

(案)

評価書

有機フッ素化合物 (PFAS)

令和6年(2024年)2月

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

目次

	頁
<審議の経緯>	5
<食品安全委員会委員名簿>	5
<食品安全委員会有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ専門委員名簿> ..	5
要約	7
I. 背景	9
II. 評価対象物質の概要	9
1. PFAS 分子種の定義と範囲について	9
2. PFAS 分子種の特性と用途	11
(1) PFOS	13
(2) PFOA	13
(3) PFHxS	13
3. 海外及び国内におけるこれまでの対応	13
4. 評価の基本的考え方と対象の範囲	14
5. 環境中濃度に関する知見の概要	15
(1) 国内	15
(2) 海外	22
III. 体内動態に関する知見の概要	25
1. 吸収	25
2. 分布	26
3. 代謝	27
4. 排泄	27
5. 消失半減期	28
IV. 健康影響に関する知見の概要	29
1. 肝臓	30
(1) 動物試験	30
(2) 疫学	35
(3) 肝臓のまとめ	41
2. 脂質代謝	42
(1) 動物試験	42
(2) 疫学	45
(3) 脂質代謝のまとめ	53
3. 甲状腺機能と甲状腺ホルモン	54
(1) 動物試験	54
(2) 疫学	57

(3) 甲状腺機能と甲状腺ホルモンのまとめ	63
4. 生殖・発生	64
(1) 動物試験	64
(2) 疫学	71
(3) 生殖・発生のまとめ	83
5. 免疫	85
(1) 動物試験	85
(2) 疫学	90
(3) 免疫のまとめ	104
6. 神経	107
(1) 動物試験	107
(2) 疫学	108
(3) 神経のまとめ	109
7. 遺伝毒性	109
(1) 文献情報	109
(2) 海外・国際機関の評価概要	112
(3) 遺伝毒性のまとめ	113
8. 発がん性	114
(1) 動物試験	114
(2) 疫学	118
(3) 発がん性のまとめ	129
V. ばく露に関する知見の概要	133
1. ばく露源ごとの寄与率推定	133
2. 食事・飲料水からの経口ばく露	134
(1) 食品・飲料水中の PFAS 濃度	134
(2) 食事からのばく露量推定	144
3. 生物学的指標	153
(1) 血中濃度	153
(2) 母体血、臍帯血及び母乳中濃度	161
(3) 尿中濃度	166
(4) その他の生物学的指標	167
4. ばく露に関する知見のまとめ	167
VI. 用量推計モデル・手法の概要	169
1. EPA による用量推計モデル	169
(1) 実験動物の体内動態モデル (PFOS)	169
(2) 実験動物の体内動態モデル (PFOA)	173

(3) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOS)	175
(4) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOA)	178
2. EFSA による用量推計モデル.....	180
(1) 用量推計モデルの概要.....	180
(2) 予測値と実測値との比較	182
(3) 用量推計モデルの不確実性.....	182
3. FSANZ による用量推計モデル	183
(1) PFOS の体内動態モデル	183
(2) PFOA の体内動態モデル	183
4. ANSES による用量推計.....	183
5. Health Canada による用量推計	183
(1) CSAF の算出	184
(2) PBPK モデルの利用.....	184
(3) 種間の外挿法	185
6. ATSDR による用量推計モデル	186
7. 用量推計モデル・手法のまとめ.....	186
VII. 海外・国際機関等による健康影響評価.....	188
1. EPA [2016 年、2023 年]	188
(1) 2016 年の評価	189
(2) 2023 年の評価 (Draft)	190
2. EFSA [2020 年]	194
3. FSANZ [2017 年、2021 年]	196
(1) PFOS.....	197
(2) PFOA.....	198
(3) PFHxS	199
(4) 疫学研究における免疫影響に関する評価	199
4. ANSES [2017 年]	200
5. Health Canada [2018 年]	200
(1) PFOS.....	200
(2) PFOA.....	202
6. ATSDR [2021 年]	204
(1) PFOS.....	204
(2) PFOA.....	204
(3) PFHxS	205
7. その他.....	205
(1) WHO [2022 年]	205

(2) IARC [2016 年、2023 年]	206
(3) ドイツ連邦ヒトバイオモニタリング委員会 (HBM 委員会) [2018 年、2019 年]	208
(4) 米国科学・工学・医学アカデミー [2022 年]	210
(5) 米国環境保護庁/統合リスク情報システム (EPA/IRIS) [2023 年]	212
VIII. 食品健康影響評価	213
1. 体内動態	214
2. 健康影響の評価	215
(1) エンドポイントごとの評価	215
(2) 非発がん影響の評価のまとめ	220
(3) 発がん影響の評価のまとめ	221
3. 健康影響に関する指標値	221
(1) 海外評価機関による指標値の算出	222
(2) エンドポイントの選定	227
(3) 指標値の算出	228
(4) 耐容一日摂取量 (TDI) の設定	230
4. ばく露評価と指標値との比較	231
(1) 摂取量の推定	231
(2) 推定摂取量と指標値との比較	232
(3) 血中濃度について	232
5. まとめと今後への課題	234
(1) 食品健康影響評価のまとめ	234
(2) 今後への課題	236
<略称>	239
<参照>	244

<審議の経緯>

2023年 1月 31日	第887回食品安全委員会（「自ら評価」の決定）
2023年 2月 7日	第888回食品安全委員会（「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」設置の決定）
2023年 2月 27日	第1回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023年 5月 26日	第2回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023年 9月 28日	第3回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023年 10月 30日	第4回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023年 11月 24日	第5回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2023年 12月 25日	第6回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2024年 1月 26日	第7回有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ
2024年 2月 6日	第928回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

<食品安全委員会有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ専門委員名簿>

（2023年9月30日まで）

姫野誠一郎（座等）	渋谷 淳
中山祥嗣（座長代理）	祖父江友孝
石塚真由美	田中徹也
荻田香苗	松井 徹
川村 孝	吉成浩一
澤田典絵	

（2023年10月1日から）

姫野誠一郎（座等）	祖父江友孝
中山祥嗣（座長代理）	龍田 希
石塚真由美	田中徹也

澤田典絵
渋谷 淳

広瀬明彦
松井 徹

<有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ専門参考人>

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

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

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

荻田香苗 杏林大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室 教授
(第4回から)

川村 孝 京都大学 名誉教授
(第4回から)

岸 玲子 北海道大学 環境健康科学研究教育センター 特別招へい教授

黒田悦史 兵庫医科大学 医学部 免疫学講座 主任教授

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

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

(第2～3回)

西浜柚季子 筑波大学 医療医学系小児環境医学研究室 助教

(第2回から)

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

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

(第1～3回)

福島若葉 大阪公立大学大学院 医学研究科 公衆衛生学 教授

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

吉成浩一 静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野 教授

(第4回から)

要 約

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 の食品健康影響評価を行った。

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 に関する文献及びその他の関連する重要な文献を用いた。

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 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いと評価した。ただし、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、増加の程度が軽微であること、のちに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と、用量反応関係が示されていないこと等、ワクチン接種後の抗体応答の低下については、証拠の質や十分さに課題があることから、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 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。

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、ヒトに当てはめられるかどう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した。PFOS と乳がん、PFHxS と腎臓がん及び乳がんとの関連については、証拠は不十分であると判断した。

現時点の科学的知見に基づいて食品健康影響の指標値を検討した。

エンドポイントについては、PFOS については、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験（Luebker et al. 2005a）でみられた児動物における体重増加抑制を、PFOA については、マウス生殖・発生毒性試験（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部位数の減少、雄の児動物の性成熟促進をそれぞれ採用した。また、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での計算結果をそのまま適用した。

以上のことから、食品健康影響の指標値は、TDI として PFOS は 20 ng/kg 体重/日

(2×10^{-5} mg/kg 体重/日)、PFOA は 20 ng/kg 体重/日 (2×10^{-5} mg/kg 体重/日) と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。

ただし、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。

国内での PFOS 及び PFOA の摂取量については、平成 24～26 (2012～2014) 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、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 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等、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。

I. 背景

食品安全委員会では、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。この評価の対象案件については、「企画等専門調査会における食品安全委員会が自ら行う食品健康影響評価対象候補の選定の考え方」（平成 16 年 6 月 17 日食品安全委員会決定）に基づき、国民の健康の影響の程度に照らして食品健康影響評価の実施の優先度が高いと考えられるものを企画等専門調査会が選定し、食品安全委員会が決定している。

有機フッ素化合物である PFAS（Per- and Polyfluoroalkyl substances：パー及びポリフルオロアルキル物質）は、撥水・撥油性や物理的・化学的安定性を有することから、幅広い用途で用いられていた。しかし、PFAS の一種であるパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS：Perfluorooctane sulfonate）、パーフルオロオクタノ酸（PFOA：Perfluorooctanoic acid）及びパーフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS：Perfluorohexane sulfonate）については、難分解性、高蓄積性及びヒトや高次捕食動物への長期毒性を有することから、それぞれ 2010 年、2021 年及び 2023 年に、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和 48 年法律第 117 号。以下「化審法」という。）に基づく第一種特定化学物質に指定され、その製造及び輸入が原則禁止されている。また、水道水質についても、海外の動向や国内の検出状況を踏まえ、2020 年に、PFOS 及び PFOA の水質管理上の位置づけが要検討項目から水質管理目標設定項目に移行し、その暫定目標値が PFOS 及び PFOA の合算値で 50 ng/L と設定され、2021 年には、PFHxS が要検討項目に設定されている。

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

II. 評価対象物質の概要

1. PFAS 分子種の定義と範囲について

PFAS は、有機フッ素化合物の総称であり、その分子種の定義は複数存在する。米国環境保護庁（EPA）では、PFAS Master List of PFAS Substances¹において、

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

「PFAS 分子種の定義として正確かつ明快な定義はない」とし、各国の規制対象や研究者によりとりあげられた物質を掲載している。

欧州食品安全機関（EFSA）では、長さが異なる疎水性のアルキル鎖 R（通常は C4～C16）と親水性の末端基 X からなる物質（R-X）で、疎水性の部分は完全に疎水性の部分は完全に [R=F(CF₂)_n-] 又は部分的にフッ素化されている場合がある、としている(参照 1)。

経済協力開発機構（OECD）では、少なくとも 1 個の完全フッ素化メチル又はメチレン炭素原子（H/Cl/Br/I 原子が結合していない）を含むフッ素化物質と定義し、一部の例外を除き、少なくとも 1 つのパーフルオロメチル基 (-CF₃) 又は 1 つのパーフルオロメチレン基 (-CF₂-) を持つ化学物質は PFAS としている(参照 2)。

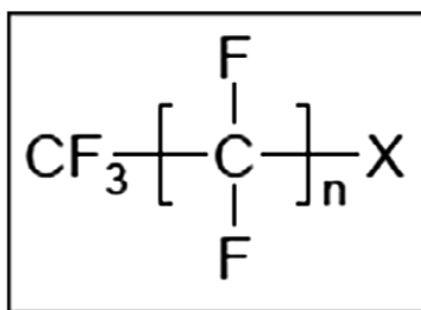


図 II-1 PFAS 分子種の一般的な構造

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

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

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

2. PFAS 分子種の特性と用途

PFAS の分子種はいずれも、強く安定した炭素-フッ素 (C-F) 結合を持ち、加水分解、光分解、微生物分解及び代謝に対して耐性がある(参照 7-9)。いくつかの化学的因子により、撥水性及び撥油性並びに物理的及び化学的な安定性を併せ持ち(参照 10)、溶剤、界面活性剤、繊維・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(参照 11)。以下と表 II-1 に主な PFAS 分子種である PFOS、PFOA 及び PFHxS の物理化学的特性の概要を示す。

表Ⅱ-1 主な PFAS 分子種の物理化学的特性の概要

	パーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)	パーフルオロオクタン酸 (PFOA)	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS)
物質名	ペルフルオロ (オクタン-1-スルホン酸)	ペルフルオロオクタン酸	ペルフルオロ (ヘキサン-1-スルホン酸)
IUPAC 名	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-hepta-decafluorooctane-1-sulfonic acid	2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-pentadeca-fluorooctanoic acid	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluoro-hexane-1-sulfonic acid
CAS 登録番号	1763-23-1	335-67-1	355-46-4
化学式	C ₈ HF ₁₇ O ₃ S	C ₈ HF ₁₅ O ₂	C ₆ HF ₁₃ O ₃ S
構造式			
分子量	500.1	414.1	400.1
形状	液状(参照 12)	白色粉末(参照 13, 14)	固体粉末(参照 15)
融点 (°C)	— ※カリウム塩 : >400*(参照 16)	52~54(参照 13), 54.3(参照 14)	190(参照 17)
沸点 (°C)	249(参照 12)	189(参照 13) 192(参照 14)	238~239(参照 18)
水溶解性	0.0032 mg/L (25°C) *(参照 12) ※カリウム塩 : 519-570 mg/L(参照 19)	3300 mg/L (25°C) (参照 20) 9500 mg/L (25°C) (参照 16)	2300 mg/L(参照 21) 243 mg/L(参照 22)
log Kow	4.49*(参照 12) 5.43*(参照 23)	4.81*(参照 14) 5.11*(参照 23)	3.16*(参照 18)
log Dow	3.05*(参照 23, 24)	1.58*(参照 23, 24)	1.65*(参照 24)

* 推定値との記載あり

(1) PFOS

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

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

(2) PFOA

PFOAには直鎖型及び分岐鎖型の複数の異性体が存在する(参照27)。このため、国際/諸外国の評価機関では、直鎖型及び分岐鎖型の混合物としてのPFOAを評価対象としている。

米国において、2008年までにPFOAの排出を全世界ベースで95%減少に努め、2010年までに排出を廃絶するために取り組む旨の合意が「PFOA Stewardship Program」としてEPAとDuPont社をはじめとした8つの会社により合意されたが、2016年の時点では、まだいくつかの用途で使用されている(参照27, 28)。PFOAのアンモニウム塩(APFO: Ammonium perfluorooctanoate)はテフロン製造時の重合化に用いる加工助剤(emulsifier)として用いられていたが、2015年時点で米国においてはその用途での利用は自主的に中止されている(参照27)。

(3) PFHxS

PFHxSは泡消火薬剤(PFOSの代替)やカーペット表面処理剤、防汚性向上剤として用いられてきた(参照29)。米国において3M社は、2002年までにその製造販売から自主的に撤退する旨を2000年に宣言している(参照26)。

3. 海外及び国内におけるこれまでの対応

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

EPAは、2000年にPFOS関連物質による環境及びヒトへの有害影響の評価を進める旨の声明を発出した(参照26)。2002年には有害性物質規制法(Toxic Substances Control Act)に定める化学物質にPFOAが該当するかについて評価を開始した(参照30)。その後、PFOS及びPFOAについて、2009年に公共浄水施設の第3次汚染物質候補リスト(Contaminant Candidate List)への収載及び暫定

健康勧告値の草案発表、2016年に飲料水に係る健康勧告値の公表、2021年12月に飲料水基準値の草案公表、2022年6月に新たな健康勧告値の草案公表、2023年3月には第一種飲料水規則に6種類のPFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、パーフルオロノナン酸（PFNA）、パーフルオロブタンスルホン酸（PFBS）並びにヘキサフルオロプロピレンオキシ（HFPO）二量体酸及びそのアンモニウム塩（GenX））を含む公表を行っている。

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

その他、2010年代後半に入り、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）が2017年にハザード評価書、フランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）が2017年に経口慢性参照値に係る意見書、カナダ保健省（Health Canada）が2018年に飲料水水質ガイドラインの技術文書を発出し、それぞれ耐容摂取量を示している(参照32-35)。

国際機関では、OECDが2000年よりPFOSによる環境及びヒトへの有害影響に係る情報収集に着手しており、2002年にハザード評価書を公表している(参照36)。

世界保健機関（WHO）は2022年9月、飲料水水質ガイドライン作成のための背景文書「飲料水中のPFOS及びPFOA」の意見募集草案の中で、各国評価機関の評価結果を参考に、除去技術の適用等も考慮した指標値案を公表している(参照37)。

国内においては、PFOS及びPFOAについては、難分解性、高蓄積性及び人や高次捕食動物への長期毒性を有することから、それぞれ2010年及び2021年に、化審法に基づく第一種特定化学物質に指定され、その製造及び輸入が原則禁止されている。また、PFHxSも、2022年にストックホルム条約（POPs条約）附属書A（廃絶）に追加されたため、2023年12月に化審法に基づく第一種特定化学物質に指定された。

水道水質については、海外の動向や国内の検出状況を踏まえ、2020年に、水道水におけるPFOS及びPFOAの水質管理上の位置づけが要検討項目から水質管理目標設定項目に移行され、その暫定目標値が設定され、2021年には、PFHxSが要検討項目に設定されている。

4. 評価の基本的考え方と対象の範囲

今回、PFASの食品健康影響評価を行うに当たっては、以下の点に留意した。

本評価においては、国際機関、各国政府機関等におけるPFASの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整理・精査し、「令和4年度食品安全確

保総合調査」にて収集された PFOS、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、免疫毒性、生殖・発生毒性）、ばく露量、疫学調査等）並びに追加で検索・選定したその他の関連する重要な文献をもとに、分野ごとに複数の専門委員及び専門参考人が担当して検討し、それをもとにワーキンググループで審議を行うこととした。

また、PFAS については、その分子種の定義や範囲について様々な見解があるが、本評価の対象物質としては、国内外の規制等における動向を踏まえて、PFOS、PFOA 及び PFHxS の 3 物質を中心に評価した。

5. 環境中濃度に関する知見の概要

PFAS は、溶剤、界面活性剤、繊維・革・紙・プラスチック等の表面処理剤、イオン交換膜、潤滑剤、泡消火薬剤、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(参照 11)。その広範な使用、物理化学的特性、残留性及び生物濃縮の可能性により、多くの PFAS は、環境中に存在することから、自然環境中の水質、底質、生物、大気に関するモニタリング調査が国内及び海外で実施されている。

(1) 国内

① 環境省

一般環境²における化学物質の残留状況を継続的に把握するため、水質（主に湖若しくは湾、内海等の閉鎖性水域又は河川）、底質（原則、水質と同じ調査地点又は水域）、生物（主に調査地点及びその周辺で再生産される水生生物（魚類、甲殻類及び貝類）並びに鳥類³）及び大気（都市部、農村地帯、バックグラウンド地帯（山岳や海岸、離島等））を対象に、化学物質環境実態調査が行われている。PFOS、PFOA 及び PFHxS については、全国各地域における代表性のある一般環境においてモニタリング調査⁴が行われている。2009 年度（平成 21 年度）から（PFHxS については 2018（平成 30）年度（水質及び底質）又は 2020（令和 2）年度（生物及び大気）から 2021（令和 3）年度までのモニタリング調査結果を表 II-2-1～表 II-2-4 に示す(参照 38, 39)。

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

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

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

表Ⅱ-2-1 水質（単位：ng/L）※(参照 39)

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

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

注 1) tr：検出下限以上定量下限未満、tr(X)は、X の値が定量下限値未満、検出下限値以上であることを意味する。nd：検出下限未満

注 2) 2013 年及び 2017 年度は PFOS 及び PFOA の調査は未実施。

表Ⅱ-2-2 底質（ng/-dry）※(参照 39)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出]	検出頻度	
						下限値	検体	地点
PFOS	2009	0.078	0.097	1.9	nd	0.0096[0.0037]	180/190	64/64
	2010	0.082	0.100	1.7	tr(0.003)	0.005[0.002]	64/64	64/64
	2011	0.092	0.110	1.1	nd	0.005[0.002]	63/64	63/64
	2012	0.068	0.084	1.2	tr(0.007)	0.009[0.004]	63/63	63/63
	2014	0.059	0.079	9.80	nd	0.005[0.002]	62/63	62/63
	2015	0.091	0.088	2.200	0.007	0.003[0.001]	62/62	62/62
	2016	0.054	0.061	0.690	0.005	0.005[0.002]	62/62	62/62
	2018	0.043	0.057	0.700	nd	0.007[0.003]	55/61	55/61
	2019	0.044	0.046	0.460	nd	0.009[0.004]	60/61	60/61
	2020	0.040	0.048	0.450	tr(0.003)	0.005[0.002]	58/58	58/58
	2021	0.052	0.062	0.620	tr(0.005)	0.006[0.003]	60/60	60/60
PFOA	2009	0.027	0.024	0.500	nd	0.0083[0.0033]	182/190	64/64
	2010	0.028	0.033	0.180	nd	0.012[0.005]	62/64	62/64
	2011	0.100	0.093	1.100	0.022	0.005[0.002]	64/64	64/64

2012	0.051	0.048	0.280	0.012	0.004[0.002]	63/63	63/63	
2014	0.044	0.050	0.190	tr(0.006)	0.011[0.005]	63/63	63/63	
2015	0.048	0.048	0.270	0.008	0.003[0.001]	62/62	62/62	
2016	0.027	0.027	0.190	nd	0.009[0.004]	61/62	61/62	
2018	0.023	0.025	0.190	nd	0.009[0.004]	58/61	58/61	
2019	0.021	0.022	0.190	tr(0.003)	0.005[0.002]	61/61	61/61	
2020	0.021	0.022	0.190	nd	0.008[0.003]	57/58	57/58	
2021	0.024	0.026	0.260	nd	0.009[0.004]	58/60	58/60	
PFHxS	2018	nd	nd	0.027	nd	0.011[0.005]	15/61	15/61
	2019	nd	nd	0.015	nd	0.013[0.005]	10/61	10/61
	2020	nd	nd	0.010	nd	0.006[0.003]	13/58	13/58
	2021	nd	nd	0.015	nd	0.006[0.003]	19/60	19/60

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

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、tr(X)は、X の値が定量下限値未満、検出下限値以上であることを意味する。nd : 検出下限未満

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

注 3) 2013 年及び 2017 年度は PFOS 及び PFOA の調査は未実施。

表 II -2-3-a 生物 : 貝類 (ng/kg-wet) *(参照 39)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度 検体	地点
PFOS	2009	0.024	0.028	0.640	nd	0.019[0.007 4]	17/31	5/7
	2010	0.072	0.085	0.680	nd	0.025[0.009 6]	5/6	5/6
	2011	0.038	0.044	0.100	0.016	0.010[0.004]	4/4	4/4
	2012	0.027	0.021	0.160	tr(0.004)	0.007[0.003]	5/5	5/5
	2014	0.008	0.006	0.093	nd	0.005[0.002]	2/3	2/3
	2015	0.007	tr(0.002)	0.210	nd	0.004[0.002]	2/3	2/3
	2016	0.011	tr(0.006)	0.160	nd	0.009[0.003]	2/3	2/3
	2017	0.022	0.034	0.160	nd	0.012[0.004]	2/3	2/3
	2019	0.010	tr(0.004)	0.140	tr(0.002)	0.006[0.002]	3/3	3/3
	2020	0.016	0.008	0.130	tr(0.004)	0.005[0.002]	3/3	3/3
	2021	0.014	0.005	0.250	tr(0.002)	0.005[0.002]	3/3	3/3
PFOA	2009	tr(0.0020)	tr(0.021)	0.094	nd	0.025[0.009 9]	27/31	7/7
	2010	0.028	0.033	0.076	nd	0.026[0.009 9]	5/6	5/6
	2011	tr(0.019)	tr(0.022)	tr(0.040)	nd	0.041[0.014]	3/4	3/4
	2012	tr(0.021)	tr(0.023)	0.046	nd	0.038[0.013]	4/5	4/5
	2014	tr(0.004)	tr(0.006)	0.010	nd	0.010[0.003]	2/3	2/3
	2015	tr(0.0065)	tr(0.006 3)	0.026	nd	0.010[0.003 4]	2/3	2/3
	2016	0.004	0.007	0.009	nd	0.004[0.002]	2/3	2/3
	2017	tr(0.006)	tr(0.007)	0.018	nd	0.012[0.004]	2/3	2/3
	2019	tr(0.003)	tr(0.004)	tr(0.005)	tr(0.002)	0.006[0.002]	3/3	3/3
	2020	0.006	tr(0.005)	0.014	tr(0.003)	0.006[0.002]	3/3	3/3
	2021	0.006	0.011	0.016	nd	0.006[0.002]	2/3	2/3
PFHxS	2020	tr(0.002)	tr(0.003)	tr(0.003)	nd	0.005[0.002]	2/3	2/3
	2021	nd	nd	tr(0.003)	nd	0.005[0.002]	1/3	1/3

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

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、tr(X)は、X の値が定量下限値未満、検出下限値以上であ

- ることを意味する。nd：検出下限未満
- 注2) 2009年度は、各地点における算術平均値を求め、その算術平均値から全地点の幾何平均値を求めた。
- 注3) 2013年及び2018年度はPFOS及びPFOAの調査は未実施。

表Ⅱ-2-3-b 生物：魚類 (ng/kg-wet) ※(参照 39)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度	
							検体	地点
PFOS	2009	0.220	0.230	15	nd	0.019[0.007 4]	83/90	17/18
	2010	0.390	0.480	15	nd	0.025[0.009 6]	17/18	17/18
	2011	0.082	0.095	3.200	nd	0.010[0.004]	16/18	16/18
	2012	0.110	0.130	7.300	tr(0.005)	0.007[0.003]	19/19	19/19
	2014	0.082	0.083	4.600	nd	0.005[0.002]	18/19	18/19
	2015	0.091	0.090	2.500	nd	0.004[0.002]	18/19	18/19
	2016	0.079	0.080	5.200	nd	0.009[0.003]	18/19	18/19
	2017	0.150	0.150	11	tr(0.004)	0.012[0.004]	19/19	19/19
	2019	0.067	0.080	3.600	tr(0.003)	0.006[0.002]	16/16	16/16
	2020	0.076	0.100	3.	0.005	0.005[0.002]	18/18	18/18
	2021	0.081	0.130	4.5	tr(0.002)	0.005[0.002]	18/18	18/18
PFOA	2009	tr(0.023)	tr(0.019)	0.490	nd	0.025[0.009 9]	74/90	17/18
	2010	tr(0.013)	tr(0.011)	0.095	nd	0.026[0.009 9]	13/18	13/18
	2011	nd	nd	0.051	nd	0.041[0.014]	7/18	7/18
	2012	tr(0.035)	tr(0.032)	0.086	nd	0.038[0.013]	18/19	18/19
	2014	tr(0.006)	tr(0.004)	0.085	nd	0.010[0.003]	11/19	11/19
	2015	tr(0.005 7)	tr(0.0053)	0.099	nd	0.010[0.003 4]	11/19	11/19
	2016	0.004	tr(0.003)	0.020	tr(0.002)	0.004[0.002]	19/19	19/19
	2017	tr(0.006)	tr(0.004)	0.079	nd	0.012[0.004]	12/19	12/19
	2019	tr(0.003)	tr(0.003)	0.018	nd	0.006[0.002]	12/16	12/16
	2020	tr(0.004)	tr(0.002)	0.049	nd	0.006[0.002]	12/18	12/18
	2021	tr(0.004)	tr(0.003)	0.040	nd	0.006[0.002]	14/18	14/18
PFHxS	2020	tr(0.003)	tr(0.002)	0.018	nd	0.005[0.002]	10/18	10/18
	2021	tr(0.002)	nd	0.016	nd	0.005[0.002]	7/18	7/18

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

注1) tr：検出下限以上定量下限未満、tr(X)は、Xの値が定量下限値未満、検出下限値以上であることを意味する。nd：検出下限未満

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

注3) 2013年及び2018年度はPFOS及びPFOAの調査は未実施。

表Ⅱ-2-3-c 生物：鳥類 (ng/kg-wet) ※(参照 39)

	実施 年度	幾何 平均値	中央値	最大値	最小値	定量[検出] 下限値	検出頻度	
							検体	地点
PFOS	2009	0.300	0.360	0.890	0.037	0.019[0.0074]	10/10	2/2
	2010	1.300	—	3	0.580	0.025[0.0096]	2/2	2/2
	2011	—	—	0.110	0.110	0.010[0.004]	1/1	1/1
	2012	0.160	—	0.410	0.063	0.007[0.003]	2/2	2/2

	2014	4.600	—	110	0.190	0.005[0.002]	2/2	2/2	
	2015	—	—	0.790	0.790	0.004[0.002]	1/1	1/1	
	2016	3.600	—	9.100	1.400	0.009[0.003]	2/2	2/2	
	2017	9.800	—	32	3.000	0.012[0.004]	2/2	2/2	
	2019	—	—	0.360	0.360	0.006[0.002]	1/1	1/1	
	2020	—	—	8.5	8.500	0.005[0.002]	1/1	1/1	
	2021	3.000	—	15	0.590	0.005[0.002]	2/2	2/2	
PFOA	2009	0.032	29	0.058	tr(0.016)	0.025[0.0099]	10/10	2/2	
	2010	0.038	—	0.048	0.030	0.026[0.0099]	2/2	2/2	
	2011	—	—	nd	nd	0.041[0.014]	0/1	0/1	
	2012	tr(0.027)	—	tr(0.028)	tr(0.026)	0.038[0.013]	2/2	2/2	
	2014	0.062	—	2.6	nd	0.010[0.003]	1/2	1/2	
	2015	—	—	0.031	0.031	0.010[0.0034]	1/1	1/1	
	2016	0.130	—	0.320	0.052	0.004[0.002]	2/2	2/2	
	2017	0.240	—	0.680	0.085	0.012[0.004]	2/2	2/2	
	2019	—	—	0.027	0.027	0.006[0.002]	1/1	1/1	
	2020	—	—	0.280	0.280	0.006[0.002]	1/1	1/1	
	2021	0.140	—	0.410	0.046	0.006[0.002]	2/2	2/2	
	PFHxS	2020	—	—	0.190	0.190	0.005[0.002]	1/1	1/1
		2021	0.020	—	0.040	0.010	0.005[0.002]	2/2	2/2

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

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、tr(X)は、X の値が定量下限値未満、検出下限値以上であることを意味する。nd : 検出下限未満

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

注 3) 2013 年及び 2018 年度は PFOS 及び PFOA の調査は未実施。

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

表 II-2-4 大気 (pg/m³) (参照 39)

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

2012 温暖期	11	12	120	1.9	0.7[0.2]	36/36	36/36	
2012 寒冷期	6.9	6.0	48	1.6		36/36	36/36	
2013 温暖期	23	23	190	3.2	1.8[0.6]	36/36	36/36	
2013 寒冷期	14	14	53	3.0		36/36	36/36	
2014 温暖期	28	29	210	5.4	0.4[0.1]	36/36	36/36	
2015 温暖期	19	17	260	tr(3.7)	4.2[1.4]	35/35	35/35	
2016 温暖期	17	15	140	3.2	1.3[0.4]	37/37	37/37	
2017 温暖期	14	13	150	tr(2.0)	3.3[1.1]	37/37	37/37	
2019 温暖期	14	14	46	5.5	0.8[0.3]	36/36	36/36	
2020 温暖期	13	12	55	4.9	0.8[0.3]	37/37	37/37	
2021 温暖期	8.3	7.5	42	2.6	0.7[0.3]	35/35	35/35	
PFHxS	2020	2.5	2.4	6.1	0.7	0.3[0.1]	37/37	37/37
	2021	2.2	2.3	6.6	0.46	0.18[0.07]	35/35	35/35

注 1) tr : 検出下限以上定量下限未満、tr(X)は、X の値が定量下限値未満、検出下限値以上であることを意味する。nd : 検出下限未満

注 2) 2018 年度は PFOS 及び PFOA の調査は未実施。

環境省は、令和元～2（2019～2020）年度に水環境における有機フッ素化合物全国存在状況把握調査を実施した。令和 2（2020）年度は、47 都道府県の有機フッ素化合物の排出源となり得る施設⁵周辺等の計 143 地点において、河川、海域、地下水、湧水を対象とし、全地点で PFOS 及び PFOA を、また、PFHxS は各都道府県の 1 地点において調査した。その結果、要監視項目⁶の PFOS 及び PFOA については、143 地点のうち、12 都道府県の 21 地点において公共用水域及び地下水の水環境の指針値（暫定）（PFOS 及び PFOA の合算値で 50 ng/L）を超過しており、最大値は 5,500 ng/L（PFOS 及び PFOA の合算値）であった。また、要調査項目⁷の PFHxS については、47 地点のうち 36 都道府県の 36 地点において 0.1 ng/L（定量下限値）以上の検出を確認し、最大値は 28 ng/L であった（参照 40）。…

環境省は、令和 2（2020）年度から、水質汚濁防止法に基づき国及び地方公共団体が実施した PFOS 及び PFOA の調査結果をとりまとめている。令和 3（2021）年度は、31 都道府県の 1,133 地点（河川：703 地点、湖沼：29 地点、海域：84 地点、地下水：317 地点）で調査が実施され、そのうち 13 都道府県の 81 地点（河川：38 地点、湖沼：0 地点、海域：0 地点、地下水：43 地点）において指針

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

⁶ 人の健康の保護に関連する物質ではあるが、公共用水域等における検出状況等からみて、現時点では直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきと判断された物質。PFOS 及び PFOA は人の健康の保護にかかる項目に区分されている（参照 41）。

⁷ 水環境を経由して、人の健康や生態系に有害な影響を与えるおそれ（水環境リスク）はあるものの比較的大きくない、又は不明であるが水環境中での検出状況や複合影響の観点からみて、水環境リスクに関する知見の集積が必要な物質。PFHxS は人の健康に係る項目に区分されている（参照 42）。

値（暫定）を超過しており、最大値は 1,800 ng/L（PFOS 及び PFOA の合算値）であった(参照 43)。

また環境省は、要調査項目等存在状況調査において、令和 3（2021）年度から PFHxS の調査を行っている。令和 4（2022）年度は、47 都道府県の 47 地点の河川、湖沼、海域、地下水、湧水を対象とした調査の結果、PFHxS 濃度（直鎖体及び分岐鎖体の合算値）の平均値は 57 ng/L（最小値は<0.1 ng/L、最大値は 2,100 ng/L）で、検出頻度は 74.5%であった(参照 44)。

② 厚生労働省

厚生労働省が令和 2（2020）年 1～3 月に実施した浄水場における浄水の水質検査では、33 の水道事業者又は水道用水供給事業者が管轄する 39 か所の浄水場のうち、PFOS 及び PFOA の暫定目標値を超えたところはなかった(参照 45)。

その後、令和 2（2020）年 4 月～令和 3（2021）年 3 月に実施した同水質検査では、26 の水道事業者又は水道用水供給事業者が管轄する 29 か所の浄水場のうち、1 か所において PFOS 及び PFOA の暫定目標値を超過した（当該浄水場は水源を切替え済み）(参照 46)。

③ その他

米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）で報告されている、日本の外気、室内ダスト、表流水及び海水のデータについて表 II-3～表 II-6 に示す(参照 16)。

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

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

注) 平均値（範囲）

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

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

注) 平均値（範囲）、中央値

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

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

表Ⅱ-6 パーフルオロアルキル化合物の海水中濃度 (ng/L) *(参照 16)

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

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

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

(2) 海外

① EPA

EPA は、2023 年の報告書 (Draft) において、米国内の PFAS の水環境の全国的なデータは PFAS 汚染地域のものに偏っていることを指摘したうえで、報告されている PFOS 濃度の大半 (91%) は 300 ng/L 以下であるとしている。PFOA に関しては、五大湖の都市化の進んだ下流湖域 (エリー湖、オンタリオ湖) では森林地帯の多い上流湖域 (スペリオール湖、ミシガン湖、ヒューロン湖) よりも表流水中における濃度が高いとする知見 (Remucal 2019)、及び、ニュージャージー州、ニューヨーク州及びロードアイランド州における地方部 17 か所と都市部 20 か所の平均 PFOA 濃度はそれぞれ 2.95 ng/L 及び 10.17 ng/L とする知見 (Zhang 2016) を報告し、都市部において環境水中濃度が高い傾向があるとしている(参照 47, 48)。

② ATSDR

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

表Ⅱ-7 NPL サイト掲載地域の水及び土壌中のパーフルオロアルキル化合物濃度 (参照 16)

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

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

PFHxS					
水 (ppb (=ng/L))	0.26	1.12	52,496	4	3
土壌 (ppb (=ng/kg))	5,585	5,585	1,000	2	2

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

③ EFSA

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

④ ECHA

欧州化学機関 (ECHA) で報告されている、海水及び河川水の欧州内 PFAS 濃度データについて表 II-8 に示す(参照 49)。

表 II-8 パーフルオロアルキル化合物の海水及び河川水中濃度 (ng/L) (参照 49)

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

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

⑤ Health Canada

a. 水環境中濃度

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

2007年4月から2008年3月までの毎月、ケベック州の7か所の浄水場において、原水及び浄水を84検体ずつ採取したところ、PFOAは浄水検体(MDL(Method Detection Limit): 0.3~0.6 ng/L)の75%で検出され、中央値は2.5 ng/L、最大値は98.0 ng/Lであった。原水の検出率と中央値はそれぞれ55%と2.0 ng/Lで、検出率と濃度中央値は浄水の方が原水よりも高かった。PFOSは浄水検体の52%(MDL 0.3~0.6 ng/L)で検出され、中央値は1.0 ng/L(最大値は36.0 ng/L)であった。原水の検出率と中央値はそれぞれ40%と<1 ng/Lで、検出率と濃度中央値は浄水の方が原水よりも高かった(Berryman et al. 2012)(参照34, 35)。

b. 大気中濃度

PFOS 及び PFOA について、揮発度 (volatility) が低いために吸入摂取量は無視できるとの知見を引用した上で (Tittlemier 2007)、以下のカナダの屋外大気中の PFAS 濃度の報告を紹介している。PFOS の居住域内外の大気濃度に関しては、2007 年にバンクーバーの住宅の庭に 3 か月間設置された屋外パッシブサンプラーで収集した検体 (n = 6) で、PFOS は全てで検出下限 (<0.02 pg/m³) を下回り、PFOA は 4 検体で検出された (<0.47~9.2 pg/m³、平均: 1.4 pg/m³)。居住内の大気濃度の調査においては、寝室に約 4 週間設置されたパッシブサンプラーで収集した検体 (n = 39 世帯、参加者 59 名) で、PFOS レベルは全てで検出下限 (<0.02 pg/m³) を下回り、PFOA は幾何平均濃度が 28 pg/m³ (算術平均: 113 pg/m³、中央値: 21 pg/m³、範囲: 3.4~2,570 pg/m³) であった (Shoeib et al. 2011)。

オンタリオ湖上で収集された大気検体 (粒子相) 8 つのうちの 4 つで、PFOS が 2.5~8.1 pg/m³ 検出された (気相検体では PFOS は非検出) (Boulanger et al. 2005)。PFOS はカナダ北極諸島 (ヌナブト準州レゾリュート湾) でも検出され、大気的气体相及び粒子相で平均濃度 5.9 pg/m³ であった (2004 年のサンプリング) (Fromme et al. 2009、Butt et al. 2010)。PFOA に関しては、バンクーバーにおける屋外検体 6 つのうちの 4 つで、<0.47~9.2 pg/m³ (平均 1.4 pg/m³) 検出された (Shoeib et al., 2011)。2004 年にカナダの北極諸島 (ヌナブト準州コーンウォリス島、レゾルート湾) でも同様の濃度が測定され、平均濃度 (大気的气体相及び粒子) は 1.4 pg/m³ であった (Stock et al. 2007) (参照 34, 35)。

III. 体内動態に関する知見の概要

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

1. 吸収

動物試験では経口投与した PFOS、PFOA 及び PFHxS はほとんどが体内に吸収される。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同様に吸収されやすいと考えられている。マウスを用いた試験では、食事の構成成分が PFOA のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示唆されており、水溶液として摂取した場合を対照とした食品中 PFOA の相対的バイオアベイラビリティ (生物学的利用率) は 4.3~69.0% であり、食餌中脂質含量と PFOA の相対的バイオアベイラビリティには負の関連が認められた (参照 50)。

2. 分布

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

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

Pérez ら (2013) は、スペインカタルーニャ州在住の 20 名から死亡後 24 時間以内に採取した剖検試料中の PFAS 濃度を測定している。PFOS 濃度の平均値 (中央値) は肝臓で 102 (41.9) ng/g、腎臓で 75.6 (55) ng/g、肺で 29.1 (28.4) ng/g、脳で 4.9 (1.9) ng/g、骨で検出下限未満、PFOA 濃度は骨で 60.2 (20.9) ng/g、肺で 29.2 (12.1) ng/g、肝臓で 13.6 (4.0) ng/g、腎臓で 2.0 (1.5) ng/g、脳で検出下限未満、PFHxS 濃度は、腎臓で 20.8 (18) ng/g、肺で 8.1 (5.7) ng/g、肝臓で 4.6 (1.8) ng/g、脳で 3.2 (2.3) ng/g、骨で 1.8 (1.2) ng/g であった(参照 53)。

なお、これらの剖検や手術によって得られた試料における測定値は、必ずしも一般住民あるいは汚染地域の住民体内における PFAS の分布を反映していない可能性に留意する必要がある。

血中の PFOS、PFOA 及び PFHxS の多くは血清に分布しており、全血濃度から血清濃度を推計するために血清/全血濃度比が用いられてきた。PFOS、PFOA 及び PFHxS の血清又は血清/全血濃度比としては 2 が用いられることがあるが、それぞれの濃度比は、1.2~2.2、1.2~2.3、1.2~2.5 と報告によって異なっている(参照 54-56)。

血清中では PFOS、PFOA 及び PFHxS は主にアルブミンと結合しており、遊離しているものは極めて少ない。ヒト血清アルブミンとの親和性の強さの順は PFOS > PFHxS > PFOA である(参照 57)。ヒトの血清中ではアルブミン濃度と PFOS 及び PFOA 濃度に正の関連があることが報告されている(参照 58)。血清中で遊離している PFOS、PFOA 及び PFHxS が組織に取り込まれ、また腎臓の糸球体でろ過される。

