

令和 2～3 年度 食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書（終了時）

研究課題名 (研究項目名)	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（課題番号：JPCAFSC20202007） (4 その他 (2) その他食品健康影響評価に資する研究・調査)
主任研究者	研究者名：青山 博昭 所属機関：一般財団法人残留農薬研究所

I 研究期間及び研究目的等

1 研究期間

令和 2 年度～令和 3 年度（2 年間）

2 研究目的

食品安全委員会では、平成 22 年 7 月に開催された第 13 回器具・容器包装専門調査会で、生殖発生毒性等に関するワーキンググループから「ビスフェノール A (BPA) に関する健康影響について：中間取りまとめ」が報告された。しかし、中間取りまとめの時点では低用量影響に関する評価が定まっておらず、耐容一日摂取量 (TDI) の設定が極めて困難であるとの理由から、低用量影響に関する新たな科学的知見が得られた時点で最終的な評価を取りまとめることとされた。

その後、BPA の低用量影響に関する科学的知見が次第に集積されつつあることを考慮した食品安全委員会は、BPA に係る評価手法及び科学的知見に関する調査を令和元年度に行い、結果を取りまとめた。この調査では、BPA の体内動態、毒性、ばく露量及び疫学調査の結果を報告した公表論文を網羅的に検索し、約 280 文献（ヒト研究に関する論文を約 50 文献、動物実験に関する論文を約 230 文献）を収集し、その概要を整理した。しかし、未だ有用性を検討すべき文献が数多く残されており、それらの収集・整理が喫緊の課題とされた。

本研究は、上述の如き状況を鑑みて、先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た。すなわち、有用性を評価すべき最大約 800 文献を対象として可能な限りこれらの文献を収集し、内容に応じて体内動態調査、毒性評価、ばく露量評価、及び疫学調査の 4 分野に整理することを第一の目的とした。また、ヒト研究及び動物試験についてはそれぞれ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することを第二の目的とした。さらに、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することを第三の目的とした。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者（所属機関）
最新のBPA関連文献の収集	文献収集とデータベースの構築	青山博昭 （残留農薬研究所） 井口泰泉 （横浜市立大学）
動物実験分野におけるBPA関連文献の信頼性評価と、信頼性が高いと判断されたデータの抽出	文献一次選抜基準の設定と一次選抜の実施	青山博昭 （残留農薬研究所）
	文献信頼性評価基準の設定	井口泰泉 （横浜市立大学）
	文献信頼性評価及び主要データの抽出	石井雄二 （国立医薬品食品衛生研究所） 北條仁 （残留農薬研究所）
	エンドポイント別のデータ整理	井口泰泉 （横浜市立大学）
疫学分野におけるBPA関連文献の信頼性評価	文献等情報の妥当性の検討	祖父江友孝 （大阪大学）
	ヒトへの健康影響に関する証拠の信頼度の検討	八谷寛 （名古屋大学）
最新の動物実験結果に基づく提言の取りまとめ	BPAリスク評価への提言	青山博昭 （残留農薬研究所） 井口泰泉 （横浜市立大学）

4 倫理面への配慮について

本研究では、文献調査、文献の信頼性評価基準の設定、信頼できる文献の選定、及びBPAのリスク評価に資する文献情報の抽出が主な業務であり、研究対象に対する倫理的な問題は発生しないと想定される。また、一般財団法人残留農薬研究所には2名の内部委員（常務理事及び業務執行理事）と1名の外部委員からなる利益相反委員会が、横浜市立大学には学内規定に沿った利益相反委員会がそれぞれ設置されており、主任研究者及び分担研究者（所属機関及び家族を含む）のいずれにも、BPAまたはBPAが残留する可能性のある樹脂製品を製造・販売する会社あるいは関連団体から資金の提供を受けておらず、開示すべき利益相反はない。

Ⅱ 研究内容及び成果等

1 研究項目：最新のBPA関連文献の収集

(1) 個別課題：文献収集とデータベースの構築

(青山博昭(残留農薬研究所)、井口泰泉(横浜市立大学))

