

有害性評価書

Ver. 1.1

No.4

4,4'-イソプロピリデンジフェノール

(別名 ビスフェノール A)

4,4'-Isopropylidenediphenol

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-29

CAS 登録番号：80-05-7

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

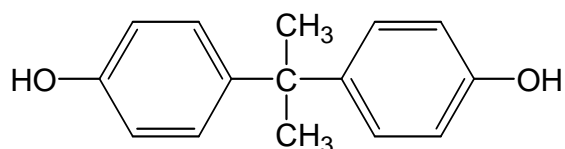
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	1
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	3
4.3.2 その他の排出源	4
4.4 排出経路の推定	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性	5
5.2 水中での安定性	5
5.2.1 非生物的分解性	5
5.2.2 生分解性	5
5.2.3 下水処理による除去	6
5.3 環境水中での動態	6
5.4 生物濃縮性	6

6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性.....	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	10
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 内分泌系への影響.....	10
6.4 環境中の生物への影響 (まとめ).....	13
7. ヒト健康への影響.....	14
7.1 生体内運命.....	14
7.2 疫学調査及び事例.....	16
7.3 実験動物に対する毒性.....	17
7.3.1 急性毒性.....	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	17
7.3.3 感作性.....	17
7.3.4 反復投与毒性.....	18
7.3.5 生殖・発生毒性.....	21
7.3.6 遺伝毒性.....	24
7.3.7 発がん性.....	25
7.3.8 内分泌系への影響.....	26
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	30
文 献.....	32
有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧.....	39
有害性評価報告書外部レビュアー一覧.....	39

1. 化学物質の同定情報

本評価書では物質名としてビスフェノール A を用いる。

- 1.1 物質名 : 4,4'-イソプロピリデンジフェノール
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 4-123
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-29
1.4 CAS登録番号 : 80-05-7
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₁₅H₁₆O₂
1.7 分子量 : 228.29

2. 一般情報

2.1 別名

ビスフェノール A、2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン、4,4'-(1-メチルエチリデン)ジフェノール、BPA

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

フェノール、2,4'-イソプロピリデンジフェノール (一般的な製品)
(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

食品衛生法：溶出基準 2.5 ppm

3. 物理化学的性状

- 外 観: 白色固体 (U.S. NLM:HSDB, 2001)
融 点: 152 ~ 153 (IPCS, 1999)
沸 点: 250 ~ 252 (1.7 kPa) (IPCS, 1999)
引 火 点: 207 (開放式) (IPCS, 1999)

製品としてのポリカーボネート樹脂は、電気・電子、OA・光学用途、シート・フィルム、自動車・機械、医療・保安、雑貨及びアロイ等といった分野で使用される。とくに消費者製品としては、入れ歯、ほ乳びん、食器、健康食品用シェーカー等に使用される。

エポキシ樹脂は塗料（容器等のコーティング）、電気機器（積層版、封止剤等）、土木（コンクリートの補強等）及び接着剤（金属部品の組み立て等）として使用されるが、他の製品での用途情報の詳細は不明である。

表 4-2 ビスフェノールAの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)	詳細
ポリカーボネート樹脂合成原料	71.7	電気・電子、OA・光学用途、シート・フィルム、自動車・機械、医療・保安、雑貨及びアロイ等
エポキシ樹脂合成原料	20.5	塗料（食料缶、飲料缶のコーティング）、電気機器及び土木・接着剤等
ポリエステル樹脂中間体	3.2	-
難燃剤	1.4	-
その他熱硬化剤樹脂	3.2	-
塩ビ樹脂添加剤		現在、代替化が進み供給量は 100 トン以下
その他の樹脂添加剤		インキ樹脂用、添加剤、塗料、接着剤用添加剤、窯業鋳型用バインダー添加剤
感熱紙用顕色剤		現在、代替化が終了し使用されていない
水添ビスフェノール A		-
その他の用途		ブレーキ液の安定剤（ほぼ代替化完了）
合計	100	

(ビスフェノール A リスク評価管理研究会, 2004)

-: データなし

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ)によると、ビスフェノール A は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 3 トン、公共用水域へ 417 kg 排出され、廃棄物として 414 トン、下水道に 31 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

ビスフェノール A は蒸気圧が低いにもかかわらず、環境への排出は大気が最も大きい。これについて、ビスフェノール A リスク評価管理研究会では、届出企業について調査を行っており、その結果、実際には大気へ排出はほとんどなく、今後、正確な算出方法によりデータの精度が向上するだろうと報告している。表 4-3 について、窯業からの大気への排出は、計算方法に基づくもので、実際の製造工程では排ガスはアフターバーナーで燃焼させておりほとんど大気へ排出されないと考えられる。化学工業からの大気への排出は排気装置のバグフィルターで捕集しきれずに大気中に排出された量を算出したものであった (ビスフェノール A リスク評価管理研究会, 2004)。

現時点での PRTR データにビスフェノール A の大気への排出 (合計 約 3 トン) について、表

4-3 及び本文に記載しているが、実際の排出状況としては大気への排出はほとんどないと考え、本評価書では大気への排出は無視できるものとする。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、ビスフェノール A の対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-3 に整理した（経済産業省，環境省，2003a）。届出外排出量からの排出量は推計されていない。

表 4-3 ビスフェノールAの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出排出量合計	
	排出量			移動量		排出計	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物		
窯業・土石製品製造業	2	0	0	0	0	2	69
化学工業	1	0	0	0	354	1	22
金属製品製造業	<0.5	0	0	0	0	<0.5	3
石油製品・石炭製品製造業	0	<0.5	0	0	<0.5	<0.5	3
その他の製造業	0	<0.5	0	0	<0.5	<0.5	2
非鉄金属製造業	<0.5	0	0	0	3	<0.5	<0.5
電気機械器具製造業	<0.5	0	0	0	43	<0.5	<0.5
その他 ¹⁾	0	0	0	31	14	0	0
合計 ²⁾	3 ³⁾	<0.5	0	31	414	3 ³⁾	100

（経済産業省，環境省，2003a）

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

3) 大気中への排出は実際にはほとんどないとする。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001 年のビスフェノール A の製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会，2002a）からビスフェノール A の製造段階における排出量は、水域へ 79 kg と推定される（製品評価技術基盤機構，2004b）。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのビスフェノール A の排出量のほとんどは、製造段階ではなく、樹脂の製造等ビスフェノール A を使用する段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、ビスフェノール A の非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省，環境省，2003b）。

4.3.2 その他の排出源

現在、感熱紙用途の代替化は完了しているが、深澤らにより再生紙工場からの排水中濃度が報告されており（Fukazawa et al., 2002）、過去に使用された感熱紙のリサイクルにより再生紙工場処理された際の排水中、あるいは再生紙そのものにビスフェノール A が混入する可能性がある。ただし明確な関係は不明であり、定量的なデータが得られていないため考慮しない。ま

た、ポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂から未反応モノマーが溶出する可能性があるが、ここでは排出源としては考慮しない。

4.4 排出経路の推定

ビスフェノール A は、大部分が樹脂として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、ビスフェノール A を含む製品（樹脂及び樹脂を使った製品等）を使用する段階からの排出と考えられる。その他からの排出量については定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

PRTR データに基づくビスフェノール A の放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ排出はないとし、水域へ 417 kg 排出され、大気及び土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

ビスフェノール A は、融点が 152~153 の固体であり、蒸気圧は 5×10^{-6} Pa (20) と極めて低く、大気中に長時間留まることはなく重力により沈降されると考えられる (3 章参照)。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ビスフェノール A と OH ラジカルとの反応速度定数が 8.1×10^{-11} cm³/分子/秒 (25 、推定値) である (SRC:AopWin, 2001)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 2~5 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

ビスフェノール A のオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

ビスフェノール A の硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ビスフェノール A には加水分解を受けやすい化学結合はないので、一般的な水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

ビスフェノール A は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量

(BOD) 測定での分解率は0%であり、難分解性と判定されている。なお、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は1%であった (通商産業省, 1977)。

また、OECD テストガイドライン 301D による試験及び修正 Sturm 試験 (OECD テストガイドライン 301B) でも生分解性は認められなかった (GDCh BUA, 1997)。

一方、ビスフェノール A 製造工場付近の河川表流水を用いた生分解試験では、ビスフェノール A は4日間で90%以上が一次分解された (Dorn et al, 1987)。また、馴化汚泥を生物源とするクローズボトル試験では、ビスフェノール A は5日間で63%、28日間で79%が分解された (Bayer AG, 1989)。下水処理場を模した試験設備で馴化汚泥を用いた試験では、58 mg/L、25～30、24時間の条件ではビスフェノール A の72%が分解された (Matsui et al., 1988)。河川水を用いた生分解性試験では、ビスフェノール A は試験開始2～4日後から分解が開始し、二酸化炭素発生量測定による分解率は18日後には平均で76%であった (Klecka, 2000)。

分解経路を調べた実験では、ビスフェノール A は4-ヒドロキシ安息香酸、4-ヒドロキシアセトフェノンなどの分解中間体を経て、二酸化炭素まで分解されることが確認された。ビスフェノール A の約60%が二酸化炭素まで無機化され、約20%が菌体内成分に変換 (資化) され、残りは他の有機物に転換されると推定された (Lobos et al., 1992)。

なお、ビスフェノール A の嫌氣的生分解性については調査した範囲内では報告されていない。

以上から、ビスフェノール A は馴化を行った特定の好氣的条件では生分解されると考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

国土交通省による都市下水処理場での流入下水と処理水の水質調査によれば、下水処理場に流入したビスフェノール A の約96%が除去されることが示されている (国土交通省, 2001)。

以上及び 5.2.2 より、通常の下水処理による除去は分解と活性汚泥への吸着によるものと考えられる。

5.3 環境水中での動態

ビスフェノール A は、融点が152～153の固体であり、蒸気圧は 5×10^{-6} Pa (20) と極めて低く、水溶解性 (120 mg/L, 25) も小さく、ヘンリー定数は 9.28×10^{-7} Pa·m³/mol (25、推定値) と極めて小さい (3章参照)。ビスフェノール A の土壌吸着係数 K_{oc} (314 と 1,524, 3章参照) から土壌には吸着されやすいと考えられる。

以上及び 5.2.2 より、環境水中にビスフェノール A が排出された場合は、条件が調えば生分解により除去されると推定される。なお、土壌粒子等に吸着したものは底質に沈降すると考えられる。

5.4 生物濃縮性

ビスフェノール A は化学物質審査規制法のコイを用いた6週間の濃縮度試験で、水中濃度が0.15 mg/L 及び0.015 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ5.1～13.3 及び20未満～67.7 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1977)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

50 mg/L のビスフェノール A は、20 ~ 25 °C、2.5 時間の条件下で活性汚泥に含まれる硝化細菌による硝化作用を 15 ~ 26% 阻害したという報告がある (Wood et al., 1981)。但し、NOEC は求められていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

ビスフェノール A の藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水緑藻セテナストラムの生長阻害に対するビスフェノール A の 72 ~ 96 時間 EC₅₀ は 2.73 ~ 5.5 mg/L であった。

長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした NOEC は、0.32 ~ 3.2 mg/L であった (Alexander et al., 1988; 環境庁, 1999)。

海産珪藻スケルトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ は 1.0 ~ 1.8 mg/L であった (Alexander et al., 1988)。

表 6-1 ビスフェノールAの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23 ± 2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 ハチマシ	2.8	環境庁, 1999
			72 時間 NOEC	生長速度 ハチマシ	5.5 0.32 3.2	
	止水	24 ± 2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 細胞数	2.73	Alexander et al., 1988
			96 時間 NOEC	細胞体積 細胞数 細胞体積	3.10 1.2 1.2 (m)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	18	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 細胞数 加コイル a	1.0 1.8 (m)	Alexander et al., 1988

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の ±20% 以内であったので設定濃度により表示、(m): 測定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ビスフェノール A の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水甲殻類であるオオミジンコの遊泳阻害に対するビスフェノール A の 48 時間における

