IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.6　Biphenyl (1999)

世界保健機関　国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部

2001

目　　次

はじめに

１．要 約　２

２．物質の同定、物理的・化学的特性　４

３．分析方法　４

４．ヒトおよび環境中への暴露源　５

５．環境中における移行、分布および変換　６

６．環境中濃度とヒトへの暴露　６

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　８

８．実験動物と *in vitro* 試験系に対する影響　８

９．ヒトへの影響　１７

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　１７

１１．影響評価　１８

１２．国際機関によるこれまでの評価　２１

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　２２

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　２２

REFERENCES　２２

APPENDIX１　SOURCE DOCUMENT　３１

APPENDIX２　CICAD PEER REVIEW　３２

APPENDIX３　CICAD FINAL REVIEW BOARD (Brussels, Belgium)　３２

APPENDIX ４　SPECIALIZED CICAD PEER REVIEW　３４

APPENDIX５　CICAD FINAL REVIEW BOARD (Washington, DC)　３５

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）
No.6　ビフェニル（Biphenyl）
　序言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　　を参照のこと

１．要約

ビフェニルに関するこのCICADは、ドイツのハノーバにあるFraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research研究所で作成されたものであるが、基本的には、ビフェニルのヒトおよび環境に対する影響度を評価するために作成された環境中の既存化学物質に関するGerman Advisory Committee（BUA,1990）およびその補足報告書（BUA,1994）の記述に基づいている。元の記録およびまとめの過程をAPPENDIX 1に示す。さらに、数種のオンラインを用いて1996年6月までの包括的な文献で、何か追加すべき情報があるかについても検索した。また、このCICADの作成過程では、ベルギーのブラッセルのFinal Review Boardと連絡し、その考え方も取り入れてある。このCICADのピアレビューに関する情報は、APPENDIX 2に示されている。また、このCICADは1996年にベルギーのブリュッセルで開催された会議で、国際的な評価として、暫定的な承認を得ている。ブリュッセルのFinal Review Board会議の出席者リストをAPPENDIX 3に示す。本剤の発がん性について、最近になって完成した２年間の発がん性試験のデータがあるが、それらの改定報告書は、2回の書類によるピアレビューが行われている。さらに、特にヒト健康影響に関係のある部分（例えば、11.1の項目）については、1998年12月7日、米国ワシントンDCで開催されたEPA、National Center for Environmental Assessment会議で、再審査されている。追加情報に付き専門的に評価に携わった個人のリストをAPPENDIX 4に示す。本CICADは、1998年12月8-11日に、ワシントンDCで開催されたFinal Review Boardで、国際評価の一つとして認可された。ワシントンでのFinal Review Board会議への出席者リストをAPPENDIX　5に示す。IPCS（1993）が作成した国際化学物質安全性カード（ICSC0106）もまた、原本のCICADに添付されており、本訳中ではリンク先を示している。

ビフェニル（CAS No. 92-52-4）は、一種の芳香族炭化水素であり、室温では無色の個体である。さまざまな化合物（例えば、乳化剤、光発色剤、作物保護製品プラスチックなど）の製造における中間物として用いられ、液体を加熱する際の熱伝導体、織物またはコピー用紙用の色素保存剤、あるいは医薬製品の溶媒などにも用いられるほか、柑橘類の保存にも用いられている。

ビフェニルは、コールタール、原油や天然ガス中に自然に存在する。人為的な環境としては、植物あるいはその加工工場、柑橘類あるいは材木保管施設や、都市廃棄物処理施設などが挙げられる。ビフェニルは、鉱物油や石炭の不完全燃焼過程で生ずるが、車による公害や一般に家庭や工場での暖房装置による排気ガス中にも存在する。大気には、通常、1～100 ng/m^{3}の範囲で検出されている。屋内での濃度はより高い（100-1000 ng/m^3）が、それは、喫煙や暖房器具あるいはガレージの近傍からの暴露によるものと思われる。1970年代に測定した結果では、水道水中に存在するビフェニルのレベルは、普通５ ng/L以下であった。その後の新しいデータは確認されていない。推積物や土壌あるいは生態生物層中では、工場や廃棄物処理場の近辺でのみビフェニルが検出されている。

ビフェニル水溶液は揮発性であるが、水には難溶である。対流圏中では、主に、ヒドロキシルラジカルとの反応過程を通して消滅するが、その平均半減期は約2日間であると計測されている。本剤は、環境条件によって加水分解されるとは考えにくい。好気的条件下で生物

分解され得るものである。入手し得るデータに基づくと、ビフェニルは土壌中で殆ど不変であると考えられ、地下水を侵食する可能性は低いと思われる。ヒトに対して重要と思われる食物連鎖では、生物体内、特に、植物類に蓄積が起こることであるが、生物体内における蓄積性からすれば、水棲あるいは陸棲の生物による食物連鎖からくる栄養価と比べて、ビフェニルの生体内での増加はあまり重要とは思われない。

ビフェニルは、胃腸はもとより、おそらく肺や皮膚からも容易に吸収される。生体の観察によれば、ビフェニルの主要代謝産物は4ーヒドロキシビフェニルであり、これは速やかに、殆どが尿中に排泄される。ビフェニルの経口急性毒性は中程度である。そして、皮膚に対しては刺激性を示さないが、眼に対してはいくらか刺激性を示す。皮膚感作は示さない。ビフェニルの反復吸入による毒性試験では、無作用量レベル（NOEL）としてはっきりした値は得られていない。吸入による亜慢性試験では、気管支に変化が認められるが、吸入後の長期毒性試験に関する報告は見当たらない。

げっ歯類を用いた毒性試験で、ビフェニルを種々の期間餌に混ぜて投与した場合に、泌尿器系に対して影響があるという報告が多い。ビフェニル2500 mg/kg以上を含む餌を与えた雄のラットの尿路内に、形態的な変化（例えば、膀胱結石の生成）や組織病理学的な変化（例えば、過形成や剥離）が明らかに増加しているという報告がある。雌のラットの膀胱に結石や扁平上皮の化生が増加したという報告もあるが、雄の場合と比べ発生率は低い。雄のマウスでは、餌中10000 mg/kg（1500 mg/kg体重/日）のビフェニルを32週間投与した場合、10匹中の1匹のみに、膀胱の軽い過形成および乳頭種、あるいは結節性の異形成が認められた。ビフェニルを経口投与した場合、血液化学や血液学的パラメータへの影響が、雌雄のラットあるいはマウスで、雄ラットに膀胱の変化が認められた時の用量よりももっと低い濃度で認められている。非腫瘍性の場合、最低影響濃度（LOEL）は、１日当たり38 mg/kg体重であったが、これは、ラットを用いた２年間の実験で、ビフェニル0、500、1500あるいは4500 mg/kg（摂取量：0、38、113、あるいは338 mg/kg/日）を餌に混ぜ投与した時の血液学的パラメータ（即ち、ヘモクロビン濃度やヘマトクリット値の減少）の変化に基づいている。

細菌を用いる*in vitro*試験、即ち、代謝活性化の併用による、酵母菌D7での突然変異あるいは組換え試験系で、何ら変異原性は認められていない。しかし、哺乳類細胞を用いる遺伝毒性試験では、代謝活性化の存在下では陽性であり、代謝活性化の非存在下では陰性であった。適切な方法とはいえないが、ラットにビフェニルを吸入させたある種の*in vivo*試験では、骨髄細胞に染色体異常を誘発させなかった。*In vitro*の試験結果から、ビフェニルには変異原性があるとみなされるため、*in vivo*試験での確証は得られてはいないものの、ビフェニルの暴露と変異原性リスクとの間に関係があると考えられる。

雌のマウスにおいて、２年間に渡ってエサ中のビフェニルを摂取すると、肝臓における良性あるいは悪性腫瘍の発生率が高まるという。高濃度のビフェニルを与えた雄のラットでは、膀胱腫瘍の発生率が上昇したが、雌ラットあるいは雌雄のマウスでは発生率の上昇は観察されなかった。このような膀胱腫瘍の発生は、高濃度での暴露でのみ、尿路上に形成された結石によって生じる尿路上皮の磨耗および損傷によって引き起こされる尿路上皮の再生過形成に関連している可能性があることが示唆されている。また、解剖学的および生理学的な違いから、高容量のビフェニルを投与された雄のラットにおける性および種特異的な膀胱腫瘍の発生は、低濃度に暴露されたヒトには厳密には関連しない可能性がある。しかしながら、１）雌のラットでも、２年間ビフェニルを投与すると、膀胱腫瘍はなくとも、尿路系に病理組織学的な変化や結石の形成か認められたこと、２）個々の雄個体における結石の形成、尿路上皮の再生過形成および膀胱腫瘍の発症との直接的な関連を示すデータが欠如していること、および３）ビフェニルに変異原性があることから、雄のラットにおける膀胱腫瘍の発症は、膀胱中の結石の形成関連する影響に完全に起因していない可能性があることを示唆している。雌マウスに見られる肝がんの発生の証拠と同様に、上記の観察から、ビフェニルの潜在的な

発がん性が懸念される。

入手可能なビフェニルの生殖毒性に関するデータは限られている。ラットを用いた３世代に渡る試験において、幾つかの毒性（受精率、産仔数、成長率の低下）の報告はあるものの、ビフェニルに生殖あるいは発生毒性があるという証拠は認められない。

職場で高濃度のビフェニル蒸気あるいは粉塵に暴露されると、眼に対する刺激や呼吸器系に炎症を誘発する。また、高濃度（128 mg/m^{2}まで）のビフェニルに何年間という長期に暴露された場合には、肝臓傷害や存続性の神経障害が誘発される。この場合、気管支吸入による暴露に加え、直接皮膚に暴露された場合も含まれる。

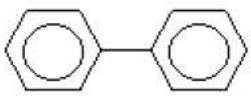
一般的な環境中におけるビフェニル濃度に関する入手可能なデータは限られており、ビフェニルの摂取量を合理的に推定するには情報が不十分である。暴露経路として考えられるものは、吸入（汚染大気、木材の保存用クレオソートに含まれているビフェニル）あるいは摂取（柑橘類の保存に用いられているビフェニル）などであろう。

ビフェニルは、弱いながら殺菌性あるいは抗カビ作用をもっている。４種の栄養段階を示す水棲動物を用いた毒性試験では、最低無影響量（NOEC）は、最も感受性の高い種（Daphnia magna）で、慢性試験の場合、0.17 mg/Lであった。従って、推定無作用濃度（PNEC）は、本剤の生態毒性学的および環境的特性から鑑みて安全係数10とすると、1.7 μg/Lとなる。リスク評価に利用できる陸生生物や生態系への毒性影響に関する有効なデータがない。

世界の他の国でのデータがないため、簡単なリスク評価をドイツの例によって示した。1990年代にドイツの河川で測定した濃度から、環境中の予測濃度（PEC）とPNECとの比は、≦0.29であると計算される。PEC/PNECの比が１以下であることから、環境中での有意なリスクは期待されない。

２．物質の同定、物理的・化学的特性

ビフェニル（(CAS番号:59-52-4)；C12H10；1,1'-ビフェニル、ジフェニール、フェニルベンゼン）は以下のような化学構造を示す。



本剤は、ゼラニウムと似た強い匂いを持つ芳香族化合物の一種である(BUA,1990)。室温では、無色の個体である（融点69.2℃）。特異な蒸気圧（4 Pa, 20℃）および難水溶性（4.45 mg/L, 20℃）を示すため、水溶性溶液では、極めて高い揮発性を呈する(BUA,1990)。そのn-オクタノール/水の分配係数(log K_{ow})の測定値は、3.88と4.04との間である。唯一のドイツメーカーの市販品で、ビフェニル含有量は99.8%である；名前のある不純物は、テルフェニル（0.15%）、硫黄（10-20 mg/kg）およびベンゼン（1 mg/kg）である（BUA,1990）。その他の物理化学的特性については、International Chemical Safety Cardに示されている。

３．分析方法

環境中のビフェニルの検出は、通常、熱イオン化または質量分析検出器付きキャピラリーカラムガスクロマトグラフィーを用いて定量する（Malinsら,1985；BUA,1990；Hawthorneら,1992；Anklam および Mueller,1994；Karansssios ら,1994；Otson ら,1994；

Kostiainen,1995）。媒体が水溶液（河川の水など）の場合には、紫外線モニター付き（254 nm）高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって定量する方法も報告されている。サンプルの濃縮は、以下の方法で行われる：気体サンプル（媒体が空気など）は固相表面吸収法（テナックスXAD樹脂）および熱または液体溶媒による脱吸着、媒体が水の場合は、同じく固相吸着（XAD樹脂）あるいは液体溶媒（ジエチルエーテル）による抽出、固体あるいは生体サンプルの場合は、直接液体溶媒（ジクロロメタン/メタノール、エタノール）抽出による。それぞれの検出限界は、おおよそ以下の範囲である： 気体サンプル（0.1～5 ng/m^3）、水サンプル（0.01～8000 ng/L）。固形サンプルの場合の検出限界は、2 μg/kg乾燥重量と報告されている。また、魚におけるビフェニル濃度の検出限界は、12および87 μg/kgの間であると報告されている。

４．ヒトおよび環境中への暴露源

ビフェニルは、コールタール、原油（最大0.4 mg/g油）および天然ガス（3-42 μg/m^3）中に種々の濃度で検出される（BUA,1990）。コールタールや天然ガスに含まれているため、これらを原料とする製品には、ビフェニルが検出されてきた。コールタールを原料とするクレオソートには、ビフェニルは0.2および1.6%の範囲でふくまれている（IARC,1985;ATSDR,1990;Collin&Hoeke,1995）。未使用の潤滑油中の芳香族分画には、ビフェニルが、1.5 mg/kgの濃度で含まれていた（Paschkeら,1992）。

