

ビスフェノールA

1. 物質特定情報

名称	2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン (別名: ビスフェノールA)
CAS No.	80-05-7
分子式	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub>
分子量	228.3
備考	

(日本語版 I C S C)

2. 物理化学的性状

名称	ビスフェノールA
物理的性状	白色の結晶
沸点 ( (1.7kPa) )	250 ~ 252
融点 ( )	152 ~ 153
密度 ( g/cm <sup>3</sup> )	1.2
水溶解度 ( mg/l ( ) )	溶けない
水オクタノール分配係数 ( log Pow )	3.32
蒸気圧 ( kPa(190 ) )	0.087
引火点 ( (O.C.) )	207
発火温度 ( )	600

(日本語版 I C S C)

3. 主たる用途・使用実績

用途	ポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂の原料、100%フェノール樹脂、可塑性ポリエステル、酸化防止剤、塩化ビニル安定剤などに使用されている。	
使用実績	名称	ビスフェノールA
	使用量	-
	生産量	355,317t
	輸出量	71,935,857kg
	輸入量	48,967,169kg

( 1 3 9 0 1 )

4. 現行規制等

水質基準値 ( mg/l )	なし
----------------	----

監視項目指針値 (mg/l)	なし
その他基準 (mg/l)	薬品基準 ×、資機材基準 ×、給水装置基準 ×
他法令の規制値等	
環境基準値 (mg/l)	なし
要監視項目 (mg/l)	なし
諸外国等の水質基準値又はガイドライン値	
WHO (mg/l)	なし
EU (mg/l)	なし
USEPA (mg/l)	なし

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等

平成 10 年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）「内分泌かく乱化学物質の水道水からの暴露等に関する調査研究」における全国 25 浄水場での原水、浄水及び給水栓での水質測定結果は、以下のとおりである。

	最大値	定量下限値以上	不検出	定量下限
原水	0.16 µg/L	11/25(44.0%)	14/25(56.0%)	0.01 µg/L
浄水	0.11 µg/L	2/26(7.7%)	24/26(92.3%)	
給水栓水	-	0/26(0.0%)	26/26(100.0%)	

平成 11 年度水道水源における有害物質等監視情報ネットワークにおける有害化学物質等一斉測定調査によれば、検出状況は以下のとおりである。

原水 (µg/L)				浄水 (µg/L)		定量下限値 (µg/L)
最大値 (前期)	最大値 (後期)	検出率 (前期)	検出率 (後期)	最大値 (前期)	検出率 (前期)	
0.22	0.23	14/45(31.1%)	15/45(33.3%)	ND	0/42(0%)	0.01

6. 測定手法

pH 前後に試料を調整し、ジクロロメタン抽出後、濃縮・脱水して TMS 化して GC/MS-SIM 法で測定。定量下限値 0.01 µg/L。（平成 10 年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）「内分泌かく乱化学物質の水道水からの暴露等に関する調査研究」より）

7. 毒性評価

ビスフェノール A は内分泌かく乱作用の疑いのある物質としてよく知られているが、一般毒性に関しては、NTP (1982)の報告に基づき、ラットへの 103 週間の混餌投与試験における 1000

ppm (50 mg/kg/day に相当) 群での体重増加抑制が LOAEL と考えられる。発がん性に対する検索も NTP の試験で行われており、ラットにおいて、対照群に比較して白血病と間質細胞腫の増加が、マウスにおいて白血病とリンパ腫の合計の増加が観察されている。しかし、白血病およびリンパ腫に関しては、ラットの雄において用量依存性の傾向検定でのみ有意差が認められただけで、これ以外の増加に対して行われた検定では、統計学的有意差は認められていない。また、間質細胞腫も対照群に対して低用量と高用量群に対して有意な統計学的増加が観察されているが、この病変は使用されたラットの系統 (F344) で通常高頻度で認められる病変であり、bisphenol A の投与によるものとは判定できないと考えられている。以上のことから、NTP(1982)の報告書では、この試験では bisphenol A の発がん性を証拠づける知見はないとしている。サルモネラ菌を用いたエイムス試験や哺乳動物細胞を用いた変異検出試験や染色体異常試験では遺伝毒性は認められていない (Schweikl ら 1998, Ivett ら 1989)。しかし、哺乳類細胞を用いた試験で小核増加や DNA 鎖切断増加が認められた (Pfeiffer ら 1997、Storer 1996)。

近年の内分泌かく乱作用として最も低用量で認められる影響に関しては、vom Saal らのグループによる研究で、妊娠 11~17 日の CF-1 マウスに 2 および 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の BPA を投与した場合に、次世代の 6 ヶ月齢雄の前立腺重量が増加するというものである (Nagel ら : 1997)。この研究の 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群では約 20% の 1 日精子生産量の減少も認められている (vom Saal ら : 1998)。この報告に対し、同様の実験条件での追試試験および、用量範囲や動物数を増やした研究では、0.2~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の BPA 投与で前立腺重量や 1 日精子生産量に変化は認められていない (Asby ら : 1999、Cagen ら : 1999b)。しかし、CD-1 マウスを用いた研究で、妊娠 16-18 日に 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与したときに、次世代の雄に前立重量の増加を示すという vom Saal らの報告を支持する結果も報告されている (Gupta : 2000)。また、Wistar ラットに交配前 2 週から離乳まで 130  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の BPA を飲水投与したときに次世代の雄に精巣重量の減少が認められた (Sharpe ら : 1996) が、これも用量範囲を広げた (1~775  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 試験では再現されていない (Cagen ら : 1999a)。SD ラットを使用した 2 世代試験 (0.2~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) あるいは妊娠 2 日~離乳 (1.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~11 mg/kg) まで投与した試験では、次世代の雌雄共に生殖系への影響は認められていない (Ema ら : 2001、Welsch ら : 2000)。さらに、最近 3 世代試験 (0.001~500 mg/kg) の結果が報告され、F1 から F3 のすべての世代において雌の早期膣開口と雄の包皮分離時期の遅延が認められているが、最高用量 : 500 mg/kg でのみの影響でしかも明らかな体重減少を伴ったものであり、内分泌系への影響というよりは、体重減少という一般毒性による二次的な影響であると考えられている。この試験では 50 mg/kg でも体重やその他の臓器重量の減少傾向が認められ、一般毒性の無毒性量 (NOAEL) として 5 mg/kg が求められている (Tyl ら : 2002)。

