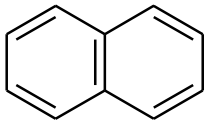
[14] ナフタレン

１．物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： ナフタレン
（別の呼称：ナフタリン）
CAS 番号：91-20-3
化審法官報公示整理番号：4-311
化管法政令番号*：1-302
RTECS 番号：QJ0525000
分子式：$C_{10}H_8$
分子量：128.17
換算係数：1 ppm = 5.24 mg/m^3 (気体、25℃)
構造式：



*注：化管法対象物質の見直し後の政令番号（平成 21 年 10 月 1 日施行）

(2) 物理化学的性状

本物質は特異臭を有する無色結晶（単斜晶系）である[1)]。

融点	80.26℃[2)]、80.2℃[3),4)]、80.29℃[5)]
沸点	217.9℃(760 mmHg)[2),3)]、217.942℃(760 mmHg)[5)]、217.9℃[4)]
密度	1.0253 g/cm^3 (20℃)[2)]
蒸気圧	0.085 mmHg (＝11 Pa) (25℃)[5)]
分配係数(1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/水) (log Kow)	3.34[2)]、3.3[5),6)]、3.01[4)]、3.32[4)]、3.45[4)]
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	31.6 mg/1000g (25℃)[2)]、31mg/L (25℃)[5)]、31～34mg/L (25℃)[4)]

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好気的分解
分解率：BOD 2%、GC 0%（試験期間：4 週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L）[7)]

化学分解性
OH ラジカルとの反応性（大気中）
反応速度定数：21.6×10^{-12} cm^3/(分子･sec)（25℃、測定値）[5)]
半減期：3.0～30 時間（OH ラジカル濃度を 3×10^6～3×10^5 分子/cm^3[8)]と仮定し計算）

オゾンとの反応性（大気中）

反応速度定数：<2.0×10^{-19} cm^3/(分子･sec)（測定値）[9]

半減期：>13～80 日（オゾン濃度を 3×10^{12}～5×10^{11} 分子/cm^3 [8]と仮定して計算）

硝酸ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数：6.4×10^{-15} cm^3/(分子･sec)（測定値）[9]

半減期：5.2 日（硝酸ラジカル濃度を 2.4×10^8 分子/cm^3 [10]と仮定して計算）

加水分解性

加水分解性の基を持たない[11]

生物濃縮性（濃縮性がないまたは低いと判断される物質[12]）

生物濃縮係数(BCF)：

36.5～168（試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.15 mg/L）[7]

（23）～146（試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.015 mg/L）[7]

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：378[13]～3,200[13]（幾何平均値[13]により集計：1,100）

（4）製造輸入量及び用途

①　生産量・輸入量等

本物質の生産量の推移を表 1.1 に示す[14]。「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の平成 13 年度、平成 16 年度及び平成 19 年度における製造（出荷）及び輸入量は 10,000～100,000t/年未満である[15),16),17]。本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は、100t 以上とされている[18]。OECD に報告している本物質の生産量は、100,000～1,000,000t/年未満、輸入量は 1,000～10,000 t /年未満である。

表 1.1　生産量の推移

平成（年）	11	12	13	14	15
生産量（t）	184,063	194,571	196,524	190,878	199,250
平成（年）	16	17	18	19	20
生産量（t）	198,031	203,496	201,568	202,680	197,828

②　用　途

精製ナフタレンの主な用途は、染料中間物、合成樹脂、爆薬、防虫剤、有機顔料、テトラリン、デカリン、ナフチルアミンとされている[19]。95%ナフタレンの主な用途は、精製品の原料、無水フタル酸とされている[19]。

稲のカメムシ、施設野菜のウリハムシ、アザミウマ等の忌避に使用される[20]が、本物質は登録失効農薬成分[21]である。また、非農耕地では、忌避剤に使用されている[22]。また、繊維防虫剤に使用され、主に家庭で使用されているほか、クリーニング業者等が使用している場合もある[22]。

本物質は燃焼過程により生じる[13)]。環境中への排出量の大部分は、自動車排ガス由来である[13)]。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号:1000）及び第三種監視化学物質（通し番号:233）に指定されている。また、本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（政令番号：302）に指定されている。このほか、本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。多環芳香族炭化水素類は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

本物質は、水生生物の保全に係る水質目標値が導出されている。

２．ばく露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質ではなかったため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

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

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

排出媒体	大 気	水 域	土 壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大　気	90.5	2.2	0.1	1.0
水　域	4.8	93.5	0.4	12.8
土　壌	4.4	0.1	99.5	85.6
底　質	0.2	4.2	0.0	0.6

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

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

表 2.2　各媒体中の存在状況

媒　体		幾何平均値	算術平均値	最小値	最大値	検出下限値 a)	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気	μg/m^3	0.092	0.13	<0.021	0.27	0.021	7/8	全国	2007	2)
		0.72	0.8	0.45	1.1	0.007	2/2	東京都	2001	3)
		0.31	0.31	0.31	0.31	*0.17*	1/1	東京都	1999	4)
室内空気	μg/m^3	-b)	1.2	<0.70	38.8	0.70	-b)/44	東京都	2001	5)c)
		-b)	<0.70	<0.70	120	0.70	-b)/44	東京都	2001	5)d)
		-b)	0.83	<0.70	1.9	0.70	-b)/26	東京都	2001	5)e)
		-b)	0.79	<0.70	1.8	0.70	-b)/25	東京都	2001	5)f)
食物	μg/g	0.00032	0.00036	0.00018	0.00065	*0.0001*	11/11	宮城県	2006	6)
飲料水	μg/L	0.016	0.018	0.009	0.038	*0.005*	11/11	宮城県	2006	6)
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/4	全国	2005	7)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	*0.03*	0/3	全国	2005	7)

媒　体	幾何平均値	算術平均値	最小値	最大値	検出下限値 a)	検出率	調査地域	測定年度	文 献
土壌　μg/g									
公共用水域・淡水　μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.12	0.01	2/48	全国	2005	7)
	<0.03	<0.03	<0.03	0.19	*0.03*	4/34	全国	2005	7)
公共用水域・海水　μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/12	全国	2005	7)
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	*0.03*	0/7	全国	2005	7)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す
b) 報告されていない
c) 住宅(夏季調査) (原著のデータを転記)
d) 住宅(冬季調査) (原著のデータを転記)
e) オフイスビル(夏季調査) (原著のデータを転記)
f) オフイスビル(冬季調査) (原著のデータを転記)

