

# CERI 有害性評価書

ジフェニルアミン

**Diphenylamine**

CAS 登録番号 : 122-39-4

<http://www.cerij.or.jp>

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構 (CERI) の責任において、原版である化学物質有害性評価書 ([http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_list.html?table\\_name=hyoka\\_risk](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka_risk)) を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進まれることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

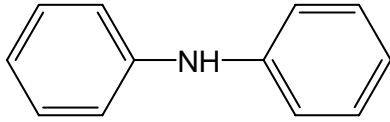
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 1. 化学物質の同定情報.....         | 1  |
| 2. 我が国における法規制.....        | 1  |
| 3. 物理化学的性状.....           | 1  |
| 4. 発生源情報.....             | 2  |
| 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.....          | 4  |
| 5.2.1 非生物的分解性.....        | 4  |
| 5.2.2 生分解性.....           | 5  |
| 5.3 環境水中での動態.....         | 5  |
| 5.4 生物濃縮性.....            | 5  |
| 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 藻類に対する毒性.....       | 6  |
| 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....    | 7  |
| 6.1.3 魚類に対する毒性.....       | 7  |
| 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)..... | 8  |
| 7. ヒト健康への影響.....          | 9  |
| 7.1 生体内運命.....            | 9  |
| 7.2 疫学調査及び事例.....         | 13 |
| 7.3 実験動物に対する毒性.....       | 13 |
| 7.3.1 急性毒性.....           | 13 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性.....       | 13 |
| 7.3.3 感作性.....            | 14 |
| 7.3.4 反復投与毒性.....         | 14 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性.....        | 18 |
| 7.3.6 遺伝毒性.....           | 21 |
| 7.3.7 発がん性.....           | 24 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....   | 25 |
| 文 献.....                  | 27 |

## 1. 化学物質の同定情報

|               |  |
|---------------|--|
| 物質名           | ジフェニルアミン<br>N,N-ジフェニルアミン<br>N-フェニルアニリン<br>N-フェニルベンゼンアミン                            |
| 化学物質排出把握管理促進法 | 政令号番号 1-159  |
| 化学物質審査規制法     | 官報公示整理番号 3-133   |
| CAS登録番号       | 122-39-4   |
| 構造式           |  |
| 分子式           | C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N  |
| 分子量           | 169.22   |

## 2. 我が国における法規制

| 法律名           | 項目                                     |
|---------------|--|
| 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、<br>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

| 項目      | 特性値                          | 出典                         |
|---------|------------------------------|----------------------------|
| 外 観     | 白色固体                         | IPCS, 1999                 |
| 融 点     | 53~54℃                       | Merck, 2001                |
| 沸 点     | 302℃                         | Merck, 2001                |
| 引 火 点   | 153℃ (密閉式)                   | IPCS, 1999; NFPA, 2002     |
| 発 火 点   | 634℃                         | IPCS, 1999; NFPA, 2002     |
| 爆 発 限 界 | 0.7 vol% (下限界、空気中)           | 有機合成化学協会:<br>有機化合物辞典, 1985 |
| 比 重     | 1.160 (22℃/20℃)              | 有機合成化学協会:<br>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℃)、130 Pa (108℃) | Verschuieren, 2001         |

| 項目                | 特性値   | 出典                  |
|-------------------|---|---------------------|
| 分配係数              | log Kow = 3.50 (測定値)<br>3.29 (推定値)                                | SRC:KowWin, 2005    |
| 解離定数              | pKa=0.9 (25°C)  | Dean, 1999          |
| 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 (25°C、測定値)                           | SRC:HenryWin, 2005  |
| 換算係数<br>(気相、20°C) | 1 ppm = 7.04 mg/m <sup>3</sup><br>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。   | 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,<br>2005 |

#### 4. 発生源情報

##### 4.1 製造・輸入量等 (表 4-1)

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)。

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 (表 4-2)**

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<br>排出量<br>(推計) | 届出と届出外の<br>排出量合計  |           |
|------------------|------|-----------|----|------|-------|--------------------|-------------------|-----------|
|                  | 排出量  |           |    | 移動量  |       |                    | 排出計 <sup>1)</sup> | 割合<br>(%) |
|                  | 大気   | 公共用<br>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<br>製品製造業 | 0    | 0         | 0  | 0.4  | 0     | —                  | 0                 | 0         |
| 輸送用機械器具<br>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 (表 4-3)**

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 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

| 対 象     | 反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)    | 濃 度 (分子/cm <sup>3</sup> )            | 半減期    |
|---------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------|
| OH ラジカル | 1.94×10 <sup>-10</sup> (25°C、測定値) | 5×10 <sup>5</sup> ~1×10 <sup>6</sup> | 1~2 時間 |
| オゾン     | データなし                             |                                      |        |
| 硝酸ラジカル  | データなし                             |                                      |        |

出典：SRC:AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

なお、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

### a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

| 分解率の測定法             | 分解率 (%) | 判定結果 |
|---------------------|---------|------|
| 生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定 | 0       | 難分解性 |
| ガスクロマトグラフ (GC) 測定   | 6.5     |      |

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

出典：通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977年11月30日)

その他、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)。

### b 嫌氣的生分解性

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。

## 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 $0.343 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (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 (Koc) の値は1,900 (3章参照)であり、解離定数 pKa 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が存在し、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 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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。

