

N-PHENYL -β-NAPHTHYLAMINE(2)

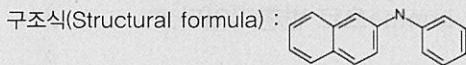


연세대학교 보건대학원 / 김치년

CAS 번호 : 135-88-6

동의어 : N-(2-Naphthyl)aniline; 2-Naphthylphenylamine; PBNA;
b-Naphthylphenylamine; 2-Phenylaminonaphthylamine;
N-Phenyl-2-naphthylamine

분자식(Molecular formula) : C₁₆H₁₃N



TLV : 모든 경로의 노출을 가능한 적게 되도록 관리한다.
A4(사람에게 발암성으로 분류되지 않음)

동물실험 연구

만성/발암성

세 마리 암컷 개에게 N-phenyl-β-naphthylamine을 하루 540 mg, 일주일에 5 일씩 4.5년간 먹인 결과 방광암이 발견되지 않았다.⁶⁾

암수 생쥐에게 구강 삼입관법으로 N-phenyl-β-naphthylamine을 21일간 투여

하고 그 후로는 18개월간 먹이로 섭취시켰다. 인간보다 생쥐에게 발생이 잘되는 간세포암이 수컷 생쥐에게 유의하게 증가하였다.

다른 생쥐들도 N-phenyl-β-naphthylamine을 피하에 464 mg/kg의 용량으로 일회 투여한 경우보다는 간세포암 발생이 증가하였다.⁷⁾

미국 NTP(U.S. National Toxicology Program)⁵⁾에서 수행한 연구에서 F344/N 계통의 암수 흰쥐와 B6C3F1계통의 생쥐 수

컷에게 N-phenyl- β -naphthylamine을 5,000 ppm 이상 혼합된 먹이를 103주간 섭취시킨 결과, 발암성에 대한 증거는 없었다. 암컷 생쥐에게는 드물게 발생하는 신장암 2건이 발생한 사례에 비추어 보면 발암성이 어느 정도는 증명되었다고 볼 수도 있다.

공업용 N-phenyl- β -naphthylamine 16 mg을 dimethyl sulfoxide에 용해하여 생쥐 피하에 투여한 결과 폐종양 형성이 증가하였다.⁸⁾

생쥐에게 반복적으로 피하 경로를 통하여 N-phenyl- β -naphthylamine을 투여한 결과, 전체 암 발생률과 신장혈관육종 그리고 폐종양이 유의하게 증가하였다.⁹⁾¹⁰⁾ 햄스터와 Sprague-Dawley계통의 흰쥐에서는 N-phenyl- β -naphthylamine에 의한 발암성은 확인되지 않았다.¹¹⁾¹²⁾

암 연구 국제기구(International Agency for Research on Cancer)¹¹⁾¹⁴⁾에서는 암관련 보고서를 종합한 결과 N-phenyl- β -naphthylamine은 동물에서의 발암성이 제한적이라고 결론 내렸다.

유전독성 연구

N-phenyl- β -naphthylamine은 Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, TA1538에서 돌연변이를

유발하지 않았다.⁵⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

N-phenyl- β -naphthylamine이 Bacillus subtilis에 활성화는 있었지만 돌연변이는 유발하지 않았다.⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

약물동력학/대사 연구

흰쥐, 햄스터, 개, 원숭이 그리고 사람 간의 마이크로솜의 in vitro실험에서 N-phenyl- β -naphthylamine은 6-hydroxy-N-phenyl-2-naphthylamine과 4'-hydroxy-N-phenyl-2-naphthylamine으로 변환되었다.¹⁹⁾

개와 설치류의 in vitro실험에서 N-phenyl- β -naphthylamine은 대사되었다. 동위원소로 활성화된 N-phenyl- β -naphthylamine을 5 mg/kg 용량으로 일회 투여한 결과 소변에서 동위원소로 치환된 N-phenyl- β -naphthylamine(PBNA)이 10 mg 검출되었다.²⁰⁾

흰쥐에게 50 mg PBNA/kg/day와 100 mg PBNA/kg/day 용량으로 4일간 경구투여한 후 소변에서 N-phenyl- β -naphthylamine과 대사물질들의 용량-반응관계를 관찰하였다.