食品安全委員会が令和元年度に実施した調査事業では、約280文献を収集して、概要が取りまとめられた。本研究では、引き続き文献検索を進めた結果、約770文献を追加収集することができた。そこで、これらの作業で収集された合計1,052文献をデータベース化し、動物実験分野及び疫学分野の文献については、それぞれについて文献ごとに概要を記載して、信頼性評価の基礎資料として整備した。

2 研究項目：動物実験分野におけるBPA関連文献の信頼性評価と、信頼性が高いと判断されたデータの抽出

(1) 個別課題：文献一次選抜基準の設定と一次選抜の実施

(青山博昭(残留農薬研究所)、井口泰泉(横浜市立大学)、石井雄二(国立医薬品食品衛生研究所)、北條仁(残留農薬研究所))

信頼性評価に先立って、まずヒトへの外挿性に係る基準に沿って文献の妥当性(Relevancy)を評価して有用な文献を抽出することとし、以下の基準を設定した。

- 1) 文献から得られる情報に基づいてリスク評価を実施するためには、ビスフェノールA(BPA)を経口投与(強制経口投与、混餌投与または飲水投与)した実験であること
- 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)
- 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
- 4) BPAの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(Tolerable Daily Intake)設定時にPOD(Point of Departure)として採用されている5 mg/kg bw/day以下の用量(混餌投与または飲水投与実験にあつ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

次いで、協力研究者(石井雄二及び北條仁)の協力を得て、BPAの代謝あるいは体内動態を解析した結果を報告した文献を除く動物実験分野の文献約400報を上記(1)に示した基準に沿って評価し、信頼性を詳細に評価すべきと判断された文献147報を選抜した。

(2) 個別課題：文献信頼性評価基準の設定

(青山博昭(残留農薬研究所)、井口泰泉(横浜市立大学))

上記(1)で選抜された文献の信頼性を評価するため、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することとし、それらを別添資料表1に示す如く整理した。その際には、EFSAプロトコール(Bisphenol A(BPA) hazard assessment protocol (EFSA Supporting publication, 2017:EN-1354))やOHATハンドブック(Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration (Office of Health Assessment and Translation (OHAT), 2019))で提唱された信頼性評価の考え方(Risk of Bias Tool)も参考にした。

（３）個別課題：文献信頼性評価及び主要データの抽出

（石井雄二（国立医薬品食品衛生研究所）、北條仁（残留農薬研究所））

上記（１）で選抜された 147 文献について、（２）で設定された基準に沿ってそれらの信頼性を詳細に評価した。信頼性評価作業は、二段階（一段階目「研究体制」並びに「材料及び方法」、二段階目「結果」）に分けて実施した。まず、「研究体制」及び「材料及び方法」の 2 項目についての評価を実施して、結果を集計した。集計に当たっては、いずれか一方の評価者の評価結果において、（a）評定平均値が「3.0」以上であって個別の評定値として「1」と評価した項目がなかったこと、及び（b）危害分析を目的とした実験であるとみなし得ると評価したこと、の 2 条件を満たしていた場合に、信頼に足る文献と判断した。その結果、36 文献が抽出されたことから、これらについて引き続き「結果」の信頼性を評価することとした。これらの作業により、「結果」の項についても 2 名の評価者の評定平均値が「3.0」以上であった 14 文献を、信頼性が高いと評価した。また、いずれか一方の評価者が信頼性を認めた（評定平均値が「3.0」以上であった）7 文献については、担当者間で再度協議して、さらに 2 文献を信頼性が高いと判断した。

