

NCTR/FDA Research on BPA: Integrating pharmacokinetics in rodent and primate species, rat toxicology studies, human biomonitoring, and PBPK modeling to assess potential human risks

DANIEL R. DOERGE

**U.S. Food and Drug Administration
National Center for Toxicological Research
Jefferson, AR**

**Research supported by Interagency Agreement
between NTP/NIEHS and NCTR/FDA**

**The opinions presented are those of the author
and not the U.S. FDA or NTP**

米国食品医薬品庁／国立毒性研究センターにおける
BPAに関する研究

げっ歯類/霊長類における薬物動態、ラットを用いた毒性学的研究、
ヒトでのバイオモニタリング、および
生理学的薬物動態モデルの総合的研究によるヒトへの健康影響評価

ダニエル・ドアージ

米国食品医薬品庁 (FDA)
国立毒性研究センター (NCTR)

ジェファーソン、アーカンソー

- 本研究は、NTP/NIEHとNCTR/FDAの機関間合意によって行われました。
- 本講演で述べられる意見は、講演者個人の意見であり、アメリカ合衆国、FDAまたはNTPの見解ではありません。

INTRODUCTION

- BPA is a high production volume chemical used for polycarbonate plastic and epoxy can liners
- Trace levels widespread throughout the environment (indoor and outdoor)
- Exposure is predominantly through the diet (>90%) since daily intake estimates consistently exceed aggregate excretion reconstructed from urinary biomonitoring measurements
- Potential health effects controversial despite extensive (unprecedented) study
- FDA regulates safety of food contact materials and medical devices

イントロダクション

- ビスフェノールA（BPA）は、ポリカーボネート・プラスチックおよび缶のエポキシ・コーティングに利用される化学物質であり、大量に生産されている。
- 微量のレベルで、屋内外を問わず環境中に広く分布する。
- 1日当たりの推定摂取量は、尿中濃度のバイオモニタリングから換算した総排泄量を常に上回ることから、総暴露量の大半（90%以上）は食品を介していると考えられる。
- かつてないほど多くの研究が行われているにもかかわらず、ヒトへの健康影響の可能性に関しては異論が多い。
- FDAは、食品に接触する材料および製品、並びに医療用具の安全性を規制する。

NCTR/FDA STUDY GOALS

- Expand PK data from mice, rats, monkeys, and humans to create and validate PBPK models that will predict internal exposures to BPA in target tissues of adults, fetuses, and babies from food contact materials and medical devices.
- Conduct large-scale rat studies under strictly controlled conditions with a multiplicity of doses in the low dose region administered throughout all lifestages to create comprehensive toxicological evaluations of BPA.

NCTR/FDA 研究の目標

- マウス、ラット、サル、およびヒトで得られた薬物動態データを発展させることにより、成人、胎児および幼児の標的組織におけるBPA内部暴露を予測できるような生理学的薬物動態モデル（PBPK モデル）を構築し実効性を確かめる。
- BPAの毒性学的総合評価を確立するために、厳密にコントロールされた条件下で、ラットに低濃度領域で異なる複数の用量を生涯投与する大規模実験を実施する。

OUTLINE

- Analytical Methodology
- Adult PK – rodents & primates
- Persistence – serum and tissues
- Neonatal PK – rodents & primates
- Pregnant/Fetal PK – rodents & primates
- Human PK
- Human urine and blood biomonitoring
- BPA 90-d toxicity evaluation in SD rats
- Risk assessment process

講演概要

- 分析方法
- 成体における薬物動態－げっ歯類および霊長類
- 残留性－血清及び組織
- 新生児における薬物動態－げっ歯類および霊長類
- 妊娠動物／胎児における薬物動態－げっ歯類および霊長類
- ヒトにおける薬物動態
- ヒトの尿中および血液中バイオモニタリング
- SDラットを用いたBPA90日暴露の毒性評価
- リスク評価のプロセス

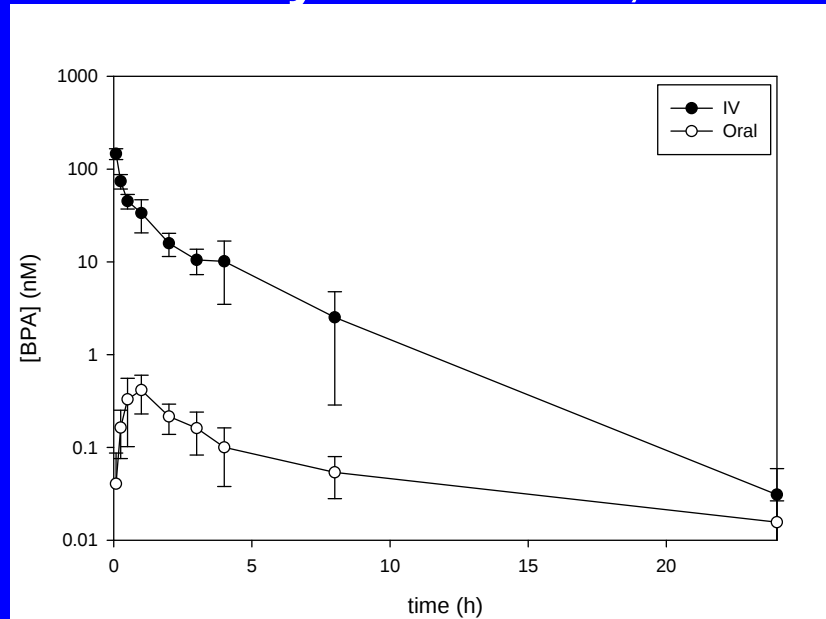
Analytical Methodology

- LC/MS/MS (sensitivity and selectivity)
- ^{13}C -labeled IS (isotope dilution)
- Method validation and QC
- Native BPA can contaminate any step in sample handling chain (plastics, dust, solvents,...)
- Same problem for other ubiquitous environmental trace contaminants – phthalate diesters, dioxins, ...
- Isotopically labeled d6-BPA dosing material
- LOD 0.004-0.2 nM serum; 0.4 pmol/g tissue
- Common experimental design – 100 $\mu\text{g/kg}$ bw oral and IV dosing for inter-species comparisons
- Aglycone (parent compound = active) and Phase II conjugates (inactive)

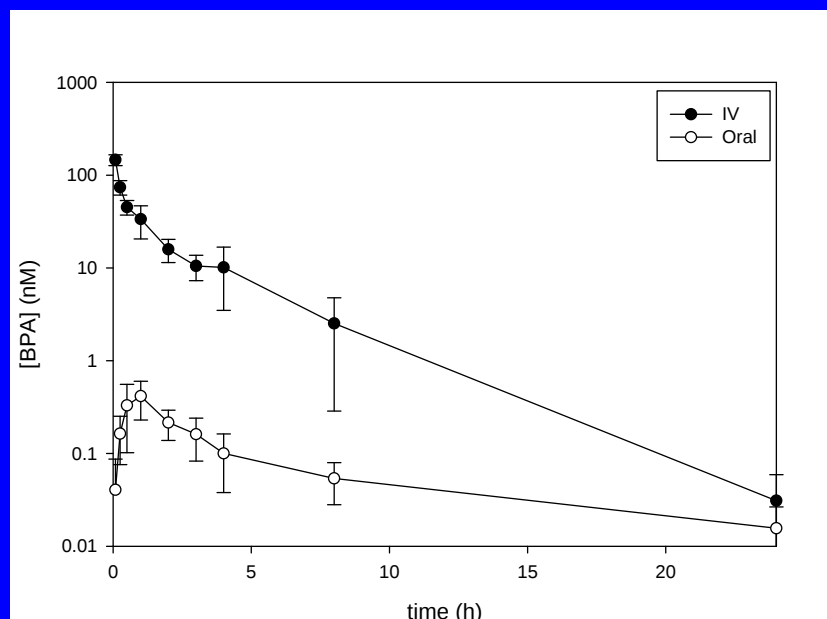
分析方法

- 液体クロマトグラフィー／質量分析／質量分析 (感度と選択性)
- ^{13}C -標識アイソトープ (アイソトープ希釈)
- 方法の有効性確認とクオリティー・コントロール
- 天然BPAは、どの試料操作過程でも混入する
(プラスチック、ほこり、溶剤など)
- 偏在する他の微量環境汚染物質も同じ問題を持つ
(フタル酸ジエステル、ジオキサン類など)
- アイソトープ標識 d 6 –BPAの入った材料
- LOD 血清 0.004-0.2 nM, 組織 0.4 pmol/g
- 共通な試験計画：
100 $\mu\text{g/kg}$ bw 経口および静脈内投与で、種差を解析する
- アグリコン (親物質・活性あり) および第II相抱合体 (不活性)

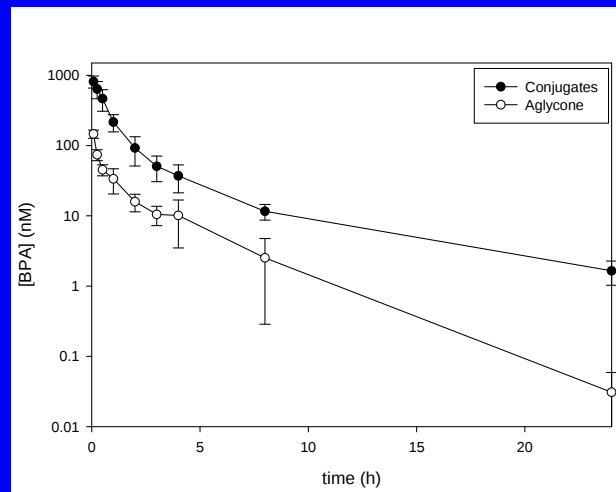
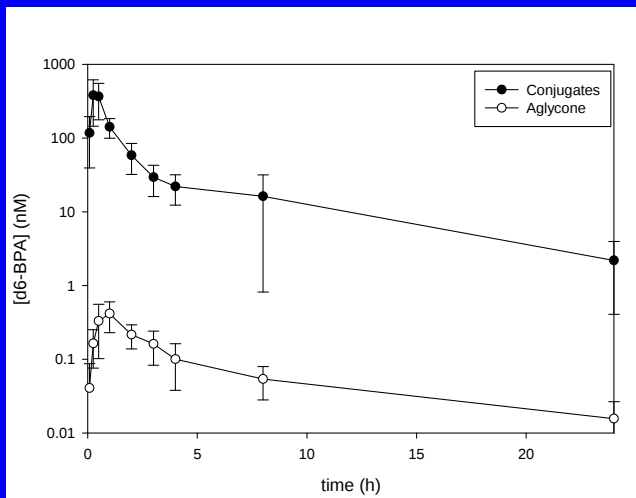
Oral Bioavailability of BPA in Adults Is Low (<1% in **Monkey** and Mouse; <3% in Rat)



