

化学物質の初期リスク評価書

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

2008年5月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

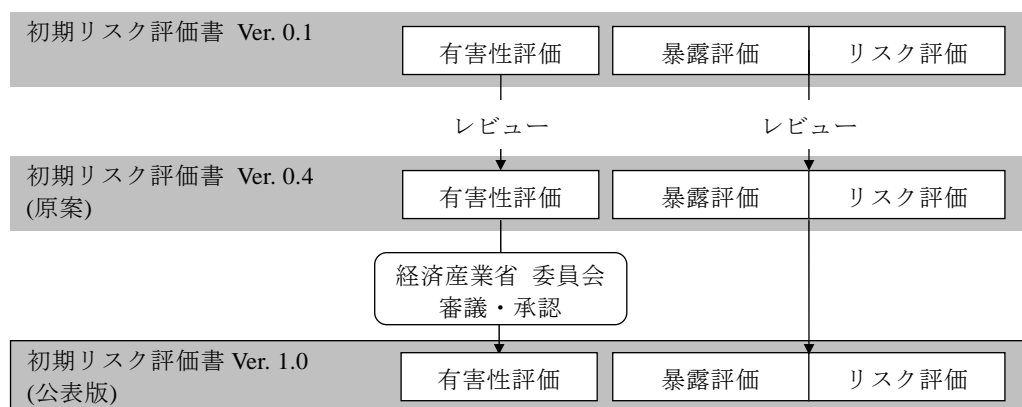
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ジフェニルアミンは白色固体であり、融点は 53~54°C、水溶解度は 40 mg/L (20°C) である。

主な用途は、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であり、2004 年の製造量は約 2,500 トンと推定されている。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、大気へ 377 kg、公共用水域へ 1 kg 排出されており、土壌への排出はない。したがって、ジフェニルアミンの環境中への排出は少ないと考えられる。

ジフェニルアミンは、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るが、特定の微生物により生分解される可能性がある。また、水生生物に対する生物濃縮係数 (BCF) は、51~253 である。

ジフェニルアミンの環境中濃度として、環境省により公共用水域 (河川、湖沼、海域)、飲料水 (地下水) 及び食物中の濃度が測定されている。大気中濃度は調査した範囲内では得られていない。2002 年度の公共用水域中濃度の調査では、河川において 25 検体中 1 検体で検出され (0.55 μ g/L)、測定濃度の 95 パーセンタイルは 0.01 μ g/L であった。同調査での地下水中濃度の測定結果では、ジフェニルアミンは不検出であった (検出限界: 0.02 μ g/L)。1999 年度の食物中濃度の調査では、ジフェニルアミンはいずれにおいても不検出であった (検出限界 0.01 μ g/g)。また、2003 年度の PRTR 排出量データと数理モデルを用いて大気中濃度の推定を行った結果、全国の年平均の最大値は 7.5×10^{-4} μ g/m³L であった。河川水中濃度については、2003 年度 PRTR データによると、河川への排出が年間 1 kg であることから、数理モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、0 μ g/L とした。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) は、より大きい値である河川水中濃度の測定値 0.01 μ g/L を用いた。

また、ヒトがジフェニルアミンに暴露する経路としては、主として経口経路から、またわずかに吸入経路からの摂取が考えられる。ジフェニルアミンの大気中濃度 (7.5×10^{-4} μ g/m³: 推定値)、飲料水中濃度の代用として地下水中濃度 (0.01 μ g/L: 測定値)、食物中濃度 (0.005 μ g/g: 測定値) から、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を 3.0×10^{-4} μ g/kg/日 (吸入経路)、0.20 μ g/kg/日 (経口経路) と推定した。

ジフェニルアミンの環境中の水生生物への有害性に関しては、3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、いずれについても急性及び長期毒性試験結果が得られている。急性毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 0.31 mg/L であった。また、長期毒性試験の最小値は、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。この値と EEC 0.01 μ g/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE 13,000 はリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 10 より大きく、現時点ではジフェニルアミンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

ジフェニルアミンのヒトに対する有害性としては、ジフェニルアミンに暴露されることにより、皮膚、眼、粘膜に刺激性を示すが、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との報告がある。

一方、実験動物に対する毒性試験では、眼に対しては多くの報告は軽度の刺激性を示している。皮膚に対しては刺激性を示さない、ないしは軽度の刺激性を示す。実験動物に感作性は示すという報告はない。また、反復投与毒性試験では、血液及び腎臓が標的器官である。吸入経路では、調査した範囲では反復投与毒性に関する試験報告は得られていない。経口経路では、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を指標に、NOAELは150 ppm (7.5 mg/kg/日)と考えられる。

