

ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)

1	I. リスク評価を行う目的	3
2	II. 評価対象物質の概要	4
3	1. 名称・分子式・分子量・構造式	4
4	2. 物理化学的特性	4
5	3. 生産量	4
6	4. 用途	4
7	5. 各国規制	5
8	(1) 国内規制	5
9	(2) 米国	5
10	(3) EU	5
11	(4) カナダ	5
12	6. 環境中への排出量	5
13	III. 安全性に係る知見の概要	6
14	1. 体内動態	6
15	(1) 吸収	6
16	(2) 分布	6
17	(3) 代謝	7
18	(4) 排泄	8
19	2. 実験動物等における影響	8
20	(1) 高用量における影響	8
21	①急性毒性試験	8
22	②亜急性毒性試験	9
23	③内分泌系及び生殖系への影響	9
24	a. レセプター結合に関する <i>in vitro</i> 試験結果 (表7)	9
25	b. ほ乳動物の生殖系に及ぼす影響	10
26	④遺伝毒性試験	11
27	⑤発がん性試験	12
28	⑥免疫毒性試験	12
29	(2) 低用量における影響	13
30	①急性毒性試験	13
31	②亜急性毒性試験	13
32	③内分泌系及び生殖系への影響	13
33	a. 生殖毒性	13
34	b. 発達毒性	15
35	④発がん性試験	16
36	⑤免疫毒性試験	16
37	⑥発達神経毒性試験	16
38	3. ヒトにおける影響	18
39	4. ヒトに対する曝露量の推定	19
40	IV. 国際機関等の評価	22

1	1. 国際がん研究機関 (IARC)	22
2	2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)	23
3	(1) 経口 Rfd (IRIS 1993)	23
4	(2) 発がん性	23
5	3. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH 2001)	23
6	4. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム (NTP 2008) ..	23
7	5. 米国食品医薬品庁 (FDA 2008 年ドラフト版)	23
8	6. 欧州委員会 (EC : European Comiission 2003)	23
9	7. 欧州食品安全機関 (EFSA 2006)	24
10	8. カナダ保健省・環境省 (Environment Canada/ Health Canada 2008) ..	24
11	9. 日本産業衛生学会 (2001)	24
12	10. 欧州化学品局 (ECB 2008)	24
13	V. 食品健康影響評価	25
14	1. ヒトに対する健康影響の指標	25
15	2. 安全性に係る知見の評価	25
16	(1) 内分泌及び生殖系に関する知見の評価方針	25
17	(2) 内分泌及び生殖系への影響評価	26
18	3. 実験動物における知見のヒトへの外挿性	32
19	(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違	32
20	(2) ヒトへの外挿性	32
21	4. 結論	32
22	5. まとめ及び今後の課題	32
23	・ 本評価書で使用した略号一覧	43
24	・ 参照	44
25		
26		

1 I. リスク評価を行う目的

2
3 ビスフェノール A(BPA)は、電気機器等に用いられるポリカーボネートや金属の
4 防蝕塗装等に使用されるエポキシ樹脂の原料である。ヒトへの主要な曝露源は、ポ
5 リカーボネート製の食器・容器等、食品缶詰のエポキシ樹脂の内面塗装やおもちゃ
6 を構成するポリカーボネート製部品からの経口摂取である。

7
8 1993 年、我が国において、BPA の無毒性量を 50 mg/kg 体重/日として、ヒトに
9 対する耐容一日摂取量(TDI)が 0.05 mg/kg 体重/日に設定された。また、この TDI
10 に基づき、食品衛生法の規格基準においては、ポリカーボネート製器具及び容器・
11 包装からの BPA の溶出試験規格を 2.5 µg/ml 以下としている。

12
13 BPA は 1997 年頃から内分泌系及び生殖系への影響が懸念され、これらの影響に
14 関する試験結果が多く報告されている。ヒトが BPA に曝露されて生殖発生や発達
15 に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、げっ歯類を使った動物実験では、
16 妊娠又は授乳中に高用量の BPA の曝露を受けると児動物において、思春期遅延、
17 成長低下、生存率低下などの発達への影響が報告されている。

18
19 また、近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極
20 めて低い用量の BPA 曝露によって、思春期の早発及び遅発、神経や行動への影響、
21 乳腺や前立腺への影響などが報告されている。しかし、これら低用量の影響につい
22 ての証拠は限られており、不明な点も多く、ヒトの健康影響を評価するにあたって
23 は国際的にも議論がある。現在、欧米諸国及び我が国では、NOAEL は、動物によ
24 る急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験
25 結果から、5-50 mg/kg 体重/日に定められている。

26
27 我が国では、ここ数年、関係業界の自主的取組みによる BPA の曝露防止対策が
28 進み、高濃度の曝露状況にはないが、低用量による胎児や乳児に対する影響を示唆
29 する知見があるため、食品安全基本法第 24 条第 3 項の規定に基づき、厚生労働省
30 から食品安全委員会に BPA の食品健康影響評価が諮問された。

II. 評価対象物質の概要

1. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名：ビスフェノール A

IUPAC：＜和名＞2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン

＜英名＞2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane

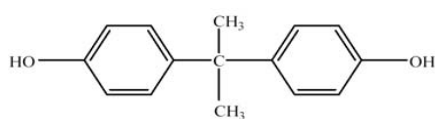
別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA

CAS No.：80-05-7

分子式：C₁₅H₁₆O₂

分子量：228.29

構造式：



12

13

14

15

2. 物理化学的特性

物理的性状： 白色の薄片*

融点： 150-155 °C*

沸点： 220 °C (533 Pa) *

比重： 1.195 (25/25 °C) *

蒸気圧： 5.3 × 10⁻⁶ Pa (25 °C) *

分配係数： Log Pow = 3.32 (実測値) *

分解性： 加水分解性：報告なし

生分解性：難分解 (BOD = 0%, 14 日間) †

水への溶解性： 120 mg/L (25 °C) *

有機溶媒：アセトン、エタノール、エーテル、ベンゼン、アルカリ水溶液に可溶、四塩化炭素に僅かに溶解*

3. 生産量

年	平成 14 年	平成 15 年	平成 16 年	平成 17 年	平成 18 年	平成 19 年
生産量 (t)	444,954	479,608	480,772	525,424	530,077	564,775

(経済産業省 化学工業統計年報)

4. 用途

エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂の原料。フェノール樹脂、酸化防止剤などの原料。*

* HSDB ; Hazardous Substances Data Bank (U.S.National Library of Medicine)

† 通商産業公報, 1977 ; 経済産業省 2002 より引用。

5. 各国規制

(1) 国内規制

1982年の米国の国家毒性プログラム(NTP)による評価から、無毒性量を50 mg/kg 体重/日、ヒトに対する耐容一日摂取量(TDI)を0.05 mg/kg 体重/日と設定し、これに基づき食品衛生法の規格基準において、ポリカーボネート製器具及び容器・包装からのBPAの溶出試験規格を2.5 µg/ml以下と制限している(厚生省 告示第370号)。

また、化学物質排出把握管理促進法で第一種指定化学物質に指定されている。

(2) 米国

米国食品医薬品局(FDA)は現在行っている評価の中で、BPAの曝露量については健康への影響を及ぼすレベルを下回っていることを裏付ける多くの証拠があるが、新しい研究や知見が入手できれば引き続き検討を行う、としている。また消費者に対して、心配な人はポリカーボネート製のほ乳びんの代わりにガラス製のものがあることを知ってほしい、とのアドバイスをしている。

(3) EU

欧州食品安全機関(EFSA)が2006年11月にBPAの無毒性量を5 mg/kg 体重/日と評価し、TDIを0.05 mg/kg 体重/日とした(EFSA 2006)。EC指令では食品と接するプラスチック容器包装からの溶出を0.6 mg/kg以下と定めている。

[参考] EN規格ではポリカーボネート製ほ乳びん等からの溶出を0.03 µg/ml以下、一部の合成樹脂製おもちゃについての溶出を0.1 mg/l以下としている。

(4) カナダ

乳幼児等の現在のBPAの推定最大曝露量と毒性試験で影響が認められた用量との差が成人の場合に比べて十分に大きくないことから、低用量でのBPAの乳幼児への影響を考慮し、予防的アプローチとして、ポリカーボネート製のほ乳びんの輸入及び販売等の禁止と、乳児用の調製乳に使用されている缶の内面塗装からBPAの溶出を可能な限り減らす指針を策定する等のリスク管理案が公表された。(リスク管理案については2009年(平成21年)以降に施行となる見込み)。

6. 環境中への排出量

化学物質排出把握管理促進法に基づき集計された平成18年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表1に示す(経済産業省HPより)。

表 1. 平成 18 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外			
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)			
	大気	公共用 水域	土 壌	埋 立	廃棄物	下水 道	対象 業種	非対象業 種	家庭	移動体
排出・ 移動量	1,849	1,831	0	0	175,624	48	1	0	0	0
各排出量 合計	届出排出量合計 : 3,679 (kg/年)						届出外排出量合計 : 1 (kg/年)			
総排出量	3,680 (kg/年)									

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

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

動物では、F344 ラットに 10、100 mg/kg の ^{14}C -BPA を経口、腹腔内投与あるいは皮下に単回投与した試験 (Pottenger ら 2000 ; EC 2003) で、血中の親化合物は経口投与後 15 分でピーク濃度に達し、BPA が消化管から速やかに吸収されることが示された (中西ら 2005)。

なお、10 週齢の雄の Wistar ラットに 10 mg/kg の BPA を単回経口投与した試験では、投与後 1 時間で BPA の約 90% が BPA グルクロニドとして血液に検出された。また、投与後 3 時間で BPA グルクロニドの血中濃度はいったん下がるが、投与後 8 時間では投与後 1 時間とほぼ同レベルに戻ることが示された

(Miyakoda ら 2000)。また、雌の DA/Han ラットに 10、100 mg/kg の BPA を単回強制経口投与した試験でも、投与後それぞれ 90 分 (31 ng/mL) と 30 分 (150 ng/mL) で血漿中最高濃度に達し、その後は、漸次減少したが間歇的に増加が観察された (Upmeier ら 2000)。このような血中濃度の推移から BPA が腸肝循環することが示唆されている (中西ら 2005)。

ヒトでは、BPA が胃腸管から吸収され、血中から速やかに消失する (半減期 3.7 時間) と報告されている (中西ら 2005 ; Dekant & Colnot 2001)。

(2) 分布

雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に ^{14}C で標識した BPA(4,4'-isopropylidene-2- ^{14}C -diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane) の 10、100 mg/kg 体重を経口、腹腔内、又は皮下投与した試験において、その体内動態は投与経路及び雌雄で異なるとされている。経口、腹腔内投与では投与 1 時間以内、皮下投与では 4 時間後に血中濃度は最高となる (Pottenger ら 2000(K-18))。

なお、妊娠あるいは授乳中の雌ラットへの投与により、量的にはわずかであるが、胎盤やミルクを介して、胎児や児にも移行することが示されている (環境省 2004 ; Snyder ら 2000, Miyakoda ら 1999, Takahashi ら 2000)。

1 (3) 代謝

2 生物学的利用能と血漿中の放射能活性は皮下投与が最高で次に腹腔内投与で
3 あり、経口投与では顕著に低い事が示されている。これは BPA の消化管吸収性
4 が低く、さらに肝臓での初回通過効果で抱合反応を受けるためと考えられる。

5 血漿中の放射能活性は経口投与では主としてグルクロン酸抱合体であるが、腹
6 腔内投与及び皮下投与では未変化の BPA が主としてみられる。腹腔内投与と皮
7 下投与ではこの他 4 種の代謝物がみられる。過去の試験で報告された水酸化物は
8 少量しかみられず、設定用量の違いから水酸化は他の代謝経路が飽和した後に起
9 こると推測している(経済産業省 2002 ; Pottenger ら 2000)。

10 *in vitro* の試験で、組換えヒト硫酸転移酵素によって BPA が硫酸抱合をうける
11 ことが示されている。また、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞に BPA と硫酸を添加した
12 試験でも BPA の硫酸抱合体の形成が認められ、BPA が生体内で硫酸抱合される
13 ことが示唆されている(経済産業省 2002 ; Suiko ら 2000)。

14 *in vitro* で BPA を酸化剤と反応させるとビスフェノール-*o*-キノンが生じ、さ
15 らにそれを DNA とインキュベートすると DNA と結合することが示されている
16 (経済産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995b)。また、ラットに 200 mg/kg 体重
17 を単回腹腔内投与した試験あるいは 200 mg/kg 体重/日で 4、8、12、16 日間強
18 制経口投与した試験で、肝臓での DNA と共有結合することが示されている(経済
19 産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995a)。これらの結果から BPA は肝臓で 5-ヒ
20 ドロキシビスフェノールに代謝された後に反応性代謝物であるビスフェノール
21 セミキノン及び 4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ、DNA と結合することが推
22 察されているが、DNA との共有結合指数の計算からこの反応は強くないため発
23 がんには至らないと推論されている (経済産業省 2002 ; German Chemical
24 Society, 1995)。カニクイザルに、¹⁴C で標識した少量の BPA (100 µg/kg 体重)
25 を経口投与した結果、血中放射活性の半減期は雄で 13.5 時間、雌で 14.7 時間で
26 あり、腸で速やかに吸収されてグルクロン酸抱合体 (主にモノグルクロニド) に
27 代謝され、24 時間以内にその大部分が、尿中に排泄された (環境省 2004 ;
28 Kurebayashi ら 2002)。一方、同用量を雄ラットに経口投与したところ、血中
29 放射活性の半減期は、44.5 時間でサルと比べて大幅に長かった。これは、ラット
30 ではグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄があり、腸肝循環によって半減期が長くな
31 ったものと考えられており (環境省 2004 ; Kurebayashi ら 2003)、減少傾向に
32 あった血漿中の BPA やグルクロン酸抱合体が 3~8 時間後に再び上昇してピーク
33 を示したという結果がラットで報告されている (環境省 2004 ; Miyakoda ら
34 2000, Upmeier ら 2000)。ラット、マウス、ヒトの肝細胞の培養試験では、BPA
35 代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであった (環境省 2004 ; Pritchett ら
36 2002)。また、ボランティアに重水素でラベルした少量の BPA (54~90 µg/kg)
37 を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドのみみられただけで、BPA は未検
38 出であった。グルクロニドの血中濃度は約 80 分でピークに達し、24~36 時間後
39 には未検出となり、投与した全量が尿中に排泄され、半減期は血中で 5.3 時間、
40 尿中で 5.4 時間であり、ラットでみられた腸肝循環はヒトではなかった (環境省

1 2004 ; Völkel ら 2002)。

3 (4) 排泄

4 ラットにプロピル基の C-2 位を ^{14}C で標識した BPA を 800 mg/kg 体重で単回
5 経口投与した試験では、投与量の 28%が尿中(主としてグルクロン酸抱合体)に、
6 56%が糞中(未変化体 20%、水酸化物 20%、不明 16%)に排泄され、二酸化炭素と
7 しては検出されていない。投与 2 日後には尿中及び糞中への排泄量が投与量の
8 80%に達し、投与 8 日後にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は約
9 1 日と推定されている(経済産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995;
10 Knaak ら 1966)。

11 雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に ^{14}C で標識した BPA(4,4'-isopropylidene-2-
12 ^{14}C -diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane)の 10、100 mg/kg
13 体重を経口、腹腔内、又は皮下投与した試験において、その排出は速やかで腹腔
14 内、皮下投与では投与後 72 時間以内、経口投与では 18 時間以内に検出限界未満
15 となっている。いずれの投与経路においても放射能活性の大部分が糞中に排泄さ
16 れ主体は未変化体であり、尿中排泄の主体はモノグルクロニドである。また、尿
17 中への排泄はいずれの投与経路においても雌で約 2 倍高くみられている。BPA
18 とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与 7 日後には皮下、腹腔内及び経口
19 の各投与経路で各々投与放射エネルギーの 1.3 %、0.8 %、0.4 %となっている(経済産業
20 省 2002 ; Pottenger, 2000)。

