

本調査における文献選定基準の検討

国際機関等における文献収集・選定基準の整理

●参照した評価書・資料

●国際機関等のBPA評価書

- ✓ EFSA (2023) Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs
Annex A. Revised Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol (ハザード評価プロトコル)【[参考資料2](#)】
- ✓ BfR (2023) Bisphenol A: BfR proposes health based guidance value, current exposure data are needed for a full risk assessment

●我が国におけるこれまでの研究結果

- ✓ 食品用器具・容器包装に用いられるビスフェノールAのリスク評価に資する科学的知見の検討に関する研究
(令和2～3年度) 成果報告書

●整理項目

- 文献収集基準、評価目的に応じた関連性評価基準、信頼性評価基準

国際機関等における文献収集・選定基準の整理 EFSA (2023) ハザード評価プロトコル



2012年12月31日以降に公表され、EFSA (2015; 2016) で評価されていない科学的証拠が現在 (EFSA (2015) で設定された) 暫定TDI (t-TDI) 4 µg/kg/日を支持しているかどうかを評価

本調査での整理範囲

EFSA (2023) ハザード評価プロトコル

評価の目的

文献収集方法

文献選定方法

情報抽出方法

信頼性評価

Weight of evidence (WoE)

ハザードの特性化

不確実性分析

【タイトル・アブストラクトに基づくスクリーニング】

(i) ヒトへのばく露, (ii) 動物へのばく露, (iii) MoAに関連しているか？
(不明確な場合は基準を満たすと判断)

【全文での適格性確認】

・全文を入手可能、かつ英文であるか？

・一次研究か？

・エンドポイントの選択

-BPAのヒトへのばく露に関連した影響 (ヒトのバイオモニタリング研究はこの段階で除外)

-BPAの動物へのばく露に関連した影響

-MoA (in vitro, 非哺乳動物, 微生物など)

・ばく露の選択

-ヒト: 職業ばく露を含めあらゆるタイプのばく露 (単独または混合物)

-動物: あらゆる経路のばく露 (混合物は除く)

少なくとも用量の1つが10 mg/kg/日以下であるもの

-MoA: BPA単独を用いて毒性学的に関連する範囲とみなされる濃度 (100 nM以下) で実施されたもの

・包含/除外基準 (次スライド参照)

国際機関等における文献収集・選定基準の整理 EFSA (2023) ハザード評価プロトコル

文献選定方法

【包含・除外基準（動物試験の例）】

項目	In (包含基準)	Out (除外基準)
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none">動物のIn vivo試験 (MoAを調べたもの以外)TK試験 (narrative approach)	<ul style="list-style-type: none">ヒトのデータIn vitro, in silico研究
対象集団	<ul style="list-style-type: none">全ての哺乳動物	<ul style="list-style-type: none">哺乳類以外の動物
ばく露/介入	<ul style="list-style-type: none">TK試験：経口、経皮、皮下、腹腔内、静脈内、吸入、精巣内投与で、生体試料中のBPA濃度が測定されている経口、皮下、腹腔内、静脈内、吸入、精巣内投与試験： 経口ばく露量に換算した場合、経口投与のカットオフ値である10 mg/kg/日以下の用量を少なくとも1用量設定されている（経皮投与については、カットオフ用量の設定なし）全てのin vivo遺伝毒性試験（カットオフ用量の設定なし）	<ul style="list-style-type: none">対照群がないばく露経路が経口、経皮、皮下、腹腔内、静脈内、吸入、精巣内投与以外混合物（BPAが単独で使用された群がある場合を除く）
言語	<ul style="list-style-type: none">英語	<ul style="list-style-type: none">その他の言語
時期	<ul style="list-style-type: none">2013年1月1日～2018年10月15日遺伝毒性評価については、2013年1月1日～2021年7月21日	<ul style="list-style-type: none">2013年より前
出版タイプ	<ul style="list-style-type: none">一次研究（新たなデータを生成している研究）	<ul style="list-style-type: none">二次研究専門家意見、論説、レター、博士論文拡張要旨（学会要旨等）、会議録

国際機関等における文献収集・選定基準の整理 EFSA (2023) ハザード評価プロトコル

評価の目的

文献収集方法

文献選定方法

情報抽出方法

信頼性評価

Weight of evidence (WoE)

ハザードの特性化

不確実性分析

【Internal validityの評価】

・ヒト (疫学研究のうち、症例対照研究、コホート研究のみInternal validityの評価対象)、動物の情報についてNTPハンドブック (NTP-OHAT, 2015) に基づくrisk of bias評価によりTier 1~3に分類 (次スライド)

【External validityの評価】

- ・特定の動物モデルとヒトの健康影響との関連があるか？
間接的に関連/関連なし
- ・研究対象エンドポイントはヒトの健康影響との関連があるか？
直接関連/間接的に関連/関連なし

