

## PFAS 評価書の構成イメージ（案）

1

2

・評価書に記載する各項目の構成、記載内容について、現時点でのイメージを記載させていただきますので、コメント・ご意見等をいただければと思います。

・特に下記につきましては、ご意見をいただければと思います。

①分子種（PFOS、PFOA、PFHxS）ごとに章を分けるか、分野ごとにまとめて記載するか

②分野名・分野の分類：例）コレステロールについては「代謝」でよいか（ADMEの「代謝」と混同するのではないか）、心血管と合わせて循環器として記載するか、等

③分野の記載順

【                    コメント】

(1)「肝臓」は代謝面を評価したのではなく、肝細胞傷害（肝細胞の崩壊）を中心に検討されているので、「代謝：肝臓」ではなく、腎臓と同様の独立したカテゴリーにしてください。分類上（発生学的に）肝臓は消化器になります（消化器は「消化管」と「肝胆膵」に分けられます。

(2) 代謝は、脂質代謝、糖代謝、窒素代謝、核酸代謝（尿酸）、電解質（ナトリウム、カルシウム・リン）代謝、微量元素代謝（亜鉛、マンガンなど）、酸塩基平衡ぐらいに分類できます。

(3) 肝臓は、タンパクの合成、グリコーゲンの合成・貯蔵、解毒、胆汁生成（消化補助）など多様な働きをするので、「代謝」に含めるのは無理があります。(4)「内分泌」と「代謝」は文献評価が終わって整理するときに統合してください。糖代謝が2箇所に分かれてしまっています。内分泌は甲状腺、副腎、副甲状腺などホルモンの視点、代謝は糖、脂質、核酸（尿酸）など循環する栄養物質の視点です。糖尿病は、インスリンやグルカゴンから論じれば内分泌、甲状腺もエネルギー代謝から考えれば代謝の問題になります。

【                    コメント】

EPA 2023、EFSA 2020 の評価書を確認いたしました。項目立て・知見の選定・POD 導出過程が両者夫々であり、食安評価書の構成は、ご提示されたイメージ案の通りで概ねよろしいのでは（わかりやすいと思います）。

章を分子種ごとに分けるか、分野ごとにまとめて記載するかは、全体の分量（取りあげる文献数）にも寄りますが、要点を絞ってまとめるなら後者の方が読みやすいかと思いました。

3

4

1 I. 背景・評価の経緯

「調査事業で収集・選定した文献情報を踏まえ、海外の各機関の評価において POD 算出に用いられた文献を中心に評価を行った。」旨の記載を予定しています。

2

3 II. 評価対象物質の概要

4

5 III. 安全性に係る知見の概要

4月の作業依頼時にお送りした案から構成を変更しています。

6 1. 用量－反応評価

ADME、PB-PK モデル等についての記載を予定しています。

7

8 2. 免疫

分野ごとの項目では、以下のような構成を想定しています。

- ・ POD に関連する「実験動物」「疫学」に関する文献情報
- ・ POD の算出に用いられたもの以外に重要と思われる文献情報
- ・ 海外評価機関（EPA、EFSA、その他）における評価の概要
- ・ WG における評価

9

10 (1) 文献概要

「実験動物」「疫学」について、海外で POD の算出に用いられた文献を中心に、文献の概要を記載しています。

11 実験動物に関しては以下の報告がある。

12 PFOA（アンモニウム塩）を C57BL/6J マウスに 10～15 日間強制経口投  
13 与した結果、IgM 合成が用量依存的に減少した。一方、IgG の抗体価は、あ  
14 まり影響を受けなかった。2 次多項式モデルを用いて、BMD は 3.06 mg/kg  
15 体重/日、BMDL は 1.75 mg/kg 体重/日と求められた（Dewitt et al 2008）。

16 PFOS（カリウム塩）を C57BL/6 マウスの妊娠 1～17 日に強制経口投与し  
17 たところ、TH2 サイトカイン（IL-4）が過剰となる TH1/TH2 型サイトカイ  
18 ンのアンバランスが雄の仔マウスにのみ認められた。テストステロンを介し  
19 た内分泌機能は、PFOS によって誘発される TH1/TH2 の不均衡に関与して  
20 いる可能性があり、これらの欠損は、若齢及び成体マウスの両方で検出可能  
21 で、雌よりも雄に影響を及ぼす可能性があることがわかった（Zhong et al  
22 2016）。

1 直鎖 APFO (PFOS アンモニウム塩) を CD ラット及び CD-1 マウスに 29  
2 日間強制経口投与したところ、ラットでは血清コルチコステロン濃度が増加  
3 する全身毒性を示した。マウスでは、血清コルチコステロンの増加、末梢血  
4 好中球、単球、リンパ球絶対数の減少が認められ、著しい全身毒性とストレ  
5 スが観察された。一方、免疫関連所見 (IgM 抗体産生の減少、脾臓及び胸腺  
6 の重量並びに細胞数の減少、リンパ組織の減少、萎縮等) は、全身毒性及び  
7 ストレスに対する二次反応であると考えられた。(Loveless et al. 2008)。

