

ビスフェノールAの生殖発生・発達・神経毒性知見

納屋専門委員の留意点
NTPで低用量を検討した試験として紹介されているものを選定

井口委員の留意点
経口および飲水投与であること、外科処置を行っていないこと、動物を用いたin vivo試験であること、に基づいて選定。
in vitroの研究でも、新たなメカニズムを考える方がよいものについては、見ておいた方がよい。

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-19	Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. Proc Natl Acad Sci USA. 2005, 102(19):7014-7019	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○	低用量(遠山)ビスフェノールAの低用量影響を示唆する代表的な論文と考えられる(青山)	・単一の投与量のみが用いられ、よってBPAの用量反応については評価されておらず、また前立腺重量(絶対重量、比重量共に)が記述されていないと述べている。(EFSA) ・尿道奇形は胎仔マウスで観察され、成熟期まで持続する可能性または明確な有害健康アウトカムに関係する可能性は不明。他の研究では、発達期に被曝した成熟動物において、Timmsらの実験結果に基づいて予想される、水腎症、尿管管症その他の腎臓毒性を含む尿道狭窄の重篤な影響は報告されなかったことに注目することが重要。(NTP) ・長所として経口暴露の利用と同腹児から供給される内因性ホルモンのコントロールが挙げられる。本試験の方法論は極めて興味深かつ独自のものであるが、本試験の所見はわずか1段階の用量しか利用していないことから非常に限られている。さらに動物モデルにおいて観察された事象が引き続き有害な変化へと進展していくのかどうかははっきりしていない。そのようなことから前立腺に対する長期の慢性暴露およびその影響という観点からはデータの解釈は困難である。(FDA)	マウス CD-1	経口 妊娠14-18日	0、10 μg/kg 体重/日	・背側・外側・腹側の前立腺管の数と容積の増加 ・背外側の上皮の増殖の増加 ・膀胱頸部の尿道容積の減少(用量反応なし)
T-21	Tyl, RW, Myers CB, Marr, MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al. (2008) Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in CD-1(Swiss) mice. Toxicol. Sci.,104(2):362-384.	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○	ネガティブ(リスク評価)(遠山)	・低用量の影響の存在は確認されなかった。(EFSA) ・現在のOECD試験ガイドライン416に従いGLPIに基づいて行われた。OECDプロトコルは生殖器官に対し特に注意を払い、思春期に達するまで試験を継続するよう指示しているが、この研究では前立腺重量を総重量だけでなく腹側葉と背外側葉に分けて測定している。(EFSA) ・肝臓への影響に基づく総NOAELは5mg BPA/kg体重/日であった。発達毒性に関するNOAELは50mg BPA/kg体重/日で、生殖毒性に関するNOAELは600mg BPA/kg体重/日であった。(EFSA) ・Tyl et al. 2002, 2007は、ビスフェノールA曝露によるヒト健康リスクを特徴付ける妥当な出発点であると思われる。(Canada) ・Tyl et al. 2002 のラットにおける3世代生殖毒性研究には、陰性結果の評価対象となり得るエストロゲン対照群が含まれなかったが、Tyl et al.2007のマウスの多世代研究には、混餌曝露の17β エストラジオール対照群が組み込まれた。(Canada) ・腫瘍発生ではなく生殖および発達毒性を検出する意図で計画され、動物は十分長期的に追跡されなかった。(NTP) ・低用量影響があるとされた研究の規模を拡大した研究であるが再現性は見られなかった。(NTP) ・この試験が以下のような点で適切に実施され、GLP条件下で実施された完璧な試験であると結論づけている。投与溶液の濃度および安定性の検証、環境エストロゲンへの暴露のコントロール、試験において評価されるエンドポイントの固有の変動を明確にする一助とするための2種類の溶媒対照群の利用、広範な用量範囲をカバーしている6段階のBPAの利用、経口投与の利用、十分な群の標本数、評価対象となっている多くのエンドポイント、同腹児の実験単位としての利用、暴露動物の繁殖能力の評価。本試験の短所としては他で報告されている非経口結果との比較のためのBPAの血中濃度の欠如(情報上の短所)および最初の発情の時期が評価されていないことが挙げられる。さらに思春期のマーカーがF2新生児では判定されていない。(FDA) ・BPAに感受性が高いと他の研究者から評されている系統のマウスが使用されているため、特に重要である。(FDA)	マウス CD-1	混餌 2世代	0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg体重/日	・精巣重量の減少 ・包皮分離の取得(acquisition of preputial separation) ・発情周期、雌の卵胞数、雌雄の生殖臓器の重量に変化なし ・F0: 肝臓に影響(50mg以上の投与群) ・発達毒性(600mg投与群) ・生殖影響なし

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-70	Tyl, RW, Myers CB., Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the diet to CD Sprague-Dawley rats. Toxicol. Sci.,2002. 68(1):121-146	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○	ネガティブ(リスク評価)(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・2002年の評価において、生殖毒性の総NOAEL算出の基となった。2002年の評価に詳細に記述されている。(EFSA) ・Tyl et al. 2002, 2007は、ビスフェノールA曝露によるヒト健康リスクを特徴付ける妥当な出発点であると思われる。(Canada) ・Tyl et al. 2002 のラットにおける3世代生殖毒性研究には、陰性結果の評価対象となり得るエストロゲン対照群が含まれなかったが、マウスの多世代研究には、混餌曝露の17βエストラジオール対照群が組み込まれた。(Canada) ・≥50 mg/体重kg/日の投与量で報告された発情期の遅延はこの影響は体重減に関連したものであった。(NTP) ・7,500 ppmで膣開口が遅れると報告されているが、これは体重が減少したことによるものと考えられる。(FDA) ・LOAELで出生児に認められた影響は重篤かつ不可逆的でないと考えられた。(FDA) 	ラット Sprague-Dawley	混餌 3世代	0, 0.001, 0.02, 0.3, 5, 50, 500 mg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加の抑制 ・肝の絶対重量の減少 ・F1の包皮腺分離の増加 ・児の体重の減少 ・一腹児あたりの生存児数の減少 ・腎の絶対重量の減少 ・膣開口の早発 ・腎の絶対重量の増加 ・小葉中心性の肝細胞の肥大 ・腎障害 ・精巣重量の減少(0.001mg投与群 :F3世代, 0.02,50mg投与群:F2,F3世代, 500mg投与群:F1-F3世代)[用量相関性なし] ・精子産生に影響なし ・雌の児の肛門生殖突起間距離の増加(F2世代)[F3世代には見られず、世代を超えが一貫してないことから、BPA投与との関連せずとの判断] ・膣開口の遅延(高用量50mg以上の投与群)
T-3	Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. Regul Toxicol Pharmacol. 1999 Oct;30(2 Pt 1):156-66.	×	◎	◎	◎	○	○	○	○	ネガティブ(リスク評価)(遠山) T-13に対する反論として取り上げる必要がある(青山)	<ul style="list-style-type: none"> ・陽性対照の応答が陰性対照またはBPAのいずれとも異なった。(Canada) ・発情期開始の早期化という実験結果を再現する可能性は、マウスの種および系統のばらつき、曝露時期、食事その他の実験計画により異なった。(NTP) ・陽性対照であるジエチルスチルベストロール群の発情期の有意な遅延は、予測された発情期早期化のエストロゲン様作用と矛盾する。(NTP) ・無処理対照群と陽性対照群(ジエチルスチルベストロール(DES))とも膣開口が遅れることが明らかであることがFDAの再評価で注目された。無処理対照群と陽性対照群の反応は本試験の有用性を限定するが、ここではこのエンドポイントに関する様々なデータを全面的に検討するために紹介されている。本試験で用いたDESの用量(0.2 μg/kg体重/日)は生殖影響の陽性対照に利用するには低すぎたかもしれない(FDA) 	マウス CF-1	経口 妊娠11-17日	0, 2, 20 μg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加 ・精巣の絶対重量の増加。比重量は増加せず。 ・一日精子産生量の増加。※精巣の重量が増加したので、精子産生の効率は増加せず。 ・前立腺重量に影響なし。
T-35	Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. Reprod Toxicol 2001.15:505-523	×	◎	◎	◎	○	○	○	○	ネガティブ(リスク評価)(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・比較研究結果の差異は、考えられる実験条件の相違によるものだった可能性がある。しかし、この研究は大規模であったにもかかわらず、行動の測定値に由来するデータを提供しなかったため、被曝群と対照群間の関係評価を不可能にした。(Canada) ・GLPへの遵守が宣言された。(Canada) ・陰性データの説明に必要な陽性対照が欠けていた。(Canada) ・腫瘍発生ではなく生殖および発達毒性を検出する意図で計画され、動物は十分長期的に追跡されなかった。(NTP) ・低用量影響があるとされた研究の規模を拡大した研究であるが再現性は見られなかった。(NTP) ・統計学的に有意な変化がいくつか認められたが、これらの変化は散発的であり、矛盾性、非用量依存的であった。したがって、所見は投与と無関係であると考えられた。この試験ではBPAの曝露によって化合物に関連した生殖性および発達ともに変化は認められなかった。(FDA) 	ラット Sprague-Dawley 25	強制経口 2世代試験 F ₀ の交配前(雄:交配10週前、雌:交配2週前)からF ₂ の離乳まで投与	0, 0.2, 2, 20, 200 μg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・影響なし(体重、生殖臓器重量、前立腺の形態学的影響、精巣上体尾部の精子数、発情周期、妊娠期間、F1及びF2世代の生後発達及び性成熟。肛門生殖突起間距離、オーブンフィールドテスト、水迷路試験)
T-41	Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S, Suzuki S, Shirai T. Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats. J Toxicol Sci. 2003. 28(3): 165-171.	◎	○	◎	○	○	△	○	○	ネガティブ(発がん性)(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・限られた証拠は、ビスフェノールAの早期曝露が個々に作用し、腫瘍性イベントに結びつくことを実証するには不十分である。(Canada) ・この研究とH₀ら(T-222)の報告との相違は、曝露時の生後齢、ラット系統、発がん性作用因子、投与経路、その他の要因、例えば畜産学および飼育施設等に関係すると思われる。(NTP) ・エストロゲン環境が明らかでない、実験デザインの限界、血中濃度のデータ不足。(FDA) 	ラット Fisher	経口 妊娠1日-出生後21日。出生後4日に、児を8匹ずつ選別。5週齢の雄の児に、発がん物質DMABまたはコーン油を10回皮下注射	0, 0.05, 7.5, 30, 120 mg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・母獣の体重増加抑制 ・雄の児の体重増加(0.05mg投与プラスDMAB群) ・単独投与では、影響なし。(妊娠数、妊娠期間、平均着床数、新生児数及び性比、雄の児:体重、前立腺重量、精巣重量、精巣上体重量) ・DMAB誘発がんを引き起こさず

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-12	Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H. Low-dose bisphenol A does not affect reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage. <i>Reprod Toxicol.</i> 2002 Mar-Apr;16(2):123-30.	◎	○	○	×	○	△	○	○	ネガティブ(遠山)	・低用量での前立腺の重量増加を検出した研究があるのに対して、毒性影響を検出なかった研究の検討。(NTP) ・NTPは前立腺の重量増は一般的または再現可能な結果とみなし得ないという結論を依然として有効だと確信している。(NTP)	マウス C57BL/6N	経口 ①妊娠11-17日 または、②出生後21日-43	①②0、2、20、200 μg/kg体重/日	①精嚢重量に用量反応関係なし。精子密度、精巣、精嚢、前立腺、精巣上体の組織学的変化なし。 ②体重、精子密度、精巣、精巣上体、精嚢重量に影響なし。精細管のわずかな萎縮、多核性の巨細胞の増加
T-54	Negishi, T., Kawasake, K., Suzaki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Kuroda, Y., and Yoshikawa, Y. Behavioral alteration in response to fear-provoking stimuli and tranlylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. <i>Environ. Health Perspect.</i> 2004. 112:1159-1164.	◎	◎	◎	◎		○	○	○	低用量(行動)(遠山) 行動学的影響を評価するために我が国で実施された実験である(青山)	・雄児における行動変化について陽性対照なしに評価した。(EFSA) ・一連のビスフェノールA曝露後、不安関連行動のエンドポイントにおいてジェンダーおよび種間に観察された様々な反応を実証している。(Canada) ・胎児の発達期および/または生後早期に皮下注経由でビスフェノールAを投与する研究が今後のスクリーニング評価に向けて評価されたことは注目すべき。(Canada) ・数あるBPA低用量研究のうち、質の高い研究のひとつである。(NTP) ・本試験での多くのプラスの特徴を認めている。その中には経口暴露、許容範囲にある反復回数および処置群への割り付けのプロトコルが含まれる。行動試験は適切に定義されており、同腹児が統計学的単位となっていて、追加的に併用されている毒性のエンドポイントについても検討が行われている(体重、分娩、離乳時の母獣の体重、発達全般)。解釈に影響する限界としては単一の用量と単一の性(雄)のみの利用、陽性対照の欠如、1匹だけの新生児および複数の行動測定のための複数の時間枠(年齢)の利用、モノアミン作動系に対するBPAの極めて特異的影響を示す可能性のあるモノアミンの攪乱試験における異なる所見についての考察の欠如(BPA処置がトラニルシプロミン誘発性の自発運動(水平)の増大を阻害したが、BPAはトラニルシプロミン誘発性の飼育行動における低下には抑制作用を示さなかった)、測定所見と関連づけるために併用する神経化学的または内分泌測定の欠如が挙げられる。(FDA)	ラット F344	経口 妊娠3-出生後20日 雄の児を試験	0、100 μg/kg体重/日	・母体重及び臓器重量に変化なし。 ・新生児の死亡率、体重増加量、臓器重量に変化なし。 ・オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成績に変化なし。 ・出生後105日の回避行動の低下。
T-14	Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. <i>Environ Health Perspect.</i> 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22.	◎	○	◎	◎		○	○	○	低用量(遠山) ビスフェノールAの低用量影響に関する議論の始まりとして全員で良く読む必要がある(青山)	・BPA低用量研究のうち、質の高い研究のひとつ。(NTP) ・経口暴露と陽性対照を利用していること、母獣が多数であること(15-20匹/用量/群)、8匹の同腹児/治療群の致死させた新生児はすべて体重および感覚/運動行動に関して評価していること、そして同腹児が統計学的単位として用いられていることを認めている。本試験の限界としてはBPAと陽性対照の双方で単一の用量しかもちいられていない、試験デザインおよび連続的暴露に対する結果における解釈可能性、盲検下での測定の欠如、処置レベルにおける行動パラメータについての同一試験に関するコメントの欠如、そして個々の指標の測定項目に関して行動における小さな変化を有害とする著者らの解釈が挙げられる。 例えば哺乳の発生率の変化に関して影響があったとされているが、新生児について測定された発達のパラメータについての同時効果は認められておらず、このことは発達に関する副作用が母獣のこのような行動変化からは生じていないことを示唆している。注目すべきことはBPA-BPA処置後で観察された行動の中で影響を受けたのは唯一休息のみであった。この処置方法はヒトへの暴露においては最も適用しやすいと考えられることから、他の処置群の適用可能性については不明である。著者らはBPA-BPA動物において恒常性維持機構の変化に関連すると考えられる所見が欠如していたことを考察している。著者らは立ち直り反射において変化が起こっているがこれは時間依存性であるとして、最終測定時点(PND9日)では影響を受けていないと結論づけている。本試験では多くの動物が用いられているが、試験デザイン、BPAの単一用量の利用、主としてBPA処置を一貫して受けていない動物における所見の観察、そして併存する有害転帰の観察の欠如によってBPAへの経口暴露に関する評価の判定においては本稿の有用性は限定される。(FDA)	マウス CD-1	経口 妊娠14-18日	0、10 μg/kg体重/日	・母及び児の体重増加、一腹あたりの児の数、性比に変化なし。 ・F ₀ の保育期間(nursing time)の減少、F ₁ は変化なし。 ・巣作り時間の増加、摂食時間の延長(摂食量については、未測定)。 ・反射発達への影響なし
T-48	Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. <i>Neurosci Res.</i> 2003.45(3): 345-356.	◎	○	○	○		○	○		低用量(脳)(遠山)	・発情期の早期化を示す実験結果がWistar系ラットに報告されているが、本文は影響を裏付けていない。(NTP) ・エストロゲン環境が明らかでない、実験デザインの限界、血中濃度のデータ不足、暴露経路が飲水のため解釈の限界、実験動物数が少ない。(FDA)	ラット Wistar 5-6	飲水 妊娠1日-出生後21日	0、0.1、1 mg/L(0、30、300 μg/kg体重/日)	・生殖臓器、肛門生殖突起間距離に変化なし。 ・探索行動及び回避記憶の性差の減少。 ・生殖行動、発情周期に変化なし。 ・DES(ジエチルスチルベストロール)群:膈開口の促進、雌の雄拒絶の増加、正常な発情周期数の減少、精巣重量及び精嚢重量の減少。

