

ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)

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

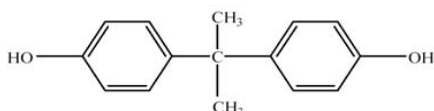
別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA

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

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

また、化学物質排出把握管理促進法で第一種指定化学物質に指定されている。

(2) 米国

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

(3) EU

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

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

(4) カナダ

乳幼児等の現在のBPAの推定最大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と、乳児用の調製乳に使用されている缶の内面塗装からBPAの溶出を可能な限り減らす指針を策定する等のリスク管理案が公表された。(リスク管理案については2009年(平成21年)以降に施行となる見込み)。

6. 環境中への排出量

化学物質排出把握管理促進法に基づき集計された平成18年度の届出排出量・

1 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)。

2

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)									

3

4

5 7. ヒトに対する暴露量の推定

6 (1) 環境省 (2004)

7 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
8 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
9 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、
10 2,000 g 及び 0.15 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

11

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

12

1
2 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
3 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 µg/kg 体重/日（濃
4 度としては0.001 µg/m³）であった。

5 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
6 算定すると0.090 µg/kg 体重/日であり、食物、土壌及び限られた飲料水のデータか
7 ら算定した参考値は0.085 µg/kg 体重/日であった。

8 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
9 暴露量の予測最大量は0.090 µg/kg 体重/日であった。

10

表3 ヒトの一日暴露量

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

11

12

13 (2) 産業技術総合研究所（中西ら 2005）

14 二つの方法を用いて、一日暴露量を推算した（表4）。一つ目の方法では、考え
15 うる主要な暴露源（大気、水、食事、缶詰、食器、おもちゃ等）のBPA含有量ま
16 た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
17 暴露源が変化するので、6つの年齢階級に分けて推算した。別の方法では、尿中の
18 濃度から暴露量を推算した。

19

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

表5 1998年の各年齢階級の経路別暴露量 [µg/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	—	—	—	—
調製乳	0.012	0.0096	—	—	—	—
ほ乳びん	0.015	0.014	—	—	—	—
離乳食	—	0.085	—	—	—	—
おもちゃ	0.026	0.069	—	—	—	—
大気	0.0026	0.0024	0.0021	0.0017	0.0015	0.0015
飲料水	—	—	0.012	0.0053	0.0029	0.0027
缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.20	0.29
非缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.13	0.12
食器	—	—	0.40	0.12	0.024	0.022
一日摂取量	0.028 (母乳) 0.055 (調製乳)	0.16 (母乳) 0.18 (調製乳)	1.2	0.55	0.36	0.43

4
5
6 II. 安全性に係る知見の概要
7 1. 体内動態
8 (1) 吸収

1 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
2 3.7 時間）ことが報告されている（中西ら 2005 ; Dekant & Colnot 2001）。

3 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
4 いは皮下に単回投与した試験（Pottenger ら 2000 ; EC 2003）で、血中の親化
5 合物は経口投与後 15 分でピーク濃度に達し、BPA が消化管から速やかに吸収さ
6 れることが示された（中西ら 2005）。

7 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
8 験では、投与後 1 時間で BPA の約 90% が BPA グルクロニドとして血液に検出
9 された。また、投与後 3 時間で BPA グルクロニドの血中濃度はいったん下がる
10 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（中西
11 ら 2005 ; Miyakoda ら 2000）。また、雌の DA/Han ラットに 10、100mg/kg
12 の BPA を単回強制経口投与した試験でも、投与後それぞれ 90 分（31ng/mL）と
13 30 分（150ng/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
14 に増加が観察された（中西ら 2005 ; Upmeier ら 2000）。このような血中濃度
15 の推移から BPA が腸肝循環することが示唆された（中西ら 2005）。

16 17 (2) 分布

18 雌雄の F344 ラット（8-9 週齢）に ^{14}C で標識した BPA(4,4'-isopropylidene-2-
19 ^{14}C -diphenol または 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane)の 10、100
20 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、その体内動態は
21 投与経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
22 間以内、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 ;
23 Pottenger ら 2000)。

24 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
25 が、胎盤やミルクを介して、胎児や児にも移行することが示されている（環境省
26 2004 ; Snyder ら 2000, Miyakoda ら 1999, Takahashi ら 2000）。

27 28 (3) 代謝

29 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
30 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
31 が低く、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。

32 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
33 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
34 下投与ではこの他 4 種の代謝物がみられる。過去の試験で報告された水酸化物は
35 少量しかみられず、設定用量の違いから水酸化は他の代謝経路が飽和した後に起
36 こると推測している(経済産業省 2002 ; Pottenger ら 2000)。

37 *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
38 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
39 試験でも BPA の硫酸抱合体の形成が認められ、BPA が生体内で硫酸抱合される
40 ことが示唆されている(経済産業省 2002 ; Suiko ら 2000)。

1 *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
2 らにそれを DNA とインキュベートすると DNA と結合することが示されている
3 (経済産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995b)。また、ラットに 200 mg/kg 体重
4 を単回腹腔内投与した試験あるいは 200 mg/kg 体重/日で 4、8、12、16 日間強
5 制経口投与した試験で、肝臓での DNA と共有結合することが示されている(経済
6 産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995a)。これらの結果から BPA は肝臓で 5-ヒ
7 ドロキシビスフェノールに代謝された後に反応性代謝物であるビスフェノール
8 セミキノン及び 4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ、DNA と結合することが推
9 察されているが、DNA との共有結合指数の計算からこの反応は強くないため発
10 がんには至らないと推論されている (経済産業省 2002 ; German Chemical
11 Society, 1995)。カニクイザルに、¹⁴C で標識した少量の BPA (100 µg/kg 体重)
12 を経口投与した結果、血中放射活性の半減期は雄で 13.5 時間、雌で 14.7 時間で
13 あり、腸で速やかに吸収されてグルクロン酸抱合体 (主にモノグルクロニド) に
14 代謝され、24 時間以内にその大部分が、尿中に排泄された (環境省 2004 ;
15 Kurebayashi ら 2002)。一方、同用量を雄ラットに経口投与したところ、血中
16 放射活性の半減期は、44.5 時間でサルと比べて大幅に長かった。これは、ラット
17 ではグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄があり、腸肝循環によって半減期が長くな
18 ったものと考えられており (環境省 2004 ; Kurebayashi ら 2003)、減少傾向に
19 あった血漿中の BPA やグルクロン酸抱合体が 3~8 時間後に再び上昇してピーク
20 を示したという結果がラットで報告されている (環境省 2004 ; Miyakoda ら
21 2000, Upmeier ら 2000)。ラット、マウス、ヒトの肝細胞の培養試験では、BPA
22 代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであった (環境省 2004 ; Pritchett ら
23 2002)。また、ボランティアに重水素でラベルした少量の BPA (54~90 µg/kg)
24 を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドのみみられただけで、BPA は未検
25 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
26 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、
27 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
28 2004 ; Völkel ら 2002)。

30 (4) 排泄

31 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
32 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、
33 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
34 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
35 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
36 1 日と推定されている(経済産業省 2002 ; German Chemical Society, 1995;
37 Knaak ら 1966)。

38 雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に ¹⁴C で標識した BPA(4,4'-isopropylidene-2-
39 ¹⁴C-diphenol または 2,2-bis-(*p*-hydroxyphenyl)-2-¹⁴C-propane)の 10、100
40 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

1 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
2 限界未満となっている。いずれの投与経路においても放射能活性の大部分が糞中
3 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。
4 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。
5 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
6 び経口の各投与経路で各々投与放射能量の 1.3 %、0.8 %、0.4 %となっている(経
7 済産業省 2002 ; Pottenger, 2000)。

8
9 Fischer344 ラット及び Sprague-Dawley ラットの雌に、¹⁴C で標識した BPA
10 を 100 mg/kg 体重を経口投与した試験では、両系統とも放射能活性の 90%以上
11 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
12 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、
13 尿への排泄割合に系統の違いによる差がみられた(環境省 2004 ; Snyder ら
14 2000)。

15 16 17 2. ヒトにおける有害影響

18 ヒトの疫学データにおける尿の BPA 濃度の成人の健康の関連についての報告で
19 は、年齢、性別等の調整後、尿の BPA の高濃度と心血管及び糖尿病の診断との関
20 連が認められている。また、尿の BPA の高濃度と肝のγ-グルタミル転移酵素及び
21 アルカリフォスファターゼの異常値と関連が認められている(Lang ら 2008)。

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

25 生殖年齢にある女性の BPA を測定したところ、エストロゲン依存性疾患である
26 子宮内膜増殖症患者において低いことが明らかになった。BPA ないしその代謝経路
27 が子宮内膜疾患の発生に関係することが示唆された(Hiroi ら 2004)。

28 BPA はヒト血液中のみならず、臍帯血、卵胞液、羊水中にも存在することが明ら
29 かになった。羊水中濃度は、満期(37週-40週)に比べて妊娠 16-20週で高く、胎
30 児側に蓄積することが危惧された(Ikezuki ら 2002)。

31 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
32 ドロゲンを特徴とする多嚢胞性卵巣患者では高値であった(Takeuchi ら 2002b)。

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

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

37 3回以上の流産経験のある 45人の女性と出生及び不妊経験のない 35人の女性を
38 調べた日本の報告では、血清 BPA 濃度の上昇と再発性流産の増加の関係が報告さ
39 れた(Sugiura-Ogasawara ら 2005)。

40 404人の女性の BPA の尿中濃度と、出生体重及び身長、頭囲、妊娠期間との関

1 係を調べたアメリカの報告では、有意な関係は認められなかった (Wolff ら 2008)。

2 尿中に含まれる BPA 濃度と、DNA 損傷のマーカーとの関連 (Yang ら 2006)。

3 血中に含まれる BPA 胎児の染色体欠損との関連 (Yamada ら 2002)。

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

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

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

10 BPA の粉塵との接触により、軽度の皮膚刺激性が報告されている(経済産業省
11 2002 ; 産業中毒便覧)。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 のかは明らかとなっていない(経済産業省 2002 ; Jolanki ら 1995)。

20 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
21 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
22 ストの結果、2 種類で陽性の結果であったが、これらは BPA を含有する唯一のもの
23 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
24 を示したことから、皮膚炎の原因物質として BPA が考えられた (環境省 2004 ;
25 Freeman ら 1984)。

26 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
27 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
28 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
29 (環境省 2004 ; van Joost ら 1988)。

30 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) 。

33 3. 実験動物等における有害影響

34 (1) 急性毒性試験

35 げっ歯類の経口、経皮、腹腔内、皮下投与による LD₅₀ は種 (マウス、ラット、
36 ウサギ、モルモット) によって異なり、腹腔内投与で 150-800 mg/kg 体重、経口
37 投与で 1.6~5.2 g/kg 体重と、比較的大きな値が報告されている (経産省 2002、
38 German Chemical Society 2005) 。

39 一方で、10 µg/kg 体重の BPA をマウスに単回投与した場合に、血漿インスリ
40 ン上昇が報告されている。投与を数回反復した後には膵臓 β 細胞にも影響が認め

1 られている点は注意すべきである (Alonso-Magdalena ら 2006)。

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	—	—

2 * : 文献により幅がある。

3

4 (2) 亜急性毒性試験

5 雌雄 F344 ラットに BPA (0、1,000、2,000 ppm) の 103 週間混餌投与した試
6 験は、実験期間からは慢性毒性試験のカテゴリーに入るところであるが、影響自
7 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
8 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
9 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
10 スに BPA (雄は 0、1,000、5,000 ppm、雌は 0、5,000、10,000 ppm) 混餌投与
11 試験を行ったところ、雌雄とも 5,000 ppm およびそれ以上の投与量で体重減少が
12 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
13 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
14 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
15 (1,000 ppm) を 50 mg/kg/日と換算した (NTP 1982)。

