

ビスフェノール A (BPA) に関する 健康影響について

中間とりまとめ

生殖発生毒性等に関する ワーキンググループ

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	要約	5
6	I. リスク評価を行う目的	6
7	II. 評価対象物質の概要	7
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式	7
9	2. 物理化学的特性	7
10	3. 生産量	7
11	4. 用途	7
12	5. 各国規制	8
13	(1) 国内規制	8
14	(2) 米国	8
15	(3) E U	8
16	(4) カナダ	8
17	6. 環境中への排出量	9
18	III. 安全性に係る知見の概要	9
19	1. 体内動態	9
20	(1) 吸収	9
21	(2) 分布	9
22	(3) 代謝	10
23	(4) 排泄	11
24	2. 低用量影響と高用量影響	12
25	3. 実験動物等における影響	13
26	(1) レセプター結合に関する <i>in vitro</i> 試験における影響	13
27	(2) 高用量における影響	13
28	①急性毒性試験	13
29	②亜急性毒性試験	14
30	③内分泌系及び生殖系への影響	14
31	④遺伝毒性試験	15
32	⑤発がん性試験	16
33	⑥免疫毒性試験	17
34	(3) 低用量における影響	17
35	①急性毒性試験	17
36	②亜急性毒性試験	17
37	③内分泌系及び生殖系への影響	18
38	a. 生殖発生毒性	18
39	b. 発達毒性	20
40	④発がん性試験	22

1	⑤免疫毒性試験	22
2	⑥発達神経毒性試験	23
3	4. ヒトにおける影響	25
4	5. ヒトに対する曝露量の推定	26
5	IV. 国際機関等の評価	30
6	1. 国際がん研究機関 (IARC)	30
7	2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)	30
8	(1) 経口 RfD	30
9	(2) 発がん性	30
10	3. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム	30
11	4. FDA	30
12	5. 欧州委員会	31
13	6. カナダ保健省・環境省 (Health Canada/Environment Canada)	31
14	V. BPA によるヒトへの健康影響の中間とりまとめ	32
15	1. 評価に際しての基本的な考え方	32
16	2. 安全性に係る知見のまとめ	34
17	(1) 高用量 (>5 mg/kg 体重/日) における内分泌系及び生殖系への影響 ..	34
18	(2) 低用量 (≤5 mg/kg 体重/日) における内分泌系及び生殖系への影響 ..	35
19	3. 実験動物における影響のとりまとめ	37
20	(1) 高用量	37
21	(2) 低用量	37
22	4. 実験動物における知見のヒトへの外挿性	39
23	(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違	39
24	(2) ヒトへの外挿性	39
25	5. 結論	39
26	6. 今後の課題	40
27	<略号>	51
28	<参照>	52
29		
30		
31		
32		

1 <審議の経緯>

2
3 2008 年 7 月 8 日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請(厚生労働省
4 発食安第 0708007 号)、関係書類の接受
5 2008 年 7 月 10 日 第 246 回食品安全委員会(要請事項説明)
6 2008 年 8 月 27 日 第 10 回器具・容器包装専門調査会
7 2008 年 9 月 25 日 第 1 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
8 2008 年 10 月 23 日 第 2 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
9 2008 年 11 月 21 日 第 3 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
10 2009 年 2 月 20 日 第 4 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
11 2009 年 6 月 8 日 第 5 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
12 2009 年 7 月 28 日 第 6 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
13 2009 年 11 月 12 日 第 7 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
14 2010 年 2 月 15 日 第 8 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
15 2010 年 5 月 26 日 第 9 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ

16
17 <食品安全委員会委員名簿>

18 (2009 年 6 月 30 日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2009 年 7 月 1 日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*: 2009 年 7 月 9 日から

19
20 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

21
22 (2009 年 9 月 30 日まで)

23 井口 泰泉
24 河村 葉子
25 川本 伸一
26 渋谷 淳
27 清水 英佑

28 寺本 敬子
29 長尾 哲二
30 中澤 裕之
31 那須 民江
32 能美 健彦

33 広瀬 明彦
34 堀江 正一
35 山添 康
36 渡辺 知保

1 (2009 年 10 月 1 日から)

2 井口 泰泉

3 河村 葉子

4 川本 伸一

5 渋谷 淳

6 清水 英佑

7 遠山 千春

8 中江 大

9 長尾 哲二

10 那須 民江

11 能美 健彦

12 広瀬 明彦

13 山添 康

14 横井 毅

15 吉田 武美

16 渡辺 知保

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 (専門委員)

22 井口 泰泉*

23 渋谷 淳*

24 遠山 千春†

25 長尾 哲二*‡

26 那須 民江*

27 納屋 聖人‡

28 広瀬 明彦*

29 山添 康*

30 (専門参考人)

31 青山 博昭

32 岸 玲子

33 堤 治

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44 * 器具・容器包装専門調査会

45 † 2009 年 10 月 1 日から器具・容

46 器包装専門調査会

47 ‡ 農薬専門調査会

48

49

50

要約

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防蝕塗装等に使用されるエポキシ樹脂の原料である。ポリカーボネート製の食器、容器、玩具及び食品缶詰のエポキシ樹脂による内面塗装からの溶出が、ヒトの主要な BPA 曝露源とみなされている。

1997 年頃から、BPA への曝露により内分泌系及び生殖系への影響があることが指摘され、これらの影響に関する試験結果が数多く報告されている。BPA 曝露により、ヒトの生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、げっ歯類を使った動物実験では、妊娠又は授乳中に高用量の BPA 曝露を受けた児動物において、思春期遅延、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。また、近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極めて低い用量の BPA 曝露によって、思春期の早発及び遅発、神経や行動への影響、乳腺や前立腺への影響などが報告されている。

これらの報告において観察された影響を TDI 設定の根拠となる NOAEL もしくは LOAEL を導くためのデータとして用いるかどうかについて、「BPA に関する選択した論文を評価する際の留意点 (表 2)」に基づき検討した。

実験動物における BPA の低用量曝露による影響については、生体における適応の範囲に属する影響から、毒性影響とみなすべき影響まで広範にわたっているが、用量反応関係についての知見が不十分であること及び試験結果の再現性が十分に担保できないことに留意する必要がある。また、現時点における知見を鑑みると、最近海外の政府機関で採用されている NOAEL 5 mg/kg 体重/日より低い用量の BPA 曝露によって、実験動物を用いた試験系で軽微な影響が顕れる可能性に注視する必要がある。

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

また、今後のヒトでの最終的なリスク評価のためには、動物実験のみならず、ヒトで感受性が高いと考えられる妊娠中の女性、胎児及び乳幼児を対象に、継続的に曝露量に関するデータを収集するとともに前向きコホート研究など疫学的に妥当な研究デザインで BPA の生殖次世代影響について胎児期曝露のリスク評価の知見を集積することが重要である。

I. リスク評価を行う目的

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防蝕塗装等を使用されるエポキシ樹脂の原料である。ポリカーボネート製の食器、容器、玩具及び食品缶詰のエポキシ樹脂による内面塗装からの溶出が、ヒトの BPA 曝露の主要な曝露源とみなされている。

1993 年、我が国において、BPA の最小毒性量 (LOAEL) を 50 mg/kg 体重/日として、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、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び容器包装からの BPA の溶出試験規格は、2.5 µg/mL 以下に定められた。

BPA の曝露により内分泌系及び生殖系への影響があることが、1997 年頃から指摘され、その後、これらの影響に関する試験結果が数多く報告されている。BPA 曝露により、ヒトの生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、げっ歯類を使った動物実験では、妊娠又は授乳中に高用量の BPA の曝露を受けると児動物において、思春期遅延、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。また、近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極めて低い用量の BPA 曝露によって、思春期の早発及び遅発、神経や行動への影響、乳腺や前立腺への影響などが報告されている。しかし、これら低用量の影響についての証拠は限られており、不明な点も多く、ヒトの健康影響を評価するにあたっては国際的にも議論がある。

現在、欧米諸国及び我が国における NOAEL または LOAEL として、動物を用いた急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験結果から、5-50 mg/kg 体重/日が採用されている。

上述のように、ヒトにおいて BPA の曝露による健康影響が顕在化しているわけではない。しかし、動物実験において低用量による胎児や乳児に対する影響を示唆する新たな知見が集積されてきたことを受けて、食品安全委員会は、厚生労働省より、食品安全基本法第 24 条第 3 項の規定に基づき、BPA の食品健康影響評価を諮問された。

Ⅱ．評価対象物質の概要

1．名称・分子式・分子量・構造式

一般名：ビスフェノール A

IUPAC：＜和名＞2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン

＜英名＞2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane

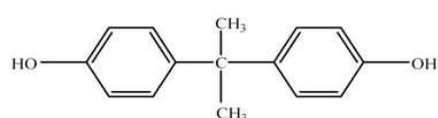
別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA

CAS No.：80-05-7

分子式：C₁₅H₁₆O₂

分子量：228.29

構造式：



2．物理化学的特性

物理的性状： 白色の薄片*

融点： 150-155 °C*

沸点： 220 °C（533 Pa）*

比重： 1.195（25/25 °C）*

蒸気圧： 5.3 × 10⁻⁶ Pa（25 °C）*

分配係数： Log Pow = 3.32（実測値）*

分解性： 加水分解性の報告なし

生分解性： 難分解（BOD = 0%, 14 日間）†

水への溶解性： 120 mg/L（25 °C）*

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

3．生産量

年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
生産量（t）	444,954	479,608	480,772	525,424	530,077	564,775

（参照 1、2）

4．用途

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

* 参照 3

† 参照 4、5

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、LOAEL 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 (参照 6)。

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、BPA の曝露量が健康へ影響を及ぼすレベルを下回っていることを裏付ける多くの証拠があるが、新しい研究結果や知見が入手できれば引き続き検討を行うとしている。また消費者に対して、心配な人はポリカーボネート製のほ乳びんの代わりにガラス製のものがあることを知って欲しいとのアドバイスをしている。

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

(3) EU

欧州食品安全機関 (EFSA) は、BPA の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と評価し、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日に設定した (参照 7)。EC 指令では食品と接するプラスチック容器・包装からの溶出を 0.6 mg/kg 以下と定めている。

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

(4) カナダ

カナダ政府は、乳幼児への低用量 BPA の影響を考慮し、予防的アプローチとして、ポリカーボネート製のほ乳びんの輸入及び販売等の禁止及び乳児用の調製乳に使用されている缶の内面塗装から BPA の溶出を可能な限り減らす指針の策定等のリスク管理案を公表した。

6. 環境中への排出量

化学物質排出把握管理促進法に基づき集計された 2007 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 1 に示す（参照 8）。

表 1. 2007 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外			
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)			
	大気	公共用 水域	土 壌	埋 立	廃棄物	下水 道	対象 業種	非対象業 種	家庭	移動体
排出・ 移動量	355	720	0	0	151,105	53	2,029	0	0	0
各排出量 合計	届 出 排 出 量 合 計 : 1,075(kg/年)						届出外排出量合計 : 2,029 (kg/年)			
総排出量	3,104 (kg/年)									

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

Fischer344 (F344) ラットに 10、100 mg/kg 体重の ^{14}C -BPA を経口、腹腔内投与あるいは皮下に単回投与した試験（参照 9、10）において、血中 BPA 濃度は強制経口投与後 15 分でピークに達し、BPA が消化管から速やかに吸収されることが示された（参照 11）。

また、10 週齢の雄の Wistar ラットに 10 mg/kg 体重の 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 (BPAG) として血液に検出された。投与後 3 時間で BPAG 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（参照 12）。さらに、雌の DA/Han ラットに 10、100 mg/kg 体重の BPA を単回強制経口投与した試験においても、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（参照 13）。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（参照 11）。

ヒトでは、BPA は胃腸管から吸収され、血中から速やかに消失する（半減期 3.7 時間）ことが報告されている（参照 11、14）。

(2) 分布

雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に ^{14}C で標識した BPA (4,4'-isopropylidene-2- ^{14}C -diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane) の 10、100 mg/kg 体重を強制経口、腹腔内又は皮下投与した試験において、その体内動態は投与経路及び雌雄で異なるとされている。BPA 100 mg/kg 体重を投与した時、雄については、経口投与後 5 分、皮下投与後 15 分、腹腔内投与後 30 分、雌については、

1 経口投与及び皮下投与後 15 分、腹腔内投与後 45 分で血中濃度は最高となる（参
2 照 9）。

3 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
4 が、胎盤や母乳を介して、胎児や出生児にも移行することが示されている（参照
5 15、16、17、18）。

7 (3) 代謝

8 ラットにおける、生体利用率と血漿中の放射能活性は、皮下投与が最も高く次
9 に腹腔内投与であり、経口投与では顕著に低いことが示されている。これは BPA
10 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
11 考えられる。

12 血漿中の放射能活性を示す代謝物は、強制経口投与では主としてグルクロン酸
13 抱合体であるが、腹腔内投与及び皮下投与では主として未変化の BPA がみられ
14 る。腹腔内投与と皮下投与ではこの他 4 種の代謝物が検出されている。過去の試
15 験で報告された水酸化物は少量しか検出されておらず、水酸化は他の代謝経路が
16 飽和した後に起こることが推測されている（参照 5、9）。

17 ラットに BPA を 200 mg/kg 体重単回腹腔内投与した試験及び 200 mg/kg 体重
18 /日で 4、8、12、16 日間強制経口投与した試験では、肝臓において DNA と共有
19 結合することが示されている（参照 5、19）。これらの結果から BPA は肝臓で
20 5-ヒドロキシビスフェノールに代謝された後に反応性代謝物であるビスフェノ
21 ールセミキノン及び 4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ、DNA と結合すること
22 が推察されているが、DNA との共有結合指数の計算からこの反応は強くないた
23 め発がんには至らないと推論されている（参照 5、20）。カニクイザルに、¹⁴C
24 で標識した少量の BPA（100 µg/kg 体重）を経口投与した結果、血中放射活性の
25 半減期は雄で 13.5 時間、雌で 14.7 時間であり、腸で速やかに吸収されてグルク
26 ロン酸抱合体(主にモノグルクロニド)に代謝され、24 時間以内にその大部分が、
27 尿中に排泄された（参照 15、21）。一方、同用量を雄ラットに強制経口投与した
28 ところ、血中放射能活性の半減期は、44.5 時間でサルと比べて大幅に長かった。
29 これは、ラットではグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄があり、腸肝循環によって
30 半減期が長くなったものと考えられており（参照 15、22）、減少傾向にあった血
31 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を示した
32 という結果がラットで報告されている（参照 12、13、15）。ラット、マウス、ヒ
33 トの肝細胞の培養試験では、BPA 代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであっ
34 た（参照 15、23）。また、ヒトでは、ボランティアに重水素で標識した少量の
35 BPA（5490 µg/kg 体重）を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドがみら
36 れただけで、BPA は未検出であった。グルクロニドの血中濃度は約 80 分でピー
37 クに達し、投与後 24-36 時間には未検出となり、投与した全量が尿中に排泄され、
38 半減期は血中で 5.3 時間、尿中で 5.4 時間であり、ラットでみられた腸肝循環は
39 ヒトではみられなかった（参照 15、24）。

