

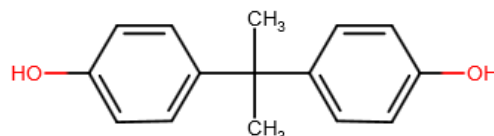
初期評価プロファイル (SIAP)

ビスフェノールA

物質名 : Bisphenol A;(2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane)

化学式 : C₁₅H₁₆O₂

CAS No. : 80-05-7



勧告

本物質は今後の作業の候補である。

SIAR の結論の概要

ヒトの健康

ビスフェノール A への職業ばく露は、粉塵の吸入/経口摂取のかたちで、また薄片・粒・粉末の皮膚接触により起こるだろう。消費者では主なばく露は経口であり、ポリカーボネートとエポキシ樹脂を食品と接触する用途に使用することにより起こる。ビスフェノール A の製造から、また本物質をエポキシ樹脂、ポリ塩化ビニル、ビスフェノール A 含有感熱紙の製造と加工に使用することから環境への放出が起こり、経口と吸入を通じて非常に低レベルのばく露が生じる可能性がある。

ラットのデータから、経口投与後の吸収の程度の信頼できる定量は不可能であるが、吸収は迅速・大量であることが示される。ヒトの皮膚を使用した *in vitro* 皮膚吸収試験により、適用量の約 10%前後の限定的な吸収があることが示唆される。反復吸入試験における臓器重量の変化に基づくと、吸入経路により吸収が起こると考えたほうが良いが、データから吸収量を推定することができない。消化管からの吸収後は大量の初回通過代謝が起こり、グルクロン酸抱合が主な代謝経路である。したがって未抱合のビスフェノール A の分布は限定されるようである。また腸肝臓循環が起こるといった証拠も存在する。排泄は主に便中に行われ、尿経路は 2 番目に多い。

基本的な毒性学的エンドポイントとしては、眼・気道刺激、皮膚感作、反復吸入ばく露が気道に及ぼす局所的影響、反復全身ばく露が肝臓に及ぼす影響、生殖毒性がある。ビスフェノール A は眼・気道に対して刺激性を持つので、最高ばく露を制限する必要がある。ビスフェノール A は少なくとも過敏症の人に皮膚反応を誘発することがあるため、皮膚ばく露も制限が必要である。認められた肝臓への影響（多核巨大肝細胞； multinucleated giant hepatocytes）のヒトへの関係は不明であり、マウスの 2 年間混餌試験で雄の LOAEL 120mg/kg、雌の NOAEL（無有害影響量）650mg/kg が確認されただけである。生殖毒性では、ラットの二世代試験と多世代試験、およびマウスの連続繁殖試験のデータが入手できた。両動物で妊性への影響（同産仔数の減少）が $\geq 500\text{mg/kg/日}$ で認められた。ラットについてはこの知見が、ビスフェノール A の親動物に対する毒性の二次的の結果なのか、または直接的影響なのか明らかでない。ラットとマウスのデータを比較すると、ほぼ同じ用量レベルで妊性への影響について類似した毒性学的プロファイルが認められた。したがっ

て、ラットの多世代試験で認められた NOAEL 50mg/kg は、LOAEL のみが入手できたマウスについても有害作用を引き起こさないレベルであると考えられる。

他の毒性学的エンドポイントについては、ビスフェノール A の急性毒性は低い（げっ歯類経口 LD50（50%致死量）4000～5200mg/kg, ウサギ皮膚 LD50 2230mg/kg, ラット 6 時間 LC50（50%致死濃度）>170mg/m³）。毒性徴候と標的臓器に関する詳細な情報はほとんど存在しない。ビスフェノール A は皮膚刺激性を持たないが、眼に対しては重度の刺激性を持つ。気道感作物質の可能性を評価するためのデータは無い。ビスフェノール A の aneugenic potential は *in vitro* 試験系に限定されるように思われる。

postlabelling assay でラット肝臓 DNA 付加体スポットを作るという知見の関連性は完全には明らかでない。しかしながら、培養した哺乳動物細胞で遺伝子突然変異と染色体異常誘発性だけでなく、*in vivo* 染色体異常誘発性を検査するガイドライン小核試験でも陽性結果がないことから、現在のところこれらがヒトの健康への懸念となることはありそうもない。入手できた全ての遺伝子毒性データと、動物発がん性試験の毒性学的に有意な腫瘍知見がないことを考え合わせると、ビスフェノール A は *in vivo* で変異原性を持たないように思われる。ラットとマウスの混餌試験の腫瘍知見は毒性学的に有意ではないと思われ、入手できた全ての動物データを考慮すると、ビスフェノール A は発がん性を持たないことが示唆される。本物質が発生毒性を持つという証拠はラットとマウスの標準発生試験で認められなかった。しかしながら低用量（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲）を使用した試験のあいだで相反する結果が報告されている。ある研究はラットとマウスの雄性生殖器官の発生に対する悪影響を報告した。他の研究所の研究はこれらのデータを再現することができなかった。さらにラット多世代試験で 500mg/kg/日により、母体毒性はあったが、仔動物の体重増加率の低下と発生の遅れが全世代（F1～F3）に認められた。相反する試験で見られた「低用量」での影響に関する不確かさを解決するために、更なる情報収集を開始したが、中間的な暫定 NOAEL は 50mg/kg とされた。

