

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4回議事録

1. 日時 令和5年10月30日（月）10:00～11:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

姫野座長、石塚専門委員、澤田専門委員、渋谷専門委員、祖父江専門委員、
龍田専門委員、田中専門委員、中山専門委員、広瀬専門委員、松井専門委員

(専門参考人)

浅見専門参考人、池田専門参考人、川村専門参考人、黒田専門参考人、小池専門参考人、
西浜専門参考人、長谷川専門参考人、福島専門参考人、森田専門参考人、
吉成専門参考人

(食品安全委員会委員)

浅野委員、脇委員、松永委員、吉田委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、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 PFAS評価書（案）【背景、PFASの概要】

資料2 PFAS評価書（案）【遺伝毒性】

資料3 PFAS評価書（案）【発がん性】

参考資料1-1 食品安全委員会専門調査会等運営規定

参考資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について

参考資料1-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書に
ついて

参考資料1-4 PFASワーキンググループの設置について（令和5年2月7日食品安全

委員会決定)

参考資料 2 PFOS、PFOA等のリスク評価について

6. 議事内容

○紀平評価第一課長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第4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。

食品安全委員会の専門委員につきましては、10月1日付をもちまして任期満了に伴う改選が行われております。本日は改選後の最初の会合となりますので、座長が選出されるまでの間は、事務局のほうで議事を進行させていただきます。

本日の会議につきましては、開催通知等で御連絡いたしましたように、会場傍聴者を受け入れ、また、動画配信も行っております。

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。

まず初めに、食品安全委員会の山本委員長から挨拶をいただきますが、本日は所用のため欠席となっておりますので、委員長代理である浅野委員より代読いただきます。

○浅野委員 皆さん、おはようございます。食品安全委員会の浅野です。

平素より本ワーキンググループに御尽力いただきまして、大変ありがとうございます。

本日は山本委員長が御不在ですので、御挨拶文を代読させていただきます。

食品安全委員会委員長の山本茂貴です。このたびは、専門委員への御就任を御快諾いただき、ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として、御礼を申し上げたいと思います。

既に内閣総理大臣命の令和5年10月1日付食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループにつきましては、委員長が指名することになっており、先生方を「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」に所属する専門委員として指名させていただきました。

PFASにつきましては、本年1月に食品安全委員会自らが評価の必要性を検討の上、自ら評価の案件として選定いたしました。本件につきましては、PFASの特性に鑑み、調査審議をより効率的・集中的に行うため、既存の専門調査会ではなく、ワーキンググループを立ち上げて、関連する分野の専門委員や参考人に御参加をいただいております。食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。

専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれ御専門の分野の科学的知見や経験を踏まえ、積極的にPFASの審議に御参画いただけますよう、よろしくお願いいたします。

特に今回の評価は企業申請を端緒とするものではないことから、データは公表文献を集

め、取捨選択した上で行わざるを得ません。本年2月のPFASワーキンググループを第1回とし、以降5月、9月の開催に引き続き今回が第4回の開催となっておりますが、この短期間に多くの知見の確認を専門委員、参考人の皆様方にいただいております、改めて御礼を申し上げます。

有機フッ素化合物につきましては、国内外での動向が注目されているところ、厚生労働省及び環境省などのリスク管理機関の検討に資するよう、先生方に調査審議をいただき、科学的な助言を行っていきたくと考えております。

最後になりますが、PFASの評価に限らず食品安全委員会の活動には、国の内外を問わず高い関心が寄せられております。専門委員としての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、科学的に妥当性の高い食品健康影響評価が遂行できますように御尽力をいただきますよう重ねてお願い申し上げます、私からの挨拶とさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

以上、委員長の挨拶文の代読でした。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 それでは、次に、本日の議事と資料について確認いたします。

本日の議事は、議事次第に記載のとおりでございます。

それから、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、まず議事次第、専門委員名簿。

続きまして、資料1としまして「PFAS評価書（案）【背景、PFASの概要】」。

資料2としまして「PFAS評価書（案）【遺伝毒性】」。

資料3としまして「PFAS評価書（案）【発がん性】」でございます。

そのほか、参考資料1-1としまして「食品安全委員会専門調査会等運営規定」。

参考資料1-2としまして「食品安全委員会における調査審議方法等について」。

参考資料1-3としまして「『食品安全委員会における調査審議方法等について』に係る確認書について」。

参考資料1-4としまして「PFASワーキンググループの設置について（令和5年2月7日食品安全委員会決定）」。

参考資料2としまして「PFOS、PFOA等のリスク評価について」という資料をお配りしております。

資料の不足等ございましたら、お申し出ください。

よろしければ、次に、専門委員、専門参考人の先生方の御紹介をさせていただきます。

先ほど御紹介しましたように、お手元に専門委員名簿をお配りさせていただいております。この10月1日付で変更がありました専門委員、専門参考人を御紹介させていただきます。

専門委員の中で、龍田専門委員、広瀬専門委員におかれましては、新たに専門委員として選任されております。引き続きよろしくお願いいたします。

また、これまで専門委員として御参加いただいておりますが、菊田先生、川村先生、吉成先生には、専門参考人として引き続き御参加いただいております。

本日は、専門委員、専門参考人合わせまして現時点で19名の先生方に御出席いただいております。

また、この後、田中専門委員が遅れて御出席されるとの御連絡をいただいております。食品安全委員会からは、浅野委員、脇委員、松永委員、吉田委員に御出席いただいております。

次に、ワーキンググループの運営等についてでございます。

本日、参考資料としてお配りしておりますので、そちらを御説明させていただきます。

参考資料1-1を御覧ください。「食品安全委員会専門調査会等運営規程」となっております。先ほど委員長の挨拶の中にもありましたけれども、簡単にかいつまんで御紹介させていただきます。

まず、専門調査会の運営に関する規定なのですが、おめくりいただきまして、第6条にワーキンググループについての記載がございます。委員長は、特定の分野について集中的に審議を行う必要があると認めるときは、ワーキンググループを置くことができるという規定になっております。このPFASワーキンググループは、こちらの規定によって設置されているものでございます。

また、運営については、専門調査会の運営を基本的に準用することとなっております。

お戻りいただきまして、第2条の2に、専門調査会は、専門委員により構成し、その属すべき専門委員は、委員長が指名するとなっております。ですので、食品安全委員会専門委員として選任された先生方の中から、このPFASワーキンググループに御参加いただく専門委員の先生方を委員長が指名した形となっております。

また、その下、第4条のところですが、おめくりいただきまして3番に専門参考人についての記載がございます。座長は、必要により、当該専門調査会、こちらですとワーキンググループですが、ワーキンググループに属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会、こちらですとワーキンググループに出席を求められることとなっております。そのため、先ほど御紹介した専門委員の名簿には、併せて専門参考人の委員の先生方もお名前を載せさせていただきます。引き続きよろしくお願いたします。

続きまして、参考資料1-2にお進みください。こちらは「食品安全委員会における調査審議方法等について」というものでございます。

1番に「基本的な考え方」をお示ししております。

2番としまして「委員会等における調査審議等への参加について」ということで、留意事項が記載されております。

(1)番として記載されておりますのは、こちらの調査審議等に参加させない場合が規定されているものでございます。①から④までありますけれども、①としまして企業申請

品目の申請企業等につきまして取得した金品等についての規定、②としまして特定企業の株式の保有割合の規定、③としまして特定企業の役員等に就任している場合等の規定、④としまして特定企業からの依頼により審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合についての規定がございます。