EC₅₀ と NOEC は、硬度 71 mg CaCO₃/L では 13 mg/L 及び 5.6 mg/L であり、170 mg CaCO₃/L では 10.2 mg/L 及び 4.1 mg/L であり (Alexander et al., 1988; 環境庁, 1999)、硬度による毒性の違いはなかった。21 日間の繁殖阻害を指標とした EC₅₀ と NOEC は、7.5 mg/L 及び 4.6 mg/L であった (環境庁, 1999)。他に、ヨコエビに対する 24 時間、48 時間、10 日間における LC₅₀ は、それぞれ 12.8、5.6、1.5 mg/L であり、時間とともに LC₅₀ は低下し、5 日間以降では一定となった (Watts et al., 2001)。

一方、海産甲殻類のミシッドシュリンプの 96 時間 LC₅₀ と NOEC は、1.1 mg/L 及び 0.51 mg/L であった (Alexander et al., 1988)。

以上の結果から、淡水、海水の無脊椎動物に対して最も強くビスフェノール A の毒性が現れるのは、ミシッドシュリンプであり、その NOEC は 0.51 mg/L である。

表 6-2 ビスフェノールAの無脊椎生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材シノコ)	ND	止水	20 ± 1	170	8.1	48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	10.2 4.1 (m)	Alexander et al., 1988
	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 止水	20 ± 1	71	7.8	48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	13 5.6 (a, n)	環境庁, 1999
		OECD 202 GLP 半止水	20 ± 1	87-88	7.6- 7.9	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	7.5 4.6 (a, n)	
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の 1 種)	3-5 mm	半止水	16 ± 1	ND	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 10 日間 LC ₅₀	12.8 5.6 1.5	Watts et al., 2001
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミシッドシュリンプ)	ND	流水	25 ± 1	塩分濃度 2%	7.5- 8.1	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC 致死	1.6 1.1 0.51 (m)	Alexander et al., 1988

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の ± 20% 以内であったので設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

ビスフェノール A の魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水魚のファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ は、止水条件下で 4.7 mg/L、流水条件下では 4.6 mg/L であり、試験条件による大きな相違はなかった (Alexander et al., 1988)。

メダカに対する 72 時間 LC₅₀ は、成魚で 7.5 mg/L であり、仔魚では 5.1 mg/L であった (Tabata et al., 2001)。海産魚のアトランティックシルバーサイドの 96 時間における LC₅₀ と NOEC は、9.4 mg/L、5.9 mg/L であった (Alexander et al., 1988)。

長期毒性として、ファットヘッドミノーの多世代連続暴露試験で親世代 (F0) の 164 日間 NOEC は致死に関して 0.64 mg/L、雄の成長阻害では 0.16 mg/L であり、次世代 (F1) のふ化阻害に関する NOEC が 0.16 mg/L、2 世代 (F2) では 0.016 mg/L であった (Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001)。また、メダカの産卵数及びふ化数を指標とした NOEC が 0.685 mg/L (Shioda and Wakabayashi, 2000)、メダカの卵から 70 日間暴露した試験の成長を指標とした NOEC が 0.355 mg/L (Yokota et al., 2000) と求められている。

以上の結果から、魚類に対するビスフェノール A の毒性が最も強く現れているのは、ファットヘッドミノーの第 2 世代のふ化阻害であり、その NOEC は 0.016 mg/L である。

表 6-3 ビスフェノールAの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	ND	止水	17 ± 1	85	7.9-8.1	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	4.7 2.26	Alexander et al., 1988
		流水	17 ± 1	85	7.9-8.1	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	4.6 2.28 (m)	
	成魚 122 日齢	流水	25 ± 1	39-59	7.1-7.8	F0 世代 164 日間 NOEC F0 致死 F0 成長(雄) F1 世代 NOEC ふ化阻害 F2 世代 NOEC ふ化阻害	0.64 0.16 0.16 0.016 (a, n)	Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	成魚	OECD 203 GLP 半止水	24 ± 1	44	7.6	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	8.0 5.6 (a, n)	環境庁, 1999
	10-15 か月齢 3.5 ± 0.5 cm	半止水	24 ± 1	ND	ND	21 日間 NOEC ¹⁾ 産卵数、ふ化 数の減少	0.685 (n)	Shioda & Wakabayashi, 2000
	受精卵	流水	24 ± 1	37.2-39.8	7.0-7.6	70 日間 NOEC 成長	0.355 (m)	Yokota et al., 2000
	成魚及び 仔魚 (ふ 化 0 日)	半止水	20	ND	7.0-7.4	72 時間 LC ₅₀ 成魚 仔魚	7.5 5.1	Tabata et al., 2001
海水								
<i>Menidia menidia</i> (アトランティックルバ -サイト)	ND	流水	22 ± 1	塩分濃度 2%	7.9-8.2	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	11 9.4 5.9 (m)	Alexander et al., 1988

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の ± 20% 以内であったので設定濃度により表示、

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 雄 2 週間暴露後、雌と 1 週間ペアリングした。

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内ではビスフェノール A のその他の水生生物（両生類等）に対する毒性の試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではビスフェノール A の微生物（土壌中の細菌や菌類等）に対する毒性の試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内ではビスフェノール A の植物に対する毒性の試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内ではビスフェノール A の動物に対する毒性の試験報告は得られていない。

6.3 内分泌系への影響

ビスフェノール A の環境中の生物に対する内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果を表 6-4 に、*in vivo* 試験結果を表 6-5 に示す。

in vitro 試験においては、ビスフェノール A のエストロゲン受容体 (ER) を介したピテロゲニン（卵黄タンパク質の前駆体）誘導の有無や ER との結合性が検討されており、ニジマスやコイの雄初代培養肝細胞を用いてピテロゲニンの誘導を調べた試験では、その誘導活性は 17 - エストラジオールの 1/10,000 ~ 1/100,000 であった (Pawlowski et al., 2000; Smeets et al., 1999)。またコイの ER を用いた結合試験では、ビスフェノール A の 17 - エストラジオールに対する相対結合強度は 0.12 ~ 0.29 であった (Kloas et al., 2000)。

in vivo 試験においては、雄のメダカに 0、68.5、228、685、2,280 $\mu\text{g/L}$ のビスフェノール A を 2 週間暴露した後に雌とペアリングさせたところ、2,280 $\mu\text{g/L}$ 群で産卵数とふ化数の減少が観察された。ふ化個体数は対照群の半分であったが、産卵数の減少はふ化数ほどではなかった。この結果は、雌の産卵は雄の授精能ほど強く影響されていないことを示唆している。雄の授精能からみた繁殖毒性の NOEC は 685 $\mu\text{g/L}$ であった (Shioda and Wakabayashi, 2000)。

メダカの受精卵（胚）にビスフェノール A の 0、2.28、13.0、71.2、355、1,820 $\mu\text{g/L}$ を暴露し、ふ化後 60 日目まで暴露を続けた後、ふ化仔魚の成長、性比、生殖巣組織異常の有無が調べられた。ふ化率、産卵後ふ化までの時間、胚の生存率はビスフェノール A の暴露によって影響されなかった。一方、ふ化仔魚の成長は濃度の増加に伴って抑制された。体長、体重は 1,820 $\mu\text{g/L}$ 群では対照群と比べて有意に低かった。メダカの性別に関する外形観察から、対照群では雄：雌の比率は 2 : 1 であったが、濃度の増加とともに雌の割合が増え、1,820 $\mu\text{g/L}$ 群ではすべて雌であった。雄生殖腺の組織学的観察の結果、1,820 $\mu\text{g/L}$ 群にのみ精巣卵が認められた。精巣卵中で、精原細胞は分化し、精母細胞、精細胞及び精子を生じたが、その精子数は対照群より少なかった。しかし、1,820 $\mu\text{g/L}$ 群でもメダカの卵巣には組織学的な異常は認められなかった。これらの結果から、ビスフェノール A は初期生活段階におけるメダカの成長、性分化に対して

有害性をもつことが示された (Yokota et al., 2000)。

122 日齢の雌雄ファットヘッドミノーを用いた多世代試験が行なわれた。ビスフェノール A 0、1、16、160、640、1,280 $\mu\text{g/L}$ に親世代 (F0) の雌雄を 164 日間暴露した。暴露開始後 42 日目に交配した。ふ化した次世代 (F1) を連続して暴露し、F1 が 150 日齢に達した暴露通算 275 日目に雌雄を交配した。暴露を続け、通算 431 日目に終了した。その結果、F0 世代では、16 $\mu\text{g/L}$ 以上で雄の精子形成を阻害し、精子形成率を減少させたが、最高濃度でも精巣卵を生じていない。16 $\mu\text{g/L}$ 群での精子数は対照群と比べて 28.5% 減少し、最高濃度では精子形成率が対照群の 20% に減少した。160 $\mu\text{g/L}$ 以上の群で、雄において血漿中ビテロゲニン誘導を生じた。640 $\mu\text{g/L}$ 以上で魚体重に対する雌雄の生殖腺重量比の増加が抑制され、雄の成長を阻害した。1,280 $\mu\text{g/L}$ 群で雌雄の成魚の生存と雌の成長、また、卵母細胞の発達には影響しなかったが、暴露 42 日目からペアリングしたところ産卵を阻害した。次世代 (F1) では、1 $\mu\text{g/L}$ 以上で雄成魚の精子形成が阻害されたが、最高濃度でも精巣卵を生じていない。160 $\mu\text{g/L}$ 以上の群で胚のふ化が阻害された。また、成魚の雌雄とも血漿中ビテロゲニン誘導を生じた。640 $\mu\text{g/L}$ 以上でペアリング後の雌の産卵を阻害した。2 世代 (F2) では、胚のふ化が阻害された。以上の結果から、F0 から F2 世代を通して、生存、成長、生殖に関するビスフェノール A の NOEC の最小値は、F2 世代のふ化を指標とした 16 $\mu\text{g/L}$ であった。ビスフェノール A による成長阻害、産卵、ふ化阻害に関して、これらの阻害は、ビテロゲニン誘導を除いて内分泌系への阻害作用というより、ビスフェノール A の毒性作用と思われると著者は考察している (Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001)。また、F1 世代の精子形成は 1 $\mu\text{g/L}$ で阻害されるが、胚のふ化は 16 $\mu\text{g/L}$ で阻害されていないことから、精子形成阻害は生殖には影響していないと本評価書では判断する。

ニジマスの稚魚のビテロゲニン生合成をビスフェノール A が誘導したという報告もある。雌雄のニジマスにビスフェノール A 0、10、40、70、100、500 $\mu\text{g/L}$ に 12 日間暴露した実験では、6 日目に 70 $\mu\text{g/L}$ 以上の群で血漿中のビテロゲニン濃度が増加した。12 日目のビテロゲニン濃度は、500 $\mu\text{g/L}$ 群で 3,386 $\mu\text{g/mL}$ であり、陽性対照物質である 17 β -エストラジオールの濃度 1 $\mu\text{g/L}$ では 31,520 $\mu\text{g/mL}$ であった。この実験では雌雄を分けていないので、雌雄ともにビテロゲニン誘導の NOEC は 40 $\mu\text{g/L}$ であった (Lindholst et al., 2000)。

以上の結果から、ビスフェノール A は、雄メダカの授精能の低下、仔魚の成長抑制、性分化の異常を生じさせ、また、雌雄のファットヘッドミノーの生殖能力低下を引き起こしている。生殖能の NOEC は、雄メダカで 685 $\mu\text{g/L}$ 、仔メダカでは 355 $\mu\text{g/L}$ である。ファットヘッドミノーでは、雌雄ともに暴露されているため雌雄どちらの原因が不明だが、ふ化阻害の NOEC は F1 世代では 160 $\mu\text{g/L}$ 、F2 世代では 16 $\mu\text{g/L}$ である。一方、F0 世代の雄のファットヘッドミノーの精子形成が 16 $\mu\text{g/L}$ で阻害され、NOEC は 1 $\mu\text{g/L}$ 、F1 世代の雄における NOEC が 1 $\mu\text{g/L}$ 以下であるという報告があるが、精子形成阻害の結果に関して実験の信頼性が疑問視されている (EU, 2003)。ビスフェノール A のエストロゲン様作用の指標となるビテロゲニンの誘導は、魚類の雄にも認められ、ファットヘッドミノーでは 160 $\mu\text{g/L}$ 以上、ニジマスでは 70 $\mu\text{g/L}$ 以上の水中濃度でその誘導が認められている。それぞれの NOEC は 16 $\mu\text{g/L}$ 、40 $\mu\text{g/L}$ である。しかしながら、ビスフェノール A の魚類の内分泌系に及ぼす影響が個体群さらには群集にどのように影響するのか現時点では明確になっていないので、本評価書では魚類の内分泌系に及ぼす影

