

[1] 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン

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：4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン

(別の呼称：ビスフェノール F)

CAS 番号：620-92-8

化審法官公示整理番号：4-90

化管法管理番号：

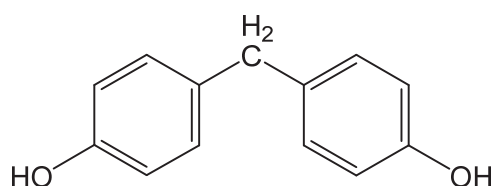
RTECS 番号：SL9625000

分子式：C₁₃H₁₂O₂

分子量：200.23

換算係数：1 ppm = 8.19 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

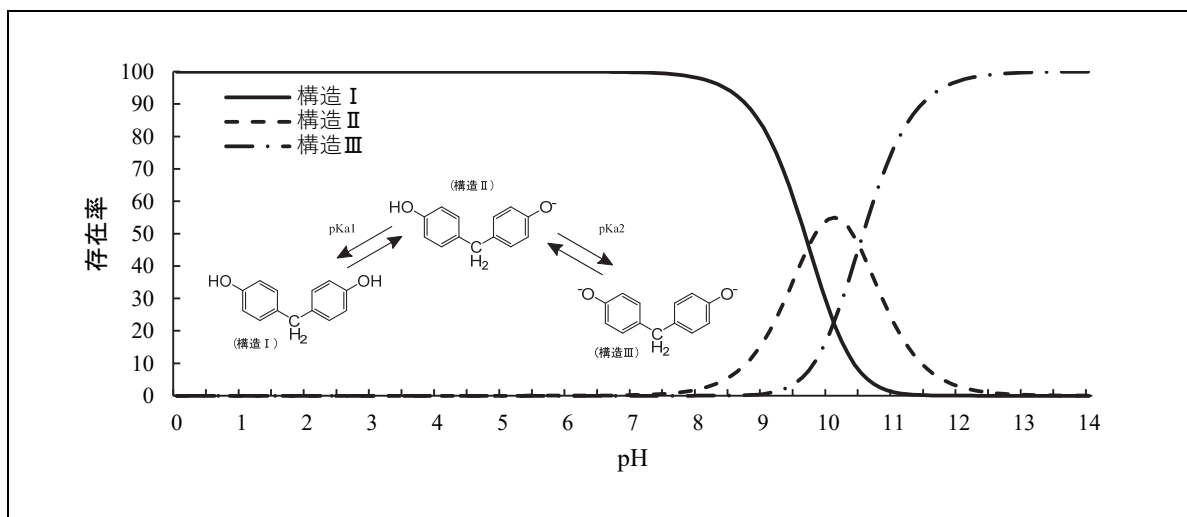
本物質は白色から淡褐色の固体である¹⁾。

融点	162.5°C ^{2),3)}
沸点	昇華 ²⁾
密度	
蒸気圧	4.96 × 10 ⁻⁵ Pa (25°C) (MPBPVWIN により推定) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.91 (pH 不明) ^{3),5)}
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 7.55、pKa2 = 10.80 (25°C) ⁶⁾
水溶性 (水溶解度)	542.8 mg/L (25°C) (WSKOWWIN により推定) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造I及び構造IIとして存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25°C、イオン強度 0) : pKa1 = 9.7 ± 0.4、pKa2 = 10.5 ± 0.4
(Percepta ⁸⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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（難分解性と判断される物質⁹⁾）

分解率：BOD 1%（平均値）、TOC 2%（平均値）、HPLC 0%（平均値）

（試験期間：4 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

OH ラジカルとの反応性（大気）

反応速度定数： $82 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹¹⁾により推定）

半減期：0.78～7.8 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ ¹²⁾と仮定し推定）

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる¹³⁾。

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質⁹⁾）

生物濃縮係数 (BCF)：

3.8～7.7（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：25 $\mu\text{g/L}$ ）¹⁴⁾

< 7.7～18（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：2.5 $\mu\text{g/L}$ ）¹⁴⁾

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：15,000（KOCWIN¹⁵⁾により推定）

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	— ^{c)}	— ^{c)}	X ^{b)}
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	X ^{b)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	X ^{b)}

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が2社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

c) 届出がない

② 用途

本物質は、ビスフェノールAと化学構造が類似する物質の1つである。本物質の主な用途は、特殊エポキシ樹脂・ポリカーボネート樹脂原料、フェノール樹脂・ポリカーボネート樹脂改質剤とされている¹⁷⁾。

レトルト食品用包装材には当初ビスフェノールA型エポキシ樹脂が使用されていたが、ビスフェノールF型エポキシ樹脂に変更されている¹⁾。

また感熱紙の顕色剤として使用される物質に、国内向け出荷量が2001年度にはほぼなくなったビスフェノールAに代わり、本物質やビスフェノールSおよびこれらの誘導体のフェノール類などが挙げられている¹⁸⁾。さらに、印字のコントラストが高く、耐光、耐油、耐薬剤性等を高めた顕色剤の開発がフェノール系と非フェノール系の双方で進められている¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

フェノール類及びその塩類は、水質汚濁防止法の指定物質に指定されている。また、水質汚濁防止法に基づく排水基準がフェノール類含有量として設定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我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曝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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.1	29	0.1	0.1
土壌	99.7	0.1	99.7	99.6
底質	0.2	71	0.2	0.3

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 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

1 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（別称：ビスフェノールF）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
公共用水域・淡水	μg/L	<0.0088	<0.0088	<0.0088	<0.0088	0.0088	0/21	全国	2022	2)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0088	<0.0088	<0.0088	<0.0088	0.0088	0/11	全国	2022	2)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u>0.0054</u>	0.0075	<0.0012	<u>0.015</u>	0.0012	6/7	東京都	2019	3)
		0.36	0.81	0.076	2.8	0.010	6/6	東京都	2013	4)
公共用水域・海水	μg/L	0.24	0.34	0.052	0.78	0.010~ 0.013	5/5	東京都、 千葉県	2013	4)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0010	1/1	東京湾	2012	5)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 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) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝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 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
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	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) (限られた地域で 0.0054 µg/L 程度の報告がある (2019))	0.00035 µg/kg/day 未満程度 (限られた地域で 0.00022 µg/kg/day 程度の報告がある)
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	データは得られなかった	データは得られなかった	
公共用水域・淡水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) (限られた地域で 0.015 µg/L 程度の報告がある (2019))	0.00035 µg/kg/day 未満程度 (限られた地域で 0.0006 µg/kg/day 程度の報告がある)	
食物	データは得られなかった	データは得られなかった	
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u><0.00035</u>	<u><0.00035</u>
	参考値 ^{a)}	(0.00022)	(0.0006)
食 物			
土 壤			