これらについては、専門委員に就任いただいたときに、確認書を御提出いただくという形で確認させていただいております。

参考資料1-3にお進みいただきますと、今回選任された先生方から提出いただいた確認書をこちらの資料にまとめてつけさせていただいております。

参考資料1-4は、このPFASワーキンググループの設置についてということで、本年2月に食品安全委員会で決定した設置に関する規定となります。

以上、参考資料についての御説明でございます。

続きまして、本日の議題に関する審議につきまして、評価対象であるPFASにつきましては、企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は先ほどの規定からいくとございません。また、平成15年10月2日委員会決定の中に規定しております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。専門委員の先生方におかれましては、確認書の記載に変更はございませんでしょうか。変更がある方は、もしいらっしゃいましたらお申し出ください。

よろしければ、次に、座長の選出、座長代理の指名のほうに進めさせていただきます。

座長の選出につきましては、参考資料1-1の運営規程によりまして、座長は専門委員の互選により選任することとされております。座長の推薦につきまして、ございましたらお願いいたします。

広瀬先生、お願いいたします。

○広瀬専門委員 ありがとうございます。

私の意見として、姫野先生はこれまでも座長を務めておられましたし、いろいろな評価分野も見渡してこられたので、今後のワーキンググループの審議を効率的に進めるためにも、姫野先生に引き続き座長をお願いしたいというのを提案したいと思います。

○紀平評価第一課長 ありがとうございます。

ただいま広瀬専門委員から、姫野専門委員を座長にとの御推薦をいただきました。いかがでしょうか。ほかに御意見ございますでしょうか。

御賛同される方につきましては、同意カードをお示しいただくか、うなずいていただくなどの御意思の表明をお願いできればと思います。

(委員首肯)

○紀平評価第一課長 どうもありがとうございます。

それでは、御賛同いただいたということと認めますので、座長に姫野専門委員が選出されました。

姫野座長より一言御挨拶をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○姫野座長 姫野です。おはようございます。よろしくお願いいたします。

ただいま座長に御推薦いただきましたので、引き受けて、この仕事を進めたいと思います。

この食品安全委員会のワーキンググループにおいても、リスクの評価について科学的で客観的な評価を行うというのが基本だと思いますので、そのように仕事を進めていきたいと思います。

また、PFASについては健康影響が非常に多岐の範囲にわたっております。今回、それぞれの分野での非常に専門性の高い先生方にお集まりいただいておりますので、座長は非力ではございますが、ぜひ専門の先生方の御協力を得て、このワーキンググループの作業を進めさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 ありがとうございます。どうぞよろしくお願いいたします。

続きまして、座長代理の指名についてでございます。

参考資料1-1の運営規程によりまして、座長代理は、専門委員のうちから座長があらかじめ指名することとされております。座長代理の指名を姫野座長にお願いいたしますけれども、併せましてこれ以降の議事の進行もお願いできればと思います。

○姫野座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。皆様、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

ただいま事務局から説明があった座長代理の指名についてですが、これまでに引き続き中山専門委員を指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(委員首肯)

○姫野座長 同意いただいたと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、中山専門委員より一言御挨拶をお願いいたします。

○中山専門委員 ありがとうございます。国立環境研究所の中山です。

PFASについては、非常に重要な案件と心得ております。座長の先生と一緒に検討を進めていきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。引き続きよろしくお願ひいたします。
議事に入る前に、事務局から事務連絡がありますので、お願ひいたします。

○猪熊課長補佐 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ひいたします。

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、併せてお願ひいたします。

事務局からは以上です。

○姫野座長 それでは、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、資料1を御用意ください。資料1について、事務局より説明をお願ひいたします。

○猪熊課長補佐 資料1をお手元に御準備ください。

資料1につきましては、前回9月28日に先生方に御意見をいただきました部分を修正したものを見え消しにしましてお配りしております。表1が主に変更されておりますけれども、そのほか語句的な修正等を行っております。

事務局からの説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

特に質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、どうもありがとうございました。

続きまして、資料2について事務局より説明をお願ひいたします。

○松崎評価専門職 それでは、資料2について御説明いたします。

資料2は「PFAS評価書（案）【遺伝毒性】」になります。

こちらの資料については、前回のワーキンググループでお示しした資料と同様、海外評価機関の評価書の内容を参考に検討いただきました。

1ページ目4行目から「文献情報」、4ページ目7行目から「海外・国際機関の評価概要」、5ページ目24行目から「遺伝毒性のまとめ」というような構成にしております。

内容につきましては、御担当の先生より御説明いただきたいと思ひます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性を御担当いただきました森田専門参考人、御説明をお願ひいたします。

○森田専門参考人 森田です。

遺伝毒性につきましては、1 ページ目の5 行目に記載されていますように、選定された8 報についての知見をまとめています。最初に記載された8 報の文献情報を以下にまとめたというような記載は、最終的にはほかの分野の書きぶりに合わせて、必要に応じて削除するなり、このままにするなりしていただければと思っています。

最初の案と大きく変わったところはさほどないのですけれども、23行目のところ、「PFOAを」という記載をしていますけれども。当初、この試験はPFOAとPFBAの試験の結果を記載してあったのですが、PFBAについては特段今回の主な対象としておらず、また知見も陰性でしたので、PFBAは外して、PFOAに限った形で記載いたしました。

その次、2 ページ目に表があって、試験番号を上から順番に記載いたしました。当初は、オリジナルの文献に記載されていた番号どおりとなっていたものを、上から順番に番号を振ることといたしました。

基本的には遺伝毒性に関しましては陰性知見がほとんどなのですが、5 ページ目24行目、「遺伝毒性のまとめ」としていただいているところで、31行目から、上記「文献情報」に記載したラット骨髄及び末梢血における小核及びコメット試験で陽性知見が得られているわけなのですが、それらは試験デザイン並びにデータの解析等に非常に制約がある、要するに信頼性に欠けるというところがあったので、当ワーキンググループでは証拠の重みは低いと考えると記載しました。

当初は限定的な証拠と考えた、よくリミテッドエビデンスとかという言い方をされるので、それに準じて限定的な証拠と記載していたのですが、前回の議論において限定的な証拠というのは表現としてよくないと伺ったかと思しますので、その部分は証拠の重みは低いと記載を変更しています。

33行目に書きましたように、細菌復帰突然変異試験の陰性知見についても、最高用量が適切ではない、すなわち、より高い用量で試験できると考えられましたので、この陰性知見も証拠の重みは低いと捉えています。

最終的には、6 ページの8 行目、9 行目にありますように、PFASはin vitroにおいて酸化ストレスによる二次的なDNA損傷を示すものの、遺伝毒性を有しないと判断したと前回の案では記載していましたが、それだけでも直接的な遺伝毒性を有しないと認識できるのですが、一般の方々にもよく分かるような記載ぶりがよいだろうと考えて、直接的な遺伝毒性を有しないと判断したというように、「直接的な」という言葉を追記いたしました。

遺伝毒性に関しましては以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

森田先生からの御報告について、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。

特によろしいでしょうか。

私のほうから確認と質問をさせていただきます。

6 ページの最後のまとめのところ、9 行目にありますように、PFASは直接的な遺伝毒性を有しないということについてですが、その前のところに、酸化ストレスによる二次的なDNA損傷性、これが間接的なということかと思えます。この2行について2点質問があります。1点は、今回評価の対象となっているのがPFOS、PFOA及びPFHxSなので、以上より、PFASは、と言い切ってしまうていいのかという心配があります。それが1点目。

それから、間接的な影響として酸化ストレスというのが問題になっていますが、文献情報を見ますと、1 ページ目の参照1の論文の20行目のところに、毒性試験の陽性知見は脂肪酸のβ酸化を通じた過酸化水素生成によるものと考えられたとあります。