1 (4) 排泄

2 ラットにプロピル基の ^{14}C で C-2 位を標識した BPA を 800 mg/kg 体重で単回
3 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、
4 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
5 素としては検出されていない。投与後 2 日には尿中及び糞中への排泄量が投与量
6 の 80%に達し、投与後 8 日にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は
7 約 1 日と推定されている(参照 5、20、25)。

8 雌雄の F344 ラット(8-9 週齢)に ^{14}C で標識した BPA の 10、100 mg/kg 体
9 重を強制経口、腹腔内又は皮下投与した試験では、標識された BPA の排泄は速
10 やかで腹腔内、皮下投与では投与後 72 時間以内、経口投与では 18 時間以内に検
11 出限界未満となった。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
12 排泄されその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っ
13 た。また、尿中への排泄はいずれの投与経路においても雌で約 2 倍高くみられた。
14 BPA とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与後 7 日には皮下、腹腔内及
15 び経口の各投与経路で各々投与放射エネルギーの 1.3 %、0.8 %、0.4 %となっていた(参
16 照 5、9)。

17 F344 ラット及び SD ラットの雌に、 ^{14}C で標識した BPA (100 mg/kg 体重)
18 を強制経口投与した試験では、両系統とも放射能活性の 90%以上が排泄されたも
19 のの、F344 ラットでは尿中 42%、糞中 50%、体内残留 1.1%であったのに対し、
20 SD ラットではそれぞれ 21、70、1.4%で、尿への排泄割合に系統の違いによる
21 差がみられた(参照 15、16)。

22 ヒトでは、男性 259 人、閉経前女性 80 人、閉経後女性 75 人の尿中 BPA を計
23 測したところ、男性の尿中 BPA 濃度(26.50 $\mu\text{g/g cr}$)は閉経前女性(7.72 $\mu\text{g/g cr}$)
24 の 3 倍以上の値であり、尿中 BPA 濃度は喫煙、アルコールの消費、教育レベル、
25 運動量によって変化はなかった。また、尿中 BPA 濃度と酸化ストレス又は炎症
26 のマーカー濃度の関係を調べたところ、閉経後女性の尿中 BPA 濃度は、尿中
27 Malondialdehyde、8-Hydroxydeoxyguanosine 濃度と全てのモデルで相関があ
28 り、血清 C-reactive protein 濃度も一つのモデルで有意な相関が観察された。男
29 性及び閉経前女性では尿中 BPA 濃度と酸化ストレス又は炎症のマーカーとの相
30 関は観察されなかった(参照 26)。

2. 低用量影響と高用量影響

冒頭（I. リスク評価を行う目的）で述べたように、内分泌かく乱作用が疑われる化合物（特にエストロゲン様作用を持つ化合物）には、これまでの毒性試験で NOAEL と判断された用量より低い用量でも生体に対して何らかの影響を及ぼすのではないかとの懸念が持たれている。このような影響の科学的妥当性や毒性学的意義に関して国内外で専門家により検討がなされてきた。これらの議論に際しては、「従来の毒性試験で得られた NOAEL 以下の用量又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」が主たる対象とされた。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影響は、それらが悪影響かどうかを問わず、低用量影響と記載されている点である。したがって、仮に何らかの低用量影響が検出されたとしても、それが悪影響（障害性の変化）でなければ NOAEL を見直す必要は生じない。

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

BPA の影響を評価するにあたっては、最近海外の政府機関で採用されている NOAEL 5 mg/kg 体重/日の用量を基準として（参照 27）、動物にそれ以下の用量を投与することによって引き起こされたと考えられる影響を「低用量影響」として記載する。一方、5 mg/kg 体重/日を超える用量で引き起こされる影響については、便宜的に「高用量影響」と記載する。

また、内分泌系及び生殖系に関する多くの情報の中には、BPA の毒性評価を意図して実施された研究結果に加え、エストロゲン様作用を持つ BPA 以外の物質の

研究結果に関するものなど、広範囲の研究結果が含まれる。これら膨大な試験データをを用いて統一的にリスク評価を行うためには、一貫性のある基準で知見を整理することが重要である。そこで、本中間とりまとめでは、内分泌系及び生殖系に関する生殖発生毒性、発達毒性及び神経毒性に焦点を絞り、表 2 に示す「BPA に関する選択した文献を評価する際の留意点」を定め、EFSA、Environment Canada、Health Canada、NTP-CERHR 及び FDA 等の海外の評価機関における評価並びに国内外の最新の論文について、整理し、評価することとした。

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 3)

BPA は、受容体結合試験において、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 (E₂) の 1/500-1/15,000) (参照 5、28、29、30、31)。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 (E₂ の 1/600-1/130,000) (参照 5、28、31、32、33、34、35、36、37)。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 EC₅₀ 値は 3.1×10⁻⁶ M であり、E₂ (EC₅₀ 値: 1.2×10⁻¹⁰ M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (参照 5、28)。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 (参照 5、38、39、40、41)。

(2) 高用量における影響

①急性毒性試験 (表 4)

げっ歯類の経口、経皮、腹腔内、皮下投与による LD₅₀ は種 (マウス、ラット、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 1,600-5,200 mg/kg 体重と、比較的大きな値が報告されている (参照 5、20)。

表 4 急性毒性試験

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

*: 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) を 103 週間混餌投与した試験は、投与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 マウスに BPA (雄：0、1,000、5,000 ppm、雌：0、5,000、10,000 ppm) を混餌投与した試験では、雌雄とも 5,000 ppm 及びそれ以上の投与群で体重減少が認められた。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。両種ではラットの方が敏感であり、体重減少を認めた実験結果に基づき LOAEL (最小毒性量) を 50 mg/kg 体重/日 (1,000 ppm) と換算した (参照 42)。

上記の 2 年間投与試験よりも低い投与量で影響が観察された試験として、F344 ラットにおける 91 日混餌投与試験がある。この試験では、200 ppm 以上の全ての投与群 (13 あるいは 25 mg/kg 体重/日に相当；経産省と EC で換算が異なる) で、雄では盲腸の拡張及び膀胱内の硝子状塊が観察された。雌では 500 ppm 以上の投与群で盲腸の拡張が観察された (参照 42)。

③内分泌系及び生殖系への影響

マウスを用いた混餌投与試験については、ICR マウスに BPA (0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日) の 2 世代混餌投与を行った試験では、600 mg/kg 体重/日投与群において、腎及び肝重量の増加、包皮分離のわずかな遅延、親世代の精巣上体精子濃度の減少が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝臓に小葉中心性肥大が認められた。交尾率、妊娠率、卵巣の原始卵胞数、発情周期、交尾までの日数、出生児の性比、出生児の生存率、精巣及び前立腺を含む主要臓器の病理組織学的所見等に変化は認められなかった。全身毒性に関する NOAEL を肝臓への影響に基づき 5 mg/kg 体重/日、発達毒性及び生殖毒性に関する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている (参照 43)。

ラットを用いた強制経口投与試験については、Donryu ラットに BPA (0、0.006、6 mg/kg 体重/日) を妊娠 2 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、母動物及び出生児の体重、一腹あたりの出生児数、生殖器官の形態、膣開口日齢、子宮重量、卵子数、血清 FSH 及び LH 濃度等に影響は認められなかった (参照 44)。

SD ラットに BPA (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、母動物の体重、分娩後 21 日の母動物の臓器重量、出生児数に影響は認められなかった。出生児においても、1 日齢及び 7 日齢の体重、10 日齢の雌の性的二型核の体積、膣開口日齢及び開口日齢の体重、性周期開始日齢、4 ヶ月齢の性周期、6 ヶ月齢の性行動、6 ヶ月齢の雄の生殖臓器重量等に影響は認められなかった (参照 45)。

SD 系及び Alderley Park (AP) ラットに BPA (0、20、100 µg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から 21 日まで強制経口投与した試験では、AP ラットにおける 50 mg 投与群でのみ、1 日精子産生量の減少、膣開口日齢の遅延が認められた。その他の群では、前立腺及び子宮などの生殖臓器重量、肛門生殖突起間距離等に影響は認められなかった (参照 46)。

SD ラットに BPA (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から 20 日まで強制経口投与した試験では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物の体重減少及び体重増加抑制、雄の出生児に肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠不成立、着床後の胚吸収率の増加、出生児の体重増加抑制、生存児数の減少、胸部位において骨化中心数の減少が認められたが、黄体数、着床数、出生児の形態に影響は認められなかった (参照 47)。

SD ラットに BPA (0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日) を 91 日齢から 97 日齢まで強制経口投与し、3 種の実験動物用飼料を用いた試験では、1 日精子産生量、精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった (参照 48)。

また、ラットを用いた混餌投与試験について、SD ラットに BPA (0、0.015、0.3、4.5、75、750 ppm ; 0、0.001、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体重/日) の 3 世代混餌投与を行った試験では、500 mg/kg 体重/日投与群で出生児の体重減少及び体重増加の抑制、一腹あたりの生存児数の減少、腎絶対重量の減少、腎尿管の変性、肝における慢性炎症、膣開口日齢の遅延が認められた。これらの変化のうち、膣開口日齢の遅延については、体重増加抑制によるものと考察されている。また、500 mg/kg 体重/日において、F₁ 雄ラットの精巣上体の精子濃度の低下、F₃ では精巣の 1 日精子産生量の低下が認められたが、F₀ 及び F₂ にはいずれも影響はみられなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、すべての世代の雄で肝絶対重量の低下、包皮腺分離時期の遅延が認められた。精巣重量の減少は、用量反応関係が認められなかった (0.001 mg 投与群 : F₃、0.02、50 mg 投与群 : F₂、F₃、500 mg 投与群 : F₁-F₃) (参照 49)。

その他の生殖・発生毒性試験の概要について、表 5 に示した。

④遺伝毒性試験

BPA は、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 (BPA: 5-60 µg/mL) 及びチャイニーズハムスター V79 細胞 (BPA: 0.1-0.2 mM) を用いた遺伝子突然変異試験で S9 の存在下、非存在下において陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 の存在下では、細胞毒性を示す濃度 (20-40 µg/mL) において染色体異常誘発の報告があったが再現性はなかった。また、BPA (10-30 µg/mL) はラット培養肝臓上皮細胞 (RL1 細胞) を用いる染色体異常試験で陰性であった (参

照 10)。ただし、BPA (0.1-10 $\mu\text{g/mL}$) はヒト RSa 細胞に対しては変異原性が陽性とされている (参照 50)。ICR マウスに BPA (0、500、1000、2000 mg/kg 体重) を単回投与し小核出現の頻度を測定したが、小核頻度の増加はみられず、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陰性であった。シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞に BPA (25-200 μM) を曝露した際に、異数性細胞の出現がみられており、BPA については異数性細胞を誘発する作用があると判断されている (参照 10)。BPA (0.4 mM) は CHO-K1 細胞に異数性細胞を誘発し、高用量で姉妹染色分体交換 (SCE) 及びコメットアッセイ陽性の結果を与えた (参照 51)。BPA (50-200 μM) 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 (参照 10)。BPA (30 μM) を雌マウスに慢性曝露した実験から、BPA は体細胞及び卵巣に対して異数性細胞を誘発する可能性が示唆された (参照 52)。しかし、BPA (0、50 ng/mL、10 $\mu\text{g/mL}$) はマウスの卵巣に減数分裂の停止を起こすが、異数性細胞は誘発しないとする報告がある (参照 53)。BPA をペルオキシダーゼ存在下あるいは P450 存在下でラット DNA と反応させると、DNA 付加体が形成されたことから、BPA の代謝物は DNA と反応するが、その作用は弱いと考えられている (参照 20)。SD ラットに BPA を投与し肝臓の DNA 付加体形成を調べると、完全に同定はできなかったが、複数の付加体が検出された (参照 10)。

BPA は *in vitro* において、ペルオキシダーゼ存在下で DNA に付加体を形成するほか、微小管の形成阻害、異数性細胞の出現を誘発することが認められているが、細菌や哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験や染色体異常試験で陰性となっており、DNA の損傷は突然変異 (発がん) に結びつくとは考えにくい。ラットに BPA を経口投与すると肝臓に DNA 付加体が形成されるが、骨髓細胞の DNA 損傷を観察した *in vivo* 小核試験は陰性であり、動物試験における有意な腫瘍発生率の増加は観察されていない。肝臓における DNA 付加については生成物が明らかとなっておらず、異数性細胞誘発については *in vitro* 試験の結果に限られており、哺乳類細胞に対する変異原性や異数性誘発について陽性の結果が得られていないため、ヒトの健康に影響は与えないと考察されている (参照 10)。

⑤発がん性試験

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 (参照 42)。

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢) に BPA (雄 : 0、1,000、5,000 ppm [=0、150、750 mg/kg 体重/日]、雌 : 0、5,000、10,000 ppm [=0、750、1500 mg/kg 体重/日]) の 2 年間混餌投与を行った試験では、雄の 1,000 ppm 投与群で白血病及びリンパ腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、用量に依存した発生数の増加はみられなかった。雄の両投与群で、肝臓の多核巨大肝細胞の用量に依存した発生頻度の増加を認めたが、肝腫瘍の発生頻度に増加はみられなかった。雌では投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった。また、雄の 5,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で体重減少がみられている (参照 42)。

F344 ラットに BPA (0、0.05、7.5、30、120 mg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から

分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、120 mg/kg 体重/日投与群の母動物の体重増加が抑制された。妊娠期間、着床数、新生児数及び性比に影響は認められなかった。5 週齢の雄の出生児に発がん物質 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) を皮下投与し、DMAB により誘発される副生殖腺（前立腺と精嚢）の増殖性病変に対する、妊娠期と授乳期の BPA 曝露による修飾作用を検討した結果、発がんの増強を認めなかった。また、BPA 単独投与された雄の出生児の体重、前立腺重量、精巣重量、精巣上体重量に影響は認められなかった（参照 54）。

F344 ラット（雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢）に BPA（雄：0、1,000、2,000 ppm [=0、74、148 mg/kg 体重/日]、雌：0、1,000、2,000 ppm [=0、74、135 mg/kg 体重/日]）の 2 年間混餌投与を行った試験では、雄の 2,000 ppm 投与群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 F344 ラットの雄に高い頻度でみられるため、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（参照 42）。なお、この 1,000 ppm の投与量は、米国 EPA がリスク評価を行う際に、50 mg/kg 体重/日と換算し直している。

⑥免疫毒性試験

BALB/c マウス（6 週齢、雌）に、沈降性ミョウバン OVA（100 µg）で免疫化後、14 日目から 20 日まで 1 日おきに BPA(0、100 mg/kg 体重)を腹腔内投与、実験 21 日目に沈降性ミョウバン OVA（100 µg）で免疫化した。BPA 投与群は concanavalin A 存在下のリンパ球増殖に障害が観察された（参照 55）。

Leishmania 感受性 BALB/c 雄マウス及び *Leishmania* 耐性 C57BL/6 マウスに BPA（5.7、11.4、22.8、45.6 mg/kg bw）を皮下投与した後、*Leishmania* に感染させた試験では、用量依存的に足蹠腫脹が増加した。また、CD4+リンパ細胞に対する CD4+CD25+細胞の割合の増加が認められた（参照 56）。

