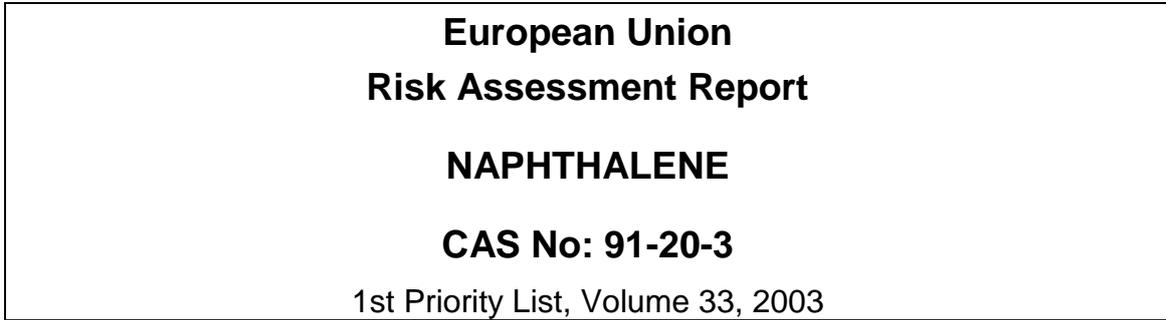


部分翻訳



欧州連合
リスク評価書 (Volume 33, 2003)
ナフタレン



国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

2017年6月

本部分訳文書は、naphthalene (CAS No: 91-20-3)に関する EU Risk Assessment Report, (Vol. 33, 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、

<https://echa.europa.eu/documents/10162/4c955673-9744-4d1c-a812-2bf97863906a>

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

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

4.1.2.1.1 動物試験

In vivo 試験

吸入

ナフタレンを吸入した場合のトキシコキネティクスに関しては、公表データは得られていないが、ナフタレンの分子構造からは、吸入曝露での吸収が良いことが予想される。NTIS (1987)のレビューには、100 ppm(約 520 mg/m³)のナフタレンに8時間曝露されたラットの体内負荷量が150~200 mg/kgであったことを明確に述べている未公表の試験報告(Buckpitt, 1985)が引用されている。このことは、肺を介して広範な取り込みがあることを示唆しているが、それ以上の詳細な情報は提示されていない。

経口

Bakke *et al.* (1985)の試験では、3群の Sprague-Dawley ラットに2 mgの¹⁴C-ナフタレンが単回経口投与された。単位体重あたりの用量は、記載されていない。第1群は16匹から構成され、胆管カニューレが装着された。第2群は4匹から構成され、カニューレは装着されなかったが腸内細菌叢が除去(無菌状態)された。第3群は、カニューレを装着しない標準のラット13匹で構成された。ナフタレン投与後72時間にわたり、尿、糞便および胆汁を採取した。カニューレを装着しなかった標準のラットでは、24時間尿の中に75.6%の放射能が回収された。72時間の時点では、約83%の放射能が尿中に、6%が糞便中に回収され、4%が体内に残留しており、残りの放射能については不明であった。カニューレを装着したラットの24時間の尿および胆汁には、投与した¹⁴C放射能のそれぞれ30%および66.8%が含まれていた(24時間の糞便中のデータは示されていない)。72時間の時点では、尿

中に放射能の約 30%が回収され、69%が胆汁中に、1%未満が糞便中に排出され、0.2%が体内に残留していた。

上記の試験の一部として、代謝物の同定や定量が行われている (Figure 4.1 参照)。カニユーレを装着しなかった標準のラットにおいて 24 時間の時点で同定された尿中代謝物は、N-アセチルシステニルナフタレン抱合体 (投与した放射能の 38.1%)、1,2-ジヒドロ 1-2-ジヒドロキシナフタレン (ジヒドロジオール) グルクロニド (23.9%)、ジヒドロキシナフタレン (4.9%)、ナフトール類およびナフトールグルクロニド類 (4.6%)、ならびに 1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-メチルチオナフタレングルクロニド [S-メチル代謝物] (4.6%) であった。カニユーレを装着したラットの 24 時間の尿中には、投与量の 14.4%が N-アセチルシステニルナフタレン抱合体として、また 14.5%がジヒドロキシナフタレングルクロン酸抱合体として存在していた。ナフトール類、チオナフトール類、S-メチル代謝物、あるいはそれらのグルクロニドおよび硫酸エステルは、カニユーレを装着したラットの 24 時間の尿および胆汁中には検出されなかった。無菌ラットの尿中の主要代謝物は、N-アセチルシステニルナフタレン (89%) およびジヒドロキシナフタレングルクロニド (4%) であった。

標準のラット以外では、ナフトール類は痕跡量しか検出されず、S-メチル代謝物は全く検出されなかったことから、腸内細菌叢がこれら両方の代謝物の生成に関与していることが示唆される。全体としてこの試験では、ナフタレンが消化管から迅速かつ完全に吸収されることが明らかにされている。また、ナフタレンが広範に代謝され、腸肝循環の後、尿を介して迅速に排泄されることが示されている。

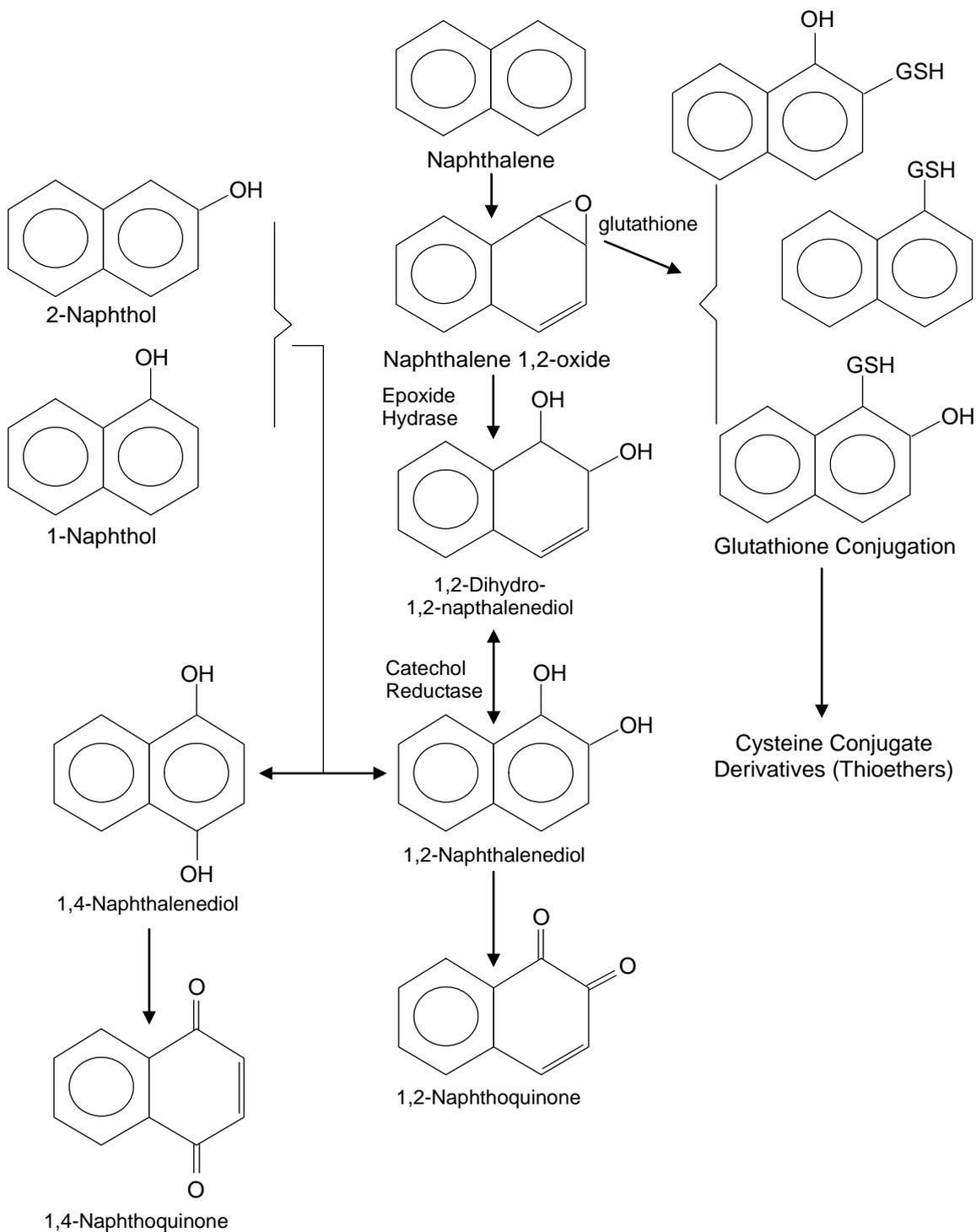
1 群 5 匹の Wistar ラットに、0、30、75 または 200 mg/kg 体重のナフタレンを単回強制経口投与した試験が行われている (Summer *et al.*, 1979)。尿を 24 時間採取し、メルカプツール酸を測定した。ナフタレンの投与により、メルカプツール酸の尿中総排泄率が、24 時間につき、対照群の 94 $\mu\text{mol/kg}$ 体重から 502 $\mu\text{mol/kg}$ 体重に増加し、ナフタレン由来のメルカプツール酸の尿中排泄率は、30、75 および 200 mg/kg 体重の用量で、24 時間につきそれぞれ 92、186 および 408 $\mu\text{mol/kg}$ 体重と、用量依存的な増加を示した。24 時間で尿中に排泄されたメルカプツール酸の量 (ナフタレン投与により増加した分) は、これらの 3 用量において、ナフタレン投与量のそれぞれ 39、32 および 26% に相当した。200 mg/kg 体重のナフタレンを投与して 6.5 時間後に測定した肝臓グルタチオン (GSH) レベルは、投与前の 17% に減少した (他の用量でのデータは提示されていない)。GSH レベルは、投与の 24 時間後には対照群のレベルまで回復した。

ナフタレンと眼との関連については、関心が集まっており、以下の様な試験が実施されている。1 群 6~10 匹のラットに、0 または 1,000 mg/kg 体重のナフタレンを単回経口投与し、4、8、12 および 24 間後に、水晶体の全体、水晶体囊~水晶体上皮、および、水晶体皮質

と水晶体核の GSH レベルを測定した(Xu *et al.*, 1992)。水晶体囊～水晶体上皮の GSH レベルは、投与後 8 時間で対照群の 60%に減少したが、投与後 12 時間で回復した。検討した他の水晶体組織の GSH レベルは、24 時間にわたって投与前のレベルと同等であった。ラットの眼においてナフタレンの主要代謝物として唯一検出されたのはナフタレンジヒドロジオールであり、水晶体と房水で検出された。

Corner and Young(1954)は、ラットおよびウサギ(動物数未記載)に 0 または 500 mg/kg 体重のナフタレンを単回強制経口投与し、48 時間の尿を採取してその代謝物について分析している。投与された動物ではいずれの動物種でも、1-ナフトール、2-ナフトール、1-ナフチル硫酸、1-ナフチルメルカプツール酸および 1,2-ジヒドロナフタレン-1,2-ジオールの排泄が認められた。後者の代謝物は、遊離体およびグルクロン酸抱合体ともに光学活性を示し、ウサギでは右旋性体のみが、またラットでは主として左旋性体が排出された。この試験は、記載内容が乏しく、定量的な詳細データも示されていない。

Figure 4.1 Proposed Pathways for Naphthalene Metabolism (from ATSDR draft report, update 1993)



Van Heyningen and Pirie(1976)は、ウサギに 1,000 mg/kg 体重/日のナフタレンを 6 日間強制経口投与し、血漿試料を単回採取し、代謝物を分析した。1,2-ジヒドロ 1-2-ジヒドロキシナフタレン(ジヒドロジオール)、2-ヒドロキシ-1-ナフチルスルフェートおよびナフチルグルクロン酸が血漿中に検出されたと報告しているが、量的な情報は提示されていない。同じ報告書の中で、1,2-ジヒドロキシナフタレンおよび 1,2-ナフトキノンが房水中に検出されたことが記載されている。

4 匹のチンパンジーに 0、30、75 または 200 mg/kg 体重のナフタレンを単回強制経口投与した試験が実施されている (Summer *et al.*, 1979)。24 時間尿が採取され、メルカプツール酸およびナフタレンについて分析が行われた。対照群のメルカプツール酸の総排出率は、24 時間につき、18 mol/kg 体重であり、高用量群の 17 mol/kg 体重と同程度であった。肝 GSH レベルの低下は、ナフタレンを 200 mg/kg 体重投与した群でも認められなかった(他の用量群では、尿中のメルカプツール酸排出率および GSH レベルの測定は行われていない)。この報告書では、チンパンジーを用いた未公表の予備試験が引用されており、それには尿中に排出されたナフタレン代謝物の大部分が、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体であったことが明示されている。胆汁中には GSH 抱合体は検出されなかった。これらの結果は、ナフタレン投与後肝臓で GSH の枯渇が起こり、その結果尿中にグルタチオン抱合体が検出されたラットの場合とは、対照的であった。