響をビスフェノール A の有害性影響として考慮しない。

表 6-4 ビスフェノールAの環境中の生物に対する内分泌かく乱作用に関する*in vitro*試験結果

生物種	試験方法・暴露期間	結果	文献
魚類 <i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	雄初代培養肝細胞 ビスフェノール A 0、0.1、1、10 μ M 48 または 96 時間培養 14 及び 18 で比較	ピテロゲニン mRNA の発現 dot blot/RNase protection 法ではビスフェノール A による転写活性は E2 ¹⁾ の 1/10,000-1/100,000、温度による違いなし RT-PCR 法では 18 でピテロゲニン遺伝子の発現が増加	Pawlowski et al., 2000
魚類 <i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	雄初代培養肝細胞 1、5、20、50、100 μ M	ピテロゲニン誘導 LOEC=50 μ M、活性は E2 の 1/10,000	Smeets et al., 1999
	肝臓エストロゲン受容体 (ER) 及び血漿性ステロイドタンパク (SBP) に対する結合能を [³ H] E2 との競合結合により調べた	ER: IC ₅₀ = 2.7 × 10 ⁻⁸ M 相対結合強度は E2 の 0.12 SBP: IC ₅₀ = 6.0 × 10 ⁻⁸ M 相対結合強度は E2 の 0.29	Kloas et al., 2000
両生類 <i>Xenopus laevis</i> (アフリカガエル)	2~3 年 齢、30~50 g の雄初代培養肝細胞 10 ⁻¹⁰ ~ 10 ⁻⁵ M で 72 時間まで培養	RT-PCR 法によるピテロゲニン mRNA 発現は 0.1 μ M	Kloas et al., 1999

¹⁾ E2, 17 β -エストラジオール。

表 6-5 ビスフェノールAの環境中の生物に対する内分泌かく乱作用に関する*in vivo*試験結果

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
魚類 <i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	10-15 か月 齢、雄にビスフェノール A を 2 週間暴露後 (0、68、228、685、2,280 μ g/L)、雌とペアリング。1 週間観察、24 ± 1	2,280 μ g/L で対照区と較べて産卵数が半数となる産卵数及びふ化数の有意な減少	Shioda & Wakabayashi, 2000
	受精卵からふ化後 60 日目まで流水暴露 (0、2.28、13.0、71.2、355、1,820 μ g/L 実測値)、24 ± 1	ふ化率、ふ化期間、胚発生に異常なし、1,820 μ g/L で成長障害、性比異常及び精卵巣の出現 (但し、精卵巣中で精母細胞、精細胞に分化)、精子数の減少	Yokota et al., 2000
魚類 <i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	90-130 g、12 日間流水暴露 (0、10、40、70、100、500 μ g/L)、15	6 日間暴露後 70 μ g/L 以上で血漿中ピテロゲニンの上昇 500 μ g/L でピテロゲニン濃度 3,386 μ g/mL ピテロゲニン誘導の NOEC: 40 μ g/L 陽性対照物質である 17 β -エストラジオールの濃度 1 μ g/L では 31,520 μ g/mL ピテロゲニン濃度と肝臓中のビスフェノール A 濃度に相関関係あり	Lindholst et al., 2000

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド・ミノ)	成魚 122 日齢、多世代連続流水暴露 (0、1、16、160、640、1,280 µg/L) 25 ± 1	親世代 (F0) 164 日間 NOEC 雄成長阻害: 160 µg/L 雄ビテロゲニン誘導: 16 µg/L 雌雄生殖腺重量抑制: 160 µg/L 精子形成阻害: 1 µg/L 精母細胞増加: 160 µg/L 43-164 日間 NOEC 産卵数減少: 640 µg/L 次世代 (F1) 170 日間 NOEC 産卵数減少: 640 µg/L 胚ふ化阻害: 160 µg/L 雌雄ビテロゲニン誘導: 16 µg/L 雌雄生殖腺増大: 160 µg/L 精子形成阻害: < 1 µg/L 2 世代 (F2) NOEC 胚ふ化阻害: 16 µg/L	Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001
<i>Xiphophorus helleri</i> (ソドテル、カヤシ科)	30 日齢、72 時間半止水 (0、0.4、2、10 ppm) 及び 60 日間止水 (0、0.2、2、20 ppb)、27	72 時間暴露後 10 ppm で ビテロゲニン mRNA が発現、 細胞のアポトーシス発生 60 日間の暴露後 2 ppb 以上で 有意な成長阻害	Kwak et al., 2001
甲殻類 <i>Acartia tonsa</i> (アカチア、カイアシ類)	卵から 0、0.2、20 µg/L (20 ± 1、16 明:8 暗) に暴露、8 日後に幼生を採卵用の容器に移し、9 ~ 12 日まで 1 日毎の産卵数を観察、20 ± 1	暴露 12 日後の 24 時間の産卵数と 9 ~ 10 日後の産卵数との比較: 10 日後の 20 µg/L 区で有意な増加 陰性対照の 2,3-ジクロロフェノール: 産卵数の増加なし	Andersen et al., 1999
巻貝類 <i>Marisa cornuarietis</i> (ヨロヅルミズヒラキガイ、リゾガイ科)	成体、半止水式 (0、1、25、100 µg/L) で 5 か月間暴露、22 ± 1 卵、半止水式 (助剤対照、1、100 µg/L) でふ化した F1 が 1 年齢になるまで暴露、	1 µg/L 以上で、 雌成体の産卵回数及び数の増加、 生殖器官の異常 (注)、高死亡率 (雌の“超雌”化 ²⁾)。 (注) 生殖器官の異常とはインボセックス、副外套生殖腺の拡張、外套卵管部の奇形を意味する。	Oehlmann et al., 2000
<i>Nucella lapillus</i> (ヨロヅルチチミホエ、アキガイ科)	成体、半止水式 (助剤対照、1、25、100 µg/L) 3 か月間暴露、14 ± 1、 人工海水 (35%)	<i>M. cornuarietis</i> と同様に“超雌”化 (副外套生殖腺の拡張、卵母細胞の増加。但し、外套卵管部の奇形なし)	

¹⁾ E2, 17 -エストロジオール。

²⁾ “超雌”とは、ホルモン様物質が過剰の場合に雌の形質や性行動などが異常に強調されること。

6.4 環境中の生物への影響 (まとめ)

ビスフェノール A の環境中の生物に対する影響については多くの生物を対象に数多くのデータがあり、その内容も生存、成長、繁殖、内分泌系への影響などを指標に検討が行われている。

淡水藻類のセレナストラム、海水藻類のスケルトネマの生長を阻害し、その EC₅₀ は 1.0 ~ 5.5 mg/L であり、スケルトネマに対する値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また NOEC の範囲は、0.32 ~ 3.2 mg/L であった。藻類の生長阻害に対する最小の

NOEC は、セレナストラムの 72 時間 NOEC の 0.32 mg/L である。

無脊椎動物である甲殻類のオオミジンコ、ヨコエビ、ミシッドシュリンプに対して、ビスフェノール A は致死、遊泳また繁殖の阻害を引き起こしている。その LC₅₀ 及び EC₅₀ は 1.1 ~ 13 mg/L であり、ヨコエビやミシッドシュリンプに対する値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、NOEC は 0.51 ~ 5.6 mg/L であった。ビスフェノール A の毒性が最も強く現れているのは、ミシッドシュリンプの 96 時間致死に対してであり、その 96 時間 LC₅₀ 及び NOEC は、それぞれ、1.1 mg/L、0.51 mg/L である。

魚類のファットヘッドミノー、メダカ、アトランティックシルバーサイドに対して、ビスフェノール A は致死、成長阻害、繁殖阻害を生じている。ファットヘッドミノー、メダカ、アトランティックシルバーサイドに対するビスフェノール A の 96 時間 LC₅₀ は 4.6 ~ 9.4 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また NOEC は 2.26 ~ 5.9 mg/L であった。また、ビスフェノール A はファットヘッドミノー、メダカの成長阻害、産卵数減少、多世代ふ化率低下を生じている。その NOEC は 0.016 ~ 0.685 mg/L である。魚類に対してビスフェノール A が示す毒性の最小の NOEC は、ファットヘッドミノーの第 2 世代ふ化率低下を指標とした NOEC 0.016 mg/L である。

また、ビスフェノール A はファットヘッドミノー、メダカ、ニジマスの生殖系または内分泌系に影響を及ぼし、ファットヘッドミノー、メダカの精子形成を阻害する。また、メダカの雄に対して、外形雌化、精巣卵の形成を生じさせる。ファットヘッドミノーの雄では精巣卵を生じないが、内分泌系を介する卵黄タンパク質前駆体であるビテロゲン合成を誘導し、ビスフェノール A がエストロゲン様作用をもつことを示している。他に、ニジマスに対してもビテロゲン合成を誘導している。しかしながら、ビスフェノール A の魚類の内分泌系に及ぼす影響が個体群さらには群集にどのように影響するのか現時点では明確になっていないので、本評価書では魚類の内分泌系に及ぼす影響をビスフェノール A の有害性影響として考慮しない。

以上から、ビスフェノール A の水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の致死、成長阻害、繁殖阻害に関する最小値は、魚類である、ファットヘッドミノーの第 2 世代ふ化率低下を指標とした NOEC 0.016 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、ファットヘッドミノーの第 2 世代ふ化率低下を指標とした NOEC の 0.016 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

ビスフェノール A のヒト及び実験動物における生体内運命を記す。また、ビスフェノール A の代謝経路を図 7-1 に示す。

ビスフェノール A を含む歯科用シーラントを健康なボランティア 40 人の歯に 8 mg (1 本) または 32 mg (8 mg/本 × 4 本) を施し、1、3 時間後、さらに 1、3、5 日後の唾液及び血液を調べた実験では、1、3 時間後の唾液標本のいくつかに 5.8 ~ 105.6 ppb のビスフェノール A が検出さ

れたが、3 時間後で低下しており、それ以降は検出されなかった。また血液標本では検出されないことから、歯科用シーラントから流出したビスフェノール A は循環血中には吸収されないか、あるいは検出限界以下であることが示された (Fung et al., 2000)。

ビスフェノール A は消化管から吸収され、全量が排泄されることが示されている。ラットにプロピル基の C-2 位を ^{14}C で標識したビスフェノール A を 800 mg/kg で単回経口投与した実験では、投与量の 28% が尿中 (主としてグルクロン酸抱合体) に、56% が糞中 (未変化体 20%、水酸化物 20%、不明 16%) に排泄され、二酸化炭素としては検出されなかった。投与 2 日後には尿中及び糞中への排泄量が投与量の 80% に達し、投与 8 日後にはラット個体に放射能は認められず、半減期は約 1 日と推定されている (Knaak et al., 1966)。

雌雄の F344 ラット (8-9 週齢) に ^{14}C で標識したビスフェノール A (4,4'-イソプロピリデン-[2- ^{14}C]ジフェノール、または 2,2-ビス-(*p*-ヒドロキシフェニル)-[2- ^{14}C]プロパン) の 10、100 mg/kg を経口、腹腔内、または皮下投与した実験において、その体内動態は投与経路及び雌雄で異なることが示された。経口、腹腔内投与では投与 1 時間以内、皮下投与では 4 時間後に血中濃度は最高となった。また、排出は速やかで腹腔内、皮下投与では投与後 72 時間以内、経口投与では 18 時間以内に検出限界以下となった。生物学的利用能と血漿中の放射能は、皮下投与が最高で、次に腹腔内投与であり、経口投与では顕著に低いことが示された。これは、ビスフェノール A の消化管吸収性が低く、さらに肝臓での初回通過効果で抱合反応をうけるためと考えられた。血漿中の放射性化合物は、経口投与では主としてグルクロン酸抱合体であったが、腹腔内投与及び皮下投与では未変化のビスフェノール A が主としてみられた。腹腔内投与と皮下投与ではこの他 4 種の代謝物がみられた。過去の実験で報告された水酸化物は少量しかみられず、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こると推測された。いずれの投与経路においても放射能の大部分が糞中に排泄され、その主成分は未変化体であり、尿中排泄の主な化合物はモノグルクロニドであった。また、尿中への排泄はいずれの投与経路においても雌で約 2 倍高くみられた。ビスフェノール A とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与 7 日後には皮下、腹腔内及び経口の各投与経路で各々投与放射エネルギーの 1.3 %、0.8 %、0.4 % となっている (Pottenger, 2000)。

