

## 생물학적 모니터링 데이터를 기초한 PBPK 모델의 활용

양미희\*, 양지연, 이빛나, 이호선

숙명여자대학교 약학대학 독성학교실

### Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling with Biological Monitoring Data for Risk Assessment

Mihi Yang\*, Jiyeon Yang, Bitna Yi and Ho-Sun Lee

Department of Toxicology, Sookmyung Women's University College of Pharmacy,  
Seoul 140-742, Korea

#### ABSTRACT

Biological monitoring, analyses of internal dose for exposure to toxicants, has been thought as one of the best approaches for risk assessment. As the amount detected in human samples is generally very low, typically in the parts-per-billion (ppb) or parts-per-trillion (ppt) range, analytic technologies such as HPLC, GC/MS, LC/MS, and LC/MS/MS have been continuously developed. In addition, route specific and sensitive exposure biomarkers have been developed for proper biological monitoring.

PBPK modeling, particularly reverse dosimetry, has been emphasized as an useful method via interpretation of biological monitoring results for regulation of toxicants. Thus, this review is focused on the use of PBPK dosimetry models for toxicology research and risk assessment in Korea.

**Key words** : PBPK, biological monitoring, risk assessment, biomarker, exposure

#### 서 론

생물학적 모니터링은 자연적, 합성 화학물질에 대한 인간의 노출(露出)을 확인(identification)하고 정량화하는데 역할을 하여왔다. 또한 생물학적 모니터링 데이터에 대한 해석과 활용은 독성 및 보건 분야에서 그 수요가 증가되고 있다. 이러한 수요의 증가는 인체에서 측정되는 낮은 농도로 존재

하는 다수의 화학물질들에 대하여 보다 진보된 분석기법을 개발하게 하였다. 생물학적 모니터링이라는 용어에 대한 공공의 인식과 화학물질 노출에 대한 관심증가에 따라, 미국의 경우, CDC (Disease Control and prevention)에서는 생물학적 모니터링 결과물 출판을 통하여 과학자 및 의사, 보건행정자 등에 유효한 노출정보를 제공하고 환경물질의 노출로부터 야기되는 질병을 예방하는 데 기여하고 있다.

우리나라의 경우, 1990년 초 산업의학, 산업독성 분야에서 직업병관리를 위한 정도관리의 목적에서 출발하여 생물학적 모니터링의 역사는 길지 않음

\* To whom correspondence should be addressed.  
Tel: +82-2-2077-7179, Fax: +82-2-710-9871  
E-mail: myang@sm.ac.kr

나, 최근 식품 중 내분비계장애물질에 이르기까지 다양한 영역에서 생물학적 모니터링이 요구되고 있고 궁극적으로는 독성물질의 실제 노출에 근거한 국가 정책, 규제정책을 위하여 생물학적 모니터링 결과가 필요하게 되었다. 생물학적 모니터링 결과로부터 정확한 해석(interpretation)을 통한 실제 노출량 추정을 위하여 PBPK (physiologically based pharmacokinetic) modeling은 매우 효과적인 技術이 될 수 있다. 그러므로 본 총설은 미국의 PBPK 모델의 거점센터인 민간 연구소 CIIT center for health research의 Tan 등의 최근 논문(2005) 등을 중심으로 우리나라에서 위해성 평가를 위한 생물학적 모니터링자료의 효율적인 적용을 위한 방법론으로써 PBPK modeling을 소개하려한다.

### 생물학적 모니터링의 제한점

생물학적 모니터링 데이터는 노출를 대변하는 것이 아니라 어느 화학물질의 내부 노출량(internal dose)을 의미한다. Internal dose를 측정하는 것은 몸으로부터 나온 물질의 다양한 clearance 메커니즘 뿐 아니라 모든 가능한 노출원, 노출경로와 복잡하게 관련되어 있다. 그러나, 생물학적 모니터링 데이터 단독만으로는 단일 노출원 또는 경로(예를 들면 음식물 섭취 vs. 다른 환경적 노출원)들의 상대적인 기여도를 구분하기 어렵고 조직과 체액에서 검출된 화학물질이 생리학적 시스템 속에서 실제로 생성되는 양을 판별하기 위해 사용될 수 없다. 이러한 제한 점을 극복하기 위하여 노출원 특이적인 노출지표 개발을 위한 다양한 노력이 진행되고 있다(Yang *et al.*, 2000; Yang *et al.*, 2005).

