

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

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

(Bisphenol A)

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

2005 年 7 月

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

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

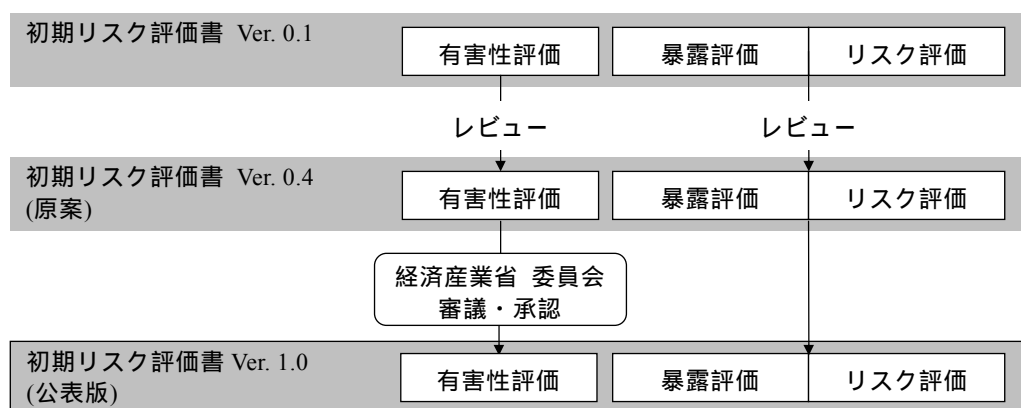
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

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、以下ビスフェノール A) には、主にポリカーボネート樹脂及びエポキシ樹脂合成原料の用途がある。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」によると、ビスフェノール A の届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 3 トン、公共用水域に 420 kg 排出され、廃棄物として 414 トン、下水道へ 31 トン移動している。ただし、大気への実際の排出状況として、大気への排出 3 トンは燃焼させているのでほとんどないと考える。土壌への排出はない。届出外排出量、非対象業種、家庭、移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: ビスフェノール A の河川水中濃度は、環境庁による 1998～2000 年度の水質調査結果があり、1999 年度の調査結果における河川の利水目的 AA～C 類型の河川水中濃度の 95 パーセンタイルは 0.23 $\mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、0.23 $\mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、魚類であるファットヘッドミノーの第 2 世代ふ化率低下に対する 164 日間 NOEC の 0.016 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 70 は、本評価における不確実係数積 50 より大きく、現時点ではビスフェノール A が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: ビスフェノール A の環境経由のヒトへの暴露経路としては飲料水、食物からの経口暴露が考えられる。浄水の測定結果はすべて不検出であったため、検出限界の 1/2 の値 0.005 $\mu\text{g/L}$ を飲料水中濃度として用いた。食物の測定結果は 45 試料中 1 試料検出されており、95 パーセンタイル 0.01 $\mu\text{g/g}$ を用いた。飲料水 (0.005 $\mu\text{g/L}$)、食物 (0.01 $\mu\text{g/g}$) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を経口経路として 0.4 $\mu\text{g/kg/日}$ と推定した。ビスフェノール A のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。経口経路の評価に、ラットの 3 世代生殖毒性試験の親動物に対する 21 週間混餌投与試験の体重抑制、肝臓、腎臓重量の減少を指標とした NOAEL 75 ppm (5 mg/kg/日 相当) を用いた。経口経路の MOE 13,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果のそれぞれの不確実係数積 500 より大きく、現時点ではビスフェノール A がヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。ただし、内分泌かく乱作用に関する評価は含まない。

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. 暴露評価 | 7 |
| 6.1 環境中分布予測..... | 7 |

| | | |
|-------|--------------------------|----|
| 6.2 | 環境中濃度 | 7 |
| 6.2.1 | 環境中濃度の測定結果 | 7 |
| 6.2.2 | 環境中濃度の推定 | 12 |
| 6.3 | 水生生物生息環境における推定環境濃度 | 13 |
| 6.4 | ヒトへの暴露シナリオ | 13 |
| 6.4.1 | 環境経由の暴露 | 13 |
| 6.4.2 | 消費者製品経由の暴露 | 13 |
| 6.5 | 推定摂取量 | 13 |
| 7. | 環境中の生物への影響 | 14 |
| 7.1 | 水生生物に対する影響 | 14 |
| 7.1.1 | 微生物に対する毒性 | 14 |
| 7.1.2 | 藻類に対する毒性 | 14 |
| 7.1.3 | 無脊椎動物に対する毒性 | 15 |
| 7.1.4 | 魚類に対する毒性 | 16 |
| 7.1.5 | その他の水生生物に対する毒性 | 17 |
| 7.2 | 陸生生物に対する影響 | 17 |
| 7.2.1 | 微生物に対する毒性 | 17 |
| 7.2.2 | 植物に対する毒性 | 18 |
| 7.2.3 | 動物に対する毒性 | 18 |
| 7.3 | 内分泌系への影響 | 18 |
| 7.4 | 環境中の生物への影響 (まとめ) | 21 |
| 8. | ヒト健康への影響 | 22 |
| 8.1 | 生体内運命 | 22 |
| 8.2 | 疫学調査及び事例 | 24 |
| 8.3 | 実験動物に対する毒性 | 25 |
| 8.3.1 | 急性毒性 | 25 |
| 8.3.2 | 刺激性及び腐食性 | 25 |
| 8.3.3 | 感作性 | 25 |
| 8.3.4 | 反復投与毒性 | 26 |
| 8.3.5 | 生殖・発生毒性 | 29 |
| 8.3.6 | 遺伝毒性 | 32 |
| 8.3.7 | 発がん性 | 33 |
| 8.3.8 | 内分泌系への影響 | 34 |
| 8.4 | ヒト健康への影響 (まとめ) | 38 |
| 9. | リスク評価 | 39 |
| 9.1 | 環境中生物に対するリスク評価 | 39 |

