

食品安全委員会有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ 第2回議事録

1. 日時 令和5年5月26日（金）14:00～16:32

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 令和5年度食品安全委員会運営計画について
- (2) 有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

姫野座長、石塚専門委員、荻田専門委員、川村専門委員、渋谷専門委員、
祖父江専門委員、田中専門委員、中山専門委員、松井専門委員、吉成専門委員

（専門参考人）

浅見専門参考人、岸専門参考人、黒田専門参考人、小池専門参考人、長谷川専門参考人、
広瀬専門参考人、福島専門参考人、森田専門参考人、伊藤専門参考人、龍田専門参考人、
西浜専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、脇委員、松永委員、吉田委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、猪熊課長補佐、
松崎評価専門職、酒井評価専門職、藤田技術参与

5. 配布資料

議事次第、専門委員名簿

資料1 令和5年度食品安全委員会運営計画

資料2-1 選定された文献（実験動物）

資料2-2 選定された文献（疫学）

資料2-3 選定された文献（体内動態）

資料3 PFOS、PFOA等のリスク評価について

参考資料1 令和4年度食品安全確保総合調査 調査報告の概要

参考資料2 令和4年度食品安全確保総合調査 パーフルオロ化合物に係る国際機関

等の評価及び科学的知見の情報収集並びに整理成果報告

6. 議事内容

○姫野座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第2回「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」を開催いたします。

座長は姫野が務めさせていただきます。

5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行したことを踏まえまして、本日の会議につきましては、開催通知等で御連絡しましたように会場傍聴者を受け入れ、また、動画配信も引き続き行っております。

議事録につきましては、後日、ホームページに掲載いたします。

それでは、まず本日の出席状況について、事務局からお願いいたします。

○猪熊課長補佐 本日は、専門委員、専門参考人の先生方、21名に御出席いただいております。

澤田専門委員からは御欠席の旨、田中専門委員、吉成専門委員より遅れて参加する旨の御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、山本委員長、脇委員、松永委員、吉田委員に御出席いただいております。

また、事務局におきまして人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

4月1日付で酒井が着任しております。

なお、冒頭のカメラ撮りにつきましてはここまでとさせていただきます。御協力よろしくお願いいたします。

また、動画視聴時の録画、録音、画面撮影は御遠慮いただきますよう、併せてお願いいたします。

○姫野座長 それでは、事務局から配付資料の確認、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほかに7点ございます。

資料1 「令和5年度食品安全委員会運営計画」。

資料2-1 「選定された文献（実験動物）」。

資料2-2 「選定された文献（疫学）」。

資料2-3 「選定された文献（体内動態）」。

資料3 「PFOS、PFOA等のリスク評価について」です。

参考資料1といたしまして、「令和4年度食品安全確保総合調査 調査報告の概要」。
参考資料2といたしまして、「令和4年度食品安全確保総合調査 パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集並びに整理成果報告」でございます。
これらのほか、専門委員、専門参考人のお手元には机上配布資料3点をお配りしております。

次に、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事(2)「有機フッ素化合物(PFAS)の健康影響評価について」に関する審議につきまして、評価対象である有機フッ素化合物(PFAS)については企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は存在いたしません。

また、この議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○姫野座長 既に御提出いただいている確認書につきまして、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事(1)「令和5年度食品安全委員会運営計画について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

○紀平評価第一課長 それでは、お手元、資料1を御覧ください。「令和5年度食品安全委員会運営計画について」でございます。

食品安全委員会におきましては、毎年度、運営計画を策定しております。そして、調査会、ワーキンググループのその年度の最初の会の際に、この運営計画につきまして御紹介させていただいております。本日は、これにつきまして御説明させていただきます。

おめくりいただきまして、ページ番号で1ページという3枚目を御覧ください。こちらに<審議の経緯>がございます。本年1月に企画等専門調査会で御審議いただきまして、同じく1月に食品安全委員会に御報告し、その後、国民からの意見の募集を行った上で、3月28日に食品安全委員会におきまして策定されたものとなります。

おめくりいただきまして、2ページ目以降に運営計画の内容がございます。主なポイントにつきまして、かいつまんで御説明させていただきます。

「第2 委員会の運営全般」という項目がございます。こちらは例年どおり記載しておりますけれども、今年度追加したものとしまして、下のほうの(6)という項目に「委員会におけるDXの取組について」というものがございます。こちらにリスク評価業務の効率化や評価技術の高度化を図るため、データベースやAI等デジタル技術の活用可能性について検討を進めるという記載をしております。

続きまして、次のページ、第3を御覧ください。「食品健康影響評価の実施」について

でございます。こちらが食品安全委員会における主な業務となります。

1番がリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件についての評価。

2番が評価ガイドライン等の策定等についてでございます。

3番、「自ら評価」を行う案件の推進としまして、管理機関等から評価要請されたもののほか、食品安全委員会として評価を実施するものがございます。本日御審議いただいておりますPFASにつきましては、昨年度の「自ら評価」の選定におきまして選定されたものということとなります。

4ページ目にお進みください。第5としまして「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」という項目がございます。

1番としまして「食品健康影響評価の技術研究の推進」という項目がございます。

次のページへお進みいただきますと、2番としまして「食品の安全性の確保に関する調査の推進」というものがございます。本日この後御審議いただく内容としまして、PFASに関する文献調査の結果を御報告しますけれども、そちらは昨年度のこちらの調査事業として実施を行ったものの結果の御報告となります。

その下、3番としまして「研究・調査事業の追跡調査、プログラム評価等の実施」がございます。先ほど御紹介した研究事業・調査事業につきまして、その後の追跡調査等を行うというものでございます。

また、課題の選定に際しましては、下のほうにロードマップというものの記載がございましたけれども、食品安全委員会としましてロードマップを策定して、課題の募集・選定等を行っているところでございます。

その選定・評価の過程などにつきましては、プログラム評価という形で評価を実施しておりますけれども、(2)に「プログラム評価の検討及び実施」という項目がございます。プログラム評価は5年ごとに行うこととしておりまして、今年度がこのプログラム評価を実施する年となりますので、こちらを記載しているというものでございます。

次のページへお進みいただきまして、「第6 リスクコミュニケーション・情報発信の促進」についてでございます。こちらは従前からの記載を踏まえまして、文言をより分かりやすく、かつ丁寧な形で記載の整備を行っているものとなります。

少し先にお進みいただきまして、10ページまでお進みください。第9としまして「国際協調の推進」という項目がございます。

1番としまして、国際会議等へ委員、事務局職員を派遣しているという文言がございます。こちらは今年度の予定について記載をしております。

次のページ、3番としまして「海外の食品安全機関等との連携強化」がございます。海外のリスク評価機関と協力文書を締結しているところがございますので、そちらとの連携を深めるというものでございます。

また、最後の3行にございますように、令和5年が食品安全委員会の設立20周年を迎えるということで、こちらを記念して、海外のリスク評価に係る機関を招いた国際シンポジ

ウムの開催を予定しているというものでございます。また、こちらの開催の予定等が決まりましたら、専門委員の先生方には御案内させていただく予定としております。

以上、ポイントだけを御紹介しましたがけれども、後ほどお時間のあるときにでもお目通しいただければと思います。

以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいま説明のありました運営計画につきまして、御質問等がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

ほかにないようでしたら、次の議事に移ります。「有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について」です。

まず、事務局より資料の説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 初めに、参考資料1及び参考資料2をお手元に御準備ください。

食品安全委員会にて昨年度に実施した食品安全確保総合調査の一つといたしまして、パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集並びに整理を実施いたしました。調査結果を取りまとめた報告書が参考資料2、その概要をまとめたものが参考資料1となります。

参考資料1に基づきまして、調査結果を御説明させていただきます。

本調査は、国際機関、各国政府機関等が実施したPFASのリスク評価に関する情報と、文献情報等による科学的知見を収集・整理することを目的として実施いたしました。対象とした物質は、パーフルオロ化合物（PFAS）のうち、PFOS、PFOA、PFHxSの3物質です。

これら3物質につきまして、国際機関等の評価書に記載された文献、文献データベース検索により収集された文献を収集した結果、計2,969報の文献情報が収集されました。これらの文献情報につきまして、専門家によりリスク評価における重要度のランクづけを行い、重要な文献として計257報が選定されております。

また、PFOS、PFOA、PFHxS以外のPFAS分子種について、今後のリスク評価に資する科学的知見の収集についての優先順位づけを検討した結果、情報収集の優先度が高い物質として、PFNA、PFBSとその塩、PFBA、PFHxAとその塩、HFPO酸二量体とそのアンモニウム塩（GenX）の5種が挙げられております。

続きまして、資料2-1から2-3を御覧ください。

昨年度の調査で選定された文献につきまして、資料2-1として実験動物、資料2-2として疫学、資料2-3として体内動態に関する文献に関する情報をまとめています。

また、資料2-1、資料2-2については、それらの中で生殖・発生、代謝、免疫等のエンドポイントごとに分類しています。

それぞれの文献情報につきまして、専門委員、専門参考人の先生方に事前に精査をいた

できました。資料2-1を例として御覧いただきますと、エクセル列の左から4列目の「区分」という行で、米国EPA、欧州EFSA等の評価書においてPODの根拠とされた文献を「POD文献」として黄色に、PODの候補として挙げられた文献を「POD候補」として薄オレンジ、過去の評価書においてPODの根拠とされた文献を「過去のPOD」として薄緑、そのほか重要な情報として選択・追加された文献を「専門委員／専門参考人選定」として薄水色にお示しております。

本日は、これらの文献につきまして、主な文献の要点などについて御紹介やコメントをいただければと思っております。

○姫野座長 昨年度に実施された調査で、約3,000報の文献の中から選定された約250報の文献について、それらを分野ごとに専門委員、専門参考人の皆様に御確認いただきました。御協力いただきありがとうございました。

これから各分野ごとに重要な文献やそのポイントについてコメント等を御紹介いただいとうと思っております。その前に、この時点で御質問等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、各分野ごとの御報告に移りたいと思っております。

資料2-1、実験動物の神経等については、生殖・発生から始まっております。ただ、本日、生殖・発生について御担当しました田中先生が遅れて参加ということですので、実験動物のうち、私も分担に入っている神経、内分泌、心疾患、腎臓、その他と、雑多な項目が含まれているのですが、ここから最初に始めていきたいと思っております。

担当が渋谷先生と私なのですが、渋谷先生、ここから始めるということで、まず私のほうから簡単に説明させていただきますが、よろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 よろしくお願いたします。

○姫野座長 事務局からお話がありましたように、各項目についてディスカッションを含めて12~13分しかございませんので、私と渋谷先生で10分弱ぐらいかけて説明をして、少し議論をするというような形で進めたいと思っております。

まず、私のほうから話をさせていただきます。

資料2-1の7ページです。ここは項目が多いのですが、黄色、ピンク、青などのマークがついたものは実は非常に少ないです。2つだけ、ナンバー62と63の神経に関する論文についてだけマークがついています。時間の関係もありまして、この2つについて紹介させていただきたいと思っております。

たまたまこの項目については論文が2つしかありませんので、論文ごとに簡単に説明いたしますが、ほかの項目については、論文ごとに逐一説明いただくのでは終わらないと思っておりますので、できればポイントだけお話しさせていただきたいと思っております。

