

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

BENZENE (71-43-2)

ベンゼン

Table AEGL 設定値

Benzene 71-43-2 (Interim)					
	ppm				
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	130 (420 mg/m ³)	73 (240 mg/m ³)	52 (170 mg/m ³)	18 (58 mg/m ³)	9.0 (29 mg/m ³)
AEGL 2	2000* (6500 mg/m ³)	1100 (3600 mg/m ³)	800 (2600 mg/m ³)	400 (1300 mg/m ³)	200 (650 mg/m ³)
AEGL 3	See below† (18000 mg/m ³)	5600* (13000 mg/m ³)	4000* (6500 mg/m ³)	2000* (31000 mg/m ³)	990 (3300 mg/m ³)

* AEGL-2 又は AEGL-3 の値が空气中におけるプロパンの爆発下限界値の 10%より大きい (LEL = 1.4% [14000 ppm])。そのため、爆発の危険性に対する安全性を考慮しなければならない。

¶ 10 分の AEGL-3 値が大気中のプロパンの爆発下限界値の 50%より大きい (LEL=1.4% [14000 ppm])。そのため、爆発の危険に対する安全性を極限まで考慮しなければならない。

10 分の AEGL-3 の計算値は 9700 ppm (31000 mg/m³) である。

推定根拠(要約)

ベンゼン（又はベンゾール〔市販製品ベンゼンの旧名〕）は、無色透明の液体で、低濃度では特徴的な甘いにおいがあり、高濃度では不快で刺激性である (Cavender, 1994)。ベンゼンは、1994 年に米国で生産された 17 番目に量の多い化学物質であり、その生産量は 1994 年には約 147 億ポンドであった (米国有害物質疾病登録局 [ATSDR] 1997)。純粋なベンゼンは、コールタール油から、また、原油を精製することにより単離できる。ガソリンの成分としてのベンゼンは、欧州では 2000 年まで体積の最大 5%であった。それ以降は最大 1%まで許容される。米国では、ベンゼンは無鉛ガソリンの約 1~2%を占めている (ATSDR 1997)。ベンゼンはタバコの煙にも含まれ、喫煙者の呼気中で検出されている (Cavender, 1994)。ベンゼンは、いわゆる BTX 芳香族化合物（ベンゼン、トルエン、キシレン）の中で工業的に最も重要なものである。工業化学では、ベンゼンは、多様な芳香族中間体及び脂環族化合

物群の基礎となる。ベンゼンは、プラスチック、合成ゴム、色素、樹脂、洗剤用原料、及び植物保護剤の製造の基礎原料として用いられる（EU, 2002）。また、溶剤としてのベンゼンの使用は広範囲に及ぶ。

ベンゼンは、CNS 抑制、眼及び気道の刺激、一般的な発生毒性、遺伝毒性、骨髓毒性並びにその結果としての発癌（白血病）など様々な毒性作用に関与している。

入手可能な動物データは AEGL-1 の作成には十分でないと考えられる。AEGL-1 については、中枢神経系作用と眼及び気道の刺激の両方が関連する影響である。軽度の CNS 作用は、ベンゼン曝露の最初に認識可能な作用であり、炎症はより高い曝露量でのみ、又は他の物質への同時曝露によるものと予想される。したがって、AEGL-1 値は軽度の CNS 作用に基づいて決定する必要がある。トルエンについても、AEGL-1 値の根拠として軽度の CNS 作用が選択された。ベンゼンの CNS 作用は 100 年以上にわたって知られているが、ヒトにおけるベンゼンの曝露による軽微な CNS 作用の時間-濃度-効果関係についてはほとんど知られておらず、確かな PBPK モデリングでは定量的な出発点は得られていない。AEGL 時間枠内での曝露を代表する、ヒトを対象とした最も管理された試験は、Srbova ら（1950）によるものであり、この試験では 110 ppm への 2 時間曝露中に自覚症状は報告されていない。ただし、本試験では皮膚及び眼への曝露ではなく、臨床症状は体系的に調査されなかった。Srbova ら（1950）による試験にはいくつかの弱点があるが（すべての個々の曝露量及び曝露時間について詳細がないこと、症状の欠如が一つの所見により報告されていること、健康への影響に関する積極的な調査が行われていないこと）、2 時間の濃度 110 ppm が CNS 作用に対する NOEL とされている。これが AEGL-1 作成の出発点である。この NOEL は、かなりの数の志願者が管理された環境又は職業環境で、7 時間時間加重平均（TWA）で濃度 1~76 ppm（Inoue et al., 1986；男性 64 名、女性 88 名）、8 時間 TWA で $32 \text{ ppm} \pm 25 \text{ ppm}$ （Inoue et al., 1988；65 名の作業員）又は 19~125 ppm に 6~8 時間（Hunter and Blair, 1972；男性実験室スタッフ）曝露されていたという事実によって裏付けられているようであるが、これらの試験はいずれも実際には健康への影響に関する記述が含まれていなかった。CNS 作用はベンゼンの全身曝露の結果であるため、時間外挿法を適用すべきである。Von Oettingen（1940）によるネコを用いた実験に基づき、ネコにおける軽麻酔と深麻酔の n 値を 1 とした（6.2 項参照）。この値がヒトに適切であるかどうかは不明であるが、短期間の外挿に $n=3$ を使用することは過度に控えめであることを示している。したがって、時間外挿は、長期間及び短期間について、それぞれ $n=1$ 及び $n=2$ を用いて実施する。ヒトのデータを使用するため、種間の不確実係数は 1 とする。麻酔ガスの経験から、CNS 抑制に集団内の群間で 2~3 倍を