雌雄のカニクイザルに、ベンゼン環を ^{14}C で標識したビスフェノール A の 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与し、放射性化合物の血中濃度変化、排泄量変化が調べられた。血中濃度は、雄では投与後 0.5 ~ 2 時間で、雌では 0.25 ~ 0.5 時間で最大になった。血中放射能の減少の半減期は、雄では 9.63 時間、雌では 9.80 時間であった。投与された放射能は、雄雌それぞれ、尿中では 24 時間で投与量の 84.8、81.9% が、7 日間で 87.0、85.0% が排泄され、糞中では 7 日間で 2.14、3.08% 排泄された。尿中のビスフェノール A とその代謝物の組成は、雌雄ともに 24 時間でビスフェノール A のモノグルクロニド 75.5 ~ 79.7%、ジグルクロニド 18.6 ~ 20.7%、未変化体は 0.0% であった。血漿中では 0.5 時間でモノグルクロニドが 89 ~ 91%、ジグルクロニド 2 ~ 3%、未変化体 0 ~ 1% であり、速やかに代謝されていることを示した。以上より、経口投与されたビスフェノール A は腸で速やかに吸収され、その後、ビスフェノール A のグルクロン酸抱合体に容易に代謝され、24 時間以内にその大部分が尿に排泄されると結論された (Kurebayashi et al., 2002)。

in vitro の実験で、組換えヒト硫酸転移酵素によってビスフェノール A が硫酸抱合をうけることが示された。また、ヒト肝がん由来 HepG2 細胞にビスフェノール A と硫酸を添加した実験

でもビスフェノール A の硫酸抱合体の形成が認められ、ビスフェノール A が生体内で硫酸抱合されることが示唆された (Suiko et al., 2000)。

in vitro でビスフェノール A を酸化剤と反応させると、ビスフェノール A の *o*-キノン体 (4) が生じ、さらにそれを DNA とインキュベートすると、DNA と結合することが示された(図 7-1) (Atkinson and Roy, 1995b)。また、ラットに 200 mg/kg を単回腹腔内投与した実験、あるいは 200 mg/kg/日 で 4、8、12、16 日間強制経口投与した実験で、肝臓の DNA と共有結合することが示された (Atkinson and Roy, 1995a)。これらの結果から、ビスフェノール A は肝臓で 3-ヒドロキシ体 (2) に代謝された後に反応性代謝物であるセミキノン体 (3) 及び *o*-キノン体 (4) を生じ (図 7-1)、DNA と結合することが推察されたが、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がんには至らないと推論されている (German Chemical Society, 1997)。

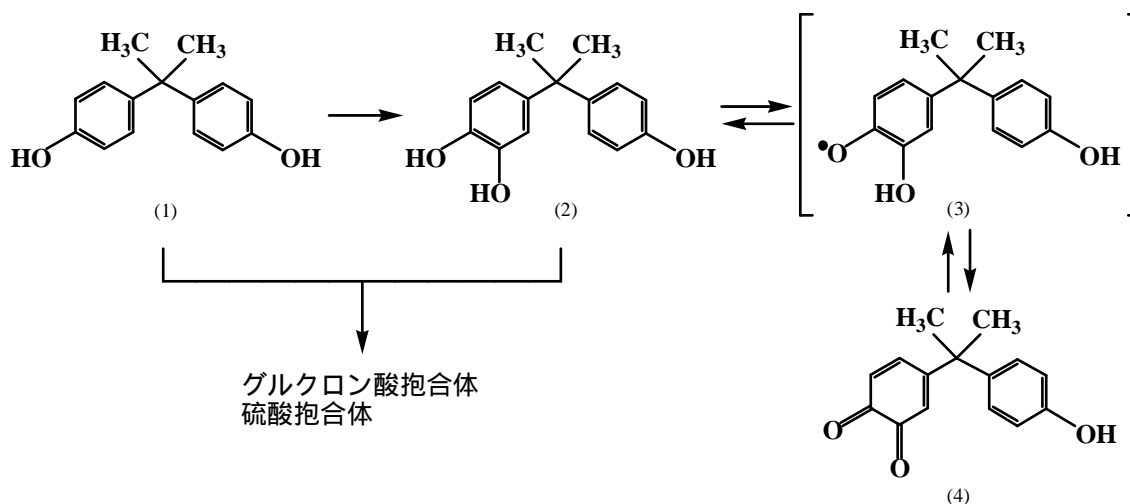


図 7-1 ビスフェノールAの代謝経路

(1) ビスフェノールA (2) 3-ヒドロキシ体 (3) セミキノン体 (4) *o*-キノン体

7.2 疫学調査及び事例

ビスフェノール A 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 (後藤ら編, 1994)。

ビスフェノール A のエポキシ化物を主成分とし、ビスフェノール A を微量に含む歯科用複合樹脂を 4 年間使用後、手に皮膚炎が発生した女性歯科技工師にアレルギー反応検査を実施したところ、主成分に反応せず、その後 0.014 または 0.015% のビスフェノール A を含む樹脂及びビスフェノール A 単品で行ったパッチテストで陽性反応を示したという報告が 1 例ある。なお、被験者は樹脂に不純物として含まれるホルムアルデヒドにも陽性を示している。ビスフェノール A とホルムアルデヒドの相互作用も疑われるが、実際に使用されていた樹脂の成分は不明であり、ビスフェノール A とホルムアルデヒドの相互作用を含め、どの物質が原因であったのか

は明らかとなっていない (Jolanki et al., 1995)。

その他、ヒトに対する発がん性の報告はない。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

ビスフェノール A の急性毒性試験結果を表 7-1 に示す (Dow Chemical, 1994)。

ビスフェノール A の経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ は、ラットで 3,200 ~ 5,000 mg/kg (Dow Chemical, 1994; NTP, 1982)、マウスでは 1,600 ~ 5,200 mg/kg (Dow Chemical, 1994; NTP, 1982)、ウサギでは 2,230 ~ 4,000 mg/kg (Dow Chemical, 1994) であった。

投与後の毒性症状として、興奮、続いて、緊張減退、けいれん、運動失調、下痢そして尿量の増加が認められた (Dow Chemical, 1994)。

表 7-1 ビスフェノールAの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,600-5,200	3,200-5,000	2,230-4,000
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND ¹⁾	ND	3,000-6,400
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	200	400-800	150

¹⁾ ND, データなし。

7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内ではビスフェノール A の皮膚刺激性、眼刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていないが、反復投与毒性試験で呼吸器の刺激性に関する報告がある(7.2.4 節参照)。吸入暴露では、雌雄の F344 ラット (週齢不明) にビスフェノール A を 6 時間/日、9 日間暴露したところ、50 mg/m³ 以上の群で鼻腔前部にわずかな刺激性がみられている (Dow Chemical, 1985a, b)。また、雌雄の F344 ラット (週齢不明) にビスフェノール A を 6 時間/日、5 日/週、13 週間暴露した実験では、50 mg/m³ 以上で鼻腔、呼吸粘膜の炎症がみられた (Dow Chemical, 1988)。これらの結果は、ビスフェノール A は呼吸器に刺激性をもつことを示している。

7.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で、ビスフェノール A による感作性は認められなかったという報告がある。Hartley モルモットに 5% ビスフェノール A をアジュバントとともに皮下注射と皮膚適用を行ったが、アレルギー性反応はみられなかった (Thorgiersson and Fregert, 1977)。しかし、マウスの耳肥厚試験を用いて、ビスフェノール A の光感作性が調べられ、感作性が認められたという報告がある (Maguire, 1988)。ビスフェノール A が紫外線照射によって光反応生成物を生じ、この光反応物が感作性を起こしている可能性が推測されている (Peltonen et al., 1986)。

7.3.4 反復投与毒性

ビスフェノール A の反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。

雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に 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/日相当、雌: 0、600、1,300、2,500、6,300、22,000 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与した実験では、2,000 ppm ではビスフェノール A による影響は認められなかった。しかし、5,000 ppm 以上で赤血球数及びヘマトクリット値の減少、10,000 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度の減少、尿細管ののう胞状拡張、のう胞周囲の線維増生、尿細管上皮の変性及び再生、硝子尿円柱の増加、20,000 ppm 以上の群で体重増加抑制、肝臓相対重量の増加、卵巣相対重量の減少、大腿骨及び胸骨における線維性骨異栄養症、心筋線維の萎縮、40,000 ppm で消瘦、摂餌拒否によると思われる死亡、血小板数の増加、腎臓重量の増加、脾臓の髓外造血亢進がみられた。これらの結果から、主たる毒性標的臓器は腎臓であり、無毒性量 (NOAEL) は 2,000 ppm (約 550 mg/kg/日相当) と著者らは判断している (古川ら, 1994)。

また、2 年間の混餌投与試験が実施され、B6C3F₁ マウス (5 週齢) にビスフェノール A を雄に 0、1,000、5,000 ppm (0、150、750 mg/kg/日相当: 本評価書換算)、雌に 0、5,000、10,000 ppm (0、750、1,500 mg/kg/日相当: 本評価書換算) 投与した群で、1,000 ppm 以上の群で、雄の肝臓に多核巨大肝細胞が、5,000 ppm 群で雄に、5,000 ppm 以上の群で雌に体重増加抑制が認められた (NTP, 1982)。当報告書には、マウスの投与量換算値が記載されていないので、デフォルト値を用いて本評価書で換算した (EC, 1999)。従って、本評価書では NOAEL は 1,000 ppm (150 mg/kg/日相当) 未満であると判断した。

OECD で検討されているスクリーニング手法である改良 28 日間反復投与毒性試験 (OECD 改訂 TG407) に準じ、雌雄の SD ラット (5 週齢) にビスフェノール A 0、40、200、1,000 mg/kg/日を 28 ~ 32 日間強制経口投与した試験では、200 mg/kg/日以上以上の群で雌雄に体重増加抑制、盲腸の拡張、心臓重量の減少、結腸粘膜の過形成、十二指腸及び空腸の中心乳び腔拡張、1,000 mg/kg/日では雌雄にヘモグロビン濃度、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、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、雌に性周期の休止期の持続が観察された。これらの結果から、NOAEL は 40 mg/kg/日であると推察された (化学物質評価研究機構, 2000)。

雌雄の F344 ラット (5 週齢) にビスフェノール A 0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、13、25、50、100、200 mg/kg/日相当換算) を 91 日間混餌投与した実験では、250 ppm 以上の群の雌雄で盲腸の拡張、雄で膀胱内の硝子状塊、1,000 ppm 以上の群で体重減少がみられたが、摂餌量は影響されなかった (NTP, 1982)。本評価書では、盲腸拡張及び膀胱の硝子状塊形成については投与量依存性も機能障害も認められなかったことから、毒性的な影響ではないと判断し、25 mg/kg/日を NOAEL と推定した。

雌雄の SD ラット (7 週齢) の 3 世代生殖毒性試験において親動物の一般毒性が調べられた (詳細は 7.2.5 項参照)。0、75、750、7,500 ppm (0、5、50、500 mg/kg/日相当) のビスフェノール A を雄に 15 ~ 18 週間、雌に 18 ~ 21 週間混餌投与したところ、各世代で 750 ppm で雄の体重増加抑制、肝臓の絶対・相対重量の減少、7,500 ppm で、雌雄の体重増加抑制、腎臓の絶対重量の減少が、雄では肝臓の絶対重量、腎臓の相対重量、前立腺及び精囊の絶対重量の減少、精巣及び精巣上体の絶対重量の減少と相対重量の増加、雌では卵巣の絶対・相対重量の減少、子宮

の絶対重量の減少などが認められた。7,500 ppm での F₀ ~ F₂ 世代の雌に軽度の尿細管の変性と肝炎を除いて、各世代、各投与群とも、摂餌量、病理的变化に有意な差はなかった。その結果、親動物の一般毒性の NOAEL は 75 ppm (5 mg/kg/日相当) であると結論された (Tyl et al., 2002)。

