

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5回議事録

1. 日時 令和5年11月24日（金）9:30～11:59

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、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、荻田専門参考人、岸専門参考人、黒田専門参考人、
小池専門参考人、西浜専門参考人、長谷川専門参考人、森田専門参考人、
吉成専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、川西委員、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、猪熊課長補佐、
松崎評価専門職、酒井評価専門職

5. 配布資料

議事次第、専門委員名簿

資料1 PFAS評価書（案）【生殖・発生】

資料2 PFAS評価書（案）【免疫】

資料3 PFAS評価書（案）【ばく露】

参考資料1 PFOS、PFOA等のリスク評価について

参考資料2 評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト

6. 議事内容

○姫野座長 おはようございます。

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第5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。

座長の姫野です。よろしくお願いいたします。

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19名に御出席いただいております。

田中専門委員からは、御欠席の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、浅野委員、川西委員、脇委員、松永委員、吉田委員に御出席いただいております。

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 最初に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5点ございます。

資料1といたしまして「PFAS評価書（案）【生殖・発生】」。

資料2、同じく「PFAS評価書（案）【免疫】」。

資料3「PFAS評価書（案）【ばく露】」。

参考資料1「PFOS、PFOA等のリスク評価について」。

参考資料2「評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト」です。

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「（1）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。

なお、本日御審議いただく評価書案で引用されている文献につきまして、本ワーキンググループの専門委員、専門参考人が文献の作成に関与されている文献を参考資料2「評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト」にまとめておりますので、参考までに御報告いたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

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。先生方、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について、事務局より説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 資料1について御説明いたします。お手元に資料1を御用意ください。「PFAS評価書（案）【生殖・発生】」になります。

こちらの資料につきましては、これまでのワーキンググループでお示した資料と同様、海外評価機関の評価書の内容を参考に、動物試験と疫学のそれぞれにつきまして、文献情報、海外・国際機関の評価概要、まとめという構成に整理をいただいております。

中身の詳細につきましては、それぞれの御担当の先生より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。

動物試験について担当したのが、田中専門委員と私になります。本日、田中専門委員が欠席ですので、私のほうからまとめて説明いたします。

まず、資料1の4ページ目の「海外・国際機関の評価概要」というところを見ていただきたいと思います。21行目からございますが、EPA、FSANZなどが過去に評価をしております。PFOSについてはLuebker、PFOAについてはLauたちの文献に基づいて、NOAELあるいはLOAELを求めております。これに基づいての評価をEPAは2016年の評価書において、最新のものは2023年のドラフトが出ていますが、これらの数値を使って安全性評価を行っております。

また、28行目からありますように、FSANZ、オーストラリア・ニュージーランドの評価機関も、PFOSについてはLuebkerの論文からNOAELを、PFOAについてはLauらの論文からNOAELを求めております。

次のページに行きまして、米国のATSDRも同様にLuebkerなどの論文からNOAELあるいはLOAELを出しております。というように、最新の評価ではなく、少し前の評価においては、動物の生殖・発生への影響を基に国際機関が安全レベルに関する評価を行っていました。

具体的にどういうことかといいますと、先ほど紹介しましたLuebkerとLauの論文は、文献紹介として1ページ目にLuebkerの仕事が、2ページ目にLauの仕事が紹介されております。

かいつまんで言いますと、PFOSに関してはラットの2世代生殖試験を行っています。2世代生殖試験ですから、母親ラット及び生まれた後のラットにPFOSを与えて影響を見た結果、29行目以降にありますように、F1ラットの死産増加などが最高濃度の3.2 mg/kg体重/日に出ています。それ以降、離乳までの生存率や体重増加の減少、ラットやマウスは生まれて1週間ちょっとぐらいで目がぱかっと開くのですが、その開眼の遅れなどが1段階下の1.6 mg/kg体重/日辺りで出ましたという報告です。

次のページ、PFOAに関しましてはCD-1マウスを用いた実験で、12行目からデータが紹介されております。

20行目以降を見ていただきますと、発達影響として離乳時までの体重増加抑制が3 mg/kg体重/日以上で、開眼遅延が5 mg/kg体重/日以上で、包皮分離早期化、これは性成熟が早まってしまうということですが、これが1 mg/kg体重/日以上で観察された。また、骨の形成が減少しているということ、その観察結果に基づいてBMDLなどを求めています。

ただし、15行目を見ていただきますと、5 mg/kg体重/日以上では、胚や胎児吸収の増加、つまり胎児が亡くなってしまっているという濃度でもあると。そののちょっと下あるいは同じ濃度で発達への影響が観察されているというデータです。

以上の結果が、胎児の死亡、出生後の生存率あるいは出生児の成長と性成熟に関するデータになります。

5ページに、それらについてのまとめを書いてあります。

先ほど申し上げましたように、国際的な評価機関は主に2つの論文、胎児の死亡というよりは、その次の「b. 出生児の成長と性成熟」に注目して安全基準を求めています。25～28行目ぐらいにありますように、問題点としては、出生児の体重低下や成長障害を起こすと濃度というのが、胎児死亡や出生率の低下を起こす濃度と同じだったり、1段階低い投与濃度だったりということです。ただ、いろいろな化学物質の生殖・発生毒性を見る試験では割に起こることで、胎児の死亡が起こり、それと同じかもう少し低い濃度で胎児の成長障害、出生児の成長障害が起こるということがあるわけで、よくあることだと思います。

そういう意味では、非常に古典的といいますか、ほかの化学物質、PFASというのは何か特殊な化学物質みたいな印象がかなり強いと思うのですが、生殖・発生毒性の動物試験に関しては、通常の生殖・発生試験をやって、NOAELやLOAELといった古典的な評価基準を求めて、それに基づいて評価をしてきたということになります。

それに加えて、5ページ目の「c. 出生児の乳腺発達」というのがもう一つあります。これはPFOAだけなのですが、EFSAの2020年版の評価書が注目をしました。ただ、最終的にはこの知見をエンドポイントとすることはしませんでした。

どういふことかといいますと、PFOAを与えた場合に、出生した雌の乳腺の形態を観察してみると、乳腺の発達障害が出ると。しかも、先ほど出たような成長障害は数mg/kg以上の投与量で起こるのですが、それよりももう少し低い濃度で乳腺の発達障害が起こっているという知見に注目しました。ただ、3世代試験というのもやっけていまして、次の世代で乳腺の形態的な変化が見られたのですが、その雌マウスが母親になって、次の世代を産んで育てることに何らかの影響があるかというのが問題になるかと思いますが、そこには何も影響がなかったと。つまり、形態的な乳腺の変化が多少あったけれども、そのことが、その次の世代への繁殖力に影響はなかったと。成長障害もなかったという知見が報告されております。

また、もう一つ大きな問題として、マウスの系統差が非常に顕著で、CD-1マウスでは非常に鋭敏にこういう影響が出るのですが、ほかの系統ではなかなか出ない。PFOAをCD-1系統のマウスに与えたときしかこういう報告がないという限界があります。なので、EFSAは起こった濃度が比較的低いことに注目したのですが、最終的にはエンドポイントとしなかったというようなデータになっております。その辺のことは、6ページのまとめに細かく書いております。

ですので、最終的にまとめますと、6ページの19行目以降に、a、b、cの結果からまとめた内容を示しておりますが、胎児死亡の増加、出生率の低下、出生児の体重増加抑制、骨化や開眼時期の遅れなどの成長抑制が起こると。同様の結果を示す報告が複数、5報以上それぞれの指標について論文がありますので、エビデンスの強さは高いのではないかと考えられます。

ただ、成長抑制が起こった、あるいは出生児の体重抑制が起こったという濃度と同じかちょっと上ぐらいで、胎児が死んでいたり、出生児が死んでいたりという現象も起こっています。なので、この後出てくるとは思いますが、ヒトでばく露を受けた子供の出生時体重が少し減るといふ現象と実験動物の知見を同列に議論するのはちょっと難しいのではないかと考えられます。

また、機序については、ほとんど確定的な報告がないというのが現状です。

以上が動物試験に関するまとめになります。

それでは、次に、続けて疫学を御担当いただきました池田専門参考人に、疫学に関する知見について御説明をお願いしたいと思います。池田先生、よろしくお願ひします。

○池田専門参考人 姫野先生、ありがとうございます。池田でございます。

姫野先生と同じ順番で説明をいたしますと、まず海外の評価に関する説明になります。先に少し飛んでいただいて、19ページの18行目から「海外・国際機関の評価概要」ということで、EPAはPFOSについてベンチマークドーズを定めております。これがWikstromらの報告になっております。そちらの報告が8～9ページにかけて、スウェーデンの前向きコホート研究SELMA studyを基にしております。ばく露濃度としては、比較的北海道と近い値を

用いております。

また、もう一つ用いられておりますのがSagivらの報告になります。こちらも原文の説明は8ページに書かれております。アメリカのマサチューセッツ州東部のProject vivaに基づくデータを基にベンチマークドーズを算出しております。

その次、③からが生殖・発生に関してまとめた部分になります。

まず、20ページ「a. 出生体重への影響」になります。出生体重への影響に関しまして、EFSAとEPAの内容について上に書かれておりますが、15行目から、我が国では北海道スタディという2万人規模、また、札幌コホートという500人規模の出生コホート、2つのコホートが北海道で進められています。札幌コホートと北海道コホートから同じ2つのデータを用いまして、合計4本の論文が発表されております。

札幌コホートでは、妊娠中の出生後の母体血からPFOS、PFOAを測定し、Washinoらが出生体格との負の相関を報告しております。

また、出生体重と同様にPonderal Index、体重割る身長^{3乗}という値を用いた場合も、Ponderal Indexとの負の相関を示しております。

少し飛びまして26行目からになりますが、規模の大きな北海道コホートでは、PFOS11化合物を測定し、PFOSとPFOAに関しては出生体重との有意な関連は見られなかったけれども、PFNAとPFDAでは出生体重と負の相関を認めたことを報告しております。

この理由としては、先ほど述べました札幌コホートよりも北海道コホートのほうがPFOSとPFOAの母体血中濃度が低下している経年変化が認められていることによるものと考察しております。

次のページに参りまして、21行目のJohnsonらが札幌コホート含む9報を用いてメタ解析を行い、PFOAに関して1 ng/mL毎の体重変化について報告しております。システムマティックレビューのガイドラインに照らして、十分なPFOAによる胎児成長に及ぼす十分な証拠があると考察しております。

一方、SGAに関しましては、スウェーデンではSGAのリスク情報が第4四分位では認められておりますが、先ほど用いていたProject vivaでは関連が認められないというような報告がございます。したがって、SGA及び低出生体重との関連については、研究も少なく、一致した結果とはなっております。

以上をまとめまして、21ページ19行目からになりますが、PFASのばく露による出生体重への影響は、PFOS、PFOAはじめ、短鎖から長鎖まで多くの分子種で関連が報告され、一様に出生体重減少の傾向は示しております。

