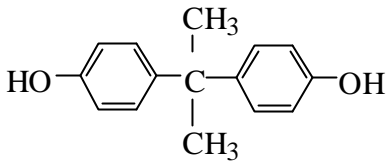


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	98 - 5	官報公示 整理番号	4 - 123	CAS 番号	80 - 05 - 7
名 称	4, 4'-イソプロピリデンジフェノール 別名：ビスフェノール A、 2, 2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン、4, 4'-(1-メチルエチリデン)ジフェノール、4, 4'-イソプロピリデンビスフェノール		構造式		
分子式	C ₁₅ H ₁₆ O ₂		分子量	228.29	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 2, 2'-イソプロピリデンジフェノール、フェノール 添加剤又は安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：白色固体 ²⁾ 融 点：156 ³⁾ 、155~157 ⁴⁾ 沸 点：360.5 ³⁾ 引 火 点：207 (o.c.) ⁵⁾ 発 火 点：600 ⁵⁾ 爆発限界：文献なし 比 重：d ₂₅ ²⁵ 1.195 ³⁾ 蒸気密度：7.87(空気 = 1) 蒸 気 圧：5.3×10 ⁻⁶ Pa(4×10 ⁻⁸ mmHg)(20 ²⁾)、87 Pa(0.65 mmHg)(190 ⁵⁾) 分配係数：log Pow；3.32(実測値) ⁶⁾ 、3.67(計算値) ⁶⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：文献なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 213(基準ピーク, 1.0)、228(0.26)、119(0.25)、91(0.13) ⁷⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} = 314 ²⁾ 、1,524 ²⁾ 粒度分布：文献なし 溶 解 性：4, 4'-イソプロピリデンジフェノール/水；120 mg/l(25 ²⁾) アルコール、エーテル、アセトンなどの有機溶媒と自由に混和。ベンゼンには難溶。 換算係数：1 mg/m ³ = 0.105 ppm (気体, 20 ²⁾) 1 ppm = 9.49 mg/m ³					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 170,363 t(製造 156,788 t 輸入 13,575 t)⁸⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：ポリカーボネート樹脂原料(70%)、エポキシ樹脂原料、不飽和ポリエステル樹脂原料及びフェノール樹脂原料(28%)、樹脂添加剤(難燃剤原料、塩化ビニル安定剤)(1.5%)、感熱紙顕色剤(0.3%)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁹⁾ (化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg / ℓ	30 mg / ℓ
BOD から算出した分解度		
0 %		

OECDテストガイドライン 302A(修正 SCAS 法)により、20mg / ℓ の4, 4'-イソプロピリデンジフェノールは、30日間で87～95%分解されるとの報告がある¹⁰⁾。また、順化汚泥を用いたクロードボトル試験でも生分解されたとの報告もある¹⁰⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $60 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (25)²⁾、OH ラジカル濃度を $5.0 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 3.2～6.4 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁹⁾ (化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.15 mg / ℓ	5.1～13.3
第 2 区	0.015 mg / ℓ	< 20～67.7

3) 環境分布・モニタリングデータ¹¹⁾

実施年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他 ng/m ³
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
51	0/60 - (0.05 ~ 0.1)	0/50 - (0.2 ~ 5)	0/10 - (0.005)	調査データなし
(平) 8	41/148 0.010 ~ 0.268 (0.01)	79/163 5.9 ~ 600 (5)	7/159 0.015 ~ 0.287 (0.013)	大気 0/18 - (24)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg / l) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg / l) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準 (案) ¹²⁾
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁰⁾ (セレナストラム)	/	2.5(96-h):増殖阻害	(toxic)
	<i>Skeletonema costatum</i> ¹⁰⁾ (スケルトネマ)		1(96-h):増殖阻害	分類基準なし
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹⁰⁾ (オオミジンコ)	-	3.9(48-h):遊泳阻害	toxic
	<i>Mysudiosis bahia</i> ^{10, 13)} (ミシッドシュリンプ)	1.1(96-h)	-	分類基準なし
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹⁰⁾ (ニジマス)	4(96-h)	/	toxic
	<i>Pimephales promelas</i> ^{2, 10, 13)} (ファットヘッドミノー)	4.6(96-h)		toxic

- : データなし

()内分類: OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

分類基準なし: 試験生物種が OECD 分類基準の推奨生物種以外

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{2, 14, 15)}

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	2,400-5,280 mg/kg	3,250-5,660 mg/kg	2,230 mg/kg	4,000 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	3,585 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	150 mg/kg	-	-	-
皮下 LD ₅₀	-	2,400 mg/kg	-	-

