

## PFAS 評価書 (案) 【生殖・発生】

## Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

## 5. 生殖・発生

## (1) 実験動物

## 【事務局より】

文献情報の記載を修正いたしました。記載内容のご確認をお願いいたします。

## ①文献情報

## a. PFOS

CD-1 マウス (雌、各群 10 匹) に PFOS (カリウム塩) を妊娠 11~16 日まで経口投与 (0、0.5、2.0、8.0 mg/kg 体重/日) した結果、2 mg/kg 体重/日以上の投与群において胎児死亡の増加、出生率の低下が観察された。また、ばく露量に対して、母体の体重減少 (妊娠 15-17 日目において Kruskal-Wallis test で  $p < 0.001$ )、胎盤 ( $\geq 0.5$  mg/kg) と胎児 ( $\geq 2.0$  mg/kg) の体重の用量依存的に有意な減少 ( $p < 0.01$ ) 及び胎盤効率 (胎児重量/胎盤重量) の用量依存的に有意な減少 ( $p < 0.01$ ) が観察された。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 $\alpha$ 、mPLP-K の mRNA 発現量及び母体血清中濃度は、用量依存的に有意な低下を示し、これらホルモン濃度と胎児体重の変化に正の相関がみられた (Lee et al. 2015) (参照 1)。

Crl:CD®(SD)IGS BR VAF®ラット (雄雌) に PFOS (カリウム塩 ; 86.9%) を投与する 2 世代生殖毒性試験 (F<sub>0</sub> : 各群 35 匹 (うち帝王切開 10 匹、自然分娩 25 匹)、F<sub>1</sub> : 各群 20-25 匹) を行った。雄 F<sub>0</sub> ラットは交配 42 日前から交配期間 (最大 14 日間) まで、雌 F<sub>0</sub> ラットは交配 42 日前から妊娠 9 日目 (10 日目に帝王切開) 又は哺育 20 日目 (自然分娩) まで、雄 F<sub>1</sub> ラットは哺育 22 日目から交配期間 (生後約 90 日目から最大 14 日間) まで、雌 F<sub>1</sub> ラットは哺育 22 日目から妊娠 9 日目又は哺育 20 日目まで、それぞれ経口投与 (F<sub>0</sub> : 0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 0、0.1、0.4 mg/kg 体重/日) を行った。。その結果、妊娠 10 日目に帝王切開した F<sub>0</sub> 雌及びその胎児には、3.2 mg/kg 体重/日までの PFOS の悪影響は認められず、PFOS は交尾、発情周期、生殖能力等の繁殖成績に影響を与えないことがわかった。しかし、F<sub>0</sub> マウスにおける妊娠期間の短縮、着床部位の減少、F<sub>1</sub> ラットの死産増加や哺育 4 日

1 目までにおける死亡などの生殖成績には 3.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> ラットの離乳  
2 までの生存率や体重増加の減少、開眼のわずかな遅れなどの新生児毒性には  
3 1.6 mg/kg 体重/日の用量で影響が生じた。(Luebker et al. 2005a) (参照 2)。

4  
5 また、CrI:CD®(SD)IGS VAF/Plus®ラット (雌、帝王切開：各群 8 匹、自然  
6 分娩：各群 20 匹) に PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を交配前 42 日間経口  
7 投与 (0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg 体重/日) し、未処置雄ラット  
8 と交配後、交配期間 (最大 14 日間) 及び妊娠 20 日まで (21 日目に帝王切  
9 開)、又は児ラットの哺育 4 日まで (自然分娩) 投与を継続した。その結果、  
10 帝王切開群では有意な異常は見られなかったものの、自然分娩群では 0.8  
11 mg/kg 体重/日以上で統計学的に有意な妊娠期間の減少、哺乳 5 日目までの生  
12 存率の低下が観察され、生存率低下は特に 1.6 体重/日以上では統計的に有意と  
13 なった。(Leubker et al. 2005b) (参照 3)。

#### 14 15 b. PFOA

16 CD-1 マウス (雌、各群 9~45 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以  
17 上) を妊娠 1~17 日、及び催奇形性評価として 1~18 日まで経口投与 (0、  
18 1、3、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) した結果、生殖影響として胚・胎児吸  
19 収の増加 (≥5 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日は全て吸収)、分娩遅延 (20  
20 mg/kg 体重/日群で最大半日遅延)、また胎児の奇形影響として尾・四肢の異常  
21 (曲尾・こぶ状四肢、5~20 mg/kg 体重/日)、小心症 (≥10 mg/kg 体重/日)  
22 および骨化遅延 (頭蓋骨、後頭骨、胸骨分節、中手骨、指骨、尾椎骨等、1~  
23 20 mg/kg 体重/日) が観察された。さらに新生児への影響として 5 mg/kg 体重  
24 /日以上における生存率低下の他、発達影響として離乳時までの体重増加抑制  
25 (≥3 mg/kg 体重/日)、開眼遅延 (≥5 mg/kg 体重/日)、包皮分離早期化 (≥1  
26 mg/kg 体重/日) 等が観察された。また、発生毒性の最小影響として、後肢指  
27 骨の骨化減少に基づき、BMD<sub>05</sub> 及び BMDL<sub>05</sub> は、それぞれ 0.958 mg/kg 体重/  
28 日及び 0.616 mg/kg 体重/日と求められた (Lau et al. 2006) (参照 4)。

29  
30 C57BL/6/Bkl マウス (雌) に PFOA (純度 96%) を交配・妊娠後 1~21 日  
31 間混餌投与 (0、0.3 mg/kg 体重/日) し、13 か月目及び 17 か月目の児マウス  
32 (各群 5 匹、13 か月目の平均体重のみ各群 10 匹) を評価した。ばく露群の平  
33 均体重の有意な増加 (p<0.05)、17 か月目における大腿骨骨膜面積の増加

1 (6.8%、 $p<0.05$ )、脛骨ミネラル密度の減少 (13 か月目 :  $p<0.01$ 、17 か月  
2 目 :  $p<0.05$ ) が観察された (Koskela et al. 2016) (参照 5)。

