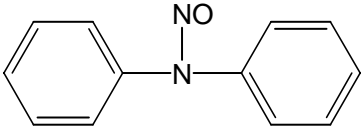


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 32	官報公示 整理番号	3 - 431(化審法) 1 - 238(化学物質管理促進法)	CAS 番号	86 - 30 - 6
名 称	N-ニトロソジフェニルアミン 別名：N,N-ジフェニルニトロソ アミン		構 造 式		
分子式	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O		分子 量	198.23	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 95%以上 不純物 : ジフェニルアミン 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：黄褐色固体 ²⁾ 融 点：66.5 ²⁾ 沸 点：268 ³⁾ 引 火 点：文献なし 発 火 点：文献なし 爆発限界：文献なし 比 重：1.23 ²⁾ 蒸気密度：6.83(空気 = 1) 蒸 気 圧：13 Pa(0.1 mmHg)(25 ²⁾) 分配係数：log Pow ; 3.13(実測値) ^{2, 4)} 、3.16(計算値) ⁴⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：文献なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 168(基準ピーク, 1.0)、77(0.26)、51(0.52) ⁵⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} ; 1,200 ²⁾ 粒度分布：文献なし 溶 解 性：N-ニトロソジフェニルアミン / 水 ; 35.1 mg/L(25 ²⁾) アセトン、エチレングリコール、ベンゼンなどの有機溶媒に可溶 ²⁾ 換算係数：1 ppm = 8.25 mg/m ³ (気体, 20 ²⁾) 1 mg/m ³ = 0.121 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 31 t (製造 31 t 輸入 0 t)⁶⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：ゴム用スコッチ防止剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁷⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 2.48×10^{-11} cm³/分子・sec(25)⁸⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 8 ~ 16 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁷⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
2.8%	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.2 mg/L	8.1 ~ 42
第 2 区	0.02 mg/L	4.6 ~ 38

3) 環境分布・モニタリングデータ⁹⁾

実施 年 度 (平)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
2	2/81 0.5 ~ 0.9 (0.3)	0/81 - (0.06)	1/51 0.002 (0.002)	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹⁰⁾
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹¹⁾ (セテナストラム)		> 4.0(72-h) : 増殖阻害	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)		10.1(48-h) : 遊泳阻害 0.075(21-d) : 繁殖 NOEC	急性カテゴリー-3 に相当
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> ¹²⁾ (ブルーギル)	5.8(96-h)	-	急性カテゴリー-2 に相当
	<i>Oryzias latipes</i> ¹¹⁾ (メダカ)	10.2(96-h)	-	急性カテゴリー-3 に相当
	<i>Oryzias latipes</i> ¹¹⁾ (メダカ)	4.88(14-d)	0.40(14-d) : 成長 NOEC	

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,860-3,850 mg/kg ^{13, 14)}	1,650-3,000 mg/kg ^{14, 15)}	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	7,940 mg/kg ¹³⁾
腹腔内 LD ₅₀	1,000 mg/kg ¹⁵⁾	-	-

ラットに本物質 1,580、2,000、2,510、3,160 mg/kg を経口投与した実験で、摂餌量減少、自発運動低下、衰弱、振戦、虚脱(以上用量群不明)及び 2,000 mg/kg 以上の群で死亡がみられている。死亡例の剖検では、肺の充血、肝臓の退色、消化管の炎症がみられている¹⁶⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に本物質 100 mg 適用した実験で軽度の刺激性を示す^{13, 16)}。

ウサギの皮膚に本物質 500 mg を適用した実験で刺激性はみられていない¹⁶⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスに雄では 0.425-2.2%、雌では 2.2-4.6%の用量で本物質を 8 週間混餌投与した NCI による実験で、雄では 1.5%以上、雌では 4.6%で体重増加抑制がみられている^{14, 17)}。

B6C3F₁ マウスに、雄では 1、2% (1,300、2,600 mg/kg/day 相当)の用量で本物質を 101 週間、雌でははじめの 38 週間に 0.5、1%、その後一般状態悪化のため 3 週間投与休止した後、残りの 60 週間に 0.1、0.4% (合計 98 週間、TWA として 301、711 mg/kg/day 相当)の用量で本物質を混餌投与した NCI による実験で、雌の各群で体重減少がみられ、用量を減じた後も回復はみられていない。また、雌雄の低用量以上の群で膀胱の移行上皮の過形成及び粘膜下の慢性炎症がみられている^{14, 17, 18)}。

