いであ株式会社
［対象媒体：大気］

4,4'-イソプロピリデンジフェノール

4,4’-Isopropylidenediphenol

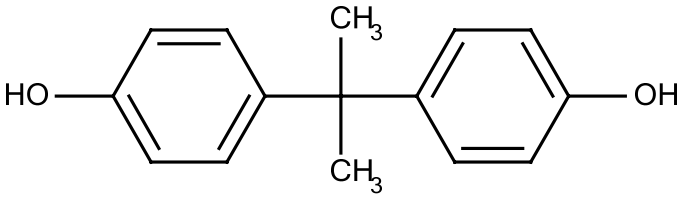
IUPAC 名：2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン

2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane

別名：ビスフェノール A

Bisphenol A

【対象物質の構造】



CAS 番号：80-05-7

分子式：$C_{15}H_{16}O_2$

【物理化学的性状】

項目	値	測定条件等
平均分子量	228.29	
ﾓﾉｱｲｿﾄﾋﾟｯｸ質量	228.115	
比重	1.195	25/25°C (HSDB, 2001)
沸点	252°C	1.7 kPa (IPCS, 1999)
融点	153°C	(IPCS, 1999)
蒸気圧	5×10^{-6}Pa	20°C (U.S. NLM:HSDB, 2001)
	87Pa	190°C (IPCS, 1999)
水溶解性	120 mg/L	25°C (U.S. NLM:HSDB, 2001)
		アルコール、エーテル、アセトンなどの有機溶媒：自由に混和
log P_{ow}	3.32（実測値）	(SRC: KowWin, 2002)
	3.64（推定値）	

出典

独立行政法人製品評価技術基盤機構：化学物質総合情報提供システム (CHRIP)

http://www.safe.nite.go.jp/management/data/4/1.html

【毒性、用途】

〔急性毒性〕

げっ歯類	経口	LD_{50}	：4000～5200 mg/kg
ウサギ	皮膚	LD_{50}	：2230 mg/kg
ラット	6 時間	LC_{50}	：＞170 mg/m^3

出典：社団法人日本化学物質安全・情報センター：SIDS 初期評価プロファイル
http://www.jetoc.or.jp/HP_SIDS/pdffiles/J80-05-7.pdf

〔用途〕

エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂の合成原料。フェノール樹脂、酸化防止剤などの原料その他、感熱紙用顕色剤、塩化ビニル樹脂及びその他の樹脂添加剤等に使用されている。

出典

独立行政法人製品評価技術基盤機構：化学物質総合情報提供システム (CHRIP)
http://www.safe.nite.go.jp/management/data/4/1.html

§1　分析法

(1) 分析法の概要

アスコルビン酸を含浸させた固相カートリッジにより大気試料を捕集し、この固相カートリッジをアセトニトリルで抽出する。アセトニトリル溶液の一部を窒素ガス吹き付けで乾固したのち、メタノール：精製水＝1 : 3 溶液により定容後 LC/MS/MS により定量する。

(2) 試薬・器具

【試薬】

4,4'-イソプロピリデンジフェノール (BPA)：関東化学製　標準品 (＞99.0%)
4,4'-イソプロピリデンジフェノール-d_{16} (BPA-d_{16})：関東化学製　標準品 (＞99.0%)
メタノール 300　：和光純薬工業製　PCB・残留農薬分析用
アセトニトリル　：和光純薬工業製　LC/MS 用
L(+)-アスコルビン酸　：和光純薬工業製　特級 (99.6%)
精製水　：超純水製造システム
（Gradient A10 ミリポア製により製造された水）
固相カートリッジ　：Sep-Pak Plus Silica (Sep-Pak silica)　Waters 製

【標準液の調製】

以降 4,4'-イソプロピリデンジフェノール を BPA、4,4'-イソプロピリデンジフェノール-d_{16} を BPA-d_{16} と示す。

BPA 10 mg をアセトニトリルに溶解し、100 mL に定容したものを 100 μg/mL 標準原液とする。この標準原液をマイクロシリンジにより 20 μL 分取し目盛付試験管に入れてアセトニトリルにより 2 mL まで定容する。これをさらに適宜希釈し、メタノール：精製水＝1 : 3 の溶液を用いて 0.100 ng/mL～15.0 ng/mL 程度の濃度になるように段階的に標準液を調製する（注 1）。

この際、内標準液（BPA-d_{16}：1.00 μg/mL）を 10.0 ng/mL の濃度になるように添加する。

【内標物質の調製】

BPA-d_{16} 10 mg 秤量し、アセトニトリルに溶解し 100 mL に定容したものを 100 μg/mL の内標準原液とする。この内準原液をマイクロシリンジにより 20 μL 分取し目盛付試験管に入れてアセトニトリルにより 2 mL まで定容 (1.00 μg/mL)したものを内標準液とする。

【器具】

メスフラスコ、蓋付ガラス試験管、マイクロシリンジ、パスツールピペット、窒素吹き付け装置、注射筒

(3) 分析法

【試料の採取及び保存】

環境省「化学物質環境実態調査実施の手引き」（平成 21 年 3 月）に従う。

【捕集剤の調製】

固相カートリッジ (Sep-Pak Silica)をメタノール 5 mL 及びアセトニトリル 5 mL で洗浄した後、5%アスコルビン酸水溶液 2 mL を含浸させ、窒素ガスを 10 分程度通気し、捕集時に配管内に水滴が着かない程度に水分を飛ばしたものを捕集剤とする。

【試料の捕集及び保存】

大気試料採取用ミニポンプに調製済みの固相カートリッジ (Sep-Pak Silica)をセットし、0.5 L/min の流量で 24 時間、大気試料を採取する。試料捕集後の捕集剤は密栓し、チャック付きアルミバッグ等に入れ分析時まで冷暗所に保存する。

【試料の前処理及び試験液の調製】

大気試料を捕集した固相カートリッジに注射筒をつけ、対象物質をアセトニトリル 4 mL で溶出する。この溶出液に BPA-d_{16} を 200 ng 添加し、アセトニトリルで 4 mL に