生殖・発生毒性については、SDラットを用いた混餌投与による2世代生殖毒性試験において毒性が認めらるが、催奇形性はない。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)であり、発生毒性のNOAELは、F₂児動物のほ育期体重増加抑制に基づき500 ppm (46 mg/kg/日)である。

遺伝毒性については、復帰突然変異試験及びDNA損傷・修復、DNA不定期合成など*in vitro*試験の多くで陰性を示すほか、*in vivo*染色体異常試験でも陰性を示すことから、遺伝毒性を有しないと判断する。

発がん性については、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。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いてMOEを算出した結果、MOEは38,000 (経口)であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積100より大きく、また吸入経路からの摂取量は経口経路に比べてほとんどないため、ジフェニルアミンは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

以上のことから、現時点ではジフェニルアミンは環境中の水生生物及びヒト健康影響に悪影響を及ぼすことはない判断する。

目 次

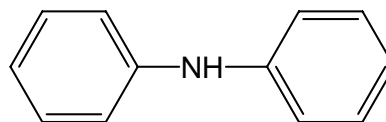
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤または安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	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 環境中分布推定	6
5.4 環境水中での動態.....	6
5.5 生物濃縮性	6

6.	暴露評価	7
6.1	環境中濃度	7
6.1.1	環境中濃度の測定結果	7
6.1.2	環境中濃度の推定	10
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	12
6.3.1	環境経由の暴露	12
6.3.2	消費者製品経由の暴露	12
6.4	ヒトの推定摂取量	12
7.	環境中の生物への影響	12
7.1	水生生物に対する影響	12
7.1.1	微生物に対する毒性	12
7.1.2	藻類に対する毒性	13
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	14
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	16
7.2	陸生生物に対する影響	16
7.2.1	微生物に対する毒性	16
7.2.2	植物に対する毒性	16
7.2.3	動物に対する毒性	16
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	16
8.	ヒト健康への影響	17
8.1	生体内運命	17
8.2	疫学調査及び事例	24
8.3	実験動物に対する毒性	24
8.3.1	急性毒性	24
8.3.2	刺激性及び腐食性	24
8.3.3	感作性	25
8.3.4	反復投与毒性	25
8.3.5	生殖・発生毒性	34
8.3.6	遺伝毒性	37
8.3.7	発がん性	40
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	43
9.	リスク評価	44
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	44
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	44

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	44
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	45
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	45
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	45
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	45
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	46
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	47
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	47
9.3	まとめ	47
文 献	48

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 : C₁₂H₁₁N
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 ³ /mol (3.39×10 ⁻⁶ atm・m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2005)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 7.04 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 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。	(後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
	粉末は粉じん爆発の可能性がある。	(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 ¹⁾	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500
輸入量 ²⁾	3,568	1,163	515	446	192
輸出量 ²⁾	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」という）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 ¹⁾	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 ¹⁾	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, 1991)。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, 1991) 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 ¹⁾	0.17	0	0
合計 ²⁾	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 $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$

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 環境中分布推定

ジフェニルアミンが、大気、水域または土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているジフェニルアミンの環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される3つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

ジフェニルアミンが大気に排出された場合は主に土壌に分布し、水域に排出された場合は水域に8割強分布し、土壌に排出された場合は主に土壌に分布するものと推定される。

表 5-1 ジフェニルアミンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	1.2	1.6	97.0	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	0.0	86.7	0.4	12.9
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	0.4	99.6	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4 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・m³/mol (25°C) であるので (3. 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_{oc}) の値は 1,900 (3. 参照) であり、解離定数 pK_a が 0.9 (3. 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るが、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。

5.5 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. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度の測定報告について調査を行い、その結果について概要を示す。また得られた報告を基に、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

ジフェニルアミンの大気中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られていない。

b. 公共用水域中の濃度

ジフェニルアミンの公共用水域中濃度として、次のような報告結果が得られた。

ジフェニルアミンの公共用水域中の濃度として、環境省による 2000 年度、2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-1 に示す (環境省, 2001,2003)。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を經由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。この調査について、2002 年度における河川での測定値の 95 パーセントイルを求めると 0.01 $\mu\text{g/L}$ となった。

表 6-1 ジフェニルアミンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数 / 調査地点数	検出数 / 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセントイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2000	河川	0/59	0/59	Nd	0.01	0.02
	湖沼	0/6	0/6	Nd		
	海域	0/11	0/11	Nd		
2002	河川	1/25	1/25	nd-0.55	0.01	
	湖沼	0/5	0/5	Nd		
	海域	0/10	0/10	Nd		

