

V. 食品健康影響評価（案）

○構成

V. 食品健康影響評価（案）	1
1. 評価に際しての基本的な考え方	2
2. 安全性に係る知見のまとめ	5
(1) 高用量（ >5 mg/kg 体重/日）における内分泌系及び生殖系への影響	5
(2) 低用量（ ≤ 5 mg/kg 体重/日）における内分泌系及び生殖系への影響	5
3. 実験動物における影響評価のまとめ	7
(1) 高用量	7
(2) 低用量	8
4. 実験動物における知見のヒトへの外挿性	10
(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違	10
(2) ヒトへの外挿性	10
5. 結論	10
6. 今後の課題	11

~~低用量曝露に関する知見を TDI 設定の根拠等として用いるかどうかについては、~~
~~「BPA に関する選択した論文を評価する際の留意点 (表 10)」に基づいて検討した。~~
~~ただし、一般に、リスク評価機関における化学物質のリスク評価では、学術論文等~~
~~を採用するため、実験環境及び記載事項等が「BPA に関する選択した論文を評価す~~
~~る際の留意点 (表 10)」を十分に満たしていなくても、評価書に引用している。~~

1. 評価に際しての基本的な考え方

BPA がヒトに対して生殖発生や発達に悪影響を及ぼしたと判断できる直接的な証拠はなかったが、1997 年頃から内分泌系及び生殖系への影響が懸念され、これらの影響に関する多くの試験結果が報告されている。~~我が国及び欧米諸国における~~ BPA の実験動物における NOAEL は、様々な影響指標のうち、慢性毒性と生殖発生毒性の試験結果から、~~我が国においては NOAEL 5-50 mg/kg 体重/日、~~~~が用いられ、~~~~U.S.EPA においては LOAEL 50 mg/kg 体重/日、NTP においては NOAEL 5 mg/kg 体重/日、EFSA においては NOAEL 5 mg/kg 体重/日が用いられ、~~これらに基づいて、TDI ~~は~~ 50 µg/kg 体重/日に設定されている (参照 27、124、129)。

他方、NOAEL 設定に用いられた 5 mg/kg 体重/日よりも低い用量の BPA に曝露した妊娠マウスから出生した雄マウスにおいて、前立腺重量の増加や精子産生数の減少が観察された (参照 30、60) が、同一の実験条件で再現ができなかったとする報告もされている (参照 62)。また、FDA (参照 125) においては、Tyl らによる 2 世代~~及び~~→3 世代繁殖毒性試験 (参照 43、49) は、OECD ガイドラインに則り、GLP に準拠していることから信頼性が高いとされ、この試験における全身毒性 (肝臓及び体重への影響) を指標としたときの NOAEL をもとに、上記 TDI と同一の値が TDI として、引き続き採用されている。

しかしながら、近年、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 への胎児期曝露によって、生殖発生毒性、発達毒性、発達神経毒性、免疫毒性、発がん性について、神経行動学的変化 (≥10 µg/kg 体重/日)、前立腺の前がん病変 (10 µg/kg 体重/日)、乳腺の前がん病変 (2.5-1000 µg/kg 体重/日)、前立腺と尿道発達病変 (10 µg/kg 体重/日)、雌の思春期早発 (2.4 µg/kg 体重/日、200 µg/kg 体重/日) などの影響が観察されている。当ワーキンググループにおいては、これらの報告において観察された影響を TDI 設定の根拠となる NOAEL もしくは LOAEL を導くためのデータとして用いるかどうかについて、「BPA に関する選択した論文を評価する際の留意点 (表 ~~102~~)」に基づき検討した。ただし、上記留意点については、本評価書において報告の信頼性を検討する際の目安としたが、評価書に引用しないための除外規準とはしていない。これらの項目は、国内外のリスク評価機関において行われている化学物質のリスク評価においても除外規準として通常、採用されていないからである。下記項目を除外規準としなかった主な理由を以下に記す。