（4）人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、地下水よりも公共用水域淡水で高濃度での検出があるためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3　各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒　体	濃　度	一日ばく露量
平均	大　気		
	一般環境大気	0.092 μg/m^3 程度 (2007)（限られた地域で 0.72 μg/m^3 の報告がある (2001)）	0.028 μg/kg/day 程度（限られた地域で 0.22 μg/kg/day の報告がある）
	室内空気	限られた地域で 1.2 μg/m^3 程度の報告がある (2001)	限られた地域で 0.36 μg/kg/day 程度の報告がある
	水　質		
	飲料水	データは得られなかった（限られた地域で 0.016 μg/L 程度の報告がある (2006)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.00064 μg/kg/day 程度の報告がある）
	地下水	概ね 0.03 μg/L 未満 (2005)	概ね 0.0012 μg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.03 μg/L 未満程度 (2005)	0.0012 μg/kg/day 未満程度
	食　物	データは得られなかった（限られた地域で 0.00032 μg/g 程度の報告がある (2006)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.013 μg/kg/day 程度の報告がある）
	土　壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大　気		

	媒　　体	濃　　度	一　日　ば　く　露　量
最大値	一般環境大気	0.27 μg/m^3 程度 (2007)（限られた地域で 1.1 μg/m^3 の報告がある (2001)）	0.081 μg/kg/day 程度（限られた地域で 0.33 μg/kg/day の報告がある）
	室内空気	限られた地域で 120 μg/m^3 程度の報告がある (2001)	限られた地域で 36 μg/kg/day 程度の報告がある
	水　質	データは得られなかった	データは得られなかった
	飲料水	データは得られなかった（限られた地域で 0.038 μg/L 程度の報告がある (2006)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.0015 μg/kg/day 程度の報告がある）
	地下水	概ね 0.03 μg/L 未満 (2005)	概ね 0.0012 μg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.19 μg/L 程度 (2005)	0.0076 μg/kg/day 程度
	食　物	データは得られなかった（限られた地域で 0.00065 μg/g 程度の報告がある (2006)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.026 μg/kg/day 程度の報告がある）
	土　壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気のデータから 0.27 μg/m^3 程度となった。また、室内空気については、限られた地域で 120 μg/m^3 程度の報告があった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると概ね 0.0012 μg/kg/day 未満、公共用水域淡水のデータから算定すると 0.0076 μg/kg/day 程度であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は 0.0076 μg/kg/day 程度を採用する。なお、限られた地域ではあるが、食物のデータから算出すると 0.026 μg/kg/day 程度の報告がある。

表 2.4　人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量（μg/kg/day）	予測最大ばく露量（μg/kg/day）
大 気	一般環境大気	0.028	0.081
	室内空気	{0.36}	{36}
水 質	飲料水	{0.00064}	{0.0015}
	地下水	(<u>0.0012</u>)	(<u>0.0012</u>)
	公共用水域・淡水	<u>0.0012</u>	0.0076
食 物		{0.013}	{0.026}
土 壌			
経口ばく露量合計		<u>0.0012</u>	0.0076
総ばく露量		0.028 + <u>0.0012</u>	0.0886

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す
2) ｛ ｝内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである
3) （ ）内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.19 μg/L 程度、海水域では 0.03 μg/L 未満程度となった。

表 2.5　公共用水域濃度

水　域	平　　均	最　大　値
淡　水	0.03 μg/L 未満程度 (2005)	0.19 μg/L 程度 (2005)
海　水	0.03 μg/L 未満程度 (2005)	0.03 μg/L 未満程度 (2005)

注：淡水は、河川河口域を含む

３．健康リスクの初期評価

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

（1）体内動態、代謝

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 2 mg を強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 76%が尿中に排泄され、72 時間では尿中に約 83%、糞中に 6%が排泄され、体内残留は約 4%であった。同様にして胆管をカニューレ処理したラットに投与した場合には、24 時間で投与した放射活性の 30%が尿中に、67%が胆汁中に排泄され、72 時間では尿中に約 30%、胆汁中に約 70%が排泄されて、糞中への排泄は 1.6%以下、体内残留は 0.2%以下であった [1)]。

ブタに ^{14}C でラベルした 0.123 mg/kg を単回経口投与した結果、24 時間後の脂肪組織の放射活性は他の組織よりも約 10 倍高く、次いで腎臓、肝臓、肺の順であった。72 時間後には脂肪組織の放射活性は 24 時間後の約 2/3 まで低下したが、肝臓や肺ではわずかに増加し、肺は腎臓と同程度であった。一方、0.0056 mg/kg/day を 31 日間経口投与した場合には最も高い放射活性は肺でみられ、次いで肝臓及び心臓、腎臓及び脾臓の順であり、脂肪組織の放射活性は肺の 1/5 であった。乳牛に単回経口投与した 72 時間後の放射活性は肝臓で高く、脂肪組織では肝臓の 1/15 であり、31 日間経口投与した場合にも同様の傾向であった。牛乳中の放射活性は単回投与では 8 時間以内にピークに達して急激に減少し、繰り返し投与ではほぼ一定の値で推移した後に投与終了から 3 日間で牛乳中から消失した [2)]。

ラットの肋骨腹壁部に ^{14}C でラベルした 43 μg を塗布した結果、半分の量が 2.1 時間で吸収された。血漿中の放射活性は数時間内に急激に増加し、その後は 8～10 時間後までゆっくりと増加した後に半減期 12.8 時間で減少した。12 時間で塗布した放射活性の 46%が尿中に、12%が呼気に排泄され、48 時間では尿中に 70%、糞中に 3.7%、呼気に 14%が排泄された [3)]。ヒトでは、本物質の防虫剤と共に保管していたオムツを使用した新生児に発生した急性中毒事故（溶血性貧血）は体に塗ったベビーオイルによって本物質の吸収が増加した結果と考えられた [4, 5)]。

本物質代謝の第一段階はチトクローム P-450（CYP）を介した酸化によるナフタレン-1,2-オキシドの生成であり、これは反応性の高い中間代謝物であり、哺乳類では CYP アイソザイムの中の 1A1、1A2、1B1、3A7、3A5 [6)]、2E1 [7)]、2F2 [8)] の関与が知られている。ナフタレン-1,2-オキシドは再配列して 1-ナフトールや 2-ナフトールとなり、これらはグルクロン酸や硫酸と抱合体を形成して尿中に排泄されるか、CYP を介してナフタレン-1,4-ジオールやナフタレン-1,2-ジオールへと代謝された後に 1,4-ナフトキノンや 1,2-ナフトキノンになる。また、ナフタレン-1,2-オキシドから 1,2-ジヒドロ-1,2-ジヒドロキシナフタレンを経てナフタレン-1,2-ジオールへと代謝され、抱合体となる経路も推定されている。さらにナフタレン-1,2-オキシドはグルタチオンと抱合体を形成し、メルカプツール酸となって排泄される経路もある [9, 10)]。