(環境省, 2001,2003)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントイルを算出。

また、環境庁による 1976、1990 年度の化学物質環境調査結果を表 6-2 に示す (環境庁, 1977,1991)。この調査は、一般環境中における残留状況を把握するために行っている。

表 6-2 ジフェニルアミンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域	検出地点数 / 調査地点数	検出数 / 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセントイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1976	—	0/3 ¹⁾	0/80	nd		0.6-5

調査年度	水域	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセントイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1990	河川	0/3	0/9	nd		0.04-0.2
	湖沼	0/3	0/9	nd		0.04-0.05
	海域	1/21	3/63	nd-1.2	0.1	0.01-0.2

(環境庁, 1977,1991)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントイルを算出。

1) 札幌市、静岡県、島根県の 3 地域を指す。

以上の報告により、暴露評価で用いる河川水中濃度における測定結果の採用候補は、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境省の 2002 年度の測定結果より算出した 95 パーセントイルの $0.01\mu\text{g/L}$ とした。

また、ジフェニルアミンの底質中濃度として、次のような報告結果が得られているので、参考に示す。

環境省による 2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2003) を表 6-3 に示す。

表 6-3 ジフェニルアミンの底質中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g}$)	95パーセントイル ($\mu\text{g/g}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g}$)
2002	河川	1/10	1/10	nd-0.016	0.009	0.001
	湖沼	1/4	1/4	nd-0.015	0.013	0.001-0.002
	海域	3/10	3/10	nd-0.12	0.077	0.001

(環境省, 2003)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントイルを算出。

環境庁による 1976 年度、1990 年度の化学物質環境調査結果 (環境庁, 1977,1991) を表 6-4 に示す。

表 6-4 ジフェニルアミンの底質中の濃度 (2)

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$)	95パーセントイル ($\mu\text{g/g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1976	0/2 ¹⁾	0/20	nd		0.2-0.74
1990	5/21	15/63	nd-0.2	0.051	0.001-0.05

(環境庁, 1977,1991)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントイルを算出。

1) 静岡県、島根県の 2 地域を指す。

c. 飲料水中の濃度

ジフェニルアミンの水道水中濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていないが、地

下水中濃度として、次のような報告結果が得られた。

環境省による 2000 年度、2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を 表 6-5 に示す (環境省, 2001,2003)。その結果、ジフェニルアミンは、いずれの検体からも不検出であった (検出限界 0.02 $\mu\text{g/L}$)。

表 6-5 ジフェニルアミンの地下水中の濃度

調査年度	検出地点数 / 調査地点数	検出数 / 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2000	0/15	0/15	nd	0.02
2002	0/10	0/10	nd	

(環境省, 2001,2003)

nd: 不検出

以上の報告により、暴露評価に用いる飲料水中濃度の測定結果における採用候補は、環境省の 2002 年度の調査結果から、地下水中濃度の検出限界の 2 分の 1 の値である 0.01 $\mu\text{g/L}$ とした。

d. 食物中の濃度

ジフェニルアミンの食物中濃度として、次のような報告結果が得られた。

ジフェニルアミンの食物中濃度として、環境庁による 1999 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査を 表 6-6 に示す。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 9 地域の各 5 世帯の計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである (日本食品分析センター, 2000)。

結果によると、ジフェニルアミンの食物中の濃度は調査した 45 試料のいずれにおいても不検出であった (検出限界 0.01 $\mu\text{g/g}$)。

表 6-6 ジフェニルアミンの食物中の濃度

調査年度	検出地域数 / 調査地域数	検出世帯数 / 調査世帯数	検出範囲 ($\mu\text{g/g}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g}$)
1999	0/9	0/45	nd	0.01

(日本食品分析センター, 2000)

nd: 不検出

またジフェニルアミンの魚体内濃度として、環境庁による 1976 年度、1990 年度の化学物質環境調査結果 (環境庁, 1977,1991) を 表 6-7 に示す。

この調査について、1990 年度における海域での測定値の 95 パーセントイルを求めると 0.01 $\mu\text{g/g-wet}$ となった。

表 6-7 ジフェニルアミンの魚体内中の濃度

調査年度	水域	検出地点数 / 調査地点数	検出数 / 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-wet}$)	95 パーセントイル ($\mu\text{g/g-wet}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-wet}$)
1976	—	0/2 ¹⁾	0/20	nd		0.15-0.25

調査年度	水域	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-wet}$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g/g-wet}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-wet}$)
1990	河川	0/1	0/3	nd		0.02
	湖沼	0/3	0/9	nd		0.0025-0.002
	海域	1/20	3/60	nd-0.03	0.01	0.0008-0.02

