

収率を求めると、25 ppm群：20%、50 ppm群：29%、100 ppm群：62%、200 ppm群：59%となった。

3) 経口投与によるトルエンの体内への吸収率の推定 (Table 15)

25 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kgおよび200 mg/kgのトルエンを経口投与したラットの投与後540分間におけるAUCは、25 mg/kg群：288 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、50 mg/kg群：457 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、100 mg/kg群：1399 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、200 mg/kg群：3561 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった (Table 5)。

各投与用量における経口投与による体内への吸収率を、次式から計算した。

経口投与による吸収率 = 経口投与のAUC / 腹腔投与のAUC

この式からトルエンの経口投与による吸収率を求めると、25 mg/kg群：28%、50 mg/kg群：19%、100 mg/kg群：27%、200 mg/kg群：38%となった。

(2) クロロホルムの吸収率

1) 腹腔内投与による体内暴露量

クロロホルムを腹腔内投与したラットの血液中クロロホルム濃度の推移をTable 16とFigure 11に示した。

投与後540分間におけるAUCは、12.5 mg/kg群：603 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、25 mg/kg群：1346 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、50 mg/kg群：2250 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、100 mg/kg群：8402 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった (Table 16)。

2) 吸入暴露によるクロロホルムの体内への吸収率の推定 (Table 17)

50 ppm、100 ppm、200 ppmおよび400 ppmのクロロホルムを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クロロホルム濃度の推移から計算した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 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、200 ppm群：5228 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった

(Table 7)。一方、各暴露濃度におけるクロロホルム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・分、Maunderly et al. 1979) から計算すると、6時間暴露によるクロロホルムの推定吸入量は50 ppm群：49 mg/kg体重、100 ppm群：99 mg/kg体重、200 ppm群：197 mg/kg体重、400 ppm群：394 mg/kg体重となる。これらの用量のクロロホルム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 16) から求めると、49 mg/kg体重は2225 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、99 mg/kg体重は8353 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ となる。197 mg/kg体重と394 mg/kgは、腹腔内投与の最大用量を超えているため計算を行なわなかった。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

この式からクロロホルムの吸入暴露による吸収率を求めると、50 ppm群：32%、100 ppm群：10%となった。

3) 経口投与によるクロロホルムの体内への吸収率の推定 (Table 18)

12.5 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kgおよび100 mg/kgのクロロホルムを経口投与したラットの投与後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 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった (Table 8)。

各投与用量における経口投与による体内への吸収率を、次式から推定した。

経口投与による吸収率 = 経口投与のAUC / 腹腔投与のAUC

この式からクロロホルムの経口投与による吸収率を求めると、12.5 mg/kg群：47%、

25 mg/kg群：52%、50 mg/kg群：54%、
100 mg/kg群：30%となった。

(3) エチルベンゼンの吸収率

1) 腹腔内投与による体内暴露量

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をTable 19とFigure 12に示した。

投与後540分間におけるAUCは、25mg/kg群：463 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、50mg/kg群：843 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、100mg/kg群：3323 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、200mg/kg群：7460 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった (Table 19)。

2) 吸入暴露によるエチルベンゼンの体内への吸収率の推定 (Table 20)

25ppm、50ppm、100ppmおよび200ppmのエチルベンゼンを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エチルベンゼン濃度の推移から計算した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 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった (Table 10)。一方、各暴露濃度におけるエチルベンゼ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 $\cdot\text{分}$ 、Maunderly et al. 1979) から計算すると、6時間暴露によるエチルベンゼンの推定吸入量は25ppm群：22mg/kg体重、50ppm群：44mg/kg体重、100ppm群：88mg/kg体重、200ppm群：175mg/kg体重となる。これらの用量のエチルベンゼ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 19) から求めると、22mg/kg体重は407 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、44mg/kg体重は752 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、88mg/kg体重は2728 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、175 mg/kg体重は6426 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 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

この式からエチルベンゼンの吸入暴露による吸収率を求めると、25ppm群：40%、50ppm群：38%、100ppm群：25%、200ppm群：22%となった。

3) 経口投与によるエチルベンゼンの体内への吸収率の推定 (Table 21)

25mg/kg、50mg/kg、100mg/kgおよび200mg/kgのエチルベンゼンを経口投与したラットの投与後540分間におけるAUCは、25mg/kg群：156 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、50mg/kg群：509 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、100mg/kg群：1623 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 、200mg/kg群：3818 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$ であった (Table 11)。

各投与用量における経口投与による体内への吸収率を、次式から計算した。

経口投与による吸収率 = 経口投与のAUC/腹腔投与のAUC

この式からエチルベンゼンの経口投与による吸収率を求めると、25mg/kg群：34%、50mg/kg群：60%、100mg/kg群：49%、200mg/kg群：51%となった。

(4) トルエンの呼気中への排泄量

トルエンを腹腔内投与したラットを収容した吸入チャンバー内の空気から捕集されたトルエン量の推移をTable 22に示した。各投与量とも0から540分の捕集空気からトルエンが検出された。1分間当りに換算したトルエンの捕集量の推移は投与用量によって異なっていた。25 mg/kg群は、投与後180分まで高い値で推移した後、減少した。50 mg/kg群は、投与後360分まで高い値で推移した後、減少した。100 mg/kg群と200 mg/kg群は時間経過による減少はゆるやかであり、捕集を終了した360分から540分の捕集時間でも高い値のトルエンが検出された。0分から540分までの総捕集量は、投与用量に対応して増加した。腹腔内投与したトルエンの呼気中からの捕集率を、次式から計

