

ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)

DRAFT

1	<審議の経緯>	3
2	<食品安全委員会委員名簿>	3
3	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	3
4	<生殖発生毒性等に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿> ...	4
5	I. リスク評価を行う目的	5
6	II. 評価対象物質の概要	6
7	1. 名称・分子式・分子量・構造式	6
8	2. 物理化学的特性	6
9	3. 生産量	6
10	4. 用途	6
11	5. 各国規制	7
12	(1) 国内規制	7
13	(2) 米国	7
14	(3) EU	7
15	(4) カナダ	7
16	6. 環境中への排出量	8
17	III. 安全性に係る知見の概要	8
18	1. 体内動態	8
19	(1) 吸収	8
20	(2) 分布	8
21	(3) 代謝	9
22	(4) 排泄	10
23	2. 低用量影響と高用量影響	11
24	3. 実験動物等における影響	12
25	(1) レセプター結合に関する <i>in vitro</i> 試験における影響 (表 7)	12
26	(2) 高用量における影響	12
27	①急性毒性試験 (表 6)	12
28	②亜急性毒性試験	13
29	③内分泌系及び生殖系への影響	13
30	④遺伝毒性試験	15
31	⑤発がん性試験	16
32	⑥免疫毒性試験	16
33	(3) 低用量における影響	17
34	①急性毒性試験	17
35	②亜急性毒性試験	17
36	③内分泌系及び生殖系への影響	17
37	a. 生殖発生毒性	17
38	b. 発達毒性	20
39	④発がん性試験	22
40	⑤免疫毒性試験	22

1	⑥発達神経毒性試験	22
2	4. ヒトにおける影響	25
3	5. ヒトに対する曝露量の推定	26
4	IV. 国際機関等の評価	29
5	1. 国際がん研究機関 (IARC)	29
6	2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)	30
7	(1) 経口 RfD (IRIS 1993)	30
8	(2) 発がん性	30
9	3. 米国産業衛生専門家会議(ACGIH 2001)	30
10	4. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム (NTP 2008) ..	30
11	5. FDA	30
12	6. 欧州委員会	31
13	7. カナダ保健省・環境省 (Environment Canada/ Health Canada 2008) ..	31
14	8. 日本産業衛生学会 (2001)	31
15	V. 食品健康影響評価	31
16	1. ヒトに対する健康影響の指標	31
17	2. 安全性に係る知見の評価	32
18	(1) 内分泌及び生殖系に関する知見の評価方針	32
19	(2) 内分泌及び生殖系への影響評価	32
20	3. 実験動物における知見のヒトへの外挿性	39
21	(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違	39
22	(2) ヒトへの外挿性	40
23	4. 結論	40
24	5. まとめ及び今後の課題	40
25	<略号>	51
26	<参照>	52
27	補遺	68
28		
29		
30		

1 <審議の経緯>

- 2
- 3 2008年 7月 8日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請(厚生労働省
4 発食安第 0708007号)、関係書類の接受
- 5 2008年 7月 10日 第246回食品安全委員会(要請事項説明)
- 6 2008年 8月 27日 第10回器具・容器包装専門調査会
- 7 2008年 9月 25日 第1回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
- 8 2008年 10月 23日 第2回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
- 9 2008年 11月 21日 第3回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
- 10 2009年 2月 20日 第4回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
- 11 2009年 6月 8日 第5回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
- 12 2009年 7月 28日 第6回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
- 13 2009年 11月 12日 第7回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ

14

15

16 <食品安全委員会委員名簿>

17

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常

*: 2009年7月9日から

18

19 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

20

21 (2009年9月30日まで)

22 井口 泰泉	27 寺本 敬子	32 広瀬 明彦
23 河村 葉子	28 長尾 哲二	33 堀江 正一
24 川本 伸一	29 中澤 裕之	34 山添 康
25 渋谷 淳	30 那須 民江	35 渡辺 知保
26 清水 英佑	31 能美 健彦	36

37

38

39

1

2 (2009年10月1日から)

3 井口 泰泉	8 遠山 千春	13 広瀬 明彦
4 河村 葉子	9 中江 大	14 山添 康
5 川本 伸一	10 長尾 哲二	15 横井 毅
6 渋谷 淳	11 那須 民江	16 吉田 武美
7 清水 英佑	12 能美 健彦	17 渡辺 知保

18

19

20 <生殖発生毒性等に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿>

21

22 (専門委員)	31 (専門参考人)	40
23 井口 泰泉*	32 青山 博昭	41
24 渋谷 淳*	33 岸 玲子	42
25 遠山 千春†	34 堤 治	43 * 器具・容器包装専門調査会
26 長尾 哲二‡	35	44 † 2009年10月1日から器具・容
27 那須 民江*	36	45 器包装専門調査会
28 納屋 聖人‡	37	46 ‡ 農薬専門調査会
29 広瀬 明彦*	38	
30 山添 康*	39	

47

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
4 の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、
5 ポ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
6 ゃ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 (NOAEL) を 50 mg/kg 体重/日と
9 して、ヒトに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。
10 また、この TDI 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
11 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
22 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あたって
23 は国際的にも議論がある。

24 現在、欧米諸国及び我が国における NOAEL は、動物を用いた急性毒性、慢性毒
25 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果から、5-50 mg/kg
26 体重/日に定められている。

27
28 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
29 進み、高濃度の曝露状況にはないと考えられるが、BPA の曝露による健康影響が顕
30 在化しているわけではないが、動物実験において低用量による胎児や乳児に対する
31 影響を示唆する新たな知見が集積されてきたため、食品安全基本法第 24 条第 3
32 項の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に BPA の食品健康影響評価が
33 諮問された。

1 II. 評価対象物質の概要

2 1. 名称・分子式・分子量・構造式

3 一般名：ビスフェノール A

4 IUPAC：＜和名＞2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン

5 ＜英名＞2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane

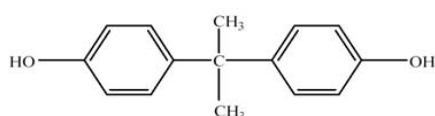
6 別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノー
7 ル、BPA

8 CAS No.：80-05-7

9 分子式：C₁₅H₁₆O₂

10 分子量：228.29

11 構造式：



12
13
14
15
16 2. 物理化学的特性

17 物理的性状： 白色の薄片*

18 融点： 150-155 °C*

19 沸点： 220 °C (533 Pa) *

20 比重： 1.195 (25/25 °C) *

21 蒸気圧： 5.3 × 10⁻⁶ Pa (25 °C) *

22 分配係数： Log Pow = 3.32 (実測値) *

23 分解性： 加水分解性：報告なし

24 生分解性：難分解 (BOD = 0%, 14 日間) †

25 水への溶解性： 120 mg/L (25 °C) *

26 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
27 溶、四塩化炭素に僅かに溶解*

28
29 3. 生産量

年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007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)

30
31 4. 用途

32 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
33 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、NOAEL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の曝露量が健康へ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、新しい研究結果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欲しいとのアドバイスをしている。

2010年1月、FDAは、BPAに関する情報の更新を行い、最新の研究結果に基づくと、BPAが胎児及び乳幼児の脳、行動、前立腺に影響を与える可能性について、いくらかの懸念があるとした。暫定的な措置として、食品からのBPA曝露を低減するため、BPAを含むほ乳瓶等の製造を中止する企業への支援、乳児用ミルク缶の内側塗装のBPA代替品開発への支援等を行うとした。また、アメリカ保健福祉省が推奨する乳幼児に対するBPA曝露を低減する調理法を支持するとした。家庭においては、BPA曝露によるリスクの可能性よりも安定した栄養源である乳児用ミルクや食品の重要性が高いため、これら食品の使用を変更することは勧めないとしている。

(3) EU

欧州食品安全機関（EFSA）がBPAのNOAEL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からの溶出を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及び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の策定等のリスク管理案が公表され、2009年6月にパブリックコメントの募集が行われた。

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2007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(環境省、経済産業省)。

表1. 2007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	355	720	0	0	151,105	53	2,029	0	0	0
各排出量 合計	届出排出量合計 : 1,075(kg/年)					届出外排出量合計 : 2,029 (kg/年)				
総排出量	3,104 (kg/年)									

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

動物では、Fischer344 (F344) 系ラットに10、100 mg/kgの¹⁴C-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; EC2003)で、血中BPA濃度は強制経口投与後15分でピークに達し、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)。

10週齢の雄のWistar系ラットに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。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(Miyakodara2000)。また、雌のDA/Han系ラットに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は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系ラット(8-9週齢)に¹⁴Cで標識したBPA(4,4'-isopropylidene-2-¹⁴C-diphenol 又は2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2-¹⁴C-propane)の10、100 mg/kg体重を強制経口、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

1 投与では4時間後に血中濃度は最高となる(Pottengerら 2000(K-18))。

2 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
3 が、胎盤や母乳を介して、胎児や出生児にも移行することが示されている(環境
4 省 2004 ; Snyderら 2000, Miyakodaら 1999, Takahashiら 2000)。

5 6 (3) 代謝

7 ラットにおける、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
8 に腹腔内投与であり、経口投与では顕著に低い事が示されている。これはBPA
9 の消化管吸収性が低く、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
10 考えられる。

11 血漿中の放射能活性は強制経口投与では主としてグルクロン酸抱合体である
12 が、腹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
13 与と皮下投与ではこの他4種の代謝物がみられる。過去の試験で報告された水酸
14 化物は少量しかみられず、設定用量の違いから水酸化は他の代謝経路が飽和した
15 後に起こると推測している(経済産業省 2002 ; Pottengerら 2000)。

16 *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
17 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
18 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
19 ことが示唆されている(経済産業省 2002 ; Suikoら 2000)。

20 *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
21 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
22 (経済産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995b)。また、ラットに200 mg/kg体重
23 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
24 制経口投与した試験で、肝臓においてDNAと共有結合することが示されている
25 (経済産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995a)。これらの結果からBPAは肝臓で
26 5-ヒ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
27 ールセミキノン及び4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ、DNAと結合すること
28 が推察されているが、DNAとの共有結合指数の計算からこの反応は強くないた
29 め発がんには至らないと推論されている(経済産業省 2002 ; German Chemical
30 Society, 1995)。カニクイザルに、¹⁴Cで標識した少量のBPA(100 µg/kg体重)
31 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
32 であり、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
33 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 ;
34 Kurebayashiら 2002)。一方、同用量を雄ラットに強制経口投与したところ、
35 血中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
36 ット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
37 くなったものと考えられており(環境省 2004 ; Kurebayashiら 2003)、減少傾
38 向にあった血漿中の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
39 ーク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
40 ら 2000, Upmeierら 2000)。ラット、マウス、ヒトの肝細胞の培養試験では、

1 BPA 代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであった（環境省 2004 ; Pritchett
2 ら 2002）。また、ボランティアに重水素で標識した少量の BPA（54~90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）
3 を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドのみがみられただけで、BPA は未検
4 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
5 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、
6 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
7 2004 ; Völkel ら 2002）。

8 9 (4) 排泄

10 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
11 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、
12 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
13 しては検出されていない。投与後 2 日には尿中及び糞中への排泄量が投与量の
14 80%に達し、投与後 8 日にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は約
15 1 日と推定されている（経済産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995;
16 Knaak ら 1966）。

17 雌雄の F344 系ラット（8-9 週齢）に ^{14}C で標識した BPA（4,4'-isopropylidene
18 -2- ^{14}C -diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane）の 10、100
19 mg/kg 体重を強制経口、腹腔内又は皮下投与した試験において、その排泄は速や
20 かに腹腔内、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
21 限界未満となっている。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
22 に排泄さ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。
23 また、尿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。
24 BPA とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与後 7 日には皮下、腹腔内及
25 び経口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
26 ている（経済産業省 2002 ; Pottenger, 2000）。

27 F344 系ラット及び SD 系ラットの雌に、 ^{14}C で標識した BPA（100 mg/kg 体
28 重）を強制経口投与した試験では、両系統とも放射能活性の 90%以上が排泄され
29 たものの、F344 系ラットでは尿中 42%、糞中 50%、体内残留 1.1%であったの
30 に対し、SD 系ラットではそれぞれ 21、70、1.4%で、尿への排泄割合に系統の
31 違いによる差がみられた（環境省 2004 ; Snyder ら 2000）。

32 ヒトでは、男性 259 人、閉経前女性 80 人、閉経後女性 75 人の尿中 BPA、を
33 計測したところ、男性の尿中 BPA 濃度（26.50 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ）は閉経前女性（7.72 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ）
34 の 3 倍以上の値であり、尿中 BPA 濃度は喫煙、アルコールの消費、教育、
35 運動量によって変化はなかった。また、尿中 BPA 濃度と酸化ストレス又は炎症
36 のマーカー濃度の関係を調べたところ、閉経後女性の尿中 BPA 濃度は、尿中
37 MDA（Malondialdehyde）、8-OHdG（8-Hydroxydeoxyguanosine）濃度と全
38 てのモデルで相関があり、血清 CRP（C-reactive protein）濃度も一つのモデル
39 で有意な相関が観察された。男性及び閉経前女性では尿中 BPA 濃度と酸化スト
40 レス又は炎症のマーカーとの相関は観察されなかった（Yang ら 2009）。

2. 低用量影響と高用量影響

冒頭（I. リスク評価を行う目的）で述べたように、内分泌かく乱作用が疑われる化合物（特にエストロゲン様作用を持つ化合物）には、これまでの毒性試験で NOAEL と判断された用量より低い用量でも生体に対して何らかの影響を及ぼすのではないかとの懸念が持たれている。そこで、WHO や NTP などの機関が中心となって、このような影響の科学的妥当性や毒性学的意義に関する専門家の議論がなされた。これらの議論にあたっては、まず対象とする現象を「低用量影響」と位置づけ、その定義を「従来の毒性試験で得られた NOAEL 以下の用量またはヒトが実際に環境から曝露を受ける程度の低用量で引き起こされる影響」とした。ここで注意すべきは、低用量の化合物を投与した動物実験で検出された対照群と投与群との間の差は、それらが障害性の変化であろうとなかろうと、当面はすべて低用量影響と記載される点である。したがって、仮に何らかの化合物に低用量影響が検出されたとしても、それが悪影響（障害性の変化）でなければ NOAEL を見直す必要は生じない。

化合物の低用量影響について議論する上でもう一つ重要な概念は、NOAEL 以下の用量で観察された影響の程度（異常の出現率や重量の変動幅など）と投与量との関係が、直線的であるか否かという点である。一般的な毒性試験やリスク評価では、評価すべき化合物の毒性について、動物に投与した用量やヒトが曝露を受けた濃度と生体の反応との間に直線的な用量反応関係が存在することを前提としてデータが評価され、その結果に基づいてその化合物のリスクが管理される。したがって、仮にある種の化合物について極めて厳密で正確な動物実験が実施され、従来は NOAEL と考えられていた用量よりも低い用量で悪影響が検出されたとしても、そのような影響に直線的な用量反応関係があれば、これまでの手法を用いてリスクを再評価することにより、新たな（より低い）NOAEL を設定することができ、この基準に基づいて適切にリスクを管理することが可能である。しかし、仮にある種の化合物の低用量域において直線的な用量反応関係が成立せず、NOAEL と考えられてきた用量よりはるかに低いある一定の用量で生体に悪影響を及ぼし、それよりさらに低い用量では何も影響を及ぼさないという性質（このような現象は逆 U 字現象と呼ばれる）があるとすると、直線的な用量反応関係を前提としたこれまでのリスク評価は成立しなくなる。何故なら、そのような性質を持つ化合物については NOAEL 以下のどのような用量で逆 U 字現象が引き起こされるかを確認しない限りリスクを評価できないことになるものの、現状ではそれがどの程度の用量かを正確に推測する手立てがないため、実験的に調べた用量では影響がなかったという事実をもってしても、あらゆる用量で影響がないとの結論を導くことができなくなるからである。

この評価書で BPA の影響を評価するに当たっては、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用されている 5 mg/kg 体重/日の用量を基準として (NTP 2008)、動物にそれ以下の用量を投与することによって引き起こされたと考えられる影響を「低用量影響」として記載する。一方、5 mg/kg 体重/日を超える用量で引き起こされる影響については、便宜的に「高用量影響」と記載する。

1 また、内分泌系及び生殖系に関する多くの情報の中には、BPA の毒性評価を意
2 図して実施された研究結果に加え、エストロゲン様作用を持つ BPA 以外の物質の
3 研究結果に関するものなど、広範囲の研究結果が含まれる。これら膨大な試験デー
4 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を整理す
5 ることが重要である。そこで、本食品健康影響評価では、内分泌系及び生殖系に関
6 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 に関
7 する選択した文献を評価する際の留意点」を定め、EFSA、Environment Canada
8 及び Health Canada、NTP-CERHR、FDA 等の海外の評価機関における評価並び
9 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。

11 3. 実験動物等における影響

12 (1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験における影響 (表 7)

13 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
14 性を示している (17 β -エストラジオール (E₂) の 1/500–1/15,000) (経済産業
15 省 2002 ; Sheeler ら 2000; Blair ら 2000; Nagel ら 1997; CERI, 2001)。ヒ
16 トエ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
17 ト又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
18 伝子アッセイでも、エストロゲン応答配列 (ERE) 依存的に転写活性を示して
19 いる (E₂ の 1/600–1/130,000) (経済産業省 2002; Sheeler ら 2000; Nishihara
20 ら 2000; Coldham ら 1997; Gaido ら 1997; Hiroi ら 1999; Legler ら 1999;
21 CERI 2001; Yamasaki ら 2001)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用い
22 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 $\times 10^{-6}$ M で
23 あり、E₂ (EC₅₀ 値 : 1.2 $\times 10^{-10}$ M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (経
24 済産業省 2002 ; Sheeler ら 2000)。また、BPA は内因性エストロゲン応答性
25 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
26 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
27 ター遺伝子アッセイで BPA(1 nM)は転写活性を示している (経済産業省
28 2002 ; Steinmetz ら 1997, 1998; Jorgensen ら 2000; Diel ら 2000)。

30 (2) 高用量における影響

31 ①急性毒性試験 (表 6)

32 げっ歯類の経口、経皮、腹腔内、皮下投与による LD₅₀ は種 (マウス、ラット、
33 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
34 投与で 1,600~5,200 mg/kg 体重と、比較的大きな値が報告されている (経産省
35 2002、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	1,600-5,200 mg/kg*	3,200-5,000 mg/kg	2,230-4,000 mg/kg	4,000 mg/kg
経皮 LD ₅₀	—	—	3,000-6,400 mg/kg	—
腹腔内 LD ₅₀	200 mg/kg	400-800 mg/kg	150 mg/kg	—
皮下 LD ₅₀	—	2,400 mg/kg	—	—

1 * : 文献により幅がある。

2

3 ②亜急性毒性試験

4 雌雄 F344 系ラットに BPA (0、1,000、2,000 ppm) を 103 週間混餌投与した
 5 試験は、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
 6 自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
 7 較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
 8 とから、体重減少は BPA の直接影響であると考えられた。同様に、B6C3F1 系
 9 マウスに BPA (雄 : 0、1,000、5,000 ppm、雌 : 0、5,000、10,000 ppm) を混
 10 餌投与した試験では、雌雄とも 5,000 ppm 及びそれ以上の投与群で体重減少が認
 11 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
 12 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
 13 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 (最小
 14 毒性量) を 50 mg/kg 体重/日 (1,000 ppm) と換算した (NTP 1982)。

15 上記の 2 年間投与試験よりも低い投与量で影響が観察された試験として、F344
 16 系ラットにおける 91 日混餌投与実験がある。この実験では、200 ppm 以上の全
 17 ての投与群 (13 あるいは 25 mg/kg 体重/日に相当 ; 経産省と EC で換算が異なる)
 18 で、雄では盲腸の拡張及び膀胱内の硝子状塊が観察された。雌では 500 ppm 以上
 19 の投与群で盲腸の拡張が観察された (NTP 1982)。

20

21 ③内分泌系及び生殖系への影響

22 マウスを用いた混餌投与試験については、CD-1 系マウスに BPA (0.003、0.03、
 23 0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日) の 2 世代混餌投与を行った試験では、600 mg/kg
 24 体重/日投与群において、腎及び肝重量の増加、包皮分離のわずかな遅延、F₀ の
 25 精巢上体精子濃度の減少が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝臓
 26 に小葉中心性肥大が認められた。交尾率、受精率、妊娠率、卵巣の原始卵胞数、
 27 発情周期、交配前期間、出生児の性比、出生児の生存率、精巣及び前立腺を含む
 28 病理組織学的所見等に変化は認められなかった。全身毒性に関する NOAEL を肝
 29 臓への影響に基づき 5 mg/kg 体重/日、発達毒性及び生殖毒性に関する NOAEL
 30 を 50 mg/kg 体重/日としている (Tyl ら 2008)。

31

32 ラットを用いた強制経口投与試験については、Crj:Donryu 系ラットに BPA (0、
 33 0.006、6 mg/kg 体重/日) を妊娠 2 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投

1 与した試験では、母動物及び出生児の体重、一腹あたりの出生児の数、生殖器官
2 の形態、膣開口日齢、子宮重量、卵子数、血清 FSH 及び LH 等に影響は認めら
3 れなかった (Yoshida ら 2004)。

4 SD 系ラットに BPA (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から分娩
5 後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、母動物の体重、分娩後 21 日の
6 母動物の臓器重量、出生児数に影響は認められなかった。出生児においても、1
7 日齢及び 7 日齢の体重、10 日齢の雌の性的二型核の体積、膣開口日齢及び開口
8 日齢の体重、性周期開始日齢、4 ヶ月齢の性周期、6 ヶ月齢の性行動、6 ヶ月齢
9 の雄の生殖臓器重量等に影響は認められなかった (Kwon ら 2000)。

10 SD 系及び Alderley Park (AP) 系ラットに BPA (0、20、100 µg/kg 体重/日、
11 50 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から 21 日まで強制経口投与した試験では、AP 系
12 ラットにおける 50 mg 投与群でのみ、1 日精子産生量の減少、膣開口日齢の遅延
13 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
14 起間距離等に影響は認められなかった (Tinwell ら 2002)。

