

医薬発 0117 第 1 号
令和 7 年 1 月 17 日

各

都道府県知事
保健所設置市長
特別区区长

 殿

厚生労働省医薬局長
(公 印 省 略)

室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について

厚生労働省では、関係省庁と連携して、シックハウス対策の総合的な推進に取り組んでおり、これまでにホルムアルデヒド等の室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法等について、「室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について」（平成 12 年 6 月 30 日付け生衛発第 1093 号厚生省生活衛生局長通知。以下「平成 12 年第 1093 号通知」という。）、「室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び総揮発性有機化合物の室内濃度暫定目標値等について」（平成 12 年 12 月 22 日付け生衛発第 1852 号厚生省生活衛生局長通知。以下「平成 12 年第 1852 号通知」という。）、「室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法等について」（平成 13 年 7 月 25 日付け医薬発第 828 号厚生労働省医薬局長通知。以下「平成 13 年通知」という。）、「室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について」（平成 14 年 2 月 7 日付け医薬発第 0207002 号厚生労働省医薬局長通知。）及び「室内空气中化学物質の室内濃度指針値について」（平成 31 年 1 月 17 日付け薬生発 0117 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）により、示してきたところです。

今般、「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」において、令和 7 年 1 月 17 日付けで新たに「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 中間報告書―第 24 回～第 28 回までのまとめ」が取りまとめられたことを踏まえ、室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について下記のとおり取りまとめましたので、建築物衛生その他の生活環境政策の推進に活用していただくとともに、貴管内の関係団体、住民等への周知をお願いします。

記

1. 室内空气中化学物質の室内濃度指針値等について

今般、最新の知見に基づいてエチルベンゼンの有害性評価を実施し、エチルベンゼンの室内濃度指針値を $3,800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に改定したので、他の室内濃度指針値を定めた物質とともに次表に示す。なお、エチルベンゼンの有害性評価の詳細は別添に示すとおりである。

室内濃度指針値は公衆衛生の観点から、化学物質の不必要な暴露を低減させ、それらが健康影響の危惧を起こすことなく安全かつ適正に使用されるようにすることを目的に、関係者がシックハウス対策に取り組むにあたって参考にしていただきたい値として策定しているものである。令和8年3月末を目標に、エチルベンゼンの新室内濃度指針値に対応するための取組を進めていただくよう、関係者各位のご協力をお願いするものである。

表

化学物質名	毒性指標	室内濃度指針値 ^(注1)	室内濃度指針値の設定日及び改定日
ホルムアルデヒド	ヒト吸入暴露における鼻咽頭粘膜への刺激	$100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08ppm)	設定日： 平成9年6月13日
アセトアルデヒド	ラットの経気道暴露における鼻咽頭嗅覚上皮への影響	$48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.03ppm)	設定日： 平成14年1月22日
トルエン	ヒト吸入暴露における神経行動機能及び生殖発生への影響	$260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppm)	設定日： 平成12年6月26日
キシレン	ヒトにおける長期間職業暴露による中枢神経系への影響	$200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05ppm)	設定日： 平成12年6月26日 改定日： 平成31年1月17日
エチルベンゼン	ラット吸入暴露における聴覚への影響	$370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.085ppm)	設定日： 平成12年12月15日 改定日： 令和7年1月17日
スチレン	ラット吸入暴露における脳や肝臓への影響	$220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05ppm)	設定日： 平成12年12月15日
パラジクロロベンゼン	ビーグル犬経口暴露における肝臓及び腎臓等への影響	$240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)	設定日： 平成12年6月26日
テトラデカン	C ₈ -C ₁₆ 混合物のラット経口暴露における肝臓への影響	$330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)	設定日： 平成13年7月5日

クロルピリホス	母ラット経口暴露における新生児の神経発達への影響及び新生児脳への形態学的影響	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppb) 但し小児の場合は 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.007ppb)	設定日： 平成12年12月15日
フェノブカルブ	ラットの経口暴露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.8ppb)	設定日： 平成14年1月22日
ダイアジノン	ラット吸入暴露における血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02ppb)	設定日： 平成13年7月5日
フタル酸ジ-n-ブチル	ラットの生殖・発生毒性についての影響	17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.5ppb)	設定日： 平成12年12月15日 改定日： 平成31年1月17日
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	ラットの雄生殖器系への影響	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (6.3ppb) (注2)	設定日： 平成13年7月5日 改定日： 平成31年1月17日

総揮発性有機化合物量(TVOC)	国内の室内VOC実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定	暫定目標値 (注3) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	設定日： 平成12年12月15日
------------------	--------------------------------------	--	---------------------

(注1) 両単位の換算は、25°Cの場合による

(注2) フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの蒸気圧については $1.3 \times 10^{-5}\text{Pa}$ (25°C) ~ $8.6 \times 10^{-4}\text{Pa}$ (20°C) など多数の文献値があり、これらの換算濃度はそれぞれ 0.12 ~ 8.5ppb 相当である。

(注3) この数値は、国内家屋の室内VOC実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定した値である。TVOC暫定目標値は、室内空気質の個別の揮発性有機化合物(VOC)を総合的に考慮した目安として利用されることが期待されるが、毒性学的知見から決定したものではなく、含まれる物質の全てに健康影響が懸念されるわけではない。また、個別のVOC室内濃度指針値とは独立に扱われなければならない。

2. 室内空气中化学物質の標準的測定方法について

今般、これまで冒頭記載の通知で示してきた標準的測定方法を一つに統合するとともに、試料採取条件の定義の記載整備等の改訂を行った。改訂後の「室内空气中化学物質の測定マニュアル(統合版)」を「室内空气中化学物質の測定マニュアル(統合版)」について(令和7年1月17日付け医薬薬審発0117第4号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知、以下「測定マニュアル(統合版)」という。)で示し

ているため、そちらを参照されたい。

なお、本通知の発出に伴い、本通知の発出の日以降、平成 12 年第 1093 号通知、平成 12 年第 1852 号通知及び平成 13 年通知に示す VOC の標準的測定方法のうち、容器採取ーガスクロマトグラフ／質量分析法は適用しないこととする。ただし、本通知の発出の日から令和 8 年 3 月 31 日までの間における室内空气中化学物質の標準的測定方法についてはなお従前の例によることができる。

また、本通知の発出に伴い、本通知の発出の日以降、平成 12 年第 1852 号通知の 4. 及び別添 5 で示していた「室内空气中化学物質測定に関する機器等目録について」についても適用しないこととする。測定の目的が室内濃度指針値を満たしているか否かを厳密に判定することにある場合には、測定マニュアル（統合版）に示す室内空气中化学物質の標準的測定方法をもって行う必要がある。

(別添)

エチルベンゼンの有害性評価について

エチルベンゼンについては、ラットを用いた 13 週間反復吸入投与試験 (Gagnaire et al., 2007) をキースタディに選定した。本試験では、蝸牛の中低周波領域にあるコルチ器の外有毛細胞の消失が最低用量である 200 ppm 以上から確認されたため、LOAEL を 200 ppm と判断した。LOAEL 200 ppm を連続暴露補正した 42.9 ppm を、不確実係数積 500 (種間差 2.5、個体差 10、試験期間 2、LOAEL 採用 10) で除した 0.0858 ppm ($370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当 (25°C における換算値)) をエチルベンゼンの有害性評価値とした。