表 6-1 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/<br>方式  | 温度<br>(°C)    | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)   | 文献  |                  |
|--|---|---------------|--|--|---|------------------|
| <b>淡水</b>  |   |               |  |  |   |                  |
| <i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup><br>(緑藻、セテナストラム) | OECD 201<br>止水<br><br>助剤<br>不使用   | ND            | 72 時間 EC <sub>50</sub><br>72 時間 NOEC   | 生長阻害<br><br>2.17<br>0.37<br>(m)  | Murin et al.,<br>1997   |                  |
|  | OECD 201<br>GLP<br>止水<br><br>助剤<br>不使用                                      | 23.0-2<br>3.3 | 72 時間 EC <sub>50</sub><br>24-48 時間 EC <sub>50</sub><br>24-72 時間 EC <sub>50</sub><br>0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>2)</sup><br>72 時間 NOEC<br>24-48 時間 NOEC<br>24-72 時間 NOEC<br>0-72 時間 NOEC <sup>2)</sup> | 生長阻害<br>バイオマス<br>生長速度<br>生長速度<br>生長速度<br>バイオマス<br>生長速度<br>生長速度<br>生長速度 | 0.764<br>1.86<br>1.99<br>2.01<br>0.192<br>1.20<br>1.20<br>0.192<br>(a, n) | 環境庁,<br>1996a    |
| <i>Scenedesmus quadricauda</i><br>(緑藻、セネデスムス)                  | 止水<br><br>助剤使用<br>不明  | ND            | 72 時間 EC <sub>50</sub>   | 生長阻害<br>細胞数<br><br>0.048<br>(n)  | Bayer, 1986   |                  |
| <i>Scenedesmus subspicatus</i> <sup>3)</sup><br>(緑藻、セネデスムス)    | 67/548/<br>EEC <sup>4)</sup><br>(トドラフト<br>1992) GLP<br>止水<br><br>助剤使用<br>不明 | ND            | 72 時間 EC <sub>10</sub><br>72 時間 EC <sub>50</sub><br>72 時間 EC <sub>10</sub><br>72 時間 EC <sub>50</sub><br>72 時間 NOEC<br>72 時間 LOEC   | 生長阻害<br>バイオマス<br>バイオマス<br>生長速度<br>生長速度<br>細胞数<br>細胞数                   | 0.01<br>0.18<br>0.06<br>1.50<br>0.02<br>0.04<br>(m)                       | Bayer, 発行<br>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

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

オオミジンコを用いた急性毒性試験で、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)。

表 6-2 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/<br>成長段階      | 試験法/<br>方式                           | 温度<br>(°C)    | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH            | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)                      | 文献                       |
|--|-------------------|--------------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|--|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>急性毒性 淡水</b>                           |                   |                                      |               |                                 |               |  |                                   |                          |
| <i>Daphnia magna</i><br>(甲殻類、<br>オオミジンコ) | 生後<br>24 時間<br>以内 | 半止水<br><br>助剤<br>不使用                 | 20±1          | 250±25                          | 7.8-8<br>.2   | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害                                       | 0.31<br>(m)                       | Pedersen et<br>al., 1998 |
|  |                   | OECD<br>202<br><br>助剤<br>不使用         | ND            | ND                              | ND            | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害                                       | 2.0<br>(m)                        | Murin et al.,<br>1997    |
|  |                   | OECD<br>202<br>半止水<br><br>助剤<br>不使用  | 20.2-<br>20.5 | 35.5                            | 7.67-<br>8.01 | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害                                       | 1.45<br>(a, n)                    | 環境庁,1996b                |
|  |                   | 止水<br><br>助剤使<br>用不明                 | ND            | ND                              | ND            | 24 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳阻害                                       | 2.3                               | Bayer, 1986              |
| <b>長期毒性 淡水</b>                           |                   |                                      |               |                                 |               |  |                                   |                          |
| <i>Daphnia magna</i><br>(甲殻類、<br>オオミジンコ) | 生後<br>24 時間<br>以内 | OECD<br>202<br>流水式<br><br>助剤<br>不使用  | 20.0-<br>20.6 | 35.5                            | 7.24-<br>7.84 | 21 日間 EC <sub>50</sub><br>21 日間 NOEC<br>繁殖<br>21 日間 LC <sub>50</sub> | 0.291<br>0.125<br>0.968<br>(a, n) | 環境庁,<br>1996c            |
|  |                   | OECD<br>202<br>半止水<br><br>助剤使<br>用不明 | ND            | ND                              | ND            | 21 日間 NOEC<br>繁殖阻害   | 0.16<br>(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

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

ファットヘッドミノー及びメダカに対する急性毒性試験の 96 時間 LC<sub>50</sub> は 3.79 mg/L 及び 6.59 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。

表 6-3 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/<br>成長段階                                     | 試験法/<br>方式                             | 温度<br>(°C)    | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH                | エンドポイント                                  | 濃度<br>(mg/L)           | 文献                     |
|---|--|--|---------------|---------------------------------|-------------------|--|------------------------|------------------------|
| <b>急性毒性 淡水</b>                            |  |  |               |                                 |                   |  |                        |                        |
| <i>Pimephales promelas</i><br>(フットヘッドミノー) | 31 日齢<br>18.6±<br>1.185 mm<br>0.090±<br>0.0217 g | 流水<br><br>助剤<br>不使用                    | 24.9          | 48.0                            | 7.8               | 96 時間 LC <sub>50</sub>                   | 3.79<br>(m)            | Geiger et al.,<br>1990 |
| <i>Oryzias latipes</i><br>(メダカ)           | 1.92 cm<br>0.0880 g                              | OECD<br>203<br>半止水<br>助剤 <sup>2)</sup> | 23.2-2<br>4.4 | 35.5                            | 7.31<br>-<br>7.75 | 96 時間 LC <sub>50</sub>                   | 6.59<br>(a, n)         | 環境庁,1996d              |
| <b>長期毒性 淡水</b>                            |  |  |               |                                 |                   |  |                        |                        |
| <i>Oryzias latipes</i><br>(メダカ)           | 1.78 cm<br>0.0867 g                              | OECD<br>204<br>流水<br>助剤 <sup>3)</sup>  | 23.1-2<br>4.3 | 35.5                            | 7.04<br>-<br>7.84 | 21 日 LC <sub>50</sub><br>21 日 NOEC<br>致死 | 3.38<br>1.25<br>(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)

## 6.2 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。

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。

魚類に対する 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。

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 (表 7-1)