PFOS、PFOA 及び PFHxS は臍帯血、母乳、母乳哺育の乳児の血清中にも存在することが認められている。

ヒトにおいて、PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血と母体血清濃度には正の関

連がある。Inoue ら (2004) は、札幌市の病院で分娩した 15 名における臍帯血清/母体血清 PFOS 濃度比の平均値は 0.32 (範囲 : 0.23~0.41) だったと報告している(参照 59)。Appel ら (2022) のメタ解析では、PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血清/母体濃度比はそれぞれ 0.80 (19 試験、範囲 : 0.58~1.33)、0.44 (21 試験、範囲 : 0.22~0.87) 及び 0.59 (16 試験、範囲 : 0.36~1.49) と報告されている(参照 60)。

同じく EPA は、PFOS の臍帯血清/母体血清濃度比も報告に 0.55~1.33 と大きな差があるものの、これら報告の平均値である 0.40 を血清濃度で示された POD からばく露量として示された POD_{HED} 推計するための薬物動態モデルのパラメータに採用している(参照 47)。

EPA は PFOA の臍帯血清/母体血清濃度比は報告によって大きな差があり 0.55~1.33 と一貫していないが、これら報告の平均値の 0.83 を血清濃度で示された POD からばく露量として示された POD_{HED} を推計するための薬剤動態モデルのパラメータに採用している(参照 48)。

母体血中のアルブミンは PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血への移行を抑制し、臍帯血中のアルブミンはこれらの臍帯血への移行を促進すると報告されている(参照 61)。

胎盤中の PFOS 及び PFOA の濃度は妊娠の進行に伴い増加する(参照 47, 48)。PFOS 及び PFOA の胎盤中/母体血清濃度比は、それぞれ 0.326~0.460 及び 0.048~0.749 の範囲である(参照 47, 48)。PFHxS の胎盤中/母体血清濃度比は 0.429 (範囲 0.239~0.661) であった(参照 62)。

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

3. 代謝

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

4. 排泄

ヒトを含む多くの動物種では PFOS、PFOA 及び PFHxS は主に尿に排泄されるが、ラットでは PFOS 及び PFOA の糞中排泄も PFOS 及び PFOA の重要な排泄経

路である。

ヒトにおいて PFOS 及び PFOA の胆汁排泄量は尿中排泄量よりも多いが、胆汁由来の PFOS 及び PFOA は消化管から高い効率で再吸収される。このような腸肝循環が、ヒトにおいては PFOS 及び PFOA の糞中排泄量が尿中排泄量より少ないことや、半減期が長いことに寄与しているとされている(参照 63)。

ラットでは、PFOA の尿中排泄量は雄と雌で大きく異なっており、雌ラットでは雄ラットよりも尿中排泄量が多い。この性差は腎臓でのクリアランス（再吸収効率を含む）の相違が原因であるとされている(参照 48)。PFOS の尿中排泄量には PFOA と異なりラットにおいても性差は認められないが、PFOS の糞中排泄量は、雌に比べ雄でより多かった(参照 47)。

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

ラットにおける PFHxS の腎臓でのクリアランスは雄では 1.02 mL/日/kg、雌では 21.86 mL/日/kg(参照 64)、雄では 0.76 mL/日/kg、雌では 63.87 mL/日/kg(参照 65)と報告されており、ラットにおける PFHxS の尿中排泄には性差があると考えられている。

ヒトにおける PFHxS の腎クリアランスは、一般集団では 0.027 (95%CI : 0.018 ~0.037) mL/日/kg であり(参照 66)、職業的ばく露を受けていた集団では 0.023 であった(参照 67)。ヒトにおける PFHxS の腎クリアランスはラットと比べて極めて低い。

ヒト女性では PFOS、PFOA 及び PFHxS は妊娠中には胎盤を介して胎児に、出産後には母乳を介して乳児に移行する。また女性では PFOS、PFOA 及び PFHxS は経血によっても排泄される。これらの経路は、女性における PFOS、PFOA 及び PFHxS の排出経路でもある(参照 51, 68, 69)。

5. 消失半減期

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

～7時間と短い。

一方、ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期は数年間と著しく長く、また、女性では男性より短い。この性別による違いは、経血経由の排泄が影響していると考えられる。EFSA の収集したデータによると、PFOS の消失半減期は平均 5.7 年（9 試験、範囲：1.9 年～18 年）、PFOA の消失半減期は平均 3.2 年（8 試験、範囲：1.2 年～8.5 年）、PFHxS の消失半減期は平均 11.4 年（6 試験、範囲：4.7 年～25 年）であった(参照 1)。

EPA は、Li ら（2017）の報告によるヒトにおける PFOS 及び PFOA の消失半減期（それぞれ 3.4 年と 2.7 年）を、POD からばく露量を推計するための薬物動態モデルのパラメータに採用している(参照 47, 48)。EFSA は、EFSA CONTAM Panel（2018）が示したヒトにおける PFOS 及び PFOA の消失半減期（それぞれ 5.4 年と 2.3 年）を、血清濃度で示された POD からばく露量として示された POD_{HED} を推計するための PBPK モデルのパラメータに採用している(参照 1)。

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

また、ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期の性差には、経血経由の排泄が影響していると考えられている(参照 69, 70)。

IV. 健康影響に関する知見の概要

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

また、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踏まえて、主に EPA（2023, Draft）の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。

なお、対象物質については、各文献等において研究・調査の対象物質とされた物質は全て記載したが、その研究・調査の結果に関しては、PFOS、PFOA 及び PFHxS の 3 物質についてのみ記載した。

各健康影響ごとに（1）動物試験〔①文献情報、②海外・国際評価機関の評価概要、③まとめ〕、（2）疫学〔①文献情報、②海外・国際評価機関の評価概要、③まとめ〕の順に記載し、総合的なまとめを（3）とした。

1. 肝臓

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

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

SD ラット (雌雄、各群 40~65 匹) に PFOS (カリウム塩) を 2 年間経口混餌投与 (0、0.5、2、5、20 ppm) した。投与 102 又は 105 週目の血清 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で 0.084 (0.134) µg/mL、4.35 (2.78) µg/mL、20.20 (13.30) µg/mL、75.00 (45.70) µg/mL、233.0 (124.0) µg/mL、雄で 0.012 (0.010) µg/mL、1.31 (1.30) µg/mL、7.60 (8.60) µg/mL、22.50 (23.50) µg/mL、69.3 (57.9) µg/mL であった。試験の結果、肝臓において、雌では 5 ppm 以上の投与群で、小葉中心性の肝細胞の肥大及び細胞質の顆粒状好酸性変化、20 ppm 投与群で小葉中心性の肝細胞の色素沈着、肝細胞の壊死、色素沈着及びマクロファージの浸潤、雄では 2 ppm 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大、5 ppm 以上の投与群で肝細胞の空胞化、20 ppm 投与群で小葉中心性の細胞質の顆粒状好酸性変化及び色素沈着並びに肝細胞の壊死が観察された。投与 53 週目の雄の 20 ppm 投与群の血清 ALT 値 (83±84 IU/L) は非投与群 (54±66 IU/L) より有意に増加したものの、それぞれ 1 匹ずつの異常高値を除去すると 34±6 IU/L、45±5.1 IU/L となった(参照 72)。

カニクイザル (雌雄、各群 4~6 匹) に PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を 26 週間 (182 日間) 経口カプセル投与 (0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日) した。投与開始 183 日後の血清 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で 0.05 (0.02) ppm、13.2 (1.4) ppm、66.8 (10.8) ppm、171 (22) ppm、雄で 0.05 (0.01) ppm、15.8 (1.4) ppm、82.6 (25.2) ppm、173 (37) ppm であった。試験の結果、0.75 mg/kg 体重/日投与群において、雄で 6 匹中 2 匹が死亡し、雌雄で体重増加抑制、肝臓相対重量増加、肝臓の組織変化 (小葉中心性肝細胞脂肪空胞化及び肥大)、軽度の胆汁うっ滞、脂肪滴蓄積、グリコーゲン含量増加及び血中エストラジオール濃度低下、雌で肝臓重量及び肝臓/脳相対重量増加並びにヘモグロビン減少が観察された。血清 ALT 値は雌雄ともに有意な増加を示

さなかった。0.15 mg/kg 体重/日投与群において有意な毒性学的影響が観察されなかったことから、本試験条件下におけるカニクイザルの無毒性量 (NOAEL) は 0.15 mg/kg 体重/日と算出された(参照 73)。

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

b. PFOA

ICR マウス (雄、各群 10 匹) に PFOA (アンモニウム塩: 純度 98%以上) を 21 日間飲水投与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、2 mg/L 以上の投与群で肝臓相対重量増加、10 mg/L 以上の投与群で血清 ALT 値増加、50 mg/L 以上の投与群で体重増加量減少、血清 AST 値増加、肝細胞の巨大化及び細胞質好酸性変化並びに二核肝細胞の出現、250 mg/L 投与群で肝臓の巣状壊死による慢性肝障害が観察された(参照 75)。

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

CrI:CD®BR ラット (雄、各群 55 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%) を 13 週間 (一部は 4 週間又は 7 週間まで) 混餌投与 (0、1、10、30、100 ppm (0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg 体重/日相当)) した。13 週目のラットにおける血清 PFOA 濃度の平均値は、各投与群でそれぞれ<0.7 µg/mL、7.1 µg/mL、41 µg/mL、70 µg/mL、138 µg/mL であった。試験の結果、10 ppm 以上の投与群でペルオキシソーム増殖の指標となる肝パルミトイル CoA オキシダーゼ (PCO) 活性の用量依存的増加、肝細胞肥大 (最小から軽度) 及び 4 週目のみで肝臓重量と肝臓相対重量の増加が、100 ppm 投与群で体重増加抑制が観察された(参照 77)。

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

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

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

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

c. PFHxS

SD ラット (雌雄、各群 18 匹) に PFHxS (カリウム塩：純度 99.98%) を、雄には 44 日間、雌には雄との同居 14 日前から出産 21 日後まで又は妊娠 24 日目 (推定) までの間経口投与 (0、0.3、1、3、10 mg/kg 体重/日) した。投与 42 日目の雄ラットにおける血清 PFHxS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群でそれぞれ 0.32 (0.09) $\mu\text{g/mL}$ 、44.22 (12.66) $\mu\text{g/mL}$ 、89.12 (0.80) $\mu\text{g/mL}$ 、128.67 (10.30) $\mu\text{g/mL}$ 、201.50 (20.02) $\mu\text{g/mL}$ であった。また、妊娠 21 日目の雌ラットにおける血清 PFHxS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群でそれぞれ <0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、3.32 (0.71) $\mu\text{g/mL}$ 、10.65 (6.41) $\mu\text{g/mL}$ 、32.75 (7.83) $\mu\text{g/mL}$ 、59.80 (11.54) $\mu\text{g/mL}$ であった。試験の結果、雄ラットでは 3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓/体重及び肝臓/脳重量比の増加、小葉中心性肝細胞肥大の増加、10 mg/kg 体重/日投与群で血漿トリグリセリド濃度の減少並びに血漿アルブミン、BUN 及び ALP 値の増加が観察された。しかし、血清 ALT 値の有意な変動は認められなかった(参照 81)。

② 海外・国際機関の評価概要

a. PFOS

Health Canada は、Butenhoff ら (2012) のラット 2 年間混餌投与試験における肝細胞肥大から PFOS の NOAEL を 0.021 mg/kg 体重/日とし、POD_{HEQ} を 0.0015 mg/kg 体重/日と算出している(参照 34)。

b. PFOA

Health Canada は、Perkins ら (2004) でみられたラット 13 週間混餌投与試

験における肝細胞肥大から PFOA の BMDL₁₀ を 0.05 mg/kg 体重/日とし、POD_{HEQ} を 0.000521 mg/kg 体重/日と算出している(参照 35)。

c. PFHxS

ANSES は、Butenhoff ら (2009) のラット生殖・発達毒性スクリーニング試験兼反復投与毒性試験における肝臓重量増加、肝細胞肥大から PFHxS の NOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.289 mg/kg 体重/日と算出している(参照 33)。

③ 肝臓 (動物試験) のまとめ

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

肝障害を引き起こす主要な機序として、げっ歯類を用いた実験により、PFOS、PFOA 及び PFHxS はいずれも PPAR α を活性化することが報告されている。一般に、PPAR α の活性化剤はげっ歯類に肝障害を起こすことが知られていることから、げっ歯類に PFOS、PFOA 及び PFHxS を投与した場合の肝障害には PPAR α の活性化が主に関与していると考えられる。一方、ヒトの肝臓における PPAR α の発現量はマウスの 1/10~1/20 であること、ヒトと実験動物では PPAR α 感受性に種差があることが指摘されている(参照 82)。実際、PPAR α のノックアウトマウス及びヒト PPAR α 導入マウスに、PFOA を投与しても、肝臓において PPAR α の標的遺伝子である *Cyp4a* は発現誘導されなかった(参照 83)。また、PPAR α ノックアウトマウス及びヒト PPAR α 導入マウスに PFOS を投与した試験においても、肝臓において PPAR α の標的分子である *Acox1* や *Cyp4a10* は誘導されなかった(参照 74)。従って、ヒト PPAR α は、げっ歯類の PPAR α よりも PFOA 及び PFOS への反応性が極めて低いことが示唆される。

また、PPAR α ノックアウトマウスでも、PFOA 及び PFOS によって肝障害が生じることが報告されている。PPAR α ノックアウトマウスに PFOA を強制経口投与したところ、肝臓重量、肝臓相対重量の用量依存的な増加とともに、肝細胞の空胞変性が観察された(参照 79)。また、PFOA のばく露で発現が変動する肝臓

遺伝子の 15%は PPAR α 非依存性であるとの報告もある(参照 84)。雌の PPAR α ノックアウトマウスの妊娠 1~17 日目まで PFOA を投与した場合にも、生後 18 か月後の F₁ 雌マウスに肝細胞肥大が生じたことが報告されている(参照 80)。PFOS についても、PPAR α ノックアウトマウスに PFOS を混餌投与した試験で、肝臓重量の増加、肝細胞の空胞変性と腫大が観察された(参照 74)。以上のように、PPAR α ノックアウトマウスへの PFOA 又は PFOS の投与が肝臓重量の増加、肝細胞の空胞化と肥大を起こすことから、PPAR α を介さない肝障害の経路も存在することが示唆されている。PFOS 及び PFOA は、PPAR γ 、CAR、PXR、LXR、ER α 、HNF4 α カスケードも活性化することが報告されており、この経路によっても肝障害を引き起こす可能性が考えられている(参照 47, 48)。

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

(2) 疫学

① 文献情報

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

常用対数変換した血清濃度で直線回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、生活スタイル (喫煙、飲酒、教育) 及び測定データ (BMI、インスリン抵抗性 (HOMA-IR)、メタボリックシンドローム、鉄飽和状態) で調整) を行った結果、血清 PFOA 濃度の単位当たり増加に対し血清 ALT 値は 1.86 単位 (95%CI : 1.24~2.48、p=0.005) 増加し、GGT は 0.08 単位 (95%CI : 0.05~0.11、p=0.019) 増加した。また、BMI が 30 kg/m² 以上の参加者に限定し、血清 PFOA 濃度により四分位群に分けて解析 (年齢、性別、人種/民族性、生活スタイル (喫煙、飲酒、教育) 及び測定データ (メタボリックシンドローム、鉄飽和状態) で調整) を行った結果、血清 ALT 値の有意な (p= 0.003) 増加傾向が認められた。血清 PFHxS 濃度は血

清 ALT 値と有意な関連を示さなかった(参照 85)。

NHANES に 2007～2008 年と 2009～2010 年に参加した 12 歳以上の 4,333 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 濃度と肝機能バイオマーカー（血清尿酸、ALT、GGT、AST、ALP 及び総ビリルビン）との関連について調査された。各バイオマーカーの濃度が 75 パーセンタイル値より高値となった際に、「高値」と分類した。血清濃度の幾何平均値（95%CI）及び中央値（四分位範囲（IQR : Interquartile range）⁹）は、それぞれ、PFOS で 11.0（10.2, 11.8）及び 11.3（7.0, 18.0） $\mu\text{g/L}$ 、PFOA で 3.5（3.4, 3.7）及び 3.7（2.5, 5.2） $\mu\text{g/L}$ 、並びに PFHxS で 1.8（1.7, 1.9）及び 1.4（1.0, 2.1） $\mu\text{g/L}$ であった。血清 PFOA 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（年齢、性別、人種/民族性、BMI、貧困度、喫煙及び/又は飲酒で調整）を行った結果、第 1 四分位群（血清濃度不明）に対する第 2 四分位群（血清濃度不明）以上で尿酸高値のオッズ比が上昇し（第 2 四分位群 : 1.46（95%CI : 1.16～1.85）、第 3 四分位群 : 1.74（95%CI : 1.35～2.25）、第 4 四分位群 : 1.88（95%CI : 1.37～2.58））、血清 ALT 値増加のオッズ比も第 2 四分位群から上昇した（ $p=0.007$ ）。血清 PFOS 濃度との解析において、総ビリルビン高値のオッズ比が第 2 四分位群から上昇した（第 2 四分位群 : 1.44（95%CI : 1.12～1.84）、（第 3 四分位群 : 1.65（95%CI : 1.25～2.18）、（第 4 四分位群 : 1.51（95%CI : 1.06～2.15））。しかし、血清 PFOS、PFHxS 濃度と血清 ALT 値との関連は認められなかった(参照 86)。

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

常用対数変換した PFAS 濃度を用いた解析では、肥満者においてのみ、PFOA と血清 ALT 値（ $\beta=0.070653$ 、 $p<0.01$ ）、血清 GGT 値（ $\beta=0.074422$ 、 $p=0.03$ ）及び総ビリルビン（ $\beta=0.060232$ 、 $p=0.01$ ）、PFHxS と血清 ALT 値（ $\beta=0.051349$ 、 $p<0.01$ ）の関連がみられた(参照 87)。

⁹ 25 パーセンタイル値（第 1 四分位値、Q1）、75 パーセンタイル値（第 3 四分位値、Q3）

米国のウエストバージニア州ミッドオハイオバレー地域で C8 健康プロジェクトに 2005～2006 年に参加登録した者のうち 18 歳以上の成人 46,452 名を対象として横断研究が行われた。血清濃度の中央値（四分位範囲）は、PFOA で 28.0 (13.5, 70.8) ng/mL 及び PFOS で 20.3 (13.7, 29.4) ng/mL であった。血清 PFOA 及び PFOS 濃度で 10 群に分け、ロジスティック回帰分析（年齢、性別、飲酒、社会経済的地位、採血時の空腹状態、採血時期、喫煙、BMI、身体活動、血清鉄濃度及びインスリン抵抗性で調整）を行った結果、第 1 十分位群（血清濃度不明）に対して、PFOA では第 3 十分位群（血清濃度不明）以上で、PFOS では第 5 十分位群（血清濃度不明）以上で血清 ALT 値増加（男性カットオフ値：45 IU/L、女性カットオフ値：34 IU/L）のオッズ比が上昇した（p for trend <0.001）。この関連のうち、血清 PFOS、PFOA 濃度が低濃度領域では濃度依存的に血清 ALT 値が増大し、30 ng/mL 以上では血清 ALT 値の増加が頭打ちになることが示された(参照 88)。

米国の C8 健康プロジェクト参加者のうち、肝機能バイオマーカーの測定者 31,571 名を対象として横断研究が行われた。血清 PFOA 濃度の中央値は、男性で 17.1 ng/mL、女性で 16.0 ng/mL であった。血清 PFOA 濃度（①2005～2006 年測定時の血清 PFOA 濃度、②居住歴や業務歴等からモデルによって推定された推定累積血清 PFOA 濃度）で 5 群に分け、直線回帰分析（年齢、性別、BMI、飲酒、身体活動、喫煙、教育、インスリン抵抗性、採血時の空腹状態、DuPont 製造工場での職歴及び人種で調整）を行った結果、第 1 五分位群（①2.6～<5.8 ln ng/mL、②50.3～<191.2 ln y-ng/mL）に対して、①では第 3 五分位群（11.4～<26.7 ln ng/mL）以上で、②では第 2 五分位群（191.2～<311.3 ln y-ng/mL）以上で血清 ALT 値と正の関連がみられた（p for trend <0.0001）（第 2 五分位群以上で血清 ALT 値増加のオッズ比がおよそ 1.1～1.2 倍に上昇）。一方で、GGT 値との関連はみられなかった。PFOA による肝臓肥大、脂肪肝、肝硬変及び全ての肝疾患のリスク上昇を示す証拠は得られなかった(参照 89)。

カナダ健康調査（CHMS）の第 1 回（2007～2009 年）、第 2 回（2009～2011 年）及び第 3 回（2016～2017 年）に参加した 20～74 歳の 4,653 名（男性 2,288 名、女性 2,365 名）を対象に、血漿 PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUDA 濃度と肝機能バイオマーカー（血清 AST、GGT、ALP、ALT、総ビリルビン値）との関連について線形回帰を用い、PFAS 混合物解析には分位数 g 計算（quantile g-computation）を使用して調査された。また、線形回帰モデルでは、肝機能バイオマーカーは自然対数変換し、PFUDA 以外の PFAS は log2 変換した値を使用した。男性及び女性の血漿 PFOA 及び PFOS 濃度の幾何平均値（標

準誤差) は、それぞれ、PFOA で 2.2 (0.06)、1.7 (0.05) $\mu\text{g/L}$ 、PFOS で 7.2 (0.26)、4.6 (0.16) $\mu\text{g/L}$ 、並びに PFHxS で 2.2 (0.09)、1.1 (0.05) $\mu\text{g/L}$ であった。PFOA、PFOS、PFHxS 濃度が増加すると、AST 値、GGT 値及び ALP 値が上昇した。しかし、血清 PFOS、PFOA、及び PFHxS 濃度は血清 ALT 値との関連を示さなかった(参照 90)。

スウェーデンのウプサラに住む 1,002 名 (2001~2004 年の間に 70 歳に達した者) (その後、2006~2009 年及び 2011~2014 年にも解析) を対象に、血漿 PFAS (PFHpA、PFOA、PFOS、PFOSA、PFHxS、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と肝機能バイオマーカー (血清ビリルビン、ALT、ALP 及び GGT 値) との関連について調査された。70 歳時の血漿濃度の中央値 (四分位範囲) は、PFOA で 3.31 (2.52, 4.39) ng/mL 、PFOS で 13.2 (9.95, 17.8) ng/mL 及び PFHxS で 2.08 (1.6, 3.42) ng/mL であった。1 回目と 2 回目の間の約 10 年間の血漿 PFAS 濃度の変化と肝障害マーカーの変化との関連を解析した結果、血漿 PFOA、PFOS 及び PFHxS 濃度とビリルビンとの間に負の関連、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度と血清 ALT 値との間に正の関連、血漿 PFOA 濃度と血清 ALP 値との間に正の関連を示した。しかし、血漿 PFHxS 濃度と ALT 値には関連がなかった(参照 91)。

中国の C8 健康プロジェクトのアイソマー研究として、汚染地域である中国瀋陽市に住む成人 1,605 名 (男性 1,199 名、女性 406 名、平均年齢 (標準偏差) : 55.0 (16.4) 歳) を対象に、血清 PFAS (PFOS (n-PFOS¹⁰、1m-PFOS、iso-PFOS、 $\Sigma 3+4+5\text{m}$ -PFOS、 Σm_2 -PFOS、Br-PFOS、 Σ PFOS)、PFOA (n-PFOA、iso-PFOA、Br-PFOA、 Σ PFOA)、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFDS、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFDoDA) 濃度と肝機能バイオマーカー (ALT、AST、ALB、TP、PA、ChE、ALP、GGT、総ビリルビン) との関連が調査された。血清濃度の中央値 (四分位範囲) は、 Σ PFOA で 6.19 (4.08, 9.31)、n-PFOA で 6.08 (3.98, 9.14)、iso-PFOA で 0.06 (0.06, 0.13)、 Σ PFOS で 24.22 (14.62, 37.19)、n-PFOS で 11.37 (7.21, 18.09)、Br-PFOS で 12.16 (6.68, 18.43)、1m-PFOS で 1.31 (0.76, 2.00)、iso-PFOS で 2.29 (1.14, 4.26)、 $\Sigma 3+4+5\text{m}$ -PFOS で 8.23 (4.22, 11.90)、 Σm_2 -PFOS で 0.07 (0.07, 0.16) ng/mL であった。ALT については、線形回帰分析 (年齢、性別、職歴、収入、教育、飲酒、喫煙、各種食品の摂取量、身体活動及び BMI で調整) を行った結果、n-PFOS、iso-PFOS 及び Σm_2 -PFOS 以外で正の関連がみられた。また、直鎖型と分岐鎖型に分けて、血清 PFOS 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (線形回帰分析と同様の

¹⁰ 構造式に枝のない直鎖状の鎖式炭素化合物の文頭に「n-」を付けた。

共変量で調整)を行った結果、第1四分位群(血清濃度不明)に対する第2四分位群(血清濃度不明)以上で分岐鎖型のみALT増加(男性カットオフ値:45 IU/L、女性カットオフ値:34 IU/L)のオッズ比が上昇した(参照 92)。

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

ベルギーの3か所の有機フッ素化合物製造工場(3M社)の作業者の男性506名の血清PFOA濃度と肝機能障害マーカーとの関連が調べられた。血清中PFOA濃度範囲は0.007~92.03 µg/mL、算術平均値は2.21 µg/mL(95%CI 1.66-2.77)、中央値は1.10 µg/mLであった。年齢、BMI、アルコール摂取で調整後の回帰分析を行った結果、自然対数変換した血清PFOA濃度と総ビリルビン濃度は負の関連を示したが、ALT及びASTとは関連を示さなかった(参照 94)。

② 海外・国際機関の評価概要

EPAは、肝障害の信頼できる指標としてALTを挙げ、PFOSについて、ALT増加に関するBMDL_{5RD}をGalloら(2012)の報告から56.8 ng/mL及びNianら(2019)の報告から15.1 ng/mLと算出している。また、PFOAについて、PFOSと同様にALT増加に関するBMDL_{5RD}をGalloら(2012)の報告から17.9 ng/mL、Nianら(2019)の報告から3.76 ng/mL及びDarrowら(2016)の報告から66.0 ng/mLと算出している。しかし、不確実性が残存しているともしている(参照 47, 48)。

EFSAは、複数の報告を引用し、特にSalihovicら(2018)の報告を重視して、PFAS血中濃度とALT増加の関係を肯定している。しかし、関連が軽微で基準範囲を超えた逸脱や肝疾患との関連が認められないことから、PODの算定に肝

障害の指標は用いていない(参照 1, 82)。

WHO は、PFOS や PFOA のばく露と ALT 増加との関連は認められるが、ALT が基準範囲以上に増加することはほとんどみられず、肝疾患との関連を示す証拠はないとしている(参照 37)。

③ 肝臓（疫学）のまとめ

肝機能検査の中では、肝細胞傷害の指標である ALT と、肝臓のタンパク質合成機能の指標である血清アルブミンが重要であるが、PFAS に関する多くの研究では ALT が用いられている。GGT についても報告されているが、GGT 単体での増加は酵素誘導による産生（刺激に対する反応）であって細胞傷害や機能障害を直接表すものではないため、本ワーキンググループでは今回の健康影響評価には用いないこととした。

血清 ALT 値増加をエンドポイントとした研究として、一般住民、汚染地域住民を対象としたものがそれぞれ数編ずつあり、PFOS 及び PFOA にばく露されると血清 ALT 値が増加することが報告されている。しかし、一般住民を対象とした調査では、血清 PFOS/PFOA 濃度と血清 ALT 値との間に明確な用量反応関係はみられず、血清 PFOS/PFOA 濃度の最低分位以外の分位で血清 ALT 値の増加はみられるものの濃度依存的ではなく横ばいの傾向がみられた(参照 88)。

職業ばく露等により高濃度ばく露を受けた場合にも血清 ALT 値が増加していないという報告もある(参照 94)。EFSA (2020) では、PFOS 及び PFOA とともに血清濃度が 30 ng/mL を超えたあたりから血清 ALT 値は平坦となり変化が乏しい一方で、動物試験において PFOS 及び PFOA の高用量域で観察された血清 ALT 値増加と矛盾することを指摘している(参照 1)。

PFHxS ばく露により血清 ALT 値がわずかに増加するとの報告もあるが、有意な関連が認められなかったものが多い。

これまで報告された ALT への影響は、その変動の範囲が肝機能正常閾値内に収まる程度で、食事・飲酒や肝炎ウイルスの影響（潜在的な脂肪肝や肝炎）による変動の範囲に埋没する水準である。また、明らかな肝臓の病変を示した報告はなく、正常範囲内の血清 ALT 値変動の臨床的意義は不明である。PFOA ばく露による血清 ALT 値増加が認められたものの、肝疾患（肝硬変、脂肪肝等）との関連が認められなかったとの報告もある(参照 89)。EFSA (2018) は、血清 PFOA 濃度と血清 ALT 値増加に関連は認められるものの、非アルコール性脂肪肝疾患等の肝臓への障害に至るものではなく、また PFOS については結果が一貫していないとしている(参照 82)。

さらには、既報の研究結果は多くが横断研究によるものであり、因果の逆転、

すなわち肝障害のため PFAS の処理が低下又は遅延する可能性等、があり得る。

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

(3) 肝臓のまとめ

動物試験では PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により、肝重量の増加及び肝細胞肥大等が報告されている。また、動物試験ではマウスの PFOA ばく露により、ヒトでは PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により、肝細胞空砲化や壊死、及び肝臓組織の細胞損傷の程度を示す指標である血清 ALT 値の増加が報告されている。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く、マウス、ラット及びサルで肝障害や血清 ALT 値の増加が認められた時の血清 PFOS、PFOA 又は PFHxS 濃度は、20~170 µg/mL であり、ヒトの疫学調査で得られた血清濃度の 3 桁以上高い値であった。そのため、実験動物の研究から導出された評価値はヒトの研究から導出された値より 2~3 桁高い。これは、PFAS の体内動態の種差(半減期がヒトでは数年、ラットやマウスでは数時間~数日)や、実験動物で肝障害を引き起こす主要な機序と考えられる PPARα やそれ以外の核内受容体の発現レベルと応答の種差に起因することが考えられる。PPARα はヒトの肝臓では非常に発現が低いことから、ヒトでは肝臓への影響に PPARα の寄与度は低いと考えられるが、PPARα 以外の経路の関与については、実験動物を含めてまだ明確な知見は得られていない。以上のことから、実験動物における ALT の増加や肝障害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断した。

また、ヒトに関する研究においても、軽度の PFAS ばく露による血清 ALT 値の増加が報告されているが、その変動の範囲は肝機能正常閾値内に収まる程度であり、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 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床的意義は不明である。

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

2. 脂質代謝

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

SD ラット (6~8 週齢の雌雄、各群 10 匹) に PFOS (純度>96%) を 28 日間強制経口投与 (0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日) した。各投与群の血漿 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、雌で 54 (4) ng/mL、30,530 (918) ng/mL、66,970 (1,629) ng/mL、135,100 (3,877) ng/mL、237,500 (5,218) ng/mL、413,556 (8,071) ng/mL、雄で Below Detection (BD)¹¹、23,730 (1,114) ng/mL、51,560 (3,221) ng/mL、94,260 (3,144) ng/mL、173,700 (9,036) ng/mL、318,200 (8,868) ng/mL であった。試験の結果、雄では全ての投与群で血清総コレステロール (TC) 値が減少し、雌では 5 mg/kg 体重/日投与群でのみ低下した (参照 95)。

カニクイザル (雌雄、各群 4~6 匹) に PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を 26 週間経口カプセル投与 (0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日) した。投与開始 183 日後の血清 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で 0.05 (0.02) ppm、13.2 (1.4) ppm、66.8 (10.8) ppm、171 (22) ppm、雄で 0.05 (0.01) ppm、15.8 (1.4) ppm、82.6 (25.2) ppm、173 (37) ppm であった。試験の結果、0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で血清 TC 値が減少した (参照 73) 【再掲】。

b. PFOA

C57BL/6 マウス (雌雄、各群雌雄各 6 匹) 及び BALB/c マウス (雌雄、各群雌雄 6 匹) に、コレステロール (0.25%) 及び脂肪 (32%) を含む餌とともに PFOA を 5 週間混餌経口投与 (0、0.5 mg/kg 体重/日) した。5 週間投与後の血漿 PFOA 濃度の平均値は、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で約 39,000 ng/mL、雄で 27,600 ng/mL であった。試験の結果、いずれの系統のマウスにおいても雌雄ともに肝臓重量が増加した。C57BL/6 マウスの血漿 TC 値は PFOA 投与群で増加した (雌：+35%、 $p<0.05$ 、雄：+70%、 $p<0.05$)。血漿リポタンパク質分画の検討では、高密度リポタンパク質 (HDL) 画分の増加が認められた。しかし、BALB/c マウスでは PFOA 投与による血漿 TC 値の増加は雄のみでみられた ($\approx 20\%$ 、 $p<0.05$) (参照 96)。

ヒト PPAR α 導入マウス (雌雄、各群 5~9 匹) に、NHANES (2013~2014)

¹¹ 血漿濃度が LOQ を超えたマウスが 20%以下。

に基づいた 2~19 歳のアメリカ人の食事と同様の栄養組成（炭水化物：51.8%、脂質（大豆油、ラード、バター及びコレステロール）：33.5%、タンパク質：14.7%）の餌と PFOA（純度 95%）を 6 週間経口投与（0.5%スクロース含有水による自由飲水投与、PFOA 濃度：0、8 μ M）した。6 週間投与後の血清 PFOA 濃度の平均値（標準誤差）は、8 μ M 投与群の雌で 47 (8) μ g/mL、雄で 48 (10) μ g/mL であった。ヒト PPAR α 導入マウスにおいて雌雄ともに下流遺伝子の *Acox1* が肝臓で誘導され、肝臓重量が増加した。血清 TC 値は、雄では PFOA 投与群で 32% 増加した。血清リポタンパク質分画では、超低密度リポタンパク質（VLDL）と低密度リポタンパク質（LDL）に含まれるコレステロールの割合の増加と HDL に含まれるコレステロールの割合の減少が観察された。しかし、雌においては PFOA 投与群と非投与群の間で血清 TC 値に差がなかった(参照 97)。

マウス、ラットでは LDL と HDL の間でのコレステロールエステルの受け渡しを担う CETP (cholesteryl ester transfer protein) が欠失しているため、ヒトとは異なり血漿リポタンパク質中コレステロールに占める VLDL コレステロール (VLDL-C) と LDL コレステロール (LDL-C) の割合が顕著に低く、その大部分が HDL コレステロール (HDL-C) となっている(参照 98)。そこで、マウスにヒト CETP を発現させ、さらにヒトの家族性複合型脂質異常症で認められる変異型 APOE を発現させて脂質代謝異常が起こりやすくした APOE*3-Leiden.CETP マウスが開発された。APOE*3-Leiden.CETP マウス（雄、各群 8 匹）に、コレステロール（0.25%）、コーン油（1%）及び牛脂（14%）を含む西洋型食餌と PFOA（アンモニウム塩、純度 97.99%）を 6 週間経口投与（0、10、300、30,000 ng/g/日（0、0.01、0.3、30 mg/kg/日））した。6 週間投与後のマウスにおける血漿 PFOA 濃度の平均値（標準偏差）は、各投与群でそれぞれ 5 (1) ng/mL、65 (7) ng/mL、1,524 (54) ng/mL、144,000 (13,406) ng/mL であった。試験の結果、10、300 ng/g/日投与群では、肝臓重量及び血清 ALT 値の増加はなく、血漿 TC、HDL-C、non-HDL-C (TC と HDL-C の差)、トリグリセリド (TG) 値も変化しなかった。30,000 ng/g/日投与群においては、肝臓重量と血清 ALT 値の増加、血漿 TG、TC 及び non-HDL-C (TC と HDL-C の差) 値の減少 (TG：-72%、 $p<0.001$ 、TC：-33%、 $p<0.001$ 、non-HDL-C：-69%、 $p<0.001$)、HDL-C 値の増加 (+130%、 $p<0.001$) が観察された。30,000 ng/g/日投与群の結果は、Convertino ら (2018) により報告された、がん患者に高用量の PFOA を投与した場合に血漿 TC 値が減少した事象を反映していると考察されている(参照 99)。

c. PFHxS

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

SD ラット（6～8 週齢の雌雄、各群 10 匹）に PFHxS（カリウム塩、純度>98%）を雄は 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg 体重/日、雌は 0、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。血漿 PFHxS 濃度の平均値（標準偏差）は、各投与群それぞれの雌で 175 (22) ng/mL、37,030 (1,651) ng/mL、50,410 (1,552) ng/mL、63,820 (3,201) ng/mL、83,820 (3,740) ng/mL、95,510 (3,745) ng/mL、雄で 102 (14) ng/mL、66,760 (3,518) ng/mL、92,080.0 (3,348) ng/mL、129,000.0 (5,504) ng/mL、161,700 (2,512) ng/mL、198,300 (4,996) ng/mL であった。試験の結果、雄では 1.25 mg/kg 体重/日以上投与群で血清 TC 値が用量依存的に低下した(参照 95)【再掲】。

② 海外・国際機関の評価概要

動物試験の脂質代謝への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 脂質代謝（動物試験）のまとめ

ラットに PFOS 又は PFHxS を投与すると血清 TC 値が低下することが報告されている。ヒトとげっ歯類における逆の結果には、コレステロール代謝、脂質代謝を制御する PPAR α の発現レベルと PFAS 応答性、PFAS ばく露レベル、食事からのコレステロール摂取量等が両方で異なることが、その要因として議論されている(参照 100, 101)。

このようなコレステロール・脂質代謝の種差を考慮して、これまでマウスを用いた様々な実験モデルが検討されてきた。ヒトの食事内容に近い脂肪・コレステロール含有量の高い餌とともに PFOA を摂取させた C57BL/6 マウスでは雌雄ともに血漿 TC が増加した。しかし、BALB/c マウスでは雄のみでわずかな増加を

示したが、雌では変化がなかった(参照 96)。PPAR α 欠損マウスにヒト PPAR α を導入したヒト化 PPAR α マウスに米国人の摂取する食事と同レベルの脂肪、コレステロールを含む餌を与え、飲水から PFOA を与えた実験では、雄では血清 TC がわずかに増加したが、雌では変化しなかった(参照 96)。マウスにヒト CETP を発現させた脂質代謝異常症モデルマウス (APOE*3-Leiden.CETP マウス) を用い、コレステロール含有量の高い餌とともに 3 段階の濃度の PFOA を与えた結果、10 ng/g/日群 (平均血漿 PFOA 濃度 65 ng/mL、PFOA 汚染地域住民レベル)、300 ng/g/日群 (平均血漿 PFOA 濃度 1,524 ng/mL、職業ばく露レベル) では血清 TC 値はほとんど変化しなかった。一方、30,000 ng/g/日群では、血清 TC、特に LDL-C 値が低下した(参照 99)。以上のように、餌のコレステロール含量を増やしたり、脂質代謝を担う転写因子 (PPAR α) や酵素 (CETP) を発現させたり等の条件をヒトに近づけた様々なマウス実験モデルが検討された結果、一部には血清 TC 値が増加したとの報告もあるが、性差や系統差、あるいは血清 LDL・HDL の分画の違い等により、一貫した知見は得られていない。

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

(2) 疫学

① 文献情報

NHANES に 1999~2008 年に参加した 18 歳以上の 815 名を対象に、血清 PFOA 及び PFOS 濃度と血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び TG 値との関連について、各濃度を自然対数変換した値を用いて調査された。血清濃度の平均値 (標準誤差) は、PFOA で 4.2 (0.2) ng/mL 及び PFOS で 17.7 (0.7) ng/mL であった。血清 PFOA 及び PFOS 濃度で 3 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、BMI、収入、身体活動、血清コチニン濃度で調整) を行った結果、第 1 三分位群 (PFOA <3.2 ppb、PFOS <12.1 ppb) に対する第 3 三分位群 (PFOA >4.7 ppb、PFOS >21.8 ppb) で TC 値が高値 (>170 mg/dL) となるオッズ比が上昇した (PFOA : 1.49 (95%CI : 1.05~2.12) PFOS : 1.53 (95%CI : 1.07~2.19)。また、血清 PFOS 濃度の第 3 三分位群で血清 LDL-C が高値 (>110 mg/dL) となるオッズ比が上昇した (1.76 (95%CI : 1.10~2.82)。血清 HDL-C 及び TG 値との関連はみられなかった(参照 102)。

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

直鎖型 PFOS 異性体濃度と TC 値の間には正の関連が観察され（ $p=0.03$ ）、直鎖型 PFOS 異性体濃度の 10%上昇は、TC 値の 0.03～0.42%上昇を伴っていた。しかし、分岐鎖型 PFOS 異性体、直鎖型 PFOA 異性体及び PFHxS 濃度と TC 値との間には関連が認められなかった。分岐鎖型 PFOS 異性体濃度と non-HDL-C 値との間に負の関連が観察された（ $\beta=-0.0066$, $p=0.04$ ）（参照 103）。

NHANES に 2003～2004 年に参加した 20～80 歳の成人 860 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL-C、non-HDL-C 及び LDL-C との関連が調査された。血清濃度の中央値（範囲）は、PFOS 21.0（1.4～392.0）、PFOA 3.9（0.1～37.3）及び PFHxS 1.8（0.2～27.1） $\mu\text{g/L}$ であった。血清 PFOS 及び PFOA 濃度で四分位群に分けて解析（年齢、性別、人種/民族性、社会経済的地位、飽和脂肪酸摂取量、身体活動、テレビやパソコンの前にいる時間、飲酒、喫煙及び BMI で調整）した結果、第 1 四分位群（PFOS 1.4～13.6 $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 0.1～2.7 $\mu\text{g/L}$ ）に対する第 4 四分位群（PFOS 28.2～392.0 $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 5.5～37.3 $\mu\text{g/L}$ ）の TC 値が、PFOS で 13.4 mg/dL（95%CI：3.8～23.0）、PFOA で 9.8 mg/dL（95%CI：-0.2～19.7）高く、non-HDL-C 値との間にも正の関連が認められた。一方、血清 PFHxS 濃度は、第 1 四分位群（PFHxS 0.2～1.1 $\mu\text{g/L}$ ）に対する第 4 四分位群（PFHxS 3.6～27.1 $\mu\text{g/L}$ ）の血清 TC 値が -7.0 mg/dL（95%CI：-13.2～-0.8）と低く、non-HDL-C 値との間には負の関連が認められた（参照 104）。

