

(案)

評価書

有機フッ素化合物（PFAS）

令和5年（2023年）12月

有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ

目次

	頁
＜審議の経緯＞	6
＜食品安全委員会委員名簿＞	6
＜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専門委員名簿＞ ..	6
要 約	8
I. 背景	9
II. 評価対象物質の概要	9
1. PFAS 分子種の定義と範囲について	9
2. PFAS 分子種の特性と用途	11
(1) PFOS	13
(2) PFOA	13
(3) PFHxS	13
3. 海外及び国内におけるこれまでの対応	13
4. 評価対象の範囲と評価の基本的考え方	15
5. 環境中濃度に関する知見の概要	15
(1) 国内	15
(2) 海外	22
III. 体内動態に関する知見の概要	25
1. 吸収	25
2. 分布	26
3. 代謝	27
4. 排泄	27
5. 消失半減期	28
IV. 健康影響に関する知見の概要	29
1. 肝臓	30
(1) 動物試験	30
(2) 疫学	35
(3) 肝臓のまとめ 新規記載	40
2. 脂質代謝	41
(1) 動物試験	41
(2) 疫学	45
(3) 脂質代謝のまとめ 新規記載	52
3. 甲状腺	53
(1) 動物試験	53
(2) 疫学	57

1	(3) 甲状腺のまとめ 新規記載	63
2	4. 生殖・発生	64
3	(1) 動物試験	64
4	(2) 疫学	70
5	(3) 生殖・発生のまとめ 新規記載	84
6	5. 免疫	85
7	(1) 動物試験	85
8	(2) 疫学	91
9	(3) 免疫のまとめ 新規記載	105
10	6. 神経	108
11	(1) 実験動物	108
12	(2) 疫学	109
13	(3) 神経のまとめ 新規記載	110
14	7. 遺伝毒性	110
15	(1) 文献情報	110
16	(2) 海外・国際機関の評価概要	113
17	(3) 遺伝毒性のまとめ	114
18	8. 発がん性	115
19	(1) 動物試験	115
20	(2) 疫学	119
21	(3) 発がん性のまとめ 新規記載	131
22	V. ばく露に関する知見の概要	134
23	1. 食事からの経口ばく露	135
24	(1) 食品・飲料水中の濃度	135
25	(2) 食事からのばく露量推定	145
26	2. その他の由来からのばく露と各ばく露源の寄与率推定	152
27	3. 生物学的指標	153
28	(1) 血中濃度	153
29	(2) 母体血、臍帯血及び母乳中濃度	161
30	(3) 尿中濃度	166
31	(4) その他の生物学的指標	168
32	4. ばく露に関する知見のまとめ	168
33	VI. 用量推計モデルの概要 新規記載	169
34	1. 米国環境保護庁（EPA）による用量推計モデル	169
35	(1) 実験動物の体内動態モデル（PFOS）	169
36	(2) 実験動物の体内動態モデル（PFOA）	173

1	(3) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOS)	175
2	(4) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOA)	178
3	2. 欧州食品安全機関 (EFSA) による用量推計モデル	180
4	(1) 用量推計モデルの概要	180
5	(2) 予測値と実測値との比較	182
6	(3) 用量推計モデルの不確実性	183
7	3. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR) による用量推計モデル	183
8	4. カナダ保健省 (Health Canada) による用量推計モデル	184
9	(1) CSAF の算出	184
10	(2) PBPK モデリング	185
11	(3) 種間の外挿法	186
12	5. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) による用量推計モ	
13	デル	186
14	(1) PFOS の体内動態モデル	186
15	(2) PFOA の体内動態モデル	187
16	6. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) による用量推計モデル	187
17	7. 用量推計モデルのまとめ	187
18	VII. 海外・国際機関等による健康影響評価 新規記載	189
19	1. 世界保健機関 (WHO) [2022 年]	189
20	2. 国際がん研究機関 (IARC) [2016 年]	190
21	(1) 2016 年における発がん性の評価	190
22	(2) 2023 年における発がん性の評価	190
23	3. 米国環境保護庁 (EPA) [2016 年、2023 年]	191
24	(1) 2016 年の評価	191
25	(2) 2023 年の評価 (ドラフト)	193
26	4. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR) [2021 年]	196
27	(1) PFOS	196
28	(2) PFOA	197
29	(3) PFHxS	197
30	5. カナダ保健省 (Health Canada) [2018 年]	197
31	(1) PFOS	198
32	(2) PFOA	199
33	6. 欧州食品安全機関 (EFSA) [2020 年]	201
34	7. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) [2017 年]	203
35	8. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) [2017 年、2021	
36	年]	203

1	(1) PFOS	204
2	(2) PFOA	205
3	(3) PFHxS	206
4	(4) 疫学研究における免疫影響に関する評価.....	206
5	9. その他.....	207
6	(1) ドイツ連邦ヒトバイオモニタリング委員会 (HBM-C) [2018 年、2019 年]	
7		207
8	(2) 米国科学・工学・医学アカデミー [2022 年]	209
9	(3) 米国環境保護庁 統合リスク情報システム (IRIS) [2023 年]	211
10	VIII. 食品健康影響評価.....	212
11	<略称>	213
12	<参照>	214
13		
14		
15		

1 <審議の経緯>

2023 年 1 月 31 日 第 887 回食品安全委員会（「自ら評価」の決定）
2023 年 2 月 7 日 第 888 回食品安全委員会（「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」設置の決定）
2023 年 2 月 27 日 第 1 回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023 年 5 月 26 日 第 2 回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023 年 9 月 28 日 第 3 回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023 年 10 月 30 日 第 4 回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023 年 11 月 24 日 第 5 回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023 年 12 月 25 日 第 6 回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西みどり

松永和紀

吉田 充

5

6

7 <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専門委員名簿>

（2023 年 9 月 30 日まで）

姫野誠一郎（座等）

渋谷 淳

中山祥嗣（座長代理）

祖父江友孝

石塚真由美

田中徹也

荻田香苗

松井 徹

川村 孝

吉成浩一

澤田典絵

8

（2023 年 10 月 1 日から）

姫野誠一郎（座等）

祖父江友孝

中山祥嗣（座長代理）

龍田 希

石塚真由美
澤田典絵
渋谷 淳

田中徹也
広瀬明彦
松井 徹

1

2

3 <有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ専門参考人>

浅見真理 国立保健医療科学院 生活環境研究部 水管理研究領域 上席主任研究官

池田敦子 北海道大学大学院 保健科学研究所 健康科学分野 教授
(第3回から)

伊藤佐智子 北海道大学 環境健康科学研究教育センター 客員研究員
(第2回)

荻田香苗 杏林大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室 教授
(第4回から)

川村 孝 京都大学 名誉教授
(第4回から)

岸 玲子 北海道大学 環境健康科学研究教育センター 特別招へい教授

黒田悦史 兵庫医科大学 医学部 免疫学講座 主任教授

小池英子 国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 病態分子解析研究室 室長

龍田 希 国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 環境疫学研究室 主任研究員

(第2～3回)

西浜柚季子 筑波大学 医療医学系小児環境医学研究室 助教
(第2回から)

長谷川健 京都大学化学研究所 環境物質化学研究系・分子環境解析化学領域 教授

広瀬明彦 一般財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 技術顧問

(第1～3回)

福島若葉 大阪公立大学大学院 医学研究科 公衆衛生学 教授

森田 健 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 上席技術専門官

吉成浩一 静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野 教授
(第4回から)

4

1
2
3
4

要 約

I. 背景

食品安全委員会では、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。この評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの及び評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画等専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委員会が決定している。

有機フッ素化合物である PFAS (Per- and Polyfluoroalkyl substances : パー及びポリフルオロアルキル物質) は、撥水・撥油性や物理的・化学的安定性を有することから、幅広い用途で用いられていた。しかし、PFAS の一種であるパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS : Perfluorooctane sulfonate)、パーフルオロオクタン酸 (PFOA : Perfluorooctanoic acid) 及びパーフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS : Perfluorohexane sulfonate) については、難分解性、高蓄積性等を有することから、それぞれ 2010 年、2021 年及び 2023 年に、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (昭和 48 年法律第 117 号。以下、「化審法」という。) に基づく第一種特定化学物質に指定され、その製造及び輸入が原則禁止されている。また、水道水質についても、海外の動向や国内の検出状況を踏まえ、2020 年に、PFOS 及び PFOA の水質管理上の位置づけが要検討項目から水質管理目標設定項目に移行し、その暫定目標値が設定されている。

これらの状況を踏まえ、2022 年度食品安全確保総合調査により、PFAS のうち PFOS、PFOA、PFHxS の評価に関する情報及び科学的知見の収集・整理を行い、2023 年 1 月 31 日の第 887 回食品安全委員会において、自ら行う食品健康影響評価の対象とすることを決定し、2023 年 2 月 7 日の第 888 回食品安全委員会において、「有機フッ素化合物 (PFAS) ワーキンググループ」の設置を決定し、調査審議を開始することとした。

II. 評価対象物質の概要

1. PFAS 分子種の定義と範囲について

PFAS は、有機フッ素化合物の総称であり、その分子種の定義は複数存在する。

米国環境保護庁 (EPA) では、PFAS 分子種の定義として、PFAS Master List of PFAS Substances¹においては、「PFAS 分子種の定義として正確かつ明快な定義はない」とし、各国規制や研究者によりとりあげられた物質を掲載している。

欧州食品安全機関 (EFSA) では、長さが異なる疎水性のアルキル鎖 R (通常は

¹ <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/PFASMASTER>。2021 年 8 月最終更新。

C4～C16) と親水性の末端基 X からなる物質 (R-X) で、疎水性の部分は完全に $[R = F(CF_2)_n]$ 又は部分的にフッ素化されている場合がある、としている (EFSA 2020) (参照 1)。

経済協力開発機構 (OECD) では、少なくとも 1 個の完全フッ素化メチル又はメチレン炭素原子 (H/Cl/Br/I 原子が結合していない) を含むフッ素化物質と定義し、一部の例外を除き、少なくとも 1 つのパーフルオロメチル基 ($-CF_3$) または 1 つのパーフルオロメチレン基 ($-CF_2-$) を持つ化学物質は PFAS となるとしている (OECD 2021) (参照 2)。

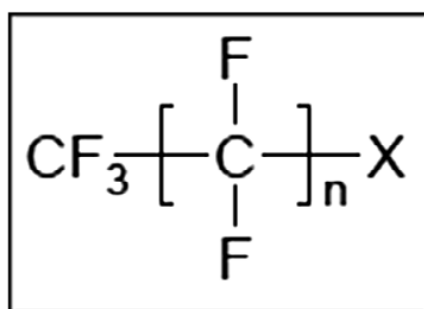


図 II-1: PFAS 分子種の一般的な構造

PFAS の分子種数については、OECD によると、2007 年には 993 分子種との報告があったが、OECD が 2018 年に発表した「パー及びポリフルオロアルキル物質 (PFASs) の新しい包括的グローバルデータベース : Toward a New Comprehensive Global Database of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)」によると、約 4,730 の PFAS 分子種の存在が確認されている (OECD 2007、OECD 2018) (参照 3, 4)。OECD により報告された 4,730 の PFAS 分子種のうち、世界的に商業・工業用途として用いられているのは 256 物質であったという報告もある (Buck et al. 2021) (参照 5)。Glüge らによると、独自の調査により 1,400 以上の PFAS を特定し、それらのうち 200 以上の使用カテゴリの概要が特定されている (Glüge et al. 2020) (参照 6)。また、EPA 発表の PFAS Master List of PFAS Substances によると、2021 年 8 月時点での親化合物、代謝物、分解物を含む環境関連 PFAS は 12,000 化合物を超えるとされている。

PFAS には多くの種類があり、それぞれが分岐鎖又は直鎖の異性体を有する (Buck et al. 2011) (参照 7)。また、評価機関により定義が異なるものの、これらの PFAS 種は、非ポリマーとポリマーの 2 つの主要なカテゴリに分けられる。非ポリマーの PFAS には、パーフルオロアルキル酸 (PFAAs)、フルオロテトラマー系物質、パーフルオロアルキルエーテル及びポリフルオロアルキルエーテルが含まれる。パーフルオロアルキル部分は難分解性であるが、分子の他の部分は生物学的に

1 分解され、完全にフッ化した PFAAs を遊離することがある。PFAAs は、さらに
2 PFOS 等のパーフルオロアルキルスルホン酸 (PFSAs) と PFOA 等のパーフルオ
3 ロアルキルカルボン酸 (PFCAs) に分けられ、これらは様々な鎖長を有している。

5 2. PFAS 分子種の特性と用途

6 PFAS の分子種はいずれも、強く安定した炭素-フッ素 (C-F) 結合を持ち、加水
7 分解、光分解、微生物分解、代謝に対して耐性がある (Ahrens et al. 2011、Beach
8 et al. 2006、Buck et al. 2011) (参照 7-9)。いくつかの化学的因子により、撥水性、
9 撥油性と、物理的・化学的な安定性を併せ持つことから(参照 10)、溶剤、界面活性
10 剤、繊維・革・紙・プラスチックなどの表面処理及びその原料、イオン交換、潤滑
11 剤、泡消火剤、半導体原料、フッ素ポリマー加工助剤など、幅広い用途で使用され
12 ている (OECD 2011) (参照 11)。表 II-1 に主な PFAS 分子種の物理化学的特性の
13 概要を示した。

1 表Ⅱ-1 主な PFAS 分子種の物理化学的特性の概要

	パーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)	パーフルオロオクタン酸 (PFOA)	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS)
物質名	ペルフルオロ (オクタン-1-スルホン酸)	ペルフルオロオクタン酸	ペルフルオロ (ヘキサン-1-スルホン酸)
IUPAC 名	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-decafluorooctane-1-sulfonic acid	2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadeca-fluorooctanoic acid	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluoro-hexane-1-sulfonic acid
CAS 登録番号	1763-23-1	335-67-1	355-46-4
化学式	C ₈ HF ₁₇ O ₃ S	C ₈ HF ₁₅ O ₂	C ₆ HF ₁₃ O ₃ S
構造式			
分子量	500.1	414.07	400.1
形状	液状 (NLM, 2023a) (参照 12)	白色粉末 (ILO-WHO, 2017; NLM, 2023b) (参照 13, 14)	固体粉末 (ECHA, 2017) (参照 15)
融点 (°C)	— ※カリウム塩 : > 400* (ATSDR 2021) (参照 16)	52~54 (ILO-WHO, 2017) (参照 14), 54.3 (NLM, 2023b) (参照 13)	190 (EPA ChompTox Chemicals Dashboard, 2023) (参照 17)
沸点 (°C)	249 (NLM, 2023a) (参照 12)	189 (ILO-WHO, 2017) (参照 14) 192 (NLM, 2023b) (参照 13)	238~239 (NLM, 2023c) (参照 18)
水溶解性	0.0032 mg/L (25°C) * (NLM, 2023a) (参照 12) ※カリウム塩 : 519-570 mg/L (Jensen et al. 2008) (参照 19)	3300 mg/L (25°C) (Inoue, 2012) (参照 20) 9500 mg/L (25°C) (ATSRD 2021) (参照 16)	2300 mg/L (Wang et al 2011) (参照 21) 243 mg/L (Danish EPA 2015) (参照 22)
log K _{ow}	4.49* (NLM, 2023a) (参照 12) 5.43* (Park 2020) (参照 23)	4.81* (NLM, 2023b) (参照 13) 5.11* (Park 2020) (参照 23)	3.16* (NLM, 2023c) (参照 18)
log Dow	3.05* (Park 2020, Nakazawa 2023) (参照 23, 24)	1.58* (Park 2020, Nakazawa 2023) (参照 23, 24)	1.65* (Nakazawa 2023) (参照 24)

2 * 推定値との記載あり

1 (1) PFOS

2 PFOS には直鎖型及び分岐鎖型の複数の異性体が存在し、製造過程でそれらが
3 混合した状態で生成され、約 70%は直鎖型、約 30%は分岐鎖型であるとの報告
4 がある (EPA 2016a) (参照 25)。このため、国際/諸外国の評価機関では、混合物
5 としての PFOS を評価対象としている。直鎖型、分岐鎖型のいずれも撥水、撥油、
6 防汚製品に用いる分散剤、乳化剤として用いられている。

7 2000 年に米国 3M 社は PFOS の製造販売から撤退する旨の発表をしている
8 (EPA and 3M 2020) (参照 26)。

10 (2) PFOA

11 PFOA には直鎖型及び分岐鎖型の複数の異性体が存在し、製造過程において他
12 の炭素鎖数の PFAS 分子種も低濃度ながら副生成される (EPA 2016b) (参照 27)。
13 このため、国際/諸外国の評価機関では、直鎖型及び分岐鎖型の混合物としての
14 PFOA を評価対象としている。

15 米国において、2008 年までに PFOA の排出を全世界ベースで 95%減少に努
16 め、2010 年までに排出を廃絶するために取り組む旨の合意が「PFOA
17 Stewardship Program」として米国 EPA と米国 Dupont 社をはじめとした 8 つ
18 の会社により合意されたが、2016 年の時点では、まだいくつかの用途で使用さ
19 れている (EPA 2006、EPA 2016b) (参照 27, 28)。PFOA のアンモニウム塩 (APFO:
20 Ammonium prefluorooctanoate) はテフロン製造時の重合化に用いる加工助剤
21 (emulsifier) として用いられていた経緯があるが (EPA 2016b)、2015 年時点
22 で米国においては当該用途では自主的に用いられなくなっている (参照 27)。

24 (3) PFHxS

25 PFHxS は泡消火剤 (PFOS の代替) やカーペット表面処理剤、防汚性向上剤
26 として用いられてきた経緯がある (U.S. California Department of Toxic
27 Substances Control, 2019) (参照 29)。米国において 3M 社はその製造販売から
28 2002 年までに自主的に撤退する旨、2000 年に宣言している (EPA and 3M 2000)
29 (参照 26)。

31 3. 海外及び国内におけるこれまでの対応

32 PFAS の一種である PFOS の最大の製造業者である米国 3M 社が、2000 年に自
33 主的な生産停止発表を行い (EPA and 3M 2000) (参照 26)、それ以降、諸外国や国
34 際機関においてリスク評価が進められてきた。

35 EPA は、2000 年に PFOS 関連物質による環境及びヒトへの有害影響を進める旨
36 の声明を発出した (EPA and 3M 2000) (参照 26)。2002 年には有害性物質規制法

(Toxic Substances Control Act) に定める化学物質に PFOA が該当するか評価を開始した (EPA 2003) (参照 30)。その後、PFOS 及び PFOA について、2009 年に公共浄水施設の第 3 次汚染物質候補リスト (Contaminant Candidate List) への収載及び暫定健康勧告値の草案発表、2016 年に飲料水に係る健康勧告値の公表、2021 年 12 月に飲料水基準値の草案公表、2022 年 6 月に新たな健康勧告値の草案公表、2023 年 3 月には第一種飲料水規則に 6 種類の PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、パーフルオロノナン酸 (PFNA)、パーフルオロブタンスルホン酸 (PFBS) 及びヘキサフルオロプロピレンオキシ (HFPO) 二量体酸及びそのアンモニウム塩 (GenX)) を含む規制案を公表している。

EFSA は、2008 年に PFOS 及び PFOA の科学的意見書を公開した後、2020 年に対象とする PFAS 分子種を 4 つ (PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA) に広げた科学的意見書を公表し、これらの食品中の基準値を 2023 年 1 月より施行している (European Union 2022) (参照 31)。

その他、2010 年代後半に入り、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) が 2017 年にハザード評価書、カナダ保健省 (Health Canada) が 2018 年に飲用水ガイドライン、フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) が 2017 年に経口慢性参照値に係る意見書を発出し、それぞれ耐容摂取量を示している (ANSES 2017, FSANZ 2017) (参照 32, 33)。

国際機関では、OECD が 2000 年より PFOS による環境及びヒトへの有害影響に係る情報収集に着手しており、2002 年にハザード評価書を公表している (OECD 2002) (参照 34)。

世界保健機関 (WHO) は 2022 年 9 月、飲料水水質ガイドライン作成のための背景文書「飲料水中の PFOS 及び PFOA」のパブリックコメント草案の中で、各国評価機関の評価結果を参考に、除去技術の適用等も考慮した指標値案を公表している (WHO 2022)(参照 35)。

国内においては、PFAS の一種である PFOS 及び PFOA について、難分解性、高蓄積性等を有することから、それぞれ 2010 年及び 2021 年に、化審法に基づく第一種特定化学物質に指定され、その製造及び輸入が原則禁止されている。また、水道水の水質について、海外の動向や国内の検出状況を踏まえ、2020 年に、PFOS 及び PFOA の水質管理上の位置づけが要検討項目から水質管理目標設定項目に移行され、その暫定目標値が設定されている。

また、PFOS、PFOA に加え、2022 年に PFHxS がストックホルム条約 (POPs 条約) 附属書 A (廃絶) に追加され、2023 年 12 月に化審法に基づく第一種特定化学物質に指定された。

4. 評価対象の範囲と評価の基本的考え方

今回、PFAS の食品健康影響評価を行うに当たっては、以下の点に留意した。

本評価においては、国際機関、各国政府機関等における PFAS の評価に用いられた科学的知見及び評価結果を吟味することを中心とし、令和 4 年度食品安全確保総合調査において収集された PFOS、PFOA 及び PFHxS に関する文献（体内動態、毒性（特に発がん性、肝毒性、免疫毒性、生殖発生毒性）、ばく露量、疫学調査等）並びにその他の関連する重要な文献をもとに、各々の専門委員が分担して検討を行うこととした。

また、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、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。

5. 環境中濃度に関する知見の概要

PFAS は、溶剤、界面活性剤、繊維・革・紙・プラスチックなどの表面処理及びその原料、イオン交換、潤滑剤、泡消火剤、半導体原料、フッ素ポリマー加工助剤など、幅広い用途で使用されている（OECD 2011）（参照 11）。その広範な使用、物理化学的特性、残留性及び生物濃縮の可能性により、多くの PFAS は、環境中に存在することから、自然環境中の水質、底質、生物、大気に関するモニタリング調査が国内及び海外で実施されている。

（１）国内

① 環境省

一般環境²における化学物質の残留状況を継続的に把握するため、水質（主に湖若しくは湾、内海等の閉鎖性水域又は河川）、底質（原則、水質と同じ調査地点又は水域）、生物（主に調査地点及びその周辺で再生産される水生生物（魚類、甲殻類及び貝類）並びに鳥類³）及び大気（都市部、農村地帯、バックグラウンド地帯（山岳や海岸、離島等））を対象に、化学物質環境実態調査が行われている。

PFOS、PFOA 及び PFHxS については、全国各地域における代表性のある一般環境においてモニタリング調査⁴が行われている。2009 年度（平成 21 年度）か

² 化学物質環境実態調査における「一般環境」は、工場又は事業場の敷地境界及び排出口等の特定の排出源の直近を除く地域とされている。

³ 環境省は調査に比較的適した生物の例として次を挙げている：淡水産魚類（ウグイ、フナ類、コイ、オイカワ、オオクチバス、チチブ）、淡水産甲殻類（アメリカザリガニ、スジエビ）、淡水産貝類（カワナナ、ヤマトシジミ）、海産魚類（スズキ、ボラ、コノシロ、マハゼ、マコガレイ）、海産甲殻類（ガザミ、シャコ）、海産貝類（ムラサキイガイ、イガイ、ムラサキインコ、ミドリガイ、マガキ、アサリ）、鳥類（カワウ）。

⁴ モニタリング調査は、経年的な環境残留実態推移の把握を目的とすることから、原則として既往の調査地点及び採取地点で行われている。

ら（PFHxS については 2018 年度（平成 30 年度、水質及び底質）又は 2020 年度（令和 2 年度、生物及び大気）から）2021 年度（令和 3 年度）のモニタリング調査結果を表Ⅱ-2-1～表Ⅱ-2-4 に示す（環境省 2021a、2023a）（参照 36, 37）。

表Ⅱ-2-1 水質（単位：ng/L）※（環境省 2023a）（参照 37）

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度	
							検体	地点
PFOS	2009	0.73	0.58	14	tr(0.026)	0.037[0.014]	49/49	49/49
	2010	0.49	0.38	230.	tr(0.037)	0.050[0.020]	49/49	49/49
	2011	0.48	0.36	10	tr(0.020)	0.050[0.020]	49/49	49/49
	2012	0.55	0.51	14	0.039	0.031[0.012]	48/48	48/48
	2014	0.46	0.41	7.5	nd	0.050[0.020]	47/48	47/48
	2015	0.63	0.49	4.7	0.12	0.029[0.011]	48/48	48/48
	2016	0.33	0.30	14	tr(0.023)	0.050[0.020]	48/48	48/48
	2018	0.31	0.30	4.1	nd	0.070[0.030]	42/47	42/47
	2019	0.29	0.26	2.5	nd	0.080[0.030]	47/48	47/48
	2020	0.33	0.26	3.7	tr(0.052)	0.080[0.030]	46/46	46/46
	2021	0.33	0.30	3.7	tr(0.030)	0.080[0.030]	47/47	47/47
PFOA	2009	1.6	1.3	31	0.25	0.059[0.023]	49/49	49/49
	2010	2.7	2.4	23	0.19	0.060[0.020]	49/49	49/49
	2011	2.0	1.7	50	0.38	0.050[0.020]	49/49	49/49
	2012	1.4	1.1	26	0.24	0.17[0.055]	48/48	48/48
	2014	1.4	1.4	26	0.14	0.050[0.020]	48/48	48/48
	2015	1.4	1.2	17	0.31	0.056[0.022]	48/48	48/48
	2016	1.3	1.2	21	0.26	0.050[0.020]	48/48	48/48
	2018	1.1	1.1	28	0.16	0.070[0.030]	47/47	47/47
	2019	1.0	0.90	11	0.16	0.090[0.040]	48/48	48/48
	2020	1.1	0.92	16	0.22	0.090[0.030]	46/46	46/46
	2021	1.1	0.87	23	0.23	0.090[0.040]	47/47	47/47
PFHxS	2018	0.19	0.13	2.6	nd	0.12[0.050]	44/47	44/47
	2019	0.15	0.12	1.8	nd	0.060[0.030]	45/48	45/48
	2020	0.16	0.12	1.5	nd	0.060[0.020]	44/46	44/46
	2021	0.16	0.11	2.3	nd	0.070[0.030]	44/47	44/47

※ 報告書では pg/L で報告されているが、1,000 で除して ng/L として記載した。

注 1) tr：検出下限以上定量下限未満、nd：検出下限未満

注 2) 2013 年及び 2017 年度は PFOS 及び PFOA の調査を実施していない。

表Ⅱ-2-2 底質（ng/kg-dry）※（環境省 2023a）（参照 37）

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度	
							検体	地点
PFOS	2009	78	97	1,900	nd	9.6[3.7]	180/190	64/64
	2010	82	100	1,700	tr(3)	5[2]	64/64	64/64
	2011	92	110	1,100	nd	5[2]	63/64	63/64
	2012	68	84	1,200	tr(7)	9[4]	63/63	63/63
	2014	59	79	980	nd	5[2]	62/63	62/63
	2015	91	88	2,200	7	3[1]	62/62	62/62
	2016	54	61	690	5	5[2]	62/62	62/62
	2018	43	57	700	nd	7[3]	55/61	55/61
	2019	44	46	460	nd	9[4]	60/61	60/61
	2020	40	48	450	tr(3)	5[2]	58/58	58/58

	2021	52	62	620	tr(5)	6[3]	60/60	60/60
PFOA	2009	27	24	500	nd	8.3[3.3]	182/190	64/64
	2010	28	33	180	nd	12[5]	62/64	62/64
	2011	100	93	1,100	22	5[2]	64/64	64/64
	2012	51	48	280	12	4[2]	63/63	63/63
	2014	44	50	190	tr(6)	11[5]	63/63	63/63
	2015	48	48	270	8	3[1]	62/62	62/62
	2016	27	27	190	nd	9[4]	61/62	61/62
	2018	23	25	190	nd	9[4]	58/61	58/61
	2019	21	22	190	tr(3)	5[2]	61/61	61/61
	2020	21	22	190	nd	8[3]	57/58	57/58
	2021	24	26	260	nd	9[4]	58/60	58/60
PFHxS	2018	nd	nd	27	nd	11[5]	15/61	15/61
	2019	nd	nd	15	nd	13[5]	10/61	10/61
	2020	nd	nd	10	nd	6[3]	13/58	13/58
	2021	nd	nd	15	nd	6[3]	19/60	19/60

※ 報告書では pg/g-dry で報告されているが、ng/kg-dry として記載した。

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、nd : 検出下限未満

注 2) 2009 年度は、各地点における算術平均値を求め、その算術平均値から全地点の幾何平均値を求めた。

注 3) 2013 年及び 2017 年度は PFOS 及び PFOA の調査を実施していない。

表Ⅱ-2-3-a 生物：貝類 (ng/kg-wet) ※ (環境省 2023a) (参照 37)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度 検体	地点
PFOS	2009	24	28	640	nd	19[7.4]	17/31	5/7
	2010	72	85	680	nd	25[9.6]	5/6	5/6
	2011	38	44	100	16	10[4]	4/4	4/4
	2012	27	21	160	tr(4)	7[3]	5/5	5/5
	2014	8	6	93	nd	5[2]	2/3	2/3
	2015	7	tr(2)	210	nd	4[2]	2/3	2/3
	2016	11	tr(6)	160	nd	9[3]	2/3	2/3
	2017	22	34	160	nd	12[4]	2/3	2/3
	2019	10	tr(4)	140	tr(2)	6[2]	3/3	3/3
	2020	16	8	130	tr(4)	5[2]	3/3	3/3
	2021	14	5	250	tr(2)	5[2]	3/3	3/3
PFOA	2009	tr(20)	tr(21)	94	nd	25[9.9]	27/31	7/7
	2010	28	33	76	nd	26[9.9]	5/6	5/6
	2011	tr(19)	tr(22)	tr(40)	nd	41[14]	3/4	3/4
	2012	tr(21)	tr(23)	46	nd	38[13]	4/5	4/5
	2014	tr(4)	tr(6)	10	nd	10[3]	2/3	2/3
	2015	tr(6.5)	tr(6.3)	26	nd	10[3.4]	2/3	2/3
	2016	4	7	9	nd	4[2]	2/3	2/3
	2017	tr(6)	tr(7)	18	nd	12[4]	2/3	2/3
	2019	tr(3)	tr(4)	tr(5)	tr(2)	6[2]	3/3	3/3
	2020	6	tr(5)	14	tr(3)	6[2]	3/3	3/3
	2021	6	11	16	nd	6[2]	2/3	2/3
PFHxS	2020	tr(2)	tr(3)	tr(3)	nd	5[2]	2/3	2/3
	2021	nd	nd	tr(3)	nd	5[2]	1/3	1/3

※ 報告書では pg/g-wet で報告されているが、ng/kg-wet として記載した。

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、nd : 検出下限未満

注 2) 2009 年度は、各地点における算術平均値を求め、その算術平均値から全地点の幾何平均値を求めた。

注 3) 2013 年及び 2018 年度は PFOS 及び PFOA の調査を実施していない。

表Ⅱ-2-3-b 生物：魚類 (ng/kg-wet) ※ (環境省 2023a) (参照 37)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度 検体	地点
PFOS	2009	220	230	15,000	nd	19[7.4]	83/90	17/18
	2010	390	480	15,000	nd	25[9.6]	17/18	17/18
	2011	82	95	3,200	nd	10[4]	16/18	16/18
	2012	110	130	7,300	tr(5)	7[3]	19/19	19/19
	2014	82	83	4,600	nd	5[2]	18/19	18/19
	2015	91	90	2,500	nd	4[2]	18/19	18/19
	2016	79	80	5,200	nd	9[3]	18/19	18/19
	2017	150	150	11,000	tr(4)	12[4]	19/19	19/19
	2019	67	80	3,600	tr(3)	6[2]	16/16	16/16
	2020	76	100	3,000	5	5[2]	18/18	18/18
	2021	81	130	4,500	tr(2)	5[2]	18/18	18/18
PFOA	2009	tr(23)	tr(19)	490	nd	25[9.9]	74/90	17/18
	2010	tr(13)	tr(11)	95	nd	26[9.9]	13/18	13/18
	2011	nd	nd	51	nd	41[14]	7/18	7/18
	2012	tr(35)	tr(32)	86	nd	38[13]	18/19	18/19
	2014	tr(6)	tr(4)	85	nd	10[3]	11/19	11/19
	2015	tr(5.7)	tr(5.3)	99	nd	10[3.4]	11/19	11/19
	2016	4	tr(3)	20	tr(2)	4[2]	19/19	19/19
	2017	tr(6)	tr(4)	79	nd	12[4]	12/19	12/19
	2019	tr(3)	tr(3)	18	nd	6[2]	12/16	12/16
	2020	tr(4)	tr(2)	49	nd	6[2]	12/18	12/18
	2021	tr(4)	tr(3)	40	nd	6[2]	14/18	14/18
PFHxS	2020	tr(3)	tr(2)	18	nd	5[2]	10/18	10/18
	2021	tr(2)	nd	16	nd	5[2]	7/18	7/18

※ 報告書では pg/g-wet で報告されているが、ng/kg-wet として記載した。

注 1) tr：検出下限以上定量下限未満、nd：検出下限未満

注 2) 2009 年度は、各地点における算術平均値を求め、その算術平均値から全地点の幾何平均値を求めた。

注 3) 2013 年及び 2018 年度は PFOS 及び PFOA の調査を実施していない。

表Ⅱ-2-3-c 生物：鳥類 (ng/kg-wet) ※ (環境省 2023a) (参照 37)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度 検体	地点
PFOS	2009	300	360	890	37	19[7.4]	10/10	2/2
	2010	1,300	—	3,000	580	25[9.6]	2/2	2/2
	2011	—	—	110	110	10[4]	1/1	1/1
	2012	160	—	410	63	7[3]	2/2	2/2
	2014	4,600	—	110,000	190	5[2]	2/2	2/2
	2015	—	—	790	790	4[2]	1/1	1/1
	2016	3,600	—	9,100	1,400	9[3]	2/2	2/2
	2017	9,800	—	32,000	3,000	12[4]	2/2	2/2
	2019	—	—	360	360	6[2]	1/1	1/1
	2020	—	—	8,500	8,500	5[2]	1/1	1/1
	2021	3,000	—	15,000	590	5[2]	2/2	2/2
PFOA	2009	32	29	58	tr(16)	25[9.9]	10/10	2/2
	2010	38	—	48	30	26[9.9]	2/2	2/2
	2011	—	—	nd	nd	41[14]	0/1	0/1

	2012	tr(27)	—	tr(28)	tr(26)	38[13]	2/2	2/2
	2014	62	—	2600	nd	10[3]	1/2	1/2
	2015	—	—	31	31	10[3.4]	1/1	1/1
	2016	130	—	320	52	4[2]	2/2	2/2
	2017	240	—	680	85	12[4]	2/2	2/2
	2019	—	—	27	27	6[2]	1/1	1/1
	2020	—	—	280	280	6[2]	1/1	1/1
	2021	140	—	410	46	6[2]	2/2	2/2
PFHxS	2020	—	—	190	190	5[2]	1/1	1/1
	2021	20	—	40	10	5[2]	2/2	2/2

※ 報告書では pg/g-wet で報告されているが、ng/kg-wet として記載した。

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、nd : 検出下限未満

注 2) 2009 年度は、各地点における算術平均値を求め、その算術平均値から全地点の幾何平均値を求めた。

注 3) 2013 年及び 2018 年度は PFOS 及び PFOA の調査を実施していない。

注 4) 2014 年度以降の結果は、調査地点及び調査対象生物を変更したことから、2012 年度までの結果と継続性がない。

表Ⅱ-2-4 大気 (pg/m³) (環境省 2023a) (参照 37)

	実施年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度 検体	地点
PFOS	2010 温暖期	5.2	5.9	14	1.6	0.4[0.1]	37/37	37/37
	2010 寒冷期	4.7	4.4	15	1.4		37/37	37/37
	2011 温暖期	4.4	4.2	10	0.9	0.5[0.2]	35/35	35/35
	2011 寒冷期	3.7	3.8	9.5	1.3		37/37	37/37
	2012 温暖期	3.6	3.8	8.9	1.3	0.5[0.2]	36/36	36/36
	2012 寒冷期	2.7	3.0	5.9	1.0		36/36	36/36
	2013 温暖期	4.6	5.2	9.6	1.2	0.3[0.1]	36/36	36/36
	2013 寒冷期	3.7	3.9	7.4	1.6		36/36	36/36
	2014 温暖期	3.1	3.2	8.6	0.52	0.17[0.06]	36/36	36/36
	2015 温暖期	2.8	2.6	8.8	0.59	0.19[0.06]	35/35	35/35
	2016 温暖期	3.1	2.4	9.3	0.7	0.6[0.2]	37/37	37/37
	2017 温暖期	2.9	2.7	8.9	1.1	0.3[0.1]	37/37	37/37
	2019 温暖期	3.8	4.1	7.8	1.3	0.8[0.3]	36/36	36/36
	2020 温暖期	3.4	4.2	7.2	1.1	0.3[0.1]	37/37	37/37
	2021 温暖期	2.8	3.1	6.5	0.70	0.18[0.07]	35/35	35/35
PFOA	2010 温暖期	25	26	210	4.0	0.5[0.2]	37/37	37/37
	2010 寒冷期	14	14	130	2.4		37/37	37/37
	2011 温暖期	20	18	240	tr(3.5)	5.4[1.8]	35/35	35/35
	2011 寒冷期	12	11	97	nd		36/37	36/37
	2012 温暖期	11	12	120	1.9	0.7[0.2]	36/36	36/36
	2012 寒冷期	6.9	6.0	48	1.6		36/36	36/36
	2013 温暖期	23	23	190	3.2	1.8[0.6]	36/36	36/36
	2013 寒冷期	14	14	53	3.0		36/36	36/36
	2014 温暖期	28	29	210	5.4	0.4[0.1]	36/36	36/36
	2015 温暖期	19	17	260	tr(3.7)	4.2[1.4]	35/35	35/35
	2016 温暖期	17	15	140	3.2	1.3[0.4]	37/37	37/37
	2017 温暖期	14	13	150	tr(2.0)	3.3[1.1]	37/37	37/37
	2019 温暖期	14	14	46	5.5	0.8[0.3]	36/36	36/36
	2020 温暖期	13	12	55	4.9	0.8[0.3]	37/37	37/37

	2021 温暖期	8.3	7.5	42	2.6	0.7[0.3]	35/35	35/35
PFHxS	2020	2.5	2.4	6.1	0.7	0.3[0.1]	37/37	37/37
	2021	2.2	2.3	6.6	0.46	0.18[0.07]	35/35	35/35

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、nd : 検出下限未満

注 2) 2018 年度は PFOS 及び PFOA の調査を実施していない。

環境省は、水環境における有機フッ素化合物の全国的な存在状況を把握するため、令和元～2 年度に有機フッ素化合物全国存在状況把握調査を実施した。令和 2 年度は、47 都道府県の有機フッ素化合物の排出源となり得る施設⁵周辺等の計 143 地点において、河川、海域、地下水、湧水を対象として実施された。そのうち PFOS 及び PFOA は全地点、PFHxS は各都道府県の 1 地点において調査された結果、要監視項目⁶の PFOS 及び PFOA については、143 地点のうち、12 都道府県の 21 地点において公共用水域及び地下水の水環境の指針値（暫定）（PFOS 及び PFOA の合算値で 50 ng/L）を超過しており、最大値は 5,500 ng/L（PFOS 及び PFOA の合算値）であった。また、要調査項目⁷の PFHxS については、47 地点のうち 36 都道府県の 36 地点において 0.1 ng/L（定量下限値）以上の検出を確認し、最大値は 28 ng/L であった（環境省 2021b）（参照 38）。――

環境省は、令和 2 年度より、水質汚濁防止法に基づき国及び地方公共団体が実施した PFOS 及び PFOA の調査結果をとりまとめている。令和 3 年度は、31 都道府県の 1,133 地点（河川：703 地点、湖沼：29 地点、海域：84 地点、地下水：317 地点）で調査が実施され、そのうち 13 都道府県の 81 地点（河川：38 地点、湖沼：0 地点、海域：0 地点、地下水：43 地点）において指針値（暫定）を超過しており、最大値は 1,800 ng/L（PFOS 及び PFOA の合算値）であった（環境省 2023b）（参照 41）。

環境省は、要調査項目等存在状況調査において、令和 3 年度より PFHxS の調査を行っている。令和 4 年度は、47 都道府県の 47 地点の河川、湖沼、海域、地下水、湧水を対象として調査が実施され、調査を行った結果、PFHxS 濃度（直鎖体及び分岐鎖体の合算値）の平均値は 57 ng/L、最小値は<0.1 ng/L、最大値は 2,100 ng/L で、検出頻度は 74.5%であった（環境省 2023c）（参照 42）。

⁵ 排出源となり得る施設として、泡消火剤を保有・使用する施設、有機フッ素化合物の製造・使用の実績がある施設、廃棄物処理施設、下水道処理施設等が挙げられている。

⁶ 人の健康の保護に関連する物質ではあるが、公共用水域等における検出状況等からみて、現時点では直ちに環境基準せず、引き続き知見の集積に努めるべきと判断された物質。PFOS 及び PFOA は人の健康の保護にかかる項目に区分されている（環境省 2020）（参照 39）。

⁷ 水環境を経由して、人の健康や生態系に有害な影響を与えるおそれ（水環境リスク）はあるものの比較的大きくない、又は不明であるが水環境中での検出状況や複合影響の観点からみて、水環境リスクに関する知見の集積が必要な物質。PFHxS は人の健康に係る項目に区分されている（環境省 2021c）（参照 40）。

② 厚生労働省

厚生労働省が令和 2 年 1～3 月に実施した浄水場における浄水の水質検査の結果によると、33 の水道事業者又は水道用水供給事業者が管轄する 39 か所の浄水場のうち、現在の PFOS 及び PFOA の暫定目標値を超えたところはなかった（厚生労働省 2020）（参照 43）。

また、厚生労働省が令和 2 年 4 月～令和 3 年 3 月に実施した浄水場における浄水の水質検査の結果によると、26 の水道事業者又は水道用水供給事業者が管轄する 29 か所の浄水場のうち、1 か所において現在の PFOS 及び PFOA の暫定目標値を超過した（当該浄水場は水源を切替済み）（厚生労働省 2021）（参照 44）。

③ その他

ATSDR で報告されている、外気、室内ダスト、表流水及び海水の日本のデータについて表 II-3～表 II-6 に示す（ATSDR 2021）（参照 16）。

表 II-3 パーフルオロアルキル化合物の外気濃度（pg/m³）
（ATSDR 2021）（参照 16）

	PFOS	PFOA	参照
都市部			
大山崎町 n=12	5.2 (2.51～9.80) 72.2 ng/g (ダスト中)	262.7 (72～919) 3,412.8 ng/g (ダスト中)	Harada et al. 2005b
福知山市	2.2 46.0 ng/g (ダスト中)	15.2 314 ng/g (ダスト中)	Harada et al. 2006
盛岡市 n=8	0.7 (0.46～1.19)	2.0 (1.59～2.58)	Harada et al. 2005b

注) 平均値（範囲）

表 II-4 パーフルオロアルキル化合物の室内ダスト濃度（ng/g）
（ATSDR 2021）（参照 16）

	PFOS	PFOA	参照
日本 n=16	200 (11～2,500)、24.5	380 (70～3,700)、165	Moriwaki et al. 2003

注) 平均値（範囲）、中央値

表 II-5 パーフルオロアルキル化合物の表流水濃度（ng/L）
（ATSDR 2021）（参照 16）

	PFOS	PFOA	参照
いくつかの河川	0.3～59	0.1～67,000	Harada and Koizumi 2009

表Ⅱ-6 パーフルオロアルキル化合物の海水濃度 (ng/L) ※

(ATSDR 2021) (参照 16)

	PFOS	PFOA	PFHxS	参照
東京湾 n=8	0.338～57.7	1.8～192	0.017～5.6	Yamashita et al. 2005

※ pg/L で報告されているが、1,000 で除して ng/L として記載している。

注 1) その他、PFNA についても報告されている (0.163～71 ng/L)。

(2) 海外

① EPA

米国 EPA は、2023 年の報告書 (Draft) において、米国内の PFAS の水環境の全国的なデータは PFAS 汚染地域のものに偏っていることを指摘したうえで、報告されている PFOS 濃度の大半 (91%) は 300 ng/L 以下であるとしている。PFOA に関しては、都市部において環境水中濃度が高い傾向があるとしたうえで、五大湖の都市化の進んだ下流湖域 (エリー湖、オンタリオ湖) が森林地帯の多い上流湖域 (スペリオル湖、ミシガン湖、ヒューロン湖) よりも表流水中濃度が高いとする知見 (Remucal 2019)、及び、ニュージャージー州、ニューヨーク州及びロードアイランド州における地方部 17 か所と都市部 20 か所の平均 PFOA 濃度はそれぞれ 2.95 ng/L 及び 10.17 ng/L とする知見 (Zhang 2016) を報告している (EPA 2023a、2023b, Draft) (参照 45, 46)。

② ATSDR

ATSDR で報告されている、国家優先リスト (NPL : National Priorities List) ⁸に掲載されている地域の水及び土壌中の PFAS 濃度を表Ⅱ-7 に示す (ATSDR 2021) (参照 16)。

表Ⅱ-7 NPL サイトの水及び土壌中のパーフルオロアルキル化合物濃度

(ATSDR 2021) (参照 16)

媒体	中央値	幾何平均値	幾何標準偏差	定量測定数	NPL サイト
PFOA					
水 (ppb (=ng/L))	0.35	0.25	6,064	5	4
土壌 (ppb (=ng/kg))	18,050	18,050	1,000	2	2
PFOS					
水 (ppb (=ng/L))	0.91	0.35	9,089	4	3
土壌 (ppb (=ng/kg))	108,000	108,000	1,000	2	2
PFHxS					
水 (ppb (=ng/L))	0.26	1.12	52,496	4	3
土壌 (ppb (=ng/kg))	5,585	5,585	1,000	2	2

⁸ 国家優先リスト EPA が有害物質等の汚染地域として優先的に調査することとしている地域。PFAS は 1,854 か所のうち少なくとも 4 か所の NPL サイトに登録されている。

※ その他、PFBA、PFBS、PFHpA、PFHxA、PFNA、PFPeA についても報告されている。

③ EFSA

欧州食品安全機関（EFSA）において、PFAS は製造、製品の使用と廃棄のライフサイクルを通じて環境中に放出され、環境中の PFOS 及び PFOA は大半が水界生態系及び大気中降下により長距離移動し（Ahrens 2014）、欧州中の河川の 90%は PFAS 分子種のいずれかが検出された（Loos 2009）としている（EFSA 2020）（参照 1）。

④ ECHA

欧州化学機関（ECHA）で報告されている、海水及び河川水の欧州内 PFAS 濃度データについて表 II-8 に示す（ECHA 2023）（参照 47）。

表 II-8 パーフルオロアルキル化合物の海水及び河川水濃度（ng/L）
（ECHA 2023）（参照 47）

調査国/箇所	上段：検出頻度 下段：平均濃度(範囲)			参照
	PFOS	PFOA	PFHxS	
フェロー諸島（湖） (n=4)	2/4 (<0.09-0.57)	4/4 (3.5-7.1)	0/4	Eriksson et al. 2013
オランダ (n=10)	10/10 (3.3-25)			Esparza et al. 2011
バルト海 (n=42)	100% 直鎖型： 0.043 (0.02-0.08) 分鎖型：0.05 (0.03-0.1)	100% 0.32 (0.20-0.70)	95% 0.25 (nd-0.48)	
ドイツ/オランダ（ライン川） (n=23)	74% 1.2 (nd-2.7)	100% 4.8 (3.5-7.1)	100% 1.7 (0.8-3.6)	Heydebreck et al. 2015
ドイツ（エルベ川） (n=22)	36% (nd-11)	100% 2.0 (0.8-3.6)	100% 0.8 (0.3-1.4)	
ドイツ（エルベ河口/北海） (n=19)	95% (nd-2.6)	100% 1.6 (0.4-5.1)	100% 0.5 (0.1-1.0)	
ドイツ（エムズ河口/北海） (n=18)	11% (nd-0.8)	100% 4.6 (1.4-12)	61% 0.4 (nd-1.6)	
グリーンランド海、ノルウェー海、北海、フラム海峡 (n=40)	直鎖型： 0.042 (nd-0.11)	100% 0.066 (0.038-0.17)	39% (nd-0.054)	Joerss et al. 2020b

ロングイェールビーン (河川) (イスダムス湖) (アドベントフィヨルド)		0.31 0.17 0.074		Kwok et al., 2013
北欧諸国 (n=13)	13/13 直鎖型 : (0.22-10)	13/13 (0.1-4.1)	8/13 (<LOD -4.3)	Kärrman et al. 2019
ドイツ (n=24)	13% (nd-4.6)	29% (nd-6.5)	21% (nd-5.6)	Llorca et al. 2012a
スペイン (n=24)	46% (nd-2 709)	63% 13 (nd-68)	21% (nd-37)	
ノルウェー (オスロフィヨルド 内陸部) (n=2)	4.7	5.9		NEA 2019
英国 (テムズ川) (n=6)	100% 14 (8.1-19)	100% 8.5 (5.6-12)	100% 7.1 (5.0-11)	Pan et al. 2018
ドイツ/オランダ (ライン川) (n=20)	100% 4.4 (0.23-8.6)	100% 2.6 (0.86-3.7)	100% 2 (0.12-3.9)	
スウェーデン (メーラレン湖) (n=10)	100% 3.1 (1.0-8.2)	100% 2.3 (1.1-3.3)	100% 1.3 (0.56-2.8)	
ドイツ (エルベ川、ヴェーザー 川)	1.0 (0.13-3.0)	2.3 (0.8-5.1)	0.54 (<0.03-1.2)	Zhao et al. 2015
ドイツ (北海)	0.51 (<0.07-2.7)	0.84 (0.1-2.4)	0.24 (<0.03-0.51)	

⑤ Health Canada

a. 水環境中濃度

2012 年にカルガリーの 2 つの浄水場において原水及び浄水を採取し分析したところ、PFOA 及び PFOS は検出されなかった (Alberta Environment and Water 2013)。

2007 年 4 月から 2008 年 3 月までの毎月、ケベック州の 7 か所の浄水場において、原水と浄水を 84 サンプルずつ採取したところ、PFOA は浄水サンプル (MDL (Method Detection Limit) : 0.3~0.6 ng/L) の 75%で検出され、中央値は 2.5 ng/L、最大値は 98.0 ng/L であった。検出率と濃度中央値は原水よりも浄水の方が高く、原水の検出率と中央値はそれぞれ 55%と 2.0 ng/L であった。PFOS は浄水サンプルの 52% (MDL 0.3~0.6 ng/L) で検出され、中央値は 1.0 ng/L (最大値は 36.0 ng/L) であった。検出率と濃度中央値は原水よりも浄水の方が高く、原水の検出率と中央値はそれぞれ 40%と <1 ng/L であった (Berryman et al. 2012) (Health Canada 2018a、2018b) (参照 48, 49)。

b. 大気中濃度

PFOS 及び PFOA について、揮発度 (volatility) が低いために吸入摂取量は無視できるとの知見を引用したうえで (Tittlemier 2007)、以下のカナダの屋外大気中の PFAS のレベルの知見を紹介している。PFOS の居住域内外の大気濃度に関しては、2007 年にバンクーバーの住宅の庭に 3 か月間設置された屋外パッシブサンプラーで収集したところ、PFOS は、全てのサンプル (n=6) で検出下限 ($< 0.02 \text{ pg/m}^3$) を下回り、PFOA は 4 サンプルで検出された ($< 0.47 \sim 9.2 \text{ pg/m}^3$ 、平均: 1.4 pg/m^3)。居住内の大気濃度の調査においては、寝室に約 4 週間設置されたパッシブサンプラーで収集したところ、PFOS レベルは、全てのサンプル (n=39 世帯、参加者 59 名) で検出下限 ($< 0.02 \text{ pg/m}^3$) を下回り、PFOA は幾何平均濃度が 28 pg/m^3 (算術平均: 113 pg/m^3 、中央値: 21 pg/m^3 、範囲: $3.4 \sim 2,570 \text{ pg/m}^3$) であった (Shoeib et al. 2011)。

オンタリオ湖上で収集された 8 つの大気サンプル (粒子相) のうち 4 つで、PFOS が $2.5 \sim 8.1 \text{ pg/m}^3$ 検出された (気相サンプルでは PFOS は非検出) (Boulanger et al. 2005)。PFOS はカナダ北極 (ヌナブト準州レゾリュート湾) でも検出され、大気的气体相及び粒子相で平均濃度 5.9 pg/m^3 であった (2004 年のサンプリング) (Fromme et al. 2009、Butt et al. 2010)。PFOA に関しては、2004 年にカナダの北極圏 (ヌナブト準州コーンウォリス島、レゾルート湾) でも同様の濃度が測定され、平均濃度 (大気的气体相及び粒子) は 1.4 pg/m^3 であった (Stock et al. 2007) (Health Canada 2018 a、2018b) (参照 48、49)。

Ⅲ. 体内動態に関する知見の概要

本評価書においては、海外の評価機関等による評価書の記載内容及び関連文献の知見を整理して記載した。

1. 吸収

動物試験では経口投与した PFOS、PFOA 及び PFHxS はほとんどが吸収される。ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の吸収率に関する報告はないが、飲用水汚染があった地域の住民の血中濃度の高さから動物試験同様に吸収されやすいと考えられている。マウスを用いた試験では、食事の構成成分が PFOA のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示唆されており、水溶液として摂取した場合を対照とすると、食品中 PFOA の相対バイオアベイラビリティは $4.3 \sim 69.00\%$ であり、食餌中脂質含量と PFOA の相対バイオアベイラビリティには負の相関が認められた (Li et al. 2015) (参照 50)。

2. 分布

実験動物に投与された PFOS、PFOA 及び PFHxS は多くの組織や器官に分布するが、血液や肝臓中の濃度は他の部位と比較して高く、次いで腎臓中濃度が高い。

剖検試料や手術時に得られた試料を用いた検討によって、ヒトでも PFOS、PFOA 及び PFHxS は全身の組織、器官及び生体液に広く分布していることが示されており、主な蓄積部位は血液や肝臓である。脳脊髄液でも PFOS、PFOA 及び PFHxS が検出されているが、脳脊髄液中のこれらの濃度は血清中濃度より 2 桁低く、PFOS、PFOA 及び PFHxS はヒトの血液脳関門を通過しにくいと考えられている (Harada et al. 2005、Liu et al. 2022) (参照 51, 52)。

Pérez ら (2013) は、スペインカタルーニャ州在住の 20 名から死亡後 24 時間以内に採取した剖検試料中の PFAS 濃度を測定している。PFOS 濃度は肝臓で 104 ng/g、腎臓で 75.6 ng/g、肺で 29.1ng/g、脳で 4.9 ng/g、骨で検出下限未満、PFOA 濃度は骨で 60.2 ng/g、肺で 29.2 ng/g、肝臓で 13.6 ng/g、腎臓で 2.0 ng/g、脳で検出下限未満、PFHxS 濃度は、腎臓で 20.8 ng/g、肺で 8.1ng/g、肝臓で 4.6 ng/g、脳で 3.2 ng/g、骨で 1.8 ng/g であった (Pérez et al. 2013) (参照 53)。

なお、剖検試料や手術によって得られた試料では、必ずしも一般住民あるいは汚染を受けた住民の PFAS の分布を反映していない可能性に留意する必要がある。

血中の PFOS、PFOA 及び PFHxS の多くは血清に分布している。血清中濃度/全血中濃度比は全血中濃度から血清中濃度を推計するために用いられてきた。PFOS、PFOA、PFHxS の血清又は血漿中濃度/全血中濃度比としては 2 が用いられることがあるが、これら濃度比は、それぞれ 1.2～2.2、1.2～2.3、1.2～2.5 と報告によって異なっている (Ehresman et al. 2007、Jin et al. 2016、Poothong et al. 2017) (参照 54-56)。

血清中では PFOS、PFOA 及び PFHxS は主にアルブミンと結合しており、遊離しているものは極めて少ない。ヒト血清アルブミンとの親和性は PFOS > PFHxS > PFOA である (Hebert and MacManus-Spencer 2010) (参照 57)。ヒトの血清ではアルブミン濃度と PFOS 及び PFOA 濃度に正の相関があることが報告されている (Knox et al. 2011) (参照 58)。血清中で遊離している PFOS、PFOA 及び PFHxS が組織に取り込まれ、また腎臓の糸球体でろ過される。

PFOS、PFOA 及び PFHxS は臍帯血、母乳、母乳哺育の乳児における血清中で認められている。

ヒトにおいて、PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血と母体血の血清中濃度には正の相関関係がある。Inoue ら (2004) は札幌の病院で採取した 15 名の臍帯血/母体血血清中 PFOS 濃度比は 0.32 (範囲: 0.23～0.41) だったと報告している (Inoue

et al. 2004) (参照 59)。Appel ら (2022) のメタ解析では、PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血/母体血血清中濃度比はそれぞれ 0.80 (19 試験、範囲: 0.58~1.33)、0.44 (21 試験、範囲: 0.22~0.87) 及び 0.59 (16 試験、範囲: 0.36~1.49) と報告されている (Appel et al. 2022) (参照 60)。

U.S. EPA (2023a, Draft) は PFOS の臍帯血/母体血血清中濃度比は報告によって大きな差があり 0.22~0.98 と一貫していないが、これら報告の平均値である 0.40 を血清中濃度で示された NOAEL や BMDL から POD_{HED} 推計するための薬物動態モデルのパラメータに採用している (U.S. EPA 2023a, Draft) (参照 45)。

U.S. EPA (2023b, Draft) は PFOA の臍帯血/母体血血清中濃度比は報告によって大きな差があり 0.55~1.33 と一貫していないが、これら報告の平均値である 0.83 を血清中濃度で示された NOAEL や BMDL から POD_{HED} を推計するための薬剤動態モデルのパラメータに採用している (U.S. EPA 2023b, Draft) (参照 46)。

母体血中のアルブミンは PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血への移行を抑制し、臍帯血中のアルブミンはこれらの臍帯血への移行を促進する (Pan et al. 2017) (参照 61)。

胎盤中の PFOS 及び PFOA の濃度は妊娠の進行に伴い増加する。PFOS 及び PFOA の胎盤中濃度/母体血血清濃度比は、それぞれ 0.326~0.460 及び 0.048~0.749 の範囲である (U.S. EPA 2023a, 2023b, Draft) (参照 45, 46)。PFHxS の胎盤中濃度/母体血血清濃度比は 0.429 (範囲 0.239~0.661) であった (Chen et al. 2017) (参照 62)。

母乳中の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度は母体血清中濃度よりも著しく低い。EFSA (2020) は、4 つの報告における PFOS の母乳中/母体血清中濃度比の範囲 (中央値) は 0.0097~0.018 (0.012)、3 つの報告における PFOA の母乳中/母体血清中濃度比の範囲 (中央値) は 0.018~0.11 (0.038) であり、2 つの報告における PFHxS の母乳中/母体血清中濃度比 (中央値) はどちらも 0.018 であったとしている (EFSA 2020) (参照 1)。

3. 代謝

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

4. 排泄

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

1 ヒトにおいて PFOS 及び PFOA の胆汁排泄量は尿中排泄量よりも多いが、胆汁
2 由来の PFOS 及び PFOA は消化管から高い効率で再吸収される。このような腸肝
3 循環が、ヒトにおいては糞中排泄量が尿中排泄量より少なく、半減期が長いことに
4 寄与することが示唆されている (Harada et al. 2007) (参照 63)。

6 PFOA の尿中排泄はラットの雄と雌で大きく異なっており、雌ラットでは雄ラッ
7 トよりも尿中排泄が多い。この性差は腎臓でのクリアランス (再吸収効率を含む)
8 の相違が原因であるとされている (U.S. EPA 2023b, Draft) (参照 46)。PFOA と
9 異なりラットにおいても PFOS の尿中排泄に性差は認められないが、PFOS の糞
10 中排泄は雄でより多かった (U.S. EPA 2023a, Draft) (参照 45)。

12 ヒトにおける PFOS 及び PFOA の腎クリアランスはラットやサルと比べて極め
13 て低く、年齢の影響を受けなかった (Harada et al. 2005) (参照 51)。

15 ラットにおける PFHxS の腎臓でのクリアランスは雄では 1.02 mL/day/kg、雌で
16 は 21.86 mL/day/kg (Choi et al. 2020) (参照 64)、雄では 0.76 mL/day/kg、雌で
17 は 63.87 mL/day/kg (Kim et al. 2016) (参照 65) と報告されており、PFHxS のラ
18 ット尿中排泄には性差があると考えられている。

20 ヒトにおける PFHxS の腎クリアランスは、一般集団 (Zhang et al. 2013) (参
21 照 66)では 0.027 (95%CI : 0.018~0.037) mL/kg/day であり、職業的ばく露を受
22 けていた集団 (Fu et al. 2016) (参照 67)では 0.023 であった。ヒトにおける PFHxS
23 の腎クリアランスはラットと比べて極めて低い。

25 女性では PFOS、PFOA 及び PFHxS は妊娠中には胎盤を介して胎児に、出産後
26 には母乳を介して乳児に移行する。また女性では PFOS、PFOA 及び PFHxS は経
27 血によっても排泄される。これらの経路は、女性における PFOS、PFOA 及び PFHxS
28 の排出経路でもある (Harada et al. 2005、Mondal et al. 2014、Jain and Ducatman.
29 2022) (参照 51, 68, 69)。

31 5. 消失半減期

32 PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期には種差がある。ラットでは PFOA と
33 PFHxS の消失半減期には性差もあり、PFOA の消失半減期は雌では 2~4 時間、雄
34 では 4~6 日、PFHxS の消失半減期は雌では 1.5~2.3 日、雄では 15~32 日とされ
35 ている。マウスにおける PFOA 消失半減期には性差が認められず 17~19 日であ
36 り、ウサギでは雌雄に関わらず 5~7 時間と短い。

一方、ヒトにおける消失半減期は数年間と著しく長い。また、PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期は男性より女性で短い。EFSA (2020) の収集したデータによると、PFOS の消失半減期は平均 5.7 年 (9 試験、範囲：1.9 年～18 年)、PFOA の消失半減期は平均 3.2 年 (8 試験、範囲：1.2 年～8.5 年)、PFHxS の消失半減期は平均 11.4 年 (6 試験、範囲：4.7 年～25 年) であった (EFSA 2020) (参照 1)。

U.S. EPA (2023a、2023b, Draft) は、Li ら (2017) が報告しているヒトにおける PFOS と PFOA の消失半減期それぞれ 3.4 年と 2.7 年を POD からばく露量を推計するための薬物動態モデルのパラメータに採用している (U.S. EPA 2023a、2023b, Draft) (参照 45, 46)。EFSA (2020) は、EFSA CONTAM Panel (2018) が示したヒトにおける PFOS と PFOA の消失半減期 (それぞれ 5.4 年と 2.3 年) を血清中濃度で示された NOAEL や BMDL からばく POD_{HED} を推計するための PBPK モデルのパラメータに採用している (EFSA 2020) (参照 1)。

ラットにおける PFOA と PFHxS の消失半減期の性差や PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期の種差は、主に腎クリアランスの相違に起因する (EFSA 2020) (参照 1)。

またヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期の性差には、経血由来の排泄が影響を及ぼしていると考えられている (Jain and Ducatman. 2022、Wong et al, 2014) (参照 69, 70)。

IV. 健康影響に関する知見の概要

本評価書においては、海外の評価機関等による評価書及び評価値算出の過程で引用された文献、令和 4 年度食品安全確保総合調査において収集された文献並びにその他の関連文献から、ワーキンググループにおいて重要と判断した科学的知見をもとに評価を行った。

また、評価として取り上げる健康影響については、海外の評価機関等による評価書を踏まえて、主に EPA (2023, Draft) の評価書を参考に選択し、検討されたエンドポイント別に整理した。その他の健康影響については、収集された文献に関する検討の結果、評価を行うには知見が不十分であると判断した。

なお、対象物質については、各文献等における研究・調査対象として検討された物質についてはすべてを記載したが、研究・調査結果については、PFOS、PFOA 及び PFHxS の 3 物質についてのみ記載した。

1. 肝臓

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

Sprague Dawley (SD) ラット (雌雄、各群 12 匹) に PFOS (カリウム塩) を 28 日間経口投与 (0、1.25、5、10 mg/kg 体重/日) した結果、10 mg/kg 体重/日投与群の雄において肝臓相対重量の増加及び肝臓の脂肪変性が、雌において肝臓相対重量の増加、肝細胞肥大及び肝細胞腫大が観察された (Kim et al. 2011) (参照 71)。

SD ラット (雌雄、各群 40~65 匹) に PFOS (カリウム塩) を 2 年間経口混餌投与 (0、0.5、2、5、20 ppm) した。投与 102 又は 105 週目の SD ラットにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群の雌で $0.084 \pm 0.134 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.35 \pm 2.78 \mu\text{g/mL}$ 、 $20.20 \pm 13.30 \mu\text{g/mL}$ 、 $75.00 \pm 45.70 \mu\text{g/mL}$ 、 $233.0 \pm 124.0 \mu\text{g/mL}$ 、雄で $0.012 \pm 0.010 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.31 \pm 1.30 \mu\text{g/mL}$ 、 $7.60 \pm 8.60 \mu\text{g/mL}$ 、 $22.50 \pm 23.50 \mu\text{g/mL}$ 、 $69.3 \pm 57.9 \mu\text{g/mL}$ であった。試験の結果、肝臓において、雌では 5 ppm 以上の投与群で、小葉中心性の肝細胞の肥大と細胞質の顆粒状好酸性化、20 ppm 投与群で小葉中心性の肝細胞の色素沈着、肝細胞の壊死、色素沈着マクロファージの浸潤、雄では 2 ppm 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大、5 ppm 以上の投与群で肝細胞の空胞化、20 ppm 投与群で小葉中心性の細胞質の顆粒状好酸性化及び色素沈着、肝細胞の壊死が観察された (Butenhoff et al. 2012a) (参照 72)。

カニクイザル (雌雄、各群 4~6 匹) に PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を 26 週間 (182 日間) 経口カプセル投与 (0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日) した。投与開始 183 日後のカニクイザルにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群の雌で $0.05 \pm 0.02 \text{ ppm}$ 、 $13.2 \pm 1.4 \text{ ppm}$ 、 $66.8 \pm 10.8 \text{ ppm}$ 、 $171 \pm 22 \text{ ppm}$ 、雄で $0.05 \pm 0.01 \text{ ppm}$ 、 $15.8 \pm 1.4 \text{ ppm}$ 、 $82.6 \pm 25.2 \text{ ppm}$ 、 $173 \pm 37 \text{ ppm}$ であった。試験の結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、雄で 6 匹中 2 匹が死亡し、雌雄で体重増加抑制、肝臓相対重量増加、肝臓の組織変化 (小葉中心性肝細胞脂質空胞化、肥大)、軽度の胆汁うっ滞、脂肪滴蓄積、グリコーゲン含量増加、エストラジオール濃度低下、雌で肝臓重量及び肝臓/脳相対重量増加及びヘモグロビン減少が観察された。0.15 mg/kg 体重/日を 26 週間投与しても有意な毒性学的影響が観察されなかったことから、本試験条件下におけるカニクイザルの無毒性量 (NOAEL) を 0.15 mg/kg 体重/日と算出した (Seacat et al. 2002) (参照 73)。

129/Sv (wild-type, WT) マウス、PPAR α ノックアウトマウス及びヒト PPAR α 導入マウス (雄、各群 6 匹) に PFOS を 28 日間経口混餌投与 (餌への混合割合 : 0%、0.003%) した。血清 PFOS 濃度の平均値 ($\pm$ SEM) は、各投与群でそれぞれ WT マウスでは 14.0 ($\pm$ 4.0) ng/mL、113,000 ($\pm$ 3,900) ng/mL、PPAR α ノックアウトマウスでは 3,300 ($\pm$ 2,080) ng/mL、94,000 ($\pm$ 4,080) ng/mL、ヒト PPAR α 導入マウスでは 10.4 ($\pm$ 0.2) ng/mL、108,000 ($\pm$ 4,000) ng/mL であった。試験の結果、PFOS 投与による PPAR α の標的遺伝子 (*Acox1* 及び *Cyp4a10*) の発現量は WT マウスのみで増加した ($p \leq 0.05$) 一方、CAR 及び PXR の標的遺伝子 (それぞれ *Cyp2b10* 及び *Cyp3a11*) については、PFOS 投与によりいずれのマウスでも発現の増加が確認された ($p \leq 0.05$)。いずれのマウスにおいても PFOS 投与群で肝臓相対重量が増加した ($p \leq 0.05$)。肝細胞の病理組織学的変化を比較したところ、PFOS 投与によるペルオキシソーム増殖と一致する肝細胞質の細粒及び微小空胞の蓄積は WT マウス及びヒト PPAR α 導入マウスのみで観察されたが、肝細胞の空胞変性と腫大はいずれのマウスでも観察された (Su et al. 2022) (参照 74)。

b. PFOA

ICR マウス (雄、各群 10 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%以上) を 21 日間飲水投与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、2 mg/L 以上で肝臓相対重量増加、10 mg/L 以上で血清 ALT 活性上昇、50 mg/L 以上で体重増加量減少、血清 AST 活性上昇、肝細胞の巨大化及び細胞質好酸性化、二核肝細胞の出現、及び 250 mg/L で肝臓の巣状凝固壊死による慢性肝障害が観察された (Son et al. 2008) (参照 75)。

Kunming マウス (雄、各群 4 匹) に PFOA を 14 日間強制経口投与 (0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日) した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上で血清 ALT 活性の上昇とともに肝臓相対重量増加、肝臓中のマロンジアルデヒド濃度の増加、肝臓の組織変化 (肝細胞索構造の乱れ、肝細胞の高度な腫大、空胞変性、及び巣状壊死、炎症性細胞浸潤)、5.0 mg/kg 体重/日以上で血清 AST、ALP 及び LDH 活性の上昇及び血清中総胆汁酸濃度の増加、肝臓中過酸化水素濃度の増加、10 mg/kg 体重/日で肝臓の顕著な組織変化、肝臓中 CRP 及び IL-6 濃度の増加が認められた (Yang et al. 2014) (参照 76)。

CrI:CD®BR ラット (雄、各群 55 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%) を 13 週間 (一部は 4 週間又は 7 週間まで) 混餌投与 (0、1、10、30、100 ppm

(0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg 体重/日相当)) した。13 週目のラットにおける血清中 PFOA 濃度の平均値は、各投与群でそれぞれ<0.7 µg/mL、7.1 µg/mL、41 µg/mL、70 µg/mL、138 µg/mL であった。試験の結果、10 ppm 以上でペルオキシソーム増殖の指標となる肝パルミトイル CoA オキシダーゼ (PCO) 活性の用量依存的増加、肝細胞肥大 (最小から軽度) 及び 4 週目のみで肝臓重量と肝臓相対重量の増加が、100 ppm で体重増加抑制が観察された (Perkins et al. 2004) (参照 77)。

カニクイザル (雄、各群 4~6 匹) に PFOA (アンモニウム塩) を 26 週間経口カプセル投与 (0、3、10、30/20 mg/kg 体重/日) した。投与 6 週目以降に測定したカニクイザルの血清中 PFOA 濃度の平均値 (±SD) は、3、10、30/20 mg/kg 体重/日投与群で 77 (±39) µg/mL、86 (±33) µg/mL、158 (±100) µg/mL であった。試験の結果、3 mg/kg 体重/日以上で肝臓重量の増加が、30/20 mg/kg 体重/日で肝臓相対重量の増加、肝臓中 DNA 濃度の減少、肝臓中ミトコンドリア増殖の指標となる SDH 活性の上昇及びペルオキシソーム増殖の指標となる PCO 活性の上昇が観察された (Butenhoff et al. 2002) (参照 78)。

CD-1 マウス、129/Sv (WT) マウス及び PPAR α ノックアウトマウス (各群 6~8 匹、性別の記載なし) に PFOA (アンモニウム塩) を 7 日間強制経口投与 (CD-1 マウス : 0、1、10 mg/kg 体重/日、SV/129 マウス及び PPAR α ノックアウトマウス : 0、1、3、10 mg/kg 体重/日又は Wyeth 14,463 (PPAR α アゴニスト) 50 mg/kg 体重/日) した。投与終了 24 時間後における血清 PFOA 濃度の平均値 (±SD) は、Wyeth 14,463 投与群を除いた各群で CD-1 マウスでは 0.032 (±0.023) µg/mL、17.2 (±7.3) µg/mL、112.7 (±20.4) µg/mL、129/Sv (WT) マウスでは 0.012 (±0.006) µg/mL、14.1 (±4.3) µg/mL、33.3 (±15.0) µg/mL、99.0 (±33.5) µg/mL、PPAR α ノックアウトマウスでは 0.010 (±0.004) µg/mL、17.7 (±4.4) µg/mL、47.9 (±18.9) µg/mL、85.6 (±31.1) µg/mL であった。試験の結果、すべてのマウスの PFOA 投与群において肝臓重量及び肝臓相対重量の用量依存的な増加と肝細胞肥大スコアの上昇が観察された (p<0.05)。PPAR α ノックアウトマウスの PFOA 投与群においても、129/Sv (WT) マウス同様、肝細胞の空胞化が観察されたが、Wyeth 14,463 投与群では空胞化は観察されなかった (Wolf et al. 2008) (参照 79)。

CD-1 マウス、129/Sv (WT) マウス及び PPAR α ノックアウトマウス (いずれも雌) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度>98%) を妊娠 1~17 日目に強制経口飲水投与 (CD-1 マウス : 0、0.01、0.1、0.3、1、5 mg/kg 体重、129/Sv マウス :

0、0.1、0.3、0.6、1 mg/kg 体重、PPAR α ノックアウトマウス：0、0.1、0.3、1、3 mg/kg 体重) した。その結果、生後 18 か月における CD-1 の F1 雌マウス (各群 21~37 匹) においては、肝臓の腫瘍性変化として血管肉腫及び肝細胞腺腫の増加が観察された。また、非腫瘍性変化として、PFOA ばく露によるオーバル細胞過形成の用量依存的増加、伊東細胞及び小葉中心性肝細胞の肥大の用量依存的増加、慢性的な炎症の重症度スコアの用量依存的増加が観察された。また、生後 18 か月における 129/Sv の F1 雌マウス及び PPAR α ノックアウトの F1 雌マウス (各群 6~10 匹) においては、肝臓に有意な腫瘍性変化は見られなかったものの、PPAR α ノックアウトの F1 雌マウスにおいて肝細胞腺腫が増加傾向であった ($p=0.11$)。また、小葉中心性肝細胞肥大の発生率の有意な増加が PPAR α ノックアウトの F1 雌マウスで観察された。129/Sv の F1 雌マウスでは発生率は増加しなかったが、その重症度は用量依存的に増加した。(Filgo et al. 2015) (参照 80)。

c. PFHxS

SD ラット (雌雄、各群 18 匹) に PFHxS (カリウム塩：純度 99.98%) を、雄は 44 日間、雌は雄との同居 14 日前から出産 21 日後まで又は妊娠 24 日目 (推定) までの間経口投与 (0、0.3、1、3、10 mg/kg 体重/日) した。投与 42 日目の雄ラットにおける血清中 PFHxS 濃度の平均値 ($\pm$ SD) は、各投与群でそれぞれ 0.32 ($\pm$ 0.09) μ g/mL、44.22 ($\pm$ 12.66) μ g/mL、89.12 ($\pm$ 0.80) μ g/mL、128.67 ($\pm$ 10.30) μ g/mL、201.50 ($\pm$ 20.02) μ g/mL であった。また、妊娠 21 日目の雌ラットにおける血清中 PFHxS 濃度の平均値 ($\pm$ SD) は、各投与群でそれぞれ <0.1 μ g/mL、3.32 ($\pm$ 0.71) μ g/mL、10.65 ($\pm$ 6.41) μ g/mL、32.75 ($\pm$ 7.83) μ g/mL、59.80 ($\pm$ 11.54) μ g/mL であった。試験の結果、雄ラットでは 3.0 mg/kg 体重/日以上で肝臓/体重及び肝臓/脳重量比の増加、小葉中心性肝細胞肥大の増加が、10 mg/kg 体重/日で血漿中トリグリセリド濃度の減少、血漿中アルブミン、BUN、ALP の増加が観察された (Butenhoff et al. 2009) (参照 81)。

② 海外・国際機関の評価概要

a. PFOS

Health Canada (2018a) は、Butenhoff ら (2012) でみられたラット 2 年間混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOS の NOAEL を 0.021 mg/kg 体重/日とし、POD_{HEQ} を 0.0015 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada 2018a) (参照 48)。

b. PFOA

Health Canada (2018b) は、Perkins ら (2004) でみられたラット 13 週間
混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOA の BMDL₁₀ を 0.05 mg/kg 体重/日
と求め、POD_{HEQ} を 0.000521 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada
2018b) (参照 49)。

c. PFHxS

ANSES (2017) は、Butenhoff ら (2009) でみられたラット生殖・発達毒性
スクリーニング試験と合わせた反復投与毒性試験における肝臓重量増加、肝細胞
肥大から PFHxS の NOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.289
mg/kg 体重/日と算出している (ANSES 2017) (参照 32)。

③ 肝臓（動物試験）のまとめ

PFOA をマウスに投与すると ALT などの肝障害の指標となる血清バイオマー
カーが上昇することが報告されている。また、PFOS、PFOA 及び PFHxS をラ
ットに投与すると肝臓重量の増加及び肝細胞肥大、PFOS をサルに投与すると肝
重量の増加及び肝細胞肥大、PFOA をサルに投与すると肝重量の増加が報告され
ている。高用量の投与では、PFOS をラットに投与で肝細胞の空胞変性、PFOS
をサルに投与で肝臓での肝細胞空胞変性及び脂肪肝、PFOA をマウスに投与で肝
臓での肝細胞空胞変性、巣状壊死及び炎症性細胞浸潤が報告されている。これら
の結果から、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、肝障害を誘発する可能性が示唆さ
れた。

肝障害を引き起こす主要な分子作用機序として、げっ歯類を用いた実験により、
PFOS、PFOA 及び PFHxS はいずれも PPAR α を活性化することが報告されて
いる。一方、ヒトの肝臓における PPAR α の発現量はマウスの 1/10~1/20 であ
ること、ヒトと実験動物における PPAR α 感受性には種差があることが指摘され
ている (EFSA 2018) (参照 82)。実際、PPAR α のノックアウトマウス及びヒト
PPAR α 導入マウスに、PFOA を投与しても、肝臓において PPAR α の標的遺伝
子である *Cyp4a* は発現誘導されなかった (Nakamura et al. 2009) (参照 83)。
また、PPAR α ノックアウトマウス及びヒト PPAR α 導入マウスに PFOS を投与
した試験においても、肝臓において PPAR α の標的分子である *Acox1* や
Cyp4a10 は誘導されなかった (Su et al. 2022) (参照 74)。従って、ヒト PPAR
 α は、げっ歯類の PPAR α よりも PFOA 及び PFOS への反応性が極めて低いこ
とが示唆される。

