

部分翻訳

European Union
Risk Assessment Report
COAL-TAR PITCH, HIGH TEMPERATURE
CAS No: 65996-93-2
2008

欧州連合
リスク評価書（2008年最終承認版）
高温コールタールピッチ

COAL-TAR PITCH, HIGH TEMPERATURE

CAS No: 65996-93-2

EINECS No: 266-028-2

RISK ASSESSMENT
ENVIRONMENT

Final version, May 2008

The Netherlands

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

2017年1月

本部分翻訳文書は、coal-tar pitch (CAS No: 65996-93-2)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 29, 2003)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

<http://echa.europa.eu/documents/10162/433ccfe1-f9a5-4420-9dae-bb316f898fe1>

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)評価

他の節でも記載しているが、高温のコールタールピッチ(CTP(ht))が引き起こすヒトの健康への有害影響に関しては、データベースがかなり限定的である。そのため、必要とされる項目全てについて完全に影響評価を行うことはほぼ不可能である。だが、CTP(ht)を製造ないしは使用する特定の工業プロセスに従事する作業者に関しては、疫学的調査の情報がある程度存在し、それらにより、発がん性は、CTP(ht)が持つ特徴的な有害性であることが示唆されている(第 4.1.2.8.2 項参照)。これは、CTP(ht)内に多環式芳香族炭化水素(PAH)が存在することに起因しており、そのため、曝露指標としては、ベンゾ[a]ピレン(BaP)が選択されている(CTP(ht)の一般情報については第 1.1 項参照)。ヒトの健康に対する影響を検討し、リスクの総合的な評価を行う場合、上述のような労働者集団を対象とした調査は極めて重要である。様々な曝露状況によって CTP-PAH の組成などのプロファイルが個別に定まるため(第 4.1.1 項参照)、これらのデータは初めから曝露状況ごとに、グループ分けされており、また BaP がその曝露状況により生じる影響の指標として用いられている。ただし、第 4.1.2.8.2 項で示すように、このような曝露状況別の検討は、アルミニウム製錬業でのみ可能のようである。

加えて、CTP(ht)および関連物質を用いて実施された試験から得られた数少ないデータ、および補足的な関連文献を、以下の節で検討した。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

CTP(ht)のトキシコキネティクスに関して、データは得られていない。一部の同素環式の多環芳香族炭化水素に関するレビューから、以下の要約データが得られている(Montizaan *et al.*, 1989, WHO, 1998)。

PAH は、親油性化合物であり、呼吸器や消化管、皮膚から吸収され得る。気道における取

り込み、貯留、およびクリアランスは、特に、エアロゾル中で粒子状に結合しているかどうかには依存する。非粒子状の PAH すなわち「純粋な」PAH は、揮発性物質や非吸湿性または吸湿性エアロゾルとして吸入される。このような「純粋な」PAH は、濃度依存性のプロセスにおいて急速に気道から消失する。肺内の濃度が数マイクログラム以上であると、BaP のクリアランスまたは代謝半減期は 1 時間～1 日未満であるが、BaP 濃度がナノグラム域ではこの半減期が 1 日以上になる。ただし、これらの値は PAH の種類によって大幅に異なる可能性がある。

非吸湿性または吸湿性エアロゾルで吸入された場合、エアロゾルの粒径に応じ、「純粋な」PAH は、早くも鼻咽頭において、一部が代謝を受ける。ラットにおいては、BaP が肺上皮から直接拡散によって取り込まれることが示されている。食道を結紮したラットに「純粋な」BaP を気管内に滴下投与した場合、投与量の 50%以上が 24 時間以内に肺外に現れた。しかし通常は、上気道からの PAH のクリアランスは、主に粘液線毛運動を介して、および投与後の食物摂取を経て消化管を介して行われる。

粒子状 PAH の貯留とクリアランスは、粒径(粒径が小さいほど、広範に PAH が粒子から溶離し、それから除去や代謝を受ける)および PAH:担体の重量比(比率が高いほどクリアランスが速くなる)に依存する。BaP のクリアランスに要する期間は、これらの要因に応じて通常 10 時間～14 日間となる。PAH の 70%が肺の深部で小さい粒子(全粒子に占める割合は比較的低い)から放出され、10%が大きい粒子(比較的割合が高い)から鼻咽頭および気管支部から放出され、また、粒子の貯留率でみられる差が PAH 溶出率でみられる差と釣り合っていると仮定すると、実際に肺から吸収される PAH の比率は、粒径に関わらず、外気中の全ての粒子状 PAH の 20%と推定される。ただし、ピッチ粒子から吸収される PAH の割合は、異なることが考えられる。遊離型の炭化水素は、粒子に吸着された PAH より速く肺から排出される。

消化管においては、非粒子状 PAH が速やかに吸収されることがげっ歯類で示されている。ラットにおいて、比較的難溶性の PAH (例えば、BaP、7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセン、アントラセン)は概ね胆汁経路で排出されたが、より可溶性の高い PAH (例えば、フェナントレン、ジメチルナフタレン、3-メチルコラントレン)も速やかに胆汁を介することなく排出された。胆汁内に排出された代謝物については、門脈循環(腸肝循環)で戻されることが考えられる。

ヒトおよび実験動物のデータで、非粒子状 PAH が皮膚から浸透することが示されている。PAH の種類によって、浸透性にかなりの差がみられている。マウスにおいて、ジベンゾ[ah]アントラセンは 16 日後までにほとんど取り込まれなかったが、BaP の取り込みは 100%であった(Heidelberger & Weiss, 1951、WHO で引用、1998)。また、マウスでは、BaP の経皮的

取り込みの割合は、用量に逆相関していた。適用用量が 1.25 または 12.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (約 0.09 または 0.9 mg/kg 体重) の場合、約 82~83% が 24 時間後までに取り込まれ、125 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (約 9 mg/kg 体重) の場合、約 41% が 24 時間後までに、93% が 1 週間後までに取り込まれた (Sanders *et al.*, 1984, Montizaan *et al.*, 1989 で引用)。PAH のデータを基にすると、コールタール産物を皮膚適用した場合、PAH 成分の吸収は、皮膚における結合や代謝によって制限され、そのため体内吸収が減少することが考えられる (ATSDR, 1995)。皮膚へ塗布された PAH の (代謝物の) 排出は、数時間または数日後に認められる可能性があり、塗布前に脂肪または油の混合物に被験物質を溶解しておくことで吸収が亢進するため、排出が増加する。コールタールおよびコールタールピッチの組成は一定でないため、純粋な PAH を用いて実施された経皮吸収試験で得られる予測値は、無制限に採用することはできない。また、PAH をそれぞれ単独で使用した試験によってコールタール基質からのそれら PAH の吸収を推定することには、それらの PAH は吸収率が異なっているという別の問題も存在する。Van Rooij *et al.* (1995) は、血液灌流させたブタの耳にコールタールを局所塗布し、10 種類の PAH の濃度を測定している。灌流血液中には、フェナントレンの 830 pmol/cm^2 から、ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[a]ピレン、インデノ[123-cd]ピレンの <4 pmol/cm^2 まで、さまざまな PAH が様々な累積量で認められた。著者は、皮膚に塗布されたコールタールからのそれぞれの PAH の吸収を、8 時間にわたって算出している。この間に、分子量が大きい PAH のジベンゾ[ah]アントラセンやインデノ[123-d]ピレンが約 1% 吸収された状況から、分子量が小さい PAH のフルオレンやフェナントレンが 30% 以上、および B[a]P が約 1-3% 吸収された状況に推移している。これらのデータは、コールタールの成分によって吸収される速度が異なり、どれか 1 種類の PAH を用いて混合物の吸収を説明しようとする、他の成分の吸収を過小評価または過大評価する可能性があることを示している (ATSDR, 2002)。

PAH は、吸収された後は、全身のほぼすべての器官、特に脂質を多く含む器官に広範に分布する。胎盤を通過したり、胎児の組織に到達したりすることができる。PAH の代謝は、肝臓、気道、皮膚で行われる。反応の種類は少ないが、非常に複雑な経路によりさまざまな代謝物が生じる。ただし、毒物学的意義のある代謝物はごくわずかである。一般に、最初の段階は、モノオキシゲナーゼ酵素であるアリール炭化水素水酸化酵素によるエポキシ化で、チトクロム P450 が触媒する。転位または水和およびその後の反応によって、フェノール類、ジオール類、ジオールエポキシド化合物、フェノールエポキシド化合物、テトラオール類が生じる。ほとんどの代謝過程から、硫酸、グルクロン酸またはグルタチオンとの抱合体が生じて解毒化され、尿中および糞便中に排出される。しかし、一部の経路では、DNA 結合能を有し腫瘍形成のイニシエータとなる、反応性のジオールエポキシド化合物が産生される。一般に、代謝は細胞や組織の種類ごとに定性的に類似している。しかし、同じ組織内でも細胞の種類が異なる場合、組織の種類が異なる場合、そして生物(種)が異なる場合には、酵素系の誘導能と利用能の差によって、大幅な定量的差異が生じることが考

えられる。後者の経路には、同じ生物種でも個体により大きな差異がみられるため、反応性代謝物の生成パターンが極めて多様となり、PAH の発がん作用に対する感受性に直接的な影響が及ぶことが考えられる。

4.1.2.1.1 トキシコキネティクス、代謝、分布の結論

吸入曝露、経皮曝露および経口曝露における CTP(ht)の吸収を定量的に推定できるデータは、得られていない。重大な毒物学的作用と関連性があるとみなされる成分の吸収は、当然ながら極めて重要視される。吸収は、非粒子状 PAH の種類が違えば吸収率が異なることから説明されるように、CTP(ht)中の毒物学的意義のある成分が違えばことによっても異なってくる。CTP(ht)および CTPV(ht)（高温コールタールピッチ揮発性物質）の物理的性状と組成がさまざまであるため、非粒子状 PAH で実施された吸収試験から得られた予測値を無制限に採用することはできない。粒子状 PAH を吸入した際の吸収は粒径によって異なり、粒径が小さいほど広範囲に PAH が粒子から溶離する。固体状 CTP(ht)からの PAH の経口吸収および経皮吸収は、固体状 CTP(ht)のピッチの基質構造に PAH が結合するため、CTPV(ht)および粉塵からの PAH 吸収よりも少ないと考えられる。ブタの耳の皮膚にコールタールを塗布した試験から、10 種類の PAH について、経皮吸収率が算出されており（1%～30%超の範囲）、それに基づいて、CTP(ht)からの PAH の経皮吸収率としては、最悪の場合を推定して、30%という値が提示される。これらのデータに基づき、30%という経皮吸収率を今後のリスク評価に用いる。

吸入曝露および経口曝露については、CTP(ht)および CTPV(ht)からの PAH 吸収の定量的データが欠けているため、デフォルトの吸収率が適用される（European Commission, 2003）。すなわち、CTP(ht)への吸入曝露や経口曝露によって重要な成分が吸収される事態を考える場合、吸収率として、デフォルト値の 100%（今回の場合）が用いられる。このデフォルト値は、特に固体 CTP(ht)からの PAH の吸収という観点からは高すぎると考えられるが、デフォルト値を用いることで吸入や経口による吸収率をどの位過大評価してしまっているのかを定量化することは不可能である。

しかし、強調すべきことに、このデフォルトの吸収率は、消費者のリスク評価にも作業者のリスク評価にも使用されない。消費者においては、CTP(ht)との関連性が特定された曝露事例が無いためであり、また作業者においては、有害性評価と曝露の評価のいずれも基本的に作業者の曝露状況を比較して行われるが、吸入や経皮曝露条件の組み合わせがそれぞれ特異的であり、比較ができないからである。

4.1.2.2 急性毒性

4.1.2.2.1 動物における試験

In vivo 試験

CTP(詳細記載なし)または CTP(ht)へ経口または経皮で単回曝露した場合における、急性毒性のデータの要約を Table 4.17 に示す。単回吸入曝露した場合のデータは、得られていない。

Table 4.17 Acute toxicity data of CTP

Route	Species	LD50/LC50	Unity	Reference
Oral	rat (Wistar)	3300	mg/kg bw	Contox, 1991b
Oral	rat (Sprague-Dawley)	>5000	mg/kg bw	Solorzano <i>et al.</i> , 1993
Oral	rat	6200	mg/kg bw	ACCCI, 1992
Oral	rat	>15,000	mg/kg bw	Steinhauser, 1997
Dermal	rat (Wistar)	>5000	mg/kg bw	Contox, 1991a
Dermal	rat (Sprague-Dawley)	>400	mg/kg bw	Solorzano <i>et al.</i> , 1993

吸入

吸入試験のデータは、得られていない。

CTP(ht)を気管内投与して発がん作用を調べる試験の中で、雌雄の Wistar ラット 190 匹からなる群の内 36 匹に対し、1 匹あたり約 0.65、13.7、ないしは 20.0 mg の用量で、生理食塩水に懸濁した CTP(粒径分布: 90% <10 μm 、75% <5 μm)が単回投与されている。その後、1、2、4 週間後に屠殺が行われ、急性影響が調べられている(群あたりの動物数のデータなし)。対照群も設定され、粉末の炭の懸濁液が投与された。CTP(ht)群と粉末炭群はいずれも、呼吸器系に、同様の性状の急性炎症反応を呈した。すなわち、呼吸器内腔への好酸性タンパク様物質の集積から、粘膜への好中球やリンパ球、マクロファージの浸潤にわたる反応が認められた(Chang *et al.*, 1992) (第 4.1.2.8 項も参照)。

経皮

CTP(詳細な記載なし)を、0、2000、3500、5000 mg/kg 体重の用量で、ラット(Wistar、各群雌雄5匹ずつ)の剃毛した皮膚に塗布し、閉塞条件下で24時間保持された(その後物質を除去)。塗布を受けた群のいずれにも、死亡例はみられなかった。また、塗布を受けた動物のいずれにも、臨床症状や行動の変化、肉眼的な変化はみられなかった。経皮LD₅₀値は5000 mg/kg 体重を超えると結論づけられた (Contox, 1991a)。

CTP(詳細な記載なし)400 mg/kg 体重を、ラット(Sprague-Dawley、各群雌雄3匹ずつ)の剃毛した皮膚に塗布して閉塞条件下で24時間保持した(その後洗い流された)試験でも、影響(死亡、臨床徴候、行動、体重、肉眼的所見)は認められなかった(Solorzano *et al.*, 1993)。

経口

各群雌雄5匹ずつのWistarラットにCTP(詳細記載なし)を0、2000、3000、または5000 mg/kg 体重の用量で経口(強制)投与した試験では、死亡率はそれぞれ0/10、0/10、4/10、8/10であった。死亡したラットのほとんどは、投与後72~96時間で死亡した。これらのラットは、立毛、摂餌量減少、全身虚脱を呈した。剖検では、消化管にうっ血を認めた。生残ラットには、影響はみられなかった。この試験では、LD₅₀値は3300 mg/kg 体重と算定された(Contox, 1991b)。

ラット(Sprague-Dawley、雌雄5匹ずつ)にCTP(詳細な記載なし)を単回(強制)経口投与した試験では、200 mg/kg 体重の用量において、死亡やその他の影響は引き起こされなかった。用量が5000 mg/kg 体重の場合(雌雄4匹ずつ)では影響が認められたが、それらは投与後30時間持続した軽微な立毛と、雄ラットの大半における十二指腸の肉眼的変化(詳細な記載なし)のみであった(Solorzano *et al.*, 1993)。

試験の詳細が示されていないデータ表のみの情報の中で、その他の経口LD₅₀値として、ラットについて6200 および>15,000 mg/kg 体重という値が提示されている(ACCCI, 1992、Steinhauser, 1997)。

4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

ヒトのデータは、得られていない。

4.1.2.2.3 急性毒性の要約

吸入試験の情報は、得られていない。

EU のガイドラインに準拠した急性経口および経皮毒性試験(および LD₅₀ は 3300 mg/kw 体重を超えるという結果)から、CTP(ht)は、EC の基準(EC 指令 2001/59/EC)に照らして、これらの曝露経路については分類や表示の必要はないと結論づけられる。

4.1.2.3 刺激性

4.1.2.3.1 皮膚

動物試験

モルモットを屋根ふき用 CTPV に曝露し、紫外線を照射すると、モルモットの皮膚に光毒性が引き起こされると報告されている (Emmett, 1986)。

CTP(ht)の刺激性を調べることを目的とした試験のデータは得られていないため、以下では、経皮発がん性試験(第 4.1.2.8 項も参照)での反復曝露において観察された皮膚刺激性について検討する。