F344 ラットに雄では 0.1-1%を 11 週間、雌では 0.4-4.6%の用量で本物質を 8 週間混餌投与した実験で、雌雄の 0.4%以上で体重増加抑制、雌の 1.6%以上で死亡がみられている^{14, 17)}。

F344 ラットに 0.2、0.4%を 100 週間混餌投与した NCI による実験で、生存率の低下(用量の記載なし)、0.2%以上で膀胱の移行上皮の過形成、0.4%で膀胱の扁平上皮化生がみられている。また雄の 0.4 及び雌の 0.2%で角膜混濁がみられたが、雌で用量相関性のみられないこと、組織学的検査で異常がみられないことから本物質投与による影響か否かは判断し難いと報告されている^{14, 17, 18)}。

(2) 経皮投与

雌雄の Hairless hr/hr Oslo マウスの左右肩甲骨間の皮膚に 0.1%アセトン溶液 0.1 mL(0.1 mg/匹)を 1 回/週×20 週間適用し、さらに 80 週間後に観察した実験で、適用部の潰瘍、痂皮形成がみられている^{14, 19)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1536、TA1538 250 µg/plate、S9(-/+) ^{20, 21)}	-
		ネズミチフス菌 TA92、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 2,000 µg/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 10,000 µg/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 2,000 µg/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 2,500 µg/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-
		ネズミチフス菌 TA104、TA2638 113-850 µg/plate、S9(+) ^{20, 22)} (TA2659 850 µg/plate S9(+))で陰性)	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537、S9(-/+)、300 µg/plate、 大腸菌 WP2uvrA 2,000 µg/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	大腸菌 WP2uvrA 1,982 µg/plate、S9(-/+) ²⁰⁾	-
		大腸菌 6,600 µg/plate、S9(-/+) ^{20, 21)}	-
	前進突然変異試験	チヤイニーズハムスターV79 細胞(HPRT) 198 µg/mL S9(-/+) ²⁰⁾	-
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ L5178Y(<i>tk</i>)、 100 µg/mL S9(+) ^{20, 21)}	-
	DNA 傷害試験	ラット初代培養肝細胞、119 µg/mL S9(-) ²⁰⁾	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞、198 µg/mL S9(-) ²⁰⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	CHL 細胞 ^{a)} 、200 µg/mL S9(-/+) ²⁰⁾	-
		CHO 細胞 ^{b)} 、1.2 µg/mL S9(-/+) ²⁰⁾	+
		ヒトリンパ球、20 µg/mL S9(-/+) (S9(+))はノルハルマン共存) ²⁰⁾	-
	染色体異常試験	CHO 細胞、1,530 µg/mL S9(-/+) ^{20, 23)}	-
		CHL 細胞、31 µg/mL S9(+) ^{20, 24)} (S9(-)で陰性)	+
形質転換試験	シリアンハムスター胎児細胞、 30 µg/mL S9(-) ²⁰⁾	+	
	マウス BALB/c3T3 細胞、 125 µg/mL S9(-) ²⁰⁾	-	
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞、500 mg/kg × 1 回、 腹腔内投与 ²⁰⁾	-
		マウス骨髄細胞、800 mg/kg × 1 回、 腹腔内投与 ²⁰⁾	-
	精子形態異常試験	マウス、1,000 mg/kg × 5 回、腹腔内投与 ²⁰⁾	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、400 ppm ^{20, 21)}	-
	DNA 修復試験	ショウジョウバエ、3,000 ppm、混餌投与 ^{20, 25)}	-
	宿主経由法	ネズミチフス菌 TA1530、TA1535、TA1538 マウスに 5,000 mg/kg × 1 回、経口投与 ^{20, 21)}	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雌雄 B6C3F₁ マウスに雄では 1、2% (1,300、2,600 mg/kg/day 相当)の用量で本物質を 101 週間、雌でははじめの 38 週間に 0.5、1%の用量、その後一般状態悪化のため 3 週間投与休止した後、残りの 60 週間に 0.1、0.4% (合計 98 週間、TWA として 301、711 mg/kg/day 相当)の用量で本物質を混餌投与した NCI による実験で、腫瘍の発生率の増加はみられていない^{14, 17, 18)}。