経皮

情報は得られていないが、高脂溶性であることから、皮膚から吸収され得ることが示唆される。

腹腔内

ナフタレンをラットに腹腔内投与した場合にも、迅速な尿中排泄が起こることが示されている。Chen and Dorough(1979)および Horning *et al.*(1980)の試験では、尿中に排泄される代謝物の 5~20%が非抱合体であり、80~95%が抱合体であったと報告されている。

Warren *et al.*(1982)は、チトクローム P450 を抑制するピペロニルブトキシド(PIP)を前投与する試験を行っている。Swiss Webster マウス(1 群 4~5 匹)に、溶媒または PIP を投与し、その 30 分後に 400 mg/kg 体重の ¹⁴C-ナフタレンを単回腹腔内投与した。肺、肝臓および腎臓におけるグルタチオンの減少は、溶媒投与群に比べ PIP 投与群の方が抑えられていた。また、PIP が前投与された動物では、組織に共有結合した放射能活性が 75%減少していた。比較として、マレイン酸ジエチル(グルタチオンレベルを低下させる)を前投与し、¹⁴C-ナフタレン 200 mg/kg 体重を投与したところ、肝臓、腎臓および肺で共有結合した放射活性

が、溶媒を前投与した群に比べ大幅に増加した。

同じ試験の一部において、1群3~4匹のマウスに、0、25、50、100、200、400 および 600 mg/kg 体重の ^{14}C -ナフタレンが単回腹腔内投与された。25~200 mg/kg 体重の範囲では、肝臓、腎臓および肺の共有結合物の放射能活性は、投与用量が多くなるにつれ、ほぼ直線的に増加した。一方 200 mg/kg 体重を超えると、組織の共有結合物の放射能活性の総量は超線形的に増加した。この共有結合の大幅な増加が、組織におけるほぼ完全なグルタチオン枯渇と同時に生じていることは注目に値する。600 mg/kg 体重群では、これら3つの臓器におけるグルタチオンレベルは、いずれも対照群の10%まで減少していた。これらのデータは、ナフタレンからチトクローム P450 群を介して中間代謝物が生じ、それがグルタチオンと抱合するか、あるいはおそらく高分子のスルフヒドリル基と反応して組織と結合することを示している。

p-キシレンを前投与した試験も行われている(この処置で肺のチトクローム P450 レベルが選択的に低減される)。5匹のマウスに *p*-キシレンを腹腔内投与し、48時間後に 300 mg/kg 体重の ^{14}C -ナフタレンを単回腹腔内投与した(Buckpitt and Warren, 1983)。チトクローム P450 活性を指標とした測定では、*p*-キシレンの前投与によるナフタレン代謝の有意な低下が、肺組織でのみ認められた。一方、ナフタレンが誘発するグルタチオンの枯渇や肺での共有結合に対しては、*p*-キシレンはほとんど影響を及ぼさなかった。この試験では、ブチオニンスルホキシミン(肝臓および腎臓のグルタチオンレベルを減少させるが肺では減少させない)を前投与した場合も検討されている。この前投与の2時間後に 200 mg/kg 体重の ^{14}C -ナフタレンを投与すると、肺だけでなく肝臓および腎臓のグルタチオンレベルも相当に減少した。肺、肝臓、腎臓および筋肉における共有結合の放射能活性が、それぞれ 295, 319, 423 および 490%に増加した。筋肉組織(検出できるほどの P450 活性は含まれない)において共有結合が増加したことから、この組織中には親化合物のナフタレンではなく反応性の代謝物が存在していたことが示された。これらの結果は、ナフタレンの反応性代謝物が肝臓で産生され肺や腎臓などの他の器官に運ばれ、そこでグルタチオンとの抱合が起こり、著しいグルタチオン減少が生じた結果、組織高分子と反応性代謝物との共有結合が起こることを示している。

Gandy *et al*(1990)は、多くの化学物質を対象としてそれらによる影響を検討しているが、その中で、ラット(数は不明)に0または500 mg/kg 体重のナフタレンを投与した試験について報告している。投与後1、2、4、8 および 16時間後に被験動物を屠殺し、肝臓、精巣および精巣上体のグルタチオン含量を調べた。肝臓のグルタチオン含量は徐々に減少し、投与16時間後には対照群の11%に減少した。精巣のグルタチオン含量は、投与1時間後には対照群の77%まで減少したが、2時間後からは対照群と同程度かむしろ高かった。精巣上体のグルタチオン含量は、投与4時間後までに対照群の53%まで低下し、投与16時

間後になってもほとんど増加しなかった。

In vitro 試験

Buckpitt *et al.* (1987; 1992) の試験では、マウス、ラットおよびハムスターから抽出した鼻粘膜、肺、肝臓および腎臓のマイクロソーム培養調製物、ならびにサルの肺および肝臓組織調製物に ^{14}C -ナフタレンを作用させることにより、*in vitro* でのナフタレン代謝率が測定された。マウスの肺および肝臓マイクロソーム培養調製物で、最も高いナフタレン代謝率が観察された。ラット、ハムスターおよびサルの肝臓マイクロソーム調製物における代謝率は、マウスの肺マイクロソーム調製物における代謝率のそれぞれ 12、37 および 1% であった。ラットおよびハムスターの肝臓マイクロソーム調製物におけるナフタレン代謝率は、ともに肺マイクロソーム調製物における代謝率より高かった。マウスの腎臓マイクロソーム調製物におけるナフタレン代謝は、肺および肝臓マイクロソーム調製物の 5% 以下であった。ラット、マウスおよびハムスターのマイクロソーム分画では、2 種類のエポキシド中間体の 3 つの立体異性グルタチオン抱合体が検出された。これらの立体異性体からそれら 2 種類のエポキシドの存在率が決定され、マウスの肺、およびラットとハムスターの嗅覚器官部位では 1R, 2S-ナフタレン-1,2-オキシドが優勢な光学異性体であり、この試験で検討した他の組織では 1S, 2R-ナフタレン-1,2-オキシドが主要な光学異性体であることが明らかになった。ナフタレン代謝率は、1R,2S-ナフタレン-1,2-オキシドが優勢な光学異性体であった組織で最も高かったことが注目される。

4.1.2.1.2 ヒトにおける試験

In vivo 試験

ナフタレン、ベンゼンおよびその他の芳香族炭化水素化合物に曝露されていた 123 人のコークス工場労働者から採取した尿試料中に、1-ナフトールが検出されている (Bieniek, 1994)。1-ナフトール排泄は、8 時間の交代勤務制労働を終えてから 2~3 時間後に最大となった。労働現場の空气中的ナフタレンも測定され、その結果、ナフタレンの空气中濃度 ($0\sim 6\text{ mg/m}^3$) と尿中の 1-ナフトール濃度には線形関係が認められた。他のナフタレン代謝物を同定する試みは行われておらず、また、1-ナフトールがナフタレンの代謝物なのか、あるいは他の芳香族炭化水素化合物の代謝物なのかを断定することはできない。

ナフタレンを含有するコールタールを、4 週間にわたって毎日皮膚に塗布された 2 人の乾癬症患者の尿試料から、1-ナフトールが検出されている (Hansen *et al.*, 1993)。処置期間中、

患者は合計で 118 mg のナフタレンに接触したことになる。塗布部位を包帯で覆ったかどうかについては記載がない。一方の患者では、処置開始から 1 週間後の尿試料に、非常に高濃度の 1-ナフトール(約 2,750 mmol/mol クレアチニン)が検出された。しかし、処置が継続中であったにも拘わらず、18 および 22 日目に採取した尿試料からは、1-ナフトールは検出されなかった。処置期間後半の尿試料に 1-ナフトールが検出されなかった理由として、分析上の問題があった、別の代謝経路の酵素が誘導された、乾癬症が治癒してきてナフタレンの皮膚吸収が減少した、ことなどが考えられる。ナフタレン以外の代謝物の同定は試みられていない。

ナフタレン防虫剤を誤飲して溶血性貧血になり、入院した乳児から尿が採集され、分析されている。その乳児が誤飲したナフタレンの量は不明である(Mackell *et al.*, 1951)。入院 8 日目まで、尿試料から、1-および 2-ナフトール、ならびに 1,2-および 1,4-ナフトキノンが検出された。定量データは提示されていないが、1-ナフトールが最も多かったと報告されている。

トキシコキネティクスに関しては、他にデータは得られていない。しかしながら、ナフタレン防虫剤の誤飲、防虫剤と共に収納された洋服から出るナフタレン蒸気の吸入、あるいはナフタレンが染み込んだ洋服への皮膚接触などにより、全身性の影響を示す明確な症状が生じることがヒトにおいて観察されている(セクション 4.1.2.2 および 4.1.2.6 参照)。従って、ナフタレンが全ての経路から吸収されることが、これらの証拠から示されている。ナフタレン防虫剤を誤飲した妊婦の新生児に溶血性貧血が起こったことから、ナフタレンあるいはその代謝物は胎盤関門を通過することが示されている(セクション 4.1.2.9 参照)。

In vitro 試験

新鮮なヒト肺組織試料から得られたミクロソーム分画に、グルタチオンおよびグルタチオントランスフェラーゼ存在下で ^{14}C -ナフタレンを添加した試験で、ナフタレン 1,2-ジヒドロジオールおよび 3 種類のグルタチオン抱合体が検出されている(Buckpitt and Bahnson, 1986)。

^{14}C -ナフタレン(100 μM)をヒト肝臓ミクロソームと培養した試験では、ナフタレン 1,2-ジヒドロジオールが主要代謝物として検出されている(Tingle *et al.*, 1993)。ヒトミクロソームにトリクロプロペンオキシド(エポキシド加水分解酵素阻害剤)を加えると、1-ナフトールに対する 1,2-ジヒドロジオールの比が 9:1 から 0.1:1 に減少した。グルタチオンを加えてヒトミクロソームと培養した場合には、タンパク質との共有結合も 64%減少し、グルタチオンに競合的に結合することが示された。

4.1.2.1.3 トキシコキネティクスの要約

ヒトについて得られた数少ない情報から、ナフタレンが全ての曝露経路により容易に吸収されることが示されており、また動物データからは、経口摂取によりほぼ完全かつ迅速に吸収されることが示されている。

ヒトでは、ナフタレンは 1-ナフトール、2-ナフトール、ならびに 1,2-および 1,4-ナフトキノンに代謝される。ヒトの肝ミクロソームおよび肺の調製物を用いた *in vitro* 試験では、ナフタレンがナフタレン 1,2-ジヒドロジオールに代謝される経路に、エポキシド加水分解酵素が関与していることが示されている。

齧歯類における代謝では、まず P450 による酸化が起こり、続いてグルタチオン抱合体の形成や、エポキシド加水分解によるナフタレン 1,2-ジヒドロジオールの生成が行われる。グルタチオン抱合体形成は、ヒト以外の霊長類では認められていない。齧歯類では、ナフタレン代謝物の腸肝循環がかなり起こることを示す証拠がいくつか挙げられている。*In vitro* 試験では、マウスの肺組織でのナフタレンの代謝率が、ハムスター、ラット、サルの肺組織よりも、それぞれ約 3、8、100 倍大きいことが示されている。代謝活性におけるこのような動物種差が、鼻腔組織でも生じるかどうかについては、データが得られていない。

尿中排泄は迅速であり、ヒトや動物における排泄の主要経路となっている。

4.1.2.2 急性毒性

4.1.2.2.1 動物試験

吸入

要約のみが公表されている 1 件の報告書の中に、マウス(供試数不明)を 0.38 mg/m³ のナフタレンに 4 時間経鼻曝露したところ、気管支損傷が認められたことが記載されている (Buckpitt *et al.*, 1982)。損傷の種類や重症度についての詳細な情報は提示されていない。一方、0.38 mg/m³ で 1 時間の曝露では、気管支損傷は認められていない。0.09~0.17 mg/m³ で 4 時間曝露した場合には、「軽微」な肺損傷が生じたと記載されている。しかしながら、50 mg/m³ で 2 年間の曝露が実施されたマウス発がん性試験(セクション 4.1.2.8)では、「極く軽微~軽度」の気管支肺胞の変化しか認められていないことから、これらの所見には疑問の余地がある。

経口

未公表だが適切に実施された一連の急性毒性限度試験の情報が得られている。各群雌雄 5 匹ずつの Sprague-Dawley ラットに、2,000 mg/kg 体重のナフタレンが投与された (Hazleton, Report Nos. 008304, 008305 and 008306, 1990)。14 日間にわたる観察期間中に、被験動物合計 30 匹のうち、2 匹が死亡した。観察期間の 2~9 日目にかけて、30 匹中 17 匹に下痢が認められた。肉眼的な変化は認められなかった。従って、ラットの経口 LD₅₀ は、2,000 mg/kg 体重を超えていることが示された。

雌雄 40 匹ずつのラットで構成される 1 群で行われた試験では、LD₅₀ は 2,300 mg/kg 体重と判定された (Gaines, 1969)。また、最小致死量は、雌で 1,500 mg/kg 体重、雌で 2,000 mg/kg 体重であった。

