

リスク評価書

No. 94 (初期)

ビフェニル
(Biphenyl)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	16
別添3 ばく露作業報告集計表	35
別添4 測定分析法	36

2019年3月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質（別添2参照）

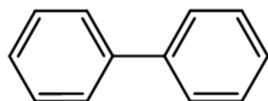
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：ビフェニル

4 別 名：BIPHENYL、Diphenyl、Phenylbenzene、Dibenzene

5 化学式：C₁₂H₁₀ / C₆H₅C₆H₅

6 構造式：



11 分子 量：154.2

12 CAS番号：92-52-4

13 労働安全衛生法施行令別表第9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有
14 害物）第465号

15 労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質（がん
16 原性指針対象物質）

17
18 (2) 物理的・化学的性状

19 外観：特徴的な臭気のある、白色の 融 点：70℃

20 結晶又は薄片。

引火点（C.C.）：113℃

21 密度：1.04 g/cm³

22 発火点：540℃

23 沸 点：256℃

24 爆発限界（空气中）：

0.6（111℃）～5.8（166℃）vol%

25 初留点：情報なし

26 溶解性（水）：0.0004 g/100 mL（20℃）

27 蒸留範囲：情報なし

28 〇クタール/水分配係数 log Pow：3.16/4.09

29 蒸気圧：1.19 Pa（25℃）

30 換算係数：1ppm=6.31 mg/m³（25℃）

31 蒸留密度（空気=1）：情報なし

1mg/m³=0.159 ppm（25℃）

32 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

33 製造・輸入量：1,000トン以上 2,000トン未満（平成25年度）

34 用 途：熱媒体及びその原料、染色助剤、防かび剤、合成樹脂

35 製造業者：調査した範囲で情報は得られなかった。

36 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

37 (1) 発がん性

38 ○ヒトに対しておそらく発がん性がある

39 根拠：F344ラット（1群雌雄各50匹）に、0、500、1500、4500 ppmのビフェニ
40 ルを2年間混餌投与した試験で、雄に膀胱の移行上皮がん、移行上皮乳頭腫
41 が認められたことから、雄ラットに膀胱がんを誘発すると考えられた。ま
た、BDF1マウス（1群雌雄各50匹）に、0、667、2000、6000 ppmのビフェ

32 ニルを2年間混餌投与した試験で、雌の肝細胞腺腫の発生率及び肝細胞腺腫
33 又は肝細胞がんの発生率が有意に増加したことから、雌マウスに肝細胞が
34 んを誘発すると考えられた。

35 (各評価区分)

36 国際がん研究機関 (IARC) : 情報なし

37 日本産業衛生学会 : 情報なし

38 EU CLP規則 : 情報なし

39 米国毒性プログラム (NTP) 13th : 情報なし

40 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) : 情報なし

41 ドイツ研究振興協会 (DFG) : 3B (2001年設定)

42

43 ○閾値の有無 : 判断できない

44 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

45

46 (2) 発がん性以外の有害性

47 ○急性毒性

48 致死性

49 ラット

50 吸入毒性 : LC_{50} = データなし

51 経口毒性 : LD_{50} = 2,140 mg/kg体重 ~ 3,280 mg/kg体重

52 経皮毒性 : LD_{50} = データなし

53

54 マウス

55 吸入毒性 : LC_{50} > 275 mg/m³ (4時間)

56 経口毒性 : LD_{50} = 1,900 mg/kg体重

57 経皮毒性 : LD_{50} = データなし

58

59 ウサギ

60 吸入毒性 : LC_{50} = データなし

61 経口毒性 : LD_{50} = 2,400 mg/kg体重

62 経皮毒性 : LD_{50} = 2,500 mg/kg体重 ~ > 5,010 mg/kg体重

63

64 ○皮膚刺激性 / 腐食性 : なし

65 根拠 : ビフェニルは、ウサギの正常、損傷いずれの皮膚に対しても刺激性を示
66 さない。

67 ○眼に対する重篤な損傷性 / 刺激性 : あり

68 根拠 : ウサギで軽度の刺激性を示した。

69

70 ○皮膚感作性 : なし

71 根拠 : OECD ガイドライン 406 に沿ったモルモットを用いた Maximization 試

72 験では、ビフェニルの皮膚感作作用は認められなかった。

73
74 ○呼吸器感作性：調査した範囲では報告は得られていない。

75
76 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

77 BMDL₁₀/HED=13.9 mg/kg体重／日

78 根拠：F344ラット（1群雌雄各50匹）に、0、500、1,500、4,500 ppmのビフェ
79 ニルを2年間混餌投与した試験（投与量は雄で各々36.4、110、378 mg/kg
80 体重／日、雌で各々42.7、128、438 mg/kg体重／日に相当）について、米
81 国環境保護庁（EPA）は、腎臓の非腫瘍性腎病変（移行上皮過形成及び
82 ヘモシデリン沈着）を指標として、NOAELを500 ppm（42.7 mg/kg体重
83 ／日）、LOAELを1,500 ppm（128 mg/kg体重／日）とし、腎乳頭の石灰
84 化から算出したBMDL₁₀/HEDを13.9 mg/kg体重／日とした。（混餌投与の
85 結果を吸入ばく露に換算した。）

86
87 不確実性係数 UF=10

88 根拠：種差（10）

89 評価レベル=1.86 ppm（11.68 mg/m³）

90 計算式：13.9 mg/kg体重 × 60 kg/10 m³ × 7/5（日数補正） × 1/10=11.68 mg/m³

91
92 ○生殖毒性：判断できない

93 根拠：一つの報告のみで生殖毒性を判断するには、情報が不十分である。また、
94 EPAがエンドポイントとした胸骨未骨化及び欠損について、影響と判断す
95 る骨化状態や骨化数が原著では明確になっていない。

96
97 ○遺伝毒性（変異原性を含む）：判断できない

98 根拠：ヒトにおいてビフェニルの遺伝毒性に関する報告はない。In vivo試験で、
99 ラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びマウスの骨髄を用いる小核
100 試験で陰性の結果が得られ、マウスの胃、大腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、
101 脳及び骨髄によるDNA鎖切断試験で陽性の結果がみられた。EPAはビフェ
102 ニルばく露により観察された遺伝毒性は酸化的損傷及び細胞毒性による二
103 次的なものと考えられるとしている。

104
105 ○神経毒性：あり

106 LOAEL=0.6 mg/m³

107 根拠：作業場のビフェニルの気中濃度が0.6～123 mg/m³である製紙工場の24
108 人の労働者において、脳波検査では、24人中10人で異常な脳波を示し、神
109 経筋電図検査では、尺骨神経の遅い運動神経線維の伝導速度（CVSF）が
110 有意に遅延し、脳及び末梢神経を障害し得ることが示唆された。各労働者
111 のばく露期間、ばく露濃度は不明であり、作業場の平均気中濃度も不明で

112 あるため、作業場における最低濃度の0.6 mg/m³をLOAELとした。

113
114 不確実係数 UF=10

115 根拠：LOAEL→NOAEL (10)

116 評価レベル=0.01 ppm (0.06 mg/m³)

117 計算式：0.6 mg/m³ × 8/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10=0.06 mg/m³

118
119 (3) 許容濃度等

120 ACGIH TLV-TWA : 0.2 ppm (1968 : 設定年)

121 根拠：ビフェニルの許容濃度—時間加重平均値として0.2 ppm (1.3 mg/m³) を
122 勧告する。この値はビフェニル粉塵に吸入ばく露されたラットやマウスの
123 鼻粘膜の刺激及び呼吸困難が起きる可能性を最小限にする濃度である。限
124 られたデータだが、ビフェニルのばく露は労働者に一時的な吐き気、嘔吐、
125 気管支炎を、更に重度になると、大量の慢性ばく露によって中枢及び末梢
126 神経の障害を引き起こすことが示された。皮膚、SEN及び発がん性のため
127 の表記やTLV-STELの勧告のための十分な証拠がない。

128
129 日本産業衛生学会：設定なし

130 DFG MAK : 設定なし、H (経皮吸収) (2001年設定)

131 米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) REL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³)

132 米国労働安全衛生庁OSHA PEL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³)

133 英国安全衛生庁 (HSE) WEL : 設定なし

134 米国産業衛生協会 (AIHA) WEEL : 設定なし

135
136 (4) 評価値

137 ○一次評価値：なし

138 発がん性を示す可能性があるが、遺伝毒性が判断できず、閾値の判断ができな
139 いため。

140 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、
141 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。閾値のな
142 い発がん性の場合には過剰発生率10⁻⁴に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リ
143 スク評価の手法」に基づき設定している。

144 ○二次評価値：0.2 ppm

145 ACGIH が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

146 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
147 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
148 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づ
149 き、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用してい
150 る。

152 3 ばく露実態評価

153 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添3に添付）

154 ビフェニルの有害物ばく露作業報告については、平成28年に33事業場から計
155 68作業について報告があり、対象物質の主な用途は、「他の製剤等の原料として使
156 用」、「対象物の製造」で、作業の種類は、「サンプリング、分析、試験又は研究
157 の業務」、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「保守、点検、分解、
158 組立又は修理の作業」、「掻き落とし、剥離又は回収の作業」等であった。

159 対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg未満」が25%、「500kg以上1t未満」
160 が7%、「1t以上10t未満」が25%、「10t以上100t未満」が12%、「100t以上
161 1000t未満」が19%、「1000t以上」が12%で、作業1回当たりの製造・取扱量
162 は、「1kg未満又は1L未満」が53%、「1kg以上1t未満又は1L以上1kL未満」
163 が37%、「1t以上又は1kL以上」が10%であった。

164 また、当該作業従事労働者数は、「5人未満」が66%、「5人以上10人未満」
165 が17%、「10人以上20人未満」が7%、「20人以上」が10%であった。

166 さらに、1日当たりの作業時間は、「15分未満」が57%、「15分以上30分未
167 満」が12%、「30分以上1時間未満」が7%、「1時間以上3時間未満」が12%、
168 「3時間以上5時間未満」が9%、「5時間以上」が3%で、発散抑制措置として、
169 密閉化装設備が設置されている作業は17%、局所排気装置が設置されている作業は
170 25%、全体換気装置が設置されている作業は14%であった。

171

172 (2) ばく露実態調査結果

173 有害ばく露作業報告のあった33事業場のうち、平成29年度に7事業場を選定し
174 てばく露実態調査を実施した。対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する
175 11人について個人ばく露測定を行うとともに、12地点についてスポット測定を実
176 施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均
177 濃度（8時間TWA）を算定した。

178

179 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- 180 ・サンプリング：InertSep Slim-J AERO SDBを用いて捕集
- 181 ・分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法

182

183 ○対象事業場における作業の概要

184 対象事業場における、ビフェニルの主な用途は、「他の製剤等の原料として使
185 用」であった。

186 ビフェニルのばく露の可能性のある主な作業は、「サンプリング」、「部品交
187 換」、「油の比重測定」等の作業で1回当たり数分から数十分の作業が多くを占
188 めていた。

189 また、作業環境は、調査した作業のすべてが屋外で行われ、ばく露防止対策は
190 7%の作業で局所排気装置が設置され、67%の作業で呼吸用保護具が使用されて
191 いた。

