

## 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が、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

1

2 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。

3

4 II. 評価対象物質の概要

ADME についてもこちらで記載を予定しています。

5

6 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。

7

1. 肝臓

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

8

(1) 文献概要

「実験動物」「疫学」について、「POD 文献」「POD 候補文献」「過去の POD 文献」「専門委員/専門参考人選定文献」の文献の概要を事務局にて記載しています。

9

①実験動物

10 PFOA（アンモニウム塩；純度 98%）を雄 CrI:CD@BR ラットに 13 週間経  
11 口混餌投与（0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg/日）した結果、10 mg/kg/日以  
12 上で体重増加抑制、肝パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の用量依存的増  
13 加、肝細胞肥大および 4 週目のみでの肝臓重量の増加が観察された。以上の結  
14 果から、肝臓が PFOA 毒性の標的であることが明らかとなった（Perkins ら、  
15 2004）。

16 Butenhoff ら（2009）が行った PFHxS の生殖・発生毒性に関わる試験で  
17 は、PFHxS（カリウム塩；純度 99.98%）を雌雄 SD ラットに対して、雄は 44  
18 日間、雌は 22 日間経口投与（0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg/日）した結果、雄ラ  
19 ットにおける 3.0 mg/kg/日以上で甲小葉中心性肝細胞肥大の増加が観察され  
20 た。

1 ②疫学

2 米国のミッドオハイオバレー地域で 2005～2006 年に実施された C8 健康プ  
3 ロジェクト参加者のうち 18 歳以上の成人を対象者 (46,452 名) とした横断研  
4 究 (Gallo ら (2012)) において、線形回帰モデル及びロジスティック回帰モ  
5 デルによる解析の結果、いずれも血清中 PFAS (PFOS、PFOA) 濃度と ALT  
6 濃度間に正の相関 (ジスティック回帰モデルにおいて PFOS : OR=1.10  
7 (95% CI : 1.07, 1.13、 $p < 0.001$ )、PFOA : OR=1.13 (95% CI : 1.07, 1.18、  
8  $p < 0.001$ ) ) が見られたと報告している。

9 また、C8 健康プロジェクト参加者のうち、肝臓バイオマーカーの測定者を  
10 対象者 (31,571 名) として行われた横断研究 (Darrow ら (2016)) におい  
11 て、血清 PFOA 濃度 (2005-2006 年血清中 PFOA 濃度、推定累積血清中  
12 PFOA 濃度) と肝臓バイオマーカー及び肝疾患 (脂肪肝、肝炎、肝硬変、肝肥  
13 大等) リスクについて直線回帰モデルによる解析を行ったところ、血清中  
14 PFOA 濃度と ALT 濃度との間に正の相関 (推定累積血清 PFOA 濃度モデル :  
15 OR=0.012 (95% CI : 0.0008, 0.016、 $p < 0.0001$ ) ) が、直接ビリルリン濃度と  
16 の間に負の相関 (定累積血清 PFOA 濃度モデル : OR=-0.005 (95% CI : -  
17 0.008, -0.002、 $p = 0.0029$ ) ) が見られた一方で、GGT 濃度との相関は見られな  
18 かったと報告している。また、PFOA による肝疾患リスクの上昇に関する明確  
19 な証拠は得られなかったと報告している。

20 中国の C8 健康プロジェクトのアイソマー研究 (Nian ら (2019)) におい  
21 て、血清 PFAS (PFOA (n-PFOA、iso-PFOA、Br-PFOA、 $\Sigma$ PFOA)、PFOS (n-  
22 PFOS、1m-PFOS、iso-PFOS、 $\Sigma_{3+4+5m}$ -PFOS、 $\Sigma_{m_2}$ -PFOS、Br-PFOS、  
23  $\Sigma$ PFOS)、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFDS、  
24 PFUdA、PFDoA、PFTTrDA、PFDoDA) 濃度と肝機能バイオマーカー  
25 (ALT、AST、ALB、TP、PA、ChE、ALP、GGT、TB) の関連性について  
26 試験が行われた。うち ALT については、線形回帰解析の結果、 $\Sigma$ PFOA  
27 (Adjusted  $\beta = 7.4$  (95% CI : 3.9, 11.0))、n-PFOA (Adjusted  $\beta = 7.0$  (95%  
28 CI : 3.5, 10.4))、iso-PFOA (Adjusted  $\beta = 4.5$  (95% CI : 0.5, 8.4))、 $\Sigma$ PFOS  
29 (Adjusted  $\beta = 4.1$  (95% CI : 0.6, 7.7))、1m-PFOS (Adjusted  $\beta = 6.1$  (95%  
30 CI : 3.1, 9.0))、 $\Sigma_{3+4+5m}$ -PFOS (Adjusted  $\beta = 4.6$  (95% CI : 1.7, 7.4))、Br-  
31 PFOS (Adjusted  $\beta = 4.3$  (95% CI : 1.2, 7.4))、PFNA (Adjusted  $\beta = 6.2$   
32 (95% CI : 3.1, 9.4))、PFDA (Adjusted  $\beta = 3.1$  (95% CI : 0.1, 6.1)) におい  
33 て正の相関性が見られた。

1

## 2 (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。

3 EPA は、2023 年の評価 (Draft) において、PFOS の ALT 上昇に関する  
4 BMDL<sub>5RD</sub> を Gallo ら (2012) の報告から 56.8 ng/mL 及び Nian ら (2019)  
5 の報告から 15.1 ng/mL と算出している。PFOA については、PFOS と同様に  
6 ALT 上昇に関する BMDL<sub>5RD</sub> を Gallo ら (2012) の報告から 17.9 ng/mL、  
7 Nian ら (2019) の報告から 3.76 ng/mL、及び Darrow ら (2016) の報告か  
8 ら 66.0 ng/mL と算出している。

9

10 Health Canada は 2018 年の評価において、Butenhoff ら (2012) でみられ  
11 たラット 2 年間混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOS の NOAEL を  
12 0.021 mg/kg 体重/日とし、また、Perkins ら (2004) でみられたラット 13 週  
13 間混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOA の BMDL<sub>10</sub> を 0.05 mg/kg 体重  
14 /日と算出している。

15

16 ANSES は 2017 年の評価において、Butenhoff ら (2009) でみられたラッ  
17 ト生殖・発達毒性スクリーニング試験と合わせた反復投与毒性試験における肝  
18 臓重量増加、肝細胞肥大から PFHxS の NOAEL を 1 mg/kg 体重/日としてい  
19 る。

20

## 21 (3) ワーキンググループにおける評価

WG における評価の記載を予定しています (資料 1 参照)。

22 実験動物及びヒトにおいて PFAS ばく露による・・・が報告されている。そ  
23 のため、複数の海外評価機関が肝臓に及ぼす PFOA、PFOS の影響を精査して  
24 きた・・・。

25

## 26 2. 神経

### 27 (1) 文献概要

#### 28 ①実験動物

29 母親 C57BL/6J マウスの母乳を介して PFOS (純度 98%以上) に生後 1~14  
30 日間ばく露 (0, 0.1, 0.25, 1 mg/kg/日) された雄マウスを用いて、物体認識試  
31 験 (object recognition test)、物体位置認識試験 (object location test) を実施

1 した結果、いずれも PFOS ばく露群のマウスの成績は、対照群に比べ有意に低  
2 く、視覚的弁別課題 (Visual discrimination task) では、PFOS ばく露群の学  
3 習速度が対照群に比べ有意に遅かった。また、海馬背部のグルタミン酸と  $\gamma$ -ア  
4 ミノ酪酸の濃度は、PFOS ばく露群が対照群に比べ有意に高かった。以上の結  
5 果から、授乳期の PFOS ばく露は、海馬において神経毒性を有し、学習・記憶  
6 障害につながることを示唆された (Mshaty ら、2020)。

7 PFOS (純度不明) を 3 か月間経口投与 (0, 0.43, 2.15, 10.75 mg/kg/日) し  
8 た C57BL6 マウスを用いてモリス水迷路 (Morris water maze) による空間記  
9 憶課題 (spatial memory task) を実施したところ、2.15 mg/kg/日以上で逃避  
10 潜時の用量依存的な遅れ、海馬神経細胞の用量依存的なアポトーシス、10.75  
11 mg/kg/日で尾状核被殻におけるドーパミンと 3,4-dihydrophenylacetic acid の  
12 減少および海馬におけるグルタミン酸の増加が観察された。以上の結果から、  
13 PFOS ばく露により、海馬の空間学習・記憶の障害、海馬の機能低下および神  
14 経細胞のアポトーシスが増加し、空間学習能および記憶の低下を生じる可能性  
15 が示唆された (Long ら、2013)。

16

## 17 (2) 国際機関

18

## 19 (3) ワーキンググループにおける評価

20 . . . .

21

22 3. 代謝 (コレステロール) ※EPA はコレステロールへの影響を心血管に分類  
23 いずれ、タイトルを変更する予定です。例：内分泌等

## 23 (1) 文献概要

### 24 ①実験動物

25 PFOA (アンモニウム塩 ; 純度 98%) を雄 CrI:CD@BR ラットに 13 週間経  
26 口混餌投与 (0, 0.06, 0.64, 1.94, 6.5 mg/kg/日) した結果、10 mg/kg/日以  
27 上で体重増加抑制、肝パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の用量依存的増  
28 加、肝細胞肥大および 4 週目のみでの肝臓重量の増加が観察された。以上の結  
29 果から、肝臓が PFOA 毒性の標的であることが明らかとなった (Perkins ら、  
30 2004)。

31 Butenhoff ら (2009) が行った PFHxS の生殖・発生毒性に関わる試験で  
32 は、PFHxS (カリウム塩 ; 純度 99.98%) を雌雄 SD ラットに対して、雄は 44

1 日間、雌は 22 日間経口投与 (0, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg/日) した結果、すべ  
2 ての用量の親ラットと仔ラットで血清総コレステロールの低下、雄ラットにお  
3 ける 3.0 mg/kg/日以上で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大および過形成の増加が観察  
4 されたが、生殖毒性と発達毒性は認められなかった。

5 PFOA (アンモニウム塩; 純度 98%以上) を雄 ICR マウスに 21 日間飲水投  
6 与 (0, 2, 10, 50, 250 mg/L) した結果、2 mg/L 以上で相対肝臓重量増加、10  
7 mg/L 以上で血清 ALT 活性上昇、50 mg/L 以上で体重増加量減少、血清 AST  
8 活性上昇、好酸性化細胞質を含む肝細胞質肥大、好酸性小体を含む二核肝細胞  
9 および多巣性凝固または液化壊死によるび慢性肝傷害が観察された。以上の結  
10 果から、PFOA は肝臓に毒性を及ぼすが、腎臓には毒性を及ぼさないことが示  
11 唆された (Son ら、2008)。

12 PFOA を雄 Kunming マウスに 14 日間経口投与 (0, 2.5, 5, 10 mg/kg/日) し  
13 た結果、2.5 mg/kg/日以上で相対肝臓重量増加、血清 ALT、AST、ALP および  
14 LDH 活性の用量依存的増加、肝臓中のマロンジアルデヒド増加、肝臓の組織  
15 変化 (構造の乱れ、重度の浮腫、空胞変性、巣状壊死、炎症性細胞浸潤)、5.0  
16 mg/kg/日以上で組織内の総胆汁酸増加、過酸化水素増加、10 mg/kg/日の用量  
17 で肝臓の顕著な組織変化、肝細胞 CRP・IL-6 増加が認められた。以上の結果  
18 から、PFOA による肝毒性は、マウスの酸化ストレスや炎症反応に関与してい  
19 る可能性が示唆された (Yang ら、2014)。