3  
4 Kunming マウス (雌) に PFOA (純度 98%以上) を妊娠 0~17 日まで強制  
5 経口投与 (0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日) した結果、5 mg/kg 体重/日投与群  
6 において児マウス (雄雌) の離乳時 (産後日数 (PND) 7~21) における生存  
7 数の有意な減少がみられた。また、児マウス (雄) における精巣損傷を示す精  
8 巣間細胞の減少、細胞間物質領域の拡大 ( $\geq 2.5$  mg/kg 体重/日、 $p<0.01$ )、セ  
9 ルトリ細胞の空胞化、精子の減少及び消失 (5 mg/kg 体重/日) が観察された。  
10 さらに、血清テストステロンのかく乱 ( $\geq 1$  mg/kg 体重/日、 $p<0.01$ )、PND21  
11 における精巣の Dlk1-Dio3 インプリンティング遺伝子群の標的遺伝子 (Gtl2、  
12 Dio3、Rian) の mRNA 発現量減少 ( $\geq 2.5$  mg/kg 体重/日、 $p<0.05$ ) が観察さ  
13 れた (Song et al. 2018) (参照 6)。

14  
15 8 週齢の雌雄 Kunming マウスを交配させた後、PFOA (純度 99.2%) を妊  
16 娠 1~17 日まで飲水投与 (0、1、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) した。その  
17 結果、5 mg/kg 以上で子宮指標減少 ( $p<0.01$ ) 及び子宮重量減少 ( $p<0.01$ )、  
18 10 mg/kg 以上で胎児重量減少 ( $p<0.01$ ) 及び胎児生存率減少 ( $p<0.01$ ) が観  
19 察された。また、子宮のアポトーシス因子である Fas、FasL、Caspase-3 及び  
20 Bcl-2 の発現は有意に減少した (Fas : 5 mg/kg 体重/日以上、その他 : 1 mg/kg  
21 体重/日以上、 $p<0.01$ ) 一方、Bax の発現は有意に増加し (1 mg/kg 体重/日以  
22 上、 $p<0.05$ )、Bcl-2/Bax 比は対照群と比較して有意に減少した ( $p<0.01$ )。さ  
23 らに、アポトーシス子宮細胞数は用量依存的に増加した (Li et al. 2018) (参照  
24 7)。

25  
26 CD-1 マウス (雌、各群 13 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%以  
27 上) を妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日) した結  
28 果、児マウス (雌) において乳腺発育スコアの減少 ( $\geq 0.3$  mg/kg 体重/日、産  
29 後日数 (PND) 14 及び 21 において  $p\leq 0.01$ ) が見られ、スコアの減少は 12 週  
30 齢 (PND84) まで継続した。なお、本試験の投与濃度では、F1 マウスの体重  
31 低下は観察されなかった。また、児マウス (雄雌) の相対肝重量の有意な増加  
32 ( $\geq 0.01$  mg/kg、雄 (PND7) :  $p\leq 0.01$ 、雌 (PND7) :  $p\leq 0.05$ ) が観察され

1 た。なお、他系統のマウスにおける知見より、乳腺への影響は CD-1 マウス系  
2 統に特異的である可能性があるとしている (Macon et al. 2011) (参照 8)。

3  
4 CD-1 マウス (雌、各群 4~10 匹) に PFOA (アンモニウム塩: 純度 98% 以  
5 上) を 3 群には妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、1、5 mg/kg 体重/日)、別の 2  
6 群には妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、1 mg/kg 体重/日) と同時に 5 ppb の  
7 FFOA を飲水投与し、F1 マウスも同様とした。その結果、F1 マウスでは泌乳  
8 形態低下 (飲水投与群) 及び乳腺発達低下 (非飲水投与群の  $\geq 1$  mg/kg 及び飲  
9 水投与群、 $p < 0.05$ ) が観察された。F2 マウスでは離乳期 (産後日数 (PND)  
10 22) 以降の乳腺分化遅延 (非飲水投与の  $\geq 1$  mg/kg 体重/日群及び飲水投与  
11 群) が観察されたが、PND42 における飲水投与群及び PND63 における非飲  
12 水投与の 1 mg/kg 体重/日群を除き、統計的に明らか ( $p < 0.05$ ) な差は見られ  
13 なかった。また、5 mg/kg 体重/日群の F1 マウスにおいて出生後生存率低下お  
14 よび生後 42 日目における体重抑制が見られた一方、F2 マウスにおける生存率  
15 低下や体重抑制は認められなかった。また、ばく露された母親マウスにおける  
16 泌乳形態の変化と、その児マウスにおける乳腺発達の変化に基づき、PFOA の  
17 妊娠ばく露に対する LOAEL が 1 mg/kg と算出された (White et al. 2011) (参  
18 照 9)。

19  
20 CD-1 マウス (雌、各群 8-19 匹) 及び C57Bl/6 マウス (雌、各群 2-10 匹)  
21 に PFOA (アンモニウム塩: 純度 98% 以上) を妊娠 1~17 日まで経口投与  
22 (0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日) した結果、CD-1 マウスでは、0.01  
23 mg/kg 体重/日以上で、C57Bl/6 マウスでは 0.3 mg/kg 体重/日以上で産後 21  
24 日以降における乳腺発育スコアの用量依存的な減少 ( $p \leq 0.05$ ) が認められた  
25 (Tucker et al. 2015) (参照 10)。

## 26 27 ②海外・国際機関の評価概要

28 EPA (2016) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世代生  
29 殖・発生毒性試験から、児動物における体重減少の NOAEL を 0.1 mg/kg 体  
30 重/日、PFOA について、Lau ら (2006) のマウス発生毒性試験から、胎児の  
31 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の LOAEL を 1  
32 mg/kg 体重/日としている (EPA 2016a、2016b) (参照 11、12)。

1 FSANZ (2017) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世  
2 代生殖・発生毒性試験から、児動物の体重増加抑制に基づく NOAEL を 0.1  
3 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0006 mg/kg 体重/日と求めている。また、  
4 PFOA について、Lau ら (2006) のマウス発生毒性試験から、児動物の成長遅  
5 延に基づく NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0049 mg/kg 体重/  
6 日と求めている。なお、PFHxS については、TDI 算出のための十分な情報は  
7 ないとしている (FSANZ 2017) (参照 13)。

