

用量では毒性を過大に評価する可能性がある、③その値はAUCを指標にした場合には0.75倍～0.39倍であることがわかった。

2. 腹腔内投与による体内暴露量との比較によるエチルベンゼンの体内への吸収率の推定

吸入暴露による生体影響を経口投与実験のデータから推定するための換算式は、「経口投与用量×経口投与の吸収率＝吸入暴露濃度×呼吸量×吸入暴露の吸収率」が一般的に用いられており、経口投与での消化管からの吸収率および吸入暴露での呼吸器からの吸収率は換算式の結果を左右する因子となる。しかし、化学物質の体内への吸収率、特に吸入暴露での呼吸器からの吸収率のデータは、入手できないことが多いため、経口投与と吸入暴露の吸収率が等しいと仮定して計算することが多い。今回の検証でも、エチルベンゼンの経口投与と吸入暴露の吸収率が等しいと仮定して計算した。そこで、吸収率の因子が換算式による推定にどの程度関与しているのかを調べるために、吸入暴露と経口投与の大まかな吸収率を推定することを試みた。

腹腔内投与した化学物質は全て体内に入るため、体内に100%吸収されると仮定できる。従って、エチルベンゼンを腹腔内投与した時の体内暴露量を測定し、経口投与や吸入暴露した時の体内暴露量と比較することによって、それぞれの投与経路における体内への吸収率を推定できると考えた。

その結果、エチルベンゼンの経口投与による吸収率は、25 mg/kg体重の投与では34%、50 mg/kg体重では60%、100 mg/kg体重では49%、200 mg/kg体重では51%であり、各投与用量間でばらつきはあるが、34%～60%であった。吸入暴露による吸収率は、暴露濃度が25 ppm群では40%、50 ppmでは38%、100 ppmでは25%、200 ppm群では22%であり、暴露濃度25 ppmにおける吸収率が経口投与に近似していたのに対し、50 ppm以上の暴露濃度では経口投与の約1/2の吸収率になるという結果が得られた。

エチルベンゼンをモデルとした換算式の有効性の検証でも、換算式により得られた値は低用量では体内暴露量（AUC）から推定した値と近似した値が得られたが、高用量では換算式から得られる濃度が低くなる（約0.75倍～0.39倍）という結果が得られており、換算式から得られる値と体内暴露量からの推測値の差は投与経路間の吸収率の差が原因である可能性が示唆された。

昨年度まで行ったトルエンとクロロホルムについての研究でも、換算式から得られる値と体内暴露量からの推測値の差は投与経路間の吸収率の差が原因である可能性が示唆された。すなわち、トルエンについては、吸入暴露による吸収率は、低濃度では経口投与の吸収率に近似し、高濃度では経口投与の約2倍であった。また、換算式の有効性の検証では、換算式により得られた値は低用量では体内暴露量（AUC）から推定した値と近似した値が得られたが、高用量では換算式から得られる濃度がやや高くなる（1.8倍以内）という結果が得られた。クロロホルムについては、吸入暴露による吸収率（10%～32%）は、各濃度とも経口投与による吸収率（30%～54%）に比較して低かった。また、換算式の有効性の検証では、換算式により得られた値は、体内暴露量に基づいて推測された暴露濃度（AUC）に比べ約0.5倍低い値という結果が得られた。

これらの結果は、経口投与のデータから換算式を用いて吸入暴露による毒性を推定する際に、経口投与と吸入暴露の両者の吸収率を考慮することの重要性を示している。

3. トルエンとエチルベンゼンの比較

トルエンとエチルベンゼンの化学構造は類似しており、ベンゼンにメチル基がつくとトルエン、エチル基がつくとエチルベンゼンである。化学構造が類似したトルエンとエチルベンゼンを比較することによって、類似化学物質間で体内暴露量（AUC）や換算式の有効性、吸収率に相似性が有るか否か検討した。

AUC（Table 9）については、経口投与では

各投与用量ともトルエンとエチルベンゼンの間に差がみられなかった。しかし、吸入曝露によるAUCは、暴露濃度が25 ppmでは両者の間に差がみられなかったが、暴露濃度が50 ppm以上ではトルエンに比較してエチルベンゼンのAUCが顕著に低い値であった。

従って、経口投与実験のデータから吸入曝露による生体影響を推定する換算式の有効性 (Table 10) についても、経口投与の投与用量が25 mg/kgではトルエンとエチルベンゼンの間に差がみられなかったが、50 mg/kg以上の投与用量ではトルエンが1.44～1.72倍高かったのに対し、エチルベンゼンは0.39～0.75倍低い値であった。

吸収率については、吸入曝露による吸収率 (Table 11) が高濃度でトルエンに比較してエチルベンゼンが顕著に低かった。従って、高濃度の吸入曝露でトルエンに比較してエチルベンゼンのAUCが低くなった原因は、吸入曝露による吸収率が低いことが大きな要因になっている可能性が示唆された。なお、経口投与の吸収率 (Table 12) はトルエンに比較してエチルベンゼンの方が高い傾向があった。

トルエンとエチルベンゼンは化学構造が類似しているが、両者の体内暴露量 (AUC)、換算式の有効性、吸収率には差があり、トルエンとエチルベンゼンに関しては化学構造が類似していても相似性がみられないと判断した。また、両者の差は主に吸収率の差によって生じると考えられた。従って、経口投与のデータから換算式を用いて吸入曝露による毒性を推定するためには、化学構造が類似していても、個々の化学物質について経口投与と吸入曝露の吸収率を測定することが必要であると考えられる。

E. 結論

本年度の研究の結果、以下の結論を得た。

- 1) エチルベンゼンをモデルとして、経口投与実験データから吸入曝露による生体影響を推定する換算式の有効性について体内暴露量を指標にして検証した。その結果、換算式を用いて計算した暴露濃度は、低用

量では体内暴露量に基づいて推測された暴露濃度に近似する。しかし、高用量になると低い値 (0.75倍～0.39倍) になり、毒性を過大に評価する可能性がある。

- 2) トルエンをモデルとした検証 (平成16年度) では、換算式を用いて計算した暴露濃度は体内暴露量に基づいて推測された暴露濃度に近似した値になる、ただし、高濃度ではやや高い値 (1.8倍以内) になり毒性を過小に推定するという結果が得られている。また、クロロホルムをモデルとした検証 (平成17年度) では、換算式を用いて計算した暴露濃度は体内暴露量に基づいて推測された暴露濃度に比べ低い値 (約0.5倍) になり、毒性を過大に推定するという結果が得られている。本年のエチルベンゼンをモデルとした結果も、①換算式の有効性は化学物質の種類や用量によって異なること、②吸入曝露による毒性を経口投与実験のデータから換算式によって推定する場合、換算式から得られた値と実際の値の間には約2倍から0.4倍の差が生じる可能性があることを念頭におくことの必要性が示された。
- 3) エチルベンゼンの吸入曝露による吸収率は、低濃度では40%であり経口投与による吸収率と近似していた。しかし、高濃度では22%になり経口投与の約1/2の吸収率になった。従って、換算式から得られる値と体内暴露量からの推測値の差は吸収率の差が原因になっている可能性が示めされた。
- 4) トルエンとエチルベンゼンは化学構造が類似しているが、両者の体内暴露量 (AUC)、換算式の有効性、吸収率には差があり、トルエンとエチルベンゼンに関しては化学構造が類似していても相似性がみられないと判断した。従って、化学構造が類似していても体内暴露量 (AUC) や換算式の有効性、吸収率が近いとは言えないことがわかった。また、両者の差は主に吸収率の差によって生じると考えられる。従

って、経口投与のデータから換算式を用いて吸入暴露による毒性を推定するためには、化学構造が類似していても、個々の化学物質について経口投与と吸入暴露の吸収率を測定することが必要であると結論された。

F. 参考文献

- 1) Mauderly JL, Tesarek JE, Sifford LJ, Sifford LJ. 1979. Respiratory measurements of unседated small laboratory mammals using nonrebreathing valves. Lab Anim Sci 29: 323-329.