一方、PPAR α ノックアウトマウスでも、PFOA 及び PFOS によって肝障害が
生じることが報告されている。PPAR α ノックアウトマウスに PFOA を強制経口

投与したところ、肝臓重量、肝臓相対重量の用量依存的な増加とともに、肝細胞において空胞変性が観察された。(Wolf et al. 2008) (参照 79)。また、PFOA へのばく露で発現が変動する肝臓遺伝子の 15%は PPAR α 非依存性であることも報告されている (Rosen et al. 2008) (参照 84)。雌の PPAR α ノックアウトマウスの妊娠 1~17 日目まで PFOA を投与した場合にも、生後 18 か月後の F1 雌マウスに肝細胞肥大が生じたことが報告されている (Filgo et al. 2015) (参照 80)。PFOS についても、PPAR α ノックアウトマウスに PFOS を混餌投与した試験で、肝臓重量の増加、肝細胞の空胞変性と腫大が観察された (Su et al. 2022) (参照 74)。以上のように、PPAR α ノックアウトマウスへの PFOA 又は PFOS の投与が肝臓重量の増加と肝細胞の空胞化と肥大を起こすことから、主要ではないものの、一部、PPAR α を介さない肝障害の経路が存在することが示唆されている。PFOS 及び PFOA は、PPAR γ 、CAR、PXR、LXR、ER α 、HNF4 α カスケードも活性化することが報告されており、この経路の活性化によっても肝障害を引き起こす可能性が考えられている (EPA 2023a, b, Draft) (参照 45, 46)。

一般に、PPAR α の活性化剤はげっ歯類に肝障害を起こすことが知られていることから、げっ歯類に PFOS、PFOA 及び PFHxS を投与した場合の肝障害には PPAR α の活性化が主に関与していると考えられる。しかし、ヒトとげっ歯類とでは、肝臓における PPAR α の発現と活性化剤に対する感受性に種差があることから、実験動物の結果を用いてヒトの肝障害への影響を定量的に評価することは困難であると考えられる。また、PFOS、PFOA 及び PFHxS による肝障害には PPAR α 以外の経路も関与することが示されており、肝障害の機序についてまだ不明の点が多く残されている。

(2) 疫学

① 文献情報

米国の国民健康栄養調査 (NHANES) に 1999~2000 年と 2003~2004 年に参加した 18 歳以上の成人 2,216 名 (男性 1,076 名、女性 1,140 名) を対象に、血清 PFOA、PFOS、PFHxS 及び PFNA 濃度と肝機能バイオマーカー (血清 ALT、GGT 及びビリルビン) との関連について調査された。血清濃度の男性及び女性の平均値 (標準誤差) は、PFOA で 5.05 (1.03) 及び 4.06 (1.04) ng/mL、PFOS で 27.39 (1.04) 及び 22.20 (1.04) ng/mL 並びに PFHxS で 2.29 (1.05) 及び 1.72 (1.04) ng/mL であった。

常用対数変換した血清中濃度で直線回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、生活スタイル (喫煙、飲酒、教育) 及び測定データ (BMI、インスリン抵抗性 (HOMA-IR)、メタボリックシンドローム、鉄飽和状態) で調整) を行った結果、血清 PFOA 濃度が 1 単位増加すると、血清 ALT は 1.86 単位 (95%CI: 1.24~2.48、p=0.005)

増加し、GGT は 0.08 単位 (95%CI : 0.05~0.11、 $p=0.019$) 増加した。また、BMI が 30 kg/m² 以上の参加者に限定し、血清 PFOA 濃度により四分位群に分けて解析 (年齢、性別、人種/民族性、生活スタイル (喫煙、飲酒、教育) 及び測定データ (メタボリックシンドローム、鉄飽和状態) で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (≤ 2.90 ng/mL) に対する第 3 四分位群 (≤ 5.95 ng/mL) 以上の ALT 値が高かった ($p=0.003$)。 (Lin et al. 2010) (参照 85)。

NHANES に 2007~2008 年と 2009~2010 年に参加した 12 歳以上の 4,333 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 濃度と肝機能バイオマーカー (血清尿酸、ALT、GGT、AST、ALP 及び総ビリルビン) との関連について調査された。血清濃度の幾何平均値 (95%CI) 及び中央値 (四分位範囲⁹) は、PFOS で 11.0 (10.2, 11.8) 及び 11.3 (7.0, 18.0) $\mu\text{g/L}$ 、PFOA で 3.5 (3.4, 3.7) 及び 3.7 (2.5, 5.2) $\mu\text{g/L}$ 、並びに PFHxS で 1.8 (1.7, 1.9) 及び 1.4 (1.0, 2.1) $\mu\text{g/L}$ であった。血清 PFOA 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、BMI、貧困度、喫煙及び/又は飲酒で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (血清濃度不明) に対する第 2 四分位群 (血清濃度不明) 以上で尿酸のオッズ比が上昇し (第 2 四分位群 : 1.46 (95%CI : 1.16~1.85)、第 3 四分位群 : 1.74 (95%CI : 1.35~2.25)、第 4 四分位群 : 1.88 (95%CI : 1.37~2.58))、ALT のオッズ比も第 2 四分位群から上昇した ($p=0.007$)。血清 PFOS 濃度との解析において、総ビリルビンのオッズ比が第 2 四分位群から上昇した (第 2 四分位群 : 1.44 (95%CI : 1.12~1.84)、(第 3 四分位群 : 1.65 (95%CI : 1.25~2.18)、(第 4 四分位群 : 1.51 (95%CI : 1.06~2.15)) (Gleason et al. 2015) (参照 86)。

NHANES に 2011~2014 年に参加した 20 歳以上の 2,883 名を肥満者 1,082 名 (男性 479 名、女性 603 名) 及び非肥満者 1,801 名 (男性 950 名、女性 851 名) に分け、血清 PFOA、PFOS、PFDA、PFHxS、PFNA 濃度と肝機能バイオマーカー (血清 AST、ALT、GGT、ALP 及び総ビリルビン) との関連について調査された。血清濃度の肥満者及び非肥満者の幾何平均値 (95%CI) は、PFOA で 2.0 (1.8~2.1) 及び 2.2 (2.0~2.3) ng/mL、PFOS で 5.5 (5.0~6.0) 及び 6.3 (5.8~6.8) ng/mL、並びに PFHxS で 1.24 (1.13~1.37)、1.41 (1.29~1.54) ng/mL であった。

常用対数変換した PFAS 濃度を用いた解析では、肥満者においてのみ、PFOA と ALT ($\beta=0.070653$ 、 $p<0.01$)、GGT ($\beta=0.074422$ 、 $p=0.03$) 及び総ビリル

⁹ 四分位範囲 (IQR / Interquartile range) : 25 パーセンタイル値 (第 1 四分位値、Q1)、75 パーセンタイル値 (第 3 四分位値、Q3)

1 ビン ($\beta=0.060232$, $p=0.01$)、PFHxS と ALT ($\beta=0.051349$, $p<0.01$) の関連
2 がみられた (Jain and Ducatman 2019) (参照 87)。

3
4 米国のウエストバージニア州ミッドオハイオバレー地域で 2005～2006 年に参
5 加登録した C8 健康プロジェクト参加者のうち 18 歳以上の成人を対象者 (46,452
6 名) として横断研究が行われた。血清濃度の中央値 (四分位範囲) は、PFOA で
7 28.0 (13.5, 70.8) ng/mL 及び PFOS で 20.3 (13.7, 29.4) ng/mL であった。血
8 清 PFOA 及び PFOS 濃度で 10 群に分け、ロジスティック回帰分析 (年齢、性
9 別、飲酒、社会経済的地位、採血時の空腹状態、採血時期、喫煙、BMI、身体活
10 動、血清鉄濃度及びインスリン抵抗性で調整) を行った結果、第 1 十分位群 (血
11 清濃度不明) に対して、PFOA では第 3 十分位群 (血清濃度不明) 以上で、PFOS
12 では第 5 十分位群 (血清濃度不明) 以上で ALT 増加 (男性カットオフ値: 45 IU/L、
13 女性カットオフ値: 34 IU/L) のオッズ比が上昇した (Trend<0.001)。この関連
14 のうち、低血清濃度では濃度依存的に ALT が増大し、高血清濃度では ALT の増
15 加が頭打ちになることが示された (Gallo et al. 2012) (参照 88)。

16
17 米国の C8 健康プロジェクト参加者のうち、肝機能バイオマーカーの測定者を
18 対象者 (31,571 名) として横断研究が行われた。血清 PFOA 濃度の中央値は、
19 男性で 17.1 ng/mL、女性で 16.0 ng/mL であった。血清 PFOA 濃度 (①2005～
20 2006 年測定時の血清 PFOA 濃度、②居住歴や業務歴などからモデルによって推
21 定された推定累積血清 PFOA 濃度) で 5 群に分け、直線回帰分析 (年齢、性別、
22 BMI、飲酒、身体活動、喫煙、教育、インスリン抵抗性、採血時の空腹状態、DuPont
23 plant での職歴及び人種で調整) を行った結果、第 1 五分位群 (①2.6～<5.8 ln
24 ng/mL、②50.3～<191.2 ln y-ng/mL) に対して、①では第 3 五分位群 (11.4～
25 <26.7 ln ng/mL) 以上で、②では第 2 五分位群 (191.2～<311.3 ln y-ng/mL) 以
26 上で ALT 活性と正の関連がみられた (Trend<0.0001) (第 2 五分位群以上で ALT
27 高値のオッズ比がおよそ 1.1～1.2 倍に上昇)。一方で、GGT 活性との関連はみら
28 れなかった。PFOA による肝疾患リスクの上昇に関する明確な証拠は得られな
29 かった (Darrow et al. 2016) (参照 89)。

30
31 カナダ健康調査 (CHMS) の第 1 回 (2007～2009 年)、第 2 回 (2009～2011
32 年) 及び第 3 回 (2016～2017 年) に参加した 20～74 歳の 4,653 名 (男性 2,288
33 名、女性 2,365 名) を対象に、血漿 PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA、PFDA、
34 PFUDA 濃度と肝機能バイオマーカー (血清 AST、GGT、ALP、ALT、総ビリル
35 ビン) との関連について線形回帰を用い、PFAS 混合物解析には分位数 g 計算
36 (quantile g-computation) を使用して調査された。また、線形回帰モデルでは、

肝機能バイオマーカーは自然対数変換し、PFUDA 以外の PFAS は log2 変換した値を使用した。血漿 PFOA 及び PFOS 濃度の男性及び女性の幾何平均値（標準誤差）は、PFOA で 2.2 (0.06)、1.7 (0.05) $\mu\text{g/L}$ 、PFOS で 7.2 (0.26)、4.6 (0.16) $\mu\text{g/L}$ 、並びに PFHxS で 2.2 (0.09)、1.1 (0.05) $\mu\text{g/L}$ であった。PFOA、PFOS、PFHxS 濃度が増加すると、AST、GGT 及び ALP が上昇した。また、PFAS 混合物解析では AST、GGT 及び ALP が上昇した (Borghese et al. 2022) (参照 90)。

スウェーデンのウプサラに住む 1,002 名 (2001～2004 年に 70 歳) (その後、2006～2009 年及び 2011～2014 年にも解析) を対象に、血漿 PFAS (PFHpA、PFOA、PFOS、PFOSA、PFHxS、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と肝機能バイオマーカー (血清ビリルビン、ALT、ALP 及び GGT) との関連について調査された。70 歳時の血漿濃度の中央値 (四分位範囲) は、PFOA で 3.31 (2.52, 4.39) ng/mL 、PFOS で 13.2 (9.95, 17.8) ng/mL 、及び PFHxS で 2.08 (1.6, 3.42) ng/mL であった。ボンフェローニ補正の p 値が 0.0016 未満を有意とする解析結果では、血漿 PFOA、PFOS 及び PFHxS 濃度とビリルビンに負の関連、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度と ALT に正の関連、血漿 PFOA 濃度と ALP に正の関連を示した (Salihovic et al. 2018) (参照 91)。

中国の C8 健康プロジェクトのアイソマー研究として、汚染地域である中国瀋陽市に住む成人 1,605 名 (男性 1,199 名、女性 406 名、平均年齢±標準偏差: 55.0±16.4 歳) を対象に、血清 PFAS (PFOS (n-PFOS、1m-PFOS、iso-PFOS、 $\Sigma 3+4+5\text{m}$ -PFOS、 Σm_2 -PFOS、Br-PFOS、 Σ PFOS)、PFOA (n-PFOA、iso-PFOA、Br-PFOA、 Σ PFOA)、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFDS、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFDoDA) 濃度と肝機能バイオマーカー (ALT、AST、ALB、TP、PA、ChE、ALP、GGT、TB) との関連が調査された。血清濃度の中央値 (四分位範囲) は、 Σ PFOA で 6.19 (4.08, 9.31)、n-PFOA で 6.08 (3.98, 9.14)、iso-PFOA で 0.06 (0.06, 0.13)、 Σ PFOS で 24.22 (14.62, 37.19)、n-PFOS で 11.37 (7.21, 18.09)、br-PFOS で 12.16 (6.68, 18.43)、1m-PFOS で 1.31 (0.76, 2.00)、iso-PFOS で 2.29 (1.14, 4.26)、 $\Sigma 3+4+5\text{m}$ -PFOS で 8.23 (4.22, 11.90)、 Σm_2 -PFOS で 0.07 (0.07, 0.16) ng/mL であった。ALT については、線形回帰分析 (年齢、性別、職歴、収入、教育、飲酒、喫煙、内臓及び海産物の摂取量、身体活動及び BMI で調整) を行った結果、n-PFOS、iso-PFOS 及び Σm_2 -PFOS 以外で正の関連がみられた。また、直鎖型と分岐型に分けて、血清 PFOS 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (線形回帰分析と同様の共変量で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (血清濃度不明) に対する第 2 四分

位群（血清濃度不明）以上で分岐型のみ ALT（男性カットオフ値：45 IU/L、女性カットオフ値：34 IU/L）のオッズ比が上昇した（Nian et al. 2019）（参照 92）。

中国の広州市に住む 1,303 名（平均年齢±標準偏差：55.5±15.0 歳）を対象に 2018～2019 年、血清 PFOS 及び PFOA 濃度、及びこれらの代替物である 6:2Cl-PFESA、8:2Cl-PFESA 及び PFHxA 濃度と、肝機能バイオマーカー（ALB、ALT、AST、GGT、ALP、DBIL）との関連について調査された。単一の PFAS と肝機能との関連を調べるため、制限付き 3 次スプライン関数による回帰モデルを適用し、また、PFAS 混合物の肝臓への複合影響を調べるためには、ベイズカーネル機械回帰（BKMR）を適用した。また、血清中の PFAS 濃度及び肝機能バイオマーカーは自然対数変換した値を評価に利用した。肝機能バイオマーカーと肝機能バイオマーカーとの間には、ALP を除いて正の関連があった（ $P<0.001$ ）。また、BKMR モデルによる解析でも、血清 PFAS 濃度が高いほど、肝機能バイオマーカーのオッズ比が高かった。著者らは、PFAS 混合物の複合影響は非相互作用的であり、PFOS が作用の主因であるとしている（Liu et al. 2022）（参照 93）。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA（2023, Draft）は、肝障害の信頼できる指標として ALT を挙げ、PFOS について、ALT 上昇に関する $BMDL_{5RD}$ を Gallo ら（2012）の報告から 56.8 ng/mL 及び Nian ら（2019）の報告から 15.1 ng/mL と算出している。また、PFOA について、PFOS と同様に ALT 上昇に関する $BMDL_{5RD}$ を Gallo ら（2012）の報告から 17.9 ng/mL、Nian ら（2019）の報告から 3.76 ng/mL、及び Darrow ら（2016）の報告から 66.0 ng/mL と算出している。しかし、不確実性が残存しているともしている（US EPA 2023a、2023b）（参照 45, 46）。

EFSA（2018 及び 2020）は、複数の報告を引用し、特に Salihovic ら（2018）の報告を重視して、PFAS 血中濃度と ALT の関係を肯定している。しかし、関連が軽微で基準範囲外への逸脱や肝疾患との関連が認められないことから、POD の算定には肝障害の指標は用いられていない（EFSA 2018、2020）（参照 1, 82）。

WHO（2022）は、PFOS や PFOA へのばく露と ALT 増加との関連は認められるが、ALT が基準範囲以外に出ることは滅多になく、肝疾患との関連を示す証拠はないとしている（WHO 2022）（参照 35）。

③ 肝臓（疫学）のまとめ

肝機能検査の中では、肝細胞傷害の指標である肝逸脱酵素（ALT）、肝臓のタン

1 パク質合成機能の指標である血清アルブミンが重要であるが、PFAS に関する多
2 くの研究で ALT が用いられている。GGT も検討されているが、GGT 単体での
3 上昇は酵素誘導による産生（刺激に対する反応）であって細胞傷害や機能障害を
4 直接表すものではないため、今回の健康影響評価には用いないこととした。

5 ヒトが PFOS、PFOA 及び PFHxS にばく露されると血清 ALT が上昇するこ
6 とが報告されている。ALT をエンドポイントとした研究として、一般人口を対象
7 としたものの、汚染地域住民を対象としたものが数編ずつある。

8 一般人口を対象とした調査では、血清 PFOS/PFOA 濃度と血清 ALT との間に
9 明確な用量反応関係はみられず、血清 PFOS/PFOA 濃度の最低分位だけで血清
10 ALT が低く、そこから上の濃度では血清 ALT の上昇はみられるものの濃度依存
11 的ではなく横ばいになる傾向がみられた。

12 職業ばく露などの高ばく露では ALT が上昇していないという報告もある。
13 EFSA（2020）では、PFOS 及び PFOA とともに血清濃度が 30 ng/mL を超えたあ
14 たりから ALT 濃度は平坦となることを指摘し、動物試験において PFOS 及び
15 PFOA の高用量域で観察された ALT 活性上昇と矛盾している。

16 これまで報告された ALT 活性への影響は、肝機能の変動の範囲が正常範囲の
17 中に収まる程度のものであり、食事・飲酒や肝炎ウイルスの影響（潜在的な脂肪
18 肝や肝炎）の変動の範囲に埋没する水準である。また、肝臓の明確な病変を示し
19 たものではなく、正常範囲内の ALT 活性の変動の臨床的意義は不明である。PFOS、
20 PFOA 及び PFHxS ばく露による ALT 上昇が肝疾患（肝硬変、肝がん）に繋がる
21 ことも示されていない。EFSA（2018）は、血清 PFOA 濃度と血清 ALT 上昇
22 に関連は認められるものの、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）等、肝臓へ
23 の障害に至るものではなく、PFOS については結果が一貫していないとしている。

24 また、多くが横断研究であって因果の逆転（肝障害のため PFAS の処理が低下
25 又は遅延する）があり得る。

26
27 以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露はヒトの肝機能（主に ALT
28 活性）に影響を与えうるが、因果関係や用量反応関係が不明確であり、肝疾患の
29 発生を示した研究もないことから、肝臓のバイオマーカーを POD の導出に用い
30 ることには疑問が残る。

31 32 （3）肝臓のまとめ 新規記載

33 動物試験では PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により、肝重量の増加及び肝
34 細胞肥大等が報告されている。また、動物試験ではマウスの PFOA ばく露によ
35 り、ヒトでは PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により、血清 ALT の上昇が報
36 告されている。しかし、実験動物で用いられている投与量はヒトのばく露量より

も高く、マウス、ラット及びサルで肝障害や ALT 値の上昇が認められた時の血清中 PFOS、PFOA あるいは PFHxS 濃度は、20～170 µg/mL であり、ヒトの疫学調査で得られた血清濃度の 3 桁以上高い値であった。そのため、実験動物の研究から導出された評価値はヒトの研究から導出された値より 2～3 桁高い。これは、PFAS の体内動態の種差（半減期がヒトでは数年、ラットやマウスでは数時間～数日）や、PPAR α やそれ以外の核内受容体の発現レベルと応答の種差に起因することが考えられる。PPAR α はヒトの肝臓では非常に発現が低いことから、ヒトでは肝臓への影響に PPAR α の寄与度は低いと考えられるが、PPAR α 以外の経路の関与については、実験動物を含めてまだ明確な知見は得られていない。以上のことから、実験動物における ALT 値の上昇や肝障害の結果をヒトに外挿して評価値を導出するのは困難であると判断した。

また、ヒトに関する研究においても、低用量の PFAS ばく露による血清 ALT 活性の上昇が報告されているが、高用量では低用量域の軽微な上昇を超える上昇がみられず、明確な用量-反応関係は不明である。さらに、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露による ALT の上昇が、のちに肝疾患（肝硬変、肝がん）に繋がることも示されていない。

以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、ヒトの肝臓に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、証拠は不十分であると判断した。

2. 脂質代謝

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

SD ラット（雌雄、各群 10 匹）に PFOS（純度>96%）を雄雌ともに 0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。血漿中 PFOS 濃度の平均値（ $\pm$ SD）は、各投与群の雌で 54（ $\pm$ 4）ng/mL、30,530（ $\pm$ 918）ng/mL、66,970（ $\pm$ 1,629）ng/mL、135,100（ $\pm$ 3,877）ng/mL、237,500（ $\pm$ 5,218）ng/mL、413,556（8,071）ng/mL、雄で Below Detection（BD）¹⁰、23,730（ $\pm$ 1,114）ng/mL、51,560（ $\pm$ 3,221）ng/mL、94,260（ $\pm$ 3,144）ng/mL、173,700（ $\pm$ 9,036）ng/mL、318,200（ $\pm$ 8,868）ng/mL であった。試験の結果、雄ではすべての投与群で血清総コレステロール（TC）濃度が減少し、雌では 5 mg/kg 体重/日群でのみ低下した（NTP 2022）（参照 94）。

カニクイザル（雌雄、各群 4～6 匹）に PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）を

¹⁰ 血漿中濃度が LOQ を超えたマウスが 20%以下。

26 週間経口カプセル投与（0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日）した。投与開始 183 日後のカニクイザルにおける血清 PFOS 濃度の平均値（±SD）は、各投与群の雌で 0.05±0.02 ppm、13.2±1.4 ppm、66.8±10.8 ppm、171±22 ppm、雄で 0.05±0.01 ppm、15.8±1.4 ppm、82.6±25.2 ppm、173±37 ppm であった。試験の結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、血清 TC 濃度が減少した（Seacat et al. 2002）（参照 73）【再掲】。

b. PFOA

C57BL/6 マウス（雌雄、各群雌雄各 6 匹）及び BALB/c マウス（雌雄、各群雌雄 6 匹）に、コレステロール（0.25%）及び脂肪（32%）を含む餌とともに PFOA を 5 週間混餌経口投与（0、0.5 mg/kg 体重/日）した。5 週間投与後のマウスにおける血漿中 PFOA 濃度の平均値は、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で約 39,000 ng/mL、雄で 27,600 ng/mL であった。試験の結果、いずれの系統の雌雄マウスにおいても肝臓重量が増加した。C57BL/6 マウスの血漿 TC 濃度は PFOA 投与群で上昇した（雌：+35%、 $p<0.05$ 、雄：+70%、 $p<0.05$ ）。血漿リポタンパク質を分画すると、この上昇は高密度リポタンパク質（HDL）画分で認められた。しかし、BALB/c マウスでは雄のみ血漿 TC 濃度が PFOA 投与群で上昇した（≈20%、 $p<0.05$ ）。（Rebholz et al. 2016）（参照 95）。

ヒト PPAR α 導入マウス（雌雄、各群 5～9 匹）に、NHANES（2013～2014）に基づいた 2～19 歳のアメリカ人の食事と同様の栄養組成（炭水化物：51.8%、脂質（大豆油、ラード、バター及びコレステロール）：33.5%、タンパク質：14.7%）の餌と PFOA（純度 95%）を 6 週間経口投与（0.5%スクロース含有水による自由飲水投与、PFOA 濃度：0、8 μ M）した。6 週間投与後のヒト PPAR α 導入マウスにおける血清中 PFOA 濃度の平均値（±SEM）は、8 μ M 投与群の雌で 47（±8） μ g/mL、雄で 48（±10） μ g/mL であった。ヒト PPAR α 導入マウスにおいて雌雄ともに下流遺伝子の *Acox1* が肝臓で誘導され、肝臓重量が増加した。血清 TC 濃度は、雄では PFOA 投与群で血清 TC 濃度が 32%増加した。血清リポタンパク質の分画を行ったところ、超低密度リポタンパク質（vLDL）と低密度リポタンパク質（LDL）に含まれるコレステロールの割合の増加と HDL に含まれるコレステロールの割合の減少が観察された。しかし、雌においては PFOA 投与群と非投与群の間で血清 TC 濃度に差がなかった（Schlezingner et al. 2020）（参照 96）。

マウス、ラットでは LDL と HDL の間でのコレステロールエステルの受け渡しを担う CETP（cholesteryl ester transfer protein）が欠失しているため、ヒト

とは異なり血漿リポタンパク質中コレステロールに占める vLDL-C と LDL-C の割合が非常に低く、大部分が HDL-C となっている (Princen et al. 2016) (参照 97)。そこで、マウスにヒト CETP を発現させ、さらにヒトの家族性複合型脂質異常症で認められる変異型 APOE を発現させて脂質代謝異常が起こりやすくした APOE*3-Leiden.CETP マウスが開発された。APOE*3-Leiden.CETP マウス (雄、各群 8 匹) に、コレステロール (0.25%)、コーン油 (1%) 及び牛脂 (14%) を含む西洋型食餌 と PFOA (アンモニウム塩、純度 97.99%) を 6 週間経口投与 (0、10、300、30,000 ng/g/日 (=0、0.01、0.3、30 mg/kg/日)) した。6 週間投与後のマウスにおける血漿中 PFOA 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群でそれぞれ 5 (±1) ng/mL、65 (±7) ng/mL、1,524 (±54) ng/mL、144,000 (±13,406) ng/mL であった。試験の結果、10、300 ng/g 日投与群では、肝臓重量や ALT 値の上昇はなく、血漿中 TC、HDL-C、non-HDL-C (TC と HDL-C の差)、トリグリセリド (TG) 濃度も変化しなかった。30,000 ng/g 日投与群においては、肝臓重量と ALT 値の上昇、血漿中の TG、TC 及び non-HDL-C 濃度の減少 (TG : -72%、 $p<0.001$ 、TC : -33%、 $p<0.001$ 、non-HDL-C : -69%、 $p<0.001$)、HDL-C 濃度の増加 (+130%、 $p<0.001$) が観察された。30,000 ng/g 日投与群の結果は、がん患者に高用量の PFOA を投与した場合に血漿 TC 濃度が減少した事象を反映していると考察されている。(Pouwer et al. 2019) (参照 98)。

c. PFHxS

SD ラット (雌雄、各群 18 匹) に PFHxS (カリウム塩：純度 99.98%) を雄は 44 日間、雌は雄との同居 14 日前から出産 21 日後まで経口投与 (0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日) した。投与 42 日目の雄ラットにおける血清中 PFHxS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群で 0.32 (±0.09) µg/mL、44.22 (±12.66) µg/mL、89.12 (±0.80) µg/mL、128.67 (±10.30) µg/mL、201.50 (±20.02) µg/mL であった。また、妊娠 21 日目の雌ラット及び児ラット (pooled) における血清中 PFOA 濃度の平均値 (±SD) は、各投与の雌ラットで <0.1 µg/mL、3.32 (±0.71) µg/mL、10.65 (±6.41) µg/mL、32.75 (±7.83) µg/mL、59.80 (±11.54) µg/mL、児ラットで <0.1 µg/mL、5.32 (±1.32) µg/mL、13.47 (2.06±) µg/mL、37.10 (±2.89) µg/mL、44.33 (±6.50) µg/mL であった。試験の結果、すべての用量の親ラットと児ラットで血清 TC 濃度の低下が観察された (Butenhoff et al. 2009) (参照 81) 【再掲】。

SD ラット (雌雄、各群 10 匹) に PFHxS (カリウム塩、純度 >98%) を雄は 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg 体重/日、雌は 0、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/kg mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。血漿中 PFHxS 濃度の平

1 均値 (±SD) は、各投与群それぞれの雌で 175 (±22) ng/mL、37,030 (±1,651)
2 ng/mL、50,410 (±1,552) ng/mL、63,820 (±3,201) ng/mL、83,820 (±3,740)
3 ng/mL、95,510 (±3,745) ng/mL、雄で 102 (±14) ng/mL、66,760 (±3,518)
4 ng/mL、92,080.0 (±3,348) ng/mL、129,000.0 (±5,504) ng/mL、161,700 (±
5 2,512) ng/mL、198,300 (±4,996) ng/mL であった。試験の結果、雄では 1.25
6 mg/kg 体重/日以上で血清 TC 濃度が用量依存的に低下した (NTP 2022) (参照
7 94) 【再掲】。

8 9 ② 海外・国際機関の評価概要

10 動物試験の脂質代謝への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

11 12 ③ 脂質代謝 (動物試験) のまとめ

13 ヒトでは PFOS 及び PFOA へのばく露によって血清 TC 濃度が増加するとの
14 複数の報告があるが、ラットに PFOS 又は PFHxS を投与すると血清 TC 濃度が
15 低下することが報告されている。PFOS 及び PFOA による血清 TC 濃度の変化
16 について、ヒトとげっ歯類で逆の結果が報告されている原因として、両者におけ
17 るコレステロール代謝の違い、脂質代謝を制御する PPAR α の発現レベルと
18 PFAS 応答性の違い、PFAS ばく露レベルの違い、食事からのコレステロール摂
19 取量の違いなどが議論されている (Andersen et al. 2021、Fragki et al. 2021)
20 (参照 99, 100)。

21 上記のコレステロール代謝の種差を考慮して、これまでマウスを用いた様々な
22 実験モデルが検討されてきた。ヒトの食事内容に近い脂肪・コレステロール含有
23 量の高い餌とともに PFOA を摂取させた C57BL/6 マウスでは雌雄ともに血漿
24 TC が上昇した。しかし、BALB/c マウスでは雄がわずかな上昇を示したが、雌
25 では変化がなかった (Rebholz et al. 2016) (参照 95)。PPAR α 欠損マウスにヒ
26 ト PPAR α を導入したヒト化 PPAR α マウスにアメリカ人の摂取する食事と同レ
27 ベルの脂肪、コレステロールを含む餌を与え、飲水から PFOA を与えた実験で
28 は、雄では血清 TC がわずかに上昇したが、雌では変化しなかった (Schlezing
29 et al. 2020) (参照 96)。マウスにヒト CETP を発現させた脂質代謝異常症モデル
30 マウス (APOE*3-Leiden.CETP マウス) を用い、コレステロール含有量の高い
31 餌とともに 3 段階の濃度の PFOA を与えた結果、10 ng/g/日群 (平均血漿中 PFOA
32 濃度 65 ng/mL、PFOA 汚染地域住民レベル)、300 ng/g/日群 (平均血漿中 PFOA
33 濃度 1,524 ng/mL、職業ばく露レベル) では血清 TC 濃度はほとんど変化しな
34 かった。一方、30,000 ng/g/日群 (臨床的な PFOA 投与レベル) では、血清 TC、
35 特に LDL-C 濃度が低下した (Pouwer et al. 2019) (参照 98)。以上のように、餌
36 のコレステロール量や PPAR α の発現、CETP の発現などをヒトに近づけた様々

なマウス実験モデルが検討され、一部には血清 TC 濃度が増加したとの報告もあるが、性差や系統差、あるいは血清中 LDL・HDL 含量の違いなどにより、一貫した知見は得られていない。

げっ歯類だけでなく、コレステロール代謝がヒトに近いカニクイザルにおいても、PFOS 投与によって血清 TC 濃度が低下することが報告されている。PFOS 及び PFOA ばく露によりヒトではなぜ血清 TC 濃度が上昇し、実験動物ではなぜ異なる結果が得られるのか、その機構は不明であることから、実験動物の結果を用いてヒトの脂質代謝への影響を定量的に評価することは困難であると考えられる。

(2) 疫学

① 文献情報

NHANES の 1999～2008 年に参加した 18 歳以上の 815 名を対象に、血清 PFOA 及び PFOS 濃度と血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び TG 濃度との関連について、各濃度を自然対数変換した値を用いて調査された。血清濃度の平均値（標準誤差）は、PFOA で 4.2 (0.2) ng/mL 及び PFOS で 17.7 (0.7) ng/mL であった。血清 PFOA 及び PFOS 濃度で 3 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析（年齢、性別、人種/民族性、BMI、収入、身体活動、血清コチニン濃度で調整）を行った結果、第 1 三分位群（PFOA <3.2 ppb、PFOS <12.1 ppb）に対する第 3 三分位群（PFOA >4.7 ppb、PFOS >21.8 ppb）で TC 濃度が高値(>170 mg/dL)となるオッズ比が上昇した（PFOA : 1.49 (95%CI : 1.05～2.12) PFOS : 1.53 (95%CI : 1.07～2.19)。また、血清 PFOS 濃度の第 3 三分位群で血清 LDL-C が高値(>110 mg/dL)となるオッズ比が上昇した（1.76 (95%CI : 1.10～2.82)。血清 HDL-C 及び TG 濃度との関連はみられなかった（Geiger et al. 2014）（参照 101）。

NHANES の 2013～2014 年に参加した 6～11 歳の 458 名（男児 247 名、女児 211 名、平均年齢±標準偏差 : 8.5±1.8）を対象に、PFAS（血清直鎖型 PFOA 異性体、直鎖型 PFOS 異性体、分岐型 PFOS 異性体、PFHxS、PFNA 濃度）を常用対数変換した値と、脂質（TC、HDL-C 及び non-HDL-C（TC と HDL-C の差））濃度を常用対数変換した値との関連が調査された。血清濃度の幾何平均値（95%CI）は、直鎖型 PFOA 異性体で 1.78 (1.61～1.97)、直鎖型 PFOS 異性体で 2.67 (2.43～2.92)、分岐型 PFOS 異性体で 1.35 (1.19～1.52) 及び PFHxS で 0.91 (0.8～1.04) ng/mL であった。

直鎖型 PFOS 異性体濃度と TC 濃度の間には正の関連が観察され（ $p=0.03$ ）、ng/L 単位で測定した直鎖型 PFOS 異性体濃度の 10%上昇は、mg/dL 単位で測定

した TC 濃度の 0.03～0.42%上昇を伴っていた。分岐型 PFOS 異性体濃度と non-HDL-C 濃度との間に負の関連が観察された ($\beta=-0.0066$, $p=0.04$) (Jain and Ducatman 2018) (参照 102)。

NHANES の 2003～2004 年に参加した 20～80 歳の成人 860 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL-C、non-HDL-C 及び LDL-C との関連について調査された。血清濃度の中央値 (範囲) は、PFOS で 21.0 (1.4～392.0)、PFOA で 3.9 (0.1～37.3) 及び PFHxS で 1.8 (0.2～27.1) $\mu\text{g/L}$ であった。血清 PFOS 及び PFOA 濃度で四分位群に分けて解析 (年齢、性別、人種/民族性、社会経済的地位、飽和脂肪酸摂取量、身体活動、テレビやパソコンの前にいる時間、飲酒、喫煙及び BMI で調整) した結果、第 1 四分位群 (PFOS 1.4～13.6 $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 0.1～2.7 $\mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 (PFOS 28.2～392.0 $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 5.5～37.3 $\mu\text{g/L}$) の TC 値が、それぞれ 13.4 mg/dL (95%CI : 3.8～23.0)、9.8 (95%CI : -0.2～19.7) 高く、non-HDL-C 濃度との間にも正の関連が認められた。一方、血清 PFHxS 濃度は、第 1 四分位群 (PFHxS 0.2～1.1 $\mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 (PFHxS 3.6～27.1 $\mu\text{g/L}$) の TC 値が -7.0 mg/dL (95%CI : -13.2～-0.8) と低く、non-HDL-C 濃度との間には負の関連が認められた (Nelson et al. 2010) (参照 103)。

NHANES の 2003～2014 年に参加した 20～80 歳の成人 8,948 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL-C、及び LDL-C との関連について調査された。血清濃度の中央値 (95%CI) は、それぞれ PFOS で 10.9 (1.3～54.7)、PFOA で 3.0 (0.6～10.4) 及び PFHxS で 1.6 (0.2～9.1) ng/mL であった。2003～2004 年の PFAS 濃度に比べ、2013～2014 年の血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値は、それぞれ 19.2～4.7 ng/mL 、3.7～1.8 ng/mL 及び 1.7～1.3 ng/mL 減少した。血清 PFOS 及び PFOA 濃度がそれぞれ 1 ng/mL 増加当たりの TC 濃度の増加量は、それぞれ $0.4 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ (95%CI : 0.1～0.6) 及び $1.48 \pm 0.7 \text{ mg/dL}$ (95%CI : 0.2～2.8) と推測された。TC への影響に対する PFOS 及び PFOA の BMD (BMDL) は、それぞれ 44.2 (24.1) ng/mL 、10.5 (5.6) ng/mL と算出された (Dong et al. 2019) (参照 104)。

NHANES の 2011～2014 年に参加した 20 歳以上の成人 1,067 名 (男性 537 名、女性 530 名、平均年齢 $\pm$ 標準偏差 : 47.6 ± 17.7 歳) を対象に、血清 PFAS (PFOA、PFOS、PFHxS 及び PFNA) 濃度と血清脂質 (HDL-C、LDL-C、TC 及び TG) 濃度との関連が調査された。ここで、PFAS 及び TG 濃度は自然対数変換して解析し、単一 PFAS ばく露と血清脂質プロファイルとの関連性には線形

1 回帰モデル、血清脂質プロファイルに対する多重 PFAS ばく露の影響評価には、
2 重み付き分位数和 (WQS) 回帰モデルとベイズカーネル機械回帰 (BKMR) モデル
3 を用いて解析した。また、アルブミンが PFAS と血清脂質濃度の関連性を媒介
4 するかどうかを評価するために媒介分析 (mediation analysis) を行った。

5 WQS 回帰分析では、HDL ($\beta=2.03$ 、95% CI: 0.74~3.32、 $p=0.002$)、LDL
6 ($\beta=4.16$ 、95% CI: 1.07~7.24、 $p=0.008$) 及び TC ($\beta=6.54$ 、95% CI: 3.00~
7 10.1、 $p<0.001$) と関連がみられた。BKMR 分析では、PFAS 濃度が中央値の際
8 の血清脂質濃度と、50%ile 以上の際の血清脂質濃度を 5%ile 刻みで比較した結
9 果、血清 HDL-C、LDL-C 及び TC 濃度は PFAS 濃度が 60%ile 以上の場合に増
10 加した。また、媒介分析の結果、血清脂質濃度に対する PFAS の影響のうち、
11 HDL-C では 16%が、LDL-C では 24%が、TC では 27%がアルブミンを媒介した
12 間接的な影響であった。(Fan et al. 2020) (参照 105)。

13
14 米国オハイオ州及びウエストバージニア州で、2005~2006 年に参加登録した
15 C8 健康プロジェクト参加者のうち、公共用水中 PFOA 濃度が 0.05 ng/mL 以上
16 の汚染地域を対象として、2005~2006 年に少なくとも 1 年以上居住、勤務または
17 通学していた 18 歳以上の 46,294 名 (男性 21,326 名、女性 24,968 名) を対象
18 に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C 及び TG
19 との関連について調査された。血清濃度の中央値 (範囲) は、PFOS で 19.6 (0.25
20 ~759.2) 及び PFOA で 26.6 (0.25~17,556.6) ng/mL であった。血清 PFOS 及
21 び PFOA 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (共変量: 年齢、性別、
22 BMI、教育、喫煙、身体活動及び飲酒で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (PFOS
23 0~13.2 ng/mL、PFOA 0~13.1 ng/mL) に対する第 2 四分位群 (PFOS 13.3~
24 19.5 ng/mL、PFOA 13.2~26.5 ng/mL) 以上で、高コレステロール血症 (TC が
25 >240 mg/dL) となるオッズ比が上昇した (PFOS: (第 2 四分位群: 1.14 (95%CI:
26 1.05~1.23)、第 3 四分位群: 1.28 (95%CI: 1.19~1.39)、第 4 四分位群: 1.51
27 (95%CI: 1.40~1.64)、PFOA: (第 2 四分位群: 1.21 (95%CI: 1.12~1.31)、
28 第 3 四分位群: 1.33 (95%CI: 1.23~1.43)、第 4 四分位群: 1.38 (95%CI: 1.28
29 ~1.50)) (Steenland et al. 2009) (参照 106)。

30
31 米国の糖尿病進展防止のランダム化試験 (Diabetes Prevention Program
32 Outcomes Study; DPPOS) に参加した、2 型糖尿病及び高脂血症を発症するリ
33 スクが高い前糖尿病段階の患者で、偽薬又は生活指導に割り付けられた 25 歳以
34 上の成人 888 名 (男性 303 名、女性 585 名、40~59 歳が 65.9%) を対象に、
35 baseline 時 (1996~1999 年) の血漿 PFOS、PFOA、PFHxS、EtFOSAA、
36 MeFOSAA 及び PFNA 濃度と TC、TG、HDL-C、LDL-C) 及び VLDL-C 濃度

との関連が調査された。血清濃度の中央値（四分位範囲）は、PFOS（直鎖型及び分岐型異性体）27.2（18.0, 40.4）（18.8（11.9, 29.0）及び7.6（4.9, 11.4））、PFOA（直鎖型及び分岐型異性体）4.9（3.5, 6.7）（4.3（3.1, 6.0）及び0.5（0.3, 0.9））、並びにPFHxS 2.3（1.4, 3.8）ng/mLであった。baseline時の血漿PFAS濃度と高コレステロール血症（TCが>240 mg/dL、LDL-C>160 mg/dL（糖尿病がある場合は>130 mg/dL）、高脂血症治療薬開始のいずれか）との関連についてロジスティック回帰分析（年齢、性別、人種、教育、婚姻状態、飲酒、喫煙、身体活動、脂質摂取割合、食物繊維摂取量及び胴囲で調整）を行った結果、PFOAのみオッズ比が上昇したが（1.29（95%CI：1.05～1.57）、15年 follow up した後のCox比例ハザード分析（ロジスティック回帰分析と同じ変量で調整）ではハザード比は有意ではなかった。高TG血症（TG>200 mg/dL）でも同様の解析を行った結果、baseline時の血漿PFAS濃度を用いたロジスティック回帰分析では、PFOS及びPFOAで高TG血症のオッズ比が上昇し（それぞれ1.23（95%CI：1.03～1.46）及び1.48（95%CI：1.21～1.81））、15年 follow up した後のCox比例ハザード分析では、偽薬群のハザード比は上昇したが、生活指導群では有意ではなかった（Lin et al. 2019）（参照107）。

北スウェーデン健康疾病調査（Northern Sweden Health and Disease Study）のサブコホートであるヴェステルボッテン介入プログラム（Västerbotten Intervention Programme）の内、1990～2003年（baseline）と2001～2013年（follow up）の10年間に40歳、50歳、60歳になった187名（女性46%）を対象に、コホート内症例対照研究の対照群で行った縦断的研究において、血漿PFOA、PFOS、PFNA、PFHxS、PFDA及びPFUnDA濃度の反復測定値とTC、TG及び高血圧との関連が調査された。統計的検出力を向上させ、PFASばく露とアウトカムに時間依存変数を考慮できるようにするため、サンプリング時の測定値に基づいて、反復測定分析を行った。血漿濃度のbaseline時及びfollow upの中央値（四分位範囲）は、PFOSで20（15, 26）及び15（9.7, 21）、PFOAで2.9（2.2, 4.2）及び2.7（1.9, 3.6）、並びにPFHxSで1.0（0.74, 1.4）及び1.2（0.82, 1.5）ng/mLであった。血漿濃度で3群に分け、TC及びTGとの関連を調査した結果、有意な関連はみられなかった（Donat-Vargas et al. 2019）（参照108）。

デンマークの食事、がん及び健康コホート研究（prospective Danish Diet, Cancer and Health (DCH) cohort）において1993～1997年に参加した753名（男性663名、女性90名、50～65歳）を対象に、血漿PFOA及びPFOS濃度とTCとの関連が調査された。血液は調査参加時に採取され、血漿PFOA及び

PFOS 濃度の平均値は 7.1 ng/mL 及び 36.1 ng/mL であった。

性別、教育、年齢及び生活習慣（BMI、喫煙、飲酒、卵及び動物性脂肪の摂取量及び身体活動）で調整し解析した結果、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度が 4 分位中 1 分位増加するごとに TC は、それぞれ 4.4（95% CI : 1.1~7.8）mg/dL 及び 4.6（95% CI : 0.8~8.5）mg/dL 増加した（Eriksen et al. 2013）（参照 109）。

1968~2018 年にイタリアの PFAS 生産工場で労働していた男性 232 名（平均年齢：57.32±10.57 歳）を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL-C、LDL-C 濃度及び血圧（収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP））との関連について調査された。血清濃度の中央値（範囲）は、PFOA で 80.75（0.35~13033.3）ng/mL、PFOS で 8.55（0.35~343）ng/mL、並びに PFHxS で 6.8（0.35~597.5）ng/mL であった。

血清 PFOA 及び PFOS 濃度で四分位群に分けて解析（年齢、喫煙、飲酒、教育及び脂質異常症で調整）した結果、第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の PFOS と TC 及び LDL-C に正の関連がみられ、PFOA と SBP に正の関連がみられた（Batzella et al. 2022）（参照 110）。

英国の標準的な抗がん剤治療に抵抗性あるいは標準的な治療法が存在しない、組織学的又は細胞学的に確認された進行性固形がん患者で、18 歳以上で余命 3 カ月以上かつ血液学的機能が十分ながん患者 49 名（平均年齢±標準偏差：61.04±9.08）を対象に、50~1200 mg/kg/週の PFOA（アンモニウム塩）を単回又は 6 週間投与した。一般集団で観察されるレベルよりも 4 桁以上高い血漿 PFOA 濃度（約 175,000~230,000 ng/mL）において、PK/PD モデルでは TC は減少したが、HDL-C に変化はみられなかった（Convertino et al. 2018）（参照 111）。

中国江蘇省のフッ素化学工業地帯に 2 年以上勤務している男性従業員 55 名と工業地帯近隣に 5 年以上住んでいる住民 132 名を対象に、血清 PFAS（PFBS、PFHxS、PFHpA、PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFDoA 及び PFTA）濃度と血清脂質（TC、HDL-C、LDL-C、HDL-C/LDL-C、TG）の関係について調査された。血液は 2010 年 5 月~2011 年 10 月に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値（濃度範囲）はそれぞれ男性従業員で 33.46（5.23~165.69）ng/mL、1635.96（84.98~7737.13）ng/mL、0.98（0.10~6.07）ng/mL、近隣住民で 34.16（3.00~157.27）ng/mL、284.34（10.20~2436.91）ng/mL、0.89（0.04~4.96）ng/mL であった。血清濃度を自然対数変換して線形多変量回帰分析（BMI 及び年齢で調整）した結果、男性従業員において血清 PFOA 濃度と HDL-C 及び HDL-C/LDL-C の間に負の関連が観察された（HDL-C : β -0.33（95% CI : -0.12

1 ~ -0.01)、 $p=0.01$ 、HDL-C/LDL-C : $\beta -0.29$ (95% CI : $-0.16 \sim -0.02$)、 $p=0.01$)。
2 しかし、TC 濃度との間に関連は認められなかった。一方、近隣住民では TC、
3 LDL-C のいずれについても血清 PFOA 濃度と有意な関連はみられなかった
4 (Wang et al. 2012) (参照 112)。

5
6 北海道スタディ¹¹の札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 306 組の母子
7 ペア (母親年齢分布 : 28 歳未満 87 名、23～33 歳 151 名、34 歳以上 68 名) を
8 対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の脂肪酸及び TG 濃度並びに
9 子どもの出生時体格との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 23～31
10 週 (137 名)、32～34 週 (82 名)、35～41 週 (87 名) であった。母親の血清 PFOS
11 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 及び 1.4 ng/mL であった。多重回帰分
12 析 (母親の年齢・喫煙歴・妊娠中の飲酒・経産回数・採血時期、世帯年収で調整)
13 の結果、母親の血清 PFOS 濃度と各種脂肪酸及び TG 濃度との間に負の関連が認
14 められた (パルミチン酸 ($\beta -0.175$ (95%CI : $-0.240 \sim -0.044$))、パルミトレイ
15 ン酸 ($\beta -0.168$ (95%CI : $-0.338 \sim -0.058$))、オレイン酸 ($\beta -0.149$ (95%CI :
16 $-0.242 \sim -0.026$))、リノール酸 ($\beta -0.278$ (95%CI : $-0.745 \sim -0.294$))、 α -リノ
17 レン酸 ($\beta -0.227$ (95%CI : $-0.739 \sim -0.220$))、アラキドン酸 ($\beta -0.184$ (95%CI :
18 $-0.555 \sim -0.111$))、TG ($\beta -0.130$ (95%CI : $-0.253 \sim -0.011$)))。PFOA について
19 は、パルミチン酸濃度との正の関連 ($\beta 0.136$ (95%CI : $0.009 \sim 0.152$)) を除い
20 ては他の脂肪酸、TG との関連はみられなかった。また、母親の PFOA 血清中濃
21 度と脂肪酸及び TG 濃度、及び子どもの出生時体格との関連は認められなかった
22 (Kishi et al. 2015) (参照 117)。

23
24 また、上述の Kishi ら (2015) のフォローアップとして、北海道スタディの札
25 幌コホートに 2002～2005 年に参加した 504 組の母子ペア (母親の平均出産年
26 齢 : 30.4 ± 4.9 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の核内受
27 容体遺伝子 (*PPARA*、*PPARG*、*PPARGC1A*、*PPARD*、*CAR*、*LXRA*、及び *LXRB*)
28 の一塩基多型 (SNP) 及び血清脂肪酸 (TG、パルミチン酸、パルミトレイン酸、
29 ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、エイコサペンタエン酸、

¹¹ 北海道スタディは、札幌コホートと北海道コホートの 2 つからなる現在進行中の疫学研究である。札幌コホートは札幌市内の 1 つの病院に通う妊娠 23～35 週の妊婦 514 名 (募集期間 : 2002 年 7 月～2005 年 10 月) と生まれた子どもを対象としている。また、北海道コホートは、北海道の 37 か所の病院及びクリニックに通う妊娠 13 週未満の妊婦 20,926 名 (募集期間 : 2003 年 2 月～2012 年 3 月) と生まれた子どもを対象としている。環境化学物質への出生前ばく露による、出生児の出生サイズ、アレルギー疾患、神経発達等への影響を調査することを目的としている (Kishi et al. 2011、2013、2017、2021) (参照 113-116)。

ドコサヘキサエン酸) 濃度との関連について調査された。採血時期は妊娠後期であった。母親の血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 及び 1.4 ng/mL であった。母親の血清 PFOS 濃度 (log₁₀ 換算) と TG 及びパルミトレイン酸の 1 つの SNP (いずれも *PPARGC1A* (G>A))、パルミチン酸及びオレイン酸の 3 つの SNP と関連がみられた (いずれも *PPARGC1A*、*PPARD* (T>C)、*PPARD* (A>G))。PFOS ばく露と TG 及び脂肪酸の血清濃度減少の関連が観察され、SNP ジェノタイプによる修飾が観察された。PFOA ばく露による TG 及び各種脂肪酸血清濃度には関連がみられず、SNP ジェノタイプ間でも差はなかった (Kobayashi et al. 2021a) (参照 118)。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA (2023, Draft) は、PFAS と血清コレステロール値との関連について多数の研究を対象者の特性 (小児、妊婦、一般成人、職業性ばく露者) によって分けて検討し、職業性ばく露者を除いて PFOS と TC にはおおむね一貫して正の関連が得られているが、PFOA について結果が必ずしも一貫していないとしている。最終的には、PFOS について、血清 TC の上昇に関する BMDL_{5RD} を Dong ら (2019) の報告から 9.34 ng/mL、及び Steenland ら (2009) の報告から 9.52 ng/mL と算出している。また、PFOA について、同様の 2 報から BMDL_{5RD} を 2.29 ng/mL 及び 4.25 ng/mL と算出している (EPA 2023a、2023b) (参照 45、46)。

EFSA における評価では、多数の研究で血漿中の PFOS や PFOA の濃度と血清 TC 値の関連が認められたとして EFSA (2018) においては TWI の根拠としたものの、EFSA (2020) においては、PFAS 分子種と胆汁酸が正と負の両方向の関連性を示す新たな知見を引用し、腸肝循環の影響により因果関係の不確実性が増したとして TWI の根拠とはしていない (EFSA 2020) (参照 1)。

WHO (2022) は、PFOS や PFOA へのばく露と TC や LDL-C の増加との関連は認められるが、個人差の影響が大きいこと、PFAS とコレステロールの用量反応関係には不明な点が多く、PFOA では血清濃度が 25 ng/mL のレベルでは TC との関連が最大であるがそれ以上のレベルでは関連は増加せず、PFAS ばく露とコレステロール増加の関連を裏付けるメカニズムは不明確としている (WHO 2022) (参照 35)。

③ 脂質代謝 (疫学) のまとめ

ヒトの血中 PFOS 及び PFOA 濃度と TC 値の上昇、血中 PFOS 濃度と LDL-

C 値の上昇との関連が報告されているが、関連がみられなかったとされる報告もある。

低用量の PFAS ばく露によってコレステロール値の上昇が報告されているが、高濃度ばく露を受けた中国の有機フッ素工場の作業員、及び周辺住民の血清 PFOA 濃度は、TC、LDL-C と関連を示さなかった (Wang et al. 2012) (参照 112)。さらに介入的に高用量の PFOA にばく露されたがん患者ではコレステロール値がむしろ低下していた。このように、用量-反応関係も不明確である。

コレステロールは肝機能と不可分であり、体内のコレステロールは大半が肝臓で合成されるため、慢性肝疾患などではむしろ肝障害によりアルブミンとともに血中コレステロール値が低下することが問題になる。PFOS 及び PFOA については、用量相関はないものの ALT 上昇が認められていることから、肝障害との関連が懸念されるが、血中コレステロール値は上昇傾向がみられており、肝臓への影響という観点からは矛盾する現象となっている。

さらに、コレステロール値の変動について報告されている知見は多いが、コレステロール値の上昇が心血管障害等の疾患につながるという報告は示されていないほか、血中脂質レベルに及ぼす PFAS の寄与度、多くの研究が横断研究である点等、吟味すべき問題点が残されている。

そのほか、妊婦では、北海道スタディ札幌コホートから、PFOS ばく露による血中必須脂肪酸及びトリグリセリドの低下が報告されているが、PFOA では関連が認められていない。

コレステロールについては、最近では、虚血性心疾患が多い米国のガイドラインにおいても、家族性高コレステロール血症のような著しい高値を除いて、コレステロールが高値であることだけをもってそれを厳格にコントロールすることは求められていない。コレステロール値の変動を我が国の社会的規制の根拠として用いるには、コレステロール値上昇の臨床的意義、心血管疾患を予防するための代理指標であってそれ自体は重要な転帰ではないことに考慮すべきである。

以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露はヒトのコレステロール値に影響を及ぼす可能性は否定できないが、因果関係や用量-反応関係が不明確であり、血清 TC 値を POD の導出に用いることには慎重であるべきと考える。ただし、PFAS へのばく露によってなぜコレステロール値が増加するのかは不明であり、その機構を解明する必要がある。

(3) 脂質代謝のまとめ 新規記載

複数の疫学研究により、ヒトが PFOS 及び PFOA にばく露されることによる、

血清 TC 濃度の上昇が報告されている。しかし、そのほとんどは横断研究であり結果が一致していないこと、肝臓への影響という観点からは矛盾する現象であること、上昇値が軽微であること、将来的な疾患に結びつくかが不明であり臨床的な意義が不明であること、職業的に高濃度ばく露を受けた人では影響がみられず用量-反応関係が不明確であること等の問題点がある。また、血中 PFHxS 濃度と TC の低下が報告されているが評価を行う十分な知見は得られていない。

マウスやラットに高用量の PFOS、PFOA、及び PFHxS を与えた場合には、血清コレステロールは変化しないか低下することが報告されている。げっ歯類では血清リポタンパク質の構成やコレステロールの調節因子の発現がヒトと異なっていることが知られている。これらの点を考慮してヒトでのコレステロール代謝に近づけた様々なマウス実験モデルが検討され、一部の研究では PFOA ばく露によって血清コレステロールが増加したことが報告されている。しかし、性差・系統差があり、一貫した結果とはなっていない。また、ヒトのコレステロール代謝の条件に近づけたマウスモデルにおいても、ヒトでのばく露レベルに近い低用量の PFOA にばく露した場合には血清 TC 濃度に変化が認められなかった。また、げっ歯類だけでなく、コレステロール代謝がヒトに近いサルにおいても PFOS 投与によって血清 TC 濃度の低下が報告されている。高用量の PFAS 投与が実験動物の肝臓での脂質代謝に何らかの作用を及ぼして血清 TC を低下させている可能性はある。一方、ヒトにおける低用量の PFAS ばく露による血清 TC の低下を実験動物で再現した報告はなく、実験動物での知見とヒトでの知見の差異の原因は不明のままである。

また、血清 TC 濃度の増加等を評価値導出の根拠とすることについては、国際的な合意が多く得られている状況ではない。オランダ国立公衆衛生環境研究 (RIVM)、デンマーク環境保護庁 (Danish EPA) やドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR) は、EFSA (2018) の設定した評価値の科学的根拠 (TWI の導出に用いたヒト疫学研究のエンドポイントの選択やデータ解析手法) に疑問を投げかけている。

以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、脂質代謝に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、証拠は不十分であると判断した。

3. 甲状腺

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

SD ラット (雌雄、各群 10 匹) に PFOS (純度 > 96%) を雄雌ともに 0、0.312、

0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。血漿中 PFOS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群の雄で BD (below detection: 定量下限値 23.4 ng/mL を超えた個体数が各投与群の 20%以下)、23,730 (±1,114) ng/mL、51,560 (±3,221) ng/mL、94,260 (±3,144) ng/mL、173,700 (±9,036) ng/mL、318,200 (±8,868) ng/mL、雌で 54 (±4) ng/mL、30,530 (±918) ng/mL、66,9706 (±1,629) ng/mL、135,100 (±3,877) ng/mL、237,500 (±5,218) ng/mL、413,556 (±8,071) ng/mL であった。試験の結果、雄雌ともにすべての投与濃度で血中総 T4 及び遊離 T4 濃度が低下し、0.625 mg/kg 体重/日以上で総 T3 濃度が低下した。しかし、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) 濃度は変化せず、甲状腺組織の過形成や肥大も観察されなかった (NTP 2022) (参照 94) 【再掲】。

SD ラット (雌) に PFOS を 0、1.7、5.0、15.0 mg/L の濃度で飲水から 91 日間投与した。投与 91 日目のラットにおける血清中 PFOS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群で<LOQ (定量下限値 0.5 µg/L 以下)、5.0 (±0.3) mg/L、33.6 (±2.1) mg/L、88.2 (±4.2) mg/L であった。試験の結果、血清総 T4 がすべての投与レベルで濃度依存的に低下したが、TSH 濃度は有意な変化を示さなかった。肝臓において T4 のグルクロン酸抱合を行う UGT1A の mRNA レベルが上昇した (Yu et al. 2009) (参照 119)。

カニクイザルに PFOS (カリウム塩: 純度 86.9%) を 26 週間経口カプセル投与 (0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日) した。投与開始 183 日後のカニクイザルにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群の雌で 0.05 (±0.02) ppm、13.2 (±1.4 ppm)、66.8 (±10.8) ppm、171 (±22) ppm、雄で 0.05 (±0.01) ppm、15.8 (±1.4) ppm、82.6 (±25.2) ppm、173 (±37) ppm であった。試験の結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、雄では投与開始 62 日後から、雌では 91 日後から血清総 T3 濃度が減少した。しかし、総 T4 及び遊離 T4 濃度は減少しなかった。TSH 濃度は 182 日後にのみ上昇した (Seacat et al. 2002) (参照 73) 【再掲】。

b. PFOA

取り上げるべき知見はなかった。

c. PFHxS

SD ラット (雌雄、各群 18 匹) に PFHxS (カリウム塩: 純度 99.98%) を雄は 44 日間、雌は雄との同居 14 日前から出産 21 日後まで経口投与 (0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日) した。投与 42 日目の雄ラットにおける血清中 PFHxS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群で 0.32 (±0.09) µg/mL、44.22 (±12.66)

1 $\mu\text{g/mL}$ 、89.12 (± 0.80) $\mu\text{g/mL}$ 、128.67 (± 10.30) $\mu\text{g/mL}$ 、201.50 (± 20.02)
2 $\mu\text{g/mL}$ であった。試験の結果、雄ラットの 3.0 mg/kg 体重/日以上における甲状
3 腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成の増加が観察された (Butenhoff et al. 2009)
4 (参照 81)【再掲】。

5 SD ラット (雌雄、各群 10 匹) に PFHxS (カリウム塩、純度 >98%) を雄は
6 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg 体重/日、雌は 0、3.12、6.25、12.5、25、
7 50 mg/kg mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。血漿中 PFHxS 濃度の平
8 均値 ($\pm$ SD) は、各投与群の雌で 175 (± 22) ng/mL、37,030 ($\pm 1,651$) ng/mL、
9 50,410 ($\pm 1,552$) ng/mL、63,820 ($\pm 3,201$) ng/mL、83,820 ($\pm 3,740$) ng/mL、
10 95,510 ($\pm 3,745$) ng/mL、雄で 102 (± 14) ng/mL、66,760 ($\pm 3,518$) ng/mL、
11 92080.0 ($\pm 3,348$) ng/mL、129,000.0 ($\pm 5,504$) ng/mL、161,700 ($\pm 2,512$)
12 ng/mL、198,300 ($\pm 4,996$) ng/mL であった。雄ではすべての投与濃度で血中総
13 T4、総 T3 濃度及び遊離 T4 濃度が低下したが、雌では 6.25 mg/kg 体重/日以上
14 で総 T4、12.5 mg/kg 体重/日以上で遊離 T4 濃度が低下した。しかし、雌雄とも
15 に TSH 濃度は変化せず、甲状腺組織の過形成や肥大も観察されなかった (NTP
16 2022) (参照 94)【再掲】。

17 Wistar ラットの雌 (各群 16~20 匹) に、PFHxS (純度 >98%) を妊娠 7 日
18 目から出産後 22 日目まで 0.05、5、25 mg/kg 体重/日で強制経口投与した結果、
19 5 mg/kg 体重/日以上での投与量で出産 22 日後の母体血清総 T4 濃度と出生 16/17
20 日後の児の血清総 T4 濃度が低下した (Ramhøj et al. 2018) (参照 120)。続報に
21 て血清総 T3 濃度は 25 mg/kg 体重/日群でのみわずかに低下したが、TSH 濃度
22 に変化はなかったことが報告された (Ramhøj et al. 2020) (参照 121)。

23 24 ② 海外・国際機関の評価概要

25 a. PFOS

26 動物試験の甲状腺への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

27 28 b. PFOA

29 動物試験の甲状腺への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

30 31 c. PFHxS

32 ATSDR (2021) は、PFHxS について、ラット生殖発生毒性試験でみられた甲
33 状腺濾胞上皮細胞の肥大・過形成に関する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、ヒ
34 ト等価用量 (HED) に換算した NOAEL_{HED} を、Butenhoff ら (2009) の報告か
35 ら 0.0047 mg/kg 体重/日としている (ATSDR 2021) (参照 16)。

③ 甲状腺（動物試験）のまとめ

ラットに PFOS 又は PFHxS を投与すると、血清総 T4、遊離 T4 濃度は低下したが、TSH は変化しなかった。このような変化は、PPAR α を活性化するペルオキシソーム増殖剤 Wyeth-14,643 を雄ラットに投与した場合にも報告されている（NTP 2022）（参照 94）。そのため、NTP（2022）は、ラットにおける血清 T4 濃度の低下は、甲状腺機能の低下時に観察されるような視床下部一下垂体を介した調節ではなく、PFOS 及び PFHxS が PPAR α 活性化を介して甲状腺ホルモンのグルクロン酸抱合酵素を活性化することによる二次的な作用である可能性を指摘している。実際、PFOS 投与により血清 T4 濃度が低下したラットでは、T4 のグルクロン酸抱合に関与する UGT1A の mRNA レベルが肝臓で増加していたことが報告されている（Yu et al. 2009、Chang et al. 2008）（参照 119, 122）。肝酵素の誘導による甲状腺ホルモンの変動はげっ歯類でのみ関連する現象であり、ヒトのばく露にはほとんど関連性がないとされているが（Foster et al. 2021）（参照 123）、PFOS や PFHxS による PPAR α 誘導が T4 のグルクロン酸抱合を促進し、血清 T4 濃度を低下させることを直接的に証明した報告はなく、TSH 濃度が変化しない理由も未解明である。

雌雄のラットに PFOS 又は PFHxS を投与しても甲状腺の形態に変化がなかったことが報告されているが（NTP 2022）（参照 94）、交配実験で用いた雄ラットへの PFHxS 投与で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成が認められたとの報告がある（Butenhoff et al. 2009）（参照 81）。しかし、この観察結果の解釈には注意を要する。ヒトの血中では甲状腺ホルモンは thyroxin binding globulin (TBG) に結合して輸送されるが、げっ歯類の血中には TBG が血中に存在しないため、げっ歯類の甲状腺ホルモンは TBG より甲状腺ホルモンに対する親和性が 1/1000 以下のアルブミンや transthyretin に結合して輸送される（Foster et al. 2021）（参照 123）。そのため、げっ歯類では甲状腺ホルモンの半減期がヒトより非常に短く、化学物質による甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成等の影響が出やすいことが知られている。ラットに PFOS 又は PFHxS を投与した際に血清 T4、T3 濃度が低下することにも、グルクロン酸抱合による分解促進だけでなく、げっ歯類における甲状腺ホルモン半減期の短さが関与している可能性がある。一方、カニクイザルに PFOS を投与した場合は、血清総 T4、遊離 T4 濃度は低下しなかった（Seacat et al. 2002）（参照 73）。以上のように、実験動物における PFOS 及び PFHxS による甲状腺ホルモンへの影響については、一般的な甲状腺機能の低下時に観察されるような視床下部一下垂体を介した調節による血清 T4 濃度の低下と TSH 濃度の上昇に関する証拠は乏しい。ヒトとの種差を説明する上で解明すべき課題はあるものの、げっ歯類での甲状腺ホルモンの輸送や代謝に関わる機構の生理学的な特徴から、げっ歯類を用いた実験研究の結果を評価する

際には慎重な対応が必要であると考えられる。

(2) 疫学

① 文献情報

NHANES の 20 歳以上の参加者 3,974 名を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺疾患の関連が調査された。男女別の血清 PFOS 及び PFOA の濃度の平均値 (95% CI) は、男性は PFOS で 20.58 (23.63~26.62) ng/mL、PFOA で 4.91 (4.64~5.2) ng/mL、女性は PFOS で 19.14 (17.8~20.58) ng/mL、PFOA で 3.77 (3.52~4.04) ng/mL であった。甲状腺疾患の判定は、医者や医療専門家による診断歴の有無、及び甲状腺関連薬剤の投与有無に基づいた現在の甲状腺疾患の有無についてのアンケートにより行われた。ロジスティック回帰分析 (年齢、種族、教育歴、BMI、喫煙歴、アルコール摂取量で調整) の結果、女性では、血清 PFOA 濃度の第 1 及び第 2 四分位 (≤ 4.0 ng/mL) に対する第 4 四分位 (≥ 5.7 ng/mL) において、現在の甲状腺疾患有病率との正の関連がみられた (Q4 vs Q1 and Q2 OR 2.24 (95% CI% : 1.38~3.65)、 $p=0.002$) が、PFOS では明確な関連はみられなかった。一方、男性では、血清 PFOS 濃度の第 1 及び第 2 四分位 (≤ 22.5 ng/mL) に対する第 4 四分位 (≥ 36.8 ng/mL) において、現在の甲状腺疾患有病率との正の関連がみられた (Q4 vs Q1 and Q2 OR 2.68 (95% CI : 1.03~6.98)、 $p=0.043$) が、PFOA では関連が見られなかった (Melzer et al. 2010) (参照 124)。

米国ウエストバージニア州の C8 Health Project の 20 歳以上の参加者 52,296 名を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺ホルモン (T3 及び T4) 及び TSH の関連について調査された。血液は 2005~2006 年に採取され、血清 PFOS 及び PFOA 濃度の平均値 ($\pm$ SD) はそれぞれ 20~50 歳の男性では 24.8 (± 14.3) ng/mL、91.0 (± 261.5) ng/mL、51 歳以上の男性では、29.1 (± 20.6) ng/mL、124.3 (± 380.8) ng/mL、20~50 歳の女性では 17.3 (± 10.8) ng/mL、52.6 (± 192.8) ng/mL、51 歳以上の女性では 25.7 (± 17.5) ng/mL、98.6 (± 230.2) ng/mL であった。一般線形モデルを用いた回帰分析を行ったところ、血清 PFOS 濃度と T4 濃度の間に正の関連 (20~50 歳の男性 : β 0.05、 $p=0.0001$ 、51 歳以上の男性 : β 0.05、 $p=0.0001$ 、20~50 歳の女性 : β 0.14、 $p<0.0001$ 、51 歳以上の歳の女性 : β 0.08、 $p<0.0001$) が、T3 摂取率との間に負の関連 (20~50 歳の男性 : β -0.05、 $p=0.009$ 、51 歳以上の男性 : β -0.09、 $p<0.0001$ 、20~50 歳の女性 : β -0.21、 $p<0.0001$ 、20~50 歳の女性 : β -0.17、 $p=0.0001$) がそれぞれ観察された。一方、TSH 濃度との間に有意な関連はみられなかった。また、血清 PFOA 濃度については、20~50 歳の男性以外のグループにおいて、T4 濃度の

間に正の関連 (51 歳以上の男性: β 0.06、 $p=0.001$ 、20～50 歳の女性: β 0.05、 $p<0.0001$ 、51 歳以上の歳の女性: β 0.08、 $p<0.0001$) が、T3 摂取率との間に負の関連 (51 歳以上の男性: β -0.04、 $p=0.037$ 、20～50 歳の女性: β -0.08、 $p=0.0001$ 、51 歳以上の歳の女性: β -0.07、 $p<0.005$) がそれぞれ観察されたが、TSH 濃度との間に有意な関連はみられなかった (Knox et al. 2011) (参照 58)。

米国オハイオ州の C8 Health Project の参加者のうち、1950～2004 年の間に少なくとも 1 年間以上 6 つの PFOA 汚染水地区又はテフロン製造工場近くの私設井戸から水を摂取した子供 (1～17 歳) 10,725 名を対象として、血清 PFAS (PFOS、PFOA 及び PFNA) 濃度と総 T4 及び TSH 濃度との関連について調査された。血液は 2005～2006 年に採取され、血清中 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値 (25%ile～75%ile) は、PFOS で 20.0 (14.5～27.8) ng/mL、PFOA で 29.3 (13.1～67.7) ng/mL であった。甲状腺疾患の有無、疾患の種類及び投薬治療の有無についてはアンケートにおける自己申告により確認された。PFAS 及び TSH 濃度を自然対数変換した上で線形回帰分析を行った結果、PFOS では第 1 四分位濃度 (0.25～14.4 ng/mL) 群に対して第 4 四分位濃度 (27.8～202 ng/mL) 群のみで TSH 及び総 T4 濃度の上昇が観察された (TSH: 3.1 μ IU/mL (95% CI: 0.0～6.2)、総 T4: 2.3 μ g/dL (95% CI: 1.2～3.3)) が、PFOA では有意な傾向は見られなかった。また、血清 PFAS 濃度を自然対数で変換し、甲状腺疾患及び甲状腺機能低下症の関連についてロジスティック回帰分析 (年齢及び性別で調整) を行った結果、PFOA では四分位範囲 (IQR) コントラストが 13～68 ng/mL の場合に甲状腺疾患 ($n=61$) 及び甲状腺機能低下症 ($n=39$) との正の関連が観察されたが (甲状腺疾患: OR 1.44 (95% CI: 1.02～2.03)、甲状腺機能低下症: OR 1.54 (95% CI: 1.00～2.37))、PFOS では有意な傾向は見られなかった (Lopez-Espinosa et al. 2012)。(参照 125)。

フェロー諸島で行われた前向き出生コホート研究において、1994～1995 年にデータを収集した 172 組の母子ペアを対象に、母体血清 PFAS (PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFHxS、PFHpS、PFOS、NEtFOSAA、NMeFOSAA 及び FOSA) 濃度と母体血清及び臍帯血清中の甲状腺ホルモン (遊離 T3、遊離 T4 及び T4) 濃度、TSH 濃度並びに子どもの出生サイズ (体重、身長及び頭囲) の関連について調査された。母体血は妊娠 34 週目に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (SE、濃度範囲) はそれぞれ 20.86 (0.47、6.9～47.6) μ g/g、2.37 (0.07、0.8～6.9) μ g/g、0.55 (0.02、0.1～2.8) μ g/g であった。血清 PFAS 濃度を Log_2 で変換し、多重線形回帰分析 (子どもの性別、母親の出産歴・BMI・身長・学歴・年齢・妊娠中の喫煙及び飲酒の有

無・血清総 PCB 濃度・毛髪水銀濃度で調整)した結果、血清 PFOS 濃度 2 倍増加当たりの出生時体重との間に負の関連がみられた (-227 g (-0.47 SD (95% CI: -0.85~-0.04))). 血清 PFHxS 濃度 2 倍増加当たりの出生時身長との間に負の関連がみられた (-0.82 cm (-0.40 SD (95% CI: -0.72~-0.09))). また、血清 PFAS 濃度を Log₂ で、甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度を自然対数で変換し、多重線形回帰分析(調整因子は上記と同様。)した結果、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母体血清 TSH 濃度は正の傾向を示したが、有意差は観察されなかった。一方、臍帯血清 TSH 濃度とは正の関連を示し、PFOS 濃度が 2 倍になると 53% (95% CI: 18~99%)、PFOA 濃度が 2 倍になると 40% (95% CI: 8~81%) 上昇した。さらに、この研究において、甲状腺ホルモン及び TSH が PFAS ばく露による出生サイズへの影響を媒介するかどうか分析するため、媒介分析を行った結果、媒介効果及び媒介効率に有意差は見られなかった (Xiao et al. 2020) (参照 126)。

スウェーデンのロンネビー地方において 1980 年代半ばから泡消火剤(AFFF)が使用されていたと見られる軍用飛行場から排出された PFAS に水道水経由でばく露した住民 3,033 名 (1~94 歳) 及び近隣の非汚染地域の住民 198 名を対象として、血清 PFAS (PFOS、PFOA 及び PFHxS) 濃度と甲状腺ホルモン(遊離 T3 及び遊離 T4) 及び TSH 濃度との関連について調査された。血液は 2014 年 6 月から 2015 年 12 月までの期間に採取され、血清中 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (5%ile~95%ile) はばく露住民でそれぞれ 1~11 歳の男性で 143 (17~378) ng/mL、11 (1.7~24) ng/mL、139 (12~310) ng/mL、女性で 145 (22~346) ng/mL、11 (2.5~24) ng/mL、130 (26~311) ng/mL、12~19 歳の男性で 108 (7~340) ng/mL、6.8 (1.4~20) ng/mL、86 (5~282) ng/mL、女性で 91 (6~277) ng/mL、5.2 (1.2~16) ng/mL、63 (4~231) ng/mL、20~50 歳の男性で 176 (17~629) ng/mL、9.4 (2.0~32) ng/mL、162 (11~595) ng/mL、女性で 117 (9~467) ng/mL、6.4 (1.0~25) ng/mL、93 (5~414) ng/mL、51~94 歳の男性で 274 (22~850) ng/mL、16 (2.2~43) ng/mL、274 (15~790) ng/mL、女性で 335 (14~903) ng/mL、17 (1.9~49) ng/mL、312 (10~921) ng/mL であった。汚染地域と非汚染地域を比較した結果、1~11 歳の血清遊離 T4 濃度(調整後の幾何平均濃度)が汚染地域で有意に高かったが、それ以外の年齢群では遊離 T4、遊離 T3、TSH 濃度に有意な差はなかった。汚染地域において、血清 PFAS 濃度と甲状腺ホルモン濃度を Log₂ 変換して線形回帰分析(甲状腺ホルモン濃度が 1%ile~99%ile の範囲外のデータは除外、年齢及び BMI で調整)を行った結果、51~94 歳の男性において血清 PFOS、PFOA、PFHxS 濃度と遊離 T4 濃度の間に正の関連が観察された。しかし、それ以外の年齢群では関連が認められなかった。女性ではすべての年齢群で血清 PFAS 濃度と TSH

及び甲状腺ホルモン濃度との有意な関連は見られなかった。汚染地域の 1～11 歳の男児において血清 PFAS レベルによる遊離 T3 濃度の低下傾向、12～19 歳の男児において TSH 濃度の低下傾向が見られたが、女児ではこのような関連はなかった。(Li et al. 2021) (参照 127)。

イタリアヴェネト地方において 1960 年代後半から 50 年以上に渡り工業プラントから排出された PFAS (特に PFOA) に水道水経由でばく露した、14～39 歳の 21,424 名 (うち 14～19 歳 : 6,536 名、20～39 歳 : 14,888 名) を対象として、血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA) 濃度と TSH 濃度の関連について調査された。血液は 2017 年 1 月以降に実施された健診時に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile～75%ile) は、20～39 歳の男性で 4.8 (3.30～6.9) ng/L、58.3 (25.10～114.3) ng/L、6.5 (3.00～12.0) ng/L、女性で 3.00 (2.00～4.4) ng/L、22.80 (8.80～49.5) ng/L、2.20 (1.10～4.3) ng/L、14～19 歳の男性で、3.60 (2.50～5.30) ng/L、45.30 (24.50～79.62) ng/L、3.40 (2.00～5.60) ng/L、女性で 3.00 (2.00～4.4) ng/L、33.30 (16.30～58.7) ng/L、2.40 (1.30～3.9) ng/L であった。一般化加法モデルにより分析 (年齢及び性別で調整) を行った結果、いずれの PFAS においても血清 TSH 濃度との有意な関連性は見られなかった。血清 PFAS 濃度の IQR 増加に対する TSH の変化率についても有意な関連性は見られなかった。また、コホートに甲状腺疾患又は甲状腺の投薬治療の自己申告があった 20～39 歳 89 名及び 14～19 歳 135 名を加えて分析したが、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の IQR 増加に対する甲状腺疾患の発症及び投薬治療の実施の間に有意な関連は見られなかった。なお本研究で血清 T4 濃度は測定していない (Gallo et al. 2022) (参照 128)。