定容し、この溶液 1 mL を分取し、乾固するまで窒素ガスを吹き付ける。メタノール：精製水＝1 : 3 溶液で 5 mL に定容したものを試験液とし LC/MS/MS で測定する（注 1）。

【空試験液の調製】

【捕集管の調製】のとおり調製した捕集管を、大気試料の捕集をせずに、試験液と同様に処理し、空試験液（操作ブランク）として測定する。

【測定】

〔LC 条件〕

使用機種	：Agilent 1200
カラム	：Agilent ZORBAX Extend-C18 (2.1×100 mm, 3.5 μm)（注 2）
移動相	：A；精製水、B；メタノール
	0.0 → 1.0 min　A : B = 80 : 20
	1.0 →10.0 min　A: 80→5　B: 20→95　linear gradient
	10.0 →14.0 min　A : B = 5 : 95
	14.0 →14.5 min　A: 5→0　B: 95→100　linear gradient
	14.5 →16.5 min　A : B = 0 : 100
	16.5 →17.0 min　A: 0→80　B: 100→20　linear gradient
	17.0 →29.0 min　A : B = 80：20
カラム流量	：0.2 mL
カラム温度	：40°C
注入量	：10.0 μL

〔MS 条件〕

使用機種	：Agilent 6410
キャピラリー電圧	：4000 V
イオン源温度	
イオン化法	：ESI
ガス種類	：窒素
ガス流量	：12 L/min
ガス温度	：350°C
ネブライザ圧力	：50 psi
測定モード	：Negative SRM
測定時間	：10~15 分 MS への通液は切替バルブを使用し、測定開始から 10 分間は廃棄とする。

物質名	ﾓﾆﾀｰｲｵﾝ (*m/z*)	ﾌﾗｸﾞﾒﾝﾄ電圧 (V)	ｺﾘｼﾞｮﾝｴﾈﾙｷﾞｰ (eV)
BPA	227 ＞212（定量用） 227 ＞133（確認用）	120	10 0
BPA -d_{16}	241 ＞ 41.8	20	20

〔検量線〕

検量線用標準液 10 μL を LC/MS/MS に注入し、対象物質と内標物質のピーク面積の比と濃度比から検量線を作成する。

〔定量〕

試験液 10 μL を LC/MS/MS に注入し、対象物質と内標物質のピーク面積の比を検量線に照らして濃度を算出する。

〔濃度の算出〕

大気中の物質濃度 C (ng/m^3)は次式により算出する。

$$C\ (\mathrm{ng/m^3}) = (R \cdot Q / V) \times ((273 + t) / 293) \times (101.3 / P)$$

R：検量線から求めた内標準物質に対する対象物質の濃度比
Q：試料中に添加した内標準の量 (ng)
（= 添加内標準の濃度 (ng/μL)×添加内標準の容量 (μL)）
V：試料量 (m^3)
t：捕集時の平均気温 (°C)
P：捕集時の平均気圧 (kPa)

〔装置検出下限 (IDL)〕 （注 3）

本分析方法に用いた LC/MS/MS の IDL を表 1 に示す。

表 1 IDL の算出結果

物質名	IDL (ng/mL)	試料量 (m^3)	最終液量 (mL)	IDL 試料換算値 (ng/m^3)
BPA	0.024	0.72	5 分取(4→1mL)のため、最終液量は 20mL相当	~~0.16~~ 0.67 (2014年1月加筆・訂正)

〔測定方法検出下限値 (MDL) 及び定量下限値 (MQL)〕（注 4）

本分析法の MDL 及び MQL を表 2 に示す。

表 2　MDL 及び MQL の算出結果

物質名	試料量 (m^3)	最終液量 (mL)	MDL (ng/m^3)	MQL (ng/m^3)
BPA	0.72	5	0.85	2.2

注　解

（注 1）測定に用いるバイアルは不活性処理済みのガラスバイアル以外のバイアルでは検量線の直線性が得られないことから、不活性処理済みガラスバイアルを用いる。また、〔保存性試験〕の結果から褐色の不活性処理済みガラスバイアルを用いたが、室温では作成から 1 月で応答値が低下（80%減少）する現象がみられており、測定終了後は速やかに冷暗所で保存する必要がある。

（注 2）LC/MS 条件は本測定方法の検討に使用した機種特有のものである。
本分析方法で採用した試料の最終液の希釈率（20 倍）では分離カラムの目詰まりは認められなかったが、希釈率を下げた（5 倍）試料を多検体測定した際にカラムが目詰まりすることがあった。希釈率を下げる場合には数検体（3〜5 検体）測定毎に精製水を 30〜50 μL（試料注入量の 3〜5 倍）注入してカラムを洗浄する必要がある。

MS は測定開始から 10 分間はバルブを切り替えて MS に液相を送らない測定方法としており、アスコルビン酸によると考えられるイオン源への影響は認められなかった。

（注 3） IDL は「化学物質環境実態調査実施の手引き」（平成 21 年 3 月）に従って表 3 のとおり算出した。

表 3　IDL の算出結果

物質名	BPA
試料量 (m^3)	0.72
最終液量 (mL)	5.00　分取(4→1mL)あり
注入液濃度 (ng/mL)	0.2
装置注入量 (μL)	10.0
結果 1 (ng/mL)	0.202
結果 2 (ng/mL)	0.202
結果 3 (ng/mL)	0.215
結果 4 (ng/mL)	0.208
結果 5 (ng/mL)	0.212
結果 6 (ng/mL)	0.209
結果 7 (ng/mL)	0.218
平均値 (ng/mL)	0.2097
標準偏差 (ng/mL)	0.00611
IDL (ng/mL)*1	0.024
IDL 換算値 (ng/m^3)	~~0.16~~ 0.67
S/N 比*2	11
CV (%)	2.9