NHANES に 2013～2014 年に参加した 20～80 歳の成人 8,948 名を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL-C 及び LDL-C との関連が調査された。血清濃度の中央値（95%CI）は、それぞれ PFOS 10.9（1.3～54.7）、PFOA 3.0（0.6～10.4）及び PFHxS 1.6（0.2～9.1）ng/mL であった。2003～2004 年の PFAS 濃度に比べ、2013～2014 年の血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値は、それぞれ 19.2～4.7 ng/mL、3.7～1.8 ng/mL 及び 1.7～1.3 ng/mL 減少した。2003～2013 年全体のデータをまとめた解析では、血清

PFOS 及び PFOA 濃度と TC 値に有意な関連が認められたが、PFHxS 濃度との関連は認められなかった。LDL-C 及び HDL-C 値については、PFOS、PFOA 及び PFHxS のいずれも関連を示さなかった。血清 PFOS 及び PFOA 濃度が 1 ng/mL 増加当たりの TC 値の増加量は、それぞれ 0.4 ± 0.2 mg/dL (95%CI : 0.1 ~ 0.6) 及び 1.48 ± 0.7 mg/dL (95%CI : 0.2 ~ 2.8) と推測された。TC への影響に対する PFOS 及び PFOA の BMD (BMDL) は、それぞれ 44.2 (24.1) ng/mL、10.5 (5.6) ng/mL と算出された(参照 105)。

NHANES に 2011~2014 年に参加した 20 歳以上の成人 1,067 名 (男性 537 名、女性 530 名、平均年齢 (標準偏差) : 47.6 (17.7) 歳) を対象に、血清 PFAS (PFOA、PFOS、PFHxS 及び PFNA) 濃度と血清脂質 (HDL-C、LDL-C、TC 及び TG) 値との関連が調査された。PFAS 濃度及び TG 値は自然対数変換し、個別の PFAS ばく露と血清脂質プロファイルとの関連性には線形回帰モデル、多重 PFAS ばく露との関連性の評価には、重み付き分位数和 (WQS) 回帰モデルとベイズカーネル機械回帰 (BKMR) モデルを用いて解析した。また、血清アルブミンが PFAS と血清脂質濃度の関連性を媒介するかを評価するために媒介分析 (mediation analysis) が用いられた。

個別の PFAS についての回帰分析 (性、年齢、人種、教育レベル、貧困ギャップ率、BMI、喫煙、アルコール摂取、エネルギー消費レベル、テレビ・電子機器の視聴時間で調整) を行った結果、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度が TC 及び HDL-C 値と正の関連、PFOS 及び PFOA が LDL-C と正の関連を示した。多重 PFAS ばく露との WQS 回帰分析 (個別の PFAS と同じ変量で調整) では、PFAS ばく露と HDL-C 値 ($\beta=2.03$ 、95%CI : 0.74 ~ 3.32、 $p=0.002$)、LDL-C 値 ($\beta=4.16$ 、95%CI : 1.07 ~ 7.24、 $p=0.008$) 及び TC 値 ($\beta=6.54$ 、95%CI : 3.00 ~ 10.1、 $p<0.001$) との間に関連がみられた。BKMR 分析では、PFAS 濃度が中央値の場合の血清脂質値と、50 パーセントイル以上の場合の血清脂質値を 5 パーセントイル刻みで比較した結果、血清 HDL-C、LDL-C 及び TC 値は PFAS 濃度が 60 パーセントイル以上の場合に増加した。また、媒介分析の結果、血清脂質値に対する PFAS の影響のうち、HDL-C では 16%が、LDL-C では 24%が、TC では 27%がアルブミンを媒介した間接的な影響であった(参照 106)。

米国オハイオ州及びウエストバージニア州で、C8 健康プロジェクトに 2005~2006 年に参加登録した者のうち、公共用水中 PFOA 濃度が 0.05 ng/mL 以上の汚染地域において、2005~2006 年に少なくとも 1 年以上居住、勤務又は通学していた 18 歳以上の 46,294 名 (男性 21,326 名、女性 24,968 名) を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と血清脂質 (TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C 及び TG)

値との関連が調査された。血清濃度の中央値(範囲)は、PFOS19.6(0.25~759.2) ng/mL及びPFOA26.6(0.25~17,556.6)ng/mLであった。血清PFOS及びPFOA濃度で4群に分け、ロジスティック回帰分析(共変量:年齢、性別、BMI、教育、喫煙、身体活動及び飲酒で調整)を行った結果、第1四分位群(PFOS 0~13.2 ng/mL、PFOA 0~13.1 ng/mL)に対する第2四分位群(PFOS 13.3~19.5 ng/mL、PFOA 13.2~26.5 ng/mL)以上で、高コレステロール血症(TCが>240 mg/dL)となるオッズ比が上昇した(PFOS:(第2四分位群:1.14(95%CI:1.05~1.23)、第3四分位群:1.28(95%CI:1.19~1.39)、第4四分位群:1.51(95%CI:1.40~1.64)、PFOA:(第2四分位群:1.21(95%CI:1.12~1.31)、第3四分位群:1.33(95%CI:1.23~1.43)、第4四分位群:1.38(95%CI:1.28~1.50))(参照107)。

米国の糖尿病発症防止のためのランダム化比較介入試験(Diabetes Prevention Program Study(DPP)とその追跡試験であるDiabetes Prevention Program Outcomes Study(DPPOS))に参加した前糖尿病の対象者のうち偽薬群又は生活指導群に割り付けられた成人888名(男性303名、女性585名、40~59歳が65.9%)について、試験開始時(1996~1999年)の血漿PFOS、PFOA、PFHxS、EtFOSAA、MeFOSAA及びPFNA濃度とTC、TG、HDL-C、LDL-C及びVLDL-C値との関連が調査された。血漿濃度の中央値(四分位範囲)は、PFOSで27.2(18.0,40.4)ng/mL、PFOAで4.9(3.5,6.7)ng/mL、PFHxS2.3(1.4,3.8)ng/mLであった。試験開始時の血漿PFAS濃度と高コレステロール血症(TC>240 mg/dL、LDL-C>160 mg/dL(糖尿病がある場合は>130 mg/dL)、高脂血症治療薬開始のいずれか)との関連についてロジスティック回帰分析(年齢、性別、人種、教育、婚姻状態、飲酒、喫煙、身体活動、脂質摂取割合、食物繊維摂取量及び胴囲で調整)を行った結果、PFOA濃度の倍加のみでオッズ比が上昇していたが(1.28(95%CI:1.05~1.57))、追跡15年後に試験開始時に高コレステロール血症である場合を除いて行ったCox比例ハザード分析(ロジスティック回帰分析と同じ変量で調整)では、ハザード比は有意ではなかった。高TG血症(TG>200 mg/dL)でも同様の解析を行った結果、試験開始時の血漿PFAS濃度を用いたロジスティック回帰分析では、PFOS及びPFOA値の倍加で高TG血症のオッズ比が上昇し(それぞれ1.23(95%CI:1.03~1.46)及び1.47(95%CI:1.21~1.80))、追跡15年後のCox比例ハザード分析では、偽薬群ではPFOS及びPFOA値の倍加で高TG血症のハザード比は上昇したが、生活指導群では有意ではなかった(参照108)。

北スウェーデン健康疾病調査(Northern Sweden Health and Disease Study)

のサブコホートであるヴェステルボッテン介入プログラム (Västerbotten Intervention Programme) の内、1990～2003年 (baseline) と 2001～2013年 (follow up) の間の追跡期間 10年間に 40歳、50歳、60歳になった 187名 (女性 46%) を対象に、コホート内症例対照研究の対照群で行った縦断的研究において、血漿 PFOA、PFOS、PFNA、PFHxS、PFDA 及び PFUnDA 濃度の反復測定値と TC、TG 及び高血圧との関連が調査された。統計的検出力を向上させ、PFAS ばく露とアウトカムに時間依存変数を考慮できるようにするため、サンプリング時の測定値に基づいて、反復測定分析を行った。血漿濃度の baseline 及び follow up の中央値 (四分位範囲) は、PFOS で 20 (15, 26) ng/mL 及び 15 (9.7, 21)、PFOA で 2.9 (2.2, 4.2 ng/mL) 及び 2.7 (1.9, 3.6) ng/mL、並びに PFHxS で 1.0 (0.74, 1.4) ng/mL 及び 1.2 (0.82, 1.5) ng/mL であった。血漿 PFAS 濃度で 3群に分け、TC 及び TG との関連を調査した結果、有意な関連はみられなかった(参照 109)。

デンマークの食事、がん及び健康コホート研究 (prospective Danish Diet, Cancer and Health (DCH) cohort) において 1993～1997年に参加した 753名 (男性 663名、女性 90名、50～65歳) を対象に、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度と TC との関連が調査された。調査参加時の血漿 PFOA 及び PFOS 濃度の平均値は 7.1 ng/mL 及び 36.1 ng/mL であった。

性別、教育、年齢及び生活習慣 (BMI、喫煙、飲酒、卵及び動物性脂肪の摂取量及び身体活動) で調整し解析した結果、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度が 4分位中 1分位増加するに当たり、TC はそれぞれ 4.4 (95%CI : 1.1～7.8) mg/dL 及び 4.6 (95%CI : 0.8～8.5) mg/dL 増加した(参照 110)。

1968～2018年にイタリアの PFAS 生産工場勤務歴のある男性 232名 (平均年齢 (標準偏差) : 57.32 (10.57) 歳) を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL-C、LDL-C 値との関連が調査された。2018～2020年における血清濃度の中央値 (範囲) は、PFOA 80.75 (0.35～13,033.3) ng/mL、PFOS 8.55 (0.35～343) ng/mL 及び PFHxS 6.8 (0.35～597.5) ng/mL であった。

血清 PFOA 及び PFOS 濃度で四分位群に分けて解析 (年齢、喫煙、飲酒、教育及び脂質異常症で調整) した結果、第 1四分位群に対する第 4四分位群の PFOS と TC 及び LDL-C 値との間に正の関連がみられたが、PFOA 及び PFHxS については関連がなかった(参照 111)。

ベルギーの 3か所の有機フッ素化合物製造工場 (3M 社) の作業者の男性 506

名の血清 PFOA 濃度と血清 TC、LDL-C、HDL-C 値との関連が調べられた。血清中 PFOA 濃度範囲は 0.007~92.03 $\mu\text{g/mL}$ 、算術平均値は 2.21 $\mu\text{g/mL}$ (95%CI: 1.66-2.77)、中央値は 1.10 $\mu\text{g/mL}$ であった。年齢、BMI、アルコール摂取で調整後の回帰分析を行った結果、自然対数変換した血清 PFOA 濃度と TC 値及び LDL-C 値とは有意な関連を示さなかった。HDL-C 値は 3 か所の工場全体をまとめた解析では負の関連を示したが、個別の工場ごとに解析すると有意な関連を示さなかった(参照 94)【再掲】。

中国江蘇省のフッ素化学工業地帯に 2 年以上勤務している男性従業員 55 名と工業地帯近隣に 5 年以上住んでいる住民 132 名を対象に、血清 PFAS (PFBS、PFHxS、PFHpA、PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFDoA 及び PFTA) 濃度と血清脂質 (TC、HDL-C、LDL-C、HDL-C/LDL-C 及び TG) の関係が調査された。血液は 2010 年 5 月~2011 年 10 月に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (範囲) はそれぞれ男性従業員で 33.46 (5.23~165.69) ng/mL 、1,635.96 (84.98~7,737.13) ng/mL 、0.98 (0.10~6.07) ng/mL 、近隣住民で 34.16 (3.00~157.27) ng/mL 、284.34 (10.20~2,436.91) ng/mL 、0.89 (0.04~4.96) ng/mL であった。血清 PFAS 濃度を自然対数変換して線形多変量回帰分析 (BMI 及び年齢で調整) した結果、男性従業員において血清 PFOA 濃度と HDL-C 及び HDL-C/LDL-C との間に負の関連が観察された (HDL-C : β -0.33 (95%CI : -0.12~-0.01)、 $p=0.01$ 、HDL-C/LDL-C : β -0.29 (95%CI : -0.16~-0.02)、 $p=0.01$)。しかし、TC との間に関連は認められなかった。一方、近隣住民では TC、LDL-C のいずれも血清 PFOA 濃度と有意な関連はみられなかった(参照 112)。

英国の標準的な抗がん剤治療に抵抗性がある、あるいは標準的な治療法が存在しない組織学的又は細胞学的に確認された進行性固形がん患者 49 名 (平均年齢 (標準偏差) : 61.04 (9.08)) を対象に、50~1,200 mg/kg/週 の PFOA (アンモニウム塩) を単回又は 6 週間投与した。一般集団で観察されるレベルよりも 4 桁以上高い血漿 PFOA 濃度 (約 175,000~230,000 ng/mL) において、PK/PD モデルでは TC が減少したが、HDL-C に変化はみられなかった(参照 113)。

北海道スタディ¹²の札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 306 組の母子

¹² 北海道スタディは、札幌コホートと北海道コホートの 2 つからなる現在進行中の疫学研究である。札幌コホートは札幌市内の 1 つの病院に通う妊娠 23~35 週の妊婦 514 名 (募集期間: 2002 年 7 月~2005 年 10 月) と生まれた子どもを対象としている。また、北海道コホートは、

ペア（母親の年齢分布：28歳未満 87名、23～33歳 151名、34歳以上 68名）を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の脂肪酸及び TG 値並びに子どもの出生時体格との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 23～31 週（137名）、32～34 週（82名）、35～41 週（87名）であった。母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 ng/mL 及び 1.4 ng/mL であった。多重回帰分析（母親の年齢・喫煙歴・妊娠中の飲酒・経産回数・採血時期、世帯年収で調整）の結果、母体血清 PFOS 濃度と各種脂肪酸及び TG 値との間に負の関連が認められた（パルミチン酸（標準化 β -0.175 (95%CI: -0.240～-0.044)）、パルミトレイン酸（標準化 β -0.168 (95%CI: -0.338～-0.058)）、オレイン酸（標準化 β -0.149 (95%CI: -0.242～-0.026)）、リノール酸（標準化 β -0.278 (95%CI: -0.745～-0.294)）、 α -リノレン酸（標準化 β -0.227 (95%CI: -0.739～-0.220)）、アラキドン酸（標準化 β -0.184 (95%CI: -0.555～-0.111)）、TG（標準化 β -0.130 (95%CI: -0.253～-0.011)）。PFOA については、パルミチン酸濃度との正の関連（標準化 β 0.136 (95%CI: 0.009～0.152)）を除いては他の脂肪酸、TG 値との関連はみられなかった。また、母体血清 PFOA 濃度と各種脂肪酸及び TG 値並びに子どもの出生時体格との関連は認められなかった(参照 118)。

また、上述の Kishi ら (2015) のフォローアップとして、北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 504 組の母子ペア（母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.4 (4.9) 歳）を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の核内受容体遺伝子（*PPARA*、*PPARG*、*PPARGC1A*、*PPARD*、*CAR*、*LXRA* 及び *LXRB*）の一塩基多型（SNP）及び血清脂肪酸（TG、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸）濃度との関連について調査された。採血時期は妊娠後期であった。母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 ng/mL 及び 1.4 ng/mL であった。母体血清 PFOS 濃度（ \log_{10} 換算）と TG 並びにパルミトレイン酸の 1 つの SNP（いずれも *PPARGC1A* (G>A)）、パルミチン酸及びオレイン酸の 3 つの SNP（いずれも *PPARGC1A*、*PPARD* (T>C)、*PPARD* (A>G)）との間に関連がみられた。PFOS ばく露と TG 及び脂肪酸の血清濃度減少との関連が観察され、核内受容体の遺伝子型（SNP ジェノタイプ）による修飾が観察された。PFOA ばく露と TG 及び各種脂肪酸血清濃度との関連

北海道の 37 か所の病院及びクリニックに通う妊娠 13 週未満の妊婦 20,926 名（募集期間：2003 年 2 月～2012 年 3 月）と生まれた子どもを対象としている。環境化学物質への出生前ばく露による、出生児の出生サイズ、アレルギー疾患、神経発達等への影響を調査することを目的としている(参照 114-117)。

がみられず、SNP ジェノタイプ間でも差はなかった(参照 119)。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA は、PFAS と血清コレステロールとの関連について、多数の研究を対象者の特性（小児、妊婦、一般成人及び職業性ばく露者）によって分けて検討し、職業性ばく露者を除いて PFOS と TC にはおおむね一貫して正の関連が得られているが、PFOA については必ずしも結果は一貫していないとしている。最終的には、PFOS について、血清 TC の増加に関する BMDL_{5RD} を Dong ら（2019）の報告から 9.34 ng/mL 及び Steenland ら（2009）の報告から 9.52 ng/mL と算出している。また、PFOA について、同 2 編から BMDL_{5RD} を 2.29 ng/mL 及び 4.25 ng/mL と算出している(参照 47, 48)。

EFSA は血清 TC 値について、2018 年には多数の研究で血漿 PFOS 及び PFOA 濃度との関連が認められたとして TWI の根拠としたものの、2020 年には、各種 PFAS と胆汁酸とは正と負の両方の関連が示されていることから、腸肝循環の影響により因果関係の不確実性が増したとして TWI の根拠としていない(参照 1)。

WHO は、PFOS や PFOA のばく露と TC や LDL-C の増加との関連は認められるが、個人差の影響が大きいこと、PFAS とコレステロールの用量反応関係には不明な点が多く、PFOA では血清濃度が 25 ng/mL では TC との関連が最大であるがそれ以上では増加せず、PFAS ばく露とコレステロール増加の関連を裏付けるメカニズムは不明確としている(参照 37)。

③ 脂質代謝（疫学）のまとめ

ヒトの血中 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と血清 TC 値の増加、血中 PFOS 濃度と LDL-C 値の増加との関連が報告されているが、関連がみられなかったとする報告もある。PFHxS については、正の関連、負の関連、関連なしとの報告があり、一貫性がない。

軽度の PFOS 及び PFOA ばく露によって血清 TC 値の増加が報告されているが、高濃度ばく露を受けたベルギーの有機フッ素工場の作業員(参照 94)、並びに中国の有機フッ素工場の作業員及び周辺住民の血清 PFOA 濃度は、TC 及び LDL-C との関連を示さなかった(参照 112)。さらに介入的に高用量の PFOA にばく露されたがん患者ではコレステロール値がむしろ低下していた(参照 113)。このように、用量反応関係も不明確である。

体内のコレステロールは大半が肝臓で合成されるため、血清コレステロール値は肝機能と不可分であり、慢性肝疾患等ではむしろ肝障害によりアルブミンとと

もに血中コレステロール値が低下することが問題になる。PFOS 及び PFOA については、用量反応関係は明確でないものの血清 ALT 値の増加から肝障害との関連が懸念されるが、血清 TC 値は増加傾向がみられており、肝臓への影響という観点からは矛盾する現象となっている。

さらに、血中コレステロール値は動脈硬化性疾患を予防するための代理指標であってそれ自体は重要な臨床的転帰ではないことを考慮する必要がある。PFAS ばく露による血清 TC 値の上昇が動脈硬化性疾患につながるという報告は示されていない。また、血中脂質レベルの変動に及ぼす PFAS の寄与度が不明である点、多くの研究が横断研究であるために因果関係の逆転がありうる点等、吟味すべき問題点が残されている。

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

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

(3) 脂質代謝のまとめ

複数の疫学研究により、ヒトの PFOS 及び PFOA へのばく露と、血清総コレステロール値の増加との関連が報告されている。しかし、そのほとんどは横断研究であること、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こと、のちに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示され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ル値の関係については評価を行うには知見が不十分である。

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値は変化しないか低下することが報告されている。げっ歯類では血清リポタンパク質の構成やコレステロールの調節因子の発現がヒトと異なることが知られている。種差を考慮してヒトのコレステロール代謝に近づけた様々なマウス実験モデルが検討され、一部の研究では PFOA ばく露によって血清コレステロールが増加したことが報告されている。しかし、それらの結果には性差や系統差があり、一貫していない。また、ヒトのコレステロール代謝の条件に近づけたマウスモデルにおいても、ヒトのばく露レベルに近い低用量の PFOA

にばく露した場合には血清 TC 値に変化が認められなかった。さらに、PFOS 投与による血清 TC 値の低下は、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報告されている。高用量投与された PFAS が実験動物の脂質代謝に何らかの作用を及ぼして血清 TC を低下させている可能性がある。一方、ヒトでみられる低用量の PFAS ばく露による血清 TC の増加を実験動物への低用量投与で再現した報告はなく、実験動物での知見とヒトでの知見の差異の原因は不明である。

血清 TC 値の増加等を評価値導出の根拠とすることについては、国際的な合意が多く得られている状況ではない。オランダ国立公衆衛生環境研究 (RIVM)、デンマーク環境保護庁 (Danish EPA) やドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR) は、EFSA (2018) の設定した評価値の科学的根拠 (TWI の導出に用いたヒト疫学研究のエンドポイントの選択やデータ解析手法) に疑問を投げかけている。EFSA も 2020 年には、血清 TC 値の増加を TWI の根拠とはしていない。

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性は否定できないものの、証拠は不十分であると判断した。

3. 甲状腺機能と甲状腺ホルモン

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

SD ラット (6~8 週齢の雌雄、各群 10 匹) に PFOS (純度 >96%) を雌雄ともに 28 日間強制経口投与 (0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg 体重/日) した。血漿 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雄で BD¹³ (below detection)、23,730 (1,114) ng/mL、51,560 (3,221) ng/mL、94,260 (3,144) ng/mL、173,700 (9,036) ng/mL、318,200 (8,868) ng/mL、雌で 54 (4) ng/mL、30,530 (918) ng/mL、66,970 (1,629) ng/mL、135,100 (3,877) ng/mL、237,500 (5,218) ng/mL、413,556 (8,071) ng/mL であった。試験の結果、雌雄ともに全ての投与群で血中総 T4 及び遊離 T4 値が低下し、0.625 mg/kg 体重/日以上投与群で総 T3 値が低下した。しかし、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) 値は変化せず、甲状腺組織の過形成や肥大も観察されなかった (参照 95) 【再掲】。

SD ラット (雌) に PFOS を飲水に入れて 91 日間投与 (0, 1.7, 5.0, 15.0 mg/L) した。投与 91 日目の血清 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群で <LOQ

¹³ 定量下限値 23.4 ng/mL を超えた個体数が各投与群の 20%以下

(定量下限値 0.5 µg/L 以下)、5.0 (0.3) mg/L、33.6 (2.1) mg/L、88.2 (4.2) mg/L であった。試験の結果、血清総 T4 値が全ての投与群で濃度依存的に低下したが、TSH 値は有意な変化を示さなかった。肝臓において T4 のグルクロン酸抱合を行う UGT1A の mRNA レベルが上昇した(参照 120)。

カニクイザルに PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を 26 週間経口カプセル投与 (0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日) した。投与開始 183 日後の血清 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で 0.05 (0.02) ppm、13.2 (1.4) ppm、66.8 (10.8) ppm、171 (22) ppm、雄で 0.05 (0.01) ppm、15.8 (1.4) ppm、82.6 (25.2) ppm、173 (37) ppm であった。試験の結果、0.75 mg/kg 体重/日投与群において、雄では投与開始 62 日後から、雌では 91 日後から血清総 T3 値が減少した。しかし、総 T4 及び遊離 T4 値は減少しなかった。TSH 値は 182 日後にのみ増加した(参照 73) 【再掲】。

b. PFOA

取り上げるべき知見はなかった。

c. PFHxS

SD ラット (雌雄、各群 18 匹) に PFHxS (カリウム塩：純度 99.98%) を雄は 44 日間、雌は雄との同居 14 日前から出産 21 日後まで経口投与 (0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日) した。投与 42 日目の雄ラットにおける血清 PFHxS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群で 0.32 (0.09) µg/mL、44.22 (12.66) µg/mL、89.12 (0.80) µg/mL、128.67 (10.30) µg/mL、201.50 (20.02) µg/mL であった。試験の結果、雄ラットの 3.0 mg/kg 体重/日以上投与群における甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成の増加が観察された(参照 81) 【再掲】。

SD ラット (6~8 週齢の雌雄、各群 10 匹) に PFHxS (カリウム塩、純度>98%) を雄は 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg 体重/日、雌は 0、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。血漿 PFHxS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で 175 (22) ng/mL、37,030 (1,651) ng/mL、50,410 (1,552) ng/mL、63,820 (3,201) ng/mL、83,820 (3,740) ng/mL、95,510 (3,745) ng/mL、雄で 102 (14) ng/mL、66,760 (3,518) ng/mL、92,080.0 (3,348) ng/mL、129,000.0 (5,504) ng/mL、161,700 (2,512) ng/mL、198,300 (4,996) ng/mL であった。雄では全ての投与濃度で血中総 T4、総 T3 及び遊離 T4 値が低下したが、雌では 6.25 mg/kg 体重/日以上投与群で総 T4 値が、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で遊離 T4 値が低下した。しかし、雌雄ともに TSH 値は変化

せず、甲状腺組織の過形成や肥大も観察されなかった(参照 95)【再掲】。

Wistar ラット (雌、各群 16~20 匹) に、PFHxS (純度 >98%) を妊娠 7 日目から出産後 22 日目まで強制経口投与 (0.05、5、25 mg/kg 体重/日) した結果、5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で出産 22 日後の母体血清総 T4 値と出生 16/17 日後の児の血清総 T4 値が低下した(参照 121)。続報では、血清総 T3 値は 25 mg/kg 体重/日群でのみわずかに低下したが、TSH 値に変化はなかった(参照 122)。

② 海外・国際機関の評価概要

a. PFOS

動物試験の甲状腺への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

b. PFOA

動物試験の甲状腺への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

c. PFHxS

ATSDR は、PFHxS について、ラット生殖発生毒性試験でみられた雄での 3.0 mg/kg 体重/日以上における甲状腺濾胞上皮細胞の肥大・過形成をもとに、NOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、ヒト等価用量 (HED) に換算した NOAEL_{HED} を、Butenhoff ら (2009) の報告から 0.0047 mg/kg 体重/日としている(参照 16)。

③ 甲状腺機能と甲状腺ホルモン (動物試験) のまとめ

ラットに PFOS 又は PFHxS を投与すると、血清総 T4 は低下したが、TSH は変化しなかった。このような変化は、PPAR α を活性化するペルオキシソーム増殖剤 Wyeth-14,643 を雄ラットに投与した場合にも報告されている(参照 95)。そのため、NTP (2022) は、ラットにおける血清 T4 値の低下は、PFOS 及び PFHxS が PPAR α 活性化を介して甲状腺ホルモンのグルクロン酸抱合酵素を活性化することによる二次的な作用である可能性を指摘している。実際、PFOS 投与により血清 T4 値が低下したラットでは、T4 のグルクロン酸抱合に関与する UGT1A の mRNA レベルが肝臓で増加していたことが報告されている(参照 120, 123)。肝臓の薬物代謝酵素の誘導による甲状腺ホルモンの変動はげっ歯類でのみ関連する現象であり、ヒトのばく露にはほとんど関連性がないとされている(参照 124)。同様に、血中の甲状腺ホルモンに結合するタンパク質には種差知られている。ヒトの血中では甲状腺ホルモンは thyroxine binding globulin (TBG) に結合して輸送されるが、成体のげっ歯類動物の血中には TBG が存在せず、甲状腺ホルモンは親和性が TBG の 1/1,000 以下のアルブミンや transthyretin に結合して輸

送される。そのため、げっ歯類の血中甲状腺ホルモンは非常に高いターンオーバーを示し、その半減期はヒトの約 1/10 と非常に短い。特に、げっ歯類では化学物質投与に起因する肝臓のグルクロン酸抱合酵素等の薬物代謝酵素の誘導を介した甲状腺ホルモンの異化作用により、血中 T4 値が低下しやすいことが指摘されている(参照 124)。

以上のように、ラットやマウスに PFOS 又は PFHxS を投与した際の血清 T4 値の低下には、げっ歯類に特異的な肝臓での甲状腺ホルモン代謝の亢進が関与している可能性が高い。しかし、PFOS や PFHxS による PPAR α 活性化を介して薬物代謝酵素の誘導が起こり、そのことにより T4 のグルクロン酸抱合を促進し、血清 T4 値を低下させることを直接的に証明した報告はない一方、カニクイザルに PFOS を投与した場合は、血清総 T4、遊離 T4 値は低下しなかった(参照 73)。

一方、PFOA については、実験動物の甲状腺への明確な影響は観察されていない。

以上のように、実験動物における PFOS 及び PFHxS による甲状腺ホルモンへの影響については、ヒトとの種差を説明する上で解明すべき課題はあるものの、げっ歯類での甲状腺ホルモンの輸送や代謝に関わる機構の生理学的な特徴を裏付けるものであると判断され、げっ歯類を用いた実験研究の結果を評価する際には慎重な対応が必要であると考えられる。

(2) 疫学

① 文献情報

NHANES の 20 歳以上の参加者 3,974 名を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺疾患の関連が調査された。男女別の血清 PFOS 及び PFOA の濃度の平均値 (95%CI) は、男性は PFOS で 20.58 (23.63~26.62) ng/mL、PFOA で 4.91 (4.64~5.2) ng/mL、女性は PFOS で 19.14 (17.8~20.58) ng/mL、PFOA で 3.77 (3.52~4.04) ng/mL であった。甲状腺疾患の判定は、医師等による診断歴及び甲状腺関連薬剤投与歴、現在の甲状腺疾患の有無についてのアンケートによった。ロジスティック回帰分析 (年齢、種族、教育歴、BMI、喫煙歴、アルコール摂取量で調整) の結果、女性では、血清 PFOA 濃度の第 1 及び第 2 四分位 (≤ 4.0 ng/mL) に対する第 4 四分位 (≥ 5.7 ng/mL) において、現在の甲状腺疾患有病率との正の関連がみられた (Q4 vs Q1 and Q2 OR 2.24 (95 CI% : 1.38~3.65)、 $p=0.002$) が、PFOS では明確な関連はみられなかった。一方、男性では、血清 PFOS 濃度の第 1 及び第 2 四分位 (≤ 22.5 ng/mL) に対する第 4 四分位 (≥ 36.8 ng/mL) において、現在の甲状腺疾患有病率との正の関連がみられた (Q4 vs Q1 and Q2 OR 2.68 (95%CI : 1.03~6.98)、 $p=0.043$) が、PFOA では関連がみられなかった(参照 125)。

米国ウエストバージニア州の C8 Health Project の 20 歳以上の参加者 52,296 名を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺ホルモン (T3 摂取率及び T4) 及び TSH の関連について調査された。血液は 2005～2006 年に採取され、血清 PFOS 及び PFOA 濃度の平均値 (標準偏差) はそれぞれ 20～50 歳の男性では 24.8 (14.3) ng/mL、91.0 (261.5) ng/mL、51 歳以上の男性では、29.1 (20.6) ng/mL、124.3 (380.8) ng/mL、20～50 歳の女性では 17.3 (10.8) ng/mL、52.6 (192.8) ng/mL、51 歳以上の女性では 25.7 (17.5) ng/mL、98.6 (230.2) ng/mL であった。一般線形モデルを用いた回帰分析を行ったところ、血清 PFOS 濃度と T4 値の間に正の関連 (20～50 歳の男性 : β 0.05、 $p=0.0001$ 、51 歳以上の男性 : β 0.05、 $p=0.0001$ 、20～50 歳の女性 : β 0.14、 $p<0.0001$ 、51 歳以上の女性 : β 0.08、 $p<0.0001$) が、T3 摂取率との間に負の関連 (20～50 歳の男性 : β -0.05、 $p=0.009$ 、51 歳以上の男性 : β -0.09、 $p<0.0001$ 、20～50 歳の女性 : β -0.21、 $p<0.0001$ 、20～50 歳の女性 : β -0.17、 $p=0.0001$) がそれぞれ観察された。一方、TSH 値との間に有意な関連はみられなかった。また、血清 PFOA 濃度については、20～50 歳の男性以外のグループにおいて、T4 値の間に正の関連 (51 歳以上の男性 : β 0.06、 $p=0.001$ 、20～50 歳の女性 : β 0.05、 $p<0.0001$ 、51 歳以上の女性 : β 0.08、 $p<0.0001$) が、T3 摂取率との間に負の関連 (51 歳以上の男性 : β -0.04、 $p=0.037$ 、20～50 歳の女性 : β -0.08、 $p=0.0001$ 、51 歳以上の女性 : β -0.07、 $p<0.005$) がそれぞれ観察されたが、TSH 値との間に有意な関連はみられなかった(参照 58)。

米国オハイオ州の C8 Health Project の参加者のうち、1950～2004 年の間に少なくとも 1 年間以上 6 つの PFOA 汚染水地区又はテフロン製造工場近くの私設井戸から水を摂取した子ども (1～17 歳) 10,725 名を対象として、血清 PFAS (PFOS、PFOA 及び PFNA) 濃度と総 T4 及び TSH 値との関連について調査された。血液は 2005～2006 年に採取され、血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値 (25～75 パーセンタイル) は、PFOS で 20.0 (14.5～27.8) ng/mL、PFOA で 29.3 (13.1～67.7) ng/mL であった。甲状腺疾患の有無、疾患の種類及び投薬治療の有無についてはアンケートにおける自己申告により確認された。PFAS 濃度及び TSH を自然対数変換した上で線形回帰分析を行った結果、PFOS では第 1 四分位濃度 (0.25～14.4 ng/mL) 群に対して第 4 四分位濃度 (27.8～202 ng/mL) 群のみで TSH 及び総 T4 の増加が観察された (TSH : 3.1 μ IU/mL (95%CI : 0.0～6.2)、総 T4 : 2.3 μ g/dL (95%CI : 1.2～3.3)) が、PFOA では有意な傾向はみられなかった。また、血清 PFAS 濃度を自然対数で変換し、甲状腺疾患及び甲状腺機能低下症の関連についてロジスティック回帰分析 (年齢及び性別で調整) を

行った結果、PFOA では IQR コントラストが 13~68 ng/mL、の場合に甲状腺疾患 (n=61) 及び甲状腺機能低下症 (n=39) との正の関連が観察されたが (甲状腺疾患 : OR 1.44 (95%CI : 1.02~2.03)、甲状腺機能低下症 : OR 1.54 (95%CI : 1.00~2.37))、PFOS では有意な傾向はみられなかった(参照 126)。

フェロー諸島で行われた前向き出生コホート研究において、1994~1995 年にデータを収集した 172 組の母子ペアを対象に、母体血清 PFAS (PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFHxS、PFHpS、PFOS、NEtFOSAA、NMeFOSAA 及び FOSA) 濃度と母体血清及び臍帯血清甲状腺ホルモン (遊離 T3、遊離 T4 及び T4) 値、TSH 値並びに子どもの出生サイズ (体重、身長及び頭囲) の関連について調査された。母体血は妊娠 34 週目に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (標準誤差、濃度範囲) はそれぞれ 20.86 (0.47、6.9~47.6) µg/g、2.37 (0.07、0.8~6.9) µg/g、0.55 (0.02、0.1~2.8) µg/g であった。血清 PFAS 濃度を Log₂ で変換し、多重線形回帰分析 (子どもの性別、母親の出産歴・BMI・身長・学歴・年齢・妊娠中の喫煙及び飲酒の有無・血清総 PCB 濃度・毛髪水銀濃度で調整) した結果、血清 PFOS 濃度が 2 倍増加すると出生時体重は減少した (-227 g (-0.47 SD (95%CI : -0.85~-0.04)))。血清 PFHxS 濃度が 2 倍増加すると出生時身長は減少した (-0.82 cm (-0.40 SD (95%CI : -0.72~-0.09)))。また、血清 PFAS 濃度を Log₂ で、甲状腺ホルモン及び TSH を自然対数で変換し、多重線形回帰分析 (調整因子は上記と同様) した結果、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母体血清 TSH は正の関連を示したが、有意差は観察されなかった。一方、臍帯血清 TSH とは正の関連を示し、PFOS 濃度が 2 倍になると 53% (95%CI : 18~99%)、PFOA 濃度が 2 倍になると 40% (95%CI : 8~81%) 増加した。さらに、この研究において、甲状腺ホルモン及び TSH が PFAS ばく露による出生サイズへの影響を媒介するかを分析するため、媒介分析を行った結果、媒介効果及び媒介効率は無意味ではなかった(参照 127)。

スウェーデンのロンネビー地方において 1980 年代半ばから泡消火薬剤 (AFFF) が使用されていたとみられる軍用飛行場から排出された PFAS に水道水経路でばく露した住民 3,033 名 (1~94 歳) 及び近隣の非汚染地域の住民 198 名を対象として、血清 PFAS (PFOS、PFOA 及び PFHxS) 濃度と甲状腺ホルモン (遊離 T3 及び遊離 T4) 及び TSH 値との関連が調査された。血液は 2014 年 6 月から 2015 年 12 月までの期間に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル) は汚染地域の住民でそれぞれ 1~11 歳の男性で 143 (17~378) ng/mL、11 (1.7~24) ng/mL、139 (12~310) ng/mL、女性で 145 (22~346) ng/mL、11 (2.5~24) ng/mL、130 (26~311) ng/mL、12~19

歳の男性で 108 (7~340) ng/mL、6.8 (1.4~20) ng/mL、86 (5~282) ng/mL、女性で 91 (6~277) ng/mL、5.2 (1.2~16) ng/mL、63 (4~231) ng/mL、20~50 歳の男性で 176 (17~629) ng/mL、9.4 (2.0~32) ng/mL、162 (11~595) ng/mL、女性で 117 (9~467) ng/mL、6.4 (1.0~25) ng/mL、93 (5~414) ng/mL、51~94 歳の男性で 274 (22~850) ng/mL、16 (2.2~43) ng/mL、274 (15~790) ng/mL、女性で 335 (14~903) ng/mL、17 (1.9~49) ng/mL、312 (10~921) ng/mL であった。汚染地域と非汚染地域を比較した結果、1~11 歳の血清遊離 T4 値 (調整後の幾何平均濃度) が汚染地域で有意に高かったが、それ以外の年齢群では遊離 T4、遊離 T3、TSH 値に有意な差はなかった。汚染地域において、血清 PFAS 濃度と甲状腺ホルモン値を Log2 変換して線形回帰分析 (血中甲状腺ホルモン濃度が 1~99 パーセンタイルの範囲外のデータは除外、年齢及び BMI で調整) を行った結果、51~94 歳の男性において血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と遊離 T4 値との間に正の関連が観察された。しかし、それ以外の年齢群では関連が認められなかった。女性では全ての年齢群で血清 PFAS 濃度と TSH 及び甲状腺ホルモンレベルとの有意な関連はみられなかった。汚染地域の 1~11 歳の男児において血清 PFAS 濃度増加による遊離 T3 値の低下傾向、12~19 歳の男児において TSH 値の低下傾向がみられたが、女児ではこのような傾向はなかった(参照 128)。

イタリアのヴェネト地方において 1960 年代後半から 50 年以上にわたり工場から排出された PFAS (特に PFOA) に水道水経由でばく露された、14~39 歳の 21,424 名 (14~19 歳 : 6,536 名、20~39 歳 : 14,888 名) を対象として、血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA) 濃度と TSH 値の関連が調査された。血液は 2017 年 1 月以降に実施された健診時に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル) は、20~39 歳の男性では 4.8 (3.30~6.9) ng/L、58.3 (25.10~114.3) ng/L、6.5 (3.00~12.0) ng/L、女性では 3.00 (2.00~4.4) ng/L、22.80 (8.80~49.5) ng/L、2.20 (1.10~4.3) ng/L、14~19 歳の男性では、3.60 (2.50~5.30) ng/L、45.30 (24.50~79.62) ng/L、3.40 (2.00~5.60) ng/L、女性では 3.00 (2.00~4.4) ng/L、33.30 (16.30~58.7) ng/L、2.40 (1.30~3.9) ng/L であった。一般化加法モデルによる分析 (年齢及び性別で調整) の結果、いずれの PFAS においても血清 TSH 値との有意な関連性はみられなかった。血清 PFAS 濃度の IQR 増加に対する TSH の変化率についても有意な関連性はみられなかった。また、コホートに甲状腺疾患又は甲状腺の治療薬歴の自己申告があった 20~39 歳 89 名及び 14~19 歳 135 名を加えて分析したが、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の IQR 増加に対する甲状腺疾患の発症及び治療薬歴の間に有意な関連はみられなかった。なお本研究

では血清 T4 値は測定されていない(参照 129)。

北海道スタディの札幌コホートに参加した 392 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差) : 31.1 (7.1) 歳) を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺指標 (TSH、遊離 T4 値) との関連が調査された。血清 PFOS 及び PFOA 濃度は妊娠中期～後期又は出産 1 週間以内に採血した検体で測定し、血清濃度の中央値 (95%CI) は、PFOS で 5.2 (1.6～12.3) ng/mL、PFOA で 1.2 (LOD～3.4) ng/mL であった。甲状腺指標の濃度は妊娠初期 (中央値 11.1 週) の母親及び生後 4～7 日目の乳児から採血した検体で測定された。対数変換した値で直線回帰分析 (母親の出産年齢、妊娠前の BMI、出産回数、教育、甲状腺抗体、海藻の摂取量、並びに PFOS、PFOA、TSH 及び遊離 T4 値測定の採血時期で調整) を行った結果、母体血清 PFOS 濃度と母親の TSH 値に負の関連がみられたが、乳児の TSH 値とは逆に正の関連がみられた。しかし、母体血清 PFOS、PFOA 濃度は母親、乳児の遊離 T4 値と関連を示さなかった。母体血清 PFOS 濃度で 4 群に分け、重回帰分析 (直線回帰分析と同様の変数で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (1.5～3.5 ng/mL) に対する第 4 四分位群 (7.0～16.2 ng/mL) の母体血清 TSH 値の低化 ($p < 0.01$) 及び減少傾向 (p for trend < 0.001) がみられ、乳児では TSH 値は増加傾向を示した (p for trend = 0.024) (参照 130)。