札幌コホートに参加した 392 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 : 31.1 ± 7.1 歳) を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺指標 (TSH、遊離 T4 との関連が調査された。血清 PFOS 及び PFOA 濃度は妊娠中期～後期、又は出産 1 週間以内に採血したサンプルで測定し、血清濃度の中央値 (95%CI) は、PFOS で 5.2 (95%CI : 1.6～12.3) ng/mL、PFOA で 1.2 (LOD～3.4) ng/mL であった。甲状腺指標の濃度は妊娠初期 (中央値 11.1 週) の母親、及び生後 4～7 日目の乳児から採血したサンプルで測定された。対数変換した値で直線回帰分析 (母親の出産年齢、妊娠前の BMI、出産回数、教育、甲状腺抗体、海藻の摂取量、並びに PFOS、PFOA、TSH 及び遊離 T4 測定の採血時期で調整) を行った結果、母親の血清 PFOS 濃度と母親の TSH に負の関連がみられたが、乳児では逆に正の関連がみられた。しかし、母親の血清 PFOS、PFOA 濃度は母親、乳児の遊離 T4 濃度と関連を示さなかった。母親の血清 PFOS 濃度で 4 群に分け、重回帰分

析（直線回帰分析と同様の変数で調整）を行った結果、第1四分位群（1.5～3.5 ng/mL）に対する第4四分位群（7.0～16.2 ng/mL）の母親の血清 TSH 濃度の低値（ $p < 0.01$ ）及び減少傾向（ $p \text{ for trend} < 0.001$ ）がみられ、乳児では増加傾向を示した（ $p \text{ for trend} = 0.024$ ）（Kato et al. 2016）（参照 129）。

北海道コホートに参加した 701 組の母子ペア（母親の平均出産年齢：30.7±4.4 歳）を対象に、11 種の血漿 PFAS 濃度（PFHxS、PFOS、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDODA、PFTrDA、及び PFTeDA）と血清甲状腺指標（TSH、遊離 T3、遊離 T4、抗甲状腺抗体（TAs）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）、抗サイログロブリン抗体（TgAb））との関連が調査された。血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度は妊娠中期～後期（28～32 週）に採血したサンプルで測定し、血漿濃度の中央値（範囲）は、PFOS で 6.21（1.15～30.28）ng/mL、PFOA で 2.00（<0.2～12.37）ng/mL、及び PFHxS で 0.31（<0.2～1.77）ng/mL であった。甲状腺指標の濃度は妊娠初期（中央値（範囲）11（9～13）週）に採血したサンプル、及び臍帯血サンプルで測定された。自然対数に変換して直線回帰分析（出産年齢、出産回数、妊娠前の BMI、教育、並びに妊娠中の飲酒及び喫煙で調整）を行った結果、血漿 PFOS、PFOA、PFHxS 及び総 PFAS 濃度と母体血、臍帯血の遊離 T4 濃度との関連は認められなかった。しかし、血漿 PFOA 濃度と母体血の TPOAb に負の関連がみられた。TAs で層別化すると、陰性群では血漿 PFHxS 濃度と遊離 T3 濃度に正の関連がみられたが、TAs 陽性群では関連はみられなかった。臍帯血の甲状腺指標との関連を児の性別で分けて解析を行った結果、男児では血漿 PFOS 濃度と臍帯血の TSH に正の関連、血漿 PFOA 濃度と TgAb に負の関連がみられたが、母親が TAs 陽性群ではいずれの PFAS 分子種についても臍帯血の TgAb との関連はみられなかった。女児では、母親の TAs 陽性群では血漿 PFOA 濃度と臍帯血の TgAb に正の関連がみられたが、TAs で層別化しない場合には関連はみられなかった（Itoh et al. 2019）（参照 130）。

② 海外・国際機関の評価概要

疫学の甲状腺への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 甲状腺（疫学）のまとめ

米国、イタリア、スウェーデンにおいて、水道水等の汚染によって比較的高濃度の PFOS 及び PFOA にばく露された集団を対象に、血清中甲状腺ホルモン、TSH 濃度への影響が調べられた。米国のウェストバージニア州の C8 Health Project の対象者において、血清総 T4 濃度が血中 PFOS 及び PFOA 濃度の上昇

1 に伴って上昇したが、TSH 濃度は変化しなかった。(Knox et al. 2011)(参照 58)。
2 米国のオハイオ州のテフロン製造工場周辺住民において、血清 PFOA 濃度と総
3 T4、TSH 濃度に関連は認められなかった。(Lopez-Espinosa et al. 2012) (参照
4 125)。イタリアのヴェネト地方の水道水の PFAS 汚染が起こった地域の住民にお
5 いて血清中 PFOS、PFOA、PFHxS 濃度と TSH 濃度の間に関連は認められなか
6 った。(Gallo et al. 2022) (参照 128)。スウェーデンのロンネビー地方の水道水
7 の PFAS 汚染が起こった地域の住民において、血清中 PFOS, PFOA, PFHxS 濃
8 度と遊離 T4、遊離 T3、TSH 濃度に関連は認められなかった (Li et al. 2021)
9 (参照 127)。以上のように、比較的高濃度のばく露を受けた集団において、血清
10 中 PFOS、PFOA、PFHxS 濃度と甲状腺ホルモン濃度、又は TSH 濃度との間に
11 明確な関連は認められなかった。上記の調査の一部の対象者では、血清総 T4 濃
12 度の上昇又は TSH 濃度の上昇が観察されたが、このような変化は甲状腺機能低
13 下の際に起こる典型的なパターン (血清 T4 濃度の低下と TSH 濃度の上昇) と
14 は異なっていた。

15 高濃度ばく露を受けていない一般成人を対象とした研究では、米国 NHANES
16 の 1999～2006 年のデータを用いた解析で、女性では血清 PFOA 濃度、男性では
17 PFOS 濃度の第 4 四分位で、現在の甲状腺疾患の有病率と正の関連が認められた
18 (Melzer et al. 2010) (参照 124)。しかし、この研究は横断研究であり、また男
19 性と女性で結果が異なっており、PFOS 及び PFOA ばく露による甲状腺疾患に
20 与える影響を評価するには情報が不十分である。

21 母児の甲状腺ホルモンレベルに関しては国際的に多くの調査報告があるが、フ
22 ェロー諸島での調査で、母体血清中 PFOS、PFOA 濃度と臍帯血の TSH 濃度と
23 の間に正の相関が認められたが、総 T4、遊離 T4 濃度との関連は認められなかっ
24 た。なお、PFAS ばく露による出生時体重低下を甲状腺ホルモン濃度によって説
25 明可能か媒介分析を実施したが、有意な結果は得られなかったことから、PFAS
26 ばく露による出生時体重の低下は甲状腺ホルモンでは説明できないと結論付け
27 ている (Xiao et al. 2020) (参照 126)。

28 我が国で行われた北海道スタディでも母児への影響が調べられているが、母児
29 とともに血清中 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と遊離 T4 濃度との間に明確な関
30 連は認められていない (Kato et al. 2016、Itoh et al. 2019) (参照 129, 130)。
31 TSH 濃度については、札幌コホートでは母体血の PFOS 濃度と母親の妊娠初期
32 TSH 濃度が負の関連を示し生後 4～7 日後の乳児の TSH 濃度は正の関連を示し
33 た。北海道コホートでは、TAs で層別化した場合、TAs 陰性群の母親から生まれ
34 た男児でのみ、臍帯血の血漿 PFOS 濃度と TSH 濃度に正の関連、血漿 PFOA 濃
35 度と TgAb に負の関連が認められた。TPOAb や TgAb への影響についても母親
36 の TAs の有無、又は児の性別で結果が異なっていた。

1 米国ボストンで実施された Project Viva Cohort においても、母体血の PFAS
2 濃度と甲状腺ホルモンレベルに関連はなかったものの、TPOAb 陽性群でのみ母
3 親の血清 PFOA, PFOS 濃度と母親の血清 TSH 濃度が負の相関を示した (Preston
4 et al. 2018) (参照 131)。このように、母親の甲状腺自己抗体の有無によって甲状
5 腺ホルモンや TSH への影響が異なる可能性があるが、PFAS ばく露が母親の甲
6 状腺自己抗体のレベルにどのような影響を及ぼすかについては、報告が限られて
7 おり、また、その機序も明らかになっていない。以上のことから、PFOS、PFOA
8 及び PFHxS の胎児期ばく露が次世代の甲状腺機能に与える影響を評価するには
9 情報が不十分である。

10 11 (3) 甲状腺のまとめ 新規記載

12 動物試験においては、PFOS 又は PFHxS を投与されたラットにおいて、血清
13 総 T4、遊離 T4 濃度が低下することが報告されている。しかし、TSH 濃度の上
14 昇は観察されていない。また、PFHxS を投与されたラットにおいて、甲状腺濾
15 胞上皮細胞の肥大、過形成を認めたとの報告もある。しかし、ラット等のげっ歯
16 類における甲状腺ホルモン濃度、及び甲状腺の形態変化については、結果の解釈
17 に注意を要する。これまでに、げっ歯類ではペルオキシソーム増殖剤投与によっ
18 ても血清 T4 濃度が低下し、TSH 濃度は変化しないことから、PPAR α の活性化
19 による T4 のグルクロン酸抱合の促進によって血清 T4 濃度が低下する可能性が
20 指摘されている。また、げっ歯類では、血清中での T4 や T3 の半減期が短いた
21 めに、一般的に化学物質による甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、過形成が起こりやす
22 いことも知られている。したがって、げっ歯類以外の実験動物での知見が重要と
23 なるが、カニクイザルに PFOS を投与しても血清 T4 濃度は低下せず、TSH 濃
24 度も増加しなかった。

25 疫学研究においては、工場周辺住民や水道水の汚染があった地域の住民等、比
26 較的高濃度の PFAS にばく露された集団においても血清中 PFOS、PFOA 又は
27 PFHxS 濃度と甲状腺ホルモン濃度、又は TSH 濃度との間に明確な関連は認めら
28 れなかった。上記の調査の一部の対象者において、T4 濃度や TSH 濃度のわずか
29 な上昇が認められたが、甲状腺機能の低下時の典型的な変化のパターン (T4 濃
30 度の低下と TSH 濃度の上昇) は示さなかった。

31 米国の一般人で甲状腺機能低下症との関連が調べられたが、男女の間で一貫性
32 のある変化は認められていない。フェロー諸島での母児を対象とした調査におい
33 て、PFAS ばく露レベルに応じた出生時体重の低下は認められたものの、甲状腺
34 ホルモン濃度との明確な関連は認められず、媒介分析の結果から出生時体重低下
35 を甲状腺ホルモンの変化から説明できないと結論付けている。また、北海道スタ
36 ディでの母児を対象とした調査において、PFAS ばく露による母親の甲状腺自己

抗体濃度の変化が観察されているが、母児ともに血清遊離 T4 濃度との関連は認められていない。

以上のように、PFOS、PFOA 及び PFHxS への高濃度ばく露を受けた集団、一般集団及び母児を対象とした疫学研究のいずれにおいても、甲状腺機能の低下を示すような甲状腺ホルモン濃度の明確な変化は示されていない。しかし、一部のヒト集団における T4 濃度上昇、母親の甲状腺自己抗体の変化、ラット特有の甲状腺ホルモン濃度の変化など、その原因が未解明の現象が多く残されている。

以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、甲状腺機能と甲状腺ホルモン濃度への影響については、知見が少なく結果に一貫性がなく、健康影響とは認められないと判断した。

4. 生殖・発生

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

CD-1 マウス（雌、各群 10 匹）に PFOS（カリウム塩）を妊娠 11～16 日まで経口投与（0、0.5、2.0、8.0 mg/kg 体重/日）した結果、2 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において胎児死亡の増加、出生率の低下が観察された。また、ばく露量に対して、母体の体重減少（妊娠 15～17 日目において Kruskal–Wallis test で $p<0.001$ ）、胎盤（ ≥ 0.5 mg/kg）と胎児（ ≥ 2.0 mg/kg）の体重の用量依存的な減少（ $p<0.01$ ）及び胎児重量/胎盤重量の用量依存的な減少（ $p<0.01$ ）が観察された。胎盤組織では壊死性変化が観察され、損傷面積は用量依存的に増加した。さらに、プロラクチンファミリーホルモンである mPL-II、mPLP-C α 、mPLP-K の胎盤における mRNA 量及び母体血清中濃度は、用量依存的な低下を示し、これらホルモン濃度と胎児体重の変化に正の相関がみられた（Lee et al. 2015）（参照 132）。

CrI:CD®(SD)IGS BR VAF®ラット（雄雌）に PFOS（カリウム塩：86.9%）を投与する 2 世代生殖毒性試験（F₀：各群 35 匹（うち 10 匹は妊娠 10 日目に解剖）、F₁：各群 20～25 匹）を行った。雄 F₀ ラットは交配 42 日前から交配期間（最大 14 日間）まで、雌 F₀ ラットは交配 42 日前から哺育 20 日目まで、雄 F₁ ラットは哺育 22 日目から交配期間（生後約 90 日目から最大 14 日間）まで、雌 F₁ ラットは哺育 22 日目から交配中及び哺育 20 日目まで、それぞれ経口投与（F₀：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日、F₁：0、0.1、0.4 mg/kg 体重/日）を行った。哺乳 21 日目の雌 F₀ ラットにおける血清 PFOS 濃度の平均値（ $\pm$ SD）は 0.1、

0.4、1.6 mg/kg 投与群で 5.28 (±0.358) µg/mL、18.9 (±1.30) µg/mL、82 (±17.5) µg/mL であった。試験の結果、妊娠 10 日目の F₀ 雌及びその胎児には、3.2 mg/kg 体重/日まで PFOS の悪影響は認められず、PFOS は交尾、発情周期、生殖能力等の繁殖成績に影響を与えなかった。しかし、F₀ マウスにおける妊娠期間の短縮、着床部位の減少、F₁ ラットの死産増加や哺育 4 日目までにおける死亡などが 3.2 mg/kg 体重/日で、F₁ ラットの離乳までの生存率や体重増加の抑制、開眼のわずかな遅れが 1.6 mg/kg 体重/日以上用量で観察された (Luebker et al. 2005a) (参照 133)。

CrI:CD®(SD)IGS VAF/Plus®ラット (雌、妊娠 21 日目解剖各群 8 匹、出産群各群 20 匹) に PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を交配前 42 日間経口投与 (0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg 体重/日) し、未処置雄ラットと交配後、交配期間 (最大 14 日間) 及び妊娠 20 日まで (21 日目に解剖) 又は出産後哺育 4 日目まで投与を継続した。その結果、0.8 mg/kg 体重/日以上で妊娠期間の減少、1.6 mg/kg 体重/日以上では哺乳 5 日目までの F₁ ラット生存率の低下が観察された。2.0 mg/kg 体重/日以上ではすべての F₁ ラットが哺乳 5 日までに死亡した F₀ ラットの割合が増加した (Luebker et al. 2005b) (参照 134)。

b. PFOA

CD-1 マウス (雌、各群 9~45 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以上) を妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、1、3、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) し、数匹を妊娠 18 日に催奇形性評価のために用いた。その結果、生殖影響として胚・胎児吸収の増加 (≥5 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日は全て吸収)、分娩遅延 (20 mg/kg 体重/日群で最大半日遅延)、催奇形性として尾・四肢の形態異常 (5~20 mg/kg 体重/日)、小心症 (≥10 mg/kg 体重/日) 及び骨化遅延 (胸骨分節、中手骨、中足骨、尾椎骨 (20 mg/kg 体重/日)、前肢と後肢の指節骨 (1~20 mg/kg 体重/日)) が観察された。さらに新生児への影響として 5 mg/kg 体重/日以上における生存率低下の他、発達影響として離乳時までの体重増加抑制 (≥3 mg/kg 体重/日)、開眼遅延 (≥5 mg/kg 体重/日)、雄の包皮分離早期化 (≥1 mg/kg 体重/日) 等が観察された。包皮分離早期化については、最低用量の 1 mg/kg 体重/日群で最も強い影響が認められ、用量依存的な反応ではなかった。一方、前肢、後肢の指節骨の骨化遅延も 1 mg/kg 体重/日から認められ、10 mg/kg 体重/日以上でより強い影響が認められた。これらの結果に基づいて、出生児の生存率 (PND23) を指標とした場合の PFOA の BMD₀₅ 及び BMDL₀₅ は、それぞれ 2.84 mg/kg 体重/日及び 1.09 mg/kg 体重/日、出生児の体重低下 (PND23) を指標とした場合は 1.07 mg/kg 体重/日及び 0.86 mg/kg 体重/日、開眼を指標とした場合は 2.64

mg/kg 体重/日及び 2.10 mg/kg 体重/日と求められた。一方、指節骨の骨化減少を指標とした場合は、前肢でそれぞれ 0.889 mg/kg 体重/日及び 0.643 mg/kg 体重/日、後肢でそれぞれ 0.958 mg/kg 体重/日及び 0.616 mg/kg 体重/日と、1 mg/kg 体重/日以下の値が求められた (Lau et al. 2006) (参照 135)。

C57BL/6/Bkl マウス (雌) に PFOA (純度 96%) を交配・妊娠後 1～21 日間混餌投与 (0、0.3 mg/kg 体重/日) し、13 か月目及び 17 か月目の F₁ マウス (各群 5 匹、13 か月目の平均体重のみ各群 10 匹) を評価した。ばく露群の 17 か月目における大腿骨と脛骨の骨膜面積、骨髓面積の増加、脛骨のミネラル密度の減少 (13 か月目 : p<0.01、17 か月目 : p<0.05) が観察された (Koskela et al. 2016) (参照 136)。

Kunming マウス (雌) に PFOA (純度 98%以上) を妊娠 0～17 日まで強制経口投与 (0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日) した結果、5 mg/kg 体重/日投与群において F₁ マウス (雄雌) の離乳時 (産後日数 (PND) 7～21) における生存数の減少がみられた。また、F₁ マウス (雄) における精巣損傷を示す精巣間細胞の減少、細胞間物質領域の拡大 (≥ 2.5 mg/kg 体重/日、p<0.01)、セルトリ細胞の空胞化、精子の減少及び消失 (5 mg/kg 体重/日) が観察された。さらに、PND21 における血清テストステロン濃度の低下 (≥ 1 mg/kg 体重/日、p<0.01)、PND21 における精巣の Dlk1-Dio3 インプリンティング遺伝子群の標的遺伝子 (*Gtl2*, *Dio3*, *Rian*) の mRNA 量減少 (≥ 2.5 mg/kg 体重/日、p<0.05) が観察された (Song et al. 2018) (参照 137)。

8 週齢の雌雄 Kunming マウスを交配させた後、PFOA (純度 99.2%) を妊娠 1～17 日まで飲水投与 (0、1、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) した。その結果、妊娠 18 日目において、5 mg/kg 以上で子宮重量減少 (p<0.01)、10 mg/kg 以上で胎児重量減少 (p<0.01) 及び胎児生存率減少 (p<0.01) が観察された。子宮におけるアポトーシス細胞数は用量依存的に増加した。また、アポトーシス促進因子である Fas、FasL、Caspase-3 及び Bax の子宮における発現が増加した (Fas : 5 mg/kg 体重/日以上、その他 : 1 mg/kg 体重/日以上、p<0.01) 一方、アポトーシス抑制因子である Bcl-2 の発現は低下し (1 mg/kg 体重/日以上、p<0.05)、Bcl-2/Bax 比は対照群と比較して減少した (1 mg/kg 体重/日以上、p<0.01)。 (Li et al. 2018) (参照 138)。

CD-1 マウス (雌、各群 13 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%以上) を妊娠 1～17 日まで経口投与 (0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日) した。出産 7

1 日後の雌雄 F₁ マウスにおける血清 PFOA 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群の
2 雌で <20 ng/mL、4,980 (±218) ng/mL、11,026 (±915) ng/mL、20,700 (±
3 3,900) ng/mL、雄で <20 ng/mL、5,490 ng/mL、11,600 ng/mL、27,050 (±1,550)
4 ng/mL であった。試験の結果、F₁ マウス (雌) において形態的な乳腺発育スコア
5 の減少 (≥0.3 mg/kg 体重/日、PND14 及び 21 において p≤0.01) がみられ、ス
6 コアの減少は 12 週齢 (PND84) まで継続した。本試験の投与濃度では、F₁ マウ
7 スの体重低下は観察されなかった。また、F₁ マウス (雄雌) の肝臓相対重量の増
8 加 (≥0.01 mg/kg、雄 (PND7) : p≤0.01、雌 (PND7) : p≤0.05) が観察された。
9 なお、他系統のマウスにおける知見より、乳腺への影響は CD-1 マウス系統に特
10 異的である可能性があるとしている (Macon et al. 2011) (参照 139)。

11
12 CD-1 マウス (雌、各群 4~10 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%以上)
13 を 3 群には妊娠 1~17 日まで強制経口投与 (0、1、5 mg/kg 体重/日)、別の 2 群
14 には妊娠 1~17 日まで強制経口投与 (0、1 mg/kg 体重/日) と同時、及び出産後
15 に 5 ppb の FFOA を飲水投与した。0、1 mg/kg 体重/日の PFOA 投与群の母マ
16 ウスから生まれた F₁ マウス、さらに F₂ マウスにも継続的に 5 ppb の PFOA を
17 飲水投与する群を設けた。出産 22 日後の F₀ マウス (母親) 及び F₁ マウス (児)
18 における血清 PFOA 濃度の平均値 (±SE) は 0、1、5 mg/kg 体重/日、0 mg/kg
19 体重/日+5ppb、1 mg/kg 体重/日+5 ppb 投与群の F₀ マウスで 4.0 (±0.3) ng/mL、
20 6,658.0 (±650.5) ng/mL、26,980.0 (±1288.2) ng/mL、74.8 (±11.3) ng/mL、
21 4772.0 (±282.4) ng/mL、F₁ マウスで 0.6 (±0.3) ng/mL、2,243.8 (±256.4)
22 ng/mL、10,045 (±1,125.6) ng/mL、21.3 (±2.1) ng/mL、2743.8 (±129.4)
23 ng/mL であった。また、出産 22 日後の F₁ マウス (母親) 及び F₂ マウス (児)
24 における血清 PFOA 濃度の平均値 (±SE) は各投与群の F₁ マウスで 2.0 (±0.6)
25 ng/mL、9.3 (±2.6) ng/mL、18.7 (±5.2) ng/mL、89.6 (±14.5) ng/mL、173.3
26 (±36.4) ng/mL、F₂ マウスで 0.4 (±0.0) ng/mL、4.6 (±1.2) ng/mL、7.8 (±
27 1.9) ng/mL、26.6 (±2.4) ng/mL、28.5 (±3.7) ng/mL であった。試験の結果、
28 母親 (F₀) マウスでは、すべての投与群で出産 22 日後の乳腺の形態スコアが非
29 投与群より高かったことから、児の離乳期に起こるべき乳腺の退縮が抑制されたと
30 考察された。一方、F₁ 雌マウスでは、すべての投与群で乳腺発達スコアの低下
31 が観察された。しかし、すべての投与群で F₂ マウスの離乳 (PND22) までの体
32 重増加が抑制されなかったことから、F₁ 雌マウスにおける形態的な乳腺発達スコ
33 アの低下は、その後の母乳を介した F₂ マウスの栄養摂取に影響を与えなかった
34 と考察された。F₂ 雌マウスではすべての投与群で PND42 において乳腺発達スコ
35 アの低下が観察されたが、PND63 には非投与群とのスコアの差がなくなった。
36 母親 (F₀) マウスにおける乳腺の形態学的変化と、その児 (F₁) マウスにおける

乳腺発達の変化に基づき、PFOA の妊娠ばく露に対する LOAEL が 1 mg/kg と算出された (White et al. 2011) (参照 140)。

CD-1 マウス (雌、各群 8~19 匹) 及び C57Bl/6 マウス (雌、各群 2~10 匹) に PFOA (アンモニウム塩: 純度 98%以上) を妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日) した。出産 21 日後の F₁ マウスにおける血清中 PFOA 濃度の平均値 (±SEM) は、各投与群の CD-1 マウスで <LOQ、74.8 (±16.9) ng/mL、457.3 (±91.0) ng/mL、904.8 (±131.5) ng/mL、3,119.0 (±396.4) ng/mL、C57Bl/6 マウスで <LOQ、26.1 (±19.0) ng/mL、247.1 (±11.4) ng/mL、891.3 (±528.7) ng/mL、2,141.67 (±666.8) ng/mL であった。試験の結果、CD-1 マウスでは、0.01 mg/kg 体重/日以上で、C57Bl/6 マウスでは 0.3 mg/kg 体重/日以上で PND21 以降における形態的な乳腺発育スコアの用量依存的な減少 ($p \leq 0.05$) が認められた (Tucker et al. 2015) (参照 141)。

c. PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA (2016) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世代生殖・発生毒性試験から、児動物における体重減少の NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.00051 mg/kg 体重/日と求めている。また、PFOA について、Lau ら (2006) のマウス発生毒性試験から、胎児の前肢指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進の LOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0053 mg/kg 体重/日と求めている (EPA 2016a、2016b) (参照 25, 27)。

EPA (2023, Draft) は PFOS の LOAEL を Lee ら (2015) の胎児の体重減少に係るデータから 0.5 mg/kg 体重/日、PFOA の BMDL を Song ら (2018) の児動物の生存数減少に係るデータから 12.3 mg/L としたが、最終的にはどちらも critical endpoint としなかった (EPA 2023a、b, Draft) (参照 45, 46)。

FSANZ (2017) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世代生殖・発生毒性試験から、児動物の体重増加抑制に基づく NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0006 mg/kg 体重/日と求めている。また、PFOA について、Lau ら (2006) のマウス発生毒性試験から、児動物の体重増加抑制に基づく NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0049 mg/kg 体重/日と求めている。なお、PFHxS については、TDI 算出のための十分な情報はないとしている (FSANZ 2017) (参照 33)。

EFSA (2020) は、低濃度の PFOA による F1 雌マウスの乳腺発育抑制に注目した。その理由として、飲水中 PFOA 濃度 5 ppb がオハイオ州の汚染地域の水道水中 PFOA 濃度の報告値 3.55 ppb に基づいて設定されたこと、母マウスが飲水から PFOA ばく露を受けた F₁ マウスの生後 22 日目の血中平均 PFOA 濃度 21.3 ng/mL が、オハイオ州の汚染地域の 12 歳以下の子供の血中濃度 (GM 34.8 ng/mL) に近いことを挙げている。しかし、3 世代実験で F₁ マウスの雌の乳腺に形態的な発達抑制があっても F₂ マウスの生存率低下や体重増加抑制は認められなかったこと (White et al. 2011)、マウスの系統による感受性の差が大きく、マウス以外でこのような研究は実施されていないことから、最終的には critical endpoint とはしなかった (EFSA 2020) (参照 1)。

ATSDR (2021) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世代生殖・発生毒性試験から、児動物の開眼遅延と体重増加抑制に基づく NOAEL を 7.43 µg/mL とし、NOAEL_{HED} を 0.000515 mg/kg 体重/日と算出している。また、PFOA について、Koskela ら (2016) のマウス発生毒性試験から、骨格への影響に基づく LOAEL を 8.29 µg/mL とし、LOAEL_{HED} を 0.000821 mg/kg 体重/日と算出している。(ATSDR 2021) (参照 16)。

③ 生殖・発生（動物試験）のまとめ

PFOS を妊娠マウス又はラットに投与すると胎児死亡の増加、出生児の生存率又は出生率の低下が認められ、PFOA を妊娠マウスに投与すると胚吸収の増加、出生児の生存率の低下が認められた。

また、PFOA を妊娠マウスに投与すると児動物の体重増加抑制、雄の児動物の包皮分離早期化など等の変化が認められた。また、PFOS 及び PFOA を妊娠マウスに投与することによる骨化遅延等の成長抑制や PFOS を妊娠ラットに投与することによる開眼時期の遅れ等の成長抑制が認められた。出生児の体重増加抑制や成長障害を起こす投与濃度は、胎児死亡、出生率の低下を起こす濃度と同じ、あるいは 1 段階低い投与濃度であることが多く、ヒトにおけるわずかな出生時体重の低下と同列に論じることができないものと考えられる。成長障害の指標のうち、母体血を介した胎児期の PFOA ばく露による雄の包皮分離早期化並びに前肢及び後肢の指節骨の骨化遅延は体重増加抑制や開眼遅延などを起こさない低濃度から起こっていたことから、最も鋭敏な指標であると報告されている (Lau et al. 2016)。ただし、雄の包皮分離早期化は最低投与量で最も強く起こっていたことから、著者らはこの指標を用いた BMD₀₅、BMDL₀₅ を求めている。

マウスの系統によっては、成長障害を起こす投与濃度より低い濃度の PFOA の投与により、F₁ 雌マウスの乳腺の形態的な発達抑制が観察された。乳腺の発達が抑制されると授乳障害、出生児の成長抑制が起こる可能性が指摘されている (Macon et al. 2011) (参照 139) が、White ら (2011) の報告では観察された乳腺の形態的な発達抑制によって次世代の成長抑制が起こることはなかった (White et al. 2011) (参照 140)。また、マウスの系統差が大きいことも不確実性を示す材料である。乳腺発達抑制が起こる機序について、明確な結論は得られていない。

以上を踏まえると、PFOS 及び PFOA とともに妊娠動物に強制経口投与すると、PFOS では胎児死亡の増加、出生率の低下、骨化遅延等、PFOA では出生児の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等が起こることについては同様の結果を示す複数の報告があり、エビデンスの強さは高いと考えられる。ただし、胎児死亡を起こす PFOS 及び PFOA の投与濃度と出生児の体重増加抑制を起こす投与濃度が同じ、あるいは 1 段階低い投与濃度であることが多く、ヒトにおけるわずかな出生時体重の低下と同列に論じることとはできないものと考えられる。一方、指節骨等の骨化遅延は体重増加抑制や開眼遅延より低濃度で起こる鋭敏な反応であることが報告されている。また、PFOS 及び PFOA の妊娠動物への投与によって、なぜ出生児の体重増加抑制や成長抑制が起こるのかについて、性ホルモンの変化や子宮への影響等が調べられているが、現時点までに機序は解明されていない。

(2) 疫学

① 文献情報

米国の C8 Health Project に 2005～2006 年に参加した 1,630 組の母子ペア (母親年齢分布 (妊娠時) : 19～29 歳 1,112 名、30～34 歳 378 名、35 歳以上 140 名) を対象として、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と妊娠高血圧、子どもの出生時期 (早産)、低出生体重児出生 (2500 g 未満)、正産期出生時体重との関連について調査がなされた。採血時期は C8 Health Project 参加時で、参加妊婦の 26% は C8 Health Project 参加前に出産済、22% は参加時に妊娠継続中、52% は参加後に妊娠した。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 13.9 及び 14.3 ng/mL であった。多重線形回帰分析 (母親年齢、教育レベル、喫煙歴、出産回数、BMI、糖尿病の自己申告、妊娠～採血時期で調整) の結果、母親の血清中 PFOS 及び PFOA 濃度と早産及び低出生体重児出生との間に関連は認められなかった。また、ロジスティック回帰分析 (調整因子は上記と同じ) の結果、血清中 PFOS 及び PFOA 濃度は、いずれも妊娠高血圧症候群と正の関連を示した (それぞれ OR 1.47 (95%CI: 1.06～2.04 及び OR 1.27 (95%CI: 1.05～1.55))

が、用量依存的な増加ではなかった。一方、多重線形回帰分析（調整因子は上記に在胎週数を追加）の結果、血清 PFOS 濃度増加当たりの正期産児の出生時体重に有意ではない減少が認められ（ -29 g/対数単位増加 （95%CI： $-66\sim7$ ））、血液サンプル採取後の妊娠に限定すれば、負の関連が認められた（ -49 g/対数単位増加 （95%CI： $-90\sim-8$ ））（Darrow et al. 2013）（参照 142）。

米国コロラド大学の前向き出生コホート研究 Healthy Start に 2010～2014 年に参加した 628 組の母子ペア（母親の平均出産年齢： 27.8 ± 6.2 歳）を対象に、母親の血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDeA 濃度と子どもの出生時体重、及び体脂肪率との関連、及び母親の空腹時血糖値、及び中性脂肪（TG）濃度との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠中期及び後期（20～34 週（中央値 27 週））であった。母親の血清濃度の中央値は PFOA で 1.1 ng/mL 、PFOA で 1.1 ng/mL 、PFHxS で 0.8 ng/mL であった。血清中 PFAS 濃度を自然対数で変換して多重線形回帰分析（母親年齢、教育レベル、喫煙歴、人種、妊娠歴、BMI、糖尿病、妊娠-採血時期、妊娠時の増加体重、出生児性別、在胎日数、採血時の妊娠期間で調整）の結果、母親の血清中 PFOA 濃度は新生児の出生時体重と負の関連を示した（ $\beta -51.4$ （95%CI： $-97.2\sim-5.7$ ））。母親の血清中 PFOA 及び PFHxS 濃度は、母親の空腹時血糖値と負の関連を示した（PFOA： $\beta -0.018$ （95%CI： $-0.031\sim-0.005$ ）、PFHxS： $\beta -0.011$ （95%CI： $-0.021\sim-0.000$ ））。また、新生児の出生時体脂肪率は、PFOA（ $\beta -0.97$ （95%CI： $-1.74\sim-0.20$ ））及び PFHxS（ $\beta -0.99$ （95%CI： $-1.75\sim-0.23$ ））濃度の第 1 三分位群に比べて第 3 三分位群が約 10%低かった。新生児の体脂肪率に対する PFAS の影響のうち、最大 11.6%が母親の空腹時血糖値を介したものであった。一方、PFOS は調査したいずれの結果とも有意な関連が認められなかった（Starling et al. 2017）（参照 143）。

米国マサチューセッツ州東部の前向き出生コホート研究 Project viva に 1992～2002 年に参加した 1,645 ペアの母子（母親の平均年齢（コホート調査登録時）：20 歳以下 55 名、20～34 歳 1,133 名、35 歳以上 457 名）を対象に、母親の血漿 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と児の birth weight-for-gestational age z score（BW-for-GA z score：在胎週数に対する標準出生時体重）及び妊娠期間との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠初期（中央値：妊娠 9 週）であった。母親の血漿濃度の中央値は PFOS で 25.7 ng/mL 、PFOA で 5.8 ng/mL 、PFHxS で 2.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析（母親年齢、母親/父親の教育レベル、喫煙歴、人種、授乳歴、妊娠歴、妊娠時 BMI、世帯収入、出生児性別、採血時の妊娠期間で調整）の結果、母親の血漿 PFOS 濃度の第 4 四分位では BW-for-GA z score が低下したが有意ではなかった。また、母の血漿中 PFOS 濃度の

第4四分位群では早産のリスクのオッズ比が高く (OR 2.4 (95%CI: 1.3~4.4))、用量反応関係も明確にみられた。なお、eGFR や血漿アルブミンによる交絡は認められなかった。PFHxS ではいずれも関連がみられなかった (Sagiv et al. 2018) (参照 144)。

スウェーデンの前向き出生コホート研究 SELMA study に 2007 年 9 月~2010 年 3 月に参加した 1,533 ペアの母子 (母親の平均年齢: 31 歳) を対象に、PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHpA、PFDoDA の 8 種の母体血清 PFAS 濃度と子どもの出生時体重、在胎週を考慮した体重 (BW-SDS: body weight standard deviation score) 及び SGA (small for gestational age、在胎不当過小児) の関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 3~27 週 (中央値: 妊娠 10 週) で、母体血清濃度の中央値は PFOS で 5.38 ng/mL、PFOA で 1.61 ng/mL、PFHxS で 1.23 ng/mL であった。多重線形回帰分析 (児の体重、在胎週数、母親体重、コチニン濃度、出産回数で調整) の結果、母親の血清中 PFOS 及び PFOA の濃度が高いと出生時体重が小さく (PFOS: β -46 (95%CI: -88~-3)、PFOA: β -68 (95%CI: -112~-24))、第1四分位群と第4四分位群との間で出生時体重を比べると、PFOS では 80 g (95%CI: -144~-16)、PFOA では 90 g (95%CI: -159~-9) 少なかった。男女別の解析ではいずれも女兒のみに PFOS 及び PFOA と出生時体重の低下に関連がみられ、第1四分位群と第4四分位群との間で体重を比べると、136 g (PFOA) ~142 g (PFOS) 少なかった。母の血清 PFOA 濃度が高いと、単位当たり濃度増加による SGA リスクは高かった (OR 1.43 (95%CI: 1.03~1.99))。また、第1四分位群と第4四分位との SGA リスクの比較では PFOS のみ高く (OR 1.56 (95%CI: 1.09~2.22))、男女別の解析では女兒のみに関連がみられた (OR 2.05 (95%CI: 1.00~4.21)) (Wikström et al. 2020) (参照 145)。

オランダの前向き出生コホート研究 (FLEHS II mother-child cohort) に 2008 年 8 月~2009 年 7 月に参加した 248 組の母子ペア (母親の平均出産年齢: 25 歳以下 27 名、25~30 歳 92、30~35 歳 94 名、35 歳以上 35 名) を対象に、PFOS 及び PFOA の臍帯血漿中濃度と出生時体重の関連について調査がなされた。臍帯血漿中濃度の幾何平均値は PFOS で 2.63 (95%CI: 2.45~2.83) μ g/L、PFOA で 1.52 (95%CI: 1.44~1.61) μ g/L であった。多重線形回帰分析 (在胎週数、出生児性別、妊娠前/中の喫煙・飲酒、母親の出産回数、年齢・身長・BMI、収入、教育歴妊娠中の罹患、葉酸摂取、ストレス、帝王切開で調整) の結果、臍帯血漿中 PFOS 濃度及び PFOA 濃度と出生時体重 (中央値 (範囲) 3,540 (2,175~4,950) g) との関連は認められなかった。一方、PFOA、ヒ素、カドミウム、鉛、Mono-

(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP) の複合ばく露は、単独ばく露に比べて出生時体重との負の関連を高めた (-135 g for an increase in interquartile range (IQR) of average Z-score, $p=0.0019$)。性差を考慮した場合、その影響はさらに顕著であり、女兒におけるタリウム、PFOS、鉛、カドミウム、マンガン、メチル水銀を含む混合物で最も高い関連 (-235 g for an increase in IQR of average Z-score, $p=0.0006$) を示した。出生時体重は汚染物質の混合物ばく露と負の関連を示した (Govarts et al. 2016) (参照 146)。

デンマークの前向き出生コホート研究 (Aarhus Birth Cohort) に 1988～1989 年に参加した 665 組 (うち男児 320 名、女兒 345 名) の母子ペア (母親の平均年齢の記載なし) を対象に、母親の血清 PFAS 濃度 (PFOA、PFOS、PFOSA、PFNA) を測定するとともに、PFOA の血清濃度と 20 年後の子どもの過体重 (子どもの BMI、ウエスト周囲径及び 422 名は血液生化学検査 (脂肪率のバイオマーカー)) の関連について調査がなされた。母親の採血時期は妊娠 30 週時であった。母親の PFOA 及び PFOS の血清濃度の中央値 (SD) はそれぞれ 3.7 (2.0)、21.5 (9.1) ng/mL であった。多重線形回帰分析 (妊娠時 BMI、喫煙歴、教育歴、出生時体重で調整) の結果、母親の血清中 PFOA 濃度と BMI 及びウエスト周囲径に女兒 (20 歳時) のみに正の関連がみられた (p for trend < 0.05)。また、母親の血清中 PFOA 濃度の第 1 四分位群と第 4 四分位群 (中央値はそれぞれ 2.3、5.8 ng/mL) とを比較した過体重又は肥満 (BMI 25 kg/m² 以上) 及びウエスト周囲径 88 cm 以上の相対リスクは、女兒のみで高かった (それぞれ 3.1 (95%CI : 1.4～6.9)、3.0 (95%CI : 1.3～6.8))。これは、平均 BMI とウエスト周囲径のそれぞれ 1.6 kg/m² (95%CI : 0.6～2.6) と 4.3 cm (95%CI : 1.4～7.3) の推定増加値に相当する。さらに、母親の血清中 PFOA 濃度は、女兒のみにおいて血清インスリン、レプチン濃度及びレプチン/アディポネクチン比と正の関連 (インスリン : 4.5 (95%CI : 1.8～7.2) %、 $p=0.001$ 、レプチン : 4.8 (95%CI : 0.5～9.4) %、 $p=0.03$ 、レプチン/アディポネクチン比 : 7.2 (95%CI : 2.2～12.5)、 $p=0.004$) を、アディポネクチンレベルと負の関連 (-2.3 (95%CI : -4.5～-0.2) %、 $p=0.03$) を示した (Halldorsson et al. 2012) (参照 147)。

中国重慶の前向き出生コホート研究 (Guangzhou Birth Cohort) に 1988～1989 年に参加した 372 組の母子ペア (母親の平均年齢 : 27.4 ± 5.1 歳) を対象に、母親の PFOS、PFOA 及び PFOS 代替物質として使用されている 6:2 Cl-PFESA、8:2 Cl-PFESA の血清中濃度と、子どもの出生時体重、在胎週数との関連について調査がなされた。母親の採血時期は出産後 3 日以内で、母親の血清中濃度の中央値は PFOS で 7.153 ng/mL、PFOA で 1.538 ng/mL であった。ロジスティッ

ク回帰分析（在胎週数は児の性別、在胎週数、母親の職業・教育・出産回数、世帯収入、出生時体重は前述に在胎週数を加え調整）の結果、母親の各 PFAS 分子種の血清中濃度と児の出生時体重に負の関連がみられた（PFOS： β -83.28（95%CI：-133.20~-33.36）、PFOA： β -73.64（95%CI：-126.39~-20.88））が、低出生体重児出生（2,500 g 未満）との間に関連は認められなかった。また、母親の血清中 PFOS 濃度が高いと、在胎週数の間に負の関連がみられ（PFOS： β -0.32（95%CI：-0.53~-0.11））、男児（PFOS： β 0.004、6:2 CI-PFESA： β -0.25）よりも女児（PFOS： β -0.61）でより強い関連がみられた。母体血清中濃度を自然対数変換した単位（ln(ng/mL)）あたりの早産（妊娠 37 週未満）オッズ比は、PFOS では 2.03（95%CI：1.24~3.32）であった。同様に、早産に関する線形傾向においても統計学的に有意であり、母体血清中の PFOS 濃度が早産と関連すること（ $p=0.003$ ）が示された（Chu et al. 2020）（参照 148）。

中国山東省の前向き出生コホート研究（Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC)）に 2010 年 9 月~2013 年 2 月に参加した 369 組のカップルとその児（出産時の平均年齢：母親 28.35 ± 4.06 歳、父親 29.27 ± 4.91 歳）を対象に、父親及び母親の血清 PFAS（PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUA 及び PFHxS）濃度と胎盤機能及び胎児発育指標（臍帯血清中エストラジオール/テストステロン濃度、胎盤中 P450 アロマターゼ濃度）との関連が調査された。採血時期は出産 3 日前以内であった。多重線形回帰分析（母親/父親の年齢・教育、BMI（妊娠前）、出産回数で調整）の結果、母体血清中 PFOA 濃度と臍帯血清中エストラジオール濃度に正の関連がみられた（ β 0.03（95%CI：0.00~0.07））。各 PFAS の母体血清中濃度と胎盤中 P450 アロマターゼに正の関連がみられた（PFOS： β 0.14（95%CI：0.00~0.28）、PFOA： β 0.13（95%CI：0.04~0.22））。母親の血清中 PFAS 濃度は出生時体重の平均値の低下とも関連がみられたが、父親の PFAS 濃度は、評価したいずれの結果とも関連はみられなかった（Yao et al. 2021）（参照 149）。

中国山東省の出生コホート研究（LWBC）に参加した母子ペア（母親の平均妊娠年齢： 28.35 ± 4.16 歳）を対象者（351 組）として、臍帯血清中の PFAS（PFOS、PFOA、PFBS、PFDA、PFDoA、PFHpA、PFHxS、PFNA、PFSOA 及び PFUA）濃度と性ホルモン（エストラジオール及びテストステロン及び胎盤ステロイド合成酵素（P450arom、 3β -HSD1、 17β -HSD1）のタンパク質量との関連性について調査がなされた。臍帯血清中の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値（四分位範囲）は、PFOS で 1.39（0.92、2.01）ng/mL、PFOA で 34.67（20.08、57.84）ng/mL、PFHxS で 0.31（0.24、0.39）ng/mL であった。臍帯血清中の PFAS 及び性ホルモンの濃度を対数変換して多重線形回帰解析（母親の妊娠時年

1 齢、妊娠前 BMI、出産歴、子どもの性別、出産方法、妊娠期の受動喫煙、在胎週
2 数及び家庭収入で調整)の結果、PFOA ばく露及び PFHxS ばく露はエストラジ
3 オール濃度と正の関連 (PFOA: β 0.03 (95% CI: 0.01, 0.06)、PFHxS: β 0.30
4 (95% CI: 0.26, 0.34)) を、PFOS ばく露はテストステロン濃度及びテスト
5 テロン/エストラジオール比率と正の関連 (テストステロン: β 0.14 (95% CI:
6 0.04~20.24)、テストステロン/エストラジオール: β 0.13 (95% CI: 0.02~20.25))
7 をそれぞれ示した。また、臍帯血清中の PFAS 及び胎盤ステロイド合成酵素量に
8 ついても同様に解析 (母親の妊娠時年齢・出産歴・教育歴、子どもの性別・在胎
9 週数で調整)を行ったところ、PFHxS ばく露はいずれの胎盤ステロイド合成酵
10 素とも正の関連 (P450arom: β 0.39 (95% CI: 0.21~20.57)、 3β -HSD1: β
11 0.63 (95% CI: 0.24~21.02)、 17β -HSD1: β 0.51 (95% CI: 0.15~20.88))
12 を示し、この傾向は女兒において明確であった。(Yao et al. 2019) (参照 150)。
13

14 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 428 組の母子ペ
15 ア (母親の平均出産年齢: 30.5 ± 4.8 歳)を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA
16 濃度と子どもの出生時体重及び出生時体格との関連について調査がなされた。採
17 血時期は妊娠中期 (310 名) 又は出産後 (118 名) で、母親の血清 PFOS 及び
18 PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であった。多重回帰分析 (母
19 親の年齢、教育歴、喫煙歴、妊娠中の飲酒/カフェイン摂取、妊娠時 BMI、経産
20 回数、子どもの性別、在胎週数で調整)の結果、母親の血清 PFOS 濃度と子ども
21 の出生時体重に負の関連が認められた ($\log_{10}$ 単位増加あたり β -148.8g (95%CI:
22 -297~-0.5))。PFOS は、男女別の解析では女兒のみに影響がみられた ($\log_{10}$ 単
23 位増加当たり β -269.4g (95%CI: -465.7~-73.0))。一方、PFOA 濃度との関連
24 は認められなかった (Washino et al. 2009) (参照 151)。
25

26 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 306 組の母子ペ
27 ア (母親年齢分布: 28 歳未満 87 名、23~33 歳 151 名、34 歳以上 68 名)を対象
28 象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と子どもの出生時体重との関連につい
29 て調査がなされた。採血時期は妊娠 23~31 週 (137 名)、32~34 週 (82 名)、
30 35~41 週 (87 名) であった。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそ
31 れぞれ 5.4 及び 1.4 ng/mL であった。母親の血清 PFOS 濃度の第 1 四分位群 (1.5
32 ~4.0 ng/mL) と比較して第 4 四分位群 (7.5~16.2 ng/mL) では女兒の出生時体
33 重に負の関連が認められ、その差は -186.6 g (95%CI: -363.4~-9.8)であった。
34 男児の出生時体重には有意な関連はみられなかった。(Kishi et al. 2015) (参照
35 117)。【再掲】
36

北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 189 組の母子ペア（母親の平均出産年齢：29.7±4.8 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血中各種性ホルモン（エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、インヒビン B、インスリン様成長因子結合タンパク質 3、性ステロイド結合グロブリン、卵胞刺激ホルモン、黄体ホルモン、プロラクチン）との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠中・後期で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析（母親の年齢、経産回数、妊娠前 BMI、年収、妊娠中喫煙、妊娠中カフェイン摂取、採血時の在胎週数、在胎週数で調整）の結果、母親の血清中 PFOS 濃度と男児の臍帯血中エストラジオール濃度に正の関連（ β 0.372 (95%CI : 0.057～0.687)、テストステロン/エストラジオール（ β -0.399 (95%CI : -0.643～-0.156)、プロゲステロン（ β -0.344 (95%CI : -0.678～-0.010) 及びインヒビン B 濃度（ β -0.439 (95%CI : -0.620～-0.257) に負の関連が観察された。母親の血清中 PFOA 濃度と臍帯血中各種性ホルモンの関連は女兒のインヒビン B（ β 0.197 (95%CI : 0.009～0.384) のみに認められた（Itoh et al. 2016）（参照 152）。

北海道スタディの札幌コホートに 2002 年 7 月～2005 年 8 月に参加した 185 組の母子ペア（母親の出産時平均年齢）：29.7±4.7 歳）を対象として、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血中の糖質コルチコイド（コルチゾール及びコルチゾン）及び男性ホルモン（デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）及びアンドロステンジオン）濃度の関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 23～35 週目で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.20 ng/mL 及び 1.40 ng/mL であった。重回帰分析（子どもの在胎週数、母親の妊娠時年齢、出産回数、妊娠期間中の喫煙及びカフェイン摂取の有無、教育歴、血液採取時期で調整）の結果、母親の血清 PFOS 濃度と臍帯血中コルチゾール及びコルチゾン濃度の間には負の関連（コルチゾール： β -0.844 (95%CI : -1.31～-0.378、 $p<0.001$)、コルチゾン： β -1.15 (95%CI : -1.79～-0.515、 $p<0.001$)）が、DHEA との間には正の関連（ β 0.365 (95%CI : 0.112～0.618、 $p=0.004$)）がそれぞれみられた。四分位群に分けた解析を行った場合にも同様の傾向がみられた（コルチゾール：Q1 vs Q4 β -23.93 (95%CI : -47.12～-11.99、 $p=0.006$)、コルチゾン：Q1 vs Q4 β -63.21 (95%CI : -132.56～-26.72、 $p<0.001$)、DHEA：Q1 vs Q4 β 1.33 (95%CI : 0.17～1.82、 $p=0.017$)）。また、母親の血清 PFOA 濃度と臍帯血中 DHEA との間には負の関連がみられ（ β -0.250 (95%CI : -0.442～-0.058、 $p=0.010$)）、四分位群に分けた解析でも同様の傾向がみられた（Q1 vs Q4 β -1.23 (95%CI : -1.72～-0.25、 $p=0.004$)）（Goudarzi et al. 2017a）（参照 153）。

1
2 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 168 組の母子ペ
3 ア（母親の平均出産年齢：30.0±4.6 歳）を対象に、母親の血清中 PFOS 及び
4 PFOA 濃度と臍帯血アディポカイン、レプチン及び子どもの出生時体格（出生時
5 体重及びボンデラル指数）との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 23
6 ～35 週であった。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.1 及
7 び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析（母親の BMI、妊娠中喫煙、採血時
8 の在胎週数、在胎週数、子どもの性別で調整）の結果、母親の血清中 PFOS 濃度
9 と臍帯血中アディポカイン濃度に正の関連（ β 0.12 (95%CI : 0.01～0.22)、出生
10 児のボンデラル指数と負の関連（ β -2.25 (95%CI : -4.01～-0.50) が観察され
11 た。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度を 3 群に分けたところ、臍帯血中総アデ
12 ィポカイン濃度との関連では PFOS の第 1 三分位（1.5～4.0 ng/mL）と比較し
13 て第 3 三分位群（6.3～14.7 ng/mL）では 2.91 μ g/mL 増加し（p for trend=0.095）、
14 PFOA の第 1 三分位（<LOD～1.10 ng/mL）と比較して第 3 三分位群（1.90～
15 5.30 ng/mL）では 1.99 μ g/mL が増加した（p for trend=0.072）。ボンデラル指
16 数との関連では、PFOS の第 1 三分位と比較して第 3 三分位群では 1.16 kg/m³
17 減少し（p for trend=0.003）、PFOA の第 1 三分位と比較して第 3 三分位群では
18 0.002 kg/m³ 減少した（p for trend=0.002）（Minatoya et al. 2017）（参照 154）。
19

20 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 177 組の母子ペ
21 ア（母親の平均出産年齢：30.0±4.6 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA
22 濃度と臍帯血から抽出した新生児のゲノム DNA のメチル化（*IGF2*、*H19*、*LINE1*）
23 及び児の出生時体格（出生時体重、出生時体長、ボンデラル指数）との関連につ
24 いて調査がなされた。採血時期は妊娠 24～41 週で、母親の血清 PFOS 及び PFOA
25 濃度の中央値はそれぞれ 5.7 及び 1.6 ng/mL であった。多重線形回帰分析（母親
26 の年齢・教育歴、妊娠中喫煙、児の性別、採血時の在胎週数で調整）の結果、母
27 親の血清 PFOA 濃度（log₁₀ 換算単位当たり）と新生児の *IGF2* メチル化に負の
28 関連（ β -0.73 (95%CI : -1.44～-0.02) が観察された。血清中 PFOA 濃度を 4
29 群に分けたところ、PFOA の第 1 四分位（≤0.9 ng/mL）と比較して第 4 四分位
30 群（>2.1 ng/mL）ではメチル化（%）が増加した（p for trend=0.007）。多重線
31 形回帰分析（母親の年齢、妊娠前 BMI、経産回数、教育歴、+妊娠中喫煙、在胎
32 週数、児の性別で調整）の結果、新生児の *IGF2* メチル化とボンデラル指数には
33 正の関連がみられ、PFOA によるボンデラル指数減少には *IGF2* メチル化が媒介
34 していた。PFOA、PFOS と出生時体重、出生時体長との関連はなかった。*H19*
35 又は *LINE1* のメチル化と出生時体重、出生時体長とボンデラル指数はいずれも
36 関連はなかった（Kobayashi et al. 2017）（参照 155）。

1
2 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 190 組の母子ペ
3 ア（母親の平均出産年齢：29.7±4.8 歳）及び台湾の前向き出生コホート研究
4 (Taiwan Maternal and Infant Cohort Study) に参加した 37 組の母子ペアを
5 対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血から抽出した新生児のゲノ
6 ム DNA のメチル化の位置 (differentially methylated positions (DMP)) 及び
7 領域 (differentially methylated regions : DMR) の関連について調査された。
8 採血時期は札幌コホートについては妊娠 23～35 週、台湾コホートについては妊
9 娠 28～36 週で、札幌コホートの母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値は
10 それぞれ 5.2 及び 1.4 ng/mL であった。Discovery コホートである札幌コホート
11 において、PFOS 及び PFOA と関連付けられる 4 つの DMP 及び 5 つの DMR を
12 同定し、Replication コホートである台湾コホートにおいても同様の方向の影響
13 が同定された (Miura et al. 2018) (参照 156)。
14

15 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 224 組の母子ペ
16 ア（母親の平均出産年齢：30.0±4.8 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA
17 濃度と臍帯血から抽出した新生児のゲノム DNA における 6 種の性ステロイドホ
18 ルモン関連遺伝子の遺伝子型 (*Cytochrome P450 (CYP) 17A1*, *CYP19A1*,
19 *Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 3B1*, *HSD3B2*, *HSD17B1*, *HSD17B3*)、
20 及び臍帯血清中性ホルモン（プロゲステロン、エストラジオール、アンドロステ
21 ンジオン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン (DEHP)) 濃度との
22 関連について調査がなされた。採血時期は分娩時であった。母親の血清 PFOS、
23 PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.0 及び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析
24 （母親の年齢、妊娠後期での喫煙・妊娠中飲酒、世帯年収、経産回数、採血時期、
25 在胎週数、児の性別・体重で調整）の結果、母親の血清 PFOS 濃度とアンドロス
26 テンジオンの関連の増加 (β 0.445 (95%CI : 0.102～0.787))、アンドロステン
27 ジオンとそのジェノタイプ *CYP 17A1* の関連の増加 (β 0.392 (95%CI : 0.084～
28 0.707))、母親の血清 PFOS 濃度とジェノタイプ *CYP 17A1* の関連の減少 (β
29 0.579 (95%CI : 0.161～0.997)) が女兒のみに観察された。母親の血清 PFOS 濃
30 度は臍帯血清テストステロン濃度と正の関連 (β 0.641 (95%CI : 0.191～1.091))
31 が女兒のみに観察された (Kobayashi et al. 2021b) (参照 157)。
32

33 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 372 組の母子ペ
34 ア（母親の平均出産年齢：30.2±4.8 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA
35 濃度と母親の血液から抽出したゲノム DNA における核内受容体遺伝子の一塩基
36 多型 (SNP) (*Proliferator-activated receptor alpha*, *gamma*, *gamma coactivator*

1 *1A, delta, constitutive androstane receptor, liver X receptor alpha* 及び *beta*
2 (*LXRβ*) 及び子どもの出生時体格（出生時体重・体長・胸囲・頭囲、ボンデラ
3 ル指数）との関連について調査がなされた。採血時期は分娩時であった。母親の
4 血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であった。多重
5 線形回帰分析（母親の年齢、妊娠前 BMI、妊娠後期での喫煙・妊娠中飲酒、経産
6 回数、教育歴、世帯年収、帝王切開、採血時期、在胎週数、児の性別で調整）の
7 結果、出生時体重と母親の血清 PFOS 濃度及び母親の *LXRβ* 遺伝子の SNP
8 (rs1405655) に関連（母親の血清 PFOS 濃度：log₁₀ 換算単位当たり -502.9 g
9 (95%CI：-247.3~-758.5)、*LXRβ* 遺伝子の SNP (TT に対する TC/CC)：log₁₀
10 換算単位当たり -526.3g (95%CI：-912.5~-131.8)）が女兒のみに観察された。
11 母親を血清 PFOS 濃度で 4 群にわけて *LXRβ* 遺伝子の SNP (rs1405655) の TT
12 又は TC/CC 遺伝子型の影響を解析した結果、TT 遺伝子型の母親を持つ女兒で
13 は、第 4 四分位群 (≥7.2 ng/mL) における出生時体重が TC/CC 遺伝子型の母親
14 を持つ女兒に比べて 306.1g 少なく (95%CI：136.2~475.9 g)、出生時胸囲も
15 1.242 cm 少なかった (95%CI：0.431~1.271 cm) (Kobayashi et al. 2022) (参
16 照 158)。

17
18 北海道スタディの北海道コホートに 2002~2005 年に参加した 1,985 の母子ペ
19 ア（母親の平均出産年齢：30.4±4.49 歳）を対象に、母親の血漿 PFAS 濃度（PFOS、
20 PFOA、PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、
21 PFTeDA）と出生時体格（出生時体重・体長・頭囲）との関連について調査がな
22 された。採血時期は妊娠後期であった。母親の血清中 PFAS 濃度の中央値は PFOS
23 で 3.4 ng/mL、PFOA で 2.0 ng/mL、PFHxS で 0.3 ng/mL であった。多重回帰
24 分析（母親の年齢・妊娠前 BMI・経産回数、教育歴・妊娠中血漿コチニン濃度、
25 子どもの性別在胎週数で調整）の結果、母親の血清中 PFNA 濃度は出生時体重
26 及び体長と負の関連を示したものの、PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度は出生時
27 体重、及び体長のいずれとも有意な関連を示さなかった (Kashino et al. 2020)
28 (参照 159)。

29
30 北海道スタディの北海道コホートに 2002~2005 年に参加した 1,024 組の母子
31 ペア（母親の平均出産年齢：31.1±4.2 歳）を対象として、母親の血清中 PFAS
32 濃度（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、
33 PFTeDA）と児の 7 歳時の 2D:4D 比（指比：人差し指の長さとの比率）の
34 関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 25~41 週で、母親の血清
35 中 PFAS 濃度の中央値は PFOS で 6.06 ng/mL、PFOA で 1.98 ng/mL、PFHxS
36 で 0.31 ng/mL であった。多重線形回帰モデル（母親の年齢・経産回数・飲酒・

妊娠初期の喫煙、児の性別で調整)の結果、母親の PFOA 血清中濃度増加により男児のみ 2D:4D 比が増加した (1.54%、95%CI : 0.33~2.76)。ESR1 遺伝子の AA ジェノタイプを持つ子どもに限ると、母親の PFOA 血清中濃度増加により子どもの 2D:4D 比が増加し (1.18%、95%CI : 0.02~2.34)、男児でより強い影響がみられた (Nishimura et al. 2022) (参照 160)。

出生前の PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA) ばく露と早産、低出生体重児出生 (2,500 g 未満)、SAG 及び流産のリスクとの関連を調べるため、2021 年 3 月 21 日までに公表された 23 報についてメタ解析を行ったところ、PFOS ばく露と早産のリスク及び低出生体重児出生のリスクの間に関連性がみられた (早産 : pooled OR 1.54 (95% CI : 1.20~1.98)、低出生体重児出生 : pooled OR 1.52 (95% CI : 1.19~1.94))。また、PFOA ばく露と流産リスク間に関連がみられた (pooled OR 1.40 (95% CI : 1.15~1.70)) (Yang et al. 2022) (参照 161)。

母親の PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFHxS) ばく露と受胎確率及び不妊リスクの関連を調べるため、Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis ガイドラインに従って選定された 13 報についてメタ解析を行ったところ、PFOA ばく露と受胎確率の間に負の関連が (FOR 0.88 (95% CI : 0.78~0.98))、不妊リスクとの間に正の関連が見られた (OR 1.33 (95% CI : 1.03~1.73))。また、PFOA ばく露と受胎確率の間に負の関連が見られた (FOR 0.94 (95% CI : 0.90~0.98)) (Wang et al. 2023) (参照 162)。

② 海外・国際機関の評価概要

EFSA (2018) では、PFOS 及び PFOA 血中濃度との関連における出生時体重の減少は 4 つの重要なエンドポイントのうちの 1 つとされた。

また、PFOS 及び PFOA へのばく露が早産へ与える影響について検討した 6 編の文献のうち 1 報のみで早産との関連がみられ、5 報では有意な関連はみられなかったなど、一致した結果が得られていないとされている (EFSA 2018) (参照 82)。

EPA (2023, Draft) は、6 報 (Chu et al. 2020、Darrow et al. 2013、Sagiv et al. 2018、Starling et al. 2017、Wikström et al. 2020、Yao et al. 2021) を信頼性の高い疫学研究報告とし、文献内で報告された PFOS 及び PFOA 濃度と出生時体重との関連や線形モデルでの β 値と 95%CI 値から、PFOS では 6 報、PFOA では Yao et al. 2021 を除く 5 報を POD 算出にふさわしい文献とした。BMDL_{5RD} を POD のモデルタイプとし、出生時体重の減少を指標として、PFOS の

BMDL_{5RD}¹²を Wikstrom ら (2020) の報告から 7.7 ng/mL、POD¹³ Internal Dose/Internal Dose Metric¹⁴は 5.0~41.0 ng/mL、POD_{HED}は 8.70×10^{-7} ~ 6.00×10^{-6} (mg/kg 体重/日)、PFOA の BMDL_{5RD}を Wikstrom ら (2020) の報告から 2.2 ng/mL、Sagiv ら (2018) の報告から 9.1 ng/mL、POD Internal Dose/Internal Dose Metric は 1.2~9.1 ng/mL、POD_{HED}は 2.28×10^{-7} ~ 1.21×10^{-6} (mg/kg 体重/日) とした (EPA 2023a, b, Draft) (参照 45, 46)。

また、PFOS 濃度と在胎週数との関連を検討した 15 報の信頼性の高い 9 報で、PFOS 濃度が高いと在胎週数が短いという結果だったとしている。いずれの報告でも用量反応関係はみられていない (EPA 2023a, Draft) (参照 45, 46)。

さらに、PFOA 濃度と在胎週数との関連を検討した 18 編のうち 5 編で PFOA 濃度が高いと在胎週数が長く、7 編で在胎週数の短縮との関連があり、6 編で有意な関連がみられないという結果であったとしている。また PFOA 濃度と早産の関連を検討した 11 編の文献のうち、5 編で早産リスクが上昇したとしている。在胎週数、早産いずれも PFOA 濃度との関連について一致した結果は得られていないとしている (EPA 2023b, Draft) (参照 46)。

③ 生殖・発生 (疫学) のまとめ

a. 出生時体重への影響

わが国で進められている北海道スタディでは、これまでに札幌コホートと北海道コホートから関連して 4 本の論文が発表されている。札幌コホートでは、妊娠中と出産後に母体血が採取され、血清中 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 ng/mL と 1.3 ng/mL であった。Washino らは血清中 PFOS 濃度と出生時体重との負の相関を報告しており、性別での解析によると、この関連は女兒のみで統計学的に有意であった (Washino et al. 2009) (参照 151)。妊娠中期から後期の採血者に限定した解析においても、血清中 PFOA 濃度は女兒の出生時体重と負の相関を示し (Kishi et al. 2015) (参照 117)、また、ポンデラル指数 (体重/身長³) との負の相関が交絡因子調整後も認められた (Kobayashi et al. 2017、Minatoya et al. 2017) (参照 154, 155)。なお、母親の核内受容体 *LXRβ* 遺伝子多型が血清中 PFOS 濃度と女兒の出生時体重、出生時胸囲、ポンデラル指数との負の相関に対して交互作用を示した (Kobayashi et al. 2022) (参照 158)。北海道コホートでは、妊娠後期の母体血中 PFAS 11 化合物の濃度が測定され、

¹² BMDL_{5RD} : Benchmark dose lower confidence limit の 5% relative deviation response level

¹³ idPOD : internal dose POD for plausible internal dose metrics

¹⁴ EPA は動物試験からの POD の算出にあたっては、投与量ではなく臓器等の体内濃度 (Internal Dose) または投与量から換算した体内濃度 (Internal Dose Metric) により計算しており、それぞれ POD Internal Dose、POD Internal Dose Metric としている。

PFNA（中央値 1.2 ng/mL）と PFDA（中央値 0.5 ng/mL）の血中濃度は出生時体重と負の相関を示した。しかし、血漿中 PFOS、PFOA 血中濃度と出生時体重との有意な関連は認められなかった（Kashino et al. 2020）（参照 159）。母体の採血が 2002～2005 年に実施された札幌コホートと比べて、2002～2009 年に実施した北海道コホートでは PFOS（中央値 3.4 ng/mL）の血中濃度が低くなっていることがその理由と著者らは考察している。

Johnson ら（2014）は札幌コホートを含む 9 報を用いてメタ解析を行い、血中 PFOA 濃度 1 ng/mL 毎に -18.9 g（95%CI：-29.8～-7.9）体重が変化し、システマティックレビューのガイドラインに照らし合わせ、PFOA が胎児成長に及ぼす十分な証拠があると考察している（Johnson et al. 2014）（参照 163）。

PFAS 濃度と SGA を検討した研究では、スウェーデンの SELMA 出生コホートにおいて、PFOS が第 4 四分位のみ SGA のリスク上昇を示した（Wikström et al. 2020）（参照 145）。また、スウェーデンの SELMA study では、母の妊娠初期血清 PFOA 濃度が高いと単位当たり濃度増加による SGA リスクが上昇した（Wikström et al. 2020）（参照 145）。一方、米国の Project Viva の研究では関連は認められなかった（Sagiv et al. 2018）（参照 144）。また、低出生体重児出生（2,500 g 未満）のリスクを検討した研究では、中国の Guangzhou 出生コホート、米国の C8 プロジェクトの研究、Yang ら（2022）によるメタ解析では認められなかった（Chu et al. 2020、Darrow et al. 2013、Yang et al. 2022）（参照 142, 148, 161）。以上のように、SGA 及び低出生体重児出生との関連については研究も少なく、一致した結果が得られていない。

以上をまとめると、PFAS ばく露による出生時体重への影響については、PFOS、PFOA をはじめ、短鎖から長鎖までの多くの PFAS 分子種で関連が報告され、一様に出生時体重低下の傾向を示している。海外評価機関では PFOS 及び PFOA について POD を算出しているが、研究が行われた地域によっては血中 PFAS 濃度が北海道スタディの母体血中濃度より高いものも多い。

b. 早産、在胎週数への影響

早産、在胎週数については、PFOS ばく露と早産リスクの上昇や在胎週数の短縮に関連がみられる文献があるものの、明確なエビデンスは得られていない。

c. 妊孕性、生殖への影響

PFOS 及び PFOA が受胎確率の低下、不妊のリスク増加を示すかどうかについてのメタ解析が報告されており、非線形モデルで、血中 PFOS 濃度 42.75 ng/mL 以上、血中 PFOA 濃度 10.25 ng/mL 以上で受胎確率オッズ比が低下し、血中 PFOS 濃度 45 ng/mL 以上、血中 PFOA 濃度 11.7 ng/mL 以上で不妊リス

クのオッズ比が増加している (Wang et al. 2023) (参照 162)。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及びデータ統合時の不均一性が考えられる。さらに、いずれも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ことが研究限界となる。

d. その他

(a) 性ホルモン等

胎児期の PFAS ばく露と子どもの性ホルモンについては札幌コホート (Itoh et al. 2016) (参照 152) と中国の出生コホート (Yao et al. 2019) (参照 150) で検討されている。血中 PFAS と胎盤又は臍帯血中エストラジオール濃度が正の相関を示す結果が両コホートから示されているが、統計学的有意差が認められたのは札幌コホートでは PFOS、Yao ら (2019) では PFOA 及び PFHxS と一貫性がなかった。札幌コホートでは、エストラジオールに加えて、PFOS と DHEA との正の相関、コルチゾール及びコルチゾンとの負の相関を認めた (Goudarzi et al. 2017a) (参照 153)。また、PFOS とアンドロステンジオン及びテストステロン値との関連には CYP17A (rs743532) の一塩基多型との交互作用が認められた (Kobayashi et al. 2021b) (参照 157)。PFOA 濃度を中央値で 2 群に分けて分析すると、高ばく露群において、*ESR1* 遺伝子多型の特定の型を有する男児で第 2 指第 4 指比 (2D:4D、胎児期のテストステロンばく露の指標とされる) の増加 (女児傾向) が認められた (Nishimura et al. 2022) (参照 160)。性ホルモン等に関する情報は不十分であり、さらなる検討が必要である。

(b) DNA メチル化

札幌コホートでは、PFOA の胎児期ばく露とボンデラル指数の負の関連を認め、その関連には新生児の *IGF-2* の高メチル化変化が介在している可能性が示された (Kobayashi et al. 2017) (参照 155)。さらに、臍帯血を用いた新生児の網羅的 DNA メチル化との関連が解析され、PFOS 及び PFOA と関連する DMRs (differentially methylated regions) が見出されており、ばく露による健康アウトカムへの機序として胎児の DNA のメチル化変化が生じている可能性が示されている (Kobayashi et al. 2017, Miura et al. 2018) (参照 155, 156)。ただし、このメチル化変化がどのような健康影響につながるのかは明らかではなく、さらなる検討が必要である。

上述の a~d から、PFOS 及び PFOA とともに、胎児期ばく露は出生時体重を低下させると考えうる質の高い出生コホート研究やメタ解析による各国のデータ

1 がある。その他のエンドポイントについてはエビデンスが十分でない。

2 3 (3) 生殖・発生のまとめ 新規記載

4 PFOS 及び PFOA については、マウス、ラットなどの実験動物への経世代的ば
5 く露実験により、PFOS では胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率の低下、
6 骨化遅延等、PFOA では出生児の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等が報告されて
7 きた。これらの指標のうち、特に指節骨の骨化遅延は低濃度ばく露から観察され
8 る鋭敏な変化であることが示されている。

9
10 PFOA への経世代ばく露によって、マウス児動物の成長抑制を起こす PFOA
11 投与濃度より低い濃度でマウスの乳腺の形態学的な発達抑制が起こることが報
12 告されている。しかし、3 世代試験を行うと、乳腺の形態的な変化があっても次
13 世代マウスの出生率、成長等の指標に変化が観察されなかったこと、特定の系統
14 のマウスだけが感受性を示すこと等から、乳腺への影響を健康影響の指標とする
15 には情報が不十分であると考ええる。以上のことから、PFOS 及び PFOA による実
16 験動物の生殖・発生に及ぼす影響のうち、出生率の低下、出生児の体重低下、骨
17 化や開眼時期の遅れ等の成長抑制への影響については複数のエビデンスレベル
18 の高い報告があると判断した。しかし、乳腺の形態変化を指標とすることは適切
19 でないと判断した。一方、PFHxS については、実験動物の生殖・発生への明確
20 な影響は観察されていない。

21 PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露がヒトの生殖・発生に及ぼす影響について
22 は、国際的に多くの疫学研究が実施され、主に出生時体重への影響が評価されて
23 きた。質の高い出生コホート研究やメタ解析により、PFOS 及び PFOA の胎児期
24 ばく露が出生時体重を低下させる傾向を示す各国のデータがある。我が国におい
25 ても北海道スタディの札幌コホート及び北海道コホートにおいて、母体血中の
26 様々な PFAS 化合物の濃度と出生時体重との関係が調べられている。札幌コホー
27 トでは、母体血中 PFOS 及び PFOA 濃度と出生時体重との間に負の関連が認め
28 られ、PFOA 濃度とボンデラル指数（体重/（身長³））との負の関連も認め
29 られた。一方、北海道コホートでは PFOS 及び PFOA 血中濃度は出生時体重と
30 の有意な関連は認められなかった。この差は、札幌コホートの採血時期（2002～
31 2005 年）に比べて北海道コホートの採血時期（2002～2009 年）では血中 PFOS、
32 PFOA 濃度がともに低下していたことが影響していると考察されている。

33 北海道スタディを含む国内外の複数の疫学研究の結果から、母親の血中 PFOS
34 及び PFOA 濃度をばく露指標とした場合、出生時体重に抑制的な影響があるこ
35 とを示す証拠があるものの、SGA（在胎不当過小児）、低出生体重児（2,500 g 未
36 満）、早産、在胎週数を指標として PFAS への母体ばく露の影響を評価した報告

は限られており、一貫性のある結果は得られていない。また、妊孕性に対する影響を調べた報告はあるが、調査手法に様々な限界があり、明確なエビデンスは得られていない。

以上のことから、動物試験の結果及びヒトでの疫学研究の結果を踏まえると、母体血を介した胎児期の PFOS 及び PFOA ばく露によって出生時体重が低下することが共通の知見として得られており、出生時体重低下との関連はおそらくあると判断した。ただし、在胎不当過少や低出生体重児出生の増加は一貫した結果が得られていない。

5. 免疫

(1) 動物試験

① 文献情報

a. 免疫抑制

(a) PFOS

C57BL/6 マウス（雌）の妊娠 1～17 日に PFOS（カリウム塩：純度 98%以上）を経口投与（0.1、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）し、生後 4 及び 8 週齢の児マウス（雌雄、各投与群・各週齢 12 匹）を用いて発生免疫毒性を評価した。4 週齢の児マウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値（±SEM）は、各投与群の雌で 0.04（±0.01）mg/L、5.16（±0.27）mg/L、41.81（±3.62）mg/L、107.53（±4.51）mg/L、雄で 0.05（±0.01）mg/L、6.83（±0.35）mg/L、47.03（±3.23）mg/L、118.40（±6.27）mg/L であった。また、8 週齢の児マウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値（±SEM）は、各投与群の雌で 0.04（±0.01）mg/L、3.04（±0.17）mg/L、31.17（±2.59）mg/L、71.68（±4.49）mg/L、雄で 0.04（±0.01）mg/L、3.79（±0.26）mg/L、37.53（±3.96）mg/L、82.66（±4.18）mg/L であった。試験の結果、PFOS を 5.0 mg/kg 体重/日投与した児マウスにおいて、雄は雌よりも血清中 Th1/Th2 型サイトカイン、テストステロン及びエストラジオールの濃度増加が鋭敏であり、Th2 サイトカイン（IL-4）が過剰となる Th1/Th2 サイトカインの不均衡（4 週齢の雌雄及び 8 週齢の雄）、1.0 mg/kg 体重/日以上投与した雄の児マウスにおける血清テストステロンの減少が観察された。加えて脾臓（5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢の雌雄）と胸腺（5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢及び 8 週齢の雄）の細胞数減少、脾リンパ細胞増殖低下（5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄）、脾臓 NK 細胞活性の低下（ ≥ 1.0 mg/kg 体重/日投与群の 8 週齢の雄、5.0 mg/kg 体重/日投与群の 4 週齢の雄及び 8 週齢の雌）、4 週齢の児マウスにおけるヒツジ赤血球（SRBC）に対するプラーク形成細胞（PFC）反応の低下（ ≥ 1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌）を認めた。以上の結果から、テストス

テロンを介した内分泌機能は、PFOS によって誘発される Th1/Th2 の不均衡に部分的に関与している可能性があり、これらの影響は、若齢及び成体マウスの両方で検出されたが、雌よりも雄の方が PFOS に対する感受性が高いことが示唆された (Zhong et al. 2016) (参照 164)。

B6C3F1 マウス (7~8 週齢の雌雄各群 5 匹) に PFOS (カリウム塩 : 純度 98%以上) を 28 日間経口投与 (0、0.005、0.05、0.1、0.5、1、5 mg/kg 総投与量 (TAD)) した。投与開始後 29 日目のマウスにおける推定血清 PFOS 濃度は各投与群で 0 ng/g、4.64 ng/g、46.4 ng/g、92.7 ng/g、464 ng/g、927 ng/g、4,640 ng/g であった。試験の結果、雄マウスでは、0.5 mg/kg TAD 以上の用量で NK 細胞活性が増加したが、雌マウスでは変化しなかった。また、脾臓 T 細胞の免疫表現型は、雌では最小限の変化であったが、雄では 0.1 mg/kg TAD 以上で T 細胞サブポピュレーションが変化した。SRBC に対する PFC 反応は、雄マウスでは 0.05 mg/kg TAD 以上、雌マウスでは 0.5 mg/kg TAD 以上で抑制された。血清トリニトロフェニル (TNP) 特異的 IgM 力価は、TNP-LPS (リポ多糖) 感作後の PFOS ばく露 (21 日間投与、0.334 mg/kg 体重/日) によって 62%低下した。T 細胞依存的 SRBC と T 細胞非依存的 TNP-LPS の両方の抗原で IgM 産生が抑制された。PFC 反応抑制に基づく NOEL は、雄で 0.00464 mg/kg TAD (0.000166 mg/kg 体重/日) ($ED_{50} = 0.021$ mg/kg TAD)、雌で 0.0927 mg/kg TAD ($ED_{50} = 0.59$ mg/kg TAD) と算出された (Peden-Adams et al. 2008) (参照 165)。

C57BL/6 マウス (8~10 週齢の雄、各群 10 匹) に PFOS (カリウム塩 : 純度 98%以上) を 60 日間経口投与 (0、0.5、5、25、50、125 mg/kg TAD) した。投与 60 日目のマウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値 ($\pm$ SEM) は各投与群別にそれぞれ 0.048 (0.014) mg/L、0.674 (± 0.166) mg/L、7.132 (± 1.039) mg/L、21.638 (± 4.410) mg/L、65.426 (± 11.726) mg/L、120.670 (± 21.759) mg/L であった。試験の結果、リンパ球増殖の抑制 (50 mg/kg TAD 以上) 及び NK 細胞活性の非線形の変化がみられたほか、PFC 反応は 5 mg/kg TAD 以上で抑制された。PFC 反応抑制に基づき、PFOS を 60 日間ばく露した雄マウスの NOAEL は 0.5 mg/kg TAD と算出された。これらの用量での血清 PFOS 濃度は、それぞれ 0.674 ± 0.166 及び 7.132 ± 1.039 mg/L であった (Dong et al. 2009) (参照 166)。