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

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

27

28 (3) 内分泌系及び生殖系への影響

29 ① レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (表 7)

30 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
31 性を示している (17β-エストラジオール(E2)の 1/500-1/15,000) (経済産業省
32 2002 ; Sheeler ら 2000; Blair ら 2000; Nagel ら 1997;CERI, 2001)。ヒトエ
33 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

1 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ア
2 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
3 の 1/600-1/130,000) (経済産業省 2002; Sheeler ら 2000; Nishihara ら 2000;
4 Coldham ら 1997; Gaido ら 1997; Hiroi ら 1999; Legler ら 1999; CERI, 2001;
5 Yamasaki ら 2001)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒトエス
6 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
7 (IC50 値: 1.2×10^{-10} M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (経済産業省
8 2002; Sheeler ら 2000)。また、BPA は内因性エストロゲン応答性遺伝子に対
9 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
10 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
11 アッセイで BPA (1nM) は転写活性を示している (経済産業省 2002;
12 Steinmetz ら 1997, 1998; Jorgensen ら 2000; Diel ら 2000)。

13

14 ② ほ乳動物の生殖系に及ぼす影響

15 a. 生殖毒性

16 CD-1 マウスに BPA (0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日) の 2 世
17 代混餌投与を行った試験では、600 mg/kg 体重/日投与群において、体重減少、腎
18 及び肝重量の増加、包皮分離のわずかな遅延、F₀ 世代の精巣上体精子濃度の減少
19 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
20 られた。その他の所見 (交配、繁殖、妊娠率、発情周期、雌の卵胞数、児の性比、
21 生存率、精巣及び前立腺を含む病理組織学的所見等) に変化は認められなかった
22 (Tyl ら 2008)。

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

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

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

34 C57BL/6N マウスに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日) の妊娠 11 から 17
35 日に経口投与した試験では、雄の児の精囊重量に用量反応関係はなく、精巣と精
36 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
37 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
38 かった (Nagao ら 2002)。

39 CD-1 マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から 17 日まで
40 経口投与した試験では、8 及び 12 週齢で精巣比重量が低下したが、用量相関は

1 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
2 変化はなかった。血清テストステロン濃度についても変化はなかった (Kawai
3 ら 2003)。

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

8 Swiss マウスに BPA(0、5、25、100 µg/kg 体重/日[‡])を雄に 30 日間経口投与し、
9 未投与の雌と交配させた試験では、雌の 25 µg/kg 体重/日以上との投与群で妊娠率
10 の低下、全投与群で吸収数及び吸収率の増加が認められたが、着床数、生存児数
11 に影響はなかった。雄では、25 µg/kg 体重/日以上との投与群で 1 日精子産生量の
12 減少、精巣及び精巣上体の精子数の減少が認められた。用量相関はなかったが、
13 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
14 量に影響はなかった (Al-Hiyasat ら 2003)。

15 CD-1 マウスに BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日) を妊娠 9 日から出産 (妊娠
16 20 日) まで埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与した試験では、膻開口日齢に
17 ついて有意な影響は認められなかったが、発情期の延長が認められた (Markey
18 ら 2003)。

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

23 Sprague-Dawley ラットに BPA(0、0.001、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体
24 重/日)の 3 世代混餌投与を行った試験では、500 mg/kg 体重/日投与群で児の体重
25 減少、一腹児あたりの生存児数の減少、腎の絶対重量の減少、腎における尿細管
26 の変性、肝における慢性炎症、膻開口日齢の遅延が認められた。また、500 mg/kg
27 体重/日において、F₁ 雄ラットの精巣上体の精子濃度の減少、F₃ では精巣の 1 日
28 精子産生量の減少が認められたが、F₀ または F₂ 世代にはいずれも有意な影響は
29 見られなかった。50 mg/kg 体重/日以上との投与群では、雄の全世代で肝の絶対重
30 量の減少、包皮腺分離の遅延が認められた。精巣重量の減少は、用量相関性が認
31 められなかった (0.001mg 投与群 : F₃ 世代、0.02,50mg 投与群 : F₂,F₃ 世代、
32 500mg 投与群 : F₁-F₃ 世代) (Tyl ら 2002)。

33 Sprague-Dawley ラットに BPA(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)を妊娠 1
34 日目から 20 日目まで経口投与した試験では、300 mg/kg 体重/日以上との投与群に
35 において、母獣の体重減少及び体重増加抑制、雄の児の肛門生殖突起間距離の短縮
36 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
37 の増加、児の体重減少、生存児数の減少、いくつかの部位において骨化中心数の

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

1 減少が認められたが、黄体数、着床位置、児の形態に影響は認められなかった
2 (Kim ら 2001)。

3 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日) の 2 世
4 代経口投与を行った試験では、体重、生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、繁
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 (Ema ら 2001)。

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

16 LE ラットに BPA (0.002、0.02、0.2 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から出生後
17 18 日まで母獣に経口投与した試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突
18 起間距離等に影響は認められなかった (Howdeshell ら 2008)。

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

23 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) の妊娠 11
24 日から出生後 21 日まで母獣に経口投与した試験では、母獣の体重、離乳時〔産
25 後 21 日〕の母体の臓器重量、出生数に影響は認められなかった。児においても、
26 出生後 1 日及び 7 日の体重、出生後 10 日の雌の性的二型核の体積、膣開口日及
27 びその日の体重、性周期開始日、4 ヶ月齢の性周期、6 ヶ月齢の性行動、6 ヶ月
28 齢の雄の生殖器重量等に影響は認められなかった (Kwon ら 2000)。

29 Sprague-Dawley ラットに BPA (0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日) を出生後
30 91 から 97 日経口投与し、3 種の餌 (RM3,CE2,Purina5002) を用い再現性を試
31 みた試験において、1 日精子産生量、精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、
32 腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった (Ashby
33 ら 2003)。

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

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

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

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

4 5 b. 発達毒性

6 CD-1 マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 14-18 日目に経口投与した
7 試験では、背側・外側・腹側の前立腺管の数と容積の増加、背外側の上皮の増殖
8 の増加、尿道奇形等が報告された (Timms ら 2005)。

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

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

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

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

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

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

c. 神経毒性

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

CD-1 マウスに BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与し、さらに、各群の児に 2-2.5 ヶ月齢交配させ、BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与した試験では、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は認められなかった。F₀ 世代の 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 (Palanza ら 2002)。

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

F344 ラットに BPA (0、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) の妊娠 3 日から出生後 20 日まで母獣に経口投与した試験では、母体重及び臓器重量に変化は認められなかった。雄の児への影響をみたところ、新生児の死亡率、体重量及び臓器重量に変化は認められなかった。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、出生後 105 日の回避行動は低下した。BPA 投与は、トラニルシプロミン (Tcy) の腹腔内注射による Tcy 誘発性の自発運動の増加を阻害したが、Tcy 誘発性の飼育行動における低下には抑制作用を示さなかった (Negishi ら 2004)。

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

Sprague-Dawley ラットに BPA (0、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 0 日から出生後 25 日まで母獣に経口投与した試験では、児で新しいことへの活動低下、衝動性の低下が認められた (Adriani ら 2003)。

Sprague-Dawley ラットに BPA (0、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) の妊娠 0 日から出生後 21 日まで母獣に経口投与した試験では、出生後 35 及び 45 日の探索行動の増加、出生後 45 日の社会的毛づくろい (Social grooming) の減少が認められた (Porrini ら 2005)。

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

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

1 的な影響は認められなかった (Carr ら 2003)。

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

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

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

13 CD-1 マウスまたは C57BL/6J マウスに BPA(0、250 ng/kg 体重/日)を妊娠 8
14 日から出生後 2 日まで母獣に埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて投与し、出生後
15 25 日の雌の児の卵巣摘出後、17β-エストラジオール (E₂; 0、0.5、1 µg/kg 体
16 重/日) を皮下投与した試験では、両種で思春期の E₂ 反応変化 (CD-1 マウスの
17 影響の方がわずかに強い) が認められた (Wadia ら 2007)。

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

21
22 その他の生殖・発生毒性試験について、表 8 に示した。

23 (4) 遺伝毒性試験

25 BPA は、ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリン
26 フォーマ L5178Y 細胞およびチャイニーズハムスター V79 細胞を用いる遺伝子突
27 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
28 スター CHO 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 存在下、細胞毒性を示す濃度で
29 染色体異常誘発の報告があったが再現性はなかった。またラット培養肝臓上皮細
30 胞 (RL1 細胞) を用いる染色体異常試験で陰性であった (EC 2003)。ただしヒ
31 ト RSa 細胞に対しては変異原性が陽性とされている (Takahashi ら 2001)。ICR
32 マウスに BPA を単回投与し小核出現の頻度を測定したが、小核頻度の増加は見
33 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
34 ハムスター胚 (SHE) 細胞に BPA を暴露した際に、異数性細胞の出現が見られ
35 ており、BPA については異数性細胞を誘発する作用があると判断されている (EC
36 2003)。BPA はチャイニーズハムスター CHO-K1 細胞に異数性細胞を誘発し、高
37 用量で姉妹染色分体交換 (SCE)、コメットアッセイ陽性の結果を与えた (Tayama
38 ら 2008)。BPA は *in vitro* において微小管蛋白質の重合を阻害することが示され
39 ている (EC 2003)。BPA を雌マウスに慢性暴露した実験から、BPA は体細胞お
40 よび卵巣に対して異数性細胞を誘発する可能性が示唆された (Lenie ら 2008)。し

1 かし BPA はマウスの卵巣に減数分裂の停止を起こすが、異数性細胞は誘発しないとする報告がある(Eichenlaub-Ritter ら 2008)。BPA をパーオキシダーゼ存在
2 下あるいは P450 存在下でラット DNA と培養すると、DNA 付加体が形成された
3 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
4 (German Chemical Society 1995)。SD ラットに BPA を投与し肝臓の DNA
5 付加体形成を調べると、複数の付加体が検出された (EC 2003)。
6

7 BPA は *in vitro* において、その代謝物が DNA に付加体を形成するほか、微小
8 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
9 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、
10 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
11 経口投与すると肝臓に DNA 付加体が形成されるが、*in vivo* 小核試験は陰性である。
12 ただし小核試験は骨髄の DNA 損傷を観察しており、肝臓の突然変異を調べる
13 べきである。しかし、*in vitro* の結果から考えて肝臓の突然変異も陰性になる
14 可能性が高い。*in vivo* の異数性細胞出現については結論が出ていないようだが、
15 異数性細胞の出現は、DNA 損傷とは別な原因 (微小管形成阻害) によると考え
16 られ、閾値の可能性が考えられる。
17

18 (5) 発がん性試験

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

26 BALB/c マウスに BPA (20 µg/kg 体重/日) を妊娠 13 から 18 日まで経口投与
27 した試験では、CK10 (サイトケラチン: 前立腺の基底上皮細胞の扁平上皮の異
28 形のマーカー) の発現の増加が認められたが、前立腺に形態学的変化はなかった
29 (Ogura ら 2007)。

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

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

38 B6C3F₁ マウス(雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢)に BPA (1,000、5,000 ppm ; 雄
39 150、750 mg/kg 体重/日相当、雌 0、750、1500 mg/kg 体重/日)の 2 年間混餌投
40 与を行った試験では、雄の 1,000 ppm 投与群で白血病及びリンパ腫の発生率に有

1 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
 2 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
 3 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
 4 した。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
 5 (NTP, 1982)。

6 Fischer344 ラット(雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢)に BPA (0、1,000、2,000 ppm ;
 7 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
 8 与を行った試験では、雄の 2,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で白血病の発生率
 9 に増加がみられたが、有意差を認めなかった。雄では両投与群で睾丸間細胞腫の
 10 発生率に有意な増加を認めたが、背景データでは、この腫瘍は老齢の Fischer344
 11 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
 12 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
 13 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、
 14 50 mg/kg 体重/日と換算し直している。)

