

## 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）を用いた 2 年間のジフェニルアミン混餌飼料（0.01%（2.5 mg/kg 体重/日に相当）、0.1%（25 mg/kg 体重/日に相当）、1.0%（250 mg/kg 体重/日に相当））の経口投与試験において、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 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、</p>

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：吸入による無毒性量 = 2.5 mg/kg × 1/10 (種差) × 7/5 (労働補正) × 60 kg (体重) / 10m<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) の濃度になるように調整したジフェニルアミン (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 年目に途中剖検した。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 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

	<p>～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：吸入による無毒性量 = 7.5 mg/kg 体重/日 × 1/10 (種差) × 7/5 (労働補正) × 60 kg (体重) / 10m<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) を用いたジフェニルアミン (純度 99.8%) の交配前 70 日間混餌投与 (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)) による 2 世代生殖毒性試験において、臨床症状 (雌雄における青みがかかったケージ内の漏液と青みがかかった被毛、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。体重増加の抑制が 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 雌にみられた。摂餌量も 1,500ppm 以上の投与群で減少した。腎臓、脾臓及び肝臓重量の増加が雄では 5,000 ppm 投与群、雌では 1,500 ppm 以上の投与群にみられた。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り、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 日に認められ、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、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 (33.6mg/m<sup>3</sup>)  計算式：吸入による無毒性量 = 40mg/kg 体重/日×1/10 (種差) × 7/5 (労働補正) × 60 kg (体重) / 10m<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</p>

	<p>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 ラットを用いたジフェニルアミンの 2 年間（104 週間）にわたる混餌経口投与によるがん原性試験において、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系腫瘍の発生増加、雌では子宮に腺癌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> <p>B6D2F1/Cr1j マウスを用いたジフェニルアミンの 2 年間（104 週間）にわたる混餌経口投与によるがん原性試験において、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。</p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：遺伝毒性がないと考えられるため</p> <p>NOAEL=250ppm (29mg/kg 体重/日)</p> <p>根拠：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 で子宮における腺癌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、種差 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル =2.44mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：29mg/kg 体重/日×1/10×1/10×60kg/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</p>

	<p>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>UK HSE : TWA 10 mg/m<sup>3</sup></p> <p>OARS : 設定なし</p>
--	--