超える差はないことが明らかになっているため、種内不確実係数は 3 である。この結果、下表に示した AEGL-1 の値となる。

AEGL-2 については、以下の影響が考えられる：CNS 抑制（逃避能力の低下）、一般的な発生毒性、遺伝毒性、血液毒性・発癌性。ベンゼンの発生毒性作用は反復曝露によって誘発されると考えられ、単回曝露によって同程度の作用が誘発される可能性は低い。したがって、AEGL-2 に発生毒性は使用しない。ベンゼンの遺伝毒性は曝露量のマーカーと考えられるが、白血病又は血液毒性の予測因子としての価値は限られている。したがって、AEGL-2 に遺伝毒性は使用しない。

6.1 項で説明したように、AEGL-2 の値は白血病のリスクに基づくものではない。また、AEGL-2 値の設定に血液毒性は使用しない。血液毒性に関して最初に認められる影響は、循環細胞数の減少とおそらく単系統の前駆細胞数の減少であろう。しかし、これらの影響は基本的に可逆的であるが、回復にはある程度の時間が必要である。そのため、これらの影響は AEGL-2 エンドポイントとして望ましいものではない。しかし、多能性幹細胞に対する影響は重篤かつ不可逆性である。残念ながら、単回投与後の多能性幹細胞への影響を示したデータはない。最も重要なデータは Uyeki ら (1974) のものであり、5020 ppm で 3 日間にわたって、8 時間 × 3 回曝露させると多能性幹細胞が減少することが示されている。一般的に、数日後に大きな血液毒性の発現が認められることがある。さらに、Cronkite ら (1989) は、3000 ppm への 2 日間の曝露は 316 ppm への 19 日間の曝露よりも血液毒性が低いことを示しており、何らかの形態の反復曝露が必要であることが示唆されている。相当数の多能性幹細胞をノックアウトするには、1 回の投与で数千 ppm が必要になると予想される (R Snyder、私信)。この点に関して、CNS 作用は、多能性幹細胞に対する主要な影響が誘発される前に生じると予想される。

したがって、ベンゼンへの急性曝露の最も顕著な影響は CNS 抑制である。これはごく軽微な浮動性めまいからナルコーシスへの連続的であるため、回避を妨げる濃度を同定して AEGL-2 を求めるべきである。ヒトを対象とした十分な用量反応試験の結果は入手不可能であり、推定値や指標しか存在しない。そのため、動物データを出発点として使用する。活動性の増加は AEGL-2 エンドポイントとはみなされないが、神経行動機能の明らかな低下は AEGL-2 エンドポイントである。AEGL-2 の影響のない最高濃度は、ラットにおいて 4 時間で 4000 ppm である (Molnar et al., 1986)。Von Oettingen が報告した実験に基づき、ネコにおける軽麻酔と深麻酔の n 値を 1 とした。この値がヒトに適切であるかどうかは不明であ

るが、短期間の外挿に $n=3$ を使用することは過度に控えめであることを示している。したがって、時間外挿は、長期間及び短期間について、それぞれ $n = 1$ 及び $n = 2$ を用いて実施する。ベンゼンへの曝露による CNS 抑制は動物種間で大きく異なるとは考えられないため、種間係数は 3 とする。また、より大きな種間因子を使用すると、得られる AEGL-2 値はヒトの経験と一致しないものになるであろう（下記参照）。さらに、動物における CNS 抑制に関して、ベンゼンは、他のアルキルベンゼンや特にトルエンと同等かそれ以下の効力をもつ（Molnar et al., 1986; Tegeris and Balster, 1994, Frantik et al., 1994）。つまり、ベンゼンの AEGL-2 値は、CNS に基づくトルエンの AEGL-2 値と同じ桁の範囲内に収まるはずである。トルエンの AEGL-2 暫定値は、10 分、30 分、1 時間、4 時間、及び 8 時間でそれぞれ 990、570、510、510 ppm、及び 510 ppm である。提案する AEGL-2 のキシレン濃度は、10 分、30 分、1 時間、4 時間、及び 8 時間でそれぞれ 990、480、430、430 ppm、及び 430 ppm である。トルエン及びキシレンが 2 時間又は 4 時間以内に血中で定常状態に達するのに対し、ベンゼンは 4 時間以内に血中及び組織中で定常状態に達することはない。したがって、ベンゼンの時間外挿は、AEGL の時間枠全体にわたって継続する必要がある。麻酔ガスの経験から、CNS 抑制に集団内の群間で 2~3 倍を超える差はないことが明らかになっているため、種内変動に対して不確実係数 3 を用いる。したがって、不確実係数の合計は 10 となる。これにより、下表に示した AEGL-2 の値となる。

