

# リスク評価書

No. 93 (初期)

ジフェニルアミン  
(Diphenylamine)

## 目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	10
別添2 有害性評価書	15
別添3 ばく露作業報告集計表	40
別添4 測定分析表	41

2019年3月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質（別添2参照）

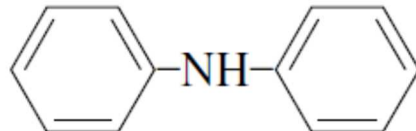
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：ジフェニルアミン

4 別 名：N-フェニルアニリン、N,N-ジフェニルアミン、N-フェニルベン  
5 ゼンアミン、Diphenylamine、N-Phenylaniline、Anilinobenzene、  
6 N,N-Diphenylamine、N-Phenylbenzamine

7 化学式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N / C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

8 構造式：



13 分子量：169.2

14 CAS番号：122-39-4

15 労働安全衛生法施行令別表第9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有  
16 害物）第277号

17  
18 (2) 物理的・化学的性状

19 外観：特徴的な臭気のある、無色の 引火点（C.C.）：153℃

20 結晶。 発火点：634℃

21 密度：1.2 g/cm<sup>3</sup> 溶解性（水）：非常に溶けにくい

22 沸点：302℃ オクタノール/水分配係数 log Pow：3.5

23 蒸気圧：ほとんどない（20℃） 換算係数：1 ppm=6.92 mg/m<sup>3</sup>（25℃）

24 蒸気密度（空気=1）：5.8 1 mg/m<sup>3</sup>=0.145 ppm（25℃）

25 融 点：53℃

26 嗅覚閾値：0.05 ppm（0.35 mg/m<sup>3</sup>）

27  
28 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

29 生産量：約2,500トン（2016年、推定）

30 製造・輸入数量：1,000トン（平成28年度）

31 用 途：有機ゴム薬品、染料（酸性及び硫化系及びセリトン染料）、火薬安定剤、  
塩素系溶剤の安定剤、医薬品

製造業者：精工化学、白石カルシウム（ユニロイヤル・ケミカル）（輸入）、中  
間物商事（輸入）

2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

3 (1) 発がん性

○ヒトに対しておそらく発がん性がある

根拠：F344/DuCrIj ラットにジフェニルアミンを2年間（104週間）混餌投与

32 した試験で、雄に脾臓の血管系腫瘍の発生の増加傾向、並びに脾臓と皮下  
33 組織を含む全臓器の血管系腫瘍の発生増加、雌に子宮に腺がんの発生の増  
34 加傾向が認められた。これらの結果から、ジフェニルアミンのラットに対  
35 するがん原性が示された。

36 B6D2F1/Crljマウスにジフェニルアミンを2年間（104週間）混餌投与した試  
37 験で、雄に脾臓、並びに脾臓及び肝臓等を含む全臓器に血管系腫瘍の発生  
38 増加が認められ、雄マウスに対するがん原性が示された。雌に腫瘍の発生  
39 増加は認められず、がん原性は示されなかった。

40

41 (各評価区分)

42 国際がん研究機関 (IARC) : 情報なし

43 日本産業衛生学会 : 情報なし

44 EU CLP規則 : 情報なし

45 米国国家毒性プログラム (NTP) 14<sup>th</sup> : 情報なし

46 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) : A4 (1996年設定)

47 根拠 : アルビノラットによるジフェニルアミン、0.5%~1.5%226日間、  
48 2.5%1年、10%~1.0%2年の混餌による経口連続摂取で腫瘍の発生率  
49 はジフェニルアミンの取扱いと関連していなかった。ビーグル犬に対  
50 する2年間のジフェニルアミンの0.01%、0.1%、1.0%の混餌による経  
51 口投与において、腫瘍は発生しなかった。

52 ドイツ研究振興協会 (DFG) : カテゴリー3B (2012年設定)

53 根拠 : アニリンと同様に、赤血球毒性の二次反応を経て進行する作用の間  
54 接的な発がん機構が有効であり得る。最終評価に適した十分なデータ  
55 がないが、芳香族アミンとしての化学構造に起因する発がん作用の疑  
56 いにより、発がん性カテゴリー3Bに分類される。

57

58 ○閾値の有無 : あり

59 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

60

61 NOAEL=250 ppm (29 mg/kg 体重/日)

62 根拠 : 混餌経口投与による2年間 (104週) の試験において、雄ラットでは、  
63 4,000 ppm で脾臓及び全臓器における血管系腫瘍 (血管腫+血管肉腫) 及  
64 び血管肉腫の発生が、雌ラットでは、4,000 ppm で子宮における腺がんの  
65 発生が増加している。雄マウスでは、1,000 ppm で脾臓及び全臓器におけ  
66 る血管系腫瘍 (血管腫+血管肉腫) の発生が増加している。

67 不確定性係数 UF=100

68 根拠 : 種差 (10) 、がんの重大性 (10)

69 評価レベル =2.44 mg/m<sup>3</sup>

70 計算式 : 29 mg/kg 体重/日 × 1/100 × 60 kg/10m<sup>3</sup> × 7/5 (労働補正)

71

72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111

(2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性

致死性

ラット

経口毒性：LD<sub>50</sub>=1,120 mg/kg体重

マウス

経口毒性：LD<sub>50</sub>=1,230 mg/kg体重

ウサギ

経皮毒性：LD<sub>50</sub>= >2,000 mg/kg体重

○皮膚刺激性／腐食性：あり

根拠：Albinoウサギを用いた試験で、軽度の皮膚刺激がみられた。

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

根拠：ウサギを用いたドレイズ眼刺激試験で、中程度の結膜刺激がみられた。

○皮膚感作性：なし

根拠：

- ・モルモットに対する感作性試験で陰性の結果が得られている。
- ・ヒトでは、ジフェニルアミンを用いたパッチテストで陽性反応を示さなかった。

○呼吸器感作性：判断できない

根拠：調査した範囲では報告は得られていない。

○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

NOAEL = 2.5 mg/kg体重/日

根拠：ビーグル犬（1群雌雄各2匹）に、0.01、0.1、1.0%（それぞれ2.5、25、250 mg/kg体重/日に相当）のジフェニルアミンを2年間混餌投与した試験で、1年後、中用量及び高用量投与群では体重増加の著しい抑制が認められた。貧血症は濃度依存的にみられ、高用量投与群では著しく、中用量投与群では中程度にみられた。2年後には、1.0%群において、赤血球の低浸透圧に対する抵抗性が中程度の低下を示したほか、中程度の肝障害が示された。25 mg/kg体重/日の用量で認められたヘモグロビン含量や赤血球数の軽微な減少に基づき、NOAELは2.5 mg/kg体重/日となる。

不確実係数 UF=10

112 根拠：種差 (10)  
113 評価レベル=0.3 ppm (2.1 mg/m<sup>3</sup>)  
114 計算式：2.5 mg/kg体重/日×1/10×7/5 (労働補正) ×60 kg (体重) /10 m<sup>3</sup> (呼  
115 吸量) =2.1 mg/m<sup>3</sup>

116

117 ○生殖毒性：あり

118 NOAEL=40mg/kg 体重/日

119 根拠：ラットに、0,500,1500,5000 ppm (F0 雄 で 0,40,115,399 mg/kg 体重/  
120 日、F0 雌で 0,46,131,448 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミンを交  
121 配前 70 日間混餌投与した 2 世代生殖毒性試験で、F0 では、雄 5,000 ppm、  
122 雌 1,500 ppm 以上の投与群に腎臓、脾臓、肝臓の重量増加がみられた。ま  
123 た、雌雄全ての投与群で脾臓の腫大と黒紫色化、肝細胞肥大、脾臓の鬱血  
124 とヘモジデリン沈着等が認められた。児動物では、1500 ppm 投与群の F1  
125 雌に体重増加抑制が、1500 ppm 投与群の F2 に授乳 14 日及び 21 日に体  
126 重低下がみられた。これより、発生毒性の NOAEL は 500 ppm (40 mg/kg  
127 体重/日) とされた。また、5,000 ppm 投与群では両世代における出生児数  
128 の減少 (F2 の出産において有意) が認められ、生殖毒性に関する NOAEL  
129 は 1,500 ppm (母動物で 131 mg/kg 体重/日に相当) とされた。

130 不確実係数 UF=10

131 根拠：種差 (10)

132 評価レベル=4.9 ppm (33.6mg/m<sup>3</sup>)

133 計算式：40 mg/kg 体重/日×1/10×7/5 (労働補正) ×60 kg (体重) /10 m<sup>3</sup> (呼  
134 吸量) =33.6 mg/m<sup>3</sup>

135

136 ○遺伝毒性：なし

137 根拠：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  
138 異常試験でS9mix非存在下において構造異常が示されたが、ネズミチフス  
139 菌を用いた復帰突然変異試験や不定期DNA合成試験、*in vivo*における小核  
140 試験など、多くの試験で陰性の結果であった。

141

142 ○神経毒性：判断できない

143 根拠：調査した範囲では報告は得られていない。

144

145 (3) 許容濃度等

146 ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (1996年設定)

147 根拠：ジフェニルアミンを混餌投与したラット及びイヌで、腎臓、肝臓及び  
148 血液疾患や皮膚や眼及び粘膜の刺激を最小化する値である。イヌやラッ  
149 トを用いたジフェニルアミンの2年間の混餌投与で発がん性は示さなか  
150 った。したがって、A4「発がん性物質として分類できない物質」の注記  
151 が適当である。SkinあるいはSEN表示やTLV-STELを勧告するに足る十

152 分なデータはない。

153

154 日本産業衛生学会 : 設定なし

155 DFG MAK : 5 mg/m<sup>3</sup> (2012年設定)、経皮吸収性 : H (2012年設定)

156 根拠 : 反復投与からのNOAELは、イヌで2.5 mgジフェニルアミン/kg体重/  
157 日、ラットで8 mgジフェニルアミン/kg体重/日であり、MAK値は低い値  
158 を用いる。このため動物実験によるこのNOAELの値は、委員会の計算  
159 手法を基に吸入暴露のMAK値として5 mgジフェニルアミン/m<sup>3</sup>と算出  
160 される。

161

162 米国労働安全衛生研究所 (NIOSH) REL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup>

163 米国労働安全衛生庁 (OSHA) PEL : 設定なし

164 英国安全衛生庁 (HSE) WEL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup>

165 米国産業衛生協会 (AIHA) WEEL : 設定なし

166

#### 167 (4) 評価値

168 ○一次評価値 : なし

169 発がん性が疑われ、遺伝毒性がなく、閾値がある場合であるが、動物試験によ  
170 り導き出された評価レベルが二次評価値の1/10以上であるため。

171 ※一次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、  
172 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。閾値のな  
173 い発がん性の場合には過剰発生率10<sup>-4</sup>に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リ  
174 スク評価の手法」に基づき設定している。

175 ○二次評価値 : 10 mg/m<sup>3</sup>

176 ACGIH が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

177 ※二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、  
178 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され  
179 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づ  
180 き、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用してい  
181 る。

182

### 183 3 ばく露実態評価

184 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添3に添付)

185 ジフェニルアミンの有害物ばく露作業報告については、40事業場から計70作業に  
186 ついて報告があり、対象物質の主な用途は、「触媒又は添加剤」、「他の製剤等の  
187 原料」で、主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「サ  
188 ンプリング、分析、試験又は研究の業務」、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の  
189 作業」であった。

190 対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg未満」が29%、「500kg以上1t未満」  
191 が20%、「1t以上10t未満」が36%、「10t以上100t未満」が11%、「100t以上1000t

192 未満」が3%、「1000t以上」が1%で、作業1回当たりの製造・取扱量は、「1kg未  
193 満又は1L未満」が28%、「1kg以上1t未満又は1L以上1kL未満」が67%、「1t以上  
194 又は1kL以上」が5%であった。

195 また、当該作業従事労働者数は、「5人未満」が72%、「5人以上10人未満」が11%、  
196 「10人以上20人未満」が7%、「20人以上」が10%であった。

197 さらに、1日当たりの作業時間は、「15分未満」が25%、「15分以上30分未満」  
198 が15%、「30分以上1時間未満」が23%、「1時間以上3時間未満」が15%、「3時  
199 間以上5時間未満」が2%、「5時間以上」が21%で、発散抑制措置として、密閉化  
200 設備が設置されている作業は12%、局所排気装置が設置されている作業は46%、プ  
201 ッシュプルが設置されている作業は5%、全体換気装置が設置されている作業は20%  
202 であった。

203

## 204 (2) ばく露実態調査結果

205 有害ばく露作業報告のあった40事業場のうち、平成29年度に5事業場を選定して  
206 ばく露実態調査を実施した。対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する14  
207 人について個人ばく露測定を行うとともに、1単位作業場について作業環境測定  
208 のA測定、20地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、  
209 ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

210

211 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- 212 ・サンプリング：ディスク型フィルター+Oasis HLB Plusを用いて捕集
- 213 ・分析法：GC-FID法

214

215 ○対象事業場における作業の概要

216 対象事業場における、ジフェニルアミンの用途は、「他製剤の原料」、「触  
217 媒、添加剤」であった。

218 ジフェニルアミンのばく露の可能性のある主な作業は、「ミキサー内製品の  
219 手攪拌及び掻き落とし」、「クーリングミキサーの清掃」、「タブレットの小  
220 分け」、「製品充填及び重量微調整」等の作業で1回当たり30秒から2時間の  
221 作業であった。