ビフェニルは、人為的な供給源からも生産される。1984年の調査では、ビフェニルの生産容量は、ドイツ連邦、西ヨーロッパおよび全世界を通して、それぞれ、6000以上、30000、および80000トンと見積もられている。1989年では、ドイツ国内で、2000-2500トンのビフェニルが生産されており、その中、900トンが輸出され、200-300トンが国内で消費されているという（BUA,1990）。日本では、約5000トンのビフェニルが1992年および1993年にそれぞれ生産されている（著者不明、1994-95）。

1970年代までには、ビフェニルは、原則として、PCB 類の生産に中間体として使用されてきた。現在では、PCBの生産、加工、普及、使用すべてが多くの国々で禁止または制約されている（例えば、米国、ドイツ、英国）（IRPTC,1994）ので、以前の生産量は、今日に比べるとはるかに高いのは当然である。1984年において、全世界のビフェニルの使用パターンは、最終生産物として、35%がヒーターに使用する燃料媒体、20%がテキスタイルの洗剤媒体、5%が医薬品の製造のための溶媒、5%がコピー用紙の染料媒体、そして、5%が柑橘類の保存剤などがある。また、中間媒体としては、乳化剤あるいは光沢補助剤としてそれぞれ10%、作物保存剤として5%、あるいはプラスチックの前駆体や補助剤として5%、などがある(BUA)。現在、ドイツでは、テキスタイルの染色媒介剤として僅かながら使用されている[1]。

ビフェニルの生産過程や加工、および材木保存のために用いられるビフェニル含有クレオソートを使用中の排気ガスからの排出量は大きい可能性があるが、利用できるデータは見当たらなかった。ビフェニルは、自動車の燃料（post-catalyst emission factor 3.5 μg/km;Siegl&Chaladek,1992）の不完全燃焼、家庭の暖房（1.24 mg/kg燃焼石炭）、石炭火力発電所（廃棄ガスは最大30 μg/m^3,Yao&Xu,1991;Wieneckeら,1992））または鋳造工場（定量的に検出されている、Deusen&Kleinermanns,1993）から大気中に放出される場合もある。

[1] Verband d. Textilhilfsmittel-Lederhifsmittel-,Gerbstoff- und Waschrohstoff-Industrie e.V., Frankfurt/M.GermanyからBayer AGへの私信による 1996。

1990年には、ドイツの工場下水の廃液からビフェニルは検出されなかった（検出限界5 μg/l、週一回採集）。5 μg/L以下のビフェニル濃度に基づくと、当工場では、年間最大274 kgのビフェニルが放出される計算となる。他の生産あるいは加工工場からの適切なデータはない。コールタール（コークス工場など）や鉱油（製油所での熱分解による残留油の処

理など）の処理を通じて、ビフェニルが地表水に放出される場合もある（BUA,1990）[1]。1970年代の残査採集物中のビフェニル測定レベルに基づくと、本剤は、鉄合金溶解工場、化学物質の工場、およびオイルの貯蔵倉庫などが関与している排水中に放出されてきた。染料担体として使用される繊維産業、ビフェニル含有クレオソートを用いている材木保管工場、あるいは処理された柑橘類や家庭の廃棄物処理場に存在する梱包材料からのビフェニル放出に関するデータは入手できなかった。耕地に利用される汚水汚泥中には、0.016 μg/kgから1730 mg/kgのビフェニルが検出されている（BUA,1990）。

[1] Bayer AGから GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevanceへの私信による 1997。

５．環境中における移行、分布および変換

レベルIIフガシティーモデル（Mackayら、1992）によれば、ビフェニルの主な標的区画は（90%以上）大気であるようだ。ビフェニルのヘンリーの法則係数から、ビフェニルは水溶液から揮発することを示している。空気中でのヒドロキシルラジカルによる光酸化分解物の半減期は、約2日と見積もられている（AtkinsonおよびAschmann,1985;BUA,1990;AtkinsonおよびArey,1994）。対流圏オゾンや硝酸塩との反応は、さほど重要ではなく、それぞれ、半減期が80日以上、および105日以上である。水中におけるビフェニルの光分解性は不明である。環境中でビフェニルが加水分解されるとは考えられない。

OECDのガイドライン301Cにそって活性汚泥について行われた標準試験では、14日間のインキュベーション後の生化学的な酸素要求量はnon-adapted inoculumを使用した場合66%であった。天然水中の微生物群はビフェニルをミネラル化させる：河川の水でビフェニルを4日間インキュベートとすると100%の分解が観察された（BUA,1990）。土、堆積物、地表水、地下水のサンプルから分離された多数の微生物が、ビフェニルを代謝することが示されている（BUA,1990 ; Bevinakatti および Ninnekar,1992; ; Kiyohara,1992 ; Nielsen および Christensen,1994）。ビフェニルの嫌気的な生物分解に関する研究は確認されなかった。実験室での実験と計算値に基づく土壌吸着性（Koc）は、1100から18000の範囲である（BUA,1990, ; KishiおよびHashimoto,1991）；Jengら（1992）は、多くのデータから、その平均値は、4230と見積った。これらのデータから、ビフェニルは土壌中では、地下水の浸出の可能性が低く、殆ど不動のままであると考えられる。土壌の表面からの蒸発は、水を介した場合と比べれば、極めて低い；しかし、微生物分解による好気的条件下では、ビフェニルの土壌中での蓄積はないものと思われる。

幾つかの水棲生物種（酵母、藻類、軟体動物、ミジンコおよび淡水魚）を用いて、活性汚泥中のビフェニルの生物学的蓄積を試験したところ、生物学的濃縮指数（BCFs）は、海洋産の二枚貝（Mytilus edulis）（生重量）で57（Donkin,1991）、緑藻類（Chlorella vulgaris）（乾燥重量）で540（Kotziasら,1980；Freitagら,1982）と報告されている。但し、２つの試験を除けば、BCFの測定前に、平衡に達しているかどうかについての情報は得られていない。蓄積されたビフェニルの精製については、一つの研究がある。静的試験システムで24時間インキュベートした後ミジンコ（Daphnia magna）（湿重量に基づく）の平衡状態のBCF値は473であった；精製は、水の温度に依存する。純水に移して24時間後には、2～3℃で、蓄積していたビフェニルの53%がせいせいされたが、一方、22℃では、88%が精製された（Zhang,1983）。入手したデータによれば、土壌あるいは沈査中への生物学的蓄積能、蒸発性、吸着性、あるいは分解性は、ビフェニルの生物学的有効性を低下させると思われる。従って、本剤の生物学的蓄積性は、水棲生物にとってそれ程重要な問題とはならないだろう。

６．環境中濃度とヒトへの暴露

6.1　環境レベル

1985年、フィンランドの工業都市における大気中のビフェニル濃度は、1.7～26.2 ng/m^{3}の範囲であった（BUA,1990）。1988～89年冬期の米国２都市においても、同様の濃度が検出され（12～119 ng/m^3；平均 30 ng/m^3；Hawthormeら,1992）、また、1992年のギリシャの２都市では、全てのデータで、5 ng/m^{3}の検出限界以下であった（Karanassiosら,1994)。

ドイツライン川領域では、ビフェニルの濃度は、1970年代の最高1000 ng/L(BUA,1990)から1993～1995には500 ng/L（検出限界）まで低下した（LWA,1993-94）。[1]
ほとんどのドイツの支流では、検出限界以下（500 ng/L）を保っていたが、Emscher支流の汚染が高かったため1993年および1994年では、それぞれ、560および1600 ng/Lのピークを示した（LWA,1993-94）。でありこのような高い値は、この地方でのコークス処理工場に由来するものであった。[2]米国でも、ある河川で同様の結果が報告されている（Hites,1973）。ドイツの河口でのビフェニルの濃度は、極めて低かった（1-5 ng/L）（(BUA,1990)。
1986から1989年にかけて、旧ユーゴスラビアのザグレブ近郊の自治体の埋め立て地周辺部で得られた地下水のサンプルから10から100 ng/Lのビフェニルが検出された。かなり汚染された河川から720メートルの深さの井戸水の試験では、約10倍程度に低下していたという（Ahel,1991）。スイスで行われた雪や雨を集めたサンプルでは、ビフェニルの濃度は、2～17 ng/Lであった(BUA,1990)。

産業プラントや廃棄物処理場に接した地域では、河川や河口の堆積物中にビフェニルが高濃度に検出され、採取箇所に依存して、0.1～8 mg/kgに達していた。最高値を示したのは米国の廃棄物処理場であった（Malins,1985；BUA,1990)。ビフェニルが間接的にどのように土壌を汚染したかという情報は明かではない。米国ニューメキシコ州の原油生産工場からの廃水ピット近辺の土壌から回収したサンプルから、最高13 μg/kgのビフェニルが検出されている（(BUA,1990)。

ビフェニルは、鉱物油によって汚染された水域から集められた魚類にも見出されている：肝臓サンプル中の濃度は乾燥重量25 μg/kg以下（検出限界以下）および13620 μg/kg 新鮮重量であった（Paasivirtaら,1982；Malinsら,1985）。

---

[1] Northrhine - WestalianのEPAからBayer AG, 1996への私信による。

[2] Bayer AG から GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance,1997への私信による。

6.2 ヒトへの暴露

ビフェニルの室内空気レベルは、主に喫煙習慣依存する可能性がある(BUA,1990)。近くに油や排気ガスの発生源がある家庭でもビフェニルの濃度は高くなる（例えば、ガソリンスタンドや車のガレージなど）（Otson,1994；Kostiainen,1995）。フィンランド（n=50）（Kostiainen,1995）およびカナダ（n=757）の家庭（Otsonら,1994）では、平均的な濃度が160～1000 ng/m^{3}の範囲にあり、最高4700 ng/m^{3}であった（Kositiainen,1995）オランダの市民ホール9箇所のうち、5箇所の床埃からもビフェニルが検出されている（Wilkinsら,1993）。室内で毎日20時間（160～1000 ng/m^{3}の暴露）および屋外で4時間過ごすと（30 ng/m^{3}の暴露）仮定し、吸入量を22 m^3/日、成人の平均体重を64 kgとすると、大気中から1日に摂取されるビフェニルの量は、45～300 ng/kg体重と計算される。

飲料水からのビフェニルの摂取量は限られている。より最近のデータは不明であるが、1970年代におけるフィンランド、ノールウェイ、スエーデン、米国あるいはカナダなどの諸国では、水道中のビフェニルの濃度は低い（0.1-5 ng/L）(BUA,1990)。これらのデータおよび仮に平均的に成人（体重64 kg）が1日2リットルの水を飲むとすると、飲料水からのビフェニルの摂取量は、1日0.003から0.16 ng/kg体重ということになる。

柑橘類の防カビ剤として使用されているため食物中にもビフェニルは含まれている。ビフェニル含有ワックスを塗布した柑橘類を用いた古い研究では、果皮中に最大220 mg/kg、果肉には最大3.9 mg/kg（果物全体）のビフェニルが検出された(BUA,1990)。しかしながら、定量法が非特異的な分光光度計によるものであり、ビフェニルの量が過大評価されている可能性はある。日本市場で得られたグレープフルーツ6個、オレンジ8個およびレモン10個を用いたより信頼できる研究では、ビフェニルのレベルは、果皮では17から123 mg/kg、果実の可食部では、0.01以下（検出限界）から0.18 mg/kgの範囲であった。レモン入りの紅茶では、上記の果実の可食部の値と同様の値を示している（Ishikiら,1982）。1988～1995年の間にイタリアで行われた食物に関する食品70種類以上に及ぶ分析によれば、ビフェニルは、あるピーチのサンプルのみに検出された（検出限界は示されていない）（Di Muccioら,1995）。柑橘類の果肉のビフェニル平均含有量が約0.06 mg/kgであることから（Ishikiら,1982による測定値）、約120～400 gのビフェニル保存柑橘類一個の果肉消費からの摂取量は、およそ113～375 ng/kg体重と計算される。フィンランドにおける食物摂取量に基づいて、食事からのビフェニルの平均摂取量は、1日64 ng/kg体重と見積もることができる（PenttilaeおよびSiivinen, 1996）。一般の人々は、クレオソート処理を行った木材や、繊維、コピー用紙、あるいは医薬品などの市販品と通じてもビフェニルに暴露されているが、定量的データは明らかではない。

職業環境からのビフェニルの摂取は、吸入や皮膚接触などによって発生する可能性がある。ビフェニル処理紙を生産している施設の大気中では、1959年には4.4から128 mg/m^3、1970年には0.6から123 mg/m^{3}の範囲であると報告されている（Haekkinenら,1973）。26.5%(w/w)のビフェニルと73.5%(w/w)のビフェニルエーテルとの共融物に労働者が暴露されたあるナイロン生産工場では、時間単位でのビフェニル平均濃度は、0.24から1.28 mg/m^{3}の範囲であると報告された（Dorgeloら,1985）。オーストラリアのコークス工場の室内空気へのコークス炉の排出物には0.2～0.5%のビフェニルが含まれていた（Kirtonら,1991）。ポーランドの瀝青パルプ生産施設では、ビフェニルの時間加重平均濃度（1988-1991）は、0.5から0.6 μg/m^{3}であるという報告がある（Baranski,1991）。カナダの２箇所の試験的石炭液化施設におけるビフェニルの濃度レベルは、検出限界60 μg/m^{3}以下であった（Leach,1987）。