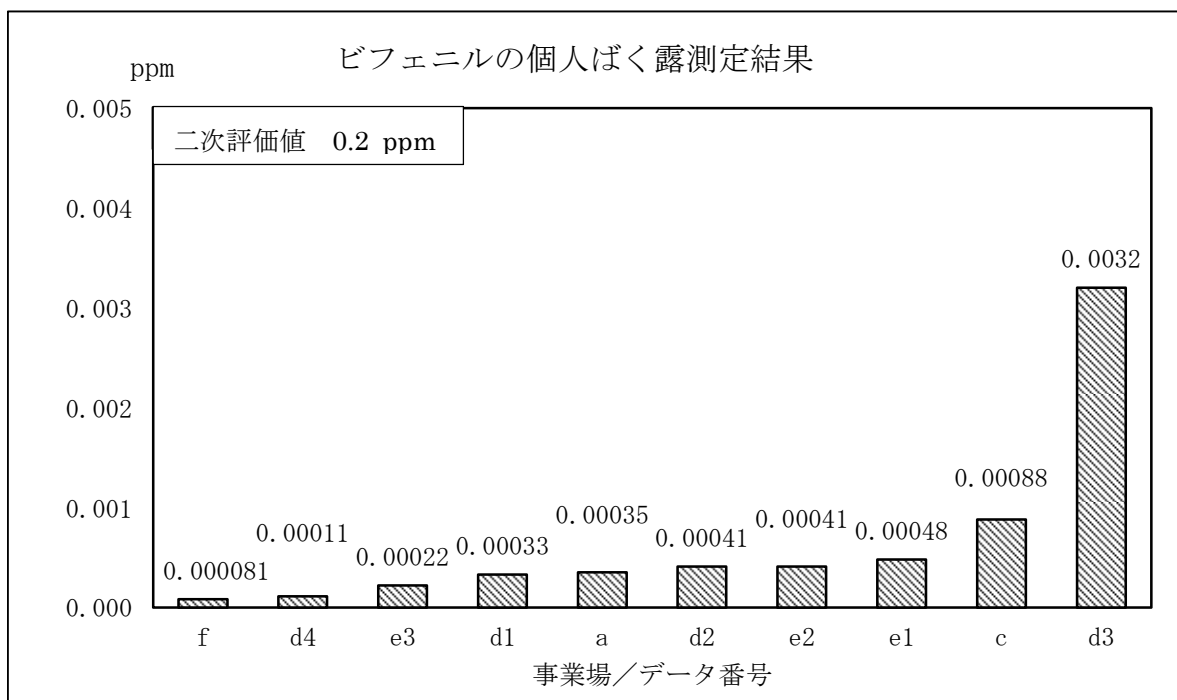
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219

○測定結果

測定は、11人の労働者に対し実施し、定量下限値以上の濃度であった10データを評価データとして採用した。個人ばく露測定の結果から、8時間TWAの最大値は、製品充填及び微調整の作業中に測定された0.0032 ppmであった。また、信頼率90%で区間推定した上限値（上側5%）は、0.0027 ppmであった。

このことから、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値の0.0032 ppmとなり、二次評価値の0.2 ppmを下回った。

また、スポット測定の実測データは、最大で油の比重測定作業の0.00856 ppmであり、1回の作業時間は各約5分、1月に各約1回の作業であった。



被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
d3	油の比重測定作業(約5分間)
c	ビフェニルを含有するスラッジの回収作業(23分間)
e1	洗浄油サンプリング、分析(10分間) クレオソート油サンプリング(5分間)
e2	コーカー副生油LOサンプリング（5分間）
d2	部品交換作業(約5分間)
a	ビフェニルを含有する脱ピッチ油のサンプリング(10分間) 検体の搬入作業(20分間)
d1	部品交換作業(約5分間) 配管等の洗浄作業(約7分間)

e3	缶洗浄、コーカー副生油LOサンプリング(10分間)
d4	油の比重測定作業(約5分間)
f	ローリーからの受け入れ作業(約60分間)

220
221
222

表：最大ばく露濃度の推定

使用データ数	10
個人ばく露実測データの最大値 (TWA値)	0.0032 ppm
コルモゴロフ・スミルノフ検定 (KS検定)	P値>=0.10 (対数正規分布に適合する)
区間推定上側限界値 (信頼率90%、上側5%)	0.0027 ppm
暫定2次評価値 ACGIH TLV-TWA	0.2 ppm

(KS検定にはエクセル統計2012を用いた)

223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236

4 リスクの判定及び今後の対応

ビフェニルの製造・取扱事業所においては、最大ばく露量 0.0032 ppm (個人ばく露実測データの最大値) は二次評価値 0.2 ppm を下回っており、経気道からのばく露によるリスクは低いと考えられる。

しかしながら、当該物質は経皮吸収が指摘されている (DFG が経皮吸収を勧告している) 物質であることから、経皮吸収に関する知見や保護具の使用等作業実態のデータを積み重ねた上で、経皮吸収の観点も含め、当該物質についてのリスク評価を確定させるべきである。

なお、当該物質は、労働安全衛生法においてリスクアセスメントの実施が義務付けられているが、ヒトに対しておそらく発がん性があり、神経毒性及び反復投与毒性を有すること、経皮吸収によるばく露の可能性があることから、事業者は、今後実施するリスク評価の結果を待たず、その製造・取扱作業に従事する労働者等を対象として、リスクアセスメントに基づくリスク低減措置を講ずることが必要である。

	対象事業 場数	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均 (※1)	8時間T WAの平 均 (※2)	最大 (※3)	単位作業 場所数	平均 (※4)	最大値 (※3)	単位作業 場所数	平均 (※5)	最大値 (※3)
ビフェニル											
2 ばく露作業報告対象物 を含有する製剤その他の物 の製造を目的とした原料と しての使用	3	6	0.00023	0.00033	0.00320	7	0.00323	0.06347	0	-	-
5 洗浄を目的とした使用	1	1	0.00060	0.00033	0.00033	2	0.00080	0.00106	0	-	-
1 2 その他	4	3	0.00050	0.00050	0.00088	3	0.00240	0.00580	0	-	-
計	7 (※6)	10	0.00032	0.00037	0.00320	12	0.00232	0.06347	0	-	-
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下5桁で処理した(1以上は有効数字3桁)											
※1：測定値の幾何平均値											
※2：8時間TWAの幾何平均値											
※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す											
※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均											
※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均											
※6：同一事業場で複数の用途に用いられている場合があるため、対象事業場数の計と用途ごとの対象事業数の計とは一致しない											

有害性総合評価表

1
2

物質名：ビフェニル

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀=データなし 経口毒性：LD₅₀=2,140 mg/kg体重～3,280 mg/kg体重 経皮毒性：LD₅₀=データなし</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀> 275 mg/m³ (4時間) 経口毒性：LD₅₀=1,900 mg/kg体重 経皮毒性：LD₅₀=データなし</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀=データなし 経口毒性：LD₅₀=2,400 mg/kg体重 経皮毒性：LD₅₀=2,500 mg/kg体重～ > 5,010 mg/kg体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>吸入ばく露</u></p> <ul style="list-style-type: none"> マウス (1群雌雄各10匹、系統不明) に平均14.11、38.40、42.80 ppm (各々、89.0、242.2 及び270.0 mg/m³) のビフェニルを4時間吸入ばく露し、14日間観察した。ばく露中は、活動過剰が見られ、また軽い呼吸の乱れが認められたが、これらの影響は、観察期間中に回復した。42.80ppm群の雄1匹がばく露2時間後死亡したが、死因はビフェニルばく露によるものではなかった。生き残った個体についての病理所見では、肺に軽度のうっ血が見られた。 SDラットを用いた吸入試験では、0.8 あるいは3 ppm (5.1 あるいは19.2 mg/m³) のビフェニルを、各々、26℃あるいは32℃で6時間処理した場合には、何らの変化も見られなかった。ラットに、3 g/m³ のビフェニル (おおよその濃度) を7時間吸入させた場合、外見でも行動でも、処置に依存した変化は見られなかった。但し、この試験では、方法や粒子の大きさなどについての詳細な情報は示されていない。 <p><u>経口ばく露</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 急性影響として、多尿症、呼吸亢進、流涙、食欲不振、体重減少、筋力低下及び昏睡状態、肝細胞の脂肪変性、極度のネフローゼ病巣 (しばしば、急性あるいは亜急性糸球体腎炎を起こす)、心筋組織の変性病巣、肺内充血あるいは稀に、肺胞の浮腫などが含まれる。数日間生きた動物には、腸管あるいは肺小葉に炎症が見られた。
イ 刺激性／腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：なし</p> <p>根拠：ビフェニルは、ウサギの正常、損傷いずれの皮膚に対しても刺激性を示さない。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p>

	根拠：ウサギで軽度の刺激性を示した。
ウ 感作性	皮膚感作性：なし 根拠：OECDガイドライン406に沿ったモルモットを用いたMaximization試験では、ビフェニルの皮膚感作作用は認められなかった。 呼吸器感作性：調査した範囲では報告は得られていない。
エ 反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）	BMDL _{10/HED} ＝13.9 mg/kg体重／日 根拠：F344ラット（1群雌雄各50匹）に、0、500、1,500、4,500 ppmのビフェニルを2年間混餌投与した。時間加重平均体重及び摂餌量の慢性基準値をもとに計算すると、投与量は雄で各々36.4、110、378 mg/kg体重／日、雌で各々42.7、128、438 mg/kg体重／日であった。4,500 ppm 群は雌雄ともに体重増加の抑制がみられ、最終体重は対照群に比較して約20%抑制された。雄の4,500 ppm群の生存率は低下し、主な死因は血尿と膀胱腫瘍であった。投与最終週に実施した尿検査では、4,500 ppm群に雄はpHの上昇と潜血の増加、雌は潜血の増加が認められた。雌雄の1,500 ppm以上の群には腎臓重量の増加がみられた。剖検により、雌雄の4,500 ppm群では0.3 cmから1.0 cmの膀胱結石が認められた。血尿がみられた4,500 ppm群の雄では腎臓結石も発見された。病理組織学検査の結果、腫瘍以外の病変として、雌雄の4,500 ppm群で、膀胱に移行上皮過形成（単純性、結節性）が増加した。さらに、4,500 ppm群の雄で、尿管に単純移行上皮過形成が、腎臓に皮髄境界部の鉍質沈着が増加した。4,500 ppm群の雌雄で、腎乳頭の鉍質沈着と壊死が増加した。雄の4,500 ppm群と雌の1,500 ppm以上の群で、腎盂に移行上皮過形成（単純及び結節性）が増加した。その他、ヘモシデリン沈着が雌の1,500 ppm群から認められた。EPA（2013）は、腎臓の非腫瘍性腎病変（移行上皮過形成及びヘモシデリン沈着）を指標として、NOAELを500 ppm（42.7 mg/kg体重／日）、LOAELを1,500 ppm（128 mg/kg体重／日）とし、腎乳頭の石灰化から算出し、BMDL _{10/HED} を13.9 mg/kg体重／日とした。（混餌投与の結果を吸入ばく露に換算した。） 不確実係数 UF＝10 根拠：種差（10） 評価レベル＝1.86 ppm（11.68 mg/m ³ ） 計算式：13.9 mg/kg体重×60 kg/10m ³ ×7/5（日数補正）×1/10＝11.68 mg/m ³ LOAEL＝5 mg/m ³ 根拠：ウサギ（系統及び性別不明）、SDラット（性別不明）やマウス（系統及び性別不明）を用いて、50%ビフェニルをセライトに吸着した粉塵として7時間／日、5日／週吸入ばく露させた試験が3回実施された。1回目の試験は、3匹のウサギ及び10匹のラットを用いて、94日の試験期間中に64日間、平均300 mg/m ³ のビフェニルにばく露させた。ばく露したラットには鼻粘膜の刺激による血液状の分泌物の

