

◆ 食品中のビスフェノール A について（「食品安全情報」から抜粋・編集）

－欧州 EFSA（2003 年 4 月～2023 年 4 月）－

「食品安全情報」（<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>）に掲載した記事の中から、食品中のビスフェノール A についての記事を抜粋・編集したものです。

他の地域/機関の情報については下記サイトをご参照下さい。

「食品安全情報（化学物質）」のトピックス

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/chemical/index-topics.html>

公表機関ごとに古い記事から順に掲載しています。

● 欧州食品安全機関（EFSA : European Food Safety Authority）

記事のリンク先が変更されている場合もありますので、ご注意ください。

---

● 欧州食品安全機関 (EFSA : European Food Safety Authority)

1. EFSA によるビスフェノール A の再評価について

1) EFSA はビスフェノール A の安全性を再評価し TDI (耐容一日摂取量) を設定

EFSA re-evaluates safety of bisphenol A and sets Tolerable Daily Intake

(29 January 2007)

[http://www.efsa.europa.eu/en/press\\_room/press\\_release/pr\\_bpa.html](http://www.efsa.europa.eu/en/press_room/press_release/pr_bpa.html)

**「食品安全情報」 No.3 (2007)**

1月29日、EFSAはビスフェノールA (BPA) の食事暴露に関する意見を発表した。人BPAへの主な暴露源は、ビンや缶に使用されているある種のプラスチックなどである。EFSAのAFCパネル(食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル)は、最近5年間の新しいデータも含めたBPAに関する広範なレビューを行った結果、暫定TDIではなくfull TDI(以後TDIと記載)の設定が適切であると結論した。乳幼児や子供を含め人の食事からのBPA暴露量は、新TDIより十分低いと推定されている。

BPAの再評価は、科学的に多くの議論のある生殖系や内分泌(ホルモン)系への影響に焦点を絞った。2002年以前の研究と新しい研究の両方を考慮し、AFCパネルは2002年の評価の際に使われたNOAEL 5 mg/kg体重が今でも有効であると結論した。さらに齧歯類におけるBPAの低用量内分泌影響に関する報告については、これらの作用が確実(robust)で再現性があることを証明していないと結論した。

新しい研究では、ヒトの方が齧歯類よりはるかに早くBPAを代謝し排泄するなど、ヒトと齧歯類で重要な違いがあることが示されている。このことにより、齧歯類を用いたいくつかの研究で報告されているBPAの低用量影響をヒトのリスクアセスメントに適用することの妥当性がさらに限定的なものになっている。また、マウスがエストロゲンに特に感受性が高いことも示された。BPAは弱いエストロゲン様物質であり、確実(robust)かつ新しいマウスの2世代試験で5 mg/kg体重以下では悪影響が見られていないことから、今回のリスクアセスメントは信頼性がさらに高いものとなっている。

AFCパネルは、現在の科学的根拠は十分強固なものであり、残りの不確実性はTDIの計算に使用される不確実係数100に含まれると結論した。これをベースにAFCパネルはTDIを0.05 mg/kg体重と設定した。2002年に設定された暫定TDIでは不確実係数を500としていたが、実証的な(substantial)科学的根拠が提供されたため100に変更された。

2) 2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパンに関するAFCパネルの意見

Opinion of the Scientific Panel AFC related to 2,2-Bis (4-Hydroxyphenyl) Propane

(29 January 2007)

[http://www.efsa.europa.eu/en/science/afc/afc\\_opinions/bisphenol\\_a.html](http://www.efsa.europa.eu/en/science/afc/afc_opinions/bisphenol_a.html)

AFC パネルは、食品と接触するプラスチック製品に使用されるビスフェノール A (BPA) の再評価を諮問された。(ビスフェノール A は 2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパンの別名)

#### 食品と接触する物質への使用

BPA はポリカーボネート (PC) やエポキシフェノール樹脂の製造に使用されるため、食品と接触するある種の物質中に含まれる。PC は、哺乳瓶、食器、電子レンジ用調理器具、保存容器、水やミルクのリターナブル (再利用可能) びんなどに広く使用されており、また水道管にも使用されている。エポキシフェノール樹脂は、食品や飲料の缶の内部保護用ライニングやガラス容器・ガラスびんの金属製ふたのコーティング剤として使用されている。またさらに、住居用飲料水貯蔵タンクなどの表面コーティングなどに使用されている。

#### 食事からの BPA 暴露

今回の評価では食事からの暴露についてのみ検討し、成人・乳児・子供について食事からの **conservative** な摂取量推定を行った。推定摂取量は表 1 に示されている (\*)。\* : 最も高い推定値は、PC 哺乳瓶を使って市販の食品や飲料を摂取する 6 ヶ月乳児の場合の 13  $\mu$ g/kg 体重/日 (50  $\mu$ g BPA/乳児用ミルクで推定) 及び 8.3  $\mu$ g/kg 体重/日 (10  $\mu$ g BPA/乳児用ミルクで推定)。

BPA 代謝物の尿中排泄量から推定したヒト暴露量は一般成人で最大 7  $\mu$ g/日であり、上限の範囲は米国で 10  $\mu$ g/日 (体重 60 kg の場合 0.16  $\mu$ g/kg 体重/日)、日本で 0.04~0.08  $\mu$ g/kg 体重/日までである。尿中排泄からの推定と上記の食事からの推定で違いがみられるのは (食事摂取からの推定量がはるかに高い) **conservative** な推定によるものと考えられる。

#### 以前の評価

2003 年に EU は BPA のすべての摂取源からのリスク評価報告書 (RAR) を発表した。食品由来の BPA については、2002 年に食品科学委員会 (SCF) が評価している。SCF は BPA の NOAEL を動物でのデータから 5 mg/kg 体重とした。この値は、最低 1  $\mu$ g/kg 体重/日までの用量を用いたラットの 3 世代生殖試験により得られたものである。SCF はこれに不確実係数 500 を採用して暫定 TDI 0.01 mg BPA/kg 体重/日を導いた。その後、BPA の毒性について低用量影響も含め多くの論文が発表された。今回の再評価では、以前の SCF の評価を生かして BPA の生殖と内分泌系への影響に焦点を絞った。

BPA は経口摂取した場合、他の経路に比べて生物学的利用能が低いため、リスクアセスメントには経口投与の実験データが最も適切であると見なされた。

#### トキシコキネティクスとトキシコダイナミクス

BPA の新しいトキシコキネティクスデータからは、齧歯類とヒトには体内動態に大きな違いがあることが示された。ヒトや霊長類では、経口投与された BPA は腸壁や肝臓における初回代謝で速やかに BPA-グルクロニドに変換される。BPA-グルクロニドは、内分泌攪乱活性はなく速やかに尿中に排泄され、半減期は 6 時間以内である。従って、ヒトや霊長類における BPA の生物学的利用能は非常に低い。

ラットにおいても同様に経口投与された BPA は主に BPA-グルクロニドに変換されるが、ラットでは BPA-グルクロニドは肝臓から胆汁経路で腸管に排泄され、腸管で BPA とグルクロン酸に解離して BPA が再吸収される。齧歯類ではこの腸肝循環により BPA の排泄が遅くなる。さらにラットではグルクロン酸抱合が主要代謝系路であるが、マウスでは低用量投与の場合エストロゲン活性の高い酸化代謝物が生成することがわかっている。さらにマウスとヒトでは妊娠の生理とエストロゲン感受性に大きな種差があり、マウスが特にエストロゲン感受性が高いため、BPA のような弱いエストロゲン様物質に影響されやすい。

#### 毒性研究

BPA に関する以前の研究及び最近の研究をレビューした結果、AFC パネルは、以前の評価で用いられた NOAEL 5 mg/kg 体重より低い投与量で BPA 投与群及び対照群の行動や生殖系パラメータに差があるとするいくつかの報告をみつけた。しかしパネルは、これらの報告について生物学的な意味と研究の確実性の双方に疑問があるとした。ある報告では、変化が小さく、成長するとなくなる。また報告された差の多くは生物学的重要性が不明であり、たとえば精巣重量の微細な増加は病理学的変化の前兆とはみなされない。一部のバイオマーカーの変化は感受性の高い種での何らかの影響を示すものであるかもしれないが、直ちに有害影響と解釈できるものではない。また、低用量影響を報告したいくつかの研究では、単一濃度のみで試験をしており、用量反応相関データがない。多くの研究で動物数が少なく、また多数の交絡因子の影響などで一貫性のないデータがでている。

リスクアセスメントに使用するには適切な動物数と適切な用量の試験が必要である。いわゆる BPA の非直線的影響に関連して、AFC パネルは、ホルモン影響の用量反応では U 字や逆 U 字の用量反応曲線はよく見られることであり、単一用量でのみの反応が必ずしも投与した物質による影響であることを示すものではないと特記している。U 字の用量反応曲線を確実に証明するには、適切な投与量の幅が必要である。幅は通常 10 倍以下であり、最近のいくつかの研究報告で見られるような 1000 倍の幅は適切とはいえない。

またパネルでは、低用量影響を報告している研究での結果は、ガイドラインに沿って適切にデザインされた試験での結果とは異なるとしている。したがって、文献では BPA の低用量影響については一致しない状態が続いている。

#### 結論

AFC パネルは、齧歯類における BPA の低用量影響は証明されていないと考えている。さらに代謝の種差があるため、齧歯類での低用量影響があったとしてもヒトへのリスク評価に適用できるか疑問がある。またマウスはエストロゲン感受性が高いため、モデル動物として不適切である。

こうした理由から AFC パネルは、BPA の NOAEL は 5 mg/kg 体重、不確実係数は 100 として TDI 0.05 mg BPA/kg 体重を設定した。乳幼児等も含めたすべてのグループの人での食事からの暴露量は、conservative な暴露推定で TDI の 30%以下であった。この暴露推定には、ポリカーボネート製食器や保存容器などからの BPA の溶出も含まれているが、食品を電子レンジで温めた場合の容器からの溶出あるいは水道管や水貯蔵タンクからの溶出分は含まれておらず、こうした暴露源からの BPA の溶出に関するデータがあれば有用と考えられる。

### 3) ビスフェノール A に関する FAQ

FAQ on Bisphenol A

(29 January 2007)

[http://www.efsa.europa.eu/en/press\\_room/questions\\_and\\_answers/faq\\_on\\_bisphenol\\_a.html](http://www.efsa.europa.eu/en/press_room/questions_and_answers/faq_on_bisphenol_a.html)

(一部抜粋)

EU では食品と接触する物質への BPA の使用が許可されているか？

許可されている (委員会指令 2002/72/EC、2002 年 8 月 6 日)。BPA は米国や日本など他の国でも食品と接触する物質への使用が許可されている。

なぜ BPA についての懸念があるのか？

BPA は、体内でホルモン系と相互作用する可能性のある多くの化学物質 (いわゆる「内分泌攪乱物質」) のひとつである。BPA が女性ホルモンであるエストロゲンの作用に類似する作用があることは 1930 年代から知られていた。繁殖、生殖、内分泌 (ホルモン) 系への影響については、齧歯類における BPA の低用量影響の報告とも関連して科学的議論の対象となっている。

なぜ EFSA は BPA について新たにレビューを行ったのか？

EC の SCF (食品科学委員会) が 2002 年に最後の評価を行ってから BPA に関して 200 あまりの科学論文が発表され、これらの新しいデータを含めたレビューが必要となった。

BPA の安全性が最後に評価されてから何が変わったか？

以前にはなかったマウスでの 2 世代試験データなどの追加研究データが得られた。AFC パネルは、ヒトと齧歯類の重要な違いや 2002 年の時点より不確実性が少ないより強固な科学的根拠に基づき 2002 年の意見を再評価した。

AFC パネルはどう結論したか？

AFC パネルは入手可能なすべてのデータを詳細に検討した結果、暫定 TDI よりも TDI を設定する方が適切であると結論した。乳幼児等も含め人における食事からの BPA 暴露量は新しい TDI を十分に下回る。

#### 乳幼児に特に懸念はあるか？

今回の評価に際して AFC パネルは、体重あたりの BPA 暴露量が最も高くなる可能性のある乳幼児に特に注意を払った。AFC パネルの摂取量推定は conservative な推定（“最悪ケース”）に基づいたものである。乳幼児の推定摂取量は TDI を十分に下回る。

#### どの程度摂取しても有害影響はないか？

哺乳瓶を使っている 3 ヶ月の赤ん坊（体重約 6kg）が TDI に相当する量の BPA を摂取するには、一日に飲む通常量の 4 倍のミルクを飲む必要がある。

#### なぜ暫定 TDI が TDI になったのか？

暫定 TDI は、今後の研究で解明され得るデータ上の不確実性があり、近い将来重要な新データが得られる見込みがある場合に設定される。

BPA の場合、2002 年に SCF が、通常使用される不確実係数 100 の 5 倍である 500 の不確実係数を用いて暫定 TDI を設定した。これは、当時生殖及び発生毒性試験データに完全なものがなかったためである。2006 年 10 月新たにマウスでの 2 世代試験結果が得られ、これまでの 4 年間に発表された研究もあわせて不足していた情報が得られたため、AFC パネルは通常の不確実係数 100 を用いて TDI 0.05 mg/kg 体重を設定できた。

## 2. ニュース：ビスフェノール A について（更新）

Update on bisphenol A

(25/04/2008)