雌雄の F344 ラット (5 週齢) にビスフェノール A 0、1,000、2,000 ppm (雄:0、74、148 mg/kg/日相当、雌:0、74、135mg/kg/日相当) を 2 年間混餌投与した実験では、1,000 ppm 以上の群で体重減少及び 12 週以降に摂餌量の減少がみられたが、生存率、症状及び病理組織学的検査において、対照群と比べて有意な変化は認められなかった (NTP, 1982)。従って、本評価書では NOAEL は 1,000 ppm (74 mg/kg/日相当) 未満であると判断した。

雌雄のイヌ (ビーグル) にビスフェノール A 0、1,000、3,000、9,000 ppm (0、25、75、225 mg/kg/日相当) を 90 日間混餌投与した実験では、9,000 ppm で肝臓重量の増加がみられている (General Electric, 1976b)。従って、本評価書では NOAEL は 3,000 ppm (75 mg/kg/日相当) であると判断した。

吸入暴露では、雌雄の F344 ラット (週齢不明) にビスフェノール A 0、10、50、150 mg/m³ を 6 時間/日、9 日間暴露した実験では、50 mg/m³ 以上の群で鼻腔前部にわずかな刺激性が、150 mg/m³ 群で雄の体重減少が認められた (Dow Chemical, 1985a, b)。

雌雄の F344 ラット (週齢不明) をビスフェノール A 0、10、50、150 mg/m³ に 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した実験では、50 mg/m³ 以上の群で体重減少、盲腸の拡張、鼻腔、呼吸粘膜の炎症、扁平上皮過形成が、150 mg/m³ 群で肝重量及び腎重量の減少がみられた (Dow Chemical, 1988)。従って、本評価書では NOAEL は 10 mg/m³ であると判断した。

以上の試験から、ビスフェノール A の主な標的器官は肝臓、腎臓であることが示された。また、ビスフェノール A の毒性は、ラットの 3 世代生殖毒性試験における 750 ppm (50 mg/kg/日相当) 以上の群での体重増加抑制、肝臓等の器官重量の減少、さらにマウスの 2 年間混餌投与試験で観察された 1,000 ppm (150 mg/kg/日相当) 以上の群での肝臓での多核巨大肝細胞の出現である。吸入暴露では、ラットの 13 週間暴露でみられた 50 mg/m³ 以上の群での体重減少、鼻腔、呼吸粘膜の炎症である。

表 7-2 ビスフェノールAの反復投与毒性試験結果

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6週齢	混餌	13週間	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/日相当、 雌: 0、600、1,300、 2,500、6,300、22,000 mg/kg/日相当)	5,000 ppm 以上: 赤血球数とヘマト クリット値の減少 10,000 ppm 以上: ヘモグロビン濃度 の減少、尿細管ののう胞状拡張、 のう胞周囲の線維増生、尿細管上 皮の変性及び再生、 20,000 ppm 以上: 体重増加抑制、肝 臓相対重量の増加、卵巣相対重量 の減少、大腿骨及び胸骨における 線維性骨異栄養症、心筋線維の萎 縮 40,000 ppm: 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 NOAEL: 2000 ppm (550 mg/kg/日相当)	古川ら, 1994
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5週齢 50匹/群	混餌	2年間	雄: 0、1,000、5,000 ppm (0、150、750 mg/kg/日相当) 雌: 0、5,000、10,000 ppm (0、750、1,500 mg/kg/日相当)	雄: 1,000 ppm 以上で、肝臓の多核巨大 肝細胞の増加、 5,000 ppm で体重増加抑制 雌: 5,000 ppm 以上の群で体重増加抑制 NOAEL (本評価書の判断): < 1,000 ppm (< 150 mg/kg/日相当)	NTP, 1982
ラット SD 雌雄 5週齢	強制経口 (OECD enhanced TG 407)	28-32日間	0、40、200、1,000 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: 雌雄: 体重増加抑制、盲腸の拡 張、心臓重量の減少、結腸粘膜 の過形成、十二指腸及び空腸の 中心乳び腔拡張 1,000 mg/kg/日: 雌雄: ヘモグロビン濃度、ヘマト クリット値の減少、 -GTP の増 加、アルカリフォスファターゼの 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 雌: 性周期の休止期の持続 NOAEL: 40 mg/kg/日	化学物質 評価研究 機構, 2000
ラット F344 雌雄 週齢不明	混餌	91日間	0、250、500、1,000、 2,000、4,000 ppm (0、13、25、50、100、 200 mg/kg/日相当)	250 ppm 以上で膀胱内の硝子状塊 (雄のみ)、盲腸の拡張 1,000 ppm 以上の群で体重減少 NOAEL (本評価書の判断): 500 ppm (25 mg/kg/日相当)	NTP, 1982

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 雌雄 7 週齢	混餌	3 世代生殖 毒性試験 各世代： 雌雄：7 週 齢で投与開 始、雌：出生 児の離乳ま で。雌の分 娩時まで。 F ₀ ： 雌：18 週間 雄：15 週間 F ₁ , F ₂ ： 雌：21 週間 雄：18 週間	0、75、750、7,500 ppm (0、5、50、500 mg/kg/日相当)	750 ppm： 雄：体重増加抑制 (F ₁ , F ₂) 肝臓の絶対・相対重量の減少 (F ₀ -F ₃) 7,500 ppm： 雌雄 (F ₀ -F ₃): 体重増加抑制 腎臓の絶対重量の減少 雄：肝臓、前立腺、精囊の絶対重量 の減少、腎臓の相対重量減少 (F ₀ -F ₃) 精巣、精巣上体の絶対重量の減 少、相対重量の増加 (F ₁ -F ₃) 雌：卵巣の絶対・相対重量の減少 (F ₀ -F ₃) 子宮の絶対重量減少 (F ₀ -F ₂) NOAEL: 一般毒性 (F ₀ -F ₃): 75 ppm (5 mg/kg/日相当)	Tyl et al., 2002
ラット F344 雌雄 5 週齢	混餌	2 年間	0、1,000、2,000 ppm (雄:0、74、148 mg/kg/日相当、 雌:0、74、135 mg/kg/日相当)	1,000 ppm 以上で体重、摂餌量の減 少、但し、生存率、症状及び病理組 織学的所見に有意な変化なし NOAEL (本評価書の判断): < 1,000 ppm (< 74 mg/kg/日相当)	NTP, 1982
ラット F344 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入	6 時間/日、 9 日間暴露	0、10、50、150 mg/m ³	50 mg/m ³ 以上で鼻腔前部にわずか な刺激性あり 150 mg/m ³ 群で雄の体重減少	Dow Chemical, 1985a, b
ラット F344 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入	6 時間/日 5 日/週、 13 週間暴露	0、10、50、150 mg/m ³	50 mg/m ³ 以上で体重減少、盲腸の拡 張、鼻腔、呼吸粘膜の炎症、扁平上 皮過形成 150 mg/m ³ 群で肝重量及び腎重量の 減少 NOAEL (本評価書の判断): 10 mg/m ³	Dow Chemical, 1988
イヌ ビーグル 月齢不明	混餌	90 日間	0、1,000、3,000、 9,000 ppm (0、25、75、225 mg/kg/日相当)	9,000 ppm で肝重量の増加 NOAEL (本評価書の判断): 3,000 ppm (75 mg/kg/日相当)	General Electric, 1976b

7.3.5 生殖・発生毒性

ビスフェノール A の生殖・発生毒性試験結果を表 7-3 に示す。

雌の ICR マウス (週齢不明) にビスフェノール A 0、500、750、1,000、1,250 mg/kg/日を妊
娠 6～15 日まで強制経口投与した実験では、500 mg/kg/日以上群で母動物に肝臓相対重量の
増加が、また 1,250 mg/kg/日群では母動物に体重増加の抑制、妊娠子宮重量の減少、吸収胚の

増加、胎児体重の減少がみられた。なお、奇形は認められなかった (Morrissey et al., 1987)。

雌雄の ICR マウス (週齢不明) にビスフェノール A 0、2,500、5,000、10,000 ppm (0、437、875、1,750 mg/kg/日相当) を混餌投与した 2 世代生殖毒性試験において、F₀ 世代では 875 mg/kg/日以上の群で産児数及び生存児数の減少、1,750 mg/kg/日群での一般毒性検査から、体重の減少 (雌)、肝臓及び腎臓重量の増加 (雌雄)、精嚢重量の減少、精子運動性の低下、出生児の離乳前死亡率の増加が、F₁ 世代では 437 mg/kg/日以上の群で肝臓及び腎臓重量増加 (雌雄)、精巢上体及び精嚢重量の減少が認められた (Reel et al., 1997)。

雌の SD ラット (週齢不明) にビスフェノール A 0、160、320、640 mg/kg/日を妊娠 0～6 または 6～15 日まで強制経口投与した実験では、母動物において 160 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制がみられたが、着床率、吸収胚率、生存胎児出生率に影響はなく、胎児の体重変化及び外形、内臓、骨格異常はみられなかった (Morrissey et al., 1987)。

雌雄の SD ラット (週齢不明) にビスフェノール A 0、1,000、3,000、9,000 ppm (0、50、150、450 mg/kg/日相当)、あるいはビスフェノール A 0、100、250、500、750、1,000 ppm (0、5、13、25、38、50 mg/kg/日相当) を 17 週間混餌投与した 1 世代生殖毒性試験において、高用量を投与した 1 回目の試験で、F₀ 世代では 150 mg/kg/日以上の群で、F₁ 世代では 50 mg/kg/日の群でそれぞれ体重の低下がみられた。用量を下げた 2 回目の試験では、F₀ 世代で 50 mg/kg/日以上の群で体重の低下がみられたが、F₁ 世代では 50 mg/kg/日の群で異常はみられなかった。生殖・発生に関して、妊娠率、同腹児数、生存出生率は、対照群と比べてすべての投与群で変化しなかった (General Electric, 1976a, 1978)。

ラット 3 世代生殖毒性試験において、ビスフェノール A 0、0.015、0.3、4.5、75 ppm (0、0.001、0.02、0.3、5 mg/kg/日相当) の低用量投与、及び毒性を発現することが既知の用量である 750、7,500 ppm (50、500 mg/kg/日相当) の高用量投与試験を行った結果、低用量群では、各世代における親動物の一般毒性症状はみられなかったとともに、生殖能及び児動物発生・発達にも異常はみられなかった。一方、高用量群の 750 ppm 以上で各世代の雌雄の親動物に体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量の減少がみられたものの、親動物の生殖能及び児動物発生・発達に関して、750 ppm では異常はみられなかった。しかし、7,500 ppm では各世代で着床部位数及び生存同腹児数の減少といった異常が認められた。以上の結果から、ラット 3 世代試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して 75 ppm (5 mg/kg/日相当)、生殖・発生毒性に対して 750 ppm (50 mg/kg/日相当) とされている (Tyl et al., 2002)。

表 7-3 ビスフェノールAの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICR 雌 週齢不明	強制経口	妊娠 6-15 日 (妊娠 17 日 で殺処分後 検査)	0、500、750、1,000、 1,250 mg/kg/日	母動物： 500 mg/kg/日以上： 肝臓相対重量の増加 1,250 mg/kg/日： 体重増加の抑制、妊娠子宮重 量の減少 胎児： 1,250 mg/kg 群： 吸収胚の増加、体重減少 奇形はみられていない NOAEL (本評価書の判断)： 生殖・発生毒性： 1,000 mg/kg/日 母動物一般毒性： < 500 mg/kg/日	Morrissey et al., 1987
マウス ICR 雌雄	混餌	2 世代生殖 毒性試験 F ₀ 交配 1 週 間前から F ₂ 離乳まで投 与 組換え交配 として F ₀ 世 代の雌雄共 に高用量 (10,000 ppm) と無処置動 物と交配	0、2,500、5,000、 10,000 ppm (0、437、875、1,750 mg/kg/日相当)	F ₀ ： 875 mg/kg/日以上： 雌：産児数の減少、生存児数の減 少 1,750 mg/kg/日： 雌雄：肝臓と腎臓の重量増加 雄：体重減少、精嚢重量の減少、 精子運動性の低下 F ₁ ： 437 mg/kg/日以上： 雌雄：肝臓、腎臓重量の増加 雄：精巢上体、精嚢重量の減少 また、組換え交配の結果、高用 量 (1,750 mg/kg/日) の雄と無処 置の雌、高用量の雌と無処置の 雄のいずれの組み合わせにおい ても産児数の減少。 NOAEL (本評価書の判断)： 生殖・発生毒性： 437 mg/kg/日 児 (出生) 一般毒性： < 437 mg/kg/日	Reel et al., 1997
ラット SD 雌	強制経口	妊娠 0-6、6-15 日 (妊娠 20 日 で殺処分後 検査)	0、160、320、640 mg/kg/日	160 mg/kg/日以上： 母動物：体重増加抑制、 着床率に影響なし 胎児：吸収胚率、生存児出生率、 性比、体重に影響なし、 奇形 (外形、内臓、骨格異常) なし NOAEL (本評価書の判断)： 生殖・発生毒性： 640 mg/kg/日 母動物一般毒性： < 160 mg/kg/日	Morrissey et al., 1987