信頼性評価

【internal validity評価】 (疫学データの例)

#	Key Q	質問	ドメイン	Rating (++, +, -, --)
1	A	研究参加者の選択では適切な対照群が設定されたか？	Selection	
2		アウトカムデータは、脱落や実験単位の解析からの除外なく、完全に報告されているか？	Attrition	
3	B	ばく露特性は信頼できるものか？	Detection	
4	C	アウトカム評価は信頼できるものか？	Detection	
5	D	研究デザインまたは解析は、重要な交絡因子および修飾変数を考慮しているか？	Confounding	
6		測定されたアウトカムは全て報告されているか？	Selective reporting	
7		統計手法は適切か？	その他のバイアス	

Tier	条件
1	全てのKey Qが+/++、かつ、non-Key Qで“-”は1つ以下、かつ、non-Key Qでの“--”なし
2	Tier 1、Tier3以外
3	いずれかのKey Qで-/--、または、いずれかのnon-Key Qで“--”

リソースに限りがあることから、
Q3で“-/-/--”の場合、Tier 3と判断

BfR (2023) 文献選定基準

評価の目的

EFSA (2023) が特定したcritical endpointの再評価

評価対象エンドポイント

- ✓ 免疫毒性 (EFSA (2023) で特定された項目)
- ✓ 生殖能
- ✓ 代謝 (血清尿酸値)
- ✓ TK (ヒト等価用量換算を目的とした検討)

文献選定基準

- ✓ 経口経路
- ✓ 哺乳類 (野生型/無傷動物)
- ✓ 生殖毒性については3用量以上の in vivo試験

信頼性評価基準

レベル	N数	用量	ばく露	試験設計	タイプ
1: 高	≥10	3用量以上 +対照	背景ばく露：最小限 餌：植物性エストロゲン非含有 BPA純度、供給源判明	ランダム化、盲検化、検証済みの測定方法、完全な文書化、計算値の追跡可能性、同腹効果の調整	in vivo
2: 中	≥ 5	2用量+対照	背景ばく露：不明 (結果への影響なし) 餌：植物性エストロゲン含有	上記のいずれかが不十分であるが、定量評価を妨げない	in vivo
3: 低	< 5	1用量のみ+対照	背景ばく露：不明 (試験果に影響あり)	上記のいずれかが不十分で、定量的評価に影響	in vivo in vitro

令和2～3年度 食品健康影響評価技術研究

食品用器具・容器包装に用いられるビスフェノールAのリスク評価に資する科学的知見の検討に関する研究

【研究目的】

- ①令和元年度調査（約280文献を収集・整理）の調査方針を継承しつつ、BPAのリスク評価に向けてさらにその内容を充実させることを目的とし、有用性を評価すべき最大約800文献を対象として体内動態調査、毒性評価、ばく露量評価、及び疫学調査の4分野に整理
- ②ヒト研究及び動物試験について信頼度を評価するための統一的な基準を設定して、BPAのリスク評価に用いるべき信頼性の高い文献を選抜
- ③動物実験分野の文献について、リスク評価に資するようエンドポイント別に信頼できると判断された文献の内容を精査して、リスク評価のどの場面でどのような内容を用いるべきかを提言

文献選定基準

	動物実験分野	疫学分野
関連性評価	<p>1)～4) に従い文献を選抜</p> <p>1) 経口した実験であること</p> <p>2) 一般的な動物種及び系統の無処置動物を用いた実験であること (遺伝子改変動物や去勢動物を用いた実験ではないこと)</p> <p>3) 対照群と3用量以上のBPA投与群が設定された実験であること</p> <p>4) 低用量影響や非線形用量反応関係の有無が検討できるよう、一般的なリスク評価においてTDI設定時にPODとして採用されている5 mg/kg/日以下の用量 (混餌投与または飲水投与実験にあってはその近傍の用量) を含む用量設定がなされた実験であること</p>	<p>1)～3)を信頼性評価の対象とする</p> <p>1) エンドポイントが何らかの疾患 (糖尿病,子宮内膜症,喘息,がん等) として明確に定義されており,信頼性を評価するに足ると判断される文献</p> <p>2) エンドポイントが何らかの症状 (停留精巣,流産,死産,早発性思春期等) として明確に定義されており,信頼性を評価するに足ると判断される文献</p> <p>3) エンドポイントが検査値 (体重,血糖値,血圧等) ではあるものの,それらの異常値の定義が明確であることを根拠に,信頼性を評価するに足ると判断される文献</p> <p>4) パラメータの設定が不適切であったり,検査値の定義が不明確であったりして,信頼性評価に値しないと判断される文献</p> <p>※総説 (メタアナリシスを含む) や症例報告、体内動態に関する文献は除外</p>
信頼性評価	<p>研究体制、材料及び方法、並びに結果に関して適切な評価項目と評価基準を設定</p> <p>【参考資料6_表1】</p>	<p>コホート研究と症例対照研究を対象として、信頼性評価基準を作成</p> <p>【参考資料6_表6】</p>
信頼度評価	<p>動物実験分野の文献の評価結果から精巣重量及び卵巣への影響に関してヒトにおける評価の必要性が示唆されたこと、及びそれらのエンドポイントのクラスターには信頼度のランク付けを行うに十分な文献数が含まれていたことから、男性妊孕性、女性妊孕性の2つのエンドポイントのクラスターを選択して、BPAの影響についての証拠の信頼度のランク付けを実施</p>	