CD-1 マウスの雄 40 匹と雌 47 匹を用いて実施された試験では、LD₅₀ 値は、それぞれ 533 mg/kg 体重および 710 mg/kg 体重と判定された (Shopp *et al.*, 1984)。5 時間~5 日の間に死亡例が生じ、死亡する前に呼吸抑制および運動失調が認められた。CD-1 マウスでは、溶血性貧血は認められなかった。

かなり古い試験であり、適切に実施されていないが、絶食した 2 匹のイヌにナフタレンを 400 mg/kg 体重または 1,500 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験の情報が得られている。(Zuelzer and Apt, 1949)。投与後 8 日目には、血中ヘモグロビン含量が、低用量および高用量でそれぞれ 6.6 g/100 mL および 10.2 g/100 mL に減少した (投与前はそれぞれ 9.3 および 14.4 g/100 mL)。いずれのイヌでも赤血球中にハインツ小体の増加が見られ、また網状赤血球増加が 7 日目から始まり 10 日目に最高値に達した。高用量を投与したイヌには、嗜眠、嘔吐および下痢も観察された。投与 1~2 週間後には、完全な回復がみられた。

経皮

雌雄の Sherman ラット 40 匹に、ナフタレン 2,500 mg/kg 体重を経皮投与した試験では、1 例の死亡も認められなかった (Gaines, 1969)。このことは、ラットにおけるナフタレンの経皮毒性が低いことを示している。これ以上の詳細な情報は得られていない。

ウサギの LD₅₀ が 2,000 mg/kg 体重より大きいことが、未公表の試験の未公表の要約の中に報告されている (Landis International, 1995)。この試験については要約の情報しか得られていない。

非経口投与試験

多数の腹腔内投与試験が、ラット、マウスおよびハムスターで実施されている (O'Brien *et al.*, 1985; Rassmussen *et al.*, 1986; O'Brien *et al.*, 1989; Wells *et al.*, 1989 and Plopper *et al.*, 1992a,b)。ラットでは、200 mg/kg 体重以上で鼻嗅上皮の壊死および剥離が認められた。1,600 mg/kg 体重まで、終末細気管支、葉気管支、気管あるいは腎臓には病理組織学的変化は認められなかった。マウスではラットと異なる結果が得られた。すなわち、50 mg/kg 体重ではクララ細胞に、100 mg/kg 体重以上では終末細気管支の非線毛性細胞に、300 mg/kg 体重以上では気管および葉気管支に、そして 400 mg/kg 体重では鼻上皮に、軽微な細胞膨張から空胞形成、剥離および壊死に至るまでの変化が認められた。またマウスでは、400 mg/kg 体重で腎損傷も認められた。C57BL/6 マウスでは 500 mg/kg 体重以上で白内障の増加が認められたが、DBA/2 マウスでは 2,000 mg/kg 体重でも認められなかった。ハムスターでは、400 mg/kg 体重で葉気管支細胞の空胞形成および嗅上皮の壊死が認められたが、最高用量の 800 mg/kg 体重で気管の損傷は認められなかった。

4 または 5 mg/mL の濃度のナフタレン、1-ナフトールまたは 2-ナフトールの溶液 1 mL を白色ウサギ(供試数不明)の耳翼辺縁静脈より静脈内投与(i.v.)した試験の情報が、短報で得られている (Mackell *et al.*, 1951)。反対側の耳から採血し検査したが、ナフタレンや 2-ナフトールを投与した動物には溶血は認められなかった。しかしながら、4 mg の 1-ナフトールを投与した動物では 6%の、また 5 mg の 1-ナフトールを投与した動物では 9%の溶血が認められた。この試験は、ヒトにおける代謝物である 1-ナフトールが、ウサギにおいて溶血性をもつことを示している。

4.1.2.2.2 ヒトにおける知見

ナフタレンによる急性溶血性貧血に関する文献には、非常に多くの症例報告が記載されている。そして、ナフタレンへの曝露に関連して生じる溶血性貧血の徴候や症状は、十分に記述されている (Gosselin *et al.*, 1984, Mack, 1989 など)。

毒性の最初の徴候や症状は、通常、暗色尿、蒼白、腹痛、発熱、悪心、嘔吐ならびに下痢である。臨床検査では、肝臓および脾臓の肥大が検出される。血液学的影響としては、赤血球不同および変形赤血球を伴う赤血球の崩壊、黄疸、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値の減少を伴う貧血、またそれらの結果として生じる網状赤血球増加および白血球増加が認められる。さらに重度の症状としては、ハインツ小体の形成、ヘモグロビン尿症ならびに軽度のメトヘモグロビン血症が認められる。幼児では、核黄疸(血液中の高ビリルビン値を伴う重度の神経症状)により死に至った例もみられている。年長児および成人で

は、腎不全が引き起こされることがある。肝障害の報告もあるが、発症するのはごくまれである。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠損症のヒトは、ナフタレンによる溶血性貧血に特に感受性が高い(Gosselin *et al.*, 1984)。この欠損症は遺伝的なものであり、男性に多い。この酵素の欠損により、赤血球におけるグルタチオンの還元と酸化バランスの維持ができなくなり、外因性の化学物質による酸化的侵襲に対して感受性が高くなる。ナフタレン曝露による酸化的侵襲は、ナフタレンが代謝されて 1-ナフトールおよびキノンの酸化還元サイクルが生じることにより起こると考えられる。この酵素の欠損は、黒人、ギリシャ人、イタリア人、セファルディ系ユダヤ人[訳注:スペインやポルトガルなどの南欧、北アフリカ、またはトルコなどの中近東に定住していたユダヤ人]、東洋人ならびにフィリピン人に、より一般的にみられる。

吸入

ナフタレンに単回吸入曝露された場合に生じる急性毒性に関しては、情報が得られていない。

経口

ナフタレンは過去に経口駆虫薬として使われていた。この目的での用法用量に関して詳細な情報を得ることはできていないが、いくつかの情報源(ACGIH, 1991 など)から、用量範囲が 0.1~0.5 g で 1 日 3 回の服用であったことが示唆されており、これは約 4~20 mg/kg 体重/日に相当する。ただし、これ以上の詳細な情報は提示されておらず、特にそうした用量で副作用が引き起こされたかどうかに関する情報は示されていない。

ナフタレン含有防虫剤を幼児が経口摂取した事例が 12 件報告されている(Melzer-Lange and Walsh-Kelly, 1989; Todisco, 1991; Zuelzer and Apt, 1949; Shannon and Buchannon, 1982; Zinkham and Childs, 1958; Mackell *et al.*, 1951)。大多数の幼児の年齢は、1~3 歳であった。男児は 7 人、女児は 2 人であった(残りの 3 事例の性別は特定されていない)。最初の毒性徴候は、大抵の場合、曝露後数時間から 2 日以内に認められている。全ての事例で溶血性貧血の診断が下され、徴候と症状は上記で既に記載したものと同一であり、10 例では、ヘモグロビン濃度が 2~6 g/100 mL にまで低下した(1 歳の幼児の平均ヘモグロビン濃度は 12.5 g/100 mL である; Wright, 1971)。死亡例はなかった。1 例については、溶血が曝露後 24~72 時間目に起き始めたと報告されている(Shannon and Buchannon, 1982)。G-6-PD 欠損症は、それを検査した全ての例(8 例)で陽性と報告されている。ナフタレンの摂取量は全ての事例で

不明であったが、摂取量のおよその範囲は、「約 1/2~1 個の殺虫剤を舐める」から「殺虫剤 2~3 個を飲み込む」の間と考えられた。ある総説によれば、一般的にナフタレン殺虫剤 1 個の重量は 500~3,600 mg であり、その 100%がナフタレンである (Mack, 1989)。ただし、両親の知らないところで、より多くの摂取および反復摂取が行われていた可能性があることに留意しなくてはならない。このため、用量-反応関係については確固たる結論を導き出すことはできない。

子供に影響を及ぼすナフタレンの摂取量については、二次文献の中に定量的な詳細情報を見つけることができる。しかし、摂取量に関するそうしたデータは古く、裏付けを得るのが困難であり、従って慎重に扱う必要がある。例えば、Sollmann(1957)は、ナフタレンを摂取して死亡した 2 歳の幼児についての非常に古い報告書(Prochownik, 1911)を引用し、幼児が 2 g を 2 日かけて摂取したと述べているが、その原著のコピーは目下のところ入手不可能である。

ナフタレン摂取による溶血性貧血の症例が、少数ではあるが、十代の若者や成人においても報告されている。まず、16 歳の少女が約 6g のナフタレンを故意に摂取した事例の情報が得られている。ただし、この報告は古く、摂取用量をどのように推算したのかは明確にされていない (Gidron and Leurer, 1956)。12 時間以内に彼女は腹痛とめまいに襲われた。摂取後 2 日目には赤血球数はほぼ半減し、尿の色は暗色となり、彼女は腎臓の痛みを訴えるようになった。2 日目に輸血をしたにも関わらず 3 日目には黄疸になった。更に輸血を行うなど、処置が続けられた。7 日までに黄疸は収まった。8 日目には赤血球数が増加し始め、尿の色も正常に戻った。腎臓の痛みは「数日間」続いたと報告されている。G-6-PD についての検査は行われていない。2 回の輸血が必要だったことを踏まえると、摂取されたと推定されるナフタレン 6g は、ヒトにとって致死量であるとも考えることも可能である。

「高濃度」のナフタレンを含有するオイルを約 50 mL 飲んだ女性に生じた溶血性貧血(顕微鏡下で赤血球が全く認められない)の症例が報告されている (Ostlere *et al.*, 1988)。女性は G-6-PD 欠損症ではないと思われた。彼女の妹(もしくは姉)も同じオイルを飲んでいますが、毒性徴候は何も示さなかった。

1902 年、未精製のナフタレン 5 g を 13 時間にわたって男性が摂取した事故が起きており、この事故についての報告が二次文献で引用されている (Grant, 1974)。男性は、それから 9 時間以内に膀胱の激しい痛みと重度の視覚障害に襲われた。視覚は、事故 1 年後においてもひどく損なわれたままであった。報告が古く、未精製のナフタレンによる事故であり、また同様の事例報告が他になされていないため、過去に医薬品として使用されていたにも関わらず、この報告書から何ら結論を導くことはできない。

経皮

情報は、得られていない。

In vitro 試験

ナフタレン、1-ナフトールまたは2-ナフトールを 0.001~1 mg/mL の濃度で、健康なボランティアから採取した血液サンプルと *in vitro* で混合した試験が行われている (Mackell *et al.*, 1951)。ナフタレンは試験したいずれの濃度においても、ヒト赤血球に対して溶血性を示さなかった。1-ナフトールは、1 mg/mL で 74% の溶血を、また 0.001 mg/mL でも溶血の徴候を示した。2-ナフトールは全ての濃度で溶血反応を示したが、1-ナフトールに比べると程度は軽いものであった。この試験は、1-ナフトールがヒトの溶血性貧血に部分的あるいは全面的に関わっていることを示している。

4.1.2.2.3 単回曝露試験の要約

ヒトについては、ナフタレンへの急性吸入曝露または急性経皮曝露による影響に関する情報は、得られていない。急性経口曝露の場合、ナフタレンは溶血性貧血を引き起こすが、それは致命的となる可能性がある。G-6-PD を欠損しているヒトは、ナフタレンの作用により敏感である。最初の毒性徴候は、通常摂取後 2 日以内に現れる。定量的な情報はほとんど得られていないが、重篤な溶血性貧血が、約 6 g のナフタレンを摂取した女性で報告されている。この場合、臨床的に介入して治療を行わなければ致命的であったと思われる。*In vitro* 試験において、ナフタレン代謝物の 1-ナフトールにより貧血が起こることが示され、これはウサギを用いた *in vivo* 試験によって裏付けられている。

ナフタレンはラットでは毒性が低く、マウスはナフタレンに対する感受性がより高い。一方、動物モデル(主としてラット、マウスおよびウサギ)を用いた試験から、ナフタレンによる毒性影響が、これらの動物種とヒトとは異なることが示されている。試験に使われた動物種のうち、唯一イヌで、ナフタレン誘発溶血性貧血が認められている(ただし適切に実施された試験においてではない)。ウサギにおいては、1-ナフトールで溶血性貧血の徴候がみられたが、ナフタレンでは認められていない。

ナフタレンがヒトの健康に及ぼす急性毒性影響を溶血性貧血との関連で検討する場合、動物モデルとしては、齧歯類は適当でないように思われる。ラットを用いた試験で得られた LD₅₀ からは、ラットにおける急性毒性が比較的低いことが示唆されているが、ヒトにおいて得られている情報からは、毒性がかなり強いことが示されている。推定約 6 g のナフタ

レンを単回経口摂取したと思われる(16歳の少女の)事例では、非常に重篤な溶血性貧血が報告されている。数回の輸血が必要であったことから、これが致死量を示していると考えられることも可能である。

