

ビスフェノール A (BPA) に関する知見

I. 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

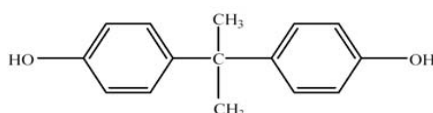
別名：4,4'-(1-メチルエチリジン)ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA

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：報告なし

生分解性：難分解 (BOD = 0%, 14日間) †

水への溶解性：120 mg/L (25°C) *

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

3. 生産量

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

(経済産業省 化学工業統計年報)

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

† 通商産業公報, 1977 ; 経済産業省 2002 より引用。

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。*

5. 各国規制

(1) 国内規制

① 食品衛生法規格基準（1993年）

1982年の米国の国家毒性プログラム（NTP）による評価から無毒性量を50mg/kg体重/日として、ヒトに対する耐容一日摂取量（TDI）を0.05 mg/kg体重/日と設定した。これ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の溶出試験規格を2.5 µg/ml以下と制限している(厚生省 告示第370号)。

[参考]

国内で製造される食品用の器具・容器包装はBPAを含まない代替品への切り替えや、技術改良による使用量の削減、溶出量の低減下などの事業者の自主的な取り組みが行われているようである。

② 化学物質排出把握管理促進法（第一種指定化学物質）

(2) 米国

現在行っている評価の中では、BPAの暴露量について、健康への影響を及ぼすレベルを下回っていることを裏付ける多くの証拠があるとしている。しかしながら、新しい研究や知見が入手できれば引き続き検討を行うこととしている。また、消費者に対しては、「ビスフェノールAを含んだ製品の使用中止を勧めるものではありませんが、リスク評価は継続します。心配な人はポリカーボネート製のほ乳びんの代わりにガラス製のものがあることを知ってほしい。」とのアドバイスをしている。

(3) EU

欧州食品安全機関（EFSA）が2006年11月にBPAの無毒性量を5 mg/kg体重/日と評価し、TDIを0.05 mg/kg体重/日としている（EFSA 2006）。EC指令では食品と接するプラスチック容器包装からの溶出を0.6 mg/kg以下(EC 2004)と定めている。また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(EN 2004)、一部の合成樹脂製おもちゃについての溶出を0.1 mg/l以下としている。

(4) カナダ

乳幼児等の現在のBPAの推定最大暴露量と毒性試験で影響が認められた用量との差が成人の場合に比べて十分に大きくないことから、低用量でのBPAの乳幼児への影響を考慮し、予防的アプローチとして、ポリカーボネート製の

ほ乳びんの輸入及び販売等を禁止すること、乳児用の調整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実施規範を策定する等の対策を行うことについて、パブリックコメントを求めた（2008年6月18日まで）。

6. 環境中への排出量

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

表1. 平成18年度 PRTRデータによる排出量及び移動量

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

7. ヒトに対する暴露量の推定

① 環境省（2004年）

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、人に対する暴露の推定を行った（表2）。化学物質の人による一日暴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15m³、2L、2,000g及び0.15gと仮定し、体重を50kgと仮定している。

表2 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	0.0005 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満(2003) データは得られなかった	0.00015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.0085 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(1998) 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2001～2002) 0.044 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2002～2003)	0.00034 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の報告がある 0.0004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満程度 0.0018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度
	食物 土壌	0.0005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(2002～2003) 0.005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満 (1998)	0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満 0.000015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満
	大気 一般環境大気 室内空気	0.001 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2003) データは得られなかった	0.0003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.024 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(1998) 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2001～2002) 19 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2002～2003)	0.00096 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の報告がある 0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度 0.76 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度
最大 値等	食物 土壌	0.0019 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(2002～2003) 2.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(1998)	0.076 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度 0.0081 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 程度

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

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

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

表3 ヒトの一日暴露量

		平均暴露量 (μg/kg/日)	予測最大暴露量 (μg/kg/日)
大気	一般環境大気	<u>0.00015</u>	0.0003
	室内空気		
水質	飲料水	(0.00034)	(0.00096)
	地下水	<u>0.0004</u>	0.006
	公共用水域・淡水	(0.0018)	(0.76)
食物		<u>0.02</u>	0.076
土壌		<u>0.000015</u>	0.0081
経口暴露量合計		<u>0.020415</u>	0.0901
総暴露量		<u>0.020565</u>	0.0904

①アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出限界未満」とされたもの

②（ ）内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

② 産業技術総合研究所（2005年、詳細リスク評価シリーズ6 ビスフェノールA）

二つの方法を用いて、一日暴露量を推算した（表4）。一つは、考えうる主要な暴露源（大気、水、食事、缶詰、食器、おもちゃ等）を列举し、それぞれの経路からの暴露量を推算した。なお、暴露源は、年齢によって変化するので、6つの年齢階級に分けて推算した。別の方法では、尿中の濃度から暴露量を推算した。

表4 各推算方法による一日暴露量

推算方法	対象	時期 (年)	一日暴露量 (μg/kg体重/日)			
			男		女	
			平均値	95パーセント タイル	平均値	95パーセント タイル
経路 別暴 露量	0～5ヶ月児	1998	0.055	0.11	0.062	0.16
	6～11ヶ月児	1998	0.18	0.34	0.20	0.39
	1～6歳児	1998	1.2	3.9	1.2	4.1
	7～14歳児	95～00	0.50～0.58	1.2～1.4	0.43～0.53	1.0～1.3
	7～14歳児	01～02	0.34～0.36	0.77～0.79	0.33～0.34	0.75～0.77
	15～19歳児	95～00	0.30～0.40	0.77～1.1	0.29～0.34	0.68～0.85
	15～19歳児	01～02	0.20	0.44～0.46	0.20～0.21	0.49
	20歳以上	95～00	0.38～0.45	1.0～1.2	0.32～0.36	0.81～0.93
	20歳以上	01～02	0.19	0.44	0.23	0.55～0.56
尿中 濃度	成人	近年	0.028～ 0.049	0.037～0.064	0.034～ 0.059	0.043～0.075

1 主要な暴露源の各経路からの暴露量の推算した男性結果を表5に示す。

2 表5 1998年の各年齢階級の経路別暴露量〔 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日〕の平均値（男性）

暴露経路	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	—	—	—	—
調整乳	0.012	0.0096	—	—	—	—
ほ乳びん	0.015	0.014	—	—	—	—
離乳食	—	0.085	—	—	—	—
おもちゃ	0.026	0.069	—	—	—	—
大気	0.0026	0.0024	0.0021	0.0017	0.0015	0.0015
飲料水	—	—	0.012	0.0053	0.0029	0.0027
缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.20	0.29
非缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.13	0.12
食器			0.40	0.12	0.024	0.022
一日摂取量	0.028（母乳） 0.055（調整乳）	0.16（母乳） 0.18（調整乳）	1.2	0.55	0.36	0.43

3 II. 安全性に係る知見の概要

4 1. 体内動態

5 (1) 吸収

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

8 動物では、F344ラットに10、100 mg/kgの ^{14}C -BPAを経口、腹腔内投与あるいは皮下に単回投与した試験（Pottenger et al.1997a ; European Commission
9 2003）で、血中の親化合物は経口投与後15分でピーク濃度に達し、BPAが消化
10 管から速やかに吸収されることが示された（産総研 2005）。