21
22 Fischer344 ラット及び Sprague-Dawley ラットの雌に、 ^{14}C で標識した BPA
23 を 100 mg/kg 体重を経口投与した試験では、両系統とも放射能活性の 90%以上
24 が排泄されたものの、Fischer344 ラットでは尿中 42%、糞中 50%、体内残留
25 1.1%であったのに対し、Sprague-Dawley ラットではそれぞれ 21、70、1.4%で、
26 尿への排泄割合に系統の違いによる差がみられた (環境省 2004 ; Snyder ら
27 2000)。

32 2. 実験動物等における影響

33 (1) 高用量における影響

34 ①急性毒性試験

35 げっ歯類の経口、経皮、腹腔内、皮下投与による LD_{50} は種 (マウス、ラット、
36 ウサギ、モルモット) によって異なり、腹腔内投与で 150-800 mg/kg 体重、経口
37 投与で 1.6~5.2 g/kg 体重と、比較的大きな値が報告されている (経産省 2002、
38 German Chemical Society 1995) 。

表 6 急性毒性試験

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	1,600-5,200mg/kg*	3,200-5,000mg/kg	2,230-4,000mg/kg	4,000mg/kg
経皮 LD ₅₀	—	—	3,000-6,400mg/kg	—
腹腔内 LD ₅₀	200mg/kg	400-800mg/kg	150mg/kg	—
皮下 LD ₅₀	—	2,400mg/kg	—	—

1 * : 文献により幅がある。

2 ②亜急性毒性試験

3 雌雄 F344 ラットに BPA (0、1,000、2,000 ppm) の 103 週間混餌投与した試
 4 験は、実験期間からは慢性毒性試験のカテゴリーに入るところであるが、影響自
 5 体は比較的早く出現している。いずれの投与群でも、5 週目からは対照群と比較
 6 して有意な体重減少が認められた。摂餌量の減少は 12 週目から観察されたこと
 7 から、体重減少は BPA の直接影響であると考えられた。同様に、B6C3F1 マウ
 8 スに BPA (雄は 0、1,000、5,000 ppm、雌は 0、5,000、10,000 ppm) 混餌投与
 9 試験を行ったところ、雌雄とも 5,000 ppm 及びそれ以上の投与量で体重減少が認
 10 められた。雄では 1,000 ppm 群で多核巨大肝細胞の出現を認めたが、これは有害
 11 作用とはみなされず、1,000 ppm をマウスにおける NOAEL としている。両種で
 12 はラットの方が敏感であり、体重減少を認めた実験結果に基づき LOAEL (1,000
 13 ppm) を 50 mg/kg/日と換算した (NTP 1982)。

14 上記の 2 年間投与実験よりも敏感と思われるものとして、F344 ラットにおける
 15 91 日投与実験がある。この実験では、200 ppm 以上の全ての投与群 (13 あるい
 16 は 25 mg/kg/日に相当 ; 経産省と EC で換算が異なる) で、雄では盲腸の拡張及
 17 び膀胱内の硝子状塊が観察された。雌では 500 ppm 以上の投与群で盲腸の拡張が
 18 観察された (NTP 1982)。

19 ③内分泌系及び生殖系への影響

20 a. レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (表 7)

21 BPA は受容体結合試験ではヒトやラットのエストロゲン受容体に対して結合
 22 性を示している (17β-エストラジオール(E₂)の 1/500-1/15,000) (経済産業省
 23 2002 ; Sheeler ら 2000; Blair ら 2000; Nagel ら 1997;CERI, 2001)。ヒトエ
 24 ストロゲン受容体を導入した酵母 (ツーハイブリッドアッセイを含む) やヒト又
 25 はラットのエストロゲン受容体を導入した動物細胞を用いたレポーター遺伝子
 26 アッセイでも、エストロゲン応答配列(ERE)依存的に転写活性を示している
 27 (E₂ の 1/600-1/130,000) (経済産業省 2002 ; Sheeler ら 2000; Nishihara
 28 ら 2000; Coldham ら 1997; Gaido ら 1997; Hiroi ら 1999;Legler ら 1999;
 29 CERI, 2001; Yamasaki ら 2001)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用
 30 いたヒトエストロゲン受容体の 2 量体形成試験で BPA の EC50 値は 3.1×10⁻⁶ M
 31 であり、E₂ (EC50 値 : 1.2×10⁻¹⁰ M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (経
 32
 33

1 済産業省 2002 ; Sheeler ら 2000) 。また、BPA は内因性エストロゲン応答性
2 遺伝子に対する影響をみた試験では pS2 などのエストロゲン依存性遺伝子発現
3 の誘導能を示している。プロラクチン遺伝子のプロモーター領域を用いたレポー
4 ター遺伝子アッセイで BPA(1 nM)は転写活性能を示している (経済産業省
5 2002 ; Steinmetz ら 1997, 1998; Jorgensen ら 2000; Diel ら 2000) 。

6 7 b. ほ乳動物の生殖系に及ぼす影響

8 CD-1 マウスに BPA (0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日) の 2 世
9 代混餌投与を行った試験では、600 mg/kg 体重/日投与群において、体重減少、
10 腎及び肝重量の増加、包皮分離のわずかな遅延、F₀ 世代の精巢上体精子濃度の減
11 少が認められた。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、肝臓に小葉中心性肥大が認
12 められた。その他の所見 (交配、繁殖、妊娠率、発情周期、雌の卵胞数、児の性
13 比、生存率、精巢及び前立腺を含む病理組織学的所見等) に変化は認められなかつ
14 った (Tyl ら 2008)。

15 Sprague-Dawley ラットに BPA(0、0.001、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体
16 重/日)の 3 世代混餌投与を行った試験では、500 mg/kg 体重/日投与群で児の体重
17 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、腎における尿細管
18 の変性、肝における慢性炎症、膈開口日齢の遅延が認められた。また、500 mg/kg
19 体重/日において、F₁ 雄ラットの精巢上体の精子濃度の減少、F₃ では精巢の 1 日
20 精子産生量の減少が認められたが、F₀ 又は F₂ 世代にはいずれも有意な影響は見
21 られなかった。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、雄の全世代で肝の絶対重量
22 の減少、包皮腺分離の遅延が認められた。精巢重量の減少は、用量相関性が認め
23 られなかった (0.001 mg 投与群 : F₃ 世代、0.02、50 mg 投与群 : F₂,F₃ 世代、
24 500 mg 投与群 : F₁-F₃ 世代) (Tyl ら 2002)。

25 Sprague-Dawley ラットに BPA(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)を妊娠 1
26 日目から 20 日目まで経口投与した試験では、300 mg/kg 体重/日以上以上の投与群に
27 において、母動物の体重減少及び体重増加抑制、雄の児の肛門生殖突起間距離の短
28 縮が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠不成立、着床後の胚吸収
29 率の増加、児の体重減少、生存児数の減少、いくつかの部位において骨化中心数
30 の減少が認められたが、黄体数、着床位置、児の形態に影響は認められなかった
31 (Kim ら 2001)。

32 Sprague-Dawley 及び Alderley Park ラットに BPA (0、20、100 µg/kg 体重/
33 日、50 mg/kg 体重/日) の妊娠 6 から 21 日まで経口投与した試験では、AP ラッ
34 トにおける 50 mg 投与群でのみ、1 日精子産生量の減少、膈開口日の遅延の影響
35 が認められた。その他の群では、前立腺及び子宮など生殖臓器重量、肛門生殖突
36 起間距離等に影響は認められなかった (Tinwell ら 2002)。

37 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) の妊娠 11
38 日から出生後 21 日まで母動物に経口投与した試験では、母動物の体重、離乳時
39 [産後 21 日] の母体の臓器重量、出生数に影響は認められなかった。児におい
40 ても、出生後 1 日及び 7 日の体重、出生後 10 日の雌の性的二型核の体積、膈開

1 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
2 ヶ月齢の雄の生殖器重量等に影響は認められなかった (Kwon ら 2000)。

3 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日) を出生後
4 91 から 97 日経口投与し、3 種の餌 (RM3, CE2, Purina5002) を用い再現性を
5 試みた試験において、1 日精子産生量、精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、
6 腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった (Ashby
7 ら 2003)。

8 Crj:Donryu ラットに BPA (0、0.006、6 mg/kg 体重/日) の妊娠 2 日から出生
9 後 21 日まで母動物に経口投与した試験では、母及び児の体重、一腹あたりの児
10 の数、生殖臓器の形態、膻開口日齢、子宮重量、卵子数、血清 FSH 及び LH 等
11 に影響は認められなかった (Yoshida ら 2004)。

12
13 その他の生殖・発生毒性試験について、表 8 に示した。

14 15 ④遺伝毒性試験

16 BPA は、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフ
17 オーマ L5178Y 細胞及びチャイニーズハムスター V79 細胞を用いる遺伝子突然変
18 異試験で S9 の存在下、非存在下において陰性であった。チャイニーズハムスタ
19 ー CHO 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 存在下、細胞毒性を示す濃度で染色
20 体異常誘発の報告があったが再現性はなかった。またラット培養肝臓上皮細胞
21 (RL1 細胞) を用いる染色体異常試験で陰性であった (EC 2003)。ただしヒト
22 RSa 細胞に対しては変異原性が陽性とされている (Takahashi ら 2001)。ICR
23 マウスに BPA を単回投与し小核出現の頻度を測定したが、小核頻度の増加は見
24 られず、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陰性であった。シリアン
25 ハムスター胚 (SHE) 細胞に BPA を曝露した際に、異数性細胞の出現が見られ
26 ており、BPA については異数性細胞を誘発する作用があると判断されている (EC
27 2003)。BPA はチャイニーズハムスター CHO-K1 細胞に異数性細胞を誘発し、高
28 用量で姉妹染色分体交換 (SCE)、コメットアッセイ陽性の結果を与えた (Tayama
29 ら 2008)。BPA は *in vitro* において微小管蛋白質の重合を阻害することが示され
30 ている (EC 2003)。BPA を雌マウスに慢性曝露した実験から、BPA は体細胞及
31 び卵巣に対して異数性細胞を誘発する可能性が示唆された (Lenie ら 2008)。しか
32 し、BPA はマウスの卵巣に減数分裂の停止を起こすが、異数性細胞は誘発しない
33 とする報告がある (Eichenlaub-Ritter ら 2008)。BPA をペルオキシダーゼ存在下
34 あるいは P450 存在下でラット DNA と反応させると、DNA 付加体が形成された
35 ことから、BPA の代謝物は DNA と反応するが、その作用は弱いと考えられてい
36 る (German Chemical Society 1995)。SD ラットに BPA を投与し肝臓の DNA
37 付加体形成を調べると、複数の付加体が検出された (EC 2003)。

38 BPA は *in vitro* において、その代謝物が DNA に付加体を形成するほか、微小
39 管の形成阻害、異数性細胞の出現を誘発することが認められているが、細菌や哺
40 乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験や染色体異常試験で陰性となっており、

1 DNA の損傷は突然変異（発がん）に結びつくとは考えにくい。ラットに BPA を
2 経口投与すると肝臓に DNA 付加体が形成されるが、*in vivo* 小核試験は陰性であ
3 る。ただし小核試験は骨髄の DNA 損傷を観察しており、肝臓の突然変異を調べ
4 るべきである。しかし、*in vitro* の結果から考えて肝臓の突然変異も陰性になる
5 可能性が高い。*in vivo* の異数性細胞出現については結論が出ていないようだが、
6 異数性細胞の出現は、DNA 損傷とは別な原因（微小管形成阻害）によると考え
7 られ、閾値の可能性が考えられる。

9 ⑤発がん性試験

10 マウス及びラットについて 2 年間の発がん性試験が行われている (NTP 1982)。

11 B6C3F₁ マウス(雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢)に BPA (1,000、5,000 ppm ; 雄
12 150、750 mg/kg 体重/日相当、雌 0、750、1500 mg/kg 体重/日)の 2 年間混餌投
13 与を行った試験では、雄の 1,000 ppm 投与群で白血病及びリンパ腫の発生率に有
14 意な増加を認めたが、用量に依存した発生数の増加はみられなかった。雄の両投
15 与群で、肝臓の多核巨細胞の用量に依存した発生率の増加を認めたが、腫瘍の発
16 生率に増加はみられなかった。雌では投与に関連した腫瘍の増加はみられなか
17 った。また、雄の 5,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で体重減少がみられている
18 (NTP, 1982)。

19 Fisher ラットに BPA(0、0.05、7.5、30、120 mg/kg 体重/日)を妊娠 1 日から
20 出生後 21 日まで母動物に経口投与した試験では、120 mg/kg 体重/日投与群の母
21 動物の体重増加が抑制された。妊娠数、妊娠期間、平均着床数、新生児数及び性
22 比に影響は認められなかった。5 週齢の雄の児に発がん物質
23 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl(DMBA)) を皮下投与した結果、発がんは誘発さ
24 れなかった。また、BPA 単独投与された雄の児の体重、前立腺重量、精巣重量、
25 精巣上体重量に影響は認められなかった (Ichihara ら 2003)。

26 Fischer344 ラット(雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢)に BPA (0、1,000、2,000 ppm ;
27 雄 74、148 mg/kg 体重/日相当、雌 74、135 mg/kg 体重/日相当)の 2 年間混餌投
28 与を行った試験では、雄の 2,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で白血病の発生率
29 に増加がみられたが、有意差を認めなかった。雄では両投与群で精巣間細胞腫の
30 発生率に有意な増加を認めたが、背景データでは、この腫瘍は老齢の Fischer344
31 ラットの雄に高い頻度で見られるため、投与に関連した影響ではないと考えられ
32 た。また、雌雄の両投与群で、体重減少及び混餌量の減少がみられている (NTP
33 1982)。(この 1,000 ppm の投与量は、米国 EPA がリスク評価を行なう際に、
34 50 mg/kg 体重/日と換算し直している。)

36 ⑥免疫毒性試験

37 現時点で、免疫系への影響に関する報告はない (経済産業省 2002)。
38

1 | (2) 低用量における影響

2 | ①急性毒性試験

3 | 10 µg/kg 体重の BPA をマウスに単回投与した場合に、血漿インスリン上昇が
4 | 報告されている。数回反復投与をした後には膵臓β細胞にも影響が認められてい
5 | る (Alonso-Magdalena ら 2006)。

7 | ②亜急性毒性試験

8 | 酸化ストレスの昂進を示唆したものとして、Wistar ラットに 0.2、2、20 µg/kg
9 | 体重/日の BPA を 30 日間経口投与すると、全ての投与群の肝ミトコンドリア及び
10 | ミクロソーム分画において、抗酸化にかかわる酵素 (super oxide dismutase、
11 | catalase、glutathione peroxidase、glutathione reductase) の活性が低下し、過
12 | 酸化水素及び脂質過酸化のレベルが上昇したという報告がある (Bindhumol ら
13 | 2003)。

15 | ③内分泌系及び生殖系への影響

16 | a. 生殖毒性

17 | BPA は、環境中あるいはヒト血液中に存在する濃度で、マウス初期胚の発育
18 | に影響を与える。その作用は、エストロゲン受容体を介したものであるとの報告
19 | がある (Takai ら 2000)。

20 | CF-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 から 17 日に混餌投
21 | 与した試験では、前立腺重量の増加が認められた (Nagel ら 1997)。

22 | CF-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から 17 日目に経
23 | 口投与した試験では、2 µg/kg 体重/日以上投与群の雄に精巣の絶対重量の増加、
24 | 一日精子生産量の増加が認められたが、前立腺重量は変化しなかった。雌の生殖
25 | 臓器重量及び膻開口日齢に影響は認められなかった (Ashby ら 1999)。

26 | CF-1 マウスに BPA (0、0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から
27 | 17 日目に経口投与した試験では、妊娠率、妊娠期間、一腹あたりの児の数、生存
28 | 率、精子産生数に変化はなく、脳、腎臓、肝臓、精巣上体、包皮、前立腺、精囊、
29 | 精巣の重量と組織変化に影響は認められなかった。F₁ 世代で 20、200 µg/kg 体重
30 | /日投与群の出生後 90 日目の体重増加が認められた (Cagen ら 1999a)。