20 PFOS (カリウム塩; 純度 86.9%) を雌雄カニクイザルに 26 週間経口カプセル  
21 投与 (0, 0.03, 0.15, 0.75 mg/kg/日) した結果、0.75 mg/kg/日の用量におい  
22 て、雌雄で体重増加抑制、肝臓/体重相対重量増加、血清総コレステロール減  
23 少、TSH 増加、総 T3 および遊離 T3 減少、肝臓の組織変化 (小葉中心性肝細  
24 胞空胞化、肥大、軽度の胆汁うっ滞、脂肪滴蓄積、グリコーゲン含量増加、雄  
25 で 6 匹中 2 匹死亡、エストラジオール濃度低下、雌で肝臓重量および肝臓/脳  
26 相対重量増加およびヘモグロビン減少が観察された。0.15 mg/kg/日を 26 週間  
27 投与しても有意な毒性学的影響が観察されなかったことから、本試験条件下に  
28 おけるカニクイザルの無毒性量 (NOAEL) を 0.15 mg/kg/日と算出した  
29 (Seacat ら、2002)。

30 PFOS (カリウム塩) を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与 (0, 0.5、2、  
31 5、20 ppm) したところ、肝細胞において 2 ppm 以上で好酸球性明細胞の増加  
32 による病巣及び嚢胞性肝細胞変性、5 ppm 以上で小胞体増加、空胞化及び細胞

1 質の好酸球性肉芽形成増加を伴う肝細胞肥大が観察されたとしている  
2 (Butenhoff et al. 2012a)。  
3 PFOS (カリウム塩) をSD 雄雌ラットに 28 日間経口投与 (0、1.25、5、10  
4 mg/kg/日) したところ、10 mg/kg/日投与群の雄において肝重量比の増加及び  
5 肝臓の脂肪変性が、雌において肝重量比の増加、肝肥大及び肝細胞腫脹が観察  
6 されたとしている (Kim ら (2011))。  
7 PFOA (アンモニウム塩) を雄カニクイザルに 26 週間経口カプセル投与  
8 (0、3、10、30/20 mg/kg/日) したところ、3 mg/kg/日以上で肝絶対重の増加  
9 が、30/20 mg/kg/日で肝相対重の増加、肝臓中 DNA 濃度の減少、肝臓中 SDH  
10 濃度の増加及び PCO 濃度の増加が観察されたとしている (Butenhoff ら  
11 (2002))。  
12

## 13 ②疫学

14 2003～2004 年に米国国民健康栄養調査 (NHANES) に登録されたデータを用  
15 いて行われた横断研究 (Nelson ら、2010) において、20～80 歳の成人 860  
16 名について回帰分析した結果、PFOS、PFOA および PFNA のばく露量が最高  
17 四分位群の集団では、最小四分位群の集団と比べて TC 値が、それぞれ 13.4  
18 mg/dL (95% CI:3.8～23.0)、9.8 (95% CI:-0.2～19.7) および 13.9  
19 (95% CI:1.9～25.9) と高く、非 HDL コレステロール濃度との間にも正の相  
20 関が認められたが、PFHxS ばく露集団では、TC 値が-7.0 mg/dL (95% CI:-  
21 13.2～-0.8) と低く、非 HDL コレステロール濃度との間には負の相関が認め  
22 られた。

23 また、NHANES に 2003～2014 年に登録されたデータを用いて行われた横  
24 断研究 (Dong ら、2019) において、20～80 歳の成人 8,948 名について、バイ  
25 オモニタリングにおける PFAS 濃度の時間的推移とコレステロール値と PFAS  
26 ばく露との関連性を検討した結果、2003～2004 年の PFAS 濃度に比べ、2013-  
27 2014 年のヒト血清中の PFOA、PFOS、PFHxS および PFNA 濃度の中央値  
28 は、それぞれ 3.7～1.8 ng/mL, 19.2～4.7 ng/mL, 1.7～1.3 ng/mL, 0.8～0.6  
29 ng/mL と減少し、PFOA、PFOS および PFNA の単位増加量 (ng/mL) に対す  
30 る総コレステロールの増加量は、それぞれ  $1.48 \pm 0.7$  mg/dL (95% CI : 0.2-  
31 2.8)、 $0.4 \pm 0.2$  mg/dL (95% CI : 0.1-0.6)、 $4.02$  mg/dL (95% CI : 0.1-7.9)  
32 と推測された。総コレステロールの影響に対する PFOA、PFOS および PFNA  
33 の BMDL は、それぞれ 5.6 ng/mL、24.1 ng/mL、2.0 ng/mL と算出され、

1 LDL コレステロールの影響に対する PFNA の BMDL は、1.3 ng/mL と推定さ  
2 れた。

3 米国オハイオ州およびウェストバージニア州で、水中 PFOA 濃度が 0.05  
4 ng/mL 以上の汚染地域を対象として、2005～2006 年に少なくとも 1 年以上居  
5 住、勤務または通学していた 18 歳以上の成人 46,294 名について行われた横断  
6 研究 (Steenland ら、2009) では、連続ばく露変数を用いた線形回帰解析  
7 (Unlogged および Logged) の結果、非対数変換の HDL コレステロール  
8 (Logged、PFOS :  $t = -0.4$ ) を除き、血清 PFOS 濃度および PFOA 濃度と総  
9 コレステロール濃度 (Logged、PFOS :  $t = 14.5$ 、PFOA :  $t = 19.0$ )、LDL コ  
10 レステロール濃度 (Logged、PFOS :  $t = 12.4$ 、PFOA :  $t = 18.9$ )、トリグリセ  
11 リド濃度 (Logged、PFOS :  $t = 7.7$ 、PFOA :  $t = 5.0$ )、総コレステロール濃度  
12 /HDL コレステロール比 (Logged、PFOS :  $t = 7.5$ 、PFOA :  $t = 11.3$ ) およ  
13 び非 HDL コレステロール濃度 (Logged、PFOS :  $t = 13.6$ 、PFOA :  $t =$   
14  $18.3$ ) の間に、対数変換の有無にかかわらず、すべて正の相関がみられたと報  
15 告されている。

16 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  
17 (Diabetes Prevention Program Outcomes Study; DPPOS) では、2 型糖尿  
18 病および高脂血症を発症するリスクが高い 25 歳以上の成人を対象に、1996～  
19 1999 年に採取された血液サンプルおよび血漿中コレステロール濃度データ用  
20 いた横断研究を行った。調査参加者 888 名のベースライン時の血漿中の  
21 PFOS、PFOA、PFHxS、EtFOSAA、MeFOSAA、PFNA およびコレステロ  
22 ール濃度について多変量線形回帰を行った結果、血漿 PFOA 濃度が 2 倍になる  
23 ごとに、総コレステロールは 6.09 mg/dL (95% CI: 3.14～9.04)、トリグリセ  
24 リドは 17.75 mg/dL (95% CI: 9.77～25.74)、LDL コレステロールは 2.93  
25 mg/dL (95% CI: 0.22～5.63)、VLDL は 3.66 mg/dL (95% CI: 2.18～5.15)  
26 高い値を示した。同様に、血漿 PFOS 濃度では、トリグリセリドが 7.75  
27 mg/dL (95% CI: 0.63～14.88)、VLDL が 1.57 mg/dL (95% CI: 0.24～2.89)、  
28 血漿 PFHxS 濃度では、総コレステロールが 2.24 mg/dL (95% CI: 0.15～  
29 4.33)、血漿 PFNA 濃度では、総コレステロールが 2.86 mg/dL (95% CI: 0.70  
30 ～5.01)、LDL が 2.09 mg/dL (95% CI: 0.13～4.05) といずれも高い値を示し  
31 たが、血漿 PFAS 濃度と高コレステロール血症リスクの相関は認められなかつ  
32 たと報告している。

1 デンマークの食事、がんおよび健康 (DCH) コホート研究において 1993～  
2 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) で  
3 は、50～65 歳の中年層 753 名について一般線形モデルによる解析の結果、  
4 PFOA および PFOS 濃度と総コレステロール濃度との間に統計的に有意な正の  
5 相関が認められ、性調整モデルでは、血漿 PFOA の四分位範囲あたり総コレス  
6 テロール (mg/dL) 濃度が 4.2 (95%CI: 0.7-7.7)、PFOS では 4.5 (95%CI:  
7 0.8-8.3) 高いことが示された。

8 標準的な抗がん剤治療に抵抗性あるいは標準的な治療法が存在しない、組織  
9 学的または細胞学的に確認された進行性固形がん患者で、18 歳以上で余命 3 カ  
10 月以上かつ血液学的機能が十分な 49 名のがん患者を対象とした PFOA の投与  
11 試験 (Convertino ら、2018) において、50～1200 mg/kg/週の PFOA (アンモ  
12 ニウム塩；純度不明) を 6 週間投与した結果、一般集団で観察されるレベルよ  
13 りも 4 桁以上高い PFOA 濃度では、PFOA 血漿濃度の増加に対して、HDL を  
14 除く総コレステロール濃度の減少および TSH (thyroid stimulating  
15 hormone) を除く ft4 (free thyroxine) 濃度の増加が認められたと報告されて  
16 いる。

17 イタリアで行われた PFAS 製造に従事した作業員 (232 名) を対象とした職  
18 業ばく露に関するコホート研究 (Batzella ら (2022)) では、血清 PFAS  
19 (PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA) 濃度と血清コレステロール (総コレステ  
20 ロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-  
21 C)) 及び血圧 (収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)) について重み付き分  
22 位和 (WQS) 回帰モデルによる解析を行った。血清 PFAS 濃度は PFOA (幾  
23 何平均：87.4 ng/ml) が最も高いレベルで、次いで PFOS (幾何平均：8.91  
24 ng/ml)、PFHxS (幾何平均：7.99 ng/ml)、PNFA (幾何平均：0.84 ng/ml)  
25 の順であった。TC ( $\beta=8.41$  (95% CI : 0.78-16.03))、LDL-C ( $\beta=8.02$   
26 (95% CI : 1, 15.04))、SBP ( $\beta=3.21$  (95% CI : 0.82, 5.6)) において血清  
27 PFAS 濃度との相関が見られたとしている。また、分子種ごとの寄与度につい  
28 て解析したところ、TC 及び LDL-C では、血清 PFOA 濃度が最も高かったに  
29 もかかわらず、PFHxS (TC : 0.38、LDL-C : 0.25) 及び PFNA (TC : 0.48、  
30 LDL-C : 0.65) の寄与が高かった一方、SPB では PFOA (0.31) 及び PFOS  
31 (0.56) の寄与が高かったと報告している。

32 スペインの INMA 出生コホート研究の派生として実施された妊婦コホート研  
33 究 (Matilla-Santander ら (2017)) では、妊婦 (1,240 名) の妊娠 13 週目に

1 おける血漿 PFAS (PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA) 濃度と 24~28 週目にお  
2 ける耐糖能異常 (耐糖能障害 (IGT) 及び妊娠糖尿病 (GDM)) リスクについ  
3 てロジスティック回帰解析を行ったところ、PFOS 及び PFHxS において IGT  
4 リスク (PFOS : log10 単位増加当たり OR=1.99 (95% CI : 1.06, 3.78)、  
5 PFHxS ( log10 単位増加当たり OR=1.65 (95% CI : 0.99, 2.76)) との正の  
6 相関が見られ、GDM についても弱いながら同様の傾向が見られたとしてい  
7 る。

