

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.124**

ジフェニルアミン

**Diphenylamine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-159

CAS 登録番号：122-39-4

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名 .....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号 .....	1
1.5 構造式 .....	1
1.6 分子式 .....	1
1.7 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	1
2.1 別 名 .....	1
2.2 純 度 .....	1
2.3 不純物 .....	1
2.4 添加剤または安定剤 .....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報 .....	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報 .....	3
4.3 排出源情報 .....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 .....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定 .....	4
4.5 排出シナリオ.....	4
5. 環境中運命 .....	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去 .....	5
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性 .....	6

6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性.....	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	9
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	16
7.3 実験動物に対する毒性.....	17
7.3.1 急性毒性.....	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	17
7.3.3 感作性.....	18
7.3.4 反復投与毒性.....	18
7.3.5 生殖・発生毒性.....	26
7.3.6 遺伝毒性.....	29
7.3.7 発がん性.....	32
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	35
文 献.....	36
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	44
有害性評価書外部レビュー一覧.....	44

## 1. 化学物質の同定情報

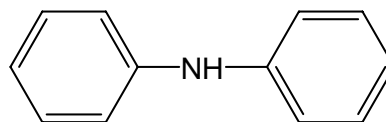
1.1 物質名 : ジフェニルアミン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-133

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-159

1.4 CAS登録番号 : 122-39-4

### 1.5 構造式



1.6 分子式 : C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N

1.7 分子量 : 169.22

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

*N,N*-ジフェニルアミン、*N*-フェニルアニリン、*N*-フェニルベンゼンアミン

### 2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

メチルジフェニルアミン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤または安定剤

ヒドラジンヒドレート (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：第三種監視化学物質

消防法：指定可燃物可燃性固体類

労働安全衛生法：名称等を通知すべき危険物及び有害物、変異原性が認められた既存化学物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 Y 類

船舶安全法：毒物類

航空法：毒物

港則法：毒物類

### 3. 物理化学的性状

外 観	: 白色固体	(IPCS, 1999)
融 点	: 53~54°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 302°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 153°C (密閉式)	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
発 火 点	: 634°C	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 0.7 vol% (下限界、空气中)	(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)
比 重	: 1.160 (22°C/20°C)	(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)
蒸 気 密 度	: 5.83 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 0.021 Pa (20°C)、130 Pa (108°C)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	: オクタノール/水分分配係数 log Kow = 3.50 (測定値)、3.29 (推定値)	(SRC:KowWin, 2005)
解 離 定 数	: pKa = 0.9 (25°C)	(Dean, 1999)
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 169 (基準ピーク = 1.0)、77 (0.11)、51 (0.14)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 1,900 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2005)
溶 解 性	: 水: 40 mg/L (20°C)	(Verschueren, 2001)
	有機溶媒: ベンゼン、エーテル: 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 0.343 Pa・m <sup>3</sup> /mol (3.39×10 <sup>-6</sup> atm・m <sup>3</sup> /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2005)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 7.04 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.142 ppm (計算値)	
そ の 他	: 光照射により分解して青色に変わる。 粉末は粉じん爆発の可能性がある。	(後藤ら:産業中毒便覧, 1994) (化学物質評価研究機構, 2005)

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

ジフェニルアミンの2001年度の製造・輸入量は1,000~10,000トンの範囲となっている(経済産業省, 2003)。

また、別途調査した2000年から2004年までの5年間の製造・輸出入量を表4-1に示す。輸入量は減少傾向にある。

表 4-1 ジフェニルアミンの製造・輸出入量 (トン)

年	2000	2001	2002	2003	2004
製造量 <sup>1)</sup>	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500
輸入量 <sup>2)</sup>	3,568	1,163	515	446	192
輸出量 <sup>2)</sup>	354	149	207	432	594

1) 化学工業日報社による推定値 (化学工業日報社, 2001-2005)

2) ジフェニルアミン及びその誘導体並びにこれらの塩の合計値 (財務省, 2005)

## 4.2 用途情報

ジフェニルアミンは、主に有機ゴム薬品の老化防止剤である *N*-(1,3-ジメチルブチル)-*N'*-フェニル-*p*-フェニレンジアミン等の合成原料として使用されている。その他に、染料及び医薬品の合成原料や重合禁止剤であるフェノチアジンの合成原料、また安定剤（火薬用、塩素系溶剤用）として使用されている（製品評価技術基盤機構, 2006）。

## 4.3 排出源情報

### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省、環境省, 2005a）（以下、2003 年度 PRTR データ）によると、ジフェニルアミンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 204 kg、公共用水域へ 1 kg 排出され、廃棄物として 19 トン、下水道に 6 kg 移動している。土壌への排出はない。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 173 kg の排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない（経済産業省、環境省, 2005b）。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、ジフェニルアミンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示す（経済産業省、環境省, 2005a,b）。全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-2 ジフェニルアミンの届出対象業種別の排出量及び移動量（2003年度実績）（トン/年）

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 <sup>1)</sup>	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
ゴム製品製造業	0.09	0	0	7.5	0	0.17	0.26	70
化学工業	0.11	<0.01	0	12	0.01	—	0.11	30
石油製品・石炭 製品製造業	0	0	0	0.4	0	—	0	0
輸送用機械器具 製造業	0	0	0	0.04	0	—	0	0
非鉄金属製造業	0	0	0	0.01	0	—	0	0
合計 <sup>1)</sup>	0.20	<0.01	0	19	<0.01	0.17	0.37	100

（経済産業省、環境省, 2005a,b）

1) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

0.01 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.01」と表記した。

—: 届出なしまたは推計されていない。

#### 4.3.2 その他の排出源

ジフェニルアミンは暖房用油 (heating oil)、テレピン油 (turpentine) や潤滑油、ポリエチレンやワックス等の安定剤 (酸化防止剤) として配合されているとの報告がある (GDCh BUA, 1988)。しかし、国内の詳細な情報が得られていないため、排出源となりうるかは不明である。

また、海外ではポストハーベストとして用いられていることが報告されている (GDCh BUA, 1988) が、国内でのポストハーベストとしての使用は農薬取締法で登録されていない (2.5 参照)。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるジフェニルアミンの環境媒体別排出量を表 4-3 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。以上のことから、ジフェニルアミンは、1 年間に全国で大気へ 377 kg、公共用水域へ 1 kg 排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-3 ジフェニルアミンの環境媒体別排出量 (2003年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	0.20	<0.01	0
対象業種届出外 <sup>1)</sup>	0.17	0	0
合計 <sup>2)</sup>	0.38	<0.01	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。0.01 トン未満の排出量はすべて「<0.01」と表記した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

また、公共用水域への排出量 1 kg については、すべて河川への排出として届け出られている (経済産業省, 2005)。

#### 4.5 排出シナリオ

2003 年度の PRTR データからジフェニルアミンの環境への排出量は合計 378 kg であり、環境中への排出量は限られていると考えられる。

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性

##### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ジフェニルアミンと OH ラジカルとの反応速度定数は  $1.94 \times 10^{-10}$   $\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2005)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$

分子/cm<sup>3</sup>とした時の半減期は1～2時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ジフェニルアミンのオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

#### d. 直接光分解性

ジフェニルアミンは波長 281.5 nm に吸収極大があり、330 nm までは明らかな光吸収がある (Howard et al., 1991) ので、大気環境中では直接光分解される可能性がある。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

ジフェニルアミンは、pH 5～9 では加水分解されない (Drzyzga, 2003)。25°C の pH 7 のジフェニルアミン水溶液に波長が 213 nm の光を照射すると、ジフェニルアミンは光酸化反応によりカルバゾール (CAS 登録番号: 86-74-8) に変換されるとの報告がある (Drzyzga, 2003)。ジフェニルアミンは波長 330 nm で明らかな光吸収があるので、表層水中では直接光分解される可能性がある。

#### 5.2.2 生分解性

ジフェニルアミンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 6.5% であった (通商産業省, 1977)。詳細は不明だが、ジフェニルアミンは微生物代謝により加水分解されてアニリンとフェノールを生じることが示されている (Drzyzga, 2003)。

一方、シュードモナス属やクロストリジウム属などの微生物を用いた嫌氣的な培養試験では、ジフェニルアミンは、アニリンとベンゼンに還元的分解され、それに続く分解により無機化されることが示されている (Drzyzga, 2003)。

その他、ジフェニルアミンの生分解性に関する総説があり、未馴化での分解半減期は、好氣的な条件下では 7～28 日、嫌氣的な条件下では 28～112 日 (Howard et al., 1991) としている。

以上から、ジフェニルアミンは好氣的条件下及び嫌氣的条件下では生分解され難いが、特定の微生物により生分解される可能性がある。

#### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。



### 5.3 環境水中での動態

ジフェニルアミンの蒸気圧は 0.021 Pa (20°C)、水に対する溶解度は 40 mg/L (20°C) であり、ヘンリー定数は 0.343 Pa・m<sup>3</sup>/mol (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散は大きくないと推定される。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのジフェニルアミンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 9.4 日間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 107 日間と推算されるとの報告がある (Lyman et al., 1990)。ジフェニルアミンの非解離状態での土壌吸着係数 (K<sub>oc</sub>) の値は 1,900 (3 章参照) であり、解離定数 pK<sub>a</sub> が 0.9 (3 章参照) であることから、一般の環境水中ではほとんどが非解離の状態で存在し、懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にジフェニルアミンが排出された場合は、水中の懸濁物質及び底質に吸着されやすく、生分解により除去され難いと考えられが、特定の微生物により生分解される可能性がある。揮散による大気への移行は大きくないと推定される。

### 5.4 生物濃縮性

ジフェニルアミンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 8 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 0.1 mg/L 及び 0.01 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 101~242 及び 51~253 であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1977)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

ジフェニルアミンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌での毒性影響について報告されており、最小値は海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害を指標とする 30 分間 EC<sub>50</sub> の 4.77 mg/L であった (Kaiser et al., 1982)。

表 6-1 ジフェニルアミンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas fluorescens</i> (シュート <sup>®</sup> モナス)	ND	24 時間 EC <sub>0</sub>	増殖阻害	1,000 (n)	Bayer, 1973
<i>Nitrosomonas</i> sp. (アンモニア酸化細菌)	ND	ND	アンモニア酸化阻害	≥ 100 (n)	Hockenbury et al., 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	30 分間 EC <sub>50</sub>	発光阻害	4.77 (n)	Kaiser et al., 1982

ND: データなし、(n): 設定濃度

### 6.1.2 藻類に対する毒性

ジフェニルアミンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セテナストラムでは、バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.764 mg/L、2.01 mg/L、72 時間 NOEC は共に 0.192 mg/L であった (環境庁, 1996a)。セネデスムスでは、72 時間 EC<sub>50</sub> は 0.18 mg/L (バイオマス) 及び 1.50 mg/L (生長速度)、NOEC に相当する EC<sub>10</sub> は 0.01 mg/L (バイオマス) 及び 0.06 mg/L (生長速度) であったとの報告 (Bayer, 発行年不明) もあるが、原著の入手が困難であるため、試験の信頼性を確認することができない。

海産種の試験報告は得られていない。

表 6-2 ジフェニルアミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水  助剤 不使用	ND	72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC	生長阻害	2.17 0.37 (m)	Murin et al., 1997
	OECD 201 GLP 止水  助剤 不使用	23.0- 23.3	72 時間 EC <sub>50</sub> 24-48 時間 EC <sub>50</sub> 24-72 時間 EC <sub>50</sub> 0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>2)</sup> 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC <sup>2)</sup>	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度	0.764 1.86 1.99 2.01 0.192 1.20 1.20 0.192 (a, n)	環境庁, 1996a
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水  助剤使用 不明	ND	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 細胞数	0.048 (n)	Bayer, 1986
<i>Scenedesmus subspicatus</i> <sup>3)</sup> (緑藻、セネデスムス)	67/548/ EEC <sup>4)</sup> (トヲフト 1992) GLP 止水  助剤使用 不明	ND	72 時間 EC <sub>10</sub> 72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 EC <sub>10</sub> 72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC 72 時間 LOEC	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度 細胞数 細胞数	0.01 0.18 0.06 1.50 0.02 0.04 (m)	Bayer, 発行 年不明

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度で算出、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、4) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ジフェニルアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するジフェニルアミンの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコを

用いた報告がある。24～48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 0.31～2.3 mg/L (Bayer, 1986; Murin et al., 1997; Pedersen et al., 1998; 環境庁, 1996b) であった。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験で繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.125 mg/L であった (環境庁, 1996c)。

海産種の試験報告は得られていない。

表 6-3 ジフェニルアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	半止水  助剤 不使用	20±1	250±25	7.8- 8.2	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.31 (m)	Pedersen et al., 1998
		OECD 202  助剤 不使用	ND	ND	ND	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	2.0 (m)	Murin et al., 1997
		OECD 202 半止水  助剤 不使用	20.2- 20.5	35.5	7.67 - 8.01	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.45 (a, n)	環境庁,1996b
		止水  助剤使 用不明	ND	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	2.3	Bayer, 1986
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 流水式  助剤 不使用	20.0- 20.6	35.5	7.24 - 7.84	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 繁殖 21 日間 LC <sub>50</sub>	0.291 0.125 0.968 (a, n)	環境庁, 1996c
		OECD 202 半止水  助剤使 用不明	ND	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖阻害	0.16 (m)	Bayer, 1986

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度で算出、  
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

ジフェニルアミンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー及びメダカに対する急性毒性データがある。48 時間 LC<sub>50</sub> は 2.2 mg/L 及び 5.1 mg/L、96 時間 LC<sub>50</sub> は 3.79 mg/L 及び 6.59 mg/L であり、このうち最も信頼性の高い最小値はファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 3.79 mg/L であった

