

[2] 4,4'-スルホニルジフェノール

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'-スルホニルジフェノール

(別の呼称：ビスフェノール S、ビス(4-ヒドロキシフェニル)スルホン)

CAS 番号： 80-09-1

化審法官公示整理番号： 3-2169 (ジヒドロキシジフェニルスルホン (核メチル置換体を含む))

化管法管理番号：

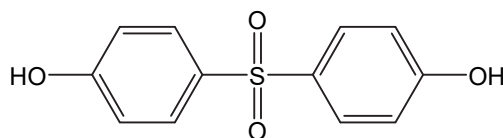
RTECS 番号： SM8925000

分子式： $C_{12}H_{10}O_4S$

分子量： 250.27

換算係数： 1 ppm = 10.24 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

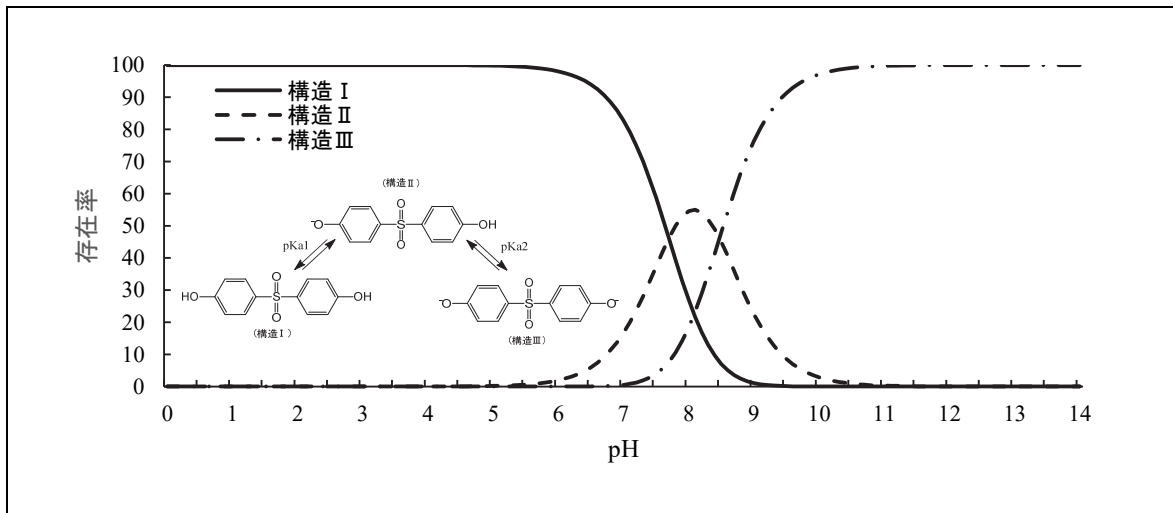
本物質は白色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	240.5°C ^{2),3)}
沸点	330°C (分解) ³⁾ 、315°C (分解) ⁴⁾
密度	1.3663 g/cm ³ (15°C) ²⁾
蒸気圧	≤3.41 × 10 ⁻⁴ Pa(80°C) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.36 (pH = 5、24.5°C、蒸留水) ³⁾ 、1.2 (pH = 6.2、23°C) ⁴⁾
酸解離定数 (pKa)	7.02 (25°C) ³⁾ 、8 (20°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	770 mg/L (20°C) ³⁾ 、714 mg/L (pH = 5.7、20°C) ⁴⁾

(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構造 I、構造 II 及び構造 III 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 = 7.7 ± 0.4、pKa2 = 8.5 ± 0.4 (Percepta⁵⁾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

分解率：BOD 0%（平均値）、TOC 0%（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）⁶⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $15 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁷⁾により推定）
半減期：0.37～3.7 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ ⁸⁾と仮定し、一日を 12 時間として推定）

加水分解性

加水分解しない（50℃、pH = 4, 7, 9、5 日間）³⁾

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)：

< 0.2（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：500 μg/L）¹⁰⁾

< 2.2（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：50 μg/L）¹⁰⁾

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc)：1,800（KOCWIN¹¹⁾により推定）

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）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¹²⁾。

表 1.1 ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）の製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	5,000	5,000	6,000	5,000	8,000
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	8,000	6,000	7,000	8,000	6,000

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。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す¹³⁾。

表 1.2 生産量の推移

年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量 (t) ^{a)}	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
年	2019	2020	2021	2022	2023
生産量 (t) ^{a)}	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000

注：a) 推定値

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、染色堅牢度向上剤原料（粗製品）、難燃剤原料（中純度品）、エンブラ原料、写真用カプラー原料、感熱記録紙顕色剤（高純度品）とされている¹⁴⁾。

感熱紙の顕色剤として使用される物質は、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 F 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¹⁵⁾。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¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：692）に指定されていた。

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	0.6	83.9	0.6	0.9
土壌	99.2	0.0	99.3	98.9
底質	0.1	16.1	0.1	0.2

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 2.2.1、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								

2,4,4'-スルホニルジフェノール（別称：ビスフェノールS）

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	0.0042	0.030	<0.0014	0.42	0.0014	15/21	全国	2022	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.0040	0.0073	<0.0014	0.039	0.0014	10/11	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	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	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	0.042	0.073	<0.015	0.29	0.015	6/7	東京都	2019	3)
	0.0032	0.0039	0.0015	0.0076	0.0011~ 0.0013	6/6	東京都	2013	4)
	2.3	4.7	<0.5	12	0.5	3/4	静岡県	2006	5)
	1.7	3.9	<0.5	12	0.5	3/4	静岡県	2005	6)
	1.8	4.4	<0.5	14	0.5	3/4	静岡県	2004	6)
	3.2	6.3	<0.5	14	0.5	3/4	静岡県	2003	6)
公共用水域・海水 μg/L	0.0025	0.0039	<0.0025	0.012	0.0019~ 0.0025	2/5	東京都、 千葉県	2013	4)
	4.0	4.0	3.6	4.9	0.5	4/4	静岡県	2006	5)
	2.9	2.9	2.3	3.5	0.5	4/4	静岡県	2005	6)
	3.2	3.2	3	3.4	0.5	4/4	静岡県	2004	6)
	9.0	9.1	7.4	11	0.5	2/2	静岡県	2003	6)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g	0.00042	0.00042	0.00042	0.00042	0.00025	1/1	東京湾	2012	7)
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) 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 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	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 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.0042 µg/L 程度 (2022)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00017 µg/kg/day 程度	
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった	
	最大値	大気 一般環境大気 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	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 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.42 µg/L 程度 (2022)	データは得られなかった データは得られなかった 0.017 µg/kg/day 程度
		食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	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>0.00017</u>	<u>0.017</u>
食 物			
土 壌			

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は 0.00017 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.017 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。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 0.42 µg/L 程度、海水域では 0.039 µg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0042 µg/L 程度 (2022)	0.42 µg/L 程度 (2022)
海 水	0.0040 µg/L 程度 (2022)	0.039 µg/L 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

雄のラット、マウスに本物質を 34、110、340 mg/kg で単回強制経口投与した結果、本物質は迅速に吸収され、雄ラットでは遊離体の血漿中濃度は 1.97 時間以内に最高濃度（Cmax）に達した。雄ラットにおける遊離体の消失は用量依存的であり、血漿中濃度半減期は 5.77～11.9 時間であったが、雄マウスでは用量依存性はみられず、2.86～4.21 時間とより迅速であった。遊離体の Cmax 及び血中濃度時間曲線下面積（AUC）は用量とともに増加した。血中のビスフェノールS（BPS）の総量（遊離体と抱合体）について、雄ラットでは Cmax に 2.77 時間以内に達し、血漿中濃度半減期は 8.54～17.2 時間、Cmax は遊離体の 10 倍以上、AUC は 15 倍以上であり、雄マウスの総 BPS の血漿中濃度半減期は遊離体と同程度、Cmax は遊離体の 6 倍以上、AUC は 12 倍以上であり、本物質が迅速かつ広範囲に抱合されることを示した。遊離体の経口バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）は低～中程度であり、ラットでは 9.1～20.9%、マウスでは 11.2～18.7%であった。110 mg/kg を単回強制経口投与した雌ラット及び雌マウスとの差は限定的であった¹⁾。

