

食品安全委員会有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ 第6回議事録

1. 日時 令和5年12月25日（月）14:00～16:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(専門参考人)

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

(食品安全委員会委員)

山本委員長、川西委員、脇委員、松永委員、吉田委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、猪熊課長補佐、松崎評価専門職、
酒井評価専門職、藤田技術参与

5. 配布資料

議事次第、専門委員名簿

資料1 PFAS評価書（案）

資料2 PFOS、PFOA等のリスク評価について（エンドポイント別）

参考資料1 PFOS、PFOA等のリスク評価について

参考資料2 評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト

参考資料3 PFOS、PFOAの発がん性分類について

参考資料4 エコチル調査報道発表資料

6. 議事内容

○姫野座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第6回「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」を開催いたします。

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

議事録につきましては、後日、ホームページに掲載いたします。

それでは、まず本日の出席状況について、事務局からお願いします。

○猪熊課長補佐 本日は、専門委員、専門参考人の先生方19名に御出席いただいております。

龍田専門委員、中山専門委員からは御欠席の旨の御連絡をいただいております。

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

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

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

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

○猪熊課長補佐 配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほかに6点ございます。

資料1といたしまして「PFAS評価書（案）」。

資料2「PFOS、PFOA等のリスク評価について（エンドポイント別）」。

参考資料1「PFOS、PFOA等のリスク評価について」。

参考資料2「評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト」。

参考資料3「PFOS、PFOAの発がん性分類について」。

参考資料4「エコチル調査報道発表資料」です。

資料を御確認いただきまして、不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

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

議事（1）「有機フッ素化合物の健康影響評価について」に関する審議につきまして、評価対象である有機フッ素化合物（PFAS）については企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は存在いたしません。

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

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

○姫野座長 ありがとうございます。

既に御報告、御提出いただいている確認書につきまして、委員の先生方、その後相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事に移ります。「有機フッ素化合物の健康影響評価について」です。

まずは資料1の構成について、事務局から説明をお願いします。

○猪熊課長補佐 お手元に資料1を御準備ください。

これまではパートごとに資料を用意し、審議を進めていただきましたが、本日は、これまでに御審議いただいたものを合わせて評価書（案）の形に取りまとめ、資料としていきます。これまでの会で資料としていた記載内容からの変更点につきましては、細かい修正箇所が多く、見え消しにすると非常に読みにくくなりますので、資料1では修正箇所も全て反映した形としております。

また、今回新規記載となった箇所につきましては、目次と該当箇所の表題に四角囲みで「新規記載」表示しております。具体的な箇所といたしましては、資料1の目次、2ページから始まっておりますが、そこを御覧いただきますと、2ページ以降の「IV. 健康影響に関する知見の概要」の各項目、（3）として記載されているエンドポイントごとのまとめ、また、3ページにあります「VI. 用量推計モデルの概要」、4ページ目の「VII. 海外・国際機関等による健康影響評価」です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、分野を区切って審議を進めたいと思います。

最初に「I. 背景」から「III. 体内動態に関する知見の概要」について、事務局より説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それでは、資料1の9ページから御覧ください。「背景」の部分です。細かな語句の修正に加えまして、本年12月1日付で化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）によりパーフルオロオクタンスルホン酸が第一種特定化学物質に指定されましたので、それに伴う事項を変更しております。

また、評価対象物質の概要として、今までばく露の中に入れておりました環境中濃度の項目をこの中に含めました。具体的には15ページからの部分です。こちらの中に記載しております。

御説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

委員の先生方、御質問、御意見などありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

それでは、次回の資料までにもし何か修正点、変更点がございましたら、事務局のほうから報告していただきたいと思います。準備を進めていただければと思います。

それでは、次に「IV. 健康影響に関する知見の概要」についてです。順番が前後しますが、委員の方の出席状況が理由となりまして、「5. 免疫」から始めさせていただきます。

「5. 免疫」について、事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「免疫」の御審議に入る前に、評価書の項目について1点補足させていただきます。

資料1、2ページの目次を御覧ください。IVの項目のタイトルは、前回まで「安全性に関する知見の概要」としておりましたが、この項目では各エンドポイントの健康影響について概要をまとめておりますので、今回、「健康影響に関する知見の概要」と変更しております。

また、今回、健康影響に関する知見につきましては、これまでのワーキンググループでお示した各エンドポイントの「(1) 動物試験」と「(2) 疫学」の項目に関する記載の修正に加え、エンドポイントごとの全体のまとめを(3)として記載いただいております。

それでは、免疫について御説明いたします。

105ページを御覧ください。「(3) 免疫のまとめ」になります。

7行目から、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、ということに続きまして、3つの項目に分けて記載いただいております。

12行目から、①として免疫抑制になります。複数の疫学研究から、児又は妊娠期の母親の血中PFAS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。

19行目、ジフテリア抗体価をエンドポイントにしているのですが、こちらの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。23行目、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。

26行目、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に対するプラーク形成細胞反応の低下が複数報告されているとされています。

106ページ8行目を御覧ください。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とされています。

11行目、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いる。しかし、発症リスクに関連がみられていないという報告もあり、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。

20行目、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とされております。

24行目から、②免疫促進になります。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、ぜんそく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。

30行目、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との間に明確な相関が認められておらず、34行目、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するには不十分であると言えるとされています。

107ページに行きまして、3行目から、動物試験においては、マクロファージの炎症性サイトカイン産生の増強等がみられておりますが、10行目、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としています。

25行目から、③動物試験と疫学研究との違いについてです。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としています。

108ページに行きまして、7行目です。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と記載していただいております。

続きまして、参考資料4について御説明いたします。

国内で実施されている子どもの健康と環境に関する全国調査、いわゆるエコチル調査の

結果につきまして、妊婦のPFASばく露と子どものぜん鳴、ぜんそくとの関連、また川崎病との関連について解析された結果が文献として公表されましたので、その報道発表資料を参考資料4としてお配りしております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

まず、免疫に関する議論に入ります前に、目次の2ページにあります項目名、「IV. 健康影響に関する知見の概要」と項目タイトルが変わりました。この点について、委員の先生方、何か御意見ございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

では、このような変更で評価書（案）をまとめていくということで了承されたものと考えます。よろしくをお願いいたします。

そうしたら「免疫」のほうに入りたいと思います。

まず、よろしければ免疫のまとめの内容について、御担当の先生からコメント、補足などをいただきたいと思います。

初めに動物試験を御担当いただきました小池先生、石塚先生、コメント、補足等がありましたらお願いします。

まず小池先生、いかがでしょうか。

○小池専門参考人 ありがとうございます。

今、まとめて全体的な説明をしていただいたとおりで、不足というところではないのですけれども、動物のほうに関しましては、前回からのところでは、形式的な変更を主にさせていただいておりまして、見落としていた部分がありまして、90ページの③に動物実験のまとめを記載しておりますけれども、13行目から20行目に当たるところは、変更に伴って修正が必要と思われるので、こちらについては後ほど事務局のほうに御連絡をさせていただきます。

動物のほうのまとめについては、これまでとおりの記載で、先ほどの説明にも含まれている内容ではありますが、部分的に今後さらに検討が必要というところに関しましては、90ページの35行目から「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」というところがありますけれども、その後、ばく露の時期や期間、感受性を考慮した評価も必要であるということをご追記させていただいております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

石塚先生、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 ありがとうございます。

説明に関しては、事務局と今、小池先生のほうから御説明いただきましたので、私のほうからは追加はございません。動物実験に関しては、ヒトの疫学的データとは別の取扱いが必要かなと思っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

続きまして、疫学御担当の福島先生、西浜先生にもコメントいただければと思います。福島先生、最初をお願いいたします。

○福島専門参考人 黒田先生からはよろしいですか。

○姫野座長 黒田先生は最後にまとめて御意見をいただこうと思います。

○福島専門参考人 分かりました。

読み上げていただいたとおりでございまして、抗体価についてはエビデンスがあるエンドポイントもございますので、否定はできないということになろうかと思えます。ただ、例えばジフテリアに関しては割と一貫した結果であるけれども、破傷風では関連なしという報告もあるとか、SARS-CoV-2に関する最近の報告では関連がないというところから、否定できないという文言にとどめていただいたかと理解しております。

易感染性につきましては、海外、国内の情報を総合的に見て一貫性がないことから、あまり強いことは言えないかなと考えております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

西浜先生、いかがでしょうか。

○西浜専門参考人 西浜からも特に追加等ございませんで、まとめ方として、先生方、PFASと単に書くのではなくて、各種丁寧に書き直しているという認識をしております。

以上です。ありがとうございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、動物と疫学の両方を御担当いただきました黒田先生、コメント、補足等をお願いします。

○黒田専門参考人 黒田でございます。

ただいま事務局のほうから御説明いただきました内容で、基本的には問題ないかと思っております。ヒトと動物実験の結果の違い、もう少し端的に申しますと、動物のほうでは割とクリアな結果が出ているというようなことがございますけれども、これに関しましては、ばく露量が動物実験のほう若干高いというのが影響している可能性があるのではないかと考えておまして、小池先生が御発言いただきましたように、もう少し低いレベルでのモデル動物での解析が今後必要ではないかと考えております。

また、ヒトにおける抗体及びアレルギーの誘導に関しましては証拠が不十分ということで結論づけているということで、私も異論はございません。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

免疫に関して、その他の委員の先生方、御質問、御意見、コメント等ございましたらお願いいたします。

浅見先生、御質問ということでよろしく申し上げます。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

2つなのですけれども、今回、ジフテリアと破傷風の関連のことを多く記載いただいています、PCBの濃度が高いという影響もあるのではないかとということも触れられてはいるのですけれども、その影響については、著者の方々が共変量に加えた解析で影響が観察されなかったということで外していらっしゃるのですけれども、ほかの免疫影響については特に影響がみられなかったという理解でよろしいでしょうかというのが1つです。

もう一つは、参考資料4で今回、エコチル調査のことをお話しいただいたのですけれども、こちらについては記載をされていくような御予定かどうかというのを教えていただければと思います。

○姫野座長 1点目のジフテリアとか破傷風ワクチンの抗体、ワクチンの効力低下ということに対して、共存するPCBなどのほかの有害化学物質の交絡作用がある可能性があるとしたら、今回検討されたほかのエンドポイントについても同様の知見があるかどうかという質問と思ったのですけれども、よろしいですか。

疫学の先生、黒田先生かどなたか、何かコメントをお願いできればと思います。

黒田先生、お願いします。

○黒田専門参考人 今回、主にディスカッションしましたのが、PCBやダイオキシン等の交絡因子ということに注目しておまして、私のほうから、ほかの交絡因子に関する情報はディスカッションしておりません。

以上です。

○姫野座長 福島先生、何か追加コメントはございますか。

○福島専門参考人 私も明確にお答えすることができないのですが、現在の免疫としてのまとめ、今回の新規記載で具体的にこのようなところの書きぶりが気になるといった背景での御質問でしたら、そちらを御指摘いただければ、またグループで持ち帰って検討することはできますが、具体的にございますでしょうか。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

具体的な記載方法というよりも、今回、ジフテリアと破傷風のところを主に御説明いただいたかなと思うのですが、素朴な疑問で、ほかは特に指摘がなかったということかなと理解をいたしましたので、ここのところが海外でも問題になっているので、ここで特に影響ははっきりとはしないということで結論してよければ、この記載で大丈夫かなと思います。ほかのものはどうなのかなと思ったところでございました。