11 なお、10週齢の雄のWistarラットに10mg/kgのBPAを単回経口投与した試験で
12 は（産総研 2005 ; Miyakoda et al. 2000）、投与後1時間でBPAの約90%がBPA
13 グルクロニドとして血液に検出された。また、投与後3時間でBPAグルクロニド
14 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
15 戻ることが示された。また、雌のDA/Hanラットに10、100mg/kgのBPAを単回
16 強制経口投与した試験でも（Upmeier et al. 2000）、投与後それぞれ90分
17 （31ng/mL）と30分（150ng/mL）で血漿中最高濃度に達し、その後は、漸次減
18 少したが間歇的に増加が観察された。このような血中濃度の推移からBPAが腸肝
19 循環することが示唆された（産総研 2005）。

20 (2) 分布

21 雌雄のF344ラット（8-9週齢）に ^{14}C で標識したBPA(4,4'-isopropylidene-2-
22 ^{14}C -diphenol または2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane)の10、100 mg/kg
23

1 体重を経口、腹腔内、または皮下投与した試験において、その体内動態は投与経
2 路及び雌雄で異なることが示されている。経口、腹腔内投与では投与1時間以内、
3 皮下投与では4時間後に血中濃度は最高となる(経済産業省 2002 ; Pottenger et
4 al. 2000)。

5 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
6 が、胎盤やミルクを介して、胎仔や仔にも移行することが示されている(環境省
7 2004 ; Snyder et al. 2000, Miyakoda et al. 1999, Takahashi et al. 2000)。

8 9 (3) 代謝

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

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

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

22 *in vitro*でBPAを酸化剤と反応させるとビスフェノール-*o*-キノンが生じ、さら
23 にそれをDNAとインキュベートするとDNAと結合する(経済産業省 2002 ;
24 Atkinson & Roy, 1995b)。また、ラットに200 mg/kg体重を単回腹腔内投与した
25 試験あるいは200 mg/kg体重/日で4、8、12、16日間強制経口投与した試験で、
26 肝臓でのDNAと共有結合することが示されている(経済産業省 2002 ; Atkinson
27 & Roy, 1995a)。これらの結果からBPAは肝臓で5-ヒドロキシビスフェノールに代
28 謝された後に反応性代謝物であるビスフェノールセミキノン及び4,5-ビスフェノ
29 ール-*o*-キノンを生じ、DNAと結合することが推察されているが、DNAとの共有
30 結合指数の計算からこの反応は強くないため発がんには至らないと推論されて
31 いる(経済産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995)。カニクイザルに、
32 ¹⁴C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
33 の半減期は雄で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
34 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、
35 尿中に排泄された(環境省 2004 ; Kurebayashi et al. 2002)。一方、同用量を雄
36 ラットに経口投与したところ、血中放射活性の半減期は、44.5時間でサルと比べ
37 て大幅に長かった。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、
38 腸肝循環によって半減期が長くなったものと考えられており(環境省 2004 ;
39 Kurebayashi et al. 2003)、減少傾向にあった血漿中の本物質やグルクロン酸抱
40 合体が3~8時間後に再び上昇してピークを示したという結果がラットで報告さ

れている（環境省 2004 ; Miyakoda et al. 2000, Upmeier et al. 2000）。ラット、マウス、ヒトの肝細胞の培養試験では、本物質代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであった（環境省 2004 ; J.J.Pritchett 2002）。また、ボランティアに重水素でラベルした少量の本物質（54～90 µg/kg）を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドがみられただけで、BPAは未検出であった。グルクロニドの血中濃度は約80分でピークに達し、24～36時間後には未検出となり、投与した全量が尿中に排泄され、半減期は血中で5.3時間、尿中で5.4時間であり、ラットでみられた腸肝循環はヒトではなかった（環境省 2004 ; Völkel et al. 2002）。

（４）排泄

ラットにプロピル基のC-2位を¹⁴Cで標識したBPAを800 mg/kg体重で単回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、56%が糞中(未変化体20%、水酸化物20%、不明16%)に排泄され、二酸化炭素としては検出されていない。投与2日後には尿中及び糞中への排泄量が投与量の80%に達し、投与8日後にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は約1日と推定されている(経済産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995; Knaak et al., 1966)。

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

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

2. ヒトにおける有害影響

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

BPAのエポキシ化物を主成分とし、BPAを微量に含む歯科用複合樹脂を4年間使用後、手に皮膚炎が発生した女性歯科技工師にアレルギー反応検査を実施した

ところ、主成分に反応せず、その後0.014または0.015%のBPAを含む樹脂及びBPA単品で行ったパッチテストで陽性反応を示したという報告が1例ある。なお、被験者は樹脂に不純物として含まれるホルムアルデヒドにも陽性を示している。BPAとホルムアルデヒドの相互作用も疑われ、また、実際に使用されていた樹脂の成分は不明であり、BPAとホルムアルデヒドの相互作用を含め、どの物質が原因であったのかは明らかとなっていない(経済産業省 2002 ; Jolanki et al., 1995)。

皮膚病の病歴も家族歴もない53才の男性が種々の液体ワックスを使用した作業に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種類で陽性の結果であったが、これらは本物質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%の本物質で陽性反応を示したことから、皮膚炎の原因物質として本物質が考えられた(環境省 2004 ; Freeman et al. 1984)。

義歯を使用していた65才の女性が口や舌の灼熱感を訴え、パッチテストでは本物質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本物質による感作が原因と考えられた(環境省 2004 ; van Joost et al. 1988)。

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

3. 実験動物等における有害影響

(1) 急性毒性試験(表6)(経済産業省 2002 ; German Chemical Society., 1995)

表6 急性毒性試験

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

* : 文献により幅がある。

(2) 亜急性毒性試験

① 13週間亜急性毒性試験(マウス、混餌投与)

B6C3F₁マウス(雌雄、6週齢)にBPA(0、2,000、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm ; 雄 0、500、1,000、2,200、5,500、14,600 mg/kg体重/日相当、雌 0、600、1,300、2,500、6,300、22,000 mg/kg体重/日相当)の13週間混餌投与試験を行った。

2,000 ppm投与群ではBPA投与による変化は認められていない。5,000 ppm以上の投与群で赤血球数及びヘマトクリット値の減少、10,000 ppm以上の投与群で

ヘモグロビン濃度の減少、尿細管の嚢胞状拡張、嚢胞周囲の線維増生、尿細管上皮の変性及び再生、硝子尿円柱の増加、20,000 ppm以上の投与群で体重増加抑制、肝臓重量の増加、卵巣重量の減少、大腿骨及び胸骨における線維性骨異栄養症、心筋線維の萎縮、40,000 ppm投与群で消瘦、摂餌拒否によると思われる死亡、血小板数の増加、腎臓重量の増加、脾臓の髄外造血亢進がみられていた（経済産業省 2002；古川ら, 1994）。

② 13週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

F344ラット(雌雄、各投与群10匹、週齢不明)にBPA（0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm；0、13、25、50、100、200 mg/kg体重/日相当〔経済産業省 2002換算〕；0、25、50、100、200、400mg/kg体重/日〔European Commission 2003換算〕）の91日間混餌投与試験を行った。

雄の全投与群及び雌の500ppm以上の投与群で盲腸の拡張、雄の全投与群で膀胱内の硝子状塊、雌雄の1,000 ppm以上の投与群で体重減少がみられた(NTP, 1982)。

③ 28日-32日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

OECDで検討されているスクリーニング試験法の一つである改良28日間反復投与毒性試験（改訂TG407）に準じ、SDラット(雌雄、5週齢)にBPA（0、40、200、1,000 mg/kg体重/日）の28-32日間強制経口投与試験を行った。

