

有機フッ素化合物（PFAS）の 食品健康影響評価（案）について

- ※ 2/7よりパブリックコメント中の評価書（案）を基に作成しており、文言等は最終的なものではありません。
- ※ 評価書（案）の段階であり、最終的な評価結果ではありません。

2024年2月22日

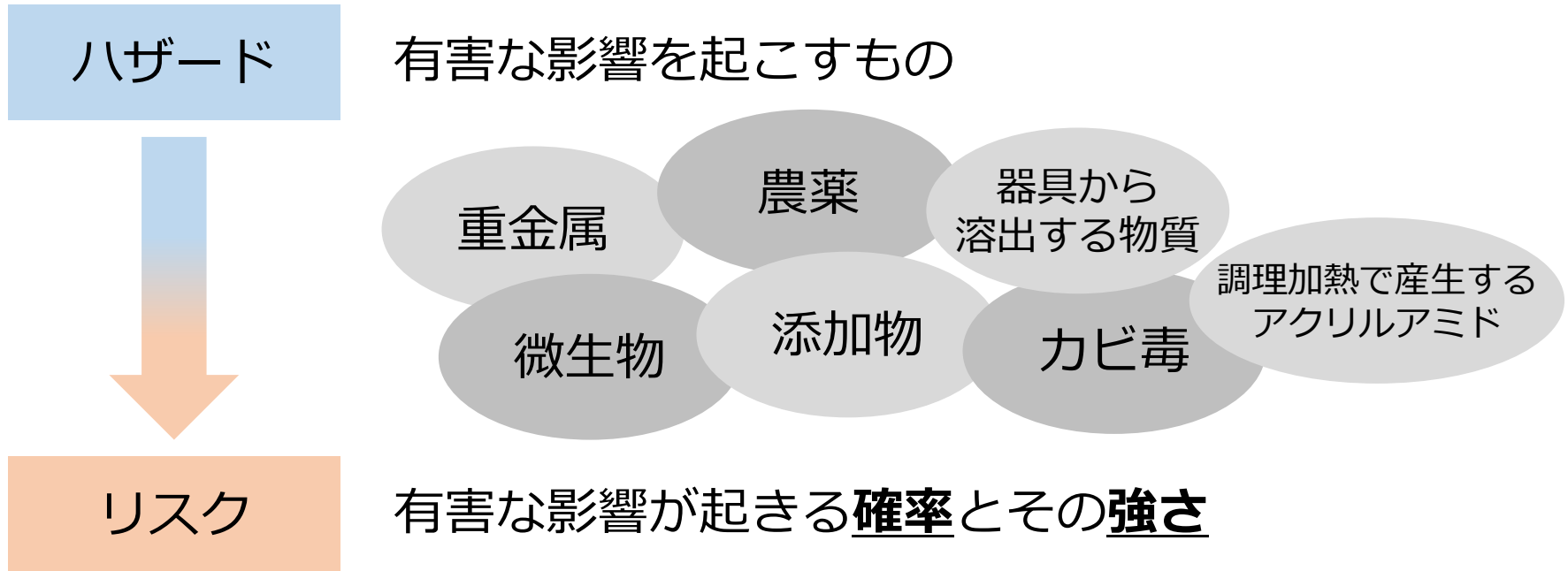
内閣府 食品安全委員会

1. イントロダクション

食品安全委員会委員

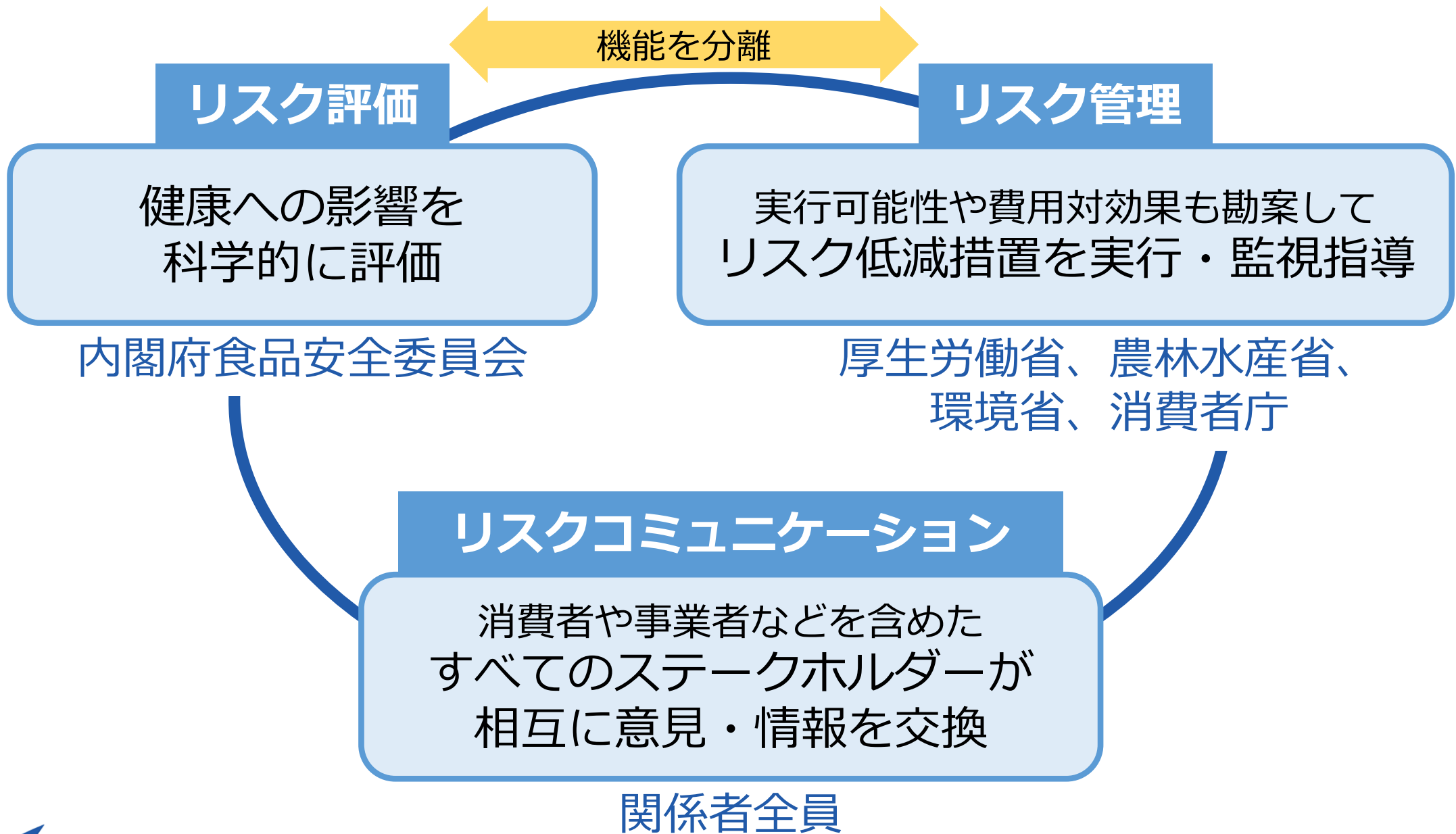
浅野 哲

食品安全分野におけるハザードとリスク



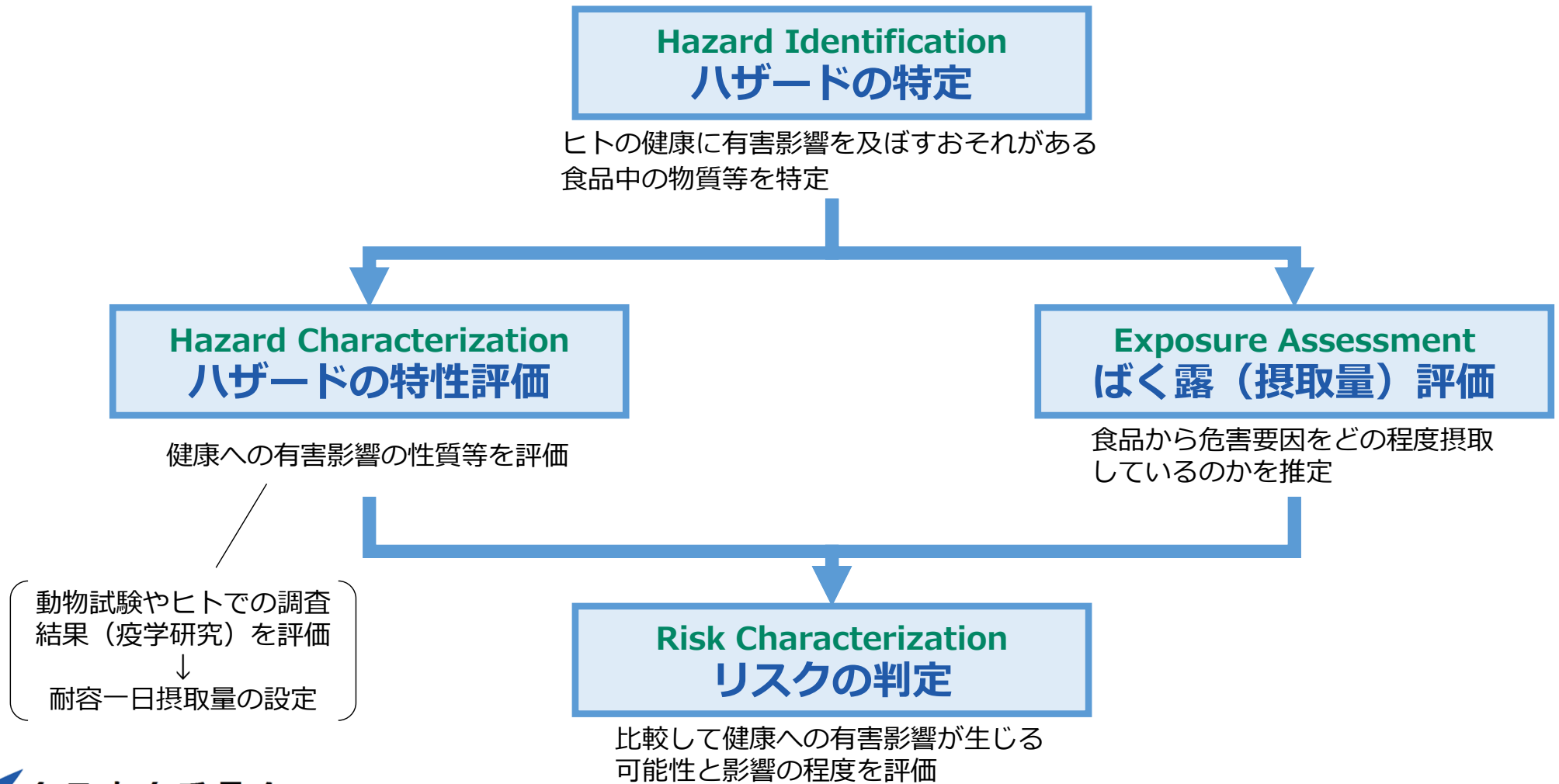
$$\text{ハザード} \times \text{ばく露量 (摂取量)} = \text{リスク}$$

食品の安全を守る仕組み（リスクアナリシス）



リスク評価（食品健康影響評価）とは

食品中に含まれる有害物質などを摂取することにより、どのくらいの確率でどの程度の健康への悪影響が起きるかを科学的に評価すること



汚染物質の特徴（農薬・食品添加物等と異なる点）

	農薬、食品添加物など	汚染物質（例：重金属、PFAS）
特徴	食料生産のために意図的に使用した結果、対象食品に存在	水、土壌、大気を含む環境等を通じて人が 意図しない にもかかわらず幅広い食品に存在
管理のしやすさ	<ul style="list-style-type: none"> 規格や使用基準を設けることで管理が可能 毒性が高いものは使用を禁止できる 	<ul style="list-style-type: none"> 完全にゼロにはできない 生産方法等を改善しない限り、普通は勝手に減らない
安全性に係るデータ取得主体	製造者等（申請者）	国・行政機関、研究機関等
試験方法/試験実施施設の要件	あり (OECDテストガイドライン/GLP基準※)	なし
データの種類	上記による試験データ	調査・研究報告書、論文等
データの量	多い	少ない
データの質	一定の質が担保	質が高いものも低いものもあり
評価結果の例	許容一日摂取量 ADI : Acceptable Daily Intake	耐容一日摂取量 TDI : Tolerable Daily Intake

「ALARA (as low as reasonably achievable) の原則」
食品中の汚染物質を、“無理なく到達可能な範囲でできるだけ低くすべき”という考え方。
国際的に汚染物質等の基準値作成の基本となっている。