海外評価機関ではPODを算出しておりますが、地域によっては、北海道スタディ、日本のデータよりも高いものも多く、また、早産、在胎週数に関しては、上昇が認められた文献があるものの、明確なエビデンスは得られていない状況となっております。

続きまして、「b. 早産、在胎週数への影響」になります。EFSA及びEPAのまとめがあります。

一方で、22ページ目の9行目からになりますが、早産、在胎週数については、PFOS及びPFOAばく露とリスク上昇や在胎週数短縮に関連が認められる文献があるものの、明確なエビデンスは得られておらず、海外評価機関においてもPODの算出には至っていないという結果になっております。

続きまして、「c. 妊孕性、生殖への影響」となっております。こちらはEPAのほうで検討されているということで、受胎確率の低下、不妊のリスク増加を示すメタ解析が報告されており、非線形モデルで受胎確率低下、不妊リスク増加に関する値は示されております。

一方、論文の限界として、男性側の因子が検討されていないことや、データ統合時の不均一性が考えられる。また、出生コホートデータであるため、妊娠しなかった集団が含まれていないといったことが限界になると示しております。

「d. その他」として、「(a) 性ホルモン等」「(b) 母親の糖代謝」「(c) DNAメチル化」に関して述べてはおりますが、これらについてはまだ十分な知見があるとは言えない状況となっております。

以上をまとめまして、23ページ22行目からになりますが、上述のa～dをまとめ、PFOS及びPFOAともに胎児期ばく露は質の高い出生コホート研究及びメタ解析で出生体重を減少させると考え得る各国のデータがございます。一方、そのほかのエンドポイントについてはエビデンスが十分でないとしております。

まとめは以上になりますが、冒頭で紹介し忘れました。本生殖及び発生に関しましては、岸先生及び荻田先生とのまとめとなっております。

以上となります。

○姫野座長 ありがとうございます。

そうしましたら、御担当いただきました荻田先生、岸先生、追加で何かコメント等ございましたらよろしくお願ひします。

まず荻田先生、いかがでしょうか。

○荻田専門参考人 ありがとうございます。

草稿を拝見しまして、大分ブラッシュアップされているかと思いますが、特に私のほうからは追加はございません。

○姫野座長 ありがとうございます。

岸先生、いかがでしょうか。

○岸専門参考人 私も荻田先生と同じく、この時点での追加はございません。

○姫野座長 特に追加はないということで、ありがとうございます。

これらの報告について、その他の先生から何か質問、御意見、コメント等ございましたらお願いします。

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。大変詳細に御検討いただきまして、ありがとうございました。

全体的な概要を拝見いたしまして、定量的にもほかのところに出ていたような様子を拝見させていただくことができました。

質問で恐縮なのですが、4ページの30行目に、NOAELからHEDへの変換のところが出てくるのですが、ここはどのような変換をして、これは動物の投与をヒトへのequivalent doseに変換をされたところかなと思うのですが、どのような換算でこの数値を求めていらっしゃるかというのを注釈に入れていただくとありがたいなと思ったところがございます。

今までのところで何か御説明があったのであれば、聞き漏らしていたら申し訳ありませんが、よろしく願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。どちらかというところのワーキンググループの作業を進めた当初は、まずPODをきちんと明らかにしようということでやってきました。そこから外挿できるものは外挿して、ヒトへ当てはめる数値を出す過程、あるいはその結果としての数値を評価するというのはこの先の作業かなと思っていた部分があります。なので、エンドポイントによってはそこまで記載しているものと、そこまで記載していないものが今、ごっちゃになっている気がいたします。

最終的に評価書をまとめる段階では、そこら辺は統一した形で、注釈に入れるなり、多分これは種差に関する不確実係数などが問題になるかと思いますが、そういうものを入れるところは入れる、あるいは最後にまとめて議論するというようなことになるかと思っています。

浅見先生、よろしいでしょうか。

何か事務局から追加はございますでしょうか。

○紀平評価第一課長 事務局です。

コメントありがとうございます。

今、座長から御指摘いただいたように、各安全性エンドポイントについては、まずはどういったポイントがあって、その試験の中でどういう数値かというところが出されているものがあればということで整理をいただいております。

それを最終的にヒト、ここで言うとHEDでどう換算するかというところは、各国それぞれ計算で使っているものが異なったりしますので、今、アメリカとヨーロッパを中心に、吉

成先生中心に整理いただいていますけれども、FSANZでどのような過程で出しているかというのは一応確認しておこうと思います。

御参考までですけれども、米国ですと動物試験からヒトに換算するときには、それぞれの体内動態モデルをつくって、クリアランスの違いでヒトの用量に換算しているといったようなやり方でされていると今のところ把握しております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。

よろしいですか。

疫学のほうは今回、海外の知見だけでなく、北海道スタディ、札幌コホートと北海道コホートで得られた知見も加えてまとめていただいているかと思います。北海道スタディを含めて、海外のいろいろな調査研究を含めて、全体として複数のエビデンスから、出生時体重がある程度低下するのではないかと、そういうことになっていると思います。ただし、2,500グラム未満の低出生体重児が増えているかということに関して言うと、そういう知見は得られていない。数字を見ますと、PFASの値が上がるに従ってどのぐらい出生時体重が下がるかというような計算結果も出ておりますが、全体を4群に分けて一番低い群と高い群で大まかに言うと100グラム前後ぐらい体重が小さくなっているのかなという状況かと思えます。

それが将来、どのような臨床的なアウトカムにつながるのかということについては、なかなか難しい問題を抱えた状況ではないかなと思っております。低出生体重児が増えているというところまで行っていれば、臨床的に非常に重要な知見になるかと思えますが。ただ、国内外の複数の研究結果は、確かに体重はある程度下がるようだというを示しているかと思えます。ただ、子供の性によって、男の子か女の子かによってちょっと結果が異なる場合もあるようです。それから、メタアナリシスをやってみると、必ずしも影響があるものだけではないということも出ておりますので、不確定な部分がまだまだあるという状況かと思えます。

メカニズムに関しては、疫学データからはまだよく分からないのかなと。普通はそういう場合、動物試験でメカニズムに関する知見が補足されるということが多いのですが、先ほど申しましたように、成長障害以外、あるいは性成熟の遅れとか開眼の遅れとかが認められておりますが、それがどのようなメカニズムによっているのかということについて、確定的な報告はどれもほとんどないようです。ただ、動物試験では影響が起こっているときの投与濃度が比較的高い濃度であるということかと思えます。

先ほどヒトに外挿したときの数値が出てきましたが、その数値はヒトと実験動物では何桁か違うような、濃度レベル自体が違うところの現象を見ている可能性はあるかと私はちょっと感じております。

ほかに何か生殖・発生への影響について、先生方、質問、コメント、御意見等ございますでしょうか。

最終的に、動物試験のデータと疫学のデータをどうまとめて評価するかという作業が我々には残っているのですが、それに関して何か先生方、御意見ありますでしょうか。

池田先生、何か追加コメントございますか。

○池田専門参考人 ただいま姫野先生がまとめてくださったように、ヒトでは出生体重に関しては減るといような影響は見えているけれども、なかなかそれを動物においてメカニズムから説明ができないということになりますので、それを事実として書くしかないのかなと私は思っております。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。

それでは、今日は大変盛りだくさんでもありますので、生殖・発生についてはここまでに、いただいた御意見を踏まえた評価書案の修正について作業を進め、次回以降に確認していただくということになるかと思えます。ありがとうございます。

それでは、次に免疫への影響に移りたいと思えます。まず、資料2について事務局より説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 それでは、資料2「PFAS評価書（案）【免疫】」になります。

こちらにつきましても、資料1と同様の構成となっております。

詳細につきましては、御担当の先生より御説明いただきたいと思えます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、動物試験を担当いただきました小池先生、まず御説明をお願いいたします。

○小池専門参考人 ありがとうございます。小池です。

免疫の動物試験のところに関しましては、まず具体的な機関でのところとしては、EPAに関しては、最終的なRfDの評価というのはヒトのデータのみで行っております。実験動物データに関しては、候補となるようなところまでは見ているというところで、その内容については書いております。

まとめのところに進めさせていただきたいと思えますが、5ページ目の14行目からになります。免疫に関しましては、これまで議論していますように、免疫抑制と免疫促進とリンパ組織変化というところで、3つに分けた内容で見えています。

まず、「免疫抑制」に関して、EPAでは、PFOSについては妊娠時ばく露を行ったものに対

して、生後4週齢の雄マウスに対してのSRBCに対するPFC反応低下というところでBMDLを出して、こちらからPODを出すというようなことで候補となるRfDの算出を行っております。複数の研究から免疫抑制の知見が得られております。

また、EPAでは、こちらで示しているZhongらの文献が免疫抑制を示すものの中で比較的低い用量、かつ、感受性の高い生後4週齢という時期で評価しているということを理由にPODの候補としております。

また、EPAでは、PFOAについてはDewittらのデータを用いてPODを求めているわけなのですが、こちらのデータに関しては、2ページ目の21行目辺りに記載されております。

あわせて、Lovelessらのデータも用いてPODを求めています。そこにおいては、IgM抗体産生の低下というようなどころを見ておりまして、ヒトで言うところのワクチン接種に対する免疫反応の低下というところと一致しているということで、POD候補になっています。

このように、PFOS、PFOAをマウスに投与すると、免疫応答の低下が見られるというところでもあります。

次に、6ページ目の6行目になります。「炎症の亢進」ということで、免疫促進に関する内容ですが、先ほど免疫抑制とは逆の反応になりますが、PFOS、PFOAを経口投与あるいは経皮投与することによりまして、炎症性サイトカインの発現でありますとかアレルギー反応・病態の亢進というところが実験的に認められております。PFOSの免疫促進としては、腹腔マクロファージIL-1 β 産生の増加などが示されております。

続きまして、14行目になりますけれども、「リンパ組織変化」ということで、EPAではPFOSについて、NTPのラット脾臓髓外造血のBMDLからPODを求めています。

また、この中では、雌雄ともに病理組織学的変化が認められておりまして、骨髄細胞減少という証拠も伴っているということ、免疫細胞の変化を報告したほかの文献とも一致するというところで、こちらをPOD候補としております。

このように、PFOSをラットに経口投与すると、脾臓の髓外造血の発生率の増加や免疫組織の障害が認められるということで、こちらでBMDLを求めています。また、免疫組織の障害というところは、複数の文献からも認められております。

実験動物に関するところのまとめとしましては、27行目から記載しておりますけれども、免疫応答の低下というところで、まず免疫抑制を示唆する報告は複数あるということがございます。一方で、PFOS、PFOAに対する投与におきまして、炎症性サイトカインの増加でありますとか、アレルギー反応・病態の亢進といった免疫促進の影響も一方で認められている。また、免疫組織における細胞構成であるとか病理組織学的な変化も見られておりまして、PFOS、PFOAに関しましては、免疫系に作用して免疫抑制、促進いずれの反応も修飾するという可能性があると考えられます。