*1：IDL= t (n-1, 0.05)×σ_{n-1}×2　　（赤字は2014年1月加筆・訂正）

*2：ASTM　機器自動計算値

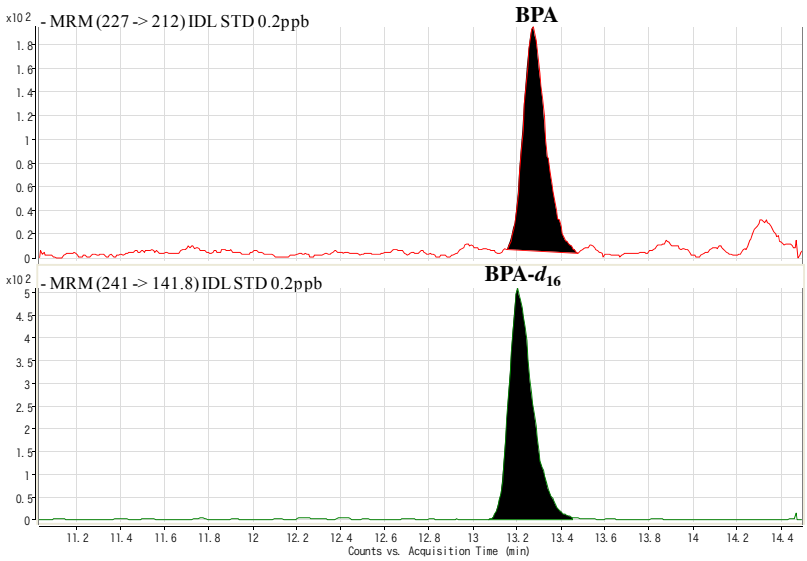


図 1　IDL 測定時（0.2 ng/mL、BPA-d_{16}：10 ng/mL）のクロマトグラム

（注 4）MDL 及び MQL は「化学物質環境実態調査実施の手引き」（平成 21 年 3 月）に従って表 4 のとおり算出した。Sep-Pak silica の大気取り込み側にマイクロシリンジで BPA を ~~10~~ 5 (2014年1月訂正) ng 添加して大気捕集を行った。

表 4　MDL 及び MQL の算出結果

物質名	BPA
試料	大気
捕集量 (m^3)	0.72
標準物質添加量 (ng)	5.00
試料換算濃度 (ng/m^3)	6.94
最終液量(mL)	5.00
注入液濃度 (ng/mL)	0.250
装置注入量(μL)	10.0
操作ブランク平均 (ng/m^3) *1,*2	ND
無添加平均 (ng/m^3) *1,*3	ND
結果 1 (ng/m^3)	5.59
結果 2 (ng/m^3)	6.11
結果 3 (ng/m^3)	6.02
結果 4 (ng/m^3)	6.11
結果 5 (ng/m^3)	6.23
結果 6 (ng/m^3)	5.79
結果 7 (ng/m^3)	5.98
平均値 (ng/m^3)	5.975
回収率 (%)	86
標準偏差 (ng/m^3)	0.218
MDL (ng/m^3) *4	0.85
MQL (ng/m^3) *5	2.2
S/N 比*6	12
CV(%)	3.6

*1　ND：MDL 未満を示す

*2　操作 BL 平均：試料マトリックスがない状態で他の同様の操作を行い測定した値 (n=2)

*3　無添加平均：MDL 算出用試料に標準を添加してない状態で含まれる濃度 (n=2)