胆管をカニューレ処置した雄のラットに ¹⁴C でラベルした本物質を 150 mg/kg で単回強制経口投与して 24 時間内の胆汁中への排泄を調べた結果、投与した放射活性の 53%が胆汁中に排泄されたことから、広範な腸肝循環が示唆された。また、胆汁中放射活性の大部分は 8 時間以内の排泄であり、投与後 1～2 時間の排泄速度（投与量の約 16%/時）が最も速かった²⁾。

雄のラットに ¹⁴C でラベルした本物質を 50、150、500 mg/kg で単回強制経口投与した結果、それぞれ 72 時間で投与した放射活性の 72.2、67.2、48.3%が尿中及びケージ洗浄液中に、16.4、22.1、30.4%が糞中に排泄され、投与量の増加に伴って尿中排泄割合が減少し、糞中排泄割合が増加した。投与後 72 時間の消化管にそれぞれ 0.69、2.01、7.46%、体内に 0.18、0.48、2.37%の残留がみられ、肝臓及び膀胱で放射活性が高い傾向にあった。また、150 mg/kg を単回強制経口投与した雌ラットや雌雄のマウス、50 mg/kg を単回静脈内投与した雄ラットや雄マウスでもほぼ同様の結果であった²⁾。このラット及びマウスの尿中代謝物を調べた結果、未変化の本物質の他に、本物質のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が検出され、500 mg/kg を投与した雄ラットでは本物質の水酸化体も検出された。また、ラット、マウス、ヒトの肝細胞を用いた本物質の *in vitro* 代謝試験では、ラットで本物質の水酸化体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、水酸化体の硫酸抱合体が検出されたが、マウスでは水酸化体のみであった。ヒトでは水酸化体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が検出されたが、本物質の消失半減期は約 1.5 時間でラットやマウスの数倍長かった²⁾。

ヒトでは女性ボランティアに放射性標識した本物質を 0.1mg/kg で単回経口投与した結果、遊離体及びグルクロン酸抱合体の最高血中濃度到達時間（Tmax）はそれぞれ 0.7 時間及び 1.1 時間であり、血漿中濃度半減期はそれぞれ 7.9 時間及び 9.3 時間であった。血漿中濃度について 4～10 時間の間に小さいピークがみられたことから、腸肝循環の可能性が示された。投与 0～72 時間での遊離体及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は、それぞれ 1.7%及び 54%であり、尿中排泄は 72 時間でほぼ完了した³⁾。

ボランティアの成人男女に放射性標識した本物質 8.75 µg/kg を単回経口投与した結果、本物

質の遊離体及び抱合体の血清中濃度は1時間以内に急激に増加し、Tmaxは遊離体で0.57時間、総BPS（遊離体と抱合体）で0.71時間であった。総BPS（遊離体と抱合体）は投与48時間後にも血清中から検出されたが遊離体は検出されなかった。投与後48時間の総BPSの尿中排泄率は、男性及び女性でそれぞれ92%及び70%であり、遊離体の尿中排泄率はそれぞれ2.6%及び2.4%であった。総BPSの排泄半減期は6.8時間と推計された⁴⁾。

(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

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ > 2,000 mg/kg ⁵⁾
ラット	経口	LD ₅₀ 2,830 mg/kg ⁶⁾
ラット	経口	LD ₅₀ > 5,000 mg/kg ⁶⁾
マウス	経口	LD ₅₀ 1,600 mg/kg ⁷⁾
ウサギ	経口	LDLo 4,700 mg/kg ⁷⁾
モルモット	経皮	LD ₅₀ > 1,000 mg/kg ⁸⁾

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。なお、経口投与したラットでは多尿、流涎、沈静、呼吸困難、腹臥位姿勢や側臥位姿勢、体重減少などがみられた⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) 雄ラット5匹（系統不明）を1群とし、0、0.1、1%の濃度で13日間混餌投与した結果、1%群で体重増加の顕著な抑制を認め、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の軽度増加がみられた。1%群で肝臓及び腎臓の絶対重量が大きく減少したが、相対重量は対照群と同程度であった。剖検では1%群の全数で脂肪組織の萎縮を認め、病理組織検査では1%群で脂肪組織の萎縮、腎臓の遠位尿細管上皮で細胞質の好塩基性変化を認めた。なお、摂餌量から求めた各群の投与量は0、97、810 mg/kg/dayであった⁸⁾。

この結果から、NOAELを0.1%（97 mg/kg/day）とする。

イ) Sprague-Dawley ラットに0、100、300、1,000 mg/kg/dayを7日/週の頻度で2週間強制経口投与した予備試験の結果、300 mg/kg/day以上の群で盲腸の拡張、1,000 mg/kg/day群で体重増加の抑制、総コレステロールの減少、胸腺重量の減少などがみられた⁹⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各6匹を1群とし、0、40、200、1,000 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1匹が死亡したが、盲腸を中心とする腸管の出血が死因と推定された。200 mg/kg/day以上の群の雌及び1,000 mg/kg/day群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、200 mg/kg/day以上の群の雄で腎臓の相対重量の増加、1,000 mg/kg/day群の雌雄で肝臓の相対重量の増加、雄で副腎の相対重量の増加、雌で胸腺及び肺の相対重量の減少に有意差を認めた。1,000 mg/kg/day群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、総コレステロールの有意な減少、雄でALPの有意な上昇、

雌で総タンパク質及びアルブミンの有意な増加がみられた。剖検では、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の全数で盲腸の拡張を認め、200 mg/kg/day 以上の群の雌雄の盲腸で粘膜の過形成及び粘膜上皮の単細胞壊死、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の胸腺で萎縮、大腿骨で海綿骨化、肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、雄の副腎で皮質束状帯細胞の肥大の発生率に有意な増加を認めた⁹⁾。

この結果から、NOAEL を 40 mg/kg/day とする。

エ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した、げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験（OECD テストガイドライン 408 準拠）を実施した。1,000 mg/kg/day 群の雄については、体重増加の著しい阻害がみられたため、70 日目以降は 600 mg/kg/day を投与した。その結果、100 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓の相対重量の有意な増加、300 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加量の有意な抑制、コレステロール値の有意な低下が認められた。1,000 mg/kg/day 群の雄の体重は有意に減少し、副腎、肝臓、脾臓、脳、心臓、甲状腺、精巣上体、精巣の相対重量の有意な増加を認めた。300 mg/kg/day 以上の群の雌で、副腎、肝臓、腎臓の相対重量の有意な増加、1,000 mg/kg/day の群の雌で、卵巣、甲状腺、心臓の相対重量の有意な増加、胸腺の相対重量の有意な低下が認められた。1,000 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビンの有意な低下が認められ、雄では平均赤血球容積、相対網赤血球数、クレアチニン値の有意な増加、総ビリルビン値の有意な減少、雌ではヘマトクリット値の有意な低下、プロトロンビン時間の延長、ALP の有意な増加が認められた。

剖検では、1,000 mg/kg/day 群の雄全数で盲腸の拡張、雌 8 匹で肝臓の腫大が観察された。病理組織検査では 1,000 mg/kg/day 群で盲腸の拡張が雌雄全数、脾臓の主に網状赤血球による髓外造血の増加が雄 8 匹、雌全数で観察された。雄では、100 mg/kg/day 以上の群で腎臓の皮髄境界部における多巢性の尿細管の石灰化が 6~9 匹で観察された。また、雄の 300、1,000 mg/kg/day 群で乳腺の多巢性の萎縮（小葉-胞状の形態から、より小さく、好塩基性の上皮細胞を持つ管状-胞状への変化）が 7、10 匹で観察され、1,000 mg/kg/day 群で副腎皮質の肥大と過形成が 8 匹で観察された。雌では、300、1,000 mg/kg/day 群で肝臓の小葉中心性肥大がそれぞれ 5、10 匹で観察され、1,000 mg/kg/day 群で肝前がん病変（主に好酸性型）が 6 匹、子宮腺上皮の局所的な扁平上皮化生が 5 匹で観察された^{10,11)}。