北海道スタディの北海道コホートに参加した 701 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差) : 30.7 (4.4) 歳) を対象に、11 種の血漿 PFAS 濃度 (PFHxS、PFOS、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTTrDA 及び PFTeDA) と血清甲状腺指標 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、抗甲状腺抗体 (抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) 価、抗サイログロブリン抗体 (TgAb)) 価との関連が調査された¹⁴。血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度は妊娠中期～後期 (28～32 週) に採血した検体で測定し、血漿濃度の中央値 (範囲) は、PFOS で 6.21 (1.15～30.28) ng/mL、PFOA で 2.00 (<0.2～12.37) ng/mL 及び PFHxS で 0.31 (<0.2～1.77) ng/mL であった。甲状腺指標の濃度は妊娠初期 (中央値 (範囲) 11 (9～13) 週) に採血した検体及び臍帯血検体で測定された。自然対数に変換して直線回帰分析 (出産年齢、出産回数、妊娠前の BMI、教育、並びに妊娠中の飲酒及び喫煙で調整) を行った結果、血漿 PFOS、PFOA、PFHxS 及び総 PFAS 濃度と母体血、臍帯血の遊離 T4 値との関連は認められなかった。しかし、血漿 PFOA 濃度と母体血の TPOAb に負の関連がみられた。抗甲状腺抗体陽性/陰性で層別化すると、陰性群では血漿 PFHxS 濃度と遊離 T3 値に正の関連が

¹⁴ 本研究の対象者の甲状腺ホルモンレベルの分布は生理的正常値の範囲よりも大きかった。

みられたが、陽性群では関連はみられなかった。臍帯血の甲状腺指標との関連を児の性別に解析を行った結果、男児では血漿 PFOS 濃度と臍帯血の TSH に正の関連、血漿 PFOA 濃度と TgAb 価に負の関連がみられたが、母親が抗甲状腺抗体陽性群ではいずれの PFAS 分子種についても臍帯血の TgAb 価との関連はみられなかった。女児では、母親の抗甲状腺抗体陽性群では血漿 PFOA 濃度と臍帯血の TgAb 価に正の関連がみられたが、抗甲状腺抗体で層別化しない場合には関連はみられなかった(参照 131)。

② 海外・国際機関の評価概要

疫学の甲状腺への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 甲状腺機能と甲状腺ホルモン（疫学）のまとめ

米国、イタリア、スウェーデンにおいて、水道水等の汚染によって比較的高濃度の PFOS 及び PFOA にばく露された集団を対象に、血清甲状腺ホルモン、TSH への影響が調べられた。米国のウエストバージニア州の C8 Health Project の対象者において、血清総 T4 が血中 PFOS 及び PFOA 濃度の増加に伴って増加したが、TSH は変化しなかった(参照 58)。米国のオハイオ州のテフロン製造工場周辺住民において、血清 PFOA 濃度と総 T4、TSH に関連は認められなかった(参照 126)。イタリアのヴェネト地方の水道水の PFAS 汚染が起こった地域の住民において血清 PFOS、PFOA、PFHxS 濃度と TSH の間に関連は認められなかった(参照 129)。スウェーデンのロンネビー地方の水道水の PFAS 汚染が起こった地域の住民において、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 濃度と遊離 T4、遊離 T3、TSH 値に関連は認められなかった(参照 128)。以上のように、比較的高濃度のばく露を受けた集団において、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 濃度と甲状腺ホルモンレベル又は TSH との間に明確な関連は認められなかった。上記の調査の一部の対象者では、血清総 T4 の増加又は TSH の増加が観察されたが、原発性の甲状腺機能低下の際に起こる血清 T4 の低下と TSH の増加とは異なる変化であった。

高濃度ばく露を受けていない一般成人を対象とした研究では、米国 NHANES の 1999～2006 年のデータを用いた解析で、女性では血清 PFOA 濃度、男性では PFOS 濃度の第 4 四分位で、現在の甲状腺疾患の有病率と正の関連が認められた(参照 125)。しかし、この研究は横断研究であり、また男性と女性で結果が異なっており、PFOS 及び PFOA ばく露が甲状腺に与える影響を評価するには情報が不十分である。

母児の甲状腺ホルモンレベルに関しては国際的に多くの調査報告があるが、フェロー諸島での調査で、母体血清 PFOS、PFOA 濃度と臍帯血の TSH 値との間に正の関連が認められたが、総 T4、遊離 T4 値との関連は認められなかった。な

お、PFAS ばく露による出生時体重低下を甲状腺ホルモンレベルによって説明可能かについて媒介分析を実施したが、有意な結果は得られなかったことから、PFAS ばく露による出生時体重の低下は甲状腺ホルモンレベルでは説明できないと結論付けている(参照 127)。

国内で行われた北海道スタディでも母児への影響が調べられているが、母児ともに血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と遊離 T4 値との間に明確な関連は認められていない(参照 130, 131)。TSH 値については、札幌コホートでは母体血の PFOS 濃度と母親の妊娠初期 TSH 値が負の関連を示し生後 4~7 日後の乳児の TSH 値は正の関連を示した。北海道コホートでは、甲状腺自己抗体で層別化した場合、甲状腺自己抗体陰性群の母親から生まれた男児でのみ、臍帯血の血漿 PFOS 濃度と TSH 値に正の関連が認められた。

米国ボストンで実施された Project Viva Cohort においても、母体血の PFAS 濃度と甲状腺ホルモンレベルに関連はなかったものの、TPOAb 陽性群でのみ母親の血清 PFOA, PFOS 濃度と母体血清 TSH 値が負の関連を示した(参照 132)。このように、母親の甲状腺自己抗体の有無によって甲状腺ホルモンや TSH への影響が異なる可能性があるが、PFAS ばく露が母親の甲状腺自己抗体のレベルにどのような影響を及ぼすかについては、報告が限られており、また、その機序も明らかになっていない。以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS の胎児期ばく露が次世代の甲状腺機能に与える影響を評価するには情報が不十分である。

(3) 甲状腺機能と甲状腺ホルモンのまとめ

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 値が低下することが報告されている。しかし、一般的にそれと連動してみられる甲状腺刺激ホルモンである TSH 値の上昇は観察されていない。また、PFHxS を投与されたラットにおいて、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、過形成を認めたとの報告もあるがメカニズムは不明である。しかし、ラット等のげっ歯類における血中甲状腺ホルモン濃度変化についての結果の解釈は、以下のような点に留意する必要がある。これまでに、げっ歯類ではペルオキシソーム増殖剤投与によっても血清 T4 値が低下し、TSH 値は変化しないことから、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 値が低下する可能性が指摘されている。げっ歯類では、ヒトの血清中に存在する甲状腺ホルモン結合タンパク質である TBG が存在しないため、血清中での T4 や T3 の半減期がヒトの約 1/10 と短い。更にげっ歯類では肝臓で T4 などの抱合を行う薬物代謝酵素を活性化する化学物質によって、血清 T4 値が低下しやすいことが知られている。したがって、げっ歯類以外の実験動物での知見が重要となるが、カニクイザルに PFOS を投与しても血清 T4 値は低下しなかった。以上から、実験動物における

PFOS 及び PFHxS による甲状腺ホルモンへの影響についてはヒトに外挿可能な血清 T4 値の低下に関する証拠は乏しい。一方、PFOA については、実験動物の甲状腺への明確な影響は観察されていない。

疫学研究においては、工場周辺住民や水道水の汚染があった地域の住民等、比較的高濃度の 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レベル又は TSH との間に明確な関連は認められなかった。上記の調査の一部の対象者において、T4 や TSH のわずかな増加が認められたが、原発性甲状腺機能の低下時の典型的な変化のパターン (T4 の低下と TSH の増加) は示さなかった。

米国の一般人で甲状腺機能低下症との関連が調べられたが、男女の間で一貫性のある変化は認められていない。フェロー諸島での母児を対象とした調査において、PFAS ばく露レベルに応じた出生時体重の低下は認められたものの、甲状腺ホルモンレベルとの明確な関連は認められず、媒介分析の結果から出生時体重低下を甲状腺ホルモンの変化からは説明できないと結論付けている。また、北海道スタディでの母児を対象とした調査において、PFAS ばく露による母親の甲状腺自己抗体価の変化が観察されているが、母児ともに血清遊離 T4 との関連は認められていない。

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

以上から、PFOS、PFOA 及び PFHxS については、甲状腺機能及び甲状腺ホルモンレベルへの影響については、知見が少なくまた結果に一貫性がないため、健康影響があるとまでは言えないと判断した。

4. 生殖・発生

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

CD-1 マウス (雌、各群 10 匹) に PFOS (カリウム塩) を妊娠 11~16 日まで経口投与 (0、0.5、2.0、8.0 mg/kg 体重/日) した結果、2 mg/kg 体重/日以上投与群において胎児死亡の増加、出生率の低下が観察された。また、ばく露量に対して、母親の体重減少 (妊娠 15~17 日目において Kruskal-Wallis test で $p < 0.001$)、胎盤 (≥ 0.5 mg/kg) と胎児 (≥ 2.0 mg/kg) の体重の用量依存的な減少 ($p < 0.01$) 及び胎児重量/胎盤重量の用量依存的な減少 ($p < 0.01$) が観察され

た。胎盤組織では壊死性変化が観察され、損傷面積は用量依存的に増加した。さらに、プロラクチンファミリーホルモンである mPL-II、mPLP-C α 、mPLP-K の胎盤における mRNA 量及び母体血清濃度は、用量依存的な低下を示し、これらホルモン濃度と胎児体重の変化に正の関連がみられた(参照 133)。

Crl:CD[®](SD)IGS BR VAF[®]ラット (雌雄) に PFOS (カリウム塩 : 86.9%) を投与する 2 世代生殖毒性試験 (F₀ : 各群 35 匹 (うち 10 匹は妊娠 10 日目に解剖)、F₁ : 各群 20~25 匹) を行った。雄 F₀ ラットは交配 42 日前から交配期間 (最大 14 日間) まで、雌 F₀ ラットは交配 42 日前から哺育 20 日目まで、雄 F₁ ラットは哺育 22 日目から交配期間 (生後約 90 日目から最大 14 日間) まで、雌 F₁ ラットは哺育 22 日目から交配中及び哺育 20 日目まで、それぞれ経口投与 (F₀ : 0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日、F₁ : 0、0.1、0.4 mg/kg 体重/日) を行った。哺乳 21 日目の雌 F₀ ラットにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は 0.1、0.4、1.6 mg/kg 体重/日投与群で 5.28 (0.358) μ g/mL、18.9 (1.30) μ g/mL、82 (17.5) μ g/mL であった。試験の結果、3.2 mg/kg 体重/日投与群では F₀ ラットの着床数が減少し、F₁ ラットは生後 2 日目までに全て死亡した。1.6 mg/kg 体重/日投与群では F₁ ラットの離乳までの生存率や出生時体重の低下、離乳時までの体重増加抑制、成長抑制の指標として耳介の開展の遅れ (対照群より 1.6 日)、立ち直り反射の遅れ (2.2 日)、開眼の遅れ (1.4 日) 等が観察された。0.4 mg/kg 体重/日群では開眼のわずかな (0.6 日) 遅れが認められたが有害影響とはみなされず、NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日とされた。F₁ ラットのうち 0、0.1、0.4 mg/kg 体重/日群のみが交配に用いられ、F₂ ラットの生存率、出生時体重は 3 群で差がなかった。0.4 mg/kg 体重/日投与群において出生後 7 日目と 14 日目の体重が非投与群と比べて有意に低かったが、離乳時点 (21 日目) では有意差はなかった(参照 134)。

Crl:CD[®](SD)IGS VAF/Plus[®]ラット (雌、妊娠 21 日目解剖各群 8 匹、出産群各群 20 匹) に PFOS (カリウム塩 : 純度 86.9%) を交配前 42 日間経口投与 (0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg 体重/日) し、未処置雄ラットと交配後、交配期間 (最大 14 日間) 及び妊娠 20 日まで (21 日目に解剖) 又は出産後哺育 4 日目まで投与を継続した。その結果、0.8 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の短縮、1.6 mg/kg 体重/日以上投与群では哺乳 5 日目までの F₁ ラット生存率の低下が観察された。2.0 mg/kg 体重/日以上投与群では全ての F₁ ラットが哺乳 5 日までに死亡した F₀ ラットの割合が増加した(参照 135)。

b. PFOA

CD-1 マウス (雌、各群 9~45 匹) に PFOA (アンモニウム塩: 純度 98%以上) を妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、1、3、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) し、数匹を妊娠 18 日に催奇形性評価のために用いた。その結果、生殖影響として胚・胎児吸収の増加 (≥ 5 mg/kg 体重/日投与群、40 mg/kg 体重/日投与群は全て吸収)、分娩遅延 (20 mg/kg 体重/日投与群で最大半日遅延)、催奇形性として尾・四肢の形態異常 (5~20 mg/kg 体重/日投与群)、小心症 (≥ 10 mg/kg 体重/日投与群) 及び骨化遅延 (胸骨分節、中手骨、中足骨、尾椎骨 (20 mg/kg 体重/日投与群)、前肢と後肢の指節骨 (1~20 mg/kg 体重/日)) が観察された。さらに新生児への影響として 5 mg/kg 体重/日以上投与群における生存率低下の他、発達影響として離乳時までの体重増加抑制 (≥ 3 mg/kg 体重/日投与群)、開眼遅延 (≥ 5 mg/kg 体重/日投与群)、雄の包皮分離早期化 (≥ 1 mg/kg 体重/日投与群) 等が観察された。包皮分離早期化については、最低用量の 1 mg/kg 体重/日投与群で最も強い影響が認められ、用量依存的な反応ではなかった。一方、前肢、後肢の指節骨の骨化遅延も 1 mg/kg 体重/日投与群から認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群でより強い影響が認められた。これらの結果に基づいて、PFOA の BMD₀₅ 及び BMDL₀₅ は、出生児の生存率 (産後日数 (PND) 23) を指標とした場合は 2.84 mg/kg 体重/日及び 1.09 mg/kg 体重/日、出生児の体重低下 (PND 23) を指標とした場合は 1.07 mg/kg 体重/日及び 0.86 mg/kg 体重/日、開眼を指標とした場合は 2.64 mg/kg 体重/日及び 2.10 mg/kg 体重/日と求められた。一方、指節骨の骨化減少を指標とした場合は、前肢でそれぞれ 0.889 mg/kg 体重/日及び 0.643 mg/kg 体重/日、後肢でそれぞれ 0.958 mg/kg 体重/日及び 0.616 mg/kg 体重/日と、1 mg/kg 体重/日以下の値が求められた(参照 136)。

C57BL/6/Bkl マウス (雌) に PFOA (純度 96%) を交配・妊娠後 1~21 日間混餌投与 (0、0.3 mg/kg 体重/日) し、13 か月目及び 17 か月目の F₁ マウス (各群 5 匹、13 か月目の平均体重のみ各群 10 匹) を評価した。ばく露群の 17 か月目における大腿骨と脛骨の骨膜面積、骨髄面積の増加、脛骨のミネラル密度の減少 (13 か月目: $p < 0.01$ 、17 か月目: $p < 0.05$) が観察された(参照 137)。

Kunming マウス (雌) に PFOA (純度 98%以上) を妊娠 0~17 日まで強制経口投与 (0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日) した結果、5 mg/kg 体重/日投与群において F₁ マウス (雌雄) の離乳時 (PND 7~21) における生存数の減少がみられた。また、F₁ マウス (雄) において精巣損傷を示す精巣間細胞の減少、細胞間物質領域の拡大 (≥ 2.5 mg/kg 体重/日、 $p < 0.01$)、セルトリ細胞の空胞化、精子の減少及び消失 (5 mg/kg 体重/日) が観察された。さらに、PND 21 における血清テス

トステロン値の低下(≥ 1 mg/kg 体重/日、 $p < 0.01$)、PND 21 における精巢の *Dlk1-Dio3* インプリンティング遺伝子群の標的遺伝子 (*Gtl2*, *Dio3*, *Rian*) の mRNA 量減少 (≥ 2.5 mg/kg 体重/日、 $p < 0.05$) が観察された(参照 138)。

Kunming マウス (8 週齢、雌雄) を交配させた後、PFOA (純度 99.2%) を妊娠 1~17 日まで飲水投与 (0、1、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) した。その結果、妊娠 18 日目において、5 mg/kg 体重/日以上 の投与群で子宮重量減少 ($p < 0.01$)、10 mg/kg 体重/日以上 の投与群で胎児重量減少 ($p < 0.01$) 及び胎児生存率減少 ($p < 0.01$) が観察された。子宮におけるアポトーシス細胞数は用量依存的に増加した。また、アポトーシス促進因子である Fas、FasL、Caspase-3 及び Bax の子宮における発現が増加した (Fas : 5 mg/kg 体重/日以上 の投与群、その他 : 1 mg/kg 体重/日以上 の投与群、 $p < 0.01$) 一方、アポトーシス抑制因子である Bcl-2 の発現は低下し (1 mg/kg 体重/日以上 の投与群、 $p < 0.05$)、Bcl-2/Bax 比は対照群と比較して減少した (1 mg/kg 体重/日以上 の投与群、 $p < 0.01$) (参照 139)。

CD-1 マウス (雌、各群 13 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%以上) を妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日) した。出産 7 日後の雌雄 F₁ マウスにおける血清 PFOA 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で <20 ng/mL、4,980 (218) ng/mL、11,026 (915) ng/mL、20,700 (3,900) ng/mL、雄で <20 ng/mL、5,940 ng/mL、11,600 ng/mL、27,050 (1,550) ng/mL であった。試験の結果、F₁ マウス (雌) において形態的な乳腺発育スコアの減少 (≥ 0.3 mg/kg 体重/日投与群、PND 14 及び 21 において $p \leq 0.01$) がみられ、スコアの減少は 12 週齢 (PND 84) まで継続した。本試験の投与濃度では、F₁ マウスの体重低下は観察されなかった。また、F₁ マウス (雌雄) の肝臓相対重量の増加 (≥ 0.01 mg/kg 体重/日投与群、雄 (PND 7) : $p \leq 0.01$ 、雌 (PND 7) : $p \leq 0.05$) が観察された。なお、他系統のマウスにおける知見より、乳腺への影響は CD-1 マウス系統に特異的である可能性があるとしている(参照 140)。

CD-1 マウス (雌、各群 4~10 匹) に PFOA (アンモニウム塩 : 純度 98%以上) を 3 群には妊娠 1~17 日まで強制経口投与 (0、1、5 mg/kg 体重/日)、別の 2 群には妊娠 1~17 日まで強制経口投与 (0、1 mg/kg 体重/日) 及び出産後に 5 ppb の PFOA を飲水投与した。0、1 mg/kg 体重/日の PFOA 投与群の母親マウスから生まれた F₁ マウス、さらに F₂ マウスにも継続的に 5 ppb の PFOA を飲水投与する群を設けた。出産 22 日後の F₀ マウス (母親) 及び F₁ マウス (児) における血清 PFOA 濃度の平均値 (標準誤差) は 0、1、5 mg/kg 体重/日、0 mg/kg 体重/日 + 5ppb、1 mg/kg 体重/日 + 5 ppb 投与群の F₀ マウスで 4.0 (0.3) ng/mL、

6,658.0 (650.5) ng/mL、26,980.0 (1,288.2) ng/mL、74.8 (11.3) ng/mL、4,772.0 (282.4) ng/mL、F₁ マウスで 0.6 (0.3) ng/mL、2,243.8 (256.4) ng/mL、10,045 (1,125.6) ng/mL、21.3 (2.1) ng/mL、2,743.8 (129.4) ng/mL であった。また、出産 22 日後の F₁ マウス (母親) 及び F₂ マウス (児) における血清 PFOA 濃度の平均値 (標準誤差) は各投与群の F₁ マウスで 2.0 (0.6) ng/mL、9.3 (2.6) ng/mL、18.7 (5.2) ng/mL、89.6 (14.5) ng/mL、173.3 (36.4) ng/mL、F₂ マウスで 0.4 (0.0) ng/mL、4.6 (1.2) ng/mL、7.8 (1.9) ng/mL、26.6 (2.4) ng/mL、28.5 (3.7) ng/mL であった。試験の結果、母親 (F₀) マウスでは、全ての投与群で出産 22 日後の乳腺の形態スコアが非投与群より高かったことから、児の離乳期に起こるべき乳腺の退縮が抑制されたものと考察された。一方、F₁ 雌マウスでは、全ての投与群で乳腺発達スコアの低下が観察された。しかし、全ての投与群で F₂ マウスの離乳 (PND 22) までの体重増加が抑制されなかったことから、F₁ 雌マウスにおける形態的な乳腺発達スコアの低下は、その後の母乳を介した F₂ マウスの栄養摂取とは関連しなかったと考察された。F₂ 雌マウスでは全ての投与群で PND 42 において乳腺発達スコアの低下が観察されたが、PND 63 には非投与群とのスコアの差がなくなった。母親 (F₀) マウスにおける乳腺の形態的变化と、その児 (F₁) マウスにおける乳腺発達の変化に基づき、PFOA の妊娠ばく露に対する LOAEL が 1 mg/kg 体重/日と算出された(参照 141)。

CD-1 マウス (雌、各群 8~19 匹) 及び C57BL/6 マウス (雌、各群 2~10 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以上) を妊娠 1~17 日まで経口投与 (0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日) した。出産 21 日後の F₁ マウスにおける血清 PFOA 濃度の平均値 (標準誤差) は、各投与群の CD-1 マウスで <LOQ、74.8 (16.9) ng/mL、457.3 (91.0) ng/mL、904.8 (131.5) ng/mL、3,119.0 (396.4) ng/mL、C57BL/6 マウスで <LOQ、26.1 (19.0) ng/mL、247.1 (11.4) ng/mL、891.3 (528.7) ng/mL、2,141.67 (666.8) ng/mL であった。試験の結果、CD-1 マウスでは、0.01 mg/kg 体重/日以上投与群で、C57BL/6 マウスでは 0.3 mg/kg 体重/日以上投与群で PND 21 以降における形態的な乳腺発育スコアの用量依存的な減少 (p<0.05) が認められた(参照 142)。

c. PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世代生殖・発生毒性試験から、児動物の体重減少に基づく NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし、

NOAEL_{HED}を0.00051 mg/kg 体重/日と求めている。また、PFOAについて、Lauら（2006）のマウス発生毒性試験から、胎児の前肢指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進の LOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.0053 mg/kg 体重/日と求めている(参照 25, 27)。

その後の検討では、PFOS の LOAEL を Lee ら（2015）の胎児の体重減少に係るデータから 0.5 mg/kg 体重/日、PFOA の BMDL を Song ら（2018）の児動物の生存数減少に係るデータから 12.3 mg/L としたが、最終的にはどちらも重要なエンドポイントとしなかった(参照 47, 48)。

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

FSANZ は、PFOS について、Luebker ら（2005a）のラット 2 世代生殖・発生毒性試験から、F₂ ラットの体重増加抑制に基づく NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.0006 mg/kg 体重/日と求めている。また、PFOA について、Lau ら（2006）のマウス発生毒性試験から、児動物の体重増加抑制に基づく NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.0049 mg/kg 体重/日と求めている。なお、PFHxS については、TDI 算出のための十分な情報はないとしている(参照 32)。

ATSDR は、PFOS について、Luebker ら（2005a）のラット 2 世代生殖・発生毒性試験から、F₁ ラットの開眼遅延と F₂ ラットの体重増加抑制に基づく NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.000515 mg/kg 体重/日と算出している。また、PFOA について、Koskela ら（2016）のマウス発生毒性試験から、骨格への影響に基づく LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日とし、NOAEL_{HED} を 0.000821 mg/kg 体重/日と算出している(参照 16)。

③ 生殖・発生（動物試験）のまとめ

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

PFOA を妊娠マウスに投与すると児動物の体重増加抑制、雄の児動物の包皮分離早期化等の変化が認められた。また、PFOS を妊娠ラットに投与すると開眼時期の遅れ等の成長抑制、PFOA を妊娠マウスに投与すると骨化遅延等の成長抑制が認められた。出生児の体重増加抑制や成長障害を起こす投与濃度は、胎児死亡、出生率の低下を起こす濃度と同じ、あるいは低い投与濃度であることが多い。また、母体血清中 PFOS 及び PFOA 濃度はヒトでみられている血中濃度とは大きく乖離があり、ヒトにおける出生時体重の低下と同列に論じることができないものと考えられる。成長障害の指標のうち、母体血を介した胎児期の PFOA ばく露による雄の包皮分離早期化並びに前肢及び後肢の指節骨の骨化遅延は、体重増加抑制や開眼遅延等を起こさない低濃度から起こっていたことから、最も鋭敏な指標であると報告されている(参照 136)。ただし本研究では、雄の包皮分離早期化は最低投与量で最も強く起こっていたことから、この指標を用いた BMD、BMDL を求めている。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。

マウスの系統によっては、成長障害を起こす投与濃度より低濃度の PFOA の投与により、F₁雌マウスの乳腺の形態的な発達抑制が観察された。乳腺の発達が抑制されると授乳障害、出生児の成長抑制が起こる可能性が指摘されたものの(参照 140)、観察された乳腺の形態的な発達抑制によって次世代の成長抑制が起こることはなかった(参照 141)。また、マウスの系統差が大きいことも不確実性を示す要因である。乳腺発達抑制が起こる機序についても明確にはなっていない。

以上から、PFOS 及び PFOA とともに妊娠動物に強制経口投与すると、PFOS では胎児死亡の増加、出生率の低下、出生時体重の低下、開眼時期の遅れ等、PFOA では出生児の体重増加抑制、骨化遅延等が起こることについては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。ただし、PFOS 及び PFOA の、胎児死亡を起こす投与濃度に比して出生児の体重増加抑制を起こす投与濃度が同じ、あるいは低い投与濃度であることが多い。また母体血清中 PFOS 及び PFOA 濃度はヒトでみられている血中濃度とは大きく乖離があり、ヒトにおける出生時体重の低下と同列に論じることができないものと考えられる。一方、指節骨等の骨化遅延は体重増加抑制や開眼遅延より低濃度で起こる鋭敏な反応であることが報告されている。しかし、PFOS 及び PFOA の妊娠動物への投与によって、なぜ出生児の体重増加抑制や成長抑制が起こるのかについては、性ホルモンの変化や子宮への影響等が調べられているが、現時点ではその機序は不明で

ある。

(2) 疫学

① 文献情報

米国の C8 Health Project に 2005～2006 年に参加した 1,630 組の母子ペア (母親の年齢分布 (妊娠時) : 19～29 歳 1,112 名、30～34 歳 378 名、35 歳以上 140 名) を対象として、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と妊娠高血圧、子どもの出生時期 (早産)、低出生体重児出生 (2,500 g 未満)、正産期出生時体重との関連が調査された。採血時期は C8 Health Project 参加時で、参加妊婦の 26% は C8 Health Project 参加前に出産済、22% は参加時に妊娠継続中、52% は参加後に妊娠した。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 13.9 及び 14.3 ng/mL であった。多重線形回帰分析 (母親の年齢、教育レベル、喫煙歴、出産回数、BMI、糖尿病の自己申告、妊娠～採血時期で調整) の結果、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と早産及び低出生体重児の出生割合との間に関連は認められなかった。また、ロジスティック回帰分析 (調整因子は上記と同じ) の結果、血清 PFOS 及び PFOA 濃度は、いずれも妊娠高血圧症候群と正の関連を示した (それぞれ OR 1.47 (95%CI : 1.06～2.04) 及び OR 1.27 (95%CI : 1.05～1.55)) が、用量依存的な増加ではなかった。一方、多重線形回帰分析 (調整因子は上記に在胎週数を追加) の結果、血清 PFOS 濃度の単位当たり増加には正期産児の出生時体重に有意ではない減少が認められ (-29 g/対数単位増加 (95%CI : -66～7))、対象を血液検体採取後の妊娠に限定すれば、負の関連が認められた (-49 g/対数単位増加 (95%CI : -90～-8)) (参照 143)。

米国コロラド大学の前向き出生コホート研究 Healthy Start に 2010～2014 年に参加した 628 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差) : 27.8 (6.2 歳)) を対象に、母親の血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDeA 濃度と子どもの出生時体重及び体脂肪率との関連並びに母親の空腹時血糖値及び中性脂肪 (TG) 値との関連が調査された。採血時期は妊娠中期及び後期 (20～34 週 (中央値 27 週)) であった。母親の血清濃度の中央値は PFOA 1.1 ng/mL、PFOA 1.1 ng/mL、PFHxS 0.8 ng/mL であった。血清 PFAS 濃度を自然対数で変換して多重線形回帰分析 (母親の年齢、教育レベル、喫煙歴、人種、妊娠歴、BMI、糖尿病、妊娠-採血時期、妊娠時の増加体重、出生児性別、在胎日数、採血時の妊娠期間で調整) の結果、母親の血清 PFOA 濃度は新生児の出生時体重と負の関連を示した (β -51.4 (95%CI : -97.2～-5.7))。母親の血清 PFOA 及び PFHxS 濃度は、母親の空腹時血糖値と負の関連を示した (PFOA : β -0.018 (95%CI : -0.031～-0.005)、PFHxS : β -0.011 (95%CI : -0.021～-0.000))。また、新生児の出生

時体脂肪率は、PFOA (β -0.97 (95%CI : -1.74~-0.20)) 及び PFHxS (β -0.99 (95%CI : -1.75~-0.23)) 濃度の第 1 三分位群に比べて第 3 三分位群が約 10% 低かった。新生児の体脂肪率に対する上記 PFAS の影響のうち、PFOA で 9.2%、PFHxS で 10.4%が母親の空腹時血糖値を介したものであった。一方、PFOS は調査したいずれの測定値とも有意な関連が認められなかった(参照 144)。

米国マサチューセッツ州東部の前向き出生コホート研究 Project viva に 1992 ~2002 年に参加した 1,645 ペアの母子(母親の平均年齢(コホート調査登録時): 20 歳以下 55 名、20~34 歳 1,133 名、35 歳以上 457 名)を対象に、母体血漿 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と児の birth weight-for-gestational age z score (BW-for-GA z score : 在胎週数に対する標準出生時体重) 及び妊娠期間との関連が調査された。採血時期は妊娠初期(中央値: 妊娠 9 週)であった。母体血漿濃度の中央値は PFOS 25.7 ng/mL、PFOA 5.8 ng/mL、PFHxS 2.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析(母親の年齢、母親/父親の教育レベル、喫煙歴、人種、授乳歴、妊娠歴、妊娠時 BMI、世帯収入、出生児性別、採血時の妊娠期間で調整)の結果、母体血漿 PFOS 濃度の第 4 四分位では BW-for-GA z score が低下したが有意ではなかった。また、母体血漿 PFOS 濃度の第 4 四分位群では早産リスクのオッズ比が高かった (OR 2.4 (95%CI : 1.3~4.4))。なお、eGFR や血漿アルブミンによる交絡は認められなかった。PFHxS ではいずれも関連がみられなかった(参照 145)。

スウェーデンの前向き出生コホート研究 SELMA study に 2007 年 9 月~2010 年 3 月に参加した 1,533 ペアの母子(母親の平均年齢: 31 歳)を対象に、PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHpA 及び PFDoDA の 8 種の母体血清 PFAS 濃度と子どもの出生時体重、在胎週を考慮した体重 (BW-SDS : body weight standard deviation score) 及び SGA (small for gestational age、在胎不当過小) の関連が調査された。採血時期は妊娠 3~27 週(中央値: 妊娠 10 週)で、母体血清濃度の中央値は PFOS 5.38 ng/mL、PFOA 1.61 ng/mL、PFHxS 1.23 ng/mL であった。多重線形回帰分析(児の体重、在胎週数、母親の体重、コチニン濃度、出産回数で調整)の結果、母体血清 PFOS 及び PFOA の濃度が高いと出生時体重が小さく (PFOS : β -46 (95%CI : -88~-3)、PFOA : β -68 (95%CI : -112~-24))、第 1 四分位群と第 4 四分位群との間で出生時体重を比べると、PFOS では 80 g (95%CI : -144~-16)、PFOA では 90 g (95%CI : -159~-91) 少なかった。男女別の解析ではいずれも女兒のみに PFOS 及び PFOA と出生時体重の低下に関連がみられ、第 1 四分位群と第 4 四分位群との間で体重を比べると、136 g (PFOA) ~142 g (PFOS) 少なかった。母体血清 PFOA 濃度

の単位当たり濃度増加により SGA リスクは高くなった (OR1.43 (95%CI : 1.03 ~1.99))。しかし、第 1 四分位群と第 4 四分位との SGA リスクの比較では、PFOA では有意なリスク上昇は認められず、PFOS の第 4 四分位のみがリスク上昇を示した (OR 1.56 (95%CI : 1.09~2.22))。一方、男女別の解析では PFOS、PFOA のいずれについても女兒の第 4 四分位のみで SGA リスクの上昇がみられた (PFOS : OR 2.05 (95%CI : 1.00~4.21)、PFOA : OR 2.33 (95%CI : 1.00~5.43)) (参照 146)。

オランダの前向き出生コホート研究 (FLEHS II mother-child cohort) に 2008 年 8 月~2009 年 7 月に参加した 248 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 : 25 歳以下 27 名、25~30 歳 92 名、30~35 歳 94 名、35 歳以上 35 名) を対象に、PFOS 及び PFOA の臍帯血漿濃度と出生時体重の関連について調査がなされた。臍帯血漿濃度の幾何平均値は PFOS で 2.63 (95%CI : 2.45~2.83) µg/L、PFOA で 1.52 (95%CI : 1.44~1.61) µg/L であった。多重線形回帰分析 (在胎週数、出生児性別、妊娠前/中の喫煙・飲酒、母親の出産回数、年齢・身長・BMI、収入、教育歴、妊娠中の罹患、葉酸摂取、ストレス、帝王切開で調整) の結果、臍帯血漿 PFOS 濃度及び PFOA 濃度と出生時体重 (中央値 (範囲) 3,540 (2,175~4,950) g) との関連は認められなかった。一方、PFOA、ヒ素、カドミウム、鉛、Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP) の複合ばく露は、単独ばく露に比べて出生時体重との負の関連を高めた (-135 g for an increase in IQR of average Z-score, p=0.0019)。性差を考慮した場合、その影響はさらに顕著であり、女兒におけるタリウム、PFOS、鉛、カドミウム、マンガン、メチル水銀を含む混合物で最も高い関連 (-235 g for an increase in IQR of average Z-score, p=0.0006) を示した。出生時体重は汚染物質の混合物ばく露と負の関連を示した (参照 147)。

中国重慶の前向き出生コホート Guangzhou Birth Cohort の研究に 1988~1989 年に参加した 372 組の母子ペア (母親の平均年齢 (標準偏差) : 27.4 (5.1) 歳) を対象に、母親の PFOS、PFOA 及び PFOS 代替物質として使用されている 6:2 Cl-PFESA、8:2 Cl-PFESA の血清濃度と、子どもの出生時体重、在胎週数の関連が調査された。母親の採血時期は出産後 3 日以内で、母体血清濃度の中央値は PFOS で 7.153 ng/mL、PFOA で 1.538 ng/mL であった。ロジスティック回帰分析 (在胎週数、児の性別、母親の年齢・職業・教育・出産回数、世帯収入で調整) の結果、母親の各 PFAS 分子種の血清濃度と児の出生時体重に負の関連がみられた (PFOS:β -83.28 (95%CI: -133.20~-33.36)、PFOA:β -73.64 (95%CI: -126.39~-20.88)) が、低出生体重児 (2,500 g 未満) の出生割合との関連は認

められなかった。また、母体血清 PFOS 濃度と在胎週数の間に負の関連がみられ (PFOS : β -0.32 (95%CI : -0.53~-0.11))、男児 (PFOS : β 0.004、6:2 CI-PFESA : β -0.25) よりも女児 (PFOS : β -0.61) でより強い関連がみられた。母体血清濃度を自然対数変換した単位 (ln (ng/mL)) あたりの早産 (妊娠 37 週未満) のオッズ比は、PFOS では 2.03 (95%CI : 1.24~3.32) であった。同様に、早産に関する線形傾向も統計学的に有意であり、母体血清の PFOS 濃度が早産と関連すること ($p=0.003$) が示された(参照 148)。

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

中国山東省の出生コホート研究に参加した母子ペア (母親の妊娠時年齢 平均 (標準偏差) : 28.35 (4.16 歳)) を対象者 (351 組) として、臍帯血清の PFAS (PFOS、PFOA、PFBS、PFDA、PFDoA、PFHpA、PFHxS、PFNA、PFSOA 及び PFUA) 濃度と性ホルモン (エストラジオール及びテストステロン値) 及び胎盤ステロイド合成酵素 (P450arom、3 β -HSD1、17 β -HSD1) のタンパク質量の関連性が調査された。臍帯血清の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (四分位範囲) は、PFOS で 1.39 (0.92、2.01) ng/mL、PFOA で 34.67 (20.08、57.84) ng/mL、PFHxS で 0.31 (0.24、0.39) ng/mL であった。臍帯血清の PFAS 及び性ホルモン濃度を対数変換して多重線形回帰分析 (母親の妊娠時年齢、妊娠前 BMI、出産歴、子どもの性別、出産方法、妊娠期の受動喫煙、在胎週数及び家庭収入で調整) の結果、PFOA 及び PFHxS ばく露はエストラジオール値と正の関連 (PFOA : β 0.03 (95%CI : 0.01、0.06)、PFHxS : β 0.30 (95%CI : 0.26、0.34)) を、PFOS ばく露はテストステロン値及びテストステロン/エストラジオール比と正の関連 (テストステロン : β 0.14 (95%CI : 0.04~0.24)、テストス

テロン/エストラジオール比： β 0.13 (95%CI：0.02～20.25)) を示した。また、臍帯血清の PFAS 及び胎盤ステロイド合成酵素量についても同様に解析(母親の妊娠時年齢・出産歴・教育歴、子どもの性別・在胎週数で調整)を行ったところ、PFHxS ばく露はいずれの胎盤ステロイド合成酵素とも正の関連 (P450arom： β 0.39 (95%CI：0.21～20.57)、3 β -HSD1：80.63 (95%CI：0.24～21.02)、17 β -HSD1： β 0.51 (95%CI：0.15～20.88)) を示し、この傾向は女兒において明確であった(参照 150)。

北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 428 組の母子ペア(母親の平均出産年齢(標準偏差)：30.5 (4.8) 歳)を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と子どもの出生時体重及び出生時体格の関連が調査された。採血時期は妊娠中期(310 名)又は出産後(118 名)で、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であった。多重回帰分析(母親の年齢、教育歴、喫煙歴、妊娠中の飲酒/カフェイン摂取、妊娠時 BMI、経産回数、子どもの性別、在胎週数で調整)の結果、母体血清 PFOS 濃度と子どもの出生時体重に負の関連が認められ(\log_{10} 単位増加あたり β -148.8g (95%CI：-297～-0.5))、男女別の解析では PFOS との関連は女兒のみで認められた(\log_{10} 単位増加あたり β -269.4g (95%CI：-465.7～-73.0))。一方、母体血清 PFOA 濃度と子どもの出生時体重には関連は認められなかった(参照 151)。

北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 306 組の母子ペア(母親の年齢分布：28 歳未満 87 名、23～33 歳 151 名、34 歳以上 68 名)を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と子どもの出生時体重との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 23～31 週(137 名)、32～34 週(82 名)、35～41 週(87 名)であった。母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 及び 1.4 ng/mL であった。母体血清 PFOS 濃度の第 1 四分位群(1.5～4.0 ng/mL)と比較して第 4 四分位群(7.5～16.2 ng/mL)では女兒の出生時体重が有意に減少し、その差は-186.6 g (95%CI：-363.4～-9.8)であった。男児の出生時体重とは有意な関連はみられなかった(参照 118)。【再掲】

北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 189 組の母子ペア(母親の平均出産年齢(標準偏差)：29.7 (4.8) 歳)を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血中各種性ホルモン(エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、インヒビン B、インスリン様成長因子結合タンパク質 3、性ステロイド結合グロブリン、卵胞刺激ホルモン、黄体ホルモン、プロラクチン)の関連が調査された。採血時期は妊娠中・後期で、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃

度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析（母親の年齢、経産回数、妊娠前 BMI、年収、妊娠中喫煙、妊娠中カフェイン摂取、採血時期、在胎週数で調整）の結果、母体血清 PFOS 濃度と男児の臍帯血中エストラジオール値との間に正の関連 (β 0.372 (95%CI : 0.057~0.687)) が、テストステロン/エストラジオール比 (β -0.399 (95%CI : -0.643~-0.156))、プロゲステロン値 (β -0.344 (95%CI : -0.678~-0.010)) 及びインヒビン B 値 (β -0.439 (95%CI : -0.620~-0.257)) との間に負の関連が観察された。母体血清 PFOA 濃度は、女児の臍帯血中のインヒビン B (β 0.197 (95%CI : 0.009~0.384)) とのみ関連した(参照 152)。

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

北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 168 組の母子ペア（母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.0 (4.6) 歳）を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血アディポカイン、レプチン及び子どもの出生時体格（出生時体重及びボンダラル指数（体重/（身長³））の関連が調査された。採血時期は妊娠 23~35 週であった。母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.1 ng/mL 及び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析（母親の BMI、妊娠中喫煙、採血時期、在胎週数、子どもの性別で調整）の結果、母体血清 PFOS

濃度と臍帯血中アディポカイン値に正の関連 (β 0.12 (95%CI : 0.01~0.22))、出生児のポNDERAL指数と負の関連 (β -2.25 (95%CI : -4.01~-0.50)) が観察された。母体血清 PFOS 濃度の第 1 三分位 (1.5~4.0 ng/mL) と比較して第 3 三分位群 (6.3~14.7 ng/mL) では臍帯血中総アディポカイン値は 2.91 μ g/mL 増加し (p for trend=0.095)、母体血清 PFOA の第 1 三分位 (<LOD~1.10 ng/mL) と比較して第 3 三分位群 (1.90~5.30 ng/mL) では臍帯血中総アディポカイン値は 1.99 μ g/mL 増加した (p for trend=0.072)。ポNDERAL指数との関連では、PFOS の第 1 三分位と比較して第 3 三分位群では 1.16 kg/m³ 減少し (p for trend=0.003)、PFOA の第 1 三分位と比較して第 3 三分位群では 0.002 kg/m³ 減少した (p for trend=0.002) (参照 154)。