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 時間以内に約 90% が主に尿中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<br>SD<br>雌雄<br>5 匹/群     | 経口投与<br>(強制)<br><sup>14</sup> C-ジフェニルアミン<br><br>溶媒: コーン油<br><br>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、<br>反復投与(14日間):5 mg/kg/日 | 168時間後:<br>放射能回収率(%):<br>単回 5mg/kg 投与群:<br>雄: 尿中:81、糞中: 9.1、ケージ洗浄液:9.2<br>雌:尿中:72、糞中:16、ケージ洗浄液:11<br>単回 750mg/kg 投与群:<br>雄: 尿中:74、糞中:15、ケージ洗浄液:4<br>雌: 尿中:73、糞中:8.8、ケージ洗浄液:11<br>カーカス+器官からの回収率(%):<br>単回 5mg/kg 及び反復投与群:<br>雌雄:0.14-0.28<br>単回 750mg/kg 投与群:<br>雄: 0.41、雌: 0.28<br>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。<br>JMPR には性差の有無に関する記載は無い。 | Wu, 1993        |
| ヤギ<br>Toggenburg<br>雌<br>2 匹 | 経口投与<br>(混餌)<br><sup>14</sup> C-ジフェニルアミン<br>(餌と混合シカプセル投与)  | 反復投与(7日間)<br>0、50ppm<br>(0、50 mg/kg/日相当) | 排泄比率(% 総投与量に対する)<br>尿中: 85-91<br>糞中 3.4-8.6<br>乳汁中: 0.52-0.78<br>ケージ洗浄液:1-3.8<br>総回収率(%): 92-96   | Kim-Kang, 1994a |

| 動物種等                                | 投与条件  | 投与量   | 結 果  | 文 献             |
|-------------------------------------|---|---|--|-----------------|
|                                     | 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)<br>投与期間終了24-26時間後に屠殺 |   | 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<br>乳汁中濃度(ppm <sup>14</sup> C-ジフェニルアミンとして):<br>0-24時間:0.22-0.91<br>分布濃度(ppm):<br>肝臓:0.1-0.11、腎臓:0.07-0.12<br>筋肉:0.006-0.008、脂肪:0.02-0.03<br><br>尿、糞から代謝物は検出されず   |                 |
| ニワトリ(産卵鶏)<br>雌<br>対照群 5匹<br>投与群 20匹 | 経口投与(混餌)<br><sup>14</sup> C-ジフェニルアミン(餌と混合しカプセル投与)             | 反復投与(7日間)<br>0、50ppm                            | 排泄物採取(毎日1回)、採卵(毎日)<br>投与期間終了22-24時間後に屠殺<br>回収率:84-98%(このうち91%は排泄物から回収)<br>分布濃度(ppm):<br>卵黄:0.01(投与1日)-0.31(投与7日)、7日目も平衡に達せず<br>卵白:放射能の検出なし<br>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<br>SD<br>雌雄<br>5匹/群             | 経口投与(強制)<br><sup>14</sup> C-ジフェニルアミンをコーン油に溶解                  | 単回投与:<br>:5、50mg/kg、<br>反復投与(14日間)<br>: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)<br>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)<br>全用量群: 4-ヒドロキシジフェニルアミン-O-スルホン酸の尿中排泄は雌は雄より高率<br>糞中排泄:<br>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<br>SD<br>雌雄<br>5匹/群             | 経口投与(強制)<br><sup>14</sup> C-ジフェニルアミンをコーン油に溶解                  | 単回投与:<br>:5、50mg/kg、<br>反復投与(14日間)<br>: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<br>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。<br>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。 | Wu, 1993        |

| 動物種等                                     | 投与条件   | 投与量   | 結 果  | 文 献                        |
|--|--|---|--|----------------------------|
|  |  |   | <p>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</p> <p>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</p>  |                            |
| <p>ヤギ<br/>Toggenburg<br/>雌<br/>2匹</p>    | <p>経口投与<br/>(餌と混合しカプセル投与)<br/><sup>14</sup>C-ジフェニルアミン</p> <p>尿、糞、乳汁の採取(0-8、8-24時間後、毎日1回ケージ洗浄液)<br/>投与期間終了24-26時間後に屠殺</p> | <p>反復投与(7日間)<br/>0、50 ppm<br/>(0、50mg/kg/日相当)</p> | <p>各器官からの総検出放射能に対する代謝物の比率(%)</p> <p>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))</p> <p>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))</p> <p>乳汁:<br/>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))</p> <p>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))</p> <p>尿、糞から代謝物は検出されず<br/>総回収率:92-96%</p>                | <p>Kim-Kang,<br/>1994a</p> |
| <p>ニワトリ<br/>雌<br/>対照群 5匹<br/>投与群 20匹</p> | <p>経口投与<br/>(餌と混合しカプセル投与)<br/><sup>14</sup>C-ジフェニルアミンを</p> <p>排泄物採取(毎日1回)、採卵(毎日)<br/>投与期間終了22-24時間後に屠殺</p>               | <p>反復投与<br/>(7日間)<br/>0、50ppm</p>                 | <p>排泄物中からの代謝物検出なし(未変化体の有無不明)</p> <p>組織中代謝物 (各組織の放射能をを100%とした比率):</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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</p> | <p>Kim-Kang,<br/>1994b</p> |

| 動物種等                               | 投与条件  | 投与量                  | 結 果  | 文 献                    |
|------------------------------------|---|----------------------|--|------------------------|
|                                    |   |                      | シジフェニルアミンの抱合体(38)<br>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<br>(ホルシュタイン)<br>雌               | 混餌投与<br>再結晶ジフェニルアミン<br><br>4日間<br>試料採取<br>投与開始10日間<br>乳汁:朝夕2回<br>採取1日分として混合<br>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<br>糞中排泄: 投与量の1.4%<br>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)、<br>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<br>肝臓抽出物 (詳細不明) | 添加培養<br>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<br>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)  |                        |