ベンゼンを媒体とした CTP(詳細な記載なし)の 40%溶液を、白色マウス(n=49、系統および性別の報告なし)の有毛皮膚に週 1 回、19 ヶ月間反復経皮適用したところ、初回適用後に、皮膚の適用部位に脱毛がみられた。適用部位の皮膚の変化は、腫瘍の形成がみられなかったマウスでは、すべての被験物質適用群でほとんど同様であった。それらの変化は、毛包の表皮および上皮の萎縮または限局性肥厚、真皮乳頭の部分的または完全な萎縮、および過角化であった。また、急性および慢性の炎症所見も認められた。対照群のマウスは 100% のベンゼンを塗布されたが、表皮の萎縮、限局性肥厚、毛包と皮脂腺の萎縮(ベンゼンに特徴的な影響)のみが生じた (Kireeva, 1968)。

2 種類の CTP 試料(コークス炉で産生された物と、屋根ふきに一般的に用いられるものと同用品。製造元について詳細な情報なし)それぞれ約 1.7 mg をベンゼンに溶解し、マウス (Swiss albino、各群雌雄 15 匹ずつ)の背中の皮膚の毛を剃った部位に、週 2 回反復経皮適用した。その結果、表皮の肥厚が認められ、多くは真皮の炎症性浸潤を伴うものであった。また、小さな膿瘍を伴う潰瘍を形成した例も認められた。曝露群マウスの平均生存期間は 31 週間であった。対照群は平均 82 週間生存した (Wallcave *et al.*, 1971)。

上述の 2 つの経皮的発がん性試験は、皮膚刺激性に焦点を当てたものではないため、上述した影響(の有無)について、論文内で十分に記載していない。加えて、2 つの試験の被験物質はベンゼンに溶解されているが、ベンゼン自体が皮膚刺激性物質(R38)に分類されている。したがって、皮膚刺激性の評価に際しては、これらの試験の意義は乏しい。

ヒトにおける試験

Hodgson and Whiteley(1970、IARC, 1985 で引用)は、円筒状圧縮成型練炭製造工場の作業員 144 名を対象とした調査を行っている。その工場では、豆炭を形成するために、炭塵と CTP (詳細な情報なし)を蒸気熱で溶解していた。ピッチ 疣贅(臨床的および組織学的には角化棘細胞腫)の発症がみられ、その内 26%は自然に消失していた。CTP(詳細な情報なし)に曝露されるピッチ/タール作業員の調査では、タール角化症が、原因物質への曝露を中止した後に発症する可能性が示唆されている(Gotz, 1976、IARC, 1985 で引用)。Crow(1970、IARC, 1985 で引用)には、ピッチ煙(CTP から生じる、詳細な記載なし)が原因の座瘡 54 例が記載されている。単純性面皰(塩素座瘡でみられるものと形態学的に識別可能)の発疹が、特に顔の頬骨の領域に認められた。これらは通常は速やかに治癒するが、残存することもあり、10 年以上経って再発することもある。大腿部や前腕の毛包炎もよくみられた。

コールタールピッチによる皮膚の光線過敏症については多くの報告がある。ピッチ「刺痛」と呼ばれる激しい灼熱感が、直射日光への曝露によって起こる。通常は紅斑が持続する(IARC, 1985)。Emmet(1986)は、屋根職人 50 名以上の現地調査を実施している。屋根職人のほとんどは、ピッチによる皮膚と口唇の刺激症状を訴え、その重症度は日光に曝露されると灼熱感が生じるというものから、広範囲の水疱の形成にまで及んでいた。灼熱痛はしばしばピッチや日光への曝露開始から 1 時間以内に発現し、曝露が続く限り継続して悪化する。紅斑と水疱形成は、特に肌の白い人に、灼熱痛の発症に続いて起こる。ピッチが手袋の下に入ると軽微な灼熱痛が起こることもあるが、これは日光曝露でいっそう増悪する(Emmett, 1986)。

Eye 4.1.2.3.2 眼

動物試験

屋根ふき用 CTPV が、ニュージーランド白色ウサギに光毒性の角結膜炎を引き起こしたと報告されている。この試験では、ピッチ留出物(10 µL)が単独で投与され、全部で 6 眼中 2 眼において、5 時間後と 24 時間後に、眼瞼の血管拡張、流涙、粘液性の眼脂のわずかな漏

出など、一過性の軽微な影響が生じた。投与後に紫外線を照射したところ、全 6 眼に著明な羞明、結膜刺激症状、角膜の腫脹、乳白色の混濁、角膜潰瘍形成がみられた。これらの変化は、24 時間後に最も顕著になり、96 時間後および 120 時間後に消散した。紫外線のみではこのような影響を及ぼされなかった(Emmett, 1986、Grant, 1986、IARC, 1985)。また、Grant (1986)は、ピッチがウサギの眼を刺激して損傷を引き起こすことを明らかにした D'Asaro Biondo(1933、Grant, 1986 で引用)の論文を引用している。

ヒトにおける試験

職業曝露についての報告によると、コールタールピッチ(煙状、揮発性物質だが同定されていない)への曝露により、刺激症状が生じ、繰り返された場合には、結膜の浮腫、膿汁(前房蓄膿)を伴う角膜の潰瘍形成や細胞浸潤、および癒着性角膜白斑が引き起こされた。さらに、粉塵への慢性曝露によって、瞼裂中の角膜における濃い染み、結膜における変色および刺激症状、下眼瞼の変形も生じている。光毒性作用(日光によって増悪する眼の灼熱感)も報告されている(Emmett, 1986、Grant, 1986、IARC, 1985)。

4.1.2.3.3 気道

動物試験

CTP(ht)を気管内投与して発がん作用を調べる試験の中で、雌雄の Wistar ラット 190 匹からなる群の内 36 匹に対し、1 匹あたり約 0.65、13.7、ないしは 20.0 mg の用量で、生理食塩水に懸濁した CTP(粒径分布: 90% <10 μm 、75% <5 μm)が単回投与されている。その後、1、2、4 週間後に屠殺が行われ、急性影響が調べられている(群当たりの動物数のデータなし)。対照群も設定され、粉末の炭の懸濁液が投与された。CTP(ht)群と粉末炭群はいずれも、呼吸器系に、同様の性状の急性炎症反応を呈した。すなわち、呼吸器内腔への好酸性タンパク様物質の集積から、粘膜への好中球やリンパ球、マクロファージの浸潤にわたる反応が認められた(Chang *et al.*, 1992) (第 4.1.2.8 項も参照)。

ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.3.4 刺激性の要約

CTPV と UV 放射への二重の曝露は、モルモットの皮膚に対して光毒性を示す。CTP(ht)の皮膚刺激性に関する情報は、他には得られていない。経皮発がん性試験において反復曝露後に皮膚への影響がみられているが、ベンゼン(既知の皮膚刺激物質)を溶媒として使用した試験であり、また皮膚刺激性(の有無)が十分に説明されないため、皮膚刺激性の評価に際しては、これらの試験の意義は乏しい。

CTP(煙)に曝露された作業者の間に、ピッチ疣贅(臨床的および組織学的には角化棘細胞腫)、タール角化症、座瘡(塩素座瘡でみられるものと形態学的に識別可能)、大腿部や前腕の毛包炎などの、皮膚への影響が認められた。CTP と日光に二重に曝露される屋根職人の間では、皮膚と口唇の刺激症状が認められている。その重症度は、日光に曝露されると灼熱感が生じるというものから、広範囲の水疱の形成にまで及んでいた。しかし、ヒトにおいて得られているデータからは、観察された皮膚への影響が刺激作用や感作によって引き起こされたものであるかどうかを識別するのは不可能である。

皮膚への影響は、CTP(V)への反復曝露またはCTP(V)と日光への二重の曝露を受けた動物やヒトで認められている。しかし、動物やヒトで得られているデータからは、観察される皮膚への影響が刺激作用や感作(反復曝露による光感作や感作)によって引き起こされたものであるかどうかを識別するのは不可能である。したがって、皮膚刺激性に関してCTP(ht)を分類することできない。

CTP(煙、揮発性物質ないしは塵、詳細な記載なし)への職業曝露に関するヒトのデータを考慮すると、眼への刺激性があること、反復曝露後には結膜浮腫、角膜の潰瘍形成や細胞浸潤、角膜における濃い染み、結膜の変色および刺激症状を引き起こすことが示されており、「眼に重篤な損傷を与えるおそれ」のある「刺激性物質」(Xi, R41)への分類が提唱される。日光は、眼や皮膚に対するCTP(V)の刺激性作用を増大させる。

4.1.2.4 腐食性

CTP(ht)の腐食性に関しては、指令 67/548/EEC の付属書 VIIA の規定に適合するデータが、ヒトや動物において得られていない。

4.1.2.5 感作

CTP(ht)の感作性に関しては、指令 67/548/EEC の付属書 VIIA の規定に適合する試験データは得られていない。皮膚への影響は、CTP(V)への反復曝露またはCTP(V)と日光への二重曝露を受けた動物やヒトで認められている(第 4.1.2.3.1 項参照)。しかし、動物やヒトで得られているデータからは、観察される皮膚への影響が刺激作用や感作(反復曝露による光感作や感作)によって引き起こされたかどうかを識別するのは不可能である。したがって、これらの試験に基づいて皮膚感作性に関して CTP(ht)を分類することはできない。ただし、CTP(ht)の成分の 1 つ(ベンゾ[a]ピレン、BaP)は感作物質であることに注意が必要である(WHO, 1998)。

4.1.2.5.1 感作の結論

得られたデータセットは、指令 67/548/EEC の付属書 VIIA に規定されている基本要件を満たしていない。危険な組成物の分類、包装、表示に関連する指令 1999/45/EC (European Parliament and Council, 1999)によると、皮膚感作性物質を 1%以上含む組成物は、皮膚感作物質として分類する必要がある。CTP(ht)については、最大 1.5%の BaP(皮膚感作物質)を含む可能性があるため、皮膚感作物質(R43)に分類することが提案される。

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.6.1 動物試験

In vivo 試験

重要性が低い 1 件の経口試験(以下に記載)を除き、発がん以外の影響を検討した反復投与毒性試験の報告は、本リスク評価書を作成するにあたり得られていない。

経口

1920年代と1930年代に、放し飼いのブタにコールタールピッチ中毒が大発生し、死亡例や肝臓の組織学的変化がみられたことが報告されている。これを受けて、生後 9 週齢のブタで経口投与試験が開始された。被験動物には、粉碎したクレーピジョン(クレー射撃の標的で、成分として CTP、粉末石灰、カルシミンを含む)、粉碎したクレーピジョン+鉛、または工業用 CTP(詳細な記載なし)が、飼料やカプセルを介して与えられた。別に 2 群が設けら

れ、それぞれ鉛または通常飼料が与えられた。第1群(n=5)には、5日間連続で粉碎したクレイピジョンが合計57g投与されたが、8日~20日以内に全頭が死亡した。剖検では、5頭中4頭に、黄疸、過剰な漿液の腹部貯留、内臓リンパ節の浮腫、および肝臓の著しい変性が認められた。残った5頭目には、肉眼的な肝臓への影響はみられなかった。粉碎したクレイピジョンを合計57gと鉛を合計25g投与された(投与期間:5日間)群では、22日以内に5頭中4頭が死亡した。剖検では、肝臓に病変が認められた。生残したブタは、60日後に屠殺されたが、その際にそのような病変はみられなかった。

最後の群には、液体コールタールが1日3gの用量で、5日間(n=3)または2日間(n=2)、カプセルで投与された。5日間投与された3頭は、全頭が10~18日以内に死亡し、それらの肝臓にはびまん性の変性が認められた。2日間投与された2頭では、1頭が死亡した(第38日)。剖検では、肝臓の病変は肉眼的に認められなかったが、大腸全体に偽性黒色症がみられた。残りのブタは60日後に屠殺され、剖検で広範囲に原因不明の湿性の増殖性皮膚炎が認められたが、肝臓の変化は報告されていない。通常飼料を与えられた対照群には、肉眼的な病理学的変化はみられなかった。鉛のみを投与された群では、30日以内に5頭中1頭が死亡し、そのブタには著しい出血性胃炎が認められた。生残したブタについては、肉眼的な病変は報告されていない(Graham *et al.*, 1940)。

発がん性試験で観察された反復投与毒性

上記の報告を除いて、発がん以外の影響を検討した反復投与毒性試験の報告は、本リスク評価書作成時に得られていないため、発がん性試験での反復曝露により観察された発がん以外の影響について、以降で簡潔に述べる。ただし、一部の影響は、本来は前腫瘍状態ととらえるべきものであるか、または少なくともCTP(ht)の発がん作用に関連して生じたものであると考えられる(第4.1.2.8項も参照)。

吸入

気管内投与によって、雌雄のWistarラットにおけるCTP(ht)の発がん作用が調べられている。計190匹のラットを4群(各群の動物数のデータなし)に分け、週1回で10週間、粉末炭懸濁液とCTP(ht)の生理食塩水懸濁液を滴下で投与した。CTP(ht)(粒径分布:90% < 10 μm、75% < 5 μm)の投与用量は、被験動物1匹あたり、毎回約0.65、13.7または20.0 mgであった。これらのラットの内36匹は単回投与のみであった(第4.1.2.2項も参照)。残りのラットはそれぞれ最終投与の1、3、12、ないしは18ヵ月後に屠殺された。対照群との比較では、投与による影響は、生存率や平均体重については認められなかった。報告された用量依存性の組織学的変化は、すべて発がん反応に関連しているようであった。認められた変化(す

なわち、過形成、異形成、形成異常)は、主に細気管支肺胞領域にみられ、重症度は用量依存性であった(Chang *et al.*, 1992)。発がん作用に焦点を当てているため、この試験から発がん以外の作用に関する NOAEL を導出することができない。

経皮

ベンゼンを媒体とした 40%CTP 溶液を、白色マウス(n=49、系統および性別の報告なし)の剃毛していない皮膚に、週 1 回、19 ヶ月間反復経皮適用した試験が実施されている。初回適用後に、塗布した皮膚に脱毛がみられた。適用部位の皮膚の変化は、腫瘍を形成しなかったマウスではいずれの群でも同様に認められた。すなわち、毛包の表皮および上皮の萎縮または限局した肥厚化、真皮乳頭の部分的または完全な萎縮、および過角化であった。また、急性および慢性の炎症性像も認められた。対照群のマウスには、100%のベンゼンを塗布されたが、表皮の萎縮、限局性の肥厚化、毛包と皮脂腺の萎縮(ベンゼンに特徴的な影響)のみが生じた(Kireeva, 1968)。

2 種類の CTP 試料(コークス炉で産生された物と、屋根ふきに一般的に用いられるものと同等品。製造元について詳細な情報なし)を用いた試験では、それぞれ約 1.7 mg がベンゼンに溶解され、マウス(Swiss albino、各群雌雄 15 匹ずつ)の背中の皮膚の毛を剃った部位に、週 2 回反復経皮適用された。その結果、表皮の肥厚が認められ、多くは真皮の炎症性浸潤を伴うものであった。また、小さな膿瘍を伴う潰瘍を形成した例も認められた。曝露群マウスの平均生存期間は 31 週間であった。対照群は平均 82 週間生存した(Wallcave *et al.*, 1971)。

いずれの反復皮膚適用試験も、皮膚への局所的な影響について報告している。しかし、これらの試験では CTP(ht)をベンゼンに加えている。ベンゼンも局所的な皮膚への影響を示す物質であり、また、試験の焦点は局所的な皮膚の発がん性に当てられている。したがって、これらの試験は、局所的な影響に関する経皮 NOAEL を確立するには適切ではない。また、全身作用については、死亡率しか報告されていない。したがって、これらの試験は、全身性の影響に関する NOAEL を導出するには適切とはみなされない。

経口

Culp *et al.*(1998)により 2 年間試験が行われており、雌 B6C3F1 マウス(各群 48 匹)に対する 2 種類のコールタール混合物の腫瘍形成性が、BaP のそれと比較された。コールタール混合物 1(CT1)は、都市ガス生産工場の 7 ヶ所の廃棄物処理施設から出たコールタール混合物であり、0、100、300、1000、3000、6000、10000 ppm(本リスク評価書作成者の計算で 0、12、36、120、360、720、1200 mg/kg 体重に相当)の用量で、雌 B6C3F1 マウスに混餌投与された。コールタール混合物 2(CT2)は、前述の 7 つの廃棄物処理施設の内 2 施設のコールタールと、