この結果から、雄の LOAEL を 100 mg/kg/day、雌の NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、100、300、600 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した。雄では 300 mg/kg/day 以上の群で終末体重の用量依存的で有意な減少、600 mg/kg/day 群で体重増加の有意な減少、腎臓の相対重量の有意な増加が認められた。雄では、腎腫大が 300 mg/kg/day 群で 3 匹、600 mg/kg/day 群で 4 匹、腋窩リンパ節変色が 600 mg/kg/day 群で 2 匹にみられた。また、腎尿細管の変性/再生が、100 mg/kg/day 群で 2 匹、300 mg/kg/day 以上の群で全数、腎尿細管肥大が 100 mg/kg/day 群で 1 匹、300 mg/kg/day 以上の群で全数、わずかな副腎皮質の肥大/過形成が 600 mg/kg/day 群で 3 匹、肝臓の小葉中心性肥大が 100 mg/kg/day 群で 1 匹、300 mg/kg/day 群で 4 匹、600 mg/kg/day 群で全数、盲腸拡張が 600 mg/kg/day 群で全数、乳腺のびまん性萎縮が 300 mg/kg/day 群で 3 匹、

600 mg/kg/day 群で4匹にみられた。雌では300 mg/kg/day以上の群で肝臓の相対重量の有意な増加、600 mg/kg/day 群で腎臓の相対重量の有意な増加が認められた。また、雌では600 mg/kg/day 群で、肝臓の小葉中心性肥大が全数、盲腸拡張が2匹にみられた¹²⁾。

この結果から、雄のLOAELを100 mg/kg/day、雌のNOAELを100 mg/kg/dayとする。

カ) Swiss マウス雄5匹を1群とし、0、25、50、100 µg/kg/dayを10週間飲水投与した結果、25 µg/kg/day以上の群で体重が有意に増加し、50 µg/kg/day以上の群で肝臓の相対重量が有意に増加した。25 µg/kg/day以上の群で血液中AST、ALT、トリグリセリド、50 µg/kg/day以上の群で総ビリルビンが増加した。ALP、HbA1c、アルブミンに影響はみられなかった。肝臓の組織病理学的調査では、50 µg/kg/day以上の群で炎症性細胞浸潤、広範な肝細胞壊死、100 µg/kg/day 群で脂肪滴がみられた¹³⁾。

この結果から、LOAELを25 µg/kg/dayとする。

キ) Wistar ラット雄6匹を1群とし、0、50、500 µg/kg/dayを20週間飲水投与した結果、500 µg/kg/day 群では6週目以降から有意な体重増加が認められた。20週間投与後に10時間絶食させ血液採取を行った。500 µg/kg/day 群では血清LDLコレステロール値が対照群に対し有意に増加した。血清トリグリセリドは、50 µg/kg/day 群で有意に増加し、500 µg/kg/day 群では増加傾向がみられたが有意ではなかった。血糖値、HDLコレステロール、総コレステロール、AST、ALTに影響はみられなかった¹⁴⁾。

この結果から、NOAELを50 µg/kg/dayとする。

ク) C57BL/6J マウス雌6匹を1群とし、0、0.5 µg/g (65 µg/kg/day 相当)を含む餌を22週間(154日)投与した結果、82日目以降、有意な体重増加がみられ、肝臓の絶対重量も有意に増加した。肝臓の相対重量に有意差は認められなかった。肝臓の組織病理学的調査では、肝細胞内に重度の脂質蓄積が確認された。血中の総コレステロール、トリグリセリド、ALT、ASTが有意に増加した。血糖値とインスリン値の増加は有意ではなかった。12時間絶食後の経口グルコース負荷試験では、グルコース投与後の血糖値が対照群より高値を示し、ピーク到達後の減少も遅く、耐糖能障害がみられた。12時間絶食後のインスリン耐性試験では、血糖値の低下が対照群よりも鈍く、インスリン感受性の低下が示された。腸管の組織病理学的調査では、結腸の粘膜にびらん、腺構造の損傷、陰窩構造の不規則化、腸絨毛の変形・損傷、杯細胞の減少がみられ、炎症細胞の浸潤が顕著であった¹⁵⁾。

ケ) Wistar ラット雄6匹を1群とし、0、50 µg/kg/dayを38週間飲水投与した結果、21～35週目に対照群に対し有意な体重増加が認められた。肝臓、脂肪組織（腎周囲脂肪、後腹膜脂肪、精巣上体脂肪）、筋肉組織（ヒラメ筋、腓腹筋）の相対重量に有意な影響はみられなかった。38週間投与後10時間絶食させた後の血清トリグリセリド値は対照群に対し80.5%高かった。血糖値、血清中の総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、AST、ALTに影響はみられなかった。投与19週目に実施したグルコース耐性試験では有意な耐性低下（対照群に対しAUC30%増加）を示し、慢性的なグルコース恒常性障害が認められた。投与18週目に実施したインスリン耐性試験では影響はみられなかった。肝臓

ミトコンドリア量の指標として調査した肝臓のクエン酸シターゼ活性は対照群に対し23%減少した。肝臓タンパク質のカルボニル化は対照群に対し127%増加した¹⁶⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各12匹を1群とし、0、10、60、300 mg/kg/day を、交配前14日から交配期間を経てF₀雄は45日間、F₀雌は妊娠、分娩を経て哺育3日までの40～46日間強制経口投与（7日/週）した生殖/発生毒性スクリーニング試験（OECDテストガイドライン421準拠）の結果、300 mg/kg/day 群のF₀雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、300 mg/kg/day 群のF₀雄で肝臓及び下垂体の相対重量の増加、精嚢の絶対重量の減少に有意差を認めた。剖検では60 mg/kg/day 群のF₀雌雄各1匹、300 mg/kg/day 群のF₀雄の全数、F₀雌4匹で盲腸の膨満を認め、病理組織検査では膨満を認めた盲腸の粘膜上皮でびまん性増生が60 mg/kg/day 群のF₀雌1匹、300 mg/kg/day 群のF₀雄11匹、F₀雌4匹にみられ、吸収上皮の肥大と増生が顕著であった。このうち、300 mg/kg/day 群のF₀雄5匹、F₀雌1匹では吸収上皮の単細胞壊死もみられた。肝臓では、300 mg/kg/day 群のF₀雄5匹、F₀雌3匹で小葉中心性の肝細胞肥大がみられた¹⁷⁾。

交尾率、分娩率、出産率、黄体数、妊娠期間、分娩状態及び哺育行動に影響はなかったが、300 mg/kg/day 群のF₀雌で性周期の有意な延長と着床率の有意な減少を認め、300 mg/kg/day 群の総産仔数、出生仔数、哺育4日の生存仔数に減少傾向がみられた。仔（F₁）の外表異常、一般状態や体重、生存率への影響はみられず、肛門生殖突起間距離及び相対距離に有意な差はなかった¹⁷⁾。

この結果から、一般毒性のNOAELを10 mg/kg/dayとし、生殖発生毒性のNOAELを母ラット及び仔で60 mg/kg/dayとする。

イ) Wistar ラット雌25匹を1群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を妊娠6日から19日まで強制経口投与した出生前発生毒性試験（OECDテストガイドライン414、EPA OPPTS 870.3700準拠）の結果、300 mg/kg/day 群の母ラットの体重増加量の有意な減少が認められた。妊娠率、黄体数、着床数、着床前後の胚損失、吸収胚、生存胎仔、胎盤重量、胎仔体重、性比、胎仔形態異常に影響はみられなかった¹⁸⁾。