8 PFOS を 6~8 週齢の Sprague-Dawley ラットに 28 日間強制経口投与した  
9 ところ、脾臓の髄外造血が観察され、BMD (BMDL) が算出されている  
10 (NTP 2019)。

11  
12 疫学に関する報告によると、フェロー諸島で行われた前向き出生コホート  
13 研究において、Grandjean ら (2012) では、妊婦及び子供の 5 歳時の血清  
14 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、及び PFDA 濃度と破傷風及びジフテリア  
15 の抗体価の低下、Grandjean ら (2017a) では、子供の 7 歳時及び 13 歳時  
16 の血清 PFOS、PFOA、PFNA、及び PFDA 濃度とジフテリアの抗体価の低  
17 下、Grandjean ら (2017b) では、子供の出生時、18 か月時及び 60 か月時  
18 の血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、及び PFDA 濃度と 5 歳時の破傷風  
19 及びジフテリアの抗体価の低下に関連がみられたとされている。また、これ  
20 らの研究の結果から、5 歳時及び 7 歳時の BMD (BMDL) が算出されてい  
21 る (Budtz-Jørgensen and Grandjean (2018))。

22  
23 ドイツの 1 歳児を対象とした横断研究 (Abraham ら (2020)) において、  
24 血清 PFOS 及び PFOA 濃度とインフルエンザ、破傷風及びジフテリアの抗  
25 体価の低下に関連がみられたとされている。グリーンランドの 7~12 歳の子  
26 供を対象とした横断研究 (Timmerman ら (2021)) において、血清 PFOS  
27 及び PFHxS 濃度とジフテリアの抗体価の低下、血清 PFOS、PFHxS、  
28 PFNA 及び PFDA 濃度の上昇とジフテリアから保護されない確率の上昇に関  
29 連がみられたとされている。

POD の算出に用いられたもの以外に重要と思われる文献情報の記載を予定しています。

1 また、免疫に関連する報告としては、抗体価の低下のほか、・・・(〇〇ら  
2 (20xx))、・・・(〇〇ら (20xx)) 等において血清 PFOS 濃度との関連性が  
3 示唆されている。上記以外にも、・・・との関連性が示唆されている。

## 4 5 (2) 国際機関

海外評価機関における評価の概要を記載しています。

6 EPA は、2021 年の評価 (Draft) において、Grandjean ら (2012、  
7 2017a、2017b) 及び Jørgensen and Grandjean (2018) から、PFOS につ  
8 いては子供の血清抗ジフテリア抗体濃度の低下の BMDL を算出し、RfD を  
9  $7.9 \times 10^{-9}$  mg/kg 体重/日、PFOA については子供の血清抗破傷風抗体濃度の  
10 低下の BMDL を算出し、RfD を  $1.5 \times 10^{-9}$  mg/kg 体重/日と設定している。

11 その後、2023 年の評価 (Draft) において、BMR の変更 (2021 年 : 5%、  
12 2023 年 : 1/2 SD) により POD (mg/L) が変更され、また、薬物動態パラメ  
13 ータの追加 (半減期及び分布容積) により POD (mg/L) から POD<sub>HED</sub>  
14 (mg/kg 体重/日) への換算も変更された。その結果、PFOS では  
15 Jørgensen and Grandjean (2018) から子供の血清抗ジフテリア及び血清抗  
16 破傷風抗体濃度の低下の POD<sub>HED</sub> をそれぞれ  $1.83 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、  
17  $2.71 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日としている。これら二つの POD<sub>HED</sub> に基づき、  
18 RfD を  $2 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日と設定している。PFOA では POD<sub>HED</sub> を  
19 Jørgensen and Grandjean (2018) による子供の血清抗ジフテリア及び血清  
20 抗破傷風抗体濃度の低下からそれぞれ  $2.92 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日、 $3.05 \times 10^{-7}$   
21 mg/kg 体重/日、これら二つの POD<sub>HED</sub> に基づき、RfD を  $3 \times 10^{-8}$  mg/kg 体  
22 重/日と設定している。

23  
24 EFSA は、2018 年の評価において、Grandjean ら (2012) から、PFOS  
25 の子供への影響としてワクチン接種による抗体濃度の低下の BMDL を算出  
26 し、成人の血清総コレステロール値の増加と合わせて、TWI を 13 ng/kg 体  
27 重/週と設定している。その後、2020 年の評価において、Abraham ら  
28 (2020) から、ワクチン接種に対する免疫系の反応の低下の BMDL を算出  
29 し、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の合計として TWI を 4.4 ng/kg 体  
30 重/週と設定している。

