

1 VIII. 食品健康影響評価

2 PFAS は、加水分解、光分解、微生物分解、代謝に対して耐性があり、撥水性、
3 撥油性と、物理的・化学的な安定性を併せ持つことから、溶剤、界面活性剤、繊維・
4 革・紙・プラスチック等の表面処理剤、イオン交換膜、潤滑剤、泡消火薬剤、半導
5 体原料、フッ素ポリマー加工助剤等、幅広い用途で使用されている。このうち、PFOS、
6 PFOA 及び PFHxS は、難分解性、高蓄積性及びヒト又は高次捕食動物への長期毒
7 性を有することから、ストックホルム条約 (POPs 条約) の対象物質とされており、
8 国内では、化審法に基づく第一種特定化学物質に指定され、現在はその製造及び輸
9 入が原則禁止されている¹。また、水道水の水質について、海外の動向や国内の検
10 出状況を踏まえ、令和 2 (2020) 年に、PFOS 及び PFOA の水質管理上の位置づけ
11 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
12 いる。令和 3 (2021) 年には、PFHxS が要検討項目に設定されている。

13 こうした状況を踏まえ、本ワーキンググループにおいて、国際機関、各国政府機
14 関等における PFAS の食品健康影響評価に用いられた科学的知見及び評価結果を
15 整理・精査し、「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、
16 PFOA 及び PFHxS に関する文献 (体内動態、動物試験 (特に発がん性、肝毒性、
17 免疫毒性、生殖・発生毒性)、ばく露、疫学調査等) 並びに追加で検索・選定したそ
18 の他の関連する重要な文献を用いて、食品健康影響評価を実施した。

19 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が、国内
20 外における規制等の動向を踏まえて、PFOS、PFOA 及び PFHxS の 3 物質を中心
21 に評価した。

22

23 1. 体内動態

24 PFOS、PFOA 及び PFHxS の体内動態については、海外評価機関による評価書
25 の記載内容及び関連文献の知見を整理した。

26 吸収については、動物試験では経口投与した PFOS、PFOA 及び PFHxS はほと
27 んどが体内に吸収される。ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の吸収率に関
28 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実験動物
29 同様に吸収されやすいと考えられている。なお、マウスを用いた試験では、食餌中
30 脂質含量と PFOA の相対的バイオアベイラビリティ (生物学的利用率) には負の関
31 連が認められている。

32 分布については、実験動物に投与された PFOS、PFOA 及び PFHxS は多くの組
33 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
34 臓中の濃度が高い。血中の PFOS、PFOA 及び PFHxS の多くは血清に分布し、血

¹ PFHxS は、令和 6 (2024) 年 2 月 1 日に施行予定。

1 清中で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。

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

4 排泄については、ヒトを含む多くの動物種では PFOS、PFOA 及び PFHxS は主
5 に尿に排泄されるが、ラットでは糞中排泄も PFOS 及び PFOA の重要な排泄経路
6 である。

7 消失半減期(体内に入った量が排泄等により半分になる時間)については、PFOS、
8 PFOA 及び PFHxS において種差がある。ラットでは PFOA と PFHxS の消失半減
9 期には性差もあり、PFOA は雌では 2~4 時間、雄では 4~6 日、PFHxS は雌では
10 1.5~2.3 日、雄では 15~32 日とされている。マウスにおける PFOA 消失半減期に
11 は性差が認められず 17~19 日であり、ウサギでは雌雄に関わらず 5~7 時間と短
12 い。

13 一方、ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期は数年間と著しく
14 長く、また、女性が男性より短い。この性別による違いは、経血経由の排泄が影響
15 していると考えられる。EFSA (2020) の収集したデータによると、PFOS の消失
16 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
17 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
18 験、範囲 : 4.7 年~25 年) であった。

【森田専門参考人コメント】

(P.2、L.7 : 「消失半減期」について)

消失半減期に「血中」を追記すべきではないですか。

19 20 2. 健康影響の評価

21 (1) エンドポイントごとの評価

22 健康影響の評価として取り上げるエンドポイント(有害影響を評価するための
23 指標となる生物学的事象)については、海外評価機関による評価書を踏まえて、
24 エンドポイント別に整理し検討した。その他の健康影響については、収集された
25 文献を検討した結果、評価を行うには知見が不十分であると判断した。

26 27 ① 肝臓

28 動物試験では、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により肝重量の増加、肝細
29 胞肥大等、PFOA ばく露により、肝臓組織の細胞損傷の程度を示す指標である血
30 清 ALT 値の増加が報告されている。しかし、動物試験で得られた所見はヒトの
31 ばく露量と比較して高用量でみられたものであり、実験動物で肝障害を引き起こ
32 す主要な機序と考えられる PPAR α の発現量と反応性には種差がある。そのため、
33 動物試験の結果をヒトに当てはめ推測する「外挿」を行うことは困難であると判

1 断した。

2 疫学では、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と血清 ALT 値の増加との関
3 連が報告されている。しかし、その変動の範囲は肝機能正常閾値内に収まる程度
4 であり、高ばく露量でも低ばく露量域の軽微な増加を超えるような増加はみられ
5 ず、明確な用量反応関係は示されていない。さらに、PFOS、PFOA 及び PFHxS
6 ばく露による血清 ALT 値の増加が、のちに肝疾患（肝硬変、脂肪肝、肝臓肥大
7 等）に繋がることも示されておらず、報告された血清 ALT 値の軽微な増加の臨
8 床的意義は不明である。

9 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
10 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。

【事務局より】

(P.2、L.33:「外挿」について)

わかりやすく「あてはめ」等の用語に置き換えることはいかがでしょうか。

11 ② 脂質代謝

12 動物試験では、マウス、ラット及びサルにおいて、PFOS、PFOA 及び PFHxS
13 ばく露により血清総コレステロール値は変化しないか低下することが報告され
14 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輸送の調節因
15 子の発現がヒトと異なるというように脂質代謝のメカニズムに差が認められて
16 いるものの、サルを含めた実験動物での知見とヒトでの知見の差異の原因は不明
17 である。疫学では、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と血清総コレステロール値の増
18 加との関係について複数の研究が報告されている。しかし、そのほとんどは横断
19 研究であること、結果が一致していないこと、仮に PFOS や PFOA の肝臓への
20 影響があるとすると、それと矛盾する現象であること、増加の程度が軽微である
21 こと、将来的な疾患に結びつくか否かが不明であり臨床的な意義が不明であるこ
22 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示され
23 ていないこと等の問題点がある。また、血中 PFHxS 濃度と血清総コレステロー
24 ル値の関係については、評価を行うには知見は不十分である。

25 以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS が脂質代謝に影響を及ぼす可能
26 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。

27 ③ 甲状腺機能と甲状腺ホルモン

28 動物試験では、PFOS 及び PFHxS ばく露により甲状腺ホルモン（血清総 T4
29 値、血清遊離 T4 値）の低下が認められたが、一般的にそれと連動してみられる
30 甲状腺刺激ホルモンである TSH の変化はみられなかった。また、PFHxS ばく露
31 により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が、メ
32
33

1 カニズムは不明であり、得られた所見はげっ歯類特有の可能性もある。PFOA に
2 ついては、実験動物の甲状腺への明確な影響は観察されていない。

3 疫学では、PFOS、PFOA 及び PFHxS への高濃度ばく露を受けた集団、一般
4 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
5 すような甲状腺ホルモン濃度の明確な変化は認められていない。また、対象者の
6 一部の性・年齢群で、甲状腺ホルモン濃度が増加したとの報告はあるものの一貫
7 性がなかった。

8 以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS については、甲状腺機能と甲状
9 腺ホルモン濃度への影響に関する知見が少なく、また、結果に一貫性もないこと
10 から、健康影響があるとまでは言えないと判断した。

11 12 ④ 生殖・発生

13 動物試験では、PFOS ばく露により胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率
14 及び出生時体重の低下、離乳期までの体重増加の抑制、開眼時期の遅れ等が、
15 PFOA ばく露により出生した児動物の体重増加抑制、指節骨の骨化遅延等が認め
16 られた。ただし、出生した児動物の出生時体重の低下を起こした PFOS 及び
17 PFOA の投与量は、胎児死亡を起こした投与量に近い高投与量であった。また、
18 PFOA ばく露により他の動物試験より低い用量でマウスの乳腺の発達抑制が起
19 こることが報告されたが、特定の系統のマウスだけにみられる現象であること等
20 から、乳腺への影響を健康影響の指標とするには情報が不十分であり、指標とし
21 て適切ではないと判断した。PFHxS については取り上げる所見はなかった。