200 mg/kg体重/日以上以上の投与群で腎臓、肝臓、腸管を中心に変化がみられ、1,000 mg/kg体重/日投与群では性周期の異常がみられた(経済産業省 2002；CERI, 2000)。

④ 90日間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）

イヌ(ビーグル、雌雄)にBPA（0、1,000、3,000、9,000 ppm；25 - 225 mg/kg体重/日相当）の90日間混餌投与試験を行った。

9,000 ppm(225 mg/kg体重/日相当)投与群で肝臓重量の増加がみられている(経済産業省 2002；German Chemical Society, 1995; General Electric, 1976b)。

⑤ 9日間亜急性毒性試験（ラット、吸入暴露）

F344ラット(雌雄、週齢不明)にBPA（0、10、50、150 mg/m³）を9日間（1日6時間）吸入暴露した試験では、50 mg/m³以上の暴露群で鼻腔前部にわずかな刺激性が、150 mg/m³暴露群で雄の体重減少がみられている(経済産業省 2002；German Chemical Society, 1995; Dow Chemicals Co., 1985a, 1985b)。

⑥ 13週間亜急性毒性試験（ラット、吸入暴露）

F344ラット(雌雄、週齢不明)にBPA（0、10、50、150 mg/m³）の13週間（1日6時間、週5日）吸入暴露試験を行った。

50 mg/m³以上の暴露群で体重減少、盲腸の拡張、鼻腔、呼吸粘膜の炎症、扁平

1 上皮過形成が、150 mg/m³暴露群で肝重量及び腎重量の減少がみられている(経済
2 産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995;Dow Chemicals Co., 1988)。

4 (3) 内分泌系及び生殖系への影響

5 ① レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (表7)

6 BPAは受容体結合試験ではヒトやラットのエストロゲン受容体に対して結合
7 性を示す(17β-エストラジオール(E2)の1/500-1/15,000) (経済産業省 2002 ;
8 Sheeler et al., 2000; Blair et al., 2000; Nagel et al., 1997;CERI, 2001) 。ヒト
9 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
10 又はラット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
11 アッセイでも、エストロゲン応答配列(ERE)依存的に遺伝子の転写活性化を起こ
12 す(E2の1/600-1/130,000) (経済産業省 2002 ; Sheeler et al., 2000; Nishihara
13 et al.,2000; Coldham et al., 1997; Gaido et al., 1997; Hiroi et al., 1999;Legler
14 et al., 1999; CERI, 2001; Yamasaki et al., 2001) 。また、酵母ツーハイブリッ
15 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
16 は 3.1×10^{-6} Mであり、E2 (IC50値 : 1.2×10^{-10} M)の1/26,000の2量体形成能を示
17 している(経済産業省 2002 ; Sheeler et al., 2000) 。内因性エストロゲン応答
18 性遺伝子に対する影響をみた試験ではpS2などの誘導能を有する。プロラクチン
19 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(1nM)は遺
20 伝子の転写活性化を示している(経済産業省 2002 ; Steinmetz et al., 1997,
21 1998; Jorgensen et al.,2000; Diel et al., 2000) 。

22 ② ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (表8)

23 ほ乳動物のエストロゲン作用を検出するための亜急性試験結果を表8に示す。

24 エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ
25 (OECDガイドライン案に準拠)がラット及びマウスを用いて実施されている(付
26 表-2) 。

27 B6C3F₁マウス(卵巣を摘出した雌、35-60日齢)にBPA (0、0.02、0.2、0.8、2、
28 8 mg/kg体重/日)を4日間皮下投与した子宮増殖アッセイで、0.8 mg/kg体重/日以
29 上の投与群で子宮重量の増加が観察された(経済産業省 2002 ;
30 Papaconstantinou et al., 2000) 。

31 一方、幼若CD-1マウス(雌、21日齢)にBPA (0、0.01、0.1、1、10、100 mg/kg
32 体重/日)を3日間皮下投与した子宮増殖アッセイでは、子宮重量に変化はみられ
33 た(経済産業省 2002 ; Mehmood et al.,2000)。

34 幼若SDラット(雌、18日齢)にBPA (0、40、160、800 mg/kg体重/日)を3日間
35 強制経口投与、または、BPA (0、8、40、160 mg/kg体重/日)を3日間皮下投与
36 した子宮増殖アッセイにおいて、経口投与で160 mg/kg体重/日以上投与群、皮
37 下投与では8 mg/kg体重/日以上投与群で子宮重量の増加が観察された(経済産
38 業省 2002 ; Yamasaki et al., 2000) 。さらに、幼若SDラット(雌、20日齢)に
39 BPA (0、2、20、200mg/kg体重/日)を3日間皮下投与した子宮増殖アッセイで

は、20 mg/kg体重/日以上との投与群で子宮重量の増加が観察された（経済産業省 2002 ; Yamasaki et al., 2001）。

SDラット(卵巣摘出した雌、7-8週齢)及びF344ラット(卵巣摘出した雌、7-8週齢)にBPA (0.3 mg/kg体重/日相当) のカプセルを皮下埋植した子宮増殖アッセイにおいて、F344ラットでは子宮重量増加、子宮上皮細胞の高さの増加がみられたが、SDラットでは異常はみられてない(経済産業省 2002 ; Steinmetz et al., 1998)。幼若Long Evansラット(雌、21日齢)にBPA (0、100、200、400 mg/kg体重/日) を3日間強制経口投与した子宮増殖アッセイでは、最終投与から6時間後に検査した場合200 mg/kg体重/日以上との投与群で子宮重量の増加が観察されたが、最終投与から24時間後に検査した場合には異常はみられていない（経済産業省 2002 ; Laws et al.,2000）。

a. 生殖発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

CD-1マウス(雌、週齢不明)にBPA (0、500、750、1,000、1,250 mg/kg体重/日) の妊娠6日から15日の強制経口投与試験を行った。

500 mg/kg体重/日以上との投与群で母動物に肝臓比重量の増加が、1,250 mg/kg体重/日投与群では母動物に体重増加の抑制、妊娠子宮重量の減少、吸収胚の増加、胎仔体重の減少がみられた。なお、奇形はみられていない(経済産業省 2002 ; Morrissey et al., 1987)。

b. 2世代繁殖試験（マウス、混餌投与）

CD-1マウス(雌雄、週齢不明)にBPA (0、2,500、5,000、10,000 ppm ; 0、437、875、1,750 mg/kg体重/日相当)の混餌投与による2世代繁殖試験を行った。

F₀世代では875 mg/kg体重/日以上との投与群で産仔数及び生存仔数の減少、1,750 mg/kg体重/日投与群で体重の減少(雌)、肝臓及び腎臓重量の増加(雌雄)、精嚢重量の減少、精子運動性の低下、出生仔の離乳前死亡率の増加が、F₁世代では437 mg/kg体重/日以上との投与群で肝臓及び腎臓重量増加(雌雄)、精嚢上体及び精嚢重量の減少が認められた（経済産業省 2002 ; Reel et al., 1997）。

c. 生殖発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

SDラット(雌、週齢不明)にBPA (0、160、320、640、1,280 mg/kg体重/日) の強制経口投与試験を行った。

母動物において160 mg/kg体重/日以上との投与群で体重の減少、1,280 mg/kg体重/日投与群で死亡がみられたが、児に異常はみられていない(経済産業省 2002 ; Morrissey et al., 1987)。

d. 1世代繁殖試験（ラット、混餌投与）

SDラット(雌雄、週齢不明)にBPA (0、1,000、3,000、9,000 ppm ; 0、50、150、450 mg/kg体重/日相当)、あるいはより低用量におけるBPA (0、100、250、500、750、1,000 ppm ; 0、5、13、25、38、50 mg/kg体重/日相当)の17週間混餌投与

