

資料 1

1 VII. 食品健康影響評価

2 PFAS の分子種は、加水分解、光分解、微生物分解、代謝に対して耐性があり、  
3 撥水性、撥油性と、物理的・化学的な安定性を併せ持つことから、溶剤、界面活性  
4 剤、繊維・革・紙・プラスチック等の表面処理及びその原料、イオン交換、潤滑剤、  
5 泡消火剤、半導体原料、フッ素ポリマー加工助剤等、幅広い用途で使用されている。  
6 このうち、PFAS の一種であるPFOS、PFOA 及び PFHxS については、難分解性、  
7 高蓄積性等の特徴を有することから、ストックホルム条約 (POP 条約) の対象物  
8 質とされており、国内では、化審法に基づく第一種特定化学物質に指定され、現在  
9 はその製造及び輸入が原則禁止されている。また、水道水の水質について、海外の  
10 動向や国内の検出状況を踏まえ、令和 2 (2020) 年に、PFOS 及び PFOA の水質管  
11 理上の位置づけが要検討項目から水質管理目標設定項目に移行され、その暫定目標  
12 値が設定されている。令和 3 (2021) 年には PFHxS が要検討項目に設定されてい  
13 る。

14 こうした状況を踏まえ、本ワーキンググループにおいて、国際機関、各国政府機  
15 関等における PFAS の評価に用いられた科学的知見及び評価結果を吟味するこ  
16 とを中心とし、令和 4 年度食品安全確保総合調査において収集された PFOS、PFOA  
17 及び PFHxS に関する文献 (体内動態、毒性動物試験 (特に発がん性、肝毒性、免  
18 疫毒性、生殖・発生毒性)、ばく露量、疫学調査等) 並びにその他の関連する重要な  
19 文献を用いて、食品健康影響評価を実施した。

20 評価対象物質としては、PFAS については、その分子種の定義や範囲について様々  
21 な見解があるところ、評価対象物質としては、国内外における規制等における動  
22 向を踏まえて、PFOS、PFOA 及び PFHxS の 3 物質を中心に評価を行うこととし  
23 た。

24  
25 1. 体内動態

26 PFOS、PFOA 及び PFHxS の体内動態については、海外評価機関による評価書  
27 の記載内容及び関連文献の知見を整理した。

28 吸収については、動物試験では経口投与した PFOS、PFOA 及び PFHxS はほと  
29 んどが吸収される。ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の吸収率に関する報  
30 告はないが、飲用水汚染があった地域の住民の血中濃度の高さから実験動物試験同  
31 様に吸収されやすいと考えられている。なお、マウスを用いた試験では、食餌中脂  
32 質含量と PFOA の相対バイオアベイラビリティには負の関連が認められている。

33 分布については、実験動物に投与された PFOS、PFOA 及び PFHxS は多くの組  
34 織や器官に分布するが、血液や肝臓中の濃度は他の部位と比較して高く、次いで腎  
35 臓中濃度が高い。血中の PFOS、PFOA 及び PFHxS の多くは血清に分布しており、  
36 血清中では主にアルブミンと結合しており、遊離しているものは極めて少ない。

コメントの追加 [ ] ?

コメントの追加 [ ] 「PFAS は、」で良いと思  
います

コメントの追加 [ ] イオン交換剤ですか?

コメントの追加 [ ] 「このうち」というのは  
「PFAS のうち」という意味ですから「PFAS の一種  
である」ことと同義です。

コメントの追加 [ ] 「については」とすると、難  
分解性、高蓄積性等を有するのは、この三種のみとも  
読めるため、単に「は」の方が良いと思います。

コメントの追加 [ ] 健康影響?

コメントの追加 [ ] ハザードを意味する場合は  
「毒性」で良いと思います。「健康影響」はあくまでリ  
スクでの評価になると思います

コメントの追加 [ ] この順番と本文の順番が同じ  
方が理解しやすいと思います。

コメントの追加 [ ] 「吸収については、」はあつた方  
が良いと思います。

コメントの追加 [ ] この後の平仮にもよると思  
いますが、「~については、」という部分は、文の終わ  
り「~される」あるいは「~されない」と重なるた  
め、削除しても良いのではと思います。

コメントの追加 [ ] ヒトと人が混在しています。最  
終的に語句を全章で統一した方が良いでしょう。

1 代謝については、PFOS 及び PFOA は化学的に安定であり、生体内で代謝されな  
2 い。PFHxS も同様に代謝されないと考えられている。

3 排泄については、ヒトを含むほとんどの動物種では PFOS、PFOA 及び PFHxS  
4 は主に尿に排泄されるが、ラットでは PFOS 及び PFOA の糞中排泄も重要な排泄  
5 経路である。

6 消失半減期については、PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期には種差があ  
7 る。ラットでは PFOA と PFHxS の消失半減期には性差もあり、PFOA の消失半減  
8 期は雌では 2~4 時間、雄では 4~6 日、PFHxS の消失半減期は雌では 1.5~2.3 日、  
9 雄では 15~32 日とされている。マウスにおける PFOA 消失半減期には性差が認め  
10 られず 17~19 日であり、ウサギでは雌雄に関わらず 5~7 時間と短い。一方、ヒト  
11 における消失半減期は数年間と著しく長い。EFSA (2020) の収集したデータによ  
12 ると、PFOS の消失半減期は平均 5.7 年 (9 試験、範囲: 1.9 年~18 年)、PFOA の  
13 消失半減期は平均 3.2 年 (8 試験、範囲: 1.2 年~8.5 年)、PFHxS の消失半減期は  
14 平均 11.4 年 (6 試験、範囲: 4.7 年~25 年) であった。また、PFOS、PFOA 及び  
15 PFHxS の消失半減期は男性より女性で短い。EFSA (2020) の収集したデータに  
16 よると、PFOS の消失半減期は平均 5.7 年 (9 試験、範囲: 1.9 年~18 年)、PFOA  
17 の消失半減期は平均 3.2 年 (8 試験、範囲: 1.2 年~8.5 年)、PFHxS の消失半減期  
18 は平均 11.4 年 (6 試験、範囲: 4.7 年~25 年) であった。

## 2. 健康影響の評価

### (1) エンドポイントごとの評価

22 健康影響の評価として取り上げるエンドポイントについては、海外評価機関によ  
23 る評価書を踏まえて、検討されたエンドポイント別に整理した。その他の健康影響  
24 については、収集された文献に関する検討の結果、評価を行うには知見が不十分で  
25 あると判断した。

#### ① 肝臓

28 動物試験では、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により肝重量の増加、肝細  
29 胞肥大等、PFOA ばく露により ALT の上昇が報告されている。しかし、得られ  
30 た所見はヒトのばく露量と比較して高用量でみられたものであり、PPAR $\alpha$ 等の  
31 メカニズム発現量と反応性に種差があることから、動物試験の結果をヒトに外挿  
32 することは困難であると判断した。

33 疫学では、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と血清 ALT の上昇との関連  
34 が報告されている。しかし、低用量の PFAS ばく露による血清 ALT 活性の上昇  
35 が報告されているが、高ばく露量では低ばく露量域の軽微な上昇を超える上昇が  
36 みられず、明確な用量反応関係は不明である。さらに、PFOS、PFOA 及び PFHxS

コメントの追加 [ ] コメント: 別紙 1

コメントの追加 [ ] この見出しはなくてもいい  
のでは?

①肝臓の手前に

(1) 非発がん性影響

①~⑥

⑦遺伝毒性の手前に

(2) 発がん性影響

⑦、⑧ → ①、②にしてはどうでしょうか?

コメントの追加 [ ] コメント: 別紙 2

コメントの追加 [ ] エンドポイントとして部位  
の名称が出ること、肝臓から始まること、「ALT の上  
昇」といった各論が突然出てくること、①以降部位と  
脂質代謝といった項目との並びが気になります。 [ ]  
のご提案を支持します。

コメントの追加 [ ] 後では「血清 ALT 活性」とされ  
ていますので、こここの章(食品健康影響評価)では  
ALT はすべて「血清 ALT 活性」としてはいかがでし  
ょうか?

コメントの追加 [ ] 注釈があった方がいいと思  
います。「肝臓への影響メカニズムを説明付けるため必  
須(?)の PPAR $\alpha$  の発現量と反応性に種差があり、肝  
臓への影響のメカニズムが動物実験とヒトでは大きく  
異なると考えられたことから、動物実験の結果からと  
ることは困難であると判断した。」

コメントの追加 [ ] 「上昇」という表現が多く  
使われていますが、横断研究が多いという表現がある  
ことから、相関関係があるということだと思います。 [ ]

コメントの追加 [ ] 疫学では投与実験を行わな  
いため、「低用量」という表現はなじまないと思いま  
す。「軽度の」や「低レベルの」という表現の方が良い  
と思います。 [ ]

コメントの追加 [ ] 別の研究では(?)

コメントの追加 [ ] 「軽微な上昇を超える上昇」が  
理解しにくかったです。



#### ④ 生殖・発生

動物試験では、PFOS ばく露により胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率の低下、指節骨の骨化遅延等、PFOA ばく露により出生児の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等が認められた。しかし、得られた所見は動物試験とヒトでのばく露レベルに差が量に比べて高用量でみられたものであること、メカニズムが不明であることから、動物試験の結果をそのままヒトに当てはめるのは困難であると考えられた。また、PFOA ばく露により他の動物試験より低い濃度でマウスの乳腺の形態学的な発達抑制が起こることが報告されたが、特定の系統のマウスだけが感受性を示すこと等から、乳腺への影響を健康影響の指標とするには情報が不十分であると考えられた。PFHxS については取り上げる所見はなかった。

疫学では、国内外の複数の疫学研究の結果から、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と出生時体重の減少低下との関連が多く報告されている。しかし、SGA (在胎不当過小児)、低出生体重児 (2,500 g 未満) 等の影響を報告した知見は限られており、出生後の成長に及ぼす影響についてはまだ不明な点があると考えられた。PFHxS については取り上げる所見はなかった。

以上のことから、動物試験の結果から、すなわち、PFOS では胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率の低下、指節骨の骨化遅延等、PFOA では出生児の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等が報告されている。ただしについては、動物試験とヒトでのばく露レベルに差があること、メカニズムが不明であることから、動物試験の結果はヒトでみられた影響とは分けて考えることが適当と判断した。一方、ヒトでの疫学研究の結果を踏まえると、母体血を介した胎児期の PFOS 及び PFOA ばく露は、出生時体重低下との関連は否定できないと判断した。ただし、在胎不当過小や低出生体重児出生の増加は一貫した結果が得られていない。