上記の信頼性評価により十分に信頼できると判断された合計 16 文献（別添資料表 2）を対象としてそれらの内容を精査し、対照群と BPA 投与群の間で統計学的に有意な差が検出されたエンドポイントをすべて抽出して整理した。その結果、3 文献（データベース上の文献番号：119、171 及び 794）では、いずれの検査項目にも BPA 投与の影響が検出されていなかった。また、残る 13 文献では何らかの指標に対照群と BPA 投与群の間で差が観察されていたものの、8 文献（文献番号：11、17、80、164、608、696、698 及び 729）については、報告されたそれらの結果（一般的な毒性指標とは言い難い、肝脂肪、血清アポプロテイン、nNOS 発現等の僅かな変化、エストロゲンに対する感受性の系統差の検出、高脂肪食あるいは発がん物質との併用により群間に生じた僅かな差の検出等）を毒性評価に用いることに疑問が残り、現時点では検出された対照群と BPA 投与群との差を悪影響と解釈することは困難であると結論された（別添資料表 3）。したがって、今後の BPA のリスク評価に有用な信頼性が高いデータを提供し得ると判断された文献は、5 報（文献番号：132、133、192、750 及び 776）に限定された。これらの文献は、5 mg/kg bw/day 未満の用量を含む様々な用量の BPA を母動物の妊娠期間（文献番号：192、750 及び 776）または 2 世代あるいは 3 世代にわたって交配前 8 または 10 週間と妊娠・哺育期間（文献番号：132 及び 133）に投与して、母動物と児動物への影響を最長 2 年間にわたって詳細に調べた結果を報告したものであった。これらの文献から抽出されたデータを、別添資料表 4 に示す。これらのうち、3 文献（文献番号：132、133 及び 192）では、50 mg/kg bw/day 以上の高用量群でのみ BPA 投与の影響が観察されており、非直線的な用量反応関係は認められていなかった。一方、残る 2 文献（文献番号：750 及び 776）はいずれもが米国において実施された BPA の低用量影響検証実験（CLARITY-BPA Study）の結果を報告したものであり、0.0025～25 mg/kg bw/day の範囲の用量で様々な指標に対照群との間で統計学的有意差が検出されていた。また、観察された結果をみると、それらの多くは用量反応関係を欠くものであった。

（４）個別課題：エンドポイント別のデータ整理

（井口泰泉（横浜市立大学））

上記（３）で、今後のリスク評価に有用で信頼性の高い情報を提供し得ると判断された 5 文献を対象に、対照群と BPA 投与群の間で統計学的に有意な差が検出されたすべてのエンドポイントについて、BPA の投与用量と検出された差との関係を示した総括表（別添資料表 5）を作成した。

3 研究項目：疫学分野における BPA 関連文献の信頼性評価

(1) 個別課題：文献等情報の妥当性の検討

(祖父江友孝(大阪大学)、八谷寛(名古屋大学))

信頼性評価に先立って、収集された文献数を詳細な評価が可能な数にまで絞り込むため、すべての疫学文献を対象として、エンドポイントの信頼度を評価した。すなわち、報告されたエンドポイントが以下に示す4つの分類のいずれに該当するかを判定し、1)、2) または3) に分類された文献を信頼性評価の対象として選抜した。

- 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
- 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
- 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
- 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

まず、上述の基準に沿って2名の評価者が収集された疫学文献423報の内容を検討し、両者が4)に分類した文献、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の計105文献を除外して、ヒトへの健康影響に関する証拠の信頼度を詳細に検討すべき文献318報を選抜した。

(2) 個別課題：信頼性基準の作成と信頼性評価の実施

(祖父江友孝(大阪大学)、八谷寛(名古屋大学))

次いで、EFSAのRisk of Bias Tool及びOHATハンドブックを参考に、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した(別添資料表6)。この信頼性評価基準には、先に実施した各論文をグループ分けするエンドポイントの種別も含めた。また、横断研究は信頼性評価の対象とはしなかったため、先に絞り込まれた318文献のうち、111文献を信頼性評価の対象から除外した。さらに、2名の評価者が検討を行い、信頼性評価基準(別添資料表6)の5(ばく露測定方法)と8(エンドポイント測定方法)の得点が3未満であった56文献を除外したところ、合計151報の文献が選抜された。

(3) 個別課題：ヒトへの健康影響に関する証拠の信頼度の検討

(祖父江友孝(大阪大学)、八谷寛(名古屋大学))

