

日本におけるビスフェノールAの 健康影響評価について

器具・容器包装専門調査会
生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
～中間とりまとめ～

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
総合評価研究室長 広瀬 明彦

1

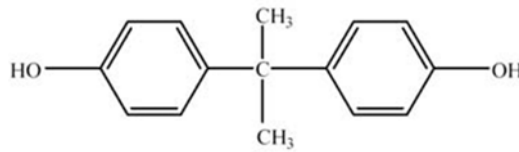
目 次

- I ビスフェノールA（BPA）はどのような物質か？
- II なぜ評価を行うことになったのか？
- III 安全性に関する知見
- IV 中間とりまとめ

2

I ビスフェノールA (BPA) はどのような物質か？

ビスフェノール A (BPA)



IUPAC

和名：2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン

英名：2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane

別名：4,4'- (1-メチルエチリジン) ジフェノール、
4,4'-イソプロピリデンジフェノール

CAS No. : 80-05-7

分子式 : C₁₅H₁₆O₂ 分子量 : 228.29

I ビスフェノールA (BPA) の用途とヒトへの暴露源

用途

- ・ 電気機器等に用いられるポリカーボネート樹脂の原料
- ・ 金属の防蝕塗装等を使用されるエポキシ樹脂の原料

ヒトへの主な暴露源

- ・ ポリカーボネート製の食器、容器等からの溶出。
- ・ 食品缶詰のエポキシ樹脂による内面塗装からの溶出。

I 海外の評価①

現在、欧米諸国及び我が国における NOAEL（又は LOAEL）は、動物を用いた急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験結果から、5-50 mg/kg 体重/日。

米国環境保護庁（EPA）

LOAEL：50mg/kg体重/日

経口参照用量：0.05mg/kg体重/日

米国食品医薬品庁（FDA）

NOAEL：5mg/kg体重/日

耐容一日摂取量（TDI）：設定していない

I 海外の評価②

欧州食品安全機関（EFSA）（中間とりまとめ以降の情報）

現在、ヒトの暴露量と健康リスクに関する再評価を実施中。

- ・ H25年7月 推定暴露量を精緻化
(成人で2006年推定の1/11,TDIの1%未満)
- ・ H26年1月 TDI：50µg/kg体重/日
→暫定TDI：5µg/kg体重/日
BMDL10：3.6mg/kg体重/日

国際がん研究機関（IARC）

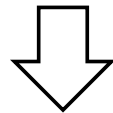
発がん性について評価していない。

I ビスフェノールA (BPA) の基準 (我が国)

○我が国における基準 (1993年)

最小毒性量 (LOAEL) : 50 mg/kg 体重/日

耐容一日摂取量 (TDI) : 0.05 mg/kg 体重/日



(食品衛生法の規格基準)

「ポリカーボネート製 器具及び容器包装からの
BPA の溶出試験規格」 : 2.5 µg/ml以下

II なぜ評価を行うことになったのか? ①

1997年頃から、BPAの暴露により内分泌系及び生殖系への影響があることが指摘され、その後、これらに関する試験結果が数多く報告。

(げっ歯類を使った動物実験)

妊娠又は授乳中に高用量のBPAの暴露を受けると、児動物において、思春期遅延、成長低下、生存率低下などの発達への影響が報告。

→ ヒトの生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はない。

(低用量暴露)

近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極めて低い用量のBPA暴露によって、思春期の早発及び遅発、神経や行動への影響、乳腺や前立腺への影響などが報告。

→ これら低用量の影響についての証拠は限られており、不明な点も多く、ヒトの健康影響を評価するにあたっては国際的にも議論あり。

Ⅱ なぜ評価を行うことになったか？ ②

- ヒトにおいて BPA の暴露による健康影響が顕在化している証拠はない。
- しかし、動物実験において低用量によるマウスやラットの胎児や乳児に対する影響を示唆する新たな知見が集積。
- 厚生労働省は、食品安全基本法第 24 条第 3 項の規定に基づき、BPA の食品健康影響評価を食品安全委員会に諮問。
- BPA の評価の為に食品安全委員会 器具・容器包装専門調査会に生殖発生毒性等に関するワーキンググループを設置

食品安全基本法（委員会の意見の聴取）

第二十四条

3 第一項に定めるもののほか、関係各大臣は、食品の安全性の確保に関する施策を策定するため必要があると認めるときは、委員会の意見を聴くことができる。

Ⅲ 安全性に関する知見（体内動態）

- BPA は経口暴露後、マウス、ラット、サル、ヒトではその大部分が消化管から速やかに吸収され、肝臓において主に抱合型BPAG（BPAグルクロニド）に代謝。
- ヒトでは、BPAGは肝臓から全身循環され、速やかに尿中に排泄。げっ歯類では、BPAGは胆汁中に排泄され、腸管に存在するグルクロニダーゼにより遊離型BPAへ解離され、再び血液中に吸収。この腸肝循環は、げっ歯類における体内からのBPA排泄を遅滞させる。
- 遊離型BPAのみが、内分泌受容体との反応性を有する。

Ⅲ 安全性に関する知見（実験動物における影響①）

（高用量影響）

（ラットの所見）

- ・ 500 mg/kg 体重/日投与群で、一腹あたりの生存児数の減少、腎の絶対重量の減少、腎尿細管の変性、肝における慢性炎症、膈開口日齢の遅延
- ・ 1000 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、次世代児の生存率の低下
等、様々な影響あり