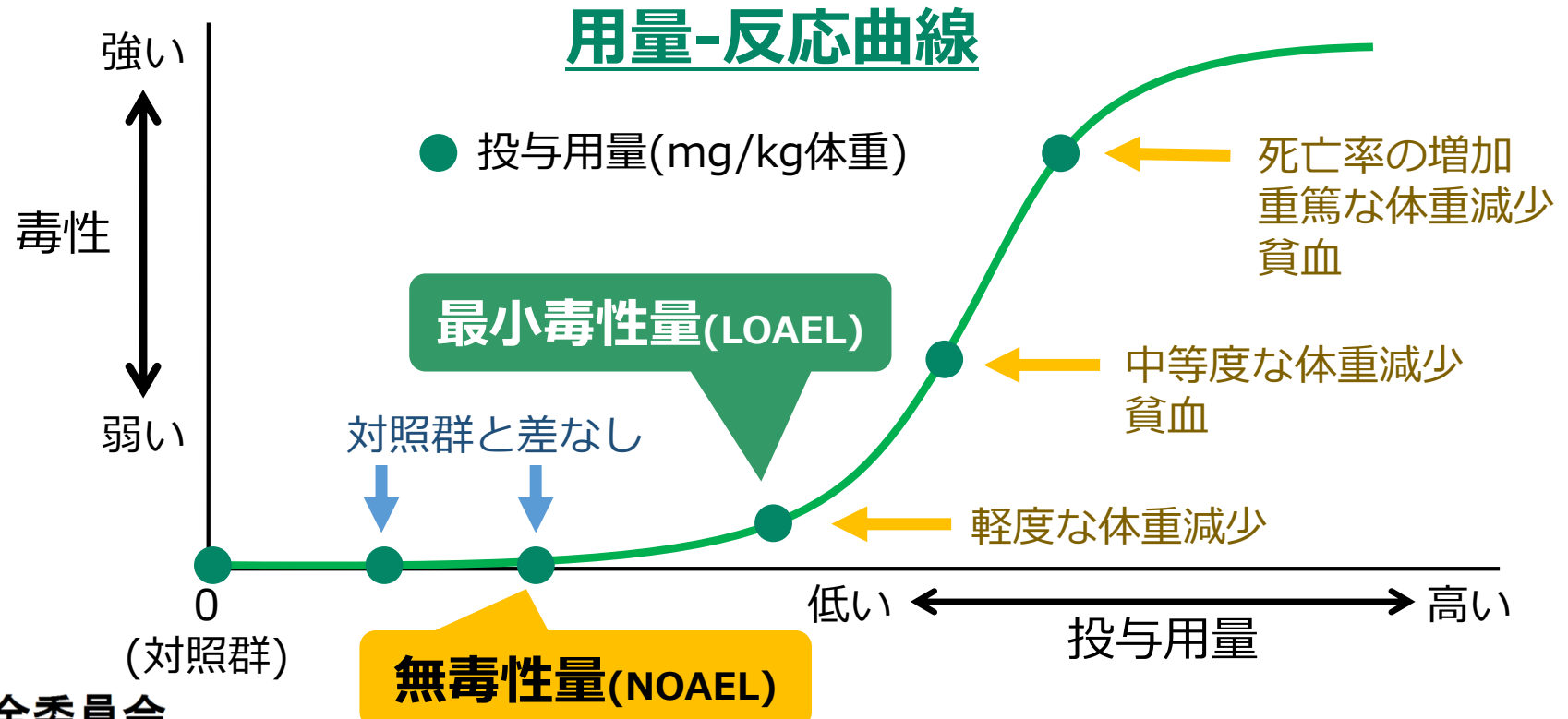
※ 優良試験所規範（GLP : Good Laboratory Practice）：化学物質等の各種安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験施設が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの

GLP/OECDテストガイドライン試験と学術雑誌の論文との違い

	GLP施設でOECDガイドラインのもとに行われた毒性試験報告	論文
目的	毒性評価のため	著者の研究のため
研究施設の質	詳細な記載 GLP適合	簡潔記載 GLP適合はほぼなし
機器精度管理・記録	実施 記録あり	研究者一任
方法	ガイドラインの規定内容全て	研究目的ごとに研究者選択
対象物質の質	純度、ロットまで記録 餌に混ぜる投与では餌中濃度や安定性も全て記録	研究者一任
結果の記載	ガイドラインに従い全ての項目&動物 1匹ずつのデータまで	目的とした内容のみ
記載内容の保証	<ul style="list-style-type: none"> 報告書・記録・保管状況すべてを社内ですべてを独立した部門（品質保証部門 QAU）がチェック 行政によるチェック（GLP査察） 	<ul style="list-style-type: none"> 雑誌査読者のみ 動物試験では研究者所属倫理委員会

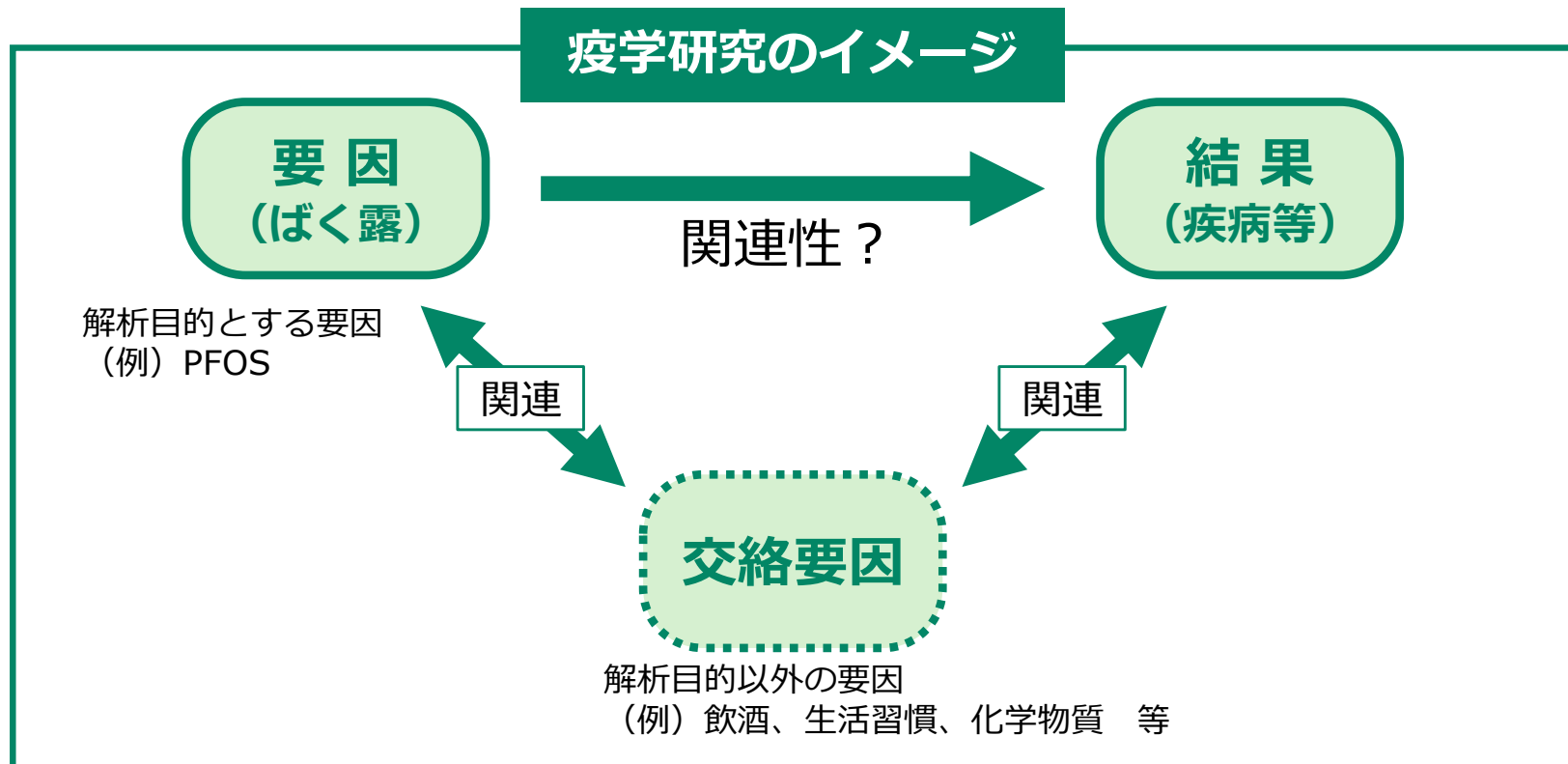
動物試験のデータ

特徴	限界
目的に応じて、用量など試験条件の設計が可能	動物とヒトとでは種差があり、 動物のデータをヒトに当てはめて類推 することが妥当かどうか、 慎重な検討が必要
多い量を投与して解剖などを行い、影響を細かく検討し、ヒトでの影響を推測する上で有用	多くの場合、動物で見られる影響は ヒトが現実にはばく露し得る水準よりはるかに多い用量での試験の結果 であることも留意が必要