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 雌雄 週齢不明	混餌	1世代生殖 毒性試験 F ₀ 17週間 F ₁ 90日間	0、1,000、3,000、9,000 ppm (0、50、150、450 mg/kg/日相当)	F ₀ : 50 mg/kg/日以上: 妊娠率、同 腹児数、生存出生率に変化な し 150 mg/kg/日以上: 体重低下 F ₁ : 50 mg/kg/日以上: 体重低下 NOAEL (本評価書の判断) : 生殖・発生毒性: 450 mg/kg/日 一般毒性: F ₀ 50 mg/kg/日 F ₁ < 50 mg/kg/日	General Electric, 1976a
ラット SD 雌雄 週齢不明	混餌	1世代生殖 毒性試験 F ₀ 17週間 F ₁ 90日間	0、100、250、500、 750、1,000 ppm (0、5、13、25、38、 50 mg/kg/日相当)	F ₀ : 5 mg/kg/日以上: 体重、妊娠率、 同腹児数、生存出生率に影響 なし 50 mg/kg/日: 雄 体重低下 F ₁ : 5 mg/kg/日以上: 体重影響な し NOAEL (本評価書の判断) : 生殖・発生毒性: 50 mg/kg/日 親動物一般毒性: 38 mg/kg/日	General Electric, 1978
ラット SD 雌雄 7週齢	混餌	3世代生殖 毒性試験 各世代: 雌雄: 7週 齢で投与開 始、雌: 出生 児の離乳ま で。雌の分 娩時まで。 F ₀ : 雌: 18週間 雄: 15週間 F ₁ , F ₂ : 雌: 21週間 雄: 18週間	0、0.015、0.3、4.5、 75 ppm (0、0.001、 0.02、0.3、5 mg/kg/ 日相当) 750、7,500 ppm (50、 500 mg/kg/日相当)	750 ppm: 各世代の雌雄の親動物に 体重増加抑制、肝臓及 び腎臓重量の減少、 親動物の繁殖能及び 児動物の発生・発達に 異常なし 7,500 ppm: 各世代の雌雄の親動物 に体重増加抑制、 各世代で生存同腹児数 の減少 NOAEL : 生殖・発生: F ₀ F ₃ 750 ppm (50 mg/kg/日相当) 一般毒性: F ₀ F ₃ 75 ppm (5 mg/kg/日相当)	Tyl et al., 2002

7.3.6 遺伝毒性

ビスフェノール A の遺伝毒性試験結果を表 7-4 に示す。

in vitro 試験では、ネズミチフス菌、大腸菌及び酵母を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、並びに姉妹染色分体交換試験で、ラット肝ミクロソーム S9 の添加の有無にかかわらず陰性と報告されている。この他、ヒトの胚線維芽細胞由来の株細胞である RSa 細胞を用いて、ビスフェノール A は K-ras コドン 12 の変異の誘発を生じたという報告がある (Takahashi et al., 2001)。 *in vivo* 試験では、ラットを用いた DNA 付加体形成試験で陽性であったが、共有結合指数が小さいため発がんには至らず、毒性学的意義はないと著者は評価している (Atkinson and Roy, 1995a)。

表 7-4 ビスフェノールAの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (μ g/plate)		結果 ¹⁾		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレイン キュベ ーション法	0.33-333.3		-	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA1538	プレイン キュベ ーション法	100-1,000		-	-	Shell Oil Co., 1978
		ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA102	プレイン キュベ ーション法	5-1000		-	-	Takahata et al., 1990
		大腸菌 WP2 WP2 ^{uvrA}	プレイン キュベ ーション法	100-1,000		-	-	Shell Oil Co., 1978
		酵母 <i>S. cerevisiae</i>		10-500		-	ND	Shell Oil Co., 1978
		染色体異常	ラット培養肝臓 上皮細胞(RL1)		10-30		-	ND
		CHO 細胞	プレイン キュベ ーション法	20-50		-	-	Ivett et al., 1989
	マウスリンフ ォーマ試験	マウスリンフ ォーマ細胞 L5178Y	プレイン キュベ ーション法	5-50		-	-	Myhr & Caspary, 1991
	姉妹染色分体 交換	CHO 細胞		0.8-25 30-50		-	ND	Ivett et al., 1989
	遺伝子突然変 異	ヒト線維芽株細 胞 (RSa)		10^{-7} - 10^{-5} M		+	ND	Takahashi et al., 2001
<i>in vivo</i>	DNA 付加体 形成試験	SD ラット(雄)		200 mg/kg、単 回腹腔内投与 200 mg/kg/日/ 日 ×4、8、12、 16 日間強制 経口投与		+	Atkinson & Roy, 1995a	

¹⁾ -: 陰性; +: 陽性. ND, データなし.

7.3.7 発がん性

ビスフェノール A を F344 ラットに 0、1,000、2,000 ppm (雄: 0、74、148 mg/kg/日、雌: 0、74、135 mg/kg/日相当)、B6C3F₁ マウス雄に 0、1,000、5,000 ppm (0、150、750 mg/kg/日相当: 本評価書換算)、雌に 0、5,000、10,000 ppm (0、750、1,500 mg/kg/日相当: 本評価書換算) を 103 週間投与した試験で、ビスフェノール A の発がん性はみられていない (本評価書換算について

7.3.4 を参照) (NTP, 1982)。

なお、国際機関等ではビスフェノール A の発がん性を評価していない (ACGIH, 2002; IARC, 2002; NTP, 2002; U.S.EPA, 2002)。

7.3.8 内分泌系への影響

ビスフェノール A の内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果を表 7-5 に、*in vivo* 試験結果を表 7-6 に示す。

(1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

ビスフェノール A 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 (ER) に対して弱い結合性を示す (17 β -エストラジオール (E2) の 1/500 - 1/15,000) (Blair et al., 2000; Nagel et al., 1997; Sheeler et al., 2000; 化学物質評価研究機構, 2001)。ヒト ER を導入した酵母 (ツーハイブリッドアッセイを含む) やヒト又はラット ER を導入した動物細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイでも、エストロゲン応答配列 (ERE) 依存的に遺伝子の転写活性化を起こす (E2 の 1/600 - 1/130,000) (Coldham et al., 1997; Gaido et al., 1997; Hiroi et al., 1999; Legler et al., 1999; Nishihara et al., 2000; Sheeler et al., 2000; Yamasaki et al., 2001; 化学物質評価研究機構, 2001)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒト ER の 2 量体形成試験でビスフェノール A の EC50 値は 3.1×10^{-6} M であり、E2 (IC50 値: 1.2×10^{-10} M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (Sheeler et al., 2000)。内因性エストロゲン応答性遺伝子に対する影響をみた実験では pS2 などの誘導能を有する。プロラクチン遺伝子のプロモーター領域を用いたレポーター遺伝子アッセイでビスフェノール A (1 nM) は遺伝子の転写活性化を示している (Diel et al., 2000; Jorgensen et al., 2000; Steinmetz et al., 1997, 1998)。

(2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響

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

雌の卵巣摘出した B6C3F₁ マウス (35 ~ 60 日齢) にビスフェノール A 0、0.02、0.2、0.8、2、8 mg/kg/日を 4 日間皮下投与した子宮増殖アッセイで、0.8 mg/kg/日以上群で子宮重量の増加が観察された (Papaconstantinou et al., 2000)。一方、雌の幼若 ICR マウス (21 日齢) にビスフェノール A 0、0.01、0.1、1、10、100 mg/kg/日を 3 日間投与した子宮増殖アッセイでは、子宮重量に変化はみられていない (Mehmood et al., 2000)。

雌の幼若 SD ラット (18 日齢) にビスフェノール A 0、40、160、800 mg/kg/日を 3 日間強制経口投与した子宮増殖アッセイ、またビスフェノール A 0、8、40、160 mg/kg/日を 3 日間皮下投与した子宮増殖アッセイにおいて、経口投与で 160 mg/kg/日以上群、皮下投与では 8 mg/kg/日以上群で子宮重量の増加が認められたが (Yamasaki et al., 2000)、雌の幼若 SD ラット (20 日齢) にビスフェノール A 0、2、20、200 mg/kg/日を 3 日間皮下投与した子宮増殖アッセイでは、2 mg/kg/日群で子宮重量の増加はみられなかった (Yamasaki et al., 2001)。雌の卵巣摘出 SD ラット (7-8 週齢) 及び F344 ラット (7 ~ 8 週齢) に 0.3 mg/kg/日相当のカプセルを皮下埋植した子宮増殖アッセイにおいて、F344 ラットでは子宮重量増加、子宮上皮細胞の高円柱状化

がみられたが、SD ラットでは異常はみられていない (Steinmetz et al., 1998)。雌の幼若 Long Evans ラット (21 日齢) にビスフェノール A 0、100、200、400 mg/kg/日を 3 日間強制経口投与した子宮増殖アッセイでは、最終投与から 6 時間後に検査した場合 200 mg/kg/日以上の群で子宮重量の増加が観察されたが、最終投与から 24 時間後に検査した場合には異常はみられなかった (Laws et al., 2000)。

ビスフェノール A の低用量投与 (μg 単位の投与用量) による影響については、現時点ではかなり限定的な実験条件下で観察される現象であり、普遍化した現象とは考えがたいとの見解が示されている (NTP, 2001)。

表 7-5 ビスフェノールAの内分泌かく乱作用に関する*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実験 (Relative binding affinity-serum modified access assay, RBA-SMA)	IC50: 無血清 BPA: 8.57×10^{-6} M (E2: 5.64×10^{-10} M) 血清含 BPA: 3.94×10^{-5} M (E2: 3.96×10^{-9} M)	ER結合性を示す (無血清: 結合性はE2の 1/15,000 血清含: 結合性はE2の 1/9,900)	Nagel et al., 1997
	受容体：ヒトER	IC50 BPA: 7.1×10^{-5} M (E2: 5.0×10^{-9} M)	ER結合性を示す (結合性はE2の 1/14,000)	Sheeler et al., 2000
	方法： $[^3\text{H}]$ -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: 1.17×10^{-5} M (E2: 8.99×10^{-10} M)	ER結合性を示す (結合性はE2の 1/13,000)	Blair et al., 2000
	ヒトERに対する結合試験 (組換えER リガンドドメイン)	IC50: 8.3×10^{-7} M (E2: 1.6×10^{-9} M) RBA: 0.20%	ER結合性を示す (結合性はE2の 1/500)	化学物質評価 研究機構, 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: 3.1×10^{-6} M (E2: 1.2×10^{-10} M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/26,000)	Sheeler et al., 2000
	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ラットERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベータTIF2遺伝子及び β -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA: 3×10^{-6} M (E2: 3×10^{-10} M)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の 1/10,000)	Nishihara et al., 2000
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞： エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA: 3.40×10^{-6} M (E2: 2.25×10^{-10} M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/15,000)	Gaido et al., 1997
	細胞： エストロゲン応答性組換え酵母	E2を100とした場合のBPAのエストロゲン相対活性は0.005である。	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/20,000)	Coldham et al., 1997
	細胞： エストロゲン応答性組換え酵母	EC50 BPA: 2.2×10^{-6} M (E2: 1.0×10^{-9} M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/2,200)	Sheeler et al., 2000
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：プロラクチン遺伝子の5'非転写領域 (2.5kb) をルシフェラーゼ遺伝子の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 et al., 1997

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
	細胞：ER 又はER 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及びER のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。 ER 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 のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi et al., 1999
	方法：ERを介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞：エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入したT47D細胞	EC50 BPA: 7.70×10^{-7} M (E2: 6×10^{-12} M)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/130,000)	Legler et al., 1999
	細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50： BPA: 2.9×10^{-7} M (E2: $<10^{-11}$ M)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/29,000以下)	化学物質評価研究機構, 2001
	細胞：ラットER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50： BPA: 6.0×10^{-7} M (E2: $<10^{-9}$ M)	ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/600以下)	Yamasaki et al., 2001
遺伝子、タンパク発現の変化	方法：GH3 cellをBPA又はE2存在下で培養しプロラクチンの分泌を測定した実験	BPAは 10^{-8} - 10^{-6} Mの範囲、E2は 10^{-12} - 10^{-9} Mの範囲で用量依存的にプロラクチンの分泌亢進が認められた。	タンパク発現を亢進する	Steinmetz et al., 1997
	方法：F344及びSDラットにBPAを0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kgの用量で単回腹腔内投与した実験	F344では子宮及び膣でのBPA投与 (50mg/kg) 2時間後に <i>c-fos</i> の発現は14倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinmetz et al., 1998
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した実験(pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼA (MAO-A), 1-アンチキモトリプシン (1-ACT)の発現レベルをPCR法で定量化)	BPAはpS2遺伝子を誘導するのにE2の 10^5 - 10^6 倍の濃度を必要とする。	遺伝子発現を亢進する	Jorgensen et al., 2000
	方法：卵巣摘出DA/HanラットにBPAを5, 50, 200 mg/kgの用量で3日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現をNorthern blot法、半定量PCR法によって定量化した実験	200 mg/kg投与群でAR, ER, PR遺伝子の発現抑制、C3遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel et al., 2000

ER: エストロゲン受容体; E2: 17β -エストラジオール; EC50:最大転写活性値の50%に相当する濃度; REC10: 10^{-7} M E2による活性値の10%に相当する濃度; PC50: E2による最大活性値の50%に相当する濃度; IC50: E2による50%阻害に相当する濃度; RBA: 相対結合強度(%).