8

9 ATSDR (2021) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世  
10 代生殖・発生毒性試験から、児動物の開眼遅延と体重減少に基づく NOAEL を  
11 7.43 µg/mL とし、POD<sub>HED</sub> を 0.000515 mg/kg 体重/日と算出している。  
12 PFOA について、Koskela ら (2016) のマウス発生毒性試験から、骨格への影  
13 響に基づく LOAEL を 8.29 µg/mL とし、POD<sub>HED</sub> を 0.000821 mg/kg 体重/日  
14 と算出している。PFHxS について、Butenhoff ら (2009) のラット生殖・発  
15 生毒性試験から、甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成に基づく NOAEL を 1 mg/kg  
16 体重/日とし、POD を 0.0047 mg/kg 体重/日と算出している (ATSDR 2021)  
17 (参照 14)。

18

### 19 ③ワーキンググループの見解 (実験動物の生殖・発生)

【事務局より】

EPA (2023, Draft) は、最終的な RfD の評価はヒトのデータのみで行っています。  
先生方に記載いただいた EPA (2023, Draft) の評価のうち、実験動物の RfD を引用  
している箇所はワーキンググループの見解に移動させたうえで書きぶりを調整していま  
すので、ご確認をお願いいたします。

また、打合せ会でご議論のありました Song ら (2018) のデータから BMDL を算出  
した際に単位が変更されている点ですが、EPA (2023, Draft) では、BMD 算出に先立  
ち、投与量から血中濃度への換算を行っているようです。

20

#### 21 a. 胎児死亡・出生児の生存率

22 PFOS、PFOA を妊娠マウスに投与すると、胎児死亡の増加、出生児の生存率  
23 又は出生率の低下が認められ、EPA (2023, Draft) は PFOS の LOAEL を Lee  
24 ら (2015) のデータから 0.5 mg/kg 体重/日、PFOA の BMDL を Song ら (2018)  
25 のデータから 12.3 mg/L としたが、最終的にはどちらも critical endpoint とし

1 なかった。

2

### 3 b. 出生児の成長と性成熟

4 PFOS、PFOA を妊娠マウス、ラット等に強制経口投与すると、複数の研究で  
5 児動物の体重低下、開眼の遅れなどの成長抑制が認められた。2016 年の EPA や  
6 2017 年の FSANZ の報告では、これらの実験動物でのデータを critical endpoint  
7 として、PFOS の NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日、PFOA の LOAEL を 1 mg/kg  
8 体重/日としたが、2023 年の EPA の報告 (Draft) では最終的にどちらも critical  
9 endpoint としなかった。また、いずれの報告においても、出生児の体重低下や  
10 成長障害を起こす投与濃度は、胎児死亡、出生率の低下を起こす濃度と近接して  
11 いる点に注意を要する。

12

### 13 c. 出生児の乳腺発達

14 EFSA (2020) は、低濃度の PFOA による F1 雌マウスの乳腺発育抑制に注目  
15 した。その理由として、飲水中 PFOA 濃度 5 ppb がオハイオ州の汚染地域の水  
16 道水中 PFOA 濃度の報告値 3.55 ppb に基づいて設定されたこと、F1 マウスの  
17 生後 22 日目の血中平均 PFOA 濃度 21.3 ng/mL が、オハイオ州の汚染地域の  
18 12 歳以下の子供の血中濃度 (GM 34.8 ng/mL) に近いことを挙げている。しか  
19 し、3 世代実験で F1 マウスの雌の乳腺に形態的な発達抑制があっても F2 マウ  
20 スの生存率低下や体重抑制は認められなかったこと (White et al. 2011)、マウ  
21 スの系統による感受性の差が大きく、マウス以外でこのような研究は実施され  
22 ていないことから、最終的には critical endpoint とはしなかった。

23 マウスの系統によっては、成長障害を起こす投与濃度より低い濃度の PFOA  
24 の投与により、F1 雌マウスの乳腺の形態的な発達抑制が観察された。乳腺の発  
25 達が抑制されると授乳障害、出生児の成長抑制が起こる可能性が指摘されてい  
26 る (Macon et al. 2011) が、White ら (2011) の報告では観察された乳腺の形  
27 態的な発達抑制によって次世代の成長抑制が起こることはなかった。また、マウ  
28 スの系統差が大きいことも懸念材料である。乳腺発達抑制が起こる機序として、  
29 PFOA による PPAR $\alpha$  の誘導が関与している可能性が指摘されているが、現時  
30 点で明確な結論は得られていない。

31

## 32 ④ 実験動物の生殖・発生のまとめ

33 PFOS、PFOA とともに、妊娠動物に強制経口投与すると、胎児死亡の増加、出

1 生率の低下、出生児の体重増加抑制、骨化や開眼時期の遅れなどの成長抑制が起  
2 くる。同様の結果を示す複数の報告があり、エビデンスの強さは高いと考えられ  
3 る。ただし、胎児死亡を起こす PFOS、PFOA の投与濃度と成長抑制を起こす投  
4 与濃度が近接していることが多く、ヒトの出生児の成長抑制と比較する際には  
5 注意を要する。また、PFOS、PFOA の妊娠動物への投与によって、なぜ出生児  
6 の体重増加抑制や成長抑制が起こるのかについて、性ホルモンの変化などが調  
7 べられているが、現時点までに機序は解明されていない。

8

6/22の打合せ会でのコメント：

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

9

10

## 11 (2) 疫学

### 12 ①文献情報

【事務局より】  
疫学の文献情報についてはあらためて確認いたします。  
また、文献概要を作成していない北海道スタディについては、概要を作成いたします。

13

14

米国の C8 Health Project に参加した妊婦 1,600 名を対象に行った研究で  
は、母親の血清中 PFOS 及び PFOA 濃度（中央値 13.9 及び 14.3 ng/mL）と