エチルベンゼンの有害性情報まとめ

1. 反復投与毒性（一般毒性）

1) ヒト

ATSDR (2010)によると、エチルベンゼンの吸入暴露によるヒトへの全身影響については、暴露濃度や期間が不明瞭であったり、他の物質との混合暴露であったり、詳細が確認できないなど、有害性情報としては課題があるが、呼吸器及び眼の刺激性や聴覚毒性（難聴）、血液学的変化（リンパ球数の増加、ヘモグロビン濃度の低下）が確認されている。

日本産業衛生学会（2020）に比較的新しい疫学調査の結果が、以下の通り報告されていた。いずれも聴覚に対する影響が示唆されていた。

① 中国の 2 か所の石油化学工場に勤務する労働者を対象に調査した結果、エチルベンゼンを $122.83 \pm 22.86 \text{ mg/m}^3$ ($28.3 \pm 5.1 \text{ ppm}$) の濃度で吸入暴露し、さらに平均 82.7 dB (A) の騒音（20 年間の累積騒音暴露）にも暴露された 246 名の労働者の 78.4% に、25 dB 以上の聴力低下がみられた。また、エチルベンゼンを $134.64 \pm 31.97 \text{ mg/m}^3$ ($31.0 \pm 7.4 \text{ ppm}$) の濃度で吸入暴露し、さらに平均 83.5 dB (A) の騒音に暴露された 307 名の労働者の 80.1% に、25 dB 以上の聴力低下がみられた。同工場では、ベンゼン、トルエン、スチレン、キシレンの濃度は検出限界以下 ($<0.2\text{-}0.8 \text{ ppm}$) であった。対照群として、平均 67.3 dB (A) の騒音に暴露されている事務職員 327 名の聴覚低下者は 5.1%、平均 84.3 dB (A) の騒音に暴露されている発電所職員 290 名における聴力低下者は 56.9% だった。対照群の事務局員に対する聴力低下のオッズ比は 86.4 (95% CI: 28.4-452) と 124 (95% CI: 11.7-651) であり、有意に高かった。この他、各種の神経行動学的機能検査 (digital span, simple reaction time など) に対照群に比し有意差がみられた (Zhang et al., 2013. 日本産業衛生学会 (2020) より二次引用)

② 米国の全国健康栄養検査調査 (NHANES) に 1999-2004 年に参加した 31,126 名の対象者のうちランダムに選抜した 2,513 名 (38.2 ± 11.1 歳、女性 53%) に対して純音聴力検査 (最高 8 kHz) と有機溶剤 (ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレン) などの血中濃度測定を実施し、自己申告による聴力低下や耳鳴りと、聴力検査による聴力損失のデータを比較した。その結果、聴覚検査による聴力損失、自己申告による聴力低下と耳鳴りが「あり」とした対象者の血中エチルベンゼン濃度は、MED=0.04 ng/mL, IQR=0.02-0.06 ng/mL であった。性別等で補正後の高周波域の聴力損失のオッズ比は、血中エチルベンゼン濃度と有意に関連していた (OR=1.24, 95% CI: 1.02-1.50) (Staudt et al., 2019. 日本産業衛生学会 (2020) より二次引用)。

その他に、AU NICNAS (2020)に以下③～⑤の疫学調査について報告があったが、いずれも他の物質との混合暴露に関する情報であるため、参考扱いとする。

- ③ 混合溶剤への職業的暴露と難聴発症リスクとの間には正の相関があり、オッズ比 (OR) は低、中、高暴露レベルでそれぞれ 1.37、3.25、4.5 と推定されていることが報告されている (Hormozi et al., 2017)。暴露指数 (EI) は、各溶媒への平均時間加重暴露の合計を、ACGIH が推奨する職業上の暴露限界 (閾値限界値、TLV) (20 ppm TWA) で割ることによって計算した結果、暴露レベル (低、中、高) は、それぞれ $EI < 0.5$ 、 $EI = 0.5-1$ 、 $EI > 1$ と定義された ($EI > 1$ は有機溶媒混合物濃度が TLV を超えたことを示す)。分析の結果、個々の溶媒の濃度が暴露限界内であっても、混合溶媒の濃度が増加すると難聴の発症と因果関係があることが示唆された。さらに、混合物内に存在する溶媒の種類が増加すると、暴露期間が長くなる (5 年以上) とともに、難聴を発症するリスクも増加した。騒音と有機溶剤混合物に同時暴露されると、溶剤または騒音単独に比べて難聴のリスクが大幅に増加し (2-11 倍)、相加効果または相乗効果が示唆された。また、溶剤への暴露により難聴が発症するまでの期間は、暴露後 2~3 年、場合によっては 5 年以上であることも確認された。この研究では作用機序 (MOA は特定されておらず、個々の溶媒の正確な役割も特定されていない (Hormozi et al., 2017))。
- ④ 最大 12.9 mg/m^3 (3 ppm) の濃度のエチルベンゼンに職業暴露された住宅塗装業者 ($n = 105$) の横断的疫学研究では、非暴露対照 ($n=53$) と比較して、性格や短期記憶能力の変化を含む重大な神経行動学的変化が明らかになった。暴露群のうち、麻薬中毒前の症状がみられるサブグループでは、その変化がより顕著であった。他の有機溶媒 (酢酸エチル、トルエン、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、キシレン) への同時暴露のため、これらのデータからこれらの影響の原因物質について最終的な結論を引き出すことはできなかった (US EPA, 2007)。
- ⑤ 平均 8.2 年の雇用期間に平均濃度 1.64 ppm のエチルベンゼンに職業暴露された労働者 ($n = 35$) に、暴露されていない対照群と比較して、リンパ球数の増加 (41.5-68.8%) とヘモグロビン値の低下 (5.2-7.1%) がみられた。ただし、これらの労働者は他の化学物質 (キシレン、鉛、トルエン) にも暴露されているため、これらの血液学的変化の原因におけるエチルベンゼンの役割は明確ではない (Angerer and Wulf, 1985; ATSDR (2010) から二次引用)。

2) 動物

- ① ラット 13 週間反復投与試験 (吸入) (Gagnaire et al., 2007)

雄性 SD ラット（1 群 14 匹）にエチルベンゼンを 0, 200, 400, 600, 800 ppm (0, 0.87, 1.74, 2.60 and 3.47 mg/L に相当)の濃度で 1 日 6 時間、週 6 日、13 週間全身吸入暴露し投与終了後 8 週目に解剖した(Gagnaire et al., 2007)。また、電気生理学的検査（聴覚の神経生理学的検査）を、4, 8, 13 週目の投与後及び 8 週間の休薬後（試験 21 週目）に実施した。また、休薬期間終了後に蝸牛の全有毛細胞数を計測した。その結果、体重については対照群に比し有意な影響はみられなかった。2, 4, 8, 16 kHz での聴力の閾値は 4 週目以降に測定され、400 ppm 以上群の動物ではより高かった。最も高度の難聴が観察されたのは、600 ppm 及び 800 ppm 群だった。聴覚障害の程度は、暴露後 4 週間目と 13 週間目、および最終暴露後 8 週間の休薬後でも変化せずに持続し、難聴を引き起こす損傷が永続的であることが示された。聴力閾値の変化は 400 ppm 群では小さく、対照群及び 200 ppm 群では聴力に影響はみられなかった(CLH, 2010; Gagnaire et al., 2007)。

この試験では、600 及び 800 ppm 群の動物において、蝸牛の中低周波領域にあるコルチ器の 3 列の外有毛細胞 (OHC) がほぼ完全に消失していた。この所見は、聴覚閾値よりも敏感なエンドポイントであり、最も一般的に報告されている難聴の最も一般的に報告されている原因として知られる。コルチ器の基底（高周波）部分にも内有毛細胞 (IHC) の消失が、600 ppm 及び 800 ppm 群では各々 14 % または 32 % であった 400 ppm 群では、かなりの OHC 消失が発生し、3 列目（外側）で最も高度で、1 列目（内側）で最も軽度であり、基底領域でも IHC 消失がみられた。200 ppm 群の 8 例中 4 例に 3 列目の OHC の重大な消失(最大 30 %)が生じた。200 ppm 群の同部位の OHC の平均消失率は 4 % だった。以上より、本評価では、本試験の LOAEL を 200 ppm (連続暴露補正： $200 \times 6/24 \times 6/7 = 42.9$ ppm) と判断した。

②ラット 13 週間反復投与試験（吸入）：Cappaert et al, 2001.