	<p>排出が確認された。5匹のラットが試験終了前に死亡し、残りの動物は体重減少を示した。ウサギはビフェニルのばく露による変化を示さなかった。2回目の試験は、3匹のウサギ及び6匹のラットを用いて、68日の試験期間中に46日間、平均40 mg/m³のビフェニルにばく露させた。1匹のラットが試験終了前に死亡した。生き残ったラットには鼻粘膜の刺激性がみられたが、体重の変化は認めなかった。ウサギはビフェニルへのばく露による変化を示さなかった。3回目の試験は、12匹のマウス及び4匹のラットを用いて92日の試験期間中に62日間、平均5 mg/m³のビフェニルにばく露させた。ラットに明らかな影響は見られなかったが、全てのマウスに上部気道の刺激性がみられ、試験終了前に2匹が死亡した。気管支肺病変（肺気腫、うっ血、浮腫、気管支炎、広範の気管支肺炎及び多発性肺膿腫）が試験1及び2のラット及び試験3のマウスで報告された。詳細は不明だが軽微な肝臓及び腎臓の病変も認められた。3試験の結果に基づき、上部気道の刺激性からLOAELはマウスで5 mg/m³、ラットで40 mg/m³と判断された。しかし、EPAは対照群の欠如、単一ばく露濃度での実施及び不十分に反復した実験内容からなる研究の限界を理由に、本研究をビフェニルの参照濃度算出に用いなかった。</p> <p>不確実係数 UF=100 根拠：種差（10）、LOAELからNOAELへの変換（10） 評価レベル=0.01 ppm（0.04 mg/m³） 計算式：5 mg/m³ × 7/8（時間補正） × 5/5（日数補正） × 1/100（UF） = 0.04 mg/m³</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：一つの報告のみで生殖毒性を判断するには、情報が不十分である。また、EPAがエンドポイントとした胸骨未骨化及び欠損について、影響と判断する骨化状態や骨化数が原著では明確になっていない。</p> <p>（参考） NOAEL=250 mg/kg体重/日 根拠：Wistarラット（18～20匹/群）に、0、125、250、500、1,000 mg/kg体重/日のビフェニルを、妊娠6～15日に強制経口投与（コーン油を媒体）した試験で、1,000 mg/kg群では、5/20匹のラットが死亡し、生き残ったラットの体重も対照群より10%減少した。500 mg/kg体重以下の用量で、母体に対する影響は認められなかった。1,000 mg/kg群では、生存胎児の無い親動物が有意に多かった。生存親動物の中で、5匹は妊娠しておらず、1匹は生存児動物がなく七つの吸収痕のみ認めた。1,000 mg/kg群の残りの親動物の平均黄体数及び平均生存胎児数は対照群及び他の投与群とほぼ同等だった。投与によって波状肋骨、過剰肋骨、胸骨未骨化及び欠損、又は頭蓋冠骨化遅延などの異常な胎児や異常な胎児を含む腹の発生率が増加した。1,000 mg/kg群では、親動物の毒性によってその発生率が低下し、統計学的に有意を示したのは胸骨未骨化及び欠損のみであった（Cochran-Armitage trend</p>

	<p>test, $p < 0.05$)。EPAは、統計学的有意な胸骨未骨化及び欠損の増加及びこの病変の重大性を考慮して、LOAELは500 mg/kg体重/日とし、NOAELは 250 mg/kg体重/日とした。</p> <p>不確実係数 UF=10 根拠：種差 (10) 評価レベル=4 ppm (25.2 mg/m³) 計算式：250 mg/kg体重 × 60 kg/10 m³ × 1/10 (UF) =25.2 mg/m³</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトにおいてビフェニルの遺伝毒性に関する報告はない。実験的には、細菌を用いる <i>in vitro</i>試験で、ビフェニルに変異原性は認められないが、酵母に対しては、代謝活性化の有無によらず、遺伝子突然変異や有糸分裂組換えが起こっている。マウス及びハムスターの細胞を用いる遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及びDNA鎖切断試験で陽性を示したが、代謝活性化条件に限られ、非代謝活性化の条件では陰性である。ヒトのリンパ球を用いた小核試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験と、ハムスター細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では非代謝活性化の条件で陽性を示している。<i>In vivo</i>試験では、ラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びマウスの骨髄を用いる小核試験で陰性の結果が得られている。マウスの胃、大腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄によるDNA鎖切断試験で陽性の結果がみられた。EPAはビフェニルばく露によりほとんどの指標で観察された遺伝毒性は酸化的損傷及び細胞毒性による二次的なものと考えられるとしている。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：F344ラット (1群雌雄各50匹) に、0、500、1500、4500 ppmのビフェニルの2年間混餌投与した試験が行われた。雄の4,500 ppm群で膀胱腫瘍の発生が認められた。腫瘍の種類は主に移行上皮がん及び移行上皮乳頭腫であり、少数例が扁平上皮がんや扁平上皮乳頭腫であった。また同群では、膀胱や腎盂の結石が多くの例にみられ、上記の腫瘍の前段階と思われる非腫瘍性の増殖性病変も膀胱、尿管及び腎盂に認められた。雌では、非腫瘍性の増殖性病変や膀胱及び腎盂の結石の発生は雄に比べて少なく、膀胱に腫瘍の発生はみられなかった。以上のことから、雄ラットに膀胱がんを誘発すると考えられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • BDF1マウス (1群雌雄各50匹) に、0、667、2000、6000 ppmのビフェニルを2年間混餌投与した試験が行われた。病理組織学的検査の結果、雌の2000及び6000 ppm群に、好塩基性細胞小増殖巣の発生率の増加がみられた。雌の肝細胞腺腫の発生率及び肝細胞腺腫又は肝細胞がんの発生率は用量依存的な増加を認められた。肝細胞がんは雌の2000 ppm群で有意に増加した。667及び6000 ppm群では増加しなかったが、ヒストリカルコントロールの範囲を超えていた。以上のことから、雌マウスに肝細胞がんを誘発すると考えられた。

	<p>閾値の有無：判断できない 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>(参考) <u>閾値ありの場合</u> NOAEL=134 mg/kg体重/日 根拠： BDF1マウス（1群雌雄各50匹）に、0、667、2,000、6,000 ppm（雄で97、291、1,050 mg/kg体重/日、雌で134、414、1,420 mg/kg体重/日に相当）のビフェニルを2年間混餌投与した試験で、病理組織学的検査の結果、雌の0、667、2,000、6,000 ppm群で肝細胞腺腫の発生率は各々2/50、3/50、12/50 (p<0.05)、10/49 (p<0.05)、肝細胞腺腫又は肝細胞がんを合わせた発生率は各々3/50、8/50、16/50 (p<0.05)、14/49 (p<0.05) であったこと。</p> <p>不確実係数 UF=100 根拠：種差（10）、がんの重大性（10）、 評価レベル=1.79 ppm（11.25 mg/m³） 計算式：134 mg/kg体重 × 60 kg/10 m³ × 7/5（日数補正） × 1/100=11.25 mg/m³</p> <p>(参考) <u>閾値なしの場合</u> 飲水ユニットリスク（UR）=2.3×10⁻⁷ (μg/L)⁻¹（EPA IRIS（2013）による） 発がんの過剰発生リスク（10⁻⁴）に相当するばく露濃度=435 μg/L 計算式：1/（2.3×10⁻⁷）×10⁻⁴</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり LOAEL=0.6 mg/m³ 根拠：柑橘類を包装するために用いるビフェニルの染み込んだ紙を生産するフィンランド製紙工場の24人の労働者（ばく露期間不明）に脳波及び神経筋電図検査などの神経生理学的検査が行われた。作業場のビフェニルの気中濃度は0.6～123 mg/m³であった。神経生理学的検査後直ちにビフェニルへのばく露は止められ、1年及び2年後再検査された。脳波検査では、24人中10人で異常な脳波を示し、びまん性徐波異常（6例）、両側性棘徐波放電（2例）[なお、IRISは原本の“bilateral”を“lateral”と誤記していた]、後頭葉の徐波化のみ（1例）、及び右側頭野の等軽度徐波異常（1例）がみられた。6例は前頭野で特に著明であるアルファ波活動を伴うアルファ波リズムの異常分布を示した。4例は脳波の異常を示さなかった。1年後の再検査では、11例でも脳波の結果は質的に類似していた。例外は、当初棘徐波放電のみを示していた2例にびまん性徐波が加わったことと、軽度の側頭葉局所異常があった1例でそれが消失したことである。2年後の7例の再検査で、明らかな脳波</p>

	<p>の改善は見られなかった。神経筋電図検査では、60名の健康なフィンランド人の対照群に比べ、24名のビフェニルばく露労働者は平均最大運動伝導速度 (MCV) に有意な変化はなかったが、尺骨神経の遅い運動神経線維の伝導速度 (CVSF) は有意に遅延した。11例の1年後の再検査では、有意な変化は見られなかったが、2年後の再検査では11例中7例で正中神経及び深腓骨神経のMCVが最初の検査結果に比べ有意に遅延した。ビフェニルばく露労働者における異常筋電図は最大筋収縮運動単位の減少 (10例) 及び一部筋肉の細動 (7例) が含まれる。異常神経筋電図を示す労働者は典型的に神経伝導速度が低下した。1年後、神経筋電図検査が行われた11例中、5例は異常神経筋電図の程度が増加したが、4例は変化がなく、2例は異常が改善した。2年後には、7例中3例は異常神経筋電図の改善がみられ、3例は変化がなく、1例は異常が悪化した。著者らは、被験者は神経筋電図による末梢神経異常及び脳波による中枢神経異常の両方における機能障害の兆候を示したと指摘した。5名の被験者 (男性4名及び女性1名) のみが神経生理学的検査で完全に正常であった。著者らはこの結果がビフェニルはもっとも脆弱性を示す脳及び末梢神経を障害し得ることを示唆すると述べた。神経伝導速度、脳波及び神経筋電図の異常は小さいとしても、労働不能の持続及び自覚症状の発生と一致していた。</p> <p>各労働者についてのばく露期間、ばく露濃度は不明であり、作業場の平均気中濃度も不明 (原著確認) であるため、作業場における最低濃度 (ローリングマシン近辺) の0.6 mg/m³をLOAELとした。</p> <p>不確実係数 UF=10 根拠 : LOAEL→NOAEL (10) 評価レベル=0.01 ppm (0.06 mg/m³) 計算式 : 0.6 mg/m³ × 8/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10=0.06 mg/m³</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TWA : 0.2 ppm (1.3 mg/m³) (1968 : 設定年) 根拠 : ビフェニルの許容濃度—時間加重平均値として0.2 ppm (1.3 mg/m³) を勧告する。この値はビフェニル粉塵に吸入ばく露されたラットやマウスの鼻粘膜の刺激及び呼吸困難が起きる可能性を最小限にする濃度である。限られたデータだが、ビフェニルのばく露は労働者に一時的な吐き気、嘔吐、気管支炎を、更に重度になると、大量の慢性ばく露によって中枢及び末梢神経の障害を引き起こすことが示された。皮膚、SEN及び発がん性のための表記やTLV-STELの勧告のための十分な証拠がない。</p> <p>日本産業衛生学会 : 情報なし DFG MAK : 設定なし、H (経皮吸収) (2001年設定) NIOSH REL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³) OSHA PEL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³)</p>

	UK HSE WEL : 設定なし OARS WEEL : 設定なし
--	---------------------------------------

3

有害性評価書

物質名：ビフェニル

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2006)

名称：ビフェニル

別名：BIPHENYL、Diphenyl、Phenylbenzene、Dibenzene

化学式： $C_{12}H_{10}$ / $C_6H_5C_6H_5$

分子量：154.2

CAS番号：92-52-4

労働安全衛生法施行令別表9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）第465号
労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質（がん原性指針対象物質）

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2006)