別の施設から出た BaP 含有量が高いコールタールで構成されており、0、300、1000、3000 ppm (本リスク評価書作成者の計算で 0、36、120、360 mg/kg 体重に相当)の用量で混餌投与された(どちらのコールタールの用量も、観察された食餌摂取量減少に照らして補正)。BaP は、0、5、25、100 ppm(本リスク評価書作成者の計算で 0、0.6、3、12 mg/kg 体重に相当)の用量で混餌投与された。対照群として、48 匹のマウスからなる 2 つの群を追加した。一方の群には標準飼料を与え、もう一方の群には標準飼料に、BaP を含む飼料作製時と同様のアセトン処理を施して与えた。いずれかのコールタール混合物を 360 mg/kg 体重以上投与されたマウス、および BaP を 3 mg/kg 体重以上に投与されたマウスでは、生存率が有意に低かった。CT1 を 720 または 1200 mg/kg 体重の用量で投与されたマウス、および CT2 を 360 mg/kg 体重投与されたマウスでは、摂餌量と体重が有意に減少した。CT1 または CT2 を 360 mg/kg 体重投与されたマウスの肝臓の重量は、対照群と比較して有意に増加した(約 40%、BaP としては 0.8 および 1.1 mg/kg 体重)。一方、BaP を 3 mg/kg 体重の用量で投与されたマウスでは、肝臓の重量増加は認められなかった(これより高用量を投与されたマウスの肝重量は、体重減少を伴う腫瘍形成のために測定されなかった)(Culp *et al.*, 1998)。

結論：

- コールタール混合物について、死亡率と肝重量の増加および摂餌量と体重の減少が、360 mg/kg 体重/日以上以上の用量で投与を受けていたマウスに認められた。用量 120 mg/kg 体重/日が NOAEL と考えられた。
- BaP について、BaP の NOAEL として 0.6 mg/kg 体重/日が確立された(これより高い用量で生存率の低下が観察された)。

RIVM(2001)によって実施された試験では、Wistar 系統 Riv:TOX ラット(各用量群雌雄 52 匹ずつ)に、BaP が、大豆油を媒体として 0、3、10、30 mg/kg 体重の用量で、週 5 日で 104 週間、強制経口投与された。生存率の低下が、用量依存的に雄と雌のいずれにもみられた。高用量群(30 mg/kg 体重)の雄では、第 10 週以降体重が減少し、第 36 週以降摂餌量が統計学的に有意に減少した(10%未満)。雄ラットで第 13 週以降、飲水量が統計学的に有意に、かつ用量依存的に増加した。雌ラットでは、BaP が投与されても、体重、摂餌量、飲水量に対する大きな影響はみられなかった(RIVM, 2001)。BaP の投与により、用量依存性に生存率低下がみられたことに基づいて、LOAEL として 3 mg/kg 体重/日が確立された。

アセナフテン、フルオランテン、フルオレン、ピレン、およびアントラセンの経口 NOAEL が求められている。アセナフテンでは、肝毒性に関して 175 mg/kg 体重/日、フルオランテンでは、腎障害、相対的な肝重量増加、血液学および臨床的な影響に関して 125 mg/kg 体重/日、フルオレンでは、血液学的パラメータ変化に対して 125 mg/kg 体重/日、ピレンでは、

腎障害に対して 75 mg/kg/日、アントラセンでは 1000 mg/kg 体重/日 (試験された最高用量) であった (WHO, 1998)。

高沸点の石炭液化油の反復投与毒性

重要性に乏しい経口試験 1 件と前述した一部の発がん性試験を除いて、CTP(ht)の反復投与毒性試験のデータは得られていないため、コールタール由来物質や高沸点の石炭液化油を用いた試験について以降で述べることにする。

Springer *et al.* (1986b) による試験では、Fischer ラットを、高沸点の石炭液化油エアロゾル〔重質留分 (HD)、溶剤処理による炭精製法である SRC-II (solvent refined coal-II) 法によって得られた高沸点物質〕に、30、140 ないしは 690 mg/m³ の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日で、5 または 13 週間曝露した。高沸点の石炭液化油エアロゾルに、30 mg/m³ の濃度で 5 または 13 週間曝露されたラットは、肺組織の組織球増殖を呈した。曝露濃度が上がるほど、重篤な影響が認められた。得られたデータからは、NOAEC を確立できなかった。LOAEC は 30 mg/m³ であった。

また、Spinger *et al.* (1987) の試験では、CD-1 マウスを、SRC-II 法で産出された高沸点石炭液化油である重質留分のエアロゾルに、0、30、140、690 mg/m³ の濃度で曝露した。高沸点石炭液化油のエアロゾルに 690 mg/m³ (雌) または 140 mg/m³ (雄) に 1 日 6 時間、週 5 日で 13 週間曝露されたマウスで、相対肝重量の有意な増加、肝組織像におけるわずかな変化 (細胞質の好塩基性の軽微な増高、肝細胞サイズのばらつきの若干の増大、巨大肝細胞の出現、肝細胞の核サイズのばらつきの増大、肝細胞の索状配列や小葉状配列の微小な乱れ、微小な散在性巣状壊死) を認めた (Springer *et al.* 1987)。30 または 140 mg/m³ の濃度で 13 週間曝露された雌マウス、または 30 mg/m³ の濃度で 13 週間曝露された雄マウスでは、体重および組織像は不変であった (Springer *et al.* 1987)。したがって、この試験での NOAEC は、30 mg/m³ であった。

Weyand *et al.* (1994) の試験では、B6C3F1 マウスに対して、対照群にはゼラチン飼料、試験群には都市ガス生産工場 (MGP) の残留物 (石炭ガス生成の副生成物、コールタール様物質) を 0、51、251、462 mg/kg/日 (雄) および 0、42、196、344 mg/kg/日 (雌) の用量で、94 または 185 日間混餌投与した。いずれの用量群でも、投与による有害作用はみられなかった [NOAEL は 462 mg/kg/日 (雄) および 344 mg/kg/日 (雌)]。

4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

吸入

カナダのリン鉱石精錬所の作業員 131 名を対象にして、リン酸化物、フッ化物、CTPV などの呼吸器刺激物質への曝露が、肺機能(努力肺活量-FVC、1 秒中の努力呼気量-FEV₁、FVC1 の 25%~75%の呼気中の努力呼気流量-FEF₂₅₋₇₅)へ及ぼす影響について、調査が行われた。作業員の就労期間は 3~46 年であった。年 1 回の肺機能測定データ 4 年以上と、喫煙歴に関するデータが得られている。調査中に測定された五酸化リン、フッ化物、CTPV の最大濃度は、それぞれ約 2.2、4.2、0.1 mg/m³であった。喫煙歴と年齢で補正した後、縦断的および横断的に肺機能データの回帰分析を行ったところ、これらの物質への曝露による刺激以外の有意な影響は認められなかった。喫煙者では肺機能パラメータに統計学的に有意な低下がみられたが、非喫煙者と元喫煙者ではみられなかった。しかし、喫煙歴で補正すると、これらの化学物質への曝露年数などの因子に関連付けられるような、統計学的に有意な変化はみられなかった(Dutton *et al.*, 1993)。

4.1.2.6.3 反復投与毒性の要約

動物に関しては、重要性に乏しいブタでの経口試験 1 件を除いて、CTP(ht)を用いて発がん性以外の影響を検討した反復投与毒性試験の報告は、本リスク評価書作成時には得られていない。得られたデータセットは、指令 67/548/EEC の付属書 VIIA に規定された基本要件を満たしておらず、そのため既存の試験から発がん以外の影響に関する NOAEL を導出することはできなかった。

ヒトに関しては、リン鉱石精錬所の作業員集団について調査がおこなわれているが、調査当時 CTPV(約 0.1 mg/m³)および他の物質[五酸化リン(約 2.2 mg/m³)、フッ化物(約 4.2 mg/m³)]に曝露されていた集団において、肺機能パラメータに対し、統計学的に有意な影響はみられなかった。

また、動物データとして、高沸点の石炭液化油(亜慢性吸入曝露されたラットでの LOAEC 30 mg/m³)、都市ガス生産工場(MGP)の残留物(コールタール様物質)[NOAEL 462 mg/kg/日(雄マウス、経口曝露)および 344 mg/kg/日(雌マウス、経口曝露)]のデータが得られている。ただし、これらは CTP(ht)のリスクの総合評価に役立つ NOAEL 値を確立する上で、指標となる値とはみなされない。

4.1.2.7 変異原性

CTP と CTPV の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験は、それぞれ Table 4.18 と Table 4.19 に要約した。

4.1.2.7.1 *in vitro* 試験

In vitro : 細菌、酵母、哺乳類細胞

CTP は、ネズミチフス菌 (*S. typhimurium*) TA98 株に対し、代謝活性化系の存在下で変異原性を示した。S9 無添加の場合、あるいは TA100 株の場合は S9 の添加/無添加に関わらず、試験の結果は陰性であった。試験用量は、0、0.05、0.25、2.5、5 mg/プレートであった。この結果は、2 回目の試行を行って再現性が確認されている (Solorzano *et al.*, 1993)。

学会発表論文である Schimberg *et al.* (1980) の報告によると、CTP を用いる各種作業工程や工場から採取した粉塵試料のシクロヘキサン抽出物は、ネズミチフス菌の TA98 株および TA100 株に対し、肝臓由来代謝活性化系である S9 の存在下で、変異原作用を示した。この変異原作用は、試料中のベンゾ[a]ピレン濃度には直接関連していなかった (詳細な報告なし) (Schimberg *et al.*, 1980)。

CTP 試料 10 kg を 232 または 316°C まで加熱して発生した煙の凝縮物は、ネズミチフス菌 TA98 株を用いた試験において、ハムスター肝由来の S9 mix の存在下で、強力な変異原性を示した。316°C で発生した凝縮物は、232°C で発生した凝縮物よりも、変異原性の指数が 2 ~ 3 倍高く、含有する PAH の濃度も有意に高かった。いずれの凝縮物も、発生元の CTP より PAH 濃度がかなり低かった (Machado *et al.*, 1993)。

CTP (詳細不明) の DMSO 抽出物は、ネズミチフス菌 TA1537 株、TA98 株、TA100 株を用いた試験で、S9 mix 存在下で陽性を、非存在下で陰性を示した (IARC, 1985)。

屋根ふきに使用するタールの調製槽から出た排出物をジクロロメタンで抽出して得た物質を、ネズミチフス菌 TA1537、TA1538、TA98、TA100 株で試験した結果は、代謝活性化系の存在下では陽性、非存在下では陰性であった。TA1535 株に対しては、変異原性は示されなかった。この物質は、いくつかの関連論文の中で、ピッチ系タール、アスファルトタールまたは CTP 由来成分として特徴づけられてきており、他の多くの試験系による検討も実施されている。出芽酵母 (*S. cerevisiae*) D3 株による試験 (評価項目: 有糸分裂組換え、1 段階の濃度だけで試験) と、ゴールデンハムスター胚細胞による試験 (評価項目: DNA 断片化) の結果は陰性であった。両試験とも代謝活性化系の非存在下でのみ実施された。BALB/c3 3T3

細胞(ウアバイン抵抗性)での試験とマウスリンパ腫細胞 L5178Y(TK⁺変異)での試験の結果は陽性であった。両試験とも代謝活性化系の存在下および非存在下で実施された。チャイニーズハムスター卵巣細胞では、当該物質によって姉妹染色分体交換の頻度が有意に増加した(S9 存在下および非存在下で試験)が、突然変異変異はみられなかった(S9 非存在下でのみ試験)。さらに、BALB/c 3T3 細胞では形態学的に形質転換巢の増加(代謝活性化系の存在下および非存在下の両方で実施、統計学的には有意でない)が、ゴールデンハムスター胚細胞ではウイルスの形質転換の増加(統計学的に有意)がみられた(IARC, 1985)。

In vitro : ヒト体液

Heussner *et al.*は、アルミニウム還元工場で働き CTPV に曝露されていた喫煙者 27 名および非喫煙者 23 名と、同じ工場の他施設(複数)で働く喫煙者 28 名および非喫煙者 22 名において、遺伝毒性をモニタリングした。調査時点における曝露量は測定されなかったが、陽極製造区画で約 10 年前に実施された測定では、CTPV の濃度が 0.5~3.42 mg/m³であった。86 名の尿試料の抽出物を、ネズミチフス菌の TA98 株と TA100 株を用いて、ラット肝ホモジネートの存在下または非存在下にて、2 段階の濃度で、2 回の独立したアッセイを行って、変異原性物質の有無を調べた。曝露を受けていた作業員からの 43 試料と、曝露を受けていなかった作業員からの同数の試料を分析した。曝露群の作業員の尿 14/43 検体と、非曝露群の作業員の尿 7/43 検体に、変異原性化合物が含まれていた。変異原性が検出されなかった試料の内、曝露群の 15 検体、非曝露群の 7 検体に毒性が認められた。曝露群の 14/43 検体、非曝露群の 29/43 検体では、結果は陰性(変異原性反応も毒性反応もなし)であった。毒性の検出された尿検体の存在が、結果の解釈を複雑にしている。毒性の検出された尿検体のデータを除けば、曝露群と非曝露群の尿中の変異原性化合物にみられた差異は、統計学的に有意であった(p<0.01)。毒性の検出された尿検体のデータを毒性の検出されない尿検体のデータと統合すると、有意性のレベルが低下する(p<0.08)。しかし、毒性が検出され変異原性もある尿検体の組み合わせでみると、測定された差異の有意水準は高くなる(p<0.002)。喫煙は、曝露群と非曝露群の両方で同様に尿の変異原性と関連していた。喫煙者の中では、変異原性のある尿の出現率は、曝露群と非曝露群でそれぞれ 10/23 と 6/19 であった(p<0.15)。非喫煙者の中では、それぞれ 4/20 と 1/24 であった(p<0.05)。リンパ球全体の染色体異常出現率は、曝露群と非曝露群で同様であった。曝露群では、年齢と染色分体異常出現率の間に有意な逆相関(p<0.05)がみられた。精液検査の結果には、曝露群と非曝露群の間に差異は認められなかった(Heussner *et al.*, 1985)。

WHO は、主要な非複素環式多環芳香族炭化水素に関するレビューを行っており、その中で、多環芳香族炭化水素に曝露された人の尿の変異原性を、ネズミチフス菌 TA98 株または TA100 株を用いて、代謝活性化系存在下および非存在下の両方で試験した結果について要

約している。曝露群と対照群の両方で、いくつかの尿検体の毒性が高すぎて、変異原性を評価できないことも少なくなかった。コーキング、コールタール蒸留、アルミニウム製錬 (Søderberg 電解槽室) 業務、陽極を取り扱う業務、およびグラファイト電極プラントでの業務などで、作業中に曝露を受けた作業員について試験が行われたが、それらの試験の大部分で、結果は陰性であった。高度な曝露 (乾癬のためコールタールを塗布された患者、コークス炉またはカーボンプラントの作業員) の場合にのみ、結果が陽性であった。加えて、英国のコークス工場およびアルミニウム工場 (Søderberg 電解槽室) の作業員から採取した喀痰は、ネズミチフス菌の TA98 株と TA100 株を用いた試験において、代謝活性化系の存在下で陽性を示したと報告されている (WHO, 1998)。

Table 4.18 Genotoxicity of CTP or CTPV *in vitro*

Assay	Compound	Species	Result	Reference
Bacteria				
Bacterial gene mutation test	CTP	<i>S.typhimurium</i> (TA 98, 100)	Positive +S9 in TA98, negative -S9 in TA98 and +S9 and -S9 in TA100	Solarzan <i>et al.</i> , 1993
Bacterial gene mutation test	Cyclohexane extracts of dust samples in iron foundries (using CTP)	<i>S.typhimurium</i> (TA 98 100)	Positive +S9	Schimberg <i>et al.</i> , 1980
Bacterial gene mutation test	Condensates of fumes generated from CTP by heating to 232 or 316 °C	<i>S.typhimurium</i> (TA 98)	Positive +S9	Machado <i>et al.</i> , 1993
Bacterial gene mutation test	DMSO extract of (unspecified) CTP	<i>S.typhimurium</i> (TA 98, 100, 1537)	Positive +S9, negative -S9	IARC, 1985
Bacterial gene mutation test	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	<i>S.typhimurium</i> (TA 98, 100, 1535, 1537, 1538)	Positive +S9 in TA 98, 100, 1537, 1538, negative +S9 in TA 1535 and -S9 in TA 98, 100, 1535, 1537, 1538	IARC, 1985
Yeast				
Mitotic recombination	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	<i>S.cerevisiae</i> D3	Negative without metabolic activation	IARC, 1985
Mammalian cells				
DNA fragmentation	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	Syrian hamster embryo cells	Negative without metabolic activation	IARC, 1985
Gene Mutation	Dichloromethane	BALB/c3 3T3 cells	Positive with	IARC, 1985