BPAによるヒトへの健康影響に関する証拠(エビデンス)の信頼度のランク付けをエンドポイント別(エンドポイントのクラスター別)に行うため、はじめにこれまでに選択された151の各論文を、その報告しているエンドポイントに基づきグループ化した。具体的には、EFSAが採用した分類に原則としてしたがって、各文献をエンドポイントのクラスターにグループ化した(別添資料表7及び8)。

ヒト健康影響に関する証拠の信頼度を検討するに当たっては、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との事実に基づいて、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行った(別添資料表9及び10)。その際には、男性妊孕性のエンドポイントクラスターをさらに男性不妊及び精液の質の2群に、女性妊孕性のエンドポイントクラスターを

さらにIVF（体外受精）結果あるいは妊娠までの期間及び卵巣機能の2群に分け、それぞれ証拠の信頼度のランク付けを実施した。

動物実験分野の文献調査からヒトにおける検討の必要性が考慮されたエンドポイントのクラスターは他にもあったが、これらのクラスターに含まれる疫学文献の数が不十分であったことから、今回は証拠の信頼度のランク付けの検討は実施しなかった。

上述の作業は、以下のAからDのステップから構成された。

- A) 評価対象とするエンドポイントクラスター（その中の群）を構成する文献について、コホート研究が60%以上の場合、そのエンドポイントクラスター（あるいは群）のInitial rating（初期評価）を中等度、それ以外は低いとした。
- B) 証拠の信頼度を低める（Downgrading）要因として、Risk of Bias（文献の信頼性評価が低い文献の割合）、Unexplained inconsistency（研究間の理由のつかない結果の不一致のある文献の割合）、Indirectness（代替指標、代替的对象集団での検討による間接的な知見を報告する文献、外的妥当性がない文献の割合）、Imprecision（推定された関連性指標の精度が低い文献の割合）を採用した。
- C) 証拠の信頼度を高める（Upgrading）要因として、Magnitude（強い関連性を報告する文献の割合）、Dose response（量反応関係があることを報告する文献の割合）、Residual confounding（残余交絡のある文献の割合）、Consistency（異なる研究デザイン・研究対象集団での結果の一致）を採用した。
- D) Downgrading、Upgradingの結果に基づき、初期評価を調整し、当該エンドポイントクラスター（あるいは群）の証拠の信頼度の最終評価とした。その際、具体的な証拠の内容（関連あり、関連なし）を付記した。

ステップB及びステップCでは、証拠の信頼度を低下または上昇させる要因とそれらの評価基準を、以下のように設定した。

証拠の信頼度のDowngradingとUpgradingの基準

Down-grading	(1) 文献の信頼性評価が低い（Risk of Bias：信頼性は、「ばく露測定」と「結果測定」に係る信頼性に基づいて評価する。「ばく露測定」または「結果測定」のいずれかが「2」点以下の時、信頼性が低いと考える）。それ以外の信頼性評価項目のうち、「集団の比較可能性」はDowngradingのindirectness、「対象者数」はDowngradingのImprecision、「交絡の制御」と「統計学的手法」はUpgradingのresidual confoundingと重複するため、文献の信頼性評価の低さを判定する要因とはしなかった。また、「エンドポイント脱落による除外」、「ばく露欠測による除外」、「ばく露指標の妥当性及び対象集団のばく露の変動範囲」、「結果報告」が低い文献はほとんどなかった。 ⊖⊖ 60%以上の文献の信頼性が低い場合 ⊖ 信頼性が低い文献が40%以上60%未満の時 ±0 信頼性が低い文献は40%未満
--------------	---