15
 16 (6) 免疫毒性試験

17 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)。
 18
 19

20 III. 国際機関等での評価

21 1. 国際がん研究機関 (IARC)

22 発がん性について評価されていない。
 23

24 2. 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

25 (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

26
 27 (2) 発がん性

28 発がん性について評価されていない(2008)。
 29

30 3. ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

31 発がん性について評価されていない(2001)。
 32

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

34 BPA の現在の胎児及び乳幼児への暴露量において、脳、行動、及び前立腺への

1 影響について多少の懸念がある。また、乳腺及び女兒の思春期早発について、懸
2 念はあるがごく僅かである。妊娠女性の BPA 暴露が胎児や新生児の死亡、先天
3 異常、児の低体重及び成長抑制の原因になることについての懸念はないと考えて
4 よい。BPA の成人への非職業暴露による生殖影響についての懸念は無視でき、職
5 業上高濃度暴露された労働者について懸念はあるがごく僅かである。

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

8 全身毒性における NOAEL を、2つの多世代試験 (Tylら 2002:ラット3世代
9 試験、Tylら 2008:マウス2世代試験)により、5 mg/kg 体重/日 (5000 µg/kg 体
10 重/日)とした。食品へ接触する製品からの幼児および成人の BPA 摂取量は、そ
11 れぞれ 2.42 µg/kg 体重/日および 0.185 µg/kg 体重/日と推定され、NOAEL に対
12 して幼児で 2,000 分の 1、成人で 27,000 分の 1 となる。現在の食品接触による
13 BPA 暴露レベルは、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
14 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
15 するには不十分である。

16 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
17 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
18 表する予定である。

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

21 生殖発生毒性における NOAEL は、ラット3世代試験 (Tylら 2002) の 500
22 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、
23 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
24 混餌投与試験 (NTP 1982) の 120 mg/kg 体重/日で肝細胞の多核巨細胞化が認め
25 られていることから、NOAEL は特定できなかつたが、LOAEL を 120 mg/kg 体
26 重/日とした。

28 7. 欧州食品安全機関 (EFSA) (2006) (EFSA 2006)

29 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
30 て、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日とした。

31 2008 年に発表された AFC パネル (食品添加物、調味料、加工用助剤および食
32 品に接触する材料についてのパネル)によれば、母親が体内で BPA を急速に代
33 謝し排出するためヒト胎児の BPA 暴露量は無視できる。さらに新生児も 1 mg/kg
34 体重/日以下の BPA は同様に代謝できる。AFC パネルは、先のリスク評価におい
35 て、ラットでの影響についての NOAEL 5 mg/kg 体重/日をもとに安全係数 100
36 を用いて TDI 0.05 mg/kg 体重/日を設定しており、この TDI は胎児や新生児を含
37 む消費者の安全性には十分な余裕があると結論した。

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

40 SD ラット (Tylら 2002) 及び CD-1 マウス (Tylら 2007)におけ多世代試験

1 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
2 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
3 きいと考えられる。

4 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、
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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。

11 9. 日本産業衛生学会

12 発がん性について評価されていない(2001)。

13 10. 欧州化学品局 (ECB) (2008) (ECB 2008)

14 2003 年に公表されたリスク評価書の改訂版を公表し、「追加の情報、試験が
15 必要である」としていた部分の試験結果、および 2007 年までに発表された新しい
16 文献を盛り込んだ。

17 淡水および海水においては PNEC (Predicted No-Effect Concentration ;
18 無影響濃度予測値) を用いるとリスクは認められない。しかしながら、BPA の
19 カタツムリなどの軟体動物に対する影響に不確かな点がある。この点に関して、
20 英国政府が実施中の試験の結果が 2008 年中に出る予定であり、それを考慮する
21 とともに、さらなる情報あるいは試験が必要である。

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

26 IV. 食品健康影響評価

27 1. 有害性の確認

28 BPA は 1997 年 (平成 9 年) 頃から内分泌系及び生殖系への影響が懸念され、こ
29 れらの影響に関する試験結果が多く報告されている。ヒトが BPA に暴露されて生
30 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
31 物実験では、妊娠または授乳中に高用量の BPA の暴露を受けると児動物において、
32 思春期遅延 (≥ 50 mg/kg 体重/日)、成長低下 (≥ 300 mg/kg 体重/日)、生存率低下
33 (≥ 500 mg/kg 体重/日) などの発達への影響が報告されている。一方、低用量暴露
34 では、神経と行動の変化 (≥ 10 μ g/kg 体重/日)、前立腺の前がん病変 (10 μ g/kg 体
35 重/日)、乳腺の前がん病変 (0.0025-1 mg/kg 体重/日)、前立腺と尿道発達病変 (10
36 μ g/kg 体重/日)、雌の思春期早発 (2.4 μ g/kg 体重/日、200 μ g/kg 体重/日) などの影
37 38 39 40

1 響が見られている。また、近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされて
2 いた量に比べて極めて低い用量の BPA 暴露によって、思春期早発、神経や行動へ
3 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
4 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
5 あたっては国際的にも議論がある。現在、欧米諸国及び我が国では、NOAEL は、
6 動物による急性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験結
7 果から、5-50 mg/kg 体重/日に定められている。

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

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

14 15 2. 用量・反応評価

16 2-1. 試験結果の重み付け

17 上述したように、生殖及び内分泌系に関する影響が BPA のヒトへの健康影響を
18 特徴づける重要な影響である。これに関する多くの情報の中には、BPA の毒性評
19 価を意図して実施された研究結果に加え、BPA 以外のエストロゲン用作用をもつ
20 ものやその他の特異的な作用を示すものなど、広範囲の研究結果が含まれる。これ
21 ら膨大な試験データを用いて統一的にリスク評価を行うためには、一貫性のある基
22 準でもって知見を整理することが重要である。そこで、本食品健康影響評価では、
23 生殖及び内分泌系に関する生殖発生、発達及び神経毒性に焦点を絞り、表 10 に示
24 す「BPA の文献を選択する際の留意点」を定め、これに従って、EFSA、Environment
25 Canada 及び Health Canada、NTP-CERHR、FDA 等の海外の評価機関における
26 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。

27 28 2-2. 生殖及び内分泌系への影響

29 2-2-1. 高用量 (>5mg/kg 体重/日) における試験

30 実験動物を用いた BPA の高用量暴露に関する研究結果として、Tyl らが、
31 Sprague-Dawley ラットによる 3 世代混餌試験において、500 mg/kg 体重/日投与
32 群で児の体重減少、一腹児あたりの生存児数の減少、腎の絶対重量の減少、腎にお
33 ける尿細管の変性、肝における慢性炎症、膈開口日齢の遅延を認めている。この発
34 情期の遅延は体重減少によるものであった。また、500 mg/kg 体重/日においては、
35 F₁ 雄ラットの精巣上体の精子濃度の減少、F₃ ラットで精巣の 1 日精子産生量の減
36 少を認めたが、F₀ または F₂ 世代ではいずれも有意な影響は見られていない。50
37 mg/kg 体重/日以上投与群では、雄の全世代で肝の絶対重量の減少、包皮腺分離
38 の遅延を認めている (Tyl ら 2002)。その他、Kim らは、500mg/体重 kg/日以上
39 投与量において次世代児ラットの生存率の低下を認め (Kim ら 2001)、Tyl ら、
40 Kim らは、それぞれ、ラットで 300mg/体重 kg/日以上、マウスで 600mg/体重 kg/

1 日以上の投与量で出生体重及び成長の減退を認めている。また、発情期の開始の遅
2 滞(雌雄共: $\geq 50\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日、雄マウス: $\geq 600\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日、雄ラット: $\geq 50\text{mg}/$
3 体重/日、雌ラット: $\geq 50\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日)なども報告されている(Tylら 2008, 2002,
4 Kimら 2001)。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
5 のと考える。

6

7 2-2-2. 低用量 ($\leq 5\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日) における試験

8 2-2-2-1. 生殖発生毒性

9 CD-1 マウスによる 0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日投与の 2 世代
10 混餌投与試験において、Tylらは、肝臓への影響に基づく総 NOAEL を 5 mg/kg 体
11 重/日、発達毒性に関する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関する NOAEL
12 を 50 mg/kg としている (Tylら 2008)。この試験は、OECD 試験ガイドラインに
13 従って GLP に基づいて行われたものであり、前立腺重量については、総重量だけ
14 でなく腹側葉と背外側葉に分けて測定されている。また、BPA に感受性の高いマウ
15 スの使用、暴露時の環境エストロゲンの制御、2 種類の溶媒対照群の使用、多くの
16 エンドポイントの観察、広範な用量範囲、十分な標本数、同腹児の使用などに基
17 づく試験であり、信頼性の高い試験であると考えられる。Negelらは、0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$
18 体重/日の混餌投与で、前立腺重量の増加を認めている (Negelら 1997)。しかし、
19 Ashbyらが行った同様の試験では、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群においても前立腺
20 重量の変化は認められていない (Ashbyら 1999)。また、Cagenらが GLP に従い
21 0.2-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の投与量で同様に試験を行ったところ、前立腺重量の変化に
22 再現性が示されなかった (Cagenら 1999a)。また、前立腺の重量に関して、Nagao
23 らは、0、2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与試験を行ったところ、児の精嚢重量
24 に用量反応関係はなく、精嚢と精嚢上体の絶対重量及び比重量、精子密度、精嚢、
25 精嚢、前立腺、精嚢上体へ病理組織学的所見の影響は認められなかった (Nagaoら
26 2002)。また、Kawaiらは、CD-1 マウスによる 0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与
27 試験において、精嚢比重量の低下を示したが、用量相関は認められなかった。この
28 試験の 8 週齢で見られた雄の攻撃性の増加は 12 週齢では見られず、血清テストス
29 テロン濃度についても変化はなかった (Kawaiら 2003)。vom Saalらは、CF-1
30 マウスによる 0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の経口投与試験を行い、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上
31 の投与群で、体重の減少、前立腺重量の増加、精嚢上体重量の減少を認めたが、用
32 量相関は認められなかった。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認
33 められた (vom Saalら 1998)。しかし、Cagenらが行った 0.2-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
34 における同様の試験においては、これらの結果に再現性は認められていない
35 (Cagenら 1999a)。Al-Hiyasatらは、Swiss マウスに 0、5、25、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重
36 /日を経口投与し、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で 1 日精子産生量の減少、精嚢及
37 び精嚢上体の精子数の減少を認めた。また、精嚢重量の減少を認めたが、用量相関
38 は示されなかった (Al-Hiyasatら 2003)。Markeyらは、埋め込み浸透圧ミニポン
39 プを用いて CD-1 マウスに BPA を 0、25、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与し、発情期の延長
40 を認めたが、膣開口日齢の有意な影響は示されなかった (Markeyら 2003)。この

1 試験は、非経口投与試験であり、エンドポイントの評価における動物数や動物種が
2 不明であった。また、Muñoz-de-Toro らは、同様に、埋め込み浸透圧ミニポンプを
3 用いて 0、25、250 ng/kg 体重/日を投与したところ、卵巢摘出したマウスにおいて、
4 エストラジオールへの乳腺感受性の増大を認めた(Muñoz-de-Toro ら 2005)。

