

CERI 有害性評価書

ビスフェノール A

Bisphenol A

CAS 登録番号 : 80-05-7

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

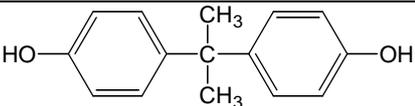
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 内分泌系への影響.....	7
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	9
7.3 実験動物に対する毒性.....	9
7.3.1 急性毒性.....	9
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	13
7.3.6 遺伝毒性.....	15
7.3.7 発がん性.....	16
7.3.8 内分泌系への影響.....	17
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	17
文 献.....	19

1. 化学物質の同定情報

物質名	ビスフェノール A 4,4'-イソプロピリデンジフェノール、 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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-29
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 4-123
CAS登録番号	80-05-7
構造式	
分子式	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
分子量	228.29

注：本評価書では物質名としてビスフェノール A を用いる。

2. 我が国における法規制

法律名	項目
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

項目	特性値	出典
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
発火点	600℃	IPCS, 1999
爆発限界	20 mg/L (下限界、限界酸素濃度：12%)	日本火災学会, 1971
比重	1.195 (25℃/25℃)	U.S. NLM:HSDB, 2001
蒸気密度	7.87 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	5×10 ⁻⁶ Pa (20℃) 87 Pa (190℃)	U.S. NLM:HSDB, 2001 IPCS, 1999
分配係数	log Kow = 3.32 (実測値)、3.64 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 314, 1,524	U.S. NLM:HSDB, 2001
溶解性	水：120 mg/L (25℃)	U.S. NLM:HSDB, 2001
	アルコール、エーテル、アセトンなど	U.S. NLM:HSDB, 2001

	の有機溶媒：混和	
ヘンリー定数	$9.28 \times 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、推定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	$1 \text{ ppm} = 9.49 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 = 0.105 \text{ ppm}$	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造・輸入量 ^{注)}	8,641	7,021	7,096	6,492	5,140

出典：通商産業省 (1998, 2000a,b)、経済産業省 (2002, 2003)

注：製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含まない。

表 4-2 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	不明
難燃剤	1.4	不明
その他の熱硬化性樹脂	3.2	不明
塩化ビニル樹脂添加剤		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
水素添加ビスフェノール A		不明
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	

出典：ビスフェノール A リスク評価管理研究会 (2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 ($\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$)	濃度 ($\text{分子}/\text{cm}^3$)	半減期
OH ラジカル	8.1×10^{-11} (25°C、推定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	2~5 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	1	

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

出典：通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977年12月1日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
修正 Sturm 試験 (OECD 301 B)	不明	不明	生分解せず	GDCh BUA, 1997
河川表流水を用いた試験	不明	4日	90%以上 (一次分解)	Dorn et al., 1987 Bayer AG, 1989
馴化汚泥を用いたクローズドボトル試験	不明	5日 28日	63% 79%	
馴化汚泥を用いた下水処理場を模した試験 (25~30°C)	58 mg/L	24時間	72%	Matsui et al., 1988
河川水を用いた試験	不明	18日	76% (試験開始 2~4 日後に分解開始)	Klecka, 2000

分解経路を調べた試験では、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。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)。

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

以上のことからビスフェノール A は好氣的的条件下では生分解され難いが、馴化を行った特定の条件下では生分解されると推定される。

5.3 環境水中での動態

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℃) は小さく、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。土壌吸着係数 K_{oc} (314 と 1,524) から土壌には吸着されやすいと推定される。

以上のことなどから、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、土壌粒子等に吸着したものは底質に沈降すると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.15	6	5.1~13.3	濃縮性がない 又は低い
	0.015		20 未満~67.7	

出典：通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977 年 12 月 1 日)

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 藻類に対する毒性 (表6-1)

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 (℃)	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, 1999
			72 時間 NOEC	生長速度 バイオマス	5.5 0.32	
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	3.10 1.2		
			細胞体積	1.2		
				(m)		

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
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	Alexander et al., 1988
				細胞数 クロロフィル a	

(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*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表6-2)

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)。

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 (°C)	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、 オオミジンコ)	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表6-3)

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 は、9.4 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。

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 (°C)	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	4.7	Alexander et al., 1988
		流水	17±1	85	7.9-8.1	96 時間 LC ₅₀	4.6 (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)	0.64 0.16	Sohoni et al., 2001; Sumpter et al., 2001
						F1 世代 NOEC ふ化阻害	0.16	
					F2 世代 NOEC ふ化阻害	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	8.0 (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