(Geiger et al., 1990; 環境庁, 1996d)。

長期毒性については、メダカについて報告されており、致死を指標とした 21 日間 NOEC は 1.25 mg/L (環境庁, 1996e)であった。

海水魚の試験報告は得られなかった。

表 6-4 ジフェニルアミンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド <sup>TM</sup> ミノ)	31 日齢 18.6± 1.185 mm 0.090± 0.0217 g	流水  助剤 不使用	24.9	48.0	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.79 (m)	Geiger et al., 1990
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.92 cm 0.0880 g	OECD 203 半止水 助剤 <sup>2)</sup>	23.2- 24.4	35.5	7.31 - 7.75	96 時間 LC <sub>50</sub>	6.59 (a, n)	環境庁,1996d
	約 0.2 g	JIS K0102  助剤使 用不明	25	100-150	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	5.1	通商産業省, 1992
	2cm 0.2g	JIS K0102 止水 助剤 <sup>1)</sup>	25	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	4 2.2 (n)	Tonogai et al., 1982
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.78 cm 0.0867 g	OECD 204 流水 助剤 <sup>3)</sup>	23.1- 24.3	35.5	7.04 - 7.84	21 日 LC <sub>50</sub> 21 日 NOEC 致死	3.38 1.25 (a, n)	環境庁,1996e

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度で算出、  
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) エタノール (500 mg/L)、2) HCO-40 (100 mg/L)、3) HCO-40 (50 mg/L)

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ジフェニルアミンのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの微生物（土壌中の細菌や菌類等）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ジフェニルアミンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標とした試験報告がある。

微生物に関しては、細菌の報告があり、海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害を指標とする 30 分間 EC<sub>50</sub> は 4.77 mg/L であった。

藻類の生長阻害については、セレナストラムの 72 時間 EC<sub>50</sub> が 2.01 mg/L (生長速度) であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、同じ試験での 72 時間 NOEC は 0.192 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、甲殻類のオオミジンコに対する 24~48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) が 0.31~2.3 mg/L であり、最小値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.125 mg/L であった。

魚類については、淡水魚のゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー及びメダカに対する急性毒性データがある。96 時間 LC<sub>50</sub> は 3.79 mg/L 及び 6.59 mg/L であり、これらは GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、長期毒性については、メダカの致死を指標とした 21 日間 NOEC が 1.25 mg/L であった。海水魚の試験報告は得られなかった。

調査した範囲内では、陸生生物の影響に関する試験報告は得られていない。

以上から、ジフェニルアミンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 0.192 mg/L、甲殻類では 0.125 mg/L、魚類では 1.25 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.125 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

ジフェニルアミンのヒト健康への影響に関する試験報告は1980年代までは少数であったが、1998年にJMPR (FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues: FAO/WHO合同残留農薬専門家会議) からADIの設定のための評価資料が公表された (JMPR, 1998)。しかし、そこで使用されている資料の大部分は未公開の企業データである。本評価書では、原則として原著を入手できないデータは使用しないこととしているが、国際機関による評価であることを考慮し、例外的にその一部を本評価書に引用し評価文書の作成を行った。

### 7.1 生体内運命

ジフェニルアミンの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

## a. 吸収・分布・排泄

ジフェニルアミンは皮膚及び呼吸器から容易に吸収される (Woo and Lai, 2001) とする記載がみられたが、詳細は不明である。

雌雄のSDラット (各5匹/群) に<sup>14</sup>C-ジフェニルアミン5、750 mg/kg (単回)、5 mg /kg/日 (14日間反復) をコーン油に溶解し経口投与し、尿、糞、ケージ洗浄液を投与後4、8、12、24時間後、その後は24時間間隔で168時間後まで採取し放射能を測定した。168時間後の放射能の回収率は5 mg/kg単回投与群では、雄で尿から81%、糞から9.1%、ケージ洗浄液から9.2%、雌で尿から72%、糞から16%、ケージ洗浄液11%であった。また、750 mg/kg単回投与群では、雄で尿から74%、糞から15%、ケージ洗浄液から4%、雌で尿から73 %、糞から8.8%、ケージ洗浄液から11%であった。胴体及び各器官からの回収率の合計は、5 mg/kg単回投与群及び反復投与群の雌雄ではいずれも0.14~0.28%の範囲であり、単回750 mg/kg投与群では、雄で0.41%、雌で0.28%であった。以上から、いずれの用量でも70%以上が消化管から吸収され、主要排泄経路は尿中であり、単回・反復いずれの投与方法、用量の高低いずれでも組織への蓄積 (残留) は少ないことが明らかになった (Wu, 1993)。

雌のヤギ (2匹/群) に<sup>14</sup>C-ジフェニルアミン0、50 ppm (0、50 mg/kg/日相当) を餌と混合してカプセルに入れ、7日間経口投与した実験で、総投与量に対する尿中排泄の比率は85~91%、糞中排泄は3.4~8.6%、乳汁中には0.52~0.78%であり、主要排泄経路は尿中であることが明らかになった。7日間の総回収率は92~96% (ケージ洗浄液からの回収分1~3.8%を含む) であった。7日間の総投与量に対する排泄量の比率が1日の総投与量に対する排泄量の比率とほぼ同等であったことから、投与24時間以内にジフェニルアミンは排泄されることが示唆された。分布濃度 (ジフェニルアミン当量) は乳汁に0.22~0.91 ppm、肝臓に0.1~0.11 ppm、腎臓に0.07~0.12 ppm、筋肉に0.006~0.008 ppm、脂肪に0.02~0.03ppmであった (Kim-Kang, 1994a)。

雌のニワトリ (対照群:5匹/群、投与群:20匹/群) に<sup>14</sup>C-ジフェニルアミン0、50 ppmを餌と混合してカプセルに入れ、7日間経口投与した実験で、回収率は84~98% (排泄物からの回収分91%を含む) であり、組織器官への分布濃度は、卵黄に0.01 (投与1日) ~ 0.31 ppm (投与7日)、肝臓に0.15 ppm、腎臓に0.21 ppm、筋肉に0.01 ppm未満、脂肪及び皮膚に0.04 ppmの分布がみられた (Kim-Kang, 1994b)。

## b. 代謝

ジフェニルアミンの動物における代謝経路を図7-1に示す。

雌雄のSDラット (各5匹/群) に、<sup>14</sup>C-ジフェニルアミンをコーン油に溶解し、単回投与では5、750 mg/kg、14日間反復投与では5 mg/kg/日の用量を強制経口投与した実験で、単回投与、反復投与のいずれでも排泄物中の未変化体 (ジフェニルアミン、以下同) としては検出放射能の2.7%以下であり、速やかに代謝されることを示した。排泄物中から検出された代謝物は、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン (非抱合体、*O*-硫酸抱合体、*O*,*O'*-硫酸抱合体)、4-ヒドロキシジフェニルアミン (非抱合体、*O*-グルクロン酸抱合体、*N*-グルクロン酸抱合体、*O*-硫酸抱合体、*O*,*N*-グルクロン酸抱合体)、インドフェノール (非抱合体、*O*-硫酸抱合体)、3-ヒドロキシジフェニルアミン、2-ヒドロキシジフェニルアミンの12種であった。尿中から検出された代謝

物と未変化体の合計は性差及び投与量の差はあるが、投与量の 82～92%であり、主に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。ジフェニルアミンの代謝はベンゼン核のパラ位の水酸化、その後、硫酸抱合、グルクロン酸抱合が行われ排泄されると考えられた。ジフェニルアミンの構造であるベンゼン環が開裂したような代謝物は認められなかった (Wu, 1993)。

雌のヤギ (2 匹/群) に  $^{14}\text{C}$ -ジフェニルアミン 0、50 ppm (0、50 mg/kg/日相当) を餌と混合シカプセルに入れ、7 日間経口投与した実験で、投与終了後 24～26 時間で各器官に残留した放射能からジフェニルアミン当量に換算した器官中濃度を算定し、代謝物を定量分析した。肝臓中の残留ジフェニルアミン当量濃度は 0.1～0.11 ppm であり、肝臓から検出された放射能の 5.9% は未変化体であり、代謝物である 4-ヒドロキシジフェニルアミンは 1.7%、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン 2.3%、4-ヒドロキシジフェニルアミンのグルクロン酸抱合体 2.9%及び *O*-硫酸抱合体 8.3%、インドフェノール 2.1%が検出された。また、腎臓中の残留ジフェニルアミン当量濃度は 0.07～0.12 ppm であり、腎臓から検出された放射能は未変化体が 36%、代謝物として 4-ヒドロキシジフェニルアミンのグルクロン酸抱合体 12%及び *O*-硫酸抱合体 24%、インドフェノール 1.3%が検出され、乳汁中では未変化体が 7.4%、代謝物として 4-ヒドロキシジフェニルアミンのグルクロン酸抱合体 39%及び *O*-硫酸抱合体 47%が検出され、腹膜脂肪では未変化体が 36%、代謝物として 4-ヒドロキシジフェニルアミン 3.6%が検出された (Kim-Kang, 1994a)。

雌のニワトリ (対照群:5 匹/群、投与群:20 匹/群) に  $^{14}\text{C}$ -ジフェニルアミンを餌と混合し、0、50 ppm の濃度でカプセルに入れ 7 日間経口投与した実験で、組織に残留した放射能のうち卵黄には未変化体が 17% (卵黄中総検出放射能の比率、以下同様)、代謝物として 4-ヒドロキシジフェニルアミン 4.8%、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン 0.6%、4-ヒドロキシジフェニルアミンのグルクロン酸抱合体 3.2%及び *O*-硫酸抱合体 57%、4-ヒドロキシジフェニルアミンのその他の極性化合物 1.9%検出された。肝臓では未変化体が 7.9%、代謝物として 2-ヒドロキシジフェニルアミン 4.5 %、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミンが 3%、4-ヒドロキシジフェニルアミンのグルクロン酸抱合体 1.4%及び *O*-硫酸抱合体 8.6%、4-ヒドロキシジフェニルアミンのその他の極性化合物 4.7%、インドフェノール 1.3%が検出され、腎臓では未変化体が 1.1%、代謝物として 2-ヒドロキシジフェニルアミン 0.3%、4-ヒドロキシジフェニルアミンの *O*-硫酸抱合体 0.2%、4-ヒドロキシジフェニルアミンのその他の極性化合物 38%が検出され、脂肪及び皮膚では未変化体が 35%、代謝物として 4-ヒドロキシジフェニルアミンの *O*-硫酸抱合体 23%が検出された。排泄物中から代謝物は検出されなかった (Kim-Kang, 1994b)。

ウシ (ホルシュタイン雌) にジフェニルアミン 5 ppm を 4 日間混餌投与し、乳汁及び尿中から未変化体は検出されなかったが、糞中には投与量の 1.4%の未変化体が排泄された (Gutenmann and Lisk, 1975)。

乳牛の肝臓抽出物 (詳細不明) に 5 ppm の濃度でジフェニルアミンを添加した実験で、30 分後に 50%が消失した。著者は、ジフェニルアミンは肝ミクロソームにより水酸化され、その後抱合されて排泄されると推定されている (Gutenmann and Lisk, 1975)。

以上、ジフェニルアミンは消化管から吸収され、また皮膚及び呼吸器からも吸収されると考えられる。ヤギを用いた実験では投与 24 時間以内に排泄されることが示唆されている。ラット、ヤギ、ニワトリでは、ジフェニルアミンまたはその代謝物が特に高濃度に分布する組織、器官

はない。ジフェニルアミンはラット、ヤギ、ニワトリでは、4-ヒドロキシジフェニルアミンに代謝された後、硫酸抱合、グルクロン酸抱合などを経て排泄されると考えられる。

表 7-1 ジフェニルアミンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
<b>吸収・分布・排泄</b>				
ラット SD 雌雄 5 匹/群	経口投与 (強制) <sup>14</sup> C-ジフェニルアミン  溶媒: コーン油  尿、糞、ケージ洗浄液の採取、投与後 4、8、12、24 時間後その後 24 時間間隔で 168 時間後まで採取し測定	単回投与:5、 750mg/kg、 反復投与(14 日間):5 mg /kg/日	168時間後: 放射能回収率(%): 単回 5mg/kg 投与群: 雄: 尿中:81、糞中: 9.1、ケージ洗浄液:9.2 雌:尿中:72、糞中:16、ケージ洗浄液:11 単回 750mg/kg 投与群: 雄: 尿中:74、糞中:15、ケージ洗浄液:4 雌: 尿中:73、糞中:8.8、ケージ洗浄液:11 カーカス+器官からの回収率(%): 単回 5mg/kg 及び反復投与群: 雌雄:0.14-0.28 単回 750mg/kg 投与群: 雄: 0.41、雌: 0.28 主用排泄経路は尿中で、いずれの用量も消化管からの吸収は速いと判断、単回・反復投与:特別高い分布濃度を示した組織なし。 JMPR には性差の有無に関する記載は無い。	Wu, 1993
ヤギ Toggenburg 雌 2 匹	経口投与 (混餌) <sup>14</sup> C-ジフェニルアミン (餌と混合しカプセル投与)  尿、糞、乳汁を採取(1 日 2 回(0-8、16-24 時間後)、毎日 1 回ケージ洗浄液) 投与期間終了 24-26 時間後に屠殺	反復投与(7 日間) 0、50ppm (0、50mg/kg/ 日相当)	排泄比率(% 総投与量に対する) 尿中: 85-91 糞中 3.4-8.6 乳汁中: 0.52-0.78 ケージ洗浄液:1-3.8 総回収率(%): 92-96 7 日の総摂取量に対する排泄量の比率は毎日の摂取量に対する比率とほぼ同等で投与 24 時間以内の排泄を示唆 乳汁中濃度(ppm <sup>14</sup> C-ジフェニルアミンとして): 0-24 時間: 0.22-0.91 分布濃度(ppm): 肝臓: 0.1-0.11、腎臓: 0.07-0.12 筋肉: 0.006-0.008、脂肪: 0.02-0.03  尿、糞から代謝物は検出されず	Kim-Kang, 1994a