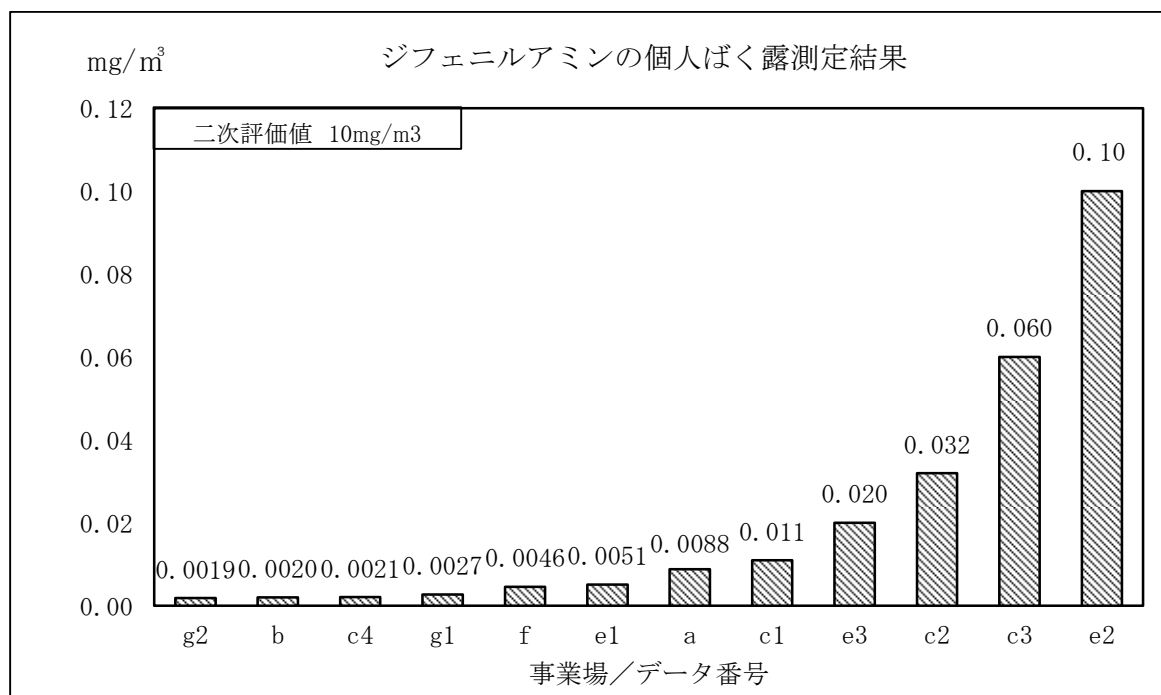
222 また、作業環境は、調査した作業は、全てが屋内で行われ、ばく露防止対策  
223 として、61%の作業で局所排気装置が設置され、100%の作業で呼吸用保護具  
224 が使用されていた。

225

226 ○測定結果

227 測定は、14人の労働者に対し実施し、2データが定量下限値未満であったの  
228 で、12データを評価データとして採用した。個人ばく露測定の結果から、8時  
229 間TWAの最大値は、ミキサー内製品の手攪拌及び掻き落としとクーリングミキサ  
230 ーの清掃の作業中に測定された0.10 mg/m<sup>3</sup>であった。また、信頼率90%で区間  
231 推定した上限値（上側5%）は、0.11 mg/m<sup>3</sup>であった。

232 このことから、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定  
 233 上側限界値又はばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定  
 234 上側限界値の0.11 mg/m<sup>3</sup>となるが、二次評価値10 mg/m<sup>3</sup>の1/100となった。  
 235 また、スポット測定の実測データは、すべて定量下限値（0.056 mg/m<sup>3</sup>）未  
 236 満であった（二次評価値の1/100未満）。1回の作業時間は各30秒間から2時間  
 237 の作業であった。  
 238



239  
240

被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
e2	・ミキサー内製品の手攪拌及び掻き落とし（9.5分+5.5分） ・クーリングミキサーの清掃（9分）
c3	・タブレットの小分け補助（小分けする袋を手で支える）（72分間）
c2	・タブレットの小分け（72分間） ・掻き落とし（3分間）及び真空掃除機による清掃（5分間）
e3	・製品充填及び重量微調整（100分+60分）
c1	・仕込み（15分間） ・サンプリング（5分間）
a	・副原料の仕込み（5分間）及びジフェニルアミンの仕込み（10分間）
e1	・液体原料の送液（計25分） ・製品充填後のクラフト袋の内袋閉じ及びミシン掛け（計100分） ・液体原料の送液（計10分） ・製品充填後のクラフト袋の内袋閉じ及びミシン掛け（計60分） ・クーリングミキサーの清掃（9分）
f	・粉碎作業（14分間）



	・ 秤量作業 (21 分間)
g1	計量 (約 10 分)
c4	小分けしたタブレット袋の秤量 (72 分間)
b	添加剤仕込 (20 分)
g2	補充 (約 2 分×2 回)

241  
242  
243

表：最大ばく露濃度の推定

有効データ数	12
個人ばく露測定データの最大値 (TWA値)	0.10 mg/m <sup>3</sup>
コルモゴロフ・スミルノフ検定 (KS検定)	P値>= 0.10 (対数正規分布に適合する)
対数変換データで区間推定上側限界値 (信頼率90%、上側5%)	0.11 mg/m <sup>3</sup>
ガイドラインに基づく参考データ 上位10データでの区間推定上側限界値 (信頼 率90%、上側5%)	0.14 mg/m <sup>3</sup>
二次評価値 (ACGIH TLV-TWA)	10 mg/m <sup>3</sup>

(KS検定にはエクセル統計2012を用いた)

244  
245  
246

#### 4 リスクの判定及び今後の対応

248 ジフェニルアミンの製造・取扱事業所においては、最大ばく露量0.11 mg/m<sup>3</sup> (区  
249 間推定上側限界値) は二次評価値10 mg/m<sup>3</sup>を下回っており、経気道からのばく露に  
250 よるリスクは低いと考えられる。

251 しかしながら、当該物質は経皮吸収が指摘されている (DFGが経皮吸収を勧告し  
252 ている) 物質であることから、経皮吸収に関する知見や保護具の使用等作業実態の  
253 データを積み重ねた上で、経皮吸収の観点も含め、当該物質についてのリスクを確  
254 定させるべきである。

255 なお、当該物質は、労働安全衛生法においてリスクアセスメントの実施が義務付  
256 けられているが、ヒトに対しておそらく発がん性があり、生殖毒性を有すること、  
257 経皮吸収によるばく露の可能性があることから、事業者は、今後実施するリスク評  
258 価の結果を待たず、その製造・取扱作業に従事する労働者等を対象として、リスク  
259 アセスメントに基づくリスク低減措置を講ずることが必要である。

260 ばく露実態調査集計表

6

	対象事業 場数	個人ばく露測定結果 [mg/m <sup>3</sup> ]				スポット測定結果 [mg/m <sup>3</sup> ]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [mg/m <sup>3</sup> ]		
		測定数	平均 (※1)	8時間T WAの平 均 (※2)	最大 (※3)	単位作業 場所数	平均 (※4)	最大値 (※3)	単位作業 場所数	平均 (※5)	最大値 (※3)
ジフェニルアミン											
2 ばく露作業報告対象物 を含有する製剤その他の物 の製造を目的とした原料と しての使用	4	9	0.018	0.014	0.100	14	-	-	1	-	-
3 製剤等の性状等を安定 させ、又は変化させること を目的とした、触媒として、 又は安定剤、可塑剤、硬化 剤、難燃剤、乳化剤、可溶 化剤、分散剤、加硫剤等の 添加剤としての使用	3	3	0.005	0.002	0.003	7	-	-	-	-	-
計	5 (※6)	12	0.015	0.009	0.100	20 (※6)	-	-	1	-	-
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計には この値を用いて小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁) ※1：測定値の幾何平均値 ※2：8時間TWAの幾何平均値 ※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す ※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均 ※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均 ※6：同一事業場で複数の用途に用いられている場合があるため、対象事業場数（単位作業場所数）の計と用途ごとの対象事業場数（単位作業場所 数）の計は一致しない。											

## 有害性総合評価表

物質名：ジフェニルアミン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,120 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,230 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD<sub>50</sub> =&gt;2,000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトでは吸入及び皮膚接触により、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。また、皮膚及び粘膜への刺激性がみられ、メトヘモグロビン血症や泌尿器への影響がみられるとの報告がある。</li> <li>・Syrian ハムスターでは、経口投与により、腎臓、胃及び脾臓で肉眼的病変がみられた。</li> </ul>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：Albino ウサギを用いた試験で、軽度の皮膚刺激がみられた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギを用いたドレイズ眼刺激試験で、中程度の結膜刺激がみられた。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・モルモットに対する感作性試験で陰性の結果が得られている。</li> <li>・ヒトでは、ジフェニルアミンを用いたパッチテストで陽性反応を示さなかった。</li> </ul> <p>呼吸器感作性：調査した範囲では報告は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性（生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性 は別途記載）	<p>NOAEL = 2.5 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：ビーグル犬（1群雌雄各2匹）に、0.01、0.1、1.0%（それぞれ2.5、25、250 mg/kg 体重/日に相当）のジフェニルアミンを2年間混餌投与した試験で、1年後、中用量及び高用量投与群では体重増加の著しい抑制が認められた。貧血症が濃度依存的にみられ、高用量投与群では著しく、中用量投与群では中程度であった。2年後には、1.0%群において、赤血球の低浸透圧に対する抵抗性が中程度の低下を示した。618 から 627 日目にかけて行われたスルホプロモフタレイン試験による肝機能検査で、1.0%群で中程度の肝障害が示された。NOAEL は、25</p>

mg/kg 体重/日の用量で認められたヘモグロビン含量や赤血球数の軽微な減少に基づき、2.5 mg/kg 体重/日となる。動物には、肝小葉周辺帯脂肪変性と脂肪含量の増加を伴った肝臓重量の増加、脾臓や腎臓及び脊髄における軽度のヘモジデリン沈着、及び腎臓重量の軽微な増加も認められた。

不確実係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 0.3 ppm (2.1 mg/m<sup>3</sup>)

計算式：2.5 mg/kg × 1/10 × 7/5 (労働補正) × 60 kg (体重) / 10 m<sup>3</sup> (呼吸量) = 2.1 mg/m<sup>3</sup>

(参考)

NOAEL = 7.5 mg/kg 体重/日

根拠：SD ラット (1 群雌雄各 60 匹) に、雄には 0、200、750、3,750、7,500 ppm (0、8.1、29、150、300 mg/kg 体重/日に相当)、雌には 0、150、500、2500、5,000 ppm (0、7.5、25、140、290 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミン (純度 99%超) を 2 年間混餌投与した試験が行われた。各群、雌雄 10 匹のラットは 1 年目に途中剖検された。投与に関連した死亡率はなかったが、対照群と低用量群での死亡率が増加したため、観察は 102 週で終了となった。雌雄の高用量側 2 群の死亡率は対照群より低かった。体重や体重増加は、高用量側 2 群で低かった。最初の 1 週を除き摂餌量に減少はみられなかった。赤血球数及びヘモグロビン含量は、3,750 ppm 以上の群の雄で、26 週の時点及び試験終了時には減少した。雌では、赤血球数、ヘモグロビン含量及びヘマトクリット値が、2,500 ppm 群以上の群で投与期間のほぼ全体を通じて、また試験終了時点で減少した。赤血球数、ヘモグロビン含量及びヘマトクリット値の減少は、750 ppm 群の雄及び 500 ppm 群の雌でも認められたが、散発的な減少であった。赤血球容積及び赤血球ヘモグロビン含量は、750 ppm 以上の群の雄及び 2,500 ppm 以上の群の雌で増加した。脾臓の絶対及び相対重量は、2,500 ppm 以上の群の雌で途中剖検時と試験終了時に増加が認められた。脾臓重量の同様の影響は 7,500 ppm 群の雄でもみられた。肝臓の相対重量は試験終了時の 5,000 ppm 群の雌や途中剖検時の 2,500 ppm 以上の群の雌で増加したが、雄では肝臓重量の増加はみられなかった。750 ppm 以上の群の雄と 500 ppm 群の雌で剖検時に脾臓の暗色化や肥大化が認められた。顕微鏡観察では、腎臓の色素沈着発生率が用量依存的に増加し、7,500 ppm 群の雄では 44/50、雌では 44/52 に達していた。肝臓での髓外造血や色素沈着発生率は用量依存的に増加し、7,500 ppm 群の雄では各々 21/50 と 27/50、5,000 ppm 群の雌では 41/52 と 45/52 であった。赤芽球過形成は 3,750 ppm 以上の投与群の雄、2,500 ppm 以上の群の雌でみられた。脾臓の鬱血発生率は用量依存的に増加し、7,500 ppm 群の雄では 50/50、5,000 ppm 投与群の雌では 47/52 に達していた。NOAEL

	<p>は、血液学的パラメータや脾臓、腎臓及び肝臓の病理組織学的所見により 150～200 ppm であり、7.5 mg/kg 体重/日に相当する。</p> <p>不確実係数 UF = 10  根拠：種差 (10)  評価レベル = 0.9 ppm (6.3 mg/m<sup>3</sup>)  計算式： 7.5 mg/kg 体重/日 × 1/10 × 7/5 (労働補正) × 60 kg (体重) / 10 m<sup>3</sup> (呼吸量) = 6.3 mg/m<sup>3</sup></p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>NOAEL = 40 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：SD ラット (1 群雌雄各 28 匹) に、0、500、1,500、5,000 ppm (F0 雄ラットは 0、40、115、399 mg/kg 体重/日、F0 雌ラットは 0、46、131、448 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミン (純度 99.8%) を交配前 70 日間混餌投与した 2 世代生殖毒性試験で、臨床症状 (雌雄における青みがかったケージ内の漏液と青みがかった被毛、主に雌で乳腺の膨張と触診可能なほどの外側・腹側の腫瘤) が 5,000 ppm 投与群でみられた。5,000 ppm 投与群では F0 雌雄及び F1 雌雄に、1,500 ppm 投与群では F0 雌雄及び F1 雌に、体重増加の抑制がみられた。摂餌量も 1,500ppm 以上の投与群で減少した。雄の 5,000 ppm 投与群、雌の 1,500 ppm 以上の投与群に、腎臓、脾臓及び肝臓重量の増加がみられた。雌雄の全投与群には、肉眼的観察で、脾臓の腫大と黒紫色化が認められ、顕微鏡学的観察では、近位尿管細管における褐色色素沈着、肝細胞肥大、肝臓のクッパー細胞における褐色色素沈着、脾臓の鬱血とヘモジデリン沈着が認められた。以上の結果から、F0 の全身毒性の NOAEL は 500 ppm (雄では 40 mg/kg 体重/日、雌では 46 mg/kg 体重/日に相当) 未満、LOAEL は 500 ppm と同等かそれ未満である。体重の低下が、5,000 ppm 群の F1 児動物では授乳中期間を通して、5,000 ppm 投与群の F2 児動物では授乳 4～12 日にかけて、ないしは 21 日において、1,500 ppm 投与群の F2 児動物では授乳 14 日及び 21 日に、それぞれ認められ、発生毒性の NOAEL は 500 ppm (父動物で 40 mg/kg 体重/日に相当) とされた。また、5,000 ppm 投与群では両世代における出生児数の減少 (F2 の出産において有意) が認められ、生殖毒性に関する NOAEL は 1,500 ppm (母動物で 131 mg/kg 体重/日に相当) とされた。</p> <p>不確実係数 UF = 10  根拠：種差 (10)  評価レベル = 4.9 ppm (33.6 mg/m<sup>3</sup>)  計算式： 40 mg/kg 体重/日 × 1/10 × 7/5 (労働補正) × 60 kg (体重) / 10 m<sup>3</sup> (呼吸量) = 33.6 mg/m<sup>3</sup></p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p>

