

[22] ベンゾ [a] ピレン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ベンゾ [a] ピレン

(別の呼称：3,4-ベンヅピレン、3,4-ベンツピレン)

CAS 番号：50-32-8

化審法官報告示整理番号：

化管法政令番号：

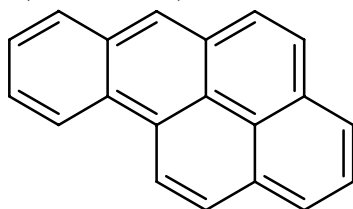
RTECS 番号：DJ3675000

分子式：C₂₀H₁₂

分子量：252.32

1 ppm = 10.32 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は淡黄色板状あるいは針状晶である¹⁾。

融点	181.1°C ²⁾ 、179~179.3°C ³⁾ 、179.2°C ⁴⁾ 、179°C ⁶⁾
沸点	310~312°C(10 mmHg) ³⁾ 、311°C(10 mmHg) ^{4),6)} 、495°C(10 mmHg) ⁶⁾
比重/密度	1.351 ⁷⁾
蒸気圧	5.63 × 10 ⁻⁹ mmHg (=7.51 × 10 ⁻⁷ Pa) (25°C、外挿値) ⁸⁾ 、5 × 10 ⁻⁷ mmHg (=7 × 10 ⁻⁵ Pa) (20°C) ⁶⁾ 、5.25 × 10 ⁻⁹ mmHg (=7.00 × 10 ⁻⁷ Pa) (25°C) ⁹⁾
1-オクタノール/水分配係数(log Kow)	5.97 ^{4),10)} 、6.20 ²⁾ 、6.04 ^{6),9)}
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	1.61 × 10 ⁻³ mg/1000g (25°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
水圏環境での半減期 875 日、土壌中での半減期 290 日が報告されている ¹¹⁾ 。単離菌を接種した土壌中では、8 日間で 50~80% 分解されたとの報告がある ¹²⁾ 。
嫌氣的分解
嫌氣的消化汚泥を用いて分解試験を行ったが、32 日間以上でも被験物質濃度に対し統計的に有意な影響を与えなかったと報告されている ¹³⁾ 。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $50 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁴⁾により計算)

半減期：1.3～13 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁵⁾と仮定して計算)

加水分解性

加水分解性の基をもたない¹⁶⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：

4,900 (試験生物：ブルーギル)¹⁷⁾、2,630 (試験生物：ブルーギル)¹⁷⁾、
3,000 (試験生物：カキ)¹⁸⁾、920 (試験生物：ニジマス)¹⁸⁾、
2,657 (試験生物：ブルーギル)¹⁸⁾、1,000 (試験生物：オオミジンコ)¹⁸⁾、
13,000 (試験生物：ミジンコ)¹⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： $1,820,000$ ¹⁷⁾～ $200,000,000$ ¹⁷⁾ (幾何平均値¹⁷⁾より集計： $11,800,000$)

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質を含む多環芳香族炭化水素 (PAHs) は非意図的に生成され、環境中へ排出される。PAHs の環境中への排出源は燃焼由来と非燃焼由来に分けられるが、燃焼由来が 90% 以上を占めると考えられている。一般に都市やその近郊では自動車排ガスが主な排出源と考えられるが、全体としては 90% 近くが固定発生源からの排出とされている¹⁹⁾。

主な発生源としては、石炭及び石油燃焼プラント、コークスとアルミニウムの製造プロセス、石油精製、タイヤ用カーボンブラックの生産やアスファルトへの空気の吹き込みなどの PAHs を含む原料を扱うプロセス、PAHs を多量に含むコールタールおよび関連製品の製造・使用などが挙げられる¹⁹⁾。その他には、木材の燃焼、剪定くずや農業廃棄物などのバイオマスの不完全な燃焼、自動車や航空機の排ガスなどが挙げられている¹⁹⁾。

② 用途

本物質は非意図的生成物のため、用途の情報は無い。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は有害大気汚染物質優先取組物質、水生生物保全に係る水質目標を優先的に検討すべき物質に選定されている。また、多環芳香族炭化水素類は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity モデルによる媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1000	1000	1000	1000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.0	0.8	0.0	0.0
土壌	99.6	0.4	99.6	99.2
底質	0.4	98.7	0.4	0.8

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.0003	0.0003	0.00001	0.003		309/312	全国	2003~2004	2)
		0.0003	0.0003	0.00001	0.002		315/319	全国	2002~2003	3)
		0.0003	0.0004	0.00001	0.003		304/306	全国	2001~2002	4)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	0.000011	0.000012	0.0000045	0.000035	0.0000006	50/50	全国	2005	5)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	< 0.015	< 0.015	< 0.015	< 0.015	0.015	0/10	全国	2003	6)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/10	全国	2003	7)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/10	全国	2002	8)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/24	全国	2002	10)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/23	全国	2001	11)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/23	全国	2000	13)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	< 0.015	< 0.015	< 0.015	< 0.015	0.015	0/30	全国	2003	6)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.02	0.01	2/55	全国	2003~2004	7)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/55	全国	2002~2003	8)
		< 0.00029	< 0.00029	< 0.00029	0.00070	0.00029	4/19	全国	2002~2003	9)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/130	全国	2002	10)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.07	0.01	4/130	全国	2000	11)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/130	全国	1999~2000	13)
		< 0.01	< 0.01	< 0.0039	< 0.01	0.0039~ 0.01	0/11	全国	1998~1999	16)
公共用水域・海水	μg/L	< 0.015	< 0.015	< 0.015	< 0.015	0.015	0/10	全国	2003	6)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/10	全国	2003	7)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/10	全国	2002	8)
		< 0.00029	0.00033	< 0.00029	0.0019	0.00029	3/19	全国	2002	9)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/17	全国	2002	10)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/17	全国	2000	11)
		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/17	全国	2000	13)
		< 0.14	< 0.14	< 0.003	< 0.14	0.003~ 0.14	0/7	全国	1998	16)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.02	0.1	0.001	0.84	0.001	14/14	全国	2003~2004	7)
		0.03	0.1	< 0.001	0.98	0.001	13/14	全国	2002~2003	8)
		0.0067	0.024	< 0.0003	0.18	0.0003	27/33	全国	2002~2003	9)
		0.009	0.028	< 0.001	0.044	0.001	33/37	全国	2001~2002	10)
		0.014	0.052	< 0.001	0.69	0.001	34/37	全国	2001	11)
		0.0062	0.021	< 0.0022	0.12	0.0022~ 0.0043	8/11	全国	2001	12)
		0.01	0.05	< 0.001	0.87	0.001	32/36	全国	2000	13)
		0.0072	0.0207	< 0.0022	0.076	0.00044~ 0.016	5/10	全国	2000	14)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.00728	0.0171	< 0.001	0.064	0.00044~ 0.016	7/11	全国	1999~2000	15)
		0.0107	0.0402	< 0.001	0.14	0.00044~ 0.043	8/11	全国	1998~1999	16)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.1	0.2	0.02	1.5	0.001	10/10	全国	2003~2004	7)
		0.07	0.2	0.021	1.3	0.001	10/10	全国	2002	8)
		0.11	0.19	0.021	0.64	0.0003	29/29	全国	2002	9)
		0.038	0.081	0.007	0.54	0.001	11/11	全国	2001~2002	10)
		0.09	0.34	0.039	3	0.001	11/11	全国	2001	11)
		0.433	0.115	< 0.0023	1.7	0.0022~ 0.0023	8/9	全国	2001	12)
		0.08	0.14	0.023	0.89	0.001	12/12	全国	2000	13)
		0.34	0.5822	0.0988	2.3	0.000001 ~0.029	7/7	全国	2000	14)
		0.119	0.3563	0.0089	1.7	0.001~ 0.12	7/7	全国	1999	15)
		0.633	0.258	0.49	21	0.001~ 0.0289	7/7	全国	1998	16)

注：検出下限値の欄の斜体で示されている値は定量下限値として報告されている値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.3)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	0.0003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2003~2004)	0.00009 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.015 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2003)	0.0006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	公共用水域・淡水	0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2003~2004)	0.0004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	食物	0.000011 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度 (2005)	0.00044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	0.003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2003~2004)	0.0009 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.015 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2003)	0.0006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	公共用水域・淡水	0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2003~2004)	0.0008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	食物	0.000035 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度 (2005)	0.0014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から $0.0003 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水と食物のデータから算定すると $0.00044 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 $0.00104 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	0.00009	0.0009
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0006</u>	<u>0.0006</u>
	公共用水域・淡水	<u>(0.0004)</u>	(0.0008)
食物		0.00044	0.0014
土壌			
経口ばく露量合計		0.00044+ <u>0.0006</u>	0.0014+ <u>0.0006</u>
総ばく露量		0.00053+ <u>0.0006</u>	0.0023+ <u>0.0006</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)下限値未満」とされたものであることを示す

2) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

3) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。

水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.02 µg/L 程度、同海水域では 0.015 µg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 µg/L 未満程度(2003~2004)	0.02 µg/L 程度(2003~2004)
海 水	0.015 µg/L 未満程度 (2003)	0.015 µg/L 未満程度 (2003)

注：1) () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに1%の濃度で朝、夕に1回混餌投与又は200 mgを強制経口投与した結果、2日後までの糞中に投与量の38~58%が未変化体として排泄された¹⁾。雄ラットに100 mg/kgを強制経口投与した結果、血漿中ピーク濃度は未変化体及び有機相の代謝物で8時間後、水相の代謝物で24時間後にみられ、24時間で投与量の45%が糞尿中に排泄された。生殖器官では24時間後から未変化体が増加し、72時間後には投与量の10%となり、半減期は血漿、肝臓、肺、前立腺、睾丸でそれぞれ5.9、12、12、11、49時間で、静脈内投与との比較から生物学的利用能は約40%であった²⁾。胆管カニューレ処置したラットへの十二指腸内投与では、胆汁及び尿中への放射活性の排泄は定期的に胆汁を投与した場合の23%と低く³⁾、トリオレインや大豆油との混餌投与は本物質の吸収を高め、セルロースやリグニン、デンプン等では吸収は抑制された⁴⁾。

ラット鼻部に³Hでラベルした本物質500 mg/m³を1時間ばく露した結果、30分後には鼻甲介、気管、喉頭、肺、気管気管支リンパ節、腎臓、肝臓で高い放射活性がみられ、気管での消失は2相性で半減期は第1相の約2時間、第2相の26~56時間で、肝臓での消失は気管よりも遅く、約6時間後に半分となったが、腎臓では約6時間後にピークを示して減少し、脳、睾丸、脾臓の放射活性は低かったが、48時間後もわずかに減少しただけであった。放射活性は糞尿中に排泄されたが、24時間の糞中排泄は尿中よりも約10倍多かった⁵⁾。また、ラットの気管内投与(1 µg/kg)では肝臓で放射活性のピーク(投与量の21%)は10分以内にみられて6時間後には5%未満まで減少し⁶⁾、ラット、モルモット、ハムスターに0.16~350 µgを気管内投与した実験では6時間で31~70%の放射活性が胆汁中に排泄された⁷⁾。イヌの気管に滴下(12 ng)した実験では3時間後の気管粘膜に23%が残存していたが、このうち13%が未変化体、28%が有機相の代謝物、31%が水相の代謝物で、投与量の7~28%が気管組織に結合していた⁸⁾。一方、本物質を不溶性の微粒子に吸着させて吸入や気管内投与した場合には、気道や肺での滞留時間の増加が報告されており^{9, 10, 11, 12)}、ラットに2 mg/m³を12週間(4時間/日、1日/週)吸入させた後の肺中放射活性は粒子に吸着させた場合の方が100倍高かった¹²⁾。しかし、粒子に吸着した本物質の生物学的利用可能な分画のほとんどが肺や気管に沈着した後数分で粒子から放出されて吸収され、残りは粒子と強固に結合し、安定しているものと考えられている^{13, 14)}。

ラットの背部に6.1 µg/cm²、ヘアレスモルモットの背部に9.1 µg/cm²を24時間塗布した結果、尿中放射活性のピークは1日後、糞中放射活性のピークは2~3日後にみられ、ラットでは14日間で尿中に8.2%、糞中に61.1%、マウスではそれぞれ24.6、43.1%の放射活性がそれぞれ排泄され、皮膚への残留は0.5~0.6%であった。また、同程度の用量で実施した*in vitro*試験(48時間)から求めた皮膚透過率はラットで95%、モルモットで51%、ヒト(32才、50才)では23、43%であった¹⁵⁾。

妊娠したラットやマウス、サルへの経口投与や吸入で胎仔への移行が報告されており^{16, 17, 18, 19)}、ヒトでも胎盤や臍帯血^{20, 21)}、流産した胎仔の肺、肝臓²²⁾、体外受精の精子、胚^{23, 24)}で代謝物のBap-7,8-ジオール-9,10-エポキシド(BPDE)のDNA付加体が認められ、臍帯血での検出頻度は母体と同等以上であったとした疫学調査結果もある²⁵⁾。

