

[17] ジフェニルアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ジフェニルアミン

(別の呼称：N-フェニルアニリン、N-フェニルベンゼンアミン)

CAS 番号：122-39-4

化審法官報告示整理番号：3-133

化管法政令番号：1-159

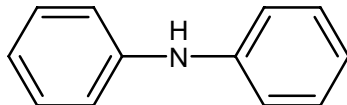
RTECS 番号：JJ780000

分子式：C₁₂H₁₁N

分子量：169.22

換算係数：1 ppm = 6.92 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は花の香りを持った無色または灰色の単斜結晶である¹⁾。

融点	53.2°C ²⁾ 、53~54°C ^{3),4)} 、52.8°C ⁵⁾
沸点	302°C ^{2),3),4),5)}
密度	1.158 g/cm ³ (22°C) ²⁾
蒸気圧	8.05 × 10 ⁻⁴ mmHg (=0.11 Pa) (20°C、外挿値) ⁶⁾ 、 1.6 × 10 ⁻⁴ mmHg (=0.021 Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (logKow)	3.50 ^{5),7)} 、3.44 ²⁾ 、3.22 ⁵⁾
解離定数(pKa)	0.79 (25°C) ²⁾ 、0.78 (24°C) ⁴⁾
水溶性(水溶解度)	53 mg/L (20°C) ⁸⁾ 、40 mg/L (25°C) ⁵⁾ 、300 mg/L (25°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解 (分解性が良好でないと判断される物質 ⁹⁾)
分解率：BOD 0%、GC 6.5%、UV-VIS 5.0% (試験期間：2 週間、被験物質濃度：100 mg/L、 活性汚泥濃度：30 mg/L) ¹⁰⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：194 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (測定値) ¹¹⁾
半減期：0.33~3.3 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ~3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ¹²⁾ と仮定して計算)
<u>加水分解性</u>
加水分解性の基をもたない ¹³⁾ 。

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される物質⁹⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

101～242（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：0.1 mg/L）¹⁰⁾

51～253（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：0.01 mg/L）¹⁰⁾

土壌吸着定数(Koc)：347¹⁴⁾～603¹⁴⁾（幾何平均値¹⁴⁾の集計：417）

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の平成7年から平成16年における生産量は、約2,500t（推定）とされている¹⁵⁾。「化学物質の製造・輸入に関する実態調査」によると、本物質の平成13年度における製造（出荷）及び輸入量は、1,000～10,000t未満とされている¹⁶⁾。本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は1,000tである。OECDに報告している本物質の生産量は1,000～10,000t未満、輸入量は1,000t未満である。

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としての輸出量、輸入量の推移を表1.1に示す¹⁷⁾。

表 1.1 輸出量・輸入量の推移

平成（年）	7	8	9	10	11
輸出量（t） ^{a),b)}	186	210	277	541	199
輸入量（t） ^{a),b)}	1,062	2,739	3,743	2,610	3,015
平成（年）	12	13	14	15	16
輸出量（t） ^{a),b)}	354	149	207	432	594
輸入量（t） ^{a),b)}	3,568	1,163	515	446	192

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計

b) 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を示す

② 用途

本物質の主な用途は、有機ゴム製品、染料（酸性および硫化系およびセリトン染料）、火薬安定剤、塩素系溶剤の安定剤、医薬品とされている¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第三種監視化学物質（通し番号:27）及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：159）に指定されている。また、本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 16 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 16 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	225	0.3	0	0	4	351.760	0	-	-	-	225	0	225

業種別届出量（割合）

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	排出量合計
化学工業	129 (57.3%)	0.3 (100%)	0	0	4	343.315 (100%)	343.315 (97.6%)
ゴム製品製造業	96 (42.7%)	0	0	0	0	8.017 (2.3%)	8.017 (2.3%)
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	8 (0.002%)	8 (0.002%)
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	420 (0.1%)	420 (0.1%)

総排出量の構成比(%)	
届出	100%
届出外	0%

本物質の平成 16 年度における環境中への総排出量は、0.23t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち 0.23t が大気へ、0.0003t が公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。その他に下水道への移動量が 0.0004t、廃棄物への移動量が約 350t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種が化学工業（58%）、ゴム製品製造業（43%）であり、公共用水域への排出は化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 16 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった岡山県（大気への排出量 0.096t）と公共用水域への排出量が最大であった愛知県（公共用水域への排出量 0.0003t、大気への排出量 0.0002t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	岡山県	岡山県	愛知県
大気	3.1	3.1	0.2
水域	14.4	14.4	82.5
土壌	80.5	80.5	6.0
底質	1.9	1.9	11.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.05	0/50	全国	2005	4)	
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/10	全国	2002	5)	
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/15	全国	2001	6)	
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.02	0.028	< 0.02	0.55	0.02	1/30	全国	2002~2003	5)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/65	全国	2001	6)
		< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.2	0/12	全国	1990~1991	7)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/10	全国	2002	5)
		< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	0.02	0/11	全国	2001	6)
		< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.77	0.2	1/15	全国	1990	7)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.001	0.0026	< 0.001	0.016	0.001	2/14	全国	2002~2003	5)
		< 0.005	< 0.005	< 0.005	0.014	0.005	2/9	全国	1990~1991	7)
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	0.0019	0.017	< 0.001	0.12	0.001	2/10	全国	2002~2003	5)
		< 0.005	0.02	< 0.005	0.18	0.005	2/12	全国	1990	7)