それから、もう一つの酸化ストレスの論文も、今度は3 ページ目の参照4、10~12行目に、PFOAによるコメントの誘発は、PPAR α を介した酸化ストレスの関与が考えられたとなっています。1 番目の文献では、具体的に書いていませんが、脂肪酸のβ酸化を起こすというのは、これも恐らくPPAR α 依存的なのではないかと。2つ目の参照4の知見も、PPAR α を介した酸化ストレスの関与と言われていると書かれています。そうすると間接的な遺伝毒性と言うときには、PFOS、PFOAがPPAR α を活性化することで、脂肪酸のβ酸化のプロセスで過酸化水素が生じている。ということは、PPAR α があまり関与しないような条件下ではそういうことは起こらないのかなというのがちょっと気になりました。

3 ページ目の9 行目に、PPAR α のアンタゴニストで活性酸素の産生が抑制されたという証拠も示されていますので、直接的な遺伝子損傷性はないが、間接的に酸化ストレスの産生を介して遺伝毒性を示すケースもあるというときには、それはどちらかというPPAR α 依存的な現象なのかなと思えます。とすると、例えばマウス、ラットではPPAR α の活性化というのはPFASで非常に効率よく起こるわけですが、ヒトではあまり起こらないという知見も結構あるので、どういうふうに解釈したらいいのか、結論自体は全然問題ないと思うのですが、その辺のところちょっと気になりました。

それと最初に言いましたが、PFASとまとめた結論の書き方で大丈夫かなというのがちょっと気になりました。

森田先生、長くなってしまいましたけれども、すみません。

○森田専門参考人 まず、PFASと言い切っているかどうかということで、今回、PFASというのは、基本的にはPFOS、PFOA及びPFHxSということと理解していますので、その部分に関してはPFASというふうにまとめてもいいかと私は考えています。

次に、PPAR α 絡みのβ酸化に伴う酸化ストレスで二次的なDNA損傷性ということなのですけれども、実は信頼性があると考えられる試験で陽性となっているのはin vitroの試験なのです。この陽性についても細胞毒性状況が明記されていない知見もありますので、今回は事実のみを書く形で記載しています。

もう少しメカニズム的なことに踏み込んだ記載ぶりが必要であれば、先ほど姫野先生におまとめいただいたようなPPAR α の活性化に伴う脂肪酸 β 酸化云々というような記述がここに加わる形になるかとは思いますが。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

メカニズムについては、ほかのエンドポイントについてもそんなに詳しく今回のワーキンググループでは検討がされていない部分もあります。ただ、ちょっと気になったので伺ってみました。

ただ、参照1のほうはin vitroでマウス由来の細胞ですが、参照4のほうは使った細胞はヒト由来の細胞かと思うので、ヒト由来の細胞でPPAR α のアンタゴニストで抑制が起こったということは、やはりヒトでもPPAR α の関与があるのかなと思いました。余計な質問だったかもしれませんが、結論についてはこれで問題ないかと思えます。

それから、今回の評価書ではPFASという表現でいいのではないかという御見解ということを知りました。

先生方、ほかに質問、コメント等ございますでしょうか。

○紀平評価第一課長 事務局でございます。補足させていただきます。

先ほど森田先生からの御説明の中で、前回からの修正と御説明いただいた箇所が何か所かありましたけれども、こちらの評価書（案）の作成につきましては、各担当の先生方のほうで御検討いただいて、草稿いただいております。その後、一部の先生方の中で御議論いただいた上で本日の資料を御用意しておきまして、公開のワーキンググループでお示しするのは初めてのものとなりますので、御承知おきいただければと思います。

また、次の発がん性についても同じような位置づけでございます。よろしく願いいたします。

○姫野座長 森田先生は修正点を中心に御説明いただきましたけれども、この資料の結論は非常にシンプルですので、お分かりいただけたのではないかと思います。

遺伝毒性について、ほかにどなたか質問、コメント等ございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性については、ただいまの議論を多少踏まえた形で評価書（案）の修正があれば行っていただき、次回以降に御確認いただければと思います。

次に行く前に、事務局から御紹介のありました資料1について中山先生から少し質問があるということですので、先にそちらを終わらせてしまいたいと思います。

中山先生、お願いします。

○中山専門委員 すみませんでした。先ほど言いそびれてしまいました。

PFASの概要で、「PFAS分子種の定義と範囲について」というところが2ページ目にあります。ここでEPAとEFSAとOECDの定義が引かれています。

3ページ目10行目のところに、「PFASには多くの種類があり、それぞれが」というところがあります。これらのPFASは非ポリマーとポリマーの2つの主要なカテゴリーに分けられるとあって、これだとEFSAの定義に引っかかるのです。EFSAの場合は、末端基に親水性のある物質があるとなっています。食品安全委員会ではどの定義を用いるのかというのが明記されていなくて、この場合、食品安全委員会としてはどういう立場を取るのかというのは示しておいたほうがいいのではないかなと思いました。その点を示すことで、3ページ目10行目との齟齬は、どの立場を取るかによって変わってくると思います。その点が1点。

それから、3ページ目の24行目に、化学構造により撥水性、撥油性等を有するというところになっているのですが、私、長谷川先生にお伺いしたいのですが、化学構造によりと言っていいかどうかというところなのですが、化学構造なのか、ここを何と言っていいのかというのは私も適切な判断ができないのですが、化学構造により撥水性、撥油性が現れているのか、あるいはそうでないのかというところは、長谷川先生に御確認いただいたほうがいいかなと思いました。3ページ目の24行目から25行目に当たるところです。

私からは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

1番目はPFASをこのワーキンググループとしてどのように定義するかという御質問というか投げかけだったかと思います。フォローし切れないところがあったのですが、EFSAの定義と齟齬があるという点を、もう少し具体的に説明していただけるとありがたいです。

○中山専門委員 EFSAは、ここに書いてあるとおりでいきますと、疎水性のアルキル鎖Rというのがあって、そこに親水性の末端基Xから成る物質であると定義しております。3ページ目の12行目には、PFASには非ポリマーとポリマーの2つの主要なカテゴリーがあるとなっていて、ポリマーのほうには末端基X、アルキル鎖と末端基Xになる物質というのはポリマーが含まれないと恐らく思われますので、このところに齟齬が出てくるのではないかなと思っています。

OECDの定義ではポリマーも含まれる定義になりますので、どういう定義を採用するかによって、ポリマーが含まれるかどうかというのが分かれてくるのではないかなと考えています。私も化学の専門家ではないもので、この辺りも含めて長谷川先生に御意見いただくとありがたいのです。

○姫野座長 ポリマーを含めないEFSAの定義があり、ポリマーを含めるOECDの定義があるということは、国際的な評価機関の間でも実は一致した見解で動いているわけではないということですね。

長谷川先生が御指名されていますが、ほかの先生で何かこの点について詳しい先生がいらしたら、コメント等いただければと思います。

広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門委員 化学に詳しいわけではないのですが、先ほどの森田先生の「PFASとして評価した」というのと微妙に引っかかかっていて、食品安全委員会が評価対象とするPFASというのとPFAS一般的な定義というのはちょっと違うのかなと思っていて、その辺が少し曖昧になっているかもしれないので、この評価書でPFASといったときの定義というのをどこかですか、その辺ははっきりしたほうがいいのかと思いました。

○姫野座長 ありがとうございます。

そういう意味では、EFSAはこう定義しており、OECDはこう定義しており、EPAはこう定義しているというのを列挙して、その違いがあるということも明示した上で、このワーキンググループで評価の対象とするのはこういったものであると。だから、食品安全委員会はPFASをこう定義すると言う必要はなくて、今回の評価対象はこれであるということを明記すればいいのではないかとというのが広瀬先生の御意見かと思います。