による1世代繁殖試験を行った。

1回目の高用量を投与した試験でF₀世代では、150 mg/kg体重/日以上 of 投与群で、F₁世代では50 mg/kg体重/日投与群でそれぞれ体重低下がみられた。2回目の用量を下げて行った試験では、F₀世代で50 mg/kg体重/日以上 of 投与群で体重低下がみられたが、F₁世代では50 mg/kg体重/日投与群で異常はみられていない（経済産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995）。

（４）低用量における影響

別紙参照。

（５）遺伝毒性試験

① *in vitro*試験

*in vitro*試験では、*Salmonella typhimurium*（サルモネラ）、大腸菌及び酵母を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、並びに姉妹染色分体交換試験で代謝活性化の有無にかかわらず陰性と報告されている。この他、ヒトの胚線維芽細胞由来の株細胞であるRSa細胞を用いて、BPAによるK-rasコドン12の変異の誘発を調べ、変異を起こしたという報告がある（経済産業省 2002 ; Takahashi et al.,2001）。

表9 *in vitro*遺伝毒性試験結果

試験	対象	結果	文献
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 0.33-333.3 mg/plate S9(+/-)	—	German Chemical Society, 1995; Haworth et al.,1983
	<i>S. typhimurium</i> TA1538 0.1-1.0 mg/mL S9(+/-)	—	German Chemical Society, 1995; Shell Oil Co.,1978
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA102 5-1000 mg/plate S9(+/-)	—	German Chemical Society, 1995; Takahata et al.,1990
	大腸菌WP2、WP2 uvrA 0.1-1.0 mg/mL S9(+/-)	—	German Chemical Society, 1995; Shell Oil Co.,1978
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> 0.01-0.5 mg/mL S9(-)	—	German Chemical Society, 1995; Shell Oil Co.,1978
染色体異常試験	ラット培養肝臓上皮細胞(RL1) 10-30mg/mL S9(-)	—	HSDB, 2001; Shell Oil Co., 1978
	CHO 細胞、20-50 mg/mL S9(+/-)	—	German Chemical Society, 1995; Ivett et al., 1989
マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y、5-50 mg/mL S9(+/-)	—	German Chemical Society, 1995; Myhr & Caspary, 1991
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+/-) S9(-) : 0.8-25 mg/mL、S9(+) : 30-50 mg/mL	—	German Chemical Society, 1995; Ivett et al., 1989

② *in vivo*試験

*in vivo*試験では、ラットを用いたDNA付加体形成試験では陽性であるが、共有結合指数が小さいため発がんには至らず毒性学的意義はないと評価されている(経済産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995b)。

表10 *in vivo* 伝毒性試験結果

試験	対象	結果	文献
DNA付加体形成試験	CDラット(雄) 200 mg/kg、単回腹腔内投与 200 mg/kg体重/日×4、8、12、 16日間強制経口投与	+	Atkinson & Roy,1995a

(6) 発がん性試験

① 2年間発がん性試験(マウス、混餌投与)

B6C3F₁マウス(雌雄、各投与群50匹、5週齢)にBPA(1,000、5,000 ppm; 雄 150、750 mg/kg体重/日相当、雌 0、750、1500 mg/kg体重/日)の2年間混餌投与試験を行

った。

雄では、1,000 ppm投与群で白血病及びリンパ腫の発生率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、肝臓の多核巨細胞の用量に依存した発生率の増加を認めたが、腫瘍の発生率に増加はみられなかった。雌では投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった。

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(NTP, 1982)。

② 2年間発がん性試験（ラット、混餌投与）

Fischer344ラット(雌雄、各投与群50匹、5週齢)にBPA (0、1,000、2,000 ppm ; 雄 74、148 mg/kg体重/日相当、雌 74、135 mg/kg体重/日相当)の2年間混餌投与試験を行った。

雄の2,000 ppm投与群及び雌の両投与群で白血病の発生率に増加がみられたが、有意差を認めなかった。雄では両投与群で睪丸間細胞腫の発生率に有意な増加を認めたが、この腫瘍は老齢のFischer344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かった。

また、雌雄の両投与群で、体重減少及び混餌量の減少がみられている（NTP 1982）。

（この1,000 ppmの投与量は、米国EPAがリスク評価を行なう際に、50 mg/kg 体重/日と換算し直している。）

（7）免疫毒性試験

現時点で、免疫系への影響に関する報告はない（経済産業省 2002）。

Ⅲ. 国際機関等での評価

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（IRIS 1993）

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

（2）発がん性

1 発がん性について評価されていない(2008)。

3 3. ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

4 発がん性について評価されていない(2001)。

6 4. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

7 ① 国家毒性プログラム (NTP) (2001年)

8 低用量のBPAが前立腺重量など特異的なエンドポイントに影響を及ぼすとの
9 確かな証拠がある。しかし、複数の研究所で行った同一試験条件下での試験で、
10 低用量作用が再現できなかったという事実を踏まえると、BPAの低用量作用が一
11 般的な現象、或いは再現性のある現象とは認めがたい。さらに、低用量作用が観
12 察された試験においては、作用機序は明らかになっておらず(すなわち、ホルモ
13 ン作用が関係しているか否かが不明)、生物学的な意義も明確でない。

15 ② NTP (2008年ドラフト版)

16 BPAについて、現在のヒト暴露レベルでは、胎児及び乳幼児並びに子供の神経
17 及び行動への影響に関して幾分かの懸念がある。また、胎児及び乳幼児並びに子
18 供のBPA暴露について、前立腺や乳腺への影響や女児の思春期早発という点で幾
19 分かの懸念がある。実験動物における低用量影響の証拠は限られているので、さ
20 らなる調査によってヒト健康への影響についてもっとよく理解することが必要
21 だが、動物でみられた影響はヒトと同じくらいの暴露レベルで起きているため、
22 BPAがヒトの発達に影響を与えるかもしれないという可能性は無視できない。

24 5. 米国食品医薬品庁 (FDA) (2008年ドラフト版)

25 全身毒性におけるNOAELを、2つの多世代試験(Tyl et al.2002:ラット3世代試
26 験、Tyl et al. 2008:マウス2世代試験)により、5 mg/kg体重/日(5000 µg/kg体重
27 /日)とした。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
28 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。

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

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

34 生殖発生毒性におけるNOAELは、ラット3世代試験(Tyl et al.2002)の500
35 mg/kg体重/日群で、受胎能及び生後発達に対する影響が認められていることから、
36 暫定的に50 mg/kg体重/日とした。また、一般毒性においては、マウスの2年間混
37 餌投与試験(NTP 1982)の120 mg/kg体重/日で肝細胞の多核巨細胞化が認めら
38 れていることから、NOAELは特定できなかったが、LOAELを120 mg/kg体重/
39 日とした。

7. 欧州食品安全機関（EFSA）（2006）

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

BPAの移行量計算による暴露予測量は、全ての年齢層においてTDIの30%未満である。

〔参考〕BPAのトキシコキネティクス—AFCパネルの意見（2008年）

AFCパネルは、動物とヒトにおける年齢によるBPAのトキシコキネティクス及び食品中のBPAのハザード及びリスク評価との関係について再検討するよう諮問された。ラットでの影響をみたNOAELと不確実係数100を用いた先のリスク評価は、ヒトにとって安全側にたったものであると考えており、動物とヒトにおけるBPAの年齢に依存したトキシコキネティクスの違いは、EFSAによる2006年のBPAリスク評価に影響を与えないと結論した。

