

15-3. ジイソプロピルナフタレンのその他の毒性情報

他の毒性情報	<p>[河合「ラットを用いたDIPNの2年慢性毒性試験」(1977)より引用]</p> <p>慢性毒性試験</p> <p>Wistar系ラット(96, 240, 600, 1500 ppm(混餌投与)) 2年間 純度96% (♂: 5.1, 12.6, 31.6, 79.2, ♀: 6.1, 13.8, 36.3, 91.9 mg/kg/day相当)</p> <p>NOEL: 約12 mg/kg/day</p> <p>死亡(0: ♂13/60・♀22/60, 96: ♂24/60・♀22/60, 240: ♂27/60・♀23/60, 600: ♂26/60・♀26/60, 1500: ♂29/60・♀37/60)</p> <p>生存率↓(96♂・1500♀[12M], 96以上♂・600以上♀[18M], 96以上♂・1500♀[24M])</p> <p>体重↓(600以上♂♀)</p> <p>血液生化学(GPT↑: 1500♂, GOT↑: 600以上♂♀)</p> <p>相対重量(肝↑: 1500♂♀, 腎↑: 1500♂♀)</p> <p>病理組織学的所見(肝-うっ血・巣状変性壊死・脂肪変性・: 600以上♂、 肺-うっ血: 600以上♂、腎-うっ血: 600以上♂、副腎-うっ血: 1500♂、 涙腺-変性・萎縮: 1500♂、耳下腺-壊死・萎縮: 1500♂、 顎下腺-変性・細胞浸潤: 1500♂、 腸間膜リンパ-変性・萎縮・反応性細網細胞浸潤: 1500♂)</p>
	<p>[河合ら: Jap. J. Hyg., 31, 637-643, 1977より引用]</p> <p>催奇形性試験</p> <p>ICR-JCLマウス(19.2, 192 mg/kg/day(経口投与)) 第一世代妊娠7~12日 純度記載なし</p> <p>NOEL: 192 mg/kg/day</p> <p>妊娠母獣への毒性なし(第一世代、第二世代の一般状態に異常なし)</p> <p>胎仔への毒性なし(F1, F2ともに、着床数、生仔数、吸収死胚数、生仔の性比、平均体重に対照との有意差なし、骨格奇形なし、骨格変異に対照との有意差なし)</p> <p>新生仔への毒性なし(N1, N2ともに、出生仔数、出産率、育成率、体重変動、外形および内臓の異常、臓器相対重量、生後発育における形態的・機能的検査に関して対照群との有意差なし)</p>
	<p>[河合ら: Jap. J. Hyg., 28(1) 1973より引用]</p> <p>急性毒性</p> <p>経口LD₅₀ Wistar系ラット = 4.6 (3.9~5.4) g/kg 純度記載なし</p> <p>反復投与試験</p> <p>SDラット(0.25, 0.5, 1, 4%(混餌投与)) 6ヶ月間 純度: 記載なし</p> <p>4%: 全例死亡、0.5%以上: 肝臓の実質内細浸潤巣及び腎臓の間質内細浸潤、 1%: 肝臓の肝細胞索の不規則</p>
	<p>[河合ら: Jap. J. Hyg., 29(1) 1974より引用]</p> <p>生体内運命</p> <p>ICR系マウス(40~50mg/kg/マウス(腹腔内投与))</p> <p>生物学的半減期 2相性(第一段階: 約4.5時間、第二段階: 約16時間)</p> <p>尿中排泄: 約70%、糞中排泄: 約30%(96時間後: ほぼ全量排泄)</p>
	<p>[HRC Report NO. RTG 002/994287 "DIPN mammalian cell mutation assay" (1999)より引用]</p> <p>変異原性試験</p> <p>染色体異常試験: 陰性</p> <p>純度99%. 溶媒(DMSO 溶解). CHO-K₁</p> <p>-S9mix群: 9.5 μg/ml</p> <p>+S9mix群: 60 μg/ml</p>

[HRC Report NO. RTG 002/994287 "DIPN mammalian cell mutation assay" (1999)より引用]

変異原性試験

マウスリンフォーマ TK 試験：陰性

純度 > 99%. 溶媒 (DMSO-溶解) マイクロウェル法

-S9mix 群：～40 μ g/ml (Test 1) 40 μ g/ml で突然変異頻度 ↑

～25 μ g/ml (Test 2) 25 μ g/ml まで有意差なし

+S9mix 群：～60 μ g/ml (Test 1) 20 μ g/ml で突然変異頻度 ↑

～50 μ g/ml (Test 2) 50 μ g/ml まで有意差なし

毒性が高い濃度域であり、再現性がないため、陰性と判断

[IBR Forschungs GmbH project No. 1-1-746-86 "in vivo micronucleus test in mice of "RKKO 131 006" (1986)より引用]