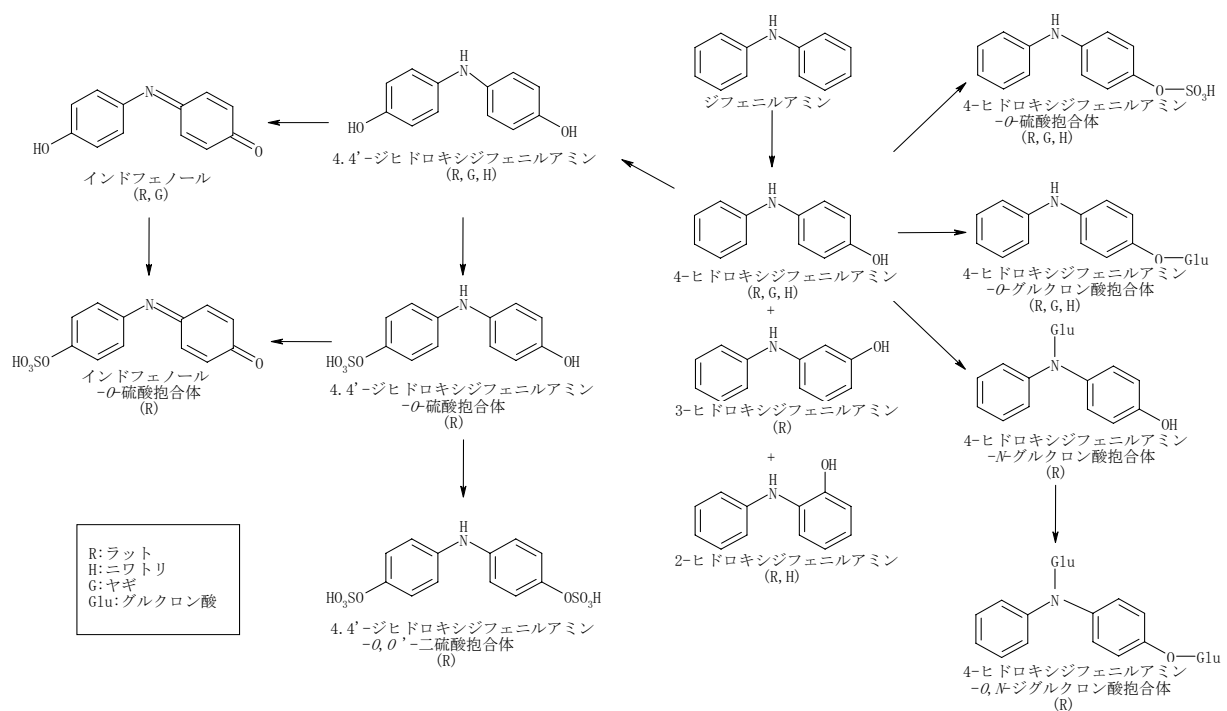


図 7-1 ジフェニルアミンの代謝経路図 (JMPR, 1998から作成)

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 (表 7-2)

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 mg/kg、及び5,000 mg/kg 超とした報告があった。また、ウサギに対する経皮投与LD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg超、5,000 mg/kg 超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、<br>>5,000mg/kg | ND                          |
| 経皮 LD <sub>50</sub> | ND  | ND                               | >2,000mg/kg、<br>>5,000mg/kg |
| 吸入 LC <sub>50</sub> | ND  | ND                               | ND                          |

ND: データなし

出典: Korolev et al., 1976; Levenstein, 1987; Spanjers and Til, 1985; van Beek, 1982b; Volodochenko, 1975

### 7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

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、<br>観察: 7 日間 | 500 mg/匹<br>耳介に半閉塞貼付  | 刺激性なし                                    | Loser, 1977      |
| ウサギ  | 皮膚刺激性<br>無傷/有傷皮膚 | ND                     | 500 mg/匹<br>不希釈(詳細不明) | ごく軽度の一次<br>刺激性                           | van Beek, 1982a  |
| ウサギ  | 皮膚刺激性<br>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<br>等度の結膜炎、症<br>状は 10 日以内に<br>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<br>浮腫(1/2 匹)<br>症状は 3 日以内に<br>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 (表 7-4)

ジフェニルアミンの反復投与毒性については、マウス、ラット、イヌ、シリアンハムスター、スナネズミを用いた経口投与試験、シリアンハムスターを用いた腹腔内投与試験、ウサギを用いた経皮投与試験が行われている。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ている。また腎臓への影響として尿細管の変性/壊死が認められ、ジフェニルアミンの標的器官は血液及び腎臓である。以下にラットを用いた2年間の混餌投与試験の結果を示す。

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、肝臓の髄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)。

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<br>ICR<br>雌雄<br>15 匹/群 | 経口<br>(混餌) | 90 日間 | 0、10、520、2,600、<br>5,200 ppm<br>(雄: 1.7、94、440、<br>920 mg/kg/日相当<br>雌: 2.1、110、560、<br>1,100 mg/kg/日相当)<br>ジフェニルアミン<br>工業原体の純度:<br>>99% | 雄<br>520 ppm以上:<br>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<br>2,600 ppm以上:<br>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、骨髄細胞密度の増加<br>5,200 ppm:<br>腎臓/心臓相対重量の増加、網状赤血球数増加、膀胱炎 | Botta, 1992 |