31 | C57BL/6N マウスに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日) の妊娠 11 から 17
32 | 日に経口投与した試験では、雄の児の精囊重量に用量反応関係はなく、精巣と精
33 | 巣上体の絶対重量及び比重量においても変化は認められなかった。精子密度、精
34 | 巣、精囊、前立腺、精巣上体の病理組織学的所見においても影響は認められな
35 | かった (Nagao ら 2002)。

36 | CD-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から 17 日まで経
37 | 口投与した試験では、8 及び 12 週齢で精巣比重量が低下したが、用量相関は認
38 | められなかった。また、8 週齢で雄の攻撃性の増加が認められたが、12 週齢で
39 | 変化はなかった。血清テストステロン濃度についても変化はなかった (Kawai ら
40 | 2003)。

1 CF-1 マウスに BPA (0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 11 日から 17 日経口投
2 与した試験では、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上との投与群で、体重の減少、前立腺重量の増
3 加、精巣上体重量の減少が認められたが、用量相関は認められなかった。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$
4 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認められた (vom Saal ら 1998)。

5 Swiss マウスに BPA(0、5、25、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日[‡])を雄に 30 日間経口投与し、
6 未投与の雌と交配させた試験では、雌の 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上との投与群で妊娠率
7 の低下、全投与群で吸収数及び吸収率の増加が認められたが、着床数、生存児数
8 に影響はなかった。雄では、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上との投与群で 1 日精子産生量の
9 減少、精巣及び精巣上体の精子数の減少が認められた。用量相関はなかったが、
10 精巣の絶対重量の減少、比重量の増加が認められたが、精巣上体及び包皮腺の重
11 量に影響はなかった (Al-Hiyasat ら 2003)。

12 CD-1 マウスに BPA (0、25、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 9 日から出産 (妊娠
13 20 日) まで埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与した試験では、膣開口日齢に
14 ついて有意な影響は認められなかったが、発情期の延長が認められた (Markey
15 ら 2003)。

16 CD-1 マウスに BPA (0、25、250 ng/kg 体重/日) を妊娠 9 日から出生後 4 日
17 まで埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与した試験では、卵巣摘出したマウス
18 において、エストラジオールへの乳腺感受性の増大等の乳腺の細胞及び組織レベ
19 ルの影響が認められた (Muñoz-de-Toro ら 2005)。

20 CF-1 マウスに BPA(0、2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)の妊娠 11 日から 17 日まで経口投与
21 した試験では、雌の児に、発情期及び膣開口日齢の早期化、出生後 22 日の体重
22 の増加が認められた (Howdeshell ら 1999)。

23 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、0.2、2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) の 2 世
24 代経口投与を行った試験では、体重、生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、繁
25 殖、妊娠期間、着床数、F1 及び F2 世代の生後発達及び性成熟、オープンフィー
26 ルドテスト、水迷路試験、病理組織学的所見等に BPA 投与に関連した影響は認
27 められなかった。肛門生殖突起間距離等一部の影響は、対照群といずれかの投与
28 群との間に有意な差がみられたが、その差は僅かであり、世代間に一貫性が認め
29 られないことから、BPA 投与との関連や毒性学的意義を示すものではなかった
30 (Ema ら 2001)。

31 LE ラットに BPA (0.002、0.02、0.2 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から出生後
32 18 日まで母動物に経口投与した試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖
33 突起間距離等に影響は認められなかった (Howdeshell ら 2008)。

34 Sprague-Dawley ラット (雄) に BPA (0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg 体
35 重/日) を 91 日齢から 6 日間経口投与した試験では、全投与群で 1 日精子産生量
36 の減少が認められた (Sakaue ら 2001)。

37 Wistar ラットに BPA (0、0.01、0.1、1.0、10 ppm [=最高用量群 0.775–4.022

[‡] 原著では、 ng/kg 体重/日となっているが、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と思われる。(NTP 2008、Willhite
ら 2008、Goodman ら 2006 参照)

1 mg/kg 体重/日)) の交配前 14 日から出生後 22 日まで計 10 週間飲水投与した試
2 験では、体重、出生数、生存率、児の精巣・前立腺等の絶対及び比重量、一日精
3 子生産量、精巣の病理組織に影響は認められなかった (Cagen ら 1999)。

4 5 b. 発達毒性

6 CD-1 マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 14-18 日目に経口投与した
7 試験では、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
8 の増加、尿道奇形等が報告された (Timms ら 2005)。

9 CD-1 マウスに BPA (0、50 µg/kg 体重/日) を妊娠 16 から 18 日まで経口投与
10 した試験では、出生体重及び雌の肛門生殖突起間距離に変化は認められなかった
11 が、雄では肛門生殖突起間距離が増加し、前立腺重量の増加も認められた (Gupta
12 ら 2000)。

13 マウス (20 日から 22 日齢) に BPA (0、0.02、0.04、0.1 mg/kg 体重/日) を
14 6 日から 8 日間経口投与後、卵母細胞を摘出し検査した試験では、卵母細胞の減
15 数分裂の異常の用量依存的増加が認められた (Hunt ら 2003)。

16 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、1、10 mg/L [= 0、0.1、1.2 mg/kg 体重
17 /日) の妊娠 6 日から授乳まで母動物に飲水投与した試験では、出生後 4-11 日の
18 体重増加が認められたが、用量依存性はなかった。また、1.2 mg/kg 体重/日投与
19 群において、4-6 ヶ月の発情周期の減少、血漿中の黄体ホルモン (LH) の低下が
20 見られた。一腹あたりの児の数、性比、膣開口日齢及び肛門生殖突起間距離に、
21 影響は認められなかった (Rubin ら 2001)。

22 Wistar ラットに BPA (0、25 µg/kg 体重/日) の妊娠 8 日から 23 日までミニポ
23 ンプを用いて皮下投与した試験では、膣開口日齢の早期化、乳管の過形成が認め
24 られた (Durando ら 2007)。また同じくミニポンプを用いて妊娠 9 日から出生後
25 1 日まで皮下投与した試験では、膣開口日齢に影響は認められなかった。乳管の
26 過形成の増加、出生後 50 日及び 95 日に篩様構造が認められた (Murray ら 2007)。

27 Long-Evans ラットに BPA (0、2.4 µg/kg 体重/日) を妊娠 12 日から出生後 21
28 日まで母動物に経口投与した試験では、出生後 90 日の精巣重量が減少した。血
29 清 LH 及びテストステロンにおいては、影響は認められなかった。また、同じ試
30 験内で、BPA (0、2.4、10 µg/kg 体重/日、100、200 mg/kg 体重/日) を出生後
31 21 日から 35 日まで経口投与した試験では、血清 LH 及びテストステロンの減少
32 が、2.4 µg/kg 体重/日投与群で認められたが、10 µg/kg 体重/日以上
33 以上の群の投与群では認められなかった (Akingbemi ら 2004)。

34 Wistar ラットに BPA(0、25、250 µg/kg 体重/日)を妊娠 8 日から 23 日 (出産)
35 まで埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与した試験では、前立腺の細胞の変化
36 (出生後 30 日における前立腺の管周囲の間質性 AR [アンドロゲンレセプター]
37 及び酸ホスファターゼ発現の変化 ; 120 日齢では変化なし、出生後 30 日と 120
38 日の視交叉の estrogen receptor β(ERβ)の増加) が認められた。前立腺重量に変
39 化はなかった (Ramos ら 2003)。

1 その他の生殖・発生毒性試験について、表9に示した。

3 ④発がん性試験

4 BALB/c マウスに BPA (20 µg/kg 体重/日) を妊娠 13 から 18 日まで経口投与
5 した試験では、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
6 形のマーカー) の発現の増加が認められたが、前立腺に形態学的変化はなかった
7 (Ogura ら 2007)。

8 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を出生後 1、3、5 日に
9 皮下投与した試験では、前立腺の大きさ、前立腺核に影響は認められず、前立腺
10 の間質及び皮過形成の変化は認められなかった。また、90 日齢にテストステロン
11 及びエストラジオールの追加投与により、前立腺核の非定型の増加、前立腺のホ
12 スホジエステラーゼ 4 型発現の増加が認められ、前立腺上皮内腫瘍性病変の発現
13 を引きおこした。しかし、成熟期にホルモン治療を受けなかった投与群は、対照
14 群と有意な差はなかった (Ho ら 2006)

15 ⑤免疫毒性試験

16 現時点で、免疫系への影響に関する報告はない (経済産業省 2002) 。

17 ⑥発達神経毒性試験

18 C57BL-6 マウスに BPA(0、2、200 µg/kg 体重/日)を妊娠 3 日から出生後 21 日
19 まで母動物に経口投与した試験では、児の大きさ、出生後 21 日の体重、肛門生
20 殖突起間距離及び空間記憶に変化は認められなかった。200 µg/kg 体重/日投与群
21 で思春期早発、不安増加が認められた (Ryan ら 2006)。

22 CD-1 マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 14 日から 18 日まで経口投
23 与し、さらに、各群の児に 2-2.5 ヶ月齢交配させ、BPA (0、10 µg/kg 体重/日)
24 を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与した試験では、母及び児の体重増加、一腹あ
25 たりの児の数、性比、児の反射発達への影響は認められなかった。F₀ 世代の BPA
26 投与により、母性行動の減少、巣作り時間の増加が認められた (Palanza ら 2002)。

27 CD-1 マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から出生後 8 日まで
28 母動物に経口投与をした試験では、探索行動の性差の減少、新奇性追及の性差の
29 減少 (例：歩行運動、雄で低下、雌で増加) が認められた (Gioiosa ら 2007)。

30 CD-1 マウス又は C57BL/6J マウスに BPA(0、250 ng/kg 体重/日)を妊娠 8 日か
31 ら出生後 2 日まで母動物に埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与し、出生後 25
32 日の雌の児の卵巣摘出後、17β-エストラジオール (E₂; 0、0.5、1 µg/kg 体重/日)
33 を皮下投与した試験では、両系統で思春期の E₂ 反応変化 (CD-1 マウスの影響の
34 方がわずかに強い) が認められた (Wadia ら 2007)。

35 F344 ラットに BPA (0、100 µg/kg 体重/日) を妊娠 3 日から出生後 20 日まで
36 母動物に経口投与した試験では、母体重及び臓器重量に変化は認められなかった。
37 雄の児への影響をみたところ、新生児の死亡率、体重量及び臓器重量に変化は認
38 められなかった。また、オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成
39

1 績に影響は認められなかったが、出生後 105 日の回避行動は低下した。BPA 投
2 与は、トラニルシプロミン (Tcy) の腹腔内注射による Tcy 誘発性の自発運動の
3 増加を阻害したが、Tcy 誘発性の飼育行動における低下には抑制作用を示さな
4 かった (Negishi ら 2004)。

5 Wistar ラットに BPA (0、0.1、1 mg/L [= 0、30、300 µg/kg 体重/日]) を
6 妊娠 1 日から出生後 21 日まで母動物に飲水投与した試験では、児に生殖臓器、
7 肛門生殖突起間距離、生殖行動及び発情周期に変化はなかった。オープンフィー
8 ルド試験及び青班核に性差の減少が認められた (Kubo ら 2003)。

9 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から出生後
10 25 日まで母動物に経口投与した試験では、児で新しいことへの活動低下、衝動性
11 の低下が認められた (Adriani ら 2003)。

12 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から出生後
13 21 日まで母動物に経口投与した試験では、出生後 35 及び 45 日の探索行動の増
14 加、出生後 45 日の社会的毛づくろい (Social grooming) の減少が認められた
15 (Porrini ら 2005)。

16 Wistar ラットに BPA (0、0.1 ppm [=15 µg/kg 体重/日]) を妊娠 13 日から出
17 産まで母動物に飲水投与し、6 週から 9 週齢の雌雄の児についてした試験では、
18 主に雄への影響により、立ち上がり、オープンフィールド試験及びもがき反応の
19 性差の減少が認められた。回避及び迷路試験には投与と関連した影響はなかった。
20 (Fujimoto ら 2006)。

21 F344 ラットに BPA (0、100、250 µg/kg 体重/日) を出生後 1 日から 14 日ま
22 で経口投与した試験では、体重、出生後 33 日目の遊泳行動及び刺激行動、出生
23 後 34-37 日目の迷路試験に影響は認められなかった。性差による行動に用量依
24 存的な影響は認められなかった (Carr ら 2003)。

25 Wistar ラットに BPA(0、5 mg/L=1.5 mg/kg 体重/日)を妊娠 1 日から出生後 21
26 日まで母動物に飲水投与した試験では、活動性、回避記憶の性差の減少が認めら
27 れた。血清 FSH、E₂、LH、テストステロン濃度には、影響は認められず、精巢、
28 精巢上体、腹側前立腺、子宮、卵巣重量においても変化はなかった (Kubo ら 2001)。

29 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、40、400 µg/kg 体重/日) を交配前 10 日
30 から出生後 21 日 (低用量群) 又は妊娠 14 日から出生後 6 日まで (高用量群) の
31 経口投与した試験では、遊戯行動の変化 (特に雌の行動の男性化) が認められた
32 (Dessi-Fulgheri ら 2002)。

33 Long-Evans ラット (雄) に BPA(50 µg/kg 体重/日)を出生後 0 日から 3 日まで
34 計 4 回皮下投与した試験では、オープンアームへのエントリー回数が減少した
35 (Patisaul ら 2008)。

36 アフリカミドリザルに BPA(0.05 mg/kg 体重/日)を卵巣摘出した雌に 28 日間非
37 経口により投与した試験では、BPA の単独投与では、脳中スパイン数及びシナプ
38 ス形成に影響は認められなかった (Leranth ら 2008)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

3. ヒトにおける影響

ヒトの疫学データにおける BPA の尿中濃度と成人の健康の関連についての報告では、年齢、性別等の調整後、尿中の BPA 濃度と心血管及び糖尿病の診断との関連が認められている。また、尿中の BPA 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が認められている (Lang ら 2008)。

生殖年齢にある女性について、BPA を測定したところ、エストロゲン依存性疾患である子宮内膜増殖症患者では、BPA の血清中濃度が低いことが明らかになった。子宮内膜増殖症患者においては、BPA の代謝が亢進していることが示唆された (Hiroi ら 2004)。

BPA はヒト血液中のみならず、臍帯血、卵胞液、羊水中にも存在することが明らかになった。羊水中濃度は、妊娠 37 週-40 週に比べて妊娠 16-20 週で高い (Ikezuki ら 2002)。

女性の血液中 BPA 濃度は、アンドロゲン濃度と関連があり、排卵障害と高アンドロゲンを特徴とする多嚢胞性卵巣患者では高値であった (Takeuchi ら 2002b)。

Vandenberg ら (2007, 2009) により、BPA に曝露したコホート調査がレビュー (概説) されている。

BPA の尿中濃度の上昇と、職業曝露を受けた男性の卵胞刺激ホルモン (FSH) の減少との関係が報告された (Hanaoka ら 2002)。

3 回以上の流産経験のある 45 人の女性と出産及び不妊経験のない 35 人の女性を調べた日本の報告では、血清 BPA 濃度の高値と再発性流産の増加の関係が報告された (Sugiura-Ogasawara ら 2005)。

404 人の女性の BPA の尿中濃度と、出生体重及び身長、頭囲、妊娠期間との関係を調べたアメリカの報告では、有意な関係は認められなかった (Wolff ら 2008)。