本物質の代謝はチトクロームP-450(CYP1A1)を介して始まり、1,2-、2,3-、4,5-、7,8-、9,10-

位が酸化されてエポキシ体、6-位が水酸化されてフェノール体となり、フェノール体はキノン体、ヒドロキノン体へと代謝されて活性酸素を放出し、さらにグルクロン酸抱合や硫酸抱合も受ける。エポキシ体はジオール体やジオールエポキシ体、フェノール体、トリオール体などに代謝され、ジオールエポキシ体はさらにテトラオール体に代謝され、ジオール体やフェノール体ではグルクロン酸抱合や硫酸抱合、エポキシ体やジオールエポキシ体ではグルタチオン抱合も受ける。このうち、ジオールエポキシ体の BPDE は最も反応性が高く、究極発がん物質とされており^{26,27)}、遺伝子レベルの検討でヒトの肺がんとの直接的な因果関係を示す結果が報告されている²⁸⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD ₅₀	> 1,600 mg/kg ²⁹⁾
ラット	経口	TDL ₀	100 mg/kg ³⁰⁾
ラット	経口	TDL ₀	25 mg/kg ³⁰⁾
ラット	経気道	TDL ₀	12 mg/kg ³⁰⁾

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す

ヒトの急性毒性症状については知見が得られなかったが、動物実験では本物質の急性毒性は弱く³¹⁾、MS/Ae マウス及び CD-1 マウスでは 1,600 mg/kg の経口投与でも死亡がみられていないが、Fischer 344 ラットの経口投与では 25 mg/kg 以上で自発活動量や神経運動機能の低下³²⁾、100 mg/kg 以上で肝臓相対重量や平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加、白血球の減少³³⁾などが報告されている。

② 中・長期毒性

ア) CYP1A1 によるアリール炭化水素水酸化酵素 (AHH) 誘導能が異なるマウスとして、遺伝子型が Ah^b/Ah^b の応答型 (B6 系、C3 系、C 系)、 Ah^d/Ah^d の非応答型 (D2 系、AK 系)、 $B6D2F_1 \times D2$ の戻し交配による応答型 Ah^b/Ah^d の及び非応答型 Ah^d/Ah^d のマウス各 30 匹を 1 群とし、120 mg/kg/day を 180 日間混餌投与した結果、対照群 (B6 系、D2 系) で 1~3 匹、120 mg/kg/day 群の応答型で B6、C3、C 系マウスの 1~3 匹、 $B6D2F_1 \times D2$ マウスの 6 匹が死亡したが、120 mg/kg/day 群の非応答型では全数 (半数以上が 15 日以内に) が死亡し、毒性発現には代謝能の違いによる大きな差がみられた。なお、非応答型のマウスでは体重減少が著しく、死亡の数日前から状態が悪化しており、骨髄抑制及び汎血球減少症が死亡原因と考えられた³⁴⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、5、50、100 mg/kg/day を 90 日間混餌投与した結果、100 mg/kg/day 群の雄で摂餌量の有意な減少、体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加を認めた。また、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌で赤血球数、ヘマトクリット値、50 mg/kg/day 以上の群の雌及び 100 mg/kg/day 群の雄でヘモグロビン濃度は有意に低く、尿細管円柱を主体とした腎臓の異常は雄の 50 mg/kg/day 群で 80%、100 mg/kg/day 群では 100% にみられ、雌でも 50 mg/kg/day 以上の群の 10% で有意に

みられた³³⁾。この結果から、NOAELは5 mg/kg/dayであった。

ウ) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、3、10、30、90 mg/kg/day を 90 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群で胸腺重量、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、脾臓 B 細胞百分率の有意な減少を認めた。また、30 mg/kg/day 以上の群で胸腺萎縮、腎臓重量の減少、前胃基底細胞の過形成、90 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、肝臓の重量増加、リンパ節 (下顎、腸間膜、腋窩) の重量減少、白血球数、骨髄細胞、脾臓ナチュラルキラー細胞の減少、肝細胞増殖などの有意な影響がみられた³⁵⁾。この結果から、NOAELは3 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 2.1 mg/kg/day) であった。

エ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、3、10、30 mg/kg/day を 90 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌で肝臓重量の増加、30 mg/kg/day 群で胸腺重量の減少、前胃基底細胞の過形成、雄で胸腺萎縮の発生率増加に有意差を認め、前胃上皮細胞の BrdU 染色では 10 mg/kg/day 以上の群で有糸分裂細胞数は有意に多かった。また、雌雄各 52 匹を 1 群として 2 年間投与した場合には、3、10 mg/kg/day 群の前胃で基底細胞の過形成発生率に有意な増加を認め、30 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制がみられた。なお、3 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した生存率の低下がみられたが、これは主に腫瘍 (肝臓、胃) による状態悪化のために安楽死させた結果であった³⁶⁾。この結果から、3 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 2.1 mg/kg/day) は 90 日間の投与で NOAEL、2 年間の投与では LOAEL であった。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、7.7 mg/m³ を 4 週間 (2 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、鼻腔、肺、腎臓でばく露に関連した病変はみられなかった³⁷⁾。

カ) Syrian golden ハムスター雄 10 匹を 1 群とし、0、9.8 mg/m³ を 16 週間 (4.5 時間/日)、44.8 mg/m³ を 10 週間 (4.5 時間/日) 吸入させ、生涯にわたって観察した結果、対照群の体重はすばやく増加して 30 週以降はほぼ一定となったが、44.8 mg/m³ 群では軽度の体重増加の抑制がみられ、9.8 mg/m³ 群ではばく露期間中の体重変化はなかった。平均生存期間は対照群で 73 週間、9.8 mg/m³ 群で 82 週間、44.8 mg/m³ 群で 71 週間 (開始時はそれぞれ 14、8、14 週齢) で、4.8 mg/m³ 以上の群の喉頭や気管の上皮で過形成や化生、気管で線毛の消失などがやや多い傾向にあったが、主要臓器の組織に有意な影響はなく、ばく露に関連した腫瘍の発生もなかった³⁸⁾。

キ) Syrian golden ハムスター雄 25~27 匹を 1 群とし、0、2.2、9.5、46.5 mg/m³ を 10 週間 (4.5 時間/日) 吸入させ、その後 3 時間/日に変更して生涯にわたり吸入させた結果、最初の 10 週間は 2.2 mg/m³ 以上の群で体重減少がみられ、各群の体重は 60 週目までに対照群と同程度までに回復したが、その後 46.5 mg/m³ 群で体重増加の抑制、生存率の低下を認めた。9.5 mg/m³ 以上の群で呼吸器系及び上部消化管系に用量に依存した腫瘍の発生があったが、非腫瘍性病変に関する報告はなかった³⁹⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) B6AKF₁ マウス (*Ah^b/Ah^d*)、AK マウス (*Ah^d/Ah^d*) を用い、雄の B6AKF₁ マウスと交尾させた雌の AK マウス、雄の AK マウスと交尾させた雌の B6AKF₁ マウスに妊娠 2 日目から 10 日目まで 120 mg/kg/day を混餌投与し、18 日目に開腹して胎子を調べた結果、AK マウス (17 匹) の胎子で遺伝子型は *Ah^b/Ah^d* 56 匹に対し *Ah^d/Ah^d* 30 匹であったが、B6AKF₁ マウ

ス (6匹) の胎仔では 24 匹対 19 匹でほぼ 1:1 の比率であった。このため、着床数や吸収胚等の確認は未実施だが、AK マウスの Ah^d/Ah^d 胎仔はより強く吸収胚等の影響を受けていたものと考えられ、体重も Ah^d/Ah^d 胎仔でのみ有意に低かった。また、内反足等の形態異常を除く先天異常は AK マウス (27 匹) の胎仔 (160 匹) で 34 匹 (Ah^d/Ah^d で 27 匹)、B6AKF₁ マウス (38 匹) の胎仔 (270 匹) で 1 匹であり、AK マウスの Ah^d/Ah^d 胎仔で先天異常の発生率は有意に高かった。³H 標識体を妊娠 8 日目から 14 日目まで混餌投与した代謝実験では、投与 1 日後の AK マウスの卵巣や胚の放射活性は B6AKF₁ マウスの 10~20 倍も高く、その後減少したものの、6 日後も B6AKF₁ マウスよりも約 2 倍高かった。 Ah^d/Ah^d マウスでは腸や肝臓での本物質の代謝能が低いために、胚で高濃度となって毒性が強くと現れたものと考えられ、より有毒な代謝物 (Bap-1,6-及び Bap-3,6-キノン) も胚で多かった⁴⁰⁾。なお、 Ah^d/Ah^d マウスの腹腔内投与では Ah^d/Ah^d の胚よりも Ah^b/Ah^d の胚で吸収や奇形等の毒性が強くと発現したと報告^{41,42)} されており、これは投与経路 (初回通過効果の有無) の差と考えられた⁴⁰⁾。

- イ) CD-1 マウス雌 30~60 匹を 1 群とし、0、10、40、160 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 群の妊娠率及び出産率の有意な減少を認めた。同腹仔数に有意な差はなく、外見にも異常はなかったが、仔 (F₁) の体重は生後 20 日目で 40 mg/kg/day 以上の群、42 日目では 10 mg/kg/day 以上の群で有意に低くかった。また、各投与群から得られた F₁ 雄 20~45 匹、F₁ 雌 20~55 匹を 1 群とし、それぞれ無処置の雌雄と繁殖試験 (5~6 回) を行った結果、10 mg/kg/day 以上の群のペアで妊娠率の有意な低下を認め、F₁ 雌では 40 mg/kg/day 以上の群、F₁ 雄では 160 mg/kg/day 群が不妊であった。しかし、F₂ の外見に異常はなく、生後 4、20 日目の体重にも有意差はなかった。10 mg/kg/day 以上の群の F₁ では生殖腺は著しく小さく、10 mg/kg/day 群の睾丸重量は対照群の 58%、40 mg/kg/day 群では 18% しかなく、精細管は萎縮し、10 mg/kg/day 群では一部に精子形成もみられたが、40 mg/kg/day 群では無精液状態であった。また、F₁ 雌では多くの卵巣が欠損又は痕跡程度しかなく、10 mg/kg/day 群では濾胞や黄体がわずかにみられたが、40 mg/kg/day 群では濾胞形成の徴候もなかった⁴³⁾。この結果から、LOAEL は 10 mg/kg/day であった。
- ウ) NMRI マウス雌 9 匹を 1 群とし、0、10 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで強制経口投与した結果、一般状態や妊娠への影響はなかった。得られた F₁ 雌 (9 匹) を用いて 6 ヶ月間の繁殖試験を行った結果、10 mg/kg/day 群の F₁ で産仔数、出産回数、同腹仔数は有意に低く、出産間隔は有意に長かった。また、6 ヶ月後の F₁ で卵巣重量、卵胞数、黄体数は有意に低かった⁴⁴⁾。この結果から、LOAEL は 10 mg/kg/day であった。
- エ) 妊娠 8 日目に開腹して着床数を確認した Fischer 344 ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、0.025、0.075、0.1 mg/m³ を妊娠 11 日目から 20 日目まで吸入 (4 時間/日) させた結果、0.025 mg/m³ 以上の群で用量に依存した出生率の有意な低下を認め、妊娠 15、17 日目の血液検査では、17 日目の 0.075 mg/m³ 群で血漿中の黄体ホルモン、エストラジオール、プロラクチン濃度は有意に低かった⁴⁵⁾。この結果から、LOAEL は 0.025 mg/m³ (ばく露状況で補正: 0.0042 mg/m³) であった。
- オ) 妊娠 8 日目に開腹して着床数を確認した Fischer 344 ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、0.1 mg/m³ を妊娠 11 日目から 21 日目まで吸入 (4 時間/日) させた結果、0.1 mg/m³ の出生率は有意に低く、約 2/3 の胚が吸収されていた。また、得られた F₁ を生後 30 日目に離乳させ、60~70

日目に実施した電気生理学的研究では、 0.1 mg/m^3 群で海馬における貫通線維—顆粒細胞シナプスでの長期増強 (long term potentiation) の低下を認め、NMDA 受容体サブユニット 1 (NR1) タンパクの発現抑制も海馬でみられた。このため、妊娠中に本物質ばく露は F_1 世代の長期増強能力を弱めることが示唆された⁴⁶⁾。

カ) Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.025、0.075、 0.1 mg/m^3 を 10 日間吸入 (4 時間/日) させた結果、睾丸重量、副睾丸の精子濃度に影響はなかったが、副睾丸尾部から採取した精子で前進性運動を示すものの割合は 0.075 mg/m^3 以上の群で有意に低かった。また、 0.075 mg/m^3 群の血漿テストステロン濃度はばく露終了直後から 48 時間後までは有意に低かったが、72 時間後には一転して有意に高くなり、24~72 時間後の血漿黄体形成ホルモン濃度も有意に高かった⁴⁷⁾。この結果から、NOAEL は 0.025 mg/m^3 (ばく露状況で補正: 0.0042 mg/m^3) であった。

キ) B6、D2、B6D2F₁ マウスの卵巣内に本物質、代謝物の Bap-7,8-エポキシド、BaP-7,8-ジオール、Bap-7,8-ジオール-9,10-エポキシド (BPDE) を投与し、14 日後に卵母細胞への影響を調べた結果、Bap-7,8-エポキシドでは最高濃度 ($10 \mu\text{g/ovary}$) でも影響なかったが、他では用量に依存した卵母細胞への破壊を認め、ED₅₀ は BaP ≒ BaP-7,8-ジオール >> BPDE の順で、BPDE の毒性が最も強かった⁴⁸⁾。