*4　$MDL = t(n-1, 0.05) \times \sigma_{n-1} \times 2$

*5　$MQL = \sigma_{n-1} \times 10$

*6　ASTM：機器自動計算値

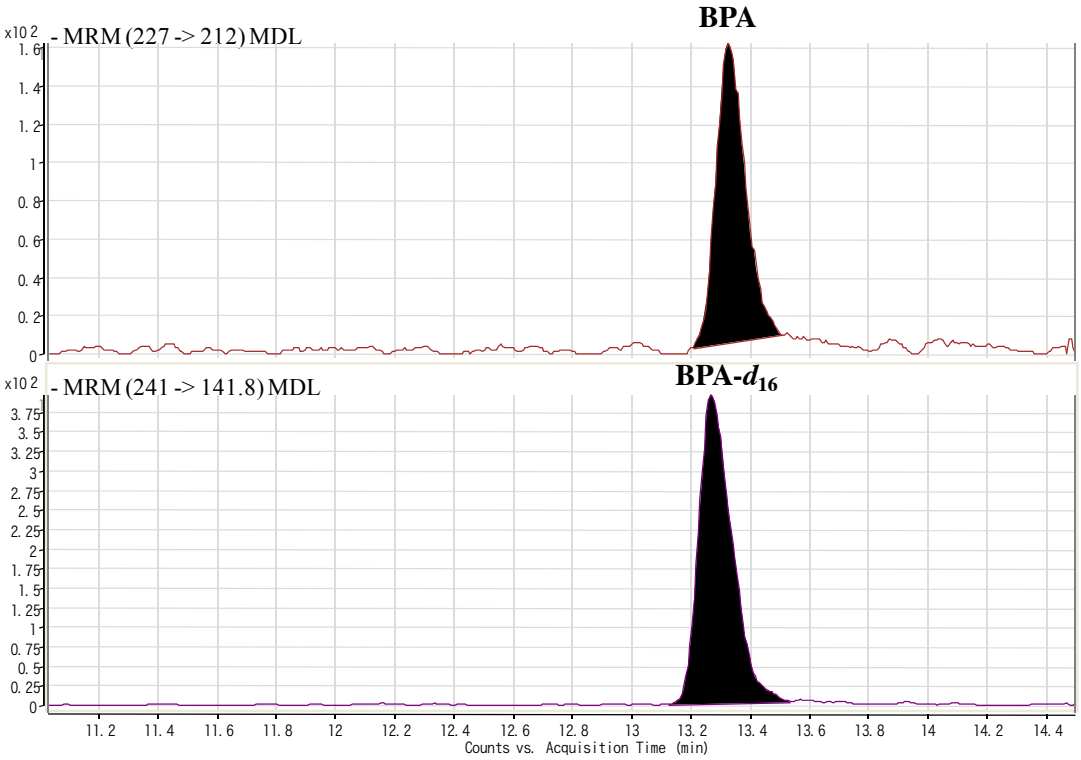


図 2　MDL 測定時のクロマトグラム（添加標準物質量：5 ng、BPA-d_{16}：10 ng/mL）

§2　解　説

〔フローチャート〕

分析法のフローチャートを図 3 に示す。

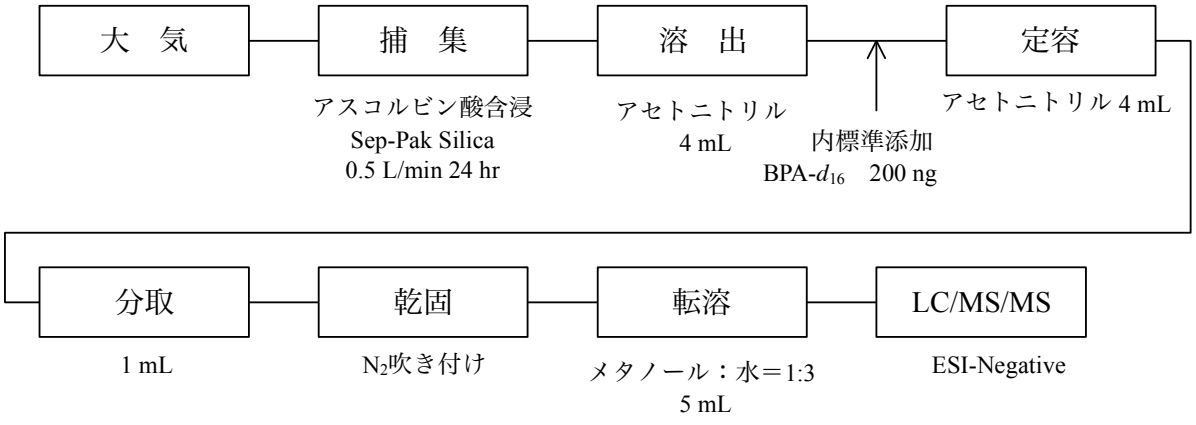


図 3　分析法のフローチャート

〔検量線〕

BPA の検量線を表 4 及び表 5 に示す。

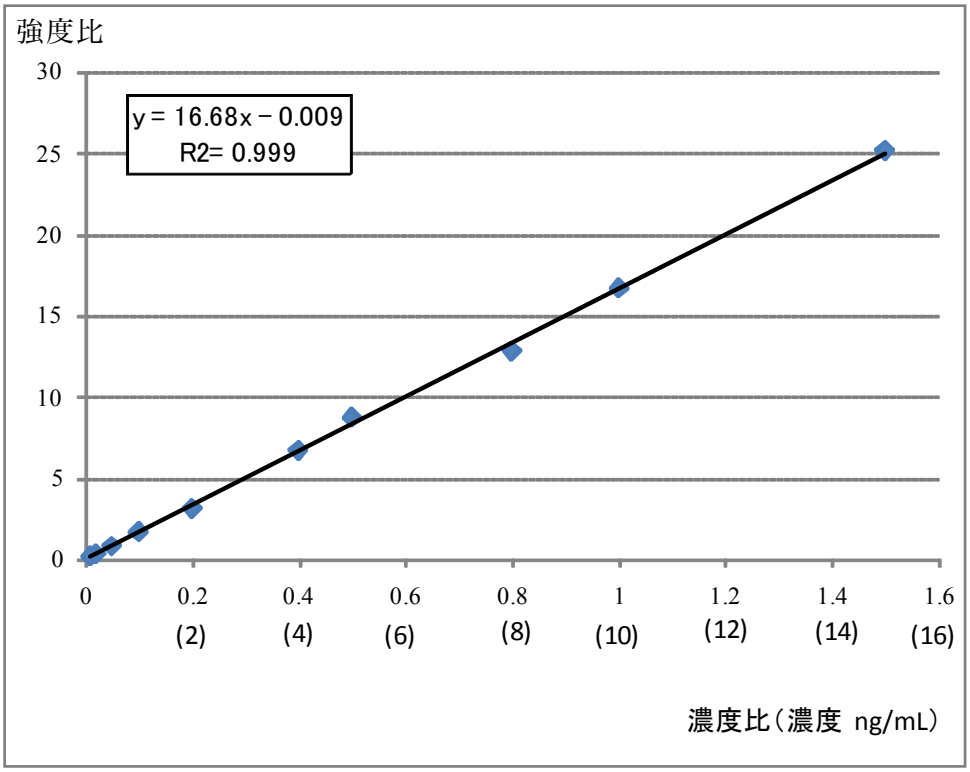


図 4　高濃度領域検量線（内標準物質 10 ng/mL、対象物質濃度 0.100～15.0 ng/mL）

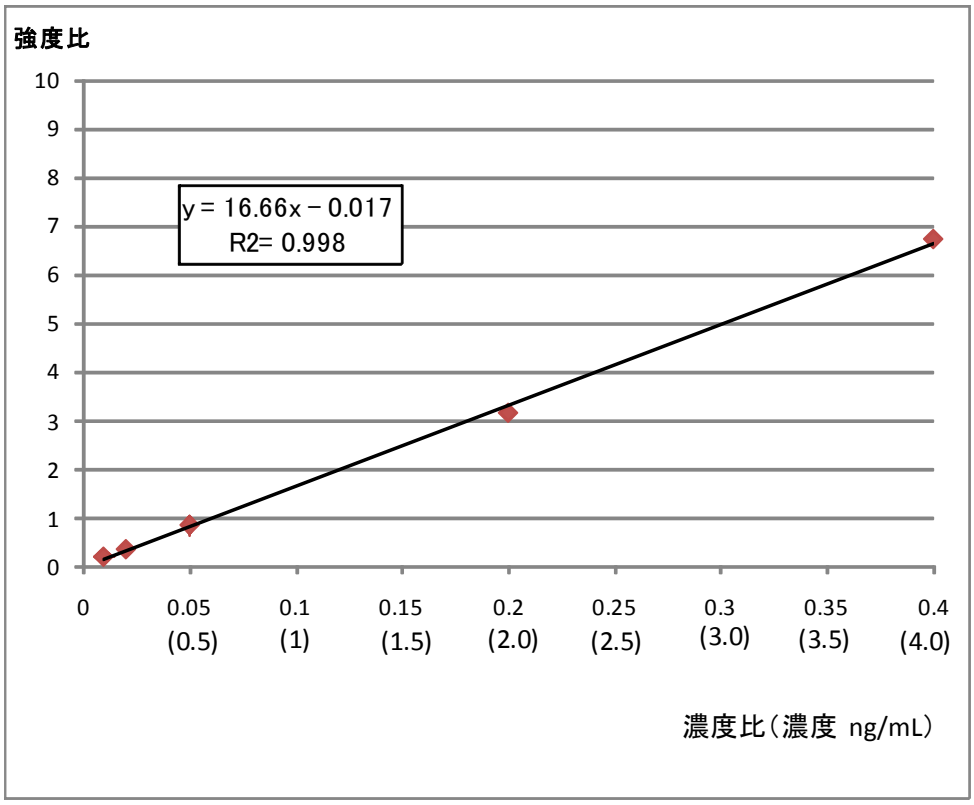


図 5　低濃度領域検量線（内標準物質 10 ng/mL、対象物質濃度 0.100～4.00 ng/mL）