（３）低用量における影響

①急性毒性試験

10 µg/kg 体重の BPA をマウスに単回腹腔内投与した場合に、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（参照 57）。

②亜急性毒性試験

酸化ストレスの亢進を示唆したものとして、Wistar ラットに BPA（0、0.2、2、20 µg/kg 体重/日）を 30 日間経口投与したところ、全ての投与群の肝ミトコ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（参照 58）。

③内分泌系及び生殖系への影響

a. 生殖発生毒性

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（参照 59）。

マウスを用いた経口投与試験について、CF-1 マウスに BPA（0、2、20 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7 匹）を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、6 ヶ月齢の雄の出生児に前立腺重量の増加が認められた。マウスはポリプロピレンのケージで飼育され、マウス用の飼料を与えられている（参照 30）。

CF-1 マウスに BPA（0、2、20 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7 匹）を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、2 µg/kg 体重/日の投与群の出生児で、用量反応関係のない体重増加の抑制、前立腺重量の増加、精巣上体重量の減少が認められた。20 µg/kg 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認められた。マウスはポリプロピレンのケージで飼育され、マウス用の飼料を与えられている（参照 60）。

Nagel ら（参照 30）、vom Saal ら（参照 60）の成績を確認するために追試が行われた。実験は Nagel ら（参照 30）の方法に従って実施された。CF-1 マウスに BPA（0、2、20 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 7-8 匹）を妊娠 11 日から 17 日に経口投与したところ、2 µg/kg 体重/日以上投与群の出生児の雄に精巣の絶対重量の増加、一日精子産生量の増加が認められたが、前立腺重量は変化しなかった。出生児の雌の生殖臓器重量及び膣開口日齢に影響は認められなかった（参照 61）。

Nagel ら（参照 30）、vom Saal ら（参照 60）の成績を確認するために追試が行われた。実験は Nagel ら（参照 30）の方法に従って実施された。CF-1 マウスに 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、一腹あたりの出生児の数、生存率に差はなく、出生児の精子産生数に変化はなく、脳、腎臓、肝臓、精巣上体、包皮、前立腺、精囊、精巣の重量と組織に影響は認められなかった。F₁ で 20、200 µg/kg 体重/日投与群の 90 日齢における体重増加が認められた（参照 62）。

Nagel ら（参照 30）、vom Saal ら（参照 60）の成績を確認するため、エストロゲンに対する感受性が CF-1 マウスよりも高いことが報告されている C57BL/6N マウスを用いた実験が行われた。C57BL/6N マウスに BPA（0、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 10 匹）の妊娠 11 日から 17 日に強制経口投与した試験では、雄の出生児の精囊重量に用量反応関係はなく、精巣と精巣上体の絶対重量及び比重量においても変化は認められなかった。精子密度、精巣、精囊、前立腺、精巣上体の病理組織学的所見においても影響は認められなかった。飼料、飲用水、床敷の植物エストロゲンが分析され、ゲニステイン、ダイゼインの濃度は 0.5 mg/100g 未満であったと記載されている

(参照 63)。

ICR マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、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 ら (参照 30) と同じ) した試験では、出生児の 8 週齢及び 12 週齢で精巣比重量が低下したが、用量反応関係は認められなかった。また、8 週齢で雄の攻撃性の増加が認められたが、12 週齢で変化はなかった。血清テストステロン濃度についても変化はなかった (参照 64)。

CF-1 マウスに BPA (0、2.4 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 21 匹) の妊娠 11 日から 17 日まで経口投与した試験では、雌の出生児に、22 日齢における体重の増加、性周期開始時期の早期化が認められた (参照 65)。

Swiss マウスに BPA (0、5、25、100 µg/kg 体重/日[†]、BPA の純度は 97%、各群の動物数は 10 匹) を雄に 30 日間強制経口投与し、未投与の雌と交配させた試験では、25 µg/kg 体重/日以上 of 投与群で雌の妊娠率の低下、全投与群で胚吸収数及び胚吸収率の増加が認められたが、着床数、生存児数に影響はなかった。雄では、25 µg/kg 体重/日以上 of 投与群で 1 日精子産生量の減少、精巣及び精巣上体の精子数の減少が認められた。用量反応関係のない精巣の絶対重量の減少、比重量の増加が認められたが、精巣上体及び包皮腺の重量に影響はなかった (参照 66)。

また、マウスを用いた非経口投与試験について、ICR マウスに BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から分娩 (妊娠 20 日) まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、雌の出生児で膈開口日齢について有意な影響は認められなかったが、3 ヶ月齢で発情期の延長が認められた。飼料の種類は記載されていないが、飼料メーカーの分析及びケージと床敷の E-SCREEN 分析において、エストロゲン活性は陰性であった (参照 69)。

ICR マウスに BPA (0、25、250 ng/kg 体重/日、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から分娩後 4 日まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、卵巣摘出したマウスにおいて、E₂ への乳腺感受性の増大等の乳腺の細胞及び組織レベルの影響が認められた。飼料やケージの種類の記載はないが、飼料、ケージ、床敷のエストロゲン活性分析 (E-SCREEN 分析) は無視できるレベルであった (参照 70)。

ラットを用いた強制経口投与試験について、SD 雄ラットに BPA (0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg 体重/日、BPA の純度は 99.6%、各群の動物数は 5 匹) を 13 週齢から 6 日間強制経口投与した試験では、18 週齢時点の全投与群で 1 日精子産生量の減少が認められた (参照 71)。

ラット母動物に対する強制経口投与試験について、SD ラットに BPA (0、0.2、

[†] 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。(参照 27、67、68)

2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99.9%、各群の動物数は 25 匹) の強制経口投与を行った 2 世代繁殖試験では、体重、生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、繁殖、妊娠期間、着床数、F₁ 及び F₂ の生後発達及び性成熟、オープンフィールドテスト、水迷路試験、病理組織学的所見等に BPA 投与に関連した影響は認められなかった。肛門生殖突起間距離等一部の影響は、対照群といずれかの投与群との間に有意な差がみられたが、その差は僅かであり、世代間に一貫性が認められないことから、BPA 投与との関連や毒性学的意義を示すものではなかった。飼料、飲用水、床敷に含まれる BPA の濃度が分析され、いずれも検出限界(飼料、床敷は<0.003 µg/g、飲用水は<0.03 µg/g) 未満であった(参照 72)。

Long-Evans (LE) ラットに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 13-29 匹) を妊娠 7 日から分娩後 18 日まで母動物に強制経口投与した試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起間距離等に影響は認められなかった(参照 73)。

Holtzman ラットに妊娠 12 日から分娩後 21 日まで BPA (0、1.2、2.4 µg/kg 体重/日) を強制経口投与した試験では、F₁、F₂ 及び F₃ において、ステロイド受容体コアクチベーター等の発現の変化が観察された(参照 74)。

ラット母動物に対する飲水投与試験について、Wistar ラットに BPA (0、0.01、0.1、1.0、10 ppm、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 28 匹 [=最高用量群 0.775–4.022 mg/kg 体重/日]) の交配前 14 日から分娩後 22 日まで飲水投与した試験では、体重、出生児数、生存率、出生児の精巣・前立腺等の絶対及び比重量、1 日精子産生量、精巣の組織に影響は認められなかった(参照 75)。

ラットを用いた皮下投与試験について、LE ラットの新生児に BPA (50 µg/kg、50 mg/kg 体重/日)、4,4',4''- (4-Propyl-[1H]-Pyrazole-1,3,5-triyl) Trisphenol (PPT ; ERα のアゴニスト : 1 mg/kg 体重/日)、Estradiol Benzoate (EB ; 陽性対照 : 25 µg/kg 体重/日) を 0 日齢から 3 日齢まで皮下投与した試験では、50 µg/kg 体重/日投与群において、膣開口日の早期化が認められた。また、膣開口日後 15 週目までに正常な性周期が観察されたラットの割合は低投与量で 33%、高投与量で 86%であった。卵巣においては、用量依存的に巨大胞状卵胞様細胞が増加し、黄体数は減少した(参照 76)。

Wistar 雌雄ラット (1 日齢から 5 日齢) に BPA (0、100、500 µg/ラット) を皮下投与した試験では、すべての投与群において、KISS 蛋白の mRNA 量の低下が観察された(参照 77)。

SD 雌ラットに 1 日齢から 10 日齢まで BPA (2.5-6.2、15-62 mg/kg 体重/日) を皮下投与した試験では、両投与群において、新生児ラットの下垂体の機能への影響が観察された。また、用量依存的に児ラットの成熟が促進された(参照 78)。

b. 発達毒性

マウスを用いた経口投与試験について、若齢マウス (20 日齢から 22 日齢) に

1 BPA (0、0.02、0.04、0.1 mg/kg 体重/日) を 6 日から 8 日間経口投与後、28 日
2 齢のマウスから卵母細胞を摘出した試験では、卵母細胞の減数分裂の異常が用量
3 依存的に増加が認められた。著者らは、ポリカーボネートの飼育ケージや給水ボ
4 トルは繰り返し使用する場合に損傷し、ポリカーボネートから BPA が 100-350
5 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いる (参
6 照 79)。

7
8 マウス母動物に対する経口投与試験について、ICR マウスに BPA (0、10 µg/kg
9 体重/日、各群の動物数は 6 匹) を妊娠 14 日から 18 日に経口投与した試験では、
10 背側・外側・腹側の前立腺の導管の上皮細胞の数と容積の増加、背外側の上皮細
11 胞の増殖、尿道奇形等が報告された (参照 80)。

12 ICR マウスに BPA (0、50 µg/kg 体重/日) を妊娠 16 日から 18 日まで経口投
13 与した試験では、出生体重及び雌の肛門生殖突起間距離に変化は認められなかつ
14 たが、雄では肛門生殖突起間距離が増加し、前立腺重量の増加も認められた (参
15 照 81)。

16
17 ラット母動物に対する強制経口投与試験について、LE ラットに BPA (0、2.4
18 µg/kg 体重/日) を妊娠 12 日から分娩後 21 日まで投与した試験では、90 日齢の
19 精巣重量が減少した。血清 LH 及びテストステロン濃度においては、影響は認め
20 られなかった。また、同じ試験において、BPA (0、2.4、10 µg/kg 体重/日、100、
21 200 mg/kg 体重/日) を 21 日齢から 35 日齢まで強制経口投与した試験では、血
22 清 LH 及びテストステロン濃度の減少が、2.4 µg/kg 体重/日投与群で認められた
23 が、10 µg/kg 体重/日以上投与群では認められなかった (参照 82)。

24 論文として公表されていないが、菅野らは、厚生労働科学研究事業において、
25 SD ラットに BPA (0、0.5、5、50 µg/kg 体重/日) を妊娠期から授乳期にかけて
26 強制経口投与し、雌の出生児において、0.5 µg/kg 体重/日投与群以上で、晩発性
27 の性周期異常を認めたと報告した (参照 83)。

28
29 SD ラットに BPA (0、1、10 mg/L [= 0、0.1、1.2 mg/kg 体重/日]、各群の動
30 物数は 6 匹) を妊娠 6 日から授乳期間を通して母動物に飲水投与した試験では、
31 4 日齢から 11 日齢に出生児の体重増加が認められたが、用量依存性はなかった。
32 また、1.2 mg/kg 体重/日投与群において、4 ヶ月齢から 6 ヶ月齢の発情周期の減
33 少、血漿中の LH 濃度の低下が見られた。一腹あたりの出生児の数、性比、膣開
34 口日齢及び肛門生殖突起間距離に影響は認められなかった。プラスチックの飼育
35 ケージを使用しているが、ケージからのエタノール抽出物を測定 (E-SCREEN
36 分析) した結果、エストロゲン様物質の溶出はなかった (参照 84)。

37
38 Wistar ラットに BPA (0、25 µg/kg 体重/日) を妊娠 8 日から 23 日まで皮下埋
39 め込み式浸透圧ポンプを用いて皮下投与した試験では、雌の出生児に膣開口日の
40 早期化、乳管の過形成が認められた。ステンレス製の飼育ケージとガラス製の給

水ボトルを使用した（参照 85）。また、同じく皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて妊娠 9 日から分娩後 1 日まで皮下投与した試験では、雌の出生児に膣開口日齢に影響は認められなかった。乳管の過形成の増加、50 日齢及び 95 日齢に篩様構造が認められた。飼料中のエストロゲン含量を測定したところ無視できるレベルであり、ケージと床敷のエストロゲン活性（E-SCREEN 分析）は無視できるレベルと記載されている（参照 86）。

Wistar ラットに BPA（0、25、250 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7-9 匹）を妊娠 8 日から分娩（妊娠 23 日）まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、出生児において前立腺の細胞の変化（30 日齢における前立腺の管周囲の間質性 AR（アンドロゲンレセプター）及び酸ホスファターゼ発現の変化；120 日齢では変化なし、30 日齢及び 120 日齢の視交叉の Estrogen Receptor β（ERβ）の増加）が認められた。前立腺重量に変化はなかった（参照 87）。

その他の生殖・発生毒性試験について、表 6 に示した。

④発がん性試験

BALB/c マウスに BPA（20 µg/kg 体重/日）を妊娠 13 日から 18 日まで混餌投与した試験では、出生児の成熟後での前立腺上皮基底細胞に、ジェチルスチルベストロール曝露の際にみられるのと同様の CK10（サイトケラチン：扁平上皮細胞のマーカー）の発現の増加が認められたが、前立腺上皮に形態学的変化は伴わなかった（参照 88）。

SD ラット（1 日齢、3 日齢、5 日齢）に BPA（0、10 µg/kg 体重/日）を皮下投与した試験では、その後無処置で経過させた場合、前立腺の大きさは変化せず、前立腺上皮内腫瘍（PIN）も発生しなかった。また、前立腺の間質の増生及び上皮過形成の変化は認められなかった。しかし、90 日齢時からのテストステロン及び E₂ の 24 週間に及ぶ追加投与により、前立腺上皮の核異型の増加、前立腺のホスホジエステラーゼ 4 型発現の増加が認められ、前立腺上皮内腫瘍を高率（100%）に誘発した（参照 89）。

⑤免疫毒性試験

ループスを発症しやすくした NZB×NZW マウス（5 週齢）に BPA（2.5 µg/kg 体重/日）7 日間混餌投与した試験では、BPA 投与群はループス発症の指標である蛋白尿が平均で 7 週間遅く現れた（参照 90）。

Leishmania 耐性 C57BL/6 雌マウスに BPA（1、10、100 nM [=0.03、0.3、3 µg/kg 体重/日]）を妊娠前 2 週間から分娩後 1 週間まで飲水投与して得られた雄出生児に 10 週齢で *Leishmania* に感染させた試験では、用量依存的に足蹠腫脹が増加した。また、CD4+リンパ細胞に対する CD4+CD25+細胞の割合の増加が認められた（参照 56）。

DBA1/J マウスに BPA（3、30、300、3000 µg/kg）を妊娠 0 日から 18 日まで経口投与し、8 週齢の出生児に hen egg lysozyme（HEL）を免疫した試験で

