平成 27 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：ジフェニルアミン

CAS No.：122-39-4

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 28 年 3 月

要　約

ジフェニルアミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で雄 2960 mg/kg、雌 2480 mg/kg（GHS 区分 5）、ウサギ経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分外）であった。吸入毒性の知見は認められなかったが、GESAMP 推定に基づけば、ジフェニルアミンの吸入急性毒性値は GHS 区分 4 超と考えられた。以上より、ジフェニルアミンはいずれの曝露経路においても毒劇物に相当しない。また、ジフェニルアミンは皮膚刺激性物質ではなく、一方、眼に刺激性を示すものの不可逆的な損傷を生ずるものとは確定できない。以上より、ジフェニルアミンを毒物あるいは劇物に指定する必然性はない。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および WHO 見解）とも合致している。必要に応じ、in vitro 眼腐食性試験等を実施し、眼に対する影響を確認するのが望ましい。

1.　目的

本報告書の目的は、ジフェニルアミンについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]。
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH，7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR)：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興

会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
[http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、

ジフェニルアミンの国際的評価文書として EURAR、MAK および FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議報告書（JMPR）が認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ EURAR (資料 9)	: あり
・ CRC (資料 2)	: あり	・ SIDS	: なし
・ Merck(資料 3)	: あり	・ MAK (資料 10)	: あり
・ ChemID (資料 4)	: あり	・ REACH (資料 11)	: あり
・ RTECS (資料 5)	: あり	・ TDG (資料 12)	: あり
・ HSDB (資料 6)	: あり	・ EUCL (資料 13)	: あり
・ GESTIS (資料 7)	: あり	・ Patty（資料 14）	: あり
・ ACGIH (資料 8)	: あり	・ JMPR（資料 15）	: あり
・ ATSDR	: なし	・ 16112 商品（資料 16）	: あり
・ CICAD	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：ジフェニルアミン、フェニルアニリン、N-フェニルベンゼンアミン

英名：Diphenylamine; N-Phenylaniline; N-Phenylbenzeneamine

3.1.2. 物質登録番号

CAS：122-39-4

UN TDG：3077

EC (Index)：612-026-00-5 (204-539-4)

3.1.3. 物性

分子式：$C_{12}H_{11}N$ / $C_6H_5NHC_6H_5$

分子量：169.2

構造式：図 1

外観：特徴的臭気のある無色の結晶

密度：1.16 g/cm^3 (20℃)

沸点：302℃

融点：53℃

引火点：153℃（c.c.）

蒸気圧：0.033 Pa (20℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：5.8

水への溶解性：40 mg/L (25℃)

オクタノール/水 分配係数（Log P）：3.4
その他への溶解性：エタノール、ベンゼン、アセトンに可溶
安定性・反応性：強酸化剤や強酸と反応
換算係数： 1 ppm = 0.007 mg/L, 1 mg/L = 142.9 ppm（1 気圧 20℃）

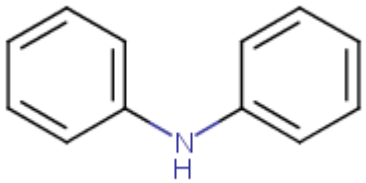

図 1

3.1.4. 用途

染料の製造における抗酸化剤用中間体やゴムの抗酸化剤として用いられる。また、農薬や火薬安定剤としても使用される。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID（資料 4）、RTECS（資料 5）、HSDB（資料 6）、GESTIS（資料 7）、ACGIH（資料 8）、EURAR（資料 9）、MAK（資料 10）、REACH（資料 11）、Patty（資料 14）及び JMPR（資料 15）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1120 mg/kg	1
マウス	経口	1230 mg/kg	1

3.2.2. RTECS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1165 mg/kg	2
ラット	経口	1120 mg/kg	1
マウス	経口	1750 mg/kg	2
マウス	経口	1230 mg/kg	1
ウサギ	経皮	>5000 mg/kg	2