注：検出下限値の欄の斜体で示されている値は定量下限値として報告されている値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

地下水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.02 µg/L 未満程度 (2002)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2002)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	0.05 µg/g 未満程度 (2005) データは得られなかった	2 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.02 µg/L 未満程度 (2002)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.55 µg/L 程度 (2002~2003)	0.022 µg/kg/day 程度
	食物 土壌	0.05 µg/g 未満程度 (2005) データは得られなかった	2 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水と食物のデータから算定すると 2.0008 µg/kg/day 未満であった。

表 2.5 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0008</u>	<u>0.0008</u>
	公共用水域・淡水	(0.0008)	(0.022)
食物		<u>2</u>	<u>2</u>
土壌			
経口ばく露量合計		<u>2.0008</u>	<u>2.0008</u>
総ばく露量		<u>2.0008</u>	<u>2.0008</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)下限値未満」とされたものであることを示す

2) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。

水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.55 µg/L 程度、同海水域では 0.02 µg/L 未満程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.02 µg/L 未満程度 (2002~2003)	0.55 µg/L 程度 (2002~2003)
海 水	0.02 µg/L 未満程度 (2002)	0.02 µg/L 未満程度 (2002) [過去には最大値として 0.77 µg/L が検出されている(1990)]

注：1) () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質はラット、ウサギ、イヌ、ヒト^{1,2)}の消化管から吸収され、これらの種で代謝は本質的に同じと考えられる³⁾。主要な代謝物は4-ヒドロキシジフェニルアミンと4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミンであり、ヒトの尿中でこれらは抱合体としてのみ検出されたが、ラット、ウサギ、イヌの尿中で4-ヒドロキシジフェニルアミンは遊離体でも検出され、この他、ヒト、ウサギで本物質の未変化体、さらにウサギでは2-ヒドロキシジフェニルアミンの遊離体もわずかに検出された^{1,2)}。また、4-ヒドロキシ及び4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミンはラットの胆汁でも検出され、6時間で静脈内投与した放射活性の25%が排泄された¹⁾。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質5、750 mg/kgを単回強制経口投与、あるいは非ラベルの本物質5 mg/kgを14日間強制経口投与後にラベルした本物質5 mg/kgを単回投与した結果、168時間で投与した放射活性の68~89%が尿中に、7.6~21%が糞中に排泄され、4~12%はケージの洗浄液中にあり、体内残留は0.14~0.28%であった。これらの排泄物中で未変化体と12種類の代謝物(4-ヒドロキシ及び4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン、インドフェノール及びこれらの硫酸又はグルクロン酸抱合体、3-ヒドロキシ及び2-ヒドロキシジフェニルアミン)が検出されたが、大部分が硫酸又はグルクロン酸抱合体で、未変化体(2.7%未満)と代謝物の合計は82~92%であり、投与量や雌雄の違いはみられなかった。本物質はフェニル環の水酸化(主に*p*-位)を受けた後に硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受けて排泄されると考えられた^{4,5)}。

¹⁴Cでラベルした本物質50 mg/kgをヤギに7日間強制経口投与し、最後の投与から24~26時間後に屠殺した結果、毎日の投与量の85~91%が尿中に、3.4~8.6%が糞中に、0.52~0.78%がミルク中に排泄され、ケージ洗浄液中には1~3.8%で、投与量のほとんどが24時間以内に排泄されていた。ミルクの本物質濃度は投与初日に平衡に達し、8時間後に0.53~0.91 ppm、24時間後に0.22~0.43 ppmであり、体内残留は肝臓で0.1 ppm、腎臓で0.07~0.12 ppm、筋肉及び脂肪組織で0.006~0.026 ppmであった。このように放射活性のほとんどが糞・尿中に排泄され、肝臓では検出された放射活性の23%、腎臓で73%、ミルクで94%、脂肪で40%が未変化体、4-ヒドロキシジフェニルアミンやその抱合体等であったが、糞・尿中でこれらの代謝物等は検出されなかった⁶⁾。また、同じ反芻動物のホルスタイン雌牛に本物質を5 ppmの濃度で4日間混餌投与した実験では、6日間で糞中に投与量の1.4%の本物質が検出されたが、ミルク、尿、加水分解尿で本物質は検出されなかった⁵⁾。