ヒトにおきまして、免疫抑制の報告だけでなく、アレルギー疾患との関連性を示唆する報告も一部ございますことから、動物試験の知見はこれらのサポートデータになる可能性もありますが、全身毒性でありますとかコルチコステロンの上昇を伴うようなストレス

を引き起こすような高用量群のみで影響が認められているというケースもありますことから、実験動物データの評価は注意が必要であると考えております。

現時点では、動物試験からヒトに外挿するだけのデータはそろっていないということから、より低用量での影響が検出されるかどうかでありますとか、メカニズムの解析といった試験的研究の発展が必要であると思います。

また、PFHxSに関しましては、動物試験における免疫影響に関する知見は不足しておりますので、今後の研究が必要という状況でございます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、次に疫学を御担当いただいた龍田先生、御説明をお願いいたします。

○龍田専門委員 よろしく申し上げます。

疫学のグループでは、中山先生、黒田先生、福島先生、西浜先生と私、5名でまとめさせていただいております。

疫学のページに関しては資料2の7ページ目からになります。前半に文献情報をまとめさせていただいております、14ページに2021年以降の論文という形でまとめております。

18ページ目22行目から「海外・国際機関の評価概要」、そして19ページ目12行目から「免疫（疫学）のまとめ」ということでまとめさせていただいております。

これまで海外の文献を整理させていただきまして、その中で海外の国際評価機関における評価に用いられた文献を中心に検討したのですが、その結果としまして、機関によってエビデンスの評価が一致していないということがまず分かりました。18ページ目の22行目からまとめておりますが、EPAやEFSAのほうではBMDを算出しております。その一方で、FSANZのほうでは、免疫調節というのはPFASの定量的リスク評価におけるクリティカルエンドポイントとして適切であるとは考えられないという形でまとめられておまして、確立された見解は得られていないということが分かりました。

そして2つ目としまして、免疫機能に対する影響からBMDやPODを算出している場合に、多くがジフテリアや破傷風の抗体に限定しているということが示されました。

そこで、海外・国際機関の評価書の公表後に発表されました文献についても検討させていただいております、それを先ほど御説明させていただいたように2021年度以降の文献という形でまとめさせていただいております。

さらに、海外の機関の文献はほとんどがフェロー諸島における疫学研究に偏っております。日本とは食文化や社会経済状況などが異なる地域であるということで、日本で実施された疫学研究について、追加で期間を定めずに評価するということにいたしました。

その上で、我々はエンドポイントを3つ設定しております。1つ目が「ワクチン接種後の抗体価」、21ページの7行目になりますが「易感染性」、そして22行目に「アレルギー

疾患」という形にまとめさせていただいております。

最初に「ワクチン接種後の抗体価」に関してなのですが、PFOSのばく露量の増加というのがジフテリアワクチン接種後の免疫応答の低下を示す疫学研究はたくさんあります。その一方で、エンドポイントとして採用するための課題も私たちのほうで浮かび上がったかなとまとめております。

ジフテリアとか、破傷風もそうなのですが、エンドポイントとしている文献の多くは横断研究であって、PFOS等の関連について因果関係を推論することは難しいのではないかとということが1つ目です。

続きまして、海外の評価機関で採用された文献のほとんどが、先ほどもお話しさせていただいたのですが、フェロー諸島で進められた研究が多い。このフェロー諸島というところでは、鯨の肉を摂食するという食文化がございまして、PFASの主なばく露源が鯨肉の摂食になっております。鯨肉を摂食しますと、PFASだけではなくPCBやダイオキシンなどの残留性有機汚染物質にもばく露されるということが分かっております。PCBに関して20倍ぐらいたく露レベルが高い集団になっております。

フェロー諸島の研究グループでは、母親の血清中のPCBの濃度が高いと、破傷風やジフテリアの抗体価が低下するということが報告されております。その後発表されたPFASのばく露影響を検証した研究において、フェロー諸島のグループではPCBを共変量に加えた解析において目立った影響が観察されなかったことから、以降の解析ではPCBを共変量から除外したという記載がございまして、その後、PCBやダイオキシンに関しての詳細な検討は行われていない状況にございます。

すなわち、ワクチン接種後の抗体価をエンドポイントとした場合、PFASのばく露影響とその他の残留性有機汚染物質のばく露の影響を切り分けた本当にPFASの影響なのかということ調べていく必要があると考えます。

さらに、海外の評価機関ではジフテリアや破傷風の抗体価に限定した評価が進められております。私たちのほうで2021年度以降の新しい文献を検索したところ、近年はSARS-CoV-2、コロナのワクチン接種後の抗体価への影響に関する知見が蓄積されております。これは検索するたびに増えているというような状況にあります。

コロナワクチンの接種後の抗体価の影響については、PFASの濃度が高い場合に、SARS-CoV-2ワクチン接種後の抗体価の低下傾向を示すという報告はあるのですが、いずれも統計学的に有意な関連はなかった。ジフテリア、破傷風とコロナワクチンの抗体価では一貫した結果が得られていないということが考えられました。

この資料を作ったときからまた論文がたくさん発表されておまして、コロナのワクチンで有意に低下するというような論文もございまして、この辺りはもう少し検討が必要かなと考えております。

その後、ジフテリア、破傷風とコロナのワクチンの抗体価に関してなのですが、何で違いが見られているかということで、ジフテリアや破傷風の抗体価をエンドポイント

とした調査研究では、対象はほとんどが子供たち、小児である一方で、コロナワクチンの接種後の抗体価をエンドポイントとした研究では、成人や青少年が対象であるということがまず1つ考えられます。

最近、成人と小児の免疫応答の違いについて、これはコロナに関してなのですが、感染した成人と小児の臨床検体を用いた解析が進められておりました、成人はこれまでに感染した病原体に対する記憶免疫が存在するので獲得免疫が優位に機能するのに対して、子供たちは新たな病原体に対応するための自然免疫が優位に機能するということが報告されております。このように、成人と小児の免疫応答の違いがPFASに対する影響の違いとして現れている可能性があると考えております。なので、対象となる集団の属性の違いによる結果の違いということがまず1つ考えられます。

2つ目としましては、ワクチンのモダリティの違いが考えられます。ジフテリアや破傷風のワクチンはトキソイドワクチンでありまして、SARS-CoV-2のワクチンについてはmRNAワクチンになります。トキソイドワクチンというのは、免疫活性化剤、アジュバントとしてアルミニウム塩が添加されているのですが、mRNAワクチンでは脂質ナノ粒子がアジュバントとして機能すると考えられておりました、両者の間では免疫学的メカニズムが大きく異なると考えられます。いろいろな見解が得られている状況ではございますが、エンドポイントとなる疾患でまた異なってきているのかなと考えられております。

そして、2つ目のエンドポイントとして「易感染性」になります。中国の論文とデンマークの論文についてここに記載させていただいているのですが、中国の論文では、235組の親子を対象に、母親の血清中のPFOA、PFNA濃度などが増加すると下痢の頻度が高まるということが報告されています。

デンマークの調査では、かなり数が多いと思うのですが、1,503組の親子を対象に、母親のPFOAまたはPFOS濃度が高い場合に4歳のお子さんの下気道感染症、上気道感染症、その他の感染症の発症リスクが増加する。その一方で、PFOAの濃度が増加すると、胃腸感染症による入院リスクは低下するということが報告されております。

PFASのばく露レベルが高くなると易感染性のリスクが高まるという傾向を示す報告があるのですが、関連がないとする報告もありまして、知見は一貫しておりません。一貫性はございません。

研究間で異なる感染症をエンドポイントとしているということ、そしてサンプルサイズが大きく異なっているということ、調整されていない交絡要因が影響している可能性があること、そしてばく露レベルの違いが影響している可能性などが考えられまして、影響を評価するのは難しいだろうと考えてございます。

3つ目のエンドポイントとして「アレルギー疾患」を挙げました。デンマークの調査では、1歳半～6歳の子供たちを対象に、PFOS及びPFOAはアレルギー疾患との間に関連性は観察されなかったと。アメリカNHANESでは、12～19歳の青年を対象に、PFOA、PFOSなどの濃度と喘息、喘鳴、喘息発作、救急受診の既往との関連を検討したけれども、有意な関連

は観察されなかった。

その一方で、2つ下にあります中国の調査では、36歳の成人を対象として、PFBAなどが蕁麻疹のリスク要因になるということを報告しています。

もう一つも中国なのですけれども、女兒においてPFOA、PFDAなどの濃度の増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが高まるということが報告されております。

血中のPFAS濃度とアトピー性皮膚、アレルギー、喘息などの発症との関連について、一貫した影響は観察されていなくて、相反した結果も報告されております。この理由としまして、先ほどお話しさせていただいたように、小児、青年、そして成人と、対象集団の年齢構成の違い、PFASの分子種の違い、そしてエンドポイントの違いということが考えられるかなと考えております。

さらに私たちは「我が国の疫学研究による知見」ということで、我が国の疫学研究でアレルギー疾患をエンドポイントとした論文を5本発表されていることを確認いたしました。いずれも北海道で進められている北海道スタディの研究結果になります。

北海道スタディは、先ほど池田先生からも御説明がありましたが、札幌コホートと北海道コホートの2つの調査から構成されておりますけれども、5本のうちの1本は札幌コホート、4本は北海道コホートからの研究成果になっております。

1本の札幌コホートの研究のほうでは、先ほど私たちが課題として考えていたPCB及びダイオキシンのほうを調整した研究成果になっております。ただ、PCBやダイオキシン類の濃度で調整してもしなくても結果は変わらず、PFOS及びPFOAの濃度と18か月の子供たちのアレルギー及び感染症との間に関連は観察されなかったということが報告されております。

残りの4本に関しては北海道コホートの文献になりますが、こちらではPCBやダイオキシンなどの調整は進められておりません。

北海道スタディの研究結果では、子供たちの性別による影響の違いが観察されております。特に女の子はPFASのばく露によるアレルギーや感染症の影響を受けやすいという可能性が報告されております。男女別の解析をしている文献はまだ少ないのですけれども、中国の論文の中では、女兒においてPFOAなどの濃度が高い場合にアトピー性皮膚炎のリスクが高まるということが報告されております。まだ性差に関するエビデンスの蓄積は少ないので、ここは調べていく必要があるかなと思っています。

加えて、北海道スタディのエンドポイントなのですけれども、複数の感染症、湿疹、喘鳴、鼻の結膜炎などいずれかの疾患に該当する場合に疾患ありという群と疾患なしの群で解析を進められております。個別の疾患で見るとPFASの影響が観察されていないということが記載されているのですけれども、海外では疾患が異なると結果も異なっているということがありますので、まとめて見ているということについては注意が必要かなと考えてございます。