또 다른 한계점은 생물학적 모니터링 데이터는 시료를 채집하는 그 시점만을 반영한다는 점이다. 따라서, 생물학적 모니터링 결과는 최근 노출을 반영할 뿐 장기간의 노출을 반영할 수 없다는 것이다. 게다가 화학물질 및 생물학적 작용과 연관된 그 대사산물은 선택된 생체지표(biomarker)가 아닐 수 있다. 이러한 제한점을 극복하기 위하여, 즉, 생체지표의 선택요류를 방지하기 위하여 인체개입시험, 동물실험을 통하여 특정물질의 노출과 생체지표의 연관성 연구(association study)가 진행되었다(Völkel *et al.*, 2002).

생체지표를 선택할 때 일반적으로 특이성(specificity), 민감성(sensitivity), 접근성(accessibility), 측정/분석 가능성(availability)에 기초를 둔다. 이러한 요소들과 다른 교란인자들이 환경 노출을 예측하기 위하여 생물학적 모니터링 데이터 사용을 복잡하게 한다. 그러므로 생물학적 모니터링 데이터를 정확히 해석하기 위하여 조직이나 체액(머리카락, 혈액, 소변 등)에서 정량한 화학물질의 약물동력학적(pharmacokinetic) 성질 및 시료채집과 관련한 노출시간(노출기간, 빈도, 강대적 강도)에 따른 성질에 대한 정보가 필요하다.

### 생물학적 모니터링의 적용방법

현재 진행되고 있는 생물학적 모니터링은 환경적인 화학물질들에 대한 인체노출의 기본 값(baseline measures)을 확립하는 데 특히 가치가 있다. 인체위해 및 인체위해 잠재력을 평가하기 위하여 생물학적 모니터링은 한층 더 요구되지만 또한 이는 어렵고 불확실한 과제를 내포하고 있다.

생물학적 모니터링은 표적장기의 양을 대표인자를 결정하는 접근방법으로써 최고의 방안이다(Fig. 1). 생물학적 모니터링 데이터는 내부 노출량에 대한 정보를 제공하는 반면, 전통적인 위험 평가 체계와 그 결과 도출되는 안전노출 추정은 일반적으로 외부노출 측정에 근거하고 있다(Fig. 2). 그러므로 생물학적 모니터링 데이터를 공중보건에 적용하려면 다음 2 방법 중 하나가 필요하다.

-Forward Dosimetry (전향적 계측법): 화학물질에 대한 용량-반응 관계를 설명하는데 ‘내부 조직 노출의 측정과 투여량 사이의 관계’를 예측.

-Reverse Dosimetry (후향적 계측법): 측정된 생물학적 모니터링 데이터와 일치하는 환경 노출량 예측.

전통적인 ‘forward’ dosimetry에서 노출과 측정된 생물학적 모니터링 데이터 사이의 관계는 직접적인 측정(예, 약물동력학 연구 또는 산업장에서 유기용매의 개인 空氣 채집(personal air sampling)과 생물학적 모니터링 병용) 또는 간접적 추론(예, 공용수에 대한 집중된 모니터링 또는 소비자 인구집단에서 채집 후 비교를 통한 식품 중 오염도 측정)에 의해 평가된다. 과학자들은 활동 일기, 설문지,