| | | |
|-------|-------------------------|----|
| 9.1.1 | リスク評価に用いる推定環境濃度 | 39 |
| 9.1.2 | リスク評価に用いる無影響濃度 | 39 |
| 9.1.3 | 暴露マージンの算出 | 40 |
| 9.1.4 | 環境中の生物に対するリスク評価結果 | 40 |
| 9.2 | ヒト健康に対するリスク評価 | 40 |
| 9.2.1 | ヒトの推定摂取量 | 40 |
| 9.2.2 | リスク評価に用いる無毒性量 | 41 |
| 9.2.3 | 暴露マージンの算出 | 41 |
| 9.2.4 | ヒト健康に対するリスク評価結果 | 42 |
| 文 献 | | 43 |

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。

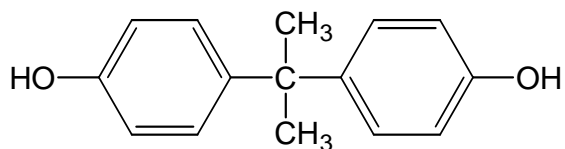
1.1 物質名 : 4,4'-イソプロピリデンジフェノール

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、雑貨及び合金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 | |

（製品評価技術基盤機構 / 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417kg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（製品評価技術基盤機構 / 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、ビスフェノール A リスク評価管理研究会の報告に基づいて、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、2004）。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（Hitoshi 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で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 を使用する段階からの水域への排出と考えられる。製品からの溶出等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} $\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (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/ cm^3 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ドボトル試験では、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, 2001a)。

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 の土壤吸着係数 K_{oc} (314 と 1,524、3 章参照) から土壤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、条件が調べば生分解により除去されると推定される。なお、土壤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 (通商産業省, 1977)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

ビスフェノール A が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて平衡状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001a)。

ビスフェノール A は、大気に放出された場合は、主として土壌に分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予測される。いずれの場合も大気への分布はないという予測結果であった。

表 6-1 ビスフェノールAのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

| シナリオ | 分布 (%) | | | |
|--------------------------|--------|------|------|-----|
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 底質 |
| シナリオ 1 (大気中に 100% 放出) | 0.0 | 0.8 | 99.1 | 0.1 |
| シナリオ 2 (水域中に 100% 放出) | 0.0 | 90.4 | 0.1 | 9.5 |
| シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出) | 0.0 | 0.6 | 99.3 | 0.1 |

(化学物質評価研究機構, 2001a)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

ビスフェノール A の大気中濃度として、環境庁による 1996 年度の調査結果があり、全国 18 か所いずれにおいても不検出 (検出限界: $0.024 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった (環境庁, 1997)。

b. 公共用水域中の濃度

ビスフェノールAの公共用水域中濃度として、建設省による1998年度と1999年度の調査及び環境庁による1998年から2000年にかけて国内各地の水系の濃度の調査結果を表 6-2に整理する (環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001; 国土交通省, 2001b)。

AA-C 類型河川について、半数近くの検出地点及び検体において検出が確認されているが、経年的な減少や増加といった明らかな傾向変化は見られない。測定範囲内での最大値は $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。各調査年度の幾何平均を比較しても著しい差は見られず、最も幾何平均及び算術平均が大きい環境庁による 1998 年度の調査結果の 95 パーセンタイルは $0.23 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