22 疫学では、国内外の複数の疫学研究の結果から、血清 PFOS 及び PFOA 濃度
23 と出生時体重の低下との関連が多く報告されている。しかし、在胎不当過小(SGA)
24 児、低出生体重児 (2,500 g 未満) 等の影響を報告した研究は限られており、出
25 生後の成長に及ぼす影響についてはまだ不明な点があると考えられた。PFHxS
26 については取り上げる所見はなかった。

27 以上のことから、動物試験の結果、すなわち、PFOS での胎児死亡の増加、出
28 生した児動物の生存率及び出生時体重の低下、開眼時期の遅れ等、PFOA での出
29 生した児動物の体重増加抑制、指節骨の骨化遅延等については、動物試験での血
30 中濃度はヒトに比べ千倍以上高いこと、メカニズムが不明であることから、疫学
31 でみられた出生時体重のわずかな低下とは分けて考えることが適切と判断した。
32 一方、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
33 び PFOA ばく露と出生時体重低下との関連は否定できないものの、SGA 児、低
34 出生体重児 (2,500 g 未満) 等への影響についての研究は限られており、出生後
35 の成長に及ぼす影響についてはまだ不明であると判断した。

【松井専門委員コメント】

(P.4、L.13～：PFOSの所見について)

本WG案ではEPA等に準じてPFOSばく露による「出生した児動物の体重増加抑制」からの POD_{HED} を採用する案になっています。ここで「出生した児動物の体重増加抑制」を記載すべきではないですか

【姫野座長コメント】

この点については、前半の「生殖・発生（動物試験）のまとめ」に遡って丁寧な記載をするよう修正する必要があると思います。

Luebkerの2世代試験において、F1では「出生時体重の低下」と「離乳期までの体重増加抑制」が確かに起こっています。そのNOAELは0.4 mg/kg/dです。そしてF2では、出生直後の体重低下はありませんが、離乳までのある時期のみ「体重増加の抑制」が起こっています。そのデータからEPA、ATSDRはNOAELを0.1 mg/kg/dとしています。

【松井専門委員コメント】

(P.4、L.27：「以上のことから」について)

以上のことから「動物試験とヒトでのばく露レベルに差がある」ので「ヒトでみられた影響とは分けて考えることが適当と判断した。」となっています。このばく露レベルの差が上記に示されていないので、前もって「ばく露レベルに差がある」ことを示した方が良いでしょう。また「差がある」は不明瞭なのではないですか。高/低を示した方が良いでしょう。

なお、このばく露レベルについて、HEDであることを明示した方が良いでしょう。

【事務局より】

ばく露レベルについては事務局で修正しましたので、ご確認をお願いします。

1

2 ⑤ 免疫

3 動物試験では、PFOS及びPFOAばく露により免疫応答の低下、炎症性サイト
4 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。しかし、得られた所
5 見は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レベルの
6 高用量群のみで影響が検出されている報告もあるため、動物試験からヒトに外挿
7 するだけのデータが不十分であると考えられた。PFHxSについては取り上げる
8 べき所見はなかった。

9 疫学では、血清PFOS、PFOA及びPFHxS濃度とワクチン接種後の抗体応答
10 の低下との関連が報告されている。しかし、ジフテリア抗体価をエンドポイント
11 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こと、
12 海外の評価機関で採用された文献のうちフェロー諸島での研究については、化学
13 物質のばく露状況が特殊な集団であるのにPFAS以外の残留性有機汚染物質ば

1 く露の影響を切り分けた検証が十分に行われていないこと、血清 PFAS 濃度とジ
2 フテリアや破傷風、SARS-CoV-2 のそれぞれの抗体価では一貫した結果が得られ
3 ていないこと等の問題点があると考えられた。また、易感染性との関連について
4 は、国内及び海外情報からの研究結果に一貫性がないことから証拠は不十分であ
5 ると考えられた。アレルギー疾患の発症との関連も報告されているが、関連がみ
6 られない又は負の関連がみられている研究もあり一貫性は観察されていないこ
7 とから、アレルギー疾患発症との関連性があると考えするには証拠が不十分である
8 と考えられた。

9 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
10 の低下に関連している可能性は否定できないものの、これまでの報告における証
11 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
12 び海外情報からの研究結果に一貫性がないこと、アレルギー疾患との関連につい
13 ても研究結果に一貫性がないことから、それぞれ証拠は不十分であると判断した。

14 ⑥ 神経

15 動物試験では、PFOS ばく露により学習・記憶能力の低下が認められたが、報
16 告数が限られていた。PFOA 及び PFHxS については取り上げる所見はなかった。

17 疫学では、血清 PFOA 濃度と精神発達スコア (MDI) の低下との関連が報告
18 されている。しかし、母親の血清 PFHxS 濃度と子どもの ADHD リスクの低下
19 との関連の報告もあり、PFAS のヒトの神経系への影響を評価するのに十分な証
20 拠は得られていないと考えられた。PFOS については取り上げるべき所見はなか
21 った。

22 以上のことから、神経への影響について評価するには知見が不十分であると判
23 断した。

24 ⑦ 遺伝毒性

25 26 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
27 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。

28 ⑧ 発がん性

29 30 動物試験では、PFOS ばく露による肝細胞腫瘍の誘発、PFOA ばく露によるラ
31 イディッヒ細胞腫、肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (HCC) 並びに膵腺房細胞腺腫の発
32 生が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (HCC) 並びに膵腺房細胞腺腫につい
33 ては、得られた所見は PPAR α 等の核内受容体の活性化を介するげっ歯類特有の
34 メカニズムである可能性があり、ヒトに外挿できる可能性は低いものの、それら
35 のメカニズムの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。ライディッ
36

1 ヒ細胞腫については、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
2 ん機序が推定されているが詳細は不明であり、ヒトに外挿できるかどうかは判断
3 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
4 げるべき所見はなかった。

5 疫学では、血清 PFOS 濃度と肝臓がん及び乳がんとの関連、血清 PFOA 濃度
6 と腎臓がん、精巣がん及び乳がんとの関連が報告されている。

7 肝臓がんについて、PFOS との関連では、症例数が少ない研究 1 編で関連がみ
8 られたが、関連の有無を判断するための強い証拠が得られているとは言い難いと
9 考えられた。PFOA 及び PFHxS が肝臓がんに関連ありとする研究はなかった。

10 腎臓がんについては、PFOA と関連があると示された研究では、血中濃度が居
11 住情報等からの推計であること、対照群ががん患者から選定されており対照群の
12 選択の適切性に懸念があることが不確実性として考えられた。また、職業性ばく
13 露との関連を検討したコホート研究では腎臓がんとの関連を認めないとする報
14 告もあり、結果に一貫性がみられなかったことから、現時点では関連の有無を判
15 断する証拠は限定的であると考えられた。PFOS 及び PFHxS と腎臓がんは関連
16 ありとする研究がなかった。

17 精巣がんについて PFOA と関連がみられた報告では、腎臓がん記載した不
18 確実性のほか、自己申告で罹患を把握してから PFOA のばく露量を推定する「後
19 ろ向き」解析を行っており、罹患把握が漏れている可能性があることから、現時
20 点では関連の有無を判断する証拠は限定的であると考えられた。PFOS 及び
21 PFHxS と精巣がんは関連ありとする研究がなかった。

22 乳がんについて、血清 PFOA と 2 編で正の関連がみられたが、他の研究結果
23 との一貫性がみられなかったことから、現時点では関連を判断するための証拠は
24 限定的であると考えられた。PFOS、PFHxS は、1 報でのみ関連がみられたが、
25 関連を判断するための強い証拠が得られているとは言い難いと考えられた。

26 以上のことから、PFOA と腎臓がん、精巣がん、乳がんとの関連については、
27 複数の研究で関連が認められるものの、結果に一貫性がなく証拠が限定的である。
28 PFOS と肝臓がん、乳がんとの関連については、判断するための強い証拠が得ら
29 れているとは言い難いと考えられた。PFHxS と腎臓がん、乳がんとの関連につ
30 いては、判断するための強い証拠が得られているとは言い難いと考えられた。