算した。

捕集率 (%) = 総捕集量 / 投与用量 × 100

捕集率は、25 mg/kg群が34%、50 mg/kg群が46%、100 mg/kg群が42%、200 mg/kg群が73%であった。

D. 考察

1. 吸入暴露と経口投与による体内暴露量の比較による換算式の有効性の検証

(1) トルエン

1) 血液中濃度の推移

トルエンを吸入暴露および経口投与したラットの血液中トルエン濃度の推移は、投与経路及び投与用量により異なっていた。

吸入暴露では、曝露時間中の血液中濃度は25 ppmの曝露濃度では60分以内、50 ppmの曝露では180分以内に最高値になった後、ほぼ一定の血液中濃度に保たれていた。100 ppm以上の曝露では今回の曝露終了時間である360分まで血液中濃度の増加が続いた。曝露終了後は各群とも経時的に血液中濃度が減衰した。

経口投与では、血液中濃度は山型のカーブを描いた。血液中濃度が最高値になるまでの時間は25 mg/kgで60分、50 mg/kg以上の投与では180分であった。

2) 生物学的半減期

曝露終了時の濃度に対する見かけ上の生物学的半減期は、吸入暴露では25 ppmの曝露で30分以内、50 ppm以上の曝露濃度では約60分であった。経口投与では105~166分であり、吸入暴露における生物学的半減期は経口投与より短いと考えられた。

3) 投与量（曝露濃度、経口投与用量）と体内暴露量の関係

血液中濃度の最高値およびAUCは、経口投与の場合、今回用いた投与用量の範囲内では投与用量の増加に相応して上昇した。これに対し、吸入暴露の場合には、曝露濃度の増加を超える上昇を示す現象がみられた。

すなわち、経口投与では、投与用量50

mg/kg、100 mg/kgおよび200 mg/kgにおける血液中濃度の最高値は、25 mg/kgに比較すると2.0倍、3.1倍および8.2倍であった。また、AUCは1.6倍、4.9倍および12.4倍であった。従って、血液中濃度の最高値およびAUCは、投与用量間の比である2倍ずつに近い上昇を示していると考えられた。

吸入暴露では、曝露濃度50 ppm、100 ppmおよび200 ppmにおける血液中濃度の最高値は、25 ppmに比較すると3.3倍、15.6倍および28.3倍であった。また、AUCは3.2倍、15.2倍および28.1倍であった。従って、血液中濃度の最高値およびAUCは、100 ppm以上の曝露濃度では投与用量の増加を超える上昇があると考えられた。

4) 経口投与実験データを用いた吸入暴露毒性の推定

経口投与の実験データから吸入暴露による毒性を推定する方法は、下記の換算式を用いて経口投与量を吸入曝露量に変換する手法が一般的に採用されている。

$$\text{経口投与用量} \times \text{経口投与の吸収率} = \text{吸入曝露濃度} \times \text{呼吸量} \times \text{吸入暴露の吸収率}$$

ラットの呼吸量は561 mL / kg体重・分 (0.202 m³/kg 体重・6時間) を用いて計算した (Long-Evans系ラット、体重110g、Maunderly et al. 1979)。トルエンの吸収率については、イヌの実験で吸入による肺への取り込み率が91-94%、経口投与では100%と報告されており (IARC 1989)、経口投与での吸収率と吸入曝露での吸収率が等しいとして計算した。その結果、経口投与の25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群、200 mg/kg群は、それぞれ、吸入曝露濃度32 ppm、65 ppm、129 ppm、258 ppmに変換された。

この値を、今回の実験で得られた体内曝露量を指標として検証した。体内曝露量は、生体影響が体内曝露の総量に依存する場合と生体影響の発現する血液濃度に閾値が存在する場合を想定し、「AUC」および「血液中濃度の最高値」の両者を指標とした (Table

23)。

「AUC」を指標とした検証は、各経口投与用量に相当するAUCが得られる曝露濃度を吸入曝露濃度とAUCの関係の表(Table 6)から読み取り、換算式により得られた値と比較した。その結果、25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群、200 mg/kg群と同様のAUCが得られる曝露濃度は35 ppm、45 ppm、75 ppm、155 ppmであった。従って、換算式から得られた値(32 ppm、65 ppm、129 ppm、258 ppm)は、AUCから推測される曝露濃度と比較して、低濃度では一致し、高濃度ではやや高くなるが1.8倍以内の差であると判断された。

「血液中濃度の最高値」を指標とした検証は、各経口投与用量に相当する「血液中濃度の最高値」が得られる曝露濃度を吸入曝露濃度と「血液中濃度の最高値」の関係の表(Table 6)から読み取り、換算式により得られた値と比較した。その結果、25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群、200 mg/kg群と同様の「血液中濃度の最高値」が得られる曝露濃度は45 ppm、60 ppm、75 ppm、170 ppmであった。従って、換算式から得られた値(32 ppm、65 ppm、129 ppm、258 ppm)は、「血液中濃度の最高値」から推測される曝露濃度と比較して、低濃度ではやや低くなるが約0.7倍の差であり、中間濃度では一致し、高濃度ではやや高くなるが1.8倍以内の差であると判断された。