表 6-2 ビスフェノールAの公共用水域中濃度

| AA-C 類型河川 | | | | | | | |
|----------------|-----------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 調査年度 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/L}$) | 算術平均 ($\mu\text{g/L}$) | 幾何平均 ($\mu\text{g/L}$) | 95パーセントイル ($\mu\text{g/L}$) | 文献 |
| 1998 | 108/150 | 133/234 | nd-1.7 | 0.053 | 0.015 | 0.23 | 環境庁, 1999a |
| | 166/254 | 242/503 | nd-0.49 | 0.020 | 0.010 | 0.080 | 国土交通省, 2001b |
| 1999 | 46/101 | 46/101 | nd-0.57 | 0.037 | 0.013 | 0.13 | 環境庁, 2000 |
| | 128/254 | 168/389 | nd-0.42 | 0.019 | 0.010 | 0.060 | 国土交通省, 2001b |
| 2000 | 46/100 | 46/100 | nd-0.72 | 0.027 | 0.011 | 0.061 | 環境省, 2001 |
| | 38/127 | 38/127 | nd-1.7 | 0.034 | 0.009 | 0.084 | 国土交通省, 2001b |
| D, E, 無指定 類型河川 | | | | | | | |
| 調査年度 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/L}$) | 算術平均 ($\mu\text{g/L}$) | 幾何平均 ($\mu\text{g/L}$) | 95パーセントイル ($\mu\text{g/L}$) | 文献 |
| 1998 | 54/59 | 69/75 | nd-0.88 | 0.14 | 0.065 | 0.59 | 環境庁, 1999a |
| | 7/7 | 14/14 | 0.01-1.4 | 0.32 | 0.071 | 1.3 | 国土交通省, 2001b |
| 1999 | 19/23 | 19/23 | nd-0.71 | 0.12 | 0.058 | 0.41 | 環境庁, 2000 |
| | 7/7 | 10/12 | nd-0.65 | 0.15 | 0.060 | 0.65 | 国土交通省, 2001b |
| 2000 | 21/24 | 21/24 | nd-0.32 | 0.070 | 0.045 | 0.18 | 環境省, 2001 |
| | 4/4 | 4/4 | 0.02-0.45 | 0.20 | 0.12 | 0.41 | 国土交通省, 2001b |
| 河川及び湖沼 (全体) | | | | | | | |
| 調査年度 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/L}$) | 算術平均 ($\mu\text{g/L}$) | 幾何平均 ($\mu\text{g/L}$) | 95パーセントイル ($\mu\text{g/L}$) | 文献 |
| 1998 | 166/215 | 209/320 | nd-1.7 | 0.072 | 0.022 | 0.37 | 環境庁, 1999a |
| | 173/261 | 256/517 | nd-1.4 | 0.028 | 0.011 | 0.082 | 国土交通省, 2001b |
| 1999 | 69/130 | 69/130 | nd-0.71 | 0.051 | 0.017 | 0.22 | 環境庁, 2000 |
| | 135/261 | 178/401 | nd-0.65 | 0.023 | 0.011 | 0.080 | 国土交通省, 2001b |
| 2000 | 71/130 | 71/130 | nd-0.72 | 0.035 | 0.015 | 0.11 | 環境省, 2001 |
| | 42/131 | 42/131 | nd-1.7 | 0.039 | 0.009 | 0.12 | 国土交通省, 2001b |

nd: 不検出

検出限界:0.01 $\mu\text{g/L}$

不検出検体は検出限界の1/2の値として算術平均、幾何平均及び95パーセントイルを算出

ビスフェノール A の河川底質中濃度として、国土交通省、環境庁による 1998 年度から 2000 年度の調査結果を図 6-1、図 6-2に整理する（環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001; 国土交通省, 2001b）。

比較的高濃度に検出される地点数は年々減少傾向にあり、検出された各年度における最大濃度は、1998 年度には $67 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、1999 年度が $270 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、2000 年度が $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

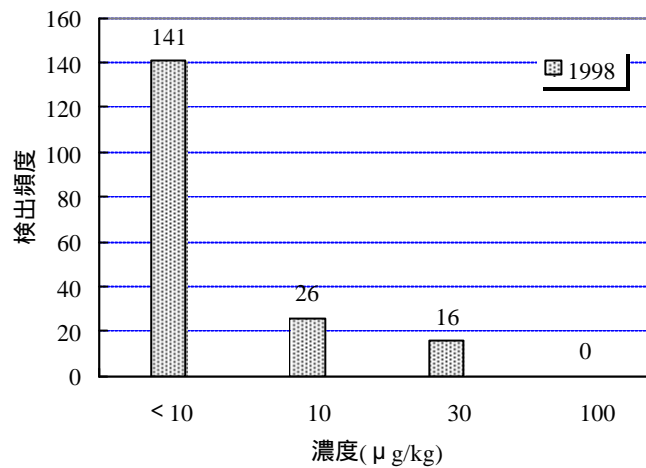


図 6-1 1998年度 ビスフェノールAの底質中濃度
(環境庁, 1999a;国土交通省, 2001b)

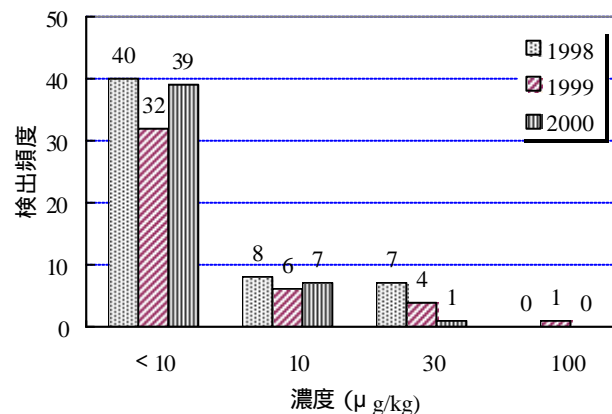


図 6-2 ビスフェノールAの底質中濃度の経年的推移
(環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001;国土交通省, 2001b)

ビスフェノール A の海域（内湾）の濃度として、環境庁による 1998 年度から 2000 年度までの全国の調査結果を表 6-3に整理する（環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001）。

1998 年度には、検出地点頻度が 35/48 で、最大 $0.94 \mu\text{g}/\text{L}$ と高頻度に比較的高い濃度で検出されたが、1999 年度には 6/17 及び 2000 年度には 8/17 の検出頻度で、最大濃度はそれぞれ 0.13

及び 0.14 µg/L であった。各年度の測定値を基に海域（内湾）濃度の 95 パーセンタイルを求めたところ、0.17 µg/L、0.11 µg/L、0.12 µg/L であった。