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178703466879.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178703466879.htm)

### **「食品安全情報」 No.10 (2008)**

EFSA は、米国 NTP (国家毒性プログラム) のビスフェノール A に関する概要 (案)、及びカナダ環境省のスクリーニング評価報告書 (案) とリスク管理文書について承知している。さらに、カナダ保健省が近い将来に、食品包装容器からのビスフェノール A に関する健康リスク評価を発表する予定であることも認識している。

EFSA は 2007 年 1 月、ビスフェノール A についてのリスク評価を発表しており、TDI (耐容一日摂取量) を 0.05 mg/kg bw/日に設定している。EFSA は、米国やカナダの報告書に関するすべての関連情報を精査しており、その結果が出たら、ビスフェノール A の安全量に関する助言についてさらに検討が必要か評価し、その結果を発表するとしている。

### 3. ビスフェノール A (5月更新)

Bisphenol A

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/KeyTopics/efsa\\_locale-1178620753812\\_BisphenolA.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/KeyTopics/efsa_locale-1178620753812_BisphenolA.htm)

**「食品安全情報」 No.12 (2008)**

EFSA は、米国 NTP (国家毒性プログラム) のビスフェノール A に関する概要 (案)、カナダ環境省のスクリーニング評価報告書 (案)、カナダ保健省の食品容器包装からのビスフェノール A に関するリスク評価について認識しており、入手できる情報を検討中である。

カナダのビスフェノール A のリスク評価では、体内からの物質の排除能力に関する乳児と成人間の違いについて特に注意が払われている。EFSA は、2007 年 1 月に発表したビスフェノール A のリスク評価に関する意見の中でこの問題を検討している。EFSA はここで TDI を 0.05 mg/kg bw に設定しており、乳児及び子どもの摂取量が ADI を十分に下回っているとした。しかし意見の中では、ビスフェノール A の体内からの排除に関して成人と乳児に違いがあるか明確には言及していない。欧州委員会は、最新のデータも考慮しながらこの点についてさらに検討するよう EFSA に依頼した。EFSA は 2008 年 7 月までに意見を出す見込みである。

### 4. EFSA はビスフェノール A についての助言を更新

EFSA updates advice on bisphenol

(23/07/2008)

[http://www.efsa.eu.int/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902017373.htm](http://www.efsa.eu.int/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902017373.htm)

**「食品安全情報」 No.16 (2008)**

EFSA の AFC パネル (食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル) は、ビスフェノール A (BPA) の体内からの排出及びそれがヒトのリスク評価にどう関連するかについて、さらなる科学的意見を発表した。目的は、最近のデータと、BPA に関する 2006 年の EFSA の意見の結論 (\*1、BPA への暴露は TDI より十分に低い) との関連を検討することである。

AFC パネルは、人体は BPA に暴露されると速やかに BPA を代謝し排出すると結論した。このことは、ヒトとラットにおける重要な代謝上の違いを示している。AFC パネルは、母体が体内で BPA を急速に代謝し排出するため、ヒト胎児の BPA 暴露は無視できると結論した。また新生児も、BPA 1 mg/kg bw/日以下の用量では、BPA を同様に代謝、排出できるとしている。このことは、AFC パネルが 2006 年に設定した TDI (0.05 mg/kg bw/日) よりはるかに高い BPA レベルで、新生児が BPA を効果的に排

出できることを示している。したがって、パネルは、2006年のリスク評価は依然有効であるとしている。

AFC パネルは、ヒトが齧歯類よりはるかに早く BPA を代謝し排出するという事実など、ヒトと齧歯類の重要な違いについて検討した。こうしたエビデンスから、いくつかの齧歯類を用いた試験で報告されている BPA の低用量影響とヒトのリスク評価との関連性は、さらに限定されたものになる。AFC パネルは、2006年に設定した TDI の値について、胎児や新生児も含めた消費者の安全性に十分なマージンがあると結論した。

EFSA は、今回の評価において、米国 NTP (国家毒性プログラム) の BPA に関する概要案 (\*2、2008 年)、及びカナダ政府の最近のスクリーニング評価案 (\*3、2008 年) に注目した。NTP やカナダ政府の報告書案は、低用量での研究における知見 (特に神経発達毒性に関する知見) について考慮している。ただし両報告書案とも、これらの研究が厳密性、一貫性及び生物学的妥当性の点で限定的なものであると指摘している。EFSA はまた、欧州委員会共同研究センター (JRC : Joint Research Centre) の機関のひとつ (ECB) が発表した最近の報告書 (\*4、2008 年) についても考慮した。この報告書では、発達神経毒性試験について、信頼性が低く行動試験の結果に一貫性がないことから、いかなる結論も出せないと結論している。この意見は、EFSA の 2006 年の意見ときわめて類似している。EFSA は、ノルウェー食品安全科学委員会 (VKM、2008 年) の報告書 (\*5) についても把握している。この報告書では、EFSA が設定した現行の NOAEL 5 mg/kg bw/日より低い NOAEL を設定するだけの十分な証拠はないと結論している。

#### ◇ビスフェノール A のトキシコキネティクス—AFC パネルの意見

Toxicokinetics of Bisphenol A - Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC) (23/07/2008)  
[http://www.efsa.eu.int/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902017492.htm](http://www.efsa.eu.int/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902017492.htm)

AFC パネルは、動物とヒトにおける年齢による BPA のトキシコキネティクス、及び食品中の BPA のハザード及びリスク評価との関係について再検討するよう諮問された。

ヒトでは、経口摂取された BPA は容易に吸収され、肝臓で主代謝物である BPA-グルクロン酸抱合体に変換され、尿中に速やかに排泄される (半減期 6 時間以内)。一部は BPA-硫酸抱合体になり、尿中に排泄される。これらの初回通過代謝 (first-pass metabolism) は非常に効率的であり、経口暴露における遊離 BPA の利用能 (systemic availability) はきわめて低い。BPA のグルクロン酸/硫酸抱合体は生殖に関するホルモン制御を妨害せず、抱合反応は解毒経路 (detoxication pathways) になる。

ラットにおいても、BPA は主にグルクロン酸抱合され、一部は硫酸抱合されるが、生成した BPA-グルクロン酸抱合体は肝臓から胆汁経路で腸管に排泄され、グルクロン酸と解離した BPA が血中に再吸収される。こうした腸肝再循環により、齧歯類ではヒ

トに比べて BPA や抱合体の排泄が遅くなるため、排泄の最終的な半減期は 20～80 時間である。

AFC パネルは、ヒト胎児の場合、母体が BPA を抱合できるため 胎児の遊離 BPA への暴露は無視できるであろうと結論した。一方、ラットの胎仔は、母体の循環により遊離の BPA に暴露されるであろうとしている。グルクロン酸抱合/硫酸抱合される BPA と構造的に類似した化合物に関するヒトの新生児データから、パネルは、新生児にも 1 mg/kg 体重以下の BPA を抱合できる十分な能力があると考えている（この値は TDI 0.05 mg/kg bw の 20 倍になる）。したがってパネルは、EFSA の意見（2006 年）や EU のリスクアセスメント報告書（EC、2003 年、2008 年）で検討された BPA の暴露レベルにおいて、ヒト新生児は BPA をホルモン活性のない抱合体に変換する十分な能力があると結論した。さらに、こうした代謝の違いから、成熟・新生・胎仔ラットにおける遊離の BPA 暴露量はヒトより多くなり、したがって、投与量が同等（equivalent）であれば、BPA による毒性に対してラットの方がヒトより感受性が高いであろうとしている。

こうしたことから、AFC パネルは、ラットでの影響をみた NOAEL と不確実係数 100 を用いた先のリスク評価は、ヒトにとって安全側にたったものであると考えており、動物とヒトにおける BPA の年齢に依存したトキシコキネティクスの違いは、EFSA による 2006 年の BPA リスク評価に影響を与えないと結論した。

\*1：EFSA の 2006 年の意見

Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to

2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Adopted date: 29/11/2006)

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620772817.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620772817.htm)

（「食品安全情報」 No.3（2007）参照）

\*2：NTP の概要案

Draft NTP Brief on Bisphenol A (April 14, 2008, Peer Review Date: June 11, 2008)

[http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/BPADraftBriefVF\\_04\\_14\\_08.pdf](http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/BPADraftBriefVF_04_14_08.pdf)

（「食品安全情報」 No.9（2008）参照）

\*3：カナダ政府の最近のスクリーニング評価案

Draft Screening Assessment for Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- (Bisphenol A) (80-05-7), April 2008

[http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2\\_80-05-7\\_en.pdf](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf)

（「食品安全情報」 No.9（2008）参照）

\*4 : ECB の報告書

Updated European Risk Assessment Report, 4,4'-Isopropylidenephenol (Bisphenol-A),

Final Approved version awaiting for publication

[http://ecb.jrc.it/documents/Existing-](http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf)

[Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola\\_add\\_325.pdf](http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf)

(「食品安全情報」 No.14 (2008) 参照)

\*5 : ノルウェー食品安全科学委員会報告書

Assessment of four studies on developmental neurotoxicity of bisphenol A

[http://www.vkm.no/eway/default.aspx?pid=266&trg=MainLeft\\_5419&4698=5420:2](http://www.vkm.no/eway/default.aspx?pid=266&trg=MainLeft_5419&4698=5420:2)

[&MainLeft\\_5419=5468:17924::0:5420:4::0:0](http://www.vkm.no/eway/default.aspx?pid=266&trg=MainLeft_5419&4698=5420:2)

5. ビスフェノール A と医学的疾患の関連に関する研究についての EFSA の声明 : CEF (食品と接触する物質、酵素、香料及び加工助剤に関するパネル) と AMU (評価法部門)

Statement of EFSA on a study associating bisphenol A with medical disorders. Prepared by the Unit on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF) and the Unit on Assessment Methodology (AMU) (24/10/2008)

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902145465.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902145465.htm)

*「食品安全情報」 No.23 (2008)*

EFSA は 9 月 29 日、JAMA に発表された成人の尿中ビスフェノール A (BPA) 濃度と疾患の関連に関する研究 (Lang ら, JAMA, 2008 年 9 月 16 日号, \*) について、欧州委員会から意見を求められた。

EFSA の旧 AFC パネル (食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル) は、2006 年に BPA の包括的リスク評価を行い、BPA の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定している。今回の研究に関する評価の結果、EFSA は、この単一の研究だけでは BPA 暴露と研究で示された健康影響 (心疾患、糖尿病、肝酵素レベルの上昇など) の間に因果関係を示す十分な根拠とはなり得ず、したがって 2006 年に AFC パネルが設定した TDI を改定する必要はないと結論した。

\* Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults.

Lang IA, et al., JAMA. 2008 Sep 17;300(11):1303-10. Epub 2008 Sep 16.

## 6. ビスフェノール A

Bisphenol A

<http://www.efsa.europa.eu/en/ceftopics/topic/bisphenol.htm>

**「食品安全情報」 No.09(2010)**

2010年3月8日、EFSAはビスフェノールA (BPA) のリスク評価に新しい科学根拠を取り入れ、この問題に対し EU 加盟国のリスク評価機関と緊密に連携を取るよう欧州委員会より要請された。3月26日、EFSAはCEFパネル(食品と接触する物質、酵素、香料及び加工助剤に関する科学パネル)、EU代表及びEU加盟国のBPA専門家とともに会合を開催した。この会合では、BPAの科学文献レビューの初期所見と最近CEFパネルがまとめたBPAに関する意見案が説明された。CEFパネル及び加盟国の専門家は、全ての科学的情報について、ヒトの健康影響にもとづいたBPAの安全性評価との関連性を厳密に分析する必要があることを強調した。専門家は新しい根拠をEFSAへ提出することが求められた。

2010年3月30日、欧州委員会はEFSAに対し、デンマークが0~3歳児用の食品と接触する物質にBPAの使用を禁止する際に提出された科学的根拠を緊急にレビューするよう要請した。デンマークのリスク評価は、BPAの神経発達影響に関するStumpらの研究にもとづいている。それに対しEFSAはその研究は既にCEFパネルが現在評価対象にしているものと同じであると説明した。

EFSAは、現在行っているBPAの評価を2010年5月末までに完了する予定である。CEFパネルはStumpの研究だけでなく、他の科学的文献や提出された新しい根拠についても検討する。

- ビスフェノールAの神経発達毒性に関する研究についての科学的意見案

Draft Scientific Opinion on a study investigating the neurodevelopmental toxicity of bisphenol A

意見案では、現行のTDI 0.05 mg/kg 体重/日を変更する必要はない、デンマークが重視した研究は再現性がなく十分な根拠とはならないとしている。

## 7. EFSAはBPAに関する800以上の研究レビューをもとに9月に意見を最終化

EFSA reviews more than 800 studies on BPA, to finalise opinion in September

9 July 2010

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/cef20100709.htm>

**「食品安全情報」 No.15(2010)**

EFSA の CEF パネル（食品と接触する物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル）は、ラットでの神経発達毒性（Stump 2009）やデンマーク DTU 食品研究所のリスク評価などの評価を含むビスフェノールAに関する包括的意見を作成中である。

BPA は、哺乳瓶や缶詰の内面コーティングなど食品と接触する物質を含む多くのポリカーボネート製プラスチック製品に広く使用されており、多くの健康影響との関連が主張されている。文献レビューのために CEF パネルは 800 以上の論文を調べ、予想より時間がかかっている。6 月 6～8 日の総会ではほとんどの時間が研究の内容についての議論で費やされ、最終見解を採択するには時間が足りなかった。