(b) PFOA

C57BL/6N マウス (6~7 週齢の雌、各群 8 匹) に PFOA (アンモニウム塩 :

純度 98%以上) を 15 日間飲水投与 (0、3.75、7.5、15、30 mg/kg 体重/日) した。投与 15 日目のマウスにおける血清 PFOA 濃度の平均値 (±SE) は、各投与群でそれぞれ 156.4 (±14.9) ng/mL、35,352 (±1,607) ng/mL、42,771 (±1,708) ng/mL、50,025 (±1,486) ng/mL、52,713 (±3,212) ng/mL であった。試験の結果、IgM 合成は 3.75 mg/kg 体重/日以上で用量依存的抑制がみられたが、IgG 力価への影響は小さく、3.75 mg/kg 体重/日と 7.5 mg/kg 体重/日の用量では増加した。二次多項式モデルを用いた解析の結果、IgM 抗体産生の低下の BMD_{1SD} は 3.06 mg/kg 体重/日、BMDL_{1SD} は 1.75 mg/kg 体重/日と算出された (Dewitt et al. 2008) (参照 167)。

Crl:CD-1(ICR)BR マウス (雄、各群 20 匹) 及び Crl:CD(SD)IGS BR ラット (雄、各群 10 匹) に直鎖 APFO (PFOA アンモニウム塩) を 29 日間経口投与 (0、0.3、1、10、30 mg/kg 体重/日) した結果、ラットでは、SRBC 抗体産生への影響は認められなかったが、10 mg/kg 体重/日以上で、体重増加率の減少、血清コルチコステロンの濃度増加という全身毒性が観察された。マウスでは、10 mg/kg 体重/日以上で、末梢血中の好中球と単球数の増加及びそれに伴うリンパ球数の減少、加えて体重減少、肝臓重量の増加、血清コルチコステロン濃度の増加という著しい全身毒性とストレスが観察された。また、10 mg/kg 体重/日以上では、IgM 抗体産生の減少、脾臓及び胸腺の重量と細胞数の減少、胸腺及び脾臓のリンパ組織の減少や萎縮が観察されたが、これらの免疫所見は、全身毒性及びストレスに対する二次反応であると考えられた。本結果及び他の知見から、著者らは免疫応答低下の NOAEL を 1~2 mg/kg 体重/日と示している (Loveless et al. 2008) (参照 168)。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

b. 炎症の亢進 (免疫促進)

(a) PFOS

Dong ら (2009) と同条件の試験において、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の反応に対する PFOS の影響を評価するために、C57BL/6 マウス (雄、各群 6 匹) に PFOS を、60 日間経口投与した (0、0.0083、0.0167、0.0833、0.4167、0.8333、2.0833 mg/kg 体重/日 (0、0.5、1、5、25、50、125 mg/kg TAD)。投与 60 日目のマウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (±SEM) は、各投与群でそれぞれ 0.04 (±0.01) mg/L、0.58 (±0.19) mg/L、4.35 (±0.63) mg/L、8.21 (±1.15) mg/L、24.53 (±5.56) mg/L、59.74 (±

12.16) mg/L、114.19 (±23.72) mg/L であった。その結果、1 mg/kg TAD 以上で腹腔マクロファージ比率の増加、5 mg/kg TAD 以上で腹腔マクロファージの IL-1 β 産生 (*ex vivo*) の増加がみられた。さらに、腹腔マクロファージ (25 又は 50 mg/kg TAD 以上) 及び脾臓マクロファージ (50 又は 125 mg/kg TAD 以上) は、*in vitro* のリポ多糖 (LPS) 刺激の有無に関わらず炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 産生の増加を示し、*in vivo* の LPS 刺激でも類似の傾向がみられた。25 又は 50 mg/kg TAD 以上では、脾臓の炎症性サイトカイン遺伝子及びがん原遺伝子 *c-myc* の発現増加を認めた。また、LPS による刺激応答で観察された炎症性サイトカインの血清中濃度は、125 mg/kg TAD の PFOS 投与によって大幅に上昇した (Dong et al. 2012) (参照 169)。

(b) PFOA

ICR マウス (雄、各群 10 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以上) を 21 日間飲水投与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、脾臓では、すべての用量で CD81 リンパ球の減少、50 mg/L 以上で CD41 リンパ球の増加が観察された。また、250 mg/L で白脾髄のリンパ球の過形成は増加したが、赤脾髄に大きな変化はみられなかった。一方、胸腺では、250 mg/L で CD81 リンパ球が増加し、皮質と髄質の厚みは減少したが、リンパ球はより密に配列されていた。さらに、脾臓では炎症性サイトカイン遺伝子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6* の発現量、脾臓と胸腺では、がん原遺伝子 *c-myc* の発現量が増加した。脾臓における *IL-1 β* 遺伝子発現と CD4⁺CD8⁺ T 細胞数の増加は 50、250 mg/L 群で、*TNF- α* 遺伝子、*IL-6* 遺伝子及び *c-myc* 遺伝子の発現増加は 250 mg/L 群で、胸腺における *c-myc* 遺伝子の発現増加は 50、250 mg/L 群でそれぞれ統計学的に有意であった (Son et al. 2009) (参照 170)。

毒性試験として、BALB/c マウス (雌、各 5~15 群) に PFOA (純度 96%以上) を 4 日間経皮投与 (耳介塗布) (0、0.01、0.1、0.25、0.5、1、1.5% (0~50 mg/kg)) し、過敏症試験として、BALB/c マウス (雌、各群 5 匹) に PFOA を 4 日間経皮投与 (0、0.5、0.75、1.0、1.5% (0~50 mg/kg)) した。過敏症試験では、さらに、1 日目と 10 日目にアレルゲンの卵白アルブミン (OVA、7.5 μ g) とのカリウムミョウバン (ALUM、2.0 mg) を腹腔内投与することにより免疫 (感作) し、19 日目と 26 日目に咽頭吸引により OVA (250 μ g) を経気道投与して気道過敏性を誘発した。その結果、OVA のみの対照群と比較して、脾臓細胞充実度 (Spleen cellularity) 減少 (0.5%以上) 及び脾臓重量減少 (0.5%以上)、胸腺細胞充実度 (Thymus cellularity) 減少 (1.0%以上) 及び胸腺重量減少 (0.75%以上)、血清総 IgE 濃度増加 (0.75%以上) 及び血清 OVA

特異的 IgE 濃度増加 (0.75%および 1%) が観察された。また、気道過敏性評価では、B220+脾臓細胞減少 (1.0%以上)、血清総 IgE と OVA 特異的 IgE の増加傾向が認められ、間質、気管支周囲、血管周囲への好酸球とマクロファージの浸潤の亢進、気道分泌細胞の肥大と壊死など多面的な炎症反応が用量依存的に確認された。以上の結果から、PFOA ばく露は、環境アレルゲンに対する IgE 反応を増強する可能性が示唆された (Fairley et al. 2007) (参照 171)。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

c. リンパ組織変化

(a) PFOS

SD ラット (6~8 週齢の雌雄、各群 10 匹) に PFOS (純度 96%以上) を 28 日間強制経口投与 (0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日) した。血漿中 PFOS 濃度の平均値 (±SD) は、各投与群の雌で 54 (±4) ng/mL、30,530 (±918) ng/mL、66,970 (±1,629) ng/mL、135,100 (±3,877) ng/mL、237,500 (±5,218) ng/mL、413,556 (8,071) ng/mL、雄で BD、23,730 (±1,114) ng/mL、51,560 (±3,221) ng/mL、94,260 (±3,144) ng/mL、173,700 (±9,036) ng/mL、318,200 (±8,868) ng/mL であった。試験の結果、用量依存的な骨髄の細胞減少及び脾臓の髄外造血の発生率の増加が観察され、骨髄の細胞減少は雄で 1.25 mg/kg 体重/日群から、雌で 2.5 mg/kg 体重/日群から、脾臓の髄外造血は雌雄ともに 1.25 mg/kg 体重/日群から有意差が認められた (NTP 2022) (参照 94) 【再掲】。

(b) PFOA

取り上げるべき知見はなかった。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA (2023, Draft) は、PFOS について、Zhong ら (2016) の妊娠期ばく露による生後 4 週齢の雄児マウスの SRBC に対する PFC 反応低下のデータから Candidate RfD を算出している。複数の研究から一貫した免疫抑制の知見が得られているが、EPA では、Zhong ら (2016) の文献が免疫抑制を示す文献の中で比較的低い用量設定かつ感受性の高い時期 (生後 4 週齢) で評価していることを

理由に POD 候補に選択している（EPA 2023a, Draft）（参照 45）。

また、EPA（2023, Draft）は、PFOA について、Dewitt ら（2008）と Loveless ら（2008）のマウスにおける IgM 抗体産生の低下は、ワクチン接種に対する免疫応答の低下という疫学的知見と一致すると評価し、POD 候補として選択している（EPA 2023b, Draft）（参照 46）。

EPA（2023, Draft）は、PFOS について、NTP（2019）のラット脾臓髓外造血の BMDL から PFOS の POD_{HED} を求めている。また、雌雄ともに病理組織学的変化が確認されており、骨髓細胞減少の証拠を伴っていること、免疫細胞の変化を報告した他の文献とも一致することから POD 候補に選択している（EPA 2023a, Draft）（参照 45）。

③ 免疫（動物試験）のまとめ

（１）① a と上記に提示した情報から、PFOS 及び PFOA をマウスに投与すると、免疫応答の低下が認められた。

（１）② a から、PFOS 及び PFOA をマウスに経口投与又は経皮投与すると、炎症性サイトカインの発現やアレルギー反応・病態の亢進が認められた。

（１）③ a と上記に提示した情報から、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等の免疫組織の障害が認められた。ラット、マウスにおける免疫組織の障害は、（１）③ a に提示した文献も含め複数の研究から報告されている。

以上のことから、PFOS 及び PFOA とともに、マウスでの経口投与により SRBC に対する IgM 抗体産生や PFC 反応等の免疫応答の低下が示された。これらの免疫抑制を示唆する報告は複数認められた。一方で、PFOS 及び PFOA のマウスでの経口投与による炎症性サイトカインの増加や PFOA の経皮投与によるアレルギー反応・病態の亢進といった免疫促進の影響も報告されている。また、マウスやラットを用いた試験において、免疫組織における細胞構成や病理組織学的な変化も観察されている。これより、PFOS 及び PFOA は免疫系に作用し、免疫抑制及び免疫促進いずれの反応も修飾する可能性があると考えられる。ヒトにおいてもワクチン効果の低下といった免疫抑制の報告のみならずアレルギー疾患との関連性を示唆する報告があることから、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る。しかしながら、全身毒性やコルチコステロンの上昇を伴うストレスを引き起こす高用量群のみで影響が検出されているケースもあることから、動物試験データの結果の解釈には注意が必要である。現時点では、動物試験からヒトに外挿するだけのデータが揃っていないことから、より低用量でも影響が検出されるかどうかの検証をはじめ、ばく露時期及び期間や感受性を考慮

した評価、メカニズム解析など、更なる試験的研究の進展が求められる。PFHxS については動物試験における免疫影響に関する知見が不足しており、今後の研究が必要であると考えられる。

(2) 疫学

① 文献情報

フェロー諸島で行われた前向き出生コホート研究において、1997～2000 年に子どもが生まれた 587 組の母子ペアを対象に、妊婦及び子どもの 5 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と子どもの 5 歳及び 7 歳時の破傷風及びジフテリアの抗体価の関連について調査された。妊婦の血液は妊娠 32 週目に、子どもの血液は 5 歳時のワクチン接種前に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (25%ile 値、75%ile 値) は、妊婦については PFOS で 27.3 (23.2、33.1) ng/mL、PFOA で 3.20 (2.56、4.01) ng/mL、PFHxS で 4.41 (2.56、8.43) ng/mL、5 歳児については PFOS で 16.7 (13.5、21.1) ng/mL、PFOA で 4.06 (3.33、4.96) ng/mL、PFHxS で 0.63 (0.45、0.88) ng/mL であった。血清 PFAS 濃度及び抗体価を Log で変換した重回帰モデルによる解析 (年齢及び性別で調整) の結果、妊婦の血清 PFOS 濃度は子どもの 5 歳時ワクチン接種前のジフテリア抗体濃度と強い負の関連を示し、妊婦の血清 PFOS 濃度が 2 倍になると子どもの 5 歳時ワクチン接種前のジフテリア抗体濃度の差は-39% (95%CI: -55~-17%) であった。また、子どもの 5 歳時の PFOS 及び PFOA 濃度と 7 歳時 (386 名) における破傷風抗体及びジフテリア抗体との関連について、PFOS 及び PFOA が 2 倍になった場合に抗体価が臨床的保護レベル 0.1 IU/mL を下回るオッズ比 (年齢、性別、7 歳時のワクチンの種類で調整) を算出したところ、破傷風抗体の臨床的保護レベルを下回るオッズ比は PFOA で 4.20 (95%CI: 1.54~11.44、p=0.0065)、ジフテリア抗体の臨床的保護レベルを下回るオッズ比は PFOA で 3.27 (95%CI: 1.43~7.51、p=0.0057) であった。PFOS との関連はみられなかった (Grandjean et al. 2012) (参照 172)。

また、上述の Grandjean ら (2012) と同じコホートにおいて、1997～2000 年に生まれた 587 名の子どもを対象に、生後 18 か月目、5 歳時、7 歳時及び 13 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA 及び PFDA) 濃度とジフテリア及び破傷風に対する抗体濃度の関連について調査された。13 歳時点の抗体濃度についての重回帰分析 (年齢及び性別で調整) の結果、ジフテリア抗体濃度は、13 歳及び 7 歳の PFAS 濃度が高いと低下する傾向がみられ、統計学的に有意差がみられたものとしては、ワクチン接種なし又は救急外来歴のない集団 (519 名) において、PFOA へのばく露量が 2 倍になると抗体濃度差は-25.3% (95% CI: -42.5

～-3.0、 $p=0.029$)であった。また、間接影響 (Indirect effect) 及び全体影響 (Total effect) について構造方程式モデルで解析 (年齢及び性別で調整) した場合も同様の傾向がみられ、特に救急外来歴のない集団 (519 名) においては、減少傾向がみられた (PFOS Indirect : -38.2% (95% CI : -47.9~-13.3、 $p=0.002$)、PFOA Indirect : -19.8% (95% CI : -35.4~-0.5、 $p=0.045$)、PFHxS Indirect : -16.2% (95% CI : -29.3~-0.6、 $p=0.042$))。一方、破傷風抗体濃度については、明確な関連はみられなかった (Grandjean et al. 2017a) (参照 173)。

さらに、同じコホート研究において 2007～2009 年 (Cohort 5) に子どもが生まれた 490 名の母子ペア (母親の妊娠時年齢中央値 : 30.6 歳) を対象に、子どもの出生時 (At birth)、18 か月目及び 5 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と 5 歳時の破傷風及びジフテリアの抗体価の関連について調査された。子どもの出生時血清 PFAS 濃度は、出産予定日約 2 週間後 (about two weeks after the expected term date) に採取された母親の血液の血清 PFAS 濃度 (487 名) で代替され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 8.26 (6.22、10.71) ng/mL、PFOA で 1.40 (0.95、1.95) ng/mL、PFHxS で 0.20 (0.13、0.31) ng/mL であった (Timmermann et al. 2017 より引用)。子どもの 5 歳時の血液はワクチン接種前に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、18 か月時点 (275 名) では PFOS で 7.1 (4.5、10.0) ng/mL、PFOA で 4.7 (3.5、6.3) ng/mL、PFHxS で 0.2 (0.1、0.4) ng/mL、5 歳時点 (349 名) では PFOS で 4.7 (3.5、6.3) ng/mL、PFOA で 2.2 (1.8、2.8) ng/mL、PFHxS で 0.3 (0.2、0.4) ng/mL であった。血清 PFAS 及び抗体の濃度を Log2 で変換した重回帰分析 (年齢及び性別で調整) の結果、出生時 PFOA 濃度と 5 年後の抗体濃度の間に負の関連がみられ、出生時の PFOA ばく露量が 2 倍増えるごとに抗体濃度は破傷風で -22.25 (95%CI : -35.25~-2.64) %、ジフテリアで -18.93 (95%CI : -33.16~-1.66) % 減少した。破傷風においては 18 か月時及び 5 歳時の PFOA 濃度でも同様に減少傾向がみられたほか、有意差はみられなかったものの PFOS 及び PFHxS でも抗体の減少傾向がみられた。また、Cohort 5 と 1997～2000 年に子どもが生まれた母子ペア (Cohort 3、コホートの詳細及び血清 PFAS 濃度の記載なし) のデータを融合して同様の解析を行ったところ、出生時の PFOA ばく露量が 2 倍増えるごとに抗体濃度は破傷風で -17.59 (95%CI : -28.28~-5.17) %、ジフテリアで -17.28 (95%CI : -29.11~-4.74) % 減少した。PFOS 及び PFHxS でも同様の減少傾向がみられ、破傷風については PFHxS (-8.24 (-15.05~-0.89) %) で、ジフテリアについては PFOS (-24.47 (-36.90~-9.60) %) でも、減少がみられた。(Grandjean et al. 2017b) (参照 174)。

また、これらの研究結果に基づき、5 歳及び 7 歳における破傷風とジフテリア抗体濃度に関する血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度の BMD と BMDL が算出された。(Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) (参照 175)。

ドイツの 1 歳児 101 名 (乳児用粉ミルク哺育児 : 21 名、母乳哺育児 : 80 名) を対象とした横断研究において、血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFBS、PFHxA、PFDA、PFDODA 及び ADONA) 濃度と各種抗体価の関連について調査された。血漿の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の平均値 (±標準偏差、濃度範囲) は、乳児用粉ミルク哺育児では PFOS で 6.8 (±3.4、2.8~19.3) µg/L、PFOA で 3.8 (±1.1、1.6~6.4) µg/L、PFHxS で 1.7 (±1.1、<0.25~0.6) µg/L、母乳哺育児では PFOS で 15.2 (±6.9、1.9~34.8) µg/L、PFOA で 16.8 (±6.6、2.6~36.7) µg/L、PFHxS で 2.1 (±1.3、0.3~7.1) µg/L であった。直線モデルにより解析したところ、血漿 PFOA 濃度とインフルエンザ菌 b 型 ($r = 0.32$)、破傷風 ($r = 0.25$)、ジフテリア ($r = 0.23$) に対するワクチン抗体濃度との間には、負の関連がみられたが PFOS については有意な関連はみられなかった。また、ワクチン抗原特異的な T 細胞からの IFN- γ 低下がみられた (Abraham et al. 2020) (参照 176)。

グリーンランドで行われた 2 種類のコホート研究 (INUENDO cohort study 及び IVAAQ cohort study) の片方又は両方に参加している 7~12 歳の子ども 338 名を対象とした横断研究において、血清 PFAS (PFHxS、PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と破傷風及びジフテリアの抗体濃度の関連が調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 8.68 (6.52、12.23) µg/mL、PFOA で 2.28 (1.89、2.88) µg/mL、PFHxS で 0.69 (0.54、0.93) µg/mL であった。交絡因子 (授乳期間及び居住地) の情報が得られた 314 名のデータについて、血清 PFAS 濃度を Log10 で変換した線形回帰モデル (上記の交絡因子で調整) による分析の結果、血清の PFAS 濃度とジフテリア及び破傷風の抗体濃度の間に負の関連の傾向がみられたが、有意差はみられなかった。破傷風及びジフテリアの予防接種歴が不明な子どもを除外した 169 名について解析を行ったところ、PFHxS 及び PFOS の血清濃度が 1 ng/mL 増加するごとに、ジフテリア抗体濃度はそれぞれ 78 (95%CI : 25~94) % 及び 9 (95% CI : 2~16) % 減少することが示された。破傷風抗体については有意な関連はみられなかった (Timmerman et al. 2022) (参照 177)。

1 中国の上海市で行われた前向き出生コホート研究において、初産かつ最低 2 年
2 間上海市に居住予定である 687 組の母子ペア（母親の平均妊娠時年齢：29.3±3.8
3 歳）を対象に、出生時の胎児臍帯血血漿 PFAS（PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、
4 PFUA、PFDaA、PFHxS 及び PFBS）濃度と子どものアトピー性皮膚炎リスク
5 の関連について調査された。生後 6 か月目はオンライン、12 か月及び 24 か月目
6 は対面により、食事、住環境及び喫煙環境について調査された。臍帯血漿 PFOS、
7 PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値（範囲）は、PFOS で 2.48 (0.39～65.61) ng/mL、
8 PFOA で 6.98 (<0.09～29.97) ng/mL、PFHxS で 0.16 (0.05～0.85) ng/mL で
9 あった。自然対数に変換した多重ロジスティック回帰分析（母親の年齢、妊娠前
10 BMI、妊娠週数、子どもの出生体重、両親の教育歴、出産数、分娩様式、家族の
11 アレルギーの有無、子どもの性別、家庭収入、母親の民族性、父親の喫煙の有無
12 及び授乳の有無で調整）の結果、女兒では PFOA の濃度増加は、アトピー性皮膚
13 炎のリスクと関連し、その対応リスクの Adjusted OR は 2.07 (95%CI : 1.13～
14 3.80) であり、また、PFHxS では、最低四分位と比較した最高四分位がアトピー
15 性皮膚炎と関連し、その Adjusted OR は 2.30 (95%CI : 1.03～5.15) であった。
16 一方、男児では有意な関連はみられなかった（Chen et al. 2018）（参照 178）。
17

18 台湾で行われた 10～15 歳の子ども 456 名を対象とした症例対照研究（喘息患
19 者 231 名、非喘息者 225 名）において、血清 PFAS（PFOS、PFOA、PFBS、
20 PFDA、PFDaA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFTA）濃度と喘息リスクについて
21 調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値（25%ile、75%ile）
22 は PFOS で 28.9 (14.1、43.0) ng/mL、PFOA で 0.5 (0.4、1.3) ng/mL、PFHxS
23 で 1.3 (0.6、2.8) ng/mL であった。重回帰分析（年齢、性別、BMI、両親の教
24 育歴、間接喫煙（Environmental Tobacco Smoke : ETS）の有無及び調査月で調
25 整）の結果、PFOS（Q1 vs Q4 Adjusted OR 2.63 (95%CI : 1.48～4.69)）、PFOA
26 （Q1 vs Q4 Adjusted OR 4.05 (95%CI : 2.21～7.42)）、及び PFHxS（Q1 vs Q4
27 Adjusted OR 3.83 (95%CI : 2.11～6.93)）において喘息リスクとの間に正の関
28 連がみられた。また、PFOS では喘息重症度スコアと正の関連（p for trend =
29 0.045）がみられた（Dong et al. 2013）（参照 179）。
30

31 北海道スタディにおける札幌コホートに参加した 343 名の母子ペア（母親の平
32 均妊娠時年齢：31.3±4.4 歳）を対象に、妊婦の血清 PFAS（PFOS 及び PFOA）
33 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度（n=231）、生後 18 か月までにおけるアレルギーリス
34 ク（食物アレルギー、湿疹及び喘鳴）及び感染症リスク（中耳炎）との関連が調
35 査された。母親の血液は妊娠 28～30 週目に採取され、血清 PFOS 及び PFOA 濃
36 度の中央値（25%ile、75%ile）は PFOS で 5.2 (3.4、7.2) ng/mL、PFOA で 1.3

(0.8、1.7) ng/mL であった。子どものアレルギーについては母親への自記式アンケートや ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 質問票を用いて調査し、子どもの感染症の既往歴は母親へのアンケートにより調査した。1 次、2 次及び 3 次多項式回帰による分析（母親の妊娠時年齢、アレルギー歴、家から高速道路までの距離、子どもの性別（男女別の解析では除外）、出産歴、出産季節、血液採取時期で調整）の結果、3 次多項式解析では女兒（128 名）において血清 PFOA 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度との間に負の関連がみられた（Cubic : Estimate = -3.078 (95%CI : -5.431 ~ -0.726)）が、男児においては有意な関連はみられなかった。また、妊婦の血清 PFAS 濃度と子どもの生後 18 か月までにおけるアレルギーリスク（食物アレルギー、湿疹及び喘鳴）及び感染症リスク（中耳炎）についてのロジスティック回帰分析（母親の妊娠時年齢・教育歴・妊娠前 BMI（アレルギーリスクのみ）、出産歴、両親のアレルギー歴（アレルギーリスクのみ）、子どもの性別、母乳哺育期間、間接喫煙の有無、血液採取時期で調整）の結果、いずれも明確な関連はみられなかった（Okada et al. 2012）（参照 180）。

北海道スタディにおける北海道コホートにおいて、2003～2009 年に参加した者のうち 2,063 組の母子ペアを対象に、母親の血漿 PFAS（PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFOS、PFOA、PFNA、PNDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA）濃度と 12 か月及び 24 か月目のアレルギー疾患（湿疹、喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎）の関連について調査された。母親の血液は妊娠 28～30 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値（25%ile、75%ile）は、PFOS で 5.02 (3.71、6.83) ng/mL、PFOA で 2.01 (1.31、3.26) ng/mL、PFHxS で 0.296 (0.222、0.395) ng/mL であった。ロジスティック回帰分析（母親の妊娠時年齢・教育歴、父親のアレルギー歴、子どもの性別（男女別解析では除外）、母乳哺育期間、出産回数で調整）の結果、女兒において母親の血漿 PFOA 濃度の第 1 四分位群（<0.2～1.31 ng/mL）に対する第 4 四分位群（3.26～24.9 ng/mL）でアレルギー発症リスクのオッズ比が減少（OR 0.64 (95%CI : 0.42～0.97)）したが、男児では明確な関連はみられなかった。また、PFOS 及び PFHxS については明確な関連はみられなかった。（Okada et al. 2014）（参照 181）。

また、上述の Okada ら (2014) と同じ北海道コホートにおいて、参加した 1,558 組の母子ペア（うち男児 793 名、女兒 765 名、母親の平均妊娠時年齢：31.1±4.4 歳）を対象に、母親の妊娠中血漿 PFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA）濃度と子どもの 4 歳までにおけるアレルギー（喘鳴、湿疹、鼻結膜炎）リスクの関連について調査された。母親の血液は妊娠

28～32 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値(25%ile、75%ile) は、PFOS で 4.925 (3.667、6.654) ng/mL、PFOA で 2.013 (1.314、3.346) ng/mL、PFHxS で 0.296 (0.221、0.395) ng/mL であった。アレルギー疾患は International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) フェーズ 3 質問票にて評価された。ロジスティック回帰分析(母親の妊娠中年齢・教育歴、両親のアレルギー歴、出産回数、母乳哺育期間、保育所の利用有無、間接喫煙の有無及び子どもの性別(男女別の解析では除外)で調整)の結果、母親の血清 PFHxS 濃度の第 1 四分位群(<0.2～0.221 ng/mL)に対する第 4 四分位群(0.395～3.386 ng/mL)の喘鳴リスクのオッズ比は傾向性のみ有意に減少した(Q4 vs. Q1 OR 0.728 (95%CI : 0.497～1.06)、p for trend = 0.038)。PFHxS とその他のアレルギー及びアレルギー全体との明確な関連はみられなかった。PFOS 及び PFOA についてはアレルギーとの明確な関連はみられなかった(Goudarzi et al. 2016a)(参照 182)。

上述の Goudarzi ら(2016a)と同じ 1,558 組の母子ペアを対象に、母親の妊娠中血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDODA、PFTrDA) 濃度と子どもの 4 歳までにおける感染症(中耳炎、肺炎、RS ウイルス感染症、水痘のいずれかの発症)リスクの関連について調査された。ロジスティック回帰分析(母親の妊娠中年齢・妊娠中喫煙の有無・教育歴、子どもの性別(男女別の解析では除外)、母乳哺育期間、出産回数、保育所の利用有無及び間接喫煙の有無で調整)の結果、PFOS と感染症リスクの間に正の関連(Q1 vs Q4 OR 1.61 (95%CI : 1.18～2.21)、p for trend = 0.008)がみられ、その傾向は男児(p for trend = 0.071)よりも女児(p for trend = 0.036)においてより強くみられたとされている。また、PFHxS と女児における感染症リスクの間に正の関連(p for trend = 0.045)がみられたが、男児では有意な関連はみられなかった(Goudarzi et al. 2017b)(参照 183)。

2003 年 2 月～2012 年 3 月に北海道コホートへ参加した者のうち、母親の妊婦中の血液と子ども(7 歳時点)へのアンケートのデータが揃った 2,689 組の母子ペア(母親の平均出産年齢: 31.0±4.4 歳)を対象に、妊娠中の母親の血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDODA、PFTrDA、PFHxS) 濃度と子どもの 7 歳までにおけるアレルギー症状の発症リスクについて調査された。母親の血液は妊娠 28～32 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値(25%ile、75%ile) は、PFOS で 5.12 (3.75、7.02) ng/mL、PFOA で 1.94 (1.30、2.95) ng/mL、PFHxS で 0.30 (0.22、0.41) ng/mL であった。一般化推定方程式(GEE)モデルを用いて解析(子どもの性別、出産回数、母親

の出産年齢・妊娠中喫煙の有無・妊娠前 BMI、妊娠中の年間家計収入で調整)の結果、PFOA (RR 0.85 (95%CI : 0.77~0.94、p=0.001)) 及び PFOS (RR 0.86 (95%CI : 0.76~0.98、p=0.020)) と湿疹の間に負の関連がみられた。また、妊娠中血漿 PFAS 濃度と子の 7 歳までにおける感染症の発症リスクについてのロジスティック回帰分析(性別、出産年齢、出産歴、妊娠前 BMI、妊娠中の年間家計収入、授乳期間、兄弟の有無(兄弟有無別の解析では除外)で調整)の結果、PFOA (OR 1.17 (95%CI : 1.01~1.37、p=0.043)) と肺炎の間に正の関連が、PFOS と RS ウイルス感染症 (OR 0.72 (95%CI : 0.56~0.91、p=0.007)) の間に負の関連がみられた。一方、四分位ごとの解析の結果、非分類解析でみられなかった傾向として、兄弟のいない子どものみで PFOA と RS ウイルス感染症 (p for trend =0.038) の間で正の関連がみられたとしている (Ait Bamai et al. 2020) (参照 184)。

また、海外の機関での評価後に発表された(2021 年以降に公表された)文献について以下に示す。

米国にて、PFOS、PFOA、及び PFHxS を製造していた施設で働く従業員と退職者(415 名)を対象に、血清中 PFSA (PFOS、PFOA、PFHxS、PFBA、PFBS、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、MeFOSAA、EtFOSAA、PFOSA) 濃度と SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価と中和抗体価) の関連について調査された。採血は登録時と登録後 5~6 週の 2 時点で行っており、血清 PFAS 濃度の測定は登録時のサンプルで行われ、PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 7.46 (3.53~18.00) ng/mL、PFOA で 1.63 (0.95~4.54) ng/mL、PFHxS で 2.20 (1.07~6.09) ng/mL であった。血清抗体濃度は両時点のサンプルについて測定されたが、ワクチン接種後の経過時間が様々であったため、接種後経過時間を説明変数に含む線形混合効果モデル(年齢、性別、種族、BMI、勤務場所、喫煙頻度、免疫不全の有無、コルチコステロイドの使用有無、最近の抗原刺激までの日数及び抗原刺激の種類(ワクチンの種類及び接種回数並びに COVID-19 への感染の有無で分類)で調整)による評価を行った。登録時の血清で測定した PFOS 濃度が 14.5 ng/mL (四分位範囲) 増加するごとに、ワクチン接種後の IgG 抗体価及び中和抗体価は減少したが有意ではなかった血清中 PFOA 及び PFHxS 濃度との関連については、PFOS と同様の結果であったが、抗体価低下の程度はより小さかった (Porter et al. 2022) (参照 185)。

スウェーデンの Ronneby Biomarker Cohort に参加していた 20~60 歳の 309

1 名を対象として、SARS-CoV-2 ワクチン 2 回目接種の 5 週間後及び 6 か月後の抗
2 体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) と、接種前の血清で測定した PFAS (PFHxS、
3 PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度との関連が調査さ
4 れた。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (5%ile~95%ile) は、PFOS
5 で 36 (3~200) ng/mL、PFOA で 2 (0.4~7) ng/mL、PFHxS で 34 (0.6~236)
6 ng/mL であった。抗体価を自然対数で変換した線形回帰解析の結果、PFAS ばく
7 露と、SARS-CoV-2 ワクチン接種後抗体価との間に関連は観察されなかった
8 (Andersson et al. 2023) (参照 186)。

9
10 米国にて、PFAS 混入飲料水のばく露を受けた地域で実施中のコホート研究
11 (the Michigan PFAS Exposure and Health Study) をベースに、mRNA SARS-
12 CoV-2 ワクチン接種者 226 名 (12~90 歳) を対象に、血清 PFAS (39 種類) 濃
13 度と接種後抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) の関連について調査された。血
14 液はベースライン時 (ワクチン接種前) に採取され、血清 PFAS 濃度が測定され
15 た結果、11 種類 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFHpS、PFNA、MeFOSAA、PFDA、
16 PFPeS、PFUNA、PFecHS 及び PFHpA) が対象者の 60%以上から検出された
17 ため、この 11 種類を分析対象とした。対象者における血清 PFOS、PFOA 及び
18 PFHxS 濃度の幾何平均値 (標準偏差) は、PFOS で 10.49 (3.22) µg/L、PFOA
19 で 3.90 (4.90) µg/L、PFHxS で 1.53 (3.72) µg/L であった。ワクチン接種後抗
20 体価の初期上昇フェーズ (ベースライン時から visit 3 まで (visit 3 は 1 回目接
21 種後 42~68 日、2 回目接種後 16~42 日に相当)) と減衰フェーズ (visit 3 から
22 visit 4 まで (visit 4 は 1 回目接種後 70~103 日、2 回目接種後 44~77 日に相
23 当)) の各期間について、血清 PFAS 濃度と抗体価の動態との関連を評価した。
24 PFOS、PFOA を個別のばく露因子として扱った重回帰モデルと一般化推定方程
25 式モデルに加え、複数の PFAS 混合効果を Weighted quantile sum 回帰及び
26 Bayesian kernel machine 回帰で分析した結果、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS
27 濃度いずれも、接種後ピーク時の抗体価、初期上昇フェーズの抗体価、減衰フェ
28 ーズの抗体価のいずれとも関連しなかった。11 種類の PFAS への混合ばく露の
29 寄与を評価した解析においても関連を認めなかった (Bailey et al. 2023) (参照
30 187)。

31
32 中国の山東省渤海萊州湾南海岸地域 (LWBC) で実施された前向き出生コホー
33 トに参加した母子のうち 235 組 (母親の平均妊娠時年齢: 28.31±3.95 歳) を対
34 象に、母親の血清中 PFAS (PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUnA、PFHxS、
35 PFDoA、PFBS、PFOSA 及び PFHpA) 濃度と、子どもが 1 歳の時点で質問票
36 により情報収集した過去 1 年間の感染症の症状 (感冒、気管支炎/肺炎、下痢) の

有無との関連について調査された。血清中の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 4.58 (3.31~6.14) ng/mL、PFOA で 45.82 (28.72~77.34) ng/mL、PFHxS で 0.33 (0.27~0.39) ng/mL であった。感染症の症状は、後に診療録で確認した。血清中 PFAS 濃度を常用対数変換したロジスティック回帰解析及びポアソン回帰解析 (いずれも母親の妊娠時年齢、妊娠前 BMI、妊娠中の喫煙有無、教育歴、出産歴で調整) の結果、PFOA 濃度が常用対数単位増加するごとに、下痢のリスクが 4.99 (95%CI : 1.86~13.39) 増加し、PFOA 濃度が 10 倍増加するごとに、下痢の頻度は 97%増加した。さらに、子どもが完全母乳で育てられた期間 (4 か月未満又は 4 か月以上) で層別すると、下痢に対する PFAS ばく露の悪影響は、4 か月以上母乳で育てられた子どもにおいてより顕著であった。出生前 PFAS ばく露と感冒又は気管支炎/肺炎との間には関連は認められなかった (Wang et al. 2022) (参照 188)。

デンマークの the Odense Child Cohort (OCC) に参加した母子のうち 1,503 組 (平均出産年齢 : 30.7±4.5 歳) を対象として、母親の血清中 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA) 濃度と子どもの 4 歳までの感染症による入院との関連が調査された。母親の血液は妊娠 8~16 週目に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (最小値~最大値) は、PFOS で 7.52 (0.49~27.5) ng/mL、PFOA で 1.68 (0.27~12.5) ng/mL、PFHxS で 0.36 (0.02~7.3) ng/mL であった。子どもの入院に関するデータは、国が運営する患者レジストリの ICD-10 コードにより特定した。感染症による入院を経験した子どもは全体の 26%であった。Andersen-Gill Cox 比例ハザードモデルによる解析 (母親の出産年齢・出産歴・教育歴、子どもの性別及び年齢で調整) の結果、血清中 PFAS 濃度が 2 倍になると、感染症による入院のリスクが 23%上昇することが示された (HR 1.23 (95%CI : 1.05~1.44))。血清中 PFOA 又は PFOS 濃度が 2 倍になると、下気道感染症の発症リスクがそれぞれ 27% (HR 1.27 (95%CI : 1.01~1.59) 及び 54% (HR 1.54 (95%CI : 1.11~2.15)) 増加した。同様の傾向が、上気道感染症及び他の感染症でも観察された。一方、胃腸感染症による入院リスクは、血清中 PFOA 濃度との間に負の関連が観察された (HR 0.55 (95%CI : 0.32~0.95)) (Dalsager et al. 2021) (参照 189)。

デンマークの COPSAC2010 コホートに参加した母子 738 組 (うち 700 組における妊娠 24 週目時点の母親の平均年齢 (SD) : 32 (4) 歳) を対象に、妊娠中の母体の血漿中 PFOS 及び PFOA 濃度 (グラフで記載されており、詳細な数値の記載なし) と、子どもが 6 か月、1 歳 6 か月、6 歳時に調査した感染症、喘息、アレルギー感作、アトピー性皮膚炎、肺機能測定との関連が評価された。妊娠中

PFOS 及び PFOA 濃度が高い場合に非アトピー性喘息表現型となり、感作に対する防御効果があることが示された。しかし、アトピー性喘息や肺機能、又はアトピー性皮膚炎には影響がなかった。本文献では感染症への影響も検証しているが、胎児期における PFOS 及び PFOA ばく露と感染症との間にも関連は観察されなかった (Sevelsted et al. 2023) (参照 190)。

米国の大規模横断調査 (NHANES) のデータを用いた研究では、12～19 歳の青少年 2,189 名 (うち健常者群 1,903 名、喘息患者群 263 名) を対象に、血清 PFAS 濃度と喘息、喘鳴、喘息発作、救急受診の既往との関連が調査された。血清 PFAS の濃度は四分位で分類され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の平均値±標準偏差は、健常者群では PFOS で 13.39 ± 0.48 ng/mL、PFOA で 3.54 ± 0.099 ng/mL、PFHxS で 3.54 ± 0.16 ng/mL、喘息患者群では PFOS で 11.61 ± 0.70 ng/mL、PFOA で 3.53 ± 0.15 ng/mL、PFHxS で 3.50 ± 0.38 ng/mL であった。ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、種族、BMI、貧困所得比率及び健康保険の有無で調整) の結果、喘息、喘鳴、喘息発作、救急受診の既往との間には関連は観察されなかった。性別で層別すると、男性では、第 2 四分位の血清 PFOS 濃度群 ($6.90 \sim 12.40$ ng/mL) で、現在の喘息 (OR 0.49 (95%CI : 0.27～0.91))、喘鳴 (OR 0.50 (95%CI : 0.29～0.86))、及びこれまでの喘息歴 (OR 0.47 (95%CI : 0.26～0.87)) と負の関連があった。第 3 四分位群と第 4 四分位群では有意な関連は観察されなかった。また、血清 PFHxS 濃度では、第 1 四分位群 (<1.10 ng/mL) と比較して、第 3 四分位群 ($1.50 \sim 3.00$ ng/mL) で、喘鳴のリスクが高まった (OR 2.35 (95%CI : 1.31～4.21))。女性については、第 2 四分位群の PFOA 濃度群 ($2.43 \sim 3.60$ ng/mL) で喘鳴のリスクが低下した (OR 0.41 (95%CI : 0.19～0.87))。喘息の者だけでみると、男性において血清 PFOA が第 3 四分位群 ($3.75 \sim 5.07$ ng/mL) で第 1 四分位群と比較して喘息のリスクを低下させ (OR 0.27 (95%CI : 0.10～0.72))、血清 PFHxS 濃度の第 4 四分位群 (>3.90 ng/mL) で喘息のリスクが低下することが示された (OR 0.21 (95%CI : 0.060～0.78))。さらに、女性では血清 PFNA 濃度の第 2 四分位群 ($0.60 \sim 0.90$ ng/mL) は、喘息 (OR 0.10 (95%CI : 0.021～0.51)) 及び救急受診 (OR 0.0077 (95%CI : 0.0012～0.51)) と負の関連が観察された (Pan et al. 2023) (参照 191)。

中国の公務員 7,051 名を対象としたコホートの参加者のうち、ベースライン調査時に蕁麻疹ではなかった人を追跡し、1 年後に皮膚専門医によって蕁麻疹の有無の評価を行い、蕁麻疹の確定診断がされた 70 名の症例と、蕁麻疹を発症しなかった 70 名の対照 (年齢と性別でマッチング) を対象者 (平均年齢 : 36.3 ± 8.6 歳) として、蕁麻疹発症リスクとベースライン時に測定した血清中 PFAS (PFOS、

PFOA、PFNA、PFHxS、PFHpA、PFBA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度の関連について調査された。Bayesian kernel machin 回帰分析の結果、PFAS 混合物は蕁麻疹発症と正の関連を示し、その中でも PFBA 及び PFHpA が蕁麻疹発症に関連すると報告された (Shen et al. 2022) (参照 192)。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA (2023, Draft) は、(EPA 2021, Draft) の結果¹⁵から BMR を変更 (2021 年: 5%、2023 年: 1/2 SD) し、血清濃度としての POD (mg/L) を変更した。その結果、PFOA の子どもの血清抗破傷風及び血清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関する BMDL_{0.5SD} を、Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から 3.47 ng/mL 及び 3.32 ng/mL を POD として算出している (EPA 2023b, Draft) (参照 46)。

EFSA (2018) は、Grandjean ら (2012) の報告から、PFOS の子どもへの影響としてワクチン接種による抗体濃度の低下に関する BMDL₅ を 10.5 ng/mL と算出している (EFSA 2018) (参照 82)。その後、EFSA (2020) は、Abraham ら (2020) の PFOS 及び PFOA のワクチン接種に対する免疫系の反応の低下に関する報告をもとに、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の合計として BMDL₁₀ を 17.5 ng/mL と算出している (EFSA 2020) (参照 1)。

FSANZ (2021) は、PFAS の血中濃度とワクチン反応低下、感染症に対する感受性の増加及び過敏症反応については、因果関係を確立するにはデータが不十分であり、エビデンスの不確実性と限界に基づいて、免疫調節は PFAS の定量的リスク評価における critical endpoint として適切であるとは考えられないとしている (FSANZ 2021a) (参照 193)。

③ 免疫 (疫学) のまとめ

PFAS の免疫機能に対する影響について、海外・国際機関における評価に用いられた文献を中心に検討したところ、機関によりエビデンスの評価が一致しておらず、確立された見解は示されていない。一方、免疫機能に対する影響から POD を算出している場合には、多くがジフテリアや破傷風の抗体価がエンドポイントとして用いられている。そこで、主な海外・国際機関の評価書 (案を含む) の公表後 (2021 年以降) に報告された文献についても検討した (Porter et al. 2022、Andersson et al. 2023、Wang et al. 2022 等)。

また、海外・国際機関の評価で採用された文献は、フェロー諸島における疫学

¹⁵ Grandjean ら (2012、2017a、2017b) 及び Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から、PFOS の子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関する BMDL_{5RD} を 5.4×10^{-4} mg/L、PFOA の子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下に関する BMDL_{5RD} を 1.7×10^{-4} mg/L と算出。

研究に偏っており、日本とは食文化、社会経済状況等が異なる地域における結果であるため、日本で実施された疫学研究について、追加で評価することとした。

a. ワクチン接種後の抗体価

これまでに蓄積された疫学的知見から、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露量の増加とジフテリアワクチン接種後の免疫応答の低下との関連が示されていると考えられる。その一方で、破傷風についても同様の報告があるが、低下傾向を認めるものの有意差なし、あるいは、関連なしとする報告も同程度あることから、知見の蓄積という点では不十分と考えられる。また、エンドポイントとして採用するための課題も浮かび上がった。

まず、過去の文献を含め、ジフテリア抗体価をエンドポイントとした文献の多くは横断研究であり、因果関係を推論することは困難である。

次に、海外の評価機関で採用された文献のほとんどがフェロー諸島で進められた研究であり、PFAS を含む化学物質のばく露状況が特殊な集団を対象としている。フェロー諸島では PFAS の主なばく露源として鯨肉の摂食が考えられているが、鯨肉の摂食により PCB やダイオキシン類等の残留性有機汚染物質にもばく露されることがわかっており、これらのばく露レベルは我が国と比較しても高い（例：フェロー諸島臍帯血総 PCB の中央値 1.020 µg/g (lipid) (435 名)

(Grandjean et al. 2001) (参照 194)、日本の都市部臍帯血総 PCB の中央値 0.0458 µg/g (lipid) (518 名) (Tatsuta et al. 2018) (参照 195))。フェロー諸島の研究グループは、母親の血清中 PCB の濃度が高いと破傷風/ジフテリアの抗体価が低下することを報告しているが (Heilmann et al. 2006、Heilmann et al. 2010) (参照 196, 197)、その後に発表された PFAS ばく露の影響を検証した研究において、Grandjean ら (2017) 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」と報告しており、その詳細は示されていない (Grandjean et al. 2017) (参照 174)。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の PFAS ばく露の影響とその他の残留性有機汚染物質ばく露の影響を切り分けた検証が必要と考える。

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て評価を進めているが、新たな文献を検討したところ、近年は SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響に関する知見も蓄積されていることがわかった (Porter et al. 2022、Andersson et al. 2023、Bailey et al. 2023) (参照 185-187)。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響については、PFOS、PFOA 及び PFHxS 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報告があるものの、いずれも統計学的に有意な影響ではなかったことから、ジフテリア

アや破傷風と SARS-CoV-2 の抗体価では一貫した結果が得られていない。その理由として、2 点が考えられる。まず 1 点目は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では対象が小児である一方、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価をエンドポイントとした調査では成人や青少年が対象であった。最近、成人と小児の免疫応答の違いについて SARS-CoV-2 に感染した成人と小児の臨床検体を用いた解析が行われており (Yoshida et al. 2022) (参照 198)、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ため、獲得免疫が優位に機能するのに対し、小児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ことが報告されている。このような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。2 点目として、ワクチンのモダリティの違いが考えられる。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、SARS-CoV-2 のワクチンは mRNA ワクチンである。トキソイドワクチンには、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が、mRNA ワクチンでは mRNA やそれを封入した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、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る。

b. 易感染性

中国の調査 (Wang et al. 2022) (参照 188) では、235 組の親子を対象に母親の血清中 PFOA、PFNA 及び PFDA 濃度が増加すると下痢の頻度が高まることが報告された。デンマークの調査 (Dalsager et al. 2021) (参照 189) では、1,503 組の親子を対象に、母親の血清中 PFOA 又は PFOS 濃度が高い場合に 4 歳児の下気道感染症、上気道感染症及び他の感染症の発症リスクが増加した。一方、血清中 PFOA 濃度が増加すると、胃腸感染症による入院リスクは低下した。

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傾向を示す報告がある一方、関連がないとする報告もあり、知見は一貫していない。研究間で異なる感染症をエンドポイントとしていること、サンプルサイズが大きく異なっていること、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、さらに、ばく露レベルの違い等が影響している可能性などがその理由と考えられる。

c. アレルギー疾患

デンマークの調査 (Sevelsted et al. 2023) (参照 190) では対象が小児 (1 歳半～6 歳) であり、PFOS 及び PFOA はアトピー性喘息や肺機能、アトピー性皮膚炎との間に関連は観察されなかった。NHANES では対象が 12～19 歳の青年を対象に血清 PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA 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が有意な関連は観察されなかった (Pan et al.

2023) (参照 191)。中国の調査 (Shen et al. 2022) (参照 192)では平均 36 歳の成人を対象に PFBA 及び PFHpA が蕁麻疹のリスク要因になることを報告している。また、同じく中国の調査では、女兒において PFOA、PFDA、PFDoA 及び PFHxS の濃度増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが高まることが示されている (Chen et al. 2018) (参照 178)。

血中 PFAS 濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息等の発症との関連について、一貫した影響は観察されておらず、相反した結果も報告されている。この理由として、対象集団の年齢構成の違い、PFAS の測定している分子の違い、エンドポイントの違いなどが考えられた。

d. 我が国の疫学研究による知見

我が国における疫学研究の知見として、アレルギー疾患をエンドポイントとした文献が 5 編発表されている。いずれも北海道で進められている前向き出生コホート研究である「環境と子どもの健康に関するモニタリング調査 (北海道スタディ)」の結果であり、これらは我が国における貴重な知見である。北海道スタディでは、札幌コホート (対象者 514 名) と北海道コホート (対象者 20926 名) の二つの出生コホート調査から構成されており、5 編のうち 1 編は札幌コホート (Okada et al. 2012) (参照 180)、4 編は北海道コホート (Okada et al. 2014、Goudarzi et al. 2016a、2017b、Ait Bamai et al. 2020) (参照 181-184)からの研究成果である。札幌コホートの研究 (Okada et al. 2012) (参照 180)では、PCB 及びダイオキシン類濃度と PFOS 及び PFOA との間に正の関連性が観察されたことから、PCB やダイオキシン類濃度を調整変数とした解析も実施されている。PCB やダイオキシン類濃度で調整しても調整しなくても PFOS 及び PFOA 濃度と生後 18 か月のアレルギー及び感染症との間には関連は観察されなかった。また、北海道スタディの結果では、児の性別による影響の違いが観察されており、特に女兒は PFOS ばく露によるアレルギーや感染症の影響を受けやすい可能性が示唆された。男女別の解析を展開している文献はまだ数が少ないものの、中国の調査では女兒において PFOA 等の濃度増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが高まることが示されている。性差に関するエビデンスの蓄積が重要と考える。加えて、北海道スタディでのエンドポイントの取扱いとして、複数の感染症を統合した場合に女兒での PFAS の影響が観察されているが、個別の疾患でみると PFAS の影響は観察されていない。

また、わが国において、ワクチン接種後の抗体価との関連を検討した報告は確認されなかった。

上述の a～d から、PFOS、PFOA 及び PFHxS はワクチン接種後の抗体応答の

低下及び易感染性といった免疫機能低下に関連している可能性があり、科学的な根拠が蓄積されていると考えられる。しかし、これらは免疫機能の多様なフェノタイプをそれぞれ観察した研究結果であり、免疫機能に対する影響として一貫した結果であると解釈するには情報が不十分と考えられる。

(3) 免疫のまとめ 新規記載

PFAS ばく露による免疫への影響については、動物試験及び疫学研究の両方に共通して「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。また、動物試験とヒト疫学との間で異なる結果が認められる要因として、ばく露レベルの違いによる血中 PFAS 濃度の違いが関与している可能性がある。

① 免疫抑制

複数の疫学研究から、児又は妊娠期の母親の血中 PFAS（主に PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA）濃度とワクチン接種後の抗体価の間に負の相関があることが報告されている。エンドポイントとしては主に破傷風及びジフテリア毒素に対する IgG 抗体が用いられており、その両方又はどちらかの低下が認められている。また、抗体応答に加えワクチン抗原特異的な T 細胞からの IFN- γ 産生の低下を認めた報告もなされていることを踏まえると、PFAS ばく露は、抗体応答の低下に関連している可能性は否定できない。ただし、ジフテリア抗体価をエンドポイントとした文献の多くは横断研究であり、因果関係を推論することは困難であり、ジフテリアや破傷風と SARS-CoV-2 の抗体価では一貫した結果が得られていない。また、ワクチン接種後の抗体価をエンドポイントとした場合の PFAS ばく露の影響とその他の残留性有機汚染物質ばく露の影響を切り分けた検証が必要と考える。一方で、国内におけるワクチン接種後の抗体価に関する調査はなく、今後の蓄積が重要であると考えられる。

抗体応答については、マウスあるいはラットを用いた動物試験においても PFOS 又は PFOA の経口投与により IgM 抗体の低下やヒツジ赤血球（SRBC）に対するプラーク形成細胞（PFC）反応の低下が複数報告されている。これは疫学的知見を支持する結果であると考えられる。動物を用いた免疫毒性試験では、T 細胞依存性抗体産生試験（TDAR）として上記の PFC アッセイがよく用いられており、一般的にはアジュバントを使用しない試験が行われている。疫学研究においてエンドポイントに使用されている破傷風及びジフテリア毒素に対するワクチンにはアジュバントが添加されており、アジュバントを使用しない免疫応答とは状況が大きく異なるため、適切な動物試験を用いた再評価が必要であると考えられる。

最近では新しいモダリティとして mRNA ワクチンが開発されており、SARS-

CoV-2 ワクチンに使用されている。疫学研究においても SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響について複数の研究がなされており、関連がない又は統計学的に有意ではないが負の関係の傾向を示すことが報告されている。アジュバント添加ワクチンや mRNA ワクチンに対する PFAS の影響や PFAS による免疫抑制の詳細なメカニズム解析には、ヒトへの外挿が可能な動物試験モデルにて研究を進める必要があると考えられる。

抗体価の低下に加え、血中 PFAS 濃度と感染症発症との関連を報告した研究も複数なされており、PFAS が下痢や上気道及び下気道に対する感染症の発症リスクの増加に関連するとの報告が示されている。しかしながら関連性がない感染症もあるため、知見が一貫していない。日本で行われた疫学研究である北海道スタディにおいては、胎児期 PFAS ばく露と感染症発症との関連が報告されており、4 歳まででは、肺炎、中耳炎、水痘、RS ウイルス感染症のいずれかの発症リスク上昇に PFOS 及び PFHxS（女児のみ）に関連がみられ、7 歳まででは、PFOA が肺炎及び RS ウイルス感染症の発症リスク上昇に関連がみられたことが示されている一方で、PFOS は RS ウイルス感染症の発症リスク低下に関連することが示されている。国内及び海外情報から知見に一貫性がないため、PFOS、PFOA 及び PFHxS への PFAS ばく露は、易感染性との関連は判断することが難しい。

動物試験においても PFOS の経口投与により A 型インフルエンザ感染に対する抵抗性が低下するとの報告があるが、感染症発症リスクへの影響に関する動物試験の知見は現在のところ十分とはいえない。感染症発症における PFAS 類の関与を明らかにするためにも今後も動物試験による詳細な解析が求められる。

② 免疫促進

疫学研究においては、アレルギー疾患の発症リスクとして検討されている。海外の複数の研究において、PFAS 濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息等の発症との関連が報告されているが、研究結果の一貫性は観察されていない。例えば、PFAS 類の血清濃度の上昇は非アトピー性喘息や喘鳴、蕁麻疹発症のリスクと正の相関を示す場合がある一方で、異なる PFAS 類では喘息や喘鳴のリスクの低下に関連することが示されている。また、北海道スタディでは妊婦の血清 PFAS 濃度と子どものアレルギーリスク（食物アレルギー、湿疹、喘息）との間に明確な相関が認められておらず、さらに 7 歳児については妊娠期の母親の血清 PFAS 濃度と児の湿疹又は鼻結膜炎発症との間には負の相関が報告されている。これらの結果からは、PFAS へのばく露とアレルギー疾患との関連性があると考えられるには不十分であるといえる。

札幌コホートの文献では児が 18 か月時点の成果を発表しているが、その後の

成長過程において、同様の結果が観察されるかについては、さらなる調査が必要である。

一方、動物試験においては、マウスを用いた試験において PFOS の経口投与によりマクロファージの炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) 産生の増強及び LPS 投与後の血中炎症性サイトカインの増強が報告されており、PFOA の飲水投与によっても同様の傾向が認められている。さらに PFOA の経皮投与とアレルゲン感作 (腹腔内投与) 及びアレルギー反応の惹起 (チャレンジ) (経気道投与) によりアレルゲン特異的 IgE の増加、気道への好酸球の浸潤、ムチン産生細胞の増加等の典型的なアレルギー性気道炎症の応答が用量依存的に確認されている。これらは PFAS の免疫への影響として慢性的な炎症を惹起する免疫促進の影響を示唆する結果であり、PFAS による抗体応答低下等の免疫抑制とは異なる側面を示している。

このようにヒトと実験動物、あるいはヒトの疫学研究中でもアレルギー性炎症においては「免疫促進」と「免疫抑制」の異なる結果が認められている。この要因として PFAS がアレルゲンに対する免疫付与 (感作) の部分で作用したのか、あるいはアレルギー反応の惹起 (チャレンジ) の部分で作用したのかの違いにより異なる影響が現れた可能性が考えられる。またヒトにおいても日本と諸外国の間での PFAS のばく露源の違い、ばく露レベルの違い、食事や社会経済状況の違い、PFAS 以外の残留性有機汚染物質等の交絡因子も含めた環境の違いが影響している可能性も示唆される。PFAS の免疫促進効果、アレルゲン感作とアレルギー反応の惹起 (チャレンジ) における PFAS の影響の違い等については、適切な動物試験による詳細な解析が必要であると考えられる。

③ 動物試験と疫学研究との違いについて

アレルギー等の免疫促進効果について動物試験とヒト疫学との間で認められた結果の違いについては、前述したようなばく露レベルの違いが最も大きな要因であると考えられる。疫学研究において、ヒトの血清 PFAS 濃度は高くても数十 ng/mL 程度であることが示されている。一方、マウスを用いた多くの試験では PFAS を 0.5~50 mg/kg 体重/日の濃度で経口又は飲水にて 4~8 週間投与するプロトコルが用いられている。この場合、血清 PFAS 濃度は数十から数百 μ g/mL に達することが示されている。すなわち、動物試験では三桁以上高い濃度で PFAS の免疫への影響が評価されていることになる。また、Loveless ら (2008) は高濃度の PFOA の投与により血清コルチコステロンの上昇を認め (Loveless et al. 2008) (参照 168)、また Zhong ら (2016) は高濃度の PFOA の投与により雄マウスの血清テストステロンの低下を認めており (Zhong et al. 2016) (参照 164)、

ホルモンバランスの変化が免疫応答に影響を与える可能性を示唆している。さらに、動物とヒトでは血中半減期等が大きく異なることが報告されていることから、ヒトへの外挿を目的とした動物試験においては、より低濃度の PFAS をより長期間投与するなど、血清 PFAS レベルを低く抑えたばく露モデルを構築し、評価することが重要であると考えられる。

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

6. 神経

(1) 実験動物

① 文献情報

C57BL6 マウスに PFOS を 3 か月間経口投与 (0、0.43、2.15、10.75 mg/kg 体重/日) し、モリス水迷路 (Morris water maze) による空間記憶課題 (spatial memory task) を実施した結果、2.15 mg/kg 体重/日以上で逃避潜時の用量依存的な遅れ、海馬神経細胞の用量依存的なアポトーシス、10.75 mg/kg 体重/日で尾状核被殻におけるドーパミンと 3,4-dihydrophenylacetic acid の減少及び海馬におけるグルタミン酸の増加が観察された。以上の結果から、PFOS ばく露により、海馬の機能低下及び神経細胞のアポトーシスが増加し、空間学習能及び記憶の低下を生じる可能性が示唆された (Long et al. 2013) (参照 199)。

母親 C57BL/6J マウスの母乳を介して生後 1~14 日間 PFOS (純度 98%以上) にばく露 (0、0.1、0.25、1 mg/kg 体重/日) させた雄マウスに、物体認識試験 (object location test) を実施した結果、PFOS ばく露群 (1 mg/kg 体重/日) のマウスの成績は、対照群に比べて低く、視覚的弁別課題 (visual discrimination task) では、PFOS ばく露群の学習速度が対照群に比べて遅かった。また、背側海馬のグルタミン酸と γ -アミノ酪酸の濃度は、PFOS ばく露群 (1 mg/kg 体重/日) が対照群に比べて高かった。以上の結果から、授乳期の PFOS ばく露は、海馬において神経に影響し、学習・記憶障害につながることを示唆された (Mshaty et al. 2020) (参照 200)。

② 海外・国際機関の評価情報

EPA (2021, Draft) では Mshaty ら (2020) の報告から PFOS の POD を求

1 めていたが、EPA (2023, Draft) では神経影響に基づいた PFOS の POD の算出
2 は行っていない。他に、実験動物の神経への影響をもとに評価値を算出している
3 機関はなかった。

5 ③ 神経（動物試験）のまとめ

6 Mshaty ら (2020) は、げっ歯類の神経系、特に海馬は生後 2 週間に顕著に発
7 達することに注目し、生後 1~14 日のマウスに母乳を介して PFOS をばく露し
8 た結果、学習・記憶能力が低下したことを報告している。成熟マウスへの PFOS
9 投与でも海馬において神経影響は確認されている。EPA (2021, Draft) では
10 Mshaty ら (2020) の海馬の発達神経影響データを基に、POD を算出している
11 が、その後の EPA (2023, Draft) による評価では取り上げられておらず、他の
12 機関においても、実験動物の神経への影響をもとに評価値を算出していない。ワ
13 ーキンググループとしては、PFOS ばく露による神経系への影響が示唆されるも
14 のの、知見が限られており、同様のエビデンスが追加されていないことから、評
15 価エンドポイントとして取り上げないこととした。

17 (2) 疫学

18 ① 文献情報

19 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 310 組 (出生 6 か
20 月調査 : 173 組、出生 18 か月調査 : 133 組) の母子ペア (母親の平均年齢 : 出生
21 6 か月調査 30.8 ± 4.6 歳、出生 18 か月調査 31.0 ± 4.4 名) を対象として、母親の
22 血清 PFOS 及び PFOA 濃度と子どもの神経発達影響 (Mental 発達インデックス
23 (MDI)、Psychomotor 発達インデックス (PDI)) との関連について調査された。
24 採血時期は妊娠中~後期で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれ
25 ぞれ 5.7 及び 1.2 ng/mL であった。神経発達についての分析は Bayley Scales of
26 Infant Development 第 2 版 (BSID II) を用いて実施した。多重回帰分析 (母親
27 の年齢・教育歴・妊娠中の喫煙・妊娠中の飲酒/カフェイン摂取・採血時期・授乳
28 歴、在胎週数で調整) の結果、母親の血清中 PFOA 濃度と 6 か月齢女兒の MDI
29 スコアに負の関連が認められた ($\beta -0.296$ (95%CI : $-11.96 \sim -0.682$))。18 か月
30 齢時に関連はみられなかった。PFOS 濃度との関連は認められなかった
31 (Goudarzi et al. 2016b) (参照 201)。

32
33 北海道スタディの北海道コホートに 2002~2005 年に参加した 770 組の母子
34 ペア (母親の平均出産年齢 : 30.7 ± 4.3 歳) を対象に、母親の血清 PFAS 濃度
35 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDODA、PFTrDA 及
36 び PFTeDA) と子どもの 8 歳時での ADHD 様症状との関連について調査された。

ADHD の評価には両親による ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) を用いた。採血時期は妊娠 28～32 週で、母親の血清 PFAS 濃度の中央値は PFOS で 6.22 ng/mL、PFOA で 1.98 ng/mL、PFHxS で 0.31 ng/mL であった。ロジスティック回帰モデル (母親の年齢・教育歴・妊娠前 BMI・妊娠中飲酒/喫煙及び子どもの性別で調整) の結果、母親の PFHxS 血清中濃度増加により子どもの ADHD リスクのオッズ比が低下した (OR 0.68 (95%CI : 0.47～0.98)) が、第 1 子と第 2 子以降を区別すると有意ではなくなった (Itoh et al. 2022) (参照 202)。

② 海外・国際機関の評価概要

疫学の神経への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 神経 (疫学) のまとめ

北海道スタディの札幌コホートでは、6 か月の女兒において、母親の血清 PFOA 濃度の第 1 四分位群と比較して第 4 四分位群で精神発達スコア (MDI) が低い関連が認められた (Goudarzi et al. 2016b) (参照 201)。また、北海道コホートでは、8 歳児において ADHD-RS のスコアが 80% 値以上になるリスクを検討したところ、PFHxS がリスクを下げる関連が認められたが、甲状腺ホルモン類の媒介因子としての寄与はなかった (Itoh et al. 2022) (参照 202)。

その他、PFAS への胎児期ばく露による発達への影響については、精神神経発達、認知機能 (IQ) 及び ADHD や自閉症などとの関連が検討されているが、影響を評価するのに十分な証拠は得られなかった。

(3) 神経のまとめ 新規記載

実験動物を用いた研究により、生後 1～2 週間のマウス、及び成熟マウスへの PFOS 投与により学習・記憶能力の低下が認められ、PFOS による海馬の機能低下が示唆されている。しかし、報告数が限られていた。ヒトの神経系への影響については知見が少なく、母親の血清 PFHxS 濃度が高いほどむしろ ADHD-RS スコアが低くなるとの報告もあり、影響を評価するのに十分な証拠は得られていない

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

7. 遺伝毒性

(1) 文献情報

PFOS (純度 98%) を、*in vivo* では、雄の *gpt delta* トランスジェニックマウ

スに 1.5、4、10 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与し、肝臓の遺伝子突然変異並びに骨髄の小核形成を評価した。Spi-アッセイによる肝臓における突然変異体頻度の増加傾向が見られたものの、分散が大きく有意差は認められず、陰性と判断された。また、骨髄小核試験も陰性であった。一方、*in vitro* では、1～20 μ M [10 μ g/mL]を *gpt delta* トランスジェニックマウス肺線維芽細胞に 24 時間処理したところ、Spi-アッセイにより濃度依存的な突然変異体頻度の増加が観察された。さらに 20 μ M では DNA 損傷の指標である γ -H2AX の発現がみられた。20 μ M PFOS と 800 U/mL カタラーゼ又は 20 μ M butylated hydroxytoluene (BHT) を加えて 24 時間処理したところ、カタラーゼとの共処理では、突然変異体頻度及び γ -H2AX 陽性細胞の割合は PFOS 単独処理よりも減少し、また、BHT との共処理では、 γ -H2AX 陽性細胞の割合及び細胞内 H_2O_2 のレベルが減少した。PFOS による *in vitro* 遺伝毒性試験の陽性知見は脂肪酸の β 酸化を通じた H_2O_2 生成によるものと考えられた (Wang et al. 2015) (参照 203)。

PFOA を雄 C57BL/6J マウスに 0.1、1、5 mg/kg 体重/日で 5 週間飲水投与した。肝細胞及び精巣細胞を用いたコメット試験並びに網状赤血球と脾臓リンパ球を用いた小核試験において、陰性であった。最高用量群 (5 mg/kg 体重/日) では肝重量、血清中 ALT 及び AST 濃度及び肝細胞壊死の増加が見られたものの、肝臓における脂質過酸化及び酸化ストレス (総抗酸化能の減少) は認められず、PFOA の肝毒性は酸化ストレスによる影響ではないことが示唆された (Crebelli et al. 2019) (参照 204)。

Butenhoff ら (2014) により、PFOA の各種塩を用いた一連の遺伝毒性試験 (試験 1～12) の結果が報告されている (表Ⅳ-1)。CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において一部陽性の結果が示されたが (試験 6 及び 8)、細胞毒性に起因した影響と考えられた。その他、*in vitro*、*in vivo* の全ての試験で PFOA の遺伝毒性の証拠は認められなかった。

表Ⅳ-1 遺伝毒性試験結果

試験番号	PFOA 塩 (純度)	試験系、用量・処理方法等	結果
細菌を用いた復帰変異試験/酵母を用いた遺伝子変換試験			
1	NH ₄ ⁺ (95%)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)、酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4) 0.1-500 μ g/plate (-/+S9)	陰性
2	NH ₄ ⁺ (95%)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA)	陰性

		30-500 µg/plate (-/+S9)	
3	Na ⁺ (98.5%)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <u>uvrA</u>) 20-1,000 µg/plate (-/+S9)	陰性
ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験			
4	NH ₄ ⁺ (98.7%)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)、HGPRT 遺伝子 9.75-39 µg/plate (-/+S9)	陰性
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験			
5	NH ₄ ⁺ (98.7%)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 75-200 µg/mL (-S9); 125-750 µg/mL (+S9)	陰性
6	NH ₄ ⁺ (95%)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 30-300 µg/mL (-S9); 75-825 µg/mL (+S9)	陰性*
7	Na ⁺ (98.5%)	ヒトリンパ球 25-300 µg/mL (-S9); 50-402 µg/mL (+S9)	陰性
8	Na ⁺ (98.5%)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 50-498µg/mL (-S9)、75-600 µg/mL (+S9)	陰性*
<i>in vivo</i> 骨髓小核試験			
9	NH ₄ ⁺ (95%)	雌雄 CD-1 (ICR) マウス 200, 400, 800 mg/kg (単回経口投与)	陰性
10	NH ₄ ⁺ (95%)	雌雄 CD-1 (ICR)マウス 150, 300, 600 mg/kg (単回経口投与)	陰性
11	Na ⁺ (98.5%)	雌雄 CD-1 (ICR)マウス 250, 500, 1000 mg/kg (単回経口投与)	陰性
<i>in vitro</i> 細胞形質転換試験			
12	NH ₄ ⁺ (95%)	C3H 10T1/2 細胞 1-200 µg/mL	陰性

-/+S9：代謝活性化系 (S9) の非存在下及び非存在下

*：一部の試験において、細胞毒性濃度で陽性反応がみられた。

(Butenhoff et al. 2014) (参照 205)

TK 細胞を用いて PFOA の 4 時間処理による *in vitro* 遺伝毒性を評価した。コメット試験及び小核試験では 125、250、500、1000 µg/mL、TK 遺伝子突然変異試験では 125、250、375 µg/mL を処理した結果、小核試験及び TK 遺伝子突然変異試験では陰性であったが、コメット試験では陽性であった。PFOA と PPAR α アンタゴニストとの併用処理では、PFOA 誘発コメットを減少させ、活性酸素種の産生も抑制された。したがって、PFOA によるコメットの誘発は、PPAR α を介した酸化ストレスの関与が考えられた (Nakamura et al. 2016) (参照 206)。

HepG2 細胞を用い、 2×10^{-7} M ~ 2×10^{-5} M の PFOS (純度 98%)、PFOA (純度 95%) 又は PFHxS (純度 98%) の 24 時間処理による DNA 損傷性をコメッ

ト試験により検討した。試験最高濃度は PFOS 100 µg/mL、PFOA 83 µg/mL 又は PFHxS 80 µg/mL であった。いずれの物質も濃度依存的な DNA 損傷性を示し、活性酸素種の産生増加も認めたがその濃度依存性は明確ではなかった (Wielsoe et al. 2015) (参照 207)。

PFOS (0.6、1.25、2.50 mg/kg 体重/日) を 48 時間間隔で Wistar ラットに 4 週間強制経口投与し、骨髓細胞における小核誘発性及び DNA 損傷性 (コメット試験による) を検討した。その結果、用量依存性のある小核を有する多染性赤血球の軽度増加及びコメットスコアの増加がみられた (Çelik ら、2013) (参照 208)。上記と同じ試験デザインによって末梢血における小核誘発性及び DNA 損傷性 (コメット試験による) を検討した試験においても、ともに陽性を示した (Eke and Çelik 2016) (参照 209)。

PFOA (100、500 µM) の細菌復帰変異試験を *S. typhimurium* TA98、TA100、TA102 及び TA104 を用い、代謝活性化系存在下及び非存在下で実施した結果、陰性であった。また、Vero 細胞を用いた活性酸素種の産生検討では、500 µM [200 µg/mL] で増加を示し、酸化ストレスを生じた (Fernández Friere et al. 2008) (参照 210)。

(2) 海外・国際機関の評価概要

IARC は、PFOS については評価をしておらず、PFOA については 2016 年の評価 (Volume 110) において、直接的な遺伝毒性機序を有さないとする強い証拠があるが、酸化ストレスを介した非直接的な DNA 損傷を示す知見がいくつかあるため、PFOA による発がん性は遺伝毒性によるものではないとするある程度の証拠がある、としている (IARC 2016) (参照 211)。

EPA は 2023 年の評価 (Draft) において、PFOS については遺伝毒性を示す強固な証拠はないものの、潜在的な作用機序のひとつとして否定はしきれないとしている。PFOA について、変異原性はないことが示唆されるが、PFOA のばく露は DNA 損傷を引き起こす可能性がある。遺伝物質と PFOA の相互作用を示す機序は現在までに知られておらず、可能性は低いものの、遺伝毒性を否定しきれないとしている (EPA 2023a、2023b, Draft) (参照 45, 46)。

EFSA は、2018 年の評価において、PFOS 及び PFOA はともに直接的な遺伝毒性を示す証拠はないものの、酸化ストレスを引き起こすいくつかの証拠があることから、遺伝毒性について結論は出せないとしていたが (EFSA 2018) (参照

82)、2020 年の評価では、PFOS 及び PFOA に関しては直接的な遺伝毒性を示す証拠はないと結論付けている。また、PFOS 及び PFOA 以外の PFAS についてはデータが限られているものの、PFOS と構造が類似している PFHxS に関しては、直接的な遺伝毒性の可能性は低いとしている（EFSA 2020）（参照 1）。

ATSDR は、2021 年の評価において、PFOA については DNA 損傷を引き起こすものの、細胞毒性を引き起こさない濃度では変異原性を有さないとしている。PFOS については *in vitro* で細胞形質転換を引き起こした知見、*in vivo* で小核形成が増加した知見がそれぞれ一報あったものの、遺伝毒性を示す証拠はないとしている。PFHxS については、他の PFAS 分子種と同様、知見が限られているとし、*in vitro* で DNA 損傷性及び活性酸素種の産生を示さないとの報告（Eriksen ら（2010））を紹介している（ATSDR 2021）（参照 16）。

Health Canada は 2018 年の評価において、遺伝子、染色体、又は DNA 修復に関する多くの *in vitro* 及び *in vivo* 試験の陰性知見に基づき、PFOS 及びその塩は遺伝毒性ではないとした EFSA（2008）及び Health Canada（2006）の結論を追認し、それ以降の最新の知見はこの結論を支持している、としている。PFOA については、遺伝毒性データベース（U.S. EPA, 2005; UK HPA, 2009; Environment Canada and Health Canada, 2012）に基づき、変異原性はなく、一般に遺伝毒性もない、としている（Health Canada 2018a、2018b）（参照 48、49）。

FSANZ は 2017 年の評価において、PFOA については、EFSA（2008）及び IARC（2016）の見解、すなわち、酸化的 DNA 損傷による間接的な遺伝毒性を有すること及び発がん性は遺伝毒性によるものではないとするいくつかの証拠があることを引用の上、証拠の重み付けにより遺伝毒性はないとしている。PFOS については、EFSA（2008）及び EPA（2016）を引用の上、遺伝毒性はないとしている（FSANZ 2017）（参照 33）。

ANSES は、2017 年の評価において、いずれの PFAS 分子種に関しても遺伝毒性に関する評価を行っていない（ANSES 2017）（参照 32）。

（3）遺伝毒性のまとめ

文献情報及び海外・国際機関の評価をふまえると、相反知見はあるものの、PFAS の遺伝毒性試験結果は以下のようにまとめられる。なお、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陽性知見

(Çelik et al. 2013、Eke and Çelik 2016) (参照 208, 209)、並びに細菌復帰突然変異試験陰性知見 (Fernández Friere et al. 2008) (参照 210)は、試験デザイン及びデータ解析等に制約があるため、当ワーキンググループでは、証拠の重みは低いと考えた。

PFOS 及び PFOA とともに *in vitro* では、遺伝子突然変異試験で陰性、染色体損傷 (染色体異常/小核) 試験で陰性を示し、*in vivo* では小核試験で陰性を示した。一方、*in vitro* の DNA 損傷試験 (γ -H2AX 又はコメット) では陽性を示すケースが認められ、これは、活性酸素種の産生と関連していた。PFHxS についても同様の傾向 (*in vitro* での DNA 損傷性及び活性酸素種の産生) がみられた。

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

8. 発がん性

(1) 動物試験

① 肝臓がん

a. 文献情報

(a) PFOS

SD ラット (雌雄、各群 65/60 匹又は 55/50 匹) に PFOS (カリウム塩 : 純度 86.9%) を 2 年間混餌投与 (0、0.5、2、5、20 ppm) した。投与 102 又は 105 週目の SD ラットにおける血清 PFOS 濃度の平均値 ($\pm$ SD) は、各投与群の雌で、 $0.084 \pm 0.134 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.35 \pm 2.78 \mu\text{g/mL}$ 、 $20.20 \pm 13.30 \mu\text{g/mL}$ 、 $75.00 \pm 45.70 \mu\text{g/mL}$ 、 $233.0 \pm 124.0 \mu\text{g/mL}$ 、雄で $0.012 \pm 0.010 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.31 \pm 1.30 \mu\text{g/mL}$ 、 $7.60 \pm 8.60 \mu\text{g/mL}$ 、 $22.50 \pm 23.50 \mu\text{g/mL}$ 、 $69.3 \pm 57.9 \mu\text{g/mL}$ であった。試験の結果、20 ppm 投与群において、肝細胞腺腫の発生頻度の統計的に有意な増加 (雄 : $p=0.046$ 、雌 : $p=0.039$) が観察された。肝細胞癌も 20 ppm 投与群の雌ラットの 1 例に観察された。肝細胞腫瘍の発生率を 10%増加させる用量として、雄ラットでは BMD_{10} 18.2 ppm、 BMDL_{10} 7.9 ppm、雌ラットでは BMD_{10} 16.7 ppm、 BMDL_{10} 8.0 ppm が算出された (Butenhoff et al. 2012a) (参照 72) 【再掲】。

(b) PFOA

SD ラット (雌雄、各群 60 匹、無投与群のみ 180 匹) に PFOA (純度 98% 以上) を 2 年間混餌投与 (周産期 (F1 の胎生期) / 生後の投与用量 : F1 雄 : 0/0、0/20、300/20、0/40、300/40、0/80、300/80 ppm、F1 雌 : 0/0、0/300、150/300、0/1,000、300/1,000 ppm) した結果、肝臓腫瘍発生増加が観察された。雄ラッ

1 トの肝細胞腫瘍は明らかな発がん性の証拠として認められた。一方、雌ラット
2 の肝細胞癌の発生増加は、投与との関連性が考えられると考察している（NTP
3 2023）（参照 212）。
4