変異原性試験

小核試験：陰性

純度記載なし. BOR:NRMI マウス 1 群雌雄 5 匹

1 投与群(2ml/kg) 骨髓細胞

[呉羽化学東京研究所 医薬研究室「DIPNの変異原性試験」より引用]

変異原性試験

Rec アッセイ (枯草菌)：陰性

Ames 試験 (ネスミチフス菌)：陰性

宿主経路試験 (マウス)：陰性

[IUCLID (2000) より引用]

急性毒性

経口 LD₅₀ ラット = 15182 mg/kg

ラット (♂) = 4300～5600 mg/kg

ラット (♀) = 3900～4500 mg/kg

マウス = 5100～5400 mg/kg

吸入 LC₅₀ ラット > 5.64 mg/L/4hr

経皮 LD₅₀ ラット > 9250 mg/kg

> 4500 mg/kg

マウス = 4400～4600 mg/kg

刺激性

ウサギ 皮膚 軽度の刺激性あり (2 報)

ウサギ 眼 刺激性なし (2 報)

皮膚感作性

モルモット 感作性なし (3 報)

反復投与試験

SD ラット (170, 340, 670 mg/kg/day (混餌投与)) 6 ヶ月間 純度記載なし

NOAEL = 170 mg/kg/day、LOAEL = 340 mg/kg/day (肝障害、貧血、成長遅延)

SD ラット (385 mg/kg/day(経皮投与)) 30 日間 純度記載なし

NOAEL < 385 mg/kg/day

SD ラットラット (120, 240, 481, 962 mg/kg/day(経口投与)) 30 日間 純度記載なし

NOAEL < 481 mg/kg/day、LOAEL > 962 mg/kg/day

遺伝毒性試験

Ames 試験：陰性 (TA100, TA1535, TA98, TA1537、-/+S9mix、0.1-10.0 μ l/plate)

染色体異常試験：陰性 (CHO 細胞、-/+S9mix、1.9-121.5 μ g/ml)

マウス小核試験：陰性 (幹細胞、2 mL/kg、腹腔内投与)

発がん性試験

Wistar ラット (96, 240, 600, 1500 ppm(混餌投与)) 2 年間 純度 96%

がん原性なし

生殖発生毒性試験

ICL-ICR マウス (19.2, 192 mg/kg/day(経口投与)) 妊娠 7～12 日 純度記載なし

母体の体重、生存率、妊娠及び生殖データ、新生児の成長データに曝露の影響なし、

胎児毒性あるいは催奇形を示すデータなし

SDラット (100、250、625 mg/kg/day(経口投与)) 妊娠 6~15 日 純度記載なし

母獣毒性、発生毒性の NOAEL = 100 mg/kg/day

催奇形性なし

ヒトへの暴露

職業暴露：皮膚の刺激性及び他の症状なし

【化学物質安全性 (ハザード) 評価シート (1997) より引用】

急性毒性

経口 LD₅₀ ラット = 約 5000 mg/kg

マウス = 3400~5100 mg/kg

腹腔内 LD₅₀ マウス = 4600 mg/kg

反復投与試験

系統未記載ラット (481、962 mg/kg/day(経口投与)) 30 日間

NOAEL = 481 mg/kg/day

(体重↓、

RBS↓、

肝-相対重量↑、

肝-肝細胞索の配列不規則、

肝-肝細胞及び核の大小不同、

腎-軽度の尿細管上皮の硝子滴変性、

血漿中の AST↑)

系統未記載ラット (100 mg/kg/day(経口投与)) 1 ヶ月間

(体重↓、

肝-相対重量↑、

腎-相対重量↑、

血液生化学-遊離脂肪酸↑・TG↑、総コレステロール、遊離コレステロール及びリン脂質↓、

肝-TG・グリコーゲン・糖脂質↓、リン脂質・ピルビン酸塩↑)

系統未記載ラット (385 mg/kg/day (経皮投与)) 30 日間

塗布局所の軽度鱗屑形成、皮膚肥厚

生殖発生毒性試験

系統未記載マウス (19.2、192 mg/kg/day(経口投与)) 妊娠 7~12 日

全用量：母体の生殖機能への影響なし (生殖毒性なし)

母体への生殖機能以外の影響なし (母獣毒性なし)

胎児への影響なし (発生毒性なし)