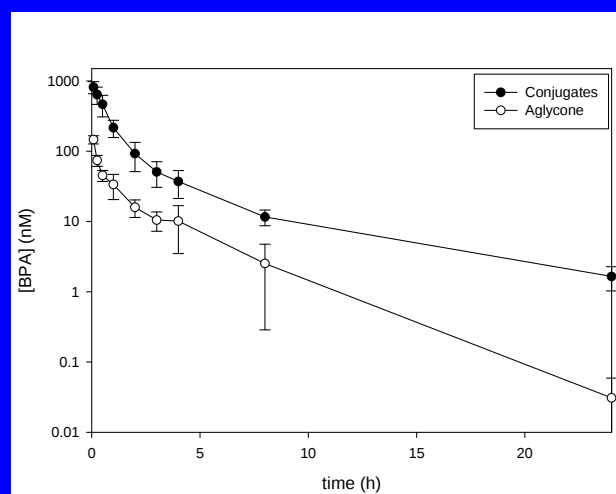
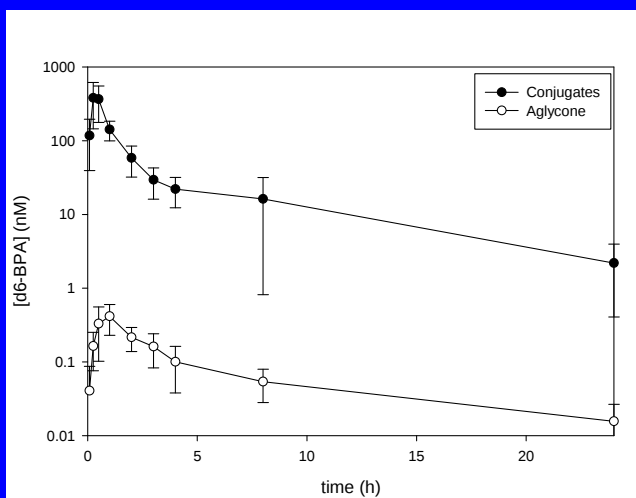
成体動物に経口投与されたBPAの生態利用度は低い
マウス、サル <1%, ラット <3%



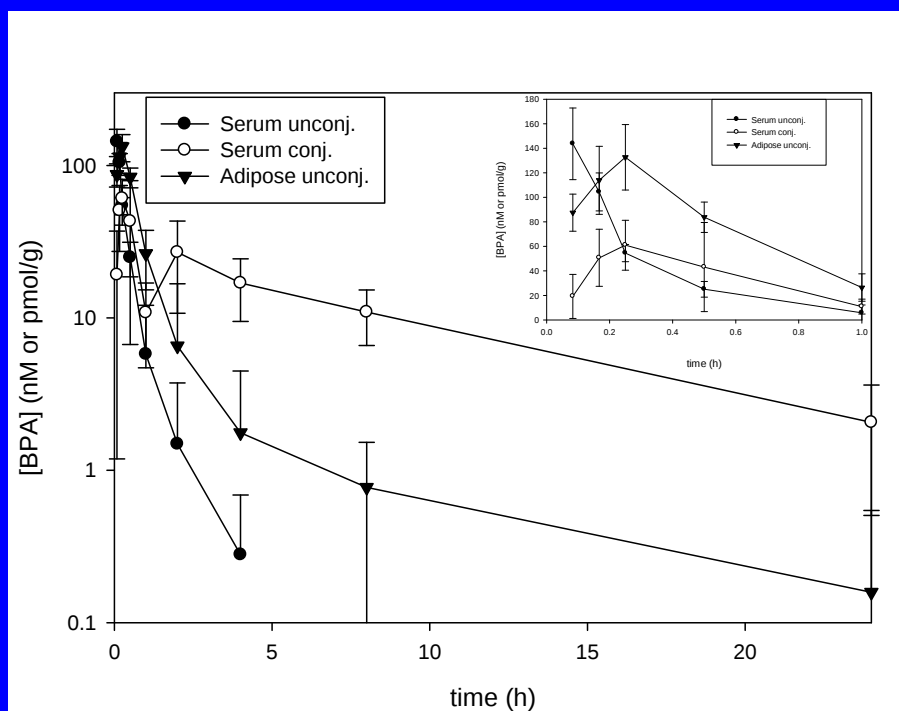
BPA is Extensively Conjugated in Adult Monkeys After Oral and IV Administration



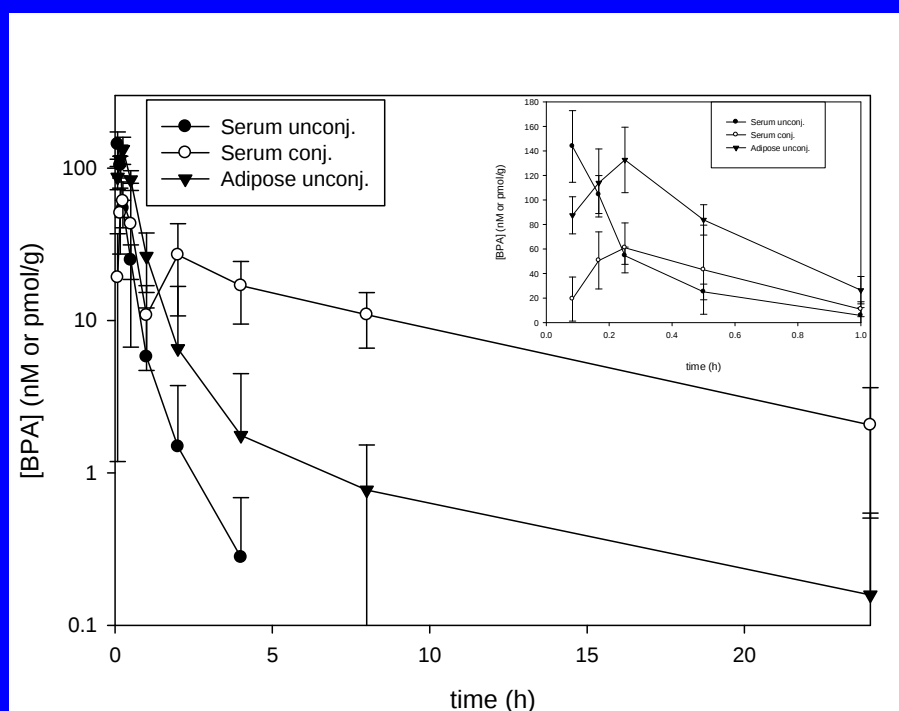
サル成体に経口および静脈内投与された
BPAは活発に抱合体を形成した



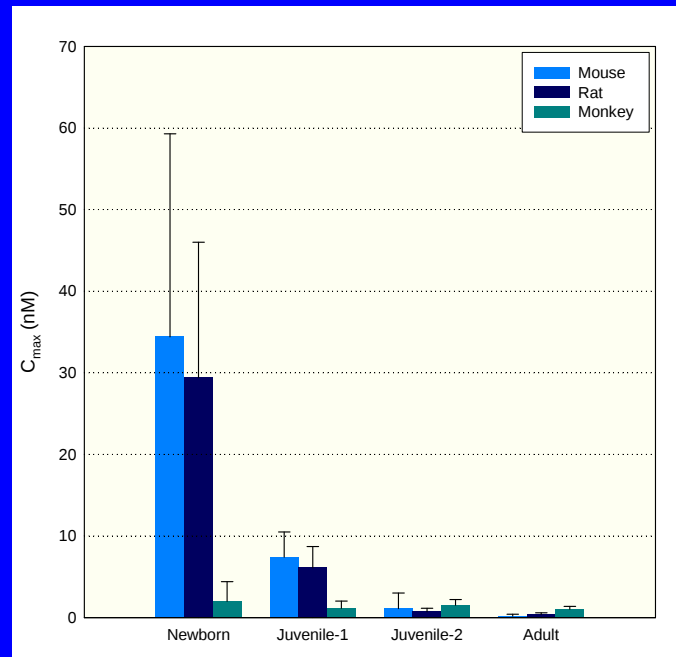
BPA Is not Persistent in Serum or Adipose Tissue from Adult CD-1 Mice (IV)