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-69	Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J .Normal sexual development of two strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. Toxicol Sci. 2002. 68(2): 339-348	◎	×	◎	◎	○	○	○		ネガティブ(リスク評価)(遠山)	・エチニルエストラジオール投与は、母体毒性を誘発したが、解釈は困難であった。(EFSA) ・陰開口の遅延をもたらした高用量では、雌の体重減は観察されず、陰開口の遅延をもたらしたこの高投与量は、エストロゲン様化合物の曝露に予測された影響ではない。陰開口で評価された最初の発情期が発情周期のマーカーとして用いられた時点で、雌ラットの発情周期の開始にいかなる相違も検出しなかったことは注目に値する。(NTP) ・陽性対照を使用している。(NTP) ・陰開口日が若干遅れたことは付随する発情に何ら影響がないことを示唆している。(FDA)	ラット Sprague-Dawley, Alderly Park	経口 妊娠6-21日	0、20、100 μg/kg体重/日、50 mg/kg体重/日	・APラットにおける50mg投与群: 1日精子産生量の減少、陰開口日の遅延
T-39	Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. Nature. 1999. 401(6755):763-764	×	○	◎	◎	○	○	○		低用量(遠山)	・他の高用量研究の結果は本研究で報告された低用量での性早熟と矛盾する。(NTP) ・利点として、経口暴露であること、1群当たり21匹という標本数の多さが挙げられる。陰開口日と最初の発情日の双方が調べられているが、いずれもBPA処置による影響はなかった。短所としては単一のBPA用量しか用いなかったことが挙げられ、そのために用量反応関係が判定できなかった。また動物管理の記述を含む実験の詳細が分からず、飼料、水、床敷のいずれかで環境エストロゲンへの曝露があったかどうか不明である。さらにこれらのエンドポイントに影響を与えた可能性のある環境因子がコントロールされていない。(FDA)	マウス CF-1	経口 妊娠11-17日	0、2.4 μg/kg体重/日	・陰開口と最初の発情期との期間の短縮 ・F1: 出生後22日の雌の体重増加
T-89	Ryan BC, Vandenberg JG. Horm Behav. Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. 2006. 50(1): 85-93.	×	○	◎	◎	○	○	○		低用量(行動)(遠山)	・数あるBPA低用量研究のうち、質の高い研究のひとつである。(NTP) ・性早熟が見られたと報告した研究はその指標を陰開口としているのに対し、本研究のように性早熟が認められなかったとしている研究は初期発情期を指標としている。(NTP) ・エチニルエストラジオールの陽性対照群が含まれており、適切に実施されていることを認めている。短所としては動物環境のエストロゲン性を測定していないことが挙げられる。本試験で使用された飼料(Purinaげっ歯類用飼料5001)は大豆含有率が高いことで知られている。特に本試験で短所となっているのは思春期の決定のために各群で検査された雌の数が少ないことであり(n=4-7)、これらの雌がどのように選択されたかについては述べられていない。各処置群には明らかに16匹の同腹児がいたが、今回のエンドポイントについて検査を行ったのは各同腹児から1匹ずつの雌よりもはるかに少ない数であった。同時に今回のエンドポイントの統計解析のための実験単位としては個体が用いられているように思われる。(FDA)	マウス C57BL-6	経口 妊娠3日-出生後21日	0、2、200 μg/kg体重/日	・児の大きさ、出生後21日の体重及び肛門生殖突起間距離に変化なし、空間記憶の変化なし。 ・思春期早発の不安増加(200 μg群)、不安増加
T-13	Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welsons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. Environ Health Perspect. 1997 Jan;105(1):70-6.	×	◎	○	○	○	○	○		低用量(遠山)	・類似する投与計画および同一のマウス種を用いた同じ実験室の研究で異なる結果が得られた。(NTP) ・NTPは前立腺の重量増は一般的または再現可能な結果とみなし得ないという結論を依然として有効だと確信している。(NTP) ・投与量を0.2-200 μg/kg体重/日としたGLP試験(Cagen 1999: T-4)では再現性はなかった。(FDA)	マウス CF-1 雌 7	混餌 妊娠11-17日	0、2、20 μg/kg体重/日	・前立腺重量の増加
T-57	Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. Environ Health Perspect. 2001.109(7): 675-680.	◎	×	○	○	○	○	○		低用量(遠山)	・投与量がおおよそ0.1mgおよび1.2mg BPA/kg体重/日、投与量当たり6雌親と記述されていたが、水の消費量を低く推定したため暴露量を過小評価した可能性があると指摘している。(EFSA) ・エストロゲン環境が明らかでない、暴露経路が飲水のため解釈の限界、血中濃度のデータ不足、実験動物数が少ない。(FDA)	ラット Sprague-Dawley 6	飲水 妊娠6日-授乳	0、1、10mg/L (0、0.1、1.2 μg/kg体重/日)	F1: ・出生後4-11日の体重増加(用量依存なし)。 ・一腹あたりの児の数、性比、陰開口年齢、肛門生殖突起間距離に変化なし。 ・4-6ヶ月の発情周期に様々な影響なし。 ・血漿LHの低下(1.2 mg/kg体重/日)
T-5	Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. Proc Soc Exp Biol Med. 2000, 224(2):61-68	×	×	○	○	○	○	○		低用量(遠山)	・単一用量、血中濃度のデータ不足、実験デザインの限界。(FDA)	マウス CD-1	経口 妊娠16-18日	0、50 μg/kg体重/日	・児の大きさ、出生体重に変化なし。 ・雄の肛門生殖突起間距離の増加。雌は変化なし。 ・前立腺重量の増加。

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-40	Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE Jr. Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat. Toxicol Sci. 2008 Apr;102(2):371-82. Epub 2007 Dec 2	×	○	○	×	○	○	○	ネガティブ(遠山)	・種および同種系統間におけるエストロゲン反応性の相違はこれまでも実証されてきたが、動物モデルの感受性は評価される特定の特徴によっても異なることが考察されている。ビスフェノールAの文献に精子の評価を組み込む研究は、投与期間に加え、例えば陽性対照の使用、不使用、さらにその他の実験実施面について変更されることが多いため、使用される動物モデルの感受性差が、精子の量質に関する実験結果の矛盾を説明する根拠になり得るかどうかを決定することができない。(NTP)	ラット LE	強制経口 妊娠7日から出生後18日	0.002、0.02、0.2mg/kg体重/日	・影響なし(肛門生殖突起間距離等)	
T-208	Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. Environ Health Perspect. 2007; 115:80 - 86.	×	×	○	○	○	○	○	低用量(遠山)	・ミニポンプ内には99.9%のDMSO。同小型ポンプの製造会社は、ポンプリザーバの材質が劣化し、その結果、組織の炎症および浮腫の発生可能性があるとして、50%を超える濃度のDMSOの使用を推奨しない。この理由により、ビスフェノールAに関するCERHR専門家会議は、この研究を決定的に欠陥があるとみなした。NTPは高濃度DMSOの使用が技術的欠点であることに同意するが、この要因が観察結果の説明を可能にすることには納得していない。NTPはまた、ポンプの故障可能性は投与量のばらつきにつながるおそれがあると考えたが、他の実験結果を再検討する上で、この研究はやはり有用であると結論した。(NTP) ・BPAの単一用量のみの利用、報告方法に関する限界(一部のスライドしか示されていない)、そして報告された変化の進行の欠如は本試験の弱点である。主要な弱点は非経口暴露経路の利用であり、BPAの血中濃度が測定されていないことである。この問題を複雑にしているのはミニポンプで使用されているDMSOの濃度が示されていないことである。純粋なDMSOをポンプメーカーは推奨しておらず、故障を引き起こす可能性がある。(FDA)	ラット Wistar	皮下 妊娠8-23日	0、25 μg/kg体重/日	・出生後180日の体重変化なし ・膣開口の早発。 ・出生後50日のアポトーシス抑制による乳腺実質・間質細胞のターンオーバー(代謝回転)の増加 ・出生後110日及び180日の乳管の過形成	
T-256	Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. Reprod Toxicol. 2007; 23:383 - 390.	×	×	○	○	○	○	○	低用量(遠山)	・複数の用量が評価された点、環境中のエストロゲンに対する暴露の低下に注意が払われた点、そして著者らが広範にわたる4段階の用量を用いた点を認めている。しかし各群で処置された母獣数は示されておらず、結果の部分で述べられているように標本数が少ない(篩様構造に関してはn=4-6)。さらに同腹児または個々の新生児のいずれが実験単位としてみなされていたかは示されていない。その上観察が進行性であるかどうか、投与経路は非経口かどうか、そして50%のDMSOがメーカーの説明書においてはAlzetミニポンプで使用可能かどうかは不明である。最後にBPAの血中濃度が測定されていない。(FDA)	ラット Wistar-Furth	妊娠9日から出生後1日	0. 2.5、25、250、1,000 μg/kg体重/日	・出生後1日目の生存児数または性比に影響なし。 ・膣開口日に影響なし。 ・母獣の過形成乳管の発生率の増加(用量相関なし)。 ・出生後50日及び95日において篩様構造(250 μg群以上)。	
T-77	Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Maternal exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. J Reprod Dev. 2004 Jun;50(3):349-60.	◎	×	○	○	○	△	○	ネガティブ(遠山)	・実験デザインの限界。(FDA)	ラット Crj:Donryu 12-19	経口 妊娠2日-出生後21日	0、0.006、6 mg/kg体重/日	・母及び児の体重、一腹あたりの児の数、外側の奇形、膣開口年齢、子宮重量、卵子、血清FSH及びLHIに変化なし。	
T-49	Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development and reproductive functions of CrI:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. Toxicol Sci. 2000. 55(2): 399-406.	×	○	○	○	○	△	○	ネガティブ(遠山)	・高用量研究。(NTP) ・数あるBPA研究のうち、質の高い研究のひとつである。(NTP) ・陽性対照を使用している。(NTP) ・血中濃度のデータ不足、実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	ラット Sprague-Dawley 雌 8	妊娠11日から出生後21日	0、3.2、32、320 mg/kg体重/日	・母動物に影響なし(体重、離乳時[生後21日]の母体臓器重量、出生数)。 ・児に影響なし(出生後1、7日の体重、出生後10日の雌の性的二型核の体積、膣開口日及びその日の体重、性周期開始日、4ヶ月齢の性周期、6ヶ月齢の性行動、6ヶ月齢の雄の生殖器重量)	
T-25	Adriani W, Seta DD, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. Environ Health Perspect. 2003 Apr;111(4):395-401.	◎	○	◎	◎	○	○	○	低用量(行動)(遠山)	・全体として、行動学的評価項目において処置に関連した影響の一致は見られず、明らかに相容れない観察が発表されている。例を挙げると、影響として新奇恐怖が雌に見られたが、雄には見られなかった。(EFSA) ・単一用量しか用いておらず、陽性対照を欠いている、そして9匹の妊娠雌が実験では用いられているにもかかわらず、その後の複雑な行動試験では各同腹児から1匹の雄と1匹の雌が抽出されているだけである、そして抽出のプロセスは不透明であるという事実により限定された内容となっている。さらに本試験は毒性、神経化学的または内分泌のエンドポイントの追加的同時測定手段を欠いており、不十分な反応に対する応答の低下のような行動反応の変化における一部の影響が機能上の有害影響とみなされていない。そのようなことからBPAへの経口暴露に関する評価の判定においては本試験の有用性は限定される。(FDA)	ラット Sprague-Dawley	経口 妊娠0日-出生後25日	0、40 μg/kg体重/日	・出生後70日以上、新しいことへの活動低下 ・衝動性の低下(雌雄) ・アンフェタミン1mg/kg投与後の雄で歩行運動及び立ち上がり減少	