NaNO₂を0.15%、本物質を0.01%の濃度で餌に添加してラットに投与し、30、60、120、180分後に胃の幽門付近のジフェニルニトロソアミンを測定したところ、胃内容物1g当り25、27、37、20 µgの濃度であった⁷⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁸⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 1,120 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 1,230 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀ 300 mg/kg

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、血液に影響を及ぼしてメトヘモグロビンを生成することがある。吸入や経口摂取すると咳、咽頭痛、唇や爪、皮膚のチアノーゼ、頭痛、眩暈、吐き気、錯乱、痙攣、意識喪失、眼に入ると発赤を起こす。また、皮膚に付くと発赤を生じ、吸収されてチアノーゼ等を引き起こすことがある⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Slonaker-Addis 系ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.001、0.01、0.1、0.5、1%の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.5%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、0.1%群の雌も体重の抑制傾向がみられた。また、0.5%以上の群で中程度の貧血を認め、0.1%以上の群で腎障害（尿細管の拡張、慢性炎症、嚢胞、過形成及び化生）がみられた¹⁰⁾。ビーグル犬雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.1%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、0.1%群で軽度、1%群で顕著な貧血がみられた。また、1%群ではブロムサルファレイン試験で中程度の肝障害が示唆され、肝臓の脂肪変性及び著明な重量増加、軽度のヘモジデリン沈着（脾臓、腎臓及び骨髄）や腎臓重量増加、赤血球の脆弱性などもみられた¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 0.01%（ラットで 5 mg/kg/day、イヌで 2.5 mg/kg/day）であった³⁾。

また、マウス（系統不明）雌雄各 50～100 匹を 1 群とし、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.025、0.1%の濃度で 6 ヶ月間混餌投与した結果、0.005%以上の群でハインツ小体を含む赤血球の増加を認め、その最大比率は各群の 9、19、19、30 日後に 70～80%、50～60%、50～60%、20%であったが、0～0.001%群ではハインツ小体を認めなかった^{12,13)}。この結果から、NOAEL は 0.001%（1.5 mg/kg/day）であった¹⁴⁾。

しかし、その後の検討から、これらの実験結果については、市販の本物質に含まれた不純物が問題として指摘されている¹⁵⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、111、333、1,000 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、投与に関連した死亡はなかったが、1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少又は減少傾向、白血球数、平均赤血球容積の有意な増加又は増加傾向を認めた。333 mg/kg/day 以上の群で肝臓、腎臓、脾臓重量の有意な増加又は増加傾向、1,000 mg/kg/day 群で胸腺、辜丸重量の有意な減少を認めた。1,000 mg/kg/day 群の雌雄全数に尿細管の変性・壊死、脾臓のうっ血、骨髄の造血亢進、半数以上に前胃粘膜の過形成がみられ、尿細管の変性・壊死は 333 mg/kg/day 群の雄 1 匹でもみられた。この結果から、NOEL は 111 mg/kg/day であった¹⁶⁾。