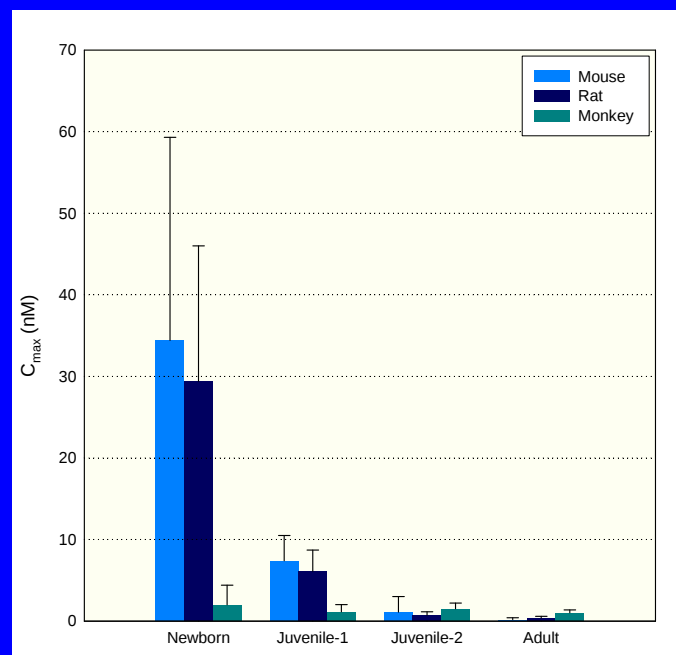
成体CD-1マウス（静脈内投与）の血清または脂肪組織にBPAは残留しない



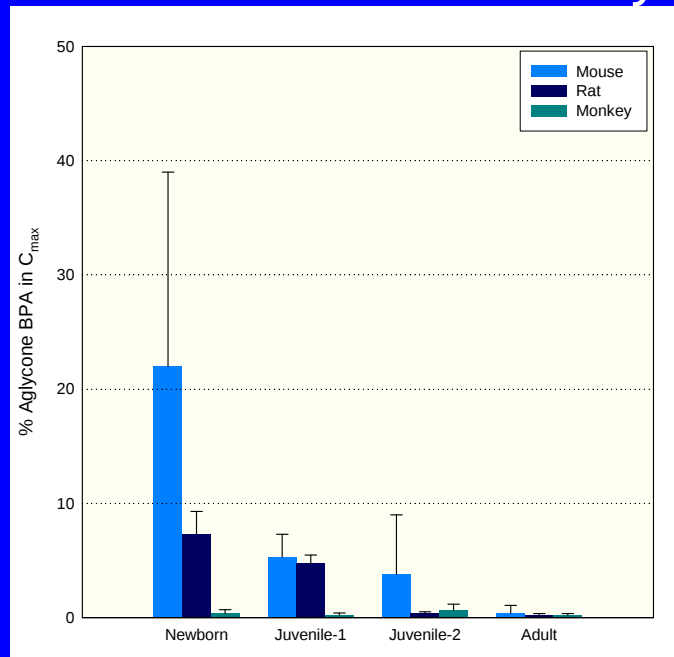
$C_{\max}$ for Oral BPA Decreases with Post-natal Age in Rodents, but not Monkeys



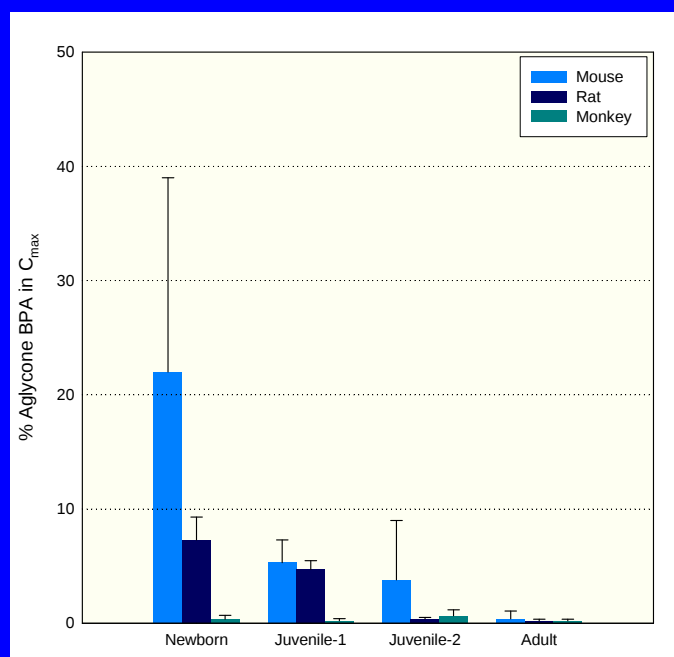
経口投与されたBPAの $C_{\max}$ は、げっ歯類では生後の年齢とともに減少するが、サルでは減少しない



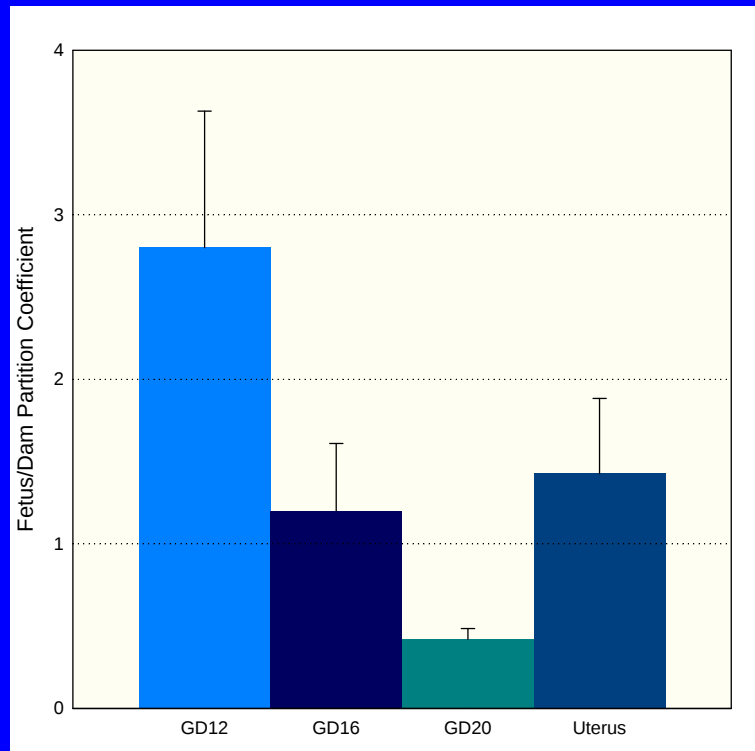
Phase II Metabolism Increases with Post-natal Age in Neonatal Rodents, but not Neonatal Monkeys



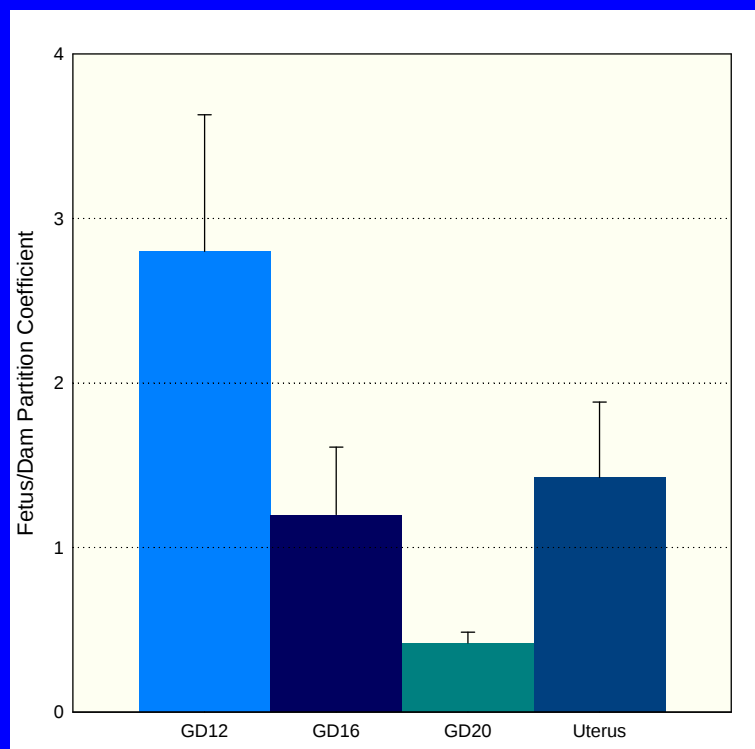
第Ⅱ相代謝は、げっ歯類新生児では生後年齢とともに上昇するが、サル新生児では上昇はない。



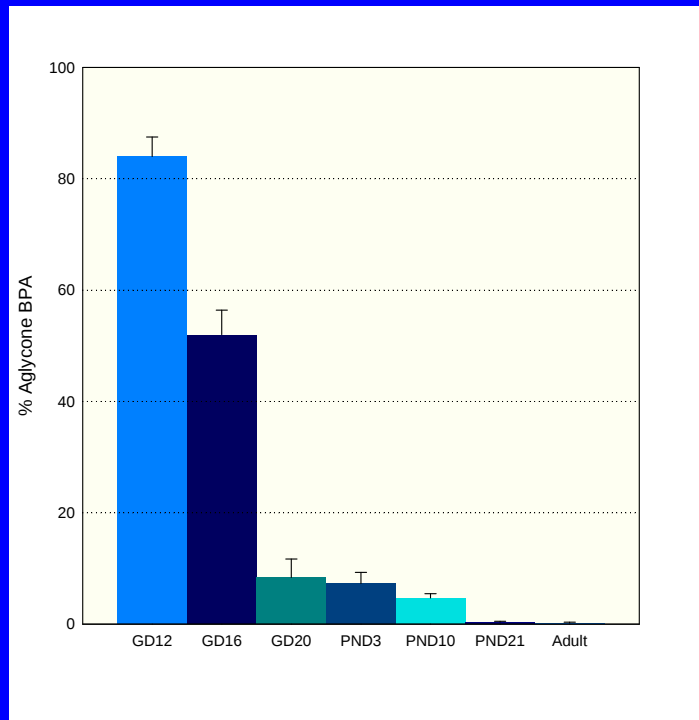
Fetal Rat Exposures to BPA are Similar to Other Maternal Tissues and Decrease with Gestational Age



