

文献評価結果の確認と 情報抽出対象文献の選定

委員による文献評価結果（概要）

| 文献ランク | | 文献数* | |
|------------|----------------------------|------|------|
| | | 疫学研究 | 動物試験 |
| 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 | 381 | 183 |
| 文献ランク 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 | 172 | 123 |
| 文献ランク 3 | 何らかの理由で判断できない文献 | 18 | 19 |
| 対象外（適格性なし） | | 145 | 3 |

* 文献数は調査事業第2回検討会検討資料上の数（検討会后、一部見直し中）

委員による文献評価結果（文献ランク2）

【疫学研究 委員コメント欄の記載（一部抜粋）】

- ・曝露は赤血球のGWASで遺伝的に予測されたBPA量
- ・非調整群間比較のみ
- ・時間順序逆転のリスク（初乳BPA→出生アウトカム）、非調整
- ・曝露とアウトカム評価時期が一緒
- ・主要アウトカムが1日摂取量で、健康アウトカムではない
- ・BPA単独の結果がない
- ・BPAは検出率が低く主要解析から除外されている
- ・症例対照、横断的研究
- ・症例対照のみのメタアナリシス
- ・横断研究のみのメタアナリシス

対象外（適格性なし）に変更予定

【動物試験 委員コメント欄の記載（一部抜粋）】

- ・移植卵巣癌細胞の転移促進とin vitro でのmigration亢進：単用量投与で詳細不明瞭、研究レベル
- ・DSS飲水時にBPA投与（用量不明）。脂肪酸代謝の変化を解析。用量やエンドポイントがはっきりしない
- ・Controlとして、経口投与以外に生理食塩水i.p.が処置されており、Controlとして適切か判断し難い
- ・（雌雄記載無し）ラットへのBPAとノニルフェノールの56日間共投与で、血液生化学は単独でも増加、病理組織は肝臓と腎臓が逆で内容も不十分
- ・雄ラットにBPAの12週間飲水投与し、飲水量やナトリウムバランスのみを見ているが、変動は少ない
- ・in vivoデータ不足、統計解析手法不十分、被験物質不明

| 文献ランク | | 文献数* | |
|------------|----------------------------|------|------|
| | | 疫学研究 | 動物試験 |
| 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 | 381 | 183 |
| 文献ランク 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 | 172 | 123 |
| 文献ランク 3 | 何らかの理由で判断できない文献 | 18 | 19 |
| 対象外（適格性なし） | | 145 | 3 |

* 文献数は調査事業第2回検討会検討資料上の数（検討会后、一部見直し中）

委員による文献評価結果（文献ランク3）

【疫学研究 委員コメント欄の記載】

- ・中国語文献
- ・バイオモニタリングに関する論文で、個体内相関や経年変化は有用だが、健康アウトカムなし
- ・活動報告、方法開発や、記述統計が主で、関連解析なし
- ・CHDの疫学論文で、BPA曝露の言及なし
- ・血液・尿バイオマーカーの再現性をレビューした論文（健康アウトカムとの解析なし）
- ・内分泌かく乱物質（ED）への曝露を減らす介入研究
- ・混合曝露としての評価
- ・BPAがアウトカム 食事摂取とBPA濃度の関連性を調べている

【動物試験 委員コメント欄の記載】

- ・生後9日の雌雄ラットにBPAを90日間経口投与し、肝臓の胆管周囲炎（胆管の所見感染か不明瞭、生化学その他データ無し）
- ・ポリカーボネートのケージを使っているのが気になるため、判断できない
- ・生殖発生毒性ではなく発がん性で評価
- ・発達神経毒性として評価
- ・神経毒性で評価

分野を修正予定

| 文献ランク | | 文献数* | |
|------------|----------------------------|------|------|
| | | 疫学研究 | 動物試験 |
| 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 | 381 | 183 |
| 文献ランク 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 | 172 | 123 |
| 文献ランク 3 | 何らかの理由で判断できない文献 | 18 | 19 |
| 適格性なし | | 145 | 3 |

* 文献数は調査事業第2回検討会検討資料上の数（検討会后、一部見直し中）

委員による文献評価結果（対象外（適格性なし））

【疫学研究】

- ・横断研究
- ・症例報告
- ・生態学的研究
- ・パイロット研究
- ・コホートプロファイルペーパー
- ・学会抄録
- ・Editorial
- ・レビュー論文
- ・BPAに関係ない

対象外（適格性なし）に変更予定

| 文献ランク | | 文献数* | |
|------------|----------------------------|------|------|
| | | 疫学研究 | 動物試験 |
| 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 | 381 | 183 |
| 文献ランク 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 | 172 | 123 |
| 文献ランク 3 | 何らかの理由で判断できない文献 | 18 | 19 |
| 対象外（適格性なし） | | 145 | 3 |

* 文献数は調査事業第2回検討会検討資料上の数（検討会后、一部見直し中）

委員による文献評価結果の確認（疫学研究）

適格性評価

信頼性評価

| 統合No | 動物/ヒト/in vitro/ex vivo/in silico | 分野 | 適格性評価 | | | 信頼性評価 | | | 文献ランク |
|---------|----------------------------------|------|-------------------------------|-------|----------|-------|---------|------|-------|
| | | | コホート研究/ 症例対象研究/ メタアナリシス | 全ての集団 | 全てのばく露経路 | 曝露測定 | アウトカム測定 | 統計解析 | |
| 統合_2578 | ヒト | 心血管 | nested case-control | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2581 | ヒト | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2583 | ヒト | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2589 | ヒト | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2597 | ヒト | 免疫 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2653 | ヒト | その他 | 介入研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2674 | ヒト | 代謝 | nested case-control | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2698 | ヒト + 動物 | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2708 | ヒト | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2709 | ヒト | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2711 | ヒト | 発達神経 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_2713 | ヒト | 免疫 | コホート研究 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