表 5　検量線作成用データ

標準試料濃度 (単位: ng/mL) (C_s)	応答値		応答比 (A_s/A_{is})
	調査物質 (A_s) 【BPA】 (m/z=227>212)	内標準物質 (A_{is}) 【BPA-d_{16}】 (m/z=241>141.8)	
0.100	696	3708	0.188
0.200	1319	3781	0.349
0.500	4065	4908	0.828
1.00	7070	4210	1.679
2.00	13072	4142	3.156
4.00	22774	3386	6.726
5.00	35671	4090	8.722
8.00	56784	4428	12.82
10.0	69799	4188	16.67
15.0	95244	3786	25.16

*: 内標準物質濃度: 10 ng/mL (C_{is})

〔クロマトグラム〕

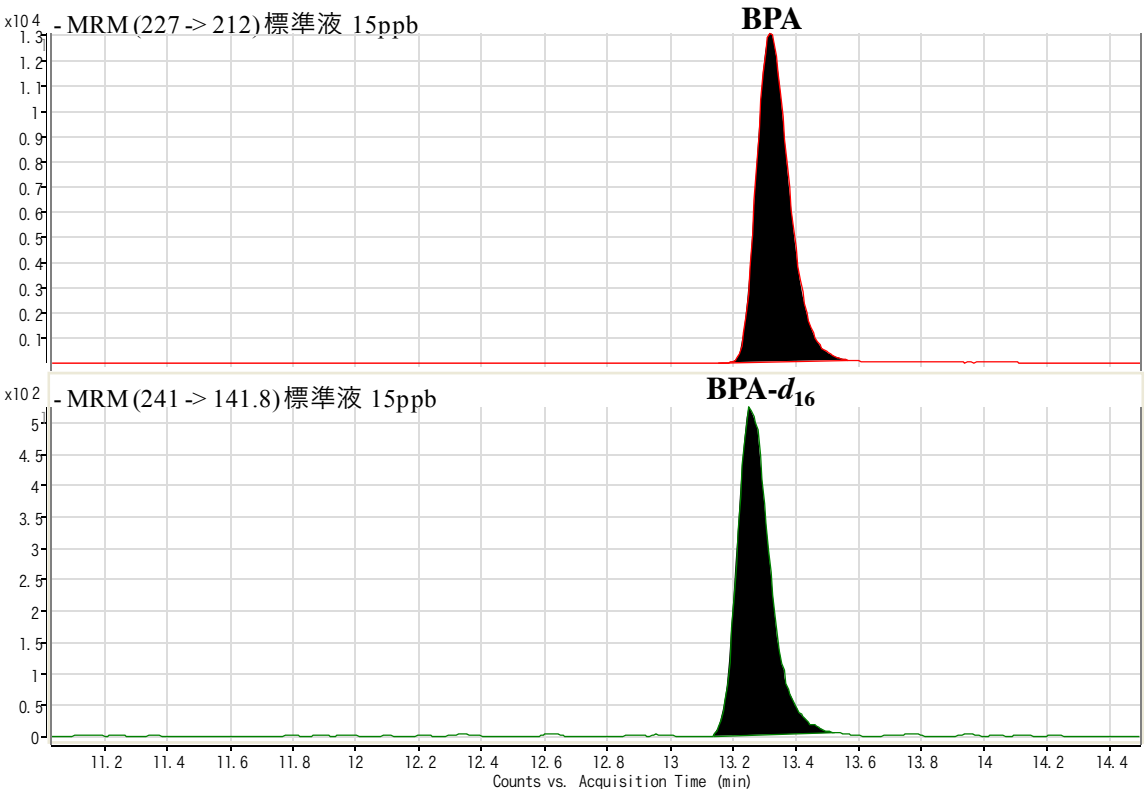
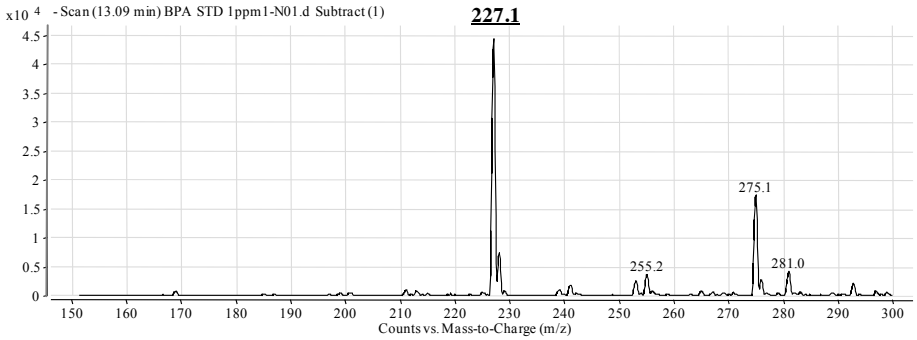
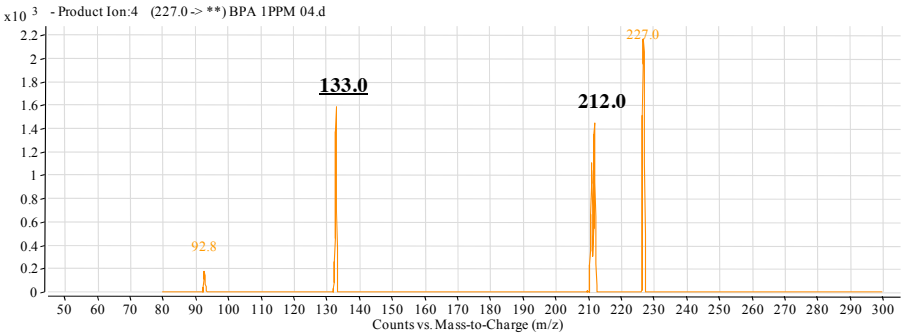