長谷川先生、ケミストリーの専門家として、先に何かコメントがございましたら。

○長谷川専門参考人 まず、ポリマーを入れるかどうかというのはよく分かりません。ここを今の時点で識別すべきかどうかというのは、私自身はあまり意見がないです。識別すべきかどうかはまだよく分かっていないのではないかと思います。

それから、化学構造により撥水性、撥油性と書いてある部分について、今、中山先生がおっしゃった化学構造によりでいいかどうかという話ですが、これに関しては、概ねこれでいいのですが、化学の構造だけではなくて、もともとはフッ素の持っている原子半径とかCFの結合エネルギー、Fの持っている分子分極率と、それからCFの双極子モーメント、この4つは絶対に必要です。それプラスもう一つがコンフォメーションです。これを全部考慮すると初めて撥水性、撥油性の辺り、あるいは物理化学的な性質が議論できるのですが、そうなると、化学構造という一言ではちょっと足りなくなってしまうので、私がもし書くならばというあくまで私の意見ですが、幾つかの化学的因子によりぐらいにしておく方が収まりがいいかなと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

化学的因子とか化学的性状ぐらいのほうが、構造に限定しないほうがいいのではないかと
いう御意見かと思えます。

紀平課長、お願いします。

○紀平評価第一課長 先ほど中山先生から御質問いただいた点、広瀬先生からも御説明い
ただいたところですが、それにつきましては、同じ資料1の8ページにお進みいただきます
と、「評価対象の範囲と評価の基本的考え方」という形でまとめさせていただいておりま
す。この中で22行目以降ですけれども、PFASについては、その分子種の定義や範囲につい
て様々な見解があるところ、としておりまして、この評価書の中でPFASについて定義をす
る必要はないのではないかと、先ほど姫野座長からも御指摘がありましたけれども、そうい
ったスタンスでいかがでしょうかということ考えております。

また、PFASについてここで定義をしたとしても、例えばリスク管理として他の省庁のほ
うで実際に対応しようとしたときに、おそらくPFASの範囲というものがまた別途定められ
る可能性があると思えますので、ここで無理にPFASというものを定義づける必要はないの
ではないかと考えております。

一方で、同じく23行目以降ですけれども、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た
としていて、この後、前回以降御議論いただいております安全性については、PFOS、PFOA、
PFHxSの3物質を中心に文献そのものも集めておりますので、これについての評価を進め
ていただくということかどうかと考えております。

ですので、先ほど遺伝毒性のところ森田先生から御指摘がありましたけれども、PFAS
については漠々と書くよりは、きちんとPFOS、PFOAについてはとか、エビデンスに基づい
て記載をいただくということできかがかかと考えております。

以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございますと。

中山先生、今の紀平課長からのコメントについていかがでしょうか。

○中山専門委員 ありがとうございます。理解しました。PFASをどう定義するかというの
は、国際的にも今後の動向としても非常に大きな問題になると考えますので、ここでどの
定義を採用するかと明言しないというのは、それはそれで構わないと思えます。

そうすると、3ページ目の10～19行目をもしかしたら2ページ目の4行目の後にくっつ
けておくのがいいのかもしれないなと思いました。10～19行目というのは一体どこの定義
によってこういうことを言っているのかというのがあまりはっきりしないものですから、
その辺りがはっきりすればいいかなと。ただそれだけの話なのですけれども、一応PFASの
定義というのは、これからクラスで規制をされるかどうかとかということに関しても非

常に大きな問題になっていて、そもそも定義自体がいろいろあるということを書いておくというのは、それはそれでいいかなと思います。

以上です。

○姫野座長 2番目の化学構造云々に関する長谷川先生のコメントについては、中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員 それはそれで、長谷川先生の御提案のとおりでよいかなと思います。あるいは、何も言わずに撥水性、撥油性と始めても別に構わないかなとは思いますが。

○姫野座長 分かりました。ありがとうございます。

中山先生もご指摘の通り、3ページ目の10行目以降、PFASは非ポリマーとポリマーの2種の主要なカテゴリーに分けられると言い切ってしまうのは、確かに誰がそう決めたのですかと感じることもあります。いろいろな評価機関によってポリマーを含めるか含めないかについて意見が一致しているわけではないというようなことが伝わるような文章にしていけばいいのではないかなと思いました。この点については、事務局のほうでただいまの議論を踏まえて修正していただいて、後日また確認をさせていただければと思います。

資料1について、ついでは済むのでほかに気づいた点などが委員の先生からありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

それでは、1番目のPFASの概要については以上で終わりたいと思います。

それから、2番目の遺伝毒性につきまして、今、紀平課長から、結論のところPFASと言うよりは少し具体的に書いていただいたほうが良いということですが、森田先生、この点についてはいかがでしょうか。

○森田専門参考人 議論ありがとうございます。

6ページ目の最後の3行目以降、ここにPFOS及びPFOA以外の一部のPFASと記載していますが、ここはPFHxSのことですので、そのように記載しますし、その次の4行目、「以上より、PFASは」という、このPFASも個別の3種の物質名を挙げるような形で修正したいと思います。

ありがとうございました。

○姫野座長 ありがとうございます。

遺伝毒性に関して、ほかに何か追加で質問、コメント等ございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、もうないようですので、遺伝毒性についてもこれで終わりにしたいと思います。

す。

それでは、次に発がん性についての議論に移りたいと思います。

まず、資料3について、事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 資料3について御説明いたします。

資料3の発がん性の資料につきましては、海外の評価書で取り上げられていた文献を中心に調査事業により収集した文献、また、御担当の先生方が文献検索等により収集した文献から重要と判断した文献を選択し、動物試験、疫学それぞれについて、がん腫ごとにまとめていただいた資料となっております。

資料の詳細につきましては、まとめを中心にそれぞれの御担当いただいた先生方に御説明いただきたいと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、動物実験について御担当いただきました渋谷専門委員、御説明をお願いいたします。

○渋谷専門委員 渋谷でございます。

動物試験につきましては、1ページ目に肝臓がん、2ページ目に膵臓がん、3ページ目に精巣がんについての記載がございまして、これらの資料は全てSDラットを用いた発がん性試験で見いだされた発がん性であります。

少し詳しく申し上げますと、PFOSにおきましては肝細胞腫瘍、つまり肝細胞腺腫、腺がんの誘発が見いだされておりますけれども、膵臓腫瘍と精巣腫瘍については、陽性を示す所見はございません。

PFOAにつきましては、主に2つ発がん性試験がございまして、誘発される腫瘍といたしましては、精巣の間細胞腺腫、つまりライディッヒ細胞腺腫と膵臓の腺房細胞腺腫、及びPFOSと同様に肝細胞腺腫、腺がんの誘発が報告されています。また、PFOAについては、ほかの報告におきましても、これらの3種の腫瘍の誘発性についての報告がございまして。

発がん性のメカニズムに関しては、PFOSとPFOAですけれども、文献ではPPAR α とCARなどの核内受容体の活性化が議論されておりますが、それを証明されたというような報告はまだございません。

PFOAによる発がんにおいても、PPAR α の活性がメカニズムとして絡んでいるのではないかというディスカッションがあるのですが、その証明に関する報告はございません。