この結果から、一般毒性のNOAELを100 mg/kg/day、生殖発生毒性のNOAELを母ラット及び胎仔で300 mg/kg/day以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を強制経口投与した反復投与毒性試験と生殖/発生毒性スクリーニング試験の併合試験（OECDテストガイドライン422に概ね準拠）を実施した。投与期間はF₀雌雄ともに交配前6週間、雄では交配後約4週間、雌では妊娠期間及び授乳期間全体、更に一部の仔（F₁）については離乳後約1週間であった。その結果、F₀雄では、300 mg/kg/day 群の終末体重は有意に減少し、100 mg/kg/day 以上の群で腎臓の相対重量、300 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。100 mg/kg/day 以上の群のF₀雄で盲腸の壁の肥厚及びアポトーシスの発現率、腎臓の尿細管の変性/再生及び尿細管拡張の発現率が用量依存的に増加し、腎臓の髄質の石灰化が各群2匹で観察された。また300 mg/kg/day 群のF₀雄全数で乳腺及び乳腺脂肪組織

のびまん性萎縮が認められた。F₀雌では、300 mg/kg/day 群で、腎臓の髄質の石灰化が4匹、腎臓のリンパ球浸潤が6匹にみられた。300 mg/kg/day 群のF₀雌では、性周期が有意に延長した。300 mg/kg/day 群の妊娠したF₀雌8匹では、対照群と比較して平均着床数が有意に少なく、着床後胚損失も有意に増加していた。さらに、300 mg/kg/day 群の妊娠したF₀雌2匹では、子宮内胎仔が全て失われており、平均産仔数も有意に減少した。なお、仔（F₁）の発育は正常であった¹⁹⁾。

この結果から、一般毒性のNOAELを30 mg/kg/day（F₀雄）、生殖発生毒性のNOAELをF₀母ラットで100 mg/kg/day、F₁仔で300 mg/kg/day以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各24匹を1群とし、0、20、60、180 mg/kg/day を強制経口投与した拡張世代生殖毒性試験（OECD テストガイドライン 443 準拠）を実施した。投与期間はF₀雌雄ともに交配前約10週間、交配期間最長2週間の後、雄では交配後最長約6週間、雌では妊娠期間3週間及び授乳期間3週間であった。F₁では5つのコホート（生殖発生毒性、発達神経毒性、発達免疫毒性の検討）を設置し、雌雄各10～24匹を1群とし、生後21日から安楽殺前日まで強制経口投与した。

一般毒性に関して、F₀雄では60 mg/kg/day 以上の群で副腎の絶対重量、相対重量の有意な増加、180 mg/kg/day 群で、腎臓の絶対重量と相対重量の有意な増加、腎臓の肥大、腎臓の皮髄境界部の石灰化、腎臓の核密集、尿細管拡張がみられた。F₀雌では180 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。F₁雄では、60 mg/kg/day 以上の群で腎臓の絶対重量及び相対重量、副腎の相対重量の有意な増加、脾臓の絶対重量及び相対重量、前立腺の絶対重量の有意な低下がみられ、180 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量及び相対重量、胸腺の絶対重量の有意な低下、腎臓の肥大、腎臓の皮髄境界部の石灰化、腎臓の核密集、尿細管拡張の増加、プロトロンビン時間の延長、血液中のヘモグロビン濃度の増加がみられた。F₁雌では、60 mg/kg/day 以上の群で体重の増加、180 mg/kg/day 群で腎臓の絶対重量の有意な増加、血液中の総タンパク質、アルブミン、カルシウム濃度の増加がみられた。

生殖発生毒性に関して、180 mg/kg/day 群のF₀雌では性周期のわずかだか有意な延長が認められ、F₁雄では乳腺及び乳腺脂肪組織の萎縮が増加した。F₀は60 mg/kg/day 以上の群、F₁は180 mg/kg/day 群で着床後胚損失の有意な増加がみられ、180 mg/kg/day 群でF₁の生存仔数、F₁母ラットあたりのF₂産仔数が有意に低下した。F₁の性比、肛門生殖突起間距離、F₁雄の乳頭保持、性的成熟等に影響はみられなかった。F₂の生存仔率、体重、臓器重量、性比、肛門生殖突起間距離、F₂雄の乳頭保持への影響はみられず、剖検においても影響は認められなかった。

F₁の発達神経毒性について、神経行動学的評価（聴覚性驚愕反応試験、機能観察試験バッテリー、運動量試験、学習記憶試験）、脳の形態計測に本物質による影響は認められなかった。またF₁の発達免疫毒性についても、ヒツジの赤血球（SBRC）に対するIgM抗体価に本物質による影響は認められなかった²⁰⁾。

この結果から、一般毒性のNOAELをF₀雄、F₁雄雌で20 mg/kg/day、F₀雌で60 mg/kg/dayとし、生殖発生毒性のNOAELを母ラットで60 mg/kg/day、仔で20 mg/kg/dayとする。

オ) Wistar ラット雌40匹を雄20匹と交配させ、妊娠4日から21日まで本物質又はビスフェ

ノール A を 0、0.4、4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で強制経口投与し、得られた F₁ 雄（各群最大 20 匹）を 90 日齢まで飼育した結果、0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群で F₁ 雄の体重、肝臓の絶対重量が対照群に対し有意に増加した。投与群の F₁ 雄の肝臓は、変色（淡色化）、脂っぽい表面、肝葉の変化がより顕著であり、肝細胞間の過剰な脂肪、好中球浸潤、肝細胞の風船様変性、肝細胞内の中型脂肪滴の集積等、微小小胞性脂肪肝が強く認められた。0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群の F₁ 雄で肝細胞内脂肪含有率が有意に増加した。0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 群の F₁ 雄の体組成を調査した結果、30 日齢、90 日齢において、脂肪量、脂肪率、脂肪量/除脂肪体重比が有意に増加した。45～60 日齢の F₁ 雄の摂食効率（体重増加/摂食量）も 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群で濃度依存的に有意に増加した。90 日齢の F₁ 雄の血糖値、血漿トリグリセリド、総コレステロールに影響はみられなかった。脂肪組織については、投与群の F₁ 雄では肥大した脂肪細胞が組織内で不規則かつ分散していた。0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群の F₁ 雄で脂肪細胞の直径が有意に大きかった²¹⁾。

この結果から、生殖発生毒性の LOAEL を 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ とする。

カ) C57BL/6J マウス雌 10～13 匹を 1 群とし、0、0.2、1.5、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を妊娠 0 日から授乳期間中飲水投与し、離乳後、仔（F₁）に 22 週齢まで飲水投与した。F₁ は雌雄各 12～22 匹を 1 群とし、離乳後、標準食または高脂肪食を与えた。標準食を与えた F₁ の 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群では、対照群に対し、体重や体脂肪量、食事摂取量、エネルギー消費量、脂質負荷試験（食後血中トリグリセリド値）、4 時間絶食後の血糖値、血中インスリン、レプチン、トリグリセリド、総コレステロール濃度に有意な変化は認められなかった。なお、高脂肪食を与えた F₁ の 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の群の雄では体重や体脂肪量の増加、4 時間絶食後の血中インスリン、レプチン、総コレステロール濃度の増加、インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）の増加、血中トリグリセリドのクリアランスの促進等の影響がみられた²²⁾。

キ) C57BL/6J マウス雌 17 匹（対照群）又は 20 匹（投与群）に対し、0、8.5 ng/ml（1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 相当）を妊娠 0 日から仔（F₁）の離乳（生後 21 日）まで飲水投与した。F₂、F₃ 世代を得るため、F₁、F₂ 世代の雄雌マウスを 10 週齢で交配させた。23 週齢の F₁、F₂、F₃ への影響を評価するため、予期せず死亡率が高かった F₂ 雌を除き、F₁～F₃ は雌雄各 10 匹を 1 群とした。体重、肝臓重量は F₁～F₃ 雄で本物質の影響はみられなかったが、投与群の体脂肪率は F₃ 雄で対照群に対し有意に減少した。血中コレステロールは、F₁ 雄で有意に低下し、F₃ 雄で有意に増加した。血中トリグリセリドは、F₂ 雄で有意に低下した。4 時間絶食後の血糖値は F₂、F₃ の雄で有意に減少し、インスリンは F₂ の雄で有意に減少した。HOMA-IR は F₂ 雄で有意に減少した。回腸の炎症マーカーについて、F₁ 雄では、TNF- α 、リポカリン、F₂ 雄では IL1- β 、TNF- α が有意に増加した。F₃ 雄では IL1- β 、TNF- α 、リポカリンが有意に減少し、IFN- γ が有意に増加した。F₁ 雌では IFN- γ が有意に減少し、F₃ 雌では IL1- β 、IFN- γ が有意に増加した。結腸の炎症マーカーについては、F₂ 雄では TNF- α が有意に増加し、F₃ 雌では IFN- γ が有意に増加した²³⁾。