EURAR: COAL-TAR PITCH

Assay	Compound	Species	Result	Reference
	extract of roofing-tar pot emissions	(oubain resistance)	and without metabolic activation	
Gene Mutation	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	Mouse lymphoma L5178Y cells (TK _{+/+})	Positive with and without metabolic activation	IARC, 1985
Sister Chromatid Exchange	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	Chinese hamster ovary cells	Positive with and without metabolic activation	IARC, 1985
Gene mutation	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	Chinese hamster ovary cells	Negative without metabolic activation	IARC, 1985
Morphological transformation	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	BALB/c3 3T3 cells	Increase in transformed foci (not statistically significant) with and without metabolic activation	IARC, 1985
Viral transformation	Dichloromethane extract of roofing-tar pot emissions	Chinese hamster ovary cells	Increase in transformed foci (statistically significant) with and without metabolic activation	IARC, 1985
Human body fluids				
Bacterial gene mutation test	Human urine sample, occupational exposure in an aluminium reduction plant to a.o. CTPV	<i>S.typhimurium</i> (TA 98 100)	Positive with and without metabolic activation	Heussner et al., 1985
Bacterial gene mutation test	Human urine sample, occupational exposed during coking, coal-tar distillation, work in Søderberg potrooms of aluminium plants, anode plants, and graphite electrode plants	<i>S.typhimurium</i> (TA 98 100)	Negative with and without metabolic activation	WHO, 1998
Bacterial gene mutation test	Human urine sample, heavy exposure of psoriasis patients to coal-tar applications, and coke oven, and carbon plant workers	<i>S.typhimurium</i> (TA 98 100)	Positive with and without metabolic activation	WHO, 1998
Bacterial gene	Human expectorate	<i>S.typhimurium</i> (TA	Positive with	WHO, 1998

Assay	Compound	Species	Result	Reference
mutation test	sample, occupational exposed workers of coke plant and aluminium (Søderberg potrooms) plant	98 100)	metabolic activation	

これらの CTP(V)での試験および CTP(V)に曝露されたヒトの体液での試験に加えて、コールタール、コールタール副産物および各種 PAH を用いて様々な *in vitro* 遺伝毒性試験が行われており、そこでこれらの物質が遺伝毒性を有することが示されている(それらの試験は要約に収載していない)(ATSDR, 2002、WHO, 1998)。

4.1.2.7.2 *in vivo* 試験

In vivo : 動物データ

実験動物における CTP(ht)の遺伝毒性を検討した試験のデータは、得られていない。

いくつかの *in vivo* 試験において、コールタールまたはコールタール廃棄物の経口投与によって、DNA 付加体形成が増高したことが報告されている(ATSDR, 2002)。B6C3F1 マウスに、飼料 100 g あたり最大で 2 g のコールタールを 28 日間混餌投与したところ、DNA 付加体量が用量依存的に増加した(Culp and Beland, 1994、Culp *et al.*, 1996)。³²P ポストラベル法での解析により、DNA 付加体は、肝臓、肺、前胃に検出された。

これらの試験の他にも、実験動物においてコールタール、コールタール廃棄物、コールタール産物、および各種 PAH を用いて様々な *in vivo* 遺伝毒性試験が行われており、その中でこれらの物質が遺伝毒性を有することが示されている(これらの試験は要約に収載していない)(ATSDR, 2002、WHO, 1998)。

In vivo : ヒトにおけるデータ

PAH 混合物、特に CTP に職業曝露されている個人や集団を対象としていくつかの調査が実施されており、変異原性や遺伝毒性影響(例えば、小核、染色体異常、リンパ球の SCE、DNA 付加体)が調べられている。しかし、これらの試験は基本的に、CTP またはその他の PAH 含有混合物への曝露により、*in vivo* で変異原性や遺伝毒性が示されるかどうかには焦点を当てておらず、CTP または類似の PAH 含有混合物への曝露を測定するための感度の高い方法を見つけることを目的としたものである。

Heussner *et al.*は、アルミニウム還元工場で CTPV に曝露されていた作業員において、遺伝毒性をモニタリングした(調査の詳細は *in vitro* 試験で詳述している)。細胞遺伝学的分析のために血液が採取された。染色体異常には、曝露群と非曝露群の間で統計学的に有意な差は認められなかった(Heussner *et al.*, 1985)。

Buchet *et al.*は、コークス炉/製鋼プラント 2 施設の男性作業員 56 名と、グラファイト電極プラント 1 施設の作業員 93 名から末梢リンパ球を採取し、細胞遺伝学的エンドポイント [SCE、高頻度で SCE が起きている細胞(HFC)、小核]について検討を行った。対照群は、主に製鋼(圧延)プラントの作業員で構成される 137 名であった。PAH に対する曝露量は、対象者各人について空気試料を取り、主要な 13 種類の PAH を測定すること、および交代制勤務後の尿中 1-ヒドロキシピレン濃度を測定することによって評価された。これらの群は、教育レベルと喫煙習慣の点で差がなかったが、平均年齢はグラファイト電極プラント作業員の方がコークス炉作業員および対照群と比較して若干低かった。PAH への総曝露量については、濃度の合計の平均値には、コークス炉作業員とグラファイト電極プラント作業員の間で統計学的に有意差を認めなかったが[それぞれ 15.96(範囲:0.540~1106.4 mg/m³)と 20.5 mg/m³(範囲:0.13~1212 mg/m³)、対照群 0.700 mg/m³(0.120~3.830 mg/m³)]、各 PAH でみると相違がみられるものもあり、とくに BaP では顕著であった(コークス炉作業員で 0.068 mg/m³であったのに対しグラファイト電極プラント作業員で 0.219 mg/m³)。また、ピレンの空气中濃度は同等であったが、グラファイト電極プラント作業員では、尿中 1-ヒドロキシピレン濃度の平均値が有意に高かった。リンパ球における小核の出現頻度の(算術)平均値は、対照群よりも曝露群で低かった。細胞あたりの SCE 数の(算術)平均は、喫煙習慣のないグラファイト電極プラント作業員(4.8、観察数 n = 4、非喫煙者対照群 3.9、n = 29)でも、喫煙習慣のあるコークス炉作業員(4.9、n = 16、喫煙者対照群 4.0、n = 30)と同様に増加したが、喫煙習慣のあるグラファイト電極プラント作業員(3.7、n = 1、喫煙者対照群 4.0、n = 30)と喫煙習慣のないコークス炉作業員(4.0、n = 16、非喫煙者対照群 2.9、n = 71)では減少した。HFC の割合の平均(二乗平均平方根)は、喫煙習慣のないおよび喫煙習慣のあるコークス炉作業員で増加し(それぞれ、5.3、n = 16、非喫煙者対照群 2.3、n = 29、および 7.0、n = 16、喫煙者対照群 3.1、n = 30)、喫煙習慣のないおよび喫煙習慣のあるグラファイト電極プラント作業員で減少した(0.9、n = 4、非喫煙者対照群 2.3、n = 29、および 2.6、n = 1、喫煙者対照群 3.1、n = 30)。ロジスティック回帰分析によると、HFC は、その時に受けている PAH への曝露の強度に関連しているが、曝露の持続期間とは関連していなかった。その他の細胞遺伝学的影響と PAH への曝露の間には、一貫した関連性は見出せなかった(Buchet *et al.*, 1995)。

Van Delft *et al.*は、³²P ポストラベル法によって、カーボン電極製造プラント作業員の末梢リンパ球における PAH-DNA 付加体量を調べた。作業員の職務条件に基づいて、空気試料分析の履歴データから曝露量を推定し、対象の作業員を低曝露群、中等曝露群、高曝露群の 3

群に分けた。低曝露群は、試験室や事務室で勤務する喫煙習慣のある作業員 5 名と喫煙習慣のない作業員 14 名から成り、これを対照群とした。高曝露群は、カーボン陽極施設の喫煙習慣のある作業員 9 名と喫煙習慣のない作業員 8 名)であった。中等曝露群は、基本的にこのカーボン陽極施設に常駐しない(工場の構内全域で主に保守管理作業を行う技術者)19 名(喫煙者 7 名、非喫煙者 12 名)であった。各群の年齢は同等であったが、高曝露群内では、喫煙者と非喫煙者の平均年齢(それぞれ 47 歳および 35 歳)の間にかかなりの差がみられた。被験者ごとの空気試料採取・分析が行われ、それによると総 PAH 濃度の中央値は、中等曝露群で 8.4(範囲:1.8~80 mg/m³、空気試料数 n = 12)、高曝露群で 32 mg/m³(範囲:2.3~185 mg/m³、n = 18、p = 0.099)であった。BaP は、中等曝露群で 0.37 mg/m³(範囲:0.09~5.0 mg/m³)、高曝露群で 1.20 mg/m³(範囲:0.43~3.2 mg/m³、p=0.024)であった。尿中 1-ヒドロキシピレン濃度は、対照群と比較して、中等曝露群(3.6 倍)と高曝露群(8.2 倍)で有意に高かった。各群間で、PAH-DNA 付加体の集塊の数に、統計学的に有意な差は認められなかった(付加体が生じた全領域の合計でも、様々なゾーンやスポットごとに観察した場合でも)。全体の付加体の量と、一部のゾーンやスポットにおける付加体の量は、喫煙者のリンパ球では非喫煙者のリンパ球と比較して高かったが、統計学的に有意なのは後者のみであった(van Delft *et al.*, 1998)。

Arnould *et al.*は、カーボン電極製造プラントの作業員 17 名(喫煙者 12 名、非喫煙者 5 名)の白血球中の BaP-DNA 付加体を調べた。測定には、³²P-ポストラベル法に加えて、ベンゾ[a]ピレン-トランス-7,8-ジヒドロジオール-9,10-エポキシドで修飾された DNA で免疫されたウサギ由来ポリクローナル抗体を用いた競合的免疫測定法によって行われた。対照群は、管理業務の職員 10 名(喫煙者 5 名、非喫煙者 5 名)であった。曝露群の作業員は、対照群の職員より年齢が高かった(年齢範囲:それぞれ 27~53 歳、18~35 歳)。プラント内の何カ所かの作業場所を定点として空気試料を採取した結果、BaP への曝露レベルは、対照群の 0 mg/m³から、曝露群の 575~1149 ng/m³にわたることが判明した。免疫測定法によって得られた付加体量の数値(DNA 50 μg 当たりのフェムトモル数:fmol で表す)は、ポストラベル法によるものより有意に高かった。喫煙者の付加体量は非喫煙者より高く、曝露群では非曝露群より高かった。統計学的解析の結果は示されていない(Arnould *et al.*, 1999)。

Carstensen *et al.*は、アルミニウム還元工場の電解槽室の作業員男性 98 名(年齢中央値:35 歳、範囲:22~60 歳)と、対照群として同じ町のブルーカラー労働者の男性 55 名(郵便配達員および市議会職員、年齢中央値:41 歳、範囲:22~61 歳)から血液を採取し、末梢リンパ球における芳香族化合物の DNA 付加体形成を、³²P-ポストラベル法によって解析した。曝露群では 31%、対照群では 22%が喫煙者であった。作業員および対照群から無作為に選択された 5 名について、各人ごとに 1 日の勤務時間を通して空気試料を採取し、粒子相と気相両方の PAH を捕集した。その結果、主要な 22 種類の粒子状 PAH の合計濃度の中央値は、作業員

で $13.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲: $0.01\text{-}270 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、対照群 5 名中 3 名 (残り 2 名は検出不能レベル) で $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲: $0.01\text{-}0.37 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。BaP 濃度の中央値は、作業員群で $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲: $0.02\text{-}24 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、測定可能レベルにあった対照群の 2 名で 0.004 および $0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。気相で測定された 7 種類の類縁化合物の合計濃度は、作業員では $0.01\text{-}131 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (中央値: $16.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、対照群では $0.008\text{-}0.41 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (中央値: $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) にわたっていた。電解槽室作業員とブルーカラー労働者の間で、DNA 付加体の出現頻度に差はみられなかった。喫煙習慣は結果に影響を及ぼさなかった (Carstensen *et al.*, 1999b)。

遺伝毒性が示される状態になった際に生体内変換酵素の遺伝学的多型がどのように影響するかについて、前述の電解槽室作業員およびブルーカラー労働者を対象として検討が行われている。末梢血リンパ球 CD4^+ および CD8^+ における小核、1 本鎖 DNA 切断、HPRT 変異の出現頻度、および尿における 8-ヒドロキシデオキシグアノシンが測定された。2 群間で、これらのエンドポイントに差異は認められなかった (Carstensen *et al.*, 1999a)。

他の遺伝毒性エンドポイントに関しては、WHO のレビューが述べることによると、コークス炉、カーボンプラント、アルミニウムプラントまたはグラファイト電極プラントの作業員、または煙突掃除人において、小核、染色体異常、または姉妹染色分体交換の発生率が増加はみられておらず、ほとんどの場合、喫煙による有意な影響が認められている。コークス炉作業員について行われたある試験では、染色分体異常と姉妹染色分体交換の増加が観察されているが、喫煙者と非喫煙者の間に差は認められていない。DNA 付加体の上昇が報告されているのは、特にコークス炉プラント、アルミニウム製造、工場の作業員を対象とした調査においてである (WHO, 1998)。

それぞれの PAH への曝露を推定するために上述のバイオマーカーを使用することが妥当であるかを検討したレビューの中で、Dor *et al.* は、他のマーカーは PAH への特異性が低いとして、DNA 付加体のみを考察している (Dor *et al.*, 1999)。

これらの調査に加えて、コールタール、コールタール産物、各種の PAH に曝露された作業員を対象とした *in vivo* 遺伝毒性試験がいくつか存在し、これらの物質が遺伝毒性を有することが示されている (これらの試験は要約に収載していない) (ATSDR, 2002、WHO, 1998)。

Table 4.19 Genotoxicity of CTP or CTPV *in vivo*

Endpoint	Compound	Species	Result	Reference
Human blood cells				
Chromosomal aberrations	Occupational exposure in (smoking and non-smoking) aluminium reduction plant workers	Human blood	No statistically significant differences between exposed and non-exposed	Heussner <i>et al.</i> , 1985

EURAR: COAL-TAR PITCH

Endpoint	Compound	Species	Result	Reference
Sister Chromatid Exchange (SCE)	Occupational exposure in (smoking) coke oven and (non-smoking) graphite electrode workers	Human peripheral blood lymphocytes	No consistent associations between SCEs and PAH exposure were found	Buchet et al., 1995
High frequency Cells (HFCs)	Occupational exposure in (smoking and non-smoking) coke oven workers	Human peripheral blood lymphocytes	HFCs were associated with the intensity of current exposure to PAHs, but not with duration of exposure.	Buchet et al., 1995
Micronuclei	Occupational exposure in coke oven and graphite electrode workers	Human peripheral blood lymphocytes	No consistent associations between micronuclei and PAH exposure were found	Buchet et al., 1995
PAH-DNA adducts (by ³² P-postlabelling)	Occupational exposure in carbon-electrode manufacturing workers	Human peripheral blood lymphocytes	No statistically significant differences	Van Delft et al., 1998
BaP-DNA adducts (by ³² P-postlabelling and immunoassay)	Occupational exposure in carbon-electrode manufacturing workers	Human leucocytes	Increase in exposed compared to non-exposed (and smokers compared to non-smokers)	Arnould et al., 1999
Aromatic DNA adducts (by ³² P-postlabelling)	Occupational exposure in potroom workers of an aluminium reduction plant	Human peripheral blood lymphocytes	No statistical significant differences between exposed and non-exposed	Carstensen et al., 1999b
Micronuclei	Occupational exposure in potroom workers of an aluminium reduction plant	Human peripheral CD4 ⁺ and CD8 ⁺ lymphocytes	No statistically significant differences between exposed and non-exposed	Carstensen et al., 1999a
DNA single-strand breaks	Occupational exposure in potroom workers of an aluminium reduction plant	Human peripheral CD4 ⁺ and CD8 ⁺ lymphocytes	No statistically significant differences between exposed and non-exposed	Carstensen et al., 1999a
HPRT mutation frequency	Occupational exposure in potroom workers of an aluminium reduction plant	Human peripheral CD4 ⁺ and CD8 ⁺ lymphocytes	No statistically significant differences between exposed and non-exposed	Carstensen et al., 1999a
Micronuclei	Occupational exposure in coke-oven, carbon-plant, aluminium-plant, or graphite-electrode plant workers, or in chimney sweeps	Human lymphocytes	No increase between exposed and non-exposed (in most studies differences between smokers and non-smokers were observed)	WHO, 1998
Chromosomal aberrations	Occupational exposure in coke-	Human lymphocytes	No increase between exposed and non-	WHO, 1998