北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 177 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差) : 30.0 (4.6) 歳) を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血から抽出した新生児のゲノム DNA のメチル化 (*IGF2*、*H19*、*LINE1*) 及び児の出生時体格 (出生時体重、出生時体長、ポNDERAL指数) の関連が調査された。採血時期は妊娠 24~41 週で、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.7 ng/mL 及び 1.6 ng/mL であった。多重線形回帰分析 (母親の年齢・教育歴、妊娠中喫煙、児の性別、採血時期で調整) の結果、母体血清 PFOA 濃度 (\log_{10} 換算単位当たり) と新生児の *IGF2* メチル化に負の関連 (β -0.73 (95%CI : -1.44~-0.02)) が観察された。血清 PFOA 濃度の第 1 四分位 (\leq 0.9 ng/mL) と比較して第 4 四分位群 ($>$ 2.1 ng/mL) ではメチル化 (%) が増加した (p for trend=0.007)。多重線形回帰分析 (母親の年齢、妊娠前 BMI、経産回数、教育歴、妊娠中喫煙、在胎週数、児の性別で調整) の結果、新生児の *IGF2* メチル化とポNDERAL指数には正の関連がみられ、PFOA によるポNDERAL指数減少には *IGF2* メチル化が介在していた。母体血清 PFOA、PFOS 濃度と児の出生時体重、出生時体長との関連はなかった。また児の *H19* 又は *LINE1* のメチル化は、出生時の体重、体長、ポNDERAL指数のいずれとも関連はなかった (参照 155)。

北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 190 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差) : 29.7 (4.8) 歳) 及び台湾の前向き出生コホート研究 (Taiwan Maternal and Infant Cohort Study) に参加した 37 組の母子ペアを対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血から抽出した新生児のゲノム DNA のメチル化の位置 (differentially methylated positions : DMP) 及び領域 (differentially methylated regions : DMR) の関連が調査された。採血時期は、札幌コホートは妊娠 23~35 週、台湾コホートは妊娠 28~36 週で、

札幌コホートの母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 ng/mL 及び 1.4 ng/mL であった。探索コホートである札幌コホートにおいて、PFOS 及び PFOA と関連付けられる 4 つの DMP 及び 5 つの DMR を同定し、再現コホートである台湾コホートにおいても同様の方向の影響が同定された(参照 156)。

北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 224 組の母子ペア(母親の平均出産年齢(標準偏差): 30.0 (4.8) 歳)を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血から抽出した新生児のゲノム DNA における 6 種の性ステロイドホルモン関連遺伝子の遺伝子型 (*Cytochrome P450 (CYP) 17A1*, *CYP19A1*, *Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 3B1*, *HSD3B2*, *HSD17B1*, *HSD17B3*) の発現量及び臍帯血清性ホルモン(プロゲステロン、エストラジオール、アンドロステンジオン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン (DEHP)) 値との関連について調査がなされた。採血時期は分娩時であった。母体血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.0 ng/mL 及び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析(母親の年齢、妊娠後期での喫煙、妊娠中飲酒、世帯年収、経産回数、採血時期、在胎週数、児の性別・体重で調整)の結果、児のアンドロステンジオン値は、母体血清 PFOS 濃度 (β 0.445 (95%CI: 0.102~0.787)) 及び児のジェノタイプ *CYP 17A1* (β 0.392 (95%CI: 0.084~0.707)) との間に正の関連が、また、母体血清 PFOS 濃度と児のジェノタイプ *CYP 17A1* の交互作用による児のアンドロステンジオン値の減少 (β -0.579 (95%CI: -0.161~-0.997)) が女兒のみに観察された。女兒のみに於いて、母体血清 PFOS 濃度は臍帯血清テストステロン値と正の関連 (β 0.641 (95%CI: 0.191~1.091)) が観察された(参照 157)。

北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 372 組の母子ペア(母親の平均出産年齢(標準偏差): 30.2 (4.8) 歳)を対象に、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の血液から抽出したゲノム DNA における核内受容体遺伝子 (*Proliferator-activated receptor alpha*, *gamma*, *gamma coactivator 1A*, *delta*, *constitutive androstane receptor*, *liver X receptor alpha* 及び *beta (LXRβ)*) の SNP 及び子どもの出生時体格(出生時体重・体長・胸囲・頭囲、ボンデラル指数)の関連が調査された。採血時期は分娩時であった。母体血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 ng/mL 及び 1.3 ng/mL であった。多重線形回帰分析(母親の年齢、妊娠前 BMI、妊娠後期での喫煙、妊娠中飲酒、経産回数、教育歴、世帯年収、帝王切開、採血時期、在胎週数、児の性別で調整)の結果、出生時体重の低下と母体血清 PFOS 濃度及び母親の *LXRβ* 遺伝子の SNP (rs1405655) の関連が女兒においてのみに観察された(母体血清 PFOS 濃

度： \log_{10} 換算単位当たり -502.9 g (95%CI： $-247.3\sim-758.5$)、*LXRB*遺伝子の SNP (TT に対する TC/CC)： \log_{10} 換算単位当たり -526.3 g (95%CI： $-200.7\sim-852.0$)。母体血清 PFOS 濃度第 1 四分位では、TT 遺伝子型の母親を持つ女兒では、第 4 四分位群 (≥ 7.2 ng/mL) における出生時体重が TC/CC 遺伝子型の母親を持つ女兒に比べて 306.1 g 少なく (95%CI： $136.2\sim475.9$ g)、出生時胸囲も 1.242 cm 少なかった (95%CI： $0.431\sim1.271$ cm) (参照 158)。

北海道スタディの北海道コホートに 2002～2005 年に参加した 1,985 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差)： 30.4 (4.49) 歳) を対象に、母体血漿 PFAS 濃度 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA) と出生時体格 (出生時体重・体長・頭囲) の関連が調査された。採血時期は妊娠後期であった。母体血清 PFAS 濃度の中央値は PFOS で 3.4 ng/mL、PFOA で 2.0 ng/mL、PFHxS で 0.3 ng/mL であった。多重回帰分析 (母親の年齢・妊娠前 BMI・経産回数・教育歴・妊娠中血漿コチニン濃度、子どもの性別在胎週数で調整) の結果、PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度は出生時体重及び体長のいずれとも有意な関連を示さなかった(参照 159)。

北海道スタディの北海道コホートに 2002～2005 年に参加した 1,024 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 (標準偏差)： 31.1 (4.2) 歳) を対象として、母体血清 PFAS 濃度 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA) と児の 7 歳時の第 2 指第 4 指比 (2D:4D 比) (指比：人差し指の長さとの比率、胎児期のテストステロンばく露の指標とされる) の関連が調査された。採血時期は妊娠 25～41 週で、母体血清 PFAS 濃度の中央値は PFOS で 6.06 ng/mL、PFOA で 1.98 ng/mL、PFHxS で 0.31 ng/mL であった。多重線形回帰モデル (母親の年齢・経産回数・飲酒・妊娠初期の喫煙、児の性別で調整) の結果、母体血清 PFOA 濃度増加により男児のみ 2D:4D 比が増加していた (1.54% 、95%CI： $0.33\sim2.76\%$)。*ESR1* 遺伝子の AA ジェノタイプを持つ子どもに限ると、母体血清 PFOA 濃度増加により子どもの 2D:4D 比が増加し (1.18% 、95%CI： $0.02\sim2.34$)、男児においてより強い影響がみられた(参照 160)。

出生前の PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA) ばく露と早産、低出生体重児出生 ($2,500$ g 未満)、SAG 及び流産のリスクとの関連を調べるため、2021 年 3 月 21 日までに公表された文献 23 編についてメタ解析を行ったところ、PFOS ばく露と早産のリスク及び低出生体重児出生のリスクに関連性がみられた (早産： $\text{pooled OR } 1.54$ (95%CI： $1.20\sim1.98$)、低出生体重児出生： pooled

OR 1.52 (95%CI : 1.19~1.94))。また、PFOA ばく露と流産リスクに関連がみられた (pooled OR 1.40 (95%CI : 1.15~1.70)) (参照 161)。

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

② 海外・国際機関の評価概要

EPA は、6 編 (Chu et al. 2020、Darrow et al. 2013、Sagiv et al. 2018、Starling et al. 2017、Wikström et al. 2020、Yao et al. 2021) を信頼性の高い疫学研究報告とし、文献内で報告された PFOS 及び PFOA 濃度と出生時体重との関連や線形モデルでの β 値と 95%CI 値から、PFOS では 6 編、PFOA では Yao et al. 2021 を除く 5 編を POD 算出にふさわしい文献とした。BMDL_{5RD} を POD のモデルタイプとし、出生時体重の減少を指標として、PFOS の BMDL_{5RD}¹⁵ を Wikström ら (2020) の報告から 7.7 ng/mL、POD Internal Dose/Internal Dose Metric¹⁶ は 5.0~41.0 ng/mL、POD_{HED} は 8.70×10^{-7} ~ 6.00×10^{-6} mg/kg 体重/日、PFOA の BMDL_{5RD} を Wikström ら (2020) の報告から 2.2 ng/mL、Sagiv ら (2018) の報告から 9.1 ng/mL、POD Internal Dose/Internal Dose Metric は 1.2~9.1 ng/mL、POD_{HED} は 2.28×10^{-7} ~ 1.21×10^{-6} mg/kg 体重/日とした(参照 47, 48)。

また、PFOS 濃度と在胎週数との関連を検討した 15 編のうち信頼性の高い 9 編で、PFOS 濃度が高いと在胎週数が短いという結果だったとしている。いずれの報告でも用量反応関係はみられていない(参照 47, 48)。

さらに、PFOA 濃度と在胎週数との関連を検討した 18 編のうち 5 編で PFOA 濃度が高いと在胎週数が長く、7 編で在胎週数の短縮との関連があり、6 編で有意な関連がみられないという結果であったとしている。また PFOA 濃度と早産の関連を検討した 11 編の文献のうち、5 編で早産リスクが上昇したとしている。

PFOA 濃度と在胎週数、あるいは早産のいずれとの関連についても、一致した結

¹⁵ 出生時体重が 2,500 g 未満 (低出生体重児) となる割合が非ばく露対照群として設定した 2018 年の全米出生統計における割合 (8.7%) から過剰リスク 5%増加した割合 (12.9%) になると算出された PFOS 濃度の 95%信頼下限値。

¹⁶ EPA は動物試験からの POD の算出にあたっては、投与量ではなく臓器等の体内濃度 (Internal Dose) 又は投与量から換算した体内濃度 (Internal Dose Metric) により計算しており、それぞれ POD Internal Dose、POD Internal Dose Metric としている。

果は得られていないとしている(参照 48)。

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

また、PFOS 及び PFOA のばく露が早産へ与える影響については、検討した 6 編の文献のうち 1 編のみで関連がみられ、5 編では有意な関連はみられなかった等、一致した結果が得られていないとしている(参照 82)。

③ 生殖・発生（疫学）のまとめ

a. 出生時体重への影響

母親の血清 PFAS 濃度と出生時体重との関連について、米国の C8 Health Project(参照 143)、コロラド大学の出生コホート研究 Healthy Start(参照 144)、マサチューセッツ州の出生コホート研究 Project viva(参照 145)、スウェーデンの出生コホート研究 SELMA study(参照 146)、中国重慶の出生コホート研究 Guangzhou Birth Cohort(参照 148)などで検討されてきた。母体血清中 PFOS 濃度のみ、あるいは PFOA 濃度のみが出生時体重と有意な負の関連を示した報告、出生時体重の減少傾向はあるものの有意でなかった報告もあるが、スウェーデンの SELMA 出生コホートにおいて、母親の血清中 PFOS 及び PFOA の濃度が高いと出生時体重が小さくなり、四分位解析で 80~90 g の減少がみられた(参照 146)。また、中国の Guangzhou Birth Cohort では、母体血清中 PFOS 濃度及び PFOA 濃度のいずれも出生時体重と有意な負の関連を示した。

国内で進められている北海道スタディでは、これまでに札幌コホートと北海道コホートから論文 5 編が発表されている。札幌コホートでは、妊娠中と出産後に母体血が採取され、血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2~5.4 ng/mL と 1.3~1.4 ng/mL であった。血清 PFOS 濃度と出生時体重との負の関連があり、性別での解析によると、この関連は女兒のみで統計学的に有意であった(参照 151)。妊娠中期から後期の採血者に限定した解析においても、血清 PFOA 濃度は女兒の出生時体重と負の関連を示し(参照 118)、また、ポンドラル指数とは交絡因子調整後も負の関連が認められた(参照 154, 155)。北海道コホートでは、妊娠後期の母体血中 PFAS 11 化合物の濃度が測定され、PFNA (中央値 1.2 ng/mL) と PFDA (中央値 0.5 ng/mL) の血中濃度は出生時体重と負の関連を示した。しかし、血漿 PFOS 及び PFOA 血中濃度と出生時体重との有意な関連は認められなかった(参照 159)。母親の採血が 2002~2005 年に実施された札幌コホートと比べて、2002~2009 年に実施した北海道コホートでは PFOS (中央値 3.4 ng/mL) の血中濃度が低かったことによると考察されている。

Johnson ら (2014) は札幌コホートを含む 9 編を用いてメタ解析を行い、血中

PFOA 濃度 1 ng/mL 毎に-18.9 g (95%CI : -29.8~-7.9) 体重が変化し、PFOA が胎児成長に及ぼす十分な証拠があると考察している(参照 163)。

PFAS 濃度と SGA を検討した Wikström ら (2020) の研究では、母親の妊娠初期血清 PFOA 濃度の増加に伴い SGA リスクが上昇したが、四分位の比較では PFOS 濃度の第 4 四分位のみが、さらに男女別の検討では、女兒のみで SGA のリスク上昇が示された(参照 146)、一方、米国の Project Viva の研究では関連は認められなかった(参照 145)。また、低出生体重児出生のリスクを検討した研究では、中国の Guangzhou 出生コホート、米国の C8 プロジェクトの研究、Yang ら (2022) によるメタ解析では、低出生体重児出生リスクとの関連は認められなかった(参照 143, 148, 161)。以上のように、SGA 及び低出生体重児出生との関連についての研究は少なく、またそれらの結果も一致していない。

以上をまとめると、PFAS ばく露による出生時体重への影響については、PFOS、PFOA をはじめ、短鎖から長鎖までの多くの PFAS 分子種との関連が報告され、一様に出生時体重低下の傾向を示している。海外評価機関では PFOS 及び PFOA について POD を算出しているが、根拠となった研究では母親の血中 PFAS 濃度が国内の北海道スタディのそれよりも高い地域で行われたものも多い。

b. 早産、在胎週数への影響

PFOS ばく露と早産リスクの上昇や在胎週数の短縮に関連がみられるとする文献があるものの、明確な知見は得られていない。

c. 妊孕性、生殖への影響

PFOS 及び PFOA が受胎確率の低下、不妊のリスク増加を示すかについてのメタ解析では、非線形モデルで、血中 PFOS 濃度 42.75 ng/mL 以上、血中 PFOA 濃度 10.25 ng/mL 以上で受胎確率オッズ比が低下し、血中 PFOS 濃度 45 ng/mL 以上、血中 PFOA 濃度 11.7 ng/mL 以上で不妊リスクのオッズ比が上昇していた。しかし、論文の限界として、男性側の因子が検討されていないこと及びデータ統合時の不均一性が考えられる(参照 162)。いずれも出生コホートデータであるため、妊娠しなかった集団が含まれていないことが研究限界となると考える。

d. その他

(a) 性ホルモン等

胎児期の PFAS ばく露と子どもの性ホルモンについては札幌コホート(参照 152)と中国の出生コホート(参照 150)で検討されている。両コホートから、血中 PFAS と胎盤又は臍帯血中エストラジオール濃度が正の関連を示す結果が示されているが、札幌コホートでは統計学的に有意と認められたのは PFOS で、

PFOA 及び PFHxS とは有意ではなかった(参照 152)。さらに札幌コホートでは、PFOS と DHEA とに正の関連、コルチゾール及びコルチゾンには負の関連を認めた(参照 153)。また、PFOS とアンドロステンジオン及びテストステロン値との関連には CYP17A (rs743532) の一塩基多型との相互作用が認められた(参照 157)。PFOA 濃度を中央値で 2 群に分けて分析すると、高濃度群において、*ESR1* 遺伝子多型の特定の型を有する男児で 2D:4D 比の増加(女児傾向)が認められた(参照 160)。

性ホルモン等に関する情報は不十分であり、さらなる検討が必要である。

(b) DNA メチル化

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

上述の a~d から、PFOS 及び PFOA とともに、胎児期ばく露は出生時体重を低下させると考えうる質の高い出生コホート研究やメタ解析等の各国のデータがある。その他のエンドポイントについては証拠が十分でない。

(3) 生殖・発生のまとめ

PFOS 及び PFOA については、マウス、ラット等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と出生時体重の低下、離乳期までの体重増加の抑制、開眼時期の遅れ等、PFOA では出生した児動物の体重増加抑制、骨化遅延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とされている。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 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。

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、開眼時期や骨化の遅れ等の成長抑制への影響については複数の証拠となる報告があると判断した。PFOA への経世代的ばく露によって、児マウスの成長抑制を起こすより低い用量で児マウスの乳腺の発達抑制が起こることが報告されているが、3 世代試験を行うと、乳腺の形態的な発達抑制があっ

ても次世代マウスの出生率、成長等の指標に変化が観察されなかったこと、特定の系統のマウスだけにみられる現象であること等から、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、指標として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。

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。米国、スウェーデン、中国等で実施された複数の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が示されている。国内においても北海道スタディの札幌コホート及び北海道コホートにおいて、母体血中の様々な PFAS 化合物の濃度と出生時体重との関係が調べられている。札幌コホートでは、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、PFOA 濃度とボンデラル指数との負の関連も認められた。一方、北海道コホートでは PFOS 及び PFOA 血中濃度は出生時体重には有意な関連を示さなかった。この差は、札幌コホートの採血時期（2002～2005 年）に比べて北海道コホートの採血時期（2002～2009 年）では血中 PFOS、PFOA 濃度がともに低下していたことが影響していると考察されている。

北海道スタディを含む国内外の複数の疫学研究の結果から、母親の血中 PFOS 及び PFOA 濃度をばく露指標とした場合、出生時体重に抑制的な影響があることを示す証拠があるものの、在胎不当過小（SGA）児、低出生体重児（2,500 g 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。また、妊孕性に対する影響を調べた報告はあるが、調査手法に様々な限界があり、明確な証拠は得られていない。

以上のことから、動物試験の結果から、PFOS では胎児死亡の増加、出生した児動物の生存率と出生時体重の低下、指節骨の骨化遅延等、PFOA では出生した児動物の体重増加抑制、開眼時期の遅れ等が報告されている。ただし、試験に用いた動物の血中濃度が疫学研究対象の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、動物試験の結果は疫学でみられた出生時体重の低下とは分けて考えることが適切と判断した。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、低出生体重児（2,500 g 未満）等の影響を報告した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と判断した。

5. 免疫

(1) 動物試験

① 文献情報

a. 免疫抑制

(a) PFOS

C57BL/6 マウス (雌) に PFOS (カリウム塩 : 純度 98%以上) を妊娠 1~17 日に経口投与 (0, 0.1, 1.0, 5.0 mg/kg 体重/日) し、生後 4 及び 8 週齢の児マウス (雌雄、各投与群・各週齢 12 匹) を用いて発生免疫毒性が評価された。4 週齢の児マウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (標準誤差) は、各投与群の雌で 0.04 (0.01) mg/L、5.16 (0.27) mg/L、41.81 (3.62) mg/L、107.53 (4.51) mg/L、雄で 0.05 (0.01) mg/L、6.83 (0.35) mg/L、47.03 (3.23) mg/L、118.40 (6.27) mg/L であった。また、8 週齢の児マウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (標準誤差) は、各投与群の雌で 0.04 (0.01) mg/L、3.04 (0.17) mg/L、31.17 (2.59) mg/L、71.68 (4.49) mg/L、雄で 0.04 (0.01) mg/L、3.79 (0.26) mg/L、37.53 (3.96) mg/L、82.66 (4.18) mg/L であった。試験の結果、PFOS を 5.0 mg/kg 体重/日投与した児マウスにおいて、雄は雌よりも血清 Th1/Th2 型サイトカイン、テストステロン及びエストラジオールの濃度増加が顕著であり、Th2 サイトカイン (IL-4) が過剰となる Th1/Th2 サイトカインの不均衡 (4 週齢の雌雄及び 8 週齢の雄)、1.0 mg/kg 体重/日以上 の投与群の雄の児マウスにおける血清テストステロンの減少が観察された。加えて脾臓 (5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢の雌雄) と胸腺 (5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢及び 8 週齢の雄) の細胞数減少、脾リンパ細胞増殖抑制 (5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄)、脾臓 NK 細胞活性の低下 (≥ 1.0 mg/kg 体重/日投与群の 8 週齢の雄、5.0 mg/kg 体重/日投与群の 4 週齢の雄及び 8 週齢の雌)、4 週齢の児マウスにおけるヒツジ赤血球 (SRBC) に対するプラーク形成細胞 (PFC) 反応の低下 (≥ 1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌) を認めた。以上の結果から、テストステロンを介した内分泌機能は、PFOS によって誘発される Th1/Th2 の不均衡に部分的に関与している可能性があり、これらの影響は、若齢及び成体マウスの両方で検出されたが、雌よりも雄の方が PFOS に対する感受性が高いと考察された(参照 164)。

B6C3F1 マウス (7~8 週齢の雌雄各群 5 匹) に PFOS (カリウム塩 : 純度 98%以上) を 28 日間経口投与 (0, 0.005, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 mg/kg 総投与量 (TAD)) した。投与開始後 29 日目のマウスにおける推定血清 PFOS 濃度は各投与群で 0 ng/g、4.64 ng/g、46.4 ng/g、92.7 ng/g、464 ng/g、927 ng/g、4,640 ng/g であった。試験の結果、雄マウスでは、0.5 mg/kg TAD 以上の投与

群でNK細胞活性が増加したが、雌マウスでは変化しなかった。また、脾臓T細胞の免疫表現型の割合は、雄では0.1 mg/kg TAD以上の投与群で変化したが、雌では最小限の変化しかみられなかった。SRBCに対するPFC反応は、雄マウスでは0.05 mg/kg TAD以上、雌マウスでは0.5 mg/kg TAD以上の投与群で抑制された。血清トリニトロフェニル(TNP)特異的IgM力価は、TNP-LPS(リポ多糖)感作後のPFOSばく露(21日間投与、0.334 mg/kg体重/日)によって62%低下した。T細胞依存的SRBCとT細胞非依存的TNP-LPSの両方の抗原でIgM産生が抑制された。PFC反応抑制に基づくNOELは、雄で0.00464 mg/kg TAD(0.000166 mg/kg体重/日)(ED₅₀(50% Effective Dose) = 0.021 mg/kg TAD)、雌で0.0927 mg/kg TAD(ED₅₀ = 0.59 mg/kg TAD)と算出された(参照165)。

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

(b) PFOA

C57BL/6Nマウス(6~7週齢の雌、各群8匹)にPFOA(アンモニウム塩:純度98%以上)を15日間飲水投与(0、3.75、7.5、15、30 mg/kg体重/日)した。投与15日目のマウスにおける血清PFOA濃度の平均値(標準誤差)は、各投与群でそれぞれ156.4(14.9) ng/mL、35,352(1,607) ng/mL、42,771(1,708) ng/mL、50,025(1,486) ng/mL、52,713(3,212) ng/mLであった。試験の結果、IgM合成は3.75 mg/kg体重/日以上投与群で用量依存的に抑制されたが、IgG力価への影響は小さく、3.75 mg/kg体重/日と7.5 mg/kg体重/日の投与群では増加した。二次多項式モデルを用いた解析の結果、IgM抗体産生の低下のBMD_{1SD}は3.06 mg/kg体重/日、BMDL_{1SD}は1.75 mg/kg体重/日と算出された(参照167)。

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

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

b. 炎症の亢進 (免疫促進)

(a) PFOS

Dong ら (2009) と同条件の試験において、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の反応に対する PFOS の影響を評価するために、C57BL/6 マウス (雄、各群 6 匹) に PFOS を、60 日間経口投与した (0、0.5、1、5、25、50、125 mg/kg TAD)。投与 60 日目のマウスにおける血清 PFOS 濃度の平均値 (標準誤差) は、各投与群でそれぞれ 0.04 (0.01) mg/L、0.58 (0.19) mg/L、4.35 (0.63) mg/L、8.21 (1.15) mg/L、24.53 (5.56) mg/L、59.74 (12.16) mg/L、114.19 (23.72) mg/L であった。その結果、1 mg/kg TAD 以上の投与群で腹腔マクロファージ比率の増加、5 mg/kg TAD 以上の投与群で腹腔マクロファージの IL-1 β 産生 (*ex vivo*) の増加がみられた。さらに、腹腔マクロファージ (25 又は 50 mg/kg TAD 以上の投与群) 及び脾臓マクロファージ (50 又は 125 mg/kg TAD 以上) は、*in vitro* のリポ多糖 (LPS) 刺激の有無に関わらず炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 産生の増加を示し、*in vivo* の LPS 刺激でも類似の傾向がみられた。25 又は 50 mg/kg TAD 以上の投与群では、脾臓の炎症性サイトカイン遺伝子及びがん原遺伝子 *c-myc* の発現増加を認めた。また、LPS による刺激応答で観察された炎症性サイトカインの血清濃度は、125 mg/kg TAD の PFOS 投与によって増加した(参照 169)。

(b) PFOA

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

毒性試験として、BALB/c マウス (雌、各 5~15 群) に PFOA (純度 96%以上) を 4 日間経皮投与 (耳介塗布) (0、0.01、0.1、0.25、0.5、1、1.5% (0~50 mg/kg)) し、過敏症試験として、BALB/c マウス (雌、各群 5 匹) に PFOA を 4 日間経皮投与 (0、0.5、0.75、1.0、1.5% (0~50 mg/kg)) した。過敏症試験では、さらに、1 日目と 10 日目にアレルゲンとして卵白アルブミン (OVA、7.5 μ g)、アジュバントとして硫酸アルミニウムカリウム (2.0 mg) を腹腔内投与して免疫 (感作) し、14 日目に反応を調べた。一部のマウスは OVA 感作の上、さらに 19 日目と 26 日目に OVA (250 μ g) を経気道投与して気道過敏性を誘発し、27 日目に反応を調べた。その結果、OVA のみの対照群と比較して、PFOA 投与群では脾臓細胞充実度 (Spleen cellularity) 減少 (0.5%以上) 及び脾臓重量減少 (0.5%以上)、胸腺細胞充実度 (Thymus cellularity) 減少 (1.0%以上) 及び胸腺重量減少 (0.75%以上)、並びに血清総 IgE 値増加 (0.75%以上) 及び血清 OVA 特異的 IgE 値増加 (0.75%及び 1%) が観察された。また、気道過敏性評価では、B220⁺脾臓細胞減少 (1.0%以上) 並びに血清総 IgE 及び OVA 特異的 IgE の増加傾向が認められ、間質、気管支周囲、血管周囲への好酸球及びマクロファージの浸潤の増加、気道分泌細胞の肥大及び壊死等多面的な炎症反応が用量依存的に確認された。以上から、PFOA ばく露は、環境アレルゲンに対する IgE 反応を増強する可能性があると考えられた (参照 171)。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

c. リンパ組織変化

(a) PFOS

SD ラット (6~8 週齢の雌雄、各群 10 匹) に PFOS (純度>96%) を 28 日間強制経口投与 (0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日) した。血漿 PFOS 濃度の平均値 (標準偏差) は、各投与群の雌で 54 (4) ng/mL、30,530 (918) ng/mL、66,970 (1,629) ng/mL、135,100 (3,877) ng/mL、237,500 (5,218) ng/mL、413,556 (8,071) ng/mL、雄で BD、23,730 (1,114) ng/mL、51,560 (3,221) ng/mL、94,260 (3,144) ng/mL、173,700 (9,036) ng/mL、318,200 (8,868) ng/mL であった。試験の結果、用量依存的な骨髄細胞数の減少及び脾臓の髄外造血の発生率の増加が観察され、骨髄細胞数の減少は雄で 1.25 mg/kg 体重/日投与群から、雌で 2.5 mg/kg 体重/日投与群から、脾臓の髄外造血は雌雄ともに 1.25 mg/kg 体重/日投与群から有意差が認められた(参照 95)【再掲】。

(b) PFOA

取り上げるべき知見はなかった。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA は、PFOS について、複数一貫した免疫抑制を示す文献の中から、比較的低い用量設定かつ感受性の高い時期で評価していることを理由に Zhong ら (2016) の研究を取り上げ、妊娠期ばく露による生後 4 週齢の雄児マウスの SRBC に対する PFC 反応低下のデータを POD 候補に選択して、Candidate RfD を算出している(参照 47)。

PFOS についてはさらに、NTP (2019) のラット脾臓髄外造血の BMDL から PFOS の POD_{HEd} を求めている。また、雌雄ともに病理組織学的変化が確認されており、骨髄細胞減少の証拠を伴っていること、免疫細胞の変化を報告した他の文献とも一致することから POD 候補に選択している(参照 47)。

EPA は、PFOA について、Dewitt ら (2008) と Loveless ら (2008) のマウスにおける IgM 抗体産生の低下のデータをワクチン接種に対する免疫応答の低下という疫学的知見と一致すると評価し、POD 候補として選択している(参照 48)。

③ 免疫 (動物試験) のまとめ

(1) ① a から、PFOS 及び PFOA をマウスに経口投与すると、免疫応答の低

下が認められた。また、(1) ①bから、PFOS及びPFOAをマウスに経口投与又は経皮投与すると、炎症性サイトカインの発現やアレルギー反応・病態の亢進が認められた。さらに、(1) ①cから、PFOSをラットに経口投与すると、脾臓の髄外造血の発生率の増加等免疫組織の障害が認められた。ラット、マウスにおける免疫組織の障害は、(1) ①cに提示した文献も含め複数の研究から報告されている。

以上のことから、PFOS及びPFOAともに、マウスでの経口投与によりSRBCに対するIgM抗体産生やPFC反応等の免疫応答の低下が示された。これらの免疫抑制を示唆する報告は複数認められた。一方で、PFOS及びPFOAのマウスへの経口投与による炎症性サイトカインの増加やPFOAの経皮投与によるアレルギー反応・病態の亢進等の免疫促進の影響も報告されている。また、マウスやラットを用いた試験において、免疫組織における細胞構成や病理組織学的な変化も観察されている。これより、PFOS及びPFOAは免疫系に作用し、免疫抑制及び免疫促進いずれの反応も修飾する可能性があると考えられる。ヒトにおいてもワクチン効果の低下等の免疫抑制の報告のみならずアレルギー疾患との関連性を示唆する報告があることから、動物試験の知見はこれらのサポートデータになる可能性もある。しかしながら、全身毒性やコルチコステロンの上昇を伴うストレスを引き起こすレベルの高用量群のみで影響が検出されている報告もあることから、動物試験データの結果の解釈には注意が必要である。現時点では、動物試験からヒトに外挿するだけのデータが揃っていないことから、より低用量でも影響が検出されるかどうかの検証をはじめ、ばく露時期及び期間並びに感受性を考慮した評価、メカニズム解析等、更なる試験的研究の進展が求められる。PFHxSについては動物試験における免疫影響に関する知見が不足しており、今後の研究が必要であると考えられる。

(2) 疫学

① 文献情報

フェロー諸島で行われた前向き出生コホート研究において、1997～2000年に子どもが生まれた587組の母子ペアを対象に、妊婦及び子どもの血清濃度と5歳時及び7歳時の破傷風及びジフテリアの抗体価の関連が調査された。児へのジフテリア及び破傷風ワクチン接種は初回（生後3、5、12か月の3回）とブースター（5歳時）が実施された。妊婦の血液は妊娠32週目に、子どもの血液は5歳時のワクチン接種前に採取され、血清PFOS、PFOA及びPFHxS濃度の幾何平均値（25パーセンタイル値、75パーセンタイル値）は、妊婦についてはPFOS 27.3 (23.2, 33.1) ng/mL、PFOA 3.20 (2.56, 4.01) ng/mL、PFHxS 4.41 (2.56, 8.43) ng/mL、5歳児についてはPFOS 16.7 (13.5, 21.1) ng/mL、PFOA 4.06

(3.33、4.96) ng/mL、PFHxS 0.63 (0.45、0.88) ng/mL であった。血清 PFAS 濃度及び抗体価を Log で変換した重回帰モデルによる解析（年齢及び性別で調整）の結果、妊婦の血清 PFOS 濃度は子どもの 5 歳時ワクチン接種前のジフテリア抗体価と負の関連を示し、妊婦の血清 PFOS 濃度が 2 倍になると子どもの 5 歳時ワクチン接種前のジフテリア抗体価の差は-39% (95%CI: -55~-17%) であった。また、子どもの 5 歳時の PFOS 及び PFOA 濃度と 7 歳時 (386 名) の破傷風抗体及びジフテリア抗体との関連について、PFOS 及び PFOA が 2 倍になると抗体価が臨床的保護レベル (0.1 IU/mL) を下回るオッズ比 (年齢、性別、7 歳時のワクチンの種類で調整) は、PFOA 濃度による破傷風抗体価においては 4.20 (95%CI: 1.54~11.44、p=0.0065)、ジフテリア抗体価において 3.27 (95%CI: 1.43~7.51、p=0.0057) であった。PFOS との関連はみられなかった(参照 172)。

また、上述の Grandjean ら (2012) と同じコホートにおいて、1997~2000 年に生まれた 587 名の子どもを対象に、7 歳時及び 13 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA 及び PFDA) 濃度とジフテリア及び破傷風抗体価の関連が調査された。13 歳時点の抗体価についての重回帰分析 (年齢及び性別で調整) の結果、ジフテリア抗体価は、13 歳及び 7 歳の PFAS 濃度が高いと低下する傾向がみられ、統計学的に有意差がみられたものとしては、ジフテリアワクチンのブースター接種なし又は救急外来歴のない集団 (519 名) においてであり、PFOA 濃度が 2 倍になると抗体価の低下は-25.3% (95%CI: -42.5~-3.0、p=0.029) であった。また、7 歳時点での血清 PFAS 濃度と 13 歳時点の抗体価について構造方程式モデルを用いて間接影響 (Indirect effect)¹⁷及び全体影響 (Total effect)¹⁸の別に解析 (年齢及び性別で調整) した場合も、特にジフテリアワクチンのブースター接種なし又は救急外来歴のない集団 (519 名) の間接影響モデルにおいて、減少傾向がみられた (PFOS: -32.8% (95%CI: -47.9~-13.3、p=0.002)、PFOA: -19.8% (95%CI: -35.4~-0.5、p=0.045)、PFHxS: -16.2% (95%CI: -29.3~-0.6、p=0.042))。一方、破傷風抗体価については、明確な関連はみられなかった(参照 173)。

さらに、同じコホート研究において 2007~2009 年 (Cohort 5) に子どもが生まれた 490 名の母子ペア (母親の妊娠時年齢中央値: 30.6 歳) を対象に、子どもの出生時、18 か月目及び 5 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と 5 歳時の破傷風及びジフテリアの抗体価の関連が調査され

¹⁷ 13 歳時点での抗体価に影響を与える効果があるとして 7 歳時点での血清抗体価を考慮したモデル

¹⁸ 7 歳時点での血清抗体価を考慮しないモデル

た。子どもの出生時血清 PFAS 濃度は、出産予定日約 2 週間後に採取された母親の血清 PFAS 濃度 (487 名) で代替され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は、PFOS で 8.26 (6.22、10.71) ng/mL、PFOA で 1.40 (0.95、1.95) ng/mL、PFHxS で 0.20 (0.13、0.31) ng/mL であった ((参照 174)より引用)。18 か月時点 (275 名) での血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は、PFOS で 7.1 (4.5、10.0) ng/mL、PFOA で 4.7 (3.5、6.3) ng/mL、PFHxS で 0.2 (0.1、0.4) ng/mL であり、5 歳時点 (349 名) の血液は、ワクチン接種前に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は、PFOS で 4.7 (3.5、6.3) ng/mL、PFOA で 2.2 (1.8、2.8) ng/mL、PFHxS で 0.3 (0.2、0.4) ng/mL であった。血清 PFAS 及び抗体の濃度を Log_2 で変換した重回帰分析 (年齢及び性別で調整) の結果、出生時 PFOA 濃度と 5 年後の抗体価の間に負の関連がみられ、出生時の PFOA ばく露量が 2 倍増えるごとに抗体価は破傷風で 22.25 (95%CI: 35.25~2.64) %、ジフテリアで 18.93 (95%CI: 33.16~1.66) %減少した。破傷風においては 18 か月時及び 5 歳時の PFOA 濃度でも同様に減少傾向がみられたほか、有意差はみられなかったものの PFOS 及び PFHxS でも抗体の減少傾向がみられた。また、Cohort 5 と 1997~2000 年に子どもが生まれた母子ペア (Cohort 3、コホートの詳細及び血清 PFAS 濃度の記載なし) のデータを融合して同様の解析を行ったところ、出生時の PFOA 濃度が 2 倍増えるごとに抗体価は破傷風で 17.59 (95%CI: 28.28~5.17) %、ジフテリアで 17.28 (95%CI: 29.11~4.74) %減少した。PFOS 及び PFHxS でも同様の減少傾向がみられ、破傷風抗体価は PFHxS で 8.24 (15.05~0.89) %の減少、ジフテリア抗体価は PFOS で 24.47 (36.90~9.60) %の減少がみられた(参照 175)。

また、これらの研究結果に基づき、5 歳及び 7 歳における破傷風とジフテリア抗体価に関する血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度の BMD と BMDL が算出された(参照 176)。

ドイツの 1 歳児 101 名 (乳児用粉ミルク哺育児: 21 名、母乳哺育児: 80 名) を対象とした横断研究において、血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFBS、PFHxA、PFDA、PFDoDA 及び ADONA) 濃度と各種抗体価の関連について調査された。血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の平均値 (標準偏差、範囲) は、乳児用粉ミルク哺育児では PFOS 6.8 (3.4、2.8~19.3) $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 3.8 (1.1、1.6~6.4) $\mu\text{g/L}$ 、PFHxS 1.7 (1.1、<0.25~0.6) $\mu\text{g/L}$ 、母乳哺育児では PFOS 15.2 (6.9、1.9~34.8) $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 16.8 (6.6、2.6~36.7) $\mu\text{g/L}$ 、PFHxS

2.1 (1.3、0.3~7.1) $\mu\text{g/L}$ であった。直線モデルにより解析したところ、血漿 PFOA 濃度とインフルエンザ菌 b 型抗体価 ($r=0.32$)、破傷風抗体価 ($r=0.25$)、ジフテリア抗体価 ($r=0.23$) との間には、負の関連がみられたが PFOS については有意な関連はみられなかった。また、PFOA 濃度増加により、ワクチン抗原特異的な刺激による T 細胞の IFN- γ 産生が低下していた(参照 177)。

グリーンランドで行われた 2 種類のコホート研究 (INUENDO cohort study 及び IVAAQ cohort study) の片方又は両方に参加している 7~12 歳の子ども 338 名を対象とした横断研究において、血清 PFAS (PFHxS、PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と破傷風及びジフテリアの抗体価の関連が調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセントイル、75 パーセントイル) は、PFOS 8.68 (6.52、12.23) $\mu\text{g/mL}$ 、PFOA 2.28 (1.89、2.88) $\mu\text{g/mL}$ 、PFHxS 0.69 (0.54、0.93) $\mu\text{g/mL}$ であった。314 名のデータについて、血清 PFAS 濃度を Log_{10} で変換した線形回帰モデル (授乳期間及び居住地で調整) による分析の結果、血清 PFAS 濃度とジフテリア及び破傷風の抗体価の間に負の関連の傾向がみられたが、有意差はみられなかった。破傷風及びジフテリアの予防接種歴が不明な子どもを除外した 169 名について解析を行ったところ、PFHxS 及び PFOS の血清濃度 1 ng/mL 増加当たりのジフテリア抗体価はそれぞれ 78 (95%CI : 25~94) %及び 9 (95%CI : 2~16) %減少することが示された。破傷風抗体については有意な関連はみられなかった(参照 178)。

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

みられなかった(参照 179)。

台湾で行われた 10~15 歳の子ども 456 名を対象とした症例対照研究 (喘息患者 231 名、非喘息者 225 名) において、血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFBS、PFDA、PFDoA、PFHxA、PFHxS、PFNA 及び PFTA) 濃度と喘息リスクについて調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は PFOS 28.9 (14.1、43.0) ng/mL、PFOA 0.5 (0.4、1.3) ng/mL、PFHxS 1.3 (0.6、2.8) ng/mL であった。重回帰分析 (年齢、性別、BMI、両親の教育歴、間接喫煙の有無及び調査月で調整) の結果、喘息リスクと PFOS (第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の Adjusted OR 2.63 (95%CI : 1.48~4.69))、PFOA (第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の Adjusted OR 4.05 (95%CI : 2.21~7.42)) 及び PFHxS (第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の Adjusted OR 3.83 (95%CI : 2.11~6.93)) との間に正の関連がみられた。また、PFOS は喘息重症度スコアと正の関連 (p for trend = 0.045) がみられた(参照 180)。