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

ビフェニルのヒトにおける吸収あるいは分布に関する定量的な研究は確認されていない。さまざまな種の実験動物において、経口投与暴露後の吸収は、尿あるいは糞中の代謝物の検出によって推定されている。ビフェニルは、投与経路を問わず、多機能性酸化酵素によって酸化される。暴露された動物の尿から1価、2価および3価のヒドロキシ代謝物が検出されている。4-hydroxybiphenyl は、ラット、ウサギ、モルモットおよびブタの主要代謝物であり、mono-, di-, および tri-hydroxymethoxy biphenyl 類、dihydrodiols および hydroxydihydrodiol類などは少量の代謝物として検出される。フェノール系化合物は、硫酸あるいはグルクロン酸と結合する。Mercapturic acidの形成並びにベンゼン環の開口を含む代謝経路の証拠も記載されている(BUA,1990)。異なる種における腸肝循環の証拠はない

（MeyerおよびScheline,1976；Meyerら,1976a；Meyer,1977）。*In vitro*試験によれば、ビフェニルの代謝は、肝臓に限定されない（Bendら,1972；Hookら,1972；Matsubaraら,1974；ProughおよびBurke,1975；HookおよびBend, 1976；Powisら,1987）。シトクロームP-450の総量に基づき、biphenyl-4-hydroxylaseの活性は、肝臓よりも肺のミクロソームの方が高かった（Hookら, 1972；HookおよびBend,1976）。 [^{14}C]ビフェニルのマウス肝臓ミクロソームタンパク質への時間依存的な共有結合は、代謝活性化後に観察されている（Tanakaら,1993）。

ラット、ウサギ、およびブタにおける、ビフェニルの殆どの代謝物は、尿に排泄される

(BUA,1990)。[^{14}C]ビフェニルを100 mg/kg体重で経口投与されたラットでは、24時間以内に投与された同位元素の82%（尿中では76%）が排泄された。4日目での回復率は92%であり、投与同位元素の7%が糞中に、呼気中に微量が検出された。投与8日後、組織中の放射能は適用量の0.6%であった（Meyerら,1976b）。どの動物でも、尿中に代謝されないビフェニルは見られなかった(BUA,1990)

８．実験動物と *in vitro* 試験系に対する影響

8.1　単回投与

ビフェニルの急性経口投与による毒性は中程度である。ラットおよびマウスでのLD_{50}は、1900 mg/kg以上である(BUA,1990)。急性影響として、多尿症、呼吸昂進、流涙、食欲不振、体重減少、筋肉力低下および昏睡状態、肝臓細胞の脂肪変性、極度のネフローゼ病巣（しばしば、急性あるいは亜急性的糸球体腎炎を起こす）、心筋組織の変性病巣、肺蔵内充血あるいは稀に、肺胞の浮腫などが含まれる。数日間生き延びた動物には、腸管あるいは肺小葉に炎症が見られた。

マウスにおけるLC_{50}（4時間）は、43 ppm（275 mg/m^3）以上である。暴露中は、機能亢進が見られ、また軽い呼吸の乱れが認められるが、これらの影響は、14日間の回復期の終わりには明らかではなかった。生き残った個体についての病理所見では、軽度の肺にうっ血が見られた（Sun Co. Inco.,1977a）。Sprague-Dawley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/m^3）のビフェニルに、それぞれ、26℃あるいは32℃で6時間暴露したが、影響は観察されなかった（Monsanto Co.,1959）。ラットに、3 g/m^{3}のビフェニル（おおよその濃度）を7時間吸入暴露した後、外見、行動、食物消費または生存について処置に依存した変化は認められなかった。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（Dow Chemical Co.,1974）。

ビフェニルの皮膚暴露に関する急性毒性の情報は確認されていない。

8.2　刺激性および感作性

ビフェニルは、ウサギの正常、瘢痕化したいずれの皮膚に対しても刺激性を示さない。眼刺激試験では、ウサギで軽度の刺激性を示した(BUA,1990)。

OECDガイドライン406にそ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いという報告がある（DreistおよびKolb,1993）。

8.3　短時間暴露

8.3.1　経口投与

以下に引用した研究では、病理組織学的検査は泌尿器系に焦点を当てていた。雌雄のWistar系ラットに、0, 50, 150, 300あるいは450 mg/kg体重/日のビフェニルを21日間、餌に混ぜて与えた場合、腎臓の比較重量増加および腎臓の多嚢胞性変化（尿および比重の増加を伴う）が1日50および150 mg/kg体重で、それぞれ認められた。尿量および比重の増加、腎の絶対重量の増加、並びに、多嚢胞性変化は、ラットに14日間、500あるいは1000 mg/kg体重のビフェニルを餌に混ぜて与えた場合にも観察されている（SondergardおよびBolm,1979）。

雄アルビノラットに0, 1000, 2500, 5000あるいは10000 mg/kgのビフェニルを餌に混ぜて26日間投与した場合（摂取量は、0, 75, 188, 375あるいは750 mg/体重/日に相当）、冷却あ

るいはスルホサリチル酸で処理されたサンプルで、沈殿物形成の増加に関連して、尿中の混濁が用量依存的に増加した（1日当たり、188 mg/kg体重以上）。その沈澱物は、フリーの4-hydroxybiphenylとそのグルクロナイドであった。これらの影響は、可逆性のもので、28日間の回復期間で殆ど元へ戻った（Boothら,1956,1961）。

8.3.2　吸入暴露

ビフェニル25あるいは55 ppm（約160 あるいは 350 mg/m^3）を1日7時間、週5日、2週間にわたり吸入させた雌雄のマウスの病理組織学的所見では、肺蔵、気管支、肝蔵、腎臓あるいは脾臓に何ら異常は認められなかった（Sun Co. Inc.,1977b）。

8.3.3　皮膚暴露

ウサギでは、精製ビフェニル（0.5 g/kg体重）を2時間/日、5日/週皮膚に反復適用(合計20回)すると、体重減少が認められ, １羽は、8回暴露の後に死亡している。工業用のビフェニルを皮膚に反復暴露した場合にも、体重の減少が見られた。この両者の試験において、皮膚に対する影響は見られなかった。病理組織学的には、心臓、肝臓、腎臓場合によっては脾臓にわずかな変化が認められた（それ以上の詳細についての記述はない）（Deichmann,1947）。ウサギの正常および損傷した皮膚にビフェニル600あるいは2000 mg/kg 体重/日で暴露（8時間/日、5日/週、合計30回の適用）した場合、有害作用は認められなかった（それ以上の情報はない）（Newell,1953）。

8.4　長期暴露

8.4.1　亜慢性的暴露

8.4.1.1　経口的暴露

下記に示す研究では、全て、泌尿器系の病理組織学的観察に焦点をあてていた。ある特定のエンドポイント（腎臓、尿管および膀胱の変化）に関連する、亜慢性および慢性的な影響についての要約を表１に示す。

雄F344ラットにビフェニル5000 mg/kg（摂取量252 mg/kg体重/日に相当）を8週間、餌に入れて投与した場合、尿路系に対する影響（尿の沈殿物中の微粒結石、膀胱上皮の単純な肥厚など）が認められている。膀胱上皮には、上記結石による持続的な刺激に由来すると思われる形態学的変化およびDNA合成の増加が認められた（Shibataら,1989a）。

B6C3F_1雄マウスでは、ビフェニル餌中0あるいは10000 mg/kg（摂取量0あるいは1500 mg/kg体重/日）を8週間、与えても尿中のpHあるいは膀胱でのDNA合成レベルの変化は見られなかった。尿中のNa+濃度は、1500 mg/kg 体重/日を投与されたマウスでは、4週目のみの対照マウスと比べて有意に低下していた（Tamanoら,1993）。

雌雄のWistarラットを用いる濃度範囲試験において、ビフェニル0, 1250, 2500, 5000, 10000あるいは20000 mg/kg（摂取量0, 94, 188, 375, 750あるいは1500 mg/kg体重/日に相当）を餌に混ぜて10週間投与した場合、全ての用量で、用量依存性のある影響（体重増加率の低下、血清中のasparate transaminase, alanine transaminaseおよびlactate dehdrogenaseの活性の増加、および、血中の尿窒素量の増加など）が認められた（Takita,1983）。

表1．ビフェニルの反復混餌試験における尿、膀胱および腎臓に対する影響の概要

種/株/性	投与/期間	NO(A)EL (mg/kg)	尿の症状	膀胱	腎臓	文献
ラット/F344/雄	0あるいは 5000 mg/kg 8週間	5000以下	尿沈査中に細かい結石を伴う結晶	単純性の過形成および尿路上皮のDAA合成増加	データなし	Shibataら(1989a)
ラット/F344/雄	0あるいは 5000 mg/kg 24週間	5000以下	細かい結石	16週以後で、尿路上皮に単純性の過形成、乳頭性または結節性過形成	絶対的/相対的腎臓重量の増加 細尿管に形態学的変化なし;細尿管のDNA合成不変;腎盂に結石あり	Shibataら(1989b)
ラット/白系/雌雄	0, 1000, 2500あるいは 5000 mg/kg 24週まで[a]	1000	2500 mg/kg以上で，量および混濁の増加;30日以後で沈査;沈澱物は4-hydroxybiphenylおよびそのグルクロナイド;可逆性あり	データなし	2500 mg/kg:形態学的変化(管の拡大) 30日以降:影響は残存	Boothら(1961)
ラット/F344/雄	0あるいは5000 mg./kg 32週	5000以下	pH値Na+濃度の低下;沈澱物:4-hydroxybiphenyl	結石の出現率の増加:病理組織学的所見:データなし影響なし		Kurataら(1986)
ラット/Wistar/雄	0, 1250または5000 mg/kg;36週	1250	データなし	5000 mg/kg:尿管および膀胱に結石の出現率増加	5000 mg/kg:結石、相対的腎臓重量の増加	Shiraiwaら(1989)
ラット/Wistar/雌雄	0, 2500または5000 mg/kg;75週	2500以下	血尿 2500 mg/kg以上、16週以上	2500 mg/kg以上: 結石の出現率上昇 magnesium ammonium phosphate) 16週後、尿管(雌) 5000 mg/kg:尿管および膀胱に結石の出現率増加:16週後:尿路上皮に単純性または彌慢性の過形成および乳頭腫症	2500mg/kg以上:結石の出現率上昇(蛋白質成分)6週目以降;腎臓結石:傷害性腎盂腎炎,細尿管の萎縮、繊維化 5000 mg/kg:相対的腎臓重量の増加(雌)	Takita (1983) Shiraiwaら(1989)
ラット/Wistar/雌雄	0, 630または1250 mg/kg 104週	1250	データなし	尿石症なし(それ以上の情報なし)	データなし	Takita (1983)
ラット/F344/DuCrj/雌雄	0, 500または1500または4500 mg/kg 104週	500以下[b]	500 mg/kg以上:蛋白質の低下(雄) 1500 mg/kg以上:蛋白質の低下(雌) 4500 mg/kg:pHの増加(雌雄)	4500 mg/kg:尿路上皮の結石および過形成の増加(雄により強力);雄に腫瘍出現率の増加	1500 mg/kg以上:雌に腎盂過形成増加 4500 mg/kg:結石の増加(雄に顕著)および腎盂の過形成(雄)	Japan Bioassay Research Center (1996)
マウス/B6C3F1/雄	0あるいは10000 mg/kg 8週	10000	4週Na+濃度の低下	尿路上皮のDNA合成に変化なし	データなし	Tamanoら(1993)
マウス/B6C3F1/雄	0あるいは10000 mg/kg 32週	10000以下	少量の灰白色の粒子状物質	単純性の過形成および乳頭状または結節状の異形成(10匹のマウスの中1匹)	10匹中5匹に介在性の腎炎	Tamanoら(1993)
マウス/CrjBDF 1/雌雄	0, 667または2000または6000 mg/kg 104週	667	6000 mg/kg:蛋白質およびケトン体の減少	異常なし	2000 mg/kg以上:雌の髄質に膠質化 6000 mg/kg:雄の腎盂に剥離および膠質化	Japan Bioassay Research Center (1996)

a. さらに、処理後、9週間の観察を含む。
b. この影響は、最低濃度で観察された。

雄F344ラット（一群20匹）にビフェニル0あるいは5000 mg/kg（0あるいは375 mg/kg 体重/日）を餌に混ぜて24週間（4, 8, 16あるいは24週目に１群から5匹ずつ屠殺）投与した場合、ビフェニルに暴露されたラットでは、飼料摂取量に違いのない体重増加の低下と腎臓の絶対/相対重量の増加が認められた。尿の分析では、ビフェニルの投与が微小結石の形成と関連していることが示された。4, 8, 16および24週目の腎臓の尿細管あるいは腎盂に関する病理組織学所見によれば、形態学的変化は認められていない。即ち、4週の処理後に決定された腎臓尿細管や腎盂でのDNA合成率は、変化しなかった。殆ど全ての処理動物で、腎臓髄質のある部分に結石が認められている（それ以上の情報はない）。膀胱上皮の検査では、16週および24週後5/5匹のラットに単純な過形成が16週目に3/5匹、24週目の5/5匹に結節性の過形成が認められた。但し、対照ついてのデータはない（Shibataら,1989b）。