○姫野座長 今の議論については、特に免疫担当の先生から追加はございませんでしょうか。浅見先生は、まとめの書きぶりを変えたほうが良いということではなく、単に質問をさせていただいたということによろしいですか。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

むしろ確認といいますか、これで網羅していただいているという形で先生方のお話だったかなと思って理解いたしました。

○姫野座長 日本以外の海外の評価機関は、免疫への影響に関して、フェロー諸島での一連の研究に基づいて議論をされている。フェロー諸島というのは、鯨の肉を非常にたくさん食べていて、PCBの血中濃度も日本人の平均的な濃度に比べて20倍以上も高いということも知られている。そういうところのデータに基づいて、ワクチンの抗体価の上昇への影響を議論するというときに、そもそもほかのダイオキシン類やPCBなどの有害化学物質の交絡作用についてもっと切り分けて検討されるべきではないかという議論があったかと私は認識しております。

なので、それ以外の、例えばこのワーキンググループで初めて吟味を始めたいわゆる新型コロナワクチンの効力に対する影響があるのかないのかについて、もちろん常に有害化学物質の交絡作用というのは検討すべき要因の一つかと思いますが、実際に今のところそういうことを行った上での検討はないのではないのかなと私は理解しております。それから、北海道スタディも含めて、日本ではそもそもワクチンの抗体価に対するPFASばく露の影響を検討した研究がないという状況だと思います。

2点目は、本日出されましたエコチル調査の参考資料4のデータについて、今後、評価書の中に追加して記載をしていくのでしょうかという質問かと思いますが、これについてはどなたが回答されますか。今、声を上げられたのは池田先生でしょうか。

○福島専門参考人 大阪公立大学の福島です。

恐らくエビデンスとして含めるとすれば、まとめの前に疫学のところで1つエビデンスに加えなければならないと思うのですがけれども、この評価書そのもののフィックスのタイムラインであるとか、そちらも考えながら事務局と御相談することになるのかなとは個人的には思いました。

黒田先生からも何かございましたら。

○黒田専門参考人 ありがとうございます。

当グループでは、国際機関が評価した後の2021年以降の文献も集めまして、再評価しているというのがまた新しいところがございますので、こちらの論文に関しましても、内容を見まして、入れる必要があるかどうかを事務局のほうとも相談しまして考えたいと思っております。

○姫野座長 ということで、事務局のほうからいかがでしょうか。

○紀平評価第一課長 事務局でございます。どうもありがとうございます。

基本的には今、福島先生、黒田先生から御指摘いただいたとおりです。これまで文献情報として記載いただいてきた項目は、体系的な文献検索に基づいて拾ってきたもの、それから海外の評価書で引用されているものを記載いただいています。個別に見つけてきたもの、公表されたものを加えるかどうかという話をし出すと、今後の作業のスケジュール等もありますので、例えば文献情報としては特に加えずに、まとめのところで最近こういう報告もあった、それについてはこう考えるみたいな感じで加えていただくということぐらいの感じで進めていただくことでどうかなと事務局としては思っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。それでは、まとめへの入れ方については、免疫の担当の先生と事務局のほうで御相談いただくということで御対応をお願いしたいと思います。

今回、エコチル調査に関連して2つの報告が報道発表されています。1つはぜんそく、ぜん鳴、アレルギー系の応答かと思えます。もう一つが川崎病、これもたしか自己免疫疾患の一つと考えられているものかと思えます。ワクチンの抗体価への影響ではなく、いわゆる易感染性とかアレルギー応答への影響を検討したこれらのエコチル調査では、結論部分だけ言うとネガティブな知見であったということかと思えます。これをどのように扱う

かはまた担当の委員の先生と事務局との相談ということになるかと思えます。

ほかに先生方から、免疫に関して何か質問、コメント等ございますでしょうか。

事務局から。

○紀平評価第一課長 補足させていただきます。

先ほど浅見先生から御指摘いただいたPCB、そのほかの共変量との関係についてです。

資料1の中ですと102ページにその辺りの記載を記載いただいております。免疫のグループでこれまで御議論いただいてきた内容から102ページの記載をいただいておりますけれども、24行目以降に、先ほど浅見先生から御指摘があった、この文献の中ではPCBを共変量に加えた解析において目立った影響が観察されなかったということを引用しています。

その前提として、PCBやダイオキシン類の残留性有機汚染物質がフェロー諸島でばく露が高いという情報があるということ。もう一つが21行目辺りですけれども、以前にPCBとジフテリア、破傷風の抗体価低下との関連の報告をされている同じグループがPFASについても報告をしているということで、この辺りを議論されていたと承知しております。

冒頭お話ししましたこの文献の中ではPCBを共変量に加えても影響が観察されなかったと説明されているのですけれども、この1行で終わっていて詳細が示されていないということで、この辺りについてもうちょっと詳しい検証が必要ではないかというまとめにしているということ認識しております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに先生方から特に御意見、コメント、質問等ないでしょうか。

それでは、ただいまの議論の内容を次回までに資料に反映していただくということをお願いしたいと思います。

「免疫」に関しては以上で終わりにしたいと思います。

次に、最初に戻りまして、「1. 肝臓」についてです。事務局からの説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 肝臓について御説明いたします。

40ページをお開きください。32行目から「(3) 肝臓のまとめ」になります。

33行目、動物試験では、肝重量の増加及び肝細胞肥大等が報告されている。35行目、血清ALTの上昇が報告されている。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いこと、41ページ、6行目から8行目で、PPAR α 等のメカニズムに種差があること等を踏まえまして、10行目、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。

12行目、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、14行目、明確な用量反応関係は不明であること、15行目、ALTの上昇が、後に肝疾患（肝硬変、肝がん）につながることも示されていない。

17行目、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と記載していただいております。

説明は以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、肝臓について、動物試験を御担当いただきました石塚先生、小池先生、コメント、補足等をお願いします。

まず石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 ありがとうございます。

今、事務局から御説明をいただいたのですけれども、今回、メカニズム的なところの追記をしております、PPAR α のリガンドとの親和性だとか、あるいは発現量の違いがヒトと動物で非常に大きな種差があるということ。それから、先ほどの疫学でもそうだったのですけれども、動物実験に関してPFASのばく露濃度がヒトの疫学よりも高いということで、動物の実験データに関しては、ヒトの結果に外挿するのが困難と判断をさせていただきました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

小池先生、いかがでしょうか。

○小池専門参考人 ありがとうございます。

今、事務局と石塚先生に説明していただいたとおりですので、私のほうからは特に補足はございません。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、疫学の御担当は川村先生と広瀬先生なのですが、本日、川村先生が御欠席ということで、広瀬先生、コメント、補足等ありましたらお願いいたします。

○広瀬専門委員 まとめの特に12行目以降のところから、付け加えることはありませんけれども、疫学データの低用量を広範に行われた疫学情報では、割と再現性よくALTは上昇しているのですが、その範囲は正常範囲を超えるものでもなく、高用量でのデータは職業ばく露でも得られていないという状況とか、直接肝臓の疾患、肝硬変、肝がん等につながる

ところに行くほどではないといったところで、低用量は影響があるかもしれませんが、最後に書いてありますけれども、疫学データからも、重篤な肝疾患のマーカーという意味においても証拠は不十分であろうということだと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

今、動物試験と疫学の両方について、それぞれの御担当の先生からコメントをいただきました。海外の評価機関がどう評価しているかが39ページに載っているかと思うのですが、26行目以降、PFAS血中濃度とALTとの関係は肯定している。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ていないので、PODの算定に肝障害の指標は用いていないというのがEFSAの報告に記載されている事項かと思います。

今回のこのワーキンググループのまとめの内容も大体同様だと思います。動物実験では、高用量を与えれば確かに組織的に肝臓の変化が認められて、場合によっては動物でもALTの上昇は報告があります。ヒトでもALTの上昇が数値として出てくるのですが、その数値の上昇の程度が軽微なのではないかということと、実際にその後に肝疾患につながっていたという報告がないというまとめかと思います。

PPAR α の関与というのは、特にラットの肝臓への影響で大事になるのですが、PPAR α 以外の核内受容体も関与しているということがいろいろなところで言われています。これについてはまだよく分からないところが随分多い。個別の知見はあるのですが、PFASに対してPPAR α 以外の核内受容体がどのように関与しているかに関する確たる結論的なメカニズムに関する報告もまだないかなということですね。最終的にALTの上昇という意味ではヒトの肝臓に何らかの影響を与えている可能性が否定できないものの、証拠が不十分であるというまとめをつくっていただいたかと思います。

これについて、ほかの委員の先生方から質問、コメント、御意見等ございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

リスク評価ではハザードの同定と用量反応関係があるかどうかを確認するのが大事かと思うのですが、特にヒトの場合に、軽微なALT値の上昇をそもそもハザードと捉えるかどうかという問題と、低濃度領域ではそれなりに上がるけれども、あるところで頭打ちになってしまうというように、用量反応関係にあまりきれいな関係が認められない。むしろ高濃度ばく露を受けた人で必ずしも高いわけではないというようなところがなかなか難しいところです。しかも、実際に肝障害が起こったという話と関連づけた報告はどうも今のところヒトではないようです。

動物の場合、PPAR α や核内受容体の関与はげっ歯類で問題になるかと思うのですが、サルでも、カニクイザルを用いた実験も行われています。ただ、かなりの高投与量での実験なので、ヒトとのばく露レベルの違いがここでも不確定要素として出てくると思います。

何かコメント、質問等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、さらに追加がありましたら、この先また追加、修正等をさせていただくという
ことで、評価書の完成に向けて作業を行っていただければと思います。ありがとうございました。

それでは、続いて「2. 脂質代謝」についてです。これについて、最初に事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「脂質代謝」になります。52ページをお開きください。35行目から「(3) 脂質代謝のまとめ」です。

36行目から、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、血清トータルコレステロール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ると記載いただいております。

53ページ、7行目から、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。

15行目、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。20行目、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。

29行目、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と記載いただいております。

説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、動物試験を御担当いただきました石塚先生、小池先生、コメント、補足等をお願いします。

最初に石塚先生からお願いします。

○石塚専門委員 御説明ありがとうございます。

事務局の御説明のとおりなのですが、コレステロールの代謝に関して、ヒトと動物で大きなメカニズム的な違いがあるということで、特にげっ歯類に関してはヒトへの外挿が難しいということに記載しております。また、サルの話も説明をいただいたのですが、コレステロールがサルでも下がるということで、そもそもコレステロールの変化が先ほどの肝臓でも座長から御説明があったのですが、ハザードとして取るかどうかという点に関して、今回、それをもってPODにするのは難しいであろうと考えております。げっ

歯類のほうで、非常に用量の変化とかもつけてデザインしたような実験も含まれてはいるのですけれども、先ほど申し上げましたとおり、ヒトと動物のメカニズム的な大きな違いから、そのままの外挿はできないと判断しております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

小池先生、いかがでしょうか。

○小池専門参考人 ありがとうございます。

こちらについても今、事務局と石塚先生に御説明いただいたとおりでと思います。肝臓もそうですけれども、実験動物とヒトとの違いというところが結構ありますし、また、エンドポイントとしての採用も難しいところがあるのかなと思っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、疫学を御担当いただきましたのが川村先生と広瀬先生なのですが、川村先生は御欠席ですので、広瀬先生、よろしくお願いいたします。

○広瀬専門委員 疫学データでも割と共通的に低レベルでありますけれどもコレステロールの上昇が認められているということで、ただ、横断研究とかを見ていると一致しないところもあるといったところで、高用量で必ずしもずっと上がっていくというものではないといったところがあるかと思えます。