4.1.2.3 刺激性

4.1.2.3.1 動物試験

皮膚

適切に実施された未公表試験の情報が1件得られている(Pharmakon, 1985a)。6羽のウサギに500 mgのナフタレンを4時間経皮適用し、その後、6日間観察した。被験動物の3羽において、極めて軽微～明確な紅斑が、適用後30分から5日目にかけて認められ、3羽の皮膚には、軽微なひびわれが72時間後から試験終了まで認められた。浮腫は、どの被験動物にも、いずれの観察時点においても認められなかった。投与後6日目までに、全ての観察項目のスコアはゼロになった。

また、6羽のウサギを使って実施した試験の未公表短報の情報が得られている(Reprotox, 1980a)。ナフタレンの適用量、包帯の様式および適用時間などは報告されていないが、実施されたのは、標準的な皮膚刺激性試験であると思われた。ナフタレンを適用して24時間後の時点で、4羽でグレード1の、2羽でグレード2の紅斑が確認された。グレード1及び2の浮腫が、被験動物のそれぞれ4羽および2羽に認められた。72時間後の時点でも、被験動物の4羽にグレード1または2の紅斑が依然として認められ、3羽にグレード1の浮腫が認められた。この試験の報告書には、ナフタレンは「軽微な刺激性」を示したと記載されている。

眼

標準的な手法によると思われる試験について、未公表の短報の形で情報が得られている(Reprotox, 1980b)。この試験では、6羽のウサギの眼に、ナフタレンが投与されたが、投与用量は短報には記載されていない。投与後2日目に、1羽において一時的な虹彩炎が生じ、5羽において極めて軽微な結膜発赤が、また2羽において軽微な結膜腫張が認められた。7日目には眼の異常は全く認められなかった。全体として、刺激性スコアは1.6と算出され、ナフタレンは「非刺激性」であったと記載されている。

4.1.2.3.2 ヒトにおける試験

皮膚

Gerarde (1960) などの二次文献情報源では、「ナフタレンは一次皮膚刺激物である」と述べられており、ナフタレン防虫剤が散布された衣類を扱う作業者に全身性の紅斑と思われる症状が認められたことを報告している (White, 1934)、あるいは最大 1.5% のナフタレンを含んでいたと思われる鉱物油を扱う作業者に可逆性の湿性皮膚炎が認められたことを報告している (Eisner, 1924) 古い参考文献が引用されている。しかしながら、使用し続けられているにも関わらず、ヒトにおける皮膚刺激に関しては、最近の報告は見当たらない。これが、危険性が認知され取り扱いを注意するようになったからなのか、あるいは昔の作業で使用されていたナフタレン組成物に皮膚刺激性を有する他の物質が含まれていたことによるものなかは明らかでない。総合的に判断して、得られた情報からナフタレンの刺激性について結論を導出するのは困難である。

眼

Gerarde (1960)、Grant (1974) および Gosselin (1984) といった二次文献の情報源は、ナフタレン蒸気について、「眼刺激」症状を引き起こす可能性がある」と記載している。しかしながら、これらの情報源が引用している参考文献のほとんどは、眼の刺激性反応ではなく、水晶体の混濁化に焦点を当てている (セクション 4.1.2.6 参照)。二次文献から得られた他の関連情報は、15 ppm 以上のナフタレン蒸気に曝露されたヒトにおいて眼刺激症状が認められたことを記載した報告だけである (Grant, 1974)。この二次文献には、ヒトでは「ナフタレン蒸気により角膜損傷はおそらく生じなかった」とも記載されている。しかしながら、この記載は参考文献を引用したものではなく、この記載の裏づけを取ることはできない。

上記のように、ナフタレンが使用し続けられているにも関わらず、ヒトにおける眼刺激に関しては、最近の報告は見当たらない。

4.1.2.3.3 刺激性の要約

ナフタレンの刺激性について、ヒトにおける試験からは何の結論も引き出せなかったが、動物試験のデータからは、分類を求める根拠になるほどではないが、ナフタレンが軽微な皮膚および眼の刺激症状を引き起こすことが示されている。

4.1.2.4 腐食性

セクション 4.1.2.3 に記載の動物試験により、ナフタレンには皮膚あるいは眼に対する腐食性がないことが示されている。

4.1.2.5 感作性

4.1.2.5.1 動物試験

不備のある未公表試験において、ナフタレンの皮膚感作性が、ビューラー法により検討されている (Pharmakon, 1985b)。感作誘導段階では、20 匹のモルモットの皮膚に 400 mg のナフタレンの固形片を適用した。適用は、1 回 6 時間で、3 回行われた。最後の感作誘導処置から 14 日後に、無処置部分の皮膚に 400 mg のナフタレンで惹起処置を施した。ナフタレンで感作誘導処置を施したいずれの被験動物にも、感作陽性を示す反応は認められなかった。感作誘導段階や反応惹起段階で、ナフタレンを適用する前に被験動物の皮膚を湿らせていたかどうかは不明であり、そのため、この試験の妥当性は不明確なものになっている。陽性対照群に対しては、0.3% の 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNCB) で感作誘導および反応惹起が行われたが、感作陽性を示す皮膚反応が認められている。この試験は、不備があるものの、総合的に判断して、陰性結果を示していると考えられる。

報告内容が不十分であるが、モルモットマキシミゼーション法による皮膚感作試験の情報が得られている (Okada *et al.*, 1985)。24 匹の被験動物に、アセトンに溶解した 0.1% または 1% ナフタレンを 24 時間非閉塞適用して惹起したが、いずれの被験動物にも感作反応の徴候は認められなかった。ただし、陽性対照群の設置に関して何の情報も示されておらず、また感作誘導段階において、そこで用いられた適用量で、ナフタレンによる刺激の徴候が生じたか、生じたとすればどの様なものであったかについても報告されていない。その一方、2-ナフトールについての試験も実施しており、そこでは 16 匹の被験動物全てで陽性という結果が得られている。報告書の質および惹起におけるナフタレンの濃度が低かったことなどを総合的に考慮すると、この試験からは何ら明確な結論を導き出すことはできない。

ナフタレンが動物において呼吸器感作性を示すかどうかについては、情報は得られていない。

4.1.2.5.2 ヒトにおける試験

皮膚および呼吸器における感作性については、情報は得られていない。しかしながら、ナフタレンは一般の人々により、また商業分野において長い間使用されてきており、その使用過程で皮膚接触も伴われるにも関わらず、ヒトでの症例報告は得られていない。このことは、ナフタレンが皮膚あるいは呼吸器感作物質でないことを示している。

4.1.2.5.3 感作性の要約

ヒトの皮膚における感作性、およびヒトまたは動物の呼吸器における感作性に関しては、情報は得られていない。動物を用いた皮膚感作性試験では、マキシミゼーション法による試験でもビューラー法による試験でも陰性の結果が得られているが、両方の試験とも、実施内容あるいは報告内容が不十分であった。しかしながら、ナフタレンは労働環境あるいは消費環境で長年使用されてきているということを考慮すると、ナフタレンの皮膚あるいは呼吸器感作性に関する報告が見当たらないということは、皮膚あるいは呼吸器感作性がヒトの健康への懸念材料になることはなく、更なる情報は必要がないことを示唆している。

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.6.1 動物試験

吸入

ラットを用いた試験

Huntingdon Research Centre (1993a) によって適切に実施された未公表の試験では、各群雌雄 10 匹ずつのラットが、0、2、10 または 58 ppm (約 0、10、50 または 300 mg/m³) の濃度で、気化ナフタレンに 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 13 週間鼻部曝露された。広範な組織について肉眼的な病理学検査を行い、また肺、肝臓、腎臓、副腎、精巣、眼ならびに視神経を含む一連の組織について顕微鏡検査を実施した。血液学および臨床生化学的検査のため、試験終了時の屠殺前に、全ての被験動物から血液を採取した。高用量では、摂餌量の減少を伴って、雄で 43%、雌で 34% の体重増加抑制が示された。血液学的あるいは臨床生化学的所見には、毒性学的意義のある変化は認められなかった。同様に、臓器重量および肉眼的病理所見にも、特に変化は認められなかった。

鼻上皮の顕微鏡検査では、被験物質への曝露を受けた全ての群で、曝露に関連した影響が認められた。それらの影響の重症度は、曝露濃度に依存していた。最高曝露濃度(300 mg/m³)では、嗅上皮のびらん、嗅上皮基底細胞過形成およびボウマン腺消失などの変化が認められた。最低曝露濃度(10 mg/m³)では、嗅上皮の変化はそれほど顕著ではなかったが、軽度の組織破壊、軽度のびらん(1 匹)、軽微な萎縮、ロゼット形成(嗅上皮の修復増殖)、変性細胞の散在、ボウマン腺消失および軽微な過形成などの変化が認められた。この濃度では、肺および鼻腔気道上皮には、曝露に関連した変化は認められなかった。対照群の動物の鼻道には、何の変化も観察されなかった。低濃度群のラット 1 匹で、気道上皮の扁平上皮化生が認められたが、この病変は、それより高濃度の群の他の動物では認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。10 mg/m³で観察された影響は概して重症度が軽微であり、また影響がみられた動物数も少数に限られていたことから、鼻腔への影響に関する用量-反応曲線の下端を示すものと考えられる。総合的に判断すると、嗅上皮における損傷の徴候は、最低濃度の 10 mg/m³(2 ppm)まで、全ての濃度で認められたため、局所的影響に関する NOAEL は特定できない。

Huntingdon Research Centre(1993b)により適切に実施された別の未公表試験では、各群雌雄 5 匹ずつのラットが、0、1、3、10、29 または 71 ppm(約 0、5、15、50、150 または 370 mg/m³)の濃度で、気化ナフタレンに 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 4 週間鼻部曝露された。この試験は、上述の 13 週間試験と同じ施設において、同様の方法により実施された。結果も 13 週間試験で得られたものと同様であった。高濃度群の動物では、体重増加が約 50%抑制され、それに伴い摂餌量の減少も認められた。全身毒性は認められなかった。局所的な影響が、鼻嗅上皮の変化に呼応した増殖性修復の徴候と合わせ、最低濃度の 5 mg/m³(1 ppm)まで、全ての濃度で認められたため、局所作用に関する NOAEL は特定できない。

上述の 4 週間試験および 13 週間試験で鼻嗅上皮に見られた影響の発生メカニズムは明らかでないが、局所で生成するナフタレンの代謝物が関与している可能性がある。これらの影響とヒトの健康との関連性は不明であるが、局所での代謝は動物種によって著しく異なっている可能性が考えられる。しかしながら、これらの影響がヒトの健康と無関係であることを示す証拠も得られていない。

マウスを用いた試験

NTP(1992)の試験では、各群雌雄 4~10 匹ずつの B6C3F1 マウスが、0、10 または 30 ppm のナフタレンに 1 日 6 時間、週 5 日で 14 日間曝露された。いずれの濃度においても、溶血関連パラメーターに生物学的意義のある変化は示されなかったと記載されている。他の毒性徴候については評価しておらず、この不十分な試験からは、全身性の影響に関する

NOAEL は特定できない。

同じ研究グループによる発がん性試験において、140 匹の B6C3F1 マウスが 0 または 10 ppm/日 (0 または 50 mg/m³/日) の用量で、および 270 匹のマウスが 30 ppm/日 (150 mg/m³/日) の用量で、ナフタレン蒸気に 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 104 週間曝露された (NTP, 1992)。この試験の全詳細は、セクション 4.1.2.8 に記載した。良性の肺胞/細気管支腺腫の発生率上昇が高用量の雌に認められ、また、肺および鼻腔における軽微～軽度の炎症性変化が、被験物質への曝露を受けた両方の群で認められた。

経口

ラットを用いた試験

標準的な反復経口投与毒性試験の報告は、ラットに関しては得られていない。1 つまたは少数の特定の器官に、あるいは毒性発現に焦点を当てた試験の情報だけが得られている。

Rao and Pandya (1981) の試験では、全部で 12 匹の白色雄ラットに、0 または 1,000 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンが 10 日間強制経口投与された。ナフタレンの投与を受けた動物で、肝臓の相対重量の有意な増加 (38%) が認められた。腎重量に変化はみられなかった。肝臓と眼において脂質過酸化反応が生じていたことが示されたが、脂質過酸化反応物が統計学的に有意に増加していたのは肝臓だけであった。他の全身性影響は評価されていない。

Wistar ラット (各群 4～5 匹ずつ) に、0 または 1,000 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンを 18 日間強制経口投与した試験が行われている (Yamauchi *et al.*, 1986)。4 日目に肝臓および血清の脂質過酸化濃度が増加していることが示され、血液では 7 日目に、肝臓では 18 日目に最高値に達した。血液 (血清) および肝臓における脂質過酸化濃度の増加は、同時に水晶体内のグルタチオン (GSH) 含量の低下を伴い、GSH 含量は、4 日目と 12 日目で対照群のそれぞれ 64% および 67% に減少した。ナフタレン投与を受けた動物では、水晶体の混濁が、投与 14 日目に認められた。ただし、試験期間中に白内障を発症した動物数に関する情報は、提示されていない。他の全身性の影響は報告されていない。