それでは、資料2-1の7ページ、文献62と63を見ていただきたいと思います。

62は、実は後から追加で選ばれたものです。先に私と渋谷先生が63の論文について、これは海外の評価機関がセレクトしていないけれども興味深い論文なのではないかということでピックアップしておきました。その論文がEPAやEFSAでどのように扱われているのかわてみましたところ、この論文は少しサポート的な論文で、もっと重要なPODの決定に使えるような神経行動発達への影響論文があるということがEPAの2021年のドラフトに書かれていました。それで選んだのが62のMshatyという人たちの研究です。

これは実は群馬大学の鯉淵先生たちのグループのお仕事で、日本発のお仕事です。最終的には使われなかったのですが、海外の評価機関が神経行動発達のPODとしてセレクトした論文でもあるということで、このように扱いました。

内容は、マウスにPFOSを与えて、生後の神経行動への影響を見るという実験です。このMshatyの実験ポイントは、生後0～14日目まで、マウスが生まれて離乳まで3週間あるのですが、最初の2週間にばく露している。母親の妊娠中にばく露という実験が多いのですが、人間もそうなのですが、実はマウスの脳は生まれた後も発達を続けていて、ちょうど記憶などに重要な海馬の発達には生後2週間の間が非常にクリティカルであると。だから、ここでばく露するのが最もよいという発想で実験をしています。

それから8～10週たった時点での記憶・学習試験を実施して、もう一つの特徴は、妊娠中にPFOSにばく露した場合、一番低い濃度でも1 mg/kgぐらいから出生児の体重や発達に影響が出るのですが、彼らはそれよりも低い濃度、0.1、0.25、1.0という3つの濃度で調べています。

細かい方法は省略いたしますが、オープンフィールドで2つ物が置いてあったものを学習させて、1つの位置を変えてみたら、位置が変わったことに気がつくかという、記憶をちゃんとできるかという試験と、視覚弁別試験、模様が違うのをちゃんと認識すると餌がもらえるという試験の成績がPFOSの投与群でコントロールより低いという結果、濃度依存的な低下が認められたという結果を報告しています。

さらに脳の中にカニューレを入れて、細胞外への神経伝達物質の溶出を測って、グルタミン酸とGABAの溶出量が多いと。ほかの試験でも、こういうことが起こるときは海馬に何らかの異常があるという証拠であると述べております。

これが62のMshatyの論文で、63のLongたちはそれに対して、同じマウスのC57 blackを使っているのですが、8週齢ぐらいの成熟マウスに3か月間毎日、強制経口投与したPFOSの影響を見ています。これも迷路試験とかで学習機能を調べておきまして、PFOS投与によって学習能力が低下していること、脳の中でアポトーシスが増えていること、脳のグルタミン酸濃度、脳の細胞外液中へのリリースではないのですが、それもやはり増えているという報告をしております。

渋谷先生、何か私ので漏れとかがありましたらお願いいたします。

○渋谷専門委員 Mshatyさんの論文は、1回当たり1匹か2匹の動物を使っている。妊娠期ばく露だったらちょっと問題があるのですけれども、生後ばく露ですから、リッターエフェクトはあまり考えなくていいので、実験としてはちゃんと成立しているかなと思いました。

次のLongさんの論文で、海馬でニューロンが死んでいるのを測定しているのですけれども、死んでいる細胞は実は同定はできないので、ニューロンかどうか分からない。でも、データはデータとして使えるのかなという印象がありました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

この神経行動発達への動物実験での影響について、委員の先生方、何か質問、コメント等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

恐らく後半に生殖・発生への影響というところでも妊娠期、授乳期の投与のデータが出てくると思います。

松井先生、よろしくお願いします。

○松井専門委員 この試験、どちらも非常に興味深いのですが、脳内の例えばグルタミン酸濃度とかGABA濃度とかを測っていますけれども、これはマイクロダイアリシスですか、それとも脳をすり潰したのでしょうか。すり潰すとあまり意味がないような気がするのです。

○渋谷専門委員 マイクロダイアリシス法です。

○松井専門委員 ありがとうございます。結構です。

○姫野座長 ですから、細胞から一度放出された神経伝達物質の量を一応反映している。それが戻っていかなくなっているのかもしれないし、そういうデータかと思います。

渋谷先生、ありがとうございました。

ほかに何か質問、コメント等ございますでしょうか。

先ほどちょっと言いかけたのですが、生殖・発生の項目でも妊娠期、授乳期のばく露というデータが出てきますが、そこでは1mg以上のところで出生児の体重や発達に影響が出るけれども、鯉渕先生たちのグループのデータはもう少し低いところで影響が出ているのではないかということです。EPAの2021年版のドラフトではPODの候補としていましたが、最終的には使っておりませんし、2023年のドラフトでは結局あまり触れられていませんでした。

ほかにございますでしょうか。

よろしければ、大体このぐらいの時間配分で進めていただけるとありがたいと思っております。

それでは、少し戻りますが、代謝、免疫について、石塚先生、小池先生、黒田先生に御担当いただいております。

石塚先生からスタートしていただくということでよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 まず、お手元の資料、論文一つ一つではないということなので、総論といますか全体的な説明をさせていただきます。

代謝は30～47番ということで、担当させていただきました。

論文の重要性を判断するに当たって特に重視したところは、どのようなデータをパラメーターとして用いているのかということ、中にはメカニズムの探求のために、かなり偏ったパラメーターを用いているような論文もございましたので、そういった観点と、もう一つ、適切な用量設定がされているかということで、論文の中には、例えば対照群を入れた3用量であったり、不十分なところもあったのですけれども、私のほうでは、対照群を入れても3用量以上設定されている場合には、一応NOAELが算出できるかどうかという観点で判断をさせていただきました。

あと、n数なのですが、マウス、ラットは置いておきまして、例えば特に今回サルを用いたような試験もごございますので、そういった動物を用いた場合には、n数が少なくても有用なデータとしてピックアップをさせていただきます。

代謝のほうは、30番、31番、それから32番、33番、34番がそれぞれ有用な論文の候補として挙げられております。中でも30番であったりとか、この辺りの論文を個人的には重要視できるのではないかと考えております。

一方、免疫のほうは48番からとなります。免疫については、御存じのとおり、PODの選定が国際機関もしくは国際機関の更新版によって少し着眼点が変わってきているようなところもありました。そういったところにも少し注意をしながら検討させていただきました。

特に重視したところは、先ほどの代謝と同じです。試験全体で適切な観点で試験デザインが組まれているかどうかということ、免疫の場合には、特に一般毒性というよりも、免疫に関するパラメーターが十分かどうかという観点からも検討をさせていただきました。

そういった中で、48番、49番、50番、51番がPODの候補ということで色がついているかと思えます。いずれも試験デザイン的には適切ではないかと考えておきまして、48番は比較的新しい文献だったので、国際機関での引用が多くはないのですけれども、重要な文献だと判断しております。そういった国際機関の判断についても加味をして、査読をさせていただきました。

詳細は机上配布のほうに記載をさせていただいているのですけれども、恐らく今回査読をされた先生方と意見はほぼ一致しているのかなと考えております。

ちょっとしゃべり過ぎてしまったかもしれないのですが、以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

小池先生、続けてお願いします。

○小池専門参考人 小池です。よろしくお願いします。

今、石塚先生のほうから全体的なところをお話いただきましたけれども、私のほうでも、まずは用量として、ばく露群が3用量以上あるものを重視いたしました。エンドポイントとしては、病態まで見ているかどうかを重視し、病理組織学的な所見や、細胞の機能的な変化、血中や組織中のPFAS濃度を測定している論文は重要な知見として評価しました。

代謝に関して、PODに選定されているものとしては30番、31番がありまして、いずれも評価に採用するということで妥当な知見だと思います。いずれも肝毒性に関して見ているものであり、31番ですと甲状腺の影響についても見ております。

免疫に関しましては、POD候補となっている48番、例えばこちらは当初、代謝のほうに分類されていたのですが、EPAでは脾臓の髄外造血の影響をエンドポイントに採用しています。49番、50番の辺りは免疫抑制に関するエンドポイントです。51番に関しても、内容としては評価に使用できると思うのですが、1点注意が必要かなと思っていることがございます。免疫毒性として、IgMの低下が見られていて、EPAではこれがヒトでいうワクチンに対する反応性の低下に一致する知見として採用しているのですが、毒性が出ているのが高用量群のみでありまして、この用量は全身症状を呈するようなレベルですので、このデータの見方には少し注意が必要かと思えます。

そのほか、こちらのほうで追加候補として挙げさせていただいたものの中では、例えば55番のようなアレルギーの亢進に関わるような影響というところも非常に重要なエンドポイントになってくるかと思えます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ヒトのほうも担当いただいている黒田先生、こちらもし見ていただいたので、よろしくお願いします。

○黒田専門参考人 よろしくお願ひいたします。黒田でございます。

動物のほうに急に参加になりまして、全部の論文を深く把握していないところがあるのですが、後追加になりました50番と51番はしっかり読ませていただきまして、どちらもホルモンの影響が関与するところがあるのですが、実験デザインは用量もしっかり振っていて、いいかなと思えます。

ただ、51番の論文は、先ほど小池先生もおっしゃったように、コルチコステロンという、いわゆるストレスで応答が上がってくるようなものによる影響が記述されておりまして、

PFASのせいなのか、ストレスのせいなのかという区別がちょっと難しいかなという印象があります。

それ以外に関しましては、疫学のほうでは割とワクチンの効果というところの論文が結構多かったのですが、同様に49番、51番、52番、53番等は、いわゆるプラーク形成細胞、必要な赤血球に対する抗体を見るというので、それが低下しているというところはワクチンの効果につながるころなのかなと感じました。

また、51番ともう一つ、50番、アレルギーの論文で、いわゆるTh1/Th2応答が大きく変わるという記述もありまして、ワクチンの効果の低下とともに、アレルギーが疫学のほうでも出ておりましたので、そういった点では参考にするべき論文なのかなと考えております。以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまの御報告について、委員の先生方から何か質問、コメント等ございますでしょうか。

31番の論文は、実は最初、生殖の論文に分類されていて、よく読んでみたら次世代には全く影響はなかったけれども、父親マウスの肝臓の肥大が認められたということで、これはどちらかという代謝の論文であろうということで、そちらに回させていただきました。その論文は私もちょっと見たのですが、結局、どうも肝臓への影響というのが、肝臓が少し大きくなる、肝臓が肥大するというのを有害影響と見るのか、それとも、ある程度生理的な適用と見るのかというのが国際的にも非常に議論がある分野のようで、これをどのように判断していくかが一つの今後の議論のポイントかなと思いました。

それから、甲状腺も、ラットは非常に甲状腺に影響が出やすい特殊な動物種であるというようなこともありますので、そこも少し議論のポイントとして残しておいたほうがいいかなと思いました。

免疫のほうは、先ほど黒田先生から、ヒトではワクチンの効果が抑制されてしまうという話がありまして、ただ、小池先生からは、動物ではかなり高用量で影響が出るというお話ですので、免疫系への影響がどのぐらいの濃度で出るのかというのも一つ論点になっていくかと思います。片や液性免疫は抑制され、片やTh1/Th2のような、細胞性免疫と言っていいですか、こちらは逆にアレルギーを起こすという活性化が起こっています。免疫というのは非常に複雑なシステムなのですが、そこへの影響が一様ではないという点もちょっと注意を要するかなと先生方のお話を聞いて思っているところです。