3.2.3. HSDB（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献

ラット	経口	2000 mg/kg	3
マウス	経口	1750 mg/kg	3

3.2.4. GESTIS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1120 mg/kg	1
ラット	経皮	>2000 mg/kg	資料 10
ウサギ	経皮	>5000 mg/kg	資料 10

3.2.5. EURAR（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>5000 mg/kg #1	4
ラット	経口	雄 29460 mg/kg、雌 2480 mg/kg #2	5
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg #3	5, 6
ラット	経皮	>5000 mg/kg #4	6

#1： 1 群雄 10 例を用い、ルトロールを媒体として 3100 および 5000 mg/kg の用量を投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG と類似の方法で実施した。3100 mg/kg では、毒性兆候も死亡例も認められなかった。5000 mg/kg では、2/10 例の死亡が認められた。

#2： 純度 99.9%、FAO/WHO 会議で報告（用いた方法や観察所見は未提供）。

#3： 純度 99.9%、FAO/WHO 会議で報告。

#4： 24 時間曝露。

3.2.6. MAK（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>800 mg/kg	7
ラット	経口	雄 2960 mg/kg、雌 2480 mg/kg	8
ラット	経口	3200 mg/kg	9
ラット	経口	>5000 mg/kg	4
ラット	経皮	>5000 mg/kg	10
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg	資料 9

3.2.7. REACH（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>800 mg/kg #1	7

#1： 1 群雄各 10 例を用い、ピーナッツ油を媒体として 0, 400, 600 および 800 mg/kg/day の用量を 3 日間連続で投与し、その後 1 日間観察した。死亡例ならびに顕著な影響は認められなかった。

3.2.8. Patty（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1165～3200 mg/kg	11
マウス	経口	1750 mg/kg	11

3.2.9. JMPR（資料 15）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	雄 3000 mg/kg、雌 2700 mg/kg	12
ラット	経口	>15000 mg/kg	13
ラット	経皮	>5000 mg/kg#1	14

#1： 24 時間曝露

3.2.11. PubMed

キーワードとして､[CAS No. 122-39-4 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 7）

ウサギの眼を用いた試験の結果は極端に相反しており、説明も乏しい。2 つの試験で眼に対する強い刺激性が認められ（1 つの試験では 21 日後にも回復せず)、この知見に基づき、無希釈のジフェニルアミンは、重篤な眼の損傷をきたすと考えられている。しかしながら、潤滑油冷却用添加剤としての使用は非常に低濃度のため、眼の刺激性はない。ジフェニルアミンは、ウサギの皮膚を用いた試験では、皮膚刺激性を生じず、皮膚刺激性分類は必要ない（資料 9)。

3.3.2. ACGIH（資料 8）

本物質は、皮膚、眼および粘膜を刺激する可能性がある。

3.3.3. EURAR（資料 9）

- 皮膚刺激性

ジフェニルアミンは、ウサギを用いた皮膚刺激性試験で、無反応か、あるいは極軽度の反応を示した。試験は、2 例のウサギの耳の内側を用いて 24 時間閉塞適用したが、7 日間の観察期間に刺激性の兆候は認められなかった（文献 15)。無希釈の本物質 0.5 g の無傷皮膚あるいは擦過皮膚への適用は、極めて軽度の皮膚一次刺激を示した（文献 5)。より最近の試験では、ウサギにおいて本物質（純度 99.9～100.1%）の皮膚刺激性は示されなかった（文献 6)。すなわち、精製した本物質を用いたウサギ一次皮膚刺激性試験は、EPA ガイド

ラインに従い実施され、各 6 例のウサギの無傷皮膚および擦過皮膚各 2 ヵ所に 0.5 g の本物質を適用した。24 時間の閉塞適用後、軽度な反応が見られた。72 時間後では、24 ヵ所中 6 ヵ所において非常に軽微な浮腫（グレード 1）が認められた（文献 16)。