また、PFOAによるライディッヒ細胞腫瘍におきましても、これはアロマターゼの誘導によって起こる非遺伝毒性機序が示唆されているという記載がございました。

PFHxSにつきましては、これらの腫瘍に関して誘発されたという報告は今のところござ

いません。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

続きまして、疫学のほうもまず御説明をお願いしたいと思います。疫学を御担当いただきました澤田専門委員、祖父江専門委員、御説明をお願いいたします。

まず、澤田先生からお願いいたします。

○澤田専門委員 祖父江先生とも御相談の上で作成しましたので、まずは私のほうから説明させていただきたいと思います。

事務局から御紹介がありました論文の選定は、海外評価機関での評価を中心に、あと、ばく露評価が正確であるということなどから、PFASとがんと関連については、推計を含む血中PFAS濃度の情報があり、ばく露と疾病の時間関係が明確な前向き研究を中心に論文を挙げています。評価した臓器としては、4ページ目、腎がん、7ページ目、精巣がん、8ページ目、肝がん、9ページ目、膀胱がん、乳がんと臓器ごとにまとめて記載をしております。

まず、4ページ目、腎がんから説明していきたいと思います。1番目の文献としては、米国の10都市の一般住民を対象に行ったPLCOコホートの中のコホート内症例対照研究で、血中との関連を示しています。こちらはリスクが増加しているとなっています。

5ページ目3行目からの米国オハイオ州でのコホート研究は、がん登録を利用したがん罹患と、がん登録内のその他のがんを対象として評価しています。こちらについても腎がんの推定血清PFOA濃度が高いほうが腎がんのリスクが高いと報告されています。

20行目からの論文は、米国ウエストバージニア州にあるデュポン社の化学工場での労働者について、職業ばく露マトリックスを用いて推定された血清PFOAレベルと死亡率の関係を検討しています。こちらについては、最低分位に比べて最高分位でのSMRは高かったのですが、第2、第3分位としてのSMRは1よりも低く、記載漏れがありましたが、28行目、第2分位のSMRは0.46に加えて、第3分位の死亡者ゼロということでSMRゼロということも追加し、こちらでは関連が明確ではないという結果でした。

31行目からの米国ミネソタ州のAmmonium perfluorooctanoate (APFO) 製造施設についてのコホート研究では、こちらにも職業性ばく露マトリックスから推定された濃度に対して、濃度と腎がんの発生に関連は見られなかったというものです。

こちらの4報のうち3報を含むメタアナリシスについて6行目から書かれています。記載した前向きコホート3報を含む血清濃度と腎がんとの関連については、10ng/mL増加当たりのリスクとして増加が報告されております。

腎がんについての論文の記載は以上で、それ以降、海外・国際機関の評価の概要が書かれております。

続いて、精巣がんに行きたいと思います。7 ページ目 3 行目からです。

5 行目は、腎がんでも説明しました汚染地域におけるコホート研究で、オッズ比は有意ではないですが高い傾向であるということが報告されています。

10 行目からは米国の汚染工業地域におけるコホート研究、C8 Health Project における研究ですが、こちらは log 変換当たりの推測累積血清 PFOA 濃度とのリスクについて、Hazard Ratio 1.34 と有意に高いという研究結果でした。

それら 2 つをメタアナリシスをしたものが 21 行目に書いてあり、PFOA の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in cancer risk は 3 % であったとされています。

それ以降、海外評価機関の評価を記載しています。

続いて、肝がんですが、8 ページ目の 15 行目はデンマークの前向きコホートで、肝がん患者及びサブコホート対照群のケースコホート研究が行われています。こちらについては、肝がんの関連は見られなかったと報告されています。

25 行目からは、米国の Multiethnic Cohort についてのコホート内症例対照研究で、推定ではなく血漿中の PFAS 濃度を測って、肝細胞がんとの関連を検討しています。こちらについても、肝細胞がんのリスク上昇は見られなかったと報告されています。

続いて、膀胱がんですが、9 ページ目の 6 行目からです。ケースコホート研究において、膀胱がんについて関連は見られなかったと報告されています。

続いて、乳がんに行きますが、同じく 9 ページ目の 23 行目から、デンマークにおける前向きコホート研究で、10 万人の妊婦を対象として、妊娠中の血清中の PFOA 濃度を測り、その後、本人の閉経前乳がんとの関連について、コホート内症例対照研究を行った結果です。次のページの 3 ~ 4 行目に書かれていますとおり、乳がんのリスクと負の関連が報告されています。こちらは線形の関連としても見られており、連続量のオッズ比が 0.66 と報告されています。

7 行目からは、フランス人女性を対象とした前向きコホート研究、E3N のコホート内症例対照研究において、閉経後乳がん患者との関係について行ったところ、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性乳がんリスクと線形の正の関連が報告されたということが 16 行目、17 行目辺りに書かれています。

それ以外、PFOA 濃度と乳がん全体、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性乳がんとの関連は見られませんでした。第 2 分位でリスクが高まっているというような、非線形ではない関連が見られています。

同じく 10 ページ目の 26 行目からは、中国の前向き研究を示しています。こちらについては、次のページの 5 行目辺りから書かれています血漿 PFOA 濃度と乳がんとの正の関連が報告されています。1 単位当たりの増加、Hazard Ratio が 1.35 です。一方、PFOS、PFHxS では、乳がんには関連は見られませんでした。

それらをまとめたメタ解析において、10 行目から書かれています。こちらのメタ解析では、統計学的有意な正の関連を報告した症例対照研究 2 報、統計学的有意な負の関連を

報告した症例対照研究 1 報、関連が見られていない 5 報の 8 報が対象とされました。そのうち、上述したFengらの報告は含んでいませんが、それ以外のコホート研究は含まれています。

その結果、PFOA及びPFHxSについては乳がんリスクと正の関連があることが報告されましたが、PFOSについては乳がんのリスクとの関連が見られなかったとされています。

28行目からは発がん性のまとめとして、このグループで評価したものについて29～31行目まで記載し、32行目からはPFOSと腎がんとの関連についてまとめてみました。PFOSと腎がんとの関連については1編しかありません。関連を判断するための根拠が不十分と考えられました。血中PFOAと腎がんとの関連については4編の報告があり、メタアナリシスでも正の関連が示されています。ただ、血中濃度が推計されている研究では、ばく露評価の正確性やその他のがんを対照群にしているという研究はバイアスが生じているという点に懸念が残ります。また、用量反応関連が明確ではない報告、線形性が見られていない報告やAmmonium perfluorooctanoateの職業性ばく露と腎がんリスクとの関連を検討したコホート研究では関連を認めない報告もあって、結果に一貫性が見られないことから、関連を判断することは難しいと考えられました。

精巣がん、肝がん、膀胱がんについては、いずれも疫学研究の数が少ないため、関連を判断するための根拠が不十分と考えられると記載をしました。

PFOSと乳がんとの関連については、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性の乳がんでは正の関連が見られる前向きコホート研究はありますが、関連が見られないとする報告もあり、結果に一貫性が見られないということから、関連を判断することは難しいと考えられると記載しました。

PFOA、PFHxSについては、メタアナリシスで正の関連が報告されているものの、前向き研究では関連が見られないということもあり、結果に一貫性が見られないことから、関連をすることは難しいと考えましたと記載しました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

祖父江先生、何か追加コメント等ございますでしょうか。

○祖父江専門委員 澤田先生からの報告のとおりなのですが、追加しますと、新しめの研究としては、保存血清を用いて血中のPFASを測るというもののコホート内の症例対照研究が腎がん、肝がん、膀胱がん、乳がんについてやられていて、肝がんと膀胱がんについてはネガティブなのですが、乳がんについてはプラスであったりマイナスであったり、腎がんについては1本だけでプラスになっている。きちんと血中の濃度が実測されているというのがばく露の評価としてはバイアスが少ないだろうということで、質が高いと思われるのですが、一方で、保存血清は一般住民から得られている場合が多

