

●物質（PFOS、PFOA、PFHxS）ごとに、以下について整理をいただく。

＜エンドポイントごとの評価のまとめ＞

- ・エンドポイントごとの評価のまとめの中で、以下の事項について整理いただく。

【動物試験】

- ・影響の有無
- ・ヒトへの外挿性

【疫学】

- ・影響の有無
- ・不確実性、結果の再現性・一貫性

【総合評価】

- ・影響の有無
- ・不確実性

＜食品健康影響評価のまとめ＞

- ・食品健康影響評価の項では、各エンドポイントについて海外機関が RfD を示している場合は、それらに対する評価についても整理いただく。

【エンドポイントごとの評価】

- ・影響の有無
- ・不確実性（動物試験からのヒトへの外挿性を含む）
- ・海外機関の POD/RfD の評価

【総合評価】

- ・関連があると思われる影響
- ・関連があるおそれがある/否定できない影響
- ・関連が否定できないが、健康影響とまでは言えない影響
- ・海外機関の POD/RfD の評価

<肝臓>

	動物試験	疫学	総合評価
	・影響の有無 ・ヒトへの外挿性	・影響の有無 ・不確実性、結果の再現性・一貫性	・影響の有無 ・不確実性
PFOS	・	・	・
PFOA	・	・	・
PFHxS	・	・	・

<脂質代謝>

	動物試験	疫学	総合評価
	・影響の有無 ・ヒトへの外挿性	・影響の有無 ・不確実性、結果の再現性・一貫性	・影響の有無 ・不確実性
PFOS	・	・	・
PFOA	・	・	・
PFHxS	・	・	・

<甲状腺>

	動物試験	疫学	総合評価
	・影響の有無 ・ヒトへの外挿性	・影響の有無 ・不確実性、結果の再現性・一貫性	・影響の有無 ・不確実性
PFOS	・	・	・
PFOA	・	・	・
PFHxS	・	・	・

<生殖発生>

	動物試験	疫学	総合評価
	・影響の有無 ・ヒトへの外挿性	・影響の有無 ・不確実性、結果の再現性・一貫性	・影響の有無 ・不確実性
PFOS	・	・	・
PFOA	・	・	・
PFHxS	・	・	・

<免疫>

	動物試験	疫学	総合評価
	・影響の有無 ・ヒトへの外挿性	・影響の有無 ・不確実性、結果の再現性・一貫性	・影響の有無 ・不確実性
PFOS	・	・	・
PFOA	・	・	・
PFHxS	・	・	・

<その他（神経）>

	動物試験	疫学	総合評価
	・影響の有無 ・ヒトへの外挿性	・影響の有無 ・不確実性、結果の再現性・一貫性	・影響の有無 ・不確実性
PFOS	・	・	・
PFOA	・	・	・
PFHxS	・	・	・

<遺伝毒性>

	動物試験	疫学	総合評価
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・ヒトへの外挿性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性、結果の再現性・一貫性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性</li> </ul>
PFOS	.	.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・in vitro において酸化ストレスによる二次的な DNA 損傷性を示す。</li> <li>・直接的な遺伝毒性を有しない。</li> </ul>
PFOA	.	.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・in vitro において酸化ストレスによる二次的な DNA 損傷性を示す。</li> <li>・直接的な遺伝毒性を有しない。</li> </ul>
PFHxS	.	.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・判断できる情報はない。</li> </ul>

<発がん性>

	動物試験	疫学	総合評価
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・ヒトへの外挿性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性、結果の再現性・一貫性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性</li> </ul>
PFOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラットの肝細胞腫瘍の誘発が示されている。</li> <li>・ラットの肝細胞腫瘍の発生に関しては、ラット特有の影響である可能性も考えられるが、それらの関与の詳細は十分には明らかになっていない。【ヒトへの外挿性は低い？】</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝がん及び乳がんとの関連があるとする報告がある。</li> <li>・関連があると判断するには情報が不十分である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトでの発がんとの関連があるとは言えない。【？】</li> </ul>
PFOA	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞腺腫/腺がん、膵腺房細胞腺腫、ラットライディッチ細胞腫の誘発が示されている。</li> <li>・肝細胞腺腫/腺がんの発生に関しては、PPAR<math>\alpha</math>やCARを介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらの関与の詳細は不明である。【ヒトへの外挿性は低い？】</li> <li>・ライディッチ細胞腫は・・・【ヒトへの外挿性は否定できない？】</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎がん、精巣がんとの関連は可能性はある。【？】</li> <li>・腎がんについては、関連が示された研究では、血中濃度が住居情報等からの推計であること、対照群でバイアスが排除できていない可能性があること、用量反応関係が明確ではない点が不確実性としてある。</li> <li>・職業性ばく露との関連を検討したコホート研究では腎がんとの関連を認めないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。</li> <li>・精巣がんについては、2編のうち1編はバイアスが排除できていない可能性がある。</li> <li>・乳がんについては、正の関連がみられたとするメタ解析の報告があるものの、前向き研究では関連がみられないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎がんとの関連は可能性はある。【否定できない？】 [Shearer]</li> <li>・精巣がんとの関連は可能性はある。【否定できない？】 [動物試験、C8 Health Project]</li> </ul>
PFHxS	<ul style="list-style-type: none"> <li>・取り上げるべき知見はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトでの発がんとの関連があるとは言えない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトでの発がんとの関連があるとは言えない。</li> </ul>