表 6-3 ビスフェノールAの海域中（内湾）濃度

| 調査年度 | 検出地点数 /調査地点数 | 検出範囲 (µg/L) | 95パーセンタイル (µg/L) | 検出限界 (µg/L) |
|------|-----------------|----------------|---------------------|----------------|
| 1998 | 35/48 | nd-0.94 | 0.17 | 0.01 |
| 1999 | 6/17 | nd-0.13 | 0.11 | 0.01 |
| 2000 | 8/17 | nd-0.14 | 0.12 | 0.01 |

(環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001)

nd:不検出

c. 水道水中の濃度

ビスフェノール A の水道水中濃度として、水道技術研究センターによる 1999 年度の調査結果を表 6-4 ビスフェノール A の原水及び浄水中の濃度に整理する（水道技術研究センター, 2002）。

1999 年度に全国の主要な水道水源 22 河川と 5 地下水源を選定し、それらを水源とする 42 か所の浄水場での調査があり、測定結果はいずれにおいても不検出であった。原水については 45 ヶ所の浄水場が調査され、最大 0.23 µg/L が検出された。

表 6-4 ビスフェノールAの原水及び浄水中の濃度

| 種類 | 時期 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出範囲 (µg/L) | 検出限界 (µg/L) |
|----|----|-----------------|----------------|----------------|
| 原水 | 前期 | 14/45 | nd-0.22 | 0.01 |
| | 後期 | 15/45 | nd-0.23 | 0.01 |
| 浄水 | 前期 | 0/42 | nd | 0.01 |

(水道技術研究センター, 2002)

nd: 不検出

ビスフェノール A の地下水中濃度として、環境庁による、1998 年度から 2000 年度までの調査結果を表 6-5 に整理する（環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001）。

1998 年度には 3/12 の検出頻度で、最大値 0.39 µg/L、95 パーセンタイル 0.33 µg/L、1999 年度には 5/23、最大値 0.11 µg/L、95 パーセンタイル 0.085 µg/L、2000 年度には 3/24、最大値 0.080 µg/L、95 パーセンタイル 0.039 µg/L であった。

表 6-5 ビスフェノールAの地下水中濃度

| 調査年度 | 検出地点数 /調査地点数 | 検出範囲 (µg/L) | 95パーセンタイル (µg/L) | 検出限界 (µg/L) |
|------|-----------------|----------------|---------------------|----------------|
| 1998 | 3/12 | nd-0.39 | 0.33 | 0.01 |
| 1999 | 5/23 | nd-0.11 | 0.085 | 0.01 |
| 2000 | 3/24 | nd-0.080 | 0.039 | 0.01 |

(環境庁, 1999a, 2000; 環境省, 2001)

nd:不検出

d. 食物中の濃度

ビスフェノール A の食物中濃度として、環境省による 1997 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査がある。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 9 地域の各 5 世帯の計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである（日本食品分析センター、1998）。

結果によると、ビスフェノール A の食物中の濃度は調査した 45 試料中 1 試料から 0.01 $\mu\text{g/g}$ 検出され、95 パーセンタイルは 0.01 $\mu\text{g/g}$ であった（不検出試料は検出限界 0.01 $\mu\text{g/g}$ の 1/2 の値を用いて算出した）。

ビスフェノール A の魚体中濃度として、環境庁による 1998 年度の調査結果を表 6-6 に整理する（環境庁、1999a）。全国 141 地点で採取した淡水魚と海水魚のうち、淡水魚 124 検体中、5 $\mu\text{g/kg}$ 以上検出されたのが 8 検体あり、最大 15 $\mu\text{g/kg}$ であった。海水魚について調査した 17 検体からはいずれも不検出であった。

表 6-6 ビスフェノールAの魚体中（淡水魚及び海水魚）濃度

| 採取場所 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/kg}$) | 算術平均 ($\mu\text{g/kg}$) | 幾何平均 ($\mu\text{g/kg}$) | 95 パーセンタイル ($\mu\text{g/kg}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/kg}$) |
|-----------------|-----------------|-------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 河川及び湖沼 (淡水魚) | 8/124 | 8/124 | nd-15 | 2.9 | 2.7 | 5.9 | 5 |
| 海域（海水魚） | 0/17 | 0/17 | nd | | | | 5 |

(環境庁、1999a)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

また、ビスフェノール A の魚類及び貝類中の濃度として、東京都衛生局による 1998 年度と 1999 年度の 2 年間に於ける東京湾沿岸の調査結果を表 6-7 に示す。

魚類及び貝類のいずれからも不検出（検出限界：5 $\mu\text{g/kg}$ ）であった（東京都衛生局、2001）。

表 6-7 ビスフェノールAの東京湾沿岸における魚類及び貝類中の濃度

| 魚類 | | | | |
|------|-----------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| 調査年度 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/kg}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/kg}$) |
| 1999 | 0/5 | 0/30 | nd | 5 |
| 2000 | 0/5 | 0/30 | nd | 5 |

| 貝類 | | | | |
|------|-----------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| 調査年度 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/kg}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/kg}$) |
| 1999 | 0/5 | 0/30 | nd | 5 |
| 2000 | 0/5 | 0/30 | nd | 5 |