注：1) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.00035 µg/kg/day 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0006 µg/kg/day 程度となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。本物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、海水域ともに 0.0088 µg/L 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.015 µg/L 程度の報告がある。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0054 µg/L 程度の報告がある(2019)]	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.015 µg/L 程度の報告がある(2019)]
海 水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022)	0.0088 µg/L 未満程度 (2022)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

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

ヒトにおける知見として、血清中の本物質濃度と非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の重症度及びトリグリセリドレベルとの間に正の相関がみられたことが報告されている¹⁾。

雌ラットに³Hでラベルした本物質を7、100 mg/kg 単回強制経口投与した結果、それぞれ96時間で投与した放射活性の42.9、43.8%が尿中に、14.3、18.3%が糞中に排泄され、腸管内容物に8.5、10.0%、ケージに1.2、1.7%の放射活性がみられた。また、それぞれ胴体に8.1、6.0%、体内の組織に0.53、0.46%の放射活性がみられたが、このうち0.48、0.43%が肝臓にあった。24時間毎の尿中放射活性は直線的に減少したが、72～96時間後も6%程度の排泄がみられた。糞中排泄量は約48時間後に最大となったが、72～96時間後も2.5～3%の排泄がみられた。妊娠17日の雌ラットに7、100 mg/kgを単回強制経口投与した結果もほぼ同様であったが、胎仔、胎盤で0.9～1.3%の放射活性の分布がみられ、肝臓よりも高かった²⁾。

胆管カニューレ処置した雄ラットに³Hでラベルした本物質を1.5 mg/kg 単回強制経口投与して2時間後から30分毎に胆汁中への排泄を6.5時間調べた結果、投与した放射活性の46%が胆汁中に排泄されたことから、胆汁排泄が主要な排泄経路の一つであることが示唆された。胆汁への排泄は最初の分画が最も多く、2相性で減少したが、最後の分画でも1%程度の排泄がみられた。このことから、本物質やその代謝物について腸肝循環の関与が示唆されている²⁾。ただし、本試験では腸肝循環の有無を直接検討しておらず、さらなる検証が必要である。

雌ラットに³Hでラベルした本物質を100 mg/kg 単回強制経口投与して得られた0～96時間の尿に含まれる代謝物を分析した結果、未変化の本物質の他に6種類の代謝物（未同定）が検出されたが、このうち尿中放射活性の50%超を占める主要な代謝物はスルファターゼで加水分解に成功したため、本物質の硫酸抱合体であったと考えられた²⁾。

動物実験において、対照群と本物質曝露群のマウス肝臓を比較したところ、26種類の脂質代謝物（リン脂質、スフィンゴ脂質、グリセリドを含む）が有意に変化していることが明らかとなった。ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、及びジグリセリルエステルのレベルは、対照群よりも低下し、一方でスフィンゴ脂質中のヘキソースセラミド含有量は著しく増加した。特にグリセロリン脂質代謝経路における影響が顕著であり、本物質による脂質代謝障害との関連が示唆された¹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性³⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	4,950 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラットに 0、250、500、1,000 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した予備試験の結果、250 mg/kg/day 以上の群で自発運動の低下、1,000 mg/kg/day 群でよろめき歩行、腹臥位姿勢がみられた。しかし、これらの症状は投与初日のみの変化か、あるいは投与の経過に伴い発現しなくなった。また、250 mg/kg/day 以上の群で血清中総コレステロールの低下傾向、1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、剖検では異常はみられなかった⁴⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1,000 mg/kg/day、雌雄各 5 匹を 1 群として 60、250 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を 4～15 日まで認め、雌雄で投与後に腹臥位姿勢、うずくまり、自発運動の低下、歩行失調、閉眼がみられたが、7 日目以降はみられなかった。250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血清中総コレステロールの減少、雌で A/G 比の低下と ALP の上昇、1,000 mg/kg/day 群の雌で γ -GTP の上昇、トリグリセライド濃度の増加、AST の低下に有意差を認めた。250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓、雄で腎臓、雌で副腎の相対重量に有意な増加を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雌の副腎皮質束状帯細胞でび慢性肥大の発生率に有意な増加を認め、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大の発生もみられた⁴⁾。

この結果から、NOAEL を 60 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、500 mg/kg/day 群の雌雄で自発運動の低下がみられた。500 mg/kg/day 群の雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少を認め、雌の血清の解析では 20 mg/kg/day 以上の群で総コレステロール、血糖、アルブミンの減少、100 mg/kg/day 以上の群でコリンエステラーゼ活性、A/G 比の低下、500 mg/kg/day 群で ALP、 γ -GTP の上昇に有意差を認めた。雄の血清でも 100 mg/kg/day 以上の群で総コレステロール及び血液尿素窒素の減少、500 mg/kg/day 群で γ -GTP の上昇、総ビリルビンの増加に有意差を認めた。剖検では異常はみられなかったが、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雄で脳、100 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓、500 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓、雄で甲状腺、精巣の相対重量に有意な増加を認めた。病理組織検査では、腸間膜リンパ節の被膜下洞の拡張が 500 mg/kg/day 群の雄 2 匹にみられた以外には、投与に関連した変化はなかった⁵⁾。

この結果から、一般毒性の LOAEL を 20 mg/kg/day とする。

生殖発生毒性については、500 mg/kg/day 群の雄で精巣の相対重量に有意な増加を認めたが、絶対重量には有意差がなかったことから、体重増加の抑制に伴うみかけの変化と考えられた。その他の雄の生殖器や雌の生殖器の重量、精子の形態や数、性周期にも影響はなかった⁵⁾。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄に 0、25.6、64、160、400、1,000 mg/kg/day を 28 日間強制経