31 なお、PFOS 及び PFOA の発がん性については、IARC (2023) において、動
32 物試験、発がん性の機序、疫学研究のそれぞれの観点から評価を行っている。
33 IARC の評価で取り上げられている動物試験に関する知見は、NTP の試験で認め
34 られた腫瘍の発生率の増加をもとに、PFOA は十分な証拠が得られていると判定、
35 PFOS は、1 編しか証拠がないので限られていると判定しているが、この試験で
36 確認された腫瘍発生の機序はヒトで報告されている腫瘍とは異なり、ヒトへの外

1 挿は難しいと考えられた。発がん性の機序に関する知見は、ヒトで認められたエ
2 ピジェネティックな変化や免疫抑制作用をもとに、PFOA、PFOSとも強い証拠
3 が得られていると判定しているが、発がんとの関係はいずれも間接的なものであ
4 り、根拠とされたDNAメチル化変動から発がんにつながるメカニズムが示され
5 ていないこと、ワクチン接種における抗体応答の低下としての免疫抑制が腫瘍免
6 疫として当てはまるかが不明なこと等から、強い証拠が得られているとは言い難
7 いと考えられた。疫学研究に関する知見については、PFOAは、腎細胞癌、精巣
8 がんに関する証拠が報告されているが、限られており、そのほかのがんについ
9 ては、強い証拠が得られているとは言い難いと判定し、PFOSは、正の関連を報告
10 する知見は少数であり結果も一致しておらず、強い証拠が得られているとは言い
11 難いと判定しており、これらの見解は本ワーキンググループとおおむね同様であ
12 ると考えられた。

【森田専門参考人コメント】

(P.6、L.31：「PFOSばく露による肝細胞腫瘍の誘発」について)

これについてのコメントは必要ありませんか。

【事務局より】

「肝細胞腺腫及び肝細胞癌(HCC)/腺癌及び並びに膵腺房細胞腺腫については、得られた所見はPPAR α 等の・・・」の記載に、「肝細胞腫瘍」を追記することでよろしいでしょうか。

13

14 (2) 非発がん影響の評価のまとめ

15 エンドポイントごとに動物試験及び疫学に関する科学的知見を精査し、以下の
16 ように判断した。

17 肝臓への影響については、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難である
18 こと、疫学でみられた血清ALT値の増加は、変動の範囲は肝機能正常閾値内に
19 収まる程度であること、高ばく露量でも低ばく露量域の軽微な増加を超えるよう
20 な増加はみられず明確な用量反応関係は示されていないこと、肝疾患(肝硬変、
21 脂肪肝、肝臓肥大等)に繋がることも示されておらず臨床的意義が不明であるこ
22 とから、PFOS、PFOA及びPFHxSは、肝臓に影響を及ぼす可能性は否定はで
23 きないものの、証拠は不十分である。

24 脂質代謝への影響については、動物試験では、血清総コレステロール値は変化
25 しないか低下することが報告されていること、疫学でみられたPFOS及びPFOA
26 ばく露と血清総コレステロール値の増加との関連は、そのほとんどが横断研究に
27 おけるものであること、関連がないとする報告もあり結果が一致していないこと、
28 増加の程度が軽微であること、将来的な疾患に結びつくかが不明であり臨床的な
29 意義が不明であること、用量反応関係が示されていないこと等、結果の解釈やそ

1 の意義に問題点があることから、脂質代謝に影響を及ぼす可能性は否定できない
2 もの、証拠は不十分である。また、血清 PFHxS 濃度と血清総コレステロール
3 値との関連については、評価を行うための十分な知見は得られていない。

4 甲状腺機能と甲状腺ホルモン濃度への影響については、知見が少なくまた結果
5 に一貫性がないため、影響があるとまでは言えない。

6 生殖・発生への影響については、動物試験の結果から、PFOS ばく露により胎
7 児死亡の増加、出生した児動物の生存率及び出生時体重の低下、開眼時期の遅れ
8 等、PFOA ばく露により出生した児動物の体重増加抑制、指節骨の骨化遅延等の
9 次世代影響が報告されている。ただし、動物試験での血中濃度はヒトに比べ千倍
10 以上高いこと、メカニズムが不明であることから、疫学でみられた出生時体重の
11 わずかな低下とは分けて考えることが適当と判断した。疫学では、母体血を介し
12 た胎児期の PFOS 及び PFOA ばく露と、出生時体重低下との関連は否定できな
13 いものの、SGA 児、低出生体重児 (2,500 g 未満) 等への影響を報告した知見は
14 限られており、出生後の子どもの成長に及ぼす影響についてはまだ不明である。

15 免疫への影響については、PFOS、PFOA 及び PFHxS がワクチン接種後の抗
16 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、文献の多くは横断研
17 究であり因果関係を推論することは困難であること、他の要因の影響を切り分け
18 た検証が十分に行われていないこと、ワクチンの種類により結果が異なること等、
19 証拠の質や十分さに課題があることから、抗体応答低下の臨床的意義は判断でき
20 ない。易感染性との関連及びアレルギー疾患との関連については、いずれも研究
21 結果に一貫性がないことから、評価を行うには証拠は不十分である。

22 神経への影響については、評価を行うには証拠が不十分である。

23 24 (3) 発がん影響の評価のまとめ

25 遺伝毒性については、PFOS、PFOA 及び PFHxS は *in vitro* において酸化ス
26 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
27 判断した。

28 発がん性については、動物試験では、PFOS ばく露による肝細胞腫瘍の誘発、
29 PFOA ばく露によるライディッヒ細胞腫、肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (HCC) 並び
30 に膵腺房細胞腺腫の発生が認められたものの、肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (HCC)
31 並びに膵腺房細胞腺腫については、げっ歯類特有のメカニズムによる可能性があ
32 ること、ライディッヒ細胞腫については、機序の詳細は不明であることから、ヒ
33 トに外挿できるかどうかは判断できない。PFHxS については取り上げるべき所
34 見はなかった。

35 疫学研究から、PFOA と腎臓がん、精巣がん、乳がんとの関連については、結
36 果に一貫性がなく証拠が限定的であると判断した。PFOS と肝臓がん、乳がん、

1 PFHxS と腎臓がん、乳がんとの関連については、判断する強い証拠が得られて
2 いるとは言い難いと判断した。PFOA、PFOS 及び PFHxS と膀胱がんについて
3 は関連があるとする研究がなかった。

【森田専門参考人コメント】

(P.9、L.28：「PFOS ばく露による肝細胞腫瘍の誘発」について（前のコメントと同じ）
「肝細胞腫瘍」についてどうなのか記載をする必要があるのではないですか。

【事務局より】

「肝細胞腺腫及び肝細胞癌（HCC）/腺癌及び並びに膵腺房細胞腺腫については、得られた所
見は PPAR α 等の・・・」の記載に、「肝細胞腫瘍」を追記することでよろしいでしょうか。

4

5 3. 健康影響に関する指標値

6 PFOS 及び PFOA の体内動態は動物とヒトとでは大きく異なり、疫学研究にお
7 いては PFAS の摂取量・ばく露量を把握することが難しい。そのため、海外評価機
8 関は、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
9 学研究の結果について血清/血漿濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量推計モ
10 デルを用いて、ヒトにおける無毒性量（NOAEL）やベンチマークドーズの信頼下
11 限值（BMDL）等の POD（Point of Departure）を決定し、それを不確実係数（UF、
12 Uncertainty Factor）で除して、このばく露量であれば有害影響がないと推測され
13 る量である RfD（Reference Dose、参照用量）、ヒトが一生涯にわたって毎日摂取
14 し続けても健康への悪影響がないと推定される量である TDI（Tolerable Dairy
15 Intake、耐容一日摂取量）等の指標値を算出している。体内動態等の文献情報等を
16 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
17 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
18 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、
19 PBPK モデルを含む）及び推計手法を確認した。その結果、海外評価機関における
20 用量推計モデルは、それぞれ様々な仮定を前提として構築されており、PFOS、
21 PFOA 及び PFHxS の用量推計について、現時点ではモデルが確立された状況には
22 ないと考えられた。