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

調査目的：中間取りまとめ以降に公表された低用量影響に関する科学的知見（体内動態、毒性、ばく露量、疫学調査等）を収集・整理し、BPAワーキンググループで実施するリスク評価のために有用な文献をスクリーニング・選定する

●基準案に盛り込む事項（案）

・対象とする分野

本調査の目的を踏まえた文献選定対象分野の設定

・関連性評価基準

疫学研究・動物試験別に、評価項目、研究タイプ、研究設計、ばく露レベル等の観点から設定

・信頼性評価基準

試験条件、用量設定、統計手法の妥当性等の観点から設定

→**関連性、信頼性がある文献の中からリスク評価への使用が有用と考えられる文献を選定する方針**

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

本調査における文献選定基準（案）

		選定基準（案）		
文献選定対象項目	ヒト*、動物*、in vitro試験データ *ADME、バイオモニタリングデータを含む ※物化、分析、環境中運命、環境モニタリング、生態毒性データ、その他毒性に関連しないデータはスクリーニング段階で除外			
文献の種別	・査読付きジャーナルに掲載された一次研究 ※レビュー（システマティックレビューを含む）、総説、書籍、学会要旨、会議録はスクリーニング段階で除外			
	動物試験	疫学研究	in vitro試験	
関連性評価基準	<ul style="list-style-type: none"> ・哺乳動物の試験 ・経口投与試験 ・BPA単独ばく露の試験 ・一般的な動物種及び系統の無処置動物を用いた試験 ・対照群と3用量以上のBPA投与群が設定された試験 ・10 mg/kg/日以下の用量設定を含む試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・コホート研究または症例対照研究 ・全ての集団、ばく露経路 	<ul style="list-style-type: none"> ・BPA単独ばく露の試験 ・遺伝毒性試験、MoA研究を目的とした試験 ・遺伝毒性試験以外については100 nM以下の濃度が設定されたもの 	
信頼性評価基準	<ul style="list-style-type: none"> ・リスク評価に利用可能な毒性エンドポイントが評価されているか？ ・1群当りの動物数は適切か？ ・被験物質の純度等が適切に記載されているか？ ・BPAまたはBPAと同様の生体反応を引き起こす可能性のある物質による汚染がないか？（基礎飼料中の植物エストロゲン、飲料水、溶媒、飼育器材） ・適切な統計解析が実施されているか？ 	<ばく露測定の信頼性> ・全対象者に対して適切な時期に適切な方法でばく露の測定が実施されているか？ <アウトカム測定の信頼性> ・評価者の盲検化が行われている ・アウトカムの測定が確立した方法によって行われている ・アウトカムの測定は、そのエンドポイントの特徴に照らして適切な時期に行われている	-（本調査では関連性評価までを実施）	

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

本調査における文献選定基準（案）

EFSA (2023)、BfR (2023)、R2～3年度研究における選定基準との比較（関連性評価項目）

青字：本調査の選定基準（案）と同じ内容

本調査の選定基準（案）			EFSA (2023)	BfR (2023)	令和2～3年度研究
動物試験	対象生物	哺乳動物	哺乳動物	哺乳動物	-
	投与経路	経口経路	経口、経皮、皮下、腹腔内、静脈内、吸入、精巣内投与	経口経路	経口経路
	被験物質	BPA単独ばく露	BPA単独ばく露	-	-
	動物種/系統	一般的な動物種及び系統の無処置動物	-	野生型/無傷動物	一般的な動物種及び系統の無処置動物
	用量設定 (投与群の数)	対照群+3用量以上	対照群あり	生殖毒性は3用量以上	対照群と3用量以上
	用量設定 (用量レベル)	10 mg/kg/日以下	10 mg/kg/日以下 (経皮経路, 遺伝毒性試験以外)	-	5 mg/kg/日以下
疫学研究	研究タイプ	コホート研究 症例対照研究	コホート研究 症例対照研究 (参考: TK試験, 横断研究)	-	コホート研究 症例対照研究
	対象集団	全ての集団	全ての集団	-	-
	ばく露経路	全てのばく露経路	全てのばく露経路	経口経路	-
in vitro試験	被験物質	BPA単独ばく露	BPA単独ばく露	-	-
	試験目的	遺伝毒性試験 MoA研究	遺伝毒性試験 MoA研究	-	-
	濃度設定	100 nM以下 (遺伝毒性試験以外)	100 nM以下 (遺伝毒性試験以外)	-	-