外観：特徴的な臭気のある、白色の結晶又は薄片。引火点 (C.C.) : 113°C

比重 (水 = 1) : 1.04

発火点 : 540°C

沸点 : 256°C

爆発限界 (空气中) :

0.6 (111°C) ~ 5.8 (166°C) vol%

蒸気圧 : 1.19 Pa (25°C)

溶解性 (水) : 0.0004g/100 mL (20°C)

蒸気密度 (空気 = 1) : 5.3

オクタノール/水分配係数 $\log Pow$: 3.16/4.09

融点 : 70°C

換算係数 :

1ppm = 6.31 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.159 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2006)

ア. 火災危険性 : 可燃性。

イ. 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ. 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。

エ. 化学的危険性 : 酸化剤と反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (経産省 2015) (環境省 2014)

製造・輸入量 : 1,000 t以上 2,000 t未満 (平成25年度)

用途 : 熱媒体及びその原料、染色助剤、防かび剤、合成樹脂

製造業者 : 調査した範囲で情報は得られなかった。

4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】 (WHO/IPCS CICAD 1999) (US EPA IRIS 2013)

吸収

- 41 • [¹⁴C]ビフェニルを 100 mg/kg 体重 (0.7~1.0 μCi) で経口投与された雄アルビノラット (n=3;
42 体重=200~300 g) では、24 時間以内に投与された放射活性の 75~80%が尿から排泄され、
43 投与後 96 時間の尿及び糞便中への平均排泄量は各々84.8%及び 7.3%であった。呼気中では痕
44 跡程度の [¹⁴C]-CO₂ が検出され、投与 96 時間後、投与量の 1%未満が組織中に残っていた。
- 45 • 雄 White Land ウサギ及び Sff:PIR モルモットにビフェニルを 100 mg/kg で経口投与し、24 時間
46 間隔で投与後 96 時間まで尿及び糞便を採取した。ウサギにおいて、尿中の代謝物が投与量の
47 49.1%を占め、その大部分 (初日 25.4%、2 日目 15.9%) は抱合体として排出された。最初の
48 24 時間で、糞便中のビフェニルとその代謝物は投与量の 1.6%で、そのうち 1.4%がビフェニ
49 ルであった。モルモット (n=3) において、投与後 24 又は 96 時間で採取された尿から同定
50 された代謝産物の量は各々投与量の 29.5%及び 32.9%だった。最初の 24 時間において、糞便
51 中のビフェニル及びその代謝産物は投与量の 20.3%で、その大部分 (14.3%) はおそらく吸収
52 されなかったビフェニルであった。24 時間間採取した胆汁からはすべて代謝されたビフェニ
53 ルが認められたが、抱合型の mono- 及び di-hydroxy 代謝物が投与量の 3%を占めた。
- 54 • 雌雄 Danish Landrace ブタ (体重=31~35kg) にビフェニル (雌ブタの溶媒は大豆油、雄ブタ
55 の溶媒はプロピレングリコール) を 100 mg/kg で経口投与し、検討を行った。投与後 24 時間
56 で採取された雌雄のブタの尿から同定された代謝産物の量 (平均) は、各々、投与量の 17.5%
57 及び 26.5%だった。尿から未変化体は認められなかった。96 時間で採取された尿の代謝物 (平
58 均) は、雌雄で各々、投与量の 27.6%及び 44.8%だった。96 時間で採取された糞便からはフ
59 ェノール系代謝物は認められなかった。雄ブタの糞便から未変化体は認められなかったが、2
60 匹の雌ブタからは各々投与量の 18.4%及び 5%の未変化体が認められた。性差が溶媒によるも
61 のなのか、吸収効率に実際に性差があるのかは明らかではない。
- 62 • ヒト皮膚における経皮吸収が *in vitro* static diffusion cell model で測定された。表皮 (~0.64 cm²)
63 は角質層を最上部にして *in vitro* static diffusion cell にのせた。溶媒 (ミリスチン酸イソプロピ
64 ル) に混じたビフェニルを表皮細胞の表面にドナーチャンバーから適用した (透過性試験の
65 ため 100 μL/cm²、ばく露率試験のため 20 μL/cm²)。レセプターチャンバーの溶液を一定時間
66 後に分析した。通過係数 (K_p) は 6.12 × 10⁻⁵ cm/時間、短期ばく露率は 258.3 μg 当量/cm²/時
67 間 (10 分ばく露) 及び 59.1 μg 当量/cm²/時間 (60 分ばく露) であった。

68

69 分布

- 70 • 雄アルビノラットに [¹⁴C]ビフェニルを 100 mg/kg 体重で経口投与し、投与 96 時間後、肺、心
71 臓、腎臓、脳、脾臓、肝臓、骨格筋、腹膜脂肪、生殖器、消化管の放射活性を測定した。同
72 位元素の大部分は尿 (84.8%) 及び糞便 (7.3%) から 96 時間まで排泄され、わずか 0.6%の
73 み動物の体内に残っており、0.1%は腹膜脂肪、0.3%は消化管 (内容物を含む)、0.1%は骨
74 格筋及び 0.1%は生殖器から認められた。他の臓器の放射活性は非常に低かった。

75

76

77 代謝

- 78 • ヒトにおけるビフェニルの *in vivo* 代謝に関する研究はないが、動物実験が幅広く行われてき
79 ました。ラット、ウサギ、ブタ、イヌ、マウス及びモルモットにおいて、ビフェニルは様々なヒ
80 ドロキシル化代謝物に変換される。これらの代謝物は非抱合型の化合物及び酸性抱合体とし

81 て尿中から検出された。

82 ・ ばく露されたラット、豚、モルモット及びウサギの尿から 1 価、2 価及び 3 価のヒドロキシ代

83 謝物が検出されている。これらの代謝物はメルカプツール酸抱合物及びグルクロン酸抱合物

84 として認められる。ラット、マウス、モルモット、ウサギ、及びブタの主な代謝物は

85 4-hydroxybiphenyl であるとの報告がある。4,4'-Dihydroxybiphenyl はブタ及びラットで、

86 3,4-dihydroxybiphenyl は 2 系統のマウスで主な代謝物として同定された。

87 ・ *In vitro* 動物実験系を用いたビフェニル代謝に関する実験は *in vivo* 尿代謝物研究から得られた

88 結果を支持する： (1) 多様なヒドロキシ代謝物が形成される、(2) 主な代謝物は

89 4-hydroxybiphenyl である、(3) ヒドロキシ代謝物はグルクロン酸又は硫酸抱合する。ラット

90 及びハムスターの肝細胞がビフェニルを 4-hydroxybiphenyl 及び 4,4'-dihydroxybiphenyl に代

91 謝し、両物質とも抱合されることが報告されている。また、少量の 2-hydroxybiphenyl が産生

92 された。4-Hydroxybiphenyl が肝細胞と培養されると、4,4'-dihydroxybiphenyl に水酸化された。

93 動物に 5,6-benzoflavone (CYP1A2 誘導剤、 β -naphthoflavone と知られている) 又は phenobarbital

94 (CYP3A4, 2B6 及び 2C8 誘導剤) を前処理しても *in vitro* 実験における抱合体形成率には影響

95 を及ぼさなかった。ラットの肝臓ミクロソームがビフェニルを 4-, 2-, 及び 3-hydroxybiphenyl

96 に代謝し、それがグルクロン酸又は硫酸抱合体を形成すると報告された。ハムスター、ラッ

97 ト、マウス及びウサギにおいて 4-hydroxybiphenyl が主な代謝物であることが確認された。

98 2-Hydroxybiphenyl 及び 3-hydroxybiphenyl はハムスター及びウサギのミクロソームでは 2:1 割

99 合で、マウスでは 1:1 の割合で少量が認められた。一方、ラットミクロソームにおいて、ビフ

100 ェニルのほとんどが 4-hydroxybiphenyl に代謝された。

101 ・ 離乳した Wistar ラット又は ICI マウスに phenobarbital 又は 3-methylcholanthrene (CYP1A2 誘

102 導剤) を単回腹腔内投与で前処理すると NADPH 依存性肝臓ミクロソームが活性化し、皮下

103 又は腹腔内投与したビフェニルが 2-hydroxybiphenyl 及び 4-hydroxybiphenyl に代謝されるこ

104 とが報告された。雄 CD ラットに phenobarbital 又は 3-methylcholanthrene を前処理すると

105 NADPH 依存性肝臓ミクロソームが活性化し、ビフェニルが 2-, 3-及び 4-hydroxybiphenyl に代

106 謝されることが明らかにされている。phenobarbital を投与した雄 C57BL/6JHan マウスでは肝

107 臓ミクロソームが活性化し、ビフェニルが 4-hydroxybiphenyl に代謝されるが、

108 3-methylcholanthrene を投与したマウスにおいてはビフェニルの 2- 及び 4-hydroxybiphenyl へ

109 の代謝が認められた。雄 SD ラットに β -naphthoflavone を前処理し、30mg ビフェニル/kg 体重

110 を腹腔内投与すると 2-, 3-, 及び 4-hydroxybiphenyl, 3,4-dihydroxybiphenyl, 及び

111 3,4,4'-trihydroxybiphenyl の尿への排泄が増加した。一方、 β -naphthoflavone を前処理した雄

112 C57BL/6Tex マウスは 60mg ビフェニル/kg 体重を腹腔内投与しても尿内代謝物の増加は認めら

113 れなかったが、主な代謝産物が 4-hydroxybiphenyl から 2-hydroxybiphenyl 及び

114 2,5-dihydroxybiphenyl に変わった。 β -naphthoflavone を前処理した雄 Lewis ラット又は Syrian

115 golden ハムスターの新鮮分離した臍臓腺房細胞又は肝細胞においてビフェニルの水酸化が誘

116 導されると報告された。このような知見、及び誘導又は非誘導条件下で CYP 抑制剤 (例えば

117 α -naphthoflavone 及び 1-benzyl-imidazole) がビフェニルの水酸化の抑制様式を示す実験から

118 (Haugen, 1981)、複数の CYP 酵素 (例えば CYP1A2 及び CYP3A4) がビフェニルの水酸化

119 に関わっていると考えられる。しかし、ビフェニルの初期水酸化及び 2 価及び 3 価のヒドロ

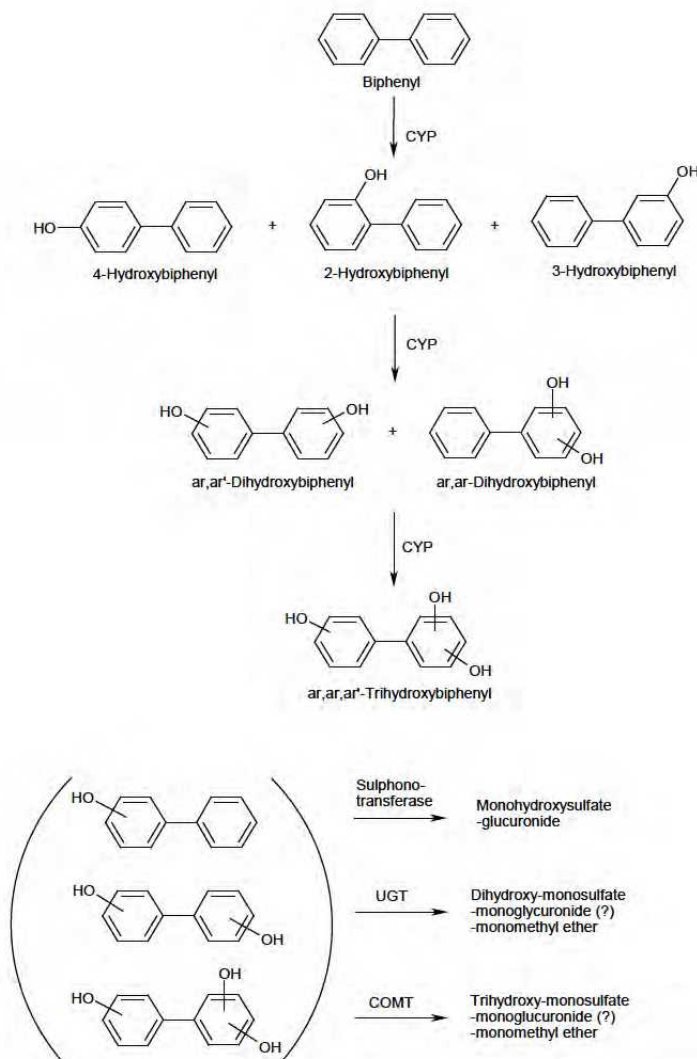
120 キシ代謝物の生成に関わる主な CYP 酵素を特定できる CYP KO マウス等を用いた研究は見当