Endpoint	Compound	Species	Result	Reference
	oven, carbon-plant, aluminium-plant, or graphite-electrode plant workers, or in chimney sweeps		exposed (in most studies differences between smokers and non-smokers were observed)	
Sister Chromatid Exchange	Occupational exposure in coke-oven, carbon-plant, aluminium-plant, or graphite-electrode plant workers, or in chimney sweeps	Human lymphocytes	No increase between exposed and non-exposed (in most studies differences between smokers and non-smokers were observed)	WHO, 1998
Chromosomal aberrations	Occupational exposure in coke-oven workers	Human blood cells	Increased in exposed compared to non-exposed (however, no difference between smokers and non-smokers was observed)	Bender, 1988 cited in WHO, 1998
DNA-adducts	Occupational exposure in coke-oven, aluminium-plant, and foundry workers	Human lymphocytes	Increased in exposed compared to non-exposed	WHO, 1998

4.1.2.7.3 変異原性の要約

EC のガイドラインに準拠して実施されたネズミチフス菌での変異原性試験から、CTP には微生物に対する変異原性があると結論づけられた。哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験では、若干不整合があるが、ほとんどで陽性という結果が得られている。ヒトの体液は、高用量の曝露を受けた乾癩患者(コールタール塗布)やコークス炉およびカーボンプラント作業員の尿試料を除いて、一般的には、微生物遺伝子変異試験で変異原性を示さない。

実験動物における CTP(ht)の *in vivo* 遺伝毒性を検討した試験のデータは、得られていない。CTP(V)へ職業曝露されたヒトの血液細胞で、遺伝毒性に関するエンドポイントを調べた結果、一貫性を欠くものの、高用量の PAH に曝露されたヒトで DNA 付加体レベルが上昇したことが報告されている。

CTP(ht)の変異原性/遺伝毒性に関して得られているデータセットは、指令 67/548/EEC の付属書 VIIA に規定された基本要件を満たしていない。しかし、コールタール、コールタール廃棄物、コールタール産物、および個々の PAH を用いた数多くの遺伝毒性試験では、これらの物質が遺伝毒性を有することが示されている(ATSDR, 2002、WHO, 1998)。

WHO は分類基準を記した文書の中で、33 種類の PAH の変異原性試験や遺伝毒性試験について、考察を行っている。IARC(1983)が示した評価や 1983 年以降に報告された遺伝毒性試験の結果に基づき、すべての試験で陰性であった化合物は、アントラセン、フルオレン、ナフタレンのみであると結論づけている。他の化合物の内、16 種類(BaP 含む)が遺伝毒性を有し、8 種類がおそらく遺伝毒性を有していると判断された。残りの化合物に関するデータは、不十分であるか、一貫性を欠いていた(WHO, 1998)。

危険な組成物の分類、包装、表示に関連する指令 1999/45/EC (European Parliament and Council, 1999)によると、カテゴリ 1 または 2 の変異原性物質を 0.1%以上含む組成物は、カテゴリ 1 または 2 の変異原性物質として分類する必要がある。CTP(ht)は不定量の変異原性 PAH を含んでおり、その個々の変異原性作用は本質的に少なくとも相加的であると考えられる。

したがって、CTP(ht)、CTPV(ht)、コールタール、コールタール廃棄物、コールタール産物、および個々の PAH に関して得られた遺伝毒性データに基づき、また、CTP(ht)中のカテゴリ 2 の変異原性 PAH の量はほぼすべての環境で 0.1%を超える (重量/重量比に基づいて)と推定されることから、CTP(ht)をカテゴリ 2 の変異原性物質(T, R46)に分類することが提唱される。

4.1.2.8 発がん性

4.1.2.8.1 動物試験

吸入

雌ラット(Wistar、各群 72 匹ずつ)を、0、1.1、2.6 mg/m³の CTP(ht)のエアロゾルに、17 時間/日、5 日/週で 43 または 86 週間曝露した。その後、それぞれに最長 86 または 43 週間の非曝露期間を設けた。エアロゾルは、CTP を窒素雰囲気下で 750°C に熱し、高温のタール/ピッチ蒸気を 12°C 清浄空気で希釈することによって生成し、結果として、PAH を多く含む空気力学的質量中央径(MMAD)0.5 μm の凝縮エアロゾルが得られた。1.1 および 2.6 mg/m³のエアロゾルには、特にベンゾ[a]ピレンがそれぞれ 20 および 46μg/m³含まれていた。従って、吸入されたベンゾ[a]ピレンの累積量は、それぞれ 71 mg (43 週間の曝露)、142 mg (86 週間の曝露)、158 mg (43 週間の曝露)、321 mg (86 週間の曝露) mg [ベンゾ[a]ピレンの濃度(mg/m³) × 曝露時間]であった。2.6 mg/m³での 43 または 86 週間の曝露により、死亡率が対照群と比較して増加した。特に、86 週間曝露された動物は、大きな肺腫瘍が多発したために屠殺しなければならなくなった。肺以外の臓器には、曝露に関連する腫瘍はみられなかった。肺腫瘍の大部分は良性または悪性の角化型扁平上皮腫瘍であったが、一部に気管支肺胞腺腫

または腺がんがみられた。腫瘍発生率は、1.1 mg/m³に43または86週間曝露された動物ではそれぞれ4.2%および33.3%、2.6 mg/m³に43または86週間曝露された動物でそれぞれ38.9%および97.2%であった(Heinrich *et al.*, 1986, Heinrich *et al.*, 1994b, Heinrich *et al.*, 1994a)。

気管内投与によって、雌雄のWistarラットにおけるCTP(ht)の発がん作用が調べられている。計190匹のラットを4群(各群の動物数のデータなし)に分け、週1回で10週間、粉末炭懸濁液とCTP(ht)の生理食塩水懸濁液を滴下で投与した。CTP(ht)(粒径分布: 90% <10 μm、75% <5 μm)の投与容量は、約0.65、13.7または20.0 mgであった。これらのラットの内36匹は単回投与のみであった(第4.1.2.2項も参照)。残りのラットはそれぞれ最終投与の1、3、12、ないしは18ヵ月後に屠殺された。対照群との比較では、投与による影響は、生存率や平均体重については認められなかった。組織学的変化は、主に細気管支肺胞領域にみられ、その重症度は用量依存的であった。その変化の内容は、過形成、異形成、形成異常から広範ながんの発生にまで及んでいた。腫瘍は、総投与量が約6.5 mgのラットにはみられなかったが、総投与量が約137 mgおよび200 mgのラットでの発現率は、それぞれ4/32匹および10/40匹であった。これらの腫瘍のほとんどは扁平上皮がんであった(10/14)(Chang *et al.*, 1992)。

8週齢の雌マウス(Iva:NMRI, n = 28~31)を、ベンゾ[a]ピレンを0.3 μg/m³含む石炭ストーブからの燃焼生成物に、1日16時間、週5日で8ヵ月間曝露した。その後、CTPを窒素雰囲気下で750°Cに熱して発生させた、PAHを多く含む排出ガス(ベンゾ[a]ピレンを約60 μg/m³含有)に、1日16時間、週5日で15ヵ月間曝露した。粒子の質量濃度とMMADは、石炭ストーブの燃焼生成物でそれぞれ1.1 mg/m³と0.1 μm、CTP生成物でそれぞれ4.6(±5.1) mg/m³と0.8 μmであった。この曝露により、肺腫瘍の発生率(79%、対照群では32%)と多発度、すなわち肺ごとの平均腫瘍数(7.0 ± 7.9 個、対照群では0.7 ± 1.7 個)が統計学的に有意に増加した。これより前に実施されていた同様の試験に照らして、著者は腫瘍の大部分が良性の腺腫であるとしているが、組織学的検査の結果は得られていない。試験期間は全体で25ヵ月であり、マウスの寿命に匹敵している(Heinrich *et al.*, 1986)。

新生仔雌マウス(NMRI/BR、各群40匹ずつ)を、0、0.5(±0.85)、または2.44(±0.40) mg/m³のCTPのエアロゾルに、生後1日以降、1日16時間、週5日で44週間曝露した。エアロゾルは、予備加熱したCTPを窒素雰囲気下で750~800°Cで熱分解し、清浄空気希釈することによって発生させた。エアロゾルのMMADは0.55 ± 0.03 μmであった。各群のベンゾ[a]ピレン濃度は、0、50、90 μg/m³であった。44週間の曝露期間の終了時点で、低濃度群と高濃度群の生存率は、それぞれ38/40匹と35/40匹、対照群では39/40匹であった。投与によって、ほぼすべてのマウス(低濃度群:38/40匹、高濃度群:39/40匹、対照群:0/40匹)において細気管支肺胞に多発性の過形成病巣が誘発され、また、高濃度群の6/40匹で扁平上皮化生が誘発された。さらに、肺腺腫(低濃度群:40/40匹、高濃度群:40/40匹、対照群:5/40匹)、

肺腺がん(10/40、33/40、対照群：6/40 匹)、肺扁平上皮がん (0/40、6/40、対照群：0/40 匹)の発症が、統計学的に有意に増加していた。加えて、高濃度群で、腺扁平上皮がんが 1 例認められた(Schulte *et al.*, 1994)。

経皮

ベンゼンを媒体とした CTP(詳細記載なし)の 40%溶液を、白色マウス(n = 49、系統および性別の報告なし)の剃毛していない皮膚に週 1 回、19 ヶ月間経皮適用した。初回投与後に、塗布された皮膚に脱毛がみられた。最初に腫瘍が認められたのは、初回塗布の 3 ヶ月後であった。12 ヶ月目の終わりまでに、その時点で生存していた 43 匹中 37 匹のマウスに皮膚腫瘍が、29 匹に角化型扁平上皮がんが認められた。その他の腫瘍として、肺腺腫が 8 匹に、胃の扁平上皮がんが 1 匹に認められた。対照群のマウスには、100%のベンゼンが塗布された。対照群では、表皮の萎縮、限局性の肥厚化、毛包と皮脂腺の萎縮(ベンゼンに特徴的な影響)のみが発現した。対照群には皮膚腫瘍はみられなかったが、1 匹に肺腺腫が生じた(Kireeva, 1968)。対照群のマウスについてのデータ(無処置か溶媒で処置か)は、得られていない[訳注：2 文前で 100%のベンゼンを塗布したとある](Kireeva, 1968)。

2 種類の CTP 試料(コークス炉で産生された物と、屋根ふきに一般的に用いられるものと同用品。製造元について詳細な情報なし)を用いた試験では、それぞれ約 1.7 mg がベンゼンに溶解され、マウス(Swiss albino、各群雌雄 15 匹ずつ)の背中の皮膚の毛を剃った部位に、週 2 回塗布を行った。その結果、平均生存期間が短縮した(31 週間、ベンゼン投与対照群では 82 週間)。CTP(ht)の適用によって、担腫瘍マウス数(53/58 匹、:ベンゼン適用対照群では 1/26 匹)、皮膚がん(31/58、対照群 0/26 匹)および乳頭腫(53/58 匹、対照群 1/26 匹)の例数が増加した。その他の種類の腫瘍も発現したが、報告によると、対照群で予測される数と比較して有意に多くはなかった(Wallcave *et al.*, 1971)。

雄マウス(C3H/HeJ、n=50)に、トルエンを媒体として 50 mg の「従来からある CTP」を週 2 回経皮適用したところ、32 週間後の試験終了時点において、悪性皮膚腫瘍が 45/49 匹に、良性皮膚腫瘍が 3/49 匹に認められた。乳頭腫が、平均 18.0 週間の潜伏期間の後に発現した。発現数と潜伏期間のいずれについても、トルエン対照群およびベンゾ[a]ピレン対照群でみられた数値と比較して、統計学的に有意な差がみられた。トルエン対照群に腫瘍はみられなかったが、ベンゾ[a]ピレン対照群では、平均潜伏期間が 31.8 週間で、悪性腫瘍と良性腫瘍の発生頻度はそれぞれ 24/39 匹と 7/39 匹であった(Emmett *et al.*, 1981)。

IARC(1985)が引用した 1920 年代の試験では、コークス炉タールの固形残留物から得たベンゼン抽出物をマウス(系統および性別の報告なし)経皮適用したところ、肺腫瘍が誘発され

たが、皮膚の腫瘍は誘発されなかった。対照群のマウスには、肺や皮膚の腫瘍はみられなかった。

ポーランドで行われた試験では、数種類のピッチをマウスの皮膚に週 2 回、22 週間塗布したところ、27～50%に皮膚腫瘍が発現したと報告されている (Gorski, 1959)。

経口

実験動物を経口曝露した際の CTP(ht)の発がん性に関しては、データは得られていない。RIVM は 1989 年に、PAH 混合物について得られている生物試験のデータは、いずれもヒトにおける発がんリスクを評価するには品質が不十分であるとの判断を下している。しかし、RIVM は 2001 年に、その後行われた 2 つの試験から、ヒトが PAH 類に曝露された場合の発がんリスクを評価することができるかを検討している。それらの 2 つの試験では、ラットやマウスにコールタール混合物や BaP を経口投与して、発がん作用が調べられている (RIVM, 2001)。以下、これら 2 件の試験について記載する。

Culp *et al.*による 2 年間試験(1998)では、雌 B6C3F1 マウス(各群 48 匹ずつ)における腫瘍形成性が、2 種類のコールタール混合物と BaP とで比較されている。コールタール混合物 1 (CT1)は、7 つのガス製造工場廃棄物処理施設から得たコールタール混合物であり、0、100、300、1000、3000、6000、10000 ppm(本リスク評価書作成者の計算で 0、12、36、120、360、720、1200 mg/kg 体重に相当)の用量で、雌 B6C3F1 マウスに混餌投与された。コールタール混合物 2(CT2)は、前述の 7 つの廃棄物処理施設の内 2 施設と、排出物中の BaP 含有量が高い別施設から得られたコールタールで構成されており、0、300、1000、3000 ppm (本リスク評価書作成者の計算で 0、36、120、360 mg/kg 体重に相当)の用量で混餌投与された。BaP は、0、5、25、100 ppm(本リスク評価書作成者の計算で 0、0.6、3、12 mg/kg 体重に相当)の用量で混餌投与された。対照群として、48 匹のマウスからなる 2 つの群を追加した。一方の群には標準飼料を与え、もう一方の群には標準飼料に、BaP を含む飼料作製時と同様のアセトン処理を施して与えた。

いずれかのコールタール混合物を 360 mg/kg 体重以上の用量で投与されたマウス、および BaP を 3 mg/kg 体重以上の用量で投与されたマウスでは、生存率が有意に低かった。CT1 を 720 または 1200 mg/kg 体重の用量で投与されたマウス、および CT2 を 360 mg/kg 体重の用量で投与されたマウスでは、摂餌量と体重が有意に減少した。CT1 または CT2 を 360 mg/kg 体重の用量で投与されたマウスの肝臓の重量は、対照群と比較して有意に増加した(約 40%、BaP としては 0.8 および 1.1 mg/kg 体重、減少した摂餌量に照らして補正)。一方、BaP を 3 mg/kg 体重の用量で投与されたマウスでは、肝臓の重量増加は認められなかった(これより

高用量を投与されたマウスの肝重量は、体重減少を伴う腫瘍形成のために測定されなかった) (Culp *et al.*, 1998)。

コールタールを含む飼料の摂取により、肝細胞の腺腫やがん、肺胞/細気管支の腺腫やがん、前胃扁平上皮の乳頭腫やがん、小腸腺がん、組織球性肉腫、複数の臓器における血管肉腫、および肉腫が、用量依存的に増加した (Table 4.20 参照)。肝臓、肺、前胃の新生物および血管肉腫の発生率は、360 mg/kg 体重以上の用量群で、対照群より統計学的に有意に高かった。BaP 投与によって、前胃、食道、舌、喉頭の乳頭腫やがんが、用量依存的に増加した (Table 4.21 参照)。前胃の新生物の発生率は、3 mg/kg 体重以上の用量群で、対照群より統計学的に有意に高かった。一方、食道および舌の新生物の発生率は、12 mg/kg 体重群で、統計学的に有意に上昇した。

Table 4.20 Incidence of neoplasms in female B6C3F1 mice fed coal tar mixtures 1 and 2

Site	Mixture	Coal tar concentration (ppm)							p-value for dose related trend
		0	100	300	1000	3000	6000	10000	
		Incidence							
Liver (hepatocellular adenomas and/or carcinomas)	1	0/47	4/48	2/46	3/48	14/45 ^a	1/42	5/43	0.007
	2	0/47		7/47	4/47	10/45 ^a			0.0004
Lung (alveolar/bronchiolar adenomas and/or carcinomas)	1	2/47	3/48	4/48	4/48	27/47 ^a	25/47 ^a	21/45 ^a	<0.00001
	2	2/47		4/48	10/48 ^a	23/47 ^a			<0.00001
Forestomach (papillomas and/or carcinomas)	1	0/47	2/47	6/45	3/47	14/46 ^a	15/45 ^a	6/41	<0.00001
	2	0/47		3/47	2/47	13/44 ^a			<0.00001
Small intestine (adenocarcinomas)	1	0/47	0/46	0/45	0/47	0/42	22/36 ^a	36/4 ^a	<0.00001
	2	0/47		0/47	0/47	1/37			Not significant
Hemangiosarcomas ^b	1	1/48	0/48	1/48	1/48	11/48 ^a	17/48 ^a	1/45	<0.00001
	2	1/48		1/48	4/48	17/48 ^a			<0.00001
Histiocytic sarcomas	1	1/48	0/48	0/48	1/48	7/48	5/48	0/45	<0.00001
	2	1/48		3/48	2/48	11/48 ^a			0.00003
Sarcomas ^c	1	1/48	4/48	3/48	2/48	7/48	1/48	2/45	0.006
	2	1/48		0/48	4/48	5/48			0.003

^a Significantly different ($p < 0.05$) from control group.