8. カナダ保健省・環境省（2008）

SDラット（Tyl et al.2002）及びCD-1マウス（Tyl et al.2007）におけ多世代試験のNOAELの5mg/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暴露安全域は、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暴露レベルと同じか、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。

9. 日本産業衛生学会

発がん性について評価されていない(2001)。

表7 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項 目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ERに対する結合試験	方法: 結合試験における血清の影響を検討した試験 (Relative binding affinity-serum modified access assay, RBA-SMA)	IC50: 無血清 BPA : $8.57 \times 10^{-6} \text{M}$ (E2: $5.64 \times 10^{-10} \text{M}$) 血清含 BPA : $3.94 \times 10^{-5} \text{M}$ (E2: $3.96 \times 10^{-9} \text{M}$)	ER結合性を示す (無血清: 結合性はE2の1/15,000血清含: 結合性はE2の1/9,900)	Nagel et al., 1997
	受容体: ヒト ER	IC50 BPA : $7.1 \times 10^{-5} \text{M}$ (E2 : $5.0 \times 10^{-9} \text{M}$)	ER結合性を示す (結合性はE2の1/14,000)	Sheeler et al., 2000
	方法: [^3H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体: ラット子宮細胞質由来ER	IC50 BPA : $1.17 \times 10^{-5} \text{M}$ (E2 : $8.99 \times 10^{-10} \text{M}$)	ER結合性を示す (結合性はE2の1/13,000)	Blair et al., 2000
	ヒト ERに対する結合試験 (組換え ER α リガンドドメイン)	IC50: $8.3 \times 10^{-7} \text{M}$ (E2: $1.6 \times 10^{-9} \text{M}$) RBA : 0.20%	ER結合性を示す (結合性はE2の1/500)	CERI, 2001
酵母ツーハイブリッドアッセイ	方法: 酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒトERの二量体形成試験	EC50 BPA: $3.1 \times 10^{-6} \text{M}$ (E2: $1.2 \times 10^{-10} \text{M}$)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/26,000)	Sheeler et al., 2000
	細胞: Gal4 DNA結合ドメイン / ヒト ERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン / コアクチベータTIF2遺伝子及び β -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA: $3 \times 10^{-6} \text{M}$ (E2 : $3 \times 10^{-10} \text{M}$)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/10,000)	Nishihara et al., 2000
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA : $3.40 \times 10^{-6} \text{M}$ (E2 : $2.25 \times 10^{-10} \text{M}$)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/15,000)	Gaido et al., 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	E2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E2の1/20,000)	Coldham et al., 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA : $2.2 \times 10^{-6} \text{M}$ (E2 : $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/2,200)	Sheeler et al., 2000
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: プロラクチン遺伝子の 5' 非転写領域 (2.5kb) をルシフェラーゼ遺伝子上流に配した reporter construct を導入した GH3細胞	BPA (1nM) はE2 (1pM) と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。	ERを介する転写活性化を示す	Steinmetz et al., 1997
	細胞: ER α 又はER β 発現 construct 及びERE/CAT reporter construct を導入した HeLa細胞	BPAは 10^{-9}M 以上でER α 及びER β のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。ER α のみの系では 10^{-6}M でアンタゴニスト活性を示す。	ERを介する転写活性化を示す (ER α のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi et al., 1999
	方法: ERを介するレポーター遺伝子アッセイ細胞: エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した T47D細胞	EC50 BPA: $7.70 \times 10^{-7} \text{M}$ (E2 : $6 \times 10^{-12} \text{M}$)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/130,000)	Legler et al., 1999
	細胞: ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞	PC50 : BPA: $2.9 \times 10^{-7} \text{M}$ (E2: $<10^{-11} \text{M}$)	ERを介する転写活性化を示す (活	CERI, 2001

	露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M		性化能はE2の 1/29,000以下)	
	細胞：ラットER発現遺伝子及び ER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50： BPA: 6.0×10^{-7} M (E2: $<10^{-9}$ M)	ERを介する転写 活性化を示す(活 性化能はE2の 1/600以下)	Yamasaki et al., 2001
遺伝子、タンパク発現 の変化	方法：GH3 cellをBPA又はE2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、E2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 et al., 1997
	方法：F344及びSDラットにBPAを0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kgの用量で単回腹腔内投与した試験	F344では子宮及び膣での BPA投与 (50mg/kg) 2時間後に <i>c-fos</i> の発現は 14倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz et al., 1998
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した試験(pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼA (MAO-A), α 1-アンチキモトリプシン (α 1-ACT) の発現レベルをPCR法で定量化)	BPAはpS2遺伝子を誘導するのにE2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 et al., 2000
	方法：卵巣摘出DA/HanラットにBPAを5, 50, 200 mg/kgの用量で3日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現をNorthern blot法、半定量PCR法によって定量した試験	200 mg/kg投与群でAR, ER, PR遺伝子の発現抑制、C3遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel et al., 2000

ER：エストロゲン受容体、 E2： 17β -エストラジオール、 REC $10:10^{-7}$ M E2による活性値の10%に相当する濃度、 PC50：E2による最大活性値の50%に相当する濃度、 IC50：E2による50%阻害に相当する濃度、 RBA：相対結合強度 (%)

表8 ほ乳動物におけるエストロゲン作用短期検出試験結果

動物種	投与方法	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌、35-60 日齢)	4日間皮下(子宮 増殖アッセイ、卵 巣摘出マウス)	0、0.02、0.2、 0.8、 2、8 mg/kg体重/日	子宮重量の増加(0.8-)	Papaconst antinous et al., 2000
マウス (CD-1、雌、 21日齢)	3日間皮下(子宮 増殖アッセイ、幼 若マウス)	0、0.01、0.1、1、 10、100 mg/kg 体重/日	子宮重量の増加なし、子宮粘膜上皮の BrdU ラベリングインデックス (labeling index)、ペルオキシダーゼ活 性、ラクトフェリンに変動なし	Mehmood et al., 2000
ラット (F344、雌、 7-8週齢)	単回腹腔内(子宮 増殖アッセイ、卵 巣摘出ラット)	0、18.75、37.5、 75、 150、200 mg/kg	子宮上皮及び腔上皮のBrdUラベリング インデックス(labeling index)は有意に 上昇(37.5-)	Steinmetz et al., 1998
ラット (F344 また はSD、雌、 7-8週齢)	3日間カプセル皮 下埋植(子宮増殖 アッセイ、卵巣摘 出ラット)	0.3 mg/kg体重/ 日	F344: 子宮重量の増加・子宮の肥厚・過 形成・粘液分泌・腔の上皮過形成・角化。 子宮上皮細胞の高さは2.5倍に上昇。 SDラでは影響なし	
ラット (Alpk:AP /SD、雌、 8-10週齢)	3日間皮下(子宮 増殖アッセイ、卵 巣摘出)	33 mg/rat/日	子宮重量の増加	Ashby et al., 2000
ラット (SD、雌、 18日齢)	3日間強制経口 (子宮増殖アッセ イ、幼若ラット)	0、40、160、800 mg/kg体重/日	子宮重量の増加(160-)	Yamasaki et al., 2000
	3日間皮下(子宮増 殖アッセイ、幼若 ラット)	0、8、40、160 mg/kg体重/日	で子宮重量の増加(8-)	
ラット (Long Evans、雌、 21日齢)	3日間強制経口 (子宮増殖アッセ イ、幼若ラット) 最終投与から6時 間後と24時間後に 解剖して比較した 試験	0、100、200、 400mg/kg体重/ 日	子宮重量の増加(200-) 6時間後では上記結果が得られている が、24時間後ではコントロールとの差は みられていない	Laws et al., 2000
ラット (Long Evans、雌、 60日齢)	3日間強制経口(子 宮増殖アッセイ、 卵巣摘出ラット)	0、100 mg/kg 体重/日	子宮重量に影響なし	
ラット (SD、雌、 20日齢)	3日間皮下(子宮増 殖アッセイ、幼若 ラット)	0、2、20、200 mg/kg体重/日	子宮重量の増加(20-)	Yamasaki et al, 2001