#### ⑤ 免疫

動物試験では、PFOS 及び PFOA ばく露により免疫応答の低下、炎症性サイトカインの発現やアレルギー反応・病態の亢進が認められた。しかし、得られた所見は全身毒性やコルチコステロンの上昇を伴うストレスを引き起こす高用量群のみで影響が検出されているケースもあるため、動物試験からヒトに外挿するだけのデータが不十分であると考えられた。PFHxS については取り上げる所見はなかった。

疫学では、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度とワクチン接種後の抗体応答の低下との関連が報告されている。しかし、ジフテリア抗体価をエンドポイントとした文献の多くは横断研究であり因果関係を推論することは困難であること、ジフテリアや破傷風と SARS-CoV-2 の抗体価では一貫した結果が得られていないこと、その他の残留性有機汚染物質ばく露の影響を切り分けた検証が十分に行

コメントの追加 [ ] ここだけではないのですが、動物は「仔」でも良いかと思いました。

コメントの追加 [ ] PFOA と PFOS が逆? ご確認ください。

なお、4. 生殖・発生 (1) 動物試験 ③ 生殖・発生 (動物試験) のまとめ で「PFOS 及び PFOA を妊娠マウスに投与することによる骨化遅延等の成長抑制」となっていますが、PFOS による骨化遅延は、論文概要には記載されていないと思います。確認してください。

コメントの追加 [ ] ① 肝臓での表記と統一

コメントの追加 [ ] 何オーダーか違うので、「極めて」や「何桁も」高用量と記載した方がいいのではないのでしょうか。

コメントの追加 [ ] コメント: 別紙 3

コメントの追加 [ ] コメント: 「以上のことから、」のあとはまとめかと思うのですが、この文章は第一段落の方がいいのではないのでしょうか。

コメントの追加 [ ] 前でコメント

コメントの追加 [ ] 「出生時体重低下」と「低出生体重児出生の増加」に近いので、分かりにくいかもしれません。「・・・」等は、在胎不当過小や低出生体重児出生「率」の増加に一貫した結果が得られていないものの、出生時体重低下との関連は否定できないと判断した。」

コメントの追加 [ ] 低出生体重児でよいのではないのでしょうか。(出生が2回繰り返されているので、1回でよいのではと思いました)。

コメントの追加 [ ] 「ジフテリアや破傷風と SARS-CoV-2」は3つ並列で「抗体価」にかかるのでしょうか。「血清濃度とジフテリアや破傷風、SARS-CoV-2」

1 われていないこと等の問題点があると考えられた。また、アレルギー疾患の発症  
2 との関連も報告されているが、関連がみられない又は負の関連がみられている研  
3 究もあり一貫性は観察されていないことから、アレルギー疾患発症との関連性が  
4 あると考えるには証拠が不十分であると考えられた。

5 以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、ワクチン接種後の抗体応答  
6 の低下に関連している可能性は否定できないものの、証拠の質や十分さに課題が  
7 あると判断した。易感染性との関連については、国内及び海外情報から知見に一  
8 貫性がないことから証拠は不十分であり、抗体応答低下の臨床的意義は判断でき  
9 ないと考える。アレルギー疾患との関連については、研究結果に一貫性がないこ  
10 とから、証拠は不十分であると判断した。

### 11 ⑥ 神経

12 動物試験では、PFOS ばく露により学習・記憶能力の低下が認められたが、報  
13 告数が限られていた。PFOA 及び PFHxS については取り上げる所見はなかった。

14 疫学では、血清 PFOA 濃度と精神発達スコア (MDI) の低下との関連が報告  
15 されている。しかし、母親の血清 PFHxS 濃度と子どもの ADHD-RS スコアの負  
16 の関連の報告もあり、影響を評価するのに十分な証拠は得られていないと考えら  
17 れた。PFOS については取り上げる所見はなかった。

18 以上のことから、神経への影響を健康影響評価のためのエンドポイントとして  
19 取り上げないこととした。

### 20 ⑦ 遺伝毒性

21 PFOS、PFOA 及び PFHxS は *in vitro* において酸化ストレスによる二次的な  
22 DNA 損傷性を示すものの、直接的な遺伝毒性を有しないと判断した。

### 23 ⑧ 発がん性

24 動物試験では、PFOS ばく露による肝細胞腫瘍の誘発、PFOA ばく露によるラ  
25 イディット細胞腫、肝細胞腺腫/腺癌及び膵腺房細胞腺腫の発生が認められた。肝  
26 細胞腺腫/腺癌及び膵腺房細胞腺腫については、得られた所見はメカニズムが  
27 PPAR $\alpha$  等の核内受容体の活性化を介するラット特有のメカニズムである可能性  
28 があり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらのメカニズムの関与  
29 の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。ライディット細胞腫については、  
30 高用量におけるアロマトラーゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が推定されて  
31 いるが詳細は不明であり、ヒトへの外挿性は判断できない。PFHxS については  
32 取り上げる所見は得られなかった。そのうち

33 疫学では、血清 PFOS 濃度と肝がん及び乳がんとの関連、血清 PFOA 濃度と

コメントの追加 ここに、易感染性に関する説明  
があると下部の のコメントにも対応できると  
思いました。

(案)「易感染性との関連については、取り上げられて  
いる感染症が異なることやサンプルサイズの違いなど  
により国内及び海外情報から知見に一貫性がなく、易  
感染性との関連性があると判断するには証拠が不十分  
であると考えられた。さらに」等

コメントの追加 抗体価、易感染性、アレル  
ギーという順序になっていないので、混乱を生じませ  
んか？

コメントの追加 ADHD-RS は、得点が高くなる  
と ADHD 症状が高まるので、ADHD のリスクを下げ  
るという結果ですが、負の関連と表記があると ADHD  
のリスクを上げるように読めるかと思いました。  
北海道スタディでも ADHD のリスクを下げるかと記載が  
あるので、そのような表記の方が良いと思いました。

コメントの追加 この文章を記載するのであ  
れば、他の部分にも加えた方がいいのではないでしょ  
うか。

コメントの追加 この手前に (2) 発がん性  
という小見出しを入れてはどうでしょうか？  
そのうえで、①遺伝毒性、②発がん性 ではどうです  
か？

コメントの追加 前でコメントしています。

腎がん、精巣がん及び乳がんとの関連、血清 PFHxS 濃度と乳がんとの関連がありと報告されている。

腎がんについては、PFOA と関連がありと示された研究では、血中濃度が住居居住情報等からの推計であること、対照群ががん患者から選定されており対照群の選択の適切性に懸念があるでバイアスの影響が大きい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考えられた。また、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かったことから、現時点では関連を判断するのは困難であるがありとはいえないと考えられた。PFOS、PFHxS と腎がんは関連ありとする研究がなかった。

精巣がんについて PFOA と関連がみられたの報告では、腎がんで記載した不確実性のほか、曝ばく露評価から後ろ向きに自己申告で罹患を把握しているため罹患把握が漏れている。2編のうち、1編はバイアスの影響が大きい~~が排除できていない~~可能性があることから、現時点では関連を判断するのは困難と判断するには情報が不十分であると考えられた。PFOS、PFHxS と精巣がんは関連ありとする研究がなかった。

肝がんについては、PFOS と腎がんとの関連では、症例数が少ない研究1編で関連が見られたが判断するには根拠が不十分であった。あること、PFOA、PFHxS と肝がんは関連ありとする研究がなかった。関連はみられなかったとする他の報告もあることから、現時点では関連があると判断するには情報が不十分であると考えられた。

乳がんについては、血清 PFOA と 2 編で正の関連がみられたが、他の研究結果との一貫性がみられなかったことから、現時点では関連を判断するのは困難であると考えられた。血清 PFOA、PFOS、PFHxS は、1 編でのみ関連がみられたが、関連を判断するのは根拠が不十分と考えられた。PFHxS 濃度との関連は、正の関連が見られた結果は限定的であり、にまた、結果に一貫性がみられないことから関連があると判断するのは困難には情報が不十分であると考えられた。乳がんと血清 PFOA 及び PFHxS 濃度との関連は、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ことから関連があると判断するには情報が不十分であると考えられた。

以上のことから、PFOA と腎がん、精巣がん、乳がんは複数の研究で関連が認められるものの、結果に一貫性がないため判断困難である。PFOS と乳がんは判断するには不十分と考えられた。PFOS、PFOA 及び PFHxS と腎がん、乳がんとの関連については、判断するには不十分と考えられた。知見が限定的であり、また結果に一貫性がないため、に不確実性や一貫性の問題があるものの、関連を

コメントの追加  本文と合わせました

1 判断することは困難であるとする可能性は否定できないと判断した。また、PFOS  
2 と肝がん、PFOAと精巣がんとの関連については、根拠は不十分であると判断し  
3 た。

### 5 (2) 非発がん影響の評価のまとめ

6 エンドポイントごとに動物試験及び疫学に関する科学的知見を精査したと  
7 ころ、以下のように評価した。

8 肝臓への影響については、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難である  
9 こと、疫学でみられた血清ALT活性の上昇は臨床的意義が不明であることから、  
10 PFOS、PFOA及びPFHxSは、肝臓に影響を及ぼす可能性は否定できないもの  
11 の、証拠は不十分である。

12 脂質代謝への影響については、動物試験では、血清コレステロール~~総コレステ~~  
13 ~~ロール~~は変化しないか低下することが報告されていること、疫学でみられた  
14 PFOS及びPFOAばく露と血清コレステロール~~総コレステ~~  
15 ~~ロール~~の上昇との関連は、結果の解釈やその意義に問題点があることから、脂質代謝に影響を及ぼす  
16 可能性は否定できないものの、証拠は不十分である。また、血中PFHxS濃度と  
17 ~~TC~~血清~~総~~コレステロールの低下負の関連が報告されているが、評価を行う十分  
18 な知見は得られていない。

19 生殖・発生への影響については、動物試験の結果から、PFOS及びPFOAにお  
20 いて次世代影響が報告されている。疫学では、母体血を介した胎児期のPFOS及  
21 びPFOAばく露は、出生時体重低下との関連は否定できない。ただし、在胎不当  
22 過小や低出生体重児~~出生~~の増加は一貫した結果が得られておらず、健康影響（有  
23 害影響）と捉えることについては意見の一致はみられていない。

24 免疫への影響については、PFOS、PFOA及びPFHxSは、ワクチン接種後の  
25 抗体応答の低下に関連している可能性は否定できないものの、証拠の質や十分さ  
26 に課題があることから、抗体応答低下の臨床的意義は判断できない。易感染性と  
27 の関連については、アレルギー疾患との関連については、研究結果に一貫性がな  
28 いことから、証拠は不十分である。

