

## 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号 18 ベンゼン (案)

### 1. 当該化学物質の概要

#### 1. 物質特定情報

名称 : ベンゼン  
CAS No. : 71-43-2  
分子式 :  $C_6H_6$   
分子量 : 78.1

#### 2. 物理化学的性状

物理的性状 : 無色の液体。  
融点 ( ) : 5.5  
沸点 ( ) : 80.1  
比重 (水=1) : 0.88  
水への溶解性 : (水溶解度 1800mg/L (25 ))  
水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.13  
蒸気圧 (kPa (26.1 )) : 13.3

#### 3. 主たる用途

合成原料としての染料、合成ゴム、合成洗剤、有機顔料等 (H4 専門委員会報告)

純ベンゼン = 合成原料として染料、合成ゴム、合成洗剤、有機顔料、有機ゴム薬品、  
医薬品、香料、合成繊維 (ナイロン)、合成樹脂 (ポリスチレン、フェノール、  
ポリエステル)、食品 (コハク酸、ズルチン)、農薬 (2,4-D、クロルピクリンな  
ど)、可塑剤、写真薬品、爆薬 (ピクリン酸)、防虫剤 (パラジクロロベンゼン)、  
防腐剤 (PCP)、絶縁油 (PCD)、熱媒

溶剤級ベンゼン = 塗料、農薬、医薬品など一般溶剤、油脂、抽出剤、石油精製など、  
その他アルコール変性用 (13901) (厚生労働省 2003<sup>44</sup>)

## 4 . 現行規制等

### 1 ) 法令の規制値等

水質基準値 ( mg/L ) : 0.01

環境基準値 ( mg/L ) : 0.01

その他の基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.001 mg/L

労働安全衛生法 ( 作業環境評価基準 ) 1 ppm

労働安全衛生法において、ベンゼンを 5%以上含有するゴム糊について、製造等が禁止される有害物質等に指定されている。

### 2 ) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO ( mg/L ) : 0.01 ( 第 3 版 )

EU ( mg/L ) : 0.001

US EPA ( mg/L ) : 0.005 ( Maximum Contaminant Level )

欧州大気質ガイドライン ( 2000<sup>32a</sup> ) : 指針値  $6 \times 10^{-6}$  (  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  ) 生涯

## . 毒性に関する科学的知見

### 1 . 体内動態及び代謝

#### ( 1 ) 吸収・分布

ベンゼンは、吸入暴露後速やかに、30 ~ 50%が吸収される。動物実験では、ベンゼンを経口投与すると 100%が消化管から吸収される。経皮吸収されるのは 1%以下である。吸収されると、ベンゼンは暴露経路にかかわらず全身に広く行きわたる。暴露がなくなると、体内のベンゼン濃度は急速に減少する。体内への取り込み後、脂肪組織中のベンゼン代謝物の濃度はかなり高い ( WHO 2003<sup>33</sup> )。

#### ( 2 ) 代謝・排泄

吸収されたベンゼンの代謝及び排泄は、実験動物とヒトとで同じ経路をとることが明らかにされている。ベンゼンはそのほとんどが、主に肝臓中の混合機能オキシダーゼ系によってフェノールに変化する ( 骨髄でも同様の変化が起こる )。1 回の投与量の 12 ~ 14% ( 実験動物では 50%まで ) のベンゼンがそのまま呼吸により排泄される。尿にはわずかの未変

化体が排泄され、残りは抱合体化フェノールとして排泄される (WHO 2003<sup>33</sup>)。

ベンゼンの代謝過程については多くの研究が行われており、未変化のまま呼吸や尿中に排泄される以外に、いくつかの代謝経路が見出されている。しかし、それぞれの代謝物の毒性や作用の詳細に関しては未解明の点が多い (IARC 1982<sup>12</sup>, ACGIH 1997<sup>1</sup>)。

ベンゼンの主要代謝物はフェノールである。肝臓の酸化酵素の作用によって、エポキシ化合物のベンゼンオキシドを経てフェノールが生成する。フェノールの大部分はグルクロニド、あるいは硫酸との抱合体となって尿中に排泄され、これがベンゼンの主要な解毒過程と考えられている。フェノールの一部は、ヒドロキノンとカテコールとに変化する。ベンゼンの一部は、ベンゼンオキシドを経て開環し、ムコンアルデヒドを経てムコン酸となる (ACGIH 1997<sup>1</sup>)。

現在、ベンゼンによる骨髄障害等の有害作用は、フェノールとヒドロキノン、ムコンアルデヒド、またはカテコールとの相互作用に起因するとされている (U.S. EPA 2000<sup>28</sup>)。

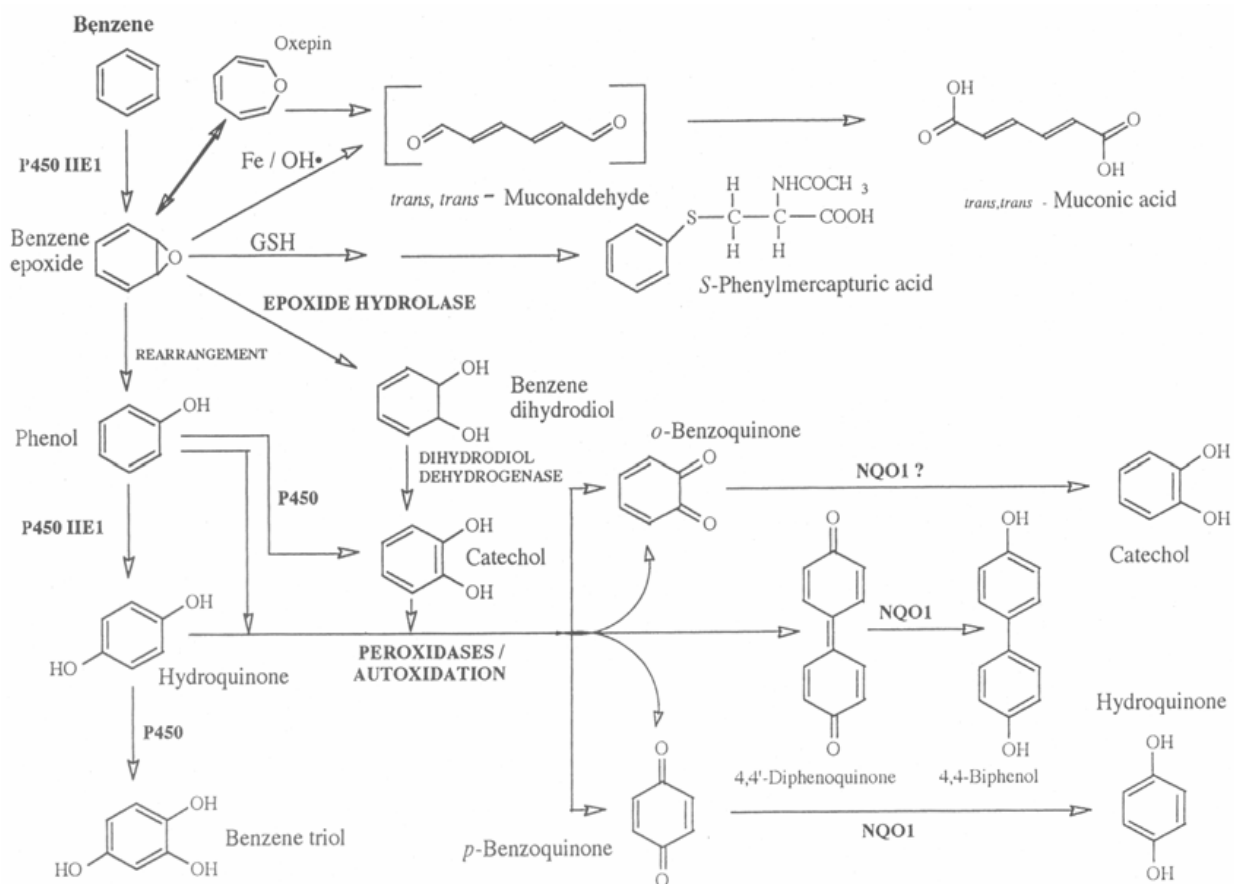


図 ベンゼンの代謝経路 (U.S. EPA 2002<sup>27</sup> (Source: Ross 2000))

## 2 . ヒトへの影響

ベンゼンは、職業暴露における多数の疫学研究の証拠から、ヒトに対し発がん物質であることが知られている。化学工場、靴工場、製油所でベンゼンに暴露された労働者に、白血病（主として急性骨髄性白血病：AML）のリスクの明らかな増加が報告されている（U.S. EPA 2000<sup>28</sup>）。

Aksoy ら（1974<sup>2</sup>）は、トルコ・イスタンブールの靴工場で働く労働者 28,500 人におけるベンゼン暴露の影響を報告している。労働者の平均雇用期間は 9.7 年（範囲 1～15 年）、診断時の平均年齢は 34.2 歳で、ベンゼンのピーク暴露量は 210～650 ppm と報告されている。26 例の白血病または前白血病が認められ、発生率は（トルコの一般市民での発生率が 6/100,000 であるのに対して）13/100,000 に相当した。この試験のフォローアップ分析では、更に 8 例の白血病が加わると共に、他の悪性疾患も増加していることを示す証拠が得られた（Aksoy 1980<sup>2a</sup>）。EPA は、この症例研究は個人レベルでのベンゼン暴露量、他の化学物質に暴露している可能性、明確に定義した比較集団及び交絡因子の扱いに関する詳細な情報が欠けているとしている（U.S. EPA 2000<sup>28</sup>）。

Infante ら（1977<sup>13</sup>）は、後ろ向きコホート死亡率研究において、米国オハイオ州のゴム製品の製造工場で雇用され、ベンゼンに暴露したことのある 748 人の白人男性労働者を対象に、ベンゼンの白血病誘発性を調べた。暴露は 1940～1949 年の間にあり、1975 年までの生死が確認された。このコホートで観察された白血病による死亡数を米国一般市民の死亡率に基づく期待値と比較すると、白血病のリスクが統計学的に有意に高かった（期待値 1.38 に対し観察値 7、 $p < 0.002$ ）。Infante らは、フォローアップが 75%しか完了していないので、白血病のリスクは過小評価されている可能性がある、としている。Infante らによると、ベンゼン以外の溶媒に暴露している証拠はなかった（Infante et al. 1977<sup>13</sup>）。用量-反応分析を行うための個々人のベンゼン暴露量を調べる作業はしなかった。EPA は、この研究及びその後の更新調査の主な欠点はコホートが小さいことであるとしている（U.S. EPA 2000<sup>28</sup>）。