- 眼膚刺激性

眼刺激性のデータは相反しており、内容に乏しい。2 例のウサギの眼に 50 mg を適用したドレイズ試験では、中等度の結膜刺激が認められた。1 例では、7 日間の観察期間中、軽微から中等度の結膜刺激（紅斑、浮腫）がみられた。これらの影響については、回復性に関する記載がない（文献 15)。2 つ目の試験では、3 例のウサギを用い、0.1 g の試薬等級の本物質によるドレイズ試験を、現行の EU および OECD ガイドラインに従い実施した。角膜混濁、紅斑、結膜浮腫、分泌物および虹彩炎をドレイズスコアに従って評価した。EU 分類システムにならい、処理後 21 日以上継続する角膜病変、刺激性あるいは眼の損傷から、本物質は眼に対する「腐食性」に分類された（文献 17)。しかしながら、この試験ではドレイズスコアも、認められた影響も提示していない。3 つ目の試験は、0.1 g の精製ジフェニルアミンについて 6 例のウサギを用い、EPA ガイドラインに従って実施した（文献 18)。軽度から中等度の影響が認められ、24 時間後には、軽度の虹彩炎（1 例のみ、スコア 1）と軽度～中等度の結膜炎が認められた。結膜紅斑の平均ドレイズスコアは、24/48/72 時間および 4/7 日で 1.2/1.2/1 および 0.4/0.2 を示し、結膜浮腫については 1/1/0.5 および 0.5/0.2 であった。観察期間中に、これらの影響は徐々に消失し、10 日後には、すべての処理眼が正常であった。JMPR（文献 6）では、1 例のウサギの眼への 0.1 g のジフェニルアミン（純度 99.9～100.1%）の非洗浄による 7 日間の適用は、腐食性および角膜混濁をきたしたと報告している。

結論として、刺激性に関するヒトのデータは得られていない。ウサギの試験では、本物質は、皮膚刺激性を示さないか、示したとしても極めて軽微であった。眼刺激性に関する知見は相反しており、説明に乏しいが、眼に対して重篤な損傷をもたらす可能性が疑われる。2 件の試験において、ジフェニルアミンによる重度の眼刺激症状が報告されている（1 件はガイドライン適合試験)。これらの試験のうち 1 件においては、影響が 21 日間では不可逆的であったことが述べられている。したがって、「眼の重篤な損傷のリスク有り」と表示することが望ましい。

3.3.4. MAK（資料 10）

- 皮膚刺激性

2 例のウサギの耳の内側に 0.5 g のジフェニルアミンを 24 時間閉塞適用した。7 日間の観察期間を含め、影響は認められなかった（文献 15)。無傷皮膚あるいは擦過皮膚への 0.5 g の無希釈の本物質の適用は、極めて弱い皮膚刺激性を示した（資料 9)。純度 99.9～100.1% のジフェニルアミンを用いた試験では、刺激性は認められなかった（資料 9)。6 例のウサギへの精製した本物質 0.5 g の無傷皮膚および擦過皮膚各 2 ヵ所への 24 時間適用は、極軽度な紅斑を示した。72 時間後では、24 ヵ所中 6 ヵ所において非常に軽微な浮腫（グレード

1）が認められた（文献 16)。結論として、ジフェニルアミンは、皮膚刺激性物質ではない。

- 眼刺激性

50 mg のジフェニルアミンを 2 例のウサギの結膜嚢に適用したドレイズ試験では、中等度の刺激が認められた。1 例では、7 日間の観察期間中、軽微から中等度の紅斑および結膜浮腫がみられた。本物質は、軽度の粘膜刺激物質と評価された（文献 15)。EU および OECD ガイドラインに従い、3 例のウサギに 100 mg を適用したドレイズ試験では、眼腐食性と評価された。計 131 物質について検討がなされた試験では、処理後 21 日において回復しなかった角膜の変化や眼の傷害から、本物質は腐食性と評価された（文献 17)。この報告では、ドレイズスコアも、認められた影響も記述されていない。したがって、本試験から腐食性と結論付けるのは問題がある。1982 年の 6 例のウサギを用いたドレイズ試験では、100 mg のジフェニルアミンを結膜嚢に適用したところ、5 例には影響は見られず、1 例が軽度の虹彩炎と中等度の結膜炎を示した。観察期間の延長とともに影響は減少した。10 日後には、炎症は消失した。ジフェニルアミンは、眼刺激性物質ではないと評価された（文献 18)。100 mg の本物質（純度 99.9～100.1%）を 1 例のウサギの眼に 7 日間適用した試験（非洗浄）では、角膜混濁が生じ、腐食性と考えられた（資料 9)。しかし、本知見の原著は確認できず、評価には利用できない。結論として、ジフェニルアミンは眼刺激性物質ではないとみなされる。

