

特集

EFSA の BPA リスク評価：「BPA 暴露による消費者健康リスクはない」

ポリカーボネート樹脂技術研究会

ビスフェノール A 安全性研究会

【緒言】

欧州食品安全機関(EFSA)は、2006年にBPAの最初の完全なリスク評価を行い、BPAに対して体重1kgあたり、一日耐容摂取量(TDI)を50 μ g/kg bw/dayと設定し、同時に、大人、幼児、子供に対する食品及び飲料からの摂取量を評価し、全てTDIに満たないとした。その後定期的にBPAに関する新たな科学的情報を再調査したが、そのたびごとに、50 μ g/kg bw/dayと言うBPAのTDIを変更すべき新しい証拠は発見できなかった。

2014年の1月には、BPA暴露によるヒト健康リスク評価書案を発表し、TDIを50 μ g/kg bw/dayから5 μ g/kg bw/dayと低くする事を推奨していた。

一方、米国食品医薬品局(FDA)も継続的にBPAのリスク評価を実施しており、2014年7月に「現在の食品中濃度ではBPAは安全である」という従来の見解を再確認した。FDAは現在もBPAに関する研究を継続しており、研究結果が得られ次第、最終リスク評価書が出されるものと考えられる。

今回、EFSAは2015/1/21にBPAの最終リスク評価書を公表した。TDIは従来の50 μ g/kg of bw/dayから、4 μ g/kg of bw/dayに大幅に下げたものの、以下のような表現でBPAは安全であると結論を下した。

「胎児、幼児、思春期の子供を含むどの年齢層に対しても、現状の暴露レベルでは消費者への健康リスクはない。」

リンク先⇒ [食品中のBPAに関連した公衆衛生リスク最終評価書](#)

【結論】

EFSAのBPA最終リスク評価書の結論を箇条書きにすると、以下の通りである。

- ・「胎児、幼児、思春期の子供を含むどの年齢層に対しても、現状の暴露レベルでは消費者への健康リスクはない。」
- ・新しいデータと精度の高い方法を用いてBPAの耐容一日摂取量(TDI)を1日体重1kgあたり50 μ g(μ g/kg of bw/day)から、**4 μ g/kg of bw/day**に大幅に下げた。
- ・ガン、生殖器官、神経系、免疫系、代謝系、心血管系への影響の可能性は低いが、不確実性を定量化しTDIの数値として織り込んだ。
- ・食事による暴露や種々の暴露源の組合せからの**最大推定値は、新たなTDIの1/3から1/5程度**である。
- ・入手可能なデータからは健康影響に関する「**非単調用量-反応**」関係は認められなかった。

【背景】

EFSA は、2006 年に BPA の最初の完全なリスク評価を行い、BPA に対して体重 1kg あたり、TDI を 50µg/kg bw/day と設定した。同時に、EFSA は大人、幼児、子供に対する食品及び飲料からの摂取量を評価し、全て TDI に満たないとした。

2006 年から、EFSA とその科学者パネルは、産業界が行った研究報告と、論文審査のある科学ジャーナルの数百に及ぶ論文を検討した。2008, 2009, 2010 そして 2011 年と、BPA に関する新たな科学的情報を再調査したが、そのたびごとに 50µg/kg bw/day という TDI を変更すべき新しい証拠はなかった。

2013 年 7 月に、EFSA は特に BPA の消費者暴露の評価書の意見聴取に着手した。これは 2006 年以降 BPA 暴露に関する最初のレビューであり、(感熱紙や空気、塵埃のような環境由来のものを含む)食事由来及び非食事由来双方を包含する最初のレビューであった。EFSA の専門科学者達は、全ての年齢層で BPA の主要暴露源は食事由来であり、暴露レベルは EFSA が以前推定したものよりも低いと暫定的に結論を下した。

2014 年の 1 月には、EFSA は BPA 暴露によって引き起こされるヒト健康リスク評価書案を発表し、意見聴取も実施した。評価書案では、EFSA の食品接触物質、酵素、香料及び加工助剤に関する科学パネル (CEF) は、肝臓と腎臓への悪影響がありそうだと認め、化学物質暴露と関連している乳腺への影響も認めている。それゆえ、TDI を暫定的に 50 µg/kg bw/day (0.05 mg/kg/bw/day) から 5 µg/kg bw/day (0.005 mg/kg/bw/day) と低くする事を推奨した。

意見聴取では予想を上回る多くの意見が寄せられたため最終結論を出すのに時間を要したが、今回正式な評価報告書が公表された。

【詳細説明】

リンク先⇒ [2015 年 1 月 21 付け EFSA のプレスリリース](#)

リンク先⇒ [食品中の BPA による公衆衛生リスク評価報告書の要約版 \(Factsheet\)](#)