15 SD 系ラットに BPA (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から 20
16 日まで強制経口投与した試験では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において、
17 母動物の体重減少及び体重増加抑制、雄の出生児に肛門生殖突起間距離の短縮が
18 認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠不成立、着床後の胚吸収率の
19 増加、出生児の体重増加抑制、生存児数の減少、胸部位において骨化中心数の減
20 少が認められたが、黄体数、着床位置、出生児の形態に影響は認められなかった
21 (Kim ら 2001)。

22 SD 系ラットに BPA (0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日) を 91 日齢から 97 日齢
23 まで強制経口投与し、3 種の餌を用いた試験では、1 日精子産生量、精子数に一
24 貫した変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影
25 響は認められなかった (Ashby ら 2003)。

26
27 また、ラットを用いた混餌投与試験について、SD 系ラットに BPA(0、0.001、
28 0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体重/日) の 3 世代混餌投与を行った試験では、500
29 mg/kg 体重/日投与群で出生児の体重減少及び体重増加の抑制、一腹あたりの生
30 存児数の減少、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
31 炎症、膣開口日齢の遅延が認められた。これらの変化のうち、膣開口日齢の遅延
32 については、体重減少によるものと考察されている。また、500 mg/kg 体重/日
33 において、F₁ 雄ラットの精巣上体の精子濃度の減少、F₃ では精巣の 1 日精子産
34 生量の減少が認められたが、F₀ 又は F₂ にはいずれも影響は見られなかった。50
35 mg/kg 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
36 離時期の遅延が認められた。精巣重量の減少は、用量反応関係が認められなかつ
37 た (0.001 mg 投与群 : F₃、0.02、50 mg 投与群 : F₂、F₃、500 mg 投与群 : F₁-F₃)
38 (Tyl ら 2002)。

39
40 その他の生殖・発生毒性試験の概要について、表 8 に示した。

④遺伝毒性試験

BPA は、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 (BPA: 5-60 μ g/mL) 及びチャイニーズハムスターV79 細胞 (BPA: 0.1-0.2 mM) を用いた遺伝子突然変異試験で 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ー卵巣 (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 (20-40 μ g/mL) で染色体異常誘発の報告があったが再現性はなかった。また、BPA (10-30 μ g/mL) はラット培養肝臓上皮細胞 (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、BPA (0.1-10 μ g/mL) はヒト 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 マウスに BPA (0、500、1000、2000 mg/kg 体重) 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。シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞に BPA (25-200 μ M) を曝露した際に、異数性細胞の出現が見られており、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 2003)。BPA (0.4 mM) は CHO-K1 細胞に異数性細胞を誘発し、高用量で姉妹染色分体交換 (SCE) 及びコメットアッセイ陽性の結果を与えた (Tayama ら 2008)。BPA (50-200 μ M) 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ている (EC 2003)。BPA (30 μ M) を雌マウスに慢性曝露した実験から、BPA は体細胞及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)。しかし、BPA (0、50ng/mL、10 μ g/mL) 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る (German Chemical Society 1995)。SD 系ラットに BPA を投与し肝臓の DNA 付加体形成を調べると、完全に同定はできなかったが、複数の付加体が検出された (EC 2003)。

BPA は *in vitro* において、ペルオキシダーゼ存在下で DNA に付加体を形成するほか、微小管の形成阻害、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、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 を経口投与すると肝臓に DNA 付加体が形成されるが、**骨髄の DNA 損傷を観察した *in vivo* 小核試験は陰性であり、る。そのため、肝臓の突然変異を調べるべきであるが、*in vitro* の結果から考えて肝臓の突然変異も陰性になる可能性が高いと考えられる。動物試験における有意な腫瘍発生率の増加は観察されていない。肝臓における DNA 付加については生成物が明らかとなっておらず、異数性細胞誘発については *in vitro* 試験の結果に限られており、哺乳類細胞に対する変異原性や異数性誘発について陽性の結果が得られていないため、ヒトの健康に影響は与えないと考察されている。*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、異数性細胞の出現は、DNA 損傷とは別な原因 (微小管**

1 | **形成阻害) によると考えられ、閾値が存在する可能性が考えられる (EC 2003)。**

3 ⑤発がん性試験

4 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)。

5 B6C3F1系マウス(雌雄、各投与群50匹、5週齢)にBPA(雄:0、1,000、
6 5,000 ppm [=0、150、750 mg/kg 体重/日]、雌:0、5,000、10,000 ppm [=0、
7 750、1500 mg/kg 体重/日])の2年間混餌投与を行った試験では、雄の1,000 ppm
8 投与群で白血病及びリンパ腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、用量に依存し
9 た発生数の増加はみられなかった。雄の両投与群で、肝臓の多核巨大肝細胞の用
10 量に依存した発生頻度の増加を認めたが、肝腫瘍の発生頻度に増加はみられな
11 かった。雌では投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった。また、雄の5,000 ppm
12 投与群及び雌の両投与群で体重減少がみられている(NTP 1982)。

13 F344系ラットにBPA(0、0.05、7.5、30、120 mg/kg 体重/日)を妊娠1日か
14 ら分娩後21日まで母動物に強制経口投与した試験では、120 mg/kg 体重/日投与
15 群の母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
16 及び性比に影響は認められなかった。5週齢の雄の出生児に発がん物質
17 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB)を皮下投与し、DMABにより誘発さ
18 れる副生殖腺(前立腺と精囊)の増殖性病変に対する、妊娠期と授乳期のBPA
19 曝露による修飾作用を検討した結果、発がんの増強を認めなかった。また、BPA
20 単独投与された雄の出生児の体重、前立腺重量、精巣重量、精巣上体重量に影響
21 は認められなかった(Ichiharaら2003)。

22 F344系ラット(雌雄、各投与群50匹、5週齢)にBPA(雄:0、1,000、2,000
23 ppm [=0、74、148 mg/kg 体重/日]、雌:0、1,000、2,000 ppm [=0、74、135
24 mg/kg 体重/日])の2年間混餌投与を行った試験では、雄の2,000 ppm 投与群
25 及び雌の両投与群で白血病の発生頻度に増加がみられたが、有意差を認めな
26 かった。雄では両投与群で精巣間細胞腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、背景デ
27 ータでは、この腫瘍は老齢のF344系ラットの雄に高い頻度で見られるため、投
28 与に関連した影響ではないと考えられた。また、雌雄の両投与群で、体重減少及
29 び摂餌量の減少がみられている(NTP 1982)。(この1,000 ppmの投与量は、
30 米国EPAがリスク評価を行なう際に、50 mg/kg 体重/日と換算し直している。)

32 ⑥免疫毒性試験

33 BALB/Cマウス(6週齢、雌)に、実験28日目に沈降性ミョウバンOVA(100
34 ug)で免疫化、実験41日目から47日まで1日おきにBPA(0、100 mg/kgbw)
35 を腹腔内投与、実験48日目に沈降性ミョウバンOVA(100 ug)で免疫化した。
36 BPA投与群はconcanavalin A存在下のリンパ球増殖に障害が観察された
37 (Alizdehら2006)。

38 *Leishmania*感受性BALB/c雄マウス及び*Leishmania*耐性C57BL/6マウスに
39 BPA(5.7、11.4、22.8、45.6 mg/kg bw)を皮下投与した後、*Leishmania*に
40 感染させた試験では、用量依存的に足蹠腫脹が増加した。また、CD4+リンパ細

1 胞に対する CD4+CD25+細胞の割合の増加が認められた (Yan ら 2008)。

2 ~~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)。~~

4 (3) 低用量における影響

5 ①急性毒性試験

6 10 µg/kg 体重の BPA をマウスに単回腹腔内投与した場合に、血漿インスリン
7 上昇が報告されている。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
8 れている (Alonso-Magdalena ら 2006)。

10 ②亜急性毒性試験

11 酸化ストレスの亢進を示唆したものとして、Wistar 系ラットに BPA (0、0.2、
12 2、20 µg/kg 体重/日) を 30 日間経口投与したところ、全ての投与群の肝ミトコ
13 ンドリア及びミクロソーム分画において、抗酸化にかかわる酵素 (super oxidase、
14 glutathione reductase) の活性が低下し、過酸化水素及び脂質過酸化のレベルが
15 上昇したという報告がある (Bindhumol ら 2003)。

17 ③内分泌系及び生殖系への影響

18 a. 生殖発生毒性

19 BPA は、環境中あるいはヒト血液中に存在する濃度で、着床前のマウス初期
20 胚の発育に影響を与える。その作用は、エストロゲン受容体を介したものである
21 との *in vitro* 試験の報告がある (Takai ら 2000)。

23 ~~マウスを用いた経口投与試験について、CF-1 系マウスに BPA (0、2、20 µg/kg~~
24 ~~体重/日、各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、~~
25 ~~6 ヶ月齢の雄の出生児に前立腺重量の増加が認められた。マウスはポリプロピレ~~
26 ~~ンのケージで飼育され、マウス用の飼料を与えられている (Nagel ら 1997)。~~

27 CF-1 系マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7 匹) を妊
28 娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、2 µg/kg 体重/日の投与群の出生児
29 で、用量反応関係のない体重増加の抑制、前立腺重量の増加、精巣上体重量の減
30 少が認められた。20 µg/kg 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認められ
31 た。マウスはポリプロピレンのケージで飼育され、マウス用の飼料を与えられて
32 いる (vom Saal ら 1998)。

33 Nagel ら (1997)、vom Saal ら (1998) の成績を確認するために追試が行わ
34 れた。実験方法は Nagel ら (1997) の方法に従って実施された。CF-1 系マウス
35 に BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 7-8
36 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与したところ、2 µg/kg 体重/日以上投与群
37 の出生児の雄に精巣の絶対重量の増加、一日精子産生量の増加が認められたが、
38 前立腺重量は変化しなかった。出生児の雌の生殖臓器重量及び膈開口日齢に影響
39 は認められなかった。(Ashby ら 1999)。

40 Nagel ら (1997)、vom Saal ら (1998) の成績を確認するために追試が行わ

1 された。実験方法は Nagel ら (1997) の方法に従って実施された。CF-1 系マウス
2 に BPA (0、0.2、2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、BPA 純度は 99%以上、各群の動
3 物数は 28 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、妊娠率、妊娠期
4 間、一腹あたりの出生児の数、生存率に差はなく、出生児の精子産生数に変化は
5 なく、脳、腎臓、肝臓、精巣上体、包皮、前立腺、精囊、精巣の重量と組織に影
6 響は認められなかった。F₁ で 20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の 90 日齢における体
7 重増加が認められた。(Cagen ら 1999a)。

8 Nagel ら (1997)、vom Saal ら (1998) の成績を確認するため、エストロゲン
9 に対する感受性が CF-1 系マウスよりも高いことが報告されている C57BL/6N
10 系マウスを用いた実験が行われた。C57BL/6N 系マウスに BPA (0、2、20、200
11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 10 匹) の妊娠 11 日か
12 ら 17 日に強制経口投与した試験では、雄の出生児の精囊重量に用量反応関係は
13 なく、精巣と精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。
14 精子密度、精巣、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
15 認められなかった。飼料、飲用水、床敷の植物エストロゲンが分析され、ゲニス
16 テイン、ダイゼインの濃度は 0.5 mg/100g 未満であったと記載されている。
17 (Nagao ら 2002)。

18 CD-1 系マウスに BPA (0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、各群の動物数は 7 匹) を妊
19 娠 11 日から 17 日まで経口投与 (投与方法は Nagel ら 1997 と同じ) した試験で
20 は、出生児の 8 週齢及び 12 週齢で精巣比重量が低下したが、用量反応関係は認
21 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 週齢で変
22 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
23 2003)

24 CF-1 系マウスに BPA (0、2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、各群の動物数は 21 匹) の妊娠
25 11 日から 17 日まで経口投与した試験では、雌の出生児に、22 日齢における体
26 重の増加、性周期開始時期の早期化が認められた (Howdeshell ら 1999)。

27 Swiss 系マウスに BPA (0、5、25、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日[†]、BPA の純度は 97%、
28 各群の動物数は 10 匹) を雄に 30 日間強制経口投与し、未投与の雌と交配させた
29 試験では、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で雌の妊娠率の低下、全投与群で胚吸
30 収数及び胚吸収率の増加が認められたが、着床数、生存児数に影響はなかった。
31 雄では、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、精巣及び精巣
32 上体の精子数の減少が認められた。用量反応関係のない精巣の絶対重量の減少、
33 比重量の増加が認められたが、精巣上体及び包皮腺の重量に影響はなかった
34 (Al-Hiyasat ら 2002)。

35
36 また、マウスを用いた非経口投与試験について、CD-1 系マウスに BPA (0、
37 25、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から出産 (妊娠 20

[†] 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 日)まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、雌の出生児で
2 膾開口日齢について有意な影響は認められなかったが、3ヶ月齢で発情期の延長
3 が認められた。飼料の種類は記載されていないが、飼料メーカーの分析成績及び
4 ケージと床敷の E-SCREEN 分析において、エストロゲン活性は陰性であった
5 (Markey ら 2003)。

6 CD-1系マウスに BPA (0、25、250 ng/kg 体重/日、各群の動物数は 6-10 匹)
7 を妊娠 9 日から分娩後 4 日まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試
8 験では、卵巣摘出したマウスにおいて、E₂ への乳腺感受性の増大等の乳腺の細
9 胞及び組織レベルの影響が認められた。飼料やケージの種類の記載はないが、飼
10 料、ケージ、床敷のエストロゲン活性分析 (E-SCREEN 分析)は無視できるレ
11 ベルであった (Muñoz-de-Toro ら 2005)。

12
13 ラットを用いた強制経口投与試験について、SD 系雄ラットに BPA (0、0.02、
14 0.2、2、20、200 mg/kg 体重/日、BPA の純度は 99.6%、各群の動物数は 5 匹)
15 を 13 週齢から 6 日間強制経口投与した試験では、18 週齢時点の全投与群で 1 日
16 精子産生量の減少が認められた (Sakaue ら 2001)。

17
18 ラット母動物に対する強制経口投与試験について、SD 系ラットに BPA (0、
19 0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99.9%、各群の動物数は 25 匹)
20 の強制経口投与を行った 2 世代繁殖試験では、体重、生殖臓器重量、発情周期、
21 膾開口日齢、繁殖、妊娠期間、着床数、F₁ 及び F₂ の生後発達及び性成熟、オー
22 プンフィールドテスト、水迷路試験、病理組織学的所見等に BPA 投与に関連し
23 た影響は認められなかった。肛門生殖突起間距離等一部の影響は、対照群といず
24 れかの投与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
25 貫性が認められないことから、BPA 投与との関連や毒性学的意義を示すものでは
26 なかった。飼料、飲用水、床敷に含まれる BPA の濃度が分析され、いずれも
27 検出限界 (飼料、床敷は <0.003 µg/g、飲用水は <0.03 µg/g) 未満であった (Ema
28 ら 2001)。

29 Long-Evans (LE) 系ラットに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の
30 純度は 99%以上、各群の動物数は 13-29 匹)を妊娠 7 日から分娩後 18 日まで母
31 動物に強制経口投与した試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起間
32 距離等に影響は認められなかった (Howdeshell ら 2008)。

33 妊娠した Holtzman 系ラットに妊娠 12 日から分娩後 21 日まで BPA (0、1.2、
34 2.4 µg/kg 体重/日)を強制経口投与した試験では、F₁、F₂ 及び F₃ において、ス
35 テロイド受容体コアクチベーター等の発現の変化が観察された (Salian ら 2009)。

36
37 ラット母動物に対する飲水投与試験について、Wistar 系ラットに BPA (0、0.01、
38 0.1、1.0、10 ppm、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 28 匹 [=最高用量
39 群 0.775-4.022 mg/kg 体重/日])の交配前 14 日から分娩後 22 日まで計 10 週間
40 飲水投与した試験では、体重、出生数、生存率、出生児の精巣・前立腺等の絶対

1 及び比重量、1日精子産生量、精巢の組織に影響は認められなかった (Cagen ら
2 1999b)。

3
4 ラットを用いた皮下投与試験について、LE系ラットの新生児に BPA (50 µg/kg、
5 50 mg/kg 体重/日)、4,4',4''- (4-Propyl-[1H]-Pyrazole-1,3,5-triyl) Trisphenol
6 (PPT ; ER α のアゴニスト : 1 mg/kg 体重/日)、Estradiol Benzoate (EB ; 陽性
7 対照 : 25 µg/kg 体重/日) を 0 日齢から 3 日齢まで皮下投与した試験では、50 µg/kg
8 体重/日投与群において、膣開口日の早期化が認められた。また、膣開口日後 15
9 週目までに正常な性周期が観察されたラットの割合は低投与量で 33%、高投与量
10 で 86%であった。卵巣においては、用量依存的に巨大胞状卵胞様細胞が増加し、
11 黄体数は減少した (Adewale ら 2009)。

12 Wistar 系雌雄ラット (1日齢から 5日齢) に BPA (0、100、500 µg/ラット)
13 を皮下投与した試験では、両投与群において、KISS 蛋白の mRNA 量の低下が観
14 察された (Navarro ら 2009)。

15 Sprague-Dawley (SD) 系雌ラットに 1日齢から 10日齢まで BPA (2.5-6.2、
16 15-62 mg/kg) を皮下投与した試験では、両投与群において、新生児ラットの下
17 垂体の機能への影響が観察された。また、用量依存的に見ラットの成熟が促進さ
18 れた (Fernandez ら 2009)。

20 b. 発達毒性

21 マウスを用いた経口投与試験について、若齢マウス (20日齢から 22日齢) に
22 BPA (0、0.02、0.04、0.1 mg/kg 体重/日) を 6日から 8日間経口投与後、28日
23 齢のマウスから卵母細胞を摘出し検査した試験では、卵母細胞の減数分裂の異常
24 の用量依存的増加が認められた。著者らは、ポリカーボネートの飼育ケージや給
25 水ボトルは繰り返し使用する場合にダメージを受けて、ポリカーボネートから
26 BPA が 100-350 ng/mL 程度溶出し、その濃度範囲で卵母細胞に影響を及ぼすと
27 考察している (Hunt ら 2003)。

28
29 マウス母動物に対する経口投与試験について、CD-1 系マウスに BPA (0、10
30 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 6匹) を妊娠 14日から 18日に経口投与した試験
31 では、背側・外側・腹側の前立腺の導管の上皮細胞の数と容積の増加、背外側の
32 上皮細胞の増殖、尿道奇形等が報告された (Timms ら 2005)。

33 CD-1 系マウスに BPA (0、50 µg/kg 体重/日) を妊娠 16日から 18日まで経口
34 投与した試験では、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
35 かったが、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
36 (Gupta ら 2000)。

37
38 ラット母動物に対する強制経口投与試験について、LE系ラットに BPA (0、
39 2.4 µg/kg 体重/日) を妊娠 12日から分娩後 21日まで投与した試験では、90日齢
40 の精巣重量が減少した。血清 LH 及びテストステロンにおいては、影響は認めら

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

れなかった。また、同じ試験内で、BPA (0、2.4、10 µg/kg 体重/日、100、200 mg/kg 体重/日) を 21 日齢から 35 日齢まで強制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/日以上の子の投与群では認められなかった。(Akingbemi ら 2004)。

論文として公表されていないが、菅野らは、厚生労働科学研究事業において、CrI: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強制経口投与し、雌の出生児において、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 (2006)。

ラット母動物に対する飲水投与試験について、SD 系ラットに BPA (0、1、10 mg/L [= 0、0.1、1.2 mg/kg 体重/日]、各群の動物数は 6 匹) 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、4 日齢から 11 日齢に出生児の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/日投与群において、4 ヶ月齢から 6 ヶ月齢の発情周期の減少、血漿中の LH の低下が見られた。一腹あたりの出生児の数、性比、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。プラスチックの飼育ケージを使用しているが、ケージからのエタノール抽出物を測定 (E-SCREEN 分析) してエストロゲン様物質の溶出はなかった (Rubin ら 2001)。

ラット母動物に対して皮下埋め込み式浸透圧ポンプによる投与を行った試験について、Wistar 系ラットに BPA (0、25 µg/kg 体重/日) の妊娠 8 日から 23 日まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて皮下投与した試験では、膣開口日の早期化、乳管の過形成が認められた。ステンレス製の飼育ケージとガラス製の給水ボトルを使用した (Durando ら 2007)。また同じくミニポンプを用いて妊娠 9 日から分娩後 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。乳管の過形成の増加、50 日齢及び 95 日齢に篩様構造が認められた。飼料中のエストロゲン含量を測定したところ無視できるレベルであり、ケージと床敷のエストロゲン活性 (E-SCREEN 分析) は無視できるレベルと記載されている (Murray ら 2007)。

Wistar 系ラットに BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7-9 匹) を妊娠 8 日から出産 (妊娠 23 日) まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、前立腺の細胞の変化 (30 日齢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) 及び酸ホスファターゼ発現の変化; 120 日齢では変化なし、30 日齢及び 120 日齢の視交叉の Estrogen Receptor β (ERβ) の増加) が認められた。前立腺重量に変化はなかった (Ramos ら 2003)。

その他の生殖・発生毒性試験について、表 9 に示した。

④発がん性試験

BALB/c 系マウスに BPA (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 13 日から 18 日まで混餌投与した試験では、成熟後での前立腺上皮基底細胞に、diethylstilbestrol 曝露の際に見られるのと同様の CK10 (サイトケラチン：扁平上皮細胞のマーカー) の発現の増加が認められたが、前立腺上皮に形態学的変化は伴わなかった (Ogura ら 2007)。

SD 系ラット (1 日齢、3 日齢、5 日齢) に BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を皮下投与した試験では、その後無処置で経過させた場合、前立腺の大きさは変わらず、前立腺上皮内腫瘍 (PIN) も発生させなかった。また、前立腺の間質の増生ないし上皮過形成の変化は認められなかった。しかし、90 日齢時からのテストステロン及び E_2 の 24 週間に及ぶ追加投与により、前立腺上皮の核異型の増加、前立腺のホスホジエステラーゼ 4 型発現の増加が認められ、前立腺上皮内腫瘍を高率 (100%) に誘発した。(Ho ら 2006)