BPA の尿中濃度と、DNA 損傷のマーカーとの関連が報告された (Yang ら 2006)。

BPA の血中濃度と胎児の染色体欠損との関連が報告された (Yamada ら 2002)。

血清中の BPA を測定した結果、不妊女性と妊娠女性との BPA 濃度に差はなかった (Kuroda ら 2003)。

日本人の不妊女性における BPA の尿中濃度と子宮内膜症について横断的研究を行った結果、関連性は認められなかった (Itoh ら 2007)。

アメリカにおいて、遊離 BPA 濃度と妊娠期間及び児の体重との関係を調べた結果、関連性は認められなかった (Padmanabhan ら 2008)。

BPA の粉塵との接触により、軽度の皮膚刺激性が報告されている (経済産業省 2002 ; 産業中毒便覧)。

BPA のエポキシ化物を主成分とし、BPA を微量に含む歯科用複合樹脂を 4 年間使用後、手に皮膚炎が発生した女性歯科技工師にアレルギー反応検査を実施したところ、主成分に反応せず、その後 0.014 又は 0.015% の BPA を含む樹脂及び BPA 単品で行ったパッチテストで陽性反応を示したという報告が 1 例ある。なお、被験者は樹脂に不純物として含まれるホルムアルデヒドにも陽性を示している。BPA とホルムアルデヒドの相互作用も疑われ、また、実際に使用されていた樹脂の成分は

1 不明であり、BPA とホルムアルデヒドの相互作用を含め、どの物質が原因であった
2 のかは明らかとなっていない(経済産業省 2002 ; Jolanki ら 1995)。

3 皮膚病の病歴も家族歴もない 53 才の男性が種々の液体ワックスを使用した作業
4 に 5 年間従事し、右手、鼻部に皮膚炎を発症した。液体ワックスを用いたパッチテ
5 ストの結果、2 種類で陽性の結果であったが、これらは BPA を含有する唯一のもの
6 であった。このため、さらにパッチテストを実施した結果、1%の BPA で陽性反応
7 を示したことから、皮膚炎の原因物質として BPA が考えられた (環境省 2004 ;
8 Freeman ら 1984)。

9 義歯を使用していた 65 才の女性が口や舌の灼熱感を訴え、パッチテストでは
10 BPA 及びこれを含むエポキシ樹脂に陽性反応を示したことから、義歯の修復処置で
11 よく使用されるエポキシ樹脂から溶け出した BPA による感作が原因と考えられた
12 (環境省 2004 ; van Joost ら 1988)。

13 ヒトに対する発がん性の報告はない (経済産業省 2002、環境省 2004)。
14
15

16 4. ヒトに対する曝露量の推定

17 ①環境省 (2004)

18 一般環境大気、水 (飲料水及び地下水) 及び食物の実測値を用いて、日本人に対
19 する曝露の推定を行った (表 2)。化学物質の人による一日曝露量の算出に際して
20 は、ヒトの一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌摂取量をそれぞれ 15 m³、2 L、
21 2,000 g 及び 0.15 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。
22

表2 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	1日曝露量	
平均	大気 一般環境大気 室内空気	0.0005 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満(2003) データは得られなかった	0.00015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満 データは得られなかった	
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.0085 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(1998) 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2001~2002) 0.044 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2002~2003)	0.00034 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の報告がある 0.0004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満程度 0.0018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度	
	食物 土壌	0.0005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(2002~2003) 0.005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1998)	0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満 0.000015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満	
	最大値等	大気 一般環境大気 室内空気	0.001 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2003) データは得られなかった	0.0003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度 データは得られなかった
		水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.024 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(1998) 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2001~2002) 19 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2002~2003)	0.00096 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の報告がある 0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度 0.76 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度
		食物 土壌	0.0019 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(2002~2003) 2.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(1998)	0.076 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度 0.0081 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

ヒトの一日曝露量の集計結果を表3に示す。吸入曝露の一日曝露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日曝露されるという前提では0.0003 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(濃度としては0.001 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。

経口曝露による一日曝露量の予測最大量は、地下水、食物及び土壌のデータから算定すると0.090 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、食物、土壌及び限られた飲料水のデータから算定した参考値は0.085 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

総曝露量を一般環境大気、地下水、食物及び土壌のデータから推定すると、一日曝露量の予測最大量は0.090 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

表3 ヒトの一日曝露量

		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
大気	一般環境大気	<u>0.00015</u>	0.0003
	室内空気		
水質	飲料水	(0.00034)	(0.00096)
	地下水	<u>0.0004</u>	0.006
	公共用水域・淡水	(0.0018)	(0.76)
食物		<u>0.02</u>	0.076
土壌		<u>0.000015</u>	0.0081
経口曝露量合計		<u>0.020415</u>	0.0901
総曝露量		<u>0.020565</u>	0.0904

①アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出限界未満」とされたもの。

②()内の数字は、経口曝露量合計の算出に用いていない。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

②産業技術総合研究所（中西ら 2005）

二つの方法を用いて、一日曝露量を推算した（表4）。ひとつ目の方法では、考えうる主要な曝露源（大気、水、食事、缶詰、食器、おもちゃ等）のBPA含有量又は溶出量等を測定し、これらの値を用いて推算した。なお、年齢によって主要な曝露源が変化するので、6つの年齢階級に分けて推算した。別の方法では、尿中の濃度から曝露量を推算した。

表4 BPAの1日曝露量

推算方法	対象	時期(年)	1日曝露量(μg/kg体重/日)			
			男		女	
			平均値	95パーセンタイル	平均値	95パーセンタイル
経路別曝露量	0~5ヶ月児	1998	0.055	0.11	0.062	0.16
	6~11ヶ月児	1998	0.18	0.34	0.20	0.39
	1~6歳児	1998	1.2	3.9	1.2	4.1
	7~14歳児	95~00	0.50~0.58	1.2~1.4	0.43~0.53	1.0~1.3
	7~14歳児	01~02	0.34~0.36	0.77~0.79	0.33~0.34	0.75~0.77
	15~19歳児	95~00	0.30~0.40	0.77~1.1	0.29~0.34	0.68~0.85
	15~19歳児	01~02	0.20	0.44~0.46	0.20~0.21	0.49
	20歳以上	95~00	0.38~0.45	1.0~1.2	0.32~0.36	0.81~0.93
	20歳以上	01~02	0.19	0.44	0.23	0.55~0.56
尿中濃度	成人	近年	0.028~0.049	0.037~0.064	0.034~0.059	0.043~0.075

1
2 主要な曝露源の各経路からの曝露量(男性)の推算した結果を表5に示す。
3

表5 1998年の各年齢階級の経路別曝露量[μg/kg体重/日]の平均値(男性)

曝露経路	0~5ヶ月	6~11ヶ月	1~6歳	7~14歳	5~19歳	20歳以上
母乳	0	0	—	—	—	—
調製乳	0.012	0.0096	—	—	—	—
ほ乳びん	0.015	0.014	—	—	—	—
離乳食	—	0.085	—	—	—	—
おもちゃ	0.026	0.069	—	—	—	—
大気	0.0026	0.0024	0.0021	0.0017	0.0015	0.0015
飲料水	—	—	0.012	0.0053	0.0029	0.0027
缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.20	0.29
非缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.13	0.12
食器	—	—	0.40	0.12	0.024	0.022
一日摂取量	0.028(母乳) 0.055(調製乳)	0.16(母乳) 0.18(調製乳)	1.2	0.55	0.36	0.43

4
5
6 IV. 国際機関等の評価
7 1. 国際がん研究機関(IARC)
8 発がん性について評価されていない。

1
2 **2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)**
3 **(1) 経口 Rfd (IRIS 1993)**

影響	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (Rfd)
ラットの混餌投与試験における体重減少 NTP 1982	NOEL : なし LOAEL : 1,000ppm (= 50 mg/kg 体重/日)	1,000 (種差・個体差・亜急性毒性から慢性毒性への不確実性 : 各 10)	1	0.05 mg/kg 体重/日

4
5 **(2) 発がん性**
6 発がん性について評価されていない(2008)。

7
8 **3. 米国産業衛生専門家会議(ACGIH 2001)**
9 発がん性について評価されていない。

10
11 **4. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム (NTP 2008)**

12 BPA の現在の胎児及び乳幼児への曝露量において、脳、行動、及び前立腺への
13 影響について多少の懸念がある。また、乳腺及び女児の思春期早発について、懸
14 念はあるがごく僅かである。妊娠女性の BPA 曝露が胎児や新生児の死亡、先天
15 異常、児の低体重及び成長抑制の原因になることについての懸念はないと考えて
16 よい。BPA の成人への非職業曝露による生殖影響についての懸念は無視でき、職
17 業上高濃度曝露された労働者について懸念はあるがごく僅かである。

18
19 **5. 米国食品医薬品庁 (FDA 2008 年ドラフト版)**

20 全身毒性における NOAEL を、2つの多世代試験 (Ty1 2002:ラット 3 世代
21 試験、Ty1 2008:マウス 2 世代試験) により、5 mg/kg 体重/日 (5000 µg/kg 体
22 重/日) とした。食品へ接触する製品からの幼児及び成人の BPA 摂取量は、それ
23 ぞれ 2.42 µg/kg 体重/日及び 0.185 µg/kg 体重/日と推定され、NOAEL に対して
24 幼児で 2,000 分の 1、成人で 27,000 分の 1 となる。現在の食品接触による BPA
25 曝露レベルは、十分安全であり、前立腺と発達神経及び行動毒性のような注目さ
26 れたエンドポイントについて検討したデータは、NOAEL を変更する根拠とする
27 には不十分である。

28 現在の食品接触による曝露のレベルでは、適正な安全があると結論づけた。他
29 の FDA 規制製品による BPA 曝露の安全性評価については、今後別の報告書を発
30 表する予定である。

31
32 **6. 欧州委員会 (EC : European Comiission 2003)**

33 生殖発生毒性における NOAEL は、ラット 3 世代試験 (Ty1 2002) の 500
34 mg/kg 体重/日群で、受胎能及び生後発達に対する影響が認められていることから、

1 暫定的に 50 mg/kg 体重/日とした。また、一般毒性においては、マウスの 2 年間
2 混餌投与試験 (NTP 1982) の 120 mg/kg 体重/日で肝細胞の多核巨細胞化が認め
3 られていることから、NOAEL は特定できなかつたが、LOAEL を 120 mg/kg 体
4 重/日とした。

6 | 7. 欧州食品安全機関 (EFSA 2006)

7 げっ歯類の試験で得られた NOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を用い
8 て、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日とした。

9 2008 年に発表された AFC パネル (食品添加物、調味料、加工用助剤及び食品
10 に接触する材料についてのパネル) によれば、母親が体内で BPA を急速に代謝
11 し排出するためヒト胎児の BPA 曝露量は無視できる。さらに新生児も 1 mg/kg
12 体重/日以下の BPA は同様に代謝できる。AFC パネルは、先のリスク評価におい
13 て、ラットでの影響についての NOAEL 5 mg/kg 体重/日をもとに安全係数 100
14 を用いて TDI 0.05 mg/kg 体重/日を設定しており、この TDI は胎児や新生児を含
15 む消費者の安全性には十分な余裕があると結論した。

16 | 8. カナダ保健省・環境省 (Environment Canada/ Health Canada 2008)

17 SD ラット (Tyl ら 2002) 及び CD-1 マウス (Tyl ら 2007; Tyl ら 2008 と同様)
18 におけ多世代試験の NOAEL の 5 mg/kg 体重/日 (全身影響) 及び 50 mg/kg 体重
19 /日 (生殖発生毒性) に基づけば、乳児の BPA 曝露安全域は、種差や個体差を考
20 慮しても十分大きいと考えられる。

21 しかし、げっ歯類における BPA の神経発達や行動への影響に関するデータは、
22 極めて不確実ではあるが、現在のヒトの BPA 曝露レベルと同じか、1~2 桁程度
23 の違いの投与量で潜在的な影響があることを示唆している。トキシコキネティク
24 スと代謝に係るデータからは、妊娠女性とその胎児及び乳幼児は潜在的に BPA
25 の影響を受けやすいことが示唆され、また動物試験からは、げっ歯類では発達期
26 の感受性が高まる傾向が示唆されることから、BPA のヒトの健康リスクを特徴づ
27 けるには予防的アプローチを適用することが適当であると考えられる。

28 | 9. 日本産業衛生学会 (2001)

29 発がん性について評価されていない。

30 | 10. 欧州化学品局 (ECB 2008)

31 2003 年に公表されたリスク評価書の改訂版を公表し、「追加の情報、試験が
32 必要である」としていた部分の試験結果、及び 2007 年までに発表された新しい文
33 献を盛り込んだ。

34 淡水及び海水においては PNEC (Predicted No-Effect Concentration ; 無
35 影響濃度予測値) を用いるとリスクは認められない。しかしながら、BPA のカ
36 タツムリなどの軟体動物に対する影響に不確かな点がある。この点に関して、英
37 国政府が実施中の試験の結果が 2008 年中に出る予定 (公表が遅れている様子)。
38
39
40

1 公表され次第、更新致します。) であり、それを考慮するとともに、さらなる情
2 報あるいは試験が必要である。

3 陸生環境や大気環境及び淡水中・陸上・海水中の食物連鎖を介した二次毒性に
4 適用される現状では追加の情報、試験の必要はない。すでに実施されているリス
5 ク削減措置以上の対策は必要ない。本結論は、排水処理施設の微生物のリスク及
6 び、すべてのライフサイクルの段階に適用される。

9 V. 食品健康影響評価

10 1. ヒトに対する健康影響の指標ヒトに対する健康影響有害性の確認

11 BPA は 1997 年 (平成 9 年) 頃から内分泌系及び生殖系への影響が懸念され、こ
12 れらの影響に関する試験結果が多く報告されている。ヒトが BPA に曝露されて生
13 殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、げっ歯類を使った動
14 物実験では、妊娠又は授乳中に高用量の BPA の曝露を受けると児動物において、
15 思春期遅延 (≥ 50 mg/kg 体重/日)、成長低下 (≥ 300 mg/kg 体重/日)、生存率低下
16 (≥ 500 mg/kg 体重/日) などの発達への影響が報告されている。一方、低用量曝露
17 では、神経と行動の変化 (≥ 10 μ g/kg 体重/日)、前立腺の前がん病変 (10 μ g/kg 体
18 重/日)、乳腺の前がん病変 (0.0025-1 mg/kg 体重/日)、前立腺と尿道発達病変 (10
19 μ g/kg 体重/日)、雌の思春期早発 (2.4 μ g/kg 体重/日、200 μ g/kg 体重/日) などの影
20 響が見られている。また、近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされて
21 いた量に比べて極めて低い用量の BPA 曝露によって、思春期早発、神経や行動へ
22 の影響、乳腺や前立腺への影響などが報告されている。しかし、これら低用量の影
23 響についての証拠は限られており、不明な点も多く、ヒトの健康影響を評価するに
24 あたっては国際的にも議論がある。現在、欧米諸国及び我が国では、NOAEL は、
25 動物による急性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験結
26 果から、5-50 mg/kg 体重/日に定められている。

27 内分泌系及び生殖系以外の影響としては、げっ歯類において、大腸、盲腸、肝臓、
28 腎臓への影響や貧血が見られている。また、ヒトへの影響として、軽度の皮膚刺激
29 性、皮膚炎などのアレルギー様症状が報告されている。また、遺伝毒性及び発がん
30 性については、懸念される影響は示されていない。

31 以上、BPA のヒトへの健康影響を特徴づける主な影響は内分泌系及び生殖系に関
32 する生殖発生、発達及び神経毒性であると考えられる。

34 2. 安全性に係る知見の評価用量・反応評価

35 (1) 内分泌及び生殖系に関する知見の評価方針試験結果の重み付け

36 上述したように、内分泌及び生殖系に関する毒性が BPA のヒトへの健康影響と
37 して特徴づけられる。これに関する多くの情報の中には、BPA の毒性評価を意図
38 して実施された研究結果に加え、BPA 以外のエストロゲン様作用をもつものやそ
39 の他の特異的な作用を示すものなど、広範囲の研究結果が含まれる。これら膨大な
40 試験データを用いて統一的にリスク評価を行うためには、一貫性のある基準で知見

1 を整理することが重要である。そこで、本食品健康影響評価では、内分泌及び生殖
2 系に関する生殖発生毒性、発達毒性及び神経毒性に焦点を絞り、表 10 に示す「BPA
3 の文献を選択する際の留意点」を定め、これに従って、EFSA、Environment Canada
4 及び Health Canada、NTP-CERHR、FDA 等の海外の評価機関における評価並び
5 に国内外の最新の論文について、整理し、評価することとした。

