

[3] 4,4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール

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'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール

(別の呼称：ビスフェノール AF)

CAS 番号：1478-61-1

化審法官公示整理番号：4-1335

化管法管理番号：

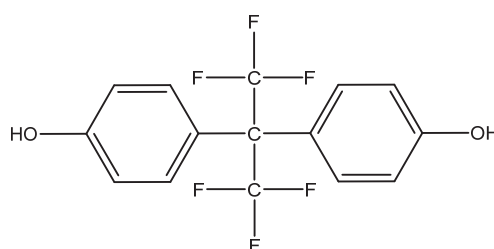
RTECS 番号：SN2780000

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：336.23

換算係数：1 ppm = 13.75 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

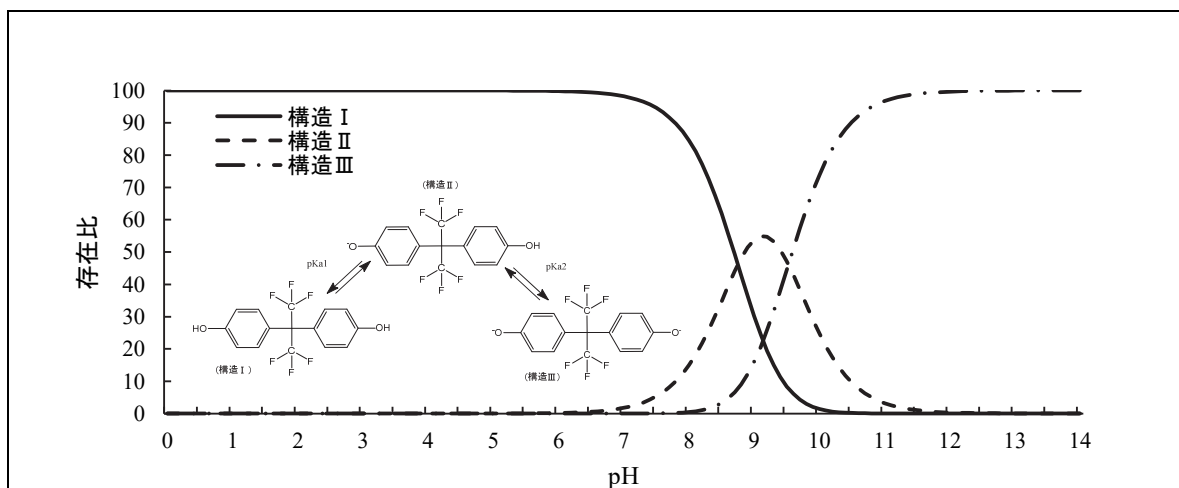
本物質は白色の結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

融点	161.7℃ (約 101 kPa) <sup>2)</sup>
沸点	≧350℃ (分解) <sup>2)</sup>
密度	1.5726 (比重)(20℃) <sup>2)</sup>
蒸気圧	5×10 <sup>-6</sup> Pa (外挿値) (20.0℃) <sup>2)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.79 (pH = 6.88、20℃、リン酸緩衝液) <sup>2)</sup>
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 8.7 ± 0.5、pKa2 = 9.5 ± 0.5 (Percepta <sup>3)</sup> の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	222 mg/L (pH = 7.32、20℃) <sup>2)</sup>

(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℃、イオン強度 0) : pKa1 = 8.7 ± 0.5、pKa2 = 9.5 ± 0.5 (Percepta<sup>3)</sup>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

易分解性ではない (試験期間: 4 週間、被験物質濃度: 20.1 mg/L、試験法: OECD テストガイドライン 301B) <sup>2)</sup>

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数:  $80 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>4)</sup>により推定)

半減期: 0.80~8.0 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ <sup>5)</sup>と仮定し推定)

##### 加水分解性

半減期: 1 年以上 (25°C) (推定) <sup>2)</sup>

#### 生物濃縮性

BCFss 5.2~9.0 (試験生物: ゼブラフィッシュ、試験期間: 168 時間、試験濃度: 1~20  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、OECD テストガイドライン 305) <sup>6)</sup>

BCFss 5.3~9.8 (試験生物: ゼブラフィッシュ、試験期間: 72 時間、試験濃度: 20  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、OECD テストガイドライン 305) <sup>6)</sup>

#### 土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc):  $7.6 \times 10^5$  (KOCWIN<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>。

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) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満

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 2018 年の生産量は、約 200 t 程度と推定されている<sup>1)</sup>。

## 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、ゴム架橋剤、特殊エンブラ用原料とされている<sup>10)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