有意で永続的な聴覚への毒性影響は、雄性ラット（Wistar 及び Wag/Rij 系）にエチルベンゼンを 1 日 8 時間、週 5 日の吸入暴露を 1 週間または 13 週間行ったときにも観察されている。300-800 ppm の濃度で急性暴露した結果、用量依存的な外有毛細胞 (OHC) の消失が 25%-66% の割合で認められた(Cappaert et al, 2000; CLH, 2010)。300 または 400 ppm の濃度では、暴露と同時に重大な聴覚刺激 (105 dB の騒音) を与えると、相乗効果によりエチルベンゼン単独暴露または騒音暴露のみの場合の合計よりも高度な OHC 消失がみられた(Cappaert et al, 2001; CLH, 2010)。

なお、エチルベンゼンによる聴覚への影響には種間差があると考えられる。雌性モルモットにエチルベンゼンを 2,500 ppm の濃度で 5 日間暴露した結果、聴覚への有害影響は観察されていないことが報告されている (Cappaert et al, 2002; CLH, 2010)。

③ラット 13~14 週間反復投与試験（吸入）：NTP, 1992.

雌雄 Fischer 344 ラット (10 匹/性/群) にエチルベンゼンを 0, 100, 250, 500, 750, 1,000

ppm の濃度で 13~14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、死亡率、臨床症状、体重、血液学的検査に投与の影響はみられなかった。血清生化学的検査では、両性の 500 ppm 以上群に ALP の用量依存的で有意な低値がみられたが、この変化の生物学的意義は明らかではないが、報告者らは摂餌量と飲水量の減少に起因している可能性があるとしていた。

雄の 250 ppm 以上群及び雌の 500 ppm 以上群で、肝臓の絶対重量の増加がみられた。また、肝臓の相対重量の増加が雄の 750 ppm 以上群にみられた。肝臓には投与による病理組織学的所見は認められなかった。腎臓の重量については、雄の 500, 750 ppm 群で絶対重量が、500 ppm 以上群で相対重量が増加した。雌では、750 ppm 群で絶対重量の増加がみられた。その他に、肺の炎症及び周辺リンパ節の腫大が確認されたが、これらの発生頻度や程度には用量相関性等がない等の理由から、投与の影響とはみなされていない。このほかに、投与による影響はなかった (NTP, 1992)。

以上の結果から、環境省初期評価 (2014) は NOAEL を 250 ppm (暴露状況で補正: 44.6 ppm (194 mg/m³)) と判断していた。また、IPCS EHC (1996) では、肝重量の増加を根拠に NOAEL 500 ppm (2,150 mg/m³) としていた (WHO Air は IPCS の評価を採用)。オランダは、250 ppm 以上でみられた肝臓及び腎臓の重量増加を根拠に、NOAEL 100 ppm (430 mg/m³) としていた (ただし、250 ppm 群で統計学的に有意に増加していたのは、肝臓の絶対重量のみ)。本評価では、肝臓及び腎臓の臓器重量の変化については、血清生化学的変化や病理組織学的変化を伴っていないこと、腎重量については明らかな用量相関性がないことから、毒性影響ではないと考え、NOAEL 1,000 ppm (連続暴露補正: $1,000 \times 6/24 \times 5/7 = 178.6$ ppm) であると判断した。

④マウス 13~14 週間反復投与試験 (吸入): NTP, 1992.

雌雄 B6C3F1 マウス (10 匹/性/群) にエチルベンゼンを 0, 100, 250, 500, 750, 1,000 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、13~14 週間吸入暴露した。その結果、死亡率、臨床症状、体重に投与の影響はみられなかった。750 ppm 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、1,000 ppm 群の雌で腎臓の相対重量の有意な増加を認めた。しかし、これら以外には、両性共に肝臓や腎臓の病理組織学的変化や血液生化学への影響はなかった。以上の結果から、肝臓及び腎臓の重量変化は毒性影響ではないと考え、本評価では、本試験の NOAEL を 1,000 ppm (連続暴露補正: $1,000 \times 6/24 \times 5/7 = 178.6$ ppm) と判断した。

⑤ラット 12 週間反復投与試験 (吸入): Clark (1983)

雌雄 Wistar ラット (18 匹/性/群) にエチルベンゼンを 0, 100 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、12 週間吸入暴露した。臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量。主要臓器 (肺及び鼻腔含む) の病理組織学的検査を実施したが、投与による統計学的に有意な変化は認められなかった。肝臓の逸脱酵素 (ALP 等) も対照群との差はなかった。雌雄の投与群に軽微な胆管上皮細胞の増生が、対照群にも同程度に認められ、統計学的有意差

はなかった。以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 100 ppm（連続暴露補正： $100 \times 6/24 \times 5/7 = 17.9$ ppm）と判断した。

⑥ラット 104 週間反復投与試験（吸入）：NTP, 1999.

雌雄 F344/N ラット(50 匹/性/群)にエチルベンゼン蒸気を 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間暴露した。その結果、非発がん影響については、750 ppm 群の雄に生存率の低下、250 ppm 以上群の雄に平均体重の減少がみられた。雌雄ともに対照群を含む全群に、慢性進行性腎症が発生し、その発生頻度には雌雄ともに有意差はなかったが、病変の程度については雄の 750 ppm 群、雌の 75 ppm 以上群に統計学的有意差がみられた。その他に、腎臓では雌雄の 750 ppm 群に尿細管上皮細胞の過形成や及び腎乳頭部移行上皮過形成が有意に発生増加した。また、雄の 750 ppm 群の肝臓に嚢胞様変性の有意な発生増加がみられた。

以上より、AU NICNAS（2020）では、本試験の両性の NOAEL は、750 ppm でみられた腎病変（過形成及び腫瘍）に基づき 250 ppm ($1,084 \text{ mg/m}^3$)であると判断されていた。また、ATSDR(2010)では、雌にみられた慢性進行性腎症の程度が最低用量から有意に増加していたことから、この所見を根拠に吸入経路の慢性 Minimal Risk Levels (MRL)を設定していた。しかし、環境省による環境リスク初期評価（2015）では、腎症重症度の有意差検定は 2 群間の統計手法を用いて行われていたことから、統計処理前のデータを入手して多重比較の統計手法で検定した結果、雌の 75 ppm 群については有意差がなかったため、NOAEL は 75 ppm（暴露状況で補正： 13.4 ppm (58 mg/m^3))と判断していた。

そこで、本評価のために独自に上記の雌ラットの腎症の程度について、統計ソフト KyPlot 6.0 による Steel-Dwass test を行った。その結果、当該病変の程度に統計学的有意差があるのは、中間用量以上であることが確認できた。以上のことから、本評価では、本試験の非発がん影響に関する NOAEL を、250 ppm 以上群の雌にみられた腎症の程度の高度化に基づく 75 ppm（連続暴露補正： $75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39 \text{ ppm} \doteq 13 \text{ ppm}$ ）と判断した。

⑦マウス 103 週間反復投与試験（吸入）：NTP, 1999.