## <PFOS の評価>

エンドポイント	動物試験	疫学	総合評価
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・ヒトへの外挿性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性、結果の再現性・一貫性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性</li> </ul>
肝臓	.	.	.
脂質代謝	.	.	.
甲状腺	.	.	.
生殖発生	.	.	.
免疫	.	.	.
その他（神経）	.	.	.
遺伝毒性	.	.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・in vitro において酸化ストレスによる二次的な DNA 損傷性を示す。</li> <li>・直接的な遺伝毒性を有しない。</li> </ul>
発がん性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラットの肝細胞腫瘍の誘発が示されている。</li> <li>・ラットの肝細胞腫瘍の発生に関しては、ラット特有の影響である可能性も考えられるが、それらの関与の詳細は十分には明らかになっていない。【ヒトへの外挿性は低い？】</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝がん及び乳がんとの関連があるとする報告がある。</li> <li>・関連があると判断するには情報が不十分である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトでの発がんに関連があるとは言えない。【？】</li> </ul>

## <PFOA の評価>

	動物試験	疫学	総合評価
エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・ヒトへの外挿性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性、結果の再現性・一貫性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性</li> </ul>
肝臓	・	・	・
脂質代謝	・	・	・
甲状腺	・	・	・
生殖発生	・	・	・
免疫	・	・	・
その他（神経）	・	・	・
遺伝毒性	・	・	<ul style="list-style-type: none"> <li>・in vitro において酸化ストレスによる二次的な DNA 損傷性を示す。</li> <li>・直接的な遺伝毒性を有しない。</li> </ul>
発がん性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞腺腫/腺がん、膵腺房細胞腺腫、ラットライディッチ細胞腫の誘発が示されている。</li> <li>・肝細胞腺腫/腺がんの発生に関しては、PPAR<math>\alpha</math>やCARを介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらの関与の詳細は不明である。【ヒトへの外挿性は低い？】</li> <li>・ライディッチ細胞腫は・・・【ヒトへの外挿性は否定できない？】</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎がん、精巣がんとの関連は可能性がある。【？】</li> <li>・腎がんについては、関連が示された研究では、血中濃度が住居情報等からの推計であること、対照群でバイアスが排除できていない可能性があること、用量反応関係が明確ではない点が不確実性としてある。</li> <li>・職業性ばく露との関連を検討したコホート研究では腎がんとの関連を認めないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。</li> <li>・精巣がんについては、2編のうち1編はバイアスが排除できていない可能性がある。</li> <li>・乳がんについては、正の関連がみられたとするメタ解析の報告があるものの、前向き研究では関連がみられないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎がんとの関連は可能性がある。【否定できない？】 [Shearer]</li> <li>・精巣がんとの関連は可能性がある。【否定できない？】 [動物試験、C8 Health Project]</li> </ul>

## <PFHxS の評価>

エンドポイント	動物試験	疫学	総合評価
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・ヒトへの外挿性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性、結果の再現性・一貫性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・影響の有無</li> <li>・不確実性</li> </ul>
肝臓	・	・	・
脂質代謝	・	・	・
甲状腺	・	・	・
生殖発生	・	・	・
免疫	・	・	・
その他（神経）	・	・	・
遺伝毒性	・	・	・判断できる情報はない。
発がん性	・取り上げるべき知見はない。	・ヒトでの発がんとの関連があるとは言えない。	・ヒトでの発がんとの関連があるとは言えない。