31

1 FSANZ は、2021 年の評価において、PFAS の血中濃度とワクチン反応低  
2 下については、エビデンスの不確実性と限界に基づいて、免疫調節は PFAS  
3 の定量的リスク評価における critical endpoint として適切であるとは考えら  
4 れないとしている。

5  
6 

|                       |
|-----------------------|
| WG における評価の記載を予定しています。 |
|-----------------------|

7 これらを踏まえ、PFOS による免疫への影響については、子供のジフテリ  
8 アワクチン接種後の抗体価の低下につながるおそれがあり、血清中濃度の  
9  $POD_{HED}$  は・・・であると考えられた。ただし、POD の算出に用いられた  
10  $BMDL$  については、EPA 及び EFSA において算出方法が異なっており、そ  
11 の妥当性については・・・であると考えられた。

### 12 3. 生殖・発生

#### 13 (1) 文献概要

14 実験動物に関しては、以下の報告がされている。

15 PFOA を C57BL/6/Bkl 雌マウスに交配 1 日目から経口投与し、仔ラット  
16 が 13 か月、17 か月になるまで投与した。ばく露群の平均体重は、対照群に  
17 比べて有意に高く、大腿骨骨膜面積増大、脛骨ミネラル密度の減少が観察さ  
18 れた。PFOA は、子宮内ばく露及び授乳期ばく露において骨に蓄積のうえ、  
19 老年期まで骨に存在し、骨細胞への影響を介して、直接的又は間接的に骨の  
20 恒常性に影響を与えることが確認された (Koskela et al. 2016)。

21 PFOA (アンモニウム塩) を CD-1 雌 (妊娠) マウスに、妊娠 1~17/18 日  
22 まで強制経口投与した。最小容量で母動物に肝臓絶対重量増加、胎児に頭蓋  
23 骨骨化遅延、泉門拡張、後肢/前肢指骨骨化減少、新生児に包皮分離の早期化  
24 が観察された。試験全体の最小影響 (母体の肝臓重量増加) に関する  
25  $BMD_5$ 、 $BMDL_5$  はそれぞれ 0.20 mg/kg 体重/日、0.17 mg/kg 体重/日であっ  
26 た。発生毒性の最小影響 (後肢指骨の骨化減少) に関する  $BMD_5$ 、 $BMDL_5$   
27 はそれぞれ 0.958 mg/kg 体重/日、0.616 mg/kg 体重/日であった (Lau et al.  
28 2006)。

29 PFOA を妊娠中の Kunming マウスに、妊娠 0~17 日まで強制経口投与し  
30 たところ、仔動物の離乳時の生存数の有意な減少、精巢の損傷、生殖ホルモ  
31 ンのかく乱、精巢の  $Dlk1$ - $Dio3$  インプリンテッドクラスターの mRNA 発現  
32 減少が観察された (Song et al. 2018)。

1 PFOA を妊娠中の Kunming マウスに、妊娠 1~17 日まで飲水投与したと  
2 ころ、用量依存的なアポトーシス子宮細胞数増加が観察された。PFOA は子  
3 宮細胞の Fas、FasL、Bax、Bcl-2、Caspase-3 の発現を制御することによ  
4 り、子宮細胞のアポトーシスを促進し、胚の発育遅延や流産につながること  
5 が示唆された (Li et al. 2018)。

6 PFOA (アンモニウム塩) を CD-1 マウスに、妊娠 1~17 日まで強制経口  
7 投与したところ、仔動物の相対肝重量の有意な増加が観察された他、全ての  
8 仔動物の乳腺上皮の著しい成長阻害が観察された。乳腺組織への影響は、系  
9 統特異的である可能性があるものの、肝臓重量への影響よりも低用量で発生  
10 した (Macon et al. 2011)。

11 PFOA (アンモニウム塩) を CD-1 マウス及び C57Bl/6 マウスに、妊娠 1  
12 ~17 日まで強制経口投与したところ、両系統の雌の仔動物に著しい乳腺発達  
13 の遅れが用量依存的に認められた。雌の血清ホルモン濃度と思春期開始時期  
14 に関しては、いずれの系統においても、影響はみられなかった (Tucker et  
15 al. 2015)。

16 PFOA (アンモニウム塩) を CD-1 マウスに、妊娠 1~17 日まで強制経口  
17 投与し、出産後も親動物及びその F1 及び F2 マウスに、PFOA を継続的に飲  
18 水投与した。その結果、F1 マウスに泌乳形態低下、乳腺発達低下、F2 マウ  
19 スに離乳期以降の著名な乳腺分化遅延が観察された。PFOA は、3 世代にお  
20 たって、乳腺の発達及び/又は泌乳分化の遅延を誘発すること、人間の汚染  
21 水源とほぼ同じ低濃度の PFOA を含有する飲料水での慢性的なばく露は、マ  
22 ウスの乳腺形態学的発達を変化させるのに十分であることが示された  
23 (White et al. 2011)。