Germansky and Jamall (1988) の試験では、24 匹の雄の Blue Spruce 有色ラットに、最高 750 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンが 9 週間にわたり強制経口投与された (初めの 2 週間は 100 mg/kg 体重/日で投与し、その後 4 週間かけて 750 mg/kg/日まで増やし、さらに次の 3 週間同じ用量を続けた)。被験物質投与群では、投与終了時、肝臓の脂質過酸化濃度 (チオバルビツール酸反応性物質として測定) が、対照群に比べて 200% 増加していた。また、肺、眼あるいは心臓には、脂質過酸化物質濃度の増加はみられなかった。

古い慢性曝露試験からは、BD ラットにナフタレンを 0 または 10~20 mg/日の用量で 1 週 6 日間の頻度で 100 週間混餌投与したところ、眼の損傷を含め毒性の徴候が全くみられなかったことが報告されている (Schmahl, 1955)。この試験については、セクション 4.1.2.8 により詳細に記載している。この試験における投与用量は、BD ラットの体重を 200 g とすると、50~100 mg/kg 体重/日に相当する。

ナフタレンをラットに投与した際の、水晶体の混濁化を検討すること目的とした試験が何件か実施されている (Koch *et al.*, 1976; Tao *et al.*, 1991a, b; Xu *et al.*, 1992; Murano *et al.*, 1993)。これらの内 3 件の試験では、5 種類の異なる系統のラット (Brown-Norway, Sprague-Dawley, Long-Evans, Wistar, Lewis) に、0 または 1,000 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンが 6~11 週間強制経口投与された。もう 1 件の試験では、0 または 700 mg/kg 体重の用量で、14 週間強制経口投与が行われた。全般的に、最初の水晶体の病変(水隙)が投与開始後 7 日目で現れ、最初の混濁は投与 3 週目または 4 週目に認められた。水晶体内のグルタチオンや水溶性タンパクが減少したことを、Xu も Tao も報告している。別の 1 件の試験では、2/6 匹が死亡したことが報告されており、もう 1 件の試験では、被験動物数は示されていないが、下痢、体重増加抑制、脱毛および死亡などの全身性の影響が報告されている。これらの試験では、他の毒性徴候あるいは病理所見は報告されていない。Xu の試験では、水晶体および房水から、ナフタレンの代謝物である 1,2-ジヒドロジオールが検出されている。この試験の報告書では、1,000 mg/kg 体重/日の 1-ナフトールをラットに 4 週間以上投与しても、GSH の減少も白内障も起こらなかったことも言及されている。このことから、白内障は、ナフタレンの代謝物の内、1,2-ナフトキノンにより生じることが示唆される。

マウスを用いた試験

CD-1 マウスの雌を各群 10 匹ずつ用いた試験の短報によると、0、125、250、500、1,200 または 2,000 mg/kg 体重/日の用量でナフタレンを 8 日間強制経口投与したところ、500 mg/kg 体重/日以上で、死亡率が 100%に達した (Plasterer *et al.*, 1985)。死亡動物についての病理組織学的な情報は提示されておらず、また、死亡以外の全身性の影響は評価されていない。

雌雄合わせて総数 388 匹の CD-1 マウスに、ナフタレンを 0、27、53 または 267 mg/kg 体重/日の用量で、14 日間強制経口投与した試験が行われている (Shopp *et al.*, 1984)。最高用量での死亡率は、雄で 10/96 匹、雌で 3/60 匹であった。高用量群の雄では、試験終了時の体重が 10%減少しており、この減少は統計学的に有意であった。臓器について肉眼的な病理検査を実施したと述べられているが、臓器重量関係以外の情報は提示されていない。高用量の雄では、統計学的に有意な胸腺重量の減少(30%)も認められた。高用量の雌で、29%の脾臓重量減少および 16%の肺重量増加が認められ、いずれも統計学的に有意であっ

た。免疫学的には、ナフタレン投与により、体液性反応も遅発性過敏症反応も起こらなかった。血清の生化学検査では、用量依存性の変化が認められ、特に高用量群の雄ないし雌では、血中尿素窒素(BUN) (30~36%)およびアルブミン(15%)の減少、ならびにコレステロール(51%)、ビリルビン(23%)およびグロブリン(21%)の増加が統計学的に有意に認められた。しかしながら、これらの変化には、毒性学的意義はほとんどないと考えられる。詳しい情報は提示されていないが、ナフタレンはいずれの用量でも、白内障や溶血性貧血を引き起こさなかったと報告されている。14日間投与の場合のNOAELは、53 mg/kg 体重/日であった。

この388匹のCD-1マウスを用いた試験の中で、0、5.3、53または133 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンの90日間強制経口投与が実施されている(Shopp *et al.*, 1984)。上述の14日間試験と同様に、臓器について肉眼的な病理検査が実施されたと述べられている。体重および死亡率には被験物質投与に関連した変化は認められなかったが、最高用量群の雌では、臓器の絶対重量の減少が、対照群と比べて統計学的に有意に、脳(9.5%)、肝臓(15%)および脾臓(32%)において認められた。高用量群の雌ではBUNの35%の減少が認められ、統計学的に有意であった。これらの変化は雄では認められなかった。血清総タンパク濃度は53および133 mg/kg 体重/日群でそれぞれ27%および25%増加したが、これらの増加はアルブミンおよびグロブリンの増加を反映したものであった。しかしながら、これらの変化には、毒性学的意義はほとんどないと考えられる。ナフタレンの投与は、肝臓グルタチオン濃度や混合機能オキシダーゼ活性には影響を及ぼさなかった。詳しい情報は提示されていないが、ナフタレンはいずれの用量でも、白内障や溶血性貧血を引き起こさなかったと報告されている。90日間投与の場合のNOAELは、133 mg/kg 体重/日であった。

ウサギを用いた試験

総数35羽の有色ウサギに、0または1,000 mg/kg 体重のナフタレンを1日おきに15~180日間強制経口投与した試験が行われている(Orzalesci *et al.*, 1994)。細隙灯および間接検眼鏡を用いて眼の特に網膜における変化を検査し、また水晶体における変化も肉眼的に観察した。投与開始15日以内に完全白内障を発症した10%の動物を屠殺した。残りの動物の70%に、投与開始から3週間目以降、眼底網膜部の辺縁部に局所病変が認められるようになった。他の毒性徴候は、評価されていない。

28羽のウサギ(Dutch有色ウサギ16羽、白色ウサギ12羽)にナフタレンを1,000 mg/kg 体重/日の用量で28日間強制経口投与した試験の短報(van Heyningen and Pirie, 1976)によると、眼に対する影響は1~8日目の間に生じ始めたが、水晶体や網膜への影響の重症度には、個体間で大きなばらつきが認められた。有色ウサギと白色ウサギの間では、影響が生じ始めた時期や重症度に関し、相違は認められなかった。

39 羽のウサギ(Dutch ウサギおよび 2 系統の白色ウサギ)に、1,000 mg/kg 体重/日のナフタレンを経口投与した試験が行われている(van Heyningen and Pirie, 1967)。投与期間については言及されていない。投与開始から 10 日以内に、数羽の被験動物において、水晶体の皮質領域の褐色化および黄色の涙液滲出が認められた。最終的に、ナフタレンを投与した動物の半数以上に水晶体の混濁が認められたと述べられている。この試験の被験動物では、投与に関連した健康障害の症状として、食欲不振、耳および腸の出血、数羽における死亡がみられたと報告されているが、これらの症状を示した被験動物数は記載されていない。

イヌを用いた試験

1 匹のイヌに、平均 220 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンを 7 日間にわたり混餌投与した試験が実施されている(Zuelzer and Apt, 1949)。この試験は、対照群が置かれていないなど、難点を有する。36 日間の観察期間中、嗜眠、運動失調および下痢が、投与 5 日目から認められた。また投与 5 日目には、白血球数が 14,400~25,500 に増加し、大多数の赤血球中にハインツ小体が出現した。9 日目にはヘモグロビン値が 2.4 g/100 mL に、赤血球数が 1.3×10^6 個に、そしてヘマトクリット値が 7.5 容積%にまで減少した(それぞれ 13.1 g/100 mL, 6.78×10^6 個および 41.5 容積%からの減少)。臨床症状および血液パラメーターの減少は、36 日間で回復した。光学的検査[訳注：眼科検査とも思われる]は行われなかった。

経皮

Bushy Run(1986)によって適切に実施された非公表の試験では、各群雌雄 10 匹ずつのラットの湿らせていない皮膚に、0、100、300 または 1,000 mg/kg 体重/日の用量で、ナフタレンが 1 日 6 時間、1 週間 5 日間の頻度で 13 週間、閉鎖包帯下で適用された。4 週目に各用量群の雌雄 5 匹ずつから、また試験終了時の屠殺前には全動物から血液試料を採取し、血液検査および臨床生化学的検査を実施した。被験物質投与に関連した死亡の発生や体重増加量の変化は認められなかった。高用量群では、非常に軽度の局所的な皮膚刺激症状、すなわち表皮の剥離および丘疹の発生率増加が、投与 7 日目から試験終了時まで見られた。用量に依存した血中尿素窒素(BUN)の増加が 4 週目に見られた。しかし、13 週目には見られなかったことから、毒性学的意義は疑わしい。臨床生化学的検査、血液検査および尿検査においても、特に毒性学的意義のある所見は認められなかった。高用量群の動物で、わずかではあるが、統計学的に有意な精巣重量の減少(7%)が示された。しかしながら、程度が軽いことおよび他の反復投与試験では認められていないことから、この所見は偶発的なものとみなされた。この試験では、全身的影響に関する NOAEL は、軽度の皮膚刺激症状が認められた用量ではあるが、1,000 mg/kg 体重/日と判定された。

4.1.2.6.2 ヒトにおける知見

吸入

ナフタレンへの反復曝露により健康への有害影響が生じた事例がいくつか報告されている。主要な曝露経路は吸入であるが、蒸気により経皮曝露が起こる可能性もあり、またさらに、経口曝露の可能性も無視できない。

ナフタレン蒸気への曝露による溶血性貧血の事例が、18件報告されている(Shannon and Buchannon, 1982; Valaes *et al.*, 1963; Dawson *et al.*, 1958; Cock, 1957; Grigor *et al.*, 1966)。これら事例のほとんどは、新生児におけるものである。14例は男児で、4例は女児であった。ナフタレン蒸気への曝露は、ナフタレン防虫剤と共に保管した衣類や毛布類を介するものであった。貧血の徴候や症状については、セクション 4.1.2.2 に記載した。2例で新生児核黄疸が生じ、うち1例が死亡した。G-6-PD 欠損が、検査した17例中11例で確認された。G-6-PD 欠損の新生児6例および非欠損の7例について行われた調査では、欠損した新生児の方が、貧血がより重度であったことが報告されている(Valaes *et al.*, 1963)。多くの場合、生後2週間以内の入院措置がとられたが、どの事例も曝露量および期間については明らかになっていない。固形ナフタレンによる経皮曝露が1例で起きていた可能性があり、それについては、ナフタレン防虫剤が衣類に「染み込んだ」ことによるものと報告されている(Dawson *et al.*, 1958)。

39年間衣類の再販店に勤務し、パラジクロロベンゼンおよびナフタレンに曝露された68歳の女性が再生不良性貧血を発症した1事例が報告されている。しかし、この報告からは、この症例においてナフタレンが果たした役割に関して、結論を引き出すことはできない(Harden and Baetjer, 1978)。

報告内容が不十分であるが、ナフタレンの固形物、熔融物そしておそらく気化物との接触を伴う手作業に関わっていた21人の労働者群を対象に、眼に対する影響を検討した調査が行われている(Ghetti and Mariani, 1956)。曝露期間は、この報告書では不明確であるが、1～5年の範囲と思われる。水晶体の混濁が、8人の労働者で確認された。しかしながら、病変の「ほぼ全て」は水晶体核の周辺部に生じた極微小の混濁であり、各人の視力には「ほぼ無影響」であった。これらの混濁は、「軽微」(細隙灯でのみ検出可能)と記載されている。また、各対象者も損傷に気付いてなかったことが報告されている。ただし、2症例については、詳細な記述がなされ、白内障およびより顕著なびまん性の混濁があったことが報告されている。全体として、報告された影響が一般集団で予想されるより過剰に現れているものなのかどうか、提示された情報では不明確である。

1900 年台初期にナフタレンに職業曝露された男性が、視力低下、脈絡網膜炎あるいは白内障を発症した 3 件の事例 (Van der Hoeve, 1906; Gottstein *et al.*, 1926) が、二次文献資料で引用されている (Grant, 1974)。ナフタレンによる他の毒性症状は生じておらず、また曝露状況 (曝露量、ナフタレンの固形物への曝露か蒸気への曝露か) についても不明である。同様に、Gosselin (1984) は、別の古い文献を引用し、ナフタレン蒸気および粉塵に曝露された労働者に角膜潰瘍および白内障が認められたことが報告されている (Adams and Henderson, 1930) ようであると記載している。これらの古い事例報告は、交絡因子になり得る他の化学物質あるいは物理的因子への曝露に関する情報が欠如している。したがって、これらの事例報告からは、ナフタレンが眼の損傷を引き起こす可能性について、何ら結論を導くことはできない。