⑤免疫毒性試験

ループスを発症しやすくした NZBxNZW マウス (5 週齢) に BPA(2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d) を 7 日間混餌投与した試験では、BPA 投与群はループス発症の指標である蛋白尿が平均で 7 週間遅く現れた (Sawai ら 2003)。

Leishmania 耐性 BALB/6 雌マウスに BPA (1、10、100 nM (=0.03、0.3、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d)) を妊娠前 2 週間から分娩後 1 週間まで飲水投与して得られた雄出生児に出生後 10 週目で *Leishmania* に感染させた試験では、用量依存的に足蹠腫脹が増加した。また、CD4+リンパ細胞に対する CD4+CD25+細胞の割合の増加が認められた (Yan ら 2008)。

DBA1/J マウスに BPA (3、30、300、3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を妊娠 0 日から 18 日まで経口投与し、8 週齢の出生児に hen egg lysozyme (HEL) を免役した試験では、anti-HEL IgG 及び抗原に対する脾細胞の増殖反応の増加が認められた。また、コントロールと比較して、CD3+CD4+細胞が 29%、CD3+CD8+細胞が 100%増加した (Yoshino ら 2003)。

~~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)。~~

⑥発達神経毒性試験

マウスを用いた経口投与試験について、C57BL/6N 系マウスに BPA (0、2、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 3 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、21 日齢の出生児の体長、体重、肛門生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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で思春期早発、不安増加が認められた。エチニルエストラジオール (EE) をポジティブコントロールとして用いている (Ryan ら 2006)。

CD-1 系マウスに BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与し、妊娠 14 日から 18 日までの F1 出生児に BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を経口投与した試験では、F₁ 出生児及び F₂ 出生児の体重増加、一腹あたりの F₂ 出

1 生児の数、性比、F₂ 出生児の反射発達への影響は認められなかった。F₀ の BPA
2 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)。

3 CD-1 系マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から分娩後 8 日ま
4 で母動物に経口投与をした試験では、探索行動や新奇性追及に関して通常見られ
5 る雌雄間の性差が減少していた (Gioiosa ら 2007)。

7 皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いてマウスに皮下投与した試験について、
8 BPA に対する感受性が高いとの報告がある CD-1 系マウスを他の系統のマウスと
9 比較するため、C57BL/6J 系マウスを用いて E₂ に対する反応の系統差を検討した。
10 両系統の分娩後 25 日の雌マウス卵巣を摘出後、皮下埋め込み式浸透圧ポンプに
11 より、E₂ (0、0.5、1 µg/kg 体重/日) を皮下投与した。両系統で思春期の E₂ に
12 よる反応変化として、乳腺に対する作用は逆 U 字反応が認められ、子宮に及ぼす
13 作用は単調反応であった。CD-1 マウスに対する影響の方がわずかに強い傾向が
14 あった (Wadia ら 2007)。

15
16 ラット母動物に対する経口投与試験について、F 344 系妊娠ラットに BPA (0、
17 100 µg/kg 体重/日) を妊娠 3 日から分娩後 20 日まで強制経口投与した試験では、
18 母ラットの体重と臓器重量、雌雄の産児数に影響は認められなかった。雄の出生
19 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めら
20 れなかった。また、オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成績に
21 影響は認められなかったが、105 日齢の回避行動は低下した。BPA 投与は、モノ
22 アミン酸化酵素阻害剤であるトラニルシプロミン (Tcy) の腹腔内注射による Tcy
23 誘発性の自発運動の増加を阻害したが、Tcy 誘発性の立ち上がりの低下には抑制
24 作用を示さなかった (Negishi ら 2004)。

25 SD 系ラットに BPA (0、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 25 日まで
26 母動物に経口投与した試験では、思春期 (35-45 日齢) の雌ラットにおいて、新
27 奇な探索活動の低下が認められた。また、アンフェタミン投与による活動性の上
28 昇が BPA 曝露ラットでは抑制された。(Adriani ら 2003)。

29 SD 系ラットに BPA (0、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 21 日まで
30 母動物に経口投与し、生まれた雌ラットの行動を調べた試験では、主成分分析に
31 よって行動特性に関わる要因を調べ、各要因と BPA 曝露との関係を検討してい
32 る。その結果、35 日齢及び 45 日齢の探索行動の増加、45 日齢の社会的毛づくろ
33 い (Social grooming) の減少が認められたと報告している (Porrini ら 2005)。

34 F344 系ラットに BPA (0、100、250 µg/kg 体重/日) を 1 日齢から 14 日齢ま
35 で強制経口投与した試験では、体重、33 日齢の遊泳行動及び刺激行動、34 日齢
36 から 37 日齢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存
37 的な影響は認められなかった (Carr ら 2003)。

38 SD 系ラットに交配前 10 日から分娩後 21 日まで BPA (0、40 µg/kg 体重/日)
39 又は妊娠 14 日から分娩後 6 日まで BPA (0、400 µg/kg 体重/日) を経口投与し、
40 生まれた雌雄ラットの出生児が 35、45、55 日齢において社会的及び非社会的行

1 動に関して検討した。行動において、主成分分析を行い、遊戯行動の変化（特に
2 雌の行動の男性化）が認められた（Dessi-Fulgheri ら 2002）。

3
4 ラット母動物に対する飲水投与試験について、Wistar系ラットにBPA(0,0.1、
5 1 mg/L [= 0、30、300 µg/kg 体重/日])を妊娠1日から分娩後21日まで母動物
6 に飲水投与した試験では、出生児の生殖臓器、肛門生殖突起間距離、生殖行動及
7 び発情周期に変化はなかった。オープンフィールド試験における雌雄の活動性の
8 差異の減少、ならびに雌雄で容積が異なる青斑核容積の性差の減少が認められた
9 (Kubo ら 2003)。

10 Wistar系ラットに妊娠13日から出産までBPA(0、0.1 ppm [=0、15 µg/kg
11 体重/日])を飲水投与した試験では、雌雄の出生児の6週齢から9週齢において、
12 オープンフィールド試験における、立ち上がり行動及び強制水泳におけるもがき
13 反応で通常認められる性差に関して、雄における雌様行動への変化に伴い、性差
14 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。
15 (Fujimoto ら 2006)。

16 Wistar系ラットの妊娠1日から分娩後21日までBPA(0、5 mg/L [=0、1.5
17 mg/kg 体重/日])を飲水投与した試験では、6週齢の出生児のオープンフィールド
18 試験において、生来雄よりも雌において高い活動性が、BPAを曝露された親か
19 ら生まれた児ラットの場合、雌雄差が認められなくなった。雌において容積が大
20 さい青斑核の容積は、BPAによって雄で大きくなり雌で減少する結果として、性
21 差の減少が認められた。血清FSH、E₂、LH、テストステロン濃度には、影響は
22 認められず、精巣、精巣上体、腹側前立腺、子宮、卵巢重量においても変化はな
23 かった (Kubo ら 2001)。

24
25 新生児ラットに対する皮下投与試験について、LE系雄ラットにBPA(50 µg/kg
26 体重/日)を0日齢から3日齢まで計4回皮下投与し成育後の不安様行動と攻撃
27 性行動を検討した試験では、オープンアームへのエントリー回数が減少した
28 (Patisaul ら 2008)。この試験では、E₂による変化は認められなかった。

29 Wistar系ラットにBPA(0、0.05、20 mg/kg 体重)を1日齢から7日齢まで
30 48時間おきに皮下投与し、内側視索前野におけるER α の減少、SRC-1の増加
31 及び腹内側核におけるER α 、SRC-1の減少及びREAの増加が観察された。ま
32 た、行動試験において、両投与群で走り回ったり、跳ねたりする行動の減少が観
33 察された (Monje ら 2009)。

34
35 アフリカミドリザルにBPA(0.05 mg/kg 体重/日)を卵巢摘出した雌に28日
36 間皮下埋め込み式浸透圧ポンプにより投与した試験では、E₂により観察される脳
37 中スパイン数及びシナプス形成の増加が、BPAの複合投与で抑制された
38 (Leranth ら 2008)。

4. 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)。

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出生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のかは明らかとなっていない (経済産業省 2002 ; Jolanki ら 1995)。

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

1 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
 2 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
 3 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
 4 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；
 5 Freemanら 1984）。

6 義歯を使用していた65歳の女性が口や舌の灼熱感を訴え、パッチテストでは
 7 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
 8 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
 9 （環境省 2004；van Joostら 1988）。

10 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）。

13 5. ヒトに対する曝露量の推定

14 ①環境省（2004）

15 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
 16 する曝露の推定を行った（表2）。一日曝露量の算出に際しては、ヒトの一日の呼
 17 吸量、飲水量、食事量及び土壌摂取量をそれぞれ15 m³、2 L、2,000 g及び0.15 g
 18 と仮定し、体重を50 kgと仮定している。

表2 各媒体中の濃度と推定一日曝露量

	媒体	濃度	推定1日曝露量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	0.0005 µg/m ³ 未満(2003) データは得られなかった	0.00015 µg/kg/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 µg/L の報告がある(1998) 0.01 µg/L 未満程度(2001~2002) 0.044 µg/L 程度(2002~2003)	0.00034 µg/kg/日の報告がある 0.0004 µg/kg/日未満程度 0.0018 µg/kg/日程度
	食物 土壌	0.0005 µg/g 未満(2002~2003) 0.005 µg/g 未満 (1998)	0.02 µg/kg/日未満 0.000015 µg/kg/日未満
	最大 値等	大気 一般環境大気 室内空気	0.001 µg/m ³ 程度(2003) 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 µg/L の報告がある(1998) 0.15 µg/L 程度(2001~2002) 19 µg/L 程度 (2002~2003)	0.00096 µg/kg/日の報告がある 0.006 µg/kg/日程度 0.76 µg/kg/日程度
	食物 土壌	0.0019 µg/g 程度(2002~2003) 2.7 µg/g 程度(1998)	0.076 µg/kg/日程度 0.0081 µg/kg/日程度

1
2 ヒトの一日曝露量の集計結果を表3に示す。吸入曝露の1日曝露量の推定最大量
3 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 µg/kg 体重/日（濃
4 度としては0.001 µg/m³）であった。

5 経口曝露による1日曝露量の推定最大量は、地下水、食物及び土壌のデータから
6 推定すると0.090 µg/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
7 ら推定した参考値は0.085 µg/kg 体重/日であった。なお、公共用水域・淡水で極め
8 て高い曝露量最大値が推定されているが、これは経口曝露量に算入していない。総
9 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、1日曝露量の推定最
10 大量は0.090 µg/kg 体重/日であり、その84%が食物由来であった。

11

表3 ヒトの推定一日曝露量

		平均曝露量 (µg/kg 体重/日)	推定最大曝露量 (µg/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。

12

13 ②日本製缶協会（2008）

14 日本製缶協会は食品缶詰用金属缶に関するビスフェノールA低減缶ガイドライ
15 ンを策定した。これによれば、国内製食品缶詰用金属缶については、ポリエチレン
16 テレフタレートを代表とするポリエステル系樹脂の採用やBPA残留の少ないエポ
17 キシ樹脂の選択等により、飲料用金属缶についてはほぼ100%、一般食品用金属缶
18 については90%以上が既にBPA低減仕様に切り替わっている。BPA低減缶として
19 は、定められた溶出試験において0.01 µg/mL以下をAグレード、0.005 µg/mL
20 以下をAAグレードと定め、一般食品用途向けはAグレード、飲料用途向けはAA
21 グレード以下を目標とする事としている。

22

23

24 ③山野らによる報告（2008）

25 東京近郊の小学生94人の尿中BPA濃度を小学校一年生から小学校六年生まで追

1 跡調査した結果、中央値は、小学校一年生時で 2.66 ng/mgCre、小学校三年生時で
2 1.52 ng/mgCre、小学校六年生時で 0.66 ng/mgCre であり、学年が進むにつれて、
3 BPA 濃度が有意に減少した。(Yamano ら 2008)

4 5 ④産業技術総合研究所(中西ら 2005)

6 二つの方法を用いて、一日曝露量を推算した(表 4)。一番目の方法では、考え
7 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
8 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
9 露源が変化するので、6つの年齢階級に分けて推算した。二番目の方法では、尿中
10 の濃度から曝露量を推算した。

11 一番目の方法における 1995 年～2000 年の曝露量は表 5 に基づいて算出された。
12 ここに示す経路別曝露量で特に大きな寄与を示したのは缶詰食品、非缶詰食品、食
13 器である。

14 これらはいずれも 2000 年以降 BPA が大幅に低減しており、現在の曝露量とは大
15 きく乖離していることが予想される。

16 一方、二番目の方法による推定曝露量は、一番目と比較すると大幅に低く、成人
17 の 1995～2000 年の推定曝露量の 1/10～1/20、2001～2002 年の推定曝露量でも 1/4
18 ～1/12 の相違がある。後者は主に 2004 年の尿を用いて曝露量を推定していること
19 から、現在の曝露量により近いと考えられる。また、これらの値は環境省(2004)の
20 地下水、食物、土壌からの推定曝露量ともほぼ一致している。

21 なお、1～19 歳については尿中濃度による推定曝露量は求められないが、経路別
22 で得られた曝露量の算出根拠となったデータが成人のものと同じであることから、
23 現在の曝露量は、2000 年以前の推定曝露量の 1/10～1/20、2001～2002 年の推定曝
24 露量の 1/4～1/12 程度と推測される。また、6～11 ヶ月についても主曝露源である
25 缶入離乳食やおもちゃの BPA が大幅に低減していることから、現在の曝露量は大
26 幅に低いと推測される。

27
28 表 4 BPA の推定 1 日曝露量

推算方法	対象	時期 (年)	推定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 量からの推 算	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
尿中濃度か らの推算	成人	近年	0.028～	0.037～	0.034～	0.043～
			0.049	0.064	0.059	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
推定一日 曝露量	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
7 **IV. 国際機関等の評価**
8 **1. 国際がん研究機関 (IARC)**
9 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 : 1,000 ppm (= 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 IRIS プログラムにおけるヒトに対する発がん性の評価はされていない。

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。(P)

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、先天異常、出生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。

13
14
15
16
17
18
19 **5. FDA**

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 体重/日) とした。食品と接触する製品からの幼児及び成人の BPA 摂取量は、それぞれ 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。現在の食品接触物質による BPA 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には不十分である。

28 現在の食品接触物質による曝露のレベルでは、適正な安全性が確保されていると結論づけた (2008 年ドラフト版)。

30 2010 年 1 月、BPA に関する情報の更新を行い、これまでの多くの標準化された試験から、BPA のヒトへの低用量曝露は安全であると考えられているが、わずかな影響を検出できる最近の研究結果に基づくと、胎児及び乳幼児の脳、行動、前立腺に影響がある可能性について、いくらかの懸念があったとした。

6. 欧州委員会

欧州委員会の食品科学委員会 (SCF) は、1986年に食品用プラスチック材料としてBPAの最初の評価を行い、ラットとマウスの90日及び長期試験の体重減少を指標とし、ラット90日試験のNOAEL 25 mg/kg 体重/日をもとに不確実係数を500として、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を設定した。

2002年にSCFは再評価を行い、ラット3世代試験における母動物の体重減少と胎児の体重と臓器重量の減少からNOAELを5 mg/kg 体重/日とした。また、内分泌かく乱作用などが明らかになっていないことから不確実係数を500のままとし、TDIを暫定的なものとして0.01 mg/kg 体重/日に引き下げた。

その後、SCFに代わって設立された欧州食品安全機関 (EFSA) のAFCパネル (食品添加物、調味料、加工用助剤及び食品に接触する材料についてのパネル) は改めて2006年に評価を行い、低用量影響に関する研究結果は確実性、再現性に問題があると判断し、これまでのNOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数100を用いて、TDIを0.05 mg/kg 体重/日に確定した。

2008年に再度検討を行い、ヒトでは母親が体内でBPAを急速に代謝し排出するため胎児のBPA曝露量は無視でき、新生児も1 mg/kg 体重/日以下のBPAは同様に代謝できることから、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を継続するとした。また、このTDIは胎児や新生児を含む消費者の安全性に十分な余裕があると結論した。

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

SD系ラット (Tylら2002) 及びCD-1系マウス (Tylら2007、Tylら2008と同様)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/日 (生殖発生毒性)に基づけば、乳児のBPA曝露安全域は、種差や個体差を考慮しても十分大きいと考えられる。

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、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。

8. 日本産業衛生学会 (2001)

発がん性について評価されていない。(P)

V. 食品健康影響評価

1. ヒトに対する健康影響の指標

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

こ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、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 (≥ 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 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、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果から、5-50 mg/kg 体重/日に定められている。

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、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性については、懸念される影響は示されていない。

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する生殖発生、発達及び神経毒性であると考えられる。

2. 安全性に係る知見の評価

(1) 内分泌及び生殖系に関する知見の評価方針

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 BPA 以外の物質の研究結果に関するものやそ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 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 及び Health Canada、NTP-CERHR、FDA 等の海外の評価機関における評価並び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。

(2) 内分泌及び生殖系への影響評価

①高用量 (>5 mg/kg 体重/日) における影響

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 らはが、Sprague-Dawley ラットを用いたによる 3 世代混餌試験において、500 mg/kg 体重

1 /日投与群で児の体重増加抑制減少、一腹児あたりの生存児数の減少、腎の絶対重
2 量の減少、腎における尿細管の変性、肝における慢性炎症あるいは、膈開口日齢の
3 遅延を認めている。これらの変化のうち、この発情期膈開口日齢の遅延については、
4 体重減少によるものと考察されているであった。また、500 mg/kg 体重/日投与群
5 においては、F₁ 雄ラットの精巣上体におけるの精子濃度の低下と減少、F₃ ラッ
6 トの中で精巣におけるの1日精子産生量の減少低下を認めたが、F₀ 又は及び F₂ 世代
7 ではいずれも有意な影響は見られていない。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、
8 すべての世代の雄の全世代で肝の絶対重量の低下と減少、包皮腺分離の遅延がを認
9 められたている (Tyl ら 2002)。その他に、Kim らは、500 mg/kg 体重/日以上以上の
10 投与群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 ら及
11 び、Kim らは、それぞれ、ラットで 300 mg/kg 体重/日以上、マウスで 600 mg/kg
12 体重/日以上以上の投与群量で出生児の体重低下と発育の遅延及び成長の減退を認めて
13 いる。また、性成熟の遅延発情期の開始の遅滞 (雌雄共: ≥ 50 mg/kg 体重/日、雄
14 マウス: ≥ 600 mg/kg 体重/日、雄ラット: ≥ 50 mg/kg 体重/日、雌ラット: ≥ 50 mg/kg
15 体重/日) なども報告されている (Tyl ら 2008、2002、Kim ら 2001)。

16 ②低用量 (≤ 5 mg/kg 体重/日) における影響

17 a. 生殖発生毒性

18 Tyl らは、CD-1 マウスによる 0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日投
19 与の2世代混餌投与試験において、肝臓への影響に基づく総 NOAEL を 5 mg/kg
20 体重/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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 エンドポイントの観察、広範な用量設定範囲、評価に耐え得る十分な標本数、同腹
26 児の使用などに基づく試験であり、信頼性の高い試験であると考えられる。

27 前立腺重量に関する影響について、Nagel らは、0、2、20 μ g/kg 体重/日の混餌
28 投与 (特定の妊娠日齢のみ強制経口投与) で、前立腺重量の増加を認めている (Nagel
29 ら 1997) が、しかし、Ashby らが行った同様の試験では、2 μ g/kg 体重/日以上
30 の投与群においても前立腺重量の変化は認められていない (Ashby ら 1999)。また、
31 Cagen らが GLP に従い 0.2-200 μ g/kg 体重/日の投与量で同様に試験を行ったと
32 ころ、前立腺重量の変化に再現性が示されなかった (Cagen ら 1999a)。

33 精巣重量に関する影響について、また、Kawai らは、CD-1 マウスによる 0、2、
34 20 μ g/kg 体重/日の強制経口投与試験において、精巣比重量の低下を示したが、用
35 量相関は認められなかった。この試験の8週齢で見られた雄の攻撃性の増加は12
36 週齢では見られず、血清テストステロン濃度についても変化はなかった (Kawai
37 ら 2003)。また、Al-Hiyasat らは、Swiss マウスに 0、5、25、100 μ g/kg 体重/日
38 を強制経口投与し、25 μ g/kg 体重/日以上以上の投与群で1日精子産生量の減少、精巣
39 及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

1 関は示されなかった (Al-Hiyasat ら 2003)。

2 前立腺重量及び精巣重量等に関する影響について、vom Saal らは、CF-1 マウス
3 による 0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の強制経口投与試験を行い、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上
4 投与群で、体重増加抑制、前立腺重量の増加、精巣上体重量の減少を認めたが、用
5 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
6 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
7 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
8 (Cagen ら 1999a) また、前立腺の重量に関して、Nagao らは、C57BL/6L マウ
9 スによる 0、2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の強制経口投与試験を行ったところ、児の
10 精囊重量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、
11 精巣、精囊、前立腺及び、精巣上体のへ病理組織学的所見のに影響は認められな
12 かった (Nagao ら 2002)。

13 非経口投与試験における生殖発生毒性については、2003 年の Markey ら、2005
14 年の Muñoz-de-Toro らの報告がある。Markey らは、埋め込み浸透圧ミニポンプ
15 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、発情期の延長を
16 認めたが、膣開口日齢にの有意な影響は示されなかった (Markey ら 2003)。この
17 試験からは、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
18 種が不明であった。また、Muñoz-de-Toro らは、同様に、埋め込み浸透圧ミニポン
19 プを用いて 0、25、250 ng/kg 体重/日を投与したところ、卵巢摘出したマウスにお
20 いて、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
21 2005)。