(1) 個体別データの入手可能性~~について~~：個体別データの重要性を否定するもの

- ではないが、リスク評価に用いられる一般的な学術論文では、個体別データの記載はなく、この記載がないことをもって信頼性がないとは判断できない。
- (2) 被験物質に関する基礎的情報（入手先、ロット、純度等）の記載：特に、入手先と純度等の記載は重要である。多くの報告では、試薬の純度は、97-99%との記載であった。試薬の 3-1%に不純物が存在する可能性があるが、不純物についての知見が提示されている事例はほとんどない。また、一般的な学術論文においてロットまでの記載は要件となっていない。
- (3) 非経口的曝露経路を用いた試験報告：血中又は標的器官中の BPA 濃度と経口曝露を選択した場合の値が十分に比較検討されているかに関しては、重要な視点である。本評価書においても、経口曝露の知見を優先した。
- (4) 実験動物の遺伝的形質、感受性、反応の均一性：これらの知見があることは望ましい。しかし、一般的な学術論文においては、通常、実験動物の系統を記す以外の制御に関する記載はされない。
- (5) 飼料の栄養価と飼育条件：動物の種、系統、ストック、性及び週齢（又は月齢）に応じて適切な栄養成分の飼料を給餌しているかに関しては、一般的な学術論文において、通常、詳細な記載は求められない。また、実験動物にストレス負荷をかけていないことは、通常記載されない。
- (6) 利益相反：一部の試験報告は化学工業界からの受託・助成を受けて行われていたが、その点が試験結果及び解釈に影響しているとの判断は論文の記載からは判断できない。
- (7) 実験目的に合った系統又はストックの選択：これらはリスク評価を行う際に重要な視点であるが、化学物質のリスク評価においては、対応が行われていないのが実情である。
- (8) 飼料中の成分：植物エストロゲン等エストロゲン活性物質がどの程度含まれているかは、低用量 BPA の作用を考慮する際に極めて重要である。飼料からどれだけのエストロゲン活性物質の摂取があるかを推定、比較し、BPA 低用量の影響に関して検討することが望ましい。しかし、BPA 非投与群がある場合は、BPA の作用を検討する上で、最低限の実験条件は成立しているとみなした。
- (9) 汚染物質の混入：飼料、飲料水、投与溶媒及び飼育器具から、BPA を含むエストロゲン活性物質の混入が無視できることを保証しているかどうかは、BPA が既報従来より低い用量で影響を引き起こし作用している場合は重要となる。しかし、対照群において内分泌かく乱作用が疑われる影響が出ていない場合は、最低限の実験条件が確保されているとみなした。
- (10) OECD ガイドラインや GLP への準拠：これらはデータの採取や取扱いの品質管理上、一定の保証をするものであるが、データの品質や報告書の価値を保証するものではない。
- (11) 実験の種類：卵巣摘出等の外科的前処置により実験動物のホルモンの制御機構を意図的に改変した *in vivo* 実験は、生理的な条件とはいえないが、メカニズムを検討する上で重要な知見を提供する場合がある。

1 化学物質のリスク評価を行う際には、その影響が毒性学的に意味があるとみなせ
2 る指標に対して統計的に有意な変動があるのか、すなわち悪影響が生じている蓋然
3 性が高いとみなせるかの判断が重要である。毒性学的に意味があるとみなせる指標
4 に有意な変動があれば、NOAEL 若しくは LOAEL（以下、「NOAEL/LOAEL」と
5 記載）を導く根拠の指標となるからである。なお、これらの指標の変動に毒性学的
6 に一定の傾向はあるものの、統計的に有意とはみなせない場合や、統計的には有意
7 な変動であっても恒常性維持の範囲を一過性に逸脱した生理的範囲とみなすべき
8 場合があることにも留意する必要がある。これらについては、NOAEL/LOAEL を
9 導く根拠にはならないが、様々な影響を総合的に考慮する際の参考情報となる。

10 次に、悪影響が生じている蓋然性が高いとみなせる場合には、その影響が定量的
11 に評価できるかどうかの判断が求められる。この場合、実験規模（特に、用量設定
12 及び各投与群の実験動物数）とデータの精度の検討が必要となる。NOAEL/LOAEL
13 を導くためには、適切な用量設定や実験動物数が必要となる。ただし、実験デザ
14 インを考慮する上で、OECD ガイドラインや GLP に準拠することは必ずしも要件と
15 はならないことは既に記した。