我が国の文献を調べた結果、アレルギー疾患の論文は5編あったのですけれども、ワクチン接種後の抗体価との関連を報告した文献は確認されております。

この3つのエンドポイントと日本の研究をまとめますと、PFASというのは免疫機能低下に関連している可能性がある。科学的な根拠は蓄積されておりますが、これらは免疫機能の多様なフェノタイプ、表現型をそれぞれ観察した研究結果でして、適切なBMDやPODを設定するためには十分な知見があるとは言い難いという形でまとめさせていただいております。

長くなりました。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。大変な御苦労かと思えます。

それでは、まず動物試験のほうを一緒に御担当いただいた石塚先生、その後、疫学を一緒に御担当いただいた中山先生、西浜先生、最後に動物と疫学と両方を担当いただいた黒田先生にそれぞれ追加コメントがありましたらお願いしたいと思えます。今の順番で石塚先生からまずお願いいたします。

○石塚専門委員 石塚です。

小池先生のほうで非常に詳細に分かりやすくまとめていただきまして、御説明も明確にいただきまして、私のほうからは追加はございません。よろしく申し上げます。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、疫学のほうを御担当いただいたまず中山先生から追加コメントがありましたらお願いします。

○中山専門委員 ありがとうございます。

今回、我々はEPA等が採用したPOD等について疑問を呈する形になっているのですけれども、新しい論文等もしっかり精査をするということ、それから、ワクチンの抗体価だけでなく、その他の感染症に関するものとか、アレルギーに関するものとかということも全て網羅的、できるだけ多くの論文をカバーして検討した結果、22ページの32行目からの結論ということで、我々としてはこういう結論に達したということになっております。

かなりたくさんの研究が出てきていて、根拠が蓄積されてはいるものの、免疫機能というのは非常にたくさんの表現型があるということもあり、まだ表面を少しひっかいたぐらいの感じを受けるということもあり、現時点で我々としては適切なPOD等の選定あるいは設定をすることはできないのではないかと考えているということです。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

西浜先生、いかがでしょうか。

○西浜専門参考人 私からは追加のコメントはございません。

膨大に読んだ論文の結果を分かりやすくまとめてくださっているかと存じますので、こちらでよいかと思っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方から質問、御意見、コメント等ございますでしょうか。

ごめんなさい。先にまず黒田先生、追加コメントをお願いします。失礼いたしました。

○黒田専門参考人 黒田でございます。

今回、私のほうでは、疫学と動物のほうを両方兼任しておりましたので、両方を見た上での御意見を提示させていただきたいと思えます。

当初は、PFASばく露による免疫影響としましては、疫学研究、動物研究両方とも免疫抑制及び免疫促進を示唆する報告が複数認められているということで、そういった観点で見えておりました。特にワクチン接種後の抗体価との間に負の相関性があるということが動物試験と疫学の両方から注目されていたかと思えます。ただ、今、疫学と動物のほうでもお話がありましたように、調べていくうちに問題点が幾つかあるかなと考えております。

疫学につきましては、今報告がございましたように、抗体価の文献のほとんどがフェロー諸島関連ということで、交絡要因が影響している可能性があるということでした。

また、動物試験のほうでも抗体価の低下の報告がございますけれども、これがいわゆる毒性試験の評価の一つであるTDAR (T-cell-dependent antibody response) という方法なのですけれども、こちらの方法がいわゆるワクチンとformulationが全く異なる、あるいは投与方法が全く異なるという評価になっております。具体的に言いますと、アジュバント等が入っていないという条件ですので、こちらでも免疫を活性化するメカニズムは違うので、イコールで評価するのが難しいのではないかなと考えております。

もう一つは、両方見ておまして1つ気がついたのが、ばく露のレベルの違いでヒトと動物において血清のPFAS濃度が異なるということがございます。特に動物試験ではmg/mL、ヒトではng/mLという濃度なのですけれども、3桁以上の違いが血清中であると。その上で動物試験は免疫の影響が評価されているというのが分かりました。

こちらは恐らく動物のほうでもお話があったかと思えますけれども、高濃度のPFOS、PFOA等の投与によって血清テストステロンが上昇したり、ホルモンバランスの変化といったものが二次的に免疫に影響を与える可能性があるという報告もございます。

また、動物のほうでもコメントがありましたように、今後はPFASのレベルを抑えたばく露モデルを構築しまして、ヒトへの外挿を評価する必要があるのではないかと考えております。

ワクチンに関しましては、今後はmRNAワクチンがモダリティーの一つとして使用される

ことになるかと思われま。疫学のほうで紹介がありましたように、SARS-CoV-2のワクチンでは抗体価の影響が複数研究なされておりますが、PFASは関連がない、あるいは統計学的に有意ではないが負の関係を示すということが報告されております。アジュバント添加ワクチンやmRNAワクチンのPFASの影響、あるいはPFASによる免疫抑制の詳細なメカニズムは、動物モデルを用いたヒトへの外挿が必要になってきます。こちらはもちろん性別あるいは対象年齢といったものを含めて、改めて研究を見つめ直す必要があるのではないかという印象を持っております。

抗体以外にも易感染性あるいは免疫亢進の一つでありますアレルギー性炎症についても疫学と動物試験の両方で報告されております。動物試験では、易感染性、アレルギー性炎症については、PFASが増悪要因であるという報告が多いのですけれども、こちらも高濃度での検討になるというふうになります。

疫学では、どちらも一貫した影響は観察されていないということですので、こちらも動物試験においては低濃度といえますか、ヒトで認められる濃度での影響というので結論を出す必要があるが、現在では結論を出すには十分な知見があるとは言えないと考えております。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

黒田先生、動物と疫学の両方を大変分かりやすくまとめていただきました。

それでは、ほかの先生方から質問、コメント、御意見等ございますでしょうか。

広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門委員 すごく膨大な資料、しかも最新のデータの情報をいただいたということで有用かと思っているところで、今の黒田先生の話で少し気になったのが、ヒトはアジュバントを使っている、動物はアジュバントを使わないという話で、2つほど聞きたいところでもあるのですけれども、まず動物でアジュバントを使った免疫の試験系みたいなものがあるのかということと。ヒトでは一般的にアジュバントを使われている。私は専門ではないのですけれども、どのくらいアジュバントはそういうのを増強するのかなと。もしその辺で動物とヒトとの違いがひょっとしたら説明というか、何か示唆するものがあるのかなと。要するにアジュバントはそういう抗体価、免疫感染性の成立は何倍ぐらい上がるのかなというのを知りたかったです。

○黒田専門参考人 私のほうからお答えいたしますと、まずアジュバントを用いて動物に免疫するという実験は、毒性評価のほうではないのですけれども、アレルギーを誘導するという、いわゆるアレルギーモデルをつくるというところではアジュバントを使っております。それはいわゆるアルミニウム塩です。水酸化アルミニウムあるいはリン酸アルミニ

ウムというのを使ってアレルギーを誘導するという実験は行われております。

アジュバントを使う使わないということなのですけれども、ヒトではいわゆる成分ワクチンと言われるインフルエンザとかB型肝炎のワクチンにアジュバントが添加されています。また、最近では带状疱疹のワクチン、あるいは成人のRSVのワクチンにもアジュバントが入っております。やはりアジュバントを入れることで強く、かつ長く、早く免疫応答を誘導することができるといった利点で設けられております。

一方で、生ワクチンと呼ばれるもの、麻疹、風疹、おたふく風邪、水痘といったものは、ウイルスそのものを投与する、弱毒したウイルスを投与するということになりますので、免疫を刺激する成分が多いということで、アジュバントは添加されていないという状況になっております。

どちらにしましても、動物試験等もアジュバント入れる入れないでは抗体の誘導が100倍、1,000倍どころではなくて、1万倍とか10万倍違ってきますので、アジュバントの影響というのはかなり影響があるのではないかと考えております。

以上です。

○姫野座長 広瀬先生、よろしいですか。

○広瀬専門委員 ありがとうございます。

○姫野座長 ほかに先生方、何か。

まず、森田先生から。

○森田専門参考人 ありがとうございます。NITEの森田です。

今、広瀬先生の質問に対する黒田先生への追加コメントですけれども、三十数年前は医薬品の例えばペニシリン系のアレルギーに対する試験として、いわゆる抗原性試験というものがモルモットを使って行われていまして、その場合は水酸化アルミニウムをアジュバントとして使って動物試験が行われていました。

追加のコメントでした。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

池田先生、よろしく申し上げます。

○池田専門参考人 ありがとうございます。

私からはコメントだけさせていただきます。

龍田先生のほうで北海道スタディの結果を十分にまとめていただいていたかと思えます。

札幌コホートのほうはPCB、ダイオキシンとの調整をしているけれども、北海道コホートのほうではしていないということで、残念ながらダイオキシン、PCBの測定には非常に多くの血液を必要とすることと、あと金額的にも非常に高いということから、一部はしているのですけれども全件ではないことから測定していないという状況がございます。

ただ、札幌コホートのほうで、先ほど述べられたフェローよりも恐らくPCB、ダイオキシンの濃度は非常に低いということで、龍田先生からも日本に比べると20倍程度というお話もありましたが、札幌コホートも諸外国と比べると非常に濃度が低かったということを一ポイント補足でコメントさせていただきます。

ありがとうございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかにどなたか質問、御意見等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 先ほど広瀬先生にお答えした内容なのですが、アジュバントが入ったワクチンとしてインフルエンザを例に挙げさせてもらったのですが、日本で受けている季節性インフルエンザにはアジュバントが入っておりませんので、それだけ訂正させていただきます。すみません。

○姫野座長 御訂正ということで、ありがとうございます。

ほかにありますか。

私のほうから幾つかあるのですが、海外の評価機関が何らかの評価値を出した後になって、いわゆる新型コロナに対するワクチンによる抗体価の上昇というのがPFASによって影響を受けるかどうかについて幾つかの報告があって、全体としてあまり影響は受けていないようであると。ただ、その違いというのは注意が必要で、1つはmRNAワクチンとトキシイドの違い、あるいはアジュバントの有無の違いがあるのではないかとということプラス、ジフテリアと破傷風のワクチンは小さな子供に打っているけれども、新型コロナワクチンは成人に打っているケースが多いという年代の違いもあるかと思うのです。

そうしますと、実験動物での試験結果を見ると、PFASを継代的に与えて抗体価への影響を見ているか、成熟マウス、ラットに与えて影響を見ているかという違いが大事になってくるかなという気がするのですが、文献を見ますと、1ページ目のChenらの実験は妊娠マウスに与えていますが、あとは大体成熟マウス、ラットのような気がするのです。このところはどう評価したらいいか。PFASを継代的に与えた場合と、成熟マウス、ラットに与えた場合で、抗体価への影響がそもそも原理的に変わってくるのかどうなのかちょっとよく分からないので、その辺を教えてくださいなと思ったのです。