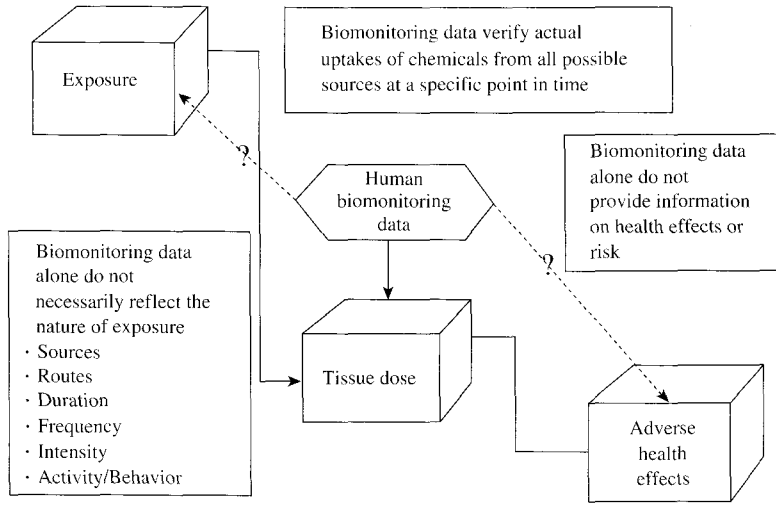


Fig. 1. “노출→조직 내 용량→부작용(인체危害)” 연속적인 흐름에서 생물학적 모니터링의 역할.

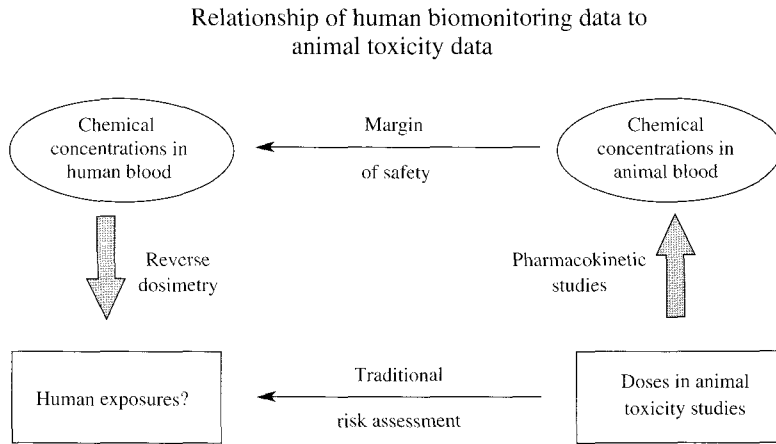


Fig. 2. 생물학적 모니터링의 해석: 전통적인 위해성 평가는 섭취한 량(mg/kg/day)와 같은 외적노출의 측정에 기본을 두고 있다. 생물학적 모니터링은 내부노출량을 제공한다. 과학자들은 예측안전범위 (margin estimate of safety) 를 제공하며 내부노출량을 직접적으로 비교할 수 있도록 돕는 실험 동물연구에서 약동력학을 사용할 수 있다. 다른 방법으로, 연구자들은 동물을 기초로 한 건강표준 (health standard)과 비교할 수 있는, 사람에서의 외부노출을 추정하기 위하여 후향적 제측법을 수행할 수 있다.

수학적 또는 통계적 모델을 사용함으로써 개인노출수준에서 간접적인 측정을 해석할 수 있다.

한편, ‘reverse’ dosimetry에서 화학물질에 대한 약동력학적인 정보-잠재적 노출 성질을 고려한 가능성있는 데이터와 함께는 노출분포를 추정하는데 이용되어 측정된 생물학적 모니터링 결과를 제시하는 것처럼 작용한다. 또한, 생물학적 모니터링

연구는 이러한 양적 약동력학 방법을 보완할 때, 화학물질에 대한 인체노출 추정 및 노출에 의해 야기되는 위해도를 평가를 위하여 유용한 정보를 제공한다.

연구자들은 지난 25년 이상 생리에 근거한 약물동력학(PBPK)모델을 다양한 물질의 노출에 대한 외부측정과 내부측정 사이의 관계를 폭넓게 설명

하는데 적용해왔다. 어느 정도, PBPK 모델링은 엔지니어링 분야에서부터 생체 시스템에 이르기까지 성공적인 적용법을 보여주었다. PBPK 모델은 다양한 노출 시나리오로부터 臟器내 용량을 추정하기 위하여 생리학, 화학, 생화학의 다양한 정보를 통합한다. PBPK 모델링은 고농도에서 저농도 노출, 노출원들을 망라하고 중간을 아우르는, 외삽 실행에 도움을 주기 때문에 많이 이용되었다(Clewell and Andersen, 1985). 지금까지 연구자들은 PBPK 모델을 투여된 양과 관련한 조직내 용량을 추정하는데 주로 사용하여 왔다(즉, forward dosimetry). 그들은 또한 측정된 조직의 농도(예를 들어, 생물학적 데이터)로부터 노출량을 재구성하기 위하여 후향적(in reverse)으로 이 PBPK model을 사용할 수 있다. 따라서 본 논문은 'reverse dosimetry'를 통한 PBPK model을 적용하여 인체 biomonitoring 데이터를 정확히 해석하는데 목표를 두고 기술하려고 한다.