22 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、
23 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
24 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。Sakaue ら
25 は、Sprague-Dawley ラットに 0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg 体重/日を経口投
26 与した結果、全投与群で 1 日精子産生量の減少を報告している (Sakaue ら 2001)。
27 Tinwell らは、Alderley Park ラットの 50 mg/kg 体重/日投与群においてのみ、1 日
28 精子産生量の減少、膣開口日齢の遅延を認めたが (Tinwell ら 2002)、この遅延は
29 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ではないと考えられる。
30 その他、Howdeshell らのラットによる 0.002、0.02、0.2 mg/kg 体重/日による経
31 口投与試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起間距離等の影響は示さ
32 れず (Howdeshell ら 2008)、Yoshida らによる 0.006、6 mg/kg 体重/日の経口投
33 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 (Yoshida ら 2004)。
34 また、陽性対照象を使用しており、質の高い研究と考えられるいる。
35 Sprague-Dawley ラットに 0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日の BPA を経口投与し、
36 3 種の餌 (RM3、CE2、Purina5002) を用い再現性を試みたところ、1 日精子
37 産生量、精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精
38 巣上体の重量に影響は認められなかった (Ashby ら 2003)。Kwon らの試験におい
39 ても、0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日の経口投与試験で、母や児に対する影響は認
40 められなかった (Kwon ら 2000)。Ema らは、Sprague-Dawley ラットを用いた 2

1 世代経口投与試験を行い、0、0.2、2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のいずれの投与量に
2 おいても生殖器官重量、発情周期、膣開口日齢、繁殖、妊娠期間、着床数、F₁及び
3 F₂世代の生後発達及び性成熟、オープンフィールド試験、水迷路試験、病理組織学
4 的所見における影響を認めていない (Ema ら 2001)。この試験は OECD 試験ガイ
5 ドラインと GLP に準拠しており、信頼性の高い試験と考えられる。論文として公
6 表されていないが、菅野らは、厚生労働科学研究事業において、CrI:CD(SD)BR ラ
7 ットに BPA(0、0.5、5、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)を妊娠期から授乳期にかけて投与し、雌
8 の児において、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で、晩発性の性周期異常を認めたと報告し
9 た (2006)。本研究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
10 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
11 性を示唆する。しかしながら、表 10「BPA の文献を選択する際の留意点」に基づ
12 き評価を実施した結果、コントロール群における性周期異常発生率が高頻度で発症
13 している場合や性周期の検出に関する技術的問題、また、試験環境等の制御が不十
14 分との疑念みなされる点等があるため、本研究の結論をである BPA の低用量曝露
15 による晩発性の性周期異常があるとするの明確な結論を導くことは現時点で困難
16 と判断したと考えられた。したがって、この評価書では、菅野らの報告を評価に用い
17 なかった。

20 b. 発達毒性

21 CD-1 マウスにおける 0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与試験で、Timms らは、背側・
22 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
23 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
24 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
25 児により、内因性ホルモンのコントロールが制御さとられているが、単一投与
26 量であるため、用量反応性については明らかでない。また、この試験結果から、BPA
27 による影響が引き続き有害な変化影響へ進展するか否かは明らかでなく、前立腺
28 に対する長期の慢性曝露及びその影響という観点からはこの試験結果の解釈は困
29 難である。Gupta らは、CD-1 マウスに 0、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を妊娠 16 から 18 日
30 まで経口投与した結果、雄の肛門生殖突起間距離の増加、前立腺重量の増加を認め
31 た (Gupta ら 2000)、単一用量であり、実験デザインの限界などが懸念される。
32 Hunt らは、遺伝的影響を評価し、マウスに BPA を 0、0.02、0.04、0.1 mg/kg 体
33 重/日経口投与した結果、卵母細胞を摘出した試験では、卵母細胞の減数分裂を阻害
34 を報告している (Hunt ら 2003)。

35 ラットでは、Rubin らは、Sprague-Dawley ラットに 0、0.1、1.2 mg/kg 体重/
36 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
37 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、
38 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)。
39 この試験では、摂水量水の消費量を低く少なく推定しているため曝露量を過小評価
40 している可能性が考えられる。また、環境からのエストロゲンの曝露量が明らかで

1 なく、飲水投与であるため、結果の解釈に限界がある。Akingbemi らは、Long-Evans
2 ラットに 0、2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を経口投与した結果、精巣重量の減少を認め
3 たが、血清 LH 及びテストステロンの影響は認められなかった。また、同じ試験で
4 0、2.4、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び 100、200 mg/kg 体重/日を経口投与した結果、2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$
5 体重/日投与群で、血清 LH 及びテストステロンの減少が認められたが、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$
6 体重/日以上投与群では認められなかった (Akingbemi ら 2004)。この試験は 2
7 回の試験を組み合わせたものや、処置群の雌親数が不明であることから、組織所見
8 の評価は困難である。

9 非経口投与試験における生殖発生毒性については、2007 年の Durando ら、
10 Murray らの報告がある。Durando らは、Wistar ラットに 0、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の
11 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、膣開口日齢の早期
12 化、乳管の過形成を認めている (Durando ら 2007)。この試験では、ミニポンプを
13 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う組織の炎症
14 及び浮腫の発生の可能性が考えられるが、DMSO の濃度が示されていないことや
15 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 らが、ミニ
16 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、膣開口日齢の影
17 響は認められなかった (Murray ら 2007)。この試験では、50%の DMSO を使用し
18 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。

19

20 c. 発達神経毒性

21 Ryan らは、C57BL-6 マウスに 0、2、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を妊娠 3 日から
22 出生後 21 日まで母動物に経口投与し、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で思春期早発、不
23 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
24 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
25 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。また、
26 Palanza らは、CD-1 マウスに 0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を妊娠 14 日から 18 日
27 まで経口投与し、母及び児の体重増加、一腹あたりの児の数、性比、児の反射発達
28 への影響を認めなかったが、F₀世代の BPA 投与により、母性行動の減少、巣作り
29 時間の増加を認めている (Palanza ら 2002)。この試験では、陽性対照を用いてい
30 るが、BPA と陽性対照の双方で単一用量しか用いられなかった。また、Gioiosa ら
31 は、CD-1 マウスの 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与試験で、脳組織発達の臨界期に脳組
32 織発達への影響を及ぼす可能性を示した (Gioiosa ら 2007)。この試験では、行動
33 試験の方法、基準が明確に述べられており、同腹児による交絡の影響は排除されて
34 いる。しかし、単回曝露に限られているため用量反応関係はなかった。

35 Fischer 344 ラットに 0、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を経口投与した結果、Negishi
36 らは、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
37 ないが、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
38 化について見たものであり、単一用量、単一の性 (雄のみ)、陽性対照の欠如など
39 が見られる。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
40 ており、体重、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

1 ており、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、
2 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
3 ープンフィ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
4 かし、この試験では、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
5 不足、飲水曝露などの課題が上げられる。

7 d. 発がん性

8 Ogura らが、BALB/c マウスに 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を妊娠期に経口投与した
9 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
10 (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
11 響を示しているが、使用した動物数が少数 ($n=3$) であった。

12 Ichihara らは、Fisher ラットの母動物に BPA(0、0.05、7.5、30、120 mg/kg
13 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
14 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
15 らは、Sprague-Dawley ラットの児に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を皮下投与し、前立
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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、
21 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
22 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
23 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。

25 ③実験動物における BPA による影響評価のまとめ

26 a. 高用量

27 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、
28 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
29 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、
30 膣開口日齢の遅延、500 mg/kg 体重/日以上以上の混餌投与において、次世代児ラットの
31 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
32 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、
33 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
34 については、明確な証拠を与えるものと考えられる。

36 b. 低用量

37 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
38 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
39 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
40 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。

1 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
2 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
3 ど非経口投与による試験であった (Durandoら 2007、Markeyら 2003、Hoら 2006、
4 Aikawaら 2004、Honmaら 2002 等)。また、低用量の BPA 投与試験を評価する
5 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
6 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、
7 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
8 ロゲンに対する曝露に注意が払われているがおり、肝臓の小葉中心性肥大、体重増
9 加の抑制、精巣重量の減少、発情期の延長等が示唆されている (Tylら 2008、Takagi
10 ら 2004、Carrら 2003、Murrayら、Markeyら 2003)。しかしながら、多くの試
11 験では、再現性が得られていなかったり、試験環境からのエストロゲン活性等のコ
12 ントロールが欠如しているため、低用量の BPA 曝露による試験で認められた影響
13 が BPA 由来であると十分立証することを難しくしているでいていないデータが存
14 在する (Ceccarelliら 2007、Della Setaら 2006、Moralら 2008、Howdeshellら
15 1999、Ichiharaら 2003、Kuboら 2003、Rubinら 2001、Kwonら 2000、Porrini
16 ら 2005、Fujimotoら 2006、Mizuoら 2004、Nishizawaら 2003、Della Setaら
17 2005、Naritaら 2006、Naritaら 2006、Nishizawaら 2005a、2005b、Tandoら
18 2007、Naritaら 2007、Faccioloら 2002、2005、Xuら 2007)。そのため、BPA
19 による影響の総合的な判断を難しくしている。

20 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、
21 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、これ
22 までの報告では、前立腺重量(絶対重量、比重量共に)の記述が不十分 (Timmsら
23 2005)、思春期のマーカーが F₂ 新生児で未判定 (Tylら 2008)、食餌摂取量の報告
24 がない (Suzukiら 2003) など、観察指標が不十分なデータもいくつか認められた。
25 また、用量設定については、多くの試験で単一の投与濃度で実施されている (Timms
26 ら 2005、Howdeshellら 1999、Guptaら 2000、Mizuoら 2004b、Tanら 2003、
27 Negishiら 2004、Gioiosaら 2007、Durandoら 2007、Adrianiら 2003、Porrini
28 ら 2005、Fujimotoら 2006、Hoら 2006、Nishizawaら 2003、Ceccarelliら 2007、
29 Laviolaら 2005、Della Setaら 2005、2006、Naritaら 2007)。また、複数の濃度
30 で実施されている試験であっても用量反応関係が十分に評価されていない場合が
31 ある (Tylら 2008,2002、Murray、Honmaら 2002)。今後、「Ⅲ-2. 低用量影響
32 と高用量影響」で述べた逆U字現象の有無を含め、用量反応関係を検討する必要が
33 ある。データを解析する際には、適切な標本単位による正しい統計学的解析に基づ
34 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は、一般的には個々の
35 胎児や哺育児ではなく、腹を単位とする必要がある。一部の試験では同腹児による
36 試験結果が示されているが (Tylら 2008、Palanzaら 2002、Honmaら 2002、Gioiosa
37 ら 2007)、同腹児による試験結果ではない場合や同腹児又は個々の児のいずれの実
38 験単位による試験なのか明確に示されていない場合も多い (Elswickら 2000a、
39 Murrayら、Della Setaら 2006、Moralら 2008、Ryanら 2006、Adrianiら 2003、
40 Markeyら 2003)。陽性対照は、必ずしも要求するものではないが、陽性対照群が

1 ない場合や、陽性反応が得られない実験では、科学的に妥当な判断が弱まる。17β-
2 エストラジオールやジエチルスチルベストロール (DES) などを対照群として行わ
3 れた試験も示されているが (Tyl ら 2008、Ashby ら 1999、Cagen ら 1999)、Ryan
4 ら 2006、Ceccarelli ら 2007、Tinwell ら 2002、Kwon ら 2000、Carr ら 2003、Takagi
5 ら 2004)、陽性対照群の影響が観察されていない試験も多く報告されている
6 (Negishi ら 2004、Ema ら 2001、Negishi ら 2003、Gioiosa ら 2007、Laviola ら
7 2005、Moral ら 2008)。さらに、その他、多くの低用量の試験においてもは、実験
8 デザインに留意すべき点が存在する。の限界が示されている (Ichihara ら 2003、
9 Kubo ら 2003、Gupta ら 2000 及び Yoshida ら 2004、Kwon ら 2000、Porrini ら
10 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo ら 2004、Nishizawa ら 2003、Della Seta ら 2005、
11 Takagi ら 2004、Narita ら 2006、Nishizawa ら 2005a,2005b、Tando ら 2007、
12 Narita ら 2006、2007、Facciolo ら 2002,2005、Xu ら 2007)。

13 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
14 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
15 試験からは現在まで得られている試験結果から、BPA の曝露による影響であるこ
16 とを示す証拠としては限られており、十分検討された実験デザインの下で低用量の
17 試験が実施される必要がある。界があると考えられた。

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

23 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
24 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)
25 に代謝される (Pottenger ら 2000、Yokota ら 1999、Kurebayashi ら 2002、Volkel
26 ら 2002)。代謝前の非抱合型 (「遊離」) BPA のみが、生物活性を有する。また、ラ
27 ットにおいては、埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて BPA(0、25 μg/kg 体重/日)
28 を投与した試験 (Durando ら、2007) で観察された膈開口日齢の早期化が、BPA (0、
29 0.1、1.2 mg/kg 体重/日) を飲水投与した試験 (Rubin ら、2001) で観察されな
30 かったことから、低用量においても、BPA のバイオアベイラビリティが高くないこ
31 とが示唆された。

32 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
33 (Tominaga ら 2006、Volkel ら 2002)、げっ歯類では BPAG は胆汁中に排泄され、
34 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
35 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
36 を遅滞させる (Pottenger ら 2000、Snyder ら 2000)。げっ歯類においては、エス
37 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
38 長く受けるとされている。

39 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
40 にも感応するという報告もされている (Witorsch ら、2002)。

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

(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

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。

5. まとめ及び今後の課題

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。

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)	IC ₅₀ : 無血清 BPA : 8.57 × 10 ⁻⁶ M (E ₂ : 5.64 × 10 ⁻¹⁰ M) 血清含 BPA : 3.94 × 10 ⁻⁵ M (E ₂ : 3.96 × 10 ⁻⁹ 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	IC ₅₀ BPA : 7.1 × 10 ⁻⁵ M (E ₂ : 5.0 × 10 ⁻⁹ M)	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/14,000)	Sheeler ら 2000
	方法: [³ H]-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	IC ₅₀ BPA : 1.17 × 10 ⁻⁵ M (E ₂ : 8.99 × 10 ⁻¹⁰ 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)	IC ₅₀ : 8.3 × 10 ⁻⁷ M (E ₂ : 1.6 × 10 ⁻⁹ 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	EC ₅₀ BPA : 3.1 × 10 ⁻⁶ M (E ₂ : 1.2 × 10 ⁻¹⁰ 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 × 10 ⁻⁶ M (E ₂ : 3 × 10 ⁻¹⁰ 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	EC ₅₀ BPA : 3.40 × 10 ⁻⁶ M (E ₂ : 2.25 × 10 ⁻¹⁰ 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	EC ₅₀ BPA : 2.2 × 10 ⁻⁶ M (E ₂ : 1.0 × 10 ⁻⁹ M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/2,200)	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	EC ₅₀ BPA : 7.70 × 10 ⁻⁷ M (E ₂ : 6 × 10 ⁻¹² 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 × 10 ⁻⁷ M (E ₂ : <10 ⁻¹¹ 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 系及び SD 系ラットに 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	F 344 では子宮及び胎での BPA 投与 (50mg/kg)後、2 時間に <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 系ラットに 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、 EC_{50} ：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、 PC_{50} ： E_2 による最大活性値の 50%に相当する濃度、 IC_{50} ： E_2 による 50%阻害に相当する濃度、RBA：相対結合強度 (%)

1
2
3

表9 その他、生殖・発生毒性試験結果 (低用量)

動物種	試験種	投与量	結果	文献	文献番号
マウス Ddy系	混餌 妊娠0日-離乳 雄の出生 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系	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 系	皮下 妊 娠 11-17 日	0、2、20 μ g/kg 体重 /日	60日齢の F ₁ の雌の肛門生殖突起間距離に影響なし。 60日齢の F ₁ 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) F ₁ の受胎能、F ₂ の性比に変化なし。	Honma ら 2002	T-223
ラット SD系	経口 23-30 日齢	0、40 μ g/kg 体重/日	雄の 37日齢又は雌の 90日齢で弓状核及び視床下部の視交叉の ER α の増加。 雄の 37日齢で、血清テストステロンの減少 90日齢では、血清テストステロン及び E ₂ に変化なし	Ceccarelli ら 2007	T-93
マウス CD-1系	経口 妊 娠 11-18 日	0、10 μ g/kg 体重/日	60日齢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 SD系 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)。出生 児は、2日齢 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	母動物が出生児にとる母子行動 (舐める、身づくろいする行動) の有意な減少。 影響なし (雌雄の出生児の体重、7日齢及び 21日齢の出生児の性比)。	Della Seta ら 2005	T-33
ラット SD系	混餌 妊娠 15 日- 分娩後 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)	母及び出生児 (F ₁ 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 SD系 雄 7-10	経口 (マイクロピペット) 23-30 日齢	0、40 μ g/kg 体重/日	社交性、非社交性及び性行動の変化 (45日齢と 90日齢以上)。 テストステロン濃度の減少 (37日齢及び 105日齢)。	Della Seta ら 2006	T-92
マウス Ddy系	混餌 妊娠 0 日-離乳	0、0.03、0.3、3、 500、2,000 ppm (CERHR 換算量)	モルヒネによる過剰歩行の誘発 (0.03、2,000 ppm)。 中枢のドーパミン受容体依存の神	Narita ら 2006	T-85

	雄の出生児を試験	0、0.006、0.06、0.6、100、400 mg/kg 体重/日	経伝達の増強 (0.006-)。		
マウス ICR 系	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 系	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 系	混餌妊娠 0 日分娩後 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 SD 系	経口妊娠 1 日分娩後 21 日又は、分娩後 21-45 日	0、40 µg/kg 体重/日	100 日齢の雄の防御：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 系	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 系	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 SD 系 雄 12	強制経口 23 日齢-53 日齢まで	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 Swiss 系 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)。 胚吸収数及び胚吸収率の増加 (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 系	経口妊娠 10 日・分娩後 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)。 84 日齢の F ₁ 体重増加の抑制 (400mg 投与群)。	Negishi ら 2003	T-53

			F ₁ 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 SD 系	強制経口 妊娠 10 日から出産 (妊娠 21 日) まで	0、25、250 µg/kg 体重/日	雌の出生児の乳腺の末梢乳管数の増加 (250)。	Moral 2008	ら T-105
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は分娩後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び出生児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの出生児の数に変化なし。 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 [0-20 日齢] の曝露群)	Narita 2007	ら T-86
ラット SD 系	経口 妊娠前 10 日 - 分娩後 23 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	10 日齢と 23 日齢の終脳の sst2 結合の減少。 10 日齢と 23 日齢の室周囲核 sst2 の増加	Facciolo 2002	ら T-97
ラット SD 系	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 系	皮下 0-5 日齢	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 週齢の精巣上体において、奇形精子の発生率増加 精巣組織所見に顕著な変化なし。 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 SD 系	飲水 繁殖前 10 日 - 分娩後 21 日 妊娠 14 日 - 分娩後 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。 85 日齢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 系	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) の腹腔内注射後 1 時間の BrdU 標識された細胞に影響なし [前駆体細胞の増殖に影響がないことを示唆している]。 妊娠 14.5 及び 16.5 日の脳室帯の BrdU 標識された細胞の減少、14.5 日の皮質板では増加。 妊娠 14.5 日における Math3、Ngn2、Hes1、LICAM、THRα 発現の上方制御	Nakamura 2006	ら T-262
マウス CD-1 系	皮下 妊娠 15-19 日	0、0.5、10 mg/kg 体重/日	思春期開始 (陰開口) の早発 発情周期の延長 一過性の黄体の減少	Nikaido 2004	ら T-265

			膾の角化の増加 乳分化の増加		
ラット SD系	皮下 1,2日齢	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系	混餌 妊娠0日-離乳雄の出生児を試験	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
ラット SD系	混餌 妊娠15日-分娩後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)	母及び出生児(F ₁ 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系	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 SD系 雄 12	強制経口 23日齢-53日齢まで	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系	経口 妊娠10日-分娩後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)。 84日齢F ₁ の体重増加の抑制(400mg投与群)。 F ₁ 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。	Negishiら 2003	T-53
マウス Ddy系	混餌 妊娠0-7日/ 妊娠7-14日/ 妊娠14-20	0、2,000 ppm (FDA換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び出生児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの出生児の数に変化なし。 モルヒネによる過剰歩行の誘発	Naritaら 2007	T-86

	日又は分娩後 0-20 日		(器官形成期間〔妊娠 7-14 日〕及び授乳期間〔0-20 日齢〕の曝露群)		
ラット SD 系	皮下 1,2 日齢	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

1
2
3

表 10 BPA に関する選択した文献を評価する際の留意点

○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。
	ヒトへの外挿に関する議論	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

		康影響を考えた場合のまとめ)、利益相反
--	--	---------------------

1

DRAFT

1

＜略号＞

BOD	生物学的酸素消費量
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
DMAB	3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
E ₂	17β-エストラジオール
EC ₅₀	半数効果濃度
ER	エストロゲンレセプター
F344	Fischer 344
FSH	卵胞刺激ホルモン
GLP	Good Laboratory Practice
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HeLa	Human epithelial carcinoma cell line
IARC	国際がん研究機関
IC ₅₀	半数阻害濃度
IRIS	統合リスク情報システム
IU	国際単位
LD ₅₀	半数致死量
LE	Long-Evans
LH	黄体ホルモン
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PC ₅₀	E ₂ による最大活性値の50%に相当する濃度
PCR	Polymerase Chain Reaction
RARα	Retinoic Acid Receptor α
RXRα	Retinoid X Receptor α
RfD	Reference Dose
SCE	姉妹染色分体交換
SD	Sprague-Dawley
TDI	耐容一日摂取量

2

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 Adewale, H. B. et al., Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive
7 Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin
8 Releasing Hormone Neurons. 2009, Biol Reprod.