- ウ) ラット (系統等不明) に 0、10、100、1,130 mg/kg/day を 30 日間経口投与した結果、1,130 mg/kg/day 群で体重増加の著明な抑制を認め、ほとんどの脾臓が暗紫色で顆粒状凹凸を示したが、100 mg/kg/day 群の摂餌量や体重増加は対照群を有意に上回るものであった¹⁷⁾。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、雄に 0、8.1、29、150、300 mg/kg/day、雌に 0、7.5、25、140、290 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、150 及び 140 mg/kg/day 以上の群で糞尿中の代謝物によると思われる緑がかった被毛の着色がみられ、体重増加の有意な抑制を認めた。150 及び 140 mg/kg/day 以上の群でみられた赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の有意な減少は 29 及び 25 mg/kg/day 群でも散発的にみられ、雌の 140 mg/kg/day 以上の群で脾臓及び肝臓の相対重量、雄の 300 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。また、29 及び 25 mg/kg/day 以上の群の脾臓は暗紫色で腫脹し、腎臓の色素沈着、肝臓の造血及び色素沈着、脾臓のうっ血は用量依存的に増加して 300 及び 290 mg/kg/day 群では半数以上にみられ、赤血球数が有意に減少していた 150 及び 140 mg/kg/day 以上の群では対照群や低用量群にはなかった赤芽球の過形成もみられた。この結果から、NOAEL は 7.5 mg/kg/day であった¹⁸⁾。
- オ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、10、25、100 mg/kg/day を 52 週間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 群の 1 匹、100 mg/kg/day 群の 2 匹で緑がかった被毛の着色がみられたが、死亡率や体重に影響はなかった。100 mg/kg/day 群の雄で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少 (9~11%) を認め、雌でもこれらの数値が軽度に減少した。血小板数、総ビリルビン濃度は 25 mg/kg/day 以上の群で用量に依存して有意に増加し、10 mg/kg/day 群の総ビリルビン濃度も一時的に有意に増加した。コレステロールも用量に依存した増加傾向にあったが、有意差は 100 mg/kg/day 群で一時的にみられたただけであった。血中尿素窒素は 25 mg/kg/day 以上の群の雌で減少 (16~20%) した。雄の肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量は用量に依存した増加傾向にあったが、100 mg/kg/day 群の肝臓絶対重量のみが有意差を示し、雌では甲状腺の絶対及び相対重量が用量に依存した減少傾向にあったが、有意差はなかった。また、雌雄で投与に関連した組織変化はみられなかった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL は 10 mg/kg/day であった。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Slonaker-Addis 系ラット雄 3 匹、雌 12 匹を 1 群とし、0、0.1、0.25、0.5%の濃度で混餌投与して実施した二世代試験 (出産は F₀ で 2 回、F₁ で 1 回) の結果、受胎率や仔の死亡率に影響はみられなかった。また、産仔数の有意な減少 (F₀ 1 回目で 0.5%群、F₀ 2 回目で 0.1%以上の群、F₁ 1 回目で 0.1%群)、仔の有意な低体重 (21 日齢の F₂ 0.5%群) を認めたが、これらの影響は母ラットの摂餌量減少によるものと考えられた¹⁰⁾。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌 5~37 匹を 1 群とし、A 社の市販品 (DPA-K) で製造後 2 年経過したものを 0、1.5、2.5%、3 ヶ月経過したものを 2.5%、B 社の市販品 (DPA-B) で 2 年経過したものを 2.5%の濃度で妊娠期間の最後の 1 週間混餌投与した結果、2 年経過した DPA-K の 2.5%群では新生仔の全数に軽度~重度の近位尿細管の嚢胞変性がみられたが、他の群の新生仔では発生率も低く、軽度のものがほとんどで、対照群での発生はなかった。また、2 年経過した DPA-K、精製した純品を 20 mg/rat、単離した 3 種類の不純物 E、F、G を 50 µg/rat/day、同様に 1 週間毎日強制経口投与した結果、近位尿細管の嚢胞変性は 2 年経

過した DPA-K 群で 79% (軽度～重度)、不純物 E 群で 65% (軽度～中程度) の新生仔にみられたが、他の群で有意な発生はなかったことから、新生仔尿細管の嚢胞変性は不純物 E によるものと考えられた²⁰⁾。なお、その後の検討で不純物 E は *N,N,N'*-トリフェニル-*p*-フェニレンジアミン²¹⁾、不純物 F は *o*-シクロヘキシルアミン、不純物 G は *p*-シクロヘキシルアミン²²⁾ であることが分かった。

- ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 28 匹を 1 群とし、0、0.05、0.15、0.5% の濃度で交尾前 70 日間混餌投与した二世代試験の結果、毒性影響は F₀ 及び F₁ の 0.05% 以上の群でみられ、雄よりも雌で、F₀ よりも F₁ で影響は強く現れた。F₀ 及び F₁ では、0.15% 以上の群で体重増加の有意な抑制、0.5% 群で緑がかった被毛の着色、腎臓、肝臓、脾臓の相対重量の有意な増加を認め、0.05% 以上の群で脾臓の暗紫色化、0.15% 以上の群及び F₁ 雌の 0.05% 群で脾臓の腫脹の発生に増加がみられた。F₀ 及び F₁ の 0.5% 群の雄で脾臓の髄外造血亢進、0.5% 群及び F₁ 雌の 0.15% 群で近位尿細管の着色がみられ、肝細胞の肥大は雄では F₀ 及び F₁ の 0.15% 以上の群、雌では F₀ の 0.05% 以上の群及び F₁ の 0.5% 群でみられ、鉄を含んで茶色に変色したクッパー細胞は F₀ 及び F₁ の雄の 0.5% 群、雌の 0.15% 群でみられた。また、F₀ 及び F₁ で用量に依存した産仔数の減少と吸収胚の増加 (F₁ の 0.5% 群で有意) を認め、授乳中の F₂ の 0.5% 群、F₃ の 0.15% 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。この結果から、生殖毒性の NOAEL は 0.15% (120 mg/kg/day)、発生毒性の NOAEL は 0.05% (46 mg/kg/day) であり、親 (一般毒性) で LOAEL は 0.05% (46 mg/kg/day) であった²³⁾。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌 6 匹を 1 群とし、0、10、50、100、200、300、400 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の 2 匹が死亡し、100 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した摂餌量、体重、体重増加の抑制がみられ、100 mg/kg/day 群の 1 匹及び 200 mg/kg/day 以上の群の全数で脾臓の暗紫色化を認めた。200 mg/kg/day 以上の群の胎仔及び妊娠子宮の低重量を伴った吸収胚の発生率増加には明瞭な用量依存性があったが、投与に関連した外表系の奇形や変異はみられなかった²⁴⁾。このため、1 群を 25 匹に増やして 0、10、50、100 mg/kg/day を同様に強制経口投与した結果、死亡、一般状態や体重等への影響はなかったが、100 mg/kg/day 群で脾臓重量の有意な増加を認め、5 匹で腫脹し、暗紫色化した脾臓がみられた。しかし、子宮の外観や重量、生存胎仔数、吸収胚や黄体の数、胎仔の外表系、内臓系、骨格系の奇形や変異には影響はなかった²⁵⁾。このため、NOAEL は母ラットで 50 mg/kg/day、発生毒性で 100 mg/kg/day であった。
- オ) ニュージーランド白ウサギ雌 16～18 匹を 1 群とし、0、33、100、300 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 19 日目まで強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群で摂餌量の減少、一時的な初期体重の減少を認め、その後の体重は一貫して軽く、投与に関連した尿の変色は 100 mg/kg/day 以上の群で著明であった。しかし、同腹仔数や着床前後の胚損失率、胎仔の体重、奇形や異常、骨格変異の発生率に有意な影響はなかった²⁶⁾。この結果から、NOAEL は母ウサギで 100 mg/kg/day、胎仔で 300 mg/kg/day であった。