動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ニワトリ(産卵鶏) 雌 対照群 5 匹 投与群 20 匹	経口投与 (混餌) <sup>14</sup> C-ジフェニ ルアミン (餌と混合シカ プセル投与)	反復投与(7 日間) 0、50ppm	排泄物採取(毎日 1 回)、採卵(毎日) 投与期間終了 22-24 時間後に屠殺 回収率:84-98% (このうち 91%は排 泄物から回収) 分布濃度(ppm): 卵黄:0.01(投与 1 日)-0.31 (投与 7 日)、7 日目も平衡に達せず 卵白:放射能の検出なし 肝臓: 0.15、腎臓:0.21、筋肉:0.01 未満、脂肪及び皮膚:0.04	Kim-Kang, 1994b
ラット SD 雌雄 5 匹/群	経口投与 (強制) <sup>14</sup> C-ジフェニ ルアミンをコ ーン油に溶解	単回投与:5、 750mg/kg、反 復投与(14 日 間):5mg/kg/ 日	尿中代謝物: 4,4'-ジヒドロキシジフ ェニルアミン(非抱合体、硫酸抱 合体)、4-ヒドロキシジフェニルア ミン(非抱合体、硫酸抱合体、グ ルクロン酸抱合体) 単回及び反復低用量: 4,4'-ジヒドロ キシジフェニルアミンの尿中排 泄は雄では雌より高率(単回高用 量: この傾向なし) 全用量群: 4-ヒドロキシジフェニル アミン- <i>O</i> -スルホン酸の尿中排 泄は雌は雄より高率 糞中排泄: 親化合物(ジフェニルアミン)と 4- ヒドロキシジフェニルアミン(こ れらは投与放射能の 0.5-3%)	Wu, 1993
<b>代謝</b>				
ラット SD 雌雄 5 匹/群	経口投与 (強制) <sup>14</sup> C-ジフェニ ルアミンをコ ーン油に溶解	単回投与:5、 750mg/kg、反 復投与(14 日 間):5mg/ kg/ 日	単回投与、反復投与:いずれも未変 化体 2.7%以下、12 個の代謝物を 検出 4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミ ン(非抱合体、 <i>O</i> -硫酸抱合体、 <i>O</i> 、 <i>O'</i> -硫酸抱合体)、4-ヒドロキシジ フェニルアミン (非抱合体、 <i>O</i> - グルクロン酸抱合体、 <i>N</i> -グルク ロン酸抱合体、 <i>O</i> -硫酸抱合体、 <i>O</i> 、 <i>N</i> -グルクロン酸抱合体)、 インド フェノール(非抱合体、 <i>O</i> -硫酸抱 合体)、 3-ヒドロキシジフェニル アミン、2-ヒドロキシジフェニル アミン。 尿中の代謝物と未変化体の合計は 性差、投与量の差はあるが、投与 放射能の 82-92%で、放射能は主 に硫酸抱合体及びグルクロン酸 抱合体として検出された。 ジフェニルアミンの代謝は主にベ ンゼン核のパラ位の水酸化、その 後、硫酸抱合、グルクロン酸抱合 を経て排泄 ジフェニルアミンのベンゼン環が 開裂したような代謝物はなし	Wu, 1993
ヤギ Toggenburg 雌 2 匹	経口投与 (餌と混合シカ プセル投与) <sup>14</sup> C-ジフェニ ルアミン	反復投与(7 日間) 0、50 ppm (0、50mg/kg/ 日相当)	各器官からの総検出放射能に対す る代謝物の比率(%) 肝臓:未変化体(ジフェニルアミ ン)(5.9)、代謝物(4-ヒドロキシジ フェニルアミン)(1.7)、4,4'-ジヒド	Kim-Kang, 1994a

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
	尿、糞、乳汁の採取(0-8、8-24 時間後、毎日 1 回ケージ洗浄液) 投与期間終了 24-26 時間後に屠殺		ロキシジフェニルアミン(2.3)、4-ヒドロキシジフェニルアミングルクロン酸(2.9)、ヒドロキシジフェニルアミン硫酸(8.3)、インドフェノール(2.1)) 腎臓:未変化体(ジフェニルアミン)(36)、代謝物(4 ヒドロキシジフェニルアミングルクロン酸(12)、ヒドロキシジフェニルアミン硫酸(24)、インドフェノール(1.3)) 乳汁: 未変化体(ジフェニルアミン)(7.4)、代謝物(4-ヒドロキシジフェニルアミングルクロン酸(39)、4-ヒドロキシジフェニルアミン硫酸(47)) 腹膜脂肪: 未変化体(ジフェニルアミン)(36)、代謝物(4 ヒドロキシジフェニルアミン(3.6)) 尿、糞から代謝物は検出されず 総回収率:92-96%	
ニワトリ 雌 対照群 5 匹 投与群 20 匹	経口投与 (餌と混合しカプセル投与) <sup>14</sup> C-ジフェニルアミンを  排泄物採取(毎日 1 回)、採卵(毎日) 投与期間終了 22-24 時間後に屠殺	反復投与 (7 日間) 0、50ppm	排泄物中からの代謝物検出なし(未変化体の有無不明) 組織中代謝物 (各組織の放射能を 100%とした比率): 卵黄: 未変化体(ジフェニルアミン)(17)、4-ヒドロキシジフェニルアミン(4.8)、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン(0.6)、4-ヒドロキシジフェニルアミングルクロン酸(3.2)、4-ヒドロキシジフェニルアミン硫酸:(57)、4-ヒドロキシジフェニルアミンの抱合体(1.9) 肝臓: 未変化体(ジフェニルアミン)(7.9)、2-ヒドロキシジフェニルアミン(4.5)、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン(3)、4-ヒドロキシジフェニルアミングルクロン酸(1.4)、4-ヒドロキシジフェニルアミン硫酸:(8.6)、4-ヒドロキシジフェニルアミンの抱合体(4.7)、インドフェノール(1.3) 腎臓: 未変化体(ジフェニルアミン)(1.1)、2-ヒドロキシジフェニルアミン(0.3)、4-ヒドロキシジフェニルアミン硫酸(0.2)、4-ヒドロキシジフェニルアミンの抱合体(38) 脂肪及び皮膚: 未変化体(ジフェニルアミン)(35)、4-ヒドロキシジフェニルアミン硫酸(23)	Kim-Kang, 1994b

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ウシ (ホルシュタイン) 雌	混餌投与 再結晶ジフェニルアミン  4日間 試料採取 投与開始10日間 乳汁:朝夕2回 採取1日分として混合 糞/尿:毎日	5 ppm	乳汁中及び尿中に親化合物(ジフェニルアミン)は検出されず 糞中排泄: 投与量の1.4% 主要代謝物: モノ水酸化物(4-ヒドロキシ-ジフェニルアミン)またはジ水酸化物(4,4'-ジヒドロキシ-ジフェニルアミン)、 ジフェニルアミンは肝ミクロソームにより速やかに代謝される	Gutenmann & Lisk, 1975
<i>in vitro</i> 試験 肝臓抽出物 (詳細不明)	添加培養 再結晶ジフェニルアミン	5ppm の濃度でジフェニルアミンを添加	添加30分後: 約50%のジフェニルアミンが消失 肝ミクロソームによる水酸化とその後抱合が生じたと推定 (著者)	

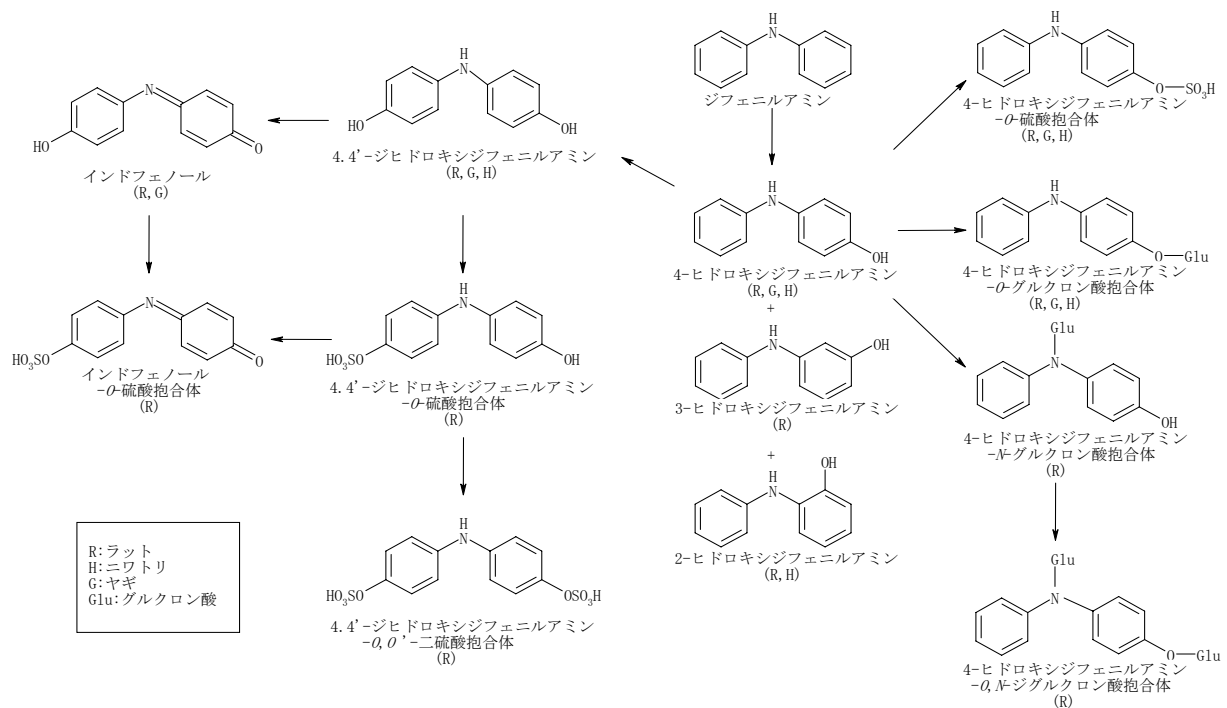


図 7-1 ジフェニルアミンの代謝経路図 (JMPR, 1998から作成)

図中のカッコ内は代謝物が確認された動物種を示す

## 7.2 疫学調査及び事例

ジフェニルアミンを吸入すると粘膜刺激性を示し、粉塵は眼を刺激する (U.S. Coast Guard, 1978) という報告があり、また、皮膚、眼、粘膜に刺激性を示す (ACGIH, 2001) という報告がある。

ジフェニルアミンには感作性はないと考えられるが、ジフェニルアミンに暴露しその後 *p*-フェニレンジアミンに対する交差感作性が陽性を示したという報告 (Bingham et al., 2001) や、1,000 人の湿疹患者に対して 1.0% のジフェニルアミン用い、通常のパッチテストによる感作性を調べた結果、陽性は 3 人のみで、その 3 人は *p*-フェニレンジアミンとの交差反応を示したという報告 (Calnan, 1978) がある。

ジフェニルアミンのアルコール溶液の蒸気、一部はミストあるいはダストを吸入暴露とともに皮膚接触した職業暴露で、膀胱への影響 (詳細不明)、頻脈、高血圧、湿疹が生じ、食欲不振を示した (Robert et al., 1937)。

ジフェニルアミンに暴露されたヒトにアニリンに暴露された場合と同様の症状としての皮膚、眼、粘膜への刺激性がみられ、メトヘモグロビン血症、泌尿器への影響がみられるとの報告がある (ACGIH, 2001)。

以上、ジフェニルアミンはヒトの皮膚、眼、粘膜に刺激性を示し、感作性はないと考えられる。職業暴露による臨床症状として頻脈、高血圧、湿疹、食欲不振、泌尿器への影響がみられ、メトヘモグロビン血症を生じるとした報告がある。

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

ジフェニルアミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す。

ジフェニルアミンのラット (性別不明) に対する経口投与 LD<sub>50</sub> は 1,165~3,200 の範囲であるとした報告及び 5,000 mg/kg 超であるとした報告がある (Korolev et al., 1976; Levenstein, 1987; Spanjers and Til, 1985; Volodochenko, 1975)。また、ウサギに対する経皮投与 LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 超 (van Beek, 1982b) とした報告がみられた。

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの急性毒性症状に関する試験報告は得られていない。

表 7-2 ジフェニルアミンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	ND	1,165-3,200mg/kg、 >5,000mg/kg	ND
経皮 LD <sub>50</sub>	ND	ND	>2,000mg/kg、 >5,000mg/kg
吸入 LC <sub>50</sub>	ND	ND	ND

ND: データなし

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ジフェニルアミンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ジフェニルアミンのウサギに対する皮膚刺激性試験で、刺激性なし (Levenstein, 1987; Loser, 1977)、ごく軽度 (van Beek, 1982a)、軽度 (Kreuzman, 1991a) であるとした報告がある。

ウサギの眼にジフェニルアミン 100 mg/匹を適用した試験で、軽度の虹彩炎及び中等度の結膜炎がみられ、10日以内に回復した (van Beek, 1982b)。

ウサギの眼の結膜のう内にジフェニルアミン50 mg/匹を適用した試験で、結膜に軽度の発赤及び浮腫がみられ、この症状は3日以内に回復した (Loser, 1977)。

