

有害性評価書

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

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
がん原性に係る指針対象物質

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

オクターブ/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。

38 4. 健康影響

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

40 吸収

- 41 ・ $[^{14}\text{C}]$ 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
44 痕跡程度の $[^{14}\text{C}]\text{-CO}_2$ 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
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
47 の 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
48 初の 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
49 フェニルであった。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
50 同定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、
51 糞便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
52 く吸収されなかったビフェニルであった。24 時間採取した胆汁からはすべて代謝されたビ
53 フェニルが認められたが、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 フェニ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
61 ものなのか、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 cm^2)
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 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 、ばく露率試験のため 20 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$)。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 $6.12 \times 10^{-5} \text{ cm}/\text{時間}$ 、短期ばく露率は 258.3 μg 当量/ $\text{cm}^2/\text{時}$
67 間 (10 分ばく露) 及び 59.1 μg 当量/ $\text{cm}^2/\text{時間}$ (60 分ばく露) であった。

68

69 分布

- 70 ・ 雄アルビノラットに $[^{14}\text{C}]$ 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
74 骨格筋及び 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

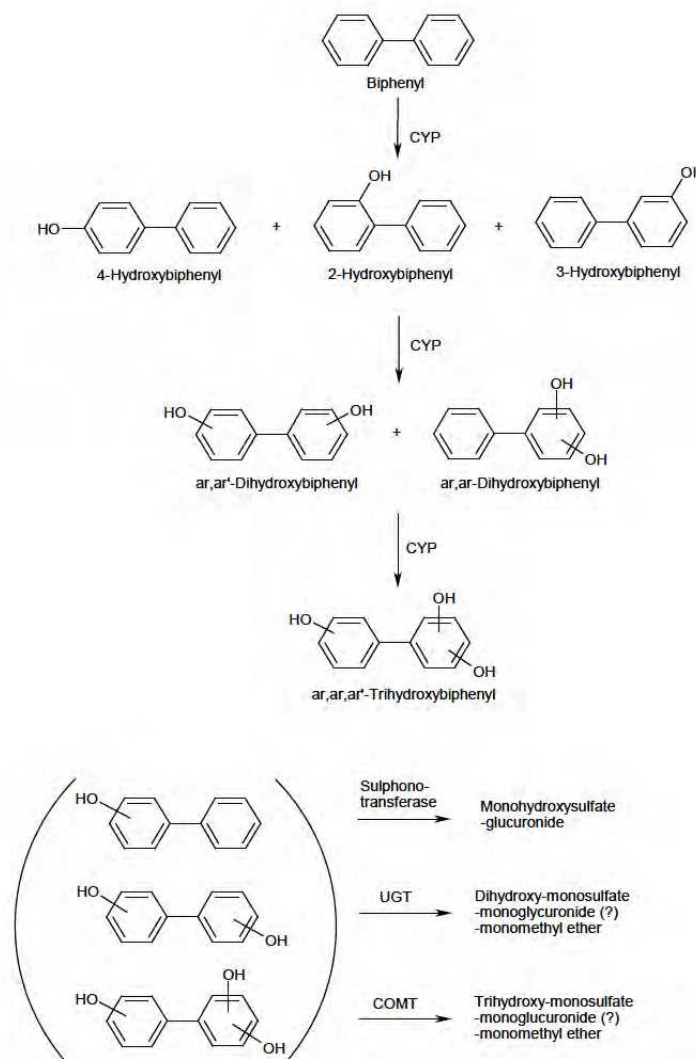
77 代謝

- 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た。
79 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
83 代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
84 物として認められる。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 とも知られている) 又は
94 phenobarbital (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
95 成率には影響を及ぼさなかった。ラットの肝臓ミクロソームがビフェニルを 4-, 2-, 及び
96 3-hydroxybiphenyl 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。
97 ハムスター、ラット、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
98 が確認された。2-Hydroxybiphenyl 及び 3-hydroxybiphenyl はハムスター及びウサギのミク
99 ソームでは 2:1 割合で、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
100 ムにおいて、ビフ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
102 誘導剤) 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
103 下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
104 ことが報告された。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
106 代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
107 肝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
110 重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
113 られなかったが、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に