④ ヒトへの影響

- ア) フランスの研究者によって報告された本物質の職業性中毒事例では、膀胱刺激症状、頻脈、高血圧、湿疹が臨床症状として報告されている²⁷⁾。

イ) 本物質は特定の香水に安定剤 (0.1%) として使用されていることから、欧米の 10 都市で総勢 1,012 人の皮膚炎患者に対して実施した本物質 1% 溶液のパッチテストの結果、3 人に陽性反応が現れたが、この 3 人については *p*-フェニレンジアミンに対して陽性反応を示すことが分かっていたことから、交差感作と考えられ、0.1% の添加では皮膚炎の危険性はないと結論された²⁸⁾。

ウ) サーキットブレーカー工場で働く女性 (44 才) の手の甲に小水疱性湿疹及び滲出性湿疹が現れ、数週間持続した。女性は金属、プラスチック、グリースを取り扱っており、標準化学物質セットを用いたパッチテストではすべて陰性であったが、取り扱っていたグリースの他にも、*p*-アミノジフェニルアミン、アミノアゾベンゼン、4-((4-ニトロフェニル)アゾ)アニリンの 1% 溶液で陽性反応がみられた。グリースの分析の結果、主成分はナフテン系芳香油、有機酸塩 (恐らくステアリン酸リチウム)、ジアルキルチオリン酸亜鉛塩と本物質であり、本物質 1% 溶液のパッチテストでは陽性であったが、交差感作の報告のあった *p*-フェニレンジアミンでは陰性であった。なお、女性が他の作業場に移動すると湿疹は消散し、再発することはなかった²⁹⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない
EU	EU	— 評価されていない
USA	EPA	— 評価されていない
	ACGIH (1996 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG	— 評価されていない

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌³⁰⁾、大腸菌³¹⁾ で遺伝子突然変異、酵母で体細胞組換え³²⁾、ラット肝細胞で DNA 不定期合成³¹⁾ を誘発しなかったが、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では中程度～重度の細胞毒性のみられた濃度で遺伝子突然変異の誘発がみられた³³⁾。

in vivo 試験系では、致死量を経口投与、腹腔内投与したマウスでも骨髄細胞の小核^{34,35)}、姉妹染色分体交換³⁶⁾ の誘発はみられなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

CD-1 マウス雌雄 60 匹を 1 群とし、0、0.0525、0.2625、0.5250%の濃度（雄で 0、73、370、760 mg/kg/day、雌で 0、90、460、940 mg/kg/day）で 78 週間混餌投与した結果、腫瘍の発生率に増加は認められなかった³⁷⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、雄に 0、8.1、29、150、300 mg/kg/day、雌に 0、7.5、25、140、290 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生率の増加はみられなかった¹⁸⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた NOAEL 7.5 mg/kg/day（血液学的影響）が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	—	—	7.5 mg/kg/day	ラット	—
	地下水・食物	2.0 µg/kg/day 未満程度	2.0 µg/kg/day 未満程度			380 超