委員による文献評価結果の確認（動物試験）

| 統合No | 動物/ ヒト /in vitro/ ex | 分野 | 適格性評価 | | | | | | 信頼性評価 | | | | | |
|---------|----------------------------------|-------|-------|--------|--------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------|------------|----------------------------------|------|-------|
| | | | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独 ばく露 | 一般的な動物 種及び系統の 無処置動物 | 対照群と 3用量以上 のBPA投 与群 | 10 mg/kg/日 以下の用 量設定 | リスク評価 に利用可能 な毒性エン ドポイント | 1群当りの 動物数 | 被験物質純 度 | 背景ばく露 (餌、飲料 水、溶媒、 飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク |
| 統合_0815 | 動物 | 生殖ホルモ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0818 | 動物 | 精原細胞 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 統合_0819 | 動物 | 神経 | 1 | 1(飲水) | 1 | 1 | 1 | 1(ただし飲水中濃度) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0829 | 動物 | 神経 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0834 | 動物 | 神経 | 1 | 0(腹腔内) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0837 | 動物 | 生殖発生毒 | 1 | 1 | 1 | 1 | 不明 | 不明 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 統合_0838 | 動物 | 神経 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0845 | 動物 | 神経 | 1 | 0(皮下) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0847 | 動物 | 代謝 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0851 | 動物 | 精子 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 統合_0852 | 動物 | 神経 | 1 | 0(皮下) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 統合_0868 | 動物 | 精巣 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |

確認事項①

- ・適格性評価基準を満たさないもの（例：経口以外）は「対象外（適格性なし）」とする

確認事項②

- ・適格性評価基準の項目が「不明」のもの → 個別に再確認依頼

確認事項③

- ・評価者による評価揺れの懸念がある項目の評価方針と整理方針の確認（次スライド）

委員による文献評価結果の確認（動物試験）

確認事項③

評価者による評価揺れの懸念がある項目の評価方針と整理方針の確認

| 項目 | 委員コメント・事務局からの質問 | 本調査事業での取り扱い（案） |
|----------------------|---|--|
| 一般的な動物種及び系統の無処置動物 | 無処置動物とは、どのような状況を意図しているか？例えば、BPA単独曝露はなく、OVA + 1% ethyl alcoholとOVA + BPA（1% ethyl alcohol）曝露群が比較されている場合がある。この場合のOVAは、無処置動物として妥当と判断しているが、それでよいか？ | 遺伝子改変や臓器摘出等の処置を行っているようなもの以外は無処置動物との判断とする |
| | （事務局） 文献ランク「1」の中に以下が含まれるが、一般的な動物種及び系統の無処置動物ではないと判断してよいか？ Djungarian (ジャンガリアンムスター)、Mongolian gerbils (スナズミ)、Pzh:Sfisマウス、E-Rep マウス | 個別に委員に確認を行う |
| リスク評価に利用可能なエンドポイント | どこまでをエンドポイントとするか迷った。例えば、病理変化や血清中のサイトカインの変化は、[1]としたが、脾臓中のTh17陽性細胞の変化などは、[0]とした。 | コメント欄の理由と合わせて現状の文献ランクを採用 |
| 被験物質純度 | 純度記載はないが購入元が記載されている（＝純度を調べることができる）ケースをどうするか。 | コメント欄の理由と合わせて現状の文献ランクを採用 |
| 背景ばく露(餌、飲料水、溶媒、飼育器材) | ・餌あるいは溶媒について記載はあり、水や飼育機材については記載がなくても[1]としているがよいか？ ・適切／不適切な基準は何か。例えば飲料水がガラスボトルと記載なら適切、ガラスボトルと書かれていなければ不適切とするか。飼料中のBPA濃度に配慮があれば適切とするが、飼料名のみ記載は不適切とするか。 | コメント欄の理由と合わせて現状の文献ランクを採用 |
| 統計解析 | ANOVA後のpost hoc方法が書かれていない、多群でありながらTtest、ボンフェローニ補正は不適切でよいか。3用量以上の投与濃度だが、投与群にBPA以外の剤があり、Tukeyを行っている場合は適切としてよいか。 | コメント欄の理由と合わせて現状の文献ランクを採用 |
| 文献ランク | （事務局） 信頼性評価項目が全て「1」ではないが文献ランク「1」とされたものの取扱い | 文献ランク「1」とする。 |

情報抽出対象文献の選定（案）

| 文献ランク | 文献数* | |
|---------|------|------|
| | 疫学研究 | 動物試験 |
| 文献ランク 1 | 381 | 183 |
| 文献ランク 2 | 172 | 123 |
| 文献ランク 3 | 18 | 19 |

* 文献数は調査事業第2回検討会検討資料上の数（検討会后、一部見直し中）

事務局案：動物試験「文献ランク1」：183報
疫学研究「文献ランク1」のうち以下の分野：179報

} 計362報

- 生殖毒性（生殖器・性ホルモン関連を含む）
- 免疫毒性

海外評価機関によるHBGV設定根拠（参考資料3）を参考に選定