は、anti-HEL IgG 及び抗原に対する脾細胞の増殖反応の増加が認められた。また、コントロールと比較して、CD3+CD4+細胞が 29%、CD3+CD8+細胞が 100% 増加した（参照 91）。

⑥発達神経毒性試験

マウスを用いた経口投与試験について、C57BL/6N マウスに BPA（0、2、200 µg/kg 体重/日）を妊娠 3 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、21 日齢の出生児の体長、体重、肛門生殖突起間距離及び空間記憶に変化は認められなかった。200 µg/kg 体重/日投与群で思春期早発、不安増加が認められた。エチニルエストラジオール（EE）を陽性対照として用いている（参照 92）。

ICR マウスに BPA（0、10 µg/kg 体重/日）を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与した後、分娩させて得た F₁ 出生児に妊娠 14 日から 18 日まで BPA（0、10 µg/kg 体重/日）を経口投与した試験では、F₁ 及び F₂ 出生児の体重増加、一腹あたりの F₂ 出生児の数、性比、F₂ 出生児の反射発達への影響は認められなかった。F₀ の BPA 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（参照 93）。

ICR マウスに BPA（0、10 µg/kg 体重/日）を妊娠 11 日から分娩後 8 日まで母動物に経口投与をした試験では、出生児に探索行動や新奇性追及に関して通常認められる雌雄間の性差が減少していた（参照 94）。

ラット母動物に対する経口投与試験について、F344 妊娠ラットに BPA（0、100 µg/kg 体重/日）を妊娠 3 日から分娩後 20 日まで強制経口投与した試験では、母動物の体重と臓器重量、雌雄の産児数に影響は認められなかった。雄の出生児への影響をみたところ、新生児の死亡率、体重及び臓器重量に変化は認められなかった。また、オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成績に影響は認められなかったが、105 日齢の回避行動は低下した。さらに、BPA 投与は、モノ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 誘発性の自発運動の増加を阻害したが、Tcy 誘発性の立ち上がりの低下には抑制作用を示さなかった（参照 95）。

SD ラットに BPA（0、40 µg/kg 体重/日）を妊娠 0 日から分娩後 25 日まで経口投与した試験では、思春期（35-45 日齢）の雌出生児において、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活動性の上昇が BPA 曝露ラットでは抑制された（参照 96）。

SD ラットに BPA（0、40 µg/kg 体重/日）を妊娠 0 日から分娩後 21 日まで経口投与し、生まれた雌ラットの行動を調べた試験では、主成分分析によって行動特性に関わる要因を調べ、各要因と BPA 曝露との関係を検討していた。その結果、35 日齢及び 45 日齢の探索行動の増加、45 日齢の社会的毛づくろい（Social grooming）の減少が認められた（参照 97）。

F344 ラットに BPA（0、100、250 µg/kg 体重/日）を 1 日齢から 14 日齢まで強制経口投与した試験では、体重、33 日齢の遊泳行動及び刺激行動、34 日齢から 37 日齢の迷路試験に影響は認められなかった。また、性差による行動に用量

1 依存的な変化は認められなかった（参照 98）。

2 SD ラットに交配前 10 日から分娩後 21 日まで BPA（0、40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日）又
3 は妊娠 14 日から分娩後 6 日まで BPA（0、400 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日）を経口投与し、
4 生まれた雌雄ラットの出生児の 35、45、55 日齢において社会的及び非社会的行
5 動に関して検討した。行動において主成分分析を行ったところ、遊戯行動の変化
6 （特に雌の行動の雄性化）が認められた（参照 99）。

7
8 ラット母動物に対する飲水投与試験について、Wistar ラットに BPA（0、0.1、
9 1 mg/L [= 0、30、300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日]）を妊娠 1 日から分娩後 21 日まで母動物
10 に飲水投与した試験では、出生児の生殖臓器重量、肛門生殖突起間距離、生殖行
11 動及び発情周期に変化はなかった。オープンフィールド試験における雌雄の活動
12 性の差異の減少及び雌雄で体積が異なる青斑核体積の性差の減少が認められた
13 （参照 100）。

14 Wistar ラットに妊娠 13 日から分娩まで BPA（0、0.1 ppm [=0、15 $\mu\text{g/kg}$ 体
15 重/日]）を飲水投与した試験では、雌雄の出生児の 6 週齢から 9 週齢において、
16 オープンフィールド試験における、立ち上がり行動及び強制水泳のものがき反応で
17 通常認められる性差に関して、雄における雌様行動への変化に伴い、性差の減少
18 が認められた。回避及び迷路試験には投与と関連した影響はなかった（参照 101）。

19 Wistar ラットの妊娠 1 日から分娩後 21 日まで BPA（0、5 mg/L [=0、1.5 mg/kg
20 体重/日]）を飲水投与した試験では、6 週齢の出生児のオープンフィールド試験
21 において、生来雄よりも雌において高い活動性が、BPA を曝露された親から生ま
22 れた児ラットの場合、雌雄差が認められなくなった。青斑核の体積は、通常、雌
23 において大きい、BPA 投与によって雄で大きくなり雌で減少し、性差の減少が
24 認められた。血清 FSH、 E_2 、LH、テストステロン濃度には影響は認められず、
25 精巣、精巣上体、腹側前立腺、子宮、卵巣のいずれの重量においても変化はなか
26 った（参照 102）。

27
28 新生児ラットに対する皮下投与試験について、LE 雄ラットに BPA（50 $\mu\text{g/kg}$
29 体重/日）を 0 日齢から 3 日齢まで計 4 回皮下投与し成育後の不安様行動と攻撃
30 性行動を検討した試験では、オープンアームへのエントリー回数が減少した（参
31 照 103）。この試験では、 E_2 による変化は認められなかった。

32 Wistar ラットに BPA（0、0.05、20 mg/kg 体重）を 1 日齢から 7 日齢まで 48
33 時間間隔で皮下投与したところ、内側視索前野における $\text{ER}\alpha$ の減少、SRC-1 の
34 増加及び腹内側核における $\text{ER}\alpha$ 、SRC-1 の減少及び REA の増加が観察された。
35 また、行動試験においては、両投与群において走り回ったり、跳ねたりする行動
36 の減少が観察された（参照 104）。

37 卵巣摘出した雌のアフリカミドリザルに BPA（0.05 mg/kg 体重/日）を皮下埋
38 め込み式浸透圧ポンプにより 28 日間投与した試験では、 E_2 により観察される脳
39 中スパイン数及びシナプス形成の増加が、BPA の複合投与で抑制された（参照
40 105）。

4. ヒトにおける影響

ヒトの疫学データにおける BPA の尿中濃度と成人の健康との関連についての報告では、年齢、性別等の調整後、尿中の BPA 濃度と心血管及び糖尿病の所見との関連が認められている。また、尿中の BPA 濃度と肝の γ -グルタミル転移酵素及びアルカリフォスファターゼの異常値との関連が認められている（参照 106）。

生殖年齢にある女性について BPA を測定したところ、エストロゲン依存性疾患である子宮内膜増殖症患者では、BPA の血清中濃度が低いことが明らかになった。子宮内膜増殖症患者においては、BPA の代謝が亢進していることが示唆された（参照 107）。

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認められている。羊水中濃度は、妊娠 37-40 週に比べて妊娠 16-20 週で高い（参照 108）。

女性の血液中 BPA 濃度は、アンドロゲン濃度と関連があり、排卵障害と高アンドロゲンを特徴とする多嚢胞性卵巣患者では高値であった（参照 109）。

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）濃度の減少との関係が報告された（参照 110）。

3 回以上の流産経験のある 45 人の女性と出産、流産及び不妊症の経験のない 32 人の女性を調べた日本の報告では、血清 BPA 濃度の高値と再発性流産の増加の関連が報告された（参照 111）。一方、血清中の BPA を測定した結果、不妊患者と妊娠女性との BPA 濃度に差はなかった（参照 112）。

404 人の女性の尿中 BPA 濃度と、出生時の体重及び身長、頭囲、妊娠期間との関係を調べたアメリカの報告では、有意な関係は認められなかった（参照 113）。また、BPA の尿中濃度と、DNA 損傷のマーカーとの関連（参照 114）、BPA の血中濃度と胎児の染色体欠損との関連（参照 115）が認められている。

不妊症について病院に相談した日本人の女性における BPA の尿中濃度と子宮内膜症について横断的研究を行った結果、関連性は認められなかった（参照 116）。

アメリカにおいて、遊離 BPA 濃度と妊娠期間及び出生児の体重との関係を調べた結果、関連性は認められなかった（参照 117）。

BPA のエポキシ化物を主成分とし、BPA を微量に含む歯科用複合樹脂を 4 年間使用後、手に皮膚炎が発生した女性歯科技工師にアレルギー反応検査を実施したところ、主成分に反応せず、0.014 又は 0.015% の BPA を含む樹脂及び BPA 単品で行ったパッチテストで陽性反応を示したという報告がある。なお、被験者は樹脂に不純物として含まれるホルムアルデヒドにも陽性を示している。BPA とホルムアルデヒドの相互作用も疑われ、また、実際に使用されていた樹脂の成分は不明であり、BPA とホルムアルデヒドの相互作用を含め、どの物質が原因であったのかは明らかとなっていない（参照 5、118）。

皮膚病の病歴も家族歴もない 53 歳の男性が種々の液体ワックスを使用した作業に 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ストの結果、2 種類で陽性反応を示したが、これらは BPA を含有する唯一のもので

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（参照 15、119）。

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、パッチテストにおいて 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（参照 15、120）。

なお、ヒトに対する発がん性の報告はない（参照 5、15）。

5. ヒトに対する曝露量の推定

①環境省（参照 15）

一般環境大気、水（飲料水及び地下水）及び食物の実測値を用いて、日本人に対する曝露の推定を行った（表 7）。一日曝露量の算出に際しては、ヒトの一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌摂取量をそれぞれ 15 m³、2 L、2,000 g 及び 0.15 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 7 各媒体中の濃度と推定一日曝露量

	媒 体	濃 度	推定一日 曝露量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	0.0005 µg/m ³ 未満(2003 年) データは得られなかった	0.00015 µg/kg/日 未満 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.0085 µg/L の報告がある(1998 年) 0.01 µg/L 未満程度(2001-2002 年) 0.044 µg/L 程度(2002-2003 年)	0.00034 µg/kg/日の報告がある 0.0004 µg/kg/日 未満程度 0.0018 µg/kg/日 程度
	食物 土壌	0.0005 µg/g 未満(2002-2003 年) 0.005 µg/g 未満 (1998 年)	0.02 µg/kg/日 未満 0.000015 µg/kg/日 未満
最大値等	大気 一般環境大気 室内空気	0.001 µg/m ³ 程度(2003 年) 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 地下水 公共用水域・淡水	0.024 µg/L の報告がある(1998 年) 0.15 µg/L 程度(2001-2002 年) 19 µg/L 程度 (2002-2003 年)	0.00096 µg/kg/日の報告がある 0.006 µg/kg/日 程度 0.76 µg/kg/日 程度
	食物 土壌	0.0019 µg/g 程度(2002-2003 年) 2.7 µg/g 程度(1998 年)	0.076 µg/kg/日 程度 0.0081 µg/kg/日 程度

ヒトの一日曝露量の集計結果を表 8 に示す。吸入曝露の一日曝露量の推定最大量は、一般環境大気の濃度に終日曝露されるという前提では 0.0003 µg/kg 体重/日（濃

度としては 0.001 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。

経口曝露による一日曝露量の推定最大量は、地下水、食物及び土壌のデータから推定すると 0.090 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、食物、土壌及び限られた飲料水のデータから推定した参考値は 0.085 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。なお、公共用水域・淡水で極めて高い曝露量最大値が推定されているが、これは経口曝露量に算入していない。総曝露量を一般環境大気、地下水、食物及び土壌のデータから、一日曝露量の推定最大量は 0.090 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、その 84%が食物由来であった。

表 8 ヒトの推定一日曝露量

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

①アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出限界未満」とされたもの。

② () 内の数字は、経口曝露量合計の算出に用いていない。

②日本製缶協会（参照 121）

2008 年に「食品缶詰用金属缶に関するビスフェノール A 低減缶ガイドライン」を策定した。国内製食品缶詰用金属缶については、代替材料の選択等により、飲料用金属缶についてはほぼ 100%、一般食品用金属缶については 90%以上が BPA 低減仕様に切り替わっているが、一般食品用途向けを溶出量 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、飲料用途向けを 0.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と定め、目標としている。

③Yamano らによる報告（参照 122）

東京近郊の小学生 94 人の尿中 BPA 濃度を小学校一年生から小学校六年生まで追跡調査（1998-2003 年）した結果、中央値は、小学校一年生時で 2.66 ng/mgCre 、小学校三年生時で 1.52 ng/mgCre 、小学校六年生時で 0.66 ng/mgCre であり、学年が進むにつれて、尿中 BPA 濃度が有意に減少した。この尿中 BPA 濃度の減少について、6-12 歳の BPA 排泄レベルに差はないため、給食で使用される食器が変わったこと及びポリカーボネートを使用した食品、飲料の容器等の規制が変わったことが原因かもしれないと考察されている。

④産業技術総合研究所（参照 11）

二つの方法を用いて、一日曝露量を推算した（表 9）。一番目の方法では、考える主要な曝露源（大気、水、食事、缶詰、食器、おもちゃ等）の BPA 含有量又は溶出量等を測定し、これらの値を用いて推算した。なお、年齢によって主要な曝露源が変化するため、6 つの年齢階級に分けて推算した。二番目の方法では、尿中濃度から曝露量を推算した。

一番目の方法における 1995 年-2000 年の曝露量は表 10 に基づいて算出された。ここに示す経路別曝露量で特に大きな寄与を示したのは缶詰食品、非缶詰食品、食器である。

これらはいずれも 2000 年以降 BPA が大幅に低減しており、現在の曝露量とは大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曝露量は、一番目と比較すると大幅に低く、成人の 1995-2000 年の推定曝露量の 1/10-1/20、2001-2002 年の推定曝露量でも 1/4-1/12 の相違がある。後者は主に 2004 年の尿を用いて曝露量を推定していることから、現在の曝露量により近いと考えられる。また、これらの値は環境省（参照 15）の地下水、食物、土壌からの推定曝露量ともほぼ一致している。

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

表 9 BPA の推定 1 日曝露量

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

1
2
3

主要な曝露源の経路別曝露量（男性）を推算した結果を表 10 に示す。

表 10 1998 年の各年齢階級の経路別曝露量〔 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日〕の平均値（男性）

曝露経路	0-5 ヶ月	6-11 ヶ月	1-6 歳	7-14 歳	5-19 歳	20 歳以上
母乳	0	0	—	—	—	—
調製乳	0.012	0.0096	—	—	—	—
ほ乳びん	0.015	0.014	—	—	—	—
離乳食	—	0.085	—	—	—	—
おもちゃ	0.026	0.069	—	—	—	—
大気	0.0026	0.0024	0.0021	0.0017	0.0015	0.0015
飲料水	—	—	0.012	0.0053	0.0029	0.0027
缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.20	0.29
非缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.13	0.12
食器			0.40	0.12	0.024	0.022
推定一日 曝露量	0.028（母乳） 0.055（調製乳）	0.16（母乳） 0.18（調製乳）	1.2	0.55	0.36	0.43