24  
25 PFOS (カリウム塩) の 2 世代生殖毒性試験及び交差交配試験を SD 雌雄  
26 ラットを用いて行った。2 世代生殖毒性試験では、母動物において妊娠期間  
27 の短縮、分娩児数に対する着床部位数の比率の低下、死産児を持つ母親数の  
28 増加、分娩後 4 日以内に全児死亡した母親 20 例 (100%) が観察され、  
29 NOAEL は 1.6 mg/kg 体重/日とされた。仔動物では、体重低値、体重増加抑  
30 制、生存率の低下、哺育率の低下が観察され、NOAEL は 0.4 mg/kg/日とさ  
31 れた。交差交配試験では、PFOS への子宮内ばく露が必然的に生後の児の死  
32 亡率に寄与すること、出生前と出生後の PFOS ばく露は児の毒性に関して相  
33 加的に作用することが示唆された (Luebker et al 2005a)。

1 PFOS (カリウム塩) を SD 雌雄ラットに強制経口投与したところ、妊娠  
2 期間の短縮と新生児死亡率に相関が観察された。発生毒性の最小影響に関す  
3 る BMD<sub>5</sub> 及び BMDL<sub>5</sub> は妊娠期間の短縮で 0.39 mg/kg 体重/日、0.27 mg/kg  
4 体重/日、出生児の生存率低下で 1.06 mg/kg 体重/日、0.89 mg/kg 体重/日  
5 あった (Leubker et al 2005b)。

6 PFOS (カリウム塩) を CD-1 マウスに妊娠 11~16 日まで強制経口投与し  
7 たところ、胎盤の病理組織学的変化と内分泌機能障害が観察され、最終的に  
8 マウスの胎児成長遅延につながる可能性があることが示唆された (Lee et al  
9 2015)。

10  
11 疫学に関する報告によると、スウェーデンの前向き出生コホート研究  
12 (Wikström ら (2020)) において、妊婦の血清 PFOS、PFOA 及び PFDA  
13 濃度と出生時体重の減少に関連がみられたとされている。層別解析では、女  
14 児のみに有意であり、女兒のみでは PFUnDA とも関連があった。また、血  
15 清 PFOS 濃度と SGA 児増加とも関連がみられ、こちらも女兒のみに有意で  
16 あり、女兒のみでは PFOA とも関連があった。

17  
18 米国の前向き出生コホート研究 (Starling ら (2017)) において、妊婦の  
19 血清 PFOS、PFOA 及び PFNA 濃度と出生時体重の減少に関連がみられたと  
20 されている。また、血清 PFOA、PFNA、及び PFHxS 濃度と出生時の肥満  
21 の割合に負の関連がみられ、母親の空腹時血糖値と相関がみられたとされて  
22 いる。

23 米国の前向き出生コホート研究 (Sagiv ら (2018)) において、妊婦の血清  
24 PFOS 及び PFNA 濃度と妊娠期間に対する出生時体重の z スコア (birth  
25 weight-for gestational age z scores) の減少に関連がみられたとされてい  
26 る。また、血清 PFOS 濃度と妊娠期間に負の関連がみられ、早産のオッズ比  
27 が上昇したとされている。

28 米国の C8 Health Project に参加した妊婦を対象に行った研究 (Darrow ら  
29 (2013)) において、妊婦の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と早産との関連はみ  
30 られなかった。一方で、妊娠高血圧のオッズ比上昇がみられ、また、採血後  
31 の妊婦に限った解析では、満期産で生まれた子供の出生時体重の減少に関連  
32 がみられたとされている。

33

1 中国の前向き出生コホート研究 (Chu ら (2020)) において、妊婦の血清  
2 PFOS、PFOS の代替物質として使用されている 6:2 CI-PFESA、8:2 CI-  
3 PFESA、及び PFOA 濃度と出生時体重の減少に関連がみられたとされてい  
4 る。また、血清 PFOS 及び 6:2 CI-PFESA 濃度増加による早産のオッズ比が  
5 上昇したとされている。

6 中国の前向き出生コホート研究 (Yao ら (2021)) において、妊婦の血清  
7 PFOA 濃度と臍帯血中のエストラジオール値、血清 PFUA 濃度と臍帯血中の  
8 テストステロン値、血清 PFOA、PFOS、PFNA、及び PFDA 濃度と P450  
9 アロマトラーゼ値に正の関連がみられたとされている。一方で、出生時体重と  
10 の関連はみられなかった。父親の血清 PFAS 濃度との関連はみられなかつ  
11 た。

