

# ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)

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 in vitro 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 .....	12
28	②亜急性毒性試験 .....	12
29	③内分泌系及び生殖系への影響 .....	13
30	④遺伝毒性試験 .....	14
31	⑤発がん性試験 .....	15
32	⑥免疫毒性試験 .....	16
33	(3) 低用量における影響 .....	16
34	①急性毒性試験 .....	16
35	②亜急性毒性試験 .....	16
36	③内分泌系及び生殖系への影響 .....	16
37	a. 生殖毒性 .....	16
38	b. 発達毒性 .....	19
39	④発がん性試験 .....	21
40	⑤免疫毒性試験 .....	21

1	⑥発達神経毒性試験 .....	21
2	4. ヒトにおける影響 .....	23
3	5. ヒトに対する曝露量の推定 .....	25
4	IV. 国際機関等の評価 .....	28
5	1. 国際がん研究機関 (IARC) .....	28
6	2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA) .....	28
7	(1) 経口 Rfd (IRIS 1993) .....	28
8	(2) 発がん性 .....	28
9	3. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH 2001) .....	28
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) ..	28
11	5. 米国食品医薬品庁 (FDA 2008 年ドラフト版) .....	28
12	7. 欧州委員会 .....	29
13	8. カナダ保健省・環境省 (Environment Canada/ Health Canada 2008) ..	29
14	9. 日本産業衛生学会 (2001) .....	30
15	V. 食品健康影響評価 .....	30
16	1. ヒトに対する健康影響の指標 .....	30
17	2. 安全性に係る知見の評価 .....	31
18	(1) 内分泌及び生殖系に関する知見の評価方針 .....	31
19	(2) 内分泌及び生殖系への影響評価 .....	31
20	3. 実験動物における知見のヒトへの外挿性 .....	38
21	(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違 .....	38
22	(2) ヒトへの外挿性 .....	38
23	4. 結論 .....	38
24	5. まとめ及び今後の課題 .....	39
25	・本評価書で使用した略号一覧 .....	50
26	・参照 .....	51
27		
28		

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  
 14  
 15 ＜食品安全委員会委員名簿＞

16  

<u>(2009年6月30日まで)</u>	<u>(2009年7月1日から)</u>
<u>見上 彪(委員長)</u>	<u>小泉直子(委員長)</u>
<u>小泉直子(委員長代理)</u>	<u>見上 彪(委員長代理*)</u>
<u>長尾 拓</u>	<u>長尾 拓</u>
<u>野村一正</u>	<u>野村一正</u>
<u>畑江敬子</u>	<u>畑江敬子</u>
<u>廣瀬雅雄</u>	<u>廣瀬雅雄</u>
<u>本間清一</u>	<u>村田容常</u>

\* : 2009年7月9日から

17  
 18 ＜食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿＞

19  
 20 (2009年9月30日まで)

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

1	<u>(2009年10月1日から)</u>		
2	<u>井口 泰泉</u>	7	<u>遠山 千春</u>
3	<u>河村 葉子</u>	8	<u>中江 大</u>
4	<u>川本 伸一</u>	9	<u>長尾 哲二</u>
5	<u>渋谷 淳</u>	10	<u>那須 民江</u>
6	<u>清水 英佑</u>	11	<u>能美 健彦</u>
12			<u>広瀬 明彦</u>
13			<u>山添 康</u>
14			<u>横井 毅</u>
15			<u>吉田 武美</u>
16			<u>渡辺 知保</u>

17

18

19 <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>

20

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

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の  
4 防蝕塗装等に使用されるエポキシ樹脂の原料である。ヒトへの主要な曝露源は、ポ  
5 リカーボネート製の食器・容器等、食品缶詰のエポキシ樹脂の内面塗装やおもちゃ  
6 を構成するポリカーボネート製部品からの経口摂取である。

7  
8 1993年、我が国において、BPAの無毒性量(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。また、  
10 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器具及  
11 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、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極  
20 めて低い用量のBPA曝露によって、思春期の早発及び遅発、神経や行動への影響、  
21 乳腺や前立腺への影響などが報告されている。しかし、これら低用量の影響につ  
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が、低用量による胎児や乳児に対する影響を示唆  
30 する知見があるため、食品安全基本法第24条第3項の規定に基づき、厚生労働省  
31 から食品安全委員会にBPAの食品健康影響評価が諮問された。

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

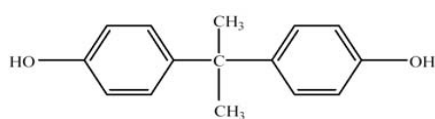
6 別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノー  
7 ル、BPA

8 CAS No.：80-05-7

9 分子式：C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

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<sup>-6</sup> 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\*

29 3. 生産量

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

(経済産業省 化学工業統計年報)

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

また、化学物質排出把握管理促進法で第一種指定化学物質に指定されている。

### (2) 米国

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

### (3) EU

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

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

### (4) カナダ

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



6. 環境中への排出量

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

表1. 平成19年度 PRTR データによる排出量及び移動量 (平成19年度版に更新しました)

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

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

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

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

(2) 分布

雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に <sup>14</sup>C で標識した BPA(4,4'-isopropylidene-2-<sup>14</sup>C-diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2-<sup>14</sup>C-propane) の 10、100 mg/kg 体重を経口、腹腔内又は皮下投与した試験において、その体内動態は投与経路及び雌雄で異なるとされている。経口、腹腔内投与では投与 1 時間以内、皮下投与

1 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、胎盤やミルクを介して、胎児や児にも移行することが示されている(環境省  
4 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経口投与では主としてグルクロン酸抱合体であるが、腹  
12 腔内投与及び皮下投与では未変化のBPAが主としてみられる。腹腔内投与と皮  
13 下投与ではこの他4種の代謝物がみられる。過去の試験で報告された水酸化物は  
14 少量しかみられず、設定用量の違いから水酸化は他の代謝経路が飽和した後に起  
15 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、肝臓でのDNAと共有結合することが示されている(経済  
25 産業省 2002; Atkinson & Roy, 1995a)。これらの結果からBPAは肝臓で5-ヒ  
26 ドロキシビスフェノールに代謝された後に反応性代謝物であるビスフェノール  
27 セミキノン及び4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ、DNAと結合することが推  
28 察されているが、DNAとの共有結合指数の計算からこの反応は強くないため発  
29 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、<sup>14</sup>C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時間で  
32 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経口投与したところ、血中  
35 放射活性の半減期は、44.5時間でサルと比べて大幅に長かった。これは、ラット  
36 ではグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄があり、腸肝循環によって半減期が長くな  
37 ったものと考えられており(環境省 2004; Kurebayashiら 2003)、減少傾向に  
38 あった血漿中のBPAやグルクロン酸抱合体が3~8時間後に再び上昇してピーク  
39 を示したという結果がラットで報告されている(環境省 2004; Miyakodaら  
40 2000, Upmeierら 2000)。ラット、マウス、ヒトの肝細胞の培養試験では、BPA

1 代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであった（環境省 2004 ; Pritchett ら  
2 2002）。また、ボランティアに重水素でラベルした少量の BPA (54~90 µg/kg)  
3 を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドのみみられただけで、BPA は未検  
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 <sup>14</sup>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 2 日後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 8 日後にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は約  
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 ラット (8-9 週齢) に <sup>14</sup>C で標識した BPA(4,4'-isopropylidene-2-  
18 <sup>14</sup>C-diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2-<sup>14</sup>C-propane)の 10、100 mg/kg  
19 体重を経口、腹腔内、又は皮下投与した試験において、その排泄は速やかで腹腔  
20 内、皮下投与では投与後 72 時間以内、経口投与では 18 時間以内に検出限界未満  
21 となっている。いずれの投与経路においても放射能活性の大部分が糞中に排泄さ  
22 れ主体は未変化体であり、尿中排泄の主体はモノグルクロニドである。また、尿  
23 中への排泄はいずれの投与経路においても雌で約 2 倍高くみられている。BPA  
24 とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与 7 日後には皮下、腹腔内及び経口  
25 の各投与経路で各々投与放射能量の 1.3 %、0.8 %、0.4 %となっている(経済産業  
26 省 2002 ; Pottenger, 2000)。

27  
28 Fischer344 ラット及び Sprague-Dawley ラットの雌に、<sup>14</sup>C で標識した BPA  
29 を 100 mg/kg 体重を経口投与した試験では、両系統とも放射能活性の 90%以上  
30 が排泄されたものの、Fischer344 ラットでは尿中 42%、糞中 50%、体内残留  
31 1.1%であったのに対し、Sprague-Dawley ラットではそれぞれ 21、70、1.4%で、  
32 尿への排泄割合に系統の違いによる差がみられた（環境省 2004 ; Snyder ら  
33 2000）。

## 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無毒性量 (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懸念が持たれている。そこで、WHO や NTP (米国) などの機関が中心となって、このような問題の科学的信憑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) と投与用量との関係が、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、そのような影響が直線的な用量反応関係を伴うものであれば、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には低用量域における影響に関し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遥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、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/日以上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。(NTP 2008)

### 3. 実験動物等における影響

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

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性を示している (17β-エストラジオール(E<sub>2</sub>)の 1/500-1/15,000) (経済産業省 2002 ; Sheeler ら 2000; Blair ら 2000; Nagel ら 1997; CERI, 2001)。ヒ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いる (E<sub>2</sub>の 1/600-1/130,000) (経済産業省 2002 ; Sheeler ら 2000; Nishihara ら 2000; Coldham ら 1997; Gaido ら 1997; Hiroi ら 1999; Legler ら 1999; CERI, 2001; Yamasaki ら 2001)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒトエストロゲン受容体の 2 量体形成試験で BPA の EC<sub>50</sub> 値は 3.1×10<sup>-6</sup> M であり、E<sub>2</sub> (EC<sub>50</sub> 値 : 1.2×10<sup>-10</sup> M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (経済産業省 2002 ; Sheeler ら 2000)。また、BPA は内因性エストロゲン応答性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 2002 ; Steinmetz ら 1997, 1998; Jorgensen ら 2000; Diel ら 2000)。