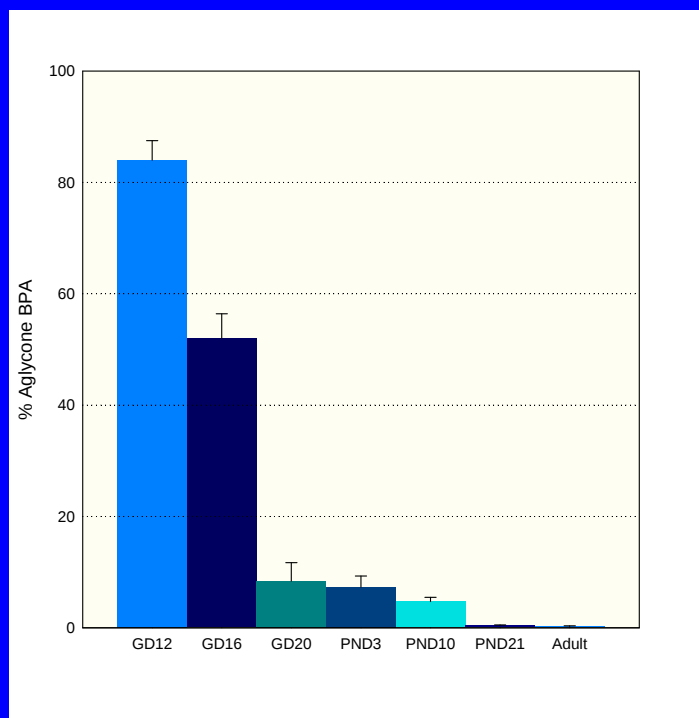
ラット胎児のBPA 暴露量は、母体の他の組織と類似し、
妊娠期間とともに低下する



Rat Phase II Metabolism of BPA Increases Throughout Perinatal Period



ラットのBPA第Ⅱ相代謝は、周産期に上昇する



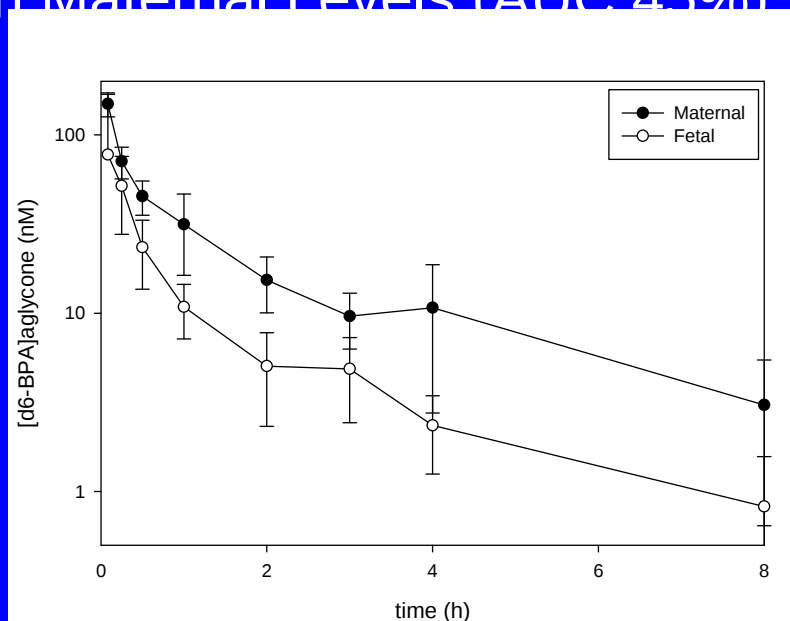
Simultaneous Maternal/Fetal BPA PK in Rhesus Monkeys

- IV bolus administration of d6-BPA to mother @100 $\mu\text{g/kg}$ bw
- GD 121-139 out of 164 d term
- Simultaneous blood sampling from maternal and fetal circulation
- Measurements of d6-BPA in maternal and fetal serum, amniotic fluid, and placenta

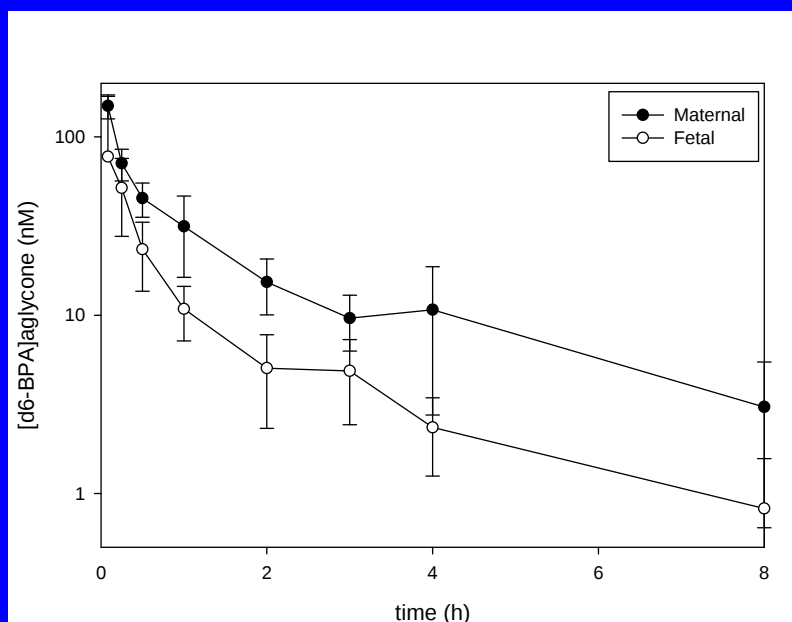
アカゲザルの母動物／胎児同時のBPA 薬物動態

- d 6-BPA 100 $\mu\text{g/kg}$ bw を母動物に静脈内急速投与する
- 妊娠121-139 日／164 日の妊娠期間中
- 母動物と胎児の循環血から同時に採血する
- 母動物、胎児の血清、羊水および胎盤中の d 6-BPAの測定

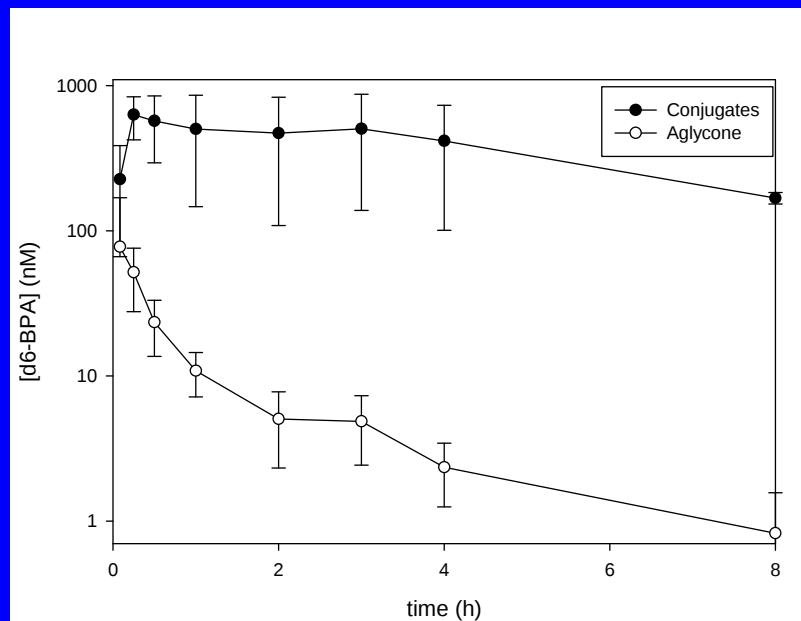
Fetal Monkey Exposures to BPA are Lower than Maternal Levels (AUC 45%)



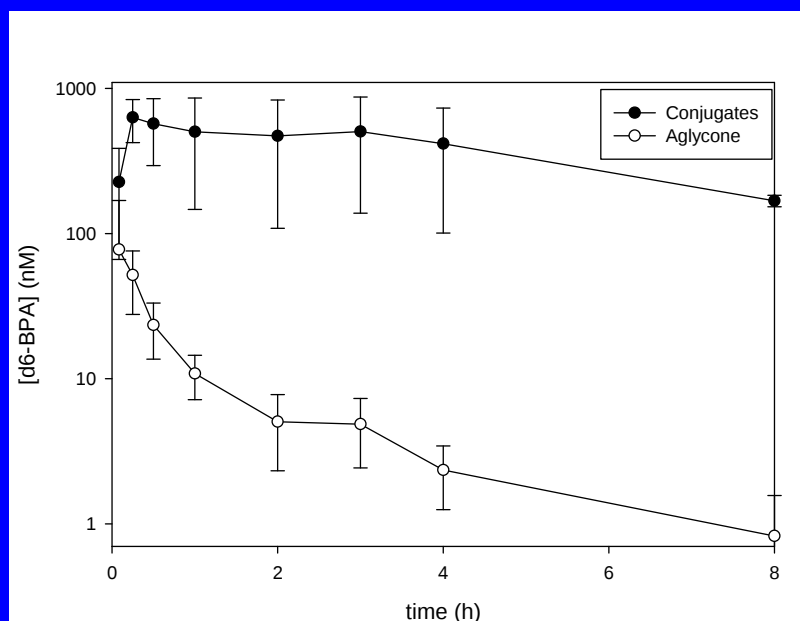
サル胎児のBPA暴露量は母動物の暴露量より低い (AUC 45%)