8 中国上海市で行われた妊婦コホート研究 (Yu ら (2021)) では、妊婦  
9 (2,747 名) の妊娠 15 週前後の血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、  
10 PFDA、PFUnDA、PFHxS、PFDoA、PFBS、PFHpA、PFOSA) 濃度と 24  
11 ~28 週目における GDM リスクについてロジスティック回帰解析を行ったとこ  
12 ろ、PFBS (Adjusted OR=1.23 (95% CI : 1.05, 1.44)) 及び PFHpA  
13 (Adjusted OR=1.25 (95% CI : 1.07, 1.46)) において正の相関が見られたと  
14 報告している。また、経口ブドウ糖負荷試験結果との相関についてベイズカー  
15 ネルマシン回帰モデルによる解析を行ったところ、血漿 PFAS 濃度とブドウ糖  
16 投与 2 時間後の血清グルコース濃度の間に明確な正の相関 ( $\beta=0.12$  (95%  
17 CI : 0.04, 0.20)) が見られ、おもに PFOS (Weight : 0.33)、PFNA  
18 (Weight : 0.32) 及び PFHpA (Weight : 0.30) が寄与しているとみられると  
19 報告している。

20

## 21 (2) 国際機関

22 EPA は、2023 年の評価 (Draft) において、PFOS の血清中総コレステロー  
23 ルの上昇に関する  $BMDL_{5RD}$  を Dong ら (2019) の報告から 9.34 ng/mL、及  
24 び Steenland ら (2009) の報告から 9.52 ng/mL と算出している。また、  
25 PFOA についても同様の 2 報から  $BMLD_{5RD}$  を 2.29 ng/mL 及び 4.25 ng/mL  
26 と算出している。

27

28 EFSA は、2018 年の評価において、PFOS の成人における血清中総コレス  
29 テロール上昇の  $BMLD_5$  を Steenland ら (2009)、Eriksen ら (2013) 及び  
30 Nelson ら (2010) の報告から 21~25 ng/mL と算出している。また、PFOA  
31 の血清中総コレステロール上昇の  $BMLD_5$  を Steenland ら (2009) 及び  
32 Eriksen ら (2013) の報告から 9.2~9.4 ng/mL と算出している。2020 年の評  
33 価においては、PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種について、いくつかの

1 知見では心血管系疾患（リスクファクターとして血清コレステロールを含む）  
2 と PFAS 分子種ばく露に関連を示唆しているものの、HBGV の根拠とするには  
3 不十分であるとしている。

4  
5 ATSDR は、2021 年の評価において、PFHxS の甲状腺濾胞上皮の肥大・過  
6 形成に関する NOAEL をヒト等価用量（HED）に換算した NOAEL<sub>HED</sub> を、  
7 Butenhoff ら（2009）の報告から 0.0047 mg/kg 体重/日としている。

### 8 9 （3）ワーキンググループにおける評価

10 . . . .

## 11 12 4. 免疫

### 13 （1）文献概要

#### 14 ①実験動物

15 PFOA（アンモニウム塩；純度 98%以上）を、回復試験として 6～8 週齢の  
16 雌 C57BL/6J マウスに 10～15 日間強制経口投与（0, 30 mg/kg/日）した後、  
17 半数は水、半数は継続して 5 日間投与した。また、用量反応試験として、6～7  
18 週齢の雌 C57BL/6N マウスに 15 日間飲水投与（0, 3.75, 7.5, 15, 30 mg/kg/  
19 日）した。その結果、IgM 合成は、飲水投与での 3.75 mg/kg/日以上で用量依  
20 存的抑制、強制経口投与での 30 mg/kg/日の用量で抑制が見られたが、IgG 力  
21 価は影響が少なく、3.75 mg/kg/日と 7.5 mg/kg/日の用量では増加した。また、  
22 3.75 mg/kg/日投与群の血清中 PFOA 濃度は、ばく露終了 1 日後に 74,000  
23 ng/mL で、PFOA 製造施設の近隣住民の報告値の約 150 倍に相当した。2 次多  
24 項式モデルを用いた解析の結果、BMD は 3.06 mg/kg/日、BMDL は 1.75  
25 mg/kg/日と算出された（Dewitt ら、2008）。

26 8～10 週齢の雌雄 C57BL/6 マウスを用いて、PFOS（カリウム塩；純度 98%  
27 以上）を妊娠 1～17 日の母親マウスに経口投与（0.1, 1.0, 5.0 mg/kg/日）し、  
28 仔マウスの発生免疫毒性を評価した。その結果、4 週齢と 8 週齢の仔マウスに  
29 おいて、雄は雌より血清中 TH1/TH2 型サイトカイン、テストステロンおよび  
30 エストラジオールの濃度増加が鋭敏であり、8 週齢の雄の仔マウスのみ、TH2  
31 サイトカイン（IL-4）が過剰となる TH1/TH2 サイトカインのアンバランス、  
32 血清テストステロンの有意な減少が観察され、性別と PFOS と間に有意な相関  
33 が認められた。以上の結果から、テストステロンを介した内分泌機能は、

1 PFOS によって誘発される TH1/TH2 の不均衡に部分的に関与している可能性  
2 があり、これらの欠損は、若齢および成体マウスの両方で検出可能であるが、  
3 雌よりも雄により影響を及ぼす可能性があることが示唆された。(Zhong ら、  
4 2016)。

5 直鎖 APFO (PFOS アンモニウム塩：純度不明) を雄 Crl:CD(SD)IGS BR  
6 ラットおよび雄 Crl:CD-1(ICR)BR マウスに 29 日間経口投与 (0, 0.3, 1, 10, 30  
7 mg/kg/日) した。その結果、ラットでは、10 mg/kg/日以上で、体重増加率の  
8 減少、血清コルチコステロンの濃度増加という全身毒性を示したが、抗 SRBC  
9 抗体の産生には影響を与えなかった。同様に、マウスでは、10 mg/kg/日以上  
10 で、体重減少、肝臓重量の増加、血清コルチコステロン濃度の増加、末梢血好  
11 中球と単球数の増加およびそれに伴うリンパ球数の減少という著しい全身毒性  
12 とストレスが観察された。また、10 mg/kg/日以上では、IgM 抗体産生の減  
13 少、脾臓および胸腺の重量と細胞数の減少、胸腺および脾臓のリンパ組織の減  
14 少や萎縮が観察されたが、これらの免疫所見は、全身毒性およびストレスに対  
15 する二次反応であると考えられた。以上の結果から、ラットでは、全身毒性を  
16 示す用量であっても免疫に関連する変化は生じないが、マウスでは、免疫に関  
17 連する変化は重大で深刻な全身毒性およびストレスを引き起こす用量でのみ発  
18 生することが明らかとなった (Loveless ら、2008)。

19 PFOS (純度 96%以上) を 6~8 週齢の雌雄 SD ラットに 28 日間経口投与  
20 (0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg/日) した結果、雌雄ラットで肝臓重量増  
21 加、PPAR $\alpha$  関連遺伝子 (Cyp4a1, Acox1)、CAR 関連遺伝子 (Cyp2b1,  
22 Cyp2b2) 発現量増加、網状赤血球減少、肝由来酵素活性・総胆汁酸・直接ビ  
23 リルビン濃度増加、コレステロール・TG 濃度減少、肝細胞肥大および/または  
24 細胞質変性、骨髄細胞密度低下および甲状腺ホルモン低下 (TSH 上昇なし) が  
25 観察され、雄のみで肝 acyl-CoA オキシダーゼ活性増加とグロブリン減少が認  
26 められた。同様に、PFHxS (カリウム塩；純度 98%以上) を 6~8 週齢の雌雄  
27 SD ラットに 28 日間経口投与 (雄は 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg/日、雌は  
28 0, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg/日) した結果、雌雄ラットで肝臓重量増加、  
29 CAR 関連遺伝子(Cyp2b1, Cyp2b2)発現量増加および甲状腺ホルモンの低下  
30 (TSH 上昇なし) が観察され、雄のみで肝臓 PPAR $\alpha$  関連遺伝子 (Cyp4a1,  
31 Acox1) 発現量増加、肝 acyl-CoA オキシダーゼ活性増加、網状赤血球数減少、  
32 グロブリン・コレステロール・TG 濃度減少および肝細胞肥大などが認められ  
33 た。以上の結果から、PFOS と PFHxS の共通する標的臓器は肝臓と甲状腺で

1 あり、肝臓への影響は PPAR $\alpha$  の他 CAR を介した関与も否定できないこと、  
2 PFHxS 投与群では、全般的に雄より雌の反応が鈍く、性差の可能性が示唆さ  
3 れた (NTP, 2019)。

4 PFOS (カリウム塩：純度 98%以上) を 8~10 週齢の雄 C57BL/6 マウスに  
5 60 日間経口投与 (0, 0.5, 5, 25, 50, 125 mg/kg TAD) した結果、肝臓重量は、  
6 5 mg/kg TAD で用量依存的に有意な増加を示した。雄マウスでは、リンパ球増  
7 殖および NK 細胞活性の増加、プラーク形成細胞反応は、5 mg/kg TAD 以上で  
8 抑制された。肝臓重量および PFC 反応に基づき、PFOS を 60 日間ばく露した  
9 雄マウスの NOAEL は 0.5 mg/kg TAD、LOAEL は 5 mg/kg TAD と算出され  
10 た。これらの用量での血清中 PFOS 濃度は、それぞれ 0.674  $\pm$  0.166 および  
11 7.132  $\pm$  1.039 mg/L であった。これらの結果は、高ばく露ヒト集団の約 50  
12 倍量で PFOS ばく露すると、マウスの免疫機能に影響を及ぼす可能性があること  
13 を示している。

14 また、Dong ら (2012) の同条件の実験において、炎症性サイトカインであ  
15 る TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 の反応に対する PFOS の影響を評価するために経口  
16 投与を行った。雄 C57BL/6 マウスに、60 日間 PFOS を 0, 0.0083, 0.0167,  
17 0.0833, 0.4167, 0.8333, 2.0833 mg/kg/日、総投与量 (TAD) として、それぞれ  
18 0, 0.5, 1, 5, 25, 50, 125 mg/kg 投与した。その結果、腹膜マクロファージの割  
19 合は、1mg/kg TAD 以上で用量依存的に有意な増加を示した。また、腹膜マク  
20 ロファージによる生体外 IL-1 $\beta$  産生は、5 mg/kg TAD 以上で大幅に上昇した。  
21 さらに、リポ多糖 (LPS) で *in vitro* または *in vivo* のいずれかを刺激した場  
22 合、PFOS ばく露は、腹膜および脾臓マクロファージによる TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$   
23 および IL-6 の *ex vivo* 産生を顕著に増強した。また、LPS による刺激応答で  
24 観察された炎症性サイトカインの血清中濃度は、PFOS ばく露によって大幅に  
25 上昇した。同様に、PFOS ばく露により、脾臓における炎症性サイトカイン  
26 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、および癌原遺伝子 *c-myc* の発現が上昇した。これら  
27 の結果から、PFOS ばく露によって炎症反応が調節されることが示唆された。

28 Peden-Adams ら (2008) は、7~8 週齢の雄雌 B6C3F1 マウスに PFOS  
29 (カリウム塩；純度 98%以上) を 28 日間経口投与 (0, 0.005, 0.05, 0.1, 0.5, 1  
30 および 5 mg/kg TAD) した後、様々な免疫パラメータと血清中 PFOS 濃度を  
31 測定した。その結果、雄マウスでは、0.5 mg/kg TAD 以上の用量で NK 細胞活  
32 性が増加したが、雌マウスでは変化しなかった。これらのばく露量において、  
33 脾臓 T 細胞の免疫表現型は、雌では最小限の変化であったものの、雄では 0.1

