

平成 31 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ストラテジーの開発
(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 松本 さおり 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

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の生成量等に大きく依存するため、無影響濃度や無影響量等の有害性指標を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となる。昨年度に引き続き、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に関する情報も考慮して、より適切な判断が可能となることを目指して、PBPK モデルに必要な物理化学的および生化学的パラメータの既報値を収集し、ヒト、ラット、マウスの血液/空気および組織/血液分配係数、代謝の V_{max} 、 K_m 等のデータベース (DB) を構築した。DB 化したヒトの既報値を用いて、分子間相互作用に基づく 4 カテゴリーに属する物質の血液/空気および組織/血液分配係数の特徴を解析するとともに、ヒトでの第 I 相の代謝に関与する酵素でカテゴリー化された物質の V_{max} と K_m の特徴についても解析した。さらに、比較的データ数が多い 3 カテゴリーの物質の分配係数、 V_{max} および K_m の分布から代表値を設定し、Ramsey & Andersen type のヒト PBPK モデルを用いてカテゴリーごとの体内動態の特徴を推定可能なことを確認した。今後は、既報値がない物質の物理化学的および生化学的パラメータの推定精度の向上についてさらに検討するとともに、確率論に基づいた定量的不確実性分析が可能な PBPK モデルによるカテゴリーごとの体内動態の推定について検討が必要と考えられる。

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化学物質の健康リスクの評価実施が大きな課題となっている。一方

で、動物福祉の観点から動物毒性試験削減の流れも着実に進んでいる。

定量的構造活性相関 (QSAR) に加えて、カテゴリーアプローチが、実験動物を用い

ずに、短期間で多数の物質の推定が可能のため、近年、代替法として有害性評価での活用が検討されている。この手法は、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、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ため、同一カテゴリーの物質であっても無影響濃度 (NOEL) 等の有害性指標を推定する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) モデルにより推定した内部曝露指標の情報をカテゴリーアプローチに含めることにより、より適切な量-反応評価が可能となることを目指す。

本年度は、PBPK モデルによる一般化学物質の体内動態推定に必要な物理化学的パラメータ (血液/空気、組織/空気および組織/血液分配係数) と生化学的パラメータ (代謝に関する V_{max} 、 K_m) の既報値を昨年度に引き続き収集し、ヒト、ラットおよびマウスに対するパラメータの既報値のデータベース (DB) を構築した。さらに、収集したヒトの血液/空気および組織/血液分配係数の特性を、分子間相互作用に基づくカテゴリーごとに解析するとともに、 V_{max} と K_m についても第 I 相の代謝に関与する酵素に基づいて分類し、それらの特性を解析した。これらの解析により決定されたカテゴリーごとの各パラメータの代表値を用いて PBPK モデルで推定し、カテゴリーごとのトキシコキネティクスの特徴を比較した。

B. 研究方法

B-1 PBPK モデルパラメータ値の DB

収集した 667 文献から、PBPK モデルに必要な物理化学的および生化学的パラメータの既報値を抽出した。

昨年度に抽出した既報値も含めて、物質の分配係数 (血液/空気、組織/空気、組織/血液 : 組織 = 肝臓、脂肪、脳、腎臓 等 10 組織) と生化学的パラメータ (V_{max} 、 K_m 、代謝 1 次速度定数、経口吸収速度定数 等) を、化学物質の特性情報、対象生物種、出典等の情報と関連付けてまとめ、DB を構築した。

B-2 ヒト PBPK モデルパラメータの解析

ヒトでの分配係数の既報値がある化学物質を、その物質と周囲の媒体に働く分子間相互作用に基づいて、Category I、IIA、IIB および III の 4 つに分類した (表 1)。血液/空気分配係数については、空気/水間の化学物質の分配指標であるヘンリー則定数 [$\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$] との相関性、組織/血液分配係数については、疎水性の分配指標である $\text{pH} 7.4$ でのオクタノール/水分配係数 ($\log D$, $\text{pH} 7.4$) との相関性を解析するとともに、各カテゴリーに属する化学物質の各分配係数の値の分布範囲についても解析した。

