香族 sp^2 混成軌道炭素等) の間の重回帰分析で得られた相関式で炭化水素の分配係数を予測する。Jongeneelen & ten Berge の方法は、対数測定値と物質のオクタノール/水分配係数 ($\log Pow$) および Henry 則定数の間の相関式から様々な物質の分配係数を予測する。

これらの分配係数推定法を検証するため、以下の 15 炭化水素の血液/空気分配係数、肝臓、脂肪、高血流量組織および低血流量組織の対血液分配係数を推定した (下線付は Gargas *et al.* による測定値がある物質)。

- 脂肪族炭化水素: n -ヘキサン、 n -ヘプタン、 n -オクタン、 n -ノナン、 n -デカン
- 芳香族炭化水素: ベンゼン、トルエン、 o -キシレン、1,2,4-トリメチルベンゼン、 t -ブチルベンゼン
- 脂環式炭化水素: シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、1,2-ジメチルシクロヘキサン、1,2,4-トリメチルシクロヘキサン、 t -ブチルシクロヘキサン

分配係数推定値と Gargas *et al.* の測定値を用いて、Ramsey & Andersen 型の PBPK モデルで 15 物質のラットの脳、肝臓、腎臓、脂肪および血中濃度を Zalsen *et al.* (1990) による体内動態試験と同じ条件で推定した。その際、脳と腎臓中濃度は高血流組織中濃度と等しいと仮定した。

- ・ 動物：ラット（体重：150～200 g）
- ・ 曝露濃度：100 ppm
- ・ 曝露時間：12 時間/日×3 日
- ・ 濃度測定：血液、脳、肝臓、腎臓、脂肪組織中の被験物質濃度を吸入曝露開始後、12、36、60 および 72 時間目に Head space 法で測定

なお、PBPK モデルによる推定に必要な 15 物質の V_{max} (mg/h/kg^{0.75}) と K_m (mg/L) の値は Price and Krishnan (2011) の既報値を用いた。また、ラットの生理学パラメータは、体重が 0.175 kg としたこと以外は表 3 と同じ値を用いた。

（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

収集文献の精査結果、使用する Ramsey & Andersen 型の PBPK モデルの検証結果および分配係数推定手法の検証結果について以下に記載する。

C.1. PBPK モデルパラメータ値の DB 化

U.S. EPA (2006) の 'List of publications relevant to PBPK modeling of environmental chemicals and its use' 内の約 1050 文献のリストの中から、約 500 をタイトルや要旨から有用文献と判定し、収集した。

収集した文献の内容を精査し約 100 文献から DB 化に必要な約 170 物質の情報を得

た。表 1 に示すように、情報のそれぞれ、約 2 割、4 割および 3 割が、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール・ケトン・エステル・エーテル類の各カテゴリーに関するもので、また約 6 割弱の文献からヒトとラットでの分配係数と代謝パラメータの両方の情報を入手できた。

収集した情報は、表 2 に示す芳香族炭化水素類の一例のような形式でカテゴリーごとに DB 化した。

収集した既報のラットの血液/空気分配係数値と空気/水平衡定数である Henry 則定数にはいくつかの外れ値も見られるが負の相関性が見られた。代表的な芳香族炭化水素類であるトルエン、キシレン、スチレン、ベンゼン、エチルベンゼン、クロロベンゼンのラットでの血液/空気分配係数と Henry 則定数は比較的狭い範囲に分布し、ハロゲン化炭化水素類の血液/空気分配係数と Henry 則定数の分布からも化学物質のカテゴリーごとに関係性があることが推察された。

また収集した既報のラットの V_{max} 値と K_m 値の関係を調べた結果、芳香族炭化水素類とハロゲン化炭化水素化合物類の代謝パラメータは炭化水素類とは異なった位置に分布し、カテゴリーごとに関係性があることが推察された。

C.2. 検討に用いる PBPK モデルの検証

表 3 および表 4 に示す Haddad *et al.* (2000) が報告した生理学パラメータ、分配係数および代謝パラメータを用いて Ramsey & Andersen 型の PBPK モデルで推定したベンゼン、トルエン、*m*-キシレンおよびエチルベンゼンのラット静脈血中濃度と測定濃度を比較した結果を図 2 に示す。PBPK モデルは 50、100 または 200 ppm で 4 時間吸入曝露されたラットの血中濃度を再現できる

と判断された。測定濃度と推定濃度間の相関係数は4物質とも0.96であり、推定濃度と測定値との差異は0.77倍(ベンゼン)、0.93倍(トルエン)、0.98倍(エチルベンゼン)および1.00倍(*m*-キシレン)であった。ベンゼンにおいて推定値は測定値に比べて若干低い、これらの比較結果から、分配係数推定法の妥当性の検証に、Ramsey & Andersen 型のPBPKモデルを用いることは可能と判断した。