30～200 mg/kg を単回強制経口投与したラットでは尿中へのメルカプツール酸の排泄が用量に依存して増加したが、チンパンジーではそのような反応はみられず、大部分がグルクロン酸や硫酸の抱合体として排泄された [11)]。また、アカゲザルでも肝臓のグルタチオン量や尿、糞、胆汁中のメルカプツール酸排泄への影響はなく、チンパンジーやヒトでみられた結果と同様で、ラットの結果とは異なっていたことから、グルタチオンとの反応は齧歯類では主要な代謝経路であったが、霊長類では主要な代謝経路ではないと考えられた [12)]。

労働者では、気中の本物質濃度と尿中の 1-ナフトール濃度との間に強い相関（r = 0.80～0.89）

がみられ、尿中 1-ナフトールが最大濃度となったのは終業から約 1 時間後であった[13]。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1　急性毒性[14]

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD_{50}	490 mg/kg
マウス	経口	LD_{50}	316 mg/kg
モルモット	経口	LD_{50}	1,200 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	3,000 mg/kg
ネコ	経口	LDLo	1,000 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	400 mg/kg
ラット	経皮	LD_{50}	> 2,500 mg/kg
ウサギ	経皮	LD_{50}	> 20,000 mg/kg

本物質は血液に影響を与え、溶血を生じることがあり、経口摂取によるばく露では死に至ることがある。吸入すると頭痛、脱力感、吐き気、嘔吐、発汗、錯乱、黄疸、暗色尿を生じ、経口摂取では腹痛や下痢、痙攣、意識喪失なども生じる。また、これらの症状は皮膚から吸収されて現れることもある[15]。子供の最小経口致死量として 100 mg/kg とした報告があり、ばく露経路は不明だが、ヒトの最小致死量として 29 mg/kg 又は 74 mg/kg とした報告もある[14]。

② 中・長期毒性

ア）Blue-Spruce 雄ラット 24 匹を 1 群として 0、100 mg/kg を 1 日おきに 2 週間強制経口投与し、その後は 3～6 週にかけて段階的に 100 mg/kg を 750 mg/kg まで増量して 9 週まで投与を継続した結果、死亡や瀕死はみられなかったが、5 週間後から 100 → 750 mg/kg 群で体重増加の抑制が始まり、最終的な体重は約 20%低かった。また、肝臓では過酸化脂質が約 200%増加したが、肺や眼、心臓では過酸化脂質の増加はなかった[16]。

イ）Brown Norway ラット雌 7～15 匹を 1 群として 0、100、500、1,000、1,500 mg/kg/day を 10 週間（2 回/週）強制経口投与し、白内障の発生を調べた結果、対照群及び 100 mg/kg/day 群での発生はなかったが、500 mg/kg/day 以上の群では 2.5～3 週頃から白内障様の変化が現れて全数にみられるようになり、その程度は用量及び投与期間に依存して増加した。なお、平均体重は 1,500 mg/kg/day 群では 180 g から 150 g に、1,000 mg/kg/day 群では 180 g から 170 g に低下したが、100、500 mg/kg/day の体重は対照群と同程度であった[17]。

ウ）Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200、400 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群では雄 2 匹が最後の週に死亡し、雌雄が試験期間を通して断続的な下痢や嗜眠、円背位姿勢、被毛の粗剛化をみせ、最終体重は 400 mg/kg/day 群の雌で 23%、200、400 mg/kg/day 群の雄で 12、29%低かった。また、著明な好中球の増加が 400 mg/kg/day 群の雌雄、リンパ球の減少が 400 mg/kg/day 群の雄でみられ、200 mg/kg/day 以上の群の雄の 1～2 匹で尿細管の変性（リンパ球浸潤や再生像）、400 mg/kg/day 群の雌 2 匹の胸腺でリンパ系細胞の減少がみられた[18]。U.S.EPA（1998）は本試験を National Toxicology Program（NTP）の委託により実施された非公開のデータとし

て引用し、NOAEL を 100 mg/kg/day として RfD を設定している[19]。

エ）CD-1 マウス雄 76～96 匹、雌 40～60 匹を 1 群とし、0、27、53、267 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、267 mg/kg/day 群では雄の 10%、雌の 5%が死亡したが、他の群の死亡率は雄で 3.9%以下、雌で 0%であった。また、267 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、267 mg/kg/day 群の雄で胸腺絶対重量の有意な減少、雌で脾臓の絶対及び相対重量の有意な減少と肺の絶対及び相対重量の有意な増加もみられた。血液検査では 267 mg/kg/day 群の雄で好酸球の有意な増加を認めたが、溶血性貧血はみられず、臨床化学成分の変化には用量依存性がなかった。また、ヘキソバルビタール睡眠時間や免疫系への影響もみられなかった[20]。

このため、同様にして 0、5.3、53、133 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、死亡率の増加や体重増加の抑制はなく、雄の臓器重量にも影響はなかったが、雌の 133 mg/kg/day 群で肺及び脳の絶対重量、脾臓の絶対及び相対重量に有意な減少がみられた。なお、血液や臨床化学成分、免疫系に影響はなかった[20]。

これらの結果から、NOAEL を 53 mg/kg/day とする。

オ）Fischer 344 ラット雌雄各 49 匹を 1 群とし、0、10、30、60 ppm を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、10 ppm 以上の群の雄の体重は試験期間を通して低かったが、雌の体重には影響はなく、雌雄の生存率にも影響なかった。組織への影響は鼻及び肺でみられ、10 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の過形成、萎縮、慢性炎症、硝子滴変性、呼吸上皮の過形成、扁平上皮化生、硝子滴変性、呼吸上皮杯細胞の過形成、30 ppm 以上の群の雌雄で腺の扁平上皮化生の発生率にそれぞれ有意な増加を認め、特に嗅上皮の変性は雌雄ともに各群のほぼ全数にみられた。肺では雌の 10 ppm 以上の群で肺胞上皮の過形成の発生率に増加がみられ、10、30 ppm 群の発生率は有意に高かったが、雄では 10、30 ppm 群の発生率は有意に低かった。また、雄の 10、60 ppm 群の肺では軽度の慢性炎症の発生率が有意に高かったが、ばく露との関連は明らかでなかった[21, 22]。この結果から、LOAEL を 10 ppm（ばく露状況で補正：1.8 ppm(9.4 mg/m^3)）とする。