生化学的パラメータの V_{max} [$\mu\text{mol}/\text{h}/\text{kg}$] と K_m [μM] については、第 I 相の代謝に CYP2E1 が主に関与する物質とその他の酵素 (アルコール脱水素酵素、アルカンモノオキシゲナーゼ等) が関与する物質に分類した。CYP2E1 が関与する物質については分子構造フラグメントの V_{max} と K_m への寄与を次式で解析した。

$$\log M = \sum_i C_i \cdot f_i$$

ここで、 M は V_{max} または K_m 、 C_i と f_i は

それぞれ、分子構造フラグメントの寄与率と出現数である。分子構造フラグメントとしては、ベンゼン環、ベンゼン環水素、炭素-炭素二重結合、二重結合炭素に結合する水素、メチル基、メチレン基、メチン基、4級炭素、塩素、臭素の数を選択し、 C_i を重回帰分析により決定した。さらに、CYP2E1が代謝関与する物質とその他の酵素が関与する物質の V_{max} と K_m の値の分布範囲についても解析した。

B-3 各カテゴリーに属する物質のヒトのトキシコキネティクスの特徴把握

上記の B-2 の解析で得られた Category I、IIA および IIB に属する物質の物理化学的パラメータ（空気/血液および組織/血液分配係数）と生化学的パラメータ（ V_{max} と K_m ）の代表値（中央値を採用）を用いて、肺、肝臓等の 6 組織コンパートメントで構成される Ramsey & Andersen type のヒト PBPK モデルで吸入曝露中と曝露後の各組織の濃度-時間曲線を計算し、各カテゴリーのトキシコキネティクスの一般的な特徴を解析した。計算の条件は以下の通りである。

- ・ 体重：70 kg
- ・ 吸入曝露濃度：100 ppm
- ・ 曝露時間：4 時間
- ・ 濃度計算時間：8 時間

なお、Category IIIについては、物質数が少なく、代表値の設定が難しいため、上記の解析は行わなかった。

（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 PBPK モデルパラメータ値の DB

計 667 文献から 208 の一般化学物質のヒ

ト、ラットおよびマウスの物理化学的および生化学的パラメータの値を収集した。これらの情報は、図 1 のように左から、化学物質の特性情報、理化学的および生化学的パラメータ値、そしてその他情報および出典の順に、化学物質ごとに DB 化した（延べ情報数：1103 行×48 列）。

化学物質の特性情報としては、物質No.、Data No.、名称、CAS.No.、SMILES、分子量、LogD, pH7.4、LogP、血漿タンパク質に非結合の割合 (fu)、pKa、水素結合ドナー数、水素結合アクセプター数、総極性表面積を掲載した。SMILES は基本的に U.S. EPA の EPI Suite、分子量、LogD, pH7.4、LogP、血漿タンパク質に非結合の割合 (fu) および pKa については U.S. NTP の Integrated Chemical Environment (ICE)、水素結合ドナー数、水素結合アクセプター数および総極性表面積については、U.S. NIH の PubChem の各公開データベースから値を得た。

物理化学的および生化学的パラメータに関する情報としては、対象生物種、血液/空気分配係数、肝臓、脂肪、高血流、低血流、脳、腎臓、骨髄、皮膚、筋肉、肺の各組織への対空気および対血液分配係数、Michaelis-Menten 型の代謝の V_{max} 、 K_m 、その他の代謝の 1 次速度定数の値をそれらの値の単位、種類（測定値、推定値、他文献からの引用値等）とともに掲載した。

その他情報としては、消化管吸収速度定数の値、単位および種類を掲載した。さらに、プルダウンメニューにより組織/血液分配係数の組織/空気分配係数への変換、 V_{max} と K_m の単位変更に伴う値の変換が容易に行えるようにし、使いやすさにも配慮した。