121 たらぬ。

122 ・ Hydroxybiphenyl 及びほかの水酸化芳香族化合物のグルクロン酸又は硫酸との抱合を触媒す

123 る酵素の活性は多くの哺乳類の細胞から認められ、CYPと同様、肝臓で最も高い活性を示し
 124 た。様々な哺乳類組織における Hydroxybiphenyl の抱合活性に関するデータは一貫している。
 125 様々な雄 Wistar ラット組織のミクロソームにおける基質 4-hydroxybiphenyl に対する硫酸転移
 126 酵素活性は以下の順番であった：肝臓>小腸>腎臓>精巣≒肺；皮膚及び脾臓における酵素
 127 活性は検出限界以下だった（Bock et al. 1980）。

128 様々なヒト組織のミクロソームにおける基質2-, 3-, 又は4-hydroxybiphenylに対する硫酸転
 129 移酵素活性は各臓器の間で約100~500倍であり、以下の順番であった：肝臓>回腸>肺>大
 130 腸>腎臓>膀胱>脳（Pacifi ci et al. 1991）。



131

132

133 図1. ビフェニルの代謝経路 (US EPA IRIS 2013より引用)

134 ar:アリール基、COMT: カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、

135 UGT: ウリジン2リン酸グルコニルトランスフェラーゼ、

136 ?:暫定代謝物

137

138 排泄

139 • [¹⁴C]ビフェニルを 100 mg/kg 体重 (溶媒は大豆油) で経口投与された雄アルビノラットの投与

140 24 時間間の尿には投与された放射活性の 75%が、糞便には 5.8%が含まれていた。投与後 96
 141 時間後には組織中に残った放射活性は 1%未満であり、84.8%が尿に、7.3%糞便に、0.1%は
 142 呼気に含まれていた。

143

144 (1) 実験動物に対する毒性

145 ア. 急性毒性

146 致死性

147 実験動物に対するビフェニルの急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2009)
 148 (WHO/IPCS CICAD 1999) (環境省 2014)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	>275 mg/m ³ (4時間)	データなし	データなし
経口、LD ₅₀	1,900 mg/kg体重	2,140 mg/kg体重 2,400 mg/kg体重 3,280 mg/kg体重	2,400 mg/kg体重
経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	>5,010 mg/kg体重 2,500 mg/kg体重

149

150 健康影響

151 吸入ばく露

- 152 ・マウス (雌雄10匹、系統不明) に平均14.11、38.40、42.80 ppm (各々、89.0、242.2及
 153 び270.0 mg/m³) のビフェニルを4 時間吸入ばく露し、14日間観察した。ばく露中は、
 154 活動過剰が見られ、また軽い呼吸の乱れが認められたが、これらの影響は、観察期間
 155 中に回復した。42.80 ppm群の雄1匹がばく露2時間後に死亡したが、死因はビフェニル
 156 ばく露によるものではなかった。生き残った個体についての病理所見では、肺に軽度
 157 のうっ血が見られた (US EPA IRIS 2013)。
- 158 ・ビフェニルを26℃あるいは32℃で0.8 あるいは3 ppm (5.1 あるいは19.2 mg/m³) の濃
 159 度でSDラットに6 時間吸入ばく露した場合には、何らの変化も見られなかった。ラッ
 160 トに、3 g/m³のビフェニル (おおよその濃度) を7時間吸入させた場合、外見でも行動
 161 でも、処置に依存した変化は見られなかった。ただし、この試験では、方法や粒子の
 162 大きさなどについての詳細な情報は示されていない (WHO/IPCS CICAD 1999)。

163

164 経口ばく露

- 165 ・ラットとマウスのLD₅₀は1,900 mg/kg以上であり、急性影響として、多尿症、呼吸亢進、
 166 流涙、食欲不振、体重減少、筋力低下及び昏睡状態、肝細胞の脂肪変性、極度のネフ
 167 ローゼ病巣 (しばしば、急性あるいは亜急性糸球体腎炎を起こす)、心筋組織の変性
 168 病巣、肺内充血あるいは稀に、肺胞の浮腫などが含まれる。数日間生きた動物には、
 169 腸管あるいは肺小葉に炎症が見られた (WHO/IPCS CICAD 1999)。

170

171 イ. 刺激性及び腐食性

172 ・ビフェニルは、ウサギの正常、損傷いずれの皮膚に対しても刺激性を示さない。眼刺激
173 試験では、ウサギで軽度の刺激性を示した（WHO/IPCS CICAD 1999）。

174

175 ウ. 感作性

176 ・OECDガイドライン406に沿ったモルモットを用いたMaximization試験では、ビフェニル
177 の皮膚感作用は認められなかった（WHO/IPCS CICAD 1999）。

178

179 エ. 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

180 吸入ばく露

181 ・マウス（雌雄10匹、系統不明）に、平均0、24.8、54.75 ppm（各々、0、156.4、345.5 mg/m³）
182 のビフェニルを7時間/日、5日/週、2週間吸入ばく露した。5匹/群の動物は最終のば
183 く露直後に、残りは14日間の回復期後に剖検した。病理組織学的には肺、気管、腎臓、
184 脾臓及び肝臓を検討した。ばく露期間の初期に、一部のマウスに活動過剰がみられた。
185 24.8 ppm群の雌1匹が3回目のばく露前に死亡し、対照群の雌1匹が最終ばく露前に死亡し
186 た。14日間の回復期間中は、異常な臨床症状は見られなかった。肉眼的及び病理組織学
187 的検討において、処置に起因した変化は見られなかった（US EPA IRIS 2013）。

188 ・雌雄のCD-1マウス（n=50）に、0、25、50 ppm（各々0、157.7あるいは315.3 mg/m³）の
189 ビフェニルを7時間/日、5日/週、13週間吸入ばく露した。各群10匹は30日間の回復期
190 間を経てから剖検を行った。ばく露の最初の数日間、被験物質の一部がデリバリシステム
191 の中で結晶化し、その間のビフェニルのばく露濃度の解析は行われてない。試験前半
192 のビフェニル濃度は大きく変動し、後半は目標濃度に近づいた。例えば、45回目までの
193 ばく露時の50 ppm群のビフェニルの濃度は5から102 ppmの範囲であったが、その後は48
194 から55 ppmの範囲だった。全13週間の平均ビフェニル濃度は25及び50 ppm群で各々25 ±
195 7及び50 ± 16 ppmであった。46匹のマウスが死亡し（25 ppm群雄40匹、雌1匹、50 ppm群
196 雄5匹）、死因は空気の過熱（原文；overheating）及び共食いであった。過熱は46回目の
197 ばく露後起きたので、差し替えたマウスがプロトコール通り65回ばく露されることを確
198 認するため、全体の試験は117日間行った。体重及び尿検査、血液検査、生化学検査の
199 結果において、ビフェニルによる明らかな変化を示さなかった。肉眼的及び病理組織学
200 的検査において、肺のうっ血及び出血、高い肺炎発生率に付随して起きた炎症を伴う気
201 管上皮の過形成及び肝臓及び腎臓のうっ血及び浮腫がビフェニルを投与したマウスで
202 認められた。病理学者は肺、肝臓及び腎臓のうっ血を、対照群では認められなかったに
203 もかかわらず、麻酔による影響とみなした。肺出血及び気管上皮過形成はビフェニルの
204 ばく露による影響と考えられた。30日間の回復群からの結果から、ビフェニルによる肺
205 の病変は可逆性であることが明らかとなった。ビフェニルを7時間/日、5日/週で、13
206 週間吸入ばく露したCD-1マウスに認められた肺、肝臓及び腎臓の病理組織所見から
207 LOAELは25 ppmとした。しかし、EPAは研究の限界及び添付資料の欠如を理由に本研究
208 をビフェニルの参照濃度算出に用いなかった。研究の限界は研究前半のばらつきの大き
209 いビフェニルばく露濃度、マウスの差し替えが生じた過熱事故及び共食いによる46回目
210 のビフェニルばく露後の高死亡率及び病理組織所見の制限があげられる（US EPA IRIS

211 2013)。

212 ・ウサギ(系統及び性別不明)、SDラット(性別不明)やマウス(系統及び性別不明)を
213 用いて、50%ビフェニルをセライトに吸着した粉塵として7時間/日、5日/週吸入ばく
214 露させた試験を3回実施した。1回目の試験は、3匹のウサギ及び10匹のラットを用いて、
215 94日の試験期間中に64日間、平均300 mg/m³のビフェニルをばく露した。ばく露された
216 ラットには鼻粘膜の刺激による血液状の分泌物の排出が確認された。5匹のラットが試
217 験終了前に死亡し、残りの動物は体重減少を示した。ウサギはビフェニルのばく露によ
218 る変化を示さなかった。2回目の試験は、3匹のウサギ及び6匹のラットを用いて、68日
219 の試験期間中に46日間、平均40 mg/m³のビフェニルをばく露した。1匹のラットが試験
220 終了前に死亡した。生き残ったラットには鼻粘膜の刺激性がみられたが、体重の変化は
221 認めなかった。ウサギはビフェニルのばく露による変化を示さなかった。3回目の試験
222 は、12匹のマウス及び4匹のラットを用いて92日の試験期間中に62日間、平均5 mg/m³の
223 ビフェニルをばく露した。ラットに明らかな影響は見られなかったが、全てのマウスに
224 上部気道の刺激性がみられ、試験終了前に2匹が死亡した。気管支肺病変(肺気腫、う
225 っ血、浮腫、気管支炎、広範の気管支肺炎及び多発性肺膿腫)が試験1及び2のラット及
226 び試験3のマウスで報告された。詳細は不明だが軽微な肝臓及び腎臓の病変も認められ
227 た。3試験の結果に基づき、上部気道の刺激性からLOAELはマウスで5 mg/m³、ラットで
228 40 mg/m³と判断された。しかし、EPAは対照群の欠如、単一ばく露濃度での実施及び不
229 十分に反復した実験内容からなる研究の限界を理由に本研究をビフェニルの参照濃度
230 算出に用いなかった(US EPA IRIS 2013)。

231

232 経口投与

233 ・6週齢BDF1マウス(雌雄10匹/群)に0、500、2,000、4,000、8,000、10,000、16,000 ppm
234 のビフェニルを13週間混餌投与した(体重及び摂餌量のU.S. EPA (1988) 亜慢性基準値
235 に基づくと、投与量は各々93、374、747、1,495、1,868、2,989 mg/kg体重/日に相当)。
236 16,000 ppm群の雌1匹が実験中に死亡したが、残りの動物は実験終了時まで生存した。雌
237 雄の最終体重は8,000、10,000、16,000 ppm群で対照群と比較して10%以上抑制された。
238 肝臓の病理組織学的検査において、16,000 ppm群の雌に小葉中心性肝細胞肥大が認めら
239 れ、肥大した肝細胞の細胞質には好酸性微細顆粒が増加していた。電子顕微鏡検査から、
240 好酸性微細顆粒はペルオキシソームで、16,000 ppm群の雌の肝臓ではペルオキシソーム
241 の増殖効果がみられた。8,000又は10,000 ppm群の雌に肝臓病変は認められなかった。
242 雄にはビフェニル投与による肝臓への影響は認められなかった(US EPA IRIS 2013)。