ほかに何か先生方からコメント、質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。では、次に進めさせていただきたいと思います。

次に、発がん性と遺伝毒性について、渋谷先生、森田先生、よろしく願いいたします。渋谷先生から先をお願いいたします。

○渋谷専門委員 81番、82番の報告は、82番は企業のレポートでありまして、それを論文化したのが81番の論文となっております。これはPFOSを4用量設定して、最高用量では回復群も設定して、1群当たりの動物の匹数も十分で、ばく露量もちょうんと計算してございます。そして、非発がん及び発がんエンドポイントに関して、病変の発生頻度に関する用量反応性が十分確認できますので、評価値算出の議論に用いることができるでしょうということです。

EPAでは、非発がんのPODとして、この論文の雌の肝臓の肝細胞単細胞壊死を高い信頼性のあるものとして選択しております。また、同じEPAの2023の最新の評価書でも、発がんのPODとして、雌の肝細胞腺腫・腺がんの合計の発生頻度を選択しております。非発がんの病変と発がんの病変が、メカニズムは非発がんの単細胞壊死が発がんの説明ができるような変化なのかなと思っております。

次に、83番はNTPレポートでありまして、PFOAを妊娠期にまずばく露して、離乳後、次世代の子供に2年間ばく露しているものです。

ちょっと問題があったのが、母動物ばく露濃度と児動物のばく露濃度が違ったのですが、EPAではどうも数量平均法という方法を用いて、妊娠期から生後2年間の平均ばく露用量を求めてPODの計算に用いております。そして、EPAでは、非発がんのPODとして肝細胞単細胞壊死と肝壊死を高い信頼性を持って選択しております。

また、発がんのほうですけれども、雄ラットの肝細胞腺腫・腺がん及び膵腺房細胞腺腫の発生の用量依存性を高い信頼性を持って取っております。

次が84番になります。PFHxAの毒性及び発がん性を評価しているのですが、これも十分な動物で2年間ばく露しております。病理学的に非発がん性病変が幾つか出ているのですが、腎臓の腎乳頭壊死や尿細管変性以外のこの臓器に見られる変化は、投与液の物性、強制経口投与に起因した変化であると考察しております。そういう変化なのかなと私もしております。また、2年間この物質をばく露しても、発がん性が認められておりません。データは示されておられません。

非発がん性病変ですが、なぜか統計解析はしていないのですが、発生頻度を求めるデータが出ておりますので、統計解析は可能かなと考えております。

もう一つ、87番の文献はPFOAをラットに対して十分な匹数で2年間混餌投与した実験で、2年間のばく露の結果、雄の最高用量で、精巣の間細胞腫、ライディッチ細胞腫と、雌の最高用量で乳腺繊維腺腫の発生頻度が増加して、EPAでは、雄のライディッチ細胞腫の用量反応性に関して、発がんのPODとして信頼性を持って取り上げております。ほかの論文でも、精巣のライディッチ細胞腫の増加が支持できる変化として認められております。

ただ、乳腺繊維腺腫については、EPAはなぜか統計的に有意でないと誤記載しているみたいではありますが、この論文を見る限りにおいては統計学的に有意な変化ということで、精巣ライディッチ細胞腫、乳腺繊維腺腫ともに、評価値算出議論に用いることができると判断いたしました。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

森田先生、続いてお願いいたします。

○森田専門参考人 発がん性については、先ほどの渋谷先生のコメントどおりで、特段の追加等はございません。

続きまして、遺伝毒性に関して御説明させていただきます。

遺伝毒性に関しましては、通しナンバー88番から95番にかけて8報の論文が掲載されています。様々な試験が実施されておりまして、主にいわゆる細菌を用いた復帰突然変異でAmes試験と言われるもの、in vitroの染色体異常試験あるいは小核試験、in vitroの細胞を用いた遺伝子突然変異試験でこれにはHGPRT遺伝子とTK遺伝子を用いたものがあります。加えてin vitroではコメットアッセイ並びに活性酸素種の産生の試験が行われています。in vivoでは小核試験並びにコメット試験トランスジェニック動物を用いた試験も実施されています。

試験結果は、Ames試験並びにin vitroの染色体異常小核試験はおおむね陰性です。in vitroの突然変異試験も多くは陰性ですが、一部トランスジェニック動物から由来した細胞を用いた試験では陽性反応が得られています。さらにDNA損傷試験もin vitroで実施されておりまして、これは γ H2AXの産生を見たものですが、これも陽性でした。論文の中では、DNA損傷、 γ H2AXの誘発とTGR細胞を用いた突然変異の誘発陽性知見は、活性酸素の生成によるものであろうという推察をしています。

いずれも試験のクオリティーに制約等があることを踏まえるとともに、陽性知見に関しましては、直接的な遺伝子の損傷というよりも、関連する細胞毒性だとか活性酸素等の誘発によるものと考えられます。したがって、発がん性が陽性だとしても直接的な遺伝子損傷によるものではなく、閾値を考えることは可能ではないかと考えております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

発がん性と遺伝毒性に関して、先生方、何か御質問、コメント等ございますでしょうか。

私から質問です。動物での発がん性試験に関して、EFSAは2018年に、肝臓での腫瘍形成は恐らくPPAR α を活性化するようなものによるプロモーター作用ではないかみたいなことを書いています。

それから、やはりEFSAの2018年で、実験動物の精巣のライディッヒ細胞がんというのが出るけれども、ヒトではめったに起こらないがんであるというようなことで、EFSAは結局、発がんに関してはエビデンスはinsufficientであるという結論を出しているのです。

ヒトのところでもまた議論があるかもしれませんが、今回の83番の論文はNTPがやった

実験で、2020年ですので、2018年のEFSAの評価より後に出てきている仕事で、これは肝肥大も肝障害も肝がんも起こったとする論文だと思います。遺伝毒性は森田先生のお話ですとあってもほとんど僅かで、かなりネガティブであると。これはどういうメカニズムを考えたらいいか。ライディッシュ細胞もなぜ起こるのか、遺伝毒性を介しているのか、介していないのかとか、そこら辺が論点として今後大事かなと感じています。

つまり、遺伝毒性が非常に弱い物質による、しかも肝肥大を起こす物質による肝臓がんをどう評価するかという辺りがポイントかなと思っておりますが、先生方、何か今の時点でありますでしょうか。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 今の観点と少しずれるのですけれども、渋谷先生から意見を聞いたらというのが1つありまして、83番の実験は離乳期から投与した。2世代のときの発がんのプロファイルと、1世代、離乳後から投与した2年間の発がんのプロファイルは、何か違いのようなものはあるのでしょうか。ばく露時期による違いがちょっと気になったのです。

○姫野座長 渋谷先生、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 今、覚えていません。

○姫野座長 ディテールに関する議論をやるには、今日は時間がないのです。すみません。

○広瀬専門参考人 細かい点ですが、ちょっとその辺が気になっただけです。

○姫野座長 また後日、よろしく願いいたします。

○渋谷専門委員 妊娠期からばく露したほうで腫瘍が出ているという記載はあります。

○姫野座長 動物実験に関しては、ドーズレスポンスがきちんと出ているかということもあるのですが、ヒトで観察された微妙なデータについて、動物実験によってメカニズムのサポートがあるかどうかという観点も重要かと思えます。今回はどちらかという論文をセレクトする段階でドーズレスポンスをかなり重視して先生方に集めていただいたということもあるので、なかなかメカニズムに関して十分な議論がまだできていないような気がします。まずはドーズレスポンスをきちんと見るということかなと思っております。

森田先生、お願いします。

○森田専門参考人 コメントですけれども、幾つかの動物種で腫瘍が認められているとい

うことですが、EPAの2023年のドキュメントでは、遺伝毒性を完全には排除できないとの記載がされています。

一方、それはそうなのでしょうけれども、遺伝毒性の中には様々な閾値が取れるもの、例えば活性酸素によるものがあります。

そういう観点から遺伝毒性の知見を見ても、決定的な直接的な陽性はほとんどありません。総合的に見て遺伝毒性というものがあっても非常に弱い。発がん性に関する寄与はそんなに高いものではないと現時点では考えています。

発がん性の知見並びにメカニズム的な検討も踏まえて、より詳細については今後の議論で明らかにできればいいかなと思っています。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

ありがとうございました。次に移りたいと思います。

次は、田中先生ももう入られたようですので、実験動物の生殖・発生、資料2-1の1ページ目にありますものについてです。田中先生は途中から御参加ということですので、私と田中先生が担当したのですが、私のほうからまず簡単に説明させていただきたいと思います。

実験動物の生殖・発生への影響というのは非常に重要でして、最近ヒトでの知見に基づいてクライテリアが決められている傾向にあるのですが、以前はほとんどが実験動物の生殖・発生への影響から外挿してクライテリアを決めていたという経緯があります。ヒトでも実際に出生時の体重が低いというような知見があるかと思っています。妊娠マウス、ラットを使ったたくさんの研究が報告されております。

1番から10番ぐらいまであるので、逐一やっていたら時間がありませんので、エンドポイントごとにかいつまんで報告させていただきます。

まずは胎児の死亡率、出生児の生存率が下がるかどうか。それから、出生児の成長と性成熟が影響を受けるかどうか。また、EFSAは、PFOAが出生児の乳腺の発達を抑制するというデータをかなり気にして注目していたので、その3つについて順番にお話ししたいと思います。

胎児死亡、出生児の生存率に関しては、PFOAについても、PFOSについても、様々な濃度を妊娠期間にマウスに与えて、確かに濃度依存的な胎児死亡、出生児の死亡率の増加が起こるとというのが4つぐらいの論文で明確に出ているので、これは確かだろうと思います。

次に成長なのですが、出生児の体重増加が抑制されているというデータがPFOAでもPFOSでも出ております。ただ、これについては、離乳時、出生後22~23日目の体重で評価して、その後、成熟するとキャッチアップするというようなデータが報告されているものもあるので、その時期の体重増加抑制だけをどのぐらい重視するのかというのは議論する必要が

あるかなと感じております。

それから、性成熟とか成長の遅れなのですが、複数の論文が、開眼、マウスの目は生まれたとき閉じているのですが、それがばかっと開く時期が遅れるというのが幾つかの報告で出ております。なので、体重で見る成長の抑制と開眼時期などの遅れというのは、PFOAでもPFOSでもありそうです。

ただし、起こる濃度が、体重抑制が3 mg/kgぐらいから、開眼時期は5 mg/kgぐらいから起こるということで、最初に報告させていただいた神経発達への影響が認められた1 mg/kg以下の濃度よりはちょっと高い濃度で影響を与えています。

論文の8、9、10は、NIEHSのグループがやっているのですが、妊娠マウスにPFOAを与えた後、出生後の乳腺の発達を形態的に観察してスコアを出して、形態的に遅れがあるというのをしています。しかもその濃度が1 mg/kgよりかなり低い0.01mg/kgとか0.3mg/kgから低下しているということに注目しております。それから、妊娠期だけでなく授乳期に与えてもそういう影響が起ると。