119 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価のヒドロキ
 120 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た
 121 らない。

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 (Pacifici 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リン酸グルクロ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
140 与 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
141 96 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%
142 は呼気に含まれていた。

143

144

145 (1) 実験動物に対する毒性

146 ア. 急性毒性

147 致死性

148 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）

149 （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

150

151 健康影響

152 吸入ばく露

153 ・ 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
154 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
155 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
156 期間中に回復した。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
157 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
158 に軽度のうっ血が見られた（US EPA IRIS 2013）。

159 ・ 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
160 濃度で 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。
161 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
162 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
163 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（WHO/IPCS CICAD 1999）。

164

165 経口ばく露

166 ・ 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
167 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

168 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
169 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
170 は、腸管あるいは肺小葉に炎症が見られた（WHO/IPCS CICAD 1999）。

171

172 イ. 刺激性及び腐食性

173 ・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
174 試験では、ウサギで軽度の刺激性を示した（WHO/IPCS CICAD 1999）。

175

176 ウ. 感作性

177 ・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
178 ルの皮膚感作作用は認められなかった（WHO/IPCS CICAD 1999）。

179

180 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）

181 吸入ばく露

182 ・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）
183 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
184 ばく露直後に、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
185 臓、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
186 た。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
187 に死亡した。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
188 理組織学的検討において、処置に起因した変化は見られなかった（US EPA IRIS 2013）。

189 ・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）
190 のビフェニルを 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
191 回復期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
192 システムの中で結晶化し、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
193 験前半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
194 までのばく露時の 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、
195 その後は 48 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
196 群で各々 25 ± 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、
197 雌 1 匹、50 ppm 群雄 5 匹）、死因は空気の過熱（原文；overheating）及び共食いであっ
198 た。過熱は 46 回目の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
199 ばく露されることを確認するため、全体の試験は 117 日間行った。体重及び尿検査、血
200 液検査、生化学検査の結果において、ビフェニルによる明らかな変化を示さなかった。
201 肉眼的及び病理組織学的検査において、肺のうっ血及び出血、高い肺炎発生率に付随し
202 て起きた炎症を伴う気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
203 ルを投与したマウスで認められた。病理学者は肺、肝臓及び腎臓のうっ血を、対照群で
204 は認められなかったにもかかわらず、麻酔による影響とみなした。肺出血及び気管上皮
205 過形成はビフェニルの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、
206 ビフェニルによる肺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

207 /日、5日/週で、13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
208 の病理組織所見から LOAEL は 25 ppm とした。しかし、EPA は研究の限界及び添付資料
209 の欠如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。研究の限界は研究
210 前半のばらつきの大き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
211 び共食いによる 46 回目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
212 げられる (US EPA IRIS 2013)。

- 213 ・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)
214 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
215 ばく露させた試験を 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
216 用いて、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
217 く露された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
218 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
219 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
220 用いて、68 日の試験期間中に 46 日間、平均 40 mg/m³ のビフェニルをばく露した。1 匹
221 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、
222 体重の変化は認めなかった。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。
223 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、
224 平均 5 mg/m³ の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、
225 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
226 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
227 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
228 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
229 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
230 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
231 ビフェニルの参照濃度算出に用いなかった (US EPA IRIS 2013)。

232

233 経口投与

- 234 ・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
235 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
236 値に基づく) と、投与量は各々 93、374、747、1,495、1,868、2,989 mg/kg 体重/日に相当)。
237 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。
238 雌雄の最終体重は 8,000、10,000、16,000 ppm 群で対照群と比較して 10%以上抑制され
239 た。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
240 められ、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
241 から、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
242 ソーム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
243 かった。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
244 2013)。
- 245 ・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