5 ラットでは、Sprague-Dawley ラットによる 3 世代混餌試験において、Tyl らは、
6 0.001、0.02、50、500mg 投与群の一部で精巣重量の減少を認めているが (Tyl ら
7 2002)、用量相関性はなくエストロゲン対照群も含まれていなかった。Ema らは、
8 Sprague-Dawley ラットを用いた 2 世代経口投与試験を行い、0、0.2、2、20、200
9 µg/kg 体重/日のいずれの投与量においても生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、
10 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
11 ルド試験、水迷路試験、病理組織学的所見における影響を認めていない (Ema ら
12 2001)。この試験は OECD 試験ガイドラインと GLP に準拠しており、信頼性の高
13 い試験と考えられる。Tinwell らは、Alderley Park ラットの 50 mg/kg 体重/日投
14 与群においてのみ、1 日精子産生量の減少、膣開口日の遅延を認めたが (Tinwell
15 ら 2002)、この遅延は発情とは関連がなく、エストロゲン化合物の暴露による影響
16 ではないと考えられる。その他、Howdeshell らのラットによる 0.002、0.02、0.2
17 mg/kg 体重/日による経口投与試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起
18 間距離等の影響は示されず (Howdeshell ら 2008)、Yoshida らによる 0.006、6 mg/kg
19 体重/日の経口投与試験においても、母や児への生殖影響は認められていない
20 (Yoshida ら 2004)。また、陽性対象を使用しており、質の高い研究と考えられる
21 Kwon らの試験においても、0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日の経口投与試験で、母
22 や児に対する影響は認められなかった (Kwon ら 2000)。Sprague-Dawley ラット
23 に 0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日の BPA を経口投与し、3 種の餌
24 (RM3,CE2,Purina5002) を用い再現性を試みたところ、1 日精子産生量、精子数
25 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
26 影響は認められなかった (Ashby ら 2003)。Sakaue らは、Sprague-Dawley ラッ
27 トに 0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg 体重/日を経口投与した結果、全投与群で 1
28 日精子産生量の減少を認めた (Sakaue ら 2001)。

2-2-2-2. 発達毒性

31 CD-1 マウスにおける 0、10 µg/kg 体重/日の経口投与試験で、Timms らは、背側・
32 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
33 を認めているが、水腎症、水尿管症やその他の腎毒性を含む尿道狭窄の重篤な影響
34 は報告されていない (Timms ら 2005)。この試験は、経口投与試験であり、同腹
35 児による内因性ホルモンが制御されているが、単一投与量であるため、用量反応性
36 については明らかでない。また、この試験結果が引き続き有害な変化へ進展するか
37 否かは明らかでなく、前立腺に対する長期の慢性暴露及びその影響という観点から
38 はこの試験結果の解釈は困難である。Gupta らは、CD-1 マウスに 0、50 µg/kg 体
39 重/日を妊娠 16 から 18 日まで経口投与した結果、雄の肛門生殖突起間距離の増加、
40 前立腺重量の増加を認めたが (Gupta ら 2000)、単一用量であり、実験デザインの

1 限界などが懸念される。Hunt らは、遺伝的影響を評価し、マウスに BPA を 0、0.02、
2 0.04、0.1 mg/kg 体重/日経口投与した結果、卵母細胞を摘出した試験では、卵母細
3 胞の減数分裂を阻害している (Hunt ら 2003)。

4 ラットでは、Rubin らは、Sprague-Dawley ラットに 0、0.1、1.2 mg/kg 体重/
5 日の BPA を飲水投与した結果、1.2 mg/kg 体重/日投与群において、発情周期の減
6 少、血漿中の黄体ホルモン (LH) の低下を認めたが、一腹あたりの児の数、性比、
7 膣開口日齢及び肛門生殖突起間距離に影響は認められなかった (Rubin ら 2001)。
8 この試験では、水の消費量を低く推定しているため暴露量を過小評価している可能
9 性が考えられる。また、エストロゲン環境が明らかでなく、飲水投与であるため、
10 結果の解釈に限界がある。Durando らは、Wistar ラットに 0、25 µg/kg 体重/日の
11 BPA を妊娠 8 日から 23 日までミニポンプを用いて皮下投与し、膣開口日齢の早期
12 化、乳管の過形成を認めている (Durando ら 2007)。この試験では、ミニポンプを
13 使用時、50%以上の DMSO の使用でポンプリザーバの材質劣化に伴う組織の炎症
14 及び浮腫の発生の可能性が考えられるが、DMSO の濃度が示されていないことや非
15 経口投与試験であることが、評価を困難にしている。同様に Murray らが、ミニポ
16 ンプを用いて妊娠 9 日から出生後 1 日まで皮下投与したところ、膣開口日齢の影響
17 は認められなかった (Murray ら 2007)。この試験では、50%の DMSO を使用して
18 いるが、Alzet ミニポンプにおいて使用可能か否かは不明である。また、Akingbemi
19 らは、Long-Evans ラットに 0、2.4 µg/kg 体重/日の BPA を経口投与した結果、精
20 巣重量の減少を認めたが、血清 LH 及びテストステロンの影響は認められなかった。
21 また、同じ試験で 0、2.4、10 µg/kg 体重/日及び 100、200 mg/kg 体重/日を経口投
22 与した結果、2.4 µg/kg 体重/日投与群で、血清 LH 及びテストステロンの減少が認
23 められたが、10 µg/kg 体重/日以上投与群では認められなかった (Akingbemi ら
24 2004)。この試験は 2 回の試験を組み合わせたものや、処置群の雌親数が不明であ
25 ることから、組織所見の評価は困難である。

26 27 2-2-2-3. 神経毒性

28 Ryan らは、C57BL-6 マウスに 0、2、200 µg/kg 体重/日の BPA を妊娠 3 日から
29 出生後 21 日まで母獣に経口投与し、200 µg/kg 体重/日投与群で思春期早発、不安
30 増加が認められたが、児の大きさ、出生後 21 日の体重、肛門生殖突起間距離及び空間
31 記憶の変化は認めなかった (Ryan ら 2006)。この試験で使用された飼料は大豆含
32 有率が高いが、エチニルエストラジオールの陽性対象群が含まれているため質の高
33 い研究の一つと考えられる。また、Palanza らは、CD-1 マウスに 0、10 µg/kg 体
34 重/日の BPA を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与し、母及び児の体重増加、一腹あ
35 当たりの児の数、性比、児の反射発達への影響を認めなかったが、F₀ 世代の BPA 投
36 与により、母性行動の減少、巣作り時間の増加を認めている (Palanza ら 2002)。
37 この試験では、陽性対照を用いているが、BPA と陽性対照の双方で単一用量しか用
38 いられなかった。また、Gioiosa らは、CD-1 マウスの 10 µg/kg 体重/日の経口投与
39 試験で、脳組織発達の臨界期に脳組織発達への影響を及ぼす可能性を示した
40 (Gioiosa ら 2007)。この試験では、行動試験の方法、基準が明確に述べられてお

1 り、同腹児による交絡の影響は排除されている。しかし、単回暴露に限られている
2 ため用量反応関係はなかった。

3 F344 ラットに 0、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を経口投与した結果、Negishi らは、
4 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、
5 回避行動の低下を認めた (Negishi ら 2004)。この試験は、雄児の行動変化につい
6 て見たものであり、単一用量、単一の性 (雄のみ)、陽性対照の欠如などが見られ
7 る。しかし、行動様式が適切に定義され、同腹児が統計学的単位となっており、体
8 重、分娩、離乳児の母獣の体重、発達全般についての追加試験も行われており、質
9 の高い研究の一つと考えられる。Kubo らは、Wistar ラットに 0、30、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$
10 体重/日の BPA を妊娠 1 日から出生後 21 日まで飲水投与した結果、オープンフィ
11 ールド試験及び青斑核に性差の減少を認めている (Kubo ら 2003)。しかし、この
12 試験では、エストロゲン環境が不明、血中濃度データが不足、飲水暴露などの課題
13 が上げられる。

15 2-2-2-4. 発がん性

16 Ichihara らが、5 週齢の Fisher ラットの雄の児に発がん物質の DMBA を皮下投
17 与したところ、発がん性を誘発しなかった (Ichihara ら 2003)。また、Ho らは、
18 Sprague-Dawley ラットの児に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を皮下投与し、前立腺の大
19 きさ、前立腺核に影響を認めず、前立腺の間質及び皮過形成の変化は認めなかった。
20 90 日齢にテストステロン及びエストラジオールを追加投与したところ、前立腺核の
21 非定型の増加、前立腺のホスホジエステラーゼ 4 型発現の増加を認め、前立腺上皮
22 内腫瘍性病変の発現を引き起こした。しかし、成熟期にホルモン治療を受けなかつ
23 た投与群では、対照群と有意な差はなかった (Ho ら 2006)。この試験は、皮下投
24 与試験であることや単一用量であることにより、試験結果の解釈が限定される。
25 Ichihara らと Ho らの報告の相違は、暴露時の生後齢、ラット系統、発がん性作用
26 因子、投与経路や飼育施設等の要因に関係するものである。

27 Ogura らが、BALB/c マウスに 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を妊娠期に経口投与した
28 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
29 (Ogura ら 2007)。この結果は、特に発生時の暴露後の前立腺に対する BPA の影
30 響を示しており、Ho らの実験と一致するが、使用した動物数が少数 ($n=3$) であつ
31 た。

33 実験動物における BPA による低用量影響

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

38 すなわち、実験方法では、食事を介して暴露される BPA のリスク評価では、経
39 口投与による動物実験データが有用であるが、いくつかの試験では皮下投与経路な
40 ど非経口投与による試験であった (Durando ら 2007、Markey ら 2003、Ho ら 2006、

1 Aikawa ら 2004、Honma ら 2002 等)。また、低用量の BPA 投与試験を評価する
2 上では、試験に用いた基礎飼料、飲水及び溶媒、飼育ケージなどの試験環境に由来
3 するエストロゲン活性等、BPA と同様の生体作用を引き起こす成分の影響を考慮し、
4 実験動物を制御することが重要である。いくつかの試験においては環境中のエスト
5 ロゲンに対する暴露に注意が払われているが (Tyl ら 2008、Takagi ら 2004、Carr
6 ら 2003、Murray ら、Markey ら 2003)、多くの試験では、試験環境からのエスト
7 ロゲン活性等のコントロールが欠如しているため、低用量の BPA 暴露による影響
8 が BPA 由来であると立証することを難しくしている (Ceccarelli ら 2007、Della
9 Seta ら 2006、Moral ら 2008、Howdeshell ら 1999、Ichihara ら 2003、Kubo ら
10 2003、Rubin ら 2001、Kwon ら 2000、Porrini ら 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo
11 ら 2004、Nishizawa ら 2003、Della Seta ら 2005、Narita ら 2006、Narita ら 2006、
12 Nishizawa ら 2005a,2005b、Tando ら 2007、Narita ら 2007、Facciolo ら 2002、
13 2005、Xu ら 2007)。