Rinsky ら（1981<sup>21</sup>）は Infante ら（1977<sup>13</sup>）が実施した分析を拡大・精査し、同じコホ

ートの98%について1975年6月までの生死を確認した上で、7例の白血病による死亡を報告した。全死因で新たに40例の死亡が報告され、白血病による新たな死亡4例も認められたが、これらは基準に合致しなかったため、総数に加えることはせず、白血病による新たな死亡例はなかったとした。この時もまた、白血病による死亡リスクは統計学的に有意(標準化死亡率SMRは白血病による死亡が期待死亡数1.25に対して7例であったことから560、 $p < 0.001$ )であった。コホート中437人(58%)は暴露が1年未満であった。暴露が5年以上の労働者でのSMRは、白血病による死亡が期待死亡数0.23に対して5例であったことから、2100であった。白血病の7例はすべて、骨髄性または単球細胞タイプであった。Rinskyらは、この会社の2箇所の工場における過去のベンゼン暴露量の再構築を試み、工場の数箇所では、大気中ベンゼン濃度がしばしば数百ppmに達していたことを確認したが、通常での労働者の8時間時間加重平均(8hr-TWA)は、暴露当時、許容可能とされていた範囲内であった(Rinsky et al. 1981<sup>21</sup>)。用量-反応分析は試みられなかった(U.S. EPA 2000<sup>28</sup>)。

Rinskyら(1981<sup>21</sup>)の研究の更新版(1987<sup>22</sup>)において、同著者らはコホートを幾分拡大して1965年12月までに1日以上塩酸ゴム部門で働いた固定給与制でない白人男性1,165人を対象とし、1981年12月31日まで追跡した。98.6%についてフォローアップが完了した。この場合も、コホート全体について、統計学的に有意な白血病の過剰リスクが認められた(観察9例、期待2.7例)。コホートの全メンバーについて、バックグラウンドの空気サンプリング・データにより、あるいは、既存データに基づいて推定値を内挿することにより、ppm-yearという単位で累積暴露量の個人測定値を求めた。白血病のSMRは、用量依存的に増加した(累積暴露量40ppm-year未満、40~200、200~400、400ppm-year以上で分類した場合、それぞれ、109、322、1,186、6,637)。職業暴露における当時の許容基準10ppmを下回る濃度で、40年の生涯就労期間に亘って累積暴露されたことにより、白血病のリスクが有意に増加したことが示された(Rinsky et al. 1987<sup>22</sup>)。

McCrawら(1985<sup>18</sup>)は、イリノイ州南部の製油作業者の白人男性についての後ろ向きコホート研究において死亡率研究を行った。米国白人男性の平均と比べ、白血病による死亡数が、有意に増加した(標準化死亡率〔SMR〕=213、95%信頼区間〔CI〕=117~358)。その増加は、主に、急性骨髄性白血病によるものであった(〔SMR〕=394、〔CI〕=172~788)。1973~1982年、14例の白血病による死亡が確認され、それらのうち、8例が急性骨髄性白血病であった。故人の職歴について、ベンゼン暴露の可能性があるか調べられた。職歴の特性

には限界があるが、調査では、これらの患者は、高濃度のベンゼン暴露と分類される仕事では働いていないことが分かった。現段階では、高濃度のベンゼン暴露と白血病との関係の説明はできないままである (McCraw et al. 1985<sup>18</sup>)。

Ott ら (1978<sup>20</sup>) は、後ろ向きコホート死亡率研究において、ベンゼンに暴露した作業員 594 人を 32 年間追跡し、有意でないが白血病のリスクが増加 (死亡 3 例) しているという結果を得た。ベンゼン暴露量は、1 例は 2 ppm 未満であった。Bond ら (1986b<sup>4</sup>) は、このコホートを更に 9 年間、1982 年末まで追跡し、前には調査しなかった更に 362 人の暴露労働者を加えることにより、この報告書を更新した。Bond らは、白血病についての死亡例を 2 例追加し、Ott らの報告した 3 例の死亡例のうち、1 例 (死亡証明書には “急性骨髄性白血病” が記されていた) は肺炎による死亡と分類した。有意でない過剰リスク (SMR = 194) となる白血病の死亡 4 例は、いずれも骨髄性白血病と診断され、“国際疾病分類 (ICD)” に基づけば、骨髄性白血病としては、リスクの超過が有意 (観察例 4、期待 0.9、 $p < 0.011$ ) であると報告している。累積暴露量推定値は 18 ppm-month から 4211 ppm-month の間であった。Bond らは、症例数が少ないことや、他の有害物質暴露の可能性があること、測定されていない短期のベンゼン暴露の寄与があることを問題視している (Bond et al. 1986b<sup>4</sup>)。これら 4 例の死亡が急性か慢性かについては述べられていない。EPA は、この Bond ら (1986b<sup>4</sup>) の研究は、低用量における白血病の有意なリスクを認めるものではないとしている。ユニットリスクの評価にはこれらのデータを使用すべきでない (U.S. EPA 2000<sup>28</sup>)。

Wong (1987b<sup>39</sup>) は 1946 ~ 1975 年の間に少なくとも 6 ヶ月間ベンゼンに暴露した男性作業員の死亡について報告している。4,602 人の調査対象集団を 7 つの化学工場から抜き出し、これら全被験者についてベンゼン暴露量を決定した。同じ工場に 6 ヶ月以上勤務し、ベンゼン暴露のない 3,074 人を対照とした。白血病リスクならびにリンパがん及び造血器がんのリスクに、用量依存性の上昇が認められた。ベンゼンへの累積暴露量が 720 ppm-month 以上の作業員は、リンパがん及び造血器がんについて、有意な相対リスク 3.93 ( $p = 0.02$ ) のボーダーラインにある。この研究の白血病による死亡はいずれも、他の研究でベンゼン暴露と関係することが知られている急性骨髄細胞性のもではなかった。Wong はさらに、リンパがんによる死亡リスクを定量する上で重要な変数となるのは、ピーク暴露量ではなく累積暴露量である、と述べている。累積暴露量増加による白血病リスクの上

昇傾向について Mantel-Haenszel<sup>2</sup> 検定した結果は、有意であった (Wong 1987b<sup>39</sup>)。

EPA は、この研究の限界としては、産業衛生の背景データが不正確であること、白血病細胞型の分布が通常と異なっている (白血病症例 7 例のうち骨髄性白血病の急性症例がない) こと、対照の被験者がベンゼン以外の発がん性溶媒に暴露していた可能性があること、などを挙げている (U.S. EPA 2000<sup>28</sup>)。

Yin ら (1987a<sup>43</sup>) は、中国の 12 都市で、ベンゼン暴露のある 233 の工場と 83 の対照の工場について、研究した。ベンゼン暴露労働者は、28,460 (178,556 人-1972~1981 年)、対照群の労働者は、28,2758 (199,201 人-年) であった。暴露群では、白血病が 30 例 (死亡 25 例、生存 5 例) に認められ、対照群では、4 例 (全て死亡) に認められた。白血病の死亡率は、ベンゼン暴露群では、14/100,000 人-年であったが、対照群では、2/100,000 人-年であった。標準化死亡率は、5.74 (U test において、 $p < 0.01$ ) であり、30 例のベンゼン暴露群の白血病の平均潜在期間は、11.4 年で、そのほとんど (76%) が、急性であった。ベンゼン暴露による死亡は、ペンキ塗りに従事した有機合成工場とゴム合成工場で高かった。白血病患者のベンゼン暴露濃度は、10~1,000mg/m<sup>3</sup> (ほとんどが 50~500 mg/m<sup>3</sup>) であった。白血病で死亡した 25 例のうち、7 例が、白血病に発展する前に、長期にベンゼン中毒を罹っていた (Yin et al. 1987a<sup>43</sup>)。

米国国立衛生研究所の国立がん研究所 (National Cancer Institute) 及び中国予防医学アカデミー (Chinese Academy of Preventive Medicine) は、中国の 12 都市の 672 工場で 1972~1987 年に雇用された 74,828 人のベンゼン暴露労働者を対象に、総合的な疫学調査を実施した (Dosemeci et al. 1994<sup>6</sup>, Yin et al. 1987a<sup>43</sup>, 1989<sup>42</sup>, 1994<sup>41</sup>, 1996<sup>40</sup>)。35,805 人の労働者から成る比較群は同じ 69 工場及び別の 40 工場でのベンゼン暴露のない部署から集められた。塗料、履き物、ゴム、化学、その他の産業のさまざま仕事をしていた労働者について平均 12 年未満にわたり生死を追跡した。追跡できなくなった労働者は 0.3% 未満であった (Dosemeci et al. 1994<sup>6</sup>, Yin et al. 1996<sup>40</sup>)。各労働者の時間特異的推定値を導くため、被雇用者の作業履歴をベンゼン暴露量データと関連付けた (Dosemeci et al. 1994<sup>6</sup>)。この大規模コホート死亡調査では、ベンゼンの平均暴露レベル 10 ppm 未満の労働者において、有意に高い造血器腫瘍のリスクが認められた (RR = 2.2、95%CI = 1.1~4.2)。ANLL (急性非リンパ球性白血病) と MDS (骨髄異形成症候群) を組み合わせると、リスク

は 3.2 (95%CI = 1.0 ~ 10.1) となった。25 ppm への継続的暴露では、ANLL 及び MDS のリスクが 7.1 (95%CI = 2.1 ~ 23.7) へと上昇した。さらに、非ホジキンリンパ腫のリスクは、ベンゼンへの継続的暴露が診断前に少なくとも 10 年間続いた労働者について有意に高かった (RR = 4.2、95%CI = 1.1 ~ 15.9)。著者らは、ベンゼン暴露は “ ヒトにおけるさまざまな造血器腫瘍及びこれに類する障害と関連し、平均ベンゼン暴露量が 10 ppm 未満のレベルでこれら疾患のリスクが高くなる ” と結論した (U.S. EPA 2000<sup>28</sup>)。

EPA は、この研究の限界は、ベンゼン暴露が起こった工場内で、ベンゼン以外の多数の化学物質にも暴露していた可能性がある点だとしている。観察期間の初期については、実測値に基づいた暴露量推定値は 3%のみであり、信頼できる暴露量情報がないとも述べている (U.S. EPA 2000<sup>28</sup>)。