C-2 ヒト PBPK モデルパラメータの解析

PBPK モデルに必要な一般化学物質の物理化学的および生化学的パラメータの既報値を2年に亘って収集し、200物質超の情報を得た。これまでにヒトPBPKモデルが適用された一般化学物質の多くは、労働者の健康リスクの観点から、脂肪族および芳香族の炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール・ケトン・エステル・エーテル類等の揮発性の非水溶性および水溶性の溶剤であり、脂肪族と芳香族炭化水素類、フッ素化合物を除くハロゲン化炭化水素類が該当するCategory Iの既報値が最も多く、次いでフッ素化炭化水素類、エーテル類、ケトン類が該当するCategory IIAの既報値が多く、アルコール類が該当するCategory IIBやカルボン酸等が該当するCategory IIIの物質は少なかった。

Category I~IIIの計156物質のヒトの血液/空気分配係数[-]とヘンリー則定数の間には負の強い相関が見られ、バラツキは大きいものの全てのCategoryの物質は同じ回帰直線に従う可能性が示唆された。同様に計126物質のヒトの脂肪/血液分配係数[-]とlog D, pH7.4[-]の間には強い正の相関が見られ、同様にばらつきは大きいものの各Categoryの物質は同じ回帰直線に従う可能性が示唆された。一方、計131物質の肝臓/血液、計122物質の高血流組織/血液および計148物質の低血流組織/血液の各分配係数[-]では、log D, pH7.4[-]との間に強い相関は見られなかった。

血液/空気分配係数は、Category I、IIA、IIBと分子間の相互作用が強くなるに伴い、最小、最大および中央値は高くなる傾向を示し、一方、肝臓/血液、脂肪/血液、高血流組織/血液および低血流組織/血液の各分配係

数では、分子間の相互作用が強くなるに伴い、これらの値は低くなる傾向を示した(表2)。また、Category IIIの各分配係数値の分布は、Category IIBと同様の傾向を示した。

一般化学物質の代謝はほぼ全てのヒトPBPKモデルにおいて、VmaxとKmを用いて表現されている。これらのパラメータが既知の物質の中で、CYP2E1が主たる第I相の代謝に関与する物質の多くはCategory Iに該当し、残りの一部の物質はCategory IIAに該当した。VmaxとKmの対数値と10種の分子構造フラグメントの出現数との間には、重回帰分析により0.81と0.73の補正付き決定係数が得られ、log Vmaxには、炭素-炭素二重結合、二重結合炭素に結合する水素、4級炭素および塩素の出現数が、log Kmには、塩素の出現数が有意な寄与すると示唆された。さらに、代謝にCYP2E1が関与する物質とその他の酵素が関与する物質のVmaxとKmの値の分布は同じ傾向を示し、CYP2E1関与物質とその他の代謝酵素関与物質の間でVmaxとKmの分布に差異は見られなかった。

C-3 カテゴリーに属する物質のヒトのトキシコキネティクスの特徴把握

各Categoryの化学物質の分配係数、VmaxおよびKmの分布の代表値(中央値)を用いて、Category I、IIAおよびIIBに属する物質のヒトの各組織中濃度-時間曲線をPBPKモデルで推定した結果、内部曝露指標の推定に重要と考えられる血液、肝臓および高血流組織中の濃度変化は、Category IとIIAでは濃度や変化パターンが比較的類似しているのに対し、Category IIBでは違いが大きかった(図2)。また、曝露停止後の濃度の初期半減期もCategory IとIIAで類似

しており、Category IIB よりも短い傾向を示し、Category 間でトキシコキネティクスの違いがあることを示唆した。

D. 考察

血液/空気分配係数がヘンリー則定数と、そして脂肪/血液分配係数が $\log D$, pH7.4 との強い相関性を示したが、データ数が多く疎水性相互作用の寄与が大きい Category I と II の物質に大きなばらつきが見られ、ヘンリー則定数や $\log D$, pH7.4 に加えて新たな説明変数を追加して回帰分析を行うことや Category I や IIA 内の物質をさらに構造あるいはその他の基準で細分化し、その中で傾向分析やリードアクロスにより、分配係数を推定する手法を検討する必要があると考えられた。

生化学的パラメータについては、分子構造フラグメントの寄与率から推定する方法の可能性が示されたことから、本年度は考慮しなかったフッ素、酸素等のフラグメントも考慮して、CYP2E1 以外の酵素が関与する物質も含めて、さらに適用範囲の拡大等を検討する必要があると考えられた。