④ ヒトへの影響

ア) インドのゴム製造工場の労働者 667 人を対象とした調査では、混合工程に 148 人、加硫工程に 441 人、梱包・積込工程に 78 人が従事しており、平均年齢は 24~28 才、平均雇用期間 2.1~2.6 年で、それぞれ平均で 155 、 147 、 77 mg/m^3 の浮遊粒子状物質 (SPM) にばく露されており、SPM の粒径で区分した時の最高濃度は SPM $66 \mu\text{g/m}^3$ 、本物質 11 ng/m^3 で加硫工程の粒径 $0.5 \mu\text{m}$ 未満の分画にみられ、SPM の粒径が大きくなると本物質濃度は減少する傾向にあった。労働者の肺機能検査成績 (努力肺活量、1 秒量、1 秒率) を雇用年数で整理するといずれの工程でも雇用年数の増加による低下傾向がみられ、努力肺活量及び 1 秒量と SPM、本物質の濃度との間には負の相関関係がみられ、SPM では有意であった。梱包・積込工程の労働者では呼吸障害や胸部痛、加硫工程ではさらに血性吐物、咳、血性痰、混合工程ではこの他に胸部刺激、咽喉刺激の訴えがみられ、胸部 X 線像の異常 (斑状陰影、気管支血管影の増強、胸水) は加硫工程の 16%、混合工程の 9%、梱包・積込工程の 4% の労働者にみられた⁴⁹⁾。

イ) ポーランドの製鉄所労働者 274 人の調査はコークス炉労働者 199 人、冷間圧延機労働者 75 人からなり、平均で年齢は 40、48 才、雇用年数は 14、19 年、喫煙率は 71、79% であった。個人ばく露モニタリング (54 人) と定点モニタリングの結果は良く一致し、コークス炉労働者は本物質を含む多環芳香族炭化水素 (PAH) を高濃度にばく露されており、本物質のばく露は炉上部の労働者で $15\sim 49 \mu\text{g/m}^3$ 、作業台や炉周辺の労働者で $0.2\sim 8 \mu\text{g/m}^3$ であったのに対し、冷間圧延機労働者では $3\sim 5$ 桁低濃度で、 $0.001\sim 0.02 \mu\text{g/m}^3$ であった。これら労働者の血清免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM、IgE) を測定し、冷間圧延機労働者の結果と比較すると、コークス炉労働者 IgG、IgA は有意に低く、IgM も低かったが、IgE は逆に増加傾向にあった。このような他の免疫グロブリンと相反する IgE の変化は虚血性障害の後にみられたとした報告がある。なお、コークス炉労働者では SO_2 ($3.5\sim 7.9 \text{ mg/m}^3$)、

CO (3~19.5 mg/m³) のばく露も高かったことから、これらのばく露が PAH の影響を増強したものと考えられた⁵⁰⁾。また、0.65~5.4 µg/m³ の本物質を含む PAH にばく露されたコークス炉労働者 24 人の調査でも軽度の免疫抑制影響が報告されている⁵¹⁾。

ウ) ポーランドのコークス工場の労働者 222 人 (年齢及び雇用年数は平均で 40 才、15 年)、冷間圧延機工場の労働者 87 人 (同 49 才、18 年) を対象とした調査では、タール、本物質、CO の気中濃度はコークス工場で 0.15~69 mg/m³、0.9~389 µg/m³、3~20 mg/m³、冷間圧延機工場では ND~0.92 mg/m³、0.001~0.022 µg/m³、ND であった。これら労働者について胎児性ヘモグロビン (HbF) 濃度を調べた結果、平均濃度は冷間圧延機労働者でわずかだが有意に高かった。両群の年齢及び雇用年数には有意な差があったものの、これらと HbF 濃度に関連はみられなかったが、HbF 濃度分布は大きく異なっていた。このため、健康な男性労働者での HbF の 95 パーセンタイル値 0.57% を超える労働者についてみると、コークス炉労働者 43 人 (19%) に対して、冷間圧延機労働者では 2 人 (2.3%) にみられただけであった。なお、その他の血液学的、生化学的検査項目には両群で差がなかった⁵²⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987 年)	2A ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (1993 年)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA (1994)	B2 動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH (1977 年)	A2 ヒトに対して発がん性が疑われる物質
	NTP (2005 年)	— 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1995 年)	2A 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠がより十分な物質
ドイツ	DFG (2001 年)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあると考えられる

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

本物質は種々の遺伝子傷害性の試験で陽性対照として使用されており、多くの試験で陽性の結果が報告されている⁵³⁾。

in vitro 試験系では、代謝活性化系存在下のネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{54,55,56,57,58,59)}、大腸菌では代謝活性化系存在下^{59, 60)}、あるいは代謝活性化系の有無にかかわらず^{61, 62, 63)} DNA 傷害を誘発した。代謝活性化系非存在下の酵母で体細胞組換えを誘発したが⁶⁴⁾、遺伝子変換を誘発しなかった⁶⁵⁾。チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{66,67)}、チャイニー

ズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁶⁸⁾、ラット胚細胞 (FRE)⁶⁹⁾、マウス胚細胞 (Balb/3T3)⁷⁰⁾、ヒトリンパ芽球様細胞 (AHH、K6、HS172)^{71, 72, 73)}、ヒト上皮細胞 (EUE)^{74, 75)}、ヒト表皮角化細胞⁷⁶⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (AS52)⁷⁷⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{78, 79, 80)}、ラット肝細胞 (RL1)⁸¹⁾ で染色体異常を誘発した。また、ラット肝上皮細胞 (ARL18)⁸²⁾、ラット肝細胞がん細胞 (Reuber H4-II-E)⁸³⁾、マウス胚細胞 (C3H/10T1/2 clone8)⁸⁴⁾、マウス脾臓リンパ球⁸⁵⁾、CHO 細胞⁸⁶⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (Don-6)⁸⁷⁾、ヒト線維芽細胞 (TIG-11)⁸⁸⁾、ヒト肝がん細胞 (C-HC-4、C-HC-20、Hep G2)^{87, 89, 90)} で姉妹染色分体交換、マウス胚細胞 (Balb/3T3 や C3H/10T1/2 及びそのクローン)^{66, 91, 92, 93)}、ラット胚細胞 (FRE)⁶⁹⁾、Rauscher 白血病ウイルスに感染したラット胚細胞 (2FR₄50)⁹¹⁾、シリアンハムスター胚細胞^{91, 94)} で細胞形質転換、ラット肝細胞⁹⁵⁾、ハムスター及びラット気管上皮細胞⁹⁶⁾、ヒト線維芽細胞⁹⁷⁾、ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa)⁹⁸⁾、ヒト線維芽細胞 (WI-38)⁹⁹⁾ で不定期 DNA 合成を誘発した。また、ヒト白血球¹⁰⁰⁾、ハムスター及びラットの気管上皮細胞⁹⁶⁾、ヒト気管支細胞¹⁰¹⁾、ラット口腔粘膜上皮細胞¹⁰²⁾、ヒト末梢血リンパ球¹⁰³⁾、ラット及びヒトの肝細胞¹⁰⁴⁾、仔ウシ胸腺¹⁰⁵⁾、マウス表皮角化細胞¹⁰⁶⁾ で DNA 付加体がみられた。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエで体細胞突然変異^{107, 108)}、DNA 傷害¹⁰⁹⁾ を誘発したが、伴性劣性致死突然変異は誘発しなかった^{110, 111)}。経口投与または腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核形成^{112, 113, 114, 115)}、染色体異常¹¹⁶⁾、姉妹染色分体交換⁸⁵⁾、精子で形態異常¹¹⁷⁾、腹腔内投与したチャイニーズハムスターの骨髄細胞で染色体異常及び姉妹染色分体交換¹¹⁸⁾ を誘発した。トランスジェニックマウスでは、気管内投与で肺¹¹⁹⁾、腹腔内投与で脾臓リンパ球¹²⁰⁾ に遺伝子突然変異の誘発がみられた。皮膚塗布したマウスの皮膚¹²¹⁾、腹腔内投与したマウスの肺及び肝臓¹²²⁾、経口投与したマウスの肝臓、肺及び胃¹²³⁾、腹腔内投与したラットの肺、肝臓及び末梢血リンパ球¹²⁴⁾、経口投与したラットの末梢血リンパ球及び肝臓で DNA 付加体¹²⁵⁾ がみられ、コークス炉頂上部で本物質を含む多環芳香族炭化水素にばく露された労働者の末梢血リンパ球で DNA 付加体が検出された¹²⁶⁾。また、腹腔内投与したマウスの優性致死試験¹²⁷⁾、スポット試験¹²⁸⁾ で陽性の結果であったが、経口投与や筋肉内投与、静脈内投与したマウス宿主経路法ではネズミチフス菌に遺伝子突然変異を誘発しなかった^{129, 130)}。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

- CFW マウス雌雄 23～73 匹 (性比不明。対照群は 289 匹) を 1 群として、0、0.0001、0.001、0.002、0.003、0.004、0.0045% の濃度で 110 日間、0.005% の濃度で 107～197 日間、0.01% の濃度で 98～122 日間、0.025% の濃度で 70～165 日間混餌投与し、胃の腫瘍の発生状況を調べた結果、前胃扁平上皮の乳頭腫及びがんが 0、0.0001、0.001、0.002、0.003、0.004、0.0045、0.005、0.01、0.025% の各群でそれぞれ 0/289、0/25、0/24、1/23、0/37、1/40、4/40、24/34、19/23、66/73 に発生した。また、0.01、0.025、0.5% の濃度で投与期間を変えて混餌投与し、投与の 77～113 日後に調べた結果、胃の腫瘍は 0.01% 濃度の餌の 7 日間投与で 0%、30 日間投与で 67%、0.025% 濃度の 1 日投与で 0%、2～4 日間投与 10%、5～7 日間投与で 30～44%、30 日間投与で 100%、0.5% 濃度の 1 日投与で 50% にみられた¹³¹⁾。
- Sprague-Dawley ラット雌雄各 32 匹を 1 群とし、1 回の投与量が 0.15 mg/kg となるように

して、生涯にわたって本物質を添加したカフェイン 1.5%水溶液 6.6 mL/kg を 5 回/週、1 回/3 日、1 回/9 日の頻度で強制経口投与、あるいは 5 回/週、1 回/9 日の頻度で混餌投与した結果、年間投与量は強制経口投与の各群で 39、18、6 mg/kg/year、混餌投与の各群で 39、6 mg/kg/year、生存期間の中央値は 87、113、112 週と 131、128 週であった。強制投与の 39、18、6 mg/kg/year 群の胃で 14、25、11 匹に乳頭腫、0、1、1 匹にがんがみられ、混餌投与の 39、6 mg/kg/year 群の胃でも 9、1 匹に乳頭腫がみられた。なお、100 mg/kg のカフェインを 5 回/週の頻度で強制経口投与 (100 mg/kg/year) した対照群及び無処置の対照群で生存期間の中央値は 102、129 週、胃の乳頭腫は 3、2 匹にみられただけであった¹³²⁾。

- B6C3F₁ マウス雌 48 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0025、0.01%の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.01%群では 40 週頃から生存率の低下、50 週頃から体重の減少が始まり、80 週までに全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。0.0025%群でも 80 週頃から生存率の有意な低下がみられた。前胃、食道、舌、喉頭で腫瘍の発生に有意な増加傾向がみられ、0.0025%以上の群で前胃 (主に扁平上皮細胞がん)、0.01%群で食道、舌の腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。一方、本物質 (0.22~22 ppm) を含むコールタールの 0.01~1%の混餌投与では、肝細胞腺腫及びがん、細気管支-肺胞移行部の腺腫及びがん、前胃の乳頭腫及びがん、小腸の腺がん、皮膚や腸管膜など多臓器の血管肉腫、組織球肉腫、肉腫の発生に有意な増加傾向がみられ、肉腫を除く腫瘍の発生率は 0.3%以上の群で有意に増加し、肺腫瘍は 0.1%群でも有意に増加した。これらの結果の比較から、餌中の本物質は前胃腫瘍の原因となるが、肺や肝臓の腫瘍についてはコールタールに含まれた他の遺伝子障害性のある物質によるものと考えられた¹³³⁾。また、前胃の腫瘍をエンドポイントにスロープファクターを求めると $1.2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ となり、U.S.EPA の $7.3 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ に比べて 1/6 の値となった¹³⁴⁾。
- Syrian golden ハムスター雄 25~27 匹を 1 群とし、0、2.2、9.5、45.6 mg/m³ のエアロゾルを鼻部にばく露して吸入 (4.5 時間/日で 10 週間、その後は 3 時間/日で生涯ばく露) させた結果、平均生存期間は 0~9.5 mg/m³ 群の 95~96 週に対し、46.5 mg/m³ 群では 59.5 週と有意に短かった。対照群及び 2.2 mg/m³ 群の腫瘍発生率は同程度で、呼吸器系及び上部消化器系に腫瘍はなかったが、9.5、45.6 mg/m³ 群では呼吸器系及び上部消化器系に腫瘍 (乳頭腫、乳頭状ポリープ、扁平上皮がん) の発生増加がみられ、両群の腫瘍発生率は鼻腔で 12、4%、喉頭で 31、52%、気管で 4、12%、咽頭で 23、56%、食道で 0、8%、前胃で 4、4%であったが、肺や気管支で腫瘍の発生はなかった。この結果は、過去に気管内投与などの局所適用によって得られた結果とかなり異なり、高濃度の吸入でも長期間耐えられることが示された。また、これらの腫瘍の出現は比較的遅かったことから、呼吸上皮のクリアランス機能は長期間よく保たれていたと考えられ、大部分の腫瘍が咽頭、咽喉にあったのは、呼吸上皮のクリアランスによってこれらの部位に高濃度に蓄積された結果と思われた³⁹⁾。
- Wistar ラット雌 72 匹を 1 群とし、コールタールピッチ揮発物のエアロゾル 0、1.1、2.6 mg/m³ (本物質濃度は 0、20、46 µg/m³) を 17 時間/日、5 日/週の頻度で 10 ヶ月間ばく露した後に清浄な空気を 20 ヶ月間吸入させた群、エアロゾルを 20 ヶ月間ばく露した後に清浄な空気を 10 ヶ月間吸入させた群について実験を行った結果、本物質の累積濃度は下から順