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

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

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

24
25 Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse
26 fertility. Eur J Oral Sci. 2002, 110(2):163-167. [Erratum:Eur J Oral Sci 2003;2111:2547]
27 (T-1)

28
29 Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites
30 and their effects on fertility of female mice. Eur J Oral Sci. 2004, 112(3):267-272. (T-2)

31
32 Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F. Exposure to
33 the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous
34 formalin injection in male and female rats. Brain Res. 2002; 937: 1 – 7. (T-201)

35
36 Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of
37 bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance.
38 Environ Health Perspect. 2006; 114:106-112.

39
40 Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and

- 1 diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. Regul. Toxicol.
2 Pharmacol. 1999; 30:156-166. (T-3)
3
- 4 Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Joiner R, Haseman J. The effect on sperm production in
5 adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A between postnatal days 91-97.
6 Toxicol Sci. 2003 Jul;74(1):129-38. (T-27)
7
- 8 Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. Environ. Mol. Mutagen.
9 1995a; 26:60-66.
10
- 11 Atkinson A, Roy D. In vitro conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to
12 DNA binding metabolite(s). Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995b; 210:424-433.
13
- 14 Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP. Bisphenol A induces reactive oxygen species
15 generation in the liver of male rats. Toxicology. 2003; 188, 117-124.
16
- 17 Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. The estrogen receptor
18 relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands.
19 Toxicol. Sci. 2000; 54,138- 153.
20
- 21 Cagen SZ, Waechter JM, Diamond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jetat FW et al. Normal
22 reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A.
23 Toxicol. Sci. 1999a; 50:36-44. (T-4)
24
- 25 Cagen SZ, Waechter JM, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al. Normal
26 reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking
27 water. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1999b; 30:130- 139. (T-30)
28
- 29 Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P et al. Effect of neonatal rat
30 bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze. J Toxicol Environ Health A.
31 2003; 66: 2077 – 2088. (T-204)
32
- 33 Ceccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., and Aloisi, A.M. Estrogenic
34 chemicals at puberty change ER α in the hypothalamus of male and female rats.
35 Neurotoxicol. Teratol. 2007. 29:108-115. (T-93)
36
- 37 Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell D, Connor C, Sauer MJ.
38 Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ. Health Perspect.
39 1997;105:734-742.
40

- 1 Dekant W, Colnot T. Comparative toxicokinetics of bisphenol A in humans and rats.
2 Abstract in Proceedings of Bisphenol A: Low Dose Effects-High Dose Effects, Berlin,
3 Germany, 18-20 November 2000 (Reproductive Toxicology. 2001; 15:589-590)
4
- 5 Della Seta D, Minder I, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F. Brain Res Bull. Bisphenol-A
6 exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. 2005;
7 65(3):255-60. (T-33)
8
- 9 Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessì-Fulgheri, F., and Farabollini, F.
10 Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats.
11 Horm. Behav. 2006. 50:301-307. (T-92)
12
- 13 Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on
14 play behavior of female and male juvenile rats. Environ Health Perspect. 2002; 110:403 –
15 407. (T-207)
16
- 17 Diel P, Schulz T, Smolnikar K, Strunck E, Vollmer G, Michna H. Ability of xeno- and
18 phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus:
19 estrogenicity profiles and uterotrophic activity. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2000; 73:1-10.
20
- 21 Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. Prenatal bisphenol A
22 exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. Environ
23 Health Perspect. 2007; 115:80 – 86. (T-208)
24
- 25 EC: European Commission. EUR 20843 EN. European Union Risk Assessment Report
26 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Volume 37. 2003.
27 http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf.
28
29
30
- 31 ECB: Updated European Risk Assessment Report. 4,4'-isopropylidenphenol (Bisphenol-A).
32 2008.
33 http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf
34
35
- 36 EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives,
37 Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the
38 Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL) PROPANE (Bisphenol A) Question
39 number EFSA-Q-2005-100. 2006.
40 http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_op_ej428_bpa_op_en.pdf?s

1 sbinary=true
2
3 Eichenlaub-Ritter U., Vogt E., Cukurcam S., Sun F., Pacchierotti F., Parry J. Exposure of
4 mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. 2008;
5 651(1-2):82-92.
6
7 Elswick BA, Welsch F, Janszen DB. Effect of different sampling designs on outcome of
8 endocrine disruptor studies. *Reprod Toxicol* 2000; 14, 359-67. (T-211)
9
10 Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation
11 reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 2001; 15:505-523. (T-35)
12
13 Environment Canada/ Health Canada: Screening Assessment for the Challenge Phenol,
14 4,4'-(1-methylethylidene)bis-(Bisphenol A). Chemical Abstracts Service Registry Number
15 80-05-7
16 http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf
17
18 Facciolo, R.M., Alo, R., Madeo, M., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Early cerebral
19 activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin
20 receptor subtype sst2. *Environmental Health Perspectives* 2002. 110, 397-402. (T-97)
21
22 Facciolo, R.M., Madeo, M., Alò, R., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Neurobiological
23 effects of bisphenol A may be mediated by somatostatin subtype 3 receptors in some regions
24 of the developing brain. *Toxicol. Sci.* 2005. 88:477-484. (T-98)
25
26 Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgherit F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant
27 bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;
28 64:687 – 694. (T-214)
29
30 Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal
31 exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health*
32 *Perspect.* 2002; 110:409 – 414. (T-213)
33
34 FDA: Draft assessment of bisphenol A For use in food contact applications. 2008.
35 [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)
36 [ft%20Assessment.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf)
37
38 Fernandez, M. et al., Neonatal exposure to bisphenol a alters reproductive parameters and
39 gonadotropin releasing hormone signaling in female rats. *Environ Health Perspect.* 2009.
40 117(5): 757-62.

- 1
2 Freeman K, Warin AP. Contact dermatitis due to bisphenol A in semi-synthetic waxes.
3 Contact Dermatitis. 1984; 11:259-260. (H-21)
4
- 5 Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation
6 of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. Brain Res.
7 2006,1068(1):49-55. (T-36)
8
- 9 Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portie CJ et al. Evaluation of
10 chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone
11 receptorgene transcription assay. Toxicol. Appl. Pharmacol, 1997; 143:205-212.
12
- 13 German Chemical Society. Bisphenol A, BUA Report, No.203. 1995
14
- 15 Gioiosa, L., Fissore, E., Ghirardelle, G., Parmigiani, S., and Palanza, P. Developmental
16 exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration
17 and emotional responses in mice. Horm. Behav. 2007. 52:307-316. (T-90)
18
- 19 Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ et al. An update
20 weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effect of low doses of
21 bisphenol A. Crit Rev Toxicol. 2006 36 :387-457
22
- 23 Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to
24 estrogenic chemicals. Proc Soc Exp Biol Med. 2000, 224(2):61-68. (T-5)
25
- 26 Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Occup Environ Med. Urinary bisphenolA
27 and plasm hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether
28 and mixed organic solvents. 2002 Sep;59(9):625-8. (H-12)
29
- 30 HSDB: Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine 2001.
31 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
32
- 33 Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential interactions
34 of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α) and ER β . Endocrine J. 1999;
35 46:773-778.
36
- 37 Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A et al. Difference in
38 serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with
39 endometrial hyperplasia. Endocr J. 2004 Dec;51(6):595-600. (H-6)
40

- 1 Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol
2 and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically
3 regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006; 66: 5624 – 5632. (T-222)
4
- 5 Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE Jr. Gestational and
6 lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases
7 androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the
8 male long evans hooded rat. *Toxicol Sci.* 2008 Apr;102(2):371-82. Epub 2007 Dec 2 (T-40)
9
- 10 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergm JG, vom Saal FS. Exposure to
11 bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999; 401:763-764. (T-39)
12
- 13 Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in
14 utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod*
15 *Toxicol.* 2002; 16: 117 – 122. (T-223)
16
- 17 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC et al. Bisphenol a
18 exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol.* 2003 Apr
19 1;13(7):546-53. (T-6)
20
- 21 IARC: IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2001.
22 <http://www.iarc.fr>
23
- 24 Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S, Suzuki S,
25 Shirai T. Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational
26 exposure to bisphenol A in rats. *J Toxicol Sci.* 2003. 28(3): 165-171. (T-41)
27
- 28 Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A
29 concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum*
30 *Reprod.* 2002 Nov;17(11):2839-41. (H-7)
31
- 32 IRIS: Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. 1993.
33 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>
34
- 35 Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary Bisphenol-A
36 Concentration in Infertile Japanese Women and Its Association with Endometriosis: A
37 Cross-Sectional Study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2007
38 Nov;12:258-264. (H-13)
39
- 40 Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis caused by

- 1 epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin.
2 Contact Dermatitis. 1995; 33:94-99. (H-20)
3
- 4 Jorgensen M, Vendelbo B, Skakkebaek NE, Leffers H. Assaying estrogenicity by
5 quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. Environ.
6 Health Perspect. 2000; 108:403-412.
7
- 8 Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum
9 testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal
10 exposure to bisphenol A. Environ Health Perspect. 2003 Feb;111(2):175-8. (T-9)
11
- 12 Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental
13 toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. Life
14 Sci. 2001; 69: 2611 – 2625. (T-233)
15
- 16 Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol.
17 1966; 8:175-184.
18
- 19 Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A during the
20 fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of
21 behavior in the rat. Neurosci. Lett. 2001; 304:73-76. (T-47)
22
- 23 Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A
24 on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. Neurosci Res. 2003;45(3):
25 345-356. (T-48)
26
- 27 Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y. Disposition of a low dose of
28 bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci. 2002; 68:32-42. (K-9)
29
- 30 Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male rats
31 and its main biliary excretion as BPA glucuronide. Toxicol. Sci. 2003; 73:17-25. (K-10)
32
- 33 Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K et al. Measurement of
34 bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent
35 labeling reagent. J Pharm Biomed Anal. 2003 Jan 15;30(6):1743-9. (H-18)
36
- 37 Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development and
38 reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during
39 prenatal and postnatal development. Toxicol. Sci. 2000; 55:399-406. (T-49)
40

- 1 Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al. Association of
2 urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in
3 adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-10. (T-401)
4
- 5 Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-Amphetamine-related reinforcing effects are
6 reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. *Brain Res Bull*.
7 2005, 65(3):235-240. (T-10)
8
- 9 Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD et al.
10 Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene
11 assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci*. 1999; 48:55-66.
12
- 13 Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smitz J. Continuous exposure to bisphenol A
14 during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. 2008; 651(1-2):71-81.
15
- 16 Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the
17 synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized
18 nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 16;105(37):14187-91. Epub 2008
19 Sep 3. (T-106)
20
- 21 Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a
22 changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental
23 plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev*. 2003; 5:67 – 75. (T-241)
24
- 25 Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Comparison of conjugative activity,
26 conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and mature male rat. *J*.
27 *Health Sci*. 2000; 46:269-274 (K-16)
28
- 29 Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Passage of bisphenol-A into the fetus of the
30 pregnant rat. *J. Health Sci*. 1999;46:318-323.
31
- 32 Mizuo, K., Narita, M., Miyagawa, K., Narita, M., Okuno, E., and Suzuki, T. Prenatal and
33 neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and
34 hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett*. 2004. 356:95-98. (T-84)
35
- 36 Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T. Functional changes in dopamine D3 receptors by
37 prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice. *Addict Biol*.
38 2004b; 9:19 – 25. (T-252)
39
- 40 Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal

- 1 exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene
2 expression signature. *J Endocrinol.* 2008 Jan;196(1):101-12. (T-105)
3
- 4 Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA. The developmental
5 toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987; 8:571-582.
6
- 7 Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al.
8 Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in
9 mice. *Endocrinology.* 2005; 146:4138 – 4147. (T-255)
10
- 11 Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland
12 ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod*
13 *Toxicol.* 2007; 23:383 – 390. (T-256)
14
- 15 Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H. Low-dose bisphenol A does not affect
16 reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature,
17 juvenile, or embryonic stage. *Reprod Toxicol.* 2002 Mar-Apr;16(2):123-30. (T-12)
18
- 19 Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding
20 affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of
21 the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.* 1997; 105:70-76.
22 (T-13)
23
- 24 Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical
25 histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *J Neurosci Res.*
26 2006; 84:1197 – 1205. (T-262)
27
- 28 Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal
29 exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and
30 rewarding effect. *Neurosci. Lett.* 2006. 402:249-252. (T-85)
31
- 32 Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Changes in central
33 dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to
34 bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period. *Addict Biol.* 2007
35 Jun;12(2):167-72. (T-86)
36
- 37 Navarro, V. M. et al., Persistent impairment of hypothalamic KiSS-1 system after
38 exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation. 2009.
39 *Endocrinology* 150(5): 2359-67.
40

- 1 Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y et al. Effects of perinatal
2 exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats. *Environmental*
3 *Toxicology and Pharmacology*. 2003. 14:99-108. (T-53)
4
- 5 Negishi, T., Kawasake, K., Suzaki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Kuroda, Y., and
6 Yoshikawa, Y. Behavioral alteration in response to fear-provoking stimuli and
7 tranlycypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male
8 rats. *Environ. Health Perspect.* 2004. 112:1159-1164. (T-54)
9
- 10 Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N et al. Effects of
11 maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary
12 gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol.* 2004; 18:803 - 811. (T-265)
13
- 14 Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et al.
15 Estrogenic activites of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.* 2000;
16 46:282-298.
17
- 18 Nishizawa, H., Manabe, N., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Miyamoto, H.
19 Effects of In utero exposure to bisphenol A on expression of RAR alpha and RXR alpha
20 mRNAs in murine embryos. *Journal of Reproduction and Development* 2003. 49, 539-545.
21 (T-102)
22
- 23 Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero
24 exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in
25 murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a. 51:315-324. (T-100)
26
- 27 Nishizawa, H., Imanishi, S., Manabe, N. Effects of exposure in utero to bisphenol A on the
28 expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing
29 enzymes in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005b, 51:593-605. (T-101)
30
- 31 Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero
32 exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in
33 murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a. 51:315-324.
34
- 35 NTP: NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and
36 B6C3F1 mice. 1982.
- 37 NTP: NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental
38 effects of bisphenol A. Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human
39 Services, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, National Institute of
40 Environmental Health Sciences. 2008.

- 1 <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/bisphenol.pdf>
2
- 3 Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y. Differentiation.
4 Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse prostatic epithelium.
5 2007.75(8): 745-756. (T-88)
6
- 7 Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L et al. Maternal
8 bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? J Perinatol. 2008 Apr;28(4):258-63.
9 Epub 2008 Feb 14 (H-17)
10
- 11 Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of
12 bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. Environ
13 Health Perspect. 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22. (T-14)
14
- 15 Panzica, G. C., E. Mura, et al., Effects of xenoestrogens on the differentiation of
16 behaviorally relevant neural circuits in higher vertebrates. 2009. Ann N Y Acad Sci 1163:
17 271-8.
18
- 19 Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters
20 sexual differentiation of the AVPV. Neurotoxicol Teratol. 2006; 28: 111 – 118. (T-275)
21
- 22 Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ERbeta
23 agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. Horm Behav.
24 2008; 53:580 – 588. (T-274)
25
- 26 Porrini, S., Belloni, V., Della Seta, D., Farabollini, F., Giannelli, G., and Dessì-Fulgheri,
27 F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile
28 female rats. Brain Res. Bull. 2005. 65:261-266. (T-56)
29
- 30 Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr. JM. The
31 relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route
32 of administration. Toxicol. Sci. 2000; 54:3-18. (K-18)
33
- 34 Pritchett JJ, Kuester RK, Sipes IG. Metabolism of bisphenol A in primary cultured
35 hepatocytes from mice, rats, and humans. Drug Metab. Dispos. 2002; 30:1180-1185 (K-19)
36
- 37 Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-De-Toro M et al.
38 Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the
39 hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. Endocrinology. 2003;
40 144, 3206-15.

- 1
2 Reel J, George M, Lawton A, Meyers C. Bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 1997;
3 105:273-274.
4
5 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of
6 bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels.
7 *Environ Health Perspect.* 2001.109(7): 675-680. (T-57)
8
9 Ryan BC, Vandenberg JG. *Horm Behav.* Developmental exposure to environmental
10 estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice.2006. 50(1): 85-93. (T-89)
11
12 Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y. et al.
13 Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J. Occup.Health.*
14 2001; 43:185-190. (T-58)
15
16
17 Sheeler C.Q., Dudley M.W., Khan S.A. Environmental estrogens induce transcriptionally
18 active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140.
19 *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 97-103.
20
21 Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and
22 disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 168:225-234.
23 (K-26)
24
25 Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The Environmental
26 estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology.*
27 1997;138:1780-1786.
28
29 Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The
30 xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the
31 female reproductive tract. *Endocrinology.* 1998; 139:2741-2747.
32
33 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A
34 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2325-9. Epub 2005
35 Jun 9. (H-16)
36
37 Suiko M, Sakakibara Y, Liu MC. Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by
38 human cytosolic sulfotransferases . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 267:80-84.
39 (K-28)
40 Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al. Prenatal and

- 1 neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated
 2 action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Reprod Toxicol.*
 3 2003; 117(3):639-644. (T-290)
 4
- 5 Suzuki A., Sugihara A., Uchida K., Sato T., Ohta Y., Katsu Y., Watanabe H., Iguchi T.,
 6 Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on
 7 reproductive organs in female mice. *Reprod. Toxicol.* 2002.; 16, 107-116.
 8
- 9 Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitumori K, Hirose M.
 10 Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the
 11 critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in
 12 later life. *Arch Toxicol.* 2004 Feb;78(2):97-105. Epub 2003 Oct 1. (T-64)
 13
- 14 Takahashi O, and Oishi S, Disposition of orally administered
 15 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer
 16 to fetuses. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:931-935 (K-30)
 17
- 18 Takahashi S, Chi X-J, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K et al. Mutagenicity of
 19 bisphenol A and its suppression by interferon- α in human RSa cells. *Mut. Res.* 2001;
 20 490:199-207.
 21
- 22 Takai Y, Tsutsumi O, Ikezaki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M et al. Estrogen
 23 receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse
 24 embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 270:918 - 921. (H-1)
 25
- 26 Takeuchi T, Tsutsumi O., Serum bisphenol A concentrations showed gender differences,
 27 possibly linked to androgen levels., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002;291:76-78.
 28
- 29 Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezaki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between
 30 androgen and the endocrine disruptor bisphenolA in normal women and women with
 31 ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004 Apr;51(2):165-9. (H-8)
 32
- 33 Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats
 34 after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003 Aug
 35 28;143(3):261-70. (T-67)
 36
- 37 Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2007) Effects of pre-and
 38 neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development. *Brain Develop.* 2007.
 39 29 :352-356. (T-103)
 40

- 1 Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. Genotoxic effects of environmental estrogen-like
2 compounds in CHO-K1 cells. *Mutat Res.* 2008; 649(1-2):114-125.
3
- 4 Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic
5 chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse
6 prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005, 102(19):7014-7019. (T-19)
7
- 8 Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J. Normal sexual development of two
9 strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. *Toxicol Sci.* 2002. 68(2): 339-348.
10 (T-69)
11
- 12 Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I et al. Toxicokinetics of
13 bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology.* 2006
14 Sep 21;226(2-3):208-17. Epub 2006 Jul 7.(K-34)
15
- 16 Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al.
17 Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the diet to CD
18 Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 2002; 68(1):121-146. (T-70)
19
- 20 Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al. Two-generation
21 reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in CD-1(Swiss) mice. *Toxicol. Sci.*
22 2008; 104(2):362-384. (T-21)
23
- 24 Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H, Bolt H M. Toxicokinetics of bisphenol A in female
25 DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch. Toxicol.* 2000; 74:431-436.
26
- 27 van Joost T, van Ulsen J, van Loon LA. Contact allergy to denture materials in the burning
28 mouth syndrome. *Contact Dermatitis.* 1988 Feb;18(2):97-9. (H-22)
29
- 30 Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol
31 A(BPA). *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):139-77. Epub 2007 Jul 31. Review. (H-10)
32
- 33 Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the
34 great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009
35 Feb;30(1):75-95. Epub 2008 Dec 12. Review. (H-11)
36
- 37 Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of
38 bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.*
39 2002; 15:1281-1287. (K-36)
40

- 1 vom Saal F, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC et al. A
 2 physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals
 3 on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind.*
 4 *Health.*1998; 14:239-260. (T-22)
 5
- 6 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal
 7 bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse
 8 mouse strains. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:592 – 598. (T-306)
 9
- 10 Witorsch R. J., Low-dose in utero effects of xenoestrogens in mice and their relevance to
 11 humans: an analytical review of the literature. *Food and Chemical Toxicology.*
 12 2002;40(7):905-912
 13
- 14 Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C et al. Prenatal phenol and
 15 phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1092-7.
 16 (H-17)
 17
- 18 Xu, X., Liu, Y., Sadamatsu, M., Tsutsumi, S., Akaike, M., Ushijima, H., and Kato, N.
 19 Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not
 20 influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neurosci. Res.* 2007.
 21 58:149-155. (T-104)
 22
- 23 Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka M, Takatsuki M. Comparison
 24 of Reporter Gene Assay and Immature Rat Uterotrophic Assay of Twenty-three Chemicals.
 25 *Toxicology.* 2001; 170:21-30.
 26
- 27 Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S.
 28 Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second
 29 trimester. *Reprod Toxicol.* 2002 Nov-Dec;16(6):735-9. (H-18)
 30
- 31 Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. Urinary concentrations of bisphenol A in
 32 relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects.
 33 *Environ Mol Mutagen.* 2006 Oct;47(8):571-8. (H-19)
 34
- 35 Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, Ikushiro S et al. Glucuronidation of the
 36 environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase,
 37 UGT2B1, in the rat liver. *Biochem J.* 1999 Jun 1;340 (Pt 2):405-9. (K-41)
 38
- 39 Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Maternal
 40 exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development of female reproductive

- 1 tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. J Reprod Dev. 2004 Jun;50(3):349-60.
2 (T-77)
3
4
5 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
6 境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書 2001
7
8 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
9
10 経済産業省 ビスフェノール A の有害性評価 2002
11
12 経済産業省 化学工業統計年報 平成 18 年版
13
14 経済産業省 化学工業統計年報 平成 19 年版
15
16 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
17 改正、衛化第 9 号にて通知)
18
19 産業中毒便覧 (H-23)
20
21 IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2000
22 <http://www.nihs.go.jp>
23
24 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
25 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
26
27 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.
28
29 通商産業公報 1977
30
31 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 補遺