口投与した結果（OECD テストガイドライン 407 準拠）、実験中に死亡した動物は観察されなかった。64 mg/kg/day 以上の群の雌と、160 mg/kg/day 以上の群の雄で、体重減少または体重減少傾向が観察された⁶⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雌で 25.6 mg/kg/day、雄で 64 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄では 2、10、50、100、200 mg/kg/day、雌では 1、5、15、30、60 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与し、さらに雌雄各 5 匹を 1 群として対照群及び 200 mg/kg/day 群の雄、60 mg/kg/day 群の雌について 90 日間の投与のうちに 28 日間の回復期間を設けた試験（OECD テストガイドライン 408 準拠）の結果、実験中に死亡した動物は観察されなかった。200 mg/kg/day 群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の雌で有意な体重減少が観察された。50 mg/kg/day 以上の群の雄で総コレステロール、高比重リポタンパク、低比重リポタンパク、5 mg/kg/day 以上の群の雌で総コレステロールが低下した。高比重リポタンパクは減少傾向が観察された。10 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 及び 60 mg/kg/day 群の雌では小腸の乳糜管拡張が観察された。PT（プロトロンビン時間）は 200 mg/kg/day 群の雄と 15 mg/kg/day 以上の群の雌で延長した。上記の所見はすべて、回復期に可逆性を示した。

この結果から、本物質の NOAEL は雄で 2 mg/kg/day、雌で 5 mg/kg/day とする⁶⁾。

カ) C57BL/6J マウス雄 7 匹以上を 1 群とし、0、0.04、0.40、4.00 mg/kg/day を 30 日間経口投与した試験では、体重はわずかに増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。体重増加量は 0.4 mg/kg/day 群でのみ有意に増加した。肝臓の相対重量は 0.04 及び 4.0 mg/kg/day 群で有意に低下した。0.04 mg/kg/day 以上の群の肝臓では、Oil Red O 染色による脂肪滴の定量的増加、H&E 染色による風船様変性及び脂質沈着が観察された。肝臓中のトリグリセリド濃度も統計学的に有意に上昇したが、コレステロール濃度には変化はみられなかった。また、リン脂質・スフィンゴ脂質など 26 種類の脂質代謝関連化合物に有意な変化が認められた。ALT 及び AST 活性は上昇傾向を示したが統計的に有意ではなく、多くの脂質関連指標で非単調な用量反応が認められた。以上の結果から、本物質による脂質代謝攪乱及び NAFLD 様肝変化が示唆された¹⁾。

この結果から、本物質の LOAEL は 0.04 mg/kg/day としたが、肝臓トリグリセリド濃度や多くの脂質関連指標で非単調な反応が認められたことに留意が必要である。

キ) C57BL/6J マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、0.2 mg/kg/day を 30 日間（1 日 1 回、連日）強制経口投与した結果、体重増加量、肝臓重量、肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。肝臓では H&E 染色により著明な風船様変化、及び Oil Red O 染色により脂肪滴の著明な沈着を認め、トリグリセリド濃度の有意な増加及び ALT、AST 活性の上昇を示したが、総コレステロールには変化がみられなかった。さらに、代謝ケージシステムによる測定では、明期中に酸素消費率、二酸化炭素排出率及びエネルギー消費率の有意な低下が認められ、全身のエネルギー代謝の抑制が示唆された。電子顕微鏡観察で肝臓のミトコンドリアの断片化とクリステ構造の消失が認められ、ミトコンドリア由来 ROS の増加を伴ったことから、これらの変化はミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスの関与により惹起されたと考えら

れる。以上の結果から、本物質は異常なミトコンドリア分裂及び酸化ストレスを介して肝細胞内脂質滴の沈着を誘発し、NAFLD 様変化を生じさせることが示唆された⁷⁾。

ク) C57BL/6J マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.04、0.4 及び 4 mg/kg/day を 30 日間（1 日 1 回、連日）強制経口投与した結果、強制水泳試験では全曝露群で不動時間の有意な延長が認められ、懸垂試験では 0.04 及び 4 mg/kg/day 群で有意差を示した。一方、ショ糖嗜好性試験（SPT）、オープンフィールド試験（OFT）及び高架式十字迷路試験（EPM）では有意な変化を認めなかった（OFT 中央部滞在時間は 0.04 mg/kg/day 群で軽度減少したが有意差はなかった）。肝臓及び脳におけるタンパク質発現の解析から、本物質は肝臓-脳軸を介してトリプトファン-キヌレニン代謝経路を攪乱し、神経炎症及び神経伝達異常を介してうつ様行動を誘発することが示唆された⁸⁾。

この結果から、行動影響（うつ様行動）に基づく LOAEL は 0.04 mg/kg/day と判断されるが、反応は非単調であり、SPT、OFT 及び EPM で有意差が認められなかったことに留意が必要である。

ケ) 皮下投与であるため、参考情報として示す。

C57BL/6 系マウス雄 6 匹を 1 群とし、0、50 µg/kg/day を 30 日間（1 日 1 回、連日）皮下投与した結果、曝露群の肝臓組織において H&E 染色では間質構造の異常、間質の乖離、脂肪滴が認められ、Oil Red O 染色では、著明な脂肪滴沈着が認められた。また、肝臓中のトリグリセリド濃度も統計学的に有意に上昇したが、コレステロール濃度には変化はみられなかった。肝臓中の脂肪酸（パルミチン酸、リノール酸、アラキドン酸等）は有意な増加を示した⁹⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) 未成熟（22 日齢）の Wistar ラット雌 8 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200 mg/kg/day を 4 日間強制経口投与した子宮肥大試験の結果、100 mg/kg/day 以上の群で子宮相対重量の有意な増加を認めた。なお、乾燥子宮の相対重量は 200 mg/kg/day 群で有意に増加した¹⁰⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、1、5、20、100 mg/kg/day を交配の 2 週間前から、雄は 62 日間、雌は授乳 13 日までの最低 41 日間強制経口投与した生殖発生毒性試験の結果、20 及び 100 mg/kg/day 群の雌では、交配前及び妊娠期間中に体重増加量及び摂餌量の減少が観察された。さらに、100 mg/kg/day 群の雌ラットでは GGT が上昇した。また、剖検及び病理組織学的検査により、卵巣絶対重量の減少、膣粘液化の増加、さらに、着床部位数及び産仔数の減少が観察された。しかし、雄ラットでは本物質に関連した有意な変化は認められなかった¹¹⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 5 mg/kg/day、生殖毒性の NOAEL を 20 mg/kg/day とする。