(東京都衛生局、2001)

nd: 不検出

e. その他の測定濃度

その他のビスフェノール A 測定濃度として、深澤らによる静岡県内の 20 の再生紙工場の処理後の排水中濃度が調査されており、20 の再生紙工場のうち 18 工場における排水中ビスフェノール A 濃度は、0.4 ~ 370 $\mu\text{g/L}$ であった (Hitoshi Fukazawa et al., 2002)。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所ごとの排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った (製品評価技術基盤機構, 2004)。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者 (裾切り)、非対象業種、家庭、移動体からの排出はないと推計されている (経済産業省, 環境省, 2003b)。

ビスフェノール A の全国における環境媒体別排出量を表 6-8 に示す (経済産業省, 環境省, 2003a)。

表 6-8 ビスフェノールAの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

| 排出区分 | 大気 | 水域 | 土壌 |
|------|----|-----|----|
| 届出 | 3 | 0.4 | 0 |

(経済産業省, 環境省, 2003a)

b. 大気中濃度の推定

届出で大気への排出は3トンと報告されているが、ここでは大気への排出はほとんどないとし、大気中濃度の推定は行わない (4.3参照)。

c. 河川水中濃度の推定

ビスフェノールAの2001年度PRTRデータから、全国における水域への排出量420 kg/年のうち、河川への排出量は94 kg/年と推定される。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定には PRTR 対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002b) を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、ビスフェノール A の河川水中濃度は、0.015 $\mu\text{g/L}$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

ビスフェノール A の公共用水域中の濃度としては、国土交通省及び環境庁による 1998～2000 年度の調査結果があり、AA～C 類型河川では、顕著な経年変化はなく、各年度の幾何平均も大きな差はない (表 6-2)。最も幾何平均、算術平均ともに大きい年度の 95 パーセンタイルは $0.23 \mu\text{g/L}$ であった。また、ビスフェノール A の PRTR 対象物質簡易評価システムを用い河川水中濃度を推定した結果、 $0.015 \mu\text{g/L}$ であった。

そこで、再生紙工場から水域への放出等があれば測定結果に含まれるとし、本評価書では EEC として、公共用水域中の濃度の調査結果のうち、最も幾何平均、算術平均ともに大きいことから、環境庁による 1998 年度の調査結果が適切であると判断し、調査結果より算出した 95 パーセンタイル $0.23 \mu\text{g/L}$ を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

ビスフェノール A の環境経由のヒトへの暴露経路は、主として飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、直接食品に接触する用途 (ポリカーボネート樹脂製食器、エポキシ樹脂で内部コーティングされた食品・飲料の容器) からの暴露の可能性が考えられる (4 章参照)。しかしながら、ポリカーボネート樹脂製食器からの暴露は大部分の容器で検出されないか極めて微量であり、またポリカーボネート製食器等も 1998 年以降は激減している。エポキシ樹脂による食品用の缶、飲料用の缶に用いられる内面コーティングは、製缶業者により改良が進められ、飲料缶については高濃度に検出されるものはなくなってきているが、食品缶詰については、一部でまだ代替物への移行がみられる (河村, 2003)。

これらの用途におけるビスフェノール A の使用は年々減少傾向にあり、現在の製品中の含有量は明らかになっていない。今後、製品からの暴露状況について確認されたなら暴露量として取り入れることとしたい。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、食物摂食量を $2,000 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ とした。推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取について、ビスフェノール A は、大気中濃度の調査結果 (検出限界 $0.024 \mu\text{g}/\text{m}^3$) からも検出されておらず、物理化学的性状から大気に分布する可能性もほぼないと考え、大気からの吸入経路による摂取量は算出しない。

飲料水については、ビスフェノール A の水道水中濃度として、水道技術研究センターによる 1999 年度の調査結果から検出限界の 1/2 である $0.005 \mu\text{g/L}$ を用いる。

食物については、食物中濃度として、日本食品分析センターの調査結果から求めた 95 パーセントアイル 0.01 $\mu\text{g/g}$ を用いる。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

飲料水からの摂取量： $0.0050 (\mu\text{g/L}) \times 2 (\text{L/人/日}) = 0.010 (\mu\text{g/人/日})$

食物からの摂取量： $0.01 (\mu\text{g/g}) \times 2,000 (\text{g/人/日}) = 20 (\mu\text{g/人/日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

経口摂取量： $(0.010 + 20) (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 0.4 (\mu\text{g/kg/日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

50 mg/L のビスフェノール A は、20 ~ 25 分、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。

7.1.2 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 7-1 に示す。

淡水緑藻セレン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 EC_{50} 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, 1999b)。

海産珪藻スケレトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} は 1.0 ~ 1.8 mg/L であった (Alexander et al., 1988)。

表 7-1 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 () | 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 バイオマス | 2.8 | 環境庁, 1999b |
| | | | 72 時間 NOEC | 生長速度 バイオマス 生長速度 | 5.5 0.32 3.2 (a, n) | |
| | 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 クロロフィル 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*

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.3 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 7-2 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, 1999b)、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, 1999b)。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 7-2 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、 オシロイソウ) | 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, 1999b |
| | | 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