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-26	Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol a is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leyding cells. Endocrinology 2004. 145 (2):592-603	◎	○	○	○		○	○		低用量(遠山)	・用量反応は部分的に検討され、組織所見は評価されなかった。(EFSA) ・データは2回の実験を合わせたものであり、処置群の雌親数が不明であると指摘している。(EFSA) ・発達期間中毎日投与された方法はヒト暴露シナリオを反映しておらず、しかも試験の情報伝達の制約(重要または公正な解析を可能にする実験の詳細や生データが欠落)によって法的な意思決定に対してそれらの所見を適用することはできない。(FDA)	ラット Long-Evans	経口 ①妊娠12日-出生後21日 ②出生後21-35日	①0, 2.4 μg/kg体重/日 ②0, 2.4, 10 μg/kg体重/日, 100, 200mg/kg体重/日	①出生後90日の精巣重量減少 ①血清LH及びテストステロンに変化なし。 ②血清LH及びテストステロンの減少(2.4 μg/kg体重/日群。10 μg/kg体重/日以上群では変化なし)
T-6	Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC et al. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. Curr Biol. 2003 Apr 1;13(7):546-53.	◎	◎	○	×			○	○	遺伝的影響を評価した実験の中で最も精度が高いと思われる(青山)	・おそらくデータの不適切な蓄積によると思われるが、統計評価に問題があり、またBPAの影響が全般的に弱かったため、この研究の最終的な評価は認められない。加えて、Huntらの研究(2003年)の重要な所見が低濃度の植物エストロゲンを含む餌を与えたマウスの反復試験において再現されなかったという情報を得た。得られた結果から低用量のBPAが減数分裂停止、異常紡錘体、染色体不分離を引き起こすことは示唆されなかった(U. Eichenlaub-Ritter博士、私信)。(EFSA)	マウス 雌	経口 20~22日齢の雌に6-8日間投与後、卵母細胞を摘出し、検査。	0, 0.02, 0.04, 0.1 mg/kg体重/日	・卵母細胞の減数分裂における誤った集合の出現率増加
T-90	Gioiosa, L., Fissore, E., Ghirardelle, G., Parmigiani, S., and Palanza, P. Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice. Horm. Behav. 2007. 52:307-316.	×	○	◎	◎		○	○		低用量(行動)(遠山)	・生殖/発達毒性影響について設定されたNOAEL 50mg/体重kg/日を優に下回る用量でのビスフェノールAの曝露は、げっ歯類の脳組織発達の臨界期に脳組織への影響を引き起こす可能性があることが示唆された。しかし、上記の研究は用量反応関係の評価を除外する単回曝露レベルに限られた。ビスフェノールA誘発による脳組織への影響が起こり得る最低用量はCD-1マウスでは10 μg/体重kg/日であった。上記以外でも同じ非近交種マウス(CD-1マウス)、同じ実験用投与方法(単回投与で陽性対照なし)を用い、1つの研究所で同じ調査群を介した研究が実施されたことを認識しなければならない。(Canada) ・数あるBPA低用量研究のうち、質の高い研究のひとつである。(NTP) ・本試験においていくつかのプラスの特徴を認めている。その中には経口経路、許容範囲にある反復数、思春期(PND30日)および成体期(PND70日)における両性の検査が含まれる。行動試験の方法/基準に関する方法/基準は明確に述べられており、同腹児による交絡する影響は排除されている(同腹児当たり1匹の雄/雌を用いている)。試験において注目すべき限界としては単一用量の利用、陽性対照の欠如、周産期BPA曝露と処置関連の行動的影響を関連づけるために併用する形態学的評価(組織学的検査を介して)、ホルモン分析または神経化学的評価の欠如が挙げられる。新奇追求性試験および自由探索オープンフィールド試験は比較的まれであり、これらの後者の試験測定の妥当性、感度または信頼性を明らかにするための陽性対照が試験では用いられておらず、二型性測定における反応の規模が相対的に小さく、その解釈が実施検査室からの組織学的情報の支援を必要とするほどであり、環境汚染(PCケージおよび瓶)に関連する詳細が不明であった。(FDA)	マウス CD-1	経口 妊娠11日-出生後8日	0, 10 μg/kg体重/日	・高架式十字迷路及びオープンフィールド試験における性差の減少 ・雄の立ち上がり反応及び歩行運動の低下 ・雌の歩行運動の増加
T-9	Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. Environ Health Perspect. 2003 Feb;111(2):175-8.	◎	○	○	×		○	○		低用量(行動)(遠山)	・精巣比重量の変化は小さく(およそ6.2~7.8mg/gの範囲)、用量との関連もなく、またBPA投与されたマウスの血清テストステロン値は対照群と有意差を示さなかったと指摘している。(EFSA)	マウス CD-1	経口 妊娠11-17日	0, 2, 20 μg/kg体重/日	・8週で雄の攻撃性の増加、12週で変化なし。 ・8及び12週で精巣比重量の低下。 ・血清テストステロン濃度の変化なし。
T-22	vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. Toxicol Ind Health. 1998. 14(1-2):239-60.	×	◎	○	○		○	○		低用量(遠山)	・投与量を0.2-200 μg/kg体重/日としたGLP試験(Cagen 1999:T-4)では再現性はなかった。(FDA)	マウス CD-1	経口 妊娠6-15日	0, 2, 20 μg/kg体重/日	・包皮腺の増加(↑Preputial gland) ・精巣上体のサイズの縮小 ・1日精子産生量の減少(20 μg群)
T-56	Porrini, S., Belloni, V., Della Seta, D., Farabollini, F., Giannelli, G., and Dessì-Fulgheri, F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats. Brain Res. Bull. 2005. 65:261-266.	×	○	◎	○		○	○		低用量(行動)(遠山)	・単一用量、実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	ラット Sprague-Dawley	経口 妊娠0日-出生後21日	0, 40 μg/kg体重/日	F1: 出生後35及び45日の探索行動の増加 ・出生後45日の社会的毛づくろい(Social grooming)の減少
T-36	Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. Brain Res. 2006;1068(1):49-55	×	○	○	○		○	○		低用量(行動)(遠山)	・単一用量、実験動物数が少ない、実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	ラット Wistar	飲水 妊娠13日から出生後1日	0, 0.1 ppm(15 μg/kg体重/日)	・出生後42-63日の雄の立ち上がり及びもろがき反応の減少。 ・回避及び迷路試験の影響なし。

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-204	Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P et al. Effect of neonatal rat bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze. J Toxicol Environ Health A. 2003; 66: 2077 - 2088.	×	○	○	○		○	○		低用量(行動)(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・全体的な証拠の重みは、精密さ(例えば、1時点における行動評価の実施等、研究設計上の制限)、検出能力(例えば、試験群当たり動物数の制限など)、確証/一貫性(研究の不十分な一貫性)および生物学的妥当性(例えば、ある研究は単回投与の使用、用量反応関係の欠如を伴う)という観点から見るとかなり低いと思われる。上記の制限は、人健康リスク評価に対する調査結果の実際の有意性を判断するのを困難にしている。(Canada) ・暴露が経口経路を用いていること、陽性対照および2段階の用量レベルが評価されていること、そして飼料中の環境エストロゲンへの暴露が本試験では考慮されていることを認めている。さらに本試験は毒性の指標として体重を調査している。しかし一部の観察された変化は統計的には有意でなかった。有意な変化がひとつの用量レベルで示されたが、これは用量依存的パターンを示さなかった。より重要なことはBPAまたはE2による新生児の交差汚染の可能性が考えられる。というのは、新生児は異なる化合物および/または用量で処置されたが、同一の同腹児集団で飼育され続けたからである。さらに本試験は毒性、神経化学的および内分泌のエンドポイントについての追加的測定手段を欠いていた。FDAはBPAへの経口暴露に関する評価の判定においては本試験の有用性は限定されると結論づけている。(FDA) 	ラット F344	経口 出生後1日-14日	0、100、250 μg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重変化なし ・出生後33日目の遊泳行動、刺激行動の影響なし ・出生後34-37日目の迷路試験影響なし ・性依存的な行動の用量依存的影響なし
T-222	Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. Cancer Res. 2006; 66: 5624 - 5632.	×	○	○	○		○	○		低用量(発がん・生殖)(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・限られた証拠は、ビスフェノールAの早期暴露が個々に作用し、腫瘍性イベントに結びつくことを実証するには不十分である。(Canada) ・胎児の発達期および/または生後早期に皮下注経路でビスフェノールAを投与する研究が今後のスクリーニング評価に向けて評価されたことは注目すべき。(Canada)・この研究とIchiharaら(T-41)の報告との相違は、曝露時の生後年齢、ラット系統、発ガン性作用因子、投与経路、その他の要因、例えば畜産学および飼育施設等に関係すると思われる。(NTP) ・本論文は典型的な規制関連試験ではスクリーニングにより発見できないと思われる腫瘍発生プロセス(メチル化およびアポトーシスにおける変化)において重要である影響について検討している。本論文は環境化合物への早期暴露とその後のホルモン投与試験に関して興味深いプロトコルを提供しているが、本試験とBPA単独処置の直接的影響および腫瘍形成の発生率の増加または本試験の所見の明白な進行との関連性については不明である。この試験は単一の用量レベルおよび皮下投与であることで非常に制限された内容となっている。(FDA) 	ラット Sprague-Dawley	皮下 出生後1、3、5日 (出生後90日にテストステロン及びエストロジオールのカプセルを皮下に埋め込み)	0、10 μg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・前立腺の大きさ、非定型な前立腺核、高色素血、顕著な核小体に変化なし。 ・前立腺の間質及び皮過形成の証拠なし。 ・テストステロン及びエストロジオールとの追加投与により、前立腺核の非定型の増加、前立腺のホスホジエステラーゼ4型発現の増加。
T-27	Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Joiner R, Haseman J. The effect on sperm production in adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A between postnatal days 91-97. Toxicol Sci. 2003 Jul;74(1):129-38.	◎	×	○	×		○	○		ネガティブ(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・再度の試験により相違は確認されなかった。(EFSA) ・精子産生数の~24-32%減少というSakaueら(T-58)の実験の個体数を増やしたが結果は再現されなかった。(NTP) 	ラット Sprague-Dawley	強制経口 出生後91-97日	0、0.02、2、 200mg/kg体 重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・3種の餌(RM3,CE2,Purina5002)を使った再現性試験5回において1日精子産生量に一貫した変化なし。 ・体重、肝、腎、精巣、精嚢、前立腺及び精巣上体の重量に影響なし
T-30	Cagen SZ, Waechter JM Jr, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al. Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. Regul Toxicol Pharmacol. 1999 Oct;30(2 Pt 1):130-9.	×	◎	○	×	○		○			ラット Wistar	飲水 交配前14日 から出生後22日	0-10,000 μ g/L (0-4mg/kg体 重/日)	<ul style="list-style-type: none"> ・成長、生存、重量(精巣、前立腺、包皮)、一日精子産生量、精巣の病理組織に影響なし 	
T-88	Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y. Differentiation. Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse prostatic epithelium. 2007.75(8): 745-756	×	×	○	◎	○		○		低用量(遠山)	<ul style="list-style-type: none"> ・Hoら(T-222)の実験と一致。(NTP) ・使用した動物数が少数であり、暴露経路の比較に関してそれぞれの暴露経路(皮下または経口)によって達成された埋め込みペレットまたは内部投与からのBPAの放出率が報告にはない。本試験の結果は特に発生時の暴露後の前立腺に対するBPAの影響に関するエビデンスを提供していることから極めて興味深い。発生時の暴露は影響を及ぼす可能性があるにもかかわらず、標準的な評価(H&E組織学的検査、臓器重量)では明らかにならないからである。しかし現在入手できるデータに基づけばこれらの所見はその進行が明白ではないことから解釈は困難である。さらにFDAは提出されたデータに基づいてこれらの所見を評価する能力が限定されている。(FDA) 	マウス BALB/c	強制経口 妊娠13-18日	20 μg/kg体 重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・CK10(サイトケラチン:前立腺の基底上皮細胞の扁平上皮の異形のマーカー)の出現 ・前立腺に形態学的変化なし

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-47	Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. Neurosci Lett. 2001 May 18;304(1-2):73-6.	×	○	○	×		○	○		低用量(脳)(遠山)		ラット Wistar	飲水 妊娠1日-出生後21日	0、5 mg/L (1.5mg/kg体重/日)	・血清FSH、E2、LH、テストステロンに変化なし。精巣、精巣上体、腹側前立腺、子宮、卵巣重量に変化なし。 ・活動性、回避記憶の性差の減少。
T-207	Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. Environ Health Perspect. 2002; 110:403 - 407.	○	×	○	×		○	○		低用量(行動)(遠山)		ラット Sprague-Dawley, Alderely Park	経口 交配前10日-出生後21日または妊娠14日-出生後6日	0、40、400 μg/kg体重/日	F1:・雌の飛びかかる(pouncing)、社会的興味(Social interest)、追跡(chasing)、肛門性器調査(anogenital investigation)の低下
T-241	Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. Evol Dev. 2003; 5:67 - 75.	×	×	○	○		○	○		低用量(遠山)	・何匹の動物が、エンドポイントに関して評価されているのか、またこれらの動物の選択方法については不明である。(FDA) ・長所としては著者らによるBPAの環境関連の用量の利用と環境エストロゲンに対する暴露の低下のために注意が払われている点が挙げられる。本試験の短所としては投与が非経口経路であること、そして浸透圧ミニポンプにおける溶媒として純粋なDMSOが使用されている点が挙げられる。この溶媒はメーカーが推奨しておらず、ポンプの故障を招いて不正確なBPA投与に至る可能性がある。血中濃度は本試験では測定されていない。(FDA)	マウス CD-1 6-10	皮下埋め込み 浸透圧ミニポンプ 妊娠9日-出生後4日	0、25、250 μg/kg体重/日	・膈開口日について有意な影響なし。
T-255	Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. Endocrinology. 2005; 146:4138 - 4147.	○	×	○	×		○	○		低用量(遠山)		マウス CD-1 6-10	皮下埋め込み 浸透圧ミニポンプ 妊娠9日-出生後4日	0、25、250 ng/kg体重/日	・卵巣摘出したマウスにおいて、エストラジオールへの乳腺感受性の増大。 ・無処置の30日齢同腹児において、乳腺の管部に比べ終末小体の面積ならびに個数が増大したが、アポトーシス活性は低下。 ・管長と発情前期の開始齢との間に正相関。 ・発情前期の開始齢は低下。 ・クラスターに局在するプロゲステロン受容体陽性の管上皮細胞の増加。 ・4ヶ月齢において側方分枝が増加。
T-280	Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-De-Toro M et al. Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. Endocrinology. 2003; 144, 3206-15.	○	×	○	×		○	○		低用量(脳)(遠山)	・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)	ラット Wistar	皮下 妊娠8-23日	0、25、250 μg/kg体重/日	・前立腺の管周囲の間質性RA(アンドロゲンレセプター)及び酸ホスファターゼ発現の一過性の変化(出生後30日を120日と比較したとき)。 ・出生後30日と120日の視床下部の視交叉のERβの増加。
T-1	Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. Eur J Oral Sci. 2002, 110(2):163-167.[Erratum:Eur J Oral Sci 2003;211:2547]	×	×	◎	×		○	○		低用量(遠山)	・体重補正後の睾丸中または精巣上体精子数への影響度~16ないし37%は、一般的には、実測された妊娠低下率~33ないし40%8を説明するほど重篤とはみなされない。(NTP)	マウス Swiss	強制経口 雄に30日間投与し、未投与の雌と交配	0、0.005、0.025、0.1	・精巣重量の減少 ・1日精子産生量の減少 ・妊娠率の低下(0.025mg以上) ・精巣上体の精子の減少
T-58	Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y et al. Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. J Occup Health 2001. 43: 185-190	×	×	◎	×		○	○		低用量(リスク評価)(遠山)	・Ashby et al.(T-27)より個体数が少なく、Ashbyらは異なる結果を出している。(NTP)	ラット Sprague-Dawley	強制経口 91日齢から6日間投与	0.02-200 mg/kg体重/日	・絶対的な1日精子産生量の減少
T-202	Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. Environ Health Perspect. 2006; 114, 106-112.	○	×	×	×		○	○		低用量(膵臓)(遠山)	・BPAの膵臓機能への干渉を示唆する影響は、広範囲なBPA用量のBPA経口反復投与が行われた研究では報告されていない。(EFSA)	マウス Swiss	皮下 単回	10 μg/kg	・血糖低下が誘発され、血漿インスリンの上昇と相関 ・エストロゲン受容体依存的に膵β細胞インスリン含量の増加を誘発