1 mg/kg TAD 以上で T 細胞サブポピュレーションが有意に変化した。ヒツジ赤  
2 血球 (SRBC) プラーク形成細胞 (PFC) 反応は、雄マウスでは 0.05 mg/kg  
3 TAD 以上、雌マウスでは 0.5 mg/kg TAD 以上で抑制された。血清トリニトロ  
4 フェニル (TNP) 特異的 IgM 力価は、TNP-LPS (リポ多糖) 感作後の PFOS  
5 ばく露によっても低下した。T 細胞依存的 SRBC と T 細胞非依存的 TNP-LPS  
6 の両方の抗原で IgM 産生が抑制された。PFC 反応に基づく LOEL は、雄で  
7 0.05 mg/kg TAD ( $ED_{50} = 0.021$  mg/kg TAD)、雌で 0.5 mg/kg TAD ( $ED_{50} =$   
8 0.59 mg/kg TAD) と算出された。これらの用量で測定された血清中 PFOS 濃  
9 度は、それぞれ  $91.5 \pm 22.2$  ng/g および  $666 \pm 108$  ng/g だった。雄の  
10 LOEL 血清中濃度は、職業的ばく露を受けたヒトで報告された平均血中濃度よ  
11 りも約 14 倍低く、一般集団について報告された濃度の上限に収まるものだ  
12 った。以上の結果から、ヒトで報告された PFOS 濃度で影響を示す免疫毒性プロ  
13 ファイルと PFOS の潜在的標的部位が B 細胞であることが示唆された。

14 PFOA (アンモニウム塩; 純度 98%以上) を雄 ICR マウスに 21 日間飲水投  
15 与 (0, 2, 10, 50, 250 mg/L) した結果、脾臓では、すべての用量で CD81 リン  
16 パ球の減少、50 ppm 以上で CD41 リンパ球の増加が観察された。また、250  
17 ppm で白脾髄のリンパ球の過形成は増加したが、赤脾髄に大きな変化は見られ  
18 なかった。一方、胸腺では、250 ppm で CD81 リンパ球が増加し、皮質と髄質  
19 の厚みは減少したが、リンパ球はより密に配列されていた。さらに、脾臓では  
20 炎症性サイトカインである  $TNF\alpha$ 、IL-1b、IL-6 の発現量、脾臓と胸腺では、  
21 がん原遺伝子 c-myc の発現量が増加した。以上の結果から、PFOA は、T リン  
22 パ球の表現型と炎症性サイトカインの遺伝子発現を変化させることによる免疫  
23 調節作用を有することが示唆された (Son ら、2009)。

24 Fairley ら (2007) は、毒性試験として、雌 BALB/c マウスに PFOA (純度  
25 96%以上) を 4 日間経皮投与 (耳介塗布) (0, 0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 1.5% (0~  
26 50 mg/kg))、過敏症試験として、雌 BALB/c マウスに PFOA を 4 日間経皮投  
27 与 (0, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5% (0~50 mg/kg/投与)) し、1 日目と 10 日目に 7.5  
28  $\mu$ g の卵アルブミン (OVA) と 2.0 mg のカリウムミョウバン (ALUM) を腹腔  
29 内注射した。さらに、気道過敏性評価では、上記過敏症試験のマウスに対し  
30 て、19 日目と 26 日目に咽頭吸引によって 250  $\mu$ g の OVA で感作した。その結  
31 果、OVA のみの対照群と比較して、脾臓細胞数減少 (0.5%以上) および脾臓  
32 重量減少 (0.5%以上)、胸腺細胞数減少 (1.0%以上) および胸腺重量減少  
33 (0.75%以上)、血清中総 IgE 濃度増加 (0.75%以上) および血清中 OVA 特異

1 的 IgE 濃度増加 (0.75%以上) が観察された。また、気道過敏性評価では、  
2 B220+脾臓細胞減少 (1.0%以上)、血清中総 IgE と OVA 特異的 IgE の増加傾  
3 向が認められ、間質、気管支周囲、血管周囲への好酸球とマクロファージの大  
4 量浸潤、気道分泌細胞の肥大と壊死など多面的な炎症細胞応答が用量依存的に  
5 確認された。以上の結果から、PFOA ばく露は、環境アレルゲンに対する IgE  
6 反応を増強する可能性が示唆された。

7

## 8 ②疫学

9 フェロー諸島で行われた前向き出生コホート研究において、Grandjean ら  
10 (2012) は、妊婦および子供の 5 歳および 7 歳時の血清 PFOS、PFOA、  
11 PFHxS、PFNA および PFDA 濃度と破傷風およびジフテリアの抗体価の低下  
12 を調査した。その結果、PFOS は 5 歳時の抗体濃度と最も強い負の相関を示  
13 し、ばく露濃度が 2 倍になると、ジフテリア抗体濃度の差は-39% (95%CI: -  
14 55--17%) であったこと、5 歳時の PFOS と PFOA 濃度が 2 倍になると、7 歳  
15 時に破傷風抗体とジフテリア抗体の臨床的保護レベル 0.1IU/mL を下回るオッ  
16 ズ比が 2.38 (95%CI: 0.89-6.35) ~4.20 (95%CI: 1.54-11.44) であったこ  
17 と、5 歳時の子どもの血清中の PFAS は、抗体濃度、特に 7 歳時の抗体濃度と  
18 一様に負の相関を示すこと、などが明らかとなり、PFAS ばく露量の増加は、5  
19 歳および 7 歳の小児における定期予防接種に対する液性免疫応答の低下と相関  
20 すると報告した。

21 また、Grandjean ら (2017a) は、血清 PFOS、PFOA、PFNA および  
22 PFDA に関して、13 歳の PFAS の血清中濃度およびジフテリアと破傷風に対  
23 する抗体濃度を 7 歳時のデータと比較し、重回帰分析および構造方程式モデル  
24 を適用して調べた結果、PFAS と抗体の血清濃度は 7 歳時から 13 歳時まで概  
25 ね減少したこと、ジフテリア抗体濃度は、13 歳および 7 歳の PFAS 濃度が高  
26 い場合に低下したこと、7 歳の PFDA と 13 歳の PFOA に関して、いずれもば  
27 く露量が 2 倍になるごとに約 25%低下すること、5 種類の PFAS に関しては、  
28 7 歳で PFAS 曝露量が 2 倍になると、13 歳のジフテリア抗体濃度が 10~30%  
29 低下する一方、破傷風抗体濃度については、ほとんど相関がないことを明らか  
30 にし、これらの結果が従来の免疫毒性の知見と一致したと報告している。

31 さらに、Grandjean ら (2017b) は、子供の出生時、18 か月および 5 歳児の  
32 血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA および PFDA 濃度と 5 歳時の破傷風お  
33 よびジフテリアの抗体価を調査した結果、出生前ばく露は 5 年後の抗体濃度と

1 逆相関を示し、ばく露量が2倍増えるごとに最大約20%減少したこと、生後3  
2 ヶ月と6ヶ月で推定された濃度は、5歳時の抗体濃度と最も強い逆相関を示  
3 し、特に破傷風の濃度が高かったこと、また乳幼児期のPFASばく露量が2倍  
4 になるごとに、5歳時の破傷風抗体濃度が19%から29%と統計的有意に減少  
5 することなどを確認した。その結果、発達中の適応免疫系では、免疫毒性に対  
6 して乳幼児期に特に脆弱であることが示唆されたと報告している。

7 また、Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) は、これらの研究結果に基  
8 づき、5歳および7歳における破傷風とジフテリア抗体濃度に関するPFOS、  
9 PFOA、PFHxS、PFNA およびPFDA濃度のBMDとBMDLを算出した。

10 ドイツの1歳児を対象とした横断研究 (Abraham ら、2020) において、血清  
11 PFOS およびPFOA濃度と各種抗体価について調査した結果、血清中PFOA濃  
12 度とインフルエンザ菌b型 ( $r=0.32$ )、破傷風 ( $r=0.25$ )、ジフテリア ( $r=0.23$ )  
13 に対するワクチン抗体濃度との間には、有意な負の相関があることが明らかと  
14 なった。

15 グリーンランドの7~12歳の子供を対象とした横断研究 (Timmerman ら、  
16 2021) では、血清中PFOS、PFHxS、PFNA およびPFDA濃度とジフテリア  
17 抗体濃度を調査した結果、PFHxSとPFOSの血清濃度が1ng/mL増加するご  
18 とに、ジフテリア抗体濃度はそれぞれ78% (95% CI: 25-94%) と9%  
19 (95% CI: 2-16%) 減少することが示され、これら4種類のPFASばく露と  
20 ジフテリア抗体濃度の保護レベル以下になる確率の上昇とが相関することが明  
21 らかとなった。

22 中国の上海市で行われた前向き出生コホート研究 (Chen ら (2018)) におい  
23 ては、出生時の胎児臍帯血中のPFAS濃度と子供のアトピー性皮膚炎リスクに  
24 ついて生後6カ月、12カ月、24カ月追跡調査し、多重ロジスティック回帰を  
25 用いて解析した結果、女兒ではPFOAおよびPFNAの自然対数変換後の単位  
26 濃度増加は、アトピー性皮膚炎のリスクと相関し、その対応リスクのAOR  
27 は、それぞれ2.07 (95%CI: 1.13-3.80) および2.22 (95%CI: 1.07-4.58) であ  
28 り、また、PFDAとPFHxSでは、最低四分位と比較した最高四分位がアトピ  
29 ー性皮膚炎と有意に相関し、そのAORが、それぞれ2.14 (95%CI: 1.00-  
30 4.57) および2.30 (95%CI: 1.03-5.15) であることを確認した。しかし、男児  
31 では、有意な相関は見られなかったと報告している。

32 台湾で行われた10~15歳の子供 (喘息患者231名、非喘息者225名) を対  
33 象とした症例対照研究 (Dong ら (2013)) において、血清PFAS (PFOS、

1 PFOA、PFBS、PFDA、PFDoA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFTA) 濃度と  
2 喘息リスクについて重回帰モデルを用いて解析を行ったところ、PFOS (Q1  
3 vsQ4 Adjusted OR = 2.63 (95% CI : 1.48, 4.69))、PFOA (Q1 vsQ4  
4 Adjusted OR = 4.05 (95% CI : 2.21, 7.42))、PFBS (Q1 vsQ4 Adjusted OR  
5 = 1.90 (95% CI : 1.08, 3.37))、PFDA (Q1 vsQ4 Adjusted OR = 3.22 (95%  
6 CI : 1.75, 5.94))、PFDoA (Q1 vsQ4 Adjusted OR = 1.81 (95% CI : 1.02,  
7 3.23))、PFHxS (Q1 vsQ4 Adjusted OR = 3.83 (95% CI : 2.11, 6.93)) 及び  
8 PFNA (Q1 vsQ4 Adjusted OR=2.56 (95% CI : 1.41, 4.65)) において喘息リ  
9 スクとの間に正の相関が見られたとされている。また、PFOS (p for trend =  
10 0.045)、PFDA (p for trend = 0.005)、PFDoA (p for trend = 0.024) 及び  
11 PFTA (p for trend = 0.050) では喘息重症度スコアと正の相関が見られたと報  
12 告している。