に 0、71、142、158、321 mg/m³・hr で、各群の 0、4.2、33.3、38.9、97.2% に肺腫瘍（主に角質化した扁平上皮細胞がん）の発生を認め、数匹には細気管支-肺胞移行部に腺腫及び腺がんもみられたが、これらの臓器以外では投与に関連した腫瘍の発生はなかった。この結果を U.S.EPA のマルチステージモデルに適用し、ユニットリスクを求めると、 2×10^{-2} (µgBaP/m³)⁻¹ が得られたが¹³⁵⁾、これはコークス炉労働者の疫学調査から推定されたユニットリスク^{136,137)} に比べると 1/3~1/4 の値であった。なお、2.6 mg/m³ 濃度のエアロゾルではベンゾフルオランテン、フルオランテン、ピレン、クリセン、ベンゾ(a)アントラセン、フェナントレンが本物質の濃度以上 (50~93 µg/m³) で含まれていた¹³⁵⁾。

- ・妊娠 11、13、15 日目に 0、2、4 mg を各 1 回腹腔内投与した ICR/Ha マウス¹³⁸⁾ の F₁、妊娠 18~19 日目に 0、4、6 mg を単回皮下投与、6 mg を 2 回 (12 mg) 皮下投与した A 系統及び C57BL マウス¹³⁹⁾ の F₁ について 8~12 ヶ月後に肺、乳腺、肝臓を調べた実験では、これらの組織で腫瘍の発生率に有意な増加が認められており、離乳後の ICR/Ha マウス F₁ の背部にプロモート作用のあるクロトン油 2 滴 (1%濃度) を 2 回/週の頻度で塗布した実験でも、皮膚腫瘍の発生率に増加がみられた¹³⁸⁾。これらの結果は、胎仔期に胎盤を通して吸収した本物質やその代謝物による発がん性を示すものと考えられている。

U.S.EPA (1991) は、下記に示した CFW マウスでの前胃扁平上皮の乳頭腫及びがんの発生率¹³¹⁾ と SWR/J Swill マウスでの前胃扁平上皮がんの自然発生率¹⁴⁰⁾ に、ア) 二段階モデル、イ) 二段階モデルで求めた発生率 10% の点からバックグラウンドに直線外挿、ウ) 自然発生率を除いたデータに一般化ワイブル分布型用量-反応モデルの 3 種類の数理モデルを適用し、それぞれスロープファクターを 5.9、9.0、4.5 (mg/kg/day)⁻¹ と算出した^{141, 142)}。また、下記に示した雌雄 Sprague-Dawley ラットでの前胃、咽頭、食道の乳頭腫及びがんの発生率¹³²⁾ に、エ) 線形多段階モデルを適用してスロープファクターを 11.7 (mg/kg/day)⁻¹ と算出し、以上の結果から、スロープファクターの範囲を 4.5~11.7 (mg/kg/day)⁻¹ とし、最終的にア) ~エ) を幾何平均した 7.3 (mg/kg/day)⁻¹ を本物質のスロープファクターとしている。

CFW マウス：雌雄不明

混餌濃度 %	0	0.0001	0.001	0.002	0.003	0.004	0.0045	0.005	0.01	0.025
前胃扁平上皮の乳頭腫及びがん	0/289	0/25	0/24	1/23	0/37	1/40	4/40	24/34	19/23	66/73

SWR/J Swill マウス：雌雄

混餌投与の対照群	雄	雌
前胃扁平上皮がん	2/268	1/402

Sprague-Dawley ラット：雌雄

経口投与量 mg/kg/year	0	6	39
前胃、咽頭、食道の乳頭腫及びがん	3/64	3/64	10/64

一方、WHO (1996) は、CFW マウスの前胃腫瘍¹³¹⁾ に二段階モデルを適用し、スロープファクターを 0.46 (mg/kg/day)⁻¹ と算出している¹⁴³⁾。なお、U.S.EPA の算出したスロープファクターと 1 桁異なるが、これは U.S.EPA が動物からヒトへの外挿に当って体表補正 (体重の 2/3 乗) を採用しているのに対し、WHO は不採用であることが主因と思われる。

また、カリフォルニア州 EPA (CalEPA, 2005) は、U.S.EPA が 1980 年に線形多段階モデルを CFW マウスの前胃腫瘍 (ただし、モデルの適合性から 0.005% 以上の群を除く)¹³¹⁾ に

適用して算出した $11.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を丸めた $12 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ をスロープファクターに設定しているが¹⁴⁴⁾、飲料水質目標値の設定 (1997) では線形多段階モデルを採用し、生涯ばく露への補正とヒトへの外挿方法を見直して $9.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、あるいは 10%生涯過剰発生率から直線外挿して $9.03 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を算出し、目標値設定の根拠としている¹⁴⁵⁾。

吸入ばく露については、CalEPA (2005) は Syrian golden ハムスターの実験結果³⁹⁾ から平均生存期間の短かった 45.6 mg/m^3 群を除外し、線形多段階モデルを適用してユニットリスクを $1.1 \times 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出している¹⁴⁴⁾。カナダ環境省及び厚生省 (1994) も同様にして腫瘍の発生率を 5%増加させる濃度 (TC₀₅) を 1.57 mg/m^3 と算出しているが、TC₀₅ は 95%信頼区間 (95%CI) を考慮したものではない¹⁴⁶⁾。

Syrian golden ハムスター：雄

吸入ばく露濃度 mg/m^3	0	2.2	9.5	45.6
呼吸器系 (鼻腔、喉頭、気管) の腫瘍	0/27	0/27	9/26	13/25

○ ヒトに関する発がん性の知見

- ・アメリカ、カナダの 10 製鉄所のコークス炉で 1951～1955 年に 30 日以上雇用された男性労働者及びアメリカの 2 製鉄所で 1953 年にコークス炉で作業していた男性労働者の計 4,661 人 (うち白人 1,979 人) について、同じ工場の非コークス炉部門の男性労働者 25,011 人 (うち白人 19,784 人) を対照群として 1966 年末の生存状況を検討した調査では、コークス炉労働者の 69 人が肺がんで、8 人が泌尿生殖器系 (主に腎臓、前立腺のがん) で死亡しており、それらの相対リスク (RR) はそれぞれ 2.85、7.49 で有意に高かった。また、肺がんによる死亡の RR は勤続 5 年以上の労働者で 3.48、このうち炉上部で常時作業していた労働者で 6.87、時々炉の上部で作業していた労働者で 3.22、炉の側面でのみ作業していた労働者では 2.10 で、いずれも有意に高かったが、5 年未満の労働者の RR は 1.7 で有意差はなく、雇用期間が長く、炉上部での作業時間が長いほど呼吸器の系がんの死亡リスクが増加する傾向にあった。腎臓がんについては死亡数が少なく、十分な検討ができなかったが、5 年以上の労働者 (全体の 36.6%) の 5 人、5 年未満の労働者の 3 人であったことから、ばく露期間との関連が示唆された。なお、コークス炉労働者の肺がんの発生率は白人、非白人で異なっていたが、これは作業場所の違いで説明できるものであった¹⁴⁷⁾。
- ・上記 10 製鉄所のコークス炉における気中濃度については、州政府によって 1966 年にコールタールピッチ揮発物として 319 ヶ所で測定されており、製鉄所間であまり差はなく、平均濃度は炉上部で 3.15 mg/m^3 、炉側面の押出側で 1.99 mg/m^3 、炉側面の他方で 0.88 mg/m^3 であった。平均濃度に対応した労働者の作業内容と作業期間から、労働者ごとに累積ばく露量 (Σ 平均濃度 \times 作業月数) を求め、 ≤ 199 、 $200 \sim 499$ 、 $500 \sim 699$ 、 $700 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{month}$ に区分して全がん、肺がんの死亡率を検討した結果、コークス炉の白人労働者は相対的に人数が少なく、高い累積ばく露量の人数も少なかったことから明瞭な量-反応関係はみられなかったが、非白人労働者では明瞭な量-反応関係があり、累積ばく露量区分に対応した肺がん死亡率はそれぞれ 4.0×10^{-3} 、 12.9×10^{-3} 、 24.9×10^{-3} 、 54.6×10^{-3} で、

199 mg/m³・month 以下の労働者では非コークス炉労働者 (5.5×10⁻³) と差がなかったが、200 mg/m³・month 以上では 2~10 倍高く、55 才以上の労働者に限ってみると 4~20 倍も高かった¹⁴⁸⁾。なお、肺がんに関係する喫煙データは得られていないが、同じ製鉄所内の労働者をコークス炉の作業歴の有無で分けた群の比較であることから、両群の比較性は良いものと考えられる。

- さらに上記コホートを 1982 年末まで観察した結果、コークス炉労働者で肺がん (死亡 255 人、SMR 1.95、95%CI : 1.59~2.33)、前立腺がん (死亡 58 人、SMR 1.57、95%CI : 1.09~2.30) の増加を認めたが、観察期間を 1965 年まで、1966~1975 年、1976~1982 年までに区分して検討したところ、肺がんリスクの低下がみられ、1970 年代からの対策効果が現れたものと思われた。前立腺がんにも量-反応関係はなかった¹⁴⁹⁾。このうち、8 製鉄所の非白人労働者のデータをもとにコールタールピッチ揮発物のユニットリスクを算出すると 1.5×10⁻⁴ (95%CI : 1.2×10⁻⁴~1.8×10⁻⁴) (μg/m³)⁻¹ となった¹⁵⁰⁾。
- カナダの大規模アルミニウム製造工場で 1950~1979 年の間に 1 年間以上現場作業に従事した男性労働者 16,297 人の中で 1950~1988 年に肺がんで死亡した男性労働者 338 人、肺がん死亡者の年齢分布を考慮してランダム抽出した 1,138 人を対象としたケースコホート研究では、喫煙調整後の肺がん死亡の相対リスク RR は本物質の累積ばく露量が 10 μg/m³・year 未満の群の 1.00 に対し、10~99 μg/m³・year 群で 1.48 (95%CI : 1.09~2.00)、100~199 μg/m³・year 群で 2.23 (同 1.46~3.39)、200~299 μg/m³・year 群群で 2.10 (同 1.40~3.15)、300 μg/m³・year 以上の群で 1.87 (同 1.05~3.33) と有意に高く、相対リスクと累積ばく露量 X の間に RR = 1 + 0.0028X 又は RR = 1 + 0.012X^{0.6} という量-反応関係が得られた。また、ベンゼン可溶成分として測定したコールタールピッチ揮発物は本物質と高い相関関係 (p = 0.96) にあり、本物質と同様に肺がん死亡の相対リスクの有意な上昇を示した。なお、量-反応モデルへの適合は指数型の方が、またベンゼン可溶成分を用いた方がわずかに良く、喫煙調整の有無は結果に大きな影響を与えなかった¹⁵¹⁾。
- また、上記アルミニウム製造工場の労働者集団で、1970~1988 年に膀胱がんを診断された 138 人、彼らと年齢、雇用開始年、作業年数をマッチさせた 414 人を対象としたコホート内症例対照研究では、本物質、ベンゼン可溶成分の平均累積ばく露量はともに対象群に比べて症例群で約 2 倍高かった。喫煙調整後の膀胱がん発症のオッズ比は本物質の累積ばく露量が 9.9 μg/m³・year 以下の群の 1.00 に対し、10~99 μg/m³・year 群で 1.97 (95%CI : 1.10~3.51)、100~199.9 μg/m³・year 群で 6.24 (同 3.00~12.97)、200~299.9 μg/m³・year 群群で 6.66 (同 3.42~12.99)、300 μg/m³・year 以上の群で 4.36 (同 2.10~9.17) と有意に高く、膀胱がん発症のオッズ比 OR と累積ばく露量 X の間に OR = 1 + 0.0153X という量-反応関係が得られた。また、ベンゼン可溶成分を指標として用いた場合にもオッズ比の有意な上昇がみられたが、量-反応モデルへの適合は本物質の方が良かった。なお、喫煙は膀胱がんのリスクファクターとして良く知られているが、喫煙調整の有無によるオッズ比の変化はわずかであった¹⁵²⁾。
- カナダのアルミニウム還元工場で、1954~1985 年に 5 年以上勤務した男性労働者 4,213 人を対象として、1985 年末のがんによる死亡者、発症者を調べた調査では、死亡者は 95 人、州人口と比較した標準化死亡比 (SMR) は 0.92 (90%CI : 0.77~1.09) で、有意差はなかったが、部位別にみると、脳・中枢神経系のがんでは死亡者 10 人、SMR は 2.17 (同

1.18~3.68) で有意に高かった。がんの発症 (非黒色腫皮膚がんを除く) は 158 人、標準化罹患比 (SIR) は 0.95 (同 0.83~1.08) で有意差はなかったが、部位別にみると、膀胱がんは 16 人、SIR 1.69 (同 1.06~2.57) で有意に高かった。また、コールタールピッチ揮発物の累積ばく露量とがん発症について検討したところ、膀胱がん及び非ホジキンリンパ腫では SIR の有意な上昇傾向を認めたが、肺がんでは喫煙調整や初回ばく露からの経過年数を考慮しても有意な傾向はみられなかった¹⁵³⁾。