ただ、コレステロールの指標そのものは、臨床的に見てもそれ自体が何らかの病気の一因というよりは、例えば将来的な慢性疾患、糖尿病等のマーカー的な感じで使われているといったところもあるということもありますし、その意味で見ても、実は糖尿病とか高血糖の疫学データについてはあまり有意な影響は認められないということから、コレステロールの影響そのものを、動物を比べると複雑になり、メカニズムも違うわけですが、疫学だけを見ても、それほど重篤というか、特にそういう指標値を求めるための影響については少し疑問が残るのではないかと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

私のほうからも少し追加コメントをいたしますと、先ほどの肝臓については、動物試験とヒトの疫学で、ALTの上昇は一応方向性は同じ方向を向いていたわけですが、もし何らかの肝障害が起こるのであれば、それによってコレステロールの値が変化するのであれば、コレステロールに関しても人と動物で同じ方向に行ってもいいのかなと思います。体内を循環するコレステロールの8割は肝臓でつくられているわけですから。

ところが、動物試験をやるとほとんどの実験でコレステロールが低下する。肝臓に障害を起こす化学物質を投与すると、血中のアルブミンやコレステロールが下がることはよくあることだと思います。ただ、ヒトではコレステロールの値が上がる。この違いを説明できるような知見がまだない。

そもそもコレステロールの血中の動態は、ヒトと動物、特にげっ歯類とヒトではかなり違いがある。コレステロールの血中での受渡しをするCETPという一番重要なたんぱく質がげっ歯類には存在しない。そのためにげっ歯類では血中の大部分がHDLコレステロール、いわゆる善玉コレステロールが大部分を占めるという非常に大きな違いがヒトとの間にあります。また、ヒトの食事と違って、マウス、ラットの餌にはコレステロールが全く入っていないなどの条件がいろいろ違うので、餌にコレステロールを入れる、脂質代謝に大事なPPAR α 遺伝子、ヒト型のPPAR α 遺伝子を導入する、それからCETPの遺伝子も導入するといういろいろな努力が行われていますが、結論として、その動物を使ってヒトと同じレベルの低用量のPF0Aを与えた場合には、ほとんど影響が出ないという結果になっています。

なので、ヒトでコレステロールが上がるという現象を今のところ明確に実験動物で再現したという報告はありません。サルはどうかというと、サルでもコレステロールが下がるという知見が報告されているわけです。

そのことと、肝障害のときにも問題になりましたが、ヒトでコレステロールの一定程度の上昇があったとして、それをハザードと捉えるかどうかという問題があります。これはPFASに限らず、そもそも血中の総コレステロールの値が上がった場合に、その後の心臓血管系への影響のデータがない場合に、このようなデータをどう評価するのかということがあります。それから、ヒトの場合に、非常に高濃度のPFASばく露を受けた工場労働者、それからその周辺住民は血中濃度がかなり高いのですが、そこでは総コレステロールの値は変化していないという報告があって、用量反応関係があまり明確でない。総説などを見ると、ある程度のところまで血清コレステロール、総コレステロール濃度は徐々に上がるけれども、それ以降は頭打ちになるというようなまとめをした報告もあります。なので、実験動物とヒトの知見に大きな乖離があるということ、それから用量反応関係がどうもあまり明確ではないというような知見が得られている状況かと思います。

とは言っても、非常に多くの疫学調査が、総コレステロールの値が上がるという知見を出しているので、このまとめでは、脂質代謝に影響を及ぼす可能性については否定はできないけれども、証拠は不十分であるというまとめになったかと思います。

脂質代謝に関して、先生方から何か追加コメント、質問等ございましたらお願いいたします。何かございますでしょうか。

これまで何回も個々のエンドポイントについて議論を重ねてきた上の最後のまとめなので、先生方、今さらという感じで意見を言いにくいかもしれませんが、よろしいでしょうか。

それでは、何か追加のコメント、意見等ございましたら、また事務局のほうにお伝えし

ていただければと思います。細かい点で修正が必要かもしれませんが、このまとめの方向性で今後、評価書を作成していただければと思います。ありがとうございました。

次に「3. 甲状腺」について、事務局からまず説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「甲状腺」について御説明いたします。63ページをお開きください。11行目から「(3) 甲状腺のまとめ」になります。

12行目、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濃度の上昇は観察されていない。

17行目、げっ歯類では、18行目、PPAR α の活性化による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あること、血清中でのT4やT3の半減期が短いために、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いことも知られている。23行目、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濃度も増加しなかった。

25行目、疫学研究においては、比較的高濃度のPFASにばく露された集団においても血清PFOS、PFOA又は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れなかった。一部の対象者において、T4濃度やTSH濃度の僅か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濃度の低下とTSH濃度の上昇）は示さなかった。

64ページ3行目、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。

9行目、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と記載いただいております。

説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

甲状腺については、実はこの項目の所属が最初から変遷しておりまして、それに伴って御担当の先生もいろいろ変遷があったのですが、最終的に関わっていただいたのが動物試験に関して渋谷先生と私、疫学に関して池田先生と私でしたので、まず動物試験について渋谷先生から追加コメント、補足等がございましたらお願いいたします。

○渋谷専門委員 渋谷です。

事務局案どおりでよろしいのですが、動物試験におきましては、PFASはPPAR α の活性化を介した甲状腺ホルモンのグルクロン酸抱合酵素の活性化による二次的な作用である可能性が高いということが挙げられます。また、PFASをラット等に投与すると、甲状腺

上皮に形態的な変化がないという報告とあるという報告があるのですが、甲状腺ホルモンがヒトではthyroxine binding globulinに強く結合して輸送されるのに対して、げっ歯類ではこのグロブリンがなくて、結合能の弱い、thyroxine binding globulinの約1000分の1の結合能しか持たないアルブミンとかトランスサイレチンによって輸送されるため、甲状腺ホルモンの半減期がげっ歯類でかなり短く、それによって化学物質による甲状腺に対する影響が出やすいという特徴があるということで、ヒトに外挿可能な血清T4濃度の低下に関する証拠は乏しいという結論になっております。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして疫学を御担当いただきました池田先生、コメント、補足等ありましたらお願いいたします。

○池田専門参考人 池田です。

今、事務局から御報告いただいたとおりかと思えます。疫学のほうは、胎児期ばく露に加えて、高濃度ばく露地域等の知見も加えて、非常に高濃度のレベルのところでも明確な用量反応関係は認められなかったということから、最終のまとめとして書かせていただいたとおりとなっています。

細かいところですけども、今、確認というか本文を読んでいて、64ページの5行目は、「しかし」というよりは「また」とかのほうがつながりはいいのかなと思って見ておりました。細かい文言の問題なので、内容的にはいいかなと思っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

○池田専門参考人 64ページの5行目です。「明確な変化は示されていない。しかし」と言うと否定なので、ここは「さらに」とかのほうがいいかもしれないです。

○姫野座長 分かりました。ありがとうございます。

私も、甲状腺については動物試験と疫学と両方の文献の吟味に加わりました。先ほどの脂質代謝でも、コレステロール代謝がげっ歯類とヒトで顕著に違うという問題がありましたが、甲状腺についても同じ問題があります。甲状腺ホルモンが血中を動いていくときに結合するたんぱく質としてヒトではTBGというたんぱく質があるのですが、マウス、ラットではTBGが欠失している。だから、そのことによって半減期が極端に短くて、甲状腺の形態異常が化学物質によって起こりやすい。マウス、ラット、特にラットの甲状腺の形態変化は要注意であるというのは毒性学の領域で昔から言われていることであります。

それから、いわゆる甲状腺機能低下症に関連するような血中の甲状腺関連指標の変化の場合には、T4が下がり、それを何とかしようと思ってTSHが上がるというのが典型的なパターンになるのですが、ヒトでも動物実験でも、それとは異なる変化があるか、全く変化しない。つまり、実験動物でもT4が下がる場合があるのですが、そのときに代償的なTSHの上昇がない。ではなぜだろうということいろいろ調べていくと、PFASによりグルクロン酸抱合が活性化されて、T4の血中濃度が下がるのではないかという考察をしている論文が非常にたくさんあり、実際にグルクロン酸抱合をコントロールしているPPAR α あるいはUGT1Aというグルクロン酸抱合酵素の遺伝子発現が上がっているという証拠もあります。ただ、全体を通して、PFOA、PFOSを投与すると、このようにグルクロン酸抱合が上がって、だから血中濃度がこう下がりましたというのを丁寧に説明した論文があるかという、不十分なところもあります。それから、T4が下がっているのに何でTSHが上がらないのだということをも明解に説明した論文もありません。

ヒトの場合はまとめの62ページの前半に4つの高ばく露の例、アメリカのいわゆるC8調査が行われたところ、それから、イタリアとスウェーデンでかなり高濃度の水道水汚染が起こった地域があります。ところが、ヒトの場合は遊離T4も感度よく測れますので、それが一番重要な指標になるのですが、これらの地域でT4はあまり下がっていないし、時々逆に上がったります。それから、TSHだけが変化したりとか、変化に一貫性がないのです。何か起こっているかもしれないのですけれども、いわゆる甲状腺機能が低下したときに起こる典型的な濃度変化が認められないという状況です。何かあるのかもしれないのですけれども、甲状腺機能の低下症につながるような変化に対しては否定的なデータが多いです。

甲状腺のところから日本での知見が大分出てきます。北海道スタディという日本でエコチルのように母親と子どもを追跡するという調査を行っているのですが、ここでも母親の血中のPFOA、PFOS濃度が高い人で、遊離T4が下がったという知見は得られていません。ただ、甲状腺の自己抗体が少し変化したとか、微妙な影響が認められていまして、これについて同様の報告が海外でたくさんあるわけでもなく、メカニズムについても分からない点が多いということです。ですので、まず動物種差が大きいということ、動物のデータでヒトでの現象を説明しようという実験が非常に困難であるということ、ヒトにおいても濃度依存性という点では高濃度ばく露を受けた人で必ずしも強い変化があるわけではなく、典型的な甲状腺機能低下症で見られるようなパターンがあまり見られない。ただ、時々特定の年齢とか特定の性別でT4濃度が逆に上がったりとかするので、何かあるのかもしれませんが、今のところ結果に一貫性がありません。なので、最終的に64ページの9行目1項にありますように、知見が少なく結果に一貫性がないということから、これをいわゆる健康影響、ハザードとして認めていくのは困難ではないかという結論になっているかと思えます。

甲状腺について、先生方、何か質問、コメント等ございますでしょうか。
事務局のほうから。

○紀平評価第一課長 事務局です。

先ほど渋谷先生に御指摘いただいた点です。資料の63ページで、今回追加記載した「甲状腺のまとめ」の中で20行目に「げっ歯類では、血清中でのT4やT3の半減期が短いために」とさらっと一文で書いているのですけれども、こちらについて詳しく御説明いただきました。

その内容については、56ページの動物試験のまとめの中で詳しく記載いただいております。21行目以降ですけれども、ヒトとげっ歯類の結合たんぱくの違いによって、半減期がげっ歯類では非常に短いといった今、御説明いただいた内容をこちらに記載いただいております。ですので、全体のまとめのほうでももう一回詳しく書いたほうがいいのかということも含めて、また記載ぶりについて御相談させていただければと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

私のほうも、半減期が短いために甲状腺の形態変化が起こりやすいというのは、よく知られているという言い方をしてしまったのですが、考えてみたらここに文献が引用されていないので、文献をきちんと動物のまとめのところで入れておいたほうがいいかなと思いました。これは自分の反省です。