G. 健康危機情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 第15回環境化学討論会(仙台;2006年)、武 信、大西 誠、長野嘉介、山本静護、松島泰次郎、ラットを用いたトルエンの投与濃度・経路による血液中濃度推移の研究、第15回環境化学討論会講演要旨集、p632-633.

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1. 吸入チャンバー内のエチルベンゼン濃度

吸入暴露群	25ppm 群	50ppm 群	100ppm 群	200ppm 群
	24.8±0.33 ^a	49.9±0.63	100.1±0.70	200.9±1.79

a: エチルベンゼン濃度 (ppm) : 平均値±標準偏差

Table 2. エチルベンゼンを吸入暴露したラットの血液中エチルベンゼン濃度および AUC

吸入暴露群	25ppm 群	50ppm 群	100ppm 群	200ppm 群	
暴露中	30 分	0.28±0.02 ^a	0.46±0.03	0.94±0.07	1.74±0.38
	60 分	0.35±0.02	0.52±0.02	1.37±0.26	2.28±0.45
	180 分	0.37±0.02	0.71±0.06	1.66±0.11	3.39±0.56
暴露後	360 分	0.40±0.02	0.81±0.08	1.97±0.28	4.51±1.58
	30 分	0.29±0.01	0.54±0.13	0.94±0.07	2.26±0.82
	60 分	0.19±0.01	0.26±0.12	0.69±0.01	1.83±0.41
	180 分	0.13±0.01	0.13±0.02	0.30±0.02	0.38±0.13
AUC ^b	163	288	685	1433	

a: エチルベンゼンの血液中濃度 (μg /mL) : 平均値±標準偏差

b: 暴露中 360 分間および暴露終了後 180 分間における Area Under the Curve (μg 分/mL)

Table 3. エチルベンゼンを経口投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度および AUC

経口投与群	25mg/kg 群	50mg/kg 群	100mg/kg 群	200mg/kg 群
30 分	0.40±0.02 ^a	0.99±0.34	3.97±1.76	3.74±1.39
60 分	0.49±0.11	1.86±0.52	2.97±0.17	6.19±3.24
180 分	0.39±0.05	1.49±0.61	4.26±0.62	9.16±1.20
360 分	0.21±0.08	0.63±0.34	4.26±2.04	8.75±2.16
390 分	0.17±0.03	0.37±0.09	2.25±1.31	5.49±0.80
420 分	0.17±0.04	0.35±0.13	1.18±0.13	6.52±1.74
540 分	0.15±0.03	0.22±0.05	0.64±0.29	4.92±2.19
AUC ^b	156	509	1623	3818

a: エチルベンゼンの血液中濃度 (μg /mL) : 平均値±標準偏差

b: 経口投与後 540 分間における Area Under the Curve (μg・分 /mL)

Table 4. エチルベンゼンを吸入暴露または経口投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度

		最高値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	最高値に達す る時間 (分) *1	半減期 (分) *2	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分}$ /mL) *3
吸入暴露	25ppm	0.41	180	60	163
	50ppm	0.81	≥ 360	45	288
	100ppm	1.97	≥ 360	29	685
	200ppm	4.51	≥ 360	30	1433
経口投与	25mg/kg 体重	0.49	60	265	156
	50mg/kg 体重	1.86	60	237	509
	100mg/kg 体重	4.26	180-360	213	1623
	200mg/kg 体重	9.16	180	≥ 360	3818

*1：吸入暴露は最高濃度の 90%以上の濃度に達する時間

*2：経口投与（最大値から 1/2 になる時間）、吸入暴露（暴露終了時から 1/2 になる時間）

*3：540 分間（投与開始から血液中濃度測定終了までの時間）における AUC

Table 5. エチルベンゼンの経口投与の吸入暴露への換算式による変換および検証

経口投与用量	吸入暴露濃度 への変換 (A)	AUC による検証		血液中濃度の最高値による検証	
		相当吸入暴露 濃度 (B)	A/B	相当吸入暴露 濃度 (C)	A/C
25mg/kg 群	29ppm	28ppm	1.04	31ppm	0.94
50mg/kg 群	57ppm	76ppm	0.75	95ppm	0.60
100mg/kg 群	114ppm	292ppm	0.39	190ppm	0.60
200mg/kg 群	228ppm	524ppm	0.44	406ppm	0.56

(A) 換算式により得た暴露濃度

(B) 経口投与用量に相当する AUC 値となる吸入暴露濃度

(C) 経口投与用量に相当する血液中濃度の最大値となる吸入暴露濃度

A/B：換算式により得た吸入暴露濃度 / 経口投与用量に相当する AUC 値となる吸入暴露濃度

A/C：換算式により得た吸入暴露濃度 / 経口投与用量に相当する血液中濃度の最大値となる吸入暴露濃度

Table 6. エチルベンゼンを腹腔内に投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度および AUC

腹腔投与群	25mg/kg 群	50mg/kg 群	100mg/kg 群	200mg/kg 群
30 分	0.70±0.11 ^a	1.05±0.21	4.43±0.72	8.13±0.99
60 分	1.03±0.11	1.28±0.41	5.87±1.18	10.06±4.70
180 分	1.43±0.56	2.93±0.64	10.13±0.80	16.30±4.97
360 分	0.66±0.04	1.23±0.27	4.82±0.20	17.79±3.34
390 分	0.63±0.23	1.13±0.29	5.96±1.60	15.45±1.52
420 分	0.52±0.21	1.01±0.04	4.99±1.47	15.51±0.97
540 分	0.38±0.12	0.61±0.07	2.86±0.89	8.69±1.71
AUC ^b	463	843	3323	7460

a: エチルベンゼンの血液中濃度 (µg /mL) : 平均値±標準偏差

b: 腹腔投与後 540 分間における Area Under the Curve (µg・分 /mL)

Table 7. エチルベンゼンの吸入暴露での吸収率の推定

吸入暴露			吸入暴露の推定吸入量を腹腔投与したと仮定した場合の AUC の期待値 (C)	吸入暴露の吸収率 (A)/(C)
暴露濃度	AUC (A)	推定吸入量 (B)		
25ppm	163	22mg /kg	407	40%
50ppm	288	44mg /kg	752	38%
100ppm	685	88mg /kg	2728	25%
200ppm	1433	175mg /kg	6426	22%

(A) : 暴露中 360 分間、暴露終了後 180 分間、計 540 分間の AUC (µg・分 / mL)

(B) : エチルベンゼンの換算係数を 4.34 mg/m³: 1 ppm、ラットの呼吸量を 561 mL/ kg 体重・分 (Maunderly et al. 1979) として計算

(C) : 投与後 540 分間の AUC (µg・分 / mL)

Table 8. エチルベンゼンの経口投与での吸収率の推定

投与用量	AUC		経口投与の吸収率 (A)/(B)
	経口投与(A)	腹腔内投与 (B)	
25mg /kg 体重	156	463	34%
50mg /kg 体重	509	843	60%
100mg /kg 体重	1623	3323	49%
200mg /kg 体重	3818	7460	51%

(A) ,(B) : 投与後 540 分間の AUC (µg・分 / mL)

Table 9. トルエンとエチルベンゼンの比較 (AUC)

		AUC (μg・分 /mL) *1	
		トルエン	エチルベンゼン
吸入暴露	25ppm	159	163
	50ppm	505	288
	100ppm	2419	685
	200ppm	4474	1433
経口投与	25mg/kg 体重	288	156
	50mg/kg 体重	457	509
	100mg/kg 体重	1399	1623
	200mg/kg 体重	3561	3818

*1 : 540 分間 (投与開始から血液中濃度測定終了までの時間) における AUC

Table 10. トルエンとエチルベンゼンの比較

(経口投与の吸入暴露への換算式による変換および AUC による検証)