以上のように、低用量で行われた実験では、次世代への影響があるという報告とないという報告が混在している状況であるが、低用量影響があるとしている報告のほとんどは、1 ないし 2 用量で実験が行われており、より広範囲に投与用量を設定し、1 用量あたりの動物数を増や

した実験では検出できていないようである。一方、神経行動学的な解析においても BPA による低用量影響が示唆されているが、げっ歯類における行動観察は、測定環境条件や計測機器あるいは主観に依存する部分が多く、さらに雌動物の場合は性周期により行動パターンが変化するなど、影響評価を一般化することが難しく定量的な毒性評価に用いるのは困難であると考えられる。

## 8 . 処理技術

オゾン、活性炭による除去性がある。塩素により分解される。

## 9 . 水質基準値 (案)

### ( 1 ) 評価値

一部遺伝毒性が認められるものの、一般的な変異原性試験では陰性であり、しかも 2 年間の混餌投与試験での発がん性を示す根拠はあいまいなものであることより、閾値のある毒性として TDI 法による評価値の算定が妥当であると考えられる。

また、生殖発生毒性や内分泌かく乱作用は重要な因子であると考えられるが、最も低用量で認められている精子数の減少や前立腺重量増加などの雄性生殖器系への影響については、他の機関で再現されていないことや多世代試験でも影響が認められていないことを根拠に TDI の算定根拠としなかった。したがって、最近の 3 世代試験 (Tyl から 2002) の結果より得られる NOAEL : 5 mg/kg/day に不確実係数 : 100 (種差と個体差にそれぞれ 10) を適用して、TDI は 50  $\mu$ g/kg/day と求められた。TDI に対する寄与率を 10% とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.1mg/L ( 125  $\mu$ g/L) と算出される。しかしながら、現時点ではビスフェノール A による低用量影響評価は国際的にも評価法が確立しておらず、今後もその動向に注目する必要があることより、この評価値は暫定的なものである。

### ( 2 ) 項目の位置づけ

水道水 (原水・浄水) での検出状況等によると、二つの調査 (26 地点、42 地点) のうち、26 地点の調査では 2 地点で検出された。最大値は 0.11  $\mu$ g/L と評価値に比べかなり低い値となっており、現時点で水質基準等に設定する必要性は小さい。しかしながら、社会的関心の高い物質であり、今後とも、知見の充実に努める必要がある。

## 10 . その他参考情報

### 参考文献

Ashby, J., Tinwell, H., Haseman, J. (1999) Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbesterol on the prostate gland of CF-1 mice exposed in utero. Regul.

- Toxicol. Pharmacol., 30: 156-166.
- Cagen, SZ., Waechter, JM Jr., Dimond, SS., Breslin, WJ., Butala, JH., Jekat, FW., Joiner, RL., Shiotsuka, RN., Veenstra, GE., Harris, LR. (1999a) Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. Regul. Toxicol. Pharmacol., 30: 130-139.
- Cagen, SZ., Waechter, JM Jr., Dimond, SS., Breslin, WJ., Butala, JH., Jekat, FW., Joiner, RL., Shiotsuka, RN., Veenstra, GE., Harris, LR. (1999b) Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. Toxicol. Sci. 50: 36-44.
- Ema, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kiguchi, M., Ikka, T., Harazono, A. (2001) Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. Reprod. Toxicol., 15: 505-523.
- Gupta, C. (2000) Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure estrogenic chemicals. Exp. Biol. Med., 224:61-68.
- Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E, (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro IV. Results with 15 chemicals. Environ Mol Mutagen, 14(3), 165-87.
- NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program, Technical Report Series No. 215.
- Nagel SC, vom Saal, FS., Thayer, KA., Dhar, MG., Boechler, M., Welshons, WV. (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.
- Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M, (1997) Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. Mutat Res, 390(1-2), 21-31.
- Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K, (1998.) The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in Salmonella typhimurium and V79 cells. Mutat Res, 415(1-2), 119-30.
- Sharpe, RM., Majdic, RM., Fisher, JS., Parte, P., Millar, MR., Saunders, PTK. (1996) Effects on testicular development and function. 10th Int. Congress Endocrinol. S23-24.
- Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG,(1996) Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity

and results for 81 compounds. *Mutat Res*, 368, 59-101.

Tyl, RW., Myers, CB., Marr, MC., Thomas, BF., Keimowitz, AR., Brine, DR., Veselica, MM., Fail, PA., Chang, TY., Seely, JC., Joiner, RL., Butala, JH., Dimond, SS., Cagen, SZ., Shiotsuka, RN., Stropp, GD., Waechter, JM. (2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 68: 121-46.

Welsch, F., Elswick, BA., Stedman, DB. (2000) Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on female offspring of Sprague-Dawley. *Toxicol. Sci.*, 54(Suppl.): 256A.

vom Saal, FS., Cooke, PS., Buchanan, DL., Palanza, P., Thayer, KA., Nagel, SC., Parmigiani, S. and Welshons, W.V., (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health.* 14: 239-260.