以上のように、換算式を用いて経口投与の実験データから吸入曝露による毒性を推定する方法を検証した結果、体内曝露量に基づいて推測された曝露濃度に近似した値が得られた。ただし、高用量ではやや高い値になり、毒性をやや過小に推定するが、その差は1.8倍以内であることがわかった。

トルエンの急性毒性については、ラットの経口投与によるLD50値が5 g/kg、吸入曝露によるLC50値が13055 ppm(50000 mg/m³)と報告されている(IARC 1989)。経口投与

のLD50値5 g/kgは、換算式により変換すると6463 ppmとなり、報告されたLC50値(13055 ppm)に比べ低く、毒性をやや過大に推定している。しかし、その差は約0.5倍であった。

長期毒性の無毒性量については、ラットを用いた6ヶ月間の経口投与実験で590 mg/kg、24ヶ月間の吸入曝露実験で400 ppmと報告されている(IARC 1989)。経口投与実験の無毒性量590 mg/kgは、換算式により変換すると762 ppmとなり、報告値(400 ppm)に比べ1.9倍高い値であった。本研究で行った体内曝露量を指標にした検証でも、高投与用量での換算値は約1.8倍高くなり、長期毒性による無毒性量の結果とよく一致した。

(2) クロロホルム

1) 血液中濃度の推移

血液中のクロロホルムの濃度推移は投与経路と投与用量により異なっていた。

吸入曝露は、200 ppm以上の曝露濃度では血液中濃度が天井値に達した後、曝露終了までほぼ一定の血液中濃度のまま推移した。天井値に達するまでの時間は、曝露濃度が25 ppmでは30分、50 ppmでは60分、100 ppmでは180分であり、曝露濃度が高くなるほど天井値に達するまでの時間が長くなると考えられた。400 ppmの濃度では曝露終了時まで血液中濃度の上昇が続いた。曝露終了後は、各濃度群とも経時的に血液中濃度が減衰した。

経口投与では、各投与用量とも投与後60分以内に最高値に達し、その後、時間の経過に伴って減少した。

2) 生物学的半減期

曝露終了時の濃度に対する見かけ上の生物学的半減期は、吸入曝露では曝露濃度によりばらつきが大きく、21分から90分の範囲にあった。

経口投与では、50 mg/kg体重以下の投与用量は80分から84分であったのに対し、100

mg/kg体重は119分であり、投与用量が高くなると半減期が延長することが示唆された。

3) 投与量（暴露濃度、経口投与用量）と体内暴露量の関係

血液中濃度の最高値およびAUCは、吸入暴露、経口投与とも、今回用いた投与用量の範囲内では投与用量の増加に相応して上昇した。

吸入暴露では、暴露濃度100 ppm、200 ppmおよび400 ppmにおける血液中濃度の最高値は、50 ppmに比較すると1.3倍、4.2倍および10.8倍であった。また、AUCは1.2倍、3.7倍および7.4倍であった。従って、血液中濃度の最高値およびAUCとも、100 ppmの結果は低いものの、暴露濃度の増加に相応した比率で上昇すると考えられる。

経口投与では、投与用量25 mg/kg、50 mg/kgおよび100 mg/kgにおける血液中濃度の最高値は、12.5 mg/kgに比較すると2.0倍、3.3倍および8.0倍であった。また、AUCは2.5倍、4.3倍および8.8倍であった。従って、血液中濃度の最高値およびAUCとも、投与用量の増加に相応した比率で上昇すると考えられる。

4) 経口投与実験データを用いた吸入暴露毒性の推定

トルエンと同様の換算式を用いて経口投与量を吸入暴露量に変換した。クロロホルムの吸収率については、経口投与では吸収がよいと報告されているが（IARC 1999）、吸入暴露での報告は入手できなかった。そこで、経口投与の吸収率と吸入暴露の吸収率が等しいと仮定して計算した。その結果、経口投与の12.5 mg/kg群、25 mg/kg群、50 mg/kg群および100 mg/kg群は、それぞれ、吸入暴露濃度12.7 ppm、25 ppm、51 ppmおよび101 ppmに変換された。

この値を、今回の実験で得られた体内暴露量を指標として検証した。体内暴露量は、「生体影響が体内暴露の総量に依存する場合」と「生体影響の発現する血液濃度に閾値が存

在する場合」を想定し、「AUC」と「血液中濃度の最高値」の両者を指標とした（Table 24）。

「AUC」を指標とした検証は、各経口投与用量に相当するAUCが得られる暴露濃度を吸入暴露濃度とAUCの関係の表（Table 9）から読み取り、換算式により得られた値と比較した。その結果、経口投与用量の25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群に相当するAUCが得られる吸入暴露濃度は45 ppm、120 ppm、195 ppmであった。換算式から得られた値（25 ppm、51 ppm、101 ppm）は、AUCから推測される暴露濃度と比較して0.43から0.56倍であり、各用量とも低い値であると判断された。なお、12.5 mg/kg群に相当するAUCが得られる暴露濃度は、表の下限以下であるため25 ppm以下として表したが、換算式から得られた値（12.7 ppm）の約50%であり、他の投与量と同様に低い値であると推察された。