1 早産及び低出生体重との間にはほとんど相関は認められなかった。また、血清中  
2 PFOS および PFOA 濃度は、いずれも妊娠高血圧症候群と正の相関を示した  
3 (それぞれ OR 1.47 (95%CI : 1.06~2.04 及び OR 1.27 (95%CI : 1.05~  
4 1.55)) が、用量依存的な増加ではなかった。一方、PFOS (中央値 : 13.9  
5 ng/mL) と正期産児の出生体重との間には緩やかな負の相関が認められ (-29g/  
6 対数単位増加、95%CI : -66~7)、血液サンプル採取後の妊娠に限定すれば、  
7 より強い相関が認められた (-49 g/対数単位増加、95%CI : -90~-8) (Darrow  
8 et al. 2013) (参照 15)。

9

10 米国コロラド大学の前向き出生コホート研究 Healthy Start (n=628) で  
11 は、母親の PFOA 濃度 (中央値 : 1.1 ng/mL) は新生児の出生体重と逆相関  
12 ( $\beta$  -51.4 (95%CI : -97.2~-5.7)) を示した。母親の PFOA、PFNA、PFHxS  
13 及び PFDeA 濃度 (それぞれ中央値 1.1、0.4、0.8、0.1 ng/mL) は、グルコー  
14 スと逆相関を示した (PFOA :  $\beta$  -0.018 (95%CI : -0.031~-0.005)、PFNA :  $\beta$   
15 -0.017 (95%CI : -0.030~-0.004)、PFHxS :  $\beta$  -0.011 (95%CI : -0.021~-  
16 0.000)、PFDeA :  $\beta$  -0.027 (95%CI : -0.041~-0.014))。また、新生児の出生  
17 時肥満度は、PFOA ( $\beta$  -0.97 (95%CI : -1.74~-0.20) 及び PFHxS ( $\beta$  -0.99  
18 (95%CI : -1.75~-0.23) 濃度の第 1 三分位群に比べて第 3 三分位群が約 10%  
19 低かった。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  
20 ルコース濃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  
21 も有意な相関が認められなかった (Starling et al. 2017) (参照 16)。

22

23 米国の前向き出生コホート研究 Project viva (n=1645) において、母親の妊  
24 娠初期血中 PFOS (中央値 : 25.7 ng/mL)、PFNA (中央値 : 2.4 ng/mL) 濃度  
25 と児の birth weight-for-gestational age z score (BTW-z score : 在胎週数に対  
26 する標準出生体重) で負の相関がみられ (PFOS :  $\beta$  -0.04 (95%CI : -0.08~  
27 0.01)、PFNA :  $\beta$  -0.06 (95%CI : -0.11~-0.01))、男児でより強い関連があっ  
28 た。PFOS 及び PFNA 濃度の四分位で最も高い群では BTW-z score が有意に  
29 小さかった。また、母の妊娠初期血中 PFOS 濃度 (中央値 : 25.7 ng/mL) の  
30 四分位で最も高い群では早産のリスクが有意に高く (OR 2.4、95%CI : 1.3~  
31 4.4)、用量反応関係も明確にみられた。方、妊娠血行動態マーカーである糸球  
32 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 (Sagiv et al. 2018)  
33 (参照 17)。

1  
2 スウェーデンの前向き出生コホート研究 SELMA studyn (=1533) の結果、  
3 母親の妊娠初期血中 PFOS (中央値 : 5.38 ng/mL)、PFOA (中央値 : 1.61  
4 ng/mL) PFNA (中央値 : 0.53 ng/mL)、PFDA (中央値 : 0.26 ng/mL)、濃度  
5 が高いと出生体重(g)が有意に小さく(PFOS :  $\beta$  -46 (95%CI : -88~-3)、  
6 PFOA :  $\beta$  -68 (95%CI : -112~-)、PFNA :  $\beta$  -46 (95%CI : -89~-4)、  
7 PFDA :  $\beta$  -58 (95%CI : -103~-13) )、濃度四分位の最も高い群と最も低い群  
8 の間で体重を比べると、PFOS では 80 g、PFOA では 90 g 少なかった。男女  
9 別の解析ではいずれも女兒のみに関連が見られ、濃度四分位の最も高い群と最  
10 も低い群の間で体重を比べると、93~142 g 少なかった。母の妊娠初期血中  
11 PFOA、PFNA、PFDA 濃度が高いと、SGA (在胎不当過小児) リスクは有意  
12 に高かった (PFOA : OR 1.43 (95%CI : 1.03~1.99)、PFNA : OR 1.38  
13 (95%CI : 1.02~1.87)、PFDA : OR 1.46 (95%CI : 1.06~2.01))。また、  
14 PFOS における SAG リスクは、濃度四分位の最も高い群において最も低い群  
15 より男女とも有意に高かった (OR 1.56 (95%CI : 1.09~2.22))。(Wikström et  
16 al. 2020) (参照 18)。

17  
18 オランダの前向き出生コホート研究において、臍帯血漿中 PFOS 及び PFOA  
19 濃度と出生時体重との相関は認められなかった。一方、ヒ素、カドミウム、  
20 鉛、PFOA、MECPP の複合ばく露は、単独ばく露に比べて出生体重との相関  
21 を高めた。性差を考慮した場合、その影響はさらに顕著であり、女兒における  
22 タリウム、PFOS、鉛、カドミウム、マンガンを含む混合物で最も高い相関を  
23 示した。出生時体重が汚染物質の混合物ばく露と逆相関したことから、単一汚  
24 染物質レベルでは有意な関連を示さない化学物質も、混合物として評価する  
25 と、より強い影響を与える可能性が示唆された (Govarts et al. 2016) (参照  
26 19)。

27  
28 デンマークの妊婦 665 名と 20 年後の子どもに対して前向きコホート研究を  
29 行い、妊娠 30 週目からの血清中 PFOA 濃度と、子どもの BMI、ウエスト周囲  
30 径及び一部において脂肪率を定量化した。その結果、PFOA の胎内ばく露は、  
31 20 歳女性では体格と正の相関があったが、男性ではみられなかった。また、母  
32 親の血清中 PFOA 濃度の最高四分位と最低四分位 (中央値 : 5.8 対 2.3  
33 ng/mL) を比較した相対リスクは、20 歳の女性において、過体重または肥満