いので、いわゆるハイリスクといえますか高ばく露群があまり含まれていない、要はドーズレンジがあまり広くない部分での評価になっているということです。それでも腎がんはドーズレスポンスが出ているので、注目されるわけですがけれども、ドーズレスポンスだけが因果関係の判断というわけではなくて、ドーズレンジが狭い研究対象者というのは、交絡の影響だけでもドーズレスポンスが出たりしますので、ドーズレンジが狭いというのは、研究としてはウイークな点もあるということになるかと思えます。

腎がんの場合、古い研究ではあるのですがけれども、化学工場の労働者のコホート等がある中で、職歴とかバイアスのかかる部分もありますけれども、そのところでネガティブだというのは重要視したほうが、要はドーズレンジが確保されているところでの結果がネガティブであるということも勘案すると、腎がんだけポジティブだというわけにはいかないのかなということをおもいました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

動物実験の結果と疫学の結果についてそれぞれ御報告いただきました。

12ページにありますように、発がんのまとめというところがまだつくられておりません。枠内に事務局より当日の御議論をお願いいたしますとなっております。議論としては、まず動物実験の結果について個別の議論をし、疫学について個別の議論をし、最後にその両方を合わせてどのように考えるかという議論ができたらいいなと思っております。

最初に動物実験、渋谷先生から御報告いただきましたのが1～4ページ目までだと思いますが、この点について、動物だと肝臓、膵臓、精巣です。ヒトはほとんどそれと重ならなくて、腎臓、乳がん、肝がんはネガティブだったのですが、肝がん、膀胱がんというように、そもそも対象となる臓器が、発がんが観察された臓器が随分違うという問題あるのですが、まずは動物実験について、委員の先生方、今回のまとめについて質問、コメント等ございますでしょうか。

中山先生、お願いします。

○中山専門委員 ありがとうございます。

お伺いしたいのですがけれども、4ページの8行目から「PFOS及びPFOAによる肝発がん性に関しては」のところなのですがけれども、10行目まで行って、「それらの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要である」とあるのですがけれども、教えていただきたいのですが、動物、ラット、マウス等ではPPAR α を介した発がん性というのが、EPAでもEFSAでも恐らくそういうふうに記載をされていると思うのですがけれども、ただ、PPAR α を介したヒトでのメカニズムというのは多分違うのではないかと思います、この辺り、いかがでしょうか。ラット、マウス等では恐らくPPAR α を介しているのではないかということが言われていて、ただし、ヒトの場合はPPAR α の発現よりもPPAR γ のほうがすし、当てはまらない

のではないかということだと思っておりますけれども、細かい点ですみません。

○姫野座長 渋谷先生、よろしくお願いします。

○渋谷専門委員 発がん性が認められたのはラットだけなのですけれども、PPAR α の関与を発がん性に対して直接的に証明できるのが、PPAR α ノックアウトとか、CARのノックアウトのラットを使って実験をやった場合には、直接的な関与というのはある程度言えるのかと思うのですが、そういう証明が今のところなされていないので、詳細は不明であるという記載になっております。

また、ヒトに対するPPAR α シグナルの外挿性ですが、最近のPPAR α シグナルのレビューにおきまして、現在まで30年くらいかけてPPAR α 発がん、CAR発がんについて、ヒトに対する外挿性があるかどうかという議論があるのですが、そのレビューでは、今まで蓄積された知見からすると、ヒトに対する外挿性はかなり低いであろうという見解が出されております。

お答えになっておりますでしょうか。

○姫野座長 中山先生、よろしいでしょうか。

○中山専門委員 ありがとうございます。理解いたしました。

○姫野座長 ほかに先生方から質問、コメント等ございますでしょうか。

私のほうから、今も渋谷先生の回答にありましたけれども、ラットだけということで、マウスではPFOAもPFOSも今回ピックアップした論文の中になかったということなのか、やったけれどもがんができなかったというネガティブな結果の報告があるということなのか、あるいは単に誰も検討していないということなのか、この辺どうなのでしょう。

○渋谷専門委員 マウスの発がん性に関して検索の有無に関しては記憶が定かではありませんが、マウスはPPAR α に対する感受性はラットに比べてかなり低いとされておりまして、最近のレビューでは、マウスでは発がん性は示さないというレビューが出ておりますので、そういう点からすると、発がん性試験をやっても発がん性が見られていないということだと思います。マウスでの発がん性の検索の有無に関しては確認が必要かと思っております。

○姫野座長 ありがとうございます。

そうすると、先ほどPPAR α のノックアウトマウスを使わないと、なかなかPPAR α が関与していることを証明することは難しいというお話でしたが、ノックアウトマウスを使ってもマウスである限りは。

○渋谷専門委員 いえ、ノックアウトラットです。

○姫野座長 ノックアウトラットを使わなければいけないということですね。そういう研究はまだないのですね。現象論としては、例えばPPAR α のアゴニストを投与するだけでも、肝臓、それから精巣、膵臓にがんができたという報告はあると思うのですが、あくまでそれは現象論で、PPAR α が具体的にどのようにそれぞれの臓器のがんの発症に関わっているかというメカニズムの部分で具体的な証拠がまだ提示されていないと。それを調べるために、PPAR α がない状態で発がん試験をした報告がないという状況ということによろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 PPAR α シグナルがラットの発がんには絡んでいるのだと思うのですが、それだけではない可能性が否定はできないわけでありまして、そういう意味では、遺伝子改変動物を使った解析で証明されたほうがより踏み込んで言えるのではないかと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかにどなたか質問、コメントありますでしょうか。

もう一点よろしいでしょうか。3ページの13、14行目に、精巣がんでライディッチ細胞腫の誘発には非遺伝毒性機序が推定されたとなっていて、その次の4ページの精巣がんに関して、11~13行目辺りに、PFOAによるライディッチ細胞腫は高用量での誘発であり、アロマターゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が支持できるとまとめられています。一方、肝臓がんに関しては、非常に多くの論文がラットではPPAR α あるいはCARを介して起こるのだろうと報告していると思うのですが、それに関しては、関与の詳細は不明というふうに、割に強く否定的な表現が使われています。ライディッチ細胞腫でアロマターゼが関わっているとしているのはたった1報か2報の論文ではないかと思うのですが、非遺伝毒性発がん機序が支持できるというのは強過ぎるような気がするのですが、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 もう少し表現は弱めたほうがいいかもしれません。

この記載に関しては、ラットを用いた短期試験で肝臓でのアロマターゼ活性を見ている報告があり、みいだされたアロマターゼ活性の上昇が多分ライディッチ細胞腫の誘発に関わっているでしょうという間接的な証拠でしかないのです。

○姫野座長 PFOAがそもそもアロマターゼを誘導するのでしょうか。

○渋谷専門委員 誘導するという論文が出ております。

○姫野座長 僕も、ライディッヒ細胞腫について、ヒトではものすごくBMIの大きい、非常に肥満がある人と女性ホルモンが関わっているらしいというレビューを読んだことがあります。そうするとラットでもアロマターゼが誘導されれば性ホルモンの攪乱が起こることになるのかなというのでつながりはありそうなのですが、ただ、エビデンスのレベルがまだ弱いのではないかなと思いました。

○渋谷専門委員 私も弱いと思いますので、これに関する記載はもう少し表現を弱めたいと思います。

○姫野座長 PPAR α とのバランスがあるような気がしました。

ほかに何か。

動物については、そのようなことで終わりにしたいと思います。最後のまとめのところでまた動物とヒトの関連について議論ができればと思います。

疫学について、先ほどの澤田先生、祖父江先生からの御報告について、先生方、何か質問、コメント等ありますでしょうか。

○中山専門委員 中山ですけれども、1点よろしいでしょうか。

お伺いしたいのですけれども、発がん性の11ページのまとめのところで、基本的にはエビデンスレベルは十分ではないということでおまとめいただいていると思うのですが、逆に否定するということがどのくらいできるかどうかというのはいかがなのでしょうか。否定する証拠もないのかなというふうにも思うのですけれども、この辺りは難しいところかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○姫野座長 難しい質問ではないかと思うのですが、澤田先生、祖父江先生、まず何か御意見を。