ウ) Long Evans 系ラット雌 12 匹、雄 6 匹を 1 群とし、0、0.0365、3.65 mg/kg/day を混餌経口投与した結果、交配前 2 週間、妊娠期間及び授乳期を通じて連日投与した授乳期母ラット

の肝臓において、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）及びヘムオキシゲナーゼ（HO-1d）の発現上昇、ならびにNLRP3インフラマソーム構成因子（NLRP3、PyCARD、CASP1）の発現亢進が認められた。これに伴い、IL-1 β 、IL-18、IFN- γ 及びTNF- α などの炎症性サイトカインのmRNA及びタンパク質レベルが上昇し、特に0.0365 mg/kg/day群（低用量群）で顕著な反応を示した。出生後6日齢（PND6）の雌雄仔ラットでも同様の変化がみられた。肝臓の組織学的観察では、親動物では細胞構造に変化は見られなかったが、PND6の雌雄仔ラットで炎症細胞浸潤及び核の凝集が観察され、特に低用量群で顕著な影響がみられた。これらの結果から、本物質は低用量曝露においても肝臓でのニトロソ化ストレスを介してNLRP3インフラマソームを活性化し、炎症性サイトカイン産生を誘発することにより肝炎様変化を生じることが示唆された¹²⁾。

この結果から、生殖発生毒性（仔動物）のLOAELを0.0365 mg/kg/dayとするが、反応は非単調であり、留意が必要である。

エ) C57BL/6NCrlマウスの妊娠中の雌6匹を1群とし、0、2、200 μ g/kg/dayを妊娠15日（E15）から出生後21日（P21）まで飲水投与した結果、P60の仔動物において、2、200 μ g/kg/day群の内臓脂肪の切片では、対照群と比較して内臓白色脂肪組織に明らかな肥大が認められた。2,000 μ m²未満と2,000 μ m²以上の脂肪細胞の相対割合から、2 μ g/kg/day以上の群の仔動物の雄のみにおける脂肪細胞肥大が示された。脳重量には影響がみられなかったが、200 μ g/kg/day群ではP60において側脳室下帯にDCX陽性神経芽細胞数が有意に減少（-22%）し、神経新生の低下を示唆する所見が認められた。また、短期嗅覚記憶障害も認められた。血清T3、T4濃度には変化がなく、甲状腺ホルモン経路を介さない神経発達影響の関与が示唆された¹³⁾。

この結果から、生殖発生毒性（仔動物）のNOAELを2 μ g/kg/dayとする。

④ ヒトへの影響

ア) 日本のバス製造会社に勤める22歳男性が本物質を含む新しいエポキシ接着剤使用後に顔や腕に湿疹を発症した。接着剤、及びその成分（本物質を含め6種類）について1%を混合したワセリンを用いてパッチテストした結果、本物質に対しアレルギー反応が認められた。職場の同僚10人を調査した結果、3人が皮膚炎症状を訴えるも、パッチテストで本物質に対するアレルギー反応を示したのは本人のみであった¹⁴⁾。

イ) 米国国民健康栄養調査（NHANES, 2013～2016年）に参加した20歳以上の成人960人を対象に、尿中ビスフェノールA（BPA）、ビスフェノールS（BPS）、本物質（BPF）の濃度とNAFLDとの関連を解析した。尿中BPA、BPS、BPFの中央値（IQR）はそれぞれ1.10（0.50, 2.20）ng/mL、0.50（0.20, 1.20）ng/mL、0.25（0.14, 0.80）ng/mLであった。NAFLDの予測には肝脂肪症指数（HSI）>36を用い、ロジスティック回帰分析及び媒介効果分析を実施した。NAFLD群（540人、56.3%）では、非NAFLD群（420人）に比べ尿中BPA〔中央値（IQR）1.25（0.60, 2.32）ng/mL vs 0.90（0.50, 2.00）ng/mL〕及びBPS〔0.60（0.20, 1.33）ng/mL vs 0.40（0.20, 0.95）ng/mL〕の濃度が有意に高かったが、BPF〔0.30（0.14, 0.80）ng/mL vs 0.20（0.14, 0.70）ng/mL〕では差を示さなかった。三分位群解析では、BPA及びBPS濃度が高い群でNAFLD

リスクの増加が認められた。各群の尿中濃度の中央値（IQR）は、BPA で低群 0.40 (0.20, 0.50) ng/mL、中群 1.10 (0.80, 1.30) ng/mL、高群 3.00 (2.10, 4.68) ng/mL、BPS で低群 0.10 (0.07, 0.20) ng/mL、中群 0.50 (0.30, 0.60) ng/mL、高群 1.60 (1.10, 3.00) ng/mL、BPF で低群 0.14 (0.14, 0.14) ng/mL、中群 0.40 (0.30, 0.50) ng/mL、高群 1.90 (1.10, 5.30) ng/mL であった。交絡因子調整後のオッズ比は BPA で 1.581 (95%CI: 1.10-2.27)、BPS で 1.799 (95%CI: 1.25-2.60) と有意であったが、BPF では 1.192 (95%CI: 0.82-1.73) と有意ではなかった。交絡因子は、民族、教育水準、飲酒、高血圧、糖尿病、対数変換したトリグリセリド、HDL コレステロール、血糖値、HbA1c 及び尿中クレアチニンとし、対数変換した BPA 及び/または BPS 濃度を調整した。BPF と NAFLD/HSI の間に有意な関連が認められなかったため、BPF が NAFLD/HSI に及ぼす影響に糖脂質関連指標が媒介するかどうかを調べるための媒介効果分析を実施しなかった¹⁵⁾。

ウ) 2018 年に中国江蘇省蘇州市において、21~76 歳の成人ボランティア 117 人から対照血清サンプル、及び 23~73 歳の NAFLD 患者 145 人から血清サンプルを収集した。いずれの対象者からもアルコール摂取量基準以上、肝毒性薬物使用歴あり、肝炎抗体陽性、類似フェノールへの職業曝露歴ありの条件適合者は除外されている。NAFLD 患者の血清 BPF レベルは対照群よりも有意に高く、BPF レベルと NAFLD の潜在的な関連性を示唆している。また、対照群と NAFLD 群の双方において、女性の血清 BPF レベルは男性よりも高かったが、統計的に有意ではなかった⁹⁾。