雌雄 B6C3F1 マウス（50 匹/性/群）にエチルベンゼンを 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 103 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、250 ppm 以上の群の雄で肝細胞の合胞体変化（多核化）、雌の下垂体前葉で過形成、750 ppm 群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、雄に小葉中心性の肝細胞肥大、肝細胞壊死、肺胞上皮の細気管支上皮細胞化生、雌に好酸性変異肝細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。以上の結果から、本評価では、本試験の非発がん影響に関する NOAEL を 75 ppm（連続暴露補正： $75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39 \text{ ppm} \doteq 13 \text{ ppm}$ ）と判断した。

⑧ラット、マウス、ウサギ4週間反復投与試験（吸入）：Cragg et al. (1989)

雌雄B6C3F1マウス及び雌雄F344ラット（5匹/性/群）にエチルベンゼンを0, 99, 382, 782 ppmの濃度で1日6時間、週5日、4週間吸入暴露した。また、同様に、New Zealand White系ウサギ（5匹/性/群）にエチルベンゼンを0, 382, 782, 1,610 ppmの濃度で吸入暴露した。死亡率、血清生化学的検査、尿検査、病理学的検査（肉眼及び組織学的検査）においては投与の影響はみられなかった（ウサギの尿検査、マウスの血清生化学的検査は実施せず）。

いずれの動物においても、肝臓に病理組織学的所見はみられなかった。ラットの 382 ppm 群では、流涎と流涙の散発的な発生がみられた（これらの所見は NTP による 13 週間試験では認められていない）。肝臓の絶対重量の有意な増加が雄ラットでみられ、782 ppm 群では相対重量も増加した。雌では、782 ppm 群で肝臓の絶対重量が有意に増加し、相対重量は 782 ppm 以上で増加していた。また、血液検査では、雄の 782 ppm 群で血小板数の有意な増加が、雌では総白血球数の有意だがわずかな増加がみられた。マウスでは、雌の 782 ppm 群に肝臓の絶対重量の有意な増加がみられたが、相対重量に有意な増加はなかった。また、雄マウスには肝重量の変動はみられなかった。ウサギでは、肝重量の変動はみられなかった。肝臓にはいずれの動物においても病理組織学的所見がみられなかったことから、EPA IRIS では、本試験のラットとマウスにおける NOAEL は 782 ppm、ウサギにおける NOAEL は 1610 ppm（いずれも最高用量）と判断されていた。また、AU NICNAS によると、本試験のラット及びマウスにおける LOAEL は共に 382 ppm (REACH)、OECD (2005)は本試験のウサギにおける NOAEL は 728 ppm としている。本評価では、各動物にみられた所見の毒性学的意義は低いと考え、本試験のラットとマウスにおける NOAEL は 782 ppm（連続暴露補正： $782 \times 6/24 \times 5/7 = 139.6$ ppm）、ウサギにおける NOAEL は 1,610 ppm（連続暴露補正： $1610 \times 6/24 \times 5/7 = 287.5$ ppm）と判断した。ただし、この試験は投与期間が短いことに留意が必要である。

⑨（参考）ラット 16 週間反復投与試験（吸入）：Elovaara et al. (1985)

* 肝臓及び腎臓での代謝酵素誘導を検索した試験のため、参考扱いとする。

雄性 Wistar ラット（5 匹/群）にエチルベンゼンを 0, 50, 300, 600 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、5, 9 または 16 週間吸入暴露した。肝重量は、いずれの群にも投与による影響はなかった。16 週間投与後の 300 及び 600 ppm 群において肝臓における NADPH-cytochrome reductase and UDPG-transferase レベルが有意に高くなった。Aminopyrine N-demethylase と 7-ethoxycoumarin-0-deethylase (7-ECDE) レベルは、全ての投与群で高値となった。UDPG-transferase レベルの高値は用量依存的であり、解毒におけるエチルベンゼン代謝物のグルクロン酸抱合を示唆している可能性がある。電子顕微鏡検査では、投与 2 または 9 週間後から、全ての投与群に肝細胞の微細構造の変化（例：滑面小胞体 (SER) の増殖、粗面小胞体のわずかな脱顆粒）が確認され、16 週後は主に最高用量群に認められた。

SER の増殖は酵素誘導を示している。肝細胞壊死は認めず、血清中 ALT の高値も認められなかった (ALP は測定せず)。腎臓については、投与 2 及び 9 週後に相対重量の有意な増加が認められたが、16 週後の 600 ppm 群には腎重量変化は認められなかった。腎臓の 7-ECDE および UDPG トランスフェラーゼ活性は、すべての投与群で統計的に有意な増加を示した。肝細胞傷害が確認されず、肝重量にも変化がなく、ALT の変動もみられなかったことから、ミクロソーム酵素の誘導や肝細胞の微細構造の変化は、適応反応によるものであると考えられた。この結果より、本試験の NOAEL は最高用量の 600 ppm であると判断された。

肝重量の変化がなかったことは、NTP による亜慢性毒性試験の結果とは一致していない。

⑩ (参考) ラット 13 週間反復投与試験 (経口) : Mellert et al., 2007.

* 経口経路の試験のため、参考扱いとする。

雌雄 Wistar ラット (10 匹/群/性) にエチルベンゼンを 0、75、250、750 mg/kg/day の用量で 13 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄の全数で流涎、750 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、行動検査では 750 mg/kg/day 群の雄で着地時開脚の有意な減少、雌で運動活性の有意な増加、尿検査では 250 mg/kg/day 以上の群の雄で移行上皮の変性細胞、顆粒及び上皮円柱の発生率の有意な増加、血液生化学検査では 250 mg/kg/day 以上の群の雄で血清の GPT、 γ -GTP、総ビリルビン、総コレステロールの有意な上昇等を認め、GPT や総ビリルビンの有意な上昇は 750 mg/kg/day 群の雌でもみられた。また、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加と小葉中心性の肝細胞肥大の発生率増加を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加と尿細管上皮への硝子滴沈着の増加、雌で腎臓相対重量の有意な増加と胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた (Mellert et al., 2007: 環境省初期評価 (2014) から抜粋)。この結果から、NOAEL を 75 mg/kg/day とする。

<一般毒性のまとめ>

エチルベンゼンの吸入暴露によるヒトでの一般毒性については、定量的評価に資する有害性情報はなかったが、聴覚への影響が示唆されていた。

一方、動物での一般毒性については複数の毒性試験結果が得られた。得られた試験に基づく NOAEL のうち、最も低値を示したのは、⑥ラット 104 週間反復投与試験及び⑦マウス 103 週間反復投与試験から得られた 75 ppm (連続暴露補正 : $75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ ppm \approx 13 ppm) であった。これらの試験は慢性影響を評価するには投与期間等が十分な試験である。この NOAEL を POD として一般毒性の有害性評価値(案 1)を求めると、以下の通りとなる。