ク) ICR マウス雌 8 匹を 1 群とし、0、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を妊娠 1 日から離乳（生後 21 日）まで 40 日間飲水投与した後、得られた仔（F₁）を生後 70 日まで通常の飼料で飼育した。妊娠中の

体重、体重増加、飲水量、産仔数、死産率、性比等に影響はみられなかった。F₁雌は、6週齢以降で対照群に対し有意な体重増加が認められ、F₁雄は4週齢まで対照群に対し有意な体重増加がみられた。F₁雌の肝臓の絶対重量は対照群に対し有意に増加したが、F₁雄の肝臓の絶対重量、F₁雌雄の肝臓の相対重量に有意な影響は認められなかった。F₁の肝臓の組織学的解析では、対照群と比べて明確な影響は認められなかった。絶食14時間後のF₁の、血清トリグリセリド、血清総コレステロール、血清LDLコレステロール、血清HDLコレステロール、血清VLDLコレステロール、肝臓トリグリセリド、肝臓コレステロール、肝臓LDLコレステロール等も対照群と有意な差は認められなかった。F₁雌では血清総胆汁酸（TBA）が有意に増加した²⁴⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 女性を対象とし、本物質の血中濃度あるいは尿中濃度と妊娠糖尿病との関係を調査した中国²⁵⁾と米国²⁶⁾の症例対照研究ではオッズ比の上昇がみられたが、中国で実施されたコホート研究²⁷⁾では有意な関連はみられていない。中国²⁵⁾の症例対照研究の本物質の血清中濃度の中央値（IQR）は0.097（0.050, 0.107）ng/mL、幾何平均値は、全体が0.094 ng/mL、妊娠糖尿病群が0.103 ng/mL、対照群が0.092 ng/mLであった。米国²⁶⁾の症例対照研究の本物質の妊娠初期の尿中濃度の中央値（IQR）は、妊娠糖尿病群が0.6（0.3, 1.3）ng/mL、対照群が0.4（0.2, 0.9）ng/mLであった。中国で実施されたコホート研究²⁷⁾の本物質の妊娠初期の尿中濃度の中央値（IQR）は0.31（0.14, 0.81）μg/L、幾何平均値は0.36 μg/L（95%CI: 0.33-0.38）（いずれも比重補正後）であった。本物質の血中濃度あるいは尿中濃度と多嚢胞性卵巣症候群との関係を調査したポーランド²⁸⁾と中国²⁹⁾、原因不明の反復流産との関連を調査した中国³⁰⁾の症例対照研究では、オッズ比の上昇がみられている。ポーランド²⁸⁾の研究における本物質の血清中濃度の幾何平均値は、多嚢胞性卵巣症候群（症例群）が0.14 ng/mL（95%CI: 0.10-1.17）、対照群が0.08 ng/mL（95%CI: 0.06-0.09）であった。中国²⁹⁾の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は、全体が0.12（0.02, 0.49）ng/mL、多嚢胞性卵巣症候群（症例群）が0.13（0.02, 0.48）ng/mL、対照群が0.07（0.01, 0.42）ng/mLであった。中国³⁰⁾の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は、全体で0.11（0.01, 0.48）μg/g Cr、原因不明の反復流産群が0.12（0.02, 0.50）μg/g Cr、対照群が0.08（0.01, 0.41）μg/g Cr（いずれもクレアチニン補正濃度）であった。なおこれらの研究では、いずれも曝露評価が尿あるいは血中濃度のみに基づいていること、一部研究においては明確な量反応関係はみられていない^{25, 28, 30)}ことに留意が必要である。

イ) 男性を対象とし、本物質の尿中濃度あるいは精漿中濃度と精子濃度や精子数、精子の運動性、射精量等との関連を調査した横断研究が米国^{31, 32)}、デンマーク³³⁾、チェコ³⁴⁾、中国³⁵⁾で実施されているが、その関連の有無は研究により異なる。米国³¹⁾の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は0.30（0.20, 0.90）μg/L、幾何平均値（SD）は0.37（0.03）μg/Lであった。米国³²⁾の研究における本物質の精漿中濃度の中央値（IQR）は0.11（0.02, 0.28）ng/mL、幾何平均値は0.14 ng/mL（95%CI: 0.12-0.17）であった。デンマーク³³⁾、チェコ³⁴⁾の研究における本物質の尿中濃度の中央値は0.06 ng/mL、0.024 ng/mL、中国³⁵⁾の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は0.29（0.13, 0.69）μg/g Cr（クレアチニン補正

濃度)であった。これらの研究ではいずれも曝露評価が尿あるいは精漿中濃度のみに基づいていることに留意が必要である。

ウ) 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)、本物質 (BPS)、ビスフェノール F (BPF) の濃度と非アルコール性脂肪性肝疾患 (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) であった。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。さらに、連続変数解析では、BPA 及び BPS 濃度の対数変換 1 単位増加あたりの NAFLD リスクはそれぞれ 1.391 倍 (95%CI: 1.007-1.921)、1.476 倍 (95%CI: 1.139-1.913) であり、有意に関連していた (全交絡因子調整後)。なお、BPS と NAFLD の関連性は男性よりも女性で強い傾向が示された。媒介効果分析では、血清 HDL コレステロールが BPA、グルコースが BPS と NAFLD との関連をそれぞれ部分的に媒介することが示された。本研究は、BPA 及び BPS が NAFLD リスク増加に寄与しうること、またその作用機序に糖脂質代謝異常が関与する可能性を示唆している³⁶⁾。なお、この研究では曝露評価が尿中濃度のみに基づいていることに留意が必要である。

エ) 韓国国民健康環境調査 (KoNEHS) の参加者である成人 2,961 人を対象とし、血液・尿検査で測定した 34 種類の化学物質及び質問票で調査した生活習慣や曝露状況に関する 38 項目と肝機能指数 (ALT、AST、GGT) の増加との関連を解析した結果、本物質の尿中濃度は ALT 値の増加と有意な負の関連が示された (OR=0.77, 95%CI: 0.66-0.89)。しかし、本研究は探索的解析であり、先行する動物実験や *in vitro* 試験で報告されている本物質の肝毒性作用とは方向性が一致していない³⁷⁾。著者らも追加研究の必要性を指摘しており、現時点ではヒト健康リスク評価の根拠としては限定的と考えられる。

(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^{38~42)}、大腸菌^{39, 40)}で遺伝子突然変異、ネズミチフス菌で DNA 傷害⁴³⁾を誘発しなかった。また、S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)⁴⁴⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)⁴¹⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のヒト末梢血単核細胞で DNA 傷害を誘発したが⁴⁵⁾、ヒト肝癌細胞 (HepG2) で誘発しなかった^{42, 46)}。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常を誘発したが、S9 添加で誘発せず⁴⁷⁾、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞では染色体異常を誘発した⁴⁸⁾。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞で小核を誘発しなかった⁴⁹⁾。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった⁵⁰⁾。

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・発生毒性オ) に示したラットの試験から得られた LOAEL

0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ （仔の肝細胞内脂肪含有率の増加、脂肪細胞の直径の増大）を LOAEL であることから 10 で除した 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (0.00004 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これ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