14 また、試験結果を解釈する際、観察指標が重要であり、必要な指標の欠落がなく、
15 実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であることが望まれる。しかし、前立
16 腺重量(絶対重量、比重量共に)の記述が不十分 (Timms ら 2005)、思春期のマーカ
17 ーが F₂ 新生児で未判定 (Tyl ら 2008)、食物消費データの報告がない (Suzuki ら
18 2003) など、観察指標が不十分なデータもいくつか認められた。また、用量設定に
19 ついては、多くの試験で単一の投与濃度で実施されている (Timms ら 2005、
20 Howdeshell ら 1999、Gupta ら 2000、Mizuo ら 2004b、Tan ら 2003、Negishi ら
21 2004、Gioiosa ら 2007、Durando ら 2007、Adriani ら 2003、Porrini ら 2005、
22 Fujimoto ら 2006、Ho ら 2006、Nishizawa ら 2003、Ceccarelli ら 2007、Laviola
23 ら 2005、Della Seta ら 2005、2006、Narita ら 2007)。また、複数の濃度で実施さ
24 れている試験であっても用量反応関係が十分に評価されていない場合がある (Tyl
25 ら 2008,2002)、Murray、Honma ら 2002)。データを解析するには、適切な標
26 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
27 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
28 要がある。一部の試験では同腹児による試験結果が示されているが (Tyl ら 2008、
29 Palanza ら 2002、Honma ら 2002、Gioiosa ら 2007)、同腹児による試験結果でな
30 かったり、同腹児また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
31 れていない場合も多い (Elswick ら 2000a、Murray ら、Della Seta ら 2006、Moral
32 ら 2008、Ryan ら 2006、Adriani ら 2003、Markey ら 2003)。陽性対照は、必ず
33 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
34 験では、科学的に妥当な判断が弱まる。17β エストラジオールやジエチルスチルベ
35 ストロール (DES) などを対照群として行われた試験も示されているが (Tyl ら
36 2008)、Ashby ら 1999、Cagen ら 1999)、Ryan ら 2006、Ceccarelli ら 2007、Tinwell
37 ら 2002、Kwon ら 2000、Carr ら 2003、Takagi ら 2004)、陽性対照群の影響が観
38 察されていない試験も多く報告されている (Negishi ら 2004)、Ema ら 2001、
39 Negishi ら 2003、Gioiosa ら 2007、Laviola ら 2005、Moral ら 2008)。さらに、
40 その他、多くの低用量の試験においては、実験デザインの限界が示されている

1 (Ichihara ら 2003、Kubo ら 2003、Gupta ら 2000 及び Yoshida ら 2004、Kwon
2 ら 2000、Porrini ら 2005、Fujimoto ら 2006、Mizuo ら 2004、Nishizawa ら 2003、
3 Della Seta ら 2005、Takagi ら 2004、Narita ら 2006、Nishizawa ら 2005a,2005b、
4 Tando ら 2007、Narita ら 2007、Facciolo ら 2002,2005、Xu ら 2007)。

5 以上のことから、BPA の低用量影響について総合的に考えると、実験動物にお
6 ける有害影響については無視することはできないが、限られた実験条件下における
7 試験からは BPA の暴露による影響であることを示す証拠としては限界があり、限
8 られた証拠を提供するものと考えられる。

9 10 3-2. ヒトに対する有害性評価

11 3-2-1. 生体内代謝

12 BPA はラットの経口投与では胃腸管から速やかに吸収されて代謝され、血中から
13 速やかに排泄される。ラットではその大部分は消化管と肝臓でグルクロン酸抱合を
14 受ける。グルクロン酸抱合体は胆汁経路で腸管に排泄され、グルクロン酸と解離し
15 た BPA が血中に再吸収される。一方、げっ歯類とヒトでは BPA の体内挙動に差が
16 あり、ヒトでは経口で摂取した BPA は吸収されると腸管壁と肝臓で速やかにホル
17 モン作用をもたないグルクロン酸抱合体に代謝され、乳中に速やかに排泄される。
18 しかし、ラットではグルクロン抱合体が胆汁中に排泄され、BPA に再分解され腸管
19 循環を起こすため、BPA の体外排泄は遅くなる。このことから、マウスではヒトに
20 比べて過大評価されている可能性が示唆される。また、マウスとヒトでは、懐胎生
21 理やエストロゲン感受性に大きな種差があることや、マウスは特にエストロゲンに
22 感敏であり、BPA の様な弱いエストロゲンにも感応しうる。

23 24 ラットとヒトにおける代謝の相違

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

29 BPAG は、ヒトでは、肝臓から全身循環され、速やかに尿中に排泄されるが
30 (Tominaga ら 2006、Volkel ら 2002)、げっ歯類では BPA グルクロニドは胆汁中
31 に排泄され、腸管に存在するグルクロニダーゼにより BPA とグルクロン酸とに解
32 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
33 ける BPA の排泄を遅滞させる (Pottenger ら 2000、Snyder ら 2000)。ラットの腸
34 管から再吸収される BPA の割合は 50%未満であり、エストロゲン様活性をもつ遊
35 離 BPA はヒトに比べて多くなり、げっ歯類は霊長類よりも遊離 BPA による暴露を
36 長く受け、ヒトより作用が過大評価されることが考えられる。

37 38 39 3-2-2. ヒトにおける有害性影響

1

2

3

4

5 4. 結論

6

7

8

9

10

11 5. 今後の課題

12

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 ら 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 ら 2000
	方法: [³ H]-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 ら 2000
	ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER α リガンドドメイン)	IC50: $8.3 \times 10^{-7} \text{M}$ (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 ら 2000
	細胞: Gal4 DNA 結合ドメイン / ヒト ER リガンド結合ドメイン 遺伝子、Gal4 活性化ドメイン / コアクチベータ TIF2 遺伝子及び β -ガラクトシターゼレポーター 遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA: $3 \times 10^{-6} \text{M}$ (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 ら 2000
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA : $3.40 \times 10^{-6} \text{M}$ (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 ら 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 ら 1997
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA : $2.2 \times 10^{-6} \text{M}$ (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 ら 2000
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: プロラクチン遺伝子の 5' 非転写領域 (2.5kb) をルシフェラーゼ遺伝子の 5' 上流に配した reporter construct を導入した GH3 細胞	BPA (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 ら 1997
	細胞: ER α 又は ER β 発現 construct 及び ERE/CAT reporter construct を導入した HeLa 細胞	BPA は 10^{-9}M 以上で ER α 及び ER β のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。ER α のみの系では 10^{-6}M でアンタゴニスト活性を示す。	ER を介する転写活性化を示す (ER α のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi ら 1999
	方法: ER を介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞: エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した T47D 細胞	EC50 BPA: $7.70 \times 10^{-7} \text{M}$ (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 ら 1999
	細胞: ヒト ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞	PC50 : BPA: $2.9 \times 10^{-7} \text{M}$ (E2: $<10^{-11} \text{M}$)	ER を介する転写活性化を示す (活	CERI, 2001

	胞暴露濃度 : 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 ら 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 ら 1997
	方法 : F344 及び SD ラットに BPA を 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した試験	F344 では子宮及び胎での BPA 投与 (50mg/kg) 2 時間後に <i>c-fos</i> の発現は 14 倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz ら 1998
	方法 : 内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した試験(pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), α 1-アンチキモトリプシン (α 1-ACT)の発現レベルを PCR 法で定量化)	BPA は pS2 遺伝子を誘導するのに 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 ら 2000
	方法 : 卵巣摘出 DA/Han ラットに BPA を 5, 50, 200 mg/kg の用量で 3 日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現を Northern blot 法、半定量 PCR 法によって定量した試験	200 mg/kg 投与群で AR, ER, PR 遺伝子の発現抑制、C3 遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel ら 2000

ER : エストロゲン受容体、 E2 : 17β -エストラジオール、 EC50:最大転写活性値の 50%に相当する濃度、 REC $10:10^{-7}$ M 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 (%)

1
2

表8 その他、生殖・発生毒性試験結果

動物種	試験種	投与量	結果	文献	文献番号
マウス ddy	混餌 妊娠 0 日-離 乳 雄の児を 試験	0、2、5、2,000 p p m (FDA 換算量) 0、0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによる場所優先 (place preference) と過剰歩行 (5、2,000ppm 投与群) 中脳の μ -オピオイド受容体 mRNA に変化なし。	Mizuo ら 2004a.	T-84
マウス ICR	経口 妊 娠 6.5-17.5 日	0、2 μ g/kg 体重/ 日	精巣及び卵巣の RAR α と RXR α の mRNA の減少	Nishizawa ら 2003	T-102
マウス ICR/jcl	皮下 妊 娠 11-17 日	0、2、20 μ g/kg 体重/日	出生後 60 日の F1 世代の雌の肛門生殖突起間距離に影響なし。 出生後 60 日の F1 世代の雄の肛門生殖突起間距離の増加。 発情年齢早発 (2 μ g/kg 体重/日) F1 世代の受胎能、F2 世代の性比に変化なし。	Honma ら 2002	T-223
ラット Sprague- Dawley	経口 出 生 後 23-30 日	0、40 μ g/kg 体重/ 日	雄の出生後 37 日または雌の出生後 90 日で弓状核及び視床下部の視交叉の ER α の増加。 雄の出生後 37 日で、血清テストステロンの減少 出生後 90 日では、血清テストステロン及びエストラジオールに変化なし	Ceccarelli ら 2007	T-93
マウス CD-1	経口 妊 娠 11-18 日	0、10 μ g/kg 体重/ 日	出生後 60 日目の雌マウスでアンフェタミン誘導性位置調節の低下。 アンフェタミン誘導性の活動に対する変化なし。 雄マウスでアンフェタミン誘導性位置選好性に影響なし。	Laviola ら 2005	T-10
ラット Sprague- Dawley 雌 17	経口 (マイクロ ピペット、 溶解: ピーナ ッツ油) 妊娠から授 乳期間 (42 日間)。児は、 出生後 2 日 に雌雄 4 匹 ずつ、同じ投 与群の母獣 で交差育成。	0.04 mg/kg 体重/ 日	母動物が児にとる母子行動 (舐める、身づくろいする行動) の有意な減少。 影響なし (雌雄の児の体重、出生後 7 及び 21 日の児の性比)。	Della Seta ら 2005	T-33
ラット Sprague- Dawley	混餌 妊娠 15 日- 出生後 10 日	0、60、600、3,000 ppm (原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、 50、250 mg/kg 体重/日)	母及び児 (F1 世代の雌雄) の体重増加の抑制 (3,000ppm 投与群) 肛門生殖突起間距離、思春期前の臓器重量、思春期の年齢、発情周期、成獣の病理組織、視索前野の性的二形成核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	T-64
ラット Sprague- Dawley 雄 7-10	経口 (マイクロ ピペット) 出 生 後 23-30 日	0、40 μ g/kg 体重/ 日	社交性、非社交性及び性行動の変化 (出生後 45 日と出生後 90 日以上)。 テストステロン濃度の減少 (出生後 37 日及び 105 日)。	Della Seta ら 2006	T-92
マウス ddy	混餌 妊娠 0 日-離	0、0.03、0.3、3、 500、2,000 ppm	モルヒネによる過剰歩行の誘発 (0.03、2,000 ppm)。	Narita ら 2006	T-85