C.3. 分配係数推定手法の検証

Gargas *et al.*の分配係数測定値およびBéliveau *et al.*、吉田・吉田またはJongeneelen & ten Bergeの方法で推定した分配係数を用いてRamsey & Andersen 型のPBPKモデルで計算した15種の炭化水素のラットの脳、肝臓、腎臓、脂肪および血中濃度とZalsen *et al.*の測定濃度を比較した。

Zalsen *et al.*の測定濃度とPBPKモデルによる推定濃度間の相関係数はそれぞれ、0.85(Gargas *et al.*の測定値:n=83(5物質))、0.71(Béliveau らの方法による推定値:n=271(トレーニング用5物質、検証用10物質))、0.87(吉田・吉田の方法による推定値:n=271(トレーニング用5物質、検証用10物質))および0.81(Jongeneelen & ten Bergeの方法による推定値:n=214(トレーニング用5物質、検証用7物質))であった。また、推定濃度は測定濃度に比べて高めの傾向を示し、推定濃度と測定濃度との差異はそれぞれ、2.8倍(Gargas *et al.*の測定値)、3.5倍(Béliveau らの方法による推定値)、1.4倍(吉田・吉田の方法による推定値)および2.8倍(Jongeneelen & ten Bergeの方法による推定値)であった。

以上の比較結果から、既報の分配係数推定法はラット体内の臓器・組織中濃度をフ

ァクター5未満の差異で推定でき、分配係数のデータ補完に十分活用できると判断できた。

D. 考察

収集・整理中の炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール・ケトン・エステル・エーテル類等の分配係数と代謝パラメータに対する解析により、カテゴリー内物質の各パラメータがどの程度類似しているかについて知見を得ることが可能となると考えられた。今後、関連文献をさらに収集・整理しDB化に供する物質数およびカテゴリーの拡大を図り、カテゴリー別の代表的な代謝パラメータの値を設定する等の検討を行う必要がある。

炭化水素類の体内動態試験結果との比較により、Ramsey & Andersen 型のPBPKモデルは、炭化水素等のVOCsの吸入曝露後の体内動態を適切に再現でき、体内動態推定に有用と判断されたが、既報の試験結果を用いた同様の検証が経口経路の曝露に対しても必要と考えられる。

また、ハロゲン系炭化水素等のように、反応性代謝物の生成が有害性発現の機序に係ると示唆されている物質にも対応できるように代謝物の生成量等についてもモデル推定の妥当性を検証する必要があると考えられる。

検討した3つ推定法による分配係数推定値には大きな差異はないと考えられるが、Jongeneelen & ten Bergeの方法は、物性値さえあれば、炭化水素類やハロゲン化炭化水素以外の様々な物質の分配係数の推定にも適用可能なため、3つの方法の中では最も有用と判断される。今後も含酸素あるいは含窒素物質等についてもこの方法の推定の妥

当性を検証する必要がある。

代謝パラメータについては、残念ながら、実用に値する既報の推定法はないため、収集した既報の V_{max} 値や K_m 値を基にした推定方法の検討が必要と考えられる。

E. 結論

体内動態予測システムの基盤整備では、収集した分配係数と代謝パラメータの DB 化を進めるとともに、化学物質の物性や化学構造から推計した血液/空気および組織/血液間の分配係数を用いて妥当な体内動態を推定することが可能であることを確認した。

F. 参考文献

1. Béliveau, M., R. Tardif, and K. Krishnan (2003), Quantitative structure–property relationships for physiologically based pharmacokinetic modeling of volatile organic chemicals in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **189**, 221–232
2. Gargas M.L., R.J. Burgess, D.E. Voisard, G.H. Cason and M.E. Andersen (1989), Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **98**, 87–99.
3. Haddad, S., G. Charest-Tardif, R. Tardif, and K. Krishnan (2000), Validation of a physiological modeling framework for simulating the toxicokinetics of chemicals in mixtures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **167**, 199–209.
4. Jongeneelen, F. and W. ten Berge (2011), IndusChemFate, A multi-chemical PBTK-model in MS-Excel applicable for workers, consumers and experimental animals User manual, version 2.00.
5. Meulenberg, C.J.W. and H.P.M. Vijverberg1 (2000), Empirical relations predicting human and rat tissue:air partition coefficients of volatile organic compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **165**, 206–216.
6. Price K. and K. Krishnan (2011), An integrated QSAR–PBPK modelling approach for predicting the inhalation toxicokinetics of mixtures of volatile organic chemicals in the rat. *SAR QSAR Environ. Res.*, **22**, 107–128.
7. Ramsey, J. C., and Andersen, M. E. (1984), A physiologically-based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **73**, 159–175.
8. U.S. EPA (2006), Approaches for the application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and supporting Data in risk assessment, Appendix List of publications relevant to PBPK modeling of environmental chemicals and its use. EPA/600/R-05/043F.
9. Zahlens K., I. Eide, A.M. Nilsen and O.G. Nilsen (1992), Inhalation kinetics of C6 to C10 aliphatic, aromatic and naphthenic

hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharmacol. Toxicol.*, **71**, 144-149.