- ケベック州内にある多環芳香族炭化水素 (PAH) の排出源としてアルミニウム溶融精錬工場 (6 ヶ所)、その他工場 (5 ヶ所) の周辺住民のうち、女性の方が職業ばく露の機会も少ないと考えられることから 15 才以上の女性を対象として、1989~1993 年の肺がんリスクを検討した結果、推定リスクは溶融精錬工場のある地域で高く、動物実験結果から求めた本物質の発がん強度に対する PAH 各成分の発がん強度 (relative potency) をもとに推定した場合よりも、本物質で代表させて推定した方が高かった。また、大気中濃度と肺がんリスクには明瞭な相関はなかったが、溶融工場を対象とした大気拡散モデルによる拡散濃度との間には高い相関 ($R^2 = 0.84$) があった¹⁵⁴⁾。
- 兵庫県の人造黒鉛電極製造工場で 1951~1974 年の間に 5 年以上、電極の製造や運搬、保守点検に従事した男性労働者 332 人の調査では、1988 年末までに 52 人が死亡 (SMR 0.68) しており、がんによる死亡は 22 人で、国内男性人口と比較した SMR は 1.01 (95%CI : 0.63~1.53) であったが、肺がん死亡 9 人の SMR は 2.62 (同 1.20~4.98) と有意に高く、同県男性人口と比べても SMR は 2.35 (同 1.07~4.46) と有意なままであった。また、造血器系腫瘍 (急性白血病、多発性骨髄腫が各 2 人) の SMR は 3.46 (同 0.94~8.86) と高く、多発性骨髄腫に限ってみると SMR は 13.37 (同 1.62~48.29) に大きく増加した。作業内容で分類すると、保守点検部門の労働者の肺がん死亡 (3 人、SMR 5.90、同 1.22~17.26) のみが有意に高かったが、製造部門の労働者の肺がん死亡 (6 人、SMR 2.14、同 0.79~4.66) も有意ではなかったものの、高かった。肺がんの SMR と従事期間との比較では、正の関連はみられず、従事期間の短い集団で肺がんの SMR は高かった。なお、喫煙調整を行っても、肺がんの SMR に大きな変化は認められなかった¹⁵⁵⁾。
- 1958 年から 2001 年 2 月までに公表された PAH の職業ばく露と肺がんに関する疫学論文のうち、PAH が主因とは思われない産業の論文等を除いた 34 報 (コホート数 39) について実施したメタアナリシスでは、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ の本物質ばく露によるユニット相対リスク (URR) の推定平均値は 1.20 (95%CI : 1.11~1.29) であり、研究デザインや喫煙調整等の違いによる影響はほとんどなかった。しかし、産業によって URR は大きく異なり、コークス炉や石炭ガス製造、アルミニウム溶融精錬では URR は 1.15 (同 1.11~1.20) ~1.17 (同 1.12~1.22) の範囲に収まったが、推定精度は劣るもののアスファルト加工では 17.5 (同 4.21~72.78)、煙突清掃では 16.2 (同 1.64~160.7) とコークス炉等に比べて有意に高かった¹⁵⁶⁾。

U.S.EPA (1984) は、上記の非白人コークス炉労働者のデータ¹⁴⁵⁾ から、コールタールピッチ揮発物の累積ばく露量 ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-month}$) を初回ばく露からの潜伏期間で調整し、米国人口を用いて肺がんの過剰死亡率を求めた後、累積ばく露量と過剰死亡率の関係に多段階モデルを適用し、0、5、10、15 年の潜伏期間を仮定して得られた 95%CI 上限値の幾何平均 6.17

$\times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ を肺がんのユニットリスクとして算出した¹⁵⁷⁾。WHO 欧州地域専門家委員会 (1987) は、ディーゼル排ガスやタバコの煙には PAH 以外の発がん物質が明らかに含まれるが、コークス炉や加熱ピッチからの排出物ではほとんどが PAH であることから本物質を指標とした評価が可能であるとし、ベンゼン可溶成分中の本物質濃度は 0.71% とした報告¹⁵⁸⁾ をもとに U.S.EPA が算出したコークス炉排出物のユニットリスクから本物質のユニットリスクを $8.7 \times 10^{-5} (\text{ng}/\text{m}^3)^{-1}$ ($8.7 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) と算出しており¹³⁷⁾、2000 年に改定された第 2 版でも同値をユニットリスクとしている¹⁵⁹⁾。

UK Expert Panel on Air Quality Standards (1999) は、累積ばく露量 $10 \sim 99 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ で肺がんリスクは約 50% 増加するとしたアルミニウム製造工場の知見¹⁵⁶⁾ から、40 年の労働期間を仮定するとばく露濃度は $0.25 \sim 2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となるため、下限の $0.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を LOAEL とし、遺伝子傷害性のある発がん物質とした上で LOAEL から NOAEL への補正 (10)、生涯ばく露への補正 (10)、発がん物質に対する感受性 (10) を考慮した安全係数 1,000 で除した $0.25 \text{ ng}/\text{m}^3$ を大気質基準として勧告した¹⁶⁰⁾。

また、カナダの大規模アルミニウム製造工場で得られた本物質の累積ばく露量 X と相対リスク RR の関係 ($\text{RR} = 1 + 0.0028\text{X}$)¹⁵⁶⁾ から、参考として平均相対リスクモデルを用いてユニットリスクを試算すると、WHO の値と同程度となった。

なお、PAH に含まれる個々の物質について、本物質に対する毒性等価係数 TEF (toxic equivalency factor) が報告されており^{161, 162, 163, 164, 165)}、これをもとに算出した本物質の等価強度 (BaP_{eq}) を用いた PAH のリスク評価の試みもあるが、現状では不十分なものとされている^{141, 159)}。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られており、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口ばく露の非発がん影響について中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた LOAEL $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ (前胃の過形成) が、信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の LOAEL $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ をばく露状況で補正して $2.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし、さらに LOAEL であるために 10 で除した $0.21 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ を無毒性量等として採用する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、マウス及びラットの実験結果から複数のモデルによる結果を幾何平均して求めた $7.3 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ 、マウスの実験結果から求めた $0.46 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ 、 $12 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ 、 $9.5 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ 、 $9.03 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ 、 $1.2 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ があつたが、2 種類の動物種について複数のモデルで検討して求められた $7.3 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ を採用した。

一方、吸入ばく露については、非発がん影響について生殖・発生毒性エ) のラットの試験から得られた LOAEL $0.025 \text{ mg}/\text{m}^3$ (出生率の低下) が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の LOAEL 0.025

mg/m³をばく露状況で補正して 0.0042 mg/m³とし、さらに LOAEL であるために 10 で除した 0.00042 mg/m³を無毒性量等として採用する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクとして、ハムスターの実験結果から求めた $1.1 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 、疫学調査結果から求めた $8.7 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ があったが、ヒトの知見を優先して $8.7 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ を採用する。

また、その他の手法として、EPI (Exposure/Potency Index) 算出に必要な TC₀₅については、ハムスターの実験結果から求めた 1.57 mg/m³を採用する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	—	—	0.21 mg/kg/day	ラット	—
	地下水・食物	0.00044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.0010 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	0.0014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満			1,100～ 1,500

表 3.4 経口ばく露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

ばく露経路・媒体		予測最大ばく露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水・食物	—	$7.3 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$	—	—	—
	地下水・食物	0.0014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満		1.0×10^{-5} $\sim 1.5 \times 10^{-5}$		—

経口ばく露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.0010 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大ばく露量は 0.0014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。非発がん影響について、無毒性量等 0.21 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 1,100～1,500 となる。一方、発がん性については予測最大ばく露量に対応する過剰発生率をスロープファクターから求めると $1.0 \times 10^{-5} \sim 1.5 \times 10^{-5}$ となる。

したがって本物質の経口ばく露による健康リスクについては、発がん性の観点から詳細な評価を行う候補と考えられる。

表 3.5 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.00042 mg/m ³	ラット	1.4
	室内空気	—	—			—

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する生態毒性

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

本物質は紫外線による毒性の増加が知られている。本初期評価では、環境リスクの観点から我が国における自然条件下の紫外線照射量を踏まえ、通常の状態を大きく逸脱した知見は PNEC 導出の根拠には用いないこととした。今回整理した知見の紫外線照射量は通常範囲内であった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類	○		5	<i>Scenedesmus acutus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3 (UV-A=0.013μW/cm ² , 可視光線=0.14μW/cm ²)	A	A	1)-15302
	○		15	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3 (UV-A=0.013μW/cm ² , 可視光線=0.14μW/cm ²)	A	A	1)-15302
甲殻類			1.5*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	4.44 時間 (UV-A=120μW/cm ² , UV-B=25μW/cm ² , 可視光線=380μW/cm ²)	A	C	1)-12675
	○		5	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	B	A*4	1)-15337
	○		8.6	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	26 時間 (24+UV*3 2 時間)	A	A	1)-17714
	○		40	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	26 時間 (24+UV*3 なし 2 時間)	A	A	1)-17714
魚類			0.08*2	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LOEC GRO	36	B	C	1)-10412
			0.1	<i>Psetticthys melanostictus</i>	カレイ科	HAT	5	B	C	1)-10505
			0.1	<i>Psetticthys melanostictus</i>	カレイ科	ABNM	2	B	C	1)-10505
			227	<i>Anguilla anguilla</i>	ヨーロッパ ウナギ	NOEC ENZ	3	C	C	1)-18975
その他			60	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル	LOEC GEN	12	B	C	1)-16672
			500	<i>Pleurodeles waltl</i>	イベリア トゲイモリ	NR-ZERO MOR	16	C	C	1)-4318
	○		>1,000	<i>Nereis arenaceodentata</i>	ゴカイ科	TLm MOR	4	C	C	1)-5053

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) : 最小影響濃度、NR-ZERO (Zero Mortality) : 0%死亡率

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

HAT (Hatch) : 孵化、ABNM (Abnormal growth) : 成長異常、ENZ (Enzyme activity) : 酵素活性、

GEN (Genetics) : 遺伝学的性質

ばく露期間 : 紫外線 (UV) 照射に関する情報を併記 (+UV : 被験物質をばく露後に照射した UV 照射の期間)

- *1 半数致死時間 (LT₅₀) から概算した値でありばく露時間も短いため、急性毒性値としては採用できない
- *2 ばく露期間は 36 日間で胚から孵化後まで試験が行われているが、ニジマスの生活環を考えた場合、慢性毒性試験としては短い。また濃度と影響の関係に逆転が起こっている等、結果にも疑義があるため採用しない
- *3 UV-A=0.37mW/cm²
- *4 供試生物にミジンコ成体を用いているが、試験条件下 (水温 15°C) では無給餌でも 1 週間程度は異常のないことを確認し、採用の可能性は「A」とした

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

Schoeny ら¹⁾⁻¹⁵³⁰²は緑藻類 *Scenedesmus acutus* の生長阻害試験を行った。試験溶液の調製には、エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) が用いられた。設定濃度に基づく 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 5 µg/L であり、水溶解度 (1.61 × 10⁻³ mg/1000g at 25°C) と同程度であった。

2) 甲殻類

Trucco ら¹⁾⁻¹⁵³³⁷は、ミジンコ *Daphnia pulex* の急性毒性試験を行った。試験は密閉系・止水式で行われ、設定試験濃度は 0~10 µg/L の範囲であった。試験用水には濾過したカナダ Heney 湖水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 5 µg/L であり、水溶解度 (1.61 × 10⁻³ mg/1000g at 25°C) と同程度であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Scenedesmus acutus</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC ₅₀	5 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia pulex</i>	96 時間 LC ₅₀	5 µg/L

アセスメント係数 : 1,000 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値 (藻類、甲殻類の 5 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.005 µg/L が得られた。

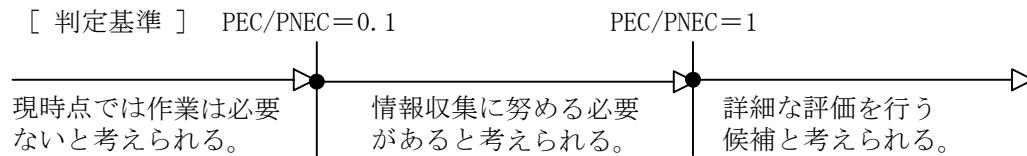
慢性毒性値については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては、藻類、甲殻類の急性毒性値から得られた 0.005 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003~2004)	0.02 $\mu\text{g/L}$ 程度(2003~2004)	0.005	4
公共用水域・海水	0.015 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	0.015 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2003)	$\mu\text{g/L}$	<3

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年を示す
 2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域では 0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満程度、海水域では 0.015 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域が 0.02 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域は 0.015 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 4、海水域は 3 未満となり、詳細な評価を行う候補と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 2187-2188.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 3.
- 5) Willie E. May et al. (1983): Solution Thermodynamics of Some Slightly Soluble Hydrocarbons in Water, *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **28**: 197-200.
- 6) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) IARC (1973): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work), p. V3 91. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.7.11 現在)].
- 8) John James Murray et al. (1974): The Vapor Pressures and Enthalpies of Sublimation of Five Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, *Can. J. Chem.*, **52**: 557-563.
- 9) Mackay, D., Shiu, W.Y., and Ma, K.C. ed. (1992): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. II, Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Polychlorinated Dioxins, and Dibenzofurans, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo, Lewis Publishers: 251.
- 10) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 166.
- 11) ATSDR (1990), Draft Toxicological Profile for Benzo [a] pyrene. [(財)化学物質評価研究機構 (1997) : 化学物質安全性(ハザード)評価シート].
- 12) Richardson, M. L. et. al. (1993): The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry. [(財)化学物質評価研究機構(1997) : 化学物質安全性(ハザード)評価シート].
- 13) Kirk PWW and Lester JN (1990): *Environ Technol*, **12**: 13-20. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.7.11 現在)].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 15) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 16) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 12-13.