また、ジフェニルアミンのウサギに対する眼刺激性試験で刺激性は軽度であるとした報告がある (Kreuzman, 1991b)。

以上、ジフェニルアミンはウサギの皮膚及び眼に対して軽度の刺激性を示す。

表 7-3 ジフェニルアミンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法	観察期間	投与量	結果	文献
ウサギ	皮膚刺激性	ND	ND	軽度の刺激性	Kreuzman, 1991a
ウサギ	皮膚刺激性	適用: 24 時間、 観察: 7 日間	500 mg/匹 耳介に半閉塞貼付	刺激性なし	Loser, 1977
ウサギ	皮膚刺激性 無傷/有傷皮膚	ND	500 mg/匹 不希釈(詳細不明)	ごく軽度の一次 刺激性	van Beek, 1982a
ウサギ	皮膚刺激性 無傷/有傷皮膚	適用: 24 時間	500 mg/匹	刺激性なし	Levenstein, 1987
ウサギ	眼刺激性	観察: 7 日間	100 mg/匹	軽度の虹彩炎、中 等度の結膜炎、症 状は 10 日以内に 回復	van Beek, 1982b
ウサギ	眼刺激性	観察: 7 日間	50 mg/匹	軽度の発赤及び 浮腫(1/2 匹) 症状は 3 日以内 に消失	Loser, 1977
ウサギ	眼刺激性	ND	ND	軽度の刺激性	Kreuzman, 1991b

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

ジフェニルアミン (純度: 99.9%) のモルモットに対する感作性試験 (試験法不明) で陰性の結果が得られている (Kiplinger, 1995)。

なお、通常行われる感作性試験ではないが、ラットにジフェニルアミン0.05、0.5、5 mg/kg/日を経口反復投与した試験 (投与期間等の詳細不明) で、白血球凝集反応及びゲル沈降反応は陰性であった (Korolev et al., 1976)。

以上、ジフェニルアミンは実験動物に感作性を示すとする報告はない。

### 7.3.4 反復投与毒性

ジフェニルアミンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

#### a. 経口投与

雌雄の ICR マウス (各 15 匹/群) にジフェニルアミン (純度: 99%超) を 0、10、520、2,600、5,200 ppm の濃度で 90 日間混餌投与 (摂取量:雄 1.7、94、440、920 mg/kg/日相当、雌 2.1、110、560、1,100 mg/kg/日相当) した試験で、520 ppm 以上の群の雌雄で被毛の緑色汚染、脾臓のヘモ

ジデリン沈着、うっ血、髄外造血亢進、雄で平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の増加、雌で脾臓の暗色化・肥大、2,600 ppm 以上の群の雌雄で赤血球数減少、ヘマトクリット値の低下、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 及び平均赤血球容積 (MCV) の増加、脾臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の暗色化、腎臓の色素沈着、肝臓に色素沈着及び軽度髄外造血亢進、骨髓細胞密度の増加、雄で肝臓の絶対及び相対重量増加、脾臓の暗色化・肥大、雌で MCHC の増加、膀胱炎、5,200 ppm 群の雌雄で網状赤血球数増加、雄で腎臓及び心臓相対重量の増加、膀胱炎、雌で肝臓の絶対及び相対重量増加、腎臓の相対重量の増加がみられた。著者は NOAEL を 10 ppm (1.7 mg/kg/日) としている (Botta, 1992)。この試験で著者が報告した NOAEL は 10 ppm (1.7 mg/kg/日) であるが、その次に高い用量は 520 ppm (94 mg/kg/日) であり大きな用量差がある。したがって、本評価書では、この数値を NOAEL として採用しない。

雌雄の ICR マウス (各 60 匹/群) に 0、520、2,600、5,200 ppm の濃度でジフェニルアミン(純度: 99%超)を 78 週間混餌投与 (摂取量: 雄: 0、73、370、760 mg/kg/日相当; 雌: 0、90、460、940 mg/kg/日相当) した発がん性試験で、非腫瘍性変化として、投与期間中に 520 ppm 以上の群の雌雄で被毛の緑色汚染、脾臓のヘモジデリン沈着、うっ血、髄外造血亢進、肝臓の髄外造血亢進、細網内皮細胞の色素沈着、腎臓の尿細管曲部上皮細胞の色素沈着がみられた。また、2,600 ppm 以上の群の雌雄では膀胱炎 (雄)、アミロイド沈着 (雌) を死因とした死亡率の増加、肝臓の絶対・相対重量増加、肥大、暗色化、脾臓の絶対・相対重量増加、肥大、暗色化、雄で龟头包皮の壊死、5,200 ppm 群では雄で体重の増加抑制、腎臓の腎盂腎炎、膀胱の拡張と膀胱炎、雌で甲状腺、副腎、腎臓、胃、小腸、卵巣、子宮にアミロイド症がみられた。著者は NOAEL を 520 ppm (73 mg/kg/日相当)以下としている (Botta, 1994a)。

雌雄の F344 ラット (各 6 匹/群) にジフェニルアミン 0、111、333、1,000 mg/kg/日を 28 日間強制経口投与した試験で、333 mg/kg 投与群の雌雄で 脾臓、肝臓、腎臓の軽度重量増加、腎臓の軽度尿細管変性、1,000 mg/kg の雌雄で体重の増加抑制、肝臓、脾臓、腎臓の重量増加、貧血、前胃粘膜過形成、腎臓の皮質/髄質境界部尿細管の変性/壊死、骨髓の過形成がみられた。投与期間終了時にみられた病理組織学的変化は、回復試験期間 (14 日以内) 中に回復した。著者は NOAEL を 111 mg/kg/日としている (Yoshida et al., 1989)。

雌雄の SD ラット (各 10 匹/群) にジフェニルアミン (純度: 99%超) を 0、150、1,500、7,500、15,000 ppm (雄 0、9.6、96、550、1,200 mg/kg/日相当、雌 0、12、110、650、1,300 mg/kg/日相当) を 90 日間混餌投与した試験で、投与終了時に 15,000 ppm 群の雄で胃腸炎による 2 匹の死亡がみられたほか、1,500 ppm 以上の群の雌雄で緑色味を帯びた被毛汚染、暗黄色尿、雌でヘマトクリット値の低下、コレステロール量の増加、肝臓相対重量の増加、脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着がみられた。7,500 ppm 以上の群の雌雄で体重の減少または増加抑制、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、アルブミン量の増加、アルブミン/グロブリン比の上昇、腎臓の暗色化、脾臓のうっ血、肝臓の髄外造血亢進及び色素沈着、腎臓の色素沈着、雄で肝臓・脾臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓・精巣の相対重量の増加、雌で血糖の増加がみられた。著者は NOAEL を一般症状 (緑色味を帯びた被毛汚染、暗色尿)、血液学的検査 (ヘマトクリット値の低下)、血液生化学検査 (コレステロール量の増加)、器官重量 (肝臓相対重量の増加)、病理組織学的検査 (脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着) を指標として、150 ppm (12 mg/kg/日相当) としている (Krohmer, 1992a)。

雌雄のSDラット (各50匹/群) に ジフェニルアミン (純度: 99%超) を雄には0、200、750、3,750、7,500 ppm (0、8.1、28.8、146.7、302.1 mg/kg/日相当)、雌には 0、150、500、2,500、5,000 ppm (7.5、24.9、137.8、286.1 mg/kg/日相当) の濃度で2年間混餌投与した試験で、雄の750 ppm以上、雌の500 ppm以上の群で赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下、赤血球指数の変化 (雄のみ) (詳細不明)、赤血球系細胞の過形成 (Erythroid hyperplasia)、脾臓のうっ血、腎臓の色素沈着、肝臓の髓外造血亢進及び色素沈着、雄の3,750 ppm以上、雌の2,500 ppm以上の群で、泌尿器周囲及び腹側頸部被毛の緑色着色 (ジフェニルアミンの代謝物の尿中排泄による)、体重の減少及び体重増加の抑制、赤血球指数の変化 (雌のみ) (詳細不明)、脾臓の絶対及び相対重量の増加、肝臓の相対重量の増加 (雌のみ)、雄の7,500 ppm 群、雌の5,000 ppm 群で腎臓の色素沈着がみられた。著者は、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下などの貧血を指標に、NOAELを雄では200 ppm (8.1 mg/kg/日相当)、雌では150 ppm (7.5 mg/kg/日相当) としている (Botta, 1994b)。

雌雄のSlonaker-Addis ラット (各20匹/群) にジフェニルアミン を0、10、100、1,000、5,000、10,000 ppm の濃度で2年間 (734日間) 混餌投与した試験で、1,000 ppm以上の群の雌で体重増加抑制、5,000 ppm以上の群の雌雄で摂餌量の減少、雄で体重増加抑制がみられた (Thomas et al., 1967a)。

イヌにジフェニルアミン (純度: 99%超) 0、5、25、50 mg/kg/日を 90 日間強制経口投与 (カプセル投与) した試験で、いずれの投与群にもジフェニルアミンの投与に起因した変化はみられなかった (Krohmer, 1992b)。

雌雄のイヌ (各4匹/群) に ジフェニルアミン (純度: 99%超) 0、10、50、100 mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で、被毛の緑色汚染 (少数例)、総ビリルビン量増加、雄で血小板数の増加、雌でアルブミン量の増加、血清尿素窒素量減少、100mg/kg/日群の雌雄で、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低下、ヘマトクリット値の低下、コレステロール量増加、雄で肝臓の絶対重量増加がみられた。著者は NOAEL を血液学的・血液生化学的検査結果に基づき 10 mg/kg/日とした (Botta, 1994c)。

雌雄のイヌ (2匹/群) に ジフェニルアミン (純度: 99%超) 0、100、1,000、10,000 ppm (ジフェニルアミン摂取量: 0、8、77、769 mg/kg/日相当) 含む飼料を2年間 (737日間) 混餌投与した試験で、1,000 ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制、貧血 (中等度)、10,000 ppm 群の雌雄で貧血 (重度)、赤血球の耐低浸透圧性の低下 (投与2年後)、肝臓の重量増加、腎臓の軽度の重量増加、肝臓の肝機能検査 (BSP) による肝障害、肝小葉周辺性細胞脂肪変性、脾臓、腎臓、骨髄の中等度ヘモジデリン沈着がみられた (Thomas et al., 1967b)。本評価書は本試験の NOAEL を 100 ppm (8 mg/kg/日相当) と判断する。

なお、ジフェニルアミンの腎臓に対する特徴的な毒性影響を調べた以下の報告がある。

雄のSDラットにジフェニルアミン を0、10,000 ppm の濃度で18か月間混餌投与した試験で、腎臓への影響を機能的及び病理組織学的に検討した結果、投与開始6週間以後に、尿の浸透圧の低下、尿流量増加 (クレアチニンクリアランスは変化なし)、投与開始10週間以後に尿中尿素窒素濃度の低下、腎盂 (組織ホモジネート) の尿素濃度の低下がみられ、腎臓集合管の尿濃縮機能の低下が生じたと考えられた。病理組織学的検査で、光学顕微鏡観察では集合管に好塩基性暗色細胞の増加、電子顕微鏡観察ではミトコンドリアが増加した集合管細胞の増加が

観察された。投与開始 10 週目以後に細胞の壊死を伴う一部の集合管の拡張がみられ、その後、拡張部には多数の壊死細胞で構成された嚢胞が形成された。その後、集合管は細胞の多層化を示した。18 か月目には腎臓はヒト成人の多のう胞性腎臓病 (polycystic kidney disease) に類似する変化を示した (Evan et al, 1978)。

ラットにジフェニルアミンを 0、0.025～1.0% の濃度 (詳細不明) で 226 日間混餌投与した試験で、0.1%以上の投与群で腎臓ののう胞形成が、また、ジフェニルアミンをコロジオンでカプセル化し経口投与すると 125 日以内に膀胱に乳頭腫が発生した (Sheftel, 2000)。

SD ラット、シリアンハムスター、Mongolian スナネズミ (いずれも雄、10 匹/群) にジフェニルアミン 0、400、600、800 mg/kg/日を 3 日間経口投与した試験で、ラットでは 600 mg/kg/日以上以上の群で腎臓の皮質退色、800 mg/kg/日で 2/10 匹に腎臓乳頭先端部に限局した間質細胞及び内皮細胞の核濃縮、腎臓間質の変性がみられた。シリアンハムスターでは腎臓乳頭の壊死が 400 mg/kg/日で 5/10 匹、600 mg/kg/日で 7/10 匹、800 mg/kg/日で 5/10 匹にみられた。スナネズミでは病理組織学的変化はみられなかった。著者は、腎臓乳頭壊死は短期間の経口投与で生じ、ラット、スナネズミに比べシリアンハムスターで発生しやすいと結論した。なお、シリアンハムスターでは 3 日間、600 mg/kg/日以上以上の腹腔内投与により腎臓乳頭壊死がみられた (Lenz and Carlton, 1990)。

#### b. その他の経路

調査した範囲内では、ジフェニルアミンの吸入暴露による反復投与毒性に関する試験報告は得られていない。

雌雄のNZWウサギ (各5匹/群) にジフェニルアミン (純度: 100%) 0、100、500、1000 mg/kg/日を21日間経皮投与した試験で、500 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で胃 (部位不明) の暗赤色病巣がみられた (Siglin, 1991)。

以上、経口投与の NOAEL は、ラットに対する 2 年間の混餌投与試験で、雌の 500 ppm 以上の群で赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下などの貧血がみられていることから、150 ppm (7.5 mg/kg/日相当) である。

ジフェニルアミンをマウス及びラットに反復経口投与した際の主な影響は、血液系に貧血がみられ、その二次的影響として脾臓及び肝臓に髄外造血亢進、骨髓に過形成が認められた。また腎臓への影響として尿細管の変性/壊死が認められた。他のラット、ハムスターの短期試験では、腎臓乳頭の壊死がみられた。したがって、ジフェニルアミンの標的器官は血液及び腎臓と考えられた。