1 (BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上) で 3.1 (95%CI : 1.4~6.9)、ウエスト周囲径 88 cm 以  
2 上で 3.0 (95%CI : 1.3~6.8) だった。これは、平均 BMI とウエスト周囲径の  
3 それぞれ 1.6 kg/m<sup>2</sup> (95%CI : 0.6~2.6) と 4.3 cm (95%CI : 1.4~7.3) の推  
4 定増加値に相当する。さらに、母親の血清中 PFOA 濃度は、女性の血清インス  
5 リン及びレプチン濃度と正の相関を示し、アディポネクチンレベルとは逆相関  
6 を示した (Halldorsson et al. 2012) (参照 20)。

7  
8 中国重慶の前向き出生コホート研究 (n=372) において、PFOS 代替物質と  
9 して使用されている 6:2 Cl-PFESA 及び 8:2 Cl-PFESA の母体血清中濃度が、  
10 新生児の出生時における影響について、PFOS 及び PFOA と共に調査を行っ  
11 た。その結果、母親の妊娠後期血中 PFOS (中央値 : 7.153 ng/mL)、PFOA  
12 (中央値 : 1.538 ng/mL)、6:2 Cl-PFESA (中央値 : 2.405 ng/mL)、8:2 Cl-  
13 PFESA (中央値 : 0.001 ng/mL) 濃度が高いと、児の出生体重(g)が有意に小さ  
14 く (PFOS :  $\beta$  -83.28 (95%CI : -133.20~-33.36)、PFOA :  $\beta$  -73.64  
15 (95%CI : -126.39~-20.88)、6:2 Cl-PFESA :  $\beta$  -54.44 (95%CI : -95.66~-  
16 13.22)、8:2 Cl-PFESA :  $\beta$  -21.15 (95%CI : -41.44~-0.86))、6:2 Cl-PFESA  
17 については男児よりも女児でより強い関連が見られた。6:2Cl-PFESA 及び  
18 8:2Cl-PFESA の自然対数変換した濃度で 1 ng/mL 高くなるごとに、それぞれ  
19 54.44g (95%CI : -95.66~-13.22)、21.15g (95%CI : -41.44~-0.86) 低い出  
20 生体重と相関した。また、母親の妊娠後期血中 PFOS、6:2 Cl-PFESA 濃度が  
21 高いと、在胎週数 (週) の間に有意な負の関連が見られ (PFOS :  $\beta$  -0.32  
22 (95%CI : -0.53~-0.11)、6:2 Cl-PFESA :  $\beta$  -0.39 (95%CI : -0.56~-0.22))、  
23 男児よりも女児でより強い関連が見られた。母体血清中の自然対数変換した濃  
24 度 (ln(ng/mL)) あたり、6:2 Cl-PFESA では 2.67 倍 (95%CI : 1.73~4.15)、  
25 PFOS では 2.03 倍 (95%CI : 1.24~3.32) の早産に対するオッズ比も検出され  
26 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り、母体血清  
27 中の 6:2 Cl-PFESA (p< 0.001) 及び PFOS (p=0.003) 濃度が早産と相関する  
28 ことが示された。以上の結果から、PFOS 代替物質においてもヒトに対して生  
29 殖毒性を示す可能性が示唆された (Chu et al. 2020) (参照 21)。

30  
31 中国の LaiZhouWan の前向き出生コホート研究において、父親及び母親の  
32 PFAS 濃度と胎盤機能及び胎児発育指標との関連を評価した結果、母体臍帯血清  
33 中 PFAS 濃度は、エストラジオール (例えば PFOA :  $\beta$  =0.03、95%CI : 0.00~

1 0.07)、テストステロン (例えば PFUA :  $\beta=0.14$ 、95%CI : 0.00~0.27)、エスト  
2 トロゲン産生に大きく影響する胎盤 P450 アロマトラーゼ (PFOS :  $\beta=0.14$ 、  
3 95%CI : 0.00~0.28、PFOA :  $\beta=0.13$ 、95%CI : 0.04~0.22、PFNA :  $\beta=0.18$ 、  
4 95%CI : 0.01~0.34、PFDeA :  $\beta=0.16$ 、95%CI : 0.01~0.32) の増加と相関す  
5 ることがわかった。母親血清中 PFAS 濃度は出生体重の平均値の低下とも相関  
6 したが、父親の PFAS 濃度は、評価したいずれの結果とも相関しなかった。以  
7 上の結果から、両親の比較から、母親の PFAS ばく露と胎盤機能および胎児の  
8 成長指標との相関が明らかとなった (Yao et al. 2021) (参照 22)。

9

10 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  
11 究では、妊婦 (1,240 名) の妊娠 13 週目における血漿 PFAS (PFOS、  
12 PFOA、PFHxS、PFNA) 濃度と 24~28 週目における耐糖能異常 (耐糖能障  
13 害 (IGT) 及び妊娠糖尿病 (GDM)) リスクについてロジスティック回帰解析  
14 を行ったところ、PFOS 及び PFHxS において IGT リスク (PFOS : log10 単  
15 位増加当たり OR=1.99 (95%CI : 1.06~3.78)、PFHxS (log10 単位増加当た  
16 り OR=1.65 (95%CI : 0.99~2.76)) との正の相関がみられ (最小カテゴリー  
17 以外は高リスク)、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  
18 る (Matilla-Santander et al. 2017) (参照 23)。

19

20 中国上海市で行われた妊婦コホート研究では、妊婦 (2,747 名) の妊娠 15 週  
21 前後の血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHxS、  
22 PFDoA、PFBS、PFHpA、PFOSA) 濃度と 24~28 週目における GDM リス  
23 クについてロジスティック回帰解析を行ったところ、PFBS (Adjusted  
24 OR1.23 (95%CI : 1.05~1.44)) 及び PFHpA (Adjusted OR1.25 (95%CI :  
25 1.07~1.46)) において正の相関がみられたと報告している (用量反応関係は  
26 Bayesian kernel machine regression 法)。また、経口ブドウ糖負荷試験結果  
27 との相関についてベイズカーネルマシン回帰モデルによる解析を行ったとこ  
28 ろ、血漿 PFAS 濃度とブドウ糖投与 2 時間後の血清グルコース濃度の間に明確  
29 な正の相関 ( $\beta 0.12$  (95%CI : 0.04~0.20)) がみられ、おもに PFOS  
30 (Weight : 0.33)、PFNA (Weight : 0.32) 及び PFHpA (Weight : 0.30) が  
31 寄与していた (Yu et al. 2021) (参照 24)。