Down-grading	(2) 研究間の結果の不一致（Unexplained inconsistency：不一致の理由が既知の場合を除く）。層化分析が実施され、特定の層のみで結果が認められる場合、本項目の不一致文献に該当すると考えた。 ⊖⊖ 60%以上の文献で不一致が認められる場合 ⊖ 結果が不一致の文献数が40%以上60%未満の時 ±0 不一致の文献はあるが、その数が全体の40%未満の時
Down-grading	(3) 代替指標、代替の対象集団での検討による間接的な知見、外的妥当性のなさ（Indirectness：健康障害としての臨床的意義が不明確な結果変数を用いている、対象集団が結果を適用する集団と本質的に異なる、対照群の設定が妥当でない） ⊖⊖ 60%以上の文献で間接的な知見の提示 ⊖ 間接的な知見提示の文献数が40%以上60%未満の時 ±0 間接的な知見を提示した文献はあるが、その数が全体の40%未満の時
Down-grading	(4) 推定された関連性指標の信頼性が低い（Imprecision: サンプルサイズまたはエンドポイントの発生数が小さく、関連性指標であるオッズ比やリスク比の信頼区間が広いこと。オッズ比またはリスク比の信頼区間の下限と上限の比が10を超える場合に広いと判定する。またオッズ比やリスク比が示されていない研究においては、推定値の信頼区間が100以上である、サンプルサイズがコホート研究または横断研究で5,000未満、症例対照研究で100未満の場合、小さいと判定する。サンプルサイズの評価基準は信頼性評価の「2」点以下に相当する。） ⊖⊖ 60%以上の文献で関連性指標の信頼性が低い ⊖ 関連性指標の信頼性が低い文献数が40%以上60%未満の時 ±0 関連性指標の信頼性が低い文献はあるが、その数が全体の40%未満の時
Up-grading	(5) 関連性が強い（Magnitude: 関連性の強さを示す指標の推定値であるオッズ比またはリスク比の絶対値が2以上（または0.5以下）の時に強いと判定） ⊕⊕ 60%以上の文献で関連性が強い ⊕ 関連性が強い文献数が40%以上60%未満の時 ±0 関連性が強い文献はあるが、その数が全体の40%未満の時
Up-grading	(6) 量反応関係がある（Dose response: 量反応関係が示された場合、エビデンスの総合評価を高める）。単に連続量として扱った解析での統計学的有意性、相関係数のみの提示では量反応関係の評価が難しいため量反応関係ありとはしない。 ⊕⊕ 60%以上の文献で量反応関係が示されている。 ⊕ 量反応関係を示した文献が40%以上60%未満の時 ±0 量反応関係を示した文献はあるが、その数が全体の40%未満の時
Up-grading	(7) 制御された場合に関連性を強めるであろう残余交絡の存在（Residual confounding） ⊕⊕ 60%以上の文献で残余交絡がある。 ⊕ 残余交絡のある文献が40%以上60%未満の時 ±0 残余交絡のある文献はあるが、その数が全体の40%未満の時

Up- grading	(8) 異なる研究集団、研究デザインの研究間の結果の一致 (Consistency)	
	⊕⊕	60%以上の文献で結果の一致が示されている。
	⊕	結果が一致する文献が40%以上60%未満の時
	±0	結果が一致する文献はあるが、その数が全体の40%未満の時

本研究では、上述の (1) から (8) を一覧表示し、エンドポイントのクラスターごとにBPAと当該エンドポイントのクラスターの関連性の信頼性を以下の如く判定した。

- 信頼度は高い (High certainty of evidence)
- 信頼度は中等度 (Moderate certainty of evidence)
- 信頼度は低い (Low certainty of evidence)

解析の結果、男性不妊、女性のIVF結果及び妊娠までの期間とBPAばく露との関連性は認められない (健康影響はない) という結果の証拠の信頼度は、中等度と判断された。一方、BPAばく露と精液の質または卵巣機能には関連性が認められたが、その証拠の信頼度は低いと判断された。

5 研究項目：最新の動物実験結果に基づく提言の取りまとめ

(1) 個別課題：BPA リスク評価への提言

(青山博昭 (残留農薬研究所)、井口泰泉 (横浜市立大学))

本研究で取り組んだ文献情報の収集とそれらの整理は、直接 BPA のリスク評価を目的としたものではなく、後に実施されるリスク評価に用いることができる信頼性の高いデータを使いやすい形式で提供すると共に、収集した文献情報がリスク評価のどの場面でどのように活用できるかを提言することを目的としたものであった。このため、BPA のリスク評価に際して常に問題となる低用量影響 (従来のリスク評価で NOAEL とされた 5 mg/kg bw/day 以下の用量域における何らかの生物学的変動) に着目して、それらが一望できる総括表 (別添資料表 5) を作成した。