表 7-4 ジフェニルアミンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 15 匹/群	経口 (混餌)	90 日間	0、10、520、2,600、 5,200 ppm (雄: 1.7、94、440、 920 mg/kg/日相当)	雄 520 ppm以上: 被毛の緑色汚染、平均赤血球ヘモグ ロビン濃度 (MCHC) の増加、脾臓	Botta, 1992



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			雌: 2.1、110、560、1,100 mg/kg/日相当) ジフェニルアミン 工業原体の純度: >99%	へのヘモジデリン沈着、うっ血、髄外造血亢進 2,600 ppm以上: 赤血球数減少、ヘマトクリット値の低下、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)及び平均赤血球容積 (MCV)の増加、肝臓・脾臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の暗色化、脾臓の暗色化・肥大、腎臓の色素沈着、肝臓に色素沈着及び軽度髄外造血亢進、骨髓細胞密度の増加 5,200 ppm: 腎臓/心臓相対重量の増加、網状赤血球数増加、膀胱炎 雌 520 ppm以上: 被毛の緑色汚染、脾臓の暗色化・肥大、ヘモジデリン沈着、うっ血、髄外造血亢進 2,600 ppm以上: 赤血球数減少、ヘマトクリット値の低下、MCHC、MCH及びMCVの増加、脾臓絶対・相対重量増加、肝臓の暗色化、腎臓の色素沈着、肝臓の色素沈着・軽度髄外造血亢進、骨髓細胞密度の増加、膀胱炎 5,200 ppm:肝臓相対/絶対重量増加、腎臓の相対重量の増加、腎臓の暗色化、網状赤血球数増加  NOAEL: 10 ppm (1.7 mg/kg/日相当) ただし、本評価書では次との用量差が大きいため、NOAEL と判断しない。	
マウス ICR 雌雄 60 匹/群	経口 (混餌)	78 週間	0、520、2,600、5200 ppm (雄: 0、73、370、760 mg/kg/日相当、 雌: 0、90、460、940 mg/kg/日相当) ジフェニルアミン 純度: >99%	520 ppm以上: 雌雄、被毛の緑色汚染・粗毛(試験終了時まで)、中間及び最終検査で脾臓のヘモジデリン沈着、うっ血、肝臓/脾臓の髄外造血亢進、肝臓細網内皮細胞の色素沈着、腎臓尿管曲部上皮細胞に色素沈着(最終検査のみ) 2,600 ppm以上: 雌雄、死亡率の増加(有意、雄の死亡は膀胱炎、雌はアミロイド沈着による)、中間及び最終剖検で肝臓、脾臓の暗色化・肥大、肝臓、脾臓の絶対・相対重量の増加、龟头包皮の壊死 5,200 ppm: 雄:体重増加の抑制(2,600ppmでは減少)、腎盂腎炎増加、膀胱炎と膀胱の拡張、陰茎龟头包皮炎 雌:甲状腺/副腎/腎臓/胃/小腸/卵巣/子宮のアミロイド症の増加  NOAEL: 520 ppm 以下(73 mg/kg/日相当以下)	Botta, 1994a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 6匹/群	経口（強制） 媒体:オリーブ油	28日間 14日間回復期間	0、111、333、1,000 mg/kg/日  0、1,000 mg/kg/日は投与期間終了後回復試験	333 mg/kg: 雌雄:脾臓、肝臓、腎臓重量の軽度の増加または増加傾向、尿細管の軽度の変性  1,000 mg/kg: 雌雄:体重増加の抑制(投与期間及びその後14日の回復期間)、肝臓、脾臓、腎臓重量の増加、貧血、病理組織学的検査(前胃の粘膜過形成、腎臓の皮質/髄質境界部の尿細管の変性/壊死、骨髄の過形成、骨髄造血亢進、脾臓のうっ血・髄外造血亢進) 回復試験期間(14日以内)に病理組織学的な変化は回復  NOAEL: 111 mg/kg/日	Yoshida et al., 1989
ラット SD 雌雄 10匹/群	経口 (混餌)	90日間	0、150、1,500、7,500、15,000 ppm (雄0、9.6、96、550、1,200 mg/kg/日相当、雌0、12、110、650、1,300 mg/kg/日相当)  ジフェニルアミン工業原体の純度:>99%	雄: 1,500 ppm以上:緑色を帯びた被毛汚染、暗黄色尿 7,500 ppm以上:体重の減少または体重増加の抑制、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、アルカリフォスファターゼ活性・アルブミン量の増加、アルブミン/グロブリン比の上昇、肝臓・脾臓の絶対・相対重量の増加、腎臓・精巣の相対重量の増加、腎臓の暗色化、脾臓のうっ血、肝臓の髄外造血亢進・色素沈着、脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着、うっ血、腎臓の色素沈着 15,000 ppm 群: 死亡(2匹、胃腸炎による)  雌 1,500 ppm以上:緑色を帯びた被毛汚染、暗黄色尿、ヘマトクリット値の減少、コレステロール量の増加、肝臓相対重量の増加、脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着 7,500 ppm以上:体重の減少または体重増加の抑制、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘモグロビン濃度の減少、血糖・アルブミン量の増加、アルブミン/グロブリン比の上昇、腎臓の暗色化、肝臓の暗色化・肥大、肝臓の髄外造血亢進・色素沈着、脾臓のうっ血、腎臓の色素沈着  NOAEL 150 ppm (12 mg/kg/日相当)	Krohmer, 1992a
ラット SD 雌雄 60匹/群	経口 (混餌)	2年間  雌雄各10匹/群は投与開始1年目に屠殺し中間検査した。	雄: 0、200、750、3,750、7,500 ppm (0、8.1、28.8、146.7、302.1 mg/kg/日相当) 雌: 0、150、500、2,500、5,000 ppm (7.5、24.9、137.8、286.1 mg/kg/日相	750 ppm以上(雄)、500 ppm以上(雌) 赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下 赤血球指数の変化(雄)(詳細不明)、赤血球系細胞の過形成(Erythroid hyperplasia)、脾臓のうっ血、腎臓の色素沈着、肝臓の髄外造血亢進・色素沈着 3,750 ppm(雄)、: 2,500 ppm(雌):	Botta, 1994b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			当) ジフェニルアミン の純度: >99%	泌尿器周囲・腹側頸部被毛の緑色着色(ジフェニルアミンの代謝物の尿中排泄による)、 体重の減少・体重増加の抑制、 赤血球指数の変化(雌)(詳細不明)、 脾臓重量(絶対・相対)の増加、 肝臓重量(相対)の増加(雌) 7,500 ppm(雄)、: 5,000 ppm(雌): 腎臓の色素沈着 NOAEL: 雄: 200 ppm (8.1 mg/kg/日相当) 雌: 150 ppm (7.5 mg/kg/日相当) 根拠:血液学的検査所見、脾臓、腎臓、肝臓の病理組織学的所見	
ラット Slonaker- Addis 雌雄 20 匹/群	経口 (混餌)	2 年間  ほ育期から投与	0、10、100、1,000、 5,000、10,000 ppm (0、0.7、6.7、67、 333、667mg/kg/日相 当:IUCLID, 2000 に よる換算)	1,000 ppm 以上: 雌 体重増加抑制 5,000 ppm 以上:雌雄 摂餌量減少 雄 体重増加抑制	Thomas et al., 1967a
イヌ ビーグル 雌雄 4 匹/群	経口 (強制、ゼ ラチンカ プセル)	90 日間	0、5、25、50 mg/kg/ 日 ジフェニルアミン の純度: >99%	いずれの投与群にも被験物質投与に 起因した変化なし	Krohmer, 1992b
イヌ ビーグル 雌雄 4 匹/群	経口 (強制、カ プセル)	52 週間  26、39、 52 週に検 査 (JMPR には検査 時期の記 載なし)	0、10、50、100 mg/kg/日  ジフェニルアミン の純度: >99%	雄 50 mg/kg/日以上: 被毛の緑色汚染(少数例)、血小板数 の増加、総ビリルビン量増加 100 mg/kg/日: 赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度 の低下、ヘマトクリット値の低下、 コレステロール量増加、肝臓絶対重 量増加 雌 50 mg/kg/日以上: 被毛の緑色汚染(少数例)、総ビリル ビン量増加、アルブミン量の増加、 血清尿素窒素量減少 100 mg/kg/日: 赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度 の低下、ヘマトクリット値の低下、 コレステロール量増加 NOAEL: 10 mg/kg/日	Botta, 1994c
イヌ ビーグル 投与開始 時 8 か月 齢 雌雄 2 匹/群	経口 (混餌)	737 日間	0、100、1,000、 10,000 ppm (0、8、77、769 mg/kg/日相 当:IUCLID, 2000 による換算) 純度: >99%	1,000 ppm 以上:雌雄:体重増加抑制 10,000 ppm: 雌 雄: 重度の貧血 (1,000ppm は中等度)、赤血球の耐低 浸透圧性低下(投与 2 年後)、肝臓重 量の増加、肝機能検査(BSP)による 肝障害、肝小葉周辺性細胞脂肪変 性、中等度のヘモジデリン沈着(脾 臓、腎臓、骨髄)、軽度の腎臓重量 の増加 NOAEL: 100 ppm (8 mg/kg/日相当) (本評価書の判断)	Thomas et al., 1967b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄	経口 (混餌)	18 か月間	0、10,000 ppm	投与開始 6 週目以後: 集合管の尿濃縮機能低下: 尿の浸透圧の低下、尿流量増加 (クレアチニンクリアランスに変化なし)、投与開始 10 週目に尿中尿素窒素濃度の低下、腎盂の尿素濃度の低下、集合管に好塩基性暗色細胞の増加、ミトコンドリアが増加した集合管細胞の増加 投与開始 10 週目以後:細胞の壊死を伴う一部の集合管の拡張、その後、拡張部は多数の壊死細胞で構成されるのうに進行、ネフロンのおう胞形成性変化。その、後集合管は尿濃縮機能の低下、尿細管細胞の多層化 18 か月目: 腎臓は成人の多のおう胞性腎臓病 (polysystic kidney disease) に類似した変化	Evan et al; 1978
ラット	経口 (混餌)	226 日間	0、0.025-1.0%	0.1-1.0%: 腎臓のおう胞形成腫瘍発生なし  ジフェニルアミンをコロジオンによりカプセル化して投与後、膀胱に乳頭腫発生 (125 日以内)	Sheftel, 2000
ラット SD シリアン ハムスター スナネズミ Mongolian いずれも 雄 10 匹/群	ラット (経口、強制) 媒体:ピーナッツ油	3 日間	0、400、600、800 mg/kg/日	600 mg/kg/日以上:腎臓皮質退色 800 mg/kg/日: 腎臓乳頭先端部の間質細胞と内皮細胞の核濃縮、腎臓間質の変性(2/10 匹)	Lenz & Carlton, 1990
シリアン ハムスター スナネズミ (経口、強制) 媒体:ピーナッツ油	3 日間	0、400、600、800 mg/kg/日	腎臓乳頭壊死: 400 mg/kg /日: 5/10 匹 600 mg/kg /日: 7/10 匹 800 mg/kg /日: 5/10 匹		
スナネズミ (経口、強制) 媒体:ピーナッツ油	3 日間	0、400、600、800 mg/kg/日	病理組織学的変化なし(腎臓、肝臓、脾臓、心筋、肺)		
腹腔内投与(シリアンハムスター雄) 媒体:ピーナッツ油	3 日間	0、400、600、800 mg/kg/日	600 mg/kg/日以上: 腎臓乳頭壊死		
ウサギ NZW 雌雄 5 匹/群	経皮 (閉塞: 6 時間/日)	21 日間	0、100、500、1,000 mg/kg/日 工業原体(純度: 100%) 媒体: 蒸留水	いずれの投与量でも死亡無し  500 mg/kg/日以上:胃の暗赤色病巣(雌雄)	Siglin, 1991

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ジフェニルアミンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

SDラット (雌雄各28匹/群) にジフェニルアミン (純度: 99.8%) 0、500、1,500、5,000 ppm (雄: 0、40、120、400 mg/kg/日相当、雌: 0、46、130、450 mg/kg/日相当) を交配までの70日間混餌投与し、その後、ほ育期間終了後、各群の児 (F<sub>1</sub>) 動物の雌雄各28匹を選抜し、ジフェニルアミン0、500、1,500、5,000 ppmを交配前70日間混餌投与し、F<sub>2</sub>については観察または測定後剖検した二世代生殖毒性試験を行った (Rodwell, 1993)。親は生死、一般症状、体重、摂餌量、交尾率・妊娠率、器官重量、剖検、病理組織学検査を行い、児動物は出産時/ほ育期の一般症状、生死、体重、性比、剖検を行った。

親に対する毒性は、F<sub>0</sub>では、雄 500 ppm 以上の群で脾臓の黒紫色化、脾臓うっ血及びヘモジデリン沈着、1,500 ppm 以上の群で体重増加抑制、肝臓・脾臓相対重量増加、脾臓肥大、肝細胞肥大、5,000 ppm 群で飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、被毛の青色汚染、腎臓相対重量増加、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、脾臓髓外造血亢進がみられ、雌 500 ppm 以上の群で脾臓の黒紫色化、肝細胞肥大、脾臓うっ血及びヘモジデリン沈着、1,500 ppm 以上の群で、体重の増加の抑制、肝臓相対重量増加、脾臓肥大 (1,500 ppm 群のみ)、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着、5,000 ppm 群で飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、被毛の青色汚染、乳腺腫脹、側腹部触診による腫瘤、肝臓相対重量増加、腎臓近位尿細管褐色色素沈着がみられたほか、5,000 ppm 群で着床痕跡数減少、一腹児数の減少 (統計学的に有意でない) がみられた。