小池先生、黒田先生、いかがでしょうか。

○小池専門参考人 この辺りについては、原理的にどう変わってくるかというところは分からないのですが、今回の5ページから書かれている妊娠期ばく露のものが、この影響を見ている中では比較的低いところで影響が出るというところと、感受性が高い時期でのものというところで、こちらをEPAのほうでも候補として採用しているというようなことではございました。

黒田先生のほうから何かございますでしょうか。

○姫野座長 黒田先生、いかがでしょうか。

○黒田専門参考人 抗体価に関しては、いわゆるメモリーが多いかどうかというお話が出ておりましたけれども、実験的に使ったマウスはあまり外敵といいますか病原体にさらされることがないので、ヒトだと年齢が上がると末梢血中の免疫担当細胞のメモリー数が物すごく上がるのですけれども、そういった影響は少ないのではないかなというような印象は持っております。実際、幼児期のマウスと青年期に当たるマウスとでは、サイトカインの産生のパターンが違うというのはよく知られております。例えばアレルギーに関しましては、最近インターロイキンの33というのがアレルギーに非常に重要だと言われておりますけれども、こちらに関しましてはヒトもマウスも幼少期は非常に高いのですが、年齢が伴うにつれて産生の低下が認められるということが知られております。ですので、疾患とか対象によっては若いマウスを使う、生まれたばかりのマウスを使う、そして老齢のマウスを使うという使い分けをする必要はあるかなという印象があります。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

要するに、フェロー諸島などの場合には母親からばく露が起こっていて、それが継代的に何らかの影響していることが幼児へのワクチンの効果に影響する。一方、いわゆる新型コロナに対するワクチンはもっと成人に対して投与するケースが多いのであれば、免疫への影響が継代的なPFASのばく露と成獣へのPFASのばく露でどういうふうに違うのかという観点で動物試験が行われているのか、そこところが僕はよく分からないので、そこをあまり気にしないでどちらも同列に並べて評価していいのかどうかというのがよく分からなかった。

ただ、お二人のお話を聞いていると、そんなに簡単な話ではなさそうだなというか、いわゆる生殖免疫と言うのですか、その辺はあまりやられていないのかなという気がちょっとしました。

○小池専門参考人 妊娠期ばく露のような影響の場合ですと、メカニズム的に成人期ばく

露でのものとは違ってきているというところもあって、特に妊娠期のばく露で後発的に影響が出る場合だと、エピジェネティクスな変化といった修飾も関わってくるような話になってくるのかなと思います。

実際にPFAS関係のものではないですけども、別の化学物質の影響を見ているときに、妊娠期ばく露の影響でエピジェネティクスな変化で免疫系に次世代、多世代に影響が出るというようなこともあるので、そういった点での何かディスカッションも必要になってくるかもしれないと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

免疫を抑制してしまうという効果と、免疫を促進してアレルギーを増やすような効果と両方あって、それによって易感染性というのが出ていると。それが成獣へのばく露と継代的なばく露で一樣なのかどうなのかなと。その辺、今後もっと知見が集積されていく必要があるかなと思いました。

もう一つ、フェロー諸島ではワクチン接種後の抗体価があまり上がらないという話が出ていますが、アレルギーがフェロー諸島で増えているかどうかというような知見というのはあるのでしょうか。つまり、免疫抑制だけがフェロー諸島で話題になっていますが、アレルギーを促進するような影響も一方で出ているとか、そういう報告は特になのでしょうか。

龍田先生。

○龍田専門委員 すみません。ここは勉強不足で私も調べていなかったのですが、フェロー諸島でのアレルギー疾患に関しては調べてみたいと思います。ありがとうございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

あと今回、北海道スタディから新しい知見が提供されたかと思いますが、ほとんどがアレルギー性疾患に対する影響ということなのですが、海外では、ある疾患は増え、ある疾患は逆に減ったりとか、一貫性がありません。先ほど黒田先生もおっしゃっていましたように、ばく露のレベル、北海道スタディの対象者である妊娠女性の血中のPFOS、PFOAレベルというのはせいぜい5 ng/mL以下ぐらいかなと思うのですが、海外でアレルギー性疾患が増えたとか、逆に減ったとか、そういう知見を報告している報告では、もっとばく露が高いレベルでの知見なのか、北海道と大差ないレベルでの知見なのかという、その辺の検証も必要かなという気がしました。いかがでしょうか。

中国でだけちょっとポジティブな影響が報告されていますが、そこは実は非常にばく露レベルが高いとか、あるいはそうではなく、北海道とそんなに変わらないところでアウトカムに一貫性がないのか、やはりばく露レベルの違いが影響しているのか、そこもチェッ

クが必要かなと思いました。これは後でまた見ていただければと思います。

○龍田専門委員 ありがとうございます。

中国の論文に関しては、1本はそんなに高くなく、日本人とあまり変わらないばく露レベルなのだけれども関連が見られているというのがありまして、もう一つは、ホットスポットのあるようなところでの論文になっておりますので、ばく露レベルに関しても記載が必要かなと思っております。

ありがとうございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から何か質問、御意見、コメント等ございますでしょうか。

広瀬先生。

○広瀬専門委員 もう一つ、細かいのですけれども、免疫の抗体価が減少しているのは主にフェロー諸島のデータだということで、いろいろな交絡要因が多そうだとところなのですが、一方、EFSAが採用したドイツのAbrahamの報告は汚染地域ではない地域の話なのですけれども、この1報しかないのかもしれないのですけれども、横断研究ということもあり、この辺の評価というのはどのくらいのウエートなのかなというのはお聞きしたかったです。

○姫野座長 まず、龍田先生、いかがですか。

○龍田専門委員 ありがとうございます。

ばく露レベルはそんなに高くない論文であることと、先ほど先生におっしゃっていただいたように横断研究であるということから、因果関係を推論するのは難しいかなと思ってございます。こちらはもう少し精査したいと思います。

ありがとうございます。

○姫野座長 ほかの先生から、ドイツの研究について何かコメントはありますか。よろしいですか。

9ページ目にドイツのデータが紹介されていると思いますが、僕が感じたのは、n数がそんなに多くない横断研究である。そこは1つ注意すべき点かなと思いました。

ほかに。

海外の評価機関は、フェロー諸島の結果、あるいはドイツなどの結果に基づいて、PFASのばく露により、特に子供、非常に小さい子供にワクチンを接種した際、トキシイドワクチンを接種した際に抗体価の上昇が少し統計的には下がると。その知見を非常に重視して

安全レベルの設定をするという、最近はそういう流れがあるかと思います。

ただ、今回の免疫担当の先生方の調査によって、それ以降にも実は新型コロナワクチンに関するデータが出てきて、それではあまり低下が認められない。少しあるけれども有意差がないみたいなものが多いと。ただ、これについてはどんどん論文が出つつある状況なので、注視を続けていく必要があると思います。

それから、北海道スタディなどの日本での研究で、ワクチンの抗体価の上昇がPFASのばく露レベルによって影響を受けたかという研究があるかという、それが皆無であるというのが1つの大きな問題点かと思います。そういう意味では、北海道スタディは免疫抑制ではなくて免疫促進のほうのデータになるかと思いますが、アレルギー性疾患がそんなに多く増えているという知見はどうも得られていないと。

易感染性で言うと、いろいろな子供の疾患をまとめてしまうと少しポジティブに見えるけれども、個別の疾患について見るとそういうことはどうもはっきりとは言えないと。海外でも、疾患ごとに影響があったりなかったりということなので、そこがやはり注意点かなということかと思います。

フェロー諸島の場合は、日本人の20倍もPCBやダイオキシン類のレベルが高いようなところで、しかもPCBはワクチンの抗体価を下げるという報告をした人たちが、PCBの影響をあまり考慮しないでPFASの影響を論文にしているという、ちょっと不思議な状況があるのですが、北海道スタディにおいてもそういう交絡因子の調整はやはり必要なのではないかとということも感じました。

PFASでワクチンの抗体価が十分に上がらないということが話題になってから、非常にそれは特殊な事例なのかと思ったら、私も勉強不足で、昔からPCBとかダイオキシン類とかでワクチンの抗体価が下がってしまうという報告は出ていたわけで、共存する他の有害化学物質との交絡作用というものをきちんとチェックする必要があるのかなと思います。

そういう観点から、今回免疫を担当された先生方は、フェロー諸島のデータだけに基づいて結論を出すことはちょっと危険ではないかという判断をされたのだらうと思います。

では、ほかのフェロー諸島以外のデータ、あるいは実験動物のデータで何らかの確定的なことが言えるかという、免疫促進に関しては割に一貫性のない疫学データが報告されています。北海道スタディは非常に貴重なデータだと思うのですが、個別の疾患で見たときに、特にある疾患が増えたり、アレルギー性疾患が増えたりという知見は、少なくとも日本のばく露レベルではまだ得られていないという状況だらうと思います。

非常に課題がたくさん見えてきましたという状況かなと思います。免疫担当の先生方は、現時点で結論を出すのは難しいというか、注意すべき点が非常にたくさんあるということをお示ししていただいたかと思います。

また、実験動物で確かにIgMとかが上がらないというデータがあるのですが、そのときのばく露レベルがヒトとかなり違うという問題点がある。もう少し低い濃度での動物試験が必要なのではないかと御指摘があったかと思います。

私は、継代的なばく露と成獣へのばく露の違いについて、もっと動物試験で知見が出てくるといいなと感じました。

ほかに何かコメント等ございますでしょうか。

よろしければ、ここで一旦休憩を入れたいと思います。11時に再開でよろしいでしょうか。

では、一旦休憩いたします。

(休 憩)

○姫野座長 それでは、休憩終了ということで、先生方、ビデオをオンにさせていただきますようお願いいたします。

それでは、先ほどの免疫に関しては、いろいろ議論いただいた内容に基づいてさらに修正をいただいて、次回以降、確認していただくことにしたいと思います。

次に、ばく露に移りたいと思います。ばく露について、資料3について事務局から説明をお願いします。

○酒井評価専門職 それでは、資料3について御説明をいたします。お手元に資料3の御準備をお願いいたします。

資料3につきましても、まず1ページ目から「環境中濃度に関する知見の概要」の記載となっております。11行目から国内の知見、12行目、(1)が環境省の知見となっております。

ページを進みまして、7ページ目の14行目からが厚生労働省の知見、25行目からがその他、こちらは主に海外の評価書等で報告されている日本のデータについての紹介となっております。

続いて、8ページ目の17行目からが海外の知見となっております。18行目からがEPA、次の9ページ目の8行目からがATSDR、17行目からがEFSA、次の10ページ目の1行目からがECHA、11ページ目の2行目からがHealth Canadaの知見となっております。

続きまして、13ページ目からは「ばく露に関する知見の概要」となっております。13行目からは、まず「食事からの経口ばく露」についての知見をまとめております。14行目からが「食品・飲料水中の濃度」となっており、15行目からが国内の知見を掲載しております。17ページ目の8行目からは海外の知見を記載しております。