経口投与用量	トルエン			エチルベンゼン		
	AUC による検証			AUC による検証		
	吸入暴露濃度 への変換 (A)	相当吸入暴露 濃度 (B)	A/B	吸入暴露濃度 への変換 (A)	相当吸入暴露 濃度 (B)	A/B
25mg/kg 群	32ppm	35ppm	0.91	29ppm	28ppm	1.04
50mg/kg 群	65ppm	45ppm	1.44	57ppm	76ppm	0.75
100mg/kg 群	129ppm	75ppm	1.72	114ppm	292ppm	0.39
200mg/kg 群	258ppm	155ppm	1.66	228ppm	524ppm	0.44

(A) 換算式により得た暴露濃度

(B) 経口投与用量に相当する AUC 値となる吸入暴露濃度

A/B : 換算式により得た吸入暴露濃度 / 経口投与用量に相当する AUC 値となる吸入暴露濃度

Table 11. トルエンとエチルベンゼンの比較(吸入暴露での吸収率の推定)

暴露濃度	トルエン	エチルベンゼン
25ppm	20%	40%
50ppm	29%	38%
100ppm	62%	25%
200ppm	59%	22%

Table 12. トルエンとエチルベンゼンの比較(経口投与での吸収率の推定)

投与用量	トルエン	エチルベンゼン
25 mg /kg 体重	28%	34%
50 mg /kg 体重	19%	60%
100 mg /kg 体重	27%	49%
200 mg /kg 体重	38%	51%