F<sub>1</sub>では、雄 500 ppm 以上の群で脾臓の黒紫色化、脾臓うっ血及びヘモジデリン沈着(雌雄)、1,500 ppm 以上の群で体重増加抑制、脾臓肥大、肝細胞肥大、5,000 ppm 群で飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、被毛の青色汚染、腎臓・肝臓・脾臓相対重量増加、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、脾臓髓外造血亢進がみられ、雌 500 ppm 以上の群で脾臓の黒紫色化、脾臓肥大、脾臓うっ血及びヘモジデリン沈着、1,500 ppm 以上の群で体重の増加の抑制、肝臓相対重量増加(F<sub>1</sub>)、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着、5,000 ppm 群で飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、肝臓相対重量増加、被毛の青色汚染、乳腺腫脹、側腹部触診による腫瘤、肝細胞肥大がみられたほか、5,000 ppm 群で着床痕跡数減少、一腹児数の減少がみられた。

児に対する毒性は、F<sub>1</sub>では5,000 ppm群で出産時児体重低下、ほ育期児体重増加抑制がみられた。F<sub>2</sub>では1,500 ppm以上の群でほ育期児体重増加抑制がみられた。

生殖毒性のNOAELは、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の雌親に5,000 ppmで着床痕跡数減少及び一腹児数の減少がみられたことから、1,500 ppm (130 mg/kg/日相当)であり、発生毒性のNOAELは、F<sub>2</sub>児のほ育期体重増加抑制が1,500ppmでみられたことから、500 ppm (46 mg/kg/日相当) と判断された。また、親に対する一般毒性のNOAELは、最低用量 (500 ppm) ではごく軽度と判断できるため 500 ppm (46 mg/kg/日相当) にきわめて近いと報告されている (Rodwell, 1993)。

SDラットにジフェニルアミン (純度: 99.9%) 0、10、50、100 mg/kg/日を妊娠 6~15 日に強制経口投与 (溶媒: コーン油) し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、いずれの用量でも試験期間中の母動物の死亡はみられなかった。100 mg/kg/日群の母動物に脾臓重量増加がみられ、脾臓

は黒みを帯びた紫色を呈した。児動物の発生に関する影響は最高用量の 100 mg/kg/日群までみられない (Rodwell, 1992)。

妊娠した雌のAlpk:Apラットにジフェニルアミン0、1,000 mg/kg/日を妊娠7～17日に強制経口投与し、分娩後5日間の児動物を観察した試験で、児動物に体重増加抑制がみられたが、一腹児数、生存率に変化はみられていない (Wickramaratne, 1987)。

妊娠した雌のラット (系統不明) にジフェニルアミン 0、2.5%を含む飼料を妊娠 14～20 日に混餌投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した。その結果、胎児に腎臓集合管のう胞性拡張、近位尿細管変性がみられた (Sheftel, 2000)。

NZW ウサギにジフェニルアミン (純度 99.9%) 0、33、100、300 mg/kg/日を妊娠 7～19 日に強制経口投与 (溶媒: 1%メチルセルロース) し、妊娠 29 日に帝王切開した試験で、300 mg/kg/日群の母動物に、摂餌量の減少、体重増加の抑制がみられた。児動物の発生に関する影響は最高用量の 300 mg/kg/日までみられていない (Edwards et al., 1983)。

以上、ジフェニルアミンはラットに生殖・発生毒性を示すが催奇形性は示さない。生殖毒性のNOAELは、着床痕跡数減少及び一腹児数の減少に基づき1,500 ppm (130 mg/kg/日相当)、発生毒性のNOAELは、児動物に対してはラットの繁殖試験でF<sub>2</sub>のほ育期体重増加抑制に基づき500 ppm (46 mg/kg/日) と考えられる。

表 7-5 ジフェニルアミンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 28 匹/群	経口投与 (混餌)	F <sub>0</sub> :交配前 70 日間投与 F <sub>1</sub> :ほ育期間終了後雌雄各 28 匹/群を選抜し、交配前 70 日間投与、選抜されなかった動物は剖検 F <sub>2</sub> :出産時/ほ育期一般症状、生死、体重、性比、剖検	0、500、1,500、5,000 ppm (摂取量、F <sub>0</sub> 雄: 0、40、120、400 mg/kg/日相当、F <sub>0</sub> 雌: 0、46、130、450 mg/kg/日相当) 純度: 99.8%	親に対する毒性: F <sub>0</sub> 雄 500 ppm 群以上:脾臓の黒紫色化、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着 1,500 ppm 群以上:体重の増加の抑制、肝臓・脾臓相対重量増加、脾臓肥大、肝細胞肥大 5,000 ppm 群: 飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、被毛の青色汚染、腎臓相対重量増加、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、脾臓髓外造血亢進 F <sub>0</sub> 雌 500 ppm 群以上:脾臓の黒紫色化、肝細胞肥大、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着 1,500 ppm 群以上: 体重の増加の抑制、肝臓相対重量増加、脾臓肥大 (1,500ppm 群のみ)、腎臓近位尿細管褐色色素沈着(F1)、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着 5,000 ppm 群:飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、被毛の青色汚染、乳腺腫脹、側腹部触診による腫瘍(主に F0、病理組織学的検査なし)、肝臓相対重量増加、腎臓近	Rodwell, 1993

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>位尿細管褐色色素沈着、着床痕跡数減少及び一腹児数の減少</p> <p>F<sub>1</sub> 雄  500 ppm 群以上:脾臓の黒紫色化、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着  1,500 ppm 群以上: 体重の増加の抑制、脾臓肥大、肝細胞肥大  5,000 ppm 群: 飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、被毛の青色汚染、腎臓・肝臓・脾臓相対重量増加、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、脾臓髓外造血亢進</p> <p>F<sub>1</sub> 雌  500 ppm 群以上: 脾臓の黒紫色化、脾臓肥大、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着  1,500 ppm 群以上: 体重の増加の抑制、肝臓相対重量増加、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈着  5,000 ppm 群:飼育ケージの青色着色、対照群に比較した体重の減少、肝臓相対重量増加、被毛の青色汚染、乳腺腫脹、側腹部触診による腫瘤、肝細胞肥大、着床痕跡数減少及び一腹児数の減少  F<sub>0</sub>・F<sub>1</sub> 雌にみられた一腹児数の減少と子宮の着床痕数とは依存関係がある。  児に対する毒性:  F<sub>1</sub>  5,000 ppm 群:出産時児体重低下、ほ育期児体重増加抑制  F<sub>2</sub>  1,500 ppm 群以上:ほ育期児体重増加抑制</p> <p>NOAEL:  生殖毒性: 1,500 ppm(130 mg/kg/日相当) 着床痕跡数減少及び一腹児数減少 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>)  発生毒性: 500 ppm (46 mg/kg/日相当) 児(F<sub>2</sub>)のほ育期体重増加抑制  親に対する一般毒性: 最低用量でみられた毒性(脾臓の黒紫色化、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着)はごく軽度と判断できるため 500 ppm (46 mg/kg/日相当) にきわめて近い</p>	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 25 匹/群	経口投与 (強制)  (溶媒: コ ーン油)	妊娠 6-15 日 帝王切開: 妊 娠 20 日	0、10、50、100 mg/kg/日 純度 99.9%	10 mg/kg/日以上: 母動物: 死亡、投 与に起因した一般症状の変化及び体 重・摂餌量の増減なし、剖検での異 常なし、対照群に比較した子宮重量 の差なし。初期及び後期吸収、生存児 数、黄体数への影響、胎児の奇形・ 変異の発生なし  100 mg/kg/日群: 母動物: 脾臓の肥大と 脾臓重量の増加、脾臓の黒紫色化 発生毒性なし	Rodwell, 1992
ラット Alpk:Ap 雌	経口投与 (強制)	妊娠 7-17 日	0、1,000 mg/kg/日	児の体重増加の抑制(出産後)	Wickramaratne , 1987
ラット	経口投与 (混餌)	出産予定日前 6 日間	1、2.5% 投与液量: 2 mL	胎児: 腎臓集合管のう胞性拡張、近位尿 細管変性	Sheftel, 2000
ウサギ NZW 16-18 匹/群	経口投与 (強制) (溶媒: 1% メチルセ ル ロー ス)	妊娠 7-19 日 帝王切開日: 妊娠 29 日	0、33、100、300 mg/kg/日 純度 99.9%	33mg/kg/日以上: 尿の緑色化、死亡なし 300mg/kg/日: 母動物: 摂餌量減少、投与期間初期体 重の軽度の減少 児動物: 剖検時の異常なし、胚又は胎 児の発育に影響なし	Edwards et al., 1983

### 7.3.6 遺伝毒性

ジフェニルアミンの遺伝毒性試験結果を表 7-6、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-7 に示す。

#### a. *in vitro*

ネズミチフス菌 (TA98、100、1535、1537、1538 株) を用いた復帰突然変異試験で、S9 無添加条件では 6.67、10.0、33.3、66.7、100  $\mu$ g/plate、S9 添加条件では 10.0、33.3、66.7、100、333  $\mu$ g/plate の用量で、復帰変異株の増加はみられなかった (Lawlor, 1992)。

その他の突然変異試験に関する多くの報告 (Babish et al., 1983; Ferretti et al., 1977; Flolin et al., 1980; Lawlor, 1992; McGregor et al., 1980; Probst et al., 1981; Zeiger et al., 1988) ではいずれも陰性であり、ノルハルマンを添加した試験の一部で、S9 添加条件で陽性 (Sugimura et al., 1982) の結果が得られた。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK<sup>+/+</sup>) を用い、ジフェニルアミン (純度不明) を 3.79~28.49  $\mu$ M の濃度範囲 (9  $\mu$ M 以上の用量は細胞毒性を示した) で暴露した前進突然変異試験で、S9 の有無にかかわらず陰性を示した (Amacher et al., 1979, 1980)。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK<sup>+/+</sup>) を用い、ジフェニルアミン (純度: 99.9%) を 5~80  $\mu$ g/mL の濃度範囲 (20  $\mu$ g/mL 以上の用量は細胞毒性を示した) で暴露した前進突然変異試験で、S9 (ラット肝細胞由来) の添加条件で弱い陽性であったが、変異細胞の発生頻度に用量依存性はみられなかった (Cifone 1992)。

ネズミチフス菌 TA1950 のマウス腹腔内投与による宿主経路試験 (Braun et al., 1977)、*Saccharomyces cerevisiae* D5 を用いた遺伝子組み換え試験 (McGregor et al., 1980) ではいずれも



陰性であった。

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU細胞) を用いた染色体異常試験で、ジフェニルアミン (純度: 99.7%) はS9添加の有無にかかわらず構造異常の陽性を示した (厚生労働省, 2005)。

大腸菌W3110/polA+及びP3478/polA-を用いたDNA損傷試験・DNA修復試験 (McGregor et al., 1980)、マウス肝細胞を用いた不定期DNA合成 (Probst et al., 1981)及び大腸菌PQ37を用いたSOS試験 (Von der Hude et al., 1988) ではいずれも陰性であった。

#### b. *in vivo*

雄マウスにジフェニルアミン (純度: 99.9%) 0、250、500、1,000 mg/kg、雌に 375、750、1,500 mg/kgを強制経口投与した小核試験で投与後24、48、72時間の検査で、骨髄細胞の多染性赤血球に小核発生の頻度の増加はみられなかった (Murli, 1992)。

ラットを用いた染色体異常試験 (Korolev et al., 1976) 及びマウスを用いた姉妹染色分体交換試験 (Vasil'eva et al., 1985) では陰性であった。

以上から、ジフェニルアミンは、CHL/IU細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で陽性を示したが、細菌を用いた復帰突然変異試験及びDNA修復、DNA不定期合成などの*in vitro*DNA損傷試験の多くは陰性であり、また*in vivo*染色体試験でも陰性であった。したがって、*in vitro*、*in vivo*の試験結果から、ジフェニルアミンは遺伝毒性を示さないと考える。

表 7-6 ジフェニルアミンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ND 細胞毒性 S9 無添 加: 333 $\mu$ g/plate 以 上、 S9 添加: 667 $\mu$ g/ plate 以上	- S9: 6.67、 10.0、33.3、 66.7、100 $\mu$ g/plate +S9: 10.0、 33.3、66.7、 100、333 $\mu$ g/plate	—	—	Lawlor, 1992
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ND	ND	—	—	McGregor et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	ND	ND	—	—	Flolin et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA100	ND	ND	—	—	Babish et al., 1983

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	ネズミチフス菌 TA1538	ND	ND	- -	Epler et al., 1977 Ferretti et al., 1977
	ネズミチフス菌 TA98 TA1535 TA1537 TA1538	ND	ND	- - - - - - - -	Probst et al., 1981
	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA1535	ND	ND	- - - - - - - -	Zeiger et al., 1988
	大腸菌 WP2 WP uvrA-	ND	ND	- - - -	Probst et al., 1981
	ネズミチフス菌 TA98 TA100	ノルハルマ ン <sup>1)</sup> 添加	ND	- - - - - -	Sugimura et al., 1982
	ネズミチフス菌 TA98	ノルハルマ ン添加	ND	- +	
	前進突然変異	マウスリンパ腫 細胞 L5178YTK+/-	前処理法	3.79-28.49 $\mu$ M (媒体: エタ ノール) 9 $\mu$ M 以上の 用量で細胞 毒性あり	- -
マウスリンパ腫 細胞 L5178YTK+/-		ND	5-80 $\mu$ g/mL (媒体: DMSO) ジフェニル アミン (99.9%) 20 $\mu$ g/mL 以 上の用量で 細胞毒性あ り	- (+) 変異細胞の 発生頻度に 用量依存性 なし	Cifone, 1992
宿主経路突然 変異	ネズミチフス菌 TA1950 マウス腹腔内 投与	ジフェニル アミンはマ ウスに経口 投与	ND	-	Braun et al., 1977
遺伝子組み換 え	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5	ND	ND	- -	McGregor et al., 1980
染色体異常	CHL/IU 細胞 <sup>2)</sup>	前処理法 処理: 6 時間 回復: 18 時間	(-S9) 0.02-0.10 mg/mL (+S9) 0.06-0.14 mg/mL	- + (構造異常)	厚生労働 省, 2005