	<p>根拠：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 S9mix 非存在下において構造異常を示したが、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験や不定期 DNA 合成試験、<i>in vivo</i>における小核試験など、多くの試験で陰性の結果であった。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：F344/DuCr1Cr1j ラットにジフェニルアミンを 2 年間（104 週間）混餌投与した試験で、雄に脾臓の血管系腫瘍の発生の増加傾向、並びに脾臓と皮下組織を含む全臓器の血管系腫瘍の発生増加、雌では子宮に腺がんの発生の増加傾向が認められた。これらの結果から、ジフェニルアミンのラットに対するがん原性が示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B6D2F1/Crlj マウスにジフェニルアミンの 2 年間（104 週間）混餌投与した試験で、雄に脾臓、並びに脾臓及び肝臓等を含む全臓器に血管系腫瘍の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性が示された。雌マウスでは腫瘍の発生増加は認められず、がん原性は示されなかった。</li> </ul> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>NOAEL=250 ppm（29 mg/kg 体重/日）</p> <p>根拠：混餌経口投与による 2 年間（104 週）の試験において、雄ラットでは、4,000 ppm で脾臓及び全臓器における血管系腫瘍（血管腫+血管肉腫）及び血管肉腫の発生が、雌ラットでは、4,000 ppm で子宮における腺がんの発生が増加している。雄マウスでは、1,000 ppm で脾臓及び全臓器における血管系腫瘍（血管腫+血管肉腫）の発生が増加している。</p> <p>不確定性係数 UF=100</p> <p>種差（10）、がんの重大性（10）</p> <p>評価レベル =2.44 mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：29 mg/kg 体重/日 × 1/100 × 60 kg/10m<sup>3</sup> × 7/5（労働補正）</p>
ク 神経毒性	<p>判断できない</p> <p>根拠：調査した範囲では報告は得られていない</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TWA：10 mg/m<sup>3</sup>（1996 年設定）</p> <p>根拠：ジフェニルアミンを混餌投与したラット及びイヌで、腎臓、肝臓及び血液疾患や皮膚や眼及び粘膜の刺激を最小化する値である。イヌやラットを用いたジフェニルアミンの 2 年間の混餌投与で発がん性は示さなかった。したがって、A4「発がん性物質として分類できない物質」の注記が適当である。Skin あるいは SEN 表示や TLV-STEL を勧告するに足る十分なデータはない。</p>

	<p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：5 mg/m<sup>3</sup>（2012年設定）、経皮吸収性：H（2012年設定）</p> <p>根拠：反復投与からのNOAELは、イヌで2.5 mg ジフェニルアミン/kg 体重/日、ラットで8 mg ジフェニルアミン/kg 体重/日であり、MAK値は低い値を用いる。このため動物実験によるこのNOAELの値は、委員会の計算手法（the List of MAK and BAT Values の section I 参照）を基に吸入暴露のMAK値として5 mg ジフェニルアミン/m<sup>3</sup>と算出される。</p> <p>NIOSH REL：TWA 10 mg/m<sup>3</sup></p> <p>OSHA PEL：設定なし</p> <p>HSE WEL：TWA 10 mg/m<sup>3</sup></p> <p>AIHA WEEL：設定なし</p>
--	---

## 有害性評価書

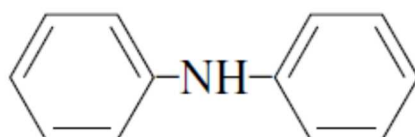
物質名：ジフェニルアミン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006 : NIHS 2018) (NITE CHRIP)

名称：ジフェニルアミン

別名：N-フェニルアニリン、N,N-ジフェニルアミン、N-フェニルベンゼンアミン  
Diphenylamine、N-Phenylaniline、Anilinobenzene、N,N-Diphenylamine、  
N-Phenylbenzamine

化学式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N / C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



分子量：169.2

CAS 番号：122-39-4

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第 277 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2006 : NIHS 2018) (環境省 2006)

外観：特徴的な臭気のある、無色の結晶。	引火点 (C.C.) : 153°C
密度 : 1.2 g/cm <sup>3</sup>	発火点 : 634°C
沸点 : 302°C	溶解性 (水) : 非常に溶けにくい
蒸気圧 : ほとんどない (20°C)	オクターブ/水分配係数 log Pow : 3.5
相対蒸気密度 (空気=1) : 5.8	換算係数 : 1ppm = 6.92 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
融点 : 53°C	1mg/m <sup>3</sup> = 0.145 ppm (25°C)
嗅覚閾値 : 0.05 ppm (0.35 mg/m <sup>3</sup> ) (ACGIH 2001)	

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2006 : NIHS 2018)

- ア 火災危険性 : 可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して、爆発性の混合気体を生じる。
- ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。
- エ 化学的危険性 : 加熱や燃焼により、分解する。窒素酸化物などの有毒なフュームを生じる。強酸化剤及び強酸と反応する。

3. 製造・輸入数量/用途/製造業者

生産量：約 2,500 トン (2016 年推定) (化工日 2018)

製造・輸入数量：1,000 t (平成 28 年度) (経産省 2018)



41 用途：有機ゴム薬品、染料（酸性及び硫化系及びセリトン染料）、火薬安定剤、塩素系溶  
42 剤の安定剤、医薬品（化工日 2018）

43 製造業者：精工化学、白石カルシウム（ユニロイヤル・ケミカル）（輸入）、中間物商事（輸  
44 入）

45

#### 46 4. 健康影響

##### 47 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

##### 48 吸収・分布・排泄

49 ・ 経皮投与や吸入ばく露の吸収に関するデータは得られていない。リスクの判定においては、  
50 経口投与による吸収を 100%とすることが推奨され、経皮及び吸入による吸収も、100%（デ  
51 フォルト値）と仮定することになる。経皮吸収を 100%と仮定することは、ジフェニルアミ  
52 ンの物理化学的性質（分子量：169 g/mol, logPow：3.4, 水溶性：40 mg/L）によって支持  
53 される。潜在的に吸収性であることと、試験データが得られていないことから吸入による取  
54 り込み量もデフォルトの 100%と仮定される（EU RAR 2008）。

55 ・ 雌雄の SD ラット（各 5 匹/群）に、コーン油に溶解した <sup>14</sup>C-ジフェニルアミンを 5、750  
56 mg/kg 体重（単回）、5 mg/kg 体重/日（14 日間反復）の用量で経口投与し、尿、糞、ケー  
57 ジ洗浄液を投与から 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  
58 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  
59 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  
60 浄液 11%であった。また、750 mg/kg 単回投与群では、雄で尿から 74%、糞から 15%、  
61 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。  
62 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  
63 ずれも 0.14~0.28%の範囲であり、750 mg/kg 単回投与群では、雄で 0.41%、雌で 0.28%で  
64 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  
65 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  
66 いことが明らかになった（NITE 2008）。

67 ・ 経口投与されたジフェニルアミンはヒト、ラット、ウサギ、イヌ、ウシで速やかに吸収され  
68 る哺乳類では少なくとも経口投与されたジフェニルアミンの 68~89%が吸収される。経皮  
69 吸収のデータはないが、皮膚浸透値を、物理的性質を用いて算出したところ、ジフェニルア  
70 ミンが経皮毒性を有する可能性が示唆された。その可能性については、ウサギを用いた経皮  
71 試験により明示されており、その試験では、ジフェニルアミンが皮膚への閉塞塗布により経  
72 皮的に吸収されたことを示す所見が観察された。すなわち、蒸留水を媒体としたジフェニル  
73 アミンを用い、0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日の用量で週 6 日経皮ばく露を行って剖  
74 検したところ、中用量及び高用量群のウサギの胃に暗赤色の病巣が観察された（Sglin の試  
75 験（1992）、EPA 報告書で引用されているが、原報告書は入手不可能であった）。肺からの  
76 吸収に関するデータは得られていない（EU RAR 2008）。

##### 77 代謝・排泄

78 ・ 雌雄の SD ラット（各 5 匹/群）に、コーン油に溶解した <sup>14</sup>C-ジフェニルアミンを投与した。  
79 5、750 mg/kg 体重の用量を単回強制経口投与、5 mg/kg 体重/日の用量を 14 日間反復強制  
80 経口投与した実験で、単回投与、反復投与いずれも排泄物中の未変化体（ジフェニルアミン）

81 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  
82 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、  
83 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  
84 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  
85 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  
86 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  
87 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  
88 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  
89 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  
90 環が開裂したような代謝物は認められなかった（NITE 2008）（EU RAR 2008）（環境省  
91 2006）。

92 ・ 雄の白色ラットに  $^{14}\text{C}$ -ジフェニルアミン 5 mg/kg 体重を腹腔内投与し、24 時間単位で採  
93 集した尿をシンチレーションカウンターで分析したところ、投与したジフェニルアミンの  
94 75%が 48 時間以内に尿中に排泄された。 $^{14}\text{C}$ -ジフェニルアミン 5 mg/kg 体重（50%エタ  
95 ノール水溶液に溶解）を静脈内投与したところ、6 時間後までに放射活性の 25%が胆汁中  
96 で検出された（EU RAR 2008）（環境省 2006）。

97 ・ 雄のウサギにジフェニルアミン 1g(水懸濁液)を 9 日間にわたって 5 回経口投与した結果、  
98 尿中から少量のジフェニルアミン、2-ヒドロキシジフェニルアミン、4,4'-ジヒドロキシ  
99 ジフェニルアミン、4-ヒドロキシジフェニルアミンの O-硫酸抱合体及び O-グルクロン  
100 酸抱合体が検出された（EU RAR 2008）。

101 ・ 雌雄のビーグル犬（各 2 匹ずつ）に 0、0.01、0.1、1.0%ジフェニルアミン混餌飼料を 2 年  
102 間与え、尿及び糞中を調べた結果、4-ヒドロキシジフェニルアミン、4-ジフェニルアミ  
103 ンの硫酸及びグルクロン酸抱合体、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミンが検出された。尿  
104 及び糞中の代謝産物の違いや飼料に混ぜたジフェニルアミンの濃度による違いはみられな  
105 かった。加水分解物である 4-ヒドロキシジフェニルアミンが胆汁中で検出された（EU  
106 RAR 2008）。

107 ・ ヒト（2 人）にジフェニルアミン 100 mg を単回経口投与したところ、投与後 24 時間まで  
108 収集した尿中に未変化体と 2 つの代謝物（4-ヒドロキシジフェニルアミンと 4,4'-ジヒド  
109 ロキシジフェニルアミン）が検出されたが 2-ヒドロキシジフェニルアミンと N-ヒドロキ  
110 シジフェニルアミンは検出されなかった（検出方法は薄層クロマトグラフィであったが、検  
111 出限界は示されていない）（EU RAR 2008）。

112

### 113 代謝（ニトロソ化）

114 ・ 亜硝酸化合物を含む溶液を溶媒として極少量のジフェニルアミンを投与された患者におい  
115 て、N-ニトロソジフェニルアミンが胃で生成された。*in vivo* のラット実験及び *in vitro*  
116 のラット肝細胞を用いた実験による知見に基づく、N-ニトロソジフェニルアミンは次に  
117 脱ニトロソ化されるものと結論付けられる（EU RAR 2008）。

118 ・ 24 匹のラットに 0.01%ジフェニルアミンと 0.15%亜硝酸ナトリウムを添加した飼料を与え、  
119 30、60、120 及び 180 分後に 6 匹ずつ屠殺した。胃の幽門の内容物におけるジフェニルニ  
120 トロソアミンの濃度を測定した結果、120 分後に最大量となる 37 $\mu\text{g}$  のジフェニルニトロソ

121 アミン（胃の内容物 1g あたり）が検出された（EU RAR 2008）。

122 ・ 雌の Wistar ラットに、コーン油に溶解したジフェニルアミンあるいは *N*-ニトロソジフェ  
123 ニルアミンを各々 850 mg/kg 体重と 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与後、36 時間尿を  
124 採集し分析した。その結果、4-ヒドロキシジフェニルアミンはジフェニルアミンの主な代  
125 謝産物の一つであった。ジフェニルアミンの量は相対的に少なく（0.02~0.05  
126  $\mu\text{mol}/\text{rat}/36\text{h}$ ）、*N*-ニトロソジフェニルアミンとともに、亜硝酸塩や硝酸塩が検出された  
127 （EU RAR 2008）。

128 ・ ラットに 10 日間連続で 0.9~1.4 mg/kg 体重/日のジフェニルアミンを経口投与した。ジフ  
129 エニルアミンを処置した後の肝臓における 2-デオキシグアノシンに対する 8-OH-2-デオ  
130 キングアノシンの量が、肝臓 DNA の HPLC 分析によって明らかにされた。すべての投与  
131 群で 8-OH-2-デオキシグアノシンは対照群と比較して用量依存的に増加した。著者らはこ  
132 の結果から、ジフェニルアミンから細胞に遺伝学的損傷を与える活性酸素種が生成すると結  
133 論づけた（EU RAR 2008）。