一般毒性の有害性評価値(案1) : $13 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100$ (種間差 10、個体差 10) = 0.13 ppm

一方、①、②の試験において、聴覚への影響が確認された。①ラット 13 週間反復投与試験 (Gagnaire et al., 2007)では、蝸牛の中低周波領域にあるコルチ器の外有毛細胞 (OHC) の消失が 200 ppm 以上から確認されたため、LOAEL を 200 ppm (連続暴露補正 : $200 \times 6/24 \times 6/7 = 42.9 \text{ ppm}$) と判断した。この LOAEL を POD として一般毒性の有害性評価値(案2)を求めると、以下の通りとなる。

一般毒性の有害性評価値(案2) : $42.9 \text{ ppm} \div \text{UFs } 500$ (種間差 2.5、個体差 10、試験期間 2、LOAEL 採用 10) = 0.0858 ppm

一般毒性の有害性評価値(案2)では、種間差に関する不確実係数を 2.5 とした。これは、「詳細リスク評価の考え方」の種間差に関する不確実係数についての考え方に従って、種間差をトキシコキネティクス 4 とトキシコダイナミクス 2.5 に分けて検討した結果である。まず、トキシコキネティクスについては、ヒトとラットの血液 : ガス分配係数が各々 28, 30 であり (Abraham et al., 2005)、ラット > ヒトで、かつ、その比が約 1 であることから、肺から血液への吸収および血液から聴覚器官への移行に種間差はほぼないと考えられたため、トキシコキネティクスに関する種間差の不確実係数は 1 が妥当であると考えた。一方、トキシコダイナミクスについては、ヒト-ラットの種間差に関するデータを得ることができなかつたため、その不確実係数はデフォルト値である 2.5 を採用することが妥当であると考えた。したがって、総合的な種間差の不確実係数は 2.5 が妥当であると判断した。

また、試験期間の不足に関する不確実係数を 2 としたのは、LOAEL の根拠とした形態学的変化 (コルチ器の外有毛細胞 (OHC) の消失) は、機能的影響がみられた濃度より低い濃度で検出された高感度な聴覚への影響であること、同所見の発生の要因は暴露濃度であり、暴露期間の長さに影響を受けないと考えられたことから、2 が適切であると判断した。

なお、ヒトの知見①では、約 30 ppm のエチルベンゼンと騒音の同時暴露で聴力低下が観察されており、同時暴露では騒音単独暴露よりも聴力の損失が著しくなっている。仮に 30 ppm を LOAEL とし、1 日 8 時間週 5 日間暴露に 1 日 24 時間週 7 日間暴露の時間補正を行い、個体差 10、LOAEL を用いたことによる 10 の係数を適用すると、0.0714 ppm の評価値が導出される。この評価値は、騒音の影響も加味されているため、室内濃度指針値とすることはできないが、この結果からも、ラットから導出した一般毒性の有害性評価値(案2) 0.0858 ppm ($370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当) を下回る室内濃度におさえておけば、ヒトでの影響は防止できると考えられる。

以上の検討結果より、本評価では、値がより小さく、かつ聴覚への影響を捉えた評価結果を反映できている (案2) の **0.0858 ppm** を、一般毒性の有害性評価値として採用すること

が妥当であると判断した。

2. 生殖発生毒性

主に AU NICNAS (2020)から情報を抽出した。

1) ヒト

エチルベンゼンの吸入暴露による生殖発生毒性について、有用な情報はなかった。

2) 動物

利用可能な有害性情報からは、エチルベンゼンの吸入暴露により生殖発生毒性が生じる懸念はないと考えられている。

① 2世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006. OECD TG 416 準拠、GLP 試験)

雌雄 SD ラット (各性 30 匹 : P/F0 世代) の雄 (F0, F1 世代)には交配前の 70 日間、雌には交配前 70 日～妊娠期間 20 日及び出産後 5-21 日にエチルベンゼン蒸気を 0, 25, 100, 500 ppm の濃度で 1 日 6 時間吸入暴露した。また、出産後 1-4 日目の雌には、26, 90, 342 mg/kg BW/day の用量で 3 回に分けて 2 時間ごとに強制経口投与した。雄の親動物の最高用量群に一過性の体重増加抑制が、2 世代の雌雄親動物に肝重量の増加がみられたが、肝臓については病理組織学的変化を伴っていなかったため重量増加は適応反応であると判断された。以上より、本評価では、本試験の生殖発生毒性の NOAEL を親動物及び児動物ともに 500 ppm (連続暴露補正 : $500 \times 6/24 = 125\text{ppm}$) と判断した(ECHA REACH; MAK, 2012)。

②ラット及びマウス 13 週間反復投与試験 (吸入)

ラットとマウスにエチルベンゼン蒸気を 100, 500, 1,000 ppm (0, 434, 4,335 mg/m³)の濃度で 13 週間吸入暴露した結果、生殖に関わる検査項目 (精巣の形態学的変化、精子の生存率、精細胞数、性周期) に投与による影響はみられなかった(OECD, 2005)。

③ラット発生毒性試験 : Andrew et al., 1981. Hardin et al., 1981.

Wistar ラット (78-107 匹/群) の妊娠 1-19 日目にエチルベンゼンを 0, 100, 1,000 ppm (0, 434, 4,335 mg/m³)の濃度で 1 日 7 時間、週 7 日吸入暴露した。また、別のラットに交配前 3 週間及び妊娠期間中に暴露した群を設けた。妊娠 21 日目 (出産前日) に解剖した結果、妊娠期間中のみ投与した群では、母動物のいずれの臓器にも病理学的所見は認められなかった。また、交配前から投与した群では、受精など生殖に関連する検査項目に投与による影響はなかった。1,000 ppm 群の母動物の肝臓、腎臓、脾臓重量 (絶対及び相対) は、有意に高値を示した (各々 22%, 10%, 10% の増加) が、病理組織学的変化を伴っていなかった。妊娠

期間中のみ投与した群の胎児では、1000 ppm 群に過剰肋骨 (supernumerary ribs) の発生が有意に増加した。以上の結果から、OECD (2005)及び EPA IRIS (1991)では、本試験の NOAEL を親動物、児動物ともに 100 ppm (434 mg/m³)と判断している(OECD, 2005)。本評価では、1,000 ppm 群の母動物にみられた臓器重量の高値は病理組織学的変化を伴っていなかったため、毒性ではないと考えたことから、母動物の NOAEL は 1,000 ppm (連続暴露補正: $1000 \times 7/24 = 291.7$ ppm)、児動物の NOAEL は 100 ppm (連続暴露補正: $100 \times 7/24 = 29.2$ ppm) と判断した。

④ウサギ発生毒性試験：Andrew et al., 1981.