Rothman ら (1996a<sup>24</sup>) は、中国の上海でベンゼン暴露された労働者 44 人と、年齢及び性別をマッチさせた非暴露対照 44 人を対象に横断研究を実施した。暴露群及び対照群の被験者 44 人中 21 人は女性であった。ベンゼンの職業暴露の平均年数 [標準偏差] は 6.3 [4.4] 年で、範囲は 0.7 ~ 16 年であった。ベンゼン暴露量は、血液サンプル採取前の 1 ~ 2 週間内に 5 日間、各労働者に就労時間を通して有機化合物蒸気を受動薬量測定バッジを装着させ、モニターした。全暴露労働者におけるベンゼン暴露濃度の 8 時間時間加重平均 (8hr-TWA) の中央値は 31 ppm (U.S. EPA 2000<sup>28</sup> 換算 : 99 mg/m<sup>3</sup>) であった。暴露群は被験者各 22 人から成る 2 つの等しい群 (濃度の中央値よりも高濃度に暴露した群、及び中央値より低濃度に暴露した群) に分けた。8hr-TWA の中央値は低暴露群で 13.6 ppm (U.S. EPA 2000<sup>28</sup> 換算 : 43.4 mg/m<sup>3</sup>)、高暴露群で 91.9 ppm (U.S. EPA 2000<sup>28</sup> 換算 : 294 mg/m<sup>3</sup>) であった。

6 項目の血液学的検査値 (総白血球 (WBC) 数、リンパ球数 (ALC)、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数) を評価したところ、高ベンゼン暴露群 (> 31 ppm) では、ALC、WBC 数、RBC 数、Ht 値及び血小板数はすべて有意に減少し、MCV は有意に増加した。ALC は最も感受性の高いエンドポイントであった。ALC は、対照群では  $1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  であるのに対して、31 ppm 未満の暴露群が  $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p < 0.01$ )、31 ppm を超える暴露群では  $1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p < 0.001$ ) にそれぞれ減少した。ALC はまた、11 名の労働者サブグループ (サンプリングの 5 日間で、31 ppm を超えることのなかった 11 名) で有意に減少 ( $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $p = 0.03$ ) し、暴露量は 8 時間 TWA の中央値が 7.6 ppm (U.S. EPA 2000<sup>28</sup> 換算 : 24 mg/m<sup>3</sup>) であった (Rothman et al. 1996a<sup>24</sup>)。



### 3. 実験動物等への影響

#### (1) 急性毒性試験

ベンゼンの急性毒性は弱い。経口投与によるマウスとラットの LD<sub>50</sub> は、1～10 g/kg である。吸入暴露 2.8 時間での LC<sub>50</sub> は 15～60 g/m<sup>3</sup> である (WHO 2003<sup>33</sup>)。

#### (2) 短期毒性試験

##### 1) ラット (17 週間、強制経口投与)

F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) におけるベンゼン (0、25、50、100、200、400、600 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 17 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。17 週間の試験終了時に、血液学的検査 (各投与群 5 匹) を実施するとともに、剖検し、病理組織学的検査も行った。また、0、200、600 mg/kg 体重/日投与群においては、各投与群 5 匹を追加し 60 日間投与後、血液学的検査を実施するとともに、剖検し、病理組織学的検査を行った。ベンゼン投与と関連する死亡例はなかった。200 mg/kg 以上の投与群では、雌雄の最終体重が対照群を 10% 以上下回った。200 または 600 mg/kg の 60 日間の投与において雌雄に有意な白血球減少及びリンパ球減少 ( $p < 0.05$ ) が認められた。投与 120 日目に、25 mg/kg 以上の投与群の雌で、有意な白血球減少及びリンパ球減少が認められ、400 mg/kg の雄では有意なリンパ球減少が観察された。600 mg/kg 投与群の 60 日及び 120 日間投与時には、雌雄の脾臓中の B 細胞リンパ球枯渇が全例に認められた。600 mg/kg 投与群の 120 日間投与時の雄 5 匹中 4 匹、雌 5 匹中 3 匹において、脾臓での造血 (髄外造血) が増加した (NTP 1986<sup>19</sup>)。

EPA では、17 週間の強制経口投与後の血液学的影響について、雌における LOAEL を 25 mg/kg (週 7 日換算：18 mg/kg 体重/日)、雄における LOAEL を 200 mg/kg (週 7 日換算：143 mg/kg 体重/日) とした (U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

##### 2) ラット (6 ヶ月、強制経口投与)

Wistar ラット (雌各投与群 10 匹) におけるベンゼン (0、1、10、50、100 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油) の 6 ヶ月間 (週 5 日) 強制経口投与した。死亡、一般状態、体重、臓器重量、血液学的検査、血液生化学検査、骨髄について測定・観察し、病理組織学的検査は、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、副腎、膵臓について行った。10 mg/kg 体重/

日投与群で白血球減少がわずかに認められ、50mg/kg 体重/日以上投与群では、赤血球減少及び白血球減少が認められた。1mg/kg 体重/日投与群に影響はなかった (Wolf et al. 1956<sup>37</sup>)。定量データ及び統計解析は報告されていない (U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。この試験で確認された血液への影響に関する NOAEL は 1.0 (週 7 日換算 : 0.7 mg/kg 体重/日) LOAEL は 10mg/kg 体重/日 (週 7 日換算 : 7.1 mg/kg 体重/日) であった (Wolf et al. 1956<sup>37</sup>、U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

### 3) マウス (17 週間または 60 日間、強制経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるベンゼン (0、25、50、100、200、400、600 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンオイル) の 17 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。17 週間の試験終了時に、血液学的検査 (各投与群 5 匹) を実施するとともに、剖検し、病理組織学的検査も行った。また、0、200、600 mg/kg 体重/日投与群においては、各投与群 5 匹を追加し 60 日間投与後、血液学的検査を実施するとともに、剖検し、病理組織学的検査を行った。ベンゼン投与と関連する死亡例はなかった。100mg/kg 以上の投与群で、雌雄の最終体重が対照群の 4 ~ 10% 減少した。400mg/kg 以上の投与群の雌雄において、振戦が断続的に認められた。200 または 600 mg/kg の 60 日間の投与において、雌雄いずれにも白血球減少及びリンパ球減少は認められなかった。120 日後には、50 mg/kg 以上の投与群の雄、400 mg/kg 以上の投与群の雌で、有意な白血球減少及びリンパ球減少 ( $p < 0.05$ ) が認められた (400 mg/kg 投与群の雌ではリンパ球減少のみ) (NTP 1986<sup>19</sup>)。

EPA では、17 週間強制経口投与した雄で、血液学的影響の NOAEL を 25 mg/kg (週 7 日換算 : 18 mg/kg 体重/日) LOAEL を 50 mg/kg (週 7 日換算 : 36 mg/kg 体重/日) とした。17 週間強制経口投与した雌では、血液学的影響の NOAEL を 200 mg/kg (週 7 日換算 : 143 mg/kg 体重/日) LOAEL を 400 mg/kg (週 7 日換算 : 286 mg/kg 体重/日) とした (U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

## ( 3 ) 長期毒性試験

### 1) ラット (104 週間、強制経口投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各投与群 40 匹、7 週齢) におけるベンゼン (0、500 mg/kg 体重、溶媒 : オリーブ油) の 104 週間 (週 4 ~ 5 日) 強制経口投与試験を行い、死亡するまで観察した。500 mg/kg 投与群の 92 週間までの死亡率は対照群と同様であった。体重は対照群に比べて少なく推移した。500 mg/kg 投与群の 84 週間投与後では、総赤血球 (RBCs)

白血球 (WBC) 及びリンパ球の減少が観察された (Maltoni et al. 1983<sup>16</sup>、Maltoni et al. 1985<sup>17</sup>)。

これらの試験から LOAEL 及び NOAEL を決定するには、情報が不十分である (U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

### 2) ラット (103 週間、強制経口投与)

F344 ラット (雌雄、各投与群 60 匹) におけるベンゼン (雄 0、50、100、200 mg/kg 体重/日、雌 0、25、50、100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 103 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。雌雄とも、高用量になるにつれて生存率が低下し、雄の高用量群ならびに雌の中用量以上の投与群では、低下が有意 ( $p < 0.05$ ) であった。中用量群の雄では、体重が対照群に比べて 9.5%低下した。低用量以上の投与群で 3、6、9、12 ヶ月投与した雌では、用量依存性の有意な白血球減少が認められた。投与開始後 15、18、21、24 ヶ月の白血球レベルは対照群と同程度であった。雄では、低用量以上の投与群で用量依存性の有意な白血球減少が認められた。対照群の雄 0/44 匹、低用量群の 4/42 匹、中用量群の 8/41 匹、高用量群の 10/34 匹で、胸腺におけるリンパ球枯渇が観察された。脾臓では、雌雄において、リンパ球枯渇が観察された (対照群：雄 0/49 匹、雌 0/50 匹、低用量群：雄 19/48 匹、雌 11/50、中用量群：雄 8/47 匹、雌 8/49、高用量群：雄 23/47 匹、雌 10/49) (NTP 1986<sup>19</sup>、Huff et al. 1989<sup>10</sup>)。

EPA では、雌においては、白血球減少及びリンパ球減少について LOAEL を 25 mg/kg (週 7 日換算：18 mg/kg 体重/日)、雄においては、50 mg/kg (週 7 日換算：36 mg/kg 体重/日) とした。これらは試験した最低用量であり、NOAEL は確認できなかったとした (U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

### 3) マウス (103 週間、強制経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> ラット (雌雄、各投与群 60 匹) におけるベンゼン (0、25、50、100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 103 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。雌雄とも、用量が増えるに従って生存率が低下し、高用量群では低下が有意 ( $p < 0.05$ ) であった。雌雄の高用量群における 103 週目の体重は、対照群に比べて雄で 81%、雌で 85%であった。雄では、白血球の有意な減少が、高用量群で、投与開始 3、6、9、12、15、18 ヶ月後に、中用量群で、投与開始 3、6、9、12、15、18、21 ヶ月後に認められたが、低用量群では、