渋谷先生、今の点について、御意見をお願いします。

○渋谷専門委員 字句の修正でよろしいですか。

○姫野座長 はい。

○渋谷専門委員 56ページの今の21行目ですけれども、thyroxine binding globulinのthyroxineですが、最後の「e」が抜けています。

○姫野座長 そうですね。抜けています。

ほかに、今の事務局からのコメントについては特によろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 特にございませぬ。追加する点はありません。

○姫野座長 ほかに委員の先生方、何か質問、コメント等ございますでしょうか。

それでは、少し細かい修正が必要かと思いますが、その点を次回までに資料に反映していただければと思います。ありがとうございました。

次に、「生殖・発生」についてです。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「生殖・発生」について御説明いたします。84ページをお開きください。3行目から「(3) 生殖・発生のまとめ」になります。

4行目から、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、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る鋭敏な変化であることが示されている。

PFOAへの経世代的ばく露によって、マウス児動物の成長抑制を起こすPFOA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告されている。

15行目、PFOS及びPFOAによる実験動物の生殖・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・発生への明確な影響は観察されていない。

21行目、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。我が国においても北海道スタディのうち、26行目、札幌コホートでは、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られ、29行目、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の有意な関連は認められなかったとしております。

33行目、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、出生時体重に抑制的な影響があるこ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(2,500g未満)、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。

85ページ4行目から、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恐らくあると判断した。ただし、在胎不当過小や低出生体重児出生の増加は一貫した結果が得られていないと記載していただいております。

説明は以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

生殖・発生については、動物試験を田中先生と私、疫学について池田先生、岸先生、荻田先生に御担当いただいております。

まず、動物のほうなのですが、私から簡単に説明いたします。追加をいたしますと、84ページの15行目以降に、動物に関するまとめのエッセンスがあるかと思えます。PFOS及びPFOAによる実験動物の生殖・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の高い報告があると判断しました。しかし、乳腺の形態変化を指標とするという一連の実験が行われたのですが、特定の系統のマウスでしか起こらないということと、3世代実験をした場合にも、2世代目に乳腺の形態変化が観察されたのですが、そのことによって3世代目が例えば離乳までの体重があまり増えないとかそういう影響が全くなかったので、論文を書いた人たち自身も、形態変化はあるけれども、生殖機能への影響はほとんど認められなかったということを述べておりますので、乳腺の形態変化をエンドポイントとして何らかの数値を出すことは適切ではないと判断いたしました。PFHxSについては、そもそもほとんど影響報告がまだありません。

田中先生、何か今のことへの追加等がございましたらお願いいたします。

○田中専門委員 田中です。

姫野先生とやり取りしていたように、追加のコメントはございません。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、疫学についてですが、岸先生は今日喉の調子が悪いということで、お話しになるのは難しいということですので、池田先生、荻田先生に発言をお願いします。

まず池田先生、お願いいたします。

○池田専門参考人 池田です。

疫学に関しても、これまでいろいろと議論をしていって、まとめた内容になっておりますが、84ページの21行目から、疫学に関しては、出生時体重を低下させるだろうということに関しては、幾つかの出生コホート、また北海道スタディ、メタ解析を通じて、確からしいということは書いております。北海道スタディにおいては、札幌コホートでは認められ、北海道コホートにおいては、PFOS、PFOAでは低下しなかったけれども、そこはばく露濃度の低下が影響しているのではないかということを書いています。

一方で、SGAと低出生体重児出生、早産、在胎週数を指標とした明確な健康影響としてのアウトカムのところは、一貫性のあった結果は得られていないということで、最終的に出生時体重は小さくなるけれども、それはハザードではないのではないかということで、SGA等に関しては、在胎不当過小や低出生体重児出生の増加には一貫した結果ではないということで最後、まとめております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

荻田先生、何か追加コメント、御意見はございますでしょうか。

○荻田専門参考人 ありがとうございます。

まとめのところですけれども、当初の予定では、「以上のことから」の部分について、動物実験とヒトの疫学調査のばく露レベルが大きく異なって、いずれも機序が不明である。それから、出生時体重の低下については、出生後の成長に何らかの影響を及ぼすかどうかは不明だから、臨床的意義は判断できないというような文言も入っていたのですが、それはもう前のところと重なるので削除して、すっきりまとめて、こちらの文章でよろしいかと思えます。

1点、まとめの最後のところから2行目の在胎不当過小の「小」の字が「少ない」ではなくて「小さい」という字です。誤字だと思います。

そのほかは問題ないと思えます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

動物と疫学の全体としてのまとめについて、私のほうから補足をいたします。

先ほど動物のところでは述べましたように、動物実験で生殖・発生毒性試験というのは、PFASに限らずいろいろな有害化学物質で行われて、濃度の高い順から胎児の死亡、出生率の低下が起こり、そのもうちょっと下で出生時体重が減り、さらにもうちょっと下あるいは同じぐらいで成長抑制が起こるといえるのは、PFASに特徴的というよりは、一般的に有害化学物質を妊娠マウスあるいは妊娠ラットに与えれば起こる影響で、それと大体同じような流れかなと思えます。ハザードであるかないかと言えば、確かに有害な影響が認められる。ドーズレスポンスも認められていますが、そのデータとヒトでの出生時体重低下とを並べて、同じものとして議論するにはばく露レベルが3桁も動物では多いという問題点があります。

メカニズムは本当に分からないことが非常に多くて、性ホルモンへの影響や胎盤への影響、子宮への影響をみている実験もあるのですが、今のところ確定的なメカニズムの報告はありません。

ヒトの場合は、国内、海外を含めて、北海道スタディも含めて、ばく露レベルが高くなるにつれて出生時体重の低下が認められる。認められなかったという報告もあるのですが、認められたという報告も結構な数であります。濃度依存性については、血中濃度が2倍に増えると出生時体重が50何グラムとか、何グラム減るといって用量依存性も検討されています。ただ、池田先生も述べましたように、これをハザードと捉えるかどうかというところが、今後も議論を続けていかなければいけない重要なポイントかと思っております。2,500

グラム未満の低出生体重児、あるいは在胎不当過小児、SGAのリスクが上がった場合には、ハザードと言ってもおかしくないと思うのですが、そこまでは行かなかったというような報告が多いかと思います。あるいは、低出生体重児、在胎不当過小児を検討した研究も、有意であった場合とそうでない場合とが混在していて、一貫性がない状況だと思います。

85ページのまとめの最後のところにありますように、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恐らくあると判断したという、割に肯定的な結論になっております。ただし、在胎不当過小、「小」の字が違うということですが、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ということで、出生時体重の低下をハザードと捉えるのかどうかというのは非常に難しいところなのかなと思っております。

今回、ALTの僅かな上昇、コレステロールの僅かな上昇、出生時体重の僅かな低下、僅かと言っているのかどうかよく分かりませんが、そういう現象が非常に多くありまして、明確なハザードと言っているのかどうかをととても悩むことが多い状況です。

ただ、知見としては、出生時体重の低下はある程度共通、しかも動物でも濃度依存的に低下するということが認められているという状況です。

生殖・発生について、ほかの先生方、あるいは御担当の先生方、何か追加質問、コメント、御意見等ありましたらお願いいたします。

浅見先生、お願いいたします。

○浅見専門参考人 教えていただきたいのですけれども、85ページの最後のところで、今、御指摘いただきました6行目から7行目に、出生時体重低下との関連は恐らくあると判断したという記述がございますが、これは通常の疫学調査の特段ばく露が高いという集団ではないところで若干の関連性があったということと判断したということのように拝見できるのですけれども、ここで判断したとなりますと、その次のところで、いわゆるハザードに当たるようなSGAや体重が低いと認めるものとは違うということであっても、非常に関連性があるように見えるのですけれども、定量的なところはこの表現の中には全く含まれないということでしょうか。それとも、一般的に見ると定量性を持って、ある程度のところで出生時体重の低下がみられると見えるのですが、この辺のニュアンスを教えてくださいたいと思います。

○姫野座長 まず、池田先生、何かございますでしょうか。

○池田専門参考人 何とお答えしたらいいかということなのですが、ばく露レベルが必ずしも高くなくても、用量反応的に出生時体重がある程度低下するということは各種論文でも見えていますし、メタアナリシス等ですと、逆に濃度が何ng/mL増えると体重が何グラム減るという形で、確かに定量的な結果を示しているメタアナリシスの結果もございました。

ただ、ここでは、それを引用するというよりは、むしろ最終的には在胎不当過小児や低出生体重児というところでは結果が得られなかったというほうを取って、要するに定量的なところを用いてPODは評価しないというところから、こういう書き方にしたかなと私のほうでは理解しています。

以上です。

○姫野座長 事務局から。

○紀平評価第一課長 事務局で補足させていただきます。

今日のこの資料を各分野の先生方にまとめていただいた考え方ですけれども、基本的には各エンドポイントについて、率直に言えば定性的に関係がありそうか、なさそうかというところをまとめていただくということで、各分野そろえて記載をいただいていると考えております。

定量的な考え方については、今後、指標値をどのように取り扱うかというところで、各分野まとめて御検討いただきたいと考えております。

以上です。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

定量性については今ので理解したのですけれども、今の池田先生のお話ですと、関連性は恐らくあるが、その後のハザードとは考えられないというようなニュアンスのことをおっしゃったように思ったのですけれども、この文章ですと判断したのほうが強くて、ただし書きのほうがその後に来ているような感じがいたしました。私の主観かもしれませんが。

○姫野座長 私のほうでハザードという単語を今日何回か使ったので、混乱を招いた可能性があるのですが、ハザードであるかないかという議論も、定量性の判断と含めて、今後の議論だと理解しております。ただ、言ってしまうと赤ちゃんの体重が50グラム減りますということと、生まれたときに2,500グラム未満であるということの重みは随分違うと思うのです。アメリカの赤ちゃんも日本の赤ちゃんも2,500グラムで一様に切っているのかという問題もあるのですけれども、少なくとも2,500グラム未満の出生児が非常に増えるというのは、割にはっきりとしたリスクを示しているのではないかと。それに関して調査した報告もあるので、まだ一貫性がないし、数もそんなに多いわけではない。

ただ、何グラムだったというのは、割に具体的な数値としてデータが得やすいのだと思うのです。生まれたときに何グラムでしたというのは。そうすると結構膨大なデータが集まってきて、疫学的な解析をしやすくて、2倍濃度が増えると何グラム減りましたみたいなことが論文としては書けるとおもいます。ですが、そのデータをそもそもハザードという言葉がよくなければ有害健康影響と捉えるのかどうかということです。うちの赤ちゃんの

体重がちょっと小さかったという個人のレベルの話と、集団として平均値が何グラム下がるというのはまた区別して考えなければいけないという指摘も受けているのですが、そこをどう判断したらいいのか悩んでいるということを書いたかったのです。

恐らくあると判断したというのは、関連性の報告は非常にたくさんあるので、そのエビデンスのレベルは高いだろうというふうに理解していただければいいかと思います。

その段落は、動物のことも含めて書いてしまっているので、実験動物でも濃度依存的な出生児の体重低下は報告がありますので、それも含めて出生時体重低下というのは割に明確なエビデンスが多いと考えたというまとめ方だと思います。