N-phenyl- β -naphthylamine을 총 400 mg 투여한 군의 소변에서 약 34 mg의 β -

naphthylamine이 검출되었다.²¹⁾ 이러한 양상은 F344계통의 흰쥐 수컷에게 2,500 ppm과 5,000 ppm 농도의 먹이를 먹인 결과에 의해 확인되었다.²²⁾

사람대상의 연구

Fox와 Collier²³⁾는 고무산업에 종사한 근로자들을 대상으로 한 역학연구를 보고하였다. 역학연구 결과, 암 발생이 일반인구 집단의 기대수준과 큰 차이가 없었다. 그러나 필자들은 확실한 근거의 결과는 아니라고 제시하였다.

IARC¹⁾¹⁴⁾는 고무공장 근로자 대상의 Fox와 Collier²³⁾ 연구결과와 또 다른 연구 결과를 평가하여 N-phenyl- β -naphthylamine을 사람에서 충분히 증명되지 않은 발암성으로 결론내렸다.

상하이 고무공장을 대상으로 실시한 역학 연구에서 혼합, 믹싱 그리고 고무 밀링에 종사하는 근로자들에서 폐암이 증가한 것을 발표하였으며 이들 공정은 N-phenyl- β -naphthylamine에 고농도로 노출되는 장소라고 제시하였다.²⁴⁾

실험 지원자들을 대상으로 N-phenyl- β -naphthylamine을 10 mg~50 mg의 용량으로 1회 섭취시킨 경우³⁾²⁵⁾와 분진에 노출시킨 결과, 소변에서 β -naphthylamine과

N-phenyl- β -naphthylamine의 대사물질을 검출하였다.³⁾²⁶⁾

TLV 권고사항

동물실험에서 N-phenyl- β -naphthylamine은 제한적으로 발암성이 입증되었다.⁵⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ 그리고 사람에서의 발암성은 충분하게 증명하지는 못하였다.

ACGIH에서는 N-phenyl- β -naphthylamine의 불순물 또는 대사산물인 β -naphthylamine이 사람에서 발암성 확인 물질이라는 것을 강조하였다.


발암성에 관한 동물실험⁵⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾이 많이 이루어졌으나 실험 디자인과 자료가 충분하지 않아 A4(사람에게 발암성으로 분류되지 않음)로 제안하였다.

N-phenyl- β -naphthylamine의 TLV 역사적 변화

1977년 : 노출기준 없이 A2(Suspected Human Carcinogen)로 제안

1979년 -1995년 : 노출 기준 없이 A2(Suspected Human Carcinogen)

1995: A4(Not Classifiable as a Human Carcinogen)으로 제안

1996년-현재 : 노출기준 없이 A4 

☉ 참고문헌

1. The International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 16, Some Aromatic Amines and Related Nitro Compounds—Hair Dyes, Coloring Agents, and Miscellaneous Industrial Chemicals, pp. 325–341. IARC, Lyon, France (1978).
3. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health: Current Intelligence Bulletin 16: Metabolic Precursors of a Known Human Carcinogen, b-Naphthylamine. In: Current Intelligence Bulletin Reprints—Bulletins 1 thru 18 (1975–1977). DHEW (NIOSH) Pub. No. 78–127; NTIS Pub. No. PB–83–105–080. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA (1976). [Also published as Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38:A21–A23; 1977.]
5. U.S. National Toxicology Program: Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of NPhenyl–2–naphthylamine (CAS No. 135–88–6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Tech. Rep. No. 333; DHHS (NIH) Pub. No. 87–2589. NTP, Research Triangle Park, NC (1987).
6. Gehrman, G.H.; Foulger, J.H.; Fleming, A.J.: Occupational Tumors of the Bladder. In: Proceedings of the Ninth International Congress on Industrial Medicine – London, 1948, pp. 472–475. Wright Publishers, Bristol, England (1949).
7. Innes, J.R.M.; Ulland, B.M.; Valerio, M.G.; et al.: Bioassay of Pesticides and Industrial Chemicals for Tumorigenicity in Mice. A Preliminary Note. J. Natl. Cancer Inst. 42:1101–1114 (1969).
8. Wang, H.; Dzung, R.; Wang, D.: The Carcinogenicity of N-Phenyl–2–naphthylamine in ICR Mice. Acta. Biol. Exp. Sin. 15:199–207 (Chinese) (1982).
9. Wang, D.; Dzung, R.; Wang, H.: A Comparative Study on Carcinogenic Activity of PBNA and PANA in Unilaterally Nephrectomized TA–1 Mice. Acta Sci. Circumstantiae 3:262–266 (Chinese) (1983).
10. Wang, H.; Wang, D.; Dzung, R.: Carcinogenicity of N-Phenyl–1–naphthylamine and N-Phenyl–2–naphthylamine in Mice. Cancer Res. 44:3098–3100 (1984).
11. Green, U.; Holste, J.; Spikermann, A.R.: A Comparative Study of the Chronic Effects of Magenta, Paramagenta, and Phenyl–b–naphthylamine in Syrian Golden Hamsters. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 95:51–12. Ketkar, M.B.; Mohr, U.B.: The Chronic Effects of Magenta, Paramagenta, and Phenyl–b–Naphthylamine in Rats After Intragastric Administration. Cancer Lett. 16:203–206 (1982).
12. You, X.; Yao, Y.: Experimental Study of Inhalation Carcinogenesis of N-Phenyl–2–naphthylamine Aerosol on Mice. Acta Biol. Exp. Sin. 14:139–143 (Chinese) (1981).