## 연구 사례

### 1. Chloroform

산업장의 노출과는 달리 트리할로메탄류(THMs, trihalomethanes, chloroform, bromodichloromethane, dibromochloromethane, bromoform)의 공공노출의 주 원인은 오염된 식수의 사용과 관련된 주거지 노출에 의한 것이다. 위 물질들의 높은 휘발성 때문에 식수로부터 공기로 이동한 THM가 주거지의 노출의 대부분을 차지한다. 특히, 샤워는 유의적으로 트리할로메탄의 흡입 및 피부부를 통한 노출에 영향을 끼친다(Wallace *et al.*, 1997).

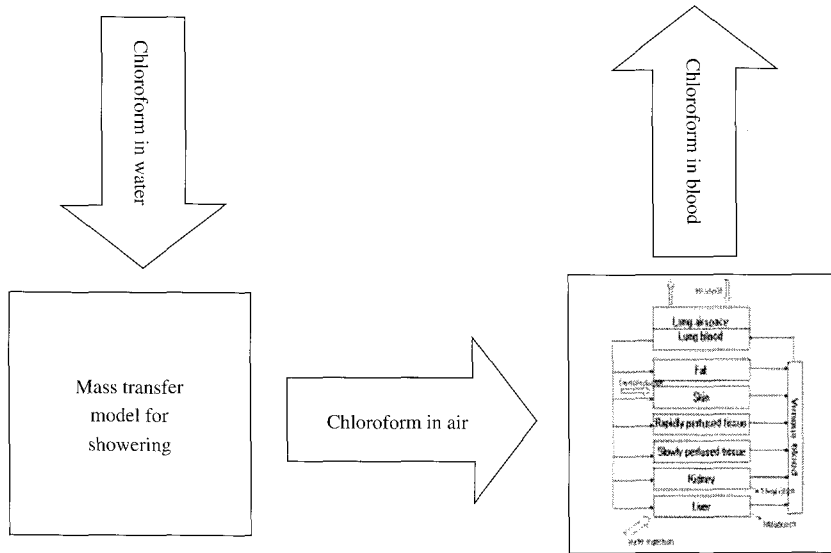
4가지 트리할로메탄류 중에서, 클로로포름의 독성과 동력학은 잘 특성이 알려져있고, 클로로포름에 대한 인체노출 정보 또한 많다. 게다가 클로로포름에 대한 PBPK 모델도 이미 있다(Corley *et al.*, 2000). 그러므로 클로로포름에 대한 주거노출모델 연구는 현존하는 PBPK 모델과 주거지 샤워에 대한 mass 전달 모델을 결합하였다(Weisel *et al.*, 1999). 결합한 모델의 예측 가능성은 3편의 출판된 연구-제한된 샤워/식수 조건하에서 클로로포름에 노출된 자원자의 호기 및 혈액 내 측정 자료를 제공하는와 비교하였다(Jo *et al.*, 1990; Backer *et al.*,

2000; Levesque *et al.*, 2002). 그 결과 예측된 클로로포름의 혈 중, 호기 중 농도는 세 연구에서 측정된 농도와 잘 일치하여 이러한 노출을 설명하는데 PBPK 모델의 유용성에 확신을 주었다(Tan *et al.*, 2006).

물 중 함유된 클로로포름의 주거지에서 사용하는 것과 관련한 흡입, 소화, 피부노출을 결정하기 위하여 시간 의존적 모델 변수(parameter)를 사용한 일일노출패턴이 요구되었다. 필요한 입력 지표는 다음과 같다

(1) 수돗물 중 클로로포름 농도; (2) 대기 중에 있는 back ground 클로로포름 농도; (3) 식수 섭취량; (4) 샤워 기간; (5) 샤워 중 클로로포름 휘발에 대한 물질 이동 계수(mass transfer coefficient); (6) 샤워 흐름 속도; (7) 샤워실 크기. 대규모 조사 보고에서 얻은 전형적인 변수값(U.S. EPA, 1996, 2000, 2001; Wallace, 1997; Mayer *et al.*, 1999)이 PBPK 모델의 입력 값으로 사용되어 클로로포름의 혈 중 및 호기 중 농도를 예측하였다. 기대했던 바와 같이, 시뮬레이션 결과, 흡입과 피부노출이 모두 수돗물로부터 클로로포름에 대한 총 주거노출에 실질적으로 기여한 것이 나타났다.