(環境庁, 1977,1991)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の1/2の値として95パーセンタイルを算出。

1) 静岡県、島根県の2地域を指す。

以上の報告により、暴露評価に用いる食物中濃度の測定結果における採用候補は、環境庁の1999年度の調査があり、その結果からいずれの検体においても不検出であったことから、食物中濃度の検出限界の2分の1の値である $0.005\mu\text{g/g}$ とした。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。

a. 大気中濃度の推定

ジフェニルアミンの2003年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2005; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2006)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量 : 事業所数及び従業員数 (統計情報研究開発センター, 2004a)
業種別製品出荷額 (経済産業調査会, 2004)

計算条件

ジフェニルアミンは、大気環境中ではガス状で存在すると考えられ (U.S.NLM: HSDB, 2005)、以下のように計算条件を設定した。

数理モデル : AIST-ADMER Ver.1.5

計算対象地域 : 全国 (11地域) $5\text{ km} \times 5\text{ km}$ メッシュ

年間排出量 : 377 kg (4.4 参照)

計算対象期間 : 1年

気象データ : アメダス気象年報 2003 (気象業務支援センター, 2005)

パラメータ	: 雨による洗浄比 ¹⁾	7.2×10^3
	大気中での分解係数 ²⁾	9.7×10^{-5} (1/s)
	大気からの乾性沈着速度 ³⁾	0 (m/s)
	バックグラウンド濃度 ³⁾	0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-8に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。全国の年平均の最大値は、四国地域における $7.5 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-8 ジフェニルアミンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	$< 10^{-9}$	1.2×10^{-6}
東北	$< 10^{-9}$	2.5×10^{-6}
北陸	$< 10^{-9}$	1.9×10^{-6}
関東	$< 10^{-9}$	5.8×10^{-4}
中部	4.4×10^{-9}	7.4×10^{-6}
東海	6.5×10^{-9}	1.9×10^{-5}
近畿	2.0×10^{-9}	2.2×10^{-4}
中国	$< 10^{-9}$	6.6×10^{-4}
四国	$< 10^{-9}$	7.5×10^{-4}
九州	$< 10^{-9}$	5.0×10^{-6}
沖縄	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$

(製品評価技術基盤機構, 2006)

$10^{-9} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の推定結果はすべて「 $< 10^{-9}$ 」とした。

b. 河川水中濃度の推定

ジフェニルアミンは2003年度PRTR排出量データによると、河川への排出が1 kgであり (4.3 参照)、無視できると考えられるため、数理モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。なお、本評価書では大気、土壌または海域から河川への移動は考慮しない。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。測定結果の採用候補は、環境省の 2002 年度における測定結果の 95 パーセンタイルである $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ とした (6.1.1b)。また 2003 年度 PRTR データによると、河川への排出が 1 kg であることから (4.4 参照)、数理モデルによる河川水中濃度の推定を実施せず $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。そこで、本評価書ではジフェニルアミンの EEC を $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/(\text{mol} \cdot \text{K})) \times$ 絶対温度: $298 (\text{K}) \div$ ヘンリー定数: $0.343 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol})$
 $= 7.2 \times 10^3$ (ヘンリー定数は 3. 参照)

²⁾ (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度定数: $1.94 \times 10^{-10} (\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}) \times$ OH ラジカル濃度: $5 \times 10^5 (\text{分子}/\text{cm}^3)$
 $= 9.7 \times 10^{-5} (1/\text{s})$ (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)

³⁾ 乾性沈着及びバックグラウンド濃度に関する情報が得られなかったので 0 とした。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

ジフェニルアミンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、ジフェニルアミンの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない（4. 参照）。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、食物摂食量を $2,000 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は、測定値が得られなかったため、大気中濃度の推定結果から全国の年平均の最大値 $7.5 \times 10^{-4} \mu \text{ g}/\text{m}^3$ を用いた（6.1.1 a、6.1.2 a 参照）。

飲料水からの摂取量推定に採用する飲料水中濃度は、浄水に関する測定結果が得られなかったため地下水中濃度で代用した。ここでは地下水中の測定結果から、飲料水中濃度として検出限界の 1/2 の値である $0.01 \mu \text{ g}/\text{L}$ を用いた（6.1.1 c 参照）。

食物からの摂取量推定に採用する食物中濃度は、測定結果から検出限界の 1/2 の値である $0.005 \mu \text{ g}/\text{g}$ とした（6.1.1 d 参照）。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量： $7.5 \times 10^{-4} (\mu \text{ g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.015 (\mu \text{ g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $0.01 (\mu \text{ g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.02 (\mu \text{ g}/\text{人}/\text{日})$