29 甲状腺機能と甲状腺ホルモン濃度への影響及び神経への影響については、知見  
30 が少なく結果に一貫性がなく、健康影響があるとは認められない。

### 32 (3) 発がん影響の評価のまとめ

33 遺伝毒性については、PFOS、PFOA及びPFHxSはin vitroにおいて酸化ス  
34 トレスによる二次的なDNA損傷性を示すものの、直接的な遺伝毒性を有しない  
35 と判断した。

36 発がん性については、疫学研究から、PFOAと腎がん、精巣がん、乳がんとの

コメントの追加 ~~〇~~ ここでもいいですが、(1)  
非発がん性影響の最後に⑦として先に出してもいいか  
もしれません。要議論。

コメントの追加 ~~〇~~ 見落しとしかもしれないの  
ですが、「次世代影響」という言葉がここで初出です。各  
論にもあった方がよいのではないのでしょうか。

コメントの追加 ~~〇~~ 各論では「否定できないと  
判断した。」とされています。  
むしろ、各論では「否定できない。」として、まとめて  
「否定できないと判断した。」と記載する方がよいので  
はないでしょうか。

コメントの追加 ~~〇~~ 低出生体重児でよいのではな  
いでしょうか。(出生が2回繰り返されているので、1  
回でよいのではと思いました)。

コメントの追加 ~~〇~~ 4頁と同様にここに易感染性の  
説明があると良いと思いました。

案「易感染性との関連については、対象疾患の違いや  
サンプルサイズなどの違いによって研究結果に一貫性  
が見られていない」等

コメントの追加 ~~〇~~ これも、(2)発がん性 の  
最後に⑧として入れてもいいかもしれない。要議論。

コメントの追加 ~~〇~~ コメント：  
①発がん影響のまとめの記載ですが、動物試験の知見  
に対する根拠判断の文章がありませんが、必要ないで  
しょうか？  
②発がん性ですが、実験発がん結果のリスクアッセメ  
ント的な解釈を割と簡単に済ませてしまっております  
が、実験動物で見出された発がん性の分子メカニ  
ズム的にヒトへの外挿性が不明な点が多い場合の扱  
いは議論した方がよいと思います。通常は慎重に扱うよ  
うに思います。

1 関連については、結果に一貫性がないため関連を判断することは困難であると判  
2 断した。PFOS と乳がん、PFOA 及び PFHxS と腎がん、乳がんとの関連につ  
3 いては、判断する根拠が不十分であると判断した。PFOA、PFOS、PFHxS と肝が  
4 ん、膀胱がんについては関連ありとする研究がなかった。知見が限定的であり、  
5 また結果に一貫性がないため、に不確実性や一貫性の問題があるものの、関連を  
6 判断することは困難であるとする可能性は否定できないと判断した。PFOS と肝が  
7 ん、PFOA と精巣がんとの関連については、根拠は不十分であると判断した。

8 PFOS 及び PFOA の発がん性については、IARC (2023) において、動物試験、  
9 発がん性の機序、疫学研究のそれぞれの観点から評価を行っている。IARC の評  
10 価の根拠となった知見については、●●●動物試験に関するの根拠となった知見  
11 は、NTP の試験で認められた腫瘍の発生率の増加であるが、この試験で確認さ  
12 れた腫瘍はヒトで報告されている腫瘍とは異なり、ヒトへの外挿性に乏しいと考  
13 えられた。メカニズムに関するの根拠となった知見は、エピジェネティックな変  
14 化や免疫抑制作用についてであったが、示されたメカニズム発がんとの関係は  
15 いずれも間接的なものであり、発達期に起こった DNA メチル化から発がんが起  
16 こる証拠のにつながるメカニズムが示されていないこと、ワクチン接種における  
17 抗体応答の低下としての免疫抑制が腫瘍免疫として当てはまるかが不明なこと  
18 等、根拠として不十分であると考えられた。疫学研究に関するの根拠となった知  
19 見は、本評価結果とおおむね同様の見解であると考えられた。

### 21 3. 健康影響に関する指標値

22 PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは大きく異なること、疫学研究  
23 においては、PFAS の摂取量・ばく露量を把握することが難しいことから、海外評  
24 価機関による評価においては、RfD 等の指標値を算出するために、動物試験の結果  
25 からヒト等価用量 (HED) を算出する用量推計モデルや、疫学研究の結果について  
26 血清/血漿濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量推計モデルが用いられている。

27 体内動態等の文献情報等を踏まえて独自の用量推計モデルを構築するためには、  
28 相応の体制及び期間を要することから、本評価においては、独自の用量推計モデル  
29 の構築は行うことなく、海外評価機関における PFAS の評価に用いられた用量推計  
30 モデル (体内動態モデル、PBPK モデルを含む) を確認した。その結果、海外評価  
31 機関における用量推計モデルは、様々な仮定を前提として構築されており、PFOS、  
32 PFOA 及び PFHxS の用量推計については、現時点では確立された手法はないと考  
33 えられる。

34 したがって、海外評価機関が構築したいずれかの用量推計モデルをそのまま日本  
35 人に対して適用できるか判断選択することは困難であり、本評価においては、それ  
36 ぞれのモデルに基づいて算出された POD<sub>HED</sub> を尊重することとし、動物試験又は疫

コメントの追加 [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

コメントの追加 [REDACTED] 「困難であり」というと回避しているように見えるかと思いますが、「海外評価機関が構築した用量推計モデルにはそれぞれ一長一短があり、現段階でいずれかを選択することは適切ではないと考えられたため。」といった方が、検討した感じが伝わるかも知れません。

1 学研究においてみられた各エンドポイントについての評価と合わせて総合的に判  
2 断することとした。また、疫学研究の POD については、海外評価機関により BMDL  
3 が算出されているが、その算出過程については確認できないことから、それぞれの  
4 評価機関により算出された BMDL を尊重し、それをを用いることとした。

コメントの追加 [ ] 「元の個々のデータの精査  
を行うことができない」ということでしょうか。パラ  
メータだけであれば出ていると指摘される可能性があ  
るのではと思いました。

6 (1) 海外評価機関による指標値の算出

7 海外評価機関による PFOS 及び PFOA の評価及び指標値の算出 (表Ⅷ-1~3)  
8 において、2018 年以前 (EPA (2016)、FSANZ (2017)、Health Canada (2018))  
9 は、動物試験の結果から、肝臓や生殖・発生への影響をもとに指標値が算出され  
10 ていた。その後 (EFSA (2018)、EFSA (2020)、EPA (2021 draft)、EPA (2023  
11 draft)) は、疫学研究の結果から、血清コレステロール~~ル~~総コレステロール上昇や  
12 出生時体重の低下 (低出生体重)、ワクチン接種後の抗体応答の低下への影響を  
13 もとに指標値が算出されている。それぞれの評価機関が採用しているエンドポイ  
14 ント及び指標値は大きく異なり、その評価の変遷や内容を踏まえると、現時点で  
15 PFOS 及び PFOA の健康影響評価が確立されている状況ではない。

コメントの追加 [ ] 大きく異なり (PFOS で約  
7,600 倍、PFOA で約 100,000 倍)、と具体的に書いて  
はどうでしょうか？

表Ⅷ-1 海外評価機関によるPFOSの指標値（エンドポイント別）

|       | エンドポイント  | 評価機関                    | 動物試験 POD                                     | 疫学研究 POD  | POD <sub>HED</sub>                                  | UF  | 指標値  | 一日摂取量換算<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) |
|-------|--|-------------------------|--|---|---|-----|--|--|
| 肝臓    | ラット 2 年間混種後交試験における肝臓胎肥<br>(Butenhoff et al. 2012a)   | Health Canada<br>(2018) | NOAEL<br>0.021<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 | —   | 0.0015<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日                | 25  | TDI<br>0.00006 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日                      | 60   |
|       | 成人の血清 ALT 活性の上昇<br>(Nian et al. 2019)  | EPA<br>(2023 draft)     | —  | BMDL <sub>10</sub><br>15.1 $\text{ng}/\text{mL}$        | $1.94 \times 10^{-6}$<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 | 10  | Candidate RfD<br>$2 \times 10^{-7}$ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 | 0.2  |
| 脂質代謝  | 成人の血清中総コレステロールの上昇<br>(Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)  | EFSA<br>(2018)          | —  | BMDL <sub>5</sub><br>21-25 $\text{ng}/\text{mL}$        | 1.8<br>$\text{ng}/\text{kg}$ 体重/日                   | 1   | TWI<br>13 $\text{ng}/\text{kg}$ 体重/週                           | 1.8  |
|       | 血清総コレステロールの上昇<br>(Dong et al. 2019)  | EPA<br>(2023 draft)     | —  | BMDL <sub>10</sub><br>9.34 $\text{ng}/\text{mL}$        | $1.20 \times 10^{-6}$<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 | 10  | RfD<br>$1 \times 10^{-7}$ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日           | 0.1  |
| 生殖・発生 | 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<br>(Laebker et al. 2005a)  | EPA<br>(2016)           | NOAEL<br>0.1<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日   | —   | 0.00051<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日               | 30  | RfD<br>0.00002 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日                      | 20   |
|       | 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<br>(Laebker et al. 2005a)  | FSANZ<br>(2017)         | NOAEL<br>0.1<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日   | —   | 0.0006<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日                | 30  | TDI<br>20 $\text{ng}/\text{kg}$ 体重/日                           | 20   |
|       | ラット 2 世代生殖・発生毒性試験における児動物の四肢着床と体重増加抑制<br>(Laebker et al. 2005a)   | ATSDR<br>(2021)         | NOAEL<br>0.1<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日   | —   | 0.000515<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日              | 300 | MRL<br>$2 \times 10^{-6}$ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日           | 2  |
|       | 低出生体重 (出生時体重の低下)<br>(Wikström et al. 2020)   | EPA<br>(2023 draft)     | —  | BMDL <sub>10</sub><br>7.7 $\text{ng}/\text{mL}$         | $1.13 \times 10^{-6}$<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 | 10  | RfD<br>$1 \times 10^{-7}$ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日           | 0.1  |
|       | 子どものワクチン抗体応答の低下<br>(Grandjean et al. 2012)   | EFSA<br>(2018)          | —  | BMDL <sub>5</sub><br>21-25 $\text{ng}/\text{mL}$        | 1.8<br>$\text{ng}/\text{kg}$ 体重/日                   | 1   | TWI<br>13 $\text{ng}/\text{kg}$ 体重/週                           | 1.8  |
| 免疫    | ワクチン接種に対する免疫系の反応の低下<br>(Abraham et al. 2020)<br>(追加情報: Grandjean et al. 2012)  | EFSA<br>(2020)          | —  | BMDL <sub>10</sub><br>17.5 $\text{ng}/\text{mL}$<br>(※) | 0.63<br>$\text{ng}/\text{kg}$ 体重/日<br>(※)           | 1   | TWI<br>4.4 $\text{ng}/\text{kg}$ 体重/週<br>(※)                   | 0.63<br>(※)                                |
|       | 子どもの血清抗ジブテリド抗体濃度の低下<br>(Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)  | EPA<br>(2023 draft)     | —  | BMDL <sub>10</sub><br>12.5 $\text{ng}/\text{mL}$        | $1.8 \times 10^{-6}$<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日  | 10  | Candidate RfD<br>$2 \times 10^{-7}$ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 | 0.2  |
|       | 子どもの血清抗ジブテリド抗体濃度の低下<br>(Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) | EPA<br>(2021 draft)     | —  | BMDL <sub>10</sub><br>0.54 $\text{ng}/\text{mL}$        | $7.9 \times 10^{-6}$<br>$\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日  | 10  | RfD<br>$7.9 \times 10^{-6}$ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日         | 0.0079                                     |