7 (2) **内分泌及び生殖及び内分泌系への影響評価**

8 ①高用量 (>5 mg/kg 体重/日) における影響

9 実験動物を用いた BPA の高用量曝露に関する研究結果として、Tyl らが、
10 Sprague-Dawley ラットによる 3 世代混餌試験において、500 mg/kg 体重/日投与
11 群で児の体重減少、一腹児あたりの生存児数の減少、腎の絶対重量の減少、腎にお
12 ける尿細管の変性、肝における慢性炎症、膈開口日齢の遅延を認めている。この発
13 情期の遅延は体重減少によるものであった。また、500 mg/kg 体重/日においては、
14 F₁ 雄ラットの精巣上体の精子濃度の減少、F₃ ラットで精巣の 1 日精子産生量の減
15 少を認めたが、F₀ 又は F₂ 世代ではいずれも有意な影響は見られていない。50 mg/kg
16 体重/日以上投与群では、雄の全世代で肝の絶対重量の減少、包皮腺分離の遅延
17 を認めている (Tyl ら 2002)。その他、Kim らは、500 mg/kg 体重/日以上投与
18 量において次世代児ラットの生存率の低下を認め (Kim ら 2001)、Tyl ら、Kim ら
19 は、それぞれ、ラットで 300 mg/kg 体重/日以上、マウスで 600 mg/kg 体重/日以上
20 の投与量で出生体重及び成長の減退を認めている。また、発情期の開始の遅滞 (雌
21 雄共: ≥50 mg/kg 体重/日、雄マウス: ≥600 mg/kg 体重/日、雄ラット: ≥50 mg/kg
22 体重/日、雌ラット: ≥50 mg/kg 体重/日) なども報告されている (Tyl ら 2008、
23 2002、Kim ら 2001)。

24 ②低用量 (≤5 mg/kg 体重/日) における影響

25 a. 生殖発生毒性

26 CD-1 マウスによる 0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日投与の 2 世代
27 混餌投与試験において、Tyl らは、肝臓への影響に基づく総 NOAEL を 5 mg/kg 体
28 重/日、発達毒性に関する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関する NOAEL
29 を 50 mg/kg としている (Tyl ら 2008)。この試験は、OECD 試験ガイドラインに
30 従って GLP に基づいて行われたものであり、前立腺重量については、総重量だけ
31 でなく腹側葉と背外側葉に分けて測定されている。また、BPA に感受性の高いマウ
32 スの使用、曝露時の環境エストロゲンの制御、2 種類の溶媒対照群の使用、多くの
33 エンドポイントの観察、広範な用量範囲、十分な標本数、同腹児の使用などに基づ
34 く試験であり、信頼性の高い試験であると考えられる。Negel らは、0、2、20 µg/kg
35 体重/日の混餌投与で、前立腺重量の増加を認めている (Negel ら 1997)。しかし、
36 Ashby らが行った同様の試験では、2 µg/kg 体重/日以上投与群においても前立腺
37 重量の変化は認められていない (Ashby ら 1999)。また、Cagen らが GLP に従い
38 0.2-200 µg/kg 体重/日の投与量で同様に試験を行ったところ、前立腺重量の変化に
39 再現性が示されなかった (Cagen ら 1999a)。また、前立腺の重量に関して、Nagao

1 らは、0、2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与試験を行ったところ、児の精嚢重量
2 に用量反応関係はなく、精巣と精巣上体の絶対重量及び比重量、精子密度、精巣、
3 精嚢、前立腺、精巣上体へ病理組織学的所見の影響は認められなかった (Nagao ら
4 2002)。また、Kawai らは、CD-1 マウスによる 0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与
5 試験において、精巣比重量の低下を示したが、用量相関は認められなかった。この
6 試験の 8 週齢で見られた雄の攻撃性の増加は 12 週齢では見られず、血清テストス
7 テロン濃度についても変化はなかった (Kawai ら 2003)。vom Saal らは、CF-1
8 マウスによる 0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与試験を行い、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上
9 の投与群で、体重の減少、前立腺重量の増加、精巣上体重量の減少を認めたが、用
10 量相関は認められなかった。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認
11 められた (vom Saal ら 1998)。しかし、Cagen らが行った 0.2-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
12 における同様の試験においては、これらの結果に再現性は認められていない
13 (Cagen ら 1999a)。Al-Hiyasat らは、Swiss マウスに 0、5、25、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重
14 /日を経口投与し、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で 1 日精子産生量の減少、精巣及
15 び精巣上体の精子数の減少を認めた。また、精巣重量の減少を認めたが、用量相関
16 は示されなかった (Al-Hiyasat ら 2003)。Markey らは、埋め込み浸透圧ミニポン
17 プを用いて CD-1 マウスに BPA を 0、25、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与し、発情期の延長
18 を認めたが、膣開口日齢の有意な影響は示されなかった (Markey ら 2003)。この
19 試験は、非経口投与試験であり、エンドポイントの評価における動物数や動物種が
20 不明であった。また、Muñoz-de-Toro らは、同様に、埋め込み浸透圧ミニポンプを
21 用いて 0、25、250 ng/kg 体重/日を投与したところ、卵巣摘出したマウスにおいて、
22 エストラジオールへの乳腺感受性の増大を報告している (Muñoz-de-Toro ら 2005)。
23 ラットでは、Sprague-Dawley ラットによる 3 世代混餌試験において、Tyl らは、
24 0.001、0.02、50、500 mg 投与群の一部で精巣重量の減少を認めているが (Tyl ら
25 2002)、用量相関性はなくエストロゲン対照群も含まれていなかった。Ema らは、
26 Sprague-Dawley ラットを用いた 2 世代経口投与試験を行い、0、0.2、2、20、200
27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のいずれの投与量においても生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、
28 繁殖、妊娠期間、着床数、F1 及び F2 世代の生後発達及び性成熟、オープンフィー
29 ルド試験、水迷路試験、病理組織学的所見における影響を認めていない (Ema ら
30 2001)。この試験は OECD 試験ガイドラインと GLP に準拠しており、信頼性の高
31 い試験と考えられる。Tinwell らは、Alderley Park ラットの 50 mg/kg 体重/日投
32 与群においてのみ、1 日精子産生量の減少、膣開口日の遅延を認めたが (Tinwell
33 ら 2002)、この遅延は発情とは関連がなく、エストロゲン化合物の曝露による影響
34 ではないと考えられる。その他、Howdeshell らのラットによる 0.002、0.02、0.2
35 mg/kg 体重/日による経口投与試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起
36 間距離等の影響は示されず (Howdeshell ら 2008)、Yoshida らによる 0.006、6 mg/kg
37 体重/日の経口投与試験においても、母や児への生殖影響は認められていない
38 (Yoshida ら 2004)。また、陽性対象を使用しており、質の高い研究と考えられる
39 Kwon らの試験においても、0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日の経口投与試験で、母
40 や児に対する影響は認められなかった (Kwon ら 2000)。Sprague-Dawley ラット

1 に0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日のBPAを経口投与し、3種の餌(RM3、CE2、
2 Purina5002)を用い再現性を試みたところ、1日精子産生量、精子数に一貫した
3 変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認め
4 られなかった(Ashbyら2003)。Sakaueらは、Sprague-Dawleyラットに0、0.02、
5 0.2、2、20、200 mg/kg 体重/日を経口投与した結果、全投与群で1日精子産生量
6 の減少を報告している(Sakaueら2001)。

7 8 b. 発達毒性

9 CD-1マウスにおける0、10 µg/kg 体重/日の経口投与試験で、Timmsらは、背側・
10 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、尿道奇形等
11 を認めているが、水腎症、水尿管症やその他の腎毒性を含む尿道狭窄の重篤な影響
12 は報告されていない(Timmsら2005)。この試験は、経口投与試験であり、同腹
13 児による内因性ホルモンが制御されているが、単一投与量であるため、用量反応性
14 については明らかでない。また、この試験結果が引き続き有害な変化へ進展するか
15 否かは明らかでなく、前立腺に対する長期の慢性曝露及びその影響という観点から
16 はこの試験結果の解釈は困難である。Guptaらは、CD-1マウスに0、50 µg/kg 体
17 重/日を妊娠16から18日まで経口投与した結果、雄の肛門生殖突起間距離の増加、
18 前立腺重量の増加を認めたが(Guptaら2000)、単一用量であり、実験デザインの
19 限界などが懸念される。Huntらは、遺伝的影響を評価し、マウスにBPAを0、0.02、
20 0.04、0.1 mg/kg 体重/日経口投与した結果、卵母細胞を摘出した試験では、卵母細
21 胞の減数分裂を阻害を報告している(Huntら2003)。

22 ラットでは、Rubinらは、Sprague-Dawleyラットに0、0.1、1.2 mg/kg 体重/
23 日のBPAを飲水投与した結果、1.2 mg/kg 体重/日投与群において、発情周期の減
24 少、血漿中の黄体ホルモン(LH)の低下を認めたが、一腹あたりの児の数、性比、
25 膣開口日齢及び肛門生殖突起間距離に影響は認められなかった(Rubinら2001)。
26 この試験では、水の消費量を低く推定しているため曝露量を過小評価している可能
27 性が考えられる。また、環境からのエストロゲンの曝露量が明らかでなく、飲水投
28 与であるため、結果の解釈に限界がある。Durandoらは、Wistarラットに0、25
29 µg/kg 体重/日のBPAを妊娠8日から23日までミニポンプを用いて皮下投与し、膣
30 開口日齢の早期化、乳管の過形成を認めている(Durandoら2007)。この試験では、
31 ミニポンプを使用時、50%以上のDMSOの使用でポンプリザーバの材質劣化に伴
32 う組織の炎症及び浮腫の発生の可能性が考えられるが、DMSOの濃度が示されて
33 いないことや非経口投与試験であることが、評価を困難にしている。同様にMurray
34 らが、ミニポンプを用いて妊娠9日から出生後1日まで皮下投与したところ、膣開
35 口日齢の影響は認められなかった(Murrayら2007)。この試験では、50%のDMSO
36 を使用しているが、AlzetミニポンプにおいてBPAが溶出可能か否かは不明である。
37 Akingbemiらは、Long-Evansラットに0、2.4 µg/kg 体重/日のBPAを経口投与し
38 た結果、精巣重量の減少を認めたが、血清LH及びテストステロンの影響は認めら
39 れなかった。また、同じ試験で0、2.4、10 µg/kg 体重/日及び100、200 mg/kg 体
40 重/日を経口投与した結果、2.4 µg/kg 体重/日投与群で、血清LH及びテストステロ

1 ンの減少が認められたが、10 µg/kg 体重/日以上 of 投与群では認められなかった
2 (Akingbemi ら 2004)。この試験は 2 回の試験を組み合わせたものや、処置群の雌
3 親数が不明であることから、組織所見の評価は困難である。

4 5 c. 発達神経毒性

6 Ryan らは、C57BL-6 マウスに 0、2、200 µg/kg 体重/日の BPA を妊娠 3 日から
7 出生後 21 日まで母動物に経口投与し、200 µg/kg 体重/日投与群で思春期早発、不
8 安増加が認めたが、児の大きさ、出生後 21 日の体重、肛門生殖突起間距離及び空
9 間記憶の変化は認めなかった (Ryan ら 2006)。この試験で使用された飼料は大豆
10 含有率が高いが、エチニルエストラジオールの陽性対象群が含まれているため質の
11 高い研究の一つと考えられる。また、Palanza らは、CD-1 マウスに 0、10 µg/kg
12 体重/日の BPA を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与し、母及び児の体重増加、一腹
13 あたりの児の数、性比、児の反射発達への影響を認めなかったが、F₀ 世代の BPA
14 投与により、母性行動の減少、巣作り時間の増加を認めている (Palanza ら 2002)。
15 この試験では、陽性対照を用いているが、BPA と陽性対照の双方で単一用量しか用
16 いられなかった。また、Gioiosa らは、CD-1 マウスの 10 µg/kg 体重/日の経口投与
17 試験で、脳組織発達の臨界期に脳組織発達への影響を及ぼす可能性を示した
18 (Gioiosa ら 2007)。この試験では、行動試験の方法、基準が明確に述べられてお
19 り、同腹児による交絡の影響は排除されている。しかし、単回曝露に限られている
20 ため用量反応関係はなかった。

21 F344 ラットに 0、100 µg/kg 体重/日の BPA を経口投与した結果、Negishi らは、
22 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影響を認めていないが、
23 回避行動の低下を認めた (Negishi ら 2004)。この試験は、雄児の行動変化につい
24 て見たものであり、単一用量、単一の性 (雄のみ)、陽性対照の欠如などが見られ
25 る。しかし、行動様式が適切に定義され、同腹児が統計学的単位となっており、体
26 重、分娩、離乳児の母動物の体重、発達全般についての追加試験も行われており、
27 質の高い研究の一つと考えられる。Kubo らは、Wistar ラットに 0、30、300 µg/kg
28 体重/日の BPA を妊娠 1 日から出生後 21 日まで飲水投与した結果、オープンフィ
29 ールド試験及び青班核に性差の減少を認めている (Kubo ら 2003)。しかし、この
30 試験では、環境からのエストロゲンの曝露量が不明、血中濃度データが不足、飲水
31 曝露などの課題が上げられる。

32 33 d. 発がん性

34 Ogura らが、BALB/c マウスに 20 µg/kg 体重/日の BPA を妊娠期に経口投与した
35 結果、CK10 の発現の増加を認めたが、前立腺の形態学的変化は認めなかった
36 (Ogura ら 2007)。この結果は、特に発生時の曝露後の前立腺に対する BPA の影
37 響を示しているが、使用した動物数が少数 (n=3) であった。

38 Ichihara らは、Fisher ラットの母動物に BPA(0、0.05、7.5、30、120 mg/kg
39 体重/日)を経口投与した後、5 週齢の雄の児に発がん物質の DMBA を皮下投与した
40 ところ、発がんを誘発しなかったと報告している (Ichihara ら 2003)。また、Ho

1 らは、Sprague-Dawley ラットの児に 10 µg/kg 体重/日の BPA を皮下投与し、前立
2 腺の大きさ、前立腺核に影響を認めず、前立腺の間質及び皮過形成の変化は認めな
3 かった。90 日齢にテストステロン及びエストラジオールを追加投与したところ、前
4 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 型発現の増加を認め、前
5 立腺上皮内腫瘍性病変の発現を引き起こした。しかし、成熟期にホルモン治療を受
6 けなかった投与群では、対照群と有意な差はなかった (Ho ら 2006)。この試験は、
7 皮下投与試験であることや単一用量であることにより、試験結果の解釈が限定され
8 る。Ichihara らと Ho らの報告の相違は、曝露時の生後齢、ラット系統、発がん性
9 作用因子、投与経路や飼育施設等の要因に関係するものである。

11 ③実験動物における BPA による 低用量影響評価のまとめ

12 a. 高用量

13 実験動物において高用量の BPA が生殖発生、発達毒性に及ぼす影響をみたところ、3 世代混餌試験において、500 mg/kg 体重/日投与群で、一腹児あたりの生存児
14 数の減少、腎の絶対重量の減少、腎における尿細管の変性、肝における慢性炎症、
15 膣開口日齢の遅延、500 mg/kg 体重/日以上混餌投与において、次世代児ラットの
16 生存率の低下、ラットで 300 mg/kg 体重/日以上、マウスで 600 mg/kg 体重/日以上
17 の投与において、出生体重及び成長の減退、発情期の開始遅滞 (Tyl ら 2008、2002、
18 Kim ら 2001) 等、さまざまな影響が認められた。これら高用量における有害影響
19 については、明確な証拠を与えるものと考えられる。

22 b. 低用量

23 実験動物において低用量の BPA が生殖発生、発達、神経毒性に及ぼす影響をみ
24 たところ、さまざまな影響が示唆された。しかし、これら有害影響が低用量の BPA
25 曝露による影響であることを立証するためには、試験環境、試験結果の解釈等、さ
26 まざまな要因をさらに検証する必要があると考えられた。

