

## 三フッ化窒素



[CAS No. 7783-54-2]

許容濃度 0.4 ppm (1.2 mg/m<sup>3</sup>)

### 1. 物理化学的性質並びに用途

三フッ化窒素は、分子量71.0、融点-207℃、沸点-129℃、気体の比重2.46 (20℃対空気)、液体の比重1.537 (-129℃)、常温常圧で無色の気体で安定である。特徴的な「かび様」の臭気がある。水には難溶で、酸性・中性水溶液では反応はないか極めて遅く、アルカリ水溶液により100℃で徐々に分解され、亜硝酸塩とフッ化物になる。高温では強い酸化力を持ち各種の金属や非金属に対してフッ素化剤として作用し、また放電で分解しフッ素化剤になる<sup>1-2)</sup>。

半導体化学でのプラズマエッチング液フッ化水素レーザーとして、また成膜装置 (CVD) のクリーニング等に用いられる<sup>2)</sup>。製造・輸入数量実績は2020年で4,000～5,000 tであり、2013年度以降の数量実績に大きな変動は見られない<sup>3)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排せつ

常温常圧で気体であり経気道的に曝露されるが、Dostら<sup>4)</sup>が行ったイヌを用いた吸入曝露実験での気中濃度と血中メトヘモグロビン濃度の連続モニタリングの結果から、少なくともフッ化物換算で150 mgの経気道曝露に対して肺から吸収されるのは3-5 mg未満である。Dostら<sup>4)</sup>が実施した動物実験の結果から、曝露直後は組織のフッ化物イオンが一時的に増加するが、赤血球および脾臓以外は24時間以内に低下する。赤血球中のフッ化物イオンは他の組織よりもやや長く残留するが、曝露後48時間までには低下する。脾臓のフッ化物イオン濃度が高い理由は、フッ化物イオンの残留時間が長い赤血球が豊富な組織であることがその原因と考えられている。体内での蓄積は報告されていない。排出経路にかかる知見は十分ではないが、GLP 機関による90日間の全身吸入曝露試験<sup>5)</sup>において、曝露終了後の尿中フッ化物濃度の有意な増加が認められており、主な排泄経路は尿中と考えられる。

### 3. ヒトに対する影響

Torkelsonら<sup>6)</sup>は、臭気の閾値を調べるためにボランティア5人に100 ppmおよび500 ppmの三フッ化窒素を2～3分曝露したが、100 ppmでは臭気を検出できず、500 ppmで1人が検出した。なお、被験者の健康影響にかかる記載はみられない。

収集した文献において、ヒトにおける急性曝露および長期曝露による影響は確認されていない。

### 4. 動物に対する影響

#### 4.1 急性, 亜急性毒性

Vernotら<sup>7)</sup>は、60分間曝露におけるおおよそのLC<sub>50</sub>は、SDラット6,700 ppm、ICRマウス7,500 ppm、イヌ9,600 ppm、サル10,000 ppmであり、イヌの15分および30分曝露におけるLC<sub>50</sub>はそれぞれ38,000 ppm、20,400 ppmで他の動物種に比して耐性があると報告している。

Torkelsonら<sup>6)</sup>は、各群4匹の雄ラットに0、7.95、10.0、12.6および15.8 ml/kgの三フッ化窒素ガスを腹腔内に単回投与した結果、7.95 ml/kg投与群では20分以内にチアノーゼとなり、10.0 ml/kg投与群では重度のチアノーゼが認められた。なお致死量に近い投与をされた個体の血中メトヘモグロビン濃度は5.5 g/100 ml以上であった。

また、各群4～8匹の雄ラットに1,000、2,500、5,000、10,000および20,000 ppmの三フッ化窒素ガスを単回吸入曝露した試験の結果、2,500 ppm以上の曝露群で死亡が確認され、これらの死亡原因は過剰なメトヘモグロビン血症によるものであったとしている。なお、曝露終了後に生存した個体のメトヘモグロビン血症は速やかに回復した。

Dostら<sup>8)</sup>は、各群4匹のSDラット (雌雄不明) の腹腔内に三フッ化窒素7.2、8.64、10.4 ml/kgを単回投与した試験のLD<sub>50</sub>を8.2 ml (0.37 mmole)/kgと報告している。また、SDラット4匹に1%の三フッ化窒素を55分間単回吸入曝露した試験では、曝露直後のメトヘモグロビンの割合が全ヘモグロビン中の45.6%に上昇し、2時間後には10%未満に低下した。

なお、皮膚粘膜刺激性および感作性にかかる知見は確認されていない。

#### 4.2 亜慢性, 慢性毒性

##### 反復投与毒性

Torkelsonら<sup>6)</sup>は8匹のウサギ (雌雄不明) を二群に分け、そのうち一群に希釈をしていない三フッ化窒素ガス10 mlを2日～6日の間隔で23日間に計7回腹腔内反復投与し、他群には室内空気を同様の方法で投与した結果、曝露群の脾臓の肥大が認められ、また心臓・肝臓・腎臓・脾臓の平均臓器重量が対照群に比して優位に増加していた。また、雌雄各12匹のラットに三フッ化窒素を0および100 ppmの濃度で134日の反復吸入曝露 (7時間/日、5日/週、曝露期間は94日) をした結果、両群とも血液学的異常所見は認められなかったが、腎臓、肝臓の臓器重量は雄の曝露群で有意に増加し、脾臓重量は雌雄の曝露群で有意に増加した。組織学的には肝臓と腎臓に変性が認められ、肝臓では円形細胞浸潤および門脈領域の胆管上皮細胞の増殖を伴う実質細胞の腫脹が見られ、雌では小葉壊死も認められた。雌雄ともに尿細管間質性腎炎がわずかに認められた。