2010 年 7 月に送付した欧州委員会への文書において、EFSA は現時点では BPA の TDI 0.05 mg/kg を維持することを示唆し、同時に安全上の懸念とはならないが、さらに検討する価値があると思われる不確実性がある分野についても同定した。

CEF パネルは、デンマークが 0～3 才の子どもの用の食品と接触する物質への BPA の使用を禁止する根拠となった Stump 研究についても検討した。CEF パネルはこの研究が神経行動学的指標に影響するという根拠にはならず、BPA の TDI を変更する理由にはならないと結論した。CEF パネルは、デンマーク DTU 食品研究所が表明した学習能力への低用量影響の可能性については否定した。

CEF パネルのメンバーは、最終見解をまとめるため電話会議で継続的に検討し、この作業を完了するため 9 月に特別総会を開催する予定である。EFSA は欧州各国の専門家や国際リスク評価機関とともに協議してきた。同様の問題は、米国 FDA、FSANZ、食品安全委員会及び WHO でも議論されており、EFSA の作業は WHO が 11 月に開催する BPA ワークショップにおいて役立つ情報になると考えられる。

\*参考：Joint FAO/WHO Expert meeting to review toxicological and health aspects of Bisphenol A, Canada, November 2010

<http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/bisphenol/en/index.html>

低用量のビスフェノール A によるヒトへの有害健康影響の可能性に関する不確実性について、特に生殖系、神経系、行動発達及び比較的暴露量が多い乳幼児への影響に関して議論される。これは FAO 及び WHO 共催の特別専門家会合であり、EFSA、ヘルスカナダ、国立環境衛生科学研究所（National Institute of Environmental Health Sciences）及び FDA の協力のもと、2010 年 11 月 2～5 日、カナダ（オタワ）で開催される予定である。

## 8. EFSA はビスフェノール A についての助言を更新

EFSA updates advice on bisphenol A

30 September 2010

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/cef100930.htm>

## 「食品安全情報」 No.21(2010)

低用量でのビスフェノール A の毒性に関する最近の科学研究や論文を包括的に詳細に検討した結果、EFSA の CEF パネル（食品と接触する物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル）は、2006 年に設定され 2008 年に再確認された現状の BPA の TDI 0.05 mg/kg 体重を改訂するような新しい根拠は無いと結論した。さらに CEF パネルは現在入手できるデータは BPA の神経行動への毒性についての説得力のある根拠とはならないとも発表した。

委員会のメンバーの一人がマイノリティ意見として、一部の最近の研究で TDI を設定するのに用いたものより低い用量での有害影響に関する不確実性を指摘していると述べた。この委員はこれらの研究が TDI を引き下げるには使えないという他の委員の意見に合意するが、現状の TDI を暫定 TDI とすることを薦めている。

CEF の委員は一部の研究で現状の TDI を設定するのに使った用量以下の用量の BPA を発生段階で暴露された動物に有害影響が報告されているが多くの欠陥がありヒト健康への妥当性については評価できない。将来新しい関連データが入手可能になれば CEF パネルはこの意見を再考するとしている。

### ビスフェノール A についての科学的意見：神経発達毒性研究、最近の毒性に関する学術論文、デンマークのリスク評価に関する助言の評価

Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A

30 September 2010

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1829.htm>

欧州委員会からの諮問については 3 つの部分（パート I-III）で回答し、パート IV は全体のまとめとする。

#### パート I

神経発達影響に関する不確実性に対応するための Stump らによる GLP 基準遵守 OECD ガイドライン 426 研究(2009)の結果は過去の多世代試験で導出された NOAEL (5 mg/kg 体重/日) を支持するものである。しかしながら学習や記憶試験については結論は出せず、BPA のリスク評価における価値は限られる。

(同時に出された意見参照)

#### パート II

2007 年から 2010 年 7 月までに発表されたトキシコキネティクス、ヒト及び動物での毒性試験に関するデータをレビューした。採用基準は；オリジナルデータを発表している公表されているピアレビューのある雑誌のフルペーパー、バイオモニタリングだけの場合を除く全てのヒト試験についてである。In vivo 動物実験については最低

5mg/kg 体重以下の用量を含む複数用量での経口発達期暴露試験を採用した。さらにこれらの研究は質についての判断基準（サンプルサイズ、適切な対照群、陽性対照、形態変化と機能の相関を見ているか、適切な統計単位での観察）に従って、ヒトリスク評価に使えるかどうかを評価した。

トキシコキネティクスの研究から、経口暴露後の体内濃度は非経口投与の場合より低く、食品からの暴露によるヒトリスクを評価する場合には経口投与による試験の方が妥当性が高いことを確認する。さらにヒト以外の霊長類（新生と成獣両方）での新しい知見は齧歯類よりヒトの方が BPA を速やかに排除するという見解を強化する。このような速やかな排出の結果、ヒトの方が齧歯類より遊離の BPA への体内暴露量が相当低くなる。最近の知見によれば、ヒトでは未熟な乳児ですらグルクロン酸抱合と硫酸化により BPA を効率的に排出することができる。従って通常用いられる種差についての不確実係数 10 は極めて安全側に偏っている。

子宮内暴露に関しては、BPA や BPA のグルクロン酸抱合体の経胎盤輸送はおこる可能性はあるものの、胎児の遊離 BPA 濃度は排出ポンプ P 糖タンパク質により極めて少なく保たれ、胎盤でも BPA のグルクロン酸抱合がおこる。授乳による総 BPA（ほとんどはグルクロン酸抱合体であるが）暴露も極めて少ない。従って子宮内暴露や授乳による暴露は少ないと見なせる。

BPA の解毒に関する酵素のアイソフォームによる個人差の可能性はある。しかしながら、これらの酵素の発現量が少ないヒトであっても、消費者が暴露されているような低用量の暴露による少量の血中遊離 BPA を排出するには十分な代謝能力がある。食事からの推定暴露量は、保守的なものでも成人で最大 1.5、3~6 ヶ月の乳児で最大 13  $\mu$ g/kg である。このような暴露量では成人や胎児の BPA 代謝能力を超えることは予想できない。

最近の疫学研究で BPA の尿中濃度と成人の健康影響（冠動脈心疾患、生殖器系疾患）や少女の行動に統計学的に有意な関連があることが示唆された。このような横断疫学研究は BPA 暴露と健康影響の関連の有無を示すことはできてもそのデザインの本質から因果関係を証明することはできない。さらにこれらの研究にはいくつかの欠点があり報告された知見の意味に疑問を投げかける。従ってこれらの研究からは意味のあるリスク評価に関する結論は出せない。

5mg/kg 体重以下の影響を報告した発達生殖毒性に関する動物実験は、極めて重大な欠陥があり意味がない。妥当な試験では 5mg/kg 体重以下の用量の BPA での発達生殖毒性への懸念はない。

脳の異なる領域での受容体発現のような意味があるかもしれない生化学的変化が報告されている。しかしながら機能的有害影響との相関が無い場合ヒト健康影響についての妥当性は評価できない。Ryan らの研究（2010a）で、性的二型核発達への BPA の影響が調べられていて、エストロゲン処理したメスの子どもでオスのようなサッカリ

ン嗜好性の削減とロードシス行動の抑制が観察されているが BPA では観察されていない。Stump らの研究 (2009,パート I) では学習や記憶に与える BPA の影響は主にデータのばらつきが大きいため結論を出せない。他の最近の研究は方法論的に欠陥がある。従って CEF パネルは現在入手できるデータは BPA の神経行動毒性についての信頼できる根拠となるとは考えない。

Jenkins ら (2009) による研究は授乳による BPA 暴露で発がん物質誘発性の乳がん感受性が高まる可能性を初めて示したものである。ジメチルベンズアントラセン (DMBA) 誘発性乳腺腫瘍という同じモデルを用いた子宮内 BPA 暴露で、Betancourt ら (2010b)も乳腺の発がん感受性増強を報告している。どちらの研究デザインも欠陥があり、特に子の BPA 暴露に関する不確実性から、CEF パネルはこれらの研究を根拠に TDI を導出することはできないと考える。しかし最高用量では乳腺で細胞増殖からアポトーシスへの細胞割合のシフトが見られることを注記する。他の研究で得られた子宮内暴露によるメカニズムのデータや発がんにおける細胞増殖/アポトーシス比の意味などから、Jenkins と Betancourt の報告における影響についてはさらなる検討に値するだろう。

また免疫系パラメータへの修飾も BPA 研究における新興分野である。いくつかの研究でサイトカインや T 細胞集団などの変化が報告されている。しかしながらいずれも実験デザインや報告のしかたに欠陥があり、TDI 導出の際に考慮することはできない。

BPA の内分泌への影響によるメカニズムを示唆する多数の *in vitro* 及び *in vivo* データを集めた。高用量の BPA (5 mg/kg 体重/日を超える) には、他のエストロゲン様物質同様何らかの生化学的及び分子的影響があるだろう。BPA は古典的ホルモン受容体に関係なく、低用量で影響があると主張されている。BPA はこれらの受容体への結合力は弱く、キナーゼを介した細胞膜にある信号伝達経路により影響が出るのかもしれない。しかしながら明確な用量反応性が無く実験デザインに欠陥があることから、観察されている生化学及び分子的变化にヒト健康影響上の意味があるのかどうか結論できない。BPA の低用量での共通する明確な作用機序がなく、報告されている BPA の影響の毒性学的意味が評価できないためにこれらの結果は TDI 導出の際に考慮することはできない。

EFSA は内分泌活性のある物質について共通の戦略を開発する内部専門委員会を設立した。CEF パネルは EFSA のこの作業を見守る。

### パート III

デンマークの BPA リスク評価について検討されている。

DTU Food Institute の結論は主に 3つの主張からなる。(i) Stump らの研究で低用量 BPA のオスで学習能力が低下したことから学習能力への影響について不確実性がある ; (ii) BPA の用量反応曲線が単相ではない可能性がある ; (iii) これまで学習や記憶などのような指標は考慮されていない。

Stump らがエンドポイントとしたビール型迷路試験で調べられた学習や記憶への影響は評価できず、リスク評価には使えない。(ii) については BPA の低用量影響を主張する研究のほとんどは複数の欠陥があり低用量影響に特有の有害影響を明確に再現できたものはない。

全体として包括的に評価すると TDI 0.05 mg/kg 体重を改訂するような新しい根拠は無い。

### Stump ら(2010)の研究「SD ラットにおける経口ビスフェノール A の発達神経毒性試験」のビール型迷路試験データの統計学的再解析

Statistical re-analysis of the Biel maze data of the Stump et al (2010) study: "Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats" 30 September 2010

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1836.htm?wtr1=01>

Stump らの研究では、生後 22 及び 62 日にビール型水迷路試験を行っている。迷路からの脱出時間とエラー回数を記録し、180 秒以内に脱出できなかった場合には 3 分と記録している。このような測定方法は右側打ち切りと呼ばれ、モデルを作る場合には考慮しなければならないが、Stump らはしていないため結果にはバイアスのある可能性がある。データの再解析の結果 BPA の神経毒性の可能性については統計学的に確認も排除もできない。従って Stump らの研究は結論が出せないと思なすべきである。

## 9. EFSA はビスフェノール A の安全性について助言し 2012 年の意見レビューを確認

EFSA advises on safety of bisphenol A and confirms review of opinion in 2012

1 December 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/111201.htm>

### 「食品安全情報」No.25(2011)

欧州委員会の要請により、EFSA は 2011 年 9 月にフランス食品・環境・労働衛生安全庁 (ANSES) の発表した報告書についての声明を発表した。EFSA の CEF パネル (食品と接触する物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル) は、報告書のビスフェノール A (BPA) の健康影響に関する情報は全体として 2010 年の EFSA の意見を変えるものではないと考えている。ANSES の作業はハザードの同定に限定されているが、EFSA は BPA の完全リスク評価 (full risk assessment) を行った。EFSA が 2006 年に最初に設定した BPA の TDI は、全ての人口集団の一生涯の食事由来 BPA 暴露から守るためのものである。

EFSA は BPA の科学の進展について監視を継続している。新しい文献の予備的レビューでは、2010 年時点において、齧歯類で低用量で観察される影響のヒトへの妥当性

について不確実性が残ることを確認している。米国での低用量影響についての研究結果が入手できる 2012 年には、さらなる評価を行う予定である。

\*参考：食品安全情報（化学物質）No. 20/ 2011（2011. 10. 05）参照

【ANSES】ビスフェノール A：ANSES は最も感受性の高い集団への暴露を減らすための代替品の情報提供を要請

<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2011/foodinfo201120c.pdf>

#### ANSES のビスフェノール A 報告についての声明

Statement on the ANSES reports on bisphenol A

EFSA Journal 2011;9(12):2475 [10 pp.] 01 December 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2475.htm>

ANSES が 2011 年 9 月に発表した BPA 報告書について、EFSA の意見を改訂する必要があるかを分析した。ANSES の報告書はハザード同定であり、食事以外の暴露による安全性についての要素も含まれる。EFSA の 2010 年の意見は食事からの BPA 暴露によるリスクを評価したものであり、このことが EFSA の意見と ANSES の結論の違いの主な理由である。CEF パネルは ANSES 報告書の情報は 2010 年の EFSA の意見を変えるものではないと考える。さらに CEF は新しいデータの予備的レビューを行ったが、ほとんどのエンドポイントにおいて 2010 年の見解を変えるものではなかった。