経口

ナフタレン防虫剤を舐める嗜癖が身に付いてしまった 15 歳の男子、および妊娠中にナフタレン防虫剤を「断続的に舐めたり嘔んだり」していた 19 歳の女性に、溶血性貧血がみられたことが報告されている (Zinkham and Childs, 1958)。症状としては、ナフタレンを急性摂取した場合と同様のものが報告されている。両者とも G-6-PD 欠損症であった。両事例とも、曝露量および期間は示されていない。

経皮

経皮曝露に特化した情報は得られていないが、ナフタレンの固形物や蒸気への経皮曝露は、吸入のセクションに要約した事例においては生じていた可能性がある。

4.1.2.6.3 反復投与試験の要約

ナフタレンがヒトの健康に及ぼす影響を検討した疫学調査の情報は得られておらず、ヒトに関して得られている情報は、数少ない古い事例報告だけであり、これらにおいては曝露量や曝露期間についての定量的データが提示されていない。ヒトの健康に及ぼす主要な影響は溶血性貧血であり、ナフタレン蒸気を吸入したり固形ナフタレンを摂取したりしたヒトでは、著しく重篤となった事例も報告されている。固形物や蒸気に経皮曝露された場合にも、これらの事例と同様の転帰となることが考えられる。

動物試験により、ナフタレンに対する反応に種差があることが明らかになった。溶血性貧血は、イヌでは 220 mg/kg 体重/日で 7 日間経口投与した場合に認められたが、齧歯類では

高用量で長期間曝露しても認められなかった。白内障は、ラットおよびウサギにそれぞれ 700 および 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 10~180 日間経口投与した試験で主要な影響として認められたが、マウスでは同様の投与を行っても認められていない。ナフタレンが広範に使用されており、偶発的な高用量曝露も起きているにも関わらず、ヒトで白内障が生じたとする確固とした報告は見当たらない。そのため、ヒトでは白内障が健康上の大きな影響になりそうもないことが示唆される。

ラットを用いた 28 日間吸入試験において、5 mg/m³ の用量で、鼻嗅覚器官においてわずかな炎症の徴候がみられたことが報告されている。ラットを用いた 90 日間吸入試験では、最小用量の 10 mg/m³ で、嗅上皮により顕著な変化が生じている。鼻におけるこれらの影響は、ナフタレンの用量を増加させるとより顕著になった。104 週間のマウス発がん性試験では、鼻、嗅覚器官および肺の炎症の徴候が、試験した最小用量の 50 mg/m³ で報告されている。これらの試験からは、呼吸器官への局所的な影響に関する NOAEL は特定できなかった。

死亡も含む全身的な毒性の徴候は、ラットおよびウサギにおいて、それぞれ 700 および 1,000 mg/kg 体重/日を経口投与した場合に報告されている。経口投与の場合、マウスはラットやウサギよりもナフタレンに対する感受性が高いようであり、マウスに 8 日間投与した試験では、500 mg/kg 体重/日の用量で 100% の死亡率が報告されている。マウスを用いた 90 日間経口投与から、全身性の影響に関する NOAEL として、133 mg/kg 体重/日が導出された。

ラットの 90 日間吸入試験では、最高用量の 300 mg/m³ まで全身毒性は認められなかったが、この最高用量で、摂餌量の減少を伴う 43% の体重増加抑制が認められた。経皮経路については、ラットの 90 日間経皮曝露試験から、全身毒性に関する NOAEL として、1,000 mg/kg 体重/日 (試験における最高用量) が導出された。

4.1.2.7 変異原性

4.1.2.7.1 *In vitro* 試験

細菌を用いる試験

プレインキュベーション法により適切に実施された試験において、ナフタレンは、ハムスターおよびアロクロール誘導ラット肝由来の S9 の存在下および非存在下で、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA 98, TA 100, TA 1535 および TA 1538 株の復帰突然変異体数

を増加させなかった(NTP, 1992; Mortlemans *et al.*, 1986)。試験は、ナフタレンが細胞毒性を示すまでの濃度範囲で行われている。

ネズミチフス菌 TA 97, TA 98 および TA 100 株を用いたプレート法による試験では、フェノバルビタール誘導ラット肝 S9 の存在下および非存在下で、陰性の結果が得られた(Sakai *et al.*, 1985)。上述の試験と同様に、試験は、ナフタレンが細胞毒性を示すまでの濃度範囲で行われた。

ネズミチフス菌 TA 98 および TA 1535 株を用いて実施されたより小規模な試験でも、アロクロール誘導ラット肝 S9 の存在下で、陰性の結果が得られた(Narbonne *et al.*, 1987)。この試験は、S9 存在下でのみ実施された。ナフタレンが細胞毒性を示す濃度まで検討されているが、試験は各濃度につき複数のプレートを用意して実施されていない。

ネズミチフス菌の上記菌株のうち 2 または 4 菌株を用いて実施された別の 4 つの試験の短報においても、陰性結果が示されている(Bos *et al.*; 1988, Epler *et al.*, 1979; McCann *et al.*, 1975; Purchase *et al.*, 1978)。これらの試験は、ラット肝 S9 存在下のみで実施された。これらの試験報告書からは、ナフタレンの細胞毒性濃度まで検討されたかどうか不明であり、またこれらの短報中には、数値データは記載されていない。報告内容は不十分であるが、これらの試験は他の試験における陰性という知見を支持するものである。また、これらの試験の 1 件では、「テープによる密閉プレート」法も実施されている(Bos *et al.*, 1988)。この手法によっても、陰性結果が得られている。

ネズミチフス菌の TA 98 と TA 100 株に加え UTH8414 および UTH8413 株を用い、アロクロール誘導ラット肝 S9 の存在下および非存在下で、ナフタレンが細胞毒性を示すと思われる濃度までの設定で試験が実施されている(Connor *et al.*, 1985)。上記と同様に、試験データは提示されていないが、陰性結果が報告されている。

ネズミチフス菌 TM677 株を用い、8-アザグアニンに対する抵抗性を指標として、ナフタレンの変異原性が検討されている(Kaden *et al.*, 1979)。この試験は、フェノバルビタールおよびアロクロール誘導ラット肝 S9 の存在下で実施されたが、非存在下では実施されていない。この試験においても陰性結果が得られた。

大腸菌(*Escherichia coli*) K12 株を用い、ナフタレンがプロファージの誘発を増高する能力を評価することによって行われた、非標準的な手法による試験においても、陰性結果が報告されている(Mamber *et al.*, 1984)。この試験は、アロクロール誘導ラット肝 S9 の存在下で実施された。

総合的に判断して、細菌を用いる試験系では、ナフタレンは明らかに遺伝毒性を示さない。

哺乳動物細胞を用いる試験

現行のプロトコールに従い適切に実施された細胞遺伝学的試験では、陽性の結果が得られている (NTP, 1992; Galloway *et al.*, 1987)。アロクロール誘導ラット肝 S9 の存在下で、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を、適切な溶媒に溶解したナフタレンに 2 時間曝露した。20 時間後に細胞を回収した。染色体異常 (ギャップを除く) を持つ分裂中期細胞が、統計学的に有意にかつ用量依存的に増加した。S9 非存在下では、曝露時間を 8~10 時間とし、10 および 20 時間後に細胞を回収した。S9 非存在下では、染色体異常を持つ分裂中期細胞の割合は増加しなかった。この試験においては、細胞毒性は報告されていない。

適切に実施された未公表の *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験では、ラット培養肝細胞を 0.16~5,000 $\mu\text{g/mL}$ のナフタレンで 18~20 時間処理したところ、陰性の結果が得られている (Pharmakon, 1985c)。詳細な情報は提示されていないが、スコア付けが行えた最高濃度は 16 $\mu\text{g/mL}$ であり、50 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度では細胞毒性が観察されたと述べられている。陰性および陽性対照群が置かれており、結果は許容できるものであった。

哺乳動物細胞を用いて実施された遺伝子突然変異試験の情報は、得られていない。

姉妹染色分体交換 (SCE) 試験が、アロクロール誘導ラット肝 S9 の存在下および非存在下で実施されている (NTP, 1992)。S9 非存在下では、CHO 細胞はナフタレンに 26 時間曝露された。S9 存在下での曝露時間は、2 時間であった。S9 存在下および非存在下で、染色体当たりの SCE の数が用量依存的に増加したが、SCE 数の増加は、最大でも溶媒対照群のわずか 50% 程度であった。さらに、S9 存在下では、2 回の試行のうち 1 回だけにしか増加は認められなかった。総合的に勘案すると、この試験の結果は、陰性と言える。

ナフタレンの *in vitro* 代謝試験の一部として、非誘導ヒト肝ミクロソーム存在下で、ヒト末梢血リンパ球における SCE 誘発作用が検討されている (Tingle *et al.*, 1993)。リンパ球をナフタレンに 2 時間曝露し、72 時間目に回収した。データは、グラフで提示されものだけであったが、ナフタレンに曝露されたリンパ球に SCE 頻度の増加は生じなかったと思われる。

ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験が実施されており (Sina *et al.*, 1983)、ナフタレンへの曝露が 3 時間行われたが、アルカリにより単鎖切断として顕在化する DNA 損傷の発生率増加は認められなかった。

Gollahon *et al.* (1990) の試験の要約には、受精後 72 時間目に集めた着床前マウス胚細胞を、齧歯類肝 S9 の存在下および非存在下でナフタレンで処理したところ、染色体損傷が生じたことが記載されている。この非標準的な試験で得られた結果の意義は、不明確である。

4.1.2.7.2 *In vivo* 試験

Harper *et al.* (1984)により適切に実施された骨髄小核試験では、各群 5~10 匹ずつのマウスに、0、50、250 または 500 mg/kg 体重のナフタレンが単回経口投与された。最高用量では、2/10 匹の死亡が認められた。投与 24 時間後に観察された多染性赤血球に、小核の出現頻度の増加はみられなかった。2 回目の試料採取の機会には設けられなかった。P/N 比の記録は提示されていないが、ナフタレンが経口摂取後吸収されることおよび脂質親和性を示すことは既知であり、標的器官(骨髄)の細胞はおそらく曝露されていたと考えられる。また、1,500 mg/kg 体重群も設けられていたが、この用量では致死率が 100%となり、そのためこの群の被験動物では、小核の評価は実施できなかった。

Pharmakon (1985d)により適切に実施された未公表の骨髄小核試験においても、陰性の結果が得られている。この試験では、10 匹ずつで構成された 3 群のマウスに、250 mg/kg 体重のナフタレンを腹腔内投与し、投与後 30、48 あるいは 72 時間目に屠殺して試料を採取した。この用量は、予備試験において 500 mg/kg 体重以上の腹腔内投与で死亡率が 100%となったことから選択された。本試験では、いずれの試料採取時点でも、1,000 個の多染性赤血球当たりの小核数に、統計学的有意な増加は認められなかった。投与後 72 時間目の時点では、P/N 比が 35%減少していた。陰性対照群および陽性対照群が置かれており、結果は許容できるものであった。

RTC (1999)により適切に実施された未公表の肝臓不定期 DNA 合成(UDS)試験でも、陰性の結果が得られている。この試験では、各群 4 匹ずつのラットに、0、600、1,000 あるいは 1,600 mg/kg 体重のナフタレンを単回経口投与し、投与 2 あるいは 14 時間後に屠殺して、UDS を測定した。ナフタレンの投与量は、以前に実施したラット経口急性毒性試験で、2,000 mg/kg 体重のナフタレン単回投与で動物の 17/30 匹に下痢が、また 2/30 匹に死亡が認められた結果に基づいている。すなわちこの試験では、2,000 mg/kg 体重を最大耐量(MTD)と考え、MTD の 80% (1,600 mg/kg 体重)を最高用量とし、公比 1.6~1.7 で下位用量を設定した。UDS はオートラジオグラフィ法により測定した。1,600 mg/kg 体重群では、動物数は記載されていないが、立毛および活動低下が臨床症状として認められた。活動低下は 1,000 mg/kg 体重群の全ての動物でも、また動物数は記載されていないが低用量群の動物にも認められた。いずれの用量でも、肝細胞調製物には細胞毒性が認められなかったため、測定には 1,000 および 1,600 mg/kg 体重群の試料を選択した。ナフタレン投与群においては、屠殺時間が 2 時間の試料でも 14 時間の試料でも、核当たりの平均正味粒子数に統計学的に有意な増加は認められず、また修復の見られた細胞は 1%未満であった。陰性および陽性対照群の結果は許容されるものであった。

7 匹のラットに 359 mg/kg 体重のナフタレンを経口投与し、4 ないしは 21 時間後に屠殺し、

アルカリ溶出法により肝臓の DNA 損傷を評価した試験では、DNA 損傷の増加は認められなかったことが報告されている (Kitchin *et al.*, 1992)。ただし、この結果は、他の 110 種類の化学物質を評価した試験報告書の中に、部分的に表で示されているだけであり、詳細な情報は得られていない。