カ）B6C3F_1 マウス雌雄各 75～150 匹を群とし、0、10、30 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、10 ppm 以上の群で雌雄の体重は試験期間を通してやや低かった。雌の生存率に有意差はなかったが、雄では対照群の生存率が有意に低く、その原因は群内でのケンカによる外傷とその二次感染であった。組織への影響は鼻と肺にみられ、鼻の慢性炎症、嗅上皮の化生、呼吸上皮の過形成は 10 ppm 以上の群の雄の 96～99%、雌の 100%にみられた。肺では主に炎症性の変化がみられ、10 ppm 以上の群の雌雄で慢性炎症、肉芽腫性炎症、雄で組織球の細胞浸潤、雌でリンパ球の細胞浸潤の発生率が有意に高かった[23]。この結果から、LOAEL を 10 ppm（ばく露状況で補正：1.8 ppm(9.4 mg/m^3)）とする。

③　生殖・発生毒性

ア）Fischer 344 ラット雌雄各 49 匹を 1 群とし、0、10、30，60 ppm を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた試験[21]、B6C3F_1 マウス雌雄各 75～150 匹を群とし、0、10、30 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた試験では[23]、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった。

イ）Sprague-Dawley ラット雌に 0、100、400、500、600、800 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した用量設定のための予備試験の結果、800 mg/kg/day 群では 67%が投与期間内に死亡し、生存した 33%でも全数で全胚吸収がみられ、同様の有意な影響は 600 mg/kg/day 群にもあった。400、500 mg/kg/day 群でも母ラット及び胎仔に対する軽度の影響がみられ、母ラットの LD_{10} は 400～500 mg/kg/day の範囲内にあるもとの思われた [24)]。

ウ）Sprague-Dawley ラット雌 28 匹を 1 群とし、0、50、150、450 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 以上の群で嗜眠、呼吸数の低下、腹臥位姿勢、鼻先を床に押しつけるような動作がみられ、これらの症状は 50、150 mg/kg/day 群では投与期間が終わるまでに沈静化したが、450 mg/kg/day 群では投与期間を通して持続した。体重増加の有意な抑制は 150 mg/kg/day 以上の群でみられた。黄体数や着床数、吸収胚数、胎仔の生存数や体重、奇形の発生率等に有意な差はなかった。この結果から、母ラットで 50 mg/kg/day が LOAEL、胎仔で 450 mg/kg/day が NOAEL となるが、胎仔の低体重や奇形の発生率には有意な増加傾向があったことから、450 mg/kg/day という最大用量は胎仔での LOAEL をわずかに下回るものであった可能性が示唆された [24)]。

エ）CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を妊娠 7 日から 14 日まで強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群の母マウスで生存率低下（15%）及び体重増加の抑制（26%）、仔で生後 1、3 日の生存率低下（17～19%）がみられたが、仔の体重に影響はなかった [25)]。

オ）ニュージーランド白ウサギ雌 25 匹を 1 群とし、0、20、80、120 mg/kg/day を妊娠 6 日から 19 日まで強制経口投与した結果、母ウサギに死亡はなく、一般状態や体重、胎仔の生存数や体重などにも影響はなかった。また、奇形の発生率増加もなかった。なお、用量設定のために実施した予備試験の 150 mg/kg/day 群では母ウサギの 40%が死亡した [26)]。この結果から、NOAEL を 120 mg/kg/day とする。

カ）ニュージーランド白ウサギ雌 4 匹を 1 群とし、0、50、250、630、1,000 mg/kg/day を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群では全数が死亡し、630 mg/kg/day 群でも半数が死亡し、半数が流産した。630 mg/kg/day 以上の群では体重増加の有意な抑制や軟便、流涎、流涙、眼のうっ血、結膜炎、チアノーゼなどがみられたが、着床数や黄体数、生存胎仔数などには影響はなく、胎仔の奇形や死亡もみられなかった [27)]。

　このため、18 匹を 1 群として 0、40、200、400 mg/kg/day を同様に強制経口投与した結果、死亡や体重への影響はなく、400 mg/kg/day 群の摂餌量は妊娠 7～15 日に有意に減少したが、23～25、27～29 日には増加した。200 mg/kg/day 以上の群で活動低下や呼吸障害、下痢、軟便、流涎、チアノーゼなどの一般状態の変化に増加がみられたが、着床数や黄体数、生存又は死亡胎仔数、性比、着床後胚損失、胎仔の体重に有意な差はなく、奇形の発生率増加もなかった [28)]。

④　ヒトへの影響

ア）本物質の臭気閾値として気中濃度で 0.084 ppm（0.44 mg/m^3）、水溶液濃度で 0.021 ppm とした報告 [29)]、臭気閾値を 1.5～125 mg/m^3、刺激閾値を 75 mg/m^3 とした報告がある [30)]。また、産業上の経験では 15 ppm（79 mg/m^3）を超えると明瞭な眼の刺激があるとされている [31)]。

イ）海外ではかつて本物質が防腐剤や駆虫薬として治療に使用されていたことがあり、成人は 0.1～0.5 g、子供は 0.05～0.02 g を毎日 3 回服用していた。これは成人の体重を 70 kg と仮定すると、約 4～21 mg/kg/day の用量となる [32)]。

ウ）事故や故意による本物質の摂取で生じた急性中毒の症例（主に溶血性貧血と白内障）は 1920 年頃から多く報告されており [4, 5, 33, 34)]、母胎からの経胎盤による吸収 [34, 35)] やオムツを介した経皮吸収 [4, 5)] による新生児の中毒症例の報告もある。これらの多くが防虫剤（モスボール）によるものであり、1990 年にアメリカの中毒センター（72 ヶ所）に報告された本物質（防虫剤）摂取事故の総件数は 2,391 件あったが、このうちの 2,003 件が 6 才未満、104 件が 6～17 才、274 件が 18 才以上であった [36)]。また、教会から入手した約 50 mL の聖油を飲んだ女性が重度の溶血性貧血を発症したために原因を調べたところ、聖油中に本物質が高濃度で含まれていたという 1988 年の報告 [37)] もあった。

エ）本物質を使用した染料製造工場に 1～5 年間勤務していた労働者 21 人のうち、8 人で軽度の白内障の発生がみられ、このうち 7 人は 50 才以下であったことから、自然発生によるものとは考え難く、本物質の吸入又は皮膚からの吸収によるものと考えられた [33)]。

（3）発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2　主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分　類	
WHO	IARC (2002)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU (2004)	3	ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質。
USA	EPA (1998)	C	ヒト発がん性があるかもしれない物質。
	ACGIH (1996)	A4	ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP (2005)	－	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会	－	
ドイツ	DFG (2001)	2	動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあると考えられる。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフス菌 [38~44)]、ヒト B リンパ芽球腫細胞（MCL-5）[45)] で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 添加の大腸菌で遺伝子突然変異 [46, 47)]、DNA 傷害 [47)] を誘発しなかった。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞では S9 添加の有無にかかわらず姉妹染色分体交換を誘発したが [21)]、ヒトリンパ球（初代培養）では誘発せず [48, 49)]、CHO 細胞の染色体異常は S9 添加で誘発したが、S9 無添加で