4
5
6

IV. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関 (IARC)

発がん性について評価されていない。

2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)

(1) 経口 RfD (参照 123)

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

(2) 発がん性

IRIS プログラムにおけるヒトに対する発がん性の評価はされていない。

3. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム (参照 27)

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

4. FDA

全身毒性における NOAEL を、2 つの多世代試験 (参照 43、49) 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 1/2,000、成人で 1/27,000 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。

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 (参照 124)。

また、2010 年 1 月、BPA に関する情報の更新を行い、これまでの多くの標準化された試験から、BPA のヒトへの低用量曝露は安全であると考えられているが、わずかな影響を検出できる最近の研究結果に基づく、胎児及び乳幼児の脳、行動、前立腺に影響を及ぼす可能性について、いくらかの懸念があるとした (参照 125)。

5. 欧州委員会

欧州委員会の食品科学委員会（SCF）は、1986年に食品容器に用いるプラスチック材料としてBPAの最初の評価を行い、ラットとマウスの90日及び長期試験の体重減少を指標とし、ラット90日試験のNOAEL 25 mg/kg 体重/日をもとに不確実係数を500として、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を設定した（参照 126）。

2002年にSCFは再評価を行い、ラット3世代試験における母動物の体重減少と胎児体重及び臓器重量の減少からNOAELを5 mg/kg 体重/日とした。また、内分泌かく乱作用などが明らかになっていないことから不確実係数を500のままとし、TDIを暫定的なものとして0.01 mg/kg 体重/日に引き下げた（参照 127）。

その後、SCFに代わって設立された欧州食品安全機関（EFSA）のAFCパネル（食品添加物、調味料、加工用助剤及び食品に接触する材料についてのパネル）は改めて2006年に評価を行い、低用量影響に関する研究結果は確実性、再現性に問題があると判断し、これまでのNOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数100を用いて、TDIを0.05 mg/kg 体重/日に確定した（参照 7）。

また、2008年に再度検討を行い、ヒトでは母親が体内でBPAを急速に代謝し排泄するため胎児のBPA曝露量は無視でき、新生児も1 mg/kg 体重/日以下のBPAは母親同様に代謝できることから、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を継続するとした。また、このTDIは胎児や新生児を含む消費者の安全性に十分な余裕があると結論した（参照 128）。

6. カナダ保健省・環境省（Health Canada/Environment Canada 2008：参照 129）

SDラット（参照 49）及びICRマウス（参照 43、130）における多世代試験のNOAELの5 mg/kg 体重/日（全身影響）及び50 mg/kg 体重/日（生殖発生毒性）に基づけば、乳児のBPA曝露安全域は、種差や個体差を考慮しても十分大きいと考えられる。

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

V. BPAによるヒトへの健康影響の中間とりまとめ

1. 評価に際しての基本的な考え方

BPA がヒトに対して生殖発生や発達に悪影響を及ぼしたと判断できる直接的な証拠はなかったが、1997 年頃から内分泌系及び生殖系への影響が懸念され、これらの影響に関する多くの試験結果が報告されている。BPA の実験動物における NOAEL は、様々な影響指標のうち、慢性毒性と生殖発生毒性の試験結果から、我が国及び U.S.EPA においては LOAEL 50 mg/kg 体重/日、NTP においては NOAEL 5 mg/kg 体重/日、EFSA においては NOAEL 5 mg/kg 体重/日が用いられ、これらに基づいて、TDI 50 µg/kg 体重/日に設定されている（参照 27、123、128）。

他方、NOAEL 設定に用いられた 5 mg/kg 体重/日よりも低い用量の BPA に曝露した妊娠マウスから出生した雄マウスにおいて、前立腺重量の増加や精子産生数の減少が観察された（参照 30、60）が、同一の実験条件で再現ができなかったとする報告もされている（参照 62）。また、FDA（参照 124）においては、Tyl らによる 2 世代及び 3 世代繁殖毒性試験（参照 43、49）は、OECD ガイドラインに則り、GLP に準拠していることから信頼性が高いとされ、この試験における全身毒性（肝臓及び体重への影響）を指標としたときの NOAEL をもとに、上記 TDI と同一の値が TDI として、引き続き採用されている。

しかしながら、近年、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極めて低い用量の BPA への胎児期曝露によって、生殖発生毒性、発達毒性、発達神経毒性、免疫毒性、発がん性について、神経行動学的変化（ ≥ 10 µg/kg 体重/日）、前立腺の前がん病変（10 µg/kg 体重/日）、乳腺の前がん病変（2.5-1000 µg/kg 体重/日）、前立腺と尿道発達病変（10 µg/kg 体重/日）、雌の思春期早発（2.4 µg/kg 体重/日、200 µg/kg 体重/日）などの影響が観察されている。当ワーキンググループにおいては、これらの報告において観察された影響を TDI 設定の根拠となる NOAEL もしくは LOAEL を導くためのデータとして用いるかどうかについて、「BPA に関する選択した論文を評価する際の留意点（表 2）」に基づき検討した。ただし、上記留意点については、本中間とりまとめにおいて報告の信頼性を検討する際の目安としたが、本中間とりまとめに引用しないための除外規準とはしていない。これらの項目は、国内外のリスク評価機関において行われている化学物質のリスク評価においても除外規準として通常、採用されていないからである。下記項目を除外規準としなかった主な理由を以下に記す。

- （1）個体別データの入手可能性：個体別データの重要性を否定するものではないが、リスク評価に用いられる一般的な学術論文では、個体別データの記載はなく、この記載がないことをもって信頼性がないとは判断できない。
- （2）被験物質に関する基礎的情報（入手先、ロット、純度等）の記載：特に、入手先と純度等の記載は重要である。多くの報告では、試薬の純度は、97-99% との記載であった。試薬の 3-1% に不純物が存在する可能性があるが、不純物についての知見が提示されている事例はほとんどない。また、一般的な学

術論文においてロットまでの記載は要件となっていない。

- (3) 非経口的曝露経路を用いた試験報告：血中又は標的器官中の BPA 濃度と経口曝露を選択した場合の値が十分に比較検討されているかに関しては、重要な視点である。本中間とりまとめにおいても、経口曝露の知見を優先した。
- (4) 実験動物の遺伝的形質、感受性、反応の均一性：これらの知見があることは望ましい。しかし、一般的な学術論文においては、通常、実験動物の系統を記す以外の制御に関する記載はされない。
- (5) 飼料の栄養価と飼育条件：動物の種、系統、ストック、性及び週齢（又は月齢）に応じて適切な栄養成分の飼料を給餌しているかに関しては、一般的な学術論文において、通常、詳細な記載は求められない。また、実験動物にストレス負荷をかけていないことは、通常記載されない。
- (6) 利益相反：一部の試験報告は化学工業界からの受託・助成を受けて行われていたが、その点が試験結果及び解釈に影響しているとの判断は論文の記載からは判断できない。
- (7) 実験目的に合った系統又はストックの選択：これらはリスク評価を行う際に重要な視点であるが、化学物質のリスク評価においては、対応が行われていないのが実情である。
- (8) 飼料中の成分：植物エストロゲン等エストロゲン活性物質がどの程度含まれているかは、低用量 BPA の作用を考慮する際に極めて重要である。飼料からどれだけのエストロゲン活性物質の摂取があるかを推定、比較し、BPA 低用量の影響に関して検討することが望ましい。しかし、BPA 非投与群がある場合は、BPA の作用を検討する上で、最低限の実験条件は成立しているとみなした。
- (9) 汚染物質の混入：飼料、飲料水、投与溶媒及び飼育器具から、BPA を含むエストロゲン活性物質の混入が無視できることを保証しているかどうかは、BPA が既報より低い用量で影響を引き起こしている場合は重要となる。しかし、対照群において内分泌かく乱作用が疑われる影響が出ていない場合は、最低限の実験条件が確保されているとみなした。
- (10) OECD ガイドラインや GLP への準拠：これらはデータの採取や取扱いの品質管理上、一定の保証をするものであるが、データの品質や報告書の価値を保証するものではない。
- (11) 実験の種類：卵巣摘出等の外科的前処置により実験動物のホルモンの制御機構を意図的に改変した *in vivo* 実験は、生理的な条件とはいえないが、メカニズムを検討する上で重要な知見を提供する場合がある。

化学物質のリスク評価を行う際には、その影響が毒性学的に意味があるとみなせる指標に対して統計的に有意な変動があるのか、すなわち悪影響が生じている蓋然性が高いとみなせるかの判断が重要である。毒性学的に意味があるとみなせる指標に有意な変動があれば、NOAEL もしくは LOAEL（以下「NOAEL/LOAEL」と記載。）を導く根拠の指標となるからである。なお、これらの指標の変動に毒性学的

に一定の傾向はあるものの、統計的に有意とはみなせない場合や、統計的には有意な変動であっても恒常性維持の範囲を一過性に逸脱した生理的範囲とみなすべき場合があることにも留意する必要がある。これらについては、NOAEL/LOAELを導く根拠にはならないが、様々な影響を総合的に考慮する際の参考情報となる。

次に、悪影響が生じている蓋然性が高いとみなせる場合には、その影響が定量的に評価できるかどうかの判断が求められる。この場合、実験規模（特に、用量設定及び各投与群の実験動物数）とデータの精度の検討が必要となる。NOAEL/LOAELを導くためには、適切な用量設定や実験動物数が必要となる。ただし、実験デザインを考慮する上で、OECD ガイドラインや GLP に準拠することは必ずしも要件とはならないことは既に記した。

そこで、低用量 BPA を投与した試験報告を対象に検討し、用量と観察された影響について検討した。この用量反応関係を評価する際に留意したことは、（１）影響指標が観察された用量の有無、（２）変化を示した影響指標が生理的な影響か毒性学的な影響かの区別、（３）毒性学的影響とみなせる指標の場合には、重篤度や統計的有意性等の質的・量的な特性、（４）NOAEL/LOAEL を決定するために十分な用量設定があるかどうか、（５）実験条件がヒトの実際の曝露に適用できるかどうか、である。

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

また、実験規模が適切であり、複数の用量で実施されている試験についても、用量反応関係があると判断できる試験はなかった。また、用量反応関係に関するデータを解析する際には、適切な標本単位による正しい統計学的解析に基づくことが重要である。生殖・発生毒性試験における標本単位は、一般的には個々の胎児や哺育児ではなく、腹を単位とする必要がある。一部の試験では同腹児による試験結果が示されているが、同腹児による試験結果ではない場合や同腹児又は個々の児のいずれの実験単位による試験なのか明確に示されていない場合も多い。

さらに、BPA が低用量において U 字もしくは逆 U 字現象のような非単調な用量反応関係を示す可能性が報告されているが、*in vivo* における毒性影響の指標との関係では、未だ十分な知見が集積されていないことから、引き続き知見の集積に努める必要がある。

また、ヒトとげっ歯類との間において、BPA の代謝や排泄速度に大きな違いがあるとの報告にも留意する必要がある。さらに、卵巣摘出などの手術や非経口投与の場合などのデータは、NOAEL/LOAEL の設定に通常用いられない。

2. 安全性に係る知見のまとめ

（１）高用量（＞5 mg/kg 体重/日）における内分泌系及び生殖系への影響

実験動物を用いた BPA の高用量曝露に関する研究結果として、Ty1 らは、3 世代

1 混餌投与試験において、500 mg/kg 体重/日投与群で児の体重増加抑制、一腹あたり
2 りの生存児数の減少、腎の絶対重量の減少、腎尿細管の変性、肝における慢性炎症
3 あるいは膣開口日齢の遅延を認めている。これらの変化のうち、膣開口日齢の遅延
4 については、体重増加抑制によるものと考察されている。また、500 mg/kg 体重/
5 日投与群では、F₁雄ラットの精巣上体における精子濃度の低下と F₃ラットの精巣
6 における1日精子産生量の低下を認めたが、F₀及び F₂世代ではいずれも影響はみ
7 られていない。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、すべての世代の雄で肝絶対重
8 量の低下と包皮腺分離の遅延が認められた（参照 49）。その他に、Kim らは、1,000
9 mg/kg 体重/日投与群においてラット出生児の生存率の低下を認め（参照 47）、Tyl
10 ら及び 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
11 体重/日以上以上の投与群で出生児の体重増加抑制と発育の遅延を認めている。また、
12 性成熟の遅延（雌雄共：≥50 mg/kg 体重/日、雄マウス：≥600 mg/kg 体重/日、雄
13 ラット：≥50 mg/kg 体重/日、雌ラット：≥50 mg/kg 体重/日）なども報告されて
14 いる（参照 43、47、49）。

15 16 （2）低用量（≤5 mg/kg 体重/日）における内分泌系及び生殖系への影響

17 a. 生殖発生毒性

18 Tyl らは、ICR マウスの2世代混餌投与試験において、肝臓への影響に基づき、
19 全身毒性に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、発達毒性に関する NOAEL を 5
20 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とした（参照 43）。

21 Nagel らは、CF-1 マウスの混餌投与試験において、前立腺重量の増加を認めて
22 いる（参照 30）が、Ashby らが行った同様の試験では、前立腺重量の変化は認め
23 られていない（参照 61）。また、Cagen らが同様に試験を行ったところ、前立腺重
24 量の変化に再現性が示されなかった（参照 62）。

25 精巣重量に関する影響について、Kawai らは、ICR マウスによる強制経口投与試
26 験において、精巣比重量の低下を示した。この試験の8週齢でみられた雄の攻撃性
27 の増加は12週齢ではみられず、血清テストステロン濃度についても変化はなかつ
28 た（参照 64）。また、Al-Hiyasat らは、Swiss マウスの強制経口投与試験において、
29 25 µg/kg 体重/日以上以上の投与群で1日精子産生量の減少、精巣及び精巣上体の精子
30 数の減少及び精巣重量の減少を認めた（参照 66）。

31 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
32 による強制経口投与試験を行い、体重増加抑制、前立腺重量の増加、精巣上体重量
33 の減少を認めたが（参照 60）、Cagen らが行った同様の条件で行った追試において
34 は、これらの影響は観察されていない（参照 62）。また、Nagao らは、C57BL/6J
35 マウスの強制経口投与試験を行ったところ、児の精囊の絶対重量に変化は観察され
36 たが、精巣と精巣上体の絶対重量及び比重量、精子密度、精巣、精囊、前立腺及び
37 精巣上体の病理組織学的所見に影響は認められなかった（参照 63）。

38 非経口投与試験における生殖発生毒性について、Markey らは、皮下埋め込み式
39 浸透圧ポンプを用いてICR マウスにBPAを皮下投与し、発情期の延長を認めたが、
40 膣開口日齢に影響は示されなかった（参照 69）。また、Muñoz-de-Toro らは、皮下

埋め込み式浸透圧ポンプを用いて BPA を皮下投与し、卵巢摘出マウスにおける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（参照 70）。