New Zealand white 系ウサギ (29 または 30 匹/群) の妊娠 1-24 日目にエチルベンゼンを 0, 100, 1,000 ppm (0, 434, 4,335 mg/m³)の濃度で 1 日 7 時間、週 7 日吸入暴露した。妊娠 30 日目 (出産前日) に解剖した結果、母動物については、検索した臓器に病理組織学的変化は認められなかった。胎児については、いずれの投与群においても発生、催奇形性に投与の影響はみられなかったが、1,000 ppm 群において、一腹あたりの生存児動物数の減少が認められた (対照群: 8 匹/腹、100 ppm 群: 8 匹/腹、1,000 ppm 群: 7 匹/腹)。一腹あたりの着床数や死亡数または吸収数は対照群と差はなかった。また、出生前死亡率は 5-8%、着床前損失は 18-27%であり、いずれも濃度相関性のある子宮内死亡率を示していなかった。そのため、1,000 ppm 群でみられた一腹あたりの生存児動物数の減少は、生殖毒性を示唆する所見とは考えなかった。以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 1,000 ppm (連続暴露補正: $1,000 \times 7/24 = 291.7$ ppm) と判断した。(OECD (2005)では、母動物の肝重量の増加を根拠に NOAEL 100 ppm (434 mg/m³)としていた)。

⑤ラット発達神経毒性試験

SD ラットの出生後の発達神経毒性を検索するため、①の 2 世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006) の F2 世代に、機能検査 (FOB) (生後 4、11、22、45、60 日目)、運動能検査 (生後 13、17、21、61 日目)、聴覚性驚愕反応検査 (生後 20 日及び 60 日目)、ビール水迷路を用いた学習記憶検査 (生後 26 又は 62 日目)、脳と神経系の形態計測的および組織学的調査 (生後 21 日及び 72 日目) を実施した。いずれの検査においても最高濃度 500 ppm 群を含む投与群に投与の影響はみられなかった (MAK、2012)。

⑥ラット発生毒性試験 (Saillenfait et al., 2003; ECHA REACH から二次引用) (OECD TG 414 準拠)

SD ラット (21-25 匹/群) の妊娠 6-20 日目にエチルベンゼンを 0, 100, 500, 1,000, 2,000 ppm の濃度で 1 日 6 時間全身吸入暴露した (実際の平均暴露濃度は 0, 99, 500, 1,001, 1,998 ppm)。

死亡例はなく、2,000 ppm 群に臨床症状 (運動失調、活動量の低下) がみられた。母動物

では、1,000 ppm 以上の群に暴露期間中の体重の有意な低値と体重増加抑制がみられ、暴露期間中の摂餌量の減少を伴っていた。妊娠率、黄体数、着床数については、対照群との間に差はなかった。2,000 ppm 群では、死亡胎児数や吸収が対照群に比し増加していた（統計学的有意差はなし）。胎児サイズには対照群との差はなかったが、1,000, 2,000 ppm 群では胎児体重が濃度依存的に減少していた。生存胎児数や性比、外形については、対照群と投与群の間に有意差はなかった。内臓奇形が 100, 1,000, 2,000 ppm 群の 1～少数例にみられたが、用量相関性や統計学的有意差はなかった。1,000 ppm 以上の群では、骨格等に異常がある胎児数が増加した。以上より、本試験条件下では、エチルベンゼンに催奇形性は認められなかった。1,000 ppm 以上の群の胎児に体重の低値や骨格異常が、同群の母動物に体重と摂餌量の低値が認められたことから、本評価では、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性の NOAEL は 500 ppm（連続暴露補正： $500 \times 6/24 = 125$ ppm）、催奇形性の NOAEL は 2,000 ppm（連続暴露補正： $2,000 \times 6/24 = 500$ ppm）であると判断された。

⑦ラット発生毒性試験（Saillenfait et al., 2006. Saillenfait et al., 2007; 日本産業衛生学会（2020）から二次引用）

SD ラット（15-19 匹/群）の妊娠 6-20 日目にエチルベンゼンを 0, 250, 1,000 ppm の濃度で 1 日 6 時間全身吸入暴露した。その結果、1,000 ppm 群の母動物に体重増加抑制が、胎児に体重の低値がみられたが、着床数、生存胎児数や吸収胚数に投与の影響はみられず、催奇形性や胎児の死亡も認められなかった。以上より、本評価では、本試験の母動物に関する NOAEL は 250 ppm、胎児の発生毒性に関する NOAEL は 1,000 ppm（連続暴露補正： $1,000 \times 6/24 = 250$ ppm）であると判断した。

⑧（参考）ラット、マウス、ウサギ発生毒性試験：Ungvary and Tatrai（1985）

*EPA IRIS（1991）及び日本産業衛生学会（2014）に記載があったが、一部の試験結果の詳細が確認できないため、本評価での評価値導出の根拠試験としては採用しなかった。参考に、日本産業衛生学会（2014）における記載に基づく試験結果以下に示す。

Ungvary らの記述は詳細さを欠くところがあるが、表に示されたデータ等から以下を確認した。CFY ラットに妊娠 7-15 日に 600, 1,200, 2,400 mg/m³（138, 277, 554 ppm 相当）の濃度で暴露（24 時間/日）させた結果、全ての暴露濃度において、死亡・吸収胚の増加や骨化遅延を示す胎児が増加した。また高濃度群では、児体重増加の抑制に加えて、尿路系奇形や過剰肋骨等骨格系への影響など何らかの形態異常・変異を示す胎児の割合が増加したと報告されている。CFLP マウスに妊娠 6-15 日に 500 mg/m³（115 ppm 相当）の濃度で暴露（3-4 時間/日）させた結果、尿路系の奇形等何らかの形態異常が認められる児動物の割合が増加した。New Zealand 白ウサギに妊娠 7-20 日に 0, 500, 1,000 mg/m³（0, 115, 231 ppm 相当）の濃度で暴露させた結果、500 mg/m³ では胎児体重の低下が示されており、1,000 mg/m³ 群（個体数 3 匹）では 3 匹全てで流産となったことを示すデータ（胎児数の

減少)が記載されている。なお、母体毒性については1,000 mg/m³ 群で母体の体重増加の抑制といった弱い母体毒性がみられたと記載されているのみで、流産が母体毒性による二次的影響とする根拠は示されていない。

<生殖発生毒性まとめ>

エチルベンゼンの生殖発生毒性について、日本産業衛生学会は、③および⑧の試験結果等を踏まえて、次世代発生に影響を及ぼす生殖毒性を有するとし、生殖毒性について第2群(ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質)としている。

生殖発生毒性については、複数の動物試験結果が得られた。そのうち、経世代影響も評価できるのは、① 2 世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006.)のみであった。この試験のNOAEL 500 ppm (連続暴露補正: $500 \times 6/24 = 125\text{ppm}$) をPODとして生殖発生毒性の有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

生殖発生毒性の有害性評価値: $125 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100$ (種間差 10、個体差 10) = 1.25 ppm

一方、複数ある発生毒性試験のうち、①2 世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006.)のNOAEL 500 ppm より低い濃度のNOAELを示していたのは、③ラット発生毒性試験における児動物の過剰肋骨を根拠にしたNOAEL 100 ppm (連続暴露補正: $100 \times 7/24 = 29.2 \text{ ppm}$)であった。この試験③では設定濃度の公比が大きく、過剰肋骨に関するLOAELが1,000 ppmであるため、本所見に関する真のNOAELはおそらく100-1,000 ppmの間にあると考えられる。しかし、①2 世代生殖発生毒性試験では、500 ppm (最高用量)で児動物に同様の所見が認められていないこと、⑥ラット発生毒性試験では1,000ppm以上の投与群で骨格等に異常がある胎児数が増加したが、500 ppmでは同所見は認められていないことを踏まえると、生殖発生毒性の有害性評価値のPODを①のNOAEL 500 ppmとした有害性評価値であれば、児動物にみられた過剰肋骨がヒトに発生する可能性を回避できると考えた。