特になし。

## 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 Model<sup>1)</sup>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	0.0	1.5	0.0	0.0
土壌	99.6	0.0	99.7	99.4
底質	0.4	98.5	0.3	0.6

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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 <sup>3</sup>									
室内空気	µg/m <sup>3</sup>									
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	<b>&lt;0.00038</b>	0.00070	<0.00038	<b>0.010</b>	0.00038	3/21	全国	2022	2)

3,4,4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール (別称: ビスフェノール AF)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
公共用水域・海水	μg/L	<b>&lt;0.00038</b>	<0.00038	<0.00038	<b>0.00070</b>	0.00038	2/11	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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
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>&lt;0.0056</u>	<0.0056	<u>0.021</u>	<i>0.0056</i>	1/7	東京都	2019	3)
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.00025	<0.00025	<0.00025	<i>0.00025</i>	0/1	東京湾	2012	4)
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 m<sup>3</sup>、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	0.00038 µg/L 未満程度 (2022) (限られた地域で 0.0056 µg/L 未満程度の報告がある (2019))	<b>0.000015 µg/kg/day 未満程度</b> (限られた地域で 0.00022 µg/kg/day 未満程度の報告がある)
食 物 土 壤	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	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	0.010 µg/L 程度 (2022) (限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2019))	<b>0.00040 µg/kg/day 程度</b> (限られた地域で 0.00084 µg/kg/day 程度の報告がある)
食 物 土 壤	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>≤0.000015</u>	<u>0.00040</u>
	参考値 <sup>a)</sup>	(<0.00022)	(0.00084)
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は 0.000015 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00040 µg/kg/day 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 0.00084 µg/kg/day 程度となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から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 0.010 µg/L 程度、海水域では 0.00070 µg/L 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・淡水において最大で 0.021 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	0.00038 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0056 µg/L 未 満程度の報告がある (2019) ]	0.010 µg/L 程度 (2022) [限られた地域で 0.021 µg/L 程度 の報告がある (2019) ]
海 水	0.00038 µg/L 未満程度 (2022)	0.00070 µg/L 程度 (2022)

注：1) 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

雌雄のラットに本物質を 34、110、340 mg/kg で単回強制経口投与した結果、血漿中で本物質の遊離体は 0.7~2.2 時間でピーク濃度に達した後に 1.7~3.4 時間の半減期で血漿中から消失し、薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増加し、性差はなかった。一方、遊離体+抱合体の血漿中濃度は 0.4~4.0 時間以内にピークに達したが、その濃度は遊離体の 19~79 倍と非常に高かった。血漿中の半減期は 340 mg/kg 群の雌を除くと 2.6~4.6 時間で遊離体と同程度であったが、ピーク濃度が高かったため、AUC は遊離体の 52~120 倍高かった。340 mg/kg 群の雌では半減期が 20 時間と長く、AUC は遊離体よりも 230 倍高かった<sup>1)</sup>。

雌雄のマウスに 34 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中で本物質の遊離体は 0.3~0.5 時間でピーク濃度に達した後に 1.3~4.2 時間の半減期で血漿中から消失した。一方、遊離体+抱合体の血漿中濃度は 0.3 時間でピークに達し、0.8 時間の半減期で血漿中から消失したが、遊離体に比べてピーク濃度は 30~38 倍、AUC は 12~23 倍高かった<sup>1)</sup>。

雌雄のラット及びマウスに 34 mg/kg を単回静脈内投与し、その結果を上記 34 mg/kg の経口投与の結果と比較したところ、本物質の生物学的利用能はラットの雄で 0.9%、雌で 1.0%、マウスの雄で 5.6%、雌で 3.1%であり、いずれも非常に低い値であった<sup>1)</sup>。

雄のラットに <sup>14</sup>C でラベルした本物質を 3.4、34、340 mg/kg で単回強制経口投与した結果、72 時間でそれぞれ投与した放射活性の 1.4、4.3、5.2%が尿中に、80、77、73%が糞中に排泄され、組織への残留は 0.2、0.6、1.5%であり、消化管を除くと肝臓で最も高かった。雌では、34 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 15%が尿中に、65%が糞中に排泄され、雄に比べて尿中排泄割合が高かったが、組織への残留は 0.7%で雄と同様に低く、組織の中では肝臓で高かった。また、雌雄のラットに 34 mg/kg を単回静脈内投与した結果、72 時間で雄は 0.6%を尿中に、76%を糞中に、雌は 7.9%を尿中に、71%を糞中に排泄し、経口投与時に比べて尿中排泄割合は雌雄とともに減少したが、糞中への排泄や体内残留は同程度であった。さらにカニューレ処置した雄のラットに 340 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で 52%が胆汁中へ排泄され、排泄速度は 2~4.5%/時の直線関係にあった<sup>2)</sup>。