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

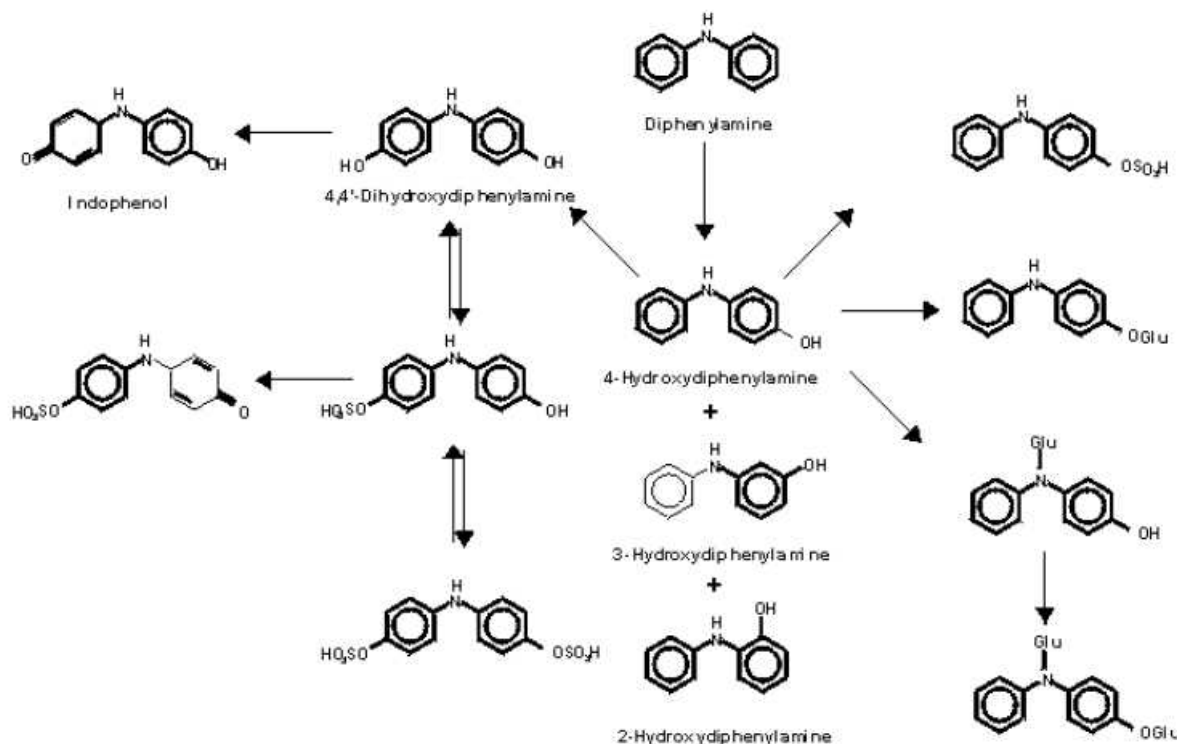
148

149

150

151

152



153 ジフェニルアミンの代謝経路図（EU RAR 2008）

154

155 (1) 実験動物に対する毒性

156 ア 急性毒性

157 致死性

158 実験動物に対するジフェニルアミンの急性毒性試験結果を以下にまとめる（RTECS  
159 2015）（NITE 2008）（環境省 2006）。

160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	1,230 mg/kg 体重	1,120 mg/kg 体重 1,165～3,200 mg/kg 体重 >5,000 mg/kg 体重 雄 2,960 mg/kg 体重/日、 雌 2,480 mg/kg 体重/日	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	>5,000 mg/kg 体重	>2,000 mg/kg 体重

## 健康影響

### 【経口投与】

- 雄の Syrian ハムスター、ラット及びスナネズミ (1 群 10 匹) に、0、400、600、800 mg/kg 体重/日のジフェニルアミンを 1 日 1 回、3 日間連続で強制経口投与した。600 mg/kg のジフェニルアミンを経口投与したハムスター10 匹のうちの 6 匹及び 800 mg/kg 群のハムスター10 匹のうちの 5 匹は初回投与後に活動低下がみられ、投与 20 時間以内に瀕死状態に陥った。600 mg/kg 群の残り 4 匹及び 800 mg/kg 群の 2 匹は 2 回目の投与後 12 時間以内に死亡した。400 mg/kg 群では死亡例はなかった。600 mg/kg 群と 800 mg/kg 群のハムスターの腎臓は腫大し、広範囲にわたり褐色に変色していた。この変色は被膜表面からみることができ、皮質と髄質外層へと広がっていた。両群において黄褐色の変色が腎乳頭にのみ肉眼的に観察された。他の肉眼的病変は胃と脾臓に見られた(胃潰瘍、脾腫)。雄のラットとスナネズミに死亡例はなかったが、剖検によると、ジフェニルアミンを 800 mg/kg の用量で経口投与したラットのうちの 1 匹で腎乳頭の病変が認められたが、スナネズミでは所見は報告されていない (EU RAR 2008)。
- 雄ラット (1 群 10 匹) に、3,100 又は 5,000 mg/kg 体重/日のジフェニルアミンを単回強制経口投与した結果、14 日間の観察期間終了まで、3,100 mg/kg 群では死亡例は全く観察されなかったが、5,000 mg/kg 群では 3 日目から 4 日目にかけて 2 匹が死亡し、すべてのラットで立毛と一般状態の悪化がみられた (EU RAR 2008)。

### イ 刺激性及び腐食性

- 2 匹の Albino ウサギの耳の内側表面にジフェニルアミン (純度不明) を 24 時間にわたって閉塞塗布した (溶媒を使用したかどうかの情報は示されていない)。7 日間観察した結果、刺激症状はみられなかった (EU RAR 2008)。
- 希釈していないジフェニルアミン 0.5 g をウサギの無傷の皮膚並びに有傷の皮膚に塗布したところ、非常に軽微な一次皮膚刺激のみが示された。この試験についてさらなる情報は得られていない (EU RAR 2008)。
- ウサギを用いた最近の研究では、ジフェニルアミン (純度 99.9～100.1%) は皮膚刺激を示さなかったことが明らかになった (EU RAR 2008)。
- Albino ウサギを用いて、精製したジフェニルアミンの一次皮膚刺激試験が、EPA ガイドラインに則って行われた。6 匹のウサギの無傷の皮膚と有傷の皮膚各々 2 箇所ずつに、ジ

200 フェニルアミン 0.5 g を 24 時間閉塞塗布した後、軽微な影響がみられた。72 時間後の  
201 最後の観察では、24 箇所のうち 6 箇所非常に軽微な浮腫(グレード 1)がみられた (EU  
202 RAR 2008)。

- 203 ・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程度  
204 の粘膜炎がみられ、10 日以内に回復した (NITE 2008)。
- 205 ・2 匹のウサギにおいて、ジフェニルアミン 50 mg を眼に滴下後のドレイズ眼刺激試験で  
206 は、中程度の結膜刺激症状が検出された。2 匹のウサギのうち 1 匹で、観察から 7 日以  
207 内に軽度から中程度の結膜刺激(発赤及び浮腫)がみられた。これらの影響が、可逆的  
208 か不可逆的かという情報は示されていない (EU RAR 2008)。
- 209 ・3 匹のウサギにジフェニルアミン 0.1 g を付けるドレイズ眼刺激試験が行われた。この試  
210 験は最新の EU と OECD ガイドラインに準拠している。角膜混濁、発赤、分泌物及び虹  
211 彩炎はドレイズ評点法により分類された。EU 分類法と同様に、角膜と結膜の損傷の回  
212 復時間が 21 日より長い場合は、強い刺激性を持つ物質と分類した。この試験では、角膜  
213 病変や刺激性あるいは眼の損傷が投与後 21 日目以降も持続することから、ジフェニルア  
214 ミンには眼に対する腐食性があると分類された。しかし、ドレイズ評価の数値と影響に  
215 ついて提示されていない (EU RAR 2008)。
- 216 ・6 匹のウサギを用いて、精製したジフェニルアミン 0.1 g の眼刺激試験では軽度から中程  
217 度の影響が観察された。この試験は EPA ガイドラインに則って行われた。24 時間後、  
218 軽度の虹彩炎(1 匹のみであり、評点は 1)と軽度から中程度の粘膜炎を発症した。ドレ  
219 イズ評点の平均は、24、48、72 時間後、4、7 日後で結膜発赤は 1.2、1.2、1、0.4、0.2  
220 であり、結膜浮腫は 1、1、1.5、1.5、0.2 であった。観察期間が進むにつれ、これらの  
221 影響は徐々に消失していった。10 日後、処置した眼は全て正常状態に回復した (EU RAR  
222 2008)。
- 223 ・1 匹のウサギにジフェニルアミン(純度 99.9~100.1%) 0.1 g を 7 日間、眼の洗浄を行  
224 わずに処置した後、腐食性がみられ、角膜混濁が生じた (EU RAR 2008)。

225

## 226 ウ 感作性

- 227 ・純度 99.9%のジフェニルアミンは、モルモットで皮膚感作が見られなかった。皮膚感作  
228 性に関して、他にデータはない (EU RAR 2008, NITE 2008)。

229

## 230 エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

### 231 吸入ばく露

- 232 ・動物を用いた吸入ばく露による反復投与毒性試験のデータはない (EU RAR 2008)。

233

### 234 経口投与

- 235 ・Sprague Dawley から派生した系統の雄性ラット(投与群 6 匹、対照群 5 匹)に、388 mg/kg  
236 体重/日のジフェニルアミンを 21 日間強制経口投与した。投与群では、腎乳頭の 20%に  
237 壊死が認められ、腎重量増加及び尿濃縮能力の低下を示した (EU RAR 2008)。
- 238 ・Fischer ラット(1 群あたり雌雄各 6 匹)に、0、111、333、1,000 mg/kg 体重/日のジフ  
239 ェニルアミンを 28 日間強制経口投与した。また、別に設けた 0 及び 1,000 mg/kg 群は

240 投与終了後 2 週間観察した。雌雄共に 1,000 mg/kg 群で、体重増加抑制、肝臓、脾臓、  
241 腎臓重量の増加及び貧血がみられ、病理組織学的な検査により、前胃粘膜過形成、腎臓  
242 の皮髄境界部における尿細管の拡張、変性及び骨髄過形成がみられた。333 mg/kg 群の  
243 数匹には、脾臓、肝臓、腎臓重量の軽微な増加と尿細管の軽微な変性が確認された。病  
244 理組織学的な傷害と貧血は投与終了 14 日後に回復した。111 mg/kg 群で毒性影響が見ら  
245 れなかったため、この試験条件における NOAEL は 111 mg/kg 体重/日とされた (EU RAR  
246 2008、NITE 2008、環境省 2006)。

- 247 ・ 上記の (エ) 反復投与毒性試験で、生殖腺の重量に加えて、前立腺、子宮及び膣の病理  
248 組織学的評価が行われた。左右精巣の絶対重量は減少した。相対重量は、左精巣で減少  
249 したが右精巣では減少しなかった。333 及び 111 mg/kg 群では、精巣の絶対及び相対重  
250 量に影響は認められなかった。雌の生殖腺については報告されていない。病理組織学的  
251 評価からは、投与に関連した影響を示す所見は何も得られなかった (EU RAR 2008)。
- 252 ・ F344/DuCr1Cr1j ラットを対象とする 13 週間経口 (混餌) 試験において、被験物質投与  
253 群 5 群と対照群 1 群の計 6 群の構成で、雌雄各群 10 匹とし、投与濃度は、雌雄とも 0、  
254 256、640、1600、4000 及び 10000 ppm (重量比 w/w) (公比 2.5) とした。ジフェニ  
255 ルアミンの 13 週間混餌投与により血液系 (貧血)、肝臓、腎臓への影響が示唆された。  
256 その中で、最も低い用量まで認められた毒性変化は血液系 (貧血) への影響であり、雄  
257 では赤血球数とヘモグロビン濃度の低値、並びに MCV、網赤血球比及びメトヘモグロビ  
258 ン濃度の高値が 640 ppm 群まで、雌では赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリ  
259 ット値の低値、並びに MCV、MCH、網赤血球比、メトヘモグロビン濃度及び総ビリル  
260 ビンの高値が最低投与濃度の 256 ppm まで認められた。したがって、本試験における  
261 無毒性量 (NOAEL) は、血液系 (貧血) への影響をエンドポイントとして、雄は 256 ppm  
262 (平均 15mg/kg body weight per day) であると考えられた。雌は無毒性量 (NOAEL)  
263 は求められず、最低毒性量 (LOAEL) が 256 ppm (平均 17 mg/kg body weight per day)  
264 であると考えられた (日本バイオアッセイ研究センター 2008a)。
- 265 ・ 雄性ラットに 2.5% の濃度でジフェニルアミン (1,250 mg/kg 体重/日相当) を含む飼料  
266 を 19 週間にわたって与えた。最初に検出された微細形態学的な腎病変は、近位尿細管上  
267 皮細胞における電子密度の高い物質の出現であり、これらの細胞は変性した。同様の現  
268 象は、ネフロン of 遠位部でも認められ、細胞の密集化、ミトコンドリアの膨張及び細胞  
269 剥離を伴っていた。その結果、いくつかの尿細管で閉塞がおこり、尿管拡張、嚢胞の形  
270 成により隣接する実質への圧迫が引き起こされた (EU RAR 2008)。
- 271 ・ 雌性 Albino ラット (1 群 6 匹) に、0、0.025%、0.1%、0.5%、1.0%、1.5% (12.5、  
272 50、250、500、750 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミン混餌飼料を 226 日間与  
273 えた。0.5% 以上の群では主な毒性影響として、体重増加抑制、限局性の尿細管拡張、遠  
274 位尿細管と集合管における嚢胞形成が認められた (EU RAR 2008)。
- 275 ・ 雄性 SD ラットに、1.0% (500 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミン混餌飼料を最  
276 長 76 週間与えた。2~6 週間後、希釈尿を伴う多尿症が生じた。最初の組織学的変化は  
277 5 週間後に現れ、遠位尿細管や集合管細胞の増殖巣がみられた。髄質尿細管の一部巢領  
278 域はいくつかの細胞が重なり合って肥厚していた。10 週目までには集合管は巢状壊死を  
279 伴う嚢胞性拡張がみられ、尿細管内腔には円柱状の物質が増加していた (EU RAR 2008)。

280       • 1群当たり雌雄各20匹のAlbinoラットにジフェニルアミンを0.001%、0.01%、0.1%、  
281       0.5%、1% (0.5、5、50、250、500 mg/kg 体重/日に相当) の濃度になるように調整さ  
282       れた混餌飼料を2年間与えたところ、0.5%群と1%群の雌雄ラットにおいて緩やかな体  
283       重増加抑制を示した。これは、餌に対する嗜好性が低く摂餌量が少なかったためと考え  
284       られた。血液検査の結果、1%群にはヘモグロビンの減少と正赤芽球の増加を伴う貧血が  
285       みられた。0.1%群では、遠位尿細管と集合管の嚢胞性拡張がみられ、それに伴い、0.1%  
286       群と0.5%群の群で間質性の炎症がみられた。近位尿細管への影響は極めて稀であり、糸  
287       球体には変化が全く生じなかった。0.01%群 (5 mg/kg 体重/日、NOAEL) 以下では全  
288       く変化はみられなかった (EU RAR 2008, NITE 2008)。