疫学研究のデータ

特徴	限界
ヒトの集団における健康関連の様々な事象（疾病の発生等）の頻度と分布、それらに影響を与える要因を研究	交絡要因等により、真の関連とは異なった関連が観察されることがある → 研究設計やデータ解析が必要
化学物質のばく露により生じる可能性のある健康影響についての有用な情報を提供	疫学研究の結果の確からしさにも限界あり



耐容一日摂取量（TDI）の設定

- 意図的に使用されていないにもかかわらず食品中に存在する化学物質に設定
- 毎日摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量
- 動物試験やヒトの疫学研究の結果から、科学的に適切と判断される研究や結果を選択し、それに基づき設定
- 子どもや高齢者などにも適用される指標値

動物試験から設定する場合

無毒性量（NOAEL）

様々な実験動物（ラット、マウスなど）を用いた様々な毒性試験において、何ら有害作用が認められない用量レベルの最小値

疫学研究から設定する場合

無毒性量（NOAEL）

疫学研究において、有害作用が認められないばく露量レベル

÷

÷

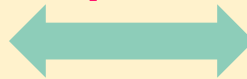
安全係数（または不確実係数）

動物データや疫学研究からヒトにおける安全性を確保するための係数

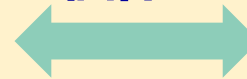
※ 動物データの場合、種差と個体差を勘案して100が一般的だが、データの質に応じて異なる係数を用いる場合あり



種差



個体差



耐容一日摂取量（TDI）



2. PFASの食品健康影響評価（案）について

有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ座長

姫野 誠一郎

今回のPFASの健康影響の評価にあたって

● 方針：PFASの健康影響について

【方法】 国際機関及び各国政府機関等の評価に関する情報と、最新の科学的知見を、1つ1つ丁寧に専門家が精査・確認する

【目標】 現時点で何がわかっているのか、また、何がわかっていないのかを明らかにすることにより、PFASの健康影響を評価する

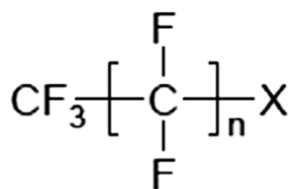
✓ 海外評価機関が採用しているエンドポイント及び指標値は大きく異なり（PFOSで約7,600倍、PFOAで約100,000倍）、現時点では、PFOS、PFOA及びPFHxSについて、国際的に整合性の取れた健康影響評価が確立されている状況ではない。

● 検討主体：有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ

- 座長：姫野誠一郎 専門科学者22人（委員10人、参考人12人）
- 令和5年2月～令和6年1月まで計7回にわたり議論
- 分野ごとに専門家が精査し小括、最終的に統合的に全員で検討

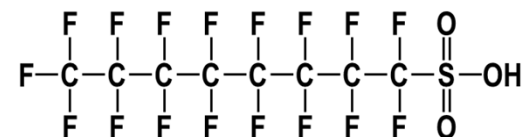
PFASとは

- 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。
 - OECDによると、**4,730のPFAS分子種**の存在が確認されている。
- 撥水性、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・革・紙・プラスチック等の表面処理及びその原料、イオン交換膜、潤滑剤、泡消火剤、半導体原料、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。
- PFASのうちPFOS、PFOA及びPFHxSは、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。
 - PFOSは2010年、PFOAは2021年、PFHxSは2023年に指定。

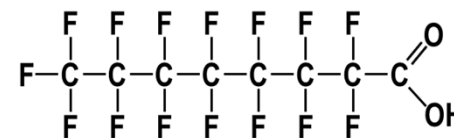


PFAS分子種の一般的な構造

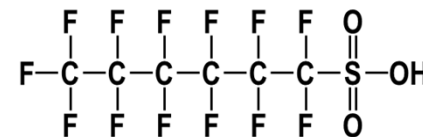
パーフルオロオクタンズルホン酸
(PFOS)



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)



評価の経緯

- 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に係る食品健康影響評価を行った。
- PFASのうち**PFOS、PFOA及びPFHxSの食品健康影響評価**を速やかに実施するため、以下の科学的知見を用いた。

➤ 評価に用いた科学的知見

- ・ 海外評価機関等による評価及びその参考文献
 - ・ 令和4年度調査事業で収集・選択した文献
 - ・ PFASワーキンググループ（WG）の専門家が追加で検索・選定した文献
 - ・ 国（環境省、厚生労働省、農林水産省）が実施した調査 等
- ※ 文献は、学術雑誌に掲載された査読付き論文を用いた。