ウサギの皮膚に 40%ジメチルスルフォキシド溶液として 6.4 g/kg を、あるいは 10%プロピレングリコール溶液として 2.0 g/kg を 24時間閉塞適用した実験で死亡がみられている。ウサギの腹部に 40%ジメチルスルフォキシド溶液を開放適用した場合にはわずかな発赤がみられている¹⁵⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に 250 mg を開放適用で中等度の刺激性を示し、ウサギの眼に 0.25 mg を 24 時間適用して重度の刺激性を示す¹⁴⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに 0.2、0.5、1.0、2.0、4.0% (雄 : 500、1,000、2,200、5,500、14,600 mg/kg/day、雌 : 600、1,300、2,500、6,300、22,000 mg/kg/day) を 13 週間混餌投与した実験で、0.5%以上で赤血球数及びヘマトクリット値の低下、1.0%以上でヘモグロビン濃度の低下、尿細管の嚢胞状拡張、嚢胞周囲の線維増生、尿細管上皮の変性及び再生、硝子尿円柱、2.0%以上で体重増加抑制、肝臓の相対重量の増加、卵巣相対重量の減少、大腿骨及び胸骨における線維性骨異栄養症、心筋細胞の萎縮、4.0%で消瘦、摂餌拒否によると思われる死亡、血小板数の増加、腎相対重量の増加、脾臓の髄外造血の亢進がみられている¹⁶⁾。

ラットに 0.2、0.4、0.8、1.2% を 14 日間混餌投与した実験で、0.4%以上で体重増加の抑制、0.8%以上で摂餌量の減少がみられている²⁾。ラットに 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1% で 90 日間混餌投与した実験で、0.1%で体重減少がみられている²⁾。

イヌに 0.1、0.3、0.9% を 90 日間混餌投与した実験で、0.9%で肝臓の相対重量の増加がみられている²⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを 10、50 及び 150 mg/m³ に 6 時間暴露を 2 週間に 9 回繰り返した実験で、50 mg/m³ 以上で鼻周囲の汚れ、鼻腔粘膜の炎症、扁平上皮過形成、150 mg/m³ で会陰部の汚れ、体重減少がみられている²⁾。ラットを 15-86 mg/m³ に反復暴露した実験で、貧血傾向、体重

増加抑制がみられている¹⁵⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(S9±) ²⁾	-
		大腸菌(S9±) ²⁾	-
		酵母(S9±) ²⁾	-
	染色体異常試験	ラット培養上皮細胞(S9±) ²⁾	-
<i>in vivo</i>	DNA 傷害試験	ラット(経口、腹腔内投与) ¹⁴⁾	+
	優性致死試験	ラット ¹⁰⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスの雄に 0.1、0.5%、雌に 0.5、1.0% で 103 週間混餌投与した実験では、雄の 0.1% 以上で白血病あるいはリンパ腫の発生率が増加しているが統計学的に有意ではない^{2, 17)}。

雌雄の F344 ラットに 0.1、0.2% で 103 週間混餌投与した実験では、雄の 0.2% 群で白血病の発生率が増加しているが統計学的に有意ではない。また、雄の 0.1% 以上の群で精巢の間細胞腫の発生率が有意に増加しているが、老齢の F344 ラットの雄では高頻度にみられる腫瘍であるため投与に関連した腫瘍発生と評価されていない^{2, 17)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに 160、320 及び 640 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験で、すべての投与群で母動物の体重増加が抑制されたが、胎児毒性、奇形ともみられていない¹⁸⁾。

マウスに 500、750、1,000 及び 1,250 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験で、すべての投与群で母動物に死亡がみられ、1,250 mg/kg/day では母動物で体重増加の抑制、胎児体重の減少、吸収胚の増加がみられたが、奇形はみられていない¹⁸⁾。

マウスに 437、875、1,750 mg/kg/day を混餌投与した 2 世代試験において、第 1 世代では 875 mg/kg/day 以上の雌で摂餌量の減少と産児数の減少、1,750 mg/kg/day の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、雌で体重の減少と妊娠期間の延長、雄で精子の運動性の低下と精囊重量の減少がみられている。第 2 世代では、全群で精巢上体及び精囊重量の低下、1,750 mg/kg/day で肝臓及び腎臓重量の増加、出生後死亡の増加がみられている¹⁹⁾。

(2) 腹腔内投与

ラットに 85、125 mg/kg/day を妊娠 1 日目から 15 日目までの 15 日間腹腔内投与した実

験で、両群で胎児の体重と頭尾長が減少し、脳室拡張及び骨化遅延がみられ、125 mg/kg/day では着床数及び生存胎児数の減少がみられたが、奇形はみられていない²⁰⁾。