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-251	Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol A increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. J Atheroscler Thromb. 2007; 14:245 – 252.	×	×	○	×		○	○		低用量(肥満)(遠山)	・血清脂質濃度、レプチンおよびグルコースへの影響パターンに一貫性がない上、同腹仔当たりの影響の制御が欠如しているため13、この研究はそれだけで何らかの結論を導出するには不十分である。(NTP)	マウス ICR	飲水 妊娠10日-授乳期間	1、10 μg/mL (妊娠13日目)は、0.26、2.42kg体重/日)	・脂質濃度の増加(1 μg群) ・体重と脂肪組織重量の増加(両用量群) ・中性脂肪と非エステル型脂肪酸の増加、グルコースの減少(1 μg群)
T-264	Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. Reprod Toxicol. 2007; 24:253 – 258.	×	×	○	×		○	○		低用量(遠山)	・発達期におけるビスフェノールAの長期的曝露影響を深く理解するためには、この実験結果の追試に加え、若年期発生イベントと中高年期発生イベント関係に関する詳細な研究が重要であると思われる。(NTP)	マウス CD-1 雌の児 24	皮下 出生後1-5日	10、100、1,000 μg/kg 体重/日	・嚢胞性卵巣および嚢胞性子宮内膜増殖症の進行(100 μg群のみ、1,000 μg群では有意差なし)。 ・他の様々な卵巣および子宮における増殖性病変ならびに嚢胞の発生率増加(有意差なし)。
T-274	Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ERbeta agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. Horm Behav. 2008; 53:580 – 588.	×	×	○	×		○	○		低用量(行動)(遠山)		ラット Long-Evans	皮下 出生後0-3日(4回)	50 μg/kg体重/日	・オープンアームへのエントリー回数の減少
T-284	Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. Endocrinology. 2006; 147: 3681 – 3691.	×	×	○	×		○	○		低用量(遠山)	・数あるBPA低用量研究のうち、質の高い研究のひとつである。(NTP)	マウス CD-1	皮下 妊娠8日-出生後16日	0、25、250 ng/kg体重/日	・雌のチロシンヒドロキシラーゼ陽性神経の減少(25 ng/kg体重/日で24%、250 ng/kg体重/日で41%減少)。 ・雄は変化なし。
T-288	Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. PLoS Genetics. 2007; 3:e5.	×	×	○	×		○	○		低用量(遠山)		マウス ①C57BL ②C57BL ERα,β KO	皮下 ①妊娠11.5日-18.5日 ②妊娠11.5日-実験期間	0、20 μg/kg 体重/日	①卵母細胞減数分裂前期のシナプス異常増加、卵母細胞減数分裂前期の再結合増加。 ②ERβ KO未処理群と野生型のBPA処理マウスの間で、パキテン期卵胞細胞シナプス異常に違いなし。
T-302	Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. Endocrinology. 2007; 148: 116 – 127.	×	×	○	×		○	○		低用量(遠山)		マウス CD-1	皮下 妊娠8-18日	0、250 ng/kg 体重/日	・乳腺管の肥大と伸張 ・乳腺内腔の形成低下、上皮細胞の縮小 ・乳腺基質脂肪体の成熟
T-306	Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. Environ Health Perspect. 2007; 115:592 – 598.	×	×	○	×		○	○		低用量(遠山)		マウス CD-1または、C57BL/6J	皮下埋め込み浸透圧ミニポンプ 妊娠8日-出生後2日	0、250 ng/kg体重/日	・両種の思春期のE2反応変化(CD-1マウスの影響の方がわずかに強い)。
T-106	Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Sep 16;105(37):14187-91. Epub 2008 Sep 3.	×	×	×	×		○	○		低用量(脳)(遠山)		サル(アフリカミドリザル雌)	非経口 卵巣摘出した雌に28日間	0.05 mg/kg体重/日	・脳中スパインの減少 ・シナプス形成阻害
T-401	Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. JAMA. 2008;300(11):1303-10.	×	×	×	×			△	○	疫学データ(遠山) 疫学を見ておいたほうが良い(井口)		ヒト (18-74歳、1,455人)	尿のBPA濃度と成人の健康の関連について		・年齢、性別等十分に調整後、尿のBPAの高濃度と心血管及び糖尿病の診断との関連あり。 ・尿のBPAの高濃度と肝のγ-グルタミル転移酵素及びアルカリフォスファターゼの異常値と関連あり。
T-84	Mizuo, K., Narita, M., Miyagawa, K., Narita, M., Okuno, E., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice. Neurosci. Lett. 2004. 356:95-98.	◎	○	○	○		○			低用量(行動)(遠山)	・単一の投与量のみが用いられ、よってBPAの用量反応については評価されていないと指摘している。さらに、生殖毒性を示す他のパラメータへの高用量処置の情報や食物摂取に関するデータもない。(EFSA) ・実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	マウス ddy	混餌 妊娠0日-離乳雄の児を試験	0、2、5、2,000 ppm (FDA換算量)0、0.4、100、400 mg/kg体重/日	・母体重、変化なし。 ・モルヒネによる場所優先(place preference)と過剰歩行(5、2,000ppm投与群) ・中脳のμ-オピオイド受容体mRNAに変化なし。

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-102	Nishizawa, H., Manabe, N., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Miyamoto, H. Effects of In utero exposure to bisphenol A on expression of RAR alpha and RXR alpha mRNAs in murine embryos. Journal of Reproduction and Development 2003. 49, 539-545.	○	○	○	○		○			低用量(遠山)	・低用量のBPA処置後のマウス生殖器官において複数の核受容体の発現増加が報告されているが、これらの研究は暴露状態の報告が不十分なために評価が妨げられている。(EFSA) ・単一用量、エストロゲン環境が明らかでない、実験デザインの限界。(FDA)	マウス ICR	経口 妊娠6.5-17.5日	0, 2 μg/kg 体重/日	・精巣及び卵巣のRARαとRXRαのmRNAの減少
T-223	Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. Reprod Toxicol. 2002; 16: 117 - 122.	○	○	○	○		○			低用量(遠山)	・胎児の発達期および/または生後早期に皮下注経路でビスフェノールAを投与する研究が今後のスクリーニング評価に向けて評価されたことは注目すべき。(Canada) ・本試験の長所としては陽性対照として3段階のDESの用量および低用量のBPAが用いられている点である。標本数は十分であり(群当たり10匹の同腹児)、統計解析では同腹児が実験単位として用いられている。弱点としては飼料、水および床敷材料における考えるエストロゲン暴露についての記述が欠如していることである。さらに暴露皮下経路が用いられている。これは生物活性のあるBPAの血漿中濃度の上昇をもたらす可能性がある。BPAおよび/またはその代謝物の血中濃度は本稿では測定されていない。同時に注目すべきは対照と比較して平均的応答の変化が小さく漸進的であるということである(いずれのエンドポイントでも1日まで)。(FDA)	マウス ICR/jcl	皮下 妊娠11-17日	0, 2, 20 μg/kg体重/日	・出生後60日のF1世代の雌の肛門生殖突起間距離に影響なし。 ・出生後60日のF1世代の雄の肛門生殖突起間距離の増加。 ・F1世代の発情年齢の遅延(20 μg/kg体重/日) ・F1世代の受胎能、F2世代の性比に変化なし。
T-93	Geccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., and Aloisi, A.M. Estrogenic chemicals at puberty change ERα in the hypothalamus of male and female rats. Neurotoxicol. Teratol. 2007. 29:108-115.	×	◎	○	◎		○			低用量(行動)(遠山)	・本影響は、ビスフェノールA曝露のバイオマーカーであり、毒性影響に対する潜在的前兆事象と考えることもできるが、こうした影響のヒト健康リスク評価の目的への生物学的妥当性はわかっていない。(Canada) ・本試験についての以下のようなプラスの特徴を認めている: 経口投与、陽性対照の利用、発達の2つの異なる期間における両性の検査(PND37日および90日)、ERαの分析に関する明確な手法と基準、盲検下での分析、ホルモンの血中濃度の並行分析(テストステロンとエストラジオール)。本試験の限界としてはBPA処置と陽性対照の双方に関しての単一用量、同腹児が処置方法および処置群への動物の割り付け方法に関する詳細の欠如、潜在的な飼料/環境中のエストロゲンのコントロールの欠如が挙げられる。さらに飼育環境の突然の変化(社会的条件および明暗周期)が投与直後に行われており、これは試験に対して制御できない交絡作用をもたらした可能性がある。本試験では特に実験デザインにおけるこのような短所のために、BPAへの経口暴露に関する評価の判定においては本稿の有用性は限定される。(FDA)	ラット Sprague-Dawley	経口 出生後23-30日	0, 40 μg/kg 体重/日	・雄の出生後37日または雌の出生後90日で弓状核及び視床下部の視交叉のERαの増加。 ・雄の出生後37日で、血清テストステロンの減少 ・出生後90日では、血清テストステロン及びエストラジオールに変化なし
T-10	Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-Amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. Brain Res Bull. 2005, 65(3):235-240	×	○	○	◎		○			低用量(行動)(遠山)	・生殖/発達毒性影響について設定されたNOAEL 50mg/体重kg/日を優に下回る用量でのビスフェノールAの曝露は、げっ歯類の脳組織発達の臨界期に脳組織への影響を引き起こす可能性があることが示唆された。しかし、上記の研究は用量反応関係の評価を除外する単回曝露レベルに限られた。ビスフェノールA誘発による脳組織への影響が起こり得る最低用量はCD-1マウスでは10 μg/体重kg/日であった。上記以外でも同じ非近交種マウス(CD-1マウス)、同じ実験用投与方法(単回投与で陽性対照なし)を用い、1つの研究所で同じ調査群を介した研究が実施されたことを認識しなければならない。(Canada) ・経口投与、許容範囲にある反復数(n=10-12)、両性の検査を含む本試験においていくつかのプラスの特徴を認めている。さらに条件付け場所嗜好性行動試験に関する方法/基準は明確に述べられている。試験手順における交絡変数を最小化するための努力が払われている(例、実験群の試験は時間経過を超えて釣り合いをとっており、テスト室は残存する臭気の痕跡を最小化するために個体毎に清浄化した)。本試験の限界としては単一用量の利用、陽性対照の欠如、処置を出生前BPA曝露と処置関連の行動的影響とを相互に関連づけるための中枢神経系におけるドーパミン作動系の機能状態のホルモン分析または神経化学的評価の併用の欠如(そのような相互関連情報が入手できれば成体のアンフェタミン誘発性条件付け場所嗜好に対する出生前BPAの影響の生物学的意義の判定を支援する上で価値があったと思われる)、雌の中枢ドーパミン系に関連する入り混じった結果について説明がないこと(BPA曝露雌の出生児ではアンフェタミン誘発性条件付け場所嗜好の低下がみられるが、運動活性に対しては、影響は認められない)が挙げられる。特にその実験デザイン、そして脳のドーパミン系に関連する行動のアンフェタミン誘発性変化に対するBPAの影響に関連する相違する所見の明確化の必要性があるなどの本試験の短所によって、BPAへの経口暴露に関する評価の判定における本論文の有用性は限定される。(FDA)	マウス CD-1	経口 妊娠11-18日	0, 10 μg/kg 体重/日	・出生後60日目の雌マウスでアンフェタミン誘導性位置調節の低下。 ・アンフェタミン誘導性の活動に対する変化なし。 ・雄マウスでアンフェタミン誘導性位置選択性に影響なし。