32

1 ②海外・国際機関の評価概要

2 EPA (2023, Draft) は、PFOS について、出生時体重減少の BMDL<sub>5RD</sub> を  
3 Wikstrom ら (2020) の報告から 7.7 ng/mL、Sagiv ら (2018) の報告から  
4 41.0 ng/mL と算出している。PFOA については、PFOS と同様に、出生時体  
5 重減少の BMDL<sub>5RD</sub> を Wikstrom ら (2020) の報告から 2.2 ng/mL、Sagiv ら  
6 (2018) の報告から 9.1 ng/mL と算出している (EPA 2023a, 2023b, Draft)  
7 (参照 25, 26)。

8  
9 ③ワーキンググループの見解 (疫学の生殖・発生)

10 PFAS は日常生活の中で使用される機会が多く、食物中や飲料水中からも検出  
11 されるため、ヒトへの健康影響が懸念されてきた。そのため、海外評価機関がヒ  
12 トの生殖・発生機能に及ぼす PFAS の影響について情報の収集および整理を行  
13 ってきた。

14

15 a. 出生体重への影響

【事務局より】

国際機関の評価のうち、検討した内容等が加えられている箇所はワーキンググループ  
の見解に記載しています。

16 EFSA (2018) では、PFOS 及び PFOA 血中濃度との関連における出生体重  
17 の減少は 4 つの重要なエンドポイントのうちの 1 つとされた。

18 EPA (2023, Draft) は、6 報 (Chu et al. 2020, Darrow et al. 2013, Sagiv  
19 et al. 2018, Starling et al. 2017, Wikström et al. 2020, Yao et al. 2021) を  
20 信頼性の高い疫学研究報告とし、文献内で報告された PFOS 及び PFOA 濃度や  
21 線形モデルでの B 値と 95%CI 値から、PFOS では 6 報、PFOA では Yao et al.  
22 2021 を除く 5 報を POD 算出にふさわしい文献とした。

23 BMDL<sub>5RD</sub> を POD のモデルタイプとし、PFOS の POD Internal Dose/Internal  
24 Dose Metric は 5.0~41.0 ng/mL、POD<sub>HED</sub> は  $8.70 \times 10^{-7}$ ~ $6.00 \times 10^{-6}$  (mg/kg  
25 体重/日)、PFOA の POD Internal Dose/Internal Dose Metric は 1.2~9.1 ng/mL、  
26 POD<sub>HED</sub> は  $2.28 \times 10^{-7}$ ~ $1.21 \times 10^{-6}$  (mg/kg 体重/日)とした。

27 わが国で進められている北海道スタディでは、これまでに札幌コホートと北  
28 海道コホートから関連して 3 本の論文が発表されている。札幌コホートでは、  
29 PFOS、PFOA の濃度中央値はそれぞれ 5.2 ng/mL と 1.3 ng/mL。Washino ら  
30 は PFOS と出生体重と負の相関を報告しており、この関連は女兒で明確である

1 (Washino et al., 2009)。解析対象者を妊娠中採血者に限ると体重との有意な関  
2 連は認められないが、ボンデラル指数と負の相関が調整後も認められている  
3 (Kobayashi et al., 2017; Minatoya et al., 2017)。一方の北海道コホートでは  
4 PFAS 11 化合物を測定し、PFNA (中央値 1.2 ng/mL) と PFDA (中央値 0.5  
5 ng/mL) が出生体重と負の相関を示したが、PFOS による体重減少に統計学的有  
6 意差は認められなかった (Kashino et al., 2020)。採血時期が 2002-2005 年の  
7 札幌コホートと比べて、2002-2009 年の北海道コホートでは PFOS の濃度が低  
8 くなっている (中央値 3.4 ng/mL) ことがその理由と著者らは考察している。

9 なお、出生体格についてはこれまでに 2 報のメタアナリシスが報告されてい  
10 る。Johnson et al., (2014) は 9 報を用いたメタアナリシスを行い、血中 PFOA  
11 濃度 1 ng/mL 毎に -18.9 g (95%CI -29.8, -7.9) 体重が小さくなり、システマテ  
12 ィックレビューのガイドラインに照らし合わせ、PFOA が胎児成長に及ぼす「十  
13 分な」証拠があると考察している。Verner et al., (2015) は、PBPK モデルを  
14 シミュレーションし、GFR を考慮すると、PFOS と PFOA の母体血中濃度が増  
15 加することによる出生体重減少量はさらに大きくなる可能性を示唆している。

16  
17 PFAS のばく露による出生体重への影響については、PFOS、PFOA をはじめ、  
18 短鎖から長鎖の多くの PFAS 分子種で関連が報告され、一様に出生体重の減少  
19 を示している。PFAS 濃度が高いと SGA のリスクも上昇していた一方、Low  
20 birth weight のリスクとの関連がみられた文献はなかった。出生体重の減少が  
21 成長後どのように子どもの体格に影響・推移していくのかは今後も追跡調査が  
22 必要であると考えられる。

23 海外評価機関では PFOS、PFOA について POD を算出しているが、研究が行  
24 われた地域によっては血中 PFAS 濃度が日本人の一般集団より高いものも多く、  
25 今後は日本人を対象にした調査を実施する必要がある。

#### 26 27 b. 早産、在胎週数への影響

28 EFSA (2018) では、PFOS、PFOA のばく露が早産へ与える影響について検  
29 討した 6 編の文献のうち 1 報のみで早産との関連がみられ、5 報では有意な関  
30 連はみられなかったなど、一致した結果が得られていないとされている。

31 EPA (2023, Draft) では、PFOS ばく露と在胎週数との関連を検討し信頼性  
32 の高い 15 報のうち 9 報で、PFOS 濃度が高いと在胎週数が短いという結果だっ  
33 たとしている。いずれも用量反応関係はみられていない。11 報の文献中 7 報の