AEGL-3 の設定に入手可能な信頼性の高いヒトのデータはない。ただし、ヒトのデータ、特に「古いデータ」は、多数の労働者によるベンゼンへの曝露に関する長年の経験に基づいているため、裏付け証拠として使用することができる。動物を対象とした十分な LC50 試験の結果はごくわずかしか入手できず、入手可能な試験結果では、 n の因子に対する物質固有の値を求めるることはできない。

4 時間曝露ラットの致死率について認められた NOEL 5940 ppm (Molnar et al., 1986) を AEGL-3 作成の出発点とする。ベンゼンによる死亡は重度の CNS 抑制（呼吸中枢の麻痺）に起因するため、この作用は脳脂質画分中のベンゼン濃度に相関する (De Jongh et al., 1998)。この濃度は、組織におけるベンゼンの蓄積に直接関連し、吸入速度に直接関連する (Sabourin et al., 1987 のデータなどを参照)。したがって、他の VOC (トリクロロエチレン、トルエン) でも認められているように、血中又は脳中のベンゼンの濃度を同程度にするには、げっ歯類よりもヒトでは外部の濃度を高くする必要があると予想される。トルエンの技術サポート文書では、この見解を裏付ける動態情報が様々な動物種（ヒトを含む）について得られている。このため、種間の不確実係数は 1 とする。種間変動に対して高い不確実係数を使用

すると、ヒトでの経験（限定的ではあるが）に比べて低すぎる控えめな AEGL-3 値となる。さらに、ベンゼンは CNS 抑制及び致死率に関して効力が弱いか又はほぼ同等であるため、値はトルエンの値と一致しないと考えられ（Tegeris and Balster, 1994; Bonnet et al., 1982）、麻醉ガスの経験から、CNS 抑制は集団内の群間で 2~3 倍以上の差はないことが明らかになっている。特にトルエンについては、ヒトを対象とした様々な試験の結果が入手可能であることに留意すべきである。麻醉ガスの経験から、CNS 抑制に集団内の群間で 2~3 倍を超える差はないことが明らかになっているため、種内変動に対して不確実係数 3 を用いる。このことは、致死率 0~100% で認められた濃度の範囲が小さいことによって裏付けられている（Svirbely et al., 1943; Bonnet et al., 1982）。時間外挿は、長期間及び短期間にについて、それぞれ $n = 1$ 及び $n = 2$ を用いて実施する（上記参照）。このアプローチにより、下表に示した AEGL-3 の値となる。得られた値は 15 分~2 時間の曝露時間内の他の動物のデータによって裏付けられているため、4 時間のエンドポイントから 10 分に外挿する（Von Oettingen, 1940; Furnas and Hine, 1958, Nielsen and Alarie, 1982; Magos et al, 1990）。得られた AEGL-3 値は、ヒトにおける職業上および偶発的な曝露による限られた定量的な経験とよく一致している。

また、これらの値は心臓感作による突然の心停止に対しても保護的であると考えられる。

SUMMARY TABLE OF PROPOSED AEGL VALUES FOR BENZENE in ppm (mg/m³)

Classification	10-Minute	30-Minute	1-Hour	4-Hour	8-Hour	Endpoint (Reference)
AEGL-1 (Nondisabling)	130 (420)	73 (240)	52 (170)	18 (58)	9.0 (29)	Highest level available without AEGL-1 effect in humans. 110 ppm for 2h no subjective symptoms (Srbova et al., 1950)
AEGL-2 (Disabling)	2000* (6500)	1100 (3600)	800 (2600)	400 (1300)	200 (650)	Highest level without AEGL-2 effect (CNS depression, i.e. reduced activity in animals). 4000 ppm for 4h. Molnar et al., 1986.

AEGL-3 (Lethal)	See below [¶]	5600* (18,000)	4000* (13,000)	2000* (6500)	990 (3300)	Highest reliable NOAEL for mortality in rats. 5940 ppm for 4h. Molnar et al., 1986.
--------------------	---------------------------	-------------------	-------------------	-----------------	---------------	--

* The AEGL-2 or AEGL-3 value is higher than 10% of the lower explosive limit of propane in air (LEL = 1.4 % (14,000 ppm)). Therefore, safety considerations against hazard of explosion must be taken into account.

¶ The 10-min AEGL-3 value is higher than 50% of the lower explosive limit of propane in air (LEL = 1.4 % (14,000 ppm)). Therefore, extreme safety considerations against hazard of explosion must be taken into account.

The calculated 10-min AEGL-3 value is 9700 ppm (31,000 mg/m³).

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL）の原文のURLを記載する。

日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0015&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-08/documents/benzene_interim_dec_2008_v1.pdf