表11 毒性試験結果

動物種	試験種	投与量	結果	文献
●亜急性毒性試験				
マウス (B6C3F ₁ 、雌雄、6週齢)	13週間 混餌	0、2,000、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm (雄: 0、500、1,000、2,200、5,500、14,600 mg/kg 体重/日、雌: 0、600、1,300、2,500、6,300、22,000 mg/kg 体重/日)	赤血球数及びヘマトクリット値の減少(5,000ppm-)、ヘモグロビン濃度の減少・尿細管の嚢胞状拡張・嚢胞周囲の線維増生・尿細管上皮の変性及び再生・硝子尿円柱の増加(10,000ppm-) 体重増加抑制・肝臓重量の増加・卵巣重量の減少・大腿骨及び胸骨における線維性骨異栄養症・心筋線維の萎縮(20,000ppm-) 削瘦、死亡、血小板数の増加、腎臓重量の増加、脾臓の髄外造血の亢進(40,000ppm)	古川ら、1994
ラット (SD、雌雄、5週齢)	28-32日間 強制経口	0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日	体重増加抑制・ALT (雄のみ)・コリンエステラーゼ・T ₃ の減少(いずれも雌のみ)・盲腸の膨張・心臓重量の減少・大腸粘膜の過形成・腸のリンパ管拡張(200-)、死亡・性周期検査で休止期の持続・活性化部分トロンボプラスチン時間の延長・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の減少・γ-GTPの増加、アルカリフォスファターゼの増加・トリグリセライドの減少、塩素の増加・T ₄ の増加・肝重量の増加、腎重量の増加・前立腺重量の減少・甲状腺重量の減少・腎臓の尿細管の変性・壊死(1,000)	CERI, 2000
ラット (F344、雌雄)	91日間 混餌	0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、13、25、50、100、200mg/kg 体重/日)	体重減少(1,000ppm-) 膀胱内の硝子状塊(雄のみ)・盲腸の拡張(250ppm-)	NTP, 1982
ラット (F344、雌雄、各群10匹)	9日間(1日6時間) 吸入	0、10、50、150 mg/m ³	鼻腔前部にわずかな刺激性あり(50 mg/m ³)、雄の体重減少(150 mg/m ³)	German Chemical Society, 1995 Dow Chemicals Co., 1985a, b
ラット (F344、雌雄、各群10匹)	13週間(週5日、1日6時間) 吸入	0、10、50、150 mg/m ³	体重減少、盲腸の拡張、鼻腔、呼吸粘膜の炎症、扁平上皮過形成(50 mg/m ³)、肝重量及び腎重量の減少(150 mg/m ³)	German Chemical Society, 1995 Dow Chemicals Co., 1988
イヌ(ビーグル)	90日間 混餌	0、1,000、3,000、9,000 ppm (0、25、75、225mg/kg 体重/日)	肝重量の増加(9,000ppm)	German Chemical Society, 1995 General Electric, 1976b
●生殖発生毒性試験				
マウス (CD-1、雌)	妊娠6-15日 強制経口投与	0、500、750、1,000、1,250 mg/kg 体重/日	母動物：肝臓比重量の増加(500-)、体重増加の抑制・妊娠子宮重量の減少(1,250) 胎仔：吸収胚の増加・体重減少(1,250) 奇形はみられていない	Morrissey et al., 1987

マウス (CD-1、 雌雄)	F ₀ 交配 1週間 前から F ₂ 離乳 まで投 与 2世代 繁殖試 験	0、2,500、5,000、 10,000 ppm (0、437、875、1,750 mg/kg体重/日)	F ₀ :産児数の減少・生存仔数の減少(875-)、体重減少・ 肝臓と腎臓の重量増加・精嚢重量の減少・精子運動 性の低下・出生児の離乳前死亡率の増加(1,750) F ₁ :肝臓及び腎臓重量の増加・精嚢上体及び精嚢重 量の減少(437-) 組換え交配[F ₀ 世代の雌雄共に高用量と無処置動物 と交配]の結果、高用量の雄と無処置の雌、高用 量の雌と無処置の雄のいずれの組み合わせにおい ても産児数の減少がみられている	Reel et al., 1997
ラット (SD、雌)	妊 娠 6-15日	0、160、320、640、 1,280mg/kg体重/日	親動物：体重減少(160-)、死亡(1,280) 児：異常なし	Morrissey et al., 1987
ラット (SD、雌 雄)	F ₀ ： 17週間 F ₁ ： 90日間 1世代 繁殖試 験	0、1,000、3,000、 9,000 ppm (0、50、150、450 mg/kg体重/日)	F ₀ ：体重低下(150-) F ₁ ：体重低下(50-)	German Chemical Society, 1995 General Electric, 1976a
ラット (SD、雌 雄)	F ₀ ： 17週間 F ₁ ： 90日間 1世代 繁殖試 験	0、100、250、500、 750、1,000 ppm (0、5、13、25、38、 50mg/kg体重/日)	F ₀ ：体重低下(50-) F ₁ ：異常なし	German Chemical Society, 1995 General Electric, 1978
●発がん性試験				
マウス (B6C3F ₁ 、雌雄、5 週齢)	2年間 混餌	雄 0、1,000、5,000 ppm (0、150、750 mg/kg体重/日) 雌 0、5,000、10,000 ppm (0、750、1,500 mg/kg体重/日)	用量依存的な有意な発がん影響認められず。 〔雄：肝臓の多核巨大肝細胞の増加(1,000ppm-) 体重減少(5,000ppm) 雌：体重減少 (5,000ppm) 〕	NTP, 1982
ラット (F344、 雌雄、5 週齢)	2年間 混餌	0、1,000、2,000 ppm (雄:74、148 mg/kg体 重/日、雌:74、135 mg/kg体重/日)	有意な発がん影響認められず。 〔体重及び混餌量の減少(1,000)ppm〕	NTP, 1982