は誘発しなかった[21]。S9 無添加のラット肝細胞（初代培養）で DNA 鎖切断[50]、不定期 DNA 合成[51]を誘発しなかったが、ヒト B リンパ芽球腫細胞（MCL-5）で小核を誘発した[45]。S9 無添加のラット胚細胞（F1706P96）[52]、シリアンハムスター腎細胞（BHK-21C13）[53]、マウス乳腺細胞（初代培養）[54]、マウス胚細胞（BALB/c-3T3）[55]、ヒト胎児肺細胞（WI-38）[53]で細胞形質転換を誘発しなかったが、ラットの肝上皮細胞（WB-F 344）で細胞間コミュニケーション阻害を誘発した[56]。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異[57]を誘発し、飼育水に本物質を添加したイモリで小核[58]の弱い誘発がみられたが、経口投与[59]又は腹腔内投与[60]したマウスの骨髄細胞で小核、経口投与したラットの肝細胞で不定期 DNA 合成[61]、DNA 鎖切断[62, 63]を誘発しなかった。経口投与したラットの肝臓及び脳では DNA の断片化[64, 65]が増加したが、部分肝切除したラットに経口投与しても肝臓で GGT 陽性細胞巣の増加はみられなかった[66]。なお、本物質を含む多環芳香族炭化水素にばく露された労働者の調査では、本物質（やフェナントレン）の気中濃度の増加とリンパ球の DNA 鎖切断との間には有意な関連がみられた[67]。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

BDI 及び BDIII ラット 28 匹を 1 群として 1 日当たり 10～20 mg を餌に混ぜて投与し、総投与量が 10g/匹に達した後の 700 日目に投与を終了して 800 日齢まで観察した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった[68]。

Fischer 344 ラット雌雄各 49 匹を 1 群とし、0、10、30，60 ppm を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、鼻の呼吸上皮で腺腫が雄の 0/49、6/49、8/48、15/48 匹、雌の 0/49、0/49、4/49、2/49 匹、嗅上皮で神経芽腫が雄の 0/49、0/49、4/48、3/48 匹、雌の 0/49、2/49、3/49、12/49 匹にみられ、雄の腺腫及び雌雄の神経芽腫の発生率はそれぞれ有意な増加傾向にあり、雄の腺腫の発生率は 10 ppm 以上の群、雌の神経芽腫の発生率は 60 ppm 群で有意に高かった[21, 22, 69]。NTP（2000）はこの結果から、雌雄の Fischer 344 ラットで発がん性を示す明瞭な証拠があったと結論した。

$B6C3F_1$ マウス雌雄各 75～150 匹を群とし、0、10、30 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雄では腫瘍の発生率に増加はなかったが、雌では 5/69、2/65、28/135 匹で肺の細気管支－肺胞移行部に腺腫を認め、30 ppm 群の発生率は有意に高かった。また、同部位の癌が雌の 30 ppm 群の 1 匹にみられ、同部位での腺腫及び癌をあわせた発生率（21.5%）は同系統のマウスの自然発生率（0～16%）よりも高かった[23]。NTP（1992）はこの結果から、雄の $B6C3F_1$ マウスでは発がん性の証拠はなかったが、雌の $B6C3F_1$ マウスでは本物質の発がん性に関していくつかの証拠があったと結論した[21]。

A/J マウス雌 30 匹を 1 群とし、0、10、30 ppm を 6 ヶ月間（6 時間/日、5 日/週）吸入させて肺腫瘍の発生を調べた結果、腫瘍の数や発生率に有意な増加はみられなかった[70]。

BDI 及び BDIII ラット 28 匹を 1 群とし、週に 1 度、20 mg の皮下投与又は腹腔内投与を 100 日齢から 40 週間繰り返した後に生涯にわたって観察した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった[68]。

代謝物による影響が除去できるように、本物質（約 10 mg）を成型した錠剤を膀胱内に

挿入して留置した Chester Beatty マウスの試験では、30 週後に 23 匹が生存しており、このうちの 1 匹で膀胱癌の発生（4%）があったが、腺腫や乳頭腫の発生はなかった。本物質による腫瘍の発生率は同様にしてパラフィンワックスの錠剤を挿入した場合（2～4%）と同程度であったが、コレステロールの錠剤を挿入した場合（12%）と比べると低かった [71)]。

カリフォルニア州 EPA（2004）は雄の Fischer 344 ラットに発生した呼吸上皮の腺腫及び嗅上皮の神経芽腫に線形多段階モデルを適用してユニットリスクを 3.4×10^{-5} $(\mu g/m^3)^{-1}$ とし、これを経口換算してスロープファクターを 1.2×10^{-1} $(mg/kg/day)^{-1}$ としている [72)]。しかし、最近の評価では、直線外挿で求めた割合で本物質による腫瘍が誘発されるという可能性は非常に考え難いとされている [73)]。

○ ヒトに関する発がん性の知見

旧東ドイツの調査では、本物質の製造に従事していた労働者 15 人のうち 4 人に咽頭癌、各 1 人に胃癌、結腸癌を認めたとした報告があるが [74)]、咽頭癌の 4 人全員が喫煙者であったり、コールタールなどの他の物質にもばく露されていたなどの問題があった。

また、15 人の癌患者（咽頭癌 12 人、上咽頭腫瘍 2 人、鼻腔癌 1 人）について仕事との関連を調べた旧東ドイツの調査では、非喫煙者は 3 人のみであり、12 人の咽頭癌患者のうち 4 人で本物質の職業ばく露があったが、大部分のがんの原因は仕事とは無関係と考えられた [75)]。

一般的にアフリカ人では結腸直腸癌の発生は稀と考えられていたが、1982 年 6 月から 1984 年 5 月の 2 年間にナイジェリアの大学病院で 23 人の結腸直腸癌患者の入院があり、このうち 11 人（男性 7 人、女性 4 人）の診断時年令は 30 才以下（20 才以下が 4 人、23～25 才が 5 人、30 才が 2 人）であった。家族の既往症や直腸 S 状結腸鏡検査、バリウム注腸検査、剖検の結果から、家族性ポリープ病の徴候はこれらの患者で確認できなかったが、半分の患者が痔などの肛門直腸疾患にカフラ（kafura）という本物質を含んだ在来薬の使用歴があり、残りの患者も幼年期の使用状況については定かでなかった [76)]。

（4）健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ）のマウスの試験から得られた NOAEL 53 mg/kg/day（脾臓重量の減少）を試験期間が短いことから 10 で除した 5.3 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性オ）のラットの試験から得られた LOAEL 10 ppm（鼻