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.4 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 7-3 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 7-3 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) | 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) | |
| <i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ) | 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) | 0.64 0.16 | Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001 |
| | | | | | | F1 世代 NOEC ふ化阻害 F2 世代 NOEC ふ化阻害 | 0.16 0.016 (a, n) | |
| <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, 1999b |
| | 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> (アトランティックシロ -サイド) | 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。

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 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 7-4 に、*in vivo* 試験結果を表 7-5 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) を介したビテロゲニン (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ビテロゲニンの誘導を調べた試験では、その誘導活性は 17 β -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 β -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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/Lで阻害されるが、胚のふ化は16 µg/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 µg/Lに12日間暴露した実験では、6日目に70 µg/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 µg/L群で3,386 µg/mLであり、陽性対照物質である17β-エストラジオールの濃度1 µg/Lでは31,520 µg/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 µg/Lであった(Lindholm 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ア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 µg/L、仔メダカでは355 µg/Lである。ファットヘッドミノアでは、雌雄ともに暴露されているため雌雄どちらの原因か不明だが、ふ化阻害のNOECはF1世代では160 µg/L、F2世代では16 µg/Lである。一方、F0世代の雄のファットヘッドミノアの精子形成が16 µg/Lで阻害され、NOECは1 µg/L、F1世代の雄におけるNOECが1 µg/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アでは160 µg/L以上、ニジマスでは70 µg/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 µg/L、40 µg/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 7-4 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 μM 48 または 96 時間培養 14 及び 18 で比較 | ビテロゲニン 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 でビテロゲニン遺伝子の発現が増加 | Pawlowski et al., 2000 |
| <i>Cyprinus carpio</i> (コイ) | 雄初代培養肝細胞 1、5、20、50、100 μM | ビテロゲニン誘導 LOEC=50 μM、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 法によるビテロゲニン mRNA 発現は 0.1 μM | Kloas et al., 1999 |

¹⁾ E2, 17 β -エストラジオール.

表 7-5 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 μg/L)、雌とペアリング。1 週間観察、24 ± 1 | 2,280 μg/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 μg/L 実測値)、24 ± 1 | ふ化率、ふ化期間、胚発生に異常なし、1,820 μg/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 |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス) | 90-130 g、12 日間流水暴露 (0、10、40、70、100、500 μg/L)、15 | 6 日間暴露後 70 μg/L 以上で血漿中ビテロゲニンの上昇 500 μg/L でビテロゲニン濃度 3,386 μg/mL ビテロゲニン誘導の NOEC: 40 μg/L 陽性対照物質である 17 β -エストラジオールの濃度 1 μg/L では 31,520 μg/mL ビ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> (ソドテール、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、リンゴガイ科) | 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ツ 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> (ヨロヅルチヂミホ 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。

7.4 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。

8. ヒト健康への影響

8.1 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 8-1 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、排出は速やかに腹腔内、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)。

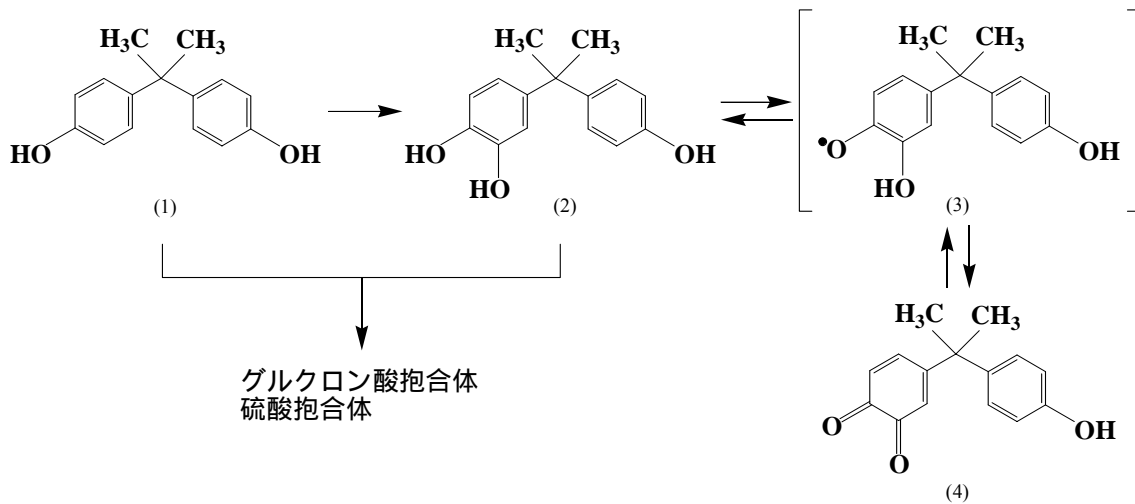


図 8-1 ビスフェノールAの代謝経路

(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

8.2 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。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ビスフェノール A の急性毒性試験結果を表 8-1 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 8-1 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.

8.3.2 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。

8.3.3 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)。

8.3.4 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 8-2 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 8-2 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 |

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 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 8-3 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/日以上の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)、精嚢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。用量を下げて行った 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 8-3 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、精囊重量の減少、 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: 精巣上体、精囊重量の減少 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 |

8.3.6 遺伝毒性

ビスフェノール A の遺伝毒性試験結果を表 8-4 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 R5a 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 8-4 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 キューベ 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 キューベ 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 キューベ ーション法 | 5-1000 | | - | - | Takahata et al., 1990 | |
| | | | | | - | - | | |
| | | | | | - | - | | |
| | | | | | - | - | | |
| 大腸菌 WP2 WP2uvrA | プレイン キューベ 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 | HSDB, 2001; Shell Oil Co., 1978 | |
| | CHO 細胞 | プレイン キューベ 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 キューベ 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.