各 Category の物理化学的および生化学的パラメータの分布には、かなりの幅があるため、各 Category の化学物質のヒトでの吸入曝露後の体内動態をより適切に表現するためには、パラメータの統計分布を考慮できるモンテカルロ法による体内動態の推定と結果の定量的不確実性分析がより適切と考えられる。今後、モンテカルロシミュレーションが可能な PBPK モデルの構築とその不確実性分析への適用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既報値の DB を構築するとともに、DB を用いて、分子間相互作用と代謝に関与する酵素に基づいてカテゴリー化し、ヒトの物理化学的および生物学的パラメータの特徴を明らかにした。さらに、それらを用いて体内動態の特徴を推定できる可能性を確認した。今後は構築した DB の情報を活用し、カテゴリーをさらに適切に細分化する等し、パラメータ値を精緻化することを検討する必要があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 生理学的薬物動力学 (PBPK) モデルパラメータの物質群毎の特徴の解析, 明関由里子, 吉田喜久雄, 石田誠一, 山田隆志, 第32回日本リスク学会年次大会 (2019年11月 東京)
- 2) 化学物質のヒト健康リスク評価に対する *in silico* アプローチの開発動向, 山田隆志, 広瀬明彦, 石田誠一, 笠松俊夫, 本間正充, 第 47 回構造活性相関シンポジウム (2019年12月 熊本)

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

表 1 血液/空気および組織/血液分配係数の分類のための Category

Category	Main interaction	Characteristics			Chemicals
		Hydrogen Bond Donor	Hydrogen Bond Acceptor	Ionization	
I	van der Waals Force	×	×	×	Aromatics, Aliphatics, Chlorinated hydrocarbons etc.
IIA	van der Waals Force Dipole-Dipole Interaction	×	○	×	Ethers, Esters, Fluorinated hydrocarbons etc.
IIB	van der Waals Force Dipole-Dipole Interaction Hydrogen Bond	○		×	Alcohols
III	Ion-Ion Interaction	○		○	Acids

表 2 各 Category の物質の分配係数値の分布範囲

	Category I	Category IIA	Category IIB	Category III
(血液/空気分配係数)				
最大値	420	3800	33000	8000
中央値	8.8	9.1	1100	—
最小値	0.06	0.08	380	6100
(肝臓/血液分配係数)				
最大値	21	10	1.6	1.3
中央値	3.2	1.7	1.1	1.1
最小値	0.42	0.12	0.80	0.66
(脂肪/血液分配係数)				
最大値	510	150	2.0	0.77
中央値	60	23	0.57	0.34
最小値	2.1	0.23	0.11	0.32
(高血流組織/血液分配係数)				
最大値	21	10	1.5	1.3
中央値	3.3	1.8	1.2	1.1
最小値	0.42	0.12	0.80	1.1
(低血流組織/血液分配係数)				
最大値	31	33	1.3	1.3
中央値	1.9	1.4	0.67	0.50
最小値	0.08	0.31	0.33	0.50

図1 作成したPBPKモデルパラメータのデータベース

(化学物質に関する情報の部分)