広瀬先生。

○広瀬専門委員 私も、恐らく関連はあると判断したというところが少し引っかかっていて、少し表現が強いかなど思っていて、先生がおっしゃったように動物ではよくあるパターン。よくあるパターンというのもおかしいですね。エンドポイントがそれなので、大体この試験をやるとそれが見つかるわけですがけれども、それで見つかった化学物質全てが低出生体重と関連するかという話はあまり知見としてもないということと、アナロジーはこの場合、あまり適切ではないかもしれませんが、コレステロールが高用量の影響につながらないといった現象論だけ見ると、これも結局は同じような感じに見えるので、たまたま出生時体重低下という現象の方向性が一致したという感じというような気が私にはしているので、関連はなくはないだろうという判断だという感じが私にはします。

○姫野座長 先生のご感覚だと、可能性は否定できないぐらいの感触でしょうか。

○広瀬専門委員 感覚的には。ALTとかコレステロールは、割とメカニズムは単純とは言わないですけどもそんなに複雑ではなさそうですが、単なる指標とは違い、体重の変化ですので、低出生体重児というのはかなりいろいろなファクターが入った結果として出てくる話です。そういう意味で、何らかの関連性はもちろんあるとは思いますが、直接的に方向が一緒だったかということ、上がるか下がるしかないもので、そういう意味では、関連があると言い切るのには少し強いかと思いました。

○姫野座長 先ほど事務局からも指摘がありましたように、ここの表現は定性的な表現なので、それが分かるような表現に少し変えたほうがいいかもしれません。

浅見先生、よろしいですか。

○浅見専門参考人 ほかとの並びでいくと、ここが相対的に結構強く拝見されたということもございまして、表現を全体的に見ていただいて、また後ほどでも検討いただければと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 他のリスク機関では、ここにも書いてありますけれども、出生児の体重減少について、Wikströmらの論文を中心に議論しています。実際、他の評価機関のところで書いています。例えば81ページの1行目とかで、他の評価機関ではかなりWikströmらの報告を重視しているのです。まとめにこの論文が書かれていないというのは、奇異な感じがしました。まとめとして、この論文は入れておくべきだと私は思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

72ページ6行目からスウェーデンのSELMA studyについて具体的なデータが紹介されていると思います。海外の評価機関で、このスウェーデンのデータを使って数値を出すような作業までやられているものがあります。ただ、19行目ぐらいに、女兒のみに影響が認められ、24行目にも、男女別に見ると女兒のみに関連がみられたと。北海道スタディでも実は女兒に強い影響が出ているというデータが出ておまして、この辺を細かく見ていくと、確かに確たるエビデンスがある、という言い方をするのはあまりよろしくなかったかなと私も感じております。先ほど広瀬先生もおっしゃいましたように、出生児の体重に影響を及ぼす因子は非常に多様だと思うのです。いろいろな因子が加わって、それに対してさらに環境からのPFASばく露がどのぐらい影響しているかというのは、非常に解析が難しいところではあると思うのです。そういうデータであるということ踏まえると、扱いに関しては、定性的にそういうことは言えても、男女差の問題とかいろいろなファクターが関わってきそうです。免疫のところでも出てきましたけれども、ほかの有害化学物質の影響を完全に排除できているかとか、交絡因子を一つ一つ言い出したら非常に難しいところもあるかと思えます。

一方、北海道スタディの中で、核内受容体遺伝子の一つ、LXRβの遺伝子多型に注目した研究がありまして、そこではもしかしたら感受性の低い集団と高い集団もあるかもしれないということが報告されております。そのようにまだまだ介在するいろいろな因子がたくさんありそうです。先ほどの甲状腺ホルモンのところで実は記載があったのですが、フェロー諸島でも出生時体重低下が観察されているのですが、彼らはいわゆるmediation analysis、媒介分析をやって、甲状腺ホルモンはほとんど変化していなかったのに、フェロー諸島の出生時体重の低下に甲状腺ホルモンは媒介していないと結論を出しています。では何が影響を与えているのかというメカニズムもまだよく分からないことが多いのです。ですから、非常に悩みなのですけれども、難しい指標だなと思っております。

事務局のほうから。

○紀平評価第一課長 事務局です。

今、松井先生から御指摘いただいた点です。海外評価機関で主に使われているWikströmの文献については、まとめの中できちんと引用したほうがいいのではないかという御指摘だったと思います。

82ページなのですけれども、生殖・発生の疫学のまとめの中では、11行目以降に海外の文献を挙げていまして、この中で15行目に書いてあるように、Wikströmの文献も含めて記載いただいています。

その辺りの記載が84ページ、全体のまとめのほうに行きますと、21行目以降になるのですけれども、国際的に多くの疫学研究が実施され、低下させる傾向を示す各国のデータがあるということで丸めて書いてしまっているのも、この辺りに主要なものとしてWikströmの文献などといったような記載をどこかで追記するという事で考えたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○姫野座長 松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 結構です。とにかくこの論文は他の評価書が目している論文ですので、いろいろな問題があるということは、今、姫野先生がおっしゃったようなことがあるかもしれないけれども、そこについて含めちゃんと書いたほうが良いと。特に今、御紹介になりました82ページのところは、SGAについての記述です。Wikströmの出生時体重についての記述は評価書案では直接的なものがないので、繰り返しますが、他の評価機関はそこを注目しているので、まとめに書かないわけにはいかないと私は思います。対応としては今、事務局から御提案がありました記述で結構だと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに御意見、御質問等ございましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

それでは、ただいまの議論で出てきました何点かについて、字句の間違いも含めて修正をしていくということで進めていただければと思います。ありがとうございました。

それでは、ここでちょっと休憩を入れたいと思います。今、3時38分ですので、45分からお願いいたします。しばらく休憩いたします。

(休 憩)

○姫野座長 それでは、続きまして「神経」に移りたいと思います。

その前に、私がhazard identificationからドーズレスポンスへという流れの中で、ついハザードという言葉を使ってきたのですが、今回、各エンドポイントごとのエフェクトを議論しているわけですから、その影響が有害なadverse effectなのか、生理的な範囲内のエフェクトなのか、その判断が難しいという問題を、私がハザードという言葉を使ってしまって、混乱を与えてしまったので、有害影響であるかどうかなのかというのがポイントかと思っております。失礼いたしました。

では、「神経」について、まず事務局より説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「神経」について御説明いたします。110ページをお開きください。23行目から「(3) 神経のまとめ」になります。

24行目から、実験動物を用いた研究により、25行目、PFOS投与により学習・記憶能力の低下が認められ、同じく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と記載いただいております。

説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

神経については、動物試験を渋谷先生と私、疫学についてはもともと生殖・発生のほうにこの分野が入っていましたので、池田先生から説明をいただければと思います。

まず、動物試験について私のほうから簡単に補足をいたします。あまり補足することはないのですが、110ページ、マウスを用いた実験で、PFOSについてだけなのですが、生まれた直後にばく露して、あるいは成熟動物にばく露して、記憶学習試験をやって少し低下が認められ、海馬についてバイオケミストリーの検討もしているという報告があるのですが、この2報しかないということで、あまりにも知見が限られているという状況で、まだそれをサポートするいろいろな論文が出た、あるいはPFOAでも出たとか、そういうことではないので、十分な証拠が得られていないと、そのようなまとめ方にいたしました。

渋谷先生、何か追加コメントはございますでしょうか。

○渋谷専門委員 姫野座長のコメントで結構だと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

疫学については、先ほども言いましたようにもともと生殖・発生のところから神経に移動してまいりましたので、池田先生、申し訳ありませんがよろしく願いいたします。

○池田専門参考人 疫学に関しましても、同じ110ページの③のところでもとめとして書いております。北海道スタディを含めて、幾つかの研究において検討はされていますけれども、神経発達及び認知機能、ADHD、自閉症などとの関連は検討されていますが、影響として評価するのに十分な証拠は得られなかったということで、神経のまとめのところについても、知見が少なくと書くのか、あるいは検討はされているか影響を評価するのに十分な証拠は得られていないと書くのか、ここの部分はこのままでいいかなと思います。最終的にエンドポイントとして取り上げないこととしたとなっております。

今、気づいたのですけれども、最後の29行目のところに丸がないといけないかなということが1点と、先ほども言った知見が少なくと書くのか、あるいは、私の確認不足になりますけれども、報告数は限られており十分な証拠は得られなかったという書きぶりのほうがいいのかと今思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

書きぶりについては後で事務局と池田先生で御相談いただいて、修正が必要でしたらお願いしたいと思います。

ほかの委員の先生方、神経について追加コメントあるいは質問、御意見等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、神経については少し文言の修正を行っていくということで進めていただければと思います。

それでは、次は「7. 遺伝毒性」についてです。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「遺伝毒性」になります。110ページから、7として「遺伝毒性」とあり、114ページの33行目から「(3) 遺伝毒性のまとめ」としてありますが、こちらにつきましては前回お示しした資料から若干の文言の修正をいただいているのみになります。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

遺伝毒性を御担当いただいた森田先生、何かコメントはございますでしょうか。

○森田専門参考人 森田です。

文言の内容的というか編集上の修正をお願いしております、115ページの3行目「データ解析等に制約があるため」というように、「制約」という言葉を使っているのですけれども、他の毒性項目では「限界」という言葉を使っているようでしたので、意味としては

リミテーションというような感じをイメージしておりましたので、ここの「制約」も同様に「限界」と変えていただければと思います。

その後、「当ワーキンググループでは」というような主語というか主体性の部分が入っているのですけれども、ほかの項目では特段そういった言葉はないので、「当ワーキンググループでは」というのを削除していただければ、他と整合が取れるのではないかと考えています。

以上2点です。よろしく願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

今の点、事務局はそのとおりの修正が可能ということです。ありがとうございます。

結論として、直接的な遺伝毒性を有しないと判断したという11行目、12行目は、前回のワーキンググループでも出された結論のままかと思います。

先生方、遺伝毒性について何か追加コメント、御意見あるいは質問等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性については先ほどの文言の修正をした上で、まとめを作成していただくということでお願いしたいと思います。

次に「8. 発がん性」についてです。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 「発がん性」は131ページをお開きください。24行目から「(3) 発がん性のまとめ」になります。

25行目から、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とあります。

28行目、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。

30行目、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によるライディッチ細胞腫、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。

33行目、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によるライディッチ細胞腫は、高用量での誘発であり、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とされております。

7行目から疫学についてです。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。

11行目、腎がんについては、12行目、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、16行目、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。

19行目、精巣がんについては、高ばく露量群でリスク（オッズ比またはハザード比）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。

25行目、肝がんについては、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が、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。

29行目、乳がんについては、PFOS及びPFOAにおいて、乳がんのリスク（オッズ比）の上昇が報告されているが、乳がんとの関連はみられなかったとするほかの報告もあることから、関連があるとはいえないと考えられる。35行目、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。

134ページ、8行目、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分な検証はできなかった。

以上のことから、PFOAと腎がん、PFOS、PFOA及びPFHxSと乳がんとの関連については、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については、根拠は不十分であると判断したと記載いただいております。

また、発がん性に関連して、先日、IARCからPFOSとPFOAの発がん性分類の結果が公表されましたので、先生方のお手元には机上配付資料として、The Lancet Oncologyの記事を配付しております。

また、参考資料3として、食品安全委員会のホームページに掲載したQ&Aを配付しており

ます。

参考資料3の3ページを御覧ください。Q4として、今回のIARCの結果を記載しております。今回のIARCの分類では、PFOAをグループ1、PFOSをグループ2Bに分類しています。その理由としては、PFOAは、ヒトでの根拠は限られている、動物での根拠は十分、メカニズムの根拠は強い。PFOSは、ヒトでの根拠は不十分、動物での根拠は限られている、メカニズムの根拠は強いとされています。