雄 Wistar ラットに本物質 11.63 mg/kg/day を 5 日間/週 × 45 週間強制経口投与した実験で、腫瘍の発生率の増加はみられていない。なお、膀胱の病理学的検索は行っていない¹⁴⁾。

雌雄 F344 ラットに本物質の 0.2、0.4%の用量で本物質を 100 週間混餌投与した NCI による実験で、雌雄ともに 0.4%で膀胱の移行上皮癌の誘発がみられている。膀胱結石はみ

られていない。また、雄の 0.4%群で有意ではないが、皮下に線維腫の発生率の増加がみられている^{14, 17, 18)}。

(2) 皮下投与

雌雄 B6C3F₁ マウス及び B6AKF₁ マウスの頸背部に本物質 1,000 mg/kg を単回投与し、18 か月間観察した実験で、雄 B6C3F₁ マウスの投与部位で細網細胞肉腫の発生率の増加がみられている¹⁷⁾。

(3) 経皮投与

雌雄 Hairless hr/hr Oslo マウスの左右肩甲骨間の皮膚に本物質の 0.1%アセトン溶液 0.1 mL (0.1 mg/匹)を 1 回/週 × 20 週間適用し、80 週間観察した実験で、肺腺腫の発生率の増加がみられているが、ATSDR では、対照群が設定されていないこと、期間が短いことなどから、評価に用いることはできないとの見解を示している^{14, 19)}。

(4) 腹腔内投与

雄 CB ラットに本物質 25 mg/匹/day を 1 回/週 × 6 か月間投与し、18 か月間観察した実験で、下垂体腺腫、肝細胞癌の発生率の増加がみられているが、生存率の低いこと(24 例中 5 例生存)から、IARC は評価に用いることはできないとの見解を示している²¹⁾。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{26, 27, 28)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	1999 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1999 年現在発がん性について評価されていない。
NTP		1999 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1987 年) ²⁹⁾	グループ 3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2001 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトにおける有用な報告はない¹⁴⁾。

4) 許容濃度^{27, 28)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2001年)	記載なし	-

7. 生体内運命

1) 吸収

本物質の生体内への吸収についての報告はないが、マウスへの経皮投与の実験で毒性がみられること、またラット、モルモットへの経口投与の実験で尿中あるいは血清中に代謝物がみられることから、本物質は経口及び経皮による経路で吸収されると考えられる^{17, 18)}。

2) 分布

報告なし。

3) 代謝

雌の Wistar ラットに 1,000 mg/kg を単回経口投与した実験で、尿中代謝物として主に硝酸塩が検出されたほか、亜硝酸塩、ジフェニルアミン、モノヒドロキシジフェニルアミンが少量検出されている。このことから本物質の生体内での代謝は、まず脱ニトロソ化によって一酸化窒素とジフェニルアミンになった後、一酸化窒素はさらに亜硝酸塩、次いで大部分は硝酸塩に酸化されると考えられる^{14, 30)}。

また、*in vitro* の実験ではフェノバルビタールで前処理したマウスあるいはラットの肝ミクロソームにより、代謝物としてジフェニルアミンと、その 4-水酸化体である 4-ヒドロキシジフェニルアミン、さらにその酸化物であるフェニルキノイミンが検出されているが、N-水酸化体は確認されていない^{2, 14)}。

別の *in vitro* の実験で、本物質は嫌気条件下でモルモットの肝 S9 により 1,1-ジフェニルヒドラジンに還元される²⁾。また、*in vivo* ではモルモットに 200 mg/kg を経口投与した実験で、投与前後に電子供与体としてアセトアルデヒドを 50 mg/kg 経口併用投与することにより、血漿中代謝物としてアセトアルデヒドジフェニルヒドラゾンが認められている¹⁴⁾。

本物質はある条件下でニトロソ基を他の化合物に移す(transnitrosation)ことで間接的に発がん性を示すとの報告がある³¹⁾。また、ニトロソアミン類の発がん性の発現には、 α 位炭素の水酸化が重要といわれているが、本物質では N 水酸化は起こらない¹⁴⁾。