卵巣を摘出したラットの雌に 25、50 及び 100 mg/kg を単回腹腔内投与した実験で、50 mg/kg 以上で子宮内液量が増加している²⁰⁾。

(3) その他の経路

雌雄マウスに本物質を 100 mg 含有するシリコンゴム片を皮下に 2 週間埋植した実験で、生殖能力に異常はみられなかったが、雌の子宮重量が増加している²⁾。また、雌のラットの皮下に埋植したミニポンプで 0.1 及び 54 mg/kg/day を投与した実験で、乳腺での細胞増殖が促進されていることが示されている²¹⁾。さらに、本物質は *in vitro* においてもエストロゲン様作用を示唆する報告がある。高圧蒸気滅菌をしたポリカーボネート製のフラスコから溶出した本物質がエストロゲン受容体の Radio Receptor Assay でエストラジオールの 1/2,000 の活性を示したことが報告されている²²⁾。また MCF-7 細胞(ヒト乳がん培養細胞)において 10-25 nM でプロゲステロン受容体の発現を誘導し(エストラジオールの 1/5,000)、25 nM で MCF-7 細胞の増殖を促進している²²⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

女性の歯科技工師が本物質を 0.014-0.015% 含む歯科用の合成樹脂を 4 年間使用後、手にアレルギー性皮膚炎が発生している²³⁾。

ペンキ工場働く男性が、本物質及び他のアクリル酸塩を含む紫外線硬化ペンキ製造に 2 ヶ月間従事後、手に水泡性皮膚炎を生じている。パッチテストで 0.016% の濃度で反応がみられている²³⁾。

3) 発がん性^{24, 25, 26)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994 年)		1996 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1997 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{25, 26)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1997年)	記載なし	-

7. 生体内運命

ラットに¹⁴Cで標識した本物質 800 mg/kg を単回経口投与した実験で、投与量の 28% は主にグルクロン酸抱合体として、また 56% は未変化体または水酸化物として尿中に排泄されている。呼気中の二酸化炭素には検出されていない。また、投与 8 日後には体内に標識化合物は残存していない¹⁵⁾。

8. 分類(OECD 分類基準・案¹²⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ラット、ウサギ、モルモットでクラス 5、経皮投与ではウサギでクラス 4 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対しては toxic に該当し、甲殻類及び魚類に対しては toxic に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質はヒトでは長期暴露で皮膚炎を生じており、動物実験では皮膚及び眼に対する刺激性が報告されている。実験動物での反復投与では赤血球数及びヘマトクリット値の低下や脾臓での髄外造血の亢進などの貧血症状、尿細管への影響、肝重量の増加、線維性骨異栄養症、卵巣重量の減少等がみられている。変異原性については、*in vivo* 試験で一部陽性の報告があるが、多くの試験で陰性と報告されている。発がん性については、マウスとラットで白血病/リンパ腫の発生率のわずかな増加と、老齢雄ラットに高頻度で発生する精巣の間細胞腫の有意な増加がみられたが、いずれも投与との関連は評価されず、ヒトでの発がんの報告もないため各評価機関においては発がん性の評価はされていない。生殖・発生毒性については、催奇形性は認められていないが、精巣、卵巣等への影響がみられている。本物質はエストロゲン様作用が報告されており、近年、内分泌攪乱物質として作用する疑いがもたれている物質の一つである。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて主として水圏及び底質中に分布するものと予想される。水圏では好氣的分解を受けにくい、魚類への濃縮性は低い。大気圏では主に OH ラジカルとの分解反応が関与しており、1 日以内に半減すると計算されている。環境庁のモニタリングデータでは水質、底質及び魚類中から検出されている。水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対して

も toxic である。

2) 指摘事項

- (1) 長期暴露で皮膚炎を生じる。
- (2) 実験動物で雌雄の生殖器への影響がみられ、その作用機序としてエストロゲン様作用を示す報告があり、内分泌攪乱作用が疑われている。
- (3) 環境庁による河川・湖沼・海域の水質汚濁に係わる要調査項目(平成 10 年)に取り上げられている。