2 ※ PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS の合計

表Ⅶ-2 海外評価機関によるPFOAの指標値(エンドポイント別)

| 肝臓    | エンドポイント  | 評価機関                    | 動物試験POD                                  | 疫学研究POD                                 | POD <sub>RED</sub>                  | UF  | 指標値   | 一日摂取量換算<br>(mg/kg 体重/日) |
|-------|--|-------------------------|--|---|-------------------------------------|-----|---|-------------------------|
| 肝臓    | ラット13週間混濁投与試験における肝細胞肥大<br>(Perkins et al. 2004)  | Health Canada<br>(2018) | BMDL <sub>10</sub><br>0.05<br>mg/kg 体重/日 | -                                       | 0.000521<br>mg/kg 体重/日              | 25  | TDI<br>0.000021 mg/kg 体重/日                  | 21                      |
|       | 成人の血清ALT活性の上昇<br>(Galto et al. 2012)   | EPA<br>(2023 draft)     | -  | BMDL <sub>10</sub><br>17.9 ng/mL        | 2.15×10 <sup>-6</sup><br>mg/kg 体重/日 | 10  | Candidate RfD<br>2×10 <sup>-7</sup> mg/kg/日 | 0.2                     |
| 脂質代謝  | 血清中総コレステロールの上昇<br>(Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)   | EPA<br>(2018)           | -  | BMDL <sub>5</sub><br>9.2-9.4 ng/mL      | 0.8<br>ng/kg 体重/日                   | 1   | TWI<br>6 ng/kg 体重/週                         | 0.8                     |
|       | 血清総コレステロールの上昇<br>(Dong et al. 2019)  | EPA<br>(2023 draft)     | -  | BMDL <sub>5</sub><br>2.29 ng/mL         | 2.75×10 <sup>-7</sup><br>mg/kg 体重/日 | 10  | RfD<br>3×10 <sup>-8</sup> mg/kg 体重/日        | 0.03                    |
| 生殖・発生 | マウス生殖・発生毒性試験における胎児の体重増加抑制<br>(Lau et al. 2006)   | FSANZ<br>(2017)         | NOAEL<br>1<br>mg/kg 体重/日                 | -                                       | 0.0049<br>mg/kg 体重/日                | 30  | TDI<br>160 mg/kg 体重/日                       | 160                     |
|       | マウス生殖・発生毒性試験における胎児の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児動物の性成熟促進<br>(Lau et al. 2006)   | EPA<br>(2016)           | LOAEL<br>1<br>mg/kg 体重/日                 | -                                       | 0.0053<br>mg/kg 体重/日                | 300 | RfD<br>0.00002 mg/kg 体重/日                   | 20                      |
| 免疫    | マウス生殖・発生毒性試験における骨格への影響<br>(Koskela et al. 2016)  | ATSDR<br>(2021)         | LOAEL<br>0.3<br>mg/kg 体重/日               | -                                       | 0.000821<br>mg/kg 体重/日              | 300 | MRL<br>3×10 <sup>-8</sup> mg/kg 体重/日        | 3                       |
|       | 低出生体重(出生時体重の低下)<br>(Wikström et al. 2020)  | EPA<br>(2023 draft)     | -  | BMDL <sub>10</sub><br>2.2 ng/mL         | 2.92×10 <sup>-7</sup><br>mg/kg 体重/日 | 10  | RfD<br>3×10 <sup>-8</sup> mg/kg 体重/日        | 0.03                    |
| 免疫    | ワクチン依拠に対する免疫系の反応の低下<br>(Abraham et al. 2020)<br>(追加情報: Grandjean et al. 2012)  | EPA<br>(2020)           | -  | BMDL <sub>10</sub><br>17.5 ng/mL<br>(※) | 0.63<br>ng/kg 体重/日<br>(※)           | 1   | TWI<br>4.4 ng/kg 体重/週<br>(※)                | 0.63<br>(※)             |
|       | 子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下<br>(Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)  | EPA<br>(2023 draft)     | -  | BMDL <sub>10</sub><br>3.47 ng/mL        | 3.05×10 <sup>-7</sup><br>mg/kg 体重/日 | 10  | RfD<br>3×10 <sup>-8</sup> mg/kg 体重/日        | 0.03                    |
| 免疫    | 子どもの血清ジフテリア抗体濃度の低下<br>(Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)   | EPA<br>(2023 draft)     | -  | BMDL <sub>10</sub><br>3.32 ng/mL        | 2.92×10 <sup>-7</sup><br>mg/kg 体重/日 | 10  | RfD<br>3×10 <sup>-8</sup> mg/kg 体重/日        | 0.03                    |
|       | 子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下<br>(Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) | EPA<br>(2021 draft)     | -  | BMDL <sub>5</sub><br>0.17 ng/mL         | 1.49×10 <sup>-8</sup><br>mg/kg 体重/日 | 10  | RfD<br>1.5×10 <sup>-8</sup> mg/kg 体重/日      | 0.0015                  |

2 ※ PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS の合計

表 Ⅲ-3 海外評価機関によるPFHxSの指標値(エンドポイント別)

|     | エンドポイント  | 評価機関         | 動物試験 POD                 | 疫学研究 POD                                | POD <sub>HED</sub>        | UF  | 指標値                                  | 一日摂取量換算<br>(ng/kg 体重/日) |
|-----|--|--------------|--------------------------|---|---------------------------|-----|--------------------------------------|-------------------------|
| 1   | 2  | 3            | 4                        | 5                                       | 6                         | 7   | 8                                    | 9                       |
| 肝臓  | ラット反復投与毒性試験と生種・発生毒性試験における肝臓重量増加、肝細胞肥大 (Butenhoff et al. 2009)              | ANSES (2017) | NOAEL<br>1<br>mg/kg 体重/日 | -                                       | 0.289<br>mg/kg 体重/日       | 75  | iTV<br>0.004 mg/kg 体重/日              | 4000                    |
| 甲状腺 | ラット生種・発生毒性試験における甲状腺腫瘍上皮的肥大/過形成 (Butenhoff et al. 2009)                     | ATSDR (2016) | NOAEL<br>1<br>mg/kg 体重/日 | -                                       | 0.0047<br>mg/kg 体重/日      | 300 | MRL<br>$2 \times 10^{-5}$ mg/kg 体重/日 | 20                      |
| 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)<br>(追加情報: Grandjean et al. 2012) | EFSA (2020)  | -                        | BMDL <sub>10</sub><br>17.5 ng/mL<br>(※) | 0.63<br>ng/kg 体重/日<br>(※) | 1   | TWI<br>4.4 ng/kg 体重/週<br>(※)         | 0.63<br>(※)             |

2 ※ PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS の合計

3

4 POD (Point of Departure) : 用量反応評価の結果から得られる値

5 NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) : 無毒性量

6 LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level) : 最小毒性量

7 BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) : BMD の信頼区間の下限値

8 POD<sub>HED</sub> (Point of Departure Human Equivalent Dose) : POD のヒト等価用量

9

10 UF (Uncertainty Factor) : 不確実係数

11

12 TDI (Tolerable Daily Intake) : 耐容一日摂取量

13 TWI (Tolerable Weekly Intake) : 耐容週間摂取量

14 RD (Reference Dose) : 参照用量

15 MRL (Minimal Risk Level) : 最小リスクレベル

16 iTV (Indicative Toxicity Value) : 暫定的な毒性参照値 (Toxicity Reference Value : TRV)

17

1 (2) エンドポイントの選定

2 PFOS 及び PFOA による影響としてこれまでに疫学調査研究で報告されてい  
3 る事象としては、エンドポイントごとの評価から、血清 ALT 活性の上昇、血清  
4 コレステロール~~総~~コレステロールの上昇、出生時体重の低下、ワクチン接種後の  
5 抗体応答の低下に関連している可能性は否定できないと判断した。しかし、いず  
6 れの事象も因果関係やメカニズムは確認されていないこと、臨床的意義が不明で  
7 あることから、健康影響（有害影響）として捉えるには情報の質や十分さが不足  
8 している。また、PFHxS については、評価を行う十分な知見は得られていない。

9 一方、EFSA (2020) の収集したデータによると、PFOS、PFOA 及び PFHxS  
10 のヒトでの消失半減期は報告により幅があるものの、PFOS は平均 5.7 年、PFOA  
11 は平均 3.2 年、PFHxS は平均 11.4 年とされていることから、PFOS、PFOA 及  
12 び PFHxS の生体への影響については、今後も継続的に検証を進める必要があり、  
13 PFOS、PFOA 及び PFHxS へのばく露は、合理的な範囲で低減することが望ま  
14 しい。

15 その指標を検討するにあたって、エンドポイントごとの評価から選定すると、  
16 動物試験の結果からは、肝臓への影響は作用機序の違いから動物試験の結果をヒ  
17 トに外挿することは困難であり、脂質代謝、甲状腺、免疫及び神経への影響につ  
18 いては、データが不十分であった。生殖・発生における次世代影響（PFOS ばく  
19 露による胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率の低下、指節骨の骨化遅延等、  
20 PFOA ばく露による出生児の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等）については、指  
21 標値の算出の根拠となり得ると考えられた。

22 疫学研究の結果からは、ワクチン接種後の抗体応答の低下については、証拠の  
23 質や十分さに課題があることから、指標値の算出の根拠とすることは適当ではな  
24 いと判断した。

25 血清 ALT 活性の上昇及び血清コレステロール~~総~~コレステロールの上昇につ  
26 いては、いずれも、上昇値が軽微であること、将来的な疾患に結びつくかが不明で  
27 あり臨床的な意義が不明であること、高ばく露量では低ばく露量域の軽微な上昇  
28 を超える上昇がみられない又は影響が~~見~~みられず用量反応関係が不明確である  
29 こと等の問題点がある。また、肝臓への影響として捉えると、血清 ALT 活性の  
30 上昇と血清コレステロール~~総~~コレステロールの上昇は矛盾する事象であると考  
31 えられることから、指標値の算出の根拠とすることは適当ではないと判断した。

32 出生時体重の低下については、在胎不当過小~~や~~低出生体重児~~出生~~の増加は一貫  
33 した結果が得られておらず、健康影響（有害影響）と捉えることについては意見  
34 の一致はみられていない。

コメントの追加 [ ] 「体内半減期が〇〇なの  
で、合理的な範囲で低減することが望ましい」という  
関係が分かりにくいと思います。最後の方で、「(発が  
ん性を含め、) 健康影響が懸念される可能性が否定でき  
ないので、合理的な範囲で低減することが望ましい」  
とされる方がよいのではないのでしょうか？

コメントの追加 [ ] ??