^b Organs involved include skin, mesentery, mesenteric lymph nodes, heart, spleen, urinary bladder, liver, uterus, thoracic cavity, ovary and skeletal muscle.

^c Organs involved include mesentery, forestomach, skin and kidney.

Table 4.21 Incidence of neoplasms in female B6C3F1 mice fed benzo[a]pyrene

Site	Benzo[a]pyrene concentration (ppm)				p-value for dose related trend
	0	5	25	100	
	Incidence				
Liver (hepatocellular adenomas)	2/48	7/48	5/47	0/45	Not significant
Lung (alveolar/bronchiolar adenomas and/or carcinomas)	5/48	0/48	4/45	0/48	Not significant
Forestomach (papillomas and/or carcinomas)	1/48	3/47	36/46 ^a	46/47 ^a	<0.00001
Esophagus (papillomas and/or carcinomas)	0/48	0/48	2/45	24/46 ^a	0.0014
Tongue (papillomas and/or carcinomas)	0/48	0/48	2/46	23/48 ^a	0.0003
Larynx (papillomas and/or carcinomas)	0/35	0/35	3/34	5/38	0.014
Hemangiosarcomas ^b	1/48	2/48	3/47	0/48	Not significant
Histiocytic sarcomas	2/48	2/48	1/47	0/48	Not significant
Sarcomas ^c	1/48	2/47	7/47	0/48	Not significant

^a Significantly different ($p < 0.05$) from control group.

^b Organs involved include liver, mesentery and spleen.

^c Organs involved include forestomach, glandular stomach, skin and skeletal muscle.

これらの結果の比較から、コールタールを加えた飼料中の BaP が、前胃腫瘍の原因である可能性が示唆される。それに対し、肺および肝臓の腫瘍の原因は、コールタール混合物に含まれる他の遺伝毒性成分であると考えられる。また、小腸腫瘍は、高用量コールタールで生じる化学物質誘導性の細胞増殖(S 期細胞の数により判定)や、DNA 付加体形成(32P ポストラベル法により判定)の結果、発現したものと考えられる (Culp *et al.*, 1998、Goldstein *et al.*, 1998)。

RIVM(2001)によって実施された試験では、Wistar 系統の Riv:TOX ラット(各用量群雌雄 52 匹ずつ)に、BaP が、大豆油を媒体として 0、3、10、30 mg/kg 体重の用量で、週 5 日で 104 週間、強制経口投与された。

生存率低下が、用量依存的に雄と雌のいずれにもみられた。高用量群(30 mg/kg 体重)の雄では、第 10 週以降体重が減少し、第 36 週以降摂餌量が統計学的に有意に減少した(10%未満)。雄ラットで第 13 週以降、飲水量が統計学的に有意に、かつ用量依存的に増加した。雌ラットでは、BaP が投与されても、体重、摂餌量、飲水量に対する影響はみられなかった。雌雄いずれにも、さまざまな臓器や組織で、用量依存性の腫瘍発生率の上昇がみられた

(Table 4.22 参照)。最も顕著な発がん作用が認められたのは、肝臓、前胃、および上皮組織(特に、耳道、口唇、皮膚)であった。この内、肝臓における発がんは、病因論および感受性の観点から、ヒトでのリスクを評価する上で、最も重要であると考えられる。BaPによる肝臓での新生物の発生率上昇は、10 mg/kg 体重以上の用量群の雄および雌で、統計学的に有意であった(RIVM, 2001)。

Table 4.22 Incidences of some major treatment-related neoplasms in rats treated with B[a]P. The most advanced stage of lesions is scored.

	Dose (mg/kg bw) females				Dose (mg/kg bw) males			
	0	3	10	30 ^a	0	3	10	30 _a
Site	Incidence females				Incidence males			
Forestomach								
Squamous cell papilloma	1/52	3/51	20/51***	25/52***	0/52	7/52*	18/52***	17/52***
Squamous cell carcinoma	0/52	3/51	10/51**	25/52***	0/52	1/52	25/52***	35/52***
Liver								
Hepatocellular adenoma	0/52	2/52	7/52*	1/52	0/52	3/52	15/52***	4/52
Hepatocellular carcinoma	0/52	0/52	32/52***	50/52***	0/52	1/52	23/52***	45/52***
Auditory canal ^b								
Squamous cell papilloma	0/0	0/1	0/0	1/20	0/1	0/0	0/7	4/33
Carcinoma ^c	0/0	0/1	0/0	13/20**	0/1	0/0	2/7	19/33***

^a Note that this group had a significantly shorter lifetime.

^b These tissues were examined only when abnormalities were observed upon macroscopic examination

^c Composite tumours of squamous and sebaceous cells apparently arisen from the pilosebaceous units/ "Zymbal glands".

* Significantly different ($p < 0.01$) from control group.

** Significantly different ($p < 0.001$) from control group.

*** Significantly different ($p < 0.0001$) from control group.

4.1.2.8.2 ヒトにおける試験

4.1.2.8.2.1 緒言

19世紀にはすでに、PAHを含む燃焼生成物に職業曝露される人にかんが誘発されることが報告されていた。CTPVへの曝露により生じるとされる発がん性影響を検討した調査については、国際がん研究機関(IARC, 1984a、IARC, 1984c、IARC, 1985、IARC, 1987)および英国安全衛生局(UK Health and Safety Executive, HSE) (HSE, 1993、Armstrong *et al.*, 2003)の複数の作業グループがレビューを行っている。IARCは、コールタールピッチがヒトにおいて

発がん性を有することを示す十分な証拠があると結論づけている (IARC, 1985、1987)。これ以外にもいくつかの調査が公表されている (Armstrong *et al.*, 1994、Cullen *et al.*, 1996、Partanen and Boffetta, 1994、Ronneberg and Andersen, 1995、Ronneberg and Langmark, 1992、Stern *et al.*, 2000、Tremblay *et al.*, 1995、Armstrong *et al.*, 2004)。発がんリスクの定量的な推定は、Armstrong *et al.* (1986、1994) によって行われており、また Tremblay *et al.* (1995) は、Søderberg 電解槽室での CTPV への曝露と膀胱がんおよび肺がんのリスクとの関係を (カナダのアルミニウム工場作業員のコホートに基づいて) 定量化する試みを行っている。最近では、Armstrong *et al.* (2003、2004) が、PAH に曝露された場合の肺がんおよび膀胱がんのリスクに関して、メタ分析を実施している。

曝露シナリオ別に、関連する疫学的データを、第 4.1.2.8.2.2 項に要約して示す。それらの要約は、IARC および HSE によって公開された資料に基づいている。これらの公開資料を個別に掘り下げてはいない。調査の説明を記したより詳細な表を、Appendix B に収載する。第 4.1.2.8.2.3 項では、Armstrong *et al.* (2003、2004) によるメタ分析について記載する。この分析では、PAH への (ほぼ単独での) 曝露が起こることという点で共通している産業において実施された調査を統合して検討している。

4.1.2.8.2.2 曝露シナリオ別の関連疫学的データ

シナリオ 1 : コールタール蒸留プラントにおける CTP(ht)の発生

HSE によるレビュー (Armstrong *et al.*, 2003) では、3 件のコホート調査が確認されたが、そのいずれにも曝露量に関するデータは含まれていなかった。Hansen による調査 (1989) は、タール蒸留だけでなく、アスファルトおよび屋根用フェルト製造に関連するものであった。3 件の調査のすべてにおいて、統計学的に有意でない肺がんリスクの増加がみられ、3 件の調査の内 2 件において、統計学的に有意でない膀胱がんリスクの増加がみられた。これらの調査の要約を Table B.1 に示す (Appendix B 参照)。

シナリオ 2 : 電極のバインダー (導電性接着剤) としての使用

サブシナリオ 2i : アルミニウム産業 (アルミニウム製造作業員に関する研究)

カナダ、フランス、イタリア、ノルウェー、米国、ロシアのアルミニウム製造業の作業員に関して、何件かの調査が公表されている。大部分は Ronneberg and Langmark のレビュー (1992) から得られた情報であるが、IARC (IARC, 1984a、IARC, 1987) および HSE (HSE, 1993、Armstrong *et al.*, 2003) から得られた情報で補足した。これらのレビューに含まれていない比較的新しい 5 件の調査 (Armstrong *et al.*, 1994、Cullen *et al.*, 1996、Ronneberg *et al.*, 1999、

Ronneberg and Andersen, 1995、Tremblay *et al.*, 1995、Romundstad *et al.*, 2000、Armstrong 2003 および 2004) も参照した。

肺および膀胱は、アルミニウム製造作業員の集団で最も一般的に過剰発がんがみられてきた部位である。カナダの調査では、膀胱がんおよび肺がん用量-反応関係が認められている。ノルウェーの調査[Table B.2(Appendix B)参照]では、一貫性のない結果が示されている。アルミニウム製造作業員において、胃、腎臓、前立腺、膵臓、リンパ系および造血系のがん、ならびに白血病で過剰リスクが検出されたことが、複数の調査で言及されている。

IARC は、アルミニウム製造中に生じる特定の曝露ががんを引き起こすということについては十分な証拠があり、そしてピッチの揮発性物質がその原因物質である可能性が、疫学調査において極めて一貫して示されてきていると結論づけている (IARC, 1987)。

サブシナリオ 2ii：電極のバインダーおよび含浸剤としての使用

Armstrong *et al.*によるレビュー(2003)では、カーボンを扱う作業員に関する 3 つの論文(3 件のコホート調査と 1 つの症例対照調査に言及)が検証されている。1 つ目の論文は、中国の 6 つのカーボン工場(詳細記載なし)と 1 つのアルミニウム還元工場(稼働中の電解槽室およびカーボン部門)の作業員についてのものであった。このコホートの一部はサブシナリオ 2i に該当するが、この調査では、ほとんどの作業員が CTP(ht)を電極のバインダーおよび含浸剤として使用する工程に関与すると想定して、こちらのシナリオの下で論じている。他の 2 つの論文は、イタリアとフランスのカーボン(グラファイト)電極工場の作業員について論じている。これらの調査の概要を、Table B.3(Appendix B)に示す。

これらの調査では、CTP(ht)を電極のバインダーや含浸剤として使用している事例が扱われているが、そのうち 1 件で、肺がんリスクの統計学的に有意な増加が認められている (Liu *et al.*, 1997)。他の調査では、肺がんおよび膀胱がんのリスクについて、統計学的に有意でない増加がみられた (Donato *et al.*, 2000、Moulin *et al.*, 1989)。

シナリオ 3：アスファルト製造および屋根ふきでのバインダーとしての使用

アスファルト製造作業員に関して、いくつかの調査が公表されている。An overview of these studies is given in Table B.4 (Appendix B). これらの調査の概要を、Table B.4(Appendix B)に示す。Partanen & Boffetta (1994) によるこのレビューは、アスファルトを取り扱う作業員および屋根職人に関する 20 件の疫学調査の結果を検討して統合したものであり、IARC(1985)からの情報と、Stern(2000)、Boffetta *et al.*(2003; 2004)、Armstrong *et al.*,(2003)によるさらに新しい論文からの情報で補足が為されている。Partanen and Boffetta のレビュー、IARC の資

料、Armstrong *et al.* (2003, 2004) のメタ分析が、取り扱っている疫学調査における最も重要な論点を包含しているとみなし、これらの調査の元データまで調べることはしていない。

Partanen and Boffetta (1994)、IARC (1985) および Armstrong *et al.* (2003) が取り上げた調査の多くが、検出力不足、曝露データの欠如、または交絡因子がうまく調整されていないという、難点を有する。屋根職人については、一部の調査において喫煙習慣で調整した結果が示されているが、喫煙で説明できない肺がんリスクの過剰が示唆されている。屋根職人は高温のピッチを使用するため、発がん性のある PAH に大量に曝露され続けていた可能性が高い。ただし、こうしたデータは、屋根ふき（およびアスファルトを取り扱う他の業種）で遭遇する、コールタールに派生して生じる曝露などの様々な曝露について、その発がん性を明確に追及するには不十分である。

シナリオ 4~8：高耐久性の防食加工における使用、または耐火性物質、活性炭、練炭、クレピジョンのバインダーとしての使用

この職業曝露のシナリオに関しては、疫学調査の情報はほとんど得られていない。IARC の評価文書 (1985) において、練炭製造業に関する調査が 1 つだけ取り上げられており、膀胱がんおよび前立腺がんによる死亡率上昇が認められたと述べられている。

4.1.2.8.2.3 PAH への曝露後の肺癌および膀胱癌リスクのメタ分析

Armstrong *et al.* (2003; 2004) によるメタ分析では、PAH への（ほぼ単独の）曝露が起こるという点で共通している産業において実施された調査を統合して検討している。統合するデータ量を増やすほど、リスク評価の統計的な安定性が高まる。

このメタ分析には、PAH へ曝露されていて肺がんのリスクの推定値が導出可能な 39 群の職業別コホートと、膀胱がんのリスクの推定値が公表されている 27 群のコホートが組み入れられている。吸入による職業曝露に関する疫学調査のみが対象とされている。生物指標を検討した調査、がんの比率分析を報告しただけの調査、英語以外の言語の論文、一次研究でない論文（レビューなど）は除外した。PAH を、肺がんまたは膀胱がんの主要な発がん物質ではなさそうであると考察している（理由として、例えばゴム産業や鑄造工場などの作業場、ディーゼル排気に曝露される作業場などで、他の既知の発がん物質が存在しており、それらが注目する組織に特化して発がん性を示し、交絡を免れにくいため）調査も除外した。また、曝露の評価が不可能な研究（例えば、症例対照調査や患者登録調査）も除外した。複数の論文で報告されている同一の職業現場のデータを重複して計上することを避けるために、最後に報告された結果のみを対象とした。

このメタ分析に組み入れたのは、CTPV(ht)への職業曝露がある複数の産業(アルミニウム精錬、カーボン陽極工業、アスファルト工業、タール蒸留業)のコホートであるが、加えて、PAHに曝露され、がん誘発の主要因がPAHへの曝露である(本評価書はCTP(ht)への曝露シナリオを扱うものであるがそれとどまらない)他の産業(コークス炉、石炭ガス製造、カーボンブラック製造)のコホートも組み入れた。曝露物質の組成(PAHプロファイル)、およびそれらへの曝露が有する発がん性は、産業間で厳密には同じでないが、PAHに曝露されている全コホートに基づいて統計的安定性の高いリスク評価を導出することは、産業固有だがきわめて現実性の低い推定結果を導き出すことよりは勝っていると考えられる。メタ分析では、それぞれの曝露例を同じ測定法を用いて同じ尺度で表す必要がある。しかし、分析の基とした調査では、明確な測定データが無いものからBaPへの曝露について定量的に評価したものまで、曝露の内容提示の詳細さに大幅なばらつきがあった。曝露の内容は、BaPとして測定されていたり、またはBaPに変換され得る代替指標(ベンゼン可溶性物質、PAH総量、カーボンブラック)として測定されていたり、または測定されていなかったりしていた。曝露の程度に関する情報のない調査の場合、著者は、同じ産業で公表されている曝露推定量に基づいて、BaPへの曝露に関し、各業界/作業部署の組み合わせに見合った推定を補填的に行っている。さらに、必要に応じて、曝露の程度に関する変数を、累積曝露量(持続期間×時間加重平均濃度)に変換した。累積曝露によるリスクは、それが公表されていない場合、リスクが報告された群ごとの推定平均曝露濃度と、その群における平均曝露持続期間の積として導出した。曝露持続期間についての情報がない場合は、持続期間が報告されている調査での平均値である20年間とみなした。