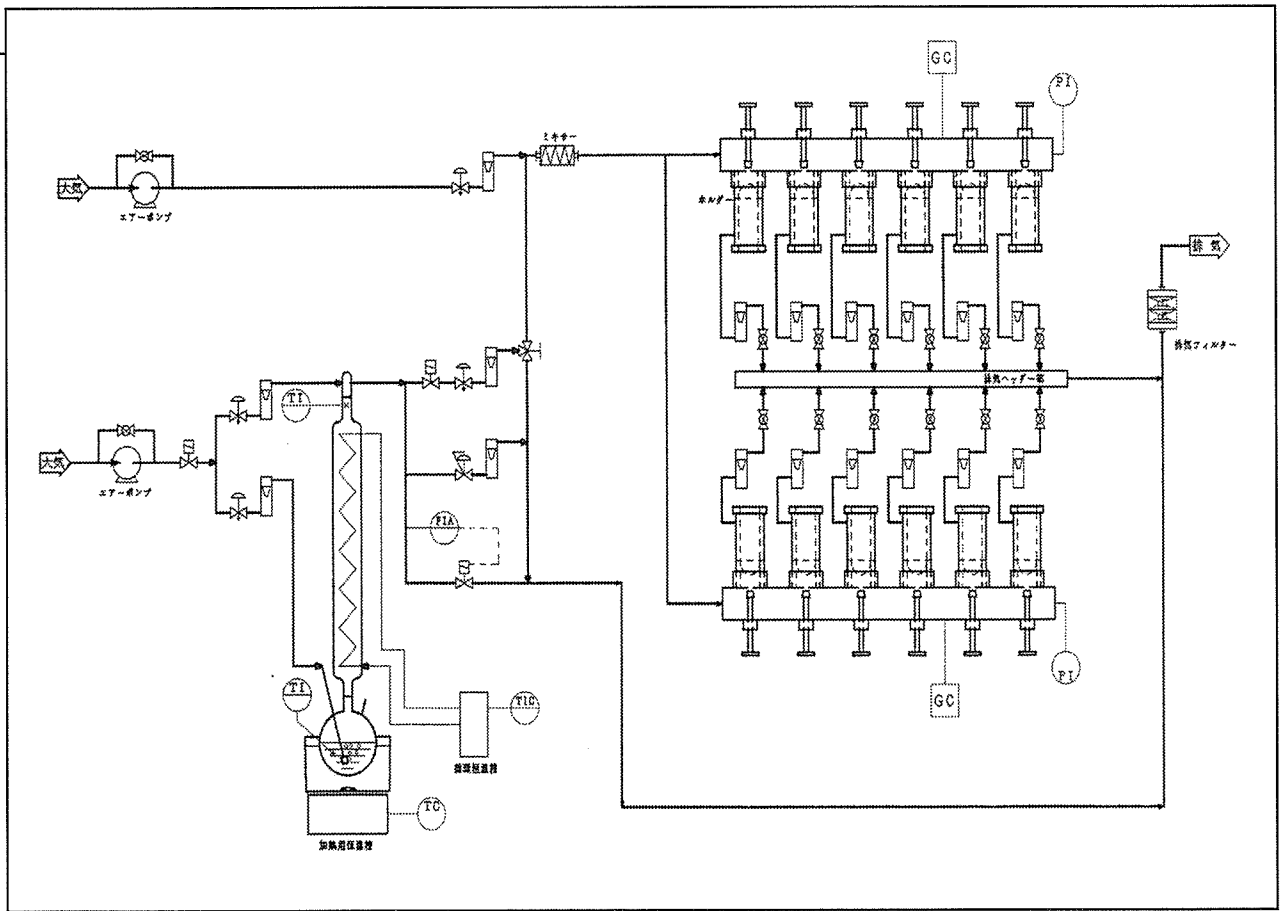


Figure 1. 吸入暴露装置

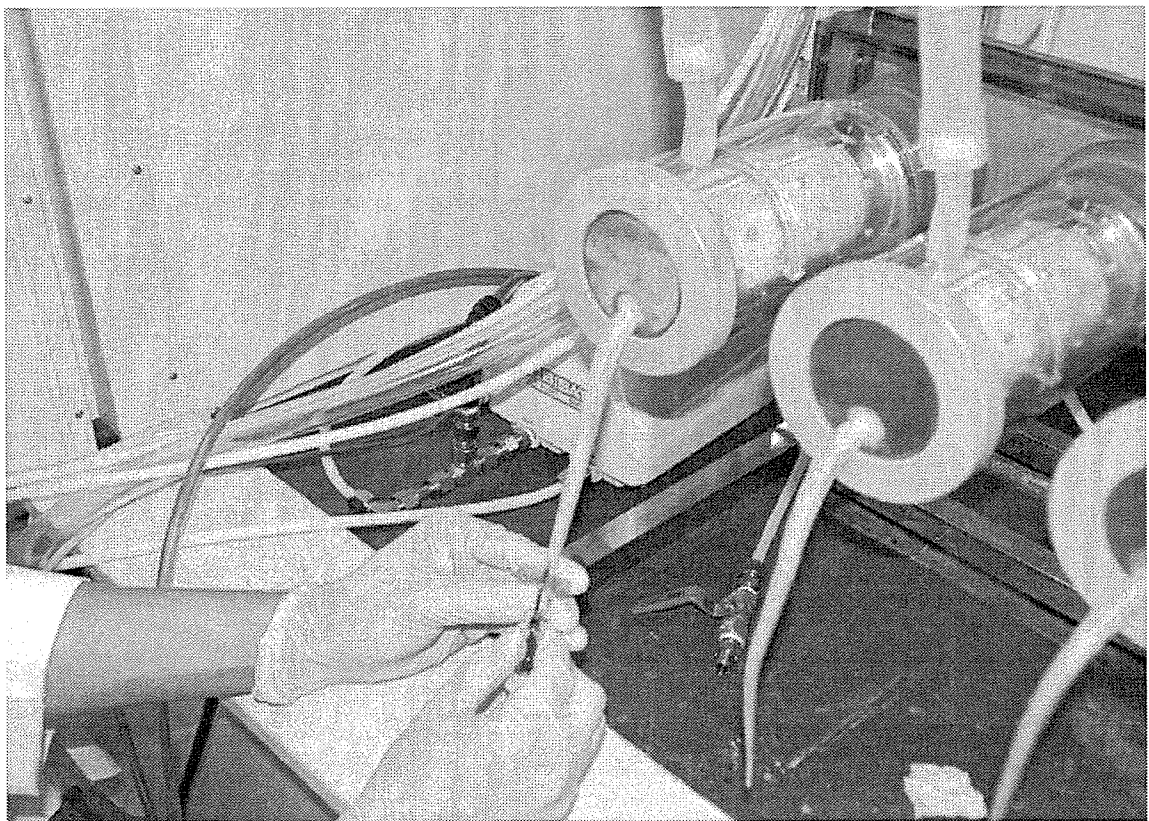


Figure 2. 吸入暴露中のラットからの採血

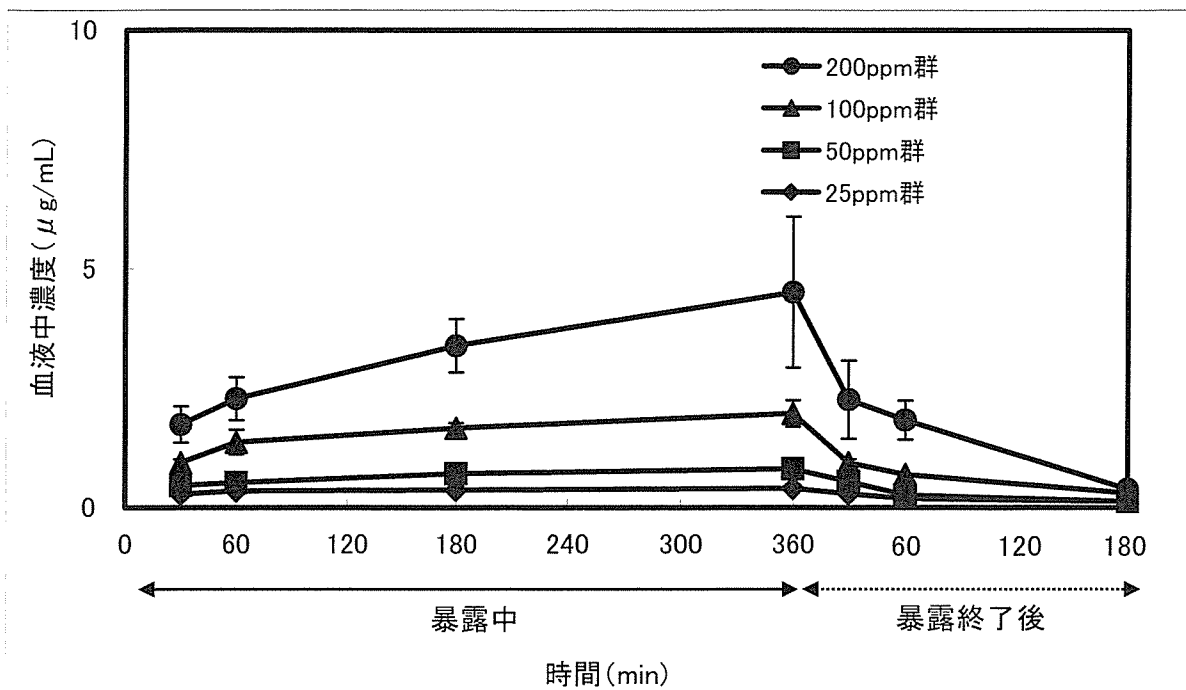


Figure 3. エチルベンゼンを吸入暴露したラットの血液中エチルベンゼン濃度の推移

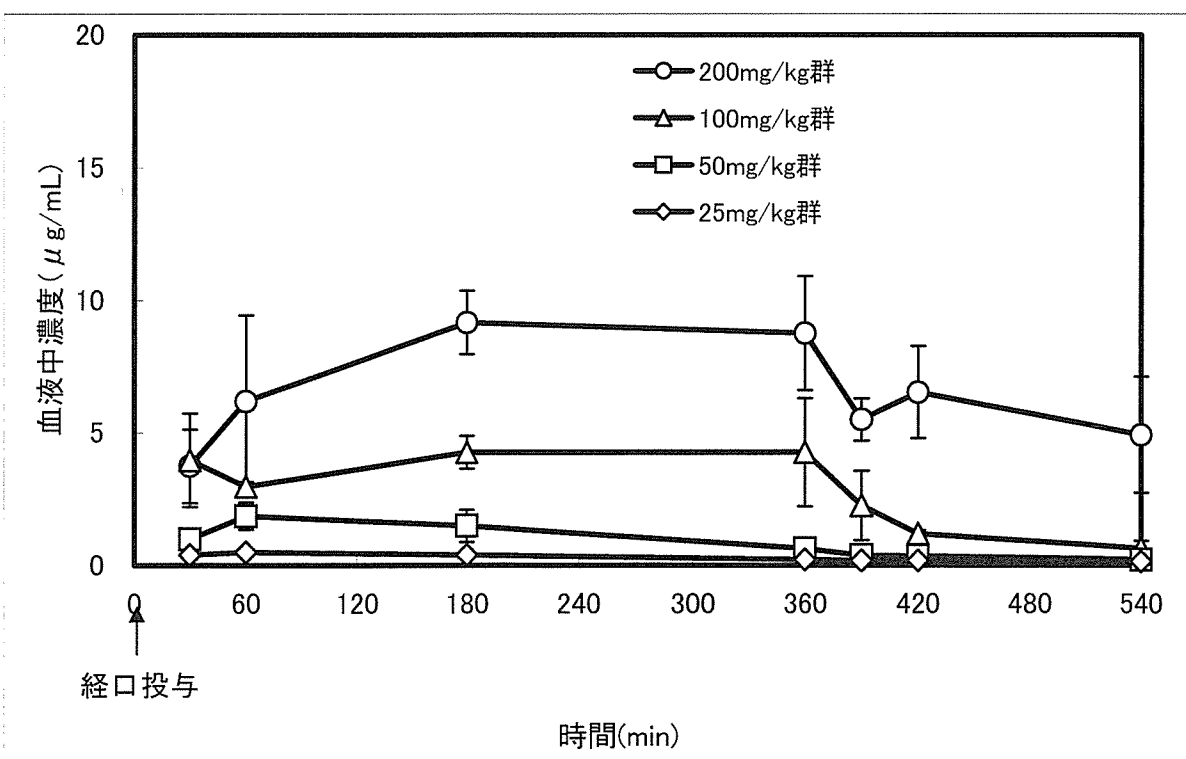


Figure 4. エチルベンゼンを経口投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度の推移

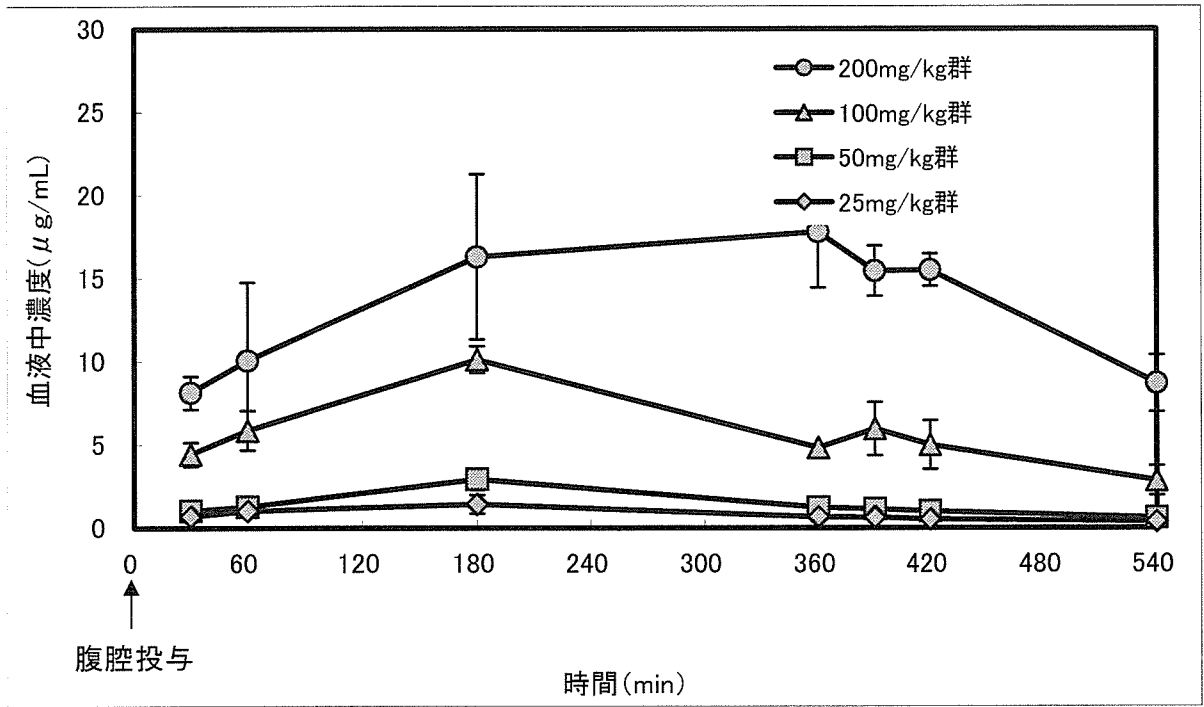


Figure 5. エチルベンゼンを腹腔内投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度の推移

iv) 経口あるいは腹腔内暴露からの毒性評価から吸入暴露の予測

分担研究者 長野 嘉介 日本バイオアッセイ研究センター 試験管理部長
(兼) 病理検査部長
協力研究者 内山 茂久 千葉大学 工学部 非常勤講師
大西 誠 日本バイオアッセイ研究センター 分析室長
武 信 日本バイオアッセイ研究センター 分析室長補佐

研究要旨 吸入毒性を経口投与実験のデータから推定するための基礎データを得ることを目的として、経口投与実験のデータから吸入暴露による生体影響を推定する換算式の有効性について体内暴露量を指標にして検証した。トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンをモデルとした検証の結果、換算式を用いて計算した暴露濃度は体内暴露量に基づいて推測された暴露濃度と比較して、1) トルエンは低用量では近似した値になるが、高用量ではやや高い値（1.8 倍以内）になり毒性を過小に推定する可能性がある、2) クロロホルムは、各用量とも低い値（約 0.5 倍）になり毒性を過大に推定する可能性がある、3) エチルベンゼンは低用量では近似するが、高用量になると低い値（0.75 倍～0.39 倍）になり毒性を過大に評価する可能性があることがわかった。これらの検証の結果から、1) 経口投与実験のデータから吸入暴露による生体影響を推定する換算式の有効性は化学物質の種類や用量によって異なること、2) 吸入暴露による毒性を経口投与実験のデータから換算式によって推定する場合、換算式から得られた値と実際の値の間には約 2 倍から 0.4 倍の差が生じる可能性があるという結論が得られた。

換算式による推定における経口投与と吸入暴露の吸収率の要因について検討するため、トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンについて、吸収率が 100%と仮定できる腹腔内投与の体内暴露量を測定し、吸入暴露と経口投与による体内暴露量と比較することにより体内への吸収率を推測した。その結果、1) トルエンの吸入暴露による吸収率は、低濃度では経口投与の吸収率に近似し、高濃度では経口投与の約 2 倍であった。2) クロロホルムの吸入暴露による吸収率（10%～32%）は、各濃度とも経口投与による吸収率（30%～54%）に比較して低かった。3) エチルベンゼンの吸入暴露による吸収率は、低濃度では 40%であり経口投与による吸収率と近似していたが、高濃度では 22%になり経口投与の約 1/2 の吸収率になった。4) 上記の結果から、換算式から得られる値と体内暴露量からの推測値の差は投与経路間の吸収率の差が原因である可能性が示唆され、換算式を用いた推定に際して吸収率を考慮することの必要性が示された。