- 17) Mackay, D., Shiu, W.Y., and Ma, K.C. ed. (1992): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. II, Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Polychlorinated Dioxins, and Dibenzofurans, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo, Lewis Publishers: 209-216.
- 18) Richardson, M. L. et. al. (1993): The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry. [財団法人化学物質評価研究機構(1997): 化学物質安全性(ハザード)評価シート].
- 19) (社)日本水環境学会 (1998): 平成 9 年度環境庁委託業務結果報告書 水質管理計画調査－未規制物質情報収集調査－.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI™ vSuite.3.12.
- 2) 環境省環境管理局大気環境課 (2004) : 平成 15 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 3) 環境省環境管理局大気環境課 (2003) : 平成 14 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 4) 環境省環境管理局大気環境課 (2002) : 平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 5) (財)日本食品分析センター (2006) : 平成 17 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- 6) 環境省水環境部企画課 (2005) : 平成 15 年度要調査項目測定結果.
- 7) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 15 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果 (水環境) について.
- 8) 環境省水環境部企画課 (2003) : 平成 14 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果 (水環境) について.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2004) : 平成 15 年度版化学物質と環境.
- 10) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 13 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果.
- 11) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成 12 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果.
- 12) 環境省環境保健部環境安全課 (2003) : 平成 14 年度版化学物質と環境.
- 13) 環境庁水質保全局水質管理課 (2000) : 平成 11 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果.
- 14) 環境省環境保健部環境安全課 (2002) : 平成 13 年度版化学物質と環境.
- 15) 環境省環境保健部環境安全課 (2001) : 平成 12 年度版化学物質と環境.
- 16) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 11 年度版化学物質と環境.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Chang, L.H. (1943): The fecal excretion of polycyclic hydrocarbons following their administration to the rat. J. Biol. Chem. 151: 93-99.

- 2) Ramesh, A., F. Inyang, D.B. Hood, A.E. Archibong, M.E. Knuckles and A.M. Nyanda (2001): Metabolism, bioavailability, and toxicokinetics of benzo(alpha)pyrene in F-344 rats following oral administration. *Exp. Toxicol. Pathol.* 53: 275-290.
- 3) Rahman, A., J.A. Barrowman and A. Rahimtula (1986): The influence of bile on the bioavailability of polynuclear aromatic hydrocarbons from the rat intestine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64: 1214-1218.
- 4) Kawamura, Y., E. Kamata, Y. Ogawa, T. Kaneko, S. Uchiyama and Y. Saito (1988): The effect of various foods on the intestinal absorption of benzo(a)pyrene in rats. *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 29: 21-25.
- 5) Mitchell, C.E. (1982): Distribution and retention of benzo(A)pyrene in rats after inhalation. *Toxicol. Lett.* 11: 35-42.
- 6) Weyand, E.H. and D.R. Bevan (1986): Benzo(a)pyrene disposition and metabolism in rats following intratracheal instillation. *Cancer Res.* 46: 5655-5661.
- 7) Weyand, E.H. and D.R. Bevan (1987): Species differences in disposition of benzo[a]pyrene. *Drug Metab. Dispos.* 15: 442-448.
- 8) Gerde, P., B.A. Muggenburg, J.R. Thornton-Manning, J.L. Lewis, K.H. Pyon and A.R. Dahl (1997): Benzo[a]pyrene at an environmentally relevant dose is slowly absorbed by, and extensively metabolized in, tracheal epithelium. *Carcinogenesis.* 18: 1825-1832.
- 9) Sun, J.D., R.K. Wolff and G.M. Kanapilly (1982): Deposition, retention, and biological fate of inhaled benzo(a)pyrene adsorbed onto ultrafine particles and as a pure aerosol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65: 231-244.
- 10) Sun, J.D., R.K. Wolff, G.M. Kanapilly and R.O. McClellan (1984): Lung retention and metabolic fate of inhaled benzo(a)pyrene associated with diesel exhaust particles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73: 48-59.
- 11) Tornquist, S., L. Wiklund and R. Toftgard (1985): Investigation of absorption, metabolism kinetics and DNA-binding of intratracheally administered benzo[a]pyrene in the isolated, perfused rat lung: a comparative study between microcrystalline and particulate adsorbed benzo[a]pyrene. *Chem. Biol. Interact.* 54: 185-198.
- 12) Wolff, R.K., J.A. Bond, J.D. Sun, R.F. Henderson, J.R. Harkema, W.C. Griffith, J.L. Mauderly and R.O. McClellan (1989): Effects of adsorption of benzo[a]pyrene onto carbon black particles on levels of DNA adducts in lungs of rats exposed by inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97: 289-299.
- 13) Gerde, P., B.A. Muggenburg, M. Lundborg, Y. Tesfaigzi and A.R. Dahl (2001): Respiratory epithelial penetration and clearance of particle-borne benzo[a]pyrene. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 101.
- 14) Gerde, P., B.A. Muggenburg, M. Lundborg and A.R. Dahl (2001): The rapid alveolar absorption of diesel soot-adsorbed benzo[a]pyrene: bioavailability, metabolism and dosimetry of an inhaled particle-borne carcinogen. *Carcinogenesis.* 22: 741-749.
- 15) Moody, R.P., B. Nadeau and I. Chu (1995): *In vivo* and *in vitro* dermal absorption of benzo[a]pyrene in rat, guinea pig, human and tissue-cultured skin. *J. Dermatol. Sci.* 9: 48-58.

- 16) Shendrikova, I.A. and V.A. Aleksandrov (1974): Comparative penetration of polycyclic hydrocarbons through the rat placenta into the fetus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 77: 169-171.
- 17) Neubert, D. and S. Tapken (1988): Transfer of benzo(a)pyrene into mouse embryos and fetuses. *Arch. Toxicol.* 62: 236-239.
- 18) Withey, J.R., J. Shedden, F.C. Law and S. Abedini (1993): Distribution of benzo[a]pyrene in pregnant rats following inhalation exposure and a comparison with similar data obtained with pyrene. *J. Appl. Toxicol.* 13: 193-202.
- 19) Lu, L.J., L.M. Anderson, A.B. Jones, T.J. Moskal, J.J. Salazar, J.A. Hokanson and J.M. Rice (1993): Persistence, gestation stage-dependent formation and interrelationship of benzo[a]pyrene-induced DNA adducts in mothers, placentae and fetuses of *Erythrocebus patas* monkeys. *Carcinogenesis*. 14: 1805-1813.
- 20) Arnould, J.P., P. Verhoest, V. Bach, J.P. Libert and J. Belegaud (1997): Detection of benzo[a]pyrene-DNA adducts in human placenta and umbilical cord blood. *Hum. Exp. Toxicol.* 16: 716-721.
- 21) Madhavan, N.D. and K.A. Naidu (1995): Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women. *Hum. Exp. Toxicol.* 14: 503-506.
- 22) Hatch, M.C., D. Warburton and R.M. Santella (1990): Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in spontaneously aborted fetal tissue. *Carcinogenesis*. 11: 1673-1675.
- 23) Zenzes, M.T., L.A. Puy, R. Bielecki and T.E. Reed (1999): Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod.* 5: 125-131.
- 24) Zenzes, M.T., R. Bielecki and T.E. Reed (1999): Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil. Steril.* 72: 330-335.
- 25) Perera, F., D. Tang, R. Whyatt, S.A. Lederman and W. Jedrychowski (2005): DNA damage from polycyclic aromatic hydrocarbons measured by benzo[a]pyrene-DNA adducts in mothers and newborns from Northern Manhattan, the World Trade Center Area, Poland, and China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 709-714.
- 26) Miller, K.P. and K.S. Ramos (2001): Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo[a]pyrene and related hydrocarbons. *Drug. Metab. Rev.* 33: 1-35.
- 27) 市場正良 (2003): ベンゾ [a] ピレン. : 荻野景規, 小栗一太 監修; 環境化学物質の代謝とその周辺, 財団法人日本公衆衛生学会.
- 28) Denissenko, M.F., A. Pao, M.-S. Tang and G.P. Pfeifer (1996): Preferential Formation of Benzo[a]pyrene Adducts at Lung Cancer Mutational Hotspots in P53. *Science*. 274: 430-432.
- 29) Awogi, T. and T. Sato (1989): Micronucleus test with benzo [a]pyrene using a single peroral administration and intraperitoneal injection in males of the MS/Ae and CDI-1 mouse strains. *Mutat Res.* 223: 353-356.
- 30) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

- 31) Sandmeyer, E.E. (1981): Aromatic Hydrocarbons. In: Clayton, G.D. and F.E. Clayton ed. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 3rd Ed. Volume IIA, John Wiley & Sons Inc, New York. pp3362-3365.
- 32) Saunders, C.R., D.C. Shockley and M.E. Knuckles (2001): Behavioral effects induced by acute exposure to benzo(a)pyrene in F-344 rats. *Neurotox. Res.* 3: 557-579.
- 33) Knuckles, M.E., F. Inyang and A. Ramesh (2001): Acute and subchronic oral toxicities of benzo[a]pyrene in F-344 rats. *Toxicol. Sci.* 61: 382-388.
- 34) Robinson, J.R., J.S. Felton, R.C. Levitt, S.S. Thorgeirsson and D.W. Nebert (1975): Relationship between "aromatic hydrocarbon responsiveness" and the survival times in mice treated with various drugs and environmental compounds. *Mol. Pharmacol.* 11: 850-865.
- 35) De Jong, W.H., E.D. Kroese, J.G. Vos and H. Van Loveren (1999): Detection of immunotoxicity of benzo[a]pyrene in a subacute toxicity study after oral exposure in rats. *Toxicol. Sci.* 50: 214-220.
- 36) Kroese, E.D., J.J.A. Muller, G.R. Mohn, P.M. Dortant and P.W. Wester (2001): Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a] pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. RIVM Rapport 658603010.
- 37) Wolff, R.K., W.C. Griffith, R.F. Henderson, F.F. Hahn, J.R. Harkema, A.H. Rebar, A.F. Eidson and R.O. McClellan (1989): Effects of repeated inhalation exposures to 1-nitropyrene, benzo[a]pyrene, Ga₂O₃ particles, and SO₂ alone and in combinations on particle clearance, bronchoalveolar lavage fluid composition, and histopathology. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27: 123-138.
- 38) Thyssen, J., J. Althoff, G. Kimmerle and U. Mohr (1980): Investigation on the carcinogenic burden of air pollution in man. XIX. Effect of inhaled benzo(a)pyrene in Syrian golden hamsters: a pilot study. *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg. [B].* 171: 441-444.
- 39) Thyssen, J., J. Althoff, G. Kimmerle and U. Mohr (1981): Inhalation studies with benzo[a]pyrene in Syrian golden hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 66: 575-577.
- 40) Legraverend, C., T.M. Guenther and D.W. Nebert (1984): Importance of the route of administration for genetic differences in benzo[a]pyrene-induced in utero toxicity and teratogenicity. *Teratology.* 29: 35-47.
- 41) Shum, S., N.M. Jensen and D.W. Nebert (1979): The murine Ah locus: in utero toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in benzo[a]pyrene metabolism. *Teratology.* 20: 365-376.
- 42) Hoshino, K., Y. Hayashi, Y. Takehira and Y. Kameyama (1981): Influences of genetic factors on the teratogenicity of environmental pollutants: Teratogenic susceptibility to benzo [a]pyrene and Ah locus in mice. *Congenital Anomalies*, 21: 97-103.
- 43) MacKenzie, K.M. and D.M. Angevine (1981): Infertility in mice exposed in utero to benzo(a)pyrene. *Biol. Reprod.* 24: 183-191.