各群15匹の雌雄SDラットに三フッ化窒素を0, 5, 20, 50および100 ppmの濃度で90日間の全身吸入曝露(6時間/日, 5日/週, 曝露日数は65日)をした結果<sup>5,9)</sup>, 20 ppm以上の曝露群で雌雄とも血液中の赤血球系のパラメータ(赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値)の有意な減少が認められ, 50 ppm以上の曝露群ではメトヘモグロビン濃度の有意な増加およびハインツ体が認められた。網状赤血球数の増加は20 ppm以上の雌および50 ppm以上の雄の曝露群で認められた。なお, 曝露期間終了後に屠殺したラットでは, 臓器重量が曝露群では対照群に比して増加しており, 特に脾臓重量は対照群に比して5, 20, 50および100 ppmの曝露群ごとに雄では7%, 20%, 45%および110%, 雌では18%, 15%, 76%および127%増加していた。なお, 30日間の回復期間終了後のラットでは, 100 ppm曝露群以外の群では臓器重量増加は見られなかった。また, 複数の臓器で雌雄ともに髄外造血および色素沈着の増加が観察され, 曝露期間終了後に屠殺したラットでは, 骨髄, 脾臓および肝臓の髄外造血の増加および脾臓の鬱血が高濃度曝露群で認められたが, 回復期間終了後のラットでは認められなかった。また, 脾臓, 肝臓, 腎臓における色素沈着の増加は, 曝露期間終了後に屠殺したラットの高濃度曝露群で認められたが, 回復ラットではわずかに減少していた。これらのことから, 臓器重量の変化および病理組織学の所見は, 三フッ化窒素の赤血球系への影響に伴う二次的な造血の増加に伴う可逆的な反応であると考えられる, と結論している。

#### 遺伝毒性

*In vitro* 試験<sup>5)</sup>では, サルモネラ菌 TA100株, TA1535株および大腸菌 WP2uvrA 株でS9存在の有無にかかわらず復帰株の増加が認められた。

*In vivo* 試験<sup>5)</sup>では, マウスを用いた吸入による赤血球小核試験において, 骨髄における小核化網状赤血球の増加を認めなかった。

なお, 変異原性が認められた新規化学物質(法第57条の3第1項, 労働基準局長通達)に指定されている(1993/05/17通知)。

#### 5. 許容濃度の提案

ヒトにおける健康影響の知見は認められないが, 動物実験ではSDラットの90日間吸入曝露試験において, 赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値の低下および網状赤血球数の増加が認められ, NOAELが5 ppmと考えられることから, 1日6時間曝露を8時間曝露に換算し, 種差としての不確実係数10とした場合に0.375 ppmと計算される。

以上の結果より, 三フッ化窒素の許容濃度として0.4 ppmを提案する。

発がん性があることを示す報告はない。  
生殖毒性があることを示す報告はない。

#### 6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA 10 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>) (1986)

NIOSH REL: TWA 10 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>)

OSHA PEL: TWA 10 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>) (1994)

#### 7. 勧告の履歴

なし

#### 文献

- 1) 17322の化学商品(2022年版). 化学工業日報社.
- 2) 化学辞典(第2版). 森北出版.
- 3) 化審法データベース(J-CHECK). 製品評価技術基盤機構. [Online]. [cited 2022 Nov. 28]; Available from: URL: [https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/rireki.action?request\\_locale=ja](https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/rireki.action?request_locale=ja)
- 4) Dost FN, Reed DJ, Cooper TD, Wang CH. Fluorine distribution in rats following acute intoxication with nitrogen and halogen fluorides and with sodium fluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1970;17(3):573-84.
- 5) Anonymous. (2003). Toxicological Information. Nitrogen Trifluoride. ECHA. [Online]. [cited 2022 Nov. 28]; Available from: URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/10070/7/7/2>
- 6) Torkelson TR, Oyen F, Sadek SE, Rowe VK. Preliminary toxicologic studies on nitrogen trifluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1962;4:770-81.
- 7) Vernot EH, Haun CC, MacEwen JD, Egan GF. Acute inhalation toxicology and proposed emergency exposure limits of nitrogen trifluoride. *Toxicology and applied pharmacology.* 1973;26:1-13.
- 8) Dost FN, Reed DJ, Wang CH. Toxicology of nitrogen trifluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1970;17(3):585-96.
- 9) O'Neill, AJ. 2003. H-25502: 90-Day Inhalation Toxicity Study in Rats. DuPont-11595; E.I. duPont de 39 Nemours and Company, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, DE. (as cited in US-EPA. Acute exposure guideline levels (AEGs) For nitrogen trifluoride (CAS Reg. No. 7783-54-2), INTERIM: 09-2009.)