5 b. 海外・国際機関の評価概要

6 (a) PFOS

7 EPA（2023a, Draft）は、発がんスロープファクター（cancer slope factor :
8 CSF）¹⁶算出に併せ、発がん性の 5 段階評価を行っている。PFOS について、
9 Thomford ら（2002）及び Butenhoff ら（2012a）の報告から雌ラットにおけ
10 る肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加に基づき、BMDL₁₀ を 19.8 mg/L、
11 POD_{HED} を 2.53×10^{-3} mg/kg 体重/日、最終的な CSF を 39.5（mg/kg 体重/
12 日）⁻¹と算出している（EPA 2023a）（参照 45）。
13

14 EFSA（2020）は、実験動物の慢性毒性/発がん性試験において、PFOS はげ
15 っ歯類の肝臓において PPAR α を介した発がんプロモーターとして作用すると
16 しているが、このメカニズムは、ヒトにはあてはまらないとしている（EFSA
17 2020）（参照 1）。
18

19 ATSDR（2021）は、PFOS について、ラットへの 2 年間の混餌投与により、
20 雌雄の動物に肝細胞腺腫の発生増加が認められたとしている（ATSDR 2021）
21 （参照 16）。
22

23 Health Canada（2018a）は、PFOS について、発がん性との関連を示唆す
24 る研究結果が複数あるものの、影響が曖昧で明瞭な傾向がみられていないとし
25 ている。PFOS による発がんの作用機序は解明されていないものの、これまで
26 の研究結果より遺伝毒性物質ではないことが強く示唆されていることから、最
27 も用量反応的な相関がみられている Butenhoff ら（2012a）の報告から SD ラ
28 ットにおける肝細胞腫瘍に基づいて TDI アプローチを行うこととし、BMDL₁₀
29 を 0.276 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ} を 0.028 mg/kg 体重/日、TDI を 0.0011
30 mg/kg 体重/日と算出している（Health Canada 2018a）（参照 48）。
31

32 (b) PFOA

33 EFSA（2020）は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOA はげっ歯類の

¹⁶ 単位量を一生涯（70 年）摂取した場合に増加する発がん確率（リスク）と定義される。これは、ある化学物質へのばく露のみが原因で発がんする確率（リスク）である。

肝臓において PPAR α を介した発がんプロモーターとして作用するということに言及している（EFSA 2020）（参照 1）【再掲】。

ATSDR（2021）は、PFOA について、ラットへの PFOA の混餌投与による雄ラットの肝細胞腺腫の発生増加が報告されたとしている（ATSDR 2021）（参照 16）【再掲】。

② 膵臓がん

a. 文献情報

（a）PFOS

取り上げるべき知見はなかった。

（b）PFOA

雌雄 SD ラットに PFOA（純度 98%以上）を 2 年間混餌投与した結果、膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの膵臓にみられた腺房細胞の腫瘍発生増加は明らかな発がん性の証拠として認められた。一方、雌ラットの膵臓にみられた腺房細胞の腫瘍の発生増加は、ある程度の発がん性の証拠と考えられると考察している（NTP 2023）（参照 212）【再掲】。

b. 海外・国際機関の評価概要

（a）PFOS

動物試験の膵臓がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

（b）PFOA

ATSDR（2021）は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された雄ラットにおいて膵腺房細胞腫瘍が報告されたとしている（ATSDR 2021）（参照 16）。

③ 精巣がん

a. 文献情報

（a）PFOS

取り上げるべき知見はなかった。

（b）PFOA

SD ラット（雌雄、各群 15 匹）に PFOA（アンモニウム塩）を 2 年間混餌投与（0、30、300 ppm（約 0、1.5、15 mg/kg/日））した結果、300 ppm 投与群

1 で雄のライディッヒ細胞腫の発生増加が観察された。ライディッヒ細胞腫の誘
2 発には非遺伝毒性機序が推定された (Butenhoff et al. 2012b) (参照 213)。

3 4 b. 海外・国際機関の評価概要

5 (a) PFOS

6 動物試験の精巣がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

7 8 (b) PFOA

9 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験/発がん性試験において、PFOA
10 はラットのライディッヒ細胞に PPAR α を介し発がんプロモーターとして作用
11 しているが、このメカニズムはヒトではあてはまらないとしている (EFSA
12 2020) (参照 1)。

13
14 EPA (2016b) は、PFOA についてライディッヒ細胞腫について発がん性の
15 可能性を示唆する証拠があるとしている (EPA 2016b) (参照 27)。

16
17 ATSDR (2021) は、PFOA について、ラットへの PFOA の混餌投与による
18 雄ラットのライディッヒ細胞腫の発生増加が報告されたとしている (ATSDR
19 2021) (参照 16)。

20
21 Health Canada (2018b) は、PFOA について、実験動物では、2 件の雄 SD
22 ラットを用いた 2 年間の慢性毒性・発がん性試験において、ライディッヒ細胞
23 腫が報告されたことから、このうち Butenhoff ら (2012b) の試験結果に基づ
24 き、NOAEL を 1.3 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ}¹⁷ を 0.076 mg/kg 体重/日、TDI
25 を 0.003 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada 2018b) (参照 49)。

26 27 ④ 発がん性（動物試験）のまとめ

28 動物試験のデータでは、PFOS に関しては、雌雄 SD ラットを用いた 1 つの慢
29 性毒性・発がん性試験において、肝細胞腫瘍の誘発が示されている。PFOS につ
30 いては、膵臓がん及び精巣がんに関して取り上げるべき知見は得られていない。
31 PFOA に関しては、SD ラットを用いた 2 つの発がん性試験において、肝細胞腺
32 腫/腺癌、膵腺房細胞腺腫及びライディッヒ細胞腫の誘発が示されており、他の報
33 告においてもこれらの腫瘍の誘発性は確認されている。PFOS 及び PFOA によ
34 る肝発がん性に関しては、PPAR α や CAR などの核内受容体の活性化の関与、

¹⁷ HEQ : human-equivalent points-of-departure

PFOA による膀胱がん性に関しては、PPAR α の活性化の関与が示唆されている。PPAR α や CAR を介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。PFOA によるライディッシュ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推定されているが詳細は不明であり、ヒトへの外挿性については判断できない。PFHxS については、肝臓がん、膀胱がん及び精巣がんに関して取り上げるべき知見は得られていない。

(2) 疫学

① 腎がん

a. 文献情報

米国 10 都市で一般住民 (55~74 歳) を対象に 1993~2001 年にかけて行われた The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial におけるコホート内症例対照研究では、追跡期間中に診断された腎細胞癌患者 324 名及び対照群 324 名を対象とし、血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFUnDA、PFNA、EtFOSAA、MeFOSAA 及び PFDA 濃度と腎臓がんとの関連を検討した。この集団の血清濃度を表 IV-2 に示す。

その結果、血清 PFOA 濃度が二進対数増加するごとのリスクが高くなること (OR_{continuous} 1.71 (95%CI: 1.23~2.37)、P=0.002)、その関連は、他の PFAS で調整しても同様であることが報告された。一方、血清 PFOS 濃度及び血清 PFHxS 濃度の二進対数増加するごとの腎がんリスクも正の関連が認められたが、他の PFAS で調整すると消失することが報告されている。

著者らは、本研究の制約として PFAS 血清濃度は 1 回のみの測定であることを挙げているが、多くの PFAS 分子種の半減期は長く、経時的に血中濃度を測定している疫学研究において個人の血中濃度は複数年毎の計測でも安定していることから、1 回のみの測定値は長期間にわたるばく露を反映していると考えられる、としている。また、本研究の対象は非ヒスパニック系白人であったことから、PFAS 濃度と腎がんの関連に係る人種差の要因を評価できなかったが、他の NHANES の研究から、非ヒスパニック系白人と比してアフリカ系米国人のほうが PFAS 濃度が高いことが知られていること、米国内での腎がん罹患率は人種差があり、アフリカ系米国人が高いことが知られていることから、更なる研究が望まれる、としている (Shearer et al. 2021) (参照 214)。

表IV-2 コントロール群の血清 PFAS 濃度（幾何平均（95% CI）（ $\mu\text{g/L}$ ）（N=324））

	PFOS	PFOA	PFHxS	PFUnDA	PFNA	EtFOSAA	MeFOSAA	PFDA
1993-1995	33.1 (25.2-43.6)	4.0 (3.1-5.1)	2.7 (1.8-4.0)	0.2 (0.1-0.3)	0.6 (0.5-0.9)	1.2 (0.7-2.0)	1.3 (0.9-1.8)	0.2 (0.1-0.3)
1996-1997	35.0 (26.8-45.7)	4.3 (3.4-5.5)	2.5 (1.7-3.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.7-1.9)	1.4 (1.0-1.9)	0.2 (0.2-0.4)
1998-2002	35.5 (27.4-46.0)	4.6 (3.6-5.8)	2.8 (2.0-4.1)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	0.9 (0.6-1.5)	1.6 (1.2-2.1)	0.3 (0.2-0.4)

(Shearer et al. 2021)

米国のオハイオ州の工場付近及び飲料水汚染地域である 5 つの郡とウェストバージニア州の 8 つの郡において、環境モデルや地理情報を用いて過去の大気中及び地下水中濃度と診断時の住居情報などから推定された 1951 年から診断日までの血清 PFOA 濃度と、がん登録データを利用したがん罹患との関連を検討した。この集団（10 年以上の居住者に限定）の推定血清 PFOA 濃度は 3.7~655 $\mu\text{g/L}$ であり、12.9 $\mu\text{g/L}$ と 30.8 $\mu\text{g/L}$ の 3 分位点及びこれらの分布から大きく離れた 110 $\mu\text{g/L}$ 以上の 4 グループに分類した（とても高い（Very high）、高い（High）、中程度（Medium）、低い（Low））。1996~2005 年に、オハイオ州で 7,869 症例、ウェストバージニア州で 17,238 症例が診断された。18 部位のがんの症例患者について、対照は、動物又はヒトの研究で PFOA との関連が指摘されている腎臓がん、膵臓がん、精巣がん、肝臓がんを除く、その他の部位のがんとして使用して分析した。その結果、非ばく露地域（非汚染水域）と比較して、推定血清 PFOA 濃度の「Very high (110~655 $\mu\text{g/L}$)」及び「High (30.8~109 $\mu\text{g/L}$)」地域において、腎がんのリスクが高いこと（Very high : OR 2.0 (95%CI : 1.0~3.9)、High : OR 2.0 (95%CI : 1.3~3.2)）が報告された。また、上述の臓器以外に、脳腫瘍、子宮頸がん、大腸がん、白血病、肺がん、メラノーマ、多発性骨髄腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、甲状腺がん、子宮体がんについて、関連が明確ではないことを報告している。一方で、非ホジキンリンパ腫は「Very high」、「High」「Medium」でリスクが高いことが報告されている（Very high : OR 1.8 (95%CI: 1.0~3.4)、High: OR 1.1 (95%CI: 0.7~1.9)、Medium: OR 1.5 (95%CI: 1.0~2.2)）。らは本研究の分析にあたり、本研究の対照群は、PFOA ばく露と関連するとの知見がある腎臓がん、膵臓がん、精巣がん、肝臓がん以外のがん患者を PFOA ばく露と関連していないとして分析を行った。また、水源ごと/高ばく露群ごとのがん患者数が少なく、共変量が限られており（年齢、性別、喫煙歴、保険加入状況のみ、他のリスク因子（例えば、精巣がんに関して出生前の性ホルモンばく露等）については調整が不可能であったこと、血清中濃度推定においては居

住地に基づき推定したため、使用水源が異なる地域間での異動により血清中濃度群の分類が正しくない場合があり得ることを研究の限界としてあげている (Vieira et al. 2013) (参照 215)。

米国のウエストバージニア州にあるデュポン社の化学工場で、PFOA にばく露された労働者 5,791 名について、1979～2004 年までの労働者 1,308 名の血清データに基づいて開発された職業ばく露マトリックス (Job exposure matrix) を用いて推定された血清 PFOA レベルと死亡率との関連を検討した。推定血清 PFOA 濃度の平均は 350 ng/mL であった。腎がん死亡 11 例で標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratios : SMR) を検討したところ、ばく露から 20 年間のラグタイムを仮定した分析 (20-year-lag analyse) における累積推定血清 PFOA 濃度の最低 4 分位 ($0 \sim < 515,000$ ng/mL-years) の SMR (1.34 (95%CI : 0.28～3.91)) であったのに対して、最高 4 分位 ($\geq 1,819,000$ ng/mL-years) の SMR は 3.67 (95%CI : 1.48～7.57) と高かったが、第 2 分位 ($515,000 \sim < 1,057,000$ ng/mL-years) の SMR は 0.46 (95%CI : 0.01～2.55)、第 3 分位 ($1,057,000 \sim < 1,819,000$ ng/mL-years) の SMR は 0 (95%CI : 0.00～2.03) であった。また、上述の臓器以外に、白血病、肺がん、非ホジキンリンパ腫、膵がん、前立腺がんについて、関連が明確ではないことを報告している。

著者らは、本コホートにおける腎臓がん罹患患者の数が少なく、女性数も限られていることを研究の限界としてあげている。(Steenland et al. 2012) (参照 216)。

米国ミネソタ州の Ammonium perfluorooctanoate (APFO) 製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員 9,027 名のコホート研究において、作業ベースの職業性ばく露マトリックス (Job exposure matrix) から、累計 APFO ばく露を推定し、腎がんリスク (35 症例) との関連を検討した。APFO にばく露されていない製造労働者と比較して関連はみられなかった。また、上述の臓器以外に、膵がん、前立腺がんについて、関連が明確ではないことを報告している。

著者らは、本研究においてはがん罹患患者及び死亡例数が少ないため、他の知見との比較が困難であった、としている (Raleigh et al. 2014) (参照 217)。

血清 PFOA 濃度と腎がんに関する既存の報告について、上記の前向きコホート研究 3 報 (Shearer et al. 2021、Vieira et al. 2013、Steenland et al. 2012) と、2005～2006 年に採血された血清 PFOA と 1992～2011 年のがんの関連を検討した Barry ら (2013) らの研究の、4 報のメタ解析を行った研究では、推定血清 PFOA 濃度の 10 ng/mL 増加当たりのリスクが再計算された。その結果、Steenland ら (2012) の報告では 1.08 (95%CI : 0.89～1.30) で統計学的有意な

1 関連を示さなかったが、Shearer ら (2021) の報告では 1.74 (95%CI : 1.51～
2 2.00)、Vieira ら (2013) の報告では 1.04 (95%CI : 1.00～1.08)、Barry ら (2013)
3 の報告では 1.03 (95%CI : 1.00～1.05) と正の関連を示し、メタ解析の結果、血
4 清 PFOA 濃度の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in cancer risk は 16%
5 (95%CI : 3～30%) であった。

6 著者らは、本メタ解析においては、解析に用いたいくつかの研究において対象
7 とする母集団に重なりがあること、計測又は推定血清 PFOA 濃度データがない
8 ことを研究の限界としてあげている (Bartell and Vieira 2021) (参照 218)。

9 10 **b. 海外・国際機関の評価概要**

11 IARC は 2016 年の PFOA の評価 (Volume 110) において、ヒトの腎がんに関
12 する 4 報の証拠は信頼できると考えられるものの、偶然、バイアス及び交絡の可
13 能性を合理的な信頼をもって除外することはできないとし、腎がんの結果に基づ
14 き、証拠は限定的であるとしている。なお、動物試験については、ライディッヒ
15 細胞腫、肝細胞腺腫及び膵腺房細胞腺腫がラットにみられているが、マウスにつ
16 いては利用可能なデータはなかったとし、動物試験の発がん性の証拠は限定的で
17 あるとしている (IARC 2016) (参照 211)。

18
19 EPA (2023, Draft) は、CSF 算出に併せ、発がん性の五段階評価を行っている
20 る。PFOA について、Shearer ら (2021) の報告によるヒト腎細胞癌に基づき、
21 CSFserum・UCL を $0.00352 \text{ (ng/mL)}^{-1}$ 、CSF を $0.0293 \text{ (ng/kg 体重/日)}^{-1}$ と算出
22 し、「ヒトに対し発がん性である可能性がある」と評価している (EPA 2023b)
23 (参照 46)。

24
25 ATSDR (2021) は、PFOA に関しては、職業ばく露による腎臓がんとの関連
26 を報告する研究があるとしている (ATSDR 2021) (参照 16)。

27
28 Health Canada (2018b) は、PFOA について、大規模な疫学研究により腎臓
29 がんとの関連性が示されているものの、研究間の一貫性の欠如やデータの不確か
30 さにより、POD の算出には用いられないとしている (Health Canada 2018b)
31 (参照 49)。

32 33 **② 精巣がん**

34 **a. 文献情報**

35 Vieira ら (2013) の研究の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究
36 において、推定血清 PFOA 濃度の「Very high」地域の精巣がんのリスクが高い

1 傾向である (OR 2.8 (95%CI : 0.8~9.2) ことが報告された (著者らの挙げた本
2 研究の留意点については上述のとおり) (Vieira et al. 2013) (参照 215) 【再掲】。

3
4 Steenland ら (2012) の研究の化学工場で PFOA にばく露された労働者の研
5 究において、精巣がんの死亡例は 1 例のみで SMR とは関連は見られなかったこ
6 とが報告された (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり)
7 (Steenland et al. 2012) (参照 216) 【再掲】。

8
9 米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、C8 Health Project 参加
10 者 (69,030 名) のうち、PFOA 工場で働いていない地域住民参加者 (28,541 名)
11 と、2008~2011 年に行われた PFOA 工場従業員を対象としたコホートの参加者
12 (6,026 名) のうち、自己申告でがん罹患の有無を把握し、後ろ向きに PFOA ば
13 く露の推定をおこなった対象者 (3,713 名) を解析対象コホート (計 32,254 名)
14 とした。自己申告のがんを、1992~2011 年のがん登録で把握し、それ以前のが
15 んは診療録で確認した。2005~2006 年に測定された血清 PFOA 濃度の中央値は
16 地域住民 (28,541 名分) で 24.2 ng/mL (濃度範囲 : 0.25~4,752 ng/mL)、工場
17 従業員 (1,881 名分¹⁸) は 112.7 ng/mL (濃度範囲 : 0.25~22,412 ng/mL) であ
18 った。このデータをもとに算出した log 変換当たりの推測累積血清 PFOA 濃度と
19 がんリスクについて解析を行ったところ、精巣がんではリスクの上昇 (No lag HR
20 1.34 (95%CI : 1.00~1.79)、p=0.05) がみられた。また、上述の臓器以外に、脳
21 腫瘍、子宮頸がん、大腸がん、白血病、肺がん、メラノーマ、リンパ腫、卵巣が
22 ん、膀胱がん、前立腺がん、甲状腺がん、子宮体がん、食道がん、口腔がん、軟部
23 組織腫瘍について、関連が明確ではないことを報告している。

24 著者らは、C8 Health Project 参加時期 (2004~2005 年) 以前にがん患者が死
25 亡した可能性があり、生存率の低いがん種ほど、罹患が過小評価される可能性が
26 あることを指摘している。また、がんの把握は参加者の自己申告に基づいている
27 ため、未計上 (把握漏れ) の可能性があることを研究の限界として挙げている。
28 (Barry et al. 2013) (参照 219)。

29
30 Bartell と Vieira (2020) の研究において、血清 PFOA と精巣がんリスクにつ
31 いて、統計学的に有意な正の関連があった 1 及び関連がなかった 1 報の計 2 報を
32 メタ解析した結果、血清 PFOA の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in
33 cancer risk は 3% (95%CI : 2~4%) であった (著者らの挙げた本研究の留意点
34 については上述のとおり) (Bartell and Vieira 2021) (参照 218) 【再掲】。

¹⁸ 残りの 1,832 名分の血清濃度は得られていない。

1
2 米国空軍の現役所属者の 1060 名を対象としたコホート内症例対照研究（精巢
3 胚細胞腫瘍（TGCT）患者（入隊後に罹患）530 名、非 TGCT 患者 530 名）にお
4 いて、血清 PFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA 及び
5 MeFOSAA）濃度と TGCT の関連について調査された。血液は 1988～2017 年に
6 入隊後最も早い時期に採取され（1 回目）、うち 374 名（TGCT 患者 187 名、非
7 TGCT 患者 187 名）はその 5 年後以降にも採取された（2 回目）。血清 PFOS、
8 PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値（25%ile 値、75%ile 値）は、PFOS の 1 回目
9 で 29.3（18.3、42.2）ng/mL、2 回目で 21.2（13.2、33.5）ng/mL、PFOA の 1
10 回目で 5.87（4.45、7.85）ng/mL、2 回目で 5.65（4.25、7.55）ng/mL、PFHxS
11 での 1 回目で 3.6（2.1、7.0）ng/mL、2 回目で 3.7（2.3、6.2）ng/mL であった。

12 条件付きロジスティック回帰分析（階級、勤続年数、他の血清 PFAS 濃度で調
13 整）を行った結果、2 回目に採取した血液の血清 PFOS 濃度の第 1 四分位群
14 （<13.2 ng/mL）に対する第 4 四分位群（>33.5 ng/mL）での TGCT リスクの
15 オッズ比が増加（OR_{Q4} 4.6（95% CI：1.4～15.1）、p for trend=0.009）したが、
16 1 回のみ採取した群及び TGCT 罹患者全体では有意な関連は見られず、また他の
17 PFAS では有意な関連は見られなかった（Purdue et al. 2023）（参照 220）。
18

19 b. 海外・国際機関の評価概要

20 IARC は 2016 年の PFOA の評価（Volume 110）において、ヒトの精巣がん
21 に関する有益な 2 報の証拠は信頼できるものであり、バイアスや交絡によって説明
22 される可能性は低いとしつつも、少ない症例数によるものである点を指摘し、精
23 巣がんの結果に基づき、証拠は限定的であるとしている（IARC 2016）（参照 211）。
24

25 EPA（2023b,Draft）は、PFOA について「ヒトに対し発がん性である可能性
26 がある」としているが、精巣がんの CSF は算出していない（EPA 2023b）（参照
27 46）。
28

29 ATSDR（2021）は、PFOA について職業ばく露による精巣がんとの関連を報
30 告する研究があるとしている（ATSDR 2021）（参照 16）。
31

32 Health Canada（2018b）は、PFOA について大規模な疫学研究により精巣が
33 んとの関連性が示されているものの、研究間の一貫性の欠如やデータの不確かさ
34 により、POD の算出には用いられないとしている（Health Canada 2018b）（参
35 照 49）。
36

③ 肝がん

a. 文献情報

デンマークの前向きコホート研究 (Danish cohort Diet, Cancer and Health) において、肝がん患者 (67 名) 及びサブコホート対照群 (772 名) のケースコホート研究が行われた。血漿 PFOS 濃度の中央値 (5~95 percentile) は肝がん患者で 31.0 (15.8~62.9) ng/mL、対照群で 34.3 (16.2~61.8) ng/mL、PFOA 濃度の中央値 (5~95 percentile) は肝がん患者で 5.4 (2.5~13.7) ng/mL、対照群で 6.6 (3.0~13.0) ng/mL であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL 及び血漿 PFOA 濃度 1 ng/mL 当たりの incidence rate ratio (IRR) は有意ではなく、肝がんとの関連はみられなかった。

著者らは、本研究での血液採取は 1 回であるため、長期にわたる血漿濃度推移は反映していない可能性がある点を研究の限界としている (Eriksen et al. 2009) (参照 221)。

Vieira ら (2013) の研究の米国の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究において、推定血清 PFOA 濃度と肝臓がんのリスクに関連は見られなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (Vieira et al. 2013) (参照 215) 【再掲】。

Steenland ら (2012) の研究の米国の化学工場で PFOA にばく露された労働者の研究において、肝臓がんの死亡例は 10 例で SMR とは関連は見られなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (Steenland et al. 2012) (参照 216) 【再掲】。

Raleigh ら (2014) の研究の米国の APFO 製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員のコホート研究において、肝がんリスク (9 症例) との関連を検討した。APFO にばく露されていない製造労働者と比較して、関連はみられなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (Raleigh et al. 2014) (参照 217) 【再掲】。

Barry ら (2013) の研究の米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、推測累積血清 PFOA 濃度と肝がんに関連は見られなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (参照 219) 【再掲】。

米国の Multiethnic Cohort (MEC、1990 年代初頭からハワイ及びカリフォルニアで行われているアフリカ系米国人、ラテン系米国人、ハワイ先住民、日系米

国人及び白人を対象とした前向きコホート)におけるコホート内症例対照研究において、肝細胞癌(HCC)患者(50名)とコントロール群(50名)を対象として血漿PFAS(PFOS、PFOA、PFHxS、PFDA、PFNA及びPFUnDA)濃度とHCCとの関連について条件付きロジスティック回帰解析を行った。症例/対象群におけるPFAS分子種の血清濃度を表IV-3に示す。血漿PFOS濃度の高値(>54.9 µg/L)は、非ウイルス性肝細胞癌(HCC)のリスク上昇と関連があることが報告された(OR 4.50 (95%CI: 1.20~16.00)。一方、血清PFOA濃度高値(>8.6 µg/L)及びPFHxS濃度高値(>4.3 µg/L)は、HCCのリスク上昇と関連はみられなかった。

著者らは、本研究においては症例群、対照群の数がそれぞれ50名と少なく、人種、性別、BMI、糖尿病等の他のリスク因子を考慮することができなかった点、また、PFASばく露は経時的に変化する一方、血液採取は1回のみであった点を研究の限界として挙げている(Goodrich et al. 2022)(参照 222)。

表IV-3 PFAS 各分子種の血清濃度(幾何平均(幾何標準偏差))(µg/L)

	対照	HCC 症例
PFOS	29.2 (1.95)	29.2 (2.37)
PFOA	4.78 (1/89)	4.21 (2.13)
PFHxS	2.07 (2.25)	1.84 (3.11)
PFNA	0.827 (1.85)	0.844 (2.05)
PFDA	0.278 (2.84)	0.27 (2.97)
PFUnDA (75 percentile)	※	0.89

※ 検体の40%以上が検出限界以下であったため、計算しなかった。

b. 海外・国際機関の評価概要

疫学の肝臓がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

④ 膀胱がん

a. 文献情報

Vieira ら(2013)の研究の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究において、推定血清PFOA濃度と膀胱がんのリスクに関連は見られなかった(著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり)(Vieira et al. 2013)(参照 215)【再掲】。

Steenland ら(2012)の研究の化学工場でPFOAにばく露された労働者の研究において、膀胱がんの死亡例は10例でSMRとは関連は見られなかった(著

者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり）（Steenland et al. 2012）
（参照 216）【再掲】。

Raleigh ら（2014）の研究の米国の APFO 製造施設及び非 APFO 製造施設の
従業員のコホート研究において、膀胱がんリスク（83 症例）との関連を検討し
た。APFO にばく露されていない製造労働者と比較して、ハザード比に関連はみ
られなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり）
（Raleigh et al. 2014）（参照 217）【再掲】。

Barry ら（2013）の研究の米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、
推測累積血清 PFOA 濃度と膀胱がんに関連は見られなかった（著者らの挙げた
本研究の留意点については上述のとおり）（参照 219）【再掲】。

Eriksen ら（2009）のケースコホート研究において、膀胱がん患者（332 名）
及びサブコホート対照群の血漿 PFOS 濃度の中央値（5～95 percentile）は膀胱
がん患者で 32.3（15.2～58.0）ng/mL、サブコホート対照群で 34.3（16.2～61.8）
ng/mL、血漿 PFOA 濃度では膀胱がん患者で 6.5（2.7～13.4）ng/mL、サブコホ
ート対照群で 6.6（3.0～13.0）ng/mL であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL 及び
血漿 PFOA 濃度 1 ng/mL 当たりの IRR は有意ではなく、膀胱がんとの関連はみ
られなかった（著者らのあげた本研究の留意点については上述のとおり）
（Eriksen et al. 2009）（参照 221）【再掲】。

b. 海外・国際機関の評価概要

ATSDR（2021）は、PFOS に関して職業ばく露による膀胱がんとの関連を報
告する研究があるものの、一貫した研究結果はみられず、一般住民の PFOS ばく
露による悪性腫瘍増加を報告する研究結果も一貫性がないとしている（ATSDR
2021）（参照 16）。

⑤ 乳がん

a. 文献情報

Vieira ら（2013）の研究の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究
において、推定血清 PFOA 濃度と乳がんのリスクに関連は見られなかった（著者
らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり）（Vieira et al. 2013）（参照
215）【再掲】。

Steenland ら（2012）の研究の化学工場で PFOA にばく露された労働者の研

1 究において、乳がんの死亡例は4例でSMRとは関連は見られなかった（著者ら
2 の挙げた本研究の留意点については上述のとおり）（Steenland et al. 2012）（参
3 照 216）【再掲】。

4
5 Raleigh ら（2014）の研究の米国のAPFO製造施設及び非APFO製造施設の
6 従業員のコホート研究において、乳がんリスク（62症例）との関連を検討した。
7 APFOにばく露されていない製造労働者と比較して、ハザード比に関連はみられ
8 なかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり）（Raleigh et
9 al. 2014）（参照 217）【再掲】。

10
11 Barry ら（2013）の研究の米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、
12 推測累積血清PFOA濃度と乳がんに関連は見られなかった（著者らの挙げた本
13 研究の留意点については上述のとおり）（参照 219）【再掲】。

14
15 1996～2002年に登録され2010年まで追跡された約10万人の妊婦を対象とし
16 たデンマークにおける前向きコホート研究（Danish National Birth Cohort
17 (DNBC)）において、妊娠中の血清中PFOS、PFHxS、PFOA、PFNA、PFOSA
18 濃度とその後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
19 た（乳がん患者（250名）と対照群（233名））。本集団のPFAS各分子種の血清
20 濃度はPFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFOSAでそれぞれ30.6、5.2、1.2、
21 0.5、3.5 ng/mLであった。ロジスティック回帰分析の結果、血清PFOS、PFOA
22 濃度と乳がんとの関連は認められなかったが、血清PFHxS第1五分位濃度
23 (<0.76 ng/mL)と比べて、第4五分位濃度（1.12～1.35 ng/mL）において乳が
24 んのリスクと負の関連が報告され、線形の関連も認められた（OR 0.38 (95%CI :
25 0.20～0.70)、連続量のOR 0.66 (95%CI : 0.47～0.94)）。

26 著者らは、本研究においては乳がん症例の個々の医療情報（がんの大きさ、リ
27 ンパ節転移状況、浸潤状況、免疫組織化学マーカー、家族歴等）がないため、PFAS
28 ばく露と乳がんのサブタイプの関連についての解析が不可能であった点を研究
29 の限界として挙げている（Bonefeld-Jørgensen et al. 2014）（参照 223）。

30
31 1925～1950年に生まれたフランス人女性（98,995名）を対象とした前向きコ
32 ホート研究（Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education
33 Nationale (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（194
34 名）と対照群（194名）について、条件付きロジスティック回帰モデルによる解
35 析を行った。本集団のPFOS及びPFOAの血清濃度（中央値（範囲））は、1994
36 ～1999年に採血した血清で、17.51(5.83～85.26) ng/mL及び6.64(1.29～21.39)

ng/mL であった。血清 PFOS 濃度と乳がん全体、エストロゲン受容体 (ER) 陰性 (－) 乳がん及びプロゲステロン受容体 (PR) (－) 乳がんとの関連は認められなかったが、第 1 四分位濃度 (5.8～13.6 ng/mL) 群と比較して、第 4 四分位濃度 (22.5～85.3 ng/mL) 群において ER 陽性 (+) 乳がん及び PR (+) 乳がんのリスクと正の関連が報告された (ER (+) 乳がん : OR 2.33 (95%CI : 1.11～4.90)、PR (+) 乳がん : OR 2.76 (95%CI : 1.21～6.30))。血清 PFOA 濃度と乳がん全体、ER (+) 乳がん及び PR (+) 乳がんとの関連は認められなかったが、第 1 四分位濃度 (1.3～4.8 ng/mL) 群と比較して、第 2 四分位濃度 (4.8～6.8 ng/mL) 群においてのみ ER (－) 及び PR (－) 乳がんのリスクとの関連が報告された (ER (－) 乳がん : OR 7.73 (95%CI : 1.46～41.08)、PR (－) 乳がん : OR 3.44 (95%CI : 1.30～9.10)) が第 3 四分位群及び第 4 四分位群では関連はみられなかった。

著者らは、ER (－) 乳がん及び PR (－) 乳がんについては症例数が少ないためばく露との関連を調べることができず、CI の幅が広いことに留意が必要としている。また、血液採取は 1 回のみであった一方で、PFAS の半減期が長く、環境中汚染濃度変化も緩慢と考えられることから、一般人の血中濃度は一定レベルにあると考えられる、と考察している (Mancini et al. 2020) (参照 224)。

中国の自動車メーカーの退職者を対象とした前向き研究である Dongfeng-Tongji (DFTJ) コホートにおけるケースコホート研究において、サブコホートとして年齢層別に無作為抽出した女性 990 名と、2018 年末までの 9.6 年間で乳がんを発症した女性 226 名 (サブコホート内の 13 名を含む) の乳がん患者を対象として、血漿中の PFOA、PFNA、PFDA、PFHpA、 Σ PFCA (PFOA、PFNA、PFDA 及び PFHpA の合計)、PFOS、PFHxS、 Σ PFSA (PFOS 及び PFHxS の合計) 並びに Σ PFAS (Σ PFCA 及び Σ PFSA の合計) 濃度と乳がんリスクについて Barlow-weighted Cox 回帰モデルによる解析を行った。血漿 PFOA 濃度はサブコホートの中央値 (25、75 percentile) で 14.19 (9.57、20.46) ng/mL、乳がん患者の中央値 (25、75 percentile) で 15.20 (10.31、20.71) ng/mL、血漿 PFOS 濃度はサブコホートの中央値 (25、75 percentile) で 10.36 (6.39、15.67) ng/mL、乳がん患者の中央値 (25、75 percentile) で 10.91 (6.81、15.88) ng/mL 及び血漿 PFHxS 濃度はサブコホートの中央値 (25、75 percentile) で 0.76 (0.52、0.81) ng/mL、乳がん患者の中央値 (25、75 percentile) で 0.78 (0.50、1.12) ng/mL であった。解析の結果、血漿 PFOA 濃度と乳がんとの正の関連が報告された (1-unit increase HR 1.35 (95%CI : 1.03～1.78))。一方、血漿 PFOS、PFHxS と乳がんには関連がみられなかった。

著者らは、血漿中 PFAS 濃度は 1 回のみの計測となっているが、PFAS の半減

期と環境中安定性から 1 回の計測で十分と考えられる、と考察している。また、初潮時年齢、第一子出生時の母親年齢、エストロゲンレベル、エストロゲン受容体タイプ等の交絡因子についての情報がなく調整不可能であった点、自動車メーカーの退職者を対象としているため、結果を一般化することは難しい点、乳がん患者の数が限られていた点を研究の限界として挙げている (Feng et al. 2022) (参照 225)。

5 つのデータベースから検索された、デンマーク、米国、フランス、日本、中国、フィリピン、台湾で行われた PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA) と乳がんに関する 11 論文をメタ解析した論文では、PFAS と乳がんの間に関連を認める 6 報 (上述の Feng ら (2022) を含む)、負の関連を認める 1 報、関連の認められない 4 報 (上述の Bonefeld-Jørgensen ら (2014)、Mancini ら (2020)、Barry ら (2013) を含む) の計 11 報が対象とされた (検索対象開始年 1995 年～2022 年 10 月)。その結果、いずれの PFAS についても乳がんとの関連は認められなかった。

著者らは、採血時期と乳がん治療の時期が研究により異なること、交絡因子の影響を排除しきれないことを研究の限界として挙げている (Cong et al. 2023) (参照 226)。

b. 海外・国際機関の評価概要

EPA (2023, Draft) において、PFOA、PFOS と乳がんとの関連については、研究デザインの問題、結果に一貫性が見られないこと及び乳がんサブタイプで関連が見られることについて PFOA のメカニズムの説明が不十分であることなどから、PFOA と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。

⑥ 発がん性 (疫学) のまとめ

発がん性 (疫学) については、主に、PFAS とがんとの関連について、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評価した (報告数が少なかった精巣がんについては、時間関係が明確ではない Barry ら (2013) も記述した。)

腎がんについては、PFOS (血中) との関連については 1 編しか報告がなく、関連の有無を判断するための根拠としては不十分と考えられる。PFOA (血中) との関連については、4 編の報告があり、メタ解析の結果でも正の関連が示されているものの、血中濃度が推計されている研究 (Vieira et al. 2013、Steenland et al. 2012) (参照 215, 216) ではばく露評価の正確性、腎がん・膵がん・精巣がん・肝がん以外のがんを対照群にしている研究 (Vieira et al. 2013) (参照 215)

ではバイアスが排除できていない可能性がある点に懸念が残る。さらに、用量反応関係が明確ではない報告 (Steenland et al. 2012) (参照 216)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 (Raleigh et al. 2014) (参照 217)もあり、結果に一貫性がみられないことから、関連の有無を判断することは難しいと考えられる。

精巣がんについては、PFOA (血中) との関連について疫学研究での信頼性の高い研究はあるものの、1 編は血中濃度が住居情報等からの推計であり、腎がん・膵がん・精巣がん・肝がん以外のがんを対照群としているためバイアスが排除できていない可能性があることから、関連の有無を判断するための根拠としては不十分であると考えられる。

肝がんについては、PFOS (血中) との関連について疫学研究で関連がみられた信頼性の高い研究はあるものの、研究が少ないため、関連の有無を判断するための根拠としては不十分であると考えられる。

膀胱がんについては、PFOS (血中) 及び PFOA (血中) との関連について関連はみられなかった。

乳がんについては、PFOS (血中) との関連について、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みられる前向きコホート研究はあるものの、関連がみられないとする報告もあり、結果に一貫性がみられないことから、関連の有無を判断することは難しいと考えられる。PFOA (血中)、PFHxS (血中) との関連については、メタ解析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みられない報告もあり、結果に一貫性がみられないことから、関連の有無を判断することは難しいと考えられる。

(3) 発がん性のまとめ 新規記載

PFOS、PFOA 及び PFHxS と発がんとの関連については、動物試験及び疫学に関する文献において報告されているがん種ごとに情報を整理した。

動物試験に関する文献については、肝がん、膵がん及び精巣がんとの関連について整理した。

動物試験においては、ラットを用いた試験における PFOS による肝細胞腫瘍の誘発、PFOA によるライディッヒ細胞腫、肝細胞腺腫/腺癌及び膵腺房細胞腺腫の発生が示されている。

PFOS 及び PFOA による肝発がん性に関しては、PPAR α や CAR 等の核内受容体の活性化の関与、PFOA による膵発がん性に関しては、PPAR α の活性化の関与が示唆されている。PPAR α や CAR を介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらの関与の詳細

細は不明であり、今後の検討が必要である。PFOA によるライディッシュ細胞腫は、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推定されているが詳細は不明であり、ヒトへの外挿性については判断できない。PFHxS については、肝臓がん、膵臓がん及び精巣がんに関して取り上げるべき知見は得られていない。

疫学研究に関する文献においては、腎がん、精巣がん、肝がん、膀胱がん及び乳がんとの関連について情報を整理したところ、腎がん及び精巣がんは PFOA、肝がんは PFOS、乳がんは PFOS、PFOA 及び PFHxS との関連が報告されている。

腎がんについては、血清 PFOA 濃度又は推定血清 PFOA 濃度との関連について 4 編の報告があり、メタ解析の結果でも正の関連が示されている。しかし、関連が示された研究においては、それぞれ、血中濃度が住居情報等からの推計であること、腎がん・膵がん・精巣がん・肝がん以外のがんを対照群としているためバイアスが排除できていない可能性があること、用量反応関係が明確ではない点が不確実性としてある。また、ばく露レベルが高いと考えられる職業性ばく露との関連を検討したコホート研究では腎がんとの関連を認めないとする報告もあり、結果に一貫性がみられないことから、関連を判断することは困難である。

精巣がんについては、血清 PFOA 濃度又は推定血清 PFOA 濃度との関連について 2 編の報告で、工場付近又は工場従業者の高ばく露量群でリスク（オッズ比又はハザード比）の上昇が報告されている。信頼性の高い研究ではあるものの、1 編は血中濃度が住居情報等からの推計であり、腎がん・膵がん・精巣がん・肝がん以外のがんを対照群としているためバイアスが排除できていない可能性があることから、関連の有無を判断するための根拠としては不十分である。

肝がんについては、血漿 PFOS 濃度との関連について、非ウイルス性肝細胞癌のリスク（オッズ比）の上昇が報告されている。しかし、症例数が少ない研究であること、関連はみられなかったとする他の報告もあることから、関連の有無を判断するための根拠としては不十分である。

乳がんについて、血清 PFOS 濃度との関連については、高ばく露量群で ER（+）乳がん及び PR（+）乳がんのリスク（オッズ比）の上昇が報告されている。しかし、乳がんとの関連はみられなかったとする他の報告もあることから、関連があるとは言えないと考えられる。血清 PFOA 濃度との関連については、ER（-）乳がん及び PR（-）乳がんのリスク（オッズ比）の上昇が報告されている。しかし、より高ばく露量群ではオッズ比の上昇はみられず用量相関性がなく、関連はみられなかったとする他の報告もある。また、メタ解析において、PFOA 及び PFHxS については乳がんリスクと正の関連がみられたとする報告が

あるものの、前向き研究では関連がみられないとする報告もあり、結果に一貫性がみられないことから、関連を判断することは困難である。

PFOS、PFOA 及び PFHxS の物質ごとに整理すると、PFOS については、動物試験では、PFOS 投与によるラットの肝細胞腫瘍の誘発が示されている。ただし、ラットの肝細胞腫瘍の発生に関しては、PPAR α や CAR 等の核内受容体の活性化の関与が示唆されている。PPAR α や CAR を介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。

疫学研究では、PFOS と肝がん及び乳がんとの関連があるとする報告があるものの、乳がんとの関連の有無を判断することは困難であり、肝がんとの関連の有無を判断するには根拠が不十分である。

PFOA については、動物試験では、PFOA 投与による肝細胞腺腫/腺癌、膵腺房細胞腺腫及びラットライディッチ細胞腫の誘発が示されている。ただし、IARC (2016) によれば、動物試験ではラットのみに発がん性がみられており、マウスにはみられていない。また、PFOA による肝細胞腺腫/腺癌の発生に関しては PPAR α や CAR などの核内受容体の活性化の関与、PFOA による膵腺房細胞腺腫の発生に関しては、PPAR α の活性化の関与が示唆されている。PPAR α や CAR を介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトへの外挿性は低い可能性があるものの、それらの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。また、ライディッチ細胞腫の発生に関しては、高用量におけるアロマトーゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が推定されているが詳細は不明であり、ヒトへの外挿性は判断できない。

疫学研究では、PFOA と腎がん、精巣がん及び乳がんとの関連があるとする報告がある。腎がんについては、関連が示された研究においては、それぞれ、血中濃度が住居情報等からの推計であること、腎がん・膵がん・精巣がん・肝がん以外のがんを対照群としているためバイアスが排除できていない可能性があること、用量反応関係が明確ではない点が不確実性としてある。また、職業性ばく露との関連を検討したコホート研究では腎がんとの関連を認めないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。精巣がんについては、2 編のうち 1 編はバイアスが排除できていない可能性がある。乳がんについては、正の関連がみられたとするメタ解析の報告があるものの、前向き研究では関連がみられないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。以上から、PFOA については、腎がん及び乳がんとの関連の有無を判断することは困難であり、精巣がんとの関連の有無を判断するには根拠が不十分である。

1
2 PFHxS については、動物試験では、発がんに関連する取り上げるべき知見は
3 得られていない。

4 疫学研究では、乳がんとの関連について、メタ解析で正の関連が報告されてい
5 るものの、前向き研究で関連が認められていない報告もあり、結果に一貫性がみ
6 られないことから、乳がんとの関連の有無を判断することは困難である。

7
8 今回検討した知見では、動物試験と疫学研究とでは、報告されているがん種が
9 異なっている。この要因としては、実験動物とヒトとでは血中半減期が大きく異
10 なるため摂取量・ばく露量に違いがあることによる可能性や、実験動物とヒトで
11 の発がんメカニズムの違いがあることが考えられたが、解析する情報が乏しく十
12 分な検証はできなかった。

13 以上のことから、PFOA と腎がん、PFOS、PFOA 及び PFHxS と乳がんとの
14 関連については、知見に不確実性や一貫性の問題があるものの、関連する可能性
15 は否定できないと判断した。また、PFOS と肝がん、PFOA と精巣がんとの関連
16 については、根拠は不十分であると判断した。

17 18 19 V. ばく露に関する知見の概要

20 ヒトは、PFAS を使用した家庭用品、食品、飲料水、環境中などの様々な経路か
21 ら PFAS にばく露する可能性がある。職業環境外における様々なヒト集団の PFAS
22 ばく露経路の概要を図 V-1 に示す (Sunderland et al. 2019) (参照 227)。

23 国内及び海外では、ばく露源やばく露レベルの把握のため、食品や飲料水の汚染
24 実態の調査、経口摂取によるばく露量の推定及び血中濃度等の生物学的指標による
25 ばく露実態調査等が行われている。

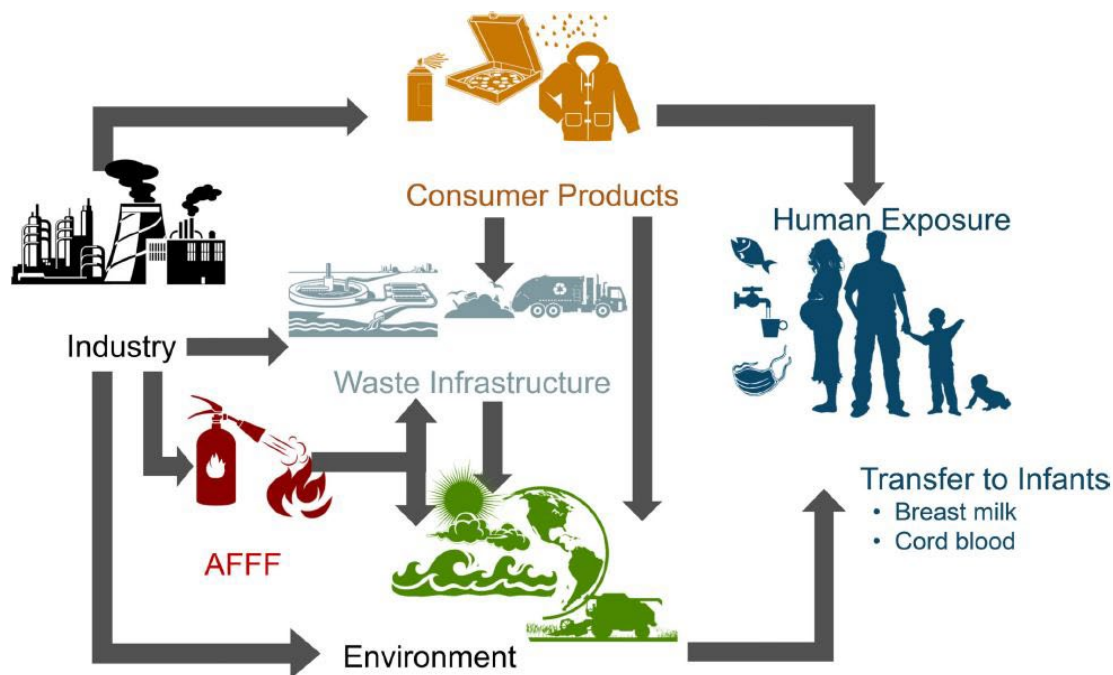


図 V-1 職業環境外における様々なヒト集団の PFAS ばく露経路の概要
(Sunderland et al. 2019) (参照 227)

1. 食事からの経口ばく露

(1) 食品・飲料水中の濃度

① 国内

農林水産省は、平成 24～26 年度に、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディを実施するため、東京、大阪、名古屋及び福岡の 4 地域において、食品群ごとの PFOS 及び PFOA の濃度を測定した。東京での調査は、国民健康・栄養調査の 17 食品群（穀類、いも類、砂糖・甘味料類、豆類、種実類、野菜類、果実類、きのこ類、藻類、魚介類、肉類、卵類、乳類、油脂類、菓子類、嗜好飲料類及び調味料・香辛料類）を代表する食品、並びに容器入り飲料水を購入し、必要に応じて調理・加工後、消費量に比例した量を混合・均質化して分析した。その結果、5 食品群（いも類、砂糖類、きのこ類、嗜好飲料類及び飲料水）は濃度が低く、摂取寄与率が小さいと推定されたため、大阪、名古屋及び福岡での調査は、地域ごとに、これら 5 食品群を除く 13 食品群の食品を購入し、同様に分析した。分析結果を表 V-1 及び表 V-2 に示す。魚介類と藻類、肉類以外の食品群は PFOS 及び PFOA が LOQ 未満の濃度であった（農林水産省 2016）（参照 228）。

表 V-1 食品群に含まれる PFOS の分析結果（単位：ng/kg）

（農林水産省 2016）（参照 228）

食品群名	調査対象 地域数	平均値 ^{※1}		LOD	LOQ
		LB	UB		
穀類	4	0	8	3～20	9～40
いも類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	40
砂糖・甘味料類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	30
豆類	4	0	8	4～20	9～40
種実類	4	0	9	5～20	9～40
野菜類	4	0	8	4～20	9～40
果実類	4	0	10	4～20	9～40
きのこ類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	40
藻類	4	5	15	3～20	9～40
魚介類	4	440	440	3～20	9～40
肉類	4	10	17	4～20	9～40
卵類	4	0	14	5～20	9～40
乳類	4	0	8	3～20	9～40
油脂類	4	0	6	3～10	9～30
菓子類	4	0	9	4～20	9～40
嗜好飲料類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	30
調味料・香辛料類	4	0	10	4～20	9～40
飲料水 ^{※3}	1	0 ^{※2}	3 ^{※2}	3	8

※1 LBはLOQ未満の分析値を0として算出し、UBはLOD未満の分析値をLODと同値として、LOD以上LOQ未満の分析値をLOQと同値として算出

※2 1地域での分析結果を記載

※3 容器入り飲料水

表 V-2 食品群に含まれる PFOA の分析結果（単位：ng/kg）

（農林水産省 2016）（参照 228）

食品群名	調査対象 地域数	平均値 ^{※1}		LOD	LOQ
		LB	UB		
穀類	4	0	14	6～30	15～70
いも類	1	0 ^{※2}	30 ^{※2}	30	70
砂糖・甘味料類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	50
豆類	4	0	14	6～30	15～70
種実類	4	0	14	6～30	15～70
野菜類	4	0	14	6～30	15～70
果実類	4	0	19	6～30	15～70
きのこ類	1	0 ^{※2}	30 ^{※2}	30	70
藻類	4	36	44	6～30	15～70
魚介類	4	45	69	6～40	15～90
肉類	4	0	18	6～40	15～90

卵類	4	0	16	6～40	15～90
乳類	4	0	16	8～40	15～90
油脂類	4	0	16	6～40	15～110
菓子類	4	0	17	9～40	16～90
嗜好飲料類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	50
調味料・香辛料類	4	0	16	6～40	15～90
飲料水 ^{※3}	1	0 ^{※2}	2 ^{※2}	2	5

※1 LBはLOQ未満の分析値を0として算出し、UBはLOD未満の分析値をLODと同値として、LOD以上LOQ未満の分析値をLOQと同値として算出

※2 1地域での分析結果を記載

※3 容器入り飲料水

また、農林水産省は、令和3～4年度に、我が国周辺水域で生産・水揚げされた水産物（マアジ、ブリ、カレイ、ウナギ、マダイ、カキ）中に含まれるPFOS及びPFOAの調査を行った。合計80点の試料について分析を行った結果を表V-3に示す（農林水産省 2023a）（参照 229）。

表V-3 水産物に係るPFOS及びPFOA含有量調査結果（単位：ng/kg^{※1}）
（農林水産省 2023a）（参照 229）

物質名	LOD 未満点数	LOQ 未満点数	最大値	平均値 (LB ^{※2})	平均値 (UB ^{※3})	中央値	LOD	LOQ
PFOS	2	4	2,700	468	469	345	10	20
PFOA	53	76	110	5	43	-	20	40

※1 µg/kgで報告されているが、1,000を乗じてng/kgとして記載。

※2 LBはLOQ未満と報告された分析値を0として算出。

※3 UBはLOQ未満と報告された分析値をLOQと同値として算出。

堤ら（2022）は6種類のPFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、PFHxA、PFBA及びPFUdA）についてトータルダイエツト試料の分析を行った。令和3年度に調製した東京及び大阪のトータルダイエツト試料を食品群別（1群：米・米加工品、2群：米以外の穀類・種実類・いも類、3群：砂糖類・菓子類、4群：油脂類、5群：豆類・豆加工品、6群：果実・果汁、7群：緑黄色野菜、8群：他の野菜類・キノコ類・海藻類、9群：酒類・嗜好飲料、10群：魚介類、11群：肉類・卵類、12群：乳・乳製品、13群：調味料及び14群：飲料水）にLC-MS/MSで分析した¹⁹。分析結果²⁰を表V-4に示す。LOQを100 ng/kgとして分析した結果、主にPFBA、PFHxA及びPFUdAが検出され、PFOAはtraceレベル（LOQ未

¹⁹ 本分析法のトータルダイエツト試料におけるPFAS分析の妥当性は未確認であるため、分析結果は暫定値である。

²⁰ 報告書中の単位はng/gとなっているが、1,000を掛けてng/kgとして掲載した。

満)で検出された。PFOS 及び PFHxS は LOD (報告書に数値の記載なし) 未満であった (堤ら 2022) (参照 230)。

表 V-4 トータルダイエツト試料 (東京・大阪) の PFAS 含有量調査結果
(暫定値) (単位 : ng/kg) (堤ら 2022) (参照 230)

		1 群	2 群	3 群	4 群	5 群	6 群	7 群	8 群	9 群	10 群	11 群	12 群	13 群	14 群
東京	PFBA	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK
	PFHxA	ND	<LOQ	ND	ND	ND	<LOQ	150	ND	ND	ND	110	ND	<LOQ	ND
	PFOA	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND
	PFUdA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,040	ND	ND	ND	ND
大阪	PFBA	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK
	PFHxA	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND
	PFOA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	<LOQ
	PFUdA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,850	ND	ND	ND	ND

注 1) ND : 未検出 (LOD 未満)、UK : 検出されているが数値不明

注 2) 上記以外の 2 分析種についてはすべての食品群において ND であった。

堤ら (2023) は PFAS 及び PFAS 代替化合物計 15 種類 (PFHxA、PFHpA、PFOA、P3MHpA、PFNA、ipPFNA、PFHxS、PFHpS、PFOS、PFNS、ipPFNS、GenX、ADONA、F-53B 及び 8Cl-PFOS) についてトータルダイエツト試料の分析を行った。令和 3 年度に調製した関西地区のトータルダイエツト試料 (上述の堤ら (2022) と同じ食品群から飲料水を除いた 1~13 群) を LC-MS/MS で分析した²¹。分析結果²²を表 V-5 に示す。6 群 (果実・果汁) からは PFHxA が、10 群 (魚介類) からは PFOS が LOQ (いずれも 50 ng/kg) 以上の濃度で検出された。LOQ 未満であるが、trace レベル (25~50 ng/kg 程度) で検出される PFAS もあった (堤ら 2023) (参照 231)。

表 V-5 トータルダイエツト試料 (関西地区) の PFAS 含有量調査結果
(暫定値) (単位 : ng/kg) (堤ら 2023) (参照 231)

	1 群	2 群	3 群	4 群	5 群	6 群	7 群	8 群	9 群	10 群	11 群	12 群	13 群	LOD	LOQ
PFHxA	ND	<LOQ	ND	ND	ND	58	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND	ND	<LOQ	25	50
PFOA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	25	50
PFNA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	50	75
PFOS	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	780	ND	ND	ND	25	50

注 1) ND : 未検出 (LOD 未満)

注 2) 上記以外の 11 分析種についてはすべての食品群において ND (LOD : 25~75 ng/kg) であった。

令和 3 年度の水道統計による水道の給水栓水中の PFOS 及び PFOA の検出状況 (表 V-6) から、各測定地点における最高値別でみると、全 1,247 測定地点中

²¹ 本分析法のトータルダイエツト試料における PFAS 分析の妥当性は未確認であるため、分析結果は暫定値である。

²² 報告書中の単位は ng/g となっているが、1,000 を乗じて ng/kg として掲載した。

2 地点で暫定目標値（PFOS 及び PFOA の合計として 50 ng/L）を超えていた²³
 ((公社) 日本水道協会 2023) (参照 232)。

表 V-6 給水栓水での PFOS 及び PFOA の検査状況（最高値）
 ((公社) 日本水道協会 2023) (参照 232)

水源種別	測定 地点数	区分※ (ng/L) ごとの地点数										
		～5	～10	～15	～20	～25	～30	～35	～40	～45	～50	51～
全体	1,247	1,101	94	21	8	7	5	3	4	1	1	2
表流水	331	313	10	5	0	2	0	0	0	0	1	0
ダム湖沼	64	49	12	1	0	0	0	0	1	0	0	1
地下水	608	529	45	10	7	4	5	3	3	1	0	1
その他	244	210	27	5	1	1	0	0	0	0	0	0

※ 水道統計上の区分の単位は mg/L となっているが、1,000,000 を乗じて ng/L とした。

② 海外

米国 FDA は、2019 年からトータルダイエツスタディの一環として収集され
 た食品に含まれる PFAS の検査を行っている。これらは地域サンプルによる検査
 及び全国流通食品サンプルによる検査に分かれている。全国流通食品サンプルに
 よる検査は、2018 年に実施 167 点を対象に実施され、16 種類の PFAS²⁴を分析
 した²⁵結果、167 点のうち 164 点からはいずれの PFAS も検出されなかった
 (Method Detection Limit. (MDL) : 17～344 ng/kg)。PFAS が検出された食品
 は、オープン調理した冷凍フィッシュスティック又はパティ (PFOS : 33 ng/kg、
 PFNA : 50 ng/kg)、水を切ったマグロの水煮缶詰 (PFOS : 76 ng/kg、PFDA :
 72 ng/kg) 及びプロテインパウダー (PFOS : 140 ng/kg) であった (FDA 2021)
 (参照 233)。

また、米国 FDA は、米国で消費量が多い魚介類 (アサリ、カニ、マグロ、エ
 ビ、ティラピア、タラ、サーモン及びスケトウダラ) を対象に、2021 年 5 月～
 2022 年 3 月にワシントン D.C.で市販されていた魚介類 (加工品を含む) につい
 て、PFOS (直鎖型及び分岐鎖型の合計)、PFOA (直鎖型及び分岐鎖型の合計)
 及び PFHxS (直鎖型のみ) を含む 20 種類の PFAS の濃度を調査した。調査結果
 を表 V-7 及び図 V-2 に示す。なお、これらの試料について包装から魚介類への
 PFAS 移行の可能性を確認したところ、56 の包装のうちいずれも PFAS を含ん
 でいなかったことから、包装から魚介類への PFAS の移行はなかったとしている

²³ 暫定目標値を超えていた地点においては、水源の切替が行われている。

²⁴ PFOA、PFOS、PFBA、PFHpS、PFPeA、PFHxA、PFHxS、PFHpA、PFBS、PFPeS、NaDONA、
 HFPO-DA、PFDA、PFNA、11Cl-PF3OudS、9Cl-PF3ONs

²⁵ FDA は「確定的な結論を出すにはサンプルサイズが限られている」としている。

(Young et al. 2022) (参照 234)。

表 V-7 FDA の 2021-2022 年魚介類調査サンプル中の PFAS 濃度
(Young et al. 2022) (参照 234)

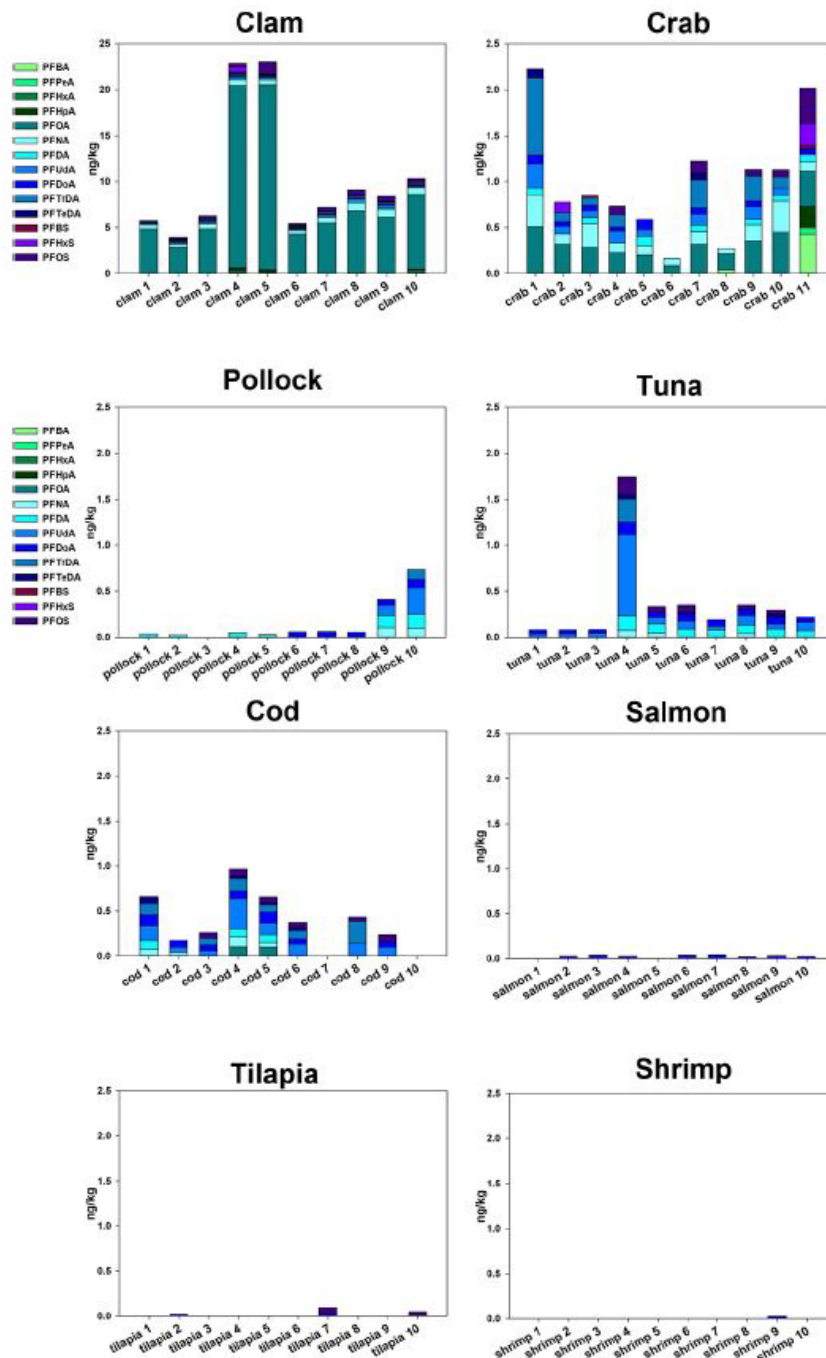
品目	点数	検出率	総 PFAS 濃度 (ng/kg) ※1 (最小値～最大値)	原産国 (点数)
アサリ (缶)	10	100%	4,000 ～ 23,000	中国(10)
カニ	11	100%	160 ～ 2,200	インドネシア(9)、メキシコ(2)
マグロ (缶)	10	100%	83 ～ 1,750	タイ(5)、エクアドル(1)、記載なし(4)
エビ	10	10%	ND※2 ～ 27	インドネシア(6)、インド(3)、記載なし(1)
ティラピア	10	30%	ND※2 ～ 90	中国(6)、ホンジュラス(1)、記載なし(3)
タラ	10	80%	ND※2 ～ 960	中国(4)、アイスランド(2)、ノルウェー(2)、米国(2) ※3、記載なし (1)
サーモン	10	80%	ND※2 ～ 45	チリ(4)、ノルウェー(4)、カナダ(2)
スケトウダラ	10	90%	ND※2 ～ 730	米国(6) ※4、中国(1)、ドイツ(1)、記載なし(2)

※1 文献中では $\mu\text{g/kg}$ で報告されているが、1,000 を乗じて ng/kg で記載した。

※2 ND : すべての PFAS 濃度が MDL 未満

※3 中国で加工されているものの、原産国は米国

※4 うち 1 点は中国で加工されているものの、原産国は米国



注) グラフの縦軸の単位は ng/kg と表記されているが、論文本文では $\mu\text{g/kg}$ と記載されている。

図 V-2 FDA の 2021～2022 年魚介類調査サンプル中の PFAS 濃度 (グラフ)
(Young et al. 2022) (参照 234)

EFSA は 2020 年の評価において、2010 年 12 月から 2018 年 5 月までに 16 か国 (オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イタリア、マルタ、ノルウェー、スロヴェニア、スペイン及び英国) から提出された 11,528 点の食品及び飲料の PFAS 濃度のデータ (97,448 試料) を解析し、食品群別の平均 PFAS 濃度を算出

した。食品群ごとの PFOS、PFOA、PFNA 及び PFHxS の分析結果（魚類を除く）を表 V-8 に示す。また、特に PFAS 濃度の高かった魚類について、魚種ごとの結果を表 V-9 に示す（EFSA 2020）（参照 1）。

表 V-8 食品群ごとの平均 PFAS 濃度（魚類を除く）（単位：ng/kg^{※1}）
（EFSA 2020）（参照 1）

	PFOS				PFOA				PFNA				PFHxS				
	点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		
			LB	UB			LB	UB			LB	UB			LB	UB	
野菜及び野菜加工品 ^{※4}	477	95	3	150	489	86	6	160	275	96	1	120	274	98	0	100	
果物及び果物加工品	143	77	27	250	144	63	9	260	98	73	11	170	94	84	22	160	
家畜肉	461	93	28	170	459	96	28	170	348	99	0	140	222	100	0	90	
食用鳥肉	169	99	9	130	185	98	2	150	170	100	0	140	130	100	0	110	
狩猟用哺乳類（肉）	574	71	940	1,590	572	91	380	1,230	33	100	0	670	28	96	15	680	
乳製品	13	85	1	120	13	85	1	130	13	92	0	100	13	92	0	80	
液体乳	235	96	1	140	236	100	0	150	111	100	0	110	126	100	0	100	
卵及び卵製品	174	92	270	350	177	92	106	210	124	100	0	98	107	97	0	60	
動植物油脂	38	90	4	110	38	90	2	110	36	100	0	120	53	97	0	102	
アルコール飲料	6	100	0	2	6	84	10	14	6	100	0	5	6	84	6	7	
飲料水 ^{※5}	451	88	0.1	3	452	78	1	3	449	99	0	2	449	85	2	4	
乳幼児向け食品	11	100	0	24	11	100	0	150	10	90	126	240	10	100	0	240	
飼育動物の食用内臓	495	80	870	1,180	452	94	92	360	285	84	87	320	170	99	140	520	
狩猟動物の食用内臓	903		4	214,000	215,000	898	58	5,480	8,180	105	10	9,770	9,870	105	99	10	2,520

※1 評価書中の平均値は µg/kg で報告されているが、1,000 を乗じて ng/kg として記載した。

※2 Left-censored（LC：左側打ち切り、LOD 未満又は LOQ 未満）である分析値の割合

※3 LB は LOD 未満又は LOQ 未満と報告された分析値を 0 として算出し、UB は LOD 未満と報告された分析値を LOD と同値、LOQ 未満と報告された分析値を LOQ と同値として算出。

※4 きこの類を含む。

※5 二酸化炭素以外の添加物を含まず、消費用の水氷を含む。

注) DiPAP、EtFOSA、EtFOSE、FC_807、FOSA、MonoPAP、PFBA、PFBS、PFDA、PFDoDA、PFDS、PFHpA、PFHpS、PFHxA、PFHxDA、PFODA、PFOSi、PFPeA、PFPeDA、PFTeDA、PFTrDA、PFUnDA についてもデータあり。

表 V-9 魚類及び魚の内臓の平均 PFAS 濃度（単位：ng/kg^{※1}）
（EFSA 2020）（参照 1）

	PFOS				PFOA				PFNA				PFHxS			
	点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}		点数	LC(%) ^{※2}	平均値 ^{※3}	
			LB	UB			LB	UB			LB	UB			LB	UB
ニシン	288	74	320	620	290	96	16	380	243	90	23	380	237	99	0	380
イワシ及びマイワシ	14	0	4,730	4,730	28	64	101	370	14	57	84	530	14	64	14	450
アンチョビ	5	0	580	980	13	62	44	120	-	-	-	-	-	-	-	-
サケ及びマス	574	88	310	830	521	95	130	630	522	100	3	700	365	100	0	630
サバ	125	79	360	930	136	81	310	880	129	96	4	740	122	99	1	740
マグロ	21	39	160	260	34	100	0	120	17	100	0	130	17	100	0	110
タラ及び白身魚	174	67	470	1,050	145	93	12	740	130	92	16	780	27	100	0	530
オヒョウ ^{※4}	487	71	260	810	106	99	3	300	487	100	0	770	487	100	2	690
コイ	145	14	14,120	14,210	149	32	4,100	4,330	125	65	840	1,470	126	97	66	1,010
ウナギ	164	35	9,230	9,440	177	96	71	680	54	91	980	1,660	58	98	7	730
魚の内臓	208	83	3,380	4,990	208	100	10	3,510	204	99	11	2,410	202	100	31	1,650

※1 評価書中の平均値は µg/kg で報告されているが、1,000 を乗じて ng/kg として記載した。

※2 LC である分析値の割合

※3 LB は LOD 未満又は LOQ 未満と報告された分析値を 0 として算出し、UB は LOD 未満と報告された分析値を LOD と同値、LOQ 未満と報告された分析値を LOQ と同値として算出。

※4 ヒラメ目ヒラメ科オヒョウ属の海水魚。

注) DiPAP、EtFOSA、EtFOSE、FC_807、FOSA、MonoPAP、PFBA、PFBS、PFDA、PFDoDA、PFDS、PFHpA、PFHpS、PFHxA、PFHxDA、PFODA、PFOSi、PFPeA、PFPeDA、PFTeDA、PFTrDA、PFUnDA についてもデータあり。

RIVM は 2012～2016 年のオランダ全国食料消費調査（DNFCS）で報告されたオランダ国民全体の消費パターンに基づいて 2021 年 11～12 月に購入した食品及び 2022 年にサンプリングした飲料水の PFAS 濃度を調査した。食品では 17 種²⁶、飲料水で 20 種²⁷の PFAS を測定している。分析結果を表 V-10 に示す（RIVM 2023）（参照 235）。

表 V-10 食品及び飲料水中の平均 PFAS 濃度（単位：ng PEQ/kg^{※1}）
（RIVM 2023）（参照 235）

食品			点数	平均総 PFAS 濃度 ^{※2}	
メイングループ	サブグループ	品目		LB	UB
野菜	根菜類及び塊茎野菜	ビーツ	5	5.2	47
		ニンジン	5	2.6	46
		ジャガイモ	15	0.91	18
	葉物野菜	クリスプレタス	5	3.8	28
		チコリー	5	23	46
		クリスプレタス以外のレタス	5	50	71
		ホウレンソウ	10	30	53
		ベルギーエンダイブ	10	5.7	50
	アブラナ属野菜	ブロッコリー	5	21	82
		カリフラワー	5	0.005	42
	鱗茎菜類	タマネギ	12	8.2	47
	豆類	サヤインゲン	10	12	57
		エンドウ	4	0.79	22
	果菜類	キュウリ	9	0.00089	42
		ピーマン	11	2.9	46
		トマト及びプチトマト	10	0.43	45
	茎菜類	ネギ	11	3.4	46
	きのこ類	マッシュルーム	10	38	82
加工野菜	-	瓶詰又は缶詰の豆類	4	0.010	20
		フレンチフライ	3	0.35	19
		瓶詰又は缶詰のエンドウ	2	7.2	30
		スイートコーン缶	9	0	45
果物	ベリー類及び小型果実	ブドウ	10	1.3	35
		イチゴ	10	4.0	45
	仁果類	リンゴ	5	2.4	44
		ナシ	5	1.5	36
	その他の皮が食べられない果物	バナナ	10	2.7	47
	柑橘類	マンダリン	5	0.48	42
		オレンジ	5	11	42
穀類及び穀類加工品	-	パン	11	0.38	59
		米穀	10	4.3	83
		小麦粉	11	6.2	86
植物油脂	-	ブレンドマーガリン	6	0	102

²⁶ PFOA、PFOS、PFHxS、PFBS、PFHpS、PFDS、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA、GenX

²⁷ 食品で分析対象とした PFAS17 分子種及び ADONA、PFPeS、TFA

		マーガリン	5	0	99
		オリーブオイル	11	0	98
		ピーナッツバター及びピーナッツソース	9	16	124
		ヒマワリ油	10	3.1	91
魚及び魚加工品	-	タラ	10	1843	2737
		白身魚フライ	10	613	1251
		パンガシウス及びティラピア	8	21	743
		サーモン	4	17	745
		缶詰サーモン	4	870	1578
		スモークサーモン	3	21	746
		マグロ	9	586	1309
肉及び肉加工品	-	牛肉	2	40	189
		鶏肉	13	4.4	155
		ひき肉	12	20	173
		パテ	5	60	238
		豚肉	8	30	179
		豚肝臓ソーセージ	5	64	221
		コーヒー	12	17	48
飲料	-	飲料水(地下水由来)	-	1.5	50
		飲料水(表流水由来)	-	9.2	27
		ミネラルウォーター	7	0.42	3.4
		茶	13	16	44
乳製品	-	牛乳	8	19	72
卵	-	卵	9	78	241
砂糖	-	砂糖	10	0	29

※1 報告書中では pg PEQ/g (PEQ : PFOA equivalents) で報告されているが、ng PEQ/kg として記載している。

※2 食品中 PFAS 濃度について、LB は LOQ 未満の分析値を 0、LOQ 以上 limit of confirmation (LOC) 未満の分析値を LOQ として算出し、UB は LOD 未満の分析値を LOD と同値、LOD 以上 LOQ 未満の分析値を LOQ と同値、LOQ 以上 LOC 未満の分析値を LOC と同値として算出。

FSANZ は 2021 年、PFAS のばく露に寄与している、又は寄与する可能性がある食品及び飲料（オーストラリアで消費されている代表的なものを含む）において 30 種類²⁸の PFAS 濃度を測定したところ、PFOS 以外の PFAS はすべての食品（112 品目）から検出されなかった。食品中の PFOS 濃度を表 V-11 に示す（FSANZ 2021b）（参照 236）。

表 V-11 食品中の平均 PFOS 濃度（FSANZ 2021b）（参照 236）

食品	点数	検出率	平均濃度（ng/kg（水は ng/L））※1,2		
			LB	MB	UB
鶏卵	16	6%	6.9	30	54

²⁸ 10:2 FTS、4:2 FTS、6:2 FTS、8:2 FTS、EtFOSA、EtFOSAA、EtFOSE、FOSA、MeFOSA、MeFOSAA、MEFOSE、PFBA、PFBS、PFDA、PFDoDA、PFDoS、PFDS、PFHpA、PFHpS、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFNS、PFOA、PFOS、PFPeA、PFPeS、PFTeDA、PFTrDA、PFUnDA

海水魚の切り身	16	6%	11	35	58
家禽以外の動物の肝臓 又はその他の内臓	16	81%	630	640	640
調理済みエビ	16	19%	18	38	59
マグロの水煮缶詰	8	50%	70	83	95
上記以外の食品（水を 除く）	1240	0%	0	25	50
水道水及び市販水	24	0%	0	0.5	1

※1 報告書では $\mu\text{g/kg}$ (水は $\mu\text{g/L}$) で報告されているが、1,000 を乗じて ng/kg (水は ng/L) として掲載した。

※2 LB は limit of reporting (LOR) 未満の分析値を 0 として、MB は LOR 未満の分析値を LOR の 1/2 の値として、UB は LOR 未満の分析値を LOR と同値として算出。

米国 FDA が 2016 年にワシントン D.C. で市販されていた容器入り飲料水 22 点及び容器入り炭酸水 8 点について、PFOS 及び PFOA の濃度を測定した結果、すべての試料において PFOS 及び PFOA のいずれも検出されなかった ($<4 \text{ ng/L}$) (FDA 2020) (参照 237)。

米国地質研究所 (USGS) が 2016～2021 年に採取した米国内 269 地点の私設井戸及び 447 地点の公共用水の水道水について 78 種の PFAS 濃度を測定した結果、約 30% の水道水から少なくとも 1 種類の PFAS が検出され、検出された水道水における総 PFAS 濃度は $0.348 \sim 346 \text{ ng/L}$ であった。また、測定結果をもとに米国の飲料水における PFAS 検出率をモデルにより推定したところ、約 45% の飲料水から 1 種類以上の PFAS が検出される可能性があるとして推定された (Smalling et al. 2023) (参照 238)。

(2) 食事からのばく露量推定

① 国内

環境省は、平成 23 年度に実施した「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への曝露量モニタリング調査」において、陰膳方式により食事経由のフッ素化合物摂取量を測定した。2011 年 10 月に対象者 (中国四国・漁村地域、中国四国・農村地域及び九州沖縄・漁村地域から各 5 名) の 3 日間の全ての食事を回収し、その中に含まれている PFOS 及び PFOA の濃度を測定した (表 V-12) (環境省 2012) (参照 239)。

表 V-12 食事経由のフッ素化合物摂取量の統計値 (単位: ng/kg 体重/日)
(環境省 2012) (参照 239)

		中国四国・漁村地域 (n=5)	中国四国・農村地域 (n=5)	九州沖縄・漁村地域 (n=5)	全対象者 (n=15)
PFOS	平均値	0.77	0.30	0.64	0.57

	標準偏差	0.62	0.41	0.47	0.51
	中央値	0.77	ND	0.53	0.53
	範囲	ND～1.7	ND～0.80	ND～1.2	ND～1.7
PFOA	平均値	0.93	0.73	0.40	0.69
	標準偏差	1.1	0.43	0.27	0.70
	中央値	0.62	0.89	0.51	0.62
	範囲	ND～2.9	ND～1.1	ND～0.69	ND～2.9

注 1) ND：食事試料中の PFOS 又は PFOA 濃度が検出下限値（PFOS：7.4 pg/g（=ng/kg）、PFOA：9.3 pg/g（=ng/kg））未満であったもの

注 2) 平均値及び標準偏差は ND を 0 として計算した。

農林水産省は、平成 24～26 年度に東京、大阪、名古屋及び福岡の 4 地域において、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディを実施した。各食品群の PFOS 及び PFOA の濃度（上述の農林水産省（2016）のデータ）については LOQ 未満の分析値を 0 としたものを LB、LOD 未満の分析値を LOD と同値、LOD 以上 LOQ 未満の分析値を LOQ と同値としたものを UB とし²⁹、食品消費量については平成 23 年度国民健康・栄養調査のデータを用いて、各食品群からの一日あたりの平均摂取量を推定した。その結果、PFOS（LB～UB）は 0.60～1.1 ng/kg 体重/日、PFOA（LB～UB）は 0.066～0.75 ng/kg 体重/日であった。また、食品群別のばく露への寄与率を算出したところ、魚介類の寄与率は、PFOS（LB～UB）では 97.3～52.4%、PFOA（LB～UB）では 89.7～12.1%であった（農林水産省 2023b）（参照 240）。