24ページ目まで飛びまして、1行目から「食事からのばく露量推定」の結果を記載しております。2行目からは国内の知見、26行目からは海外の知見となっております。

32ページ目からは「その他の由来からのばく露と各ばく露源の寄与率推定」についてデータを紹介しております。

続きまして、33ページ目からは「生物学的指標」のデータをまとめております。2行目

からは「血中濃度」のデータとなっており、3行目からが国内の知見、35ページ目の15行目からが海外の知見となっております。

続きまして、42ページ目からは「母体血、臍帯血及び母乳中濃度」に関する知見をまとめております。こちらは国内、海外いずれも載っております。

47ページ目からは「尿中濃度」に関する知見を掲載しております。

続いて、48ページ目の4行目からは「その他の生物学的指標」について、10行目からは「ばく露に関する知見のまとめ」について掲載しております。

事務局からは以上となります。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、御担当いただきました中山先生、浅見先生、コメントがございましたらお願いいたします。

まず、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。

PFASのばく露につきましては、特にアメリカをはじめとしてデータが出ているところもあると思いますけれども、論文としていろいろと発表されているというのがかなりたくさんはあるのですが、はっきりしたPKとか、その辺りを考慮してまとめたというのがあまり多くはないというような印象です。

48ページ目の「ばく露に関する知見のまとめ」のところでも記載をしているところですが、日本におけるデータは比較的まだ不確実性が高いかなというような印象を受けているところです。ただ、汚染源のない状態における一般の方のばく露量は大体海外の方とも比較可能なレベルではないかなと考えているところです。

PFASについては、特にPFOS、PFOAにつきましては、尿中で検出される量が非常に少ないということもあり、恐らく尿排泄もある可能性はありますけれども、尿の排泄ではあまりないような感じも見受けられています。

血液は比較的半減期が長いということもありますので、ほとんどの場合、血液でPFOS、PFOA濃度が測られていまして、疫学研究でも血液で測られた濃度を指標としているというのがあります。ただ、血球と血清、血漿との分画に関する研究はそんなには多くなくて、血球にもPFOS、PFOAがある程度分画している。それから、鎖長が長くなるほど血球のほうに分画する割合が多くなるというような報告もありまして、この中でも記載があります環境省のデータですと、全血中のPFOS、PFOA濃度が報告されておまして、全血中のPFOS、PFOA濃度はヘマトクリットを使って補正をするというか換算をしてありますけれども、ヘマトクリットだけできちんと補正できるというか、換算できるということは、研究が少ないものですから、必ずしも全血中の濃度が血清、血漿中の濃度に換算できるかという点、今のところ知見が少ないように感じています。

海外でのバイオモニタリングの結果の解釈に使われている指針値等はほとんどが血清または血漿中の濃度として出されているところもありまして、この辺り、日本の例えば環境省のデータと比較する際には少し注意が必要かなと思いました。ただ、それでも何十倍も違うというようなことはありませんので、ある一定の不確実性の中で換算したデータを比較するという事は不可能ではないと考えているところです。

私からは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、浅見先生、何か追加コメントがございましたらお願いします。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

事務局のほうに多くの資料をまとめていただきまして、本当にありがとうございます。

私からは、感想的なところも含めて御紹介をさせていただきたいと思います。

最初のほうに環境中の濃度という表示があるのですがけれども、こちらにつきましてはもう既に環境中で放出がほとんどなくなってきている、新たなものが非常に少ないということもありまして、環境中の濃度全体の傾向としては低下傾向が見られているというのが出てきているかと思います。

14ページにいろいろな食品に含まれるPFOS、PFOAの分析結果がございまして、こちらに関しましては、そんなにデータが多くないというのが実情なのですがけれども、魚介中の濃度とか、幾つかのカテゴリーで少し高めに出ている場合があるというのを拝見しております。

食品の関連なのですがけれども、定量下限の扱い方によりまして非常に見え方が変わってしまうというのが国内のデータでもありますのと、海外のデータでもありまして、LBと書いてあります定量下限未満の分析値を0として算出する場合と、UBと書いてありまして、LOD未満の分析値を検出下限の値と同値として解析する場合とで全体的な寄与率やばく露経路の見え方が違ってくるなというのを感じております。

17ページに水道関連のものがございましてけれども、こちらを見ていただきますと、全体の測定地点数が1,247ということで、全体的には浄水場や水源など3,000以上のデータがあると望ましいと思われるのですがけれども、今のところ管理目標設定項目ということで、まだ全数のデータがそろい切っていない。これは令和3年度のデータになりますので、もう少しデータの収集が必要かと思っております。

分布を見ていただきますと、ほとんどのところでは、目標値未満になっているのですがけれども、高いところにつきましては既に対策が取られておりまして、実際の場合にはこれよりも低い濃度で給水をされているという状況かと思っております。

地下水で出るところと出ないところがあるという傾向があるのですがけれども、表流水についてもところどころ検出されるというのが傾向として見ていただけるかなと思っております。

ます。

18～20ページは海外の状況なのですが、缶詰とか、一部の甲殻類とか、マグロとか、近海の魚、タラなどから検出というようなものもありますのと、あと狩猟用の哺乳類とか、食品の内臓、あと近海のサバなど、海外なので種類が日本とは異なると思いますけれども、そういったところでも検出が見られるということで、国内でももう少し種類や傾向に応じた調査が必要なのではないかなと思っております。

24ページは国内の環境省の統計なのですが、こちらが2012年のものということで、食事経由のいろいろな地域で見たものなのですが、ちょっとデータが古めなのと、農水省さんの2023年のものに関しましては、詳細はまだ分からないのですけれども、食品の群ごとの考察ができると望ましいのではないかなと思っております。

ただし、先ほども申し上げましたが、定量下限値未満の値が多いと思いますので、食品群を交ぜると群ごとの解析が難しくなりますし、一部分ずつ見ると量が少なくて検出が難しいということがありますので、どちらにしてもなかなかデータをそろえるのは難しいというところがございます。

28～31ページに関しましては、EFSAのいろいろな国の食品群の平均ばく露に関するもので、非常に興味深く拝見をしておりますが、今回のものはLBと記載をされておりますけれども、定量下限の取扱いが変わると全体的に見え方が変わると思います。

縦軸がばく露量なのですが、これが体重あたりのばく露量になっていまして、子供のほうがばく露が高く見えるかもしれないのですが、体重が低いので縦棒が高くなっているという傾向にあるかと思えます。ここを見るときには、平均的な体重を掛けて比較をする必要があるのではないかなと思えます。

UBに関しましても元の報告書には載っておりますので、詳細を検討する場合にはそちらが必要なのと、31ページはLBとUBの両方のものが載っております、飲料水とかアルコール、飲料水を除く飲料にも検出されています。乳製品、黄色のものや魚介もありまして、それも定量下限の取り方で見え方が変わると思っておると、地域差もあるのではないかなと思えます。

32ページにはいろいろな文献の成人のばく露源の推定寄与率の表を一覧で載せていただいております、平均的な状況からいきますと食事からのものが4～6割ないしは100%、これはそのときに一緒に調べた経路のそれぞれのデータの中で割合を取っているもので、必ずしも相互比較ができるとは限らないのですけれども、食事からと水道水からと粉じんからとその他といったものがそれぞれ重要なところかと思われれます。

途中で食品包装の56%というのが、Trudelさんたちの2008年の表記がございますけれども、こちらにつきましては現在は使われていないと思いますので、今はこういった割合ではないのではないかなと思われれます。そのような詳細な解析というのは必要かと思われれます。

一番分かりやすいのは、39ページでアメリカの傾向なのですが、血中濃度が大幅に減っているという表がありまして、日本でもデータも少ないのですが、減少傾向は同様に

あるかと思えます。今も汚染が続いていて、すごく高い濃度でどんどん汚染がひどくなっているというような状況ではないと思っておりますが、地域とか年齢の補正とか食事等を踏まえた傾向というのが不明な部分もありますので、そのような傾向も踏まえて解析をしていく必要があるかなと思えます。

先ほど中山先生にも御指摘いただきましたように、血中濃度と血清濃度と血漿濃度が総合的にうまく換算が単純にできればと思ったところなのですが、そう簡単ではないということで、比較するときには注意が必要と思えますが、海外に比べて日本が大幅に高いとか低いとか言える状況ではないというところは先生の御説明に賛同いたします。

以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、ばく露のデータについて、ほかの委員の先生方から質問、御意見、コメント等ございますでしょうか。

国内、国外の自然環境での濃度、水道水の濃度、食品中の濃度、それから、いわゆる生物学的指標、血清、母乳等の濃度と膨大な資料が約50ページ以上にわたって出ていますので、ぱっと見て分かる人はなかなかいないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

よろしいですか。

かいつまんでデータを見直してみますと、最後のまとめのところ、49ページの13、14行目に、いわゆる日本人一般の平均摂取量の数値が出ております。LB、UBというのは先ほど浅見先生からも説明がありましたように、検出限界以下を0と計算した場合と、検出限界にある一定の値を当てはめて計算した場合がそれぞれLBとUBになるので、UBのほうが当然少し高めの値になります。PFOSで0.6~1.1ng/kg体重/日、PFOAでLBが0.066で、UBが0.75ng/kg体重/日と。日本人の平均体重を50kgぐらいと考えて、これを50倍すると、大体日本人が1日に何ng摂取しているかという数値になって、そうするとPFOSで大体30~50ng、PFOAはばらつきが非常に大きいですけれども3~40ngぐらいという数値かと思えます。

それに関連する数値があちこちに出ております。17ページにありますように給水栓、水道水に一体どのぐらい入っているのか。時々ホットスポットというのが問題になりますが、いわゆる日本のいろいろな普通の水道水を検査した結果が17ページの表5だと思います。全体として1,200か所のうち1,100か所ぐらいで5ng/L以下であると。1日に日本人が2リットルの水を飲むとすると、5ngに2リットルを掛けると10ng以下となる水道がほとんどであると。

先ほど言いましたように、PFOAにしるPFOSにしる、それぞれ1日に30~50ng摂取していて、合計すると日本人が今40~7、80ng摂取している。そのうちに水道水が寄与する割合は非常に低そうだと。それを国際的にも調べた寄与率が32ページにあります。32ページはいろいろな海外の調査で、PFOSとPFOAが食事、粉じん、水道水、吸入、経皮、その他という

ように、それぞれ何%ぐらい寄与しているかというのを並べた数字で、水道の寄与率は低いところは1%以下、高いところで22%あるいは37%という数値もありますが大体低くて、左端の食事が実は一番寄与率が多いのだという状況かと思えます。ですから、一般に今、水道水のPFASが話題になっておりますが、摂取量のデータを見てみますと、食事が案外摂取源になっている。

世界中で長期にわたって長距離を移動してしまう有機汚染物質をPOPsと言うわけですが、PFASはPOPsと考えられているわけですから、我々からすると、このぐらいいろいろなところを地球の中で循環して存在しているのかなという感じのデータかと思えます。