雌雄のマウスに 34 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で雄は投与した放射活性の 9.9%を尿中に、72%を糞中に、雌は 24%を尿中に、53%を糞中に排泄し、尿中排泄割合はラットと同様に雄に比べて雌で高かった。体内残留は雄で 0.9%、雌で 1.6%と低く、組織の中では雌雄ともに胆嚢で最も高かった。また、同様にして 34 mg/kg を単回静脈内投与した結果、糞尿中への排泄割合や体内残留割合は経口投与時とほぼ同様であった<sup>2)</sup>。

上記の 340 mg/kg を経口投与した雄のラットの胆汁中では、放射活性の 90%以上が本物質のグルクロン酸抱合体であり、少量の硫酸抱合体、硫酸・グルクロン酸抱合体、グルクロン酸二重抱合体もあったが、本物質の未変化体は検出されなかった。一方、340 mg/kg を経口投与及び 34 mg/kg を静脈内投与した雄のラットの糞中では放射活性の 94~100%が本物質の未変化体であり、腸内での広範な脱抱合が示唆された。尿中では放射活性の 90%以上がグルクロン酸抱合体及びグルクロン酸二重抱合体であり、少量の未変化体も検出された<sup>2)</sup>。

## (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<sup>3)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3,400 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 ラット雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、100、400、1,000 mg/kg/day を 14 日間 (7 日/週) 強制経口投与する予備試験では、1,000 mg/kg/day 群で体重減少を認めたことから、5 日目から投与量を 350 mg/kg/day に減じて継続した。その結果、1,000→350 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 1 匹が死亡又は瀕死となって安楽殺したが、残りの雌雄は体重増加に転じ、15 日目の剖検では雄で脾臓の萎縮、蒼白化と水腎症を呈する腎臓の肥大、前胃上皮の白色巢、精囊の萎縮、膀胱の発赤がみられ、雌では 1 匹で子宮の萎縮がみられたが、残りの 1 匹には異常がなかった。400 mg/kg/day 群でも雄 1 匹、雌 2 匹に一時的な体重減少がみられ、雌はその後回復したものの、雄では軽度の減少が続き、剖検では雌 1 匹でガス貯留による胃腸管の膨張がみられた。100 mg/kg/day 群では雌 2 匹にごく軽微な体重増加の抑制が一時的にみられた以外に異常はなかったことから、NOAEL は 100 mg/kg/day と考えられた<sup>4)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、30、100 mg/kg/day を 28 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群の雌及び 100 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、100 mg/kg/day 群の雄で白血球数、総コレステロール、アルブミンの減少、サイロキシン (T4) の増加、雌でコリンエステラーゼ活性、総コレステロールの減少、総ビリルビン、T4 の増加に有意差を認めた。100 mg/kg/day 群の雄で腎臓及び副腎の相対重量の有意な増加を認め、100 mg/kg/day 群の雌雄 9 匹の大腸の管腔で拡張がみられた。病理組織検査では、100 mg/kg/day 群の雄の精巣でライディッヒ細胞の萎縮、副腎で束状帯の肥大、肝臓で肝細胞グリコーゲンの減少の発生率に有意差を認め、100 mg/kg/day 群の雄で骨髄及び脾臓の造血能低下、乳腺の萎縮、下垂体好塩基細胞の萎縮、雌の副腎で束状帯の肥大の発生率に増加がみられた<sup>5)</sup>。

生殖発生毒性については、各群の雄で精子への影響はなかったが、30 mg/kg/day 以上の群の雌で性周期の乱れがみられ、100 mg/kg/day 群で性周期の延長傾向がみられた<sup>5)</sup>。

この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day とする。

## ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を交尾前 14 日から交尾期間を通して雄に 42 日間、雌は妊娠、出産を通して哺育 4 日まで毎日強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群の雌雄で投与後に流涎及び口周辺の汚れを認め、頻度は低いものの 30、100 mg/kg/day 群でもみられたが、行動機能検査の結果に異常はなかった。雄