○祖父江専門委員 否定はできないですね。どれぐらいのリスクの大きさまでを問題にするのかということにもよりますけれども、通常の疫学研究で十分な証拠があるというレベルではとにかくないということしか言えないと思います。

すみません。そんな感じです。

○姫野座長 澤田先生、何か追加はございますか。

○澤田専門委員 祖父江先生の御意見どおりで、最近、国際的な評価機関でも、関連がないというふうに判断している、報告もあります、かなりのエビデンスが蓄積されて、全てが関連がないという方向として一致しているという場合に、そういう判断が出たりしま

す。正の関連や負の関連が報告されていて、関連が一致しておらず、関連が明らかではないという中で、関係ないという判断はされていないように思いますので、今回のこの論文の結果を見たところ、関係ないとは言い難く、今後もかなりの数が蓄積されないと、関係ないと言いつらいのではないかなと個人的には思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

11～12ページにまとめを書いていたのですが、結論部分を見ると2つのパターンがあります。関連を判断するための根拠が不十分というのが精巣、肝臓、膀胱について書かれていて、そもそも報告数が少ないから判断するのに根拠不十分という言い方かと思えます。一方、腎臓と乳がんについては、恐らくそれなりの論文数はあるのだけれども、関連を判断することは難しいという書きぶりになっていますので、この2つのパターンなのか。がんをどう評価するかというのは、専門の先生の感覚と非専門家の感覚が必ずしも一致しないので難しい表現にならざるを得ないのかなという気はしますが、そういうまとめになっているのではないのかなと思います。

○中山専門委員 中山です。ありがとうございます。その点はそうなのですが、誰が読んでも間違いないということを、専門家でなくても間違いないという表現にしておいたほうがいいのかと思ひまして、関連を判断するためというのが、関連があるということ判断するためなのか、ないということも含めてなのかというのは、ちょっとどうかなと思ひまして先ほどの質問をさせていただいたところで、関連があるかないかを判断することは難しい状況だということがはっきり分かったほうがいいのかなどは思ひました。もしかしたら、一般の方が読まれたときには、関連を判断するというのは、関連があるということ判断すると考える可能性があるの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。

ほかの委員の先生から何か質問、コメント等ございますでしょうか。

私のほうから幾つか質問があります。腎臓がんに関して、PFOAについては4報の論文が紹介されていて、PFOSについては報告が1つしかないということなのですが、コホート研究かそれに基づいたコホート内症例研究であれば、PFOAだけ検討するというのは奇異な感じがします。PFOSも検討しようと思えば同じデータセットで検討できるのではないのかなと思ひました。これはあくまで論文でPFOAしか扱っていないと。例えばPFOSの濃度も測ってそれを調整したとか、PFOSについてはネガティブだったから書かれていないのか、私も論文を読めばいいのかもしれませんが、そこが不思議な感じがしました。

○澤田専門委員 ありがとうございます。

おっしゃるように、論文で特定していれば出してはおかしくないとは思いますが、論文中には記載されていないというところで、材料としてはあるけれども、測ったかもしれないけれども、論文としてまとめてはおられなかったと思われませんか、論文上、結果の記載がなかったというところですか。

○姫野座長 ありがとうございます。

○祖父江専門委員 保存血清で実際に何か物質を測る場合は、PFOA、PFOS両方とも測っている場合が多いですけれども、PFOAだけというのは、職歴とか居住歴で推定しているものなのですが、なぜPFOAだけでできてPFOSだけできないのかよく分からないですけれども、そういうことです。血清で測るものに関しては、両方とも測っているものがほとんどだと思います。

○姫野座長 分かりました。つまり、PFOAに高濃度ばく露を受けた工場作業者とか、その工場周辺住民とかを扱って、しかも推計でばく露量を調べられるのはPFOAだけだったという論文なのでしょうね。分かりました。

もう一点、11ページ、乳がんについての10～19行目までにメタアナリシスの結果が紹介されています。ただ、今回のワーキンググループの作業としては、澤田先生と祖父江先生は、ばく露の時期と評価の時期の時間的關係がはっきりしている前向きのコホート研究だけをピックアップされて、コホート内症例対照研究も入っていますが、それは時間的には問題ない、そういうものだけをピックアップして評価されたと思うのです。

ところが、10～19行目までのメタアナリシスの論文では、12行目、統計学的有意な正の相関を報告したのは症例対照研究の2報であって、前向きではないのです。あとは負の相関が1報あって、関連が見られない5報です。つまり、このメタアナリシスで関連が見られたのは、後ろ向きの症例対照研究です。その結果をこの論文では評価しています。しかし、先生方はそういうものは最初の時点で排除されているわけです。ばく露が先にあって、その後、乳がんができたかできないかを見ると、割にネガティブな評価が多かったような気がします。受容体ありなしで多少データがばらついているものはあるのですが、全体としてはネガティブな報告が多かったと思うのですが、ここにメタアナリシスの結果を入れてしまうと話がごちゃごちゃしてくるという感じがしたのですが、この点いかがでしょうか。

○澤田専門委員 ありがとうございます。御指摘のとおりとも思います。重要な論文をピックアップして、各論文を書き、その後に、その臓器において見られるメタアナリシスについて記載したという形で各臓器が進んでいるのですが、乳がんについてはメタアナリシスの中になんかの数、症例対照研究も含まれていますので、ここはなしとしてもいいのか

もしれないです。

○姫野座長 なしというのは、メタアナリシス解析の記述を引用しないというやり方もあるのではないかとのことですね。

○澤田専門委員 はい。

○姫野座長 あるいは、そういう状況であることを明記していただいてもいいのかなという気もしましたけれども、そこは少し祖父江先生とも御相談いただいといます。

最後に、同じページの24行目、これは事務局のほうで記載されたのかもしれないのですが、海外・国際機関の評価で、乳がんについて、PFOAのメカニズムの説明が不十分であることなどから、乳がんに関する確固たる結論は得られていないとしていると記載されています。では、腎がんについてメカニズムの説明はあるのかと言われたら、ないと思うので、どうして乳がんだけメカニズムの説明が不十分だから、というのは、通常は乳がんというのはメカニズムが大体可能だという意味合いなののでしょうか。誰に聞いたらいいのかよく分からないのですが、EFSAかEPAかがそういう書きぶりをしていただけたのかもしれません。

○澤田専門委員 すみません。私が書いたのではないかと思います。これは海外の評価機関からの概要で、EPAがこのように記載していたと思います。もう一度確認はします。

腎がんについても、EPAはメカニズムの記載はあったのではないかと思います。6ページ目、EPAについては、2021年のSheareらのPLCOの報告を、どの国際評価機関もかなり高評価で重要な論文として取り上げておまして、これを基に割と発がん性である可能性があるというような評価をしています。

これについては、メカニズムについてどうかは触れられていたかどうか思い出せないのですが、PLCOの報告、コホートの報告をかなり重要視して記載されていたので、こちらを私がピックアップしてしまったというのがあって、メカニズムについても触れているかもしれないです。

おっしゃるように、メカニズムのことについて言っているのはもしかしたらそこだけかもしれないなくて、私のピックアップの仕方に偏りがあった可能性がなきにしもあらずなので、もう一度見直したいとは思っています。