#### (2) 高用量における影響

##### ①急性毒性試験

げっ歯類の経口、経皮、腹腔内、皮下投与による LD<sub>50</sub> は種 (マウス、ラット、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、経口投与で 1.6~5.2 g/kg 体重と、比較的大きな値が報告されている (経産省 2002、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 <sub>50</sub>	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 <sub>50</sub>	—	—	3,000-6,400 mg/kg	—
腹腔内 LD <sub>50</sub>	200 mg/kg	400-800 mg/kg	150 mg/kg	—
皮下 LD <sub>50</sub>	—	2,400 mg/kg	—	—

\* : 文献により幅がある。

##### ②亜急性毒性試験

雌雄 F344 ラットに BPA (0、1,000、2,000 ppm) の 103 週間混餌投与した試験は、実験期間からは慢性毒性試験のカテゴリーに入るところであるが、影響自体は比較的早く出現している。いずれの投与群でも、5 週目からは対照群と比較して有意な体重減少が認められた。摂餌量の減少は 12 週目から観察されたこと

1 から、体重減少は BPA の直接影響であると考えられた。同様に、B6C3F1 マウ  
2 スに BPA (雄は 0、1,000、5,000 ppm、雌は 0、5,000、10,000 ppm) 混餌投与  
3 試験を行ったところ、雌雄とも 5,000 ppm 及びそれ以上の投与量で体重減少が認  
4 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  
5 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  
6 はラットの方が敏感であり、体重減少を認めた実験結果に基づき LOAEL (1,000  
7 ppm) を 50 mg/kg 体重/日と換算した (NTP 1982)。

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

### 13 14 ③内分泌系及び生殖系への影響

15  
16 CD-1 マウスに BPA (0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日) の 2 世  
17 代混餌投与を行った試験では、600 mg/kg 体重/日投与群において、体重減少、  
18 腎及び肝重量の増加、包皮分離のわずかな遅延、F<sub>0</sub> 世代の精巣上体精子濃度の減  
19 少が認められた。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、肝臓に小葉中心性肥大が認  
20 められた。交配、繁殖、妊娠率、発情周期、雌の卵胞数、児の性比、生存率、精  
21 巣及び前立腺を含む病理組織学的所見等に変化は認められなかった (Tyl ら  
22 2008)。

23 Sprague-Dawley ラットに BPA(0、0.001、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体  
24 重/日)の 3 世代混餌投与を行った試験では、500 mg/kg 体重/日投与群で児の体重  
25 減少、一腹あたりの生存児数の減少、腎の絶対重量の減少、腎における尿細管の  
26 変性、肝における慢性炎症、膈開口日齢の遅延が認められた。また、500 mg/kg  
27 体重/日において、F<sub>1</sub> 雄ラットの精巣上体の精子濃度の減少、F<sub>3</sub> では精巣の 1 日  
28 精子産生量の減少が認められたが、F<sub>0</sub> 又は F<sub>2</sub> 世代にはいずれも影響は見られな  
29 かった。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、雄の全世代で肝の絶対重量の減少、  
30 包皮腺分離時期の遅延が認められた。精巣重量の減少は、用量相関性が認められ  
31 なかった (0.001 mg 投与群 : F<sub>3</sub> 世代、0.02、50 mg 投与群 : F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> 世代、500  
32 mg 投与群 : F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub> 世代) (Tyl ら 2002)。

33 Sprague-Dawley ラットに BPA(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)を妊娠 1  
34 日から 20 日まで強制経口投与した試験では、300 mg/kg 体重/日以上以上の投与群に  
35 おいて、母動物の体重減少及び体重増加抑制、雄の児に肛門生殖突起間距離の短  
36 縮が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠不成立、着床後の胚吸収  
37 率の増加、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  
38 少が認められたが、黄体数、着床位置、児の形態に影響は認められなかった (Kim  
39 ら 2001)。

1 Sprague-Dawley 及び Alderley Park (AP) ラットに BPA (0、20、100 µg/kg  
2 体重/日、50 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から 21 日まで経口投与した試験では、  
3 AP 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  
4 遅延が認められた。その他の群では、前立腺及び子宮など生殖器官重量、肛門生  
5 殖突起間距離等に影響は認められなかった (Tinwell ら 2002)。

6 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) を妊娠 11  
7 日から出生後 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、離  
8 乳時〔分娩後 21 日〕の母動物の器官重量、出生児数に影響は認められなかった。  
9 児においても、出生後 1 日及び 7 日の体重、出生後 10 日の雌の性的二型核の体  
10 積、膣開口日齢及び開口日齢の体重、性周期開始日齢、4 ヶ月齢の性周期、6 ヶ  
11 月齢の性行動、6 ヶ月齢の雄の生殖器官重量等に影響は認められなかった (Kwon  
12 ら 2000)。

13 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日) を出生後  
14 91 日から 97 日まで強制経口投与し、3 種の餌 (RM3, CE2, Purina5002) を用  
15 いた試験において、1 日精子産生量、精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、  
16 腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった (Ashby  
17 ら 2003)。

18 Crj:Donryu ラットに BPA (0、0.006、6 mg/kg 体重/日) を妊娠 2 日から分娩  
19 後 21 日まで母動物に強制的に経口投与した試験では、母動物及び児の体重、一  
20 腹あたりの児の数、生殖器官の形態、膣開口日齢、子宮重量、卵子数、血清 FSH  
21 及び LH 等に影響は認められなかった (Yoshida ら 2004)。

22  
23 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。

#### 24 25 ④遺伝毒性試験

26 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  
27 ーマ L5178Y 細胞及びチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異  
28 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  
29 CHO 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 存在下、細胞毒性を示す濃度で染色体  
30 異常誘発の報告があったが再現性はなかった。またラット培養肝臓上皮細胞 (RL1  
31 細胞) を用いる染色体異常試験で陰性であった (EC 2003)。ただしヒト RSa 細  
32 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  
33 BPA を単回投与し小核出現の頻度を測定したが、小核頻度の増加は見られず、シ  
34 ヨ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  
35 胚 (SHE) 細胞に BPA を曝露した際に、異数性細胞の出現が見られており、BPA  
36 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  
37 はチャイニーズハムスター CHO-K1 細胞に異数性細胞を誘発し、高用量で姉妹染  
38 色分体交換 (SCE)、コメットアッセイ陽性の結果を与えた (Tayama ら 2008)。  
39 BPA は *in vitro* において微小管蛋白質の重合を阻害することが示されている (EC  
40 2003)。BPA 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



1 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 は  
2 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  
3 がある(Eichenlaub-Ritter ら 2008)。BPA をペルオキシダーゼ存在下あるいは  
4 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、  
5 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  
6 Chemical Society 1995)。SD ラットに BPA を投与し肝臓の DNA 付加体形成を  
7 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)。

8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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、*in vivo* 小核試  
13 験は陰性である。ただし小核試験は骨髄の DNA 損傷を観察しており、肝臓の突  
14 然変異を調べるべきである。しかし、*in vitro* の結果から考えて肝臓の突然変異  
15 も陰性になる可能性が高い。*in vivo* の異数性細胞出現については結論が出ていな  
16 いようだが、異数性細胞の出現は、DNA 損傷とは別な原因 (微小管形成阻害)  
17 によると考えられ、閾値の可能性が考えられる。

#### 18 19 ⑤発がん性試験

20 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)。

21 B6C3F<sub>1</sub> マウス(雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢)に BPA (雄 : 1,000、5,000 ppm :  
22 150、750 mg/kg 体重/日相当、雌 : 5,000、10,000 ppm : 750、1500 mg/kg 体重  
23 /日)の 2 年間混餌投与を行った試験では、雄の 1,000 ppm 投与群で白血病及びリ  
24 ンパ腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、用量に依存した発生数の増加はみら  
25 れなかった。雄の両投与群で、肝臓の多核巨大肝細胞の用量に依存した発生頻度  
26 の増加を認めたが、肝腫瘍の発生頻度に増加はみられなかった。雌では投与に関  
27 連した腫瘍の増加はみられなかった。また、雄の 5,000 ppm 投与群及び雌の両投  
28 与群で体重減少がみられている (NTP 1982)。

29 Fischer ラットに BPA(0、0.05、7.5、30、120 mg/kg 体重/日)を妊娠 1 日から  
30 出生後 21 日まで母動物に経口投与した試験では、120 mg/kg 体重/日投与群の母  
31 動物の体重増加が抑制された。妊娠数、妊娠期間、平均着床数、新生児数及び性  
32 比に影響は認められなかった。5 週齢の雄の児に発がん物質  
33 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl(DMAB) を皮下投与し、DMAB により誘発され  
34 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 曝  
35 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 単  
36 独投与された雄の児の体重、前立腺重量、精巣重量、精巣上体重量に影響は認め  
37 られなかった (Ichihara ら 2003)。

38 Fischer344 ラット(雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢)に BPA (0、1,000、2,000 ppm ;  
39 雄 74、148 mg/kg 体重/日相当、雌 74、135 mg/kg 体重/日相当)の 2 年間混餌投  
40 与を行った試験では、雄の 2,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で白血病の発生頻



度に増加がみられたが、有意差を認めなかった。雄では両投与群で精巣間細胞腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、背景データでは、この腫瘍は老齢の Fischer344 ラットの雄に高い頻度で見られるため、投与に関連した影響ではないと考えられた。また、雌雄の両投与群で、体重減少及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、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。)

## ⑥免疫毒性試験

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)。

### (3) 低用量における影響

#### ①急性毒性試験

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

#### ②亜急性毒性試験

酸化ストレスの昂進を示唆したものとして、Wistar ラットに 0.2、2、20 µg/kg 体重/日の BPA を 30 日間経口投与すると、全ての投与群の肝ミトコンドリア及びミクロソーム分画において、抗酸化にかかわる酵素 (super oxidase、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上昇したという報告がある (Bindhumol ら 2003)。

#### ③内分泌系及び生殖系への影響

##### a. 生殖毒性

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との in vitro 試験の報告がある (Takai ら 2000)。

CF-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載なし、各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与<sup>‡</sup>した試験では、生後 6 ヶ月齢時点で雄の F<sub>1</sub> 出生時に前立腺重量の増加が認められた (Nagel ら 1997)。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 (ピュリナ 5001) を与えられているが、ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関する記載はない (Nagel ら 1997)。