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

本調査における文献選定基準（案）

EFSA (2023)、BfR (2023)、R2～3年度研究における選定基準との比較（信頼性評価項目）

青字：本調査の選定基準（案）の参考とした項目
* 他の評価項目も設定されている

本調査の選定基準（案）		EFSA (2023)*	BfR (2023)*	令和2～3年度研究*
動物試験	・リスク評価に利用可能な毒性エンドポイントが評価されているか？	-	-	・リスク評価に用いることを前提にしたHazard identificationを目的としたものか？
	・1群当りの動物数は適切か？	・投与群あたりの動物数は適切か？	-	・試験群の構成（対照群/陽性対照群を含む）及び1群当りの動物数は適切か
	・被験物質の純度等が適切に記載されているか？	・被験物質には不純物が含まれているか？	・BPA純度、供給源判明	基本情報（入手先、ロット、純度、溶媒及びその濃度等）が適切に記載されているか
	・BPAまたはBPAと同様の生体反応を引き起こす可能性のある物質による汚染がないか？（基礎試料中の植物エストロゲン、飲料水、溶媒、飼育器材）	-	・背景ばく露：最小限 ・餌：植物性エストロゲン非含有	基礎飼料に含まれる栄養成分に含まれる植物エストロゲンの扱いは妥当か BPAまたはBPAと同様の生体反応を引き起こす可能性のある物質による汚染がないか
	・適切な統計解析が実施されているか？	・統計手法は適切か？	-	得られたデータが適切な統計学的解析結果に基づいて科学的に評価されているか
疫学研究	ばく露測定 ・全対象者に対して適切な時期に適切な方法でばく露の測定が実施されているか？	・ばく露特性は信頼できるものか？	-	・全対象者に対して同一方法で同一時期にばく露の測定が実施されたことが明らかで、かつその方法は生体へのばく露評価として確立した直接的なもの
	アウトカム測定 ・評価者の盲検化が行われている ・アウトカムの測定が確立した方法によって行われている ・アウトカムの測定は、そのエンドポイントの特徴に照らして適切な時期に行われている	・アウトカム評価は信頼できるものか？	・ランダム化、盲検化、検証済みの測定方法	・疾病の有無を把握するに対して、ばく露の有無の情報は開示されていない ・発の把握、症例と対照の把握は、確立した方法によって行われている ・エンドポイントの測定は、ばく露の間の時間間隔がそのエンドポイントの特徴に照らし合わせて適切である
	・適切な統計解析が実施されているか？	・統計手法は適切か？	-	統計学的方法についての詳細が十分に説明されている、また統計学的方法の内容は適切であり、一般的かつよく使われるものである

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

本調査における文献ランク設定（案）

委員入力項目
(検討した選定基準に従い検討)

文献ID	分野	タイトル	著者	年	雑誌	DOI	アブストラクト (英語原文)	評価書引用	備考	過去調査での検討	関連性	信頼性	文献ランク	委員コメント
XX	実験動物 (生殖生毒性)	Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity.	Liu et al.	2013	Cell Death and Disease 4 (6).	10.1038/cddis.2013.203	The effect of bisphenol A (BPA) on the reproductive system is highly debated but has been associated with meiotic abnormalities. However, evidence is lacking with regard to the mechanisms involved. In order to explore the underlying mechanisms of BPA-induced meiotic abnormalities in adult male rats, we exposed 9-week-old male Wistar rats to BPA by gavage at 0, 2, 20 or 200 µg/kg body weight (bw)/day for 60 consecutive days. 17β-Estradiol (E2) was administered at 10 µg/kg bw/day as the estrogenic positive control.....	BfR (2023)	TDI設定根拠	0:無	次スライド参照	次スライド参照	1	

文献ランク	
1	BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献
2	BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献
3	何らかの理由で判断できない文献

本調査で文献を選定する際の基準案の策定

本調査における文献ランク設定（案）

例) 動物試験の関連性評価・信頼性評価

関連性評価						信頼性評価					文献 ランク	委員コメント
哺乳動物	経口投与	BPA単独ばく露	動物種(一般的な種、無処置)	対照群+3用量以上	10 mg/kg/日以下	リスク評価に利用可能なエンドポイント	一群あたりの動物数	被験物質純度	背景ばく露(餌、飲料水、溶媒、飼育器材)	適切な統計手法		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	

文献ランク	
1	BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献
2	BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献
3	何らかの理由で判断できない文献