10. 吉田喜久雄・吉田愛 (2014), 分子構造に基づく有機化学物質の体内動態の予測. 日本リスク研究学会第 27 回年次大会講演論文集, C-1-1.
11. 吉田喜久雄・吉田愛 (2018), 有機ハイドライドおよびその脱水素体による水素ステーション周辺住民への慢性健康影響リスクの推定. 環境科学会誌, **31**, 164-177.

G. 研究発表

誌上発表

なし

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 収集文献から得られた約 170 物質の情報の内訳

	分配係数のみ	代謝パラメーターのみ	分配係数および代謝パラメーター
芳香族炭化水素類	12	4	44
ハロゲン化炭化水素類	31	14	69
アルコール・ケトン・エステル・エーテル類	49	5	32
ダイオキシン類	29	0	19
その他	0	0	4
計	121	23	168
合計			312

表 2. 芳香族炭化水素類の分配係数および代謝パラメーター一覧

Chemical Name	CAS RN	SMILES	対象種	Vmax, mg/h/kg	Km, mg/L	血液/空気分配係数	分配係数							文献no				
							種類	肝臓(L)	脂肪(F)	高血流(RP)	低血流(SP)	脳(B)	筋肉(M)					
Toluene	108-88-3	c(ccc1)c1C	rat		0.3	18.0	組織/血液	4.64	28				2.79	1.54	75			
			rat	7.5	0.3	18.0	組織/血液	4.64	56.72						240			
			rat	4	0.29	18	組織/血液	4.6	56.7	4.6	1.5	2			933			
			rat	4.8	0.55	18	組織/空気	83.6	1021.0	83.6	27.7				6			
			rat	3.44	0.13	18.0	組織/空気	83.6	1021.0	83.6	27.7				385			
			rat	3.44	0.13	18	組織/空気	83.52	1020.6	83.52	27.72				386			
			rat	4.8	0.55	18.0	組織/空気	83.6	1021.0	83.6	27.7				892			
			rat	3.44	0.13										530			
			human		0.55	15.6	組織/血液	2.98	65.8						75			
			human	4.8	0.55	13.9	組織/血液	3.04	130.22	3.04	1.99	2.6			76			
			human	7.5	0.3	17.01	組織/血液	4.91	60.01	4.91	1.61				308			
			human		0.55	16.3	組織/血液	4.63	56.7	4.64	1.54				999			
			human	4.8	0.55	15.6	組織/空気		1021.0	83.6	27.7				383			
			human			15.6									892			
Xylene	1330-20-7	c(ccc1C)c1C	rat	8.4	0.2	41.3	組織/血液	2.18	42.32				2.27	0.93	240			
			rat				組織/血液	2.00	51.5				2.68	1.99	472			
			rat	6.49	0.45	46.0	組織/空気	90.9	1859.0	90.9	41.9				385			
			rat	6.49	0.45	46.0	組織/空気	90.39	1859	90.9	41.9				386			
			rat			39.9	組織/空気	79.9	2050			107	79.7		472			
			rat	5.50	0.22	46	組織/空気	90.9	1859.0	90.9	41.9				892			
			rat	5.50	0.22	46.0	組織/空気	90.9	1859.0	90.9	41.9				893			
			rat	6.49	0.45										530			
			human			44.78	組織/血液	2.14	41.28	2.14	0.97				308			
			human				組織/血液	14.67	98.63	6.14	2.79		12.34		602			
			human	5.5	0.22	26.4	組織/空気		1859.0	90.9	41.9				383			
			human	8.4	0.2		組織/空気	113	3035			124	61		440			
			human		0.1	19	組織/空気	279	1874	117	53		235		602			
			human	8.88	0.32	26.4									472			
			human			26.4									436			
			human			26.4									893			
human	8.2											602						
Styrene	100-42-5	c(cccc1)c1C=C	rat				組織/血液	1.18	40.9	1.14				0.86	214			
			rat	8.4	0.4	40.2	組織/血液	3.46	86.47			3.86	1.16		240			
			rat			40	組織/血液	2	87						821			
			human				組織/血液	2.71	93.8	2.6			1.96		214			
			human	6.7	0.36	69.74	組織/血液	2.01	20.64	2.04	0.78				308			
			human			48	組織/血液	2	50						821			
			mouse				組織/血液	1.18	40.9	1.14				0.86	214			
			mouse			40	組織/血液	2	87						821			
Benzene	71-43-2	c1ccccc1	rat	3.22	0.62	17.8	組織/血液		28	1	0.6				110			
			rat	2.17	0.78	17.8	組織/血液	1	28	1	0.6				110			
			rat	3.3	0.6	17.8	組織/血液	0.96	28.03			1.75	0.58		240			
			rat	2.11	0.01	15.0	組織/空気	17.0	500.0	17.0	15.0				385			
			rat	2.50	0.11	15.0	組織/空気	17	500	17	15				386			
			rat	2.11	0.10										530			
			human			15	組織/血液	1.5	30	1.5	1.5				104			
			human	1.2	0.35	7.79	組織/血液	1.41	52.11	1.41	1.93				308			
			Ethyl benzene	100-41-4	c(cccc1)c1CC	rat	6.39	1.04	42.7	組織/空気	83.8	1556.0	60.3	26.0				385
						rat	6.39	1.04	42.7	組織/空気	83.8	1556.0	160.3	26.0				386
rat	7.3	1.39				42.7	組織/空気	83.8	1556.0	60.3	26.0				892			
rat						16.9									73			
human	7.3	1.39					組織/空気	99	2662			108	52.7		440			
human	7.3	1.39	28.0	組織/空気		1556.0	83.8	26.0				383						
Trimethyl benzene	95-63-6	c(ccc1C)C1C	human				組織/血液	5	125	5			5	447				