コメントの追加 [ ] 前にコメントしています。  
正しいでしょうか？(逆なのでは?)  
表Ⅷ-1 (PFOS) 開眼遅延と体重増加抑制  
表Ⅷ-2 (PFOA) 胎児の体重増加抑制、胎児の前肢近  
位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児動物の性成熟促  
進

コメントの追加 [ ] やはりここが気になってしま  
いました。

コメントの追加 [ ] [ ]  
[ ]  
[ ]

コメントの追加 [ ] [ ] コメント：別紙4

コメントの追加 [ ] 上で「SGA (在胎不当過  
小)」とされています。ここでは「SGA」とするのが  
良いと思います。以下同様

コメントの追加 [ ] 低出生体重児でよいのではな  
いでしょうか。(出生が2回繰り返されているので、1  
回でよいのではと思いました)。

1 (3) 指標値の算出

2 PFOS 及び PFOA へのばく露の低減に向けた指標としては、動物試験の結果  
3 から、生殖・発生における次世代影響（PFOS ばく露による胎児死亡の増加、出  
4 生した児動物の生存率の低下、指節骨の骨化遅延等、PFOA ばく露による出生児  
5 の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等）が指標値の算出の根拠となり得ると考えら  
6 れた。PFHxS については、評価を行う十分な知見は得られていないことから、  
7 現時点では指標値の算出は困難であると判断した。

8  
9 ① PFOS

10 動物試験における PFOS ばく露による次世代影響については、EPA (2016)、  
11 FSANZ (2017)、ATSDR (2021) により  $POD_{HED}$  及び  $RfD$  等の指標値が算出さ  
12 れている。

13 EPA (2016) においては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al.  
14 2005b) での児動物における体重増加抑制から  $NOAEL$  を  $0.1 \text{ mg/kg 体重/日}$  と  
15 し、Wambaugh ら (2013) による改良型 2-コンパートメントモデルを基本モデル  
16 としてヒト等価用量 (HED) に換算した  $NOAEL_{HED}$  として  $0.00051 \text{ mg/kg 体}$   
17  $重/日$  ( $510 \text{ ng/kg 体重/日}$ ) を算出している。不確実係数を 30 (種間不確実係数  
18 3、種内不確実係数 10) として、 $RfD$  は  $0.00002 \text{ mg/kg 体重/日}$  ( $20 \text{ ng/kg 体}$   
19  $重/日$ ) と算出している。

20 FSANZ (2017) においては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et  
21 al. 2005b) での児動物における体重増加抑制から  $NOAEL$  を  $0.1 \text{ mg/kg 体重/日}$   
22 とし、PBPK モデリング (Roberts, 2016) によって HED を  $0.0006 \text{ mg/kg 体重}$   
23  $/日$  ( $600 \text{ ng/kg 体重/日}$ ) と算出している。不確実係数を 30 (種間不確実係数 3、  
24 種内不確実係数 10) として、 $TDI$  は  $0.00002 \text{ mg/kg 体重/日}$  ( $20 \text{ ng/kg 体重/日}$ )  
25 と算出している。

26 ATSDR (2021) においては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et  
27 al. 2005a) でみられた開眼遅延と出生児の体重増加抑制から  $NOAEL$  を  $0.1$   
28  $\text{ mg/kg 体重/日}$  とし、ヒト等価用量 (HED) に換算した  $NOAEL_{HED}$  として  
29  $0.000515 \text{ mg/kg 体重/日}$  ( $515 \text{ ng/kg 体重/日}$ ) を算出している。不確実係数を  
30 300 (種間不確実係数 3、種内不確実係数 10、補正係数<sup>1</sup>10) として、 $MRL$  は  $2$   
31  $\times 10^{-6} \text{ mg/kg 体重/日}$  ( $2 \text{ ng/kg 体重/日}$ ) としている。

32 これらから、いずれの評価機関においても、動物試験の  $POD$  はラット 2 世代

コメントの追加 以下ですが、原著と各評価書に  
おける記述内容を確認し、齟齬がある場合はその点を  
脚注に示す方が良いでしょう。

また、表Ⅱ-1、2、3 で示された内容が「IV. 健康影響  
に関する知見の概要」で適切に記載されているかを確  
認ください。

コメントの追加 薬剤動態モデルを用いて胎児や  
乳児のばく露量も推計可能でしょう。

この数字は何の値かを示しておいた方が良いでしょう  
(かもしれません。)

<sup>1</sup> 免疫毒性において、より低い  $NOAEL$  ( $0.000116 \text{ mg/kg 体重/日}$ ) を報告している Peden-Adams  
ら (2008) の知見はヒト等価用量への換算の前提となる体内動態のデータに不足することか  
ら  $MRL$  導出には用いられなかったが、発生毒性よりも鋭敏なエンドポイントとなる可能性へ  
の懸念を踏まえ、追加の補正係数を 10 とされた~~ら~~している。

1 生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 2005b) の NOAEL である 0.1 mg/kg 体重  
2 /日 が採用されている。そこから算出された  $POD_{HED}$  は、いずれのモデルであつ  
3 ても 0.0005~0.0006 mg/kg 体重/日 であつた。

#### 4 <案 1>

5 不確実係数については、HED に換算していることから種間不確実係数は 3、  
6 種内不確実係数は 10 が適当であると判断する。ATSDR では、免疫毒性の知見を  
7 考慮して追加の補正係数 10 が採用されているが、免疫への影響については証拠  
8 の質や十分に課題があること等から考慮する必要はないと判断する。したがつ  
9 て、不確実係数は、種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10 とし 30 とする。

10 以上から、PFOS の健康影響の指標値として、20 ng/kg 体重/日を耐容一日採  
11 取量 (TDI) とすることが適当と判断した。

#### 12 <案 2>

13 不確実係数については、HED に換算していることから種間不確実係数は 3、  
14 種内不確実係数は 10 が適当であると判断する。ATSDR では、免疫毒性の知見を  
15 考慮して追加の補正係数 10 が採用されているが、免疫への影響については証拠  
16 の質や十分に課題があること等から考慮する必要はないと判断する。一方、疫  
17 学研究においても出生時体重の低下が認められており、動物試験とヒトでのばく  
18 露レベルに大きな差があること、メカニズムが不明であることから、動物試験の  
19 結果をそのままヒトに当てはめるのは困難であると考えられるものの、不確実係  
20 数として 2 を追加の補正係数として採用する。したがって、不確実係数は、種間  
21 不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、補正係数を 2 とし 60 とする。

22 以上から、PFOS の健康影響の指標値として、10 ng/kg 体重/日を耐容一日採  
23 取量 (TDI) とすることが適当と判断した。

24  
25 一方で、海外評価機関では、EPA (2023 draft) が低出生体重 (Wikström et  
26 al. 2020) に関する  $BMDL_{LRD}$  (7.7 ng/mL)<sup>2</sup> に基づき、Verner ら (2016) によ  
27 り報告された 1-コンパートメントモデルを基本モデルとしていくつかの修正を  
28 加えたモデルにより  $POD_{HED}$  を  $1.13 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日 (1.13 ng/kg 体重/日)  
29 と算出している。不確実係数を 10 (種内不確実係数 10) とし、RfD は  $1 \times 10^{-7}$   
30 mg/kg 体重/日 (0.1 ng/kg 体重/日) としている。

31 出生時体重の低下は、国内で実施されている北海道スタディにおいても認めら  
32 れており、影響としての可能性は否定できない。ただし、EPA が算出した

コメントの追加 [ ] 理解できませんでした。  
「証拠の質や十分に課題がある」→不確実性が高い  
→追加の補正係数が必要  
なのでは？  
「生殖・発生への影響」に関して記述すべきでしょ  
う。

コメントの追加 [ ] [ ] コメント：別紙 5

コメントの追加 [ ] 同上

コメントの追加 [ ] 要検討

コメントの追加 [ ] 2 の根拠を説明するのは、難  
しいですが、[ ] も指摘しているように、血中濃  
度から摂取量へ換算する際にモデルによって 2 倍程度  
の違いがあることと (但し評価書に戻って、エビデン  
スを記載する必要があります) や、ヒトの消失半減  
期も平均値より 2 倍程度高い値も報告されていること  
(半減期が 2 倍長くなれば、大凡摂取量は (モデルに  
それほど依存せず) 半分になります) などの定量的な  
情報を加えては如何でしょうか

<sup>2</sup> 出生時体重が 2,500 g 未満 (低出生体重児の定義) となる割合リスクが非曝露対照群として設定した 2018 年の全米出生統計における割合 (8.7%) から過剰リスク 5% 増加した割合 (12.9%) になど同じになる  $\mu$  と算出された PFOS 濃度の 95% 信頼区間の片側下限値により得た PFOS 濃度 [ ] の分布と比較して 5% 増加する。

1 BMDL<sub>5RD</sub> は、PFOA 血清濃度と出生体重の関係を近似数式に当てはめた際に  
2 2,500 g 未満（低出生体重児）となる割合が5%増加するしないPFOA 血清濃度  
3 リスクの信頼下限を統計上の推計から算出した推定であり、疫学研究に  
4 においては、在胎不当過小や低出生体重児出生の増加については一貫した結果が得  
5 られておらず、健康影響（有害影響）と捉えることについては意見の一致はみら  
6 れていない。また、BMDL<sub>5RD</sub> は影響がみられる閾値の信頼下限として算出され  
7 ていることから、これに種内不確実係数を加える必要はないと判断する。