日本が特殊なわけではなくて、EFSAがヨーロッパの20か国ぐらいを調べたものが28、29ページにデータがあります。28ページがPFOS、29ページがPFOAで、左半分が大人で右半分は子供なので、体重当たりにすると子供が多く見えてしまう。先ほど浅見先生から御説明がありましたが、左側を見てみますと、ばらつきはあるもののヨーロッパのいろいろな国の摂取レベルはある一定の範囲に入っていて、これはLB、低めの推定をしていて、PFOSは大体0.5~1 ng/kg体重/日の間に入っている。それに彼らの体重を60kgと考えて掛けてやると、1日当たり30~60ngぐらいのPFOS、29ページを見ますとPFOAは0.1~0.2 ng/kg体重/日ぐらいですから、1日当たり10ng前後のPFOAをどの国も摂取していて、それを見ると日本のデータとそんなに変わらないデータだと思えます。

どの食品から入っているかというのが色分けで出ています。29ページの緑色の線がDrinking water、水なのですけれども、寄与率は非常に小さくて、むしろ28ページのPFOSを見ると紫色の部分、Fish and other seafoodなのですが、魚介類の占める割合が非常に多い。これは別に日本に限った話ではなく、先ほど日本の魚介類の数値が出てきましたが、世界的に生物濃縮をするPOPsであれば、そういうことが普通に起こるのかなというデータかと思えます。

アメリカではある時期、アメリカ中の人がかかなり高い濃度にばく露されていたのですが、血中濃度、血清濃度がどのぐらい変化してきているのかを見たデータが後半にあるかと思えます。日本では、限られたデータ、n数が非常に少ないという問題点があるのですが、少ないながら数字が出ているのが34、35ページにありまして、34ページには環境省のバイオモニタリングのデータが平成23年から、今はパイロットスタディになっていますが令和4年まで、左端の平均値あるいは中央値を見ていただきますと、一番上の平成23年は中央値で日本でもPFOSで4.8とPFOAで1.8だったのが、一番下の令和4年では1.7と1.0というレベルに大体下がってきているというデータかと思えます。

海外では、先ほど浅見先生から御説明がありましたように、39ページにアメリカのデータが出ています。2000年前後には非常に高かったことが問題になったわけですが、現在は製造中止になって以降だいぶ改善されてきていて、このレベルというのは日本人と同じかちょっと高いぐらいのレベルという状況かと思えます。

先ほど御説明がありましたように、海外と日本を比べると、現状においてはそんなに大

きな差がないということと、ホットスポットと一般の場所を分けて考える必要があると思うのですが、一般の人にとっては水道水からの摂取というのはかなり低いという事実を確認したいと思います。

意外に食事からの摂取量があるということなのですが、これはPOPsの宿命かなと思います。日本人だけではなくて、世界中の人の血液を取って測ってみれば、ほとんど誰にでも今や血液中に僅かではあるもののPFOS、PFOAが検出されるという状況ですが、その濃度は徐々に国際的にも日本でも下がってきているという状況かと思います。

ですので、海外の話と日本の話は大きく違うかということ、そんなに極端な違いはないかなというのが私の印象です。ただ、国によって食生活がもちろん違いますので、そういう影響はあるのではないかと思います。

かいつまんで私なりにここがポイントかなというところを見るとそんな感じなのですが、何か間違った説明をしていないかどうか、中山先生、浅見先生、追加あるいは訂正があればお願いいたします。

○中山専門委員 特に訂正ということではなくて、先生、まとめていただいてありがとうございます。

ここには記載はしていないのですが、血中濃度等を見ると、社会経済的なステータスが高い人ほどPFOS、PFOAの濃度が高いという報告はたくさんありまして、日本においても恐らくそういう傾向はあるのではないかなと思われております。こういう方たちは恐らくカーペットであるとか衣類等に使われているPFASからのばく露等も、ほかの人たちよりもそういうものを使用する頻度が高くて多いのではないかなというようなこともあります。一時期アメリカだったか、カナダだったか、どちらか今すぐに出てこないのですが、あるファミリーが非常に高い濃度のPFOS、PFOAに汚染されていて、その原因は家中の家具を半年に1回全て加工に出すというのが原因だったというようなことも言われておりまして、基本的には一般的な方のばく露は恐らくもうほとんど同じ状態、日本の場合はほとんど食事が流通しておりますので、ほとんどが食事ということであれば、ほとんどの方のばく露状況は同じなかなという印象を受けております。

先ほど姫野先生からホットスポットというお話がありましたけれども、これは状況によってかなり違っている特殊な例と言えらると思ひまして、どこから何をどう取っているかというのは状況によりけりで、海外においてもそういうことが分かっておりますので、ホットスポットに関しては、一般的なばく露ということを考えてリスク評価をする上では、なかなかまとめ切れないというところが私の印象かなと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

浅見先生、何か追加コメントはございますでしょうか。

○浅見専門参考人 今、網羅していただきましたので、同じように思っております。
よろしく願いいたします。

○姫野座長 ほかの先生方、何か質問、御意見、コメント等ございますでしょうか。
広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門委員 座長もおっしゃったように、ばく露源がソースとしてはPOPsで似ている
といったところで言うと、これからそういう作業というのはあれなのですけれども、例え
ばフェロー諸島の場合はPCBとかダイオキシンが高いだろうと。それでPFOAも高いのだろ
うというデータというのは、言葉では出てきているのですけれども、今もそうなのですが、
PFOS、PFOAのデータしかなくて、横にPCBとかを一緒にやったような研究はないのですか。

例えばフェロー諸島はどうだったか。こんなにPCBを取っていて、その中のPFOAだよねと
か、評価書全体、全部PFOS、PFOAのデータしかないのですけれども、もちろん状況証拠か
ら考えて、PCBとかは普通の人も入っているというレベルの中で、国際的に変わらないとい
うのもあるのですが、すみません、何が言いたいか難しくなってしまったのですけれども。

○姫野座長 恐らくPOPsという言い方を私がしたのが混乱を招いたかもしれないのですけ
れども、例えばフェロー諸島で先ほどの免疫のところでも、日本人の20倍ぐらいPCBのレベ
ルが高い。そうするとPFASに関する報告があるいろいろな地域、中国のある地域とか、ド
イツとか、フェロー諸島とか、アメリカとか、あと日本の北海道その他でPFASのレベルは
こうで、それ以外の似たような生物影響を示すことが知られている有害化学物質のレベル
はどうでというのを一覧にしてみると、全体がもう少し見えやすくなるのかなと僕も思う
のですが、なかなかその作業は大変だろうなと思います。

○広瀬専門委員 振っておきながら、そんなのは難しいと分かっている、ちょっとうまく
言えなかったところでは。

○姫野座長 ただ、ちょっと思うのは、フェロー諸島の場合には鯨の肉を多食するという
かなり特殊な食生活がファクターとしてあると思うのです。鯨は高校の生物の教科書にも
載っているような食物連鎖の最終段階で、メチル水銀とかも含めているいろいろな化学物質が
かなり濃縮される食品ですので、それを多食している人たちのデータと日本人やほかの人
たちのデータを並べて議論するのはどうなのかというのが今日の免疫チームのコメントか
と思います。

だから、EFSAの出した各国のPFASの摂取源別のデータなどを見ると、僕はちょっとびっ
くりしたのは、ヨーロッパの人も結構魚を食べているし、日本と比べて極端な食生活の違

いというのは、少なくともヨーロッパの先進諸国とは平均するとそんなにないのかなという感覚はあります。ただ、広瀬先生がおっしゃるようなデータをきちんと持った上で、共存する化学物質の交絡作用を議論したほうがよりよいだろうとは思いますが。

フェロー諸島のデータに関して我々が違う扱いをするということであれば、少なくともフェロー諸島と日本は交絡する可能性のある化学物質の摂取レベルはこうであるというファクトは示せたらいいかなという気はします。

○広瀬専門委員 確かにフェロー諸島は高用量ばく露での交絡はある。ただ、一般の人たちは低いとは言うのですけれども、低いなりの交絡はまたあると思っていて、要するに低いならPCBも低いし、PFASも低いので、レベル的にはっきりPFASとPCBとの原因を疫学的に比較するのはかなり難しいのかなと。だから、強いて言えば汚染した地域でPFASだけ上がったところでの影響とかは多分ある意味もう少し、逆に一般とは違うのですけれども、PFASとPCBを切り分けるデータになるのかなとちょっと思いました。

○姫野座長 ありがとうございます。

私もほかのエンドポイントのところを見ていて、最初にアメリカで問題になった地域、オハイオ州とかウェストバージニア州でかなり高濃度のPFOAにばく露された人たちのデータというのが、古いデータなのですが探すと結構出てくるのです。そのデータというのは、そういう意味ではほかの交絡因子の影響は相対的に弱いのではないかと。単一ばく露ではないのだけでも、PFOAあるいはPFOSのばく露レベルが高い人でどのような健康影響があったかというデータはもう一度きちんと見直す必要があるのかなと思っています。エンドポイントによるかと思いますが。ありがとうございます。

ほかに何か質問、コメント等は。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 ありがとうございます。先ほど姫野先生がまとめのところでお話しなさっていましたが、ここでは体重当たりの摂取量が示されている。それを御説明するために、体重50kgを掛けて一人当たりの量に変換していました。そうなら、評価書でも体重当たりだけではなくて食事中的PFOS、PFOAの一人当たりの摂取量を出されたほうがよろしいかと思えます。

もう一点、これも先ほど姫野先生が、各国でのばく露量比較をご説明なさっていましたね。それが分かるような取りまとめた表があると、非常に理解しやすいと思うのですが、いかがでしょうか。

○姫野座長 ありがとうございます。少なくとも濃度レベルだけでなく、摂取量を掛けて、トータル1日このぐらい摂取しているのではないかとデータをもう少しサマリーとし

て出したほうがいいのではないかというご意見かと思えます。それを並べることで、海外との比較あるいは経時的な変化のデータとして見てみたいということだと思えるのですが、1つの問題は、国内のデータは非常にn数が限られているという問題があると思えます。ただ、少ないデータながらもまとめてみるとこうですというやり方は必要かと思えます。実際のデータの作成作業は事務局にやっていただいていますので、事務局のほうでそういう御対応は可能でしょうか。

○紀平評価第一課長 いろいろな条件つきかとは思いますが、検討はしてみたいと思えます。

○姫野座長 ありがとうございます。
中山先生。

○中山専門委員 中山です。

そのときに使う掛け算する体重というのはどういうふうにするのでしょうか。多分日本で使うものとヨーロッパで使うものとは違うから、あえて体重当たりでここは表示をしているところなのですが、目安としては分かるのですが、同じ体重を掛けるのであれば、体重当たりで比較してもいいのかなとは思っています。