の 300 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、100 mg/kg/day 群でも 3 週目まで有意な抑制がみられた。雌では 1 週目に 300 mg/kg/day 群で軽度の体重減少、100 mg/kg/day 群で有意な体重増加の抑制がみられた。雄の 300 mg/kg/day 群でヘモグロビン濃度及び赤血球数の有意な減少を認め、血清では 100 mg/kg/day 以上の群でアルブミン及び総コレステロールの減少、ALT の上昇、300 mg/kg/day 群で血液尿素窒素の増加に有意差を認めたが、雌の血球成分や生化学成分に影響はなく、雌雄の尿にも影響はなかった。雄の 300 mg/kg/day 群で精巣及び精巣上体の絶対重量減少、肝臓、副腎の相対重量増加、精巣上体の相対重量減少に有意差を認めたが、雌の臓器重量に影響はなかった。病理組織検査では、30 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、100 mg/kg/day 以上の群の雄の前立腺で分泌量の減少、乳腺で管状腺胞状分化 (tubuloalveolar differentiation)、300 mg/kg/day 群の雄の腎臓で好塩基性尿細管及び尿細管の拡張、雌の乳腺で腺過形成、卵巣で卵胞嚢胞の発生率に有意な増加、100 mg/kg/day 以上の群の雄の精巣でライディッヒ細胞の萎縮を認めた<sup>4)</sup>。

生殖発生毒性については、300 mg/kg/day 群の雌 2 匹において、性周期の異常が認められ、300 mg/kg/day 群の雌 1 匹で休止期が継続し、交尾が成立しなかった。300 mg/kg/day 群の別の雌は性周期の延長が認められた。この雌は、交尾は成立したが妊娠しなかった。100 及び 30 mg/kg/day 群の雌においては、影響は認められなかった。各群の交尾率に有意差はなかったが、300 mg/kg/day 群の雌は 1 匹も妊娠せず、100 mg/kg/day 群では 7 匹が妊娠し、別の雌 3 匹は交尾は成立したが妊娠しなかった。また、100 mg/kg/day 群の 1 匹では交尾の兆候を示し、剖検で黄体と着床痕の存在を確認したが、この雌は生存仔を出産しなかった。この雌の病理学的検査において、子宮に壊死の痕跡が残っていた。30 mg/kg/day 群では雌 2 匹が妊娠しなかった。なお、100 mg/kg/day 以下の群では黄体数や着床数、胚死亡率、仔の出生率や生存率、体重、正面正向反射検査結果などに影響はなく、一般状態や剖検にも影響はなかった<sup>4)</sup>。

この結果から、一般毒性については、30 mg/kg/day を雄で LOAEL、雌で NOAEL とする。また、生殖発生毒性については、親で LOAEL を 30 mg/kg/day、仔で NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 15 匹を 1 群とし、0、937.5、1,875、3,750、7,500、15,000 ppm (妊娠 6 日～21 日の飼料消費量及び飼料中濃度の測定値から、本物質の摂取量はそれぞれ約 56、144、368 及び 618 mg/kg/day) を妊娠 6 日から授乳 28 日まで混餌投与した結果、すべての群の親動物は投与開始後数日以内に平均体重の有意な減少が認められた。授乳期間中、すべての投与群の群平均体重は、授乳開始時の対照群と比較して有意に減少した。生殖発生毒性については、投与群において、生存仔を産んだ親動物の割合、妊娠期間、性比に及ぼす本物質の影響は認められなかった。また、投与群では 1 産仔あたりの初期平均体重が対照群と比較して減少する傾向を示し、授乳 1 日目の産仔の平均体重は 937.5、3,750、7,500 ppm 群で対照群と比較して有意に減少した。また、投与群では対照群と比較して、1 腹あたりの平均生存数が少なかった。よって、改変型一世代試験の投与濃度は 338、1,125、3,750 ppm と選択された<sup>6)</sup>。

この結果から、一般毒性の LOAEL を母ラットで 56 mg/kg/day とし、生殖発生毒性の LOAEL

を仔で 56 mg/kg/day とする。

ウ) 交尾後の Sprague-Dawley ラット雌各 35 匹に対し、0、338、1,125、3,750 ppm (F<sub>0</sub> 雌について妊娠 6 日~21 日の飼料消費量及び飼料中濃度の測定値から、本物質の摂取量はそれぞれ約 24、81、279 mg/kg/day) を妊娠 6 日から授乳 28 日まで混餌投与した改変型一代試験を行った。F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代は親動物を介した曝露に加え、離乳後も同濃度で直接投与された。F<sub>0</sub> 雌においては、生存率や明確な臨床所見への影響はみとめられなかったが、3,750 ppm 群では妊娠中の体重増加が有意に抑制された。また、この影響に伴い、F<sub>1</sub> 仔の出生時体重は低下し、その影響は成長期を通じて継続した。