エ) 2018 年の中国南京市で募集した、健康な対照群 28 人、NAFLD 患者については軽度の脂肪肝群 28 人、中等度~重度の脂肪肝群 28 人を対象に（いずれの対象者からもアルコール摂取量基準以上、肝毒性薬物使用歴あり、肝炎抗体陽性、類似フェノールへの職業曝露歴ありの条件適合者は除外）、血清中の本物質濃度、トリグリセリド及び総コレステロールを測定した。その結果、本物質濃度は NAFLD 患者で対照群と比較して高値を示し、さらに脂肪肝の重症度と正の相関を示した。血清トリグリセリド濃度も上昇傾向を示し、中等度~重度脂肪肝群で対照群との差が顕著であったが、総コレステロールには有意な変化は認められなかった。さらに、トリグリセリドは本物質濃度と正の相関を示し、性別でグループ化したところ、この線形関係は男性群でのみ統計的に有意であった¹⁾。

オ) 女性を対象とし、本物質の尿中濃度と健康影響との関連を調べた研究では、中国で実施されたコホート研究において、妊娠前正常体重群 ($18.5 \leq \text{BMI} < 23$) における本物質の高濃度群（上位三分位群）で妊娠糖尿病のオッズ比が 2.06 (95% CI: 0.86-4.93) であり、有意ではなかった。妊娠初期尿中濃度（比重補正後）の幾何平均値は 2.01 $\mu\text{g/L}$ (95% CI: 1.75-2.32)、検出率は 94.7% であり、中央値（IQR）は 1.74 (0.60, 8.72) $\mu\text{g/L}$ であった¹⁶⁾。

(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	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

②遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系(S9)添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{6,17,18,19)}、大腸菌^{17,18)}で遺伝子突然変異、ネズミチフス菌でDNA傷害²⁰⁾を誘発しなかった。S9無添加のシリアンハムスター胚細胞(SHE)で遺伝子突然変異²¹⁾を誘発しなかった。S9無添加のヒト末梢血単核細胞でDNA傷害を誘発し²²⁾、ヒト肝癌細胞(HepG2)でDNA傷害を誘発した報告^{18,23)}、誘発しなかった報告¹⁹⁾があった。S9添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)で染色体異常を誘発したが²⁴⁾、誘発しなかった報告⁶⁾もあった。S9無添加のシリアンハムスター胚細胞(SHE)で染色体異常を誘発しなかった²¹⁾。また、ヒト肝癌細胞(HepG2)で小核を誘発しなかった¹⁸⁾。

イ) *in vivo* 試験系については、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験で陰性⁶⁾であった。

③実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

④ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、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に関する知見は得られているが、生殖・発生毒性に関する知見は十分には得られていない。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。

経口曝露については、生殖・発生毒性エ)に示したマウスの試験から得られた NOAEL 0.002 mg/kg/day (側脳室下帯の DCX 陽性神経芽細胞数の有意な減少、短期嗅覚記憶障害)が信頼性のある最も低用量の NOAEL と判断される。しかし、初期評価は安全サイドに立った

スクリーニングとして行うものであることから、中・長期毒性力）及びク）に示したマウスの試験から得られた LOAEL 0.04 mg/kg/day（肝臓における脂肪滴の増加、風船様変性、脂質沈着、トリグリセリド増加及び、行動影響（うつ様行動））を、用量反応関係が単調増加ではないものの最も低い用量段階で有意差がみられた有害性の知見と判断し、LOAEL であるために 10 で除し、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0004 mg/kg/day を無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

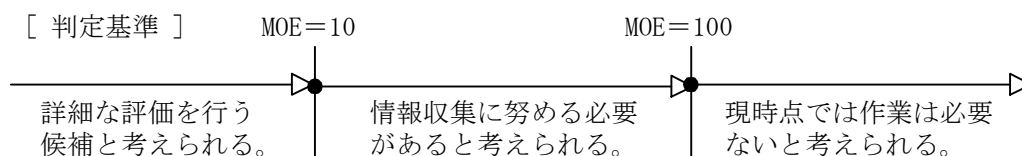
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.00035 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.0004 mg/kg/day と予測最大曝露量から、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 は 110 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.0004 mg/kg/day マウス	—
	公共用水域・淡水	0.00035 µg/kg/day 未満程度	0.00035 µg/kg/day 未満程度		>110



【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0006 µg/kg/day 程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.0004 mg/kg/day 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 は 67 となる。

なお、参考として最も低用量の NOAEL から求めた無毒性量等 0.002 mg/kg/day を用いて MOE を算定すると、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、予測最大曝露量 0.00035 µg/kg/day 未満程度から、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 は 570 超となる。また、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0006 µg/kg/day 程度であったことから、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 は 330 となる。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

まずは、排出状況を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

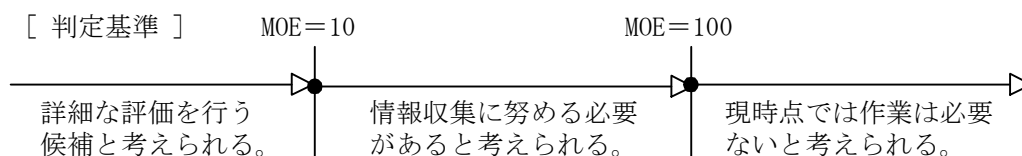
イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝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。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



【総合的な判定】

本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく、排出量及び移動量は得られなかったため、大気への届出排出量に基づく大気中濃度の推定はできなかった。しかし、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測では環境中では大気中に分配する割合は小さいと予測されている。

この物質の大気への排出経路や存在形態の知見はないが、特別な排出経路や存在形態、曝露経路等が存在しないという条件において、総合的な判定としては、吸入曝露の情報収集を進める必要性は低いと考えられる。

ただし、今後、本物質の曝露経路や存在形態等に関して新たな知見が得られた際には必要に応じて検討することとする。

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の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）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/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
藻類等		○	763	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	2,900	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	NOEC GRO	3	B	B	3)- 2025191
		○	2,900	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B	B	3)- 2025191
	○		5,200	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	3)- 202519
	○		9,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	3)- 2025191
	○		16,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類 等		○	0.32 *1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	MATC REP	21	B	B	3)- 2025176
	○		632	<i>Moina micrura</i>	スカシタマミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	3)- 2025160
		○	840	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)- 186111
	○		8,625	<i>Diaphanosoma celebensis</i>	オナガミジンコ 属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	3)- 2025097
	○		8,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)- 186111
	○		8,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	3)- 2025176
	○		12,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類		○	< 0.5	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC REP	150	B	B	3)- 2025171
		○	< 2	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC REP	135	B	B	3)- 2025168