13 国内で行われている環境と子どもの健康に関するモニタリング調査 (北海道  
14 スタディ) へ 2002~2005 年に参加した者のうち、出産 18 か月後の追跡調査  
15 に同意した妊婦 (343 名) を対象とした出生コホート研究 (Okada ら  
16 (2012)) において、妊婦の血清 PFAS (PFOA 及び PFOS) 濃度と臍帯血血  
17 清 IgE 濃度 (n=231) について 3 次多項式回帰により解析した結果、女兒  
18 (n=128) において血清 PFOA 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度の低下の間に相関が  
19 見られた (Cubic : Estimate = - 3.078 (95% CI : - 5.431, - 0.726)) と報告  
20 されている。また、妊婦の血清 PFAS 濃度と子の生後 18 か月までにおけるア  
21 レルギーリスク (食物アレルギー、湿疹及び喘息) 及び感染症リスク (中耳  
22 炎) についてロジスティック回帰解析した結果、いずれも明確な相関は見られ  
23 なかったと報告されている。

24 2003~2009 年に北海道スタディへ参加した者のうち、子において小児感染  
25 症例があった母子 (1,558 ペア、うち男児 793 名、女兒 765 名) を対象とした  
26 出生コホート研究 (Goudarzi ら (2017)) において、母親の妊娠時血漿 PFAS  
27 (PFHxS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、  
28 PFTTrDA) 濃度と子の 4 歳までにおける感染症 (中耳炎、肺炎、RS ウイルス  
29 感染症、水痘のいずれかの発症) リスクについて解析した結果、PFOS と感染  
30 症リスクの間に正の相関 (p for trend = 0.008) が見られ、その傾向は男児 (p  
31 for trend = 0.071) よりも女兒 (p for trend = 0.036) においてより強く見られ  
32 たとされている。また、PFHxS と女兒における感染症リスクの間に正の相関

1 (p for trend = 0.045) がみられたが、男児における相関性は見られなかった  
2 と報告されている。

3 2003年2月～2012年3月に北海道スタディへ参加した者のうち、母親の妊  
4 婦時血清PFAS濃度測定と子(7歳時点)へのアンケートに協力した母子  
5 (2,689ペア)を対象とした出生コホート研究(Ait Bamaiら(2020))にお  
6 いて、妊娠時血漿PFAS(PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、  
7 PFTrDA、PFHxS、PFOS)濃度と子の7歳までにおけるアレルギー症状の発  
8 症リスクについて一般化推定方程式(GEE)モデルを用いて解析した結果、  
9 PFNA(RR=0.83(95%CI:0.69,0.99,p=0.037))及びPFDA(RR=0.82  
10 (95%CI:0.72,0.94,p=0.004))と鼻結膜炎、並びにPFOA(RR=0.85  
11 (95%CI:0.77,0.94,p=0.001))、PFUnDA(RR=0.86(95%CI:0.78,  
12 0.95,p=0.003))PFDoA(RR=0.88(95%CI:0.78,0.98,p=0.021))、  
13 PFTrDA(RR=0.89(95%CI:0.80,0.99,p=0.030))及びPFOS(RR=0.86  
14 (95%CI:0.76,0.98,p=0.020))と湿疹の間に負の相関が見られたと報告し  
15 ている。四分位ごとの相関性を解析した結果、非分類解析で見られなかった傾  
16 向として、PFUnDAの第4四分位濃度で鼻結膜炎との間に負の相関(p for  
17 trend<0.01)が見られたとしている。また、妊娠時血漿PFAS濃度と子の7歳  
18 までにおける感染症の発症リスクについてロジスティック回帰解析を行った結  
19 果、PFOA(OR=1.17(95%CI:1.01,1.37,p=0.043))と肺炎の間に正の相  
20 関が、PFDoAと水疱瘡(OR=0.85(95%CI:0.72,1.00,p=0.046))、  
21 PFTrDAと中耳炎(OR=0.84(95%CI:0.72,0.98,p=0.030))及びPFOSと  
22 RSウイルス感染症(OR=0.72(95%CI:0.56,0.91,p=0.007))の間に負の  
23 相関が見られたと報告している。一方、四分位ごとの相関性を解析した結果、  
24 非分類解析で見られなかった傾向として、兄弟のいない子供のみでPFDAと肺  
25 炎(p trend=0.009)及びPFOAとRSウイルス感染症(p trend=0.038)の間  
26 でそれぞれ正の相関が見られたとしている。

27

## 28 (2) 国際機関

29 EPAは、2021年の評価(Draft)において、Grandjeanら(2012、  
30 2017a、2017b)及びJørgensen and Grandjean(2018)の報告から、PFOS  
31 の子供の血清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関するBMDL<sub>5RD</sub>を $5.4 \times 10^{-4}$   
32 mg/L、PFOAの子供の血清抗破傷風抗体濃度の低下に関するBMDL<sub>5RD</sub>を $1.7$   
33  $\times 10^{-4}$  mg/Lと算出している。

1       その後、2023年の評価（Draft）において、BMRの変更（2021年：5%、  
2       2023年：1/2 SD）によりPOD（mg/L）が変更され、また、薬物動態パラメー  
3       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>（mg/kg  
4       体重/日）への換算も変更された。その結果、PFOSの子供の血清抗破傷風及び  
5       血清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関するBMDL<sub>0.5SD</sub>を、Jørgensen and  
6       Grandjean（2018）の報告から18.5 ng/mL及び12.5 ng/mL、Timmerman  
7       ら（2021）の報告から9.66 ng/mL及び5.61 ng/mLと算出している。また、  
8       PFOAの子供の血清抗破傷風及び血清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関する  
9       BMDL<sub>0.5SD</sub>を、Jørgensen and Grandjean（2018）の報告から3.47 ng/mL及  
10       び3.32 ng/mL、Timmermanら（2021）の報告から2.26 ng/mL及び1.49  
11       ng/mLと算出している。

12  
13       EFSAは、2018年の評価において、Grandjeanら（2012）の報告から、  
14       PFOS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に関する  
15       BMDL<sub>5</sub>を10.5 ng/mLと算出している。その後、2020年の評価において、  
16       Abrahamら（2020）の、PFOS及びPFOAのワクチン接種に対する免疫系の  
17       反応の低下に関する報告をもとに、PFOS、PFAS、PFHxS及びPFNAの合計  
18       としてBMDL<sub>10</sub>を17.5 ng/mLと算出している。

19  
20       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  
21       下、感染症に対する感受性の増加及び過敏症反応については、因果関係を確立  
22       するにはデータが不十分であり、エビデンスの不確実性と限界に基づいて、免  
23       疫調節はPFASの定量的リスク評価におけるcritical endpointとして適切であ  
24       るとは考えられないとしている。

### 25 26       （3）ワーキンググループにおける評価

27       ・・・。

## 28 29       5. 生殖・発生

### 30       （1）文献概要

#### 31       ①実験動物

32       PFOA（純度96%）を雌C57BL/6/Bklマウスに交配・妊娠後1～21日間混  
33       餌投与（0, 0.3 mg/kg/日）し、13か月および17か月目の仔ラットを評価し

1 た。ばく露群の平均体重の有意な増加、大腿骨骨膜面積の増加、脛骨ミネラル  
2 密度の減少が観察された。この結果、PFOA の子宮内ばく露および授乳期ばく  
3 露において骨に蓄積した上、老年期まで骨に存在し、骨細胞への影響を介して  
4 直接的または間接的に骨の恒常性に影響を与えることがわかった (Koskela  
5 ら、2016)。

6 PFOA (アンモニウム塩 ; 純度 98%以上) を雌 CD-1 (妊娠) マウスに、妊  
7 娠 1~17 日および催奇形性評価として 1~18 日まで経口投与 (0, 1, 3, 5, 10,  
8 20, 40 mg/kg/日) した。最小用量における母体の肝臓重量増加の他、生殖影響  
9 として胚・胎児吸収の増加、分娩遅延、また胎児の奇形影響として尾・四肢の  
10 異常 (曲尾、こぶ状四肢)、小心症および骨化遅延 (頭蓋骨、後頭骨、胸骨分  
11 節、中手骨、指骨、尾椎骨等)、さらに新生児の発達影響として膈開口遅延、  
12 包皮分離早期化、性周期の開始遅延、開眼遅延などが観察された。また、試験  
13 全体の最小影響として、母体の肝臓重量増加に基づいて、BMD<sub>05</sub> と BMDL<sub>05</sub>  
14 は、それぞれ 0.20 mg/kg/日および 0.17 mg/kg/日と算出された。また、発生毒  
15 性の最小影響として、後肢指骨の骨化減少に基づき、BMD<sub>05</sub> と BMDL<sub>05</sub> は、  
16 それぞれ 0.958 mg/kg/日および 0.616 mg/kg/日と求められた。以上の結果か  
17 ら、PFOA は、早期の妊娠喪失、出生後の生存率の低下、成長および発達の遅  
18 れや思春期の成熟における性特異的な変化等をもたらすことが示唆された。  
19 (Lau ら、2006)。

20 PFOA (純度 98%以上) を妊娠中の Kunming マウスに、妊娠 0~17 日ま  
21 で強制経口投与 (0, 1, 2.5, 5 mg/kg mg/kg/日) した結果、仔マウスの離乳時  
22 における生存数の有意な減少、精巢の損傷、生殖ホルモンのかく乱、精巢の  
23 Dlk1-Dio3 インプリンティング遺伝子群のいくつかの標的遺伝子の mRNA 発  
24 現量の減少が観察された。以上の結果から、妊娠中に母体が PFOA でばく露さ  
25 れると、雄の子マウスの生殖および発育に影響を及ぼす可能性があることが示  
26 唆された (Song ら、2018)。

27 8 週齢の雌雄 Kunming マウスを交配させた後、妊娠 1~17 日まで PFOA  
28 (純度 99.2%) を飲水投与 (0, 1, 5, 10, 20, 40 mg/kg/日) した。その結果、5  
29 mg/kg 以上で子宮指標減少 ( $p < 0.01$ ) および子宮重量減少 ( $p < 0.01$ )、10  
30 mg/kg 以上で胎児重量減少 ( $p < 0.01$ ) および胎児生存率減少 ( $p < 0.01$ ) が  
31 観察された。また、子宮のアポトーシス因子である Fas、FasL、Caspase 3 お  
32 よび Bcl-2 の発現は有意に減少したが、Bax の発現は有意に増加し、Bcl-2/Bax  
33 比は対照群と比較して有意に減少した ( $p < 0.01$ )。さらに、アポトーシス子宮

1 細胞数は用量依存的に増加したことから、PFOA は子宮細胞の Fas、FasL、  
2 Bax、Bcl-2、Caspase-3 の発現を制御することにより、子宮細胞のアポトーシ  
3 スを促進し、胚の発育遅延や流産につながることを示唆された (Li ら、  
4 2018)。

5 PFOA (アンモニウム塩；純度 98%以上) を雌 CD-1 マウスに対して、完全  
6 妊娠試験として、妊娠 1~17 日まで経口投与 (0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/日)、妊  
7 娠後期試験として、妊娠 10~17 日まで経口投与 (0, 0.01, 0.1, 1.0 mg/kg/日)  
8 したところ、雌雄仔マウスの相対肝重量の有意な増加 (それぞれ PND7;  $p \leq$   
9 0.05, PND7;  $p \leq 0.01$ )、乳腺発育スコアの減少 (PND14;  $p \leq 0.001$ , PND21;  
10  $p \leq 0.01$ )、推定血中 PFOA 量の増加 (PND1-21;  $p \leq 0.001$ ) が観察された。  
11 以上の結果から、PFOA による乳腺組織への影響は、CD-1 マウスの肝臓重量  
12 への影響よりも低用量で発生し、これは系統特異的である可能性があること、  
13 また完全妊娠ばく露後 12 週齢まで持続することが示された。(Macon ら、  
14 2011)。