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
海水								
<i>Menidia menidia</i> (アトランティックシルバーサイド)	ND	流水	22±1	塩分濃度 2%	7.9- 8.2	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	11 9.4 (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。

6.2 内分泌系への影響

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ニン合成を誘導し、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ニン合成を誘導している。

6.3 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。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラム、スケルトネマに対する 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。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。

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する 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。

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、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ニン合成を誘導し、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

ゲニ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 (図7-1)

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歯に施し、唾液及び血液を調べた実験では、唾液標本にビスフェノール A が検出されたが、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 ^{14}C で標識したビスフェノール A を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 8 日後には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)。

ラットに ^{14}C で標識したビスフェノール A 投与した実験から、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。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い (Pottenger, 2000)。

カニクイザルの実験 ^{14}C で標識したビスフェノール Ag 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。血中濃度は投与後 0.25~2 時間で最大になった。投与された放射能は、尿中では 7 日間で投与量の 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、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。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、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)。

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、DNA と結合することが推察されるが、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)。

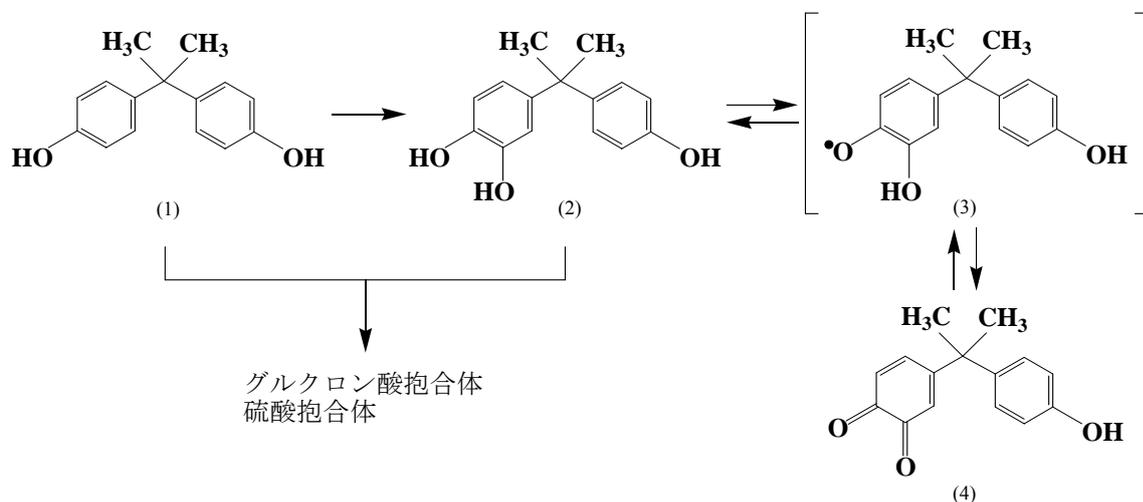


図 7-1 ビスフェノールAの代謝経路

(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 は感作についても疑われるが、明確ではない (Jolanki et al., 1995)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表7-1)

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。

出典：Dow Chemical, 1994

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 (表7-2)

ビスフェノール A の反復投与毒性に関しては、マウス、ラットを用いた経口投与又は吸入暴露試験が実施されており、主な標的器官は肝臓、腎臓であることが示された。以下に経口経路及び吸入暴露の NOAEL を決定する際に重要な試験報告を記載する。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、前立腺及び精嚢の絶対重量の減少、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、病変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)。

したがって、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: 消瘦、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

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結果	文献
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、 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: 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
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

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結果	文献
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 (表7-3)

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。以下に試験報告を記載する。

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)。

従って、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。

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：精巣上体、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 (表7-4)

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。*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。

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 キューベ 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 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 ション法	5-1000		-	-	Takahata et al., 1990	
		大腸菌 WP2 WP2uvrA	プレイン キューベ 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 ション法		20-50		-	-	Ivett et al., 1989
	マウスリンフ フォーマ試験	マウスリンフ フォーマ細胞 L5178Y	プレイン キューベ 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

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)。

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)。

7.3.8 内分泌系への影響

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)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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、マウスでは 1,600~5,200 mg/kg であった。

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。

感作性を有するか判断できない。

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。*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。

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 Abbauteil (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, 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., Gruninger, 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;

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。

- 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 α (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, 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 (*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- II. 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., Boehler, 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- α 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.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/todokedegaisanshutodata.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.
- 後藤稠, 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ス・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 I, 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).

CERI 有害性評価書 ビスフェノール A

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。