「血液中濃度の最高値」を指標とした検証は、各経口投与用量に相当する血液中濃度の最高値が得られる暴露濃度を吸入暴露濃度と血液中濃度の最高値の関係の表（Table 9）から読み取り、換算式により得られた値と比較した。その結果、経口投与用量の12.5 mg/kg群、25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群に相当する「血液中濃度の最高値」が得られた吸入暴露濃度は93 ppm、143 ppm、199 ppm、376 ppmであった。換算式から得られた値（12.7 ppm、25 ppm、51 ppm、101 ppm）は、「血液中濃度の最高値」から推測される暴露濃度と比較して、0.14から0.27倍であり、各用量とも低い値であると判断された。

以上のように、換算式を用いて経口投与の実験データから吸入暴露による生体影響を推定する方法をクロロホルムをモデルとして検証した結果、①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になる、②従って、

毒性を過大に評価する可能性がある、③しかし、その値はAUCを指標にした場合には約0.5倍であることがわかった。

(3) エチルベンゼン

1) 血液中濃度の推移

血液中のエチルベンゼンの濃度推移は投与経路と投与用量により異なっていた。

吸入暴露は、暴露濃度が25 ppmでは180分で天井値に達し、その後一定になった。これに対し、暴露濃度が50 ppm以上では、暴露終了の360分まで血液中濃度の上昇が続いた。従って、暴露濃度が高くなるほど天井値に達するまでの時間が長くなると考えられた。暴露終了後は、各濃度群とも経時的に血液中濃度が減衰した。

経口投与では、投与用量が25mg/kgと50mg/kgでは60分で天井値に達したのに対し、100mg/kgと200mg/kgでは天井値に達するまでの時間が180分であった。従って、吸入暴露と比較して濃度推移は異なるが、天井値に達するまでの時間と投与用量の関係については、吸入暴露と同様に投与用量が高くなるほど天井値に達するまでの時間が長くなると考えられた。天井値に達した後、各用量群とも経時的に血液中濃度が減衰したが、200mg/kgの投与用量では他の用量群と比較して減衰が緩やかであった。

2) 血液中濃度の生物学的半減期

曝露終了時の濃度に対する見かけ上の生物学的半減期は、吸入曝露では29分から60分の範囲にあった。経口投与では100 mg/kg体重以下の投与用量は213分から265分の範囲にあった。従って、吸入曝露における生物学的半減期は経口投与より短いと考えられた。さらに、経口投与の200mg/kgの投与用量では、天井値に達した後360分経過しても1/2の天井値まで減衰せず、200mg/kg以上の用量では100mg/kg以下の投与用量と比較して体内動態が変化することが示唆された。

3) 投与量（暴露濃度、経口投与用量）と体内暴露量の関係

血液中濃度の最高値およびAUCは、吸入暴露、経口投与とも、今回用いた投与用量の範囲内では投与用量の増加に相応して上昇した。

吸入暴露では、暴露濃度50 ppm、100 ppmおよび200 ppmにおける血液中濃度の最高値は、25 ppmに比較すると2.0倍、4.8倍および11.0倍であった。また、AUCは1.8倍、4.2倍および8.8倍であった。従って、血液中濃度の最高値およびAUCとも、暴露濃度の増加に相応した比率で上昇すると考えられる。

経口投与では、投与用量50 mg/kg、100 mg/kgおよび200 mg/kgにおける血液中濃度の最高値は、25 mg/kgに比較すると3.8倍、8.7倍および18.7倍であった。また、AUCは3.3倍、10.4倍および24.5倍であった。このように、経口投与では血液中濃度の最高値およびAUCとも、投与用量の増加を超える比率で上昇しているようにみえた。そこで、25 mg/kgの値が低すぎるための偶発的な現象である可能性を検討するため、血液中濃度の最高値とAUCの各投与用量間の比を計算すると、50 mg/kgと100 mg/kg間は血液中濃度の最高値が2.3倍、AUCが3.2倍であった。また、100 mg/kgと200 mg/kg間は血液中濃度の最高値が2.2倍、AUCが3.2倍であり、投与用量の比である2倍に近い値であった。従って、経口投与の血液中濃度の最高値およびAUCとも、投与用量の増加にほぼ相応した比率で上昇していると判断した。

4) 経口投与実験データを用いた吸入暴露毒性の推定

トルエンと同様の換算式を用いて経口投与量を吸入暴露量に変換した。吸収率については、経口投与の吸収率と吸入暴露の吸収率が等しいと仮定して計算した。その結果、経口投与の25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群および200 mg/kg群は、それぞれ、

吸入暴露濃度29 ppm、57 ppm、114 ppmおよび228 ppmに変換された（換算計数：1 ppm=4.34 mg/m³）。

この値を、今回の実験で得られた体内暴露量を指標として検証した。体内暴露量は、「生体影響が体内暴露の総量に依存する場合」と「生体影響の発現する血液濃度に閾値が存在する場合」を想定し、「AUC」と「血液中濃度の最高値」の両者を指標とした（Table 25）。