ラットを用いた BPA 投与試験について、Tyl らは、SD ラットの 3 世代混餌投与試験において、精巣重量の減少を認めている（参照 49）。Sakaue らは、経口投与試験から、1 日精子産生量の減少を報告している（参照 71）。Tinwell らは、1 日精子産生量の減少及び膣開口日齢の遅延を認めた（参照 46）。その他、Howdeshell らのラットによる経口投与試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起間距離等の影響は示されず（参照 73）、Yoshida らによる経口投与試験においても、母や児への生殖影響は認められていない（参照 44）。SD ラットに BPA を経口投与した試験では、1 日精子産生量及び精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった（参照 48）。Kwon らの試験においても、経口投与試験で母や児に対する影響は認められなかった（参照 45）。Ema らは、SD ラットを用いた 2 世代経口投与試験を行い、生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、繁殖、妊娠期間、着床数、F₁ 及び F₂ 世代の生後発達及び性成熟、オープンフィールド試験、水迷路試験、病理組織学的所見における影響を認めなかった（参照 72）。

b. 発達毒性

ICR マウスを用いた BPA 経口投与試験で、Timms らは、背側・外側・腹側の前立腺管の数と容積の増加、背外側の上皮の増殖の増加、尿道奇形等を認めているが、水腎症、水尿管症やその他の腎毒性を含む尿道狭窄などの重篤な影響は報告されていない（参照 80）。Gupta らは、ICR マウスに経口投与した結果、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た（参照 81）。Hunt らは、BPA を経口投与した 28 日齢の雌マウスから卵母細胞を採取して減数分裂の進行過程を観察し、染色体の異数性（aneuploidy）が引き起こされることを報告している（参照 79）。

ラットを用いた BPA 投与試験では、Rubin らは、SD ラットに飲水投与した結果、発情周期の減少、血漿中 LH 濃度の低下を認めたが、一腹あたりの児の数、性比、膣開口日齢及び肛門生殖突起間距離に影響は認められなかった（参照 84）。Akingbemi らは、LE ラットに経口投与した結果、精巣重量の減少を認めたが、血清 LH 及びテストステロン濃度の影響は認められなかった（参照 82）。

非経口投与試験における生殖発生毒性について、Durando らは、Wistar ラットに皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて皮下投与し、膣開口日齢の早期化、乳管の過形成を認めている（参照 85）。Murray らは、皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて皮下投与したが、膣開口日齢の影響は認められなかった（参照 86）。

菅野らは、厚生労働科学研究事業において、SD ラットに BPA (0、0.5、5、50 µg/kg 体重/日) を妊娠期から授乳期にかけて投与し、雌の児において、0.5 µg/kg 体重/日投与群で、晩発性の性周期異常を認めたと報告した（参照 83）。しかしながら、用いた技術や試験環境の制御に関する報告書の記載が不十分なため、「BPA の低用量曝露により晩発性の性周期異常がある」との結論を導くことは困難であった。そこで、この中間とりまとめではこの報告は評価に用いなかった。

c. 発達神経毒性

Ryan らは、C57BL/6N マウスの母動物に BPA を経口投与し、出生児に思春期早発、不安増加を認めたが、児の大きさ、21 日齢の体重、肛門生殖突起間距離及び空間記憶の変化は認めなかった（参照 92）。また、Palanza らは、ICR マウスに BPA を経口投与した試験では、母及び児の体重増加、一腹あたりの児の数、性比、児の反射発達への影響を認めなかったが、BPA 投与により、母性行動の減少、巣作り時間の増加を認めている（参照 93）。また、Gioiosa らは、ICR マウスの経口投与試験で、脳組織発達への影響を及ぼす可能性を示した（参照 94）。

F344 ラットに BPA を経口投与した結果、Negishi らは、オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成績に影響を認めていないが、回避行動の低下を認めた（参照 95）。Kubo らは、Wistar ラットに BPA を飲水投与した結果、オープンフィールド試験における活動性及び青斑核の体積に性差の減少を認めている（参照 100）。

d. 発がん性

Ogura らは、BALB/c マウスに BPA を経口投与した結果、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（参照 88）。

Ichihara らは、Fisher ラットに BPA を経口投与した後、5 週齢の雄の児に発がん物質の DMAB を皮下投与したところ、前立腺がんを誘発しなかったと報告している（参照 54）。また、Ho らは、SD ラットの児に BPA のみを皮下投与した場合には、前立腺に対する影響は観察されなかったが、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、ホスホジエステラーゼ 4 型発現の増加を認め、前立腺上皮内腫瘍性病変の発現を引き起こすことを見いだした（参照 89）。すなわち、BPA 投与が、特定遺伝子の発現にエピジェネティックな変化を引き起こし、がんを起こしやすくする新規メカニズムの可能性を提示した。

3. 実験動物における影響のまとめ

（1）高用量

実験動物において高用量の BPA が生殖発生、発達に及ぼす影響をみたところ、3 世代混餌投与試験において、500 mg/kg 体重/日投与群で、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変性、肝における慢性炎症、膣開口日齢の遅延、500 mg/kg 体重/日以上以上の混餌投与において、次世代児ラットの生存率の低下、ラットで 300 mg/kg 体重/日以上、マウスで 600 mg/kg 体重/日以上以上の投与において、出生児の体重及び成長の遅延、発情期の開始遅滞（参照 43、47、49）等、様々な影響が認められた。これら高用量における有害影響については、明確な証拠を与えるものと考えられる。

（2）低用量

実験動物において低用量の BPA の投与によって、試験環境、試験結果の解釈等、

さまざまな要因をさらに検証する必要があるものの、生殖発生、発達、神経発達に
関して、様々な影響が観察された。

ヒトは、BPA を通常、経口で体内に取り込むことから、リスク評価に際しては、
経口投与による動物実験データが最も有用である。いくつかの試験は皮下投与経路
など非経口投与による試験であり、低用量 BPA の曝露による毒性発現のメカニズ
ムの検討には有用であるが、NOAEL の設定には不適切な試験研究もあった。

しかしながら、今回検討した報告の中には、最近海外の政府機関で採用されてい
る NOAEL 5 mg/kg 体重/日よりも低い用量の BPA への妊娠期曝露により、出生児
に様々な影響指標が観察されたとの報告が少なからずあった。例えば、児の体重、
生殖臓器重量及び各種の生殖発生影響（精子産生数減少、前立腺重量、肛門生殖突
起間距離、性周期出現、乳管発達）等の影響指標が観察されている。これらの指標
のうち、児の体重増加や性周期出現日の早期化といった影響は、毒性学的意義付け
が確立していない。他方、これまで国内外のリスク評価書において議論されてきた
ように、これらその他の生殖発生影響は、同様の実験条件で観察されなかったとの
報告が多数あった。以上の結果は、BPA 曝露による生体影響は、動物種、系統、曝
露飼育条件及び解析方法など、様々な実験条件によっては、追試によって再現しに
くいこと、また、これまで報告されている前立腺肥大や乳管の影響などが実験条件
により変動しやすい軽微な影響であることを示している。

他方、これまでリスク評価の TDI 設定では、十分には取り上げられてこなかった
影響指標である、児の行動、高次脳機能に関する影響とそれに関連する脳における
組織構造や遺伝子発現における変化は、単一もしくは2用量レベルではあるが、複
数の研究室から報告されていることから、これらの変化が生じているとみなすこと
が妥当と考えられた。さらに、低用量 BPA 曝露によって性ホルモンや核内受容体の
遺伝子発現レベルや性腺関連ホルモン濃度などの生理的変動が観察されていること
は、上述の兆候と症状が発現することとは矛盾しない現象とみなすことができる。
これらの試験結果も、用量反応関係について詳細な検討が必要である。また、一部
の試験では同腹児の平均値を標本単位とした解析結果が示されているが、個々の胎
児又は哺育児を標本単位として評価を実施している場合や両者のいずれを標本単位
としたのか明確に示されていない場合も多い。また、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。

これまでの報告を総合的に判断すると、様々な実験上の問題はあるものの、実験
動物への妊娠期 BPA 曝露によって児動物の生育過程において、生殖器官、中枢神
経系、免疫系をにおける広範な影響が生じる可能性があると考えられる。上記の影響をもたらす BPA の用量は、最近海外の政府機関で採用され
ている NOAEL 5 mg/kg 体重/日よりは低い用量となると予想される。現時点の知
見からは、NOAEL/LOAEL を設定するためには、用量反応関係やデータの実験根
拠は十分ではない。

4. 実験動物における知見のヒトへの外挿性

(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違

BPA は経口曝露後、マウス、ラット、サル、ヒトではその大部分が消化管から速やかに吸収され、肝臓において主要な代謝物である BPAG に代謝される(参照 9、21、24、131)。代謝前の非抱合型(遊離型) BPA のみが、生物活性を有する。また、ラットにおいては、皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて BPA (0、25 µg/kg 体重/日) を投与した試験(参照 85) で観察された膣開口日齢の早期化が、BPA (0、0.1、1.2 mg/kg 体重/日) を飲水投与した試験(参照 84) で観察されなかったことから、低用量においても、BPA の生体利用率が高くないことが示唆された。

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(参照 24、132)、げっ歯類では BPAG は胆汁中に排泄され、腸管に存在するグルクロニダーゼにより BPA とグルクロン酸に解離され、遊離型 BPA は再び血液中に吸収される。この腸肝循環は、げっ歯類における BPA の排泄を遅滞させる(参照 9、16)。また、げっ歯類は、エストロゲン様活性をもつ遊離型 BPA がヒトに比べて多くなり、遊離型 BPA による曝露を長く受けるとされている。また、マウスはヒトよりもエストロゲン感受性が高く、弱いエストロゲン様物質にも感応するという報告もされている(参照 133)。

(2) ヒトへの外挿性

実験動物における有害影響が BPA の曝露によるものであることを示す証拠は限られている。さらに、ヒトとげっ歯類では BPA の体内動態が異なるという知見も報告されており、経口投与におけるげっ歯類のヒトよりも数倍程度長いとされる血中半減期は、腸肝循環の多寡が関与していると推定されている。この違いは経口曝露による生体利用率や血中濃度、標的組織の感受性の違いとして反映され BPA による毒性発現のヒトへの定量的外挿に関する評価に大きな影響を与えると考えられる。しかし、現状の知見では、それらの知見を外挿性の判断根拠とすることには限界がある。

5. 結論

ヒトが BPA に曝露されて生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、実験動物における BPA の低用量曝露による影響については、生殖発生、神経発達、免疫系に及ぼす影響を示唆する知見が多数報告されている。これらは、生体における適応の範囲に属する影響から、毒性影響とみなすべき影響まで広範にわたっている。しかし、用量反応関係についての知見が不十分であること及び試験結果の再現性が十分に担保できないことに留意する必要がある。

現時点における知見を鑑みると、最近海外の政府機関で採用されている NOAEL 5 mg/kg 体重/日より低い用量の BPA 曝露によって、実験動物を用いた試験系で軽微な影響が顕れる可能性に注視する必要がある。

6. 今後の課題

妊娠期の実験動物への BPA 曝露が、児に及ぼす影響について、これまで数多くの実験的試験研究が行われてきた。それらのうち、これまで国外のリスク評価機関における議論を参考に、耐容一日摂取量の設定に関わる試験研究を中心に検討を行った。これらの試験研究報告によれば、最近海外の政府機関で採用されている NOAEL 5 mg/kg 体重/日よりも低用量の BPA による、生殖器官、中枢神経系、免疫系への影響について、影響が観察されるとの報告と、それと同様の実験条件において影響が観察されないとの報告がある。これらを精査した結果、適応範囲内の生理反応とみなすことができる影響と毒性影響とみなすことが妥当な影響に関して、様々な報告があることが確認できた。毒性影響とみなすことが妥当な影響のうち、生殖発生や神経発達に関する影響指標については、用量設定レベルが少なく、用量反応関係を導くことが困難な報告がほとんどであった。しかし、複数の研究機関からの報告があり、実験デザイン及び検出系によっては影響が観察できない可能性があることから、軽微ではあるが、低用量の BPA の影響があるとみなすことが妥当と考えられた。

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

一方、ヒトの BPA 曝露量及び曝露経路について、曝露経路としては食品由来が多いと推定されている。BPA の一日曝露量が最も高い年齢階級の 1～6 歳児の曝露は、数 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日との推定があり、また、小学生を対象とした追跡調査により尿中 BPA 濃度が経年的に低下しており、BPA 曝露量が低下していることを示唆するデータがある。これらの知見から、現在のヒトへの BPA 曝露量は現在の耐容一日摂取量よりかなり低くなっていることが推定されるが、リスク評価に用いる曝露量に関するデータは限られている。

動物とヒトでの代謝の違いが指摘されていることから、今後のヒトでの最終的なリスク評価のためには、動物実験のみならず、ヒトで感受性が高いと考えられる妊娠中の女性、胎児及び乳幼児を対象に、継続的に曝露量に関するデータを蓄積するとともに前向きコホート研究など疫学的に妥当な研究デザインで BPA の生殖次世代影響について胎児期曝露のリスク評価の知見を集積することが重要である。

表 2 BPA に関する選択した文献を評価する際の留意点

○動物実験における一般的留意点

分類	項目	備考
研究体制	実験規模	試験結果の生物学的妥当性，再現性，統計学的な比較検討及び用量反応関係に関する評価を保証するため，試験群の構成や 1 群当りの動物数が適切に設定されているか。
	個体別データの入手可能性	研究結果を評価者が再現できるのであれば，より信頼性の高い評価が可能となる（FDA では，この項目に高い優先順位を与えている）。
研究内容	被験物質（BPA）に関する記載	被験物質に関する基礎的情報（入手先，ロット，純度等）が適切に記載されているか。
	被験物質（BPA）の曝露	リスク評価に妥当な曝露経路及び曝露時期が設定されているか。 非経口的曝露経路が選択された場合，血中又は標的器官中の被験物質（BPA）濃度が経口曝露を選択した場合の値と十分に比較検討されているか。 適切な投与用量が設定されているか。
	実験方法	報告された結果を完全に解析するために必要な実験方法が明確に記載されているか。 特段の理由がないまま特定の動物（例えば片性の哺育児のみ）を意図的に選抜して評価していないか。
	観察指標	実験で調べた指標は生物学的及び科学的に妥当であり，必要な観察指標の欠落はないか。 正常個体における標準的データが十分に蓄積されており，背景データとの比較等により，実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であることが示されているか。
	データの解析	実験結果は，適切な統計学的解析に基づいて科学的に評価されているか。標本単位は適切か（生殖・発生毒性実験では，個々の胎児や哺育児ではなく，腹を標本単位とすることが一般的である）。 様々な指標（重量，形態学的指標，生理学的指標，分子生物学的指標等）に観察された変化について，生物学的意義，毒性学的意義，それらの相互関係等が，科学的に矛盾なく考察されているか。
	陽性対照群の有無	陽性対照群（被験物質と同様の機序で影響を現すことが確認されている物質に影響が確実に現れる量投与する群，影響が既知の高用量群等）の設定に関し，科学的に妥当な判断がなされているか（必ずしも陽性対照群の設定を要求するものではない）。
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系，アウトブリード・ストック（クローズドコロニー系），交雑系の中から，実験目的に合った系統又はストックを選択しているか。
	感受性	調べる指標に対して感受性を有する系統又はストックの動物を選