令和4年度食品安全確保総合調査

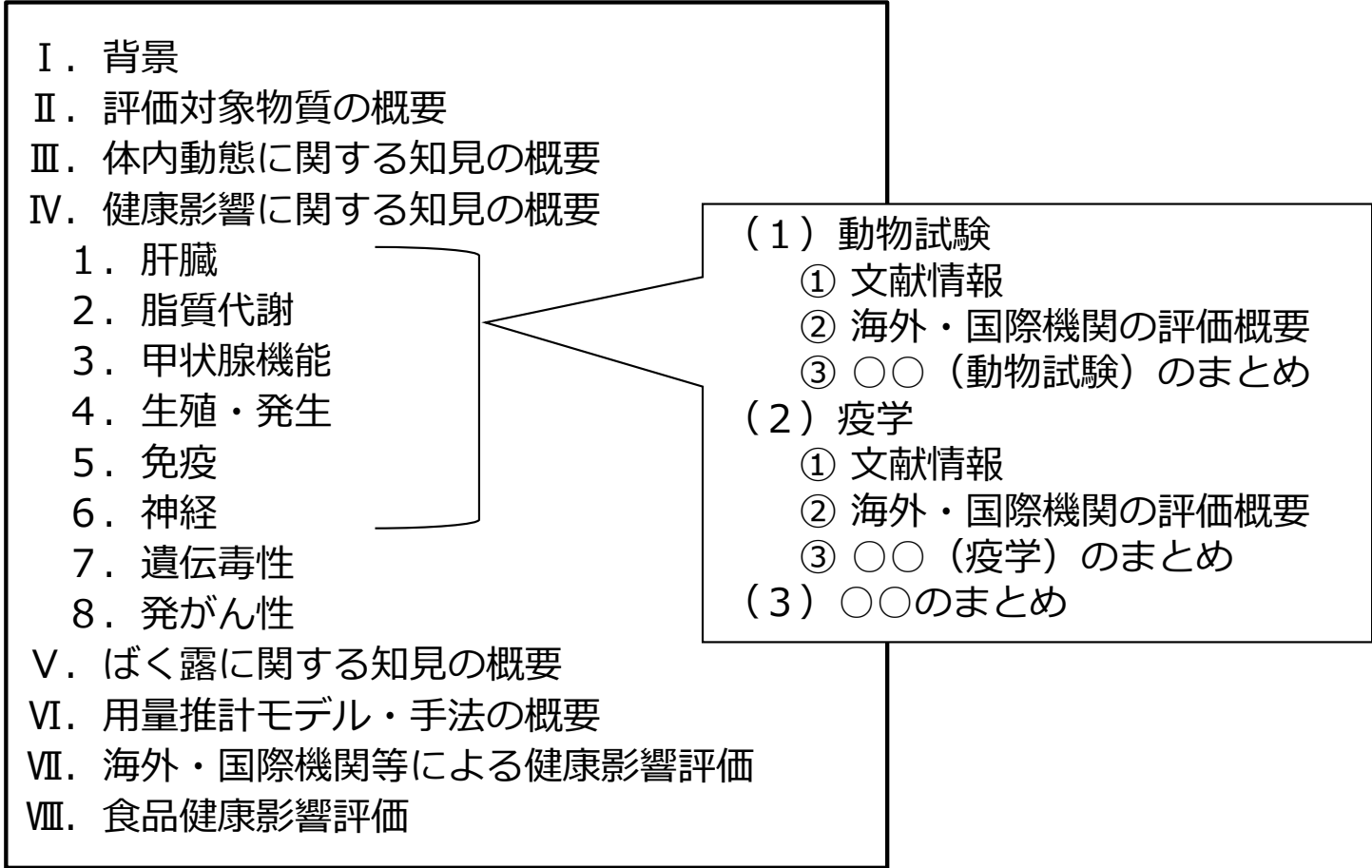
「パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集並びに整理」

- パーフルオロ化合物（PFAS）のうちPFOS、PFOA、PFHxSを対象として、
 - ・ **国際機関等**（WHO、EPA、ATSDR、EFSAなど）の**評価書に記載された文献**
 - ・ **文献データベース検索により収集された文献**を収集し、リスク評価における重要度のランク付けを専門家により行い、文献の選定を行った。
- 文献の収集・選定の結果、**計2,969報**の文献から**257報**を選定した。
 - ・ 国際機関等の評価書に記載された文献：1,615報から203報を選定
 - ・ 文献データベース検索により収集された文献：1,354報から54報を選定

A：日本におけるリスク評価の根幹として最重要である文献
B：リスク評価の上で参考となる文献
C：リスク評価には不要と考えられる文献

評価書（案）の構成

- 健康影響の評価については、収集した文献（査読付き論文）の情報から評価した。
 - 本評価では、海外評価機関等の評価書で取り上げられたエンドポイント（有害影響を評価するための指標となる生物学的事象）について、エンドポイント別に整理し検討した。



健康影響の評価（1）

- 評価の対象とす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参考**に選択し、**エンドポイント**（有害影響を評価するための指標となる生物学的事象）**別に整理し検討**した。
- その他の健康影響については、収集された文献を検討した結果、エンドポイントとして評価を行うには知見が不十分であると判断した。

● 検討した健康影響

- 肝臓
- 脂質代謝
- 甲状腺機能と甲状腺ホルモン
- 生殖・発生
- 免疫
- 神経
- 遺伝毒性
- 発がん性

関連が否定できなかった影響

- 「血清ALT値の増加」
- 「血清総コレステロール値の増加」
- 「ワクチンの抗体応答の低下」
➔ 関連は否定できないものの、証拠は不十分
- 「出生時体重の低下」
➔ 関連は否定できないものの、知見は限られており、出生後の成長に及ぼす影響についてはまだ不明

「限定的」「不十分」とは？

- この評価書（案）では、発がん性について、
 - 「**限定的**」とは、関連がみられたとする報告はあるものの、ほかに関連がなかったとする報告もあり、**結果に一貫性がない場合**
 - 「**不十分**」とは、関連がみられたとする報告はあるものの、症例数の規模が小さいなどから**証拠としては不十分である場合**に用いられています。
- 他の健康影響についても、同様の考え方で検討したものの、「限定的」や「不十分」とは一概に分類できないものについては、その証拠の質や確からしさなどに応じた言葉が用いられています。

肝臓への影響の評価

<動物試験>

【影響】 PFOS、PFOA、PFHxS投与による肝重量増加、肝細胞肥大

【考慮した点】 投与量がヒトのばく露量よりも高く、また、肝障害を引き起こす経路に種差が見られることから、動物の結果をヒトに外挿することは困難

<疫学研究>

【影響】 PFOS、PFOA、PFHxSばく露による血清ALT値の増加

【考慮した点】 ALT値の変動は正常閾値内であり、明確な用量反応関係は示されておらず、肝疾患（肝硬変、脂肪肝等）に繋がることは示されていない

<まとめ>

PFOS、PFOA及びPFHxSは、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

脂質代謝への影響の評価

<動物試験>

【影響】 PFOS、PFOA、PFHxSの高用量投与による血清総コレステロール値の低下
(変化しないとする報告有)

【考慮した点】 げっ歯類（マウスやラット）のコレステロール輸送システムはヒトと大きく異なる。ヒトの代謝に近づけた実験動物を用いても性差や系統差があって結果が一貫せず、低用量ではコレステロール値は変化しなかった。サルを用いた実験でもPFOS投与でコレステロール値は低下した

<疫学研究>

【影響】 PFOS、PFOAばく露による血清総コレステロール値の増加

【考慮した点】 横断研究であること、結果が一貫していないこと、肝臓への影響と矛盾する現象であること、増加の程度が軽微であること、心臓血管系の疾患との関連があったとの報告がないこと、用量反応関係がみられていないこと
PFHxSについては評価を行うには知見が不十分である

<まとめ>

PFOS、PFOA、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

生殖・発生への影響の評価

<動物試験>

【影響】 複数の報告が同様の結果を示しており、証拠の確かさは強いと考えられる

- ・ PFOS投与により胎児死亡の増加、出生児の生存率の低下、出生時体重の低下、開眼時期の遅れ等の成長抑制
- ・ PFOA投与により出生児の体重増加抑制、骨化遅延等の成長抑制