1 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（別称：ビスフェノールF）

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
			< 10	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	NOEC MOR (F1 世代)	21+清水 1 (曝露は F0 世代雄のみ)	C	—	3)- 2025188
			60	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT	4	B	—	3)- 2025112
		○	320*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	MATC REP	21	B	B	3)- 2025194
			7,130	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	C	—	1)- 188361
			7,400	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	3)- 2025203
		○	9,510	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)- 2025203
		○	13,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
		○	13,300	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)- 2025181
その他			1,038	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科 (胚)	EC ₁₀ HAT	13	B	—	3)- 2025119
		○	>1,930	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)- 2025119
		○	5,000	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	NOEC REP	7	C	C	1)- 177378
		○	42,890	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)- 177378

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 : 試験はある程度信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可、
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

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 : 毒性値はある程度採用できる、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、

MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration) : 最大許容濃度、

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

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、IMM (Immobilization) : 遊泳障害、
MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献より NOEC と LOEC の幾何平均値を算出した

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) 藻類等

Elersek³⁾⁻²⁰²⁵¹⁹¹は、OECD テストガイドライン No.201 (2011) に準拠して、藍藻類 *Synechococcus leopoliensis* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0（対照区）、0.3、0.9、2.9、9.4、30 mg/L（公比 3.2）であった。生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 5,200 µg/L であった。

また、環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」（2003）及び「第三種監視化学物質に係る有害性の調査のための試験の方法について」（2004）に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）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（対照区）、0.08、0.24、0.74、2.22、6.68、20.00 mg/L（公比 3.0~3.1）であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時に設定濃度の 98.4~103.0%、試験終了時には設定濃度の 98.1~104.6%であり、試験開始時及び終了時の算術平均値は 0（検出限界未満）、0.081、0.248、0.763、2.223、6.564、20.603 mg/L であった。生長阻害に関する速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 763 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Razak ら³⁾⁻²⁰²⁵¹⁶⁰は、OECD TG No. 202 (2004) に準拠して、スカシタマミジンコ *Moina micrura* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、10、25、50、75、100、250、500、750、1,000、2,500、5,000、7,500、10,000 µg/L であった。試験用水には濾過滅菌湖水が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 632 µg/L であった。

また、Liu³⁾⁻²⁰²⁵¹⁷⁶らは OECD テストガイドライン No.211 (2012) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式（2 日ごとに換水）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.1、1、10、100 µg/L（公比 10）であった。試験溶液の調製には、助剤としてエタノールが 0.1% (v/v) 以下の濃度で用いられた。試験用水として Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は（対照区及び助剤対照区を除く）、0.11、0.90、9.13、97.21 µg/L であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間最大許容濃度 (MATC) は、設定濃度に基づき 0.32 µg/L であった。

3) 魚類

Ren ら³⁾⁻²⁰²⁵²⁰³は、OECD テストガイドライン No.203 (1992) 及び中国の試験方法 (GB/T 27861-2011) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0（対照区）、1、2、4、6、8、10、12、14 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 180~190 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱イオン水が、助剤として 0.01~0.5% (v/v) のアセトンが用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 9,510 µg/L であった。

また、Mu ら³⁾⁻²⁰²⁵¹⁷¹はゼブラフィッシュ *Danio rerio* の胚を用いて長期毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.5、5、50 µg/L（公比 10）であった。試験溶液の調製には、0.005 mL/L のアセトン（分析用グレード）が用いられた。最低濃度区においても有意な影響が見られ、繁殖阻害（産卵数及び受精卵数）に関する 150 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 0.5 µg/L 未満とされた。

4) その他の生物

Gilroy ら³⁾⁻²⁰²⁵¹¹⁹は、OECD テストガイドライン No.243 を参考に、ヒラマキガイ科 *Planorbella pilsbryi* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.01、0.1、1、10、100、1,000、10,000 µg/L（公比 10）であった。試験溶液の調製には、試験用水として炭酸カルシウムを強化した脱塩素処理水が、助剤として 0.02% (v/v) のエタノールが用いられた。被験物質の実測濃度（対照区、助剤対照区は除く）は、0.012、0.16、0.41、4.4、46、476、1,930 µg/L であった。最高濃度区においても致死は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 1,930 µg/L 超とされた。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小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

藻類等	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	5,200 µg/L
甲殻類等	<i>Moina micrura</i>	48 時間 LC ₅₀	632 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC ₅₀	9,510 µg/L
その他	<i>Planorbella pilsbryi</i>	96 時間 LC ₅₀	1,930 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類等の 632 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 6.3 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	763 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 MATC (繁殖阻害)	0.32 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	150 日間 NOEC (繁殖阻害)	0.5 µg/L 未満

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）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、最も小さい確定値（甲殻類等の 0.32 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.032 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.032 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.0088 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.0088 µg/L 未満程度であった。PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.3 未満となる。

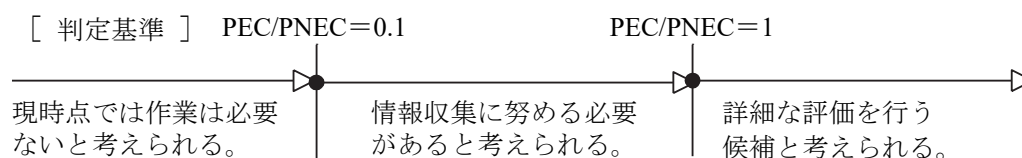
したがって、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0054 µg/L 程度の報告がある(2019)]	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.015 µg/L 程度の報告がある(2019)]	0.032 µg/L	< 0.3
公共用水域・海水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022)	0.0088 µg/L 未満程度 (2022)		< 0.3

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.015 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.5 であった。