1 < 参照 >

- 2 ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
3 Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
4 Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 5
- 6 Ashby, J., Tinwell, H. , and Haseman, J. (1999) Lack of effects for low dose
7 levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1
8 mice exposed in utero. Regul. Toxicol. Pharmacol., 30,156 - 166.
- 9
- 10 Atkinson, A., and Roy, D. (1995a) *In vivo* DNA adduct formation by bisphenol A.
11 Environ. Mol. Mutagen.,26,60 - 66.
- 12
- 13 Atkinson, A., and Roy, D. (1995b) *In vitro* conversion of environmental
14 estrogenic chemical bisphenol A to DNA binding metabolite(s). Biochem.
15 Biophys. Res. Commun., 210, 424 - 433.
- 16
- 17 Blair, R.M., Fang, H, Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong,
18 W., Shi, L., Perkins, R., and Sheehan, D.M.. (2000) The estrogen receptor
19 relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural
20 diversity of ligands. Toxicol. Sci., 54, 138 - 153.
- 21
- 22 Cagen, S.Z., Waechter, J.M., Diamond, S.S., Breslin, W.J., Butala, J.H., Jetat,
23 F.W., Joiner, R. L., Shiotsuka,R.N., Veenstra, G.E., and Harris, L.R.
24 (1999a) Normal reproductive organ development in CF-1 mice following
25 prenatal exposure to bisphenol A. Toxicol. Sci., 50, 36 - 44.
- 26
- 27 Cagen, S.Z., Waechter, J.M., Dimond, S.S., Breslin, W.J., Butala, J.H., Jekat,
28 F.W., Joiner, R.L., Shiotsuka,R.N., Veenstra, G.E., and Harris, L.R. (1999b)
29 Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol
30 A in the drinking water. Regul. Toxicol. Pharmacol., 30, 130 - 139.
- 31
- 32 Coldham, N.G., Dave, M., Sivapathasundaram, S., McDonnell, D., Connor, C.,
33 and Sauer M.J. (1997)Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen
34 screening assay. Environ. Health Perspect., 105,734-742.
- 35
- 36 Dekant W, Colnot T (2001) Comparative toxicokinetics of bisphenol A in humans
37 and rats. Abstract in Proceedings of Bisphenol A: Low Dose Effects-High Dose
38 Effects, Berlin, Germany, 18-20 November 2000(Reproductive Toxicology
39 15:589-590)
- 40
- 41 Diel, P., Schulz, T., Smolnikar, K., Strunck, E., Vollmer, G. , and Michna, H.
42 (2000) Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of
43 estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic
44 activity. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 73, 1 - 10.
- 45
- 46 Dow Chemical Co (1985a) Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with
47 Fischer 344 rats. EPA/OTS,Document #878216052; Order No. 0206803
48 (NTIS), 1-54.
- 49
- 50 Dow Chemical Co (1985b) Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with
51 Fischer 344 rats. EPA/OTS,Document #40-8586071; Order No. 51007 (NTIS).
- 52
- 53 Dow Chemical Co (1988) Bisphenol A: 13-week aerosol toxicity study with
54 Fischer 344 rats. Study Report K-001304-011, Dow chemical Co., 1-22.
- 55
- 56 ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws,

- regulations and administrative provisions relating to the classification,
packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I(<http://ecb.jrc.it/>).
- EFSA : European Food Safety Authority.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) Question number
EFSA-Q-2005-100 adopted on 29 November 2006
[http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_op_ej428_bpa
_op_en.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_op_ej428_bpa_op_en.pdf?ssbinary=true)
- Ema, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kiguchi, M., Ikka, T. , and Harazono, A.
(2001) Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod.
Toxicol.*, 15, 505-523.
- European Commission(2003):European Union risk assessment report,
4,4'-isopropylidenediphenol(bisphenol-A). EUR 20843 EN
- EUROPIAN STANDARD EN 14350-2:2004
- Freeman, K. and A.P. Warin (1984): Contact dermatitis due to bisphenol A in
semi-synthetic waxes. *Contact Dermatitis*. 11: 259-260.
- Fung, E.Y. K., Ewoldsen, N.O., St.Germain, Jr. H.A., Marx, D.B., Miaw, C.L.,
Siew, C., Chou, H.N.,Grunninger, S.E., and Meyer, D.M. (2000)
Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J. Am. Dent.
Assoc.*, 131, 51 - 58.
- Gaido, K.W., Leonard, L.S., Lovell, S., Gould, J.C., Babai, D., Portier, C.J., and
McDonnell, D.P. (1997)Evaluation of chemicals with endocrine modulating
activity in a yeast-based steroid hormone receptorgene transcription assay.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 143, 205 - 212.
- General Electric (1976a) Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats.
EPA/OTS, Document #878214681; Order No. 206618 (NTIS), 1-51.
- General Electric (1976b) Ninety day oral toxicity study in dogs. EPA/OTS,
Document #878214681; Order No.206618 (NTIS), 1-32.
- General Electric (1978) Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats.
EPA/OTS, Document #878214683; Order No. 206618 (NTIS), 1-89.
- German Chemical Society (1995) Bisphenol A, BUA Report, No.203.Haworth, S.,
Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., and Zaiger, E. (1983) Salmonella
mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5 (Suppl. 1),
3-142.
- HSDB (2001) Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of
Medicine,(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Momoeda, M., Takai, Y., Osuga, Y., and Taketani, Y.
(1999) Differential interactions of bisphenol A and 17b-estradiol with
estrogen receptor a (ERa) and ERb. *Endocrine J.*, 46,773 - 778.
- Howdeshell, K. L., Hotchkiss, A. K., Thayer, K. A., Vandenbergm J.G., and vom

- 1 Saal, F. S. (1999) Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, 401, 763
2 - 764.
- 3
- 4 HSE Bootle (2001) Working Group on the Classification and Labelling of
5 Dangerous Substances: May 2001 Meeting.
6 (<http://ecbntlib.ei.jrc.it/claalab/public.htm>).
- 7
- 8 HSE Health Directorate (2002) Table of substances under review for Annex I of
9 67/548/EEC. (<http://www.hse.gov.uk/hthdir/noframes/chip/chip7.htm>)
- 10
- 11 IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to
12 Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- 13
- 14 IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine,
15 (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- 16
- 17 Ivett, J. L., Brown, B. M., Rodgers, C., Anderson, B. E., Resnick, M. A. and
18 Zeiger, E. (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange
19 test in Chinese hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals.
20 *Environ. Mol. Mutagen.* 14, 165-187.
- 21
- 22 J. J. Pritchett, R. K. Kuester and I. G. Sipes (2002): Metabolism of bisphenol A
23 in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. *Drug Metab.*
24 *Dispos.* 30: 1180-1185
- 25
- 26 Jolanki, R., Kanerva, L., and Estlander, T. (1995). Occupational allergic contact
27 dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and
28 bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis*, 33, 94 - 99.
- 29
- 30 Jorgensen, M., Vendelbo, B., Skakkebaek, N.E., and Leffers, H. (2000) Assaying
31 estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous
32 estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.*, 108, 403-412.
- 33
- 34 Knaak, J.B. , and Sullivan, L.J. (1966) Metabolism of bisphenol A in the rat.
35 *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 8, 175-184.
- 36
- 37 Kurebayashi, H., R. Harada, R.K Stewart, H. Numata and Y. Ohno (2002): Disposition
38 of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 68:
39 32-42.
- 40
- 41 Kurebayashi, H., H. Betsui and Y. Ohno (2003): Disposition of a low dose of
42 ¹⁴C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide.
43 *Toxicol. Sci.* 73: 17-25.
- 44
- 45 Kubo, K., Arai, O., Ogata, R., Omura, M., Hori, T. , and Aou, S. (2001) Exposure
46 to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual
47 differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci.*
48 *Lett.*, 304, 73-76.
- 49
- 50 Kwon, S., Stedman, D.B., Elswick, B.A., Cattley, R.C., and Welsch, F. (2000)
51 Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR
52 Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal
53 development. *Toxicol. Sci.*, 55, 399 - 406.
- 54
- 55 Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J., and Cooper, R.L. (2000)
56 Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and
57 methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.*, 54, 154 - 167.