表 3. ラットの生理学パラメータ

パラメータ	値
体重, kg	0.25
肺換気速度, L/hr/kg ^{0.75}	15
心拍出量, L/hr/kg ^{0.75}	15
肝臓への血流量割合	0.25
脂肪への血流量割合	0.09
高血流組織への血流量割合	0.51
低血流組織への血流量割合	0.15
肝臓の容積割合	0.04
脂肪の容積割合	0.07
高血流組織の容積割合	0.05
低血流組織の容積割合	0.75

[出典 : Haddad *et al.* (2000)]

表 4. 単環芳香族 4 物質の分配係数と代謝パラメータ

化学物質	ベンゼン	トルエン	<i>m</i> -キシレン	エチルベンゼン
対空気分配係数				
血液	15	18	46	42.7
肝臓	17	83.6	90.9	83.8
脂肪	500	1021	1859	1556
高血流組織	17	83.6	90.9	60.3
低血流組織	15	27.7	41.9	26
Michaelis-Menten 型代謝パラメータ				
Vmax _c (mg/h/kg ^{0.74})	2.11	3.44	6.49	6.39
Km (mg/L)	0.1	0.13	0.45	1.04

[出典 : Haddad *et al.* (2000)]

図 1. Ramsey & Andersen 型の PBPK モデルの構造

[出典：吉田・吉田, 2018]

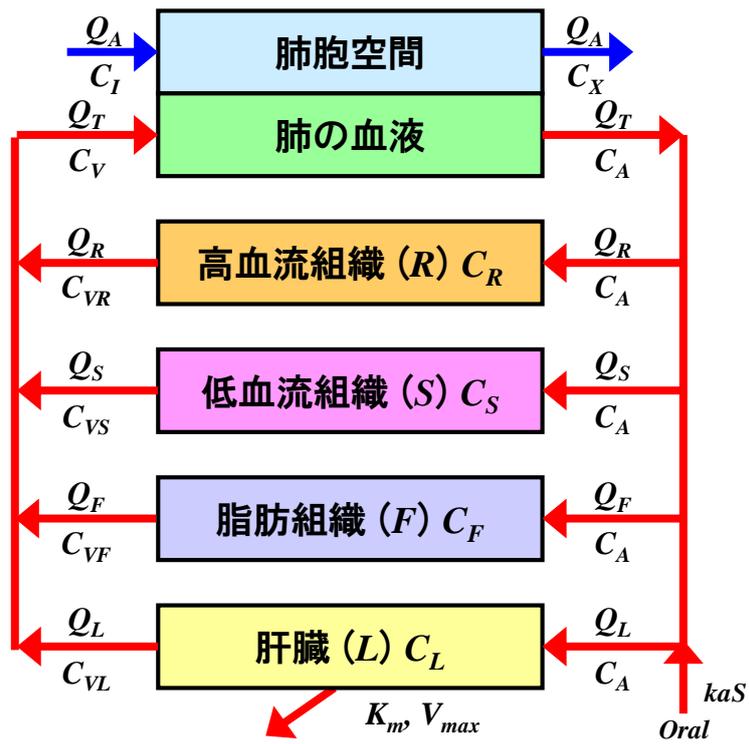


図 2. 吸入曝露後の静脈血中濃度の推定値と測定値の比較

実線：推定値、●：測定値