12  
13 オランダの前向き出生コホート研究 (Govarts ら (2016)) において、臍  
14 帯血漿中 PFOS 及び PFOA 濃度と出生時体重との関連はみられなかった。  
15 重金属等との複合ばく露の解析では、PFOS が女兒の出生時体重に影響を及  
16 ぼすと考えられた。

## 17 18 (2) 国際機関

19 EPA は、2016 年の評価において、Luebker ら (2005a) から、PFOS に  
20 ついて、2 世代生殖・発生毒性試験での児動物における体重減少の NOAEL  
21 からヒト等価用量 (HED) に換算し、RfD を 20 ng/kg 体重/日と設定し、  
22 PFOA について、マウス発生毒性試験での胎児の前肢近位指節骨の骨化部位  
23 数の減少や雄の出生児の性成熟促進の LOAEL から HED に換算し、RfD を  
24 20 ng/kg 体重/日と設定している。その後、2023 年の評価 (Draft) におい  
25 て、PFOS 及び PFOA について、疫学研究 (Wikstrom ら (2020)) から出  
26 生時体重減少の BMDL を算出し、RfD をそれぞれ  $1 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日及  
27 び  $3 \times 10^{-8}$  mg/kg 体重/日としている。

28  
29 ATSDR は、2021 年の評価において、Luebker ら (2005a) から、PFOS  
30 について、2 世代生殖・発生毒性試験における児動物の開眼遅延と体重減少  
31 に基づく NOAEL から HED に換算し、Minimal Risk Levels (MRL) を  $2$   
32  $\times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、Koskela ら (2016) から、PFOA について、マウス  
33 発生毒性試験における骨格への影響に基づく NOAEL から HED に換算し、

1 MRLを $3 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、Butenhoffら(2009)から、PFHxSにつ  
2 いて、ラット生殖・発生毒性試験における甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成に基  
3 づくNOAELからHEDに換算し、MRLを $2 \times 10^{-5}$  mg/kg 体重/日としてい  
4 る。

5  
6 FSANZは、2017年の評価において、Luebkerら(2005a)から、PFOS  
7 について、ラット2世代生殖・発生毒性試験における児動物の体重増加抑制  
8 に基づくNOAELからTDIを20 ng/kg 体重/日、Lauら(2006)から、  
9 PFOAについて、マウス発生毒性試験における児動物の成長遅延に基づく  
10 NOAELからTDIを160 ng/kg 体重/日としている。なお、PFHxSについて  
11 は、TDI算出のための十分な情報はないが、PFOSのTDIは十分に公衆衛生  
12 を保護すると考えられるとしている。

#### 13 14 4. 代謝(コレステロール) ※EPAでは心血管に分類

##### 15 (1) 文献概要

16 疫学に関する報告によると、米国の国民健康栄養調査(NHANES)に  
17 2003~2004年に登録されたデータを用いて行われた横断研究(Nelsonら  
18 (2010))において、20~80歳の成人(860名)について回帰分析を行った  
19 結果、血清PFOS、PFOA及びPFNA濃度と総コレステロール及び非HDL  
20 コレステロールの濃度に正の相関がみられたとの報告がなされている。一方  
21 で、血清PFHxS濃度については、総コレステロール濃度及び非HDLコレ  
22 ステロールとの間に負の相関がみられたとされている。また、NHANESに  
23 2003~2014年に登録されたデータを用いて行われた横断研究(Dongら  
24 (2019))においても、20~80歳の成人(8,948名)について5種のPFAS  
25 と3種のコレステロール項目の組み合わせにおける相関分析を行った結果、  
26 血清PFOS、PFOA及びPFNA濃度と総コレステロール濃度、及び血清  
27 PFNA濃度とLDLコレステロール濃度の間に正の相関がみられたとの報告  
28 がなされている。

29 米国オハイオ州及びウェストバージニア州の水汚染地域(水中のPFOA濃  
30 度が0.05 ng/mL以上)を対象として2005~2006年に行われた横断研究

31 (Steenlandら(2009))では、調査地域に少なくとも1年以上居住、勤務  
32 又は通学していた18歳以上の成人(46,294名)について、線形回帰による  
33 解析の結果、血清PFOS及びPFOA濃度と総コレステロール濃度、LDLコ

1 レステロール濃度、総コレステロール濃度/HDL コレステロール比及び非  
2 HDL コレステロール濃度の中にそれぞれ正の相関がみられたとの報告がなさ  
3 れている。