246 毒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
 247 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
 248 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。
 249 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
 250 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
 251 った。表1に雌雄の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
 252 期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
 253 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、
 254 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
 255 4,500 ppm 群の雄では腎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
 256 として、膀胱には移行上皮過形成(単純性、結節性)が雌雄の4,500 ppm 群で増加した。
 257 さらに、尿管には単純移行上皮過形成が4,500 ppm 群の雄で増加した。腎臓には皮髄境
 258 界部の鉍質沈着が4,500 ppm 群の雄で増加、腎乳頭の鉍質沈着と壊死が4,500 ppm 群の
 259 雌雄で増加、腎盂には移行上皮過形成(単純及び結節性)が雄の4,500 ppm 群と雌の1,500
 260 ppm 以上の群で増加した。及びその他に、ヘモンデリン沈着が雌の1,500 ppm 群から認
 261 められた。US EPA (2013) は、腎臓の非腫瘍性腎病変(移行上皮過形成及びヘモンデリ
 262 ン沈着)を指標としたNOAELを500 ppm (42.7 mg/kg 体重/日)、LOAELを1,500 ppm
 263 (128 mg/kg 体重/日)とし、腎乳頭の鉍質沈着から算出したBMDL₁₀/HED(10%超過
 264 危険に相当する用量の最尤推定値に対する95%信頼下限で、BW^{3/4} 縮小を用いるヒト等
 265 価用量(HED)として表した(US EPA 2011))は13.9 mg/kg 体重/日とした(US EPA IRIS
 266 2013)。

267

268 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								

髓皮境界の石灰化	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

* 統計学的有意差 (χ^2 検定、 $p<0.05$)

出典 (US EPA IRIS 2013)

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

- 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 群の雌で腎臓の髓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

302 吸入ばく露

303 ・調査した範囲内では、情報は得られていない。

304

305 経口投与／経皮投与／その他の経路等

306 ・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
 307 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
 308 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
 309 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
 310 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
 311 児がなく吸収痕（7 個）のみ認めた。1,000 mg/kg 群の残りの親動物の平均妊娠黄体数及
 312 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。投与用量に対応して波状
 313 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がみられる胎児及び母
 314 動物の発生率が増加した。しかしながら、統計学的に有意な増加ではなかった。EPA は
 315 1,000 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、
 316 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
 317 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
 318 体重／日とし、NOAEL は 250 mg/kg 体重／日とした（US EPA IRIS 2013）。

319

320 カ．遺伝毒性

321 ・細菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる *in vitro* 試験で、ビフェニルに変異原性は認め
 322 られないが、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D7 に対しては、代謝活性化の有無によら
 323 ず、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
 324 ズ・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、
 325 チャイニーズ・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
 326 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
 327 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
 328 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
 329 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。

330 ・*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
 331 髄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、
 332 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
 333 による DNA 鎖切断試験で陽性の結果がみられた（US EPA IRIS 2013）。

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)	-/-
	<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)	-
	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/kg24時 間、他臓器 1,000 mg/kg24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)
--	--	--	-------------------

334 - : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性 ? : どちらとも言えない

335 ^a 用量は最低陽性濃度/最高陰性濃度

336

337 キ. 発がん性

338 吸入ばく露

339 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

340

341 経口投与／経皮投与／その他の経路等

342 ・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
343 毒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
344 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
345 で各々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／
346 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
347 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
348 胱腫瘍であった。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
349 ルによ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
350 行上皮の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、
351 癌細胞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
352 は膀胱結石が認められた。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
353 発がん性試験において、雄 4,500 ppm (378 mg/kg 体重／日) 群で膀胱に移行上皮の乳頭
354 腫及び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
355 られた (US EPA IRIS 2013)。

356 ・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
357 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
358 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
359 餌投与した。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
360 理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巢
361 の発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
362 は肝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
363 有意に増加したが、667 及び 6,000 ppm 群では増加しなかった。しかし、雌の 667 ppm
364 及び 6,000 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
365 囲を超えていた。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
366 スにビフェニルを 2 年間混餌投与した慢性毒性及び発がん性試験において、雌マウスの