| 動物種等                       | 投与方法                 | 投与期間               | 投与量   | 結 果  | 文 献                  |
|----------------------------|----------------------|--------------------|---|--|----------------------|
|                            |                      |                    |   | <p>雌</p> <p>520 ppm以上:<br/>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>NOAEL: 10 ppm (1.7 mg/kg/日相当)<br/>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。</p>  |                      |
| マウス<br>ICR<br>雌雄<br>60 匹/群 | 経口<br>(混餌)           | 78 週間              | 0、520、2,600、5200 ppm<br>(雄: 0、73、370、760 mg/kg/日相当、<br>雌: 0、90、460、940 mg/kg/日相当)<br>ジフェニルアミン<br>純度: >99% | <p>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)</p> <p>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</p> <p>5,200 ppm:<br/>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、陰茎亀頭包皮の炎症<br/>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</p> <p>NOAEL:<br/>520 ppm 以下(73 mg/kg/日相当以下)</p> | Botta, 1994a         |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>6 匹/群 | 経口 (強制)<br>媒体: オリーブ油 | 28 日間<br>14 日間回復期間 | 0、111、333、1,000 mg/kg/日<br><br>0、1,000 mg/kg/日は投与期間終了後回復試験  | <p>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</p> <p>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/髄質境界部の尿管の変性/壊死、骨髓の過形成、骨髓造血亢進、脾臓のうっ血・髄外造血亢進)</p> <p>回復試験期間(14 日以内)に病理組織学的な変化は回復</p> <p>NOAEL: 111 mg/kg/日</p>  | 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<br>SD<br>雌雄<br>10 匹/群 | 経口<br>(混餌) | 90 日間   | 0、150、1,500、7,500、<br>15,000 ppm<br>(雄 0、9.6、96、550、<br>1,200 mg/kg/日相<br>当、雌 0、12、110、<br>650、1,300 mg/kg/<br>日相当)<br><br>ジフェニルアミン<br>工業原体の純度:<br>>99%                        | 雄:<br>1,500 ppm以上:緑色を帯びた被毛汚染、<br>暗黄色尿<br>7,500 ppm以上:体重の減少または体重<br>増加の抑制、赤血球数の減少、ヘモ<br>グロビン濃度の減少、アルカリフォ<br>スファターゼ活性・アルブミン量の<br>増加、アルブミン/グロブリン比の上<br>昇、肝臓・脾臓の絶対・相対重量の<br>増加、腎臓・精巣の相対重量の増加、<br>腎臓の暗色化、脾臓のうっ血、肝<br>臓の髓外造血亢進・色素沈着、脾臓<br>の髓外造血亢進、ヘモジデリン沈着、<br>うっ血、腎臓の色素沈着<br>15,000 ppm 群: 死亡(2 匹、胃腸炎によ<br>る)<br><br>雌<br>1,500 ppm以上:緑色を帯びた被毛汚染、<br>暗黄色尿、ヘマトクリット値の減少、<br>コレステロール量の増加、肝臓相対<br>重量の増加、脾臓の髓外造血亢進、<br>ヘモジデリン沈着<br>7,500 ppm以上:体重の減少または体重<br>増加の抑制、赤血球数の減少、ヘモ<br>グロビン濃度の減少、<br>血糖・アルブミン量の増加、アルブ<br>ミン/グロブリン比の上昇、腎臓の暗<br>色化、肝臓の暗色化・肥大、肝臓の<br>髓外造血亢進・色素沈着、脾臓のう<br>っ血、腎臓の色素沈着<br><br>NOAEL<br>150 ppm (12 mg/kg/日相当) | Krohmer,<br>1992a |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>60 匹/群 | 経口<br>(混餌) | 2 年間<br><br>雌雄<br>各 10 匹/<br>群は投与<br>開始 1 年<br>目に屠殺<br>し中間検<br>査した。 | 雄: 0、200、750、<br>3,750、7,500 ppm (0、<br>8.1、28.8、146.7、<br>302.1 mg/kg/日相当)<br>雌: 0、150、500、<br>2,500、5,000 ppm<br>(7.5、24.9、137.8、<br>286.1mg/kg/日相当)<br>ジフェニルアミン<br>の純度:>99% | 750 ppm以上 (雄)、500 ppm以上 (雌)<br>赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度<br>の減少、ヘマトクリット値の低下<br>赤血球指数の変化 (雄) (詳細不明)、<br>赤血球系細胞の過形成 (Erythroid<br>hyperplasia)、脾臓のうっ血、腎臓の<br>色素沈着、肝臓の髓外造血亢進・色<br>素沈着<br>3,750 ppm (雄)、: 2,500 ppm (雌):<br>泌尿器周囲・腹側頸部被毛の緑色着<br>色 (ジフェニルアミンの代謝物の尿<br>中排泄による)、<br>体重の減少・体重増加の抑制、<br>赤血球指数の変化 (雌) (詳細不明)、<br>脾臓重量 (絶対・相対) の増加、<br>肝臓重量 (相対) の増加 (雌)<br>7,500 ppm(雄)、: 5,000 ppm (雌):<br>腎臓の色素沈着<br><br>NOAEL:<br>雄 : 200 ppm (8.1 mg/kg/日相当)<br>雌 : 150 ppm (7.5 mg/kg/日相当)<br>根拠:血液学的検査所見、脾臓、腎臓、<br>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<br>Slonaker-<br>Addis<br>雌雄<br>20 匹/群        | 経口<br>(混餌)                  | 2 年間<br><br>ほ育期か<br>ら投与   | 0、10、100、1,000、<br>5,000、10,000 ppm<br>(0、0.7、6.7、67、<br>333、667mg/kg/日相<br>当:IUCLID, 2000 に<br>よる換算) | 1,000 ppm 以上: 雌 体重増加抑制<br>5,000 ppm 以上:雌雄 摂餌量減少<br>雄 体重増加抑制  | Thomas et al.,<br>1967a |
| イヌ<br>ビーグル<br>雌雄<br>4 匹/群                        | 経口<br>(強制、ゼ<br>ラチンカ<br>プセル) | 90 日間   | 0、5、25、50<br>mg/kg/日<br>ジフェニルアミン<br>の純度:>99%  | いずれの投与群にも被験物質投与に起<br>因した変化なし   | Krohmer,<br>1992b       |
| イヌ<br>ビーグル<br>雌雄<br>4 匹/群                        | 経口<br>(強制、カ<br>プセル)         | 52 週間<br><br>26、39、52<br>週に検査<br>(JMPR に<br>は検査時<br>期の記載<br>なし) | 0、10、50、100 mg/kg/<br>日<br><br>ジフェニルアミン<br>の純度:>99%   | 雄<br>50 mg/kg/日以上:<br>被毛の緑色汚染(少数例)、血小板数の<br>増加、総ビリルビン量増加<br>100 mg/kg/日:<br>赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度<br>の低下、ヘマトクリット値の低下、<br>コレステロール量増加、肝臓絶対重<br>量増加<br>雌<br>50 mg/kg/日以上:<br>被毛の緑色汚染(少数例)、総ビリルビ<br>ン量増加、アルブミン量の増加、血<br>清尿素窒素量減少<br>100 mg/kg/日:<br>赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度<br>の低下、ヘマトクリット値の低下、<br>コレステロール量増加<br><br>NOAEL: 10 mg/kg/日 | Botta, 1994c            |
| イヌ<br>ビーグル<br>投与開始<br>時 8 か月<br>齢<br>雌雄<br>2 匹/群 | 経口<br>(混餌)                  | 737 日間  | 0、100、1,000、10,000<br>ppm<br>(0、8、77、769 mg/kg/<br>日相当:IUCLID,<br>2000 による換算)<br>純度:>99%              | 1,000 ppm 以上:雌雄:体重増加抑制<br>10,000 ppm: 雌雄:重度の貧血(1,000ppm<br>は中等度)、赤血球の耐低浸透圧性低<br>下(投与 2 年後)、肝臓重量の増加、肝<br>機能検査(BSP)による肝障害、肝小葉<br>周辺性細胞脂肪変性、中等度のヘモ<br>ジデリン沈着(脾臓、腎臓、骨髓)、軽<br>度の腎臓重量の増加<br><br>NOAEL: 100 ppm (8 mg/kg/日相当)<br>(本評価書の判断)  | Thomas et al.,<br>1967b |
| ラット<br>SD<br>雄                                   | 経口<br>(混餌)                  | 18 か月間  | 0、10,000 ppm  | 投与開始 6 週目以後:<br>集合管の尿濃縮機能低下:<br>尿の浸透圧の低下、尿流量増加 (ク<br>レアチンクリアランスに変化な<br>し)、投与開始 10 週目に尿中尿素窒<br>素濃度の低下、腎盂の尿素濃度の低<br>下、集合管に好塩基性暗色細胞の増<br>加、ミトコンドリアが増加した集合<br>管細胞の増加<br>投与開始 10 週目以後:細胞の壊死を伴<br>う一部の集合管の拡張、その後、拡<br>張部は多数の壊死細胞で構成される<br>のうに進行、ネフロンの中の胞形成<br>性変化。その、後集合管は尿濃縮機能<br>の低下、尿細管細胞の多層化                             | Evan et al;<br>1978     |