・リスク評価について

化学物質のリスクの大きさは有害性(ハザード)の強さと暴露量で決まる。

$$\text{リスク} = \text{危険} \cdot \text{有害性(Hazard)} \times \text{暴露量}$$

有害性の強い化学物質であっても、暴露量が少なければリスクは小さく、逆に有害性の弱い化学物質であっても暴露量が多いとリスクは大きい。

・有害性(毒性)評価

毒性作用に関する新たな情報を評価し、CEF パネルは高用量 BPA(TDI の数百倍)では、腎臓や肝臓に悪影響を与え、乳腺にも悪影響を引き起こす恐れがあると結論を下した。

BPA がその他の健康影響の原因となる事を示す研究は決定的なものではない。ガンの発生同様に、生殖器官、神経系、免疫系、代謝系、心血管系への影響は、現在のところ可能性が低い、入手可能な証拠から排除する事は出来なかった。それゆえ、BPA の有害性に関し包括的な不確実性を追加し、評価の中で考慮した。

パネルは低用量 BPA のみが引き起こす悪影響(「非単調用量-反応」や「NMDR」関係として知られている。)をもたらす可能性も評価し、入手可能なデータからは健康影響に関するそのような関係は認められなかったと結論を出した。

EFSA のこれまでの見解(2010 年)では TDI 50 μ g/kg/day であったが、今回(2015 年)は t-TDI 4 μ g/kg/day と約 1/10 になっている。どうして約 1/10 になったのか、TDI に関係する部分を比較したのが、表 1 「EFSA 科学的見解の新旧の比較」である。

表 1 から、参照値が NOAEL 5 mg/kg・day から BMDL₁₀ 8.96 mg/kg・day と約 2 倍に緩和された反面、(1)動物種差による不確実係数が 10 から 36.8 に増えたこと及び新たに(2)エンドポイント②についての不確実係数として 6 をとった事が従来との差であることが分かる。

(1) 動物種差についての考えは次の通り。

動物種差(Toxicokinetics(毒物動態学)と Toxicodynamics(毒物動力学))のうち、Toxicokinetics 部分を本評価書では HEDF(Human Equivalent Dose Factor : ヒト等用量係数)(=AUC_{動物}/AUC_{ヒト})を使ってあらわしている。両者は HEDF=1/(Toxicokinetics による種差)で換算できる。リスク評価(2010)では通常の Toxicokinetics による種差 4、すなわち、HEDF に直すと 1/4=0.25 を使っていたが、今回は HEDF として 0.068 を採用している。BMDL₁₀ を求めた試験がマウスを用いたものであることから、遊離 BPA の血中濃度を同じにするためには、ヒトではマウスに投与した量の 0.068 倍にする必要があるという考えである。

この値は次頁の表から求めている。

動物種 - 経路	AUC (nmol×h/L)	HEDF	DAF-体重比の 1/4 乗
マウス - 経口	0.244	0.068 (=0.244/3.6)	0.14 =(0.025/70) ^{1/4}
マウス - 静脈	54	15 (=54/3.6)	
ラット - 経口	2.6	0.72 (=2.6/3.6)	0.24 =(0.25/70) ^{1/4}
ラット - 静脈	95	26 (95=3.6)	
サル - 経口	1.5	0.42 (=1.5/3.6)	0.55 =(6.6/70) ^{1/4}
サル - 静脈	180	50 (=180/3.6)	
ヒト - 経口	3.6 (基準値)	—	—

※ BMDL: lower confidence limit of benchmark dose

※ DAF: Dosimetric Adjustment Factor

※ AUC: Area Under the Curve

リスク案(2014)では、マウス—経口の AUC(血中濃度時間曲線下面積)が 0.1 で HEDF は 0.03 としていたので、これに比べると今回は種差が小さくなっている。

(2) エンドポイント②について不確実係数 6 をとった根拠は以下の通り。

乳腺への影響については BMDL₁₀ を求めることが出来なかったこと、及び生殖、神経行動、免疫、代謝系への影響について不確実性があることを考慮して、不確実係数として 6 をとることにした。リスク案(2014)では、この不確実係数の 6 はなかったが、BMDL₁₀ を 3.8 mg/kg・day としていた。この不確実性は、現在、米国 FDA/米国国家毒性プログラム(NTP)で実施中のラットを用いた慢性毒性試験の結果が出れば減らせるだろう。