呼気への化学物質の排泄量を測定するために、吸入実験装置に改良を加えた装置を作製した。トルエンを腹腔内投与したラットを装置内に入れ、装置内の空気から捕集管を用いてトルエンを捕集、分析し、この手法の有効性を調べた。その結果、腹腔内に投与したトルエンの 34%から 73%の量が投与後 540 分までに捕集され、この方法が呼気中への化学物質の排泄量の測定に利用できることがわかった。

A. 研究目的

家庭用品から室内環境中に放散する化学物質は、主に吸入経路により体内に侵入する。従って、その健康影響評価は吸入暴露実験の結果に基づいて行う必要がある。しかし、化学物質の吸入毒性の情報は少ない。そこで、情報量の多い経口投与実験のデータを利用して吸入暴露による毒性を推定することができれば、化学物質による生体影響の評価の効率化がはかれる。本研究は、吸入暴露による毒性を経口投与実験のデータから推定するための基礎データを得ることを目的として実施した。

平成16年度は、塗料の溶剤として家庭用品に大量に使用され、空気中への拡散量が多い物質であるトルエンについて、ラットに吸入暴露および経口投与し体内暴露量（血液中のトルエン濃度）の推移を比較することにより、経口投与実験のデータから吸入暴露による生体影響を推定する換算式の有効性を検証した。

平成17年度は、は、1) 水道水の塩素消毒の副産物として生成され、家庭環境中から検出されるクロロホルムについて、ラットに吸入暴露および経口投与し体内暴露量（血液中のクロロホルム濃度）の推移を比較することにより、経口投与実験データから吸入暴露による生体影響を推定する換算式の有効性を検証した。また、2) 換算式に使用される消化管および呼吸器からの吸収率の要因について検討した。すなわち、トルエンとクロロホルムについて、吸収率が100%と仮定できる腹腔内投与の体内暴露量を測定し、吸入暴露と経口投与による体内暴露量と比較することにより、吸入暴露と経口投与における体内への吸収率を推測した。さらに、3) 体内に侵入した化学物質の呼気中への排泄量を測定する方法の開発を行なった。

平成18年度は、1) 家庭環境中から高頻度に検出され、平成16年度に研究を行ったトルエンと化学構造が類似したエチルベンゼンについて、ラットに吸入暴露および経口投与し体内暴露量（血液中のエチルベンゼン濃度）の推移を比較した。この実験により、経口投与実験デー

タから吸入暴露による生体影響を推定する換算式の有効性を検証した。また、2) 換算式に使用される消化管および呼吸器からの吸収率の要因について検討するために、腹腔内投与の体内暴露量を測定し、吸入暴露と経口投与における体内への吸収率を推測した。さらに、これらの結果をトルエンと比較することによって、類似化学物質間で体内暴露量（AUC）や換算式の有効性、吸収率に相似性が有るか否か検討した。

B. 研究方法

1. トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンの吸入暴露および経口投与による体内暴露量（血液中のトルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼン濃度）の測定

(1) 被験物質及び実験動物

被験物質として、(株)和光純薬工業製の、トルエン（純度99.5%）、クロロホルム（純度99%以上）およびエチルベンゼン（純度98%）を使用した。

実験動物は、雄ラット（CrI:CD(SD)、旧称CrI:CD(SD)IGS、SPF、10週齢、日本チャールス・リバー厚木飼育センター）をトルエンは3匹/群、クロロホルムとエチルベンゼンは5匹/群使用した。使用した動物の体重はトルエンが357-382g、クロロホルムが344-367g、エチルベンゼンが294-368gであった。

(2) 投与方法

① 吸入暴露

ア) トルエン

被験物質供給装置（(株)柴田科学製）の発生器内に入れたトルエンを一定温度下（35℃）で空気のバブリングにより蒸発させ、冷却管で23℃に下げた後、設定濃度になるように新鮮空気で希釈して、ラットを収容した吸入曝露装置内に送気し全身曝露による吸入曝露を行った（Figure 1）。曝露時間は6時間、単回曝露とした。