現在進行中の低用量試験の新しいデータが出た後に再検討する。

#### 10. ビスフェノール A：EFSA は暴露と低用量影響の可能性に焦点を絞った完全再評価を開始

Bisphenol A: EFSA launches full re-evaluation focussing on exposure and possible low dose effects

24 April 2012

[http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120424.htm?WT.mc\\_id=EFSAHL01&emt=1](http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120424.htm?WT.mc_id=EFSAHL01&emt=1)

##### 「食品安全情報」No.9(2012)

EFSA は脆弱集団への暴露に焦点を絞った新しいビスフェノール A (BPA) のリスク評価を開始した。新しい意見は、これまでの科学的助言を補完するものとなる。EFSA は、2006 年以降に発表された BPA の食事からの暴露についての全ての妥当なデータをレビューし、同時に BPA 暴露全体への食事以外の暴露源の寄与についても検討する。EFSA の CEF パネル（食品と接触する物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル）は、さらに、齧歯類において低用量で観察された BPA 関連影響のいくつかはヒト健康に当てはまるかどうかについての不確実性についてもさらに検討する。現在実

施中の低用量研究からの知見も 2012 年の間に入手可能になり次第検討する。EFSA はまた国際会議も開催する。

2012 年 2 月の CEF パネルの会合で 2013 年 5 月までに再評価する計画が提案された。ハザードキャラクターゼーションと暴露についての 2 つの学際的専門家ワーキンググループが作られた。近年 BPA 暴露を減らす対策がとられていることから、最新データも募集する。

#### 11. ビスフェノール A : 2012 年 10 月 29~30 日、パルマで専門家会合

Bisphenol A: European and national experts share experiences of latest work

[http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/121029.htm?utm\\_source=newsletter&utm\\_medium=email&utm\\_content=feature&utm\\_campaign=20121030](http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/121029.htm?utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_content=feature&utm_campaign=20121030)

**「食品安全情報」 No.23(2012)**

EFSA は 2013 年 5 月までに BPA について新しい科学的意見を発表する予定である。その一環として、本会合が最新情報を集め議論するために行われた。EFSA は現時点での科学的意見の概要を説明し、欧州委員会の食品以外のリスク評価を担当する SCENIHR (新興及び新規健康リスクに関する科学委員会) 及び ECHA (欧州化学物質庁) の科学者が、医療用器具や工業用化学物質としての BPA 評価の経験を語った。会議の報告書はまもなく発表される予定である。

#### 12. BPA の主な消費者暴露源は食品で、感熱紙も意味のある暴露源の可能性はある

Food is main source of BPA for consumers, thermal paper also potentially significant  
25 July 2013

[http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130725.htm?utm\\_source=homepage&utm\\_medium=infocus&utm\\_campaign=bpaconsultation](http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130725.htm?utm_source=homepage&utm_medium=infocus&utm_campaign=bpaconsultation)

**「食品安全情報」 No.16(2013)**

EFSA の科学委員会は、全ての集団において食事が主なビスフェノール A (BPA) の暴露源であり、暴露量は先に EFSA が推定したより低いと暫定的に結論した。BPA は、包装などの食品と摂取するものや他の消費者製品に使用される化学物質である。これは、2006 年以降初めての EFSA による暴露評価であり、食事由来と環境由来(感熱紙、空気及び埃など)の両方を網羅的に検討した初めての評価である。二段階完全リスク評価の一環として、この評価案に意見を募集する。第二次意見募集では、ヒト健康リスクの可能性についての評価案に意見を求める予定である。

EFSA のデータ募集により得られた新しいデータによると、2006 年に比べて精細な暴露推定ができた。6 ヶ月から 3 才の乳幼児については、食事からの平均推定暴露量は

375 ng/kg bw/day で、18 才以上では 132 ng/kg bw/day であった。これは EFSA の耐容一日摂取量 (TDI) 0.05 mg/kg bw/day の 1%以下である。3 才以上の全ての年齢集団において、2 番目に多い暴露源は感熱紙であり、一部の集団では総暴露量の 15%に及ぶ可能性があった。BPA の暴露量が最も多いのは、体重当たりの食品摂取量が最も多い 3~10 才の子どもであった。全年齢群において、食事からの暴露に主に寄与するのは、缶詰食品と缶に入っていない肉及び肉製品であった。

\*ビスフェノール A の意見案にパブリックコメント募集－暴露評価

Public consultation on the draft opinion on bisphenol A (BPA) – exposure assessment

Published: 25 July 2013

<http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/130725.htm>

EFSA は、CEF パネル (食品と接触する物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル) によるビスフェノール A (BPA) の消費者暴露についての評価案について、パブリックコメントを募集する。これは 2006 年以降初めての EFSA による暴露評価で、食事と食事以外の両方を網羅した初めてのものである。

### 13. ビスフェノール A : EFSA はヒト健康リスク評価について意見募集

Bisphenol A: EFSA consults on assessment of risks to human health

17 January 2014

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/140117.htm>

**「食品安全情報」 No.2(2014)**

EFSA は、ビスフェノール A (BPA) の暴露によるヒト健康リスク評価案について、2014 年 3 月 13 日まで意見を募集する。

#### 評価案の概要

- ・ EFSA は、BPA が乳腺と同様に腎臓や肝臓に有害影響を与える可能性があるとして結論した。
- ・ 生殖、神経、免疫、代謝、心血管系、がんへの影響についても検討した。現時点では関連があるとは考えられないが、懸念となる可能性はあり、BPA のリスクについて全体の不確実性を増加させる。
- ・ これまでの一日耐容摂取量 (TDI) 50 µg/kg bw/day を、暫定的に 5 µg/kg bw/day に引き下げることを薦める。
- ・ 胎児や乳幼児を含む全ての集団でリスクは低い。最も高い暴露量推定でも、暫定 TDI の 3~5 分の 1 である。
- ・ この t-TDI (temporary TDI) は、マウスの腎臓の重量の 10%の変化を有害影響としてベンチマーク用量信頼下限 (BMDL) を計算し、速度論データを取り入れてマウスか

らヒトに換算し、安全係数を導入して導き出したものである。暫定なのは、米国 NTP の結果待ちのためである。

\* Public consultation on the draft opinion on bisphenol A (BPA) – Assessment of human health risks

<http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/140117.htm>

\*参考：食品安全情報（化学物質）No. 16/ 2013（2013.08.07）参照

【EFSA】BPA の主な消費者暴露源は食品で、感熱紙も意味のある暴露源の可能性  
がある

<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2013/foodinfo201316c.pdf>

EFSAは、ビスフェノールA（BPA）の暴露について、食事由来と環境由来（感熱紙、空気及び埃など）の両方を網羅的に評価した。全ての集団において食事が主な暴露源であり、暴露量は以前にEFSAが推定したよりも低いと暫定的に結論した。2番目に多い暴露源は感熱紙であった。BPAの暴露量が最も多いのは、体重当たりの食品摂取量が最も多い3～10才の子どもであった。全年齢群において、食事からの暴露に主に寄与するのは、缶詰食品と缶に入っていない肉及び肉製品であった。

#### 14. ビスフェノール A : EFSA は 2014 年末までに再評価を完了する

Bisphenol A: EFSA to complete re-evaluation by the end of 2014

9 April 2014

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/140409a.htm>

**「食品安全情報」 No.08 (2014)**

EFSA は、ビスフェノール A (BPA) の完全リスク評価を完了させるためのスケジュールを 2014 年末まで延長する。これは BPA の安全性評価についてのパブリックコメントに提出された大量の意見を評価するために十分な時間を EFSA の科学者に与えるためである。EFSA は 2014 年 1 月に第 2 次パブリックコメントを行い、2 ヶ月間で約 250 件の意見を受け取った。

#### 15. ビスフェノール A の意見を採用 : 2015 年 1 月に発表

Bisphenol A opinion adopted; to publish in January 2015

12 December 2014

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/141212.htm>

**「食品安全情報」 No.26 (2014)**

EFSA の専門家は食品中のビスフェノール A (BPA) の公衆衛生リスクに関する科学

的意見を最終版として採択した。この一里塚は BPA の包括的リスク評価に続く。BPA は消費者製品や工業製品、食品と接触する様々な材料に使用されるプラスチック製品と合成樹脂に使用される化学物質である。

食品接触物質、酵素、香料及び加工助剤に関するパネルは 12 月 10～11 日の本会議中にその意見を採択した。EFSA は全ての EFSA の科学的意見と同様に書式を整えて編集チェックに要する時間を考慮し、2015 年 1 月末までにその意見を発表する予定である。

EFSA は、加盟国レベルで現在進行中の類似の科学的評価を含む、可能な限り広く検討中の情報と科学的見解を保証するために国家機関や関係者と、広範囲に及ぶ協議を行った。

・ Topic : ビスフェノール A

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol.htm>

## 16. ビスフェノール A 暴露による消費者の健康リスクはない

No consumer health risk from bisphenol A exposure

21 January 2015

[http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150121.htm?utm\\_source=newsletter&utm\\_medium=email&utm\\_content=feature&utm\\_campaign=20150121](http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150121.htm?utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_content=feature&utm_campaign=20150121)

**「食品安全情報」 No.3 (2015)**

EFSA のビスフェノール A (BPA) 暴露と毒性についての包括的再評価は、BPA はどのような年齢集団 (胎児や乳児、青少年を含む) の消費者にとっても現在の暴露量では健康リスクとはならない、と結論した。食事や各種暴露源からの合計 (食事、ダスト、化粧品、感熱紙) 暴露量は安全レベル (TDI : 耐容一日摂取量) より相当低い。

新しいデータと精細化した方法論により、EFSA の専門家が BPA の安全量を 50 µg/kg bw/day から 4 µg/kg bw/day に相当減らしたものの、食事と各種暴露源からの最も高い暴露推定量 (EFSA の意見では「総暴露 : aggregated exposure」と呼ばれている) は新 TDI の 3～5 分の 1 である。

乳腺・生殖系・代謝系・神経行動・免疫系に関する BPA の健康影響を巡る不確実性は定量化され、TDI の計算に組み込まれている。さらに、これらの不確実性を減らすのに役立つラットの長期研究結果を待って TDI は暫定的なものとしている。

EFSA はなぜこのリスク評価を行ったのか？

BPA は再利用できるプラスチック食器や缶のコーティング(主に保護ライニング)のような食品と接触する物質の製造に使用される化合物である。他にレジスターのシートに使用される感熱紙によく使われている。BPA 残留物は食品や飲料に溶出し、消

費者が摂取する可能性がある。感熱紙、化粧品、ダストを含む他の暴露源からの BPA は皮膚からや吸入により吸収されうる。

Trine Husøy 博士は BPA の作業グループの議長で、食品と接触する物質を取り扱うパネル (CEF Panel) 専門委員の一員である。彼女は「パネルは近年非常に多くの新しい研究が発表されていることから、BPA の安全性を再評価することにした。」と述べた。

可能な限りオープンで透明であるために、EFSA はこのリスク評価期間中、できるだけ広範囲の科学的見解と情報の検討を保証するために国家機関や関係者と徹底的に協議した。Dr Husøy 氏によると、「パブリックコメント募集も、追加データの提出を通して我々の評価を精細化し不確実性のような重要点をより明らかにするのに役立った」。(パブリックコメントの報告は以下で入手可能。)

\*BPA に関する EFSA の科学的意見案についてのパブリックコメント 2 件に関する報告

Report on two public consultations on EFSA's draft Scientific Opinion on BPA

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/740e.htm>

\*BPA 会議での EFSA と ANSES の専門家会議の議事録 (2014 年 12 月 3 日)

Minutes of EFSA-ANSES Expert meeting on BPA (3 December 2014)

<http://www.efsa.europa.eu/en/fip/fipmsmeetings.htm>

EFSA と ANSES (フランス食品・環境・労働衛生安全庁) は、この過程において各々の BPA 評価について議論した。

### BPA 毒性の精細評価

毒性影響に関する新しい科学情報の重み付けを行って、CEF パネルは高用量の BPA (TDI の 100 倍以上) は腎臓と肝臓に有害影響の可能性はある (likely) と結論した。動物の乳腺にも影響する可能性がある。

他の健康影響についての研究はそれほど決定的ではないと Husøy 博士は述べた。「生殖系、神経系、免疫系、代謝系、心血管系やがん発症への影響は、今のところ起こりそうもないが入手可能な証拠からは排除できないと考えられる。そのため BPA に関するハザードについて全般的な不確実性が加わり、従って評価の中で考慮している。」

パネルは BPA が異なる用量で予期せぬ結果をもたらす可能性、たとえば低用量の場合だけ有害影響がある (「非単調用量反応」あるいは NMDR 相関)、も評価した。専門家は入手可能なデータにそのような関連の証拠はないと結論した。

### 暴露：食事の状況はより明白になったが、食事以外の確度は低い

2006 年、EFSA が BPA の食事からの暴露を最後に評価した時、入手可能なデータは

少なく、EFSAの専門家は食物中のBPAの摂取と量についていくつかの保守的な仮定を行う必要があった。「非常に多くのより良いデータで、全ての集団の食事からのBPA暴露のより正確な推定ができた。結果として、EFSAが以前に推定したのと比べると今回の食事暴露は年齢集団により4~15分の1だということが分かった。」とHusøy博士は述べた。