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-33	Della Seta D, Minder I, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F. Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. Brain Res Bull. 2005, 65:255-260	×	○	◎	○							ラット Sprague-Dawley 雌 17	経口(マイクロピペット、溶解:ピーナッツ油) 妊娠から授乳期間(42日間)。児は、出生後2日に雌雄4匹ずつ、同じ投与群の母獣で交差育成。	0.04 mg/kg体重/日	・母動物が児にとる母子行動(舐める、身づくろいする行動)の有意な減少 ・影響なし(雌雄の児の体重、出生後7及び21日の児の性比)
T-64	Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitumori K, Hirose M. Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life. Arch Toxicol. 2004 Feb;78(2):97-105. Epub 2003 Oct 1.	◎	×	○	○							ラット Sprague-Dawley	混餌 妊娠15日-出生後10日	0, 60, 600, 3,000ppm (原著3,000 ppm = 232-384 mg/kg体重/日) (EFS A換算 5, 50, 250 mg/kg体重/日)	①②母及び児(F1世代の雌雄)の体重増加の抑制(3,000ppm投与群) ①肛門生殖突起間距離、①思春期前の臓器重量、①②思春期の年齢、①発情周期、①成獣の病理組織、②視索前野の性的二形成核の容積に影響なし。
T-92	Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessì-Fulgheri, F., and Farabollini, F. Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. Horm. Behav. 2006. 50:301-307.	×	○	○	◎					低用量(行動)(遠山)	・数あるBPA低用量研究のうち、質の高い研究のひとつである。(NTP) ・共通の研究者集団により再度実施された上記の研究は、ビスフェノールA誘発による様々な毒性影響の信頼できる証拠を提供すると共に、包括的アプローチの実施を例証している。(Canada) ・本試験において以下のようなプラスの特徴を認めている:実験の原理的説明は明白になされている、化合物は経口投与されている、投与されたBPAの用量の根拠は説明されている、そして陽性対照が含まれている。本試験の短所としてはBPAおよび陽性対照について単一の用量のみの利用、動物の割り付けまたは同腹児の利用に関する詳細の欠如、潜在的な飼料/環境のエストロゲン汚染が挙げられる。試験に対して制御できない交絡作用をもたらした可能性がある投与直後の飼育環境の突然の変更(社会的条件および明暗周期)が行われており、成体の社会的・性的行動の試験に関する詳細がそれらの定義づけの基準(例えば“受容的”など)と同様に限定されている。それでも全3群において性的活動が欠如している(「考察」ではBPAおよび陽性対照が関連していると述べられているが、これは「結果」と矛盾している)、そしてBPAに関する性的行動のパターンの変化に関する結果は誇張されている(6回の測定のうち1回(挿入の待ち時間の短縮)のみがBPA処置によって影響を受け、エチニルエストラジオール処置によっては全6回が影響を受けた)、などが短所となっている。適切な用量反応情報および妥当性のある相関関係にある行動データの欠如から、本試験において報告されている処置関連の変化のいずれにおいても生物学的意義を解釈すること、またその重要性をヒトに外挿することは困難である。本試験は特にその実験デザインおよび試験の30分以内に射精に至った成体動物の比率が不可解なほどに低いことなどの限界によって、BPAへの経口暴露に関する評価の判定における本論文の有用性は限定的である。(FDA)	ラット Sprague-Dawley 雄 7-10	経口(マイクロピペット) 出生後23-30日	0, 40 μg/kg 体重/日	・社交性、非社交性及び性行動の変化(出生後45日と出生後90日以上) ・テストステロン濃度の減少(出生後37日及び105日)
T-85	Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect. Neurosci. Lett. 2006. 402:249-252.	×	○	○	○					低用量(行動)(遠山)	・実験動物数が少ない、実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	マウス ddy	混餌 妊娠0日-離乳 雄の児を試験	0, 0.03, 0.3, 3, 500, 2,000 ppm (CERHR換算量) 0, 0.006, 0.06, 0.6, 100, 400mg/kg体重/日	・モルヒネによる過剰歩行の誘発(0.03, 2,000ppm) ・中枢のドーパミン受容体依存の神経伝達の増強(0.006-)
T-100	Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in murine embryos. J. Reprod. Dev. 2005a. 51:315-324.	×	○	○	○					低用量(遠山)	・実験デザインの限界、エストロゲン管渠うが明らかでない。(FDA)	マウス ICR	経口 妊娠6.5-13.5日 または6.5-17.5日	0, 0.00002, 0.002, 0.2, 20 mg/kg体重/日	・U型用量依存性の脳のmRNAの上昇(性交後14.5日と18.5日) ・レチノイドX受容体のmRNAの上昇(18.5日のみ)

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-101	Nishizawa, H., Imanishi, S., Manabe, N. Effects of exposure in utero to bisphenol A on the expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing enzymes in murine embryos. J. Reprod. Dev. 2005b, 51:593-605.	×	○	○	○		○			低用量(遠山)	・実験デザインの限界、エストロゲン管渠うが明らかでない。(FDA)	マウス ICR	経口 妊娠6.5-13.5日 または6.5-17.5日	0, 0.00002, 0.002, 0.2, 20 mg/kg体重/日	・U型用量依存性の脳のmRNAの上昇(性交後14.5日と18.5日)
T-103	Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2007) Effects of pre-and neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development. Brain Develop. 2007. 29 :352-356.	×	○	○	○		○			低用量(脳)(遠山)	・実験デザインの限界、実験動物数が少ない、エストロゲン管渠うが明らかでない。(FDA)	マウス ddy	混餌 妊娠0日-出生後21日	3 μg/g, 8 μg/g (FDA換算量)0.6, 1600	・8-11週齢:雌の黒質においてチオシン水酸化酵素陽性ニューロン数の減少
T-213	Farabolini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. Environ Health Perspect. 2002; 110:409 - 414.	○	○	○	×		○			低用量(行動)(遠山)		ラット Sprague-Dawley	経口 妊娠1日-出生後21日または、出生後21-45日	0, 40 μg/kg体重/日	・出生後100日の雄の防御:拮抗(antagonistic)行動の増加 ・雌の拮抗行動または性行動に変化なし ・出生前または新生児に影響なし
T-252	Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T. Functional changes in dopamine D3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice. Addict Biol. 2004b; 9:19 - 25.	○	○	○	×		○			低用量(脳)(遠山)	・単一の投与量のみが用いられ、よってBPAの用量反応については評価されていないと指摘している。さらに、生殖毒性を示す他のパラメータへの高用量処置の情報や食物摂取に関するデータもない。(EFSA)	マウス ddY	混餌 交配-離乳まで	0, 2,000mg/kg (EFSA換算250mg/kg体重/日)	・辺縁前脳において7-OH-DPATIによるドーパミンD3受容体介在性Gタンパク活性化の減衰。この処置はこの領域におけるドーパミンD3受容体リガンドであるPD128907のB(最大)値の低下も引き起こした。 ・周縁前脳および中脳下部におけるドーパミンD3受容体のmRNA発現に、変化なし。
T-290	Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. Neuroscience. 2003; 117(3):639-644.	○	○	○	×		○			低用量(脳)(遠山)	・食品消費データが報告されていない。(EFSA)	マウス ddy	混餌 妊娠0日-離乳	0, 2, 500, 2,000 μg/kg体重/日	・母の行動及び体重増加抑制に変化なし ・メタンフェタミンの増加 ・過剰な歩行運動の誘発(2,000 μg/kg体重/日投与群) ・全脳のドーパミンD1受容体mRNA発現の増加(2,000 μg/kg体重/日投与群)
T-67	Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. Toxicol Lett. 2003 Aug 28;143(3):261-70.	◎	×	◎	×				○		・単一の投与量のみが用いられ、よってBPAの用量反応については評価されていないと述べている。(EFSA) ・高用量研究。(NTP)	ラット Sprague-Dawley 雄 12	強制経口 出生後23日-53日まで	100 mg/kg体重/日	・性的成熟の遅延 ・精巣障害による精子形成障害 ・腎臓肥大、水腎症
T-2	Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. Eur J Oral Sci. 2004, 112(3):267-272.	◎	×	○	×				○		・BPA処置群の雌親で体重の有意な減少が見られ、またBPA群で子宮重量にかなりばらつきがあったと指摘している。この研究をリスク評価に使用するのは適さないと結論付けている。(EFSA)	マウス Swiss 雌 15	強制経口 雌に28日間投与し、未投与の雄と交配。	0.005, 0.025, 0.1	・体重減少(全投与群、用量依存性なし) ・卵巣の比重量の増加(0.1mg投与群) ・子宮の比重量の増加(0.025mg以上の投与群) ・吸収数及び吸収率の増加(0.025mg以上の投与群) ・生存胎児数に影響なし。 ・受精能に影響なし。
T-4	Cagen SZ, Waechter JM Jr, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al. Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. Toxicol Sci. 1999 Jul;50(1):36-44.	×	◎	×	○				○	ネガティブ(リスク評価)(遠山)	・陽性対照の応答が陰性対照またはBPAのいずれとも異なった。(Canada) ・0.2 μg/kg体重/日のジエチルステルベストロール(DES)の影響は見られなかった。(FDA)	マウス CF-1	経口 妊娠11-17日	0, 0.2, 2, 20, 200 μg/kg体重/日	・妊娠率、妊娠期間、一腹あたりの児の数、生存率、精子産生数に変化なし。 ・脳、腎臓、肝臓、副睾丸、包皮、前立腺、精囊、睾丸の重量と組織に変化なし。 ・F1世代で20, 200 μg/kg体重/日投与群の出生後90日目の体重増加。

海外評価の重点度:◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-53	Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2003. 14:99-108	◎	×	○	×		○			低用量(行動)(遠山)	・この研究計画に陽性対照は含まれていなかった。(EFSA)	ラット F344	経口 妊娠10日-出生後20日	0、4、40、400 mg/kg体重/日	・母体重、肝、腎、脾臓重量に変化なし。 ・母胸腺重量の低下(400mg投与群)。 ・F1出生後84日の体重増加の抑制(400mg投与群)。 ・F1雌の暗期の活動の低下(40、400 mg投与群) ・オープンフィールド試験において用量依存性なし。 ・回避試験において、一貫した反応なし。
T-105	Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. J Endocrinol. 2008 Jan;196(1):101-12.	×	×	○	◎		○			低用量(遠山)	・本試験の長所としては複数の用量の利用と経口投与であることが挙げられる。以下の事項が本試験の限界として考えられる:1)その他のエストロゲン性環境因子に関しては飼料以外には言及がない;2)陽性対照は本試験では用いられておらず、代わりに本試験のBPAのデータは他の諸研究からのエストロゲン性化合物に関するデータ結果と比較されている;3)本試験の著者らは同腹児の影響が本試験でコントロールされているかどうかについては述べておらず、4)著者がデータを引用したという事実は示されていない。(FDA)	ラット Sprague-Dawley	強制経口 妊娠10-21日(出産まで)	0、25、250 μg/kg体重/日	・雌の児の乳腺の末梢乳管数の増加(250)
T-86	Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T.Changes in central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period. Addict Biol. 2007 Jun;12(2):167-72.	×	○	×	○		○			低用量(行動)(遠山)	・単一用量、実験デザインの限界、実験動物数が少ない、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	マウス ddy	混餌 妊娠0-7日/妊娠7-14日/妊娠14-20日または出生後0-20日	0、2,000 ppm (FDA換算量)400 mg/kg体重/日	・母及び児の体重に変化なし。 ・母の行動及び一腹あたりの児の数に変化なし。 ・モルヒネによる過剰歩行の誘発(器官形成期間[妊娠7-14日]及び授乳期間[出生後0-20日]の暴露群)
T-97	Facciolo, R.M., Alo, R., Madeo, M., Canonaco, M., and ssi-Fulgheri, F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst2. Environmental Health Perspectives 2002. 110, 397-402.	×	×	○	○		○			低用量(脳)(遠山)	・エストロゲン環境が明らかでない、実験デザインの限界。(FDA)	ラット Sprague-Dawley	経口 妊娠前10日-出生後23日	0、40、400 μg/kg体重/日	・出生後10日と出生後23日の終脳のsst2結合の減少 ・出生後10日と出生後23日の室周囲核sst2の増加
T-201	Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli, Scaramuzzino A, Farabollini F. Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. Brain Res. 2002; 937: 1 - 7.	×	○	○	×		○			低用量(脳・末梢神経)(遠山)		ラット Sprague-Dawley	妊娠または授乳期間	40 μg/kg体重/日	・妊娠期間の暴露:ホルマリン注射0-30分内における雌の舐める時間、雌雄の屈曲時間の増加 ・授乳期間の暴露:ホルマリン注射30-60分内における足の筋反射の頻度の減少
T-203	Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A. Cell Tissue Res. 2004; 315:119 - 124.	○	×	○	×		○			低用量(遠山)	・高用量を皮下注射後、精子数の異常な増加が報告されたが、睾丸の組織的变化に関連するものではなかった。(NTP)	マウス SHN	皮下 出生後0-5日	0.5、50 μg/動物/日 (EFSA換算)0.3、30 μg/kg体重/日	・移動精子の割合の低下(対照群50%に対し、BPA高用量群25%) ・10週齢の精巣上体において、奇形精子の発生率増加 ・精巣組織所見に顕著な変化なし。 ・50 μg群の影響は、100IUの酢酸レチノールの同時投与により改善。 ・0.5 μg群の奇形精子の発生率が増加したが、出産直後にビタミンA欠損を与えた母親に育てられたマウスに、より重篤な影響が見られた。
T-214	Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgherit F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. Pharmacol Biochem Behav. 1999; 64:687 - 694.	×	○	○	×		○			低用量(行動)(遠山)		ラット Sprague-Dawley	飲水 繁殖前10日-出生後21日 妊娠14日-出生後6日	0、40、400 μg/kg体重/日	・自己の毛づくろい(self-grooming)の増加 ・頭の浸漬(head dipping)の減少、探索行動の減少 ・出生後85日の雌の運動能の減少 ・雄のstretch-attend姿勢の減少