23 海外評価機関が構築した用量推計モデルはそれぞれ一長一短があり、現段階でい
24 ずれかを妥当なものとして選択することは適切ではないと考えられた。このため、
25 本評価においては、それぞれのモデルに基づいて算出された POD_{HED}を動物試験又
26 は疫学研究においてみられた各エンドポイントについての評価と合わせて総合的
27 に判断することとした。また、疫学研究の POD については、海外評価機関により
28 BMDL が算出されているが、その算出過程を検証するための元の個別のデータの
29 精査を行うことができないことから、それぞれの評価機関により算出された BMDL

1 そのままを健康影響評価に関する指標値として検討した。

2

3 (1) 海外評価機関による指標値の算出

4 海外評価機関による PFOS 及び PFOA の評価及び指標値の算出（表Ⅷ-1～2）
5 において、2018 年以前（EPA（2016）、FSANZ（2017）、Health Canada（2018））
6 は、動物試験の結果から、肝臓や生殖・発生への影響をもとに指標値が算出され
7 ている。その後（EFSA（2018）、EFSA（2020）、EPA（2021 draft）、EPA（2023
8 draft））は、疫学研究の結果から、血清総コレステロール値の上昇や出生時体重
9 の低下、ワクチン接種後の抗体応答の低下への影響をもとに指標値が算出されて
10 いる。また、PFHxS の評価では、ATSDR（2016）及び ANSES（2017）は動物
11 試験の結果から指標値を算出し、EFSA（2020）は PFOS、PFOA、PFNA との
12 合計として指標値を算出している（表Ⅷ-3）。それぞれの評価機関が採用している
13 エンドポイント及び指標値は大きく異なり（機関により、PFOS で約 7,600 倍、
14 PFOA で約 100,000 倍の開きがある）、その評価の変遷や内容を踏まえると、現
15 時点では、PFOS、PFOA 及び PFHxS について、国際的に整合性の取れた健康
16 影響評価が確立されている状況ではない。

【松井専門委員コメント】

(P.11、L.4:「表Ⅷ-1～2」について)

表Ⅷ-3 は PFHxS です。

ここで PFHxS に言及することが必要なのではないですか。

(2) エンドポイントの選定では PFHxS も言及されています。

【広瀬専門委員コメント】

PFHxS については、どう扱うかについての言及は必要ではないでしょうか。一応設定して
いる評価機関もあるので、検討はするものの、PFOS や PFOA に比べて情報量が少なすぎる
というような記載は必要ではないですか。

【事務局より】

事務局で修正しましたので、ご確認をお願いします。

17

18

1

表Ⅷ-1 海外評価機関によるPFOSの指標値（エンドポイント別）

	エンドポイント	評価機関	動物試験 POD	ヒト血清濃度 POD	POD _{HED}	UF	指標値	一日摂取量換算 (ng/kg 体重/日)
肝臓	ラット 2 年間混餌投与試験における肝細胞肥大 (Butenhoff et al. 2012a)	Health Canada (2018)	NOAEL 0.021 mg/kg 体重/日	—	0.0015 mg/kg 体重/日	25	TDI 0.00006 mg/kg 体重/日	60
	血清 ALT 値の増加 (Nian et al. 2019)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{5RD} 15.1 ng/mL	1.94×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	10	Candidate RfD 2×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	0.2
脂質代謝	成人の血清総コレステロール値の増加 (Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)	EFSA (2018)	—	BMDL ₅ 21~25 ng/mL	1.8 ng/kg 体重/日	1	TWI 13 ng/kg 体重/週	1.8
	血清総コレステロール値の上昇 (Dong et al. 2019)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{5RD} 9.34 ng/mL	1.20×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	10	RfD 1×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	0.1
生殖・発生	ラット 2 世代生殖・発生毒性試験における児動物の体重減少 (Luebker et al. 2005a)	EPA (2016)	NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日	NOAEL 6.26 µg/mL	0.00051 mg/kg 体重/日	30	RfD 0.00002 mg/kg 体重/日	20
	ラット 2 世代生殖・発生毒性試験における児動物の体重減少及び体重増加抑制 (Luebker et al. 2005a)	FSANZ (2017)	NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日	NOAEL 7.14 µg/mL	0.0006 mg/kg 体重/日	30	TDI 20 ng/kg 体重/日	20
	ラット 2 世代生殖・発生毒性試験における児動物の開眼遅延と体重増加抑制 (Luebker et al. 2005a)	ATSDR (2021)	NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日	NOAEL 7.43 µg/mL	0.000515 mg/kg 体重/日	300	MRL 2×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	2
	低出生体重（出生時体重の低下） (Wikström et al. 2020)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{5RD} 7.7 ng/mL	1.13×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	10	RfD 1×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	0.1
免疫	子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Grandjean et al. 2012)	EFSA (2018)	—	BMDL ₅ 10.5 ng/mL	1.8 ng/kg 体重/日	1	TWI 13 ng/kg 体重/週	1.8
	子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Abraham et al. 2020) (追加情報：Grandjean et al. 2012)	EFSA (2020)	—	BMDL ₁₀ 17.5 ng/mL (※)	0.63 ng/kg 体重/日 (※)	1	TWI 4.4 ng/kg 体重/週 (※)	0.63 (※)
	子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{0.5SD} 12.5 ng/mL	1.8×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	10	Candidate RfD 2×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	0.2
	子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2021 draft)	—	BMDL _{5RD} 0.54 ng/mL	7.9×10 ⁻⁸ mg/kg 体重/日	10	RfD 7.9×10 ⁻⁹ mg/kg 体重/日	0.0079

2

※ PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA の合計、網掛け：疫学研究によるエンドポイント

1

表Ⅷ-2 海外評価機関による PFOA の指標値（エンドポイント別）

	エンドポイント	評価機関	動物試験 POD	ヒト血清濃度 POD	POD _{HED}	UF	指標値	一日摂取量換算 (ng/kg 体重/日)
肝臓	ラット 13 週間混餌投与試験における肝細胞肥大 (Perkins et al. 2004)	Health Canada (2018)	BMDL ₁₀ 0.05 mg/kg 体重/日	—	0.000521 mg/kg 体重/日	25	TDI 0.000021 mg/kg 体重/日	21
	血清 ALT 値の増加 (Gallo et al. 2012)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{5RD} 17.9 ng/mL	2.15×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	10	Candidate RfD 2×10 ⁻⁷ mg/kg/日	0.2
脂質代謝	血清中総コレステロール値の上昇 (Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)	EFSA (2018)	—	BMDL ₅ 9.2~9.4 ng/mL	0.8 ng/kg 体重/日	1	TWI 6 ng/kg 体重/週	0.8
	血清総コレステロール値の上昇 (Dong et al. 2019)	EPA (2023 draft)	—	BMDL ₅ 2.29 ng/mL	2.75×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	10	RfD 3×10 ⁻⁸ mg/kg 体重/日	0.03
生殖・発生	マウス生殖・発生毒性試験における児動物の体重増加抑制 (Lau et al. 2006)	FSANZ (2017)	NOAEL ₁ mg/kg 体重/日	NOAEL 35.1 µg/mL	0.0049 mg/kg 体重/日	30	TDI 160 ng/kg 体重/日	160
	マウス生殖・発生毒性試験における児動物の前肢及び後肢近位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児動物の性成熟促進 (Lau et al. 2006)	EPA (2016)	LOAEL ₁ mg/kg 体重/日	LOAEL 38.0 µg/mL	0.0053 mg/kg 体重/日	300	RfD 0.00002 mg/kg 体重/日	20
	マウス生殖・発生毒性試験における骨格への影響 (Koskela et al. 2016)	ATSDR (2021)	LOAEL _{0.3} mg/kg 体重/日	LOAEL 8.29 µg/mL	0.000821 mg/kg 体重/日	300	MRL 3×10 ⁻⁶ mg/kg 体重/日	3
	低出生体重 (出生時体重の低下) (Wikström et al. 2020)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{5RD} 2.2 ng/mL	2.92×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	10	RfD 3×10 ⁻⁸ mg/kg 体重/日	0.03
免疫	子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Abraham et al. 2020) (追加情報: Grandjean et al. 2012)	EFSA (2020)	—	BMDL ₁₀ 17.5 ng/mL (※)	0.63 ng/kg 体重/日 (※)	1	TWI 4.4 ng/kg 体重/週 (※)	0.63 (※)
	子どもの血清抗破傷風抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{0.5SD} 3.47 ng/mL	3.05×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	10	RfD 3×10 ⁻⁸ mg/kg 体重/日	0.03
	子どもの血清ジフテリア抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2023 draft)	—	BMDL _{0.5SD} 3.32 ng/mL	2.92×10 ⁻⁷ mg/kg 体重/日	10	RfD 3×10 ⁻⁸ mg/kg 体重/日	0.03
	子どもの血清抗破傷風抗体価の低下 (Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	EPA (2021 draft)	—	BMDL ₅ 0.17 ng/mL	1.49×10 ⁻⁸ mg/kg 体重/日	10	RfD 1.5×10 ⁻⁹ mg/kg 体重/日	0.0015