これら高用量における有害影響については、明確な証拠を与えると考えられる。

Ⅲ 安全性に関する知見（実験動物における影響②）

（低用量影響）

- ・ 内分泌かく乱作用が疑われる化合物（特にエストロゲン様作用を持つ化合物）について、これまでの毒性試験でNOAELと判断された用量より低い用量でも、生体に対する影響を懸念。科学的な妥当性や毒性学的意義に関し、国内外で専門家により検討。
- ・ これらの議論は、「従来の毒性試験で得られたNOAEL以下の用量又はヒトが実際に環境から暴露を受ける程度の低用量で引き起こされる影響」が主たる対象。

Ⅲ 安全性に関する知見（実験動物における影響③）

（低用量影響）

- ・これまでの報告を総合的に判断すると、実験方法上の問題はあるが、実験動物への妊娠期BPA暴露によって児動物の生育過程において、生殖器官、中枢神経系、免疫系における広範な影響が生じる可能性があるともみなすことが妥当と考えられた。そのため、BPAのNOAELは、海外の政府機関のNOAEL 5 mg/kg 体重/日より低い用量になること予想された。
- ・しかし、現時点で報告されている知見からは、NOAEL /LOAELを設定するための用量反応関係やデータの妥当性に対する実験根拠は十分ではない。

Ⅲ 安全性に関する知見（人における影響①）

（報告例）

- ・尿中の BPA 濃度と心血管及び糖尿病の所見との 関連が認められる。また、尿中の BPA 濃度と肝のγ-グルタミル転移酵素及びアルカリフォスファターゼの異常値との 関連が認められる（Lang et al.2008）。
- ・3 回以上の流産経験のある 45 人の女性と出産、流産及び不妊症の経験のない32人の女性を調べた日本の報告では、血清 BPA 濃度の高値と再発性流産の増加の関係が報告（Sugiura-Ogasawara et al.2005）。
- ・一方、血清中の BPA を測定した結果、不妊患者と妊娠女性との BPA 濃度に差はなかった（Kuroda et al.2003）。
- ・404 人の女性の尿中 BPA 濃度と、出生時の体重及び身長、頭囲、妊娠期間との関係を調べたアメリカの報告では、有意な 関係は認められなかった（Wolff et al.2008）。

Ⅲ 安全性に関する知見（人における影響②）

（報告例）

・アメリカにおいて、遊離 BPA 濃度と妊娠期間及び出生児の体重との関係を調べた結果、関連性は認められなかった（ Padmanabham et al.2008）。

・ヒトに対する発がん性を示した報告はない
（経済産業省 ビスフェノールAの有害性評価 2002;環境省 化学物質の環境リスク評価 第3巻 ビスフェノール 2004）

○ヒトがBPAに暴露されて生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠は報告されていない。

Ⅲ 安全性に関する知見（暴露量推定）

ヒトの推定一日暴露量

		平均暴露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	推定最大暴露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
大気	一般環境大気	<u>0.00015</u>	0.0003
	室内空気		
水質	飲料水	(0.00034)	(0.00096)
	地下水	<u>0.0004</u>	0.006
	公共用水域・淡水	(0.0018)	(0.76)
食物	<u>0.02</u>	0.076	
土壌	<u>0.000015</u>	0.0081	
経口暴露量合計	0.020415	0.0901	
総暴露量	0.020565	0.0904	

- ・ ①アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出限界未満」とされたもの。
- ・ ②（ ）内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

出典：環境省 化学物質の環境リスク評価 2004

V 中間とりまとめ（結論）

（実験動物における BPA の低用量暴露による影響）

「生体における適応の範囲に属する影響」から、「毒性影響とみなすべき影響」まで広範にわたる

以下に留意する必要あり

- ⇒ ・ 用量反応関係についての知見が不十分
・ 試験結果の再現性が十分に担保できない

現時点における知見を鑑みると、低用量の BPA 暴露によって、実験動物を用いた試験系で軽微な影響が顕れる可能性に注視する必要あり。

V 中間とりまとめ（今後の課題）

（BPA の低用量影響）

- ・ 低用量の影響を正確に確認できるように試験環境、試験動物、観察指標等を適切かつ厳密に制御した試験系を確立する必要あり。
- ・ 低用量影響の機序的な考察を可能とするため、得られた知見を根拠づける多面的アプローチによる知見を集積。

⇒ 必要に応じて再検討を行う必要がある

（最終的なリスク評価のために重要なこと）

- ・ ヒトで感受性が高いと考えられる妊娠中の女性、胎児及び乳幼児を対象にした継続的な暴露量に関するデータの収集
- ・ 胎児期の BPA 暴露について、前向きコホート研究など疫学的に妥当な研究デザインの生殖次世代影響の知見を集積

V 中間とりまとめ（位置づけ）

食品安全委員会が行う食品健康影響評価では、最終的に耐容摂取量の設定が必要。



BPA に関しては、低用量の影響について、現時点では試験デザインや結果の再現性が十分でない等の問題点あり。

➡ 耐容摂取量の数値を確定するのは、非常に難しい。



評価を十分に行うための知見が不足しており、中間とりまとめを報告し、必要な知見の集積後に、最終的な評価をとりまとめる。

参考文献

- ・ビスフェノールA（BPA）に関する健康影響について（中間とりまとめ）
生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
第13回器具・容器包装専門調査会（平成22年7月7日）
資料2,3
- ・欧州食品安全機関（EFSA）ビスフェノールAに関する科学意見書案
2013年7月26日（暴露量）、2014年1月17日（暫定TDI）

御清聴ありがとうございました