② 海外

海外で報告されている食事からの PFAS の摂取量推定の結果を表 V-13 に示す。

表 V-13 海外における食事からの PFAS 摂取量推定結果

国又は地域	対象集団	分子種	摂取量	引用文献
カナダ	12 歳以上	PFHpA, PFOA, PFNA, PFOS, PFMe ₂ OA, PFDA, PFUA, PFDoDA, PFTeDA	(ng/日) 全体：250 男性（12-29 歳）：290 男性（20-39 歳）：480 男性（40-64 歳）：340 男性（>65 歳）：200 女性（12-29 歳）：170 女性（20-39 歳）：200 女性（40-64 歳）：240 女性（>65 歳）：120	Tittlemier 2007 (参照 241)
EU	19 か国	PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS	年齢別 ^{*1} 摂取量 LB（最小値・中央値・最大値） ^{*2} UB（最小値・中央値・最大値） ^{*2} (ng/kg 体重/日)	EFSA 2020 (参照 1)

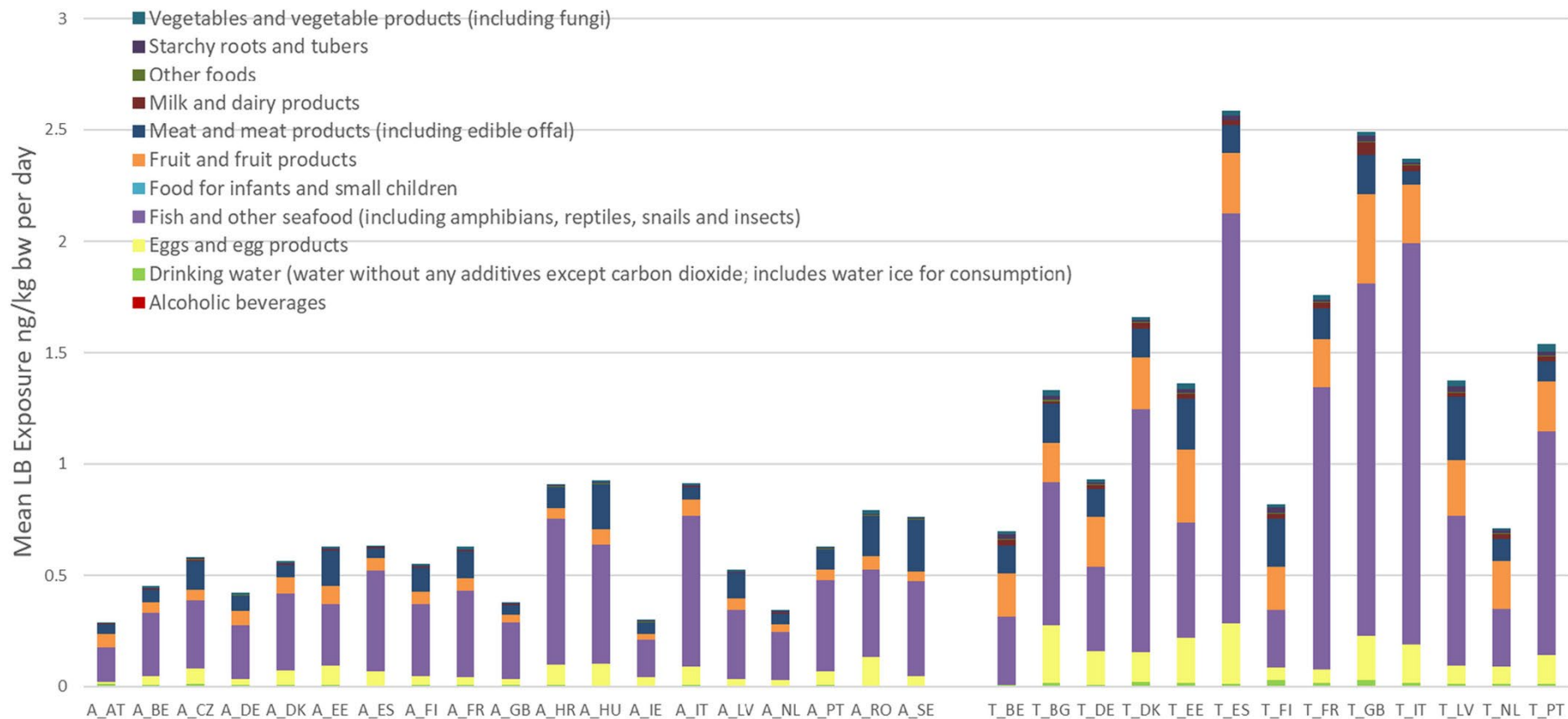
²⁹ 本調査実施当時の分析技術では、PFOS 及び PFOA の食品中濃度と比較して LOD 及び LOQ が高く、LOD 未満又は LOQ 未満の分析値が多いことから、LB による摂取量推定では過小評価、UB による摂取量推定では過大評価となる可能性があり、実際の摂取量及び寄与率を必ずしも反映していないことに留意が必要である。

			・平均摂取量群 乳児 : 2.39 - 4.87 - 12.19 42.77 - 71.44 - 114.62 幼児 : 1.47 - 2.94 - 6.51 61.20 - 74.17 - 112.09 子供 : 0.84 - 1.54 - 3.07 38.50 - 53.23 - 81.78 青年 : 0.42 - 0.84 - 1.52 20.59 - 26.48 - 41.45 大人 : 0.55 - 0.92 - 1.34 13.54 - 15.94 - 21.97 高齢者 : 0.71 - 0.89 - 2.08 11.51 - 15.07 - 18.77 超高齢者 : 0.42 - 0.86 - 3.10 12.56 - 15.41 - 19.85 ・高摂取量群 (95%ile) 乳児 : 4.50 - 13.65 - 27.88 92.77 - 122.25 - 224.84 幼児 : 3.35 - 7.55 - 13.69 100.65 - 134.01 - 229.04 子供 : 2.66 - 4.21 - 9.69 78.97 - 109.03 - 165.31 青年 : 1.27 - 2.13 - 5.22 44.17 - 57.04 - 89.40 大人 : 1.30 - 2.29 - 5.04 26.29 - 32.78 - 62.70 高齢者 : 1.76 - 2.37 - 5.58 22.96 - 28.77 - 46.73 超高齢者 : 1.32 - 2.23 - 9.93 21.90 - 28.32 - 42.03	
ドイツ	・VELS^{※3} >0.5 - 5 歳 ・NVS II^{※4} 14-80 歳	PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA	平均値-50%ile-95%ile (ng/kg 体重/週) ・VELS >0.5 - <1 歳 : 20.4 - 19.3 - 45.2 1-2 歳 : 20.4 - 15.3 - 49.5 3-5 歳 : 18.3 - 13.1 - 44.5 ・NVS II 14-17 歳 : 6.2 - 4.3 - 17.3 18-64 歳 : 8.0 - 4.4 - 19.8 65-74 歳 : 8.5 - 4.4 - 21.3 75-80 歳 : 8.6 - 4.4 - 16.6	BfR 2021 (参照 242)
オランダ	1-79 歳	PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDS, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, GenX	LB-UB (ng PEQ/kg 体重/週) ^{※5,6} ・食品+地下水由来飲料水 平均値 : 4.6-26 中央値 : 3.3-23 95%ile : 12-51 ・食品+表流水由来飲料水 平均値 : 5.9-22 中央値 : 4.6-19 95%ile : 14-45	RIVM 2023 (参照 235)
オーストラリア	2 歳以上	PFOS ^{※7}	LB-MB-UB (ng/kg 体重/日) ^{※8} 平均値 : 0.011-0.83-1.7 90%ile : 0.032-1.3-2.6	FSANZ 2021 (参照 236)
韓国		PFOS, PFOA	(ng/kg 体重/日) ・PFOS 1-2 歳 : 1.552 3-6 歳 : 1.527 7-12 歳 : 1.120 13-18 歳 : 0.747 19 歳以上 : 0.915	韓国食品医薬品 安全処 2022 (参照 243)

			・ PFOA 1-2 歳 : 1.499 3-6 歳 : 1.534 7-12 歳 : 1.310 13-18 歳 : 0.992 19 歳以上 : 0.817	
--	--	--	---	--

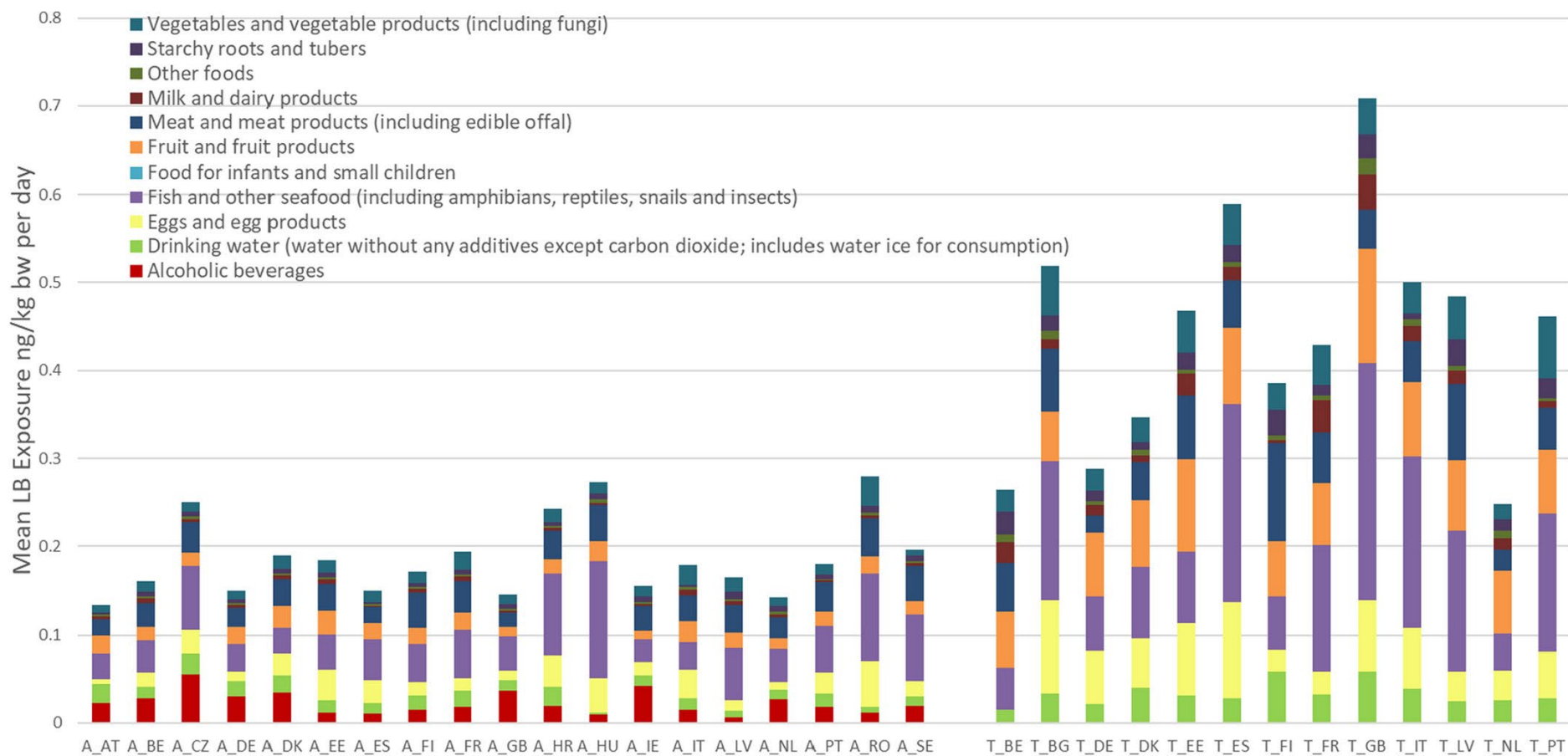
- ※1 乳児（12 か月未満）、幼児（12 か月以上 36 か月未満）、子供（36 か月以上 10 歳未満）、青年（10 歳以上 18 歳未満）、大人（18 歳以上 65 歳未満）、高齢者（65 歳以上 75 歳未満）、超高齢者（75 歳以上）として分類。
- ※2 食品中 PFAS 濃度について、LB は LOD 未満又は LOQ 未満と報告された分析値を 0 として算出し、UB は LOD 未満と報告された分析値を LOD と同値、LOQ 未満と報告された分析値を LOQ と同値として算出。
- ※3 VELs（残留農薬の急性毒性評価のための乳幼児の食事摂取量調査）の食品摂取量データを使用。
- ※4 NVSII（第 2 回ドイツ国民栄養調査）の食品摂取量データを使用。
- ※5 食品中 PFAS 濃度について、LB は LOQ 未満の分析値を 0、LOQ 以上 limit of confirmation（LOC）未満の分析値を LOQ として算出し、UB は LOD 未満の分析値を LOD と同値、LOD 以上 LOQ 未満の分析値を LOQ と同値、LOQ 以上 LOC 未満の分析値を LOC と同値として算出。
- ※6 PEQ : PFOA equivalents
- ※7 摂取量推定にあたり食品中の 30 種類の PFAS の分析を行っているが、PFOS 以外は検出されなかった（LOD: 0.0040~0.35 µg/kg）ことから、PFOS のみについて摂取量推定を行っている。
- ※8 LB は limit of reporting（LOR）未満の分析値を 0 として、MB は LOR 未満の分析値を LOR の 1/2 の値として、UB は LOR 未満の分析値を LOR と同値として算出。

EFSA は 2020 年の評価において、19 か国 35 種類の食品消費データと、16 か国 97,434 点の食品の汚染実態データから摂取量推定を行い、LB シナリオにおける各食品群の寄与率を求めた。その結果、PFOS については魚及びその他の魚介類の寄与が最も高く、次いで卵及び卵製品、肉及び肉製品、特に子供については果物及び果物製品の寄与が高かった。PFOA についても魚及びその他の魚介類、卵及び卵製品、肉及び肉製品の寄与が高かった一方、果物及び果物製品、野菜及び野菜製品並びに飲料水も寄与が高かった。PFHxS については主に果物及び果物製品と飲料水が摂取に寄与していた。また、国別及び年齢層（大人及び幼児）の平均摂取量のグラフを図 V-3-1～図 V-3-3 に示す（EFSA 2020）（参照 1）。



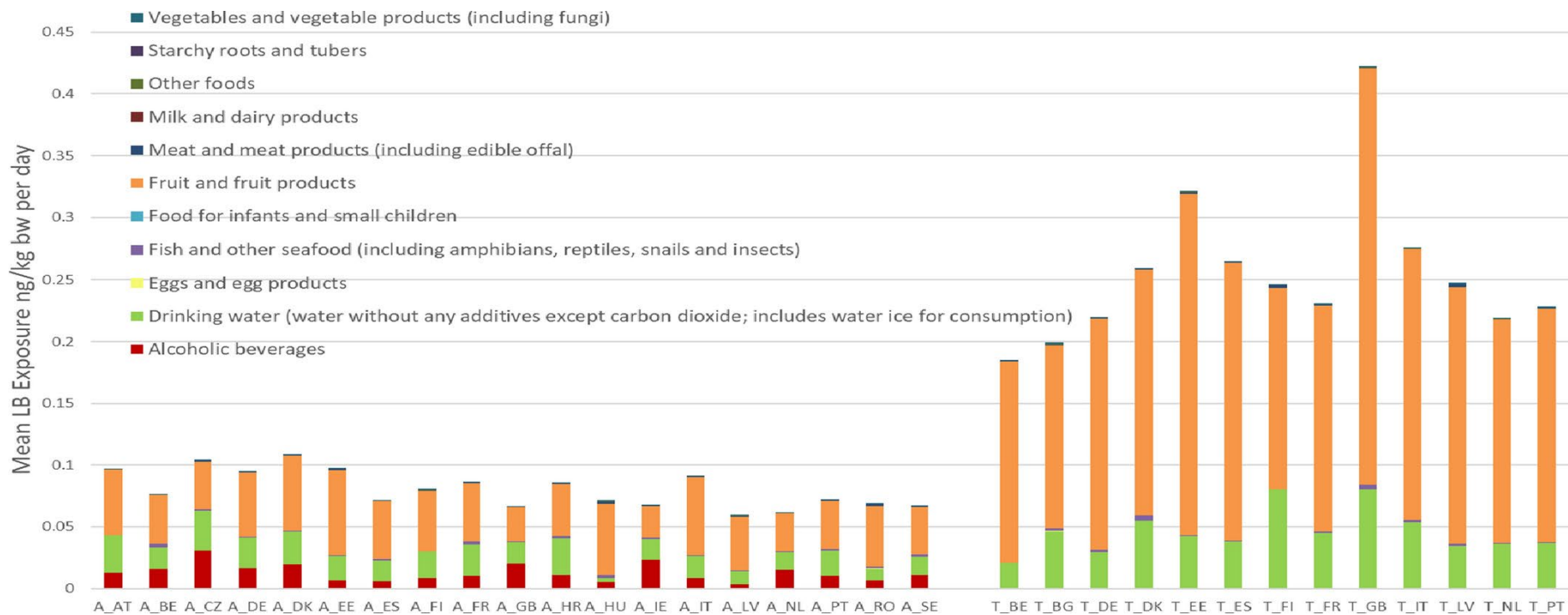
注) A : 大人 (グラフ左側、18 歳以上 65 歳未満)、T : 幼児 (グラフ右側、12 か月以上 36 か月未満)、AT : オーストリア、BE : ベルギー、CZ : チェコ、DE : ドイツ、DK : デンマーク、EE : エストニア、ES : スペイン、FI : フィンランド、FR : フランス、GB : 英国、HR : クロアチア、HU : ハンガリー、IE : アイルランド、IT : イタリア、LV : ラトビア、NL : オランダ、PT : ポルトガル、RO : ルーマニア、SE : スウェーデン

図 V-3-1 LB シナリオにおける食品群別平均ばく露 (PFOS) (EFSA 2020) (参照 1)



注) A : 大人 (グラフ左側、18 歳以上 65 歳未満)、T : 幼児 (グラフ右側、12 か月以上 36 か月未満)、AT : オーストリア、BE : ベルギー、CZ : チェコ、DE : ドイツ、DK : デンマーク、EE : エストニア、ES : スペイン、FI : フィンランド、FR : フランス、GB : 英国、HR : クロアチア、HU : ハンガリー、IE : アイルランド、IT : イタリア、LV : ラトビア、NL : オランダ、PT : ポルトガル、RO : ルーマニア、SE : スウェーデン

図V-3-2 LB シナリオにおける食品群別平均ばく露 (PFOA) (EFSA 2020) (参照 1)



注) A : 大人 (グラフ左側、18 歳以上 65 歳未満)、T : 幼児 (グラフ右側、12 か月以上 36 か月未満)、AT : オーストリア、BE : ベルギー、CZ : チェコ、DE : ドイツ、DK : デンマーク、EE : エストニア、ES : スペイン、FI : フィンランド、FR : フランス、GB : 英国、HR : クロアチア、HU : ハンガリー、IE : アイルランド、IT : イタリア、LV : ラトビア、NL : オランダ、PT : ポルトガル、RO : ルーマニア、SE : スウェーデン

図 V-3-3 LB シナリオにおける食品群別平均ばく露 (PFHxS) (EFSA 2020) (参照 1)

RIVM は 2012～2016 年のオランダ全国食料消費調査（DNFCS）で報告されたオランダ国民全体の消費パターンに基づいて、2021 年 11～12 月に購入した食品及び 2022 年にサンプリングした飲料水について、PFAS のばく露量推定を実施した（図 V-4）。飲料水の寄与率を算出した結果、LB シナリオにおける飲料水の寄与率は、食品及び地下水由来の飲料水による推定では 6%、食品及び表流水由来の飲料水による推定では 27%であった。また、食品群別の寄与率は、食品及び地下水由来の飲料水による推定では魚及び魚製品の寄与率が 30%で最もばく露に寄与しており、2 番目は飲料（飲料水を除く）が 23%、3 番目は乳製品が 17%、4 番目は肉及び肉製品が 8%であった。また、LB シナリオにおける食品及び表流水由来の飲料水による推定では、魚及び魚製品が 24%で最もばく露に寄与しており、次いで飲料（飲料水を除く）が 18%、乳製品が 13%、肉及び肉製品が 6%であった（RIVM 2023）（参照 235）。

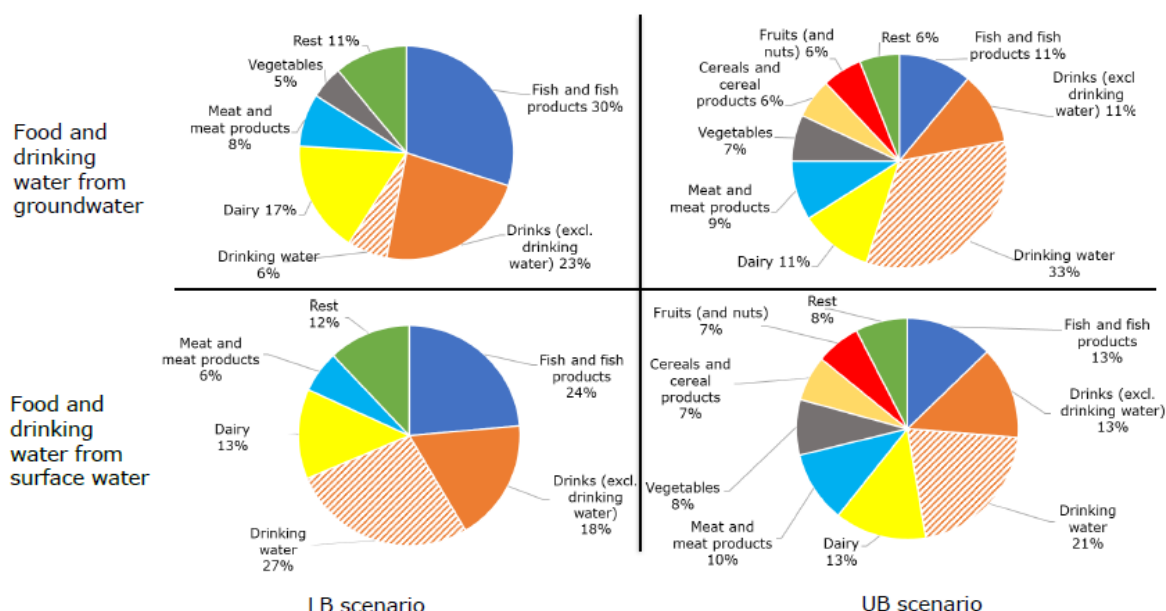


図 V-4 飲料水及び食品群の寄与率（RIVM 2023）（参照 235）

FSANZ は 2021 年、PFAS のばく露に寄与している、又は寄与する可能性がある食品及び飲料（オーストラリアで消費されている代表的なものを含む）からの PFOS のばく露量推定を実施し、食品別の寄与率を算出した。その結果、寄与率が 5%を超える主要な食品はマグロ（水煮缶詰のデータより算出、53%）、卵（19%）、哺乳類の内臓（心臓を除く）（11%）、海水魚（11%）及び甲殻類（7%）で、魚介類の寄与率を合計すると 71%であった（FSANZ 2021）（参照 236）。

2. その他の由来からのばく露と各ばく露源の寄与率推定

ATSDR（2021）、EFSA（2020）及び Health Canada（2018a、2018b）の評価

書では、食事及び飲料以外の経口ばく露源として、食品用器具・容器包装からの移行や粉塵の経口摂取、表面を化学処理加工されたカーペットや衣類等の家庭用品からの手を介した口への移行などがあるとしている。また、経口ばく露以外のばく露経路として、屋内外の大気からの吸入ばく露などが挙げられている（ATSDR 2021、EFSA 2020、Health Canada 2018a、2018b）（参照 1、16、48、49）。

Sunderland ら（2019）は、成人における PFAS ばく露源の寄与率に関する推定を行っている文献から、一般的に PFAS ばく露の最大の原因は吸入や経皮接触よりも食事による摂取である一方、ばく露源の相対的な寄与度は、地域ごとの人口構成や集団により大幅に異なっているとしている（表 V-14）（Sunderland et al. 2019）（参照 227）。

表 V-14 文献による成人の PFAS ばく露源の推定寄与率(%)（Sunderland ら（2019）より PFOS 及び PFOA のデータを抜粋して掲載）（参照 227）

PFAS	食事	粉塵	水道水	食品包装	吸入ばく露	経皮ばく露	その他	出典文献
PFOS	66	10	7		2			Gebbink et al., 2015
	81	15					4 ^{*1}	Trudel et al., 2008
	72	6	22		<1	<1		Egeghy and Lorber, 2011
	96	1	1		2			Haug et al., 2011
	93		4				3 ^{*1}	Tian et al., 2016
	100		<1					Shan et al., 2016
PFOA	47	8	12		6		27 ^{*1}	Gebbink et al., 2015
	16	11		56	14		2 ^{*2}	Trudel et al., 2008
	85	6	1	3 ^{*3}			4 ^{*4}	Vestergren and Cousins, 2009
	77	8	11		4			Haug et al., 2011
	66	9	24		<1	<1		Lorber and Egeghy, 2011
	41		37				22 ^{*1}	Tian et al., 2016
	99		<1					Shan et al., 2016

※1 間接ばく露

※2 カーペット

※3 消費財（Consumer goods）

※4 前駆体（Precursors）

3. 生物学的指標

（1）血中濃度

① 国内

環境省は、平成 22 年度まで実施していたダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査において測定した 3 か年（平成 20～22 年度）分の血中 PFOS 及び PFOA 濃度を、地域別及び地区別に比較した。地域別に比較した結果、PFOS、PFOA とともに東海北陸近畿地域で濃度が高く、統計学的有意差（ $p<0.01$ ）がみられた（表 V-15）。地区別に比較した結果、PFOS では漁村地区

の濃度が高く、都市地区、農村地区いずれとも統計学的有意差（ $p<0.01$ ）がみられた一方で、PFOA では地区間の有意差はみられなかった（表 V-16）（環境省 2011）（参照 244）。

表 V-15 3 か年（平成 20～22 年度）の全血中 PFOS・PFOA 濃度の統計値（地域別）（単位：ng/mL）（環境省 2011）（参照 244）

		北海道東北 (n=89)	関東甲信越 (n=157)	東海北陸近畿 (n=163)	中国四国 (n=117)	九州沖縄 (n=83)	全国 (n=609)
PFOS	平均値	9.0	6.0	9.9	7.6	6.0	7.8
	標準偏差	19	3.7	8.6	4.6	2.6	9.2
	中央値	4.8	5.4	7.8	6.2	5.6	5.8
	範囲	1.5～150	0.73～28	1.0～71	2.0～28	2.2～12	0.73～150
PFOA	平均値	2.0	2.2	5.4	2.4	2.0	3.0
	標準偏差	1.1	1.1	4.5	1.5	0.91	2.9
	中央値	1.9	2.0	4.1	2.1	1.9	2.1
	範囲	0.63～7.9	0.52～8.6	0.37～25	0.65～13	0.42～5.2	0.37～25

表 V-16 3 か年（平成 20～22 年度）の全血中 PFOS・PFOA 濃度の統計値（地区別）（単位：ng/mL）（環境省 2011）（参照 244）

		都市地区 (n=270)	農村地区 (n=135)	漁村地区 (n=204)	全国 (n=609)
PFOS	平均値	6.4	6.4	11	7.8
	標準偏差	5.4	5.0	14	9.2
	中央値	5.4	5.1	8.0	5.8
	範囲	1.0～70	0.73～28	1.5～150	0.73～150
PFOA	平均値	2.7	3.4	3.3	3.0
	標準偏差	2.0	3.9	3.1	2.9
	中央値	2.1	2.6	2.1	2.1
	範囲	0.42～15	0.50～25	0.37～19	0.37～25

環境省が平成 23 年度に実施したダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への曝露量モニタリング調査及び平成 24 年度から実施している化学物質の人へのばく露量モニタリング調査における血中 PFAS 濃度の結果を表 V-17 に示す（環境省 2017）（参照 245）。

表 V-17 平成 23～28 年度の全血中 PFAS 濃度結果（ng/mL）（環境省 2017）（参照 245）

調査年度	採血年月	対象者数	分析種	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 23 年度	2011 年 10 月	86 名 (男性 51 名、女性 35 名) 平均年齢 50.1 歳	PFOS	5.8	3.1	4.8	1.5 ～17
			PFOA	2.2	1.4	1.8	0.66 ～9.6
平成 25 年度	2013 年 10～11 月	83 名 (男性 38 名、女性 45 名) 平均年齢 52.4 歳	PFOS	5.1	2.9	4.5	1.3 ～16
			PFOA	3.2	2.4	2.5	0.27 ～13
			PFHxS	0.63	0.43	0.54	ND ^{*1} ～1.8
平成 26 年度	2014 年 10 月	81 名 (男性 34 名、女性 47 名)	PFOS	3.0	1.6	2.7	0.29 ～11
			PFOA	1.8	1.1	1.6	0.43 ～8.4

		平均年齢 49.3 歳	PFHxS	0.44	0.24	0.42	ND ^{※1} ～1.1
平成 27 年度	2015 年 11 月	77 名 ^{※2} (男性 39 名、女性 38 名) 平均年齢 49.1 歳	PFOS	2.9	2.2	2.1	0.44 ～11
			PFOA	2.3	2.1	1.6	0.27 ～12
			PFHxS	0.24	0.18	0.22	ND ^{※1} ～0.80
平成 28 年度	2016 年 10 月	80 名 (男性 44 名、女性 36 名) 平均年齢 49.1 歳	PFOS	3.5	1.8	3.3	0.63 ～11
			PFOA	1.5	0.63	1.4	0.36 ～3.4
			PFHxS	0.31	0.13	0.32	0.071～0.76

※1 ND：検出下限（PFHxS（平成 25～27 年度）：0.063 ng/mL）未満

※2 全血中 PFAS 濃度については 76 名分の結果を記載している。

注）平成 25 年度以降は PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFDS についても調査を実施

また、平成 30 年度～令和 4 年度に実施した化学物質の人へのばく露量モニタリング調査（パイロット調査³⁰）における全血中 PFAS 濃度の結果を表 V-18 に示す（環境省 2022）（参照 246）。

表 V-18 パイロット調査における全血中 PFAS 濃度結果（ng/mL）
（環境省 2022）（参照 246）

調査年度	採血年月	対象者	分析種	平均値	標準偏差	中央値	範囲
令和 2 年度	2021 年 1～2 月	80 名 (男性 27 名、女性 53 名) 平均年齢 39.7 歳	PFOS	1.4	0.84	1.2	0.48～4.2
			PFOA	0.86	0.45	0.77	ND ^{※1} ～3.4
			PFHxS	0.22	0.17	0.21	ND ^{※1} ～0.81
令和 3 年度	2021 年 12 月	121 名 ^{※2} (男性 59 名、女性 62 名) 平均年齢 43.2 歳	PFOS	2.1	1.4	1.8	0.65～8.5
			PFOA	1.2	0.56	1.1	0.23～3.5
			PFHxS	0.56	0.79	0.41	ND ^{※1} ～6.3
令和 4 年度	2022 年 10～11 月	89 名 (男性 43 名、女性 46 名) 平均年齢 44.7 歳	PFOS	1.8	0.98	1.7	0.49～5.9
			PFOA	1.1	0.44	1.0	0.23～2.2
			PFHxS	0.30	0.22	0.27	ND ^{※1} ～1.2

※1 ND：検出下限（PFOA：0.17 ng/mL、PFHxS：0.14 ng/mL）未満

※2 全血中 PFAS 濃度については 119 名分の結果を記載している。

注）PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFDS についても調査を実施。

その他、国内で報告されている文献に記載のある血中 PFAS 濃度を表 V-19 に示す。

表 V-19 国内における血中 PFAS 濃度の測定結果

地域・調査時期	人数・年齢	PFAS 濃度（ng/mL）	引用文献
北海道札幌市内の 1 病院 リクルート時期： 2002 年 7 月 ～2005 年 8 月	妊婦 447 名	血清濃度 25%ile 値, 50%ile 値, 75%ile 値 PFOS：3.40, 5.20, 7.00 PFOA：0.80, 1.30, 1.80	Kishi 2017 (参照 115)

³⁰ 本調査は「平成 29 年度に調査のあり方及び具体的調査の設計に関する検討を行い、平成 30 年度からは、調査協力者のリクルート手法の実施可能性などに関する問題点の洗い出しと改善点の検討を目的としたパイロット調査として実施している。そのため、調査者の選定方法、調査対象者の年齢等が揃っておらず、過年度の測定結果との比較や他調査との比較は困難である点に留意する必要がある」とされている。

(北海道スタディ；札幌 コホート)			
北海道札幌市内の 37 病 院 リクルート時期： 2003 年 2 月 ～2012 年 3 月 (北海道スタディ；北海 道大規模コホート)	妊婦 2,123 名 <25 歳 : 183 名 25-29 歳 : 607 名 30-34 歳 : 882 名 ≥35 歳 : 451 名	血漿中濃度 ※1 幾何平均値, 算術平均値, 最小値, 中央値, 最 大値 PFOS (n=2,123) : 4.96, 5.74, 0.81, 4.96, 30.28 PFOA (n=2,123) : 2.06, 2.64, 0.25, 2.00, 24.88 PFHxS (n=1,732) : 0.34, 0.37, <MDL 0.33, 3.39 (MDL : 0.2 ng/mL)	Tsai 2018 (参照 247)
京都府宇治市 2013 年	131 名 (男性 37 名、女性 94 名) 平均年齢 63 歳	血漿中濃度 ※2,※3 平均値 (SD) , 5%ile 値, 50%ile 値, 95%ile 値 PFOA : 4.63 (2.45) , 1.17, 4.08, 9.03	Soleman 2023 (参照 248)

※1 PFHxA, PFHpA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA についてもデータあり。

※2 PFHpA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA についてもデータあり。

※3 データは pg/mL で算出されているが、比較のため 1,000 で除して ng/mL に換算した。

② 海外

海外における血中 PFAS 濃度に関する報告を表 V-20 に示す。

表 V-20 海外における血中 PFAS 濃度の測定結果

調査年	対象者	人数	試料	濃度 (ng/mL) ※1	引用文献
米国 (National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES)					
2017- 2018	12 歳 以上	1,929 名 男性 : 952 名 女性 : 977 名 12-19 歳 : 313 名 20 歳以上 : 1,616 名	血清	幾何平均値 (95% CI) (50%ile, 95%ile) ・ PFOS (合計) 全体 : 4.25 (3.90-4.62) (4.30, 14.6) 男性 : 5.36 (4.82-5.97) (5.50, 15.8) 女性 : 3.42 (3.08-3.78) (3.30, 13.3) 12-19 歳 : 2.68 (2.31-3.12) (2.60, 7.30) 20 歳以上 : 4.50 (4.15-4.89) (4.70, 15.1) ・ n-PFOS 全体 : 2.94 (2.70-3.21) (3.00, 10.4) 男児 : 3.67 (3.32-4.06) (3.70, 11.3) 女児 : 2.40 (2.14-2.68) (2.30, 9.30) 12-19 歳 : 1.92 (1.66-2.23) (1.90, 5.70) 20 歳以上 : 3.11 (2.86-3.38) (3.20, 11.0) ・ Sm-PFOS 全体 : 1.22 (1.10-1.35) (1.23, 4.50) 男性 : 1.61 (1.40-1.84) (1.70, 5.30) 女性 : 0.944 (0.854-1.05) (0.900, 3.80) 12-19 歳 : 0.722 (0.609-0.856) (0.700, 2.00) 20 歳以上 : 1.31 (1.18-1.44) (1.40, 4.60) ・ PFOA (合計) 全体 : 1.42 (1.33-1.52) (1.47, 3.77) 男性 : 1.61 (1.50-1.73) (1.57, 3.77) 女性 : 1.26 (1.17-1.36) (1.27, 3.77) 12-19 歳 : 1.18 (1.06-1.31) (1.17, 2.37) 20 歳以上 : 1.45 (1.35-1.56) (1.47, 3.87) ・ n-PFOA 全体 : 1.32 (1.23-1.42) (1.40, 3.70) 男性 : 1.51 (1.40-1.63) (1.50, 3.70) 女性 : 1.17 (1.08-1.26) (1.20, 3.70) 12-19 歳 : 1.09 (0.976-1.22) (1.10, 2.30)	CDC 2022 (参照 249)

				20 歳以上 : 1.36 (1.26-1.46) (1.40, 3.80) • Sb-PFOA 全体 : - (<LOD, 200) 男性 : - (<LOD, 200) 女性 : - (<LOD, 100) 12-19 歳 : - (<LOD, 200) 20 歳以上 : - (<LOD, 200) (LOD : 0.1 ng/mL) • PFHxS 全体 : 1.08 (0.996-1.18) (1.10, 3.70) 男性 : 1.48 (1.32-1.67) (1.50, 5.10) 女性 : 0.805 (0.747-0.868) (0.800, 3.10) 12-19 歳 : 0.866 (0.732-1.02) (0.800, 3.40) 20 歳以上 : 1.11 (1.03-1.21) (1.20, 3.80)	
2013-2014	3-11 歳	525 名 男児 : 284 名 女児 : 241 名 3-5 歳 : 149 名 6-11 歳 : 376 名	血清	幾何平均値 (95% CI) (50%ile, 95%ile) • PFOS (合計) 全体 : 3.90 (3.49-4.35) (3.84, 11.8) 男児 : 4.05 (3.45-4.74) (4.07, 12.4) 女児 : 3.73 (3.36-4.15) (3.53, 9.61) 3-5 歳 : 3.37 (2.99-3.79) (3.39, 9.10) 6-11 歳 : 4.18 (3.70-4.72) (4.00, 12.4) • n-PFOS 全体 : 2.53 (2.28-2.80) (2.45, 7.78) 男児 : 2.67 (2.27-3.13) (2.67, 8.83) 女児 : 2.38 (2.18-2.59) (2.17, 6.98) 3-5 歳 : 2.22 (1.98-2.51) (2.11, 6.19) 6-11 歳 : 2.69 (2.41-3.00) (2.59, 8.83) • Sm-PFOS 全体 : 1.24 (1.07-1.43) (1.28, 4.10) 男児 : 1.26 (1.03-1.52) (1.28, 4.25) 女児 : 1.22 (1.03-1.44) (1.29, 3.92) 3-5 歳 : 1.02 (0.863-1.20) (1.00, 3.14) 6-11 歳 : 1.36(1.17-1.57)(1.41, 4.45) • PFOA (合計) 全体 : 1.96 (1.76-2.17) (1.95, 4.23) 男児 : 1.94 (1.74-2.17) (1.88, 4.14) 女児 : 1.97 (1.74-2.24) (2.00, 4.24) 3-5 歳 : 2.04 (1.77-2.36) (1.82, 5.86) 6-11 歳 : 1.92 (1.73-2.12) (1.97, 3.99) • n-PFOA 全体 : 1.85 (1.66-2.06) (1.83, 4.15) 男児 : 1.83 (1.63-2.05) (1.76, 4.07) 女児 : 1.87 (1.64-2.13) (1.91, 4.15) 3-5 歳 : 1.91 (1.64-2.24) (1.72, 5.79) 6-11 歳 : 1.81 (1.63-2.02) (1.84, 3.77) • Sb-PFOA 全体 : - (<LOD, 230) 男児 : - (<LOD, 220) 女児 : - (<LOD, 230) 3-5 歳 : - (<LOD, 280) 6-11 歳 : - (<LOD, 230) (LOD : 0.1 ng/mL) • PFHxS 全体 : 0.831 (0.729-0.934) (0.790, 3.56) 男児 : 0.916 (0.780-1.08) (0.870, 4.59) 女児 : 0.744 (0.655-0.846) (0.720, 3.04) 3-5 歳 : 0.707 (0.600-0.832) (0.700, 1.61) 6-11 歳 : 0.898 (0.784-1.03) (0.810, 4.59)	CDC 2018 (参照 250)

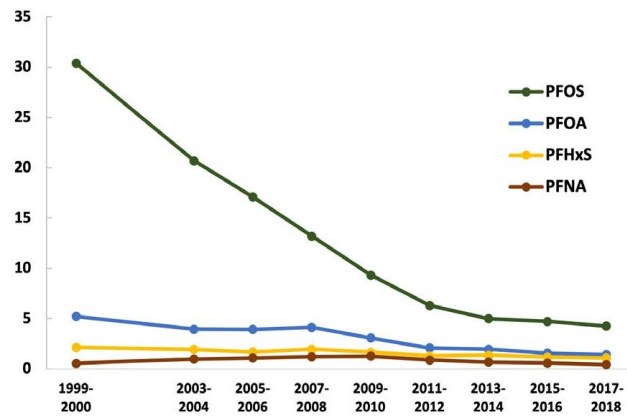
カナダ (Canadian Health Measures Survey : CHMS)					
2018-2019	3-79 歳	2,514 名 (PFOA のみ 2,513 名) 男性 : 1,253 名 女性 : 1,261 名 (PFOA のみ 1,260 名) 3-5 歳 : 482 名 6-11 歳 : 504 名 12-19 歳 : 508 名 20-39 歳 : 330 名 40-59 歳 : 346 名 (PFOA のみ 345 名) 60-79 歳 : 344 名	血漿	幾何平均値 (95% CI) 中央値 (10%ile, 95%ile) ・ PFOS 全体 : 2.5 (2.3-2.8) 2.5 (0.97, 8.3) 男性 : 3.1 (2.8-3.4) 3.0 (1.2, 9.8) 女性 : 2.1 (1.9-2.4) 2.2 (0.85, 6.0) 3-5 歳 : 1.4 (1.3-1.6) 1.3 (0.71-3.9) 6-11 歳 : 1.5 (1.3-1.8) 1.4 (0.74-4.7) 12-19 歳 : 1.6 (1.4-1.8) 1.5 (0.81, 3.6) 20-39 歳 : 2.3 (2.0-2.5) 2.2 (0.95, 6.2) 40-59 歳 : 2.9 (2.6-3.2) 2.9 (1.3, 7.9) 60-79 歳 : 3.9 (3.5-4.5) 3.7 (1.9, 13) ・ PFOA 全体 : 1.2 (1.1-1.3) 1.1 (0.60, 2.9) 男性 : 1.3 (1.2-1.5) 1.3 (0.69, 3.2) 女性 : 1.1 (0.97-1.2) 1.0 (0.53, 2.5) 3-5 歳 : 1.3 (1.2-1.4) 1.2 (0.75, 2.7) 6-11 歳 : 1.2 (1.1-1.4) 1.1 (0.77, 2.8) 12-19 歳 : 0.96 (0.86-1.1) 0.92 (0.59, 1.8) 20-39 歳 : 1.0 (0.92-1.1) 1.0 (0.45, 2.8) 40-59 歳 : 1.2 (1.1-1.4) 1.1 (0.60, 2.8) 60-79 歳 : 1.5 (1.4-1.7) 1.5 (0.83, 3.1) ・ PFHxS 全体 : 0.76 (0.69-0.85) 0.72 (0.25, 4.0) 男性 : 1.0 (0.91-1.2) 0.99 (0.37, 4.3) 女性 : 0.56 (0.49-0.64) 0.56 (0.21, 2.1) 3-5 歳 : 0.52 (0.48-0.57) 0.49 (0.21, 1.6) 6-11 歳 : 0.54 (0.44-0.57) 0.44 (0.22, 3.8) 12-19 歳 : 0.53 (0.45-0.62) 0.50 (0.21, 1.8) 20-39 歳 : 0.70 (0.59-0.84) 0.66 (0.21, 4.4) 40-59 歳 : 0.81 (0.69-0.94) 0.80 (0.27, 2.7) 60-79 歳 : 1.1 (0.95-1.3) 1.0 (0.45, 4.3)	Health Canada 2021 (参照 251)

ドイツ (German Environmental Survey : GerES)					
2014-2017	3-17 歳	1,109 名	血漿	幾何平均値 (95% CI) 中央値 (10%ile, 95%ile) ・ PFOS 2.487 (2.413-2.563) 2.41 (1.41, 6.00) ・ PFOA 1.124 (1.075-1.176) 1.2 7(<LOQ, 3.24) (LOQ : 0.50 ng/kg) ・ PFHxS (直鎖) 0.355 (0.339-0.372) 0.38 (<LOQ, 1.26) (LOQ : 0.25 ng/kg)	Duffek 2020 (参照 252)
ドイツ (German Environmental Specimen Bank : ESB)					
2009, 2013, 2015, 2017, 2019	20-29 歳	各年 20 名 (男女各 10 名)	血漿	中央値 (最小値-最大値) ・ Linear-PFOS 2009 : 4.7 (1.7-8.5) 2013 : 2.3 (1.0-5.8) 2015 : 2.2 (1.1-5.1) 2017 : 1.7 (1.1-9.9) 2019 : 1.8 (0.9-4.3) ・ PFOA 2009 : 3.9 (2.2-14.0) 2013 : 3.0 (0.3-5.4) 2015 : 2.2 (0.3-6.2) 2017 : 1.5 (1.0-5.0) 2019 : 1.9 (0.9-3.3) ・ PFHxS 2009 : 0.8 (0.3-1.8) 2013 : 0.6 (<LOQ-1.2) 2015 : 0.7 (<LOQ-3.2) 2017 : 0.6 (<LOQ-4.6) 2019 : 0.5 (0.3-1.2) (LOQ : 0.25 ng/mL)	Göckener 2020 (参照 253)
韓国 (環境由来汚染物質に対する人体の総ばく露量に基づくリスク評価技術の開発に関する研究)					
2017-2018	6 歳～ 88 歳 幼児 : 6 歳 子供 : 7-12 歳 青少年 : 13-18 歳 大人 : 19 歳～ 88 歳	842 名 幼児 : 9 名 子供 : 249 名 青少年 : 303 名 大人 : 281 名	血清	中央値 (最小値-最大値) ・ PFOS (直鎖型及び分岐鎖型の合計) 幼児 : 3.86 (1.89-6.53) 子供 : 4.16 (1.25-14.10) 青少年 : 3.26 (1.19-13.20) 大人 : 6.98 (1.40-84.60) ・ PFOA 幼児 : 3.22 (2.21-6.03) 子供 : 3.68 (1.10-24.70) 青少年 : 2.92 (0.70-12.60) 大人 : 5.29 (1.03-21.00)	韓国食品 医薬品安 全処 2022 (参照 243)

※1 NHANES及びCHMSのデータはμg/Lで報告されているが、ng/mLとして記載した。

ATSDR が NHANES における一般的な PFAS の血清中濃度データを調査サイクル別に比較した結果、1999～2000 年から 2017～2018 年の間に、血清中 PFOS 濃度の幾何平均値は 85%以上、血中 PFOA 濃度の幾何平均値は 70%以上減少した (図 V-5) (ATSDR 2023) (参照 254)。

1

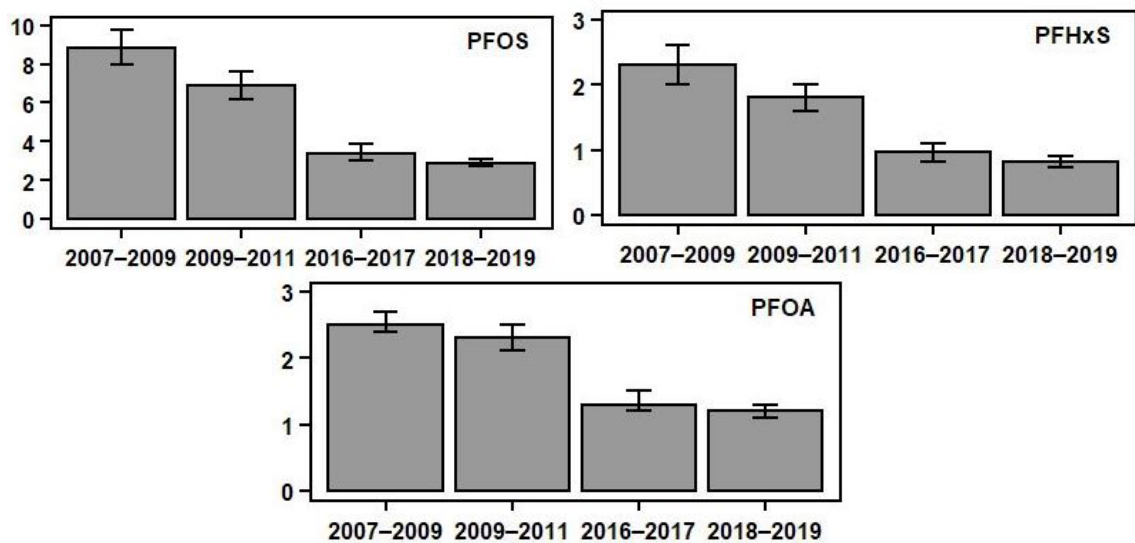


注) 横軸：NHANES サイクル

縦軸：血清中 PFAS 濃度 (幾何平均、単位：µg/L (=ng/mL))

図 V-5 米国人における最も一般的な PFAS の血中濃度の経時的変化
(ATSDR 2023) (参照 254)

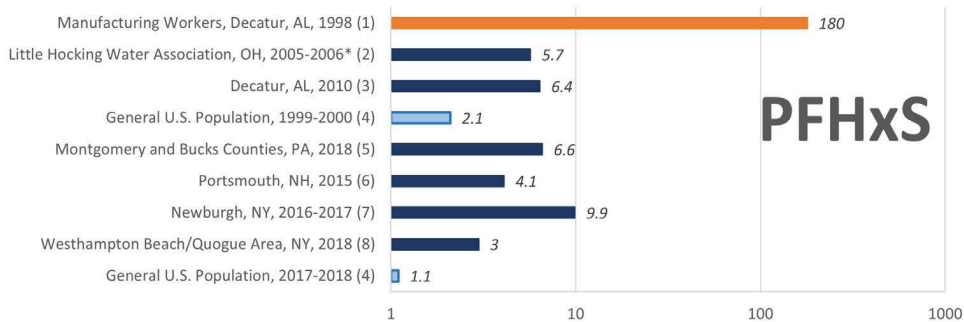
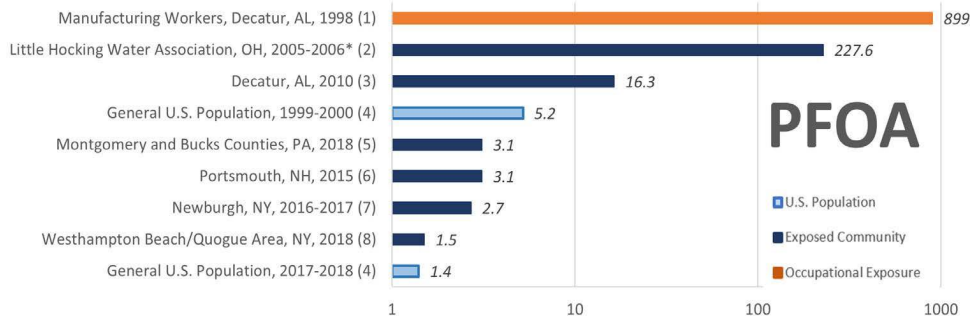
Health Canada が、CHMS における血漿中 PFAS 濃度データを調査サイクル別に比較した結果、統計学的に明らかな減少傾向がみられた ($P < 0.001$) (図 V-6) (Health Canada 2023) (参照 255)。



注) 縦軸は血漿中 PFAS 濃度 (幾何平均、単位：µg/L (= ng/mL))

図 V-6 カナダ人口における血漿中 PFAS 濃度
(Health Canada 2023) (参照 255)

ATSDR は、様々なばく露集団で測定された PFOS、PFOA 及び PFHxS の血中濃度を、米国の 1999～2000 年、2015～2016 年及び 2017～2018 年の一般集団のデータ (NHANES) と比較している (図 V-7) (ATSDR 2023) (参照 254)。



注) 横軸は血中 PFAS 濃度 (幾何平均、*のついたものは算術平均) (単位: µg/L (=ng/mL))

図 V-7 様々なばく露集団で測定された PFAS の血中濃度
(ATSDR 2023) (参照 254)

また、ATSDR は 2021 年の評価において、カーペットの設置や処理を行う人や消防士など、パーフルオロアルキル化合物含有製品と頻繁に接触する仕事を行う人は、これらの物質への職業ばく露が予想されるとしている。一般に、フッ素化学工場に勤務する人は、職場環境でのばく露に基づいて、一般集団よりもパーフルオロアルキル化合物の血清中濃度が高くなっているとしている (3M 2007b、2008b、2008c、Barton et al. 2007)。また、フッ素化学工場周辺に住む個人を対象とした研究では、飲料水が主なばく露経路であることが示されている (Emmett et al. 2006a、Hölzer et al. 2008、Wilhelm et al. 2009) としている (ATSDR 2021) (参照 16)。

(2) 母体血、臍帯血及び母乳中濃度

Inoue ら (2004) の報告によると、北海道スタディの札幌コホート参加者の 15

名において 38～41 週目の妊婦の血液と出産直後の臍帯血における血清中濃度を測定したところ、いずれのサンプルからも PFOS が検出された(表 V-21)。また、妊婦の血清と臍帯血清における PFOS 濃度の関連性を調べたところ、高い正の相関 ($r^2 = 0.876$) がみられた (図 V-8) (Inoue et al., 2004) (参照 59)。

表 V-21 妊婦の血液と臍帯血の血清中 PFAS 濃度

(Inoue ら (2004) (参照 59)をもとに作成)

分子種	試料	検出率	濃度範囲 (ng/mL)
PFOS	妊婦血清	100%	4.9～17.6
	臍帯血清	100%	1.6～5.3
PFOA	妊婦血清	20%	ND [*] ～2.3
	臍帯血清	0%	-

※ND : LOD (0.5 ng/mL) 未満

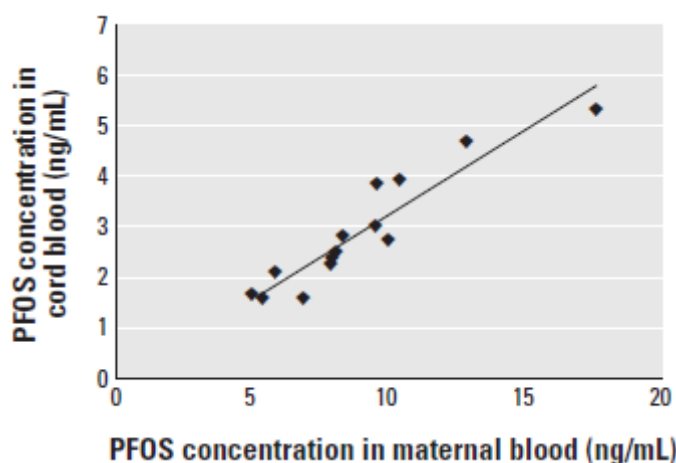


図 V-8 妊婦の血清中 PFOS 濃度と臍帯血中 PFOS 濃度の相関

(Inoue et al., 2004) (参照 59)

Okada ら (2013) の報告によると、北海道スタディの北海道 (大規模) コホートにおける 2003～2011 年の妊婦 (隔年 30 名をランダム抽出、計 150 名) の血漿中パーフルオロアルキル酸 (PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA、PFHxS 及び PFOS) 濃度の時間的傾向について解析したところ、年を経るごとに減少する傾向 (-4.0%) がみられた (図 V-9)。また、分子種別の傾向として、PFOS 及び PFOA は減少傾向 (PFOS : -8.4%、PFOA : -3.1%) がみられた一方で、PFNA 及び PFDA は増加傾向 (PFNA : +4.7%、PFDA : +2.4%) がみられた (Okada et al., 2013) (参照 256)。

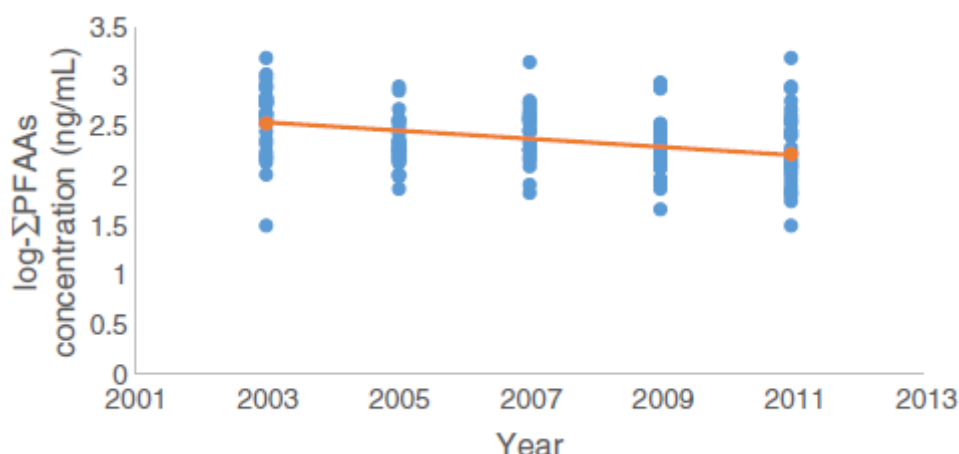


図 V-9 母体血漿中のパーフルオロアルキル酸濃度変化の時間的傾向
(Okada et al., 2013) (参照 256)

Fujii ら (2012) が日本、韓国及び中国から収集した 90 点の母乳試料について PFCA (PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDODA 及び PFTrDA) 濃度を測定した結果、日本における母乳中 PFOA 濃度は 89 pg/mL (0.089 ng/mL)、その他の長鎖 PFCA の合計濃度は 95 pg/mL (0.095 ng/mL) であった (表 V-22) (Fujii et al. 2012) (参照 257)。

表 V-22 母乳中 PFCA 濃度 (Fujii ら (2012) (参照 257)をもとに作成)

	母乳中濃度中央値 (ng/mL)	
	PFOA	他の PFCA の合計
日本	0.089	0.095
韓国	0.062	0.052
中国	0.051	0.033

注) 論文中的単位は pg/mL となっているが、1,000 で除して ng/mL として記載。

ATSDR は 2021 年の評価において、臍帯血中のパーフルオロアルキル化合物の存在は、これらの物質が胎盤関門を通過し、その結果として胎児がばく露する可能性があることを示唆しているとしている。

また、ほぼ全ての研究において、多くの臍帯血サンプルから PFOS 及び PFOA が検出されている (表 V-23)。さらに、臍帯血又は血清中からパーフルオロアルキル化合物が幅広く検出されているが、通常、その濃度は母体中の血清濃度と同程度かそれよりも低かった (ATSDR 2021) (参照 16)。

表 V-23 ATSDR (2021) の評価書に記載された臍帯血中 PFAS 濃度
(ATSDR 2021) (参照 16)

調査地域 (調査点数)	検出率	濃度 (ng/mL)	引用文献
米国 カリフォルニア州 サンフランシスコ	• PFOS : 100% • PFOA : 56%	• PFOS 幾何平均値 : 2.27 95%ile : 4.35 • PFOA 幾何平均値 : - 95%ile : 1.68	Morello-Frosch 2016
ボルチモア (n=229) (Baltimore THREE Study)	• PFOS : 99% • PFOA : 100%	• PFOS 幾何平均値 : 4.9 最大値 : 23.8 • PFOA 幾何平均値 : 1.6 最大値 : 7.1	Apelberg 2007a、 2007b
ドイツ (n=11)	• PFOS : 100% • PFOA : 100%	• PFOS 中央値 : 13.0 • PFOA 中央値 : 2.6	Midasch 2007
スペイン (n=66)	• PFOS : 100% • PFOA : 100% • PFHxS : 88%	• PFOS 最小値 : 0.53 最大値 : 4.71 • PFOA 最小値 : 0.60 最大値 : 10.56 • PFHxS 最小値 : 0.05 最大値 : 1.93	Manzano-Salgado 2015
デンマーク (n=50) (Danish National Birth Cohort)	• PFOS : 100% • PFOA : 98%	• PFOS 平均値 : 11.0 • PFOA 平均値 : 3.7	Fei 2007

ATSDR (2021) に記載されている文献中の母乳中 PFAS 濃度を表 V-24 に示す (ATSDR 2021) (参照 16)。

表 V-24 ATSDR (2021) の評価書に記載された母乳中 PFAS 濃度
(ATSDR 2021) (参照 16)

調査地域 (調査点数)	検出率*	濃度 (ng/mL)	引用文献
米国 マサチューセッツ州 (n=45)	• PFOS : 96% • PFOA : 89% • PFHxS : 51%	• PFOS 最小値 : <0.032 平均値 : 0.131 最大値 : 0.617 • PFOA 最小値 : <0.0301 平均値 : 0.0348 最大値 : 0.161 • PFHxS 最小値 : <0.0120	Tao 2008

		平均値 : 0.0145 最大値 : 63.8	
スウェーデン (n=12)	・ PFOS : 100% ・ PFOA : 8% ・ PFHxS : 100%	・ PFOS 平均値 : 0.005 濃度範囲 : 0.060-0.470 ・ PFOA 平均値 : - 濃度範囲 : <0.209-0.492 ・ PFHxS 平均値 : 0.085 濃度範囲 : 0.031-0.172	Kärrman 2007
スウェーデン (n=20)	-	・ PFOS 1997 年平均値 : 0.237 2007 年平均値 : 0.122 ・ PFOA 1997 年平均値 : 0.138 2007 年平均値 : 0.086	Sundstrom 2011
ノルウェー (n=9)	-	・ PFOS 中央値 : 0.11 濃度範囲 : 0.028-0.36 ・ PFOA 中央値 : 0.05 濃度範囲 : 0.016-0.19	Thomsen 2010
中国 (n=19)	・ PFOS : 100% ・ PFOA : 100% ・ PFHxS : 100%	・ PFOS 濃度範囲 : 0.045-0.360 ・ PFOA 濃度範囲 : 0.047-0.210 ・ PFHxS 濃度範囲 : 0.004-0.10	So 2006
ヨルダンを含む中東 (n=19)	・ PFOS : 94% ・ PFOA : 100%	・ PFOS 平均値 : 0.035 濃度範囲 : 0.006-0.18 (LOQ : 0.01 ng/mL) ・ PFOA 平均値 : 0.14 濃度範囲 : 0.024-1.22	Al-sheyab 2015
フランス (n=48)	・ PFOS : 98% ・ PFOA : 90% ・ PFHxS : 100%	・ PFOS 平均値 : 0.092 濃度範囲 : <LOD-0.33 (LOD : 0.05 ng/mL) ・ PFOA 平均値 : 0.082 濃度範囲 : <LODs-0.22 (LOD : 0.05 ng/mL) ・ PFHxS 平均値 : 0.049 濃度範囲 : 0.040-0.066	Antignac 2013
フランス (n=61)	・ PFOS : 82% ・ PFOA : 77%	・ PFOS 平均値 : 0.04 濃度範囲 : <LOD-0.376 (LOD : 0.04 ng/mL) ・ PFOA 平均値 : 0.041	Cariou 2015

	• PFHxS : 15%	濃度範囲 : <LOD-0.31 (LOD : 0.05 ng/mL) • PFHxS 平均値 : 0.026 濃度範囲 : <LOD-0.217 (LOD : 0.03 ng/mL)	
ベルギー (n=84)	• PFOS : 100% • PFOA : 100% • PFHxS : 20%	• PFOS 平均値 : 0.13 • PFOA 平均値 : 0.08 • PFHxS 平均値 : -	Croes 2012
イタリア (n=37、うち初産婦 21、経産婦 16)	• PFOS 初産婦 : 90% 経産婦 : 62% • PFOA 初産婦 : 81% 経産婦 : 69%	• PFOS 初産婦 平均値 : 0.057 濃度範囲 : <LOQ-0.29 経産婦 平均値 : 0.036 濃度範囲 : <LOQ-0.12 (LOQ : 0.015 ng/mL) • PFOA 初産婦 平均値 : 0.076 濃度範囲 : <LOQ-0.24 経産婦 平均値 : 0.043 濃度範囲 : <LOQ-0.1 (LOQ : 0.024 ng/mL)	Barbarossa 2013
韓国 (n=264)	• PFOS : 98% • PFOA : 98%	• PFOS 中央値 : 0.05 • PFOA 中央値 : 0.072	Kang 2016
チェコ (n=50)	• PFOS : 100% • PFOA : 100%	• PFOS 平均値 : 0.033 濃度範囲 : 0.007-0.11 • PFOA 平均値 : 0.05 濃度範囲 : 0.012-0.13	Lanvoka 2013
ドイツ・ハンガリー (n=70)	• PFOS : 100% • PFOA : 16%	• PFOS 最小値 : 0.028 最大値 : 0.639 • PFOA 最小値 : <0.200 最大値 : 0.460	Völkel 2008

※ LOD 以上又は LOQ 以上となった試料の割合

(3) 尿中濃度

米国 CDC が 2013～2014 年に実施した NHANES の参加者 (2,682 名) の尿中の PFAS (n-PFOS、Sm-PFOS、n-PFOA、Sb-PFOA 及び PFHxS) の検出率を算出した結果を表 V-25 に示す。また、血清中濃度データのある 2,273 名について、血清及び尿における検出率を比較した結果、n-PFOS、Sm-PFOS、n-PFOA 及び PFHxS の血清中の検出率は 98%以上であった一方、尿中からの検出率はいずれも 0.1 %未満であった (Calafat et al. 2019) (参照 258)。

表 V-25 6 歳以上の米国一般人口における尿中の PFAS 濃度範囲及び推定検出率
(Calafat ら (2019) (参照 258)をもとに作成)

分子種 ^{※1}	年齢帯	検出率 (%)	濃度範囲 (ng/mL) ^{※2,3}
n-PFOS	全体 (≥6 歳)	0.05	0.07～0.6
	6～11 歳	0	0.07～0.07
	≥12 歳	0.05	0.07～0.6
Sb-PFOA	全体 (≥6 歳)	0.06	0.07～0.1
	6～11 歳	0.2	0.07～0.1
	≥12 歳	0.05	0.07～0.1
PFHxS	全体 (≥6 歳)	0.03	0.07～0.1
	6～11 歳	0	0.07～0.07
	≥12 歳	0.04	0.07～0.1

※1 Sm-PFOS 及び n-PFOA はすべての試料において検出されなかった。

※2 µg/L で報告されているが、ng/mL として記載した。

※3 LOD (0.1 ng/mL) 未満の場合は、米国国立保健統計センター (NCHS) が推奨する LOD を 2 の平方根で割った値 (0.07 ng/mL) に置換して記載。

EFSA (2020) において、複数の研究で尿中 PFAS 濃度が報告されており (表 V-26)、一般的に濃度は低いとしている (EFSA 2020) (参照 1)。

表 V-26 EFSA (2020) の評価書に記載された尿中からの PFAS の検出状況
(EFSA (2020) (参照 1)をもとに作成)

調査対象 (サンプル数)	尿中からの検出状況	引用文献
尿と血液のペアサンプル (50 組)	n-PFOS、Sm-PFOS、n-PFOA、Sb-PFOA、PFHxS は検出されず。	Kato 2018
韓国の子供 (5-13 歳) の尿と血液のペアサンプル	PFASs は検出されず。 PFCA は PFPeA (尿中>LOQ 率 70%) を除いてほとんど検出されず。	Kim 2014
中国河北省の尿と血液のペアサンプル (86 組)	尿中濃度中央値、全血中濃度：尿中濃度 PFOS : 0.025 ng/mL, 760 PFOA : 0.019 ng/mL, 163 PFHxS : 0.0011 ng/mL, 1,320	Zang 2013
中国の尿と血液のペアサンプル (64 組)	対応中央値比(血清中濃度：尿中濃度) PFOS : 125 PFOA : 175	Li 2013
中国武漢の高 PFAS ばく露者の漁業従事者 (55 組)	対応中央値比(尿中濃度：血清中濃度) PFOS : 0.0006 PFOA : 0.003 PFHxS : 0.0003	Wang 2018

1 (4) その他の生物学的指標

2 EFSA は、2020 年の評価において、他の非侵襲性生物学的指標として毛髪試
3 料及び爪試料中の濃度が用いられているとの報告があるが、これらの結果をどの
4 ように解釈するかはまだ明らかになっていないとしている (EFSA 2020) (参照
5 1)。
6

7 4. ばく露に関する知見のまとめ

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

12 食品中の PFAS 濃度について、国内では、マーケットバスケット方式によるトー
13 タルダイエツトスタディのための試料を用いた調査が行われており、PFOS 又は
14 PFOA が LOQ 以上で検出された食品群は、魚介類、藻類、肉類であったが、調査
15 点数が少なく、食品中の PFAS 濃度について論ずるためのデータとしては不十分で
16 ある。欧州における食品及び飲料の分析結果においては、PFOS 及び PFOA 濃度は
17 魚類において高く、狩猟動物の肉・内臓においても高い濃度が認められている。個
18 別の食品濃度データについては、米国及び欧州の調査において、魚介類について一
19 部の魚種別の調査結果が公表され、オランダの調査において、購入された商品の品
20 目ごとの調査結果が公表されているものの、調査された魚種は限られており、傾向
21 等を評価するにはデータはまだ不十分である。

22 飲料水については、オランダの調査において、飲料水（地下水由来及び表流水由
23 来）の寄与が報告されている。国内の水道水については、厚生労働省が暫定目標値
24 として PFOS 及び PFOA の合計として 50 ng/L と設定しており、調査により暫定
25 目標値を超えている場合は、水源の切替や活性炭処理等が行われている。
26

27 ヒトにおける PFAS の摂取量推定については、国内では、マーケットバスケット
28 方式によるトータルダイエツトスタディからの各食品群の PFOS 及び PFOA 濃度
29 から、国民健康・栄養調査のデータを用いて各食品群からの一日あたりの平均摂取
30 量が推定されており、PFOS (LB~UB) は 0.60~1.1 ng/kg 体重/日、PFOA (LB
31 ~UB) は 0.066~0.75 ng/kg 体重/日とされている。この結果を EFSA による摂取
32 量推定と比較すると、PFOS については同程度、PFOA については欧州よりも低い
33 水準であるものの、調査手法や調査年次が異なることに留意が必要である。
34

35 血中濃度等の生物学的指標については、国内における一般住民を対象とした調査
36 結果によると、調査集団結果のみを見ると PFOS 及び PFOA は経時的に減少して

1 いる傾向はあるものの、定点での調査ではないこと及び各年の調査における地域や
2 人数が限定的であることから、国内の一般的な血中濃度を反映したものとして捉え
3 られるものではないことに留意する必要がある。しかし、限られたデータではある
4 もものの、日本における一般住民の PFOS 及び PFOA 血中濃度は、現状の海外の報
5 告値と同程度であると推察される。

6
7 また、母親から胎児への胎盤を介した移行や、母親から乳児への母乳を介した摂
8 取についても可能性が指摘されている（ATSDR 2021）。国内外の調査結果による
9 と、母体血中濃度と比較して臍帯血中の PFOS 及び PFOA 濃度は同程度かそれよ
10 りも低く、母乳中濃度は、国内と海外とで同程度であると考えられる。

11
12 尿中の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度については、米国及び欧州の調査結果に
13 よると、血中濃度に比べて極めて低く、検出率が低いとされていることから、生物
14 学的指標としては適さないものと考えられる。

15
16 日本では、食品を含め、PFAS にばく露され得る媒体のデータが不足しており、
17 大規模に血中濃度等を測定するヒューマンバイオモニタリングも行われていない。
18 また、PFOS や PFOA の血中半減期は数年にわたる長期間であり、体内動態につい
19 ては不確実な点が多いため、測定された血中濃度の結果から PFAS を摂取・ばく露
20 した量、時期、期間等を推測することは現時点の知見では困難である。

21 22 23 VI. 用量推計モデルの概要 新規記載

24 PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは大きく異なるため、動物試験
25 における摂取量を踏まえた結果をそのままヒトに当てはめることはできない。また、
26 疫学研究においては、PFAS の摂取量・ばく露量を把握することが難しく、多くの
27 研究では、血清中/血漿中 PFAS 濃度の実測値又は推計値を用いた分析が行われて
28 いる。そのため、海外評価機関による評価においては、RfD 等の指標値を算出する
29 ために、動物試験の結果からヒト等価用量（HED）を算出する用量推計モデルや、
30 疫学研究の結果について血清中/血漿中濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量
31 推計モデルを用いて、摂取量としての POD_{HED} が算出されている。

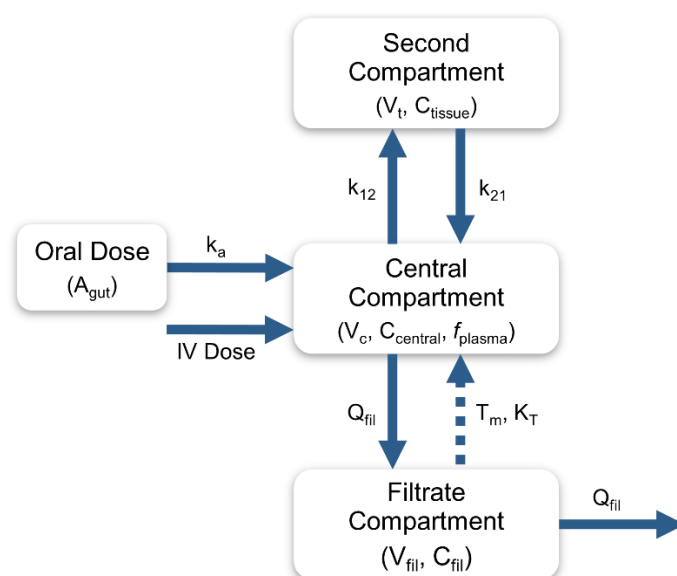
32 33 1. 米国環境保護庁（EPA）による用量推計モデル(参照 25, 27, 45, 46)

34 （１）実験動物の体内動態モデル（PFOS）

35 ① 用量推計モデルの概要

36 EPA では、PFOS の動物体内動態を推定するモデルからヒトの POD_{HED} を決

定するために、Wambaugh ら (2013) の PK モデルを基本的モデルとして採用している (EPA 2016)。その選択理由として、1) 対象とする 3 つの動物種 (サル、ラット及びマウス) において、PFOS の性依存的な時間・濃度変化を予測できたこと、2) モデル開発後に入手した新しいデータセットにおいてもばく露レベルを適切に予測できたこと、3) 発達・成長と関連する研究における指標を予測するための因子を追加可能であったことが上げられている。このモデル構造を以下に示す (図VI-1) (Wambaugh ら (2013) から改変)。このモデルでは、「飽和性の腎再吸収」が考慮されている。



図VI-1、採用された PK モデルの概略図 (Wambaugh et al. 2013)

Wambaugh ら (2013) は、血清が全 PFOS 負荷の大部分を占めるという推察に従うように、Andersen ら (2006) のモデルのいくつかのパラメータの推定値に限界を設定している。この Andersen らのモデルは、改良型 2-コンパートメントモデルであり、第 1 コンパートメントは血清、第 2 コンパートメントは貯蔵組織としてはたらく深部組織である。Wambaugh らは、組織コンパートメントのサイズが血清量の 100 倍を超えないように合計の分布容積 (Vd) に制約を設けた。また、組織から血清への移行速度の代わりに 2 つの体積の比 (血清: 全容量) が推定され、血清から組織への移行速度も推定された。表VI-1 に、Wambaugh らのモデルで用いられたパラメータを示した。

表VI-1 PFOS の基本 PK モデルのパラメータ (Wambaugh et al. 2013)

Parameter	Units	CD1 Mouse (F) ^a	CD1 Mouse (M) ^a	Sprague-Dawley Rat (F) ^a	Sprague-Dawley Rat (M) ^a	CynomolgusMonkey (M/F) ^a
Body weight ^b (BW)	kg	0.02	0.02	0.203	0.222	3.42
Cardiac Output ^c (Q _{cc})	L/h/kg ^{0.74}	8.68	8.68	12.39	12.39	19.8
Absorption rate (k _a)	1/h	1.16 (0.617–42,400)	433.4 (0.51–803.8)	4.65 (3.02–1,980)	0.836 (0.522–1.51)	132 (0.225–72,100)
Central Compartment Volume (V _{cc})	L/kg	0.264 (0.24–0.286)	0.292 (0.268–0.317)	0.535 (0.49–0.581)	0.637 (0.593–0.68)	0.303 (0.289–0.314)
Intercompartment transfer rate (k ₁₂)	1/h	0.0093 (2.63 × e ⁻¹⁰ –38,900)	2,976 (2.8 × e ⁻¹⁰ –4.2 × e ⁴)	0.0124 (3.1 × e ⁻¹⁰ –46,800)	0.00524 (2.86 × e ⁻¹⁰ –43,200)	0.00292 (2.59 × e ⁻¹⁰ –34,500)
Intercompartment ratio (R _{V2-V21})	Unitless	1.01 (0.251–4.06)	1.29 (0.24–4.09)	0.957 (0.238–3.62)	1.04 (0.256–4.01)	1.03 (0.256–4.05)
Maximum resorption rate (T _{maxc})	μmol/h	57.9 (0.671–32,000)	1.1 × e ⁴ (2.1–7.9 × e ⁴)	1,930 (4.11–83,400)	1.34 × e ⁻⁶ (1.65 × e ⁻¹⁰ –44)	15.5 (0.764–4,680)
Renal resorption affinity (K _r)	μmol	0.0109 (1.44 × e ⁻⁵ –1.45)	381 (2.6 × e ⁻⁵ –2.9 × e ³)	9.49 (0.00626–11,100)	2.45 (4.88 × e ⁻¹⁰ –60,300)	0.00594 (2.34 × e ⁻⁵ –0.0941)
Free fraction	Unitless	0.00963 (0.00238–0.0372)	0.012 (0.0024–0.038)	0.00807 (0.00203–0.0291)	0.00193 (0.000954–0.00249)	0.0101 (0.00265–0.04)
Filtrate flow rate (Q _{filc})	Unitless	0.439 (0.0125–307)	27.59 (0.012–283)	0.0666 (0.0107–8.95)	0.0122 (0.0101–0.025)	0.198 (0.012–50.5)
Filtrate volume (V _{filc})	L/kg	0.00142 (4.4 × e ⁻¹⁰ –6.2)	0.51 (3.5 × e ⁻¹⁰ –6.09)	0.0185 (8.2 × e ⁻⁷ –7.34)	0.000194 (1.48 × e ⁻⁹ –5.51)	0.0534 (1.1 × e ⁻⁷ –8.52)

Notes: F = female; M = male.

Means and 95% credible intervals (in parentheses) from Bayesian analysis are reported. For some parameters the distributions are quite wide, indicating uncertainty in that parameter (i.e., the predictions match the data equally well for a wide range of values).

^a Data sets modeled for the mouse and rat were from Chang et al. (2012, 1289832) and for the monkey from Seacat et al. (2002, 757853) and Chang et al. (2012, 1289832).