2

※ PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA の合計、網掛け：疫学研究によるエンドポイント

1

表Ⅷ-3 海外評価機関によるPFHxSの指標値（エンドポイント別）

	エンドポイント	評価機関	動物試験 POD	ヒト血清濃度 POD	POD _{HED}	UF	指標値	一日摂取量換算 (ng/kg 体重/日)
肝臓	ラット反復投与毒性試験と生殖・発生毒性試験における肝臓重量増加、肝細胞肥大 (Butenhoff et al. 2009)	ANSES (2017)	NOAEL 1 mg/kg 体重/日	—	0.289 mg/kg 体重/日	75	iTV 0.004 mg/kg 体重/日	4000
甲状腺	ラット生殖・発生毒性試験における甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成 (Butenhoff et al. 2009)	ATSDR (2016)	NOAEL 1 mg/kg 体重/日	NOAEL 73.22 µg/ml	0.0047 mg/kg 体重/日	300	MRL 2×10 ⁻⁵ mg/kg 体重/日	20
免疫	子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Abraham et al. 2020) (追加情報：Grandjean et al. 2012)	EFSA (2020)	—	BMDL ₁₀ 17.5 ng/mL (※)	0.63 ng/kg 体重/日 (※)	1	TWI 4.4 ng/kg 体重/週 (※)	0.63 (※)

2

※ PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA の合計、網掛け：疫学研究によるエンドポイント

3

4

1 (2) エンドポイントの選定

2 PFOS 及び PFOA については、これまでに疫学研究で報告されている事象の
3 うち、エンドポイントとしての評価から、血清 ALT 値の増加、血清総コレステ
4 ロール値の増加、出生時体重の低下、ワクチン接種後の抗体応答の低下と関連し
5 ている可能性が否定できないと評価した。そこで、これらのエンドポイントから
6 健康影響に関する指標値を算出することについて検討した。

7 血清 ALT 値の増加及び血清総コレステロール値の増加については、いずれも、
8 変動が軽微であること、将来的な疾患に結びつくかは不明であり臨床的な意義が
9 不明であること、高ばく露量域でも低ばく露量域の軽微な増加を超えるような増
10 加はみられず、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、肝臓
11 への影響として捉えると、血清 ALT 値の増加と血清総コレステロール値の増加
12 は矛盾する事象であると考えられることから、これらを指標値の算出の根拠とす
13 ることは適当ではない。出生時体重の低下については、集団としての出生時体重
14 の分布全体が低下することによって低出生体重児が増加する可能性はあるもの
15 の、低出生体重児がばく露量依存的に増加するか等、用量反応関係は不明であり、
16 指標値の算出の根拠とすることは適当ではない。ワクチン接種後の抗体応答の低
17 下については、証拠の質や十分さに課題があることから、抗体応答低下の臨床的
18 意義は判断できず、指標値の算出の根拠とすることは適当ではない。以上から、
19 疫学研究から関連が否定できないとしたエンドポイントは、いずれも指標値を算
20 出するには情報が不十分であり、これらのエンドポイントから指標値を算出する
21 ことは困難と判断した。

22 PFOS 及び PFOA による影響として、動物試験の結果からは、肝臓への影響は
23 作用機序の違いから動物試験の結果をヒトに外挿することは困難である。また、
24 脂質代謝、甲状腺、免疫及び神経への影響については、データが不十分である。
25 一方、生殖・発生における次世代影響（PFOS の高用量ばく露による胎児死亡の
26 増加、出生した児動物の生存率及び出生時体重の低下、開眼時期の遅れ等、PFOA
27 の高用量ばく露による出生児の体重増加抑制、指節骨の骨化遅延等）については、
28 疫学でみられた出生時体重のわずかな低下とは分けて考える必要があるものの、
29 指標値の算出の根拠となり得ると考えられた。

30 PFHxS については、評価を行うために十分な知見は得られていないことから、
31 現時点では指標値の算出は困難であると判断した。

32 (3) 指標値の算出

34 PFOS 及び PFOA については、動物試験でみられた生殖・発生における次世代
35 影響（PFOS ばく露による胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率及び出生時
36 体重の低下、開眼時期の遅れ等、PFOA ばく露による出生した児動物の体重増加

1 抑制、指節骨の骨化遅延等)が健康影響に関する指標値の算出の根拠となり得る
2 と考えられ、海外評価機関においてこれらをもとに算出された指標値を参考に、
3 健康影響に関する指標値を算出することを検討した。

4 5 ① PFOS

6 動物試験における PFOS ばく露による次世代影響については、EPA (2016)、
7 FSANZ (2017)、ATSDR (2021)により POD_{HED} 及び RfD 等の指標値が算出さ
8 れている。

9 EPA (2016)においては、ラット2世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al.
10 2005a)での2世代目の児動物の体重増加抑制から母動物における NOAEL を
11 0.1 mg/kg 体重/日²とし、Wambaughら (2013)による改良型2-コンパートメ
12 ントモデルを基本モデルとしてヒト等価用量 (HED)に換算した $NOAEL_{HED}$ と
13 して 0.00051 mg/kg 体重/日 (510 ng/kg 体重/日)を算出している。不確実係数
14 を 30 (種間不確実係数 3、種内不確実係数 10)として、RfD は 0.00002 mg/kg
15 体重/日 (20 ng/kg 体重/日)と算出している。

16 FSANZ (2017)においては、ラット2世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et
17 al. 2005a)での児動物における体重増加抑制から NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日
18 ²とし、PK モデリングによって HED を 0.0006 mg/kg 体重/日 (600 ng/kg 体重
19 /日)と算出している。不確実係数を 30 (種間不確実係数 3、種内不確実係数 10)
20 として、TDI は、0.00002 mg/kg 体重/日 (20 ng/kg 体重/日)と算出している。

21 ATSDR (2021)においては、ラット2世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et
22 al. 2005a)でみられた開眼遅延と2世代目の児動物の体重増加抑制から NOAEL
23 を 0.1 mg/kg 体重/日²とし、HEDに換算した $NOAEL_{HED}$ として 0.000515 mg/kg
24 体重/日 (515 ng/kg 体重/日)を算出している。不確実係数を 300 (種間不確実係
25 数 3、種内不確実係数 10、補正係数³10)として、最小リスクレベル (MRL、
26 Minimal Risk Level) は 2×10^{-6} mg/kg 体重/日 (2 ng/kg 体重/日)としている。

27
28 以上を踏まえて、指標値の算出について検討した。

29 POD としては、上記のいずれの評価機関においても採用している、ラット 2
30 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a)でみられた児動物における体
31 重増加抑制の NOAEL である 0.1 mg/kg 体重/日が適切であると判断し、そこか

² 原著論文では、1世代目の結果から得られた NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日とされている。

³ 免疫毒性において、より低い NOAEL (0.000116 mg/kg 体重/日)を報告している Peden-Adams
ら (2008)の知見はヒト等価用量への換算の前提となる体内動態のデータが不足することから
MRL 導出には用いなかったが、発生毒性よりも鋭敏なエンドポイントとなる可能性への懸念を
踏まえ、追加の補正係数を 10 としている。

1 ら算出された POD_{HED} は、評価機関によって小さな違いはあるものの、0.0005～
2 0.0006 mg/kg 体重/日であったことからこれを採用する。

3 不確実係数については、動物試験から得られた **NOAEL** を **HED** に換算してい
4 ることから、種間不確実係数は 3、種内不確実係数は 10 が適当であると判断し、
5 30 とする。