	乳雄の児を試験	(CERHR 換算量) 0、0.006、0.06、0.6、100、400 mg/kg 体重/日	中枢のドーパミン受容体依存の神経伝達の増強 (0.006-)。		
マウス ICR	経口妊娠 6.5-13.5 日または 6.5-17.5 日	0、0.00002、0.002、0.2、20 mg/kg 体重/日	U 型用量依存性の脳の mRNA の上昇 (性交後 14.5 日と 18.5 日)。レチノイド X 受容体の mRNA の上昇 (18.5 日のみ)。	Nishizawa ら 2005a	T-100
マウス ICR	経口妊娠 6.5-13.5 日または 6.5-17.5 日	0、0.00002、0.002、0.2、20 mg/kg 体重/日	U 型用量依存性の脳の mRNA の上昇 (性交後 14.5 日と 18.5 日)。	Nishizawa ら 2005b	T-101
マウス ddy	混餌妊娠 0 日-出生後 21 日	3µg/g、8µg/g (FDA 換算量) 0.6、1600	8-11 週齢：雌の黒質においてチオシン水酸化酵素陽性ニューロン数の減少	Tando ら 2007	T-103
ラット Sprague-Dawley	経口妊娠 1 日-出生後 21 日または、出生後 21-45 日	0、40 µg/kg 体重/日	出生後 100 日の雄の防御：拮抗 (antagonistic) 行動の増加 雌の拮抗行動または性行動に変化なし。 出生前または新生児に影響なし	Farabollini ら 2002	T-213
マウス ddy	混餌交配-離乳まで	0、2,000mg/kg (EFSA 換算 250mg/kg 体重/日)	辺縁前脳において 7-OH-DPAT によるドーパミン D3 受容体介在性 G タンパク活性化の減衰。この処置はこの領域におけるドーパミン D3 受容体リガンドである PD128907 の B(最大)値の低下も引き起こした。 周縁前脳および中脳下部におけるドーパミン D3 受容体の mRNA 発現に、変化なし。	Mizuo ら 2004b	T-252
マウス ddy	混餌妊娠 0 日-離乳	0、2、500、2,000 µg/kg 体重/日	母の行動及び体重増加抑制に変化なし。 メタンフェタミンの増加。 過剰な歩行運動の誘発 (2,000 µg/kg 体重/日投与群)。 全脳のドーパミン D1 受容体 mRNA 発現の増加 (2,000 µg/kg 体重/日投与群)	Suzuki ら 2003	T-290
ラット Sprague-Dawley 雄 12	強制経口 出生後 23 日-53 日まで	100 mg/kg 体重/日	性的成熟の遅延。 精巣障害による精子形成障害。 腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	T-67
マウス Swis 雌 15	強制経口 雌に 28 日間投与し、未投与の雄と交配。	0.005、0.025、0.1	体重減少 (全投与群、用量依存性なし)。 卵巣の比重量の増加 (0.1mg 投与群)。 子宮の比重量の増加 (0.025mg 以上の投与群)。 吸収数及び吸収率の増加 (0.025mg 以上の投与群)。 生存胎児数に影響なし。 受精能に影響なし。	Al-Hiyasat ら 2004	T-2
ラット F344	経口妊娠 10 日-出生後 20 日	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化なし。 母胸腺重量の低下 (400 mg 投与)	Negishi ら 2003	T-53

			群)。 F1 出生後 84 日の体重増加の抑制 (400mg 投与群)。 F1 雌の暗期の活動の低下 (40、400 mg 投与群)。 オープンフィールド試験において用量依存性なし。 回避試験において、一貫した反応なし。		
ラット Sprague- Dawley	強制経口 妊娠 10-21 日 (出産まで)	0、25、250 µg/kg 体重/日	雌の児の乳腺の末梢乳管数の増加 (250)。	Moral 2008	ら T-105
マウス ddy	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日または出生後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/ 日	母及び児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの児の数に変化なし。 モルヒネによる過剰歩行の誘発 (器官形成期間 [妊娠 7-14 日] 及び授乳期間 [出生後 0-20 日] の暴露群)	Narita 2007	ら T-86
ラット Sprague- Dawley	経口 妊娠前 10 日 - 出生後 23 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	出生後 10 日と出生後 23 日の終脳の sst2 結合の減少。 出生後 10 日と出生後 23 日の室周囲核 sst2 の増加	Facciolo 2002	ら T-97
ラット Sprague- Dawley	妊娠または 授乳期間	40 µg/kg 体重/日	妊娠期間の暴露：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 授乳期間の暴露：ホルマリン注射 30-60 分内における足の筋反射の頻度の減少	Aloisi 2002	ら T-201
マウス SHN	皮下 出生後 0-5 日	0.5、50µg/動物/ 日 (EFSA 換算 0.3、30µg/kg 体 重/日) (NTP 換算：高 用量 25 mg/kg 体 重/日)	移動精子の割合の低下 (対照群 50%に対し、BPA 高用量群 25%) 10 週齢の精巣上体において、奇形精子の発生率増加 精巣組織所見に顕著な変化なし。 50µg 群の影響は、100IU の酢酸レチノールの同時投与により改善。 ・0.5µg 群の奇形精子の発生率が増加したが、出産直後にビタミン A 欠餌を与えた母親に育てられたマウスに、より重篤な影響が見られた。	Aikawa 2004	ら T-203
ラット Sprague- Dawley	飲水 繁殖前 10 日 - 出生後 21 日 妊娠 14 日- 出生後 6 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	自己の毛づくろい (self-grooming) の増加、頭の浸漬 (head dipping) の減少、探索行動の減少。 出生後 85 日の雌の運動能の減少 雄の stretch-attend 姿勢の減少	Farabollini 1999	ら T-214
マウス ICR/Jc1	皮下 妊娠 0 日- プロモデオキシウリジン を妊娠 10.5、12.5、 14.5、16.5 日に単回腹腔内投与	0、20 µg/kg 体重 /日	プロモデオキシウリジン (BrdU) の腹腔内注射 1 時間後の BrdU 標識された細胞に影響なし [前駆体細胞の増殖に影響がないことを示唆している]。 妊娠 14.5 及び 16.5 日の脳室帯の BrdU 標識された細胞の減少、14.5 日の皮質板では増加。 妊娠 14.5 日における Math3、Ngn2、Hes1、LICAM、THRα 発	Nakamura 2006	ら T-262

			現の上方制御		
マウス CD-1	皮下 妊娠 15-19 日	0、0.5、10 mg/kg 体重/日	思春期開始（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	T-265
ラット Sprague- Dawley	皮下 出生後 1,2 日目	100mg/体重 kg/ 日	視索前野の性的2型核 （SDN-POA）または視床下部の 前腹側室周囲核の容量には影響な し。 チロシン・ヒドロキシラーゼ（TH） の免疫反応細胞の脱雄性化、ER α /TH 二重標識細胞の脱雌性化によ り、ニューロン表現型を攪乱 ゴナドトロピン放出ホルモン （GnRH）の検査ではいかなる機 能変化も観察されない。	Patisaul ら 2006	T-275

1

表9 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、脾臓の髓外造血の亢進(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
●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
2

表 10BPA の文献を選択する際の留意点

○動物実験における一般的留意点

分類	項目	備考
研究体制	実験規模	試験結果の生物学的妥当性、再現性、統計学的な比較検討およ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およ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、血中また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およ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また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また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また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・系統またはストック、性、週齢（または月齢）に応じて適切な栄養成分の飼料を給与しているか。
	動物の飼育条件	動物に過剰なストレスを与えることなく実験が実施されたか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性、②発達毒性、③神経毒性、④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

1

○主に低用量の試験を評価する上での留意点

分類	項目	備考
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系、アウトブリード・ストック（クローズドコロニー系）、交雑系の中から、実験目的に合った系統また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（また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（また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。
	飲料水および溶媒の汚染	基礎飼料と同様に、対照群の動物にBPAおよ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（また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およ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（in vivo/in vitro 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 in vivo 実験や in vitro 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または後処置、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およ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、血中または標的器官中の被験物質（BPA）濃度が経口曝露を選択した場合の値と十分に比較検討されているか。
	実験方法	特段の理由がないまま特定の動物（例えば片性の哺育児のみ）を意図的に選抜して評価していないか。
	ヒトへの外挿に関する議論	ヒトには当てはまらないメカニズムに基づく異常（新生児期における脳内アロマターゼ活性低下に起因する雄の行動的雌化等）の発現を根拠にヒトへの障害性を論じていないか。
実験動物の制御	遺伝学的統御	特殊な遺伝子操作を施した実験動物（ERKO 等）を用いていないか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性、②発達毒性、③神経毒性、④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

1
2

本評価書中で使用した略号については次にならった

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

1 <参照>

- 2 ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
3 Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
4 Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 2001.
5
- 6 Adriani W, Seta DD, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles
7 of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to
8 D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environ Health*
9 *Perspect.* 2003 Apr;111(4):395-401. (T-25)
- 10
- 11 Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief
12 effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased
13 incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A.
14 *Cell Tissue Res.* 2004; 315:119 – 124. (T-203)
- 15
- 16 Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of
17 testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol a is associated with
18 reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased
19 steroidogenic enzyme gene expression in rat Leyding cells. *Endocrinology*
20 2004. 145 (2):592-603. (T-26)
- 21
- 22 Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male
23 mouse fertility. *Eur J Oral Sci.* 2002, 110(2):163-167. [Erratum:*Eur J Oral*
24 *Sci* 2003;2111:2547] (T-1)
- 25
- 26 Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental
27 composites and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci.* 2004,
28 112(3):267-272.
- 29
- 30 Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F.
31 Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior
32 induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. *Brain*
33 *Res.* 2002; 937: 1 – 7.
- 34
- 35 Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic
36 effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and
37 induces insulin resistance. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:106-112.
38
- 39 Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol
40 A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero.
41 *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1999; 30:156-166. (T-3)
- 42
- 43 Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Joiner R, Haseman J. The effect on sperm
44 production in adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A
45 between postnatal days 91-97. *Toxicol Sci.* 2003 Jul;74(1):129-38. (T-27)
- 46
- 47 Atkinson A, Roy D. *In vivo* DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol.*
48 *Mutagen.* 1995a; 26:60-66.
- 49
- 50 Atkinson A, Roy D. *In vitro* conversion of environmental estrogenic chemical
51 bisphenol A to DNA binding metabolite(s). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*
52 1995b; 210:424-433.
- 53
- 54 Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP. Bisphenol A induces reactive oxygen
55 species generation in the liver of male rats. *Toxicology.* 2003; 188, 117-124.
56

- 1 Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. The
2 estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and
3 xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.* 2000; 54:138-
4 153.
5
- 6 Cagen SZ, Waechter JM, Diamond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jetat FW et al.
7 Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal
8 exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.* 1999; 50:36-44. (T-4)
9
- 10 Cagen SZ, Waechter JM, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al.
11 Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol
12 A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1999; 30:130- 139.
13 (T-30)
14
- 15 Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P et al. Effect of
16 neonatal rat bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze.
17 *J Toxicol Environ Health A.* 2003; 66: 2077 – 2088. (T-204)
18
- 19 Ceccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., and Aloisi, A.M.
20 Estrogenic chemicals at puberty change ER α in the hypothalamus of male
21 and female rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 2007. 29:108-115. (T-93)
22
- 23 Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell D, Connor C, Sauer
24 MJ. Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environ.*
25 *Health Perspect.* 1997;105:734-742.
26
27
- 28 Dekant W, Colnot T. Comparative toxicokinetics of bisphenol A in humans and
29 rats. Abstract in Proceedings of Bisphenol A: Low Dose Effects-High Dose
30 Effects, Berlin, Germany, 18-20 November 2000 (Reproductive Toxicology.
31 2001; 15:589-590)
32
- 33 Della Seta D, Minder I, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F. *Brain Res Bull.*
34 Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal
35 behavior in rats. 2005; 65(3):255-60. (T-33)
36
- 37 Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessì-Fulgheri, F., and
38 Farabollini, F. Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior
39 in juvenile and adult male rats. *Horm. Behav.* 2006. 50:301-307. (T-92)
40
- 41 Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to
42 bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. *Environ*
43 *Health Perspect.* 2002; 110:403 – 407. (T-207)
44
- 45 Diel P, Schulz T, Smolnikar K, Strunck E, Vollmer G, Michna H. Ability of xeno-
46 and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat
47 uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J. Steroid Biochem. Mol.*
48 *Biol.* 2000; 73:1-10.
49
- 50 Dow Chemical Co. Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with Fischer 344
51 rats. EPA/OTS. Document #878216052. Order No. 0206803 (NTIS). 1985;
52 1-54.
53
- 54 Dow Chemical Co. Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with Fischer 344
55 rats. EPA/OTS, Document #40-8586071; Order No. 51007 (NTIS). 1985.
56
- 57 Dow Chemical Co Bisphenol A: 13-week aerosol toxicity study with Fischer 344