※ PFHxSについては明確な影響は観察されていない

【考慮した点】 動物と疫学でみられた出生時体重の低下は分けて考えることが適当

- ・ 動物試験で胎児死亡を起こす投与濃度に比して体重増加抑制を起こす投与濃度は同じ、あるいは低い投与濃度である
- ・ 動物実験での血中濃度はヒトに比べ1,000倍以上高い
- ・ 体重増加抑制を引き起こす影響発現のメカニズムは不明である

生殖・発生への影響の評価

<疫学研究>

【影響】 母体血を介した胎児期のPFOS及びPFOAばく露による出生時体重低下傾向

【考慮した点】

- 出生時体重低下については、関連ありとする海外の知見（米国、スウェーデン、中国）がある。一方で、国内の知見では、北海道スタディのうち、札幌コホート（2002～2005年）では関連を示したが、北海道コホート（2002～2009年）では関連を示さなかった
- SGA（在胎不当過少児）については、関連ありとする知見（スウェーデン）と関連なしとする知見（中国）があった
- 低出生体重児（2500 g未満）については、リスクとの関連は認められないとする知見（中国、米国、複数文献の結果を考慮したメタ解析）があった

<まとめ>

母体血を介した胎児期の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いものの、知見は限られており、出生後の成長に及ぼす影響についてはまだ不明である

免疫への影響の評価

免疫抑制（抗体応答の低下）

<動物実験>

【影響】 PFOS及びPFOA投与により、IgM抗体の低下等が観察されている

【考慮した点】 疫学研究ではワクチンにアジュバントが用いられているが、動物実験では用いられていない

<疫学研究>

【影響】 PFOS、PFOA、PFHxSばく露により、破傷風及びジフテリアへの抗体応答の低下が報告されている

【考慮した点】 EFSA（2020）が根拠としたドイツにおける知見をはじめ、報告の多くは横断研究で因果関係の推論が困難

- EPA（2021, 2023）が根拠としたフェロー諸島における報告の集団では、鯨肉の摂食等、化学物質のばく露状況が特殊な状況であり、PFAS以外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
- ジフテリア/破傷風抗体価とSARS-CoV-2の抗体価では一致した結果が得られていない

免疫への影響の評価

免疫抑制（易感染性）

<動物実験>

【影響】感染症発症リスクに関する知見は十分とは言えないが、PFOS投与によりA型インフルエンザ感染への抵抗性低下が報告されている

【考慮した点】ヒトへの外挿が可能な動物試験モデルが必要

<疫学研究>

【影響】PFOS、PFOA、PFHxSばく露により、上/下気道感染症や肺炎等の発症リスクの増加が報告されている

【考慮した点】関連がないとする知見や発症リスク上昇、低下の両方に関連があるなど、知見に一貫性がない

免疫促進（アレルギー疾患）

<動物実験>

【影響】PFOS及びPFOA投与による炎症性サイトカイン産生増強が報告されている

PFOA経皮投与によるアレルゲン感作及びアレルゲン特異的IgEの増加等、アレルギー性気道炎症の応答が確認されている

【考慮した点】動物試験では疫学よりも1000倍以上高い血清濃度となるPFASが投与されている

<疫学研究>

【影響】PFAS濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息等のアレルギー疾患のリスクとの関連が報告されている。

【考慮した点】アレルギー疾患のリスク増加を示すものもあるが、リスク低下に関連することが示されているものもあるなど、一貫していない

<免疫への影響のまとめ> PFOS、PFOA及びPFHxSについて、

- ・ **抗体応答の低下**：可能性は否定できないものの、これまで報告された知見の証拠の質や十分さに課題がある
- ・ **易感染性**：国内及び海外情報からの知見に一貫性がないことから証拠は不十分である
- ・ **アレルギー疾患**：研究結果に一貫性がないことから証拠は不十分である

甲状腺機能と甲状腺ホルモン濃度への影響の評価

<動物試験>

【影響】 PFOS、PFHxS投与による血清総/遊離チロキシン（ T_4 ）低下
PFOAについては明確な影響は観察されていない

【考慮した点】 チロキシンの半減期や代謝酵素がヒトとは異なるため、
結果をヒトに外挿可能な証拠は乏しい

<疫学研究>

【影響】 甲状腺ホルモンレベルの変化はない、あるいは一部の集団で値
が上昇した、など結果に一貫性がない

<まとめ>

知見が少なく、結果に一貫性がないため、影響があるとまでは言えない

神経への影響の評価

<動物試験>

【影響】 PFOS投与による学習・記憶能力の低下

【考慮した点】 類似の研究報告もなく、報告数が限られている

<疫学研究>

【影響】 PFHxSばく露によるADHDスコア低下

【考慮した点】 PFASの神経系への影響を評価するのに十分な証拠は得られていない

<まとめ>

評価を行うには証拠が不十分

遺伝毒性・発がん性の評価

<遺伝毒性>

- 遺伝毒性については、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。

<発がん性>

- PFOS及びPFOAにおいて動物試験でみられた肝臓や膵臓での腫瘍形成などの事象は、げっ歯類特有のメカニズムによる可能性がある又は機序の詳細は不明であることから、ヒトに当てはめられるかどうかは判断できない。
 - 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、結果に一貫性がなく、証拠は限定的
 - PFOSと肝臓がん、乳がん、PFHxSと腎臓がん、乳がんとの関連については、証拠は不十分
- ➔ 発がん性に関する知見から指標値を算出するには情報が不十分であると判断した

IARCによる発がん性分類と例

- IARCの発がん性分類は、様々な要因（化学物質、微生物、作業環境や特定の行為等）について、ヒトに対する発がんの原因となり得るかどうかの根拠の程度がどれくらいあるかを示すものです。
- この分類は、各要因の発がん性の強さを示すものではありません。
- ヒトが実際の生活環境下で摂取（ばく露）したときに実際にがんが発生する可能性の大きさとその影響の程度（リスク）を示すものでもありません。

グループ	評価内容	発がん性を示す根拠の程度	要因の数	例
1	Carcinogenic to humans (ヒトに対して発がん性がある)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトにおいて「発がん性の十分な証拠」がある場合 または ・ 実験動物において「発がん性の十分な証拠」があり、かつ、ヒトにおいて発がん性物質としての主要な特性を示す有力な証拠がある場合 	128	コールタール、アスベスト、たばこ、カドミウム、ディーゼルエンジンの排気ガス、アルコール飲料、加工肉等
2 A	Probably carcinogenic to humans (おそらくヒトに対して発がん性がある)	以下のうち少なくとも2つに該当する場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトにおいて「発がん性の限定的な証拠」がある ・ 実験動物において「発がん性の十分な証拠」がある ・ 発がん性物質としての主要な特性を示す有力な証拠がある 	95	アクリルアミド、非常に熱い飲み物（65℃以上）、ヒドラジン、夜間勤務、レッドミート（赤肉）等
2 B	Possibly carcinogenic to humans (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)	以下のうち1つに該当する場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトにおいて「発がん性の限定的な証拠」がある ・ 実験動物において「発がん性の十分な証拠」がある ・ 発がん性物質としての主要な特性を示す有力な証拠がある 	323	ベンゾフラン、フェノバルビタール、わらび、漬物、ガソリン等
3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (ヒトに対する発がん性について分類できない)	上記いずれにも該当しない場合	500	カフェイン、お茶、コレステロール等