CF-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載なし、各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与<sup>‡</sup>した試験では、2 µg/kg 体重/日以上の投与群の F<sub>1</sub> 出生児で、体重の減少、前立腺重量の増加、精巣上体重量の減少が認められたが、用量相関は認められなかった。20 µg/kg 体重/日投

<sup>‡</sup> コーン油で調整した検体をマイクロピペットで口の中に入れて摂取させた。

1 与群で、1日精子産生量の減少が認められた。F<sub>1</sub> 出生児の雄は無作為に選択した  
2 と記載されているが、母体単位であったか否かの記述がない。また、BPA 群の検  
3 査匹数に関して、体重や器官重量を測定した F<sub>1</sub> 出生児の雄は 7 匹であったが、1  
4 日精子産生量の検査では 5 匹であり、検査匹数が異なることについての記述はな  
5 い。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(ピュリナ 5001、  
6 5008) を与えられているが、ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関  
7 する記載はない (vom Saal ら 1998)。

8  
9 Nagel ら (1997)、vom Saal ら (1998) の成績を確認するために追試が行わ  
10 れた。実験方法は Nagel ら (1997) の方法に従って実施された。CF-1 マウスに  
11 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  
12 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  
13 の投与群の F<sub>1</sub> 出生児の雄に精巣の絶対重量の増加、一日精子生産量の増加が認めら  
14 れたが、前立腺重量は変化しなかった。F<sub>1</sub> 出生児の雌の生殖臓器重量及び膈開口日  
15 齢に影響は認められなかった。ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関  
16 する記載はない (Ashby ら 1999)。

17 Nagel ら (1997)、vom Saal ら (1998) の成績を確認するために追試が行わ  
18 れた。実験方法は Nagel ら (1997) の方法に従って実施された。CF-1 マウスに  
19 BPA (0、0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA 純度は 99%以上、各群の動物数  
20 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、妊娠期間、  
21 一腹あたりの児の数、生存率、精子産生数に差変化はなく、F<sub>1</sub> 出生児の精子産生  
22 数に変化はなく、脳、腎臓、肝臓、精巣上体、包皮、前立腺、精囊、精巣の重量  
23 と組織変化に影響は認められなかった。F<sub>1</sub> 世代で 20、200 µg/kg 体重/日投与群  
24 の出生後 90 日の体重増加が認められた。ケージ、飲用水、飼料由来のエストロ  
25 ゲン分析に関する記載はない (Cagen ら 1999a)。

26 Nagel ら (1997)、vom Saal ら (1998) の成績を確認するため、エストロゲ  
27 ンに対する感受性が CF-1 マウスよりも高い C57BL/6N マウスを用いた実験が行  
28 われた。C57BL/6N マウスに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度  
29 は 99%以上、各群の動物数は 10 匹) の妊娠 11 日から 17 日に強制経口投与した  
30 試験では、雄の F<sub>1</sub> 出生児の精囊重量に用量反応関係はなく、精巣と精巣上体の  
31 絶対重量及び比重量においても変化は認められなかった。精子密度、精巣、精囊、  
32 前立腺、精巣上体の病理組織学的所見においても影響は認められなかった飼料、  
33 飲用水、床敷の植物エストロゲンが分析され、ゲニステイン、ダイゼインの濃度  
34 は 0.5 mg/100g 未満であったと記載されている。(Nagao ら 2002)。

35 CD-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載なし、  
36 各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日まで経口投与 (投与方法は Nagel  
37 ら 1997 と同じ) した試験では、F<sub>1</sub> 出生児の 8 及び 12 週齢で精巣比重量が低下  
38 したが、用量相関は認められなかった。また、8 週齢で雄の攻撃性の増加が認め  
39 られたが、12 週齢で変化はなかった。血清テストステロン濃度についても変化は  
40 なかった。ケージ、飼料由来のエストロゲン分析に関する記載はない (Kawai

1 ら 2003)。

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

6 Swiss マウスに BPA(0、5、25、100 µg/kg 体重/日<sup>§</sup>、BPA の純度は 97%、各  
 7 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試  
 8 験では、25 µg/kg 体重/日以上~~の投与群で~~雌の妊娠率の低下、全投与群で吸収数  
 9 及び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。雄では、  
 10 25 µg/kg 体重/日以上~~の投与群で~~1 日精子産生量の減少、精巣及び精巣上体の精  
 11 子数の減少が認められた。用量相関~~はなかったが、のない~~精巣の絶対重量の減少、  
 12 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。ケ  
 13 ージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関する記載はない。 (Al-Hiyasat  
 14 ら 2002)。

15 CD-1 マウスに BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載な  
 16 し、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から出産 (妊娠 20 日) まで埋め込み  
 17 浸透圧ミニポンプを用いて投与した試験では、メスの F<sub>1</sub> 出生児で膈開口日齢に  
 18 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が認められた。  
 19 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からエストロゲン活  
 20 性が無視できるレベルのものを与え、ケージと床敷のエストロゲン活性  
 21 (E-SCREEN 分析) は無視できるレベルであったと記載されている (Markey  
 22 ら 2003)。

23 CD-1 マウスに BPA (0、25、250 ng/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載な  
 24 し、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から出生後 4 日まで埋め込み浸透圧  
 25 ミニポンプを用いて投与した試験では、卵巣摘出したマウスにおいて、エストラ  
 26 ジオールへの乳腺感受性の増大等の乳腺の細胞及び組織レベルの影響が認めら  
 27 れた。飼料やケージの種類の記載はないが、飼料、ケージ、床敷のエストロゲン  
 28 活性分析 (E-SCREEN 分析) は無視できるレベルと記載されている  
 29 (Muñoz-de-Toro ら 2005)。

30 CF-1 マウスに BPA(0、2.4 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載なし、各  
 31 群の動物数は 21 匹)の妊娠 11 日から 17 日まで経口投与した試験では、雌の児に、  
 32 出生後 22 日の体重の増加、発情期及び膈開口日齢性周期開始時期の早期化、出  
 33 生後 22 日の体重の増加が認められた。飼育ケージの種類に関する記載はなく、  
 34 ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関する記載はない (Howdeshell  
 35 ら 1999)。

36 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の  
 37 純度は 99.9%、各群の動物数は 25 匹) の 2 世代経口強制経口投与を行った 2 世

§ 原著では、ng/kg 体重/日となっているが、µg/kg 体重/日と思われる。(NTP 2008、Willhite  
 ら 2008、Goodman ら 2006 参照)

1 代繁殖試験試験では、体重、生殖臓器重量、発情周期、膈開口日齢、繁殖、妊娠  
 2 期間、着床数、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代の生後発達及び性成熟、オープンフィールドテス  
 3 ト、水迷路試験、病理組織学的所見等にBPA投与に関連した影響は認められな  
 4 かった。肛門生殖突起間距離等一部の影響は、対照群といずれかの投与群との間  
 5 に有意な差がみられたが、その差は僅かであり、世代間に一貫性が認められない  
 6 ことから、BPA投与との関連や毒性学的意義を示すものではなかった。飼料、  
 7 飲用水、床敷に含まれるBPAの濃度が分析され、いずれも検出限界（飼料、床  
 8 敷は<0.003 µg/g、飲用水は<0.03 µg/g）未満であった（Emaら2001）。

9 LEラットにBPA（0、2、20、200 µg/kg体重/日、BPAの純度は99%以上、  
 10 各群の動物数は13–29匹）–（0.002、0.02、0.2 mg/kg体重/日）を妊娠7日から  
 11 出生後18日まで母動物に強制経口投与した試験では、着床数、生存児数、精子  
 12 数、肛門生殖突起間距離等に影響は認められなかった。ケージ、飲用水、飼料由  
 13 来のエストロゲン分析に関する記載はない（Howdeshellら2008）。

14 Sprague-Dawleyラット（雄）にBPA（0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg体  
 15 重/日、BPAの純度は99.6%、各群の動物数は5匹）を13週齢91日齢から6日  
 16 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日精子産生量の減少  
 17 が認められた。ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関する記載はな  
 18 い（Sakaueら2001）。

19 WistarラットにBPA（0、0.01、0.1、1.0、10 ppm、BPAの純度は99%以上、  
 20 各群の動物数は28匹 [=最高用量群0.775–4.022 mg/kg体重/日]）の交配前14  
 21 日から出生後22日まで計10週間飲水投与した試験では、体重、出生数、生存率、  
 22 児の精巣・前立腺等の絶対及び比重量、1日精子生産量、精巣の病理組織に影響  
 23 は認められなかった。ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関する記  
 24 載はない（Cagenら1999b）。

## 25 26 b. 発達毒性

27 CD-1マウスにBPA（0、10 µg/kg体重/日、BPAの純度に関する記載なし、各  
 28 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では、背側・外側・  
 29 腹側の前立腺の導管の上皮細胞の数と容積の増加、背外側の上皮細胞の増殖の増  
 30 加、尿道奇形等が報告された。ケージ、飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に  
 31 関する記載はない（Timmsら2005）。

32 CD-1マウスにBPA（0、50 µg/kg体重/日、BPAの純度に関する記載なし、各  
 33 群の動物数の記載なし）を妊娠16日から18日まで経口投与した試験では、出生  
 34 体重及び雌の肛門生殖突起間距離に変化は認められなかったが、雄では肛門生殖  
 35 突起間距離が増加し、前立腺重量の増加も認められた。ケージ、飼料由来のエス  
 36 トロゲン分析に関する記載はない（Guptaら2000）。

37 若齢マウス（生後20日から22日齢）にBPA（0、0.02、0.04、0.1 mg/kg体  
 38 重/日、BPAの純度に関する記載なし、各群の動物数は記載なし）を6日から8  
 39 日間経口投与後、卵母細胞を摘出し検査した試験では、卵母細胞の減数分裂の異  
 40 常の用量依存的増加が認められた。ポリカーボネートの飼育ケージや給水ボトル



1 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 BPA が  
2 100-350 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考察して  
3 いる (Hunt ら 2003)。