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
			培養法 24、48 時間	(-S9) 0.016-0.048 mg/mL	+	ND (構造異常)	
	DNA 損傷 /DNA 修復	大腸菌 W3110/polA+ P3478/polA-	ND	ND	-	-	McGregor et al., 1980
	不定期 DNA 合 成	マウス肝細胞	ND	ND	-	-	Probst et al., 1981
	SOS	大腸菌 PQ37	ND	ND	-	-	Von der Hude et al., 1988
<i>in vivo</i>	小核	マウス (ICR) 骨髓細胞を観察	経口投与 (強制)	雄: 250、500、 1,000mg/kg 雌: 375、750、 1,500mg/kg	-	-	Murli, 1992
	染色体異常	ラット慢性毒性 試験(投与期間 不明)の骨髓細 胞	経口投与	0.05、0.5、 5mg/kg/日	-	-	Korolev et al., 1976
	姉妹染色分体 交換	マウス 骨髓細胞を観察	腹腔内投与 単回	1-500mg/kg 1-100mg/kg	-	-	Vasil'eva et al., 1985

+: 陽性、(+): 弱い陽性、-: 陰性、ND: データなし、

1) ノルハルマン: 9H-pyrido[3,4-b]indole

2) CHL/IU 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞)

表 7-7 ジフェニルアミンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	突然変異誘発性	染色体異常誘発性	DNA 損傷性
バクテリア	-	-	-
カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
昆虫	ND	ND	ND
培養細胞	ND	-	-
ほ乳動物 ( <i>in vivo</i> )	ND	-	ND

-: 陰性; ND: データなし

### 7.3.7 発がん性

ジフェニルアミンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

雌雄の ICR マウスに 0、520、2,600、5,200 ppm の濃度でジフェニルアミン (純度: 99%超) を 18 か月間混餌投与 (摂取量: 雄: 0、73、370、760 mg/kg/日; 雌: 0、90、460、940 mg/kg/日) した試験で、いずれの用量でも、ジフェニルアミン投与による腫瘍の発生はみられなかった (Botta, 1994a)。

NMRI マウスにジフェニルアミン 0、300 mg/kg/週を (全 78 回) を 18 か月間強制経口投与した試験で、腫瘍の発生はみられなかった (Holmberg et al., 1983)。

Slonaker-Addis ラットにジフェニルアミンを 0、1、100、1,000、5,000、10,000 ppm 濃度で 2 年間混餌投与し、加齢により発生する腫瘍以外にジフェニルアミン投与による腫瘍の発生はなかった (Thomas et al., 1967a)。

SD ラットに、雄 0、200、750、3,750、7,500 ppm (0、8.1、28.8、146.7、302.1 mg/kg/日相当)、雌: 0、150、500、2,500、5,000 ppm (0、7.5、24.9、137.8、286.1 mg/kg/日相当) の濃度でジフェニルアミン (純度: 99%超) を 2 年間 (102 週間) 混餌投与した試験で、雄の対照群、200、7,500ppm 群で死亡率がそれぞれ 78、78、45%に上昇し、雌でも同様の傾向がみられた。そのため、投与開始 102 週後に試験を中止した。この試験条件で、いずれの用量でもジフェニルアミンの投与による腫瘍の発生はみられなかった (Botta, 1994b)。

ラット (18 匹/群) にイニシエーターとして *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロサミンを 2 週間、1,000 ppm の濃度で混餌投与し、その後ジフェニルアミン 15,000 ppm を 22 週間、混餌投与した。また別に *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロサミン 1,000 ppm のみ投与した群 (ジフェニルアミンの混餌投与行わず、基礎飼料を 22 週間投与した群)、*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロサミンの 2 週間の投与の期間にこれを含まない飼料 (基礎飼料) を投与し 22 週間はジフェニルアミンを投与した群を設けた。これら 3 群には 22 週目以後 32 週目まで基礎飼料のみを投与し飼育・観察した。イニシエーター投与後ジフェニルアミンを投与した群では腎臓の腫瘍が 13/18 匹みられたが、イニシエーターのみの投与群では 9/18 匹、ジフェニルアミンのみの投与群では腎臓の腫瘍は発生しなかった。以上から *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロサミンによる腎臓腫瘍発生に対して、ジフェニルアミンはプロモーター作用を示した (Hiasa et al., 1982)。

以上、ジフェニルアミンのマウスへの 18 か月間混餌投与試験、18 か月間強制経口投与試験及びラットへの 2 年間混餌投与試験のいずれでも発がん性は認められなかった。JMPR (1998) はジフェニルアミンは発がん性を示さないとしている。なお、ジフェニルアミンは *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロサミンによる腎臓腫瘍発生に対して、プロモーター作用を示したとの報告がある。

ジフェニルアミンの国際機関等での発がん性評価を表 7-9 に示す。

IARC ではジフェニルアミンの発がん性を評価していないが、ACGIH (2005) は A4 (ヒトに対して発がん性が分類できない物質) に分類している。その他の国際機関等は発がん性を評価していない。

表 7-8 ジフェニルアミンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 (60 匹/性/ 群)	経口投与 (混餌)	18 か月	0、520、2600、 5,200ppm (雄: 0、73、370、 760、雌: 0、90、 460、940mg/kg/ 日) 純度: >99%	ジフェニルアミン投与による腫瘍の発生はなかった。	Botta, 1994a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス NMRI	経口投与 (強制)	18 か月間 計画屠殺: 投与開始 26、52 週 目 全観察期 間:126 週 間	0、300mg/kg/週 (投与回数:78 回)	腫瘍発生頻度の増加なし(対照に比べ) <u>腫瘍発生頻度(%)</u> 対照      300mg/kg/週 全腫瘍      22.2      22.9 リンパ腫      11.1      8.3 肺胞性腺腫      11.1      16.5  ジフェニルアミン投与による腫瘍の発 生はなかった。	Holmberg et al., 1983
ラット Slonaker- Addis 雌雄 20 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、1、100、 1,000、5,000、 10,000ppm (投与開始 240 日までの飼料摂 取量雄: 0、 11.65、11.47、 11.68、11.82、 10.86、9.99 雌: 0、9.44、 9.55、9.57、 9.25、8.77、8.12 g/ラット/日)	加齢性の腫瘍以外に投与による腫瘍の 発生頻度の増加なし(対照に比べ)  1,000ppm: 雌、体重増加の抑制 5,000ppm 以上:雌雄、体重増加の抑制・ 摂餌量の減少  ジフェニルアミン投与による腫瘍の発 生はなかった。	Thomas et al., 1967a
ラット SD 雌雄 50 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間 (投与開始 102 週後に 試験を中 止)	雄: 0、200、750、 3,750、7,500ppm (0、8.1、28.8、 146.7、 302.1mg/kg/日 相当) 雌: 0、150、500、 2,500、5,000ppm (0、7.5、24.9、 137.8、286.1 mg/kg/日相当) ジフェニルアミ ン純度:>99%	雄の対照群、200、7,500ppm 群で死亡率 が上昇(78、78、45%)し、雌でも同様 の傾向がみられ、投与開始 102 週後に 試験を中止した。 102 週までに生存した動物ではジフェ ニルアミン投与によると考えられる 腫瘍の発生はなかった。	Botta, 1994b
ラット Wistar 雄 18 匹/群	経口投与 (混餌)	1 群:N-エチル-N-ヒドロキシ エチルニトロサミン (イニ シエーター) 1,000ppm を 2 週間、混餌投与、その後ジ フェニルアミン 15,000ppm を 22 週間、混餌投与 2 群:N-エチル-N-ヒドロキシ エチルニトロサミン 1,000ppm を 2 週間、混餌投 与のみ(ジフェニルアミンの 混餌投与なし、その期間は 基礎飼料を 22 週間投与 3 群:最初の 2 週間は基礎飼料 を投与、その後 22 週間はジ フェニルアミン投与  22 週目以後は 32 週目まで上 記 3 群に基礎飼料を投与	腎臓腫瘍発生率 1 群: 13/18 匹 2 群: 9/18 匹 3 群: 0/18 匹 ジフェニルアミンは N-エチル-N-ヒド ロキシエチルニトロサミンによる腎臓 腫瘍発生に対して、プロモーター作用が 認められた。	Hiasa et al., 1982	

表 7-9 ジフェニルアミンの国際機関等でのジフェニルアミン発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	—	発がん性について評価されていない。
ACGIH (2005)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質
日本産業衛生学会 (2005)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2005)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ジフェニルアミンは消化管、皮膚及び呼吸器から容易に吸収され、24 時間以内に約 90%が主に尿中に排泄される。ラット、ヤギ、ニワトリでは、ジフェニルアミンまたはその代謝物が特に高濃度に分布する組織、器官はない。ジフェニルアミンはラット、ヤギ、ニワトリでは、4-ヒドロキシジフェニルアミンに代謝された後、硫酸抱合、グルクロン酸抱合などを経て排泄される。

ジフェニルアミンはヒトの皮膚、眼、粘膜に刺激性を示し、感作性はないと考えられる。職業暴露により頻脈、高血圧、湿疹、食欲不振、泌尿器への影響がみられ、メトヘモグロビン血症を生じる。

急性毒性に関して、ラットに対する経口投与のLD<sub>50</sub>は1,165～3,200 mg/kg、別に5,000 mg/kg超の報告があり、ウサギの経皮投与のLD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg超である。

ジフェニルアミンはウサギの皮膚及び眼に軽度の刺激性を示す。実験動物に感作性を示すとした報告はない。

反復投与毒性に関して、ジフェニルアミンは、マウス・ラットへの経口投与によって、血液系に貧血、脾臓及び肝臓に髄外造血亢進、骨髄に過形成、また腎臓への影響として尿細管の変性/壊死を生ずる。他のラット、ハムスターの短期投与では、腎臓乳頭の壊死がみられた。したがって、ジフェニルアミンの標的器官は血液及び腎臓である。反復経口投与の NOAEL は、ラットに対する 2 年間の混餌投与試験で、雌の 500 ppm 以上の群で赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下などの貧血がみられていることから、150 ppm (7.5 mg/kg/日相当) である。

ジフェニルアミンはラットに生殖・発生毒性を示すが催奇形性はない。生殖毒性の NOAEL は、一腹児数の減少に基づき 1,500 ppm (120 mg/kg/日相当) であり、発生毒性の NOAEL は、児動物のほ育期体重の低下に基づき、500 ppm (46 mg/kg/日) である。

ジフェニルアミンは、CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性を示したが、細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復、DNA 不定期合成などの *in vitro* DNA 損傷試験の多くは陰性であり、また *in vivo* 染色体試験でも陰性であった。したがって、*in vitro*、*in vivo* の試験結果から、ジフェニルアミンは遺伝毒性を示さないと考える。

ジフェニルアミンのマウスへの 18 か月間混餌投与試験、18 か月間強制経口投与試験及びラットへの 2 年間混餌投与試験で発がん性は認められなかった。IARC ではジフェニルアミンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2005年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices for 2001. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Amacher, D. E., Paillet, S.C., D. S. Salsburg, D.S. and Ray, V.A. (1980) Analyses of mouse lymphoma TK assay results for statistical significance via a two sample t-test. *Environ. Mutagen.*, **1**, 159-160.
- Amacher, D. E., S. C. Paillet, G. N. Turner, V. A. Ray and D. S. Salsburg (1980) Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. II. Test validation and interpretation. *Mutat. Res.* 72: 447-474.
- Babish, J.G., J.G., Hotchkiss, J.H., Wachs, T., Vecchio, A.J., Gutenmann, W.H. and Lisk, D.J. (1983) *N*-nitrosoamines and mutagens in rubber nursing nipples. *J. Toxicol. Environ. Health*, **11**, 167-177.
- Bayer (1973) Unpublished report. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- Bayer (1986) Unpublished report. (IUCLID, 2000 から引用)
- Bayer (unidentified) Unpublished report. (IUCLID, 2000 から引用)
- Botta, J.A., Jr. (1992) 90 Day evaluation of diphenylamine in the mouse. Unpublished report No. 426E-001-034-91 from TPS, Inc., Mt Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Botta, J.A., Jr. (1994a) 18 Month oncogenicity evaluation of diphenylamine in the mouse. Unpublished report No. 426H-002-646-91 from T.P.S., Inc., Mt Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO A. (JMPR, 1998 から引用)
- Botta, J.A., Jr. (1994b) 24 Month combined oncogenicity/toxicity evaluation of diphenylamine in rats. Unpublished study No. 426D-102-048-91 from TPS, Inc., Mt Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Botta, J.A., Jr (1994c) One year chronic study of diphenylamine in dogs. Unpublished report No. 426B-502-044-91 from T.P.S., Inc., Mt Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Braun, R., Schoneich, J. and Ziebarth, D. (1977) *In vivo* formation of *N*-nitroso compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. *Cancer Res.*, **37**, 4572-4579. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- Calnan, C.D. (1978) Diphenylamine. Contact dermatitis, **4**, 301. (ACGIH, 2001 から引用)
- Cifone, M. (1992) Mutagenicity test on diphenylamine in the L5178Y TK<sup>+/-</sup> mouse lymphoma forward mutation assay. Unpublished report No.14902-0-431 from Hazleton Washington, Inc., Rockville, Maryland, and Vienna, Virginia, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を2005年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 用; U.S. EPA, 1998 から引用)
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Drzyzga, O. (2003) Diphenylamine and derivatives in the environment: a review. *Chemosphere*, **53**, 809-818.
- Edwards, J., Leeming, N., Clark, R. and Offer, J.M. (1983) Effect of diphenylamine on pregnancy of the New Zealand White rabbit. Unpublished study No. PWT 1/2/83409 prepared by Huntingdon Research Centre. Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom. (JMPR, 1998 から引用)
- Epler, J.L., Larimer, F. W., Rao, T.K., Nix, C.E. and Ho, T. (1978). Energy-related pollutants in the environment: Use of short-term tests for mutagenicity in the isolation and identification of biohazards. *Environ. Health Perspect.*, **27**, 11-20. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- Evan, A.P., Hong, S.K., Gardner, K., Jr., Park, Y.S. and Itagaki, R. (1978) Evolution of the collecting tubular lesion in DPA-induced renal disease. *Lab. Invest.*, **38**, 244-252.
- Ferretti, J.J., Lu, W. and Liu, M.-B. (1977) Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of hemoglobin. *Am. J. Clin. Pathol.*, **67**, 526-527. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- Flolin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, **15**, 219-232. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1991) Diphenylamine (N-Phenylbenzeneamine). BUA Report No. 15, VCH, Weinheim.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol.5, p.332 Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI.
- Gutenmann, W.H. and Lisk, D.J. (1975) A feeding study with diphenylamine in a dairy cow. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 177-180. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- Hiasa, Y., Oshima, M. and Kitahori, Y. (1982) Promoters in experimental renal carcinogenesis. *Saishin Igaku*, **37**, 1771-1775. (GDCh-BUA, 1988; IUCLID, 2000 から引用)
- Hockenbury, M.R. and Grady, C.P.L., Jr. (1977) Inhibition of nitrification- effects of selected organic compounds. *J. Water Poll. Control Fed.*, **49**, 768-777.
- Holmberg, B., Kronebi, T., Ackevi, S. and Ekner, A. (1983) Carcinogenicity testing of diphenylamine and gamma-butyrolactone by oral administration to male mice. *Arbete Och Haelsa*, **34**, 1-35. (in Swedish) (GDCh-BUA, 1988; IUCLID, 2000 から引用)
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.