粘膜の変性)、中・長期毒性カ）のマウスの試験から得られた LOAEL 10 ppm（鼻粘膜の変性）をばく露状況で補正して 1.8 ppm（9.4 mg/m^3）とし、LOAEL であるために 10 で除した 0.18 ppm（0.94 mg/m^3）が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3　経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	（0.00064 μg/kg/day 程度）	（0.0015 μg/kg/day 程度）	5.3 mg/kg/day	マウス	－
	公共用水域・淡水	0.0012 μg/kg/day 未満程度	0.0076 μg/kg/day 程度			14,000

注：（　）内の数値は、全国レベルのデータでないもの用いた場合を示す。

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0012 μg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.0076 μg/kg/day 程度であった。無毒性量等 5.3 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 14,000 となる。また、局所地域の食物データとして 0.026 μg/kg/day（最大値）があったが、参考としてこれを予測最大ばく露量に加えた 0.034 μg/kg/day から MOE を算出すると 3,100 となり、局所地域の飲料水データで検討しても MOE は 3,100 を下回ることはない。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4　吸入ばく露による健康リスク（MOE の算定）

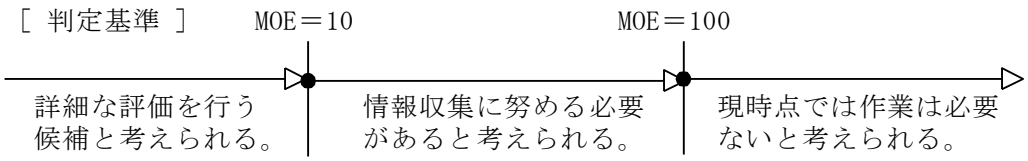
ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.092 μg/m^3 程度 （0.72 μg/m^3）	0.27 μg/m^3 程度 （1.1 μg/m^3）	0.94 mg/m^3	ラット マウス	70
	室内空気	（1.2 μg/m^3）	（120 μg/m^3）			－

注：（　）内の数値は、全国レベルのデータでないもの用いた場合を示す。

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.092 μg/m^3 程度、予測最大ばく露濃度は 0.27 μg/m^3 程度であった。無毒性量等 0.94 mg/m^3 と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 70 となる。また、局所地域のデータとして報告のあった 1.1 μg/m^3 から MOE を算出すると 17 となる。

一方、室内空気中の濃度についてみると、全国レベルのばく露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。しかし、局所地域のデータとして報告のあった最大値 120 μg/m^3 程度から参考として算出した MOE は 0.16 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられ、室内空気については詳細評価を行う候補と考えられる。



４．生態リスクの初期評価

本物質については、水生生物の保全に係る水質目標値が導出されていることから、水生生物に対する生態リスク初期評価は行わなかった。

５．引用文献等

（1）物質に関する基本的事項

1) 有機合成化学協会(1985)：有機化合物辞典　講談社サイエンティフィク：653.
2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 108.
6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 66.
7) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2008.3.21 現在).
8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™ v.4.00.
10) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 84: 437-470.
11) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 260-261.
12) 通産省公報(1979.12.20).
13) European Commission (2003): European Union Risk Assessment Report 1st Priority List Volume 33. Naphthalene.
14) 経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2004)：　平成 15 年化学工業統計、(財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2009)：　平成 20 年化学工業統計、(財)経済産業調査会.
15) 経済産業省 (2003)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 13 年度実績)の確報値,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
16) 経済産業省 (2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報値 ,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
17) 経済産業省(2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 19 年度実績)の確報値 ,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).

18) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第 4 回)(2008)：参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html, 2008.11.6 現在).
19) 化学工業日報社(2010)：15710 の化学商品.
20) 農林水産省消費・安全局長、環境省環境管理局水環境部長（2004）：特定農薬（特定防除資材）に該当しない資材の取扱いについて（15 消安第 7436 号、環水土発第 040423001 号）, (http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/tokutei/index.html, 2009/1/21 現在).
21) (独)農林水産消費安全技術センター：登録・失効農薬情報, (http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm, 2009.1.21 現在).
22) (社)環境情報科学センター (2004) : 平成 15 年度バイオサイド基礎調査業務報告書.

(2) ばく露評価

1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00.
2) 環境省環境安全課 (2009) : 平成 19 年度化学物質環境実態調査.
3) 環境省水・大気環境局大気環境課(2002)：平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
4) 環境省水・大気環境局大気環境課(2000)：平成 11 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
5) 大貫文ら(2003) : 室内空気中化学物質の実態調査（ホルムアルデヒド及び揮発性有機化合物）-平成 13 年度-. 東京都健康安全研究センター研究年報. 54:262-263.
6) 米田真知子ら(2007) : 多環芳香族炭化水素類（PAHs）の経路別摂取量調査（第 3 報）. 仙台市衛生研究所報. 36:94-105.
7) 環境省水環境部企画課(2007) : 平成 17 年度要調査項目測定結果.

(3) 健康リスクの初期評価

1) Bakke, J., C. Struble, J.A. Gustafsson and B. Gustafsson (1985): Catabolism of premercapturic acid pathway metabolites of naphthalene to naphthols and methylthio-containing metabolites in rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82: 668-671.
2) Eisele, G.R. (1985): Naphthalene distribution in tissues of laying pullets, swine, and dairy cattle. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 34: 549-556.
3) Turkall, R.M., G.A. Skowronski, A.M. Kadry and M.S. Abdel-Rahman (1994): A comparative study of the kinetics and bioavailability of pure and soil-adsorbed naphthalene in dermally exposed male rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 26: 504-509.
4) Schafer, W.B. (1951): Acute hemolytic anemia related to naphthalene; report of a case in a newborn infant. Pediatrics. 7: 172-174.
5) Dawson, J.P., W.W. Thayer and J.F. Desforges (1958): Acute hemolytic anemia in the newborn infant due to naphthalene poisoning: report of two cases, with investigations into the mechanism of the disease. Blood. 13: 1113-1125.

6) Juchau, M.R., H. Boutelet-Bochan and Y. Huang (1998): Cytochrome-P450-dependent biotransformation of xenobiotics in human and rodent embryonic tissues. Drug Metab. Rev. 30: 541-568.

7) Wilson, A.S., C.D. Davis, D.P. Williams, A.R. Buckpitt, M. Pirmohamed and B.K. Park (1996): Characterisation of the toxic metabolite(s) of naphthalene. Toxicology. 114: 233-242.

8) Buckpitt, A., A.M. Chang, A. Weir, L. Van Winkle, X. Duan, R. Philpot and C. Plopper (1995): Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters. Mol. Pharmacol. 47: 74-81.