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-262	Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. J Neurosci Res. 2006; 84:1197 - 1205.	×	○	○	×		○			低用量(脳)(遠山)	・胎児の発達期および/または生後早期に皮下注経由でビスフェノールAを投与する研究が今後のスクリーニング評価に向けて評価されたことは注目すべき。(Canada)	マウス ICR/Jc1	皮下妊娠0日-プロモデオキシウリジンを妊娠10.5、12.5、14.5、16.5日に単回腹腔内投与	0、20 μg/kg 体重/日	・プロモデオキシウリジン(BrdU)の腹腔内注射1時間後のBrdU標識された細胞に影響なし[前駆体細胞の増殖に影響がないことを示唆している]。 ・妊娠14.5及び16.5日の脳室帯のBrdU標識された細胞の減少、14.5日の皮質板では増加。 ・妊娠14.5日におけるMath3、Ngn2、Hes1、LICAM、THRα発現の上方制御
T-265	Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. Reprod Toxicol. 2004; 18:803 - 811.	○	×	○	×		○			低用量(遠山)	・乳腺への影響について統計的評価がなされていないと指摘している。(EFSA) ・明らかに同一のプロトコルを用いた同一著者から発表された研究(Nikaidouら2005 :T-266)では、乳腺および性周期へのBPAの影響は見られなかったと報告されている(EFSA)。	マウス CD-1	皮下妊娠15-19日	0、0.5、10 mg/kg体重/日	・思春期開始(膣開口)の早発 ・発情周期の延長 ・一過性の黄体の減少 ・膣の角化の増加 ・乳分化の増加
T-275	Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. Neurotoxicol Teratol. 2006; 28: 111 - 118	×	○	○	×		○					ラット Sprague-Dawley	皮下出生後1,2日目	100mg/体重 kg/日	・視索前野の性的2型核(SDN-POA)または視床下部の前腹側室周囲核の容量には影響なし。 ・チロシン・ヒドロキシラーゼ(TH)の免疫反応細胞の脱雄性化、ERα/TH二重標識細胞の脱雌性化により、ニューロン表現型を攪乱 ・ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の検査ではいかなる機能変化も観察されない。
T-75	Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Imatanaka N, Takatuki M. Subacute oral toxicity study of ethynylestradiol and bisphenol A, based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no.407". Arch Toxicol. 2002. 76:65-74	×	×	◎	×		○					ラット Sprague-Dawley	強制経口7週齢に28日間	0、40、200、1,000(2週目から600) mg/kg体重/日	・腹側の前立腺の重量の減少 ・雌で体重減少、心臓の比重量減少(200mg以上の投与群) ・発情期の長期化(最高用量群)
T-31	Chitra KC, lathchoumycandance C, Mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. Toxicology 2003a. 185:119-27	×	×	○	×		○			低用量(遠山)		ラット Wistar	強制経口45日齢から45日間投与	0、0.0002、0.002、0.02mg/kg体重/日	・精巣の比重量の減少 ・精巣上体の比重量の減少 ・腹側の前立腺の比重量の増加
T-32	Chitra KC, Rao KR, Mathur PP. Effect of bisphenol A and coadministration of bisphenol A and vitamin C on epididymis of adult rats: A histological and biochemical study. Asian J Androl 2003b 5(3):203-208	×	×	○	×		○			低用量(遠山)		ラット Wistar 雄 4	強制経口(溶解:オリーブ油)45日齢から60日間投与	0.0002、0.002、0.02mg/kg体重/日	・106日にと殺された動物の精巣上体上皮の変性(全投与群) ・精巣上体の精子数の減少(0.002mg以上の投与群) ・精巣上体の精子運動の減少(全投与群)
T-98	Facciolo, R.M., Madeo, M., Alò, R., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Neurobiological effects of bisphenol A may be mediated by somatostatin subtype 3 receptors in some regions of the developing brain. Toxicol. Sci. 2005. 88:477-484.	×	×	×	○		○			低用量(脳)(遠山)	・実験デザインの限界、エストロゲン管渠うが明らかでない。(FDA)	ラット Sprague-Dawley 雌	経口(ピペット)交配から授乳期間の8日間	0.04、0.4 mg/kg体重/日	・出生後7、55日のsst2 mRNAの変化(0.04-)
T-104	Xu, X., Liu, Y., Sadamatsu, M., Tsutsumi, S., Akaike, M., Ushijima, H., and Kato, N. Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. Neurosci. Res. 2007. 58:149-155.	×	×	×	○		○			低用量(行動)(遠山)	・暴露経路が飲水のため解釈の限界、実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	ラット Sprague-Dawley	飲水妊娠11日-出生後21日	0、100、50,000 μg/L (FDA換算量)0、0.02、10 mg/kg体重/日	・オープンフィールド試験及び水迷路成績に用量依存性なし。 ・母獣のT4増加(100 μg/L群)。50,000 μg/L群の母獣には変化なし。F1の雌にはT4の変化なし。 ・F1の雄のT4減少(50,000 μg/L群)、T4増加(100 μg/L群) ・F1のTHRαに変化なし

海外評価の重点度:◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-239	Leranth C, Szigeti - Buck K, Maclusky NJ, Hajszan T. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to testosterone in the brain of adult male rats. Endocrinology. 2008; 149:988 - 994.	×	×	○	×				○	低用量(脳)(遠山)		ラット Sprague-Dawley 雄	皮下 去勢または偽の去勢後8-11日	0、300 μg/kg 体重/日	・内側の前頭前野及び海馬CA1の領域で、 脊椎シナプス数の減少 ・去勢したラットのテストステロンの補充による前頭前野及び海馬のシナプス形成の反応を妨害
T-240	MacLusky NJ, Hajszan T, Leranth C. The environmental estrogen bisphenol A inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis. Environ Health Perspect. 2005; 113:675 - 679.	×	×	○	×				○	低用量(脳)(遠山)		ラット Sprague-Dawley 雌	皮下 卵巣摘出後1週間に投与	①エストラジオール60 μg/kgを皮下注後に、0、40、120、400 μg/kg体重 ②300 μg/kg 体重	①エストラジオールによる海馬CA1のPSSD(垂体細胞の樹状のスパインのシナプス密度)の増加をBPAが抑制 ②CA1層の照射の容積に変化なし。
T-242	Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. Biol Reprod 2001; 65, 1215-23.	○	×	×	×				○			マウス CD-1	皮下 妊娠9日-出生後19日	0、25、250 μg/kg体重/日	・末梢乳管と末梢芽の増加
T-243	Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Longterm effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-a in the female mouse genital tract. Biol Reprod 2005; 72, 1344-51.	○	×	×	×				○			マウス CD-1	皮下 妊娠9日-出生後4日	0、25、250 ng/kg体重/日	・出生後90日の膈重量の減少 ・子宮の固有層の容積の減少(250ng/kg体重/日群) ・子宮上皮のDNA合成の増加 ・子宮のEr α 及び黄体ホルモン受容体の発現の増加 ・膈上皮のDNA合成の変化なし
T-250	Miyagawa K, Narita M, Narita M, Akama H, Suzuki T. Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. Neurosci Lett. 2007; 418:236 - 241.	×	×	○	×				○	低用量(行動)(遠山)		マウス C57BL/6J	混餌 妊娠0日-離乳まで	0、30ppb、2,000ppm	・体重、ステップスルーの受動的回避、ロータロッド、迷路、明暗試験に影響なし。 ・海馬のアセチルコリン転移酵素の免疫活性の減少
T-261	Nakamura K, Itoh K, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. Neurosci Lett. 2007; 420:100 - 105.	×	×	○	×				○	低用量(脳)(遠山)		マウス ICR/Jc1	皮下 妊娠0.5日-プロモデオキシウリジンを妊娠12.5、14.5、16.5日に単回腹腔内投与	20 μg/kg 体重/日	・出生後3週のVth及びVIth層の増加(妊娠14.5日にプロモデオキシウリジン投与群)。
T-272	Pacchierotti F, Ranaldi R, Eichenlaub-Ritter U, Attia S, Adler ID. Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse. Mutat Res. 2008; 651:64 - 70.	×	×	○	×				○			マウス C57BL/6	①強制経口、単回 ②強制経口、7日間 ③飲水、7週間	①0.2、20mg/kg ②0.04mg/kg 体重/日 ③0.5mg/L	・雌の卵母細胞及び接合体の倍数性に有意な影響なし。 ・雄の精子細胞の異数性または倍数性に有意な影響なし。
T-283	Richter CA, Taylor JA, Ruhlen RL, Welshons WV, Vom Saal FS. Estradiol and bisphenol A stimulate androgen receptor and estrogen receptor gene expression in fetal mouse prostate mesenchyme cells. Environ Health Perspect. 2007; 115: 902 - 908.	×	×	○	×				○			in vitro マウス CD-1 前立腺の間葉細胞			・アンドロゲン受容体及びエストロゲン受容体1(α)のmRNA発現の増加(1nM以上)。
T-294	Talsness CE, Fialkowski O, Gericke C, Merker HJ, Chahoud I. The effects of low and high doses of bisphenol A on the reproductive system of female and male rat offspring. Congen Anom. 2000; 40(Suppl1):S94 - S107.	×	×	○	×				○	低用量(遠山)		ラット Sprague-Dawley 雌	強制経口 妊娠6-11日	0.1、50 mg/kg体重/日	雌の児:・膈開口日の変化(早期:50mg投与群、遅延:0.1mg群) ・発情周期延長のサイクル率の増加(50mg群) 雄の児:・肛門生殖突起間距離の減少(0.1mg群以上)
T-308	Wang S, Garcia AJ, Wu M, Lawson DA, Witte ON, Wu H. Pten deletion leads to the expansion of a prostatic stem/progenitor cell subpopulation and tumor initiation. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103: 1480 - 1485.	×	×	○	×				○						

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-23	Yoshino S, Yamasaki K, Li X, Sai T, Yanagisawa R, Takano H, Taneda S et al. Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. Immunology, 2004, (112):489-495	×	×	×	×		○			低用量(免疫)(遠山)		マウス DBA/1J 雌 7-9	強制経口 雌に17日間投与し、交配させ、児を観察	0.003、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日	・影響なし(妊娠動物数、児の性比、児の体重) ・児の免疫系におけるTh1反応の亢進(0.03mg以上の投与群)
T-24	Youn JY, Park HY, Lee JW, Jung IO, Choi KH, Kim K et al. Evaluation of the immune response following exposure of mice to bisphenol A: induction of Th1 cytokine and prolactin by BPA exposure in the mouse spleen cells. Arch Pharm Res. 2002 Dec;25(6):946-53.	×	×	×	×		○			低用量(免疫)(遠山)		マウス ICR 雄 8	飲水(溶媒:1% エタノール) 4週間	0.015、1.5、30mg/mL	・ConA刺激脾細胞の増殖活性を亢進 ・脾細胞RT-PCRでIL-4が抑制、IFN-γの亢進
T-211	Elswick BA, Welsch F, Janszen DB. Effect of different sampling designs on outcome of endocrine disruptor studies. Reprod Toxicol 2000; 14, 359-67.	○	×	×	×		△			実験計画(遠山)	・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)				
T-271	Owens JW, Chaney JG. Weighing the results of differing 'low dose' studies of the mouse prostate by Nagel, Cagen, and Ashby: Quantification of experimental power and statistical results. Regul Toxicol Pharmacol 2005; 43, 194-202.	○	×	×	×		△			実験計画(遠山)					
T-259	Naciff JM, Overmann GJ, Torontali SM, Carr GJ, Tiesman JP, Daston GP. Impact of the phytoestrogen content of laboratory animal feed on the gene expression profile of the reproductive system in the immature female rat. Environ Health Perspect 2004; 112, 1519-26.	○	×	×	×		△			実験計画(遠山)	・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)				
T-249	Milman HA, Bosland MC, Walden PD, Heinze JE. Evaluation of the adequacy of published studies of low-dose effects of bisphenol A on the rodent prostate for use in human risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol. 2002; 35:338 - 346.	○	×	○	×		△			実験計画(遠山)	・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)				
T-304	vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ Health Perspect. 2005; 113:926 - 933.	○	×	○	×		△			実験計画(遠山)	・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)				
T-295	Taylor JA, Welshons WV, vom Saal FS. No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24 hr after administration in neonatal female mice. Reprod Toxicol 2008; 25(2):169-76.	×	○	×	×		△			ネガティブ・実験計画(遠山)	・成人におけるトキシコキネティクスの経口投与と皮下注投与間の差が新生児に維持される見込みは低いことを示す。(Canada)				
T-296	Thigpen JE, Haseman JK, Saunders HE, Setchell KD, Grant MG, Forsythe DB. Dietary phytoestrogens accelerate the time of vaginal opening in immature CD-1 mice. Comp Med 2003; 53, 607-15.	○	×	×	×		△			実験計画(遠山)	・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)				
T-37	Funabashi T, Kawaguchi M, Furuta M, Fukushima A, Kimura F. Exposure to bisphenol A during gestation and lactation causes loss of sex difference in corticotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. Psychoneuroendocrinology 2004, (29) 475-485	○	○	○	○						・顕著な影響があったと報告した研究もあるが、不十分な報告、陽性対照や用量応答の欠如、不適切な投与経路、変化と遺伝子発現との関連についての情報欠如、副作用の可能性などがあり、確実な評価とは言い難い。(EFSA) ・単一用量、実験デザインの限界、エストロゲン環境が明らかでない。(FDA)	ラット Wistar 雌8-11	飲水 妊娠から授乳期間投与し、児を試験	2.5 mg/kg体重/日	・前部および後部BSTのコルチコトロピン産生神経細胞数の性差消失
T-59	Schönfelder G, Flick B, Mary E, Talsness C, Paul M, Chahoud I. In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina. Neoplasia. 2002 Mar-Apr;4(2):98-102.	◎	○	○	×							ラット Sprague-Dawley 雌:数不明	強制経口 妊娠6-21日 試験は、発情期または発情期間期にこと殺された雌の児(各群5-22匹)	0.1、50 mg/kg体重/日	・児の膣の上皮表面の角質化の減少(0.1mg投与群のみ) ・児の膣の全体の厚さの減少(0.1mg投与群のみ)
T-94	Ishido, M., Yonemoto, J., Morita, M. Mesencephalic neurodegeneration in the orally administered bisphenol A-caused hyperactive rats. Toxicol. Lett. 2007 173:66-72.	×	◎	○	○							ラット Wistar 雄	経口(マイクロピペット) 出生後5-21日	600 μg/1匹 (12-60)	・運動能の上昇 ・チロシン水酸化酵素の免疫活性の低下