27 すなわち、実験方法では、食事を介して曝露される BPA のリスク評価では、経
28 口投与による動物実験データが有用であるが、いくつかの試験では皮下投与経路な
29 ど非経口投与による試験であった (Durando ら 2007、Markey ら 2003、Ho ら 2006、
30 Aikawa ら 2004、Honma ら 2002 等)。また、低用量の BPA 投与試験を評価する
31 上では、試験に用いた基礎飼料、飲水及び溶媒、飼育ケージなどの試験環境に由来
32 するエストロゲン活性等、BPA と同様の生体作用を引き起こす成分の影響を考慮し、
33 実験動物を制御することが重要である。いくつかの試験においては環境中のエスト
34 ロゲンに対する曝露に注意が払われているが (Tyl ら 2008、Takagi ら 2004、Carr
35 ら 2003、Murray ら、Markey ら 2003)、多くの試験では、試験環境からのエスト
36 ロゲン活性等のコントロールが欠如しているため、低用量の BPA 曝露による影響
37 が BPA 由来であると立証することを難しくしている (Ceccarelli ら 2007、Della
38 Seta ら 2006、Moral ら 2008、Howdeshell ら 1999、Ichihara ら 2003、Kubo ら
39 2003、Rubin ら 2001、Kwon ら 2000、Porrini ら 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo
40 ら 2004、Nishizawa ら 2003、Della Seta ら 2005、Narita ら 2006、Narita ら 2006、

1 Nishizawa ら 2005a、2005b、Tando ら 2007、Narita ら 2007、Facciolo ら 2002、
2 2005、Xu ら 2007)。

3 また、試験結果を解釈する際、観察指標が重要であり、必要な指標の欠落がなく、
4 実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であることが望まれる。しかし、前立
5 腺重量(絶対重量、比重量共に)の記述が不十分 (Timms ら 2005)、思春期のマーカ
6 ーが F₂ 新生児で未判定 (Tyl ら 2008)、食餌摂取量の報告がない (Suzuki ら 2003)
7 など、観察指標が不十分なデータもいくつか認められた。また、用量設定について
8 は、多くの試験で単一の投与濃度で実施されている (Timms ら 2005、Howdeshell
9 ら 1999、Gupta ら 2000、Mizuo ら 2004b、Tan ら 2003、Negishi ら 2004、Gioiosa
10 ら 2007、Durando ら 2007、Adriani ら 2003、Porrini ら 2005、Fujimoto ら 2006、
11 Ho ら 2006、Nishizawa ら 2003、Ceccarelli ら 2007、Laviola ら 2005、Della Seta
12 ら 2005、2006、Narita ら 2007)。また、複数の濃度で実施されている試験であっ
13 ても用量反応関係が十分に評価されていない場合がある (Tyl ら 2008,2002)、
14 Murray、Honma ら 2002)。データを解析する際には、適切な標本単位による正し
15 い統計学的解析に基づくことが重要である。生殖・発生毒性試験における標本単位
16 は、一般的には個々の胎児や哺育児ではなく、腹を単位とする必要がある。一部の
17 試験では同腹児による試験結果が示されているが (Tyl ら 2008、Palanza ら 2002、
18 Honma ら 2002、Gioiosa ら 2007)、同腹児による試験結果でなかったり、同腹児
19 又は個々の児のいずれの実験単位による試験なのか明確に示されていない場合も
20 多い (Elswick ら 2000a、Murray ら、Della Seta ら 2006、Moral ら 2008、Ryan
21 ら 2006、Adriani ら 2003、Markey ら 2003)。陽性対照は、必ずしも要求するも
22 のではないが、陽性対照群がない場合や、陽性反応が得られない実験では、科学的
23 に妥当な判断が弱まる。17β-エストラジオールやジエチルスチルベストロール
24 (DES) などを対照群として行われた試験も示されているが (Tyl ら 2008)、Ashby
25 ら 1999、Cagen ら 1999)、Ryan ら 2006、Ceccarelli ら 2007、Tinwell ら 2002、
26 Kwon ら 2000、Carr ら 2003、Takagi ら 2004)、陽性対照群の影響が観察されて
27 いない試験も多く報告されている (Negishi ら 2004)、Ema ら 2001、Negishi ら
28 2003、Gioiosa ら 2007、Laviola ら 2005、Moral ら 2008)。さらに、その他、多
29 くの低用量の試験においては、実験デザインの限界が示されている (Ichihara ら
30 2003、Kubo ら 2003、Gupta ら 2000 及び Yoshida ら 2004、Kwon ら 2000、Porrini
31 ら 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo ら 2004、Nishizawa ら 2003、Della Seta ら
32 2005、Takagi ら 2004、Narita ら 2006、Nishizawa ら 2005a,2005b、Tando ら
33 2007、Narita ら 2007、Facciolo ら 2002,2005、Xu ら 2007)。

34 以上のことから、BPA の低用量影響について総合的に考えると、実験動物にお
35 ける有害影響については無視することはできないが、限られた実験条件下における
36 試験からは BPA の曝露による影響であることを示す証拠としては限界があると思
37 えられた。

38
39
40

3. 実験動物における知見のヒトへの外挿性

(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違

BPA は経口曝露後、マウス、ラット、サル、ヒトではその大部分が消化管から速やかに吸収され、肝臓において主要な代謝物である BPA-グルクロニド (BPAG) に代謝される (Pottenger ら 2000、Yokota ら 1999、Kurebayashi ら 2002、Volkel ら 2002)。代謝前の非抱合型 (「遊離」) BPA のみが、生物活性を有する。

ヒトでは、BPAG は肝臓から全身循環され、速やかに尿中に排泄されるが (Tominaga ら 2006、Volkel ら 2002)、げっ歯類では BPAG は胆汁中に排泄され、腸管に存在するグルクロニダーゼにより BPA とグルクロン酸に解離され、遊離型 BPA は再び血液中に吸収される。この腸肝循環は、げっ歯類における BPA の排泄を遅滞させる (Pottenger ら 2000、Snyder ら 2000)。げっ歯類においては、エストロゲン様活性をもつ遊離 BPA はヒトに比べて多くなり、遊離 BPA による曝露を長く受けるとされている。

また、マウスはヒトよりもエストロゲン感受性が高く、弱いエストロゲン様物質にも感応するという報告もされている (Witorsch ら、2002)。

(2) ヒトへの外挿性

上述のように、ヒトとげっ歯類では BPA の体内動態や感受性が異なるという知見が得られていることから、経口曝露の程度が同程度であったとしても、バイオアベイラビリティや感受性の違いが BPA による毒性の発現の程度に影響を与えると考えられるため、げっ歯類における安全性に係る知見をヒトへそのまま外挿することには限界があると考えられる。

4. 結論

5. まとめ及び今後の課題 今後の課題

表7 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法: 結合試験における血清の影響を検討した試験 (Relative binding affinity-serum modified access assay, RBA-SMA)	IC50: 無血清 BPA: $8.57 \times 10^{-6} \text{M}$ (E_2 : $5.64 \times 10^{-10} \text{M}$) 血清含 BPA: $3.94 \times 10^{-5} \text{M}$ (E_2 : $3.96 \times 10^{-9} \text{M}$)	ER 結合性を示す (無血清: 結合性は E_2 の 1/15,000 血清含: 結合性は E_2 の 1/9,900)	Nagel ら 1997
	受容体: ヒト ER	IC50 BPA: $7.1 \times 10^{-5} \text{M}$ (E_2 : $5.0 \times 10^{-9} \text{M}$)	ER 結合性を示す (結合性は E_2 の 1/14,000)	Sheeler ら 2000
	方法: [^3H]- E_2 をリガンドとした競争結合試験、受容体: ラット子宮細胞質由来 ER	IC50 BPA: $1.17 \times 10^{-5} \text{M}$ (E_2 : $8.99 \times 10^{-10} \text{M}$)	ER 結合性を示す (結合性は E_2 の 1/13,000)	Blair ら 2000
	ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER α リガンドドメイン)	IC50: $8.3 \times 10^{-7} \text{M}$ (E_2 : $1.6 \times 10^{-9} \text{M}$) RBA: 0.20%	ER 結合性を示す (結合性は E_2 の 1/500)	CERI, 2001
酵母ツーハイブリッドアッセイ	方法: 酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒト ER の二量体形成試験	EC50 BPA: $3.1 \times 10^{-6} \text{M}$ (E_2 : $1.2 \times 10^{-10} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E_2 の 1/26,000)	Sheeler ら 2000
	細胞: Gal4 DNA 結合ドメイン / ヒト ER リガンド結合ドメイン 遺伝子、Gal4 活性化ドメイン / コアクチベータ TIF2 遺伝子及び β -ガラクトシターゼレポーター 遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA: $3 \times 10^{-6} \text{M}$ (E_2 : $3 \times 10^{-10} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E_2 の 1/10,000)	Nishihara ら 2000
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA: $3.40 \times 10^{-6} \text{M}$ (E_2 : $2.25 \times 10^{-10} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E_2 の 1/15,000)	Gaido ら 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	E_2 を 100 とした場合の BPA のエストロゲン相対活性は 0.005 である。	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E_2 の 1/20,000)	Coldham ら 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA: $2.2 \times 10^{-6} \text{M}$ (E_2 : $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E_2 の 1/2,200)	Sheeler ら 2000
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: プロラクチン遺伝子の 5' 非転写領域 (2.5kb) をルシフェラーゼ遺伝子の 5' 上流に配した reporter construct を導入した GH3 細胞	BPA (1 nM) は E_2 (1 pM) と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。	E_2 を介する転写活性化を示す	Steinmetz ら 1997
	細胞: ER α 又は ER β 発現 construct 及び ERE/CAT reporter construct を導入した HeLa 細胞	BPA は 10^{-9}M 以上で ER α 及び ER β のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。ER α のみの系では 10^{-6}M でアンタゴニスト活性を示す。	ER を介する転写活性化を示す (ER α のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi ら 1999
	方法: ER を介するレポーター遺伝子アッセイ細胞: エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した T47D 細胞	EC50 BPA: $7.70 \times 10^{-7} \text{M}$ (E_2 : $6 \times 10^{-12} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E_2 の 1/130,000)	Legler ら 1999
	細胞: ヒト ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞	PC50: BPA: $2.9 \times 10^{-7} \text{M}$ (E_2 : $< 10^{-11} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活)	CERI, 2001

	胞曝露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M		性化能は E_2 の 1/29,000 以下)	
	細胞：ラット ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞曝露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50：BPA: 6.0×10^{-7} M (E_2 : $<10^{-9}$ M)	ER を介する転写活性化を示す(活性化能は E_2 の 1/600 以下)	Yamasaki ら 2001
遺伝子、タンパク発現の変化	方法：GH3 cell を BPA 又は E_2 存在下で培養しプロラクチンの分泌を測定した試験	BPA は 10^{-8} - 10^{-6} M の範囲、 E_2 は 10^{-12} - 10^{-9} M の範囲で用量依存的にプロラクチンの分泌亢進が認められた。	タンパク発現を亢進する	Steinmetz ら 1997
	方法：F344 及び SD ラットに BPA を 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した試験	F344 では子宮及び胎での BPA 投与 (50mg/kg) 2 時間後に <i>c-fos</i> の発現は 14 倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz ら 1998
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した試験(pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), α 1-アンチキモトリプシン (α 1-ACT)の発現レベルを PCR 法で定量化)	BPA は pS2 遺伝子を誘導するのに E_2 の 10^5 - 10^6 倍の濃度を必要とする。	遺伝子発現を亢進する	Jorgensen ら 2000
	方法：卵巣摘出 DA/Han ラットに BPA を 5, 50, 200 mg/kg の用量で 3 日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現を Northern blot 法、半定量 PCR 法によって定量した試験	200 mg/kg 投与群で AR, ER, PR 遺伝子の発現抑制、C3 遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel ら 2000

ER：エストロゲン受容体、 E_2 ： 17β -エストラジオール、EC50:最大転写活性値の 50%に相当する濃度、REC $10:10^{-7}$ M E_2 による活性値の 10%に相当する濃度、PC50: E_2 による最大活性値の 50%に相当する濃度、IC50： E_2 による 50%阻害に相当する濃度、RBA：相対結合強度 (%)

1
2

表8 その他、生殖・発生毒性試験結果

動物種	試験種	投与量	結果	文献	文献番号
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	母体重に変化なし。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。	Mizuo ら 2004a.	T-84
マウス ICR	経口 妊娠 6.5-17.5 日	0、2 μ g/kg 体重/日	精巣及び卵巣の RAR α と RXR α の mRNA の減少	Nishizawa ら 2003	T-102
マウス ICR/jcl	皮下 妊娠 11-17 日	0、2、20 μ g/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。 発情年齢早発 (2 μ g/kg 体重/日) F1 世代の受胎能、F2 世代の性比に変化なし。	Honma ら 2002	T-223
ラット Sprague-Dawley	経口 出生後 23-30 日	0、40 μ g/kg 体重/日	雄の出生後 37 日又は雌の出生後 90 日で弓状核及び視床下部の視交叉の ER α 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	Ceccarelli ら 2007	T-93
マウス CD-1	経口 妊娠 11-18 日	0、10 μ g/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好性に影響なし。	Laviola ら 2005	T-10
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、同じ投与群の母動物で交差育成。	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)。	Della Seta ら 2005	T-33
ラット Sprague-Dawley	混餌 妊娠 15 日・ 出生後 10 日	0、60、600、3,000 ppm (原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、50、250 mg/kg 体重/日)	母及び児 (F1 世代の雌雄) の体重増加の抑制 (3,000ppm 投与群) 肛門生殖突起間距離、思春期前の臓器重量、思春期の年齢、発情周期、成獣の病理組織、視索前野の性的二形成核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	T-64
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 μ g/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)。	Della Seta ら 2006	T-92
マウス	混餌	0、0.03、0.3、3、	モルヒネによる過剰歩行の誘発	Narita ら	T-85

ddy	妊娠 0 日-離乳雄の児を試験	500、2,000 ppm (CERHR 換算量) 0、0.006、0.06、0.6、100、400 mg/kg 体重/日	(0.03、2,000 ppm)。 中枢のドーパミン受容体依存の神経伝達の増強 (0.006-)。	2006	
マウス ICR	経口妊娠 6.5-13.5 日又は 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)。	Nishizawa ら 2005a	T-100
マウス ICR	経口妊娠 6.5-13.5 日又は 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)。	Nishizawa ら 2005b	T-101
マウス ddy	混餌妊娠 0 日-出生後 21 日	3µg/g、8µg/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	Tando ら 2007	T-103
ラット Sprague-Dawley	経口妊娠 1 日-出生後 21 日又は、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 雌の拮抗行動又は性行動に変化なし。 出生前又は新生児に影響なし	Farabollini ら 2002	T-213
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-DPAT 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。 周縁前脳及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。	Mizuo ら 2004b	T-252
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)	Suzuki ら 2003	T-290
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。	Tan ら 2003	T-67
マウス Swis 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。	Al-Hiyasat ら 2004	T-2
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 (400 mg 投与	Negishi ら 2003	T-53

			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。		
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)。	Moral 2008	ら T-105
マウス ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は出生後 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] の曝露群)	Narita 2007	ら T-86
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	Facciolo 2002	ら T-97
ラット Sprague-Dawley	妊娠又は授乳期間	40 µg/kg 体重/日	妊娠期間の曝露：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 授乳期間の曝露：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	Aloisi 2002	ら T-201
マウス SHN	皮下 出生後 0-5 日	0.5、50µg/動物/日 (EFSA 換算 0.3、 30µg/kg 体重/日) (NTP 換算：高用量 25 mg/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 週齢の精巣上皮において、奇形精子の発生率増加 精巣組織所見に顕著な変化なし。 50µg 群の影響は、100IU の酢酸レチノールの同時投与により改善。 ・0.5µg 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 欠餌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。	Aikawa 2004	ら T-203
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	Farabollini 1999	ら T-214
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	Nakamura 2006	ら T-262