1 文献で、高い PFOS 濃度による Preterm birth のリスクは 1.5~5 倍高くなる  
2 としている。メタアナリシスの結果からも、PFOS による早産リスクの上昇、低  
3 出生体重のリスク、在胎週数の短縮については、かなり一致した結果が得られて  
4 いるとしている (Yang et al., 2022)。

5

6 また、EPA (2023, Draft) では、PFOA 濃度と在胎週数との関連を検討した  
7 18 編のうち 5 編で PFOA 濃度が高いと在胎週数が長く、7 編で在胎週数の短縮  
8 との関連が、6 編で有意な関連がみられないという結果であったとしている。ま  
9 た PFOA 濃度と早産の関連を検討した 11 編の文献のうち、5 編で早産リスクが  
10 上昇した結果であったとしている。在胎週数、早産いずれも一致した結果とする  
11 明確なエビデンスは少ないとしている。

12

13 早産、在胎週数については、PFOS、PFOA ばく露と早産リスクの上昇や在胎  
14 週数の短縮に有意な関連がみられる文献があるものの、明確なエビデンスは得  
15 られていない。そのため、海外評価機関においても POD の算出には至っていな  
16 い。

17

### 18 c. 内分泌・代謝系への影響

19 糖代謝は、転帰事象の深刻さや用量反応関係の解析方法から、POD の決定に  
20 は適さないため、採用しない。

21 胎児期の PFAS 曝露による妊婦及び児の甲状腺ホルモンとの関連が報告され  
22 ているが、既報 15 報をまとめたレビュー (Boesen et al. 2020) によると結果に  
23 一貫性が無く、また北海道スタディ札幌コホート (Kato et al., 2016)、北海道コ  
24 ホート (Itoh et al., 2019) の結果においても、共通する明確な関連性は認めら  
25 れず、十分なエビデンスがあるとは言えない。胎児期の PFAS 曝露と児の性ホ  
26 ルモンについては札幌コホート (Itoh et al., 2016) と中国の出生コホート (Yao  
27 et al., 2019) から報告されている。PFAS が E2 と正の相関を示す結果が両コホ  
28 ートから示されているが、化合物ごとには一貫性が無い。アディポカインについ  
29 ては、胎児期曝露と臍帯血中 (Ding et al., 2022; Mintaoya et al., 2017) および  
30 5 歳から 13 歳まで追跡 (Shelly et al., 2019) した報告があるが十分なエビデ  
31 スがあるとは言えない。以上のことから、胎児期の PFAS 曝露が甲状腺、性ホ  
32 ルモン、アディポカインの値を上げるまたは下げるといった内分泌かく乱作用  
33 を示すことは確からしいが、その臨床的解釈は難しく、POD の設定に用いるこ

1 とは困難である。

2

### 3 d. 発達への影響

4 PFAS への胎児期曝露による発達への影響については、精神神経発達、認知機  
5 能 (IQ) および ADHD や自閉症などの発達障害との関連が報告されているが、  
6 結果および量反応関係に一貫性がない。また、IQ を上げる、ADHD のリスクを  
7 下げるといった、関連の方向のみに着目すると一見好ましい影響も報告されて  
8 いるが、これは本当にプロテクティブな作用なのか？ あるいは同じ機序から  
9 生じる何か別の影響が背後にある可能性もある。結果の解釈には注意を要し、  
10 POD の決定には適さない。

11

### 12 e. 妊孕性、生殖への影響

13 妊孕性および不妊についてはメタアナリシスが報告されており (Gao et al.,  
14 2021) PFOA、PFOS とともに受胎確立の低下、不妊のリスク増加が報告されてい  
15 る。非線形モデルで、受胎確立低下の POD は PFOA >10.25ng/mL、PFOS  
16 42.75ng/mL、不妊リスク増加は PFOA 11.7 ng/mL、PFOS 45 ng/mL と著者ら  
17 は求めている。論文の限界として、男性側の因子が検討されていないこと、デー  
18 タ統合時の不均一性がある。さらに、いずれも出生コホートデータであるため、  
19 妊娠しなかった集団が含まれていない。すなわちリスクを過小評価している可  
20 能性を考慮する必要がある。なお、POD とする PFOA 約 10-11 ng/mL、PFOS  
21 42-45 ng/mL は日本 (北海道) の曝露レベルよりもかなり高く、現在の日本の曝  
22 露レベルでも妊孕性や不妊のリスクがあるか、今後検討する必要がある。男性不  
23 妊のリスク因子となる精子との関連については、メタアナリシスにより PFOA  
24 と精子運動性との負の関連は 5 報で一致していることから、確からしい (Wang  
25 et al., 2022)。なお、PFOA の曝露レベルについては、原著を確認する必要があ  
26 る。

27

### 28 f. このほか

29 このほか曝露との関連として早期の体重キャッチアップ、幼少期の脂肪%の  
30 増加、肝障害の増加、初潮年齢の早期化が報告されているが、いずれも論文数が  
31 少ない。また、胎児期曝露による体格を含めた健康アウトカムへの影響には  
32 DNA のメチル化率が変化する作用機序の可能性が示されている (Kobayashi et  
33 al., 2017; Miura et al., 2018)。

1

2 g. 疫学の生殖・発生のまとめ

3 PFOA と PFOS とともに胎児期曝露は質の高い出生コホート研究やメタ解析で  
4 出生体格を減少させると考えるに足るエビデンスはある。日本と諸外国では  
5 PFAS の曝露レベルが異なること、特に欧米と比較して日本人の新生児はそもそ  
6 も出生時体格が小さいことから、海外の評価を日本人にそのまま当てはめるこ  
7 とが可能かについては十分な知見があるとは言えないが、日本でも北海道スタ  
8 ディにおいて PFAS 曝露による出生時体重低下の報告があることから、日本の  
9 データも含めて評価する必要がある。妊孕性低下および不妊リスク増加につい  
10 ては、近年の日本における出生率の低下から重要なエンドポイントであると考え  
11 える。しかし、日本の曝露レベルにおける報告はなく、さらに出生コホート研究  
12 による研究の限界を踏まえた評価が必要だろう。そのほかのエンドポイントに  
13 ついてはエビデンスが充分でなく、また研究間の結果の一貫性がない、両反応関  
14 係が明確ではない、サンプルサイズが小さい、臨床的な結果の解釈が困難である、  
15 といった理由から、PFAS の内分泌かく乱を示す作用は認めるものの健康影響を  
16 評価する資料としては用い難い。