Chemical No	Data No.	Chemical	CAS No	SMILES	分子量	OPERA LogD _{7.4}	OPERA LogP	OPERA fu	OPERA pKa	OPERA pKa _{Basic}	Number of Hydrogen Bond Donor	Number of Hydrogen Bond Acceptor	TPSA Å ²	対象生物種	血中/空気分配係数
157	43	Tetrachloroethylene	127-18-4	C=C(Cl)(Cl)C(Cl)Cl	163.875	3.37	3.37	0.0234			0	0	0	Mouse	20.0
157	44	Tetrachloroethylene	127-18-4	C=C(Cl)(Cl)C(Cl)Cl	163.875	3.37	3.37	0.0234			0	0	0	Human	10.3
157	45	Tetrachloroethylene	127-18-4	C=C(Cl)(Cl)C(Cl)Cl	163.875	3.37	3.37	0.0234			0	0	0	Rat	18.9
157	46	Tetrachloroethylene	127-18-4	C=C(Cl)(Cl)C(Cl)Cl	163.875	3.37	3.37	0.0234			0	0	0	Mouse	16.9
158	1	Allyl chloride	107-05-1	C=CCCl	76.008	1.761	1.761	0.473			0	0	0	Rat	17.3
158	2	Allyl chloride	107-05-1	C=CCCl	76.008	1.761	1.761	0.473			0	0	0	Rat	17.3
158	3	Allyl chloride	107-05-1	C=CCCl	76.008	1.761	1.761	0.473			0	0	0	Human	2.66
158	4	Allyl chloride	107-05-1	C=CCCl	76.008	1.761	1.761	0.473			0	0	0	Rat	74.1
159	1	Dibromomethane	74-95-3	BrCBr	171.852	1.784	1.784	0.343			0	0	0	Rat	74.1
159	2	Dibromomethane	74-95-3	BrCBr	171.852	1.784	1.784	0.343			0	0	0	Rat	74.1
159	3	Dibromomethane	74-95-3	BrCBr	171.852	1.784	1.784	0.343			0	0	0	Rat	74.1
159	4	Dibromomethane	74-95-3	BrCBr	171.852	1.784	1.784	0.343			0	0	0	Human	19.9
159	5	Dibromomethane	74-95-3	BrCBr	171.852	1.784	1.784	0.343			0	0	0	Rat	161
160	1	Bromofom	75-25-2	C(Br)(Br)Br	249.763	2.434	2.434	0.339			0	0	0	Human	102.3
160	2	Bromofom	75-25-2	C(Br)(Br)Br	249.763	2.434	2.434	0.339			0	0	0	Rat	187
160	3	Bromofom	75-25-2	C(Br)(Br)Br	249.763	2.434	2.434	0.339			0	0	0	Rat	198.1
160	4	Bromofom	75-25-2	C(Br)(Br)Br	249.763	2.434	2.434	0.339			0	0	0	Rat	119
161	1	1,2-Dibromoethane	106-93-4	BrCCBr	185.868	2.057	2.057	0.427			0	0	0	Rat	119
161	2	1,2-Dibromoethane	106-93-4	BrCCBr	185.868	2.057	2.057	0.427			0	0	0	Rat	119
161	3	1,2-Dibromoethane	106-93-4	BrCCBr	185.868	2.057	2.057	0.427			0	0	0	Human	24.8
161	4	1,2-Dibromoethane	106-93-4	BrCCBr	185.868	2.057	2.057	0.427			0	0	0	Rat	...
161	5	1,2-Dibromoethane	106-93-4	BrCCBr	185.868	2.057	2.057	0.427			0	0	0	Rat	...
162	1	n-Propyl bromide	106-94-5	BrCCC	121.973	2.124	2.124	0.656			0	0	0	Rat	11.7
162	2	n-Propyl bromide	106-94-5	BrCCC	121.973	2.124	2.124	0.656			0	0	0	Human	7.08
162	3	n-Propyl bromide	106-94-5	BrCCC	121.973	2.124	2.124	0.656			0	0	0	Rat	11.7
162	4	n-Propyl bromide	106-94-5	BrCCC	121.973	2.124	2.124	0.656			0	0	0	Human	7.08
162	5	n-Propyl bromide	106-94-5	BrCCC	121.973	2.124	2.124	0.656			0	0	0	Rat	5.95
162	6	n-Propyl bromide	106-94-5	BrCCC	121.973	2.124	2.124	0.656			0	0	0	Human	2.57
163	1	Isopropyl bromide	75-26-3	BrC(C)C	121.973	2.132	2.132	0.4			0	0	0	Rat	5.95
163	2	Isopropyl bromide	75-26-3	BrC(C)C	121.973	2.132	2.132	0.4			0	0	0	Human	2.57

(分配係数およびVmax、Kmに関する部分)