IARCの発がん性分類についての評価

PFOA、PFOSに関するIARCの発がん性分類結果の概要

物質	一連の科学的根拠			総合評価
	人に対する発がん性 (ヒトの疫学研究)	動物に対する発がん性 (ラットやマウスなどの動物試験)	発がんの機序 (発がん性物質としての 主要な特性)	
PFOA	限られている（腎細胞がん、 精巣がん） 不十分（その他のがん種）	十分	強い ・ 暴露されたヒト※4,7 ・ ヒト初代培養細胞※5,7,8 ・ 実験系※4,5,7,8,10	グループ 1
PFOS	不十分	限られている	強い ・ 暴露されたヒト※4,7 ・ ヒト初代培養細胞※5,7,8 ・ 実験系※4,5,7,8,10	グループ 2 B

※発がん性物質としての主要な特性を示す。
 ※4 エピジェネティックな変化
 ※5 酸化ストレス
 ※7 免疫抑制
 ※8 受容体を介した影響を調整
 ※10 細胞の増殖、死、栄養供給の改変

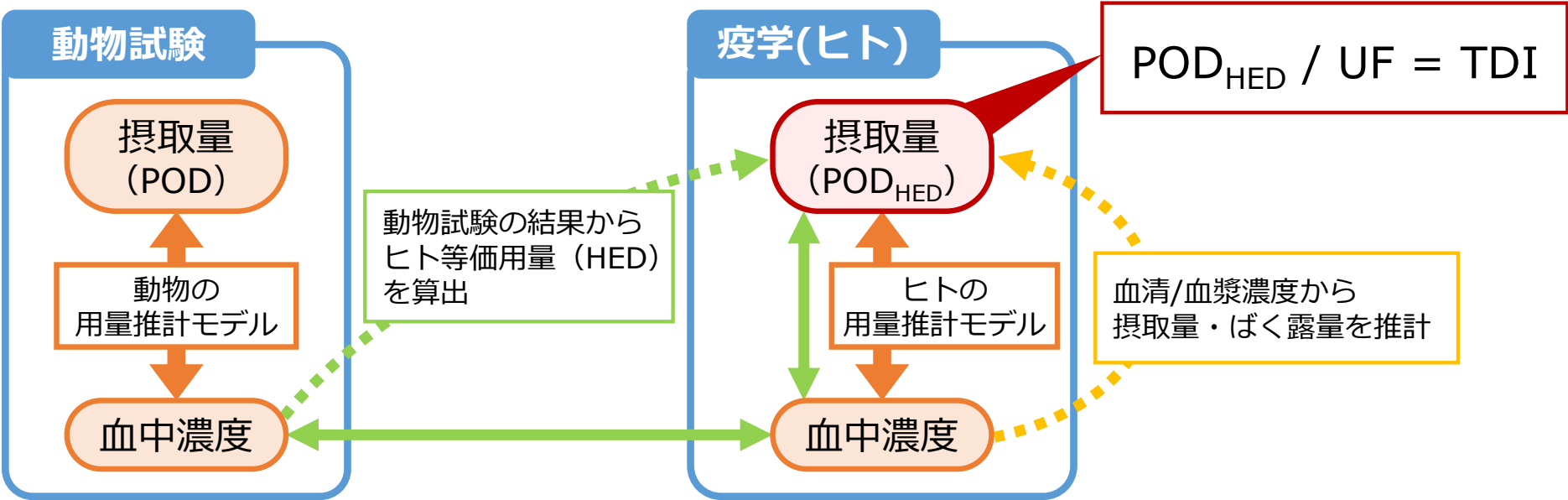
IARCの評価で用いられた知見については、以下のように考えられた。

- ・ 疫学研究に関する見解は、本ワーキンググループとおおむね同様
- ・ 動物試験に関する知見は、ヒトへの外挿は難しい
- ・ 発がん性の機序に関する知見は、発がんとの関係はいずれも間接的なものであり、発がんにつながるメカニズムが示されていないこと等から、強い証拠が得られているとは言い難い

エンドポイントの選定

- **肝臓：**
 - ・ 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**
- **脂質代謝：**
 - ・ 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**
- **免疫：**
 - ・ **抗体応答の低下：**可能性は否定できないものの、これまで報告された知見の証拠の**質や十分さに課題**がある
 - ・ **易感染性：**国内及び海外情報からの知見に一貫性がないことから証拠は**不十分**
 - ・ **アレルギー疾患：**研究結果に一貫性がないことから証拠は**不十分**
- **発がん：**
 - ・ **PFOA**と腎臓がん、精巣がん、乳がんとの関連については、結果に一貫性がなく、証拠は**限定的**
 - ・ **PFOS**と肝臓がん、乳がん、**PFHxS**と腎臓がん、乳がんとの関連については、証拠は**不十分**
- **生殖・発生：**
 - ・ **疫学：**出生時体重低下との関連は否定できないものの**知見は限られており**、出生後の成長に及ぼす影響については**不明**
 - ・ **動物試験：**複数の報告が同様の結果を示し、**証拠の確かさは強い**

指標値の算出



- 海外評価機関は、モデルを用いてPOD（健康影響の指標値の根拠となる摂取量）を決定し、それを種差や個体差を考慮した不確実係数（UF）で除して、TDI等の指標値を算出している。
 - ・ 動物の血中濃度からヒトの摂取量（ヒト等価用量：HED）を推計する用量推計モデル
 - ・ ヒトの血中濃度からヒトの摂取量を推計する用量推計モデル

指標値の算出

- 今回のWGの対応では、
 - PFOS及びPFOAの体内動態は動物とヒトとでは大きく異なり、また、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い。
 - 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）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、PFOA及びPFHxSの用量推計について、現時点では国際的に統一されたモデルが利用できる状況にはないと考えられた。

指標値の算出

● PFOS

- PODとしては、ラット2世代生殖・発生毒性試験でみられた児動物における体重増加抑制のNOAELである0.1 mg/kg体重/日を採用
- EPA、FSANZ、ATSDRが算出したPOD_{HED}である0.0005~0.0006 mg/kg体重/日（500~600 ng/kg体重/日）を採用
- 不確実係数は30（種間不確実係数：3、種内不確実係数：10）
- 以上から、PFOSの健康影響の指標値として、20 ng/kg体重/日（ 2×10^{-5} mg/kg体重/日）とすることが適当と判断

● PFOA

- PODとしては、マウス生殖・発生毒性試験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、雄の児動物の性成熟促進のLOAELである1 mg/kg体重/日を採用
- EPAが算出したPOD_{HED}である0.0053 mg/kg体重/日（5,300 ng/kg体重/日）を採用
- 不確実係数は300（種間不確実係数：3、種内不確実係数：10、LOAELを用いることによる不確実係数：10）
- 以上から、PFOAの健康影響の指標値として、20 ng/kg体重/日（ 2×10^{-5} mg/kg体重/日）とすることが適当と判断