3.3.5 REACH（資料 11）

皮膚刺激性および眼刺激性については 3～4 件のデータが引用されていたが、いずれも EURAR（資料 9）に基づくものであるため、ここでは割愛した。

3.3.6 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 122-39-4 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 12）
  3077 (ENVIRONMENTALLY HAZARDOUS SUBSTANCE, SOLID, N.O.S.)、Class 9 (その他の危険物)、Packing group (容器等級) III
- EU GHS 分類（資料 13）
  Acute Tox. 3* (inh, ingestion, skin ; * minimum classification)

4. 代謝および毒性機序

経口投与されたジフェニルアミンは、ヒトや、ラット、ウサギ、イヌおよびウシなどのいくつかの動物種において、消化管からよく吸収される。親化合物の形で投与量の最大 3%、

12 種類の代謝産物の形で投与量の約 80～90%が排泄される。代謝産物は、4-ヒドロキシジフェニルアミン、4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン、およびこれら水酸化代謝産物の硫酸もしくはグルクロン酸抱合物である。ジフェニルアミンは速やかに代謝され、排出されると考えられ、また、体内蓄積は生じないと思われる（資料 9)。急性毒性機序に関する情報は認められなかった。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラット

を優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られたジフェニルアミンの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	>800 mg/kg	MAK(10), REACH(11)	7	区分 4
ラット	経口	1120 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), GESTIS(7)	1	区分 4
ラット	経口	1165 mg/kg	RTECS(5)	2	区分 4
ラット	経口	2000 mg/kg	HSDB(6)	3	区分 4
ラット	経口	雄 2960 mg/kg 雌 2480 mg/kg	EURAR(9), MAK(10)	5, 8	区分 5
ラット	経口	雄 3000 mg/kg 雌 2700 mg/kg	JMPR(15)	12	区分 5
ラット	経口	1165 ～ 3000 mg/kg	Patty(14)	11	区分 4/5
ラット	経口	3200 mg/kg	MAK(10)	9	区分 5

ラット	経口	>5000 mg/kg	EURAR(9), MAK(10)	4	区分外
ラット	経口	>15000 mg/kg	JMPR(15)	13	区分外
マウス	経口	1230 mg/kg	ChemID(4)	1	区分 4
マウス	経口	1750 mg/kg	RTECS(5),HSDB(6), Patty(14)	2, 3, 11	区分 4
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg	GESTIS(7), EURAR(9), MAK(10)	5, 6, 資料 9	区分 5
ウサギ	経皮	>5000 mg/kg	RTECS(5)	2	区分外
ラット	経皮	>5000 mg/kg	GESTIS(7), EURAR(9), MAK(10), JMPA(15)	6	区分外

6.1. 経口投与

ジフェニルアミンの急性経口 LD_{50} 値は 11 件（ラット 9 件、マウス 2 件）が認められたが、いずれも 800 mg/kg 超（800～15000 mg/kg）であった。これらの値は GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）、区分 5（2000～5000 mg/kg）あるいは区分 5 超（区分外）に相当する。いずれの知見も原著による確認はできず、その妥当性および信頼性は不明であるが、国際的評価文書（EURAR や MAK）で引用された雄 2940 mg/kg、雌 2480 mg/kg を代表値とすることは適当と判断された。なお、これらの値は、国際機関（JMPR）で引用されている雄 3000 mg/kg、雌 2700 mg/kg とも極めて類似している。

以上より、ジフェニルアミンのラット経口投与による LD_{50} 値は雄 2940 mg/kg、雌 2480 mg/kg（GHS 区分 5）であり、毒物劇物には該当しない。