北海道スタディにおける札幌コホートに参加した 343 名の母子ペア (母親の妊娠時平均年齢 (標準偏差) : 31.3 (4.4) 歳) を対象に、母親の血清 PFAS (PFOS 及び PFOA) 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度 (n=231)、生後 18 か月までにおけるアレルギーリスク (食物アレルギー、湿疹及び喘鳴) 及び感染症リスク (中耳炎) の関連が調査された。母親の血液は妊娠 28~30 週目に採取され、血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は PFOS で 5.2 (3.4、7.2) ng/mL、PFOA で 1.3 (0.8、1.7) ng/mL であった。子どものアレルギーについては母親への自記式アンケートや ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 質問票を用いて調査し、子どもの感染症の既往歴は母親へのアンケートにより調査した。1 次、2 次及び 3 次多項式回帰による分析 (母親の妊娠時年齢、アレルギー歴、家から高速道路までの距離、子どもの性別 (男女別の解析では除外)、出産歴、出産季節及び血液採取時期で調整) の結果、3 次多項式解析では女兒 (128 名) において血清 PFOA 濃度と臍帯血血清 IgE 値との間に負の関連がみられた (Cubic : Estimate = -3.078 (95%CI : -5.431~-0.726)) が、男児においては有意な関連はみられなかった。また、母親の血清 PFAS 濃度と子どもの生後 18 か月までのアレルギーリスク及び感染症リスクについてのロジスティック回帰分析 (母親の妊娠時年齢・教育歴・妊娠前 BMI (アレルギーリスクのみ)・出産歴、両親のアレルギー歴 (アレルギーリスクのみ)、子どもの性別・母乳哺育期間・間接喫煙の有無及び血液採取時期で調整) の結果、いずれも明確な関連はみられなかった(参照 181)。

北海道スタディにおける北海道コホートにおいて、2003～2009年に参加した者のうち2,063組の母子ペアを対象に、母体血漿PFAS (PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFOS、PFOA、PFNA、PNDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA) 濃度と生後12か月及び24か月目のアレルギー疾患（湿疹、喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎）の関連が調査された。母親の血液は妊娠28～30週目に採取され、血漿PFOS、PFOA及びPFHxS濃度の中央値（25パーセンタイル、75パーセンタイル）は、PFOS 5.02 (3.71、6.83) ng/mL、PFOA 2.01 (1.31、3.26) ng/mL、PFHxS 0.296 (0.222、0.395) ng/mLであった。ロジスティック回帰分析（母親の妊娠時年齢・教育歴、父親のアレルギー歴、子どもの性別（男女別解析では除外）、母乳哺育期間、出産回数で調整）の結果、女兒において母体血漿PFOA濃度の第1四分位群(<0.2～1.31 ng/mL)に対する第4四分位群(3.26～24.9 ng/mL)でアレルギー発症リスクのオッズ比が減少（OR 0.64 (95%CI : 0.42～0.97)）したが、男児では明確な関連はみられなかった。また、PFOS及びPFHxSについては明確な関連はみられなかった(参照 182)。

また、上述のOkadaら(2014)と同じ北海道コホートにおいて、1,558組の母子ペア（うち男児793名、女兒765名、母親の妊娠時平均年齢（標準偏）：31.1（4.4）歳）を対象に、母親の妊娠中血漿PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA) 濃度と子どもの4歳までのアレルギー（喘鳴、湿疹、鼻結膜炎）リスクの関連が調査された。母親の血液は妊娠28～32週目に採取され、血漿PFOS、PFOA及びPFHxS濃度の中央値（25パーセンタイル、75パーセンタイル）は、PFOSで4.925 (3.667、6.654) ng/mL、PFOAで2.013 (1.314、3.346) ng/mL、PFHxSで0.296 (0.221、0.395) ng/mLであった。アレルギー疾患はISAACフェーズ3質問票にて評価された。ロジスティック回帰分析（母親の妊娠年齢・教育歴、両親のアレルギー歴、出産回数、母乳哺育期間、保育所の利用有無、間接喫煙の有無及び子どもの性別（男女別の解析では除外）で調整）の結果、母親の血清PFHxS濃度の喘鳴リスクのオッズ比は低下したが傾向性のみ有意であった（Q4 vs. Q1 OR 0.728 (95%CI : 0.497～1.06)、p for trend = 0.038）。PFOS及びPFOAについてはアレルギーとの明確な関連はみられなかった(参照 183)。

上述のGoudarziら(2016a)と同じ1,558組の母子ペアを対象に、妊娠中血漿PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA) 濃度と子どもの4歳までの感染症（中耳炎、肺炎、RSウイルス感染症、水痘のいずれかの発症）リスクの関連が調査された。ロジスティック回帰分析（母親の

妊娠中年齢・妊娠中喫煙の有無・教育歴、子どもの性別（男女別の解析では除外）、母乳哺育期間、出産回数、保育所の利用有無及び間接喫煙の有無で調整）の結果、PFOSと感染症リスクの間に正の関連(Q1 vs Q4 OR 1.61 (95%CI: 1.18~2.21)、p for trend = 0.008) がみられ、その傾向は男児 (p for trend = 0.071) よりも女児 (p for trend = 0.036) においてより強くみられたとされた。また、PFHxSと感染症リスクの間の正の関連は女児にのみにみられた (p for trend = 0.045) とされた(参照 184)。

2003年2月~2012年3月に北海道コホートへ参加した者のうち2,689組の母子ペア（母親の平均出産年齢（標準偏差）：31.0（4.4）歳）を対象に、妊娠中血漿PFAS（PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFHxS）濃度と子どもの7歳までのアレルギー症状の発症リスクが調査された。母親の血液は妊娠28~32週目に採取され、血漿濃度の中央値（25パーセンタイル、75パーセンタイル）は、PFOS5.12（3.75、7.02）ng/mL、PFOA1.94（1.30、2.95）ng/mL、PFHxS0.30（0.22、0.41）ng/mLであった。一般化推定方程式モデルを用いて解析（子どもの性別、母親の出産回数・出産年齢・妊娠中喫煙の有無・妊娠前BMI、妊娠中の年間家計収入で調整）の結果、PFOA（相対危険度（RR）0.85（95%CI：0.77~0.94、p=0.001））及びPFOS（RR 0.86（95%CI：0.76~0.98、p=0.020））と湿疹の間に負の関連がみられた。また、母親の血漿PFAS濃度と子の7歳までの感染症の発症リスクについてのロジスティック回帰分析（性別、出産年齢、出産歴、妊娠前BMI、妊娠中の年間家計収入、授乳期間、兄弟の有無（兄弟有無別の解析では除外）で調整）の結果、PFOA（OR 1.17（95%CI：1.01~1.37、p=0.043））と肺炎の間に正の関連が、PFOSとRSウイルス感染症（OR 0.72（95%CI：0.56~0.91、p=0.007））の間に負の関連がみられた。一方、四分位ごとの解析の結果、兄弟のいない子どものみでPFOAとRSウイルス感染症（p for trend =0.038）の間で正の関連がみられたとしている(参照 185)。

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

米国にて、PFOS、PFOA、及びPFHxSを製造していた施設で働く従業員と退職者（415名）を対象に、血清PFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、PFBA、PFBS、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、MeFOSAA、EtFOSAA、PFOSA）濃度とSARS-CoV-2ワクチン接種後の抗体価（S抗原に対するIgG抗体価と中和抗体価）の関連について調査された。採血は登録時と登録後5~6週の2時点で行っており、血清PFAS濃度の測定は登録時の検体で行われ、PFOS、PFOA及び

PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は、PFOS 7.46 (3.53、18.00) ng/mL、PFOA 1.63 (0.95、4.54) ng/mL、PFHxS 2.20 (1.07、6.09) ng/mL であった。血清抗体価は両時点のサンプルについて測定されたが、ワクチン接種後の経過時間が様々であったため、接種後経過時間を説明変数に含む線形混合効果モデル (年齢、性別、種族、BMI、勤務場所、喫煙頻度、免疫不全の有無、コルチコステロイドの使用有無、最近の抗原刺激までの日数及び抗原刺激の種類 (ワクチンの種類及び接種回数並びに COVID-19 への感染の有無で分類) で調整) による評価を行った。登録時の血清 PFOS 濃度が 14.5 ng/mL (四分位範囲) 増加当たりのワクチン接種後の IgG 抗体価及び中和抗体価は減少したが有意ではなかった。血清 PFOA 及び PFHxS 濃度との関連については、PFOS と同様の結果であったが、抗体価低下の程度はより小さかった(参照 186)。

スウェーデンの Ronneby Biomarker Cohort に参加していた 20~60 歳の 309 名を対象として、SARS-CoV-2 ワクチン 2 回目接種の 5 週間後及び 6 か月後の抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) と、接種前の血清で測定した PFAS (PFHxS、PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度との関連が調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (5 パーセンタイル~95 パーセンタイル) は、PFOS 36 (3~200) ng/mL、PFOA 2 (0.4~7) ng/mL、PFHxS 34 (0.6~236) ng/mL であった。抗体価を自然対数で変換した線形回帰分析の結果、PFAS 濃度と、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価に関連は観察されなかった(参照 187)。

米国にて、PFAS 混入飲料水のばく露を受けた地域で実施中のコホート研究 (the Michigan PFAS Exposure and Health Study) から、mRNA SARS-CoV-2 ワクチン接種者 226 名 (12~90 歳) を対象に、血清 PFAS (39 種類) 濃度と接種後抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) の関連が調査された。血液はベースライン時 (ワクチン接種前) に採取され、血清 PFAS 濃度が測定された結果、対象者の 60%以上から 11 種類 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFHpS、PFNA、MeFOSAA、PFDA、PFPeS、PFUNA、PFecHS 及び PFHpA) が検出されたため、この 11 種類を分析対象とした。対象者における血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (標準偏差) は、PFOS 10.49 (3.22) µg/L、PFOA 3.90 (4.90) µg/L、PFHxS 1.53 (3.72) µg/L であった。ワクチン接種後抗体価の初期上昇期 (ベースライン時から visit 3 まで (visit 3 は 1 回目接種後 42~68 日、2 回目接種後 16~42 日に相当)) と減衰期 (visit 3 から visit 4 まで (visit 4 は 1 回目接種後 70~103 日、2 回目接種後 44~77 日に相当)) の各期間について、血清 PFAS 濃度と抗体価の動態との関連を評価した。PFOS、PFOA を個別のばく露因子として

扱った重回帰モデルと一般化推定方程式モデルに加え、複数の PFAS 混合効果を Weighted quantile sum 回帰及び Bayesian kernel machine 回帰で分析した結果、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度いずれも、接種後ピーク時の抗体価、初期上昇期の抗体価、減衰期の抗体価のいずれとも関連しなかった。11 種類の PFAS の混合ばく露の寄与を検討した解析においても関連を認めなかった(参照 188)。

中国の山東省渤海萊州湾南海岸地域 (LWBC) で実施された前向き出生コホートに参加した母子のうち 235 組 (母親の妊娠時平均年齢 (標準偏差) : 28.31 (3.95) 歳) を対象に、母親の血清 PFAS (PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUnA、PFHxS、PFDaA、PFBS、PFOSA 及び PFHpA) 濃度と、子どもが 1 歳の時点で質問票により情報収集した過去 1 年間の感染症の症状 (感冒、気管支炎/肺炎、下痢) の有無との関連について調査された。母体の血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25 パーセンタイル、75 パーセンタイル) は、PFOS で 4.58 (3.31、6.14) ng/mL、PFOA で 45.82 (28.72、77.34) ng/mL、PFHxS で 0.33 (0.27、~0.39) ng/mL であった。感染症の症状は、後に診療録で確認した。血清 PFAS 濃度を常用対数変換したロジスティック回帰分析及びポアソン回帰分析 (いずれも母親の妊娠時年齢、妊娠前 BMI、妊娠中の喫煙有無、教育歴、出産歴で調整) の結果、PFOA 濃度が常用対数単位増加当たりの下痢のリスクは 4.99 (95%CI : 1.86~13.39) 回/年増加し、PFOA 濃度が 10 倍増加当たりの下痢の頻度は 97% 増加した。さらに、子どもが完全母乳で育てられた期間 (4 か月未満又は 4 か月以上) で層別すると、下痢に対する PFAS ばく露の悪影響は、4 か月以上母乳で育てられた子どもにおいてより顕著であった。出生前 PFAS ばく露と感冒又は気管支炎/肺炎との間には関連は認められなかった(参照 189)。

デンマークの the Odense Child Cohort (OCC) に参加した母子のうち 1,503 組 (平均出産年齢 (標準偏差) : 30.7 (4.5) 歳) を対象として、母体血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA) 濃度と子どもの 4 歳までの感染症による入院との関連が調査された。母親の血液は妊娠 8~16 週目に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (最小値~最大値) は、PFOS 7.52 (0.49~27.5) ng/mL、PFOA 1.68 (0.27~12.5) ng/mL、PFHxS 0.36 (0.02~7.3) ng/mL であった。子どもの入院に関するデータは、国が運営する患者レジストリの ICD-10 コードにより特定した。感染症による入院を経験した子どもは全体の 26% であった。Andersen-Gill Cox 比例ハザードモデルによる解析 (母親の出産年齢・出産歴・教育歴、子どもの性別及び年齢で調整) の結果、血清 PFAS 濃度が 2 倍になると、感染症による入院のリスクが 23% 上昇することが示され

た (HR 1.23 (95%CI : 1.05~1.44))。血清 PFOA 又は PFOS 濃度が 2 倍になると、下気道感染症の発症リスクがそれぞれ 27% (HR 1.27 (95%CI : 1.01~1.59)) 及び 54% (HR 1.54 (95%CI : 1.11~2.15)) 増加した。同様の傾向が、上気道感染症及び他の感染症でも観察された。一方、胃腸感染症による入院リスクは、血清 PFOA 濃度との間に負の関連が観察された (HR 0.55 (95%CI : 0.32~0.95)) (参照 190)。

デンマークの COPSAC2010 コホートに参加した母子 738 組 (うち 700 組における妊娠 24 週目時点の母親の平均年齢 (標準偏差) : 32 (4) 歳) を対象に、妊娠中の母体血漿 PFOS 及び PFOA 濃度 (グラフで記載されており、詳細な数値の記載なし) と、子どもが 6 か月、1 歳 6 か月、6 歳時に調査した感染症、喘息、アレルギー感作、アトピー性皮膚炎、肺機能測定との関連が評価された。妊娠中 PFOS 及び PFOA 濃度が高い場合に非アトピー性喘息表現型となり、感作に対する防御効果があることが示された。しかし、アトピー性喘息や肺機能、又はアトピー性皮膚炎の罹患とは関連がなかった。胎児期における PFOS 及び PFOA ばく露と、出生後の感染症の発症との間にも関連は観察されなかった(参照 191)。

米国の NHANES (2003~2012 年) のデータを用いた研究では、12~19 歳の青少年 2,189 名 (健常者群 1,903 名、喘息患者群 263 名) を対象に、血清 PFAS 濃度と喘息、喘鳴、喘息発作、救急受診の既往との関連が調査された。血清 PFAS の濃度は四分位で分類され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度 (平均値 (標準偏差)) は、健常者群では PFOS 13.39 (0.48) ng/mL、PFOA 3.54 (0.099) ng/mL、PFHxS 3.54 (0.16) ng/mL、喘息患者群では PFOS 11.61 (0.70) ng/mL、PFOA 3.53 (0.15) ng/mL、PFHxS 3.50 (0.38) ng/mL であった。ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、民族、BMI、貧困所得比率及び健康保険の有無で調整) の結果、喘息、喘鳴、喘息発作、救急受診の既往との間には関連は観察されなかった。性別で層別すると、男性では、第 1 四分位群 (<6.90 ng/mL) と比較して第 2 四分位の血清 PFOS 濃度群 (6.90~12.40 ng/mL) で、現在の喘息 (OR 0.49 (95%CI : 0.27~0.91))、喘鳴 (OR 0.50 (95%CI : 0.29~0.86)) 及びこれまでの喘息歴 (OR 0.47 (95%CI : 0.26~0.87)) と負の関連があった。第 3 四分位群と第 4 四分位群では有意な関連は観察されなかった。また、血清 PFHxS 濃度では、第 1 四分位群 (<1.10 ng/mL) と比較して、第 3 四分位群 (1.50~3.00 ng/mL) で、喘鳴のリスクが高まった (OR 2.35 (95%CI : 1.31~4.21))。女性では、第 1 四分位群 (<2.43 ng/mL) と比較して第 2 四分位群の PFOA 濃度群 (2.43~3.60 ng/mL) で喘鳴のリスクが低下した (OR 0.41 (95%CI : 0.19~0.87))。

喘息の者だけでみると、男性において血清 PFOA の第 3 四分位群 (3.75~5.07 ng/mL) で第 1 四分位群と比較して喘息のリスクが低下し (OR 0.27 (95%CI : 0.10~0.72))、血清 PFHxS 濃度の第 4 四分位群 (> 3.90 ng/mL) で喘息のリスクが低下することが示された (OR 0.21 (95%CI : 0.060~0.78)) (参照 192)。

中国の公務員 7,051 名を対象としたコホート (2018 年開始) の参加者のうち、ベースライン調査時に蕁麻疹ではなかった人を追跡し、1 年後に皮膚専門医によって蕁麻疹の有無の評価を行い、蕁麻疹の確定診断がされた 70 名の症例と、蕁麻疹を発症しなかった 70 名の対照 (年齢と性別でマッチング) を対象者 (平均年齢 (標準偏差) : 36.3 (8.6) 歳) として、蕁麻疹発症リスクとベースライン時に測定した血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFHxS、PFHpA、PFBA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度の関連について調査された。Bayesian kernel machine 回帰分析の結果、PFAS 混合物は蕁麻疹発症と正の関連を示したと報告された(参照 193)。

② 海外・国際機関の評価概要

EPA は、2021 年 (EPA 2021, Draft) の結果¹⁹で用いた BMR を 2023 年に変更 (2021 年 : 5%、2023 年 : 0.5 SD) し、血清濃度としての POD (mg/L) を次のように変更した。PFOA の子どもの血清抗破傷風及び血清抗ジフテリア抗体価の低下に関する BMDL_{0.5SD} を、Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から POD を 3.47 ng/mL 及び 3.32 ng/mL と算出している(参照 48)。

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

FSANZ は、PFAS の血中濃度とワクチン反応低下、感染症に対する感受性の増加及び過敏症反応については、因果関係を確立するにはデータが不十分であり、証拠の不確実性と限界のため、免疫調節は PFAS の定量的リスク評価における重要なエンドポイント (critical endpoint) として適切ではないとしている(参照 194)。

¹⁹ Grandjean ら (2012、2017a、2017b) 及び Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から、PFOS の子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下に関する BMDL₅ を 5.4×10^{-4} mg/L、PFOA の子どもの血清抗破傷風抗体価の低下に関する BMDL₅ を 1.7×10^{-4} mg/L と算出。

③ 免疫（疫学）のまとめ

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

また、海外・国際機関の評価で採用された文献は、フェロー諸島における疫学研究に偏っており、日本とは食文化、社会経済状況等が異なる地域における結果である。そのため、国内で実施された疫学研究を加えて評価することとした。

a. ワクチン接種後の抗体価

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

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

次に、海外の評価機関で採用された文献のほとんどがフェロー諸島で進められた研究であり、PFAS を含む化学物質のばく露状況が特殊な集団を対象としている。フェロー諸島では PFAS の主なばく露源は鯨肉の摂食と考えられているが、鯨肉の摂食により PCB やダイオキシン類等の残留性有機汚染物質にもばく露されることがわかっており、これらのばく露レベルも国内と比較して高い（例：フェロー諸島臍帯血総 PCB の中央値 1.020 $\mu\text{g/g}$ (lipid) (435 名) (参照 195)、日本の都市部臍帯血総 PCB の中央値 0.0458 $\mu\text{g/g}$ (lipid) (518 名) (参照 196))。フェロー諸島の研究グループは、母体血清 PCB 濃度が高いと破傷風/ジフテリアの抗体価が低下することを報告している(参照 197, 198)、その後に発表された PFAS ばく露の影響を検証した研究において、Grandjean ら (2017b) は「PCB を共変量に加えた解析において、目立った影響が観察されなかったことから以降の解析では PCB を共変量から除外した」と報告しており、その詳細は示されていない(参照 175)。すなわち、ワクチン接種後の抗体価をエンドポイントとした場合の PFAS ばく露の影響とその他の残留性有機汚染物質ばく露の影響を切り分けた検証は行われていない。PFAS ばく露の影響を明らかにするには、さらに

検討が必要と考える。

また、海外の評価機関ではジフテリアや破傷風の抗体価に限定して評価を進めていたが、新たな文献を検討したところ、近年は SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響に関する知見も増えてきていた(参照 186-188)。PFOS、PFOA 及び PFHxS の濃度が高い場合に SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価の低下傾向を示す報告があるものの、いずれも統計学的に有意な影響ではなかった。このように、ジフテリアや破傷風と SARS-CoV-2 の抗体価では結果が一貫していない。その理由として、2 点が考えられる。まず 1 点目は研究対象者の年齢の差である。ジフテリアや破傷風の抗体価の調査では小児が対象であり、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価の調査は成人や青少年が対象であった。成人と小児の免疫応答の違いについて SARS-CoV-2 に感染した成人と小児の臨床検体を用いた解析が行われている(参照 199)。その結果として、成人では、これまでに感染した病原体に対する記憶免疫が存在するため、獲得免疫が優位に機能するのに対し、小児では新たな病原体に対応するための自然免疫が優位に機能すると報告されている。このような成人と小児の免疫応答の違いが PFAS によるワクチン接種後の抗体価への影響の違いとして現れている可能性がある。2 点目として、ワクチンのモダリティの違いが考えられる。ジフテリアや破傷風のワクチンはトキソイドワクチンであり、SARS-CoV-2 のワクチンは mRNA ワクチンである。トキソイドワクチンには、免疫活性化剤（アジュバント）としてアルミニウム塩が添加されているが、mRNA ワクチンでは mRNA やそれを封入した脂質ナノ粒子がアジュバントとして機能すると考えられており、両者の間では抗体産生の免疫学的メカニズムが異なると考えられる。

b. 易感染性

中国の調査(参照 189)では、235 組の親子を対象に母親の血清 PFOA 濃度が増加すると下痢の頻度が高まることが報告された。デンマークの調査(参照 190)では、1,503 組の親子を対象に、母体血清 PFOA 又は PFOS 濃度が高い場合に 4 歳児の下気道感染症、上気道感染症及び他の感染症の発症リスクが増加した。一方、血清 PFOA 濃度が増加すると、胃腸感染症による入院リスクは低下した。

PFAS ばく露レベルが高くなると感染性のリスクが高まる傾向を示す報告がある一方、関連がないとする報告もあり、知見は一貫していない。研究間で異なる感染症をエンドポイントとしていること、サンプルサイズに差があること、調整されていない交絡要因が影響している可能性があること、さらに、ばく露レベルの違い等が影響している可能性等がその理由と考えられる。

c. アレルギー疾患

デンマークの調査(参照 191)では対象が小児(1歳半~6歳)であり、PFOS及びPFOAとアトピー性喘息や肺機能、アトピー性皮膚炎との間に関連は観察されなかった。NHANESでは12~19歳の青年を対象に血清PFOA、PFOS及びPFHxS濃度と喘息、喘鳴、喘息発作及び救急受診の既往との関連を検討したが有意な関連は観察されなかった(参照 192)。また、同じく中国の調査では、女兒においてPFOA及びPFHxSの濃度増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが高まることが示されている(参照 179)。

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

d. 国内の疫学研究による知見

国内における疫学研究として、アレルギー疾患をエンドポイントとした文献が5編発表されている。いずれも北海道で進められている前向き出生コホート研究である「環境と子どもの健康に関するモニタリング調査(北海道スタディ)」の結果であり、これらは国内における知見として貴重である。北海道スタディは、札幌コホート(対象者514名)と北海道コホート(対象者20,926名)の2つの出生コホート調査から構成されており、5編のうち1編は札幌コホート(参照 181)、4編は北海道コホート(参照 182-185)からの研究結果である。札幌コホートの研究(参照 181)では、PCB及びダイオキシン類濃度とPFOS及びPFOAとの間に正の関連性が観察されたことから、PCBやダイオキシン類濃度を調整変数とした解析も実施されている。PCBやダイオキシン類濃度の調整の有無に関わらずPFOS及びPFOA濃度と生後18か月のアレルギー及び感染症との間には関連は観察されなかった。また、北海道スタディの結果では、児の性別による影響の違いが観察されており、特に女兒はPFOSばく露によるアレルギーや感染症の影響を受けやすい可能性が示唆された。中国の調査では女兒においてPFOA等の濃度増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが高まることが示されている。加えて、北海道スタディでは、複数の感染症を統合したエンドポイントの場合には女兒でPFASの影響が観察されているが、個別の疾患をエンドポイントとするとPFASの影響は観察されなかった。このような男女別の解析を展開している文献はまだ数が少なく、性差に関するエビデンスの蓄積が重要と考える。

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

上述の a～d から、PFOS、PFOA 及び PFHxS はワクチン接種後の抗体応答の低下及び易感染性といった免疫機能の低下と関連している可能性については、科学的な根拠が蓄積されていると考えられる。しかし、これらは免疫機能の一部について観察したもので、免疫の多様な機能に対する影響と解釈するには情報が不十分と考えられる。

(3) 免疫のまとめ

PFAS ばく露による免疫への影響については、動物試験及び疫学研究の両方に共通して「免疫抑制」及び「免疫促進」を示唆する報告が複数認められている。また、動物試験とヒトの疫学との間で異なる結果が認められ、その要因として、ばく露レベル及び血中 PFAS 濃度の違いが関与している可能性がある。

① 免疫抑制

複数の疫学研究から、妊娠期の母親又はその子どもの血中 PFAS(主に PFOS、PFOA 及び PFHxS) 濃度と子どものワクチン接種後の抗体価の間に負の関連があることが報告されている。エンドポイントとしては主に破傷風及びジフテリア毒素に対する IgG 抗体が用いられており、その両方又はどちらかの低下が認められている。また、抗体応答に加えワクチン抗原特異的な刺激による T 細胞の IFN- γ 産生の低下を認めた報告もなされていることを踏まえると、PFAS ばく露が、抗体応答の低下に関連している可能性は否定できない。ただし、ジフテリア抗体価をエンドポイントとした文献の多くは横断研究であり、因果関係を推論することは困難であり、また、ジフテリアや破傷風の抗体価と SARS-CoV-2 の抗体価では一致した結果が得られていない。さらには、ワクチン接種後の抗体価をエンドポイントとした場合の PFAS ばく露の影響を知るには、その他の残留性有機汚染物質ばく露の影響を切り分けた検証が必要と考える。一方で、国内におけるワクチン接種後の抗体価に関する調査はなく、今後の課題であると考えられる。

抗体応答については、マウスあるいはラットにおいて PFOS 又は PFOA の経口投与により IgM 抗体の低下や SRBC に対する PFC 反応の低下が複数の試験で観察されている。これは疫学での知見を支持する結果であると考えられる。ただし、動物の免疫毒性試験では上記の PFC 反応検査がよく用いられ、一般的にはアジュバントを使用しないで試験が行われているのに対し、疫学研究において使用されている破傷風及びジフテリア毒素ワクチンにはアジュバントが添加されている。アジュバントにより免疫応答が大きく変化するため、適切な動物試験による再評価が必要である。

新しいモダリティとして mRNA ワクチンが開発され、SARS-CoV-2 ワクチンに使用されている。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響について複数

の疫学研究がなされており、PFAS との関連がない又は統計学的に有意ではないが負の関係の傾向を示すことが報告されている。PFAS の、アジュバント添加ワクチンや mRNA ワクチンの効果に対する影響の有無や免疫機能への影響を引き起こす詳細なメカニズム解析には、ヒトへの外挿が可能な動物試験モデルにて研究を進める必要があると考えられる。

血中 PFAS 濃度と感染症発症との関連を報告した疫学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など、知見が一貫していない。国内で行われた疫学研究である北海道スタディにおいては、胎児期 PFAS ばく露と感染症発症との関連が報告されており、4 歳まででは、肺炎、中耳炎、水痘、RS ウイルス感染症のいずれかの発症リスク上昇に PFOS 及び PFHxS (女児のみ) の関連がみられ、7 歳まででは、PFOA が肺炎及び RS ウイルス感染症の発症リスク上昇に関連がみられたとされている一方で、PFOS は RS ウイルス感染症の発症リスクの低下に関連することが示されている。このように、国内及び海外からの知見に一貫性がないため、PFOS、PFOA 及び PFHxS への PFAS ばく露と易感染性との関連を判断することは困難である。

PFAS と感染症発症リスクに関する動物試験の知見は現在のところ十分とはいえず、PFOS の経口投与により A 型インフルエンザ感染への抵抗性が低下するとの報告があるものの、今後も動物試験による詳細な解析が求められる。

② 免疫促進

疫学研究においては、PFAS によるアレルギー疾患の発症リスクとして検討されている。海外の複数の研究において、PFAS 濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息等の発症との関連が報告されているが、研究結果は一貫していない。例えば、PFAS の血清濃度の上昇は非アトピー性喘息や喘鳴、蕁麻疹発症のリスクと正の関連を示す場合がある一方で、異なる PFAS では喘息や喘鳴のリスクの低下に関連することが示されている。また、北海道スタディでは妊婦の血清 PFAS 濃度と子どものアレルギーリスク（食物アレルギー、湿疹、喘息）との間に明確な関連が認められておらず、さらに 7 歳児については妊娠期の母体血清 PFAS 濃度と児の湿疹又は鼻結膜炎発症との間に負の関連が報告されている。したがって、これらの結果だけでは、PFAS ばく露とアレルギー疾患とは関連があると考えするには不十分である。札幌コホートからの既報の文献は児が 18 か月時点の検討結果が発表されているが、その後の児の成長過程においても同様の結果が観察されるか等の、さらなる調査の結果も必要である。

さらに、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

るエコチル調査において、妊婦の PFAS ばく露と子どもの喘鳴及び喘息並びに川崎病との関連がみられなかったことが 2023 年 12 月に公表された(参照 200, 201)。エコチル調査の結果については、引き続き注視していく必要がある。

一方、動物試験では、マウスに PFOS を経口投与してマクロファージの炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) 産生の増強及び LPS 投与後の血中炎症性サイトカイン産生が増強したとの報告があり、PFOA の飲水投与によっても同様の傾向が認められている。さらに PFOA の経皮投与によるアレルゲン感作 (腹腔内投与) 及びアレルゲン特異的 IgE の増加、気道への好酸球の浸潤、ムチン産生細胞の増加等の典型的なアレルギー性気道炎症の応答が用量依存的に確認されている。これらは PFAS の免疫への影響として慢性的な炎症を惹起する免疫促進の影響を示唆する結果であり、PFAS による抗体応答低下等の免疫抑制とは異なる側面を示している。

このように動物試験と疫学研究では、あるいは疫学研究間でも、アレルギーに関しては PFAS の「免疫促進」と「免疫抑制」の異なる影響が認められている。この要因として PFAS のアレルギー反応における作用起点の違い、例えばアレルゲンに対する免疫付与 (感作) に作用したのか、あるいはアレルギー反応の惹起 (チャレンジ) に作用したのか、により異なる影響が現れた可能性が考えられる。また疫学研究においてはコホートごとに、PFAS のばく露源及びばく露レベル、食事、社会経済状況、PFAS 以外の残留性有機汚染物質等の交絡因子も含めた環境等が異なり、結果の違いに影響している可能性も考えられる。PFAS の免疫促進効果や、アレルゲン感作とアレルギー反応の惹起 (チャレンジ) における PFAS の影響の違い等について、適切な動物試験による詳細な解析が必要であると考えられる。

③ 動物試験と疫学研究との違いについて

アレルギー等の免疫促進効果について動物試験と疫学との間で認められた結果の違いについては、ばく露レベルの違いが最も大きな要因であると考えられる。疫学研究において、ヒトの血清 PFAS 濃度は高くても数十 ng/mL 程度であることが示されている。一方、マウス又はラットを用いた多くの試験では、血清 PFAS 濃度は数十から数百 $\mu\text{g/mL}$ に達している。すなわち、動物試験では 1,000 倍以上高い濃度で PFAS の免疫への影響が評価されていることになる。また、高用量の PFOA の投与による血清コルチコステロンの上昇(参照 168)、雄マウスの血清テストステロンの低下(参照 164)等の報告は、ホルモンバランスの変化が免疫応答に影響を与える可能性を示唆している。さらに、動物とヒトでは血中半減期等が大きく異なることが報告されていることから、ヒトへの外挿を目的とした動

物試験においては、より低濃度の PFAS をより長期間投与する等、血清 PFAS レベルを低く抑えたばく露モデルを構築して評価することが重要であると考えられる。

以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS は、ワクチン接種後の抗体応答の低下に関連している可能性は否定できないものの、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、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、それぞれ証拠は不十分であると判断した。

6. 神経

(1) 動物試験

① 文献情報

C57BL/6 マウスに PFOS を 3 か月間経口投与 (0、0.43、2.15、10.75 mg/kg 体重/日) し、モリス水迷路 (Morris water maze) による空間記憶課題 (spatial memory task) を実施した結果、2.15 mg/kg 体重/日以上投与群で逃避潜時の用量依存的な遅れ、海馬神経細胞の用量依存的なアポトーシス、10.75 mg/kg 体重/日の投与群で尾状核被殻におけるドーパミン及び 3,4-dihydrophenylacetic acid の減少並びに海馬におけるグルタミン酸の増加が観察された。以上の結果から、PFOS ばく露により、海馬の機能低下及び神経細胞のアポトーシスが増加し、空間学習能及び記憶の低下を生じる可能性が示唆された(参照 202)。

母親 C57BL/6J マウスに PFOS (純度 98%以上) にばく露 (母親への投与量は 0、0.1、0.25、1 mg/kg 体重/日) させた雄マウスに、物体認識試験 (object location test) を実施した結果、PFOS ばく露群 (1 mg/kg 体重/日) のマウスの成績は、対照群に比べて低く、視覚的弁別課題 (visual discrimination task) では、PFOS ばく露群の学習速度が対照群に比べて遅かった。また、背側海馬のグルタミン酸及び γ -アミノ酪酸の濃度は、PFOS ばく露群 (1 mg/kg 体重/日) が対照群に比べて高かった。以上の結果から、授乳期の PFOS ばく露は、海馬において神経に影響し、学習・記憶障害につながることを示唆された(参照 203)。

② 海外・国際機関の評価情報

EPA は、2021 年には Mshaty ら (2020) の報告から PFOS の POD を求めていたが、2023 年には神経への影響に基づいた PFOS の POD の算出は行っていない(参照 47)。

他に、実験動物の神経への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 神経（動物試験）のまとめ

Mshaty ら（2020）は、げっ歯類の神経系、特に海馬は生後 2 週間に顕著に発達することに注目し、生後 1～14 日のマウスに母乳を介して PFOS をばく露した結果、学習・記憶能力が低下したことを報告している(参照 203)。成熟マウスへの PFOS 投与でも海馬において神経影響は確認されている。EPA(2021, Draft) では Mshaty ら（2020）の海馬の発達神経影響データを基に、POD を算出しているが、その後の EPA（2023, Draft）による評価では取り上げられておらず、他の機関においても、実験動物の神経への影響をもとに評価値を算出していない。その後追加されるべき類似の研究報告もないことから、PFOS ばく露による神経系への影響は示唆されるものの、知見が限られており、評価のエンドポイントとして取り上げないこととした。

（2）疫学

① 文献情報

北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 310 組（出生 6 か月調査：173 組、出生 18 か月調査：133 組）の母子ペア（母親の平均年齢（標準偏差）：出生 6 か月調査 30.8（4.6）歳、出生 18 か月調査 31.0（4.4）歳）を対象として、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度と子どもの神経発達影響（Mental 発達インデックス（MDI）、Psychomotor 発達インデックス（PDI））の関連が調査された。採血時期は妊娠中～後期で、母体血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.7 及び 1.2 ng/mL であった。神経発達についての分析は Bayley Scales of Infant Development 第 2 版（BSID II）を用いて実施された。多重回帰分析（母親の年齢・教育歴・妊娠中の喫煙・妊娠中の飲酒/カフェイン摂取・採血時期・授乳歴、在胎週数で調整）の結果、母体血清 PFOA 濃度と 6 か月齢女児の MDI スコアに負の関連が認められた（ β -0.296（95%CI：-11.96～-0.682））が、18 か月齢時に関連はみられなかった。PFOS 濃度との関連は認められなかった(参照 204)。

北海道スタディの北海道コホートに 2002～2005 年に参加した 770 組の母子ペア（母親の平均出産年齢（標準偏差）：30.7（4.3）歳）を対象に、母体血清 PFAS 濃度（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA 及び PFTeDA）と子どもの 8 歳時での ADHD 様症状との関連が調査された。ADHD の評価には両親による ADHD-Rating Scale（ADHD-RS）を用いた。採血時期は妊娠 28～32 週で、母体血清 PFAS 濃度の中央値は PFOS6.22 ng/mL、PFOA1.98 ng/mL、PFHxS0.31 ng/mL であった。ロジスティック回帰モデル（母

親の年齢・教育歴・妊娠前 BMI・妊娠中飲酒/喫煙及び子どもの性別で調整)の結果、母体血清 PFHxS 濃度増加により子どもの ADHD リスクのオッズ比が低下した (OR 0.68 (95%CI : 0.47~0.98)) が、第 1 子と第 2 子以降を区別すると有意ではなくなった(参照 205)。

② 海外・国際機関の評価概要

疫学研究における神経への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 神経 (疫学) のまとめ

北海道スタディの札幌コホートでは、6 か月の女児において、母体血清 PFOA 濃度の第 1 四分位群と比較して第 4 四分位群で精神発達スコア (MDI) が低い関連が認められた(参照 204)。また、北海道コホートでは、8 歳児において ADHD-RS のスコアが 80%値以上になるリスクを検討したところ、PFHxS がリスクを下げる関連が認められ、甲状腺ホルモン類の媒介因子としての寄与はなかった(参照 205)。

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

(3) 神経のまとめ

動物試験において、生後 1~2 週間のマウス及び成熟マウスへの PFOS 投与により学習・記憶能力の低下が認められ、PFOS による海馬の機能低下が示唆されている。しかし、報告数が限られていた。ヒトの神経系への影響についても検討されてはいるが、母体血清 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がある。PFAS のヒトの神経系への影響を評価するのは、十分な証拠は得られていない。

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

7. 遺伝毒性

(1) 文献情報

PFOS (純度 98%) を、*in vivo* では、*gpt delta* トランスジェニックマウス (雄) に 28 日間強制経口投与 (1.5、4、10 mg/kg 体重/日) し、肝臓の遺伝子突然変異及び骨髄の小核形成を評価した。Spi-アッセイによる肝臓における突然変異体頻度の増加傾向がみられたものの有意差は認められず、陰性と判断された。また、

骨髄小核試験も陰性であった。一方、*in vitro*では、PFOS（純度 98%）1～20 μM（10 μg/mL）を *gpt delta* トランスジェニックマウス肺線維芽細胞に 24 時間処理したところ、Spi-アッセイにより濃度依存的な突然変異体頻度の増加が観察された。さらに 20 μM 投与群では DNA 損傷の指標である γ-H2AX の発現がみられた。20 μM PFOS と 800 U/mL カタラーゼ又は 20 μM butylated hydroxytoluene (BHT) を加えて 24 時間処理したところ、カタラーゼとの共処理では、突然変異体頻度及び γ-H2AX 陽性細胞の割合は PFOS 単独処理よりも減少し、また、BHT との共処理では、γ-H2AX 陽性細胞の割合及び細胞内 H₂O₂ のレベルが減少した。PFOS による *in vitro* 遺伝毒性試験の陽性結果は、脂肪酸の β 酸化を通じた H₂O₂ 生成によるものと考えられた(参照 206)。

PFOA を C57BL/6J マウス（雄）に 5 週間飲水投与（0.1、1、5 mg/kg 体重/日）した。肝細胞及び精巣細胞を用いたコメット試験並びに網状赤血球及び脾臓リンパ球を用いた小核試験において、陰性であった。最高用量群（5 mg/kg 体重/日）では肝重量、血清 ALT 値及び AST 値及び肝細胞壊死の増加がみられたものの、肝臓における脂質過酸化及び酸化ストレス（総抗酸化能の減少）は認められず、PFOA の肝毒性は酸化ストレスの影響ではないことが示唆された(参照 207)。

PFOA の各種塩を用いた一連の遺伝毒性試験（試験 1～12）の結果が報告されている（表IV-1）。CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において一部陽性の結果が示されたが（試験 6 及び 8）、細胞毒性に起因した影響と考えられた。その他、*in vitro*、*in vivo* の全ての試験で PFOA の遺伝毒性の証拠は認められなかった(参照 208)。

表IV-1 遺伝毒性試験結果(参照 208)

試験番号	PFOA 塩 (純度)	試験系、用量・処理方法等	結果
細菌を用いた復帰変異試験/酵母を用いた遺伝子変換試験			
1	NH ₄ ⁺ (95%)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)、酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4) 0.1～500 μg/plate (-/+S9)	陰性
2	NH ₄ ⁺ (95%)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA) 30～500 μg/plate (-/+S9)	陰性
3	Na ⁺ (98.5%)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA) 20～1,000 μg/plate (-/+S9)	陰性
ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験			

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

-/+S9 : 代謝活性化系 (S9) の非存在下及び存在下

* : 一部の試験において、細胞毒性濃度で陽性反応がみられた。

TK 細胞を用いて PFOA の 4 時間処理による *in vitro* 遺伝毒性を評価した。コメット試験及び小核試験では 125、250、500、1000 µg/mL、TK 遺伝子突然変異試験では 125、250、375 µg/mL を処理した結果、小核試験及び TK 遺伝子突然変異試験では陰性であったが、コメット試験では陽性であった。PFOA と PPARα アンタゴニストとの併用処理では、PFOA 誘発コメットを減少させ、活性酸素種の産生も抑制された。したがって、PFOA によるコメットの誘発には、PPARα を介した酸化ストレスの関与が考えられた(参照 209)。

HepG2 細胞を用い、 2×10^{-7} M~ 2×10^{-5} M の PFOS (純度 98%)、PFOA (純度 95%) 又は PFHxS (純度 98%) の 24 時間処理による DNA 損傷性をコメット試験により検討した。試験最高濃度は PFOS 100 µg/mL、PFOA 83 µg/mL 又は PFHxS 80 µg/mL であった。いずれの物質も濃度依存的な DNA 損傷性を示し、また活性酸素種の産生増加も認めたがその濃度依存性は明確ではなかった(参照 210)。