16 そこで、低用量 BPA を投与した試験報告を対象に検討し、用量と観察された影
17 響について表 11 に示した。この用量反応関係を評価する際に留意したことは、（1）
18 影響指標が観察された用量の有無、（2）変化を示した影響指標が生理的な影響か
19 毒性学的な影響かの区別、（3）毒性学的影響とみなせる指標の場合には、重篤度
20 や統計的有意性等の質的・量的な特性、（4）NOAEL/LOAEL を決定するために十
21 分な用量設定があるかどうか、（5）実験条件がヒトの実際の曝露に適用できるか
22 どうか、である。

23 今回、検討対象とした報告のうち、影響が認められた報告について、実験規模と
24 データの精度について検討したところ、用量設定については、多くの試験が単一、
25 若しくは 2 用量で実施されていた。これらは、低用量における影響があることを示
26 すデータとしては有用であるが、NOAEL/LOAEL を導くことはできないと判断し
27 た。

28 また、実験規模が適切であり、複数の用量で実施されている試験についても、用
29 量反応関係があると判断できる試験はなかった。また、用量反応関係に関するデー
30 タを解析する際には、適切な標本単位による正しい統計学的解析に基づくことが重
31 要である。生殖・発生毒性試験における標本単位は、一般的には個々の胎児や哺育
32 児ではなく、腹を単位とする必要がある。一部の試験では同腹児による試験結果が
33 示されているが、同腹児による試験結果ではない場合や同腹児又は個々の児のいず
34 れの実験単位による試験なのか明確に示されていない場合も多い。

35 さらに、BPA が低用量において U 字もしくは逆 U 字現象のような非単調な用量
36 反応関係を示す可能性については、*in vitro* の用量反応関係において生じると報告
37 されているが、*in vivo* における毒性影響の指標との関係では、未だ十分な知見が集
38 積されていないことから、引き続き知見の集積に努める必要がある。

39 また、ヒトとげっ歯類との間において、BPA の代謝や排泄速度に大きな違いがあ
40 るとの報告にも留意する必要がある。さらに、卵巣摘出などの手術や非経口投与の

1 場合などのデータは、NOAEL/LOAEL の設定に通常用いられない。

2 2. 安全性に係る知見のまとめ

3 (1) 高用量 (>5 mg/kg 体重/日) における内分泌系及び生殖系への影響

4 実験動物を用いた BPA の高用量曝露に関する研究結果として、Tyl らは、3 世代
5 混餌投与試験において、500 mg/kg 体重/日投与群で児の体重増加抑制、一腹あた
6 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
7 あるいは膣開口日齢の遅延を認めている。これらの変化のうち、膣開口日齢の遅延
8 については、体重増加抑制減少によるものと考察されている。また、500 mg/kg 体
9 重/日投与群では、F₁ 雄ラットの精巢上体における精子濃度の低下と F₃ ラットの精
10 巢における 1 日精子産生量の低下を認めたが、F₀ 及び F₂ 世代ではいずれも影響は
11 見られていない。50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、すべての世代の雄で肝絶
12 対重量の低下と包皮腺分離の遅延が認められた (参照 49)。その他に、Kim らは、
13 1,000 mg/kg 体重/日投与群において次世代児ラット出生児の生存率の低下を認め
14 (参照 47)、Tyl ら及び Kim らは、それぞれ、ラットで 300 mg/kg 体重/日以上、
15 マウスで 600 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で出生児の体重増加抑制低下と発育の遅
16 延を認めている。また、性成熟の遅延 (雌雄共: ≥50 mg/kg 体重/日、雄マウス:
17 ≥600 mg/kg 体重/日、雄ラット: ≥50 mg/kg 体重/日、雌ラット: ≥50 mg/kg 体
18 重/日) なども報告されている (参照 43、47、49)。

21 (2) 低用量 (≤5 mg/kg 体重/日) における内分泌系及び生殖系への影響

22 a. 生殖発生毒性

23 Tyl らは、CD-1 系マウスの 2 世代混餌投与試験において、肝臓への影響に基づ
24 き、全身毒性に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、発達毒性に関する NOAEL を
25 5 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とした (参照 43)。