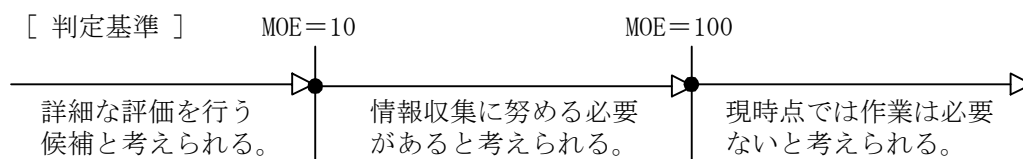
経口ばく露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 2.0 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 7.5 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 380 超となる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。なお、本物質の環境中への総排出量（届出排出量）は 0.23 t で大気がほぼすべてを占めるが、大気中での半減期は 0.33～3.3 時間と推定され、環境中では大気以外の媒体にほとんどが分配されると予測されているため、本物質の一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	27.3	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3) ^{*3}
		○	192	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B ^{*1}	2)
		○	370	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC POP	3	A	A	1)-55964
	○		426	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3) ^{*3}
	○		764	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	A	B ^{*1}	2)
	○		2,170	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ POP	3	A	A	1)-55964
甲殻類		○	125	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		1,450	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-55964
魚類	○		2,200	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	C	B	1)-10132
	○		3,790	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217
	○		6,590	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B ^{*2}	B ^{*2}	2)
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀（Median Effective Concentration）：半数影響濃度、LC₅₀（Median Lethal Concentration）：半数致死濃度、

NOEC（No Observed Effect Concentration）：無影響濃度、

影響内容

GRO（Growth）：生長（植物）、成長（動物）、IMM（Immobilization）：遊泳阻害、MOR（Mortality）：死亡、

REP（Reproduction）：繁殖、再生産、POP（Population Changes）：個体群変化

（ ）内：毒性値の算出方法

AUG（Area Under Growth Curve）：生長曲線下の面積により求める方法（面積法）

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 原則として生長速度から求めた値を採用しているため、採用の可能性は「B」とした

*2 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした

*3 文献2)をもとに、試験時の実測濃度（幾何平均値）を用いて速度法により0-72時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0、0.0123、0.0307、0.0768、0.192、0.48、1.20、3.0 mg/L (公比 2.5) であった。被験物質の実測濃度は試験終了時において設定濃度の 0~7.27%に減少していたため、毒性値の算出には実測濃度（試験開始時と終了時の幾何平均値）が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC₅₀）は 426 µg/L、72 時間無影響濃度（NOEC）は 27.3 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式（24 時間換水）で行われ、設定試験濃度は 0、0.563、0.958、1.63、2.77、4.71、8.0 mg/L (公比 1.7) であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L as CaCO₃）が用いられた。被験物質の実測濃度は換水前においても設定濃度の 81.9~86.0%を維持しており、設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は 1,450 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（50 mL/分）で行われ、設定試験濃度は 0、0.0625、0.125、0.250、0.50、1.0 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 35.5mg/L as CaCO₃）が用いられた。被験物質の実測濃度は、1 測定値を除き常に設定濃度の 81.2~112%を維持しており、設定濃度に基づく 21 日間無影響濃度（NOEC）は 125 µg/L であった。

3) 魚類

Geiger ら¹⁾⁻³²¹⁷は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を流水式（14.4 倍容量換水/日）で行った。設定試験濃度は 0、1.10、1.65、2.50、3.90、6.00 mg/L であった。試験用水にはスペリオル湖水または脱塩素水道水（硬度 48 mg/L as CaCO₃）が用いられた。実測濃度（試験開始時から終了時までの平均）に基づく 96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は、3,790 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度（PNEC）を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 EC ₅₀	426 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害；48 時間 EC ₅₀	1,450 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	3,790 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（藻類の 426 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 4.3 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	27.3 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	125 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため]
2 つの毒性値の小さい方の値（藻類の 27.3 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.27 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 0.27 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

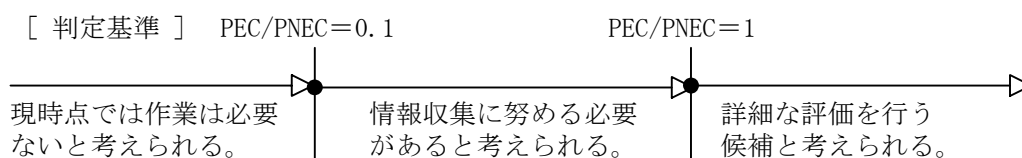
表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2002-2003)	0.55 µg/L 程度 (2002-2003)	0.27 µg/L	2
公共用水域・海水	0.02 µg/L 未満程度 (2002)	0.02 µg/L 未満程度 (2002) [過去には最大値として 0.77 µg/L が検出されている(1990)]		<0.07 (3)

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3) PEC/PNEC 比の () 内の数値は 1990 年の検出最大値との比を示す