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-78	Zoeller, R.T., Bansal, R., Parris, C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. Endocrinol. 2005. 146:607-612.	×	○	○	○							ラット Sprague-Dawley 雌 9	混餌 妊娠から授乳 期間に投与	1、10、50 mg/kg体重/日	・出生15日後の血漿中T4濃度の上昇、海馬 RC3/ニューログランin発現上昇(全投与群) ・母獣の体重増加抑制(全投与群) ・児の数及び体重に影響なし
T-87	Kawai, K., Murakami, S., Senba, E., Yamanaka, T., Fujiwara, Y., Arimura, C., Nozaki, T., Takii, M., and Kubo, C. Changes in estrogen receptors α and β expression in the brain of mice exposed prenatally to bisphenol A. Reg. Toxicol. Pharmacol. 2007. 47:166-170.	×	○	○	○							マウス ICR	経口(マイクロピペット) 妊娠11-17日投与。児の雄を試験。	0.002 mg/kg体重/日	・5週齢と13週齢:ER α とEr β の上昇 ・思春期のテストステロンの減少
T-289	Suzuki A, Sugihara A, Uchida K, Sato T, Ohta Y, Katsu Y et al. Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. Reprod Toxicol. 2002; 16:107 - 116.	○	○	○	×										
T-11	Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA. The Developmental Toxicity of Bisphenol A in Rats and Mice. Fundamental and applied toxicology. 1987. 8(4):571-582	×	◎	◎	×					・高用量(>875mg/体重kg/日)での影響。(NTP)		ラット CD 雌	強制経口 妊娠6-15日	160、320、640、1,280 mg/kg体重/日	・胎児への影響なし(胎児の体重、先天性異常などなし) ・母動物の体重減少(160-)
T-60	Schönfelder G, Friedrice K, Paul M, Chahoud I. Developmental effects of prenatal exposure to bisphenol a on the uterus of rat offspring. Neoplasia. 2004 Sep-Oct;6(5):584-94.	◎	×	○	×							ラット Sprague-Dawley 雌:数不明	強制経口 妊娠6-21日 試験は、発情期また発情期間にと殺された雌の児(各群6匹)	0.1、50 mg/kg体重/日	・子宮上皮の分化及び層形成の形態変化(発情期にと殺された両投与群) ・子宮上皮の厚さの減少(発情期の50mg投与群)
T-99	Honma, T., Miyagawa, M., Suda, M., Wang, R.-S., Kobayashi, K., and Sekiguchi, S. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on brain neurotransmitters in female rat offspring. Indus. Health 2006. 44:510-524.	×	○	×	○							ラット Sprague-Dawley 雌	強制経口 妊娠6日から出生後20日	4、40、400 mg/kg体重/日	・3週齢:脳の3,4-ジヒドロキシフェニル乳酸の上昇(全投与群)、ホモバニリン酸・セロトニン・5-ヒドロキシインドール酢酸の上昇(高用量) ・6週齢:海馬と線条体のコリンの上昇(4mg投与群)
T-229	Kato H, Furuhashi T, Tanaka M, Katsu Y, Watanabe H, Ohta Y et al. Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats. Reprod Toxicol. 2006; 22:20 - 29.	○	×	○	×										
T-230	Kato H, Ota T, Furuhashi T, Ohta Y, Iguchi T. Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period. Reprod Toxicol. 2003; 17:283 - 288.	○	×	○	×										
T-254	Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:5185 - 5190.	○	×	○	×										
T-276	Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Differential disruption of nuclear volume and neuronal phenotype in the preoptic area by neonatal exposure to genistein and bisphenol-A. Neurotoxicology. 2007; 28:1 - 12.	×	○	○	×										
T-279	Quesada I, Fuentes E, Viso-Leon MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor. CREB. FASEB J. 2002; 16:1671-1673.	○	○	×	×										
T-298	Toyama Y, Suzuki - Toyota F, Maekawa M (2004) Arch Histol Cytol. Adverse effects of bisphenol A to spermiogenesis in mice and rats. 67:373 - 381.	○	×	○	×					・影響は一過性であることが示された(EFSA)。					
T-299	Toyama Y, Yuasa S. Effects of neonatal administration of 17-beta-estradiol, beta-estradiol 3-benzoate, or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis. Reprod Toxicol. 2004; 19:181 - 188.	○	×	○	×										

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-17	Takahashi O, Oishi S. Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats and mice. Food Chem Toxicol. 2003 Jul;41(7):1035-44.	◎	×	×	×						マウス CD-1、C57 雄 8	混餌 4週齢の雄に8週間投与	400 ppm/日	・影響なし(一般的な生殖毒性、精子数の減少)	
T-28	Ashby J, Odum J, Gene expression changes in the immature rat uterus: effects of uterotrophic and sub-uterotrophic doses of bisphenol A. Toxicol Sci. 2004 Dec;82(2):458-67.	◎	×	×	×					・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)	ラット Alpk: ApfSD [Wistar由来]雌 10	強制経口 20日齢に単回または4日間投与	0.002、0.02、0.2、2、20、200、400、800 mg/kg体重/日	・体重および子宮重量の増加(200mg以上の投与群)	
T-34	Diel P, Schmidt S, Vollmer G, Janning P, Upmeier A, Michna H et al. Comparative responses of three rat strains (DA/Han, Sprague-Dawley and Wistar) to treatment with environmental estrogens. Arch Toxicol. 2004 Apr;78(4):183-93.	◎	×	×	×						ラット DA/Han, Sprague-Dawley, Wistar 雌 5-7	強制経口 内因性ホルモンの減少した14日後の成獣に3日間投与	5、50、200 mg/kg体重/日	・ゲニステイン及びp-tert-octyphenol(オクチルフェノール)と比較し、最も弱い ・子宮重量の増加(200mg投与群: DA/Han, SDラット)	
T-43	Kim HS, Han SY, Kim TS, Kwack SJ, Lee RD, Kim IY et al. No androgenic/anti-androgenic effects of bisphenol A in Hershberger assay using immature castrated rats. Toxicol Lett. 2002a. 135, 111-23	◎	×	×	×						ラット Sprague-Dawley 雄 10	経口 去勢した5-6週齢に、7日間投与	10、50、100、250、500、1000 mg/kg体重/日	・アンドロジェン及び抗アンドロジェン作用ともに影響なし(男性ホルモンを使用したポジコンでは、陰茎亀頭、精囊および腹側前立腺等の重量増加。抗アンドロジェン作用を有する陽性コントロールflutamide投与では、テストステロン誘発の各臓器重量増加を抑制)	
T-62	Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. Toxicology. 2005 Sep 15;213(1-2):13-24.	◎	×	×	×						ラット Sprague-Dawley 雌 12	混餌 卵巣摘出後すぐに3ヶ月投与 餌は、大豆不使用飼料	0.033、0.33 mg/kg体重/日	・影響なし(体重、血清トリグリセリド、LDL、HDL、コレステロール、TSH、T4、T3、LH)	
T-68	Tanaka M, Nakaya S, Katayama M, Leffers H, Nozawa S, Nakazawa R et al. Effect of prenatal exposure to bisphenol A on the serum testosterone concentration of rats at birth. Hum Exp Toxicol. 2006 Jul;25(7):369-73.	◎	×	×	×						ラット Sprague-Dawley 雌	飲水 妊娠1日から妊娠22日または妊娠23日出産後2時間まで	0.2、2、20、200mg/mL (=0.00125、0.0125、0.125、1.25 mg/kg体重/日)	・通常出産で生まれた雄の児のテストステロン濃度減少(1.25投与群) [妊娠22日の帝王切開で出生した児では見られない]	
T-72	Watanabe S, Wang RS, Miyagawa M, Kobayashi K, Suda M, Sekiguchi S et al. Imbalance of testosterone level in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol A. Ind Health. 2003 Oct;41(4):338-41.	◎	×	×	×					・テストステロンからのE2(17-β-エストラジオール)形成経路はBPAによる影響を受けないと考えられた。(EFSA)	ラット Sprague-Dawley 雌	強制経口 妊娠6日から授乳20日まで投与し、雄の児を試験。	4、40、400 mg/kg体重/日	・児(9週齢)の血漿中テストステロン濃度上昇(全投与群)	
T-73	Wistuba J, Volker W, Ehmcke J, Clemen G. Characterization of glycosaminoglycans during tooth development and mineralization in the axolotl, Ambystoma mexicanum. Tissue Cell. 2003 Oct;35(5):353-61.	◎	×	×	×					・対照群とBPA処置群が同時に行われていない実験から得たものであった。観察の確実性に疑問があり、リスク評価に適さないとみなした。(EFSA)	ラット Sprague-Dawley 雌 5または15	強制経口 妊娠6-21日 雄の児は、290日齢以上試験。	0.1、50 mg/kg体重/日	・精巣あたりのセルトリ細胞数の増加(両投与群)。 [精巣のgあたりでは増加みられず。] ・9ヶ月から12ヶ月でと殺されたラットの精子の形態学的に影響なし。	
T-76	Yoshino H, Ichihara T, Kawabe M, Imai N, Hagiwara A, Asamoto M et al. Lack of significant alteration in the prostate or testis of F344 rat offspring after transplacental and lactational exposure to bisphenol A. J Toxicol Sci. 2002 Dec;27(5):433-9.	◎	×	×	×					・より多い雄仔について同一のプロトコルで再度試験を行ったが、精子数の減少は見られなかった。(EFSA)	ラット F344 雌 19-22	強制経口 妊娠後から授乳中。 雄の児(各群5-10匹)を試験	7.5、120 mg/kg体重/日	・母動物に影響なし(体重、妊娠期間の変化) ・雄の児の副性器形態異常はなし ・精子数の減少(120mg投与群)[再現性なし]	
T-18	Takao T, Nanamiya W, Nazarloo HP, Matsumoto R, Asaba K, Hashimoto K. Exposure to the environmental estrogen bisphenol A differentially modulated estrogen receptor-α and -β immunoreactivity and mRNA in male mouse testis. Life Sci. 2003 Jan; 72(10):1159-69.	○	×	×	×					・暴露状態の報告が不十分なために評価が妨げられている。(EFSA) ・低用量のBPA処置後のマウス生殖器官において複数の核受容体の発現増加が報告されているが、これらの研究は暴露状態の報告が不十分なために評価が妨げられている。(EFSA)	マウス C57BL/6 雄 7	飲水 3週齢の雄に8週間投与	~0.1、~10 mg/kg体重/日	・影響なし(体重、精巣の絶対・比重量)	

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-46	Kobayashi K, Miyagawa M, Wang RS, Sekiguchi S, Suda M, Honma T. Effects of in utero and lactational exposure to bisphenol A on somatic growth and anogenital distance in F1 rat offspring. Ind Health, 2002,40(4):375-381	×	×	○	×							ラット Crj:CD [SD] TGS種、 雌、6	強制経口 妊娠6日から出生後20日まで投与。出生後7日に児を10匹ずつ選別。	4、40、(400) mg/kg体重/日	・影響なし(体重、精巣重量、肛門生殖突起間距離、胎児生存) ・400mg投与群の4匹(6匹中)が死亡し、また、残りの母獣の1匹のすべての児が死亡したため、この投与群は、分析から除外。 ・40mg投与群で、出生後2日に、ある一匹の母獣から生まれた児のすべてが死亡。
T-50	Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Lee KY, Hisose M. Alteration of Pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. Arch Toxicol 2004. 78:232-240.	○	×	×	×							ラット CD[SD] 雌	混餌 妊娠15日から出生後10日まで投与し、児の生殖機能を試験	60、600、3,000ppm	・影響なし(下垂体ホルモンのLH、FSH、PRL〔プロラクチン〕)
T-61	Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Wuttke W. Pure estrogenic effect of benzophenone-2 (BP2) but not of bisphenol A (BPA) and dibutylphthalate (DBP) in uterus, vagina and bone. Toxicology. 2004 Dec 1;205(1-2):103-12	○	×	×	×					・顕著な影響があったと報告した研究もあるが、不十分な報告、陽性対照や用量応答の欠如、不適切な投与経路、変化と遺伝子発現との関連についての情報欠如、副作用の可能性などがあり、確実な評価とは言い難い。(EFSA)		ラット Sprague-Dawley 雌 12	混餌 3ヶ月齢の卵巣摘出3ヶ月後すぐに投与餌は、大豆不使用飼料	0.037、0.37 mg/kg体重/日	・子宮内膜の厚さの減少(0.037mg投与群) ・子宮上皮の厚さの増加(0.37mg投与群) ・子宮筋層の厚さの減少(0.37mg投与群)
T-74	Yamasaki K, Sawaki M, Takasaki M. Immature rat uterotrophic assay of bisphenol A. Environ Health Perspect. 2000 108:1147-50	×	×	○	×							ラット Crj:CD	強制経口(子宮増殖アッセイ) 18日齢に3日間投与	40、160、800 mg/kg体重/日	・子宮重量の増加(160mg以上の投与群)
T-205	Choi IS, Cho JH, Park EJ, Park JW, Kim SH, Lee MG et al. Multiple effects of bisphenol A, an endocrine disrupter, on GABA(A) receptors in acutely dissociated rat CA3 pyramidal neurons. Neurosci Res. 2007; 59:8-17.	×	×	○	×										
T-206	Degen GH, Janning P, Diel P, Bolt HM. Estrogenic isoflavones in rodent diets. Toxicol Lett 2002; 128, 145-57.	○	×	×	×										
T-209	Eichenlaub-Ritter U, Vogt E, Cukurcam S, Sun F, Pacchierotti F, Parry J. Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. Mutat Res. 2008; 651:82-92.	×	×	○	×										
T-210	Elswick BA, Miller FJ, Welsch F. Comments to the editor concerning the paper entitled "Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals" by C. Gupta. Exp Biol Med (Maywood) 2001; 226, 74-5; discussion 76-7.	○	×	×	×					・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)					
T-212	Everitt JI, Foster PM. Laboratory Animal Science Issues in the Design and Conduct of Studies with Endocrine-active Compounds. Ilar J 2004. 45, 417-24.	○	×	×	×					・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)					
T-215	Fini JB, Le Mevel S, Turque N, Palmier K, Zalko D, Cravedi JP et al. An in vivo multiwell-based fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. Environ Sci Technol. 2007; 41: 5908-5914.	×	×	○	×										
T-216	Funabashi T, Kawaguchi M, Kimura F. The endocrine disruptors butyl benzyl phthalate and bisphenol A increase the expression of progesterone receptor messenger ribonucleic acid in the preoptic area of adult ovariectomized rats. Neuroendocrinology. 2001; 74(2):77-81	×	×	○	×										
T-217	Funabashi T, Nakamura TJ, Kimura F. p-Nonylphenol, 4-tert-octylphenol and bisphenol A increase the expression of progesterone receptor mRNA in the frontal cortex of adult ovariectomized rats. J Neuroendocrinol. 2004; 16:99-104.	×	×	○	×										
T-218	Funabashi T, Sano A, Mitsushima D, Kimura F. Bisphenol A increases progesterone receptor immunoreactivity in the hypothalamus in a dose-dependent manner and affects sexual behaviour in adult ovariectomized rats. J Neuroendocrinol 2003; 15, 134-40.	○	×	×	×					・顕著な影響があったと報告した研究もあるが、不十分な報告、陽性対照や用量応答の欠如、不適切な投与経路、変化と遺伝子発現との関連についての情報欠如、副作用の可能性などがあり、確実な評価とは言い難い。(EFSA)					