2

2. ビスフェノールA評価書へ一覧表で追加する最近の文献
生殖発生毒性(高用量)

文献	要約
Dang, V. H., K. C. Choi, et al. (2009). "Estrogen receptors are involved in xenoestrogen induction of growth hormone in the rat pituitary gland." J Reprod Dev 55(2): 206-13.	Dangらは、雌の Sprague-Dawley ラットに BPA(0、100、600 mg/kg 体重/日)を 14 日齢から 16 日齢まで皮下投与し、最後の投与後 48 h の下垂体において、mRNA の発現は変わらなかったが、GH 及びプロラクチンの発現の増加が BPA 600 mg/kg 体重/日投与群で観察され、抗エストロゲン作用のある ICI182780 によって GH 及びプロラクチンの発現の増加が抑制された。また、下垂体前葉における GH の発現を免疫染色によって確認している。
Li, Y. J., T. B. Song, et al. (2009). "Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice." Toxicol Sci 108(2): 427-36.	Liらは、雄の Kunming マウスに BPA(0、160、480、960 mg/kg 体重/日)を 31 日齢から 44 日齢に経口投与し、960 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加の減少及び精巣重量増加の減少、480、960 mg/kg 体重/日において、精細管直径の減少、ライディッヒ細胞及び精母細胞のアポトーシスが認められた。

発がん性

文献	要約
Jenkins, S., N. Raghuraman, et al. (2009). "Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats." Environ Health Perspect 117(6): 910-5.	Jenkinsらは、Sprague-Dawley CD ラットに BPA(0、25、250 μg/kg 体重/日)を経口投与に続き、DMBA を投与した結果、BPA 濃度依存的に腫瘍数の増加が認められた。BPA 単独の投与においては、細胞増殖の増加とアポトーシスの減少が観察された。また、SRC1-3、Akt、p-Akt、PR-A、erbB3 の発現の増加が確認された。
Newbold, R. R., W. N. Jefferson, et al. (2009). "Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life."	Newboldらは、雌の CD-1 マウスに BPA(0、0.1、1、10、100、1000 μg/kg 体重/日)を妊娠 9-16 日に経口投与し、全ての投与群で生殖器系への影響がみられたが、BPA0.1 ug/kg 体重/日投与群が最も影響が大きく、子宮腺がん及び子宮内膜ポリープが観察された。

<p>Environ Health Perspect 117(6): 879-85.</p>	
<p>Muhlhauser, A., M. Susiarjo, et al. (2009). "Bisphenol A effects on the growing mouse oocyte are influenced by diet." Biol Reprod 80(5): 1066-71.</p>	<p>Muhlhauser らは、21 日齢の雌の E57BL/6J マウスをカゼイン又は大豆を飼料とする2群にわけ、BPA(0、20、40、100、200、500 ug/kg 体重/日)を7日間経口投与した。カゼインを飼料とした群においては、染色体、紡錘体の配列の異常がBPA投与量依存的に観察されたが、大豆を飼料とした群では、U字型の反応曲線となった。大豆を飼料とした群において、ベースラインは6.2%であり、5010purina を使っているどの研究よりも有意に高い値であった。</p>

神経毒性

文献	要約
<p>Patisaul, H. B., K. L. Todd, et al. (2009). "Impact of neonatal exposure to the ERalpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats." Neurotoxicology 30(3): 350-7.</p>	<p>Patisaul らは、雌の Long Evans ラットに BPA(0、50、50000 ug/kg 体重/日)を出生初日に皮下投与し、50000 ug/kg 体重/日投与群において、kisspeptine 神経繊維の有意な低下が観察された。</p>
<p>Tanida, T., K. Warita, et al. (2009). "Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei." Toxicol Lett 189(1): 40-7.</p>	<p>Tanida らは、妊娠 8-17 日に BPA(5 mg/kg 体重/day)を投与した ICR 系マウスの出生 3-7 日に BPA(5 mg/kg 体重/day)を投与し、2 週齢における体重と脳の比重量の減少、6 週齢における脳絶対重量の減少が観察された。また、2 週齢の中脳の A10 部位、4 週齢及び 6 週齢の中脳の A9 部位において、tyrosine hydroxylase 活性のあるニューロン数の減少が観察された。</p>
<p>Zhou, R., Z. Zhang, et al. (2009). "Deficits in development of synaptic plasticity in rat dorsal striatum following prenatal and neonatal exposure to low-dose bisphenol A."</p>	<p>Zhou らは、雌の Sprague-Dawley ラットに妊娠 8 日から 21 日まで BPA(0、20 ug/kg 体重/日)を投与した結果、コントロールでは高頻度の刺激による Long-term potentiation (LTP) が 12 日齢-14 日齢、Long-term depression (LTD) が 24 日齢-32 日齢で観察されたが、BPA 投与群においては、10 日齢-32 日齢で観察された。</p>

Neuroscience 159(1): 161-71.	
------------------------------	--

in vitro 試験

文献	要約
Alyea, R. A. and C. S. Watson (2009). "Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17beta-estradiol." Environ Health Perspect 117(5): 778-83.	Alyea らは、3H-dopamine を取り込ませた PC12 細胞を用いて BPA(10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-14} M)を加えたときの dopamine の放出を観察し、濃度依存性のない dopamine 放出の阻害と促進を観察した。
Boehme, K., S. Simon, et al. (2009). "Gene expression profiling in Ishikawa cells: a fingerprint for estrogen active compounds." Toxicol Appl Pharmacol 236(1): 85-96.	Boehme らは、Ishikawa plus 細胞及び Ishikawa minus 細胞に抗エストロゲン作用を持つ ICI 182,780(ICI)及び EAC (BPA, Diethylstilbestrol, Genistein, Zearalenone, Resveratrol)を添加した結果、遺伝子の発現パターンに相関が観察された。
Bontempo, P., L. Mita, et al. (2009). "Molecular analysis of the apoptotic effects of BPA in acute myeloid leucemia cells." J Transl Med 7(1): 48.	Bontempo らは、NB4 細胞、HL60 細胞、K562 細胞に BPA(0, 10, 60, 100 μ M)を加え、48 時間インキュベートした結果、アポトーシスの増加及び細胞周期の変化が観察された。また、NB4 細胞については、caspase 8、9、37 の活性化、p21、p27、p16 発現の増加、リン酸化した ERK、Rb、AKT の減少が見られた。
Bredhult, C., L. Sahlin, et al. (2009). "Gene expression analysis of human endometrial endothelial cells exposed to Bisphenol A." Reprod Toxicol 28(1): 18-25.	Bredhult らは、5 人の女性から月経周期の増殖期及び分泌期の HEEC 細胞を採取し、50 μ M の BPA と 24 時間培養した結果、増殖期における HEEC 細胞の生存率の低下及び増殖期及び分泌期の HEEC 細胞において、SPBC25、SGOL2、CDCA8 の発現の減少が見られた。
Dang, V. H., T. H. Nguyen, et al. (2009). "In vitro exposure to xenoestrogens induces growth hormone transcription and release via estrogen	Dang らは、GH3 細胞を BPA(10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M)で処理し、Growth Hhormone(GH)及びプロラクチンの mRNA、GH、プロラクチンの細胞からの分泌、ERK1/2、Akt1/2/3、 $G_{\alpha i-2}$ 及び p-ERK の発現を観察した。24h の BPA(10^{-6} , 10^{-5} M)処理により、GH 及びプロラクチンの mRNA の増加が観察され

<p>receptor-dependent pathways in rat pituitary GH3 cells.” Steroids 74(8): 707-14.</p>	<p>た。また、24h の BPA (10⁻⁵ M) 処理により、GH 及びプロラクチンの分泌の増加が観察された。24h の BPA (10⁻⁵ M) 処理により、ERK1/2、Akt1/2/3、G_{αi-2} の発現は変化がなかったが、p-ERK の増加が観察された。</p>
<p>Adil Bouskine et al., (2009) “Low doses of Bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled Estrogen Receptor”</p>	<p>Adil らは、JKT-1 細胞に BPA (0、10⁻⁹ M) を曝露させた結果、BPA 曝露は cAMP 依存プロテインキナーゼ及び cGMP 依存プロテインキナーゼ経路を介し、cAMP response-element-binding protein (CREB) 及び細胞周期を制御する retinoblastoma protein (Rb) を 15 分でリン酸化した。</p>

曝露

文献	要約
<p>Cao, X. L., J. Corriveau, et al. (2009). “Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets.” J Agric Food Chem 57(4): 1307-11.</p>	<p>Cao らは、ソフトドリンクの缶から溶出する BPA の濃度を調査し、最も BPA 濃度の高いソフトドリンクの缶から求めた BPA の摂取量は、体重 60 kg のヒトで一日あたり 0.027 μg/kg 体重/日であり、Health Canada が設定した 25 μg/kg 体重/日より低かった。</p>
<p>Cao, X. L., J. Corriveau, et al. (2009). “Bisphenol a in baby food products in glass jars with metal lids from Canadian markets.” J Agric Food Chem 57(12): 5345-51.</p>	<p>Cao らは、金属のふたの付いたガラス瓶に入っている乳児用食品の BPA 濃度を測定した。122 製品中 99 製品から BPA が検出され、そのうち、15% が検出限界以下、約 70% が 1 ng/g 以下であり、99 製品の BPA 濃度の平均値は 1.1 ng/g であった。最も濃度の高かった製品においては、2 検体から 7.2 ng/g の BPA が検出された。</p>
<p>Hans, M. and G. R. Ursula (2009). “Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure.” Toxicol Lett.</p>	<p>Hans らは、単純な動態から計算した定常状態の血漿中 BPA 濃度、生理学に基づいたモデルから年齢による代謝の差を考慮した経時的な血中濃度を推測した。その結果、一般的な人たちは食品や飲料からの曝露により、血中に BPA が存在するが、多くの文献にある血中濃度より小さい値となった。しかし、生理学的には多くの文献にある血中濃度は現実的でなくらい高い。これは、BPA の分析過程において、BPA の混入に不注意なためと考えられる。また、代謝について、新生児における硫酸化経路では説明できないグルクロニド活性による代謝の差が存在する。Hans らは、大人のバイオモニタリングの最大曝露量に基づく定常状態血中濃度を 2.6 pg/mL、最大血中濃度を 8.2 pg/mL と推測した。</p>

<p>Stahlhut, R. W., W. V. Welshons, et al. (2009). "Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both." Environ Health Perspect 117(5): 784-9.</p>	<p>Stahlhutらは、National Health and Nutrition Examination Survey(2003-2004)の絶食時間と尿中BPA濃度の関係から、集団ベースの半減期(pop1/2)を算出したところ4.5-8.5hでpop1/2は4.1hとBPAの減少が非常に早く、8.5-24hで37.7hとBPAの減少が非常に遅くなることから、食事以外からのBPAの摂取が重要である可能性も考えられる。これは、EFSA(2006)やNTP(2008)における、BPAの曝露は食事からが主で、摂食後は速やかに排出されるという知見と矛盾がある。この矛盾を解決するため、さらに、BPAに急性曝露されたときの薬物動態学的な実験や食事以外からのBPA曝露源の研究が必要であると述べている。</p>
---	---

動態

文献	要約
<p>Edginton, A. N. and L. Ritter (2009). "Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model." Environ Health Perspect 117(4): 645-52.</p>	<p>Edgintonらは、PBTKモデルを用いて、年齢依存的なBPAのトキシコキネティクス及びグルクロニド化を評価した。どの月齢においても、門脈への吸収率を100%としたところ、肝臓の初回通過効果は月齢と共に効率が上がった。バイオアベイラビリティは、新生児、3ヶ月齢、6ヶ月齢、18ヶ月齢、成獣において、88%、48%、32%、23%、18%となった。どの月齢においても、BPAとBPA-Gluは48時間以内に定常状態となった。</p>

レビュー

文献	要約
<p>Bell, D. R. (2009). "Environmental aneugens--the need for replication." Trends Genet 25(1): 12-3; author reply 15-6.</p>	<p>Bellらは、Huntらが2003年に報告したBPAの投与により、卵母細胞の減数分裂の異常の用量依存的増加が認められた試験やPaccheriottiらが2008年に報告したin vitro試験において、7mg/L以上の濃度で卵母細胞の減数分裂第II中期における未熟な染色分体の分裂の増加が観察された試験について述べ、環境からの化学物質の曝露による異数性の誘発は重要だが、ヒトの卵形成を観察する妥当性のある適切な方法が必要とされているとした。</p>
<p>Beronius, A., C. Ruden, et al. (2009). "Health risk assessment procedures for endocrine disrupting compounds within different regulatory frameworks in the European Union." Regul Toxicol Pharmacol.</p>	<p>Beroniusらは、欧州におけるendocrine disrupting compounds(EDCs)の規制の枠組みについて調査し、内分泌かく乱作用、試験手法、これまでの実験データの解釈に用いられてきたものとは違う原理や判断基準を用いることが問題を複雑化しているが、BPAを含むEDCsのリスクアセスメントについて、少しずつ同調してきていると報告している。</p>

<p>Bondesson, M., J. Jonsson, et al. (2009). "A CASCADE of effects of bisphenol A." Reprod Toxicol.</p>	<p>Bondessonらは、内分泌かく乱物質について、要求されている信頼性の高いリスク評価を行うためには、最新の生物学の知見に基づき、新しい毒性評価試験を開発し、最新の生物学的手法を用いることが必要であると述べている。また、これまでの1物質に対するリスク評価ではなく、数種類の化学物質に曝露されたときのリスク評価手法を考える必要があるとしている。</p>
<p>Brown, J. S., Jr. (2009). "Effects of bisphenol-A and other endocrine disruptors compared with abnormalities of schizophrenia: an endocrine-disruption theory of schizophrenia." Schizophr Bull 35(1): 256-78.</p>	<p>このレビューの目的は、どんな物質が関与していたとしても、内分泌かく乱を引き起こすのに必要な投与量において、統合失調症を発症する内分泌かく乱作用の類似性を示すことである。Brownは、BPA曝露と統合失調症(schizophrenia)の関係についてレビューし、BPAが統合失調症を発病させる唯一の内分泌かく乱物質ではないかと述べている。</p>
<p>Bucher, J. R. (2009). "Bisphenol A: where to now?" Environ Health Perspect 117(3): A96-7.</p>	<p>Bucherは、NTPがrequest for information(RFI)として、a)ヒトへの曝露をより把握する必要、b)ヒトとげっ歯類、ヒト以外の霊長類の種及び年齢による代謝差を比較する必要、c)異なる投与量、実験デザインに広く対応し、定量的な一貫性のある評価を行うことができるPBPKモデルが必要、d)これまで報告されている動物の年齢による機能に関する結果を検出できるようにデザインした試験による更なる毒性試験が必要、という一般的な項目が含まれていると述べている。</p> <p>また、NTPは既に、他機関と協力して、新生児や乳児を含む6歳以下の幼児に対するBPAの曝露評価、げっ歯類やヒト以外の霊長類におけるPBPKモデルの確立、多くの研究機関から報告されている動物の成長への影響が潜在的にヒトへ及ぼす影響を明らかにするため、新生児における長期間の曝露について、取り組む研究している。</p>
<p>Myers, J. P., F. S. vom Saal, et al. (2009). "Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A." Environ Health Perspect 117(3): 309-15.</p>	<p>Myersらは、BPAに関する研究について、CD-1マウスのエストロゲンに対する非感受性や実験に用いられたプロトコルやアッセイが古い場合があるなど指摘し、単にGLPに準拠しただけの実験では、科学的な信頼性や妥当性の確保を十分保証するものではないとしている。</p>

<p>Nadal, A., P. Alonso-Magdalena, et al. (2009). "The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes." Mol Cell Endocrinol 304(1-2): 63-8.</p>	<p>Nadalらは、膵臓のβ細胞の機能不全が子宮内及び早い段階での環境からの影響を受けること (Prentki and Nolan, 2006)、BPAが2型糖尿病のリスクファクターとなり得るという疫学研究の結果 (Lang et al., 2006)、BPAが成熟した雄マウスのインスリンの合成と分泌を減少させるという報告 (Alonso-Magdalena et al., 2006)、BPAが脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌を減少させるという報告等をレビューし、2型糖尿病は主に過剰な栄養摂取と運動不足から起こるが、BPAの様な環境中のエストロゲン作用を持つ物質が2型糖尿病を悪化、促進させると結論づけている。</p>
<p>Newbold, R. R., E. Padilla-Banks, et al. (2009). "Environmental estrogens and obesity." Mol Cell Endocrinol 304(1-2): 84-9.</p>	<p>Newboldらは、環境からの化学物質の曝露及び肥満の増加について相関を認めた疫学調査 (Smink et al., 2008)、大豆が原料の幼児食に含まれるエストロゲン活性を持つ genistein が、成長後の肥満と関係すると認めた報告 (Stettler et al., 2005) 等をレビューし、過体重や肥満は食事の量や種類を選ぶ個人的な嗜好だけでなく、環境から曝露されるエストロゲン活性を持つ化学物質も関連していると結論づけている。</p>
<p>Panzica, G. C., E. Mura, et al. (2009). "Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally relevant neural circuits in higher vertebrates." Ann N Y Acad Sci 1163: 271-8.</p>	<p>Panzicaら(2009)は総説の中で新生仔期のBPA投与はkissprotein生成系にも影響を与えることを述べている。Kissproteinはgonadotropic axisのアクチベーターとして知られ、性成熟やゴナドトロピンの分泌において重要な役割を果たす。Miceliら(2008)はマウスを用いて、BPAの早期曝露はkissproteinの性的2峰性分布を消失させた。(通常は雌>雄)。BPAは雄の視床下部細胞群、periventricularおよびanteroventral lperiventricular nucleiのkissproteinn発現を増加させた。</p>
<p>Vandenberg, L. N., M. V. Maffini, et al. (2009). "Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption." Endocr Rev 30(1): 75-95.</p>	<p>Vandenbergらは、これまでのBPAに関する疫学研究、動物試験等の論文をレビューし、BPAについて論争がある点について、1)BPAの作用機序、2)ヒトの曝露量、3)ヒトの曝露経路、4)BPA代謝の薬物動態モデル、5)BPA曝露の動物への影響、6)BPAとがんの関係、の6つを挙げている。また、異なる考えを持つ研究者間で低用量における影響や非線形の反応曲線について議論があるが、内分泌かく乱作用について、十分な数の現象が観察されているため、この論争について考慮し続けるのはメリットがないとしている。</p>

V. 食品健康影響評価 (案)

ヒトが BPA に曝露されて生殖発生や発達に悪影響が及んだと判断できる直接的な証拠はないが、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、これらの影響に関する多くの試験結果が報告されている。我が国及び欧米諸国における BPA の実験動物における NOAEL は、様々な影響指標のうち、慢性毒性と生殖発生毒性の試験結果から、5-50 mg/kg 体重/日が用いられ、これらに基づいて、TDI は 50 µg/kg 体重/日に設定されている (EFSA 29 Nov. 2006; EPA CASRN 80-05-7)。

他方、NOAEL 設定に用いられた 5 mg/kg 体重/日より低い用量の BPA に曝露した妊娠マウスから出生した雄マウスにおいて、前立腺重量の増加や精子産生数の減少が観察されることが示された (Vom Saal et al., T-22; Nagel. et al., T13)。これに対して、これらの生殖毒性が、同一の実験条件で再現ができなかったとする報告がなされた (Cagan et al., T-4)。また、FDA においては、Tyl らによる 2 世代・3 世代繁殖毒性試験 (T-70, T-21) は、OECD ガイドラインに則り、GLP に準拠していることから信頼性も高いとされ、この試験における全身毒性 (肝臓及び体重への影響) を指標としたときの NOAEL をもとに、上記 TDI と同一の値が TDI として、引き続き採用されている。

しかしながら、近年、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めて低い用量の BPA への胎児期曝露によって、生殖発生毒性、発達毒性、発達神経毒性、免疫毒性、発がん性について、神経行動学的変化 ($\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、前立腺の前がん病変 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、乳腺の前がん病変 ($2.5\text{-}1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、前立腺と尿道発達病変 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、雌の思春期早発 ($2.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) などの影響が観察されている (表 11)。食品安全委員会器具・容器包装専門調査会生殖発生毒性等に関するワーキンググループにおいては、これらの報告において観察された知見を TDI 設定の根拠となる NOAEL もしくは LOAEL を導くためのデータとして用いるかどうかについて、「BPA に関する選択した論文を評価する際の留意点 (表 10)」に基づき検討した。ただし、留意点として記載した下記の項目については、本評価書において報告の信頼性を検討する際の目安としたが、評価書に引用しないための除外規準とはしていない。これらの項目は、今日、国内外のリスク評価機関において行われている化学物質のリスク評

価においても除外規準として通常、採用されていないからである。その理由を以下に記す。

- (1) 個体別データの入手可能性について：このことの重要性を否定するものではないが、リスク評価に用いられる学術論文では、個体別データの記載は無く、この記載がないことを持って信頼性が無いとすることは著しく現実性を欠く。
- (2) 被験物質に関する基礎的情報（入手先、ロット、純度等）の記載：特に、入手先と純度等の記載は不可欠である。多くの報告では、試薬の純度は、97-99%との記載であった。BPA の毒性試験に限ったことではないが、不純物として存在する可能性がある 3-1%についての知見が提示されている事例は皆無とあって良い。また、学術論文においてロットまでの記載は要件となっていない。
- (3) 非経口的曝露経路を用いた試験報告：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は、重要な視点である。本評価書においても、経口曝露の知見を優先した。
- (4) 実験動物の遺伝的形質、感受性、反応の均一性：これらの知見があることは望ましい。しかし、化学物質のリスク評価に際しては、通常は系統を記す以上の制御はなされていない。
- (5) 飼料の栄養価と飼育条件：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餌しているかに関する仔細な記載は、リスク評価文書に通常、記載は求められない。また、実験動物にストレス負荷をかけていない場合には、そのことを通常、記載しない。
- (6) 利益相反：一部の試験報告は化学工業界からの受託・助成を受けて行われていたが、その点が結果及び解釈に影響しているとの判断は論文の記載からは判断不能である。
- (7) 実験目的に合った系統又はストックの選択を行うことは、リスク評価を行う際に重要な視点であるが、化学物質のリスク評価においては、対応が行われていないのが実情である。
- (8) 飼料中の成分：植物エストロゲン等がどの程度、含まれているかは、低用量 BPA の作用を考慮する際にきわめて重要である。その場合、飼料