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに 0.02 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域では 0.55 µg/L 程度、海水域では 0.02 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域では 2、海水域では 0.07 未満となるため、詳細な評価を行う候補と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 講談社サイエンティフィック (1985) : 有機合成化学協会 (1985) : 427.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 240.
- 5) Verschuere, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) J. Chao et al. (1984): Vapor Pressure of Coal Chemicals, *J. Phys. Ref. Data*, **12**(4), 1033-1053.
- 7) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 98.
- 8) Yoshihiko Hashimoto et al.(1982): A Comparison of Water Solubilities by the Flask and Micro-Column Methods, *Chemosphere*, **11**(10): 991-1001.
- 9) 通産省公報 (1977.11.30) .
- 10) (独)政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.7.12 現在) .
- 11) priv. communication; KOCH,R et al.: (1994) [U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.].
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 480-481.
- 14) Mackay, D., Shiu, W.Y., and MA, K.C. ed. (1995): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. IV, Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 794-769.
- 15) 化学工業日報社 (1997) : 13197 の化学商品; 化学工業日報社 (1998) : 13398 の化学商品; 化学工業日報社 (1999) : 13599 の化学商品; 化学工業日報社 (2000) : 13700 の化学商品; 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; 化学工業日報社 (2006) : 14906 の化学商品.
- 16) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 17) 財務省 : 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2005.7.2 現在)

18) 化学工業日報社 (2006) : 14906 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2006) : 平成 16 年度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) 第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) (独)製品評価技術基盤機構 : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体) 別の集計 表 3-2 都道府県別,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2004a/2004a3-2.csv>).
- 3) (独)国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度新規化学物質挙動追跡調査報告書.
- 4) (財)日本食品分析センター (2006) : 平成 17 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- 5) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 14 年度要調査項目測定結果.
- 6) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991) : 平成 3 年版化学物質と環境.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Alexander, W.E., A.J. Ryan and S.E. Wright (1965): Metabolism of diphenylamine in the rat, rabbit and man. *Food Cosmet. Toxicol.* 3: 571-579.
- 2) DeEds, F. (1963): Chronic toxicity studies on diphenylamine. *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 331-333.
- 3) JMPR (1970): Diphenylamine. 1969 Evaluations of some pesticide residues in food. *FAO/PL:1969/M/17/1; WHO/Food Add./70.38.*
- 4) Wu, D. (1993): Diphenylamine: Rat metabolism study. Unpublished study XBL No. 92081, report No. RPT00131 from Xenobiotic Laboratories, Inc., Plainsboro, New Jersey, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: JMPR (1998): Diphenylamine (addendum), JMPR Evaluations, Part II, Toxicological.
- 5) Gutenmann, W.H. and D.J. Lisk (1975): A feeding study with diphenylamine in a dairy cow. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 13: 177-180.
- 6) Kim-Kang, H. (1994): Metabolism of [¹⁴C]diphenylamine in lactating goats. Unpublished study No. XBL 92089, report No. RPT00150 from Xenobiotic Laboratories, Inc., Plainsboro, New Jersey, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA.
- 7) Sander, J., F. Schweinsberg and H.P. Menz (1968): Studies on the origin of carcinogenic nitrosamines in the stomach. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 349: 1691-1697.
- 8) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 9) IPCS (1996): Diphenylamine. *International Chemical Safety Cards.* 0466.
- 10) Thomas, J.O., W.E. Ribelin, R.H. Wilson, D.C. Keppler and F. DeEds (1967): Chronic toxicity of diphenylamine to albino rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10: 362-374.

- 11) Thomas, J.O., W.E. Ribelin, J.R. Woodward and F. DeEds (1967): The chronic toxicity of diphenylamine for dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 11: 184-194.
- 12) Coulston, F., L. Golberg, R. Abraham and W. Ford (1972): Supplementary report on diphenylamine. Unpub. rept. Inst. Exp. Pathol. Toxicol., Albany Medical College, Albany, New York. Cited in: *JMPR* (1976): Diphenylamine. Pesticide residues in food: 1976 Evaluations.
- 13) Ford, W., R. Abraham, W. Rockwood and L. Golberg (1972): Observations consequent upon a long-term study of diphenylamine in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22: 302.
- 14) *JMPR* (1976): Diphenylamine. Pesticide residues in food: 1976 Evaluations.
- 15) *JMPR* (1983): Diphenylamine. Pesticide residues in food: 1982 Evaluations.
- 16) 吉田順一, 下地尚史, 古田京子, 高村直子, 畝山智香子, 矢沢るり, 今井田克己, 林裕三. (1989). F344 ラットにおける diphenylamine の 28 日間反復投与毒性試験. *衛生試験所報告*. 107: 56-62.
- 17) American Cyanamid Co. (1984): Letter from American Cyanamid Company submitting information on chemicals currently manufactured or previously manufactured. NTIS/OTS0521387.
- 18) Botta, J.A., Jr. (1994): 24 Month combined oncogenicity/toxicity evaluation of diphenylamine in rats. Unpublished report No. 426D-102-048-91 from T.P.S., Inc., Mt Vernon, Indiana, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: *JMPR* (1998): Diphenylamine (addendum), *JMPR Evaluations, Part II, Toxicological*.
- 19) Botta, J.A., Jr. (1994) 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 by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: *JMPR* (1998): Diphenylamine (addendum). *JMPR Evaluations, Part II, Toxicological*.
- 20) Crocker, J.F., D.M. Brown, R.F. Borch and R.L. Vernier (1972): Renal cystic disease induced in newborn rats by diphenylamine derivatives. *Am. J. Pathol.* 66: 343-350.
- 21) Clegg, S., S. Safe and J.F. Crocker (1981): Identification of a toxic impurity in commercial diphenylamine. *J. Environ. Sci. Health B.* 16: 125-130.
- 22) Safe, S., O. Hutzinger, J.F. Crocker and S.C. Digout (1977): Identification of toxic impurities in commercial diphenylamine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 17: 204-207.
- 23) Rodwell, D.E. (1993) Two-generation reproduction study in rats with diphenylamine (DPA). Unpublished study No. 3255.4 prepared by Springborn Laboratories, Inc., Life Sciences Division, Spencerville, Ohio, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: *JMPR* (1998): Diphenylamine (addendum). *JMPR Evaluations, Part II, Toxicological*.
- 24) Rodwell, D.E. (1992) Range finding teratology study in rats with diphenylamine (DPA). Unpublished study No. 3255.2 prepared by Springborn Laboratories, Inc., Life Sciences Division, Spencerville, Ohio, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: *JMPR* (1998): Diphenylamine (addendum). *JMPR Evaluations, Part II, Toxicological*.