○姫野座長 先ほど私は日本人に50kgを掛けたらとか、ヨーロッパの人に60kg掛けたらとか、非常に丸めた話をしました。大まかこのぐらいではないですかという話をするために丸めてしまって、実際にはこういう評価書を作るときには、日本人の平均体重は何らかのデータに基づいて55.何kgとか何とかというのが出てくるかと思うのです。ただ、確かに先生がおっしゃるように、体重kg当たりで出すのがscientificには一番安全な出し方かと思えます。ですから、松井先生がおっしゃるもうちょっと分かりやすくという要望と、しかし、その操作をすることによってデータがいい加減になってしまうのはよくないのではないかという、その間のバランスかと思えますが、これは事務局のほうにも少し考えていただいて、出し方を工夫していただければと思います。

中山先生、よろしいですか。

○中山専門委員 ありがとうございます。多分55kgと65kgだと20%ぐらいしか違わないので、測定の誤差の範囲とかその辺りも考えれば比較可能だろうと思っていますので、体重当たりのほうが私はいい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。

○紀平評価第一課長 事務局です。どうもありがとうございます。

今、御指摘いただいた点は、できるかどうかも含めて少し情報を集めてみたいと思います。ありがとうございます。

それから、最初の浅見先生からの御説明の中で幾つかの指摘をいただいていたかと思えます。例えば24ページに国内の食事からのばく露量の推定の結果を掲載しております。これが少し古いデータですけれどもという御指摘をいただいたのが1点と、食品群別に出せればという御指摘があったかと思えます。この辺については、できるかどうかも含めて少しデータを取られているところと相談してみたいと思います。

ただ、一方で、いろいろな御指摘もいただいています。例えば24ページの16行目以降の農林水産省さんのデータの基になっているのは、14ページにあります調査結果を基に各食品群の摂取量のある意味掛け合わせて出したものだと思いますけれども、先ほどから御指摘いただいているとおり、LBとUBという値、2つ出てきます。先ほども御説明いただきましたけれども、14ページの表を御覧いただくと、食品群ごとに平均値という数字が出ていますが、ここにLBとUBというものがございます。

先ほども御説明いただいたとおり、LBというのが検出されなかったものを0と置いた場合ですので、0がたくさん並ぶという数字になっております。一方でUBというのが、右側にあります検出限界、定量限界の数字を当てはめて数字を置いているという形になりますので、本来入っていないものが一定数あるようにも見えますし、その辺の数字を非常に慎重に扱う必要があるのかなと思います。

例えば31ページの円グラフが4つ並んだものがありますけれども、オランダの調査結果になります。4つのうち上側2つを比較していただきますと、左側がLBで出した場合、右側がUBで出した場合となっています。ですので、恐らく左側のほうは実際に数字が検出されたものが高く出るということで、濃い青色の魚のところは一定程度高め、30%とかいう数字で出てきているかと思えます。

一方で、UBということで、0のものも一定数数字を当てはめて計算すると、魚のところは少なく見えますし、オレンジの斜線のところ、Drinking waterがあまり入っていなかったかもしれないけれども、UBで計算すると高めに出るみたいな関係になるかと思えますので、食品群別の割合をどう取り扱うかというのは、今の検出限界とかの程度を考えますと慎重に扱う必要があるのかなと思います。

それから、魚について御指摘いただいています。フェロー諸島で鯨云々というお話もいただきました。生物濃縮の話も御指摘いただいていたけれども、20ページを御覧いただきますと、下のほうに、EFSAが出した数字ですが、ヨーロッパの魚の種類別の濃度のデータがございます。魚の種類も限られているのですけれども、この魚の種類と実際の測定結果を眺めると、いわゆる一般的な有機汚染物質の生物濃縮と傾向が似ているのか違うのかというと、そう似ているようにも見えないので、生物濃縮はこのPFASであるのかどうかも含めて、まだこれからデータをいろいろ取っていかなければいけない状況なのかとは思

っております。

御参考までですけれども、魚についていろいろなデータが出されております。米国の環境中濃度はEPA、環境保護庁がデータを取っていますが、トータルダイエツトスタヂ、食品関係についてはFDA、食品医薬品庁のほうでデータが取られています。そのFDAがホームページ上でQ&Aを出しております。Q&Aの中で少し御紹介させていただきますと、食品中のPFASの検査でこれまで何が示されましたかという問いに対して、魚介類で検出されていまずという話がありますけれども、魚介類は他の種類の食品と比較して高い可能性があることが示されています。ただ、データは非常に限られていますという説明があります。

また、追加のQ&Aとして、PFASへのばく露を減らすために魚介類を食べるのはやめるべきですかという問いがありまして、これに対しては、魚介類を含めていろいろなものを食べることを改めてお勧めします。魚介類は子供へも多くの栄養素を提供しますし、大人を含む健康上の利点も提供できますといったようなQ&Aが紹介されていますということで、これを御紹介させていただきます。

そのほか、魚関係については他の汚染物質などでも似たような議論があったかと思いますので、もし御紹介等があればよろしくお願ひいたします。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

20ページの今、御指摘いただいた魚種ごとのPFOS、PFOAの濃度を見ると、必ずしも高校の生物の教科書に出てくるような小さな魚よりも大きな魚のほうが濃度が高いというふうにもなっていない、マグロなどが高いわけでもないので、いろいろなファクターが実際には関わっているのかなという気もいたします。

ただ、魚と環境汚染物質となると、メチル水銀のときもそうでしたが、食べていけないのですかみたいな短絡的な問題も常に出てくるのですが、FDAだけでなく、日本の食事摂取基準でも、魚の摂取を勧めているわけですし、ベネフィットを考えてこのリスクをどう考えるかということが必要かなと思います。

ほかに。

広瀬先生。

○広瀬専門委員 食事からの由来ということと、私も飲料水のことをやっているのですが、寄与率をどうするかとかというなかなか難しい問題もあって、ここでの議論は寄与率は関係ないとは思いますが、魚という話ではあるのですが、今見て少し気づいたというわけではないのですが、例えば14ページで魚介類が農水省のほうは高いとなっているのですが、LBもUBも同じなのです。ということは、これは1例しか検出されていないという話ではないかなと思うのと、20ページのほうでも、参照14の表8ですが、例えばコイは145点測定していて、LBとUBが同じ値となっている。要するに検出されるときは高いもの

はあるけれども、そのほかはほとんどないとか、その辺を丸めてしまうと円グラフのようになってしまうのかなと短絡的に思ったのですが、なかなかばく露のデータをそのまま読むのは難しいのかなという印象を持っていました。

先ほど言ったFDAのQ&Aでそういった話が出ているのですけれども、必ずしも高い地域でも例えば食品が高い値で出るわけでもないという状況もあるというのも説明していますし、先ほどの魚の栄養の話、これはPOPsの場合、常に議論になっていて、ダイオキシンの場合、実は母乳が高くて、母乳由来ではTDIを超えるばく露をするというのは普通に常識になっているので、WHOなどは、母乳のほうが栄養が豊富なのでそれをやめることは推薦していないと、あえてそういうステートメントも出すぐらいのことをしているので、PFASはまだその段階に行っていないかもしれませんが、そういうことも少し考えなければいけない。この後考えるのか、この評価書で書くかどうか分からないのですけれども、そういった視点もばく露の中では重要な観点かもしれないと思いました。

○姫野座長 ありがとうございます。14ページのLBとUBが同じというのは、もし測った全てのサンプルがその測定法の検出限界よりも高かった場合には、UBもLBも原理的に同じ値になると思いますので、そういう可能性もあるかなと思います。特にPFOSに関しては、nが1であるよりはそっちのほうの可能性があるという気がしました。

後半の話で言うと、極端に言うと野菜の中の亜硝酸、硝酸の問題もありますし、では野菜は食べないほうがいいのかという一般的な問題ともつながる話なのかなと思います。たしか硝酸塩のレベルが高いか低いかではなく、野菜はたくさん食べましょうと日本の世の中はなっているかと思います。

ほかに何かコメント等ございますでしょうか。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門参考人 申し訳ありません。ありがとうございます。

先ほど一般的な高濃縮性のPOPsと挙動が違うのではないかなという御指摘があったのですけれども、この物質につきましては、ほかの例えばPCBやダイオキシンの等に比べますと物性的にすごく高濃縮というよりは、水溶性も高くて両面の性質を持っているということもあるのではないかなと思います。

特に例えばマグロとかは、今までの高濃縮性のものですと濃縮しやすいというのは定説だと思うのですけれども、まだ環境汚染が遠洋のほうまで届いていないというような部分とか、あと、濃縮するときもいわゆるオクタノール／水分配係数のようなものが物すごく高くて濃縮するというものとはちょっと性質が違うというところが利いている部分があるのではないかなと思います。

近海で濃度が高いところに長い時間いて、水をたくさん摂取するような魚類や貝類といったもののほうが摂食しやすいという傾向があるので、濃度の差が出ているのではないか

などと思いますので、いわゆるPOPsとちょっと違う挙動というのもあり得るのかなと思ったところ です。

ただ、それが地域によってどう違うかとか、国によってどう違うかというところが、詳細なデータが今のところまだ分からないので、場合によってはそういった地域のものは注意するとかということが必要かもしれないのですけれども、全体的にはいろいろなものを食してというのが重要なのかなと思います。

中山先生が手を挙げてくださったので、補足をお願いします。

○姫野座長 では、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。浅見先生の御発言に加えて、魚のどこに蓄積するかというのも恐らくあって、必ずしもほかのPOPsのように脂肪組織にだけ分配するというようなことがなくて、例えば小さな魚だと、もしかしたら魚全部を測っている可能性があります。大きいマグロなどでは恐らく切り身を測っているのではないかと思うのですけれども、それによってもdistributionが少し変わっているところがあります。

あと、底生の餌を食べるもの、例えばコイなどもそうなのですが、こういうのは汚染された汚泥を食べるということで濃度が高くなるという傾向も汚染があるところでは分かっていますので、先ほどからありますように、ほかのPOPsのような単純な生物濃縮ではない、脂質にたまっていくような生物濃縮ではないのですけれども、BCFだとかBAFが実験的に求められているところもありますので、蓄積はしていくことは分かっているのですが、体のどこに蓄積するのかということ、先ほど浅見先生がおっしゃったような汚染された水あるいは汚染された底質を取っているかどうかというようなことでもかなり違ってくることがあって、遠遊魚ほど多いとかということでは今のところなっていないというのが現状だろうと思っています。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

確かにPFASというのは脂溶性も水溶性もあるという化学的な特性が、ほかのPOPsとはちょっと違う環境中の挙動、あるいは生体内での挙動にも影響しているのかなと思います。そこに原因があるのかなと今のお二人の話を聞いて思いました。というわけで、あまりほかのPOPsと一緒にたにした議論をしないほうがよさそうだと私は反省いたしました。

ほかに何かございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、本日の議論を踏まえて評価書をさらに修正して、次回以降に確認いただくということにしたいと思います。

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 これについて、特に何か御意見、質問ありますでしょうか。

ほかに何か事務局からありますか。

○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、また御連絡いたします。

○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。御苦労さまです。