環境

環境影響のデータベースは SIDS データパッケージの必要条件を満たす。水生生物毒性データは淡水魚と海水魚、ミジンコ、藻類について報告されている。入手できたデータには、集団レベルで意味を持つ「伝統的な」影響エンドポイント（たとえば生殖や死亡率）と、内分泌機構が介在する「伝統的でない」反応がある。入手できたデータから、内分泌反応は低濃度で起こるらしいことが示唆される。

淡水魚の急性試験の最低値は次のとおりである：魚類 *Pimephales promelas*（ファットヘッドミノー）の 96 時間 LC50 4.6mg/L（塩水魚の結果も同じ程度）、*Daphnia magna*（オオミジンコ）の 48 時間 EC50 10.2mg/L（実測濃度に基づく — 名目濃度に基づいた値はもっと低く 3.9mg/L。塩水アミ〔マイシッドシュリンプ〕*Mysidopsis bahia*の 96 時間 LC50 は 1.1mg/L と報告されている）、藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*の 96 時間 EC₅₀ 2.73mg/L（海産浮遊珪藻 *Skeletonema costatum*の 96 時間 EC₅₀〔細胞数に基づく〕は 1.1mg/L と報告されている）。

慢性試験も魚類、ミジンコ、藻類について報告されている。慢性試験の「伝統的な」エンドポイントの最小の NOEC（無影響濃度）は、*P. promelas*の全生涯試験における卵の孵化能力のもので、16 $\mu\text{g}/\text{L}$ である。無脊椎動物と藻類の慢性試験の最小値は、*D. magna*の 21 日間 NOEC >3.146mg/L と *S. costatum*の 96 時間 EC₁₀ 0.40mg/L である。魚類の最小の NOEC に基づき、評価係数 10 を使用して得た PNEC（予測無影響濃度）は 1.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。より低い濃度で別の影響が *P. promelas*（精子形成への影響の LOEC 1 μ

g/L) とミズヘビ (産卵数への影響) で報告されているが、データが頑健でないことから更なる研究が必要とされ、現在進行中である。*Xenopus laevis* (アフリカツメガエル) 90 日間流水試験において幼生の成長、発育、性分化に対する影響は 0.5mg/L までの濃度で報告されなかった。

土壌中に生息する生物の毒性データは得られなかったが、リスクアセスメントを目的としたスクリーニングのための平衡分配法を使用して水生生物 PNEC から土壌 PNEC 23g/kg (湿重量) を導出できる。

ばく露

欧州では毎年約 700,000 トンのビスフェノール A が製造される (1999 年のデータに基づく)。

本物質は主にポリカーボネートとエポキシ樹脂の製造に使用され、感熱紙やポリ塩化ビニル産業のように少量の用途が多数存在する。ポリカーボネートは光通信、透明板ガラス、食品容器などの一連の用途に、またエレクトロニクス産業にポリカーボネートブレンドとして使用される。エポキシ樹脂は保護塗料、構造用複合材料、絶縁積層板、電気製品、接着剤として使用される。環境ばく露の主な経路は感熱紙とポリ塩化ビニル産業への使用である。

ビスフェノール A は蒸気圧が低い (25°C で 5.3×10^{-9} kPa) 固体であり、水への溶解度は 20°C 約 300mg/L、オクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) は 3.4 である。水中での加水分解と光分解は無視できる程度であるが、容易に生分解されると考えられ、馴化期間はおそらく短い。 $\log K_{ow}$ の値から、水生生物への低いないし中程度の生物蓄積と、土壌および底質への中程度の吸着が示唆される。本物質は主に水に分布し、環境中で比較的移動しやすいだろう。

勧告される今後の作業の性質

全ての SIDS エンドポイントと SIDS 以外のエンドポイントに関して有害性分類を行うための十分な情報が存在する。しかしながら、本物質は次のような今後の作業の候補である：

1. ミズヘビに対する影響と魚類の精子形成に対する影響について、影響が起こるレベルを明らかにするため、およびこれらの影響の意味を考察するために、更なる研究を行う必要がある。これはポスト SIDS の必要作業である。
2. 土壌生物に関する毒性データが入手できなかった。このデータはポスト SIDS 作業として作り出すことができるだろう (欧州リスクアセスメントにおいて多数の用途について陸区画への懸念が確認されている)。現在のところ、水生生物では生殖パラメータに基づく慢性試験がより鋭敏であるように思われるが、どの試験を実施すべきか明らかでない。
3. ビスフェノール A の国際的または地域的な使用状況から見て必要ならば、水圏のばく露に関する情報の収集を検討しなければならず、さらに、適切ならばリスクアセスメントに着手しなければならない。欧州の既存の地域リスクアセスメントに基づき、PNEC 1.6 μ g/L と最悪の推定放出量を使用して、ポリ塩化ビニルへの使用と感熱紙リサイクルについてだけ環境リスクを制限する必要があることが確認された。より低い濃度での影響が確認されれば、他の用途に関してもリスクがあると結論されるだろう。

4. いくつかの研究に見られる哺乳動物の発生に対する低用量のビスフェノール A の影響が確定的でないため、更なる検討が必要である。今後の研究の詳細な必要条件をつくるための運営委員会を設ける。これはポスト SIDS の必要作業である。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。