## <PFOS の健康影響評価と参照用量 (RfD) >

	エンドポイント	参照国	NOAEL/ BMDL	POD <sub>HED</sub>	UF	RfD/TDI/TWI	一日摂取量換算 (ng/kg 体重/日)	PFAS WG の評価
肝臓	ラット2年間混餌投与試験における肝細胞肥大 (Butenhoff et al. 2012b)	Health Canada (2018)	NOAEL 0.021 mg/kg bw/day	0.0015 mg/kg bw/day	25	0.00006 mg/ kg bw/day	60	.
脂質代謝	成人の血清中総コレステロール値の上昇 (Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)	EFSA (2018)	BMDL <sub>5</sub> 21~25 ng/mL	1.8 ng/kg bw/day	1	13 ng/ kg bw/week	1.9	.
	血清総コレステロール値増加 (Dong et al. 2019)	EPA (2023 draft)	BMDL <sub>5RD</sub> 9.34 ng/mL	1.20 x 10 <sup>-6</sup> mg/kg bw/day	10	1 x 10 <sup>-7</sup> mg/ kg bw/day	0.1	.
生殖発生	ラット2世代試験での児動物における体重減少 (Luebker et al. 2005b)	EPA (2016)	NOAEL 0.1 mg/kg bw/day	0.00051 mg/kg bw/day	30	20 ng/ kg bw/day	20	.
	ラット2世代生殖発生毒性試験における出生児の体重増加抑制 (Luebker et al. 2005b)	FSANZ (2017)	NOAEL 0.1 mg/kg bw/day	0.0006 mg/kg bw/day	30	20 ng/ kg bw/day	20	.
	低出生体重 (Wikstrom et al. 2020)	EPA (2023 draft)	BMDL <sub>5RD</sub> 7.7 ng/mL	1.13 x 10 <sup>-6</sup> mg/kg bw/day	10	1 x 10 <sup>-7</sup> mg/ kg bw/day	0.1	.
免疫	子供のワクチン抗体応答の低下 (Grandjean et al. 2012)	EFSA (2018)	BMDL <sub>5</sub> 21~25 ng/mL	1.8 ng/kg bw/day	1	13 ng/ kg bw/week	1.9	.
	ワクチン接種に対する免疫系の反応の低下 (Abraham et al. 2020) (追加情報: Grandjean et al. 2012)	EFSA (2020)	BMDL <sub>10</sub> 17.5 ng/mL (※)	0.63 ng/kg bw/day (※)	1	4.4 ng/ kg bw/week (※)	0.63 (※)	.
	子供の血清抗ジフテリア抗体濃度の低下 (Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz- Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2021 draft)	BMDL <sub>5RD</sub> 0.54 ng/mL	7.91 x 10 <sup>-8</sup> mg/kg bw/day	10	7.9 x 10 <sup>-9</sup> mg/ kg bw/day	0.0079	.

※ PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS の合計

## <PFOA の健康影響評価と参照用量 (RfD) >

	エンドポイント	参照国	NOAEL/ BMDL	POD <sub>HED</sub>	UF	RfD/TDI/TWI	一日摂取量換算 (ng/kg 体重/日)	PFAS WG の評価
肝臓	ラット 13 週間混餌投与試験における肝細胞肥大 (Perkins et al. 2004)	Health Canada (2018)	BMDL <sub>10</sub> 0.05 mg/kg bw/day	0.000521 mg/kg bw/day	25	0.000021 mg/ kg bw/day	21	.
脂質代謝	血清中総コレステロール値の上昇 (Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)	EFSA (2018)	BMDL <sub>5</sub> 9.2~9.4 ng/mL	0.8 ng/kg bw/day	1	6 ng/ kg bw/week	0.9	.
	血清総コレステロール値増加 (Dong et al. 2019)	EPA (2023 draft)	BMDL <sub>5</sub> 2.29 ng/mL	2.75 x 10 <sup>-7</sup> mg/kg bw/day	10	3 x 10 <sup>-8</sup> mg/ kg/day	0.03	.
生殖発生	マウス発生毒性試験での胎仔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 (Lau et al. 2006)	EPA (2016)	LOAEL 1 mg/kg bw/day	0.0053 mg/kg bw/day	300	20 ng/ kg bw/day	20	.
	マウス発生毒性試験における胎児の成長遅延 (Lau et al. 2006)	FSANZ (2017)	NOAEL 1 mg/kg bw/day	0.0049 mg/kg bw/day	30	20 ng/ kg bw/day	20	.
	低出生体重 (Wikstrom et al. 2020)	EPA (2023 draft)	BMDL <sub>5RD</sub> 2.2 ng/mL	2.92 x 10 <sup>-7</sup> mg/kg bw/day	10	3 x 10 <sup>-8</sup> mg/ kg/day	0.03	.
免疫	ワクチン接種に対する免疫系の反応の低下 (Abraham et al. 2020) (追加情報 : Grandjean et al. 2012)	EFSA (2020)	BMDL <sub>10</sub> 17.5 ng/mL	0.63 ng/kg bw/day	1	4.4 ng/ kg bw/week (※)	0.63 (※)	.
	子供の血清抗破傷風抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2023 draft)	BMDL <sub>0.5SD</sub> 3.47 ng/mL	3.05 x 10 <sup>-7</sup> mg/kg bw/day	10	3 x 10 <sup>-8</sup> mg/ kg/day	0.03	.
	子供の血清ジフテリア抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2023 draft)	BMDL <sub>0.5SD</sub> 3.32 ng/mL	2.92 x 10 <sup>-7</sup> mg/kg bw/day	10	3 x 10 <sup>-8</sup> mg/ kg/day	0.03	.
	子供の血清抗破傷風抗体濃度の低下 (Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz- Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2021 draft)	BMDL <sub>5</sub> 0.17 ng/mL	1.49 x 10 <sup>-8</sup> mg/kg bw/day	10	1.5 x 10 <sup>-9</sup> mg/ kg/day	0.0015	.

※ PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS の合計