耐容一日摂取量（TDI）の設定

- 海外評価機関が採用しているエンドポイント及び指標値は大きく異なり（PFOSで約7,600倍、PFOAで約100,000倍）、現時点では、PFOS、PFOA及びPFHxSについて、国際的に整合性の取れた健康影響評価が確立されている状況ではない。
 - 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、PFOS及びPFOAの耐容一日摂取量として以下のとおり設定することが妥当と判断した。
 - 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、現時点では指標値の算出は困難であると判断した。
- 耐容一日摂取量（TDI）：**
- | | |
|--------------|---|
| PFOS | 20 ng/kg体重/日 (2×10^{-5} mg/kg体重/日) |
| PFOA | 20 ng/kg体重/日 (2×10^{-5} mg/kg体重/日) |
| PFHxS | 現時点では算出は困難 |
- 将来的に、今回の検討時には不十分であったPFASの健康影響に関する研究・調査結果の、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。

耐容一日摂取量（TDI）の設定

- EFSA（2020）では、PFOS、PFOA、PFHxS 及びPFNA の合計値とし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、PFASの各分子種の寄与度に関する知見がほとんどないまま混合物の相対危険度について評価することは困難であることから、本ワーキンググループは、現時点では個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。

海外評価機関による参照用量（一日摂取量換算）

<PFOS>

評価機関	評価年	エンドポイント	一日摂取量換算 (ng/kg体重/日)
米国 EPA	2016	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)	20
	2021 draft	子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下 (Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	0.0079
	2023 draft	血清ALT値の増加 (Nian et al. 2019)	0.2
		子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	0.2
		血清総コレステロール値の増加 (Dong et al. 2019)	0.1
	低出生体重（出生時体重の低下） (Wikström et al. 2020)	0.1	
欧州 EFSA	2018	成人の血清中総コレステロール値の増加 (Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)	1.8
		子どものワクチン抗体応答の低下 (Grandjean et al. 2012)	1.8
	2020	子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下 (Abraham et al. 2020; Grandjean et al. 2012)	0.63 (※)
豪州・NZ FSANZ	2017	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)	20
カナダ Health Canada	2018	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)	60

<PFOA>

評価機関	評価年	エンドポイント	一日摂取量換算 (ng/kg体重/日)
米国 EPA	2016	マウス生殖・発生毒性試験における自動物の前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)	20
	2021 draft	子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下 (Grandjean et al. 2012; Grandjean et al. 2017a; Grandjean et al. 2017b; Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	0.0015
	2023 draft	血清ALT値の増加 (Gallo et al. 2012)	0.2
		血清総コレステロール値の増加 (Dong et al. 2019)	0.03
		低出生体重（出生時体重の低下） (Wikström et al. 2020)	0.03
		子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	0.03
	子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)	0.03	
欧州 EFSA	2018	成人の血清中総コレステロール値の増加 (Steenland et al. 2009; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)	0.8
	2020	子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下 (Abraham et al. 2020; Grandjean et al. 2012)	0.63 (※)
豪州・NZ FSANZ	2017	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)	160
カナダ Health Canada	2018	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)	21

※ PFOA、PFNA、PFHxS、PFOSの合計

ばく露量の評価

● ばく露の経路

- 食事及び飲料に加え、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・経皮等がある
- 生活環境等により異なるものの、食事による摂取が主な経路と考えられている

表V-1 文献による成人のPFASばく露源の推定寄与率（%）
 (Sunderland 2019) よりPFOS及びPFOAのデータを抜粋して掲載

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)

ばく露量の評価

- 国内でのPFOS及びPFOAの一日あたり**平均推定摂取量**
（平成24～26年度農水省調査）
 - PFOS（LB～UB）：0.60～1.1 ng/kg体重/日
 - PFOA（LB～UB）：0.066～0.75 ng/kg体重/日

食品群ごとに
平均濃度×平均消費量を
計算し、足し合わせたもの

【補足】

この調査が行われた当時の分析技術では、定量下限（LOQ）や検出下限（LOD）が高く、多くの食品群において、PFOSやPFOA濃度の分析値がLOQやLODより低い結果であったため、以下の2つの方法で計算

LB：実際の濃度として推定される下限値（LOQ以下の分析値を0としたもの）

UB：実際の濃度として推定される上限値（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）

- 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データ及び科学的知見に基づいて設定したTDIと比較すると低い状況にあるものと考えられる。
- 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確実性があることに留意が必要である。

まとめ：今回の食品健康影響評価（案）でわかったこと

- 疫学研究からは、PFOS・PFOAと健康影響との関連が「ある」という報告と「ない」という報告があり、それぞれの健康影響について検討した結果、PFOS・PFOAとの関連については確かなものとは言えない
 - 疫学研究で報告されている健康影響については、指標値を算出するには証拠が不十分
 - 発がん性について、PFOAと腎臓がん、精巣がん、乳がんとの関連の報告があるものの、証拠は限定的であり、指標値を算出するには情報が不十分
- 今回設定したTDIは、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もの
 - 将来的に、科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
- 食品を通じて摂取するPFOS・PFOAの一日あたり平均摂取量は、TDIと比較すると低い状況
 - 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取される程度のPFOS・PFOAによっては、著しい健康影響が生じる状況にはない
 - PFOS、PFOA等のリスクを過剰に懸念して食生活を変更することには、栄養学的な過不足をもたらす等の新たな異なるリスクをもたらすおそれがある

PFASの健康影響に関する知見、ヒトのPFASばく露量・摂取量に関する知見
ともに不足しており、それらの確からしさに課題

今後への課題

● 情報収集

- ✓ PFOS及びPFOAをはじめとするPFASについて、健康影響に関する情報、機序の解明、質の高い疫学研究など、今後のさらなる知見の集積
- ✓ PFOS、PFOA、PFHxS以外のPFASについて、健康影響、環境中及び食品中濃度、ばく露等に関する情報収集の充実
- ✓ 海外機関によるリスク管理の状況や今後のリスク評価の注視
- ✓ 摂取量・ばく露量の分布、高ばく露の個人や集団の把握、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体におけるPFAS濃度に関するデータの集積

● リスク管理

- ✓ 一般に、食品中の汚染物質については、「ALARA (as low as reasonably achievable : 合理的に達成可能な限り低く) の原則」に従い、“無理なく到達可能な範囲でできるだけ低くすべき”とされている
- ✓ PFOS及びPFOAをはじめとするPFASについては、健康影響に関する情報が不足しており、不明な点等は多いものの、まずは、今回設定したTDIを踏まえた対応に取り組むことが重要
- ✓ PFASにばく露され得る飲料水、食品等における濃度分布に関するデータの収集を早急に進め、こうした調査結果等をもとに、高い濃度が検出されたものに対する対応を進めることが必要
- ✓ 使用規制や排出源対策を行うことが重要

● リスクコミュニケーション

- ✓ 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、丁寧にリスクコミュニケーションを実施すること