食物からの摂取量： $0.005 (\mu \text{ g}/\text{g}) \times 2,000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 10 (\mu \text{ g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量： $1.5 \times 10^{-2} (\mu \text{ g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 3.0 \times 10^{-4} (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(0.02 + 10) (\mu \text{ g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.20 (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $3.0 \times 10^{-4} (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.20 (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.20 (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 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_{50} の $4.77 \text{ mg}/\text{L}$ であった (Kaiser et al., 1982)。

表 7-1 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> (シュートモナス)	ND	24 時間 EC ₀	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 & Grady, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	30 分間 EC ₅₀	発光阻害	4.77 (n)	Kaiser et al., 1982

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.2 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 7-2 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 EC₁₀ 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 7-2 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
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 助剤 不使用	ND	72 時間 EC ₅₀ 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 ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC²⁾	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 ₅₀	生長阻害 細胞数	0.048 (n)	Bayer, 1986

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus subspicatus</i> ³⁾ (緑藻、セネデスムス)	67/548/ EEC ⁴⁾ (トーフト 1992) GLP 止水 助剤使用 不明	ND	72 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.01	Bayer, 発行 年不明
			72 時間 EC ₅₀	バイオマス	0.18	
			72 時間 EC ₁₀	生長速度	0.06	
			72 時間 EC ₅₀	生長速度	1.50	
			72 時間 NOEC	細胞数	0.02	
			72 時間 LOEC	細胞数	0.04	
					(m)	

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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3 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 EC₅₀ (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 7-3 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 ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<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 ₅₀ 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 ₅₀ 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 ₅₀ 遊泳阻害	1.45 (a, n)	環境庁, 1996b

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		止水 助剤使 用不明	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.3	Bayer, 1986
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダモ)	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 ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖 21 日間 LC ₅₀	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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-4 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 LC₅₀ は 2.2 mg/L 及び 5.1 mg/L、96 時間 LC₅₀ 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 LC₅₀ 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 7-4 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 ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	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 ₅₀	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 ²⁾	23.2- 24.4	35.5	7.31 - 7.75	96 時間 LC ₅₀	6.59 (a, n)	環境庁, 1996d

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	約 0.2 g	JIS K0102 助剤使用 不明	25	100-150	ND	48 時間 LC ₅₀	5.1	通商産業省, 1992
	2cm 0.2g	JIS K0102 止水 助剤 ¹⁾	25	ND	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	4 2.2 (n)	Tonogai et al., 1982
長期毒性 淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.78 cm 0.0867 g	OECD 204 流水 助剤³⁾	23.1- 24.3	35.5	7.04 7.84	21 日 LC ₅₀ 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)

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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EC₅₀(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LC₅₀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。

8. 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。

8.1 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8-1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¹⁴C-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%、ケージ洗浄液から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¹⁴C-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0.02～0.03 ppm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¹⁴C-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8-1に示す。

雌雄のSDラット（各5匹/群）に、¹⁴C-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¹⁴C-ジフェニルアミン0、50 ppm（0、50 mg/kg/日相当）を餌と混合しカプセルに入れ、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 ¹⁴C-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 8-1 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
吸収・分布・排泄				
ラット SD 雌雄 5 匹/群	経口投与 (強制) ¹⁴ 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、	単回投与 :5、 750 mg/kg、 反復投与 (14 日間): 5 mg /kg/日	168時間後: 放射能回収率(%): 単回 5 mg/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 750 mg/kg 投与群: 雄: 尿中:74、糞中:15、ケージ洗	Wu, 1993

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
	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		浄液:4 雌: 尿中:73、糞中:8.8、ケージ洗浄液:11 カークラス+器官からの回収率(%): 単回 5 mg/kg 及び反復投与群: 雌雄:0.14-0.28 単回 750 mg/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。	
ヤギ Toggenburg 雌 2 匹	経口投与 (混餌) ¹⁴ C-ジフェニル アミン (餌と混合シカ 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、50 ppm (0、50 mg/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 ¹⁴ 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
ニワトリ (産卵鶏) 雌 対照群 5 匹 投与群 20 匹	経口投与 (混餌) ¹⁴ 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、50 ppm	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

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 5匹/群	経口投与 (強制) ¹⁴ 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
代謝				
ラット SD 雌雄 5匹/群	経口投与 (強制) ¹⁴ C-ジフェニル アミンをコー ン油に溶解	単回投与: 5、 750 mg/kg、 反復投与 (14 日間): 5 mg/ 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, 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, 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