- 1 rats. Study Report K-001304-011. Dow chemical Co., 1-22. 1988.
2
- 3 Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. Prenatal
4 bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in
5 Wistar rats. Environ Health Perspect. 2007; 115:80 – 86. (T-208)
6
- 7 EC: European Commission. EUR 20843 EN. European Union Risk Assessment
8 Report 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Volume 37. 2003.
9 http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REP
10 [ORT/bisphenolareport325.pdf](http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REP).
11
- 12 ECB: Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws,
13 regulations and administrative provisions relating to the classification,
14 packaging and labeling of dangerous substances:ANNEX I. 2000.
15 <http://ecb.jrc.it/>
16
- 17 ECB: Updated European Risk Assessment Report. 4,4'-isopropylidene-phenol
18 (Bisphenol-A). 2008.
19 [http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bis](http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf)
20 [phenola_add_325.pdf](http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf)
21
- 22 EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food
23 Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food
24 on a Request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)
25 PROPANE (Bisphenol A) Question number EFSA-Q-2005-100. 2006.
26 [http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_op_ej428_bpa](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_op_ej428_bpa_op_en.pdf?ssbinary=true)
27 [_op_en.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_op_ej428_bpa_op_en.pdf?ssbinary=true)
28
- 29 Eichenlaub-Ritter U., Vogt E., Cukurcam S., Sun F., Pacchierotti F., Parry J.
30 Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not
31 aneuploidy. 2008; 651(1-2):82-92.
32
- 33 Elswick BA, Welsch F, Janszen DB. Effect of different sampling designs on
34 outcome of endocrine disruptor studies. Reprod Toxicol 2000; 14, 359-67.
35 (T-211)
36
- 37 Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat
38 two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. Reprod. Toxicol.
39 2001; 15:505-523. (T-35)
40
- 41 Environment Canada/ Health Canada: Screening Assessment for the Challenge
42 Phenol, 4,4' -(1-methylethylidene)bis-(Bisphenol A). Chemical Abstracts
43 Service Registry Number 80-05-7
44 [http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.p](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf)
45 [df](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf)
46
- 47 Facciolo, R.M., Alo, R., Madeo, M., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Early
48 cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via
49 the somatostatin receptor subtype sst2. Environmental Health Perspectives
50 2002. 110, 397-402. (T-97)
51
- 52 Facciolo, R.M., Madeo, M., Alò, R., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F.
53 Neurobiological effects of bisphenol A may be mediated by somatostatin
54 subtype 3 receptors in some regions of the developing brain. Toxicol. Sci.
55 2005. 88:477-484. (T-98)
56
- 57 Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgherit F. Perinatal exposure to the estrogenic

- 1 pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol*
2 *Biochem Behav.* 1999; 64:687 – 694.
3
- 4 Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of
5 perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male
6 rats. *Environ Health Perspect.* 2002; 110:409 – 414.
7
- 8 FDA: Draft assessment of bisphenol A For use in food contact applications.
9 2008.
10 [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf)
11 [OBPA%20Draft%20Assessment.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf)
12
- 13 Freeman K, Warin AP. Contact dermatitis due to bisphenol A in semi-synthetic
14 waxes. *Contact Dermatitis.* 1984; 11:259-260. (H-21)
15
- 16 Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual
17 differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior
18 in rats. *Brain Res.* 2006,1068(1):49-55. (T-36)
19
- 20 Fung EYK, Ewoldsen NO, St.Germain Jr. HA, Marx DB, Miaw CL, Siew C et al.
21 Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J. Am. Dent.*
22 *Assoc.* 2000; 131:51-58.
23
- 24 Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portie CJ et al. Evaluation
25 of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid
26 hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997;
27 143:205-212.
28
- 29 General Electric. Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats.
30 EPA/OTS, Document #878214681; Order No. 206618 (NTIS). 1976; 1-51.
31
- 32 General Electric. Ninety day oral toxicity study in dogs. EPA/OTS, Document
33 #878214681; Order No.206618 (NTIS).1976;1-32.
34
- 35 General Electric. Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats.
36 EPA/OTS, Document #878214683; Order No. 206618 (NTIS). 1976; 1-89.
37
- 38 German Chemical Society. Bisphenol A, BUA Report, No.203. 1995.
39
- 40 Gioiosa, L., Fissore, E., Ghirardelle, G., Parmigiani, S., and Palanza, P.
41 Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters
42 sex differences in exploration and emotional responses in mice. *Horm.*
43 *Behav.* 2007. 52:307-316. (T-90)
44
- 45 Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ et al.
46 An update weight of the evidence evaluation of reproductive and
47 developmental effect of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.*
48 36 :387-457
49
- 50 Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal
51 exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000, 224(2):61-68.
52 (T-5)
53
- 54 Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. *Occup Environ Med.* Urinary
55 bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to
56 bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. 2002 Sep;59(9):625-8.
57 (H-12)

- 1
2 Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zaiger E. Salmonella
3 mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5 (Suppl. 1) .
4 1983; 3-142.
5
6 HSDB: Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine
7 2001.
8 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
9
10 Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential
11 interactions of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α)
12 and ER β . *Endocrine J.* 1999; 46:773-778.
13
14 Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A et al.
15 Difference in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal
16 women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004
17 Dec;51(6):595-600. (H-6)
18
19 Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure
20 to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate
21 carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4
22 variant 4. *Cancer Res.* 2006; 66: 5624 – 5632. (T-222)
23
24 Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE Jr.
25 Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A,
26 decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal
27 sperm abundance in the male long evans hooded rat. *Toxicol Sci.* 2008
28 Apr;102(2):371-82. Epub 2007 Dec 2 (T-40)
29
30 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergm JG, vom Saal FS.
31 Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999; 401:763-764.
32 (T-39)
33
34 Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose
35 effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse
36 reproduction. *Reprod Toxicol.* 2002; 16: 117 – 122. (T-223)
37
38 HSE Bootle Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous
39 Substances: May 2001 Meeting. 2001.
40 <http://ecbntlib.ei.jrc.it/claalab/public.htm>
41
42 HSE Health Directorate. Table of substances under review for Annex I of
43 67/548/EEC. 2002.
44 <http://www.hse.gov.uk/hthdir/noframes/chip/chip7.htm>
45
46 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC et al.
47 Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr*
48 *Biol.* 2003 Apr 1;13(7):546-53. (T-6)
49
50 IARC: IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
51 2001.
52 <http://www.iarc.fr>
53
54 Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S,
55 Suzuki S, Shirai T. Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental
56 and lactational exposure to bisphenol A in rats. *J Toxicol Sci.* 2003. 28(3):
57 165-171. (T-41)

- 1
2 Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of
3 bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early
4 prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2839-41. (H-7)
5
6 IRIS: Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. 1993.
7 <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>
8
9 Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary
10 Bisphenol-A Concentration in Infertile Japanese Women and Its Association
11 with Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Environmental Health and*
12 *Preventive Medicine*,2007 Nov;12:258-264. (H-13)
13
14 Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E.
15 Chromosoma aberrations and sister chromatid exchange test in Chinese
16 hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals. *Environ. Mol.*
17 *Mutagen.*1989; 14:165-187.
18
19 Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis
20 caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in
21 dental composite resin. *Contact Dermatitis.* 1995; 33:94-99. (H-20)
22
23 Jorgensen M, Vendelbo B, Skakkebaek NE, Leffers H. Assaying estrogenicity by
24 quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes.
25 *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:403-412.
26
27 Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior
28 and serum testosterone concentration during the maturation process of male
29 mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.*
30 2003 Feb;111(2):175-8. (T-9)
31
32 Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of
33 developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen
34 bisphenol A during pregnancy. *Life Sci.* 2001; 69: 2611 – 2625. (T-233)
35
36 Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicol. Appl.*
37 *Pharmacol.* 1966; 8:175-184.
38
39 Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A
40 during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the
41 locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci. Lett.* 2001; 304:73-76.
42 (T-47)
43
44 Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of
45 bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats.
46 *Neurosci Res.* 2003.45(3): 345-356. (T-48)
47
48 Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y. Disposition of a low dose of
49 bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2002; 68:32-42.
50 (K-9)
51
52 Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male
53 rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol. Sci.* 2003; 73:17-25.
54 (K-10)
55

- 1 Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K et al.
2 Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by
3 HPLC using a fluorescent labeling reagent. *J Pharm Biomed Anal.* 2003 Jan
4 15;30(6):1743-9. (H-18)
5
- 6 Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development
7 and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to
8 bisphenol A during prenatal and postnatal development. *Toxicol. Sci.* 2000;
9 55:399-406. (T-49)
10
- 11 Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al.
12 Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and
13 laboratory abnormalities in adults. *JAMA.* 2008;300(11):1303-10. (T-401)
14
- 15 Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-Amphetamine-related
16 reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic
17 endocrine disruptors. *Brain Res Bull.* 2005, 65(3):235-240. (T-10)
18
- 19 Laws S, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL. Estrogenic activity of
20 octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol.*
21 *Sci.*2000; 54:154-167.
22
- 23 Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak
24 AD et al. Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated
25 luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line.
26 *Toxicol. Sci.* 1999; 48:55-66.
27
- 28 Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smitz J. Continuous exposure to
29 bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic
30 abnormalities. 2008; 651(1-2):71-81.
31
- 32 Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A
33 prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and
34 prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci*
35 *U S A.* 2008 Sep 16;105(37):14187-91. Epub 2008 Sep 3. (T-106)
36
- 37 Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development
38 in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the
39 developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev.* 2003;
40 5:67 – 75. (T-241)
41
- 42 Mehmood Z, Smith AG, Tucker MJ, Chuzel F, Carmichael NG. The development
43 of methods for assessing the in vivo oestrogen-like effects of xenobiotics in
44 CD-1 mice. *Food Chem.Toxicol.*2000;38:493-501.
45
- 46 Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Comparison of conjugative
47 activity, conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and
48 mature male rat. *J. Health Sci.* 2000; 46:269-274 (K-16)
49
- 50 Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Passage of bisphenol-A into the
51 fetus of the pregnant rat. *J. Health Sci.* 1999;46:318-323.
52
- 53 Mizuo, K., Narita, M., Miyagawa, K., Narita, M., Okuno, E., and Suzuki,
54 T.Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the
55 morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice. *Neurosci.*
56 *Lett.* 2004. 356:95-98. (T-84)

- 1
2 Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T. Functional changes in dopamine D3
3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor
4 bisphenol-A in mice. *Addict Biol.* 2004b; 9:19 – 25. (T-252)
5
6 Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of
7 prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland
8 morphology and gene expression signature. *J Endocrinol.* 2008
9 Jan;196(1):101-12. (T-105)
10
11 Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA. The
12 developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*
13 1987; 8:571-582.
14
15 Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein
16 C et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary
17 gland development in mice. *Endocrinology.* 2005; 146:4138 – 4147. (T-255)
18
19 Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of
20 mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal
21 bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:383 – 390. (T-256)
22
23 Myhr BC, Caspary WJ. Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in
24 L5178Y mouse lymphoma cells. Results for 31 coded compounds in the
25 National Toxicology Program. *Environ. Mol.Mutagen.* 1991; 18:51-83.
26
27 Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H. Low-dose bisphenol A does
28 not affect reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed
29 at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage. *Reprod Toxicol.* 2002
30 Mar-Apr;16(2):123-30. (T-12)
31
32 Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV.
33 Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts
34 the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and
35 octylphenol. *Environ. Health Perspect.* 1997; 105:70-76. (T-13)
36
37 Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine
38 neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of
39 bisphenol A. *J Neurosci Res.* 2006; 84:1197 – 1205.
40
41 Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Prenatal and
42 neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced
43 hyperlocomotion and rewarding effect. *Neurosci. Lett.* 2006. 402:249-252.
44 (T-85)
45
46 Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Changes in
47 central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and
48 neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of
49 exposure period. *Addict Biol.* 2007 Jun;12(2):167-72. (T-86)
50
51 Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y et al. Effects of
52 perinatal exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats.
53 *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2003. 14:99-108. (T-53)
54
55 Negishi, T., Kawasake, K., Suzaki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Kuroda,
56 Y., and Yoshikawa, Y. Behavioral alteration in response to fear-provoking
57 stimuli and tranlycypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A