F<sub>1</sub> 世代では、1,125 ppm 以上の群で雌雄の体重減少が認められ、3,750 ppm 群の一部では膈の奇形や精巣異常が報告された。さらに、全投与群において繁殖成績の悪化が認められ、特に 3,750 ppm 群では妊娠個体が皆無であり、多くの雌で発情異常 (持続発情) が観察された。加えて、血中脂質濃度や血液学的指標に異常が認められた。

F<sub>2</sub> 世代の評価は 338 及び 1,125 ppm 群に限定され、出生前の影響においては、着床数や黄体数の減少、生後においては発育指標 (開膈、精巣下降、包皮と亀頭の分離など) の異常、さらには発育遅延や形態異常 (外性器奇形、脳室拡大など) が認められた。

また、本物質は F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代において臓器重量に影響を与え、特に生殖器の低形成が顕著であった。薬物動態解析の結果からは、胎仔や新生仔への移行性が高く、早期発育段階では抱合代謝が未熟であることが示された<sup>6)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を母ラット (F<sub>0</sub>) で 1,125 ppm (81 mg/kg/day) とし、生殖発生毒性の LOAEL を母ラット (F<sub>1</sub>) で 338 ppm (24 mg/kg/day)、F<sub>1</sub> 仔動物で 338 ppm (28 mg/kg/day)、F<sub>2</sub> 仔動物で 338 ppm (32 mg/kg/day) とする。

エ) 雌の CD-1 マウス 19 匹を 1 群とし (対照群は 15 ないし 13 匹)、300 µg/kg/day を 14 日間、及び 28 日間連続して強制経口投与した結果、体重及び子宮相対重量には有意な変化はなかったが、子宮では、子宮内膜収縮、子宮内腔上皮の高さの減少、子宮腺数の増加が認められた<sup>7)</sup>。

オ) 本物質については、いくつかの内分泌攪乱作用を示唆するスクリーニング試験の報告がある。例えば、Feng ら (2012) では、本物質 0、2、10、50、200 mg/kg/day を 14 日間経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の雄のラットにおいて、血清テストステロン等のホルモンの変動や精巣における遺伝子発現の抑制が観察されている<sup>8)</sup>。また、Yamasaki ら (2003) による子宮肥大試験では、本物質 0、8、40、100 mg/kg/day を 3 日間連続で皮下投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群で子宮重量が有意に増加した。また、ハーシュバーガー試験で本物質 0、50、200、600 mg/kg/day を生後 56 日目から 10 日間投与した結果、600 mg/kg/day 群では、毒性影響が出たため途中で用量を 400 mg/kg/day に減じたが、対照群に比較して亀頭重量が有意に増加した<sup>9)</sup>。しかし、これらの試験は短期間のスクリーニング試験であり、内分泌攪乱作用による健康影響の発現に関する明確な因果関係は示されていない。

## ④ ヒトへの影響

ア) 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<sup>10)</sup>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 33.4%、尿中濃度  $\geq 0.036 \mu\text{g/L}$ ) で妊娠糖尿病のオッズ比が 1.70 (95% CI: 1.08-2.67) と報告されている。妊娠初期尿中濃度 (比重補正後) の幾何平均値は  $0.030 \mu\text{g/L}$  (95% CI: 0.028-0.031)、検出率は 42.6 % であり、中央値 (IQR) は検出下限未満 (検出下限未満, 0.049) であった。

多嚢胞性卵巣症候群については、中国で実施された症例対照研究<sup>11)</sup>で、ロジスティック回帰分析の結果、本物質の尿中濃度を自然対数変換した値が 1 単位増加するごとの調整オッズ比が 1.07 (95% CI: 1.02-1.13) を示した。また、最高四分位群 ( $> 0.35 \mu\text{g/g Cr}$ ) ではオッズ比 1.89 (95% CI: 1.31-2.37)、P-trend = 0.02 と有意な関連が認められている。尿中濃度の中央値 (IQR) は、 $0.09 (0.01, 0.35) \mu\text{g/g Cr}$  であった。

さらに、原因不明の反復流産に関しては、中国の症例対照研究<sup>12)</sup>において、最高四分位群 ( $> 0.36 \mu\text{g/g Cr}$ ) のオッズ比が 2.08 (95% CI: 1.53-2.83)、P-trend = 0.03 と報告されている。混合曝露解析においても、本物質は寄与率 25.1% を占める主要因子の一つとされている。尿中濃度の中央値 (IQR) は、 $0.09 (0.01, 0.36) \mu\text{g/g Cr}$  であった。

なお、これらの研究ではいずれも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。

## (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<sup>6,13)</sup>、及び大腸菌<sup>6)</sup>で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>14)</sup>。S9 無添加のヒト末梢血単核細胞で DNA 傷害を誘発し<sup>15)</sup>、S9 無添加のヒト肝癌細胞 (HepG2) で DNA 傷害を誘発した報告<sup>16)</sup>、誘発しなかった報告<sup>13)</sup>があった。S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で染色体異常<sup>14)</sup>を