289       • 雌性SDラットに2.5%のジフェニルアミン混餌飼料を3~6週間与えたところ、腎臓の  
290       約10%に、肉眼で観察できる嚢胞がみられた。しかしながら全ての腎臓で形態学的な変  
291       化を示しており、ほとんどの腎臓では組織学的に集合管の拡張がみられた。さらに、2  
292       週間以内に腎臓の尿濃縮能が減少した (EU RAR 2008)。

293       • SDラット (1群雌雄各10匹) にジフェニルアミンを0、150、1,500、7,500、15,000 ppm  
294       の濃度になるように調整した混餌飼料を、90日間与えた。雄では0、9.6、96、550、1,200  
295       mg/kg 体重/日、雌では0、12、110、650、1,300 mg/kg/日に相当する。尿の暗色化は、  
296       1,500 ppm 群の1匹の雌で認められはじめ、15,000 ppm 群では100%のラットで認め  
297       られ、用量依存的にその頻度は増加した。血液学的検査では、赤血球数とヘモグロビン  
298       値の減少が7,500 ppm 以上の群にみられた。ヘマトクリット値は、1,500 ppm 以上の群  
299       の雌で減少した。コレステロール濃度は1,500 ppm 以上の群の雌で増加した。雄におい  
300       てはアルカリホスファターゼ活性、アルブミン量及びアルブミン：グロブリン比、雌に  
301       おいてはグルコース、アルブミン量とアルブミン：グロブリン比が7,500 ppm 以上の群  
302       で軽度な上昇がみられた。肝臓と脾臓の絶対及び相対重量、腎臓と生殖腺の相対重量が  
303       雄の7,500 ppm 以上の群で増加した。雌では肝臓の絶対重量が1,500 ppm 以上の群で増  
304       加した。7,500 ppm と15,000 ppm 群の雌雄ラットの腎臓は暗色化しており、15,000 ppm  
305       群の雌のおよそ60%で肝臓の暗色化又は及び拡張が認められた。7,500 ppm と15,000  
306       ppm 群の雌雄ラットでは脾臓が鬱血していた。病理組織学的検査では、7,500 ppm 以上  
307       の群の雌雄ラットにおいて、肝臓の造血亢進や色素沈着、脾臓の造血亢進やヘモジデリン  
308       沈着及び鬱血像、腎臓の色素沈着の増加が認められた。また、1,500 ppm 群のすべて  
309       の雌の脾臓には、極軽微から軽微な造血亢進とヘモジデリン沈着が認められた。毒性に  
310       関わる臨床症状、臨床化学的变化、臓器重量の変化及び病理組織学的所見に基づくと  
311       NOAELは150 ppm であり、これは12 mg/kg 体重/日に相当する (EU RAR 2008) (NITE  
312       2008)。

313       • ラット (系統不明) (1群雌雄各10匹) にジフェニルアミン0.01、0.03、0.1、0.3及び  
314       1%の混餌飼料 (5、15、50、150及び500 mg/kg 体重/日に相当) を90日間与えた。0.01  
315       及び0.03%投与の雄ラットには有害な所見はみられなかった。雌では、肝臓重量が全て  
316       の群で増加し、脾臓重量は0.03%以上の群で増加した。雄の肝臓重量は0.1%以上の群  
317       で増加した。0.3%群では、肝臓、腎臓及び脾臓は色が褐変し、鬱血がみられ、脾臓重量  
318       が増加した。50日後、1.0%群では、雌雄で深刻な影響がみられた (衰弱、成育遅延、  
319       肝臓及び脾臓の重量増加、肝臓における小葉中心性壊死、腎炎の増加、脾臓鬱血)。さら

320 に、1%群の雄ラットにおいて、上気道感染症による死亡率が増加した。雌の血液学的検  
321 査値には対照群と比べて異常がみられた。雌ラットの肝重量増加により、LOAELは  
322 0.01% (5 mg/kg 体重/日に相当) とされた。雌におけるこの重量変化は非常に軽微なも  
323 のであり、機能的な悪影響を伴わないため、この LOAEL はジフェニルアミンのリスク  
324 判定には考慮に入れない (EU RAR 2008)。

325 ・ラット (系統不明) にジフェニルアミン 0、10、100、1,130 mg/kg 体重/日を 30 日間経  
326 口投与した結果、1,130 mg/kg 群では体重増加の顕著な抑制を認め、ほとんどの脾臓が  
327 暗紫色で顆粒状凹凸を示したが、100 mg/kg 群の摂餌量や体重は増加した (環境省 2006)。

328 ・SD ラット (1 群雌雄各 60 匹) に、雄には 0、200、750、3,750、7,500 ppm (0、8.1、  
329 29、150、300 mg/kg 体重/日に相当)、雌には 0、150、500、2,500、5,000 ppm (0、  
330 7.5、25、140、290 mg/kg 体重/日に相当) の濃度になるように調整したジフェニルアミ  
331 ン (純度 99%超) を 2 年間混餌投与した。各群、雌雄 10 匹のラットは 1 年目に途中剖  
332 検した。投与に関連した死亡はなかったが、対照群と低用量群での死亡率が増加したた  
333 め、観察は 102 週で終了となった。雌雄の高用量側 2 群の死亡率は対照群より低かった。  
334 体重や体重増加量は高用量側 2 群で低かった。最初の 1 週を除き摂餌量に減少はみられ  
335 なかった。赤血球数及びヘモグロビン量は、3,750 ppm 以上の群の雄で、26 週の時点及  
336 び試験終了時に減少した。雌では、赤血球数、ヘモグロビン含量及びヘマトクリット値  
337 が、2,500 ppm 群以上の群で投与期間のほぼ全体を通じて、また試験終了時点で減少し  
338 た。赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少は、750 ppm 群の雄及び 500  
339 ppm 群の雌でも認められたが、散発的な減少であった。赤血球容積及び赤血球ヘモグロ  
340 ビン量は、750 ppm 以上の群の雄及び 2,500 ppm 以上の群の雌で増加した。脾臓の絶対  
341 及び相対重量は、2,500 ppm 以上の群の雌で途中剖検時と試験終了時に増加した。脾臓  
342 重量の増加は 7,500 ppm 群の雄でもみられた。肝臓の相対重量は試験終了時の 5,000  
343 ppm 群の雌及び途中剖検時の 2,500 ppm 以上の群の雌で増加したが、雄では肝臓重量の  
344 増加はみられなかった。750 ppm 以上の群の雄と 500 ppm 群の雌で剖検時に脾臓の暗  
345 色化や肥大化が認められた。顕微鏡観察では、腎臓の色素沈着が用量依存的に増加し、  
346 7,500 ppm 群の雄では 44/50 例、雌では 44/52 例に達していた。肝臓の髓外造血や色素  
347 沈着は用量依存的に増加し、7,500 ppm 群の雄では各々 21/50 例と 27/50 例、5,000 ppm  
348 群の雌では 41/52 例と 45/52 例であった。赤芽球過形成は 3,750 ppm 以上の群の雄、  
349 2,500 ppm 以上の群の雌でみられた。脾臓の鬱血は用量依存的に増加し、7,500 ppm 群  
350 の雄では 50/50 例、5,000 ppm 群の雌では 47/52 例に達していた。NOAEL は、血液学  
351 的パラメータや脾臓、腎臓及び肝臓の病理組織学的所見により 150~200 ppm であり、  
352 7.5 mg/kg 体重/日に相当する (EU RAR 2008) (NITE 2008) (環境省 2006)。

353 F344/DuCrIj ラットを用いた混餌経口投与による 2 年間 (104 週間) の試験において  
354 て、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50 匹とし、  
355 投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、250、1000 及び 4000 ppm (重量比 w/w) とした。  
356 ジフェニルアミンの 2 年間の混餌経口投与により、雌雄とも血液/造血系、脾臓、肝臓  
357 及び腎臓に対する影響が認められた。その中で、最も低い用量まで認められた毒性変化  
358 は、雄では血液/造血系への影響として、メトヘモグロビンの高値と脾臓重量の高値が、  
359 肝臓への影響として、肝臓重量の高値と AST、LDH 等の酵素活性の高値が 1000 ppm 群



360 まで認められた。雌ではメトヘモグロビンの高値が最低投与濃度の 250 ppm 群まで認め  
361 られた。したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は、雄では 250 ppm (12 mg/kg  
362 体重/日) であり、雌では NOAEL は求められず、最低毒性量 (LOAEL) が 250 ppm (15  
363 mg/kg 体重/日) であると考えられた (日本バイオアッセイ研究センター 2011a)。合計  
364 1,200 匹の CD-1 マウス (1 群匹数不明) に 0 ppm、50 ppm、100 ppm、250 ppm (7.5、  
365 15、37.5 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミンを含む飼料を最長 92 週間、あるい  
366 は同系統のマウス (1 群匹数不明) に、0 ppm、5 ppm、10 ppm、50 ppm、100 ppm、  
367 250 ppm、1,000 ppm (0.75、1.5、7.5、15、37.5、150 mg/kg 体重/日に相当) のジフ  
368 ェニルアミンを含む飼料を 12 週間摂食させた。92 週間投与では、体重、臨床症状、生  
369 存率、自然疾患の発生、血液学的数値 (メトヘモグロビン量を含む) 及び病理組織学的  
370 に影響はみられなかった。唯一の影響は、250 ppm (37.5 mg/kg) 群で、赤血球のハイ  
371 ンツ小体が出現したことであった。ハインツ小体は、回復期間の 5 週間後でもヒストリ  
372 カルコントロール値の範囲を上回っていた。12 週間投与では、50 ppm 以上の群でハイ  
373 ンツ小体の出現が認められた。ハインツ小体の出現は 1~2 週間で始まった。1,000 ppm  
374 (150 mg/kg) 群では、赤血球におけるグルコース-6-リン酸脱水素酵素と 6-ホスホ  
375 グルコン酸の一時的な減少が観察された。この試験は要約しか得られていないが、  
376 NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日と導き出された (EU RAR 2008)。

377 • CD-1 マウス (1 群雌雄各 15 匹) に、ジフェニルアミンの混餌飼料を 90 日間与えた。ジ  
378 フェニルアミンの濃度は 0、10、520、2,600 及び 5,200 ppm であり、これらは雄では、  
379 1.7、94、440 及び 920 mg/kg 体重/日に相当し、雌では 2.1、110、560 及び 1,100 mg/kg  
380 体重/日に相当する。2,600 ppm 以上の群で赤血球数とヘマトクリット値は減少、赤血球  
381 ヘモグロビン量、赤血球容積、ヘモグロビン濃度は増加した。赤血球ヘモグロビン濃度  
382 は、52 ppm 群の雄でも増加した。網状赤血球数は 5,200 ppm 群で増加した。雄では肝  
383 臓と脾臓の絶対及び相対重量が 2,600 ppm 以上の群に、腎臓と心臓の相対重量は 5,200  
384 ppm 群で増加した。雌では、脾臓の絶対及び相対重量が 2,600 ppm 以上の群に、肝臓の  
385 絶対及び相対重量並びに腎臓の相対重量は 5,200 ppm 群で増加した。剖検では、雌の 520  
386 ppm 以上の群で脾臓の暗色化や肥大、2,600 ppm 以上の群で肝臓の暗色化、5,200 ppm  
387 群で腎臓の暗色化が観察された。雄では、2,600 ppm 以上の群に脾臓と肝臓の暗色化及  
388 び肥大が観察された。病理組織学的検査により、肝臓には雌雄の 2,600 ppm 以上の群で  
389 色素沈着や軽微な造血亢進、脾臓には 520 ppm 以上の群でヘモジデリン沈着と鬱血が認  
390 められ、2,600 ppm 以上の群の発生率は 14/15 例以上であった。脾臓の造血亢進の程度  
391 は 520 ppm 以上の群で上昇していた。腎臓には、2,600 ppm 以上の群で色素沈着がみら  
392 れた。膀胱炎も観察され、発症率は 5,200 ppm 群の雄で 9/15 例、260 ppm 群の雌で 2/15  
393 例、520 ppm 群の雌では 8/14 例であった。骨髄の細胞密度が 2,600 ppm 以上の群で上  
394 昇した。著者は、血液学的パラメータの変化と剖検での所見に基づいた NOAEL は 10  
395 ppm (1.7 mg/kg 体重/日に相当) とした (EU RAR 2008) (NITE 2008)。B6D2F1/Crlj  
396 マウスを用いた経口投与による 13 週間試験を実施した。1 群当たりの動物数は雌雄各  
397 10 匹とし、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群構成で行った。投与濃度は、雌  
398 雄とも 0、256、640、1600、4000 及び 10000 ppm (w/w) とした。観察、検査として、  
399 一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、