26 Nagel らは、CF-1 系マウスの混餌投与試験において、前立腺重量の増加を認め
27 ている (参照 30) が、Ashby らが行った同様の試験では、前立腺重量の変化は認
28 められていない (参照 61)。また、Cagen らが同様に試験を行ったところ、前立腺
29 重量の変化に再現性が示されなかった (参照 62)。

30 精巣重量に関する影響について、Kawai らは、CD-1 系マウスによる強制経口投
31 与試験において、精巣比重量の低下を示した。この試験の 8 週齢でみ見られた雄の
32 攻撃性の増加は 12 週齢ではみ見られず、血清テストステロン濃度についても変化
33 はなかった (参照 64)。また、Al-Hiyasat らは、Swiss 系マウスの強制経口投与試
34 験において、25 µg/kg 体重/日以上以上の投与群で 1 日精子産生量の減少、精巣及び精
35 巢上体の精子数の減少及び精巣重量の減少を認めた (参照 66)。

36 前立腺重量及び精巣重量等に関する影響について、vom Saal らは、CF-1 系マウ
37 スによる強制経口投与試験を行い、体重増加抑制、前立腺重量の増加、精巣上体重
38 量の減少を認めたが (参照 60)、Cagen らが行った同様の条件で行った追試におい
39 ては、試験においては、これらの影響は観察結果に再現性は認められていない (参
40 照 62)。また、Nagao らは、C57BL/6J 系マウスの強制経口投与試験を行ったとこ

ろ、児の精囊の絶対重量に影響変化は観察されたが、精巣と精巣上体の絶対重量及び比重量、精子密度、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の病理組織学的所見に影響は認められなかった（参照 63）。

非経口投与試験における生殖発生毒性について、Markey らは、埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて CD-1 系マウスに BPA を皮下投与し、発情期の延長を認めたが、膣開口日齢に影響は示されなかった（参照 69）。また、Muñoz-de-Toro らは、埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて BPA を皮下投与し、卵巢摘出マウスにおけるエストラジオールへの乳腺感受性の増大を報告している（参照 70）。

ラットを用いた BPA 投与試験について、Tyl らは、SD 系ラットの 3 世代混餌投与試験において、精巣重量の減少を認めている（参照 49）。Sakaue らは、経口投与試験から、1 日精子産生量の減少を報告している（参照 71）。Tinwell らは、1 日精子産生量の減少及び膣開口日齢の遅延を認めた（参照 46）。その他、Howdeshell らのラットによる経口投与試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起間距離等の影響は示されず（参照 73）、Yoshida らによる経口投与試験においても、母や児への生殖影響は認められていない（参照 44）。SD 系ラットに BPA を経口投与した試験では、1 日精子産生量及び精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった（参照 48）。Kwon らの試験においても、経口投与試験で母や児に対する影響は認められなかった（参照 45）。Ema らは、SD 系ラットを用いた 2 世代経口投与試験を行い、生殖臓器重量、発情周期、膣開口日齢、繁殖、妊娠期間、着床数、F₁ 及び F₂ 世代の生後発達及び性成熟、オープンフィールド試験、水迷路試験、病理組織学的所見における影響を認めなかった（参照 72）。

b. 発達毒性

CD-1 系マウスを用いた BPA 経口投与試験で、Timms らは、背側・外側・腹側の前立腺管の数と容積の増加、背外側の上皮の増殖の増加、尿道奇形等を認めているが、水腎症、水尿管症やその他の腎毒性を含む尿道狭窄の重篤な影響は報告されていない（参照 80）。Gupta らは、CD-1 系マウスに経口投与した結果、雄の肛門生殖突起間距離の増加、前立腺重量の増加を認めた（参照 81）。Hunt らは、マウスに BPA を経口投与し、卵母細胞を摘出した試験では、卵母細胞の減数分裂の阻害を報告している（参照 79）。