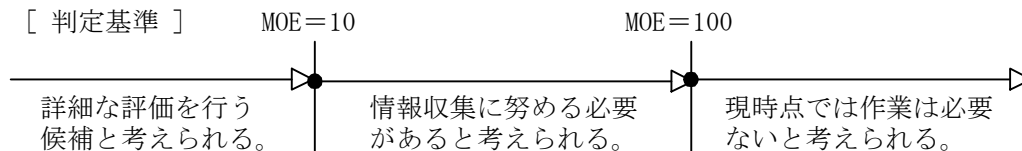
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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、平均曝露量は 0.00017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度、予測最大曝露量は 0.017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (0.00004 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) 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 0.24 となる。

このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

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	—	—	0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	0.017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度		0.24



【総合的な判定】

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詳細な評価を行う候補と考えられる。

なお、無毒性量等の設定根拠が、胎仔期に本物質の曝露を受けた仔において認められた影響であることに留意が必要である。

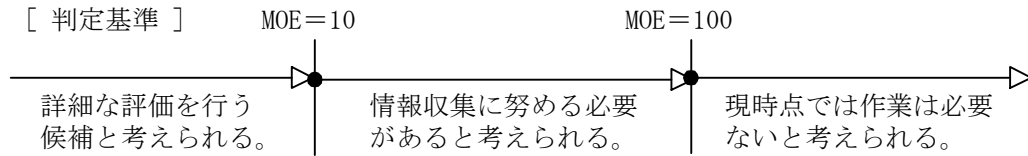
イ) 吸入曝露

【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		○	500	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア 藻類	NOEC GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2025093
	○		880	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2025153
		○	< 1,250	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロ ン藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,250	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロ ン藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	1)- 191962
		○	< 1,250	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,250	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		2,430	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア 藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2025153
	○		3,160	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア 藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	C	C	4)- 2025093
		○	4,640	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		65,300	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類 等		○	1.56	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	NOEC REP	7	C	C	4)- 2025141
		○	30	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	NOEC REP	7	B	B	4)- 2025149
	○		819	<i>Moina micrura</i>	スカシタマミジ ンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	4)- 2025160
		○	2,650	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		20,100	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	4)- 2025149

2,4,4'-スルホニルジフェノール（別称：ビスフェノールS）

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.
	○		28,700	<i>Diaphanosoma celebensis</i>	オナガミジンコ 属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	4)- 2025097
	○		99,700	<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	NOEC REP	21	B	B	1)- 170938
		○	3.2* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	MATC REP	73+清水 24	B	B	1)- 168378
			32* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	MATC GRO	5	C	—	4)- 2025086
		○	250	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (F0 世代)	NOEC GRO (F1 世代雄)	170	C	C	5)-1
			≥50,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR / HAT / GRO	5	B	—	4)- 2025137
		○	>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
			>100,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	C	—	1)- 180988
			199,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	1)- 188247
			300,800	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	C	—	1)- 188361
			323,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	4)- 2025203
その他		○	790 * ¹	<i>Caenorhabditis elegans</i>	カンセンチュウ科	MATC REP	3	B	B	4)- 2025133
			4,466	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科 (胚)	EC ₁₀ HAT	13	B	—	4)- 2025119
		○	> 8,590	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)- 2025119
			> 25,000	<i>Arbacia lixula</i>	アスナロウニ科 (胚)	EC ₅₀ DVP + MOR	3	B	—	4)- 2025081
		○	100,000	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	NOEC REP	7	C	C	1)- 177378
		○	> 100,000	<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

DVP (Development)：発生、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 文献から 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

環境庁²⁾は、OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *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（対照区）、1.00、2.15、4.64、10.0、21.5、46.4、100 mg/L（公比 2.2）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 97～102%、試験終了時にも設定濃度の 92～98%が維持されていたため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。生長阻害に関する速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 65,300 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 4,640 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

Razak ら⁴⁾⁻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 819 µg/L であった。

また、Park ら⁴⁾⁻²⁰²⁵¹⁴⁹は、OECD テストガイドライン No.211 (2012) 及び Oh と Choi (2012) の試験方法に従って、タマミジンコ *Moina macrocopa* に対する慢性毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0（対照区）、0.01、0.03、0.11、0.33、1 mg/L（公比約 3）であった。試験用水には M4 培地が用いられた。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 30 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、ミナミメダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式（24 時間ごとに換水、水面をテフロンシートで被覆）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 60 mg/L、CaCO₃ 換算）が用いられた。被験物質の実測濃度（0、24 時間の幾何平均値）は、<0.03（対照区）、104 mg/L であった。被験物質曝露による異常な症

状や死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、Ji ら¹⁾⁻¹⁷⁰⁹³⁸ は OECD テストガイドライン No. 229 (2009、若干の修正あり) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の短期繁殖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、濾過曝気試験用水及び助剤として 0.1%のメタノールが用いられた。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、ふ化率、ふ化時間) に関する 21 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⁴⁾⁻²⁰²⁵¹¹⁹ は OECD テストガイドライン No.243 を参考にして、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、0.12、0.37、0.88、8.3、89、843、8,590 µg/L であった。最高濃度区においても死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 8,590 µg/L 超とされた。

また、Zhou⁴⁾⁻²⁰²⁵¹³³ はカンセンチュウ科 *Caenorhabditis elegans* の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 (助剤対照区)、0.001、0.01、0.1、1、10 µM (公比 10) であった。試験溶液の調製には 1%のエタノールが用いられた。最高濃度区 (10 µM) でのみ有意な減少が確認されたため、繁殖阻害 (産卵数) に関する 72 時間最小影響濃度 (LOEC) は 10 µM であると判断した。公比が 10 と大きかったため、無影響濃度 (NOEC) の 1 µM と LOEC の幾何平均により最大許容濃度 (MATC) を算出したところ、設定濃度に基づき 3.2 µM (=790 µg/L) であった。

(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>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	65,300 µg/L
甲殻類等	<i>Moina micrura</i>	48 時間 LC ₅₀	819 µg/L
魚類	<i>Olyzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
その他	<i>Planorbella pilsbryi</i>	96 時間 LC ₅₀	8,590 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 819 $\mu\text{g/L}$ ）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 8.1 $\mu\text{g/L}$ 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）	4,640 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等	<i>Moina macrocopa</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	30 $\mu\text{g/L}$
魚 類	<i>Danio rerio</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満
その他	<i>Caenorhabditis elegans</i>	72 時間 MATC（繁殖阻害）	790 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：10 [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（魚類の 0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満）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 0.05 $\mu\text{g/L}$ 未満が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 0.05 $\mu\text{g/L}$ 未満を採用する。

(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で 0.0042 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では 0.0040 $\mu\text{g/L}$ 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) は、淡水域で 0.42 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では 0.039 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 8.4 超、海水域では 0.78 超となる。

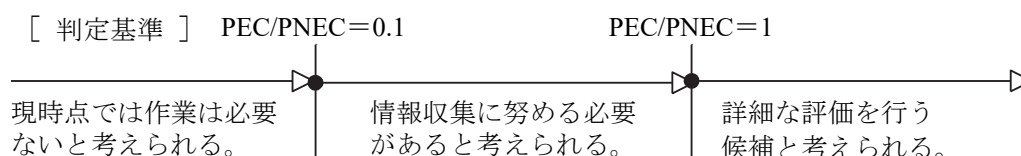
したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられた。

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	0.0042 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2022)	0.42 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2022)	< 0.05 $\mu\text{g/L}$	> 8.4
公共用水域・海水	0.0040 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2022)	0.039 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2022)		> 0.78