367 肝細胞腺腫 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
 368 ェニルは雌に肝細胞がんを誘発すると考えられた (US EPA IRIS 2013)。

369
 370 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
 371 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
腺腫又は腺癌 (合わせ)	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

372
 373 ^a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%)、
 374 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
 375 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)

376
 377 * 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)

378
 379
 380 ク. 神経毒性

381 吸入ばく露

382 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

383
 384 経口投与/経皮投与/その他の経路等

385 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

386
 387 ケ. その他の試験

388 ・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
 389 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。

390
 391 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

392 ア. 急性毒性

393 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

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

396

397 イ. 刺激性及び腐食性

398 ・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
399 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
400 1999)。

401 ・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
402 は、皮膚刺激性は認められなかった (WHO/IPCS CICAD 1999)。

403

404 ウ. 感作性

405 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

406

407 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)

408 ・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
409 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
410 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、
411 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)。

412 ・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
413 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
414 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
415 期間不明) 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
416 刺激性を訴えた。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
417 であった。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
418 イルと混ざっていた場所) 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
419 時の主な所見として、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
420 (原文 ; 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
421 ビフェニルの気中濃度は 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
422 込んだ紙を生産する工程に努める男性労働者 31 名及び他の施設でビフェニルにばく露
423 した労働者 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
424 痛み、全身疲労で、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
425 人で認められた (US EPA IRIS 2013)。

426 ・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
427 神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ただちにビフェ
428 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 人中 10 人で異常な
429 脳波を示した。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
430 の異常分布を示した。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。
431 2 年後の 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、
432 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

433 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
434 伝導速度 (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
435 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
436 経の MCV 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
437 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。著者らは、被験者は神経
438 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
439 候を示したと指摘した。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
440 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
441 異常は小さいとしても、労働不能 (incapacity) の持続及び自覚症状の発生と一致した
442 (Seppalainen & Hakkinen 1975) (US EPA IRIS 2013)。

443

444 オ. 生殖毒性

445 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

446

447 カ. 遺伝毒性

448 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

449

450 キ. 発がん性

451 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

452

453 発がんの定量的リスク評価

454 ・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
455 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
456 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
457 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
458 IRIS 2013)。

459 ・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
460 (WHO/AQGE 2000) (WHO/AQGG 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b)。

461

462 発がん性分類

463 IARC : 情報なし

464 産衛学会 : 情報なし

465 EU CLP : 情報なし

466 NTP 13th : 情報なし

467 ACGIH : 情報なし

468 DFG : 3-B (MAK 2001)

469

470 ク. 神経毒性

471 ・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

472 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
473 的検査を行った。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
474 学的検査後ただ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
475 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
476 （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
477 （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
478 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
479 を示さなかった。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。
480 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
481 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、
482 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 名の健康なフィンラン
483 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）
484 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
485 に遅延した。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
486 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
487 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
488 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
489 型的に神経伝導速度が低下した。1 年後、神経筋電図検査を行った 11 例中、5 例は異常
490 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、
491 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。
492 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
493 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）
494 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
495 と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、
496 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
497 致した（Seppalainen & Hakkinen 1975）（US EPA IRIS 2013）。

498

499 (3) 許容濃度の設定

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

501 根拠 :

502 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。
503 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
504 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
505 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、大量の
506 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
507 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 (ACGIH
508 2001)。

509

510 日本産業衛生学会 : 設定なし

511 DFG MAK : 設定なし
512 NIOSH REL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³) (NIOSH 2015)
513 OSHA PEL : TWA 0.2 ppm (1 mg/m³) (OSHA)
514

515 引用文献

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

- 554 • (WHO/AQGG 2005) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
555 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
556 • (環境省 2014) 環境省：環境リスク初期評価 [27] ビフェニル
557 • (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
558 (2015)
559 (<https://www.sanei.or.jp/?mode=view&cid=290>)
560