약물동력학과 노출에서 개인차(individual variability)는 Monte Carlo 불확실성 분석으로 시험되었다. 이 분석에서 분포형태는 약물동력학과 노출 변수 둘 다로 정의하였다. 지표의 분포 각각에서 무작위로 표본추출한 Monte Carlo 알고리즘으로 모델을 실행시키고 그 결과 출력 값을 저장하였다. 그 후, 연구자들은 모델수행 각각을 고려하여 무작위로 뽑힌 일일 노출패턴에 노출된, 무작위로 뽑은 개인에서 혈 중 또는 호기 중 예측되는 시간-코스를 제시하였다. 이 과정은 출력물(시간적 기능으로 혈액과 호기 중 농도)의 안정된 분포형태를 얻기 위해 많은 횟수로 반복되었다. 노출 조건의 다양성(예, 샤워, 물 마심)은 약물동력학의 다양성(예, 몸무게, 지방량)보다 더 기여하였다. 이러한 접근법의 예측 가능성을 평가하기 위하여 혈 중 클로로포름 농도의 예측된 분포는 미국 National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III, CDC, 1996)에 보고된 실험 데이터와 비교하였다: NHANES III연구에서 보고된 클로로포름의 혈중 농도 중앙값(23 pg/mL)은 CIIT의 Monte Carlo 분석에 의해 예측된 혈중 클로로포름의 분포의 25th



**Fig. 3.** 샤워하는 동안 클로로포름과 물질이동모델의 결합형 PBPK 모델의 개략도: 물질전달 모델은 샤워하는 동안 생성되는 공기 중의 클로로포름의 농도를 추정한다. 이 공기 중 농도는 시간당 클로로포름의 혈중 농도를 추정하기 위하여 사용하는 입력값 중 하나이다.

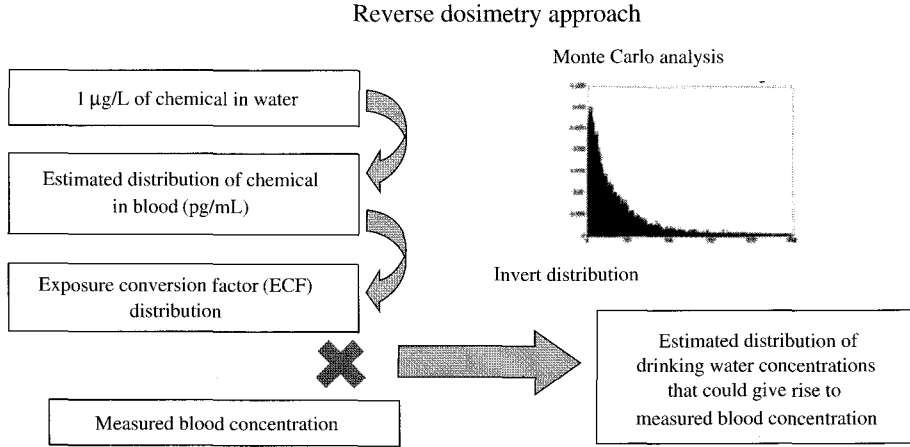
percentile과 75th percentile의 범위 (5.9~42 pg/mL) 이내에 있었다.