このIARCによる分類の根拠とされている科学的知見につきましても、御担当の先生よりコメントをいただければと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、まず評価書（案）のまとめについて、動物試験を御担当いただきました渋谷先生、コメント、補足等をお願いいたします。

○渋谷専門委員 渋谷です。

事務局案どおりで結構かと思います。

PFOSにおきましては、ラットのみで肝細胞腫瘍、PFOAにおきましては、これもラットのみで肝細胞腫瘍と膵腺房細胞腺腫、これは良性の腫瘍ですけれども、あと精巢のライディッヒ細胞腫瘍が誘発されております。

PFOS、PFOAにおける肝発がん性に関しましては、PPAR α やCAR等の核内受容体の活性化の関与、PFOAの膵発がん性についてもPPAR α の活性化が示唆されておまして、このようなPPAR α やCARを介した発がんというのは、ラット特有にみられる発がんであると考えられており、ヒトへの外挿性は低いのですけれども、それらの関与の詳細についてはまだ不明な点が多く、今後の検討課題であるという内容となっております。

また、PFOAに認められたライディッヒ細胞腫瘍は、ヒトでは非常にまれな腫瘍なのですが、これは高用量でしか認められておらず、アロマトーゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が考えられているのですけれども、1報のみの報告でメカニズムに関する詳細が不明でありまして、ヒトへの外挿性が判断できません。

PFHxSにつきましては、PFOA、PFOSで認められたような肝細胞、膵臓、精巢の腫瘍発生に関する報告はございません。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、疫学を御担当いただきました澤田先生、祖父江先生、コメント、補足等をお願いいたします。

まず、澤田先生からお願いいたします。

○澤田専門委員 ありがとうございます。

基本的に事務局がおまとめいただいたものでよいと思います。

133ページで確認をしてもよいですか。

○姫野座長 お願いします。

○澤田専門委員 気づくのが遅くなりましたが、132ページに書かれているものと、133ページの14行目から書かれているものが若干重複しているのかなと思っていますので、確認したいなと思っています。重複しているのであれば、どちらかでもいいのかなと思っています。それ以外は、134ページの2行目からは書かれていないかなと思っていますので、133ページの14行目から36行目までは重複しているようなので、御確認をお願いしたいと思います。

それ以外は、修正いただいたものでよいかなと思っています。

基本的には、どれも疫学研究としては結果に一貫性がみられないことや研究の限界などがあることから、関連を判断することはどの臓器も困難であるということ。また、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いうことでもとめてよいと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

次に行く前に、事務局から今の点だけです。

○紀平評価第一課長 事務局です。

今、澤田先生から御指摘いただいた点、端的に言いますと重複しています。何かといいますと、132ページのところでまとめていただいているのは、今回の発がんのパートががん種ごとに議論していただいていたので、動物についてのがん種の結果、疫学についてのがん種ごとの結果をまとめていただいております。

一方で、今回、3物質ありますので、物質ごとに分けたときということで、133ページ目の4行目がPFOSと、14行目以降PFOA、134ページがPFHxSということで、物質ごとに並べ直ただけですので、端的に言いますと内容としては重複しています。もう少し簡潔にしてもいいのではないかという御意見もあると思いますけれども、後での閲覧性とか確認の仕方の簡便さなどで、どちらのほうがいいかということかと思えます。

以上です。

○澤田専門委員 そういうことであれば、その文章の前に、がん種ごとにまとめるととか、物質ごとにまとめるとというような文言、またはほかの分野が（１）、（２）、（３）で例えば出生時体重とかそういうふうに分かれているので、項目があるほうがあれおかしい

など思わないかなと思いましたが、お願いできればなと思いました。

○紀平評価第一課長 事務局です。ありがとうございます。

今のこのまとめの記載の中では、131ページ「(3) 発がん性のまとめ」の次の2文のところで、がん種に情報を整理したと書いていただいています。それから、133ページの4行目では「物質ごとに整理すると」と一応前振りは書いております。項目ごとに例えば小見出しをつけるとか、もう少し分かりやすくしてよいのではないかという御指摘かと思いますので、またこの後、御相談させていただければと思います。

○澤田専門委員 すみません。私が見落としていましたので、よろしく申し上げます。

○姫野座長 その点については、がんの関係者と事務局とで、小見出しがいいのか、書きぶりをもう少し強調するのか、御検討いただければと思います。

お待たせいたしました。祖父江先生、何か追加コメント、御意見等があればお願いいたします。

○祖父江専門委員 事前に言っておけばよかったのですが、表現として抵抗があるのが、132ページ目の15行目とか23行目、あるいは133ページの28、32行目に見られるバイアスが排除できていないというのがちょっと気になって、疫学の観察研究はバイアスが排除できないというか、残るのが当たり前なので、これをもってよくないと言うとちょっと言い過ぎだと思うので、バイアスの影響が強くなるか、影響が大きいとかいうような言い方に変えたほうがいいのかと私は思いました。

それから、関連とか報告とかいうので、132ページの9行目に、関連が報告されているとか、あるいは134ページ目の8行目に報告されているがん種とかありますけれども、恐らく関連があると報告されているという意味だと思うのですけれども、そのように修文したほうがよいように思いました。

関連の判断の根拠として、用量反応関係をどう考えるかというところで、133ページの29行目に、用量反応関係が明確ではない点というのがありますけれども、用量反応関係があるからといって関連の強い証拠になるかということ、そうでもないのです。ただ、PODを決める際には用量反応関係があるといいのですけれども、関連の判断のところでは用量反応関係が明確でないということは言わないほうがよいと思っています。それは修文の点です。

御相談は、IARCのほうの判断としては、証拠の強さとして、sufficient、limited、insufficientとあって、十分と不十分の間のlimitedというのがあるのですけれども、チャプターをずっと見ていると、一貫性がみられないので証拠は不十分ですというのが割と多く使われていて、十分、不十分の間の表現をどうするのかということがあまり取り決められていないと思うのですけれども、がんのところでは、どうも否定できないと判断した

というのは、不十分よりは上の十分に近いかなというニュアンスを含めているのかなと思うのです。あと、判断が困難であるとかいう表現もありますけれども、十分か不十分かの間のレベルを設けて、その表現を定めるのかというところを相談すべきかなと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまの先生方のコメントを含めて、ほかの委員の先生方から何か追加の質問、コメント等ございますでしょうか。

吉田委員、お願いします。

○吉田委員 委員の吉田です。

私が違和感を覚えたのが、134ページの13行目から腎がんと乳がんについて書いてあるのですけれども、その下の行に関連する可能性は否定できないと判断したとあるのですが、これがその前の記述から読めるかということ、腎がんについては132ページの18行目に、関連を判断することは困難であると書いてあり、乳がんについては133ページの2行目に、やはり関連を判断することは困難であると書いてあるのです。これを受けるのが、134ページに関連する可能性は否定できないとなるのはなぜかなというところがうまく書かれていないのではないかと思うのですけれども、それが分かるようにしていただけるといいなと。

○祖父江専門委員 否定できない判断、困難というのを恐らく同じレベルで使っているのだと思います。

○吉田委員 これは同じことなのですね。

○祖父江専門委員 説明がないのだから、同じことだと思います。

○吉田委員 分かりました。否定できないと言うと、ちょっとポジティブな感じを受けてしまうのですけれども、私の感覚でしょうか。

○祖父江専門委員 そのニュアンスを一定のルールをつくったほうがいいと思うのです。

○吉田委員 そうできればいいなとは思いますが。

ありがとうございます。

○姫野座長 祖父江先生、こういう言い方はどうでしょう、みたいな具体的な御提案はあ

りますか。

○祖父江専門委員 間の表現として、限定的と言ったら使い慣れているのです。けれども、あまり限定的というのが普通の方々では使い慣れていないということなので、十分と不十分な間をどう表現するのかというのは、あまりいいアイデアがないです。

○姫野座長 澤田先生。

○澤田専門委員 今の御指摘を受けて、134ページにあるほうの文章は、前段の「関連を判断することは困難である」のほうに合わせたほうがいいのかと思いました。というのは、祖父江先生が間の表現はあったほうがいいのかというので、今回の判定は全部間の表現なので、こうなっているという感じです。十分なものは一個もなかったんで、全部が間の表現になって、困難であるとか、否定できないとか書いている感じです。なので、どっちかという後ろのほうの「関連する可能性は否定できないと判断した」というのが、関連ある方向の可能性を残しているように感じられるのであれば、「関連を判断することは困難である」にそろえたほうがいいのかと思いました。

以上です。

○姫野座長 前回のこのワーキンググループのときの発がんの話では、私の理解では、まず証拠が十分か不十分か。証拠があまりないものについては、もともと判断困難だと思うのですが、ある程度の証拠があるものの中で今度は関連があるのか、という2段階あったように私は記憶しています。そういうことが今回逆にあまり見えなくなってしまったかなというのが私の感想としてあります。

ですから、何段階かあるというときに、証拠がまだ十分ではないということと、ある程度の報告があるのだけれども、関連性に関して、はっきりしているのか、いないのか、はっきりしていないとしたら、祖父江先生がおっしゃるように、中間にもう一ランク入れられないかみたいな、いろいろな表現を工夫して使っていらっしゃるので、逆に全体として何だかよく分からなくなってしまったのではないかと。前半と後半とが矛盾しているのではないのかという印象を持たれてしまったということかと思います。

○紀平評価第一課長 事務局から確認というか御提案させていただきます。

今まで発がんのグループで御議論いただいた中でも、今まで各先生に御指摘いただいたとおりかと思っています。あるとないの間をどのように表現するかということかと思っています。

今、134ページの最後の13行目以降のところですと、2段階でここを書いているわけですが、今までのお話を伺っていると、後段、肝がんとか精巣がんのほうで根拠不十分

ということかと思えます。前段のほうをどう表現するかなのですけれども、祖父江先生の御提案と澤田先生の御提案を合わせればいいのかと思ひまして、情報としてはあるのだけれども、それはあくまで限定的であって、現時点では関連を判断するのは困難ということなのかなとお聞きして思っただけなのですけれども、その辺りでいかがでしょうか。

○祖父江専門委員 いいですけれども、限定的で判断困難ということですね。

○姫野座長 それでは、この文言の扱いについて、がん、特に疫学の先生方と事務局とでもう少しこの先詰めていただくと。

○祖父江専門委員 けれども、全体にもつながることだと思ふのです。完全に証拠が不十分であるというより、ちょっとあるという感じのところ、ほかのチャプターでもないですか。さっきの体重減少の関連はあるけれども、有害事象ではないとかいうのも、別の次元ですかね。完全に否定はされていませんみたいなところの表現をどうするかということだと思ふのです。

○姫野座長 発がんだけではない可能性はあって、それを今からやり出すと大変なことになるのですが。

○紀平評価第一課長 事務局です。

御紹介させていただきます。

ページをめくると、ページ数が多いので、口頭で御説明させていただきますけれども、今日ここまで御議論いただいた中では、肝臓と脂質代謝は同じ言葉で、可能性は否定できないものの証拠は不十分という形のまとめになっています。甲状腺は、健康影響とは認められないになっています。生殖・発生は、今、関連は恐らくあると書いていたのですけれども、これについては書き直しましょうという御意見をいただいたと思っています。免疫のところは、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いうような記載で、アレルギー疾患のほうが証拠は不十分と書いていただいていますので、ある程度並びは取れているかと思ひますし、先ほど発がんのところ御提案いただいたもので書けば、横並び的にもある程度そろうのかなとは考えております。また全体を通して改めて御確認いただければいいのではないかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ここまでのところは、いわゆる健康影響に関するファクト、事実関係をまずきちんと記述すること、それに関して事実関係をどう評価するかというところだったと思ひます。