曝露濃度は産業現場での許容濃度50 ppm（日本産業衛生学会 2004）とその1/2、2倍および4倍、すなわち 25、50、100、200 ppm（96、192、383、766 mg/m³）を設定した。トルエンの曝露濃度は、曝露中の吸入曝露装置内空気を曝露開始から5、60、180および360分後に採気し、ガスクロマトグラフ（ヒューレットパッカー社 HP5890A）により測定した。ガスクロマトグラフの分析条件として、カラムはDB-WAX（0.53 mmφ × 5m）、キャリアーガスはヘリウム、検出器はFIDを用い、カラム温度は50℃、注入口温度は200℃、検出器温度は200℃、試料注入量は1mLとした。その結果、吸入曝露装置内のトルエン濃度は設定濃度に近い値であることを確認した（Table 1）。

イ) クロロホルム

被験物質供給装置（(株)柴田科学製）の発生器内に入れたクロロホルムを一定温度下（30℃）で空気のバブリングにより蒸発させ、冷却管で23℃に下げた後、設定濃度になるように新鮮空気で希釈して、ラットを収容した吸入チャンバー内に送気し、全身曝露による吸入曝露を行った。曝露時間は6時間、単回曝露とした。曝露濃度は、クロロホルムの血液中濃度の測定限界を考慮して、50、100、200、400ppm（244、488、976、1952 mg/m³）とした。曝露中の吸入チャンバー内の空気を15分毎に採気し、ガスクロマトグラフ（Agilent Technologies社、6890）により気中濃度を測定した。ガスクロマトグラフの分析条件として、カラムはDB-WAX（0.53 mmφ × 5m）、キャリアーガスはヘリウム、検出器はFIDを用い、カラム温度は50℃、注入口温度は200℃、検出器温度は200℃、試料注入量は1mLとした。その結果、吸入曝露装置内のクロロホルム濃度は設定濃度に近い値であることを確認した（Table 2）。

ウ) エチルベンゼン

被験物質供給装置（(株)柴田科学製）の発生器内に入れたエチルベンゼンを一定温度下（30℃）で空気のバブリングにより蒸発させ、冷却管で23℃に下げた後、設定濃度になるように新鮮空気で希釈して、ラットを収容した吸入チャンバー内に送気し、全身曝露による吸入曝露を行った。曝露時間は6時間、単回曝露とした。曝露濃度は、平成16年度に実施したトルエンの研究の曝露濃度に合わせ、25、50、100、200ppm（109、217、434、868mg/m³）とした。曝露中の吸入チャンバー内の空気を15分毎に採気し、ガスクロマトグラフ（Agilent Technologies社、6890）により気中濃度を測定した。ガスクロマトグラフの分析条件として、カラムはDB-WAX（0.53 mmφ × 5m）、キャリアーガスはヘリウム、検出器はFIDを用い、カラム温度は70℃、注入口温度は100℃、検出器温度は200℃、試料注入量は1mLとした。その結果、吸入曝露装置内のエチルベンゼン濃度は設定濃度に近い値であることを確認した（Table 3）。

② 経口投与

経口投与の方法は、トルエン、クロロホルム、エチルベンゼンとも経口投与実験で多用されている強制経口投与とした。

ア) トルエン

トルエンを各用量になるようにコーン油に溶解し、胃ゾンデを使用して単回強制経口投与した（体重1kg当たり10 mL）。投与用量は25、50、100、200 mg/kg・体重とした。

イ) クロロホルム

クロロホルムを各投与用量になるようにコーン油に溶解し、胃ゾンデを使用して単回強制経口投与した（体重1kg当たり10 mL）。投与用量は12.5、25、50、100 mg/kg・体重とした。

ウ) エチルベンゼン

エチルベンゼンを各投与用量になるようにコーン油に溶解し、胃ゾンデを使用して単回強制経口投与した（体重1kg当たり10 mL）。投与用量は、平成16年度に実施したトルエンの研究の投与用量に合わせ、25、50、100、200 mg/kg・体重とした。

(3) トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンの血液中濃度の測定方法

① 試料の採取

トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンとも、血液中濃度測定のための血液を動物の尾静脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した。吸入暴露群は吸入暴露開始から30、60、180および360分、ならびに吸入暴露終了後30、60および180分、経口投与群は経口投与後30、60、180、360、390、420および540分に採血した。吸入暴露中のラットからの採血は、採血時に動物の尾を吸入暴露装置から出し、吸入暴露を継続しながら行った（Figure 2）。採血した血液0.2 mLを直ちに蒸留水0.2 mLの入ったヘッドスペース用のバイアルビン（Agilent Technologies社、10 mL用バイアルビン）に入れ、密栓して分析用試料とした。

② 分析方法

ア) トルエン

ヘッドスペース（Agilent Technologies社、7694）-GC/MS（Agilent Technologies社、5989B）を用いてトルエンの血液中濃度を測定した。ヘッドスペースの分析条件として、オープン温度は110°C、ループ温度は130°C、バイアル加温時間は10分とした。

GC/MSの分析条件として、カラムはHP Ultra-1 (0.2 mmφ × 50 m)、キャリアーガスはヘリウムを用い、カラム温度は130°C、流量は1mL/分、注入口温度は200°C、イオン化法はEI、イオン化電圧は70eV、イオン源温度は200°C、インターフェイス温度は200°Cとした。血液中濃度の

定量はトルエンのフラグメントイオンを示す91m/zのピークによるSIM法により実施した。

イ) クロロホルム

ヘッドスペース（Agilent Technologies社、7694）-GC/MS（Agilent Technologies社、5973N）を用いてクロロホルムの血液中濃度を測定した。ヘッドスペースの分析条件として、オープン温度は80°C、ループ温度は130°C、バイアル加温時間は10分とした。

GC/MSの分析条件として、カラムはHP Ultra-1 (0.2 mmφ × 50 m)、キャリアーガスはヘリウムを用い、カラム温度は80°C、流量は1mL/分、注入口温度は200°C、イオン化法はEI、イオン化電圧は70eV、イオン源温度は230°C、インターフェイス温度は230°Cとした。血液中濃度の定量はクロロホルムのフラグメントイオンを示す83m/zのピークによるSIM法により実施した。

ウ) エチルベンゼン

ヘッドスペース（Agilent Technologies社、7694）-GC/MS（Agilent Technologies社、5973N）を用いてクロロホルムの血液中濃度を測定した。ヘッドスペースの分析条件として、オープン温度は120°C、ループ温度は140°C、バイアル加温時間は10分とした。

GC/MSの分析条件として、カラムはJ&W DB-1 (0.25 mmφ × 60 m)、キャリアーガスはヘリウムを用い、カラム温度は150°C、流量は1mL/分、注入口温度は200°C、イオン化法はEI、イオン化電圧は70eV、イオン源温度は230°C、インターフェイス温度は230°Cとした。血液中濃度の定量はエチルベンゼンのフラグメントイオンを示す91m/zのピークによるSIM法により実施した。

(4) Area Under the Curve (AUC)

トルエン、クロロホルム、エチルベンゼンとも、吸入暴露は暴露中360分間と暴露終了後180分間の計540分間における血液中濃度の測定値と時間の積を計算しAUCとした。また、経口投与は、投与後540分間における血液中濃度の測定値と時間の積を計算しAUCとした。

2. 腹腔内投与による体内暴露量との比較によるトルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンの体内への吸収率の推定(腹腔内投与による体内暴露量の測定)

腹腔内投与した化学物質は体内にその100%が吸収されると仮定できる。そこで、腹腔内投与した時の体内暴露量を測定し、経口投与や吸入暴露した時の体内暴露量(血液中の化学物質の濃度)と比較することによって、経口投与や吸入暴露した化学物質の体内への吸収率を推定した。