8 以上から、疫学研究の結果から PFOS の指標値を仮に算出するとすれば、EPA  
9 (2023) が算出した POD<sub>HED</sub> である  $1.13 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日 (1.13 ng/kg 体  
10 重/日) を採用し、不確実係数は 1 として、1 ng/kg 体重/日とすることが妥当と  
11 判断した。しかし、PFOS との関連の可能性が否定できない影響の指標として参  
12 考とはなり得るものの、これまでに得られている知見からは健康影響（有害影響）  
13 の指標と捉えて耐容一日摂取量（TDI）として用いるには情報が不十分であると  
14 判断した。

15  
16 なお、PFOS による発がん影響については、直接的な遺伝毒性を有しないこと  
17 から閾値の設定は可能と判断するものの、発がん性に関する知見からは、指標値  
18 を設定するには情報が不十分であると判断した。

## 20 ② PFOA

21 動物試験における PFOA ばく露による次世代影響については、FSANZ (2017)、  
22 EPA (2016)、ATSDR (2021) により POD<sub>HED</sub> 及び RfD 等の指標値が算出され  
23 ている。

24 FSANZ (2017) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (Lau et al. 2006)  
25 でみられた胎児の体重増加抑制から NOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし PBPK モ  
26 デリング (Roberts. 2016) によって HED を 0.0049 mg/kg 体重/日 (4.900 ng/kg  
27 体重/日) と算出している。不確実係数を 30 (種間不確実係数 3、種内不確実係数  
28 10) とし、TDI は 0.00016 mg/kg 体重/日 (160 ng/kg 体重/日) と算出してい  
29 る。

30 EPA (2016) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (Lau et al. 2006) でみ  
31 られた胎児の体重増加抑制、胎児の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児  
32 動物の性成熟促進から LOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、Wambaugh ら (2013)  
33 による改良型 2-コンパートメントモデルを基本モデルとしてヒト等価用量  
34 (HED) に換算した LOAEL<sub>HED</sub> として 0.0053 mg/kg 体重/日 (5,300 ng/kg 体  
35 重/日) を算出している。不確実係数を 300 (種間不確実係数 3、種内不確実係数  
36 10、LOAEL を用いることによる不確実係数 10) とし、RfD は 0.00002 mg/kg

コメントの追加 低出生体重児でよいのでは  
ないでしょうか。(出生が2回繰り返されているので、1  
回でよいのではと思いました)。

コメントの追加 コメント：別紙6

コメントの追加 妥当と言っても「TDI  
として用いるには情報が不十分」と整合しないように  
思います。

コメントの追加 結局 TDI と用いるのは不十分  
としているので、この議論は、不要では。また、エン  
ドポイント毎の評価でも、「一貫した結果が得られてい  
ない」としているの、あえて、TDI の算定をしなく  
ても良い様に思います。

コメントの追加 発がん影響に関する記述の  
全体的な流れが分かりにくいと思います。

コメントの追加 Lau et al. 2006 の胎児体重なら  
NOAEL は 10 mg/kg 体重/日なのは？  
Among survivors, a trend toward growth retardation  
was noted in the PFOA-treated neonates, leading to  
25–30% lower body weights in the 3-mg/kg or higher  
dose groups at weaning (Fig. 5).  
適切な統計検定は行われていないようですが、児の体  
重増加抑制→出生後の体重増加抑制？

1 体重/日 (20 ng/kg 体重/日) と算出している。

2 ATSDR (2021) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (Koskela et al. 2016)  
3 における骨格への影響から LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日とし、ヒト等価用量  
4 (HED) に換算した LOAEL<sub>HED</sub>として 0.000821 mg/kg 体重/日 (821 ng/kg 体  
5 重/日) を算出している。不確実係数を 300 (種間不確実係数 3、種内不確実係数  
6 10、LOAEL を用いることによる不確実係数 10) として、MRL は  $2 \times 10^{-6}$  mg/kg  
7 体重/日 (2 ng/kg 体重/日) としている。

#### 8 <案 1>

9 これらから、POD としてはマウス生殖・発生毒性試験 (Lau et al. 2006) でみ  
10 られた胎児の体重増加抑制胎児の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児動  
11 物の性成熟促進の LOAEL である 1 mg/kg 体重/日とし、EPA (2016) が算出し  
12 た LOAEL<sub>HED</sub>である 0.0053 mg/kg 体重/日 (5,300 ng/kg 体重/日) を採用する。  
13 マウス生殖・発生毒性試験 (Koskela et al. 2016) でみられた骨格への影響につ  
14 いては、単一の用量で行われた試験であることから採用しない。

15 不確実係数については、HED に換算していることから種間不確実係数は 3、  
16 種内不確実係数は 10 とし、LOAEL を用いることによる不確実係数 10 を加える  
17 ことが適当と判断し、300 とする。

18 以上から、PFOA の健康影響の指標値として、20 ng/kg 体重/日を耐容一日摂  
19 取量 (TDI) とすることが適当と判断した。

#### 20 <案 2>

21 これらから、POD としてはマウス生殖・発生毒性試験 (Lau et al. 2006) でみ  
22 られた胎児の体重増加抑制胎児の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児動  
23 物の性成熟促進の LOAEL である 1 mg/kg 体重/日とし、EPA (2016) が算出し  
24 た LOAEL<sub>HED</sub>である 0.0053 mg/kg 体重/日 (5,300 ng/kg 体重/日) を採用する。  
25 マウス生殖・発生毒性試験 (Koskela et al. 2016) でみられた骨格への影響につ  
26 いては、単一の用量で行われた試験であることから採用しない。

27 不確実係数については、HED に換算していることから種間不確実係数は 3、  
28 種内不確実係数は 10 とし、LOAEL を用いることによる不確実係数 10 を加える  
29 ことが適当と判断する。一方、疫学研究においても出生時体重の低下が認められ  
30 ており、動物試験とヒトでのばく露レベルに大きな差があること、メカニズムが  
31 不明であることから、動物試験の結果をそのままヒトに当てはめるのは困難であ  
32 ると考えられるものの、不確実係数として 2 を追加の補正係数として採用する。  
33 したがって、不確実係数は、種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、LOAEL  
34 を用いることによる不確実係数を 10、補正係数を 2 として 600 とする。

35 以上から、PFOA の健康影響の指標値として、10 ng/kg 体重/日を耐容一日摂  
36 取量 (TDI) とすることが適当と判断した。

#### コメントの追加 4. 生殖・発生 (1) 動物試験

① 文献情報を書き直す必要があるかもしれません。確認してください。

また、前にコメントしていますが、胎児の体重は、20 mg/kg 体重/日で生じています (NOAEL は 10 mg/kg 体重/日)。

出生後の体重増加抑制の NOAEL は 1 mg/kg 体重/日 後肢近位指節骨でも 1 mg/kg 体重/日で骨化部位数が減少しているのでは？

#### コメントの追加 要検討

コメントの追加 PFOS と同様のコメントになります

1 <案3>

2 これらから、PODとしては最も低いマウス生殖・発生毒性試験 (Koskela et al.  
3 2016) における骨格への影響の LOAEL である 0.3 mg/kg 体重/日とし、ATSDR  
4 が算出した POD<sub>HED</sub> である 0.000821 mg/kg 体重/日 (821 ng/kg 体重/日) を採  
5 用する。

コメントの追加 [ ] 一用量の試験なので、TDI の  
設定檢視するのは如何かと思います。

コメントの追加 [ ] [ ] コメント：別紙7

6 不確実係数については、HED に換算していることから種間不確実係数は 3、  
7 種内不確実係数は 10 とし、LOAEL を用いることによる不確実係数 10 を加える  
8 ことが適当と判断し、300 とする。

9 以上から、PFOA の健康影響の指標値として、3 ng/kg 体重/日を耐容一日摂取  
10 量 (TDI) とすることが適当と判断した。

11  
12 一方で、海外評価機関では、EPA (2023 draft) が低出生体重 (Wikström et  
13 al. 2020) に関する BMDL<sub>5RD</sub> (2.2 ng/mL) に基づき、Verner ら (2016) によ  
14 り報告された 1-コンパートメントモデルを基本モデルとしていくつかの修正を  
15 加えたモデルにより POD<sub>HED</sub> を  $2.92 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日 (0.292 ng/kg 体重/  
16 日) と算出している。不確実係数を 10 (種内不確実係数 10) として、RfD は  $3$   
17  $\times 10^{-8}$  mg/kg 体重/日 (0.03 ng/kg 体重/日) としている。

18 出生時体重の低下は、国内で実施されている北海道スタディにおいても認めら  
19 れており、影響としての可能性は否定できない。ただし、EPA が算出した  
20 BMDL<sub>5RD</sub> は、PFOA 血清濃度と出生体重の関係を近似数式に当てはめた際に  
21 2,500 g 未満 (低出生体重児) となる割合が増加しない PFOA 血清濃度ノック  
22 信頼下限を統計上の推計から算出した推定であり、疫学研究においては、  
23 在胎不当過小や低出生体重児出生の増加については一貫した結果が得られてお  
24 らず、健康影響 (有害影響) と捉えることについては意見の一致はみられていな  
25 い。また、BMDL<sub>5RD</sub> は影響がみられる閾値の信頼下限として算出されているこ  
26 とから、これに種内不確実係数を加える必要はないと判断する。

コメントの追加 [ ] 低出生体重児でよいのではな  
いでしょうか。(出生が2回繰り返されているので、1  
回でよいのではと思いました)。

27 以上から、疫学研究の結果から PFOA の指標値を仮に算出するとすれば、EPA  
28 (2023) が算出した POD<sub>HED</sub> である  $2.92 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日 (0.292 ng/kg 体  
29 重/日) を採用し、不確実係数は 1 として、0.3 ng/kg 体重/日とすることが妥当と  
30 考えられる。しかし、PFOA との関連の可能性が否定できない影響の指標として  
31 参考とはなり得るものの、これまでに得られている知見からは健康影響 (有害影  
32 響) の指標と捉えて耐容一日摂取量 (TDI) として用いるには情報が不十分であ  
33 ると判断した。

コメントの追加 [ ] HED 変換について PFOS でコ  
メントしています。

コメントの追加 [ ] [ ] 妥当と言ってしまうと「TDI  
として用いるには情報が不十分」と整合しないように  
思います。

34  
35 なお、PFOS 及び PFOA による発がん影響については、直接的な遺伝毒性を有  
36 しないことから閾値の設定は可能と判断するものの、発がん性に関する知見から

コメントの追加 [ ] 上記の PFOS のコメント同様

1 は指標値を設定するには情報が不十分であると判断した。

2  
3 (4) 指標値の設定

4 これまでに収集された科学的知見からエンドポイントの選定及び指標値の検  
5 討を行った結果、PFOS及びPFOAについては、以下のとおり指標値を設定する  
6 ことが適当と判断した。