9) Buckpitt, A., B. Boland, M. Isbell, D. Morin, M. Shultz, R. Baldwin, K. Chan, A. Karlsson, C. Lin, A. Taff, J. West, M. Fanucchi, L. Van Winkle and C. Plopper (2002): Naphthalene-induced respiratory tract toxicity: metabolic mechanisms of toxicity. Drug Metab. Rev. 34: 791-820.

10) Waidyanatha, S., M.A. Troester, A.B. Lindstrom and S.M. Rappaport (2002): Measurement of hemoglobin and albumin adducts of naphthalene-1,2-oxide, 1,2-naphthoquinone and 1,4-naphthoquinone after administration of naphthalene to F344 rats. Chem. Biol. Interact. 141: 189-210.

11) Summer, K.H., K. Rozman, F. Coulston and H. Greim (1979): Urinary excretion of mercapturic acids in chimpanzees and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 50: 207-212.

12) Rozman, K., K.H. Summer, T. Rozman and H. Greim (1982): Elimination of thioethers following administration of naphthalene and diethylmaleate to the rhesus monkey. Drug Chem. Toxicol. 5: 265-275.

13) Bieniek, G. (1994): The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. Occup. Environ. Med. 51: 357–359.

14) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

15) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0667.Naphthalene.

16) Germansky, M. and I.S. Jamall (1988): Organ-specific effects of naphthalene on tissue peroxidation, glutathione peroxidases and superoxide dismutase in the rat. Arch. Toxicol. 61: 480-483.

17) Holmén, J.B., B. Ekesten and B. Lundgren (1999): Naphthalene-induced cataract model in rats: A comparative study between slit and retroillumination images, biochemical changes and naphthalene dose and duration. Curr. Eye Res. 19: 418-425.

18) Battelle's Columbus Laboratories (1980): Unpublished subchronic toxicity study: Naphthalene (C52904), Fischer 344 rats. Prepared by Battelle Laboratories under NTP Subcontract No. 76-34-106002. Cited in: US EPA (1998): Integrated Risk Information System (IRIS), Naphthalene (CASRN 91-20-3).

19) U.S.EPA (1998): Integrated Risk Information System (IRIS), Naphthalene (CASRN 91-20-3).

20) Shopp, G.M., K.L. White Jr., M.P. Holsapple, D.W. Barnes, S.S. Duke, A.C. Anderson, L.W. Condie Jr., J.R. Hayes and J.F. Borzelleca (1984): Naphthalene toxicity in CD-1 mice: general toxicology and immunotoxicology. Fundam. Appl. Toxicol. 4: 406-419.

21) NTP (2000): Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) in F344/N rats (inhalation studies). TR500.

22) Abdo, K.M., S. Grumbein, B.J. Chou and R. Herbert (2001): Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphthalene vapors. Inhal. Toxicol. 13: 931-950.

23) NTP (1992): Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) in B6C3F$_1$ mice (inhalation studies). TR410.

24) NTP (1991): Developmental toxicity studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) in Sprague-Dawley (CD) rats. TER91006. NTIS/PB92135623.

25) Plasterer, M.R., W.S. Bradshaw, G.M. Booth, M.W. Carter, R.L. Schuler and B.D. Hardin (1985): Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. J. Toxicol. Environ. Health. 15: 25-38.

26) NTP (1992): Developmental toxicity studies of naphthalene (CAS No. 91-20-3) in New Zealand white (NZW) rabbits. TER91021. NTIS/PB92219831.

27) Pharmakon Research International, Inc. (1985): Dose-range-finding-developmental toxicity study in rabbits. NTIS/OTS0513640.

28) Pharmakon Research International, Inc. (1985): Developmental toxicity study in rabbits. NTIS/OTS0513641.

29) Amoore, J.E. and E. Hautala (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J. Appl. Toxicol. 3: 272-290.

30) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 47: A142-A151.

31) Robbins, M.C. (1951): Determination of naphthalene in air. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 4: 85-87.

32) Industrial Hygiene and Clinical Toxicology Committee (1967): Naphthalene. (Tar camphor, naphthalin,white tar). Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 28: 493–496.

33) Ghetti, G. and L. Mariani (1956): Ocular changes caused by naphthalene; clinical and experimental studies. Med Lav. 47: 533-538. (in Italian).

34) Zinkham, W.H. and B. Childs (1958): A defect of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with a naphthalene-induced hemolytic anemia. Pediatrics. 22: 461-471.

35) Anziulewicz, J.A., H.J. Dick and E.E. Chiarulli (1959): Transplacental naphthalene poisoning. Am. J. Obstet. Gynecol. 78: 519-521.

36) Woolf, A.D., A. Saperstein, J. Zawin, R. Cappock and Y.J. Sue (1993): Radiopacity of household deodorizers, air fresheners, and moth repellents. J.Toxicol. Clin. Toxicol. 31: 415-428.

37) Ostlere, L., R. Amos and J.A. Wass (1988): Haemolytic anaemia associated with ingestion of naphthalene-containing anointing oil. Postgrad. Med. J. 64: 444–446.

38) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology. 15: 219-232.

39) Pharmakon Research International, Inc. (1985): Ames *salmonella*/microsome plate test (EPA/OECD). NTIS/OTS0513637.

40) 能美健彦, 宮田ルミ子, 吉川邦衛, 石館基 (1985): 水道水汚染有機化合物およびその関連物質の変異原性に関する研究. I. 微生物による遺伝子突然変異試験. 衛生試験所報告. 103: 60-64.

41) Sakai, M., D. Yoshida and S. Mizusaki (1985): Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. Mutat. Res. 156: 61-67.

42) Connor, T.H., J.C. Theiss, H.A. Hanna, D.K. Monteith and T.S. Matney (1985): Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. Toxicol. Lett. 25: 33-40.

43) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen. 8(Suppl. 7): 1-119.

44) Nakamura, S.I., Y. Oda, T. Shimada, I. Oki and K. Sugimoto (1987): SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. Mutat. Res. 192: 239-246.

45) Sasaki, J.C., J. Arey, D.A. Eastmond, K.K. Parks and A.J. Grosovsky (1997): Genotoxicity induced in human lymphoblasts by atmospheric reaction products of naphthalene and phenanthrene. Mutat. Res. 393: 23-35.

46) Ho, Y.L. and S.K. Ho (1981): Screening of carcinogens with the prophage lambda cIts857 induction test. Cancer Res. 41: 532-536.

47) Mamber, S.W., V. Bryson and S.E. Katz (1984): Evaluation of the *Escherichia coli* K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. Mutat. Res. 130: 141-151.