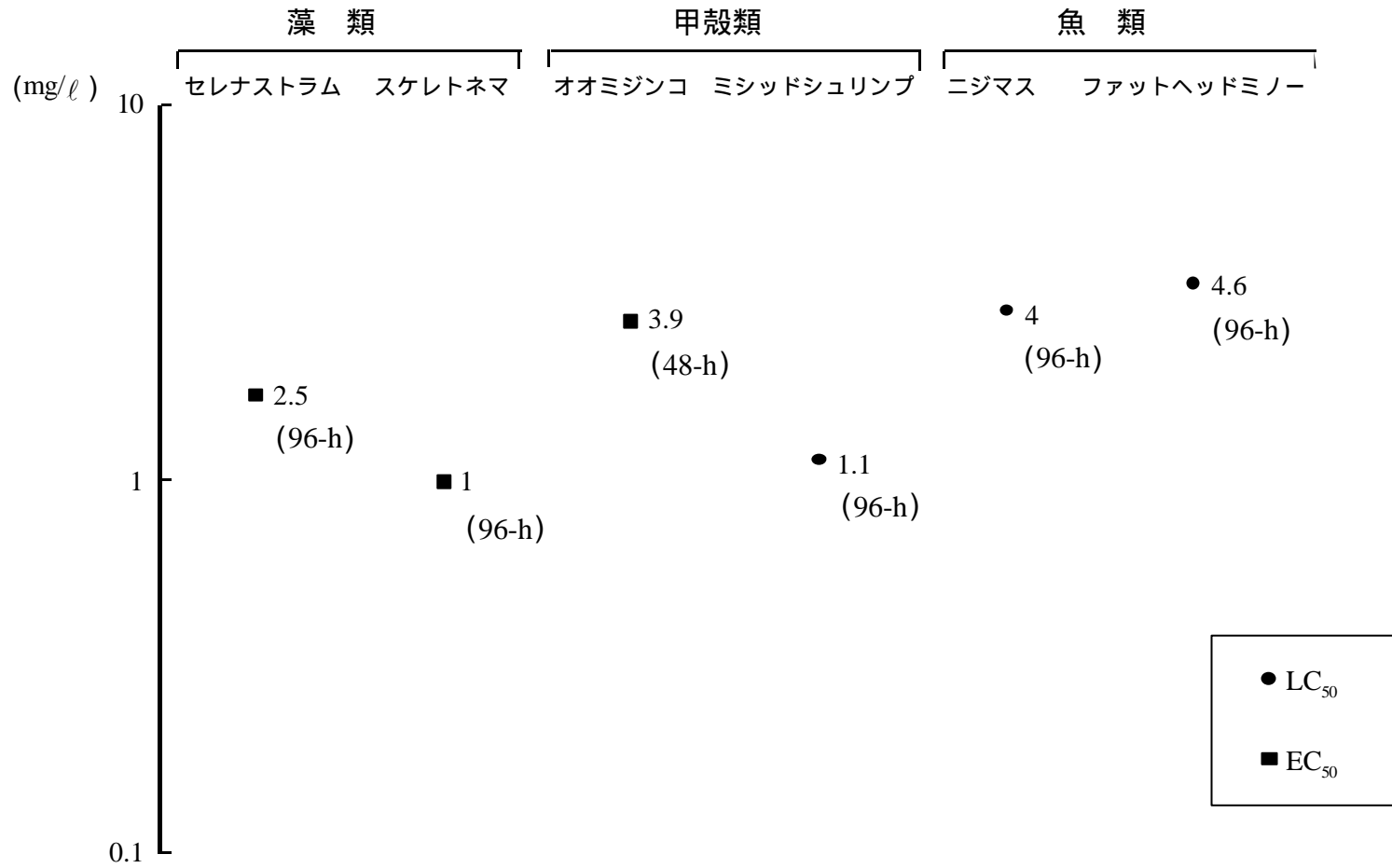
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1998).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine (1996).
- 3) 有機合成化学協会編, 有機化合物辞典, 講談社(1985).
- 4) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 5) IPCS, International Chemical Safety Cards(1991).
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) 平成8年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 9) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 10) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1998).
- 12) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 13) AQUIRE/NUMERICA データベース.
- 14) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH (1996).
- 15) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1991).
- 16) 古川文夫, 衛生試験所報告, **112**, 89-96(1994).
- 17) NTP, National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **215**(1982).
- 18) Richard E. Morissey, Fundamental and Applied Toxicology, **8**, 571-582(1987).
- 19) Jerry Reel, Environmental Health Perspectives, **105**(supplement 1), 273-274(1997).
- 20) G. P. Bond, Soc. Toxicol. Abst. Pap. 19th. 1980, A23(1980).
- 21) Colerangle J. B., J. Sterpod, Biochem. Mol. Biol., **60**(1-2), 153-160(1997).
- 22) Krichnan, A. V., Endocrinology, **132**(6), 2279-2286(1993).
- 23) Riitta Jolanki, Contact Dermatitis, **33**, 94-99(1995).
- 24) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 25) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 26) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **39**, 129-149(1997).

別添資料

生態毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 2) AQUIRE/NUMERICA データベース.
- 3) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1995).