今回の文献調査により、慢性毒性試験、発がん性試験、発生毒性試験、生殖毒性試験及び発達神経毒性試験を含む一般的な毒性試験で得られるエンドポイント (動物の体重、腫瘍性及び非腫瘍性病変の発生頻度、生殖能力に関わる各種エンドポイント、胎児発生に及ぼす影響及び発達神経毒性を評価するための検査指標等) に関しては、信頼性が担保されるすべての文献 (16 文献) を精査しても、一部の文献で報告された背景データの範囲内と考えられる変動を除き、5 mg/kg bw/day 以下の用量では BPA 投与の影響は検出されていないことが明らかとなった。したがって、今後のリスク評価に当たっても、これらの事実を念頭に議論を進めることができると考えられる。すなわち、既知の毒性影響については、これまでに得られている結論 (一般的な毒性指標を検討する限り、最も低い NOAEL は 5 mg/kg bw/day と判断する) を疑う余地はほとんどないと考えられる。

一方、通常の毒性試験では検査や観察が実施されない種々の観察項目については、比較的信頼性が高いと判断された文献においても、様々なエンドポイント (例えば、肝脂肪、血清アポプロテイン、nNOS 発現等) に 5 mg/kg bw/day 以下の用量域で対照群との有意な差が検出されていた。しかし、それらは、(1) 1 群当たりの観察動物数が、不足とまでは言えずとも必ずしも十分ではない実験で得られたデータ、(2) 毒性影響 (Adverse Outcome) であるとのコンセンサスが得られていないエンドポイントで観察された変化、(3) 過去に信頼できる解析がなく、正常範囲が不明なエンドポイントに観察された変動、のいずれかに該当するものがほとんどであった。

今後のリスク評価において、低用量域 (5 mg/kg bw/day 以下の投与群) で観察された毒性学的意義や再現性の有無が不明な変化をも含めて BPA のリスクを総合的に検討するのであれば、対照群との間

で有意な差が検出されたすべてのエンドポイントについて、(1) 実験系の信頼度を詳細に検討すること、(2) 同じエンドポイントを評価した他の文献から得られる情報に照らしてその再現性を吟味すること、(3) 作用機序を推定し、Adverse Outcome Pathway (AOP) 上のどこに位置するエンドポイントであるか、関連するエンドポイントにも同様の変化が生じているか、当該エンドポイントの正常範囲はどの程度であるか等を確認して、悪影響 (Adverse Outcome) であるか否かを正しく判定することが必要であると考えられる。また、作用機序が推定できないエンドポイントについては、そのような変化が BPA の投与以外の要因により引き起こされた可能性を十分に検討することが必要であると考えられる。

6 研究全体の成果、考察及び結論

本研究では、BPA のリスク評価に備えて関連文献を収集し、ヒト研究及び動物試験のそれぞれについて得られた情報の信頼度を評価するための統一的な基準を設定して、これらの文献から BPA のリスク評価に用いることができると考えられる信頼性の高い情報を抽出した。また、動物分野の研究から得られた情報については、それらの情報を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検討すると共に、低用量影響を含む BPA のリスクを評価する際に考慮すべき事項を整理した。さらに、疫学分野の文献についても、それらの信頼性を評価すると共に可能な限り情報を抽出して、現時点で得られる情報とそれらの信頼度を評価した。