御質問いただいた点で、私からの質問で、動物実験と重なっていない記述が疫学研究にはあって、恐らく海外の評価機関でも、その辺でメカニズムの説明がつかないというような書き方をEPAがしていたのではないかと記憶しています。この辺の扱いをどうしたらいいのかも私もあまり理解できていないので、もしそういう海外評価機関の見解も拾ってきたほうがいいのであれば、もう一度見直さないといけなかなと思いました。御検討いた

だきたい部分です。

○姫野座長 ありがとうございます。

発がんの疫学についての議論は大体出たかと思うので、今の澤田先生からの質問は、むしろ動物実験の話と疫学の話をつ総合的にどう評価するかということに関わる話かなと思いますので、そういう話として先生方の御意見もお伺いしたいと思います。

今も澤田先生から御指摘がありましたように、ヒトで少なくとも現象として検討されているのは腎臓がん、それから乳がん、一応肝臓がんも検討はしていますがほとんどネガティブ、膀胱がんもそもそも論文があまりない。一方、実験動物では、特にラットでは、昔からPPAR α を誘導するような化学物質は肝障害を起こし、いずれ肝臓がんを起こすということが一般的に分かっていて、PFASもその一つの類型なのではないかという観点が多いかと思います。

実験動物では、精巣のライディッヒ細胞のがん、もう一つが膵臓のがんなのですが、実はこれについてもPPAR α のアゴニストがその2か所に発がん性を示し、そこにもPPAR α が関わっているのではないかということを行っている論文も複数あります。なので、メカニズムということについて言うと、ラットではPPAR α やCARの活性化を介して発がんが起こる、つまりPFAS特異的ではない、一般的なほかの化学物質でも起こるようながんが起こっているのではないのかという考え方があります。ヒトではなぜそのような部位にあまりがんができないかというのと、これは全く推測でしかないわけですが、PPAR α やCARがヒトではあまり活性化されていないのではないか。ヒトで起こった健康影響を実験動物でメカニズムを含めて検証するというのが普通のやり方なのですが、PFASに関してそれがなかなかできないので、メカニズムが明らかであるかのような議論もなかなかできないという状況かなと、少なくとも私は認識しております。

私の認識不足かもしれませんし、先生方、何かこの点についてコメント、御意見がありましたらお願いいたします。

広瀬先生。

○広瀬専門委員 証拠はないのですけれども、想像のところはちょっとあるのですが、血清生化学の例えばコレステロールの話とかALTの話のときもそうだったので、ヒトと動物は逆方向だという話がありまして、それはかなりばく露の違いがあるということで、コレステロールも動物実験並みのばく露があるような多分臨床的にミリグラム単位まで投与した実験までになると、ヒトと動物とはひょっとしたら似ているかもしれないという話があって、これもそうで、発がん性試験で発がんしたときの血中濃度は、職業ばく露よりもはるかにもっと高い濃度です。なので、PPAR α の感受性もさることながら、血中濃度が全然違うところで比較しているので、その辺の観点も、この場所ではないかもしれませんが、どこかで比較しておいたほうが、少し理解するのに役に立つのかなと思

いました。

○姫野座長 ありがとうございます。血中濃度、ばく露レベルの違いがヒトと動物の違いにも反映しているのではないかという御意見かと思いますが、今の広瀬先生の御意見を含めて、何かありますでしょうか。

今回、事務局のほうで疫学についての文献情報をつくっていただいたところは、そういう視点をお持ちの先生もいるだろうということかと思いますが、対照群とばく露群の血清中PFOA、PFOS濃度はこうであったというのが割に丁寧に記載されています。平均的な一般の日本人の血清中の濃度に比べると、これはかなり高いばく露レベルの人たちだとか、それでも動物のほうはそこまでは書かれていませんので、ヒトの中でも、ばく露レベルがこのぐらいのときにこういうデータが出ているのだということが割に分かりやすく見られるような構成になっているかと思います。ただ、それをデータとして出すだけでなく、それについて何らかの我々の見解が必要なのもかもしれません。

このような状況で動物の話とヒトの話をどうまとめていくかというのはなかなか難しいのですが、何かコメントございますでしょうか。

黒田先生、お願いします。

○黒田専門参考人 免疫を担当しております黒田です。

前回の打合せ会のほうでも、動物と疫学で血清中のPFASが大分違うというようなお話はさせていただいております。動物のほうが大体3桁以上血中濃度が高いと。その中でワクチンの効果を調べているということを報告させていただいております。大体私たちのほうがワクチンの効果のほうでしか評価しておりませんので、ほかの分野のほうは私は分かりませんが、もしかしたらそういったものを調べた文献がありましたら、その辺りを比較してみるのも一つ重要なかなと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

免疫もコレステロールも発がんも甲状腺への影響も、みんな動物実験での結果とヒトでの結果の重なりというのがほとんどない。動物の結果から外挿して、ヒトはこうだったのだろうということがほとんどできないというのがPFASの全般的な問題かなと思います。発がんだけの問題ではないのですけれども、難しいなと言っているだけでは困るので、何らかのまとめをしなければいけないと思います。こういう見解があるということそのまま示していくしかないのかなと。何がヒトと動物で違うのかということをも記しつつ、ヒトではこう、動物ではこう、そのときにばく露レベルが実際にはどうである、あるいはほかのファクターがどうであるということをごく丁寧に議論する箇所が後半に必要なのかなと思いました。

時間もそろそろ来ておりますが、ほかに何かコメント等ございますでしょうか。

○渋谷専門委員 渋谷ですけれども、よろしいでしょうか。

8ページの2行目、3行目のEPAのライディッシュ細胞腫の記載ですが、これは実験動物の記載だと思います。ヒトでは精細胞由来の腫瘍を扱っていると思いますので、この2行の記載は疫学のところから削除したほうがよいのではないかと思います。

○姫野座長 しかもEPAの2016年のドラフトですので、これは確認いただいて、動物の話でしたら疫学からは削除していただくということでもいいかと思えます。御指摘ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

吉成先生、お願いします。

○吉成専門参考人 1点質問させていただきたいのですけれども、6ページ目のIARCの評価について、物質名の記載がないのですが、何についての証拠になるか、PFAS全体なのか、特定の物質なのか明記したほうがよいかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○松崎評価専門職 事務局でございます。

先生方にお送りした資料に少し修正漏れがありました。こちらはPFOAの評価についてになります。

以上です。

○吉成専門参考人 ありがとうございます。

○姫野座長 後から送られてきた修正版では、PFOAの評価と追加されていました。

ほかによろしいですか。

池田先生、お願いします。

○池田専門参考人 細かいことなのですが、7ページ目11行目、C8 Health ProjectでPFAS工場と書かれているのですが、恐らくPFOAかなと思いますので、ここところはPFOAと書いたほうがいいのかと思いました。11行目と12行目にPFAS工場と書かれているのですが、先ほどもPFASとは何かという話もありましたので、PFOAと書かれたらどうかと思います。

○姫野座長 そうですね。PFAS工場というのは不思議なネーミングですので、修正をお願いしたいと思います。ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

今回、このワーキンググループで発がんの問題を取り上げた最初になるかと思えます。ようやくここまで何とか出せる状況に来ましたが、まだ解決しなければいけないこともいっぱい残っている状況だと思います。先生方、これ以降も何か御意見、コメント等ありましたら、メール等で事務局に寄せていただければと思います。

このような議論をしたうえで、では、まとめをよろしく、となかなか言いにくい状況ではあるのですが、一応修正をしていただきたいと思います。

それでは、最後に議事(2)「その他」について、事務局から何かありますでしょうか。

○猪熊課長補佐 御審議ありがとうございました。

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きます。

○姫野座長 今の点について、何か御意見、質問等ございますでしょうか。

よろしいですか。

ほかに事務局から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。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

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。

どうもありがとうございました。