			現の上方制御		
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（膻開口）の早発 発情周期の延長 一過性の黄体の減少 膻の角化の増加 乳分化の増加	Nikaido ら 2004	T-265
ラット Sprague- Dawley	皮下 出生後 1,2 日目	100mg/kg 体重/日	視索前野の性的2型核 （SDN-POA）又は視床下部の前 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、ER α /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。	Patisaul ら 2006	T-275

表9 その他、生殖・発生毒性試験結果

動物種	試験種	投与量	結果	文献	文献番号
マウス Ddy	混餌 妊娠 0 日・離 乳 雄の児を 試験	0、2、5、2,000 p p m (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。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。	Mizuo ら 2004a.	T-84
ラット Sprague- Dawley	混餌 妊娠 15 日・ 出生後 10 日	0、60、600、3,000 ppm (原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、 50、250 mg/kg 体重 /日)	母及び児 (F1 世代の雌雄) の体重 増加の抑制 (3,000ppm 投与群) 肛門生殖突起間距離、思春期前の 臓器重量、思春期の年齢、発情周 期、成獣の病理組織、視索前野の 性的二形成核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	T-64
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-DPAT 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。 周縁前脳及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。	Mizuo ら 2004b	T-252
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。	Tan ら 2003	T-67
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 (400 mg 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	Negishi ら 2003	T-53

			なし。		
マウス ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は出生 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〕の曝 露群)	Narita 2007	ら T-86
ラット Sprague- Dawley	皮下 出生後 1,2 日目	100mg/kg 体重/日	視索前野の性的 2 型核 (SDN-POA) 又は視床下部の前 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、ER α /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。	Patisaul 2006	ら T-275

1
2
3

表 10 BPA の文献を選択する際の留意点

○動物実験における一般的留意点

分類	項目	備考
研究体制	実験規模	試験結果の生物学的妥当性、再現性、統計学的な比較検討及び用量反応関係に関する評価を保証するため、試験群の構成や 1 群当りの動物数が適切に設定されているか。
	個体別データの 入手可能性	研究結果を評価者が再現できるのであれば、より信頼性の高い評価が可能となる (FDA では、この項目に高い優先順位を与えている)。
研究内容	被験物質 (BPA) に関する記載	被験物質に関する基礎的情報 (入手先, ロット, 純度等) が適切に記載されているか。
	被験物質 (BPA) の曝露	リスク評価に妥当な曝露経路及び曝露時期が設定されているか。 非経口的曝露経路が選択された場合、血中又は標的器官中の被験物質 (BPA) 濃度が経口曝露を選択した場合の値と十分に比較検討されているか。 適切な投与用量が設定されているか。
	実験方法	報告された結果を完全に解析するために必要な実験方法が明確に記載されているか。 特段の理由がないまま特定の動物 (例えば片性の哺育児のみ) を意図的に選抜して評価していないか。
	観察指標	実験で調べた指標は生物学的及び科学的に妥当であり、必要な観察指標の欠落はないか。 正常個体における標準的データが十分に蓄積されており、背景データとの比較等により、実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であることが示されているか。

	データの解析	実験結果は、適切な統計学的解析に基づいて科学的に評価されているか。標本単位は適切か（生殖・発生毒性実験では、個々の胎児や哺育児ではなく、腹を標本単位とすることが一般的である）。様々な指標（重量、形態学的指標、生理学的指標、分子生物学的指標等）に観察された変化について、生物学的意義、毒性学的意義、それらの相互関係等が、科学的に矛盾なく考察されているか。
	陽性対照群の有無	陽性対照群（被験物質と同様の機序で影響を現すことが確認されている物質に影響が確実に現れる量投与する群、影響が既知の高用量群等）の設定に関し、科学的に妥当な判断がなされているか（必ずしも陽性対照群の設定を要求するものではない）。
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系、アウトブリード・ストック（クローズドコロニー系）、交雑系の中から、実験目的に合った系統又はストックを選択しているか。
	感受性	調べる指標に対して感受性を有する系統又はストックの動物を選択しているか。
	反応の均一性	個体差が一定の範囲内に収まる系統又はストックの動物を選択しているか。
実験環境の制御	飼料の栄養価	実験に用いた動物の種・系統又はストック、性、週齢（又は月齢）に応じて適切な栄養成分の飼料を給与しているか。
	動物の飼育条件	動物に過剰なストレスを与えることなく実験が実施されたか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性、②発達毒性、③神経毒性、④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

1

○主に低用量の試験を評価する上での留意点

分類	項目	備考
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系、アウトブリード・ストック（クローズドコロニー系）、交雑系の中から、実験目的に合った系統又はストックを選択しているか。
実験環境の制御	飼料の栄養価	基礎飼料に含まれる栄養成分に、BPAと同様の生体作用を引き起こす成分（植物エストロゲン等）が含まれていないか（あるいは、どの程度の含有量であったか）の検証が十分か。また、そのような成分が含まれている場合、結果の解釈に際して科学的に妥当な考察がなされているか。
	基礎飼料の汚染	対照群の動物にBPA曝露がないこと（又は無視し得るほど低い汚染であったこと）を、科学的に妥当な方法により保証しているか。対照群の動物にBPAと同様の生体作用を引き起こす汚染物質（ノニルフェノール、o,p-DDT等）の曝露がないこと（又は無視し得るほど低い汚染であったこと）を、科学的に妥当な方法により保

		証しているか。
	飲料水及び溶媒の汚染	基礎飼料と同様に、対照群の動物に BPA 及び同様の生体作用を引き起こす汚染物質が含まれていない（又は無視し得るほど低い汚染であったこと）ことを、科学的に妥当な方法により保証しているか。
	飼育器具の汚染	動物を飼育するケージ類や巣材等に由来する BPA 及び同様の生体作用を引き起こす汚染物質の汚染がないことを、科学的に妥当な方法により保証しているか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性，②発達毒性，③神経毒性，④発がん性について，各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

1

○リスク評価を行う上での留意点

分類	項目	備考
研究体制	ガイドライン準拠の有無	信頼できるガイドラインに準拠していれば，調べた指標の科学的妥当性等に関する信頼性は高いと思われる。ただし，ガイドラインへの準拠を要求するものではない。
	GLP 準拠の有無	信頼できる GLP に準拠していれば，データの採取や取り扱いについて一定の信頼を与えることができる。ただし，データの質や研究の科学的価値を保証するものではない。
研究内容	研究目的	リスク評価に用いることを前提にした危害分析（Hazard identification）を目的にしたものか，メカニズム解析等を目的としたものかの区分。
	実験の種類（ <i>in vivo/in vitro</i> の区分）	卵巣摘出等の外科的前処置により実験動物のホメオスタシスを意図的に遮断した <i>in vivo</i> 実験や <i>in vitro</i> 実験では，結果がそのまま生体に当てはまるか否かの検討が必要と思われる。
	実験条件の設定	ヒトでは起こり得ない実験条件（被験物質以外の化合物による前処置又は後処置，ヒトに想定することができないストレスの負荷等）が設定されていないか。
	被験物質（BPA）の曝露	リスク評価に妥当な曝露経路及び曝露時期が設定されているか。非経口的曝露経路が選択された場合，血中又は標的器官中の被験物質（BPA）濃度が経口曝露を選択した場合の値と十分に比較検討されているか。
	実験方法	特段の理由がないまま特定の動物（例えば片性の哺育児のみ）を意図的に選抜して評価していないか。
	ヒトへの外挿に	ヒトには当てはまらないメカニズムに基づく異常（新生児期にお

	関する議論	ける脳内アロマトラーゼ活性低下に起因する雄の行動的雌化等)の発現を根拠にヒトへの障害性を論じていないか。
実験動物の制御	遺伝学的統御	特殊な遺伝子操作を施した実験動物 (ERKO 等) を用いていないか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断 (①生殖・発生毒性, ②発達毒性, ③神経毒性, ④発がん性について, 各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ)、利益相反

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

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ATSDR	米 有害物質・疾病登録局
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期DNA合成

1 <参照>

2 ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of
3 the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati,
4 Ohio, 200. 2001.

5
6 Adriani W, Seta DD, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles of
7 spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats
8 perinatally exposed to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):395-401.
9 (T-25)

10
11 Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief effect of
12 vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed
13 sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A. *Cell Tissue Res.* 2004; 315:119 – 124.
14 (T-203)

15
16 Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular
17 steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol a is associated with reduced pituitary
18 luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat
19 Leyding cells. *Endocrinology* 2004. 145 (2);592-603. (T-26)

20
21 Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse
22 fertility. *Eur J Oral Sci.* 2002, 110(2):163-167. [Erratum:Eur J Oral Sci 2003;2111:2547]
23 (T-1)

24
25 Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites
26 and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci.* 2004, 112(3):267-272. (T-2)

27
28 Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F. Exposure to
29 the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous
30 formalin injection in male and female rats. *Brain Res.* 2002; 937: 1 – 7. (T-201)

31
32 Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of
33 bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance.
34 *Environ Health Perspect.* 2006; 114:106-112.

35
36 Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and
37 diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol.*
38 *Pharmacol.* 1999; 30:156-166. (T-3)

39
40 Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Joiner R, Haseman J. The effect on sperm production in

- 1 adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A between postnatal days 91-97.
 2 Toxicol Sci. 2003 Jul;74(1):129-38. (T-27)
 3
 4 Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. Environ. Mol. Mutagen.
 5 1995a; 26:60-66.
 6
 7 Atkinson A, Roy D. In vitro conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to
 8 DNA binding metabolite(s). Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995b; 210:424-433.
 9
 10 Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP. Bisphenol A induces reactive oxygen species
 11 generation in the liver of male rats. Toxicology. 2003; 188, 117-124.
 12
 13 Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. The estrogen receptor
 14 relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands.
 15 Toxicol. Sci. 2000; 54,138- 153.
 16
 17 Cagen SZ, Waechter JM, Diamond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jetat FW et al. Normal
 18 reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A.
 19 Toxicol. Sci. 1999; 50:36-44. (T-4)
 20
 21 Cagen SZ, Waechter JM, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al. Normal
 22 reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking
 23 water. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1999; 30:130- 139. (T-30)
 24
 25 Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P et al. Effect of neonatal rat
 26 bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze. J Toxicol Environ Health A.
 27 2003; 66: 2077 – 2088. (T-204)
 28
 29 Ceccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., and Aloisi, A.M. Estrogenic
 30 chemicals at puberty change ER α in the hypothalamus of male and female rats.
 31 Neurotoxicol. Teratol. 2007. 29:108-115. (T-93)
 32
 33 Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell D, Connor C, Sauer MJ.
 34 Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ. Health Perspect.
 35 1997;105:734-742.
 36
 37 Dekant W, Colnot T. Comparative toxicokinetics of bisphenol A in humans and rats.
 38 Abstract in Proceedings of Bisphenol A: Low Dose Effects-High Dose Effects, Berlin,
 39 Germany, 18-20 November 2000 (Reproductive Toxicology. 2001; 15:589-590)
 40

- 1 Della Seta D, Minder I, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F. Brain Res Bull. Bisphenol-A
2 exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. 2005;
3 65(3):255-60. (T-33)
4
- 5 Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessì-Fulgheri, F., and Farabollini, F.
6 Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats.
7 Horm. Behav. 2006. 50:301-307. (T-92)
8
- 9 Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on
10 play behavior of female and male juvenile rats. Environ Health Perspect. 2002; 110:403 –
11 407. (T-207)
12
- 13 Diel P, Schulz T, Smolnikar K, Strunck E, Vollmer G, Michna H. Ability of xeno- and
14 phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus:
15 estrogenicity profiles and uterotropic activity. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2000; 73:1-10.
16
- 17 Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. Prenatal bisphenol A
18 exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. Environ
19 Health Perspect. 2007; 115:80 – 86. (T-208)
20
- 21 EC: European Commission. EUR 20843 EN. European Union Risk Assessment Report
22 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Volume 37. 2003.
23 http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf.
24
25
26
- 27 ECB: Updated European Risk Assessment Report. 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol-A).
28 2008.
29 http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf
30
31
- 32 EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives,
33 Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the
34 Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL) PROPANE (Bisphenol A) Question
35 number EFSA-Q-2005-100. 2006.
36 [http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/afc_op_ej428_bpa_op_en.pdf?sbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/afc_op_ej428_bpa_op_en.pdf?sbinary=true)
37
38
- 39 Eichenlaub-Ritter U., Vogt E., Cukurcam S., Sun F., Pacchierotti F., Parry J. Exposure of
40 mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. 2008;

- 1 651(1-2):82-92.
2
- 3 Elswick BA, Welsch F, Janszen DB. Effect of different sampling designs on outcome of
4 endocrine disruptor studies. *Reprod Toxicol* 2000; 14, 359-67. (T-211)
5
- 6 Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation
7 reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 2001; 15:505-523. (T-35)
8
- 9 Environment Canada/ Health Canada: Screening Assessment for the Challenge Phenol,
10 4,4' -(1-methylethylidene)bis-(Bisphenol A). Chemical Abstracts Service Registry Number
11 80-05-7
12 http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf
13
- 14 Facciolo, R.M., Alo, R., Madeo, M., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Early cerebral
15 activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin
16 receptor subtype sst2. *Environmental Health Perspectives* 2002. 110, 397-402. (T-97)
17
- 18 Facciolo, R.M., Madeo, M., Alò, R., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Neurobiological
19 effects of bisphenol A may be mediated by somatostatin subtype 3 receptors in some regions
20 of the developing brain. *Toxicol. Sci.* 2005. 88:477-484. (T-98)
21
- 22 Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgheri F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant
23 bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;
24 64:687 – 694. (T-214)
25
- 26 Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal
27 exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health*
28 *Perspect.* 2002; 110:409 – 414. (T-213)
29
- 30 FDA: Draft assessment of bisphenol A For use in food contact applications. 2008.
31 [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Dra](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf)
32 [ft%20Assessment.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf)
33
- 34 Freeman K, Warin AP. Contact dermatitis due to bisphenol A in semi-synthetic waxes.
35 *Contact Dermatitis.* 1984; 11:259-260. (H-21)
36
- 37 Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation
38 of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res.*
39 2006,1068(1):49-55. (T-36)
40

- 1 Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portie CJ et al. Evaluation of
 2 chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone
 3 receptorgene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 1997; 143:205-212.
 4
- 5 German Chemical Society. Bisphenol A, BUA Report, No.203. 1995
 6
- 7 Gioiosa, L., Fissore, E., Ghirardelle, G., Parmigiani, S., and Palanza, P. Developmental
 8 exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration
 9 and emotional responses in mice. *Horm. Behav.* 2007. 52:307-316. (T-90)
 10
- 11 Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ et al. An update
 12 weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effect of low doses of
 13 bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 2006 36 :387-457
 14
- 15 Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to
 16 estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000, 224(2):61-68. (T-5)
 17
- 18 Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. *Occup Environ Med.* Urinary bisphenolA
 19 and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether
 20 and mixed organic solvents. 2002 Sep;59(9):625-8. (H-12)
 21
- 22 HSDB: Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine 2001.
 23 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
 24
- 25 Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential interactions
 26 of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α) and ER β . *Endocrine J.* 1999;
 27 46:773-778.
 28
- 29 Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A et al. Difference in
 30 serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with
 31 endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004 Dec;51(6):595-600. (H-6)
 32
- 33 Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol
 34 and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically
 35 regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006; 66: 5624 – 5632. (T-222)
 36
- 37 Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE Jr. Gestational and
 38 lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases
 39 androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the
 40 male long evans hooded rat. *Toxicol Sci.* 2008 Apr;102(2):371-82. Epub 2007 Dec 2 (T-40)