ラットを用いた BPA 投与試験では、Rubin らは、SD 系ラットに BPA を飲水投与した結果、発情周期の減少、血漿中 LH の低下を認めたが、一腹あたりの児の数、性比、膣開口日齢及び肛門生殖突起間距離に影響は認められなかった（参照 84）。Akingbemi らは、LE 系ラットに BPA を経口投与した結果、精巣重量の減少を認めたが、血清 LH 及びテストステロン濃度の影響は認められなかった（参照 82）。

非経口投与試験における生殖発生毒性について、Durando らは、Wistar 系ラットに埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて皮下投与し、膣開口日齢の早期化、乳管の過形成を認めている（参照 85）。Murray らは、埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて皮下投与したが、膣開口日齢の影響は認められなかった（参照 86）。

c. 発達神経毒性

Ryan らは、C57BL/6N 系マウスの母動物に BPA を経口投与し、思春期早発、不安増加を認めたが、児の大きさ、21 日齢の体重、肛門生殖突起間距離及び空間記憶の変化は認めなかった（参照 92）。また、Palanza らは、CD-1 系マウスに BPA を経口投与した試験では、母及び児の体重増加、一腹あたりの児の数、性比、児の反射発達への影響を認めなかったが、F₀ 世代の BPA 投与により、母性行動の減少、巣作り時間の増加を認めている（参照 93）。また、Gioiosa らは、CD-1 系マウスの経口投与試験で、脳組織発達の臨界期に脳組織発達への影響を及ぼす可能性を示した（参照 94）。

F344 系ラットに BPA を経口投与した結果、Negishi らは、オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成績に影響を認めていないが、回避行動の低下を認めた（参照 96）。Kubo らは、Wistar 系ラットに BPA を飲水投与した結果、オープンフィールド試験及び青斑核に性差の減少を認めている（参照 101）。

d. 発がん性

Ogura らは、BALB/c 系マウスに BPA を経口投与した結果、CK10 の発現の増加を認めたが、前立腺の形態学的変化は認めなかった（参照 88）。

Ichihara らは、Fisher 系ラットに BPA を経口投与した後、5 週齢の雄の児に発がん物質の DMAB を皮下投与したところ、前立腺がんを誘発しなかったと報告している（参照 54）。また、Ho らは、SD 系ラットの児に BPA のみを皮下投与した場合には、前立腺に対するの大きさ、前立腺核に影響は観察されなかったが、を認めず、前立腺の間質及び皮過形成の変化は認めなかった。90 日齢にテストステロン及びエストラジオールを追加投与したところ、前立腺核の非定型の増加、前立腺のホスホジエステラーゼ 4 型発現の増加を認め、前立腺上皮内腫瘍性病変の発現を引き起こすことを見いだした（参照 89）。したが、すなわち、BPA 投与が、特定遺伝子の発現にエピジェネティックな変化を引き起こし、がんを起こしやすくする新規メカニズムの可能性を提示した。しかし、成熟期にホルモンの追加投与を受けなかった投与群では、対照群と有意な差はなかった（参照 89）。

3. 実験動物における影響評価のまとめ現状

（1）高用量

実験動物において高用量の BPA が生殖発生、発達毒性に及ぼす影響をみたところ、3 世代混餌投与試験において、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、腎における尿細管の変性、肝における慢性炎症、膈開口日齢の遅延、500 mg/kg 体重/日以上混餌投与において、次世代児ラットの生存率の低下、ラットで 300 mg/kg 体重/日以上、マウスで 600 mg/kg 体重/日以上投与において、出生児の体重及び成長の遅延減退、発情期の開始遅滞（参照 43、47、49）等、さまざまな影響が認められた。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ものと考えられる。

(2) 低用量

実験動物において低用量の BPA の投与によって、試験環境、試験結果の解釈等、さまざまな要因をさらに検証する必要があるものの、が生殖発生、発達、神経発達に関して、様々な毒性に及ぼす影響をみたところ、さまざまな影響が観察された。示唆された。しかし、これら有害影響が低用量の BPA 曝露による影響であることを立証するためには、試験環境、試験結果の解釈等、さまざまな要因をさらに検証する必要があると考えられた。