表 1. EFSA 科学的見解の新旧の比較

	EFSA 科学的見解 2010	EFSA 科学的見解案 2015
[動物実験での無作用量]		
採用した試験報告	ラット 3 世代生殖毒性試験 (Tyl, 2002) マウス 2 世代生殖毒性試験 (Tyl, 2008)	同左 及び ラット 亜急性毒性試験 (NCTR, 2013)
エンドポイント① 参照値	腎臓及び肝臓への影響 NOAEL 5 mg/kg/day	腎臓及び肝臓への影響 BMDL ₁₀ 8.96 mg/kg/day
エンドポイント②	なし	乳腺、生殖、神経行動、免疫、代謝系への影響 情報不足故に UF として 6 をとる
[不確実係数 UF]		
エンドポイント②	1	6
種差	10 (= 4 × 2.5)	36.8 (14.7 × 2.5)
	(Toxicokinetics 4)	(Toxicokinetics 14.7*)
	(Toxicodynamics 2.5)	(Toxicodynamics 2.5)
個人差	10	10
UF 合計	100 (= 10 × 10)	2200 (= 6 × 36.8 × 10)
[耐容一日摂取量]	TDI = NOAEL ÷ UF = 5 mg/kg/day ÷ 100 = 0.05 mg/kg/day	t-TDI = BMDL ₁₀ ÷ UF = 8.96 mg/kg/day ÷ 2200 = 0.004 mg/kg/day

*Toxicokinetics = 1/HEDF = 1/0.068 = 14.7

・ 暴露評価

以下に示すように、様々な BPA 暴露源を想定し、各年齢層に於ける暴露量を推定した。

1.1 外部暴露の推定

1.1.1 食事からの暴露量

平均暴露量と高暴露量の 2 ケースを算出。平均暴露量は、食品中の平均濃度と食品の平均摂取量から計算し、高暴露量は、食品中の平均濃度と食品摂取量が多い場合に基づいて計算した。缶詰食品で BPA 濃度が高く、非缶詰食品のうち、「肉及び肉製品」と「魚及び魚製品」で BPA 濃度が高い。食事量は、広範囲の欧州食品消費データベースに基づいて、年齢別に算出した。

1.1.2 食事以外の暴露量

感熱紙、室内及び外気、粉塵、玩具、及び化粧品からの暴露を考慮した。

1.2 内部暴露

外部暴露量に次の吸収率を掛けて内部暴露量を求める。吸収率は、経口及び吸入は 100%、感熱紙からの経皮吸収は 10%、化粧品からの経皮吸収は 50%とした。

外部暴露量の推定値と尿中 BPA 濃度からの推定値を比較すると、平均値同士では外部暴露量が約 4 倍高く、高い暴露量同士では外部暴露量が約 2 倍高い。即ち、暴露量を過大に評価している事になる。

1.3 暴露の結論

年齢別、暴露源(食事由来、非食事由来)の推定暴露量を年齢層別に求め、年齢層別、暴露源のマトリックスを作成した。例えば、男性 18-45 歳の場合の食事による暴露の平均値は 0.126、非食事によるものは 0.084 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{day}$ であった。どの年齢層に於いても暴露量の合計値は TDI を下回っている。

また、EFSA の評価では感熱紙による暴露も考慮されているが、日本の場合感熱紙に BPA は使用されていないので、BPA 暴露はさらに小さくなる事が予想される。

食事による暴露の実態はより明らかになったが、食事以外の暴露はそれほど正確ではない

多くの良質な最新のデータで全年齢層への食事による BPA 暴露をより正確に推定できた。その結果、食事による暴露は、年齢層によって異なるが、以前 EFSA が行った推定値の 1/4~1/15 だと分かった。

EFSA は食事以外の暴露源からの BPA 暴露も考慮した。しかし経皮暴露の基礎資料が足りなかった。感熱紙を触った時、皮膚を通して BPA が体内にどの程度吸収されるのかのデータが無いため、感熱紙や化粧品に対する推定値の不確実性が高い原因である。

【まとめと今後の方向性】

潜在的な健康影響、暴露推定値、ヒトのリスク評価に関する個々の不確実性をひとつずつ解析し、パネルの専門家の判断を結び付ける事により、不確実性を定量化しリスク評価の中に係数として取り込み、TDI を誘導した。

一方、各年齢層に対して様々な暴露源からの BPA 暴露を推定した結果を上記 TDI と比較すると、TDI の 1/3 から 1/5 程度であった。

現段階では不確実性が残っているので、NTP の長期研究結果があと 2、3 年で評価用に使用可能となれば、暫定 TDI を見直す予定である。NTP の研究では、BPA の毒性作用の残された多くの不確実性が解明される事が期待されている。

EFSA や FDA の評価結果を受け、日本でも食品安全委員会による最終的な食品健康影響評価が再開されるものと考えられる。

なお、PC/BPA Global ヨーロッパチームは以下のステートメントを出しています。

リンク先 ⇒ [PC/BPA Global ヨーロッパチームによるステートメント](#)

PCMG