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ヤギ Toggenburg 雌 2 匹	経口投与 (餌と混合しカ プセル投与) ¹⁴ C-ジフェニル アミン 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	反復投与 (7 日間) 0、50 ppm (0、50 mg/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%	Kim-Kang, 1994a
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) ¹⁴ 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、50 ppm	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 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)	Kim-Kang, 1994b

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
			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)	
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	5 ppm 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)	

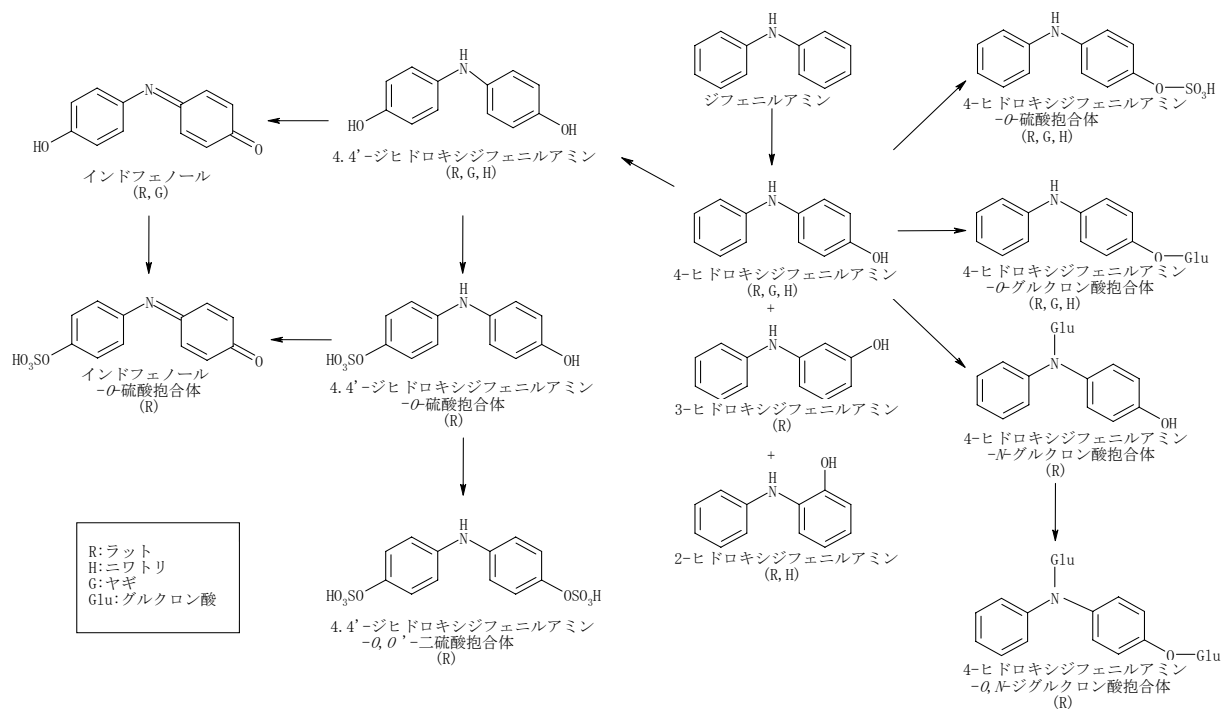


図 8-1 ジフェニルアミンの代謝経路図 (JMPPR, 1998から作成)

図中のカッコ内は代謝物が確認された動物種を示す

8.2 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。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-2 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 LD₅₀ は 1,165~3,200 mg/kg 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 LD₅₀ 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 8-2 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 ₅₀	ND	1,165-3,200mg/kg、 >5,000mg/kg	ND
経皮 LD ₅₀	ND	ND	>2,000mg/kg、 >5,000mg/kg
吸入 LC ₅₀	ND	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 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 8-3 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 8-3 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

8.3.3 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。

8.3.4 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 8-4 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、雄で亀頭包皮の壊死、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 (脾臓の髓外造血亢進、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のう胞が形成された。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、骨髄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 8-4 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 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%	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 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。	Botta, 1992

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/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/脾臓の髓外造血亢進、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、亀頭包皮の壊死 5,200 ppm: 雄:体重増加の抑制 (2,600 ppmでは減少)、腎盂腎炎増加、膀胱炎と膀胱の拡張、陰茎亀頭包皮炎 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
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/髓質境界部の尿管の変性/壊死、骨髓の過形成、骨髓造血亢進、脾臓のうっ血・髓外造血亢進) 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