8.3.7 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)。

8.3.8 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 8-5 に、*in vivo* 試験結果を表 8-6 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, 2001b)。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, 2001b)。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/日以上で、皮下投与では 8 mg/kg/日以上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/日の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 8-5 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, 2001b |
| 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'に配したreporter constructを導入したGH3細胞 | BPA (1nM)はE2 (1pM)と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。 | ERを介する転写活性化を示す | Steinmetz et al., 1997 |
| | 細胞：ER 又はER 発現construct及びERE/CAT reporter constructを導 | BPAは 10^{-9} M以上でER及びER のいずれに対 | ERを介する転写活性化を示す | Hiroi et al., 1999 |

| 項目 | 試験方法及び条件 | 結果 | 結論 | 文献 |
|---------------|--|--|---------------------------------------|------------------------|
| | 入したHeLa細胞 | 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 のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す) | |
| | 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, 2001b |
| | 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では子宮及び膀胱でのBPA投与 (50mg/kg) 2時間後にc-fos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, モノアミノキシダーゼ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 8-6 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 | 子宮上皮及び腔上皮の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、 腔の上皮過形成、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 |

8.4 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的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。

9. リスク評価

9.1 環境中生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ビスフェノール A の EEC として、河川水中濃度の測定結果が得られているため、河川の利水目的 AA～C 類型における 1998 年度から 2000 年度の測定値から、最も大きい 95 パーセンタイル 0.23 µg/L を用いた（6.3 参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるビスフェノール A の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、藻類、魚類については長期毒性試験結果（環境庁, 1999b; Sumpter et al., 2001）、甲殻類については急性毒性試験結果（Alexander et al., 1988）を用いた（7 参照）。

これらの結果から、ビスフェノール A の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるファットヘッドミノーに対する第 2 世代ふ化率低下を指標とした 164 日間 NOEC の 0.016 mg/L（Sohoni et al, 2001; Sumpter et al., 2001）を採用した。

内分泌かく乱作用に関する試験では、採用した値（0.016 mg/L）より低い濃度で魚類の精子形成阻害などに影響を示した試験結果もあるが、そのことが本評価書で採用する指標である繁殖や成長等への影響とどのような関係があるかが明確になっていないため、現時点では当該データはリスク評価に採用しない。

表 9-1 ビスフェノール A の水生生物に対する無影響濃度等

| 生物レベル | 生物種 | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|-------|---|---|-----------|--|
| 藻類 | <i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セテナストラム) | 72 時間 NOEC 成長阻害 (R ₁ イラス) | 0.32 | 環境庁, 1999b |
| 甲殻類 | <i>Mysidopsis</i> (ミシッド・シュリッブ) | 96 時間 NOEC 致死 | 0.51 | Alexander et al., 1988 |
| 魚類 | <i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノー) | 164 日間 NOEC 第 2 世代ふ化率低下 | 0.016 | Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001 |

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

ビスフェノール A の環境中の水生生物に対する MOE を、魚類の第 2 世代ふ化率低下を指標とした 164 日間 NOEC の 0.016 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 16 (\mu\text{g/L}) / 0.23 (\mu\text{g/L}) \\ &= 70 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を推定するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 70 であり、不確実係数積 50 より大きく、現時点ではビスフェノール A が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。ヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL, LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

ビスフェノール A は、主に飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。

経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.4 $\mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 ビスフェノール A の 1 日推定摂取量

| 摂取経路 | | 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/人/日}$) | 体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$) |
|------|---------|-----------------------------------|--|
| 吸入 | 大気 (呼吸) | 0 | 0 |
| 経口 | 飲料水 | 0.010 | 0.4 |
| | 食物 | 20 | |
| | 小計 | 20 | |

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ビスフェノール A の実験動物に対する反復投与毒性試験で、吸入投与経路では、主に呼吸器への刺激がみられ、経口投与経路では体重増加抑制、肝臓、腎臓重量の減少がみられている。

吸入経路では、ラットの 13 週間吸入暴露試験における体重減少、鼻腔、呼吸粘膜の炎症を指標とした NOAEL 10 mg/m³ (Dow Chemical, 1988) が報告されている。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、1.3 mg/kg/日¹⁾となる。

経口経路では、ラット 3 世代生殖毒性試験の親動物に対する、21 週間 (雌)の混餌投与における体重増加抑制、肝臓、腎臓重量の減少を指標とした NOAEL 75 ppm (5 mg/kg/日相当) (Tyl et al., 2002) を採用した。

ビスフェノール A の生殖・発生毒性試験では、混餌投与によるラットの 3 世代生殖毒性試験から 7,500 ppm の各世代で生存同腹児数の減少が認められたことから、NOAEL は 750 ppm (50 mg/kg/日 相当) (Tyl et al., 2002) である。母動物では 750 ppm 以上の群で体重増加抑制、肝臓、腎臓重量の増加がみられている。発生毒性は、マウスを用いた試験で親動物では 500 mg/kg/日で体重増加抑制が、子動物では吸収胚の増加、体重の低下が見られたとの報告がある (Morrissey et al., 1987)。生殖・発生毒性の NOAEL は一般毒性の NOAEL より 10 倍以上大きいためリスク評価は行わない。