種類	組織への分配係数										Vmax			Km		
	肝臓	脂肪	高血球	低血球	脳	腎臓	骨髄	皮膚	筋肉	肺	値	単位	体薬補正係数	値	単位	値の種類
	肝臓/空気	脂肪/空気	高血球/空気	低血球/空気	脳/空気	腎臓/空気	骨髄/空気	皮膚/空気	筋肉/空気	肺/空気	値	単位	体薬補正係数	値	単位	値の種類
組織/血液	2.4	75.0	2.2	3.3							Vmax	0.20 mg/h/kg	0.75	2.0 mg/L	他文献からの引用値	
組織/空気	70.3	2300.0	70.3								Vmax	3.5 mg/h		0.30 mg/L	実験データにフィッティング	
組織/血液	70.3	2300.0	70.3								Vmax	0.068 mg/h		0.30 mg/L	実験データにフィッティング	
組織/空気	70.3	2060.0									Vmax	0.11 mg/h		0.40 mg/L	実験データにフィッティング	
組織/血液	38.9	101.0														
組織/空気	2.2	5.8														
組織/血液	38.9	101.0			7.60	12.3										
組織/空気	3.84	55.5			3.90	2.71										
組織/空気	68.1	792.0														
組織/空気	68.1	792.0														
組織/空気	68.1	792.0														
組織/空気	68.1	792.0			63.7	105.0										
組織/空気	27.6	435.0			25.6	17.0										
組織/空気	210.3	4129.0	210.3	115.1			173.4									
組織/空気	119.0	1219.0			83.3	139.0		45.6								
組織/空気	119.0	1219.0			83.3	139.0		45.6								
組織/空気	38.5	578.0			33.0	21.6		25.4								
組織/空気	8.17	236.0						4.21								
組織/空気	8.17	236.0						4.21								
組織/空気	8.41	128.0			6.93	4.26		5.30								
組織/空気	4.41	158.0			9.75	16.9		4.12								
組織/空気	5.38	80.0			4.63	2.93		3.65								
組織/空気	4.41	158.0						4.12								

(その他情報および出典の部分)

種類	代謝1次速度定数				消化管吸収速度定数				Authors	Year
	値	単位	体薬補正係数	値の種類	値	単位	値の種類			
kf	2.0		0.25	他文献からの引用値	0.3	1/h	他文献からの引用値	Clewell, H. J., Gentry, P. R., Kester, J. E., Andersen, M. E.	2005	Evaluation of p
kf	2.73	1/h		実験データにフィッティング				Ward, R. C., Travis, C. C., Hetrick, D. M., Andersen, M. E., and Gargas, M. L.	1988	Pharmacokinetic
kf	0	1/h		実験データにフィッティング				Ward, R. C., Travis, C. C., Hetrick, D. M., Andersen, M. E., and Gargas, M. L.	1988	Pharmacokinetic
kf	1.84	1/h		実験データにフィッティング	0.6	1/h	実験データにフィッティング	Ward, R. C., Travis, C. C., Hetrick, D. M., Andersen, M. E., and Gargas, M. L.	1988	Pharmacokinetic
								Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H., and Andersen, M. E.	1989	Partition coeff
								DeJongh, J., Verhaar, H. J. K., Hermens, J. L. M.	1997	A quantitative f
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Gargas, M. L., Seybold, P. G., and Andersen, M. E.	1988	Modeling the t
								Gargas, M. L., Clewell, H. J., and Andersen, M. E.	1986	Metabolism of
								Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H., and Andersen, M. E.	1989	Partition coeff
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Beliveau, M., and Krishnan, K.	2000	Estimation of t
								Batterman, S., Zhang, L., Wang, S., and Fraunblau, A.	2002	Partition coeff
								Beliveau, M., Charest-Tardif, G., and Krishnan, K.	2001	Blood: air parti
								da Silva, M. L., Charest-Tardif, G., Krishnan, K., and Tardif, R.	1999	Influence of or
								Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H., and Andersen, M. E.	1989	Partition coeff
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Meulenber, C. J. W., Vijverberg, H. P. M.	2000	Empirical Rela
								Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H., and Andersen, M. E.	1989	Partition coeff
								Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H., and Andersen, M. E.	1989	Partition coeff

図2 吸入曝露中および曝露後のヒトの血液と組織中での濃度変化の比較