400 剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。ジフェニルアミンの 13 週間混餌  
401 投与により血液系（貧血）、肝臓、腎臓への影響が示された。その中で、最も低い用量ま  
402 で認められた毒性変化は、血液系（貧血）への影響であり、雄では赤血球数、ヘモグロ  
403 ビン濃度及びヘマトクリット値の低値、メトヘモグロビン濃度の高値、並びに MCV や  
404 MCH の高値が最低投与濃度の 256 ppm 群まで、雌でも赤血球数の低値、メトヘモグ  
405 ロビン濃度の高値、並びに MCV と MCH の高値が最低投与濃度の 256 ppm 群まで認  
406 められた。したがって、本試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄とも求められず、  
407 最低毒性量（LOAEL）が 256 ppm（平均 雄：35 mg/kg body weight per day、雌：43  
408 mg/kg body weight per day）であると考えられた（日本バイオアッセイ研究センター  
409 2008b）。CD-1 マウス（1 群雌雄各 60 匹）に、0、525、2,625、5,250 ppm（雄 0、73、  
410 370 及び 760 mg/kg 体重/日、雌 0、90、460 及び 940 mg/kg 体重/日に相当）のジフェ  
411 ニルアミン（純度 99%超）を 78 週間混餌投与した。雌雄各 10 匹は 52 週目に剖検した。  
412 2,625 ppm 以上の群の雄で陰茎突出発生率と 525 ppm 以上の群の雌雄で粗毛の増加がみ  
413 られた。死亡率は 2,625 ppm 以上の投与群で増加し、主な死亡原因は雄では膀胱炎、雌  
414 ではアミロイド蓄積症であった。体重増加量は、雄では 5,250 ppm 群で減少、2,625 ppm  
415 群で散発的な減少がみられ、雌では 5,250 ppm 群で試験開始から 3 週間で減少、残りの  
416 期間は散発的な減少がみられた。摂餌量は 5,250 ppm 群の雄で最初の 1 週間に減少がみ  
417 られた。52 週剖検時の血液学的検査で、雄は 2,625 ppm 以上の群にヘマトクリット (Ht)  
418 と赤血球数 (RBC) の減少、赤血球容積 (MCV)、赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)  
419 及び含量 (MCH) の増加がみられ、雌は 525 ppm 以上の群に Ht の減少、2,625 ppm  
420 以上の群に RBC の減少、MCHC と MCH の増加、5,250 ppm 群に MCV の増加がみら  
421 れた。78 週剖検時には 2,625 ppm 以上の群の雌雄で Ht 及び RBC の増加、2,625 ppm  
422 以上の群の雄で網状赤血球数、MCV、MCHC 及び MCH の増加がみられた。52 週剖検  
423 時の肉眼観察では、2,625 ppm 以上の群の雌雄で脾臓の暗色化、5,250 ppm 群で肝臓の  
424 暗色化と腎臓の白色化がみられ、78 週剖検時では、2,625 ppm 以上の群の雌雄で脾臓の  
425 暗色化と腫大及び肝臓の暗色化がみられた。52 週剖検時の臓器重量は、雄では 2,625 ppm  
426 以上の群の脾臓と肝臓の絶対重量と 5,250 ppm 群の肝臓の相対重量が増加し、雌では  
427 5,250 ppm 群の脾臓と心臓の絶対及び相対重量が増加した。78 週剖検時では、雄では  
428 2,625 ppm 以上の群の脾臓と肝臓の絶対及び相対重量、5,250 ppm 群の心臓の絶対及び  
429 相対重量が増加し、雌では 2,625 ppm 以上の群の肝臓の相対重量、5,250 ppm 群の脾臓  
430 の絶対重量及び心臓の絶対及び相対重量が増加した。病理組織学検査では、死亡あるい  
431 は瀕死状態が確認された動物、あるいは 78 週目に剖検した 2,625 ppm 以上の群の雌雄  
432 で、肝臓の髄外造血及び色素沈着が認められた。525 ppm 以上の群の雌雄には、脾臓の  
433 鬱血及びヘモジデリン沈着の増加がみられ、5,250 ppm 群の雄及び 2,625 ppm 以上の群  
434 の雌で色素沈着が認められた。5,250 ppm 群の雄では腎盂腎炎が認められた。脾臓の髄  
435 外造血がみられた動物数の増加に用量依存性はなかったが、重症度スコアは、対照群で  
436 は極めて軽微であったのに対し、525 ppm 群の雌雄では軽微、5,250 ppm 群の雌雄では  
437 中程度ないしは重度であった。骨髄の細胞密度は 5,250 ppm 群では重度であった。膀胱  
438 炎と膀胱拡張症の発生率は、2,625 ppm 以上の群の雌雄で増加がみられた。亀頭包皮  
439 炎の発生率は用量に依存して増加した。5,250 ppm 群の雌で、甲状腺、副腎、腎臓、胃、

440 小腸、卵巣及び子宮におけるアミロイド蓄積症の発症率が増加した。NOAEL は 525 ppm  
441 (73 mg/kg 体重/日) であった (EU RAR 2008, NITE 2008)。B6D2F1/Crlj マウスを  
442 用いた混餌経口投与による 2 年間 (104 週間) の試験を実施した。本試験は、被験物質  
443 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50 匹とし、合計 400 匹を  
444 用いた。投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、250、1000 及び 4000 ppm (重量比 w/w)  
445 とした。ジフェニルアミンの 2 年間の混餌経口投与により、雌雄とも血液/造血系、肝  
446 臓、泌尿器系及び肺への影響が認められた。その中で、最も低い用量まで認められた毒  
447 性変化は、血液/造血系への影響であり、雄ではヘマトクリット値の低値、総ビリルビ  
448 ンの高値、並びに、脾臓のヘモジデリン沈着の発生増加が最低投与濃度の 250 ppm 群  
449 まで、雌でも赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、脾臓の重量増  
450 加、並びに脾臓のヘモジデリン沈着の発生増加が最低投与濃度の 250 ppm 群まで認め  
451 られた。したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも求められず、最  
452 低毒性量 (LOAEL) は 250 ppm (雄 : 29 mg/kg 体重/日、雌 : 36 mg/kg 体重/日) で  
453 あると考えられた (日本バイオアッセイ研究センター 2011b)。ビーグル犬 (1 群雌雄各  
454 4 匹) にジフェニルアミン (純度 99%超) を 0、10、25 及び 100 mg/kg 体重/日の用量  
455 で 52 週間にわたってゼラチンカプセルで与えた。ジフェニルアミン投与に関連した臨床  
456 症状は試験終了時には見られなかった。25 mg/kg 群の 1 匹と 100 mg/kg 群の 2 匹に被  
457 毛の緑色化が見られた。死亡例やジフェニルアミン投与に関連した体重、摂餌量、眼科  
458 的パラメータは見られなかった。血液学的検査により赤血球数 (対照群と比較して 11%)、  
459 ヘモグロビン (9.3%)、ヘマトクリット (8.7%) の軽微な減少が 100 mg/kg 群の雌でみ  
460 られ、雄では 25 mg/kg 以上の群に用量依存的に、13、26、39 及び 52 週目の時点で血  
461 小板数が増加した。総ビリルビン濃度は 25 mg/kg 以上の群の動物では試験期間中増加  
462 し、10 mg/kg 群では 26 週目の雌雄と 39 週目の雌にこの増加が見られた。コレステロ  
463 ール濃度は全期間で増加したが、有意差が認められたのは 100 mg/kg 群の雄の 13 週目  
464 (68%増) と、100 mg/kg 群の雌の 39 週目 (37%増) のみであった。血中尿素窒素濃  
465 度は雌の 25 mg/kg 群 (16%減) と 100 mg/kg 群 (20%減) で 52 週目に減少が認めら  
466 れた。雄では肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量が増加し、100 mg/kg 群の雄の絶対肝  
467 臓重量のみに統計学的有意差が認められた。雌の甲状腺の絶対及び相対重量は濃度依存  
468 的に減少したが、どの用量でも有意差はなかった。投与に関連する病理組織学的変化は  
469 見られなかった。軽微な臨床化学的变化に基づき、毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg  
470 体重/日とされた (NITE 2008) (環境省 2006)。

- 471 • ビーグル犬 (1 群雌雄各 2 匹) にジフェニルアミンを 0、10、25、50 mg/kg 体重/日の用  
472 量でゼラチンカプセルに入れて 90 日間投与した。死亡例はなく、投与に関連したパラメ  
473 ータの変化も認められなかった。アルブミン量、雄におけるアルブミン:グロブリン比、  
474 雌におけるビリルビン量などいくつかの臨床化学的パラメータで増加が見られたが、こ  
475 れらは偶発的なものであると思われた。したがって、最も高い設定用量の 50 mg/kg 体  
476 重/日が NOAEL とされた (EU RAR 2008) (NITE 2008)。
- 477 • ビーグル犬 (1 群雌雄各 2 匹) に 0.01% (2.5 mg/kg 体重/日に相当)、0.1% (25 mg/kg  
478 体重/日に相当)、1.0% (250 mg/kg 体重/日に相当) のジフェニルアミン混餌飼料を 2 年  
479 間にわたって経口投与した。1 年後、0.1%及び 1.0%群では体重増加の著しい抑制が認

められた。貧血症が濃度依存的にみられ、1.0%群では著しく、0.1%群では中程度であった。2年後には、1.0%群において、赤血球の低浸透圧に対する抵抗性が中程度の低下を示した。618 から 627 日目にかけて行われたスルホプロモフタレイン試験による肝機能検査では、1.0%群に中程度の肝障害が示された。NOAELは 25 mg/kg 体重/日の用量で認められたヘモグロビン量や赤血球数の軽微な減少に基づき、2.5 mg/kg 体重/日となる。動物には、肝小葉周辺帯脂肪変性と脂肪含量の増加を伴った肝臓重量の増加、脾臓や腎臓及び脊髄おける軽度のヘモジデリン沈着、及び腎臓重量の軽微な増加も認められた (EU RAR 2008) (NITE 2008) (AGCIH 2001)。

488

#### 489 経皮投与

490 • SD ラットに 0、500、2,000mg/kg 体重のジフェニルアミンを 5 日/週、90 日間、経皮投  
491 与した。ラットは個別飼育され、試験物質を経口的に摂取しないようにカラーが取り付  
492 けられた。全身毒性の徴候は見られず、投与は体重に影響を及ぼさなかった。投与群で  
493 は血清生化学と血液学的パラメータに変化がみられたが、ヒストリカルコントロールデ  
494 ータの範囲を逸脱するものではなかった。90 日間にわたるジフェニルアミン経皮投与に  
495 による全身毒性の NOAEL である 500 mg/kg 体重/日は、雄における腎臓の相対重量の増  
496 加が 2,000 mg/kg 群で見られたことに基づいている。また、全ての投与群で投与部位の  
497 皮膚過形成が生じたため、局所的影響の NOAEL は得られず、90 日間投与による皮膚で  
498 の局所的影響に関する LOAEL は 500 mg/kg 体重/日である (EU RAR 2008)。

499 • NZW ウサギ (1 群雌雄各 5 匹) の体表の約 10%に相当する剃毛した皮膚に、蒸留水に  
500 溶解したジフェニルアミンを 0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 6 時間、  
501 21 日間連続反復塗布した。死亡例はなく、ジフェニルアミン投与による臨床症状、体重、  
502 摂餌量、血液学的評価項目に影響は認められなかった。唯一見られたジフェニルアミン  
503 投与による臨床化学的な影響は、血中のナトリウムとカリウム濃度であり、投与をうけ  
504 た全 3 群の雌でナトリウム値が低下し、500 mg/kg 及び 1,000 mg/kg 群の雌と、1,000  
505 mg/kg 群の雄ではカリウム値が減少していた。肉眼的な剖検では、雌雄のウサギの胃に、  
506 暗赤色の病巣が認められ、高用量になるほど増加し、発症率は 500 mg/kg 群の雄で 1/5  
507 例、1,000 mg/kg 群の雄で 4/5 例、500 mg/kg 群の雌で 1/5 例、1,000 mg/kg 群の雌で  
508 2/5 例であった。暗赤色の病巣は対照群や 100 mg/kg 群のウサギの胃ではみられなかつ  
509 た。雌雄のウサギの胃における暗赤色病巣の出現に基づき、全身毒性の NOAEL は 100  
510 mg/kg 体重/日となった (EU RAR 2008) (NITE 2008)。

511

#### 512 オ 生殖毒性

##### 513 吸入ばく露

514 • 調査した範囲内では、報告はない。

515

##### 516 経口投与/経皮投与/その他の経路等

517 • SD ラット (1 群雌雄各 28 匹) に、0、500、1,500、5,000 ppm (F0 雄ラットは 0、40、  
518 115、399 mg/kg 体重/日、F0 雌ラットは 0、46、131、448 mg/kg 体重/日に相当) のジ  
519 フェニルアミン (純度 99.8%) を交配前 70 日間混餌投与した 2 世代生殖毒性試験が実

520 施された。臨床症状（雌雄における青みがかったケージ内の漏液と青みがかった被毛、  
521 主に雌で乳腺の膨張と触診可能なほどの外側・腹側の腫瘤）が 5,000 ppm 群でみられた。  
522 体重増加の抑制が 5,000 ppm 群では F0 雌雄及び F1 雌雄に、1,500 ppm 群では F0 雌雄  
523 及び F1 雌にみられた。摂餌量も 1,500 ppm 以上の群で減少した。腎臓、脾臓及び肝臓  
524 重量の増加が雄では 5,000 ppm 群、雌では 1,500 ppm 以上の群にみられた。雌雄の全投  
525 与群には肉眼的観察で脾臓の腫大と黒紫色化が認められ、顕微鏡学的観察では近位尿管  
526 細管における褐色色素沈着、肝細胞肥大、肝臓のクッパー細胞における褐色色素沈着、  
527 脾臓の鬱血とヘモジデリン沈着が認められた。以上の結果から、F0 の全身毒性の  
528 NOAEL は 500 ppm（雄では 40 mg/kg 体重/日、雌では 46 mg/kg 体重/日に相当）未満、  
529 LOAEL は 500 ppm と同等かそれ未満とした。体重の低下が 5,000 ppm 群の F1 児動物  
530 では授乳中期間を通して、5,000 ppm 群の F2 児動物では授乳 4～12 日に、ないしは 21  
531 日において、1,500 ppm 群の F2 児動物では授乳 14 日及び 21 日に認められたことから、  
532 発生毒性の NOAEL は 500 ppm（母動物で 46 mg/kg 体重/日に相当）とされた。また、  
533 5,000 ppm 群では両世代における出生児数の減少（F2 の出産において有意）が認められ、  
534 生殖毒性に関する NOAEL は 1,500 ppm（母動物で 131 mg/kg 体重/日に相当）とされ  
535 た（EU RAR 2008, NITE 2008）。

536 ・ Albino ラット（Slonaker-Addis 系）にジフェニルアミンの混餌飼料を 2 年間投与した慢  
537 性毒性試験において、動物を追加してジフェニルアミンの生殖能力に与える影響に関す  
538 る試験を実施した。ラット（1 群雌 12 匹、雄 3 匹）に、0.0、0.1、0.25、0.50%のジフ  
539 フェニルアミン（最低純度 99.9%、摂餌量より、50、125、250 mg/kg 体重/日に相当）を  
540 混ぜた市販実験動物用飼料を 5 週齢時から与えた。ラットは 100 日齢から 3 週間、交配  
541 期間を設けた（1 匹の雄に対し 4 匹の雌）。最初の交配により生まれた全ての児動物の離  
542 乳後に再び交配した。さらに、最初の交配で生まれた児動物を交配し、2 世代目を得た。  
543 この試験が行われている期間中の、親動物の臨床症状、体重及び摂餌量のデータは得ら  
544 れていない。F0 世代（1 回目及び 2 回目の交配）及び F1 世代において各々対照群と比  
545 較して、どの投与群でも出生児数や児動物の出生後死亡率に関して何ら影響は認められ  
546 なかった。全体的にみて最も一貫した所見は、0.50%群における一腹児数の減少、授乳  
547 期間における体重増加の抑制がみられたことである。1 回目の交配で得られた児動物の  
548 離乳時体重は、0.50%群では対照群と比較して低値であった。2 回目の交配で得られた  
549 児動物の離乳時体重は、0.50%群では対照群と比較して有意差はなかったが、0.1%群に  
550 比べて低値であった。F2 児動物の体重は 0.50%群で減少した。児動物の体重は母動物  
551 の妊娠中と授乳中の不十分な摂餌量に関連している可能性が示唆されている。この試験  
552 は、限られた情報しかなく、標準的な 2 世代試験の要件を満たしていないが、リスクの  
553 総合評価の面では 0.25%（摂餌量、約 125 mg/kg 体重/日に相当）という NOAEL が導  
554 き出されると考えられる。これは、最高飼料中濃度群で観察された、一腹児数低下と出  
555 生後生育抑制という所見に基づくものである（EU RAR 2008）。