4 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、1、10 mg/L [=0、0.1、1.2 mg/kg 体重  
5 /日、BPA の純度に関する記載なし、各群の動物数は 6 匹) の妊娠 6 日から授乳  
6 まで母動物に飲水投与した試験では、出生後 4-11 日の体重増加が認められたが、  
7 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、4-6 ヶ月の発  
8 情周期の減少、血漿中の黄体ホルモン (LH) の低下が見られた。一腹あたりの  
9 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。  
10 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  
11 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と記載され  
12 ている (Rubin ら 2001)。

13 Wistar ラットに BPA (0、25 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載なし、  
14 各群の動物数は記載なし) の妊娠 8 日から 23 日までミニポンプを用いて皮下投  
15 与した試験では、膣開口日齢の早期化、乳管の過形成が認められた。ステンレス  
16 製の飼育ケージとガラス製の給水瓶を使用し、飼料中のエストロゲン活性の  
17 分析は実施しなかったと記載されている (Durando ら 2007)。また同じくミニポ  
18 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試験 (BPA の純度に関  
19 する記載なし、動物数は記載なし) では、膣開口日齢に影響は認められなかった。  
20 乳管の過形成の増加、出生後 50 日及び 95 日に篩様構造が認められた。飼料中の  
21 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  
22 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  
23 (Murray ら 2007)。

24 Long-Evans ラットに BPA (0、2.4 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載  
25 なし、各群の動物数は記載なし) を妊娠 12 日から出生後 21 日まで母動物に強制  
26 経口投与した試験では、出生後 90 日の精巣重量が減少した。血清 LH 及びテス  
27 トステロンにおいては、影響は認められなかった。また、同じ試験内で、BPA (0、  
28 2.4、10 µg/kg 体重/日、100、200 mg/kg 体重/日) を出生後 21 日から 35 日まで  
29 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  
30 体重/日投与群で認められたが、10 µg/kg 体重/日以上の群の投与群では認められ  
31 なかった。ケージ、床敷、飼料由来のエストロゲン分析は実施していない  
32 (Akingbemi ら 2004)。

33 Wistar ラットに BPA(0、25、250 µg/kg 体重/日、BPA の純度に関する記載な  
34 し、各群の動物数は 7-9 匹)を妊娠 8 日から 23 日 (出産) まで埋め込み浸透圧ミ  
35 ニポンプを用いて投与した試験では、前立腺の細胞の変化 (出生後 30 日におけ  
36 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  
37 ゼ発現の変化;120 日齢では変化なし、出生後 30 日と 120 日の視交叉の estrogen  
38 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。ケージ、  
39 飲用水、飼料由来のエストロゲン分析に関する記載はない (Ramos ら 2003)。

40 Miceli ら(2008)はマウスを用いて、BPA の早期暴露は kissprotein の性的 2 峰

1 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、  
 2 periventricular および anteroventral lperiventricular nuclei の kissproteinn 発  
 3 現を増加させた。

4  
 5 その他の生殖・発生毒性試験について、表 9 に示した。

#### 7 ④発がん性試験

8 BALB/c マウスに BPA (20 µg/kg 体重/日) を妊娠 13 から 18 日まで経口投与  
 9 した試験では、成熟後での前立腺上皮基底細胞に、diethylstilbestrol 暴露の際に  
 10 見られるのと同様の CK10 (サイトケラチン：扁平上皮前立腺の基底上皮細胞の  
 11 扁平上皮の異形細胞のマーカー) の発現の増加が認められたが、前立腺上皮に形  
 12 態学的変化は伴なかった (Ogura ら 2007)。

13 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を出生後 1、3、5 日に  
 14 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え  
 15 ず、前立腺上皮内腫瘍 (PIN) も発生させなかった。また、前立腺核に影響は認  
 16 められず、前立腺の間質の増生ないし上皮及び皮過形成の変化は認められなかつ  
 17 た。しかし、また、90 日齢時からのにテストステロン及びエストラジオールの  
 18 24 週間に及ぶ追加投与により、前立腺上皮の核異型核の非定型の増加、前立腺の  
 19 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  
 20 (100%) に誘発した。性病変の発現を引き起こした。しかし、成熟期にホルモ  
 21 ン治療を受けなかった投与群は、対照群と有意な差はなかった (Ho ら 2006)

#### 22 23 ⑤免疫毒性試験

24 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) 。

#### 25 26 ⑥発達神経毒性試験

27 C57BL-6 マウスに BPA(0、2、200 µg/kg 体重/日)を妊娠 3 日から出生後 21 日  
 28 まで母動物に経口投与した試験では、児の大きさ、出生後 21 日の体重、肛門生  
 29 殖突起間距離及び空間記憶に変化は認められなかった。200 µg/kg 体重/日投与群  
 30 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  
 31 ジティブコントロールとして用いている (Ryan ら 2006)。

32 CD-1 マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 14 日から 18 日まで経口投  
 33 与し、さらに、各群の児に 2-2.5 ヶ月齢交配させ、BPA (0、10 µg/kg 体重/日)  
 34 を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与した試験では、母及び児の体重増加、一腹あ  
 35 たりの子の数、性比、児の反射発達への影響は認められなかった。F<sub>0</sub> 世代の BPA  
 36 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)。

37 CD-1 マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から出生後 8 日まで  
 38 母動物に経口投与をした試験では、探索行動やの性差の減少、新奇性追及に関し  
 39 て生来雌雄の間に認められる性差が減少していたの性差の減少(例：歩行運動、  
 40 雄で低下、雌で増加)が認められた (Gioiosa ら 2007)。

1 BPAに対する感受性が高いとの報告があるCD-1マウスを他の系統のマウスと  
2 比較するため又は、C57BL/6Jマウスを用いてE2に対する反応の系統差を検討  
3 した。両系統の出生後25日の雌マウス卵巣を摘出後、浸透圧ミニポンプを埋め  
4 込み、17β-エストラジオール(E<sub>2</sub>; 0、0.5、1 μg/kg 体重/日)を皮下投与した。  
5 両系統で思春期のE2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  
6 れ、子宮に及ぼす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  
7 ずかに強い傾向があったにBPA(0、250 ng/kg 体重/日)を妊娠8日から出生後2  
8 日まで母動物に埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与し、出生後25日の雌の  
9 児の卵巣摘出後、17β-エストラジオール(E<sub>2</sub>; 0、0.5、1 μg/kg 体重/日)を皮下  
10 投与した試験では、両系統で思春期のE<sub>2</sub>反応変化(CD-1マウスの影響の方がわ  
11 ずかに強い)が認められた(Wadiaら2007)。

12 F344系妊娠ラットにBPA(0、100 μg/kg 体重/日)を妊娠3日から出生後20  
13 日まで母動物に経口投与した試験では、母ラットの体重と臓器重量、雌雄の児ラ  
14 ットの産児数に影響は体重及び臓器重量に変化は認められなかった。雄の児への  
15 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れな  
16 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影響は  
17 認められなかったが、出生後105日の回避行動は低下した。BPA投与は、モノ  
18 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  
19 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飼育行動におけ  
20 る低下には抑制作用を示さなかった(Negishiら2004)。

21 WistarラットにBPA(0、0.1、1 mg/L [=0、30、300 μg/kg 体重/日])を妊  
22 娠1日から出生後21日まで母動物に飲水投与した試験では、児の生殖臓器、肛  
23 門生殖突起間距離、生殖行動及び発情周期に変化はなかった。オープンフィール  
24 ド試験における雌雄の活動性の差異の減少、ならびに雌雄で容積が異なる及び青  
25 斑核容積のに性差の減少が認められた(Kuboら2003)。

26 Sprague-DawleyラットにBPA(0、40 μg/kg 体重/日)を妊娠0日から出生後  
27 25日まで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  
28 おいて、新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  
29 活動性の上昇がBPA暴露ラットでは抑制された。児で新しいことへの活動低下、  
30 衝動性の低下が認められた(Adrianiら2003)。

31 Sprague-DawleyラットにBPA(0、40 μg/kg 体重/日)を妊娠0日から出生後  
32 21日まで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  
33 分分析によって行動特性に関わる要因を調べ、各要因とBPA暴露との関係を検  
34 討している。その結果、出生後35及び45日の探索行動の増加、出生後45日の  
35 社会的毛づくろい(Social grooming)の減少が認められたと報告している。  
36 (Porriniら2005)。

37 Wistarラットに妊娠13日から出産までBPA(0、0.1 ppm [=15 μg/kg 体重/  
38 日])を妊娠13日から出産まで母動物に飲水投与し、その母ラットから生まれた  
39 6週から9週齢の雌雄の児について検討した試験では、オープンフィールド試験  
40 における主に雄への影響により、立ち上がり行動、オープンフィールド試験及び

1 強制水泳におけるもがき反応で通常認められるの性差に関して、雄における雌様  
2 行動への変化に伴い、性差の減少が認められた。回避及び迷路試験には投与と関  
3 連した影響はなかった。(Fujimoto ら 2006)。

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

8 Wistar ラットの妊娠 1 日から出生後 21 日までに BPA(0、5  $\text{mg}/\text{L}=1.5 \text{ mg}/\text{kg}$   
9 体重/日)を妊娠 1 日から出生後 21 日まで母動物に飲水投与し、生まれた児動物が  
10 6 週齢の時点で行った試験では、オープンフィールド試験において、生来雄より  
11 も雌において高い活動性が、BPA を曝露された親から生まれた児ラットの場合、  
12 雌雄差が認められなくなった。雌において容積が大きい青斑核の容積は、BPA  
13 によって雄で大きくなり雌で減少する結果として回避記憶の、性差の減少が認め  
14 られた。血清 FSH、 $\text{E}_2$ 、LH、テストステロン濃度には、影響は認められず、精  
15 巢、精巢上体、腹側前立腺、子宮、卵巢重量においても変化はなかった (Kubo  
16 ら 2001)。

17 Sprague-Dawley ラットに BPA を交配前 10 日から出生後 21 日 (低用量群 (0、  
18 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)) 又は妊娠 14 日から出生後 6 日まで (高用量群 (0、400  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
19 体重/日)) 経口投与し、生まれた雌雄ラットの児が 35、45、55 日齢において社  
20 会的及び非社会的行動に関して検討した。行動において、主成分分析を行い、た  
21 試験では、遊戯行動の変化 (特に雌の行動の男性化) が認められた (Dessi-Fulgheri  
22 ら 2002)。