BD ラットに本物質を 28.28 mg/kg、プロリンを 50 μ mol を強制経口投与した実験で、N-ニトロソプロリンの排泄が対照群に比べ 15 倍増加していることから、本物質からプロリンへのニトロソ基の転移が示されている¹⁴⁾。

4) 排泄

本物質を雌の Wistar ラットに 1,000 mg/kg で単回経口投与した実験で、尿中への亜硝酸塩と硝酸塩の排泄量は投与後 24-48 時間で最大となる。また、投与後 36 時間までに硝酸塩が投与量の 24.8%、亜硝酸塩が 1.4%それぞれ尿中に排泄されている¹⁴⁾。

同様に、雌の Wistar ラットに 500 mg/kg を腹腔内投与した実験では、尿中への亜硝酸塩と硝酸塩の排泄は投与 24 時間以内に最高に達しており、経口投与時よりも排泄は速い。投与 96 時間後までに投与量の約 50% (経口投与の約 2 倍) が硝酸塩と亜硝酸塩として尿中に検出されている。そのほかにジフェニルアミンとヒドロキシジフェニルアミンも尿中代謝物として認められる。脱ニトロソ化の割合は腹腔内投与の方が経口投与よりもかなり高いが、これは恐らく肝臓への取り込みが高くなるためと考えられている¹⁴⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類* ¹⁰⁾
急性毒性	カテゴリ-4 またはカテゴリ-5 (経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-2 (魚類のデータによる)

*本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトにおける情報は無い。

実験動物では、眼への刺激性がみられている。また、ラットへの長期経口投与によって膀胱の炎症、扁平上皮化生、移行上皮の過形成、さらには移行上皮癌の誘発がみられている。変異原性・遺伝毒性については、*in vitro* の試験では陰性と陽性の両方の結果がみられ、*in vivo* の試験は全て陰性である。生殖・発生毒性についての報告はない。代謝において脱ニトロソ化が起こることが知られている。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中では OH ラジカルとの反応が関与しており、半減期は 1 日以内と計算される。環境省のモニタリングでは水質及び魚類から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は、魚類に対しては強い。