- Legler, J., van den Brink, C.E., Brouwer, A., Murk, A.J., van der Saag, P.T., Vethaak, A.D., and van der Burg, B. (1999) Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci.* 48, 55 - 66.
- Mehmood, Z., Smith, A.G., Tucker, M.J., Chuzel, F., and Carmichael, N.G. (2000) The development of methods for assessing the in vivo oestrogen-like effects of xenobiotics in CD-1 mice. *Food Chem. Toxicol.*, 38, 493 - 501.
- Miyakoda, H., M. Tabata, S. Onodera and K. Takeda (2000): Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and mature male rat. *J. Health Sci.* 46:269-274
- Miyakoda, H., M. Tabata, S. Onodera and K. Takeda (1999): Passage of bisphenol-A into the fetus of the pregnant rat. *J. Health Sci.* 46: 318-323.
- Morrissey, R.E., George, J.D., Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., and Kimmel, C.A. (1987) The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 8, 571 - 582.
- Myhr, B. C., and Caspary, W. J. (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. Results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 18, 51-83.
- Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boechler, M., and Welshons, W.V. (1997) 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.*, 105, 70 - 76.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S., and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, 46, 282-298.
- NTP (2001) Final Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review, published in May 14th, 2001.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- NTP (1982) NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and B6C3F₁ mice.
- Papaconstantinou, A.D., Umbreit, T.H., Fisher, B.R., Goering, P.L., Lappas, N.T., and Brown, K.M. (2000) Bisphenol A - Induced increase in uterine weight and alterations in uterine morphology in ovariectomized B6C3F₁ mice: Role of the estrogen receptor. *Toxicol. Sci.*, 56, 332 - 339.
- Pottenger, L.H., Domoradzki, J.Y., Markham, D.A., Hansen, S.C., Cagen, S.Z., and Waechter, Jr. J. M. (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.*, 54, 3 - 18.
- Reel, J., George M., Lawton, A., and Meyers, C. (1997) Bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, 105, 273 -274. Sakaue, M., Ohsako, S., Ishimura, R., Kurosawa, S., Kurohmaru, M., Hayashi, Y., Aoki, Y., Yonemoto, J., and

- Tohyama, C. (2001) Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J. Occup. Health*, 43, 185-190.
- Sharpe, R., Majdic, G., Fisher, J., Parte, P., Millar, M.R., and Saunders, P.T.K. (1996) Effects on testicular development and function. Abstract S23-4, 10th International Congress of Endocrinology.
- Shell Oil Co (1978) Toxicity test with diphenylol propane (DPP): In vivo mutation studies, with cover letter. EPA/OTS Document #878214488; Order No. 206596 (NITS), 1-18.
- Sheeler, C.Q., Dudley, M.W., and Khan, S.A. (2000) Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140. *Environ. Health Perspect.*, 108, 97 - 103.
- Steinmetz, R., Brown, N. G., Allen, D. L., Bigsby, R. M., and Ben-Jonathan, N. (1997) The Environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology*, 138, 1780 -1786.
- Steinmetz, R., Mitchner, N. A., Grant, A., Allen, D.L., Bigsby, R.M., and Ben-Jonathan, N. (1998) The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology*, 139, 2741-2747.
- Suiko, M., Sakakibara, Y. , and Liu, M.C. (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267, 80 - 84.
- Snyder, R.W., S.C. Maness, K.W. Gaido, F. Welsch, S.C. Sumner and T.R. Fennell (2000): Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 168: 225-234.
- Takahashi, O and S.Oishi(2000); Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane(Bisphenol A)in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. *Environ. Health Prespect.* 108:931-935
- Takahashi, S., Chi, X-J., Yamaguchi, Y., Suzuki, H., Sugaya, S., Kita, K., Hiroshima, K., Yamamori, H., Ichinose, M., and Suzuki, N. (2001) Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon- α in human RSa cells. *Mut. Res.*, 490, 199-207.
- Takahata, J., Tamakawa, K., Takahashi, Y., Seki, T., Tsuda, A., Nohmi, T., and Sofuni, T. (1990) Mutagenicity of environmental chemicals. II. Bisphenol A. *Sendai-shi Eisei Kenkyushoho* 20, 245-247.
- Takai, Y., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Hiroi, H., Osuga, Y., Momoeda, M., Yano, T., and Taketani, Y. (2000) Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 270, 918 - 921.
- Tyl, RW, Myers CB., Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al.(2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the diet to CD Sprague-Dawley)rats. *Toxicol. Sci.*, 68(1):121-146
- Tyl, RW, Myers CB, Marr, MCl. (2007) Two-generation reproductive toxicity evaluation of bisphenol A(BPA;CAS No.80-05-7)administered in the feed to

- 1 CD-1® Swiss mice(modified OECD 416). Research Triangle Park(NC):RTI
- 2 International Center for Life Sciences and Toxicology.
- 3
- 4 Tyl, RW, Myers CB, Marr, MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al. (2008)
- 5 Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in
- 6 CD-1(Swiss) mice. Toxicol. Sci.,104(2):362-384.
- 7
- 8 Upmeier, A., G.H. Degen, P. Diel, H. Michna and H.M. Bolt (2000):
- 9 Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral
- 10 administration. Arch. Toxicol. 74: 431-436.
- 11
- 12 Völkel, W., T. Colnot, G.A. Csanády, J.G. Filser and W. Dekant (2002):
- 13 Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral
- 14 administration. Chem. Res. Toxicol. 15: 1281-1287.
- 15
- 16 vom Saal, F., Cooke, P.S., Buchanan, D.L., Palanza, P., Thayer, K. A., Nagel, S.
- 17 C., Parmigiani, S., and Welshons, W.V. (1998) A physiologically based
- 18 approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the
- 19 size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. Toxicol.
- 20 Ind. Health, 14, 239 - 260.
- 21
- 22 Yamasaki, K., Sawaki, M., and Takatsuki, M. (2000) Immature rat uterotrophic
- 23 assay of bisphenol A. Environ.Health Perspect., 108, 1147 - 1150.
- 24
- 25 Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y. , Sawaki, M., Imatanaka, M., and
- 26 Takatsuki, M. (2001) Comparison of Reporter Gene Assay and Immature Rat
- 27 Uterotrophic Assay of Twenty-three Chemicals. Toxicology,170, 21-30.
- 28
- 29 CERI (化学物質評価研究機構) (2000) 内分泌攪乱物質の高精度スクリーニング試
- 30 験方法の開発及びデータ基盤整備、平成11 年度新エネルギー・産業技術総合開
- 31 発機構委託業務.
- 32
- 33 CERI (化学物質評価研究機構) (2001) 平成12年度経済産業省環境対応技術開発等
- 34 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.
- 35
- 36 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
- 37
- 38 経済産業省 ビスフェノールAの有害性評価 2002
- 39
- 40 経済産業省 化学工業統計年報 平成18年版
- 41
- 42 経済産業省 化学工業統計年報平成19年版
- 43
- 44 厚生省告示 第370号 昭和34年12月27日(平成6年1月31日厚生省告示第18号によ
- 45 り改正、衛化第9号にて通知)
- 46
- 47 古川文夫、西川秋佳、三井雅之、佐藤元信、鈴木順子、今沢孝喜、高橋道人(1994)
- 48 Bisphenol AのB6C3F₁ マウスにおける13週間亜慢性毒性試験. 衛生試験所報告,
- 49 112, 89-96.
- 50
- 51 IPCS (2000) 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版,
- 52 (<http://www.nihs.go.jp>).
- 53
- 54 独立行政法人 産業技術総合研究所：詳細リスク評価書シリーズ6 ビスフェノー
- 55 ルA (丸善株式会社 2005年〔平成17年〕)
- 56
- 57 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 43, 95-119.

- 1
- 2 通商産業公報 (1977).
- 3
- 4 通商産業省 (1999) 平成 10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
- 5