		択しているか。
	反応の均一性	個体差が一定の範囲内に収まる系統又はストックの動物を選択しているか。
実験環境の制御	飼料の栄養価	実験に用いた動物の種・系統又はストック、性、週齢（又は月齢）に応じて適切な栄養成分の飼料を給与しているか。
	動物の飼育条件	動物に過剰なストレスを与えることなく実験が実施されたか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性、②発達毒性、③神経毒性、④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

1

○主に低用量の試験を評価する上での留意点

分類	項目	備考
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系、アウトブレッド・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

2

○リスク評価を行う上での留意点

分類	項目	備考
研究体制	ガイドライン準拠の有無	信頼できるガイドラインに準拠していれば、調べた指標の科学的妥当性等に関する信頼性は高いと思われる。ただし、ガイドラインへの準拠を要求するものではない。
	GLP準拠の有無	信頼できる GLP に準拠していれば、データの採取や取り扱いについて一定の信頼を与えることができる。ただし、データの質や研究の科学的価値を保証するものではない。
研究内容	研究目的	リスク評価に用いることを前提にした危害分析（Hazard identification）を目的にしたものか、メカニズム解析等を目的としたものかの区分。
	実験の種類（ <i>in vivo</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

表3 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	参照 番号
ER に対する結合試験	方法: 結合試験における血清の影響を検討した試験 (Relative binding affinity-serum modified access assay, RBA-SMA)	IC ₅₀ : 無血清 BPA : 8.57×10^{-6} M (E ₂ : 5.64×10^{-10} M) 血清含 BPA : 3.94×10^{-5} M (E ₂ : 3.96×10^{-9} M)	ER 結合性を示す (無血清: 結合性は E ₂ の 1/15,000 血清含: 結合性は E ₂ の 1/9,900)	Nagel ら 1997	30
	受容体: ヒト ER	IC ₅₀ BPA : 7.1×10^{-5} M (E ₂ : 5.0×10^{-9} M)	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/14,000)	Sheeler ら 2000	28
	方法: [³ H]-E ₂ をリガンドとした競争結合試験、受容体: ラット子宮細胞質由来 ER	IC ₅₀ BPA : 1.17×10^{-5} M (E ₂ : 8.99×10^{-10} M)	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/13,000)	Blair ら 2000	29
	ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER α リガンドドメイン)	IC ₅₀ : 8.3×10^{-7} M (E ₂ : 1.6×10^{-9} M) RBA : 0.20%	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/500)	CERI, 2001	31
酵母ツーハイブリッドアッセイ	方法: 酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒト ER の二量体形成試験	EC ₅₀ BPA : 3.1×10^{-6} M (E ₂ : 1.2×10^{-10} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/26,000)	Sheeler ら 2000	28
	細胞: Gal4 DNA 結合ドメイン / ヒト ER リガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4 活性化ドメイン / コアクチベータ TIF2 遺伝子及び β -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA : 3×10^{-6} M (E ₂ : 3×10^{-10} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/10,000)	Nishiha ら 2000	32
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC ₅₀ BPA : 3.40×10^{-6} M (E ₂ : 2.25×10^{-10} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/15,000)	Gaido ら 1997	34
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	E ₂ を 100 とした場合の BPA のエストロゲン相対活性は 0.005 である。	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/20,000)	Coldham ら 1997	33
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC ₅₀ BPA : 2.2×10^{-6} M (E ₂ : 1.0×10^{-9} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/2,200)	Sheeler ら 2000	28
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: プロラクチン遺伝子の 5' 非転写領域 (2.5kb) をルシフェラーゼ遺伝子上流に配した reporter construct を導入した GH3 細胞	BPA (1 nM) は E ₂ (1 pM) と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。	E ₂ を介する転写活性化を示す	Steinmetz ら 1997	38
	細胞: ER α 又は ER β 発現 construct 及び ERE/CAT reporter construct を導入した HeLa 細胞	BPA は 10^{-9} M 以上で ER α 及び ER β のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。ER α のみの系では 10^{-6} M でアンタゴニスト活性を示す。	ER を介する転写活性化を示す (ER α のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi ら 1999	35
	方法: ER を介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞: エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した T47D 細胞	EC ₅₀ BPA : 7.70×10^{-7} M (E ₂ : 6×10^{-12} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/130,000)	Legler ら 1999	36

	細胞：ヒト ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞曝露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50：BPA: 2.9×10^{-7} M (E_2 : $<10^{-11}$ M)	ER を介する転写活性化を示す(活性化能は E_2 の 1/29,000 以下)	CERI, 2001	31
	細胞：ラット ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞曝露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50：BPA: 6.0×10^{-7} M (E_2 : $<10^{-9}$ M)	ER を介する転写活性化を示す(活性化能は E_2 の 1/600 以下)	Yamasa ki ら 2001	37
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	38
	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	F 344 では子宮及び膈での BPA 投与 (50mg/kg)後、2 時間に <i>c-fos</i> の発現は 14 倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz ら 1998	39
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した試験(pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), α 1-アンチキモトリプシン (α 1-ACT)の発現レベルを PCR 法で定量化)	BPA は pS2 遺伝子を誘導するのに E_2 の 10^5 - 10^6 倍の濃度を必要とする。	遺伝子発現を亢進する	Jorgensen ら 2000	39
	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	41

ER：エストロゲン受容体、 E_2 ：17 β -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、 $REC10$ ： 10^{-7} M E_2 による活性値の 10%に相当する濃度、PC50： E_2 による最大活性値の 50%に相当する濃度、 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

表5 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 雄の出生児を試験	0、2、5、2,000 ppm (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによる場所優先 (place preference) と過剰歩行 (5、2,000 ppm 投与群) 中脳の μ -オピオイド受容体 mRNA に変化なし。	Mizuo ら 2004a.	134
ラット SD	混餌 妊娠 15 日・分娩後 10 日	0、60、600、3,000 ppm(原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、50、 250 mg/kg 体重/日)	母及び出生児 (F ₁ の雌雄) の体重増加の抑制 (3,000 ppm 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、視索前野の性的二型核の体積に影響なし。	Takagi ら 2004	140
マウス Ddy	混餌 交配・離乳まで	0、2,000 mg/kg (EFSA 換算 250 mg/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	147
ラット SD 雄 12	強制経口 23 日齢-53 日齢まで	100 mg/kg 体重/日	性成熟の遅延。精巣障害による精子形成障害。腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	149
ラット F344	経口 妊娠 10 日・分娩後 20 日	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化なし。母胸腺重量の低下 (400 mg 投与群)。84 日齢 F ₁ の体重増加の抑制 (400 mg 投与群)。F ₁ 雌の暗期の活動の低下 (40、400 mg 投与群)。オープンフィールド試験において用量依存性なし。回避試験において、一貫した反応なし。	Negishi ら 2003	151
マウス Ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は分娩 後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び出生児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの出生児の数に変化なし。 モルヒネによる過剰歩行の誘発 (器官形成期間 [妊娠 7-14 日] 及び授乳期間 [0-20 日齢] の曝露群)。	Narita ら 2007	153
ラット SD	皮下 1,2 日齢	100 mg/kg 体重/日	視索前野の性的二型核 (SDN-POA) 又は視床下部の前腹側室周囲核の体積には影響なし。チロシン・ヒドロキシラーゼ (TH) の免疫反応細胞の脱雄性化、ER α /TH 二重標識細胞の脱雌性化により、ニューロン表現型を攪乱。ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の検査ではいかなる機能変化も観察されない。	Patisaul ら 2006	160

表 6 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	参照 番号
マウス Ddy	混餌 妊娠 0 日・離 乳 雄の出生 児を試験	0、2、5、2,000 ppm (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによる場所優先 (place preference) と過剰歩行 (5、2,000ppm 投与群)。中脳の μ -オピオイド受容体 mRNA に 変化なし。	Mizuo ら 2004a.	134
マウス ICR	経口 妊娠 6.5-17.5 日	0、2 μ g/kg 体重/日	精巣及び卵巣の RAR α と RXR α の mRNA の減少。	Nishiz awa ら 2003	135
マウス ICR/jcl	皮下 妊 娠 11-17 日	0、2、20 μ g/kg 体重 /日	60 日齢の F ₁ の雌の肛門生殖突起間距離に影響な し。60 日齢の F ₁ の雄の肛門生殖突起間距離の増 加。発情年齢早発 (2 μ g/kg 体重/日)。F ₁ の受胎 能、F ₂ の性比に変化なし。	Honma ら 2002	136
ラット SD	経口 23-30 日齢	0、40 μ g/kg 体重/日	雄の 37 日齢又は雌の 90 日齢で弓状核及び視床下 部の視交叉の ER α の増加。雄の 37 日齢で、血清 テストステロンの減少。90 日齢では、血清テスト ステロン及び E ₂ に変化なし。	Ceccar elli ら 2007	137
マウス ICR	経口 妊 娠 11-18 日	0、10 μ g/kg 体重/日	60 日齢の雌マウスでアンフェタミン誘導性位置 調節の低下。アンフェタミン誘導性の活動に対す る変化なし。雄マウスでアンフェタミン誘導性位 置選好性に影響なし。	Laviola ら 2005	138
ラット SD 雌 17	経口 (マイク ロピペット、 溶解: ピーナ ッツ油) 妊娠から授 乳期間 (42 日間)。出生 児は、2 日齢 に雌雄 4 匹 ずつ、同じ投 与群の母動 物で交差育 成。	0.04 mg/kg 体重/日	母動物が出生児にとる母子行動 (舐める、身づく ろいする行動) の有意な減少。 影響なし (雌雄の出生児の体重、7 日齢及び 21 日齢の出生児の性比)。	Della Seta ら 2005	139

ラット SD	混餌 妊娠 15 日・分 娩後 10 日	0、60、600、3,000 ppm（原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日） （EFSA 換算 5、 50、250 mg/kg 体重 /日）	母及び出生児（F ₁ の雌雄）の体重増加の抑制 （3,000ppm 投与群）。 肛門生殖突起間距離、思春期前の臓器重量、思春 期の年齢、発情周期、成獣の病理組織、視索前野 の性的二型核の体積に影響なし。	Takagi ら 2004	140
ラット SD 雄 7-10	経口（マイク ロピペット） 23-30 日齢	0、40 µg/kg 体重/日	社交性、非社交性及び性行動の変化（45 日齢と 90 日齢以上）。 テストステロン濃度の減少（37 日齢及び 105 日 齢）。	Della Seta ら 2006	141
マウス Ddy	混餌 妊娠 0 日・離 乳 雄の出生児 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	142
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）。	Nishiz awa ら 2005a	143
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）。	Nishiz awa ら 2005b	144
マウス Ddy	混餌 妊 娠 0 日 分娩後 21 日	3µg/g、8µg/g （FDA 換算量）0.6、 1600	8-11 週齢：雌の黒質においてチオシン水酸化酵素 陽性ニューロン数の減少。	Tando ら 2007	145
ラット SD	経口 妊娠 1 日 分 娩後 21 日又 は、分娩後 21-45 日	0、40 µg/kg 体重/日	100 日齢の雄の防御：拮抗（antagonistic）行動 の増加。 雌の拮抗行動又は性行動に変化なし。 出生前又は新生児に影響なし。	Farabo llini ら 2002	146

マウス Ddy	混餌 交配・離乳ま で	0、2,000 mg/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	147
マウス Ddy	混餌 妊娠 0 日・離 乳	0、2、500、2,000 µg/kg 体重/日	母の行動及び体重増加抑制に変化なし。 メタンフェタミンの増加。 過剰な歩行運動の誘発 (2,000 µg/kg 体重/日投与 群)。 全脳のドーパミン D1 受容体 mRNA 発現の増加 (2,000 µg/kg 体重/日投与群)。	Suzuki ら 2003	148
ラット SD 雄 12	強制経口 23 日 齢・53 日 齢まで	100 mg/kg 体重/日	性成熟の遅延。 精巣障害による精子形成障害。 腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	149
マウス Swiss 雌 15	強制経口 雌に 28 日間 投与し、未投 与の雄と交 配。	0.005、0.025、0.1	体重減少 (全投与群、用量依存性なし。卵巣の比 重量の増加 (0.1mg 投与群)。子宮の比重量の増 加 (0.025mg 以上の投与群)。胚吸収数及び胚吸 収率の増加 (0.025mg 以上の投与群)。生存胎児 数に影響なし。受精能に影響なし。	Al-Hiy asat ら 2004	150
ラット F344	経口 妊娠 10 日・分 娩後 20 日	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化なし。 母胸腺重量の低下 (400 mg 投与群)。 84 日 齢の F ₁ 体重増加の抑制 (400mg 投与群)。 F ₁ 雌の暗期の活動の低下 (40、400 mg 投与群)。 オープンフィールド試験において用量依存性な し。回避試験において、一貫した反応なし。	Negish i ら 2003	151
ラット SD	強制経口 妊娠 10 日か ら出産 (妊娠 21 日) まで	0、25、250 µg/kg 体重/日	雌の出生児の乳腺の末梢乳管数の増加 (250)。	Moral ら 2008	152
マウス Ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊 娠 14-20 日又は分娩 後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び出生児の体重に変化なし。母の行動及び一 腹あたりの出生児の数に変化なし。モルヒネによ る過剰歩行の誘発 (器官形成期間 [妊娠 7-14 日] 及び授乳期間 [0-20 日 齢] の曝露群)。	Narita ら 2007	153

ラット SD	経口 妊娠前10日・ 分娩後23日	0、40、400 µg/kg 体重/日	10日齢と23日齢の終脳のsst2結合の減少。 10日齢と23日齢の室周囲核sst2の増加。	Facciolo ら 2002	154
ラット SD	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	155
マウス SHN	皮下 0-5 日齢	0.5、50 µg/動物/日 (EFSA 換算 0.3、 30 µg/kg 体重/日) (NTP 換算：高用 量 25 mg/kg 体重/ 日)	移動精子の割合の低下(対照群 50%に対し、BPA 高用量群 25%)。10 週齢の精巣上体において、 奇形精子の発生率増加。精巣組織所見に顕著な変 化なし。50 µg 群の影響は、100IU の酢酸レチノ ールの同時投与により改善。0.5 µg 群の奇形精子 の発生率が増加したが、出産直後にビタミン A 欠 餌を与えた母親に育てられたマウスに、より重篤 な影響が見られた。	Aikawa ら 2004	156
ラット SD	飲水 繁殖前10日・ 分娩後21日 妊娠14日・分 娩後6日	0、40、400 µg/kg 体重/日	自己の毛づくろい(self-grooming)の増加、頭の 浸漬(head dipping)の減少、探索行動の減少。 85日齢の雌の運動能の減少。 雄のstretch-attend 姿勢の減少。	Farabolini ら 1999	157
マウス ICR/Jc 1	皮下 妊娠0日・ プロモデオ キシウリジ ンを妊娠 10.5、12.5、 14.5、16.5日 に単回腹腔 内投与	0、20 µg/kg 体重/日	プロモデオキシウリジン(BrdU)の腹腔内注 射後1時間のBrdU標識された細胞に影響なし (前駆体細胞の増殖に影響がないことを示唆し ている)。 妊娠14.5及び16.5日の脳室帯のBrdU標識され た細胞の減少、14.5日の皮質板では増加。 妊娠14.5日におけるMath3、Ng2、Hes1、 LICAM、THRA発現の上方制御。	Nakamura ら 2006	158
マウス ICR	皮下 妊娠15-19 日	0、0.5、10 mg/kg 体重/日	思春期開始(膣開口)の早発。発情周期の延長。 一過性の黄体の減少。膣の角化の増加。乳分化の 増加。	Nikaido ら 2004	159
ラット SD	皮下 1,2 日齢	100 mg/kg 体重/日	視索前野の性的二型核(SDN-POA)又は視床下 部の前腹側室周囲核の体積には影響なし。 チロシン・ヒドロキシラーゼ(TH)の免疫反応 細胞の脱雄性化、ERα/TH二重標識細胞の脱雌性 化により、ニューロン表現型を攪乱。 ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の検査で はいかなる機能変化も観察されない。	Patisaul ら 2006	160