ビスフェノール A の低用量投与による内分泌・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。

なお、EU は、吸入経路では本評価書と同じ試験 (Dow Chemical, 1985a,b) を用いている。経口経路では、ラットの 2 年間混餌投与試験 (NTP, 1982) における体重増加抑制を指標とした NOAEL²⁾と、マウスの 2 年間混餌投与試験 (NTP,1982) における肝臓の多核巨大肝細胞の増加を指標とした LOAEL を用いている (EU, 2003)。米国 EPA は、経口経路でラットの 2 年間混餌投与試験 (NTP, 1982) における体重増加抑制を指標とした NOAEL を用いている。吸入経路は評価していない (U.S.EPA, 2002)。

9.2.3 暴露マージンの算出

ビスフェノール A は、ヒトに対して主に経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは経口経路の摂取量から MOE のみを算出した (表 9-3)。なお、吸入暴露については、ヒトでの吸入経路からの摂取量をゼロとしたため、MOE の算出は行わない。

1) NOAEL の換算値 = 10 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日)
× 1.0 (吸収率) / 0.35 (kg 体重)
= 1.3 (mg/kg/日)

2) 反復投与毒性の NOAEL は、EU、米国 EPA と同じ試験結果を用いているが、NOAEL の数値が異なる。それぞれの換算の違いによる。

a. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの21週間(雌)の3世代生殖発生毒性試験の親動物に対するNOAEL 75ppm (5 mg/kg/日 相当) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 5,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.4 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 13,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 500

表 9-3 ビスフェノール A の暴露マージンと不確実係数積

| 摂取経路 | 体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$) | NOAEL (mg/kg/日) | MOE | 不確実係数積 |
|------|--|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| 吸入 | 0 | 1.3 ¹⁾ | - ²⁾ | - ²⁾ |
| 経口 | 0.4 | 5 | 13,000 | 500 ³⁾ |

1) NOAEL の換算値 = $10 (\mu\text{g/m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg 体重}) = 1.3 (\text{mg/kg/日})$

2) 算出せず

3) 種差 (10) \times 個人差 (10) \times 試験期間 (5)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにビスフェノール A の経口経路の MOE 13,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 よりも大きく、ビスフェノール A は、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。ただし、内分泌かく乱作用に関する評価は含まない。

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)

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、キー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。

- Dow Chemical. (1994) OECD SIDS Dossier on Bisphenol A. Dow Europe S.A., Horgen (GDCh BUA, 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/bisphenolareport325.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, Masayuki Watanabe, Fujio Shiraishi, Hiroaki Shiraishi, Tatsushi Shiozawa, Hidetsuru Matsushita, and Yoshiyasu Terao. (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, p 216.
- 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 (*Xiphophrus 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.
- Lindholst, 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.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- 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

- Fukashiba 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 (2001a) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2001b) 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_indx4.htm に記載あり)
- 河村葉子 (2003) 食品用器具・容器包装からの暴露, 環境ホルモン学会第 10 回講演会テキスト, 1-10.
- 環境省 (2001) 平成 12 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果.

環境庁 (1997) 平成 9 年版 化学物質と環境.

環境庁 (1999a) 平成 10 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果.

環境庁 (1999b) 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).

環境庁 (2000) 平成 11 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果.

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).

国土交通省 (2001a) 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.

国土交通省 (2001b) 平成 12 年度水環境における内分泌攪乱物質に関する実態調査結果. (http://www.mlit.go.jp/river/press/200107_12/010724b/010724.html に記載有り)

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.

産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/> に記載あり)

水道技術研究センター (2002) 水道水源における有害化学物質等監視情報ネットワーク (平成 1999 年度調査). (<http://www.jwrc-net.or.jp/suishitsu/index.html> に記載あり)

製品評価技術基盤機構 (2004) 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.

製品評価技術基盤機構 / 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).

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).

東京都衛生局 (2001) 平成 12 年度東京湾内における魚貝類の内分泌かく乱化学物質調査結果 (平成 13 年 8 月).

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).

日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0

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.

日本食品分析センター (1998) 平成 9 年度 個別化学物質の暴露量に関する調査 (環境庁委託報

告書).

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100-115.

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).

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.

化学物質の初期リスク評価書

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)

作成経緯

| | |
|----------|--|
| 2002年3月 | Ver.0.4 初期リスク評価書作成指針 Ver.3.0 に基づき原案作成 |
| 2002年12月 | 有害性評価部分：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 |
| 2003年10月 | Ver.0.9 (暫定版) 公表 |
| 2004年3月 | 初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加 |
| 2005年2月 | 有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、新たな 情報の追加のため、経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第 21回 安全評価管理小委員会に再審議了承 |

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。

2005年7月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)
滋賀県立大学環境科学部 安野正之

ヒト健康への影響 (8章)
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 広瀬雅雄

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 浦谷善彦
野坂俊樹
林浩次
三浦千明
独立行政法人 製品評価技術基盤機構 小谷憲雄

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F
tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課
〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10
tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959