| 動物種等  | 投与方法  | 投与期間                         | 投与量  | 結 果  | 文 献                     |
|---|---|------------------------------|--|--|-------------------------|
|   |   |                              |  | 18 か月目：腎臓は成人の多のう胞性腎臓病 (polysystic kidney disease) に類似した変化  |                         |
| ラット   | 経口<br>(混餌)  | 226 日間                       | 0、0.025-1.0%   | 0.1-1.0%：腎臓のう胞形成<br>腫瘍発生なし<br><br>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<br>SD<br><br>シリアン<br>ハムスター<br><br>スナネズミ<br>Mongolian<br>いずれも<br>雄<br>10 匹/群 | ラット<br>(経口、強制)<br>媒体：ピーナツ油<br><br>シリアン<br>ハムスター<br>(経口、強制)<br>媒体：ピーナツ油<br><br>スナネズミ<br>(経口、強制)<br>媒体：ピーナツ油<br><br>腹腔内投与(シリアンハムスター雄)<br>媒体：ピーナツ油 | 3 日間<br><br>3 日間<br><br>3 日間 | 0、400、600、800<br>mg/kg/日<br><br>0、400、600、800<br>mg/kg/日<br><br>0、400、600、800<br>mg/kg/日 | 600 mg/kg/日以上：腎臓皮質退色<br>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)<br><br>腎臓乳頭壊死：<br>400 mg/kg /日：5/10 匹<br>600 mg/kg /日：7/10 匹<br>800 mg/kg /日：5/10 匹<br><br>病理組織学的変化なし(腎臓、肝臓、脾臓、心筋、肺)<br><br>600 mg/kg/日以上：腎臓乳頭壊死 | Lenz &<br>Carlton, 1990 |
| ウサギ<br>NZW<br>雌雄<br>5 匹/群   | 経皮<br>(閉塞：6 時間/日)   | 21 日間                        | 0、100、500、1,000<br>mg/kg/日<br>工業原体(純度：100%)<br>媒体：蒸留水                                    | いずれの投与量でも死亡無し<br><br>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 (表 7-5)

ジフェニルアミンの生殖・発生毒性については、ラット及びウサギを用いた経口投与試験が行われている。以下にラットを用いた2世代生殖毒性試験の結果を示す。

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。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)。

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<br>SD<br>雌雄<br>28 匹/群 | 経口投与<br>(混餌) | F <sub>0</sub> :交配前 70 日<br>間投与<br><br>F <sub>1</sub> :ほ育期間終<br>了後雌雄各 28<br>匹/群を選抜し、<br>交配前 70 日間<br>投与、<br>選抜されなか<br>った動物は剖<br>検<br><br>F <sub>2</sub> :出産時/ほ育<br>期一般症状、生<br>死、体重、性比、<br>剖検 | 0、500、1,500、5,000<br>ppm<br>(摂取量、F <sub>0</sub> 雄: 0、<br>40、120、400<br>mg/kg/日相当、F <sub>0</sub><br>雌: 0、46、130、450<br>mg/kg/日相当)<br><br>純度: 99.8% | 親に対する毒性:<br>F <sub>0</sub> 雄<br>500 ppm 群以上:脾臓の黒紫色化、脾臓う<br>っ血・ヘモジデリン沈着<br>1,500 ppm 群以上:体重の増加の抑制、肝<br>臓・脾臓相対重量増加、脾臓肥大、肝<br>細胞肥大<br>5,000 ppm 群: 飼育ケージの青色着色、対<br>照群に比較した体重の減少、被毛の青<br>色汚染、腎臓相対重量増加、肝臓クッ<br>パー細胞への褐色色素沈着、腎臓近位<br>尿細管褐色色素沈着、脾臓髓外造血亢<br>進<br>F <sub>0</sub> 雌<br>500 ppm 群以上:脾臓の黒紫色化、肝細胞<br>肥大、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着<br>1,500 ppm 群以上: 体重の増加の抑制、肝<br>臓相対重量増加、脾臓肥大(1,500ppm<br>群のみ)、腎臓近位尿細管褐色色素沈着<br>(F1)、肝臓クッパー細胞への褐色色素<br>沈着<br>5,000 ppm 群:飼育ケージの青色着色、対<br>照群に比較した体重の減少、被毛の青<br>色汚染、乳腺腫脹、側腹部触診による<br>腫瘤(主に F <sub>0</sub> 、病理組織学的検査なし)、<br>肝臓相対重量増加、腎臓近位尿細管褐<br>色色素沈着、着床痕跡数減少及び一腹<br>児数の減少<br><br>F <sub>1</sub> 雄<br>500 ppm 群以上:脾臓の黒紫色化、脾臓う<br>っ血・ヘモジデリン沈着<br>1,500 ppm 群以上: 体重の増加の抑制、脾<br>臓肥大、肝細胞肥大<br>5,000 ppm 群: 飼育ケージの青色着色、対<br>照群に比較した体重の減少、被毛の青<br>色汚染、腎臓・肝臓・脾臓相対重量増<br>加、肝臓クッパー細胞への褐色色素沈<br>着、腎臓近位尿細管褐色色素沈着、脾<br>臓髓外造血亢進<br><br>F <sub>1</sub> 雌<br>500 ppm 群以上: 脾臓の黒紫色化、脾臓<br>肥大、脾臓うっ血・ヘモジデリン沈着<br>1,500 ppm 群以上: 体重の増加の抑制、肝<br>臓相対重量増加、腎臓近位尿細管褐色<br>色素沈着、肝臓クッパー細胞への褐色<br>色素沈着<br>5,000 ppm 群:飼育ケージの青色着色、対<br>照群に比較した体重の減少、肝臓相対<br>重量増加、被毛の青色汚染、乳腺腫脹、<br>側腹部触診による腫瘤、肝細胞肥大、<br>着床痕跡数減少及び一腹児数の減少<br>F <sub>0</sub> ・F <sub>1</sub> 雌にみられた一腹児数の減少と<br>子宮の着床痕数とは依存関係がある。 | Rodwell, 1993 |