2) 指摘事項

(1) ヒトへの影響に関する情報が無い。

(2) 実験動物において膀胱に腫瘍発生がみられている。

(3) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

参考資料

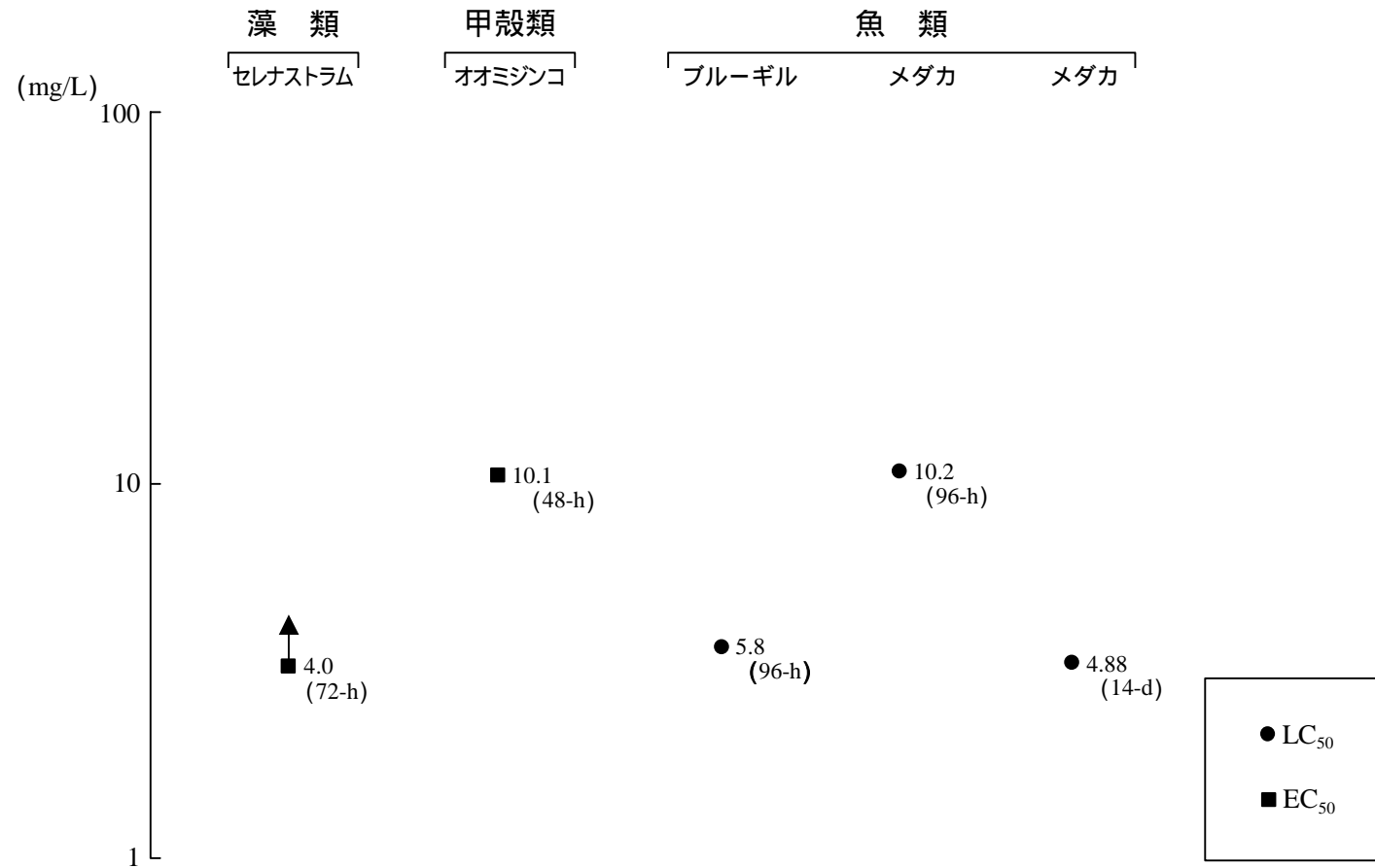
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(2001).
- 3) ChemFinder, <http://chemfinder.cambridgesoft.com/>(2001).
- 4) KowWin ver1.66(Syracuse Research Corporation).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 7) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 8) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 9) 環境省環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(2001).
- 10) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No.33 (2001).
- 11) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 環境庁環境保健部環境安全課(1997).
- 12) AQUIRE, US EPA, ECOTOX Database System.
- 13) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(2001).
- 14) ATSDR;Toxicological Profile for *N*-Nitrosodiphenylamine(PB/93/182509/AS)(1997).
- 15) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 16) Randall, Debra J., Journal of the American College of Toxicology, **1**, 64-65(1990).
- 17) US Environmental Protection Agency, NTIS/PB 88-178959, Health Effects Assessment for *N*-Nitrosodiphenylamine(1987).
- 18) Richard H. Cardy, Ecotoxicology and Environmental Safety, **3**, 29-35(1979).
- 19) Iversen O. H., Europ. J. Cancer, **16**, 695-698(1980).
- 20) McGregor D., Mutation. Research, **317**, 195-211(1994).
- 21) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 27(1982).
- 22) M. Zielenska, Mutation Research, **202**, 269-276(1988).
- 23) K.S.Loveday, Environ Mol Mutagen, **16**, 272-303(1990).
- 24) 祖父尼俊雄, 染色体異常試験データ集・改定 1998 年版, エル・アイ・シー(1999).
- 25) Tomoe Negishi, Mutation Research, **252**, 119-128(1991).
- 26) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 27) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 28) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **43**, 95-119(2001).
- 29) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **7**, 67(1987).

- 30) Mary L. D., NTIS/PB 93-122406, Drinking Water Toxicity Profiles(1993).
- 31) Atawodi, S. E., West Afr., J. Biol. Appl. Chem., **32**, 26-29(1987).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) 平成8年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 環境庁環境保健部環境安全課(1997).
- 2) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).

ほ乳動物毒性図（経口投与）

反復				発がん	
マウス	マウス	ラット	ラット	マウス	ラット
8 w	101 w	8-11 w	100 w	101 w	100 w