여기까지는 이러한 작업이 전형적인 주거-노출모델만을 정의하여 좀 더 정확하게 측정된 내부 노출량(예, 혈 중 농도)를 예측하는데 기여한 것을 서술하였다. 이러한 접근의 목표는 ‘reverse dosimetry’에 부합하는 PBPK model을 더 많이 적용하여 생물학적 모니터링 데이터로부터 노출을 재정립하는 것이었다(Fig. 3). 노출 재정립은 다양한 노출 시나리오로 모델을 반복적으로 수행하여 한 패턴-측정한 혈 중, 호기 중 노출을 산출할 수 있을 것으로 기대되는을 도출하였다. 이전 연구는 이러한 과정을 수행하여 측정된 호기 중 클로로포름농도와 물과 대기 중 다양한 클로로포름의 농도와 연관된 PBPK 모델 예측 농도를 비교하여 최적화된 일치값을 얻었다. 그러나 이러한 결정론적인 접근의 한계는 인체에서 약물동력학적 지표의 자연적인 개인차를 고려하지 않은 것이었다; 이러한 지표들은 정확히 알려져 있다고 가정했다. PBPK 다양성이 분석에서 포함될 때, 연구자들은 약물동력학적 지표 및 노출 지표의 다양성간의 상호작용 때문에 최적의 지표로 구성된 하나의 가능한 세트

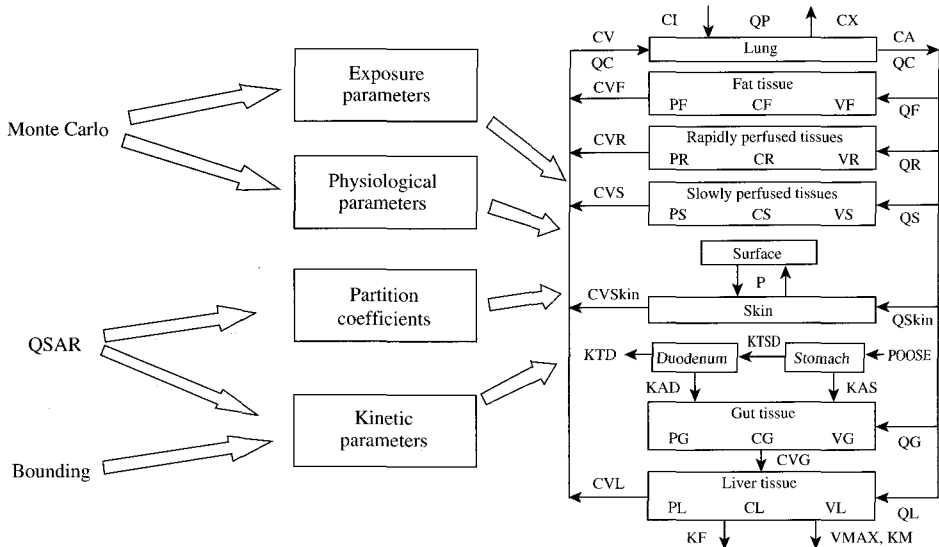
보다 더 많은 set을 얻었다. 예로, CIIT 연구자들은 Monte Carlo 접근방법을 사용하여 수도물의 주거사용으로부터 클로로포름에 대한 인체노출을 재정립하기로 하였다(Fig. 4). 그들은 우선 물 중 클로로포름 참고농도(reference concentration, 예, 1 µg/L)를 이용하여 Monte Carlo 분석을 실시하고 그 결과, 무작위로 선택된 노출 시나리오와 약물동력학 인자로부터, 혈 중 클로로포름 농도(pg/mL)의 해당 분포를 추정하였다. 그리고 이 output 분포를 역으로 하여 단위(µg/L 물 중 클로로포름)/(pg/mL 혈 중 클로로포름)의 ‘노출 변환 요소’(ECF, Exposure Conversion Factor)을 얻었다. 이 ECF 분포는 검출된 혈 중 클로로포름농도와 곱해져서 개인이 노출되었을 것으로 예측되는 수 중 클로로포름 분포를 재정립하였다.

## 2. 아직 물질의 특성이 잘 밝혀지지 않은 물질

또 다른 중요한 연구법은 물질의 특성이 잘 밝혀지지 않은 물질에 대한 모델지표들을 예측하는 것이다(Fig. 5). VOC (volatile organic compounds)에 대한 PBPK 모델지표는 다음 4가지 타입으로 구분



**Fig. 4.** 생물학적 모니터링 데이터로부터 노출을 재정립하기 위한 Monte Carlo 접근법의 개략도: 우선, 모델은 동일하다고 추정된 노출(예, 음료수 중 chloroform 1 mg/L)에서 반복 수행된다. 그러나, 무작위 추출한 노출패턴과 약동학지표를 이용하여 개인마다 다른 일일 노출과 샘플링 시간을 반영한 인구집단에서 수행한다. 샘플링(표본추출)하는 시점에서 혈 중 농도분포는 역 전환하여 ECF를 얻는다. ECF 분포에 검출된 혈 중 농도를 곱하면 노출분포가 되고(예, 물 중 농도), 이 전환된 분포는 검출된 혈 중 농도를 발생시킨 노출 농도분포가 된다. 이들 노출농도는 최대오염수준(maximum contamination level, MCL)이나 참고치(Reference dose)와 같은 건강표준값과 비교될 수 있다.