「AUC」を指標とした検証は、各経口投与用量に相当するAUCが得られる暴露濃度を吸入暴露濃度とAUCの関係（Table 12）から読み取り、換算式により得られた値と比較した。その結果、経口投与用量の25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群および200 mg/kg群に相当するAUCが得られる吸入暴露濃度は28 ppm、76 ppm、292 ppmおよび524 ppmであった。換算式から得られた値（29 ppm、57 ppm、114 ppmおよび228 ppm）を、AUCから推測される暴露濃度と比較すると、25 mg/kg群は1.04倍、50 mg/kg群は0.75倍、100 mg/kg群は0.39倍、200 mg/kg群は0.44倍であり、低用量である25 mg/kg群はよく一致したが、高用量になるに従って低い値（0.75倍～0.39倍）になると判断された。

「血液中濃度の最高値」を指標とした検証は、各経口投与用量に相当する血液中濃度の最高値が得られる暴露濃度を吸入暴露濃度と血液中濃度の最高値の関係の表（Table 12）から読み取り、換算式により得られた値と比較した。その結果、経口投与用量の25 mg/kg群、50 mg/kg群、100 mg/kg群および200 mg/kg群に相当する「血液中濃度の最高値」が得られた吸入暴露濃度は31 ppm、95 ppm、190 ppm、406 ppmであった。換算式から得られた値（29 ppm、57 ppm、114 ppmおよび228 ppm）を、「血液中濃度の最高値」から推測される暴露濃度と比較すると、25 mg/kg群は0.94倍、50 mg/kg群は0.60倍、100

mg/kg群は0.60倍、200 mg/kg群は0.56倍であり、低用量である25 mg/kg群はよく一致したが、高用量では低い値（0.56倍～0.60倍）になると判断された。

以上のように、換算式を用いて経口投与の実験データから吸入暴露による生体影響を推定する方法をエチルベンゼンをモデルとして検証した結果、①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用量では一致するが高用量になると低い値になる、②従って、高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、トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンとも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、トルエン、クロロホルムおよび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。その結果を以下に考察する。

(1) トルエン

トルエンの経口投与による吸収率は、25 mg/kg体重の投与では28%、50 mg/kg体重では19%、100 mg/kg体重では27%、200 mg/kg体重では38%であり、各投与用量ともほぼ一定であった。吸入暴露による吸収率は、暴露濃度が25 ppm群では20%、50 ppmでは29%、100 ppmでは62%、200 ppm群では59%であり、50 ppm以下の暴露濃度における吸収率が経口投与に近似していたのに対し、100 ppm以上の暴露濃度では経口投与の約2倍の吸収率になるという結果が得られた。トルエ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やや高くなる (1.8倍以内) 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。

(2) クロロホルム

クロロホルムについては、経口投与による吸収率は12.5 mg/kg体重の投与では47%、25 mg/kg体重の投与では52%、50 mg/kg体重では54%、100 mg/kg体重では30%であった。吸入暴露による吸収率は、暴露濃度が50 ppmでは32%、100 ppmでは10%であり、経口投与の吸収率に比較して低いという結果が得られた。クロロホルム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、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倍低い値になっており、トルエンと同様に、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。

(3) エチルベンゼン

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、各投与用量間ではばらつきはあるが、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。

トルエン、クロロホルムおよびエチルベンゼンについて得られた吸収率に関する結果は、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いずれも示している。

なお、トルエンの吸収率に関する過去の資料では、イヌの実験から吸入による肺への取り込み率が91-94%、経口投与では100%と報告されている (IARC 1989)。今回の実験で得られた吸収率は、これまでの報告に比べて吸入暴露および経口投与とも低い値であり、また、暴露濃度により吸収率が変動することが示された。また、クロロホルムの吸収率も経口投与では吸収がよいと報告されているが (IARC 1999)、今回の実験で得られた吸収率は30%から54%であった。今回得られた吸収率の値はこれまでの知見と差があり、吸収率に関するさらなる研究が必要であると考えられる。

3. 化学構造が類似した化学物質間での体内暴露量 (AUC)、換算式の有効性および吸収率の

相似性

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 26）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 27）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 28）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 29）はトルエンに比較してエチルベンゼンの方が高い傾向にあった。

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。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。

4. 化学物質の呼気中への排泄量を測定する方法の開発

化学物質の呼気中への排泄量の測定は、放射性同位元素を使用した研究が多い。しかし、揮発性の高い化学物質の放射性同位元素を使用した実験は安全性の問題があり、研究の実施が困難である。本研究で使用した方法は、吸入実験装置に簡単な改良を加えるだけであり、通常の施設でも実施が可能である。トルエンをラットに腹腔内投与して、この方法の有効性を調べた結果、腹腔内投与したトルエンの量に対し25 mg/kg体重では34%、50 mg/kg体重では46%、100 mg/kg体重では42%、200 mg/kg体重では73%が投与後540分までに捕集された。実験動物を用いた研究では、体内に吸収されたトルエンのうち約20%から40%が呼気中に未変化体として速やかに排泄されると報告されている（IPCS, 1986）。今回の方法でも、25 mg/kg体重から100 mg/kg体重の投与における捕集率は、IPCSの報告に相当する値であり、今回開発した方法は呼気中への化学物質の排泄量の測定に有効であると考えられた。