243 ・日本バイオアッセイ研究センターで行ったF344ラット(雌雄50匹/群)を用いた慢性毒
244 性及び発がん性試験では、0、500、1,500、4,500 ppmのビフェニルを2年間混餌投与した。
245 時間加重平均体重及び摂餌量の慢性基準値をもとに計算すると、投与量は雄で各々36.4、
246 110、378 mg/kg体重/日、雌で各々42.7、128、438 mg/kg体重/日であった。4,500 ppm群
247 は雌雄ともに体重増加の抑制がみられ、最終体重は対照群と比較して約20%抑制された。
248 雄の4,500 ppm群の生存率は低下し、主な死因は血尿と膀胱腫瘍であった。表1に雌雄の
249 ラットに認められた尿管及び腎臓病変の発生率をまとめた。投与終期に実施した尿検査
250 では、4,500 ppm群に雄はpHの上昇と潜血の増加、雌は潜血の増加が認められた。雌雄

251 の1,500 ppm以上の群には腎臓重量の増加がみられた。剖検により、雌雄の4,500 ppm群
 252 では0.3 cmから1.0 cmの膀胱結石が認められた。血尿がみられた4,500 ppm群の雄では腎
 253 臓結石も検出された。病理組織学検査の結果、腫瘍以外の病変として、膀胱には移行上
 254 皮過形成（単純性、結節性）が雌雄の4,500 ppm群で増加した。さらに、尿管には単純移
 255 行上皮過形成が4,500 ppm群の雄で増加した。腎臓には皮髄境界部の鉍質沈着が4,500
 256 ppm群の雄で増加、腎乳頭の鉍質沈着と壊死が4,500 ppm群の雌雄で増加、腎盂には移行
 257 上皮過形成（単純及び結節性）が雄の4,500 ppm群と雌の1,500 ppm以上の群で増加した。
 258 及びその他に、ヘモジデリン沈着が雌の1,500 ppm群から認められた。US EPA（2013）
 259 は、腎臓の非腫瘍性腎病変（移行上皮過形成及びヘモジデリン沈着）を指標とした
 260 NOAELを500 ppm（42.7 mg/kg体重/日）、LOAELを1,500 ppm（128 mg/kg体重/日）
 261 とし、腎乳頭の鉍質沈着から算出したBMDL₁₀/HED（10%超過危険に相当する用量の最尤
 262 推定値に対する95%信頼下限で、BW^{3/4} 縮小を用いるヒト等価用量（HED）として表し
 263 た（US EPA 2011））は13.9 mg/kg体重/日とした（US EPA IRIS 2013）。

264
265 表1 2年間ビフェニルを混餌投与した雌雄のF344ラットにおける尿管及び腎臓病変の発生率

混餌濃度 (ppm)	雄 (50匹/群)				雌 (50匹/群)			
	0	500	1,500	4,500	0	500	1,500	4,500
ばく露量 (mg/kg体重/日)	0	36.4	110	378	0	42.7	128	438
所見								
尿管								
移行上皮単純過形成	1	0	0	8*	0	0	0	2
移行上皮結節状過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
拡張	0	0	0	14*	0	0	0	6
腎臓								
移行上皮単純過形成	6	8	5	19*	3	5	12*	25*
移行上皮結節状過形成	0	1	1	21*	0	0	1	12*
扁平上皮化生	0	0	0	2	0	0	0	0
石灰化	9	6	10	18	12	12	18	27*
剥離	1	0	0	11*	0	0	0	2
結石	0	0	0	13*	0	0	0	3
その他								
髄皮境界の石灰化	0	0	0	10*	21	2	26	18
腎乳頭の石灰化	9	9	14	23*	2	6	3	12*
腎乳頭の壊死	0	0	0	7*	0	0	0	23*
梗塞	0	0	0	0	1	0	0	8*
ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	4	8	22*	25*
慢性腎症	45	45	43	34	33	35	30	26

266 * 統計学的有意差 (χ^2 検定、 $p<0.05$)

267 出典 (US EPA IRIS 2013)

268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307

- ・ Wistar ラット（雌雄 50 匹／群）に 0、2,500、5,000 ppm（雄で各々 165 及び 353 mg/kg 体重／日、雌で各々 178 及び 370 mg/kg 体重／日に相当）のビフェニルを 75 週間混餌投与した。最終体重は雌雄の 2,500 及び 5,000 ppm 群ともに対照群に比べて雄で約 15%、雌では 25%抑制された。2,500 ppm 群の雌のみに相対腎重量の有意な増加が認められた。2,500 及び 5,000 ppm 群で 16 週目から血尿が認められ、60 週目にはもっと顕著になった。腎臓結石形成は、2,500 ppm 群の雌雄及び 5,000 ppm 群の雌雄に認められた。他の尿路での結石は 5,000 ppm 群に限られて認められた。結石のある腎臓では出血、リンパ球浸潤、尿細管萎縮、尿細管嚢胞性変化及び線維化を伴う閉塞性の腎盂腎炎がみられた。結石のある膀胱では粘膜の単純及び慢性過形成及び乳頭腫症が認められたが、腫瘍性病変は見られなかった。対照群には腎臓、尿管及び膀胱に結石は認められなかった。腎盂腎炎と関連した腎臓結石形成を指標に、LOAEL を 2,500 ppm（投与量は雌雄各々 165 及び 178 mg/kg 体重／日）とした（US EPA IRIS 2013）。
- ・ 日本バイオアッセイ研究センターで行った BDF1 マウス（雌雄 50 匹／群）を用いた慢性毒性及び発がん性試験では、0、667、2,000、6,000 ppm（雄で 97、291、1,050 mg/kg 体重／日、雌で 134、414、1,420 mg/kg 体重／日に相当する）のビフェニルを 2 年間混餌投与した。最終体重の有意な減少が 2,000 及び 6,000 ppm 群の雌雄に認められた。血液生化学的検査では、雌雄の 6,000 ppm 群 及び 雄 2,000ppm 群に BUN の有意な増加が認められた。雌マウスでは、alkaline phosphatase（ALP）、lactate dehydrogenase（LDH）、glutamate oxaloacetate transaminase（AST）、及び glutamate pyruvate transaminase（ALT）の用量依存的な増加が認められ、ビフェニルの肝臓への影響が示唆された。悪性肝腫瘍を持つ雌マウスは極めて高い AST、ALT、及び LDH 活性を示した。雄は 6,000 ppm 群の ALP 活性が高値を示したが、他の血液生化学パラメータに影響はみられなかった。雌マウスの肝臓の相対重量は用量に対応して増加した。病理組織学的検査において、雌マウスの肝臓には 2,000 ppm 以上で腫瘍及び腫瘍関連病変がみられ、腎臓には 6,000 ppm 群の雌雄で腎盂における尿路上皮の剥離及び 2,000 及び 6,000ppm 群の雌で腎臓の髄質外層内帯の鉍質沈着率が増加した。非腫瘍性病変（腎臓の石灰化及び血清 ALT 及び AST の有意な増加）を指標に、ビフェニルを 2 年間混餌投与した雌 BDF1 マウスの NOAEL は 134 mg/kg 体重／日とし、LOAEL は 414 mg/kg 体重／日とした（US EPA IRIS 2013）。

オ. 生殖毒性

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では、情報は得られていない。

経口投与／経皮投与／その他の経路等

- ・ Wistarラット（18～20匹／群）を用い、0、125、250、500、1,000 mg/kg体重／日のビフェニルを妊娠6～15日（精子確認日：妊娠1日）に強制経口投与（コーン油を媒体）した。1,000 mg/kg群では、5/20匹のラットが死亡し、生き残ったラットの体重も対照群に比較して10%減少した。500 mg/kg体重以下の用量では、母体に対する影響は認められなかった。1,000 mg/kg群では、生存親動物の中で、5匹は妊娠しておらず、1匹は生存児がな

308 く吸収痕（7個）のみ認められた。1,000 mg/kg群の残りの親動物の平均妊娠黄体数及び平均
 309 生存胎児数は対照群及び他の投与群とほぼ同等だった。投与用量に対応して波状肋骨、
 310 過剰肋骨、胸骨未骨化及び欠損、又は頭蓋冠骨化遅延などがみられる胎児及び母動物の
 311 発生率が増加した。しかしながら、統計学的に有意な増加ではなかった。EPAは1,000
 312 mg/kg群では、親動物の毒性によってそれらの発生率が低下したものと判断し、
 313 Cochran-Armitage傾向検定を行い、統計学的に有意な増加を示したのは胸骨未骨化及び
 314 欠損のみであったとした。EPAはこの病変の重大性を考慮して、LOAELは500 mg/kg体
 315 重/日とし、NOAELは 250 mg/kg体重/日とした（US EPA IRIS 2013）。

316

317 カ. 遺伝毒性

318 ・細菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる *in vitro*試験で、ピフェニルに変異原性は認めら
 319 れないが、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D7に対しては、代謝活性化の有無によらず、
 320 遺伝子突然変異や有糸分裂組換えを起こした。哺乳類細胞に対しては、チャイニーズ・
 321 ハムスター細胞 V79又はマウスリンパ腫細胞L5178Yを用いる遺伝子突然変異試験、チ
 322 ャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞の染色体異常試験及びマウスリンパ腫細胞
 323 L5178YのDNA鎖切断試験で陽性を示したが、代謝活性化条件の場合に限られ、非代謝
 324 活性化の条件では陰性である。ヒト初代培養末梢血リンパ球の小核試験、染色体異常試
 325 験及び姉妹染色分体交換試験並びにチャイニーズ・ハムスター肺細胞 (Don) の姉妹染
 326 色分体交換試験では非代謝活性化の条件で陽性を示した。

327 ・*In vivo* 試験では、SDラットの骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びCD-1マウスの骨髄
 328 を用いた小核試験で陰性の結果が得られている。ddYマウスの胃、大腸、肝臓、腎臓、
 329 膀胱、肺、脳及び骨髄並びにCD-1マウスの胃、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄によ
 330 るDNA鎖切断試験で陽性の結果がみられた（US EPA IRIS 2013）。

331

試験方法		使用細胞種・動物種・用量 ^a	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 2 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 25 µg/plate (+S9)	-
		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA1978 77 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 100 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
		<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100 100 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, YG1041 250 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1532, TA1535, TA1537, TA1538, TA2636 500 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 800 µg/plate (-S9/+S9)	-/-