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（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> <ul style="list-style-type: none"> 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。 眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり ウサギで軽度の刺激性を示した。

ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>・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。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p>
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)	<p>(参考)</p> <p>混餌投与の結果を吸入ばく露に換算した。</p> <p>BMDL_{10/HED} = 13.9 mg/kg 体重／日</p> <p>根拠：F344 ラット(雌雄 50 匹／群)を用いた慢性毒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。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、膀胱には移行上皮過形成(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鈣質沈着が 4,500 ppm 群の雄で増加、腎乳頭の鈣質沈着と壊死が 4,500 ppm 群の雌雄で増加、腎盂には移行上皮過形成(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。その他に、ヘモンデリン沈着が雌の 1,500 ppm 群から認められた。US EPA (2013) は、腎臓の非腫瘍性腎病変(移行上皮過形成及びヘモンデリン沈着)を指標とした 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た BMDL_{10/HED} は 13.9 mg/kg 体重／日とした。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1.86 ppm (11.68 mg/m³)</p> <p>計算式：13.9 mg/kg 体重 × 60 kg/10m³ × 7/5 (日数補正) × 1/10 (UF) = 11.68 mg/m³ (1.86ppm)</p> <p>LOAEL = 5 mg/m³</p> <p>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、</p>

	<p>5 日／週吸入ばく露させた試験を 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、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 のビフェニルをばく露した。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（0.01ppm）</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）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 日に強制経口投与（コーン油を媒体）した場合、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</p>

	<p>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 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 (4ppm)</p>
カ 遺伝毒性	<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。US 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>
キ 発がん性	<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 ラット及び BDF1 マウスを用いてビフェニルの 2 年間 (105 週間) にわたる経口投与 (混餌) によるがん原性試験を行った。ラットの雄では、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。マウスでは、雌の肝細胞がんが全投与群で、肝細胞腺腫が 2,000 ppm 以上の群で発生増加を示し、その前段階と思われる好塩基性小増殖巣も 2,000 ppm 以上の群で増加した。なお、腫瘍の発生数は 4,500 ppm 群では体重増加の抑制により 2,000 ppm 群をやや下回る傾向を示した。また、好塩基性小病巣も同じ傾向を示した。一方、雄では摂餌量の低下や体重増加の抑制が観察され、それに伴ったと推察される肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生低下が認められた。以上のことから、ビフェニルの投与は F344 ラットの雄に膀胱の移行上皮がん、</p>

	<p>移行上皮乳頭腫、扁平上皮がん及び扁平上皮乳頭腫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 マウスでは、雌に肝臓の肝細胞がんと肝細胞腺腫の発生率が有意に増加したことから、雄マウスに幹細胞癌を誘発すると考えられた。</p> <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 (雌雄 50 匹/群) 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。病理組織学的検査において、0、667、2,000、6,000 ppm 群で肝細胞腺腫の発生率は雌で各々 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雌で各々 3/50、8/50、16/50 ($p < 0.05$)、14/49 ($p < 0.05$) だった。BDF1 系マウスにビフェニルは 2 年間混餌投与した発がん性試験において、雌マウスの肝細胞腺腫 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、ビフェニルは雌に肝癌を誘発すると考えられた。</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 (UF) = 11.25 mg/m³ (1.79ppm)</p> <p>(参考) <u>閾値なしの場合</u> US EPA IRIS (2013) による。 飲水ユニットリスク (UR) = 2.3×10^{-7} (µg/L)⁻¹ 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を行った。作業場のビフェニルの気中濃度は 0.6~123</p>

	<p>mg/m³であった。神経生理学的検査後ただ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、神経筋電図検査を行った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からNOAELへの変換(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(UF) = 0.06 mg/m³ (0.01ppm)</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</p>

	<p>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 NIOSH REL：TWA 0.2 ppm (1 mg/m³) OSHA PEL：TWA 0.2 ppm (1 mg/m³)</p>
--	--

563

564