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】

総合的な判定も、詳細な評価を行う候補と考えられた。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986)：実用化学辞典 朝倉書店：390.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013)：CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2013)：SIDS Initial Assessment Report, 4,4'-Sulfonyldiphenol.
- 4) European Chemicals Agency (2025)：ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype：Article10-full, Registration role：Lead) (2025.04.22 現在).
- 5) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 6) ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）[ビス（4-ヒドロキシフェニル）スルホン（被験物質番号 K-1328）にて試験実施]の微生物による分解度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 8) 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.
- 9) 通産省公報（1998.12.28）
- 10) ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）[ビス（4-ヒドロキシフェニル）スルホン（被験物質番号 K-1328）にて試験実施]のコイにおける濃縮度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 12) 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, 2025.07.22 現在).
- 13) 化学工業日報社(2016)：16716 の化学商品；化学工業日報社(2017)：16817 の化学商品；化学工業日報社(2018)：16918 の化学商品；化学工業日報社(2019)：17019 の化学商品；化学工業日報社(2020)：17120 の化学商品；化学工業日報社(2021)：17221 の化学商品；化学工業日報社(2022)：17322 の化学商品；化学工業日報社(2023)：17423 の化学商品；化学工業日報社(2024)：17524 の化学商品；化学工業日報社(2025)：17625 の化学商品.
- 14) 化学工業日報社(2025)：17625 の化学商品.
- 15) 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) 渡邊雅之, 平岡一世 (2007) : BPA およびその代替物質の環境中挙動の解析. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 49:77-82.
- 6) 渡邊雅之, 深沢均 (2006) : 製品中に使用されている化学物質とその代替物質の環境中濃度の解析. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 48:91-96.
- 7) 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) Waidyanatha S, Black SR, Silinski M, Sutherland V, Fletcher BL, Fernando RA, Fennell TR. (2020): Comparative toxicokinetics of bisphenol S in rats and mice following gavage administration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 406:115207.
- 2) Waidyanatha S, Black SR, Snyder RW, Yueh YL, Sutherland V, Patel PR, Watson SL, Fennell TR. (2018): Disposition and metabolism of the bisphenol analogue, bisphenol S, in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice and in vitro in hepatocytes from rats, mice, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 351:32-45.
- 3) Khmiri I, Côté J, Mantha M, Khemiri R, Lacroix M, Gely C, Toutain PL, Picard-Hagen N, Gayraud V, Bouchard M. (2020): Toxicokinetics of bisphenol-S and its glucuronide in plasma and urine following oral and dermal exposure in volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Environ Int*. 138:105644.
- 4) Oh J, Choi JW, Ahn YA, Kim S. (2018): Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environ Int*. 112:127-133.
- 5) 株式会社ボゾリサーチセンター: 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた経口投与による急性毒性試験. (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/PDF80-09-1a.pdf, 2025.12.4 現在).
- 6) OECD (2013): SIDS Initial Assessment Report for CoCAM 4. 4,4' - sulfonyldiphenol. CAS No. 80-09-1.
- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) Eastman Kodak Company (1983): Basic toxicity of 4,4'-sulfonyldiphenol. NTIS/OTS0534330.

- 9) 株式会社ボゾリサーチセンター: 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験。(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/PDF80-09-1b.pdf, 2025.12.4 現在).
- 10) Belgian Federal Public Service. Health, Food Chain Safety and Environment (2023): Substance evaluation conclusion as required by REACH Article 48 and evaluation report for 4,4'-sulphonyldiphenol (Bisphenol S; BPS). EC No. 201-250-5. CAS RN 80-09-1.
- 11) European Chemicals Agency (2014a): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier, 4,4'-sulphonyldiphenol. Repeated dose toxicity: oral. 001. Key Experimental study. (https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/IUC5-e1ee15f8-d3a9-4a0b-9d26-ac1f10e7822e_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10, 2025.11.21 現在).
- 12) European Chemicals Agency (2017a): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier, 4,4'-sulphonyldiphenol. Toxicity to reproduction. 003. Supporting Experimental study. (https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/245418b2-f4e6-4daf-bc40-4c31fbc0bb2_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10, 2025.11.21 現在).
- 13) Mornagui B, Rezg R, Neffati F, Najjar MF, Rejeb A. (2023): Postnatal exposure to Bisphenol S induces liver injury in mice: Possible implication of PPAR γ receptor. *Toxicol Ind Health*. 39: 237-247.
- 14) Azevedo LF, Hornos Carneiro MF, Dechandt CRP, Cassoli JS, Alberici LC, Barbosa F. Jr. (2020): Global liver proteomic analysis of Wistar rats chronically exposed to low-levels of bisphenol A and S. *Environ Res*. 182: 109080.
- 15) Chi Y, Zhu L, Wang Y, Peng C, Lin Y, Ji S, Wei J. (2024): Long-term Bisphenol S exposure induced gut microbiota dysbiosis, obesity, hepatic lipid accumulation, intestinal lesions and dyslipidemia in mice. *Toxicology*. 504: 153798.
- 16) Azevedo LF, Porto Dechandt CR, Cristina de Souza Rocha C, Hornos Carneiro MF, Alberici LC, Barbosa F. Jr. (2019): Long-term exposure to bisphenol A or S promotes glucose intolerance and changes hepatic mitochondrial metabolism in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 132: 110694.
- 17) 株式会社三菱化学安全科学研究所 (2000): 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験。(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/PDF80-09-1c.pdf, 2025.12.4 現在).
- 18) European Chemicals Agency (2014b): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: 4,4'-sulphonyldiphenol. Developmental toxicity/teratogenicity. 002. Key Experimental study. (https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/IUC5-a1e1d233-a69c-428a-989d-899fb83ffe66_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10, 2025.11.21 現在).
- 19) European Chemicals Agency (2017b): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: 4,4'-sulphonyldiphenol. Toxicity to reproduction. 002. Supporting

- Experimental study. (https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/21eeeb1f-782e-4a95-b75c-8f0728eff4eb_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10, 2025.11.21 現在).
- 20) European Chemicals Agency (2019): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: 4,4'-sulphonyldiphenol. Toxicity to reproduction. 001. Key Experimental study (https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/983a3d70-e279-4b80-9781-7d9b5c3cef85_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10, 2025.11.21 現在).
- 21) Molangiri A, Varma S, Hridayanka KSN, Srinivas M, Kona SR, Ibrahim A, Duttaroy AK, Basak S. (2023): Gestational exposure to bisphenol S induces microvesicular steatosis in male rat offspring by modulating metaflammation. *Sci Total Environ.* 904: 166775.
- 22) Ivry Del Moral L, Le Corre L, Poirier H, Niot I, Truntzer T, Merlin JF, Rouimi P, Besnard P, Rahmani R, Chagnon,MC. (2016): Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulphonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology.* 357-358: 11-20.
- 23) Brulport A, Lencina C, Chagnon MC, Le Corre L, Guzylack-Piriou L. (2021): Transgenerational effects on intestinal inflammation status in mice perinatally exposed to bisphenol S. *Chemosphere.* 262: 128009.
- 24) Wang Q, Gao S, Chen B, Zhao J, Li W, Wu L. (2024): Evaluating the effects of perinatal exposures to BPSIP on hepatic cholesterol metabolism in female and male offspring ICR mice. *Environ Health Perspect.* 132: 97011.
- 25) Tang P, Liang J, Liao Q, Huang H, Guo X, Lin M, Liu B, Wei B, Zeng X, Liu S, Huang D, Qiu X. (2023): Associations of bisphenol exposure with the risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study in Guangxi, China. *Environ Sci Pollut Res.* 30: 25170-25180.
- 26) Zhu Y, Hedderson MM, Calafat AM, Alexeeff SE, Feng J, Quesenberry CP, Ferrara A. (2022): Urinary phenols in early to midpregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes.* 71: 2539-2551.
- 27) 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.
- 28) Jurewicz J, Majewska J, Berg A, Owczarek K, Zajdel R, Kaleta D, Wasik A, Rachoń D. (2021): Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome - is there an association? *Environ Pollut.* 272: 115962.
- 29) Zhan W, Tang W, Shen X, Xu H, Zhang J. (2023): Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovarian syndrome in women of childbearing age: A multicenter case-control study. *Chemosphere.* 313:137463.
- 30) Ao J, Huo X, Zhang J, Mao Y, Li G, Ye J, Shi Y, Jin F, Bao S, Zhang J. (2022): Environmental exposure to bisphenol analogues and unexplained recurrent miscarriage: A case-control study. *Environ Res.* 204: 112293.