最後に、10番の論文は、そういう実験プラス5 ppbのPFOAを飲水から3世代に与えて、2世代目も3世代目も乳腺の発達が遅れたということを報告しています。この5 ppbというのは、オハイオ州で報告された水道水中の濃度を考慮して、それが3.何ppbというのがあったので、実験者たちは5 ppbを使いました。そのような低濃度でも影響が出るということと、離乳時のF1マウスの血清中PFOA濃度が、やはりオハイオ州の12歳以下の子供の血清中の濃度とそんなに変わらなかったということもEFSAが強調しています。EFSAは非常に低濃度で起こる重要な影響ではないかと注目したのですが、最終的には、これはPODには使っていないのです。

なぜかということにも関わりますが、F₁の雌マウスの乳腺の発達が遅れているにもかかわらず、3世代目のF2マウスはちゃんと生まれ、ちゃんと成長している。ですから、乳腺の形態の発達に少し遅れがあっても、それがアウトカムとして、その次の世代にはどうも出ていないということと、CD-1という系統のマウスがかなり鋭敏に反応して、系統差が激しいということと、マウス以外での報告例が全くないという状況もあって、最終的にはEFSAはこの知見は採用しませんでした。EPAも記述はしているのですが、重要な知見とは扱っていません。

以上です。

田中先生、発生の専門家として、私の報告が間違っていないかを含めてお願いします。

○田中専門委員 途中でも何回か報告をお渡ししたりしてしましたので、御説明があったことでほぼ全てなのですが、乳腺の発達の遅れというのはすごく鋭敏に毒性を感知しているみたいなことが書いてあったのですが、結局これが生殖に問題を起こしているかという、先ほどもありましたように、乳腺の発達の遅れがあったからといって、その次の世代の発達には影響が出ていないのです。ですから、Whiteたちも言っていたように、そ

れが将来乳がんにつながる可能性は否定できないけれども、証拠がないみたいなことが書いてあったので、生殖・発生の指標として、乳腺の遅れというのはそんなに意味があるものではないと思えたことが1つ。

このWhiteらは、ヒトの血中濃度から1ドーズでやっているの、Whiteというグループがやっているところは、いきなりヒトがこうだったからラットでこれをやってみようとしているような感じなので、ほかのTuckerとかMaconとかが動物実験で用量を振ってやっているほうが信用できるのではないかなと思いました。

それでも乳腺のことについてはかなりの低用量から発達の遅れが出ているのは事実なのですが、機序も明らかにならないし、それから系統差が出ている話がありました。マウスの中でも系統差が出るようなものを、ヒトにこの用量が本当に外挿できるのかどうかというのが非常に難しいなと感じております。

あとは姫野先生が言われたようなアウトラインで、自分から言うことはありません。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

このところについて、先生方、何か御質問、コメント等ございますでしょうか。

時間の関係でほとんどお話ししませんでした。メカニズムの研究も、いろいろなホルモンのレベルを測っている研究はありますが、そんなにはっきりしたことは分からないなという状況です。実はPPAR α がまた出てくるのですが、PPAR α の誘導がかかると乳腺の発達が抑制されるという、PFASとは別の物質を使った実験データがあります。PFOSによる乳腺発達への影響もPPAR α なのかなと思ったら、PPAR α に依存しないメカニズムもどうやらありそうだということで、メカニズムについてもまだはっきりしていないようです。

よろしいでしょうか。

それでは、先生方の御協力で、実験動物に関する御報告と少しディスカッションがここまでできました。ありがとうございます。

今日は時間もそんなに多く設定されていませんので、続けてヒトのほうに移りたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、資料2-2のヒトに関するデータについてに移りたいと思います。

最初、1ページ目から、免疫への影響についてたくさんの先生に関与していただきましたが、まず福島先生からお願いいたします。

○福島専門参考人 大阪公立大学の福島です。

色がついた論文を中心に、大まかなところを御説明ということで。私は毒性の専門家ではなく、ふだんワクチンの疫学とかをやっている、そのような視点で見させていただきました。POD論文あるいは過去のPOD論文は、多くは2012年JAMAのGrandjean論文をベースとした報告であって、その追跡を延長したり、統合コホートの一つにGrandjean論文が含ま

れていたという事で、全体的なストーリー性があるような感じでEPA等でも引用されているのかなと思いました。

ただし、通しナンバー1番のAbraham論文ですけれども、研究デザインとか分析手法も含めてやや毛色が違うかなと思いました。EFSAでは評価値算出の根拠として引用されているのですけれども、2023年のEPAのドラフトでは信頼性は低いlow confidenceと判断されていたので、その辺も一応コメントとしては書いております。

ナンバー3のPODの候補論文として挙げていただいた論文なのですが、基本的には実臨床の既存試料、既存情報を用いているのかなと。対象者の多くは過去のコホートに参加されているようですけれども、事前に研究デザインが練られたような印象は受けなかったのですが、ドーズレスポンスの議論には使えるかなと思いました。

通しナンバー7番の「専門委員／専門参考人選択」として挙げていただいている青の論文なのですが、私のコメントは①から⑤でお示ししております、事務局から、この5つの項目が満たされているかどうかを判断してくださいということでしたので、この論文について、私は全て満たされているのかなと思いました。

簡単ですが、以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

続けて黒田先生、お願いいたします。

○黒田専門参考人 兵庫医科大学の黒田です。

動物実験のほうに続きまして、疫学のほうも担当しております。私は逆に統計学とかそっちのほうの専門ではございませんので、どちらかといえばサンプル数が多いとか、免疫学的な意味があるかといった観点で論文を拝見させていただいております。

通し番号1から21までである中で、1～9と15番が個人的には非常に興味深い論文かなと考えております。

先ほどもお話がありましたし、福島先生のほうからもお話がありましたけれども、ワクチンに対しての効果が低下するという記述が3番、4番、5番、6番という形であります。どちらもジフテリアあるいはテタナスの抗体が低下すると。いわゆる不活化ワクチンに対する効果が落ちるといような記述になっております。

もう一つが7番の論文ですけれども、9番とともに今度はアレルギーのほうになります。ワクチンのほうは効果が低下することなのなのですが、アレルギーに関してはどうも正の相関性がある。アレルギーが悪化する、あるいはアレルギーの要因である好酸球やIgGが増強されるといった報告になっております。

もう一つ、8番と15番は感染のリスクを評価した論文になっておりまして、どちらも幼少期の感染症のリスクが増加する、相関性があるといような報告になっております。

動物のときも姫野の先生からお話がありましたけれども、片や効果が下がる、片や効果

が上がるというような形で、一定の感じではないのは動物の試験も同じような感じなのかなという印象を持っております。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

龍田先生、お願いいたします。

○龍田専門参考人 龍田です。お願いします。

私は、子供の発達とかを見ることが多いもので、アウトカムに客観性があるのかなのかというところを重点的に見させていただいたり、統計の方法だったりとかを見させていただいております。

1番と2番の論文に関して、質みたいなところは違うかなと思っているのですが、両方とも有用なデータになるのかなと私は考えております。

3番目の今回PODの候補になっている論文に関して、先ほどもお話があったのですが、アウトカムの接種カードがない人たちは、接種したと仮定して評価するというような形になっていたもので、客観性に乏しいのかなというところが気になっているところです。

それ以外の過去のPODの論文となっていたところに関しては、ちょっとデータが古いところとかもあるのですが、参考資料としては十分なかなと感じております。

7番目の論文に関しては、私のほうから、この論文はいいのではないですかという形で御紹介をさせていただいていたところもあるのですが、女の子だけのデータになっているので、男の子のデータがないというところについては留意が必要かなと思っているのですが、有用なデータになるかと思っています。

それから、先ほど黒田先生からもお話があったのですが、Ait Bamai先生の論文や北海道スタディのデータというのが貴重な日本人のデータなのかなと思っています。お母さんの回答ということなので、そういった意味では客観性について乏しいところがあるかと思うのですが、研究のデザインだったり、ばく露指標だったり、関連性というところに関しては、十分なデータがあるかなと感じているところです。

駆け足ですみません。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

西浜先生、続けてお願いします。

○西浜専門参考人 西浜です。

西浜からは、今の先生方のお話のとおりなのですが、追加でコメントさせていただくこととしましては、まず1番のPOD論文に関しましては、モデルをつくることを考えて

みますと、統計解析でステップワイズ法を採用しているというところで、あと研究デザインを考える上で、どういう仮説を持ってこれをつくったのかというのが分からないというのが1個懸念する点かなと思います。

2番に関しましてはよく検討されていて、ドーズレスポンスの議論に使ってもいいのではないかなと考えました。

多く御意見があった7番の論文につきましても、研究デザインとしてはよく考えられているのではないかなと思いますので、参考文献としては使えるのではないかなと思います。

短いですが以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

中山先生、お願いします。

○中山専門委員 1番につきましては、先ほど先生方もおっしゃいましたように、デザイン等は非常によくできていて、数種類の方法でNOAECを計算しているということは、非常によいところだと思いました。

ただ、Knee-functionのやり方が有効かどうかというのは、少し議論したほうがいいのかなと思っています。メインの結論はKnee-functionでの解析を載せていたので、それが有効かどうかということは、どの方法でやったものを採用するかというのは議論の必要があるかなと思いました。

2番のほうも、同時のばく露をしているほかのPCBとかメチル水銀等との関連も述べていて、コンフィデンスとしては結構信頼できるのではないかなと考えました。

ベンチマークドーズのモデルもlinearとpiecewiseとconservative種類を利用して、これもどれを採用するのかということも議論していけばいいのかなと思っています。

ただ、モデルの評価をP値で行っているところが少し限界点かなと思いますので、これについては著者らが結論づけていること以外にもこの中できちんと評価をして、どのモデルが最もよいのかということをお考えないといけないかなと考えています。

その他につきましては、7番目の論文につきましては、私が見たところ四分位の傾向ではmonotonousな関連ではないように見えたのですけれども、連続変数の解析はmonotonousな、linearなモデルを仮定して解析しているように見えたので、そこのところは少し議論が必要かなと思いました。

私からは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

免疫は大事なので、非常にたくさんの先生にチェックしていただいているのですが、委員の先生方から何か質問、追加コメント等ございますでしょうか。

私から質問というか、2番から6番までは全部フェロー諸島で、1番がドイツ、7番が

上海での研究になるのですが、フェロー諸島はばく露源は魚がメインと考えていいのか、1番のドイツと7番の上海は主たるばく露源は何なのでしょう。論文を読めば分かるのかもしれないのですが、その辺は何か影響しないのかなとちょっと思ったのです。全部、血清中の濃度だけでばく露を評価していて、ばく露源のことはあまり触れていないのかなと。

○中山専門委員 中山です。

龍田さんのほうが詳しいかもしれませんが、フェロー諸島は主に鯨食が多くて、それが問題視されて、もともとはメチル水銀を対象にした研究で、プラス鯨類からばく露のあるPCBとかPFASにも研究を広げていったという経緯があるものと思っております。したがって、PFASも鯨類に多いところがありますので、そこからのばく露が主だろうと思います。

ドイツと上海については、ばく露源は明確にはたしか書いてなかったように思うのですが、バックグラウンドレベルというか、ドイツについては当時のと言ったほうがいいのかもありませんけれども、一般的なレベルだったのではないかなと思っています。