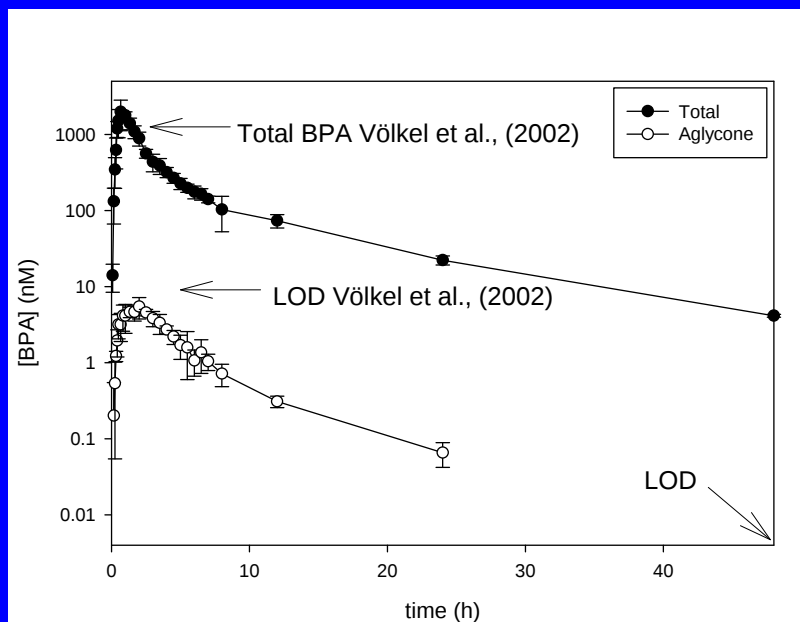
Fetal Aglycone BPA is Eliminated Despite Persistent Levels of Conjugates



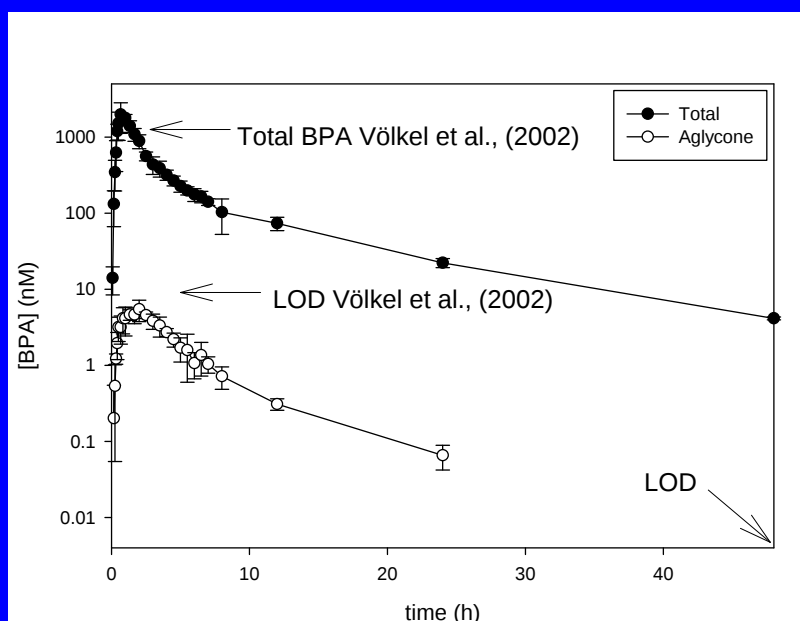
胎児では抱合体は残留するが、
アグリコンBPAは排出される



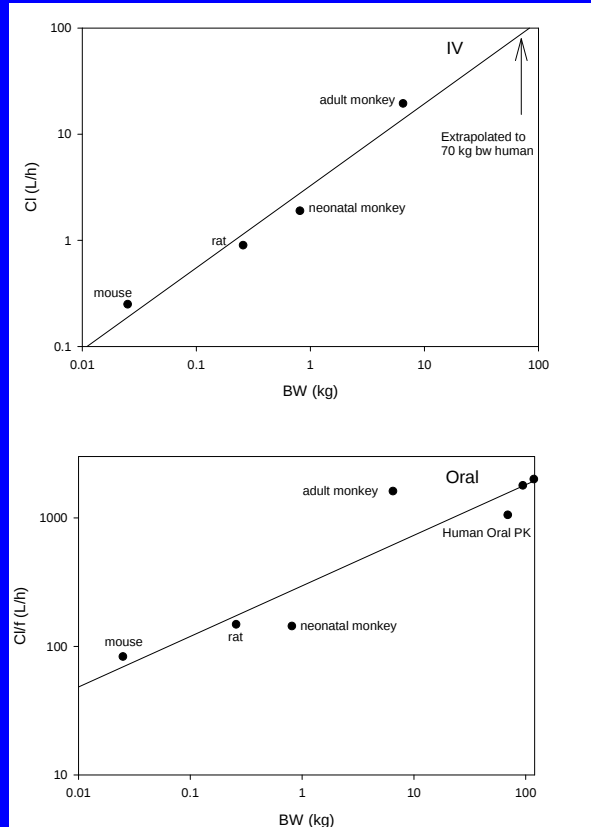
Human Serum Pharmacokinetics of d6-BPA Confirm and Extend Previous Studies



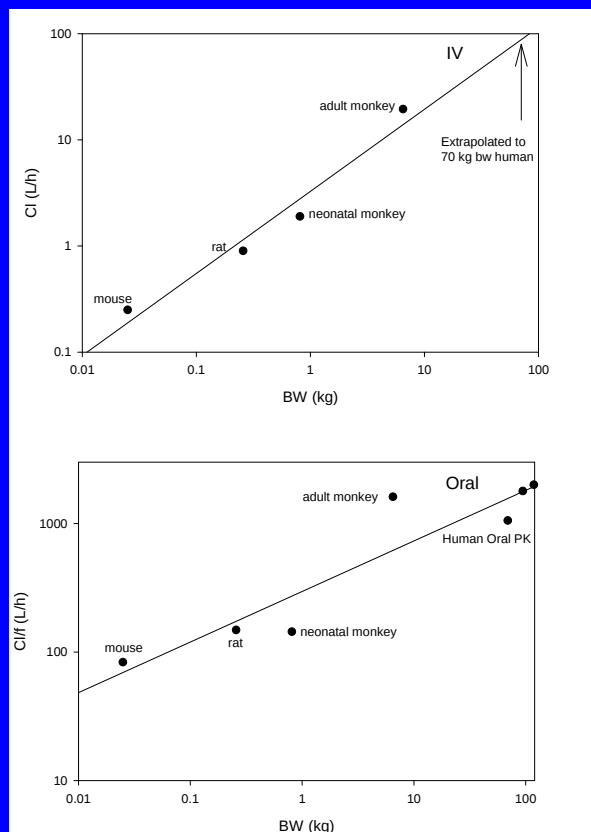
ヒト血清中のd6-BPAの薬物動態は
従来の研究結果と一致し、意味を拡大させる



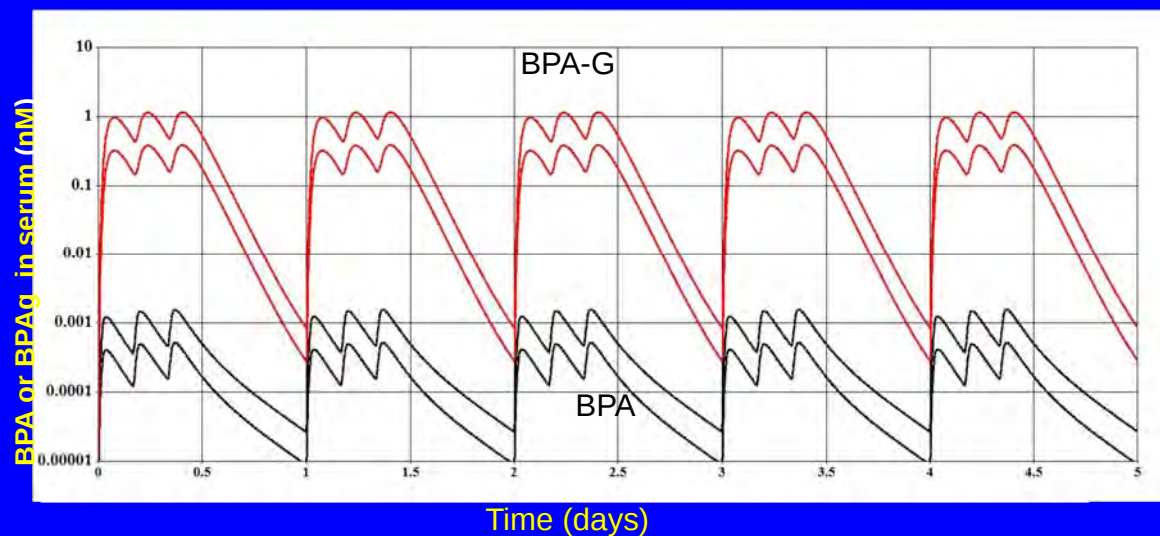
BPA Clearance Values Scale Allometrically Across Rodent and Primate Species