表 7-6 ビスフェノールAの内分泌かく乱作用に関する*in vivo*試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌 35-60 日齢	皮下 (子宮増殖 アッセイ、 卵巣摘出 マウス)	4日間	0, 0.02, 0.2, 0.8, 2, 8 mg/kg/日	0.8 mg/kg/日以上で子宮重量の 増加 NOAEL : 0.2 mg/kg/日	Papaconst- antinous et al., 2000

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICR 雌 21日齢	皮下 (子宮増殖 アッセイ、 幼若マウ ス)	3日間	0、0.01、0.1、1、 10、100 mg/kg/日	子宮重量の増加なし、子宮粘 膜上皮の BrdU ラベリングイン デックス(labeling index)、ペ ルオキシダーゼ活性、ラク トフェリンに変動なし	Mehmood et al., 2000
ラット F344 雌 7-8週 齢	腹腔内 (子宮増殖 アッセイ、 卵巣摘出 ラット)	単回投与	0、18.75、37.5、75、 150、200 mg/kg	子宮上皮及び膈上皮の BrdU ラベリングインデックス (labeling index)は 37.5mg/kg 以上で有意に上昇	Steinmetz et al., 1998
ラット F344 及び SD 雌 7-8週 齢	カプセル 皮下埋植 (子宮増殖 アッセイ、 卵巣摘出 ラット)	3日間埋植	0.3 mg/kg/日相当	F344ラットで子宮重量の増 加、子宮の肥厚、過形成、 粘液分泌、膈の上皮過形 成、角化。 F344ラットでは子宮上皮 細胞の高円柱状化、細胞 の高さ2.5倍に上昇。 SDラットでは影響なし	
ラット Alpk:A P/SD 雌 8-10週 齢	皮下 (子宮増殖 アッセイ、 卵巣摘出)	3日間	33 mg/匹/日	子宮重量の増加	Ashby et al., 2000
ラット SD 雌 18日齢	強制経口 (子宮増殖 アッセイ、 幼若ラッ ト)	3日間	0、40、160、800 mg/kg/日	160 mg/kg/日/日以上で子宮 重量の増加 NOAEL : 40 mg/kg/日	Yamasaki et al., 2000
	皮下 (子宮増殖 アッセイ、 幼若ラッ ト)	3日間	0、8、40、160 mg/kg/日	8 mg/kg/日以上で子宮重量 の増加	
ラット Long Evans 雌 21及び 60日齢	強制経口 (子宮増殖 アッセイ、 幼若ラッ ト)	(21日齢) 3日間 最終投与 から6時 間後と24 時間後に 解剖して 比較した 試験	0、100、200、400 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上で子宮重 量の増加 6時間後では上記結果が得 られているが、24時間後 ではコントロールとの差 はみられていない NOAEL : 400 mg/kg/日	Laws et al., 2000
	強制経口 (子宮増殖 アッセイ、 卵巣摘出 ラット)	(60日齢) 3日間	0、100 mg/kg/日	子宮重量に影響なし NOAEL : 100 mg/kg/日	
ラット SD 雌 20日齢	皮下 (子宮増殖 アッセイ、 幼若ラッ ト)	3日間	0、2、20、200 mg/kg/日	20 mg/kg/日以上で子宮重 量の増加	Yamasaki et al., 2001

7.4 ヒト健康への影響（まとめ）

ビスフェノール A の経口反復投与で、雌雄マウスでは、13 週間、1,300 mg/kg/日以上で赤血球数の減少、2,500 mg/kg/日以上で尿細管上皮の変性などの毒性変化が生ずるとともに、6,300 mg/kg/日以上で体重の増加抑制、肝臓重量の増加、卵巣重量の減少、さらに腎臓重量の増加など器官重量変化を生じている。2 年間の長期の投与では、150 mg/kg/日以上で雄の肝臓の多核巨大細胞が増加するが、体重は変化せず、750 mg/kg/日以上で雌雄ともに体重減少を生じている。従って、雌雄マウスの反復投与毒性の NOAEL は 150 mg/kg/日未満である。

ラットにおいて、2 年間の経口投与で、74 mg/kg/日の用量で、生存率、一般症状及び病理組織学的検査において対照群と有意な変化はなかったが、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。体重増加抑制は投与開始後から認められたのに対し、摂餌量の減少は 12 週間以降に認められたことから、摂餌量の減少は嗜好性の変化によるものだけとは考えにくく、何らかの毒性が考えられる。従って、長期の一般毒性の NOAEL は 74 mg/kg/日以下である。一方、91 日間の経口投与では、13 mg/kg/日以上で盲腸拡張及び膀胱の硝子状塊形成が、50 mg/kg/日以上で体重減少が認められている。盲腸拡張及び膀胱の硝子状塊形成については投与量依存性も機能障害も認められなかったことから、毒性的な影響ではないと判断し、25 mg/kg/日を NOAEL と推定した。また、ラット 3 世代生殖毒性試験において、18～21 週間の混餌投与において親動物に対する一般毒性は 50 mg/kg/日で認められ、その NOAEL は 5 mg/kg/日であった。一方、吸入暴露された場合、ラットの 50 mg/m³ 以上の 13 週間暴露で体重減少、鼻腔、呼吸粘膜の炎症を生じており、呼吸器に刺激を与えうる。吸入暴露での NOAEL は 10 mg/m³ である。

生殖・発生へのビスフェノール A の影響に関して、ラットでは、500 mg/kg/日で 3 世代にわたって生存同腹児数の減少がみられ、親動物の生殖能力への障害が認められるが、児動物に奇形を生ずることはない。その結果、生殖・発生毒性の NOAEL は、3 世代生殖毒性試験から得られた 50 mg/kg/日である。

ビスフェノール A の低用量投与（ μg 単位の投与用量）による内分泌・神経系及び生殖系への影響については、現時点ではかなり限定的な実験条件下で観察される現象であり、普遍化した現象とは考えがたいとの見解が示されているため、本評価書ではビスフェノール A の低用量作用を考慮しない。

遺伝毒性については、ネズミチフス菌、大腸菌及び酵母を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、並びに姉妹染色分体交換試験等の *in vitro* 試験では、ラット肝ミクロソーム S9 の添加の有無にかかわらず陰性を示している。この他、ヒトの胚線維芽細胞由来の株細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、K-ras コドン 12 の変異の誘発を生じたという報告がある。*in vivo* 試験では、ラットを用いた DNA 付加体形成試験で陽性を示しているが、共有結合指数が小さいため発がんには至らず、毒性学的意義はないと著者は評価している。

発がん性については、ビスフェノール A を B6C3F₁ マウス及び F344 ラットに 103 週間投与した試験で、マウスでは雄に 750 mg/kg/日、雌に 1,500 mg/kg/日まで、ラットでは雌雄共に 135 mg/kg/日まで発がん性はみられていない。なお、IARC ではビスフェノール A の発がん性評価を行っていない。

以上の結果から、成長、生存及び生殖・発生におけるビスフェノール A の最小の NOAEL は、ラットの 3 世代生殖毒性試験から得られた親動物の一般毒性における NOAEL 5 mg/kg/日であ

ると判断する。

文 献 (文献検索時期：2001年4月¹⁾)

- ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th Edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- Ashby, J., Tinwell, H. and Haseman, J. (1999) Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **30**, 156-166.
- Atkinson, A. and Roy, D. (1995a) *In vivo* DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol. Mutagen.*, **26**, 60-66.
- Atkinson, A. and Roy, D. (1995b) *In vitro* conversion of environmental estrogenic chemical bisphenol A to DNA binding metabolite(s). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **210**, 424-433.
- Alexander, H.C., Dill, D.C., Smith, L.W., Guiney, P.D. and Dorn, P. (1988) Bisphenol A: Acute aquatic toxicity. *Environ. Toxicol. Chem.*, **7**, 19-26.
- Andersen, H.R., Sorensen, B.H. and Kusk, K.O. (1999) A parameter for detecting estrogenic exposure in the copepod *Acartia tonsa*. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **44**, 56-61.
- Bayer AG (1989) Interne Untersuchung, biologischer Abbautest (geschlossener Flaschentest) von BPA. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R. and Sheehan, D.M.. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, **54**, 138-153.
- Coldham, N.G., Dave, M., Sivapathasundaram, S., McDonnell, D., Connor, C. and Sauer M.J. (1997) Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 734-742.
- Diel, P., Schulz, T., Smolnikar, K., Strunck, E., Vollmer, G. and Michna, H. (2000) Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **73**, 1-10.
- Dorn, P.B., Chou, C.-S. and Gentempo, J.J. (1987) Degradation of bisphenol A in natural waters. *Chemosphere*, **16**, 1501-1507.
- Dow Chemical (1985a) Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. EPA/OTS, Document #878216052; Order No. 0206803 (NTIS), 1-54. (GDCh, 1997 から引用)
- Dow Chemical (1985b) Bisphenol A: 2-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. EPA/OTS, Document #40-8586071; Order No. 51007 (NTIS). (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Dow Chemical (1988) Bisphenol A: 13-week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Study Report K-001304-011, Dow chemical Co., 1-22. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Dow Chemical. (1994) OECD SIDS Dossier on Bisphenol A. Dow Europe S.A., Horgen (GDCh BUA,

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、ケーススタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

1997 から引用)

- EC, European Community (1999) Guidelines for inclusion of potency considerations in setting specific concentration limits for carcinogens. In: Annex I of Directive 67/548/EEC, (http://europa.eu.int/comm/environment/dansub/home_en.htm から引用).
- EU, European Union (2003) European Union Risk Assessment Report: 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Final report, 2003. ECB, European Chemicals Bureau. (http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenol_areport325.pdf から引用)
- Fung, E.Y.K., Ewoldsen, N.O., St.Germain, H.A.Jr., Marx, D.B., Miaw, C.L., Siew, C., Chou, H.N., Grunninger, S.E. and Meyer, D.M. (2000) Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J. Am. Dent. Assoc.*, **131**, 51-58.
- Gaido, K.W., Leonard, L.S., Lovell, S., Gould, J.C., Babai, D., Portier, C.J. and McDonnell, D.P. (1997) Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **143**, 205-212.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1997) Bisphenol A, BUA Report No.203, Stuttgart.
- General Electric (1976a) Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats. EPA/OTS, Document #878214681; Order No. 206618 (NTIS), 1-51. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- General Electric (1976b) Ninety day oral toxicity study in dogs. EPA/OTS, Document #878214682; Order No. 206618 (NTIS), 1-32. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- General Electric (1978) Reproduction and ninety day oral toxicity study in rats. EPA/OTS, Document #878214683; Order No. 206618 (NTIS), 1-89. (GDCh BUA, 1997 から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zaiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* **5** (Suppl. 1), 3-142.
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Momoeda, M., Takai, Y., Osuga, Y. and Taketani, Y. (1999) Differential interactions of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor (ER α) and ER β . *Endocrine J.*, **46**, 773-778.
- Hitoshi Fukazawa et al. (2002) Formation of Chlorinated Derivatives of Bisphenol A in Waste Paper Recycling Plants and Their Estrogenic Activities, *Journal of Health Science*, **48**(3), 242-249.
- IARC (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ivett, J. L., Brown, B. M., Rodgers, C., Anderson, B. E., Resnick, M. A. and Zeiger, E. (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange test in Chinese hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* **14**, 165-187.
- Jolanki, R., Kanerva, L. and Estlander, T. (1995) Occupational allergic contact dermatitis caused by

- epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. Contact Dermatitis, **33**, 94-99.
- Jorgensen, M., Vendelbo, B., Skakkebaek, N.E. and Leffers, H. (2000) Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. Environ. Health Perspect., **108**, 403-412.
- Klecka, G.M., Gonsior, S.J., West, R.J. and Goodwin, P.A. (2000) Biodegradation of Bisphenol A in aquatic environments; River Die-Away. 日本内分泌攪乱化学物質学会 第3回研究発表会要旨集, p216.
- Kloas, W., Lutz, I. and Einspanier, R. (1999) Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals *in vitro* and *vivo*. Sci. Total Environ., **225**, 59-68.
- Kloas, W., Schrag, B., Ehnes, C. and Segner, H. (2000) Binding of xenobiotics to hepatic estrogen receptor and plasma sex steroid binding protein in the teleost fish, the common carp (*Cyprinus carpio*). Gen. Comp. Endocrinol., **119**, 287-299.
- Knaak, J.B. and Sullivan, L.J. (1966) Metabolism of bisphenol A in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **8**, 175-184.
- Kurebayashi, H., Harada, R., Stewart, R.K., Numata, H. and Ohno, Y. (2002) Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci., **68**, 32-42.
- Kwak, H.-I., Bae, M.-O., Lee, M.-H., Lee, Y.-S., Lee, B.-J., Kang, K.-S., Chae, C.-H., Sung, H.-J., Shin, J.-S., Kim, J.-H., Ma, W.-C., Sheen, Y.-Y. and Cho, M.-H. (2001) Effects of nonylphenol, bisphenol A, and their mixture on the viviparous swordtail fish (*Xiphophorus helleri*). Environ. Toxicol. Chem., **20**, 787-795.
- Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J. and Cooper, R.L. (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. Toxicol. Sci., **54**, 154-167.
- Legler, J., van den Brink, C.E., Brouwer, A., Murk, A.J., van der Saag, P.T., Vethaak, A.D. and van der Burg, B. (1999) Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. Toxicol. Sci. **48**, 55-66.
- Lindholm, C., Pedersen, K.L. and Pedersen, S.N. (2000) Estrogenic response of bisphenol A in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Aquat. Toxicol., **48**, 87-94.
- Lobos, J.H., Leib, T.K. and Su, T.-M. (1992) Biodegradation of bisphenol A and other bisphenols by a gram-negative aerobic bacterium. Appl. Environ. Microbiol., **58**, 1823-1831.
- Maguire, H.C. (1988) Experimental photoallergic contact dermatitis to Bisphenol A. Acta Derm. Venereol., **68**, 408-412.
- Matsui, S., Okawa, Y. and Ota, R. (1988) Experience of 16 years' operation and maintenance of the Fukushima industrial wastewater treatment plant of the Kashima petrochemical complex. Biodegradability of 37 organic substances and 28 process waste waters. Water Sci. Technol., **20**, 201-210.
- Mehmood, Z., Smith, A.G., Tucker, M.J., Chuzel, F. and Carmichael, N.G. (2000) The development of methods for assessing the *in vivo* oestrogen-like effects of xenobiotics in CD-1 mice. Food

- Chem.Toxicol., **38**, 493 - 501.
- Morrissey, R.E., George, J.D., Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C. and Kimmel, C.A. (1987) The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **8**, 571-582.
- Myhr, B. C. and Caspary, W. J. (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. Results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, **18**, 51-83.
- Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boechler, M. and Welshons, W.V. (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 70-76.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- NIST (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, National Institute of Standards and Technology.
- NTP (1982) NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and B6C3F₁ mice., National Toxicology Program
- NTP (2000) 9th Report on Carcinogens, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- NTP (2001) Final Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review (May, 2001), National Toxicology Program.
- Oehlmann, J., Schulte-Oehlmann, U., Tillmann, M. and Markert, B. (2000) Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (*Mollusca: Gastropoda*) in the laboratory. Part I: bisphenol A and octylphenols as xenoestrogen. *Ecotoxicology*, **9**, 383-397.
- Papaconstantinou, A.D., Umbreit, T.H., Fisher, B.R., Goering, P.L., Lappas, N.T. and Brown, K.M. (2000) Bisphenol A - Induced increase in uterine weight and alterations in uterine morphology in ovariectomized B6C3F₁ mice: Role of the estrogen receptor. *Toxicol. Sci.*, **56**, 332-339.
- Pawlowski, S., Islinger, M., Völkl, A. and Braunbeck, T. (2000) Temperature-dependent vitellogenin-mRNA expression in primary cultures of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes at 14 and 18 °C. *Toxicol. in Vitro*, **14**, 531-540.
- Peltonen, K., Zitting, A., Koskinen, H. and Itokonen, A. (1986) Free radicals from photodecomposition of bisphenol A. *Photochem. Photobiol.*, **43**, 481-484.
- Pottenger, L.H., Domoradzki, J.Y., Markham, D.A., Hansen, S.C., Cagen, S.Z. and Waechter, Jr. J. M. (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.*, **54**, 3-18.
- Reel, J., George M., Lawton, A. and Meyers, C. (1997) Bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 273-274.
- Shell Oil (1978) Toxicity test with diphenylol propane (DPP): *In vivo* mutation studies, with cover letter. EPA/OTS Document #878214488; Order No. 206596 (NITS), 1-18. (GDCh BUA, 1997 から引用)

- Sheeler, C.Q., Dudley, M.W. and Khan, S.A. (2000) Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 97-103.
- Shioda, T. and Wakabayashi, M. (2000) Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, **40**, 239-243.
- Smeets, J.M.W., van Holsteijn, I., Giesy, J.P., Seinen, W. and van den Berg, M. (1999) Estrogenic potencies of several environmental pollutants, as determined by vitellogenin induction in a carp hepatocyte assay. *Toxicol. Sci.*, **50**, 206-213.
- Sohoni, P., Tyler, C.R., Hurd, K., Caunter, J., Hetheridge, M., Williams, T., Woods, C., Evans, M., Toy, R., Gargas, M. and Sumpter, J.P. (2001) Reproductive effects of long-term exposure to bisphenol A in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 2917-2925.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2001) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Steinmetz, R., Brown, N. G., Allen, D. L., Bigsby, R. M., and Ben-Jonathan, N. (1997) The Environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology*, **138**, 1780-1786.
- Steinmetz, R., Mitchner, N. A., Grant, A., Allen, D.L., Bigsby, R.M. and Ben-Jonathan, N. (1998) The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology*, **139**, 2741-2747.
- Suiko, M., Sakakibara, Y. and Liu, M.C. (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **267**, 80-84.
- Sumpter, J.P., Tyler, C.R. and Sherazi, A. (2001) Bisphenol A: Multigeneration study with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UB8 3PH, UK. (ECB, 2003 から引用)
- Tabata, A., Kashiwada, S., Ohnishi, Y., Ishikawa, H., Miyamoto, N., Itoh, M. and Magara, Y. (2001) Estrogenic influences of estradiol-17 β , p-nonylphenol and bis-phenol-A on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) at detected environmental concentrations. *Water Sci. Technol.*, **43**, 109-116.
- Takahashi, S., Chi, X-J., Yamaguchi, Y., Suzuki, H., Sugaya, S., Kita, K., Hiroshima, K., Yamamori, H., Ichinose, M. and Suzuki, N. (2001) Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon- γ in human R5a cells. *Mutat. Res.*, **490**, 199-207.
- Takahata, J., Tamakawa, K., Takahashi, Y., Seki, T., Tsuda, A., Nohmi, T. and Sofuni, T. (1990) Mutagenicity of environmental chemicals. II. Bisphenol A. *Sendai-shi Eisei Kenkyushoho*, **20**, 245-247.
- Thorgeirsson, A. and Fregert, S. (1977) Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. *Acta Derm. Venereol.*, **57**, 253-256.

- Tyl, R.W., Myers, C.B., Marr, M.C., Thomas, B.F., Keimowitz, A.R., Brine, D.R., Veselica, M.M., Fail, P.A., Chang, T.Y., Seely, J.C., Joiner, R.L., Butala, J.H., Dimond, S.S., Cagen, S.Z., Shiotsuka, R.N., Stropp, G.D. and Waechter, J.M. (2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.*, **68**, 121-146.
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002) IRIS, Integrated Risk Information System. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- Yamasaki, K., Sawaki, M. and Takatsuki, M. (2000) Immature rat uterotrophic assay of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 1147 - 1150.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M. and Takatsuki, M. (2001) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, **170**, 21-30.
- Yokota, H., Tsuruda, Y., Maeda, M., Oshima, Y., Tadokoro, H., Nakazono, A., Honjo, T. and Kobayashi, K. (2000) Effect of bisphenol A on the early life stage in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **19**, 1925-1930.
- Watts, M.M., Pascoe, D. and Carroll, K. (2001) Survival and precopulatory behaviour of *Gammarus pulex* (L.) exposed to two xenoestrogens. *Water Res.*, **35**, 2347-2352.
- Wood, L.B., Hurley, B.J.E. and Matthews, P.J. (1981) Some observations on the biochemistry and inhibition of nitrification. *Water Res.*, **15**, 543-551.
- 化学物質評価研究機構 (2000) 内分泌攪乱物質の高精度スクリーニング試験方法の開発及びデータ基盤整備. 平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究. 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境庁 (1999) 平成 10 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, ビスフェノール A の藻類に対する生長阻害試験 (日本食品分析センター、試験番号: 第 10091 号、1999 年 7 月 30 日).
- 経済産業省 (2002b) 平成 13 年化学工業統計年報, 経済産業省経済産業政策局調査統計部編, 経済産業調査会.
- 経済産業省, 環境省 (2002a) 平成 12, 13 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書.
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度: 平成 13 年度 .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用).

古川文夫, 西川秋佳, 三井雅之, 佐藤元信, 鈴木順子, 今沢孝喜, 高橋道人 (1994) Bisphenol A の B6C3F1 マウスにおける 13 週間亜慢性毒性試験. 国立衛生試験所報告, **112**, 89-96.

後藤稔, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版, 東京.

国土交通省 (2001) 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査報告書 (平成 13 年 3 月), 都市・地域整備局下水道部.

製品評価技術基盤機構 (2004b) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.

通商産業省 (1977) 通商産業省公報 (1977 年 12 月 1 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用).

日本化学工業協会 (2002a) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本火災学会編 (1971) 化学火災事例集, 工業調査会, 東京.

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

ビスフェノール A のオオミジンコに対する急性遊泳阻害試験 (日本食品分析センター、試験番号：第 10092 号、1999 年 7 月 30 日).

ビスフェノール A のオオミジンコに対する繁殖阻害試験 (日本食品分析センター、試験番号：第 10093 号、2000 年 5 月 30 日).

ビスフェノール A のヒメダカに対する急性毒性試験 (日本食品分析センター、試験番号：第 10094 号、1999 年 7 月 30 日).

ビスフェノール A リスク評価管理研究会(2004) ビスフェノール A リスク評価管理研究会 中間報告書 (製品評価技術基盤機構).

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

独立行政法人 製品評価基盤機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	三浦 千明
6. 生態影響評価	浦谷 善彦 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	浦谷 善彦

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

安野 正之 滋賀県立大学環境科学部

ヒト健康への影響 (7章)

広瀬 雅雄 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター

改訂記録

2002年3月 原案作成

2002年12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第14回安全評価管理小委員会審議了承

2005年1月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2005年2月 Ver.1.1 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第21回安全評価管理小委員会再審議了承