○姫野座長 ありがとうございます。

フェロー諸島というのがある種特殊な状況かもしれないという懸念をしたら、ほかの地域でほかのばく露源でも同様のデータが出てくるというのは意味があるかなと思ってちょっと見ていたのですが、今のところそういうふうと考えていいのかなと。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

今もお話が出ていたのですが、フェロー諸島の研究が非常に多いということで、先ほども食物の影響と明らかにするために最初に行われた研究ということでご紹介がありました。都市部なのか分からないのですが、島の中で鯨類とかそういった食事が多い方と、そうではない方を比較した内容が多いのでしょうか。

例えば抗体価の評価をするときに、そういった影響が出ないのかとか、交絡因子がどの程度考慮されているのかとか、この研究の影響が結構大きそうなので、気になったところです。

また、ジフテリアの抗体価が話題になっておりますけれども、逆に言うと、ほかの毒性はこういった研究の中では指摘が少ないのかも教えていただければと思います。

○姫野座長 龍田先生、ありがとうございます。

○龍田専門参考人 龍田です。

御指摘があったとおり、フェロー諸島の論文だけで評価をするのはちょっと難しいかなと思っところでは、というも、やはりばく露源が鯨ということになっておりましたので、最近は鯨を食べないようにはなってきてるのですが、今まで論文になってるものに関しては、データがちょっと古くて、鯨の摂食をあまり避けていなかった時代のデータがあったりするので、そういった意味では、ばく露もちょっと高いのかなと思っています。

その一方で、上海のデータに関しては、ばく露源は何だと特定はされてないのですが、ほかの論文を讀んでみると、お水とかそういったものが記載されてるので、この論文の中では取り扱われてないのですが、水なのかなと個人的には思っていたところであります。

○姫野座長 ありがとうございます。

あと、アウトカムがワクチンの抗体価の低下だけではなくて、実際の疾患のレベルとかについて、7番は多少見ているのかなという気もします。後で出てくるかもしれませんが、国内のデータで、北海道スタディが多少そういうところにコントリビュートできるようなものがあつたら大事なのかなと思っております。

○中山専門委員 中山です。

論文のレポーティングバイアスもあつて、このほかのフェロー諸島の研究を見ていると、抗体価の低下だけではなくて、PFAS以外についていろいろなものを見ているのです。恐らく解析したけれども出なかつたから報告してないのではないかと思われます。

子供の発達などもきちんと取っているんで、メチル水銀の研究についてとか、もし出れば発表しているのではないかなと思っます。その辺りが疫学研究でも非常に問題になりまして、関連がなかつたという報告については、発表するときバイアスがかかっってしまうのです。よい雑誌に載らないとか、そういうバイアスがかかっっちゃって、影響がほかになかつたかということ、こういう論文だけの証拠からは分らないというほうが多いと思っます。このほかについても全部いえてくるのだろうと思っますので、そこら辺は注意しておいたほうがいいかなと思っます。

恐らくなのですけれども、ほかの健康影響については影響が観察されなかつたのだろうと思っます。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかによろしいですか。

あと、ステップワイズ法というのがちょっと問題になつたかと思っのですが、ステップワイズ法は一般的によろしくないという議論なのか、この研究データを見るときに、このステップワイズ法の当てはめ方は、この点をおいしいとこ取りしてしまってるのではな

いのですかという、そこまで踏み込んだ話なのか、その辺がちょっとよく分からなかったのです。

○中山専門委員 中山です。

ステップワイズ教というグループもいまして、ステップワイズするべきだと言っている人もまだいるのですけれども、今のところ、例えば心理学の世界とか、疫学のモデルを使った解析がかなり進んでいるところでは、要するに調整要因、調整変数を選ぶ際には、きちんと因果関係を考えた上で選ぶべきであると最近ではなりつつあります。

調整することによって本来はなかった関連があるとなってしまう変数、それから調整することによって本来はあった関連がなかったとなってしまう変数があります。したがって、そういうものをむやみに入れていくということはあまりよくないとされていて、最近ではステップワイズ法というのは、どちらかといえば避ける方向にあります。

ステップワイズ法で例えば変数が選択されているときに、ステップワイズをやるときの指標が例えばP値だったりしますが、そういうときに必ずしも正しい変数が選ばれたかどうかということは、科学的には評価できないというのが最近の状況です。

私よりももっとお詳しい先生がいらっしゃるかもしれませんが、ですので、最近ではできるだけステップワイズは避ける傾向にあると思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

時間も大分押してきましたので、免疫への影響については非常に重要なエンドポイントですので、今後も引き続き議論を続けていく必要があると思います。

ありがとうございました。

次に、生殖・発生の影響ということで、まず荻田先生、お願いいたします。

○荻田専門委員 疫学の生殖・発生に関する文献は、ほぼアウトカムは出生時体重の抑制について取り上げているものが多いのですが、新しく読みました論文も含めて、通し番号の22と23が重要な文献かと、POD算出の議論に用いることができるかなと思いました。

そのほかのアウトカムとして、早産のリスクや妊娠高血圧症のリスク、それから性ホルモン等への影響、発達影響などを見ている論文がありますが、いずれも量反応関係が不明瞭であったり、サンプル数が少なかったり、交絡因子が調整し切れていなかったりする論文が散見されました。

動物実験のところでも御説明がありましたように、まだ影響のメカニズムが不明瞭ということで、疫学論文に関しましてはPFASの分子種間で結果が違っていたり、アウトカムごとに整理しても合致した結果が得られていませんので、動物実験の結果と照らし合わせながら慎重に判断する必要があるかと思いました。

簡単ですが以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

伊藤先生、お願いいたします。

○伊藤専門参考人 伊藤です。

私も荊田先生が今おっしゃっていましたように、今回、生殖・発生の22番から64番まで、PFASとの関連については出生時体重も含めた出生時の体格への影響とか、あと在胎週数、早産への影響というものが非常に多く出ております。精神発達、それからホルモンへの攪乱影響、第二次性徴、それから心臓・血管系臓器疾患、また症例検討など、ほかにもアウトカムはたくさんあるのですけれども、今回私が重視させていただきましたのは、アウトカムの評価として複数の論文にわたって明確であることを一番とさせていただきました。具体的には精神発達への影響だと、ある部分での医師の診断、ほかは本人とか親が回答する質問票のスコアで症例を決めているなど、一貫性があまり見られないものについては、今回省いております。

荊田先生がおっしゃっていましたように、出生時体重や在胎週数などがほとんどの中で、こちらはアウトカムとして世界的に評価がほぼ統一されております。

それから、結果も大まかにはPFAS濃度が高いと出生時体重が小さくなるというコンセンサスが見られているものが多いので、こちらの中から選択をしました。

私もPODなどの毒性評価には明るくないのですけれども、結果、評価値指標となり得るかという観点を重視しまして、論文中で明確なドーズレスポンスがあるかどうかを重視いたしました。

その上で、EPAが選出された20番代前半の論文の中で、先ほど荊田先生がおっしゃっております22番、23番、それからちょっとサンプル数が少ないのが気にはなるのですが25番も評価値指標になり得るのではないかとということで挙げさせていただきたいと思います。

今回新しく入っていた23番につきましては、プロジェクトビーバというアメリカの大きなプロジェクトになっておりまして、妊娠初期のPFAS濃度と生まれたときの体格や在胎週数などを見ているものです。新しい観点としては、血中のアルブミン、クレアチニンなどのヘモダイナミクスにも考慮した検証をしているところかなとは思いますが、サンプルサイズも1,600人を超えておりまして十分かと思われました。コメントの記載にもありますように、PFOSとPreterm birthでドーズレスポンスが明確であると思われまます。

ただ、1点気になることとしては、2000年前後の血液サンプルを今回用いておりますので、アメリカは一般的に濃度が高いので、日本人の一般集団よりは、この研究はかなりPFASの濃度が高いところが懸念点かなと思います。

もう一つ挙げさせていただきました25番は、中国の広州のものでした。こちらも23番同様、4種類のPFAS濃度と出生体重、在胎週数、Preterm birthなどの関連を見ているものです。サンプル数が372名と若干小さいかなというのが懸念点になります。アウトカムとして、

Low birth weight 8.9%、Preterm birth 10.5%などを検証しているので、372人が十分かと言われると、うんというところではあるのですが、PFOS、PFOAの濃度は、アジアでもあり、日本の一般集団に近いかなと思っております。こちらPreterm birthとPFASで明確なドーズレスポンスが見られたので、選択をさせていただきました。

私からは以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

岸先生、お願いします。

○岸専門参考人 今、伊藤ドクターが話されたように、私も同じチームでやっていますので、比較的似た印象なのですが、先ほど座長もおっしゃいましたけれど、濃度が日本と世界、特にフェロー諸島などは高いですので、それからデンマークも高いです。フェローも元はデンマーク領だったから似ているところがあるのだと思うのですが、国の機関がせっかくいろいろ評価をされるいいチャンスでありますので、できれば先進国の中で濃度が下がってきている人、あるいはまだあまり高くなっていない途上国にも、データとかいろいろなものを、人数とか数だけでなく、その国のばく露源とかいろいろなことを考えて、もう少し精密な図表を本当はつくったほうがいいかもしれないと思いながら、すごく数が多いアウトカムですと、読むだけで精一杯というところも今回はありましたので、全部メモは書いてございますから、何かの参考にはできると思うのですが、そういう点が心残りではあります。やはり大変な数の論文がこの領域で出ております。

ただ、さっき性ホルモンばかりではなくて、甲状腺とか、（性ホルモンのことをすごく昔、センセーショナルに取り上げられた向きがあるものですから、心配されておっしゃっているのだと思いますけれども）、副腎皮質ホルモンなども含めまして論文を見直していく必要があるのではないかなと思います。そのために日本国内の既に発表された北海道スタディのコホートデータで何か役に立つことあればうれしいなと思っているところです。

雑駁になりましたが、コメントとして、荻田先生、それから伊藤先生のおっしゃられなかったようなことを申し上げさせていただきました。

ありがとうございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

生殖・発生について、委員の先生から何か質問、追加コメント等ございますでしょうか。

松井先生。

○松井専門委員 23番の論文についてお伺いしたいのですが、ここでアルブミンとクレアチニンで補正しています。両方やったのか片方ずつやったのか分からないのですが、PFASはアルブミンとかなり強く結合するので、アルブミンの濃度自体がPFASの濃度に影響

を及ぼしているというようなことがないのでしょうかという質問です。

○姫野座長 先生方、いかがでしょうか。

すぐに生データまでたどり着かないかもしれないですけども、先生の質問は、補正に使うというよりも、そもそもアルブミンのレベルが上がったり下がったりしないかと。

○松井専門委員 アルブミンが血液希釈の変化で動いているのでしょうか。ですから、これで補正しているわけです。そのばらつき自体がPFAS濃度に影響を及ぼしている可能性はないのかということ。だから、特にアルブミンの補正というのはちょっと危ないような気がします。

昔、血液希釈の指標では例えばヘモグロビンとかを使っていたような気がするのです。血液の体積自体が増えるという問題があるのでということですね。まずそこから、私の理解が間違っていたら申し訳ないです。そうだったら、アルブミンで補正するのはPFASとの関係があるので難しいような気がしますということです。