- 1
2 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergm JG, vom Saal FS. Exposure to
3 bisphenol A advances puberty. *Nature*. 1999; 401:763-764. (T-39)
4
5 Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in
6 utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod*
7 *Toxicol*. 2002; 16: 117 – 122. (T-223)
8
9 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC et al. Bisphenol a
10 exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol*. 2003 Apr
11 1;13(7):546-53. (T-6)
12
13 IARC: IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2001.
14 <http://www.iarc.fr>
15
16 Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S, Suzuki S,
17 Shirai T. Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational
18 exposure to bisphenol A in rats. *J Toxicol Sci*. 2003. 28(3): 165-171. (T-41)
19
20 Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A
21 concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum*
22 *Reprod*. 2002 Nov;17(11):2839-41. (H-7)
23
24 IRIS: Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. 1993.
25 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>
26
27 Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary Bisphenol-A
28 Concentration in Infertile Japanese Women and Its Association with Endometriosis: A
29 Cross-Sectional Study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2007
30 Nov;12:258-264. (H-13)
31
32 Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis caused by
33 epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin.
34 *Contact Dermatitis*. 1995; 33:94-99. (H-20)
35
36 Jorgensen M, Vendelbo B, Skakkebaek NE, Leffers H. Assaying estrogenicity by
37 quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ*.
38 *Health Perspect*. 2000; 108:403-412.
39
40 Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum

- 1 testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal
 2 exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003 Feb;111(2):175-8. (T-9)
 3
- 4 Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental
 5 toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life*
 6 *Sci.* 2001; 69: 2611 – 2625. (T-233)
 7
- 8 Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*
 9 1966; 8:175-184.
 10
- 11 Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A during the
 12 fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of
 13 behavior in the rat. *Neurosci. Lett.* 2001; 304:73-76. (T-47)
 14
- 15 Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A
 16 on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res.* 2003.45(3):
 17 345-356. (T-48)
 18
- 19 Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y. Disposition of a low dose of
 20 bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2002; 68:32-42. (K-9)
 21
- 22 Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male rats
 23 and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol. Sci.* 2003; 73:17-25. (K-10)
 24
- 25 Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K et al. Measurement of
 26 bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent
 27 labeling reagent. *J Pharm Biomed Anal.* 2003 Jan 15;30(6):1743-9. (H-18)
 28
- 29 Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development and
 30 reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during
 31 prenatal and postnatal development. *Toxicol. Sci.* 2000; 55:399-406. (T-49)
 32
- 33 Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al. Association of
 34 urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in
 35 adults. *JAMA.* 2008;300(11):1303-10. (T-401)
 36
- 37 Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-Amphetamine-related reinforcing effects are
 38 reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. *Brain Res Bull.*
 39 2005, 65(3):235-240. (T-10)
 40

- 1 Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD et al.
2 Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene
3 assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci.* 1999; 48:55-66.
4
- 5 Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smitz J. Continuous exposure to bisphenol A
6 during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. 2008; 651(1-2):71-81.
7
- 8 Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the
9 synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized
10 nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 16;105(37):14187-91. Epub 2008
11 Sep 3. (T-106)
12
- 13 Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a
14 changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental
15 plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev.* 2003; 5:67 – 75. (T-241)
16
- 17 Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Comparison of conjugative activity,
18 conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and mature male rat. *J.*
19 *Health Sci.* 2000; 46:269-274 (K-16)
20
- 21 Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Passage of bisphenol-A into the fetus of the
22 pregnant rat. *J. Health Sci.* 1999;46:318-323.
23
- 24 Mizuo, K., Narita, M., Miyagawa, K., Narita, M., Okuno, E., and Suzuki, T. Prenatal and
25 neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and
26 hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett.* 2004. 356:95-98. (T-84)
27
- 28 Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T. Functional changes in dopamine D3 receptors by
29 prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice. *Addict Biol.*
30 2004b; 9:19 – 25. (T-252)
31
- 32 Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal
33 exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene
34 expression signature. *J Endocrinol.* 2008 Jan;196(1):101-12. (T-105)
35
- 36 Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA. The developmental
37 toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987; 8:571-582.
38
- 39 Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al.
40 Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in

- 1 mice. *Endocrinology*. 2005; 146:4138 – 4147. (T-255)
- 2
- 3 Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland
4 ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod*
5 *Toxicol*. 2007; 23:383 – 390. (T-256)
- 6
- 7 Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H. Low-dose bisphenol A does not affect
8 reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature,
9 juvenile, or embryonic stage. *Reprod Toxicol*. 2002 Mar-Apr;16(2):123-30. (T-12)
- 10
- 11 Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding
12 affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of
13 the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect*. 1997; 105:70-76.
14 (T-13)
- 15
- 16 Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical
17 histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *J Neurosci Res*.
18 2006; 84:1197 – 1205. (T-262)
- 19
- 20 Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal
21 exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and
22 rewarding effect. *Neurosci. Lett*. 2006. 402:249-252. (T-85)
- 23
- 24 Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Changes in central
25 dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to
26 bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period. *Addict Biol*. 2007
27 Jun;12(2):167-72. (T-86)
- 28
- 29 Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y et al. Effects of perinatal
30 exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats. *Environmental*
31 *Toxicology and Pharmacology*. 2003. 14:99-108. (T-53)
- 32
- 33 Negishi, T., Kawasake, K., Suzaki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Kuroda, Y., and
34 Yoshikawa, Y. Behavioral alteration in response to fear-provoking stimuli and
35 tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male
36 rats. *Environ. Health Perspect*. 2004. 112:1159-1164. (T-54)
- 37
- 38 Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N et al. Effects of
39 maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary
40 gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol*. 2004; 18:803 - 811. (T-265)

- 1
2 Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et al.
3 Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.* 2000;
4 46:282-298.
5
6 Nishizawa, H., Manabe, N., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Miyamoto, H.
7 Effects of In utero exposure to bisphenol A on expression of RAR alpha and RXR alpha
8 mRNAs in murine embryos. *Journal of Reproduction and Development* 2003. 49, 539-545.
9 (T-102)
10
11 Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero
12 exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in
13 murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a. 51:315-324. (T-100)
14
15 Nishizawa, H., Imanishi, S., Manabe, N. Effects of exposure in utero to bisphenol A on the
16 expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing
17 enzymes in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005b, 51:593-605. (T-101)
18
19 Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero
20 exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in
21 murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a. 51:315-324.
22 NTP: NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and
23 B6C3F1 mice. 1982.
24
25 NTP: NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental
26 effects of bisphenol A. Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human
27 Services, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, National Institute of
28 Environmental Health Sciences. 2008.
29 <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/bisphenol.pdf>
30
31 Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y. Differentiation.
32 Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse prostatic epithelium.
33 2007.75(8): 745-756. (T-88)
34
35 Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L et al. Maternal
36 bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol.* 2008 Apr;28(4):258-63.
37 Epub 2008 Feb 14 (H-17)
38
39 Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of
40 bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ*

- 1 Health Perspect. 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22. (T-14)
2
- 3 Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters
4 sexual differentiation of the AVPV. Neurotoxicol Teratol. 2006; 28: 111 – 118. (T-275)
5
- 6 Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ERbeta
7 agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. Horm Behav.
8 2008; 53:580 – 588. (T-274)
9
- 10 Porrini, S., Belloni, V., Della Seta, D., Farabollini, F., Giannelli, G., and Dessì-Fulgheri,
11 F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile
12 female rats. Brain Res. Bull. 2005. 65:261-266. (T-56)
13
- 14 Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr. JM. The
15 relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route
16 of administration. Toxicol. Sci. 2000; 54:3-18. (K-18)
17
- 18 Pritchett JJ, Kuester RK, Sipes IG. Metabolism of bisphenol A in primary cultured
19 hepatocytes from mice, rats, and humans. Drug Metab. Dispos. 2002; 30:1180-1185 (K-19)
20
- 21 Reel J, George M, Lawton A, Meyers C. Bisphenol A. Environ. Health Perspect. 1997;
22 105:273-274.
23
- 24 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of
25 bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels.
26 Environ Health Perspect. 2001.109(7): 675-680. (T-57)
27
- 28 Ryan BC, Vandenberg JG. Horm Behav. Developmental exposure to environmental
29 estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. 2006. 50(1): 85-93. (T-89)
30
- 31 Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y. et al.
32 Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. J. Occup. Health.
33 2001; 43:185-190. (T-58)
34
- 35
- 36 Sheeler C.Q., Dudley M.W., Khan S.A. Environmental estrogens induce transcriptionally
37 active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140.
38 Environ. Health Perspect. 2000; 108: 97-103.
39
- 40 Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and

- 1 disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 168:225-234.
 2 (K-26)
 3
- 4 Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The Environmental
 5 estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology.*
 6 1997;138:1780-1786.
 7
- 8 Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The
 9 xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the
 10 female reproductive tract. *Endocrinology.* 1998; 139:2741-2747.
 11
- 12 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A
 13 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2325-9. Epub 2005
 14 Jun 9. (H-16)
 15
- 16 Suiko M, Sakakibara Y, Liu MC. Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by
 17 human cytosolic sulfotransferases . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 267:80-84.
 18 (K-28)
- 19 Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al. Prenatal and
 20 neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated
 21 action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Reprod Toxicol.*
 22 2002; 117(3):639-644. (T-290)
 23
- 24 Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitumori K, Hirose M.
 25 Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the
 26 critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in
 27 later life. *Arch Toxicol.* 2004 Feb;78(2):97-105. Epub 2003 Oct 1. (T-64)
 28
- 29 Takahashi O, and Oishi S, Disposition of orally administered
 30 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer
 31 to fetuses. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:931-935 (K-30)
 32
- 33 Takahashi S, Chi X-J, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K et al. Mutagenicity of
 34 bisphenol A and its suppression by interferon- α in human RSa cells. *Mut. Res.* 2001;
 35 490:199-207.
 36
- 37 Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M et al. Estrogen
 38 receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse
 39 embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 270:918 - 921. (H-1)
 40

- 1 Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between
2 androgen and the endocrine disruptor bisphenolA in nomal women and women with
3 ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004 Apr;51(2):165-9. (H-8)
- 4
- 5 Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats
6 after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003 Aug
7 28;143(3):261-70. (T-67)
- 8
- 9 Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2007) Effects of pre-and
10 neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development. *Brain Develop.* 2007.
11 29 :352-356. (T-103)
- 12
- 13 Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. Genotoxic effects of environmental estrogen-like
14 compounds in CHO-K1 cells. *Mutat Res.* 2008; 649(1-2):114-125.
- 15
- 16 Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic
17 chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse
18 prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005, 102(19):7014-7019. (T-19)
- 19
- 20 Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J .Normal sexual development of two
21 strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. *Toxicol Sci.* 2002. 68(2): 339-348.
22 (T-69)
- 23
- 24 Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I et al. Toxicokinetics of
25 bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology.* 2006
26 Sep 21;226(2-3):208-17. Epub 2006 Jul 7.(K-34)
- 27
- 28 Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al.
29 Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the diet to CD
30 Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 2002; 68(1):121-146. (T-70)
- 31
- 32 Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al. Two-generation
33 reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in CD-1(Swiss) mice. *Toxicol. Sci.*
34 2008; 104(2):362-384. (T-21)
- 35
- 36 Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H, Bolt H M. Toxicokinetics of bisphenol A in female
37 DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch. Toxicol.* 2000; 74:431-436.
- 38
- 39 van Joost T, van Ulsen J, van Loon LA. Contact allergy to denture materials in the burning
40 mouth syndrome. *Contact Dermatitis.* 1988 Feb;18(2):97-9. (H-22)

- 1
2 Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol
3 A(BPA). *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):139-77. Epub 2007 Jul 31. Review. (H-10)
4
5 Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the
6 great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009
7 Feb;30(1):75-95. Epub 2008 Dec 12. Review. (H-11)
8
9 Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of
10 bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.*
11 2002; 15:1281-1287. (K-36)
12
13 vom Saal F, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC et al. A
14 physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals
15 on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind.*
16 *Health.*1998; 14:239-260. (T-22)
17
18 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal
19 bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse
20 mouse strains. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:592 – 598. (T-306)
21
22 Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C et al. Prenatal phenol and
23 phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1092-7.
24 (H-17)
25
26 Xu, X., Liu, Y., Sadamatsu, M., Tsutsumi, S., Akaike, M., Ushijima, H., and Kato, N.
27 Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not
28 influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neurosci. Res.* 2007.
29 58:149-155. (T-104)
30
31 Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka M., Takatsuki M. Comparison
32 of Reporter Gene Assay and Immature Rat Uterotrophic Assay of Twenty-three Chemicals.
33 *Toxicology.* 2001; 170:21-30.
34
35 Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S.
36 Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second
37 trimester. *Reprod Toxicol.* 2002 Nov-Dec;16(6):735-9. (H-18)
38
39 Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. Urinary concentrations of bisphenol A in
40 relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects.

- 1 Environ Mol Mutagen. 2006 Oct;47(8):571-8. (H-19)
2
3 Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, Ikushiro S et al. Glucuronidation of the
4 environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase,
5 UGT2B1, in the rat liver. Biochem J. 1999 Jun 1;340 (Pt 2):405-9. (K-41)
6
7 Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Maternal
8 exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development of female reproductive
9 tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. J Reprod Dev. 2004 Jun;50(3):349-60.
10 (T-77)
11
12
13 CERi (化学物質評価研究機構) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環
14 境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書 2001
15
16 環境省 化学物質の環境リスク評価 第 3 巻 ビスフェノール 2004
17
18 経済産業省 ビスフェノール A の有害性評価 2002
19
20 経済産業省 化学工業統計年報 平成 18 年版
21
22 経済産業省 化学工業統計年報 平成 19 年版
23
24 厚生省告示 第 370 号 昭和 34 年 12 月 27 日 (平成 6 年 1 月 31 日厚生省告示第 18 号により
25 改正、衛化第 9 号にて通知)
26
27 産業中毒便覧 (H-23)
28
29 IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2000
30 <http://www.nihs.go.jp>
31
32 中西準子、宮本健一、川崎 一 NEDO 技術開発機構 産業技術総合研究所化学物質リスク管
33 理センター共編 詳細リスク評価書シリーズ 6 ビスフェノール A 丸善株式会社 2005
34
35 日本産業衛生学会 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌 2001; 43:95-119.
36
37 通商産業公報 1977
38
39 通商産業省 平成 10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 1999

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

厚労科研報告書に対する評価の評価書への記載（事務局素案）

Kanno らは、厚生労働科学研究において、Crl:CD(SD)BR ラットに BPA(0、0.5、5、50 µg/kg 体重/日)を妊娠期から授乳期にかけて投与し、雌の児において、0.5 µg/kg 体重/日投与群で、晩発性の性周期異常を認めたと報告した。

本報告書の結果が実態を反映していると思なせる場合には、胎児期・授乳期における低用量の BPA への曝露が成熟後の雌ラットの性周期をかく乱する可能性を示唆するが、表 10「BPA の文献を選択する際の留意点」に基づき評価を実施した結果、本報告の結果が BPA の低用量曝露による影響と結論付けるためには、試験環境等の試験系のさらなる制御等が必要であり、現時点において、本報告書の結果から明確な結論を導くことは困難と考えられた。

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

「V-4. 結論」の低用量影響に関する記載（事務局素案）

BPAの低用量曝露による影響については、生殖発生、発達、神経毒性に及ぼす影響を示唆する知見が存在するが、これらの影響がBPAの低用量の曝露による再現性のある影響であるということを客観的に結論付けるためには、従来試験に必要とされる試験の制御に加えて、表10「BPAの文献を選択する際の留意点」に示すような、試験環境、試験動物、観察指標等の試験系に関する様々な要因を低用量の影響を検出する上で適切かつ厳密に制御する必要があると考えられる。

したがって、これらの低用量影響を示唆する知見からは、現時点において、BPAの低用量の曝露による影響を結論付けることは困難であると考えられた。

「V-5. まとめ及び今後の課題」低用量影響に関する記載（事務局素案）

これまでに報告されているBPAの低用量曝露による影響を示唆する知見からは、現時点において、BPAの低用量の曝露による影響を結論付けることは困難であると考えられた。

BPAの低用量曝露による影響については、低用量の影響を正確に確認できるように試験環境、試験動物、観察指標等を適切かつ厳密に制御した試験系を確立した上で、その試験系によって実施された知見を集積するとともに、低用量影響の機序的な考察を可能とするために、得られた知見を根拠付ける多面的なアプローチによる知見も集積した上で、必要に応じて再検討を行う必要があるものと考えられた。