誘発しなかったが、異数性<sup>14)</sup>、細胞形質転換<sup>17)</sup>を誘発し、S9無添加のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) で小核<sup>18)</sup>を誘発した。

イ) *in vivo* 試験系については、混餌投与した雌雄のラットにおいて、末梢血小核試験における小核赤血球の頻度に有意な増加は認められず、陰性であった。また、PCE (未成熟赤血球) 比率にも有意な変化はなく、本物質が赤血球造血に影響を及ぼさないことが示唆された<sup>6)</sup>。

### 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、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (体重増加の抑制) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 1.0 mg/kg/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

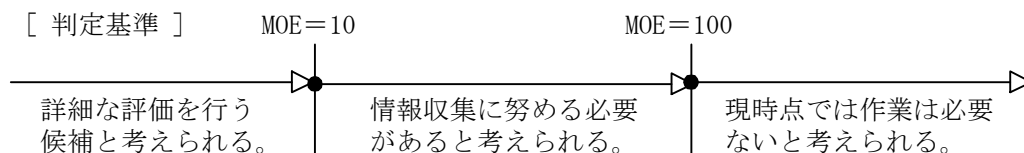
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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 0.000015 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00040 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 1.0 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 250,000 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	—	—	1.0 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000015 µg/kg/day 未満程度	0.00040 µg/kg/day 程度			250,000



【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 0.00084 μg/kg/day 程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 1.0 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 120,000 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も、現時点では作業は必要ないと考えられる。

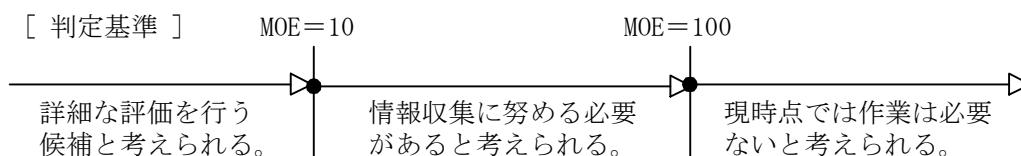
イ) 吸入曝露

【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		○	<b>52</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		<b>&gt; 808</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
		○	1,300	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	IC <sub>20</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)- 186111
		○	< 1,680	<i>Phaeodactylum tricorutum</i>	珪藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,680	<i>Phaeodactylum tricorutum</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
		○	< 1,680	<i>Nannochloropsis gaditana</i>	真正眼点藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,680	<i>Nannochloropsis gaditana</i>	真正眼点藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
		○	< 1,680	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロン藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,680	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロン藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		3,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	IC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)- 186111
甲殻類等		○	5.3*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	MATC MOR	21	C	C	1)- 188280
		○	<b>230</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)- 186111
	○		<b>2,700</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)- 186111
	○		3,050	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)- 188280
魚類		○	<b>25</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (F0 世代胚)	NOEC REP /MOR (F1 世代)	120+清水 7	B	B	1)- 176946

3,4,4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール (別称: ビスフェノール AF)

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
			32*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	MATC MOR / GRO	5	B	—	1)- 191457
			34	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT	4	B	—	2)- 2025112
			320*1	<i>Oryzias melastigma</i>	メダカ属 (胚)	MATC HAT	12	B	—	1)- 191450
			1,160	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 189369
			1,490*2	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 188358
			1,600	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 188247
			2,040	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	2)- 2025203
	○		<b>2,470</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)- 2025203
その他	○		4.37	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	2)- 2025098
		○	≥49*3	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	NOEC MOR/REP/GRO	28 (F0 世代) +21 (F1 世代)	C	C	2)- 2025119
	○		<b>968*3</b>	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)- 2025119

**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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IC<sub>50</sub> (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、

IC<sub>20</sub> (20% Inhibitory Concentration) : 20%阻害濃度、LC<sub>50</sub> (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) : 遊泳阻害、

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

\*2 文献から算出した平均値

\*3 文献から算出した毒性値

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

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-1</sup>。設定試験濃度は 0 (対照区)、62.5、124、250、500、1,000 µg/L (公比 2) であった。試験には AAP 培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の算術平均値) は、0 (検出限界未満)、52.2、119、200、398、808 µg/L であり、設定濃度の 80~96% であった。最高濃度区においても 50% 以上の生長阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 808 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 52 µg/L であった。