4 Lin ら (2019) は、米国の糖尿病予防プログラムのアウトカム研究  
5 (DPPOS) で行われた、2 型糖尿病及び高脂血症を発症するリスクが高い  
6 25 歳以上の成人を対象に、1996～1999 年に採取された血液サンプル及び血  
7 漿中コレステロール濃度データを用いて横断研究を実施した。Lin らは、調査  
8 参加者 (888 名) のベースライン時の血漿中の PFAS 濃度及びコレステロー  
9 ル濃度について潜在的な交絡因子を調整した多変量線形回帰を行った結果、  
10 血漿 PFOA 濃度と総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロー  
11 ル及び VLDL コレステロールの濃度、血漿 PFOS 濃度とトリグリセリド及  
12 び VLDL コレステロール濃度、並びに血漿 PFNA 濃度と総コレステロール  
13 及び LDL コレステロール濃度の中に正の横断的関連性がみられたと報告し  
14 ている。

15 デンマークの食事、がん及び健康 (DCH) コホート研究において 1993～  
16 1997 年に採取された血液を用いて行われた横断研究 (Eriksen ら (2013))  
17 では、中年層 (50～65 歳、753 名) について一般線形モデルによる解析の結  
18 果、血漿 PFOS 及び PFOA 濃度と血中総コレステロール濃度の中に統計学  
19 的に有意な正の相関がみられたとの報告がなされている。

## 20 21 (2) 国際機関

22 EPA は、2023 年の評価 (Draft) において、Dong ら (2019) の報告から  
23 PFOS の血清中総コレステロールの上昇に関する BMDL を算出し、ヒト等  
24 価用量 (HED) における  $POD_{HED}$  を  $1.20 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日としている。  
25 また、同報告から PFOA についても BMLD を算出し、 $POD_{HED}$  を  $2.75 \times 10^{-7}$   
26 mg/kg 体重/日としている。

27  
28 EFSA は、2018 年の評価において、Steenland ら (2009)、Eriksen ら  
29 (2013) 及び Nelson ら (2010) の報告から、PFOS の成人における血清中  
30 総コレステロール上昇の BMLD を算出し、TWI を 13 ng/kg 体重/週として  
31 いる。また、Steenland ら (2009) 及び Eriksen ら (2013) の報告から、  
32 PFOA の血清中総コレステロール上昇の BMLD を算出し、TWI を 6 ng/kg  
33 体重/週としている。2020 年の評価においては、PFOS 又は PFOA による血

1 清中コレステロールへの影響の因果関係は、腸肝循環による血清コレステロ  
2 ール値への影響を考慮の結果、不確実性が増大した、として TWI のエンドポ  
3 イントとはしないとしている。

## 4 5 5. 肝臓

### 6 (1) 文献概要

7 実験動物に関しては以下の報告がある。

8 PFOA (アンモニウム塩) を SD 雄ラットに 13 週間経口混餌投与したとこ  
9 ろ、肝パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の増加 (用量相関性、回復性)、  
10 肝臓重量増加 (4 週のみ)、肝細胞肥大、肝臓絶対/相対重量増加が観察され  
11 た (Perkins et al. 2004)。

12  
13 PFHxS (カリウム塩) を SD ラットに雄は 44 日間、雌は 22 日間経口投与  
14 したところ、交配、受胎、出生結果及び仔ラットの発達に大きな有害な影響  
15 は生じなかった。最も影響を受けやすかったのは血清総コレステロールの低  
16 下であり、すべての投与レベルで観察された (Butenhoff et al. 2009)。

### 17 18 (2) 国際機関

19 EPA は、2023 年の評価 (Draft) において、Gallo ら (2012) 及び Nian  
20 ら (2019) の報告から PFOS の ALT 上昇に関する BMDL を算出し、ヒト  
21 等価用量 (HED) における  $POD_{HED}$  をそれぞれ  $7.27 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、  
22  $1.94 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日としている。PFOA については、同報告に加え  
23 Darrow ら (2016) の報告も併せて BMDL を算出し、 $POD_{HED}$  を Gallo らか  
24 ら  $2.15 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、Darrow らから  $7.92 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、  
25 Nian から  $4.51 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日としている。

26  
27 EFSA は、2018 年の評価において、PFOA の職業ばく露と血清 ALT 値の  
28 因果関係は有意ではなく、PFOS による肝臓への影響は一貫性がないとして  
29 いた。2020 年の評価では、PFOS、PFOA、又は PFHxS ばく露と血清 ALT  
30 値上昇の有意な因果関係が Salihobic ら (2018) による縦断研究により示さ  
31 れ、このうち PFOS 及び PFOA については Bassler ら (2019) によりその  
32 メカニズムが示されているとしている。

33

## 6. その他（神経、心血管、腎臓）

### （1）文献概要

#### <神経>

実験動物に関しては以下の報告がある。

母動物の母乳を介して PFOS に生後 1~14 日間ばく露された C57BL/6J 雄マウスを用いて、物体認識試験（object recognition test）、物体位置認識試験（object location test）、視覚的弁別課題（Visual discrimination task）を実施したところ、対照群に対し有意に低い結果を示し、グルタミン酸及び GABA を含む海馬の神経伝達物質濃度の有意な上昇を伴っていた（Mshaty et al. 2020）。