アルビノラット（1群雌雄各42匹）において、ビフェニル0, 1000, 2500あるいは5000 mg/k（0, 75, 188あるいは375 mg/kg 体重/日に相当）を餌に混ぜて24週間投与した場合、尿の分析および腎臓について30, 60および120日目に病理組織学的検索を行ったが、75 mg/kg体重レベルでは何ら著明な変化は認められなかった（Booth,1961）。何匹かの動物に、188および375 mg/kg体重投与群の30日目で、腎臓損傷影響の初期的な兆候、多尿、尿の混濁の増加、および腎臓の初期形態学的変化（細尿管の拡張）が認められた。これらの影響は、投与が進むにつれて頻度と程度が増大した。尿中の沈殿は、4-hydroxybiphenylおよびそのグルクロナイドによるものである。その後の60日間の観察期間中に、尿路系の状態は正常に近くなったが、腎臓に見られた変化は、完全に可逆的ではなかった（少数の拡張した細尿管や瘢痕が残留）（Boothら,1961）。

雄F344ラット（一群25匹）に0あるいは5000 mg/kgのビフェニルを餌にまぜて、32週間投与（0あるいは375 mg/kg体重/日に相当）した場合、体重増加の抑制は見られたが、臨床的な毒性兆候は認められなかった。尿中には、pH値およびNa+濃度の上昇が見られ、膀胱結石が認められた。尿中の沈殿は、主に4-hydroxybiphenylによるもので
あった。膀胱についての顕微鏡検査では、上記と関連するような変化は見られていない（Kurataら,1986）。

雌雄のWistarラット（n=25）を用いた実験では、0, 1250あるいは5000 mg/kg（0, 94あるいは375 mg/kg 体重/日に相当）を餌に混ぜて36週間投与した場合、高濃度処理群において、体重減少、腎臓の相対重量の増加、腎臓結石を持つ個体（0/25、0/25および4/25）、尿管結石を持つ個体（0/25、0/25および1/25）、および膀胱結石を持つ個体（0/25、0/25および3/25）の増加が認められたという（Shiraiwa,ら,1989）

8.4.1.2　吸入暴露

雌雄のCD-1マウス（n=50）を用い、ビフェニル25あるいは50 ppm（分析値は160あるいは320 mg/m^{3}に相当）を7時間/日、5日/週で、13週間暴露した場合、肺の充血、部分的な出血および気管支上皮の過形成の増加が認められた。これらの変化は、何匹かの非暴露対照群にも見られるため、エアロゾル生成の方法（高温の蒸気暴露）に起因した（Sun Co. Inc.,1977c）。

ウサギ、ラットやマウスを5, 40あるいは300 mg/m^{3}の粉塵（50%ビフェニルをゼオライト上に吸着）の形態のビフェニル、7時間/日、5日/週、12週にわたって吸入暴露した試験では、動物種による顕著な違いが見られている。ウサギでは、何ら毒性影響を示さなかった。ラットでは、40あるいは300 mg/m^{3}のビフェニルに暴露した際、死亡率が上昇し、粘液膜に対して刺激作用を示したが、5 mg/m^3 処理後では、作用を示さなかった。マウスは、最も感受性が高かった。5 mg/m^{3}のビフェニル（この濃度のみを使用）処理によっても、僅かながら死亡率が上

昇した。全ての個体の呼吸気管上部に刺激性を示した（これ以上の情報はない）。死亡した個体の剖検所見によれば、ラットおよびマウスでは、主に、気管支肺に炎症変化が認められている。しかし、対照動物における情報あるいは粒子の大きさなどについての情報はない（Deihmannら,1947）

8.4.2　慢性的暴露および発がん性

ビフェニルをラットおよびマウスに経口的に与えた試験（750 mg/kg体重/日、2年間）、（Ambroseら,1960；Innesら,1969）あるいは、ビフェニル46.4 mg/kg体重を1回皮下投与し、18ヶ月後にマクロおよびミクロで観察した実験（NTIS,1968）がある。これらの結果では、腫瘍の発生率に増加は認められないというが、いずれも古い実験であり、使用動物が少ないこと、記載が不十分であること、暴露が限られていることなどの理由から、その後の評価には加えられていない。

Wistarラット（一群各性ともに50匹）を用いた実験では、0, 2500あるいは5000 mg/kg（0, 188あるいは375 mg/kg/体重/日に相当）を餌に混ぜて75週間投与した場合、188 mg/kg体重以上の用量で、体重増加の抑制、血清中のaspartate transaminaseの活性値（増加、減少）、alanine transaminase（増加）、lactate dehydrogenase（増加）および血中尿素窒素の増加などの用量依存的な影響、また、暴露開始後、16週という早い時期に、血尿を伴って腎臓結石（雌、0/43, 1/43, 18/39；雄、0/44, 6/46, 15/47）および、尿管（雌、0/43, 1/43, 2/39；雄、0/44, 046, 2/47）の用量依存的な増加が認められた。375 mg/kg体重では、雌の腎臓の相対重量が有意に増加し、膀胱結石の増加は雌雄の両者で認められた（雌、0/43, 0/43, 6/39；雄、0/44, 0/46, 13/47）。結石を伴う膀胱の病理組織学的観察では、上皮の単純あるいはびまん性の過形成および乳頭腫症が認められたが、悪性的変化は見られなかった。全体としての腫瘍の発生率は、対照群と比較して増加することはなかった。結石のある腎臓は、閉塞性腎盂腎炎、細尿管の萎縮および繊維化を示していた。腎臓結石は蛋白から成り、一方、尿管結石はリン酸マグネシウムアンモニウムで構成されていた（Takita,1983；Shiraiwa,ら,1989）。

Wistarラット（各群雌雄いずれも50匹）に0, 630あるいは1250 mg/kgのビフェニル（0, 47あるいは94 mg/kg 体重/日に相当）を餌に混ぜて104週間投与した場合、対照群と比べて、尿血症は見られず、また、腫瘍の発生率の増加も見られなかった。用量依存的な影響、即ち、体重増加の抑制aspartate transaminase（減少）、alanine transaminase(増加および減少)やlactate dehydrogenase（増加および減少）の血清活性の変化などが両用量ともに見られた。これらの結果から、47 mg/kg体重が最小有効観察濃度レベルあるいはLO(A)ELと考えられる（Takita,1983）。

標準プロトコールに従って実施され、十分に記述されたF344/DuCrjラットを用いた研究では、0, 500, 1500あるいは4500 mg/kgのビフェニル（0, 38, 113あるいは338 mg/kg 体重/日に相当）を餌に混ぜて104週間投与後、高濃度処理群では、膀胱の腫瘍性および非腫瘍性病変の有意な増加および、膀胱内の結石の有意な増加が観察された。雌雄ともに、腎盂上皮の過形成が用量依存的に増加している。腎臓および膀胱の病理組織学的所見の概要を表２に示す。その他の所見としては、血清酵素レベル（alkaline phosphatase, aspartate transaminase および alanine transaminase）の増加や低用量投与の雄あるいは中用量投与の雌における尿素窒素レベルの上昇などが含まれ、これは投与量が高くなるにつれて顕著に現れた。中用量および高用量を投与した雌、および、高用量を投与した雄では、血液学的影響（ヘモクロビン濃度およびヘマトクリット値の低下）が認められている（Japan Bioassay Research Center,1996）。この実験から、LOEL値として38 mg/kgが導き出された。

雌雄のCrj:BDF1マウスを用いた実験では、0, 667, 2000あるいは6000 mg/kgのビフェニル

（0, 100, 300あるいは900 mg/kg 体重/日に相当）を餌に混ぜて104週間投与した場合、雌の300および900 mg/kg体重/日処理群で肝臓の腫瘍（肝細胞腺腫およびがん腫）および好塩基性細胞病巣のわずかな増加が認められたが、用量依存性の影響ではなかった（Japan Bioassay Research Center,1996）（表３を参照）。300 mg/kg体重/日以上の用量では、雄の鼻腔および雌の鼻咽頭気道上皮の変性変化が、それぞれ観察されている。その他の所見としては、血清酵素レベル（alkaline phosphatase、aspartate transaminaseおよびalanine transaminase の増加）や低濃度投与の雄あるいは雌における尿素窒素レベルの上昇などが含まれ、その変化は用量増加により顕著となった。300 mg/kg体重/日以上を投与した雌および高濃度を投与した雄では、腎臓における変性（腎皮髄境界部の鉱質沈着の増加、腎盂上皮の剥離化の増加）も観察された。高濃度投与群では、体重増加と食餌摂取量の低下した（Japan Bioassay Research Center,1996）。

ビフェニルの慢性的な吸入あるいは皮膚暴露による毒性影響についての情報は不明である。

表2. 日本バイオアッセイ研究所での雌雄ラットを用いた2年間ビフェニル混餌試験データ [a]

	雄 ラット				雌 ラット			
観察所見	0 mg/kg	500 mg/kg	1500 mg/kg	4500 mg/kg	0 mg/kg	500 mg/kg	1500 mg/kg	4500 mg/kg
生存率	37/50	41/50	38/50	31/50	44/50	38/50	44/50	37/50
膀胱: 悪性腫瘍所見								
移行性乳頭腫	0	0	0	10/50	0	0	0	0
移行性がん腫	0	0	0	24/50 (p =0.0001)[b]	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1/50	0	0	0	0
扁平上皮がん	0	0	0	1/50	0	0	0	0
膀胱: 非悪性腫瘍所見(移行性上皮)								
単純性過形成	0	0	0	12/50	0	0	1/50	1/50
結節性過形成	0	0	0	40/50	1/50	0	0	5/50
乳頭状過形成	0	0	0	17/50	0	0	0	4/50
基底細胞過形成	0	0	0	27/50	0	0	0	4/50
扁平上皮過形成	0	0	0	13/50	0	0	0	1/50
扁平上皮化生	0	0	0	19/50	0	0	0	4/50
炎症性ポリープ	0	0	0	10/50	0	0	0	0
結石	0	0	0	43/50	0	0	0	8/50
腎臓								
膠質化-乳頭	9/50	9/50	14/50	23/50	2/50	6/50	3/50	13/50
膠質化-腎盂	9/50	6/50	10/50	18/50	12/50	12/50	18/50	27/50
結石	0/50	0/50	0/50	13/50	0/50	0/50	0/50	3/50
腎盂の剥離	1/50	0/50	0/50	11/50	0/50	0/50	0/50	2/50
移行上皮単純性過形成	6/50	8/50	5/50	19/50	3/50	5/50	12/50	25/50
移行上皮結節性過形成	0/50	1/50	1/50	21/50	0/50	0/50	1/50	12/50
尿管拡張	0/50	0/50	1/50	14/50	0/50	0/50	0/50	6/50

a. 日本バイオアッセイセンターから(1996).

b. Fisher Exact Test.

表３. 日本バイオアッセイ研究所での雌雄マウスを用いた2年間ビフェニル混餌試験データ [a]

	雄 マウス				雌 マウス			
観察所見	0 mg/kg	667 mg/kg	2000 mg/kg	6000 mg/kg	0 mg/kg	667 mg/kg	2000 mg/kg	6000 mg/kg
生存率	35/50	41/50	41/50	39/50	3150	22/50	25/50	32/49
肝臓: 腫瘍性領域								
肝細胞がん	8/50	8/49	5/50	4/50	1/50	5/50 (p=0.121)b	7/50 (p=0.043)b	5/49 (p=0.025)b
肝臓腺腫	8/50	8/49	7/50	3/50	2/50	3/50 (p=0.4909)b	12/50 (p=0.016)b	10/49 (p=000.025)b
組織学的 対照データ がん: 171/700 (1/50～19/50の範囲) 腺腫: 119/700 (2/50～15/50の範囲)					背景データ がん:15/699(0/50～2/50の範囲 腺腫:33/699(1/50～5/50の範囲)			
塩基性細胞部位	0/50	6/49	1/50	2/50	1/50	1/50	12/50	6/49

a. 日本バイオアッセイセンターから(1996).

b. Fisher Exact Test.