23 Long-Evans ラット (雄) に BPA(50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)を出生後 0 日から 3 日まで  
24 計 4 回皮下投与し成育後の不安様行動と攻撃性行動を検討した試験では、た試験  
25 では、オープンアームへのエントリー回数が減少した (Patisaul ら 2008)。この  
26 試験では、 $\text{E}_2$  による変化は認められなかった。

27 アフリカミドリザルに BPA(0.05  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日)を卵巢摘出した雌に 28 日間非  
28 経口により投与した試験では、 $\text{E}_2$  により観察される BPA の単独投与では、脳中  
29 スパイン数及びシナプス形成の増加がに、BPA の複合投与で抑制された影響は認  
30 められなかった (Leranth ら 2008)。

#### 34 4. ヒトにおける影響

35 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  
36 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  
37 連が認められている。また、尿中の BPA 濃度と肝の  $\gamma$ -グルタミル転移酵素及びア  
38 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)。

39 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  
40 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。



1 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  
2 (Hiroi ら 2004)。

3 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  
4 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  
5 ら 2002)。

6 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  
7 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)。

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

10 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)  
11 の減少との関係が報告された (Hanaoka ら 2002)。

12 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  
13 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  
14 れた (Sugiura-Ogasawara ら 2005)。

15 404 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  
16 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)。

17 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)。

18 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)。

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

21 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  
22 行った結果、関連性は認められなかった (Itoh ら 2007)。

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

25 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  
26 2002 ; 産業中毒便覧)。

27 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  
28 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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 のかは明らかとなっていない(経済産業省 2002 ; Jolanki ら 1995)。

35 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  
36 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  
37 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  
38 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  
39 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 ;  
40 Freeman ら 1984)。

1 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  
 2 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  
 3 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  
 4 (環境省 2004 ; van Joost ら 1988)。

5 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)。  
 6  
 7

8 **5. ヒトに対する曝露量の推定**

9 **①環境省 (2004)**

10 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  
 11 する曝露の推定を行った(表2)。化学物質の人による一日曝露量の算出に際して  
 12 は、ヒトの一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌摂取量をそれぞれ15 m<sup>3</sup>、2 L、  
 13 2,000 g 及び0.15 g と仮定し、体重を50 kg と仮定している。  
 14

表2 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	1日曝露量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	0.0005 µg/m <sup>3</sup> 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	0.0085 µg/L の報告がある(1998)	0.00034 µg/kg/日の報告がある
	地下水	0.01 µg/L 未満程度(2001~2002)	0.0004 µg/kg/日未満程度
	公共用水域・淡水	0.044 µg/L 程度(2002~2003)	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 <sup>3</sup> 程度(2003) データは得られなかった	0.0003 µg/kg/日程度 データは得られなかった
	水質 飲料水	0.024 µg/L の報告がある(1998)	0.00096 µg/kg/日の報告がある
	地下水	0.15 µg/L 程度(2001~2002)	0.006 µg/kg/日程度
	公共用水域・淡水	19 µg/L 程度 (2002~2003)	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

15  
 16  
 17 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日曝露量の予測最大量  
 18 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  
 19 度としては0.001 µg/m<sup>3</sup>)であった。

20 経口曝露による1日曝露量の予測最大量は、地下水、食物及び土壌のデータから

1 算定すると 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ら  
 2 算定した参考値は 0.085 µg/kg 体重/日であった。なお、公共用水域・淡水で極めて高い暴露量最大値が得られているが、これは経口暴露量に算入していない。

4 総暴露量を一般環境大気、地下水、食物及び土壌のデータから推定すると、1日  
 5 暴露量の予測最大量は 0.090 µg/kg 体重/日であり、その84%が食物由来であった。

表3 ヒトの一日暴露量

		平均暴露量 (µg/kg 体重/日)	予測最大暴露量 (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
経口暴露量合計		<u>0.020415</u>	0.0901
総暴露量		<u>0.020565</u>	0.0904

①アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出限界未満」とされたもの。

②( )内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

②産業技術総合研究所(中西ら 2005)

二つの方法を用いて、一日暴露量を推算した(表4)。一番目の方法では、考える主要な暴露源(大気、水、食事、缶詰、食器、おもちゃ等)のBPA含有量又は溶出量等を測定し、これらの値を用いて推算した。なお、年齢によって主要な暴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、尿中の濃度から暴露量を推算した。

一番目の方法における1995年~2000年の暴露量は表5に基づいて算出された。ここに示す経路別暴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、食器であるが、これらはいずれも2000年以降ビスフェノールAが大幅に低減しており、現在の暴露量とは大きく乖離していることが予想される。

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

なお、1~19歳については尿中濃度による推定暴露量は求められないが、経路別で得られた暴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、現在の暴露量は、2000年以前の暴露量の1/10~1/20、2001~2002年の暴露量の

1 1/4～1/12 程度と推測される。また、6～11 ヶ月についても主暴露源である缶入離  
 2 乳食やおもちゃのビスフェノールAが大幅に低減していることから、現在の暴露  
 3 量は大幅に低いと推測される。

表 4 BPA の 1 日曝露量

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

4  
 5 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。  
 6 (最新版に更新予定)

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

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

8

1 **IV. 国際機関等の評価**

2 **1. 国際がん研究機関 (IARC)**

3 発がん性について評価されていない。

5 **2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)**

6 **(1) 経口 Rfd (IRIS 1993)**

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

8 **(2) 発がん性**

9 発がん性について評価されていない。

11 **3. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH 2001)**

12 発がん性について評価されていない。

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

15 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、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。

22 **5. 米国食品医薬品庁 (FDA 2008 年ドラフト版)**

23 全身毒性における NOAEL を、2つの多世代試験 (Tyl 1999:ラット 3 世代試験、Tyl 1999: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。

31 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。他の FDA 規制製品による BPA 曝露の安全性評価については、今後別の報告書を発表する予定である。

1 ~~6. 欧州委員会 (EC : European Comiission 2003)~~

2 ~~—生殖発生毒性における NOAEL は、ラット 3 世代試験 (Ty1ら 2002) の 500-~~  
 3 ~~mg/kg 体重/日群で、受胎能及び生後発達に対する影響が認められていることから、~~  
 4 ~~暫定的に 50 mg/kg 体重/日とした。また、一般毒性においては、マウスの 2 年間~~  
 5 ~~混餌投与試験 (NTP 1982) の 120 mg/kg 体重/日で肝細胞の多核巨細胞化が認め~~  
 6 ~~られていることから、NOAEL は特定できなかつたが、LOAEL を 120 mg/kg 体~~  
 7 ~~重/日とした。~~

8  
9  
10 7. 欧州委員会欧州食品安全機関 (EFSA 2006)

11 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  
 12 てビスフェノールA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  
 13 の体重減少を指標とし、ラット90日試験のNOAEL 25mg/kg 体重/日をもとに不  
 14 確実係数を500として、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を設定した。

15 2002年にSCFは再評価を行い、ラット3世代試験における大人の体重減少と  
 16 胎児の体重と臓器重量の減少からとした。また、内分泌かく乱作用などが明らか  
 17 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  
 18 て0.01 mg/kg 体重/日に引き下げた。

19 その後、SCFに変わって設立された欧州食品安全機関 (EFSA) の AFC パネ  
 20 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)  
 21 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  
 22 に問題があると判断し、これまでのげっ歯類の試験で得られたNOAEL 5 mg/kg  
 23 体重/日に不確実係数100を用いて、TDIを0.05 mg/kg 体重/日に確定とした。

24 2008年に再度検討を行い、発表されたAFCパネル (食品添加物、調味料、加  
 25 工用助剤及び食品に接触する材料についてのパネル)によれば、ヒトでは母親が  
 26 体内でBPAを急速に代謝し排出するためヒト胎児のBPA曝露量は無視でき、  
 27 さらに新生児も1 mg/kg 体重/日以下のBPAは同様に代謝できる。ことから、AFC  
 28 パネルは、先のリスク評価において、ラットでの影響についてのNOAEL 5 mg/kg  
 29 体重/日をもとに安全係数100を用いてTDI 0.05 mg/kg 体重/日を継続するとした。  
 30 設定しており、また、このTDIは胎児や新生児を含む消費者の安全性には十分な  
 31 余裕があると結論した。

32  
33 8. カナダ保健省・環境省 (Environment Canada/ Health Canada 2008)

34 SDラット (Ty1ら 2002) 及びCD-1マウス (Ty1ら 2007;Ty1ら 2008と同様)  
 35 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  
 36 /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  
 37 慮しても十分大きいと考えられる。

38 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、  
 39 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  
 40 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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。

## 6 9. 日本産業衛生学会 (2001)

7 発がん性について評価されていない。

## 8 ~~10. 欧州化学品局 (ECB 2008)~~

9 ~~2003 年に公表されたリスク評価書の改訂版を公表し、「追加の情報、試験が  
10 必要である」としていた部分の試験結果、及び 2007 年までに発表された新しい文  
11 献を盛り込んだ。~~

12 ~~淡水及び海水においては PNEC (Predicted No-Effect Concentration ; 無  
13 影響濃度予測値) を用いるとリスクは認められない。しかしながら、BPA のカ  
14 タツムリなどの軟体動物に対する影響に不確かな点がある。この点に関して、英  
15 国政府が実施中の試験の結果が 2008 年中に出る予定 (公表が遅れている様子。  
16 公表され次第、更新致します。) であり、それを考慮するとともに、さらなる情  
17 報あるいは試験が必要である。~~

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

## 23 V. 食品健康影響評価

### 24 1. ヒトに対する健康影響の指標

25 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  
26 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  
27 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  
28 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、  
29 思春期遅延 ( $\geq 50$  mg/kg 体重/日)、成長低下 ( $\geq 300$  mg/kg 体重/日)、生存率低下  
30 ( $\geq 500$  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  
31 では、神経と行動の変化 ( $\geq 10$   $\mu$ g/kg 体重/日)、前立腺の前がん病変 (10  $\mu$ g/kg 体  
32 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  
33  $\mu$ g/kg 体重/日)、雌の思春期早発 (2.4  $\mu$ g/kg 体重/日、200  $\mu$ g/kg 体重/日) などの影  
34 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  
35 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  
36 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  
37 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  
38 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、  
39  
40