白血球数の減少が認められたのは6及び21ヶ月後のみであった。雌では、白血球の減少が認められたのは12及び18ヶ月後だけであったが、いずれにおいても、全投与群で有意であった。50及び100 mg/kg 投与群の3、6、9、12、15、18、21ヶ月後に、雄で有意なリンパ球減少が認められたが、25 mg/kg 投与群の雄では、リンパ球の有意な減少が認められたのは12ヶ月後のみであった。雌の場合、25 mg/kg 以上の投与群で12、18ヶ月後に、また、3ヶ月後の100 mg/kg 投与群、15ヶ月後の50 mg/kg 投与群で、有意なリンパ球減少が認められた。骨髓造血の増加が0、25、50、100 mg/kg 投与群の雄0/49、11/48、10/50、25/49匹で、雌3/49、14/45、8/50、13/49匹で認められた。脾臓造血の増加が0、25、50、100 mg/kg 投与群の雄5/49、9/48、19/49、24/47匹で、雌9/49、10/45、6/50、14/49匹で観察された。雌において、ベンゼン投与群すべてで卵巣の上皮過形成の発生率が高く(12/47、39/44、31/49、29/48)、下位2つの用量において卵巣の老齢性萎縮の発生率が高かった(15/47、35/44、32/49、22/48)(NTP 1986<sup>19</sup>、Huff et al. 1989<sup>10</sup>)。

EPAでは、この試験におけるLOAELを白血球減少及びリンパ球減少について25 mg/kg(週7日換算; 18 mg/kg 体重/日)とした。このLOAELは試験した最低用量であり、NOAELは確認できなかったとした(U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

#### ( 4 ) 免疫毒性試験

##### 1) マウス(28日間、飲水投与)

CD-1 マウス(雄各投与群5匹)におけるベンゼン(目標用量:0、40、200、1,000 mg/L。実用量0、8、40、180 mg/kg 体重/日)の28日間飲水投与試験が行われた。脾臓重量の減少及び腎臓重量の増加が用量依存的に認められ、高用量群で有意であった。また、血液学的検査では、白血球、リンパ球、赤血球数等でも、全ての投与群で、有意な減少が認められた。B細胞及びT細胞マイトジェンに対する脾臓でのリンパ球増殖は、低用量群では亢進し、中用量以上の投与群では抑制されるという二相性の反応を示した。ヒツジ赤血球(SRBC)での抗体産生能の検査では、中用量以上の投与群で有意な抗体産生能力の低下が認められた。ベンゼンの経口投与による各所見から、免疫系(細胞性免疫及び体液性免疫)への影響が認められた(Hsieh et al. 1988b<sup>9</sup>)。

EPAでは、この試験における雄マウスの免疫系及び血球系への影響に関し、LOAELを8 mg/kg 体重/日(試験した最低用量)とし、NOAELは決定しなかった(U.S.EPA 2002<sup>27</sup>)。

## ( 5 ) 生殖・発生毒性試験

## 1 ) ラット ( 妊娠 6 ~ 15 日、強制経口投与 )

Sprague-Dawley ラット ( 雌各投与群 20 ~ 22 匹 ) におけるベンゼン ( 0、50、250、500、1,000 mg/kg 体重/日 ) の妊娠 6 ~ 15 日の強制経口投与試験を行った。死亡は、50 mg/kg 体重/日投与群に 2 例、250 mg/kg 体重/日投与群に 1 例認められたが、用量依存性はなかった。対照群と比べて投与群の母動物での有意な所見は、250 mg/kg 体重/日以上 of 投与群における摂餌量の減少、500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群における体重低下、体重増加量低下、1,000 mg/kg 体重/日投与群における脱毛の発生率の上昇であった ( $p < 0.05$ )。発生毒性は 500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群における胎児体重の低下に限られていた ( $p < 0.05$ ) (Exxon Chemical Company 1986<sup>8</sup>)。

胎児の検査は外表奇形についてだけ実施し、骨格及び内臓奇形の検査は行わなかった (U.S. EPA 2002<sup>27</sup>)。

EPA では、母動物毒性の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL を 250 mg/kg 体重/日、LOAEL を 500 mg/kg 体重/日とした (U.S. EPA 2002<sup>27</sup>)。

## 2 ) マウス ( 妊娠 8 ~ 12 日、強制経口投与 )

発生毒性のスクリーニングとして Chernoff/Kavlock アッセイの有効性を評価するため、発生毒性を有すると思われる既知及び未知の化学物質 54 種と共に、ベンゼンを調べた。ICR/SIM マウス ( 雌 30 匹 ) にベンゼン ( 1,300mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル ) の妊娠 8 ~ 12 日に強制経口投与し、その後母動物に出産させた。母動物毒性は、体重、死亡、その他明らかな毒性症状をエンドポイントとして評価した。ベンゼンは母動物の体重には影響を及ぼさなかったが、生後 1 及び 3 日目における出生児体重は有意に低値であった ( $p < 0.05$ ) (Seidenberg et al. 1986<sup>25</sup>)。

この試験は 1 用量だけを用いたスクリーニング試験であり、用量反応については情報が無い。しかし、母動物に毒性影響が認められなくても、胎児への毒性影響があり得ることを示している (U.S. EPA 2002<sup>27</sup>)。

## 3 ) マウス ( 2 年間、強制経口投与 )

B6C3F<sub>1</sub> マウスにおけるベンゼン ( 0、25、50、100 mg/kg 体重/日 ) の 2 年間の強制経口投与試験を行った。卵巣の萎縮や腫瘍が認められたが、非腫瘍性病変の発生率は用量依存

的ではなかった。0、25、50、100 mg/kg 投与群のマウスにおける非腫瘍性病変及びその発生率は、卵巣萎縮がそれぞれ 32%、79%、65%、46%、上皮過形成がそれぞれ 26%、89%、63%、60%であった (NTP 1986<sup>19</sup>)。

なお、17 週間投与したラット及びマウス、2 年間投与したラットにおいては、卵巣への影響はなかった (NTP 1986<sup>19</sup>)。

#### (6) 遺伝毒性試験

ベンゼンは、細菌、酵母を用いた変異原性試験、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験、培養細胞を用いた突然変異試験では、変異原性を示さなかった。一方、ヒトを含むほ乳類細胞における染色体異常誘発を指標にした試験では、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれも陽性であった。ベンゼンの染色体異常誘発性の一部は、水酸化代謝物によるものである。ベンゼンとその代謝物は細胞分裂における紡錘体の形成を阻害する可能性がある。DNA への直接の作用はないと考えられているが、核酸とベンゼンが結合するという報告もある (WHO 2003<sup>33</sup>)。

Whysner ら (2004<sup>36</sup>) による、最近までのベンゼンの遺伝毒性試験のレビューから、結果のまとめを表 1~4 に示す。細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性である。一方、げっ歯類を用いた染色体異常試験 (小核試験) ではほとんどが陽性である。

#### (7) 発がん性試験

##### 1) ラット (52 週間、強制経口投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各投与群 30~35 匹、13 週齢) におけるベンゼン (0、50、250 mg/kg 体重、溶媒: オリーブ油) の 52 週間 (週 4~5 日) 強制経口投与試験を行い、その後、死亡まで観察した。ベンゼン投与群で、Zymbal 腺がん (雌: 対照群 0/30、50 mg 投与群 2/30、250 mg 投与群 8/32)、白血病 (雌雄計: 1/58、2/58、5/65) 及び乳腺がん (雌: 3/30、4/30、7/32) が用量依存的に認められた。さらに 250 mg 投与群の雌では、口腔がんが認められた (0/30、0/30、2/32) (Maltoni et al. 1983<sup>16</sup>)。

##### 2) ラット (104 週間、強制経口投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各投与群 40 匹、7 週齢) におけるベンゼン (0、500 mg/kg 体重、溶媒: オリーブ油) の 104 週間 (週 4~5 日) 強制経口投与試験を行い、死亡するま

で観察した。Zymbal 腺がん(雌雄計:対照群 1/94、500 mg 投与群 34/79)の増加がみられ、また、この種のラットに稀である口腔がん(雌雄計:0/94、41/78)が認められた(Maltoni et al. 1985<sup>17</sup>)。

### 3) ラット(103 週間、強制経口投与)

F344 ラット(雌雄、各投与群 60 匹)におけるベンゼン(雄 0、50、100、200 mg/kg 体重/日、雌 0、25、50、100 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)の 103 週間(週 5 日)強制経口投与試験を行った。雄のベンゼン投与群で、Zymbal 腺がん(2/32、6/46、10/42、17/42)、口腔部の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん(1/50、9/50、16/50、19/50)、皮膚の扁平上皮乳頭腫(0/50、2/50、1/50、5/50)及び扁平上皮がん(0/50、5/50、3/50、8/50)の発生頻度の上昇が認められた。雌のベンゼン投与群で、Zymbal 腺がん(0/45、5/40、5/44、14/46)、口腔部の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん(1/50、5/50、12/50、9/50)の発生頻度の上昇が認められた。また、リンパ球減少がベンゼン投与群のラットの雌雄ともに認められた。以上の結果から、雌雄の F344/N ラットで明らかな発がん性が認められた(NTP 1986<sup>19</sup>、Huff et al. 1989<sup>10</sup>)。

### 4) マウス(103 週間、強制経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> ラット(雌雄、各投与群 60 匹)におけるベンゼン(0、25、50、100 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)の 103 週間(週 5 日)の強制経口投与試験を行った。雄のベンゼン投与群で、Zymbal 腺の扁平上皮がん(0/43、1/34、4/40、21/39)、悪性リンパ腫(4/49、9/48、9/50、15/49)、肺/気管支でのがん、腺がんまたはその併発(10/49、16/48、19/50、21/49)、ハーダー腺腺腫(0/49、9/46、13/49、11/48)、包皮腺の扁平上皮がん(0/21、3/28、18/29、28/35)発生頻度の上昇が認められた。雌のベンゼン投与群で、Zymbal 腺の扁平上皮がん(0/43、0/32、1/37、3/31)、卵巣部の腫瘍またはがん腫(1/47、1/44、6/49、8/48)、乳腺がん(0/49、2/45、5/50、10/49)、肺/気管支でのがん、腺がんまたはその併発(4/49、5/42、10/50、13/49)の発生頻度の上昇が認められた。また、リンパ球減少がベンゼン投与群の雌雄ともに認められた。以上の結果から、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスで明らかな発がん性が認められた(NTP 1986<sup>19</sup>、Huff et al. 1989<sup>10</sup>)。