- 1 and nonylphenol in male rats. *Environ. Health Perspect.* 2004.
2 112:1159-1164. (T-54)
3
- 4 Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N et
5 al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the
6 reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring.
7 *Reprod Toxicol.* 2004; 18:803 - 811.
8
- 9 Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et
10 al. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health*
11 *Sci.* 2000; 46:282-298.
12
- 13 Nishizawa, H., Manabe, N., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and
14 Miyamoto, H. Effects of In utero exposure to bisphenol A on expression of
15 RAR alpha and RXR alpha mRNAs in murine embryos. *Journal of*
16 *Reproduction and Development* 2003. 49, 539-545. (T-102)
17
- 18 Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects
19 of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon
20 and retinoid receptors in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a.
21 51:315-324. (T-100)
22
- 23 Nishizawa, H., Imanishi, S., Manabe, N. Effects of exposure in utero to
24 bisphenol A on the expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors,
25 and xenobiotic metabolizing enzymes in murine embryos. *J. Reprod. Dev.*
26 2005b, 51:593-605. (T-101)
27
- 28 Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects
29 of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon
30 and retinoid receptors in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a.
31 51:315-324.
32
- 33 NTP: Final Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review,
34 published in May 14th, 2001.
35
- 36 NTP: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service,
37 National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens. 2000.
38
- 39 NTP: NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in
40 F344 rats and B6C3F₁ mice. 1982.
41
- 42 NTP: NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and
43 developmental effects of bisphenol A. Research Triangle Park (NC): US
44 Department of Health and Human Services, Center for the Evaluation of
45 Risks to Human Reproduction, National Institute of Environmental Health
46 Sciences. 2008.
47 <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/bisphenol.pdf>
48
- 49 Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y.
50 Differentiation. Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse
51 prostatic epithelium. 2007.75(8): 745-756. (T-88)
52
- 53 Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L et al.
54 Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol.* 2008
55 Apr;28(4):258-63. Epub 2008 Feb 14 (H-17)
56

- 1 Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose
2 of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in
3 mice. *Environ Health Perspect.* 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22. (T-14)
4
- 5 Papaconstantinou AD, Umbreit TH, Fisher BR, Goering PL, Lappas,NT,
6 Brown KM. Bisphenol A - Induced increase in uterine weight and alterations
7 in uterine morphology in ovariectomized B6C3F₁ mice: Role of the estrogen
8 receptor. *Toxicol. Sci.* 2000; 56:332-339.
9
- 10 Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A
11 exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol.*
12 2006; 28: 111 – 118
13
- 14 Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or
15 an ERbeta agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact
16 male rats. *Horm Behav.* 2008; 53:580 – 588. (T-274)
17
- 18 Porrini, S., Belloni, V., Della Seta, D., Farabollini, F., Giannelli, G., and
19 Dessì-Fulgheri, F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects
20 socio-sexual behavior of juvenile female rats. *Brain Res. Bull.* 2005.
21 65:261-266. (T-56)
22
- 23 Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter
24 Jr. JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is
25 dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.* 2000; 54:3-18.
26 (K-18)
27
- 28 Pritchett JJ, Kuester RK, Sipes IG. Metabolism of bisphenol A in primary
29 cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. *Drug Metab. Dispos.* 2002;
30 30:1180-1185 (K-19)
31
- 32 Razzoli M, Valsecchi P, Palanza P. Chronic exposure to low doses bisphenol A
33 interferes with pair-bonding and exploration in female Mongolian gerbils.
34 *Brain Res Bull.* 2005; 65(3), 249-254.
35
- 36 Reel J, George M, Lawton A, Meyers C. Bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*
37 1997; 105:273-274.
38
- 39 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to
40 low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and
41 plasma LH levels. *Environ Health Perspect.* 2001.109(7): 675-680. (T-57)
42
- 43 Ryan BC, Vandenberg JG. *Horm Behav.* Developmental exposure to
44 environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female
45 mice.2006. 50(1): 85-93. (T-89)
46
- 47 Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y. et al.
48 Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J.*
49 *Occup.Health.* 2001; 43:185-190. (T-58)
50
- 51 Sharpe R, Majdic G, Fisher J., Parte P, Millar MR, Saunder P.T.K. Effects on
52 testicular development and function. Abstract S23-4, 10th International
53 Congress of Endocrinology. 1996.
54
- 55 Shell Oil Co. Toxicity test with diphenylol propane (DPP): In vivo mutation
56 studies, with cover letter. EPA/OTS Document #878214488; Order No. 206596
57 (NITS). 1978; 1-18.

- 1
2 Sheeler C.Q., Dudley M.W., Khan S.A. Environmental estrogens induce
3 transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: Activity
4 potentiated by the coactivator RIP140. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:
5 97-103.
6
- 7 Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and
8 disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 168:225-234.
9 (K-26)
- 10
11 Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The
12 Environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and
13 in vivo. *Endocrinology.* 1997;138:1780-1786.
14
- 15 Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N.
16 The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene
17 expression in the female reproductive tract. *Endocrinology.* 1998;
18 139:2741-2747.
19
- 20 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to
21 bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005
22 Aug;20(8):2325-9. Epub 2005 Jun 9. (H-16)
23
- 24 Suiko M, Sakakibara Y, Liu MC. Sulfation of environmental estrogen-like
25 chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochem. Biophys. Res.*
26 *Commun.* 2000; 267:80-84.
27
- 28 Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al.
29 Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central
30 dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the
31 methamphetamine-induced abuse state. *Reprod Toxicol.* 2002; 117(3)639-644.
32
- 33 Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al.
34 Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central
35 dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the
36 methamphetamine-induced abuse state. *Reprod Toxicol.* 2002; 117(3)639-644.
37 (T-290)
38
- 39 Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitumori K, Hirose M.
40 Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the
41 critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in
42 later life. *Arch Toxicol.* 2004 Feb;78(2):97-105. Epub 2003 Oct 1. (T-64)
43
- 44 Takahashi O, and Oishi S, Disposition of orally administered
45 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the
46 placental transfer to fetuses. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:931-935
47 (K-30)
48
- 49 Takahashi S, Chi X-J, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K et al.
50 Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon- α in human
51 R5a cells. *Mut. Res.* 2001; 490:199-207.
52
- 53 Takahata J, Tamakawa K, Takahashi Y, Seki T, Tsuda A, Nohmi T et al.
54 Mutagenicity of environmental chemicals. II. Bisphenol A. *Sendai-shi Eisei*
55 *Kenkyushoho* 1990; 20:245-247.
56
- 57 Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M et al. Estrogen

- 1 receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation
2 mouse embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 270:918 - 921. (H-1)
3
- 4 Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship
5 between androgen and the endocrine disruptor bisphenolA in normal women
6 and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004 Apr;51(2):165-9. (H-8)
7
- 8 Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in
9 juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and
10 nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003 Aug 28;143(3):261-70. (T-67)
11
- 12 Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2007)
13 Effects of pre- and neonatal exposure to bisphenol A on murine brain
14 development. *Brain Develop.* 2007. 29 :352-356. (T-103)
15
- 16 Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. Genotoxic effects of environmental
17 estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutat Res.* 2008; 649(1-2):114-125.
18
- 19 Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS.
20 Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development
21 of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005,
22 102(19):7014-7019. (T-19)
23
- 24 Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J. Normal sexual
25 development of two strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A.
26 *Toxicol Sci.* 2002. 68(2): 339-348. (T-69)
27
- 28 Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I et al.
29 Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the
30 LC-MS/MS method. *Toxicology.* 2006 Sep 21;226(2-3):208-17. Epub 2006 Jul
31 7.(K-34)
32
- 33 Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al.
34 Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the
35 diet to CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 2002; 68(1):121-146. (T-70)
36
- 37 Tyl RW, Myers CB, Marr MC. Two-generation reproductive toxicity evaluation
38 of bisphenol A(BPA;CAS No.80-05-7) administered in the feed to CD-1® Swiss
39 mice(modified OECD 416). Research Triangle Park(NC):RTI International
40 Center for Life Sciences and Toxicology. 2007.
41
- 42 Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al.
43 Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in
44 CD-1(Swiss) mice. *Toxicol. Sci.* 2008; 104(2):362-384. (T-21)
45
- 46 Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H, Bolt H M. Toxicokinetics of bisphenol
47 A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch.*
48 *Toxicol.* 2000; 74:431-436.
49
- 50 van Joost T, van Ulsen J, van Loon LA. Contact allergy to denture materials in
51 the burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis.* 1988 Feb;18(2):97-9. (H-22)
52
- 53 Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure
54 to bisphenol A(BPA). *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):139-77. Epub 2007
55 Jul 31. Review. (H-10)

- 1
2 Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A
3 and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine
4 disruption. *Endocr Rev.* 2009 Feb;30(1):75-95. Epub 2008 Dec 12. Review.
5 (H-11)
6
7 Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics
8 of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem.*
9 *Res. Toxicol.* 2002; 15:1281-1287. (K-36)
10
11 vom Saal F, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC et al. A
12 physiologically based approach to the study of bisphenol A and other
13 estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm
14 production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health.*1998; 14:239-260. (T-22)
15
16 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto
17 AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the
18 mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect.* 2007;
19 115:592 – 598. (T-306)
20
21 Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C et al. Prenatal phenol
22 and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008
23 Aug;116(8):1092-7. (H-17)
24
25 Xu, X., Liu, Y., Sadamatsu, M., Tsutsumi, S., Akaike, M., Ushijima, H., and Kato,
26 N. Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male
27 pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its
28 responsive gene. *Neurosci. Res.* 2007. 58:149-155. (T-104)
29
30 Yamasaki K, Sawaki M, Takatsuki M. Immature rat uterotrophic assay of
31 bisphenol A. *Environ. Health Perspect* 2000; 108:1147-1150.
32
33 Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka M., Takatsuki M.
34 Comparison of Reporter Gene Assay and Immature Rat Uterotrophic Assay of
35 Twenty-three Chemicals. *Toxicology.* 2001; 170:21-30.
36
37 Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R,
38 Fujimoto S. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in
39 the early second trimester. *Reprod Toxicol.* 2002 Nov-Dec;16(6):735-9. (H-18)
40
41 Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. Urinary concentrations of
42 bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect and
43 endocrine-related health effects. *Environ Mol Mutagen.* 2006 Oct;47(8):571-8.
44 (H-19)
45
46 Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, Ikushiro S et al.
47 Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of
48 UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem J.* 1999 Jun
49 1;340 (Pt 2):405-9. (K-41)
50
51 Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A.
52 Maternal exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development
53 of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. *J*
54 *Reprod Dev.* 2004 Jun;50(3):349-60. (T-77)
55
56 CERi (化学物質評価研究機構) 内分泌攪乱物質の高精度スクリーニング試験方法

- 1 の開発及びデータ基盤整備 平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構
 2 委託業務 2000
 3
 4 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
 5 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
 6
 7 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
 8
 9 経済産業省 ビスフェノール A の有害性評価 2002
 10
 11 経済産業省 化学工業統計年報 平成 18 年版
 12
 13 経済産業省 化学工業統計年報 平成 19 年版
 14
 15 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
 16 18 号により改正、衛化第 9 号にて通知)
 17
 18 産業中毒便覧 (H-23)
 19
 20 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 Bisphenol
 21 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 1994;
 22 112:89-96.
 23
 24 IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2000
 25 <http://www.nihs.go.jp>
 26
 27 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
 28 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
 29 丸善株式会社 2005
 30
 31 日本産業衛生学会 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌 2001; 43:95-119.
 32
 33 通商産業公報 1977
 34
 35 通商産業省 平成 10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 1999
 36