またEFSAは食事以外の暴露源由来のBPA暴露も初めて考慮した。しかしながらHusøy博士は強調する：「皮膚からの暴露に関するデータが不足している—たとえば、感熱紙を触ることで皮膚から体に吸収されるBPA量はどれくらいか—そのことが感熱紙と化粧品からの推定の不確実性を増加させている。」

#### 不確実性を数値化し、組み込む

EFSAの専門家は、潜在的な健康影響、暴露推定量、ヒトへのリスク評価に関する不確実性を考慮するために新しい方法論を用いた。Husøy博士は「一つ一つの不確実性を分析し、専門家の判断を合わせることにより、パネルはこれらの不確実性を数値化しリスク評価とTDIの導出に組み込むことができた。」と述べた。

EFSAはNTP(米国国家毒性プログラム)による長期研究の結果が2~3年以内に評価に利用できるようなれば、暫定TDIを再検討する。この研究はBPAの毒性影響について残る不確実性の多くを解決すると期待されている。

### 食品中のビスフェノールA (BPA)の存在に関連する公衆衛生リスクについての科学的意見

Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs

EFSA Journal 2015;13(1):3978 21 January 2015

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978.htm>

この意見ではビスフェノールA (BPA)に関連する公衆衛生リスク評価について述べる。3つの異なる方法で様々なヒト集団グループの暴露評価を行った。(1)外部暴露(食事、飲料水、吸入、化粧品や感熱紙への皮膚接触による)；(2)総BPAへの内部暴露(BPAの吸収量、抱合及び非抱合BPAの合計)；(3)総暴露(食事、ダスト、化粧品、感熱紙による)、非抱合BPAのみに関する経口ヒト当量(HED)として。

食事からの推定BPA摂取量は乳幼児で最も高い(一日当たり最大0.875 µg/kg bw)。出産可能年齢の女性の食事からの暴露は同年齢の男性と同等である(一日当たり最大0.388 µg/kg bw)。暴露総計が最も高いのは一日当たり1.449 µg/kg bwの青年であった。バイオモニタリングデータは全暴露源からの総BPA推定暴露量に一致していた。BPAの毒性は根拠の重み付け(WoE)アプローチによって評価された。動物での腎臓と乳腺の「可能性があるLikely」(注：7段階のうちVery likelyの次)有害影響につい

て、ベンチマーク用量（BMDL<sub>10</sub>）モデルを用いた。一日当たり 8,960 µg/kg bw の BMDL<sub>10</sub> がマウスの二世代毒性試験の腎臓の相対重量平均の変化から算出された。乳腺への影響については BMDL<sub>10</sub> を算出できなかった。トキシコキネティクスに関するデータを用いてマウス試験の結果をヒトへ外挿すると、この BMDL<sub>10</sub> は 一日当たり 609 µg/kg bw の HED に換算された。 CEF パネルは合計の 不確実係数 150（種差、個体差の不確実性として 25、および乳腺・生殖系・代謝系・神経行動・免疫系への影響の不確実性として 6） を用いて一日当たり 4 µg/kg bw の暫定的耐容一日摂取量（t-TDI）を設定した。 この t-TDI と推定暴露量の比較により、CEF パネルは、食事あるいは暴露総計によるあらゆる年齢集団への健康の懸念はないと結論した。CEF パネルは食事以外に由来する暴露推定には相当な不確実性があるが、食事推定の不確実性は比較的低いことを注記する。

**\* 科学的意見その 1：暴露評価**

Part 1: Exposure assessment

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3978part1.pdf>

**\* 科学的意見その 2：毒性学的評価及びリスクキャラクターゼーション**

Part 2: Toxicological assessment and risk characterisation

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3978part2.pdf>

\* 今回の BPA 再評価に関してより理解しやすいように、概要説明、FAQ、ファクトシートを作成して公開している。

**・ビスフェノール A に関する FAQ**

Frequently Asked Questions on bisphenol A

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol.htm?activeTab=5>

**・食事中のビスフェノール A（BPA）の存在に関する公衆衛生リスクについての科学的意見の概要説明**

Lay summary of the Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/factsheetbpa150121.htm>

**・ファクトシート**

Scientific opinion on bisphenol A (2015)

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/doc/factsheetbpa150121.pdf>

**①ビスフェノール A とは何で EFSA は何をしたのか？**

(略)

## ②EFSA の BPA リスク評価 2015 の主要結果は何か？

- ・ BPA は現在の暴露量が低すぎるため、消費者への健康リスクとはならない。
- ・ 新しいデータと方法論を使用したため、TDI が 4 µg/kg bw/day とこれまでの 12.5 分の 1 になった。
- ・ 食事及び非食事由来の BPA の総暴露量は、年齢集団により TDI の 3～5 分の 1。
- ・ 食事からの暴露量は、年齢集団によりこれまでの推定の 4～15 分の 1。
- ・ 動物実験に基づき、高用量の BPA (TDI の 100 倍以上) は肝臓と腎臓に有害影響をおこす可能性がある。齧歯類の乳腺にも影響がある可能性がある。
- ・ 乳腺・生殖系・代謝系・神経行動・免疫系への影響を巡る不確実性については定量化し TDI に組み入れた。
- ・ この TDI は現在進行中のラットの長期試験の結果を待った暫定的なものである。この研究は残されている不確実性を減らすのに役立つだろう

## ③EFSA の BPA リスク評価を理解する

EFSA の専門家は BPA に関するハザードとリスクの両方を評価した。

1. ハザード評価—実験動物やヒトでのデータを用いて BPA の暴露に関連する全ての健康影響を同定した
2. リスクキャラクターゼーション—同定されたハザードによる集団での現在の経口、ダストの吸入、皮膚からの暴露量での消費者のリスクの程度を解析した

### 「ハザード」と「リスク」は同じ？

ノー。ハザードとリスクは異なる。ハザードはその物質に固有の性質による、腎障害やがんのような健康への脅威のことである。しかしリスクはその物質への暴露量、暴露時間、暴露時期（胎児や子どもや成人など）による有害影響のことである。

### EFSA は BPA 暴露に関連するハザードを発見したのか？

動物実験から、BPA は高濃度では (TDI の 100 倍以上) 腎臓や肝臓に有害影響を誘発する可能性がある (likely)。また、齧歯類の乳腺にも影響がある可能性がある (likely)。生殖能力や発達への影響は t-TDI の約 1 万倍以上の暴露であるかもしれない。

### 何故 EFSA は TDI を減らしたのか？

重要なことは、TDI の低減は BPA について新たな健康懸念が生じたためではない、ということである。EFSA が TDI を減らした理由はリスク評価の方法をより精細化したためである。より正確なデータが入手可能になったのでリスク評価に使う計算にこれまで通常用いられてきたデフォルト値ではなく化合物特異的情報を用いた。さらに

新しい技術に基づく詳細解析の結果、乳腺・生殖系・代謝系・神経行動・免疫系に関するデータに不確実性が見られたのでそれも考慮した。

#### このことはBPAがヒト健康リスクとなることを意味するのか？

EFSAは、BPAは現在の暴露量が有害影響をもたらすには低すぎるため消費者にとって健康リスクとはならないと結論した。EFSAの科学的意見では、全ての年齢の消費者が食事から暴露されている量はt-TDIの4 µg/kg bw/dayより十分低く、最も多いと推定される暴露量でも食事と非食事由来を合わせて年齢集団により3~5分の1である。全ての集団にとって食事由来暴露は5分の1以下である。妊娠女性や高齢者でもそうである。

#### EFSAはどうやって不確実性を定量し、それをリスク評価に組み入れたのか

EFSAの専門家は健康影響の可能性、暴露推定、ヒトリスク評価に関する不確実性を考慮するために新しい方法論を用いた。一つごとに不確実性を検討し、専門家の判断expert judgementを組み合わせて、これらの不確実性を定量化してリスク評価に組み入れてt-TDIを導出した。

#### ④BPAの健康影響の可能性としてEFSAは何を同定したか？

- ・ 動物実験に基づき、高濃度（TDIの100倍以上）のBPAは腎臓と肝臓に有害影響を引き起こす可能性がある（likely）。また齧歯類の乳腺にも影響する可能性がある（likely）。これらの影響がどうやって引き起こされるか（作用メカニズム）は不明である。
- ・ 生殖、神経、免疫、代謝、心血管系、がんの発症への影響は現時点ではありそうにない（not likely）が、排除はできない。そのことがBPAのハザードに全体的不確実性を付加し、また評価ではその点も考慮した。
- ・ 食品中BPAのTDIを設定する参照点として、マウスの腎臓への影響を使った。
- ・ TDIは、これまでの50 µg/kg bw/dayから4 µg/kg bw/dayに引き下げた。この変更は新しいデータの使用、精細化リスク評価、そして乳腺・生殖系・代謝系・神経行動・免疫系に関する不確実性のためである。
- ・ このTDIはNTPで現在進行中の研究結果が評価に組み入れられるまでの暫定的なものである。この研究は残された不確実性の多くを解消することが期待されている。
- ・ 科学的基準に基づき、EFSAの専門家は、入手できるデータは検討されている健康影響についてBPAが非単相性の用量反応相関<sup>注)</sup>をもたらすという根拠にはならないと結論した。

注) 非単相性の用量反応（NMDR: non-monotonic dose-response）相関の根拠として

必要な三つの科学的基準

- 1) 少なくとも 2 つの近接用量での単相性からの乖離、あるいは同じ影響についての同様の研究（同じ種、同様の処置、類似の検体採取時間）（この基準は偶然の知見が得られる可能性を減らす）
- 2) ありそうな作用機序／包括的概念
- 3) 研究の信頼性とヒト健康にあてはまる可能性が高いあるいは中程度以上。研究結果の信頼性には適切な統計処理がなされているかどうかも含む

#### ⑤EFSA の専門家はどのようにやって新しい TDI を計算したのか？

この意見では EFSA は新しいデータを用いて以前より精細化した方法論を用いた。EFSA の専門家は、リスク評価に組み入れて t-TDI を導出するために、いくつかの影響についての不確実性を定量化した。

- ・ 専門家は既に先の評価で入手可能だった毒性試験と新しい情報を解析し、ベンチマーク用量決定法という方法を用いて、BPA がマウスの腎臓に微細な有害影響—この場合は臓器の平均相対重量の 10% の変化—を与える最も低い用量（ベンチマーク用量と呼ばれる）を計算した。これを 8,960  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  とした。
- ・ 2010 年以降入手可能になった新しいしっかりした研究により、EFSA は各種動物とヒトでの BPA の代謝や排泄の違いについてより良く検討することが可能になった。この情報を用いて EFSA の専門家は、マウスの腎臓で有害影響を起こす用量をヒトでの経口の相当量に変換することができた。これがヒト当量 609  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  で、食品由来や皮膚由来（相当する経口量に変換してから）など全ての暴露について適用できる。
- ・ 通常次のステップでは、種差と個人差を考慮した不確実係数 100 を用いる。
- ・ ヒト当量を導出しているので、種差のうちの代謝や排泄に関する部分は既に検討済みとなり、残る不確実係数は 25 である。
- ・ 最後に、乳腺・生殖系・代謝系・神経行動・免疫系に関する不確実性を考慮して追加の係数 6 を含めた。この数字は専門家の判断（エキスパートジャッジ）による詳細不確実性解析による。
- ・ 従って全体の不確実係数は 150（25×6）であり、これを 609  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  に適用して、新しい t-TDI 4  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  を導出した。

#### ⑥EFSA は BPA の暴露については何を発見したか？

- ・ 食事からの暴露は EFSA が 2006 年に推定した量に比べて年齢集団により 4～15 倍低い。これはより良いデータが入手でき、計算の際の保守的推定が減ったためである。
- ・ BPA への食事暴露が最も多いのは乳幼児である。最も多い推定量は t-TDI の 4.5 分

の1である。これは乳幼児が体重あたりの喫食量が多いからである。

- ・ ほ乳瓶でミルクを与えられている生後0～6ヶ月の乳児の食事からの暴露量は、最も多い推定でもt-TDIの50分の1以下である。
- ・ 全ての年齢集団で食事からの暴露源として最も大きいのが缶詰食品で、次が缶詰でない肉や肉製品である。
- ・ 全ての経路（食事、ダスト、化粧品、感熱紙）からの、毒性学的に意味のある非抱合BPAへの暴露量の合計を反映する「総暴露量」は、青少年で最も高く1 µg/kg bw/day超である。
- ・ データがないため、食事以外の暴露源からの暴露推定の不確実性は高い。食事からの暴露による不確実性は比較的低い。

#### ⑦新しい暴露評価とは何か？

これは食事と食事以外の両方をカバーしたBPAの消費者暴露についての初めてのレビューである。また特定集団、例えば乳児、10～18才、生殖可能年齢の女性（18～45才）など、毎に検討した。

EFSAの専門家はより多くの情報のおかげで2006年に比較して食事からの暴露推定は相当精細化できた。これまでの意見に比べて、大量の新しいデータに基づき、各種暴露源（食事、皮膚、吸入）からの暴露についてもより良く考慮できた。

#### ⑧EFSAの全体的結論は何か？

全体的結論として、BPAは、現在の暴露量がt-TDIの4 µg/kg bw/dayより十分低く、食事からの暴露はヒト健康リスクとはならない。これは妊娠女性や高齢者にもあてはまる。さらに食品、おもちゃ、ダスト、化粧品、感熱紙由来の総暴露量もt-TDIの4 µg/kg bw/day以下であり健康への懸念は低いと結論した。おもちゃ、ダスト、化粧品、感熱紙からの暴露量推定についてはデータが少ないため不確実性は相当ある。

### 17. ビスフェノールAの免疫系への安全性がレビューされる

Bisphenol A immune system safety to be reviewed

26 April 2016

<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160426a>

#### **「食品安全情報」No.10 (2016)**

EFSAは、ビスフェノールA (BPA) の免疫系への潜在的な影響についての新しい科学的根拠を評価するために、国際的な専門家のワーキンググループを設置した。EFSAは胎児と幼い子どもの免疫系へのBPAの影響について懸念を提示した報告が発表されたためレビューを実施している。

オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）による報告書では、EFSA が 2014 年の BPA リスク評価で入手可能な科学的文献をレビューしたときには発表されていなかった Menard 氏らによる、出産前及び周産期の免疫系への BPA の影響を説明する 2 つの研究(2014)を厳密に分析している。その報告書では、BPA 代替品についての研究を支援することや、食品や他の暴露源からの BPA 暴露を減らすよう消費者に助言している。

EFSA は、RIVM の報告結果を検討するようというオランダ保健省からの要請を受け、特別にこの新しい証拠に照らして免疫系への BPA の毒性をレビューすることにした。EFSA の食品接触物質、酵素、香料及び加工助剤に関する専門家パネル（CEF Panel）は、この 2～3 か月以内に声明を出すことを目標としている。

\*ビスフェノール A に関する RIVM 報告書の委託：発達期免疫毒性結果の評価

Mandate on RIVM report on Bisphenol A: evaluation of developmental immunotoxicity results

<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionLoader?question=EFSA-Q-2016-00301>

\*RIVM 報告：ビスフェノール A パート 2 リスク管理についての助言

RIVM Report: Bisphenol A Part 2. Recommendations for risk management

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:306232&type=org&disposition=inline>

## 暫定安全量

2014 年 12 月、EFSA の CEF パネルは、BPA の耐容一日摂取量（TDI）を 50 µg/kg 体重/日から 4 µg/kg 体重/日に下げた。この TDI は、実験動物の乳腺、生殖、神経性、免疫、代謝系について BPA の起こりうる影響に関する不確実性のため、暫定値とされた。

科学的証拠の全体的な重み付けでは、動物とヒトにこれらの影響が生じるのか、その影響には害があるかどうかについて EFSA は結論を出させなかった。起こりうる影響についての現在の知見のギャップを説明するために、さらなる不確実係数が適用された。

## EFSA は 2017-2018 年に BPA の再評価をする

暫定 TDI の設定により、EFSA は米国国家毒性プログラム（NTP）による 2 年間の研究が 2017 年に入手可能となったときに BPA を再評価する。

RIVM 報告書のレビューに加えて、EFSA は文献検索と以前の評価に含まれていないすべての新しい科学的証拠の透明性の高いレビューのために「科学的手順」を開発し、もうすぐ開始する BPA のハザード評価のための準備を始めている。2012 年以降発表された科学研究から BPA の毒性に関するデータの収集と抽出を実施中である。

EFSA は 2017 年初めまでに、データの収集、抽出、評価に関して事前に定義し文書

化した手順書についてパブリックコメントを募集する予定である。公的機関、学界、市民社会からの関係者は、作業が始まる前に EFSA の計画されたアプローチについて発言することができる。最終的な科学的意見は 2018 年に完了する予定である。

#### 背景

RIVM 報告書でレビューされた 2 つの研究：

- ・ Menard, S.氏ら(2014) 少量のビスフェノール A に周産期に暴露すると全身の細胞免疫反応を害し、若いラットは腸の寄生虫感染にかかりやすくなる

Menard, S. et al. (2014) Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415191>

- ・ Menard, S.氏ら(2014) 内分泌かく乱物質ビスフェノール A に周産期に暴露した後の成人期の食物アレルギー

Menard, S. et al. (2014) Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085925>

#### 18. ビスフェノール A:新しい免疫系の根拠は有用ではあるが限定的

Bisphenol A: new immune system evidence useful but limited

13 October 2016

<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/161013>

##### 「食品安全情報」 No.22 (2016)

新しいデータは、BPA は動物の免疫系に影響する可能性があるという EFSA のこれまでの結論を確認するが、ヒト健康について何らかの結論を出すには根拠はあまりにも少ない

オランダ保健・福祉・スポーツ省の要請を受けて EFSA の専門家が Ménard らの二つの研究をレビューし (EFSA の最新の BPA 包括的評価の際には発表されていなかった)、その実験デザインと方法には重要な限界があると結論した。さらに当該研究のデータは、新しい耐容一日摂取量 (TDI) を設定するのに使うには、あまりにも変動が大き

い。2015 年に述べたように、EFSA は 2012 年以降発表された BPA の毒性についての科学的根拠を評価して暫定 TDI の 4 µg/kg 体重/日を見直す予定である。EFSA の CEF パネルの議長である Vittorio Silano 教授は「EFSA の新しいレビューは 2017 年に始まる予定で、この Ménard らの研究のような追加の免疫学的研究は、我々の指摘した限界が修正されれば有用な貢献をするであろう」と述べた。EFSA の評価のきっかけと

なった RIVM の報告書の主著者である Fleur van Broekhuizen 博士は、「RIVM は、EFSA が BPA は免疫系に影響する可能性があるという我々の評価を確認したことを歓迎する。我々は EFSA による次の BPA レビューの結果を期待している」

#### Ménard らの研究 (2014)

Ménard らの二つの研究は、ラットが周産期に 5 µg/kg 体重/日の BPA に暴露すると食品への不耐と耐性の低下 (免疫応答不全) がみられることを示唆する。EFSA は著者らが提供した生データを評価する国際的専門家ワーキンググループを作った。CEF パネルは、このデザインとやりかたには限界があり、特にほとんどの試験が単一用量で行われていることが、ヒト健康との関連を評価するのを困難にしていると結論した。さらに 3 つの BPA 用量で調べたたった一つの影響については、グラフにプロットしたデータはあまりにもばらばらで参照用量を同定できない。また陽性対照がなく同腹効果の調整もなく、動物の体重や BPA の入手先やどうやって投与したのか、母親一匹から何匹生まれたのかなどといった研究デザインの基本情報がない。統計評価も行われていない。

#### ビスフェノール A の発達免疫毒性についての声明：オランダ保健・福祉・スポーツ省からの質問への回答

A statement on the developmental immunotoxicity of bisphenol A (BPA): answer to the question from the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport

EFSA Journal 2016;14(10):4580 [28 pp.].

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4580>

この声明では 2015 年に EFSA が設定した BPA の t-TDI 4 µg/kg 体重/日について、2016 年 RIVM 報告書の結論の基となった最近の証拠の影響を評価するようという、オランダ保健・福祉・スポーツ省からの EFSA への要請に対応する。CEF パネルは、2014 年 Menard らが発表した、周産期に BPA 4 µg/kg 体重/日で暴露したラットの食物不耐と寄生虫感染への免疫応答障害を示唆する 2 つの研究結果を評価した。2015 年の EFSA の BPA に関する意見に用いたのと同じ評価基準と根拠の重み付け分析がこれらの研究に適用された。この新しい証拠は以前のレビューで報告された動物での BPA の免疫毒性の兆候に加わるものである。複数の BPA 用量が調べられているのは (免疫グロブリン G (IgG) 量) のエンドポイントだけで、用量反応データのベンチマーク用量解析が実施された。動物間の差が大きいため信頼区間が広く用量反応は限定的で、CEF パネルは抗卵白アルブミン IgG 抗体についてのデータは免疫毒性についての BPA 参照用量を導出するにはふさわしくないと結論した。そのうえ、パネルが観察した Menard らの両研究の複数の限界は研究結果の解釈を困難にさせ、ヒト健康への妥当性評価はできない。CEF パネルは全体として Menard らの 2 つの研究結果は BPA の EFSA の t-TDI の改訂を求めるには十分ではないと考える。EFSA は 2012 年

以降に発表された全ての科学的根拠と BPA ハザード評価に関する(免疫毒性を含む)根拠のレビューを 2017 年に開始する予定である。ここで評価された 2 つの研究のような免疫学研究の結果は、ここで確認された限界を解決できれば評価に有益な貢献をするだろう。

## 19. EFSA の次の BPA 再評価についての意見をどうぞ

Have your say now on EFSA's next BPA re-evaluation

30 June 2017

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170630>

### 「食品安全情報」 No.15 (2017)

EFSA は食品と接触する物質に広く使われる化学物質、ビスフェノール A (BPA) の毒性の次の再評価のためのアプローチ案についての意見を受け付けている。その案は 2018 年に評価が開始する前に、事前に範囲、方法論、必要な情報を明確にする「科学的手順」を記している。

EFSA は 2015 年に BPA の包括的安全性レビューを完成した。当時、EFSA の科学的専門家は BPA の暫定耐容一日摂取量(t-TDI)を設定し、米国での広範な研究結果が入手可能になったらその毒性を再評価すると表明していた。新データは EFSA の以前の作業で確認された BPA のヒトに起こりうる影響をさらに評価するのに役立つだろう。EFSA の BPA の安全性の最終レビューの打ち切り時点である 2012 年 12 月以降に発表された他の関連研究も含む予定である。

プロトコール開発を指揮する EFSA の科学者 Anna Castoldi 氏は述べた：「これは EFSA が科学的プロトコールについて行う最初のパブリックコメント募集である。作業開始前に専門家と一般の人々に EFSA の科学的評価に情報提供する機会を与える。私達は今後の活動の透明性と完全性を向上するのに役立つコメント、洞察、提案を受け取るのを楽しみにしている。」

BPA に関する EFSA の研究に興味のある人は、オンラインの様式で提案についての意見を 9 月 3 日までに提出する必要がある。EFSA は 9 月 14 日にブリュッセルでパブリックコメント募集への貢献者とフォローアップ会議を開く予定である。会議の詳細は数週間うちに追加する。

### 来年の評価のための青写真

手順案は来年の評価と記述内容の青写真を制定する、特に：

- ・ 健康影響の可能性（例えば、生殖、乳房、神経系）と各種影響への具体的な質問
- ・ エビデンスの収集方法：情報源が含まれる文献検索の実施方法
- ・ 研究の選定方法：データベースの審査、研究の適格性、研究に含まれる/排除される基準、研究の種類（例えばヒト、動物）

- ・ 研究からのデータの集め方（例えば、データ品質の保証、バイアスを避ける）
- ・ 根拠の統合と重み付けのための特別なアプローチ、BPA の完全 TDI 設定と不確実性の評価

#### 誰がプロトコル案を開発した？

EFSA の食品と接触する物質、酵素、香料および加工助剤に関する専門家パネル (CEF) のガイダンスのもとで EFSA の国際作業グループがプロトコル案を開発した。CEF パネルは 2018 年に BPA の再評価計画を開始させる予定である。EFSA に任命された 4 人の独立した科学者と、デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、スイスの専門家が政府からプロトコル作業グループへの参加を任命された。パブリックコメント募集を開始する前に CEF パネルがプロトコル案をレビューし、承認した。

- ・ ビスフェノール A (BPA) ハザード評価協定案についてパブリックコメント募集  
Public consultation on draft Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol  
30 June 2017

<http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/170630>

## 20. 第 72 回 CEF パネル総会(於 パルマ、2017 年 11 月 28 日～30 日) ニュース速報

72nd Plenary meeting of the CEF Panel – Breaking news

Parma 28 November 2017 to 30 November 2017

<http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/171128-0>

### **「食品安全情報」 No.26 (2017)**

本総会\*1で CEF パネル(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)は、ビスフェノール A (BPA) に関する次回の再評価のための科学的手順について議論し、採択した。この手順書は、2018 年の評価開始に先立って、対象範囲、方法論、必要な情報を定義する詳細な計画書である。

CEF パネルの議長 Vittorio Silano 教授は、手順書に関する大規模な意見募集\*2とワークショップ\*3に言及して、次のように述べている。「EFSA の新しいアプローチは、関係者間の合意を促進するものである。今回の、そして 9 月の会議で手順書は多くの支持を得ており、現時点で我々は新規データの分析を開始し、最新の体制で評価を実施する準備ができています。」

この手順書は、CEF パネルの下で EFSA の国際作業部会により作成された。この作業部会のメンバーは、デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、スイスのそれぞれの政府に任命された専門家および EFSA が任命した 4 人の独立した科学者らであった。

EFSA は 2018 年に、BPA についての新規の有害性評価を開始する予定である。BPA などについて CEF パネルが行った最新の採択事項および議論について知ろう。EFSA の専門家会議に関する今後のビデオ報告書を#OpenEFSA\*4 でフォローしよう！

\*1: 議題 [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/171128-a\\_1.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/171128-a_1.pdf)

\*2: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170630>

\*3: <http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/170914>

\*4: <https://twitter.com/hashtag/OpenEFSA?src=hash>

## 21. FSA が作成したビスフェノール A (BPA)ハザード評価手順書に対するパブリックコメント募集結果の報告

Report on the public consultation on the draft EFSA Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol

21 December 2017

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/1355e>

### 「食品安全情報」 No.4 (2018)

まもなく EFSA が実施するビスフェノール A (BPA)の再評価において使用されるハザード評価手順書について、2017 年 6 月 30 日～9 月 3 日までウェブベースでパブリックコメント募集が行われた。関係団体から 151 件のコメントが提示された。EFSA は、ブリュッセルで 2017 年 9 月 14 日に開催された BPA ハザード評価手順書に関するワークショップに、コメントを寄せた関係者や他の関連団体を招待した。ワークショップの内容も本報告書の添付文書にまとめてある。本報告書では、パブリックコメント募集結果の概要、受け取ったコメントのリストと簡単な内容、及びそれらのコメントが食品と接触する物質・酵素・香料・加工助剤に関するパネル(CEF パネル)による評価手順書の最終化においてどのように考慮されたかについて、記載が為されている。

## ビスフェノール A (BPA)のハザード評価手順書

Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol

21 December 2017

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/1354e>

ビスフェノール A (BPA)の消費者における安全性に関する再評価を、効率性、透明性及び方法論的な堅牢性を確保して実施するため、EFSA は、BPA のハザードの同定や特徴付けに用いる先験的なアプローチと方法論を詳述する手順書の作成作業に取り掛かった。このハザード評価の全般的な目的は、新しい科学的証拠（2013 年以降に発表され EFSA が以前に検討していないもの）でも、BPA の現行の暫定耐容一日摂取量(t-

TDI)である 4 µg/kg bw/日という値が支持されるかどうかを見極めることである。EFSA のプロメテウス\*1 プロジェクトで重点が置かれた原則に従って、この手順書では、計画中の BPA 再評価で用いられる方法や基準、具体的には、データの収集、考慮すべき試験の選定、根拠の評価、及びそれらの統合に関する方法や基準を、あらかじめ詳細に記載している。情報公開の目的を追求するために、この手順書は、ウェブベースのパブリックコメント募集に供され、関係者が参加するイベントで公表された。これらの手続きを通して受け取った全ての関連コメントとフィードバックは、この版の手順書に考慮されており、次回の BPA 再評価で実行に移される予定である。

\*1: PROmoting METHods for Evidence Use in scientific assessments

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4121>

科学的評価において証拠に基づく手法を促進すること

## 22. BPA についての最新情報: 作業部会は新しく行われた試験のレビューを始める

BPA update: working group to start reviewing new studies

4 September 2018

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/180904>

### 「食品安全情報」 No.19 (2018)

科学専門家から成る EFSA の新しい作業部会が、食品接触物質のビスフェノール A (BPA)に関する最近の毒性データの評価を今月から開始する。

EFSA の食品接触物質、酵素、香料および加工助剤に関するパネル(CEP パネル)は、食品中の BPA についてハザード再評価を行い、2015 年から行われた EFSA の以前の完全リスク評価で設定された暫定安全量を検証する。この新しい評価は、2020 年までに概要が示されることになっている。

EFSA は、BPA を食品接触材料に使用される化学物質として何回か評価してきた。2015 年に EFSA の専門家は、米国の CLARITY-BPA プロジェクトの新しい試験結果が入手可能になったら再評価に取り組むと表明していた。

EFSA の食品成分と包装に関する部署の責任者である Claudia Roncancio Peña 博士は次のように述べている。「我々が BPA に関する新しい作業部会の専門家に選出されたことが発表され、喜ばしく思っている。選出された専門家の任務は、2012 年 12 月以降、つまり前回の BPA 評価より後に公表されたデータをレビューすることである。この作業では BPA のハザード評価手順書を使用する予定である。この手順書は、2017 年に EFSA と国際的な専門家グループが完成させ、その後の公開ワークショップで検討されたものである。」

この手順書は、事前に対象範囲、方法、実用な情報を、透明性をもって定義するという詳細な計画書である。

## 利害関係者のフィードバックへの対応について

Claudia Roncancio Peña 博士は次のように述べている。「最初のステップとして、専門家たちは、BPA の毒性に関するエビデンスを審査するための EFSA の新しい方法論を試用し、前回の評価から重要で代表的な試験を選び出し、その結果を公表する。このことが、我々がこの手順書についてのパブリックコメント募集期間に受け取ったフィードバックへの直接的な対応となる。」

## BPA に関する最近および今後の行程表

- ◆ 2015 年: EFSA が BPA についての科学的意見を発表、暫定耐容一日摂取量を 4 µg/kg 体重とした
- ◆ 2017 年: 次回の BPA 評価に用いる科学的手順書に関するパブリックコメント募集およびワークショップ開設、結果の公表
- ◆ 2018 年 9 月 (現在) : CEP パネルの作業部会が任務に取り掛かる
- ◆ 2018 年 10 月: データ提供の呼び掛け終了
- ◆ 2018~2019 年: 2013 年以前の重要な試験に対して手順書を試用した結果の報告
- ◆ 2018~2020 年: BPA の毒性の再評価、新規 BPA ハザード評価

## データの提出はまだ受け付けている

EFSA は、BPA のハザード評価のためのデータ募集を開始しており、締め切りは 2018 年 10 月 15 日である。2012 年 12 月 31 日以降に公表された BPA に関連する全ての新規試験およびデータを EFSA に提出することができ、それらは BPA の安全性についての今後のレビューに組み入れられる可能性がある。

文献の選別、関連試験から抽出されるデータの採用と不採用は、科学的手順書に則って行われる。

## 国際的な側面

作業部会は、米国で実施された CLARITY-BPA プログラムの結果の評価を行う。CLARITY-BPA のコア試験は 2018 年 2 月に公表されており、低用量の BPA によって生じる可能性がある健康影響に関する CLARITY-BPA の試験結果は 2018 年 10 月に公表が見込まれている。

Claudia Roncancio Peña 博士は次のように述べている。「CLARITY-BPA プログラムに関わった専門家は、EFSA がこの 9 月に開く”科学・食品・社会”カンファレンスに参加し、その研究プログラム全体について発表を行ってくれる。これは我々が BPA に関する任務を行うにあたり、間違いなく有益である。」

EFSA はまた、定期的に欧州化学物質庁(ECHA)と接触を持っている。ECHA が REACH 法に基づいて BPA の同定と分類に関して行う任務は、EFSA の評価と二人三脚で続けられている。

\*BPA の有害性評価にあたる CEP パネルの作業部会

<http://www.efsa.europa.eu/en/food-ingredients-and-packaging/working-groups>

\*ビスフェノール A (BPA)のハザード評価手順書

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/171214>

## 23. 2017 年のビスフェノール A(BPA)ハザード評価プロトコールによる研究評価方法のテスト

Testing the study appraisal methodology from the 2017 Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol

11 November 2019

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1732>

### **「食品安全情報」 No.24 (2019)**

新しいビスフェノール A (BPA)再評価に適用されるのに先立ち、2017 年の BPA のハザード評価プロトコールで説明されたいわゆる「2017 年方法論」という研究評価方法が、BPA の 2015 年と 2016 年の評価に関連して、EFSA が以前に評価していた一連の研究でテストされた。この報告書は、このテスト段階、その結果、結果として生じた 2017 年の方法の改良点を説明している。

このテスト段階の目的は、i) ヒトや動物試験のための 2017 年の内部妥当性評価ツールの機能を検査することで、特に(a)内部妥当性の最終段階(Tier 1 が最も高い三段階のスケール)が、専門家の判断による内部妥当性を反映したバイアスリスクについてのツールの質問に答えた後に事前に定義した基準に基づき各研究に自動的に割り当てられるかどうかを確認することと、(b)十分な量の研究サンプルで 2017 年の評価ツールを微調整及び調整すること(「2019 年方法論」の作成)、ii) 2015 年と 2016 年の EFSA の BPA の評価に適用された「2015 年方法論」に対して 2019 年方法論による研究評価結果の同等性を評価することである。最初の目的に関しては、評価質問のスコアを結び付けるために事前に定義された基準に基づいた内部妥当性段階への疫学研究の自動割り当ては、専門家の判断に完全に従って、Tier 3 にのみランク付けされる結果になった。動物実験では、研究を 3 段階に区別できるようにするために評価ツールが改良された；その後、自動割り当てに基づいた得点と専門家の判断に基づいたものの得点の同等性は 91%に達した(47 のうちの 43 評価)。2 番目の目的に関しては、2015 年と 2019 年の方法論は、研究品質の評価(すなわち信頼性 vs.内部妥当性)を考慮した要素に関して、違いがあると認められた。それにもかかわらず、2015 年の意見で BPA の許容一日摂取量を導出するのに用いられた主な研究も、2019 年の方法論により高品質のものだと認められた。さらに、2019 年の方法論対 2015 年の方法論による論文の承認結果は全体的に同等あるいはより厳密 (92%、26 評価のうち 24)だった。本質的な違いがあるにもかかわらず、EFSA が BPA 証拠を評価するために以前に使用していた 2015 年の方法論は、2019 年の方法論ほど構造化されていないが、十分堅固だと考えられた。概して、

テスト段階の 2 つの目的は達成されている。新しい BPA 文献の完全再評価のために評価方法論は修正されており、この新しい BPA 意見に添付されるプロトコールの最終版で完全に文書化されるだろう。

#### 24. REACH 規則(EC) No 1907/2006 決定 1 に応えて提出されたビスフェノール S(BPS)に関する新情報の評価

Assessment of new information on Bisphenol S (BPS) submitted in response to the Decision 1 under REACH Regulation (EC) No 1907/2006

16 April 2020

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1844>

##### 「食品安全情報」 No.9 (2020)

ビスフェノール S (BPS)は現在、特定移行限度(SML) 0.05 mg/kg 食品で、プラスチック製の食品と接触する物質(FCM)のモノマーとしての使用が EU 規則 No 10/2011 で認可されている。欧州委員会(EC)は、REACH 規則(EC) No 1907/2006 の物質評価についての欧州化学庁(ECHA)の決定に応じて、BPS の登録者が提出した新たに実施された研究による、プラスチック FCM の BPS の現在の認可に関する影響を評価するよう EFSA に求めた。これらの研究は、ラットの発達神経毒性(DNT)や発達免疫毒性(DIT) コホートからなる拡張一世代生殖毒性試験(EOGRTS) (OECD テストガイドライン (TG) 443) 及びトキシコキネティクス (TK)試験 (OECD TG 417) を含む。EOGRTS による最小 NOAEL は、試験した最小 BPS 投与量 20 mg/kg 体重/日で発達毒性及び発達免疫毒性について特定された。中間投与量 60 mg/kg 体重/日が一般的な全身毒性についての NOAEL であるのに対して、発達神経毒性、生殖・繁殖能力については最大投与量 180 mg/kg 体重/日でも影響は見られなかった。新しいキネティクスデータは、BPS がラットから迅速に代謝され排泄されることを支持した。上記の試験にのみ基づいて EFSA は、EOGRTS の最小 NOAEL 20 mg/kg 体重/日は、現在の BPS の SML 0.05 mg/kg 食品にも、EU 規則 No 10/2011 における BPS の現在の認可にも影響を与えないと結論した。だが EFSA は、BPS の認可以降、他の毒性学的研究が発表されていることを知っている。この報告書はこの化合物について入手可能な全ての毒性データセットを検討したわけではない。EFSA は、プラスチック FCM の BPS の使用やビスフェノール A(BPA)の代替品としての使用可能性に関連する、食品での実態や移行に関するデータの収集を推奨する。

#### 25. ビスフェノール A : EFSA の意見案は耐容一日摂取量の引き下げを提案する

Bisphenol A: EFSA draft opinion proposes lowering the tolerable daily intake

15 December 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake>

### 「食品安全情報」 No.26 (2021)

欧州食品安全機関(EFSA)は食品中のビスフェノール A(BPA)のリスクを再評価し、2015年の前回評価と比べて耐容一日摂取量(TDI)を大幅に下げることがを提案した。BPAに関するEFSAの結論は、2022年2月8日まで公開されているパブリックコメント募集のための科学的意見案で説明されている。全ての利害関係者が協議に貢献することが奨励される。

TDIとは、感知できるリスクなく生涯にわたって毎日摂取できる物質の推定量のことである(kg体重あたりで表現される)。2015年のBPAのリスク評価で、EFSAは暫定TDIを4µg/kg体重/日と設定した。

本日発表したBPAの再評価案では、EFSAの食品と接触する物質・酵素及び加工助剤に関する専門家パネル(CEP)は、TDI 0.04 ng/kg体重/日を設定した。このTDIの引き下げは、2013年から2018年までの文献で明らかになった研究の、特に免疫系に関するBPAの有害影響を示した研究を評価した結果である。動物実験では、白血球の一種であるヘルパーT細胞の数の増加が観察された。ヘルパーT細胞は、細胞性免疫機構で重要な役割を果たし、増加するとアレルギー性肺炎の発症につながる可能性がある。

この新しいTDIと消費者の食事でのBPAへの暴露推定量とを比較して、EFSAは、全ての年齢集団のBPAの平均及び多量暴露のいずれも新しいTDIを超過しており、健康上の懸念を示していると結論した。

### 系統的アプローチ

CEPパネルの議長であるClaude Lambré博士は、「この更新案は数年にわたる徹底的な評価の結果である。私達は利用可能な根拠の選択と評価に系統的アプローチを使用した。文献で明らかになった新しい科学研究が、BPAの毒性に関する重要な不確実性に対処するのに役立っている」と述べた。

EFSAは以前、2006年と2015年に食品と接触する物質に使用するBPAの安全性を評価した。EFSAの当時の最新評価では、専門家は不確実性のため暫定TDIしか設定できず、データのギャップを満たす必要性を強調していた。

EFSAの専門家は、2017年と2019年のハザード評価プロトコルの発表やテストなど、この新しい評価のために大規模な準備作業を実施した。

### 意見募集!

EFSAは全ての利害関係者に専用のパブリックコメント募集ページから意見案に関するフィードバックを提出するよう勧めている。コメントの締め切りは2022年2月8日。

## 技術会議

EFSA の CEP パネルの専門家と BPA の再評価に関する作業グループは、2022 年 1 月 24 日の技術会議で BPA の意見書の背後にある科学を提示する。

## 編集覚え書き

ビスフェノール A (BPA) は、ウォーターディスペンサーや食品生産用製品など、特定の食品と接触する物質を作るのに使用される可能性のある、ポリカーボネートプラスチックを製造するのに使われる化学物質である。BPA は食品や飲料の缶詰の保護コーティングやライニングを形成するためのエポキシ樹脂を製造するのにも使われる。少量の BPA は食品と接触する素材から食品や飲料に移行する可能性がある。

- **ビスフェノール A の再評価のための根拠に基づいたリスク評価の実施：横断的研究に関する準備作業**

Implementation of the evidence - based risk assessment for the re - evaluation of Bisphenol A: preparatory work on cross - sectional studies.

EFSA Journal 2021;18(12):EN-6997 15 December 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-6997>

(外部科学報告書)

この作業の目的は、準備作業として、EFSA が利用しているウェブベースの系統的レビューソフトウェア DistillerSR を用いてヒト研究に関するサマリー表を作成し、その内容をまとめることである。公表文献 161 報を対象に、7 つの主要な毒性分野：生殖、神経毒性、免疫系の毒性、代謝作用、心血管系への影響、発がん性、一般毒性に細分化して報告書が作成された。

- **ビスフェノール A の再評価のための根拠に基づいたリスク評価の実施：哺乳類、ヒト及び又は in vitro モデルの作用機序に関する準備作業**

Implementation of the evidence - based risk assessment for the re - evaluation of Bisphenol A: preparatory work on Mode of Action studies in mammalian, human and/or in vitro models.

EFSA Journal 2021;18(12):EN-6995 15 December 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-6995>

(外部科学報告書)

このプロジェクトの目的は、準備作業として、DistillerSR を用いて BPA の毒性学的作用機序とメカニズムに関する研究のサマリー表を作成し、その内容をまとめることである。公表文献 1193 報から選定された 581 報を対象に、8 つの主要な毒性分野：生殖、神経毒性、免疫系の毒性、代謝作用、心血管系への影響、発がん性、一般毒性、遺伝毒性に細分化して報告書が作成された。

26. **OBEMIRISK**—ビスフェノールの腸内微生物叢へのリスクとその肥満型への役割について評価するための知識のプラットフォーム：バイオマーカーを探す

OBEMIRISK - Knowledge platform for assessing the risk of bisphenols on gut microbiota and its role in obesogenic phenotype: looking for biomarkers

EFSA Journal 2022;19(4):EN-7313 29 April 2022

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-7313>

**「食品安全情報」 No.10(2022)**

(外部科学報告書)

「Obemirisk」は、スペイン、フランス、ベルギー、スロバキア、ポーランドからの多くの専門分野にわたるチームをまとめた欧州食品安全機関(EFSA)が資金提供した知識の伝達プロジェクトだった。このプロジェクトは小児期の腸内微生物叢を肥満の原因となる表現型にする可能性のあるビスフェノール A やいくつかの構造類似体のリスクを評価するための知識の強化を目的とした。化学分析(食品や生体サンプル)、栄養(調査やアンケート)、微生物学(カルチュロミクス (訳注:細菌の迅速同定のためのハイスループット培養法。)、レポーター遺伝子アッセイ(AhR - リガンド)など様々な分野からのプロトコルや方法論が適用・共有されている。このプロジェクトで作られたいくつかのデータは、共同事業体や科学団体に公開されている出版物やデータベースで利用できる。内分泌かく乱物質(EDCs)、ビスフェノール類、微生物叢変容 (dysbiosis)、肥満のデータをまとめた共通文書や出版物が詳細に述べられている。肥満に関するビスフェノール類のデータ、食品成分、微生物叢とその影響についての新しいデータを作成し提供者と受け手が共有するためにネットワーク形成と特定の能力構築プログラムが実施されている。科学交流や特別にデザインされたコースは、リスクキャラクターセッション関連分野で学生に教育を提供した。このプロジェクトでは主に、スペインの子供が摂取した食品や数人の子供の生体サンプル(唾液、尿、爪、髪)中のビスフェノール類の存在に焦点を当てた。さらに、肥満と正常体重の子供達とのパイロットプロジェクトから、メタゲノミクスや調節不全の細菌叢—免疫系軸(AhR - リガンド)の特定のバイオマーカーを通して、肥満に関連する微生物叢の変容を同定した。この Obemirisk プロジェクトは、統一したリスク評価のために科学的データの編集を確立し、微生物叢の攪乱が食品安全に使用される堅固なバイオマーカーになる可能性がある次世代のリスク評価教育を行うために、協調した学際的なアプローチを適用した。能力育成プロセスのいくつかの側面は、主に COVID - 19 パンデミックにより概念のみで現在の交換を通してさらに実行される予定である。さらにコンソーシアム作業戦略は、ヒトの微生物叢を変え肥満をもたらすビスフェノール類の影響とメカニズムを精緻化・解明するために、更なる EU 共同研究も提案できる。この知見、分析、統合的アプローチは、他の食品、

年齢層、地理的地域、他のバイオマトリックスに外挿される。

## 27. 食品中のビスフェノール A は健康リスク

Bisphenol A in food is a health risk

19 April 2023

<https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-food-health-risk>

**食品安全情報 No. 10/ 2023**

ビスフェノール A(BPA)への食事暴露は全ての年齢集団の消費者の健康上の懸念であると、EFSA の科学的専門家は新しい再評価で結論した。

EFSA の専門家は、科学的根拠の広範な評価と、パブリックコメント募集を経て、免疫系に有害な健康影響を及ぼす可能性がある」と指摘した。欧州委員会と各国当局は、EFSA の助言をフォローアップするための適切な規制措置を議論することになっている。

BPA は、特定のプラスチックや樹脂を製造するために、他の化学物質と組み合わせて使用される化学物質である。BPA は、例えば、ウォーターディスペンサー、食品保存容器、再利用可能な飲料ボトルの製造に使用される透明で硬質な種類のプラスチックであるポリカーボネートプラスチックなどに使用される。この物質は、食品や飲料の缶や樽の保護コーティングや内張りのエポキシ樹脂を作るのにも使用される。食品容器に使用される BPA などの化学物質は、含まれる食品や飲料にごく少量移行する可能性があるため、EFSA の科学者らは新しいデータを考慮しながら、定期的にその安全性を見直している。

### 膨大なデータセット

食品接触物質、酵素及び加工助剤に関する EFSA のパネルの議長である Claude Lambré 博士は述べた：「我々の科学者は、2006 年のこの物質の初の完全リスク評価以降、何年間も非常に詳細に BPA の安全性を調べてきた。今回の再評価のため、我々は 2013 年 1 月以降に発表された 800 件以上の新たな研究を含む膨大な量の科学的出版物を綿密に調べた。これにより、BPA の毒性についての重要な不確実性に対処できた。この研究で、脾臓中のヘルパー T と呼ばれる白血球の一種の割合が増加していることが観察された。それらは我々の細胞性免疫機構で重要な役割を担っており、この種の増加は、アレルギー性肺炎や自己免疫疾患の発症につながる可能性がある。」パネルはまた、リスク評価で特定された生殖、発達及び代謝システムに関する他の潜在的な有害健康影響も考慮した。

### 体系的アプローチ

BPA 再評価のための EFSA の作業グループの議長である Henk Van Loveren 博士は述べた：「2015 年の前回の評価のカットオフポイントである 2013 年以降に発表された非常に多くの研究を評価するために、我々は体系的かつ透明性のあるアプローチを適

用した。我々は関係者や加盟国の管轄機関の意見を聞きながら、全ての根拠を選別・査定するためのプロトコルを事前に策定した。」彼はまた、「今回の調査結果は、数年にわたる厳しい評価プロセスの結果であり、2021年12月に開始した2ヶ月間のパブリックコメント募集で集めた意見をもって最終化したものである」と付け加えた。

#### 摂取閾値の引き下げ

EFSAの専門家パネルは、2015年の前回の評価と比較して、BPAの耐容一日摂取量(TDI)、すなわち、生涯にわたって毎日摂取しても感知できる健康上のリスクが認められない量を大幅に引き下げた。我々の専門家は2015年に、根拠の不確実性により暫定TDIを設定し、BPAの毒性学的影響に関する追加データの必要性を強調した。今回の新たな再評価により、これらのギャップの多くが対処され、残りの不確実性がTDIを設定する際に考慮された。EFSAの科学者らは以前の暫定値である4µg(10万分の4グラム)/kg体重/日に置き換え、TDIを0.2ng(10億分の0.2グラム)/kg体重/日と設定した。この新たに設定したTDIはおよそ20,000分の1である。

#### BPAへの暴露

この新しいTDIとBPAへの推定食事暴露量とを比較すると、全ての年齢集団でBPAへの平均的及び多量暴露のいずれにおいてもこの新しいTDIを超過しており、健康上の懸念があると専門家は結論している。

専門家パネルは2015年の評価の推定暴露量を使用した。2015年以降にEU立法府によってもたらされたこの物質の一部の用途に関する制限によって、食事由来の摂取量が減少した可能性があることを認識している。これは我々のシナリオが保守的であることを意味している。ヒトの身体への他のストレス要因、遺伝的特徴、栄養など、いくつかの変数が個人の全体的な健康リスクに影響を与える可能性がある。

#### 共同報告書

EFSAは、科学的評価案に関する意見募集だけでなく、提案された方法論を説明するプロトコルについても2017年にパブリックコメント募集を行った。我々の科学者も、有害健康影響の可能性を示す初期のシグナルである「中間エンドポイント」の使用など、明らかになった相違点を明確にする及び/又は解消するために、他の科学機関と共に方法論や調査結果について議論した。その中で、我々は欧州医薬品庁(EMA)やドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)との議論をまとめた共同報告書を発表した。我々のパートナーや利害関係者とのこのような議論は、潜在的なリスクに関する最新の科学的知見や理解を考慮し、安全性評価に使用されるリスク評価方法論の更なる発展に役立つ。

#### 次の段階

EUの政策立案者、つまり欧州委員会と加盟国の代表者は、食品包装から食品へと移行する可能性のある化学物質の量に関する制限を設定する責任を負っている。BPAに関するEFSAの科学的助言は、今後、消費者を保護するために取るべき適切な規制措置について、EUの立法者間での議論に情報を提供することになる。

- 科学的意見：食品中のビスフェノール A(BPA)の存在に関連する公衆衛生へのリスクの再評価

Re - evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6857>

2015年、EFSAはBPAの暫定耐容一日摂取量(t-TDI)を4µg/kg体重/日と設定した。2016年、欧州委員会はEFSAに対し、食品中のBPAによる公衆衛生へのリスクを再評価し、耐容一日摂取量(TDI)を設定するよう委任した。この再評価には、パブリックコメント募集を経て事前に作成されたプロトコルが使用された。CEPパネルは、BPAが直接的なメカニズムで遺伝毒性ハザードとなる可能性はありそうにない、あるいは極めてありそうにない(Unlikely to Very Unlikely)と結論付けた。動物実験から得られた根拠とヒトの観察研究からの支持を考慮して、免疫系がBPA暴露に最も感受性が高いと特定された。細胞性免疫機構において極めて重要であり、自己免疫や肺炎を含む炎症性疾患の発症に関与していることから、マウスにおけるTh17細胞への影響(割合増加)が重要な影響であると特定され、この重要な影響についてヒト等価用量で表された基準点(reference point: RP)が8.2 ng/kg体重/日と同定された。不確実性分析では、他の健康影響に対する最小推定ベンチマーク用量(BMD)がTh17細胞に基づくRPを下回る確率は57-73%と評価された(訳注：より感受性が高いエンドポイントが存在する可能性を想定している)。このことから、CEPパネルは、TDIを設定するためにはさらに不確実係数(UF)2が必要であると判断し、全体としてRPに50(トキシコダイナミクスの種差2.5、トキシコキネティクスの個人差10、追加の2)のUFを適用し、TDIを0.2 ng BPA/kg体重/日と設定した。このTDIと2015年のEFSA意見書による推定食事暴露量を比較すると、すべての年齢集団で平均と95パーセントイルの食事暴露量の両方がTDIを2~3桁超えていた。暴露評価の不確実性を考慮しても、この超過は非常に大きいため、CEPパネルはBPAへの食事暴露により健康懸念があると結論した。

\*\*\*\*\*

最終更新：2023年7月

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

食品安全情報ページ (<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)