17

6/22打合せ会でのコメント：

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

(3) 生殖・発生のまとめ

PFOS、PFOA ともに、妊娠動物への強制経口投与による出生児の体重増加抑制、およびヒトでの胎児期曝露による出生体重の低下については、複数の報告およびメタアナリシス結果があり、エビデンスの強さは高いと考えられる。

6/22打合せ会でのコメント（実験動物及びヒトにまたがる意見）：  
● [Redacted text]  
● [Redacted text]  
[Redacted text]

1 <参照>

- 2 1. Lee C K, Kang S G, Lee J T, Lee S W, Kim J H, Kim D H et al. :  
3 Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family  
4 hormone production and fetal growth retardation in mice. *Mol Cell*  
5 *Endocrinol* 2015; 401: 165-72
- 6 2. Luebker D J, Case M T, York R G, Moore J A, Hansen K J, and  
7 Butenhoff J L: Two-generation reproduction and cross-foster  
8 studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*  
9 2005a; 215: 126-48
- 10 3. Luebker D J, York R G, Hansen K J, Moore J A, and Butenhoff J L:  
11 Neonatal mortality from in utero exposure to  
12 perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-  
13 response, and biochemical and pharmacokinetic parameters.  
14 *Toxicology* 2005b; 215: 149-69
- 15 4. Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, Narotsky M G, Rogers J M,  
16 Lindstrom A B et al. : Effects of perfluorooctanoic acid exposure  
17 during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 2006; 90: 510-8
- 18 5. Koskela A, Finnilä M A, Korkalainen M, Spulber S, Koponen J,  
19 Håkansson H et al. : Effects of developmental exposure to  
20 perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone  
21 cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 301: 14-21
- 22 6. Song P, Li D, Wang X, and Zhong X: Effects of perfluorooctanoic  
23 acid exposure during pregnancy on the reproduction and development  
24 of male offspring mice. *Andrologia* 2018; 50: e13059
- 25 7. Li D, Song P, Liu L, and Wang X: Perfluorooctanoic acid exposure  
26 during pregnancy alters the apoptosis of uterine cells in pregnant  
27 mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5602-11
- 28 8. Macon M B, Villanueva L R, Tatum-Gibbs K, Zehr R D, Strynar M J,  
29 Stanko J P et al. : Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-  
30 1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry.  
31 *Toxicol Sci* 2011; 122: 134-45
- 32 9. White S S, Stanko J P, Kato K, Calafat A M, Hines E P, and Fenton  
33 S E: Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary

- 1 gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice.  
2 Environ Health Perspect 2011; 119: 1070-6
- 3 10. Tucker D K, Macon M B, Strynar M J, Dagnino S, Andersen E, and  
4 Fenton S E: The mammary gland is a sensitive pubertal target in  
5 CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid  
6 (PFOA) exposure. *Reprod Toxicol* 2015; 54: 26-36
- 7 11. U.S. EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking  
8 Water Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2016a
- 9 12. U.S. EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking  
10 Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b
- 11 13. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Hazard assessment  
12 report - Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid  
13 (PFOA), Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) 2017
- 14 14. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).  
15 Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last  
16 Updated March 2020. 2021
- 17 15. Darrow L A, Stein C R, and Steenland K: Serum perfluorooctanoic  
18 acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to  
19 birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health*  
20 *Perspect* 2013; 121: 1207-13
- 21 16. Starling A P, Adgate J L, Hamman R F, Kechris K, Calafat A M, Ye  
22 X et al.: Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring  
23 Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal  
24 Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health Perspect*  
25 2017; 125: 067016
- 26 17. Sagiv S K, Rifas-Shiman S L, Fleisch A F, Webster T F, Calafat A  
27 M, Ye X et al.: Early-Pregnancy Plasma Concentrations of  
28 Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva:  
29 Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J Epidemiol* 2018; 187:  
30 793-802
- 31 18. Wikström S, Lin P I, Lindh C H, Shu H, and Bornehag C G: Maternal  
32 serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and  
33 offspring birth weight. *Pediatr Res* 2020; 87: 1093-99

- 1 19. Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V et  
2 al.: Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental  
3 Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health* 2016;  
4 13
- 5 20. Halldorsson T I, Rytter D, Haug L S, Bech B H, Danielsen I, Becher  
6 G et al.: Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of  
7 overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ*  
8 *Health Perspect* 2012; 120: 668–73
- 9 21. Chu C, Zhou Y, Li Q Q, Bloom M S, Lin S, Yu Y J et al.: Are  
10 perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a  
11 birth cohort study. *Environ Int* 2020; 135: 105365
- 12 22. Yao Q, Gao Y, Zhang Y, Qin K, Liew Z, and Tian Y: Associations of  
13 paternal and maternal per- and polyfluoroalkyl substances exposure  
14 with cord serum reproductive hormones, placental steroidogenic  
15 enzyme and birth weight. *Chemosphere* 2021; 285: 131521
- 16 23. Matilla-Santander N, Valvi D, Lopez-Espinosa M J, Manzano-Salgado  
17 C B, Ballester F, Ibarluzea J et al.: Exposure to Perfluoroalkyl  
18 Substances and Metabolic Outcomes in Pregnant Women: Evidence from  
19 the Spanish INMA Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 2017; 125:  
20 117004
- 21 24. Yu G, Jin M, Huang Y, Aimuzi R, Zheng T, Nian M et al.:  
22 Environmental exposure to perfluoroalkyl substances in early  
23 pregnancy, maternal glucose homeostasis and the risk of  
24 gestational diabetes: A prospective cohort study. *Environ Int*  
25 2021; 156: 106621
- 26 25. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC  
27 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant  
28 Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking  
29 Water 2023a
- 30 26. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC  
31 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant  
32 Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water  
33 2023b