- 25) Rodwell, D.E. (1992): Teratology study in rats with diphenylamine (DPA). Unpublished study No. 3255.3 prepared by Springborn Laboratories, Inc., Life Sciences Division, Spencerville, Ohio, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: JMPR (1998): Diphenylamine (addendum). JMPR Evaluations, Part II. Toxicological.
- 26) Edwards, J.A., N.M. Leeming, R. Clark and J.M. Offer (1983): Effect of diphenylamine on pregnancy of the New Zealand white rabbit. Huntingdon Research Centre. NTIS/OTS0557206.
- 27) Fairhall, L.T. (1957): Industrial Toxicology. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. Cited in: ACGIH (2001): Diphenylamine. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
- 28) Calnan, C.D. (1978): Diphenylamine. Contact Dermatitis. 4: 301.
- 29) Bazin, B.H., J. Foussereau and C. Cavelier (1986): Allergy to diphenylamine from an industrial grease. Contact Dermatitis. 14: 116.
- 30) 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 by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: JMPR (1998): Diphenylamine (addendum), JMPR Evaluations, Part II, Toxicological.
- 31) Probst, G.S., R.E. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp and S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environ Mutagen. 3: 11-32.
- 32) McGregor, D.B., C.G. Riach, R.M. Hastwell and J.C. Dacre (1980): Genotoxic activity in microorganisms of tetra, 1,3-dinitrobenzene and 1,3,5-trinitrobenzene. Environ. Mutagen. 2: 531-541.
- 33) 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 by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: JMPR (1998): Diphenylamine (addendum). JMPR Evaluations, Part II. Toxicological.
- 34) Murli, H. (1992): Dose range-finding study on diphenylamine for *in vivo* murine micronucleus assay. Unpublished report No. 14902-0-459PO from Hazleton Washington, Inc., Rockville, Maryland, and Vienna, Virginia, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: JMPR (1998): Diphenylamine (addendum). JMPR Evaluations, Part II. Toxicological.
- 35) Murli, H. (1992): Mutagenicity test on diphenylamine for *in vivo* mammalian micronucleus assay. Unpublished report No. 14902-0-455 from Hazleton Washington, Inc., Rockville, Maryland, and Vienna, Virginia, USA. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: JMPR (1998): Diphenylamine (addendum). JMPR Evaluations, Part II. Toxicological.

- 36) Vasil'eva, L.V., L.N. Pylev, G.B. Pliss, T. Gurski and E. Galkewicz (1985): Possibility of using the sister chromatid exchange test and the Ames test for the carcinogenicity screening of the products and semiproducts in the aniline dye industry. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 8: 16-19. (in Russian).
- 37) Botta, J.A., Jr. (1994): 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 by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA. Cited in: *JMPR* (1998): Diphenylamine (addendum). *JMPR Evaluations, Part II. Toxicological.*

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990) : Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, WI:332.

10132 : Tonogai, Y., S. Ogawa, Y. Ito, and M. Iwaida (1982) : Actual Survey on TLM (Median Tolerance Limit) Values of Environmental Pollutants, Especially on Amines, Nitriles, Aromatic Nitrogen Compounds. *J.Toxicol.Sci.* 7(3):193-203.

55964 : 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(1):179-190

2) 環境庁 (1996) : 平成 7 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書