7  
8 PFOS 耐容一日摂取量 (TDI) : 20 ng/kg 体重/日

9  
10 PFOA 耐容一日摂取量 (TDI) : 20 ng/kg 体重/日

11  
12 PFHxSについては、評価を行う十分な知見は得られていないことから、現時  
13 点では指標値の算出は困難であると判断した。

14  
15 なお、EFSA (2020) では、PFOA、PFNA、PFHxS及びPFOSの合計値とし  
16 て指標値を設定している。本評価において科学的知見から検討を行ったところ、  
17 複数のPFAS分子種による複合ばく露については、動物試験においては知見がほ  
18 とんどないこと、疫学調査においても明確な寄与率の知見がほとんどないことか  
19 ら、現時点では個別の分子種ごとに指標値を設定することが適切と判断した。

20  
21 4. ばく露評価と指標値との比較

22 (1) 摂取量の推定

23 ヒトにおけるPFASのばく露について、その経路としては、食事及び飲料に加  
24 え、食品包装や粉塵の経口摂取、カーペットや衣類等からの経口・吸入・経皮ば  
25 く露が指摘されている。海外の報告によると、PFASのばく露に関する寄与率は、  
26 生活環境等により異なるものの、食事による摂取が主な経路であると考えられて  
27 いる。

28 食品中のPFAS濃度について、国内では、マーケットバスケット方式によるト  
29 ータルダイエツスタディのための試料を用いた調査が行われており、PFOS又  
30 はPFOAがLOQ以上で検出された食品群は、魚介類、藻類、肉類であったが、  
31 調査点数が少なく、食品中のPFAS濃度について論ずるためのデータとしては不  
32 十分である。国内の水道水については、厚生労働省が暫定目標値としてPFOS及  
33 びPFOAの合計として50 ng/Lと設定しており、調査により暫定目標値を超え  
34 ている場合は、水源の切替や活性炭処理等が行われている。

35 ヒトにおけるPFASの摂取量推定については、国内では、平成24~26年に調  
36 査されたトータルダイエツスタディからの各食品群のPFOS及びPFOA濃度

コメントの追加 [ ] 一般的な観点からすると、と  
ても保守的な印象があるかと思ひます。前半の発がん  
性に関する記述と整合が弱ひように思ひれます。

コメントの追加 [ ] EFSAが合計値として指標  
値を設定していることにまったく言及しなくていい  
でしょうか？ また、PFOSとPFOAの健康影響に共通  
のものが多いことも、ここまでに言及していません  
が、いいのでしょうか？  
むしろ、健康影響の共通性から、PFOS + PFOAの合  
計値として指標値を設定する案（たとえば、合計値と  
して20 ng/kg 体重/日など）はありえないでしょ  
うか？

コメントの追加 [ ] コメント：別紙B

コメントの追加 [ ] または10

コメントの追加 [ ] または10または3

コメントの追加 [ ] 「近年では減少が見られる  
が、」といった記述も必要ではないでしょうか。

1 から、国民健康・栄養調査のデータを用いて各食品群からの一日あたりの平均摂取  
2 量が推定されており、PFOS (LB~UB) は 0.60~1.1 ng/kg 体重/日、PFOA  
3 (LB~UB) は 0.066~0.75 ng/kg 体重/日とされている。

4 この結果を EFSA による摂取量推定と比較すると、PFOS については同程度、  
5 PFOA については欧州よりも低い水準であるものの、調査手法や調査年次が異なる  
6 ことに留意が必要である。国内で実施されたトータルダイエツトスタディでは、  
7 飲料水は「容器入り飲料水」を調査試料としており、水道水の寄与については別途  
8 検討が必要である。また、当時の分析技術では、PFOS 及び PFOA の食品中濃  
9 度と比較して食品を分析する場合の検出下限 (LOD) 及び定量下限 (LOQ) が高  
10 く、LOD 未満又は LOQ 未満の分析値が多いことから、下限未満を 0 とした LB  
11 による摂取量推定では過小評価、下限未満を下限値とした UB による摂取量推定  
12 では過大評価となる可能性があり、実際の摂取量及び寄与率を必ずしも反映して  
13 いないことに留意が必要である。

## 15 (2) 推定摂取量と指標値との比較

16 国内での PFOS 及び PFOA の摂取量推定については、平成 24~26 年に調査  
17 されたトータルダイエツトスタディによる限られた情報ではあるものの、一日あ  
18 たり平均摂取量は、PFOS (LB~UB) は 0.60~1.1 ng/kg 体重/日、PFOA (LB  
19 ~UB) は 0.066~0.75 ng/kg 体重/日と推定されている。

20 推定された一日あたり平均摂取量は、これまでに収集された科学的知見から算  
21 出した TDI (PFOS : 20 ng/kg 体重/日、PFOA : 20 ng/kg 体重/日) と比較する  
22 と、健康影響が懸念される状況ではないものと考えられる。

23 ただし、この推定摂取量は、疫学研究の結果のみから仮に算出した指標値  
24 (PFOS : 1 ng/kg 体重/日、PFOA : 0.3 ng/kg 体重/日) と同程度である。モニ  
25 タリング調査による環境中濃度の推移や北海道スタディによる血中濃度の経年  
26 推移においては、PFOS 及び PFOA のばく露量は低減減少傾向にあると考えら  
27 れるものの、現状の情報については不足している。摂取量・ばく露量の分布や高  
28 ばく露者の把握、摂取・ばく露経路の推定については情報が不足しているものの、  
29 健康影響に関する知見からは、摂取量が一時的にこの仮の指標値や TDI を超え  
30 ることがあったとしても、すぐに健康影響の発生につながるものではないと考  
31 える。

32 なお、EFSA (2020) や EPA (2023 draft) が示している指標値は、欧州各国  
33 における推定摂取量を下回るレベルである。

## 35 (3) 血中濃度について

36 化学物質等のばく露量を把握する生物学的指標として、血中濃度や尿中濃度等

コメントの追加 [ ] 後半に記述のありました  
「平成 24~26 年に調査された」を加えました。もう  
10 年前になることにも書及した方がいいかもしませ  
ん。

コメントの追加 [ ] 前で、データは何時のものかを  
示さないと分かりません。

コメントの追加 [ ] または 10

コメントの追加 [ ] または 10 または 3

コメントの追加 [真強94] [ ] のご指摘に賛同し  
ます。局地的に汚染の状況がある物質なので、十分注  
意した表現が必要と思います。「一時的に」の長さや  
「どの程度」超えるかということについて、質問が多  
くなると思います。また、「すぐに」という表現はリス  
クコミュニケーション上非常に注意を要すべき表現で  
あり、せめて「直接的に」といった表現とすべきと考  
えます。例えば単品の食事や数日間の飲用ではなく、  
通年での曝露量を把握する必要があるという意味であ  
れば、最後に注釈的に述べる方がいいと思います。

コメントの追加 [ ] このように言える根拠はど  
れでしょうか？

コメントの追加 [ ] この項が設定された主旨を  
書いていただいた方が良くと思います。

1 が用いられる。ただし、PFOS、PFOA及びPFHxSにおいては、尿中濃度は血  
2 中濃度に比べて極めて低く、生物学的指標としては適さない。

コメントの追加 [ ] 髪の毛などと合わせ、非侵襲的な利点はあるものの今回は使えないという意味で最初に書かれたのでしょうか。「血中濃度や尿中濃度等」の順番でなので、尿中濃度の部分は最後までいいのではないのでしょうか。

4 PFOS及びPFOAの血中濃度と健康影響との関連について、ドイツ連邦環境  
5 庁のヒトバイオモニタリング委員会(HBM-C)は、毒性研究及び疫学研究に基づ  
6 づくHBM値を定めており、HBM I値とHBM II値の2つのレベルを定義して  
7 いる。HBM I値は、その値以下では健康への悪影響が予想されないとされ、血  
8 漿濃度としてPFOSで5 ng/mL、PFOAで2 ng/mLと設定している。これらの  
9 HBM I値は予防的観点に基づくもので、健康影響は認められないとされ、ば  
10 く露源削減目標のモニタリングが必要な際の値としている。一方で、HBM I値  
11 の超過により集団レベルでの検査値や影響指標の変化が検出される可能性が高  
12 まる、としている。

コメントの追加 [ ] これまでの議論で十分理解できていないのですが、実際そのような事実があったのでしょうか？実際はデータがないのであればそのように記した方がいいのではないのでしょうか。

13 また、HBM II値は、その値を超えると、ばく露された個人に関連するとみな  
14 されなければならない悪影響が発生する可能性がある閾値濃度を表していると  
15 され、出産適齢期の女性では血漿中濃度についてPFOSで10 ng/mL、PFOAで  
16 5 ng/mL、それ以外の集団ではPFOSで20 ng/mL、PFOAで10 ng/mLと設定  
17 している。一方で、HBM II値を超過している場合は、ばく露源の同定と排除を  
18 試みるべき、としているものの、超過が中程度であり、既往等の他のリスク要因  
19 がない場合は臨床的な生化学的検査の必要はない、としている。また、HBM II  
20 値の超過は必ずしも健康影響を及ぼすものではなく、医療上のケアや相談とともに、  
21 必要に応じてフォローアップ検査等の長期モニタリングを行うべきとしている。  
22

コメントの追加 [ ] 持病や現病歴の方がいいのではないのでしょうか。

コメントの追加 [ ] 「臨床生化学的検査」が良く使われているのでは？

23 米国科学・工学・医学アカデミーは、HBM-Cが示したHBM I値及びHBM  
24 II値を踏まえて、2 ng/mL及び20 ng/mLを7つのPFAS分子種の血清/血漿濃  
25 度のカットオフ値とし、血清/血漿PFAS濃度が2 ng/mLを超えなければ健康影  
26 響は見込まれないこと、2~20 ng/mLでは特に感受性の高いグループでは健康影  
27 響の可能性があること、20 ng/mL超では健康影響のリスクが高まることを伝え  
28 ること、と提言している。一方で、PFASばく露による健康影響のリスクは、ば  
29 く露レベル、生活状況、患者固有の他のリスク要因にも大きく依存するために不  
30 確実性が高く、過度なスクリーニングは臨床的に潜在的な危害をもたらすこと  
31 から、画一的にスクリーニングを行うのではなく、スクリーニングによる利益が  
32 PFASばく露による健康への影響を上回るか否かは事例による臨床上の必要性も  
33 考慮しつつ、医師と患者が決めるべき、としている。