- (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (2000) Diphenylamine, EU European Chemicals Bureau (ECB)
- JETOC (1985) JETOC-Newsletter No4, p. 16 (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- JMPR (1998) Diphenylamine (addendum), JMPR evaluations 1998 Part II Toxicological. INCHEM. (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr07.htm> から引用)
- Kaiser, K. L. E. et al. (1987) In : Kaiser, K. L. E. ed., QSAR Environ. Toxicol., Proc. Int. Workshop, 2nd Meeting Data, pp.153-168, Dordrecht.
- Kim-Kang, H. (1994a) Metabolism of [<sup>14</sup>C]diphenylamine in lactating goats. Unpublished study No. XBL 92089, Report No. RPT00150 from Xenobiotic Laboratories, Inc., Plainsboro, New Jersey, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Kim-Kang, H. (1994b) Metabolism of [<sup>14</sup>C]diphenylamine in the laying hen. Unpublished study No. XBL 93041, Report No. RPT00161 from Xenobiotic Laboratories, Inc., Plainsboro, New Jersey, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Kiplinger, G. (1995) Skin sensitization study of diphenylamine technical in albino guinea pigs: Final report. Lab project No. WIL-256001, Unpublished study prepared by WIL Research Labs, Inc. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Korolev, A.A., Arsen'eva, M.V., Vitvitskaya, B.R., Zakharova, T.A. and Kinzirkii, A.S. (1976) Experimental data for the hygienic standardization of diphenylamine and diphenylethyluria in reservoir waters. Gig. Sanit., 21-25. (in Russian) (GDCh-BUA, 1988; IUCLID, 2000 から引用)
- Kreuzman, J. (1991a) Primary skin irritation study in rabbits with diphenylamine super-refined. Lab project No. 91-8052-21 (A). Unpublished study prepared by Hill Top Biolabs, Inc. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Kreuzman, J. (1991b) Primary eye irritation study in rabbits without rinsing with diphenylamine super-refined. Lab project No. 91-8052-21 (B). Unpublished study prepared by Hill Top Biolabs, Inc. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Krohmer, R. (1992a) 90 day subchronic toxicity evaluation of diphenylamine in rats. Lab project number: 426C-10-034-91 from T.P.S., Inc., Mt. Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. (JMPR, 1998 から引用).. (JMPR, 1998 から引用)
- Krohmer, R. (1992b) 90 Day evaluation of diphenylamine in the dog. Unpublished study No. 426C-501-034-91 from T.P.S., Inc., Mt. Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Kronevi, T and Holmberg B. (1979) Acute and subchronic kidney injuries in mice induced by diphenylamine (DPA). Exp. Path., **17**, 77-81.
- Lawlor, T. (1992) Mutagenicity test on diphenylamine in the Salmonella/mammalian-microsome reverse mutation assay (Ames test). Unpublished report No.14902-0-401 from Hazleton

- Washington, Inc., Rockville, Maryland, and Vienna, Virginia, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Lenz S.D. and Carlton W. (1990) Diphenylamine-induced renal papillary necrosis and necrosis of the pars recta in laboratory rodents. *Vet. Pathol.*, **27**, 171-178.
- Levenstein, J. (1987) Diphenylamine. Report to RIFM, 1976, cited in Opdyke, D.L.J., *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **16**, Supp. 1, 723-727. (GDCh-BUA, 1988 から引用)
- Loser, E. (1977) Diphenylamine. Short report, Bayer AG. (GDCh-BUA, 1988; IUCLID, 2000 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2005 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- McGregor, D.B., Riach, C.G., Hastwell, R.M. and Dacre, J.C. (1980) Genotoxic activity in microorganisms of tetryl, 1,3-dinitrobenzene and 1,3,5-trinitrobenzene. *Environ. Mutagen.*, **2**, 531-541.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Murin, M., J. Gavora, I. Drastichova, E. Duksova, T. Madsen, J. Torslov, A. Damborg, H. Tyle, and F. Pedersen. (1997) Aquatic hazard and risk assessment of two selected substances produced in high volumes in the Slovak Republic. *Chemosphere*, **34**, 179-190.
- Murli, H. (1992b) Mutagenicity test on diphenylamine for *in vivo* mammalian micronucleus assay. Unpublished report No. 14902-0-455 from Hazleton Washington, Inc., Rockville, Maryland, and Vienna, Virginia, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998; U.S. EPA, 1998 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- Pedersen, F., Bjornestad, E., Vulpius, T. and Rasmussen, H.B. (1998) Immobilisation test of aniline compounds with the crustacean *Daphnia magna*. Proj. No. 303587, p.93, Report to the Danish EPA, Copenhagen.
- Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp J.K. and Neal, S.B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.*, **3**, 11-32.
- Robert, P., Dervillee, P. and Collet, R. (1937) L'intoxication professionnelle par la diphenylamine; consideration d'ordre clinique et recherches experimentales; mesures prophylactique. *Ann. Med. Legale Criminol.*, **17**, 968. (in French) (GDCh-BUA, 1988; IUCLID, 2000 から引用)
- Rodwell, D.E. (1992) Teratology study in rats with diphenylamine (DPA). Unpublished study No. 3255.3 prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, Ohio, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Rodwell, D.E. (1993) Two-generation reproduction study in rats with diphenylamine (DPA).

- Unpublished study No. 3255.4 prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, Ohio, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Sheftel, V.O. (2000) Indirect food additives and polymers. In: Migration and Toxicology, p.348, Lewis Publishers, Boca Raton, FL. (U. S. National Library of Medicine , 2005 から引用)
- Siglin, J. C. (1991) Repeated dose dermal toxicity: 21 Day study. Unpublished study No 3255.1 prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, Ohio, USA. Submitted to WHO. (JMPR, 1998 から引用)
- Spanjers, M. Th. and Til, H.P. (1982) Determination of the acute oral toxicity of diphenyl amine in rats. Unpublished Report from CIVO-TNO, submitted to WHO, In: Diphenylamine, JMPR 1984, pp.641-643.
- Sugimura, T., Nagao, M. and Wakabayashi, K. (1982) Metabolic aspects of the comutagenic action of norharman. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **136B**, 1011-1025. (IUCLID, 2000 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Thomas J.O., Ribelin W.E., Wilson R.H., Keppler D.C. and DeEds, F. (1967a) Chronic toxicity of DPA to albino rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 362-374.
- Thomas J.O., Ribelin W.E., Wilson R.H., Woodward, J.R. and DeEds, F. (1967b) The chronic toxicity of DPA for dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **11**, 184-194.
- Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y. and Iwaida, M. (1982) Actual survey on TLm (Median Tolerance Limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds. *J. Toxicol. Sci.*, **7**, 193-203.
- U.S. Coast Guard (1978) CHRIS- Hazardous Chemical Data. Manual Two. U.S. Government Printing Office.
- U.S. EPA (1998) Diphenylamine. EPA738-R-97-010, Reregistration eligibility decision (RED).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1992) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. (IUCLID, 2000 から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- van Beek, L. (1982a) Primary skin irritation test with diphenylamine in albino rabbits. Unpublished

- report from CIVO-TNO, submitted to WHO, In: Diphenylamine, JMPR 1984, pp.641-643.
- van Beek, L. (1982b) Eye irritation test with diphenylamine in albino rabbits. Unpublished report from CIVO-TNO, submitted to WHO, In: Diphenylamine, JMPR 1984, pp.641-643.
- Vasil'eva, L.N., Pylev, L.N., Pliss, G.B., Gorski, T., Galkiewicz, E., Gorecka, D., Sikora, M. and Mekler, U. (1985) Possibility of using sister chromatid exchange and Ames tests in screening the products and intermediates of aniline dye production for carcinogenicity. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **8**, 16-19. (GDCh-BUA, 1988; IUCLID, 2000 から引用)
- Verschuieren, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Volodchenko, V.A. (1975) Toxicological characteristics of diphenylamine and certain of its derivatives depending on the chemical structure. *Gig. Sanit.*, **10**, 114-116. (in Russian) (IUCLID, 2000 から引用)
- von der Hude, W., Behm, C., Gurtler, R. and Basler, A. (1988) Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat. Res.*, **203**, 81-94.
- Wickramaratne, G.A. (1987) The Chernoff-Kavlock assay: its validation and application in rats. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, **7**, 73-83. (IUCLID, 2000 から引用)
- Wills R. B. H., Scott, K. J. and Bailey, W. M. (1977) Reduction of superficial scald in apples with monoterpenes. *Aust. J. Agric.*, **28**, 445-448.
- Wills, R. B. H., and Scott, K. J. (1973) Effect of diphenylamine on the incidence of low temperature break-down in apples. *Aust. J. Agric.*, **24**, 373-375.
- Windus, N. D., and Shutak, V. G. (1977) Effect of ethephon, diphenylamine and daminozide on the incidence of scald development on 'Cortland' apples. *J. Am. Soc. Hort. Sci.*, **102**, 715-718.
- Woo, Yin-Tak and Lai, D.Y. (2001) Aromatic amino and nitro amino compounds and their halogenated derivatives. In: Bingham, E., Cohrssen, B. and Powell, C.H. eds., *Patty's Toxicology*. 5th ed., Vol. 4, p. 1088, John Wiley & Sons, New York, NY.
- Wu, D. (1993) Diphenylamine: Rat metabolism study. Unpublished study XBL 92081, Report No. PRT00131 from XenoBiotic Laboratories, Inc., Plainsboro, New Jersey, USA. Submitted to WHO (JMPR, 1998 から引用)
- Yoshida, J., Shimoji, N., Furuta, K., Takamura, N., Uneyama, C., Yazawa, R., Imaida, K. and Hayashi, Y. (1989) Twenty-eight day repeated dose toxicity testing of DPA in F344 rats. *Bull. Natl. Inst. Hyg. Sci. (TOKYO)*, **107**, 56-62.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**, Suppl 12, 1-157. (IUCLID, 2000 から引用)

化学工業日報社 (2001) 13901 の化学商品.

化学工業日報社 (2002) 14102 の化学商品.

化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品.

化学工業日報社 (2004) 14504 の化学商品.

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品.

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表).

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

環境庁 (1996a) ジフェニルアミンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91541, 1996 年 3 月 28 日).

環境庁 (1996b) トルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91542, 1996 年 3 月 28 日).

環境庁 (1996c) トルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91543, 1996 年 3 月 28 日).

環境庁 (1996d) トルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91544, 1996 年 3 月 28 日).

環境庁 (1996e) トルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験－21 日間 (化学品検査協会, 試験番号: 91545, 1996 年 3 月 28 日).

経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/sitei/kakuhou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm) から引用)

経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度: 平成 15 年度、平成 14 年度 (修正版)).

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 14 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm) に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14todokedegaisanshutupadata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutupadata.htm) に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 15 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/15\\_pdf/15shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/15shukeikekka.htm) に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/15\\_pdf/15todokedegaisanshutupadata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/15todokedegaisanshutupadata.htm) に記載あり)

厚生労働省 (2005) ジフェニルアミン. 既存化学物質変異原性試験データ集補遺 3 版, 日本化学物質安全・情報センター (JETOC) 編集・発行.

注) 文献検索時 (2005 年 4 月) 以後に入手した。

後藤稠,池田正之,原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.

財務省 (2005) 貿易統計. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用)

製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/  
平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977 年 11 月 30 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情  
報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1992) ジフェニルアミン. 化審法既存化学物質安全点検データ集, 通商産業省基  
礎産業局化学品安全課 監修, 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.  
(<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度). 産衛誌, **47**, 150-177.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	吉川 真弓 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資 浦谷 善彦

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

大嶋 雄治 九州大学 農学研究院生物機能科学部門 水産生物環境学研究室

ヒト健康への影響（7章）

福島 昭治 大阪市立大学医学部 第一病理学教室

改訂記録

2006年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0に基づき原案作成

2007年6月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第30回安全評価管理小委員会審議了承