556 ・ 雌の SD ラット（1 群 25 匹）に 0、10、50、100 mg/kg 体重/日ジフェニルアミン（純度  
557 99.9%、コーン油に溶解）を妊娠 6 日～15 日まで強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切  
558 開した。試験期間中、死亡した動物はいなかった。100 mg/kg 群で母動物の脾臓重量の  
559 増加と脾臓の腫大と黒紫色化が認められた。母動物における毒性に関連する NOAEL は

560 50 mg/kg 体重/日であり、LOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。発生毒性はどの投与  
561 用量でもみられなかったことから、発生毒性の NOAEL は、試験の最大用量である 100  
562 mg/kg 体重/日以上とされた (EU RAR 2008, 環境省 2006)。

- 563 ・妊娠した雌のラット (系統不明) に 0、2.5% のジフェニルアミンを含む飼料を、妊娠 14  
564 ～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  
565 胞性拡張、近位尿細管変性がみられた (NITE 2008)。
- 566 ・NZW ウサギ (1 群 16～18 匹) に、0、33、100、300 mg/kg 体重/日のジフェニルアミ  
567 ン (純度 99.9%) の 1% メチルセルロース懸濁液を、妊娠 7～19 日まで強制経口投与し  
568 した。妊娠 29 日に帝王切開した。尿の緑色への変色は全投与群でみられたが、特に  
569 100mg/kg 以上の群で顕著であった。300 mg/kg 群では、摂餌量が減少し、投与開始時  
570 より体重の軽微な低下が見られ、その後、体重は対照群より低いままであった。33 及び  
571 100 mg/kg 群ではこのような影響はみられなかった。投与に関連すると考えられる毒性  
572 徴候や死亡例はみられなかった。妊娠率は投与による影響を受けなかった。試験終了時  
573 の剖検では、肉眼的観察による所見はなかった。一腹児数、一腹重量、着床前と後の胚  
574 損失及び胎児重量はジフェニルアミンによる影響を受けなかった。投与に関連した奇形  
575 や異常も観察されなかった。内臓や骨格異常の発生率は、300 mg/kg 群でも影響は受け  
576 なかった。この試験では、最高用量で摂餌量の減少と体重増加量の減少がみられたこと  
577 に基づき、母体毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断され、発生への影響  
578 は見られなかったことから、発生毒性の NOAEL は 300 mg/kg 体重/日以上であると判  
579 断された (EU RAR 2008) (NITE 2008) (環境省 2006)。

580

#### 581 カ 遺伝毒性

- 582 ・ *in vitro* で、ジフェニルアミンはネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で S9mix 存  
583 在の有無に関わらず陰性であった。大腸菌を用いた DNA 損傷試験・DNA 修復試験、SOS  
584 クロモ試験、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D5 を用いた遺伝子組換え試験はいずれ  
585 も陰性であった。マウスリンフォーマ L5178Y Tk<sup>+</sup>を用いた遺伝子突然変異試験では、  
586 S9mix 存在下で弱い陽性がみられたが、S9mix 非存在下では陰性で、大小のコロニーの  
587 分布は同等であると報告された。また、別の S9mix 存在下の試験の結果は陰性であった。  
588 ラット肝細胞の初代培養で不定期 DNA 合成試験は陰性であった。ヒトの培養リンパ球  
589 を用いた姉妹染色分体交換試験は S9mix 存在の有無にかかわらず陰性であった。チャイ  
590 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は、構造異  
591 常について、6 時間処理の S9mix 非存在下で陰性、S9mix 存在下で陽性、S9mix 非存在  
592 下の 24 及び 48 時間処理で陽性を示した (EU RAR 2008) (厚労省)。
- 593 ・ジフェニルアミンを経口投与した雄 NMRI マウスとネズミチフス菌 TA1950 株を用いた  
594 宿主経路試験は陰性であった (EU RAR 2008)。
- 595 ・ *in vivo* ではジフェニルアミンを腹腔内投与したマウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交  
596 換試験、ジフェニルアミンを経口投与した ICR マウス骨髄細胞を用いた小核試験は陰性  
597 であった (EU RAR 2008)。

598

	試験方法	使用細胞種・動物種・条件	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 (-S9mix: 6.67~100 µg/plate、 +S9mix: 10.0~100 µg/plate)	-	
		ネズミチフス菌TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 (±S9mix) (0.1~500 µg/plate)	-	
	DNA修復試験	大腸菌W3110/ <i>polA</i> <sup>+</sup> 及び P3478/ <i>polA</i> <sup>-</sup>	-	
	SOSクロモ試験	大腸菌PQ37	-	
	遺伝子組換え試験	<i>S. cereviciae</i> D5	-	
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマL5178Y <i>Tk</i> <sup>+</sup> (±S9mix) (5~80 µg/mL)	-S9mix +S9mix	- (+)
		マウスリンフォーマL5178Y <i>Tk</i> <sup>+</sup> (+S9mix) (最高用量 0.2849 mmol/l: 48.2 µg/mlに相当)		-
	不定期DNA合成試験	肝細胞・ラット (100 nmol/mL: 16.9 µg/mlに相当)	-	
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球 (±S9mix) (最高用量 3.5 × 10 <sup>-5</sup> mol/l: 60 µg/mlに相当) 4 時間	-	
	染色体異常	CHL/IU細胞 短時間処理 (-S9mix: 0.02~0.10 mg/mL)、 (+S9mix: 0.06~0.14 mg/mL)		- (構造異常) + (構造異常)
連続処理 24時間 (-S9mix: 0.004~0.032 mg/mL) 48時間 (-S9mix: 0.016~0.048 mg/mL)			+ (構造異常) + (構造異常)	
宿主経由試験		マウス、0.245~0.490 mg/kg体重/日、 経口投与 / ネズミチフス菌TA1950	-	
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	マウス、1~100 mg/kg体重/日、腹腔 内投与、骨髓細胞	-	

試験方法	使用細胞種・動物種・条件	結果
小核試験	ICRマウス、250、500、1,000 mg/kg 体重（雄）、375、750、1500 mg/kg 体重（雌）、単回強制経口投与、投与後24-72時間、骨髓細胞	—

599                   —：陰性    +：陽性    (+)：弱い陽性

600

601           キ 発がん性

602           吸入ばく露

603           ・ 調査した範囲内では、報告はない。

604

605           経口投与/経皮投与/その他の経路等

606           ・ SD ラット（1群雌雄各60匹）に、雄には0、200、750、3,750、7,500 ppm（0、8.1、  
607           29、150、300 mg/kg 体重/日に相当）、雌には0、150、500、2,500、5,000 ppm（0、  
608           7.5、25、140、290 mg/kg 体重/日に相当）の濃度になるように調整したジフェニルアミ  
609           ン（純度99%超）を2年間混餌投与した。投与による腫瘍発生の増加はみられなかった  
610           （EU RAR 2008）。

611           ・ Albino ラット（1群雌雄各20匹）に、0、0.5、1.0%のジフェニルアミンを2年間混餌  
612           投与した結果、ジフェニルアミンによる腫瘍の発生は見られなかった。著者らは、剖検  
613           時に発症が観察された腫瘍（詳細な記述なし）は、ラットの加齢によるものであり、投  
614           与とは無関係であると結論づけている（EU RAR 2008）（NITE 2008）（AGCIH 2001）。

615           ・ F344/DuCrIj ラットを用いた混餌経口投与による2年間（104週間）の試験におい  
616           て、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、雌雄各群とも50匹とし、  
617           投与濃度は、雌雄とも0（対照群）、250、1000及び4000 ppm（重量比w/w）とした。  
618           雄では脾臓の血管系腫瘍の発生の増加傾向、並びに脾臓と皮下組織を含む全臓器の血管  
619           系腫瘍の発生増加、雌では子宮に腺がんの発生の増加傾向が認められた。これらの結果  
620           から、ジフェニルアミンのラットに対するがん原性が示された。



付表 1 ジフェニルアミンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

		投与濃度 (ppm)	0	250	1000	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚/付属器官	角化棘細胞腫	3	3	5	2		
	皮下組織	線維腫	2	11 **	3	2		
		血管腫	0	0	0	1		
		膵臓	島細胞腺腫	6	3	2	0 *	↓
	脾臓	血管腫	0	1	0	0		
	下垂体	腺腫	17	19	11	8 *	↓	
	甲状腺	C-細胞腺腫	11	10	12	13		
	副腎	褐色細胞腫	4	8	4	4		
	精巣	間細胞腫	37	40	46 *	46 *	↑	↑
悪性 腫瘍	皮下組織	線維肉腫	0	2	0	1		
		血管肉腫	0	0	0	1		
	脾臓	血管肉腫	0	0	0	3	↑↑	↑↑
		単核球性白血病	5	3	2	1		
脾臓	血管腫+血管肉腫	0	1	0	3	↑	↑	
皮下組織	線維腫+線維肉腫	2	13 **	3	3			
全臓器 <sup>a)</sup>	血管腫	0	1	0	1			
	血管肉腫	0	0	0	4	↑↑	↑↑	
	血管腫+血管肉腫 <sup>b)</sup>	0	1	0	5 *			

a : 皮下組織と脾臓を合わせた部位を全臓器と表現した。

b : 全臓器に対する血管腫+血管肉腫の Peto 検定と Cochran Armitage 検定は行っていない。

621

622

付表 2 ジフェニルアミンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

		投与濃度 (ppm)	0	250	1000	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	下垂体	腺腫	11	13	12	16		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	9	7	5		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	5	2	6	7		
	乳腺	腺腫	0	1	0	0		
		線維腺腫	8	11	7	2 *		↓
悪性 腫瘍	脾臓	血管肉腫	0	0	0	1		
		単核球性白血病	3	2	0	5	↑	
	下垂体	腺癌	2	1	4	0		
	子宮	腺癌	1	0	0	4	↑↑	↑↑
子宮	腺腫+腺癌	1	1	0	4	↑	↑	

\* :  $p \leq 0.05$  で有意

\*\* :  $p \leq 0.01$  で有意

(Fisher 検定)

↑ :  $p \leq 0.05$  で有意増加

↑↑ :  $p \leq 0.01$  で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓ :  $p \leq 0.05$  で有意減少

↓↓ :  $p \leq 0.01$  で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

623

624

625 雌雄の ICR マウス (1 群雌雄各 60 匹) に 0、520、2,600、5,200 ppm のジフェニルア

626 ミン (純度 99% 超) を 18 か月間混餌投与 (摂取量 : 雄 : 0、73、370 及び 760 mg/kg

627 体重/日に相当、雌 : 0、90、460 及び 940 mg/kg 体重/日に相当) した試験で、いずれの

628 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 (NITE 2008) (環

629 境省 2006)。

630 • 8 週齢の NMRI マウスに、大豆油に溶解したジフェニルアミンを 300 mg/kg 体重/日の

用量で、1 回/週、18 か月間 (合計 78 回) 強制経口投与した。ジフェニルアミン投与群

631 は 125 匹のマウスを用い、対照群は 30 匹のマウスを用いた。期間途中の剖検を 25 週目  
 632 及び 52 週目に行った。全観察期間は 126 週間にわたった。対照群と比較して、腫瘍発  
 633 生頻度に変化はなかった (EU RAR 2008) (NITE 2008)。  
 634 • CD-1 マウス (1 群雌雄各 150 匹) に 0、0.005、0.01 及び 0.025% のジフェニルアミン  
 635 混餌飼料を 92 週間投与した。腫瘍の出現時期や発症率に関して、ジフェニルアミンによ  
 636 る影響は全く認められなかった (EU RAR 2008)。  
 637 • B6D2F1/Crlj マウスを用いた混餌経口投与による 2 年間 (104 週間) の試験を実施し  
 638 た。本試験は、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50  
 639 匹とし、合計 400 匹を用いた。投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、250、1000 及び 4000  
 640 ppm (重量比 w/w) とした。雄では脾臓、並びに脾臓及び肝臓等を含む全臓器に血管系  
 641 腫瘍の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性が示された。雌マウスでは腫瘍  
 642 の発生増加は認められず、がん原性は示されなかった。

付表 1 ジフェニルアミンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雄)

投与濃度 (ppm)			0	250	1000	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50 <sup>a)</sup>	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮下組織	血管腫	0	0	1	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	4	7	4		
	骨髄	血管腫	0	0	0	1		
	脾臓	血管腫	1	0	6	2		
	肝臓	血管腫	2	2	5	3	↑	
		肝細胞腺腫	9	14	10	2 *		↓↓
		ハーダー腺	4	2	1	1		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	5	6	8	1		
	リンパ節	悪性リンパ腫	6	4	3	2		
	脾臓	血管肉腫	0	0	3	1		
	心臓	血管肉腫	0	1	0	0		
	肝臓	組織球性肉腫	5	1	1	1		
		肝細胞癌	7	15 *	5	2		↓↓
		血管肉腫	0	1	2	1		
	精巣上体	1	1	3	1			
	脾臓	血管腫+血管肉腫	1	0	9 **	3		
	肝臓	血管腫+血管肉腫	2	3	7	4	↑	
	全臓器 <sup>b)</sup>	血管腫	3	2	10 *	6	↑	
		血管肉腫	0	1	4	1		
		血管腫+血管肉腫 <sup>c)</sup>	3	3	14 **	6		

a: 対照群のハーダー腺の検査動物数は 49

b: 脾臓、肝臓、皮下組織、骨髄及び心臓を合わせた部位を全臓器と表現した。

c: 全臓器に対する血管腫+血管肉腫の Peto 検定と Cochran Armitage 検定は行っていない。

643  
644

付表 2 ジフェニルアミンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

投与濃度 (ppm)		0	250	1000	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫 瘍	肺	1	3	1	2		↓
	肝臓	4	4	3	0		
	下垂体	2	0	5	4		
	ハーダー腺	0	3	1	2		
悪性 腫 瘍	リンパ節	18	20	17	15		
	脾臓	0	3	1	0		
	肝臓	4	0	1	1		
	子宮	1	1	2	3		
		8	7	17*	12		