6.2. 経皮投与

ジフェニルアミンの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は 3 件（ウサギ 2 件、ラット 1 件）が認められたが、いずれも 2000 mg/kg 超であった。いずれの知見も原著による確認はできず、その妥当性および信頼性は不明であるが、毒性は極めて低いと認識される。安全側を考慮したウサギにおける>2000 mg/kg を代表値とすることは妥当と判断された。

以上より、ジフェニルアミンの経皮投与による LD_{50} 値は、ウサギで>2000 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒物劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

一連の情報収集において、単回あるいは反復投与にかかわらずジフェニルアミンの吸入毒性試験のデータは認められなかった。GESAMP（国連関連 9 機関から構成される海洋環境保護の科学的事項に関する合同専門家グループ）による有害性評価手順に基づけば、ジ

フェニルアミンの経口および経皮 LD_{50} 値がともに>2000 mg/kg で、皮膚あるいは眼刺激性がない場合の吸入急性毒性 LC_{50} は>20 mg/L（GHS 区分 4 超）と推定される（資料 17）。この推定値は蒸気によるものだが、ジフェニルアミンの蒸気圧は 0.033 Pa と低いため、実際には粉塵・ミスト曝露になるものと思われる。

以上より、ジフェニルアミンの吸入毒性データはないが、GESAMP の推定では GHS 区分 4 超 に該当し、劇物にはあたらないと考えられ、また、新たな吸入毒性試験の実施も必要ないと判断される。

6.4. 皮膚刺激性

ウサギを用いた 24 時間閉塞適用による皮膚刺激性試験では、無反応あるいは極めて軽微な反応を示したのみであった（資料 7、9、10、11）。

これらの知見から、ジフェニルアミンは不可逆的な皮膚刺激性物質とは判断されず、皮膚刺激性の観点から劇物には該当しない。

6.5. 眼刺激性

ウサギ眼刺激性試験の結果は相反しており、報告内容も乏しい知見しか認められない。1 つの試験（文献 17）では、100 mg の適用後 21 日以上継続する角膜病変等から、「腐食性」と判断されたが、詳細は報告されていない。加えて、EURAR（資料 9）および MAK（資料 10）では、「EU および OECD ガイドラインに従い実施した」とされているが、原著にその記載は認められなかった。また、EURAR では腐食性と判断した試験をもう 1 件報告しているが、これも詳細が不明であり、当該知見を MAK では評価に利用できないとしている。他の 2 件の試験では、軽度から中等度の影響が認められたものの、回復性が示されている（資料 9、10）。

これらの知見は、ジフェニルアミンが GHS 区分 1 となる重篤な眼の損傷（不可逆的影響）を生ずると判断するには不十分であり、得られた知見からは、眼刺激性の観点からジフェニルアミンが劇物に該当するとはいえない。必要に応じ、in vitro 眼腐食性試験等による確認が望まれる。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、ジフェニルアミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で雄 2960 mg/kg、雌 2480 mg/kg（GHS 区分 5）、経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分外）と判断された。吸入による知見は認められなかった。ジフェニルアミンは、国連危険物輸送分類ではクラス 9（その他の危険物）、容器等級 III とされ、環境汚染物質としている。また、EU GHS 分類では、最低区分として経口/経皮/吸入ともに急性毒性区分 3 としているが、一方で WHO はジフェニルアミンを急性毒性物質には分類していない（資料 15）。また、国

連危険物輸送分類および EU GHS 分類とも、ジフェニルアミンを皮膚あるいは眼刺激性物質に分類していない。以上より、今回の評価におけるジフェニルアミンの毒劇物不該当は、EU GHS 分類とは一部整合していないものの、国連危険物輸送分類および WHO の見解とも合致しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- ジフェニルアミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：雄 2960 mg/kg、雌 2480 mg/kg（GHS 区分 5）、ウサギ経皮：>2000 mg/kg（GHS 区分外）。吸入毒性の知見は認められない。
- 経口および経皮毒性値からの GESAMP 推定に基づけば、ジフェニルアミンの吸入急性毒性は GHS 区分 4 超と考えられる。
- ジフェニルアミンの急性毒性値（推定含む）は、経口、経皮、吸入経路とも毒劇物に相当しない。
- ジフェニルアミンは皮膚に刺激性を示さないが、一方、眼に対しては相反する知見が認められるものの、眼に不可逆的な損傷を生ずるとは確定できず、刺激性の観点からジフェニルアミンは劇物には該当しない。
- 以上より、ジフェニルアミンを毒物あるいは劇物に指定する必然性は認められない。
- 「ジフェニルアミン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」は作成しなかった。
- 必要に応じ、in vitro 眼腐食性試験等による確認が望まれる。