8.4.2.1　　腫瘍プロモーション

ビフェニルのプロモーター作用に関しては多くの研究がある。

一群の雄F344ラットに0.05%のN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN)を含む飲水をイニシエーターとして4週間与え、0.5%のビフェニル（摂取量は約375 mb/kg体重/日）を餌に混ぜてさらに32週間与え、動物の病理組織学的検索を行った研究結果に基づき、Kurataら（1986）はビフェニルにプロモーター作用があるとみなした。その結果を表４に示した。ビフェニルの影響は、尿中のNa+の量が増加と、尿中に検出された4-hydroxybiphenylを主に含む結晶によるものであった。

雄Wistarラットを用い、2週間0.1%のN-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamineを餌に混ぜて与え、その後、0,0.125あるいは0.5%のビフェニルを含む餌を34週間投与した実験では、N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamineで誘発される異形性病巣および腎細胞腫瘍の発生に影響を与えなかった。しかし、腎臓、尿管および膀胱の結石が増加は、N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamineの有無に関わらず0.5%ビフェニルを投与されたラットで観察された（Shiraiwaら,1989）。

Tamanoら（1993）は、雄B6C3F$_1$マウスを用い、0.05%のBBNを4週間飲ませる実験を行っている。BBN処理後、10000 mg/kgのビフェニル（1500 mg/kg体重/日）を餌に混ぜて32週間投与した。実験終了後、膀胱および腎臓について病理組織学的検索を行った。その結果を表５に示す。BBNとビフェニルに暴露したマウスでは、平均餌摂取量および最終的な体重の減少が見られたが、膀胱の相対重量は増加していた。ビフェニルのみで処置された1/10匹のマウスの膀胱に単純な過形成および乳頭腫あるいは結節性の形成異常の誘発は、尿路結石残渣（少量の灰白色で細かい粒子状物質）関連していた。ビフェニルに暴露したマウスの、腎臓における間質性腎炎の発症率が、BBN前処置群で65%およびBBN前処置なし群で50%であった。

イニシエーターとして9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene（ベンゼン中0.3%）の単回経皮適用されたアルビノマウスが、ビフェニル（ベンゼン中20%）を週2回、15週間経皮適用された初期の研究において、イニシエーター適用から16週間後に、対照群および暴露群いずれにおいても皮膚の乳頭腫あるいはがんは観察されなかった（BoutwellおよびBosch,1959）

表４．　雄ラットにおけるビフェニルの腫瘍プロモータ活性(膀胱)[a]

	過形成		乳頭腫		がん	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ビフェニールのみ(21 ラット)	0	0	0	0	0	0
BBNのみ (24ラット)	6	-25	3	-12	0	0
BBNおよびビフェニール (18ラット)	17	-94	15	-83	11	-61

a. Kurita (1986) のデータより

b. BBN = *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine

表５．　雄マウスにおけるビフェニルの腫瘍プロモータ活性(膀胱)[a]

	過形成		乳頭腫		がん	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ビフェニールのみ(10 マウス)	1	-10	1	-10	0	0
BBNのみ (20マウス)[b]	12	-60	2	-10	0	0
BBNおよびビフェニール (20マウス)	14	-70	1	-6	0	0

a. Tamano ら(1993) のデータより

b. BBN = *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine

8.5　遺伝毒性および関連試験

ビフェニルを用いた*in vitro*試験の結果を表６に要約する。細菌を用いる*in vitro*試験では、ビフェニルに変異原性は認められないが、酵母D7（Saccharomyces cerevisiae）に対しては，代謝活性化の有無に関わらず、遺伝子突然変異や有糸分裂組換えが観察された。しかしながら、酵母D3では、遺伝子変換は観察されていない。哺乳類細胞に対しては、突然変異および染色体異常の誘発性が認められるが、代謝活性化の場合に限られ、非代謝活性化の条件では陰性である。

ラット骨髄細胞の*in vivo* ラット細胞遺伝学的アッセイでは、染色体異常出現率は増加していない（それ以上の情報はない）（Kawachi ら,1980）。雄Sprague-Dawleyラットにビフェニル64あるいは320 mg/m^{3}を7/日、5日/週、30日間吸入暴露（エアロゾル噴霧として、合計20回暴露）させた場合、骨髄細胞に染色体異常の頻度は増加しなかったと報告されている（Dow Chemical Co.,1976）。しかしながら、本実験は、不完全な報告で（粒子サイズの分布あるいは標本作製時期についての記載がない）、また、調査された中期細胞数が少ない（個体当たり50細胞）ことから、この研究の妥当性を確認すことはできない。

*In vitro*試験の結果は、ビフェニルには変異原性が有することを示している。即ち、*in vivo*試験における不明確なデータの再確認が行われない限り、ビフェニルの暴露は変異原性リスクと関連している可能性があると想定される。

表６．　ビフェニルの*in vitro*遺伝毒性試験の結果

系統種(試験系)	標的	濃度範囲	結果 代謝活性化なし	結果 代謝活性化あり	参考文献
ネズミチフス菌 TA92, TA94, TA97, TA97a, TA98 TA100, TA102, TA1532, TA1535, TA1537, TA1538, TA1536	復帰突然変異	0-5000 μg/プレート	-	-	Cline & McMahon(1977); Purchase ら(1978); Kawachi ら(1980); NTP(1980); Bronzettiら (1981); Probst ら(1981); Waters ら(1982); Haworthら(1983); Paganoら(1983, 1988); Ishidateら(1984); Fujitaら(1985);Bramsら(1987) Bos ら(1988); Glatt ら(1992)
大腸菌 WP2, WP2*uvr*-	遺伝子突然変異	0.1-1000 μg/ml	-	-	Cline & McMahon (1977); Probst ら(1981); Waters ら(1982)
大腸菌PQ37	DNA 損傷	2.4-154 μg/ml	-	-	Brams ら(1987)
枯草菌 rec assay	DNA 損傷	データなし	-	0	Kawachi ら(1980)
酵母菌 D7	遺伝子突然変異/遺伝子変換	154 μg/ml以下	+	+	Pagano ら(1983)
酵母菌 D3	遺伝子変換	データなし	-	-	Waters ら(1982); Zimmermann ら(1984)
チャイニーズ・ハムスター細胞 (V79)	遺伝子突然変異	0-100 μg/ml	-	+	Glatt ら(1992)
L5178Y TK+/-細胞(マウス (マウスリンホーマ試験)	遺伝子突然変異	0-61 μg/ml	-	(+)	Wangenheim & Bolcsfold(1988)
チャイニーズ・ハムスター細胞 (CHL)	染色体異常	0-125 μg/ml	-	0	Ishidate & Odashima (1977). Kawachi ら(1980) Sofuniら(1985)
チャイニーズ・ハムスター細胞 (CHL)	染色体異常	0-20 μg/ml	-	+	Sofuni ら(1985)
チャイニーズ・ハムスター細胞 (DON)	染色体異常	15.4-154 μg/ml	-	0	Abe & Sasaki (1977)
ラット肝臓細胞	不定期DNA合成	0.002-154 μg/ml	0	-	Williams(1978);Brounsら(1979);Probst ら(1981)
チャイニーズ・ハムスター細胞 (CHL)	姉妹染色分体交換	データなし	-	0	Kawachi ら(1980)
チャイニーズ・ハムスター細胞 (DON)	姉妹染色分体交換	15.4-154 μg/ml	-	0	Abe & Sasaki (1977)
L5178Y 細胞 (アルカリ溶出試験)	DNA 損傷	0-231 μg/ml	-	+	Garberg ら(1988)
ヒト肺線維芽細胞(WI-38)	不定期DNA合成	データなし	-	-	Waters ら(1982)
ヒト肺線維芽細胞("nick translation assay")	DNA 損傷	15.4 μg/ml	-	0	Snyder & Matheson (1985)

a. -, 陰性； +, 陽性, (+), 弱陽性； 0, 試験なし； MA, 代謝活性化

8.6　生殖毒性および発生毒性

ビフェニルの生殖並びに発生毒性に関する入手可能なデータには限りがある。Wistarラットを用い、0, 125, 250, 500あるいは1000 mg/kg体重のビフェニルを妊娠6-15日目に投与（コーン油中強制経口投与）した場合、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。最高用量群では、5/20匹のラットが死亡した。また、1000 mg/kgでは、胎児重量は低下し、胎児の死亡あるいは吸収の例数も増加した。しかしながら、これらの値は、対照群と比べて統計学的に有意ではなかった。500 mg/kg体重以上の用量では、胸骨形成不全を伴う胎児の出現率に有意な上昇は見られなかった（Kheraら,1979）。

少数の雌雄ラット、無処理対照群に比べて、出生児数（この点だけに絞られている）に影響がなかったという。この試験では、餌に混ぜて、0.1あるいは0.5%のビフェニル（摂取量75および375 mg/kg体重/日に相当）を、交配前および妊娠期間中に投与している（Ambroseら,1960）。非公開のデータではあるが、3世代に渡るラットを用いた試験では、ビフェニル100あるいは1,000 mg/kg（摂取量は約7.5および75 mg/kg体重/日に相当）を餌に混ぜて投与しているが、生殖には影響が見られていない。但し, 10000 mg/kg（摂取量750 mg/kg体重/日に相当）投与群では、受精率、産児数および成長率に減少が見られた（それ以上の情報はない）（Stanford Research Institute,日付なし）。ラットあるいはマウスを用い、500-4500 mg/kgのビフェニルを餌に混ぜて２年間投与した実験もあるが、生殖臓器に関する病理組織学的には変化が見られないという（Japan Bioassay Research Center,1996）。

8.7　免疫学的および神経学的影響

実験動物を用いたビフェニルの免疫学的および神経学的影響に関するデータは確認されていない。

９．　ヒトへの影響

ビフェニルのヒトの健康に及ぼす影響に関する情報は、ケースリポートに限られている。疫学的な研究は確認されていない。ある報告では、4%のビフェニルの0.5 mlを１回、2人の被検者の腕の下部に塗布したが、明らかな刺激性は認められなかったという（これ以上の詳細な情報はない）（Macintosh,1945）。23%ビフェニル油溶液を週に3回、8週間にわたって前腕に適用した試験では、皮膚刺激性は認められなかった（Selle,1952）。一人のボランティアに、ビフェニル35 mg/週13週間経口投与したところ、毒性兆候は見られなかった（Farkas,1939）。製紙工場で、ビフェニル蒸気（他の物質を含む）に暴露されていた労働者に、頭痛、吐き気、気管支の炎症などがあった例が報告されている（Weilら,1965)。肝臓障害や、中枢および末梢神経に対する影響があったが、これは、ビフェニルを含む紙を生産する仕事に従事していた労働者の例であり、長期間高濃度のビフェニルに暴露されたものである（6.2項を参照）（Haekkinenら,1973）。柑橘類の包装に25年間従事してきた女性に、慢性的な持続性の肝炎が見られている。これは、ビフェニルの皮膚および消化管を介した吸入に起因する（CarellaおよびBettolo,1994）。

10.　実験室と自然界の他の生物への影響

10.1　水棲動物環境

ビフェニルの水棲動物種に対する急性毒性は、微生物、植物、無脊椎動物および脊椎動物などで研究されてきた。しかしながら、主な情報記録（(BUA,1990)に引用されている幾つかの研究では、結果が名目上の濃度あるいは有効濃度に基づいているか、明確に述べられていなかった。ビフェニルの水に対する溶解度は低く（20℃で、4.45 mg/L）また揮発性が高いため、ビフェニルについて、名目上の用量は、実際の影響濃度と対応していない可能性があ

る（公称影響濃度がより高い試験結果は報告されていない）。開放系で、試験期間が長い場合には、公称濃度に基づく結果では、化学物質の蒸発によって毒性の過少評価になる可能性がある。従って、被験物質の損失が最小限に抑えられた最小影響濃度レベルでの研究に重点がおかれた。

混合微生物培養および単一細菌種に対するビフェニルの毒性作用についていくつかの研究が行われた。最も感受性の高い種は、発光細菌（Photobacterium phosphoreum）であり、生物発光抑制試験法(BUA,1990)によれば、30分のEC_{50}は1.9 mg/Lである。繊毛虫3種類の中、ナガマメガタミズケムシ（Colpidium campylum）では、43時間暴露による細胞増殖抑制の最少活性濃度は、5.6 mg/L（公称濃度、アセトンに溶解）であった（Diveら,1980）。光合成の減少に関する研究では、3時間EC_{50}値は、単細胞緑藻類のChlorella vulgarisで、3.86 mg/Lで、Chlamydomonas angulosaでは、1.28 mg/Lであった(BUA,1990)。

ミジンコ（Daphnia magna）を用いた急性毒性の48時間LC_{50}は、実験をできるだけ密封状態でおこなった場合、 1.1-4.7 mg/Lであった。閉鎖系で連続的に還流した場合の48時間LC_{50}は0.36 mg/Lであり、NOECは0.04 mg/Lと報告されている。同じような閉鎖、連続還流試験で、ミジンコの生殖試験を行ったところ、21日間の処理におけるNOEC値は、0.17 mg/L(LC_{50}=0.23 mg/L)であった（Gersichら,1989）。海産の二枚貝Mytilus edulisの食物摂取抑制試験では、軽く蓋をした容器で静置した場合、40分のEC_{50}値は、0.3 mg/Lであると報告されている（Donkinら,1991）。ビフェニルの淡水魚に対する静的試験から、96時間のLC_{50}値は、1.5～4.7 mg/Lの範囲にあったと報告されている。その中で、ニジマス（Oncorhynchus mykiss）およびオイカワ（Pimephales promelas）が最も感受性が高かった（(BUA,1990)。

10.2　地球環境

ビフェニルは、弱いながら、抗菌性および抗黴性を示す。多くの黴類についての研究によれば、ビフェニル（蒸気状あるいは固形物に埋め込む）は細胞増殖に対して、可逆性の阻害作用（50-100%）を示す。胞子形成抑制や、Penicillium digitatumやDiplodia natalensisに対しては、ビフェニルに対する抵抗性変異株を発生させた。酵母に対しては、ビフェニルによる細胞分裂の抑制は殆ど見られなかった(BUA,1990)。

植物の成長に対する成長抑制作用については、OECDガイドライン208に沿った試験がなされ、モロコシ（Sorghum bicolor）や大豆（Glycine max）に対して、公称NOEC100 mg/kg乾燥土という値が報告されている。ヒマワリ（Helianthus annuus）については、1000 mg/kg以上というNOECが報告されている（Windeattら,1991）。ビフェニルを土壌に混ぜると、レタス（Lactuca sativa）の生育が阻害されるという。この場合、苗に対して、7日のEC_{50}は54 mg/kg（公称濃度）と報告されている。土中では、本剤の濃度は処理中に低下し、最終的に、初期の濃度の10%以下に減少していた（Hulzebosら,1993）。

ビフェニルの地球上の動物あるいは生態系に対する毒性影響については不明である。

11.　影響評価

11.1　健康影響の評価

11.1.1　有害性の同定と濃度依存性に関する評価

ヒトにおけるビフェニル暴露の影響に関するデータには限りがある。健康影響に対する評価は、主に動物実験による研究に依存してきた。ビフェニルの経口による急性毒性は中程度のものである。本剤は皮膚に対して刺激性を持たないが，僅かながら眼に刺激性を有する。皮膚感作作用は認められていない。