### （2）国際機関

#### <神経>

EPA は、2021 年の評価において、Mshaty ら（2020）に基づき、POD を 0.5 mg/kg 体重/日とし、POD<sub>HED</sub>として  $9.97 \times 10^{-5}$  mg/kg 体重/日を算出している。2023 年の評価においては、実験動物及び疫学に関する報告から、PFOS あるいは PFOA ばく露による神経系への影響が示唆されるものの、知見が限られており、結果に一貫性がないことから、用量反応モデルを用いた定量評価は行わないとしている。

EFSA は、2020 年の評価において、動物実験については 2018 年の評価時より新たな知見はないとし、実験動物にて、PFOS 及び PFOA はともにげっ歯類の神経毒性は 0.1~0.3 mg/kg 体重/日以上において発現し、PFOS においては自発活動量の低下、PFOA においては自発活動量の増加が観察されるとし、いくつかの研究では特に雄動物に影響がみられるとしている。PFHxS 及び PFDA はげっ歯類において活動量を PFOS 同様減少させるとしている。ヒト疫学に関する知見では、2018 年の評価を追認し、PFOS 及び PFOA はともに一貫した影響はみられないとしている。PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種については知見が不足している、としている。

#### <心血管>

EPA は、2023 年の評価において、Dong ら（2019）から血清総コレステロール増加との関連がみられることから、PFOS 及び PFOA の POD<sub>HED</sub>をそれ

1 ぞれ  $1.2 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日、 $2.75 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日と算出し、RfD を  
2 それぞれ  $1 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日、 $3 \times 10^{-8}$  mg/kg 体重/日と設定している。

3  
4 EFSA は、ヒト疫学に関する知見では、2020 年の評価において、2018 年  
5 の評価を追認し、一つの長期間の研究でわずかなリスク増加がみられたもの  
6 の、PFOS 及び PFOA はともに明確な因果関係は示唆されなかったとしてい  
7 る。PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種について、いくつかの知見では心  
8 血管系疾患と PFAS 分子種ばく露に関連を示唆しているものの、HBGV の根  
9 拠とするには不十分であるとしている。

#### 11 <腎臓>

12 EPA は、2023 年の評価において、PFOS ばく露と BUN 増加との関連、  
13 PFOA ばく露と実験動物における腎重量増加との関連が示唆されるものの、  
14 より強い因果関係が認められるエンドポイントがあることから、POD 算出に  
15 は至らないとしている。

16  
17 EFSA は、ヒト疫学に関する知見では、2020 年の評価において認められた  
18 eGFR への影響に加え、血清尿酸値上昇との関連が認められたものの、年  
19 齢、性別、身長、体重等の交絡因子の存在と、慢性腎臓病との関連は有意で  
20 なかったことから、これらの影響と PFOS あるいは PFOA ばく露の因果関  
21 係は証拠不十分としている。PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種について  
22 も、血清尿酸値上昇あるいは eGFR 低下との関連は証拠不十分としている。

## 24 7. 発がん性

### 25 (1) 文献概要

26 実験動物に関しては以下の報告がある。

27 PFOA (カリウム塩) を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与したとこ  
28 ろ、肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度増加が観察された。肝臓腫瘍の発生率  
29 を 10% 増加させる用量として、雄については  $BMD_{10} = 18.2$  ppm、 $BMDL_{10} =$   
30  $7.9$  ppm、雌については  $BMD_{10} = 16.7$  ppm、 $BMDL_{10} = 8.0$  ppm が算出され  
31 た (Butenhoff et al. 2012)。

32 PFOA を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与したところ、肝臓、精巣及  
33 び膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの肝細胞腫瘍及び膵臓の腺房

1 細胞の腫瘍発生増加は明らかな発がん性の証拠である一方、雌ラットの膵臓  
2 の腺房細胞の腫瘍の発生増加はある程度の発がん性の証拠、肝細胞がん  
3 と子宮の腺がんは投与との関連性が考えられると考察されている (NTP 2020)。

4  
5 疫学に関する報告によると、1993年から2001年にかけて米国10都市で  
6 行われたコホート内症例対照試験において、腎細胞がん症例324人と個々に  
7 マッチした対照324人を分析対象としたところ、PFOAの腎細胞がんリスク  
8 との正の相関(血清濃度2倍、ORcontinuous=1.71、95%CI=1.23~2.37、  
9 P=0.002)、最高四分位と最低四分位の間で2倍以上のリスク上昇