質問の意図はよろしいでしょうか。

○姫野座長 伊藤先生、何かございますか。

○伊藤専門参考人 今、生データにアクセスができないのですけれども、おっしゃるとおりだなと思って、アルブミンとPFASは非常に結合能力が高いところを私も見逃しておりまして、そこまで細かいディスカッションがあったかどうかは今ぱっと出てこないもので、再度、後で確認をしてみます。

ありがとうございます。

○姫野座長 臨床検査ではアルブミンでカルシウムの値を補正するとか、アルブミンで補正するというのは一般的にはあるかと思います。血が薄くなる、濃くなる、今、松井先生がおっしゃったような問題を何で補正するかということもあるかと思います。もう一つの問題は、PFASのばく露によってPFASがアルブミンに結合するということと、アルブミンのレベルが変化するののかということは必ずしもつながるのかどうか、そこもチェックが必要かなと思いました。

○中山専門委員 中山です。

今のところ私の記憶では、アルブミン自体の濃度に影響しているかどうかという報告はなかったように思います。

別の観点ですけども、出生体重との関連を見るときに、母親の腎機能が交絡になるという報告はありますので、むしろ腎機能できちんと考慮するということが重要になってく

るだろうと思います。

PFASは腎排せつも多いので、腎機能が落ちると血中PFASが増えますが、同時に腎機能が落ちることで出生体重が増えるということがありますので、これについても考慮は必要かなと思います。そのときにアルブミンももしかしたら関連してくるかもしれませんが、私はすぐには分かりません。そういうデータは、今のところ見たことがないような気がします。

○姫野座長 ありがとうございます。

お願いいたします。

○荻田専門委員 荻田です。

補足なのですが、私もよく理解していなかったところなのですが、アルブミン補正したというのが、血液濃度や栄養状態などの調整に使ったと考えて読んでいました。文献22番はアルブミン補正はしておらず、23番はしてあったのですが、その結果、22番のほうは女兒に関連が強く出ていて、23番が男児で強く出た、つまり、量反応関係が強かった性差の違いが、こちらの補正の有無の関係で違ってきたのかなと勝手に解釈していました。後で原論文をまた詳しく読んでみたいと思います。

以上です。

○姫野座長 荻田先生、ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。

私も実験動物の生殖・発生への影響の論文を読んで、出生時体重とか、マウスの場合には離乳児の体重というのが割によく使われるみたいです。いろいろなPFASの影響の総合的な影響として体重という1つの割に簡単に測れるマーカーで出てくるので、ドーズレスポンスを評価するときとかには確かに非常に便利なのだと思います。今、腎機能の影響も交絡因子であるとか、先ほど岸先生も性ホルモンだけでなく甲状腺ホルモンとかいろいろなものがあるとの話でした。要するに出生児の体重というのは非常に総合的なもので、いろいろな因子の影響が組み合わさったアウトカムであるという認識でよろしいでしょうか。

出生時体重というのはそもそもどう考えたらいいのだろうというのが1つ僕の中でよく分からなくなっています。キャッチアップの問題もあります。ヒトで二十歳の体重を見たというのがあって、それについては、二十歳までの間にいろいろなファクターが加わるだろうということで批判的なコメントは可能かなと思います。出生時体重が低いということは、何らかの例えばホルモンへの影響があったことを示唆するマーカーとして重要なのか、出生時体重が低いことは、例えば神経発達とは大体相関があるから重要なマーカーなのか、その後の何かにつながるトリガーになるから大事なのか、その辺がちょっと私の中では混

乱しています。今すぐ答えをこうですと言えなくてもいいかと思うのですが、ちょっと気になっているということをお伝えしておきたいなと思いました。

○中山専門委員 よろしいでしょうか。

出生時体重が起こるメカニズムはいろいろあると思うのですが、出生時体重は低いということ。逆に言うと低出生体重であるということは、その後の様々な疾患のリスクファクターになるということはもう既に明らかになっておりまして、そういう意味では低出生体重児を1つのアウトカムにするというのは意味があることだろうと思います。

その後何になるかというのは様々ですし、先生がおっしゃるとおりキャッチアップするということが当然起こり得ますけれども、集団として見れば、出生体重が減ると、それ以外のその後の疾患が増えてきて、最終的には医療費とかいろいろなところに影響してくるというのはかなり明らかになっていることだろうと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

DOHaD研究とかで、出生時の体重が低いと大人になったときに逆に成人病になりやすくて、恐らく妊娠中のいろいろなファクターが絡んでいるのだらうとか、そういうことにもつながると思ってよいということでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、項目が多くて大変申し訳ないのですが、次の代謝、肝臓、神経、心疾患、腎臓、方法論について、川村先生と広瀬先生からお願いします。

まず、川村先生、お願いいたします。

○川村専門委員 川村です。

たくさんあるので整理して問題点を言いますと、ここに登場する研究の多くが、NHANESを中心とした横断研究が多いです。横断研究で物を言うのはなかなか難しく、因果の逆転がしばしば起こる。例えばここではコレステロールであるとか、肝臓とか、腎臓とか、いわゆる代謝に関わる臓器及び代謝物の1つというようなものとの関連を見えています。

コレステロールについて言うと、リスクファクターとしてですが、必ずしも多いことだけがいけないわけではない。その前に、因果の逆転が起こるということで、臓器、肝機能や腎機能を入れても、肝機能が悪いから代謝が遅れて上がってくるとか、つまり処理されにくいので上がってくる。腎機能も、腎臓で処理されにくいので上がってくる。つまり、因果の逆転が起こる可能性があって、なかなか横断研究で物を論ずるのが難しい。

では、コホート研究ならいいのかというと、コホート研究も実は厳密に言うと因果の推論にはかなり難しいところがあって、PFASとコホートの結果、主臓器の機能や代謝物などの測定値がある共通の上流の原因によって決まっている、どちらも結果であるなんてこともありますので、必ずしもコホート研究だから因果の推論ができるということも言いにく

い。

ですので、動物実験などで因果関係のある程度証明できるものについて、量の計算を人間の疫学研究でやるということは合理的かもしれませんが、関連の有無だけで決めていくのは難しいなと思います。

その一つとして、71番の研究なのですが、まず、これはPFOAのアンモニウム塩であるAPFOという物質を人間に投与したという希少な研究です。少数のがん患者なので、必ずしも一般の人を代表しているわけではありませんけれども、これによるとPFOAの濃度とコレステロールが逆相関ということになっています。

動物実験でもたしか逆相関を示しているものがあつたようにも思いますので、これは因果の逆転を疑わせる、ほかの観察研究で分かった知見が因果の逆転である可能性を示唆するものでもあります。

そういうことから、コレステロールとの関係を横断研究で見るのは難しいですし、また、肝機能、腎機能も代謝に関わる臓器なので、因果の逆転も存在し得るということから、この疫学研究で直ちにPODを決めるのは難しいなと思います。

もう一つ、エンドポイントの問題なのですが、脂質代謝とか血圧がエンドポイントになっているものもありますが、これらはリスクファクターで直ちに臓器の障害を意味するものではありませんし、血圧は高いことがよくないのだけれども、脂質については高いほうが悪いばかりではないし、特に一般的にはコレステロールの中の分画が非常に大事で、最近HDLやLDL、もしくはnon-HDLコレステロールとか、そういったものが吟味されてきておりました、総コレステロールで一律に議論もできないというところもあります。エンドポイントの選択という意味で、脂質とか血圧とかいった中間指標でPODを決めるのは、ここではないかなと思います。

横断研究を除き中間指標を除くとなると、コホート研究で疾病をエンドポイントにした研究ということになるのですけれども、そうすると非常に限られていて、104番の心血管と書いてあるものなのですが、妊婦コホートで、PFASのいろいろなものと、子癩前症、preeclampsiaとの対比を見たものがあります。ただ、子癩前症というのは血圧とか尿たんぱくで見るので、最終的には早産ということになっているのですが、entityとしては、概念はあるけれども確立しにくいところがあつて、これも中間指標の総合体みたいなのところがあります。

私が担当した領域では、用量反応関係をきちんと吟味できるだけの研究が結局は得られなかったということになります。そういう意味では、この項目をもって用量を決めるというのは少々難しいかなと思った次第です。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

広瀬先生、続けてお願いします。

○広瀬専門参考人 総合的にリスク指標という川村先生の話の中で、マーカーというところで最後のエンドポイントの供述をするのは難しいという判断もある程度同意できる場所ではありますが、一方で、この指標が特にコレステロールとか、66番から71番が大変重要なものとしてマークされているというところが、各機関等でコホート研究、低用量で特に用量相関性が取れて、ベンチマークドーズも場合によっては計算できる場所があって、使われていて、各種機関の指標の一つになっているというところのデータではある。

あと、94番、95番辺りの肝臓のALTです。幾つかそれ以外の指標も様々血圧とか血糖値とかあるのですけれども、コレステロールとALTが割と一貫して再現性よくいろいろな疫学研究で認められているので、何らかの影響の結果ではあるのだろうなという理解で見ました。

ただ、おっしゃるように、マーカーではあって、上がることは悪い方向なのですけれども、ドーズだけ見ていくと、実はコレステロールも低用量から100ng/L辺り、ちょっと高いところ辺りまではきれいに上がっていくのですけれども、そこから後は上がらないのです。血中濃度が増えていっても、何千とか行ったところでも実はそんなに上がっていかない。ALTも実はそんな傾向がありまして、むしろ低用量できれいな用量相関が見えるような、結果として用量相関というか、相関性があるのかなと感じて、これらの研究を見ていました。

1つ特徴的なのが、先ほどの臨床のデータです。抗がん剤の第I相試験で使った結果が1つありまして、これは逆にかなり高用量のばく露です。4桁ぐらい高い。普通は数十、数百ですけれども、何十万、何百万というレベルに行くと、もはやそれは逆相関というか、因果の逆転というのもありますし、コレステロールは逆に下がっていく。著者らの考察では、これは逆に動物実験と同じようなレベルなので、動物実験ではコレステロールは下がっていますので、そういったところを見ている。

すごく高用量のところと低用量のところは違う、2層性という言い方は変ですけれども、メカニズムの違う何かの反応があるのかなという観点で見させていただきました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

この項目について、先生方から何か質問、コメント等ございますでしょうか。

松井先生。

○松井専門委員 肝逸脱酵素についてお伺いしたいのですが、ばく露量なり血中のPFAS濃度と相関があったというお話なのですけれども、これは異常になっているのかなっていないのか。例えばALTとかGGTが上がるという話ですけれども、それは正常範囲なのか、それとも異常と判断できる場所まで上がるのかというところが有害影響を考える上でポイントになると思いますが、実際はどうだったのでしょうか。

私の考えが間違っているかもしれませんが、それについても御意見いただけたらありがたいです。

○姫野座長 いかがでしょうか。

○広瀬専門参考人 全部のデータは覚えていないのですけれども、1つの論文では、異常値になるぎりぎりぐらいだったかなと。ALTだと20~30なのが、40以上が異常値です。その辺までは行くのですけれども、それ以上のデータはあまりない。

高用量でばく露した人たちに、肝疾患のマーカー、ほかのマーカーでは認められていないようです。ただ、高用量のデータがしっかり全部取られているかどうかというのはちょっと分からないので、そこは少し推測になってしまいます。今のところ、明らかに病的な状態になるまでの異常値は認められていないようです。