48) Tingle, M.D., M. Pirmohamed, E. Templeton, A.S. Wilson, S. Madden, N.R. Kitteringham and B.K. Park (1993): An investigation of the formation of cytotoxic, genotoxic, protein-reactive and stable metabolites from naphthalene by human liver microsomes. Biochem. Pharmacol. 46: 1529-1538.

49) Wilson, A.S., M.D. Tingle, M.D. Kelly and B.K. Park (1995): Evaluation of the generation of genotoxic and cytotoxic metabolites of benzo[a]pyrene, aflatoxin B1, naphthalene and tamoxifen using human liver microsomes and human lymphocytes. Hum. Exp. Toxicol. 14: 507-515.

50) Sina, J.F., C.L. Bean, G.R. Dysart, V.I. Taylor and M.O. Bradley (1983): Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. Mutat. Res. 113: 357-391.

51) Pharmakon Research International, Inc. (1985): Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test using test article 5601-56-1. NTIS/OTS0513638.

52) Freeman, A.E., E.K. Weisburger, J.H. Weisburger, R.G. Wolford, J.M. Maryak and R.J. Huebner (1973): Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. J. Natl. Cancer Inst. 51: 799-808.

53) Purchase, I.F., E. Longstaff, J. Ashby, J.A. Styles, D. Anderson, P.A. Lefevre and F.R. Westwood (1978): An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. Br. J. Cancer. 37: 873-903.

54) Tonelli, Q.J., R.P. Custer and S. Sorof (1979): Transformation of cultured mouse mammary glands by aromatic amines and amides and their derivatives. Cancer Res. 39: 1784-1792.

55) Rundell, J.O., M. Guntakatta and E.J. Matthews (1983): Criterion development for the application of BALB/c-3T3 cells to routine testing for chemical carcinogenic potential. Environ. Sci. Res. 27: 309-324.

56) Weis, L.M., A.M. Rummel, S.J. Masten, J.E. Trosko and B.L. Upham (1998): Bay or baylike regions of polycyclic aromatic hydrocarbons were potent inhibitors of Gap junctional intercellular communication. Environ. Health Perspect. 106: 17-22.

57) Delgado-Rodriguez, A., R. Ortíz-Marttelo, U. Graf, R. Villalobos-Pietrini and S. Gómez-Arroyo (1995): Genotoxic activity of environmentally important polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro derivatives in the wing spot test of *Drosophila* melanogaster. Mutat. Res. 341: 235-247.

58) Djomo, J.E., V. Ferrier, L. Gauthier, C. Zoll-Moreux and J. Marty (1995): Amphibian micronucleus test *in vivo*: evaluation of the genotoxicity of some major polycyclic aromatic hydrocarbons found in a crude oil. Mutagenesis. 10: 223-226.

59) Harper, B.L., V.M. Ramanujam, M.M. Gad-El-Karim and M.S. Legator (1984): The influence of simple aromatics on benzene clastogenicity. Mutat. Res. 128: 105-114.

60) Pharmakon Research International, Inc. (1985): Micronucleus test (MNT) OECD using test article 5601-56-1 (Naphthalene). NTIS/OTS0513639.

61) Research Toxicology Center (1999): Naphthalene unscheduled DNA synthesis (UDS) after *in vivo* treatment. Unpublished Report. Cited in: Schreiner, C.A. (2003): Genetic toxicity of naphthalene: a review. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 6: 161-183.

62) Kitchin, K.T., J.L. Brown and A.P. Kulkarni (1992): Predictive assay for rodent carcinogenicity using *in vivo* biochemical parameters: operational characteristics and complementarity. Mutat. Res. 266: 253-272.

63) Vuchetich, P.J., D. Bagchi, M. Bagchi, E.A. Hassoun, L. Tang and S.J. Stohs (1996): Naphthalene-induced oxidative stress in rats and the protective effects of vitamin E succinate. Free Radic. Biol. Med. 21: 577-590.

64) Bagchi, D., M. Bagchi, J. Balmoori, P.J. Vuchetich and S.J. Stohs (1998): Induction of oxidative stress and DNA damage by chronic administration of naphthalene to rats. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 101: 249-257.

65) Bagchi, D., J. Balmoori, M. Bagchi, X. Ye, C.B. Williams and S.J. Stohs (2000): Role of p53 tumor suppressor gene in the toxicity of TCDD, endrin, naphthalene, and chromium (VI) in liver and brain tissues of mice. Free Radic. Biol. Med. 28: 895-903.

66) Tsuda, H., G. Lee and E. Farber (1980): Induction of resistant hepatocytes as a new principle for a possible short-term *in vivo* test for carcinogens. Cancer Res. 40: 1157-1164.

67) Marczynski, B., R. Preuss, T. Mensing, J. Angerer, A. Seidel, A. El Mourabit, M. Wilhelm and T. Brüning (2005): Genotoxic risk assessment in white blood cells of occupationally exposed workers before and after alteration of the polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) profile in the

production material: comparison with PAH air and urinary metabolite levels. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 78: 97-108.

68) Schmähl, D. (1955): A test of cancerogenic effects of naphthalene and anthracene in rats. Z. Krebsforsch. 60: 697-710. (in German).

69) Long, P.H., R.A. Herbert, J.C. Peckham, S.L. Grumbein, C.C. Shackelford and K. Abdo (2003): Morphology of nasal lesions in F344/N rats following chronic inhalation exposure to naphthalene vapors. Toxicol. Pathol. 31: 655-664.

70) Adkins, B. Jr., E.W. Van Stee, J.E. Simmons and S.L. Eustis (1986): Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. J. Toxicol. Environ. Health. 17: 311-322.

71) Boyland, E., E.R. Busby, C.E. Dukes, P.L. Grover and D. Manson (1964): Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice. Br. J. Cancer. 18: 575-581.

72) California Environmental Protection Agency (2004): Air toxic hot spots: Adoption of a unit risk value for naphthalene. [08/03/04].

73) Bogen, K.T., J.M. Benson, G.S. Yost, J.B. Morris, A.R. Dahl, H.J. Clewell 3rd., K. Krishnan and C.J. Omiecinski (2008): Naphthalene metabolism in relation to target tissue anatomy, physiology, cytotoxicity and tumorigenic mechanism of action. Regul. Toxicol. Pharmacol. 51(Suppl.): S27-S36.

74) Wolf, O. (1976): Cancer diseases in chemical workers in a former naphthalene cleaning plant. Dtsch Gesundheitswes. 31: 996-999. (in German).

75) Kup, W. (1978): Work-related origin of cancer in the nose, mouth, throat, and larynx. Akad. Wiss. 2: 20-25. (in German).

76) Ajao, O.G., M.O. Adenuga and J.K. Ladipo (1988): Colorectal carcinoma in patients under the age of 30 years: a review of 11 cases. J. R. Coll. Surg. Edinb. 33: 277-279.