## ．国際機関等の評価

### 1 . International Agency for Research on Cancer ( IARC )

グループ 1 : ヒトに対して発がん性がある物質 ( carcinogenic to humans ) 。

ベンゼンのヒトにおける発がん性の証拠は十分であり、実験動物における発がん性の証拠も十分である ( IARC 1987<sup>11</sup> ) 。

#### ヒトの発がん性の証拠

多数の症例報告が、ベンゼン暴露と各種タイプの白血病の発症との関係を示唆した ( IARC 1982<sup>12</sup> ) 。いくつかの症例対照研究では、ベンゼン暴露によりオッズ比が上昇しているが、他の物質との混合暴露であったり、暴露の明確さに乏しかったりするため、関連づけが難しい ( IARC 1987<sup>11</sup> ) 。

ベンゼンに暴露された作業者に、急性非リンパ球性白血病の発生率が増加することが示された ( IARC 1982<sup>12</sup> ) 。

別のコホート研究では、8 つの症例に基づいて、製油作業者に急性骨髄性白血病の増加が見出されたが、これらの患者は職業による高濃度暴露者ではなかった ( McCraw et al. 1985<sup>18</sup> ) 。

中国の後ろ向きコホート研究 ( ベンゼン暴露作業者 28,460 名、233 工場 ) では、対照コホート ( 28,257 名、83 工場 ) の 4 症例に比較して、30 症例の白血病 ( 急性 23、慢性 7 ) が見出された ( Yin et al. 1987a<sup>43</sup> ) 。

#### 実験動物における発がん性の証拠

ベンゼンの発がん性試験は、マウスとラットにおいて、いくつかの投与経路により行われた。数用量での経口投与の結果、マウス及びラット両種の雌雄において、複数の部位に腫瘍が誘発された ( IARC 1982<sup>12</sup>、Maltoni et al. 1983<sup>16</sup>、1985<sup>17</sup>、NTP 1986<sup>19</sup> ) 。

ベンゼンを吸入暴露したマウスでは、リンパ性腫瘍の誘導傾向が認められた ( IARC 1982<sup>12</sup> ) 。ラットの吸入暴露では、種々の部位における腫瘍 ( 主にがん ) の発生率が増加した ( Maltoni et al. 1983<sup>16</sup>、1985<sup>17</sup> ) 。

### 2 . Joint Expert Committee on Food Additives ( JECFA ) Monographs and Evaluations

最新の評価は 1979 年になされているが、ADI は採用すべきでないとして記されている ( JECFA 1979<sup>14</sup> ) 。



### 3 . WHO 飲料水水質ガイドライン

・第3版 (WHO 2004<sup>34</sup>) 及び第3版根拠文書 (WHO 2003<sup>33</sup>: 第2版 (1996) と同内容)

WHO は、ベンゼンのヒトや実験動物に対する明らかな発がん性と染色体異常を引き起こすことから、発がん性の定量評価を行った。

ラット及びマウスの2年間経口投与試験 (NTP 1986<sup>19</sup>) における雌マウスの白血病とリンパ腫、雄ラット口腔の扁平上皮細胞がんのデータに、線形外挿モデルを適用した (線形マルチステージモデルでは、いくつかのデータが統計学的にフィットしないため) (WHO 2004<sup>34</sup>)。これにより、発がんリスク  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  に対応する飲料水中のベンゼン濃度はそれぞれ 100~800 µg/L、10~80 µg/L、1~8 µg/L であった (WHO 2003<sup>33</sup>)。

〔参考〕

前回のガイドライン値設定の根拠とした、吸入暴露による白血病についての疫学研究 (WHO EHC 1993<sup>35</sup>) から得られた生涯過剰発がんリスク  $10^{-5}$  での飲料水中濃度 (10~80 µg/L) の上限値は、予測される飲料水中濃度範囲の下限値と一致する。したがって、前回のガイドライン値 (0.01 mg/L) のままとされた (WHO 2004<sup>34</sup>)。

### 4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (U.S.EPA 2000/2003<sup>28</sup>)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

( 1 ) 経口 RfD

投与経路間の外挿を行い、吸入暴露データから求めたベンチマーク濃度 (BMC) をベンチマーク用量 (BMD) に換算し、RfD を算出した。Rothman ら (1996a<sup>24</sup>) によるベンゼンの吸入職業暴露による疫学研究でのリンパ球数 (ALC) データを用いてモデリングを行った。

対照での平均値から標準偏差 1 の変化をデフォルトのベンチマーク反応として、ベンチマーク濃度 (BMC) 13.7 ppm (8時間-時間加重平均 (8hr-TWA))、BMCL (BMC の 95%信頼下限値) 7.2 ppm (8hr-TWA) が得られた。

ヒトデータ (Rothman et al. 1996a<sup>24</sup>) の BMDL から、RfD  $4.0 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日が算出された。

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
-------------------------	-----	------------	--------------	---------------

リンパ球数( ALC )の減少 ( ヒト吸入職業暴露の疫学研究 : Rothman et al. 1996a <sup>24</sup> )	BMCL = 7.2 ppm ( 8hr-TWA ) = 23.0 mg/m <sup>3</sup> BMCL <sub>ADJ</sub> = 8.2 mg/m <sup>3</sup> BMDL <sub>ADJ</sub> = 1.2 mg/kg 体重/日	300 ( 3 × 10 × 3 × 3 ) **	1	4.0 × 10 <sup>-3</sup> mg/kg 体重/日
---	---	------------------------------	---	--------------------------------------

\* BMCL [mg/m<sup>3</sup>] = 7.2 [ppm] × MW / 24.45 = 7.2 × 78.11 / 24.45 = 23.0 mg/m<sup>3</sup> ( 25 , 760 mmHg ) 継続的なエンドポイントのためのベンチマーク反応のこのデフォルトの定義は、約 10% の過剰リスクに相当する ( EPA 2002<sup>27</sup> )

BMCL<sub>ADJ</sub> ( 週 7 日暴露換算 BMCL ) = 23.0 mg/m<sup>3</sup> × 10 m<sup>3</sup> / 20 m<sup>3</sup> × 5 日間 / 7 日間 = 8.2 mg/m<sup>3</sup>  
10 m<sup>3</sup> = 8 時間勤務間にヒトが吸入する職場の空気体積のデフォルト値  
20 m<sup>3</sup> = 24 時間でヒトが吸入する大気体積のデフォルト値

BMDL<sub>ADJ</sub> ( 週 7 日暴露換算 BMDL ) = 8.2 mg/m<sup>3</sup> × 20 m<sup>3</sup> / 日 × 0.5 / 70 kg = 1.2 mg/kg 体重/日  
20 m<sup>3</sup> / 日 = 吸入量デフォルト値  
0.5 = 吸入よりも経口での吸収が高いことを補正する値 ( BMC 付近での吸収が吸入 50% に対し経口 100% )  
70 kg = ヒト体重

\*\* 3 : 影響レベルの外挿 ( ALC の減少は感受性の高いエンドポイントであるが明白な変化ではなく、ベンチマーク濃度付近で機能的損傷と関連している証拠がないが、専門家判断により 3 とされた。 )

10 : 反応の個人差

3 : 亜慢性から慢性への外挿 ( 平均暴露期間 6.3 年について、暴露期間のばらつき ( 0.7 ~ 16 年間 ) があるが、慢性と考えられる期間の境界に近いと判断された。 )

3 : 2 世代繁殖試験や生殖試験のデータが不足しているため。

各因子を掛けると、270 となるが、原著より引用すると、UF300。

[ 参考 : 別の方法による RfD 値比較 ]

ヒトデータの LOAEL からの RfD 算出

Rothman et al. ( 1996a<sup>24</sup> ) で得られた 7.6 ppm ( 8hr-TWA ) という LOAEL から RfD を算出した。RfD の 1 × 10<sup>-3</sup> mg/kg 体重/日は、BMDL ( BMD の 95% 信頼下限値 ) から算出した 4 × 10<sup>-3</sup> mg/kg 体重/日と良く一致している。

影響 ( Critical Effect )	用量*	不確実係数 ( UF )	参照用量 ( RfD )
リンパ球数( ALC )の減少 ( ヒト吸入職業暴露の疫学研究 : Rothman et al. 1996a <sup>24</sup> )	LOAEL = 7.6 ppm ( 8hr-TWA ) LOAEL <sub>ADJ</sub> = 8.7 mg/m <sup>3</sup> * = 1.2 mg/kg 体重/日 **	1000*** ( 10 × 10 × 3 × 3 )	1 × 10 <sup>-3</sup> mg/kg 体重/日

\* 週 5 日投与から週 7 日投与への換算

\*\* 吸入暴露から経口暴露量への換算 ( 8.7 mg/m<sup>3</sup> × 20 m<sup>3</sup> / day × 0.5 ÷ 70 kg = 1.2 mg/kg 体重/日 )

\*\*\* LOAEL から NOAEL への外挿 10 × 反応の個人差 10 × やや長期から長期への外挿 3 × データベース不足 3。

各因子を掛けると、900 となるが、原著より引用すると、UF1000。

動物データの BMDL からの RfD 算出

NTP ( 1986<sup>19</sup> ) の試験で得られた雄ラット ALC データを BMD モデリングした結果から、最も

低い BMDL は 2 年目の 3 回の測定時点における約 1 mg である。したがって、これを RfD 算出のための出発点として選択した。算出された RfD  $7 \times 10^{-4}$  mg/kg 体重/日は、Rothman ら (1996a<sup>24</sup>) のヒトの吸入暴露データから導かれた  $4 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日とかなり良く一致する (1 桁以内)。

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	参照用量 (RfD)
雄ラットの ALC 減少	BMDL = 1 mg/kg * BMDL <sub>ADJ</sub>	1000**	$7 \times 10^{-4}$
2 年間強制経口投与試験 (NTP 1986 <sup>19</sup> )	= 0.7 mg/kg 体重/日	( $3 \times 10 \times 10 \times 3$ )	mg/kg 体重/日

\* 週 5 日投与から週 7 日投与への換算

\*\* 影響レベル外挿 3× 経口試験での種差外挿 10× 個人差 10× データベース不足 3 各因子を掛けると、900 となるが、原著より引用すると、UF1000。