10 (OR=2.63、95%CI=1.33~5.20、Ptrend=0.007)が確認された。PFOAと  
11 の関連は、他のPFASで調整しても同様であり(ORcontinuous=1.68、95%  
12 CI=1.07 to 2.63、P=0.02)、腎機能低下の証拠がない人に限定した解析や瀉  
13 血後8年以上経過した診断例でも明らかであった(Shearer et al. 2020)。

14 1996年から2005年にかけてPFOSの高ばく露地域として知られる米国  
15 13都市のがんレジストリー(オハイオ州:7,869症例、西バージニア州:  
16 17,238症例)を分析したところ、腎臓がんと血清中PFOA濃度に関連が見  
17 られ、血清中PFOA濃度が「very high」の群(110~655 µg/L)及び  
18 「high」の群(30.8~109 µg/L)の腎臓がんのAOR(Adjusted Odds  
19 Ratio)がそれぞれ2.0(95%CI:1.0~3.9)(n=9)、2.0(95%CI:1.3~  
20 3.2)(n=22)であった(Vieira et al. 2013)。

## 21 22 (2) 国際機関

23 IARCは、PFOSについては評価をしておらず、PFOAについては2016  
24 年の評価(Volume 110)においてGroup 2B(Possibly carcinogenic to  
25 humans)に分類している。その他のPFAS分子種については評価していな  
26 い。

27  
28 EPAは、2021年の評価においてはPFOSについては定量評価に足る既存  
29 知見はないとし、PFOAについてはCSF(Cancer Slope Factor)を  
30 (0.0352 ng/kg 体重/日)<sup>-1</sup>と算出し、「ヒトにおいて発がん性を示唆する知  
31 見がある」、としている。

32 2023年の評価においては、CSF算出に併せ、発がん性の五段階評価を行  
33 っている。PFOSについてはラット雌における肝細胞腺腫及び肝細胞がん

1 基づき CSF を (39.5 mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup>、PFOA についてはヒト腎細胞がん  
2 に基づき (0.0293 ng/kg 体重/日)<sup>-1</sup>と算出し、両者とも「ヒトに対し発がん  
3 性である可能性がある」としている。

4  
5 EFSA は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOS 及び PFOA はともに  
6 げっ歯類の肝臓において発がんプロモーターとして作用していること、  
7 PFOA はラットのライディッヒ細胞に発がん作用を有することを 2018 年の  
8 評価で記しているが、2020 年の評価では「2018 年の評価に加えるべき新た  
9 な関連知見は見つからない」としている。PFHxA に関する実験動物長期試  
10 験の知見によると発がん性を有するエビデンスはないとしている。その他の  
11 PFAS 分子種に関して発がん性に関する知見は不足している、としている。

12 ヒトにおける発がん予後の評価として、2020 年の評価において、2018 年  
13 の評価を追認し、得られている知見からは PFOS 及び PFOA の発がん性を  
14 認めるには不十分であるとし、これは PFOA に関する IARC の「発がん性に  
15 関して限られた証拠がある」との結論とも齟齬しないとしている (IARC  
16 2016)。その他の PFAS 分子種についての情報は限られているとしている。

17  
18 ATSDR は、2020 年の評価において、PFOS と職業ばく露による膀胱がん  
19 との関連を報告する研究があるものの、一貫した研究結果はみられなく、一  
20 般住民の PFOS ばく露による悪性腫瘍増加を報告する研究結果も一貫性がな  
21 いとしている。PFOA と精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究があると  
22 している。その他の PFAS 分子種の疫学研究では、知見が限られているとし  
23 ている。

24 実験動物では、食餌経路で PFOA にばく露された雄ラットにおいてライデ  
25 イッヒ細胞腺腫、膵腺房細胞癌、肝細胞腺腫が報告されているとしている。  
26 食餌経路で PFOS に 2 年間ばく露された雄ラットにおいて肝細胞腺腫、1 年  
27 間 PFOS にばく露された雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が観察されたがその  
28 後の観察で回復した報告がなされているとしている。

29  
30 Health Canada は 2018 年の評価において、いくつかの研究で PFOA ある  
31 いは PFOS ばく露と発がんの関連が指摘されているものの、因果関係を支持  
32 するには至っていないとしている。

33

1       FSANZ は 2017 年の評価において、PFOS に関して発がん性を指示する知  
2 見はないとする EPA の 2016 年の評価を引用している。PFOA に関しては、  
3 EFSA の 2008 年の評価、ATSDR の 2015 年の評価、EPA の 2016 年の評  
4 価、IARC の 2016 年の評価を引用し、発がん性を示唆する知見もあるが一貫  
5 していない、としている。

6

7       ANSES は、2017 年の評価において、いずれの PFAS 分子種に関しても発  
8 がん性に関する評価を行っていない。

9

## 10   8. 遺伝毒性

11

## 12   IV. ばく露に係る知見の概要

13

## 14   V. 食品健康影響評価

15

## 16   (別添) 文献リスト

17

18