からどれだけの BPA の摂取があるかを推定し、それとの比較で BPA 低用量の影響に関して検討することが望ましい。しかし、BPA 非投与群が有る場合は、BPA の作用を検討する上で、最低限の実験条件は成立しているともみなした。

- (9) 汚染物質の混入：飼料、飲料水、投与溶媒及び飼育器具から、BPA と同様の生体作用を引き起こす汚染物質の混入が無視できることを保証しているかどうかは、BPA がとりわけ低い用量で作用している場合は重要となる。しかし、対照群において内分泌かく乱作用が疑われる影響が出ていない場合は、最低限の実験条件が確保されているとした。
- (10) OECD ガイドラインや GLP 準拠は、データの採取や取り扱いの品質管理上、一定の保証をするものであるが、これらはデータの品質や報告書の価値を保証するものではない。
- (11) 卵巣摘出等の外科的前処置により実験動物のホルモンの制御機構を意図的に改変した *in vivo* 実験は、メカニズムを検討する上で重要な知見を提供する場合がある。

化学物質のリスク評価を行うに際しては、その影響が毒性学的な意味がある指標に統計的に有意な変動があるのか、すなわち悪影響が生じている蓋然性が高いとみなすことができるかを見極めが重要である。悪影響があると見なせる指標に有意な変動があれば、NOAEL もしくは LOAEL（以下、NOAEL/LOAEL と記載）を導く根拠の指標となるからである。なお、これらの指標の変動に毒性学的に一定の傾向は有るものの、統計的に有意とはみなせない場合や、統計的には有意な変動であっても恒常性維持の範囲を一過性に逸脱した生理的範囲と見なすべき場合があることにも留意する必要がある。これらについては、NOAEL/LOAEL を導く根拠にはならないが、様々な影響を総合的に考慮する際の参考情報となるからである。

次に、毒性学的にこの指標が統計的に有意な変動である場合には、その影響が定量的に評価できるかどうかの判断が求められる。この場合、実験規模（特に、用量設定、ならびに用量ごとに用いられた実験動物数）とデータの精度の検討が必要となる。NOAEL/LOAEL を導くためには、適切な数の用量設定や実験動物数が必要となる。ただし、OECD ガイドラインや GLP に準拠することは必ずしも要件とはならないことは既に記した。

そこで、低用量 BPA を投与した試験報告を対象に、用いられている用量と観察された影響について、一覧表を作成した（表 11）。この用量反応関係の評価するに

際して留意すべきことは、(1) 影響指標が観察された用量の有無、(2) 変化を示した影響指標が生理的な影響か、あるいは毒性学的な影響かの区別、(3) 毒性学的影響と見なせる指標の場合には、その質的・量的な特性、すなわち、重篤度や統計的有意性、(4) NOAEL/LOAEL を決定するために十分な用量設定があるかどうか、(5) 実験条件がヒトの実際の曝露に適用できるかどうか、である。

今回、検討対象とした報告のうち、影響が認められた報告について、実験規模とデータの精度について検討したところ、用量設定については、多くの試験が単一、もしくは2用量で実施されていた。これらは、低用量における影響があることを示すデータとしては有用であるが、NOAEL/LOAEL を導くことはできないと判断した。

また、実験規模が適切であり、NOAEL/LOAEL を導くために適切とみなされた報告もあったが、これらのうち複数の濃度で実施されている試験 (Tyl et al., 2008, 2002, Murray et al., 2007) は、用量反応関係が十分に評価されていないと判断された。また、用量反応関係に関するデータを解析する際には、適切な標本単位による正し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, Gioiosa ら 2007)、同腹児による試験結果ではない場合や同腹児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多い。

さらに、BPA が低用量において非単調な (逆U字型) 用量反応関係を示す可能性については、*in vitro* の用量反応関係において生じると報告されているが、*in vivo* における毒性影響の指標との関係では、未だ十分な知見が集積されていないことから、引き続き知見の集積に努める必要がある。

また、ヒトと齧歯類との間では、BPA の代謝や排泄速度に大きな違いがあるとの報告にも留意する必要がある (適切な総説を引用します)。さらに、卵巣摘出などの手術や非経口投与の場合などのデータは、NOAEL/LOAEL への適用にはなじまない。

このような観点からこれまでの試験報告を見ると、現行の TDI 設定の基になった NOAEL である 5mg/kg 体重よりも低い用量の BPA への妊娠期曝露により、出産児に様々な影響指標が観察された。これらの影響指標として、児の体重、生殖器官重量及び各種の生殖発生影響 (精子産生数減少、前立腺重量、肛門生殖突起間距離、性周期出現、乳管発達) が上げられる。これらの指標のうち、児の体重増加や性周期出現日の早期化といった影響は、毒性学的意義付けが確立していない。他方、

これまで、国内外のリスク評価書において、議論されてきたように、これらその他の生殖発生影響は、同様の試験条件で観察されなかったとの報告が多数あった。このことは、BPA 曝露による生体影響は、動物種・系統・曝露飼育条件・解析方法など、様々な試験条件によっては、追試によって再現できないという意味で、前立腺肥大や乳管の影響など、軽微な影響であることを示唆している。

他方、これまでリスク評価の TDI 設定では、十分には取り上げられてこなかった影響指標である、児の行動、高次脳機能に関する影響とそれに関連する脳における組織構造や遺伝子発現における変化は、単一もしくは2用量レベルではあるが、複数の研究室から報告されていることから、これらの影響が生じているとみなすことが妥当と考えられた。さらに、低用量 BPA 曝露によって性ホルモンや核内受容体の遺伝子発現レベルや性腺関連ホルモン濃度などの生理的変動が観察されていることは、上述の兆候と症状が発現することとは矛盾しない現象と見なすことができる。これらの試験結果も、用量反応関係について詳細な検討が必要である。

以上のことから、実験動物への妊娠期 BPA 曝露によって児動物の生育過程において、生殖器官、中枢神経系、免疫系を介した影響が生じる可能性があると考えられる。上記の影響をもたらす BPA の用量は、現行の TDI を設定する根拠となった LOAEL の根拠データに基づく 5 mg/kg 体重よりは低い用量となると予想される。現時点の知見からは、NOAEL/LOAEL を設定するためには、用量反応関係やデータの実験根拠は十分ではない。

4. 結論

BPA の低用量曝露による影響については、生殖発生、発達、神経発達、免疫系に及ぼす影響を示唆する知見が多数報告されてきた。これらは、生理的反応の範疇に属する影響から、軽微ではあるが毒性影響とみなすべき影響まで広範にわたっている。これらによると、これまでよりも低用量 BPA への妊娠期曝露により、出産後の児の生殖器官、神経発達に関連した指標が影響を受けることと考えられる。その際に、妊娠期における代謝速度が遅くなることも考慮すべきである。また、用量反応関係についての知見が不十分であること及び試験結果の再現性が十分に担保できないことに留意する必要がある。

現時点における知見を鑑みると、耐容一日摂取量を設定した根拠となった 5 mg/kg 体重/日より 10-100 倍低い用量の BPA 曝露によって、軽微な影響が顕れる可能性に注視する必要がある。

5. まとめ及び今後の課題

妊娠期の実験動物への BPA 曝露が、児の健康に及ぼす影響について、これまでに XXX 件に及ぶ実験的試験研究が行われてきた。それらのうち、これまで国外のリスク評価機関における議論を参考に、耐容摂取量の設定に関わる試験研究を中心に検討を行った。これらの試験研究報告によれば、現行の耐容一日摂取量の設定に用いられた NOAEL である 5 mg/kg 体重/日よりも低用量の BPA による、生殖器官、中枢神経系、免疫系への影響について、影響が観察されるとの報告と、それと同様の実験条件において影響が観察されないとの報告がある。これらを精査した結果、生理反応とみなすことができる影響と毒性影響と見なすことが妥当な影響に関して、様々な報告があることが確認できた。前者には、遺伝子、受容体タンパク質、性ホルモンなどの分子レベルから、体重や臓器重量といった生理的影響が挙げられる。後者には、生殖毒性（例：前立腺肥大や乳管の構造異常）の神経発達毒性（例：社会的行動、脳の微細構造異常）が上げられる。これらのうち、生殖発生や神経発達に関わる影響指標については、異なる実験室からの報告があること、実験条件により検出ができない可能性があることから、軽微ではあるが、影響があると見なすことが妥当と考えられた。しかし、これらの試験報告については、用量設定レベルが少なく量・反応関係を導くことは困難な報告がほとんどであった。

今後、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。

表11 ビスフェノールAの低用量毒性知見まとめ(評価書本文に記載あり)

動物種・系統・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 〔生殖・発達に関するエンドポイント〕	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
マウス CD-1 6-10	皮下埋め込み浸透圧ミニポンプ	妊娠9日-出生後4日	0, 25, 250 ng/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・卵巣摘出したマウスにおいて、エストラジオールへの乳腺感受性の増大。 ・無処置の30日齢同腹児において、乳腺の管部に比べ終末小体の面積ならびに個数が増大したが、アポトーシス活性は低下。 ・管長と発情前期の開始齢との間に正相関。 ・発情前期の開始齢は低下。 ・クラスターに局在するプロゲステロン受容体陽性の管上皮細胞の増加。 ・4ヶ月齢において側方分枝が増加。 	Munoz-de-Toro et al. 2005	T-255	0.000025	<ul style="list-style-type: none"> ・卵巣摘出したマウスにおいて、エストラジオールへの乳腺感受性の増大。 ・無処置の30日齢同腹児において、乳腺の管部に比べ終末小体の面積ならびに個数が増大したが、アポトーシス活性は低下。 ・管長と発情前期の開始齢との間に正相関。 ・発情前期の開始齢は低下。 ・クラスターに局在するプロゲステロン受容体陽性の管上皮細胞の増加。 ・4ヶ月齢において側方分枝が増加。 	
マウス CD-1または、 C57BL/6J	皮下埋め込み浸透圧ミニポンプ	妊娠8日-出生後2日	0, 250 ng/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・両種の思春期のE2反応変化(CD-1マウスの影響の方がわずかに強い)。 	Wadia et al. 2007	T-306	0.00025	<ul style="list-style-type: none"> ・両種の思春期のE2反応変化(CD-1マウスの影響の方がわずかに強い)。 	
ラット(SD 雌 10)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	0.5, 5, 50 μg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・性周期の異常(0.5 μg/kg投与群: 9ヶ月齢・10ヶ月齢・12ヶ月齢, 5 μg/kg投与群: 6ヶ月齢・12ヶ月齢, 50 μg/kg投与群: 7ヶ月齢・8ヶ月齢・10ヶ月齢・12ヶ月齢) 	平成18年度厚生労働科学研究(試験は平成17年度試験を検討)主任研究者: 小野 宏分, 担研究者: 菅野 純		0.0005	<ul style="list-style-type: none"> ・性周期の異常(0.5 μg/kg投与群: 9ヶ月齢・10ヶ月齢・12ヶ月齢, 5 μg/kg投与群: 6ヶ月齢・12ヶ月齢, 50 μg/kg投与群: 7ヶ月齢・8ヶ月齢・10ヶ月齢・12ヶ月齢) 	
ラット Sprague-Dawley	3世代混餌投与		0, 0.001, 0.02, 0.3, 5, 50, 500 mg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加の抑制 ・肝の絶対重量の減少 ・F1の包皮腺分離の増加 ・児の体重の減少 ・一腹児あたりの生存児数の減少 ・腎の絶対重量の減少 ・膣開口の早発 ・腎の絶対重量の増加 ・小葉中心性の肝細胞の肥大 ・腎障害 ・精巣重量の減少(0.001mg投与群: F3世代, 0.02, 50mg投与群: F2, F3世代, 500mg投与群: F1-F3世代)〔用量相関性なし〕 ・精子産生に影響なし ・雌の児の肛門生殖突起間距離の増加(F2世代)〔F3世代には見られず、世代を超えが一貫してないことから、BPA投与との関連せずとの判断〕 ・膣開口の遅延(高用量50mg以上の投与群) 	Tyl et al. 2002	T-70	0.001	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣重量の減少(0.001mg投与群: F3世代, 0.02, 50mg投与群: F2, F3世代, 500mg投与群: F1-F3世代)〔用量相関性なし〕 	
ラット (Holtzman)	強制経口投与	妊娠12日から出生後21日	0, 0.0012, 0.0024	<ul style="list-style-type: none"> ・F3におけるSRC-1(1.2 μg/kg体重/日投与群), NCoRの減少 ・SRC-1(2.4 μg/kg体重/日投与群), p/CIP, GRIP1(ES, CS)の増加 	Salian et al. 2009	Y-205	0.0012	<ul style="list-style-type: none"> ・F3におけるSRC-1(1.2 μg/kg体重/日投与群), NCoRの減少 ・SRC-1(2.4 μg/kg体重/日投与群), p/CIP, GRIP1(ES, CS)の増加 	

動物種・系統・性別・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
マウス(CF-1)	経口	妊娠11-17日	0.0002、0.002、0.02、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加 ・精巣の絶対重量の増加(0.002、0.02mg投与群)※比重量は増加せず。 ・一日精子産生量の増加(0.002、0.02mg投与群)※精巣の重量が増加したので、精子産生の効率は増加せず。 ・前立腺重量に影響なし(0.002、0.02mg投与群) 	Ashby et al. 1999	T-3	0.002	精巣の絶対重量の増加 一日精子産生量の増加	
マウス(CD-1 雌 7-9)	経口(マイクロピペット)	妊娠11-17日	0.002、0.02	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣の比重量の減少(0.002mg投与群: 8,12週齢、0.02mg投与群: 12週齢)[最終調査日の16週齢では、影響なし。] ・胎児体重に影響なし。 	Kawai et al. 2003	T-9	0.002	精巣の比重量の減少	
マウス(雌)	混餌	妊娠11-17日	0.002、0.02	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・精巣重量に影響なし ・精子の効率の減少 	vom Saal et al. 1998	T-22	0.002	体重減少	
マウス	混餌	妊娠期間	0.002、0.02	<ul style="list-style-type: none"> ・前立腺肥大 	Nagel et al. 1997	T-13	0.002	前立腺肥大	
マウス(雌 CF-1)	強制経口	妊娠11-17日 妊娠19日目に帝王切開し、無処置の親に育成	0.0024	<ul style="list-style-type: none"> ・雌仔の離乳日体重の減少、産開口日から最初の発情期までの日数の短縮。BPA曝露量と相関(隣接する雄仔数が多いほどBPA曝露量も多い)。 	Howdeshell et al. 1999	T-39	0.0024	<ul style="list-style-type: none"> ・雌仔の離乳日体重の減少、産開口日から最初の発情期までの日数の短縮。BPA曝露量と相関(隣接する雄仔数が多いほどBPA曝露量も多い)。 	
ラット(Long-Evans 雌及び雄の児 7-16)	強制経口	妊娠12日から出生後21日 雄の児について試験(21-90日齢)	0.0024	<ul style="list-style-type: none"> ・雄の児の体重増加[10%] ・出生後90日の精囊及び精巣比重量の減少 ・出生後90日の精巣間質液のテストステロン(T)レベルの減少 ・精囊の絶対・比重量の減少 	Akingbemi et al. 2004	T-26	0.0024	<ul style="list-style-type: none"> 雄の児の体重増加[10%] 出生後90日の精囊及び精巣比重量の減少 出生後90日の精巣間質液のテストステロン(T)レベルの減少 精囊の絶対・比重量の減少 血清LH Tレベルの減少、下垂体におけるLHβ m-RNAレベルの減少及びErβのm-RNA増加(0.0024) 	
ラット(Long-Evans 雌及び雄の児 7-16)	経口	21-35日齢	0.0024、0.01、100、200	<ul style="list-style-type: none"> ・血清LH Tレベルの減少、下垂体におけるLHβ m-RNAレベルの減少及びErβのm-RNA増加(0.0024) 	Akingbemi et al. 2004	T-26	0.0024	<ul style="list-style-type: none"> 雄の児の体重増加[10%] 出生後90日の精囊及び精巣比重量の減少 出生後90日の精巣間質液のテストステロン(T)レベルの減少 精囊の絶対・比重量の減少 血清LH Tレベルの減少、下垂体におけるLHβ m-RNAレベルの減少及びErβのm-RNA増加(0.0024) 	

動物種・系統・性別・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
ラット Wistar-Furth	皮下埋め込み浸透圧ミニポンプ	妊娠9日から出生後1日	0.25、25、250、1,000 μg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 出生後1日目の生存児数または性比に影響なし。 陰開口日に影響なし。 母獣の過形成乳管の発生率の増加(用量相関なし)。 出生後50日及び95日において篩様構造(250μg群以上)。 	Murray et al. 2007	T-256	0.0025	母獣の過形成乳管の発生率の増加(用量相関なし)。	
マウス(Swiss 雄 10)	強制経口	雄に30日間投与し、未投与の雌と交配。	0.005、0.025、0.1	<ul style="list-style-type: none"> 用量依存性のない体重減少(全投与群) 精囊の絶対重量の減少(0.005、0.025mg投与群)、比重量の減少(0.025mg投与群) 両精巢の絶対重量の減少(0.005 mg)、比重量の増加(0.025mg投与群) 左精巢の絶対重量の増加(0.1mg投与群) 用量依存性の精巢の精子の絶対数の減少[総数/精巢、精子数/mg精巢、精子数/精巢/日、精子数/mg精巢/日]の減少(0.025mg以上の投与群) 精巢上体の絶対・相対精子数の減少、精巢上体あたりの総精子の減少(全投与群) 精子/mg精巢上体の減少(0.025mg以上の投与群) 雌の妊娠率の低下(0.025mg以上の投与群) 吸収数及び吸収率の増加(全投与群) 精巢上体、包皮腺及び精囊の重量影響なし。 着床数及び生存胎児数は影響なし。 	Al-Hiyasat et al. 2002	T-1	0.005	用量依存性のない体重減少(全投与群) 精囊の絶対重量の減少(0.005、0.025mg投与群) 両精巢の絶対重量の減少(0.005 mg)	
ラット(SD 雌 10)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	0.005、0.05、40、400 mg/kg体重/日	7ヶ月齢時における性周期の異常(0.005mg/kg以上)	平成16年度厚生労働科学研究 主任研究者: 小野 宏 分担研究者: 菅野 純		0.005	7ヶ月齢時における性周期の異常(0.005mg/kg以上)	
マウス Swiss	強制経口投与	雄に30日間投与し、未投与の雌と交配	0、0.005、0.025、0.1	<ul style="list-style-type: none"> 精巢重量の減少 1日精子産生量の減少 妊娠率の低下(0.025mg以上) 精巢上体の精子の減少 	Al-Hiyasat et al. 2003	T-1	0.005	精巢重量の減少 1日精子産生量の減少	
マウス(CD-1 雌 4-6)	経口(マイクロピペット)	妊娠14-18日投与後、雄の児を試験。	0.01	<ul style="list-style-type: none"> 児の前立腺肥大(高濃度の女性ホルモン摂取時には見られない) 児のproliferating cell nuclear antigen染色部分の大きさ、数に有意な増大 児の尿道の奇形 	Timms et al. 2005	T-19	0.01	児の前立腺肥大 児のproliferating cell nuclear antigen染色部分の大きさ、数に有意な増大 児の尿道の奇形	

動物種・系統・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
マウス(CD-1雌)	経口	胎生期(妊娠14-18日)及び妊娠期(妊娠14-18日)、または両期間投与し、育児行動への影響を調査。児についても試験。	0.01	・胎生期のみ曝露: 哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身づくろい(増)。 ・妊娠期のみ曝露: 哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身づくろい(増)、巢外活動(増)。 ・胎生期及び妊娠期曝露: 休憩(増) ・児への影響なし(テーブルの端に身を乗り出させその状態から落下を回避する能力、仰向けからうつぶせる能力)	Palanza et al. 2002	T-14	0.01	胎生期のみ曝露: 哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身づくろい(増)。 妊娠期のみ曝露: 哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身づくろい(増)、巢外活動(増)。 胎生期及び妊娠期曝露: 休憩(増) 児への影響なし(テーブルの端に身を乗り出させその状態から落下を回避する能力、仰向けからうつぶせる能力)	
マウス CD-1	経口投与	妊娠11日-出生後8日	0、10 μg/kg体重/日	BPA周産期曝露により、生殖行動を除く探索・情動行動(下記)において性差が減少 ・新奇性探索試験、高架式十字迷路、オープンフィールド試験	Gioiosa et al. 2007	T-90	0.01	BPA周産期曝露により、生殖行動を除く探索・情動行動(下記)において性差が減少 ・新規環境探索試験、高架式十字迷路、オープンフィールド試験	
ラット (Sprague-Dawley 雄 5)	強制経口(エタノール・コーン油)	91日齢から6日間投与	0.02、0.2、2、20、200	・一日精子産生量の減少(全ての投与群)	Sakaue et al. 2001	T-58	0.02	一日精子産生量の減少(全ての投与群)	
マウス 雌	経口投与	20~22日齢の雌に6-8日間投与後、卵母細胞を摘出し、検査。	0、0.02、0.04、0.1 mg/kg体重/日	・卵母細胞の減数分裂における非正倍数性の出現率増加	Hunt et al. 2003	T-6	0.02	・卵母細胞の減数分裂における非正倍数性の出現率増加	
ラット Wistar	皮下投与	妊娠8-23日	0、25 μg/kg体重/日	・出生後180日の体重変化なし ・膣開口の早発。 ・出生後50日のアポトーシス抑制による乳腺実質・間質細胞のターンオーバー(代謝回転)の増加 ・出生後110日及び180日の乳管の過形成	Durando et al. 2007	T-208	0.025	膣開口の早発。 出生後50日のアポトーシス抑制による乳腺実質・間質細胞のターンオーバー(代謝回転)の増加 出生後110日及び180日の乳管の過形成	
ラット Wistar	皮下投与	妊娠8-23日	0、25、250 μg/kg体重/日	・前立腺の管周囲の間質性RA(アンドロゲンレセプター)及び酸ホスファターゼ発現の一過性の変化(出生後30日を120日と比較したとき)。 ・出生後30日と120日の視床下部の視交叉のERβの増加。	Ramos et al. 2003	T-280	0.025	前立腺の管周囲の間質性RA(アンドロゲンレセプター)及び酸ホスファターゼ発現の一過性の変化(出生後30日を120日と比較したとき)。 出生後30日と120日の視床下部の視交叉のERβの増加。	
ラット(Wistar 雌 5-6)	飲水(溶媒:0.01%エタノール)	妊娠1日から出生後21日まで投与。出生後1日に、雌雄5匹ずつ選別。	0.03、0.3	周産期・授乳期の低用量BPA曝露が、脳構造および行動における性差をかく乱。ただし、生殖機能への変化を伴わない。 ・膣開口日の雌の児の体重増加。 ・雄の児の精巣重量増加(0.3mg投与群) ・通常雌雄差が見られるオープンフィールド試験において雌雄差が減少(0.03mg以上の投与群)。 ・性行為頻度の低下(0.3mg投与群) ・青斑核(LC)容積、LC内のニューロン数の雌雄差逆転現象(0.03mg以上の投与群)	Kubo et al. 2003	T-48	0.03	・通常雌雄差が見られるオープンフィールド試験において雌雄差が減少(0.03mg以上の投与群)。 ・青斑核(LC)容積、LC内のニューロン数の雌雄差逆転現象(0.03mg以上の投与群)	