実験方法においては、食餌を介して曝露されるヒトは、BPA を通常、経口で体内に取り込むことから、のリスク評価に際しては、では、経口投与による動物実験データが最も有用である。が、いくつかの試験では皮下投与経路など非経口投与による試験であり、低用量 BPA の曝露による毒性発現のメカニズムの検討には有用であるが、NOAEL の設定には不適切な試験研究もあった。

しかしながら、つた。また、低用量の BPA 投与試験を評価する上では、試験に用いた基礎飼料、飲水及び溶媒、飼育ケージなどの試験環境に由来するエストロゲン活性等、BPA と同様の生体作用を引き起こす成分の影響を考慮し、実験動物を制御することが重要である。いくつかの試験においては環境中のエストロゲンに対する曝露に注意が払われており、BPA による肝臓の小葉中心性肥大、体重増加の抑制、精巣重量の減少、発情期の延長等の影響が示唆されている。また、多くの試験では、再現性が得られていなかったり、試験環境からのエストロゲン活性等のコントロールが欠如していたりするため、試験で認められた影響が BPA 由来であると十分立証できていない場合がある。そのため、BPA による影響の総合的な判断を難しくしている。

また、試験結果の解釈には観察指標が重要であり、必要な指標の欠落がなく、実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であることが望まれる。しかし、これまでの報告では、前立腺重量（絶対重量、比重量共に）の記述が不十分、思春期のマーカーが未判定、食餌摂取量の報告がないなど、観察指標が不十分なデータもいくつか認められた。また、用量設定については、多くの試験で単一の用量で実施されている。複数の用量で実施されている試験であっても用量反応関係が十分に評価できない場合もある。今後、「III-2. 低用量影響と高用量影響」で述べた逆U字現象の有無を含め、用量反応関係を検討していく必要がある。データを解析する際には、適切な標本単位による正しい統計学的解析に基づくことが重要である。一部の試験では同腹児による試験結果が示されているが、同腹児による試験結果ではない場合や同腹児又は個々の児のいずれの実験単位による試験なのか明確に示されていない場合も多い。陽性対照は、必ずしも要求するものではないが、陽性対照群がない場合や、陽性反応が得られない実験では、科学的に妥当な判断が弱まる。17β-エストラジオールやジエチルスチルベストロール (DES) などを対照群として行われた試験も示されているが、陽性対照群の影響が観察されていない試験も多く報告されている。

1 以上のことから、~~BPA の低用量影響について総合的に考えると、実験動物にお~~
2 ~~ける有害影響については無視することはできないが、現在まで得られている試験結~~
3 ~~果から、BPA の曝露による影響であることを示す証拠は限られており、十分検討~~
4 ~~された実験デザインの下で低用量の試験が実施される必要がある。~~

5 6 ~~（3）TDI の設定について~~

7 今回検討した報告の中には、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用されて
8 いる現行の TDI 設定の基になった NOAEL である 5 mg/kg 体重/日よりも低い用量
9 の BPA への妊娠期曝露により、出生産児に様々な影響指標が観察されたとの報告
10 が少なからずあった。例えば、児の体重、生殖臓器重量及び各種の生殖発生影
11 響（精子産生数減少、前立腺重量、肛門生殖突起間距離、性周期出現、乳管発達）
12 等の影響指標が観察されているた。これらの指標のうち、児の体重増加や性周期出
13 現日の早期化といった影響は、毒性学的意義付けが確立していない。他方、これま
14 で国内外のリスク評価書において、議論されてきたように、これらその他の生殖発
15 生影響は、同様の試験条件で観察されなかったとの報告が多数あった。以上の結果
16 は、BPA 曝露による生体影響は、動物種、系統、曝露飼育条件及び解析方法など、
17 様々な試験条件によっては、追試によって再現しにくいこと、また、これまで報告
18 されている前立腺肥大や乳管の影響などが実験条件により変動しやすい軽微な影
19 響であることを示している。このことは、BPA 曝露による生体影響は、動物種、系
20 統、曝露飼育条件及び解析方法など、様々な試験条件によっては、追試によって再
21 現できなく、前立腺肥大や乳管の影響など軽微な影響であることを示唆している。