15 PFOA (アンモニウム塩；純度 98%以上) を雌 CD-1 マウスおよび雌  
16 C57Bl/6 マウスに、妊娠 1~17 日まで経口投与 (0, 0.01, 0.1, 0.3, 1.0 mg /kg/  
17 日) した結果、CD-1 マウスでは、0.01 mg/kg/日以上で、C57Bl/6 マウスでは  
18 0.3 mg/kg/日以上で乳腺発育スコアの用量依存的な減少が認められた。以上の  
19 結果から、乳腺はマウスの系統に関係なく、他の思春期エンドポイントと比較  
20 して、早期の低濃度 PFOA ばく露に対してより敏感であることが示唆された  
21 (Tucker ら、2015)。

22 PFOA (アンモニウム塩；純度 98%以上) を雌 CD-1 マウスに対して、3 群  
23 には妊娠 1~17 日まで経口投与 (0, 1, 5 mg/kg/日)、別の 2 群では妊娠 1~17  
24 日まで経口投与 (0, 1 mg/kg/日) と同時に 5 ppb の PFOA を飲水投与し、仔マ  
25 ウスも同様とした。その結果、F1 マウスに泌乳形態低下および乳腺発達低  
26 下、F2 マウ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  
27 世代にわたって乳腺の発達および／または泌乳分化の遅延を誘発すること、人  
28 間の汚染水源とはほぼ同じ低濃度の PFOA を含有する飲料水での慢性的なばく露  
29 は、マ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。  
30 また、ばく露された母親マウスにおける泌乳形態の変化と、その仔マウスにお  
31 ける乳腺発達の変化に基づき、PFOA の妊娠ばく露に対する LOAEL が 1  
32 mg/kg と算出された (White ら、2011)。

1 Luebker ら (2005a) は、雌雄 Crl:CD®(SD)IGS BR VAF®ラットを用い  
2 て、PFOS (カリウム塩 ; 86.9%) の 2 世代生殖毒性試験および交差交配試験  
3 を行った。2 世代生殖毒性試験では、雌親マウスは交配 42 日前から妊娠 9 日  
4 まで、仔マウスは哺育 21 日まで、F1 雄仔マウスは離乳後から交配期間まで、  
5 雌仔マウスは離乳後から交配・妊娠期間を経て仔マウスの哺育 20 日まで経口  
6 投与 (0, 0.1, 0.4, 1.6, 3.2 mg/kg/日) を行った。また、交差交配試験では、42  
7 日間経口投与 (0, 1.6 mg/kg/日) 後に未処置雄と交配させ、妊娠期間を経て哺  
8 育 21 日まで継続投与した。その結果、妊娠 10 日目に帝王切開した F0 雌およ  
9 びその胎児には、3.2 mg/kg/日までの PFOS の悪影響は認められず、PFOS は  
10 交尾、発情周期、生殖能力などの繁殖成績に影響を与えないことがわかった。  
11 しかし、妊娠期間の短縮、着床部位の減少、死産した仔や哺育 1-4 日で死亡し  
12 た仔マウスの増加などの生殖成績には 3.2 mg/kg/日、生存率や体重増加の減少  
13 などの新生児毒性には 1.6 mg/kg/日の用量で影響が生じた。以上の結果から、  
14 PFOS の子宮内ばく露が必然的に生後の仔マウスの死亡率に寄与すること、出  
15 生前と出生後の PFOS ばく露は仔マウスの毒性に関して相加的に作用すること  
16 が示唆された。

17 また、Leubker ら (2005b) は、PFOS (カリウム塩 ; 純度 86.9%) を雌  
18 Crl:CD®(SD)IGS VAF/Plus®ラットを用いて、用量反応試験では、0、0.4、  
19 0.8、1.0、1.2、1.6 および 2.0 mg/kg/日、体内動態試験では、0、0.1、0.4、  
20 1.6 および 3.2 mg/kg/日を雌マウスに交配前 42 日間投与し、未処置雄と交配  
21 後、交配期間 (最大 14 日間) および妊娠 20 日 (GD20) まで、または仔マウ  
22 スの哺育 4 日 (LD4) まで投与を継続した。その結果、0.8 mg/kg 以上で統計  
23 学的に有意な妊娠期間の減少、0.8 mg/kg 以上で泌乳 5 日目までの生存率の低  
24 下が観察され、特に 1.6 および 2.0 mg/kg では統計的に有意となった。妊娠期  
25 間と生存率の低下は正の相関があり、子宮内で PFOS ばく露された仔マウス  
26 は、後期の胎児発育に影響を受け、死亡率に寄与している可能性があることが  
27 示唆された (Leubker ら、2005b)。

28 Lee ら (2015) は、PFOS (カリウム塩 ; 純度不明) を雌 CD-1 マウスに妊  
29 娠 11~16 日まで経口投与 (0、0.5、2.0、8.0 mg/kg/日) した。その結果、ば  
30 く露量に対して、母体の体重増加、胎盤と胎児の体重の用量依存的に有意な減  
31 少および胎盤効率 (胎児重量/胎盤重量) の用量依存的に有意な減少が観察され  
32 た。また、胎盤組織では壊死性変化が観察され、損傷面積は用量依存的に増加  
33 した。さらに、プロラクチンファミリーホルモンである mPL-II、mPLP-C

1  $\alpha$ 、mPLP-K の mRNA 発現量および母体血清中濃度は、用量依存的に有意な  
2 低下を示し、これらホルモン濃度と胎児体重の変化に正の相関が見られた。以  
3 上の結果から、妊娠中の PFOS ばく露は、胎盤の病理組織学的変化と内分泌機  
4 能の障害を引き起こし、最終的にマウスの胎児成長遅延につながる可能性がある  
5 ことが示唆された。

## 7 ②疫学

8 スウェーデンの前向き出生コホート研究 (Wikström ら、2020) の結果、母  
9 親の PFOS、PFOA、PFNA、PFDA および PFUnDA ばく露の増加は、出生  
10 時低体重、妊娠年齢に対する出生時低体重および在胎不当過小児と相関してい  
11 た。また、女兒においてのみ有意に相関し、出生前ばく露量が第 4 四分位値  
12 は、第 1 四分位値と比較して、93-142g の低体重と相関していた。この相関  
13 は、妊娠時期に影響されなかった。以上の結果から、上記 5 種類の PFAS の出  
14 生前ばく露と出生体重の間には相関があり、男児よりも女兒でより顕著である  
15 ことがわかった。

16 米国の前向き出生コホート研究 (Starling ら、2017) では、母親の PFOA  
17 濃度は、新生児の出生体重と逆相関を示した。母親の PFOA および PFHxS 濃  
18 度は、グルコースと逆相関を示した。また、新生児の出生時脂肪率は、PFOA  
19 および PFHxS 濃度の第 1 三分位群に比べて第 3 三分位群が約 10%低かった。  
20 新生児の脂肪率に対する PFAS の影響の内、最大 11.6%が母親のグルコース濃  
21 度を介したものであった。一方、PFOS は調査したいずれの結果とも有意な相  
22 関が認められなかった。

23 米国の前向き出生コホート研究 (Sagiv ら、2018) において、妊婦の血清中  
24 PFOS および PFNA 濃度は、出生時体重-妊娠年齢 Z スコアと弱い逆相関があ  
25 り、これらは早産の高いオッズとも相関していた。一方、妊娠血行動態マーカ  
26 ーである糸球体濾過量や血漿アルブミンとは相関が認められなかった。

27 米国の C8 Health Project に参加した妊婦を対象に行った研究 (Darrow ら  
28 (2013)) では、母親の血清中 PFOA および PFOS 濃度と早産および低出生体  
29 重との間にほとんど相関は認められなかった。また、血清中 PFOA および  
30 PFOS 濃度は、いずれも妊娠高血圧症候群と正の相関を示したが、用量依存的  
31 な増加ではなかった。一方、PFOS と正期産児の出生体重との間には緩やかな  
32 負の相関が認められ (-29g/対数単位増加; 95% CI: -66, 7)、血液サンプル採取

1 後の妊娠に限定すれば、より強い相関が認められた (-49 g/対数単位増加; 95%  
2 CI: -90, -8)。

3 中国の前向き出生コホート研究 (Chu ら、2020) において、PFOS 代替物質  
4 として使用されている 6:2 Cl-PFESA および 8:2 Cl-PFESA の母体血清中濃度  
5 が、新生児の出生時における影響について、PFOS および PFOA と共に調査を  
6 行った。その結果、6:2Cl-PFESA および 8:2Cl-PFESA の自然対数変換した濃  
7 度で 1 ng/mL 高くなるごとに、それぞれ 54.44g [95%CI : -95.66、 -13.22]、  
8 21.15g (95% CI : -41.44, -0.86) 低い出生体重と相関した。母体血清中の自然  
9 対数変換した濃度 (ln(ng/mL)) あたり、6:2 Cl-PFESA では 2.67 倍 (95% CI:  
10 1.73, 4.15)、PFOS では 2.03 倍 (95% CI: 1.24, 3.32 ) の早産に対するオッズ  
11 比も検出された。同様に、早産に関する線形傾向においても統計的に有意であ  
12 り、母体血清中の 6:2 Cl-PFESA ( $p < 0.001$ ) および PFOS ( $p = 0.003$ ) 濃度  
13 が早産と相関することが示された。以上の結果から、PFOS 代替物質において  
14 もヒトに対して生殖毒性を示す可能性が示唆された。

15 中国の前向き出生コホート研究 (Yao ら、2021) において、父親および母親の  
16 PFAS 濃度と胎盤機能および胎児発育指標との関連を評価した結果、母体臍帯血  
17 清中 PFAS 濃度は、エストラジオール (例えば PFOA:  $\beta = 0.03$ , 95%CI: 0.00、  
18 0.07)、テストステロン (例えば PFUA:  $\beta = 0.14$ , 95%CI : 0.00、 0.27)、エ  
19 ストロゲン産生に大きく影響する胎盤 P450 アロマターゼ (例えば PFOA:  $\beta =$   
20 0.13、95%CI: 0.04, 0.22) の増加と相関することがわかった。母親血清中 PFAS  
21 濃度は出生体重の平均値の低下とも相関したが、父親の PFAS 濃度は、評価し  
22 たいずれの結果とも相関しなかった。以上の結果から、両親の比較から、母親の  
23 PFAS ばく露と胎盤機能および胎児の成長指標との相関が明らかとなった。

24 オランダの前向き出生コホート研究 (Govarts ら、2016) において、臍帯血  
25 漿中 PFOS および PFOA 濃度と出生時体重との相関は認められなかった。一  
26 方、ヒ素、カドミウム、鉛、PFOA、MECPP の複合ばく露は、単独ばく露に  
27 比べて出生体重との相関を高めた。性差を考慮した場合、その影響はさらに顕  
28 著であり、女兒におけるタリウム、PFOS、鉛、カドミウム、マンガンを含む  
29 混合物で最も高い相関を示した。出生時体重が汚染物質の混合物ばく露と逆相  
30 関したことから、単一汚染物質レベルでは有意な関連を示さない化学物質も、  
31 混合物として評価すると、より強い影響を与える可能性が示唆された。