6 以上から、本ワーキンググループは、**PFOS** の健康影響の指標値として、20
7 ng/kg 体重/日とすることが適当と判断した。

8 なお、**ATSDR** では、免疫毒性の知見を考慮して追加の補正係数 10 が採用され
9 ているが、異なるエンドポイントの知見から追加の補正係数を設定することは適
10 切ではないと判断した。

11
12 また、**PFOS** による発がん影響については、直接的な遺伝毒性を有しないこと
13 から閾値の設定は可能と判断するものの、発がん性に関する知見からの指標値を
14 設定するには情報が不十分であると判断した。

【松井専門委員コメント】

(P.16、L.29～：上記の・・・の文章について)

この文章の前は各評価機関の評価の説明ですが、この文章からは本 WG の見解です。
PFOA での記述「これらから、POD としては、…。LOAEL である 1 mg/kg 体重/日が適
切であると判断し、EPA (2016) が算出した…を採用する。」に相当する文章が必要だと思
います。

【事務局より】

事務局で修正しましたので、ご確認をお願いします。

15
16 ② PFOA

17 動物試験における PFOA ばく露による次世代影響からは、EPA (2016)、FSANZ
18 (2017)、ATSDR (2021) により POD_{HED} 及び **RfD** 等の指標値が算出されてい
19 る。

20 EPA (2016) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (Lau et al. 2006) でみ
21 られた胎児の前肢及び後肢の近位指節骨の骨化部位数の減少、雄の児動物の性成
22 熟促進から、最小毒性量 (LOAEL) を 1 mg/kg 体重/日⁴とし、Wambaugh ら
23 (2013) による改良型 2-コンパートメントモデルを基本モデルとして **HED** に換
24 算した $LOAEL_{HED}$ として 0.0053 mg/kg 体重/日 (5,300 ng/kg 体重/日) を算出

⁴ 原著論文では、 $BMDL_{05}$ はそれぞれ、出生児の生存率 (産後日数 (PND) 23) : 1.09 mg/kg 体
重/日、出生児の体重低下 (PND23) : 0.86 mg/kg 体重/日、開眼遅延 : 2.10 mg/kg 体重/日と、
指節骨の骨化減少では前肢 0.643 mg/kg 体重/日、後肢 0.616 mg/kg 体重/日とされている。

1 している。不確実係数を 300（種間不確実係数 3、種内不確実係数 10、NOAEL
2 ではなく LOAEL を用いることによる不確実係数 10）として、RfD は 0.00002
3 mg/kg 体重/日（20 ng/kg 体重/日）と算出している。

4 FSANZ（2017）においては、マウス生殖・発生毒性試験（Lau et al. 2006）
5 でみられた児動物の体重増加抑制から母動物における NOAEL を 1 mg/kg 体重/
6 日⁴とし PK モデリングによって HED を 0.0049 mg/kg 体重/日（4,900 ng/kg 体
7 重/日）と算出している。不確実係数を 30（種間不確実係数 3、種内不確実係数
8 10）として、TDI は 0.00016 mg/kg 体重/日（160 ng/kg 体重/日）と算出して
9 る。

10 ATSDR（2021）においては、マウス生殖・発生毒性試験（Koskela et al. 2016）
11 における骨格への影響から LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日とし、HED に換算した
12 LOAEL_{HED}として 0.000821 mg/kg 体重/日（821 ng/kg 体重/日）を算出して
13 いる。不確実係数を 300（種間不確実係数 3、種内不確実係数 10、LOAEL を用
14 いることによる不確実係数 10）として、MRL は 2×10^{-6} mg/kg 体重/日（2 ng/kg
15 体重/日）としている。

16
17 以上を踏まえて、指標値の算出について検討した。

18 POD としては、EPA（2016）が採用している、マウス生殖・発生毒性試験（Lau
19 et al. 2006）でみられた胎児の前肢及び後肢の近位指節骨の骨化部位数の減少、
20 雄の児動物の性成熟促進の LOAEL である 1 mg/kg 体重/日が適切であると判断
21 し、EPA（2016）が算出した POD_{HED}である 0.0053 mg/kg 体重/日（5,300 ng/kg
22 体重/日）を採用する。なお、Lau ら（2006）は、指節骨の骨化形成減少の BMDL₀₅
23 を前肢で 0.643 mg/kg 体重/日、後肢で 0.616 mg/kg 体重/日、離乳直後（PND23）
24 の体重低下の BMDL₀₅を 0.86 と算出しており、この LOAEL は出生した児の体
25 重抑制を起こす用量にも近いと考えられた。マウス生殖・発生毒性試験（Koskela
26 et al. 2016）でみられた骨格への影響については、単一の用量で行われた試験で
27 あることから採用しない。

28 不確実係数については、動物試験から得られた LOAEL を POD_{HED}に換算し
29 ていることから、種間不確実係数は 3、種内不確実係数は 10 とし、LOAEL を用
30 いることによる不確実係数 10 を加えることが適当と判断し、300 とする。

31 以上から、本ワーキンググループは、PFOA の健康影響の指標値として、20
32 ng/kg 体重/日とすることが適当と判断した。

33
34 また、PFOA による発がん影響については、直接的な遺伝毒性を有しないこと
35 から閾値の設定は可能と判断するものの、発がん性に関する知見からの指標値を
36 設定するには情報が不十分であると判断した。

1 2 (4) 耐容一日摂取量 (TDI) の設定

3 ここまでの検討の結果、これまでに収集された科学的知見から、PFOS につい
4 ては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a) でみられた児
5 動物における体重増加抑制から、PFOA については、マウス生殖・発生毒性試験
6 (Lau et al. 2006) でみられた胎児の前肢及び後肢の近位指節骨の骨化部位数の
7 減少、雄の児動物の性成熟促進から、それぞれ指標値を算出した。

8 疫学研究の結果から、PFOS 及び PFOA との関連を否定はできないが証拠は
9 不十分であると評価した、血清 ALT 値の増加、血清総コレステロールの上昇、
10 出生時体重の低下、ワクチン接種後の抗体応答の低下については、現時点ではい
11 ずれも指標値を算出するには情報は不十分である。

12 以上、現時点で得ることのできたデータ及び科学的知見に基づくと、本ワーキ
13 ンググループは、PFOS 及び PFOA の TDI として以下のとおり設定することが
14 妥当と判断した。

15
16 PFOS 20 ng/kg 体重/日

17
18 PFOA 20 ng/kg 体重/日

19
20 ただし、将来的に、今回の検討では不十分であった PFAS と健康影響に関する
21 結果の一貫性、影響の度合いの臨床的意義、用量反応関係等に関する情報等の科
22 学的知見が集積してくれば、TDI を見直す根拠となる可能性はある。

23 PFHxS については、評価を行う十分な知見は得られていないことから、現時
24 点では指標値の算出は困難であると判断した。

25
26 なお、EFSA (2020) では、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の合計値とし
27 て指標値を設定しているが、複数の PFAS 分子種による複合ばく露の影響につい
28 ては、動物試験においては知見がほとんどないこと、疫学調査においても明確な
29 寄与率の知見がほとんどないことから、本ワーキンググループは、現時点では個
30 別の分子種ごとに指標値を設定することが適切と判断した。

31 32 4. ばく露評価と指標値との比較

33 (1) 摂取量の推定

34 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
35 え、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
36 く露がある。海外の報告によると、PFAS のばく露における各経路の寄与率 (全

1 体に占める割合) は、生活環境等により異なるものの、食事による摂取が最大で
2 ありと考えられている。

3 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
4 ー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
5 は PFOA が検出検査法での定量下限 (LOQ) 以上で検出された食品群は、魚介
6 類、藻類、肉類であったが、調査点数が少なく、食品中の PFAS 濃度を論ずるた
7 めのデータとしては不十分である。国内の水道水については、厚生労働省が暫定
8 目標値として PFOS 及び PFOA の合計として 50 ng/L と設定している。2023 年
9 の調査において、給水栓水の PFOS 及び PFOA 濃度の合計値が 50 ng/L を超え
10 ていたのは、1,247 地点中 2 地点だけであった。調査により暫定目標値を超えてい
11 る場合は、水源の切替や活性炭処理等が行われている。