22 他方、これまでリスク評価の TDI 設定では、十分には取り上げられてこなかった
23 影響指標である、児の行動、高次脳機能に関する影響とそれに関連する脳における
24 組織構造や遺伝子発現における変化は、単一もしくは2用量レベルではあるが、複
25 数の研究室から報告されていることから、これらの影響が生じているとみなすこと
26 が妥当と考えられた。さらに、低用量 BPA 曝露によって性ホルモンや核内受容体
27 の遺伝子発現レベルや性腺関連ホルモン濃度などの生理的変動が観察されている
28 ことは、上述の兆候と症状が発現することとは矛盾しない現象とみなすことができる。
29 これらの試験結果も、用量反応関係について詳細な検討が必要である。また、
30 一部の試験では同腹児による試験結果が示されているが、同腹児による試験結果で
31 はない場合や同腹児又は個々の児のいずれの実験単位による試験なのか明確に示
32 されていない場合も多い。また、陽性対照は、必ずしも要求するものではないが、
33 陽性対照群がない場合や、陽性反応が得られない実験では、科学的に妥当な判断が
34 弱まる。

35 これまでの報告を総合的に判断すると、様々な実験上の問題はあるものの、以上
36 のことから、実験動物への妊娠期 BPA 曝露によって児動物の生育過程において、
37 生殖器官、中枢神経系、免疫系を介した広範な影響が生じる可能性があるとみなす
38 ことが妥当と考えられる。上記の影響をもたらす BPA の用量は、代表的なリスク
39 評価書で NOAEL として採用されている現行の TDI を設定する根拠となった
40 LOAEL の根拠データに基づく 5 mg/kg 体重/日よりは低い用量となると予想される。

現時点の知見からは、NOAEL/LOAEL を設定するためには、用量反応関係やデータの実験根拠は十分ではない。

4. 実験動物における知見のヒトへの外挿性

(1) げっ歯類とヒトにおける体内動態の相違

BPA は経口曝露後、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、肝臓において主要な代謝物である BPAG に代謝される(参照 9、21、24、132)。代謝前の非抱合型(遊離型) BPA のみが、生物活性を有する。また、ラットにおいては、埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて BPA (0、25 µg/kg 体重/日) を投与した試験(参照 85)で観察された膈開口日齢の早期化が、BPA (0、0.1、1.2 mg/kg 体重/日) を飲水投与した試験(参照 84)で観察されなかったことから、低用量においても、BPA の生体利用率が高くないことが示唆された。

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されるが(参照 24、133)、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 BPA とグルクロン酸に解離され、遊離型 BPA は再び血液中に吸収される。この腸肝循環は、げっ歯類における BPA の排泄を遅滞させる(参照 9、16)。また、げっ歯類は、エストロゲン様活性をもつ遊離型 BPA がヒトに比べて多くなり、遊離型 BPA による曝露を長く受けるとされている。

また、マウスはヒトよりもエストロゲン感受性が高く、弱いエストロゲン様物質にも感応するという報告もされている(参照 134)。

(2) ヒトへの外挿性

~~実験動物における有害影響が BPA の曝露によるものであることを示す証拠は限られている。さらに、ヒトとげっ歯類では BPA の体内動態や感受性が異なるという知見が得られていることから、経口曝露の程度が同程度であったとしても、生体利用率や感受性の違いが BPA による毒性の発現の程度に影響を与えられ~~
~~るため、げっ歯類における安全性に係る知見をヒトへそのまま外挿することには限界があると考えられる。~~

実験動物における有害影響が BPA の曝露によるものであることを示す証拠は限られている。さらに、ヒトとげっ歯類では BPA の体内動態が異なるという知見も報告されており、経口投与におけるげっ歯類のヒトよりも数倍程度長いとされる血中半減期は、腸肝循環の多寡が関与していると推定されている。この違いは経口曝露による生体利用率や血中濃度、標的組織の感受性の違いとして反映され BPA による毒性発現のヒトへの定量的外挿に関する評価に大きな影響を与えられ
れる。しかし、現状の知見では、それらの知見を外挿性の判断根拠とすることには限界がある。