動物種・系統・性別・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
ラット (Sprague-Dawley 雌)	経口(マイクロピペット、溶媒: ビーナッツ油)	交配から離乳日(生後25日)まで経口投与	0.04	・新奇性探索試験において、BPA曝露により雌雄ともに行動量が減少、雌における新奇選好の低下(生後35-40日齢) ・衝動性試験においてBPA曝露により雄の衝動性が雌のものに類似(生後70日以降) ・アンフェタミン投与によるドーパミン放出増加に伴う活動量の増加が、雄においてBPA曝露により減弱(オープンフィールド試験)(生後70日以降)	Adriani et al. 2003	T-25	0.04	・新奇性探索試験において、BPA曝露により雌雄ともに行動量が減少、雌における新奇選好の低下 ・衝動性試験においてBPA曝露により雄の衝動性が雌のものに類似 ・アンフェタミン投与によるドーパミン放出増加に伴う活動量の増加が、雄においてBPA曝露により減弱(オープンフィールド試験)	
ラット (Sprague Dawly 雌)	経口	妊娠0日から生後21日(離乳)まで	0.04	・児の雌の探索行動の増加、雄と接触する頻度減少、他個体への身づくろい行動の減少	Porrini et al. 2005	T-56	0.04		
ラット Sprague-Dawley, Alderely Park	経口投与	交配前10日-出生後21日または妊娠14日-出生後6日	0、40、400 μg/kg体重/日	雌の社会的性的行動の雄化 F1: ・雌の飛びかかる(pouncing)、社会的興味(Social interest)、追跡(chasing)、肛門性器調査(anogenital investigation)の低下	Dessi-Fulgheri et al. 2002	T-207	0.04	雌の社会的性的行動の雄化 F1: 雌の飛びかかる(pouncing)、社会的興味(Social interest)、追跡(chasing)、肛門性器調査(anogenital investigation)の低下	
マウス (CD-1 雌)	経口(溶媒: 10%エタノールを含むコーンオイル)	妊娠16-18日に投与後、雄の児を3、21、60日に試験。	0.05	・肛門性器間距離の増加(0.05mg投与群) ・前立腺重量増加(0.05mg投与群) ・精巣上体重量減少(0.05mg投与群) ・前立腺のandrogen結合能の増加(0.05mg投与群)	Gupta 2000	T-5	0.05	肛門性器間距離の増加 前立腺重量増加 精巣上体重量減少 前立腺のandrogen結合能の上昇	
ラット(Long Evans)	皮下投与	出生0日から3日	0.05、50	・陰開口日早期化(0.05投与群のみ) ・性周期の変化	Adewale et al. 2009	Y-2	0.05	・陰開口日早期化(0.05投与群のみ) ・性周期の変化	
ラット(Wistar)	皮下投与	出生1日から7日	0、0.05、20	・内側視索前野におけるERαの減少、SRC-1の増加及び腹内側核におけるERα、SRC-1の減少及びREAの増加 ・行動試験において、走り回ったり、跳ねたりする行動の減少が観察された	Monje et al. 2009	Y-151	0.05	・内側視索前野におけるERαの減少、SRC-1の増加及び腹内側核におけるERα、SRC-1の減少及びREAの増加 ・行動試験において、走り回ったり、跳ねたりする行動の減少が観察された	
ラット Long-Evans	皮下投与	出生後0-3日(4回)	50 μg/kg体重/	・雄においてBPA曝露による不安様行動の増大(高架式十字迷路) ・攻撃性は変化なし(攻撃性試験(resident-intruder試験))。	Patisaul et al. 2008	T-274	0.05	・BPA曝露による不安様行動の増大(高架式十字迷路)	
サル(アフリカミドリザル 雌)	非経口投与	卵巣摘出した雌に28日間	0.05 mg/kg体重/日	エストロゲンによるスパインのシナプス形成がBPA曝露により阻害 ・海馬および前頭前野におけるシナプスが減少	Leranth et al. 2008	T-106	0.05	エストロゲンによるスパインのシナプス形成がBPA曝露により阻害	
ラット(F344)	経口	妊娠3日から出生後20日(離乳)投与。雄の児を試験	0.1	BPAがモノアミン作動性神経伝達経路に不可逆的に影響 ・自発行動量(オープンフィールド試験、ケージ内活動量測定)および不安様行動(高架式十字迷路)において影響なし。 ・能動的回避学習において学習の低下が見られた。また、モノアミン酸化酵素阻害剤であるトラニルシプロミンを投与実験より、能動的回避学習におけるBPAによる学習低下がモノアミン系の異常と関連づけられる事が示唆された。	Negishi et al. 2004	T-54	0.1	雄の児の学習能力低下	

動物種・系統・性・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
ラット (Sprague-Dawley 雌 6)	飲水	妊娠6日 から授乳 中投与 し、児(各 群12-28 匹)を試験。	0.1、1.2	・出生直後から胎児体重増加(0.1mg投与群) ・雌の児の性周期変化(1週間の延長)、黄体 ホルモンの減少(1.2mg投与群)	Rubin et al. 2001	T-57	0.1	出生直後から胎児体重増加(0.1mg投与群)	
ラット(Wistar 雌雄)	皮下投与	出生1日 から5日	0、0.1、0.5	・KISS-1のmRNA減少	Navarro et al. 2009	Y-161	0.1	・KISS-1のmRNA減少	
ラット (Sprague-Dawley 雌)	皮下投与	出生1日 から10日	2.5-6.2、 25-62	・新生児ラットの下垂体機能への影響 ・LHの低下(高投与量のみ)	Fernandez et al. 2009	Y-71	2.5-6.2	・新生児ラットの下垂体機能への影響	
マウス CD-1	2世代 混餌投与		0.003、 0.03、0.3、 5、50、600 mg/kg体重/ 日	・精巣重量の減少 ・包皮分離の取得(acquisition of preputial separation) ・発情周期、雌の卵胞数、雌雄の生殖臓器の 重量に変化なし ・F0: 肝臓に影響(50mg以上の投与群) ・発達毒性(600mg投与群) ・生殖影響なし	Tyl et al. 2008	T-21	50	F0: 肝臓に影響(50mg以上の投与群)	
ラット(Wistar 雌)	飲水	妊娠13日 から出産 まで投与 し、6-9週 齢の雌雄 の児を試験	0.015	BPA曝露により、性差が減弱(雄が雌様行動に 近づく) ・オープンフィールド試験で雄の立ち上がり行 動(rearing)が上昇 ・強制水泳試験において泳動時間の性差がな くなる ・強制水泳試験において抑うつ様行動の増加 (無動時間の上昇)	Fujimoto et al. 2006	T-36	0.015	BPA曝露により、性差が減弱(雄が雌様 行動に近づく)	
マウス (C57BL/6N、 ICR)	経口		0.002、 0.02、0.2	・影響なし(体重、睾丸・副睾丸・精巣重量、精 巣上体尾部精子密度、前立腺組織)	Nagao et al. 2002	T-12	影響なし	影響なし	
ラット(Wistar 雌)	飲水	交配2週 間前、同 居中2週 間、妊娠 中21-22 日間、哺 乳中22日 間の計10 週間	0.01、0.1、 1.0、10ppm	・精巣重量に影響なし ・精子数及び精巣の組織学的検査において、 影響なし	Cagen et al. 1999a	T-30	影響なし	影響なし	
ラット(Wistar)	飲水	妊娠0日 から授乳 21日まで	1.5	・精巣重量に影響なし ・発情周期に影響なし ・性差(雄の高い運動量、低い忌避行動記憶、 大きな青斑)が認められず	Kubo et al. 2001	T-47	影響なし	影響なし	

動物種・系統・性別・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
ラット (Sprague-Dawley)	経口	2世代試験 F ₀ の交配前(雄:交配10週前、雌:交配5週前)からF ₂ の離乳まで投与	0.0002、0.002、0.02、0.2	・影響なし(体重、生殖臓器重量、前立腺の形態学的影響、精巣上体尾部の精子数、発情周期)	Ema et al. 2001	T-35	影響なし	影響なし	
ラット(SD 雌 10)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	0.5、5、50 μg/kg体重/日	6ヶ月齢時における性周期の有意な異常なし	平成17年度厚生労働科学研究 主任研究者: 小野 宏 分担研究者: 菅野 純		影響なし	影響なし	
ラット	経口	妊娠7日から出生後18日	0.002、0.02、0.2	・影響なし(雄体重、胎児数、生胎児数、死胎児数、臓器重量、肛門性器間距離、性ホルモンレベル)	Howdeshell et al. 2007	T-40	影響なし	影響なし	
マウス(CF-1)	経口	妊娠11-17日	0.0002、0.002、0.02、0.2	・精巣重量に影響なし(精巣重量、受胎能、包皮分離、前立腺重量)	Cagen et al. 1999b	T-4	影響なし	影響なし	
ラット(Donryu 雌 12-19)	強制経口	妊娠2日から出生後21日 飲水用の容器及び餌用固形飼料にBPAが検出された。 児は、出生後4または6日に8-10匹ずつ選別	0.006、6	・影響なし(母動物:着床数。雌の児:体重、子宮重量、形態[子宮腺の数・子宮細胞増殖]、発達、排卵、膣口齢、発情周期。)	Yoshida et al. 2004	T-77	影響なし	影響なし	
ラット(Sprague-Dawley 雄 10)	強制経口(溶媒:6.5%エタノールを含むコーンオイル)	91日齢から6日間投与	0.02、2、200	・影響なし(体重、精巣上体重量、腹側前立腺、精囊重量、精巣重量、一日精子産生量、精子数)	Ashby et al. 2003	T-27	影響なし	影響なし	

動物種・系統・性別・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 [生殖・発達に関するエンドポイント]	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELの エンドポイント	
ラット (Sprague-Dawley 雌)	経口	妊娠11日から出生後20日	3.2、32、320	・母動物に影響なし(体重、離乳時[生後21日]の母体臓器重量、出生数)。 ・児に影響なし(出生後1、7日の体重、出生後10日の雌の性的二型核の体積、膣開口日及びその日の体重、性周期開始日、4ヶ月齢の性周期、6ヶ月齢の性行動、6ヶ月齢の雄の生殖器重量)	Kwon S et al. 2000	T-49	影響なし	影響なし	
マウス CD-1 6-10	皮下埋め込み浸透圧ミニポンプ	妊娠9日-出生後4日	0、25、250 μg/kg体重/日	・膣開口日について有意な影響なし。 ・発情期の頻度が増加 ・乳腺の構造変化 ・卵巣組織の腔小胞が増加	Markey et al. 2003	T-241	0.025	・発情期の頻度が増加 ・乳腺の構造変化 ・卵巣組織の腔小胞が増加	
マウス C57BL-6	経口投与	妊娠3日-出生後21日	0、0.002、0.2	雌の不安様行動の増大(0.2群)、空間学習には影響なし ・児の大きさ、出生後21日の体重及び肛門生殖突起間距離に変化なし。 ・初回発情の早発(0.2群)	Ryan et al. 2006	T-89	0.2	雌の不安様行動の増大、思春期の早発	
ラット F344	経口投与	出生後1日-14日	0、0.1、0.25	空間学習機能(モリス水迷路試験)において雌雄差が認められた。 ・学習の獲得の雌雄差がBPA曝露(0.1)により減弱 ・雌においてBPA(0.25)による学習機能低下	Carr et al. 2003	T-204	0.1	学習の獲得の性依存的な差異がBPA曝露により減弱	
ラット Sprague-Dawley, Alderely Park	経口投与	妊娠6-21日	0、20、100 μg/kg体重/日、50 mg/kg体重/日	・APラットにおける50mg投与群:1日精子産生量の減少、膣開口日の遅延	Tinwell et al. 2002	T-69	影響なし	影響なし	

表11 ビスフェノールAの低用量毒性知見まとめ(評価書本文に記載なし)

動物種・系統・性・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献	文献番号	LOAEL (mg/kgbw/d)	LOAELのエンドポイント	
マウス ICR	経口投与	妊娠 6.5-13.5 日又は 6.5-17.6日	0、0.00002、0.002、0.2、20 mg/kg体重/日	BPA胎児期曝露により、胎児アリル炭化水素受容体(AhR)、レチノイドX受容体(RXR)α、レチノイド酸受容体(RAR)αのmRNA発現が上昇。 ・AhRは脳、小脳、生殖腺にて胎生14.5日と18.5日に上昇。ただし、生殖腺においては胎生14.5日にはU字型用量依存性、18.5日には逆U字型用量依存性を示す。 ・RARは胎生14.5日、18.5日に雌雄の小脳で上昇。胎生14.5日の雌生殖腺においても上昇。 ・RXRは胎生14.5日の大脳および小脳にて発現上昇	Nishizawaら 2005a	T-100	0.00002	AhRmRNA発現の上昇(胎生14.5日、18.5日大脳、小脳、生殖腺)。 ・RARは胎生14.5日、18.5日に雌雄の小脳で上昇。胎生14.5日の雌生殖腺においても上昇。 ・RXRは胎生14.5日の大脳および小脳にて発現上昇	
マウス ICR	経口投与	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	BPA胎児期曝露により、AhR、AhRR、Arnt、薬物代謝酵素(CYP1A1、GST)のmRNAおよびタンパク発現量の上昇。 ・AhR、AhRR、Arntは胎生14.5日、18.5日に大脳、小脳、生殖腺においてmRNA発現が上昇。 ・CYP1A1、GSTは胎生18.5日目に大脳、小脳、生殖腺において濃度依存的にmRNA発現が上昇。 ・胎生18.5日の肝臓においてCYP1A1、GSTのタンパク発現が上昇。	Nishizawaら 2005b	T-101	0.00002	・AhR、AhRR、Arntは胎生14.5日、18.5日に大脳、小脳、生殖腺においてmRNA発現が上昇。	
マウス SHIN	皮下投与	出生後0-5日	0.5、50 μg/動物/日 (EFSA換算 0.3、30 μg/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週齢の精巣上体において、奇形精子の発生率増加 精巣組織所見に顕著な変化なし。 50 μg群の影響は、100IUの酢酸レチノールの同時投与により改善。 ・0.5 μg群の奇形精子の発生率が増加したが、出産直後にビタミンA欠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ら 2004	T-203	0.0003	0.5 μg群の奇形精子の発生率が増加したが、出産直後にビタミンA欠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。	
マウス ICR	経口投与	妊娠 6.5-17.6日	0、2 μg/kg体重/日	精巣及び卵巣のRARαとRXRαのmRNAの減少	Nishizawaら 2003	T-102	0.002	精巣及び卵巣のRARαとRXRαのmRNAの減少	
マウス ICR/jcl	皮下投与	妊娠 11-18日	0、2、20 μg/kg体重/日	出生後60日のF1世代の雌の肛門生殖突起間距離に影響なし。 出生後60日のF1世代の雄の肛門生殖突起間距離の増加。 初回発情の早発(2 μg/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	0.002	初回発情の早発(2 μg/kg体重/日)	
マウス Ddy	混餌投与	妊娠1日-離乳雄の児を試験	0、0.03、0.3、3、500、2,000 ppm (CERHR換算量) 0、0.006、0.06、0.6、100、400 mg/kg体重/日	BPA周産期曝露によりドーパミン受容体を介する神経伝達が増強される。 ・モルヒネによる過活動がBPA曝露により増強(0.03、2,000 ppm)。 ・前脳辺縁部のドーパミン受容体依存の神経伝達の増強(0.006-)。	Naritaら 2006	T-85	0.006	モルヒネによる過活動がBPA曝露により増強	

マウス CD-1	経口投与	妊娠 11-19日	0、10 μ g/kg 体重/日	雌においてBPA周産期曝露がドーパミン系の機能かく乱を引き起こす可能性を示唆。 ・アンフェタミンを用いた条件性場所選好試験において、BPA曝露雌で場所選好性が減弱。 ・アンフェタミンによる活動性の増強に対するBPAの影響はなし。	Laviolaら 2005	T-10	0.01	・アンフェタミンを用いた条件性場所選好試験において、BPA曝露雌で場所選好性が減弱。	
ラット (Sprague-Dawley)	経口投与	出生後 23-31日	0、40 μ g/kg 体重/日	BPAが発情期における生殖関連神経回路の機能変化をもたらす可能性を示唆。 ・雌の生後37日目の腹内側核および生後90日の弓状核においてBPA曝露によりEr α 発現細胞が増加。 ・BPA曝露雄の生後37日目においてテストステロン量が減少。	Ceccarelliら 2007	T-93	0.04	BPAが発情期における生殖関連神経回路の機能変化をもたらす可能性を示唆。 ・雌の生後37日目の腹内側核および生後90日の弓状核においてBPA曝露によりEr α 発現細胞が増加。 ・BPA曝露雄の生後37日目においてテストステロン量が減少。	
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5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性行動(舐める、毛づくろいする行動)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	0.04	母動物が児にとる母性行動(舐める、毛づくろいする行動)の有意な減少。	
ラット (Sprague-Dawley) 雌 7-10	経口(マイクロピペット)	出生後 23-31日	0、40 μ g/kg 体重/日	社会行動、非社会行動及び性行動の変化(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	0.04	社会行動、非社会行動及び性行動の変化(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)。	
ラット (Sprague-Dawley)	強制経口	妊娠 10-22日(出産まで)	0、25、250 μ g/kg 体重/日	雌の児の乳腺の末梢乳管数の増加(250)。	Moralら 2008	T-105	0.25	雌の児の乳腺の末梢乳管数の増加(250)。	
ラット Sprague-Dawley	経口投与	妊娠前10日 - 出生後24日	0、40、400 μ g/kg 体重/日	ソマトスタチン受容体のサブタイプであるsst2へのソマトスタチン14の結合能の特異性がBPA曝露により変化。脳内の部位特異的な結合量も変化。	Faccioloら 2002	T-97	0.4	ソマトスタチン受容体のサブタイプであるsst2へのソマトスタチン14の結合能の特異性がBPA曝露により変化。脳内の部位特異的な結合量も変化。	
マウス Ddy	混餌投与	妊娠0日 - 出生後21日	3 μ g/g、8 μ g/g (FDA換算量) 0.6、	8-11週齢:雌の黒質においてチロシン水酸化酵素陽性ニューロン数の減少	Tandoら 2007	T-103	0.6	8-11週齢:雌の黒質においてチロシン水酸化酵素陽性ニューロン数の減少	
マウス Ddy	混餌投与	妊娠1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	モルヒネによる場所選好性および過活動性がBPA曝露群において増強。 中脳の μ -オピオイド受容体mRNAに変化なし。	Mizuoら 2004a.	T-84	100	モルヒネによる場所選好性および過活動性がBPA曝露群において増強。	
ラット (Sprague-Dawley)	強制経口	出生後 23-54日 まで	100 mg/kg 体重/日	性成熟の遅延。 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	100	性成熟の遅延。 精巣障害による精子形成障害。 腎臓肥大、水腎症。	

マウス Ddy	混餌投与	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	モルヒネによる場所選好性および過活動性がBPA曝露群において増強。 中脳の μ -オピオイド受容体mRNAに変化なし。	Mizuoら 2004a.	T-84	100	モルヒネによる場所選好性および過活動性がBPA曝露群において増強。 中脳の μ -オピオイド受容体mRNAに変化なし。	
マウス Ddy	混餌投与	交配-離 乳まで	0、 2,000mg/kg (EFSA換算 250mg/kg体 重/日)	前脳辺縁部において7-OH-DPATによるドーパミンD3受容体を介したGタンパク活性化の減衰。同時にドーパミンD3受容体リガンドであるPD128907の結合低下も引き起こした。 前脳辺縁部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	250	前脳辺縁部において7-OH-DPATによるドーパミンD3受容体を介したGタンパク活性化の減衰。同時にドーパミンD3受容体リガンドであるPD128907の結合低下も引き起こした。	
マウス Ddy	混餌投与	妊娠0-7 日/妊娠 7-14日/ 妊娠14- 20日又は 出生後0- 21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。 モルヒネによる過活動性および場所選好性の増強(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ら 2007	T-86	400	モルヒネによる過活動性および場所選好性の増強(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)	

DRAFT