したがって、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられた。

本物質については、曝露に関する情報が不足しているため、製造輸入数量の推移や環境中濃度について注視を続けることが必要である。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) シーエムシー出版(2017)：2018年版ファインケミカル年鑑：403-404.
- 2) Haynes.W.M.ed.(2013)：CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD,(Version 2013),CRC Press.
- 3) 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: 460.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.44.
- 5) Von O.E. Schultz et al.(1974)：Zusammenhänge zwischen Konstitution und laxativer Wirkung bei Triarylmethanderivaten, Arzneimittel Forschung (Drug Res.) 24, Nr.12,1933-1941.
- 6) Serjeant,E.P、Dempsey,B(1979)：Ionisation Constants Of Organic Acids In Aqueous Solution. IUPAC CHEMICAL DATA SERIES No.23. New York, NY: Pergamon Press：650.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.43.
- 8) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 9) 経済産業省公報（2002.3.26）
- 10) 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（被験物質番号 K-1506）の微生物による分解度試験（試験番号：21506）.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 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) Lyman WJ et al. (1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: American Chemical Society: 7-4, 7-5 [Hazardous Substances Data Bank <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/8091>, (2025.04.15 現在)].
- 14) 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（被験物質番号 K-1506）のコイにおける濃縮度試験（試験番号：51506）.化審法データベース(J-CHECK).
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 16) 経済産業省：化学物質の製造輸入数量 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2025.04.15 現在).
- 17) 化学工業日報社(2018)：実務者のための化学物質等法規制便覧 2018年版.
- 18) 権谷（佐藤）佐織，松本真哉（2015）：感熱記録用顕色剤の研究動向. 色材協会誌. 88(11):378-382.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課（2024）：令和5年度版化学物質と環境（2022年度（令和4年度）化学物質環境実態調査 調査結果報告書），(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

- 3) Mahiro Gomi, Kaoruko Mizukawa, Hideshige Takada (2022) : Monitoring of phenolic endocrine disrupting chemicals by direct acetylation method: Pollution status in Tokyo rivers in 2016–2019 and estimation of their sources. *Environmental Monitoring and Contaminants Research*. 2:1-13.
- 4) Eriko Yamazaki, Nobuyoshi Yamashita, Sachi Taniyasu, James Lam, Paul K.S. Lam, Hyo-Bang Moon, Yunsun Jeong, Pranav Kannan, Hema Achyuthan, Natesan Munuswamy, Kurunthachalam Kanna (2015) : Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 122:565-572.
- 5) Chunyang Liao, Fang Liu, Hyo-Bang Moon, Nobuyoshi Yamashita, Sehun Yun, Kurunthachalam Kannan (2012) : Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. *Environmental Science & Technology*. 46:11558-11565.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Wang X, Wu L, Tao J, Ye H, Wang J, Gao R, Liu W. (2023): A lipidomic approach to bisphenol F-induced non-alcoholic fatty liver disease-like changes: altered lipid components in a murine model. *Environ Sci Pollut Res*. 30: 112644-112659.
- 2) Cabaton N, Chagnon MC, Lhuguenot JC, Cravedi JP, Zalko D. (2006): Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J Agric Food Chem*. 54: 10307-10314.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004): 4,4'-メチレンジフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（回復 14 日間）.（データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB）
(https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF620-92-8b.pdf, 2025.12.4 現在).
- 5) Higashihara N, Shiraishi K, Miyata K, Oshima Y, Minobe Y, Yamasaki K. (2007): Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". *Arch Toxicol*. 81: 825-832.
- 6) Lee S, An KS, Kim HJ, Noh HJ, Lee J, Lee J, Song KS, Chae C, Ryu HY. (2022). Pharmacokinetics and toxicity evaluation following oral exposure to bisphenol F. *Arch Toxicol*. 96: 1711-1728.
- 7) Zhang L, Xie X, Tao J, Wang S, Hu M, Wang X, Yu Z, Xu L, Lin Y, Wu W, Cheng J, Wu L, Liu W, Gao R, Wang J. (2023): Mystery of bisphenol F-induced nonalcoholic fatty liver disease-like changes: Roles of Drp1-mediated abnormal mitochondrial fission in lipid droplet deposition. *Sci. Total Environ*. 904: 166831.
- 8) Yu Z, Lin Y, Wu L, Wang L, Fan Y, Xu L, Zhang L, Wu W, Tao J, Huan F, Liu W, Wang J, Gao R. (2024): Bisphenol F exposure induces depression-like changes: Roles of the kynurenine metabolic pathway along the “liver-brain” axis. *Environ Pollut*. 346: 123356.
- 9) Wang J, Yu P, Xie X, Wu L, Zhou M, Huan F, Jiang L, Gao R. (2021): Bisphenol F induces nonalcoholic fatty liver disease-like changes: Involvement of lysosome disorder in lipid droplet deposition. *Environ Pollut*. 271: 116304.

- 10) Stroheker T, Chagnon MC, Pinnert MF, Berges R, Canivenc-Lavier MC. (2003): Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod Toxicol.* 17: 421-432.
- 11) Lee SJ, Baek SK, Kim W, Quah Y, Kim SY, Jeong JS, Lee J, Yu WJ. (2022). Reproductive and developmental toxicity screening of bisphenol F by oral gavage in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 136: 105286.
- 12) Linillos-Pradillo B, Paredes SD, Ortiz-Cabello M, Schlumpf M, Lichtensteiger W, Vara E, Tresguerres JAF, Rancan L. (2023): Activation of NLRP3 inflammasome in liver of Long Evans lactating rats and its perinatal effects in the offspring after bisphenol F exposure. *Int J Mol Sci.* 24: 14129.
- 13) Vancamp P, Butruille L, Herranen A, Boelen A, Fini JB, Demeneix BA, Remaud S. (2023): Transient developmental exposure to low doses of bisphenol F negatively affects neurogliogenesis and olfactory behaviour in adult mice. *Environ Int.* 172: 107770.
- 14) Hayakawa R, Matsunaga K, Takeuchi Y, Tatsumi H, Masamoto Y. (1985): Occupational contact dermatitis from bisphenol F. *Skin Res.* 27: 494-500.
- 15) Peng J, Du LL, Ma QL. (2022). Serum glycolipids mediate the relationship of urinary bisphenols with NAFLD: analysis of a population-based, cross-sectional study. *Environ Health.* 21: 124.
- 16) Zhang W, Xia W, Liu W, Li X, Hu J, Zhang B, Xu S, Zhou Y, Li J, Cai Z, Li Y. (2019): Exposure to bisphenol a substitutes and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 262.
- 17) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004): 4,4'-メチレンジフェノールの細菌を用いる復帰突然変異試験. (データ参照元: 国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB) (https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF620-92-8e.pdf, 2025.12.4 現在).
- 18) Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, Chagnon MC. (2009): Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology.* 255: 15-24.
- 19) Fic A, Žegura B, Sollner Dolenc M, Filipič M, Peterlin Mašič L. (2013): Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol.* 64: 189-200.
- 20) Chen MY, Ike M, Fujita M. (2002): Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol.* 17: 80-86.
- 21) Tsutsui T, Tamura Y, Suzuki A, Hirose Y, Kobayashi M, Nishimura H, Metzler M, Barrett JC. (2000): Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *Int J Cancer.* 86: 151-154.
- 22) Mokra K, Kuźmińska-Surowaniec A, Woźniak K, Michałowicz J. (2017): Evaluation of DNA-damaging potential of bisphenol A and its selected analogs in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food Chem Toxicol.* 100: 62-69.