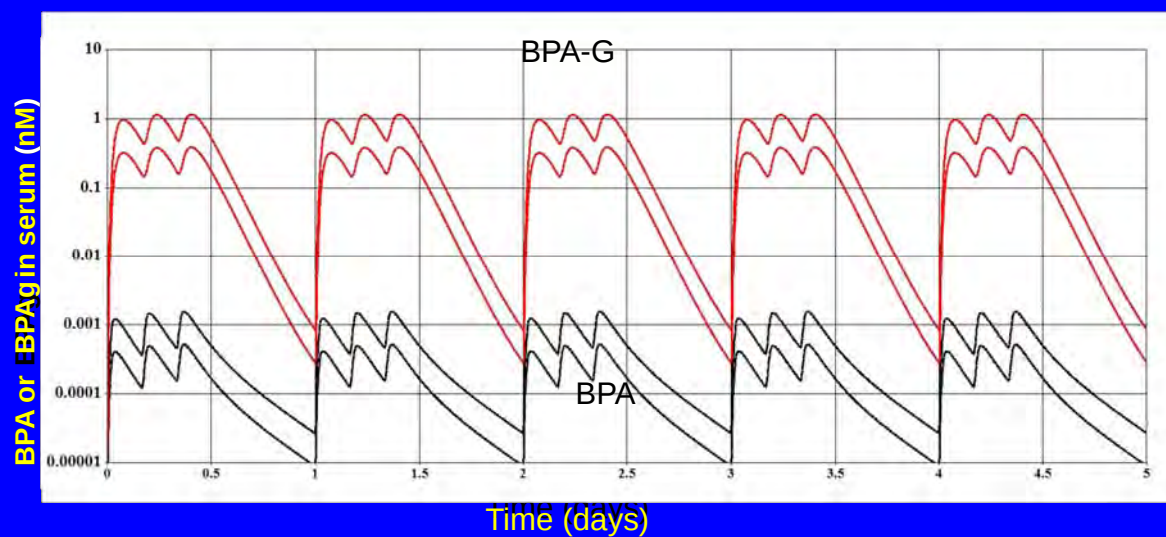
BPAのクリアランス値は、げっ歯類から霊長類まで通してアロメトリ的に増大する



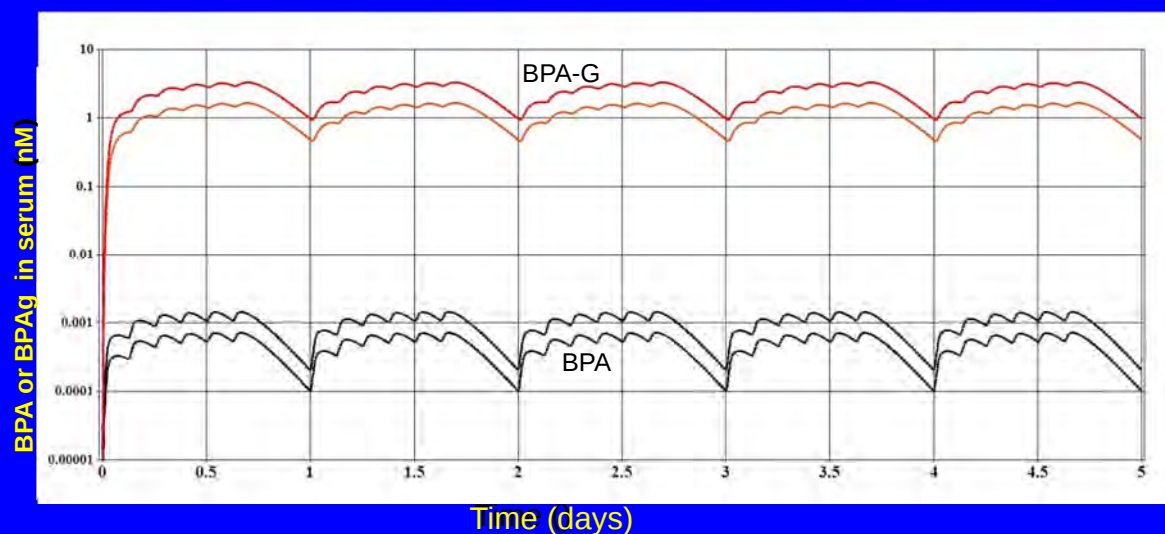
PBPK simulations of BPA ingestion in adults
3 meals, 0.1 (mean) and 0.3 (90th) $\mu\text{g/kg bw/d}$



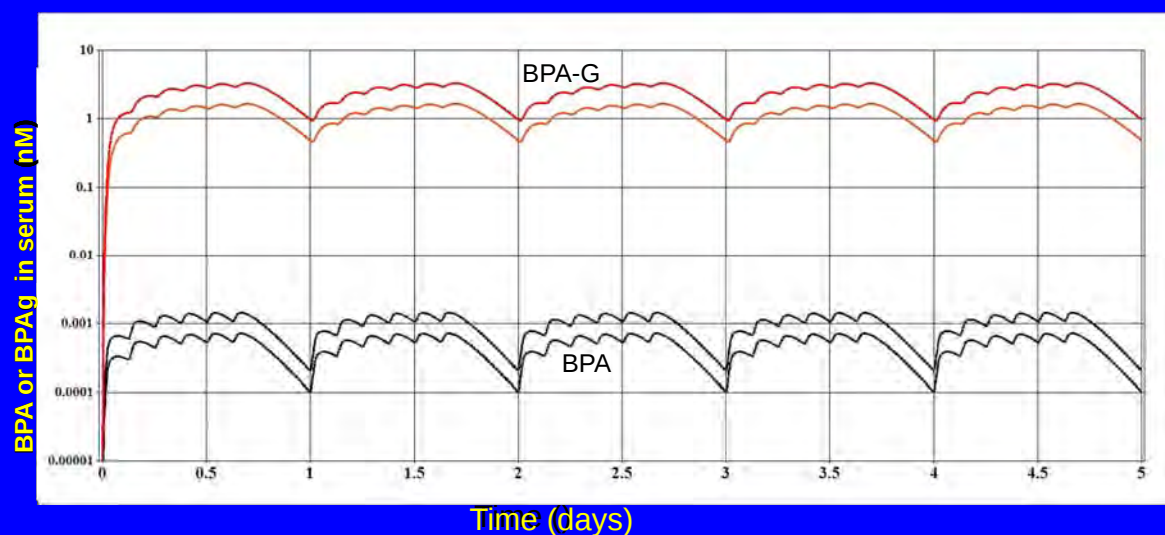
成人におけるBPA吸収のPBPKシミュレーション
3食, 0.1 (平均) および
0.3 (90パーセンタイル) $\mu\text{g/kg bw/d}$



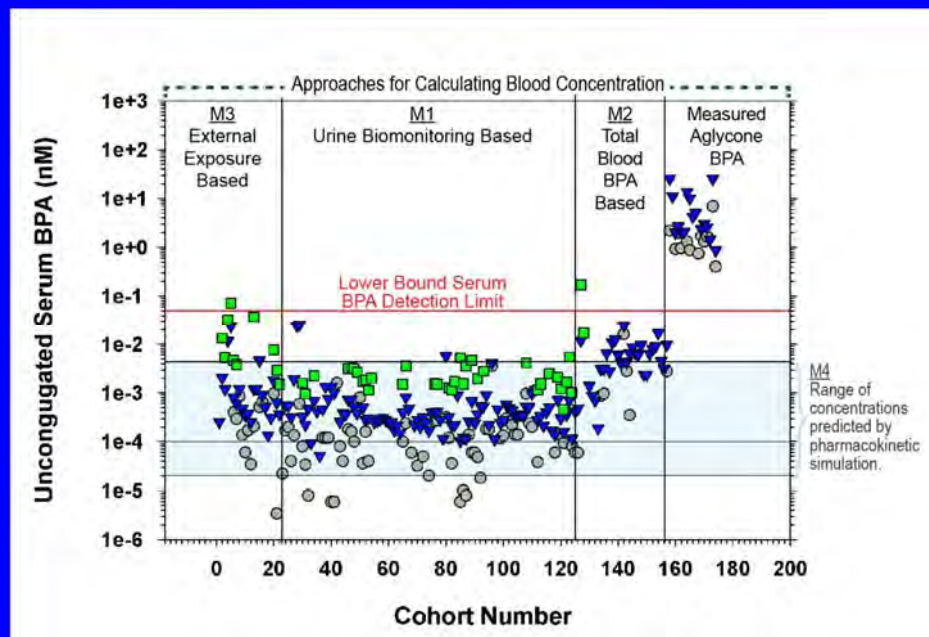
PBPK simulations of BPA ingestion in infants 6 meals, 0.3 (mean) and 0.6 (90th) $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$



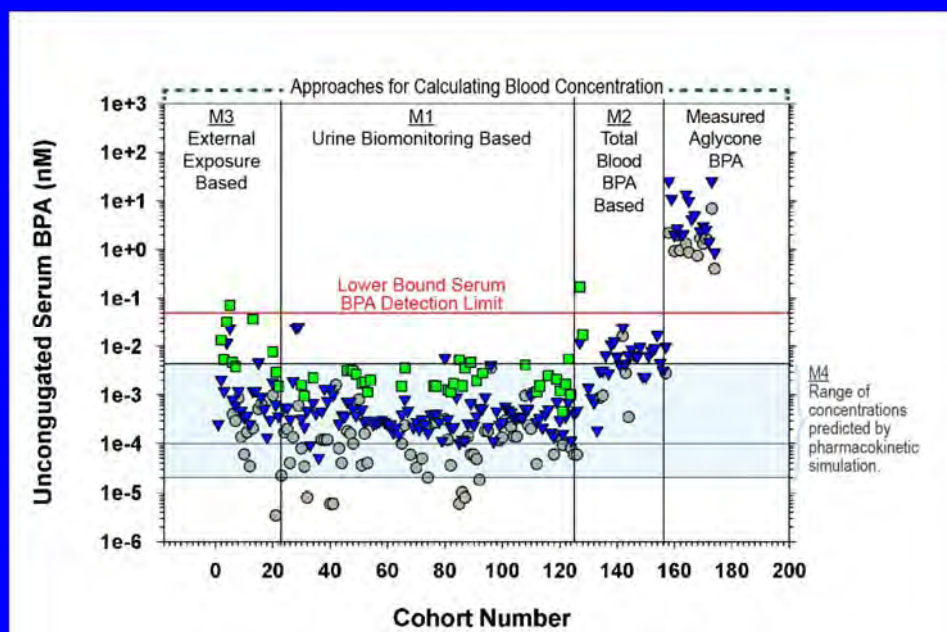
幼児におけるBPA吸収のPBPKシミュレーション 6食, 0.3 (平均) および 0.6 (90パーセンタイル) $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$



Convergence of Theory, Data, and Simulation: Human internal exposure (serum) to BPA is in the pM range (Teeguarden et al., 2013)



理論、データ、シミュレーションの一致
BPAに対するヒト内部暴露量（血清中）は
pMの範囲である
(Teeguarden et al., 2013)