#### 動物データの LOAEL からの RfD 算出

NTP (1986<sup>19</sup>) の試験で血液への影響について得られた LOAEL : 25 mg/kg (NOAEL なし) から RfD ( $6 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日) を導くことができる。この RfD 値は、Rothman ら (1996a<sup>24</sup>) のヒトデータの BMD 分析から算出した  $4 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日と良く一致する。

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	参照用量 (RfD)
雄ラットの ALC 減少	LOAEL = 25 mg/kg * LOAEL <sub>ADJ</sub>	3000**	$6 \times 10^{-3}$
2 年間強制経口投与試験 (NTP 1986 <sup>19</sup> )	= 18 mg/kg 体重/日	( $10 \times 10 \times 10 \times 3$ )	mg/kg 体重/日

\* 週 5 日投与から 7 日投与への換算

\*\* LOAEL から NOAEL への外挿 10× 種差外挿 10× 個人差 10× データベース不足 3

#### [参考：根拠とする疫学研究の選択]

EPA は、用量反応分析及び発がんリスク定量評価のための研究の選択理由について次のように記載している。

前述 ( .2 ) した疫学研究はいずれも、交絡暴露、十分な検定力の欠如その他の限界と言った方法上の問題点がいくつかあるが、白血病の過剰リスクはこれらの研究すべてで一貫して認められており、これらの問題点で高いがんリスクを全面的に説明できるものではない。これら疫学研究及び症例研究はほとんどがピアレビュー出版物 ( IARC 1982<sup>12</sup>, ATSDR 1997<sup>3</sup>, U.S. EPA 1998<sup>30</sup> ) でレビューされている。これらはベンゼン暴露と ANLL (急性非リンパ球性白血病) との因果関係について明白な証拠を示している。CNLL (慢性非リンパ球性白血病) 及び CLL (慢性リンパ球性白血病) についての証拠は示唆的なものである。こうした限界があるため、Rinsky ら (1981<sup>21</sup>, 1987<sup>22</sup>) を除き、これらの研究を定量的リスク推定に利用することはできない。

Rinsky ら (1981<sup>21</sup>, 1987<sup>22</sup>) の研究分析は、Infante ら (1977<sup>13</sup>) が調査した Pliofilm® ゴム労働者のコホートを対象としており、EPA は、これを用量 - 反応分析及びヒトに対するがんリスクの定量的推定のための最重要研究として選定した。Rinsky ら (1981<sup>21</sup>, 1987<sup>22</sup>) の分析は、十分な検定力、潜伏期間、1946 年以前を除きの確なベンゼン暴露量推定値、交絡因子の少なさ、低レベルから高レベルまで広い範囲のベンゼン暴露量を擁している。限界は、コホートが小さ

いこと、白血病による死亡の報告数が9例のみで、細胞タイプ別のリスク推定値がないことである。特に気中ベンゼン濃度の測定が行われていない1946年以前について、個人のベンゼン暴露量の推定に関する問題点が残っている。また、このコホートでの低濃度データは感受性が欠如しているため、200 ppm-year 未満のレベルについては、このコホートにおける白血病を確定することはできない。

## ( 2 ) 発がん性

### ・ 発がん性分類

米国 EPA は、1986年のリスク評価ガイドラインにより、ベンゼンをカテゴリーA（既知のヒト発がん物質）に分類している。発がん物質リスク評価ガイドライン改定案（1996年：最新版はU.S. EPA 2005<sup>29</sup>）では、ヒトでの十分な証拠ならびに動物試験からの裏付けデータに基づき、「全暴露経路について既知のヒト発がん物質」とされている。

### ・ ヒトでの発がん性データ

疫学研究及び症例研究によると、ベンゼン暴露とANLLの因果関係には明白な証拠があり、CNLL及びCLLについてもこれが示唆される。その他、ヒトにおいてリスクが上昇するとされるのは、造血器腫瘍、前白血病や再生不良性貧血などの血液疾患、ホジキンリンパ腫、ならびに骨髄異形成症候群（MDS）である。動物試験のデータもこれらのヒトデータを支持する。

### ・ 動物での発がん性データ

実験動物でのデータは、ベンゼンへの暴露が多様な臓器（造血器、口及び鼻、肝臓、前胃、包皮腺、肺、卵巣、乳腺）での多様な種類のがんのリスクを上昇させるという主張を裏付ける。これらの反応はベンゼンの代謝物とDNAの相互作用によるものと考えられる（Ross 1996<sup>23</sup>、Latriano et al. 1986<sup>15</sup>）。最近のデータは、ベンゼン暴露によるがん、特に白血病に到る、多数のメカニズムの経路があるという見解を支持している（Smith 1996<sup>26</sup>）。

### ・ 経口暴露によるリスク評価

EPAはベンゼンによる過剰発がんリスクを直線外挿法により推定した。その際、Rinskyら（Rinsky et al. 1981<sup>21</sup>、1987<sup>22</sup>）によるベンゼンの吸入職業暴露の疫学研究における白血病データに基づき、用量-反応評価が行われた。その結果、当該物質に体重1kgあたり1mgの用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリスク（経口傾斜係数：Oral Slope Factor、高い方の95%信頼限界で表す）は $1.5 \times 10^{-2} \sim 5.5 \times 10^{-2}$ となった。

この値に基づき、成人体重を 70kg、1 日の飲水量を 2L と仮定して、飲料水ユニットリスク(当該物質を 1L あたり 1 $\mu$ g 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)を算出したところ、 $4.4 \times 10^{-4} \sim 1.6 \times 10^{-3}$  となる。また、この値に基づき、摂取したときに一定のリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると下表のようになる。

- ・経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) :  $1.5 \times 10^{-2} \sim 5.5 \times 10^{-2}$  / mg/kg 体重/日
- ・飲料水ユニットリスク :  $4.4 \times 10^{-4} \sim 1.6 \times 10^{-3}$  / mg/L
- ・リスクレベルと飲料水中濃度 (ヒト職業暴露データの線形外挿)

リスクレベル	濃度
$10^{-4}$ (1/10,000)	100 $\mu$ g/L ~ 1000 $\mu$ g/L
$10^{-5}$ (1/100,000)	10 $\mu$ g/L ~ 100 $\mu$ g/L
$10^{-6}$ (1/1,000,000)	1 $\mu$ g/L ~ 10 $\mu$ g/L

#### 吸入暴露によるリスク

Rinsky ら (Rinsky et al. 1981<sup>21</sup>, 1987<sup>22</sup>) によるベンゼンの吸入職業暴露の疫学研究における白血病データに基づき、用量 - 反応評価が行われた。

- ・大気ユニットリスク :  $2.2 \times 10^{-6} \sim 7.8 \times 10^{-6}$  /  $\mu$ g/m<sup>3</sup>
- ・リスクレベルと大気中濃度 (Low-dose linearity utilizing maximum likelihood estimates) (Crump 1994<sup>5</sup>)

リスクレベル	濃度
$10^{-4}$ (1/10,000)	13.0 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ~ 45.0 $\mu$ g/m <sup>3</sup>
$10^{-5}$ (1/100,000)	1.3 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ~ 4.5 $\mu$ g/m <sup>3</sup>
$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.13 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ~ 0.45 $\mu$ g/m <sup>3</sup>

#### 5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003<sup>44</sup>)

ベンゼンは、ヒト動物実験共に発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC では、Group1 (ヒトで発がん性あり) に分類されている (IARC 1995)。

平成 4 年の専門委員会及び WHO (1996) とともに、疫学調査結果を基に白血病の  $10^{-5}$  発がんリスクに相当する飲料水濃度として 0.01 mg/L を算出した。また、経口投与によるラットとマウスの実験結果 (NTP 1986<sup>19</sup>) から線形マルチステージモデルを用いて  $10^{-5}$  発がんリスクを算出したところ、0.01-0.08 mg/L となった。これらのことから基準値としては、0.01 mg/L が適切であるとした。疫学調査では、全て吸入暴露の資料であるが、結果とし

て経口投与による動物実験と同じ白血病が生じている。

米国 EPA による Integrated Risk Information System (IRIS 2000<sup>28</sup>) においても 1999 年の評価に基づいて、ヒトの経口摂取による  $10^{-5}$  発がんリスクに相当する飲料水濃度は、0.01 ~ 0.1 mg/L であると算出している。

比較的新しい、IRIS での評価においても  $10^{-5}$  発がんリスクに相当する下限値は 0.01 mg/L であるので、安全性の観点から健康影響に関する評価値は、現状の 0.01 mg/L を維持することが適切であると考えられる、とした。

## 4. 食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン (第 3 版)、EPA 及び我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

評価に供したデータは、ヒトへの健康影響として、疫学研究、実験動物試験として、急性毒性試験 (ラット、マウス)、短期毒性試験 (ラット、マウス)、長期毒性試験 (ラット、マウス)、免疫毒性試験 (マウス)、生殖・発生毒性試験 (ラット、マウス)、遺伝毒性試験、発がん性試験 (ラット、マウス) 等である。各試験における NOEL 等を表 6 に示した。

### 1. 有害性の評価

#### (1) 有害性の確認

##### 1) ヒトへの影響

ベンゼンは、職業暴露における多数の疫学研究の証拠から、ヒトに対し発がん物質であることが知られている。化学工場、靴工場、製油所でベンゼンに暴露された労働者に、明らかな白血病 (主として急性骨髄性白血病: AML) のリスクの増加が報告されている。

##### 2) 実験動物等への影響

###### 急性毒性試験

ベンゼンの急性毒性は弱い。経口投与によるマウスとラットの  $LD_{50}$  は、1 ~ 10 g/kg である。

###### 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、6 ヶ月間（週 5 日）の強制経口投与（溶媒：オリーブ油）で得られた白血球減少をエンドポイントとし、1 mg/kg 体重/日（週 5 日投与を週 7 日に換算すると、0.7 mg/kg 体重/日）と判断できる。マウスの NOAEL は、17 週間（週 5 日）の強制経口投与（溶媒：コーンオイル）で得られた白血球及びリンパ球の減少をエンドポイントとし、25 mg/kg 体重/日（週 5 日投与を週 7 日に換算すると、18 mg/kg 体重/日）と判断できる。

#### 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの LOAEL は、103 週間（週 5 日）の強制経口投与（溶媒：コーンオイル）で得られた白血球及びリンパ球の減少をエンドポイントとし、25 mg/kg 体重/日（週 5 日投与を週 7 日換算すると、18 mg/kg 体重/日）と判断できる。マウスの LOAEL は、103 週間（週 5 日）の強制経口投与（溶媒：コーンオイル）で得られた白血球及びリンパ球の減少、骨髄造血の増加をエンドポイントとし、25 mg/kg 体重/日（週 5 日投与を週 7 日換算すると、18 mg/kg 体重/日）と判断できる。