図 6 標準液のクロマトグラム（15 ng/mL、BPA-d_{16} 10 ng/mL）

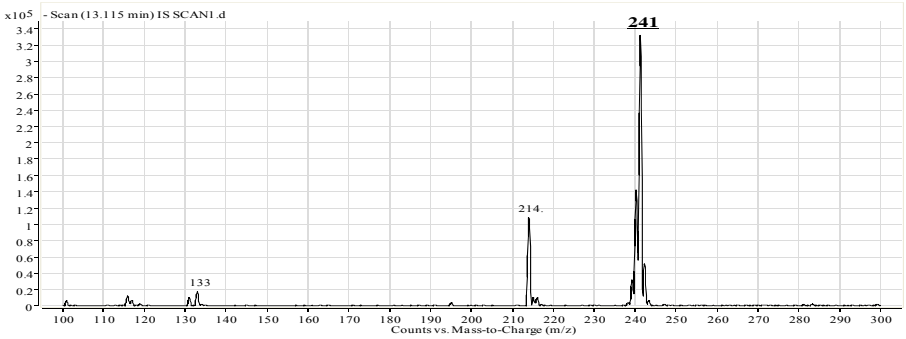
〔マススペクトル〕



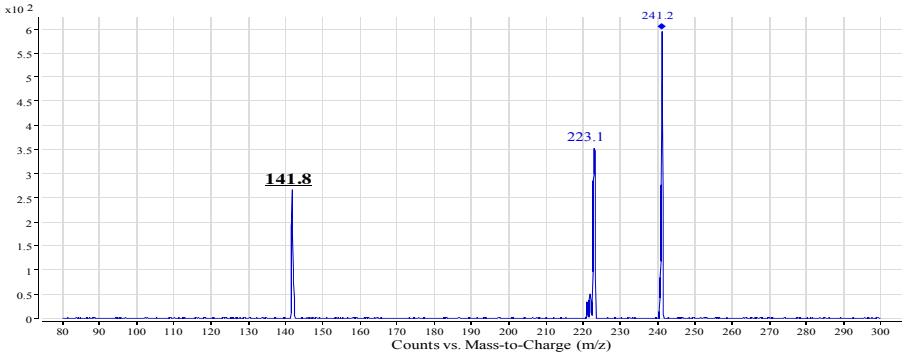
BPA のプレカーサイオン



BPA のプロダクトイオン



BPA-d_{16} のプレカーサイオン



BPA-d_{16} のプロダクトイオン

図 7　BPA 及び BPA-d_{16} のプレカーサイオンとプロダクトイオン

〔添加回収試験〕

表 6 に異なる時期に実施した BPA の添加回収試験結果を示す。

全ての試験結果において 80%以上の回収率が得られた。

表 6　添加回収試験結果

実験番号	標準物質添加量 (ng)	平均気温 (°C)	平均湿度 (%)	回収率 (%)
1 回目 (5 月)	50	21.0	58	85 (n＝4、CV2%)
	5			86% (n＝7、CV3.6%)
2 回目 (8 月)	50	32.0	54	84 (n＝2)
	10			82 (n＝4、CV3%)