以上より、本評価では、生殖発生毒性の有害性評価値として1.25 ppmを選択するのが妥当と考えた。

3. 遺伝毒性

以下は、AUNICNAS (2020)に記載された遺伝毒性試験の結果である。

1) *in vitro*

以下の試験では、いずれも陰性であった(OECD, 2005)。

① ネズミチフス菌株を使用した6本のAmes試験及び大腸菌株を使用した1本の試験

では、最高 3,200 μg /プレートの濃度で代謝活性化の有無にかかわらず陰性。

- ② 出芽酵母を用いた 3 本の突然変異試験（うち 1 本は OECD TG 481 に準拠）で陰性。
- ③ マウス線維芽細胞株 NCTC 929 における p53 腫瘍抑制タンパク質の産生。
- ④ ゴールデンハムスターの胚細胞（62-1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を使用した形質転換試験。
- ⑤ チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（ $\sim 99.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）における姉妹染色分体交換試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性（毒性により用量範囲が制限された）。
- ⑥ マウスリンパ腫（L5178Y TK+/-）を用いた前進突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性。
- ⑦ CHO 細胞株を使用した染色体異常試験では、代謝活性化の有無に関わらず、最大 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （用量範囲）までの濃度で陰性。
- ⑧ ラット肝臓 RL1 細胞を用いた染色体異常試験では、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までの濃度で陰性（この用量を超えると細胞毒性がみられる）。

一方、以下の試験では、陽性結果が得られている。

- ⑨ シリアンハムスター胚（SHE）細胞を用いた形質転換試験では、150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 7 日間暴露した結果、陽性だったが、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では陰性だった。一方、100-500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度に 24 時間暴露した後の結果は陰性だった。著者らによれば、24 時間では陰性、7 日間では陽性という結果は、形質転換の誘導には被験物質が培地中に持続的に存在することが重要であることを示している（OECD, 2005）。
- ⑩ SHE 細胞を用いた小核試験では、25-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量範囲で小核を有する細胞数が用量に関連して統計的に有意に増加した。使用された細胞株は、ある程度の代謝能を持っていることが報告されている（OECD、2005）。
- ⑪ 代謝活性化の非存在下で実施したマウスリンフォーマ試験（用量 10-160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、マウスリンパ腫細胞 L5178Y を使用）において、細胞毒性を生じる用量レベル（80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で陽性だった。細胞毒性の大幅な増加を伴う陽性結果は、統計学的有意差がみられなかったため、NTP TR466 では陰性と判断している。一方、米国 EPA 遺伝子毒性プログラム

(Mitchell et al., 1997)は陽性と判断している (OECD, 2005)。

- ⑫ 前述のマウスリンフォーマ試験の再現性を確認するために、代謝活性化の有無の両方を検索した追加試験 (軟寒天法、OECD TG 476 準拠)を独立して2回実施した。

1回目の試験では、前述⑪の試験結果は再現されなかった。2回目の試験では、代謝非活性化の場合の1回目の試験結果 (変異原性の欠如)を裏付けた。しかし、S9による代謝活性化により、前述⑪の試験と同じ用量でみられた細胞毒性の増加により、生存細胞がなくなった。最終的に、はるかに低い用量範囲でS9の存在下で試験を実施したが、細胞傷害を生じる用量レベルであっても突然変異率の増加はみられなかった。最初の実験結果は、独立して実施された追加の2試験では再現されなかったため、エチルベンゼンは変異原性がないと考えられた。著者は、最初の実験の結果は細胞毒性の二次的影響によって引き起こされたものであり、試験物質の真の変異原性の可能性を示すものではないと結論付けた。しかし、実験結果は marginal であると考えられる (OECD, 2005)。

- ⑬ 代謝非活性化状態で実施されたヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験では、エチルベンゼンは最高毒性量で marginal ではあるが統計学的に有意な陽性結果 (対照と比較して、示差的に染色された細胞の約30%減少： $p < 0.01$)をもたらした。全体的な影響が非常に弱いにもかかわらず、線形回帰係数は有意であり、用量反応関係を示している。わずか1つの細胞毒性用量レベルでのみ報告された陽性結果は、独立した実験では確認されなかった。この結果の妥当性は、方法が非標準的だったことと評価に資する報告ではなかったため、疑問視されている (OECD, 2005)。

- ⑭ エチルヒドロキノン (EHQ) および 4-エチルカテコール (EC) は、エチルベンゼンの微量代謝産物として知られる。これらの代謝産物は、Cu(I)の存在下でDNA損傷を引き起こし、子ウシ胸腺DNAにDNA付加物8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの形成も誘導した。ECによる酸化的損傷に対するニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH)の増強効果は、酸化還元サイクルで反応種が生成されることを示唆している可能性がある。これらの活性がある代謝物 (EHQ および EC) は、エチルベンゼンの発がん性メカニズムに関与していると考えられる (OECD, 2005)。

2) *in vivo*

- ① マウスの末梢血赤血球において、エチルベンゼンは最大耐容濃度 4.74 mg/L (1,000 ppm)まで処置しても小核形成を誘導しなかった。NMRI マウスを用いた別の小核試験では、エチルベンゼンを最大 645 mg/kg BWの用量を24時間間隔で2回腹腔内投与した結果、骨髄における小核多染性赤血球の頻度は増加しなかった。B6C3F マウスの肝臓における不定期DNA合成 (UDS)試験では、陰性であった (OECD, 2005)。

- ② エチルベンゼン（1-フェニルエタノール）の代謝物をマウスに最大 750 mg/kg/日の用量（明らかな臨床症状がみられる用量）で投与しても、多染性赤血球の小核形成は増加しなかった(OECD、2005)。

<遺伝毒性まとめ>

AU NICNAS (2020)によると、入手可能な有害性情報に基づくと、エチルベンゼンには遺伝毒性はないと考えられている。また、ATSDR (2010)においても、*in vitro* 及び *in vivo* の試験結果から、エチルベンゼンに遺伝毒性はないとしている。また、一部の試験では、細胞毒性が生じる濃度で陽性結果が出たが、その毒性学的意義はわからないとしている。

Henderson ら(2007)によると、過剰な細胞毒性がない条件であれば、*in vitro* 試験と *in vivo* 試験の両方が陰性であると結論付けている。マウスリンフォーマ試験の結果の解釈が難しく、SHE 細胞の形質転換の増加も確認された。*In vivo* 試験（急性および亜慢性小核試験およびマウス肝臓 UDS 試験等）の結果は、*in vivo* 遺伝毒性活性の欠如を示している。

4. 発がん性

1) 定性的評価

各リスク評価機関等による発がん性区分は以下の通りである。

機関	区分	
IARC (2000)	2B	Possibly carcinogenic to humans
US EPA (1988)	D	not classifiable as to human carcinogenicity
ACGIH	A3	Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans
日本産業衛生学会 (2001) (2020 年に再検討の結果、変更なし)	2B	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
DFG MAK (2011)	4	発がん物質の可能性はあるが、遺伝子傷害性がないか、あってもわずかな寄与しかない物質
GHS (2021)	区分 2	発がんのおそれの疑い

2) 定量的評価

2-1) ヒト

ATSDR (2010)によると、エチルベンゼンの職業暴露とヒトでの発がんに関連性は見出されていない。20 年間エチルベンゼンに暴露されたエチルベンゼン製造工場の労働者をモニ