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・ 系統	暴露経路/期間	濃度/ 用量	影響
		EFS A	Can ada	NTP	FDA	納 屋	遠 山	井 口	青 山						
T-219	George O, Bryant BK, Chinnasamy R, Corona C, Arterburn JB, Shuster CB. Bisphenol A directly targets tubulin to disrupt spindle organization in embryonic and somatic cells. ACS Chem Biol. 2008; 3: 167 – 179.	×	×	○	×										
T-220	Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. Mol Cell Endocrinol. 2005; 244: 31 – 41.	×	×	○	×										
T-221	Harris HA. Estrogen receptor-beta: recent lessons from in vivo studies. Mol Endocrinol 2007; 21:1-13.	×	○	×	×										
T-224	Howdeshell KL, vom Saal FS. Developmental exposure to bisphenol A: Interaction with endogenous estradiol during pregnancy in mice. Amer Zool. 2000; 40: 429 – 437.	×	×	○	×										
T-225	Imanishi S, Manabe N, Nishizawa H, Morita M, Sugimoto M, Iwahori M et al. Effects of oral exposure of bisphenol A on mRNA expression of nuclear receptors in murine placenta assessed by DNA microarray. J Reprod Dev 2003; 49:329-36.	○	×	×	×						・低用量のBPA処置後のマウス生殖器官において複数の核受容体の発現増加が報告されているが、これらの研究は暴露状態の報告が不十分のために評価が妨げられている。(EFSA)				
T-226	Ishido M, Masuo Y, Kunimoto M, Oka S, Morita M. Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity. J Neurosci Res. 2004; 76:423 – 433.	×	×	○	×										
T-227	Ishido M, Morita M, Oka S, Masuo Y. Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats. Regul Pept. 2005; 126:145 – 153.	×	×	○	×										
T-228	Jung KK, Kim SY, Kim TG, Kang JH, Kang SY, Cho JY et al. Differential regulation of thyroid hormone receptor-mediated function by endocrine disruptors. Arch Pharm Res. 2007; 30:616 – 623.	×	×	○	×										
T-231	Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. Reprod Toxicol. 2007; 24: 240 – 252.	×	×	○	×										
T-232	Kiguchi M, Fujita S, Lee J, Shimizu N, Koshikawa N. Behavioral responses to methylphenidate and apomorphine in rats exposed neonatally to bisphenol-A. J Oral Sci. 2007; 49:311 – 318.	×	×	○	×										
T-233	Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. Life Sci. 2001; 69: 2611 – 2625.	×	×	○	×										
T-234	Kim K, Son TG, Kim SJ, Kim HS, Kim TS, Han SY, Lee J. Suppressive effects of bisphenol A on the proliferation of neural progenitor cells. J Toxicol Environ Health A. 2007; 70:1288 – 1295.	×	×	○	×										
T-236	Lee YM, Seong MJ, Lee JW, Lee YK, Kim TM, Nam SY et al. Estrogen receptor independent neurotoxic mechanism of bisphenol A, an environmental estrogen. J Vet Sci. 2007; 8:27 – 38.	×	×	○	×										
T-237	Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. Toxicol Sci 2003; 75, 40-6.	○	×	×	×										
T-238	Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smits J. Continuous exposure to bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. Mutat Res. 2008; 651:71 – 81.	×	×	○	×										
T-244	Markaverich B, Mani S, Alejandro MA, Mitchell A, Markaverich D, Brown T et al. A novel endocrine-disrupting agent in corn with mitogenic activity in human breast and prostatic cancer cells. Environ Health Perspect 2002; 110, 169-77.	○	×	×	×						・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)				

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・系統	暴露経路/期間	濃度/用量	影響
		EFS A	Canada	NTP	FDA	納屋	遠山	井口	青山						
T-246	Masuo Y, Ishido M, Morita M, Oka S. Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats. Neural Plast. 2004; 11:59 - 76.	×	×	○	×										
T-247	Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M. Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. Regul Pept. 2004; 123: 225 - 234.	×	×	○	×										
T-248	Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Hirose M. Dietary influence on the impact of ethinylestradiol-induced alterations in the endocrine/reproductive system with perinatal maternal exposure. Reprod Toxicol 2004a; 18, 23-33.	○	×	×	×										・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)
T-253	Monje L, Varayoud J, Luque EH, Ramos JG. Neonatal exposure to bisphenol A modifies the abundance of estrogen receptor alpha transcripts with alternative 5'-untranslated regions in the female rat preoptic area. J Endocrinol. 2007; 194: 201-212.	×	×	○	×										
T-257	Naciff JM, Jump ML, Torontali SM, Carr GJ, Tiesman JP, Overmann GJ et al. Gene expression profile induced by 17alpha-ethynyl estradiol, bisphenol A, and genistein in the developing female reproductive system of the rat. Toxicol Sci 2002; 68, 184-99.	○	×	×	×										・顕著な影響があったと報告した研究もあるが、不十分な報告、陽性対照や用量応答の欠如、不適切な投与経路、変化と遺伝子発現との関連についての情報欠如、副作用の可能性などがあり、確実な評価とは言い難い。(EFSA)
T-258	Naciff JM, Hess KA, Overmann GJ, Torontali SM, Carr GJ, Tiesman JP et al. Gene Expression Changes Induced in the Testis by Transplacental Exposure to High and Low Doses of 17[alpha]-Ethinyl Estradiol, Genistein or Bisphenol A. Toxicol Sci. 2005; 86(2):396-416	○	×	×	×										
T-260	Nagao T, Saito Y, Usumi K, Kuwagata M, Imai K. Reproductive function in rats exposed neonatally to bisphenol A and estradiol benzoate. Reprod Toxicol. 1999; 13: 303 - 311.	×	×	○	×										
T-263	Negishi T, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y. Inhibition of staurosporine-induced neuronal cell death by bisphenol A and nonylphenol in primary cultured rat hippocampal and cortical neurons. Neurosci Lett. 2003; 353(2):99-102.	×	○	×	×										
T-266	Nikaido Y, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A. Effects of prepubertal exposure to xenoestrogen on development of estrogen target organs in female CD-1 mice. In Vivo 2005; 19, 487-494.	○	×	×	×										
T-267	NTP: Carcinogenesis Bioassay of bisphenol A (CAS No. 80 - 05 - 7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). TR-215. http://ntp.niehs.nih.gov/go/14366 . 1982	×	×	○	×										
T-268	NTP: Bisphenol A: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-85-192. Research Triangle Park, NC. 1985	×	×	○	×										
T-269	Odum J, Tinwell H, Tobin G, Ashby J. Cumulative dietary energy intake determines the onset of puberty in female rats. Environ Health Perspect 2004; 112, 1472-80.	○	×	×	×										・低用量での影響の可能性を扱っている研究の結果を変える可能性があるいくつかの交絡因子があり、これらの交絡因子を制御し損なうことにより、データベースの不一致が生じる可能性がある。(EFSA)
T-270	Ogiue-Ikeda M, Tanabe N, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Tsurugizawa T et al. Rapid modulation of synaptic plasticity by estrogens as well as endocrine disrupters in hippocampal neurons. Brain Res Rev. 2007; 57:363 - 375.	×	×	○	×										

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・ 系統	暴露経路/期間	濃度/ 用量	影響
		EFS A	Can ada	NTP	FDA	納 屋	遠 山	井 口	青 山						
T-273	Panzica GC, Viglietti – Panzica C, Mura E, Quinn MJ, Jr., Lavoie E, Palanza P et al. Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally-relevant neural circuits. Front Neuroendocrinol. 2007; 28: 179 – 200.	×	×	○	×										
T-277	Putz O, Schwartz CB, Kim S, LeBlanc GA, Cooper RL, Prins GS. Neonatal low- and high-dose exposure to estradiol benzoate in the male rat: I. Effects on the prostate gland. Biol Reprod. 2001a; 65, 1496-505.	○	×	×	×										
T-278	Putz O, Schwartz CB, LeBlanc GA, Cooper RL, Prins GS. Neonatal low-and high-dose exposure to estradiol benzoate in the male rat: II. Effects on male puberty and the reproductive tract. Biol Reprod. 2001b; 65, 1506-17.	○	×	×	×										
T-282	Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. Reprod Toxicol. 2007; 24(2):199-224.	×	○	×	×										
T-285	Ryan BC, Vandenberg JG. Intrauterine position effects. Neurosci Biobehav Rev. 2002; 26:665 – 678.	×	×	○	×										
T-286	Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H. Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. Neuroendocrinology. 2004; 80:21-30.	×	×	○	×										
T-287	Sharpe RM, Rivas A, Walker M, McKinnell C, Fisher JS. Effect of neonatal treatment of rats with potent or weak (environmental) oestrogens, or with a GnRH antagonist, on Leydig cell development and function through puberty into adulthood. Int J Androl. 2003; 26, 26-36.	○	×	×	×										
T-291	Tachibana T, Wakimoto Y, Nakamura N, Phichitraslip T, Wakitani S, Kusakabe K et al. Effects of bisphenol A (Bisphenol A) on placentation and survival of the neonates in mice. J Reprod Dev. 2007; 53:509 – 514.	×	×	○	×										
T-292	Takahashi O, Oishi S. Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol A) in F344 rats. Arch Toxicol. 2001; 75:42 – 51	×	×	○	×										
T-293	Takashima Y, Tsutsumi M, Sasaki Y, Tsujiuchi T, Kusuoka O, Konishi Y. Lack of effects of bisphenol A in maternal rats or treatment on response of their offspring to N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine. J Toxicol Pathol. 2001; 14:87 – 98.	×	×	○	×										
T-297	Thuillier R, Wang Y, Culty M. Prenatal exposure to estrogenic compounds alters the expression pattern of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta in neonatal rat testis: identification of gonocytes as targets of estrogen exposure. Biol Reprod 2003; 68, 867-80.	○	×	×	×										
T-303	vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod Toxicol 2007; 24(2):131-138.	×	○	×	×										
T-305	vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. Environ Res 2006; 100(1):50-76.	×	○	×	×										

・顕著な影響があったと報告した研究もあるが、不十分な報告、陽性対照や用量応答の欠如、不適切な投与経路、変化と遺伝子発現との関連についての情報欠如、副作用の可能性などがあり、確実な評価とは言い難い。(EFSA)

文献番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコメント	海外評価書のコメント	動物種・ 系統	暴露経路/期間	濃度/ 用量	影響
		EFS A	Can ada	NTP	FDA	納 屋	遠 山	井 口	青 山						
T-307	Walsh DE, Dockery P, Doolan CM. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on [Ca2+]i in human breast cancer cells. Mol Cell Endocrinol 2005; 230, 23-30.	○	×	×	×										
T-309	Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. Endocrinology. 2006; 147(Suppl 6):S56-S69.	×	○	×	×										
T-310	Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. Environ Health Perspect 2003; 111(8):994-1006.	×	○	×	×										
T-311	Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. Reprod Toxicol. 2007; 24(2):178-198.	×	○	×	×										
T-312	Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca2+ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. Environ Health Perspect. 2005; 113, 431-9.	○	×	×	×										
T-313	Zsarnovszky A, Le HH, Wang HS, Belcher SM. Ontogeny of rapid estrogen-mediated extracellular signal-regulated kinase signaling in the rat cerebellar cortex: potent nongenomic agonist and endocrine disrupting activity of the xenoestrogen bisphenol A. Endocrinology. 2005; 146, 5388-96.	○	×	×	×										
T-7	Iida H, Mori T, Kaneko T, Urasoko A, Yamada F, Shibata Y. Disturbed spermatogenesis in mice prenatally exposed to an endocrine disruptor, bisphenol A. mammal stud. 2002. 27:73-82	×	×	×	×										
T-8	Kabuto H, Amakawa M, Shishibori T. Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. Life Sci. 2004 Apr 30;74(24):2931-40.	×	×	×	×										
T-15	Peknicová J, kyselová V, Buckiová D, Boubelik M. Effect of an endocrine disruptor on mammalian fertility. Application of monoclonal antibodies against sperm proteins as markers for testing sperm damage. Am J Reprod Immunol. 2002 May;47(5):311-8.	×	×	×	×										
T-16	Sawai C, Anderson K, Walser-Kuntz D. Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB X NZW F1 mice. Environ Health Perspect. 2003 Dec;111(16):1883-7.	×	×	×	×										
T-20	Tinwell H, Joiner R, Pate I, Soames A, Foster J, Ashby J. Uterotrophic activity of bisphenol A in the immature mouse. Regul Toxicol Pharmacol. 2000 Aug;32(1):118-26.	×	×	×	×										
T-29	Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M et al. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. Endocrinology. 2000 Oct;141(10):3898-907.	×	×	×	×										

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない

文献 番号	文献名	海外評価の重点度 (事務局判断)				重要文献				先生方からのコ メント	海外評価書のコメント	動物種・ 系統	暴露経路/期間	濃度/ 用量	影響
		EFS A	Can ada	NTP	FDA	納 屋	遠 山	井 口	青 山						
T-38	Goloubkova T, Ribeiro MF, Rodrigues LP, Ceconello AL, Spritzer PM. Effects of xenoestrogen bisphenol A on uterine and pituitary weight, serum prolactin levels and immunoreactive prolactin cells in ovariectomized Wistar rats. Arch Toxicol. 2000 Apr;74(2):92-8.	×	×	×	×										
T-42	Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dose-response studies. Environ Health Perspect. 2003 Sep;111(12):1530-49.	×	×	×	×										
T-51	Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors α and β . Chem Res Toxicol. 2001 Feb;14(2):149-57.	×	×	×	×										
T-55	Nishino T, Wedel T, Schmitt O, Schönfelder M, Hirtreiter C, Schulz T et al. The xenoestrogen bisphenol A in the Hershberger assay: androgen receptor regulation and morphometrical reactions indicate no major effects. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006 Feb;98(2-3):155-63. Epub 2006 Jan 9.	×	×	×	×										
T-71	Wang Y, Thuillier R, Culty M. Prenatal estrogen exposure differentially affects estrogen receptor-associated proteins in rat testis gonocytes. Biol Reprod. 2004 Nov;71(5):1652-64. Epub 2004 Jun 30.	×	×	×	×										
T-79	Razzoli, M., Valsecchi, P., and Palanza P. Chronic exposure to low doses bisphenol A interferes with pair-bonding and exploration in female Mongolian gerbils. Brain Res. Bull. 2005. 65:249-254.	×	×	×	×										
T-91	Reel, J., George M., Lawton, A., and Meyers, C. (1997) Bisphenol A. Environ. Health Perspect., 105,(Suppl.1) 273 -274.	×	×	×	×										

海外評価の重点度: ◎詳細な試験系の記載がある、○詳細な試験系の記載がない、×引用されていない