**Fig. 5.** 약동역학이 아직 밝혀지지 않은 물질의 후향적 계측법에 대한 PBPK 모델의 개발 및 응용: 노출과 생리학적 지표는 앞의 chloroform 예와 같은 방법으로 선택된다. 한편, PBPK 모델을 위한 화학 특이적 지표는 QSAR 모델링과 생리학적 한계치(예, 대사에 있어서 혈류 제한)들로부터 추정된다. 이러한 예측값에서 불확실성을 나타내는 분포들은 Monte Carlo 노출 샘플링(표본추출) 범위 내에서 다시 샘플링 된다.

할 수 있다: 실험적, 생리학적, 분배적, 대사적인 것. 우선, 실험적 지표들은 전적으로 노출성격에 의해

결정될 수 있고, 대부분의 생리학적 지표들은 논문에서 찾아 올 수 있다. 이들 지표들은 화학물질 특

이적이지 않고, Monte Carlo 분석에서 이들 지표의 분포는 THM나 물질의 성질이 잘 밝혀진 VOC의 경우와 같다. 반면, 분배 및 속도지표들은 특정-화학물질적이므로 잘 물성을 모르는 물질에 대하여 예측이 필요하다. QSAR (quantitative structure-activity relationship) 기술을 이용하는 방법 또는 생리적 특성이 분배지표를 추정하는데 사용되지만, 화학적 대사 지표를 추정할 수 있는 접근방법들은 더 적다.

과학자들이 약동력학 지표들의 분배를 추정하는데 고려하는 다른 면은 지표의 생리학적 한계(physiological bounds on the parameters)의 존재이다. 예를 들어, 肝으로 흐르는 혈류는 간 대사에 의해 소실되는 물질들의 대사적 추출에 생리학적 한계를 제공한다. 따라서, QSAR과 한계치 추정의 목적은 추정값에 대한 불확실성을 나타내는 분배 및 약동력학 지표들에 대한 분포를 얻는 것이다. 이 분포들은 직접 Monte Carlo 분석으로 합쳐진다. 이러한 방법으로 Monte Carlo 불확실성 분석은 정량적인 틀을 제공하고 이 틀에서 화학물질 특이적인 성질을 고려한 불확실성의 영향은 개인노출과 노출샘플링의 관계와 같은 다른 불확실성의 범위 내에서 예측할 수 있다.

### 결 론

PBPK 모델링 기법은 Monte Carlo 시뮬레이션에 의한 다양성 분석과 더불어 생물학적 모니터링 실측치로부터 가능한 노출량을 재정립하는 방법을 제공한다. 화학물질들에 의해 야기되는 위험도는 노출정도가 실험동물이나 사람에게 독성을 야기한다고 알려져 있는 노출수준에 근접한 지에 달려있다. 일반적인 접근방법은 reverse dosimetry-생물학적 모니터링 결과로부터 노출정도를 추론하는로 알려져 있다. Reverse dosimetry 법은 대사와 호기에 의해 빠르게 인체에서 소실되는 물질들인 수종의 VOCs에서 성공적으로 사용되었다. 이러한 방법들은 향후 phthalate ester류의 가소제, dioxin, polychlorinated biphenyl (PCB)류와 같은 친지성 물질을 포함하는 비분해 물질, perfluorinated acids와 esters와 같은 친수성 물질들에 적용될 것이다. 이러한 화학물질의 각 종류는 생물학적 모니터링 데

이터를 해석하는데 새로운 도전이 된다. 그러므로, 새로운 물질군에 대하여는 상당한 도전임에도 불구하고, 위와 같은 생물학적 모니터링 연구에 대한 해석능력은 PBPK 모델링 및 reverse dosimetry 방법론, 노출 패턴과 노출집단의 약동학적 다양성과 불확실성 평가와 관련한 기술의 발전에 의해 그 성과가 달려있다.