E. 結論

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、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について体内暴露量を指標にして検証した。その結果、以下の結論を得た。

- 1) トルエンでは、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用量では近似する。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。
- 4) 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ことがわかった。

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結果、以下の結論を得た。

- 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。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。

- 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された。換算式の使用に際して吸収率を考慮することの必要性が示された。その他、呼気への化学物質の排泄量を測定するために、吸入実験装置に簡単な改良を加えた装置を作製した。トルエンをラットに腹腔内投与してこの方法の有効性を調べた結果、腹腔内投与した量の34%から73%が投与後540分までに捕集され、この方法は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。

F. 参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC). 1989. Toluene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 47:79-123.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. Chloroform. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 73:131-182.
- International Programme on Chemical Safety (IPCS). 1986. Toluene. Environmental Health Criteria 52.
- Mauderly JL, Tesarek JE, Sifford LJ, Sifford LJ. 1979. Respiratory measurements of unsedated small laboratory mammals using nonbreathing valves. Lab Anim Sci 29: 323-329.
- Mauderly JL. 1982. The effect of age on respiratory function of Fischer-344 rats. Experimental Aging Research 8: 31-36.
- 日本産業衛生学会. 2004. 許容濃度等の勧告（2004年度）. 産業衛生学雑誌 46: 124-148

G. 健康危機情報
なし

第15回環境化学討論会講演要旨集、
p632-633.

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、

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. 吸入暴露装置内のトルエン濃度

吸入暴露群	25ppm 群	50ppm 群	100ppm 群	200ppm 群
	24.9±0.78 ^a	49.1±0.86	99.9±1.84	199±0.50

a:トルエン濃度(ppm): 平均値±標準偏差

Table 2. 吸入チャンバー内のクロロホルム濃度

吸入暴露群	50ppm 群	100ppm 群	200ppm 群	400ppm 群
	49.9±0.77 ^a	99.2±2.78	201±3.98	400±4.10

a:クロロホルム濃度(ppm): 平均値±標準偏差

Table 3. 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 4. トルエンの血液中濃度（吸入暴露）および AUC

吸入暴露群	25ppm 群	50ppm 群	100ppm 群	200ppm 群	
曝露中	30 分	0.16±0.14 ^a	0.68±0.09	2.81±0.16	2.90±0.10
	60 分	0.44±0.08	0.84±0.05	3.13±0.44	6.34±0.45
	180 分	0.47±0.06	1.55±0.26	6.00±0.96	10.91±1.75
	360 分	0.43±0.07	1.10±0.03	7.32±0.81	13.31±1.14
曝露後	30 分	0.15±0.05	0.86±0.06	4.03±0.53	8.42±0.84
	60 分	0.01±0.04	0.59±0.01	3.21±0.09	6.43±1.40
	180 分	0±0	0.03±0.01	0.59±0.04	2.36±1.51
AUC ^b	159	505	2419	4474	

a: トルエンの血液中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) : 平均値±標準偏差

b: 曝露中 360 分間および曝露終了後 180 分間における Area Under the Curve ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$)

Table 5. トルエンの血液中濃度（経口投与）および AUC

経口投与群	25mg/kg 群	50mg/kg 群	100mg/kg 群	200mg/kg 群
30 分	1.13±0.26 ^a	0.79±0.05	3.74±0.44	4.96±1.86
60 分	1.39±0.63	1.16±0.03	3.82±0.12	6.53±2.00
180 分	1.00±0.01	2.74±0.47	4.24±0.23	11.39±1.30
360 分	0±0	0.39±0.10	1.85±0.91	5.21±2.56
390 分	0±0	0.18±0.07	1.54±0.64	4.60±2.26
420 分	0±0	0.10±0.02	1.10±0.56	3.88±2.24
540 分	0±0	0.06±0.05	0.71±0.40	3.94±2.67
AUC ^b	288	457	1399	3561

a: トルエンの血液中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) : 平均値±標準偏差

b: 経口投与後 540 分間における Area Under the Curve ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$)

Table 6. トルエンを吸入暴露または経口投与したラットの血液中トルエン濃度

		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 ($\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$) *3
吸入 暴露	25 ppm	0.47	60	22	159
	50 ppm	1.55	180	69	505
	100 ppm	7.32	≥ 360	44	2419
	200 ppm	13.31	≥ 360	57	4474
経口 投与	25 mg/kg 体重	1.39	60	150	288
	50 mg/kg 体重	2.74	180	105	457
	100 mg/kg 体重	4.24	180	160	1399
	200 mg/kg 体重	11.39	180	166	3561