1 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  
2 果から、5-50 mg/kg 体重/日に定められている。

3 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、  
4 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  
5 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  
6 性については、懸念される影響は示されていない。

7 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  
8 する生殖発生、発達及び神経毒性であると考えられる。

9

## 10 2. 安全性に係る知見の評価

### 11 (1) 内分泌及び生殖系に関する知見の評価方針

12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 に従って、EFSA、Environment Canada 及び Health Canada、NTP-CERHR、  
21 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  
22 し、評価することとした。

23

### 24 (2) 内分泌及び生殖系への影響評価

#### 25 ①高用量 (>5 mg/kg 体重/日) における影響

26 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、  
27 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  
28 /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  
29 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  
30 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、  
31 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  
32 では、F<sub>1</sub> 雄ラットの精巣上体におけるの精子濃度の低下と減少、F<sub>3</sub> ラッ  
33 トの精巣におけるの1日精子産生量の減少低下を認めたが、F<sub>0</sub> 又は及び F<sub>2</sub> 世代  
34 ではいずれも有意な影響は見られていない。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、  
35 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  
36 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  
37 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  
38 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  
39 体重/日以上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  
40 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



1 マウス:  $\geq 600$  mg/kg 体重/日、雄ラット:  $\geq 50$  mg/kg 体重/日、雌ラット:  $\geq 50$  mg/kg  
2 体重/日) なども報告されている (Tyl ら 2008、2002、~~Kim~~ ら 2001)。

## 4 ②低用量 ( $\leq 5$ mg/kg 体重/日) における影響

### 5 a. 生殖発生毒性

6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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。

15 前立腺重量に関する影響について、Nagel らは、0、2、20  $\mu$ g/kg 体重/日の混餌  
16 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  
17 ら 1997) ~~が~~。しかし、Ashby らが行った同様の試験では、2  $\mu$ g/kg 体重/日以上  
18 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、  
19 Cagen らが GLP に従い 0.2-200  $\mu$ g/kg 体重/日の投与量で同様に試験を行ったとこ  
20 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)。

21 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、  
22 20  $\mu$ 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  
23 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  
24 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  
25 ら 2003)。また、Al-Hiyasat らは、Swiss マウスに 0、5、25、100  $\mu$ g/kg 体重/日  
26 を強制経口投与し、25  $\mu$ g/kg 体重/日以上  
27 の投与群で 1 日精子産生量の減少、精巣  
28 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  
29 関は示されなかった (Al-Hiyasat ら 2003)。

30 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  
31 による 0、2、20  $\mu$ g/kg 体重/日の強制経口投与試験を行い、2  $\mu$ g/kg 体重/日以上  
32 の投与群で、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  
33 量相関は認められなかった。20  $\mu$ g/kg 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認  
34 められた (vom Saal ら 1998)。しかし、Cagen らが行った 0.2-200  $\mu$ g/kg 体重/日  
35 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  
36 (Cagen ら 1999a) また、~~前立腺の重量に関して~~、Nagao らは、C57BL/6L マウ  
37 スによる 0、2、20、200  $\mu$ g/kg 体重/日の強制経口投与試験を行ったところ、児の  
38 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、  
39 精巣、精囊、前立腺及び~~精巣上体~~の病理解剖学的所見に影響は認められな  
40 かった (Nagao ら 2002)。

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

1 | 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  
2 | 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  
3 | 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  
4 | 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  
5 | 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  
6 | プを用いて 0、25、250  $\text{ng}/\text{kg}$  体重/日を投与したところ、卵巣摘出したマウスにお  
7 | 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  
8 | 2005)。

9 | 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、  
10 | 0.001、0.02、50、500  $\text{mg}$  投与群の一部で精巣重量の減少を認めているが (Tyl ら  
11 | 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  
12 | は、Sprague-Dawley ラットに 0、0.02、0.2、2、20、200  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日を経口投  
13 | 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)。  
14 | Tinwell らは、Alderley Park ラットの 50  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日投与群においてのみ、1 日  
15 | 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  
16 | 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。

17 | その他、Howdeshell らのラットによる 0.002、0.02、0.2  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日のによる経  
18 | 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  
19 | れず (Howdeshell ら 2008)、Yoshida らによる 0.006、6  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の経口投  
20 | 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)。

21 | 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。

22 | Sprague-Dawley ラットに 0、0.02、2、200  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の BPA を経口投与し、  
23 | 3 種の餌 (RM3、CE2、Purina5002) を用い再現性を試みたところ、1 日精子  
24 | 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  
25 | 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  
26 | ても、0、3.2、32、320  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の経口投与試験で、母や児に対する影響は認  
27 | められなかった (Kwon ら 2000)。Ema らは、Sprague-Dawley ラットを用いた 2  
28 | 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  
29 | 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、F<sub>1</sub> 及び  
30 | F<sub>2</sub> 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  
31 | 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

32 | 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  
33 | 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

34 | 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  
35 | 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  
36 | た (2006)。本研究結果が実態を反映していると見なせる場合には、胎児期・授乳  
37 | 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  
38 | 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  
39 | 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  
40 | 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

1 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  
2 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  
3 と判断した考えられた。したがって、この評価書では、菅野らの報告を評価に用い  
4 なかった。

#### 6 b. 発達毒性

7 CD-1 マウスにおける 0、10 µg/kg 体重/日の経口投与試験で、Timms らは、背側・  
8 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  
9 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  
10 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  
11 児により、る内因性ホルモンのがコントロールが制御さとられているが、単一投与  
12 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  
13 による影響が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  
14 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  
15 難である。Gupta らは、CD-1 マウスに 0、50 µg/kg 体重/日を妊娠 16 から 18 日  
16 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  
17 たが (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。  
18 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  
19 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  
20 を報告している (Hunt ら 2003)。

21 ラットでは、Rubin らは、Sprague-Dawley ラットに 0、0.1、1.2 mg/kg 体重/  
22 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  
23 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、  
24 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)。  
25 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  
26 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  
27 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  
28 ラットに 0、2.4 µg/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  
29 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  
30 0、2.4、10 µg/kg 体重/日及び 100、200 mg/kg 体重/日を経口投与した結果、2.4 µg/kg  
31 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 µg/kg  
32 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  
33 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  
34 の評価は困難である。

35 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、  
36 Murray らの報告がある。Durando らは、Wistar ラットに 0、25 µg/kg 体重/日の  
37 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  
38 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  
39 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  
40 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

1 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  
2 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、膈開口日齢の影  
3 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  
4 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。

### 5 6 c. 発達神経毒性

7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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、  
12 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  
13 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  
14 への影響を認めなかったが、F<sub>0</sub> 世代の BPA 投与により、母性行動の減少、巣作り  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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。

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

### 32 33 d. 発がん性

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

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



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

### 11 ③実験動物における BPA による影響評価のまとめ

#### 12 a.高用量

13 実験動物において高用量の BPA が生殖発生、発達毒性に及ぼす影響をみたところ、  
14 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  
15 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、  
16 膈開口日齢の遅延、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  
17 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  
18 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、  
19 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  
20 については、明確な証拠を与えるものと考えられる。

#### 22 b.低用量

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

27 すなわち、実験方法では、食事を介して曝露される BPA のリスク評価では、経  
28 口投与による動物実験データが有用であるが、いくつかの試験では皮下投与経路な  
29 ど非経口投与による試験であった (Durando ら 2007、Markey ら 2003、Ho ら 2006、  
30 Aikawa ら 2004、Honma ら 2002 等)。また、低用量の BPA 投与試験を評価する  
31 上では、試験に用いた基礎飼料、飲水及び溶媒、飼育ケージなどの試験環境に由来  
32 するエストロゲン活性等、BPA と同様の生体作用を引き起こす成分の影響を考慮し、  
33 実験動物を制御することが重要である。いくつかの試験においては環境中のエスト  
34 ロゲンに対する曝露に注意が払われているがおり、肝臓の小葉中心性肥大、体重増  
35 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  
36 ら 2004、Carr ら 2003、Murray ら、Markey ら 2003)。しかしながら、多くの試  
37 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  
38 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  
39 が BPA 由来であると十分立証することを難しくしている できていないデータが存  
40 在する (Ceccarelli ら 2007、Della Seta ら 2006、Moral ら 2008、Howdeshell ら

1 1999、Ichihara ら 2003、Kubo ら 2003、Rubin ら 2001、Kwon ら 2000、Porrini  
2 ら 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo ら 2004、Nishizawa ら 2003、Della Seta ら  
3 2005、Narita ら 2006、Narita ら 2006、Nishizawa ら 2005a、2005b、Tando ら  
4 2007、Narita ら 2007、Facciolo ら 2002、2005、Xu ら 2007)。そのため、BPA  
5 による影響の総合的な判断を難しくしている。

6 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、  
7 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  
8 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  
9 2005)、思春期のマーカーが F<sub>2</sub> 新生児で未判定 (Tyl ら 2008)、食餌摂取量の報告  
10 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。  
11 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  
12 ら 2005、Howdeshell ら 1999、Gupta ら 2000、Mizuo ら 2004b、Tan ら 2003、  
13 Negishi ら 2004、Gioiosa ら 2007、Durando ら 2007、Adriani ら 2003、Porrini  
14 ら 2005、Fujimoto ら 2006、Ho ら 2006、Nishizawa ら 2003、Ceccarelli ら 2007、  
15 Laviola ら 2005、Della Seta ら 2005、2006、Narita ら 2007)。また、複数の濃度  
16 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  
17 ある (Tyl ら 2008,2002、Murray、Honma ら 2002)。今後、「Ⅲ-2. 低用量影響  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 試験結果が示されているが (Tyl ら 2008、Palanza ら 2002、Honma ら 2002、Gioiosa  
23 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  
24 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、  
25 Murray ら、Della Seta ら 2006、Moral ら 2008、Ryan ら 2006、Adriani ら 2003、  
26 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  
27 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-  
28 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  
29 れた試験も示されているが (Tyl ら 2008、Ashby ら 1999、Cagen ら 1999)、Ryan  
30 ら 2006、Ceccarelli ら 2007、Tinwell ら 2002、Kwon ら 2000、Carr ら 2003、Takagi  
31 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  
32 (Negishi ら 2004、Ema ら 2001、Negishi ら 2003、Gioiosa ら 2007、Laviola ら  
33 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  
34 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、  
35 Kubo ら 2003、Gupta ら 2000 及び Yoshida ら 2004、Kwon ら 2000、Porrini ら  
36 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo ら 2004、Nishizawa ら 2003、Della Seta ら 2005、  
37 Takagi ら 2004、~~Narita ら 2006~~、Nishizawa ら 2005a,2005b、Tando ら 2007、  
38 Narita ら 2006、2007、Facciolo ら 2002,2005、Xu ら 2007)。