#### 免疫毒性試験

現時点で入手可能な知見から、マウスの LOAEL は、28 日間の飲水投与で得られた免疫系及び血球系への影響をエンドポイントとし、8 mg/kg 体重/日と判断できる。

#### 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、妊娠 6～15 日の強制経口投与で得られた胎児の体重低下をエンドポイントとし、250 mg/kg 体重/日と判断できる。マウスの NOAEL 及び LOAEL は、妊娠 8～12 日及び 2 年間の強制経口投与試験においても裏付けられなかった。

#### 遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、ベンゼンは、細菌を用いた変異原性試験、キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験、培養細胞を用いた突然変異試験では、変異原性を示さなかった。一方、ヒトを含むほ乳類細胞における染色体異常誘発を指標にした試験では、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれも陽性であった。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、雌雄のラット及びマウスにおいて、様々な臓器で、発がんの発生増加が見られた。IARC では、実験動物における発がん性の証拠は十分としている。

以上のことより、ベンゼンは、遺伝毒性発がん物質であることが示唆されるため、TDIは設定できないと判断した。ベンゼンの場合は、海外の各評価機関においては線形外挿モデルを適用し評価値を設定している。

WHO 第3版においては、ラット及びマウスの2年間のベンゼンの経口投与試験(NTP 1986<sup>16</sup>)による雌マウスの白血病とリンパ腫、雄ラット口腔の扁平上皮細胞がんのデータに線形外挿モデルを適用し、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は、それぞれ100~800、10~80、1~8 µg/Lであるとしている。

また、EPAでは、発がんによる経口暴露リスクとしては、ヒトの吸入暴露の疫学研究における白血病データをもとに、線形外挿モデルを適用し、過剰発がんリスクを $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ とした場合の飲水中の濃度は、それぞれ100~1000、10~100、1~10 µg/Lに相当するとしている。

我が国の2003年の水質基準見直しの際の評価においては、WHO及びEPAの評価をもとに、疫学研究における白血病の増加に基づき、 $10^{-5}$ リスクに相当する飲料水濃度として、0.01 mg/Lと算出している。

したがって、清涼飲料水の基準値を設定する際には、これらの評価を参考として、実可能な範囲でできるだけ低く設定することが適当である。

## 2. 暴露状況

平成16年度水道統計におけるベンゼンの水道水の検出状況(表7)は、原水において、すべて水道法水質基準値(0.01mg/L)の10%以下(1180/1180地点)であった。一方、浄水においては、水質基準値の10%超過~20%以下の箇所が1箇所あった以外は、すべて水質基準値の10%以下(2245/2246地点)であった。

<案1>

### . まとめ

物質名：ベンゼン

遺伝毒性発がん物質である可能性があり、耐容一日摂取量は設定できない。

清涼飲料水の基準値を設定する際には、海外での線形外挿モデルに基づいたWHO、EPA



の評価（ $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は、WHO ではそれぞれ 100～800、10～80、1～8  $\mu\text{g/L}$ 、EPA ではそれぞれ 100～1000、10～100、1～10  $\mu\text{g/L}$ ）を参考として、実現可能な範囲でできるだけ低く設定することが適当である。

<案 2 >

## まとめ

物質名：ベンゼン

遺伝毒性発がん物質である可能性があり、耐容一日摂取量は設定できない。

しかし、WHO 飲料水水質ガイドラインでは発がん物質であっても  $10^{-5}$  を無視し得るリスクレベルと判断しており、我が国では、このリスクレベルに基づいて、ベンゼンの水道水の水質基準を  $10\mu\text{g/L}$  と設定している。

清涼飲料水のベンゼンの基準値を設定する際には、水道水の水質基準  $10\mu\text{g/L}$  を勘案し、実現可能なレベルでできるだけ低く設定することが重要である。

表 1 ベンゼンの細菌及び酵母細胞での復帰突然変異試験結果 (Whysner et al. 2004<sup>36</sup>)

試験系	指標	陽性(弱い陽性)/試験数		出典
		代謝活性化なし	代謝活性化あり	
<i>S. typhimurium</i> TA97	復帰突然変異	0/4	0/4	Whysner et al. 2004 <sup>36</sup>
<i>S. typhimurium</i> TA98	復帰突然変異	0/13	0/17	
<i>S. typhimurium</i> TA100	復帰突然変異	0/14	0/15	
<i>S. typhimurium</i> TA102	復帰突然変異	0/2	0/2	
<i>S. typhimurium</i> TA104	復帰突然変異		0/1	
<i>S. typhimurium</i> TA1535	復帰突然変異	0/10	1/10	
<i>S. typhimurium</i> TA1536	復帰突然変異	0/1	0/1	
<i>S. typhimurium</i> TA1537	復帰突然変異	0/9	0/9	
<i>S. typhimurium</i> TA1538	復帰突然変異	0/7	0/7	
その他の菌株 <sup>a</sup>		1(1)/14	2(2)/14	
結果合計		1(1)/74	3(2)/80	

a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *V. fischeri*, and *S. typhimurium* strains C3076, D3052, and G46.

表 2 ベンゼンのげっ歯類 *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (Whysner et al. 2004<sup>36</sup>)

試験系	指標	結果			出典
		+	(+)	-	
げっ歯類	小核	59	1	5	Whysner et al. 2004 <sup>36</sup>
げっ歯類	染色体異常	18		2	
げっ歯類	異数性	2			
げっ歯類	姉妹染色分体交換	3	4		
げっ歯類	DNA 損傷 / 一本鎖, 二本鎖切断	5		4	
トランスジェニックマウス	突然変異	2			

+ 陽性, (+) 弱い陽性、または試験の信頼性に疑問のある陽性, - 陰性.

表 3 ベンゼンのヒトと動物における *in vitro* 遺伝毒性結果比較まとめ (Whysner et al. 2004<sup>36</sup>)

試験系	結果 <sup>a</sup>	
	ヒト	ヒト以外
小核		0/1
染色体異常	5/6	1/7
異数性		2/4
姉妹染色分体交換	1/5	0/7
DNA 損傷 / 一本鎖, 二本鎖切断	1/2	1/8
不定期 DNA 合成	0/2 <sup>b</sup>	1/5
ほ乳類遺伝子突然変異	1/1	2(1)/13

a “陽性結果試験数(弱い陽性結果試験数)/全試験数” (結論なしまたはあいまいな結果を含む)

b 液体シンチレーションカウンターによる測定

表 4 ベンゼンのヒトと動物における *in vivo* 遺伝毒性結果比較まとめ (Whysner et al. 2004<sup>36</sup>)

試験	結果 <sup>a</sup>		
	ヒト	ヒト >1 ppm <sup>b</sup>	動物
小核	2/7	2/2	59(1)/65
染色体異常	15(2)/22	13(1)/18	18/20
異数性	5/7	5/6	2/2
姉妹染色分体交換	5/14	5/11	3(4)/7
DNA 損傷 / 一本鎖, 二本鎖切断	3/4	1/1	5/9

a 陽性結果試験数(弱い陽性結果試験数)/全試験数.

b ベンゼン暴露濃度が 1 ppm を超える群を含む研究についての集計.

表 5-1 EPA によるベンゼンの BMD 法によるリスク評価

	根拠	用量 (mg/kg 体重/日)	不確実係数 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	RfD ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
EPA/IRIS (2003)	ヒトの吸入職業暴露疫学研究 (Rothman et al. 1996a <sup>24</sup> ) におけるリンパ球数 (ALC) の減少	BMDL <sub>ADJ</sub> 1.2	300 3(影響レベルの外挿) × 10(個体差) × 3(亜慢性) × 3(2 世代試験及び生殖試験のデータ不足)	4

表 5-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
WHO/DWGL (2004)	$10^{-4}$ (1/10,000)	100 ~ 800	3.3 ~ 26.6 <sup>a</sup>
	$10^{-5}$ (1/100,000)	10 ~ 80	0.33 ~ 2.66 <sup>a</sup>
	$10^{-6}$ (1/1,000,000)	1 ~ 8	0.03 ~ 0.27 <sup>a</sup>
EPA/IRIS (2003)	$10^{-4}$ (1/10,000)	100 ~ 1,000	1.8 ~ 6.7
	$10^{-5}$ (1/100,000)	10 ~ 100	0.18 ~ 0.67
	$10^{-6}$ (1/1,000,000)	1 ~ 10	0.02 ~ 0.07
水道水 (2003)	$10^{-5}$ (1/100,000)	10	0.4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 成人体重 60kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク： $1.25 \times 10^{-7} \sim 1.0 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{L}$  (当該物質を 1L あたり 1 $\mu\text{g}$  含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数： $3.75 \times 10^{-3} \sim 3 \times 10^{-2} / \text{mg}/\text{kg}$  体重/日及び用量を算出。

<sup>b</sup> 成人体重 50kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク： $1.0 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{L}$  (当該物質を 1L あたり 1 $\mu\text{g}$  含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数： $2.5 \times 10^{-4} / \text{mg}/\text{kg}$  体重/日及び用量を算出。