亜慢性的にビフェニル含有粉塵に暴露された場合、致死率は実験動物の種類によって異なることは別として、ビフェニル吸入に関して入手し得るデータは、本剤の大気を通して長期暴露による健康影響を評価するためには不十分である。

ビフェニルをげっ歯類に種々の時間に餌で与えた毒性試験では、泌尿器系に対する影響に関する報告がしばしば報告されている。ビフェニル2500 mg/kgを雄ラットに、餌に混ぜて、32～104週間に渡って投与した場合、尿器官系を観察すると、形態学的（結石形成など）あるいは病理組織学的影響（例えば、過形成や上皮外層の剥離）の発生率の著しい増加が観察されている（Takita,1983；Kurataら,1986；Shiraiwaら,1989；Japan Bioasay Reserch Center,1996）。膀胱結石の増加については、雌ラットでも観察されるが、雄に比べると発生率は低い（Takita,1983；Siraiwaら,1989；Japan Bioasay Reserch Center,1996）。同様に、長期の混餌試験（Japan Bioasay Reserch Center,1996）では、雌ラットの尿管の移行性上皮に扁平上皮化生が増加していることも観察されているが、この場合もその頻度は雌の方が雄よりも低い。雄マウスの場合、10000 mg/kg（1500 mg/kg 体重/日）を32週間、餌に混ぜて投与した10匹中の1匹だけに、膀胱で、単純型の過形成および乳頭性あるいは結節性の異形性症状が見られたという（Tamanoら,1993）。ビフェニルを動物に経口投与した場合、血液化学および血液学的パラメータに対する影響も見られている。即ち、これらの変化は、ビフェニルを投与した雄ラットの膀胱に影響が現れるよりも低い摂取量で、雌雄のラットあるいはマウスで発生した（Takita,1983；Shiraiwaら,1989；Japan Bioasay Reserch Center,1996）。ラットにビフェニル 0,500,1500あるいは4500 mg/kg（摂取量 0,38,113あるいは338 mg/kg体重/日と報告されている）を餌に混ぜて、2年間投与したラットでの血液学的変化（ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下など）の発生に基づき、非腫瘍性の影響として、LOEL値は、38 mg/kg体重/日であった。（Japan Bioasay Reserch Center,1996）

データは限られているが、入手した情報によれば、ビフェニルは、母体に毒性を示す濃度よりも低い場合には、何ら生殖毒性も発生毒性も現れない可能性が示唆される。

ある実験では、F344/DuCrjラットを、高濃度のビフェニルを含んだ餌（すなわち4500 mg/kg以上）で2年間飼育した場合、膀胱内に良性腫瘍および悪性腫瘍の出現率が上昇したという。腫瘍の発生率は、雌ラットあるいは雌雄の$Crj:BDF_1$マウスでは上昇しなかった（Japan Bioassay Research Center,1996）。雌のマウスでは、餌でビフェニルを与えた場合、僅かながら、肝臓に良性および悪性の腫瘍が見られたが、投与濃度の範囲では、その結果に用量依存性は認められなかった。他の試験では、ビフェニルは雄ラットに対して、膀胱腫瘍の発生を助長するプロモータ的作用を示した（Kurataら,1986）が、雄のマウスに対しては、そのような作用はなかったという（Tamanoら,1993）。

高濃度のビフェニルによって特異的に雄のラットに、膀胱腫瘍を発生させる機構については明確ではない。ある種の非遺伝毒性の化合物では、このような腫瘍の発生は、高濃度暴露でのみ尿路内に形成される結石による表皮の剥離や尿路上皮の傷害によって引き起こされる尿路上皮の再生過形成と関連していることが示唆されている。（Cohen,1995）。解剖学的あるいは生理学的な差によって、雄のラットは、雌のラットあるいはマウスやヒトよりも感受性が高いために、このような機構を介して膀胱腫瘍が発生するものと考えられる。従って、高濃度ビフェニルで雄ラットの膀胱腫瘍の発生が、性あるいは種に特異的であり、低濃度レベルで暴露されているヒトには厳密には関係ないかもしれない。しかしながら、2年間ビフェニルを投与した雌ラットでも、病理組織学的変化が認められ、また、膀胱腫瘍はないが、膀胱中に結石形成の増加が認められている（Japan Bioassay Research Center,1996）。さらに、結石の形成、尿路上皮の再生過形成と膀胱腫瘍の発生との直接的な関連を明確にするようなデータは入手できない。ビフェニルは、ある種の*in vitro*試験に限って変異原性あるいは染色体異常を誘発し、また、代謝活性化によって、高分子化合物（蛋白質など）と共有結合を起こすことが報告されている。一方、*in vivo*試験では、入手したデータからは、遺

伝毒性があると評価するには不十分である。これらの考察は、およびビフェニルの主要代謝物である4-hydroxybiphenylとヒトに膀胱がんを発生させる4-aminobiphenylとの構造的関係、および雄ラットに膀胱腫瘍を発生させるメカニズムに関連する重要な情報の欠如していることと考え合わせると、雄ラットにおける膀胱腫瘍の発生は、膀胱内における結石形成と関連する影響に起因していない可能性があることを示唆している。上記の観察結果並びに僅かではあるが、雌マウスにおいて肝臓腫瘍の出現率が上昇した事実も含め、ビフェニルのヒト発がん性の可能性を否定することはできない。

11.1.2　ビフェニルに対する規制値の評価

2年間のラットを用いたビフェニル混餌試験で血液に影響が現れたことに基づき、１日当たりの暫定許容摂取量（TDI）を以下の数式により算出することができる。

$$TDI = \frac{38\ \text{mg/kg 体重/日}}{1000}$$

$$= 38\ \mu\text{g/kg 体重/日}$$

ここで、

- 38 mg/kg体重/日は、ラットにビフェニルを2年間餌に混ぜて与えた場合の血液中の変化に対する最低のLOELである。この摂取量は、ラットに対して、血液学的な影響や膀胱あるいは腎臓に出現する結石および病理組織学的変化を出現させる時の摂取量、並びに、マウスに対して、ビフェニルを2年間、餌に混ぜて与えた場合の血液学的および病理組織学的影響を生じさせる時の摂取量よりも低い。

- 1000は、安全係数を示す（動物種間x10、個体差x10、LOEL値からNOEL値への変換x10）。

しかしながら、現時点で入手可能なデータに基づけば、上記の値には、健康保護に関して、不確定要素が含まれている。ビフェニルが雄ラットに膀胱腫瘍を誘発すること、雌マウスに肝臓腫瘍を僅かながら誘発すること、さらに、本剤の遺伝毒性についても、決定的な評価が未だ不足しているからである。この不確定さに基づき、TDIは暫定的なものとされている。

大気におけるビフェニルに関しては，ガイドライン値を設定できるような適切なデータは見受けられない。

11.1.3　環境中サンプルの特性

一般の人々に対して、環境中からどの位のビフェニルが摂取されているかについての十分な情報は得られていない。従って、暫定的なTDIとの比較は単に例として提供されているに過ぎない。限られた情報ではあるが、柑橘類中に含まれるビフェニルの量から、個々の果物から、375 ng/kg体重/日以下、水道水からは、0.16 ng/kg体重/日以下のビフェニルが摂取されている。一人が1日に１個の柑橘類を食べたとすると、飲料水および柑橘類から摂取するビフェニル量は、血液に対する影響の発現に基づく暫定TDIより約2桁低い。

ビフェニル含浸紙を製造する工場で暴露された労働者に関する研究から、最大128 mg/m^{3}の高濃度のビフェニルへの暴露が危険をもとらすことが示された。この場合には、神経毒性や肝臓障害が観察されている。

ビフェニル暴露に関連する潜在的な発がん性のリスクをより適切に定義するには、更なる情報が必要である。

11.2　環境影響の評価

大気は、ビフェニルの主なターゲット環境である可能性がある。しかしながら、この化学物質は、自動車の排気ガス、暖房、喫煙、および産業活動からの放出の結果として、全ての環境大気中で検出されている。工場周辺域では、水，土壌あるいは生物などが主に汚染されている。地表水中のビフェニル濃度の低下は、PCBの生産と使用に対する規制によるものと考えられる。工業用、ビフェニルを含む下水汚泥の耕地への散布、ビフェニルを加工した果物の貯蔵過程における放出、あるいは家庭用のゴミ捨て場での柑橘類やその包装剤などから、どの位のビフェニルが環境大気中に拡散されているかについてははっきりしたデータはない。大気中におけるビフェニルの光酸化については推定値しか得られず、これが、おそらくこの環境中における最も重要な分解プロセスである。

ビフェニルの生物体内への蓄積により、水棲生物あるいは地球上の食物連鎖のレベルで、高濃度のビフェニルが生体内で濃縮されることは、あまり、重要な問題とは考えられない。水棲域においては、ビフェニルは、蒸発あるいは分解によって、大幅に除去されることが期待されるからである。さらに、実験動物では、代謝が早く、また、摂取による急性毒性も低いことが報告されている。

陸生生物への影響濃度と大気あるいは土壌への暴露レベルに関するデータは、陸生生物へのリスクを特定するためには、不十分である。（ドイツから提供されたデータに基づけば）局所的あるいは地域的なPEC（測定された濃度あるいはモデル濃度に基づく）およびPNBCとの比率を計算することによって、水棲系環境に関連したある種のリスク評価を行うことは可能である。（EC,1996）。

1990年代ライン川およびその支流で測定したビフェニルの年間平均濃度（0.5 μg/L以下）をPCE measuredとして用いた。あるドイツの会社の廃水処理工場における廃水を測定した結果に基づけば、PEC local(water)値を次の式で計算することができる。

$$PEC_{local}\ (water) = \frac{C_{effulent}}{(1+K_{p(susp)} \times C_{susp} \times 10^{-6}) \times D}$$

$$= 0.0064\ \mu g/L\ 以下$$

ここで、

- $C_{effluent}$は、5 μg/L以下、1990年における廃水中のビフェニルの濃度(BUA,1990)
- $K_{p(susp)}$ = 423、水に浮遊状態での吸収係数で、土壌における平均収着係数（K_{oc}）4230（$K_{p(susp)}=K_{oc} \times 0.1$、ここで、0.1は、浮遊状態における有機炭素の分画、$f_{oc(susp)}$）
- C_{susp}=15 mg/L（既定値；EC,1996）、河川中の浮遊状態での濃度
- D＝781、河川の流れに対する希釈要因、廃水処理および河川の流れより算出（EC,1996）

[1]

表面水域におけるPNECは、最低LC_{50}値あるいはNOEC値を適切な評価係数（安全係数と同等）で除した値である。

$$PNEC = \frac{170\ \mu g/L}{10}$$

$$= 1.7\ \mu g/L$$

ここで、

- 170 μg/Lは、ミジンコを用いた慢性毒性試験での最低NOEC
- 10は、評価係数。ビフェニルについて、勧告評価係数は100（EC,1996）であるが、これは、一つの長期毒性でのNOEC値を含め、4箇所の高いレベルからのデータに基づいている。しかしながら、蒸発性および衰退性が明らかであること、また、種々の動物種にまたがった影響が報告されていることから、評価係数10が用いられている。

従って、ドイツにおけるライン川および工業廃水で計測されたビフェニルの年間平均濃度に基づき、PEC $_{measured}$/PNEC および PEC $_{local(water)}$/PNEC の比は、それぞれ、0.29以下および0.04以下ということになる。ある管轄権（EC,1996）によれば、PEC/PNEC比が1以下の場合には、現行の基準を超えてリスク評価を軽減するよう要求されることはないものと思われる。

[1] Verband d. Textilhilfsmittel-, Lederhilfsmittel-, Gerbstoff-, und Waschrohstoff-Industrie e.V., Frankfort/M., Germany, からBayer AGへの私信、1996.

12. 国際機関によるこれまでの評価

殺虫剤の残留に関するFAO/WHO合同会議では、ビフェニルに対する1日許容摂取量を0-0.125 mg/kg体重と定めている（JMPR,1967）。

国際的なハザード分類およびラベリングに関する情報は、国際化学物質安全性カードIPCSカード（ICSC）に収められている。

13. ヒト健康に対する防御並びに緊急処置

ヒトの健康に対する有害性については、予防および防護および初期救助法の勧告を含めて、IPCSカード（ICSC）中に示されている。

13.1 医者への忠告

中毒の場合には、症状に応じて援助的な治療が必要である。臨床症状は、中枢および末梢神経への障害であり、また、ヒトの場合は、肝臓の障害を起こす。暴露後も、引き続き1年あるいは2年間にわたり、脳波に異常を示唆する所見が現れる場合もある。

13.2 健康監視に関する忠告

脳波と神経筋電図の変化は暴露された個人のビフェニル中毒の兆候である可能性がある。肝機能のモニタリングは、医学的監視プログラムに統合することも可能である。

13.3 こぼれた場合の対処

ビフェニルをこぼした場合には、本剤が水棲生物に毒性を持つため、排水溝や水路に到達するのを防ぐための対策を講じる必要がある。

14. 現行の規制、ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、International Register of Potentially Toxic Chemicals（IRPTC）に記載されている。これは、ジュネーブにあるUNEP

Chemicals（IRPTC）から取り寄せることができる。

読者は、ある国で採用された化学物質に関する規制上の決定が、当該国の法律のもとでのみ十分その効力を発揮することを知っておくべきである。全ての国の規制あるいはガイドラインは不変のものではなく、実際に適用する前に、適切な行政上の権限で、常に確認されるべきものである。
ＣＩＣＡＤ原著にはBiphenylの国際化学物質安全性カードが添付されているが
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=jaを参照されたい。

REFERENCES

Abe S, Sasaki M (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. Journal of the National Cancer Institute, 58:1635-1641.