このメタ分析においては、各調査について、基準曝露レベルを累積BaP量で $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ として相対リスク(RR)を推算した。著者は、このメタ分析に組み入れた調査の曝露量の範囲内に収まるように、この基準曝露レベルを選択している。これらのユニット相対リスク(URR)は、ポアソン回帰で曝露-リスクモデルをデータに適合させて推算した。適合させたモデルは、疫学調査やメタ分析で一般的に用いられる対数線形(指数関数)モデル： $\ln(\text{RR}) = bx$ ($\text{RR} = e^{(bx)}$ と同等)であった。ここで、 x は累積曝露量、 b は曝露-リスク関係の傾きである。調査の特性が最終的なリスクの推定においてどの位重要かを見積もるために、メタ回帰を適用した。

肺癌

$100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ というBaPへの累積曝露量を単位として総相対リスク値(URR)が推定されており、肺癌については1.20(95%信頼区間(CI)：1.11~1.29)と算出されている。これは、BaPに $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ で累積曝露(BaPの平均濃度が $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の場合は約40年間曝露)された作業員では、肺癌リスクが20%高くなることを意味している。メタ分析では、取り上げた調査のデータが互いに十分整合しているかどうかを確認する手法として、異質性の検定

を用いるのが一般的である。今回のメタ分析では、個々の調査で求められた URR の間に統計学的に有意な異質性が認められ、一部の調査(主に最も規模の小さい、すなわち最も精度の低い調査)において、推算地の逸脱があることが示唆された。それでも、ある産業で構成される群とそれとは別の産業で構成される群との間では統計学的に有意な異質性がみられたものの、主要な位置づけにある産業の群、すなわちコークス炉、ガス工場、およびアルミニウム製錬所等といった産業の群内および群間には、異質性はみられなかった。アルミニウム製錬は、CTPV(ht)への曝露のあった唯一の産業であり、統計的安定性のある産業固有の推定値を確立することができた。そしてアルミニウム製錬所のデータを統合して得られた URR 推定値は、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ という BaP への累積曝露量を単位として、1.16(95% CI: 1.05~1.28)であった。

他の特性(試験デザイン、地域または曝露測定の種類など)には、統計学的に有意な異質性は検出されなかった。

粉塵への曝露に関する情報は乏しいが、それらの情報は、粉塵への曝露が全般的に重要な交絡因子または効果修飾因子となることを示唆していない。

PAH への曝露と肺がんとの間の関連性を確立し定量化する要件は、喫煙など、肺がんを生ずる危険のある他の交絡因子によって、肺がんの増加という結果が説明できてしまう可能性が低いことである。曝露群と非曝露群の間で喫煙習慣が異なると、交絡が起こり得る。一般に職業性疾患の疫学調査では、曝露と喫煙の間に体系的かつ一貫性のある関連性がないため、結果への影響は限定的であるが予測不可能である(例えば、生活様式とがんに関する調査では、喫煙は常に最も不健康な生活習慣の人達に関連してみられるが、この様な調査とは異なる)。Armstrong *et al.* (2003; 2004) のメタアナリシスに関しては、肺がんのメタ分析に取り上げられた 39 件の調査の内 4 件(主に、コークス炉およびアルミニウム製錬所のコホート内症例対照調査)のみにおいて、喫煙による交絡に対してリスク推定値の補正が行われた。このメタ分析では、喫煙に関して補正しなかった調査より、喫煙に関して補正した調査の方が推定値は高かったが、統計学的な有意性はボーダーライン上であった(補正有りでは $\text{URR} = 1.31$ 、95% CI: 1.16~1.48、補正無しでは 1.16、95% CI: 1.11~1.21)。調査の大多数で喫煙に関する補正を行わないと、どちらかといえば、真のリスク推定値を大きく見積もってしまうよりも、小さく見積もってしまう可能性が高くなる。このように喫煙に関して補正を行った調査の方が高いリスク推定値が得られたことから、少なくとも、補正を行わなかった場合にがんのリスクがいつも大きく見積もられるようなことはないことが分かる。

膀胱がん

膀胱がんについては、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ という BaP への累積曝露量を単位とした総相対リスク推定値(URR)が、1.33(95%信頼区間: 1.17~1.51)と算出された(Armstrong *et al.*, 2003)。この結果は、PAH と膀胱がんに関連性があることを支持しているが、アルミニウム工場作業員を対象とした2件の調査(Romundstad, 2000 および Tremblay, 1995)にかなり依存しているようにみえるため、この知見は肺がんの場合よりも確実性が低い。アルミニウム製造業に限れば、関連性があることを示す証拠が強固であるということになる。他の産業の URR はアルミニウム産業の URR と統計学的に同等であるが、コークス炉などの産業においては、膀胱がん と PAH の関連性を示す独自の証拠はほとんど得られていない。

Armstrong *et al.*(2003)は、次のように結論づけている。

「過去の複数のレビューは、PAH が肺がんを引き起こすことについては、膀胱がんを引き起こすことについてよりもはるかに強力な証拠の重みづけがあると、一様に結論づけている。比較的新しいレビュー(Negri and La Vecchia, 2001)では、具体的に、膀胱がんに関する証拠はアルミニウム製造業に限ったものであると述べている。他の共曝露物質、特にアルミニウム電解槽室に低濃度で存在することが知られる芳香族アミンとニトロ-PAH (Tremblay *et al.*, 1995)の方が、むしろ原因物質なのではないかと示唆されてきている。しかし、PAH に曝露される他の作業場にも存在するはずのこれらの化学物質が、検出されないことがある理由は不明である。」

アルミニウム製錬は、CTPV(ht)への曝露のあった唯一の産業であり、ある程度正確な産業固有の推定値を確立することができた。そしてアルミニウム製錬所のデータを統合して得られた URR 推定値は、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ という BaP への累積曝露量を単位として、1.42(95% 信頼区間: 1.23~1.65)であった。

4.1.2.8.3 発がん性の要約

実験動物では、経口曝露による CTP(ht)の発がん性に関して、データは得られていない。ただし、マウスにコールトールを経口投与した試験では、肝臓、肺、前胃などさまざまな臓器で腫瘍発生率が増加した。BaP を経口投与した試験では、ラットでは特に肝臓、前胃、および上皮組織に、マウスでは前胃と上部消化管に腫瘍発生が増加した。

ラットやマウスでは、CTP(ht)の吸入により、気管支肺胞の病変や肺腫瘍が引き起こされた。また、マウスでは、CTP(詳細記載なし)や CTP(ht)への経皮曝露により、皮膚腫瘍が生じた。データが得られた実験動物試験は、EU または OECD のガイドラインに従って実施されている。

るわけではないが、CTP(ht)には吸入および経皮曝露での発がん性があることを示唆している。

19世紀にはすでに、PAHを含む燃焼生成物に職業曝露される人にがんが誘発されることが報告されていた。CTPVへの曝露により生じるとされる発がん性影響を検討した調査については、国際がん研究機関(IARC, 1984a, IARC, 1984c, IARC, 1985, IARC, 1987)および英国安全衛生局(UK Health and Safety Executive, HSE) (HSE, 1993, Armstrong *et al.*, 2003)の複数の作業グループがレビューを行っている。IARCはすでに1985年に、コールタールピッチがヒトにおいて発がん性を有することを示す十分な証拠があると結論づけている(IARC, 1985, 1987)。それ以降、定量的な発がんリスク推定値を導出しようとする試みも含めて、さらにいくつかの試験が公表されている。Armstrong *et al.* (2003; 2004)によるメタ分析では、CTPVへの曝露シナリオがいずれの場合においても、肺がんおよび膀胱がんのリスクの総相対推定値が統計学的に増加していることが示され、また、アルミニウム製錬所でPAHに曝露される作業員において、曝露により産業固有の相対リスク推定値が増加することが示された。

CTP(ht)およびCTPV(ht)の発がん性に関して得られた試験データおよび疫学データと、IARCによるこれらのデータの評価に基づく、CTP(ht)とCTPV(ht)はカテゴリ1の発がん性物質(T; R45)に分類する必要がある。

第1.1項で述べている様に、このリスク評価書では、発がん性と変異原性に焦点を当てることとし、さまざまな職業曝露シナリオにおけるCTP(ht)への曝露量を調べるための指針物質として、最も良く試験されているPAHやBaPを用いている。この考え方に沿って、肺がんおよび膀胱がんに関するArmstrong *et al.* (2003; 2004)のメタ分析でも、BaPを曝露指標として用いている。加えてこのメタ分析は、科学的根拠に基づいた方法でCTP(ht)曝露に関して得られる全てのデータを収集、分析、要約しているため、さまざまな職業曝露シナリオについてCTP(ht)曝露により生じるリスクを評価する上で最善の推定値を導出するとみなされる。

だが、このメタ分析は相対リスク値について統計学的に確固とした推定を行っているが、他の発がん性物質との共曝露の可能性など不確実性も含んでいるため、注意が必要である(例えば、アルミニウム製錬所では、銅、クロム、ニッケル、マンガン、コバルトなど金属と極わずかだが共曝露される可能性はある、Healy *et al.*, 2001)。喫煙による交絡に関しては、喫煙に関して補正しなかった調査より、喫煙に関して補正した調査の方が、リスク推定値が高かったが、統計学的な有意性はボーダーライン上であった(補正有りではURR = 1.31, 95% CI: 1.16-1.48, 補正無しでは1.16, 95% CI: 1.11-1.21) (第4.1.2.8.2項参照)。喫煙に関して補正を行った調査の方が高いリスク推定値が得られたことから、少なくとも、補正を行

なかった場合ががんのリスクがいつも大きく見積もられるわけではないことが分かる。

さらに、定量的な曝露データの無い調査に対して、標準的な産業固有または職業固有の曝露データを用いると、推定値の不確実性が増大してしまう。

しかし、これらの不確実性を考慮しても、全ての証拠を加味したこのメタ分析に基づく推定値は、CTP(ht)への曝露による肺がんおよび膀胱がんリスクを表す最善の推定値であると考えられる。一般にメタ分析は、曝露-反応関係について得られる全ての疫学的証拠を統合する(調査の原データを蓄積するのに加えて)ためだけでなく、元の調査間の関連性が一貫しているかどうかを評価し、異質性(ある場合)の原因を調査するための最善の方法として選択される。単一の疫学調査には、否定的であれ肯定的であれ、極端な結果が含まれることがある(確率的誤差、排除不能のバイアスが生じる可能性、調査対象集団や曝露条件に当てはまる特殊な状況などによる)。最新の技法で実施されるメタ分析では、すべての証拠に基づいて、総括的なリスク推定値が信頼性をもって導出され得るかどうかを注意深く検討している。前述の *Armstrong et al.* (2003; 2004) によるメタ分析では、肺がんに関して信頼性のある推定値が導出できたと結論づけている。したがって、このメタ分析の結果は、分析の対象とした試験それぞれよりも信頼性が高く、より真実に近い用量-反応関連性を示していると考えられる。さらに、その推定値は統計学的にはるかに安定性が高く、不確実性が低く、したがって確固たる証拠を提示している。このように提示された証拠は、動物試験での証拠および IARC の評価と整合性も示している。これらより、このメタ分析における肺がんの相対リスク値(URR)は、BaP への累積曝露 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ を単位とした総相対リスク推定値(URR)で、1.20(95%信頼区間(CI):1.11~1.29)であり、これをリスクの総合評価に用いることになる。

さらに、アルミニウム製錬については、CTPV(ht)への曝露のあった唯一の産業であり、前述のメタ分析によりかなり正確にその産業固有の推定値が確立される。そして、導出された総 URR 推定値は、肺がんについて 1.16(95%信頼区間:1.05~1.28)であった。この値は、今後、アルミニウム製錬に関するリスクの総合評価において考慮されることになる。

膀胱がんに関しては、PAH 曝露との関連性は、PAH と肺がんとの関連性よりも確実性が低い。BaP への $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の累積曝露を単位とした総相対リスク評価(URR)が 1.33(95%信頼区間:1.17~1.51)で、この値がリスクの総合評価に送られる。

さらに、アルミニウム製錬については、CTPV(ht)への曝露のあった唯一の産業であり、前述のメタ分析によりかなり正確にその産業固有の推定値が確立される。そして導出された総 URR 評価は、膀胱がんについて、BaP への $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の累積曝露を単位として 1.42(95%信頼区間:1.23~1.65)であった。この値は、今後、アルミニウム製錬に関するリスクの総合

評価において考慮されることになる。

さらに、肺がんは膀胱がんよりも、生涯にわたる過剰リスクに及ぼす影響が大きく(第4.1.3.2.6項参照)、そのためCTP(ht)への曝露に関連して最も重大なタイプのがんであることに注意が必要である。

4.1.2.9 生殖毒性

CTP(ht)の生殖毒性を検討した試験のデータは得られていない。高沸点の石炭液化油、コールタール由来産生物、クレオソートについては、吸入、経口および経皮経路で動物に生殖毒性を生じることが示されてきている。

4.1.2.9.1 受胎能への影響

動物試験

WHOはその基準文書において、各種のPAH、特にベンゾ[a]ピレンの生殖毒性について考察を行っている。そして、ベンゾ[a]ピレンは、雌の受胎能と繁殖能力に対して有害影響をもたらすと結論づけている(WHO, 1998)。

吸入

Springer *et al.* (1986a, 1987)の反復吸入毒性試験では、生殖器官も検査対象とされ、受胎毒性も評価されている。被験物質は、高沸点の石炭液化油エアロゾル[溶剤精製炭-II(SRC-II)法において最高沸点の物質として得られる重質留分(HD)]で、Fischer ラットを対象として、30、140 ないしは 690 mg/m³の濃度で、6時間/日、5日/週で5週間の曝露が行われた。その結果、卵巣や精巣の相対重量に変化はみられなかったと報告されている。

しかし、Fischer ラットおよび CD-1 マウスを同じ濃度の高沸点の石炭液化油エアロゾルに13週間曝露した場合には、最も高い濃度では、卵巣の相対重量に統計学的に有意な低下が認められている。精巣の重量は、140 mg/m³以上に曝露されたラットで統計学的に有意に増加していた。卵巣の切片を調べると、高沸点の石炭液化油エアロゾルに690 mg/m³の濃度で5または13週間曝露されたラットの黄体組織に有意な減少がみられた。

経口

Weyand *et al.* (1994) の反復経口毒性試験 (ATSDR, 2002 で引用) では、生殖器官の検査も行われ、受胎毒性も評価されている。B6C3F1 マウスを被験動物として、対照群にはゼラチン飼料、試験群にはガス製造工場 (MGP) の残留物 (石炭ガス化の副生成物、コールタール様物質) を、0、51、251 ないしは 462 mg/kg/日 (雄)、または 0、42、196、ないしは 344 mg/kg/日 (雌) の用量で、94 または 185 日間混餌投与したが、精巣上体、包皮腺、卵巣、子宮、陰核腺には有害影響はみられなかった。

クレオソートを用いた多世代生殖毒性試験の要約には、ラットにクレオソートを経口投与すると、母体毒性が現れる用量 (75 mg/kg 体重/日) を下回る用量 (25 mg/kg 体重/日) で、生殖毒性 (雄および雌の生殖能力および妊娠指数への影響) が引き起こされることが示唆されている (Creosote Council Europe, 2004)。

コールタールクレオソート (コールタール油の留分または混合物で、コールタールピッチを含有することがあり、木材の保存のために使用される) を用いて、ICR および DBA/2 系統の卵巣を切除した (OVX) マウスで生物試験を行い、エストロゲン活性が検討されている。OVX マウスは、ゴマ油に混ぜたクレオソートを 0、10、50、100 mg/kg 体重の用量で、または 17 α -エチニルエストラジオールを 0.1 mg/kg 体重 (陽性対照群) の用量で、1 日 1 回、4 日間強制経口投与された。17 α -エチニルエストラジオール投与群では、ゴマ油のみの群と比較して、子宮重量および腔細胞の角化に有意な増高がみられたが、クレオソート投与群には受胎能への影響 (子宮重量および腔細胞の角化の有意な増高) はみられなかった (Fielden *et al.*, 2000、ATSDR, 2002 で引用)。

経皮

経皮曝露での受胎能への影響に関する試験データは、得られていない。

ヒトにおける試験

アルミニウム還元工場で CTPV に曝露されていた作業員 20 名と、同施設で年齢、喫煙習慣、飲酒習慣について整合するように選択した非曝露対照群 20 名の間で、精子数、精子の形態、蛍光標識された精子の出現頻度 (「1-F」および「2-F」、後者は減数分裂時の Y 染色体の不分離を表すと考えられている) に差はみられなかった。曝露量に関するデータは示されていない (Heussner *et al.*, 1985)。これらの知見は、Ward (1988、ATSDR, 2002 で引用) によって追認されており、アルミニウム還元工場で CTPV に曝露された作業員において、精子の数や形態