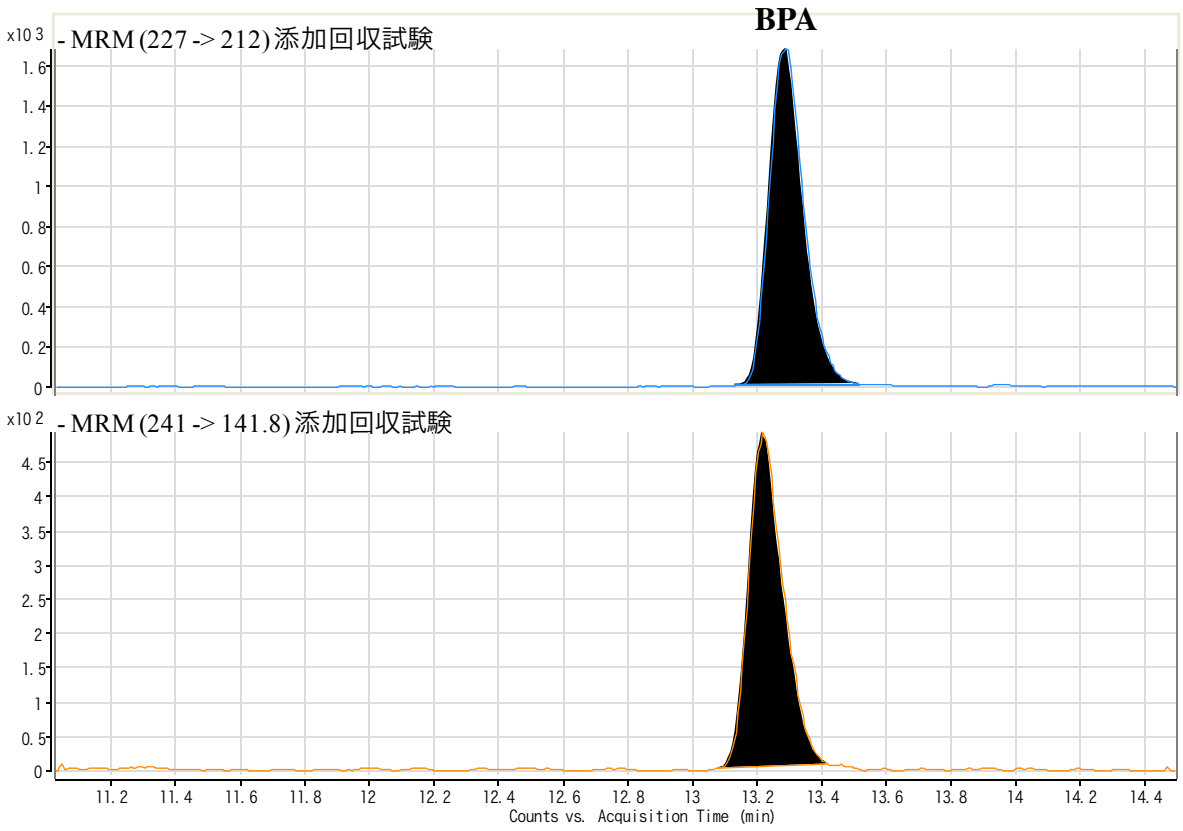


図 8　添加回収試験のクロマトグラム（50 ng 添加）

〔高温・高湿度条件での添加回収試験〕

表 7 に高温・高湿度条件での添加回収試験結果を示す。

【捕集剤の調製方法】に従って調製した捕集剤に標準液を 50 ng 添加し、温度 35°C、湿度 70%以上で添加回収試験を行った結果、80%以上の回収率が得られた。

表 7　高温・高湿度条件下での添加回収試験

標準物質添加量 (ng)	温度	湿度	回収率
50	35°C	>70%	84% (n = 5)

〔保存性試験〕

表 8 に保存性確認の検討結果を示す。

捕集剤を密栓しアルミホイルで包んで遮光し、チャック付きアルミバッグ等に入れて冷蔵庫（4°C）で保管し、5、10 日後と 1 月後に**【試料の前処理及び試験液の調製】**の方法で調製して LC/MS/MS により測定を行った。その結果、捕集剤では 1 月後でも捕集後直ちに抽出・測定した際の 75%まで保存できることがわかった。

抽出液（抽出後、メタノール：水＝1 : 3 で定容）を遮光なし（透明容器)、常温で保管したものは 1 月後に濃度低下が認められた。一方、褐色の不活性ガラス容器で冷蔵保存したものは 1 月後でも良好であった。

表 8　保存方法による濃度変化

媒体	条件等	捕集直後	5 日後	10 日後	1 月後
捕集剤	遮光・冷蔵保存	100%	107%	104%	75%
抽出液	透明不活性瓶・常温	100%	100%	50%	10%
	褐色不活性瓶・冷蔵保存	100%	100%	100%	97%
	褐色不活性瓶・室温保存	100%	95%	—	20%

〔環境試料分析例〕

本法により所内敷地内（大阪市住之江区）で環境大気試料の測定を行った。

その結果、若干のベースラインの変化はみられたが、MDL よりも低い濃度であった。測定を行った際の平均気温は 21.0℃、平均湿度は 58%であった。

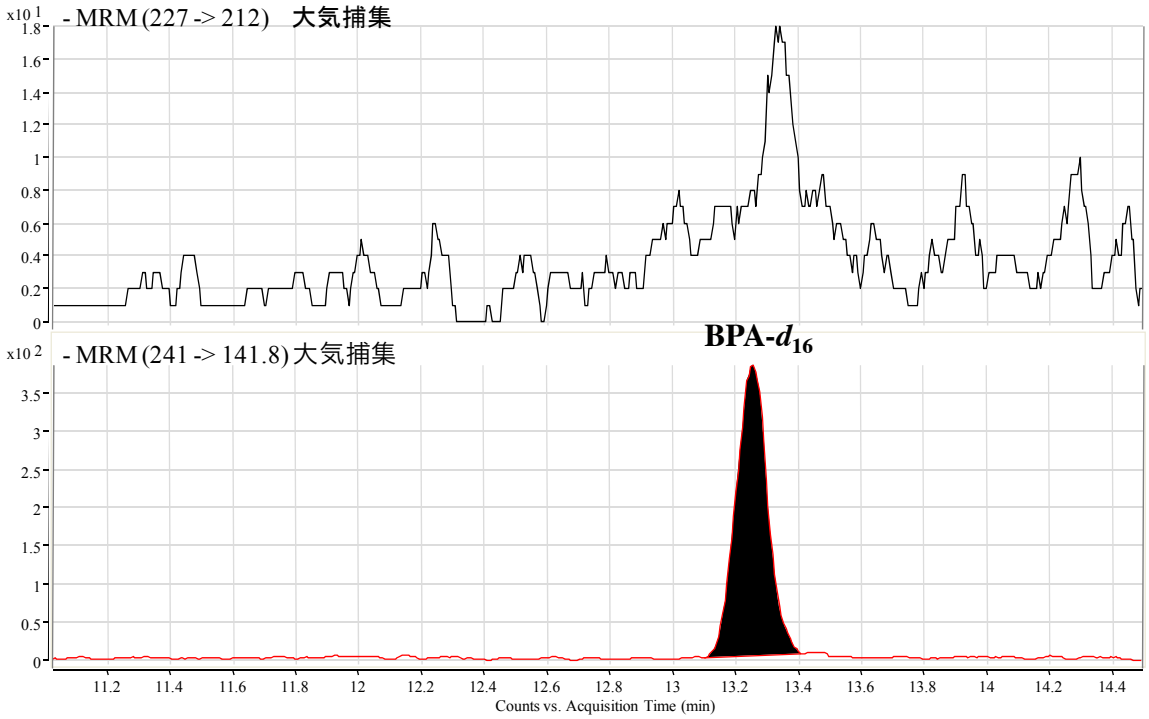


図 9　環境試料測定（大阪市住之江区）のクロマトグラム

【評価】

本法の IDL は 0.024 ng/mL（試料換算濃度：~~0.16~~ 0.67（2014年1月訂正） ng /m^3）であり、0.1 から 15 ng/mL の濃度範囲で直線性（$r^2 > 0.999$）が確認された。