(1) 被験物質及び実験動物

被験物質として、(株)和光純薬工業製の、トルエン(純度99.5%)、クロロホルム(純度99%以上)およびエチルベンゼン(純度98%)を使用した。

実験動物は、トルエン、クロロホルム、エチルベンゼンとも、雄ラット(Crl:CD(SD)、旧称Crl:CD(SD)IGS、SPF、10週齢、日本チャールス・リバー厚木飼育センター)を5匹/群使用した。使用した動物の体重はトルエンとクロロホルムが350-370g、エチルベンゼンが284-375gであった。

(2) 投与方法

トルエン、クロロホルム、エチルベンゼンとも、各投与用量になるようにコーン油に溶解し、腹腔内に単回注射した(体重1kg当たり10 mL)。投与用量は経口投与の投与用量に合わせ、トルエンは25、50、100、200 mg/kg・体重、クロロホルムは12.5、25、50、100 mg/kg・体重、エチルベンゼンは25、50、

100、200 mg/kg・体重とした。

(3) トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンの血液中濃度の測定方法

① 試料の採取

血液中濃度測定のための血液を投与後30、60、180、360、390、420および540分に動物の尾静脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採取した。採血した血液0.2 mLを直ちに蒸留水0.2 mLの入ったヘッドスペース用のバイアルビン(Agilent Technologies社、10 mL用バイアルビン)に入れ、密栓して分析用試料とした。

② 分析

ヘッドスペース(Agilent Technologies社、7694) -GC/MS(Agilent Technologies社、5973N)を用いて血液中濃度を測定した。分析条件はトルエン、クロロホルム、エチルベンゼンとも吸入暴露と経口投与による体内暴露量と同様の条件で測定した。

(4) Area Under the Curve (AUC)

トルエン、クロロホルム、エチルベンゼンとも、投与後540分間における血液中濃度の測定値と時間の積を計算しAUCとした。

3. 化学物質の呼気中への排泄量を測定する方法の開発

(1) 動物の呼気を採取する装置の試作

通常、吸入暴露装置は動物に化学物質を吸入暴露するために使用している。逆に、化学物質を投与した動物を吸入チャンバーに収容し、吸入チャンバー内の空気を分析すれば、呼気中へ排泄された化学物質の量を簡便に測定できると考えた。そこで、吸入暴露による体内暴露量の測定に使用した吸入暴露装置に下記の改良を行ない、化学物質の呼気中への排泄量を測定する装置(Figure 3)を試作した。

① チャンバー内の空気中の化学物質を捕集するためのガス捕集管の装着

動物を個別別に収容した吸入チャンバーからの各排気管に異径ホースジョイントを付け、ガス捕集管の太さに合わせて内径 5mmのシリコンチューブを接続した。このシリコンチューブに捕集剤を充填したガス捕集管を装着した。

② 吸入チャンバー内の空気をガス捕集管に集めるために、排気管の末端に排気用のエアポンプ（SIBATA、SIP-32L）を設置した。また、空気の流量を確認できるように、ガス捕集管とエアポンプの間に流量計（1 L/分用）を設置した。

(2) 被験物質及び実験動物

被験物質として、(株)和光純薬工業製のトルエン（純度99.5%）を使用した。

実験動物は、雄ラット（CrI:CD(SD)、旧称CrI:CD(SD)IGS、SPF、10週齢、体重350-370g、日本チャールス・リバー厚木飼育センター）を3匹/群使用した。

(3) 投与方法

投与方法は、被験物質が完全に体内に入り、かつ、呼気以外の経路で吸入チャンバー内への被験物質の飛散が起こりにくい方法として、腹腔内投与を選択した。トルエンを各用量になるようにコーン油に溶解し、腹腔内に単回注射した（体重1kg当たり10 mL）。投与用量は経口投与の投与用量に合わせ25、50、100、200 mg/kg・体重とした。

(4) 呼気の採取

トルエンを腹腔内投与したラットを、投与直後に排気管にガス捕集管（ORBO TM-32、SUPELCO）を装着した吸入チャンバーに収容した。ガス捕集管は、動物の吸入チャンバーへの収容後、30分、60分、180分、360分目に交換し、投与直後から30分、30分から60分、60分から180分、180分から360分、および360分から540分における吸入チャンバー内の空気を1 L/分の流速でガス捕集管に

通した。

(5) 呼気中のトルエン量の分析

ガス捕集管から充填剤を10 mlの遠沈管に取り出し、2 mlの二硫化炭素を加え、1分間振とうした後、20分間超音波洗浄を行った。24時間放置してから、遠心分離(3000 rpm, 30 min)した後、上澄みを濾過した。この液を二硫化炭素で10倍に希釈した後、GC/MSに注入した。GC/MSの分析条件を付表 1に示した。トルエン量の分析は、内山茂久協力研究者に依頼した。

(倫理面への配慮)

本研究は、動物愛護の観点から日本バイオアッセイ研究センターの「動物実験に関する指針」に基づき実施した。

C. 研究結果

1. トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンの吸入暴露および経口投与による体内暴露量（血液中のトルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼン濃度）

(1) トルエン

1) 吸入暴露の血液中トルエン濃度

吸入暴露したラットの血液中トルエン濃度の推移をTable 4とFigure 4に示した。

① 血液中濃度の推移

25 ppm群では、血液中濃度は暴露開始から60分まで経時的に上昇し、その後、暴露時間の終了まで一定の濃度で推移し、最高値は0.47 $\mu\text{g/mL}$ であった。暴露終了後は、経時的に濃度が低下し、180分後には検出されなくなった。50 ppm群では、トルエンの血液中濃度の経時の上昇は暴露開始から180分までみられ、最高値は1.55 $\mu\text{g/mL}$ であった。暴露終了後は、経時的に濃度が低下し、180分後の濃度は0.03 $\mu\text{g/mL}$ であった。100 ppm群と200 ppm群では、血液中濃度の経時の上昇は暴露終了時である360分まで続いた。暴露終

了時の血液中濃度は、100 ppm群で7.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 ppm群で13.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。曝露終了後は経時的に濃度が低下し、180分後の血液中濃度は100ppm群で0.59 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 ppm群で2.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

② 生物学的半減期

血液中濃度が曝露終了時の1/2に低下するまでの時間は、グラフ上からみると25 ppm群で22分、50 ppm群で69分、100 ppm群で44分、200 ppm群で57分であった。

③ AUC

曝露期間360分間と曝露終了後180分間の計540分間におけるAUCは、25 ppm群：159 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ 、50 ppm群：505 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ 、100 ppm群：2419 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ 、200 ppm群：4474 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ となった。

2) 経口投与の血液中トルエン濃度

経口投与したラットの血液中トルエン濃度をTable 5とFigure 5に示した。

① 血液中濃度の推移

25 mg/kg群では、血液中濃度は投与後60分で最高値（1.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）になり、その後、濃度が低下し、投与後360分には検出されなくなった。50 mg/kg以上の投与量では、トルエンの血液中濃度は曝露開始から180分まで上昇し、最高値は50 mg/kgで2.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 mg/kgで4.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 mg/kgで11.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その後、血液中濃度は経時的に低下し、投与後540分の濃度は50 mg/kg群で0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 mg/kg群で0.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 mg/kg群で3.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になった。

② 生物学的半減期

血液中濃度が最高値の1/2に低下するまでの時間は、グラフ上からみると25 mg/kg群で150分、25 mg/kg群で105分、100 mg/kg群で160分、200 mg/kg群で166分であった。

③ AUC

投与後540分間におけるAUCは、25 mg/kg群：288 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ 、50 mg/kg群：457 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ 、100 mg/kg群：1399 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ 、200 mg/kg群：3561 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ となった。