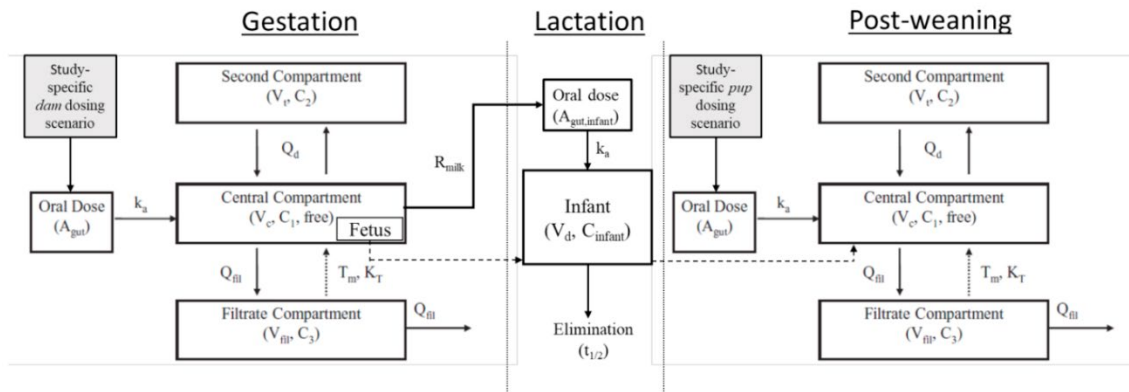
^b Average bodyweight for species: individual-specific bodyweights.

^c Cardiac outputs obtained from Davies and Morris (1993, 192570).

EPA (2023) では、Wambaugh ら (2013) の基本モデルを妊娠、授乳、離乳後の段階を考慮するために改良している (図VI-2)。母動物へのばく露は受胎前から出産日までであり、授乳期では母乳を介した子動物への PFOS 移行が含まれ、子動物は単純な 1-コンパートメントとなっている。この方法論は Kapraun ら (2022) の報告に準じており、妊娠/授乳のモデリングは以下の仮定に基づいている。

- ・ 妊娠から出産までの間、胎児内濃度と母体内濃度の比は一定である。
- ・ 授乳期間中の子動物の成長は Kapraun ら (2022) による成長曲線に基づく。
- ・ 母体血清と母乳中の PFOS は急速平衡状態にあり、母体血清：母乳分配係数によりモデル化できる。
- ・ 子動物が摂取した母乳中の PFOS は 100%吸収される。
- ・ 子動物における消失速度は体内の物質質量に比例し、動物種ごとに固有値を示す乳児特異的な半減期により決定される (表VI-2)。
- ・ 離乳後の子動物の濃度推移は Wambaugh モデルにより追跡可能である。

なお、子動物コンパートメントの Vd 値には文献値 (Kim et al. 2016、Chang et al. 2012) が使用されている (表VI-2)。



Model parameters for three-compartment model are the same as those described earlier. Pup-specific parameters include milk consumption in $\text{kg}_{\text{milk}}/\text{day}$ (R_{milk}), infant-specific volume of distribution (V_d), and infant-specific half-life ($t_{1/2}$).

図VI-2 ライフステージモデリングのためのモデル構造 (EPA 2023)

表VI-2 妊娠/授乳期における PFOS の追加 PK パラメータ (EPA 2023)

Parameter	Units	Rat	Mouse
Maternal Milk:Blood Partition Coefficient (P_{milk})	Unitless	0.13 ^a	0.32 ^e
Fetus:Mother Concentration Ratio (R_{fm})	Unitless	0.83 ^b	0.41 ^f
Elimination Half-Life ($t_{1/2}$)	Days	40 ^c	36.87 ^g
Volume of Distribution (V_d)	L/kg	0.28 ^d	0.26 ^g
Starting Milk Consumption Rate (r^0_{milk})	$\text{kg}_{\text{milk}}/\text{day}$	0.001 ^h	0.0001 ⁱ
Week 1 Milk Consumption Rate (r^1_{milk})	$\text{kg}_{\text{milk}}/\text{day}$	0.003 ^h	0.0003 ⁱ
Week 2 Milk Consumption Rate (r^2_{milk})	$\text{kg}_{\text{milk}}/\text{day}$	0.0054 ^h	0.00054 ⁱ
Week 3 Milk Consumption Rate (r^3_{milk})	$\text{kg}_{\text{milk}}/\text{day}$	0.0059 ^h	0.00059 ⁱ

Notes: PK = pharmacokinetic.

^a Information obtained from Loccisano et al. (2013, 1326665) (derived from Kuklenyik et al. (2004, 1598132)).

^b Information obtained from Lau et al. (2003, 757854).

^c Average of male/female half-lives reported in Huang et al. (2019, 5387170), Kim et al. (2016, 3749289), and Chang et al. (2012, 1289832).

^d Information obtained from Kim et al. (2016, 3749289).

^e Assume same P_{milk} as PFOA (lack of mouse data).

^f Information obtained from Wan et al. (2020, 7174720).

^g Information obtained from Chang et al. (2012, 1289832).

^h Information obtained from Kapraun et al. (2022, 9641977) (adapted from Lehmann et al. (2014, 2447276)).

ⁱ Information obtained from Kapraun et al. (2022, 9641977) (mouse value is 10% of rat based on assumption that milk ingestion rate is proportional to body mass).

② 予測値と実測値との比較

EPA は、2016 年の HESD 後に公開された成体動物の試験結果を用いて基本モデルの性能を評価している (EPA 2023)。Kim ら (2016) と Huang ら (2019) のラットのデータが使用され、PFOS の時間推移に関連するパラメータで良好な一致が見られた。一方、マウスに関しては使用可能なデータはなかったため、パラメータの決定に使用されたデータ (Chang et al. 2012) のみが使用され、一致することが示されている。

さらに、妊娠/授乳過程を加えた改良モデルについてもラットの PFOS ばく露研究結果 (Luebker et al. 2005) に適用して母動物と子動物の PFOS 濃度の経時

変化を予測し、母動物及び子動物における濃度は適切に予測できたとしている
(EPA 2023)。

③ 用量推計モデルの不確実性

PK モデルの使用と動物の内部曝露レベルの推定について、以下のような不確
実性と限界が議論されている (EPA 2023)。

第 1 に、表VI-1 のパラメータはある一つの研究により決定されたことである。
これらのパラメータの不確実性は、この研究結果を当てはめることの不確実性で
あり、研究間のばらつきや研究デザインの違いは考慮されていない。第 2 に、一
部のパラメータの同定可能性 (identifiability) が大きな不確実性を生じている。
例えば、ろ液容量 (V_{fil}) は、血清 PFOS 濃度との関連性が低かったため、血清
データのみを使用して決定される場合、同定可能性が低いパラメータである。尿
等の追加の指標の測定は、このパラメータを決定するのに役立ち、不確実性を軽
減する。最後に、このモデルでは、成体動物の PFOS 単回投与研究の結果を使用
してパラメータ化されていることが挙げられている。妊娠期及び授乳期の PK モ
デリングのパラメータが、モデル構築後に多く報告されている (表VI-2)。

Wambaugh ら (2013) のモデルは、いくつかの成長期の PFOS 研究のデータ
によく適合したが、成長期に適用するにはいくつかの限界が挙げられている。第
1 に、周産期の胎児内濃度は胎盤を通した瞬間的な平衡を仮定しており、胎児へ
のトランスポーターを介した輸送の可能性を考慮していないこと、第 2 に、授乳
中の子動物のクリアランスは、単一の半減期に基づく一次式であると想定され、
成長に伴う生理学的変化が乳児の半減期にどのような影響を与えるかは不明で
あること、第 3 に、母乳中の PFOS 濃度は母体血液から受動的に移行すると仮定
され、乳腺における能動的な輸送の存在や、PFOS の乳汁移行における経時的変
化を考慮していないことである。

(2) 実験動物の体内動態モデル (PFOA)

① 用量推計モデルの概要

EPA では、PFOA の動物体内動態を推定するモデルからヒトの POD_{HED} を決
定するために、PFOS の場合と同様に、Wambaugh ら (2013) の PK モデルを
基本的モデルとして採用している (図VI-1) (EPA 2016,)。

Wambaugh らは、PFOS の項で記載したように、PFOA でも Andersen ら
(2006) のモデルのいくつかのパラメータの推定値に限界を設定し、モデルを作
成している。表VI-3に Wambaugh らのモデルで用いられたパラメータを示した。

表VI-3 PFOA の基本 PK モデルのパラメータ (Wambaugh et al. 2013)

Parameter	Units	CD1 Mouse (F) ^a	C57BL/6 Mouse (F) ^a	Sprague-Dawley Rat (F) ^a	Sprague-Dawley Rat (M) ^a	Cynomolgus Monkey (M/F) ^a
Body Weight ^b (BW)	kg	0.02	0.02	0.20 (0.16 – 0.23)	0.24 (0.21 – 0.28)	7 (M), 4.5 (F)
Cardiac Output ^c (Q _{cc})	L/h/kg ^{0.74}	8.68	8.68	12.39	12.39	19.8
Absorption Rate (k _a)	1/h	290 (0.6 – 73,000)	340 (0.53 – 69,000)	1.7 (1.1 – 3.1)	1.1 (0.83 – 1.3)	230 (0.27 – 73,000)
Central Compartment Volume (V _{cc})	L/kg	0.18 (0.16 – 2.0)	0.17 (0.13 – 2.3)	0.14 (0.11 – 0.17)	0.15 (0.13 – 0.16)	0.4 (0.29 – 0.55)
Intercompartment Transfer Rate (k ₁₂)	1/h	0.012 (3.1 × e ⁻¹⁰ – 38,000)	0.35 (0.058 – 52)	0.098 (0.039 – 0.27)	0.028 (0.0096 – 0.08)	0.0011 (2.4 × e ⁻¹⁰ – 35,000)
Intercompartment Ratio (R _{v2:v1})	Unitless	1.07 (0.26 – 5.84)	53 (11 – 97)	9.2 (3.4 – 28)	8.4 (3.1 – 23)	0.98 (0.25 – 3.8)
Maximum Resorption Rate (T _{maxc})	μmol/h	4.91 (1.75 – 2.96)	2.7 (0.95 – 22)	1.1 (0.25 – 9.6)	190 (5.5 – 50,000)	3.9 (0.65 – 9,700)
Renal Resorption Affinity (K _r)	μmol	0.037 (0.0057 – 0.17)	0.12 (0.033 – 0.24)	1.1 (0.27 – 4.5)	0.092 (3.4 × e ⁻⁴ – 1.6)	0.043 (4.3 × e ⁻⁵ – 0.29)
Free Fraction	Unitless	0.011 (0.0026 – 0.051)	0.034 (0.014 – 0.17)	0.086 (0.031 – 0.23)	0.08 (0.03 – 0.22)	0.01 (0.0026 – 0.038)
Filtrate Flow Rate (Q _{filc})	Unitless	0.077 (0.015 – 0.58)	0.017 (0.01 – 0.081)	0.039 (0.014 – 0.13)	0.22 (0.011 – 58)	0.15 (0.02 – 24)
Filtrate Volume (V _{filc})	L/kg	0.00097 (3.34 × e ⁻⁹ – 7.21)	7.6 × e ⁻⁵ (2.7 × e ⁻¹⁰ – 6.4)	2.6 × e ⁻⁵ (2.9 × e ⁻¹⁰ – 28)	0.0082 (1.3 × e ⁻⁸ – 7.6)	0.0021 (3.3 × e ⁻⁹ – 6.9)

Notes: F = female; M = male.

Means and 95% credible intervals (in parentheses) from Bayesian analysis are reported. For some parameters, the distributions are quite wide, indicating uncertainty in that parameter (i.e., the predictions match the data equally well for a wide range of values).

^a Data sets modeled for the CD1 mouse were from Lou et al. (2009, 2919359), for the C57BL/6 mouse were from DeWitt et al. (2008, 1290826), for the rat were from Kemper (2003, 6302380), and for the monkey from Butenhoff et al. (2004, 3749227).

^b Estimated average body weight for species used except with Kemper (2003, 6302380) where individual rat weights were available and assumed to be constant.

^c Cardiac outputs obtained from Davies and Morris (1993, 192570).

PFOS の場合と同様に、Wambaugh ら (2013) のモデルは、妊娠、授乳、離乳後の段階を考慮して改良されている (図VI-2) (EPA 2023)。詳細は PFOS の項で記載したとおりである。Wambaugh ら (2013) の報告値に加えて、表VI-4 の値が使用されている。

表VI-4 妊娠/授乳と関連する PFOA の PK モデルの追加パラメータ (EPA 2023)

Parameter	Units	Rat	Mouse
Maternal Milk:Blood Partition Coefficient (P _{milk})	Unitless	0.11 ^{a,b}	0.32 ^c
Fetus:Mother Concentration Ratio (R _{fm})	Unitless	0.42 ^b	0.25 ^f
Elimination Half-Life (t _{1/2})	Days	2.23 ^c	18.5 ^g
Volume of Distribution (V _d)	L/kg	0.18 ^d	0.2 ^g
Starting Milk Consumption Rate (r ⁰ _{milk})	kg _{milk} /day	0.001 ^h	0.0001 ⁱ
Week 1 Milk Consumption Rate (r ¹ _{milk})	kg _{milk} /day	0.003 ^h	0.0003 ⁱ
Week 2 Milk Consumption Rate (r ² _{milk})	kg _{milk} /day	0.0054 ^h	0.00054 ⁱ
Week 3 Milk Consumption Rate (r ³ _{milk})	kg _{milk} /day	0.0059 ^h	0.00059 ⁱ

Notes: PK = pharmacokinetic.

^a Information obtained from Loccisano et al. (2013, 1326665) (derived from Hinderliter et al. (2005, 1332671)).

^b Information obtained from Hinderliter et al. (2005, 1332671).

^c Average of male/female half-lives reported in Dzierlenga et al. (2020, 5916078), Kim et al. (2016, 3749289), and Kemper et al. (2003, 6302380).

^d Information obtained from Kim et al. (2016, 3749289) and Dzierlenga et al. (2020, 5916078).

^e Information obtained from Fujii et al. (2020, 6512379).

^f Information obtained from Blake et al. (2020, 6305864).

^g Information obtained from Lou et al. (2009, 2919359).

^h Information obtained from Kapraun et al. (2022, 9641977) (adapted from Lehmann et al. (2014, 2447276)).

ⁱ Information obtained from Kapraun et al. (2022, 9641977) (mouse value is 10% of rat based on assumption that milk ingestion rate is proportional to body mass).

② 予測値と実測値との比較

EPA (2023) では、基本 PK モデルの構築に利用していない成体動物の試験結果を利用して、その精度を検証している (EPA 2023)。ラットに関しては、Kudo ら (2002)、Kim ら (2016)、Dzierlenga ら (2020) のデータを使用し、良い一致が認められている。マウスに関しては、適切なデータがなかったため、モデル作成に使用した Lou ら (2009) のデータのみを用いて検証し、予測値と実測値の一致が認められた。

さらに、妊娠/授乳過程を加えた改良モデルを、ラット (Hinderliter et al. 2005) とマウスの研究 (White et al. 2009) に適用し、母動物と子動物の濃度の経時変化を適切に予測できることを確認している (EPA 2023)。

③ 用量推計モデルの不確実性

PK モデルの使用と動物の内部ばく露レベルの推定について、PFOS の場合と同様に、以下のような不確実性と限界が議論されている。第 1 に、表 VI-3 のパラメータはある一つの研究を基に決定されており、研究間のばらつきや研究デザインの違いは考慮されていない。第 2 に、一部の性別/種の組合せのパラメータの同定可能性 (identifiability) が、大きな不確実性を生じている。例えば、PFOS の項で述べたろ液容量 (Vfil) はその代表である。最後に、このモデルは、成体動物を用いた PFOA 単回投与実験の結果を使用してパラメータ化されていることである。

Wambaugh ら (2013) のモデルは、いくつかの成長期の PFOA 研究のデータによく適合したが、PFOS と同様に、成長期に適用する際のさらなる限界が挙げられている (VI. 1. (1) ③参照)。

(3) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOS)

① 用量推計モデルの概要

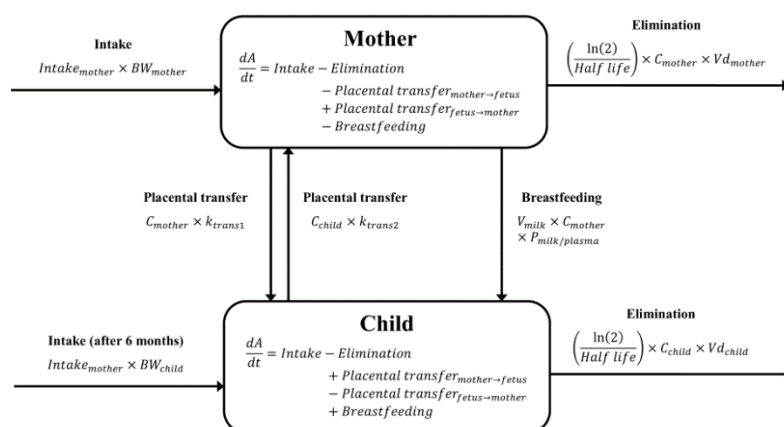
EPA (2023) では、ヒトのエンドポイントを考慮する際には、血清濃度が適切な体内ばく露レベル指標とされることから、個別の組織コンパートメントをもたない単純なモデルが使用できるとしている。また、モデル選択においては、妊娠期及び授乳期における子へのばく露をモデル化できること、成長期における体重変化による血清濃度の経時的変化を説明できること、必要な開発が最小限であることが重要であるとしている。これらの理由から、EPA は、Verner ら (2016) により報告された 1-コンパートメントモデルを基本モデルとして採用し (EPA 2021)、いくつかの修正を行っている (EPA 2023)。

主な修正は、非妊娠成人の体重曲線が米国疾病予防管理センター (CDC) の青少年の成長データと EPA の成人の Exposure Factors Handbook の値

(Kuczmarski et al. 2002)、EPA 2011) に基づいて修正されたこと、妊娠中の母親の体重変化に関する研究 (Portier et al. 2007)、Carmichael et al. 1997)、Thorsdottir, et al. 1998、Dewey et al. 1993、EPA 2011) に基づいて妊娠中の体重が決定されたこと、年齢ごとの母乳摂取速度は EPA の Exposure Factors Handbook の 95 パーセンタイル推定値 (EPA 2011) に基づき、乳児の体重あたりで定義されたことである。

さらに、半減期、Vd、臍帯血と母体血清中の PFOS 濃度比、母乳と母体血清中の PFOS 濃度比が更新されている。パラメータの更新により、妊娠中 PFOS 血清濃度の予測値、生後 1 年間の子供の血清濃度の予測値は、それぞれ Verner ら (2016) の値の約 60%、約 80%になった。

基本モデルの構造を図VI-3 に、使用した代表的パラメータの一部を表VI-5 に示す。



図VI-3 PFOS のヒト PK モデルの構造 (母子の例、Verner 2016)

表VI-5 PFOS のヒト PK モデルにおけるパラメータ (Verner 2016)

Parameter	Updated Value	Original Value ^a
Volume of Distribution (mL/kg)	230 ^b	230
Half-life (yr)	3.4 ^c	5.5
Clearance (mL/kg/d)	0.128 ^d	0.079
Cord Serum:Maternal Serum Ratio	0.40 ^e	0.42
Milk:Serum Partition Coefficient	0.016 ^f	0.014

^a Verner et al. (2016, 3299692).

^b Thompson et al. (2010, 2919278).

^c Li et al. (2018, 4238434).

^d Calculated from half-life ($t_{1/2}$) and volume of distribution (V_d). Clearance (Cl) = $V_d \cdot \ln(2)/t_{1/2}$.

^e Average values for total PFOA Cord Serum:Maternal Serum ratios (see PFOS Appendix). This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

^f Average value of studies as reported in Table 4-7. This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

Vd については、Thompson ら (2010) の報告による 230 mL/kg が採用され

た。なお、Thompson らは、Andersen ら（2006）がサル の PK モデルでのパラメータ設定で得られた PFOS と PFOA の Vd 値の比を元に、自分達が得た PFOA の Vd から PFOS の Vd を推定している。

半減期については、ばく露レベルが低く、個体数が多く、追跡期間が長い、一般集団の報告値から選択しており、PFOS の半減期として 3.4 年が選択された（Li et al. 2018）。この値は、飲料水汚染地域における 106 名の 2 年間の追跡期間における連続サンプルから得られたものである。

臍帯血と母体血清中の濃度比並びに母乳と母体血清中の濃度比は、文献で入手可能な値の平均値に基づいて設定されている。

② 予測値と実測値との比較

EPA では、採用されたモデルを、母親とその子供（生後 6 か月から 6 歳まで）のペアサンプルを含む 3 つのコホート（Fromme et al. 2010、Granum 2013、Mogensen et al. 2015）に適用したところ、小児の PFOS 血清レベルの予測値は報告値とよく一致したとしている（EPA 2023）。

③ 用量推計モデルの不確実性

採用されたモデルの不確実性として、以下の内容が議論されている。

まず、半減期と Vd の測定値に依存するクリアランスを、ヒトの一般集団で推定することが難しいことである。特に PFOS の場合、ゆっくりとした排泄と継続的なばく露のために正しい半減期の測定が難しい。さらに、半減期の測定値のばらつきが集団内の実際のばらつきを反映しているか否かは不明である。また、総ばく露量に関する情報が必要であることから、ヒトの Vd 値に関する報告も不足している。Vd を環境ばく露情報から決定するのは難しく、1 つの報告値（Thompson et al. 2010）に依存している。

採用された Verner（2016）のモデルでは、半減期、Vd、それらに由来するクリアランス値は、年齢と性別を問わず一定であると仮定されている。しかし、乳児及び小児における PFOS の排泄については十分に理解されていない。腎トランスポーターの発達・成長に伴う変動、腎機能の年齢依存的な変化及びタンパク結合量（特に血清中）は、PFOS の排泄に影響する可能性があり、小児と成人の間で異なる可能性がある。小児では体内の水分含量が高いために親水性物質の組織分布が大きくなることが、医薬品ではよく知られている（Fernandez et al. 2011）一方で、PFOS はタンパク質との相互作用が非常に強いという点でほとんどの医薬品とは異なり、分布は主にタンパク結合と輸送により決定される。したがって、小児では体内水分含量が高いことが PFOS の分布にどの程度影響を与えるかを見積もることは困難である。

PFOS の半減期には多くの報告があるが、PFOS の排泄は遅いため、長期間における小さな血清中濃度変化を測定する必要があり、測定の困難さが報告値のばらつきの原因の 1 つであると考えられる。もう 1 つの課題は、PFOS へのばく露はどこでも生じうるため、サンプル採取時に起こっているばく露が適切に考慮されないと、半減期に正のバイアスがもたらされることである (Russell et al. 2015)。

採用した PFOS の Vd 値は、PFOA のヒトでの Vd 値に基づき、サルとの両者の比から計算されているが、用いた Thompson ら (2010) はヒトとヒト以外の霊長類のデータから算出していることから、この値は妥当であると考えられている。

最後に、採用された Verner (2016) のモデルにおいては、乳児は 1 年間母乳だけで育てられる、母体の血清と母乳の PFOS 濃度は一定の関係性を示す、離乳は生後 1 年の時点で完全母乳から背景ばく露がある食事に瞬間的に切り替わる現象である、などの多くの仮定に基づいている。この母乳保育期間は実際よりも長い、授乳に伴うばく露は食事由来の背景ばく露よりも大きいと考えられるため、保守的なモデルであり、低い POD_{HED} が得られるとされている。

(4) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOA)

① 用量推計モデルの概要

EPA は、PFOS の項で記載した理由と同様の理由で、ヒトの PFOA ばく露推計モデルとして、Verner らにより報告された 1-コンパートメントモデル (図-3) (Verner et al. 2016) を基本モデルとして選択し (EPA 2021)、いくつかの改良を行っている (EPA 2023)。使用された代表的パラメータは以下のとおりである (表 VI-6)。

表 VI-6 PFOA のヒト PK モデルにおけるパラメータ (更新前・更新後)

Parameter	Updated Value	Original Value ^a
Volume of Distribution (mL/kg)	170 ^b	170
Half-life (yr)	2.7 ^c	3.8
Clearance (mL/kg/d)	0.120 ^d	0.085
Cord Serum:Maternal Serum Ratio	0.83 ^e	0.79
Milk:Serum Partition Coefficient	0.049 ^f	0.058

Notes:

^a Verner et al. (2016, 3299692).

^b Thompson et al. (2010, 2919278).

^c Li et al. (2017, 9641333).

^d Calculated from half-life and volume of distribution. $Cl = Vd * \ln(2)/t_{1/2}$.

^e Average values for total PFOA Cord Serum:Maternal Serum ratios (see PFOA Appendix). This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

^f Average value of studies as reported in Table 4-7. This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

半減期については、ばく露レベルが低く、個体数が多く、追跡期間が長い、一般集団の報告値から選択しており、PFOA の半減期として Li ら (2017) の報告

1 にある 2.7 年が選択されている。この値は、飲料水汚染地域における 437 名のサ
2 ンプルから得られた値である。Vd については、Thompson ら (2010) の報告に
3 よる 170 mL/kg が採用されているが、被験者の体内濃度は定常状態にあること、
4 ばく露はその地域の汚染飲料水のみによること、飲料水からのばく露のバイオア
5 ベイラビリティは 91%であること、PFAS の半減期は 2.3 年であること (Bartell
6 et al. 2010) 等の推測が含まれている。

7
8 臍帯血と母体血清中の濃度比並びに母乳と母体血清中の濃度比は、文献で入手
9 可能な値の平均に基づいて設定されている。

10 11 ② 予測値と実測値との比較

12 EPA (2023) では、この改良型モデルを母親とその子供 (生後 6 か月から 6 歳
13 まで) のペアサンプルを含む 3 つのコホート (Fromme et al. 2010、Granum
14 2013、Mogensen et al. 2015) に適用したところ、小児の PFOA 血清レベルの予
15 測値は報告値とよく一致したとされている。

16 17 ③ 用量推計モデルの不確実性

18 採用されたモデルの不確実性として、以下の内容が議論されている。

19 まず、半減期と Vd の測定値に依存するクリアランスを、ヒトの一般集団で推
20 定することが難しいことである。特に PFOA の場合、ゆっくりとした排泄と継続
21 的なばく露のために正しい半減期の測定が難しい。

22 採用された Verner (2016) のモデルでは、半減期、Vd、それらに由来するク
23 リアランス値は、年齢と性別を問わず一定であると仮定されている。しかし、乳
24 児及び小児における PFOA の排泄については十分に理解されていない。腎トラ
25 ンスポーターの発達・成長に伴う変動、腎機能の年齢依存的な変化及びタンパク
26 結合量 (特に血清中) は、PFOA の排泄に影響する可能性があり、小児と成人の
27 間で異なる可能性がある。小児では体内の水分含量が高いために親水性物質の組
28 織分布が大きくなる (Fernandez et al. 2011) ことが、医薬品ではよく知られて
29 いる一方で、PFOA はタンパク質との相互作用が非常に強いという点でほとんどの
30 の医薬品とは異なり、分布は主にタンパク結合と輸送により決定される。したが
31 って、小児では体内水分含量が高いことが PFOA の分布にどの程度影響を与え
32 るかを見積もることは困難である。

33
34 PFOA の半減期には多くの報告があるが、PFOA の排泄は遅いため、長期間に
35 おける血清中濃度の小さな変化を測定する必要があり、測定の困難さが報告値の
36 ばらつきの原因の 1 つであると考えられる。もう 1 つの課題は、PFOA へのばく

露はどこでも生じうるため、サンプル採取時に起こっているばく露が適切に考慮
されないと、半減期に正のバイアスがもたらされることである (Russell et al.
2015)。

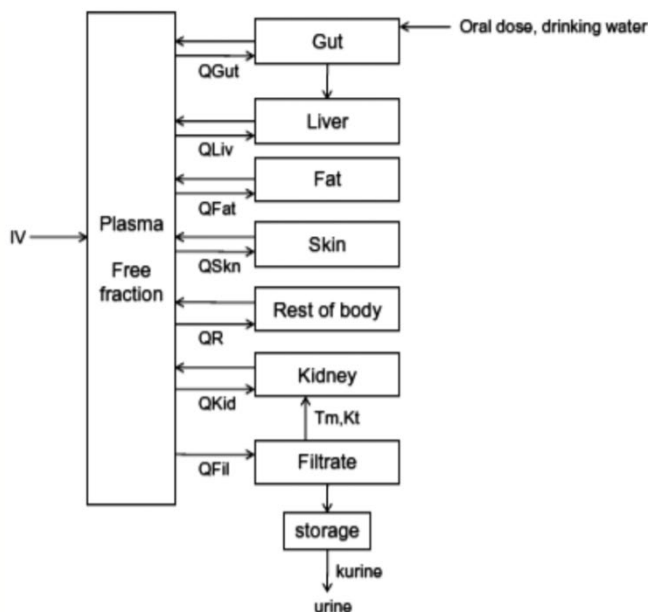
ヒトの PFOA の Vd についてはほとんど報告がない。これは、Vd は総ばく露
量の情報を必要とするため、環境ばく露から決定することが困難であるためであ
る。EPA が選択した Thompson (2010) らの値に加えて、Dourson and Gadagbui
(2021) は、臨床研究データを用いて PFOA のヒト Vd を 91 mL/kg と報告して
いるが、これは初期の分布状態を示しており、慢性的なばく露では組織移行レベ
ルが増えると考えられている。

最後に、採用された Verner (2016) のモデルにおいては、乳児は 1 年間母乳
だけで育てられる、母体の血清と母乳の PFOA 濃度は一定の関係性を示す、離乳
は生後 1 年の時点で完全母乳から背景ばく露がある食事に瞬間的に切り替わる
現象であるなどの多くの仮定に基づいている。この母乳保育期間は実際よりも長
いが、授乳に伴うばく露は食事由来の背景ばく露よりも大きいと考えられるため、
保守的なモデルであり、低い POD_{HED} が得られるとしている。

2. 欧州食品安全機関機関 (EFSA) による用量推計モデル(参照 1, 82)

(1) 用量推計モデルの概要

EFSA (2018) では、Loccisano ら (2011) のモデルを基本モデルとして採用
している。このモデルの概要を図 VI-4 に示す。この Loccisano らのヒトモデル
は、Andersen ら (2006) のモデルに基づいて作成されたサルのモデルから外挿
されており、飲料水により比較的高レベルの PFOS、PFOA に汚染された米国オ
ハイオ州 Little Hocking とドイツの Arnsberg の住人のデータによりその性能が
検証されている。Loccisano ら (2011) は PFOS、PFOA の半減期としてそれぞ
れ 5.4 年、2.3 年を採用している。また、このモデルでは腎での再吸収も加味さ
れている。



PBPK: physiologically based pharmacokinetic (model); Kt: affinity constant; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFOS: perfluorooctane sulfonic acid; Qs: blood flows into and out of tissues – where Qfil is not a blood flow, but is a clearance (L/h) from the plasma to the filtrate compartment; Tm: Transporter maximum.

図VI-4 サル及びヒトにおける PFOA 及び PFOS の PBPK モデル構造
(Loccisano et al. 2011)

EFSA における評価にあたり、このモデルは原著論文の共著者によりいくつか修正されている (EFSA 2018、2020)。PFOS では、組織/血液分配係数 (例えば、肝/血液分配係数) は、組織/血漿分配係数 (例えば、肝/血漿分配係数) に置き換えられている。また、フランスの調査に基づいた成長曲線式が導入されている。この研究には、3 歳から 60 歳までの 4,078 名の被験者と 3 歳未満の 703 名の被験者が含まれており、この体重と年齢のデータにより年齢に応じた体重増加を説明する方程式が構築された。

小児では、出生時にある一定の血中 PFOS レベルが存在し、また、授乳に伴い母乳から高レベルの PFOS ばく露があり、これらが血清濃度に大きく影響することから、小児における PFOS の血清濃度とばく露量の関係を見積もるのは成人ほど簡単ではないとされている。したがって、5 歳時においては、両者の関係性を計算するのは適切ではないとされ、その代わりに、Grandjean ら (2012) の研究における妊婦の血清 PFOS レベルと他の血清レベルを比較し、授乳によるばく露がある子供の PFOS 血清レベルに、母親の血清 PFOS レベルや授乳率がどのように影響するかがモデル化されている。

EFSA (2020) では以下の追加、検討が行われている。

PFOS 及び PFOA のヒト PBPK モデルを使用して得られた 12 か月間の授乳後である 1 歳児の血清濃度並びに 35 歳齢時の母乳中濃度に相当する母親における PFOS 及び PFOA のばく露量（一日摂取量）が推定された。また、35 年間のシミュレーションにより出生時の開始濃度として使用される 35 歳での血清中及び母乳中濃度が計算された。そして、これらの濃度が新生児の授乳開始時及び授乳時の血清濃度の推定に使用されている。

母乳中濃度は、母乳濃度と母親血清濃度の比率の報告値に基づいており、授乳中の経時的な血清レベルの低下も考慮されている。これらのシミュレーションを実行するために、PFAS の経胎盤移行、血液から母乳への移行及び母乳濃度の減少（月ごと）に関する定数がモデルに追加され、母親の出生時の血清レベルに基づいて子の出生時及び授乳中の PFAS の血清レベルを推定できるようになっている。妊娠中及び授乳中の母親血清濃度はモデルに組み込まれておらず、母親の出生時の血清濃度のみが子供と母乳中濃度の開始パラメータとして使用されている。

母乳と母親血清の濃度比は、Karman ら（2007）、Haug ら（2011a、b）、Kim ら（2011a）、Liu ら（2011）の報告値の中央値から、PFOA では 0.03、PFOS では 0.015 が使用され、経時的な母親血清濃度の低下は、Thomsen ら（2020）の報告に基づき PFOA では 7.7%、PFOS では 3.1%が使用された。

（２）予測値と実測値との比較

① 乳児における予測値と実測値の比較

Fromme ら（2010）の研究結果を用いて、異なる用量指標（妊娠中、出産時における母親の血清レベル、子の出生時及び 6 か月齢の血清レベル）でモデルが評価された。観測値と予測値（出生時及び 6 か月齢の血清濃度）の比は 2 未満であり、WHO/IPCS（2010）のガイダンスによると許容されるものであった。

授乳中の 6 か月齢の血清濃度については以下のとおりであった。

PFOS : 実測値 = 3.3 ng/mL 予測値 = 5.1 ng/mL

PFOA : 実測値 = 8 ng/mL 予測値 = 10 ng/mL

② 成人における予測値と実測値の比較

Loccisano ら（2011、2013）の論文では、PFOA 汚染飲料水にばく露された Little Hocking（米国オハイオ州）の住民の血清測定値がヒトモデルの評価に使用されていた。飲料水が唯一の PFOA ばく露源であると想定されており、EFSA も、同じデータを使用してモデルを再評価した。飲料水中 PFOA 濃度を 3.55 ppb と仮定すると、30 歳時の血清濃度は 400 ng/mL となった。Emmett ら（2006）の報告値（平均値）は 448 ng/mL であった。比率は 2 以内であり、許容可能な

範囲であった。

以上の結果から、本モデルは成人と子供における報告値を再現できると結論付けられた。

(3) 用量推計モデルの不確実性

不確実性に関しては以下の議論がなされている。

PFAS の組織：血漿分配係数は動物の値から計算されている。したがって、このヒトへの外挿に不確実性が存在する。

どのようなデータを用いてモデルの調整と検証が行われようと、予測結果は実験データの不確実性に依存する。

PBPK モデルにおけるパラメータ推定は、実験に基づく推計か実験データに基づいて行われているため、シミュレーション結果は多くの不確実性を有する。その結果として、モデル検証の信頼性が大きな影響を受ける。PBPK モデルにおける変動性と不確実性の程度の見積もりについては、多くの試みが行われているものの、変動性と不確実性の区別は明確ではない。

感受性の高いパラメータは、消失定数、血清中遊離型比率、腎臓への血流量と心拍出量である。PFOS 及び PFOA の不確実性の 80%はこれら 4 つのパラメータによる。PFOS 及び PFOA の半減期の報告値のばらつきも不確実性の原因である。

若年者の血漿中 PFOS 及び PFOA レベルのモデル化にも、母乳由来のばく露の寄与に関して不確実性がある。母乳中 PFOS 及び PFOA 濃度の情報がいくつかあるが、摂取量 (mL) は不明である。幼児と成人において、PFOS 及び PFOA の吸収と排泄の違いに関する報告はない。

母乳で育てられた子供には追加のばく露があり、これは授乳期間の長さや母乳中の PFOS 及び PFOA 濃度により異なる。よって、これらに対する母親のばく露速度を子供の血清中濃度に反映するところにも不確実性が存在する。

3. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR) による用量推計モデル(参照 16)

ATSDR (2021) では、PFAS のばく露量 (mg/kg/day) とヒトにおける定常状態の血中濃度 (C_{ss} , mg/L) の関係性は、1-コンパートメントの一次消失モデルを用いて推定している。この推定では、消失速度は、血清中半減期、 V_d (L/kg)、及び消化管吸収割合 (AF) で規定される。MRL の計算で使用された値を以下に示す (表 VI-7)。

表VI-7 PFAS の1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ

Parameter	PFOA	PFOS	PFHxS	PFNA
Serum elimination half-life ^a ; $t_{1/2}$ (day)	1,400 ^a	2,000 ^a	3,100 ^a	900 ^b
Serum elimination rate constant ^c , k_e (day ⁻¹)	4.95×10^{-4}	3.47×10^{-4}	2.23×10^{-4}	7.59×10^{-4}
Gastrointestinal absorption fraction ^d , AF	1	1	1	1
Apparent volume of distribution, V_d (L/kg)	0.2 ^e	0.2 ^e	0.287 ^f	0.2 ^e

^aEstimates from Olsen et al. (2007a).

^bEstimates from Zhang et al. (2013) for young females.

^cCalculated using Equation 5.

^dBased on studies in rodents and nonhuman primates.

^eEstimates based on studies in nonhuman primates (Butenhoff et al. 2004c; Chang et al. 2012; Harada et al. 2005a).

^fEstimates based on studies in nonhuman male primates (Sundström et al. 2012).

4. カナダ保健省 (Health Canada) による用量推計モデル(参照 48, 49)

Health Canada (2018) では、動物種間の薬物動態の違いと PFOS の非線形的な挙動を説明できる化学物質固有のアプローチがリスク評価のために考慮されている。これには、化学物質固有の調整係数 (CSAF) の適用と PBPK モデリングが含まれる。

(1) CSAF の算出

CSAF を適用する主な利点は、これには動物種と化学物質の両方の情報が組み込まれていることである。この CSAF の計算に関して、IPCS ガイドライン (IPCS 2005) では、種間の不確実性係数のデフォルト値である 10 を、トキシコキネティック部分 (AK_{UF}) の値である 4.0 ($10^{0.6}$) とトキシコダイナミック部分 (AD_{UF}) の値である 2.5 ($10^{0.4}$) に分割することを推奨している。そこで、この AK_{UF} の部分を、化学物質固有のデータに基づいてヒトのクリアランスと動物のクリアランスの比に基づいて計算された AK_{UF} 値に置き換えている。なお、トキシコダイナミクスの種差に関する定量的データが入手できなかったため、 AD_{UF} は計算されていない。

動物のクリアランス値は、SD ラット、CD-1 マウス、カニクイザルを用いた Chang ら (2012) の研究から取得されている。サル、マウス、雄ラット及び雌ラットのクリアランスは、それぞれ 1.38、4.72、22.24 及び 5.39 mL/kg 体重/日であった。

ヒトのクリアランスは直接測定されておらず、推定半減期 ($T_{1/2}$) を利用して計算されている。

半減期は、職業上 PFOS に曝露された 26 名の労働者の血清濃度の減少に基づく Olsen ら (2007) の報告値である 1971 日 (5.4 年) が採用された。 V_d は Thompson ら (2010) の文献を参考に 200 mL/kg 体重が採用された。そして、これらの値を基にヒトにおけるクリアランスは 0.07 mL/kg 体重/日と算出されて

1 いる。

2 以上のクリアランス値のヒト：動物比を利用して、サル、マウス、雄ラット及
3 び雌ラットの PFOS の AK_{UF} は、それぞれ 19、67、318 及び 77 となった。な
4 お、クリアランス比から AK_{UF} を算出できるのは、一次反応速度論が適用できる
5 場合だけであり、PFOS の尿中クリアランスは複雑であるため、この仮定が適切
6 ではない可能性があるとされている。

8 (2) PBPK モデリング

9 Health Canada (2018) では、一部のデータセットへのモデルの適合が最適で
10 はなかったため、ヒト、サル、ラットの PBPK モデルの信頼度は中程度であるこ
11 と、またラットで観察されたクリアランスの性差の理由が明確でないこと、ヒト
12 のモデルが十分に検証されていないこと、などの理由から、PBPK モデルで得ら
13 れた値をリスク評価の POD として使用するための確証は十分ではないとしてい
14 る。そのため、PBPK モデルを POD 算出に使用する別のアプローチとして、
15 PBPK モデルで予測された用量指標の比率を使用して、関連する用量における
16 AK_{UF} が計算されている。このアプローチは、PFOS の非線形的な動態に対応し
17 て、異なる経口用量で異なる値を与えることができるため、より確実な AK_{UF} 推
18 定値を提供すると考えられている。

19 この PBPK モデルに基づく AK_{UF} 算出には、PFOS の定常状態濃度が使用さ
20 れた。定常状態濃度が選択された理由は、長い半減期を有する化学物質に相応し
21 い値であり、保守的な推定となることである。血漿の値が選択された理由は、血
22 液はさまざまな臓器に流れるため、さまざまな臓器を代用する指標として機能し
23 得る指標であるためである。

24 Health Canada (2018) では Loccisano らの PBPK モデルを使用している。
25 Loccisano らはマウスの PBPK モデルを開発していないが、Health Canada で
26 はマウスのデータを使用してラットのモデルを構築した。しかし、十分なデータ
27 がないためマウスモデルの適切性は十分に検証できておらず、このモデルの信頼
28 性は低いとしている。

29 これらモデルを使用して、同用量をばく露した場合の定常状態の血漿中及び肝
30 臓中濃度が種ごとに計算されている。そして、計算されたこれらの値から、動物
31 種及び用量固有の AK_{UF} が求められている（表VI-8）。

表VI-8 PFOS 及び PFOA の PBPK モデルによる推定濃度と AK_{UF} 値

Metric	Species	Oral dose (mg/kg bw per day)			
		0.001	0.01	0.1	1
Steady-state plasma PFOS predictions (µg/mL)	Human	5.40	53.0	360	530
	Monkey	2.85	26.6	140	239
	Mouse	NC ^a	NC	17.1	170
	Rat	0.349	3.69	36.9	368
Steady-state liver PFOS predictions (µg/mL)	Human	20.1	197	1340	1977
	Monkey	10.6	98.8	521	894
	Mouse	NC	NC	NC	NC
	Rat	4.45	20.7	195	1935
AK _{UF} derived based on plasma predictions	Monkey ^b	2	2	3	2
	Mouse ^c	NC	NC	21	3
	Rat	16	14	10	1
	Monkey ^b	2	2	3	2
AK _{UF} derived based on liver predictions	Mouse ^c	NC	NC	NC	NC
	Rat	5	10	7	1

^aNC = could not be calculated due to limitations in the PBPK model

(3) 種間の外挿法

肝臓中濃度を用いて肝の AK_{UF} を算出したところ、その用量依存的な変化は血漿の AK_{UF} と同等であったことから、血漿のデータが肝臓等の臓器での毒性評価の指標となり得ること、内部曝露指標として血中濃度と臓器濃度のどちらも使用できることが示唆されている。

PBPK モデルにより算出された AK_{UF} を毒性影響評価に利用する際の弱点が示されている。AK_{UF} は臓器特異的ではなく血漿がベースとなっていること、定常状態濃度が指標として使用されているが、ヒトモデルでは、0.1 mg/kg 体重/日未満の用量では定常状態に達しないこと、マウスの PBPK モデルはラットのモデルから構築されており、検証用データがないこと、ラットの AK_{UF} は雄ラットのデータに基づいて算出されていることなどである。

これらの弱点にもかかわらず、PBPK モデルを用いた AK_{UF} の算出は、他の外挿手法と同等以上の堅牢性があると考えられている。例えば、薬物動態の種差を定量的に組み込んでいること、算出される値は単一の PK 試験結果に依存するものではないこと、が挙げられている。

5. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) による用量推計モデル(参照 33)

(1) PFOS の体内動態モデル

FSANZ (2017) では、HBGV を設定する有用なヒトの疫学データは存在せず、動物実験の結果から HBGV を設定する必要があること、また PFOS の体内動態には大きな種差が存在することから、HBGV を設定するには血清 PFOS 濃度に基づいたトキシコキネティクス解析が最も適切であると考えられた。そこで、

PFOS の血清濃度が明らかになっている動物実験データを用いて、米国 EPA の PK モデル (Wambaugh et al. 2013) とパラメータを使用して予測された AUC から算出された平均血清中濃度に、半減期から計算されたクリアランス値を乗ずることで HED が算出されている。なお、半減期には 1971 日、Vd には 0.23 L/kg 体重が用いられている。

このモデルでは、PFOS は消化管から一次式に従って吸収され、速度定数 k_a で中央コンパートメントに移行する。その後、遊離型の PFOS が内部臓器を表す第 2 コンパートメントに分布するか、ろ液コンパートメントに排泄される。ろ液コンパートメントに入った PFOS は、体外に排泄されるか、飽和性の仕組みで再吸収される。

(2) PFOA の体内動態モデル

FSANZ (2017) では、PFOS と同様に米国 EPA のモデルが用いられている。

6. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) による用量推計モデル

ANSES (2017) では、アロメトリックスケーリングが用いられている。

7. 用量推計モデルのまとめ

PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは大きく異なること、疫学研究においては、PFAS の摂取量・ばく露量を把握することが難しく、多くの研究では血清中又は血漿中 PFAS 濃度の実測値又は推計値を用いた分析が行われていることから、動物試験及び疫学研究の結果からヒトにおける POD を算出するためには、用量推計モデルが必要となる。そのため、海外評価機関による評価においては、RfD 等の指標値を算出するために、動物試験の結果からヒト等価用量 (HED) を算出する用量推計モデルや、疫学研究の結果について血清中/血漿中濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量推計モデルが用いられている。

体内動態等の文献情報等を踏まえて独自の用量推計モデルを構築するためには、相応の体制及び期間を要することから、本評価においては、独自の用量推計モデルの構築は行うことなく、海外の評価機関における PFAS の評価に用いられた用量推計モデル (体内動態モデル、PBPK モデルを含む) を確認することとした。

EPA (2016) においては、動物の PK モデルとして飽和性の腎再吸収が加味された改良型 2-コンパートメントモデルが採用され、動物とヒトにおけるクリアランスの違いを踏まえて、動物試験の結果から得られた NOAEL から POD_{HED} が算出されている。また、EPA (2023) においては、妊娠動物における妊娠、授乳、離乳後の段階を考慮するためにモデルが改良されている。

1 EPA (2021) においては、ヒトにおける 1-コンパートメントモデルが採用され、
2 ヒトの血清中濃度の BMDL から POD_{HED} が算出されている。このモデルをもとに
3 EPA (2023) においては、妊娠中及び授乳期における子へのばく露や成長期におけ
4 る体重変化による血清濃度の経時的変化を説明できること等を考慮して、修正が加
5 えられている。

6 EFSA (2018) においては、PBPK モデルが採用され、授乳によるばく露がある
7 子の血清中濃度に母親の血清濃度や授乳率の影響を考慮してモデル化されている。
8 EFSA (2020) においては、経胎盤移行、血液から母乳への移行及び母乳中濃度の
9 変化等がモデルに追加され、成長に伴う子の PFAS 血清レベルの変化を推定できる
10 ようになっている。これらの PBPK モデルにより、1 歳児の血清濃度とそれに対応
11 する母親の母乳中濃度からの母親へのばく露量（一日摂取量）の推定が行われてい
12 る。

13 ATSDR においては、線形 1-コンパートメントモデルにより、ヒトにおける定常
14 状態の血中濃度とばく露量との関係が推定されている。

15 Health Canada においては、PBPK モデルで得られた値をリスク評価の POD と
16 して使用するための確証は十分ではないとし、PBPK モデルから予測された用量指
17 標の比率を使用して、化学物質特有の調整係数 (CSAF) における種間の不確実係
18 数のうちトキシコキネティック部分 (AK_{UF}) の推定値が計算され、CSAF を用い
19 て、動物試験の結果から得られた NOAEL 又は BMDL から POD_{HED} が算出されて
20 いる。

21 FSANZ では、動物実験データを用いて、EPA の PK モデルとパラメータを使用
22 して予測された AUC から算出された平均血清中濃度に基づいて POD_{HED} が算出さ
23 れている。

24 PFHxS の用量推定モデルはいくつか報告されているが、いずれの評価機関にお
25 いても用量推定モデルを用いた PFHxS の評価は行われていない。

26
27 PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは排泄経路や腎クリアランス、
28 腸肝循環の有無等の違いから、消失半減期が大きく異なる (Ⅲ項参照)。また、ヒト
29 における消失半減期等のパラメータは、報告により大きく異なることから、海外の
30 評価機関における用量推計モデルは、様々な仮定を前提として構築されている。そ
31 のため、EPA 及び EFSA のいずれのモデルにおいても、予測値と実測値の比較に
32 よるモデルの適合性の確認は行われているものの、モデルの不確実性として、動物
33 試験から得られたパラメータの不確実性、疫学研究で報告されている消失半減期の
34 報告値のばらつき及び消失半減期に及ぼす継続的なばく露等の影響、幼児と成人に
35 における排泄の違い、授乳期間の長さ、子の成長に伴う生理学的変化による血中半減
36 期への影響等が挙げられており、PFOS、PFOA 及び PFHxS の用量推計について

は、現時点では確立された手法はないと考えられる。

VII. 海外・国際機関等による健康影響評価 新規記載

1. 世界保健機関（WHO）[2022 年] (参照 35)

WHO は、飲料水中の PFOS 及び PFOA に関する飲料水水質ガイドラインの背景文書のドラフトを 2022 年に公開している。WHO は、PFOS 及び/又は PFOA への高濃度ばく露による健康への悪影響が動物とヒトの両方で報告されていることからガイドライン値を設定する必要があるとしているが、ヒトの健康影響に適用可能な主要エンドポイントの不確実性が大きすぎることから、信頼できる HBGV を算出することは困難であるとしている。また、一般的にリスク評価に適切な疫学データがない場合には動物データが利用されるが、動物データによるヒトの健康への影響評価の適切性には、動態パラメータの種差を含む不確実性があるとしている。さらに、ヒトにおける PFOA の排出半減期の推定値の差から、PBPK モデルに基づくヒトの血漿中 PFAS 濃度から外部用量への換算に不確実性が加わる可能性があるとしている。これらの不確実性の存在とコンセンサスの欠如については、他の機関が利用しているエンドポイントと飲料水中の提案値の幅広さからも明らかであるとしている。

これらを踏まえて、WHO は、暫定ガイドライン値を定めることとし、複数の PFAS による同時汚染を含む国際的な PFAS 汚染データ、利用可能な分析法及び処理の実施可能性を考慮して、PFOS 及び PFOA の暫定ガイドライン値を 0.1 µg/L (100 ng/L) と定めた。この値は飲料水源の上限濃度が低濃度であることを前提に、高圧ろ過や炭素吸着、イオン交換などの除去技術により除去率が 90%以上であれば達成可能であり、これらの除去技術が利用可能かつ PFAS 除去に最適化されていれば実現可能だとしている。また、PFOS 及び PFOA は環境中で他の PFAS と同時に存在することが多く、これまでに研究された PFAS は高い残留性と蓄積性及び/又は環境及び/又は人間の健康に対する危険性を示していることから、PFAS を一括して管理することはこれらの物質へのばく露を減らす効果的な手段となり得るとして、総 PFAS の暫定ガイドライン値を 0.5 µg/L (500 ng/L) と定めた。これまでに得られている限られた知見によると、実際の飲料水システムでは多くの場合 0.5 µg/L をはるかに下回っており、総 PFAS について 0.5 µg/L は達成可能であるとしている。また、これらの暫定ガイドライン値は、特に資源が限られている国や給水事業者に対し、調査のための指標として提供することを目的としており、PFAS の効果的な除去技術を導入することが現実的ではない場合には、暫定ガイドライン値よりも高い制限値から始める段階的なアプローチが必要な可能性があるとしている。さらに、これらの暫定ガイドライン値は汚染の許容値とすべきではなく、合理

的に実施可能な範囲で低い濃度を達成するよう努めるべきとしている。

2. 国際がん研究機関（IARC）[2016 年] (参照 211)

IARC は、各種ハザードの発がん性リスクを 4 段階に分類しており、グループ 1 「ヒトに対して発がん性がある（Carcinogenic to humans）」、グループ 2A 「ヒトに対しておそらく発がん性がある（Probably carcinogenic to humans）」、グループ 2B 「ヒトに対して発がん性がある可能性がある（Possibly carcinogenic to humans）」、グループ 3 「ヒトに対する発がん性について分類できない（Not classifiable as to its carcinogenicity to humans）」のいずれかに分類している。

（1）2016 年における発がん性の評価

2016 年に、PFOA の発がん性を評価し、グループ 2B（Possibly carcinogenic to humans）に分類している。実験動物においては、ラットにおいてライディッヒ細胞腺腫、肝細胞腺腫、及び膵腺房細胞腺腫の発生増加が認められたが、マウスの知見は得られておらず、発がん性の知見は限られているとしている。メカニズムに関する知見では、PFOA の発がん性は直接の遺伝毒性によるものではないとする強いエビデンスがあるとしている。疫学研究の知見は比較的限られており、ヒトにおいては、精巣がんと腎臓がんでは正の関連性が観察されているものの、精巣がんについては汚染地域での高ばく露による影響の知見であり、症例数も少数であること、腎臓がんについても汚染地域での高ばく露であり、職業ばく露では腎臓がんとの関連が見られなかったことから、交絡やバイアスの影響を排除しきれないとしている。

（2）2023 年における発がん性の評価(参照 259)

① PFOS

2023 年の評価では、グループ 2B（Possibly carcinogenic to humans）に分類している。実験動物における知見については、ラットにおいて肝細胞腺腫（又は肝細胞がんとの組合せ）の発生との間で有意な正の相関が見られるものの、報告は 1 報のみであり、証拠は限られているとしている。発がん性物質としての特性に関する知見については、ヒト初代培養細胞及び実験系の両者において酸化ストレスを示し、甲状腺及びアンドロゲン様作用を有することについて、強い証拠が得られているとしている。疫学における知見については、PFOS ばく露との関連に関して数報報告されている中でも、正の関連を報告する知見は少数であり、かつ、精巣がん、乳がん、甲状腺がんの間で結果も一致しておらず、証拠は不十分であるとしている。

② PFOA

2023 年の評価では、グループ 1 (Carcinogenic to humans) に分類している。実験動物における知見については、ラットにおいて肝細胞腺腫（又は肝細胞がんとの組合せ）、膵腺房細胞腺腫（又は膵がんとの組合せ）、子宮腺癌が引き起こされることについて、十分な証拠が得られているとしている。発がん性物質としての特性に関する知見については、母親の血清 PFOA 濃度とその子どもでの DNA メチル化との関連がみられること、PFOA ばく露とがん関連 miRNA 発現との関連がみられること等について、強い証拠が得られているとしている。疫学における知見については、腎細胞がん、精巣がんに関する知見が報告されているが、証拠は限定的であり、その他のがん種については、知見は不十分であるとしている。

IARC は、PFOS 及び PFOA の発がん性分類と合わせて公表した Q&A において、「この分類は、ばく露レベルや異なるシナリオに関連する発がんリスクの違いを示すものではない。」としている。

3. 米国環境保護庁（EPA）[2016 年、2023 年] (参照 25, 27, 45, 46)

EPA は、飲料水中の汚染物質について、生涯飲用に供しても健康影響を引き起こさない濃度として 200 以上の汚染物質に健康勧告値 (HA : Health Advisory) を設定している。HA は法的拘束力のない値であり、2016 年の評価では PFOS、PFOA とともに HA を設定している。その後、Safe Water Drinking Act (SWDA) に基づき、PFOS 及び PFOA を National Primary Drinking Water Regulation (NPDWR) の対象とし、法的拘束力のある最大許容値 (MCLG : Maximum Contaminant Level Goal) を設定することとした。このため、2021 年に PFOS 及び PFOA の MCLG 導出のためのドラフトの評価書を公表のうえ、EPA の Science Advisory Board (SAB) にレビューを依頼した。2022 年 8 月に SAB より返されたレビュー結果を受け更新した評価書を 2023 年 3 月に公表している。

(1) 2016 年の評価

2016 年の PFOS 及び PFOA の HA 算出に際しては、疫学研究又は動物試験で得られた参照用量 (RfD : Reference Dose) を飲料水摂取量 (0.054 L/kg 体重/日) で除し、PFOS 及び PFOA とともに総ばく露を 1 とした際の飲料水からのばく露寄与率として 0.2 を乗じて設定している。また、PFOS 及び PFOA は、飲料水中に共存しており、報告されるばく露による健康影響も似ていることから、HA は PFOS 及び PFOA の合算値として 0.07 µg/L と設定された。

発がん性の評価では、2005 年発出の「Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (EPA 2005)」に基づき、5 段階評価を行っており、「ヒトに対し発

がん性である (Carcinogenic to humans)」、「ヒトに対しおそらく発がん性である (Likely to be carcinogenic to humans)」、「発がん性がある可能性がある (Suggestive evidence of carcinogenic potential)」、「発がん性を評価するには情報が不足している (Inadequate information to assess carcinogenic potential)」、「発がん性ではない (Not likely to be carcinogenic to humans)」のいずれかに分類している。

① PFOS

動物試験の中から PBPK モデリングによる HED の算出に適したものを選択し算出した Candidate RfD の中から、ラット 2 世代試験での児動物における体重減少 (Luebker et al. 2005b) の RfD である 0.00002 mg/kg 体重/日 (20 ng/kg 体重/日) に基づき、0.07 µg/L (70 ng/L) と設定された。なお、疫学研究では PFOS ばく露と血中コレステロール濃度との関連の他、女性の妊孕力の低下、子供の体重減少、膀胱がん、大腸がん、前立腺がんとの関連が報告されたが、対象症例数が少ないこと、喫煙等の交絡因子が除き切れていないこと、他の研究では一致する結果が得られていないこと、実際のばく露量と血中濃度との関連が不明であること、との理由から定量評価に足るものではなく、動物試験の知見から RfD を導出することとされた。

PFOS の発がん性に関しては、疫学研究では PFOS ばく露によるヒト発がん性に直接的な関連がみられる知見はないとし、動物試験ではラット発がん性試験において肝臓及び甲状腺に腫瘍 (主に腺腫) がコントロール群も含めて観察され、「発がん性がある可能性がある (Suggestive evidence of carcinogenic potential)」とされた。動物試験において用量相関性は見られなかったことから、Cancer Slope Factor (CSF) は算出されていない。

② PFOA

動物試験の中から PBPK モデリングによる HED の算出に適したものを選択し算出した Candidate RfD の中から、マウス発生毒性試験での胎仔の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進 (Lau et al. 2006) の RfD である 0.00002 mg/kg 体重/日 ((20 ng/kg 体重/日) に基づき、HA は 0.07 µg/L (70 ng/L) と設定された。なお、疫学研究では PFOA ばく露と血清中のコレステロール濃度の増加、肝逸脱酵素の増加、ワクチン応答低下、甲状腺障害、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症との関連の他、精巣がん及び腎臓がんとの関連を報告するものもあったが、特にがんの知見は高濃度ばく露であること、他の交絡因子が除き切れていないこと、実際のばく露量と血中濃度との関連が不明であること、との理由から定量評価に足るものではなく、動物試験の知見から RfD を導出す

ることとされた。

PFOA の発がん性に関しては、疫学研究では PFOA の高濃度ばく露により精巣がん及び腎臓がんとの関連が見られ、二つのラットを用いた毒性試験で肝臓、精巣、すい臓に発がん性を示す知見が見られたことから、「発がん性がある可能性がある (Suggestive evidence of carcinogenic potential)」とし、CSF は 0.07 (mg/kg/day)¹ と算出された。

(2) 2023 年の評価 (ドラフト)

非発がん性に係る評価では、疫学研究及び動物試験の知見が検討されたが、実験動物への影響はヒトと比して 2～3 桁大きな用量で現れていること、実験動物とヒトの PFOS、PFOA の半減期が大きく異なること、ヒトの血清濃度は実際のばく露量を反映していることから、PFOS、PFOA とともに疫学研究に基づき RfD が導出されている。

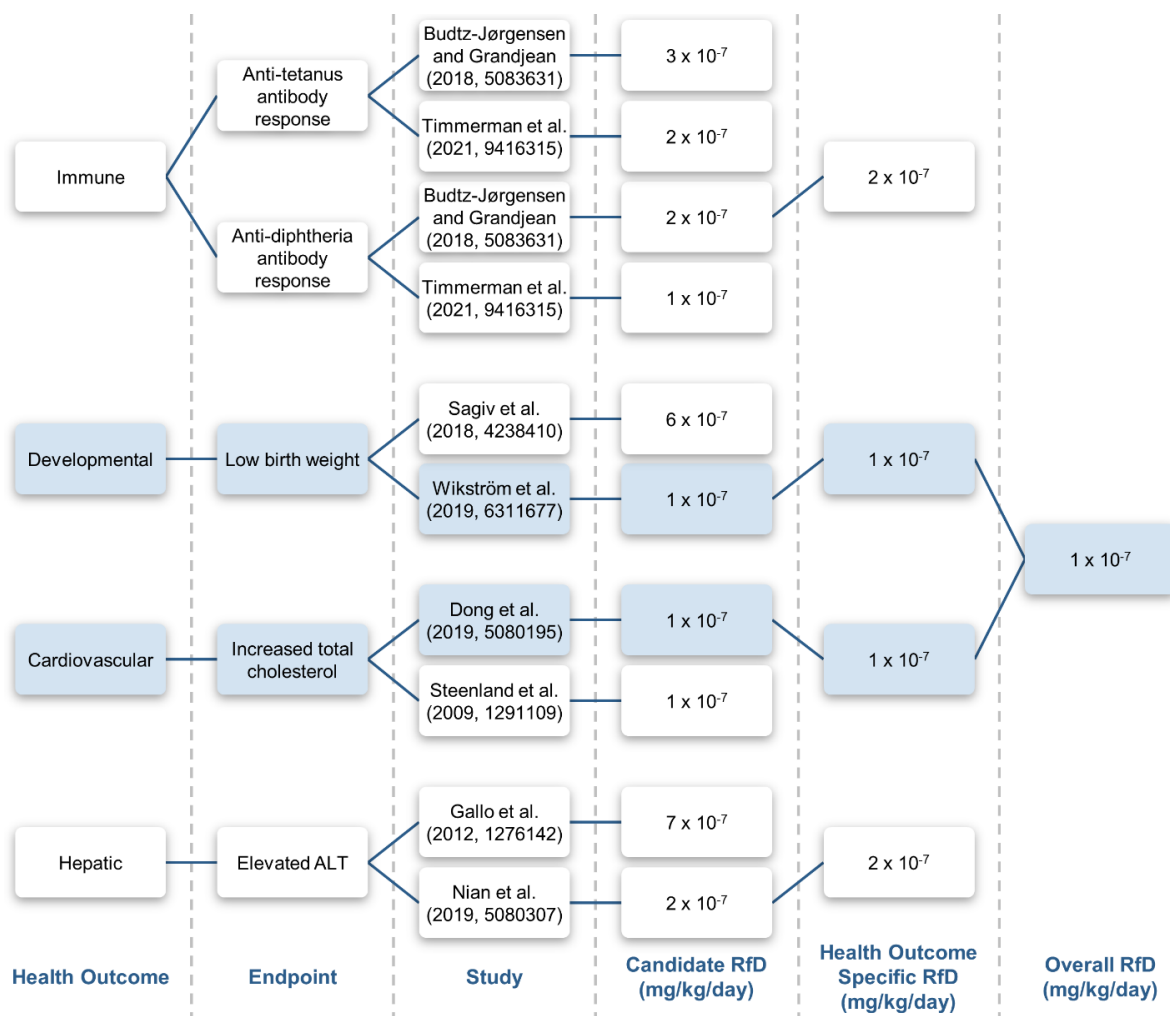
発がん性に係る評価では、PFOS 及び PFOA とともに、下記のとおり「ヒトに対しおそらく発がん性である (Likely to be carcinogenic to humans)」とされたことから、MCLG は 0 (ゼロ) µg/L と設定されている。

一方、飲料水の目標値としては、2023 年の EPA の評価に基づき、除去及び測定等の管理可能な最大汚染レベル (MCL : Maximum Contaminant Level) として、PFOS、PFOA それぞれについて 4.0 ppt (4 ng/L) と設定されている (Federal Register 2023)。

① PFOS

a. 非発がんに係る評価

PFOS の低用量域でのばく露による影響をより鋭敏に受けるアウトカムを疫学研究より 4 領域 (肝臓への影響、免疫への影響、心血管系への影響、発達への影響) 選出している。それらの中から、数値が近接している①低出生体重 (Wikstrom et al. 2020) に関する BMDL_{5RD} に基づき算出された POD_{HED} である 1.13×10^{-6} mg/kg 体重/日 (1.13 ng/kg 体重/日) 及び②血清総コレステロール値増加 (Dong et al. 2019) に関する BMDL_{5RD} に基づき算出された POD_{HED} である 1.20×10^{-6} mg/kg 体重/日 (1.2 ng/kg 体重/日) を RfD の二つの根拠とし、種内不確実係数 10 で除して RfD として 1×10^{-7} mg/kg 体重/日 (= 0.1 ng/kg 体重/日) と導出している (図VII-1)。



図Ⅸ-1 PFOS の RfD 設定スキーム（EPA 2023 の Figure-4-4. Schematic depicting selection of the overall RfD for PFOS を転載）

b. 発がん性に係る評価

ラット雌における肝細胞腺腫及び肝細胞癌に関する Thomford 2002 及び Butenhoff et al. 2012 の知見に基づき「ヒトに対しおそらく発がん性である (Likely to be carcinogenic to humans)」としている。

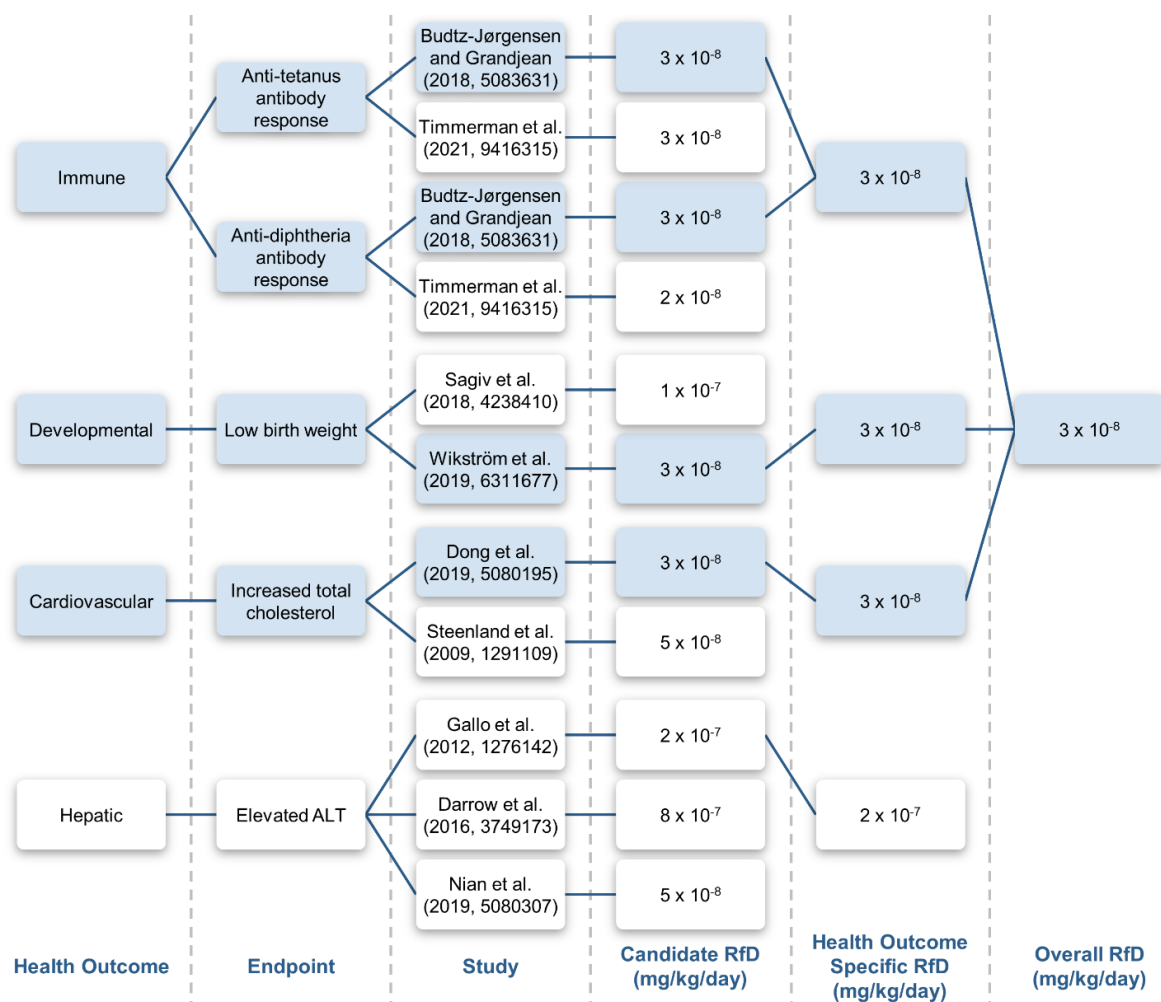
ヒト疫学より得られた知見は研究デザインや解析方法が CSF 算出のための定量的な評価には足らないとし、CSF (Cancer Slope Factor) は上記の Thomford (2002) 及び Butenhoff ら (2012) の動物実験の知見から $39.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している。

② PFOA

a. 非発がん性に係る評価

PFOA の低用量域でのばく露による影響をより鋭敏に受けるアウトカムを疫学研究より 4 領域（肝臓への影響、免疫への影響、心血管系への影響、発達への

影響) 選出している。それらの中から、数値が近接している①子供の血清抗破傷風抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $\text{BMDL}_{0.5\text{SD}}$ に基づき算出された POD_{HED} である $3.05 \times 10^{-7} \text{ mg/kg 体重/日}$ (0.305 ng/kg 体重/日)、②子供の血清ジフテリア抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $\text{BMDL}_{0.5\text{SD}}$ に基づき算出された POD_{HED} である $2.92 \times 10^{-7} \text{ mg/kg 体重/日}$ (0.292 ng/kg 体重/日)、③低出生体重 (Wikstrom et al. 2020) に関する $\text{BMDL}_{5\text{RD}}$ に基づき算出された POD_{HED} である $2.9 \times 10^{-7} \text{ mg/kg 体重/日}$ (0.29 ng/kg 体重/日)、④血清総コレステロール値増加 (Dong et al. 2019) に関する $\text{BMDL}_{5\text{RD}}$ に基づき算出された POD_{HED} である $2.75 \times 10^{-7} \text{ mg/kg 体重/日}$ (0.275 ng/kg 体重/日) 体重/日を RfD の四つの根拠とし、種内不確実係数 10 で除して RfD を $3 \times 10^{-8} \text{ mg/kg 体重/日}$ (0.03 ng/kg 体重/日) と導出している (図 VII-2)。



図Ⅹ-2 PFOA の RfD 設定スキーム (EPA 2023 の Figure-4-4. Schematic depicting selection of the overall RfD for PFOA を転載)

1 b. 発がんに係る評価

2 ヒトでの腎臓がん (Vieira 2013, Barry 2013) 及び腎細胞がん (Shearer et al.
3 2021) 並びにラットのライディッヒ細胞がん、すい臓がん及び肝臓がん
4 (Butenhoff 2012、Biegel 2001) の知見に基づき、「ヒトに対しおそらく発がん
5 性である (Likely to be carcinogenic to humans)」としている。

6 上記のヒトにおける腎細胞がん (Shearer et al. 2021) に基づき、CSF (Cancer
7 Slope Factor) を $0.0293 \text{ (ng/kg/day)}^{-1}$ と算出している。

8 9 4. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR) [2021 年] (参照 16)

10 米国毒性物質疾病登録機関 (The agency for Toxic Substances and Disease
11 Registry: ATSDR) は、「パーフルオロアルキル化合物の毒性プロファイル」を 2021
12 年に公表し、最小リスクレベル (Minimal Risk Level: MRL) を設定している。
13 MRL 設定に際しては、健康影響の見られたばく露量に関する不確実性及び PFAS
14 分子種間の相互作用の可能性から疫学研究結果を用いなかったとしている。動物試
15 験のうち、急性毒性試験 (14 日間以下のばく露による影響)、亜急性・亜慢性毒性
16 試験 (15-364 日間のばく露による影響) 及び慢性毒性試験 (1 年以上のばく露によ
17 る影響) の知見に対しそれぞれ MRL を導出し、その中でもより感受性が高くヒト
18 にも関連性が考えられる影響をエンドポイントとして選定している。PFOS、PFOA、
19 PFHxS いずれも急性毒性試験及び慢性毒性試験の既存知見は MRL 導出の根拠と
20 して足り得ないとし、亜急性/亜慢性毒性試験の結果を MRL 導出の根拠としてい
21 る。

22 23 (1) PFOS

24 動物試験では、ラット発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a) でみられた開眼
25 遅延と出生児の体重減少に基づく NOAEL をヒト等価用量 (HED) に換算した
26 $\text{NOAEL}_{\text{HED}}$ として $0.000515 \text{ mg/kg 体重/日}$ (515 ng/kg 体重/日) を算出してい
27 る。不確実係数 300 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、免疫毒性が発
28 生毒性よりも鋭敏なエンドポイントである可能性への懸念を踏まえた補正係数
29 を 10 として算出) で除し、PFOS の MRL を $2 \times 10^{-6} \text{ mg/kg 体重/日}$ (2 ng/kg
30 体重/日) としている。

31 疫学研究では、妊娠高血圧及び子癇前症、血清肝逸脱酵素の増加及び血清ビリ
32 ルビン濃度の減少、血清脂質の増加、ワクチンに対する抗体応答の低下並びに出
33 生体重のわずかな減少との関連が示唆されているものの、因果関係は確立されて
34 いないとしている。発がん性については、PFOS に関して職業ばく露による膀胱
35 がんとの関連を報告する研究があるものの、他の職業ばく露研究との間で一貫し
36 た研究結果はみられず、一般住民の PFOS ばく露による悪性腫瘍増加を報告す

る研究結果もあるものの一貫性がないとしている。

(2) PFOA

動物試験では、マウス発生毒性試験 (Koskela et al. 2016) でみられた骨格への影響に基づく LOAEL をヒト等価用量 (HED) に換算した $\text{LOAEL}_{\text{HED}}$ として $0.000821 \text{ mg/kg 体重/日}$ (821 ng/kg 体重/日) を算出している。これを不確実係数 300 ((1) と同様に算出) で除し、PFOA の MRL を $3 \times 10^{-6} \text{ mg/kg 体重/日}$ (3 ng/kg 体重/日) としている。

疫学研究では、妊娠高血圧及び子癇前症、血清肝逸脱酵素の増加及び血清ビリルビン濃度の減少、血清脂質の増加、ワクチンに対する抗体応答の低下並びに出生体重のわずかな減少との関連が示唆されているものの、因果関係は確立されていないとしている。発がん性については、職業ばく露による精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究がある一方、他のがんについては一貫した研究結果はみられないとしている。

(3) PFHxS

PFHxS については、ラット生殖発生毒性試験 (Butenhoff et al. 2009a) でみられた甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成に基づく NOAEL をヒト等価用量 (HED) に換算した $\text{NOAEL}_{\text{HED}}$ として $0.0047 \text{ mg/kg 体重/日}$ (4700 ng/kg 体重/日) を算出している。不確実係数 300 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、データベースの制約を考慮した補正係数を 10 として算出) で除し、PFHxS の MRL を $2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$ (20 ng/kg 体重/日) としている。

疫学研究では、血清肝逸脱酵素の増加及び血清ビリルビン濃度の減少、ワクチンに対する抗体応答の低下との関連が示唆されているものの、因果関係は確立されていないとしている。発がん性については、PFHxS を含めた PFOS/PFOA 以外の PFAS 分子種の発がん性に関する疫学研究は知見が限られているとしている。

5. カナダ保健省 (Health Canada) [2018 年] (参照 48, 49)

Health Canada は、PFOS 及び PFOA に関するカナダ飲料水水質ガイドラインの技術文書において健康値 (HBV : Health-based Value) を導出し、2018 年に公表している。PFOS 及び PFOA の HBV 算出に際しては、疫学研究又は動物試験で得られた Tolerable Daily Intake (TDI) を飲料水摂取量 (1.5 L/日) で除し、PFOS 及び PFOA とともに総ばく露を 1 とした際の飲料水からのばく露寄与率の 0.2 及び成人の平均体重 70 kg を乗じて設定している。また、PFOS 及び PFOA の毒性影響は合計して考えられることから、両者の濃度比率は合計で 1 を越えないこと、とさ

れている。

(1) PFOS

Health Canada では、非発がん性影響と発がん影響の知見を別々に検討のうえ、ラットの肝組織学変化に基づき設定した非発がん影響の HBV は、発がん影響に対しても十分な値であるとしている。

① 非発がん性影響

疫学研究では、生殖発生毒性（妊孕性低下及び思春期の遅延）、発達毒性（出生時体重減少）、免疫毒性（抗体減少）との関連が見られたが、いずれも研究デザイン、バイアス及び交絡等の観点から、HVB 算出には不十分とされている。

動物試験においては、最も低いばく露レベルで観察された影響はマウスにおける免疫抑制であったが、免疫系への影響は、試験間の NOAEL と LOAEL に一貫性がないこと及び観察されたヒトへの健康影響の重要性が不確実であることから、定量的なリスク評価から除外された。免疫影響以外で最も低いばく露レベルにおいて観察された影響は、ラットで観察された肝嚢胞変性（Butenhoff et al. 2012）であったが、リスク評価における重要な影響とされなかった。同じ試験において肝嚢胞変性の LOAEL よりも 1 つ高い用量で観察された肝細胞肥大は、有害影響ではなく適応的な影響である可能性があるものの、他の研究や高用量ばく露で観察されたより深刻な組織学的影響を防ぐための手段として用量反応評価において考慮され、Butenhoff ら（2012）の報告における肝細胞肥大が POD の算出に用いられた。また、サル、ラット及びマウスで観察された甲状腺ホルモンレベルの変化（主に T3 及び T4 の濃度低下）も重要な影響とされ、Seacat ら（2002）の報告における甲状腺ホルモンの変化が POD の算出に用いられた。肝臓や甲状腺への影響が生じると同様のばく露レベルで血清総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドの減少も観察されたが、臨床的重要性に欠け、疫学では血清総コレステロール増加がみられるなど、影響の不一致が見られたことや動物試験において明確な用量反応関係が存在しなかったことから、定量的な評価は行われず、POD を算出することはできないとしている。