5. 結論

ヒトが BPA に曝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

1 はないが、実験動物における BPA の低用量曝露による影響については、生殖発生、
2 発達、神経発達、免疫系に及ぼす影響を示唆する知見が多数報告されている。これ
3 らは、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
4 広範にわたっている。しかし、用量反応関係についての知見が不十分であること及
5 び試験結果の再現性が十分に担保できないことに留意する必要がある。

6 現時点における知見を鑑みると、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用さ
7 れている耐容一日摂取量を設定した根拠となった 5 mg/kg 体重/日より低い用量の
8 BPA 曝露によって、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
9 る必要がある。

12 6. 今後の課題

13 妊娠期の実験動物への BPA 曝露が、児の健康に及ぼす影響について、これまで
14 数多くの実験的試験研究が行われてきた。それらのうち、これまで国外のリスク評
15 価機関における議論を参考に、耐容一日摂取量の設定に関わる試験研究を中心に検
16 討を行った。これらの試験研究報告によれば、代表的なリスク評価書で NOAEL と
17 して採用されている現行の耐容一日摂取量の設定に用いられた NOAEL である 5
18 mg/kg 体重/日よりも低用量の BPA による、生殖器官、中枢神経系、免疫系への影
19 響について、影響が観察されるとの報告と、それと同様の実験条件において影響が
20 観察されないとの報告がある。これらを精査した結果、適応範囲内の生理反応とみ
21 なすことができる影響と毒性影響とみなすことが妥当な影響に関して、様々な報告
22 があることが確認できた。前者には、遺伝子、受容体タンパク質、性ホルモンなど
23 の分子レベルの影響から、体重や臓器重量といった身体発育への影響が挙げられる。
24 後者には、生殖毒性（例：前立腺肥大や乳管の構造異常）や神経発達毒性（例：社
25 会的行動、脳の微細構造異常）が挙げられる。毒性影響とみなすことが妥当な影響
26 これらのうち、生殖発生や神経発達に関する影響指標については、用量設定レベル
27 が少なく、用量反応関係を導くことが困難な報告がほとんどであった。しかし、複
28 数の実験室からの報告があり、実験デザイン及び検出系によっては影響が観察でき
29 ない可能性があることから、軽微ではあるが、低用量の BPA の影響があるとみな
30 すことが妥当と考えられた。

31 BPA の低用量曝露による影響については、低用量の影響を正確に確認できるよう
32 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
33 要がある。今後、その試験系によって実施された知見を集積するとともに、低用量
34 影響の機序的な考察を可能とするために、得られた知見を根拠付ける多面的なアプ
35 ローチによる知見も集積した上で、必要に応じて再検討を行う必要があるものと考え
36 えられた。

37 一方、ヒトの BPA 曝露量及び曝露経路について、中西らの報告（参照 11）に
38 おいて、曝露経路としては食品由来が多いと推定されている。おり、BPA の一日
39 曝露量が最も高い年齢階級の 1～6 歳児の曝露は、数平均 1.2 µg/kg 体重/日との推
40 定があり、また、小学生を対象とした追跡調査により、95 パーセンタイル値は男

1 ~~児で 3.9 µg/kg 体重/日、女兒で 4.1 µg/kg 体重/日であった。Yamano ら (参照 127)~~
2 ~~は、1998 年から 2003 年まで小学生を追跡した結果、尿中 BPA 濃度が経時的に低~~
3 ~~下しており、研究期間において、BPA 曝露量が低下していることを示唆するデー~~
4 ~~タがある。と考察している。~~これらの知見から、現在のヒトへの BPA 曝露量は現
5 在の耐容一日摂取量よりかなり低くなっていることが推定されるが、リスク評価
6 に用いる曝露量に関するデータは限られている。

7 動物とヒトでの代謝の違いが指摘されていることから、今後のヒトでの最終的
8 なリスク評価のためには、動物実験のみならず、今後、ヒトで感受性が高いと考
9 えられる妊娠中の女性や乳幼児を対象に、継続的に曝露量に関するデータを蓄積
10 するとともに前向きコホート研究など疫学的に妥当な研究デザインで BPA の生殖
11 次世代影響について胎児期曝露のリスク評価の知見を集積することが重要である。