결론으로 환경유해물질에 대한 노출 모니터링 자료가 부족한 우리나라의 실정을 고려할 때 1. 한 국민을 대상으로 한 생물학적 모니터링 자료의 축적, 2. 관련 국가기관의 모니터링 정보제공/정보공유, 3. 노출평가, 노출규제를 위한 정확한 모니터링 자료 해석(법)이 필요하다고 생각된다. 또한, 수행한 생물학적 모니터링 결과를 살아있는 노출평가 자료로 활용하기 위하여, 모니터링 초반에서부터 향후 이 결과자료로부터 PBPK 모델링을 통하여 노출예측, 노출평가가 이뤄진다고 가정, 우리인구 특이적인 PBPK 지표들을 함께 수집하는 것을 권고한다.

### 참 고 문 헌

Backer LC, Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, Kieszak SM and Wooten JV. Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels, J Expo Anal Environ Epidemiol 2000; 10(4): 321-326.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Stastics. National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 1996.

Clewell HJ and Andersen ME. Risk assessment extrapolations and physiological modeling, Toxicol Ind Health 1985; 1(4): 111-131.

Corley RA, Gordon SM and Wallace LA. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the temperature-dependent dermal absorption of chloroform by humans following bath water exposures, Toxicol Sci 2000; 53(1): 13-23.

Jo WK, Weisel CP and Liroy PJ. Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water, Risk Anal 1990; 10(4): 575-580.

Levesque B, Ayotte P, Tardif R, Charest-Tardif G, Dewailly E, Prud'Homme D, Gingras G, Allaire S and Lavoie R.

- Evaluation of the health risk associated with exposure to chloroform in indoor swimming pools, *J Toxicol Environ Health A* 2000; 61(4): 225-243.
- Mayer PW, DeOreo WB, Opitz EM, Keifer JC, Davis WY, Dziegielewski B and Nelson JO. Residential End Uses of Water. AWWA Research Foundation, Denver, CO. 2000.
- Tan C, Liao K and Clewell H. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool to interpret human biomonitoring data, *CIIT ACTIVITIES* 2005; 25(4): 1-8.
- Tan YM, Liao KH, Conolly RB, Blount BC, Mason AM and Clewell HJ. Use of a physiologically based pharmacokinetic model to identify exposures consistent with human human biomonitoring data for chloroform, *J Toxicol Environ Health A* 2006; 69(18): 1727-1756.
- U.S. EPA. Estimated per capita eater ingestion in the United States: based on Data collected by the United States Department of Agriculture's 1994-96 continuing survey of food intakes by individuals. Office of Water, Washington D.C. 2000.
- U.S. EPA. Stage 1 disinfectants and disinfection byproducts rule: laboratory quick guide. 2002; Office of Water, Washington D.C.
- U.S. EPA. Descriptive statistics tables from a detailed analysis of the National Human Activity Pattern Survey (NHAPS). Office of Research and Development, Las Vegas, NV. 1996.
- Vikel W, Colnot T, Csandy GA, Filser JG and Dekant W. Metabolism and Kinetics of Bisphenol A in Humans at Low Doses Following Oral Administration, *Chem Res Toxicol* 2002; 15(10): 1281-1287.
- Wallace LA. Human exposure and body burden for chloroform and other trihalomethanes, *Crit Rev Environ Sci Technol* 1997; 27: 113-194.
- Weisel CP, Little JC, Chiu M, Pandis SN, Davidson C and Wilkes CR. Developing exposure estimates. In *exposure to Contaminants in Drinking Water* (S.S. Olin, Ed.). International Life Sciences Institute, Washington D.C. 1999.
- Yang M, Koga M, Katoh T and Kawamoto T. A study for the proper application of urinary naphthols, new biomarkers for air-born polycyclic aromatic hydrocarbons, *Arch Environ Contam Toxicol* 1999; 36: 99-108.
- Yang M and Pyo M. Molecular Epidemiology of Lung Cancer in Female Passive Smokers, *J Environ Sci Health* 2005; 23: 75-97.