- 31) Ghayda RA, Williams PL, Chavarro JE, Ford JB, Souter I, Calafat AM, Hauser R, Mínguez-Alarcón L. (2019): Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environ Int.* 131: 105050.
- 32) Smarr MM, Kannan K, Sun L, Honda M, Wang W, Karthikraj R, Chen Z, Weck J, Buck Louis GM. (2018): Preconception seminal plasma concentrations of endocrine disrupting chemicals in relation to semen quality parameters among male partners planning for pregnancy. *Environ Res.* 167: 78-86.
- 33) Benson TE, Gaml-Sørensen A, Ernst A, Brix N, Hougaard KS, Hærvig KK, Ellekilde Bonde JP, Tøttenborg SS, Lindh CH, Ramlau-Hansen CH, Toft G. (2021): Urinary bisphenol A, F and S levels and semen quality in young adult Danish men. *Int J Environ Res Public Health.* 18(4): 1742.
- 34) Jeseta M, Kalina J, Franzova K, Fialkova S, Hosek J, Mekinova L, Crha I, Kempisty B, Ventruba P, Navratilova J. (2024): Cross sectional study on exposure to BPA and its analogues and semen parameters in Czech men. *Environ Pollut.* 345: 123445.
- 35) Chen PP, Liu C, Zhang M, Miao Y, Cui FP, Deng YL, Luo Q, Zeng JY, Shi T, Lu TT, Yin WJ, Lu WQ, Yi GL, Qiu G, Zeng Q. (2022): Associations between urinary bisphenol A and its analogues and semen quality: A cross-sectional study among Chinese men from an infertility clinic. *Environ Int.* 161:107132.
- 36) Peng J, Du LL, Ma QL. (2023): Serum glycolipids mediate the relationship of urinary bisphenols with NAFLD: Analysis of a population-based, cross-sectional study. *Environ Health.* 21: 124.
- 37) Chi Y, Park JT, Na S, Kwak K. (2023): Environment-wide association study of elevated liver enzymes: Results from the Korean National Environmental Health Survey 2018–2022. *Ann Occup Environ Med.* 35: e27.
- 38) Herbold BA. (1991): Sulfone. Salmonella/Microsome test. Study No.: T 2039622. NTIS/OTS0535648.
- 39) 労働省労働基準局労働衛生部化学物質調査課監修 (1996): 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集.
- 40) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所: 4,4'-スルホニル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/PDF80-09-1e.pdf, 2025.12.4 現在).
- 41) Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RH. (2006): A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol.* 19: 627-644.
- 42) 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.
- 43) Chen MY, Ike M, Fujita M. (2002): Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol.* 17: 80-86.
- 44) Jacibson-Kram D, Sigler CI. (1990): CHO/HGPRT mutation assay. 4,4'-dihydroxydiphenyl sulphone. Laboratory study number. T9360.332001. NTIS/OTS0534324.

- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Putman DL, Morris MJ. (1991): Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. 4,4'-dihydroxydiphenyl sulphone. Laboratory study number. T9360.337. NTIS/OTS0534325.
- 48) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所: 4,4'-スルホニル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/PDF80-09-1f.pdf, 2025.12.4 現在).
- 49) Fujita Y, Ito Y, Morita O, Honda H. (2016): Validation of retrospective evaluation method for false genotoxic chemicals with strong cytotoxicity: re-evaluation using in vitro micronucleus test. *Fundam Toxicol Sci.* 3: 251-256.
- 50) 株式会社化合物安全性研究所 (2010): 4,4'-スルホニルジフェノールのマウスを用いる小核試験. (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/PDF80-09-1g.pdf, 2025.12.4 現在).

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 168378 : Naderi,M., M.Y.L. Wong, and F. Gholami (2014): Developmental Exposure of Zebrafish (*Danio rerio*) to Bisphenol-S Impairs Subsequent Reproduction Potential and Hormonal Balance in Adults. *Aquat. Toxicol.* 148:195-203.
- 170938 : Ji,K., S. Hong, Y. Kho, and K. Choi (2013): Effects of Bisphenol S Exposure on Endocrine Functions and Reproduction of Zebrafish. *Environ. Sci. Technol.* 47(15): 8793-8800.
- 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 Analogs Bisphenol F and S on Life Parameters, Antioxidant System, and Response of Defensome in the Marine Rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquat. Toxicol.* 199:21-29.
- 180988 : Blanc,M., J. Ruegg, N. Scherbak, and S.H. Keiter (2019): Environmental Chemicals Differentially Affect Epigenetic-Related Mechanisms in the Zebrafish Liver (ZF-L) Cell Line and in Zebrafish Embryos. *Aquat. Toxicol.* 215:105272-9999.
- 188247 : Moreman,J., O. Lee, M. Trznadel, A. David, T. Kudoh, and C.R. Tyler (2017): Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. *Environ. Sci. Technol.* 51(21): 12796-12805.

- 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.
- 191962 : Sendra,M., I. Moreno-Garrido, and J. Blasco (2023): Single and Multispecies Microalgae Toxicological Tests Assessing the Impact of Several BPA Analogues Used by Industry. *Environ. Pollut.* 333:12 p..
- 2) 環境庁 (2000) : 平成 11 年度 生態影響試験.
- 3) 国立環境研究所 (2026) : 令和 7 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 2025081 : Rezg. R., R. Oral, S. Tez, B. Mornagui, G. Pagano, and M. Trifuoggi (2022): Cytogenetic and Developmental Toxicity of Bisphenol A and Bisphenol S in *Arbacia lixula* Sea Urchin Embryos. *Ecotoxicology* 31: 1087-1095.
- 2025086 : Yang, F., Z. Zhao, H. Zhang, L. Zhou, L. Tao, and Q. Wang (2021): Concentration-Dependent Transcriptome of Zebrafish Larvae for Environmental Bisphenol S Assessment. *Ecotoxicol Environ Saf.* 223: 112574.
- 2025093 : Ding, T., W. Li, M. Yang, B. Yang, J. Li (2020): Toxicity and Biotransformation of Bisphenol S in Freshwater Green Alga *Chlorella vulgaris*. *Science of the Total Environment* 747: 141144.
- 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.
- 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.
- 2025133 : Zhou, D (2018): Ecotoxicity of Bisphenol S to *Caenorhabditis elegans* by Prolonged Exposure in Comparison with Bisphenol A. *Environmental Toxicology and Chemistry* 37(10): 2560-2565.
- 2025137 : Lee, L., C. Kim, H. Shin, Y. Kho, and K. Choi (2019): Comparison of Thyroid Hormone Disruption Potentials by Bisphenols A, S, F, and Z in Embryo-Larval Zebrafish. *Chemosphere*, 221: 115-123.
- 2025141 : S.Coutoa, J.M., A. de L. Souza, C.R. de A. Machado, R. de Almeida, A.L. de Sá Salomãob, and J. C. Camposa (2020): Adsorption of Bisphenol S from Aqueous Solution on Powdered Activated Carbon and Chronic Toxicity Evaluation with Microcrustacean *Ceriodaphnia dubia*. *Journal of Water Process Engineering* 37: 101490 .
- 2025149 : Park ,S., Y. Hong, J. Lee, Y. Kho, and K. Ji (2019): Chronic Effects of Bisphenol S and Bisphenol SIP on Freshwater Waterflea and Ecological Risk Assessment. *Ecotoxicology and*

Environmental Safety 185: 109694.

2025153 : Turan, D., and Ö.Ç. Arslan (2023): Investigation of Toxic Effects of BPA and BPA Analogues (BPS and BPAF) on *Spirulina* sp., *Desmodesmus subspicatus* and *Chlorella vulgaris*. Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences 40(4): 286-291.

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.

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.

5) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4'-sulphonyldiphenol; REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2025.10.29 現在).

1. Endocrine disrupter testing in aquatic vertebrates - in vivo. 001 Key Experimental study (2020).