＜略号＞

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

1 <参照>

1. 経済産業省 化学工業統計年報 平成 18 年版
2. 経済産業省 化学工業統計年報 平成 19 年版
3. Hazardous Substances Data Bank(U. S. National Library of Medicine)
4. 通商産業公報 (1977)
5. 経済産業省 ビスフェノール A の有害性評価 2002
6. 昭和 34 年厚生省 告示第 370 号
7. EFSA(2006). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE(Bisphenol A)
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/428.pdf>
8. 経済産業省、環境省 平成 20 年度 PRTR データの概要 -化学物質の排出量・移動量の集計結果-
9. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr. JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. Toxicol. Sci. 2000; 54:3-18.
10. EC: European Commission. EUR 20843 EN. European Union Risk Assessment Report 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Volume 37. 2003.
http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf.
11. 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
12. Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and mature male rat. J. Health Sci. 2000; 46:269-274.
13. Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H, Bolt H M. Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. Arch. Toxicol. 2000; 74:431-436.
14. Dekant W, Colnot T. Comparative toxicokinetics of bisphenol A in humans and rats. Abstract in Proceedings of Bisphenol A: Low Dose Effects-High Dose Effects, Berlin, Germany, 18-20 November 2000 (Reproductive Toxicology. 2001; 15:589-590)
15. 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
16. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000; 168:225-234.
17. Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Passage of bisphenol-A into the fetus of the pregnant rat. J. Health Sci. 1999; 46:318-323.

18. Takahashi O, and Oishi S, Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:931-935.
19. Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol. Mutagen.* 1995; 26:60-66.
20. German Chemical Society. Bisphenol A, BUA Report, No.203. 1995
21. Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y. Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2002; 68:32-42.
22. Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol. Sci.* 2003; 73:17-25.
23. Pritchett JJ, Kuester RK, Sipes IG. Metabolism of bisphenol A in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30:1180-1185.
24. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.* 2002; 15:1281-1287.
25. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1966; 8:175-184.
26. Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, Ha EH. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ. Res.* 2009; 6:797-801.
27. National Toxicology Program 2008
NTP BRIEF ON BISPHENOL A
28. Sheeler C.Q., Dudley M.W., Khan S.A. Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 97-103.
29. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.* 2000; 54: 138-153.
30. Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.* 1997; 105:70-76.
31. 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、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書 2001
32. Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et al. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.* 2000;

46:282-298.

33. Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell D, Connor C, Sauer MJ. Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environ. Health Perspect.* 1997; 105:734-742.
34. Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portie CJ et al. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptorgene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997; 143:205-212.
35. Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential interactions of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α) and ER β . *Endocrine J.* 1999; 46:773-778.
36. Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD et al. Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci.* 1999; 48:55-66.
37. Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka M, Takatsuki M. Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology.* 2001; 170:21-30.
38. Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The Environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology.* 1997; 138:1780-1786.
39. Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology.* 1998; 139:2741-2747.
40. Jorgensen M, Vendelbo B, Skakkebaek NE, Leffers H. Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:403-412.
41. Diel P, Schulz T, Smolnikar K, Strunck E, Vollmer G, Michna H. Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000; 73:1-10.
42. NTP: NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and B6C3F1 mice. 1982.
43. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in CD-1(Swiss) mice. *Toxicol. Sci.* 2008; 104:362-384.

44. Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Maternal exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. J. Reprod. Dev. 2004; 50:349-360.
45. Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. Toxicol. Sci. 2000; 55:399-406.
46. Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J. Normal sexual development of two strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. Toxicol Sci. 2002. 68: 339-348.
47. Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. Life Sci. 2001; 69: 2611-2625.
48. Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Joiner R, Haseman J. The effect on sperm production in adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A between postnatal days 91-97. Toxicol. Sci. 2003; 74:129-138.
49. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the diet to CD Sprague-Dawley rats. Toxicol. Sci. 2002; 68:121-146.
50. Takahashi S, Chi X-J, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K et al. Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon- α in human RSa cells. Mut. Res. 2001; 490:199-207.
51. Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. Mutat. Res. 2008; 649:114-125.
52. Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smitz J. Continuous exposure to bisphenol A during *in vitro* follicular development induces meiotic abnormalities. 2008; 651:71-81.
53. Eichenlaub-Ritter U., Vogt E., Cukurcam S., Sun F., Pacchierotti F., Parry J. Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. 2008; 651:82-92.
54. Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S, Suzuki S, Shirai T. Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats. J. Toxicol Sci. 2003; 28: 165-171.
55. Alizadeh M, Ota F, Hosoi K, Kato M, Sakai T, Satter MA. Altered allergic cytokine and antibody response in mice treated with bisphenol A. J. Med. Invest. 2006; 53:70-80.

56. Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to bisphenol A prenatally or in adulthood promotes TH2 cytokine production associated with reduction of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116: 514–519.
57. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function *in vivo* and induces insulin resistance. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114:106-112.
58. Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP. Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology.* 2003; 188, 117-124.
59. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M et al. Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 270:918-921.
60. vom Saal F, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health.* 1998; 14:239-260.
61. Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1999; 30:156-166.
62. Cagen SZ, Waechter JM, Diamond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jetat FW et al. Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.* 1999; 50:36-44.
63. Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H. Low-dose bisphenol A does not affect reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage. *Reprod. Toxicol.* 2002; 16:123-30.
64. Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111:175-178.
65. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergm JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999; 401:763-764.
66. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur. J. Oral Sci.* 2002; 110:163-167. [Erratum: *Eur J Oral Sci* 2003;211:2547]
67. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2008; 11:69-146.

68. Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ et al. An update weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006; 36:387-457.
69. Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol. Dev.* 2003; 5:67-75.
70. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology.* 2005; 146:4138-4147.
71. Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y. et al. Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J. Occup. Health.* 2001; 43:185-190.
72. Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 2001; 15:505-523.
73. Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE Jr. Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat. *Toxicol Sci.* 2008; 102:371-82.
74. Salian S, Doshi T, Vanage G. Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male rat offspring perinatally exposed to bisphenol A. *Life Sci.* 2009; 85:11-18.
75. Cagen SZ, Waechter JM, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al. Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1999; 30:130-139.
76. Adewale, H. B. et al., Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons. *Biol. Reprod.* 2009; 81:690-699.
77. Navarro, V. M. et al., Persistent impairment of hypothalamic KiSS-1 system after exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation. 2009. *Endocrinology* 150: 2359-2367.
78. Fernandez, M. et al., Neonatal exposure to bisphenol a alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117:757-762.
79. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC et al. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr. Biol.* 2003; 13:546-553.

80. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102:7014-7019.
81. Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 2000; 224:61-68.
82. Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*. 2004; 145:592-603.
83. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究 (H16-化学-一般-001)平成 18 年度 総括・分担研究報告書
84. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ. Health Perspect*. 2001; 109:675-680.
85. Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ. Health Perspect*. 2007; 115:80-86.
86. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma *in situ* following fetal bisphenol A exposure. *Reprod. Toxicol*. 2007; 23:383-390.
87. Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-De-Toro M et al. Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology*. 2003; 144: 3206-3215.
88. Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y. Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse prostatic epithelium. *Differentiation*. 2007; 75: 745-756.
89. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006; 66: 5624-5632.
90. Sawai C, Anderson K, Walser-Kuntz D. Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB X NZW F1 mice. *Environ. Health Perspect*. 2003; 111: 1883-1887.
91. Yoshino S, Yamaki K, Yanagisawa R, Takano H, Hayashi H, Mori Y. Effects of bisphenol A on antigen-specific antibody production, proliferative responses of lymphoid cells, and TH1 and TH2 immune responses in mice. *Br. J. Pharmacol*. 2003; 138: 1271-1276.

92. Ryan BC, Vandenberg JG. *Horm Behav.* Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. 2006; 50: 85-93.
93. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110 Suppl 3:415-422.
94. Gioiosa, L., Fissore, E., Ghirardelle, G., Parmigiani, S., and Palanza, P. Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice. *Horm. Behav.* 2007; 52:307-316.
95. Negishi, T., Kawasake, K., Suzaki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Kuroda, Y., and Yoshikawa, Y. Behavioral alteration in response to fear-provoking stimuli and tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. *Environ. Health Perspect.* 2004; 112:1159-1164.
96. Adriani W, Seta DD, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111:395-401.
97. Porrini, S., Belloni, V., Della Seta, D., Farabollini, F., Giannelli, G., and Dessì-Fulgheri, F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats. *Brain Res. Bull.* 2005; 65:261-266.
98. Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P et al. Effect of neonatal rat bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2003; 66: 2077-2088.
99. Dessì-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110:403-407.
100. Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci. Res.* 2003; 45: 345-356.
101. Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res.* 2006; 1068:49-55.
102. Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci. Lett.* 2001; 304:73-76.
103. Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ER β agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. *Horm. Behav.* 2008; 53:580-588.

104. Monje L, Varayoud J, Muñoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG. Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reprod. Toxicol.* 2009; 28:435-42.
105. Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105:14187-14191.
106. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA.* 2008; 300:1303-1310.
107. Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A et al. Difference in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr. J.* 2004; 51:595-600.
108. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2839-2841.
109. Takeuchi T., Tsutsumi O., Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 291:76-78.
110. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. *Occup Environ Med.* Urinary bisphenol A and plasm hormone concentrations in male workers exposed to bispnehol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. 2002; 59:625-628.
111. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 2005; 20:2325-2329.
112. Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K et al. Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003; 30:1743-1749.
113. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116:1092-1097.
114. Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of senseitivity and effect and endocrine-related health effects. *Environ. Mol. Mutagen.* 2006; 47:571-578.
115. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reprod. Toxicol.* 2002; 16:735-739.

116. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. *Environ. Health Prev. Med.* 2007; 12:258-264.
117. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J. Perinatol.* 2008; 28:258-63.
118. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermat.* 1995; 33:94-99.
119. Freeman K, Warin AP. Contact dermatitis due to bisphenol A in semi-synthetic waxes. *Contact Dermat.* 1984; 11:259-260.
120. van Joost T, van Ulsen J, van Loon LA. Contact allergy to denture materials in the burning mouth syndrome. *Contact Dermat.* 1988; 18: 97-99.
121. 日本製缶協会 2008
122. Yamano Y, Miyakawa S, Iizumi K, Itoh H, Iwasaki M, Tsugane S, Kagawa J, Nakadate T. Long-term study of urinary bisphenol A in elementary school children. *Environ. Health Prev. Med.* 2008; 13:332-337.
123. IRIS: Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. 1993.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>
124. FDA: Draft assessment of bisphenol A For use in food contact applications. 2008.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf
125. FDA: Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications: January 2010
<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>
126. SCF (1986). Certain monomers and other starting substances to be used in the manufacture of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Reports of the Scientific Committee for Food (Seventeenth Series), EUR 10778 EN, Commission of the European Communities, Luxembourg.
127. SCF (2002). European Commission (2002) Final opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A (Expressed on 17 April 2002) SCF/CS/PM/3936.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf
128. EFSA (2008). Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC).
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/759.pdf>

129. Health Canada (2008). Screening Assessment for the Challenge Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- (Bisphenol A) Chemical Abstracts Service Registry Number 80-05-7
http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf
130. Tyl RW, Myers CB, Marr MC. 2007. Two-generation reproductive toxicity evaluation of bisphenol A (BPA; CAS No. 80-05-7) administered in the feed to CD-1® Swiss mice (modified OECD 416). Research Triangle Park (NC): RTI International Center for Life Sciences and Toxicology.
131. Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, Ikushiro S et al. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem. J.* 1999; 340 (Pt 2):405-409.
132. Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I et al. Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology.* 2006; 226: 208-17.
133. Witorsch R. J., Low-dose in utero effects of xenoestrogens in mice and their relevance to humans: an analytical review of the literature. *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40:905-912.
134. Mizuo, K., Narita, M., Miyagawa, K., Narita, M., Okuno, E., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett.* 2004. 356:95-98.
135. Nishizawa, H., Manabe, N., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Miyamoto, H. Effects of *in utero* exposure to bisphenol A on expression of RAR alpha and RXR alpha mRNAs in murine embryos. *J. Reprod. Devel.* 2003; 49: 539-545.
136. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of *in utero* exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod. Toxicol.* 2002; 16: 117-122.
137. Ceccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., and Aloisi, A.M. Estrogenic chemicals at puberty change ERα in the hypothalamus of male and female rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 2007; 29:108-115.
138. Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-Amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. *Brain Res. Bull.* 2005; 65:235-240.
139. Della Seta D, Minder I, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F. Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. *Brain Res. Bull.* 2005; 65: 255-60.

140. Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitumori K, Hirose M. Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life. *Arch. Toxicol.* 2004; 78:97-105.
141. Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessì-Fulgheri, F., and Farabollini, F. Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. *Horm. Behav.* 2006; 50:301-307.
142. Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect. *Neurosci. Lett.* 2006. 402:249-252.
143. Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005; 51:315-324.
144. Nishizawa, H., Imanishi, S., Manabe, N. Effects of exposure in utero to bisphenol A on the expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing enzymes in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005; 51:593-605.
145. Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2007) Effects of pre- and neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development. *Brain Develop.* 2007; 29 :352-356.
146. Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110:409-414.
147. Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T. Functional changes in dopamine D3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice. *Addict. Biol.* 2004; 9:19-25.
148. Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Reprod. Toxicol.* 2003; 117: 639-644.
149. Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol. Lett.* 2003; 143:261-70.
150. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur. J. Oral Sci.* 2004; 112:267-272.
151. Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2003; 14:99-108.

152. Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J. Endocrinol.* 2008; 196:101-112.
153. Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Changes in central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period. *Addict. Biol.* 2007; 12:167-172.
154. Facciolo, R.M., Alo, R., Madeo, M., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst2. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110: 397-402.
155. Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F. Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. *Brain Res.* 2002; 937: 1-7.
156. Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A. *Cell Tissue Res.* 2004; 315:119-124.
157. Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgheri F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 64:687-694.
158. Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *J. Neurosci. Res.* 2006; 84:1197-1205.
159. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod. Toxicol.* 2004; 18:803-811.
160. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol. Teratol.* 2006; 28: 111-118.