上記以外の情報は、得られていない。

4.1.2.7.3 ヒトにおける試験

情報は、得られていない。

4.1.2.7.4 変異原性の要約

ナフタレンは、細菌を用いる変異原性試験において、再現性のある陰性結果を示し、また、*in vitro* UDS 試験でも陰性であった。しかし、CHO 細胞に対しては、S9 非存在下では陰性であったものの、S9 存在下では染色体異常誘発作用を示した。CHO 細胞ないしはヒト末梢血リンパ球を用いた 2 件の *in vitro* SCE 誘発試験では、陰性という結果が得られた。また、ナフタレンは、2 件の *in vivo* 骨髄小核試験、および 1 件の *in vivo* ラット肝臓 UDS 試験で陰性を示した。総合的に証拠の重みを考慮すると、ナフタレンが遺伝毒性をもたないことが示されていると言える。

4.1.2.8 発がん性

4.1.2.8.1 動物試験

吸入

各群雌雄 49 匹ずつの F344/N ラットを、0、10、30 または 60 ppm (0、50、150 または 300 mg/m³ に相当) のナフタレン (純度 99% 超) の蒸気に、吸入チャンバー内で 1 日 6 時間、週 5 日間で 105 週間曝露した試験が行われている (NTP, draft report 2000)。トキシコキネティクスパラメーターを評価するために、別途各群雌雄 9 匹ずつのラットを、10、30 または 60 ppm のナフタレンに 18 ヶ月間曝露した。全ての被験動物について、毎日 2 回一般状態の観察を行い、5 週目より 4 週間毎に、また 92 週目より 2 週間毎に体重測定を実施した。主試験に供された全ての動物について、全身の剖検および顕微鏡検査を実施した。

被験物質に曝露された動物の生存率は、どの濃度群においても、吸入チャンバーで被験物質なしで空気を吸入させた対照群(吸入チャンバー対照群)と同程度であった。試験終了時の対照群、低濃度群、中濃度群および高濃度群の雄の生存率は、それぞれ 24/49 匹、22/49 匹、23/49 匹および 21/49 匹であった。雌の生存率は、同じ順にそれぞれ、28/49 匹、21/49 匹、28/49 匹および 24/49 匹であった。試験終了時、被験物質に曝露された雄の平均体重は、いずれの濃度群でも対照群より 5~6%低かった。雌の平均体重については、被験物質に曝露された群と対照群とで有意な差はみられなかった。被験物質に曝露されたいずれの群においても、曝露に関連した毒性症状は認められなかった。

鼻嗅上皮の神経芽細胞腫が、雄の 30 および 60 ppm 群(それぞれ 4/48 匹および 3/48 匹)で、また雌の全ての被験物質曝露群(10、30 および 60 ppm 群でそれぞれ 2/49 匹、3/49 匹および 12/49 匹)で認められた。この腫瘍は、吸入チャンバー対照群のラットおよび 10 ppm 群の雄ラットでは認められなかった。更に、この腫瘍は、NTP が過去に行った何件かの 2 年間吸入試験でも、吸入チャンバー対照群のラットには認められていない。鼻腔の呼吸上皮腺腫の増加も、被験物質に曝露された全ての群の雄(対照群:0/49 匹、10 ppm 群:6/49 匹、30 ppm 群:8/48 匹および 60 ppm 群:15/48 匹)で、また 30 および 60 ppm 群の雌(対照群:0/49 匹、30 ppm 群:4/49 匹および 60 ppm 群:2/49 匹)で認められた。呼吸上皮腺腫の増加は、雄では同時に設けられた吸入チャンバー対照群と比較して統計学的に有意であったが、雌では有意ではなかった。この試験の報告書の草案には、鼻腔腺腫は、NTP が過去に行ってきた試験における吸入チャンバー対照群のラットには認められていないと記載されている。肺の腫瘍は認められなかった。

鼻腔の腫瘍に加えて、鼻道における様々な非腫瘍性病変の出現頻度も、対照群に比べ、ナフタレンに曝露された動物では、雌雄とも統計学的に有意に高かった。これらの病変は、嗅上皮においては、異型(基底細胞)過形成、萎縮、慢性炎症および硝子変性、呼吸上皮においては、過形成、扁平上皮化成、硝子変性および杯細胞過形成などであり、また腺過形成および扁平上皮化成も認められた。概して、嗅上皮および腺組織の病変の重症度は、曝露濃度の増加とともに増悪した。

全体としては、この試験からは、ナフタレンに曝露された雄では 10 ppm から、雌では 30 ppm から呼吸上皮における腺腫発現頻度が増加し、また嗅上皮神経芽腫(非常に珍しい腫瘍)が雄では 30 ppm から、雌では 10 ppm から増加したことが示された。これらの腫瘍は非腫瘍性の炎症性変化が起きた部位で生じており、被験物質への曝露に関連していると考えられる。

ナフタレン(純度 99%超)の蒸気に、各群雌雄 70 匹ずつの B6C3F1 マウスを 0 または 10 ppm の濃度で、また雌雄 135 匹ずつを 30 ppm の濃度で、吸入チャンバー内で 1 日 6 時間、

週 5 日間で 104 週間曝露した試験が行われている (NTP, 1992) (曝露用量はそれぞれ 0、50 および 150 mg/m³/日に相当)。全ての被験動物について、一般状態の観察を毎日行い、体重を月 1 回以上記録した。剖検も全ての被験動物について実施した。対照群ならびに高濃度曝露群の動物、および試験終了前に死亡あるいは瀕死状態に陥ったため切迫屠殺した全ての動物については、全臓器にわたる病理組織学検査を実施した。肺および鼻腔については、低濃度曝露群のマウスにおいても病理組織学検査を行った。連続細隙灯生体顕微鏡検査および間接検眼鏡検査を、各群雌雄各 5 匹ずつについて、6 ヶ月毎に実施した。

生存率は概ね、特に被験物質曝露群で良好であった。対照群の雄の生存率は、被験物質曝露群の雄よりも低かった。雄マウスの試験終了時における生存率は、対照群、低用量群および高用量群で、それぞれ 26/70 匹、52/69 匹および 118/133 匹であった。また、雌ではそれぞれ 59/69 匹、57/65 匹および 102/135 匹であった。(対照群の雄で生存率が低かったのは、群内で闘争行為が増加して「外傷性創傷」や二次感染症が生じたことによると報告されている。)平均体重については、被験物質曝露群と対照群の間で有意な差はみられなかった。被験物質に曝露されたいずれの群においても曝露に関連した毒性症状は認められず、また被験物質への曝露に関連した眼の病変も、試験期間を通じ、検査に供された動物には認められなかった。

高用量群の雌で、肺胞/気管支腺腫が統計学的に有意に増加した(対照群:5/69 匹で 7%、10 ppm 群:2/65 匹で 3%、30 ppm 群:28/135 匹で 21%、NTP で実施された吸入試験における雌マウスの背景値および範囲:5.8%、0~10%)。肺胞/気管支がんが高用量群の雌で 1 例(1%)認められたが、背景対照値は 2.8%(範囲:0~6%)であり、意義のある結果ではないと考えられる。被験物質曝露群の雄でも、肺胞/気管支腺腫およびがんの増加が認められている。しかしながら、これらの増加には統計学的に有意差がなく、また背景対照値の範囲内であった[対照群、低用量群、高用量群、および NTP の背景対照でそれぞれ、腺腫:7/70 匹(10%);15/69 匹(22%);27/135 匹(20%);69/478 匹(14.4%)、がん:0/70 匹;3/69 匹(4%);7/135 匹(5%);30/478 匹(6.3%)]。

非腫瘍性の変化は、肺および鼻部にのみ認められた。肺胞および気管支の炎症が用量に依存して増加し[対照群:3/139 匹(2%);10 ppm 群:34/134 匹(25%);30 ppm 群:108/170 匹(63%)]、これに伴い全ての群でマクロファージ集積、リンパ球浸潤および肺胞上皮過形成が認められた。肺の病変の重症度は極軽微~軽微と記載されているが、被験物質曝露群の方が対照群よりも顕著であったと報告されている。被験物質曝露群では、実質的に全ての被験動物に、嗅上皮化生および気管支上皮過形成を伴う鼻上皮炎症が認められたが、対照群ではそれらが認められた例は皆無であった。これらの病変は主として鼻腔後部に生じ、その程度は極軽微~軽微であった。

全体として、この試験では、雌マウスにおいて、良性腺腫の発生率の増加と、それら腺腫の発生がみられた部位と同部位における非腫瘍性病変の発生率増加が示された。悪性腫瘍の増加は認められなかった。肺および鼻部の非腫瘍性病変以外に一般毒性症状は認められなかったことから、より高濃度のナフタレンでの試験が可能だったかもしれない。すなわち、この試験はさらに綿密に実施することも可能であったと考えられるが、このままでも適切に実施されたと判断される。

記載内容の少ない短報からの情報であるが、各群雌雄 30 匹ずつの A/J 系マウスを、0、10 または 30 ppm(それぞれ 0、50 または 150 mg/m³/日に相当)のナフタレンに、1 日 6 時間、週 5 日間で 6 ヶ月間曝露した吸入試験が実施されている(Adkins *et al.*, 1986)。被験物質への曝露による生存率への影響は認められなかった。体重および毒性症状は、報告されていない。肉眼および顕微鏡検査は、肺についてのみ実施されている。肺腺腫の増加が認められたが、統計学的に有意かどうかは不明である(対処群:21%、10 ppm 群:29%、30 ppm 群:30%)。その他の詳細は記載されていない。対照群における肺腺腫の発生率が高く、また被験動物数が少なく試験期間も短いことから、これらの知見から有意な結論を導くことはできない。

経口

各群 28 匹ずつの BDI および BDIII ラット(性別は不明)を用い、0 または 10~20 mg/日の用量でナフタレンを 1 週 6 日間の頻度で 100 週間混餌投与した、古い試験の情報が得られている(Schmahl, 1955)。被験動物が死亡するまで飼育および観察が続けられた。被験物質投与による生存率への影響は認められず、試験期間を通して毒性症状は示されなかった。眼に損傷が生じなかったことも報告されている。部検は「徹底して」実施されたと報告されており、異常がみられた全ての臓器について組織学的検査が実施された。被験物質が投与された動物において、いずれの腫瘍についても発生率増加は認められなかった。全体として、使用した動物数が少ないことを考慮すると、この古い試験からは、ナフタレンの発がん性に関し、何ら確固とした結論を導くことはできない。

経皮

情報は、得られていない。

非経口

各群 38 匹ずつのラット(系統および性別は不明)を用い、0 または 500 mg/kg 体重のナフタレンを 2 週に 1 回 14 週間皮下投与し、投与期間の後 18 ヶ月間観察を行った、古い試験の情報が得られている(Knake, 1956)。毒性症状は認められず、また溶血も角膜損傷も引き起こされなかった。被験物質投与群および対照群の生存率は低く、投与期間後 6~7 ヶ月目の生存率は両群とも約 50%であり、観察期間終了時の生存数は、被験物質投与群では 0 匹、対照群では 4 匹であった。生存率が低かったのは、病原性感染症が発生したことおよび動物の状態が全般的に良くなかったことによると考えられた。被験物質投与群では動物の 15%に、また対照群では動物の 3%に、肉腫が様々な部位に認められた。全体として、動物数が少なく生存率も悪いため、この古い試験からは、何ら確固とした結論を導くことはできない。

古い試験の情報がもう 1 件得られている。この試験では、各群 10 匹ずつの BDI および BDIII ラット(性別は不明)に、0 または 20 mg のナフタレンを 1 週間に 1 回で 40 週間、皮下または腹腔内投与した(Schmahl, 1955)。被験動物は、死亡するまで観察下で飼育された。被験物質による生存率への影響は認められず、試験期間を通して毒性症状は示されなかった。眼に損傷が生じなかったことも報告されている。部検は「徹底して」実施されたと報告されており、異常がみられた全ての臓器について組織学的検査が実施された。被験物質が投与された動物においても、いずれの腫瘍についても発生率増加は認められなかった。全体として、使用動物数が少ないこと、投与経路(がヒトの通常の曝露経路ではないこと)、およびナフタレンの投与回数ならびに用量が少ないことを考慮すると、この古い試験からは、何ら確固とした結論を導くことはできない。

その他の試験

シリアンハムスター新生仔腎培養細胞およびヒト肺由来二倍体線維芽細胞培養物を用いて、ラット肝臓 S9 の存在下でナフタレンを作用させ、形質転換頻度が調べられている(Purchase *et al.*, 1978)。形質転換頻度の増加は認められなかった。この試験は、S9 存在下でのみ実施された。同様に、マウス乳腺の全組織培養物を用いた細胞形質転換試験が実施されており、ナフタレンは陰性結果を示した(Tonelli *et al.*, 1979)。この 2 件目の試験は、ホルモン類を添加した条件下および添加しない条件下で実施されている。これらの試験は非標準的手法で行われており、何ら結論を導くことはできない。

4.1.2.8.2 ヒトにおける調査

ナフタレンの精製に従事していた労働者に生じた喉頭がん 4 例について記載している、2 件の短報が得られている (Wolf, 1976; 1978)。著者がこれら 4 例を個別に確認したのか、あるいは外部の情報から知るところになったのかは、この報告書からは特定できない。しかしながら、全例が喫煙者のものであること、およびコールタール揮発性物質を含む他の物質への曝露も含んでいたことは、報告書から明らかである。全体として、仮にこれらのがんの発症にナフタレンが関与しているとしても、どのような役割を果たしたかについては、この報告書からは結論を導けない。