12 ヒトにおける PFAS の摂取量の推定については、国内では、平成 24~26 (2012
13 ~2014) 年度に調査されたトータルダイエツトスタディからの各食品群の PFOS
14 及び PFOA 濃度と、国民健康・栄養調査における各食品群からの一日あたりの平
15 均摂取量のデータを用いて推定されており、PFOS (LB~UB) は 0.60~1.1 ng/kg
16 体重/日、PFOA (LB~UB) は 0.066~0.75 ng/kg 体重/日とされている。LB は
17 LOQ 未満の分析値を 0 として算出した値であり、UB は LOD 未満の分析値を
18 LOD と同値、LOQ 未満の分析値を LOQ と同値として算出した値である。

19 この結果を EFSA による摂取量の推定と比較すると、LB では PFOS について
20 は同程度、PFOA については低い水準、UB では PFOS、PFOA とともに低い水準
21 であった。しかし、これらのいずれの推計量も調査手法や調査年次等によって変
22 動し得るものであることに留意が必要である。例えば、国内で実施されたトータ
23 ルダイエツトスタディでは、飲料水の値は「容器入り飲料水」と水道水を混合し
24 た 1 地域のみ分析値であり、水道水の寄与については別途検討が必要である。
25 また、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
26 食品を分析する場合の検出下限 (LOD) 及び LOQ が高く、LOD 未満又は LOQ
27 未満の分析値が多いことから、LB による摂取量の推定では過小評価、UB によ
28 る摂取量の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
29 ずしも反映していないことに留意が必要である。

30 31 (2) 推定摂取量と指標値との比較

32 国内で平成 24~26 (2012~2014) 年度に調査されたトータルダイエツトスタ
33 ディから推定された一日あたり平均摂取量は、本ワーキンググループが現時点の
34 データ及び科学的知見に基づいて設定した TDI (PFOS : 20 ng/kg 体重/日、
35 PFOA : 20 ng/kg 体重/日) と比較すると低い状況にあるものと考えられる。

36 モニタリング調査による環境中濃度の推移や北海道スタディによる血中濃度

1 の経年推移においては、PFOS 及び PFOA のばく露量は減少傾向にあると考え
2 られるものの、現状の情報については不足している。

3 なお、EFSA (2020) や EPA (2023 draft) が示している指標値は、欧州各国
4 における推定摂取量を下回るレベルである。

6 (3) 血中濃度について

7 疫学研究においては、ばく露量を把握する生物学的指標として血中濃度等が用
8 いられており、PFOS 及び PFOA の血中濃度と健康影響との関連について、海外
9 の諸委員会・学会が見解を示している。

10
11 PFOS 及び PFOA の血中濃度と健康影響との関連について、ドイツ連邦環境
12 庁のヒトバイオモニタリング (HBM) 委員会は、毒性研究及び疫学研究に基づく
13 HBM 値を定めており、HBM-I 値と HBM-II 値の2つのレベルを定義している。
14 HBM-I 値は、その値以下では健康への悪影響が予想されないとされ、血漿濃度
15 として PFOS で 5 ng/mL、PFOA で 2 ng/mL と設定している。これらの HBM-
16 I 値は予防的観点に基づいて設定されたもので、モニタリングが必要な際のばく
17 露源に対する削減目標値としている。HBM-I 値を超過すると、健康への悪影響
18 は予想されない一方で、集団レベルでの検査値や影響指標の変化が検出される可
19 能性が高まるとしている。

20 また、HBM-II 値は、その値を超えると、ばく露された個人に悪影響が発生す
21 る可能性がある閾値濃度とし、出産可能年齢の女性では血漿中濃度について
22 PFOS で 10 ng/mL、PFOA で 5 ng/mL、それ以外の集団では PFOS で 20 ng/mL、
23 PFOA で 10 ng/mL と設定している。HBM-II 値を超過している場合は、ばく露
24 源の同定と排除を試みるべきとしているものの、超過が中程度であり、現病歴等
25 に他のリスク要因がない場合は臨床生化学的検査の必要はないとしている。また、
26 HBM-II 値の超過は必ずしも健康影響を及ぼすものではなく、医療上のケアや相
27 談とともに、必要に応じてフォローアップ検査等の長期モニタリングを行うべき
28 としている。

29 米国科学・工学・医学アカデミーは、HBM 委員会が示した HBM-I 値及び
30 HBM-II 値を踏まえて、2 ng/mL 及び 20 ng/mL を7つの PFAS 分子種の血清/
31 血漿濃度のカットオフ値 (区切りの値) とし、血清/血漿 PFAS 濃度が 2 ng/mL
32 を超えなければ健康影響は見込まれないこと、2~20 ng/mL では特に感受性の高
33 いグループでは健康影響の可能性があること、20 ng/mL 超では健康影響のリス
34 クが高まることを伝えることを提言している。一方で、PFAS ばく露による健康
35 影響のリスクは、ばく露レベル、生活状況、患者の他のリスク要因にも大きく依
36 存するために不確実性が高く、集団スクリーニングによって期待される利点が潜

1 在的な害（検査結果解釈の困難さ等の欠点）を上回るかどうかの評価は困難にな
2 る可能性があるとしている。

3 したがって、HBM 委員会及び米国科学・工学・医学アカデミーが示す血中濃
4 度の指標は、それを超えた場合には健康影響のリスクが高まる可能性があるもの
5 として示されているものの、いずれにおいても、超過は必ずしも個人の健康影響
6 の出現を意味するものではないこと、現病歴等に他のリスク要因がない場合は臨
7 床生化学的検査の必要はないこととされている。

8
9 環境省により実施された国内における一般住民を対象とした調査結果による
10 と、限られたデータではあるものの、日本における一般住民の PFOS 及び PFOA
11 の全血中濃度は、平成 20～22（2008～2010）年度では 0.73～150 ng/mL 及び
12 0.37～25 ng/mL、平成 23～28（2011～2016）年度では 0.29～17 ng/mL 及び
13 0.27～13 ng/mL とされている。また、北海道スタディにおける妊婦の調査（2003
14 年 2 月～2012 年 3 月）では、PFOS 及び PFOA の血漿濃度は 0.81～30.28 ng/mL
15 及び 0.25～24.88 ng/mL とされている。

16 PFOS 及び PFOA の消失半減期は数年にわたる長期間であり、体内動態につ
17 い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 の摂取量・
18 ばく露量、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。また、
19 摂取量・ばく露量の分布や高ばく露者の把握、摂取経路・ばく露経路の推定につ
20 いての情報、食品を含めた PFAS にばく露され得る媒体の濃度データについて
21 も、現時点では情報が不足している。

22 23 5. まとめと今後の課題

24 食品安全委員会において、自らの判断で行う食品健康影響評価として、PFAS に
25 係る食品健康影響評価を行った。

26 本評価においては、食品健康影響評価を速やかに実施するため、国際機関、各国
27 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整理・精
28 査し、調査事業により収集した PFAS のうち PFOS、PFOA 及び PFHxS に関する
29 文献及びその他の関連する重要な文献を用いて評価を行った。

30
31 健康影響の評価として取り上げるエンドポイントについては、海外評価機関によ
32 る評価書で検討されたエンドポイント別に整理した。その結果、PFOS 及び PFOA
33 について、疫学研究で報告された血清 ALT 値の増加、血清総コレステロール値の
34 増加、出生時体重の低下、ワクチン接種後の抗体応答の低下との関連は否定できな
35 いと評価した。ただし、血清 ALT 値の増加、血清総コレステロール値の増加、ワ
36 クチン接種後の抗体応答の低下については、変動が軽微であること、将来的な疾患

1 に結びつくか否かが不明であり臨床的な意義が不明であること、用量反応関係が不
2 明確であること等から、健康影響のためのエンドポイントとして採用するためには
3 いずれも証拠は不十分であると判断した。また、出生時体重の低下については、SGA
4 児、低出生体重児（2,500 g 未満）等の影響を報告した研究は限られており、出生
5 後の成長に及ぼす影響についてはまだ不明であると判断した。

6 発がん性については、動物試験でみられた事象は、げっ歯類特有のメカニズムで
7 ある可能性がある又は機序の詳細は不明であることから、ヒトに外挿できるかどう
8 かは判断できないと評価した。疫学研究から、PFOA と腎臓がん、精巣がん、乳が
9 んとの関連については、研究調査結果に一貫性がなく、証拠は限定的であると判断
10 した。PFOS と乳がん、PFHxS と腎臓がん、乳がんとの関連については、判断す
11 るための強い証拠が得られているとは言い難いと判断した。