39 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  
40 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

1 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  
2 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  
3 試験が実施される必要がある。界があると考えられた。

### 7 3. 実験動物における知見のヒトへの外挿性

#### 8 (1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違

9 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  
10 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)  
11 に代謝される (Pottenger ら 2000、Yokota ら 1999、Kurebayashi ら 2002、Volkel  
12 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  
13 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  $\mu$ g/kg 体重/日)  
14 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、  
15 0.1、1.2 mg/kg 体重/日) を飲水投与した試験 (Rubin ら、2001) で観察されなかつ  
16 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と  
17 が示唆された。

18 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  
19 (Tominaga ら 2006、Volkel ら 2002)、げっ歯類では BPAG は胆汁中に排泄され、  
20 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  
21 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  
22 を遅滞させる (Pottenger ら 2000、Snyder ら 2000)。げっ歯類においては、エス  
23 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  
24 長く受けるとされている。

25 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  
26 にも感応しうるという報告もされている (Witorsch ら、2002)。

#### 28 (2) ヒトへの外挿性

29 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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 とには限界があると考えられる。

### 34 4. 結論

36 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  
37 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  
38 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、従来の試験に必要  
39 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  
40 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

1 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。  
2 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  
3 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

6 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、  
7 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  
8 考えられた。

9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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 <sub>50</sub> : 無血清 BPA : 8.57 × 10 <sup>-6</sup> M (E <sub>2</sub> : 5.64 × 10 <sup>-10</sup> M) 血清含 BPA : 3.94 × 10 <sup>-5</sup> M (E <sub>2</sub> : 3.96 × 10 <sup>-9</sup> M)	ER 結合性を示す (無血清: 結合性は E <sub>2</sub> の 1/15,000 血清含: 結合性は E <sub>2</sub> の 1/9,900)	Nagel ら 1997
	受容体: ヒト ER	IC <sub>50</sub> BPA : 7.1 × 10 <sup>-5</sup> M (E <sub>2</sub> : 5.0 × 10 <sup>-9</sup> M)	ER 結合性を示す (結合性は E <sub>2</sub> の 1/14,000)	Sheeler ら 2000
	方法: [ <sup>3</sup> H]-E <sub>2</sub> 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 <sub>50</sub> BPA : 1.17 × 10 <sup>-5</sup> M (E <sub>2</sub> : 8.99 × 10 <sup>-10</sup> M)	ER 結合性を示す (結合性は E <sub>2</sub> の 1/13,000)	Blair ら 2000
	ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER $\alpha$ リガンドドメイン)	IC <sub>50</sub> : 8.3 × 10 <sup>-7</sup> M (E <sub>2</sub> : 1.6 × 10 <sup>-9</sup> M) RBA : 0.20%	ER 結合性を示す (結合性は E <sub>2</sub> 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 <sub>50</sub> BPA : 3.1 × 10 <sup>-6</sup> M (E <sub>2</sub> : 1.2 × 10 <sup>-10</sup> M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E <sub>2</sub> 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 $\beta$ -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 <sup>-6</sup> M (E <sub>2</sub> : 3 × 10 <sup>-10</sup> M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E <sub>2</sub> 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 <sub>50</sub> BPA : 3.40 × 10 <sup>-6</sup> M (E <sub>2</sub> : 2.25 × 10 <sup>-10</sup> M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E <sub>2</sub> の 1/15,000)	Gaido ら 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	E <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> の 1/20,000)	Coldham ら 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC <sub>50</sub> BPA : 2.2 × 10 <sup>-6</sup> M (E <sub>2</sub> : 1.0 × 10 <sup>-9</sup> M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> (1 pM) と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。	E <sub>2</sub> を介する転写活性化を示す	Steinmetz ら 1997
	細胞: ER $\alpha$ 又は ER $\beta$ 発現 construct 及び ERE/CAT reporter construct を導入した HeLa 細胞	BPA は 10 <sup>-9</sup> M 以上で ER $\alpha$ 及び ER $\beta$ のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。ER $\alpha$ のみの系では 10 <sup>-6</sup> 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 $\alpha$ 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 <sub>50</sub> BPA : 7.70 × 10 <sup>-7</sup> M (E <sub>2</sub> : 6 × 10 <sup>-12</sup> M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E <sub>2</sub> 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 <sup>-7</sup> M (E <sub>2</sub> : <10 <sup>-11</sup> 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: $6.0 \times 10^{-7}$ M ( $E_2$ : $<10^{-9}$ M)	ER を介する転写活性化を示す(活性化能は $E_2$ の 1/600 以下)	Yamasaki ら 2001
遺伝子、タンパク発現の変化	方法：GH3 cell を BPA 又は $E_2$ 存在下で培養しプロラクチンの分泌を測定した試験	BPA は $10^{-8}$ - $10^{-6}$ M の範囲、 $E_2$ は $10^{-12}$ - $10^{-9}$ M の範囲で用量依存的にプロラクチンの分泌亢進が認められた。	タンパク発現を亢進する	Steinmetz ら 1997
	方法：F344 及び SD ラットに BPA を 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した試験	F344 では子宮及び胎での BPA 投与 (50mg/kg) 2 時間後に <i>c-fos</i> の発現は 14 倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz ら 1998
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した試験(pS2, TGF $\beta$ 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), $\alpha$ 1-アンチキモトリプシン ( $\alpha$ 1-ACT)の発現レベルを PCR 法で定量化)	BPA は pS2 遺伝子を誘導するのに $E_2$ の $10^5$ - $10^6$ 倍の濃度を必要とする。	遺伝子発現を亢進する	Jorgensen ら 2000
	方法：卵巣摘出 DA/Han ラットに BPA を 5, 50, 200 mg/kg の用量で 3 日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現を Northern blot 法、半定量 PCR 法によって定量した試験	200 mg/kg 投与群で AR, ER, PR 遺伝子の発現抑制、C3 遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel ら 2000

ER：エストロゲン受容体、  $E_2$ ：17 $\beta$ -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	混餌 妊娠 0 日・離乳 雄の児を試験	0、2、5、2,000 ppm (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによる場所優先 (place preference) と過剰歩行 (5、2,000ppm 投与群) 中脳の $\mu$ -オピオイド受容体 mRNA に変化なし。	Mizuo ら 2004a.	T-84
マウス ICR	経口 妊 娠 6.5-17.5 日	0、2 $\mu$ g/kg 体重/日	精巣及び卵巣の RAR $\alpha$ と RXR $\alpha$ の mRNA の減少	Nishizawa ら 2003	T-102
マウス ICR/jcl	皮下 妊 娠 11-17 日	0、2、20 $\mu$ g/kg 体重 /日	出生後 60 日の F <sub>1</sub> 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 F <sub>1</sub> 世代の雄の肛門生殖突起間距離の増加。 発情年齢早発 (2 $\mu$ g/kg 体重/日) F <sub>1</sub> 世代の受胎能、F <sub>2</sub> 世代の性比に変化なし。	Honma ら 2002	T-223
ラット Sprague- Dawley	経口 出 生 後 23-30 日	0、40 $\mu$ g/kg 体重/日	雄の出生後 37 日又は雌の出生後 90 日で弓状核及び視床下部の視交叉の ER $\alpha$ の増加。 雄の出生後 37 日で、血清テストステロンの減少 出生後 90 日では、血清テストステロン及びエストラジオールに変化なし	Ceccarelli ら 2007	T-93
マウス CD-1	経口 妊 娠 11-18 日	0、10 $\mu$ g/kg 体重/日	出生後 60 日目の雌マウスでアンフェタミン誘導性位置調節の低下。 アンフェタミン誘導性の活動に対する変化なし。 雄マウスでアンフェタミン誘導性位置選好性に影響なし。	Laviola ら 2005	T-10
ラット Sprague- Dawley 雌 17	経口 (マイクロピペット、 溶解: ピーナッツ油) 妊娠から授乳期間 (42 日間)。児は、 出生後 2 日に雌雄 4 匹 ずつ、同じ投与群の母動物 で交差育成。	0.04 mg/kg 体重/日	母動物が児にとる母子行動 (舐める、 身づくろいする行動) の有意な減少。 影響なし (雌雄の児の体重、出生 後 7 及び 21 日の児の性比)。	Della Seta ら 2005	T-33
ラット Sprague- Dawley	混餌 妊 娠 15 日・ 出生後 10 日	0、60、600、3,000 ppm (原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、 50、250 mg/kg 体重 /日)	母及び児 (F <sub>1</sub> 世代の雌雄) の体重増加の抑制 (3,000ppm 投与群) 肛門生殖突起間距離、思春期前の臓器重量、思春期の年齢、発情周期、成獣の病理組織、視索前野の性的二形成核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	T-64
ラット Sprague- Dawley 雄 7-10	経口 (マイクロピペット) 出 生 後 23-30 日	0、40 $\mu$ g/kg 体重/日	社交性、非社交性及び性行動の変化 (出生後 45 日と出生後 90 日以上)。 テストステロン濃度の減少 (出生後 37 日及び 105 日)。	Della Seta ら 2006	T-92