本法の MDL は 0.85 ng/ m^3 、MQL は 2.2 ng/ m^3 であった。

環境大気での添加回収試験では回収率が 80%以上であり、高温・高湿度（35°C、湿度>70%）において 80%以上の回収率が得られた。

大気捕集結果では 4,4'-イソプロピリデンジフェノールは検出されなかったが、本法により環境大気中に含まれる 0.9 ng/m^3 オーダーの検出に適用可能であると判断される。

【参考文献】
1）独立行政法人製品評価技術基盤機構：化学物質総合情報提供システム (CHRIP)　(http://www.safe.nite.go.jp/management/data/4/3.html)
2）社団法人日本化学物質安全・情報センター：SIDS 初期評価プロファイル (http://www.jetoc.or.jp/HP_SIDS/pdffiles/J80-05-7.pdf)
3）川崎市公害研究所：大気中のアルキルフェノール類の分析法 (http://www.env.go.jp/chemi/anzen/lcms_method/2-3-1.pdf)
4）環境庁環境保健部環境安全課:平成 7 年度化学物質分析法開発調査報告書
5）Agilent Technology： LC/MS Application News No75
6）アサヒビール（株）分析研究所：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法による缶入りアルコール飲料中のビスフェノール A の分析
7）大阪府環境情報センター：LC/MS の環境試料分析への応用

【担当者氏名・連絡先】
所属先名称：いであ株式会社　大阪支社
環境コンサルタント事業部　環境化学グループ
所属先住所：〒559-8519　大阪市住之江区南港北 1-24-22
TEL：06-4703-2865　FAX：06-4703-2856
担当者名　：岡田　崇 、阿部　浩司
E-mail　：okada@ideacon.co.jp,　hiroshi@ideacon.co.jp

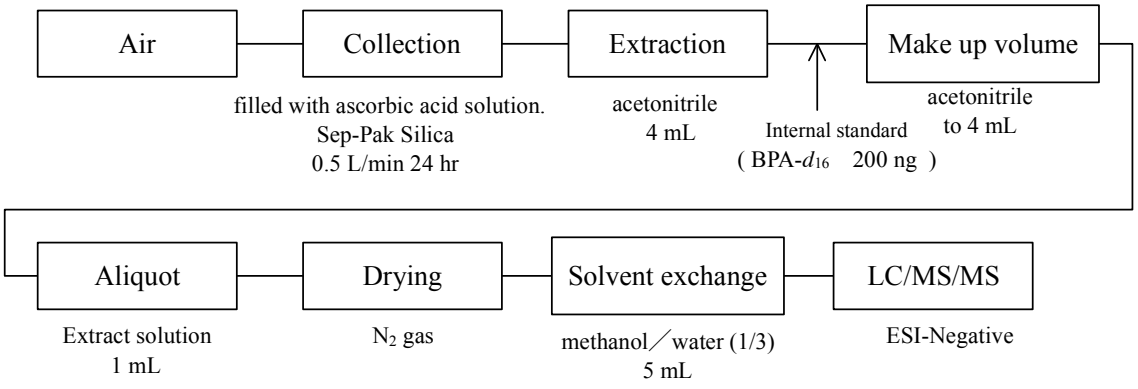
4,4'-Isopropylidenediphenol

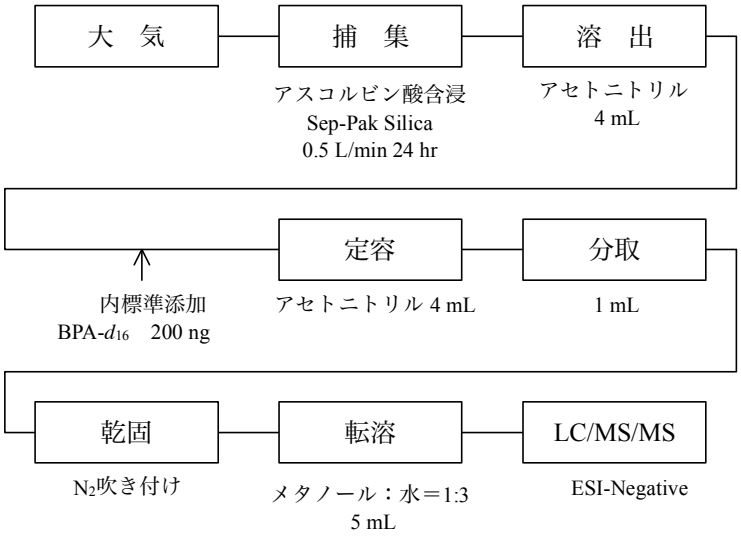
An analytical procedure for the determination of 4,4'-isopropylidenediphenol in the ambient air by liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC/MS/MS) has been developed.

After a Sep-Pak silica cartridge is washed with 5 mL methanol, 5 mL acetonitrile, and 2 mL ascorbic acid solution. An air sample is passed through the ascorbic-acid-saturated cartridge at flow rate of 0.5 L/min for 24 hours. The absorbed compounds on the cartridge are eluted with 4 mL acetonitrile and spiked 200 ng 4,4'-isopropylidenediphenol-d_{16}. Then, 1 mL of the solution is dried up under N_2 gas and is adjusted to 5 mL with methanol/water (1/3).

A portion of the reconstituted sample was analyzed by quantitatively Liquid chromatography/ tandem mass spectrometry (LC/MS/MS-ESI) in electrospray negative ion mode.

The method detection limit (MDL) was 0.85 ng/m^3 （0.0009 μg/m^3） at flow rate of 0.5 L/min for 24 hours. The recovery efficiency was estimated to be more than 80% using the syringe spike compound.



物質名	分析法フローチャート	備考
4,4'-イソプロピリデンジフェノール 別名： ビスフェノールA、2,2-ビス(*p*-ヒドロキシフェニル)プロパン、4,4'-(1-メチルエチリジン)ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA	【大気】  	分析原理： LC/MS/MS ESI-Negative 検出下限値 【大気】 0.85 ng/m^3 分析条件： 機器： LC：Agilent 1200 MS/MS：Agilent 6410 カラム：Zorbax Extend-C18 2.1×100 mm, 3.5 μm