PFOS を 48 時間間隔で Wistar ラットに 4 週間強制経口投与 (0.6、1.25、2.50 mg/kg 体重/日) し、骨髓細胞における小核誘発性及び DNA 損傷性 (コメット試験による) を検討した。その結果、用量依存性に、小核を有する多染性赤血球の軽度増加及びコメットスコアの増加がみられた(参照 211)。上記と同じ試験デザインによって末梢血における小核誘発性及び DNA 損傷性(コメット試験による)を検討した試験においても、ともに陽性を示した(参照 212)。

PFOA (100、500 µM) の細菌復帰変異試験を *S. typhimurium* TA98、TA100、TA102 及び TA104 を用い、代謝活性化系存在下及び非存在下で実施した結果、陰性であった。また、Vero 細胞を用いた酸化ストレスに関する検討では、500 µM (200 µg/mL) で活性酸素種の産生増加を示した(参照 213)。

(2) 海外・国際機関の評価概要

国際がん研究機関 (IARC) は、PFOS については評価をしていない。PFOA については 2016 年の評価 (Volume 110) において、直接的な遺伝毒性機序を有さないとする強い証拠があること、酸化ストレスを介した非直接的な DNA 損傷を示す知見がいくつかあることから、PFOA による発がん性は遺伝毒性によるものではないとするある程度の証拠がある、としている(参照 214)。

EPA は 2023 年の評価 (Draft) において、PFOS については遺伝毒性を示す強固な証拠はないものの、潜在的な作用機序のひとつとして否定はしきれないとしている。PFOA については、変異原性はないことが示唆されるが、DNA 損傷を引き起こす可能性があるとし、その機序は現在までに知られておらず、可能性は低いものの、遺伝毒性を否定しきれないとしている(参照 47, 48)。

EFSA は、2018 年の評価において、PFOS 及び PFOA はともに直接的な遺伝毒性を示す証拠はないものの、酸化ストレスを引き起こすいくつかの証拠があることから、遺伝毒性について結論は出せないとしていたが(参照 82)、2020 年の評価では、PFOS 及び PFOA に関しては直接的な遺伝毒性を示す証拠はないと結論付けている。また、PFOS 及び PFOA 以外の PFAS についてはデータが限られているものの、PFOS と構造が類似している PFHxS に関しては、直接的な遺伝毒性の可能性は低いとしている(参照 1)。

ATSDR は、2021 年の評価において、PFOA については DNA 損傷を引き起こすものの、細胞毒性を引き起こさない濃度では変異原性を有さないとしている。PFOS については *in vitro* で細胞形質転換を引き起こした知見、*in vivo* で小核

形成が増加した知見がそれぞれ 1 編あったものの、遺伝毒性を示す証拠はないとしている。PFHxS については、他の PFAS 分子種と同様、知見が限られているとし、*in vitro* で DNA 損傷性及び活性酸素種の産生を示さないとの報告 (Eriksen et al. 2010) を紹介している(参照 16)。

Health Canada は 2018 年の評価において、遺伝子、染色体又は DNA 修復に関する多くの *in vitro* 及び *in vivo* 試験の陰性知見に基づき、PFOS 及びその塩に遺伝毒性はないとした EFSA (2008) 及び Health Canada (2006) の結論を追認し、それ以降の最新の知見はこの結論を支持している、としている。PFOA については、遺伝毒性データベース (EPA, 2005; UK HPA, 2009; Environment Canada and Health Canada, 2012) に基づき、変異原性はなく、一般に遺伝毒性もないとしている(参照 34, 35)。

FSANZ は 2017 年の評価において、PFOA については、EFSA (2008) 及び IARC (2016) の見解、すなわち、酸化 DNA 損傷による間接的な遺伝毒性を有すること及び発がん性は遺伝毒性によるものではないとするいくつかの証拠があることを引用の上、証拠の重み付けにより遺伝毒性はないとしている。PFOS については、EFSA (2008) 及び EPA (2016) を引用の上、遺伝毒性はないとしている(参照 32)。

ANSES は、2017 年の評価において、いずれの PFAS 分子種に関しても遺伝毒性に関する評価を行っていない(参照 33)。

(3) 遺伝毒性のまとめ

文献情報及び海外・国際機関の評価を踏まえると、相反知見はあるものの、PFAS の遺伝毒性試験結果は以下のようにまとめられる。なお、上述のラット骨髄及び末梢血における小核及びコメット試験陽性知見(参照 211, 212)、並びに細菌復帰突然変異試験陰性知見(参照 213)は、試験デザイン、データ解析等に限界があるため、証拠の重みは低いと考えた。

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

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

断した。

8. 発がん性

(1) 動物試験

① 肝臓がん

a. 文献情報

(a) PFOS

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

(b) PFOA

SD ラット（雌雄、各群 60 匹、無投与群のみ 180 匹）に PFOA（純度 98% 以上）を 2 年間混餌投与（周産期（ F_1 の胎生期）/生後の投与用量： F_1 雄：0/0、0/20、300/20、0/40、300/40、0/80、300/80 ppm、 F_1 雌：0/0、0/300、150/300、0/1,000、300/1,000 ppm）した結果、肝臓腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの肝細胞腫瘍（主に肝細胞腺腫）は発がん性の確かな証拠として認められた。一方、雌ラットの肝細胞癌（HCC）の発生増加は、PFOA 投与との関連が考えられると考察している(参照 215)。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

b. 海外・国際機関の評価概要

(a) PFOS

EPA は、発がんスロープファクター (cancer slope factor : CSF)²⁰算出にあわせて、発がん性の 5 段階評価を行っている。PFOS について、Thomford ら (2002) 及び Butenhoff ら (2012a) の報告から雌ラットにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加に基づき、BMDL₁₀ を 19.8 mg/L、POD_{HED} を 2.53×10^{-3} mg/kg 体重/日、最終的な発がんスロープファクターを 39.5 (mg/kg 体重/日)¹と算出している(参照 47)。

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

ATSDR は、PFOS について、2 年間の混餌投与により、雌雄のラットに肝細胞腺腫の発生増加が認められたとしている(参照 16)。

Health Canada は、PFOS について、発がん性との関連を示唆する研究結果が複数あるものの、影響が不確かで明瞭な傾向がみられていないとしている。PFOS による腫瘍の誘発機序はまだ解明されていないものの、これまでに得られている知見では PFOS は非変異原性化合物であることが強く示唆されていることから TDI アプローチを行うこととし、最も一貫した用量反応関係を持つ Butenhoff ら (2012a) における SD ラットにおける肝細胞腫瘍に基づいて BMDL₁₀ を 0.276 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ} を 0.028 mg/kg 体重/日、TDI を 0.0011 mg/kg 体重/日と算出している(参照 34)。

(b) PFOA

EFSA は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOA はげっ歯類の肝臓に PPAR α を介した発がんプロモーターとして作用するという事に言及している(参照 1)【再掲】。

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

²⁰ 単位量を一生涯 (70 年) 摂取した場合に増加する発がん確率 (リスク) と定義される。これは、ある化学物質へのばく露のみが原因で発がんする確率 (リスク) である。

(c) PFHxS

動物試験の肝臓がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

② 膵臓がん

a. 文献情報

(a) PFOS

取り上げるべき知見はなかった。

(b) PFOA

SD ラット（雌雄）に PFOA（純度 98%以上）を 2 年間混餌投与した結果、膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの膵臓にみられた腺房細胞の腫瘍発生増加は発がん性の確かな証拠として認められた。一方、雌ラットの膵臓にみられた腺房細胞の腫瘍の発生増加は、発がん性の限定的な証拠と考えられると考察している(参照 215)【再掲】。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

b. 海外・国際機関の評価概要

(a) PFOS

動物試験における膵臓がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

(b) PFOA

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

(c) PFHxS

動物試験の膵臓がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

③ 精巣がん

a. 文献情報

(a) PFOS

取り上げるべき知見はなかった。

(b) PFOA

SD ラット（雌雄、各群 15 匹）に PFOA（アンモニウム塩）を 2 年間混餌投

与 (0、30、300 ppm (約 0、1.5、15 mg/kg/日)) した結果、300 ppm 投与群で雄のライディッチ細胞腫の発生増加が観察された。ライディッチ細胞腫の誘発には非遺伝毒性機序が推定された(参照 216)。

(c) PFHxS

取り上げるべき知見はなかった。

b. 海外・国際機関の評価概要

(a) PFOS

動物試験の精巣がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

(b) PFOA

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

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

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

Health Canada は、PFOA について、実験動物では、2 件の雄 SD ラットを用いた 2 年間の慢性毒性・発がん性試験において、ライディッチ細胞腫が報告されたことから、このうち Butenhoff ら (2012b) の試験結果に基づき、NOAEL を 1.3 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ} を 0.076 mg/kg 体重/日、TDI を 0.003 mg/kg 体重/日と算出している(参照 35)。

(c) PFHxS

動物試験の精巣がんをもとに評価値を算出している機関はなかった。

④ 発がん性 (動物試験) のまとめ

動物試験では、PFOS に関しては、雌雄 SD ラットを用いた 1 つの慢性毒性・発がん性試験において、肝細胞腫瘍の誘発が示されているが、膵臓がん及び精巣がんに関しては取り上げるべき知見は得られていない。PFOA に関しては、SD ラットを用いた 2 つの発がん性試験において、肝細胞腺腫/腺癌、膵腺房細胞腺腫

及びライディッチ細胞腫の誘発が示されており、他の報告においてもこれらの腫瘍の誘発性が確認されている。PFOS 及び PFOA による肝発がん性に関しては、PPAR α 、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、ヒトに外挿できる可能性は低いと考えられるものの、それら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。PFOA によるライディッチ細胞腫は高用量での誘発であり、アロマターゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が推定されているが詳細は不明であり、ヒトに外挿できるかどうか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。

(2) 疫学

① 肝臓がん

a. 文献情報

デンマークの前向きコホート研究 (Danish cohort Diet, Cancer and Health) において、肝臓がん患者 (67 名) 及びサブコホート対照群 (772 名) のケースコホート研究が行われた。血漿 PFOS 濃度 (中央値 (5~95 パーセンタイル)) は、肝臓がん患者 31.0 (15.8~62.9) ng/mL、対照群 34.3 (16.2~61.8) ng/mL、血漿 PFOA 濃度は肝臓がん患者 5.4 (2.5~13.7) ng/mL、対照群 6.6 (3.0~13.0) ng/mL であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL 及び血漿 PFOA 濃度 1 ng/mL 当たりの incidence rate ratio (IRR) は有意ではなく、肝臓がんとの関連はみられなかった。著者らは本研究の限界として、血液採取は 1 回であるため、長期にわたる血漿濃度推移は反映していない可能性がある点を挙げている(参照 217)。

米国の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究において、推定血清 PFOA 濃度と肝臓がんのリスクに関連はみられなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (参照 218)。

米国の化学工場で PFOA にばく露された労働者についての研究では、肝臓がんの死亡例は 10 例で、SMR の有意な増加はみられなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (参照 219)。

米国の APFO (PFOA のアンモニウム塩) 製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員のコホート研究において、肝臓がんリスク (9 症例) との関連を検討し、APFO のばく露と肝臓がんのリスクに関連はみられなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり) (参照 220)。

米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、推定累積血清 PFOA 濃度と肝臓がんに関連はみられなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり）（参照 221）。

米国の Multiethnic Cohort (MEC、1990 年代初頭からハワイ及びカリフォルニアで行われているアフリカ系米国人、ラテン系米国人、ハワイ先住民、日系米国人及び白人を対象とした前向きコホート) におけるコホート内症例対照研究で、非ウイルス性肝細胞癌 (HCC) 患者 (50 名) とコントロール群 (50 名) における血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFDA、PFNA 及び PFUnDA) 濃度 (表 IV-3) と HCC との関連について条件付きロジスティック回帰分析を行った。血漿 PFOS 濃度の高値 (>54.9 µg/L) は、非ウイルス性肝細胞癌 (HCC) のリスク上昇と関連があった (OR 4.50 (95%CI : 1.20~16.00))。一方、血漿 PFOA 濃度高値 (>8.6 µg/L) 及び PFHxS 濃度高値 (>4.3 µg/L) は、非ウイルス性肝細胞癌 (HCC) のリスクと関連しなかった。著者らは本研究の限界として、症例群及び対照群の数がそれぞれ 50 名と少なく、人種、性別、BMI、糖尿病等の他のリスク因子を考慮することができなかつた点、また、PFAS ばく露は経時的に変化するのに対し方、血液採取は 1 回のみであった点を挙げている (参照 222)。

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

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

※ 検体の 40%以上が検出限界以下であったため、計算しなかった。

(参照 222)

b. 海外・国際機関の評価概要

疫学の肝臓がんの知見をもとに評価値を算出している機関はなかった。

② 腎臓がん

a. 文献情報

米国 10 都市で一般住民 (55~74 歳) を対象に 1993~2001 年にかけて行われ

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

その結果、血清 PFOA 濃度の二進対数増加当たりのリスクが高くなること (ORcontinuous 1.71 (95%CI : 1.23~2.37)、p=0.002) が示され、その関連は、他の PFAS で調整しても同様であった。一方、血清 PFOS 濃度及び血清 PFHxS 濃度の二進対数増加当たりの腎臓がんリスクも正の関連が認められたが、他の PFAS で調整すると消失した。

著者らは、本研究の限界として血清 PFAS 濃度は 1 回のみの測定であることを挙げながらも、多くの PFAS 分子種の半減期は長く、経年的に血中濃度を測定している疫学研究において個人の血中濃度は安定していることから、1 回のみの測定値は長期間にわたるばく露を反映していると考えられるとし、コントロール群の 3 時点での血清 PFAS 濃度を記載した (表 IV-2)。また、本研究の対象は非ヒスパニック系白人であったことから、PFAS 濃度と腎臓がんの関連に係る人種差の要因を評価できなかったが、他の NHANES の研究から、非ヒスパニック系白人と比較してアフリカ系米国人のほうが PFAS 濃度が高いことが知られていること、米国内での腎臓がん罹患率は人種差があり、アフリカ系米国人が高いことが知られていることから、更なる研究が望まれるとしている(参照 223)。

表IV-2 コントロール群の血清 PFAS 濃度 (幾何平均 (95%CI) (µg/L) (N=324))

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

(参照 223)

米国のオハイオ州の工場付近及び飲料水汚染地域 5 郡とウエストバージニア州の 8 郡において、1951 年から診断日までの年次別推定血清 PFOA 濃度 (環境モデルや地理情報を用いて過去の大気中及び地下水中 PFOA 濃度と診断時の住居情報等から推定) と、がん登録データを利用したがん罹患の関連を検討した。この集団 (10 年以上の居住者に限定) の推定血清 PFOA 濃度は 3.7~655 µg/L

であり、12.9 µg/L と 30.8 µg/L の 3 分位点及びこれらの分布から大きく離れた 110 µg/L 以上の 4 グループ (とても高い (Very high)、高い (High)、中程度 (Medium)、低い (Low)) に分類した。1996～2005 年に、オハイオ州で 7,869 症例、ウエストバージニア州で 17,238 症例が、がんと診断された。18 部位のがんの症例について、動物又はヒトの研究で PFOA との関連が指摘されている腎臓、膵臓、精巣、肝臓を除く部位のがんを対照群として使用して分析した。その結果、非ばく露地域 (非汚染水域) と比較して、推定血清 PFOA 濃度が「Very high (110～655 µg/L)」及び「High (30.8～109 µg/L)」の地域において、腎臓がんのリスクが高かった (Very high : OR 2.0 (95%CI : 1.0～3.9)、High : OR 2.0 (95%CI : 1.3～3.2))。また、上述の臓器以外に、脳腫瘍、子宮頸がん、大腸がん、白血病、肺がん、メラノーマ、多発性骨髄腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、甲状腺がん、子宮体がんについては、関連が明確ではなかった。一方で、非ホジキンリンパ腫は「Very high」及び「Medium」でリスクが高かった (Very high : OR 1.8 (95%CI : 1.0～3.4)、Medium : OR 1.5 (95%CI : 1.0～2.2))。著者らは本研究の限界として、対照群として使用した腎臓がん、膵臓がん、精巣がん、肝臓がん以外のがんを PFOA ばく露と関連していないと仮定して分析を行った点を挙げている。また、水源ごと/高ばく露群ごとのがん患者数が少なく、共変量が限られており (年齢、性別、喫煙歴、保険加入状況のみ)、他のリスク因子 (例えば、精巣がんに関して出生前の性ホルモンばく露等) については調整が不可能であったこと、血清濃度推定においては居住地に基づき推定したため、使用水源が異なる地域間での異動により血清濃度群の分類が正しくない場合があり得ることも研究の限界としている(参照 218)【再掲】。

米国のウエストバージニア州にある DuPont 社の化学工場で、PFOA にばく露された労働者 5,791 名について、1979～2004 年までの労働者 1,308 名の血清データに基づいて開発された職業ばく露マトリックス (Job exposure matrix) を用いて推定された血清 PFOA 濃度と死亡率との関連を検討した。推定血清 PFOA 濃度の平均は 350 ng/mL であった。腎臓がん死亡 11 例で、DuPont 社の他の工場での死亡率データに基づいて SMR を検討したところ、ばく露から 20 年間のラグタイムを仮定した分析 (20-year-lag analyse) における累積推定血清 PFOA 濃度の最低 4 分位 (0～<515,000 ng/mL-years) の SMR が 1.34 (95%CI : 0.28～3.91) であったのに対して、最高 4 分位 (≥1,819,000 ng/mL-years) の SMR は 3.67 (95%CI : 1.48～7.57) と高かったが、第 2 分位 (515,000～<1,057,000 ng/mL-years) の SMR は 0.46 (95%CI : 0.01～2.55)、第 3 分位 (1,057,000～<1,819,000 ng/mL-years) の SMR は 0 (95%CI : 0.00～2.03) であった。また、白血病、肺がん、非ホジキンリンパ腫、膵がん、前立腺がんについて、関連が明

確ではなかった。著者らは本研究の限界として、本コホートにおける腎臓がん罹患患者数が少なく、女性数も限られていることを挙げている(参照 219)【再掲】。

米国ミネソタ州の APFO (PFOA のアンモニウム塩) 製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員 9,027 名のコホート研究において、作業ベースの職業性ばく露マトリックス (Job exposure matrix) から、累積 APFO ばく露量を推定し、腎臓がんリスク (35 症例) との関連を検討した。APFO にばく露されていない製造労働者と比較して関連はみられなかった。また、膵がん、前立腺がんとの関連は明確ではなかった。著者らは、本研究においてはがん罹患患者及び死亡例数が少ないため、他の知見との比較が困難であったとしている(参照 220)【再掲】。

血清 PFOA 濃度と腎臓がんに関する既存の報告について、上記の前向きコホート研究 3 編 (Shearer et al. 2021、Vieira et al. 2013、Steenland et al. 2012) に、2005～2006 年の血清 PFOA 値を基に得た推定累積ばく露量と 1992～2011 年のがんの関連を検討した Barry ら (2013) らの研究を加えた 4 編のメタ解析研究では、推定血清 PFOA 濃度の 10 ng/mL 増加当たりの腎臓がんのリスクが再計算された。その結果、Steenland ら (2012) の報告では 1.08 (95%CI : 0.89～1.30) で有意な関連はなかったが、Shearer ら (2021) の報告では 1.74 (95%CI : 1.51～2.00)、Vieira ら (2013) の報告では 1.04 (95%CI : 1.00～1.08)、Barry ら (2013) の報告では 1.03 (95%CI : 1.00～1.05) と正の関連を示し、メタ解析の結果、血清 PFOA 濃度の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in cancer risk は 16% (95%CI : 3～30%) であった。著者らは本研究の限界として、本メタ解析においては、解析に用いたいくつかの研究において対象とする母集団に重なりがあること、計測又は推定血清 PFOA 濃度データがないことを挙げている(参照 224)。

b. 海外・国際機関の評価概要

IARC は 2016 年の PFOA の評価 (Volume 110) において、ヒトの腎臓がんに関する 4 編の証拠は信頼できると考えられるものの、偶然、バイアス及び交絡の可能性を合理的な信頼をもって除外することはできないとし、腎臓がんの結果に基づく証拠は限定的であるとしている。なお、動物試験では、ライディッチ細胞腫、肝細胞腺腫及び膵腺房細胞腺腫がラットにみられているが、マウスについては利用可能なデータはなかったとし、動物試験の発がん性の証拠は限定的であるとしている(参照 214)。

EPA は、発がんスロープファクター算出にあわせて、発がん性の五段階評価を

行っている。PFOA について、Shearer ら (2021) の報告によるヒト腎細胞癌に基づき、発がんスロープファクターの 95%信頼上限値を 0.00352 (ng/mL)¹、発がんスロープファクターを 0.0293 (ng/kg 体重/日)¹ と算出し、「ヒトに対し発がん性がある可能性がある」と評価している(参照 48)。

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

Health Canada は、PFOA について、大規模な疫学研究により腎臓がんとの関連性が示されているものの、研究間の一貫性の欠如やデータの不確かさにより、POD の算出には用いられないとしている(参照 35)。

③ 精巣がん

a. 文献情報

米国における工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究において、推定血清 PFOA 濃度の「Very high」地域の精巣がんのリスクが高い傾向があった (OR 2.8 (95%CI : 0.8~9.2) (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。)) (参照 218) 【再掲】。

米国の化学工場で PFOA にばく露された労働者の研究において、精巣がんの死亡例は 1 例のみで、SMR の有意な増加はみられなかった (著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。)) (参照 219) 【再掲】。

米国の汚染工業地域における C8 Health Project 参加者 (69,030 名) と PFOA 工場従業員コホート参加者を対象に PFOA と 21 部位のがんとの関連が調査された。PFOA 工場働いていない同地域の一般住民 (28,541 名) と、PFOA 工場従業員 (3,713 名) が 2008~2011 年の調査に参加した (計 32,254 名)。自己申告されたがんについて、1992~2011 年のがん登録で把握し、それ以前のがんは診療録で確認した (確定したがんは 2,507 例/2,361 名)。2005~2006 年に測定された血清 PFOA 濃度の中央値は一般住民 (28,541 名分) 24.2 ng/mL (濃度範囲 : 0.25~4,752 ng/mL)、工場従業員 (1,881 名分²¹) 112.7 ng/mL (濃度範囲 : 0.25~22,412 ng/mL) であった。このデータをもとに 1952 (又は誕生日) ~2011 年までの PFOA の推定累積ばく露濃度及び推定年間ばく露濃度を算出した。log 変換 1 当たりの推定累積血清 PFOA 濃度は、精巣がんのリスク上昇 (HR 1.34

²¹ 残りの 1,832 名分の血清濃度は得られていない。

(95%CI : 1.00~1.79)、 $p=0.05$) と関連した。また、その他の部位のがん(膀胱、脳、胸部、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、白血病、肝臓、肺、リンパ腫、黒色腫、口腔、卵巣、膵臓、前立腺、軟部組織、胃、甲状腺、子宮体部)については関連がなかった。著者らは本研究の限界として、C8 Health Project 参加時(2004~2005年)以前にがん患者が死亡した可能性があり、生存率の低いがんほど、罹患が過小評価される可能性があること、また、がんの把握は参加者の自己申告に基づいているため、未計上(把握漏れ)の可能性あることを挙げている(参照 221)【再掲】。

血清 PFOA と精巣がんリスクについて、統計学的に有意な正の関連があった 1 編及び関連がなかった 1 編の計 2 編をメタ解析した結果、血清 PFOA の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in cancer risk は 3% (95%CI : 2~4%) であった(著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり)(参照 224)【再掲】。

米国空軍の現役所属者のべ 1,000 万人以上の健診データ(1988~2017年)を用いて行ったコホート内症例対照研究(精巣胚細胞腫瘍(TGCT)患者(入隊後に罹患) 530 名、非 TGCT 患者 530 名)において、血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA 及び MeFOSAA) 濃度と TGCT の関連が調査された。血液は 1988~2017 年に入隊後最も早い時期に採取され(1 回目)、うち 374 名(TGCT 患者 187 名、非 TGCT 患者 187 名)はその 5 年後以降にも採取された(2 回目)。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値(25 パーセンタイル値、75 パーセンタイル値)は、PFOS の 1 回目 29.3(18.3、42.2) ng/mL、2 回目 21.2(13.2、33.5) ng/mL、PFOA の 1 回目 5.87(4.45、7.85) ng/mL、2 回目 5.65(4.25、7.55) ng/mL、PFHxS の 1 回目 3.6(2.1、7.0) ng/mL、2 回目 3.7(2.3、6.2) ng/mL であった。条件付きロジスティック回帰分析(階級、勤続年数、他の血清 PFAS 濃度で調整)を行った結果、2 回目の血清 PFOS 濃度の第 1 四分位群(<13.2 ng/mL)に対する第 4 四分位群(>33.5 ng/mL)での TGCT リスクのオッズ比が上昇(OR_{Q4} 4.6(95%CI: 1.4~15.1)、 p for trend=0.009)したが、1 回の血清 PFOS 濃度とは、また他の PFAS とも有意な関連はみられなかった(参照 225)。

b. 海外・国際機関の評価概要

IARC は 2016 年の PFOA の評価 (Volume 110) において、ヒトの精巣がんに関する有益な 2 編の証拠は信頼できるものであり、バイアスや交絡によって説明される可能性は低いとしつつも、少ない症例数によるものである点を指摘し、証拠は限定的であるとしている(参照 214)。

EPA は、PFOA について「ヒトに対し発がん性がある可能性がある」としているが、精巣がんの発がんスロープファクターは算出していない(参照 48)。

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

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

④ 乳がん

a. 文献情報

米国の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究において、推定血清 PFOA 濃度と乳がんのリスクに関連はみられなかった(著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。)(参照 218)【再掲】。

米国の化学工場で PFOA にばく露された労働者の研究において、乳がんの死亡例は 4 例で、SMR の有意な増加はみられなかった(著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。)(参照 219)【再掲】。

米国の APFO (PFOA のアンモニウム塩) 製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員のコホート研究において、乳がんリスク (62 症例) と APFO にばく露に関連はなかった(著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。)(参照 220)【再掲】。

米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、推定累積血清 PFOA 濃度と乳がんに関連はみられなかった(著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。)(参照 221)【再掲】。

1996~2002 年に登録され 2010 年まで追跡された約 10 万人の妊婦を対象としたデンマークにおける前向きコホート研究 (Danish National Birth Cohort (DNBC)) において、妊娠中の血清 PFOS、PFHxS、PFOA、PFNA、PFOSA 濃度とその後の閉経前乳がんとの関連について、コホート内症例対照研究を行った(乳がん患者 (250 名) と対照群 (233 名))。本集団の PFAS 各分子種の血清濃度は PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFOSA でそれぞれ 30.6、5.2、1.2、0.5、3.5 ng/mL であった。ロジスティック回帰分析の結果、血清 PFOS、PFOA

濃度と乳がんとの関連はなかった。血清 PFHxS 濃度は、第 1 五分位濃度 (<0.76 ng/mL) と比べて、第 4 五分位濃度 (1.12~1.35 ng/mL) において乳がんのリスクと負の関連が報告され、線形の関連も認められた (OR 0.38 (95%CI : 0.20~0.70)、連続量の OR 0.66 (95%CI : 0.47~0.94))。著者らは本研究の限界として、乳がん症例の個々の医療情報(がんの大きさ、リンパ節転移状況、浸潤状況、免疫組織化学マーカー、家族歴等)がないため、PFAS ばく露と乳がんのサブタイプの関連についての解析が不可能であった点を挙げている(参照 226)。

1925~1950 年に生まれたフランス人女性 (98,995 名) を対象とした前向きコホート研究 (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale (E3N)) のコホート内症例対照研究において、閉経後乳がん患者 (194 名) と対照群 (194 名) について、条件付きロジスティック回帰モデルによる解析を行った。本集団の PFOS 及び PFOA の血清濃度 (中央値 (範囲)) は、1994~1999 年に採血した血清で、それぞれ 17.51 (5.83~85.26) ng/mL 及び 6.64 (1.29~21.39) ng/mL であった。血清 PFOS 濃度と乳がん全体、エストロゲン受容体 (ER) 陰性 (-) 乳がん及びプロゲステロン受容体 (PR) (-) 乳がんとの関連は認められなかったが、第 1 四分位濃度 (5.8~13.6 ng/mL) 群と比較して、第 4 四分位濃度 (22.5~85.3 ng/mL) 群において ER 陽性 (+) 乳がん及び PR (+) 乳がんのリスクと正の関連があった (ER (+) 乳がん : OR 2.33 (95%CI : 1.11~4.90)、PR (+) 乳がん : OR 2.76 (95%CI : 1.21~6.30))。血清 PFOA 濃度と乳がん全体、ER (+) 乳がん及び PR (+) 乳がんとの関連はなかったが、第 1 四分位濃度 (1.3~4.8 ng/mL) 群と比較して、第 2 四分位濃度 (4.8~6.8 ng/mL) 群においてのみ ER (-) 及び PR (-) 乳がんのリスクとの関連が報告された (ER (-) 乳がん : OR 7.73 (95%CI : 1.46~41.08)、PR (-) 乳がん : OR 3.44 (95%CI : 1.30~9.10)) が第 3 四分位群及び第 4 四分位群では関連はみられなかった。著者らは、ER (-) 乳がん及び PR (-) 乳がんについては症例数が少ないためばく露との関連を調べることができず、CI の幅が広いことに留意が必要としている。また、血液採取は 1 回のみであった一方で、PFAS の半減期が長く、環境中汚染濃度変化も緩慢と考えられることから、一般住民の血中濃度は一定レベルにあると考えられる、と考察している(参照 227)。

中国の自動車メーカーの退職者を対象とした前向き研究である Dongfeng-Tongji (DFTJ) コホートにおけるケースコホート研究において、サブコホートとして年齢層別に無作為抽出した女性 990 名と、2018 年末までの 9.6 年間で乳がんを発症した女性 226 名 (サブコホート内の 13 名を含む) の乳がん患者を対象として、血漿 PFOA、PFNA、PFDA、PFHpA、ΣPFCA (PFOA、PFNA、PFDA

及び PFHpA の合計)、PFOS、PFHxS 及び Σ PFSA (PFOS 及び PFHxS の合計) 並びに Σ PFAS (Σ PFCA 及び Σ PFSA の合計) 濃度と乳がんリスクについて Barlow-weighted Cox 回帰モデルによる解析を行った。血漿 PFOA 濃度 (中央値 (25、75 パーセントイル)) はサブコホート 14.19 (9.57、20.46) ng/mL、乳がん患者 15.20 (10.31、20.71) ng/mL、血漿 PFOS 濃度はサブコホート 10.36 (6.39、15.67) ng/mL、乳がん患者の 10.91 (6.81、15.88) ng/mL 及び血漿 PFHxS 濃度はサブコホート 0.76 (0.52、0.81) ng/mL、乳がん患者 0.78 (0.50、1.12) ng/mL であった。血漿 PFOA 濃度は乳がんと正の関連を示した (1-unit increase HR 1.35 (95%CI : 1.03~1.78))。一方、血漿 PFOS、PFHxS 濃度と乳がんには関連がなかった。著者らは、血漿 PFAS 濃度は 1 回のみの計測となっているが、PFAS の半減期と環境中安定性から 1 回の計測で十分と考えられる、と考察している。また、初潮時年齢、第一子出生時の母親の年齢、エストロゲン値、エストロゲン受容体タイプ等の交絡因子についての情報がなく調整不可能であった点、自動車メーカーの退職者を対象としていたため、結果を一般化することは難しい点、乳がん患者の数が限られていた点を研究の限界として挙げている (参照 228)。

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

著者らは、採血時期と乳がん治療の時期が研究により異なること、交絡因子の影響を排除しきれないことを研究の限界として挙げている (参照 229)。

b. 海外・国際機関の評価概要

EPA において、PFOA、PFOS と乳がんとの関連については、研究デザインの問題、結果に一貫性がみられないこと及び乳がんサブタイプで関連がみられることについて PFOA のメカニズムの説明が不十分であること等から、PFOA と乳がんに関する確固たる結論は得られていないとしている (参照 47, 48)。

⑤ 膀胱がん

a. 文献情報

米国の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート研究において、推定血清 PFOA 濃度と膀胱がんのリスクに関連はみられなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。）（参照 218）【再掲】。

米国の化学工場で PFOA にばく露された労働者の研究において、膀胱がんの死亡例は 10 例で、SMR の有意な増加はみられなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。）（参照 219）【再掲】。

米国の APFO（PFOA のアンモニウム塩）製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員のコホート研究において、膀胱がんリスク（83 症例）との関連を検討し、APFO ばく露と膀胱がんリスクに関連はみられなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。）（参照 220）【再掲】。

米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、推測累積血清 PFOA 濃度と膀胱がんに関連はみられなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。）（参照 221）【再掲】。

デンマークのケースコホート研究において、膀胱がん患者（332 名）及びサブコホート対照群の血漿 PFOS 濃度の中央値（5～95 パーセンタイル）は膀胱がん患者で 32.3（15.2～58.0）ng/mL、サブコホート対照群 34.3（16.2～61.8）ng/mL、血漿 PFOA 濃度では膀胱がん患者 6.5（2.7～13.4）ng/mL、サブコホート対照群 6.6（3.0～13.0）ng/mL であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL 及び血漿 PFOA 濃度 1 ng/mL 当たりの IRR は有意ではなく、膀胱がんとの関連はみられなかった（著者らの挙げた本研究の留意点については上述のとおり。）（参照 217）【再掲】。

b. 海外・国際機関の評価概要

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

⑥ 発がん性（疫学）のまとめ

PFAS とがんとの関連について、海外・国際機関の評価に用いられた研究を参考に、主に、推計を含む血中 PFAS 濃度の情報がある、前向き研究を中心に評価した。

肝臓がんについては、血清 PFOS 濃度との関連について、症例数が少ない研究 1 編で関連がみられたが、関連の有無を判断するための証拠は不十分であると考えられる。PFOA 及び PFHxS と肝臓がんに関連ありとする研究はなかった。

腎臓がんについては、血清 PFOA 濃度との関連について 3 編の報告があり、メタ解析の結果でも正の関連が示されているものの、血中濃度が居住情報等から推計されている研究(参照 218, 219)では、ばく露評価の正確性、腎臓がん・膵臓がん・精巣がん・肝臓がん以外のがん患者を対照群として選定にしている研究(参照 218)では、対照群の選択の適切性に懸念が残る。さらに、用量反応関係が明確ではない報告(参照 219)や、APFO の職業性ばく露と腎臓がんリスクとの関連を検討したコホート研究で関連を認めない報告(参照 220)もあり、結果に一貫性がみられないことから、現時点では関連の有無を判断するための証拠は限定的であると考えられる。PFOS 及び PFHxS と腎臓がんに関連ありとする研究はなかった。

精巣がんについては、血清 PFOA 濃度との関連について、腎臓がん記載したのと同様の不確実性のほか、自己申告で遡って罹患歴を把握しているため把握に漏れがある可能性があることから、現時点では関連の有無を判断するための証拠は限定的であると考えられる。PFOS 及び PFHxS と精巣がんに関連ありとする研究はなかった。

乳がんについては、血清 PFOA 濃度との関連について、2 編の研究報告では正の関連がみられたが、他の研究結果との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断することは困難であると考えられる。PFOS 及び PFHxS は、1 編でのみ関連がみられたが、関連を判断するための証拠は不十分であると考えられる。

膀胱がんについては、血清 PFOS 及び PFOA 濃度との関連はみられなかった。

(3) 発がん性のまとめ

PFOS、PFOA 及び PFHxS と発がんとの関連については、動物試験及び疫学研究において報告されているがんの部位（臓器）ごと及び物質ごとに、知見を整理した。

① 部位ごとの知見

動物試験の文献には、PFOS 又は PFOA と肝臓がん、膵臓がん及び精巣がんとの関連を示す研究報告があった。

疫学研究の文献から、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、乳がん及び膀胱がんとの関連について情報を整理したところ、腎臓がん及び精巣がんは PFOA、肝臓が

んは PFOS と、乳がんは PFOS、PFOA 及び PFHxS と関連があるとの報告があった。

a. 肝臓

動物試験では、ラットを用いた試験において、PFOS による肝細胞腺腫の誘発、PFOA による肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (HCC) の発生が示されている。PFOS 及び PFOA による肝発がん性に関しては、PPAR α や CAR 等の核内受容体の活性化の関与が示唆されている。PPAR α 、CAR を介した発がんはげっ歯類特有に認められる影響であり、ヒトに外挿できる可能性は低いものの、それら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。

肝臓がんについての疫学研究では、血漿 PFOS 濃度との関連については、1 編の研究で関連がみられたが症例数が少なく、関連の有無を判断するための証拠は不十分であると考えられる。

b. 腎臓

動物試験では、PFOS、PFOA 又は PFHxS による腎臓がんの関連を報告した研究はない。

疫学研究では、血清 PFOA 濃度又は推定血清 PFOA 濃度との関連について 3 編の報告があり、メタ解析の結果でも正の関連が示されている。しかし、関連が示された研究においては、それぞれ、血中濃度が居住情報等からの推計であること、腎臓がん・膵臓がん・精巣がん・肝臓がん以外のがん患者を対照群として選定しているため対照群の選択の適切性に懸念があること等が不確実性としてある。また、ばく露レベルが高いと考えられる職業性ばく露との関連を検討したコホート研究では腎臓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、現時点では関連の有無を判断するための証拠は限定的である。

c. 膵臓

動物試験では、ラットを用いた試験における PFOA による膵腺房細胞腺腫が報告されている。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 を介した発がんはラット特有に認められる影響であり、ヒトに外挿できる可能性は低いものの、それら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。

疫学研究では、PFOS、PFOA 又は PFHxS と膵がんの関連の報告はなかった。

d. 精巣

動物試験では、ラットを用いた試験において、PFOAによるライディッチ細胞腫の発生が示されている。PFOAによるライディッチ細胞腫は、高用量での誘発であり、アロマターゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が推定されているが詳細は不明であり、ヒトに外挿できるかどうかについては判断できない。

疫学研究では、血清 PFOA 濃度又は推定血清 PFOA 濃度と精巣がんの関連について、腎臓がんで記載したのと同様の不確実性のほか、自己申告で遡って罹患歴を把握しているため把握に漏れがある可能性があることから、現時点では関連の有無を判断するための証拠は限定的である。

e. 乳房

動物試験では、PFOS、PFOA 又は PFHxS による乳がんを報告した研究はない。

疫学研究では、血清 PFOA 濃度と乳がんの関連について、正の関連がみられた報告が 2 編あるが、他の研究結果との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断するための証拠は限定的であると考えられる。PFOS 及び PFHxS は 1 編でのみ関連がみられたが、関連を判断するための証拠は不十分であると考えられる。

f. 膀胱

動物試験では、PFOS、PFOA 又は PFHxS による膀胱がんを報告したものはない。

疫学研究では、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と膀胱がんの関連の報告はなかった。

今回検討した知見では、動物試験と疫学研究とでは、PFAS と関連があると報告されているがんの発生部位が異なっている。この要因として、実験動物とヒトとでは摂取（ばく露）量が違うこと、血中半減期が大きく異なり累積ばく露量にも違いがあることなどによる可能性や、実験動物とヒトでの発がんメカニズムの違い等が考えられたが、解析する情報が乏しく十分な検証はできなかった。

② 物質ごとの知見

a. PFOS

動物試験では、PFOS 投与によるラットの肝細胞腫瘍の誘発を示す報告がある。ラットの肝細胞腫瘍の発生に関しては、PPAR α や CAR 等の核内受容体の活性化の関与が示唆されている。PPAR α 、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、ヒトに外挿できる可能性は低いものの、それら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。

疫学研究では、PFOS と肝臓がん及び乳がんとの関連があるとする報告があるものの、関連の有無を判断するための証拠は不十分であると考ええる。

b. PFOA

動物試験では、ラットにおいて PFOA 投与による肝細胞腺腫、肝細胞癌 (HCC)、膵腺房細胞腺腫及びライディッヒ細胞腫の誘発が示されている。ただし、IARC (2016) によれば、動物試験ではラットのみで発がん性がみられており、マウスにはみられていない。また、PFOA による肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (HCC) の発生に関しては PPAR α 、CAR 等の核内受容体の活性化の関与、PFOA による膵腺房細胞腺腫の発生に関しては PPAR α の活性化の関与が示唆されている。PPAR α や CAR を介した発がんはラットに特有に認められる影響であり、ヒトにできる可能性は低いものの、それら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。また、ライディッヒ細胞腫の発生に関しては、高用量におけるアロマターゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が推定されているが詳細は不明であり、ヒトにおいても同様の機序があるかは判断できない。

疫学研究では、PFOA と腎臓がん、精巣がん及び乳がんとの関連があるとする報告がある。腎臓がんについては、関連を示した研究においては、それぞれ、血中濃度が居住情報等からの推計であること、がん・膵がん・精巣がん・肝臓がん以外のがん患者を対照群として選定しているため対照群の選択の適切性に懸念があることが不確実性として挙げられる。また、職業性ばく露との関連を検討したコホート研究では腎臓がんとの関連を認めないとする報告もあり、結果に一貫性がみられない。精巣がんについては、腎臓がん記載した不確実性のほか、自己申告で遡って罹患歴を把握しているため把握に漏れがある可能性がある。乳がんについては、2 編の研究論文で正の関連がみられたが、他の研究結果との一貫性がみられなかった。

以上から、PFOA については、腎臓がん、精巣がん及び乳がんは複数の研究で関連が認められるものの、結果に一貫性がないため関連の有無を判断するための証拠は限定的である。

c. PFHxS

動物試験では、肝臓がん、膵臓がん及び精巣がんに関して取り上げるべき知見は得られていない。

疫学研究では、腎臓がん及び乳がんとの関連について関連の有無を判断するための証拠は不十分であると考ええる。

以上のことから、PFOA と腎臓がん、精巣がん及び乳がんは複数の疫学研究で関連が認められるものの、結果に一貫性がないため、関連の有無を判断するための証拠は限定的である。また、PFOS と肝臓がん及び乳がん、PFHxS と腎臓がん及び乳がんとの関連については、関連の有無を判断するための証拠は不十分である。