タリングした結果(Bardodej and Cirek 1988)では、悪性腫瘍の発症例はないとしているが、推定暴露量が 6.4 mg/m^3 とされているものの実際の暴露濃度についての詳細データがないため、この結論に確証はないとされている。その他に、ヒトでの発がん性に関する情報はなかった。また、日本産業衛生学会 (2020) でも、ヒトにおける発がん性に関する報告は見当たらないとしている。

2-2) 動物

MAK (2012) によると、エチルベンゼンにはいくつかの発がん性の証拠 (1,084 または 325 mg/m^3 の暴露で誘発された、雄マウスにおける肺胞/気管支上皮腫瘍や雌マウスにおける肝細胞腫瘍) がある。高用量投与したラット及びマウスにみられた腫瘍発生増加は、エチルベンゼンが細胞増殖だけでなく腫瘍が発生した臓器において酵素誘導するため、臓器機能の慢性障害が原因であると考えられている。

①マウス慢性毒性/発がん性併合試験 (NTP, 1999; OECD TG 453 準拠, GLP 試験)

雌雄 B6C3F1 マウス (50 匹/性/群) にエチルベンゼン蒸気(99%)を 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、103 週間全身吸入暴露した。その結果、生存率は投与の影響を受けなかった。750 ppm 群では、雄に肺胞上皮化生の発生増加、肝細胞の合胞体形成、肝細胞肥大、肝細胞壊死が、雌に好酸性変異肝細胞の発生増加がみられた。また、雌雄の 750 ppm 群では、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成の発生増加がみられた。このほか、250 ppm 以上群では、雌に下垂体前葉の過形成の発生増加がみられた(REACH; OECD, 2005)。

ATSDR (2010)によると、腫瘍性病変については、雄の 750 ppm 群において肺胞・気管支上皮の腺腫のみ (16/50 例、32%)及び同腺腫またはがんの発生頻度の合算値 (19/50 例、38%)が対照群に比し有意に増加していた。雌では肺腫瘍の有意な発生増加はなかった。また、雌の 750 ppm 群では、肝細胞腺腫のみ (16/50 例、32%)、同腺腫またはがんの発生頻度の合算値 (25/50 例、50%)が対照群に比し有意に増加していた。雄では肝細胞腫瘍の発生増加はなかった。NTP (1999)を確認したところ、雄の肺腫瘍及び雌の肝腫瘍の発生頻度は、統計学的に有意に増加していたものの背景値の範囲を超えていなかった(雄の肺胞・気管支上皮腺腫のみ： $14.9\% \pm 7.0\%$; 6-36%; 同腺腫またはがん： $21.7\% \pm 8.0\%$; 10-42%; 雌の肝細胞腺腫のみ： $12.2\% \pm 9.7\%$ 、0-40%; 同腺腫またはがん： $21.3 \pm 11.9\%$ 、3-54%)。しかし、本試験における各腫瘍の発生率は背景値の上限に近い値であり、NTP では本物質の発がん性を some evidence としていること、背景値の由来の詳細を確認できないことを考慮すると、750 ppm 群でみられた各腫瘍の有意な発生増加は無視できないと考えられた。以上の結果より、本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL は、250 ppm (連続暴露補正： $250 \times 6/24 \times 5/7 = 44.6 \div 45 \text{ ppm}$) であると判断した。

②ラット 104 週間全身吸入暴露試験 (NTP, 1999; OECD TG 453 準拠, GLP 試験)

雌雄 F344/N ラットにエチルベンゼン蒸気を 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間吸入暴露した。その結果、750 ppm 群の雄に生存率の低下、250 ppm 以上群の雄に平均体重の減少がみられた。750 ppm 群の雄には、腎細胞腺腫、腎細胞腺腫またはがん、精巣の間細胞腫の発生頻度の増加がみられた (腎病変の発生頻度は 7 ページ表 1 を参照。750 ppm 群の精巣の間細胞腫 (44/50 例, 88%) は、背景値 (範囲: 54-83%) をわずかに超えていた。いずれも NTP (1999) より引用)。雌においても、750 ppm 群で腎細胞腺腫と過形成の発生増加がみられた。

以上より、本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 250 ppm (連続暴露補正: $250 \times 6/24 \times 5/7 = 44.6 \div 45$ ppm) であると判断した。

<発がん性まとめ>

遺伝毒性については、前述の通り変異原性はないと考えられたため、本物質の発がん性には閾値があると考えられた。

ラットとマウスを用いた発がん性試験①、②はともに NOAEL 250 ppm (連続暴露補正: $250 \times 6/24 \times 5/7 = 44.6 \div 45$ ppm) だった。この NOAEL を POD として発がん性に関する有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

発がん性の有害性評価値: $45 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100$ (種間差 10、個体差 10) = 0.45 ppm

5. 総合評価

以上の評価の結果、一般毒性の有害性評価値は 0.0858 ppm、生殖発生毒性の有害性評価値は 1.25 ppm、発がん性の有害性評価値は 0.45 ppm となる。本評価では、この中で最小の値である一般毒性の有害性評価値 0.0858 ppm (単位換算: $0.0858 \text{ ppm} \times \text{単位換算係数 (T=25^\circ\text{C}): 分子量 } 106/24.45(\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}) = 372 \mu\text{g}/\text{m}^3 \div 370 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を、エチルベンゼンの有害性評価値とした。

Reference (参照した評価書等)

* 各有害性情報は、下記の評価書等からの二次引用であるため、本リストには記載しない。

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2010) Toxicological Profile for Ethylbenzene.

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp110.pdf>

AU National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2020). Benzene, ethyl-: Human health tier II assessment. IMAP Single Assessment Report.

<https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Benzene%2C%20ethyl-Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf>

ECHA の登録物質データベース: Ethylbenzene.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/7855/7/1>

DFG (2011) Ethylbenzene. MAK Value Documentation.

International Programme on Chemical Safety (1996). Environmental Health Criteria 186: Ethylbenzene, World Health Organization.

<https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc186.htm>

NTP (1992). Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program (NIH Publication No. 92-3129). TOX 10.

https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox010.pdf

NTP (1999). NTP Technical report on the toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene (CAS NO. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program (NIH Publication No. 99-3956). TR-466.

https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt_rpts/tr466.pdf

OECD (2002). SIDS Initial Assessment Profile. Ethylbenzene.

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=32c3b40f-2ebc-41a4-ac06-5097a4b5a71e>

US EPA (1991) Integrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary, Ethylbenzene; CASRN 100-41-4.

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0051_summary.pdf

WHO (2000) Guidelines for Air quality. World Health Organization, Geneva.

WHO, International Agency for Research on Cancer (2000). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 77. P. 227-266.

https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2519/d3673e35a0c40e4a03f2b642b6a5d50d59cac040.pdf

環境省 (2015) 化学物質の環境リスク初期評価. エチルベンゼン.

<https://www.env.go.jp/chemi/report/h27-01/pdf/chpt1/1-2-2-02.pdf>

日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (2020). 許容濃度の暫定値 (2020) の提案理由: エチルベンゼン. 産業衛生学会誌. 62: 231-236.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/62/5/62_S20002/_pdf

日本産業衛生学会 (2014). 生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由: エチルベンゼン. 産業衛生学会誌 56: 208.

https://www.sanei.or.jp/files/topics/oels/documentations/17_Ethyl_benzene_Rep.pdf