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 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、 肝臓の髓外造血亢進・色素沈着、脾 臓の髓外造血亢進、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、脾臓の髓外造血 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、 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 臓の髓外造血亢進・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、 286.1mg/kg/日相 当) ジフェニルアミン の純度: >99%	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、肝臓の髓外造血亢進・ 色素沈着 3,750 ppm 以上 (雄)、2,500 ppm 以上 (雌): 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	Botta, 1994b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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： 腎臓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胞に進行、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なし 500 mg/kg/日以上：胃の暗赤色病巣 (雌雄)	Siglin, 1991

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 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 8-5 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 (F₁) 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、F₂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、F₀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。

F₁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 (F₁)、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、F₁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。F₂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、F₀及びF₁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、F₂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F₂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 8-5 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 ₀ :交配前 70 日間投与 F ₁ :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 ₂ :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 ₀ 雄: 0、40、120、400 mg/kg/日相当、F ₀ 雌: 0、46、130、450 mg/kg/日相当) 純度: 99.8%	親に対する毒性: F ₀ 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 ₀ 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	Rodwell, 1993

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>の青色汚染、乳腺腫脹、側腹部触診による腫瘤(主に F₀、病理組織学的検査なし)、肝臓相対重量増加、腎臓近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>F₁ 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>F₁ 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 F₀・F₁ 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。</p> <p>児に対する毒性: F₁ 5,000 ppm 群:出産時児体重低下、ほ育期児体重増加抑制 F₂ 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 (F₀、F₁) 発生毒性: 500 ppm (46 mg/kg/日相当) 児 (F₂) 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、胚または 胎児の発育に影響なし	Edwards et al., 1983

8.3.6 遺伝毒性

ジフェニルアミンの遺伝毒性試験結果を表 8-6、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-7 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 μ g/plate、S9 添加条件では 10.0、33.3、66.7、100、333 μ 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; Epler et al., 1977; 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^{+/+}) を用い、ジフェニルアミン (純度不明) を 3.79~28.49 μ M の濃度範囲 (9 μ 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^{+/+}) を用い、ジフェニルアミン (純度: 99.9%) を 5~80 μ g/mL の濃度範囲 (20 μ 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突然変異試験 (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 8-6 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 μ g/plate 以 上、 S9 添加: 667 μ g/ plate 以上	- S9: 6.67、 10.0、33.3、 66.7、100 μ g/plate +S9: 10.0、 33.3、66.7、 100、333 μ 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		文献
					-S9	+S9	
		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 ¹⁾ 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 μ M (媒体: エタ ノール) 9 μ 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 μ g/mL (媒体: DMSO) ジフェニル アミン (99.9%) 20 μ 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	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	染色体異常	CHL/IU 細胞 ²⁾	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
			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) 骨髄細胞を観察	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)の骨髄細 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 骨髄細胞を観察	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 8-7 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

8.3.7 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 8-8 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 8-9 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 8-8 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
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、 10,000 ppm (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) 1,000 ppm: 雌、体重増加の抑制 5,000 ppm 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、7,500 ppm (0、8.1、28.8、 146.7、 302.1mg/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) ジフェニルア ミン純度: >99%	雄の対照群、200、7,500 ppm 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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雄 18匹/群	経口投与 (混餌)	1群: <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -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2週間、混餌投与 2群: <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -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2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 <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -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 8-9 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。

8.4 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LD₅₀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LD₅₀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、脾臓及び肝臓に髓外造血亢進、骨髓に過形成、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 (130 mg/kg/日相当) であり、発生毒性の NOAEL は、児動物のは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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類および魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ジフェニルアミンの EEC を、河川水中濃度の測定結果から得られた採用候補 0.01 µg/L と推定結果 0 µg/L を比較し、より大きい値である 0.01 µg/L とした (6.2 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるジフェニルアミンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階 藻類、甲殻類および魚類のうち、いずれについても長期毒性試験結果 (環境庁, 1996a,c,e) を用いた (7. 参照)。

これらの結果から、ジフェニルアミンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度等として、最小値である甲殻類のオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC 0.125 mg/L (環境庁, 1996c) を採用した (表 7-3 参照)。

表 9-1 ジフェニルアミンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セテナストラム)	72 時間 NOEC 生長阻害 (生長速度)	0.192	環境庁, 1996a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC	0.125	環境庁, 1996c

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	(オオシノコ)	繁殖		
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	21日間 NOEC 致死	1.25	環境庁, 1996e

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ジフェニルアミンの環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.125 mg/L と EEC 0.01 μ g/L を用いて、以下のように算出した。また、3つの栄養段階からそれぞれ採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 125 (\mu\text{g/L}) / 0.01 (\mu\text{g/L}) \\ &= 13,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