試験方法	使用細胞種・動物種・用量 ^a	結果
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1535 1,000 µg/plate (+S9)	—
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 1,000 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 2,500 µg/plate (+S9)	—
	<i>S. typhimurium</i> TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA2637 5,000 µg/plate (-S9/+S9)	-/-
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, C3076, D3052, G46 1,000 µg/mL (-S9/+S9)	-/-
	<i>S. typhimurium</i> C3076, D3052, G46, TA98, TA1000, TA1535, TA1537, TA1538 10 ⁴ -fold range (-S9/+S9)	-/-
	<i>E. coli</i> WP2, WP2uvrA 1,000 µg/mL (-S9/+S9)	-/-
	<i>E. coli</i> WP2, WP2uvrA 10 ⁴ -fold range (-S9/+S9)	-/-
	<i>E. coli</i> WP2 1,000 µg/mL (-S9/+S9)	-/-
SOS試験	<i>E. coli</i> PQ37 154 µg/mL (-S9/+S9)	-/-
Differential DNA repair Host-mediated assay	<i>E. coli</i> K-12 <i>uvrB/recA</i> ⁺ , K-12 <i>uvrB/recA</i> ⁻ 25,000 µg/mL (-S9/+S9)	-/-
Recアッセイ	H17 (<i>rec</i> ⁺), M45 (<i>rec</i> ⁻) 10,000 µg (-S9/+S9)	-/-
有糸分裂組み換え試験	<i>S. cerevisiae</i> D7 1.5 µg/mL (この濃度で80~85%の生 存率を示した) (-S9/+S9)	+/+
遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> D7 1.5 µg/mL (この濃度で80~85%の生 存率を示した) (-S9/+S9)	+/+
遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター細胞 V79 <i>Hprt</i> locus 25 µg/mL (-S9/+S9)	-/+
	マウスリンパ腫細胞L5178Y <i>Tk</i> locus 3.1 µg/mL (-S9/+S9)	-/ (+)
小核試験	ヒト初代培養末梢血リンパ球 30 µg/mL、24時間処理 (-S9)	+
染色体異常試験	ヒト初代培養末梢血リンパ球 50 µg/mL (-S9)	+
	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽 細胞 15 µg/mL (細胞毒性に関する情報な し) (-S9/+S9)	-/+
	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽 細胞 60 µg/mL (-S9)	—

試験方法	使用細胞種・動物種・用量 ^a	結果	
	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 125 µg/mL (-S9)	—	
	チャイニーズ・ハムスター肺細胞 (Don) 150 µg/mL (-S9)	—	
	DNA鎖切断試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y アルカリ溶出法 7.7 µg/mL (-S9/+S9)	—/+
	姉妹染色分体交換試験	ヒト初代培養末梢血リンパ球 50 µg/mL 48時間処理 (-S9)	+
		チャイニーズ・ハムスター肺細胞 (Don) 150 µg/mL (-S9)	?
	DNA修復試験	ヒト二倍体肺線維芽細胞 (HSBP) 15 µg/mL (-S9)	—
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 15 µg/mL	—
ラット初代培養肝細胞 150 µg/mL		—	
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	SDラット 雄5匹/群, 30日間合計20回吸入ばく露、 7時間/日, 5日/週 投与開始30日後の骨髄 50 ppm	—
	小核試験	CD-1マウス 雌雄6匹/群, 単回強制経口投与 24時間後の骨髄 800 mg/kg	—
	DNA鎖切断試験	ddYマウス 雄4匹単回強制経口投与 100、 1,000mg/kg、投与3又は24時間後の 胃、大腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、 脳及び骨髄に対するコメット assay	+(大腸 100 mg/kg 24 時間、他臓器 1,000 mg/kg 24 時間)
CD-1マウス 雄4匹単回強制経口投与 投与3、8又は24時間後の胃、肝臓、 腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄に対す るコメット assay 2,000 mg/kg		+(24時間の み)	

— : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性 ? : どちらとも言えない

^a用量は最低陽性濃度/最高陰性濃度

332
333
334
335
336
337
338
339
340

キ. 発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲では情報は得られなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・日本バイオアッセイ研究センターで行ったF344ラット（雌雄50匹/群）を用いた慢性毒

341 性及び発がん性試験において、0、500、1,500、4,500 ppmのビフェニルを2年間混餌投与
 342 した。時間加重平均体重及び摂餌量の慢性基準値をもとに計算すると、投与量は雄で
 343 各々36.4、110、及び378 mg/kg体重/日、雌で各々42.7、128、及び438 mg/kg体重/日
 344 あった。4,500 ppm 群は雌雄ともに体重増加の抑制がみられ、最終体重は対照群に比較
 345 して約20%抑制された。雄の4,500 ppm群の生存率は低下し、主な死因は血尿と膀胱腫瘍
 346 であった。病理組織学的検査の結果、泌尿器系以外の臓器及び組織にはビフェニルによ
 347 る腫瘍性及び非腫瘍性病変は認められなかった。雄の4,500 ppm群の膀胱では移行上皮の
 348 乳頭腫とがんの発生増加が認められた。移行上皮がんの多くは内腔に突出し、がん細胞
 349 は膀胱壁の全体に浸潤していた。移行上皮がん及び移行上皮乳頭腫を持つ動物には膀胱
 350 結石が認められた。F344ラットにビフェニルを2年間混餌投与した慢性毒性及び発がん
 351 性試験において、雄4,500 ppm (378 mg/kg体重/日) 群で膀胱に移行上皮の乳頭腫及び
 352 がんが認められたことから、ビフェニルは雄ラットに膀胱がんを誘発すると考えられた
 353 (US EPA IRIS 2013)。

354 ・日本バイオアッセイ研究センターで行ったBDF1マウス (雌雄50匹/群) を用いた慢性
 355 毒性及び発がん性試験において、0、667、2,000、6,000 ppm (雄で97、291、1,050 mg/kg
 356 体重/日、雌で134、414、1,420 mg/kg体重/日に相当する) のビフェニルを2年間混餌
 357 投与した。最終体重の減少が雌雄の2,000 及び6,000 ppm群に認められた (表2)。病理
 358 組織学的検査の結果、雌の2,000及び 6,000 ppm群において、好塩基性細胞小増殖巣の発
 359 生率の増加がみられた。雌マウスにおける肝細胞腺腫の発生率 及び 肝細胞腺腫又は肝
 360 細胞がんの発生率は用量依存的な増加を認めた。肝細胞がんは雌の2,000ppm群で有意に
 361 増加したが、667及び6,000 ppm群では増加しなかった。しかし、雌の667 ppm及び6,000
 362 ppm群の肝細胞がんの発生率はラボのヒストリカルコントロールデータの範囲を超えて
 363 いた。雄マウス肝腫瘍の発生率は投与によって有意に減少した。BDF1マウスにビフェ
 364 ニルを2年間混餌投与した慢性毒性及び発がん性試験において、雌マウスの肝細胞腺腫
 365 及び 肝細胞腺腫又は肝細胞がんの発生率が有意に増加したことから、ビフェニルは雌
 366 に肝細胞がんを誘発すると考えられた (US EPA IRIS 2013)。

367
 368 表2 2年間ビフェニルを混餌投与した雌雄のBDF1マウスにおける肉眼的及び病理組織
 369 学的所見の発生率

パラメータ	ビフェニル混餌濃度 (ppm)							
	雄				雌			
	0	667	2,000	6,000	0	667	2,000	6,000
	ばく露量 (mg/kg体重/日)							
	0	97	291	1,050	0	134	414	1,420
肝臓 ^a								
腺腫	8/50	6/49	7/50	3/50	2/50	3/50	12/50*	10/49*
肝細胞がん	8/50	8/49	5/50	4/50	1/50	5/50	7/50	5/49
腺腫又は腺がん (合 せ)	16/50	12/49	9/50	7/50	3/50	8/50	16/50*	14/49*

好塩基性細胞巢	0/50	6/49*	1/50	2/50	1/50	1/50	12/50*	6/49*
明細胞巢	0/50	6/49*	2/50	0/50	2/50	1/50	3/50	2/49
好酸性細胞巢	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49

*肝細胞腫瘍のヒストリカルコントロールデータ：雄BDF1マウス：肝細胞腺腫—17.2% (4~34%)、肝細胞がん—18.8%(2~42%)、肝細胞腺腫／がん—32.2% (10~68%); 雌 BDF1マウス：肝細胞腺腫—4.8% (0~10%)、肝細胞がん—2.5% (0~8%)、肝細胞腺腫／がん—7.1% (2~14%)

出典(Kang-Sickel 2011)

* 統計学的有意差 (フィッシャーの直接確率検定、 $p<0.05$)

出典(IRIS 2013)

370
371
372
373
374
375
376

ク. 神経毒性

吸入ばく露

・調査した範囲では情報は得られなかった。

380

経口投与／経皮投与／その他の経路等

・調査した範囲では情報は得られなかった。

383

ケ. その他の試験

・ヒト二倍体肺線維芽細胞 (WI-38)、ヒト肝臓由来細胞 (Chang) 及びシリアンハムスター腎臓細胞BHK 21/cl 13 を用いた細胞形質転換試験 (250 µg/mL、+S9) は陰性であった。

387

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア. 急性毒性

・調査した範囲では情報は得られなかった。

・IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) として、100 mg/m³ が勧告されている (NIOSH 2015)。

393

イ. 刺激性及び腐食性

・4%のビフェニルの0.5 mLを1回、腕の下部に2箇所作用させたが、明らかな刺激性は認められなかったとされている (これ以上の詳細な情報はない) (WHO/IPCS CICAD 1999)。

・油に溶かしたビフェニル23%溶液を週に3回、8週間にわたって前腕に処理した試験では、皮膚刺激性は認められなかった (WHO/IPCS CICAD 1999)。

399

ウ. 感作性

・調査した範囲では情報は得られなかった。

402

エ. 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

・イタリアでビフェニルの染み込んだ紙を用いた柑橘類の包装に25年間従事してきた46歳の女性に、肝肥大、好中球増加、肝障害 (原文 ; hepatic perturbation) を示す臨床化学所見、慢性肝炎が認められた。作業をやめると、血清酵素値は正常に戻ったことから、職場でのビフェニルばく露が第一の病因的因子と考えられた (US EPA IRIS 2013)。

・柑橘類を包装するために用いるビフェニルの染み込んだ紙を生産するフィンランドの製

408

409 紙工場労働者の健康影響が、労働者の急性中毒死を契機に検討された。対象は、紙の生
410 産工程に勤める男性労働者31名及び他の工程でビフェニルにばく露した2名（ばく露期
411 間不明）であった。同工場において、1959年、労働者は強烈なにおい及びのどや眼の刺
412 激性を訴えた。1959年6月、工場内のビフェニルの気中濃度は平均4.4~128 mg/m³であっ
413 た。1969年、同工場でビフェニルの濃度が特に高かったoil room（パラフィンオイルと
414 混ざっていた場所）で11年間働いた32歳の労働者が急性中毒で死亡した。剖検時の主な
415 所見として、肝細胞の壊死、腎臓の重度な変性、心筋の変性、骨髄の機能亢進（原文；
416 hyperactive bone marrow）及び脳の水腫性変性が認められた。1970年の作業場のビフェニ
417 ルの気中濃度は0.6~123 mg/m³であった。対象労働者であるビフェニルの染み込んだ紙
418 を生産する工程に勤める男性労働者31名及び他の施設でビフェニルにばく露した労働
419 者2名からの共通した訴えは疲労、頭痛、消化管不快症状、四肢の無感覚及び痛み、全
420 身疲労で、肝細胞の炎症や損傷を示す血清AST及びALTの上昇が33人中10人で認められ
421 た（US EPA IRIS 2013）。