*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 7 クロロホルム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	50ppm 群	100ppm 群	200ppm 群	400ppm 群	
暴露中	15 分	1.41 \pm 0.07 ^a	1.79 \pm 0.15	2.13 \pm 0.14	4.11 \pm 0.46
	30 分	1.61 \pm 0.01	1.81 \pm 0.01	2.95 \pm 0.19	5.04 \pm 0.20
	60 分	1.62 \pm 0.07	2.08 \pm 0.11	4.48 \pm 0.11	10.00 \pm 2.09
	180 分	1.63 \pm 0.09	2.15 \pm 0.25	6.92 \pm 0.22	11.40 \pm 1.52
	360 分	1.66 \pm 0.02	1.98 \pm 0.06	6.64 \pm 0.63	17.95 \pm 3.25
暴露後	30 分	1.27 \pm 0.06	0.58 \pm 0.07	4.82 \pm 0.71	10.86 \pm 1.45
	60 分	1.04 \pm 0.05	0.31 \pm 0.01	2.64 \pm 1.16	4.59 \pm 2.59
	180 分	0.22 \pm 0.01	0.82 \pm 0.01	1.21 \pm 0.20	0.64 \pm 0.28
AUC ^b	705	844	2585	5228	

a: クロロホルムの血液中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$): 平均値 \pm 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$)

Table 8. クロロホルムを経口投与したラットの血液中クロロホルム濃度および AUC

経口投与群	12.5mg/kg 群	25mg/kg 群	50mg/kg 群	100mg/kg 群
15 分	1.33±0.70 ^a	3.85±1.87	4.85±2.32	16.63±0.93
30 分	2.08±0.30	3.69±2.15	6.79±1.23	14.92±1.97
60 分	1.60±0.38	4.18±2.83	6.86±1.98	13.74±2.07
180 分	0.28±0.03	1.20±1.08	1.98±1.71	4.92±0.59
360 分	0.19±0.00	0.24±0.04	0.38±0.14	0.49±0.11
390 分	0.19±0.01	0.23±0.04	0.28±0.08	1.04±0.30
420 分	0.22±0.04	0.24±0.03	1.62±1.83	0.56±0.02
540 分	0.22±0.05	0.23±0.04	0.23±0.01	0.37±0.08
AUC ^b	284	698	1221	2501

a: クロロホルムの血液中濃度 (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 9. 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

		最高値 (µg /mL)	最高値に達す る時間 (分) *1	半減期 (分) *2	AUC (µg・ 分 /mL) *3
吸入 暴露	50 ppm	1.66	30	90	705
	100 ppm	2.15	60	21	844
	200 ppm	6.92	180	51	2585
	400 ppm	17.95	≥ 360	39	5228
経口 投与	12.5 mg/kg 体重	2.08	30	80	284
	25mg/kg 体重	4.18	60	84	698
	50 mg/kg 体重	6.86	60	84	1221
	100 mg/kg 体重	16.63	15	119	2501

*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 10. 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
30 分	0.28±0.02 ^a	0.46±0.03	0.94±0.07	1.74±0.38
暴露中 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
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
暴露後 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 11. 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 12. 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$) *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 13. トルエンを腹腔内に投与したラットの血液中トルエン濃度および AUC

腹腔投与群	25mg/kg 群	50mg/kg 群	100mg/kg 群	200mg/kg 群
30 分	1.92 \pm 0.72 ^a	6.14 \pm 1.99	6.55 \pm 0.58	13.55 \pm 2.28
60 分	2.78 \pm 0.59	7.13 \pm 0.95	11.51 \pm 1.32	21.06 \pm 0.69
180 分	4.11 \pm 0.64	8.48 \pm 1.21	18.20 \pm 0.83	30.90 \pm 3.32
360 分	0.72 \pm 0.10	1.94 \pm 0.42	7.36 \pm 1.07	15.29 \pm 1.85
390 分	0.59 \pm 0.08	1.60 \pm 0.31	5.95 \pm 1.06	12.63 \pm 3.15
420 分	0.42 \pm 0.05	1.05 \pm 0.09	4.55 \pm 0.68	8.14 \pm 3.36
540 分	0.27 \pm 0.00	0.63 \pm 0.07	1.99 \pm 0.17	4.57 \pm 1.45
AUC ^b	1022	2360	5202	9491

a トルエンの血液中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) : 平均値 \pm 標準偏差

b 腹腔投与後 540 分間における Area Under the Curve ($\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{mL}$)

Table 14. トルエ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)		
25 ppm	159	19 mg /kg	777	20%
50 ppm	505	39 mg /kg	1771	29%
100 ppm	2419	77 mg /kg	3893	62%
200 ppm	4474	155 mg /kg	7561	59%

(A) : 暴露中 360 分間、暴露終了後 180 分間、計 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

(B) : トルエンの換算係数を $3.83 \text{ mg}/\text{m}^3 : 1 \text{ ppm}$ 、ラットの呼吸量を $561 \text{ mL}/\text{kg}$ 体重・分 (Maunderly et al. 1979) として計算

(C) : 投与後 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 15. トルエ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)	
25 mg /kg 体重	288	1022	28%
50 mg /kg 体重	457	2360	19%
100 mg /kg 体重	1399	5202	27%
200 mg /kg 体重	3561	9491	38%

(A) ,(B) : 投与後 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 16. クロロホルムを腹腔内に投与したラットの血液中クロロホルム濃度および AUC