32 Halldorsson ら (2012) は、デンマークの妊婦 665 人と 20 年後の子供に対  
33 して前向きコホート研究を行い、妊娠 30 週目からの血清中 PFOA 濃度と、子

1 供の BMI、ウエスト周囲径および一部において脂肪率を定量化した。その結  
2 果、PFOA の胎内ばく露は、20 歳女性では体格と正の相関があったが、男性  
3 では見られなかった。また、母親の血清中 PFOA 濃度の最高四分位と最低四分  
4 位（中央値：5.8 対 2.3 ng/mL）を比較した相対リスクは、20 歳の女性におい  
5 て、過体重または肥満（BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上）で 3.1（95% CI: 1.4, 6.9）、ウエ  
6 スト周囲径 88 cm 以上で 3.0（95% CI: 1.3, 6.8）だった。これは、平均 BMI  
7 とウエスト周囲径のそれぞれ 1.6 kg/m<sup>2</sup>（95% CI: 0.6, 2.6）と 4.3 cm（95%  
8 CI: 1.4, 7.3）の推定増加値に相当する。さらに、母親の血清中 PFOA 濃度  
9 は、女性の血清インスリンおよびレプチン濃度と正の相関を示し、アディポネ  
10 クチンレベルとは逆相関を示した。

11

## 12 (2) 国際機関

13 EPA は、2016 年の評価において、Luebker ら（2005a）から、PFOS につ  
14 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 を  
15 0.1 mg/kg 体重/日、PFOA について、Lau ら（2006）から、マウス発生毒性  
16 試験での胎児の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進  
17 の LOAEL を 1 mg/kg 体重/日としている。その後、2023 年の評価（Draft）  
18 において、PFOS の出生時体重減少の BMDL<sub>5RD</sub>を Wikstrom ら（2020）の報  
19 告から 7.7 ng/mL、Sagiv ら（2018）の報告から 41.0 ng/mL と算出してい  
20 る。PFOA については、PFOS と同様に、出生時体重減少の BMDL<sub>5RD</sub>を  
21 Wikstrom ら（2020）の報告から 2.2 ng/mL、Sagiv ら（2018）の報告から  
22 9.1 ng/mL と算出している。

23

24 ATSDR は、2021 年の評価において、Luebker ら（2005a）から、PFOS に  
25 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に基  
26 づく NOAEL7.43 µg/mL から POD<sub>HED</sub>を 0.000515 mg/kg 体重/日、Koskela  
27 ら（2016）から、PFOA について、マウス発生毒性試験における骨格への影響  
28 に基づく LOAEL8.29 µg/mL から POD<sub>HED</sub>を 0.000821 mg/kg 体重/日、  
29 Butenhoff ら（2009）から、PFHxS について、ラット生殖・発生毒性試験に  
30 おける甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成に基づく NOAEL1 mg/kg 体重/日から  
31 POD を 0.0047 mg/kg 体重/日と算出している。

32

1 FSANZ は、2017 年の評価において、Luebker ら (2005a) から、PFOS に  
2 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に基  
3 づく NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日、Lau ら (2006) から、PFOA について、  
4 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 NOAEL を 1.0 mg/kg  
5 体重/日としている。なお、PFHxS については、TDI 算出のための十分な情報  
6 はないとしている。

### 8 (3) ワーキンググループにおける評価

9 . . . .

## 10 6. その他

### 11 (1) 文献概要

#### 12 ②疫学

13 カナダで 2008-2011 年に行われた環境化学物質の母子研究 (MIREC) のデー  
14 タを用いて実施された出生コホート研究 (Borghese ら (2020)) において、妊  
15 婦 (1,739 名) 血漿中 PFHxS 濃度の第 3 三分位値 (1.4-40.0 µg/L) と子癩前症  
16 リスクの間に正の相関 (OR=3.06 (95% CI : 1.27, 7.39, p=0.01)) が見られ、  
17 この傾向は男児 (OR=2.41 (95% CI : 0.81, 7.17, p=0.12)) よりも女児 (OR=4.90  
18 (95% CI : 1.02, 22.3, p=0.04)) を妊娠した妊婦において強く見られた。また、  
19 男児を妊娠した妊婦の血漿中 PFOS 濃度及び血漿中 PFHxS 濃度と妊娠高血圧  
20 症の間には直線モデルにおいて正の相関が見られたが、三分位値ごとの解析で  
21 はこの傾向は見られなかったほか、女児を妊娠した妊婦では相関性は見られな  
22 かった。

## 24 7. 発がん性

### 25 (1) 文献概要

#### 26 ①実験動物

27 PFOS (カリウム塩 ; 純度 86.9%) を雌雄 SD ラットに 2 年間混餌投与  
28 (0, 0.5, 2, 5, 20 ppm) した実験では、20 ppm 投与群の雄ラット (p =  
29 0.046) と雌ラット (p = 0.039) において、統計的に有意な肝細胞腺腫の増加  
30 が観察された。肝細胞癌は 20 ppm 投与群の雌ラットのみ観察された。一方、  
31 甲状腺組織には、K+PFOS ばく露の影響は認められなかった。また、肝臓腫瘍  
32 の発生率を 10%増加させる用量として、雄ラットでは BMD<sub>10</sub> = 18.2 ppm、

1 BMDL<sub>10</sub> = 7.9 ppm、雌ラットでは BMD<sub>10</sub> = 16.7 ppm、BMDL<sub>10</sub> = 8.0 ppm と  
2 算出された (Butenhoff ら、2012a)。

3 PFOA (純度 98%以上) を雌雄 SD ラットに 2 年間混餌投与 (周産期 (F1 の  
4 胎生期) / 生後の投与量 : F1 雄 : 0/0、0/150、150/150、0/300、300/300  
5 ppm、F1 雌 : 0/0、0/300、150/300、0/1,000、300/1,000 ppm) した結果、肝  
6 臓、子宮およ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およ  
7 び膵臓の腺房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  
8 ラットの膵臓の腺房細胞の腫瘍の発生増加は、発がん性のある程度の証拠と考  
9 えられるが、肝細胞がんと子宮の腺がんは、投与との関連性が考えられると考  
10 察している (NTP、2020)。

11 PFOA (アンモニウム塩) を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与 (0, 30,  
12 300 mg/kg/日) したところ、雄の精巣間細胞腫 (300 mg/kg/日) と雌の乳腺線  
13 維腺腫の発生増加が観察された。精巣間細胞腫の誘発には非遺伝毒性機序が推  
14 定されたが、乳腺線維腺腫については発生頻度が背景値の範囲内にあり、投与  
15 との関連を否定している (Butenhoff ら (2012b))。

16 PFHxA (純度 98.1%) を雌雄 SD ラットに 104 週間経口投与 (雄 : 0, 2.5,  
17 15, 100 mg/kg/日、雌 : 5, 30, 200 mg/kg/日) した結果、PFHxA 投与に起因す  
18 る腫瘍発生は見られなかった。通常 PPAR  $\alpha$  活性化剤で見られる腫瘍三徴の臓  
19 器部位 (肝臓、膵臓、ライディッヒ細胞) のいずれも、過形成などの前腫瘍性  
20 変化が認められなかったことから、本試験条件下では、PFHxA には発がん性  
21 がなかったと結論付けた (Klaunig ら、2015)。

22

## 23 ②疫学

24 1993 年から 2001 年にかけて米国 10 都市で行われたコホート内症例対照試  
25 験では、腎細胞がん症例 324 人と対照群 324 人を対象とし、血清中 PFOA、  
26 PFOS、PFHxS、PFUnDA、PFNA、EtFOSAA、MeFOSAA および PFDA 濃  
27 度と腎臓がんとの関連を調査した。その結果、PFOA の腎細胞がんリスクとの  
28 正の相関 (血清濃度 2 倍、OR<sub>continuous</sub>=1.71、95% CI=1.23~2.37、P=0.002)、  
29 最高四分位と最低四分位の間で 2 倍以上のリスク上昇 (OR=2.63、95%  
30 CI=1.33~5.20、P<sub>trend</sub>=0.007) が確認された。PFOA との関連は、他の PFAS  
31 で調整しても同様であり (OR<sub>continuous</sub>=1.68、95% CI=1.07 to 2.63、P=0.02)、  
32 腎機能低下の証拠がない人に限定した解析や瀉血後 8 年以上経過した診断例で  
33 も明らかであった (Shearer ら、2020)。

1 1996年から2005年にかけて、PFOS高ばく露地域として知られる米国13  
2 都市の住民を対象に、18のがんの症例患者としてオハイオ州の5つの群で  
3 7,869症例、ウェストバージニア州の8つの群で17,238症例のがん登録データ  
4 を分析した。その結果、腎臓癌と血清中のPFOAばく露量が非常に高いカテゴ  
5 リーで正の相関があり [AOR = 2.0 (95% CI: 1.0, 3.9) n = 9 および 2.0  
6 (95% CI: 1.3, 3.2) n = 22]、他のばく露者は非ばく露者と比較して相関がな  
7 かった。最大の調整オッズ比 (AOR) は、非常に高ばく露区分では精巣がん  
8 [2.8 (95% CI : 0.8, 9.2) n = 6] であったが、低いばく露区分では逆の関連  
9 があり、症例数が少ないためすべての推定値は不正確であった。これらの結果  
10 は、血清中PFOA濃度の高さが、精巣がん、腎臓がん、前立腺がん、卵巣が  
11 ん、非ホジキンリンパ腫と関連する可能性を示唆している (Vieira ら、  
12 2013)。

13 血清PFOA濃度と発がん性に関する既存の報告についてメタ解析を行った研  
14 究 (Bartell ら (2020)) では、腎がんリスクについて統計学的に有意な正の関  
15 連があった3報及び関連がなかった1報の計4報をメタ解析した結果、血清  
16 PFOA濃度の10 ng/mL増加あたりの平均発がんリスク上昇率は16% (95%  
17 CI : 3%, 30%) であった。また、精巣がんリスクについて統計学的に有意な正  
18 の関連があった1報及び関連がなかった1報の計2報をメタ解析した結果、血  
19 清PFOA濃度の10 ng/mL増加あたりの平均発がんリスク上昇率は3% (95%  
20 CI : 2%, 4%) であった。

21 オランダで行われた前向きコホート内症例対照研究 (Eriksen ら (2009))  
22 において、血漿中PFAS (PFOS 及び PFOA) 濃度と前立腺がん (n=713)、膀  
23 胱がん (n=332)、膵臓がん (n=128) 及び肝臓がん (n=67) の発症リスクに  
24 ついて解析したところ、いずれのがんにおいても明確な血漿中PFAS濃度によ  
25 る発症率の違いはみられなかったと報告している (Eriksen ら (2009))。

26 多民族コホート内症例対照研究 (Goodrich ら (2022)) において、血漿中  
27 PFAS (PFOS、PFHxS、PFOA、PFDA、PFNA、PFUdA) 濃度と肝細胞癌  
28 (HCC) の発症リスクについて線形回帰解析を行ったところ、PFOSの高ばく  
29 露群 (>54.9 µg/L) においてHCCリスクと正の相関 (OR=4.50 (95% CI :  
30 1.20, 16.00)、p=0.02) が見られたと報告している。PFUdAの高ばく露群  
31 (>1.2 µg/L) においても同様の傾向 (OR=2.20 (95% CI : 0.92, 5.50)) が見  
32 られたものの、統計的な有意差は見られなかった (p=0.07) としている。ま  
33 た、PFOSについてMetabolome-wide association study (MWAS) を行った

1 ところ、5つの代謝経路（トリプトファン代謝、コンドロイチン硫酸分解、ヘ  
2 パラン硫酸分解、ケラチン硫酸分解、N-グリカン分解）及び4つの代謝産物  
3 （D-グルコース、ブチル酸、 $\alpha$ -ケトイソ吉草酸、7 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-4-  
4 cholestenoate）において、高濃度 PFOS ばく露と HCC リスクの間に正の相関  
5 が見られたと報告している。