などの精子の特性を調べたが、やはり有害影響は認められなかった(Ward 1988、ATSDR, 2002 で引用)。

上記の他には、ヒトにおける CTP(V)の生殖毒性に関するデータは、得られていない。コールタールへの経皮曝露については、乾癬または皮膚炎の治療にコールタールを用いた女性 64 名を対象とした、後ろ向き調査が実施されている。問診票の返答が得られたのは 56 名であった。この女性たちの妊娠回数を合計すると 103 回であった。これらの妊娠の内 59 回は妊娠中にコールタールを使用していなかった。21 回はコールタールを使用したかどうか不明であった。残りは妊娠中のいずれかの時点でコールタールを使用していた。妊娠中コールタールによる治療をしなかった場合の自然流産は 19%で、治療した場合の自然流産は 26%であった。著者はこれを、一般集団と比較して自然流産が有意に増加したとはみなさなかったが、この調査は例数が少ないため、軽微なリスク増加を検出できるほどの十分な解析度はないと指摘している (Franssen *et al.*, 1999、IARC, 2004 で引用)。

4.1.2.9.2 発生毒性

動物試験

WHO はその基準文書において、各種の PAH の生殖毒性について考察を行っている。WHO によると、生殖毒性に関する試験は、アントラセン、ベンズ[a]アントラセン、ベンゾ[a]ピレン、クリセン、ジベンズ[a,h]アントラセン、ナフタレンに関して報告されている。胚毒性は、ベンズ[a]アントラセン、ベンゾ[a]ピレン、ジベンズ[a,h]アントラセン、ナフタレンに関して報告されている。また、ベンゾ[a]ピレンについては、出生後の発達に対して有害な影響を有することも報告されている (WHO, 1998)。

吸入

Springer *et al.* (1982) の試験では、交配した雌ラットを、高沸点の石炭液化油エアロゾル〔溶剤精製炭-II (SRC-II) 法において最高沸点の物質として得られる重質留分 (HD)〕に、0、17、84、660 mg/m³ の濃度で、妊娠 12～16 日に 1 日 6 時間曝露した。発生への影響として、高用量群で、妊娠中期および妊娠後期の胎仔吸収率の有意な上昇に加えて、頭殿長、胎仔の体重、胎仔の肺重量、胎盤の重量の有意な減少、骨形成不全の有意な増加がみられた。コールタールの濃度上昇に伴って骨形成不全が有意に増加する傾向も認められた。この群では口蓋裂もみられたが、発症率の増加は有意ではなかった。最も高用量で曝露された群では、母体毒性の徴候が示された(統計学的に有意に胸腺重量が減少し、肺重量および脾臓重量が増

加した) (Springer *et al.*, 1982)。

経口

溶剤精製炭-II(SRC-II)法において最高沸点の物質として得られる重質留分(HD)を、妊娠中のラットに胃内(IG)挿管で投与した。HDの用量は5段階(90、140、180、370、740 mg/kg 体重/日)として妊娠12~16日に1日1回投与し、妊娠20日にラットを屠殺した(Hackett *et al.*, 1984)。母体の体重と肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巣、妊娠子宮の重量を測定した。妊娠子宮で胎仔の出生前死亡率を評価した。生存胎仔は奇形の検査をした上、計量した。また胎仔の肺を摘出して計量した。母体の体重増加量(妊娠子宮重量を除く)は、全用量群で有意に減少していた。胎盤重量は、140 mg/kg 体重/日以上になると減少を示した。副腎重量は、最低用量群を除く全てのラットで増加していた。しかし、脾臓、肝臓、腎臓、卵巣の重量は、全用量群で対照群と同等であった。740 mg/kg 体重/日群では、母動物の死亡例が顕著にみられた。これらの知見から、母体毒性は、この試験で観察された発生毒性を誘発する役割を果たしたのではないかと考えられる。

発生毒性に関しては、370 mg/kg 体重/日群で、1腹当たりの生存胎仔数の有意な減少と、胚吸収数の有意な増加がみられた。統計学的に有意な胚吸収の増加は、180 mg/kg 体重/日を群のラットでも観察された。胎仔の肺の相対重量の有意な減少、胎仔の奇形の有意な増加が、140 mg/kg 体重/日を投与された雌親の仔動物で観察された。370 mg/kg 体重/日を投与された雌親の仔動物においては、口蓋裂、合指症、欠指症、後肢の足指爪の欠損の発生率が有意に増加した。加えて、370 および 740 mg/kg 体重/日群で、子宮内胎仔死亡率の上昇がみられたことが報告されている。

発生への複数の影響が、高沸点の石炭液化油[溶剤精製炭-II(SRC-II)法において最高沸点の物質として得られる重質留分(HD)]を、740 mg/kg 体重/日の用量で妊娠12~14日に強制投与された、雌の Sprague-Dawley ラットで認められている。投与群の仔動物では、生後3日以内の早期死亡率の有意な上昇が認められ、死亡率は非投与群で9%であったのに対し、投与群では54%であった。生後1または3日目に死亡したまたは屠殺された投与群の仔動物の体重と肺重量は、対照群と比較して有意に減少していた。投与群の仔動物の体重増加量は、対照群と比較して、全時点で有意に低下していた(15%)。投与群の死亡した仔動物は、重度の脱水症状を示していた。投与群の死亡した仔動物の胸腺および肺の重量は、対応する対照群より有意に少なかった。投与群の死亡した仔動物では、肺の矮小化(対照群の平均値の標準偏差2以上下回るサイズ)の発生率が27%に上った(投与群の妊娠例の90%でみられた)。死亡した仔動物の10%(妊娠例の80%)に口蓋裂が、その33%(妊娠例の80%)に肺の矮小化と口蓋裂の両方がみられた。対照群には、肺の矮小化や口蓋裂はみられなかった。

投与群の死亡した仔動物の 30%では、奇形は検出されなかった。胎仔の肺組織の顕微鏡検査では、投与群と非投与群とで明白な組織学的差異は認められなかった。この試験のデータから、高沸点の石炭液化油は、Sprague-Dawley ラットに対し催奇形性を有することが示唆される。ただし、中等度量の投与でも、統計学的に有意な母体毒性を示すことから、母体毒性に従属して胎仔への影響が発現している可能性は除外できない(Springer *et al.*, 1986a, ATSDR, 2002 で引用)。

クレオソートの催奇形性に関する 2 件の試験の要約が得られている。それらによると、ラットにクレオソートを雌親に経口投与すると、母体毒性用量(NOAEL:75 mg/kg 体重/日および LOAEL:175 mg/kg 体重/日)以上で、生殖毒性(着床後胚死亡の増加、胎仔の体長および体重への影響、成長不可、形態学的な先天性異常)が現れることが示唆される(Creosote Council Europe, 2004)。ただし、クレオソートを用いた多世代生殖毒性試験の要約には、ラットにクレオソートを経口投与した場合、母体毒性が現れる用量(75 mg/kg 体重/日)を下回る用量(25 mg/kg 体重/日)でも、生殖毒性(雄および雌の生殖能力および妊娠指数への影響)が引き起こされることが報告されている(Creosote Council Europe, 2004)。

経皮

高沸点の石炭液化油(コールタール)を被験物質とした発生試験が実施されており、Sprague-Dawley ラットおよび CD-1 マウスに対して、被験物質が 500 または 1500 mg/kg 体重の用量で妊娠 11~15 日に経皮適用された。ラットおよびマウス共に、2 段階のいずれの用量においても、妊娠子宮の重量が対照群と比較して有意に減少したことが報告されている。マウスでは、肝臓、腎臓、脾臓の重量は有意に増加したが、2 段階のいずれの用量においても、妊娠子宮を除いた体重増加量に差はみられなかった。ラットでは、妊娠子宮を除いた体重増加量が対照群と比較して少なく、また 2 段階のいずれの用量においても、母体の肝臓および腎臓の相対重量は有意に増加し、胸腺の相対重量は有意に減少した。

発生への影響としては、低用量群および高用量群のラットで、用量依存性の胎仔体重、胎盤重量および頭殿長の減少、胎仔の肺の絶対重量および相対重量の減少がみられた。曝露を受けた全てのラットおよび高用量曝露群のマウスでは、対照群と比較して、胚吸収が有意に多かった。マウスでは、対照群と曝露群とで、胎仔の体重、胎盤重量、胎仔の肺の重量および頭殿長に、有意差はみられなかった。曝露されたラットの胎仔には、肺の矮小化、口蓋裂、浮腫、頭蓋中央部の病変の発生が有意に多く、頭蓋の骨形成不全もみられた。曝露されたマウスの胎仔では、口蓋裂、尿管の拡張、腎盂の空洞化の発生が有意に増加した(Zangar *et al.*, 1989, ATSDR, 2002 で引用)。

別の動物試験では、コールタールクレオソート処理木材に皮膚接触させた妊娠ブタで生じた、胎仔への毒性影響が報告されている。雌ブタ 4 匹を、分娩前の 2~10 日間、木製の分娩房に入れた。分娩房の床には、コールタールクレオソートを 98.5%含有する市販の木材防腐剤を 3 回刷毛塗りしてコーティングを施した。クレオソートへの接触があった後、41 匹の子ブタが生まれたが、その内 24 匹は出生時に死亡しており、また 11 匹が分娩後 3 日までに死亡した。生残していた子ブタは、皮膚のきめが粗く、脱水と重度の下痢を呈していた。これらの子ブタの体重は、5~6 週齢になるまで増えなかった。母ブタへの毒性作用は報告されていない。一方、雌ブタ 4 匹を分娩の少なくとも 24 時間前に未処理の木材で作られた分娩房に入れたところ、36 匹の子ブタが生まれ、その内 1 匹が 24 時間以内に死亡、3 匹が分娩後に死亡したが、母ブタまたは子ブタに毒性影響は認められていない(Schipper 1961、ATSDR, 2002 で引用)。

Table 4.23 Summary of reproductive toxicity studies with high-boiling coal liquid, coal tar derived products, and creosote.

Type of study	Species	Exposure	Results	Reference
Effects on fertility				
Repeated dose toxicity study Inhalation	Mouse	0, 30, 140, or 690 mg/m ³ coal liquid aerosol 6 hours/day 5 days/week 13 weeks	NOAEL _{fertility} : 140 mg/m ³	Springer et al., 1987
Repeated dose toxicity study Inhalation	Rat	0, 30, 140, or 690 mg/m ³ coal liquid aerosol 6 hours/day 5 days/week 5 weeks	NOAEL _{fertility} : 690 mg/m ³	Springer et al., 1986b
Repeated dose toxicity study Inhalation	Rat	0, 30, 140, or 690 mg/m ³ coal liquid aerosol 6 hours/day 5 days/week 13 weeks	NOAEL _{fertility} : 30 mg/m ³	Springer et al., 1986b
Repeated dose toxicity study Oral	Mouse	0, 51, 251, 462 mg/kg/day (males) 0, 42, 196, 344 mg/kg/day (females) MGP residue for 94 and 185 days	NOAEL _{fertility} : 462 mg/kg/d NOAEL _{fertility} : 344 mg/kg/d	Weyand et al, 1994
Two-Generation Reproduction/Fertility toxicity study Oral	Rat	0, 25, 75, or 150 mg/kg/d creosote in corn oil by gavage 56 days (F0), > 113 days (F1)	LOAEL _{fertility} : 25 mg/kg/d NOAEL _{maternal} : 25 mg/kg/d	Creosote Council Europe, 2004

EURAR: COAL-TAR PITCH

Estrogen activity study Oral	Mouse	0, 10, 50, 100 mg/kg coal tar creosote once a day for 4 days	NOAEL _{fertility} : 100 mg/kg/d	Fielden et al., 2000
Developmental toxicity				
Developmental toxicity study Inhalation	Rat	0, 17, 84, or 660 mg/m ³ coal liquid aerosol 6 hours/day on gestational days 12-16.	NOAEL _{development} : 84 mg/m ³ NOAEL _{maternal} : 84 mg/m ³	Springer et al., 1982
Developmental toxicity study Oral	Rat	0, 90, 140, 180, 370, 740 mg/kg/day coal liquid on gestation days 12-16	NOAEL _{development} : 90 mg/kg/d LOAEL _{maternal} : 90 mg/kg/day	Hackett et al., 1984
Developmental toxicity study Oral	Rat	740 mg/kg/day coal liquid on gestation days 12-14	NOAEL _{development} : < 740 mg/kg/d NOAEL _{maternal} : < 740 mg/kg/d	Springer et al., 1986a
Developmental toxicity study Oral	Rat	0, 25, 50, or 175 mg/kg/d creosote in corn oil by gavage on gestational days 12-15.	NOAEL _{development} : 50 mg/kg/d NOAEL _{maternal} : 50 mg/kg/d	Creosote Council Europe, 2004
Developmental toxicity study Oral	Rat	0, 25, 75, or 225 mg/kg/d creosote in corn oil by gavage on gestational days 12-15.	NOAEL _{development} : 75 mg/kg/d NOAEL _{maternal} : 75 mg/kg/d	Creosote Council Europe, 2004
Developmental toxicity study Dermal	Mouse	0, 500, 1500 mg/kg coal liquid on gestation days 11- 15	LOAEL _{development} : 500 mg/kg/d LOAEL _{maternal} : 500 mg/kg/d	Zangar et al., 1989
Developmental toxicity study Dermal	Pig	98.5% coal tar creosote 2-10 days before delivery	Fetotoxic without apparent maternal toxicity	Schipper, 1961

ヒトにおける試験

ヒトにおける発生への影響を検討した試験のデータは、得られていない。

4.1.2.9.3 生殖毒性の結論

CTP(ht)の生殖毒性を検討することを目的として適切に実施された実験動物試験の情報は、得られていない。高沸点の石炭液化油、コールタール由来産生物、およびクレオソートに

関する動物データ(吸入、経口および経皮経路)は、得ることができている。

高沸点の石炭液化油は、反復吸入投与毒性試験(13 週間)で、受胎能への影響を示した。ラットにおいて、140 mg/m³以上の濃度で、統計学的に有意な精巣重量の増加を引き起こした(NOAEC 30 mg/m³)。最も高い試験濃度(690 mg/m³)では、卵巣重量の低下と黄体組織の減少もみられた。マウスの試験では、コールタール由来産生物およびコールタールクレオソートは、受胎能に影響を及ぼさなかった(それぞれの NOAEL は、344 mg/kg 体重/日および100 mg/kg 体重/日)。多世代試験の要約には、クレオソートがラットに対し、母体毒性用量(75 mg/kg 体重/日)未満の用量(25 mg/kg 体重/日)で、受胎能に影響を及ぼしたことが報告されている(Hackett *et al.* 1984, Zangar *et al.*, 1989, Springer *et al.* 1982, 1986b, 1987, Creosote Council Europe, 2004)。

発生への影響がみられたという試験報告も得られているが、それらの影響が高沸点の石炭液化油、コールタール由来産生物およびクレオソートに直接誘発されたものかどうかは不明である。それらの試験報告のほとんどにおいて、観察された胎仔の奇形は、母体毒性に関連しているように思われる。例外的に、Schipper の試験(1961)では、明らかな母体毒性がみられないにもかかわらず、胎仔死亡率の増加が示されている。

ヒトでは、アルミニウム還元工場で CTPV に曝露された作業者において、精子の数や形態などの精子の特性が調べられたが、有害影響は認められていない(Heussner *et al.*, 1985, Ward, 1988)。コールタールへの経皮曝露を受けていた乾癬または皮膚炎の患者を対象とした後ろ向き調査では、は、一般集団と比較して、自然流産の有意な増加は示されていない(Franssen *et al.*, 1999)。しかし、症例数が少なすぎるため、軽微なリスクの増加を検出できていない可能性がある。

CTP(ht)は、(カテゴリ 2 の)生殖毒性物質に分類される BaP を、最大で 1.5%含有している可能性がある。危険な組成物の分類、包装、表示に関連する指令 1999/45/EC (European Parliament and Council, 1999)によると、生殖毒性物質(カテゴリ 2)に分類される物質を 0.5%以上含む組成物は、生殖毒性物質として分類する必要がある。For these reasons it is proposed to classify CTP(ht) as toxic to reproduction (category 2; T, R60/61). このような理由により、CTP(ht)を生殖毒性物質(カテゴリ 2、T, R60/61)に分類することが提唱される。