腹腔投与群	12.5mg/kg 群	25mg/kg 群	50mg/kg 群	100mg/kg 群
15 分	1.50 \pm 0.28 ^a	6.70 \pm 2.21	7.73 \pm 0.68	10.79 \pm 4.65
30 分	2.54 \pm 0.13	5.70 \pm 0.86	11.77 \pm 3.11	20.11 \pm 3.64
60 分	3.65 \pm 0.59	7.25 \pm 1.53	8.58 \pm 3.05	31.31 \pm 3.04
180 分	0.97 \pm 0.89	3.29 \pm 0.88	7.25 \pm 3.59	27.03 \pm 4.95
360 分	0.62 \pm 0.54	0.40 \pm 0.09	0.76 \pm 0.02	7.67 \pm 2.39
390 分	0.20 \pm 0.01	0.27 \pm 0.03	0.39 \pm 0.11	8.78 \pm 1.67
420 分	0.30 \pm 0.22	0.26 \pm 0.05	0.44 \pm 0.23	3.00 \pm 1.57
540 分	0.18 \pm 0.00	0.19 \pm 0.01	0.24 \pm 0.01	1.52 \pm 1.43
AUC ^b	603	1346	2250	8402

a クロロホルムの血液中濃度 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) : 平均値 \pm 標準偏差

b 腹腔投与後 540 分間における Area Under the Curve ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 17. クロロホルムの吸入暴露による吸収率の推定

吸入暴露			吸入の推定吸入量を腹腔内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)		
50 ppm	705	49 mg /kg 体重	2225	32%
100 ppm	844	99 mg /kg 体重	8353	10%
200 ppm	2585	197 mg /kg 体重	*	*
400 ppm	5228	394 mg /kg 体重	*	*

(A) : 暴露中 360 分間、暴露終了後 180 分間、計 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

(B) : クロロホルムの換算係数を $4.88 \text{ mg/m}^3 : 1 \text{ ppm}$ 、ラットの呼吸量を $561 \text{ mL/kg 体重}\cdot\text{分}$ (Maunderly et al. 1979) として計算

(C) : 投与後 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

* : 腹腔内投与の最高投与用量を超えているため計算を行なわなかった

Table 18. クロロホルムの経口投与による吸収率の推定

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)	
12.5 mg /kg 体重	284	603	47%
25 mg /kg 体重	698	1346	52%
50 mg /kg 体重	1221	2250	54%
100 mg /kg 体重	2501	8402	30%

(A),(B) : 投与後 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 19. 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 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) : 平均値 \pm 標準偏差

b: 腹腔投与後 540 分間における Area Under the Curve ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 20. 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

(B) : エチルベンゼンの換算係数を $4.34 \text{ mg}/\text{m}^3 : 1 \text{ ppm}$ 、ラットの呼吸量を $561 \text{ mL}/\text{kg}$ 体重・分 (Maunderly et al. 1979) として計算

(C) : 投与後 540 分間の AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 21. 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{分} / \text{mL}$)

Table 22 腹腔内投与したトルエンの呼気への排泄量

投与用量	捕集量 (mg/kg 体重・分) *1					総捕集量 mg/kg 体重 *2	捕集率 (%) *3
	0-30 分	30-60 分	60-180 分	180-360 分	360-540 分		
25 mg /kg 体重	0.048	0.046	0.037	0.004	0.002	8.4	34
50 mg /kg 体重	0.031	0.109	0.097	0.040	0.005	23.1	46
100 mg /kg 体重	0.103	0.111	0.140	0.054	0.072	42.2	42
200 mg /kg 体重	0.740	0.394	0.377	0.300	0.149	146.6	73

*1 : 1 分間当りの捕集量

*2 : 540 分間の捕集量の合計

*3 : 総捕集量 / 投与用量 \times 100

Table 23. トルエンの経口投与の吸入曝露への換算式による変換および検証

経口投与用量	吸入曝露濃度 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	
		相当吸入曝露 濃度 (B)	A/B	相当吸入曝露 濃度 (C)	A/C
25mg/kg 群	32ppm	35ppm	0.91	45ppm	0.71
50mg/kg 群	65ppm	45ppm	1.44	60ppm	1.08
100mg/kg 群	129ppm	75ppm	1.72	75ppm	1.72
200mg/kg 群	258ppm	155ppm	1.66	170ppm	1.52

(A) 換算式により得た曝露濃度

(B) 経口投与に相当する AUC 値となる曝露濃度

(C) 経口投与に相当する血液中濃度の最大値となる曝露濃度

A/B : 換算式により得た曝露濃度 / 経口投与に相当する AUC 値となる曝露濃度

A/C : 換算式により得た曝露濃度 / 経口投与に相当する血液中濃度の最大値となる曝露濃度

Table 24. クロロホルムの経口投与の吸入曝露への換算式による変換および検証

経口投与用量	吸入曝露濃度 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	
		相当吸入曝露 濃度 (B)	A/B	相当吸入曝露 濃度 (C)	A/C
12.5mg/kg 群	12.7ppm	25ppm>	-	93ppm	0.14
25mg/kg 群	25ppm	45ppm	0.56	143ppm	0.17
50mg/kg 群	51ppm	120ppm	0.43	199ppm	0.26
100mg/kg 群	101ppm	195ppm	0.52	376ppm	0.27

(A) 換算式により得た曝露濃度

(B) 経口投与用量に相当する AUC 値となる吸入曝露濃度

(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曝露濃度

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

A/C : 換算式により得た吸入曝露濃度 / 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曝露濃度