| 動物種等              | 投与方法                          | 投与期間                        | 投与量                              | 結 果  | 文献                   |
|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--|----------------------|
|                   |                               |                             |                                  | 児に対する毒性:<br>F <sub>1</sub><br>5,000 ppm 群: 出産時児体重低下、ほ育期児体重増加抑制<br>F <sub>2</sub><br>1,500 ppm 群以上: ほ育期児体重増加抑制<br><br>NOAEL:<br>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> )<br>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<br>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 |                      |
| ラット SD 25 匹/群     | 経口投与(強制)<br>(溶媒: コーン油)        | 妊娠 6-15 日<br>帝王切開: 妊娠 20 日  | 0、10、50、100 mg/kg/日<br>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<br><br>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 Alp: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%<br>投与液量: 2 mL             | 胎児: 腎臓集合管のう胞性拡張、近位尿管管変性  | Sheftel, 2000        |
| ウサギ NZW 16-18 匹/群 | 経口投与(強制)<br>(溶媒: 1% メチルセルロース) | 妊娠 7-19 日<br>帝王切開日: 妊娠 29 日 | 0、33、100、300 mg/kg/日<br>純度 99.9% | 33mg/kg/日以上: 尿の緑色化、死亡なし<br>300mg/kg/日:<br>母動物: 摂餌量減少、投与期間初期体重の軽度の減少<br>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 (表 7-6、表 7-7)

ジフェニルアミンの遺伝毒性については、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<br>TA98<br>TA100<br>TA1535<br>TA1537<br>TA1538 | ND<br>細胞毒性<br>S9 無添<br>加: 333<br>$\mu$ g/plate<br>以上、<br>S9 添加:<br>667<br>$\mu$ g/plate<br>以上 | - S9: 6.67、<br>10.0、33.3、<br>66.7、100<br>$\mu$ g/plate<br>+S9: 10.0、<br>33.3、66.7、<br>100、333<br>$\mu$ g/plate | —   | —   | Lawlor,<br>1992                                   |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA98<br>TA100<br>TA1535<br>TA1537<br>TA1538 | ND  | ND   | —   | —   | McGregor<br>et al., 1980                          |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA98<br>TA100<br>TA1535<br>TA1537           | ND  | ND   | —   | —   | Flolin et al.,<br>1980                            |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA100                                       | ND  | ND   | —   | —   | Babish et<br>al., 1983                            |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA1538                                      | ND  | ND   | —   | —   | Epler et al.,<br>1977<br>Ferretti et<br>al., 1977 |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA98<br>TA1535<br>TA1537<br>TA1538          | ND  | ND   | —   | —   | Probst et al.,<br>1981                            |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA97<br>TA98<br>TA100<br>TA1535             | ND  | ND   | —   | —   | Zeiger et al.,<br>1988                            |
|                 |        | 大腸菌<br>WP2<br>WP uvrA-                                 | ND  | ND   | —   | —   | Probst et al.,<br>1981                            |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA98<br>TA100                               | ノルハルマン<br><sup>1)</sup> 添加  | ND   | —   | —   | Sugimura et<br>al., 1982                          |
|                 |        | ネズミチフス菌<br>TA98  | ノルハルマン<br>添加  | ND   | —   | +   |   |