8. 文献

文献 17 を報告書に添付した。

1. Spravochnik po Toksikologii i Gigienicheskim Normativam (PDK) Potentsial'no Opasnykh Khimicheskikh Veshchestv' Kushneva, V.S., and R.B. Gorshkova, eds. p. 104, 1999.
2. U.S. Environmental Protection Agency; High Production Volume (HPV) Challenge; Substituted Diphenylamines.pdf http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/subdipha/c13378tc.htm (2001) [2016 年現在、リンク切れ]
3. Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 1403
4. Bayer AG, Institut für Toxikologie Wuppertal-Elberfeld, Löser E. Akute orale Toxizität, Prüfmuster Diphenylamin. Unpublished report 15 November 1977.
5. FAO/WHO (1984): Pesticide residues in food. FAO Plant Production and Protection

Paper 67: Data and recommendations of the joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, Rome 24 September- 3 October 1984.

6. JMPR, Diphenylamine (addendum). First Draft prepared by A. Protzel, Environmental Protection agency, Washington DC, United States, 1998. (http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr07.htm、資料 15)
7. Lenz SD, Carlton WW, Diphenylamine-induced renal papillary necrosis and necrosis of the pars recta in laboratory rodents. Vet Pathol 27: 171–178, 1990.
8. Elf Atochem, Determination of the acute oral toxicity of diphenylamine in rats with cover letter dated 04/13/94, EPA/OTS DOC ID 86940000799, NTIS, Springfield, VA, USA. 1994.
9. Eastman Kodak, Toxicity and health summary of diphenylamine with cover letter dated 04/05/94, EPA/OTS DOC ID 86940000291, NTIS, Springfield, VA, USA, 1994.
10. Elf Atochem, Acute demal toxicity of purified diphenylamine in albino rabbits with cover letter dated 04/13/94, EPA/OTS DOC ID 86940000797, NTIS, Springfield, VA, USA, 1994.
11. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA), Diphenylamine, BUA Report 15, VCH, Weinheim, 1991.
12. Spanjers & Til, 1982.（詳細不明）
13. Majnarich, J., Diphenylamine: Super refined: Acute oral toxicity, LD50 (rat). Unpublished report No. 022-91 from Bioconsultants, Inc. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA., 1991.
14. Majnarich, J., Diphenylamine: Super refined: Dermal LD50. Unpublished report No. 024-91 from Bioconsultants, Inc. Submitted to WHO by the DPA Task Force, John Wise & Associates Ltd, Liberty, Missouri, USA., 1991.
15. Bayer AG, Institut für Toxikologie Wuppertal-Elberfeld, Löser E. Untersuchung zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit, Prüfmuster Diphenylamin. Unpublished report 15 November 1977.
16. Elf Atochem North America Inc., Civo Institute TNO, Primary skin irritation of purified diphenylamine in albino rabbits. Document Processing Center, Office of Pollution Prevention and Toxics, EPA, OTS0557208, 1994.
17. Sugai, S., Murata, K., Kitagaki, T., Tomita, I., Studies on eye irritation caused by chemicals in rabbits. - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. J Toxicol Sci; 15: 245-261, 1990.
18. Elf Atochem North America Inc., Civo Institute TNO, Eye irritation of purified diphenylamine in albino rabbits. Document Processing Center, Office of Pollution Prevention and Toxics, EPA, OTS0557205, 1994.

9. 別添（略）

- 資料 1～17
- 文献 17

以上