【祖父江専門委員コメント】

(P.22、L.34：「関連は否定できない」について)

「関連は否定できない」と「関連を判断することは困難である」がほぼ同じレベルの判断とす
ると、どちらも「証拠は限定的」と表現してはどうでしょうか。

12 食品健康影響の指標値については、現時点の科学的知見に基づくと、TDI として
13 PFOS は 20 ng/kg 体重/日、PFOA は 20 ng/kg 体重/日と設定することが妥当と判
14 断した。PFHxS については、評価を行う十分な知見は得られていないことから、
15 現時点では指標値の算出は困難であると判断した。

16 PFOS については、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a)
17 でみられた児動物における体重増加抑制から、PFOA については、マウス生殖・発
18 生毒性試験 (Lau et al. 2006) でみられた胎児の前肢及び後肢の近位指節骨の骨化
19 部位数の減少、雄の児動物の性成熟促進から、それぞれ指標値を算出した。また、
20 血中濃度から摂取量への換算には、海外評価機関で採用された用量推計モデル計算
21 結果をそのまま適用した。一方、PFOS 及び PFOA については、疫学研究の結果か
22 ら、血清 ALT 値の増加、血清総コレステロール値の増加、出生時体重の低下、ワ
23 クチン接種後の抗体応答の低下が報告されているものの、現時点では、いずれも指
24 標値を算出するための定量的な評価には証拠が不十分であると判断した。

25 ただし、将来的に、今回の検討では不十分であった PFAS と健康影響に関する結
26 果の一貫性、影響の度合いの臨床的意義、用量反応関係等に関する情報等の科学的
27 知見が集積してくれば、TDI を見直す根拠となる可能性はある。そのため、リスク
28 管理措置を講ずる際には、今回設定した TDI を満たすことにまず取り組むことが
29 重要である。また、国民の摂取量・ばく露量を可能な範囲で減らすための対応を行
30 うことが望ましい。

1 国内での PFOS 及び PFOA の摂取量については、平成 24～26（2012～2014）
2 年度に限られた地域数で調査されたトータルダイエツトスタディによる情報によ
3 ると、一日あたりの平均摂取量は、PFOS（LB～UB）が 0.60～1.1 ng/kg 体重/日、
4 PFOA（LB～UB）が 0.066～0.75 ng/kg 体重/日と推定されている。推定された一
5 日あたり平均摂取量は、現時点の科学的知見に基づいて設定した TDI（PFOS：20
6 ng/kg 体重/日、PFOA：20 ng/kg 体重/日）と比較すると低い状況にあるものと考え
7 られる。しかし、国内における各種食品中の PFAS 濃度やその濃度分布に関するデ
8 ータ、摂取量の推定に関する情報は不足しているため、この推計値にはかなりの不
9 確実性があることに留意が必要である。

10
11 PFAS の評価に関する今後の課題としては、PFAS の分子種の定義や範囲につい
12 て様々な見解があるものの、国内外における規制等における動向を踏まえて、PFOS、
13 PFOA 及び PFHxS の 3 物質を中心に評価を行った。それぞれの分子種には直鎖型
14 又は分岐鎖型の異性体や異なる塩類があるものの、今回の健康影響評価では、動物
15 試験、疫学調査のいずれにおいても、試薬、標準物質、生体試料等における分岐鎖
16 の割合、測定上の課題（標準物質、分離条件、分岐鎖、測定に用いた質量数、内部
17 標準使用の有無等）及び環境中や使用中の前駆物質の分解については考慮していな
18 い。また、PFOS、PFOA 及び PFHxS 以外の PFAS と健康影響との関連について
19 は評価は行っていないため、今後は、これらの PFAS について、健康影響、環境中
20 及び食品中濃度、ばく露等に関する情報収集の充実が求められる。

21 エンドポイントとして今回の健康影響評価では取り上げなかったその他の健康
22 影響については、評価に使用できる情報が現時点では不十分であり、今後の知見の
23 集積により、新たに検討が必要となる可能性はあり得る。疫学研究の結果について
24 は、ばく露レベルや PFAS と関連があるとされた影響等にそれぞれ課題があり、
25 PFAS との関連を評価するには質の高い研究が不足しており、今後のさらなる知見
26 の集積が期待される。また、疫学研究の POD については、海外評価機関により独
27 自に BMDL が算出されているが、その算出過程については公表されておらず確認
28 できなかった部分もあったことから、今後評価を実施する際には、BMD 法を用い
29 た評価を独自に実施することも想定しておくことが望ましい。

30 PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは大きく異なる。また、ヒトに
31 おける体内動態については不確実な点が多く、消失半減期はおよそ数年にわたる長
32 期間であるものの、その期間は文献により大きく異なり幅がある。動物試験及び疫
33 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
34 となるが、その構築には相応の体制及び期間を要することから、本評価では、独自
35 の用量推計モデルの構築を行うことなく、海外評価機関における PFAS の評価に用
36 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

1 とした。しかし、いずれのモデルも様々な仮定を前提として構築されており、PFOS、
2 PFOA 及び PFHxS の用量推計については、現時点ではモデルが確立された状況に
3 はないと考えられる。今後、独自の用量推計モデルの構築を行う必要性について検
4 討することが望ましい。

5 健康影響評価の結果については、海外評価機関がそれぞれ採用しているエンドポ
6 イント及び指標値は大きく異なる。EFSA (2020) や EPA (2023 draft) が示して
7 いる指標値は、各国における推定摂取量を下回る数値であり、その評価やリスク管
8 理の状況については引き続き注視していく必要がある。

9 ばく露評価については、重ねての記述になるが、PFOS 及び PFOA の消失半減期
10 は数年にわたる長期間であり、体内動態について不確実な点が多く、測定された血
11 中濃度の結果から PFAS の摂取量・ばく露量、時期、期間等を推測することは現時
12 点の知見では困難である。したがって、今後も引き続き継続的な情報収集及びその
13 充実が必要である。また、摂取量・ばく露量の分布、高ばく露の個人や集団の把握、
14 摂取・ばく露経路の推定についての情報、食品を含めた PFAS にばく露され得る媒
15 体における PFAS 濃度についても、現時点では情報が不足しており、今後のデータ
16 の集積が求められる。

17 血中濃度については、ドイツの HBM 委員会及び米国科学・工学・医学アカデミ
18 ーが血中 PFAS 濃度の指標値を示しているものの、指標値を超過しても必ずしも健
19 康影響を及ぼすものではないこと、超過が中程度であり現病歴等に他のリスク要因
20 がない場合は、臨床的な生化学的検査の必要はないことや、必要に応じてモニタリ
21 ングすることとしている。国や自治体等が、血中 PFAS 濃度測定を実施する場合は、
22 その目的や対象者、実施方法等について慎重に検討する必要がある。

23
24 リスク管理に向けては、汚染物質については一般に、「ALARA (as low as
25 reasonably achievable : 合理的に達成可能な限り低く) の原則」に従い、可能な範
26 囲で摂取量の低減に努めることが求められる。PFOS 及び PFOA をはじめとする
27 PFAS については、健康影響に関する情報が不足しており、不明な点等が多いこと
28 を考慮すると、PFAS にばく露され得る媒体 (飲料水、食品等) における濃度分布
29 に関するデータの収集を早急に進めるとともに、高い濃度が検出された媒体に対す
30 る対応を進めることが必要である。なお、PFOS 及び PFOA についての本評価の結
31 果を踏まえると、通常の一般的な国民の食生活 (飲水を含む) から食品を通じて摂
32 取される程度の PFOS 及び PFOA によっては、著しい健康リスクが生じている状
33 況にはないものとする。

34 さらに、本評価の対象とした PFOS、PFOA 及び PFHxS については、その難分
35 解性、高蓄積性を考慮すると、国民の摂取量・ばく露量を可能な限り減らすための
36 使用規制や排出源対策を行うことが重要である。

1
2
3
4

5
6
7

リスクコミュニケーションについては、リスク評価の結果及びリスク管理の現状等について、正しい情報に基づいてわかりやすく、丁寧に実施することが求められる。

【事務局より】

今後どのようなことに気をつけていくべきか、ご議論をお願いいたします。