これらを踏まえ、Butenhoff ら（2012）における肝細胞肥大の NOAEL (0.021 mg/kg 体重/日) をヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.0015 mg/kg 体重/日 (1500 ng/kg 体重/日) とし、不確実係数 25（種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10 として算出）で除して TDI を 0.00006 mg/kg 体重/日 (60 ng/kg 体重/日) と算出している。同様に、Seacat ら（2002）における甲状腺ホルモン変化の NOAEL (0.03 mg/kg 体重/日) をヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.0015 mg/kg 体重/日 (1500 ng/kg 体重/日) とし、不確実係数 75（種間不確実係数を

2.5、種内不確実係数を 10、慢性影響への変換係数を 3 として算出) で除して TDI を 0.0001 mg/kg 体重/日 (100 ng/kg 体重/日) と算出している。これら二つの TDI の数値はほぼ同値であるが、より低い肝細胞肥大を PFOS の TDI の根拠とした。

評価結果をもとに、飲料水の HBV を 0.0006 mg/L (600 ng/L) と算出している。

② 発がん性影響

疫学研究において、PFOS とがん (膀胱がん、乳房がん、精巣がん及びがん全体) のリスクとの関連性を示す証拠はいくつか見られるものの、その影響は曖昧で、研究における症例数の少なさ、交絡、参加者の選択バイアス等の限界により、明確な傾向を決定することはできなかった。

動物試験において、PFOS で唯一の慢性毒性試験 (Butenhoff et al.2012) では、SD ラットで肝臓、甲状腺及び乳腺で腫瘍が観察された。PFOS による腫瘍の誘発機序はまだ解明されていないものの、これまでに得られている知見では PFOA は非変異原性化合物であることが強く示唆されていることから、TDI アプローチ (低用量ばく露域での非線形外挿による推定) が HBV の導出に最も適切であると判断され、最も一貫した用量反応関係を持つがんのエンドポイントとして肝細胞腫瘍に BMD モデリングを適用することとされた。Butenhoff ら (2012) におけるラットの肝細胞腫瘍の BMDL₁₀ を 0.276 ng/kg 体重/日と算出し、ヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.028 mg/kg 体重/日 (28000 ng/kg 体重/日) とし、不確実係数 25 (非発がん性影響の不確実係数と同値) で除して TDI を 0.0011 mg/kg 体重/日 (1100 ng/kg 体重/日) と算出している。さらに、評価結果をもとに、飲料水の HBV を 0.010 mg/L (10,000 ng/L) と算出している。

(2) PFOA

Health Canada では、非発がん性影響と発がん影響の知見を別々に検討のうえ、ラットの肝細胞肥大に基づき設定した非発がん影響の HBV は、発がん影響に対しても十分な値であるとしている。

① 非発がん性影響

疫学研究においては、PFOA へのばく露と免疫系の機能不全や出生時体重の変化、脂質濃度の変化等の複数の健康影響のリスク増加の関連を示しているものの、研究デザイン、バイアス、交絡因子等の影響を排除しきれないことから、疫学研究から POD を算出することはできないとしている。

動物試験においては、最も低いばく露レベルで観察された影響は生殖や発育へ

の影響（乳腺発達遅延、子宮内のエストロゲン様作用、出生前ばく露した成体雌の体重変化及び開眼遅延）であったが、乳腺発達遅延については児の発育不能の証拠が見られなかったことや感受性に種差があったこと、子宮内のエストロゲン様作用及び成体雌の体重変化については用量反応が見られなかったこと、及び開眼遅延については他の試験による裏付けがないことから、定量的な評価は行われなかった。肝臓への影響が生じるのと同様のばく露レベルで血清中脂質濃度の変化（総コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの減少）も観察されたが、臨床的重要性に欠け、疫学では血清総コレステロール増加がみられるなど、影響の不一致が見られたことや、動物試験において明確な用量反応関係が存在しなかったことから、定量的な評価は行われなかった。生殖影響よりもわずかに高い用量において観測された肝臓への影響については、肝臓肥大や肝臓重量増加は有害影響ではなく適応的な影響である可能性があるものの、他の研究や高用量ばく露で観察されたより深刻な組織学的影響を防ぐための手段として用量反応評価において考慮され、Perkins ら（2004）の報告における肝細胞肥大が POD の算出に用いられた。

これらを踏まえ、Perkins ら（2004）における肝細胞肥大について BMD モデリングを用いて $BMDL_{10}$ を 0.05 mg/kg 体重/日と算出し、ヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.000521 mg/kg 体重/日（521 ng/kg 体重/日）とし、不確実係数 25（種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10 として算出）で除して TDI を 0.000021 mg/kg 体重/日（=21 ng/kg 体重/日）と算出している。評価結果をもとに、飲料水の HBV を 0.0002 mg/L（200 ng/L）と算出している。

② 発がん性影響

発がん性に関する疫学的な証拠は、PFOA へのばく露と精巣がん及び腎臓がんの発生リスク増加との関連を示しているものの、研究間で一貫性がみられないことから、因果関係と POD を判断することはできないとされた。また、正の関連が見られた研究では、交絡因子の残留、症例数の少なさ、ばく露特性評価の不確実性、モデルに含まれる結果の数が多いことによる結果の偶然性の高まり等の限界が見られた。

動物試験では、SD 雄ラットでライディッヒ細胞腫瘍（Butenhoff et al. 2012）及び睪腺房細胞腺腫（Biegel et al. 2001）が報告されている。Butenhoff ら（2012）の研究では雌ラットにおいて乳腺線維腺腫の用量依存的な増加が観察されたものの、現在の診断基準では増殖性病変とはみなされなかった。PFOA による腫瘍の誘発機序はまだ解明されていないものの、これまでに得られている証拠の重要性から、PFOA は非変異原性化合物であることが強く示唆されていることから、TDI アプローチが HBV の導出に最も適切であると判断された。

1 これらを踏まえ、Butenhoffら（2012）におけるラットのライディッヒ細胞腫
2 瘍の NOAEL（1.3 mg/kg 体重/日）をヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.076
3 mg/kg 体重/日（76000 ng/kg 体重/日）とし、不確実係数 25（非発がん性影響の
4 不確実係数と同値）で除して TDI を 0.003 mg/kg 体重/日（3000 ng/kg 体重/日）
5 と算出している。評価結果をもとに、飲料水の HBV を 0.03 mg/L（30,000 ng/L）
6 と算出している。

8 6. 欧州食品安全機関（EFSA）[2020 年]（参照 1）

9 EFSA は、食品中に存在する PFAS による健康影響に関する科学的意見書を 2020
10 年に公表している。

11 動物試験において最も多く報告された影響は肝臓重量の増加と甲状腺ホルモン
12 への影響で、また、これらの影響よりも低い用量において免疫系や乳腺発達への影
13 響が観察されているとしている。

14 疫学研究については、2018 年に公表された食品中の PFOS 及び PFAS による健
15 康影響に関する科学的意見書では、様々な健康影響に関する疫学研究の評価結果か
16 ら、以下の 4 つを PFOS 又は PFOA の潜在的な重大影響（critical effect）とし、
17 このうち血清中コレステロール上昇をエンドポイントとして PFOS の TWI を 13
18 ng/kg 体重/週、PFOA の TWI を 6 ng/kg 体重/週と算出している（EFSA 2018）。

- 19 ・ 血清中コレステロールの上昇（将来的な心血管疾患リスクの増加を示す）
- 20 ・ 血清中 ALT 濃度の異常率の増加（将来の心血管疾患のリスクの増加を示す）
- 21 ・ ワクチン接種後の抗体反応の減少（免疫機能の低下を示す）
- 22 ・ 出生体重の減少（2,500 g 未満の低出生体重のリスクと将来的な病気のリスクが
23 増加する可能性がある）

24 2020 年の評価では、これらのエンドポイントのうち血清中コレステロールの上
25 昇については、PFAS と胆汁酸ともに腸肝循環を受け、かつ、コレステロールは胆
26 汁酸の再吸収に影響されることに触れている。再吸収の個人差が血清中 PFAS とコ
27 レステロールの間に正の関連性をもたらし得るとして、再吸収は血清中コレステ
28 ロール上昇における交絡因子である可能性を指摘している。交絡を否定する研究結果
29 もあるものの、因果関係に不確実性があることから、HBGV の根拠として血清コレ
30 ステロール上昇を使用することは適切でないと判断された。

31 また、血清中 ALT レベルの一般集団研究における一貫した増加は、動物試験に
32 より裏付けられているが、一般集団よりはるかに高いばく露を伴う職業ばく露研究
33 のほとんどでは観察されておらず、Gallo ら（2012）の重要な研究における血清中
34 ALT が高い被験者の増加は比較的低濃度の血清濃度（PFOS 及び PFOA で約 30
35 ng/mL）で横ばいとなり、用量反応曲線の上限でのみ ALT の増加が観察されたげ
36 っ歯類での試験結果と矛盾しているとしている。この不確実性から、血清中 ALT 増

1 加は重大影響（critical effect）とみなされなかった。

2 出生体重の減少については、最新の研究において因果関係が強化されたとしているが、
3 交絡因子を調整すると体重減少幅は小さくなり、潜在的な長期的健康影響は
4 不明で、これまでのところ、PFOS 又は PFOA ばく露によるヒトの低出生体重児
5 （体重 2,500 g 未満）の割合の増加を示す証拠はほとんどないとしている。

6 甲状腺ホルモン濃度の低下については、動物試験でよく観察されるものの、疫学
7 研究は PFAS ばく露と甲状腺ホルモン濃度又は甲状腺機能の変化との関連性を十分
8 には裏付けないとしている。

9 EFSA は、最も重要な影響の選択を考慮して、免疫系に対する影響は動物とヒト
10 の両方で最も低い血清レベルで観察されており、複数の PFAS 及び動物種で観察さ
11 れているため堅牢であると考えられたことから、免疫系への影響に基づいて PFAS
12 の評価を行った。

13 フェロー諸島の子どもに関する研究（Grandjean et al. 2012）では、追加ワクチ
14 ン接種前の 5 歳時点における血清中 PFOS、PFOA 及び PFHxS の合計濃度と 5 歳
15 及び 7 歳半時点におけるジフテリア及び破傷風の追加ワクチン接種後の抗体価の
16 間に負の関連が示されており、EFSA の 2018 年の評価では、5 歳時の血清 PFOS
17 濃度に対して BMD モデルが適用され、BMD₀₅ は 11.6 ng/mL、BMDL₀₅ は 10.5
18 ng/mL と算出された。しかし、血清 PFOS 濃度が 0 の場合の BMR を外挿して評
19 価するのではなく、参照値として最低必要量の抗体力価を使用したモデリング手法
20 に対し、専門家会合から批判があった。また、2018 年の評価においては、PFOS と
21 PFOA の毒性とその作用機序の両方が十分に理解されていなかった可能性があっ
22 たことから、PFOS と PFOA について個別の TWI が算出されていた。

23 2020 年の評価においては、用量反応評価にあたり、2019 年に EFSA により公表
24 された Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health
25 and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals に基
26 づき、PFAS の化学的特性と効果の類似性を鑑みた Mixture アプローチが適当であ
27 るとして、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の 4 種の PFAS の免疫影響に対す
28 る効力を同等として評価が行われた。

29 これらを踏まえて、Grandjean ら（2012）の研究における 7 歳時点のジフテリ
30 ア抗体力価の低下に対する無毒性濃度（Non-Observed-Adverse-Effect-
31 Concentration : NOAEC）は、4 種の PFAS 合計で 27.0 ng/mL と算出された。ま
32 た、ドイツにおける研究（Abraham et al. 2020）に基づいて血清の 4 種の PFAS
33 濃度とジフテリア及び破傷風の抗体価の関連性について BMD モデリングを行った
34 ところ、BMDL～BMDU はジフテリアで 17.5～46.6 ng/mL、破傷風で 18.8～56.3
35 ng/mL と算出された。これらの結果のうち最も低い BMDL₁₀ である 17.5 ng/mL を
36 使用して PBPK モデリングを行ったところ、35 歳女性の母親による 12 か月間の

授乳を通じた 1 歳児の母乳からの 4 種の PFAS の一日摂取量として BMDL₁₀ が 0.631 ng/kg 体重/日と算出された。これに 7 を乗じて TWI が 4.4 ng/kg 体重/週と算出された。また、同じモデリングにより、母乳中の 4 種の PFAS 濃度が TWI 相当となる母親の血清中濃度は 6.9 ng/mL と算出された。

7. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) [2017 年] (参照 32)

ANSES は、PFHxS の経口摂取経路による毒性学的参照値 (Valeurs toxicologique de référence : VTR) の導出に関する意見書を 2017 年に公表している。

疫学研究では、多くの知見が報告されているものの、これらを用いて VTR を導出することはできないとしている。

実験動物では、生殖発生毒性試験と組み合わせた反復投与毒性試験 (Butenhoff et al. 2009) の 1 件のみが PFHxS の評価に使用されており、この試験では甲状腺 (甲状腺肥大及び過形成) と肝臓 (絶対重量及び相対重量の増加、肝細胞肥大、ALP 増加) に影響が示された。アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の増加並びに血清コレステロール及びトリグリセリド濃度の減少も観察されているが、これらの変化の毒性学的重要性には疑問が残るとしている。主な影響のうち甲状腺肥大については、作用機序が確認されていないため、VTR の根拠とはならないとしている。肝臓への影響については臨床的重要性としては不十分であるものの、肝臓及び脂質代謝に関連する多くの影響が PFHxS へのばく露後に観察されることと、パーフルオロ化合物内で最も研究が進んでいる PFOS 及び PFOA では動物における肝毒性が明らかであり、ヒトでも可能性を排除できないことを考慮する必要があることを指摘している。

これらの知見から、肝臓への影響を重大な影響 (Effet critique) として選択し、その選択と臨床的重要性に疑問が残ることを考慮して、VTR に代わり指標毒性値 (Valeur toxicologique indicative : iTV) を算出するとした。Butenhoff ら (2009) の報告における NOAEL (1 mg/kg/日) を HED に変換した NOAEL_{HED} を 0.289 mg/kg/日と算出し、不確実係数を 75 (種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10、亜慢性影響から慢性影響への変換係数を 3 として算出) として iTV を 0.004 mg/kg/日 (4,000 ng/kg/日) と算出している。

8. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) [2017 年、2021 年] (参照 33, 193)

FSANZ は、PFOS、PFOA 及び PFHxS のハザード評価書を 2017 年に公表している。2021 年には、2017 年の評価書では考慮されなかった血中 PFAS 濃度と免疫調節効果の関係に関する新たな疫学研究のレビューに関する報告書を公表してい

る。

(1) PFOS

疫学研究では、PFOS ばく露と様々な健康影響（出生体重、血清中コレステロール、免疫影響等）との関連性が報告されているが、その多くは研究間で一貫性がなく、観察された影響の一部の生物学的意義には疑問があるとしている。また、疫学研究からは、PFOS ばく露とあらゆる種類のがんとの相関性を示すような説得力のある証拠は示されていないとしている。

動物試験では、PFOS の経口投与後に肝臓を主な標的臓器とした中等度の急性毒性が示されており、毒性学的所見として肝細胞肥大に伴う肝臓重量増加や、時に空胞化及び血清中の肝毒性酵素マーカーの増加が含まれるとしている。また、非腫瘍性影響が観察される用量を超える高用量の PFOS はラットに肝腫瘍を誘発し、様々な遺伝毒性研究から得られた証拠の重要性から、これは非遺伝毒性的機構によって生じることが示されているとしている。胎児及び新生児への毒性は、生殖・発生に関する研究において母体毒性と同程度又はそれ以下の用量で観察され、発生影響は低用量における児の体重及び体重増加量の減少から、高用量における死亡まで多岐にわたっており、ラットでは開眼遅延などの発育遅延、マウスでは高用量での胸骨欠損率の増加が観察されたとしている。

これらをふまえ、FSANZ は TDI を動物試験の結果に基づいて算出することとし、Seacat ら (2002) の非ヒト霊長類における亜慢性試験、Butenhoff ら (2012) 及び Thomford ら (2002) のラットにおける慢性毒性試験及び発がん性試験、Thibodeaux ら (2003) 及び Lau ら (2003) のラットにおける発生毒性試験並びに Luebker ら (2005) によるラットにおける 2 世代生殖毒性の NOAEL から、PBPK モデリング (Roberts. 2016) によって HED を算出し、不確実係数を 30 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10 として算出) として Candidate TDI を算出し (表Ⅶ-1)、全体 TDI を Luebker ら (2005) によるラット試験に基づき 0.00002 mg/kg 体重/日 (20 ng/kg 体重/日) としている。

表Ⅶ-1 PFOS の Candidate TDI

試験	動物種	影響	HED POD	Candidate TDI
			(mg/kg 体重/日)	
Seacat et al. 2002	サル	体重減少抑制	0.0031	0.0001
Butenhoff et al. 2012 / Thomford 2002	雄ラット	肝毒性	0.0007	0.00002
	雌ラット	肝毒性	0.0037	0.0001

Thibodeaux et al. 2003 / Lau et al. 2003	雌ラット	児動物の肝重量増加、 開眼遅延	0.0013	0.00004
Luebker et al. 2005	雌ラット	母動物：体重増加抑制、 摂食量減少 児動物：出生時体重減 少、哺乳時体重増加抑 制	0.0006	0.00002

(2) PFOA

疫学研究では、毒性メカニズムは不明であるものの、PFOA ばく露と血清中のコレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド濃度、妊娠高血圧症リスク及び出生体重低下リスクの間に正の関連がある可能性を示しているとしている。一方で、がんを含む他の健康影響の証拠には一貫性がなく曖昧だとしている。

脂質代謝、及び肝臓への影響に関しては、ヒトにおける PFOA ばく露と血清中のコレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド濃度の正の関連性は、動物試験における所見と矛盾しており、また、PPAR α アゴニストに対し一般的に予想される影響と逆の所見でもあるとしている。また、通常、PPAR α アゴニストはげっ歯類において肝細胞肥大と肝臓重量の顕著な増加を引き起こすことから、肝細胞の変性又は壊死が見られない場合の肝重量増加は適応反応とみなされ、ヒトの毒性を予測するものではない（霊長類は PPAR α アゴニストによる肝細胞肥大及び肝重量増加に抵抗性がある）とされている。このことから、FSANZ は、NOAEL 又は LOAEL を特定する目的で、げっ歯類における肝細胞変性又は壊死のない絶対/相対肝臓重量の増加を悪影響として解釈していない。

免疫影響に関しては、NTP (2016) の試験において PFOA は PFOS と同様ヒトに免疫影響を及ぼすと推定されると結論付けられているが、マウスの試験では PFOA が免疫系器官の萎縮と細胞性の変化を引き起こす可能性があり、低用量では抗原に対する体液性反応を抑制する可能性があることが示されているとしている。しかし、動物試験のデータはヒトの定量的なリスク評価に用いるには十分な堅牢性がなく、現在利用可能な疫学研究データは、PFOA ばく露とヒトの臨床的に関連のある免疫調節作用との間の因果関係を確立するには不十分であるとしている (Drew and Hagen 2016)。

これらを踏まえて、Butenhoff ら (2002) のカニクイザルによる試験³¹、Perkins

³¹ Butenhoff ら (2002) のカニクイザルにおける絶対肝臓重量の増加は、相対肝臓重量に対する有意な影響がなく、肝細胞肥大や肝臓病変の組織学的証拠がないことから、FSANZ では PFOA ばく露による悪影響とは解釈しておらず、肝臓重量の増加を悪影響として特定する規制当局とは異なる形で NOAEL を特定しているとしている。

ら（2004）のラットによる試験及び Lau ら（2006）のマウスによる試験が TDI の導出に適していると判断された。各試験の NOAEL から PBPK モデリング（Roberts, 2016）によって HED を算出し、不確実係数を 30（種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10 として算出）として Candidate TDI を算出している（表Ⅶ-2）。これらのうち最も低い TDI は 0.00016 mg/kg 体重/日（160 ng/kg 体重/日）であった。

表Ⅶ-2 PFOA の Candidate TDI

試験	動物種	影響	HED POD	Candidate TDI
			(mg/kg 体重/日)	
Butenhoff et al. 2002	サル	拒食症	0.014	0.00047
Perkins et al. 2004	ラット	体重減少	0.013	0.00043
Lau et al. 2006	マウス	児の体重増加抑制	0.0049	0.00016
Lau et al. 2006	マウス	母動物の体重減少	0.0276	0.00092

（３）PFHxS

PFHxS については、現在の毒性学及び疫学の知見が不足しているため、PFHxS の TDI を設定することができないとしている。唯一規制目的において有用な毒性研究は Butenhoff ら（2009）のラットによる研究で、NOAEL は親（雄のみ）で 3 mg/kg 体重/日、児で 10 mg/kg 体重/日であった。また、PFHxS のトキシコキネティクスはヒトと動物の間で大きく異なることから、デフォルトの不確実係数（100）を用いたばく露マージンによる NOAEL との比較は、ヒトの健康を保護するには不十分である可能性があるとしている。これを踏まえて、PFHxS と PFOS の構造の類似性や、少なくとも部分的に PPAR α アゴニスト作用を持つことから、PFHxS に PFOS の TDI を適用することが妥当であるとしている。また、実際の運用として、食品からの摂取量推定やリスク判定（Risk characterisation）の際には保守的なアプローチとして PFOS と PFHxS を合計して考えるべきとしている。

（４）疫学研究における免疫影響に関する評価

FSANZ は、新しい疫学研究から血清中 PFAS 濃度とワクチン応答障害、感染症に対する感受敏症反応における統計学的関連性の証拠が提示されたものの、因果関係を確立するには不十分で、統計学的関連性が交絡要因、バイアス又は偶然によるものである可能性を除外することができないことを指摘し、現時点では免

疫調節は PFAS の定量的リスク評価における重要なエンドポイントとして適切ではないとしている。

9. その他

(1) ドイツ連邦ヒトバイオモニタリング委員会 (HBM-C) [2018 年、2019 年]

ドイツ連邦環境庁のヒトバイオモニタリング委員会 (HBM-C) は、毒性研究及び疫学研究に基づく HBM 値を定めており、HBM- I 値と HBM- II 値の 2 つのレベルが定義されている。

HBM- I 値は、現在の知見と HBM-C の評価によりその値以下では健康への悪影響が予想されないヒト生体構成物中の物質濃度に対応しており、結果として措置を講じる必要はないとされている。この値は、予防医療上の理由から超えてはならない物質濃度の範囲を表すことを目的としている (HBM-Kommission 1996)。

HBM- II 値は、その値を超えると、ばく露された個人に関連するとみなされなければならない悪影響が発生する可能性がある閾値濃度を表している (HBM-Kommission 1996)。また、HBM-C は、HBM- II 値について以下のように述べている (HBM-Kommission 1996, 2014)。

「HBM- II 値を超える測定値は原則として健康影響が生じる可能性があるため懸念される。しかし、必ずしもそのような濃度により健康影響が生じるわけではない。したがって、これらのばく露された個人は、環境医療又は診察が提供されるべきであり、また、可能であれば追跡測定を含む長期間のモニタリングも行われるべきである。特定のばく露源を特定可能な限りで排除することにより、さらなるばく露を直ちに回避する必要がある。したがって、HBM- II 値を超える値の範囲は、介入が必要な範囲とみなす必要がある。」

① HBM- I (Hölzer et al. 2021) (参照 260)

PFOS 及び PFOA の HBM- I 値の算出にあたっては、リスクや危険性の評価ではなく保護に焦点を置く HBM- I 値の性質から、主に疫学研究に基づいて行うこととし、動物試験の結果は解釈と可能な限りメカニズムの解明に使用することとされた。疫学研究の文献調査により (2015 年 7 月及び 2016 年 5 月時点の調査分並びに 2017 年 5 月 15 日までの追跡調査分) 様々な領域の健康影響と統計学的に有意な関連性が見られ (表 VII-3)、PFOS 及び/又は PFOA へのばく露による影響が見込まれる疫学研究の POD (POD_{epi}) の範囲は、血漿中 PFOS 濃度で 1~15 ng/mL、血漿中 PFOA 濃度で 1~10 ng/L と算出された。これらに基づき、HBM-C は、2015 年 11 月に、HBM- I 値を PFOS で 5 ng/mL、PFOA で 2 ng/mL と設定している。

表Ⅶ-3 HBM- I 値の算出に用いられた健康影響とその POD_{epi}

健康影響	POD _{epi} (ng/mL)	
	PFOS	PFOA
受胎能力と妊娠	—	—
希望する妊娠までの期間/妊娠までの待ち時間 1 年超	16～25	2～5
妊娠中毒症	10～12	4～20
新生児の出生体重	3～17	1～4
脂質代謝	13～35	2～13
ワクチン接種後の免疫性、免疫学的発達	1～5	0.5～14
ホルモンの発達と思春期/初経の年齢	7～23	4～35
甲状腺代謝	15～36	1～13
閉経及び閉経兆候	12	—

② HBM- II (Schümann et al. 2021) (参照 261)

疫学研究の文献調査 (2019 年 3 月まで) が評価され、HBM- II 値算出のための POD が選択された。HBM- II 値算出のための健康影響として、出生体重の減少及び発育毒性影響、生殖能力低下、抗体形成の減少、コレステロール濃度の増加並びに 2 型糖尿病の 5 つのエンドポイントが提案された。各健康影響とその POD (POD_{HBM-II}) を表Ⅶ-4 に示す。なお、他の影響 (妊娠中毒症、妊娠糖尿病、潰瘍性大腸炎、尿酸値上昇、不妊症、ALT の上昇など) についても関連性があると評価されているが、上記の 5 つのエンドポイントに基づいて行われる評価によりカバーすると想定されている。

これらに基づき、HBM-C は、2019 年 9 月に、出産適齢期の女性における HBM- II 値を PFOS で 10 ng/mL、PFOA で 5 ng/mL、それ以外の集団における HBM- II 値を PFOS で 20 ng/mL、PFOA で 10 ng/mL と設定している。

表Ⅶ-4 HBM- II 値の算出に用いられた健康影響とその POD_{HBM-II}

健康影響	POD _{HBM-II} (ng/mL)	
	PFOS	PFOA
出生体重の減少及び発達毒性影響	15	10
受胎能力低下	10～20	3～10
免疫システム/抗体形成の減少	1～27	—
コレステロール濃度の増加	20	10
2 型糖尿病	8	7

(2) 米国科学・工学・医学アカデミー [2022 年] (参照 262)

米国科学・工学・医学アカデミーは、米国 ATSDR 及び米国国立環境衛生科学研究所から依頼を受け、PFAS ばく露を受けた患者の検査及び治療に関する助言のための臨時委員会を立ち上げた。特に、2019 年に ATSDR が発出した「PFAS に関する臨床医のためのガイダンスと科学的概要」の改訂も念頭に、ばく露を受けた患者への治療方針立案に関する原則とその説明に関する助言依頼を受け、「PFAS ばく露、検査、臨床経過観察に関するガイダンス」を 2022 年に発出している。

当該ガイダンスでは、C-8 パネル (2013)、EFSA (2020)、OECD (2013)、IARC (2016)、EPA (2016)、NTP (2016)、ATSDR (2021) の評価結果から PFAS による健康影響を第 3 章にまとめ、それを受けた提言をばく露削減 (第 4 章)、診療に際する検査と患者への PFAS 濃度に関する情報提供 (第 5 章)、PFAS に関連する健康影響のフォローアップに際する原則 (第 6 章)、2019 年に発出された ATSDR のガイダンス改訂 (第 7 章)、提言の実装に際する運用 (第 8 章)、の 5 つに大別して行っている。

第 3 章においては、以下の 4 つのヒトへの影響を「ばく露との関連に十分な知見がある」としている。

- ・ 抗体反応の減少 (成人、子ども)
- ・ 脂質異常症 (成人、子ども)
- ・ 幼児及び胎児成長の減少
- ・ 腎臓がんリスクの増加 (成人)

また、次の 6 つのヒトへの影響を「ばく露との関連に限られた、又は示唆される知見がある」としている。

- ・ 乳がんリスクの増加 (成人)
- ・ 肝逸脱酵素異常 (成人及び子ども)
- ・ 妊娠高血圧症リスクの増加 (妊娠高血圧腎症)
- ・ 精巣がんリスクの増加 (成人)
- ・ 甲状腺障害リスクの増加 (成人)
- ・ 潰瘍性大腸炎リスクの増加 (成人)

第 4 章において、PFAS ばく露削減を望む患者を受け持つ医療従事者への提言を行っている。ばく露源評価のために職業、居住地の環境状況を把握のうえ、職業ばく露の患者に対してはより専門知識を有する専門家に相談すること、飲料水がばく露源と考えられる場合は浄水器/代替水源を用いるよう助言すること、

1 PFAS 汚染地域に住む患者に対しては魚、野生生物、肉、乳製品に含まれ、地元
2 の消費アドバイザーに紹介することを提言している。汚染源の明らかでない患者
3 に対しては、より詳細な情報提供の場として EPA、ATSDR 等を紹介すること、
4 乳幼児の両親に対しては母乳育児の利点、PFAS が母乳にも含まれ得ること、ミ
5 ルク調整時の水や容器にも含まれ得ること、子どもへ影響を及ぼす PFAS 濃度の
6 程度は明らかでないことを伝えるよう助言している。また、母乳育児に係る判断
7 材料とするため、環境健康を所掌する行政機関は PFAS の母乳への移行と濃度
8 に関する研究を行うべきとしている。

9 第 5 章において、ばく露患者へ PFAS 血液検査結果を伝える際の数値と健康影
10 響の解釈に関する提言を行っている。EFSA の TWI の根拠となった PFAS 血清
11 中濃度の 6.9 ng/mL は PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA の合算値であることを
12 挙げ、血中濃度の管理としては 7 つの PFAS 分子種合計 (PFOS、PFOA、PFHxS、
13 PFNA、MeFOSAA、PFDA、PFUnDA の合計) とすることとしている。カッ
14 トオフ値についてはドイツ連邦ヒトバイオモニタリング委員会 (HBM-C) の
15 HBM-I 値 (PFOS : 5 ng/mL、PFOA : 2 ng/mL) 及び HBM-II 値 (PFOS : 20
16 ng/mL、PFOA : 10 ng/mL) のうち、2 ng/mL は NHANES における血清中濃度
17 (上述の 7 分子種の合算値) の 2 %ile、20 ng/mL は 91 %ile 値に相当すること
18 を挙げ、現在得られている知見の不確実性も考慮のうえ、2 ng/mL 及び 20 ng/mL
19 を 7 つの PFAS 分子種の血清/血漿中濃度のカットオフ値とすることとしている。
20 血清/血漿 PFAS 濃度が 2 ng/mL を超えなければ健康影響は見込まれないこと、
21 2~20 ng/mL では特に感受性の高いグループでは健康影響の可能性があること、
22 20 ng/mL 超では健康影響のリスクが高まることを伝えること、と提言している。

23 第 6 章においては、第 3 章において指摘されたヒトへの影響と、第 5 章におい
24 て設定したカットオフ値から、患者のフォローアップ方法について提言している。
25 フォローアップが必要な患者のスクリーニングに際しては C-8 医学パネルに加
26 え、米国の小児科学会、心臓協会、産婦人科学会、予防医学協会等が既に発表し
27 ているガイドラインも参照された。2~20 ng/mL の患者に対しては PFAS ばく
28 露源が明らかになっている場合、特に妊婦に対してはばく露を減らすように勧め
29 ることとしている。併せて、9 歳以上の患者に脂質異常症のスクリーニングの優
30 先順位を上げること、妊婦に対しては妊娠高血圧症のスクリーニングを行うこと、
31 乳がんのスクリーニングを行うことを提言している。20 ng/mL 超の患者に対し
32 ては、2 歳以上の患者に脂質異常症のスクリーニングの優先順位を上げること、
33 18 歳以上の患者に甲状腺機能検査、45 歳以上の患者に腎臓がんの検査、15 歳以
34 上の患者に潰瘍性大腸炎及び精巣がんの検査を行うことを提言している。

1 (3) 米国環境保護庁 統合リスク情報システム (IRIS) [2023 年] (参照 263)

2 IRIS (Integrated Risk Information System) は、EPA 内部局である研究開発
3 局 (Office of Research and Development) が所管するプログラムである。環境
4 中に見つかる化学物質のハザードを特定することにより、EPA 及び各州健康当
5 局等に対して中立な立場で情報を提供することを目的としている。2018 年に
6 EPA より受けた PFAS 評価依頼の一環として、2023 年 7 月に PFHxS の毒性評
7 価のパブリックコメント用の文書を発表した。なお、当該文書は最終文書ではな
8 いため、引用不可としている。

9
10 ① 非発がん性に係る評価

11 甲状腺、免疫、発達、肝臓、神経系、心血管代謝、造血能、生殖、腎臓等への
12 影響に関する動物試験、疫学の知見に分類してレビューを行い、発達、甲状腺、
13 免疫に関する影響に基づき PFHxS の POD_{HED} を算出している。

14 発達に関しては、出生体重減少を報告する 3 つの知見 (Bach ら 2016、Buck
15 Louis ら 2018、Manzano-Salgado ら 2019) の $BMDL_{5ER}$ に基づき POD_{HED} を
16 それぞれ 8.29×10^{-8} mg/kg 体重/日、 1.27×10^{-7} mg/kg 体重/日、 9.84×10^{-8} mg/kg
17 体重/日と算出したが、発達への影響は生涯の中でごく一部の感受性の高い時期
18 での影響であり、生涯を通じたばく露の指標値としてはそぐわないとして RfD 導
19 出はしていない。

20 甲状腺に関しては、疫学の知見では結果が一貫していないとしながらも、動物
21 試験でみられた甲状腺ホルモンレベルの減少は、甲状腺ホルモンの産生、調整、
22 機能の面においてはヒトとげっ歯類とで類似していることから、ヒトにおいて関
23 連する毒性影響とした。ラットで観察された血清総 T4 レベルの減少 (Ramhøj
24 ら 2018) に基づき算出された POD_{HED} である 2.49×10^{-5} mg/kg 体重/日を不確
25 実係数 100 (種差不確実係数 : 3、種内不確実係数 : 10、知見が少数であること
26 の不確実係数 : 3) で除して臓器ごとの影響を見た osRfD (organ specific RfD)
27 を 2×10^{-7} mg/kg 体重/日と導出している。動物試験でみられた甲状腺濾胞細胞
28 の肥大/過形成については、げっ歯類はヒトよりも感受性が高いことから POD と
29 しては考慮しないこととされた。

30 免疫に関しては、子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and
31 Grandjean 2018) に関する $BMDL_{1/2SD}$ に基づき算出された POD_{HED} である 1.16
32 $\times 10^{-8}$ mg/kg 体重/日 (0.0116 ng/kg 体重/日)、子どもの血清抗ジフテリア抗体
33 濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $BMDL_{1/2SD}$ に基
34 づき算出された POD_{HED} である 1.23×10^{-8} mg/kg 体重/日 (0.0123 ng/kg 体重/
35 日) に対し不確実係数 30 (種内不確実係数 : 10、知見が少数であることの不確実
36 係数 : 3) で除して osRfD を 4×10^{-10} mg/kg bw/日と導出している。

これら 2 つの osRfD のうち、より低い値の免疫に関する影響の 4×10^{-10} mg/kg 体重/日を RfD として、甲状腺に関する影響に対しても保護するとしている。

② 発がんに係る評価

発がん性の評価では、前述の 2005 年に EPA が発出した「Guidelines for Carcinogen Risk 6 Assessment EPA 2005)」に基づき、5 段階評価のうち、「発がん性を評価するには情報が不足している (Inadequate information to assess carcinogenic potential)」に分類している。

VIII. 食品健康影響評価

【事務局より】

ここまでの各項目の内容を踏まえて、以下の事項等についての記載事項のご検討をお願いいたします。

- ・健康影響の評価について
 - ・ばく露の評価について
 - ・摂取量の指標値について
 - ・今後の検討課題について
- など

1 <略称>

2

3

4

1 <参照>

- 2 1. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of
3 perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
- 4 2. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). Reconciling
5 Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Recommendations and
6 Practical Guidance 2021
- 7 3. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). TOWARD A NEW
8 COMPREHENSIVE GLOBAL DATABASE OF PER- AND POLYFLUOROALKYL
9 SUBSTANCES (PFASs): SUMMARY REPORT ON UPDATING THE OECD 2007 LIST OF
10 PER- AND POLYFLUOROALKYL SUBSTANCES (PFASs) 2018
- 11 4. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). ENVIRONMENT
12 DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE
13 WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY LISTS OF
14 PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, RELATED COMPOUNDS AND CHEMICALS THAT MAY
15 DEGRADE TO PFCA (AS REVISED IN 2007) 2007
- 16 5. Buck R C, Korzeniowski S H, Laganis E, and Adamsky F: Identification and classification of
17 commercially relevant per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS). Integr Environ Assess
18 Manag 2021; 17: 1045-55
- 19 6. Glüge J, Scheringer M, Cousins I T, DeWitt J C, Goldenman G, Herzke D et al.: An overview
20 of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). Environ Sci Process Impacts 2020;
21 22: 2345-73
- 22 7. Buck R C, Franklin J, Berger U, Conder J M, Cousins I T, de Voogt P et al.: Perfluoroalkyl and
23 polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. Integr
24 Environ Assess Manag 2011; 7: 513-41
- 25 8. Ahrens L, Shoeib M, Harner T, Lee S C, Guo R, and Reiner E J: Wastewater treatment plant
26 and landfills as sources of polyfluoroalkyl compounds to the atmosphere. Environ Sci Technol
27 2011; 45: 8098-105
- 28 9. Beach S A, Newsted J L, Coady K, and Giesy J P: Ecotoxicological evaluation of
29 perfluorooctanesulfonate (PFOS). Rev Environ Contam Toxicol 2006; 186: 133-74
- 30 10. Thomas P, Knepper and Frank T, and (ed.) L: Polyfluorinated Chemicals and Transformation
31 Products. The Handbook of Environmental Chemistry, Springer Science & Business Media
32 2011; 17
- 33 11. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). ENVIRONMENT
34 DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE
35 WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY PFCS:
36 OUTCOME OF THE 2009 SURVEY SURVEY ON THE PRODUCTION, USE AND

- 1 RELEASE OF PFOS, PFAS, PFOA PFCA, THEIR RELATED SUBSTANCES AND
- 2 PRODUCTS/MIXTURES CONTAINING THESE SUBSTANCES Series on Risk
- 3 Management No.24 2011
- 4 12. PubChem [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for
- 5 Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 74483,
- 6 Perfluorooctanesulfonic acid; [cited 2023 Sept. 11]. Available from:
- 7 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanesulfonic-acid>
- 8 13. PubChem [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for
- 9 Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 9554,
- 10 Perfluorooctanoic acid; [cited 2023 Sept. 11]. Available from:
- 11 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanoic-acid>
- 12 14. ILO-WHO: (International Labour Organization-World Health Organization).
- 13 Perfluorooctanoic Acid ICSC: 1613 2014
- 14 15. ECHA: (European Chemicals Agency). Annex XV report PROPOSAL FOR
- 15 IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN ON THE BASIS OF
- 16 THE CRITERIA SET OUT IN REACH ARTICLE 57 2017
- 17 16. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for
- 18 Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
- 19 17. U.S.EPA. (United States Environmental Protection Agency) Comptox Chemicals Dashboard.
- 20 Perfluorohexanesulfonic acid.
- 21 <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID7040150> (accessed September
- 22 12, 2023).
- 23 18. PubChem [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for
- 24 Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 67734,
- 25 Perfluorohexanesulfonic acid; [cited 2023 Sept. 11]. Available from:
- 26 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorohexanesulfonic-acid>
- 27 19. Jensen AA P P, Bossi R.: Survey and environmental/health assessment of fluorinated
- 28 substances in im-pregnated consumer products and impregnating agents. Survey of Chemical
- 29 Substances in Consumer Products. DEPA 2008; No, 99
- 30 20. Inoue Y, Hashizume N, Yakata N, Murakami H, Suzuki Y, Kikushima E et al.: Unique
- 31 physicochemical properties of perfluorinated compounds and their bioconcentration in
- 32 common carp *Cyprinus carpio* L. Arch Environ Contam Toxicol 2012; 62: 672-80
- 33 21. Wang Z, MacLeod, M., Cousins, I. T., Scheringer, M., & Hungerbühler, K.: Using
- 34 COSMOtherm to predict physicochemical properties of poly-and perfluorinated alkyl
- 35 substances (PFASs). Environmental Chemistry 2011; 8(4), 389-398
- 36 22. Danish EPA: (Danish Environmental Protection Agency). Short-chain Polyfluoroalkyl

- 1 Substance (PFAS): A literature review of information on human health effects and
- 2 environmental fate and effect aspects of short-chain PFAS. Environmental project No 17107
- 3 2015
- 4 23. Park M, Wu, S., Lopez, I. J., Chang, J. Y., Karanfil, T., & Snyder, S. A: Adsorption of
- 5 perfluoroalkyl substances (PFAS) in groundwater by granular activated carbons: Roles of
- 6 hydrophobicity of PFAS and carbon characteristics. . Water Research 2020; 170, 115364.
- 7 24. Nakazawa Y, Kosaka, K., Yoshida, N., Asami, M., & Matsui, Y: Long-term removal of
- 8 perfluoroalkyl substances via activated carbon process for general advanced treatment
- 9 purposes. Water Research 2023; 245, 120559.
- 10 25. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health Advisory
- 11 for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2016a
- 12 26. U.S.EPA(United States Environmental Protection Agency). and 3M. EPA and 3M
- 13 ANNOUNCE PHASE OUT OF PFOS.
- 14 [https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f358](https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4.html)
- 15 [52568e1005246b4.html](https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4.html).
- 16 27. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health Advisory
- 17 for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b
- 18 28. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Memorandum from Dr. Stephen
- 19 L. Johnson, Administrator, U.S. EPA, to Mr. Charles O. Holliday, Jr, Chairman and Chief
- 20 Executive Officer Dupont, dated Jan 25, 2006 2006
- 21 29. U.S. California DTSC: (United States California Department of Toxic Substances Control).
- 22 Product – Chemical Profile for Carpets and Rugs Containing Perfluoroalkyl or Polyfluoroalkyl
- 23 Substances 2019
- 24 30. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PRELIMINARY RISK
- 25 ASSESSMENT OF THE DEVELOPMENTAL TOXICITY ASSOCIATED WITH
- 26 EXPOSURE TO PERFLUOROOCTANOIC ACID AND ITS SALTS 2003
- 27 31. EU: (European Union). Commission Regulation (EU) 2022/2388 of 7 December 2022
- 28 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of perfluoroalkyl
- 29 substances in certain foodstuffs 2022
- 30 32. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du
- 31 travail). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health &
- 32 Safety on the "development of chronic reference values by the oral route for four perfluorinated
- 33 compounds: perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS),
- 34 perfluorobutanoic acid (PFBA), and perfluorobutane sulfonic acid (PFBS)" 2017
- 35 33. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Hazard assessment report –
- 36 Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA), Perfluorohexane

- 1 Sulfonate (PFHxS) 2017
- 2 34. OECD: (Organisation for Exonomic Co-operation and Development). ENVIRONMENT
- 3 DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE
- 4 WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY, CO-
- 5 OPERATION ON EXISTING CHEMICALS HAZARD ASSESSMENT OF
- 6 PERFLUOROOCTANE SULFONATE (PFOS) AND ITS SALTS 2002
- 7 35. WHO: (World Health Organization). PFOS and PFOA in Drinking-water Background
- 8 document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality 29 September
- 9 2022 Version for public review 2022
- 10 36. 環境省: 化学物質環境実態調査実施の手引き (令和 2 年度版) 2021a
- 11 37. 環境省: 令和 4 年度版 化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 年度) 化学物質環境実態調査 調
- 12 査結果報告書) 2023a
- 13 38. 環境省: 令和 2 年度有機フッ素化合物全国存在状況把握調査の結果について 2021b
- 14 39. 環境省: 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の施行等について (通知) (環水
- 15 大水発第 2005281 号、環水大土発第 2005282 号 令和 2 年 5 月 28 日) 2020
- 16 40. 環境省: ペルフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS) について (環水大水発第 2103262 号
- 17 令和 3 年 3 月 26 日) 2021c
- 18 41. 環境省: 令和 3 年度公共用水域水質測定結果及び地下水質測定結果について 2023b
- 19 42. 環境省: 令和 4 年度要調査項目等存在状況調査結果 2023c
- 20 43. 厚生労働省: 水道水における PFOS 及び PFOA の調査結果 2020
- 21 44. 厚生労働省: 水道水における PFOS 等の水質検査の実施状況 2021
- 22 45. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT
- 23 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctane
- 24 Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
- 25 46. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT
- 26 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctanoic
- 27 Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
- 28 47. ECHA: (European Chemicals Agency). ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL
- 29 FOR A RESTRICTION SUBSTANCE NAME(S): Per- and polyfluoroalkyl substances
- 30 (PFASs) 2023
- 31 48. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical
- 32 Document Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2018a
- 33 49. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical
- 34 Document Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2018b
- 35 50. Li K, Li C, Yu N Y, Juhasz A L, Cui X Y, and Ma L Q: In vivo bioavailability and in vitro
- 36 bioaccessibility of perfluorooctanoic acid (PFOA) in food matrices: correlation analysis and

- method development. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 150-8
51. Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, and Koizumi A: Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 2005; 99: 253-61
52. Liu Y, Zhou X, Wu Y, Yang X, Wang Y, Li S et al.: Exposure and Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier Permeability of PFASs in Neonates. *Environmental Science & Technology Letters* 2022a; 9: 64-70
53. Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo J L, Barceló D et al.: Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 2013; 59: 354-62
54. Ehresman D J, Froehlich J W, Olsen G W, Chang S C, and Butenhoff J L: Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res* 2007; 103: 176-84
55. Jin H, Zhang Y, Jiang W, Zhu L, and Martin J W: Isomer-Specific Distribution of Perfluoroalkyl Substances in Blood. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 7808-15
56. Poonthong S, Thomsen C, Padilla-Sanchez J A, Papadopoulou E, and Haug L S: Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 13388-96
57. Hebert P C and MacManus-Spencer L A: Development of a fluorescence model for the binding of medium- to long-chain perfluoroalkyl acids to human serum albumin through a mechanistic evaluation of spectroscopic evidence. *Anal Chem* 2010; 82: 6463-71
58. Knox S S, Jackson T, Frisbee S J, Javins B, and Ducatman A M: Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 403-10
59. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S et al.: Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1204-7
60. Appel M, Forsthuber M, Ramos R, Widhalm R, Granitzer S, Uhl M et al.: The transplacental transfer efficiency of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): a first meta-analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2022; 25: 23-42
61. Pan Y, Zhu Y, Zheng T, Cui Q, Buka S L, Zhang B et al.: Novel Chlorinated Polyfluorinated Ether Sulfonates and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances: Placental Transfer and Relationship with Serum Albumin and Glomerular Filtration Rate. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 634-44
62. Chen F, Yin S, Kelly B C, and Liu W: Isomer-Specific Transplacental Transfer of Perfluoroalkyl Acids: Results from a Survey of Paired Maternal, Cord Sera, and Placentas.

- Environ Sci Technol 2017; 51: 5756-63
63. Harada K H, Hashida S, Kaneko T, Takenaka K, Minata M, Inoue K et al.: Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. Environ Toxicol Pharmacol 2007; 24: 134-9
64. Choi G W, Choi E J, Kim J H, Kang D W, Lee Y B, and Cho H Y: Gender differences in pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. Arch Toxicol 2020; 94: 1601-12
65. Kim S J, Heo S H, Lee D S, Hwang I G, Lee Y B, and Cho H Y: Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats. Food Chem Toxicol 2016; 97: 243-55
66. Zhang Y, Beesoon S, Zhu L, and Martin J W: Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. Environ Sci Technol 2013; 47: 10619-27
67. Fu J, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu G et al.: Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. Sci Rep 2016; 6: 38039
68. Mondal D, Weldon R H, Armstrong B G, Gibson L J, Lopez-Espinosa M J, Shin H M et al.: Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. Environ Health Perspect 2014; 122: 187-92
69. Jain R B and Ducatman A: Serum concentrations of selected perfluoroalkyl substances for US females compared to males as they age. Sci Total Environ 2022; 842: 156891
70. Wong F, MacLeod M, Mueller J F, and Cousins I T: Enhanced elimination of perfluorooctane sulfonic acid by menstruating women: evidence from population-based pharmacokinetic modeling. Environ Sci Technol 2014; 48: 8807-14
71. Kim H S, Jun Kwack S, Sik Han E, Seok Kang T, Hee Kim S, and Young Han S: Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate. J Toxicol Sci 2011; 36: 201-10
72. Butenhoff J L, Chang S C, Olsen G W, and Thomford P J: Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. Toxicology 2012a; 293: 1-15
73. Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, Olsen G W, Case M T, and Butenhoff J L: Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci 2002; 68: 249-64
74. Su S, Billy L J, Chang S, Gonzalez F J, Patterson A D, and Peters J M: The role of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor- α in modulating the hepatic effects of perfluorooctane sulfonate in mice. Toxicology 2022; 465: 153056
75. Son H Y, Kim S H, Shin H I, Bae H I, and Yang J H: Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice. Arch Toxicol 2008; 82: 239-46

- 1 76. Yang B, Zou W, Hu Z, Liu F, Zhou L, Yang S et al.: Involvement of oxidative stress and
2 inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice. *Biomed Res Int*
3 2014; 2014: 409837
- 4 77. Perkins R G, Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., and Palazzolo M J: 13-week dietary toxicity
5 study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol* 2004; 27:
6 361-78
- 7 78. Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H et al.: Toxicity of ammonium
8 perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol Sci*
9 2002; 69: 244-57
- 10 79. Wolf D C, Moore T, Abbott B D, Rosen M B, Das K P, Zehr R D et al.: Comparative hepatic
11 effects of perfluorooctanoic acid and WY 14,643 in PPAR-alpha knockout and wild-type mice.
12 *Toxicol Pathol* 2008; 36: 632-9
- 13 80. Filgo A J, Quist E M, Hoenerhoff M J, Brix A E, Kissling G E, and Fenton S E:
14 Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced Liver Lesions in Two Strains of Mice Following
15 Developmental Exposures: PPAR α Is Not Required. *Toxicol Pathol* 2015; 43: 558-68
- 16 81. Butenhoff J L, Chang S C, Ehresman D J, and York R G: Evaluation of potential reproductive
17 and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats.
18 *Reprod Toxicol* 2009; 27: 331-41
- 19 82. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of
20 perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food 2018; (2018)16(12):5194
- 21 83. Nakamura T, Ito Y, Yanagiba Y, Ramdhan D H, Kono Y, Naito H et al.: Microgram-order
22 ammonium perfluorooctanoate may activate mouse peroxisome proliferator-activated receptor
23 alpha, but not human PPARalpha. *Toxicology* 2009; 265: 27-33
- 24 84. Rosen M B, Lee J S, Ren H, Vallanat B, Liu J, Waalkes M P et al.: Toxicogenomic dissection of
25 the perfluorooctanoic acid transcript profile in mouse liver: evidence for the involvement of
26 nuclear receptors PPAR alpha and CAR. *Toxicol Sci* 2008; 103: 46-56
- 27 85. Lin C Y, Lin L Y, Chiang C K, Wang W J, Su Y N, Hung K Y et al.: Investigation of the
28 associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver enzymes in US adults.
29 *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1354-63
- 30 86. Gleason J A, Post G B, and Fagliano J A: Associations of perfluorinated chemical serum
31 concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population
32 (NHANES), 2007-2010. *Environ Res* 2015; 136: 8-14
- 33 87. Jain R B and Ducatman A: Selective Associations of Recent Low Concentrations of
34 Perfluoroalkyl Substances With Liver Function Biomarkers: NHANES 2011 to 2014 Data on
35 US Adults Aged ≥ 20 Years. *J Occup Environ Med* 2019; 61: 293-302
- 36 88. Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa M J, Frisbee S J, Karlsson L et al.: Serum

- perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 655-60
89. Darrow L A, Groth A C, Winquist A, Shin H M, Bartell S M, and Steenland K: Modeled Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure and Liver Function in a Mid-Ohio Valley Community. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1227-33
90. Borghese M M, Liang C L, Owen J, and Fisher M: Individual and mixture associations of perfluoroalkyl substances on liver function biomarkers in the Canadian Health Measures Survey. *Environ Health* 2022; 21: 85
91. Salihovic S, Stubleski J, Kärrman A, Larsson A, Fall T, Lind L et al.: Changes in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances - A longitudinal study. *Environ Int* 2018; 117: 196-203
92. Nian M, Li Q Q, Bloom M, Qian Z M, Syberg K M, Vaughn M G et al.: Liver function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids in adults: Isomers of C8 Health Project in China. *Environ Res* 2019; 172: 81-88
93. Liu J J, Cui X X, Tan Y W, Dong P X, Ou Y Q, Li Q Q et al.: Per- and perfluoroalkyl substances alternatives, mixtures and liver function in adults: A community-based population study in China. *Environ Int* 2022b; 163: 107179
94. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats (Revised) 2022
95. Rebholz S L, Jones T, Herrick R L, Xie C, Calafat A M, Pinney S M et al.: Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice. *Toxicol Rep* 2016; 3: 46-54
96. Schlezinger J J, Puckett H, Oliver J, Nielsen G, Heiger-Bernays W, and Webster T F: Perfluorooctanoic acid activates multiple nuclear receptor pathways and skews expression of genes regulating cholesterol homeostasis in liver of humanized PPAR α mice fed an American diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 405: 115204
97. Princen H M G, Pouwer M G, and Pieterman E J: Comment on "Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice" by Rebholz S.L. et al. *Toxicol. Rep.* 2016 (3) 46-54. *Toxicol Rep* 2016; 3: 306-09
98. Pouwer M G, Pieterman E J, Chang S C, Olsen G W, Caspers M P M, Verschuren L et al.: Dose Effects of Ammonium Perfluorooctanoate on Lipoprotein Metabolism in APOE*3-Leiden.CETP Mice. *Toxicol Sci* 2019; 168: 519-34
99. Andersen M E, Hagenbuch B, Apte U, Corton J C, Fletcher T, Lau C et al.: Why is elevation of

- serum cholesterol associated with exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) in humans? A workshop report on potential mechanisms. *Toxicology* 2021; 459: 152845
100. Fragki S, Dirven H, Fletcher T, Grasl-Kraupp B, Bjerve Gützkow K, Hoogenboom R et al.: Systemic PFOS and PFOA exposure and disturbed lipid homeostasis in humans: what do we know and what not? *Crit Rev Toxicol* 2021; 51: 141-64
 101. Geiger S D, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, and Shankar A: The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 2014; 98: 78-83
 102. Jain R B and Ducatman A: Associations between lipid/lipoprotein levels and perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years. *Environ Pollut* 2018; 243: 1-8
 103. Nelson J W, Hatch E E, and Webster T F: Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 197-202
 104. Dong Z, Wang H, Yu Y Y, Li Y B, Naidu R, and Liu Y: Using 2003-2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 173: 461-68
 105. Fan Y, Li X, Xu Q, Zhang Y, Yang X, Han X et al.: Serum albumin mediates the effect of multiple per- and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels. *Environ Pollut* 2020; 266: 115138
 106. Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, and Vaccarino V: Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1268-78
 107. Lin P D, Cardenas A, Hauser R, Gold D R, Kleinman K P, Hivert M F et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults-longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study. *Environ Int* 2019; 129: 343-53
 108. Donat-Vargas C, Bergdahl I A, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Koponen J et al.: Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors. *Environ Int* 2019; 124: 58-65
 109. Eriksen K T, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K et al.: Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population. *PLoS One* 2013; 8: e56969
 110. Batzella E, Girardi P, Russo F, Pitter G, Da Re F, Fletcher T et al.: Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach. *Environ Res* 2022; 212: 113225
 111. Convertino M, Church T R, Olsen G W, Liu Y, Doyle E, Elcombe C R et al.: Stochastic Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling for Assessing the Systemic Health Risk of Perfluorooctanoate (PFOA). *Toxicol Sci* 2018; 163: 293-306

112. Wang J, Zhang Y, Zhang W, Jin Y, and Dai J: Association of perfluorooctanoic acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199-3p in workers of a fluorochemical plant and nearby residents. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 9274-81
113. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y et al.: Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 611-8
114. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S et al.: Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile--updated 2013. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 429-50
115. Kishi R, Araki A, Minatoya M, Hanaoka T, Miyashita C, Itoh S et al.: The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile--updated 2017. *Environ Health Prev Med* 2017; 22: 46
116. Kishi R, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Kobayashi S, Ait Bamai Y et al.: Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile 2021. *Environ Health Prev Med* 2021; 26: 59
117. Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, Kobayashi S, Sasaki S, Okada E et al.: The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1038-45
118. Kobayashi S, Sata F, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Sasaki S et al.: Associations among perfluorooctanesulfonic/perfluorooctanoic acid levels, nuclear receptor gene polymorphisms, and lipid levels in pregnant women in the Hokkaido study. *Sci Rep* 2021a; 11: 9994
119. Yu W G, Liu W, and Jin Y H: Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environ Toxicol Chem* 2009; 28: 990-6
120. Ramhøj L, Hass U, Boberg J, Scholze M, Christiansen S, Nielsen F et al.: Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disrupters Reduce Thyroxine Levels and Cause Antiandrogenic Effects in Rats. *Toxicol Sci* 2018; 163: 579-91
121. Ramhøj L, Hass U, Gilbert M E, Wood C, Svingen T, Usai D et al.: Evaluating thyroid hormone disruption: investigations of long-term neurodevelopmental effects in rats after perinatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS). *Sci Rep* 2020; 10: 2672
122. Chang S C, Thibodeaux J R, Eastvold M L, Ehresman D J, Bjork J A, Froehlich J W et al.: Thyroid hormone status and pituitary function in adult rats given oral doses of perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicology* 2008; 243: 330-9
123. Foster J R, Tinwell H, and Melching-Kollmuss S: A review of species differences in the control of, and response to, chemical-induced thyroid hormone perturbations leading to thyroid cancer. *Arch Toxicol* 2021; 95: 807-36
124. Melzer D, Rice N, Depledge M H, Henley W E, and Galloway T S: Association between serum

- perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 686-92
125. Lopez-Espinosa M J, Mondal D, Armstrong B, Bloom M S, and Fletcher T: Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1036-41
126. Xiao C, Grandjean P, Valvi D, Nielsen F, Jensen T K, Weihe P et al.: Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances With Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 735-45
127. Li Y, Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D et al.: Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water. *Environ Res* 2021; 194: 110647
128. Gallo E, Barbiellini Amidei C, Barbieri G, Fabricio A S C, Gion M, Pitter G et al.: Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone levels in a highly exposed population in the Veneto Region. *Environ Res* 2022; 203: 111794
129. Kato S, Itoh S, Yuasa M, Baba T, Miyashita C, Sasaki S et al.: Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med* 2016; 21: 334-44
130. Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, Minatoya M et al.: Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study. *Environ Int* 2019; 133: 105139
131. Preston E V, Webster T F, Oken E, Claus Henn B, McClean M D, Rifas-Shiman S L et al.: Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA). *Environ Health Perspect* 2018; 126: 027013
132. Lee C K, Kang S G, Lee J T, Lee S W, Kim J H, Kim D H et al.: Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 401: 165-72
133. Luebker D J, Case M T, York R G, Moore J A, Hansen K J, and Butenhoff J L: Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology* 2005a; 215: 126-48
134. Luebker D J, York R G, Hansen K J, Moore J A, and Butenhoff J L: Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology* 2005b; 215: 149-69
135. Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, Narotsky M G, Rogers J M, Lindstrom A B et al.: Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 2006; 90: 510-8

136. Koskela A, Finnilä M A, Korkalainen M, Spulber S, Koponen J, Håkansson H et al.: Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 301: 14-21
137. Song P, Li D, Wang X, and Zhong X: Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy on the reproduction and development of male offspring mice. *Andrologia* 2018; 50: e13059
138. Li D, Song P, Liu L, and Wang X: Perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy alters the apoptosis of uterine cells in pregnant mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5602-11
139. Macon M B, Villanueva L R, Tatum-Gibbs K, Zehr R D, Strynar M J, Stanko J P et al.: Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci* 2011; 122: 134-45
140. White S S, Stanko J P, Kato K, Calafat A M, Hines E P, and Fenton S E: Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1070-6
141. Tucker D K, Macon M B, Strynar M J, Dagnino S, Andersen E, and Fenton S E: The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod Toxicol* 2015; 54: 26-36
142. Darrow L A, Stein C R, and Steenland K: Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1207-13
143. Starling A P, Adgate J L, Hamman R F, Kechris K, Calafat A M, Ye X et al.: Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 067016
144. Sagiv S K, Rifas-Shiman S L, Fleisch A F, Webster T F, Calafat A M, Ye X et al.: Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J Epidemiol* 2018; 187: 793-802
145. Wikström S, Lin P I, Lindh C H, Shu H, and Bornehag C G: Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatr Res* 2020; 87: 1093-99
146. Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V et al.: Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13
147. Halldorsson T I, Rytter D, Haug L S, Bech B H, Danielsen I, Becher G et al.: Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 668-73

148. Chu C, Zhou Y, Li Q Q, Bloom M S, Lin S, Yu Y J et al.: Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study. *Environ Int* 2020; 135: 105365
149. Yao Q, Gao Y, Zhang Y, Qin K, Liew Z, and Tian Y: Associations of paternal and maternal per- and polyfluoroalkyl substances exposure with cord serum reproductive hormones, placental steroidogenic enzyme and birth weight. *Chemosphere* 2021; 285: 131521
150. Yao Q, Shi R, Wang C, Han W, Gao Y, Zhang Y et al.: Cord blood Per- and polyfluoroalkyl substances, placental steroidogenic enzyme, and cord blood reproductive hormone. *Environ Int* 2019; 129: 573-82
151. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K et al.: Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 660-7
152. Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S et al.: Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int* 2016; 94: 51-59
153. Goudarzi H, Araki A, Itoh S, Sasaki S, Miyashita C, Mitsui T et al.: The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 2017a; 125: 111-18
154. Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R et al.: Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ Res* 2017; 156: 175-82
155. Kobayashi S, Azumi K, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: The Hokkaido Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017; 27: 251-59
156. Miura R, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Kobayashi S, Wang S L et al.: An epigenome-wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal perfluoroalkyl substance exposure: The Hokkaido study. *Environ Int* 2018; 115: 21-28
157. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Goudarzi H et al.: Associations among maternal perfluoroalkyl substance levels, fetal sex-hormone enzymatic gene polymorphisms, and fetal sex hormone levels in the Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 2021b; 105: 221-31
158. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Goudarzi H, Iwasaki Y et al.: Relationships between maternal perfluoroalkyl substance levels, polymorphisms of receptor genes, and adverse birth outcomes in the Hokkaido birth cohort study, Japan. *Reprod Toxicol* 2022; 107: 112-22
159. Kashino I, Sasaki S, Okada E, Matsuura H, Goudarzi H, Miyashita C et al.: Prenatal exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: A large-scale, prospective birth cohort study. *Environ Int* 2020; 136: 105355

160. Nishimura Y, Moriya K, Kobayashi S, Ikeda-Araki A, Sata F, Mitsui T et al.: Association of exposure to prenatal perfluoroalkyl substances and estrogen receptor 1 polymorphisms with the second to fourth digit ratio in school-aged children: The Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 2022; 109: 10-18
161. Yang Z, Liu H Y, Yang Q Y, Chen X, Li W, Leng J et al.: Associations between exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: A meta-analysis. *Chemosphere* 2022; 291: 132909
162. Wang W, Hong X, Zhao F, Wu J, and Wang B: The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2023; 216: 114718
163. Johnson P I, Sutton P, Atchley D S, Koustas E, Lam J, Sen S et al.: The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1028-39
164. Zhong S Q, Chen Z X, Kong M L, Xie Y Q, Zhou Y, Qin X D et al.: Testosterone-Mediated Endocrine Function and TH1/TH2 Cytokine Balance after Prenatal Exposure to Perfluorooctane Sulfonate: By Sex Status. *Int J Mol Sci* 2016; 17
165. Peden-Adams M M, Keller J M, Eudaly J G, Berger J, Gilkeson G S, and Keil D E: Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2008; 104: 144-54
166. Dong G H, Zhang Y H, Zheng L, Liu W, Jin Y H, and He Q C: Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Arch Toxicol* 2009; 83: 805-15
167. Dewitt J C, Copeland C B, Strynar M J, and Luebke R W: Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 644-50
168. Loveless S E, Hoban D, Sykes G, Frame S R, and Everds N E: Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Sci* 2008; 105: 86-96
169. Dong G H, Zhang Y H, Zheng L, Liang Z F, Jin Y H, and He Q C: Subchronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice. *Environ Toxicol* 2012; 27: 285-96
170. Son H Y, Lee S, Tak E N, Cho H S, Shin H I, Kim S H et al.: Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice. *Environ Toxicol* 2009; 24: 580-8
171. Fairley K J, Purdy R, Kearns S, Anderson S E, and Meade B: Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci* 2007; 97: 375-83

172. Grandjean P, Andersen E W, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P et al.: Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *Jama* 2012; 307: 391-7
173. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, and Budtz-Jørgensen E: Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 2017a; 125: 077018
174. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, Timmermann A et al.: Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol* 2017b; 14: 188-95
175. Budtz-Jørgensen E and Grandjean P: Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity. *PLoS One* 2018; 13: e0205388
176. Abraham K, Mielke H, Fromme H, Völkel W, Menzel J, Peiser M et al.: Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Arch Toxicol* 2020; 94: 2131-47
177. Timmermann C A G, Pedersen H S, Weihe P, Bjerregaard P, Nielsen F, Heilmann C et al.: Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated Greenlandic children aged 7-12 years exposed to marine pollutants, a cross sectional study. *Environ Res* 2022; 203: 111712
178. Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y et al.: Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study. *Environ Health* 2018; 17: 8
179. Dong G H, Tung K Y, Tsai C H, Liu M M, Wang D, Liu W et al.: Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 507-13
180. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25
181. Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int* 2014; 65: 127-34
182. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen C J et al.: Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environ Int* 2016a; 94: 124-32
183. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen C J, Ito S et al.: Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4 years of age. *Environ Int*

- 2017b; 104: 132-38
184. Ait Bamai Y, Goudarzi H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C et al.: Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Int* 2020; 143: 105979
185. Porter A K, Kleinschmidt S E, Andres K L, Reusch C N, Krisko R M, Taiwo O A et al.: Antibody response to COVID-19 vaccines among workers with a wide range of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances. *Environ Int* 2022; 169: 107537
186. Andersson A G, Lundgren A, Xu Y, Nielsen C, Lindh C H, Pineda D et al.: High Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccine-an Observational Study in Adults from Ronneby, Sweden. *Environ Health Perspect* 2023; 131: 87007
187. Bailey J M, Wang L, McDonald J M, Gray J S, Petrie J G, Martin E T et al.: Immune response to COVID-19 vaccination in a population with a history of elevated exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) through drinking water. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2023; 33: 725-36
188. Wang Z, Shi R, Ding G, Yao Q, Pan C, Gao Y et al.: Association between maternal serum concentration of perfluoroalkyl substances (PFASs) at delivery and acute infectious diseases in infancy. *Chemosphere* 2022; 289: 133235
189. Dalsager L, Christensen N, Halekoh U, Timmermann C A G, Nielsen F, Kyhl H B et al.: Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children from the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2021; 149: 106395
190. Sevelsted A, Pedersen C T, Gürdeniz G, Rasmussen M A, Schullehner J, Sdoungkou K et al.: Exposures to perfluoroalkyl substances and asthma phenotypes in childhood: an investigation of the COPSAC2010 cohort. *EBioMedicine* 2023; 94: 104699
191. Pan Z, Guo Y, Zhou Q, Wang Q, Pan S, Xu S et al.: Perfluoroalkyl substance exposure is associated with asthma and innate immune cell count in US adolescents stratified by sex. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; 30: 52535-48
192. Shen M, Xiao Y, Huang Y, Jing D, Su J, Luo D et al.: Perfluoroalkyl substances are linked to incident chronic spontaneous urticaria: A nested case-control study. *Chemosphere* 2022; 287: 132358
193. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). PFAS and Immunomodulation Review and Update 2021a
194. Grandjean P, Weihe P, Burse V W, Needham L L, Storr-Hansen E, Heinzow B et al.: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to

- 1 seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-17
- 2 195. Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, and Satoh H: Methylmercury Exposure and
- 3 Developmental Outcomes in Tohoku Study of Child Development at 18 Months of Age. *Toxics*
- 4 2018; 6
- 5 196. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, and Budtz-Jørgensen E: Reduced antibody
- 6 responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS Med* 2006; 3:
- 7 e311
- 8 197. Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P, and Grandjean P: Serum
- 9 concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to
- 10 immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1434-8
- 11 198. Yoshida M, Worlock K B, Huang N, Lindeboom R G H, Butler C R, Kumasaka N et al.: Local
- 12 and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* 2022; 602:
- 13 321-27
- 14 199. Long Y, Wang Y, Ji G, Yan L, Hu F, and Gu A: Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate to
- 15 hippocampal cells in adult mice. *PLoS One* 2013; 8: e54176
- 16 200. Mshaty A, Haijima A, Takatsuru Y, Ninomiya A, Yajima H, Kokubo M et al.: Neurotoxic effects
- 17 of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male
- 18 mouse. *Food Chem Toxicol* 2020; 145: 111710
- 19 201. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C et al.: Prenatal exposure
- 20 to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Sci*
- 21 *Total Environ* 2016b; 541: 1002-10
- 22 202. Itoh S, Yamazaki K, Suyama S, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y et al.: The association
- 23 between prenatal perfluoroalkyl substance exposure and symptoms of attention-
- 24 deficit/hyperactivity disorder in 8-year-old children and the mediating role of thyroid
- 25 hormones in the Hokkaido study. *Environ Int* 2022; 159: 107026
- 26 203. Wang Y, Zhang X, Wang M, Cao Y, Wang X, Liu Y et al.: Mutagenic Effects of
- 27 Perfluorooctanesulfonic Acid in gpt Delta Transgenic System Are Mediated by Hydrogen
- 28 Peroxide. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 6294-303
- 29 204. Crebelli R, Caiola S, Conti L, Cordelli E, De Luca G, Dellatte E et al.: Can sustained exposure
- 30 to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after
- 31 subacute oral administration of PFOA and PFBA. *Regul Toxicol Pharmacol* 2019; 106: 169-77
- 32 205. Butenhoff J L, Kennedy G L, Jung R, and Chang S C: Evaluation of perfluorooctanoate for
- 33 potential genotoxicity. *Toxicol Rep* 2014; 1: 252-70
- 34 206. Nakamura M, Takahashi T, Izumi T, Miura M, Kawaguchi S, Yamamoto A et al.: Peroxisome
- 35 proliferator activated receptor-mediated genotoxicity of perfluoroalkyl acids using human
- 36 lymphoblastoid cells. *Fundamental Toxicological Sciences* 2016; 3: 143-50

207. Wielsøe M, Long M, Ghisari M, and Bonefeld-Jørgensen E C: Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Chemosphere* 2015; 129: 239-45
208. Çelik A, Eke D, Ekinçi S Y, and Yıldırım S: The protective role of curcumin on perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity: single cell gel electrophoresis and micronucleus test. *Food Chem Toxicol* 2013; 53: 249-55
209. Eke D and Çelik A: Curcumin prevents perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity and oxidative DNA damage in rat peripheral blood. *Drug Chem Toxicol* 2016; 39: 97-103
210. Fernández Freire P, Pérez Martin J M, Herrero O, Peropadre A, de la Peña E, and Hazen M J: In vitro assessment of the cytotoxic and mutagenic potential of perfluorooctanoic acid. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1228-33
211. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 110. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture. 2016
212. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CASRN 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats (Revised) 2023
213. Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., Chang S C, and Olsen G W: Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2012b; 298: 1-13
214. Shearer J J, Callahan C L, Calafat A M, Huang W Y, Jones R R, Sabbiseti V S et al.: Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 580-87
215. Vieira V M, Hoffman K, Shin H M, Weinberg J M, Webster T F, and Fletcher T: Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 318-23
216. Steenland K and Woskie S: Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 909-17
217. Raleigh K K, Alexander B H, Olsen G W, Ramachandran G, Morey S Z, Church T R et al.: Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 2014; 71: 500-6
218. Bartell S M and Vieira V M: Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. *J Air Waste Manag Assoc* 2021; 71: 663-79
219. Barry V, Winquist A, and Steenland K: Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1313-8
220. Purdue M P, Rhee J, Denic-Roberts H, McGlynn K A, Byrne C, Sampson J et al.: A Nested Case-Control Study of Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Testicular Germ Cell

- 1 Tumors among U.S. Air Force Servicemen. *Environ Health Perspect* 2023; 131: 77007
- 2 221. Eriksen K T, Sørensen M, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K et al.:
3 Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the
4 general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 605-9
- 5 222. Goodrich J A, Walker D, Lin X, Wang H, Lim T, McConnell R et al.: Exposure to
6 perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. *JHEP*
7 *Rep* 2022; 4: 100550
- 8 223. Eva C. Bonefeld-Jørgensen M L, Stine Overvad Fredslund, Rossana Bossi, Jørn Olsen: Breast
9 cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study
10 nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1439-48
- 11 224. Mancini F R, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault M C, Severi G et al.:
12 Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from
13 a nested case-control study in the French E3N cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 917-28
- 14 225. Feng Y, Bai Y, Lu Y, Chen M, Fu M, Guan X et al.: Plasma perfluoroalkyl substance exposure
15 and incidence risk of breast cancer: A case-cohort study in the Dongfeng-Tongji cohort.
16 *Environ Pollut* 2022; 306: 119345
- 17 226. Cong X, Liu Q, Li W, Wang L, Feng Y, Liu C et al.: Systematic review and meta-analysis of
18 breast cancer risks in relation to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and per- and
19 polyfluoroalkyl substances. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; 30: 86540-55
- 20 227. Sunderland E M, Hu X C, Dassuncao C, Tokranov A K, Wagner C C, and Allen J G: A review
21 of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and
22 present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 131-47
- 23 228. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集 (平成 25～26 年度) 2016
- 24 229. 農林水産省: 令和 3～4 年度水産物中のパーフルオロアルキル化合物の実態調査結果 2023a
- 25 230. 堤 智昭 鈴 美, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費
26 補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評
27 価とその手法開発のための研究 総括・分担研究報告書 2022
- 28 231. 堤 智昭 鈴 美, 鹿嶋 晃平, 岡 明, 畝山 智香子: 令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補
29 助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価
30 とその手法開発のための研究 総括・分担研究報告書 2023
- 31 232. 公益社団法人日本水道協会: 令和 3 (2021) 年度 水道統計 2023
- 32 233. U.S.FDA. (United States Food and Drug Administration). Analytical Results for PFAS in 2021
33 Total Diet Study Sampling (Parts Per Trillion)— Dataset—4.
34 <https://www.fda.gov/media/151574/download?attachment>.
- 35 234. Young W, Wiggins S, Limm W, Fisher C M, DeJager L, and Genualdi S: Analysis of Per- and
36 Poly(fluoroalkyl) Substances (PFASs) in Highly Consumed Seafood Products from U.S.

- Markets. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 13545-53
235. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Risk assessment of exposure to PFAS through food and drinking water in the Netherlands 2023
236. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 27th Australian Total Diet Study Per- and poly-fluoroalkyl substances 2021b
237. U.S.FDA. (United States Food and Drug Administration). Analytical Results for PFOA/PFOS in 2016 Carbonated Water and Non-Carbonated Bottled Water Sampling (Parts Per Trillion). <https://www.fda.gov/media/130564/download?attachment>.
238. Smalling K L, Romanok K M, Bradley P M, Morriss M C, Gray J L, Kanagy L K et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in United States tapwater: Comparison of underserved private-well and public-supply exposures and associated health implications. *Environ Int* 2023; 178: 108033
239. 環境省: 平成 23 年度ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への曝露量モニタリング調査結果について 2012
240. 農林水産省: 食品安全に関するリスクプロファイルシート (化学物質) パーフルオロアルキル化合物 2023b
241. Tittlemier S A, Pepper K, Seymour C, Moisey J, Bronson R, Cao X L et al.: Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 3203-10
242. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). PFAS in food: BfR confirms critical exposure to industrial chemicals. BfR Opinion No 020/2021 issued 28 June, 2021 2021
243. 韓国食品医薬品安全処: 2022 과불화화합물 통합위해성평가 PFOA, PFOS 2022
244. 環境省: 平成 22 年度ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査及びばく露実態調査結果報告書 2011
245. 環境省: 平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査結果について 2017
246. 環境省: 平成 30 年度～令和 4 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (パイロット調査) 結果について 2022
247. Tsai M S, Miyashita C, Araki A, Itoh S, Bamai Y A, Goudarzi H et al.: Determinants and Temporal Trends of Perfluoroalkyl Substances in Pregnant Women: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15
248. Soleman S R, Li M, Fujitani T, and Harada K H: Plasma eicosapentaenoic acid, a biomarker of fish consumption, is associated with perfluoroalkyl carboxylic acid exposure in residents of Kyoto, Japan: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2023; 28: 38
249. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, March 2022 2022

250. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March 2018, Volume One 2018
251. Health Canada: SIXTH REPORT ON HUMAN BIOMONITORING OF ENVIRONMENTAL CHEMICALS IN CANADA Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 6 (2018.2019) 2021
252. Duffek A, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Lange R, Rucic E, Schulte C et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances in blood plasma - Results of the German Environmental Survey for children and adolescents 2014-2017 (GerES V). *Int J Hyg Environ Health* 2020; 228: 113549
253. Göckener B, Weber T, Rüdell H, Bücking M, and Kolossa-Gehring M: Human biomonitoring of per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019. *Environ Int* 2020; 145: 106123
254. ATSDR. PFAS in the U.S. Population. <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/health-effects/us-population.html>.
255. Health Canada. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in Canadians. Ottawa, ON. <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/human-biomonitoring-resources/per-polyfluoroalkyl-substances-canadians.html>.
256. Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J et al.: Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int* 2013; 60: 89-96
257. Fujii Y, Yan J, Harada K H, Hitomi T, Yang H, Wang P et al.: Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere* 2012; 86: 315-21
258. Calafat A M, Kato K, Hubbard K, Jia T, Botelho J C, and Wong L Y: Legacy and alternative per- and polyfluoroalkyl substances in the U.S. general population: Paired serum-urine data from the 2013-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Int* 2019; 131: 105048
259. Zahm S, Bonde J P, Chiu W A, Hoppin J, Kanno J, Abdallah M et al.: Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *The Lancet Oncology* 2023
260. Hölzer J, Lilienthal H, and Schümann M: Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021; 121: 104862
261. Schümann M, Lilienthal H, and Hölzer J: Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021; 121: 104868
262. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Division on E, Life S et al.

1 The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health,
2 Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. National Academies Press
3 (US) Copyright 2022 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., Washington
4 (DC). 2022

- 5 263. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). IRIS Toxicological Review of
6 Perfluorohexanesulfonic Acid (PFHxS, CASRN 335-46-4) and Related Salts. External Review
7 Draft 2023c
8