14. The International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, pp. 53, 318–319. IARC, Lyon, France (1987).
15. Bartsch, H.; Malaveille, C.; Camus, A.M.; et al.: Validation and Comparative Studies on 180 Chemicals with *S. typhimurium* Strains and V79 Chinese Hamster Cells in the Presence of Various Metabolizing Systems. *Mutat. Res.* 76:1–50 (1980).
16. Anderson, D.; Styles, J.A.: The Bacterial Mutagenicity Test. *Br. J. Cancer* 37:924–930 (1978).
17. Kawachi, T.; Komatsu, T.; Kada, M.; et al.: Results of Recent Studies on the Relevance of Various Short-Term Screening Tests in Japan. The Predictive Value of Short-Term Screening Tests in Carcinogenicity Evaluation. *Appl. Methods Oncol.* 3:253–267 (1980).
18. Kawachi, T.; Yahagi, T.; Kada, T.; et al.: Cooperative Program on Short-Term Assays for Carcinogenicity in Japan. *IARC Sci. Pub.* 27:323–330 (1980).
19. Anderson, M.M.; Mitchum, R.K.; Beland, F.A.: Hepatic Microsomal Metabolism and Macromolecular Binding of the Antioxidant, N-Phenyl-2-Naphthylamine. *Xenobiotica* 12:31–43 (1982).
20. Batten, P.L.; Hathway, D.E.: Dephenylation of NPhenyl-2-naphthylamine in Dogs and Its Possible Oncogenic Implications. *Br. J. Cancer* 35:342–346 (1977).
21. Laham, S.; Potvin, M.: Biological Conversion of NPhenyl-2-naphthylamine in the Sprague-Dawley Rat. *Drug. Chem. Toxicol.* 6:295–309 (1983).
22. Southern Research Institute: Metabolism of N-Phenyl-2-naphthylamine After Feeding to Fischer 344 Rats. SORI Report No. 86–984. U.S. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC (1986).
23. Fox, A.J.; Collier, P.F.: A Survey of Occupational Cancer in the Rubber and Cable-Making Industries: Analysis of Deaths Occurring in 1972–1974. *Br. J. Ind. Med.* 33:249–264 (1976).
24. Wang, H.W.; You, X.; Qu, Y.H.; et al.: Investigation of Cancer Epidemiology and Study of Carcinogenic Agents in the Shanghai Rubber Industry. *Cancer Res.* 44:3101–3105 (1984).
25. Kummer, R.; Tordoir, W.F.: Phenyl-b-naphthylamine (PBNA); Another Carcinogenic Agent? *T. Soc. Geneesk.* 53:415–419 (1975).
26. Moore, Jr., R.M.; Woolf, B.S.; Stein, H.P.; et al.: Metabolic Precursors of a Known Human Carcinogen. *Science* 195:344 (1977).