- 44) Kristensen, P., E. Eilertsen, E. Einarisdottir, A. Haugen, V. Skaug and S. Ovrebo (1995): Fertility in Mice after Prenatal Exposure to Benzo[a]pyrene and Inorganic Lead. *Environ. Health Perspect.* 103: 588-590.
- 45) Archibong, A.E., F. Inyang, A. Ramesh, M. Greenwood, T. Nayyar, P. Kopsombut, D.B. Hood and A.M. Nyanda (2002): Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo(a)pyrene. *Reprod. Toxicol.* 16: 801-808.
- 46) Inyang, F., A. Ramesh, P. Kopsombut, M.S. Niaz, D.B. Hood, A.M. Nyanda and A.E. Archibong (2003): Disruption of testicular steroidogenesis and epididymal function by inhaled benzo(a)pyrene. *Reprod. Toxicol.* 17: 527-537.
- 47) Wormley, D.D., S. Chirwa, T. Nayyar, J. Wu, S. Johnson, L.A. Brown, E. Harris and D.B. Hood (2004): Inhaled benzo(a)pyrene impairs long-term potentiation in the F₁ generation rat dentate gyrus. *Cell Mol. Biol.* 50: 715-721.
- 48) Takizawa, K., H. Yagi, D.M. Jerina and D.R. Mattison (1984): Murine strain differences in ovotoxicity following intraovarian injection with benzo(a)pyrene, (+)-(7R,8S)-oxide, (-)-(7R,8R)-dihydrodiol, or (+)-(7R,8S)-diol-(9S,10R)-epoxide-2. *Cancer Res.* 44: 2571-2576.
- 49) Gupta, P., D.K. Banerjee, S.K. Bhargava, R. Kaul and V.R. Shankar (1993): Prevalence of impaired lung function in rubber manufacturing factory workers exposed to benzo(a)pyrene and respirable particulate matter. *Indoor Environ.* 2: 26-31.
- 50) Szczeklik, A., J. Szczeklik, Z. Galuszka, J. Musial, E. Kolarzyk and D. Targosz (1994): Humoral immunosuppression in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments. *Environ. Health Perspect.* 102: 302-304.
- 51) Winker, N., H. Tuschl, R. Kovac and E. Weber (1997): Immunological investigations in a group of workers exposed to various levels of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Appl. Toxicol.* 17: 23-29.
- 52) Stepniewski, M., U. Cieszkowska, E. Kolarzyka, D. Targosza, J. Pacha and M. Kitlinski (1996): Fetal hemoglobin as a possible marker of susceptibility to working conditions for certain men exposed to industrial pollutants. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2: 189-191.
- 53) IPCS (1998): Environmental Health Criteria. 202. Selected Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.
- 54) LaVoie, E.J., V. Bedenko, N. Hirota, S.S. Hecht and D. Hoffmann (1979): A comparison of the mutagenicity, tumor-initiating activity and complete carcinogenicity of polynuclear aromatic hydrocarbons. Cited in: Jones, P.W. and P. Leber ed. Polynuclear aromatic hydrocarbons. Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers. pp. 705-721.
- 55) McCann, J., E. Choi, E. Yamasaki and B.N. Ames (1975): Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 72: 5135-5139.
- 56) McCann, J., N.K. Spingarn, J. Kabori and B.N. Ames (1975): Detection of carcinogens as mutagens: Bacterial tester strains with R factor plasmids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 72: 979-983.

- 57) Kaden, D.A., R.A. Hites and W.G. Thilly (1979): Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res.* 39: 4152-4159.
- 58) Rastetter, W.H., R.B. Nachbar, S. Russo-Rodriguez, R.V. Wattlely, W.G. Thilly, B.M. Andon, W.L. Jorgensen and M. Ibrahim (1982): Fluoranthene: Synthesis and mutagenicity of fluor diol epoxides. *J. Org. Chem.* 47: 4873-4878.
- 59) Rosenkranz, H.S. and L.A. Poirier (1979): Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62: 873-891.
- 60) Mamber, S.W, V. Bryson and S.E. Katz (1983): The *Escherichia coli* WP2/WP100 rec assay for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 119: 135-144.
- 61) Tweats, D.J. (1981): Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using *Escherichia coli* strains WP2, WP67 (*uvrA polA*), and CM871 (*uvrA lexA recA*). Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland. pp199-209.
- 62) Mersch-Sundermann, V., S. Mochayedi and S. Kevekordes (1992): Genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons in *Escherichia coli* PQ37. *Mutat. Res.* 278: 1-9.
- 63) Rossman, T.G., M. Molina, L. Meyer, P. Boone, C.B. Klein, Z. Wang, F. Li, W.C. Lin and P.L. Kinney (1991): Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the microscreen assay and a comparison with *Salmonella typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat. Res.* 260: 349-367.
- 64) De Serres, F.J. and G.R. Hoffman (1981): Summary report on the performance of yeast assays. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland. pp68-76.
- 65) Siebert, D., H. Marquardt, H. Friesel and E. Hecker (1981): Polycyclic aromatic hydrocarbons and possible metabolites: Convertogenic activity in yeast and tumor initiating activity in mouse skin. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 102: 127-139.
- 66) Arce, G.T., J.W. Allen, C.L. Doerr, E. Elmore, G.G. Hatch, M.M. Moore, Y. Sharief, D. Grunberger and S. Nesnow (1987): Relationships between benzo(a)pyrene-DNA adduct levels and genotoxic effects in mammalian cells. *Cancer Res.* 47: 3388-3395.
- 67) Baird, W.M., C.P. Salmon and L. Diamond (1984): Benzo(e)pyrene-induced alterations in the metabolic activation of benzo(a)pyrene and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene by hamster embryo cells. *Cancer Res.* 44: 1445-1452.
- 68) Gupta, R.S. and B. Singh (1982): Mutagenic responses of five independent genetic loci in CHO cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on selection for multiple drug-resistant markers. *Mutat. Res.* 94: 449-466.
- 69) Mishra, N.K., C.M. Wilson, K.J. Pant and F.O. Thomas (1978): Simultaneous determination of cellular mutagenesis and transformation by chemical carcinogens in Fischer rat embryo cells. *J. Toxicol. Environ. Health.* 4: 79-91.

- 70) Lubet, R.A., R.E. Kouri, R.A. Curren, D.L. Putman and L.M. Schechtman (1990): Induction of mutagenesis and transformation in BALB/c-3T3 clone A31-1 cells by diverse chemical carcinogens. *Environ. Mol. Mutag.* 16: 13-20.
- 71) Crespi, C.L. and W.G. Thilly (1984): Assay for gene mutation in a human lymphoblast line, AHH-1, competent for xenobiotic metabolism. *Mutat. Res.* 128: 221-230.
- 72) Crespi, C.L., H.L. Liber, T.D. Behymer, R.A. Hites and W.G. Thilly (1985): A human cell line sensitive to mutation by particle-born chemicals. *Mutat. Res.* 157: 71-75.
- 73) Gupta, R.S. and S. Goldstein (1981): Mutagen testing in the human fibroblasts diphtheria toxin resistance (HF Dipr) system. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland.* pp614-625.
- 74) Rocchi, P., A.M. Ferreri, R. Borgia and G. Prodi (1980): Polycyclic hydrocarbons induction of diphtheria toxin-resistant mutants in human cells. *Carcinogenesis.* 1: 765-767.
- 75) Barfknecht, T.R., R.A. Hites, E.L. Cavaliers and W.G. Thilly (1982): Human cell mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbon components of diesel emissions. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 10: 277-294.
- 76) Allen-Hoffmann, B.L. and J.G. Rheinwald (1984): Polycyclic aromatic hydrocarbon mutagenesis of human epidermal keratinocytes in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81: 7802-7806.
- 77) Oberly, T.J., D.M. Huffman and M.L. Garriott (1992): An evaluation of chromosomal mutagens in the CHO-AS52 cell line. *Environ. Mol. Mutag.* 19: 46 (Abstract).
- 78) Amacher, D.E. and S.C. Paillet (1982): Hamster hepatocyte-mediated activation of procarcinogens to mutagens in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutat. Res.* 106: 305-316.
- 79) Clive, D., K.O. Johnson, A.G. Spector and M.M.M. Brown (1979): Validation and characterization of the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat. Res.* 59: 61-108.
- 80) Myhr, B.C. and W.J. Caspary (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutag.* 12: 103-194.
- 81) Dean, B.J. (1981): Activity of 27 coded compounds in the RL, chromosome assay. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland.* pp570-579.
- 82) Tong, C., S.V. Brat and G.M. Williams (1981): Sister-chromatid exchange induction by polycyclic aromatic hydrocarbons in an intact cell system of adult rat-liver epithelial cells. *Mutat. Res.* 91: 467-473.
- 83) Dean, R.G., G. Bynum, D. Jacobson-Kram and E. Hadley (1983): Activation of polycyclic hydrocarbons in Reuber H4-II-E hepatoma cells. An *in vitro* system for the induction of SCEs. *Mutat. Res.* 11: 419-427.

- 84) Krolewski, B., H. Nagasawa and J.B. Little (1986): Effect of aliphatic amides on oncogenic transformation, sister chromatid exchanges, and mutations induced by cyclopenta [cd]-pyrene. *Carcinogenesis*. 7: 1647-1650.
- 85) Wielgosz, S.M., D. Brauze and A.L. Pawlak (1991): Ah locus-associated differences in induction of sister-chromatid exchanges and in DNA adducts by benzo [a]pyrene in mice. *Mutat. Res.* 246: 129-137.
- 86) Husgafvel-Pursiainen, K., M. Sorsa, M. Møller and C. Benestad (1986): Genotoxicity and polynuclear aromatic hydrocarbon analysis of environmental tobacco smoke samples from restaurants. *Mutagenesis*. 1: 287-292.
- 87) Abe, S., N. Nemoto and M. Sasaki (1983): Sister-chromatid exchange induction by indirect mutagens/carcinogens, aryl hydrocarbon hydroxylase activity and benzo [a]pyrene metabolism in cultured human hepatoma cells. *Mutat. Res.* 109: 83-90.
- 88) Huh, N., N. Nemoto and T. Utakoji (1982): Metabolic activation of benzo [a]pyrene, aflatoxin B1, and dimethylnitrosamine by a human hepatoma cell line. *Mutat. Res.* 94: 339-348.
- 89) Abe, S. N. Nemoto and M. Sasaki (1983): Comparison of aryl hydrocarbon hydroxylase activity and inducibility of sister-chromatid exchanges by polycyclic aromatic hydrocarbons in mammalian cell lines. *Mutat. Res.* 122: 47-51.
- 90) Natarajan, A.T. and F. Darroudi (1991): Use of human hepatoma cells for *in vitro* metabolic activation of chemical mutagens/carcinogens. *Mutagenesis*. 6: 399-403.
- 91) Dunkel, V.D., R.J. Pienta, A. Sivak and K.A. Traul (1981): Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical carcinogens. *J. Natl. Cancer Inst.* 67: 1303-1315.
- 92) Little, J.B. and H. Vetrovs(1988): Studies of ionizing radiation as a promoter of neoplastic transformation *in vitro*. *Int. J. Radiat. Biol.* 53: 661-666.
- 93) Dunkel, V.C., L.M. Schechtmann, A.S. Tu, A. Sivak, R.A. Lubet and T.P. Cameron (1988): Intralaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay. *Environ. Mol. Mutag.* 12: 21-31.
- 94) Casto, B.C., N. Janosko and J.A. DiPaolo (1977): Development of a focus assay model for transformation of hamster cells *in vitro* by chemical carcinogens. *Cancer Res.* 37: 3508-3515.
- 95) Probst, G.S., R.E. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp and S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: A comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3: 11-32.
- 96) Roggeband, R., A.P.M. Wolterbeek, P.T.M. Van den Berg and R.A. Baan (1994): DNA adducts in hamster and rat tracheas exposed to benzo(a)pyrene *in vitro*. *Toxicol. Lett.* 72: 105-111.
- 97) Agrelo, C. and H. Amos (1981): DNA repair in human fibroblasts. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland. pp528-532.

- 98) Martin, C.N., A.C. McDermid and R.C. Garner (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38: 2621-2627.
- 99) Robinson, D.E. and A.D. Mitchell (1981): Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. *Progress in Mutation Research*, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland. pp517-527.
- 100) Roggeband, R., P.T.M. Van den Berg, M.J.S.T. Steenwinkel, J.H.M. Van Delft, C.J.M. Van der Wulp and R.A. Baan (1994): *In situ* detection of different PAH-DNA adducts by means of immunofluorescence microscopy. In: Annual report on toxicology 1993/1994. Zeist, TNO Nutrition and Food Research Institute. pp79-80. Cited in: IPCS (1998): Environmental Health Criteria. 202. Selected Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.
- 101) Harris, C.C., R.C. Grafstom, A.M. Shamsuddin, N.T. Sinopoli, B.F. Trump and H. Autrup (1984): Carcinogen metabolism and carcinogen-DNA adducts in human tissues and cells. Cited in: Greim, H., R. Jung, M. Kramer, H. Marquardt and F. Oesch ed. Biochemical basis of chemical carcinogenesis. New York, Raven Press. pp123-135. Cited in: IPCS (1998): Environmental Health Criteria. 202. Selected Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.
- 102) Autrup, J.L. and H. Autrup (1986): Metabolism of tobacco specific carcinogens in cultured rat buccal mucosa epithelial cells. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 59: 339-344.
- 103) Gupta, R.C., K. Earley and S. Sharma (1988): Use of human peripheral blood lymphocytes to measure DNA binding capacity of chemical carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 3513-3517.
- 104) Monteith, D.K. and R.C. Gupta (1992): Carcinogen-DNA adducts in cultures of rat and human hepatocytes. *Cancer Lett.* 62: 87-93.
- 105) Bryla, P. and E.H. Weyand (1991): Role of activated oxygen species in benzo [a]pyrene:DNA adduct formation *in vitro*. *Free Radicals Biol. Med.* 11: 17-24.
- 106) Gill, R.D., B.E. Butterworth, A.N. Nettikumara and J. Digiovanni (1991): Relationship between DNA adduct formation and unscheduled DNA synthesis (UDS) in cultured mouse epidermal keratinocytes. *Environ. Mol. Mutag.* 18: 200-206.
- 107) Fahmy, M.J. and O.G. Fahmy (1980): Altered control of gene activity in the soma by carcinogens. *Mutat. Res.* 72: 165-172.
- 108) Batiste-Alentorn, M., N. Xamena, A. Creus and R. Marcos (1991): Genotoxicity studies with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: Results with ten carcinogenic compounds. *Environ. Mol. Mutag.* 18: 120-125.
- 109) Fujikawa, K., F.L. Fort, K. Samejima and Y. Sakamoto (1993): Genotoxic potency in *Drosophila melanogaster* of selected aromatic amines and polycyclic hydrocarbons as assayed in the DNA repair test. *Mutat. Res.* 290: 175-182.
- 110) Zijlstra, J.A. and E.W. Vogel (1984): Mutagenicity of 7,12-dimethylbenz [a]anthracene and some other aromatic mutagens in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 125: 243-261.