Ahel M (1991) Infiltration of organic pollutants into groundwater: field studies in the alluvial aquifer of the Sava river. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 47:586-593.

Ambrose AM, Booth AN, DeEds F, Cox AJ (1960) A toxicological study of biphenyl, a citrus fungistat. Food research, 25:328-336.

Anklam E, Mueller A (1994) A simple method of sample preparation for analysis of biphenyl residues in citrus fruit peels by gas chromatography. Zeitschrift fuer Lebensmittel Untersuchung und Forschung, 198:329-330.

Anon. (1994-95) The Chemical Daily, pp. 679-680 (no further information available).

Atkinson R, Arey J (1994) Atmospheric chemistry of gas-phase polycyclic aromatic hydrocarbons: formation of atmospheric mutagens. Environmental health perspectives, 102 (Suppl. 4):117-126.

Atkinson R, Aschmann SM (1985) Rate constants for the gas-phase reaction of hydroxyl radicals with biphenyl and the monochlorobiphenyls at 294 ± 1 K. Environmental science and technology, 19:462-464.

ATSDR (1990) Toxicological profile for creosote. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. TP-90-09).

Baranski Z (1991) Evaluation of occupational exposure to aromatic polycyclic hydrocarbons in bituminous mastics plants. Roczniki Panstwowego Zakladu

Higieny, 42:223-237.

Bend JR, Hook GER, Easterling RE, Gram TE, Fouts JR (1972) A comparative study of the hepatic and pulmonary microsomal mixed-function oxidase systems in the rabbit. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 183:206-217.

Bevinakatti BG, Ninnekar HZ (1992) Degradation of biphenyl by a Micrococcus species. Applied microbiology and biotechnology, 38:273-275.

Booth AN, Ambrose AM, DeEds F (1956) Reversible nephrotoxic effects of biphenyl. Federation proceedings, 15:403 (Abstract 1313).

Booth AN, Ambrose AM, DeEds F, Cox AJ (1961) The reversible nephrotoxic effects of biphenyl. Toxicology and applied pharmacology, 3:560-567.

Bos RP, Theuws JLG, Jongeneelen FJ, Henderson PT (1988) Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the"taped-plate assay" and in the conventional Salmonella mutagenicity assay. Mutation research, 204:203-206.

Boutwell RK, Bosch DK (1959) The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. Cancer research, 19:413-424.

Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, de Meester C, Lauwerys R, Leonard A (1987) A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). Toxicology letters, 38:123-133.

Bronzetti G, Esposito A, Pagano G, Quinto I (1981) A comparative study on the toxicity and mutagenicity of biphenyl (BP) and diphenyl ether (DPE) in sea urchin, S. typhimurium and S. cerevisiae. Mutation research, 85:233.

Brouns RE, Poot M, de Vrind R, van Hoek-Kon T, Henderson PT (1979) Measurement of DNA-excision repair in suspensions of freshly isolated rat hepatocytes after exposure to some carcinogenic compounds. Its possible use in carcinogenicity screening. Mutation research, 64:425-432.

BUA (1990) BUA-Stoffbericht Biphenyl (1,1'-Biphenyl). Berater gremium fuer Umweltrelevante Altstoffe. Weinheim, VCH VerlagsGmbH (Report No. 50; July 1990).

BUA (1994) BUA-Stoffbericht 133 (Ergaenzungsberichte II). Berater gremium fuer Umweltrelevante Altstoffe. Weinheim, VCH VerlagsGmbH.

Carella G, Bettolo PM (1994) Reversible hepatotoxic effects of diphenyl: report of a case and a review of the literature. Journal of occupational medicine, 36:575-576.

CITI (1992) Biodegradation and bioaccumulation. Data of existing chemicals based on the CSCL Japan. Tokyo, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Chemicals Inspection & Testing Institute, p. 4-1.

Cline JC, McMahon RE (1977) Detection of chemical mutagens. Use of concentration gradient plates in a high capacity screen. Research communications in chemical pathology and pharmacology, 16:523-533.

Cohen SM (1995) Human relevance of animal carcinogenicity studies. Regulatory toxicology and pharmacology, 21:75-80.

Collin G, Hoeke H (1995) Tar and pitch. In: Elvers B, Hawkins S, Russes W, eds. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Vol. A26. 5th ed. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft, pp. 91-127.

Deichmann WB, Kitzmiller KV, Dierker M, Witherup S (1947) Observations on the effects of diphenyl, o- and p-aminodiphenyl, o- and p-nitrodiphenyl and dihydroxyoctachlorodiphenyl upon experimental animals. Journal of industrial hygiene and toxicology, 29:1-13.

Deusen C, Kleinermanns K (1993) Identification of exhaust air components with thermal inertization of dusts from cold setting moulding materials. Giessereiforschung, 45:147-150.

Di Muccio A, Barbini DA, De Merulis G, Vergori L, Girolimetti S, Sernicola L, Dommarco R (1995) Rapporto sulle revisioni di analisi per residui di antiparassitari: 1988-1995. Rome, Istituto Superiore di Sanita.

Dive D, Leclerc H, Persoone G (1980) Pesticide toxicity on the ciliate protozoan Colpidium campylum: possible consequences of the effect of pesticides in the aquatic environment. Ecotoxicology and environmental safety, 4:129-133.

Donkin P, Widdows J, Evans SV, Brinsley MD (1991) QSARs for the sublethal responses of marine mussels (Mytilus edulis). Science of the total environment, 109(100):461-476.

Dorgelo FO, Verver G, Wieling G, Topp RJ, Boleij JSM, Pal TM (1985) Urinary hydroxydiphenyl excretion of workers occupationally exposed to a mixture of diphenyl and diphenylether (Dowtherm A). International archives of occupational and environmental health, 56:129-134.

Dow Chemical Co. (1974) Acute inhalation toxicity and industrial handling hazards of biphenyl heated to 85° C (EPA Document I.D.: 878213725, received 1983) [cited in BUA, 1994].

Dow Chemical Co. (1976) Cytogenetic effects of diphenyl-99 on rat bone marrow cells (EPA Document I.D.: 878213726, received 1983) [cited in BUA, 1994].

Dreist M, Kolb J (1993) Untersuchungen auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen (Maximierungstest nach Magnusson und Kligman) (Bericht Nr. 22057 vom 19.02.1993) [cited in BUA, 1994].

EC (1996) Technical guidance documents in support of the Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances. Ispra, European Chemicals Bureau.

Engewald W, Knobloch T, Efer J (1993) Fluechtige organische Verbindungen in Emissionen aus dem Hausbrandvon Braunkohle. Umweltwissenschaften Schadstoff Forschung, 6:303-308.

Farkas A (1939) Hadar, 12:227 (no further information available) [cited in JMPR, 1967].

Freitag D, Geyer H, Kraus A, Viswanathan R, Kotzias D, Attar A, Klein W, Korte F (1982) Ecotoxicological profile analysis -- VII. Screening chemicals for their environmental behavior by comparative evaluation. Ecotoxicology and environmental safety, 6:60-81.

Fujita H, Kojima A, Sasaki M, Hiraga K (1985) Mutagenicity test of antioxidants and fungicides with Salmonella typhimurium TA97a, TA102. Kenkyu Nenpo-Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho, 36:413-417.

Garberg P, Akerblom E-L, Bolcsfoldi G (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. Mutation research, 203:155-176.

Gersich FM, Bartlett EA, Murphy PG, Milazzo DP (1989) Chronic toxicity of biphenyl to Daphnia magna Straus. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 43:355-362.

Glatt H, Anklam E, Robertson LW (1992) Biphenyl and fluorinated derivatives: liver enzyme-mediated mutagenicity detected in Salmonella typhimurium and Chinese hamster V79 cells. Mutation research, 281:151-156.

Haekkinen I, Siltanen E, Hernberg S, Seppaelaeinen AM, Karli P, Vikkula E (1973) Diphenyl poisoning in fruit paper production. Archives of environmental health, 26:70-74.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environmental mutagenesis, 5 (Suppl. 1):3-142.

Hawthorne SB, Miller DJ, Langenfeld JJ, Krieger MS (1992) PM-10 high-volume collection and quantitation of semi- and nonvolatile phenols, methoxylated phenols, alkanes, and polycyclic aromatic hydrocarbons from winter urban air and their relationship to wood smoke emissions. Environmental science and technology, 26:2251-2262.

Hites RA (1973) Analysis of trace organic compounds in New England rivers. Journal of chromatographic science, 11:570-574.

Hook GER, Bend JR (1976) Pulmonary metabolism of xenobiotics. Life sciences, 18:279-290.

Hook GER, Bend JR, Hoel D, Fouts JR, Gram TE (1972) Preparation of lung microsomes and a comparison of the distribution of enzymes between subcellular fractions of rabbit lung and liver. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 182:474-490.

Hulzebos EM, Adema DMM, Dirven-van Breemen EM, Henzen L, van Dis HA, Herbold HA, Hoekstra JA, Baerselman R, van Gestel CAM (1993) Phytotoxicity with Lactuca sativa in soil and nutrient solution. Environmental toxicology and chemistry, 12:1079-1094.

IARC (1985) Polynuclear aromatic compounds. Part 4. Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 83-159 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 35).

Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. Journal of the National Cancer Institute, 42:1101-1114.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card -- Biphenyl. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0106).

IRPTC (1994) IRPTC legal and treatment and disposal methods for waste chemical files: Biphenyl (CAS-No. 92- 52-4) and polychlorinated biphenyls (CAS-No. 1336-36-3). Geneva, United Nations Environment Programme, International Register of Potentially Toxic Chemicals.

Ishidate M, Odashima S (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro -- a screening for chemical carcinogens. Mutation research, 48:337-354.

Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food and chemical toxicology, 22:623-636.

Isshiki K, Tsumura S, Watanabe T (1982) Post-harvest fungicides in edible parts of citrus fruits. Agricultural and biological chemistry, 46:993-999.

Japan Bioassay Research Center (1996) Two year feeding study of biphenyl in rats and mice. Tokyo, National Institute of Health Sciences (unpublished report).

Jeng CY, Chen DH, Yaws DL (1992) Data compilation for soil sorption coefficient. Pollution engineering, 15:54-60.

JMPR (1967) 1967 evaluations of some pesticide residues in food. Joint meeting of the FAO working party of experts and the WHO expert committee on pesticide residues, Rome, 4-11 December 1967. Rome, World Health Organization.

Karanassios IG, Georakilas V, Lahaniatis ES, Pilidis GA (1994) Determination of airborne aromatic and polyaromatic hydrocarbons in two towns of north-western Greece. Fresenius environmental bulletin, 3:511-516.

Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T

(1980) Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. In: Montesano R, Bartsch H, Tomatis L, eds. Molecular and cellular aspects of carcinogen screening tests. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 323-330 (IARC Scientific Publications No. 27).

Khera KS, Whalen C, Angers G, Trivett G (1979) Assessment of the teratogenic potential of piperonyl butoxide, biphenyl, and phosalone in the rat. Toxicology and applied pharmacology, 47:353-358.

Kirton P, Ellis J, Crisp PT (1991) The analysis of organic matter in coke oven emissions. Fuel, 70:1383-1389.

Kishi H, Hasimoto Y (1991) Contribution of soil constituents to the adsorption of chemicals. In: Arend F, Hinsenveld M, Van den Brink WJ, eds. Altlastensanierung 90, 3rd KfK/TNO Kongress. Bundesministerium Forschung Technologie, pp. 387-393.

Kiyohara H, Takizawa N, Nagao K (1992) Natural distribution of bacteria metabolizing many kinds of polycyclic aromatic hydrocarbons. Journal of fermentation and bioengineering, 74:49-51.

Kostiainen R (1995) Volatile organic compounds in the indoor air of normal and sick houses. Atmospheric environment, 29:693-702.

Kotzias D, Geyer H, Viswanathan R, Kraus A, Freitag D, Klein W, Korte F (1980) An approach to the ecotoxicological evaluation of environmental chemicals. In: Kovatsis A, ed. Toxicological aspects. 9th International Congress of the European Association of Poison Control Centers and the European Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists, Thessaloniki, 24-27 August 1980, pp. 257-268.

Kurata Y, Asamoto M, Hagiwara A, Masui T, Fukushima S (1986) Promoting effects of various agents in rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl- N(4-hydroxybutyl)nitrosamine. Cancer letters, 32:125-135.

Leach JM, Otson R, Armstrong V (1987) Airborne contaminants in two small Canadian coal liquefaction pilot plants. American Industrial Hygiene Association Journal, 48:693-697.

LWA (1993-94) Gewaesserguetebericht '93/'94. Nordrhein-Westfalen, Landesamt fuer Wasser und Abfall.

Macintosh FC (1945) The toxicity of diphenyl and o-phenyl-phenol. Analyst, 70:334-335.

Mackay D, Shiu WY, Ma KC (1992) Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Vol. II. Polynuclear aromatic hydrocarbons, polychlorinated dioxins, and dibenzofurans. Boca Raton, FL, Lewis Publishers.

Malins DC, Krahn MM, Brown DW, Rhodes LD, Myers MS, McCain BB, Chan S (1985) Toxic chemicals in marine sediment and biota from Mukilteo, Washington: Relationships with hepatic neoplasms and other hepatic lesions in English sole (Parophrys vetulus). Journal of the National Cancer Institute, 74:487-494.