トルエンを吸入曝露または経口投与したラットの血液中トルエン濃度の最高値、最高値に達する時間、生物学的半減期およびAUCをTable 6に一覧して記載した。

(2) クロロホルム

1) 吸入曝露の血液中クロロホルム濃度

吸入曝露したラットの血液中クロロホルム濃度の推移をTable 7とFigure 6に示した。

① 血液中濃度の推移

50 ppm群では、血液中濃度は曝露開始から30分で天井値（最高濃度の90%以上の濃度）に達し、その後、曝露時間の終了まで一定の濃度で推移し、最高値は1.66 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。曝露終了後は、経時的に濃度が低下し、180分後の濃度は0.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。100 ppm群では、トルエンの血液中濃度の経時の上昇は曝露開始から60分までみられ、最高値は2.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。曝露終了から180分後の濃度は0.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。200 ppm群では、血液中濃度の経時の上昇は曝露開始から180分までみられ、その後、曝露時間の終了まで一定の濃度で推移し、最高値は6.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。曝露終了後は、経時的に濃度が低下し、180分後の濃度は1.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。400 ppm群では、血液中濃度の経時の上昇は曝露終了時である360分まで続き、曝露終了時の血液中濃度は、17.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。曝露終了後は経時的に濃度が低下し、180分後の血液中濃度は0.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

② 生物学的半減期

血液中濃度が曝露終了時の1/2に低下するまでの時間は、グラフ上からみると50

ppm群で90分、100 ppm群で21分、200 ppm群で51分、400 ppm群で39分であった。

③ AUC

暴露期間360分間と暴露終了後180分間の計540分間におけるAUCは、50 ppm群：705 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、100 ppm群：844 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、200 ppm群：2585 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、400 ppm群：5228 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ となった。

2) 経口投与の血液中クロロホルム濃度

経口投与したラットの血液中クロロホルム濃度の推移をTable 8とFigure 7に示した。

① 血液中濃度の推移

12.5 mg/kg群では、血液中濃度は投与後30分で最高値 (2.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$) になり、その後、濃度が低下し、投与後540分では0.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になった。25 mg/kg群と50 mg/kg群は、トルエンの血液中濃度は投与後60分まで上昇し、最高値は25 mg/kgで4.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、50 mg/kgで6.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その後、血液中濃度は経時的に低下し、投与後540分の濃度は25 mg/kg群、50 mg/kgとも0.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になった。100 mg/kg群では、血液中濃度は投与後15分が最高値 (16.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であり、その後、濃度が低下し、投与後540分に0.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になった。

② 生物学的半減期

血液中濃度が最高値の1/2に低下するまでの時間は、グラフ上からみると12.5 mg/kg群が80分、25 mg/kg群と50 mg/kg群が84分、100 mg/kg群が119分であった。

③ AUC

投与後540分間におけるAUCは、12.5 mg/kg群：284 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、25 mg/kg群：698 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、50 mg/kg群：1221 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、100 mg/kg群：2501 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ となった。

クロロホルムを吸入暴露または経口投与し

たラットの血液中クロロホルム濃度の最高値、最高値に達する時間、生物学的半減期およびAUCをTable 9に一覧して記載した。

(3) エチルベンゼン

1) 吸入暴露の血液中エチルベンゼン濃度

吸入暴露したラットの血液中エチルベンゼン濃度の推移をTable 10とFigure 8に示した。

① 血液中濃度の推移

25ppm群では、血液中濃度は暴露開始から180分で天井値 (最高濃度の約90%の濃度) に達し、その後、暴露時間の終了まではほぼ一定の濃度で推移し、最高値は0.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。暴露終了後は、経時的に濃度が低下し、180分後の濃度は0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。50ppm群、100ppm群および200ppm群は、血液中濃度の経時的上昇は暴露終了時である360分まで続き、暴露終了後は経時的に濃度が低下した。50ppm群の血液中濃度は、暴露終了時が0.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、暴露終了180分後が0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。100ppm群の血液中濃度は、暴露終了時が1.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、暴露終了180分後が0.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、200ppm群の血液中濃度は、暴露終了時が4.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、暴露終了180分後が0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

② 生物学的半減期

暴露終了後の血液中濃度が暴露終了時の1/2に低下するまでの時間は、グラフ上からみると25ppm群で60分、50ppm群で45分、100 ppm群で29分、200ppm群で30分であった。

③ AUC

暴露期間360分間と暴露終了後180分間の計540分間におけるAUCは、25ppm群：163 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、50ppm群：288 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、100ppm群：685 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ 、200ppm群：1433 $\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$ となった。

2) 経口投与の血液中エチルベンゼン濃度

経口投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度の推移をTable 11とFigure 9に示した。

① 血液中濃度の推移

25 mg/kg群と50 mg/kg群は、エチルベンゼンの血液中濃度は投与後60分まで上昇し、最高値は25mg/kgで0.49 μ g/mL、50mg/kgで1.86 μ g/mLであった。その後、血液中濃度は経時的に低下し、投与後540分の濃度は25 mg/kg群で0.15 μ g/mL、50 mg/kgで0.22 μ g/mLになった。100mg/kg群は、血液中濃度は投与後180分と360分が最高値（4.26 μ g/mL）であり、その後、濃度が低下し、投与後540分に0.64 μ g/mLになった。200mg/kg群は、血液中濃度は投与後180分が最高値（9.16 μ g/mL）であり、その後、濃度が低下し、投与後540分に4.92 μ g/mLになった。

② 生物学的半減期

血液中濃度が最高値の1/2に低下するまでの時間は、グラフ上からみると25mg/kg群が265分、50mg/kg群が237分、100mg/kg群が213分、200 mg/kg群が360分以上であった。

③ AUC

投与後540分間におけるAUCは、25mg/kg群：156 μ g \cdot 分 /mL、50mg/kg群：509 μ g \cdot 分 /mL、100mg/kg群：1623 μ g \cdot 分 /mL、200mg/kg群：3818 μ g \cdot 分 /mLとなった。

エチルベンゼンを吸入暴露または経口投与したラットの血液中エチルベンゼン濃度の最高値、最高値に達する時間、生物学的半減期およびAUCをTable 12に一覧して記載した

2. 腹腔内投与による体内暴露量との比較によるトルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンの体内への吸収率の推定

(1) トルエンの吸収率

1) 腹腔内投与による体内暴露量

トルエンを腹腔内投与したラットの血液中トルエン濃度の推移をTable 13とFigure 10に示した。

投与後540分間におけるAUCは、25 mg/kg群：1022 μ g \cdot 分 /mL、50 mg/kg群：2360 μ g \cdot 分 /mL、100 mg/kg群：5202 μ g \cdot 分 /mL、200 mg/kg群：9491 μ g \cdot 分 /mLであった（Table 13）。

2) 吸入暴露によるトルエンの体内への吸収率の推定（Table 14）

25 ppm、50 ppm、100 ppmおよび200 ppmのトルエンを6時間吸入暴露したラットの暴露期間360分間と暴露終了後180分間の計540分間における血液中トルエン濃度の推移から計算したAUCは、25 ppm群：159 μ g \cdot 分 /mL、50 ppm群：505 μ g \cdot 分 /mL、100 ppm群：2419 μ g \cdot 分 /mL、200 ppm群：4474 μ g \cdot 分 /mLであった（Table 4）。一方、各暴露濃度におけるトルエンの呼吸による吸入量をラットの体重1kg当りの呼吸量（561 mL/ kg体重 \cdot 分、Maunderly et al. 1979）から計算すると、6時間暴露によるトルエンの推定吸入量は25 ppm群：19 mg /kg体重、50 ppm群：39 mg /kg体重、100 ppm群：77 mg /kg体重、200 ppm群：155 mg /kg体重となる。これらの用量のトルエンを腹腔投与したと仮定した場合のAUCの期待値を腹腔内投与によるAUCの実測値（Table 13）から求めると、19 mg /kg体重は777 μ g \cdot 分 /mL、39 mg /kg体重は1771 μ g \cdot 分 /mL、77 mg /kg体重は3893 μ g \cdot 分 /mL、155 mg /kg体重は7561 μ g \cdot 分 /mLとなる。

各暴露濃度における吸入暴露による体内への吸収率を、次式から計算した。

吸入暴露による吸収率 = 吸入暴露でのAUCの実測値 / 腹腔投与したと仮定した場合のAUCの期待値

この式からトルエンの吸入暴露による吸