○松井専門委員 先ほどの質問ですけれども、それを有害影響としていいのかという判断はいかがですか。

○広瀬専門参考人 コレステロールもそうですけれども、それほど上がっていませんが、それが長期間続いたら、あるいは子供のときからという話というのは、私も皆さんの御意見とか、これから議論していただければと思っています。

○姫野座長 川村先生、どうぞ。

○川村専門委員 肝機能の中のALTは肝細胞の逸脱を意味するので、数量に比例した肝障害があるということです。栄養調査ベースのものが多く、ほぼ正常か、正常をちょっと超えるぐらいが大半を占めています。

でも、そうであっても肝障害の程度はある程度反映できる、つまり軽微な肝障害も比較的鋭敏に反応するので、それに応じた病的意義はあると思いますが、圧倒的に多い原因は、脂肪肝のマイルドのものです。私も一般populationで研究していて、結構肝機能というのはその後の生命予後に大きく影響しているのですが、大半が40レベルです。そのくらいでも関連は十分に見られるということで、つまり、正常域というのは完全にはなかなか決めにくい、20ぐらいのところでないと言えきれないようなところがありますので、40だったら正常高値というか、軽度異常というレベルです。

もう一つ、 γ -GTPは誘導酵素なので、刺激に応じてつくられますから、肝臓の障害の程度を表しているわけではないということから、あまり臨床でも重視されていない。お酒のマーカー、要するに肝臓刺激の指標に使いますが、必ずしも病的なものとは言えないということで、ALTが比較的ストレートに肝障害を表しておりますし、30、40でも、いわ

ゆる望ましい値からは逸脱しているといえるので、影響自体は評価できると思います。

しかし、先ほど申し上げたように、横断研究では、肝機能が低下しているのでPFASが上がってくるということも可能性としてはあるので、なかなか厳密な議論はしにくいというところであります。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

実験動物を使ってPFASにばく露したときに、肝臓のいろいろな肥大とか炎症とかを見たときに、実験動物のALT、ASTも見ているという仕事があれば、どのぐらいの症状だとどのぐらい生化学マーカーが上昇するのかを議論できるかと思うのですけれども、代謝の御担当の先生、そういうのは何かありましたでしょうか。

○石塚専門委員 石塚です。

今すぐデータは出てこないのですが、ALT、ASTを実験動物で見ている論文がありましたので、後で確認してみます。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかにこの項目について何かございますでしょうか。

それでは、どうもありがとうございました。

次、発がんなのですが、本日、澤田先生が御欠席ということで、祖父江先生にまとめて御報告いただくことになるかと思います。

祖父江先生、よろしいでしょうか。

○祖父江専門委員 13ページ目、通し番号でいくと116番からの論文ですけれども、がんは今のエンドポイントとして適切性に関してはあまり問題なく、有害事象ですけれども、EPAの2023の評価書の中では、116番と117番がPODと書いていますが、Cancer Slope Factorを計算されているというものでピックアップされています。

先ほど閾値の問題がありましたけれども、EPAの中では、この2つがLikely to be carcinogenicと判断されていて、Likely to be carcinogenicの中でも積極的に閾値であるというメカニズムで説明されない限り、CSFという対応でいくというようなことが書かれています。

CSFを計算した理由として、116番目の論文は、いわゆるコホート研究のnested case-control studyなのですけれども、PLC0という検診の有効性評価をするために15万人ぐらいリクルートして、全部保存血清をためて、その後、10年、20年追跡した結果がある。そのデータを使って、保存血清を使って血漿中のPFAS濃度を求め、その間で観察された腎がん、324例いるのですけれども、それと適切な対照を選んで比較をした。ですから、血中濃

度と有害事象との関連を見るということで行くと、非常に理想的な、これ以上の研究はなかなかできないぐらいのものだと思います。その中で関連が認められているということです。

ただ、1点のPFASの値なので、長期ばく露の反映をしていないかもしれませんが、かなり発症より前の値を見られているということになります。直接バイオマーカーを測っているので、これを採用したということです。

117は全く違う形のものなのですが、アメリカのオハイオとウエストバージニアに何かの工場があって、その周辺で飲料水の汚染があって、それが長年続いていたというところでのばく露を評価したというものですけれども、地域がん登録のデータで2万5000例、長期、1996～2005年までのがん患者さんのデータを使って、PFASと関連がありそうながんの部位をケースとして、そうでない部位をコントロールとしたと。コントロールの選び方としてはややバイアスがかかりそうなところなのですけれども、かなり多数のがん症例を使っている。

PFASの濃度は、実は居住歴から推定しているわけで、血清実測値ではありません。過去の居住地がどこであったかということで、汚染状況を濃度とか期間を掛け算して累積濃度を出すというようなことをしている。

ただ、比較的こういう高濃度ばく露があり得るということが、長期のばく露の評価ができていくということでもいいのですけれども、実測でないというところで、Cancer Slope Factorはこちらのものは採用されなかったということだと思います。

EPAのほうでLikely to be carcinogenicと判断されているのが、腎臓がんと精巣がんです。116番が腎臓がん、117番は多部位のがんを検討していて、その中で腎臓がんと精巣がんが有意であったというものです。

今、その2つの臓器がターゲットとしては見るべきものなのですけれども、それプラス、EPAの評価書以降だと思えるのですが、比較的最近、乳がんの研究が割と出ていまして、118、119、120がそれです。118、120はおおむね116の真似をしているnested case-control studyなりcase-cohort studyと言いますけれども、1つ基本になるコホートがあって、そこから適切なコントロールを選んでくるというようなものですが、同じような手法で保存血清を使って乳がんのリスクとの関連を見たものですので、結構質は高く、そこでポジティブデータが出ているということで、恐らく今後評価される上では、乳がんがターゲットの1つになるのではないかとということで、追加をしているということです。

発がんに関しては、肝臓がんとか多部位のがんとかを検討されています。127まで発がんですけれども、腎臓がん等の証拠の積み上げの1つになっているということでもあります。

内分泌に関しては、128から138までが甲状腺ホルモン、特に妊婦さんと新生児を対象とした研究があります。

139から143が糖尿病です。

144、145は妊婦さんの糖尿病。

146以降がホルモン、ステロイドホルモン、ビタミンDとか骨密度があります。

こういうものは、有害事象として判断するのにまだ足りないかなというレベルだと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

祖父江先生の御報告について、委員の先生から御質問、コメント等ございますでしょうか。

中山先生。

○中山専門委員 116の論文なのですがすけれども、EPAの23年のドラフトでも引いていて、PFOSのほうのドラフトでも引かれていて、PFOSは関連が見られたのだけれども、ほかのPFASで相互調整すると消えたと。PFOAのほうは調整しても消えなかったということで、こういう場合は、主にはPFOAの影響だったと考えるということでもいいのですね。

PFOSのほうも、四分位でやるとlinearではなくて凸凹していたという報告もあって、凸凹感が本当にどうだったのかなというのが少し気になりました。

あと、細かいことなのですがすけれども、発行年は論文自体を見ると2021となっていて、2023年のEPAの報告でも2021として引いています。最後は細かい点です。

○祖父江専門委員 PFAS群というか、多種類のPFASを計測して、相互の調整をするということの考え方がどうなのかというと、僕も非常に分からないところでありまして、メカニズム的に同じようなルートを取るものを相互に調整するのはあまりよくないです。そんなものは区別できないはずですから、むしろ足し算したほうがいいのか、そういったこともあり得ると思うのです。その辺、メカニズムのことをちゃんとにらみながら、単なる調整というよりは、ダイオキシンみたいに効力と濃度を足し算していくような形の解析もあり得るはずですし、あまり単純に調整ということに走らないほうが良いような気がします。

以上です。

○中山専門委員 ありがとうございます。

その場合に、これを採用する場合は、調整していない結果を採用したほうが良いということになりますでしょうか。そうすると、PFOSも実は調整しないと出たので、そこはちょっと悩ましいところだと思うのです。

○祖父江専門委員 取るほうがむしろ素直だと思います。ただ、要は影響力を分離できていないという限界は残るのだと。

○姫野座長 ありがとうございます。

この問題は、実はフェロー諸島のワクチンの効力低下でもありました。Budtz-Jørgensenの最新の論文では調整をしたということが出ていました。PFOAとPFOSというのは両方存在することが多いので、もう一方の影響を調整するという意味がどうなのかというのは、発がんだけではなくて免疫系の影響とか、いろいろなところで関わってくるかなと思います。

それと今回先生方にピックアップしていただいた論文は、ほとんどがこの数年、2019年、20年、21年、22年の論文です。EFSAが2018年の時点で、ヒトにおける発がん性の証拠はinsufficientである、アメリカのデータもよく分からないみたいなことを言っていたのですが、その後、こういうエビデンスがどんどん報告されているので、必ずしもEFSAがネガティブで、EPAがポジティブだという二項対立の話ではどうもなくなってきたかなと、今日の先生の発表を見て感じました。

西浜先生、コメントをいただいているようなのですが、何か追加の御発言がありましたらお願いします。

○西浜専門参考人 ありがとうございます。

特に重大な追加コメントはないのですが、私が読ませていただいたのは腎細胞がんだけの論文でして、この論文はデザイン等も比較的よく検討されているなど感じましたので、議論には重要な知見として用いることはできるのではないかと感じております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

川村先生。

○川村専門委員 115番の論文で、PFASのグルーピングに対して、短鎖PFASとその他を分けるべしという論文がありますので、それも参考になるかもしれません。

異種の物質をどうやって見るか。みんな共通の方向性を持っているのか、あるいはお互いに相反するというか、むしろプロテクティブなものがあったりすると打ち消してややこしくなるので、基礎研究の蓄積でどういうふうに分類したり合算できるかということが分かると、トータルで見たほうがいいのか、これだけは別に見たほうがいいのかというのが検討できるかと思うのですが、私も知識が足りないので、御検討いただければと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

なかなか難しい問題かなと思います。PFOS、PFOAだけではありませんしね。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 今のお話について、後で出てくるかもしれませんが、EFSA 2020では4つ、PFOA、PFNA、PFHxS、それとPFOS、この合計でリスクを評価しています。

○姫野座長 はい。

○松井専門委員 どうしてこうなったのかというのはよく読めていないのですが、どういうやり方がいいのかというのを考えておいたほうがよろしいかもしれません。EFSAに全部従う必要は全然ないのですけれども。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

○中山専門委員 その件に関しては、EFSAがなぜそうしたか私もよく分かりませんが、多分にデータがあるからというところもあるかもしれないなと思っています。この辺りについては長谷川先生の御意見を伺ったほうが良いと思うのですが、基本的にはPFOSとPFNAというのは、官能基が違いますけれども同じ分類、それからPFHxSとPFOAは同じ分類になるだろうと思いますので、その辺りがどういうふうなメカニズムに関わっているのか、それからたんぱくとの結合度合いはどうなのかというのは、まだよくきちんと調べられていないので、今後の研究が必要な分野ではないかと思いますが、長谷川先生、もしあればお願いいたします。