コメントの追加 [ ] 患者？

コメントの追加 [ ] 「臨床的な不利益」でしょうか

34 したがって、HBM-C及び米国科学・工学・医学アカデミーが示す血中濃度の  
35 指標は、それを越えた場合には健康影響のリスクが高まる可能性があるものとし  
36 て示されているものの、いずれにおいても、超過は必ずしも個人の健康影響の出

1 現を及ぼす意味するものではないこと、既往等の他のリスク要因がない場合は臨  
2 床的な生化学的検査の必要はないこととされている。

3  
4 環境省により実施された国内における一般住民を対象とした調査結果による  
5 と、限られたデータではあるものの、日本における一般住民のPFOS及びPFOA  
6 の全血中濃度は、平成20～22年度では0.73～150 ng/mL及び0.37～25 ng/mL、  
7 平成23～28年度では0.29～17 ng/mL及び0.27～13 ng/mLとされている。ま  
8 た、北海道スタディにおける妊婦の調査（2003年2月～2012年3月）では、  
9 PFOS及びPFOAの血漿濃度は0.81～30.28 ng/mL及び0.25～24.88 ng/mLと  
10 されている。

11 血中濃度と摂取量との関係については、本評価において疫学研究の結果から仮  
12 に算出した指標値（PFOS：1 ng/kg 体重/日、PFOA：0.3 ng/kg 体重/日）は、  
13 EPA（2023）の用量推計モデルにより算出された摂取量としてのPOD<sub>HED</sub>を採  
14 用したものであり、POD<sub>HED</sub>の算出根拠となった血中濃度は、BMDLとされた  
15 PFOSで7.7 ng/mL、PFOAで2.2 ng/mLに相当する。

16 国内のトータルダイエツトスタディによる平均的な推定摂取量からは、血中濃  
17 度は数ng/mLとなる可能性があると考えられるが、PFOS及びPFOAの血中消  
18 失半減期は数年にわたる長期間であり、体内動態については不確実な点が多いた  
19 め、測定された血中濃度の結果からPFASをの摂取量・ばく露した量、時期、期  
20 間等を推測することは現時点の知見では困難であるが、国内のトータルダイエツ  
21 トスタディによる平均的な推定摂取量からは、血中濃度は数ng/mLとなる可能  
22 性があると推察される。すなわち、平均的な血中濃度は、平均的な推定摂取量を  
23 反映したものと考えられる。また、摂取量・ばく露量の分布や高ばく露者の把  
24 握、摂取経路・ばく露経路の推定についての情報、食品を含めたPFASにばく露  
25 され得る媒体の濃度データについても、現時点では情報が不足している。

## 27 5. まとめと今後の課題

28 本評価においては、PFASのうちPFOS、PFOA及びPFHxSの食品健康影響評  
29 価を速やかに実施するため、国際機関、各国政府機関等におけるPFASの評価に用  
30 いられた科学的知見及び評価結果を吟味することを中心とし、調査事業により収集  
31 された文献及び関連する重要な文献を用いて評価を行った。その結果、PFOS及び  
32 PFOAのTDIとしてそれぞれ20 ng/kg 体重/日とすることが適当と判断した。  
33 PFHxSについては、評価を行う十分な知見は得られていないことから、現時点で  
34 は指標値の算出は困難であると判断した。

35 本評価の評価対象物質としては、PFASの分子種の定義や範囲について様々な見  
36

コメントの追加 [ ] 全血中濃度、血中濃度は同  
じでしょうか。

コメントの追加 [ ] わかりにくいです。

コメントの追加 [ ] ご主旨が分からないので  
すが、平均的な曝露量と平均的な血中濃度が矛盾しない  
ということを示す予定でしょうか？

コメントの追加 [ ] :このようなことを示される  
というご主旨でしょうか。

コメントの追加 [ ] 要検討

コメントの追加 [ ] 「今回の評価ではPFOS及  
びPFOAの複合影響に関する解析は行っていない（知  
見は得られていない）が、PFOS及びPFOAの物性や  
機序についてある程度の類似性があるため、PFOS及  
びPFOAが混在する場合には、相加的に評価を行うこ  
とを否定する内容の知見は得られていない。」くらいは  
可能でしょうか？

1 解があるところ、国内外における規制等における動向を踏まえて、PFOS、PFOA  
2 及びPFHxSの3物質を中心に評価を行った。それぞれの分子種には直鎖型又は分  
3 岐鎖型の異性体や異なる塩類があり、動物試験で用いられた異性体・塩類につい  
4 ては、可能な範囲で記載した。PFOS、PFOA、PFHxS以外のPFASと健康影響との  
5 関連については、情報収集・評価は行っていないため、今後はこれらのPFASにつ  
6 いて、健康影響、含有実態、ばく露等に関する情報収集の充実が求められる。

7 健康影響の評価として取り上げるエンドポイントについては、海外評価機関によ  
8 る評価書で検討されたエンドポイント別に整理した。その他の健康影響については、  
9 評価できる情報は不十分であるものの、今後の知見の集積により、新たに検討が必要  
10 となる可能性はあり得る。疫学研究の結果については、ばく露量レベルや関連が  
11 あるとされた影響等にそれぞれ課題があり、PFASとの関連を評価するには質又は  
12 十分さが不足しているものが多く、今後のさらなる知見の集積が期待される。また、  
13 疫学研究のPODについては、海外評価機関によりBMDLが算出されているが、  
14 その算出過程については確認できなかったことから、今後評価を実施する際には、  
15 BMD法を用いた評価を独自に実施することも想定しておくことが望ましい。

16 PFOS及びPFOAの体内動態は、動物とヒトとは大きく異なる。また、ヒトに  
17 おける体内動態については不確実な点が多く、消失半減期は数年にわたる長期間で  
18 あるものの、その期間は文献により大きく異なり幅がある。動物試験及び疫学研究  
19 の結果からヒトにおけるPODを算出するためには、用量推計モデルが必要となる  
20 ところ、本評価では、独自の用量推計モデルの構築は行うことなく、海外評価機関  
21 におけるPFASの評価に用いられた用量推計モデル(体内動態モデル、PBPKモデル  
22 を含む)を確認することとした。しかし、いずれのモデルも様々な仮定を前提と  
23 して構築されており、PFOS、PFOA及びPFHxSの用量推計については、現時点  
24 では確立された手法はないと考えられる。今後、用量推計モデルについての精査や  
25 独自の用量推計モデルの構築を行う必要性について検討しておくことが望ましい。

26 健康影響評価の結果については、海外評価機関がそれぞれ採用しているエンドポ  
27 イント及び指標値は大きく異なり、その評価の変遷や内容を踏まえると、現時点で  
28 PFOS及びPFOAの健康影響評価が確立されている状況ではない。また、EFSA  
29 (2020)やEPA(2023 draft)が示している指標値は、欧州各国における推定摂取  
30 量を下回る数値であり、その評価やリスク管理の状況については引き続き注視して  
31 いく必要がある。

32 ばく露評価については、PFOS及びPFOAの消失半減期は数年にわたる長期間  
33 であり、体内動態については不確実な点が多く、測定された血中濃度の結果から  
34 PFASの摂取量・ばく露した量、時期、期間等を推測することは現時点の知見で  
35 は困難であるため、今後も引き続き継続的な情報収集及びその充実が望まれる。ま  
36 た、摂取量・ばく露量の分布や高ばく露者の把握、摂取・ばく露経路の推定につい

コメントの追加 含有実態がここまではなかつた表現かな?と思い、違和感を感じました。

1 での情報、食品を含めた PFAS にばく露され得る媒体の濃度データについても、現  
2 時点では情報が不足しており、今後のデータの集積が期待される。

3 血中濃度については、HBM-C 及び米国科学・工学・医学アカデミーが示す血中  
4 濃度の指標を示しているものの、超過は必ずしも健康影響を及ぼすものではないこと  
5 と、既往等の他のリスク要因がない場合は臨床的な生化学的検査の必要はないこと  
6 とされていることを踏まえ、血中濃度測定を実施する場合は、その必要性や対象者、  
7 実施方法等について慎重に検討する必要がある。

コメントの追加  この部分の表現は要検討で  
は？

8  
9 PFOS 及び PFOA についての本評価の結果を踏まえると、通常の平均的な食生活  
10 における摂取からは、著しい健康リスクが生じている状況にはないものと考えら  
11 れる。しかし、PFOS 及び PFOA をはじめとする PFAS による健康影響については  
12 は、国際的にも評価が確立されている状況ではなく、情報が不足している点、不明  
13 な点等が多いため、「ALARA (as low as reasonably achievable : 合理的に達成可  
14 能な限り低く) の原則」に従い、摂取量の低減に努めることが必要であるとする。  
15 そのため、日常生活においては、PFOS、PFOA 等のばく露が大きくなるよう、  
16 さまざまな地域のさまざまな食品をバランスよく摂取することが重要である。

17 また、本評価の対象とした PFOS、PFOA、PFHxS については、その難分解性、  
18 高蓄積性を考慮すると、国民の摂取量・ばく露量を可能な限り減らすための使用規  
19 制や排出源対策を行うことが重要である。

20 PFOS 及び PFOA をはじめとする PFAS による健康影響については、リスク評  
21 価の結果及びリスク管理の現状等について、正しい情報に基づいてわかりやすく、  
22 リスクコミュニケーションを丁寧に実施することが求められる。

ページ 2: [1] コメントの追加

注釈があった方がいいと思います。「肝臓への影響メカニズムを説明付けるため必須(?)の PPAR $\alpha$  の発現量と反応性等に種差があり、肝臓への影響のメカニズムが動物実験とヒトでは大きく異なると考えられたことから、動物実験の結果からヒトへの影響を予測することは困難であると判断した。」ということでしょうか。「外挿することが困難」というのは、定量的な評価に用いることが困難であったように見えますが、定性的にも困難ということでもいいでしょうか。

ページ 2: [2] コメントの追加

「上昇」という表現が多く使われていますが、横断研究が多いという表現があることから、相関関係があるということだと思います。時間経過に伴う上昇と誤解される可能性があるように思いました。「血清 ALT との正の関係性」のような表現の方が良いのではないのでしょうか？

ページ 2: [3] コメントの追加

疫学では投与実験を行わないため、「低用量」という表現はなじまないと思います。「軽度の」や「低レベルの」という表現の方が良いと思います。

ページ 4: [4] コメントの追加

「ジフテリアや破傷風と SARS-CoV-2」は3つ並列で「抗体価」にかかるのでしょうか。「血清濃度とジフテリアや破傷風、SARS-CoV-2 それぞれの抗体価では一貫した・・・」の方がよいのでしょうか。特殊な食生活の地域の研究であることは触れなくてよいのでしょうか。IgE との関係については触れる必要はないのでしょうか。