### 2) 甲殻類等

Tisler ら<sup>1)-186111</sup> は、ISO の試験方法 (ISO 6341、2012) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.90、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、8.0、12.0 mg/L であった。試験用水には、Elendt M4 培地 (硬度約 250 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,700 µg/L であった。

また、Tisler ら<sup>1)-186111</sup> は ISO の試験方法 (ISO 10706、2000) 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 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.11、0.23、0.45、0.90、1.8 mg/L (公比約 2) であった。試験用水には、Elendt M4 培地 (硬度約 250 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度から 20% 以上低下することはなかった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 230 µg/L であった。

### 3) 魚類

Ren ら<sup>2)-2025203</sup> 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、2.5、3、4、5、6 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 (CaCO<sub>3</sub> 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 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,470 µg/L であった。

また、Shi ら<sup>1)-176946</sup> はゼブラフィッシュ *Danio rerio* 胚を用いて、長期毒性試験を実施した。試験は半止水式 (受精後 14 日後までは 24 時間ごとに換水、その後は 1 日当たり半分容量換水) で実施され、設定試験濃度は 0 (助剤対照区)、5、25、125 µg/L (公比 5) であった。試験溶液の調製には、100 µL/L のエタノールが用いられた。曝露 120 日間後は清水に移し 7 日間飼育した。繁殖阻害 (受精率) 又は F1 世代の致死率に関する無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 25 µg/L であった。

### 4) その他の生物

Gilroy ら<sup>2)-2025119</sup> 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、3,200 µg/L 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 (対照区及び助剤対照区は除く) は、0.48、0.23、2、5.2、37、486、1,930 µg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 968 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

生態毒性試験で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 <sub>50</sub> (生長阻害)	808 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	2,700 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	2,470 µg/L
その他	<i>Planorbella pilsbryi</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	968 µg/L

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て最も小さい可能性がある値 (甲殻類等の 808 µg/L 超) 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 8.0 µg/L 超が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	52 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	230 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	120 日間曝露 + 清水 7 日間 NOEC (繁殖阻害 / F1 世代の致死)	25 µg/L

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、最も小さい値 (魚類の 25 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 2.5 µg/L 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 2.5 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】

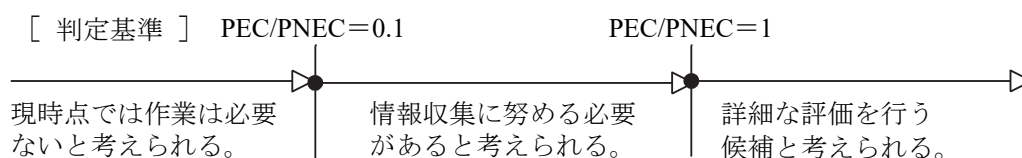
本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.00038 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.010 µg/L 程度、海水域では 0.00070 µg/L 程度であった。PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.004、海水域では 0.0003 となる。

したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

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	0.00038 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0056 µg/L 未満程度の報告がある (2019)]	0.010 µg/L 程度 (2022) [限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2019)]	2.5 µg/L	0.004
公共用水域・海水	0.00038 µg/L 未満程度 (2022)	0.00070 µg/L 程度 (2022)		0.0003

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 0.021 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.008 であった。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられた。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) シーエムシー出版(2019): 2020年版ファインケミカル年鑑: 418-420.
- 2) European Chemicals Agency (2025): ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4' - [2, 2, 2 - trifluoro - 1 - (trifluoromethyl)ethylidene]diphenol, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.22 現在).
- 3) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 5) 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.
- 6) Jiachen Shi et al.(2016):Uptake,depuration and bioconcentration of bisphenolAF(BPAF) in whole-body and tissues of zebrafish (Danio rerio), Ecotoxicology and Environmental Safety, 132 : 339-344 [ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4' - [2, 2, 2 - trifluoro - 1 - (trifluoromethyl)ethylidene]diphenol, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.22 現在).]
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 9) 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](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.04.17 現在).
- 10) 化学工業日報社(2025): 17625 の化学商品 : 992-993.