動物実験分野の文献評価では、低用量域で観察されたとされる変化の多くについて、信頼性が高いと判断された文献から抽出したデータであっても毒性指標としての適切性や結果の再現性に疑問が残る、今後に実施される BPA のリスク評価時に参照可能なデータは極めて限定されることが明らかとなった。また、それらの多くがやや特殊な (これまで毒性指標として用いられてこなかった) 指標に観察されたものであったため、これらの所見に関する背景データの蓄積もなく、作用機序を推定することも再現性を検討することも困難であった。毒性学的意義や再現性に疑問が残るこれらの変化については、リスク評価に先立って追加試験を実施することにより、BPA の低用量影響に関する知見をさらに深める必要があるかもしれない。また、米国で実施された CLARITY-BPA Study に関しては、大規模な動物実験で得られたサンプルの一部を用いて特定のエンドポイントを解析した研究者が自身の解析結果を個別に取りまとめた論文を公表し続けているので、今後もそれらの動向を注視する必要がある。

疫学分野の文献評価では、ヒトの生殖に及ぼす影響について、男性不妊、女性の IVF の結果及び妊娠までの期間といった指標に BPA ばく露との関連性は認められない (ヒトの生殖に対する明らかな影響はない) との文献情報が確認され、それらの証拠の信頼度は中等度であると判断された。一方、今回の解析により BPA ばく露と精液の質または卵巣機能には関連性が認められたが、その証拠の信頼度は低いと判断された。これらの情報は、後に実施されるリスク評価の際に、動物実験の結果を補完することができると考えられる。しかし、疫学研究ではばく露量を正確に定量することができないため、疫学分野の研究成果から低用量影響評価に有用な情報を抽出することは困難であると考えられる。今後は、他のエンドポイントに関するクラスターについても証拠の信頼度のランク付けを行うと共に、それらのクラスターごとに証拠の信頼度のランク付けに資するようなメタアナリシス (研究間の異質性や出版バイアスの評価、統合効果量の推定などを含む) を実施することが望まれる。また、分析 (メタアナリシス) の精度を高めるためには、疫学研究におけるばく露やエンドポイントの標準化が必要であると考えられる。

Ⅲ 本研究を基にした論文等

- 1 本研究を基にした論文と掲載された雑誌名のリスト
なし
- 2 本研究を基にした学会発表の実績
なし
- 3 特許権等の出願・申請等の状況
なし
- 4 プログラムの著作物及びデータベースの著作物
なし
- 5 その他（各種受賞、プレスリリース等）
なし

IV 研究開始時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1 達成目標の自己評価

達成目標	評価結果	自己評価コメント
(1) BPA のリスク評価に向けて、有用性を評価すべき最大約800文献を対象として可能な限りこれらの文献を収集し、内容に応じて体内動態調査、毒性評価、ばく露量評価、及び疫学調査の4分野に整理する。	5	ほぼ予定通りに文献を収集し終え、これらを整理してデータベース化することができた。
(2) 動物実験分野及び疫学分野の文献について、それらの信頼度を評価する適切な基準を設定し、BPA のリスク評価に用いることができる信頼性の高い文献を選抜する。	5	2分野の文献を対象に、それらの信頼性を評価するための基準を設定し、信頼性の高い文献を抽出した。
(3) BPA のリスク評価に資するよう、選抜された文献からデータを抽出してそれらをエンドポイント別に整理し、これらの文献の適切な参照範囲とその用途を提言する。	3	信頼性が高いと判断された実験動物分野の文献からデータを抽出し、エンドポイント毎に整理した。また、疫学分野の文献については、生殖関連のエンドポイントについて情報の信頼度を評価した。しかし、BPA の低用量影響に関する懸念をすべて解消することはできず、リスク評価に当たって検討すべき事項を提言するに止まった。

注) 評価結果欄は「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

2 研究全体の自己評価

項目	評価結果	自己評価コメント
(1) 研究目標の達成度	4	BPA の低用量影響に関する懸念を払拭することはできなかったが、議論の方向性に関する提言を示すことはできたと考える。
(2) 研究成果の有用性	4	今後に実施されるBPAのリスク評価に当たり、参照すべき信頼性の高いデータを整理して提示することができた。
総合コメント これまでに公表された文献を整理し、信頼性が高いと考えられるデータを抽出して整理することができた。また、リスク評価に当たって考慮すべき点を提示した。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。

本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。全ての権利は、食品安全委員会に帰属します。