マウス Ddy	混餌 妊娠 0 日-離 乳 雄の児を試 験	0、0.03、0.3、3、 500、2,000 ppm (CERHR 換算量) 0、0.006、0.06、0.6、 100、400 mg/kg 体 重/日	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 経伝達の増強 (0.006-)。	Narita ら 2006	T-85
マウス ICR	経口 妊 娠 6.5-13.5 日 又 は 6.5-17.5 日	0、0.00002、0.002、 0.2、20 mg/kg 体重/ 日	U 型用量依存性の脳の mRNA の 上昇 (性交後 14.5 日と 18.5 日)。 レチノイド X 受容体の mRNA の 上昇 (18.5 日のみ)。	Nishizawa ら 2005a	T-100
マウス ICR	経口 妊 娠 6.5-13.5 日 又 は 6.5-17.5 日	0、0.00002、0.002、 0.2、20 mg/kg 体 重/日	U 型用量依存性の脳の mRNA の 上昇 (性交後 14.5 日と 18.5 日)。	Nishizawa ら 2005b	T-101
マウス Ddy	混餌 妊娠 0 日-出 生後 21 日	3µg/g、8µg/g (FDA 換算量) 0.6、 1600	8-11 週齢：雌の黒質においてチオ シン水酸化酵素陽性ニューロン数 の減少	Tando ら 2007	T-103
ラット Sprague- Dawley	経口 妊娠 1 日-出 生後 21 日又 は、出生後 21-45 日	0、40 µg/kg 体重/日	出生後 100 日の雄の防御：拮抗 (antagonistic) 行動の増加 雌の拮抗行動又は性行動に変化な し。 出生前又は新生児に影響なし	Farabollini ら 2002	T-213
マウス Ddy	混餌 交配-離乳ま で	0、2,000mg/kg ( EFSA 換 算 250mg/kg 体重/日)	辺縁前脳において 7-OH-DPAT に よるドーパミン D3 受容体介在性 G タンパク活性化の減衰。この処 置はこの領域におけるドーパミン D3 受容体リガンドである PD128907 の B(最大)値の低下も 引き起こした。 周縁前脳及び中脳下部におけるド ーパミン D3 受容体の mRNA 発現 に、変化なし。	Mizuo ら 2004b	T-252
マウス ddy	混餌 妊娠 0 日-離 乳	0、2、500、2,000 µ g/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 µ g/kg 体重/日投与群)	Suzuki ら 2003	T-290
ラット Sprague- Dawley 雄 12	強制経口 出生後 23 日 -53 日まで	100 mg/kg 体重/日	性的成熟の遅延。 精巣障害による精子形成障害。 腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	T-67
マウス Swis 雌 15	強制経口 雌に 28 日間 投与し、未投 与の雄と交 配。	0.005、0.025、0.1	体重減少 (全投与群、用量依存性 なし)。 卵巣の比重量の増加 (0.1mg 投与 群)。 子宮の比重量の増加 (0.025mg 以 上の投与群)。 吸収数及び吸収率の増加 (0.025mg 以上の投与群)。 生存胎児数に影響なし。 受精能に影響なし。	Al-Hiyasat ら 2004	T-2
ラット F344	経口 妊娠 10 日-	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化 なし。	Negishi ら 2003	T-53

	出生後 20 日		母胸腺重量の低下 (400 mg 投与群)。 F <sub>1</sub> 出生後 84 日の体重増加の抑制 (400mg 投与群)。 F <sub>1</sub> 雌の暗期の活動の低下 (40、400 mg 投与群)。 オープンフィールド試験において用量依存性なし。 回避試験において、一貫した反応なし。		
ラット Sprague- Dawley	強制経口 妊娠 10-21 日 (出産まで)	0、25、250 µg/kg 体重/日	雌の児の乳腺の末梢乳管数の増加 (250)。	Moral 2008	ら T-105
マウス ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は出生 後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの児の数に変化なし。 モルヒネによる過剰歩行の誘発 (器官形成期間 [妊娠 7-14 日] 及び授乳期間 [出生後 0-20 日] の曝露群)	Narita 2007	ら T-86
ラット Sprague- Dawley	経口 妊娠前 10 日 - 出生後 23 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	出生後 10 日と出生後 23 日の終脳の sst2 結合の減少。 出生後 10 日と出生後 23 日の室周囲核 sst2 の増加	Facciolo 2002	ら T-97
ラット Sprague- Dawley	妊娠又は授 乳期間	40 µg/kg 体重/日	妊娠期間の曝露：ホルマリン注射 0-30 分内における雌の舐める時間、雌雄の屈曲時間の増加 授乳期間の曝露：ホルマリン注射 30-60 分内における足の筋反射の頻度の減少	Aloisi ら 2002	T-201
マウス SHN	皮下 出生後 0-5 日	0.5、50µg/動物/日 (EFSA 換算 0.3、 30µg/kg 体重/日) (NTP 換算：高用 量 25 mg/kg 体重/ 日)	移動精子の割合の低下 (対照群 50% に対し、BPA 高用量群 25%) 10 週齢の精巣上体において、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 Sprague- Dawley	飲水 繁殖前 10 日 - 出生後 21 日 妊娠 14 日 - 出生後 6 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	自己の毛づくろい (self-grooming) の増加、頭の浸漬 (head dipping) の減少、探索行動の減少。 出生後 85 日の雌の運動能の減少 雄の stretch-attend 姿勢の減少	Farabollini ら 1999	T-214
マウス ICR/Jc1	皮下 妊娠 0 日 - プロモデオキシウリジン を妊娠 10.5、12.5、 14.5、16.5 日に単回腹腔内投与	0、20 µg/kg 体重/日	プロモデオキシウリジン (BrdU) の腹腔内注射 1 時間後の BrdU 標識された細胞に影響なし [前駆体細胞の増殖に影響がないことを示唆している]。 妊娠 14.5 及び 16.5 日の脳室帯の BrdU 標識された細胞の減少、14.5 日の皮質板では増加。 妊娠 14.5 日における Math3、N	Nakamura ら 2006	ら T-262

			gn2、Hes1、LICAM、THR $\alpha$ 発現の上方制御		
マウス CD-1	皮下 妊娠 15-19 日	0、0.5、10 mg/kg 体重/日	思春期開始（膻開口）の早発 発情周期の延長 一過性の黄体の減少 膻の角化の増加 乳分化の増加	Nikaido ら 2004	T-265
ラット Sprague- Dawley	皮下 出生後 1,2 日目	100mg/kg 体重/日	視索前野の性的2型核 （SDN-POA）又は視床下部の前 腹側室周囲核の容量には影響な し。 チロシン・ヒドロキシラーゼ（TH） の免疫反応細胞の脱雄性化、ER $\alpha$ /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	混餌 妊娠 0 日・離 乳 雄の児を 試験	0、2、5、2,000 p p m (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによ る場所優先 (place preference) と 過剰歩行 (5、2,000ppm 投与群) 中脳の $\mu$ -オピオイド受容体 mRNA に変化なし。	Mizuo ら 2004a.	T-84
ラット Sprague- Dawley	混餌 妊娠 15 日・ 出生後 10 日	0、60、600、3,000 ppm (原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、 50、250 mg/kg 体重 /日)	母及び児 (F <sub>1</sub> 世代の雌雄) の体重 増加の抑制 (3,000ppm 投与群) 肛門生殖突起間距離、思春期前の 臓器重量、思春期の年齢、発情周 期、成獣の病理組織、視索前野の 性的二形成核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	T-64
マウス Ddy	混餌 交配・離乳ま で	0、2,000mg/kg (EFSA 換算 250mg/kg 体重/日)	辺縁前脳において 7-OH-DPAT に よるドーパミン D3 受容体介在性 G タンパク活性化の減衰。この処 置はこの領域におけるドーパミン D3 受容体リガンドである PD128907 の B(最大)値の低下も 引き起こした。 周縁前脳及び中脳下部におけるド ーパミン D3 受容体の mRNA 発現 に、変化なし。	Mizuo ら 2004b	T-252
ラット Sprague- Dawley 雄 12	強制経口 出生後 23 日 -53 日まで	100 mg/kg 体重/日	性的成熟の遅延。 精巣障害による精子形成障害。 腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	T-67
ラット F344	経口 妊娠 10 日・ 出生後 20 日	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化 なし。 母胸腺重量の低下 (400 mg 投与 群)。 F <sub>1</sub> 出生後 84 日の体重増加の抑制 (400mg 投与群)。 F <sub>1</sub> 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。	Negishi ら 2003	T-53

			回避試験において、一貫した反応なし。		
マウス ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は出生 後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの児の数 に変化なし。 モルヒネによる過剰歩行の誘発 (器官形成期間〔妊娠 7-14 日〕及 び授乳期間〔出生後 0-20 日〕の曝 露群)	Narita ら 2007	T-86
ラット Sprague- Dawley	皮下 出生後 1,2 日目	100mg/kg 体重/日	視索前野の性的 2 型核 (SDN-POA) 又は視床下部の前 腹側室周囲核の容量には影響な し。 チロシン・ヒドロキシラーゼ (TH) の免疫反応細胞の脱雄性化、ER $\alpha$ /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 の文献を選択する際の留意点

○動物実験における一般的留意点

分類	項目	備考
研究体制	実験規模	試験結果の生物学的妥当性、再現性、統計学的な比較検討及び用量反応関係に関する評価を保証するため、試験群の構成や 1 群当りの動物数が適切に設定されているか。
	個体別データの 入手可能性	研究結果を評価者が再現できるのであれば、より信頼性の高い評価が可能となる (FDA では、この項目に高い優先順位を与えている)。
研究内容	被験物質 (BPA) に関する記載	被験物質に関する基礎的情報 (入手先, ロット, 純度等) が適切に記載されているか。
	被験物質 (BPA) の曝露	リスク評価に適切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</i> / <i>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ターゼ活性低下に起因する雄の行動的雌化等）の発現を根拠にヒトへの障害性を論じていないか。
実験動物の制御	遺伝学的統御	特殊な遺伝子操作を施した実験動物（ERKO等）を用いていないか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性，②発達毒性，③神経毒性，④発がん性について，各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

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

## 本評価書中で使用した略号については次にならった

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

## 1 &lt;参照&gt;

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 $\alpha$  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](http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf).  
28  
29  
30
- 31 ECB: Updated European Risk Assessment Report. 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol-A).  
32 2008.  
33 [http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola\\_add\\_325.pdf](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](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](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 $\beta$ -estradiol with estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and ER $\beta$ . 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 <sup>14</sup>C-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, Smits 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 NTP: NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and  
35 B6C3F1 mice. 1982.  
36
- 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- $\alpha$  in human RSa cells. *Mut. Res.* 2001;  
 20 490:199-207.  
 21
- 22 Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki 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, Ikezuki 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