\*:  $p \leq 0.05$  で有意      \*\*:  $p \leq 0.01$  で有意      (Fisher 検定)  
 ↑:  $p \leq 0.05$  で有意増加      ↑↑:  $p \leq 0.01$  で有意増加      (Peto, Cochran-Armitage 検定)  
 ↓:  $p \leq 0.05$  で有意減少      ↓↓:  $p \leq 0.01$  で有意減少      (Cochran-Armitage 検定)

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

ク 神経毒性

659

吸入ばく露

660

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

661

662

経口投与/経皮投与/その他の経路等

663

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

664

665

ケ その他の試験

666

- ・ 正常ラットの腎臓細胞に S9mix 非添加あるいは添加で、ジフェニルアミン (用量範囲 2.5~20.0  $\mu\text{g/mL}$ ) を 24 時間処置後、マウス肉腫ウイルス (MS; オンコルナウイルス由来) に感染させた結果、S9mix 非添加の場合、ジフェニルアミンは形質転換頻度を中程度に抑制したが、ラット S9mix 添加の場合、形質転換頻度が 2.5 倍に上昇した (EU RAR 2008)。

667

668

669

670

671

672

- ・ Syrian ハムスターの胚細胞の初代培養にジフェニルアミン (濃度範囲 6~100  $\mu\text{g/mL}$ ) を 2~8 時間処置後、サルアデノウイルス SA7 を感染させた結果、形質転換頻度は 25

673                   μg/ml 以上のジフェニルアミンの前処置で上昇した (EU RAR 2008)。

674

675           (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

676           ア 急性毒性

677               • ヒトにおけるジメチルアミンの急性毒性データはない (EU RAR 2008)。

678               • 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ばく露  
679               とともに皮膚接触した職業ばく露で、膀胱への影響 (詳細不明)、頻脈、高血圧、湿疹が  
680               生じ、食欲不振を示した (NITE 2008、環境省 2006)。

681

682           イ 刺激性及び腐食性

683               • 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 (NITE 2008)。

684               • ジフェニルアミンにばく露されたヒトに、アニリンにばく露された場合と同様の症状と  
685               して皮膚、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  
686               られる (ACGIH 2001)。

687

688           ウ 感作性

689               • 電気回路ブレーカ工場に勤務し、金属、プラスチック及び潤滑剤を取り扱っていた 44  
690               歳の女性の手の甲に小胞性及び滲出性皮膚炎を生じた。パッチテスト (1%濃度、溶媒の  
691               記載なし) では、ジフェニルアミンは陽性反応を示したが、p-フェニレンジアミンは陽  
692               性を示さなかった (EU RAR 2008)。

693               • 9つの市で合計 1,012 人の湿疹患者に対してパッチテスト (1%濃度、溶媒はワセリン)  
694               が行われ、1つの市で 3名の陽性患者がいた。これらの患者はすべて p-フェニレンジ  
695               アミンに対しても陽性反応を示したため、交差反応性によるものと考えられる。ばく露  
696               は、0.1%のジフェニルアミンを含む香水原料の使用によると考えられている (EU RAR  
697               2008)。

698               • ジフェニルアミンを含む生化学薬品の品質管理や分析に携わる 16名の男性グループで  
699               皮膚炎の流行が起こった。そのうち 11名 (残りの 4名は他の物質で試験を行った) でメ  
700               タノールに 1%となるように溶解したジフェニルアミンを用いたパッチテストが実施さ  
701               れたが、1名も陽性反応を示さなかった (EU RAR 2008)。

702               • 30名のボランティアを対象に、マキシマイゼーション試験 (1%濃度、溶媒はワセリン)  
703               が実施されたが、1名も感作反応は認められなかった (EU RAR 2008) (環境省 2006)。

704               • 気道に対する感作性の情報はないが、ジフェニルアミンは使用し始めてから今日まで、  
705               具体的な症例報告がなく、ヒトにおいて強力な気道感作性は示さないと考えられる (EU  
706               RAR 2008)。

707

708           エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

709               • 調査した範囲内では、報告はない。

710

711           オ 生殖毒性

712               • 調査した範囲内では、報告はない。

713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752

カ 遺伝毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

キ 発がん性

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

発がんの定量的リスク評価

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

発がん性分類

IARC：情報なし (IARC) (2018/6/14 検索)

産衛学会：情報なし (産衛 2017)

EU CLP：情報なし (EU CLIP) (2015/9/72018/6/14 検索)

NTP 14<sup>th</sup>：情報なし (NTP 2014)

ACGIH：A4 (1996 年設定)

根拠：アルビノラット (Slonaker-Addisstrain of Sprague-Dawley) によるジフェニルアミン、0.5%～1.5%226 日間、2.5%1 年、10%～1.0%2 年の混餌による経口連続摂取で腫瘍の発生率はジフェニルアミンの取扱いと関連していなかった。ビーグル犬に対する 2 年間のジフェニルアミンの 0.01%、0.1%、1.0% の混餌による経口投与において、腫瘍は発生しなかった。(ACGIH 2001)

DFG MAK：カテゴリー 3B (2012 年設定)

根拠：アニリンと同様に、赤血球毒性の二次反応を経て進行する作用の間接的な発がん機構が有効であり得るが、最終評価に適した十分なデータがないが、芳香族アミンとしての化学構造に起因する発がん作用の疑いにより、発がん性カテゴリー 3 B に分類される。(MAK2013)

ク 神経毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV：TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (1996 年設定)

根拠：ジフェニルアミンの職業ばく露許容濃度として TLV-TWA 10mg/m<sup>3</sup> を勧告する。ジフェニルアミンを混餌投与したラット及びイヌで、腎臓、肝臓及び血液疾患への影響や皮膚や眼及び粘膜の刺激を最小化する値である。イヌやラットを用いたジフェニルアミンの 2 年間の混餌投与で発がん性は示さなかった。したがって、A4「発がん性物質として分類できない物質」の注記が適当である。Skin あるいは SEN 表示や TLV-STEL を勧告するに足る十分なデータはない (ACGIH 2001)。

日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2017)

753 DFG MAK : 5 mg/m<sup>3</sup> I (measured as the inhalable fraction of the aerosol), Peak-limitation  
754 categories II(2), H (danger of percutaneous absorption) (2012 : 設定年) 、  
755 Pregnancy Risk : Group C (2012 : 設定年) (MAK 2017)  
756 根拠 : 反復投与からの NOAEL は、イヌで 2.5 mg ジフェニルアミン/kg 体重/日、ラッ  
757 トで 8 mg ジフェニルアミン/kg 体重 day であり、MAK 値は低い値を用いる。こ  
758 のため動物実験によるこの NOAEL の値は、委員会の計算手法 (the List of MAK  
759 and BAT Values の section I 参照) を基に吸入暴露の MAK 値として 5 mg ジフ  
760 フェニルアミン/m<sup>3</sup> と算出される。  
761 本物質は、全身作用 (毒性) があるので、ピークばくろ限度はカテゴリー II に分  
762 類される。物質固有の毒物動態学データの不足により、ベースラインエクスカー  
763 ションファクターの 2 が設定される。  
764 経口による胎児毒性の NOAEL のデータ、ラット 46 mg /kg 体重/日、ウサギ 300  
765 mg/kg 体重/日から、吸入の場合の NOAEL 濃度はラットとウサギでそれぞれ、  
766 81、875 mg/m<sup>3</sup> と導かれ、5 mg/m<sup>3</sup> の MAK 値に対して、16 倍又は 175 倍とジ  
767 フェニルアミンの妊娠リスクをグループ C に分類するのに十分離れた値となっ  
768 ている。  
769 皮膚の吸収 (Hauteresorption) に関する研究はないが、急性経皮毒性は低い。経  
770 皮における生物学的利用能は約 28% である。数学的なモデルからは最悪のケー  
771 スで 1 日当たり 137 mg と算出され、MAK 値を遵守した場合の吸入による摂取  
772 (10 m<sup>3</sup> の呼吸量で 1 日 50 mg) より高い。また、芳香族アミンは、一般的に経  
773 皮吸収が高いと考えられている。よってジフェニルアミンは「H」と記される  
774 (MAK 2012) 。  
775  
776 NIOSH REL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH 2016)  
777 OSHA PEL : 設定なし (OSHA 2018)  
778  
779 UK HSE : TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (UK HSE 2011)  
780 OARS : 設定なし (OARS 2018)

781  
782 引用文献  
(ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) :  
TLVs and BELs with 7th Edition Documentation , DIPHENYLAMINE  
(2001)  
(ACGIH 2018) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) :  
TLVs and BELs (Booklet 2018)  
(EU CLP) Summary of Classification and Labelling  
Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008  
(CLP Regulation) : diphenylamine  
(EU RAR 2008) European Union Risk Assessment Report DIPHENYLAMINE

- (IARC) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of classifications, Volumes 1–113  
([http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php))
- (ICSC 2006) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード(International Chemical Safety Cards) ICSC:0466  
DIPHENYLAMINE (2006)
- (ICSC 2006: NIHS 2018) 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) : 国際化学物質安全性カード (ICSC)、ICSC: 0466, ジフェニルアミン (2006) NIHS 翻訳 (2018)
- (MAK 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Diphenylamine (2013)
- (MAK 2017) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : List of MAK and BAT Values (2017)
- (NIOSH) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Diphenylamine (Page last updated: April 11, 2016)
- (NITE 2008) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構: 有害性評価書 Ver. 1.0 No.124 ジフェニルアミン (2008)
- (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質総合情報検索システム (CHRIP) (確認日 : 2018/08/03)
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) :13th Report on Carcinogens (2014)
- (OARS 2018) Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) Occupational Alliance for Risk Science (OARS): OARS WEEL Table (May 7, 2018)
- (OSHA 2018) Occupational Safety and Health Administration (OSHA): OSHA Occupational Chemical Database(確認日 : 2018/08/03)
- (RTECS 2015) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), #:JJ7800000 (update2015)
- (UK HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- (化工日 2018) 化学工業日報社 : 16918 の化学商品 (2018)
- (環境省 2006) 環境省: 化学物質の環境リスク初期評価 第5巻 [17] ジフェニルアミン (2006)
- (経産省 2018) 経済産業省 : 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (H28 年度実績)
- (厚労省) 職場の安全サイト : 変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果、ジフェニルアミン

(<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/C/C122-39-4.pdf>)

- (産衛 2017) 日本産業衛生学会：許容濃度等の勧告（2017年度）、産業衛生学雑誌 59 巻 153-185（2017）
- （日本バイオアッセイ研究センター 2008a） 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター ジフェニルアミンのラットを用いた経口投与による 13 週間毒性試験（混餌試験）報告書、試験番号：0669、CAS No. 122-39-4（2008）
- （日本バイオアッセイ研究センター 2008b） 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター ジフェニルアミンのマウスを用いた経口投与による 13 週間毒性試験（混餌試験）報告書、試験番号：0670、CAS No. 122-39-4（2008）
- （日本バイオアッセイ研究センター 2011a） 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター ジフェニルアミンのラットを用いた経口投与によるがん原性試験（混餌試験）報告書、試験番号：0684、CAS No. 122-39-4（2011）
- （日本バイオアッセイ研究センター 2011b） 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター ジフェニルアミンのマウスを用いた経口投与によるがん原性試験（混餌試験）報告書、試験番号：0685、CAS No. 122-39-4（2011）





1

## ジフェニルアミン標準測定分析法

化学式：C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N		分子量：169.22～169.24		CASNo:122-39-4	
許容濃度等： 日本産業衛生学会 許容濃度 設定なし ACGIHTLV-TWA 10 mg/m <sup>3</sup> (1996年設定) DFG MAK 5 mg/m <sup>3</sup> (2012年設定) NIOSH REL TWA 10 mg/m <sup>3</sup> OSHA PEL 設定なし HSE WEL 10 mg/m <sup>3</sup> AIHA WEEL 設定なし			物性等 沸 点：302°C 融 点：53°C 蒸気圧：1.33 hPa at 108.3°C		
別名イミノビスベンゼン					
サンプリング			分析		
サンプラー：ディスク型フィルター クロマトディスク 13 N (非水系 0.45 μm) +Oasis HLB Plus LP (アセトンで洗浄、窒素で乾燥) サンプリング流量：0.1 L/min サンプリング時間：4時間 (24 L) 保存性：冷蔵で少なくとも 5 日間までは変化がないことを確認			分析方法：GC-FID 機器：島津製作所 GC-2014 脱着：アセトン 4 mL → 窒素気流下で 0.5 mL に濃縮 → 1 mL に定容 分析条件： 使用カラム：Rtx-5 Amine 15 m×0.25 mm 0.5 μm df ※ DB-5MS 30 m×0.25 mm 0.25 μm df でも可能 カラム温度：40°C (5 min) → 15°C /min → 300°C 注入口温度：230°C 検出温度：320°C 試料導入方法：スプリット (1:5) 検量線：0.2-10 μg/mL 注入量：2 μL キャリヤーガス：ヘリウム 1.0 mL/min 注入量：2 μL 保持時間：15.1 min 検量線：0.2-10 μg/mL の範囲で直線性が得られている。 定量法：絶対検量線法		
精度					
回収率； 0.200 μg/mL (0.00833 mg/m <sup>3</sup> ) 109% 200 μg/mL (8.33 mg/m <sup>3</sup> ) 93% 400 μg/mL (16.7 mg/m <sup>3</sup> ) 102% 括弧内は空气中濃度 (採気量；24 L) 定量下限 (10SD) 0.030 μg/mL 0.00126 mg/m <sup>3</sup> (採気量；24 L) 検出下限 (3SD) 0.009 μg/mL 0.000379 mg/m <sup>3</sup> (採気量；24 L)					
適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定					
妨害：なし					
参考文献：					
1) 神奈川県化学物質安全情報提供システム (kis-net)					
2) Maryadele J. O'Neil(Ed), The Merck Index 14th Edition					
3) 国立医薬品食品衛生研究所 国際化学物質安全性カード (ICSC)					
4) Lide, D.R.(ed), CRC Handbook of Chemistry and Physics 88th Edition					
5) U.S. EPA, Available at <a href="http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitd1.htm">http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitd1.htm</a>					
6) International Chemical Safety Cards ICSC0466					

2

3

4