Matsubara T, Prough RA, Burke MD, Estabrook RW (1974) The preparation of microsomal fractions of rodent respiratory tract and their characterization. Cancer research, 34:2196-2203.

Meyer T (1977) The metabolism of biphenyl. IV. Phenolic metabolites in the guinea pig and the rabbit. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 40:193-200.

Meyer T, Scheline RR (1976) The metabolism of biphenyl. II. Phenolic metobolites in the rat. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 39:419-432.

Meyer T, Larsen JC, Hansen EV, Scheline RR (1976a) The metabolism of biphenyl. III. Phenolic metobolites in the pig. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 39:433-441.

Meyer T, Aarbakke J, Scheline RR (1976b) The metabolism of biphenyl. I. Metabolic disposition of ^{14}C-biphenyl in the rat. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 39:412-418.

Monsanto Co. (1959) Animal inhalation study on biphenyl at 80° F and 100° F (EPA Document I.D.: 878213571, received 1983) [cited in BUA, 1994].

Newell GW (1953) A toxicological study of diphenyl in citrus wraps (Stanford Research Institute Report No. B 326) [cited in Monsanto Co. (1996) Toxicological data on biphenyl].

Nielsen PH, Christensen TH (1994) Variability of biological degradation of aromatic hydrocarbons in an aerobic aquifer determined by laboratory batch experiments. Journal of contaminant hydrology, 15:305-320.

NTIS (1968) Evaluation of carcinogenic, teratogenic and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals (National Technical Information Service PB-223159, August 1968) [cited in BUA, 1990].

NTP (1980) Annual plan for fiscal year 1981. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, p. 32.

Otson R, Fellin R, Tran Q (1994) VOCs in representative Canadian residences. Atmospheric environment, 28:3563-3569.

Paasivirta J, Kaeaeriaeinen H, Lahtiperae M, Pellinen J, Sinkkonen S (1982) Oil residues in Baltic sediment, mussel and fish. II. Study of the Finnish Archipelago 1979-81. Chemosphere, 11:811-821.

Pagano G, Esposito A, Giordano GG, Vamvakinos E, Quinto I, Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, Nieri R, Ciajolo A (1983) Genotoxicity and teratogenicity of diphenyl and diphenyl ether: a study of sea urchins, yeast, and Salmonella typhimurium. Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis, 3:377-393.

Pagano G, Cipollaro M, Corsale G, Della Morte R, Esposito A, Giordano GG, Micallo G, Quinto I, Staiano N (1988) Comparative toxicity of diphenyl, diphenyl ester, and some of their hydroxy derivatives. Médecine Biologie Environnement, 16:291-297.

Paschke A, Herbel W, Steinhart H (1992) Determination of mono- to tetracyclic aromatic hydrocarbons in lubricating oil. Journal of high resolution chromatography, 15:827-833.

Penttilae P-L, Siivinen K (1996) Control and intake of pesticide residues during 1981-1993 in Finland. Food additives and contaminants, 13:609-622.

Powis G, Moore DJ, Wilke TJ, Santone KS (1987) A high-performance liquid chromatography assay for measuring integrated biphenyl metabolism by intact cells: its use with rat liver; human liver and kidney. Analytical biochemistry, 167:191-198.

Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environmental mutagenesis, 3:11-32.

Prough RA, Burke MD (1975) The role of NADPH-cytochrome c reductase in microsomal hydroxylation reactions. Archives of biochemistry and biophysics, 170:160-168.

Purchase IFH, Longstaff E, Ashby J, Styles JA, Anderson D, Lefevre PA, Westwood FR (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. British journal of cancer, 37:873-959.

Selle WA (1952) Progress reports on the effects of topical application of diphenyl (November 6, 1952, July 23, 1953, February 23, 1954) [cited in Verwendung von Diphenyl, Orthophenylphenol und dessen Natriumverbindung zur Oberflaechenbehandlung von Zitrusfruechten. Bundesgesundheitsblatt 11 (dated 26 May 1967), pp.168-173].

Shibata MA, Yamada M, Tanaka H, Kagawa M, Fukushima S (1989a) Changes in urine composition, bladder epithelial morphology, and DNA synthesis in male F344 rats in response to ingestion of bladder tumor promoters. Toxicology and applied pharmacology, 99:37-49.

Shibata MA, Tanaka H, Yamada M, Tamano S, Fukushima S (1989b) Proliferative response of renal pelvic epithelium in rats to oral administration of ortho-phenylphenol sodium ortho-phenylphenate and diphenyl. Cancer letters, 48:19-28.

Shiraiwa K, Takita M, Tsutsumi M, Kinugasa T, Denda A, Takahashi S, Konishi Y (1989) Diphenyl induces urolithiasis but does not possess the ability to promote carcinogenesis by N-ethyl- N-hydroxyethylnitrosamine in kidneys of rats. Journal of toxicologic pathology, 2:41-48.

Siegl WO, Chladek E (1992) Measurement of gas-phase polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in gasoline vehicle exhaust. American Chemical Society Division of Petroleum Chemistry, 4:1499-1504.

Snyder RD, Matheson DW (1985) Nick translation -- a new assay for monitoring DNA damage and repair in cultured human fibroblasts. Environmental mutagenesis, 7:267-279.

Sofuni T, Hayashi M, Matsuoka A, Sawada M, Hatanaka M, Ishidate M (1985) Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. II. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells. Eisei Shikensho Hokoku, 103:64-75.

Sondergaard D, Blom L (1979) Polycystic changes in rat kidney induced by biphenyl fed in different diets. Archives for toxicology, Suppl. 2:499-502.

Stanford Research Institute (undated) Final report -- a toxicological study of diphenyl in citrus wraps. Menlo Park, CA [cited in US EPA (1984) Health and environmental effects profile for 1,1'-biphenyl. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency].

Sun Co. Inc. (1977a) Acute inhalation toxicity of biphenyl -- with cover letter (EPA Document I.D.: 878213530, received 1983) [cited in BUA, 1994].

Sun Co. Inc. (1977b) Subacute inhalation toxicity of biphenyl (EPA Document I.D.: 878213531, received 1983) [cited in BUA, 1994].

Sun Co. Inc. (1977c) 90-day inhalation toxicity study of biphenyl (99+% purity) in CD mice (EPA Document I.D.: 878213532, received 1983) [cited in BUA, 1994].

Takita M (1983) Urolithiasis induced by oral administration of diphenyl in rats. Journal of the Nara (Medical University) Medical Association, 34:565-584.

Tamano S, Asakawa E, Boomyaphiphat P, Masui T, Fukushima S (1993) Lack of promotion of N-butyl- N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-initiated urinary bladder carcinogenesis in mice by rat cancer promotors. Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis, 13:89-96.

Tanaka A, Morimoto K, Yamaha T (1993) Small scale synthesis of labeled diphenyl and its binding to mouse liver microsomes. Radio isotopes, 42:564-568

Wangenheim J, Bolcsfoldi G (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis, 3:193-205.

Waters MD, Sandhu SS, Simmon VF, Mortelmans KE, Mitchell AD, Jorgenson TA, Jones DCL, Valencia R, Garrett NE (1982) Study of pesticide genotoxicity. Basic life sciences, 21:275-326.

Weil E, Kusterer L, Brogard MH (1965) Archives des Maladies Professionnelles, 26:405 [cited in Henschler D (1979) Toxikologischarbeitsmedizinische Begruendungen von MAK-Werten. Weinheim, VCH VerlagsGmbH].

Wienecke J, Kruse H, Wassermann O (1992) Organic compounds in the flue gas from a power station with circulating fluid bed combustion of coal. Chemosphere, 25:1889-1895.

Wilkins CK, Wolkoff P, Gyntelberg F, Skov P, Valbjoern O (1993) Characterization of office dust by VOCs and TVOC release -- identification of potential irritant VOCs by partial least squares analysis. Indoor air, 3:283-290.

Williams GM (1978) Further improvements in the hepatocyte primary culture DNA repair test for carcinogens: Detection of carcinogenic biphenyl derivatives. Cancer letters, 4:69-75.

Windeatt AJ, Tapp JF, Stanley RD (1991) The use of soil-based tests based on the OECD guidelines. In: Gorsuch JW, Lower WR, Wang W, Lewis MA, eds. Plants for toxicity assessment. Vol. 2. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 29-40 (ASTM Special Technical Publication 1115).

Yao W, Xu X (1991) Determination of pollutants emitted from burning coal and of their mutagenicities. Analytical science, 7:1381-1384.

Zhang Y, Rott B, Freitag D (1983) Accumulation and elimination of 14-C-PCB's by Daphnia magna Straus 1820. Chemosphere, 12:1645-1651.

Zimmermann FK, von Borstel RC, von Halle ES, Parry JM, Siebert D, Zetterberg G, Barale R, Loprieno N (1984) Testing of chemicals for genetic activity with Saccharomyces cerevisiae: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutation research, 133:199-244.

APPENDIX 1 -- SOURCE DOCUMENTS

BUA-Stoffbericht Biphenyl (1,1'-Biphenyl). Beratergremium fuer Umweltrelevante Altstoffe (Report No. 50; July 1990). VCH VerlagsGmbH, Weinheim

BUA-Stoffbericht 133 (Ergaenzungsberichte II). Beratergremium fuer Umweltrelevante Altstoffe (1994). VCH VerlagsGmbH, Weinheim

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest producer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies. This draft is subject to a peer review during several readings of a working group consisting

of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

The English translation of BUA Report No. 50 (BUA Report Biphenyl (1,1'-Biphenyl). GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (July 1990). VCH VerlagsGmbH, Weinheim) was released in 1992. The English translation of its Supplementary Report
No. 133 is in preparation.

APPENDIX 2 -- CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on biphenyl was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to
identified experts. Comments were received from:

Bayer AG, Leverkusen, Germany

Department of Health, London, United Kingdom

Department of Public Health, Albert Szent-Gyorgyi University Medical School, Szeged, Hungary

Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Canada

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Ministry of Health and Welfare, International Affairs Division, Government of Japan, Tokyo, Japan

Monsanto Europe SA, Louvain-La-Neuve, Belgium

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

United States Department of Health and Human Services (National Institute of Environmental Health Sciences)

United States Environmental Protection Agency (Office of Pollution Prevention and Toxics; Office of Drinking Water)

APPENDIX 3 -- CICAD FINAL REVIEW BOARD (Brussels, Belgium)
Brussels, Belgium, 18-20 November 1996

Members

Dr A. Aitio, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr K. Bentley, Director, Environment Policy Section, Commonwealth Department of

Human Services and Health, Canberra, Australia

Mr R. Cary, Toxicology and Existing Substances Regulation Unit, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr J. de Fouw, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Dr C. DeRosa, Director, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr W. Farland, Director, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (Chairperson)

Dr T.I. Fortoul, Depto. Biologia Celular y Tisular, National University of Mexico and Environmental Health Directorate of the Health Ministry, Mexico D.F., Mexico

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr J.R. Hickman, Environmental Health Directorate, Health Canada,

Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Lakhanisky, Head, Division of Toxicology, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium (Vice-Chairperson)

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Head, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr K. Paksy, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Sterzl-Eckert, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Professor S. Tarkowski, Department of Environmental Health Hazards, The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Observers

Professor F.M.C. Carpanini,[1] Director, Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), Brussels, Belgium

Mr R. Haigh,[1] Head of Unit, Health and Safety Directorate, European Commission, Luxembourg

Mr B.U. Hildebrandt, Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr P. Hurst,[1] Chemical and Consumer Policy Officer, Conservation Policy Division, World Wide Fund for Nature, Gland, Switzerland

Dr A. Lombard (CEFIC representative), ELF-ATOCHEM, Paris, France

Dr P. McCutcheon,[1] Environment, Consumer Protection and Nuclear Safety, European Commission, Brussels, Belgium

Dr R. Montaigne, Counsellor, Technical Affairs Department, European Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium

Dr M. Pemberton, ICI Acrylics, Lancashire, United Kingdom

Dr A. Smith, Environment Division, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr L. Harrison, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Mercier, Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

[1] Invited but unable to attend.

APPENDIX 4--SPECIALIZED CICAD PEER REVIEW

Individuals contributing written comments to the specialized review of this CICAD were:

Dr S. Cohen, University of Nebraska Medical Center, Omaha, USA

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Canada

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Rice, Unit of Carcinogen Identification and Evaluation, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr D. Singh, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Individuals participating in the review of the human health assessment (section 11.1) were:

Dr A. Chiu, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.G. Liteplo, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Canada

Dr D. Singh, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

APPENDIX 5--CICAD FINAL REVIEW BOARD (Washington, DC)
Washington, DC (USA), 8-11 December 1998

Members

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Toxicology Unit, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr G. Foureman, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr E.V. Ohanian, Office of Water/Office of Science and Technology, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

Observers

Dr K. Austin, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr I. Daly (ICCA representative), Regulatory and Technical Associates, Lebanon, PA, USA

Ms K.L. Lang (CEFIC representative), Shell International, London, United Kingdom

Ms K. Roberts (ICCA representative), Chemical Self-funded Technical Advocacy and Research (CHEMSTAR),
Chemical Manufacturers Association, Arlington, VA, USA

Dr W. Snellings (ICCA representative), Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr M. Sweeney, Document Development Branch, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr A. Aitio,[1] International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

[1] Invited but unable to attend.

Dr M. Baril, Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

Dr H. Galal-Gorchev, Chevy Chase, MD, USA

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.G. Liteplo, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland