

各国におけるビスフェノールAの評価コメント

|       | EFSA   | Health/Environment Canada   | NTP  |
|-------|--|---|--|
| 背景    | 2002年に評価。過去4年間に於ける低用量、代謝の新しい情報に照らし合わせて再評価。   | 動物研究でげっ歯類の発達段階における感受性の増大傾向が指摘されている。ビスフェノールAはカナダ国民の生命または健康を脅かす、若しくは、脅かし得る量で環境に進入することが可能な物質とみなす。カナダ環境保護法1999により評価要請。  | ヒト曝露から生じる有害な生殖または発達影響について、公正かつ科学的に評価を提供。ヒト曝露が発生する可能性、国民の関心、生産量、生殖および発達毒性研究データから評価対象に選定。  |
| 評価の焦点 | 生殖および内分泌系に与える影響に焦点を絞って検討(これらの評価項目が論争の中心となっているため)。  | ヒト健康リスクに関する重大な影響は生殖発達毒性。生殖発達毒性に焦点を絞る。ヒト健康リスク評価に関する情報に主眼を置く。また、生態系関連の情報を広範囲に見直す。入手可能な全データの包括的、批評的な見直しでない。最新2008年2月時点の文献調査データならびにカナダ政府に提出されたデータが評価の考慮対象になる。   | ヒトの性と生殖に関する健康または幼児の発達に与える影響についての結論を提供する。   |
| 投与経路  | 経口投与による結果を最適データと見なす(バイオアベイラビリティは他の曝露経路に比べて経口摂取のほうが遙かに低く、食品からのヒト曝露は経口曝露経路が妥当と考えられる。経口以外の曝露経路は今回のリスク評価には適さない(経口曝露以外の研究については完全を期すため付属文書に添付))  |   | 経口投与を重視(非経口投与では生殖毒性、発達毒性のいずれも遊離BPAまたはその代謝物の循環レベルは測定されなかった。非経口投与によるデータはヒトのリスクに対する関連性は全くまたはほとんどない)   |
| 全般    | (生殖発達全般)●陽性対照の欠如、用量反応評価の欠如、動物の状態への盲検化に関する情報の部分的欠如を指摘。●低用量におけるGLP研究の失敗要因は、研究に使用した試料の植物エストロゲン含有量が高い、陽性対照群がない、エストロゲン非感受性の動物モデルを使用が考えられる。●現在のNOAELより低用量の研究で、動物と対照動物との間に差があるとの報告があるが、TDIを修正するために十分論証されている知見はないと判断。●低用量研究結果が、国際的に認められたガイドライン(OECDテストガイドライン、医薬薬品安全試験実施基準 (GLP))に従って行われた総合的なプロトコルを用いた他の研究結果と異なる。●動物実験による研究の信頼性(例えば、精巣重量のわずかな増加は病理学的変化の前兆とは考えられない。) | (生殖発達全般)●生殖発達毒性における一部の研究は、単回投与のため、用量反応関係の特徴づけが不可能であった。神経行動毒性の一部の研究は、試料サイズ、統計分析が不十分。陽性対照群を使用した研究は少数であった。研究全体を通じて共通するエンドポイントはほとんどない。神経行動毒性に関するデータの精密さは限定的と考えられる。●妊娠期および生後早期におけるBAP曝露が、げっ歯類の神経発達および一部の行動局面に影響を与えるが、全体的な証拠の重みは精密さ(一時点における行動評価、研究施設の制限)、検出能力(試験群当たりの動物数の制限など)、確証/一貫性および妥当性(単回投与の使用、用量反応関係の欠如など)という観点からみるとかなり低いと思われる。上記の制限は、ヒト健康リスクに対する調査結果の有意性の判断を困難にしている。 | (生殖発達全般)●有害な発達影響について、「限られた証拠を提供するに過ぎず」、ヒト健康に与える影響をより深く理解するためには、さらなる研究が必要である。しかし、動物におけるこれらの影響は、ヒトが遭遇するものと同様濃度の曝露でも発生するため、ヒトの発達に影響を与えるという可能性を無視することはできない。●個々の治験者による追試が不十分。さまざまな実験アプローチの適性に疑問。試料サイズが小さい。技術または計画上の欠陥がある。十分な実験詳細を提供しないものが多く、妥当性評価が困難。●実験動物の研究は、受精に影響を与えないとしている。●(高用量)科学的な議論の余地はないと考えられ、実験動物に有害な発達影響に及ぼす明確な証拠を与える。 |

|        | EFSA   | Health/Environment Canada   | NTP  |
|--------|--|---|--|
| 用量反応性  | <p>●多くの試験が単一の投与濃度で実施。複数の投与濃度の試験であっても用量反応関係がない。●リスク評価目的の研究では、適切な数の動物と適切な用量範囲で試験し、個体差を調整し、用量反応関係を示すことが重要である。●U字型の用量反応を確実に示すためには、投与量の間隔を適切にとる必要がある。通常は10倍以下であり、一部の研究で行われている1000倍の濃度段階でない。</p> | <p>(発達神経)低用量におけるげっ歯類の脳組織発達への影響の可能性が示唆されたが、単回曝露に限られ、用量反応関係評価が困難であった。</p>   |  |
| 再現性    | <p>●生殖発達に対する研究は再現性がなく、多くの研究は用量当たりの動物数が少なかった。●低用量での試験結果に影響を及ぼすものとして、交絡因子がある。それは、動物モデル系統、研究計画動物の取り扱い、陽性対照の失敗、生物学的多様性、試料、データの統計解析などである。●低用量での影響に感受性の高い種および系統については、知見は一致していない。</p>             | <p>(生殖発達全般)●NOAEL50mg/体重kg/日より低用量におけるBPA曝露後の用量反応関係は複雑であり、完全に理解されていない。これは、大部分の研究が、3回以上投与した複数のエンドポイントによって評価されていないことによる。神経行動学的変化に関しても、複数回投与した研究はわずかであった。従って、用量反応関係を構築することは不可能であった。●発達期における神経毒性研究は信頼性が低く、行動試験の結果に一貫性が欠けることを総合的に考慮すると、これらの研究からいかなる結論も引き出すことができない。●<math>\mu</math>g/体重kg/日単位のBPA曝露に伴う神経発達影響を理解するためには、用量反応関係のさらなる特徴づけや非線形用量反応関係の有意性と妥当性の検討が必要である。既存のNOAEL妥当性の証拠の重みは極めて低いと考えられる。</p> | <p>(生殖発達全般)●一貫した実験結果が得られていないことがあり、特定の影響の再現性が問題。一貫性を欠く理由は種、系統、種畜、著者の資金調達源、専門知識の程度、食餌の相違(植物エストロゲン含有率差)、投与経路。●ヒトのリスク評価として用いる場合における、動物モデルの妥当性に懸念。(げっ歯類前立腺)前立腺の重量増加は再現可能な結果とみなし得ない。●実験動物の結果から、ヒトでの肥満症または代謝障害を発生させる十分な証拠はない。低用量における体重への影響は一貫性がない。●発情期または成熟器官の曝露が精子数の減少と精子の質低下に起因しない。文献に一貫性がない。●極めて低用量で雌マウスの発情を開始する研究結果を再現するためには、さらなる研究が必要。</p> |
| 対照群    | <p>(生殖発達全般)対照群とBPA処理群が同時に行われていないことから、観察の信頼性に疑問があり、リスク評価に適さないとみなした。</p>   | <p>(発達神経)オープンフィールド行動における研究は大規模であったが、行動の測定値に由来するデータを提供しなかったため、被曝露群と対照群間の関係の評価が不可能であった。</p>   | <p>(発達毒性)同腹児の影響に必要な実験または統計的対照群が欠如。同腹児間の影響を十分に考慮しなかった研究は、NTPの評価ではさほど重視されず、概して補足試料として用いられた。(生殖発達全般)陽性対照の不使用。陽性反応が得られない実験は「失敗に終わった」と解釈されるのが一般的。陽性対照群に影響が観察されない研究結果は、評価に対する貢献度は概ね高くなかった。</p>   |
| 代謝     | <p>(代謝)げっ歯類よりヒトでのバイオアベイラビリティが低いいため、げっ歯類での低用量の観察結果がヒトにとっても重要であるかはかなり疑問である。</p>  | <p>(代謝)ヒトおよび霊長類は、速やかに代謝、排泄される。げっ歯類におけるBPAの排泄は、腸肝循環により遅延される可能性がある。</p>   | <p>(代謝)代謝を理解することはBPAがヒトの生殖および発達にもたらすリスクの有無を決定する上で極めて重要である。</p>   |
| ヒトへの影響 |  | <p>●脳内受容体遺伝子の発現および免疫組織化学的影響は、メカニズムを解明する上で有用なバイオマーカーだがヒト健康リスク評価での妥当性は不確かである。●適用予防策がないため、妊婦/胎児および新生児をBPAの感受性の高い集団と見なすことが妥当と考える。</p>   | <p>(生殖発達全般)●限られたヒト曝露による研究では、ヒトに対する生殖及び発達毒性のハザードについて結論を下すことはできない。実験動物において、妊娠期における極めて高濃度曝露で出生児の成長低下をもたらす可能性があるが、ヒトが遭遇する濃度を遙かに超えている。●妊婦に対する曝露が胎児または新生児の死亡率、先天異常または出生児体重減少、成長低下をもたらす可能性についての懸念はないと考える。</p>   |