- 23) Hercog K, Maisanaba S, Filipič M, Sollner-Dolenc M, Kač L, Žegura B. (2019): Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Sci Total Environ.* 687: 267-276.
- 24) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004): 4,4'-メチレンジフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験。（データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB）
(https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF620-92-8f.pdf, 2025.12.4 現在).

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

177378 : Park, J.C., M.C. Lee, D.S. Yoon, J. Han, M. Kim, U.K. Hwang, J.H. Jung, and J.S. Lee (2018): Effects of Bisphenol A and Its Analogues Bisphenol F and S on Life Parameters, Antioxidant System, and Response of Defense in the Marine Rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquat. Toxicol.* 199: 21-29.

186111 : Tisler, T., A. Krel, U. Gerzelj, B. Erjavec, M.S. Dolenc, and A. Pintar (2016): Hazard Identification and Risk Characterization of Bisphenols A, F and AF to Aquatic Organisms. *Environ. Pollut.* 212: 472-479.

188361 : Ji, G., J. Gu, M. Guo, L. Zhou, Z. Wang, L. Shi, and A. Gu (2022): A Systematic Comparison of the Developmental Vascular Toxicity of Bisphenol A and Its Alternatives In Vivo and In Vitro. *Chemosphere* 291: 10 p..

2) 環境省 (2006) : 平成 17 年度 生態影響試験.

3) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2025097 : In, S., H.W. Yoon, J.W. Yoo, H. Cho, R.O. Kim, and Y.M. Lee (2019): Acute Toxicity of Bisphenol A and Its Structural Analogues and Transcriptional Modulation of The Ecdysone-Mediated Pathway in the Brackish Water Flea *Diaphanosoma celebensis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 179: 310-317.

2025112 : Gyimah, E., H. Xu, S. Fosu, J. Kenneth M.X. Dong, O. Akoto, E. Issaka, and Z. Zhang (2024): Gene Expression Patterns and DNA Methylation of Neuron and Pancreatic β -cell Developments in Zebrafish Embryos Treated with Bisphenol F and AF. *Heliyon* 10(13): e33805.

2025119 : ÈAM, G., K. Robichaud, M. Villella, K. Chan, D.W.G. McNabney, C. Venier, V. Pham-Ho, È.C. Montreuil Strub ÈC, S.A. Ravary, R.S. Prosser, S.A. Robinson (2025): Toxicity and Bioconcentration of Bisphenol A Alternatives in the Freshwater Pulmonate Snail *Planorbella Pilsbryi*. *Environ Sci Pollut Res* 32(9): 5186-5199.

2025160 : Razak, M.R., A.Z. Aris, F.M. Yusoff, Z.N.B. Yusof, A.A.Z. Abidin, S.D. Kim, and K.W. Kim (2023): Risk Assessment of Bisphenol Analogues Towards Mortality, Heart Rate and Stress-Mediated Gene Expression in Cladocerans *Moina micrura*. *Environ Geochem Health* 45: 3567-3583.

2025168 : Gu, J., L. Li, X. Yin, M. Liang, Y. Zhu, M. Guo, L. Zhou, D. Fan, L. Shi, and G. Ji

- (2022): Long-Term Exposure of Zebrafish to Bisphenol F: Adverse Effects on Parental Reproduction and Offspring Neurodevelopment. *Aquat Toxicol* 248: 106190.
- 2025171 : Mu, X., S. Qi, J. Liu, H. Wang, L. Yuan, L. Qian, T. Li, Y. Huang, C. Wang, Y. Guo, and Y. Li (2022): Environmental Level of Bisphenol F Induced Reproductive Toxicity Toward Zebrafish. *Sci Total Environ* 806(1): 149992.
- 2025176 : Liu, J., J. Shen, G. Lu, X. Xu, H. Yang, Z. Yan, and W. Chen (2020): Multilevel Ecotoxicity Assessment of Environmentally Relevant Bisphenol F Concentrations in *Daphnia magna*. *Chemosphere* 240: 124917.
- 2025181 : Yokota, K., C. Kato, M. Hirano, H. Ishibashi, H. Shiratsuchi, K. Tachibana, and K. Arizono (2008): Toxicity to Early Life Stages on Medaka (*Oryzias Latipes*) and in Vitro Estrogen Intensity of Bisphenol Compounds. *Japanese Journal of Environmental Toxicology* 11(2): 133-142.
- 2025188 : Wu, W., Z. Su, C. Luo, J. Li, X. Yu, H. Xie, G. Wu, D. Wang, and K. Wu (2025): Bisphenol F (BPF) Exposure Impairs Sperm Quality and Offspring Development in Male Zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology* 496: 117245.
- 2025191 : Elerseck, T., T. Notersberg, A. Kovačič, E. Heath, M. Filipič (2021): The Effects of Bisphenol A, F and Their Mixture on Algal and Cyanobacterial Growth: from Additivity to Antagonism. *Environ Sci Pollut Res* 28(3): 3445-3454 .
- 2025194 : Yang, Q., X. Yang, J. Liu, W. Ren, Y. Chen, and S. Shen (2017): Effects of BPF on Steroid Hormone Homeostasis and Gene Expression in the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis of Zebrafish. *Environ Sci Pollut Res* 24(26): 21311-21322.
- 2025203 : Ren, W.J., Z. Wang, X.H. Yang, J.N. Liu, Q. Yang, Y.W. Chen, and S.B. Shen (2017): Acute Toxicity Effect of Bisphenol A and Its Analogues on Adult and Embryo of Zebrafish. *J. Ecol. Rural Env.* 33(4): 372-378.