|                | 試験系            | 試験材料                               | 処理条件                             | 用量   | 結果<br>-S9 +S9             | 文献                                |
|----------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------------|
|                | 前進突然変異         | マウスリンパ腫細胞<br>L5178YTK+/-           | 前処理法                             | 3.79-28.49<br>$\mu$ M<br>(媒体: エタノール)<br>9 $\mu$ M以上の用量で細胞毒性あり                  | - -                       | Amacher et al., 1979,1980         |
|                |                | マウスリンパ腫細胞<br>L5178YTK+/-           | ND                               | 5-80 $\mu$ g/mL<br>(媒体: DMSO)<br>ジフェニルアミン (99.9%)<br>20 $\mu$ g/mL以上の用量で細胞毒性あり | - (+)                     | Cifone, 1992<br>変異細胞の発生頻度に用量依存性なし |
|                | 宿主経路突然変異       | ネズミチフス菌<br>TA1950<br>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<br>処理: 6 時間<br>回復:<br>18 時間 | (-S9)<br>0.02-0.10<br>mg/mL<br>(+S9)<br>0.06-0.14<br>mg/mL                     | - +<br>(構造異常)             | 厚生労働省, 2005                       |
|                |                |                                    | 培養法<br>24、48 時間                  | (-S9)<br>0.016-0.048<br>mg/mL  | + ND<br>(構造異常)            |                                   |
|                | DNA 損傷 /DNA 修復 | 大腸菌<br>W3110/polA+<br>P3478/polA-  | ND                               | ND   | - -<br>- -                | 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<br>PQ37    | ND                                 | ND                               | - -  | Von der Hude et al., 1988 |                                   |
| <i>in vivo</i> | 小核             | マウス (ICR)<br>骨髄細胞を観察               | 経口投与<br>(強制)                     | 雄: 250、500、<br>1,000mg/kg<br>雌: 375、750、<br>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、<br>5mg/kg/日  | -                         | Korolev et al., 1976              |
|                | 姉妹染色分体交換       | マウス<br>骨髄細胞を観察                     | 腹腔内投与<br>単回                      | 1-500mg/kg<br>1-100mg/kg   | -<br>-                    | 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 (表 7-8、表 7-9)

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。

IARC ではジフェニルアミンの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<br>ICR<br>雌雄<br>(60 匹/性/<br>群)        | 経口投与<br>(混餌) | 18 か月  | 0、520、2600、<br>5,200ppm<br>(雄: 0、73、370、<br>760、雌: 0、90、<br>460、940<br>mg/kg/日)<br>純度: >99%  | ジフェニルアミン投与による腫瘍の発生<br>はなかった。  | Botta,<br>1994a             |
| マウス<br>NMRI                               | 経口投与<br>(強制) | 18 か月間<br>計画屠殺:<br>投与開始<br>26、52 週目<br>全観察期<br>間: 126 週<br>間 | 0、300mg/kg/週<br>(投与回数: 78 回)   | 腫瘍発生頻度の増加なし(対照に比べ)<br><u>腫瘍発生頻度(%)</u><br>対照      300mg/kg/週<br>全腫瘍      22.2      22.9<br>リンパ腫      11.1      8.3<br>肺胞性腺腫      11.1      16.5<br><br>ジフェニルアミン投与による腫瘍の発生<br>はなかった。 | Holmberg<br>et al.,<br>1983 |
| ラット<br>Slonaker-<br>Addis<br>雌雄<br>20 匹/群 | 経口投与<br>(混餌) | 2 年間   | 0、1、100、<br>1,000、5,000、<br>10,000ppm<br>(投与開始 240 日<br>までの飼料摂取<br>量雄: 0、11.65、<br>11.47、11.68、<br>11.82、10.86、<br>9.99<br>雌: 0、9.44、<br>9.55、9.57、9.25、<br>8.77、8.12 g/ラット<br>/日) | 加齢性の腫瘍以外に投与による腫瘍の発<br>生頻度の増加なし(対照に比べ)<br><br>1,000ppm: 雌、体重増加の抑制<br>5,000ppm 以上: 雌雄、体重増加の抑制・摂<br>餌量の減少<br><br>ジフェニルアミン投与による腫瘍の発生<br>はなかった。  | Thomas et<br>al., 1967a     |

| 動物種等                         | 投与方法         | 投与期間   | 投与量  | 結 果   | 文 献             |
|------------------------------|--------------|--|--|---|-----------------|
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>50 匹/群    | 経口投与<br>(混餌) | 2 年間<br>(投与開始<br>102 週後に<br>試験を中<br>止)   | 雄: 0、200、750、<br>3,750、7,500ppm<br>(0、8.1、28.8、<br>146.7、<br>302.1mg/kg/日相<br>当)<br>雌: 0、150、500、<br>2,500、5,000ppm<br>(0、7.5、24.9、<br>137.8、286.1<br>mg/kg/日相当)<br>ジフェニルアミ<br>ン純度: >99% | 雄の対照群、200、7,500ppm 群で死亡率<br>が上昇(78、78、45%)し、雌でも同様の<br>傾向がみられ、投与開始 102 週後に試<br>験を中止した。<br>102 週までに生存した動物ではジフェニ<br>ルアミン投与によると考えられる腫瘍<br>の発生はなかった。 | Botta,<br>1994b |
| ラット<br>Wistar<br>雄<br>18 匹/群 | 経口投与<br>(混餌) | 1 群:N-エチル-N-ヒドロキシエ<br>チルニトロサミン (イニシ<br>エーター) 1,000ppm を 2 週<br>間、混餌投与、その後ジフ<br>ェニルアミン 15,000ppm を<br>22 週間、混餌投与<br>2 群:N-エチル-N-ヒドロキシエ<br>チルニトロサミン 1,000ppm<br>を 2 週間、混餌投与のみ(ジ<br>フェニルアミンの混餌投与<br>なし、その期間は基礎飼料を<br>22 週間投与<br>3 群:最初の 2 週間は基礎飼料<br>を投与、その後 22 週間はジ<br>フェニルアミン投与<br><br>22 週目以後は 32 週目まで上<br>記 3 群に基礎飼料を投与 | 腎臓腫瘍発生率<br>1 群: 13/18 匹<br>2 群: 9/18 匹<br>3 群: 0/18 匹<br>ジフェニルアミンは N-エチル-N-ヒド<br>ロキシエチルニトロサミンによる腎臓腫瘍<br>発生に対して、プロモーター作用が認め<br>られた。   | Hiasa et<br>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、また、5,000 mg/kg超との報告がある。ウサギの経皮投与のLD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg超、5,000 mg/kg超である。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。

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、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、児動物のほ育期体重の増加抑制に基づき、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+/- 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. Inves.*, **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)

<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。

- 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 Kinzirskii, 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)
- Verschuere, 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. (IUCALID, 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., Cofrissen, 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. (IUCALID, 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/cerij\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/cerij_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/14todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.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](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/14todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutudata.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.

## CERI 有害性評価書 ジフェニルアミン

---

平成 20 年 3 月 20 日 発行

編集 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 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。