表6 各試験におけるNOEL等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/日	備考
短	ラット F344 雌雄 10	17週間(週 5日)強制 経口投与 溶媒:コソ イル	体重低下(200-)、有意 な白血球減少(雌25-、 雄400)、有意なリンパ 球減少(雌25-)、脾臓中 リンパ球枯渇、髄外造血 (脾臓)増加(600)	血液影響 雄100 =週7日換算 71 雌-	血液影響 雄200 =週7日換算 143(E) 雌25 =週7日換算 18(E)	
	ラット F344 雌雄 5	60日間(週 5日)強制 経口投与 溶媒:オリ ブ油	有意な白血球減少・リン パ球減少(200-)、脾臓中 リンパ球枯渇(600)		200	
	ラット Wistar 雌10	6ヶ月(週 5日)強制 経口投与 溶媒:オリ ブ油	白血球減少(10-)、赤血 球減少(50)	1 =週7日換算 0.7(A,E)	10 =週7日換算 7.1(A,E)	
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄10	17週間(週 5日)強制 経口投与 溶媒:コソ イル	体重低下(雌100-)、断 続的振戦(400-)、有意な 白血球減少(雄50-、雌 600)、有意なリンパ球減 少(雄50-、雌400-)	血液影響 雄25 =週7日換算 18(E) 雌200 =週7日換算 143(E)	血液影響 雄50 =週7日換算 36(E) 雌400 =週7日換算 286(E)	
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄5	60日間(週 5日)強制 経口投与 溶媒:コソ イル		血液影響 雌雄600 =週7日換算 429		
長	ラット SD 雌雄 40~50	104週間 (週4-5日) 強制経口 投与 溶媒:オリ ブ油	総赤血球・白血球・リン パ球の減少(500)		500 =週7日換算 321	EPAでは、情 報不十分で、 NOEL及び LOAELは、決 定できない としている。
	ラット F344 雌雄60	103週間 (週5日)強 制経口投 与 溶媒: コソイル	用量依存的生存率低下 (雄200,雌50-で有意)、 体重減少(雄100-)、有 意な白血球減少(雄 50-、雌25-)、胸腺リン パ球枯渇(雄50-)、脾臓 リンパ球枯渇(雄50-、 雌25)		雄50 =週7日換算 36(E) 雌25 =週7日換算 18(E)	

	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 60	103 週間 (週5日)強 制経口投 与 溶媒:コ -オイル	用量依存的生存率低下 (100 で有意)、体重減 少(100 で10%以上減)、 白血球数・リンパ球減 少、骨髄造血増加 (25-)、卵巣上皮過形成 発生率増加(雌 18-)、 卵巣萎縮発生率増加(雌 18-36)		25 =週7日換算 18(E)	
免	マウス CD-1 雄 5	28 日間飲 水投与	用量依存的脾臓重量減 少・腎重量増加(180 で 有意)、白血球・リンパ 球・赤血球減少(8-)、抗 体産生能低下(40-で有意)		8	
生	ラットSD 雌 20~22	妊娠 6-15 日 強 制 経 口 投 与	母動物：摂餌量減少 (250-)、体重・体重増加 量減少(500-)、脱毛発生 の増加(1000) 胎児(詳細観察なし): 体重低下(500-)	母動物毒性 50  発生毒性 250	母動物毒性 250  発生毒性 500	
	マウス ICR/SIM 雌 30	妊娠 8-12 日 強 制 経 口 投 与	出生体重低下(1300)	-	1300	
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 60	103 週間 (週5日)強 制経口投 与 溶媒: コ-オイル	卵巣萎縮、上皮過形成 (25)			

短：短期毒性試験      長：長期毒性試験      神：神経毒性試験      生：生殖・発生毒性試験  
A：著者                  E：US EPA                  無印：WG

表7 水道水(原水・浄水)での検出状況<sup>45</sup>

年度	浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表(上段: % 下段: mg/L)										
				10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
				~ 0.001	~ 0.002	~ 0.003	~ 0.004	~ 0.005	~ 0.006	~ 0.007	~ 0.008	~ 0.009	~ 0.010	0.011 ~
H16	原水	全体	1,180	1,180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	385	385	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	124	124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	482	482	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	189	189	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	2,246	2,245	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	512	512	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム湖沼	159	159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	1,094	1,094	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	480	480	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMDL <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロム P 4 5 0
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間

## 参考文献

- 
- 1 <sup>18AC</sup> ACGIH (1997) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th Ed., Supplement
  - 2 <sup>18TR-8</sup> Aksoy M, Erdem S, Dincol G. (1974) Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood*. 44:837- 841.
  - 2a Aksoy M(1980) Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene. A review of recent observations in Turkey. *Environ Res*, 23: 181-190.
  - 3 <sup>18T97</sup> ATSDR (1997) Toxicological profile for benzene, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 1997.
  - 4 <sup>18T97-B37</sup> Bond GG, McLaren EA, Baldwin CL, et al. (1986b) An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med* 43:685-691.
  - 5 <sup>18I-C3</sup> Crump KS (1994) Risk of benzene-induced leukemia: a sensitivity analysis of the Pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. *J Toxicol Environ Health* 42:219-242.
  - 6 <sup>18T97-D20</sup> Dosemeci M, Li GL, Hayes RB, et al. (1994) Cohort study among workers exposed to benzene in China: II. Exposure assessment. *Am J Ind Med* 26(3):401-411.
  - 7 <sup>18IA87-3</sup> Decoufle P, Blattner WA, Blair A. (1983) Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. *Environ Res* 30:16-25.
  - 8 <sup>18TR-83</sup> Exxon Chemical Company. (1986) Determination of maternal toxicity and fetal toxicity of benzene in rats following oral exposure. TSCA 8E submission. OTS Fiche # OTS0536017.
  - 9 <sup>18TR-133</sup> Hsieh GC, Sharma RP, Parker RDR. (1988b) Subclinical effects of groundwater contaminants. I. Alteration of humoral and cellular immunity by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol* 17:151-158.
  - 10 <sup>18TR-137</sup> Huff JE, Haseman JK, DeMarini DM, et al. (1989) Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. *Environ Health Perspect* 82:125-163.
  - 11 <sup>18IA87</sup> IARC 1987. Benzene. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Supplement 7. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 120-122
  - 12 <sup>18IA82</sup> IARC 1982. Benzene. In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 93-148.
  - 13 <sup>18T-16</sup> Infante PF, Rinsky RA, Wagoner JK, et al. (1977) Leukemia in benzene workers. *Lancet* 2:76-78.
  - 14 <sup>18J</sup> JECFA 1979. JECFA Evaluations -BENZENE-, IPCS INCHEM



- 15 <sup>18TR-171</sup> Latriano L, Goldstein BD, Witz G.. (1986) Formation of muconaldehyde, an open-ring metabolite of benzene, in mouse liver microsomes: An additional pathway for toxic metabolites. Proc Natl Acad Sci USA 83:8356-8360.
- 16 <sup>18TR-193</sup> Maltoni C, Conti B, Cotti G. (1983) Benzene: a multipotential carcinogen: results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. Am J Ind Med 4:589-630.
- 17 <sup>18TR-194</sup> Maltoni C, Conti B, Cotti G, et al. (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. Am J Ind Med 7:415-446.
- 18 <sup>18IA87-5</sup> McCraw DS, Joyner RE, Cole P. (1985) Excess leukemia in a refinery population. J Occup Med 27:220-222.
- 19 <sup>18II2-13</sup> National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of benzene (CAS No. 71-43-2) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services (Technical report series No. 289).
- 20 <sup>18T-020</sup> Ott MG, Townsend JC, Fishbeck WA, et al. (1978) Mortality among workers occupationally exposed to benzene. Arch Environ Health 33:3-10.
- 21 <sup>18TR-245</sup> Rinsky RA, Young RJ, Smith AB, et al. (1981) Leukemia in benzene workers. Am J Ind Med 2:217-245.
- 22 <sup>18TR-246</sup> Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al. (1987) Benzene and leukemia: an epidemiological risk assessment. N Eng J Med 316:1044-1050.
- 23 <sup>18T-A5</sup> Ross D (1996) Metabolic basis of benzene toxicity. Eur J Haematol 57: 111-118.
- 24 <sup>18TR-255</sup> Rothman N, Li GL, Dosemeci M, et al. (1996a) Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. Am J Ind Med 29:236-246.
- 25 <sup>18TR-284</sup> Seidenberg, JM; Anderson, DG; Becker, RA. (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. Teratog Carc Mutagen 5:361-374.
- 26 <sup>18T-C17</sup> Smith MT. (1996) The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia. Environ Health Perspect 104 (suppl 6): 1219-1225.
- 27 <sup>18TR</sup> U.S.EPA (2002) Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects) (CAS No.71-43-2). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency.
- 28 <sup>18I</sup> U.S. EPA (2000/2003) (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0276 Benzene; CASRN 71-43-2; 01/19/2000, 04/17/2003. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 29 U.S. EPA (2005) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, EPA/630/P-03/001B, March 2005.
- 30 <sup>18I-C21</sup> U.S. EPA (1998 April 10). Carcinogenic effects of benzene: An update. Prepared by the National Center for Environmental Health, Office of Research and Development. Washington, DC. EPA/600/P-97/001F.
- 31 <sup>18I-A11</sup> U.S. EPA (1989) Workgroup for risk assessment guidance for superfund.

- Volume 1. Human health evaluation manual. Part A. Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC. EPA/540/1-89/002.
- 32 <sup>18I-A10</sup> U.S. EPA (1985) Final draft for drinking water criteria document on benzene. Office of drinking water, Washington, DC. PB86-118122.
- 32a WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Second edition, Chapter 3 Summary of the guidelines 2000
- 33 <sup>18W3b</sup> WHO 2003. Benzene in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/24.
- 34 <sup>18W3f</sup> WHO 2004. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 35 <sup>18E93</sup> WHO IPCS (1993) International Programme on Chemical Safety. Environmental health criteria 150. Benzene. INCHEM.
- 36 <sup>18N-C28/134</sup> Whysner J, Reddy MV, Ross PM, Mohon M, Lax EA. (2004) Genotoxicity of benzene and its metabolites. (Review) Mutation Research 566:99-130.
- 37 <sup>18TR-367</sup> Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, et al. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. AMA Arch Ind Health 14:387-398.
- 38 <sup>18T97-W37</sup> Wong O. (1987a) An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: I. General results. Br J Ind Med 44:365-381.
- 39 <sup>18T97-W38</sup> Wong O. (1987b) An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: II. Dose response analysis. Br J Ind Med 44:382-395.
- 40 <sup>18T97-Y8</sup> Yin SN, Hayes RB, Linet MS, et al. (1996) An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. Environ Health Perspect 104 (Suppl 6) 1339-1341.
- 41 <sup>18T97-Y7</sup> Yin SN, Linet MS, Hayes RB, et al. (1994) Cohort study among workers exposed benzene in China: I. General methods and resources. Am J Ind Med 26(3):383-400.
- 42 <sup>18T97-Y10</sup> Yin S-N, Li G-L, Tain F-D et al. (1989) A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers. Environ Health Perspect 82:207-213.
- 43 <sup>18IA87-7</sup> Yin S-N, Li G-L, Tain F-D et al. (1987a) Leukemia in benzene workers: A retrospective cohort study. Br J Ind Med 44:124-128.
- 44 <sup>18MH</sup> 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員
- 45 日本水道協会 2006. 水道統計 平成 16 年度