不確実係数積: 10

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2に示すように、MOE 13,000 は不確実係数積 10 より大きく、ジフェニルアミンは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2 ジフェニルアミンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μ g/L)	NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
測定値 (95パーセンタイル)	0.125	13,000	10 ¹⁾

1) 室内試験 (10)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ジフェニルアミンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8. 参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

ジフェニルアミンは、主に飲料水及び食物から、またわずかに大気を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-3に示す (6.4 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 3.0×10^{-4} 、 $0.20 \mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 ジフェニルアミンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1日推定摂取量 ($\mu\text{g/人/日}$)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	0.015	3.0×10^{-4}
経口	飲料水	地下水 (検出限界の 1/2)	0.02	0.20
	食物	食物中濃度 (検出限界の 1/2)	10	
全経路 (合計)			10	0.20

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ジフェニルアミンの反復投与毒性に関しては、血液及び腎臓が標的器官である。

吸入経路では、調査した範囲では反復投与毒性に関する試験結果は得られていない。

経口経路では、ラットに対する 2 年間の混餌投与試験 (Botta, 1994b) 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 NOAEL は 150 ppm (7.5 mg/kg/日相当) である。なお、採用した試験は原著を確認できなかったが、JMPR (Joint Meeting on Pesticide Residues: WHO/FAO 合同残留農薬専門家会議) において ADI (Acceptable Daily Intake: 1 日許容摂取量) 設定の根拠となったことから、本評価書では信頼性の確認されたデータと判断した。

ジフェニルアミンの生殖・発生毒性に関しては、SD ラットを用いた混餌投与による 2 世代生殖毒性試験 (Rodwell, 1993) において、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 はほ育期体重増加抑制を指標に 500 ppm (46 mg/kg/日) と考えられ、これらの値はいずれも一般毒性の NOAEL より大きいので、リスク評価に用いない。また、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、発生毒性は認められていない。

ジフェニルアミンの遺伝毒性に関しては、復帰突然変異試験及び DNA 損傷・修復、不定期 DNA 合成など *in vitro* 試験の多くで陰性を示すほか、*in vivo* 染色体異常試験でも陰性を示すことから、遺伝毒性を有しないと判断する。

ジフェニルアミンの発がん性に関しては、マウス及びラットを用いた発がん性試験において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。

なお、EU、米国 EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省では、ジフェニルアミンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ジフェニルアミンは、ヒトに対して主として経口経路から、またわずかに吸入経路からの摂取が推定される。ここでは、吸入経路では摂取量がわずかであり、また影響を適切に評価できる試験結果が得られなかったため、経口経路の摂取量に対する MOE のみを算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1. 経口経路

ラットの2年間混餌投与試験の NOAEL 150 ppm (7.5 mg/kg/日相当) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 7,500 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.20 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 38,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4に示すように、ジフェニルアミンの経口経路に対する MOE 38,000 は不確実係数積 100 より大きく、また吸入経路からの摂取量は経口経路に比べ、ほとんどない。したがって、ジフェニルアミンは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4 ジフェニルアミンのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	3.0×10^{-4}	— ¹⁾	— ²⁾	— ²⁾
経口	0.20	7.5	38,000	100 ³⁾

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

2) 算出せず

3) 種差 (10) × 個人差 (10)

9.3 まとめ

ジフェニルアミンは現時点では環境中の水生生物及びヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期 : 2005 年 4 月 ¹⁾)

- 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^{+/-} 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

¹⁾ 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. (JMPPR, 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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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. (1992) 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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境省 (2001) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査)

環境省 (2003) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 14 年度調査)

ホームページアドレス : <http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html>

環境庁 (1977) 昭和 52 年版 環境における化学性物質の存在

環境庁 (1991) 平成 3 年版 化学物質と環境

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).

気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成 15 年)

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 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 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/14todokedegaisanshutupdata.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/14shukeikekka.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/14todokedegaisanshutupdata.htm に記載あり)

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

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)

産業技術総合研究所 (2005) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).

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)

統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

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.

日本食品分析センター (2000) 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁委託報告書)

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100~11.

有機合成化学協会編 (1985) 有機化合物辞典, 講談社, 東京.

化学物質の初期リスク評価書

No.124 ジフェニルアミン

作成経緯

2006年3月	初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2007年6月	有害性評価部分 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
2008年5月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

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

大 嶋 雄 治

ヒト健康への影響 (8章)

大阪市立大学医学部 第一病理学教

室

福 島 昭 治

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

清 水 康 資

野 坂 俊 樹

林 浩 次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

平 井 祐 介

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959