恐らく今日の最後に出てくるかと思いますが、それを踏まえて健康影響評価をどのようにまとめていくかというところでは、いろいろなエンドポイントを横並びにして、判断の文言をある程度統一的な基準で書くための議論をしていくという作業が必要かなと思います。なので、ここまでのところの最後の一行の文言を、そういう議論をする前につくるのはなかなか難しかったという気はします。祖父江先生がほかのエンドポイントについても同様では、という点に関しては、先ほど事務局のほうである程度簡便に説明していただきましたけれども、最後のまだ作業が行われていない健康影響評価のところでは、いろいろなことを議論する必要があるのではないかなと思っております。ということで間違っていないでしょうか、事務局。

ほかに発がんについて、先生方から何か質問、御意見、コメント等ありますでしょうか。

発がんについては実はもう一点ございまして、参考資料3が今日配付されました。事務局から説明があったと思います。IARCの発がん性分類で、PFOAがグループ1、PFOSがグループ2Bとされたということが報告されました。参考資料3の4ページ目にその根拠が、動物、発がん機序、ヒトの知見の3項目の評価がまとめられています。それぞれについて、まずは御担当の先生からコメントいただけますでしょうか。

まず、渋谷先生からお願いいたします。

○渋谷専門委員 渋谷です。

IARCのモノグラフの詳細版を見ないと正確には判断できないのですが、Lancet Newsで示された根拠文献から、PFOAについてグループ1に分類されるとする十分な根拠を示しているとは私的には判断しにくいかなと思います。

PFOAに関しましては、実験動物において、発がんに関する十分な証拠として、ばく露されたヒトにおける強いメカニズム的証拠に基づいてグループ1としておりますけれども、この基となった動物試験は、アメリカのNational Toxicology Programで行われたGLPに則って行われた試験であるため、そこで認められた腫瘍の発生率の増加ということで、それで証拠として十分であると判断しております。見いだされた腫瘍は、先ほど申し上げたとおり、PPAR α 等の受容体を介して誘発されることが知られております。これも先ほども申し上げたとおり、これらの腫瘍はヒトへの外挿性が乏しいと判断される腫瘍であるのですけれども、IARCの判断としては、PPAR α 等の受容体を介した複数の発がん機序というのは、ヒトにも存在するシグナリングを利用しているため、ヒトへの外挿性が否定できないということで重きを置いております。

これと同様の判断は、2011年にプラスチックの可塑剤であるフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) の再評価をIARCで行ったときにしておりまして、これもPPAR α の受容体を介した複数のシグナリングを介した発がんメカニズムが利用されて肝発がんするのでありますが、それでIARCとしては発がん性についての十分な証拠があるということで、グループ3からグループ2Bに引き上げたときのロジックと同じという感じがいたしました。DEHPをグル

ープ3からグループ2Bに引き上げた経緯を考えますと、PFOAもグループ2Bが妥当ではないかなと個人的には思います。

先ほど祖父江先生からもありましたけれども、ヒトにおけるがんのエビデンスがlimited、限定的ということと、実験動物で十分な証拠としているということのバランスがあまりよいと思えず、個人的にはやはりグループ2Bくらいが妥当な感じがいたしました。

IARCで発がんを後押しするエビデンスとして挙げているのは、ヒトの研究においてPFOAがエピジェネティックな変化を起こすということと、免疫抑制作用を起こすということを取り上げておりまして、これらがばく露されたヒトにおけるメカニズム的証拠が強いという判断を与えております。このエピジェネティックな変化で取り上げている変化の一つとして、DNAのメチル化、末梢血の白血球のメチル化される遺伝子が増えるという研究結果を取り上げているのですが、この研究ではメチル化の検証解析は行われていなくて、また、見いだされた遺伝子の機能が発がんとの関連で説明できておりません。即ち、発がんとの関連でエピゲノム変動を指し示すものとはなっていないと判断されます。

そもそもエピゲノムに関しては、発がんに向かうDNAのメチル化変動というのは、ゲノム全体では低メチル化が重要でありまして、その中で発がん過程でプログレッションするときに、がん抑制遺伝子の高メチル化が起こることというのが一般的に言われております。しかしLancet Newsで取り上げられた根拠文献では、そのような証拠ではなくて、発達期に既にDNAのメチル化の変化が起こることで、発達のプログラミングが生じ、それが発がんの引き金になるのだろうと判断されております。しかし、その証拠となる発がんに関するメカニズムが示されている訳ではありません。

また、ヒトでPFOAは免疫抑制を介して、感染免疫とか、ワクチン接種に対する抗体産生能に影響を与えて、感染症リスクの増加とか、ワクチンに対する反応性の低下を起こすことを根拠として挙げておりますけれども、その免疫抑制が発がん免疫にそのまま当てはまるものなのかというのは不明でありまして、その点からも根拠としてはちょっと弱いかなという感じがいたしました。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

澤田先生、いかがでしょうか。

○澤田専門委員 疫学については、おおむね今回まとめた内容とそんなには変わらないとは思いますが、EPAが2016年に出した報告書以降、乳がんの研究が割と多かったです。それに対して、その他のがん種で一個にまとめられてしまっているなとは思いました。乳がんを取り上げたとしてもエビデンスは限ら

れているというところかとは思いますが。私も、より詳細な本文を見ないと何とも言えないところではありますが、ヒトで限られている判定があっても、それでもグループ1になってしまうIARCの判断基準の原則というのがある、それにはのっつてはいるのですけれど、ヒトに対してのエビデンスが限定的でも、不十分でも、動物に対する発がん性が十分で、メカニズムとして強く示唆されるのであればグループ1になるというIARCの大原則自体が、不思議だなと改めて思ってしまった一例だったなというのが率直な感想です。大原則にのっつての判断としては、グループ1なのだろうなという感想です。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

祖父江先生、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 今回は、PFOAのほうがグループ1でした。PFOSはグループ2Bと。これが初めての評価で、PFOAのほうは以前、グループ2Bだったのが1に上がったと。1の判断が、preamble-2019というちょっと新しめの判断基準で、グループ1というのはもともとヒューマンがsufficientというのが条件だったのですけれども、それだけでなくグループ1になるカテゴリーとして、アニマルでsufficient、メカニスティックエビデンスがstrongのうちのB1、exposed humansというのが満たされれば、それだけでヒューマンがlimitedでもグループ1になりますというカテゴリーができてしまったのです。それが当てはめられて、グループ1という判断がされているのですけれども、渋谷先生がおっしゃるように、アニマルエビデンスが本当にsufficientなのかなということもあるし、メカニスティックエビデンスのほうで、どうもいろいろなメカニズムを種々雑多集めて、免疫の低下なんか発がんのメカニズムに用いられていたり、エピゲノムの発達もありますけれども、無理やりグループ1のカテゴリーに合わせたみたいなのがややする感じです。

疫学のほうは、実はlimitedなので、それほどグループ1になる根拠としては使われてなくて、割と抑制的に判断していて、この評価書の中での評価とそんなに変わらないという印象です。なので、むしろ動物とメカニズムのほうをかなり重視して、今度、グループ1になったということなのだろうなという印象です。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ここで何らかの結論を出せるような議論ではないのですが、今の3人の委員の先生方の意見としては、3つの条件のうちのヒトへの影響についてlimitedであるというのは、このワーキンググループでの結論と実はそんなに変わらない、ヒトへの影響がlimitedではないかという結論にもかかわらず、グループ1になった根拠としての動物実験のsufficientとメカニズムのstrongのほうは、もしかしたら渋谷先生がおっしゃるように、かなり疑問

符がつくところが残っているという状況かなと思います。

私も免疫の先生にお聞きしたいのですけれども、ここで使われている免疫抑制は、ワクチンの抗体価の低下の論文なので、そういう感染免疫の抗体価の話と腫瘍免疫を同じにしてしまっているのかなという非常に強い疑問を持っています。実際には、そうってしまったのですけれども。

○黒田専門参考人 黒田です。

私もこれを聞いていてちょっと思ったのが、がんになるような例えば免疫が不全したモデルマウスというのは、感染しないところで飼わないと感染で死んでしまうのです。なので、どちらかという人間でも免疫抑制されてがんになるよりは、先に感染症で亡くなってしまいう可能性が高いぐらいのレベルで低下しないとがんにならないのではないかなという印象は持っております。

以上です。

○姫野座長 森田先生、すみません、気がつきませんでした。お願いします。

○森田専門参考人 森田です。ありがとうございます。

動物発がんやヒトの疫学についてはよく分からないのですけれども、印象としては先生方がおっしゃったとおりで、ヒトでは限られているでしょうという分類が妥当かなと。

動物実験についても、十分というよりも、限られているというのではないのかなという印象です。

あと、メカニズムに関しては、これは強いとはとてもではないけれども言えないというのが私の印象です。細かいデータは見えていないので、The Lancet Oncologyでの記載だけから受け取ると、渋谷先生もおっしゃっていましたが、発がん性に関連しての証拠というのは全くないと感じています。例えば先ほどおっしゃった免疫抑制にしても、例えばサイクルスプリングが関与するようなものとは全く違う状況での免疫の抑制が若干認められている知見があるということだけのことであって、エピジェネティックな変化としても、DNAのメチル化が直接発がん性に結びついていたものだという証拠はないと感じています。

酸化ストレスにしても、例えば酸化ストレスによる発がん性がかなり重要なファクターを占めていると思われる、例えばパラコートだとかと比べると、発現している用量だとかというのはヒトと全然違うような気がしますし、そういう様々なことを考え合わせると、発がん性に直接関連した証拠としては、そういう知見はあるかもしれないけれども、強いとはとてもではないけれども言えないのではないかなというのが私の考えです。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの先生からコメント等ございますでしょうか。

これについては、ワーキンググループとしての見解は出せないと思うのですが、専門の先生方からの今回の結果への感想として、ヒトへの影響がlimitedであるというのは、今回のワーキンググループとそんなに違いがないと。ただし、メカニズムに関してstrongということに関しては、皆さんから強い疑義が呈されたという状況かと思えます。

この点に関してはこのぐらいでよろしいですか。事務局、この点よろしいですか。

○紀平評価第一課長 事務局です。

この後御説明さしあげます海外機関の評価の項目の中では、IARCの情報も盛り込んだ形で今日の資料を御用意しております。これについてどのように受け止めるかというところは、どこかで触れられたほうがいいのかどうかを含めて、今後、御相談させていければと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、発がんについていろいろコメント、意見、修正案等出ましたので、担当の先生と事務局とでさらに検討を進めていただいて、次回までに修正をお願いしたいと思えます。

座長の不手際で時間が大分迫ってきましたが、この後、ばく露と用量モデルと国際機関の評価についてやっていかなければいけないのですけれども、まずばく露について、事務局から説明をお願いいたします。

○酒井評価専門職 ばく露につきましては、134ページの19行目から「ばく露に関する知見の概要」となっております。

前回からの変更点といたしまして、新しいデータの追記がございます。追加箇所といたしましては、137ページの6行目から、こちらに農林水産省が令和3年～4年度に実施した水産物の調査結果が載っております。

146ページの5行目から、もともと農林水産省におけるトータルダイエットスタディの結果を記載しておりましたが、こちらの13～15行目にばく露の寄与率に関するデータを追記しております。

以上となります。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまのばく露に関する説明に関して、委員の先生方から質問、御意見、コメント等ございますでしょうか。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