CONCLUSIONS – Methodology

- Analytical methodology critical – sensitivity/specificity, validation, blanks (collection, storage, analysis), QC
- Contamination by ubiquitous **native** BPA haunts measurements in blood and interpretation of human exposures
- Urine less problematic than blood-based measurements (sterile collection, lipid and protein content, volume)
- Urine concentrations of total BPA >> blood (>40-fold)
- Urine-based biomonitoring of total BPA chosen for national exposure estimates of aggregate BPA exposure (NHANES-CDC)

結論：方法について

- 分析方法で重要な点は；検出感度／特異性の兼ね合い、有効性、ブランク（データ収集、蓄積、分析）、クオリティー・コントロール
- 遍在する天然BPAによる汚染は、血中BPA測定、ヒトの暴露量の解釈に影響する
- 尿中濃度の測定は、血中濃度の測定よりも問題が少ない
（無菌的採取、脂質・タンパク質含量、容量）
- 尿中の総BPA濃度は、血液中の濃度より40倍以上高い総BPA暴露量推定法として、尿を基にした総BPAバイオモニタリングが選ばれた（NHANES-CDC）

CONCLUSIONS – Adult PK

- BPA oral bioavailability is low in adults of all species – rapid sequential metabolism in the GI tract and liver
- Systemic Phase II metabolism substantial even after parenteral administration
- Quantitatively excreted – 70% bile/30% urine with EHR in rodents; ~100% urine in primates
- Non-persistent, even in adipose tissue

結論：成体での薬物動態

- 成体に経口投与されたBPAの生態利用度は全ての動物種で低いが、消化管と肝においてはそのあとの代謝は速い。
- 非経口投与された場合も、全身で第Ⅱ相代謝を受ける。
- 定量的な排泄：
げっ歯類では70%が胆汁中に、30%がEHRと共に尿中に排泄される。霊長類では、100%まで尿中に排泄される。
- 脂肪組織中にも蓄積されない。

CONCLUSIONS – Perinatal PK

- Phase II metabolism is deficient at birth in rodents and produces ~10-fold higher internal exposures vs. primates
- Neonatal rodents are predicted to be more sensitive than primates based on internal exposure
- Fetal exposures are $\leq$ maternal levels and fetal Phase II metabolism increases throughout gestation
- Placenta - metabolically active tissue (Phase II); no evidence for deconjugation in vivo
- Amniotic fluid levels < maternal serum for both aglycone and conjugates
- Evidence for absence of selective fetal accumulation/deconjugation of aglycone BPA
- Maternal, fetal (placental) Phase II metabolism reduce fetal exposures to aglycone BPA

結論：周産期の薬物動態

- ・げっ歯類は出生時に第Ⅱ相代謝が欠損しており、その結果、霊長類に比べて10倍以上に高い内部暴露をもたらす。
- ・内部暴露を考慮すると、げっ歯類新生児は、霊長類よりも感受性が高いと考えられる。
- ・胎児の暴露量は母体のそれよりも低く、胎児の第Ⅱ相代謝は妊娠期を通して上昇する。
- ・胎盤は、代謝活性（第Ⅱ相）を持つ組織である。生体内の脱抱合反応を示す証拠は得られていない。
- ・アグリコン、抱合体共に、羊水中のレベルは母動物の血清濃度よりも低い。
- ・胎児に、アグリコンBPAの選択的蓄積または脱抱合がないという証拠がある。
- ・母動物、胎児（胎盤）における第Ⅱ相代謝は、胎児のアグリコンBPAへの暴露を減少させる。

CONCLUSIONS - Human Oral PK

- Consistent with previous controlled oral exposure studies in humans and animals
- Low bioavailability; quantitative urinary excretion
- Paired urine and blood analysis shows conjugated BPA is consistently >40-fold higher in urine than serum (aglycone < 1% in both)
- Urinary biomonitoring approach validated and benchmark for identifying blood contamination
- Allometric scaling of systemic clearance values for BPA shows consistent dependence on physiological processes between rodent and primate species
- PBPK modeling approaches validated
- Mean and high level consumption predicted ≤ 1 pM peak levels of aglycone BPA in humans for current intake level

結論：ヒトに経口投与されたBPAの薬物動態

- ・ これまでの人および動物への経口暴露実験の結果と一致する。
- ・ 生態利用度は低く、尿中に定量的に排泄される。
- ・ 尿と血液のペアデータ分析から、尿中の抱合体BPA濃度は常に血清に比べて40倍以上高いことが示されている。アグリコン濃度は、尿・血液いずれにおいても1%未満である。
- ・ 尿バイオモニタリング法は、血液コンタミネーションの同定に有効であり、評価基準となる。
- ・ BPAの全身からのクリアランス値のアロメトリー的上昇は、げっ歯類から霊長類まで一致して生理学的プロセスに依存している。
- ・ PBPKモデリング法の有効性が確認された。
- ・ 平均的および高い食物消費量から予測されるヒトのアグリコンBPAの摂取量は、最大でも 1 pM以下である。

BPA Toxicology Studies: Research-Scale vs. Guideline-Compliant

- Common criticisms of many research-scale studies reporting low dose effects of BPA include limited dose range, limited animal numbers, inappropriate statistics, lack of control/reporting of background BPA and dietary soy phytoestrogens, lack of internal dosimetry measurements, inappropriate routes of administration
 - Commonly not examining endpoints considered as evidence for adverse effect in risk assessments
- Guideline-compliant studies of dietary BPA in rats and mice (e.g. Tyl et al., 2002, 2008) do not suffer from many of these deficiencies
 - No internal dosimetry or diet measurements
 - Significant attenuation of dose administered through milk at critical developmental period for pups
 - Human exposure of concern involves direct consumption by infants

BPAの毒性学的研究： 研究の規模 対 ガイドラインの遵守

- 低用量BPAの影響を報告している多くの研究に対して、用量範囲が限られている、動物の数が限られている、統計処理が不適當、コントロール/バックグラウンドBPA値、食事中的大豆植物エストロゲン値が無い、internal dosimetry (内部用量相關データ)が不足、不適切な投与方法、など共通した批判がある。
 - リスク評価で有害影響の証拠と考えられるエンドポイントについて調べていない。
- ラットおよびマウスを用いた食事中BPAに関するガイドラインに適合した試験（例；Tyl et al., 2002,2008）は、以下の不足点がない。
 - Internal dosimetry (内部用量相關データ)または食事中的測定が無い
 - 児動物の発達上重要な期間に母乳を介して投与される用量が有意に減少
 - 懸念されるヒトの暴露には、食物を介した幼児への直接的な摂取が含まれる。

Rationale for Studies Conducted Under FDA- NCTR/NIEHS-NTP Interagency Agreement

- Rat model – NCTR Sprague-Dawley (SD)
 - Appropriate animal model for testing has been a subject of controversy
 - Low dose BPA effects reported in literature in SD rats from multiple sources
 - Previous dietary administration studies had shown sensitivity of NCTR SD rat to dietary EE₂ and genistein in multigenerational reproductive and chronic studies under similar conditions
 - Extensive PK work on BPA completed in this animal
 - SD rat is commonly used in reproductive toxicity testing

FDA-NCTRとNIEHS-NTPの機関間合意のもとに 実施される研究の理論的根拠

- ラットー NCTR Sprague-Dawley (SD)系ーを用いることの妥当性
 - 実験に用いる動物モデルの妥当性は、常に議論の対象である。
 - 低用量BPAの影響について報告している文献では、複数の供給元からのSDラットを用いている。
 - 混餌投与による研究の既報は、類似の条件で行われた多世代生殖試験および慢性試験において、食餌に含まれるEE₂やゲニステインに対してNCTR SD ラットが感受性を持っていることを示している。
 - BPAの薬物動態について広範な研究がこの動物を用いて実施されている。
 - SDラットは、生殖毒性の試験によく用いられる。

BPA Subchronic (90-d) Study Design Elements (Delclos et al., 2104; Churchwell et al., 2014)

- Treatment groups
 - 7 Equally spaced BPA doses in “low” dose range (2.5, 8, 25, 80, 260, 840, 2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
 - 2 high BPA doses (100,000 and 300,000 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
 - Two doses of reference estrogen, EE2 (0.5 and 5.0 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
 - Doses selected based on previous dietary study
 - Vehicle (0.3 % carboxymethylcellulose) and naïve controls
 - n ~ 20 litters per dose group (18 – 23)
- Gavage dosing of dams from GD 6 until parturition
 - Direct oral gavage of pups from PND 1
 - Extensive evaluation of internal dosimetry (controls, BPA, and EE2; endogenous steroid hormones)
 - Combined genistein and daidzein < 2 ppm in diet
 - BPA cutoff 5 ppb in diet
 - Drinking water, cage materials, bedding, vehicle also analyzed

BPA 亜急性（90日投与）試験計画の要素 (Delclos et al., 2104; Churchwell et al., 2014)

- ・ 投与グループ
 - 低用量BPAを等間隔の7用量で投与
(2.5, 8, 25, 80, 260, 840, 2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
 - 高用量BPAを2用量で投与 (100,000 and 300,000 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
 - 対照としてエストロゲンとEE2を2用量で投与
(0.5 and 5.0 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
 - ・ 投与量は既報の混餌投与試験に基づいて選択
 - 投与対象群 (vehicle) (0.3 % カルボキシメチルセルロース) および無投与群 (naïve controls)
 - 例数：各用量群およそ20腹 (18 - 23腹)
- ・ 母動物に妊娠6日から分娩まで強制経口投与
 - 児動物に生後1日から直接強制経口投与
 - Internal dosimetry (個体内指標との用量相関) の広範な評価(コントロール, BPA, and EE2; 内因性ステロイドホルモン類)
 - ゲニステイン・ダイゼイン混合投与：食餌中< 2 ppm
 - BPA カットオフ値：食餌中 5 ppb
 - 飲料水、ケージ材料、ベッド材料、vehicle についても分析