### (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) 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, Aillon K, Collins B, Patel PR, Riordan F, Sutherland V, Robinson VG, Fernando R, Fennell TR. (2019): Toxicokinetics and bioavailability of bisphenol AF following oral

- administration in rodents: a dose, species, and sex comparison. *Toxicol Appl Pharmacol.* 373: 39-47.
- 2) Waidyanatha S, Mathews JM, Patel PR, Black SR, Snyder RW, Fennell TR. (2015): Disposition of bisphenol AF, a bisphenol A analogue, in hepatocytes in vitro and in male and female Harlan Sprague-Dawley rats and B6C3F1/N mice following oral and intravenous administration. *Xenobiotica.* 45: 811-819.
  - 3) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
  - 4) Harlan Laboratories Ltd. (2010): 4,4'-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropane-2,2-diyl) diphenol: Oral (gavage) combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test in the rat (OECD 422 1996 with recovery groups). Project number: 2701/0003.
  - 5) Umamo T, Tanaka R, Yamasaki K. (2012): Endocrine-mediated effects of 4,4'-(hexafluoroisopropylidene) diphenol in SD rats, based on a subacute oral toxicity study. *Arch Toxicol.* 86: 151-157.
  - 6) NTP (2022): NTP Developmental and reproductive toxicity technical report on the modified one-generation study of Bisphenol AF (CASRN 1478-61-1) administered in feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley<sup>®</sup> SD<sup>®</sup>) rats with prenatal, reproductive performance, and subchronic assessments in F1 offspring. DART Report 08.
  - 7) Wu X, Yang X, Tian Y, Xu P, Yue H, Sang N. (2023): Bisphenol B and bisphenol AF exposure enhances uterine diseases risks in mouse. *Environ Int.* 173: 107858.
  - 8) Feng Y, Yin J, Jiao Z, Shi J, Li M, Shao B. (2012): Bisphenol AF may cause testosterone reduction by directly affecting testis function in adult male rats. *Toxicol Lett.* 211: 201-209.
  - 9) Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K, Takatsuki M. (2003). Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology.* 183: 93-115.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.

- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Kanai H, Barrett JC, Metzler M, Tsutsui T. (2001): Cell-transforming activity and estrogenicity of bisphenol-A and 4 of its analogs in mammalian cells. *Int J Cancer.* 93: 20-25.
- 18) Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M. (1997): Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutat Res.* 390: 21-31.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 176946 : Shi,J., Z. Jiao, S. Zheng, M. Li, J. Zhang, Y. Feng, J. Yin, and B. Shao (2015): Long-Term Effects of Bisphenol AF (BPAF) on Hormonal Balance and Genes of Hypothalamus-Pituitary-Gonad Axis and Liver of Zebrafish (*Danio rerio*), and the Impact on Offspring. *Chemosphere* 128:252-257.
- 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.
- 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.
- 188280 : Chen,S., X. Li, H. Li, S. Yuan, J. Li, and C. Liu (2021): Greater Toxic Potency of Bisphenol AF than Bisphenol A in Growth, Reproduction, and Transcription of Genes in *Daphnia magna*. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 28(20): 25218-25227.
- 188358 : Yang,Y., T.L. Tang, Y.W. Chen, W.H. Tang, and F. Yang (2020): The Role of Chorion Around Embryos in Toxic Effects of Bisphenol AF Exposure on Embryonic Zebrafish (*Danio rerio*) Development. *Estuar. Coast. Shelf Sci.* 233:11 p.
- 189369 : Gao,Y., A.J. Li, W.J. Zhang, S.C. Pang, Y. Liang, and M.Y. Song (2022): Assessing the Toxicity of Bisphenol A and Its Six Alternatives on Zebrafish Embryo/Larvae. *Aquat. Toxicol.* 246:9 p.
- 191450 : Huang,Z., J. Gao, Y. Chen, Z. Huan, Y. Liu, T. Zhou, and Z. Dong (2023): Toxic Effects of Bisphenol AF on the Embryonic Development of Marine Medaka (*Oryzias melastigma*). *Environ. Toxicol.* 38(6): 1445-1454.
- 191457 : Zhang,Y., T. Li, C. Pan, I.A. Khan, Z. Chen, Y. Yue, and M. Yang (2022): Intergenerational Toxic Effects of Parental Exposure to Bisphenol AF on Offspring and Epigenetic Modulations in Zebrafish. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 823:9 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) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2025098 : Cohenour, J. Kadie, W.C. Maloney, C. Cilliers, S. M. Schuh (2019): Bisphenol A, Bisphenol AF, Di-n-butyl Phthalate, and 17 $\beta$ -estradiol Have Shared and Unique Dose-dependent Effects on Early Embryo Cleavage Divisions and Development in *Xenopus Laevis*. Reproductive Toxicology 84: 65-74.

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  $\beta$ -cell Developments in Zebrafish Embryos Treated with Bisphenol F and AF. Heliyon 10(13): e33805.

2025119 : McNabney, C. Venier, V. Pham-Ho, É.C. Montreuil Strub ÉC, 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.

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.

3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]diphenol; bisphenol AF, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10 full, Registration role: Lead) (2025.10.29 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental study (2007)