6 フランスで行われたコホート内症例対照研究（Mancini ら、2019）におい  
7 て、E3N（全国教育一般共済の女性における疫学調査）コホート内の閉経後乳  
8 がん患者（194名）と年齢、採血時の閉経状況、BMI および採血年をマッチさ  
9 せた対照群（194名）について、条件付きロジスティック回帰モデルによる解  
10 析を行った結果、血清 PFOS 濃度とエストロゲン受容体陽性（ER+）乳がん  
11 （第3四分位群：OR 2.22（95%CI: 1.05-4.69）、第4四分位群：OR 2.67  
12 （95%CI: 1.11-4.90）、 $p = 0.04$ ）およびプロゲステロン受容体陽性（PR+）乳  
13 がん（第3四分位群：OR 2.47（95%CI: 1.07-5.65）、第4四分位群：OR 2.76  
14 （95%CI: 1.21-6.30）、 $p = 0.02$ ）の間で正の直線的相関が見られた。一方、エ  
15 ストロゲン受容体陰性（ER-）乳がんおよびプロゲステロン受容体陰性  
16 （PR-）乳がんについては、第2四分位濃度（ER-：OR 15.40（95%CI: 1.84-  
17 129.19）、PR-：OR 3.47（95%CI: 1.29-9.15））のみ相関が見られた。また、血  
18 清 PFOA 濃度と ER+乳がんおよび PR+乳がんの間に相関は見られなかった  
19 が、ER-乳がんおよび PR-乳がんについては、第2四分位濃度（ER-：OR 7.73  
20 （95%CI: 1.46-41.08）、PR-：OR 3.44（95%CI: 1.30-9.10））で正の相関が見  
21 られた。本研究結果は、内分泌攪乱物質の1種として考えられる PFAS の血清  
22 中濃度と乳がんリスクに相関があることの一定程度の証拠となり得ると結論付  
23 けている。

24 デンマーク、米国、フランス、日本、中国およびフィリピンで行われた  
25 PFAS と乳がんに関する論文8報を解析対象としたメタ解析研究（Jiang ら、  
26 2022）において、PFOA、PFOS、PFHxS および PFNA ばく露と乳がんリス  
27 クについて変量効果のメタ解析を行った。その結果、PFOA と PFHxS は乳が  
28 んリスクと正の相関があり、オッズ比（OR）は、それぞれ 1.32（95%CI:  
29 1.19, 1.46、 $I^2 = 98.5\%$ 、 $p < 0.001$ ）および 1.79（95%CI: 1.51, 2.11、 $I^2 =$   
30  $99.3\%$ 、 $p < 0.001$ ）と有意な異質性を示した。一方、PFNA は乳がんリスクと  
31 負の相関があり、OR は 0.76（95%CI: 0.6, 0.96）と算出された。さらに、  
32 PFOS は乳がんリスクと相関がなく、OR は 1.01（95%CI: 0.87, 1.17）と算出  
33 された。ただし、PFOA と PFHxS の結果は、異質性が大きいものの、安定し

1 ており、信頼できるが、PFNA と PFOS の結果は、マージモデル間で異なり、  
2 OR が不安定であることから、含まれる研究の量と質に影響されている可能性  
3 があると言える。

4 中国湖北省において、2018 年末までの 9.6 年間で乳がんを発症した女性 226  
5 名とサブコホートとして年齢層別に無作為抽出した女性 990 名の乳がん患者の  
6 前向きコホート研究 (Feng ら、2022) において、血漿中の PFOA、PFNA、  
7 PFDA、PFHpA、 $\Sigma$ PFCA (PFOA、PFNA、PFDA および PFHpA の合計)、  
8 PFOS、PFHxS、 $\Sigma$ PFSA (PFOS と PFHxS の合計) および  $\Sigma$ PFAS ( $\Sigma$   
9 PFCA と  $\Sigma$ PFSA の合計) 濃度と乳がんリスクについて Barlow-weighted Cox  
10 回帰モデルによる解析を行った。その結果、自然対数変換した PFOA、  
11 PFHpA および  $\Sigma$ PFCA 濃度の 1 単位増加に対するハザード比は、それぞれ 1.  
12 35 (95%CI: 1.03, 1.78,  $p = 0.031$ )、1.20 (95%CI: 1.02, 1.40,  $p = 0.027$ ) およ  
13 び 1.35 (95%CI: 0.97, 1.87,  $p = 0.078$ ) と算出され、乳がんの発生リスクが、  
14 それぞれ 35%、20%および 35%上昇することが明らかになった。一方、  
15 PFNA、PFDA、PFOS、PFHxS、 $\Sigma$ PFSA および  $\Sigma$ PFAS については明らか  
16 な相関が見られなかった。同様に、閉経後の女性において、自然対数変換した  
17 血漿中濃度の 1 単位増加に対するハザード比は、PFOA で 1.34 (95%CI: 1.01,  
18 1.77)、PFNA の 0.80 ng/mL 以上で 1.36 (95%CI: 0.97, 1.90)、PFHpA で  
19 1.23 (95%CI: 1.02, 1.48) および  $\Sigma$ PFCA の 2.63 ng/mL 以上で 1.56 (95%CI:  
20 1.11, 2.21) と算出され、乳がんの発症リスク上昇と正の相関があることが確認  
21 された。しかし、PFDA、PFOS、PFHxS、 $\Sigma$ PFSA および  $\Sigma$ PFAS について  
22 は明らかな相関は見られなかった。

23

## 24 (2) 国際機関

25 IARC は、PFOS については評価をしておらず、PFOA については 2016 年  
26 の評価 (Volume 110) において、ヒト及び実験動物のいずれも発がん性の証拠  
27 は限定的とし、Group 2B (Possibly carcinogenic to humans) に分類してい  
28 る。その他の PFAS 分子種については評価していない (IARC 2016)。

29

30 EPA は、2016 年の評価においては、PFOS については肝腺腫及び甲状腺腺  
31 腫について発がん性の可能性を示唆する証拠はあるものの、CSF (Cancer  
32 Slope Factor) の算出には用いることができないとし、PFOA についてはライ

1 デイツヒ細胞精巣腫瘍について発がん性の可能性を示唆する証拠があるとして  
2 いる。

3 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知見はな  
4 いとし、PFOAについてはヒトにおける腎細胞がんに基づきCSFを0.0352  
5 (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見があ  
6 る」としている(EPA 2021)。

7 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っ  
8 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に基づき、  
9 BMDL<sub>10</sub>を19.8 mg/L、POD<sub>HED</sub>を2.53×10<sup>-3</sup> mg/kg 体重/日、最終的な  
10 CSFを39.5 (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup>と算出している。PFOAについては、ヒト腎  
11 細胞がんに基づき、CSF<sub>serum-UCL</sub>を0.00352 (ng/mL)<sup>-1</sup>、CSFを0.0293  
12 (ng/kg 体重/日)<sup>-1</sup>と算出している。PFOS及びPFOAいずれとも「ヒトに対  
13 し発がん性である可能性がある」としている(EPA 2023)。

14

15 EFSAは、2018年の評価において、実験動物の慢性毒性試験において、  
16 PFOS及びPFOAはともにげっ歯類の肝臓において発がんプロモーターとして  
17 作用していること、PFOAはラットのライディツヒ細胞に発がん作用を有する  
18 ことが触れられているが、疫学研究では、ヒトにおけるPFOS及びPFOAの  
19 発がん性を裏付けるものは、職業ばく露及び一般集団いずれにおいても不十分  
20 であるとしている(EFSA 2018)。

21 2020年の評価では、PFHxAに関する実験動物長期試験の知見によると発が  
22 ん性を有するエビデンスはないことが触れられているほかは、2018年の評価  
23 を追認し、得られている知見からはPFOS及びPFOAの発がん性を認めるに  
24 は不十分であるとし、これはPFOAに関するIARC(2016)の「発がん性に関  
25 して限られた証拠がある」との結論とも齟齬はないとしている。その他の  
26 PFAS分子種についての情報は限られているとしている(EFSA 2020)。

27

28 ATSDRは、2021年の評価において、疫学研究では、PFOSに関して職業ば  
29 く露による膀胱がんとの関連を報告する研究があるものの、他の職業ばく露研  
30 究との間で一貫した研究結果はみられず、一般住民のPFOSばく露による悪性  
31 腫瘍増加を報告する研究結果も一貫性がないとしている。PFOAに関しては、  
32 職業ばく露による精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究がある一方、他の

1 がんについては一貫した研究結果はみられないとしている。その他の PFAS 分  
2 子種の疫学研究では、知見が限られているとしている。

3 実験動物では、PFOA に関しては、食餌経由で PFOA にばく露された雄ラッ  
4 トにおいてライディッチ細胞腺腫、腭腺房細胞癌、肝細胞腺腫が報告されてい  
5 るとしている。PFOS に関しては、食餌経由で PFOS に 2 年間ばく露された雄  
6 雌ラットにおいて肝細胞腺腫、1 年間 PFOS にばく露されたのち 1 年間回復さ  
7 せられた雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が観察されたが、2 年間 PFOS にばく  
8 露された雄ラットでは甲状腺濾胞細胞腺腫は観察されなかったとしている  
9 (ATSDR 2021)。

10  
11 Health Canada は 2018 年の評価において、PFOS に関しては発がん性との  
12 関連を示唆する研究結果が複数あるものの、影響が曖昧で明瞭な傾向が見られ  
13 ていないとしている。PFOS による発がんの作用機序は解明されていないもの  
14 の、これまでの研究結果より遺伝毒性物質ではないことが強く示唆されている  
15 ことから、最も用量反応的な相関が見られている SD ラットにおける肝細胞腫  
16 瘍に基づいて TDI アプローチを行うこととし、BMDL<sub>10</sub> を 0.276 mg/kg 体重/  
17 日、POD<sub>HEQ</sub> を 0.028 mg/kg 体重/日、TDI を 0.0011 mg/kg 体重/日と算出し  
18 ている (Health Canada (2018a))。

19 PFOA に関しては大規模な疫学研究により精巣がん及び腎臓がんとの関連性  
20 が示されているものの、研究間の一貫性の欠如やデータの不確かさにより、  
21 POD の算出には用いられないとしている。実験動物では、2 件の SD 雄ラット  
22 を用いた 2 年間の慢性毒性試験において、ライディッチ細胞腺腫が報告されて  
23 いることから、本試験結果に基づき、NOAEL を 1.3 mg/kg 体重/日、POD<sub>HEQ</sub>  
24 を 0.076 mg/kg 体重/日、TDI を 0.003 mg/kg 体重/日と算出している  
25 (Health Canada (2018b))。

26  
27 FSANZ は 2017 年の評価において、PFOS に関して発がん性を支持する疫学  
28 的知見はないとする EPA の 2016 年の評価を引用している。PFOA に関して  
29 は、EFSA の 2008 年の評価、ATSDR の 2015 年の評価、EPA の 2016 年の評  
30 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  
31 していないとしている。PFHxS に関しては、発がん性との相関性を示す疫学  
32 的知見はないとしている (FSANZ 2017)。

33

1 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が  
2 ん性に関する評価を行っていない (ANSES 2017)。

3

4 (3) ワーキンググループにおける評価

5 ……。

6

7 8. 遺伝毒性

遺伝毒性について、事務局にて文献概要と国際機関の評価を記載します。

8

9 IV. ばく露に係る知見の概要

10

11 V. 食品健康影響評価

PB-PK モデルについてこちらで記載を予定しています。

12

13 (別添) 文献リスト

14