BPA 90-d Study Design Elements

- Measured serum levels of test compounds at $\sim C_{\max}$ [30 – 60 min after dosing] at PND 4, 21, and 80
- Focus on histopathology and clinical chemistry for reproductive endpoints, but included additional endpoints to cover some reported BPA effects outside reproductive tract (e.g., insulin, glucose, adipose tissue, heart)
- Primary interest was BPA $\leq 2,700 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Statistical comparisons to vehicle conducted in subgroups
 - Naïve versus vehicle
 - EE2 versus vehicle
 - Low dose BPA versus vehicle
 - High dose BPA versus vehicle

BPA90日投与試験計画の要素

- ・ 被験物質の血清濃度を $C_{\max}$ 近辺で測定した。
[生後4, 21, 80日に投与後30–60分で測定]
- ・ 生殖に関連するエンドポイントの病理組織学および臨床化学に焦点を当てるが、生殖器系以外へのBPAの影響が報告されている他のエンドポイント（例；インシュリン、グルコース、脂肪組織、心臓）も対象に含めた。
- ・ BPA $\leq 2,700 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の影響を主に調べた。
- ・ サブグループを用いて投与対照群（Vehicle）の統計学的比較を行った。
 - 無投与群 (Naïve) vs Vehicle
 - EE2 vs Vehicle
 - 低用量BPA vs Vehicle
 - 高用量BPA vs Vehicle

PND 90 Histopathology - Females

- Pathology Quality Assessment Review and Pathology Working Group assessment of slides and study pathologists' findings conducted in 2012
- Significant BPA effects confined to 300,000 µg/kg bw/d
 - Ovaries: cystic follicles, asynchrony, anestrus, antral follicle depletion and corpora lutea depletion
 - Estrous cycle and hormone data consistent with the histology
 - Similar dose-dependent effects with EE2 groups
 - Mammary gland: duct hyperplasia in females
 - Equivocal results at 2,700 and 100,000 µg/kg bw/d

生後90日雌の病理組織学的所見

- ・ 2012年に実施された病理学者による研究結果とスライドについて、病理学的質の評価レビュー病理学作業グループによる評価を実施した。
- ・ 有意なBPAの影響は、300,000 µg/kg 体重/日に限定された。
 - 卵巣：嚢状ろ胞、非同期性、発情休止、胞状卵胞枯渇、黄体枯渇
 - ・ 発情周期およびホルモンデータは病理組織学的所見と一致
 - ・ その影響にはEE2類と同様な用量依存性が認められた
 - 乳腺：雌における乳管過形成
 - ・ 2,700 および 100,000 µg/kg 体重/日 投与群では明確ではない。

Treatment Effects in Males

- BPA had no evident adverse effects in male reproductive organs at any dose
- EE2
 - High dose (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/day)
 - Decreased reproductive organ weights
 - Decreased cauda sperm counts
 - Histologically - depletion of the germinal epithelium in testes and exfoliated germ cells in epididymides
 - Increased adrenal, liver, pituitary, spleen weights, decreased epididymal fat pad weight
 - Both doses (0.5 and 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d)
 - male mammary gland hyperplasia (ductal/alveolar)

雄に対する影響

- ・ BPAはどの用量においてもオスの生殖器官に明確な有害影響を与えない
- ・ EE2
 - 高用量 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/day)
 - ・ 生殖器官の重量の低下
 - ・ 精巣上体尾部精子数の低下
 - ・ 病理組織学的所見：精巣精上皮の枯渇、精巣上体における生殖細胞の剥離、
 - ・ 副腎、肝、脳下垂体、脾臓の重量増加
 - ・ 精巣上体の脂肪体重量の低下
 - 0.5 および 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d の両用量
 - ・ 雄乳腺の過形成(乳管／肺胞)

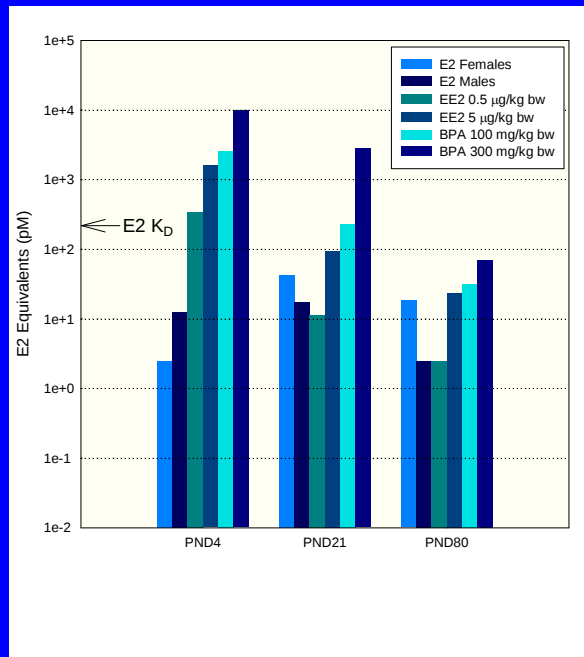
General Summary of 90-d Findings

- EE2
 - Low dose : multiple effects in females, generally less severe than high dose; males not affected except for increased hyperplasia of mammary gland
 - High dose : both females and males affected, with females showing greater response
- BPA
 - Low doses (2.5 – 2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$) : no effects distinguishable from background
 - 100,000 $\mu\text{g/kg bw/d}$ decreased gestational weight gain
 - 300,000 $\mu\text{g/kg bw/d}$: multiple adverse effects in both sexes, some similarities to EE2 (ovarian pathology, aberrant cycles in females), but other toxicity evident (e.g. reduced preweaning survival, reduced body weights in both sexes)

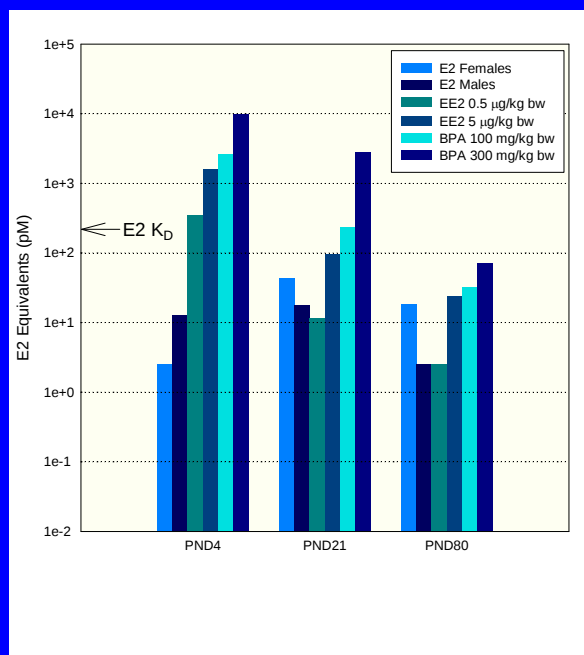
90日投与の結果概要

- ・ EE2
 - 低用量：雌には複数の影響があるが、一般的には高用量ほど重篤ではない。雄では、乳腺の過形成の増加以外に影響はない。
 - 高用量：雌雄ともに影響を受けるが、雌のほうが感受性が高い。
- ・ BPA
 - 低用量(2.5 - 2,700 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日)：バックグラウンドと区別できるような影響はない。
 - 100,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/d 投与で、妊娠中の体重増加が減少する。
 - 300,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日：雌雄ともに複数の有害影響があり、EE2 の影響に類似する影響（例：卵巣の病理所見、雌の異常周期）もあるが、そのほかの明らかな毒性がある（例：離乳期前の生存率の低下、雌雄の体重の低下）。

ER α Binding-Equivalent Dosimetry in 90-d BPA Toxicity Study



BPA 90日投与の毒性試験における ER α 結合能で見た用量相関



Risk Assessment – Combining Human Exposure and Animal Toxicity

- Toxicology testing for regulatory risk assessment specifically includes effects on endocrine-regulated processes as well as organ-specific toxicities and carcinogenicity
- Well-defined perinatal and adult exposures (internal dosimetry)
- Clear link to adversity critical (histopathology)
- BPA acts through estrogenic mechanisms only at the highest dose - 300,000 $\mu\text{g/kg bw/d}$ based on overlap with effects in rats dosed throughout life stages (GD 6-PND 90) with those from reference estrogen and $\text{ER}\alpha$ occupancy dosimetry
- No biologically significant effects from BPA at doses of 2.5-2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$ (NOAEL >2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$)
- U.S. dietary intake (adults/infants) : 0.1/0.3-0.3/0.6 $\mu\text{g/kg bw/d}$ (mean-90th)
- Margin of External Exposure: (infants) >9,000 (mean) >5,000 (90th); (adults) >27,000 (mean) >9,000 (90th)

ヒトへの暴露および動物への毒性を含めたリスク評価

- 規制を目的にしたリスク評価のために行う毒性学的試験は、特に内分泌調節機構に対する影響、臓器特異的毒性および発がん性のテストを含む。
- 明確な周産期および成体暴露量（内部用量相関）
- 有害な影響に明確に関連付けることが重要（組織病理学）
- BPA がエストロゲンの作用機序を介して作用するのは、全生存期間（妊娠6日から生後90日まで）を通じてBPAを投与されたラットと、対照としてエストロゲンを投与されたラットで重なる影響、およびエストロゲン受容体占有の用量相関に基づいて考えられる最高用量、300,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日 のみである。
- BPA 2.5-2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$ では、生物学的に意味のある影響は認められない。（NOAEL >2,700 $\mu\text{g/kg bw/d}$ ）
- アメリカ合衆国の食事による摂取量（成人／乳児）：
 - 0.1/0.3-0.3/0.6 $\mu\text{g/kg bw/d}$ （平均-90パーセンタイル）
- 外部暴露のマージン：
 - （乳児） >9,000（平均）>5,000（90パーセンタイル）
 - （成人）>27,000（平均）>9,000（90パーセンタイル）