422 ・急性中毒死亡者において神経学的徴候が明らかであったため、33人中24人に脳波及び神
423 経筋電図検査などの神経生理学的検査を行った。神経生理学的検査後直ちにビフェニル
424 ばく露をやめ、1年及び2年後再検査した。脳波検査では、24人中10人で異常な脳波を示
425 した。6例は前頭野で特に著明であるアルファ波活動を伴うアルファ波リズムの異常分
426 布を示した。1年後再検査を行った11例でも脳波の結果は質的に類似していた。2年後の
427 7例の再検査で、明らかな脳波の改善は見られなかった。神経筋電図検査では、60名の
428 健康なフィンランド人の対照群に比べ、24名のビフェニルばく露労働者は平均最大運動
429 伝導速度（MCV）に有意な変化はなかったが、尺骨神経の遅い運動神経線維の伝導速度
430 （CVSF）は有意に遅延した（ $p < 0.001$ ）。1年後の11例の再検査において、有意な変化
431 は見られなかったが、2年後の再検査では11例中7例で正中神経及び深腓骨神経のMCV
432 が最初の検査結果に比べ有意に遅延した（各々 $p < 0.02$ 及び $p < 0.01$ ）。異常神経筋電図
433 を示す労働者は典型的に神経伝導速度が低下した。著者らは、被験者は神経筋電図によ
434 る末梢神経異常及び脳波による中枢神経異常の両方における機能障害の兆候を示した
435 と指摘した。著者らはこの結果がビフェニルはもっとも脆弱性を示す脳及び末梢神経を
436 障害し得ることを示唆すると述べた。神経伝導速度、脳波及び神経筋電図の異常は小さ
437 いとしても、労働不能（incapacity）の持続及び自覚症状の発生と一致した（Seppalainen
438 & Hakkinen 1975）（US EPA IRIS 2013）。

439

440 オ. 生殖毒性

441 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

442

443 カ. 遺伝毒性

444 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

445

446 キ. 発がん性

447 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

448

449 発がんの定量的リスク評価

- 450 ・ US EPA IRISはビフェニルのデータベース (BDF1マウスを用いたビフェニルの混餌投与
451 による2年間の発がん性試験において、雌マウスに肝細胞腺腫又は肝細胞がんの発生率
452 の増加がみられた) は、発がん性を示唆する証拠であると判断し、経口試験より飲水ユ
453 ニットリスクを 2.3×10^{-7} per $\mu\text{g/L}$ としているが吸入試験からは算出していない (US EPA
454 IRIS 2013) 。
- 455 ・ その他の文献ではビフェニルについてのユニットリスクに関する報告はない
456 (WHO/AQGE 2000) (WHO/AQGG 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b) 。

457

458 発がん性分類

- 459 IARC : 情報なし
460 産衛学会 : 情報なし
461 EU CLP : 情報なし
462 NTP 13th : 情報なし
463 ACGIH : 情報なし
464 DFG : 3-B (MAK 2001)

465

466 ク. 神経毒性

- 467 ・ 柑橘類を包装するために用いるビフェニルの染み込んだ紙を生産するフィンランド製紙
468 工場の24人の労働者 (ばく露期間不明) に脳波及び神経筋電図検査などの神経生理学的
469 検査を行った。作業場のビフェニルの気中濃度は $0.6 \sim 123 \text{ mg/m}^3$ であった。神経生理学
470 的検査後直ちにビフェニルばく露をやめ、1年及び2年後再検査した。脳波検査では、24
471 人中10人で異常な脳波を示し、びまん性徐波異常 (6例)、両側性棘徐波放電 (2例) [な
472 お、IRISは原本の“bilateral”を“lateral”と誤記していた]、後頭葉の徐波化のみ (1例)、及
473 び右側頭野の等軽度徐波異常 (1例) がみられた。6例は前頭野で特に著明であるアルフ
474 ァ波活動を伴うアルファ波リズムの異常分布を示した。4例は脳波の異常を示さなかつ
475 た。1年後に再検査すると、11例でも脳波の結果は質的に類似していた。例外は、当初
476 棘徐波放電のみを示していた2例にびまん性徐波が加わったことと、軽度の側頭葉局所
477 異常があった1例でそれが消失したことである。2年後の7例の再検査で、明らかな脳波
478 の改善は見られなかった。神経筋電図検査では、60名の健康なフィンランド人の対照群
479 に比べ、24名のビフェニルばく露労働者は平均最大運動伝導速度 (MCV) に有意な変
480 化はなかったが、尺骨神経の遅い運動神経線維の伝導速度 (CVSF) は有意に遅延した。
481 11例の1年後の再検査において、有意な変化は見られなかったが、2年後の再検査では11
482 例中7例で正中神経及び深腓骨神経のMCVが最初の検査結果に比べ有意に遅延した。ビ
483 フェニルばく露労働者における異常筋電図は最大筋収縮運動単位の減少 (10例) 及び一
484 部筋肉の細動 (7例) が含まれる。異常神経筋電図を示す労働者は典型的に神経伝導速
485 度が低下した。1年後、神経筋電図検査を行った11例中、5例は異常神経筋電図の程度が
486 増加したが、4例は変化がなく、2例は異常が改善した。2年後には、7例中3例は異常神
487 経筋電図の改善がみられ、3例は変化がなく、1例は異常が悪化した。著者らは、被験者
488 は神経筋電図による末梢神経異常及び脳波による中枢神経異常の両方における機能障

489 害の兆候を示したと指摘した。5名の被験者（男性4名及び女性1名）のみが神経生理学
490 的検査で完全に正常であった。著者らはこの結果がビフェニルはもっとも脆弱性を示す
491 脳及び末梢神経を障害し得ることを示唆すると述べた。神経伝導速度、脳波及び神経筋
492 電図の異常は小さいとしても、労働不能の持続及び自覚症状の発生と一致した
493 (Seppalainen & Hakkinen 1975) (US EPA IRIS 2013)。

494

495 (3) 許容濃度の設定

496 ACGIH TLV-TWA : 0.2 ppm (1.3 mg/m³) (1968 : 設定年) (ACGIH 2001)

497 根拠 :

498 ビフェニルの許容濃度一時間加重平均値として0.2 ppm (1.3 mg/m³) を勧告する。
499 この値はビフェニル粉塵に吸入ばく露されたラットやマウスの鼻粘膜の刺激及び呼
500 吸困難が起きる可能性を最小限にする濃度である。限られたデータだが、ビフェニル
501 のばく露は労働者に一時的な吐き気、嘔吐、気管支炎を、さらに重篤になると、大量
502 の慢性ばく露によって中枢及び末梢神経の障害を引き起こすことが示された。皮膚、
503 SEN及び発がん性のための表記やTLV-STELの勧告のための十分な証拠がない
504 (ACGIH 2001)。

505

506 日本産業衛生学会 : 設定なし

507 DFG MAK : 設定なし、H (経皮吸収) (2001年設定)

508 NIOSH REL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³)

509 OSHA PEL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³)

510 UK HSE WEL : 設定なし

511 OARS WEEL : 設定なし

512 引用文献

- 513 • (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH):TLVs and BELs
514 with 7th Edition Documentation.(CD-ROM 2015)
- 515 • (CalEPA 2009a) Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support
516 Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and
517 adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” California EPA
518 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 519 • (CalEPA 2009b) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values”
520 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 521 • (EU CLP)Summary of Classification and Labelling Harmonised classification - Annex VI of
522 Regulation(EC)No 1272/2008(CLP Regulation):biphenyl
- 523 •(IARC) International Agency for Research on Cancer(IARC): IARC Monographs on the evaluation of
524 carcinogenic risks to humans.
525 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 526 • (MAK 2001) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Biphenyl [MAK Value Documentation, 2001]
527 (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>)
- 528 •(NIOSH 2015) (NIOSH:NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
529 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 530 •(NTP 2014) National Toxicology Program(NTP:米国国家毒性プログラム):13th Report on Carcinogens
531 Report on Carcinogens(2014)
- 532 • (OSHA) Occupational Safety and Health Administration(OSHA):Occupational Safety and Health
533 Standards, Toxic and Hazardous Substances, Regulations(Standards - 29 CFR):1910.1000 TABLE Z-1
534 Limits for Air Contaminants.
535 (https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=992&p_text_version=FALSE)
- 536
- 537 • (RTECS 2009) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS),
538 #:DU8050000(update2009)
- 539 •(Seppalainen & Hakkinen 1975) Seppalainen AM, Hakkinen I. Electrophysiological findings in diphenyl
540 poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975; 38: 248-252.
- 541 • (US EPA IRIS 2013) U. S. Environmental Protection Agency : Integrated Risk Information System(IRIS)、
542 US-EPA
543 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm>)
- 544 •(US EPA 2011) U. S. Environmental Protection Agency: Recommended use of body weight 3/4 as the
545 default method in derivation of the oral reference dose
546 (<http://www.epa.gov/raf/publications/interspecies-extrapolation.htm>)
- 547 •(WHO/IPCS CICAD 1999) WHO/IPCS CICAD 6 Biphenyl(1999)
- 548 •(WHO/AQGE 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition”, (2000)
549 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 550 •(WHO/AQGG 2005) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
551 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)

- 552 ・(環境省 2014) 環境省:環境リスク初期評価 [27]ビフェニル
- 553 ・(産衛誌 2015) (社) 日本産業衛生学会:許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌57巻4号 (2015)
- 554 (<https://www.sanei.or.jp/?mode=view&cid=290>)

1

ビフェニル標準測定分析法

化学式：C ₁₂ H ₁₀		分子量：154.21	CASNo：92-52-4
許容濃度等： 日本産業衛生学会 許容濃度 設定なし ACGIH TLV-TWA 0.2 ppm (1968年設定) DFG MAK 設定なし OSHA PEL 0.2 ppm NIOSH REL 0.2 ppm HSE WEL 設定なし AIHA WEEL 設定なし		物性等 沸 点：256℃ 融 点：70℃ 蒸気圧：1.19 Pa (25℃) 形 状：白色結晶、薄片	
別名 Diphenyl			
サンプリング		分析	
サンプラー：InertSep Slim-J AERO SDB (ジーエルサイエンス社製) サンプリング流量：0.2 L/min サンプリング時間：10分間 (2 L)、4時 間 (48 L) 保存性：添加量 0.02、0.06、62.19、及び 124.39 µg いずれの場合も、冷蔵 (4℃) で少なくとも も 7 日間までは変化がないことを確認		分析方法：ガスクロマトグラフ質量分析法 脱着：ジクロロメタン (残留農薬試験用 5000) 5 mL 1 mL/min にて通液脱着 機器：Agilent GC6890N+Agilent5973 inert カラム：DB-5MS (Agilent 社製) 30 m×0.25 mm、0.25 µm 注入口温度：300℃ MS インターフェイス温度：325℃ MS イオン源温度：230℃インターフェイス m/z：定量イオン；154、確認イオン；153、152 (I.S.：定量イオン；98、確認イオン；100) カラム温度：75℃ (0.5 min) -10℃/min-18 (0 min) -25℃/min-310℃ (10 min) 注入法：パルスドスプリット 5：1 15 psi (1 min) 試料液導入量：1 µL キャリアーガス：He 0.8 mL/min 保持時間：12.8 min 検量線：0.00626-50.0 µg/mL の範囲で直線性が 得られている。 定量法：内部標準法 内部標準物質 (I.S.)：トルエン-d ₈ 2 µg/mL	
精度			
脱着率；添加量	0.02 µg	100%	
(10分間通気)	0.06 µg	100%	
	62.19 µg	101%	
	124.39 µg	100%	
回収率；添加量	0.06 µg	98%	
(4時間通気)	62.19 µg	100%	
	124.39 µg	100%	
定量下限 (10SD)	0.0018 µg/mL		
	0.000030 ppm (0.030 ppb)		
	採気量；48 L、5 mL 脱着		
検出下限 (3SD)	0.0005 µg/mL		
適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定			
妨害：-			
1) 職場のあんぜんサイト 製品安全データシート (ビフェニル)、厚生労働省、2009 http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/92-52-4.html			
2) OSHA Sampling and Analytical Methods：Diphenyl and Phenyl Ether Method methods/、May 1988.			
3) Methods for the Determination of Hazardous Substances、33/2 sorbent tube standards (Preparation by the syringe injection technique)、Health and Safety Executive (HSE),Feb. 1997.			

2