- 111) Valencia, R. and K. Houtchens (1981): Mutagenic activity of 10 coded compounds in the *Drosophila* sex-linked recessive lethal test. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland. pp652-659.
- 112) Kliesch, U., I. Roupova and I.D. Adler (1982): Induction of chromosome damage in mouse bone marrow by benzo[a]pyrene. *Mutat. Res.* 102: 265-273.
- 113) Harper, B.L. and M.S. Legator (1987): Pyridine prevents the clastogenicity of benzene but not of benzo[a]pyrene or cyclophosphamide. *Mutat. Res.* 179: 23-31.
- 114) Salamone, M.F., J.A. Heddle and M. Katz (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. Cited in: De Serres, F.J. and J. Ashby ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative programme. Progress in Mutation Research, Volume 1, New York, Elsevier North-Holland. pp 686-697.
- 115) Mavournin, K.H., D.H. Blakey, M.C. Cimino, M.F. Salamone and J.A. Heddle (1990): The *in vivo* micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 239: 29-80.
- 116) Adler, I.D. and I. Ingwersen (1989): Evaluation of chromosomal aberration in bone marrow of 1C3F₁ mice. *Mutat. Res.* 224: 343-345.
- 117) Topham, J.C. (1980): Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74: 379-387.
- 118) Roszinsky-Köcher, G., A. Basler and G. Röhrborn (1979): Mutagenicity of polycyclic hydrocarbons. V. Induction of sister-chromatid exchanges *in vivo*. *Mutat. Res.* 66: 65-67.
- 119) Hashimoto, A.H., K. Amanuma, K. Hiyoshi, H. Takano, K. Masumura, T. Nohmi and Y. Aoki (2005): *In vivo* mutagenesis induced by benzo[a]pyrene instilled into the lung of gpt delta transgenic mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 45: 365-373.
- 120) Monroe, J.J., K.L. Kort, J.E. Miller, D.R. Marino and T.R. Skopek (1998): A comparative study of *in vivo* mutation assays: analysis of hprt, lacI, cII/cI and as mutational targets for *N*-nitroso-*N*-methylurea and benzo[a]pyrene in Big Blue mice. *Mutat. Res.* 421: 121-136.
- 121) Oueslati, R., K. Alexandrov, M. Chouikha and I. Chouroulinkov (1992): Formation and persistence of DNA adducts in epidermal and dermal mouse skin exposed to benzo(a)pyrene *in vivo*. *In Vivo.* 6: 231-236.
- 122) Weyand, E.H. and E.J. LaVoie (1988): Comparison of PAH DNA adduct formation and tumor initiating activity in newborn mice. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 29: 98.
- 123) Cummings, D.A., E.L.C. Lin, F.B. Daniel, J.E. Klaunig and H.A.J. Schut (1991): *In vivo* and *in vitro* binding of benzo[a]pyrene to tissue DNA and circulating macromolecules in the mouse, monkey and human. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 32: 159.
- 124) Ross, J., G. Nelson, G. Erexson, A. Kligerman, K. Earley, R.C. Gupta and S. Nesnow (1991): DNA adducts in rat lung, liver, and peripheral blood lymphocytes produced by i.p. administration of benzo[a]pyrene metabolites and derivatives. *Carcinogenesis.* 12: 1953-1955.
- 125) Willems, M.I., R. Roggeband, R.A. Baan, J.W.G.M. Wilmer, W.K. De Raat and P.H.M. Lohman (1991): Monitoring the exposure of rats to benzo[a]pyrene by the determination of mutagenic

- activity in excreta, chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral blood cells, and DNA adducts in peripheral blood lymphocytes and liver. *Mutagenesis*. 6: 151-158.
- 126) Haugen, A., G. Becher, C. Benestad, K. Vahakangas, G.E. Trivers, M.J. Newman and C.C. Harris (1986): Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urine, benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in lymphocyte DNA, and antibodies to the adducts in sera from coke oven workers exposed to measured amounts of polycyclic aromatic hydrocarbons in the work atmosphere. *Cancer Res.* 46: 4178-4183.
- 127) Epstein, S. (1968): Chemical mutagens in the human environment. *Nature*. 219: 385-387.
- 128) Russell, L.B. (1977): Validation of the *in vivo* somatic mutation method in the mouse as a prescreen for germinal point mutations. *Arch. Toxicol.* 38: 75-85.
- 129) Simmon, V.F., H.S. Rosenkranz, E. Zeiger and L.A. Poirier (1979): Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Natl. Cancer Inst.* 62: 911-918.
- 130) Glatt, H., M. Buecker, K.L. Platt and F. Oesch (1985): Host-mediated mutagenicity experiments with benzo[a]pyrene and two of its metabolites. *Mutat. Res.* 156: 163-169.
- 131) Neal, J. and R.H. Rigdon (1967): Gastric tumors in mice fed benzo(a)pyrene: A quantitative study. *Tex. Rep. Biol. Med.* 25: 553-557.
- 132) Brune, H., R.P. Deutsch-Wenzel, M. Habs, S. Ivankovic and D. Schmähel (1981): Investigation of the tumorigenic response to benzo[a]pyrene in aqueous caffeine solution applied orally to Sprague-Dawley rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 102: 153-157.
- 133) Culp, S.J., D.W. Gaylor, W.G. Sheldon, L.S. Goldstein and F.A. Beland (1988): A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis*. 19: 117-124.
- 134) Gaylor, D.W., S.J. Culp, L.S. Goldstein and F.A. Beland (2000): Cancer risk estimation for mixtures of coal tars and benzo(a)pyrene. *Risk Anal.* 20: 81-85.
- 135) Heinrich, U., M. Roller and F. Pott (1994): Estimation of a lifetime unit lung cancer risk for benzo(a)pyrene based on tumour rates in rats exposed to coal tar/pitch condensation aerosol. *Toxicol. Lett.* 72: 155-161.
- 136) Pott, F. (1985): Pyrolyseabgase, profile von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Lungenkrebsrisiko Daten und Bewertung. *Staub-Reinhalt. Luft.* 45: 369-379.
- 137) WHO Regional Office for Europe (1987): Air Quality Guidelines for Europe. 11. Polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH).
- 138) Bulay, O.M. and L.W. Wattenberg (1971): Carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbon carcinogen administration to mice during pregnancy on the progeny. *J. Natl. Cancer Inst.* 46: 397-402.
- 139) Nikonova, T.V. (1977): Transplacental action of benzo(a)pyrene and pyrene. *Bull. Exp. Biol. Med.* 84: 1025-1027.
- 140) Rabstein, L.S., R.L. Peters and G.J. Spahn (1973): Spontaneous tumors and pathologic lesions in SWR/J mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 50: 751-758.
- 141) U.S.EPA(1994): Integrated Risk Information System (IRIS). Benzo[a]pyrene.(CASRN. 50-32-8).

- 142) U.S.EPA. (1991): Dose-Response Analysis of Ingested Benzo[a]pyrene (CAS No. 50-32-8). Human Health Assessment Group, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC. EPA/600/R-92/045.
- 143) WHO/Guidelines for Drinking Water Quality. Second Edition. Vol.2. (1996): Polynuclear aromatic hydrocarbons. 495-506.
- 144) カリフォルニア州 EPA (2005): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors. Benzo[a]pyrene. B77-B97.
- 145) カリフォルニア州 EPA (1997): Public Health Goal for Benzo[a]pyrene in Drinking Water.
- 146) カナダ環境省及び厚生労働省(1994): Priority Substances List Assessment Report. PolycyclicAromatic Hydrocarbons.
- 147) Redmond, C.K., A. Ciocco, J.W. Lloyd and H.W. Rush (1972): Long-term mortality study of steelworkers. VI. Mortality from malignant neoplasms among coke oven workers. *J. Occup. Med.* 14: 621-629.
- 148) Mazumdar, S., C. Redmond, W. Sollecito and N. Sussman (1975): An epideminological study of rxposure to coal tar pitch volatiles among coke oven workers. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 25: 382-389.
- 149) Costantino, J.P., C.K. Redmond and A. Bearden (1995): Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 37: 597-604.
- 150) Moolgavkar, S.H., E.G. Luebeck and E.L. Anderson (1998): Estimation of Unit Risk for Coke Oven Emissions. *Risk Analysis.* 18: 813-825.
- 151) Armstrong, B., C. Tremblay, D. Baris and G. Theriault (1994): Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am. J. Epi.* 139: 250-262.
- 152) Tremblay, C., B. Armstrong, G. Thériault and J. Brodeur (1995): Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am. J. Ind. Med.* 27: 335-348.
- 153) Spinelli, J.J., P.R. Band, L.M. Svirchev and R.P. Gallagher (1991): Mortality and cancer incidence in aluminium reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 33: 1150-1155.
- 154) Vyskocil, A., C. Viau and M. Camus (2004): Risk assessment of lung cancer related to environmental PAH pollution sources. *Hum. Exp. Toxicol.* 23: 115-127.
- 155) Mori, I. (2002): Cancer mortality among man-made graphite electrode manufacturing workers: results of a 38 year follow up. *Occup. Environ. Med.* 59: 473-480.
- 156) Armstrong, B., E. Hutchinson, J. Unwin and T. Fletcher (2004): Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ. Health. Perspect.* 112: 970-978.
- 157) U.S.EPA (1984): Carcinogen Assessment of Coke Oven Emissions. NTIS/PB84170182.
- 158) Lindstedt, G. and J. Sollenberg (1982): Polycyclic aromatic hydrocarbons in the occupational environment, with special reference to benzo[a]pyrene measurements in Swedish industry. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 8: 1-19.

- 159) WHO Regional Office for Europe (2000): Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition. 5.9. Polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH).
- 160) United Kingdom Expert Panel on Air Quality Standards (UK EPAQS) (1999): Polycyclic aromatic hydrocarbons.
- 161) Rugen, P.R., C.D. Stern and S.H. Lamm (1989): Comparative carcinogenicity of the PAHs as a basis for acceptable exposure levels (AEL's) in drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 9: 273-283.
- 162) Krewski, D., T. Thorslund and J. Withey (1989): Carcinogenic risk assessment of complex mixtures. *Toxicol. Ind. Health.* 5: 851-867.
- 163) Nisbet, I.C.T. and P.K. Lagoy (1992): Toxic equivalency factors (TEF's) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 16: 290-300.
- 164) Malcolm, H.M. and S. Dobson (1994) The calculation of an environmental assessment level (EAL) for atmospheric PAHs using relative potencies. London, Department of the Environment. Report No. DoE/HMIP/RR/94/041.
- 165) Meek, M.E., P.K.L Chan and S. Bartlett (1994): Polycyclic aromatic hydrocarbons: evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. *J. Environ. Sci. Health. Part C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* C12: 443-452.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

4318 : Jaylet, A., P. Deparis, V. Ferrier, S. Grinfeld, and R. Siboulet (1986) : A New Micronucleus Test Using Peripheral Blood Erythrocytes of the Newt *Pleurodeles waltl* to Detect Mutagens in Fresh-Water Pollution. *Mutat.Res.* 164:245-257.

5053 : Rossi, S.S., and J.M. Neff (1978) : Toxicity of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons to the Polychaete *Neanthes arenaceodentata*. *Mar.Pollut.Bull.* 9(8):220-223.

10412 : Hannah, J.B., J.E. Hose, M.L. Landolt, B.S. Miller, S.P. Felton, and W.T. Iwaoka (1982) : Benzo(A)pyrene-Induced Morphologic and Developmental Abnormalities in Rainbow Trout. *Arch.Environ.Contam.Toxicol.* 11(6):727-734.

10505 : Hose, J.E., J.B. Hannah, D. Dijulio, M.L. Landolt, B.S. Miller, W.T. Iwaoka, and S.P. Felton (1982) : Effects of Benzo(a)pyrene on Early Development of Flatfish. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 11(2):167-171.

12675 : Newsted, J.L., and J.P. Giesy (1987) : Predictive Models for Photoinduced Acute Toxicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons to *Daphnia magna*, Strauss (Cladocera, Crustacea). *Environ.Toxicol.Chem.* 6(6):445-461.

15302 : Schoeny, R., T. Cody, D. Warshawsky, and M. Radike (1988) : Metabolism of Mutagenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Photosynthetic Algal Species. *Mutat.Res.* 197(2):289-302.

15337 : Trucco, R.G., F.R. Engelhardt, and B. Stacey (1983) : Toxicity, Accumulation and Clearance of Aromatic Hydrocarbons in *Daphnia pulex*. *Environ.Pollut.Ser.A Ecol.Biol.* 31(3):191-202.

- 16672 : Van Hummelen, P., C. Zoll, J. Paulussen, M. Kirsch-Volders, and A. Jaylet (1989) : The Micronucleus Test in *Xenopus*: A New and Simple In Vivo Technique for Detection of Mutagens in Fresh Water. *Mutagenesis* 4(1):12-16.
- 17714 : Wernersson, A.S., and G. Dave (1997) : Phototoxicity Identification by Solid Phase Extraction and Photoinduced Toxicity to *Daphnia magna*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 32(3):268-273.
- 18975 : Pacheco, M., and M.A. Santos (1997) : Induction of EROD Activity and Genotoxic Effects by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Resin Acids on the Juvenile Eel (*Anguilla anguilla* L.). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 38(3):252-259.