いろいろなところのデータを加えていただきまして、あと農水の新しいデータということなのですが、1つ、146ページの13行目からの食品群別のばく露の寄与率について記載いただいたのですが、データとしては新しいと思うのですが、もともと遡りますと10年前のデータになられるのでしょうか。LBとUBの値が大きく違っておりまして、この結果から現在の正確なばく露状況を何か結論づけるというのはなかなか難しいところもあるかもしれないなと思っております。今後、データを広く収集していくということは、もっと必要かなと思います。

一方で、魚介類の寄与率を掲載いただいたのですが、農水省さんのホームページにファクトシートが掲載されているようなのですが、ほかの食品群の寄与率も全てLB、UBとともに掲載されておりますので、その表ですとか、何らか内訳を分かるような形で入れていただけるとありがたいなと思います。

137ページの4行目にも注釈があるのでありますが、食品の調査というのは容器入りの飲料水を使って飲料水の寄与率を出しているというところもありますので、飲料水については本当に地域的なところや、今、課題になっているようなところをここから判断するのはなかなか難しいところもあると思うのですが、今後もデータを収集していきながら、判断をしていく必要があるかなと思います。

以上です。

○姫野座長 今回のことについて、事務局のほうから何かコメントございますか。

○紀平評価第一課長 事務局です。

御指摘を踏まえまして、次回に向けて調整させていただきます。ありがとうございます。

○姫野座長 ほかの先生から何かございますでしょうか。

146ページに日本のPFOS、PFOA摂取量のLB、UBの範囲が出ています。ヨーロッパの各国のLBに基づいたばく露レベルの値が、149ページにPFOS、150ページにPFOAが載っています。その縦軸の数字を見ますと、日本でのLBに基づいた摂取量がPFOSだと0.6 ng/kg 体重/日なので、0.6という線をずっとたどっていくと、ヨーロッパとそんなに違わない。PFOAに関しては、むしろヨーロッパよりも低いところにLBに基づいたばく露量はある。ただ、浅見先生がおっしゃいましたように、LBとUBの差が問題かもしれないので、もう少しデータが蓄積していくといいなと思っております。

ほかに何かございますでしょうか。

よろしければ、事務局のほうでまた少し修正を加えていただければと思います。

続きまして、「VI. 用量推計モデルの概要」について、事務局から説明をお願いいたし

ます。

○猪熊課長補佐 169ページを御覧ください。

海外評価機関による評価では、Reference Dose (RfD) 等の指標値を算出するために2つのモデルを用いております。

1つ目ですけれども、動物試験の結果からヒト等価用量を算出する用量推計モデル、2つ目、疫学研究から得られた血中濃度から摂取量、ばく露量を推計する用量推計モデルです。これらのモデルを用いて、摂取量としてのPOD、HED（ヒト等価用量）が算出されております。

この項目では、海外評価機関が採用した用量推計モデルの説明をまとめていただいております。記載の要点につきましては、御担当の先生より御説明いただきたいと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、作成を御担当いただきました吉成先生、簡潔にコメントをお願いできればと思います。

○吉成専門参考人 体内動態の推計モデルなのですが、様々なモデルが出ていますが、基本的にここでは海外評価機関でどのようなモデルを使っているかということをもとめさせていただきます。

目次に項目がありまして、ページを順に見ていただくと分かるのですが、EPAのモデルとして、動物のほうのモデルでPFOS、PFOAを順番に169ページから書かせていただいております。

170ページに簡単な図がありますけれども、2-Compartment、実際は尿の再吸収を考えているので3-Compartmentなのですが、そういうモデルが使われていると。これはPFOSもPFOAも一緒になります。これは動物実験のほうです。

少し進んでいただきますと、175ページ辺りからヒトのモデルが出てきますが、ヒトの場合は血中濃度を測定するというををして、いろいろ推計したりとかということが中心になりますので、1-Compartmentモデルを使うということになっています。これはPFOSもPFOAも同様ということです。

それから、論文等で報告されているモデルが、特に成人だけがばく露されるわけではありませんし、母親から胎児へのばく露、それから出生後の母乳を介したばく露などもモデル化できるように、母親と子ども、子どもの中は非常に単純なCompartmentになっていますが、そういうCompartmentの追加などが行われているということがEPAのモデルの特徴になります。176ページから、PFOAは178ページから書いています。中でEPAではこれらのモデルの評価なども行っていますので、その概要も書いている。

それから、まだ図表のところは完全に日本語化できておりませんが、半減期などもいろ

いろな報告がありますので、どのような報告のどのような値を使ってモデルを作成しているかということもまとめて記載させていただいています。

一方で、EFSAの評価を180ページ目から書いていますが、こちらではPBPKモデルを使っているということで、その説明が180～181ページについて書かれていて、こちらも乳児、成人等の予測ができるモデルであるということで、いずれの評価機関においてもモデルの改良等を独自に行っており、まとめのところにもありますけれども、食品安全委員会でモデルのどれかを採用して何か値を出すというのは少し難しいですし、海外評価機関の報告書を読む限りでは、モデルの作成あるいはその適用に関しては、特に問題がないだろうという判断をしています。ただし、もちろんモデルのいろいろな限界点もありますので、それらについても記載させていただいています。

それから、ほかの機関についても簡単ですが、ATSDRが183ページ、Health Canadaのものが書かれています。

Health Canadaは不確実係数を少しモディファイしたような使い方をしているという特徴がありますので、それを記載しています。

FSANZのモデルは、EPAのモデルを採用しています。

ANSESは大きさによる外挿、アロメトリックスケーリングと言いますが、それらを使っているということが書いてあります。

まとめのところには今、述べたようなことが簡単にまとめられていますが、187ページの27行目から今少し説明した、この食品安全委員会のワーキンググループで独自のモデルを何か使うということではなくて、海外の評価機関でどのようなモデルを使って値を推定しているかということを確認しているということがこの評価書の特徴になっています。

あとは書いておりましたが、EPAとEFSAでも大きくモデルが違いますし、そのモデルにもかなり限界というカリミテーションがあるということで、188ページに書いていますが、どれを採用すべきかという確実な答えはないというのが現状かなと思っています。授乳や胎児への影響を加味できるようなモデルがつくられているのですけれども、そこもかなりざっぱと言うと変ですが、ざっくりとした推定を行っていますので、限られた数の試験には適合できるけれども、本当にこれで推定してよいかという疑問がまだ残ることになっています。

それから、今までのお話はPFOS、PFOAなのですが、PFHxSに関しては、幾つか論文報告のレベルはありますけれども、妥当なものはないというのが海外評価機関の結論でして、用量推定モデルを用いてPFHxSの評価は行われていないという現状になります。

簡単ですけれども、以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまの用量推計モデルについての吉成先生からの御報告について、何か質問、コメント等、先生方、ありましたらよろしくお願いします。

よろしいでしょうか。

それでは、吉成先生、本当に御苦労さまでした。時間も迫っておりますので、次に進めさせていただきますと思います。

次に「Ⅶ. 海外国際機関等の評価」についてです。事務局から説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 189ページをお開きください。

189ページWHO、190ページにIARC、こちらは2023年のものも記載しております。191ページ目からはEPA、そして、196ページがATSDR、197ページがHealth Canada、201ページがEFSA、そして203ページにフランスの評価機関であるANSES、、オーストラリア・ニュージーランドの評価機関であるFSANZの概要を載せております。

また、207ページからは「9. その他」として、ドイツ連邦ヒトバイオモニタリング委員会、米国科学・工学・医学アカデミー、そしてEPA IRISの評価の概要を載せております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまの御報告、国際機関の評価等について、先生方、何か質問、コメント、御意見等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

ここは海外の評価機関がどのような評価をしているかというまとめですので、何か文言とか間違い等を見つけたら、先生方、御意見をお伝えいただければと思います。

それでは、この議題の中の最後になります。「Ⅷ. 食品健康影響評価」についてです。事務局から説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 食品健康影響評価といたしましては、212ページに記載することになりますが、食品安全委員会で作成する評価書では、ハザードの毒性評価としての安全性評価とばく露評価を記載した後に食品健康影響評価という項目を設け、リスク評価のまとめを記載いただいております。次回の会合では、食品健康影響評価の項目について御審議いただく予定としております。

本日は、【事務局より】のボックスとして、食品健康影響評価の項目に記載いただく事例を挙げております。これらの事例やそのほかに記載すべき事項につきまして、次回会合に向けて御意見をお寄せいただき、評価書（案）の作成を進めていきたいと考えております。

ここに挙げた事項につきまして、健康影響の評価とばく露の評価については、本日御審議いただきました評価書（案）の内容を基に記載をおまとめいただくことになるかと考えています。

また、摂取量の指標値に関しましては、参考といたしまして、本日、資料2として海外

の評価機関が算出した指標値の一覧をまとめたものをお配りしております。この資料2の内容は、今までの会合でも参考資料1の形でお配りしていたものと同じものですが、この資料2ではエンドポイントごとに整理して、主に根拠とされた文献情報や評価機関、評価年、指標値の算出過程を一覧としてまとめております。これらを踏まえまして、今後の評価書（案）の作成の進め方や御意見をいただくスケジュール等につきましては、追ってまた事務局より御連絡させていただきます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

最後の食品健康影響評価につきましては、あと5分ぐらいの時間で議論をする余裕もありませんし、次回までの宿題になるかと思えます。

このワーキンググループをスタートした第1回の際に、PFASに関して何がはっきりと言えることで、何がまだ曖昧な、不十分な、不確実性を伴うことなのかを整理することが、まずこのワーキンググループの第一のミッションであるというようなことでスタートいたしました。

今日の全体の報告を見てお分かりかと思いますが、なかなかはっきりしたことが出てきません。関連のあるものとしては、この数値が変化したとかの知見が上がってくるのですが、それが生理的な範囲の生物学的な反応のレベルのものなのか、有害健康影響評価とすべきなのかということについてははっきりしない。まだ我々がどう判断したらいいかということの議論の余地が残っているものがたくさんあるかと思えます。

また、用量反応関係についても、比較的高濃度ばく露を受けた人々で必ずしも強い変化が起きているとは限らないものもあって、なかなか大変な状況かなと思えます。

そうは言っても、何らかの健康影響評価に関する指標が出せるかどうかについて、これまでの知見に基づいて、少し大変だとは思いますが、議論していかなければいけない。出せるのかどうか、僕自身まだよく分からない状況にいるのですけれども、そういう議論を次回までに詰めていく必要があるかと思えます。

この点について、何か一言、二言、先生方、御意見等ありますでしょうか。

資料2にありますように、指標値が海外のいろいろな評価機関から出ておりますが、これも第1回の際に言ったのですが、一番低い値と一番高い値で5～6桁ぐらいの違いがあるという状況の中で、どうしたらいいのかということを考えましよう。何がはっきりしているか、何が未確定なのか、あるいは不確実性要素が残っているかというのを議論しましょうということでした。問題点は随分いろいろ指摘することができた状況かと思えますが、作業としてはその先にもう一歩進まなければいけませんので、そういうことの議論を重ねていきたいと思えます。現段階はそういう状況かなと思っております。

それでは、次のこのワーキンググループに向けて、資料を準備していきたいと思えます。

議事（2）「その他」について、事務局からありましたらお願いいたします。

○猪熊課長補佐 本日は御審議ありがとうございました。

今後の作業の御依頼につきましては、追って事務局より御連絡させていただきます。

○姫野座長 先生方、何かこの点について質問等ございますでしょうか。

それでは、事務局から次回の予定についてお願いいたします。

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

○姫野座長 ありがとうございました。

それでは、先生方、長時間にわたって大変御苦勞さまでした。

以上で「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。