4.1.2.8.3 発がん性の要約

ヒトに関して得られた情報は乏しく、それらからは何ら結論を導くことはできない。一方、動物においては、ナフタレンの発がん性について十分な検討が行われている。最近実施されたラットの発がん性試験では、現時点では報告書の草案しか得られていないが、呼吸上皮腫および嗅上皮神経芽腫(非常に珍しい腫瘍)の増加が、最小用量の 10 ppm でも認められた。別の発がん性試験では、ナフタレンに吸入曝露された雌マウスに良性腫瘍(肺胞/気管支腺種)の増加が認められたが、これら腫瘍はこの動物種では発生し易いものであった。*In vivo* 遺伝毒性試験では陰性の成績が得られていることから、ナフタレンは非遺伝毒性物質であると考えられる。このことから、上述の動物試験における腫瘍は、非遺伝毒性機序により発生したものと考えられ、したがって、発がん反応に関しては、他の有力な機序を考察する必要がある。

ラットの鼻部腫瘍については、非腫瘍性の炎症性変化(萎縮、過形成および化生などの変化)がみられた部位と同じ部位にのみ発生している。つまり、ラットの鼻部腫瘍は慢性的な組織損傷の転帰と考えられ、現時点では特定できていないが、影響(腫瘍)発現に関する明確な閾値があると思われる。しかしながら、得られているデータからは、慢性組織損傷の閾値を明らかにすることはできず、また、組織における局所的代謝がナフタレンが鼻部上皮に示す毒性と関連しているのかいないのかに関して明確な情報を得ることもできない。作用機序を検討した試験では、ラットおよびハムスターの鼻嗅上皮に、特定の立体異性体が相当量生成されることが示されている。この立体異性体が、ナフタレンの毒性に関与している可能性があり、ラットの反復吸入曝露試験において当該組織で見られた影響の原因となっていると解釈できるかも知れない。しかしながら、この仮説を支持するにも否定するにも現時点では証拠が不十分であり、またヒトにおいてはこの代謝物生成に関して何の情報も得られていない。このため、ラットで見られた影響がヒトに関連するものかどうかを判断することはできない。さらに、ラットとヒトでは鼻道に解剖学的差異があり、また、

呼吸様式にみられる相違(ラットは専ら鼻呼吸)は、ナフタレンの気流や蓄積パターンに影響するかも知れない。このように、ラットの鼻部で見られた影響をヒトの健康と関連付けて考える場合、ある程度の不確実性が伴われる。しかしながら、全体的にみて、ラット鼻嗅覚器に関するデータは、ヒトとは無関係なものとして退けることはできず、リスクの総合評価においてはこのエンドポイントが考慮されることになるであろう。

ナフタレンはマウスに肺腺腫の発生を誘発したが、肺における代謝に種差があることから、この肺腺腫とヒトの健康との関連性はなさそうである。肺ミクロソーム調製物を用いた *in vitro* 試験(セクション 4.1.2.1)において、マウス由来の調製物のナフタレン代謝率は、ハムスター、ラットあるいはサル由来の調製物よりも、かなり大きい(最大で 100 倍に及ぶ)ことが示されている。さらに、50 mg/kg 体重のナフタレンをマウスに腹腔内投与すると、肺のクララ細胞に特異的毒性が示されたが、ラットでは 1,600 mg/kg 体重でもそのような毒性は認められなかった(セクション 4.1.2.2.1)。また、ラットでは、肺の腫瘍は認められなかった。つまり、毒性学的証拠に基づくと、マウスは他の動物種よりもナフタレンの肺毒性に対する感受性が高いため、30 ppm (150 mg/m³) でマウスに認められた肺腺腫は、ヒトの健康と関連性はないと考えられる。

4.1.2.9 生殖毒性

4.1.2.9.1 動物試験

生殖能力への影響

生殖能力への影響を検討した試験の情報は、得られていない。発がん性試験において、マウスが 30 ppm のナフタレン蒸気(150 mg/m³/日に相当。マウスの体重が 30 g で呼吸量が 1.8 L/hour とし、ナフタレンが 100%吸収されるとして推算すると約 45 mg/kg 体重/日の用量に相当。)に 1 日 6 時間、週 5 日間で 104 週間吸入曝露されたが、精巣上体、前立腺、精囊、精巣あるいは卵巣に病理組織学的変化は認められていない(NTP, 1992)。

発生・発達に関する試験

ウサギ

各群 25 羽ずつのウサギの妊娠 6~19 日に、0、20、80 または 120 mg/kg 体重/日の用量でナフタレンを経口投与した試験が行われており、十分な内容の報告が得られている(Navarro

et al., 1992)。30 日目に帝王切開が実施された。その結果、被験物質を投与された母動物に毒性症状は認められず、いずれの群においても吸収胚数、生存および死亡胎仔数、一腹当たりの産仔数、胎仔体重に差は認められず、また外表、骨格あるいは内臓奇形の増加も引き起こされなかった。母動物に毒性を示す用量で発生に影響が生じる可能性については、検討されていない。

この試験における用量は、予備試験に基づいて設定されたものであり、予備試験は、この試験の報告書中に引用されている。予備試験では、0、75、150、300 または 500 mg/kg 体重/日の用量で、上述の日程によりウサギへの投与が行われた。母動物の死亡(40%以上)が 150 mg/kg 体重/日以上で認められた。胎仔毒性の徴候は認められなかった。仔動物の奇形については検討が行われていないようである。この予備試験では、奇形の発生率が調べられておらず報告も短い記載だけであるため、確固たる結論を導くのは困難である。

適切に実施された未公表試験において、各群 18 羽のウサギに、0、40、200 または 400 mg/kg 体重/日の用量のナフタレンが、妊娠 6～18 日に経口投与された(Pharmakon, 1985e)。29 日目に帝王切開が実施された。高用量群の 2 羽が、それぞれ妊娠 18 日目と 23 日目に流産したが、母体毒性によるものと考えられた。ナフタレンが原因の母動物の死亡や母動物体重の統計学的に有意な変化は認められなかった。しかし、200 および 400 mg/kg 体重/日群では、呼吸困難、チアノーゼおよび流涎の例数増加が報告されている。母動物および仔動物を検査した結果、着床数、着床後損失胚数、生存および死亡胎仔数、一腹当たりの産仔数、胎仔体重、あるいは胎仔性比に関しては、被験物質を投与されたいずれの群を比べても相違は認められなかった。総括すると、ナフタレンを 400 mg/kg 体重/日までの用量で母動物に投与しても、発生への影響は認められなかったが、400 mg/kg 体重/日の用量では、母体毒性が顕著に示された。

ラット

各群 25 匹ずつの Sprague-Dawley ラットの雌に、0、50、150 または 450 mg/kg 体重/日のナフタレンを妊娠 6～15 日に経口投与した試験が行われている。この試験は適切に実施されているが、報告内容が不十分である(Navarro *et al.*, 1991)。妊娠 20 日目に帝王切開が実施された。母動物体重増加量(妊娠子宮重量に関して補正した)は、150 および 450 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 22 および 29%減少した。これらの群では、投与期間中、嗜眠や呼吸速度低下も認められた。母動物一匹当たりの黄体数、あるいは一腹当たりの死亡および生存胎仔数には、被験物質投与群全てで差がみられなかった。しかしながら、最高用量群では、一腹当たりの吸収胚数が、対照群の 2 倍に増加していた。これらが早期吸収胚なのか後期吸収胚なのかについては記載がなかった。最高用量を投与された母動物では、内臓奇形を持つ胎仔が含まれる妊娠例数がわずかに増加し、また内臓奇形を持つ胎仔の数も、一腹当

たりの割合でみると、用量に依存してわずかに増加していた。しかし、これらの内臓奇形は、主として側脳室拡大であり、また、これらの増加は統計学的に有意ではなかった。全体として、この試験からは、母体毒性が現れる用量で胎仔毒性が生じ、母体毒性が現れない用量では胎仔毒性も生じないことを示すいくつかの証拠が提示されている。

この試験における用量は、予備試験に基づいて設定されたものであり、予備試験は、この試験の報告書中に引用されている。予備試験では、0、100、400、500、600 または 800 mg/kg 体重/日の用量で、上述の日程によりラットへの投与が行われた。重篤な母体毒性が、最高用量側 2 群で認められた。最高用量では 67%の母動物が死亡し、生存母動物の 33%で総胚吸収が引き起こされた。600 mg/kg 体重/日群でみられた毒性症状については、これ以上詳細に記載されていない。400 および 500 mg/kg 体重/日群で「軽微」な母体毒性および胎仔毒性が認められたことが記載されているが、詳細には述べられていない。仔動物の奇形については検討が行われていない。全体として、胎仔毒性は、母体毒性が示される用量で認められている。しかし、この予備試験では、奇形の発生率が調べられておらず、報告も短い記載だけであるため、確固たる結論を導くのは困難である。

「少数」の妊娠ラットで群を構成し、ナフタレンを腹腔内投与した試験が行われており、母体毒性および胎仔毒性、あるいは胎仔の発生・発達に対する影響が認められなかったことが報告されている (Hardin *et al.*, 1981)。しかし、同じ研究グループが同じ用量で実施したナフタレンの腹腔内投与試験において、前述の報告とは対照的に、発育遅延が認められたことが、短い要約の中で報告されている (Harris *et al.*, 1979)。母体毒性は報告されていない。ヒトの健康への影響に関しては、試験で用いられた曝露経路を考慮すると、これら 2 件の試験からは何ら結論を導くことはできない。

マウス

適切に実施された試験ではないが、各群 50 匹ずつの CD-1 マウスの雌に、0 または 300 mg/kg 体重/日のナフタレンが、妊娠 7~14 日に経口投与されている (Plasterer *et al.*, 1985)。母動物の生存率は 15%減少し、また体重は 26%減少した。一腹当たりの生存仔数は統計学的に有意に減少(18%)したが、一腹当たりの死亡仔数の増加については記載されていない。仔動物の体重に変化はみられなかった。仔動物の肉眼的検査は実施しているようであるが、内臓および骨格検査をしているかどうかは不明である。吸収胚数については評価していない。全体的には、この報告内容が少ない試験からは、重度の母体毒性が生じる用量で胎仔毒性が認められることを示す証拠が提示されている。

In vitro

マウスの胚に *in vitro* でナフタレンを作用させた試験の情報が3件得られているが、試験法の正当性が認められておらず、ヒトの健康への影響に関しては、これらの試験から、何ら結論を導くことはできない。

4.1.2.9.2 ヒトにおける事例

生殖能力への影響

ナフタレンがヒトの生殖能力に及ぼす影響に関しては、情報は得られていない。

発生・発達への影響

「深刻な」溶血性貧血を患った新生児の事例が報告されている (Zinkham and Childs, 1958)。溶血性貧血は母親にも認められており、母親は、妊娠中にナフタレン防虫剤を「断続的に舐めたり噛んだり」していたと報告されている。母親は G-6-PD 欠損症であった。曝露量および曝露期間は示されていない。

26歳の女性における同様の事例が報告されている (Anziulewicz *et al.*, 1959)。彼女は妊娠第三期に数量不明のナフタレン防虫剤を誤飲し、溶血性貧血を発症した。彼女は男児を出産したが、その男児は分娩後1日目から溶血性貧血を発症した。人種や民族に関する情報および G-6-PD 欠損症か否かについての情報は提示されておらず、また曝露量も報告されていない。

4.1.2.9.3 生殖毒性の要約

生殖能力に関しては、ヒトにおいて情報は得られておらず、また生殖能力への影響を検討することを目的とした動物試験の情報も得られていない。しかしながら、マウスを用いた2年間発がん性試験において、 150 mg/m^3 のナフタレンへの吸入曝露でも、生殖腺および生殖器に病理組織学的変化は認められなかったという情報が得られている。 300 mg/m^3 の濃度でラットを90日間吸入曝露した試験でも、精巣に変化は認められていない。

発生・発達毒性に関しては、ヒトでは、妊娠中に用量不明のナフタレンを誤飲して貧血となった母親から生まれ、やはり溶血性貧血を発症した乳児の事例からしか情報は得られて

EURAR: NAPHTHALENE

いない。ラットでは、著しい母体毒性が生じた用量(450 mg/kg 体重/日)で胎仔毒性が認められたが、奇形は認められなかった。母体毒性は、より低用量(150 mg/kg 体重/日)でもみられたが、この場合胎仔毒性は認められなかった。マウスにおいても、重度な母体毒性を生じた用量(300 mg/kg 体重/日)で、胎仔毒性が認められた。ウサギでは、1 件の試験からは軽度の母体毒性を生じる用量でも発生への影響は認められなかったことが、また別の 1 件の試験からは明確な母体毒性を生じる用量に近い用量でも発生に対する影響は認められなかったことが示されている。総括すると、ナフタレンは、動物では母体毒性を生じる用量でのみ胎仔毒性を示すが、母体毒性を生じる用量以下では発生・発達毒性を示さない。