○長谷川専門参考人 今、御指摘いただいたのは、大まかにまさにその方針でよろしいかと思います。今までの論文というのは末端に非常に注目してあったりとか、長さに着目した研究もありますけれども、その辺がかなり混ざっていて、少なくとも最近、ちゃんとした定量的な計算も含めて、長さによるクリティカルな違いがかなりはっきり分かってきています。少なくともいわゆるC8という長さを境にして、分子が集合しやすい、もしくは一旦集合してしまったものは、なかなか1分子レベルに解体するのは非常に難しいということとは少なくとも分かっています。

それが体の中でどう影響するかというのは、まさにこれから検討されるべき話で、それから、体の中でそもそも1分子レベルでいるのか、集合体でいるのか、これを見極めるような測定手段自体もまだ確立されているとは思えないので、これをつくっていくこともまたすごく大事だろうと思っています。

先ほど聞いていた中でも、非常に高濃度のときよりも、むしろ低濃度のときのほうが相関があるという話がありましたけれども、この濃度というものも、場合によると一旦溶媒はしている1分子同士のもので、高濃度になったときには集合しやすいというファクターも考えたほうが良いかもしれませんし、とにかく集合したものと1分子というものを分け

るという視点はかなり大事なので、そのときに長さというものが非常に大事で、今、中山先生が御指摘のように、8以上のものと7以下のものは少なくとも分けて考えたほうが、意外とすっきりと見えてくるのではないかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、発がん、内分泌、その他についてはここまでにしたいと思います。

今日の最後の報告になるかと思います。資料2-3に移っていただきまして、体内動態について、普通、体内動態というと、吸収、分布、代謝、排せつと順番で説明があるかと思うのですが、今回はそうではなくて、モデルの検討を中心に行っていただきました。担当は吉成先生、松井先生なのですが、吉成先生はただいま御到着でしたので、松井先生のほうから先をお願いいたします。

○松井専門委員 資料に沿うと時間を食いますので、簡単に説明しますと、動態モデルは大きく分けて、非常に単純なモデルとPBPKの2つのモデルがあります。PBPKというのは、いろいろな体の臓器を全部別なコンパートメントとして扱う複雑なモデルなのですが、EFSAとEPAでこの取扱いがちょっと違ってきます。

実験動物の場合は、試験ですからばく露量が分かっていますので、血中濃度からばく露量を推計する必要がない。このくらいの濃度のものをやったら、どこの臓器にどれだけ貯まるよと。簡単な話、たくさん貯まった臓器で障害は起こりやすいかもしれないねと、そんなイメージだと思います。

これはEFSAもEPAも変わらないのですが、ヒトでの扱いは全く違ってきます。EFSAは基本的にPBPKモデルを使って、用量反応の検討を行っています。一方、US EPAは、例えば4番を見ていただけたらありがたいのですが、私のコメントの下の方、EFSA(2020)はこのヒトモデルは小児と成人において妥当であるとしている。これはPBPKモデルです。けれども、US EPAは、用量反応の指標は血中濃度、つまり血中濃度からばく露量を推計するのが主な目的なので、各臓器の濃度を推計せず、誤差がより少ない1-コンパートメントモデルが適している。このような言い方をしています。

もうちょっとPBPKモデルについて言わせていただくと、血中濃度しか調べていないのです。妥当性検討では多くの論文が推定した血中濃度と実測値の比較しかしていません。PBPKモデルというのは今も言いましたようにいろいろな臓器の濃度を推計するわけです。それが確認できていない。唯一やっているのが、最後の方にあったと思いますが、23番です。2021年のDeepikaはヒトのPBPKモデルですけれども、これは実際、異なる年齢におけるPFOSの血液外の体内濃度を推計可能という知見です。

ちなみに、PBPKモデルの妥当性というのは、Factor of 2と書いてあったのですが、恐らく推計値と実測値の間が0.5~2の間に入っている、これを妥当の基準にしていると思

いますが、そういう形で行われています。PBPKモデルは、そのような妥当性の検討が行われているということです。

その前の22番も御紹介したいと思います、前に書いてあったPFOSとPFOAのPBPKモデルをPFHxSに当てはめたものです。結局は、もしEFSAであれば、これを使うのかもしれませんが。ただ、これも各臓器の濃度を組み込まない単純なモデルのほうが適しているとEPAは言うと思います。

それから、単純なモデルというのはどういうものがあるかということ、一番いい例が上から2番目です。このモデルでいいとUS EPAは判断しているのですが、ここで注意したいのは、原著と違うパラメーターを評価機関が使っているということです。ですから、原著の方法そのままではなくて、いろいろパラメーターを変えて、修正を行って、モデルを再度立ち上げている。それを使って血中濃度からばく露量を推計しているということになります。

問題があると思うのが、まず7番を御覧ください。どのモデルも他の報告の半減期を利用しています。がん患者へのPFOA投与試験で半減期を調べると0.5~1.5年になるとされています。また、Xuの2010年の報告ですが、こちらは職業的ばく露で、ばく露をやめてからの減衰から半減期を出していると思うのです。単純に半減期を計算すると1.77年だけれども、そのとき参照集団、ですからばく露を受けていない集団の血中濃度を引いてやると、半減期が1.48年になる。

どちらの動態モデルを使うにしても、半減期に注意しなければいけないということがあります。その辺がちょっと悩ましいところであります。ここで出てきているほかの動態モデルは、全部これより長い半減期を使っています。

12番の論文ですが、半減期を出しているのですが、ばく露水準が明瞭ではないのです。PFOS生産が終わって、初めは急に血中PFOS濃度は減るのですが、その後、上がっているのです。結局それはどういうことかということ、ほかの媒体からのPFOSの汚染があると考えないと説明がつかないのです。ということで、この論文については要注意ということになると思います。

最後に1つ、13番は日本での研究ですが、とにかく腎臓のクリアランスが実験動物とヒトでは全く違うのだ。恐らくヒトでは、見かけのPFOSの再吸収がめちゃくちゃ多いのです。ですから、尿にはほとんど出ないけれども、ネズミの場合、結構尿に出てくるという大きな代謝の違いがあって、結局彼らは実験動物データからヒトにおける用量反応を推測することはできないとしています。

ここまではっきり言わなくても、実験動物のデータをヒトに外挿するとき、安全率と十分考慮しないといけないと私は感じました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、続いて吉成先生、お願いします。

○吉成専門委員 途中からの出席で申し訳ありませんでした。

松井先生に大まかに述べていただきましたので、私からは、黄色く記されている5つの論文についてだけ少しコメントさせていただきたいと思います。EPAとEFSAの考え方の違いだと思いますが、あとは評価の仕方、評価書の作成の方法だと思いますけれども、少しありましたように、PBPKと1-コンパートメント、2-コンパートメントのような単純なモデルのどちらを使うかというのは、どういう評価をするかというところに依存するかだと思います。

EPAで採用されている1、2、3の論文のうち、2、3については胎児への移行ということも考慮した少し珍しい形、母親も1つのコンパートメントとするようなPKモデル、それが2番と、たしか3番もそうだったような気がします、どこに焦点を置くかということで、どのモデルを使うかということで、恐らくEPAはそういうところに主眼を置いて、胎児のPKモデルを使われているのかなと思っています。ただ、いずれも妥当なモデルだとは思っています。

1番のモデルがどうして使われているか、なかなか理解しにくかったのですが、動物実験から得られるようなNOEL、NOAELを再評価しようとして、いろいろと比較しているのですが、動物実験の体内動態を使いつつ、ただ、*in vitro*試験はヒト関連試験ということで、この方法論でやっていいのかなというのは少し疑問でした。

一方で、PBPKモデルは確かによろしくて、EFSAの4番、5番の論文は優れたモデルではありますので、こういう方法論で細かい体内動態をきちんと把握するということはよろしいかだと思いますので、この中でどういう評価をしていくかというときに、どういう内容を使うかということを選択していけばよろしいのかなと思います。

そのほか、後ろのほうの論文に関しましては、濃度推定のモデルもありますけれども、あとは例えばたんぱく結合とか、その他体内動態についての重要な知見を得られているものもありますし、黄色いところは、PFHxSもありますけれども、PFOS、PFOAが主なので、PFHxSのデータを持っているという先ほど松井先生に参照いただいた貴重な論文などもありますので、必要に応じて利用していけばよろしいのかなと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

このモデルについて何か先生方から質問、コメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

私がかかっていないのだと思うのですが、こういうモデルで実際のばく露量の実測値と合わせてみたというときのばく露量というのは、飲料水からのばく露量を使ってモデルと一致したということでしょうか。非常にホットスポットのところでは、飲料水からのばく

露というのは大きいと思いますが、一般的な普通の人々では、食事からの摂取量のほうが多いと思うので、飲料水のレベルを予測するのに、モデルがよかったからといって、それで食事からの摂取量も含めた安全性に関する数値を決めていいのかなというのはちょっとよく分からない。全然とんちんかんなことを言っているかもしれないですけども、何かございますか。

どうぞ。

○吉成専門委員 今回の御質問なのですけれども、それぞれのモデルがどういうモデルに適用するか、どういうばく露シチュエーションに適用するかというのは、そのモデルをつくられた方の考え方で、どこがどれだったか今、正確には覚えていないのですが、飲料水レベルでのばく露を適合するということを検証しているものもありますし、日常生活のもの、あるいは母親からのばく露の胎児への移行などもやっていますので、それぞれのモデルでどこにフィットするかということを検討しています。あと、臨床試験でやられたような高濃度のものを適用した結果も出ていますので、それぞれ目的を持ってそのモデルを作成しているかなと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。私も少し見てみたいと思います。

モデルについて、特にほかによろしければ、予定の時間が近づいておりますので、これで各項目についての議論は終わりにしたいと思います。

ありがとうございました。

専門委員、専門参考人の先生方には、多くの文献を御確認いただき、本当にありがとうございました。

今後は、今回選定していただいた文献に基づいて評価の作業を進めていくこととしていきたいと思います。

そのほかに取り上げる文献として追加すべき文献等の情報がありましたら、会議後で構いませんので、事務局までお知らせいただきたいと思います。

それでは、議事（3）「その他」について、事務局から何かありますでしょうか。

○紀平評価第一課長 本日は御審議いただきまして、どうもありがとうございました。

本日は、選定いただいた文献の中から実験動物、疫学、体内動態それぞれにつきまして、それぞれの文献の主な部分、内容の御紹介とコメント、それから意見交換を行っていただきました。

今後は、各エンドポイントにつきまして、解釈や評価を進めていっていただきたいと思いますと考えております。今後の作業の御依頼につきましては、追って事務局より御連絡させていただこうと思っております。

また、収集・整理いただいた文献の中で、今日は時間の関係で、ばく露に係る文献

についてはまだ御用意しておりませんでした。今日のやり取りの中でも、文献の背景情報としてのばく露に関するやり取りがありましたけれども、今日の発言の一部が独り歩きするようなことは望ましくないと思っておりますので、ばく露に関する議論はまた改めて場を設けて御議論いただきたいと考えております。また今後、分野ごと検討いただきまして、次回以降の予定を検討していきたいと思っております。

以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

このことについて、先生方、進め方等を含めて御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

事務局からほかに何かございますでしょうか。

○猪熊課長補佐 次回のワーキンググループの日程につきましては、予定が決まり次第、御連絡いたします。

○姫野座長 それでは、以上で「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」を閉会いたします。

先生方の御協力で、大体予定の時間で終了することができました。ありがとうございます。