V. ばく露に関する知見の概要

ヒトは、PFAS を使用した家庭用品、食品、飲料水、環境中等の多様な経路から PFAS にばく露する可能性がある。ヒトにおける職業性ばく露以外の環境からの様々な PFAS ばく露経路の概要を図 V-1 に示す(参照 230)。

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

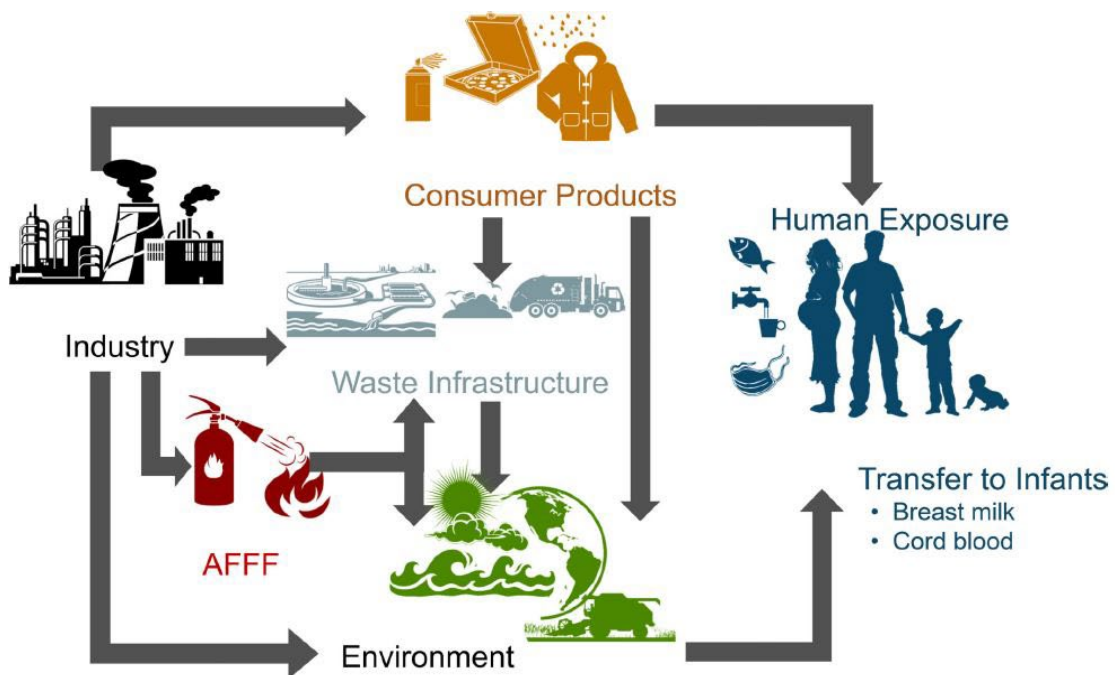


図 V-1 ヒトにおける職業性ばく露以外の環境からの様々な PFAS ばく露経路の概要(参照 230)

1. ばく露源ごとの寄与率推定

一般的に PFAS ばく露の最大の原因は吸入や経皮接触よりも食事による摂取である一方、ばく露源の相対的な寄与度は、地域ごとの人口構成や集団により大幅に異なるとされている (表 V-1) (参照 230)。

表 V-1 文献による成人の PFAS ばく露源の推定寄与率(%)
 ((参照 230)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)

ATSDR、EFSA 及び Health Canada の評価書では、食事及び飲料以外の経口ばく露源として、食品用器具・容器包装からの移行や粉塵の経口摂取、表面を化学処理加工されたカーペットや衣類等の家庭用品からの手を介した口への移行等があるとされている。また、経口ばく露以外のばく露経路として、屋内外の大気からの吸入ばく露等が挙げられている(参照 1, 16, 34, 35)。

2. 食事・飲料水からの経口ばく露

(1) 食品・飲料水中の PFAS 濃度

① 国内

農林水産省は、平成 24～26 (2012～2014) 年度に、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディを実施するため、東京、大阪、名古屋及び福岡の 4 地域において、食品群ごとの PFOS 及び PFOA の濃度を測定した。東京での調査は、国民健康・栄養調査の 17 食品群 (穀類、いも類、砂糖・甘味料類、豆類、種実類、野菜類、果実類、きのこ類、藻類、魚介類、肉類、卵類、乳類、油脂類、菓子類、嗜好飲料類及び調味料・香辛料類) を代表する食品及び容器入り飲料水を購入し、必要に応じて調理・加工後、消費量に比例した量を混合・均質化して分析した。その結果、5 食品群 (いも類、砂糖類、きのこ類、嗜好飲料類及び飲料水) は濃度が低く、摂取寄与率が小さいと推定されたため、大阪、名古屋及び福岡での調査は、地域ごとに、これら 5 食品群を除く 13 食品群の食

品を購入し、同様に分析した。分析結果を表V-2及び表V-3に示す。魚介類と藻類、肉類以外の食品群はPFOS及びPFOAがLOQ未満の濃度であった(参照231)。

表V-2 食品群に含まれるPFOSの分析結果(単位:ng/kg)(参照231)

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

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

※2 1地域での分析結果を記載

※3 容器入り飲料水及び水道水

表V-3 食品群に含まれるPFOAの分析結果(単位:ng/kg)(参照231)

食品群名	調査対象地域数	平均値 ^{※1}		LOD	LOQ
		LB	UB		
穀類	4	0	14	6~30	15~70
いも類	1	0 ^{※2}	30 ^{※2}	30	70
砂糖・甘味料類	1	0 ^{※2}	20 ^{※2}	20	50
豆類	4	0	14	6~30	15~70
種実類	4	0	14	6~30	15~70
野菜類	4	0	14	6~30	15~70
果実類	4	0	19	6~30	15~70
きのこ類	1	0 ^{※2}	30 ^{※2}	30	70
藻類	4	36	44	6~30	15~70
魚介類	4	45	69	6~40	15~90
肉類	4	0	18	6~40	15~90
卵類	4	0	16	6~40	15~90
乳類	4	0	16	8~40	15~90
油脂類	4	0	16	6~40	15~110

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

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

※2 1地域での分析結果を記載

※3 容器入り飲料水及び水道水

また、農林水産省は、令和3～4（2021～2022）年度に、国内周辺水域で生産・水揚げされた水産物（マアジ、ブリ、カレイ、ウナギ、マダイ、カキ）中に含まれるPFOS及びPFOAの調査を行った。合計80点の試料について分析を行った結果を表V-4に示す(参照232)。

表V-4 水産物のPFOS及びPFOA含有量調査結果（単位：ng/kg^{※1}）（参照232）

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

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

※2 LBはLOQ未満と報告された分析値を0として算出。

※3 UBはLOQ未満と報告された分析値をLOQと同値として算出。

堤らは6種類のPFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、PFHxA、PFBA及びPFUdA）についてトータルダイエットスタディの試料の分析を行った。令和3（2021）年度に調製した東京及び大阪のトータルダイエットスタディ用の食品試料を食品群別（1群：米・米加工品、2群：米以外の穀類・種実類・いも類、3群：砂糖類・菓子類、4群：油脂類、5群：豆類・豆加工品、6群：果実・果汁、7群：緑黄色野菜、8群：他の野菜類・キノコ類・海藻類、9群：酒類・嗜好飲料、10群：魚介類、11群：肉類・卵類、12群：乳・乳製品、13群：調味料及び14群：飲料水）にLC-MS/MSにて分析した²²。分析結果²³を表V-5に示す。LOQを100ng/kgとして分析した結果、主にPFBA、PFHxA及びPFUdAが検出され、PFOAは痕跡程度（LOQ未満）で検出された。PFOS及びPFHxSはLOD（報告書に数値の記載なし）未満であった(参照233)。

²² 本分析法のトータルダイエットスタディの試料におけるPFAS分析の妥当性は未確認であるため、分析結果は暫定値である。

²³ 報告書中の単位はng/gとなっているが、1,000を掛けてng/kgとして掲載した。

表V-5 トータルダイエツトスタディの試料（東京・大阪）の
PFAS 含有量調査結果（暫定値）（単位：ng/kg）（参照 233）

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

注1) ND：未検出（LOD未満）、UK：検出されているが数値不明

注2) 上記以外の2分析種についてはすべての食品群においてNDであった。

堤らは同じく令和3(2021)年度に調製した関西地区の試料(上述の堤ら(2022)と同じ食品群から飲料水を除いた1~13群)を用いて、PFAS及びPFAS代替化合物計15種類(PFHxA、PFHpA、PFOA、P3MHpA、PFNA、ipPFNA、PFHxS、PFHpS、PFOS、PFNS、ipPFNS、GenX、ADONA、F-53B及び8Cl-PFOS)についてLC-MS/MSで分析した²⁴。分析結果²⁵を表V-6に示す。6群(果実・果汁)からはPFHxAが、10群(魚介類)からはPFOSがLOQ(いずれも50ng/kg)以上の濃度で検出された。LOQ未満であるが、痕跡程度(25~50ng/kg程度)で検出されるPFASもあった(参照234)。

表V-6 トータルダイエツトスタディの試料（関西地区）の
PFAS 含有量調査結果（暫定値）（単位：ng/kg）（参照 234）

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

注1) ND：未検出（LOD未満）

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

令和3(2021)年度の水道統計による水道の給水栓水中のPFOS及びPFOAの検出状況(表V-7)から、各測定地点をその最高値で見ると、全1,247測定地点中2地点で暫定目標値(PFOS及びPFOAの合計として50ng/L)を超えていた²⁶(参照235)。

²⁴ 本分析法のトータルダイエツトスタディの試料におけるPFAS分析の妥当性は未確認であるため、分析結果は暫定値である。

²⁵ 報告書中の単位はng/gとなっているが、1,000を乗じてng/kgとして掲載した。

²⁶ 暫定目標値を超えていた地点においては、水源の切替えが行われている。

表V-7 給水栓水でのPFOS及びPFOAの検査状況（最高値）（参照235）

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

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

② 海外

米国食品医薬品庁（FDA）は、2019年からトータルダイエツトスタディの一環として収集された食品に含まれるPFASの検査を行っている。これらは地域サンプルによる検査及び全食品サンプルによる検査に分かれている。2021年の全国流通食品サンプルによる検査は、2018年に収集された167点を対象に実施され、16種類のPFAS²⁷を分析した²⁸結果、164点からはいずれのPFASも検出されなかった（Method Detection Limit（MDL）：17～344 ng/kg）。PFASが検出された食品は、オープン調理した冷凍フィッシュスティック又はパティ（PFOS：33 ng/kg、PFNA：50 ng/kg）、水を切ったマグロの水煮缶詰（PFOS：76 ng/kg、PFDA：72 ng/kg）及びプロテインパウダー（PFOS：140 ng/kg）であった（参照236）。

また、FDAは、米国で消費量が多い魚介類（アサリ、カニ、マグロ、エビ、ティラピア、タラ、サーモン及びスケトウダラ）を対象に、2021年5月～2022年3月にワシントンD.C.で市販されていたこれらの魚介類（加工品を含む）を試料として、PFOS（直鎖型及び分岐鎖型の合計）、PFOA（直鎖型及び分岐鎖型の合計）及びPFHxS（直鎖型のみ）を含む20種類のPFASの濃度を調査した。調査結果を表V-8及び図V-2に示す。なお、これらの試料について包装から魚介類へのPFAS移行の可能性を確認したところ、56の包装のうちいずれもPFASを含んでいなかったことから、包装から魚介類へのPFASの移行はなかったとしている（参照237）。

²⁷ PFOA、PFOS、PFBA、PFHpS、PFPeA、PFHxA、PFHxS、PFHpA、PFBS、PFPeS、NaDONA、HFPO-DA、PFDA、PFNA、11Cl-PF3OUdS、9Cl-PF3ONs

²⁸ FDAは「確定的な結論を出すにはサンプルサイズが限られている」としている。

表 V-8 FDA の調査による 2021-2022 年魚介類サンプル中の
PFAS 濃度(参照 237)

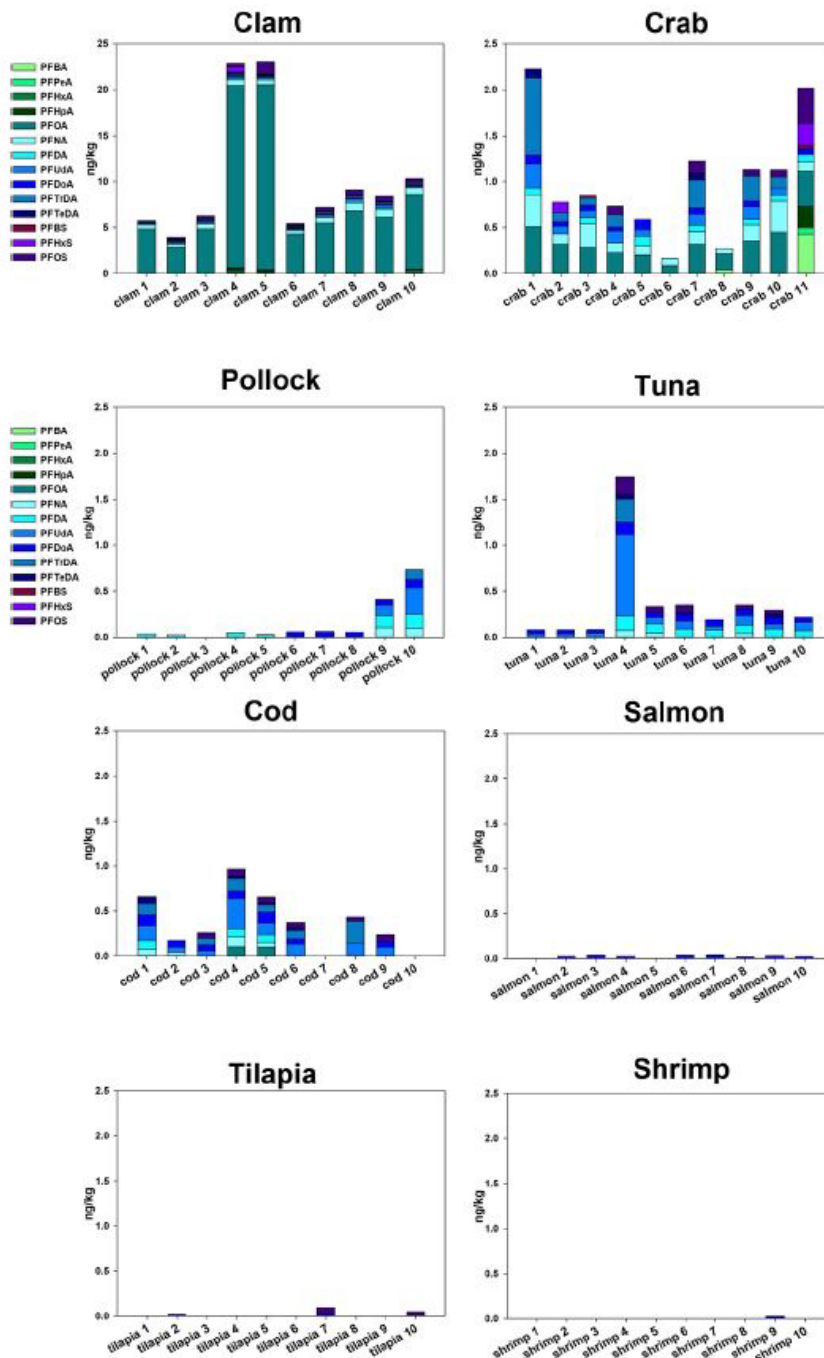
品目	点数	検出率	総 PFAS 濃度 (ng/kg) ^{※1} (最小値～最大値)	原産国 (点数)
アサリ (缶)	10	100%	4,000 ~ 23,000	中国(10)
カニ	11	100%	160 ~ 2,200	インドネシア(9)、メキシコ(2)
マグロ (缶)	10	100%	83 ~ 1,750	タイ(5)、エクアドル(1)、記載なし(4)
エビ	10	10%	ND ^{※2} ~ 27	インドネシア(6)、インド(3)、記載なし(1)
ティラピア	10	30%	ND ^{※2} ~ 90	中国(6)、ホンジュラス(1)、記載なし(3)
タラ	10	80%	ND ^{※2}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

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

※2 ND : 全ての PFAS 濃度が MDL 未満

※3 中国で加工されているものの、原産国は米国

※4 うち 1 点は中国で加工されているものの、原産国は米国



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

図 V-2 FDA の調査による 2021~2022 年魚介類サンプル中の PFAS 濃度 (グラフ) (参照 237)

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

した。食品群ごとの PFOS、PFOA、PFNA 及び PFHxS の分析結果（魚類を除く）を表 V-9 に示す。また、特に PFAS 濃度の高かった魚類について、魚種ごとの結果を表 V-10 に示す(参照 1)。

表 V-9 食品群ごとの平均 PFAS 濃度（魚類を除く）（単位：ng/kg^{※1}）（参照 1）

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

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

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

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

※4 きこの類を含む。

※5 二酸化炭素以外の添加物を含まず、消費用の水氷を含む。

注) 8:2 FTOH、8:2 DiPAP、EtFOSA、EtFOSE、FC-807、FOSA、8:2 MonoPAP、PFBA、PFBS、PFDA、PFDoDA、PFDS、PFHpA、PFHpS、PFHxA、PFHxDA、PFODA、PFOSi、PFPeA、PFPeDA、PFTeDA、PFTrDA、PFUnDA についてもデータあり。

表 V-10 魚類及び魚の内臓の平均 PFAS 濃度（単位：ng/kg^{※1}）（参照 1）

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

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

※2 LC である分析値の割合

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

※4 ヒラメ目ヒラメ科オヒョウ属の海水魚。

注) 8:2 FTOH、8:2 DiPAP、EtFOSA、EtFOSE、FC-807、FOSA、8:2 MonoPAP、PFBA、PFBS、PFDA、PFDoDA、PFDS、PFHpA、PFHpS、PFHxA、PFHxDA、PFODA、PFOSi、PFPeA、PFPeDA、PFTeDA、PFTrDA、PFUnDA についてもデータあり。

RIVM は 2012～2016 年のオランダ全国食料消費調査 (DNFCS) で報告されたオランダ国民全体の消費パターンに基づいて 2021 年 11～12 月に購入した食

品及び 2022 年にサンプリングした飲料水の PFAS 濃度を調査した。食品では 17 種²⁹、飲料水で 20 種³⁰の PFAS を測定している。分析結果を表 V-11 に示す(参照 238)。

表 V-11 食品及び飲料水中の平均 PFAS 濃度 (単位 : ng PEQ/kg^{※1}) (参照 238)

食品			検体数	平均総 PFAS 濃度 ^{※2}	
メイングループ	サブグループ	品目		LB	UB
野菜	根菜類及び塊茎野菜	ビーツ	5	5.2	47
		ニンジン	5	2.6	46
		ジャガイモ	15	0.91	18
	葉物野菜	クリスプレタス	5	3.8	28
		チコリー	5	23	46
		クリスプレタス以外のレタス	5	50	71
		ホウレンソウ	10	30	53
		ベルギーエンダイブ	10	5.7	50
	アブラナ属野菜	ブロッコリー	5	21	82
		カリフラワー	5	0.005	42
	鱗茎菜類	タマネギ	12	8.2	47
	豆類	サヤインゲン	10	12	57
		エンドウ	4	0.79	22
	果菜類	キュウリ	9	0.00089	42
		ピーマン	11	2.9	46
		トマト及びプチトマト	10	0.43	45
茎菜類	ネギ	11	3.4	46	
きのこ類	マッシュルーム	10	38	82	
加工野菜	—	瓶詰又は缶詰の豆類	4	0.010	20
		フレンチフライ	3	0.35	19
		瓶詰又は缶詰のエンドウ	2	7.2	30
		スイートコーン缶	9	0	45
果物	ベリー類及び小型果実	ブドウ	10	1.3	35
		イチゴ	10	4.0	45
	仁果類	リンゴ	5	2.4	44
		ナシ	5	1.5	36
	その他の皮が食べられない果物	バナナ	10	2.7	47
	柑橘類	マンダリン	5	0.48	42
		オレンジ	5	11	42
穀類及び穀類加工品	—	パン	11	0.38	59
		米穀	10	4.3	83
		小麦粉	11	6.2	86
植物油脂	—	ブレンドマーガリン	6	0	102
		マーガリン	5	0	99
		オリーブオイル	11	0	98
		ピーナッツバター及びピーナッツソース	9	16	124
		ヒマワリ油	10	3.1	91

²⁹ PFOA、PFOS、PFHxS、PFBS、PFHpS、PFDS、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA、GenX

³⁰ 食品で分析対象とした PFAS17 分子種及び ADONA、PFPeS、TFA

魚及び魚加工品	—	タラ	10	1843	2737
		白身魚フライ	10	613	1251
		パンガシウス及びティラピア	8	21	743
		サーモン	4	17	745
		缶詰サーモン	4	870	1578
		スモークサーモン	3	21	746
		マグロ	9	586	1309
肉及び肉加工品	—	牛肉	2	40	189
		鶏肉	13	4.4	155
		ひき肉	12	20	173
		パテ	5	60	238
		豚肉	8	30	179
		豚肝臓ソーセージ	5	64	221
飲料	—	コーヒー	12	17	48
		飲料水(地下水由来)	—	1.5	50
		飲料水(表流水由来)	—	9.2	27
		ミネラルウォーター	7	0.42	3.4
		茶	13	16	44
乳製品	—	牛乳	8	19	72
卵	—	卵	9	78	241
砂糖	—	砂糖	10	0	29

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

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

FSANZ は 2021 年、PFAS へのばく露に寄与している、又は寄与する可能性がある食品及び飲料（オーストラリアで消費されている代表的なものを含む）について 30 種類³¹の PFAS 濃度を測定したところ、PFOS 以外の PFAS はすべての食品（112 品目）で検出されなかった。食品中の PFOS 濃度を表 V-12 に示す(参照 239)。

表 V-12 食品中の平均 PFOS 濃度(参照 239)

食品	検体数	検出率	平均濃度 (ng/kg (水は ng/L)) ※1,2		
			LB	MB	UB
鶏卵	16	6%	6.9	30	54
海水魚の切り身	16	6%	11	35	58
家禽以外の動物の肝臓又はその他の内臓	16	81%	630	640	640
調理済みエビ	16	19%	18	38	59
マグロの水煮缶詰	8	50%	70	83	95

³¹ 10:2 FTS、4:2 FTS、6:2 FTS、8:2 FTS、EtFOSA、EtFOSAA、EtFOSE、FOSA、MeFOSA、MeFOSAA、MEFOSE、PFBA、PFBS、PFDA、PFDoDA、PFDoS、PFDS、PFHpA、PFHpS、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFNS、PFOA、PFOS、PFPeA、PFPeS、PFTeDA、PFTrDA、PFUnDA

上記以外の食品（水を除く）	1240	0%	0	25	50
水道水及び市販水	24	0%	0	0.5	1

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

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

FDA が 2016 年にワシントン D.C. で市販されていた容器入り飲料水 22 点及び容器入り炭酸水 8 点について、PFOS 及び PFOA の濃度を測定した結果、すべての試料において PFOS 及び PFOA のいずれも検出されなかった ($<4 \text{ ng}/\text{L}$) (参照 240)。

米国地質研究所 (United States Geological Survey : USGS) が 2016~2021 年に採取した米国内 269 地点の私設井戸及び 447 地点の公共用水の水道水について 78 種の PFAS 濃度を測定した結果、約 30% の水道水から少なくとも 1 種類の PFAS が検出され、検出された水道水における総 PFAS 濃度は $0.348\sim 346 \text{ ng}/\text{L}$ であった。また、測定結果をもとに米国の飲料水における PFAS 検出率をモデルにより推定したところ、約 45% の飲料水から 1 種類以上の PFAS が検出される可能性があるとして推定された(参照 241)。

(2) 食事からのばく露量推定

① 国内

環境省は、平成 23 (2011) 年度に実施した「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への曝露量モニタリング調査」において、陰膳方式により食事経由のフッ素化合物摂取量を測定した。2011 年 10 月に対象者（中国四国・漁村地域、中国四国・農村地域及び九州沖縄・漁村地域から各 5 名）の 3 日間の全ての食事の PFOS 及び PFOA 量を測定し、一日当たりの摂取量を推計した（表 V-13）(参照 242)。

表 V-13 食事経由のフッ素化合物摂取量の統計値（単位： ng/kg 体重/日）

(参照 242)

		中国四国・漁村地域 (n=5)	中国四国・農村地域 (n=5)	九州沖縄・漁村地域 (n=5)	全対象者 (n=15)
PFOS	平均値	0.77	0.30	0.64	0.57
	標準偏差	0.62	0.41	0.47	0.51
	中央値	0.77	ND	0.53	0.53
	範囲	ND~1.7	ND~0.80	ND~1.2	ND~1.7
PFOA	平均値	0.93	0.73	0.40	0.69
	標準偏差	1.1	0.43	0.27	0.70
	中央値	0.62	0.89	0.51	0.62
	範囲	ND~2.9	ND~1.1	ND~0.69	ND~2.9

注 1) ND : 食事試料中の PFOS 又は PFOA 濃度が検出下限値 (PFOS : 7.4 pg/g (=ng/kg)、PFOA : 9.3 pg/g (=ng/kg)) 未満であったもの
 注 2) 平均値及び標準偏差は ND を 0 として計算した。

農林水産省は、平成 24～26 (2012～2014) 年度に東京、大阪、名古屋及び福岡の 4 地域において、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタヂを実施した。各食品群の PFOS 及び PFOA の濃度(上述の農林水産省(2016)のデータ)については LOQ 未満の分析値を 0 としたものを LB、LOD 未満の分析値を LOD と同値、LOD 以上 LOQ 未満の分析値を LOQ と同値としたものを UB とし³²、食品消費量については平成 23 (2011) 年度国民健康・栄養調査のデータを用いて、各食品群からの一日当たりの平均摂取量を推定した。その結果、PFOS (LB～UB) は 0.60～1.1 ng/kg 体重/日、PFOA (LB～UB) は 0.066～0.75 ng/kg 体重/日であった。また、食品群別のばく露への寄与率を算出したところ、LB と UB のどちらを適用するかで結果に差があったものの、UB を用いた場合には多様な食品群が寄与していることが示された。魚介類の寄与率は、PFOS (LB～UB) では 97.3～52.4%、PFOA (LB～UB) では 89.7～12.1%であった (表 V-14、V-15) (参照 243)。

表 V-14 推定平均摂取量 (平成 24～26 (2012～2014) 年度調査結果) (参照 243)

推定平均摂取量 (ng/kg 体重/(日))		
	全年齢	
	PFOS	PFOA
LB	0.60	0.066
UB	1.1	0.75

表 V-15 各食品群の寄与率 (平成 24～26 (2012～2014) 年度調査結果) (参照 243)

食品群	PFOS		PFOA	
	LB	UB	LB	UB
穀類	0%	5.7%	0%	14.7%
いも類	0%	1.8%	0%	3.9%
砂糖・甘味料類	0%	0.2%	0%	0.3%
豆類	0%	0.7%	0%	1.8%

³² 本調査実施当時の分析技術では、PFOS 及び PFOA の食品中濃度と比較して LOD 及び LOQ が高く、LOD 未満又は LOQ 未満の分析値が多いことから、LB による摂取量推定では過小評価、UB による摂取量推定では過大評価となる可能性があり、実際の摂取量及び寄与率を必ずしも反映していないことに留意が必要である。

種実類	0%	0%	0%	0.1%
野菜類	0%	3.5%	0%	9.0%
果実類	0%	1.7%	0%	4.9%
きのこ類	0%	0.5%	0%	1.1%
藻類	0.2%	0.3%	10.3%	1.1%
魚介類	97.3%	52.4%	89.7%	12.1%
肉類	2.5%	2.3%	0%	3.6%
卵類	0%	0.8%	0%	1.3%
乳類	0%	1.6%	0%	4.8%
油脂類	0%	0.1%	0%	0.4%
菓子類	0%	0.4%	0%	1.0%
嗜好飲料類	0%	20.7%	0%	30.6%
調味料・香辛料類	0%	1.4%	0%	3.4%
飲料水	0%	5.9%	0%	5.8%

※1 全年齢の平均体重を 54.9 kg として摂取量を推定※2 LB は LOQ 未満の分析値を 0 として算出し、UB は LOD 未満の分析値を LOD と同値として、LOQ 未満の分析値を LOQ と同値として算出

※2 LOD : 飲料水 PFOS 3 ng/kg、PFOA 2 ng/kg
飲料水以外 PFOS 3-20 ng/kg、PFOA 6-40 ng/kg
LOQ : 飲料水 PFOS 8 ng/kg、PFOA 5 ng/kg
飲料水以外 PFOS 9-40 ng/kg、PFOA 15-110 ng/kg

② 海外

海外で報告されている食事からの PFAS の摂取量推定の結果を表 V-16 に示す。

表 V-16 海外における食事からの PFAS 摂取量推定結果

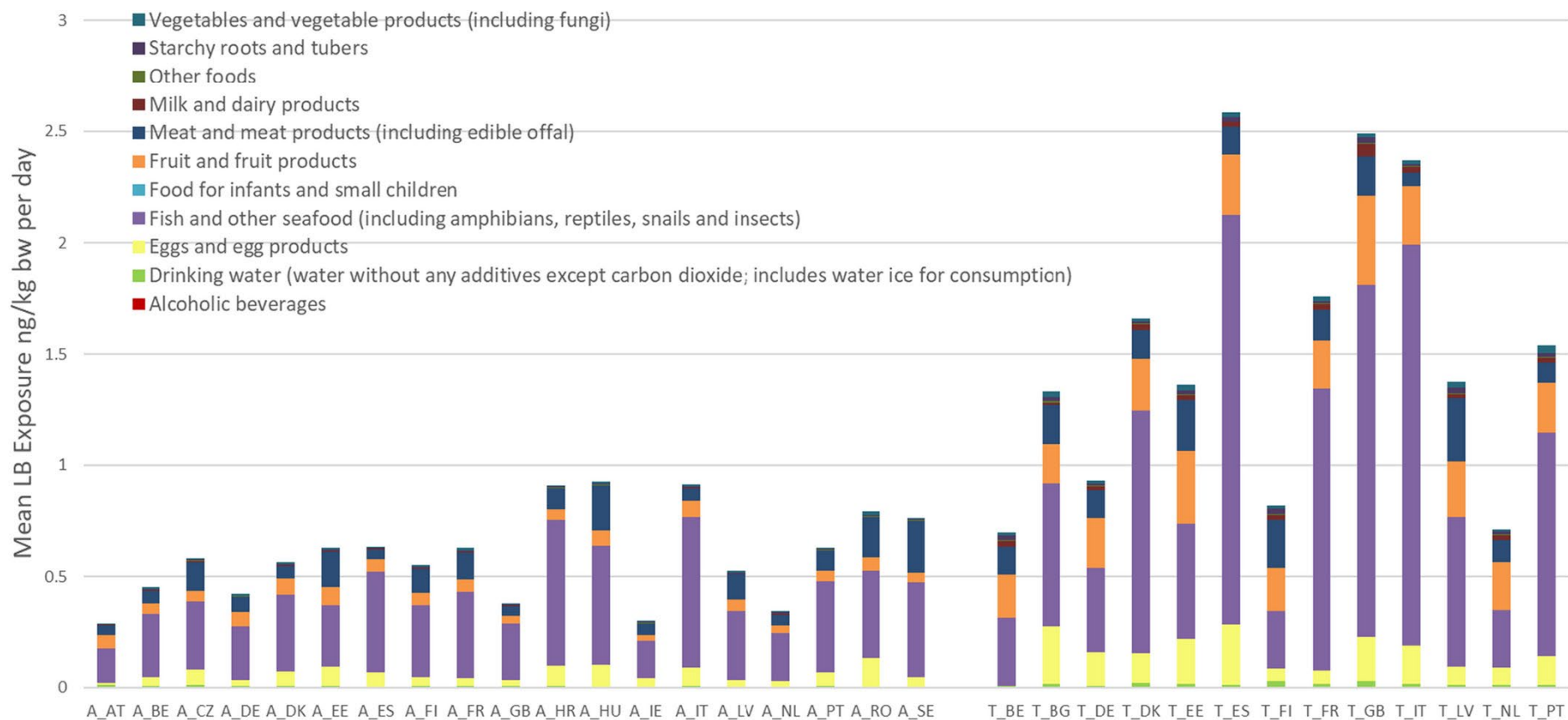
国又は地域	対象集団	分子種	摂取量	引用文献
カナダ	12 歳以上	PFHpA, PFOA, PFNA, PFOS, PFDA, PFUA, PFDoDA, PFTeDA	(総 PFAS ng/日) 全体 : 250 男性 (12-19 歳) : 290 男性 (20-39 歳) : 480 男性 (40-64 歳) : 340 男性 (>65 歳) : 200 女性 (12-29 歳) : 170 女性 (20-39 歳) : 200 女性 (40-64 歳) : 240 女性 (>65 歳) : 120	(参照 244)
EU	23 か国	PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS	年齢別 ^{※1} 摂取量 LB (最小値・中央値・最大値) ^{※2} UB (最小値・中央値・最大値) ^{※2} (総 PFAS ng/kg 体重/日) ・平均摂取量群 乳児 : 2.39 - 4.87 - 12.19 42.77 - 71.44 - 114.62 幼児 : 1.47 - 2.94 - 6.51	(参照 1)

			<p>61.20 - 74.17 - 112.09</p> <p>子ども : 0.84 - 1.54 - 3.07 38.50 - 53.23 - 81.78</p> <p>青年 : 0.42 - 0.84 - 1.52 20.59 - 26.48 - 41.45</p> <p>大人 : 0.55 - 0.92 - 1.34 13.54 - 15.94 - 21.97</p> <p>高齢者 : 0.71 - 0.89 - 2.08 11.51 - 15.07 - 18.77</p> <p>超高齢者 : 0.42 - 0.86 - 3.10 12.56 - 15.41 - 19.85</p> <p>・高摂取量群 (95 パーセントイル)</p> <p>乳児 : 4.50 - 13.65 - 27.88 92.77 - 122.25 - 224.84</p> <p>幼児 : 3.35 - 7.55 - 13.69 100.65 - 134.01 - 229.04</p> <p>子ども : 2.66 - 4.21 - 9.69 78.97 - 109.03 - 165.31</p> <p>青年 : 1.27 - 2.13 - 5.22 44.17 - 57.04 - 89.40</p> <p>大人 : 1.30 - 2.29 - 5.04 26.29 - 32.78 - 62.70</p> <p>高齢者 : 1.76 - 2.37 - 5.58 22.96 - 28.77 - 46.73</p> <p>超高齢者 : 1.32 - 2.23 - 9.93 21.90 - 28.32 - 42.03</p>	
ドイツ	<p>・VELS^{※3} >0.5 - 5 歳</p> <p>・NVS II^{※4} 14-80 歳</p>	PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA	<p>平均値-50-95 パーセントイル (総 PFAS ng/kg 体重/週)</p> <p>・VELS</p> <p>>0.5 - <1 歳 : 20.4 - 19.3 - 45.2 1-2 歳 : 20.4 - 15.3 - 49.5 3-5 歳 : 18.3 - 13.1 - 44.5</p> <p>・NVS II</p> <p>14-17 歳 : 6.2 - 4.3 - 17.3 18-64 歳 : 8.0 - 4.4 - 19.8 65-74 歳 : 8.5 - 4.4 - 21.3 75-80 歳 : 8.6 - 4.4 - 16.6</p>	(参照 245)
オランダ	1-79 歳	PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDS, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, GenX	<p>LB-UB (ng PEQ/kg 体重/週) ^{※5,6}</p> <p>・食品+地下水由来飲料水 平均値 : 4.6-26 中央値 : 3.3-23 95 パーセントイル : 12-51</p> <p>・食品+表流水由来飲料水 平均値 : 5.9-22 中央値 : 4.6-19 95 パーセントイル : 14-45</p>	(参照 238)
オーストラリア	2 歳以上	PFOS ^{※7}	<p>LB-MB-UB (ng/kg 体重/日) ^{※8}</p> <p>平均値 : 0.011-0.83-1.7 90 パーセントイル : 0.032-1.3-2.6</p>	(参照 239)
韓国		PFOS, PFOA	<p>(ng/kg 体重/日)</p> <p>・PFOS</p> <p>1-2 歳 : 1.552 3-6 歳 : 1.527 7-12 歳 : 1.120 13-18 歳 : 0.747 19 歳以上 : 0.915</p> <p>・PFOA</p> <p>1-2 歳 : 1.499 3-6 歳 : 1.534</p>	(参照 246)

			7-12 歳 : 1.310 13-18 歳 : 0.992 19 歳以上 : 0.817	
--	--	--	---	--

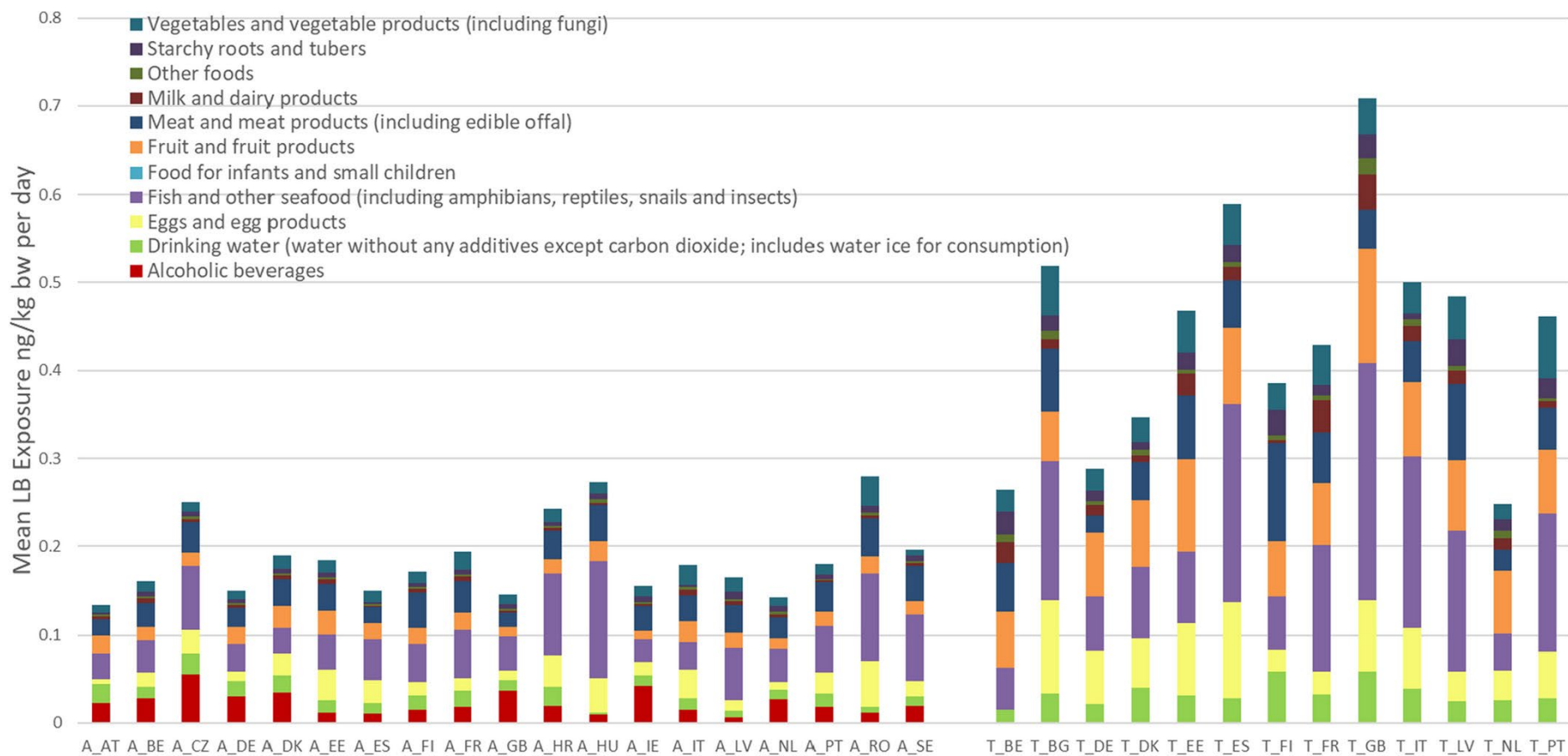
- ※1 乳児（12 か月未満）、幼児（12 か月以上 36 か月未満）、子ども（36 か月以上 10 歳未満）、青年（10 歳以上 18 歳未満）、大人（18 歳以上 65 歳未満）、高齢者（65 歳以上 75 歳未満）、超高齢者（75 歳以上）として分類。
- ※2 食品中 PFAS 濃度について、LB は LOD 未満又は LOQ 未満と報告された分析値を 0 として算出し、UB は LOD 未満と報告された分析値を LOD と同値、LOQ 未満と報告された分析値を LOQ と同値として算出。
- ※3 VELS（残留農薬の急性毒性評価のための乳幼児の食事摂取量調査）の食品摂取量データを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

EFSA は 2020 年の評価において、19 か国 35 種類の食品消費データと、16 か国 97,434 点の食品の汚染実態データから摂取量推定を行い、LB シナリオにおける各食品群の寄与率を求めた。その結果、PFOS については魚及びその他の魚介類の寄与率が最も高く、次いで卵及び卵製品、肉及び肉製品、特に幼児（12~36 か月）については果物及び果物製品の寄与が大きかった。PFOA についても魚及びその他の魚介類、卵及び卵製品並びに肉及び肉製品の寄与率が高かった一方、果物及び果物製品、野菜及び野菜製品並びに飲料水も寄与が大きかった。PFHxS については主に果物及び果物製品と飲料水が摂取に寄与していた。また、国別及び年齢層（大人及び幼児）の平均摂取量のグラフを図 V-3-1~図 V-3-3 に示す(参照 1)。



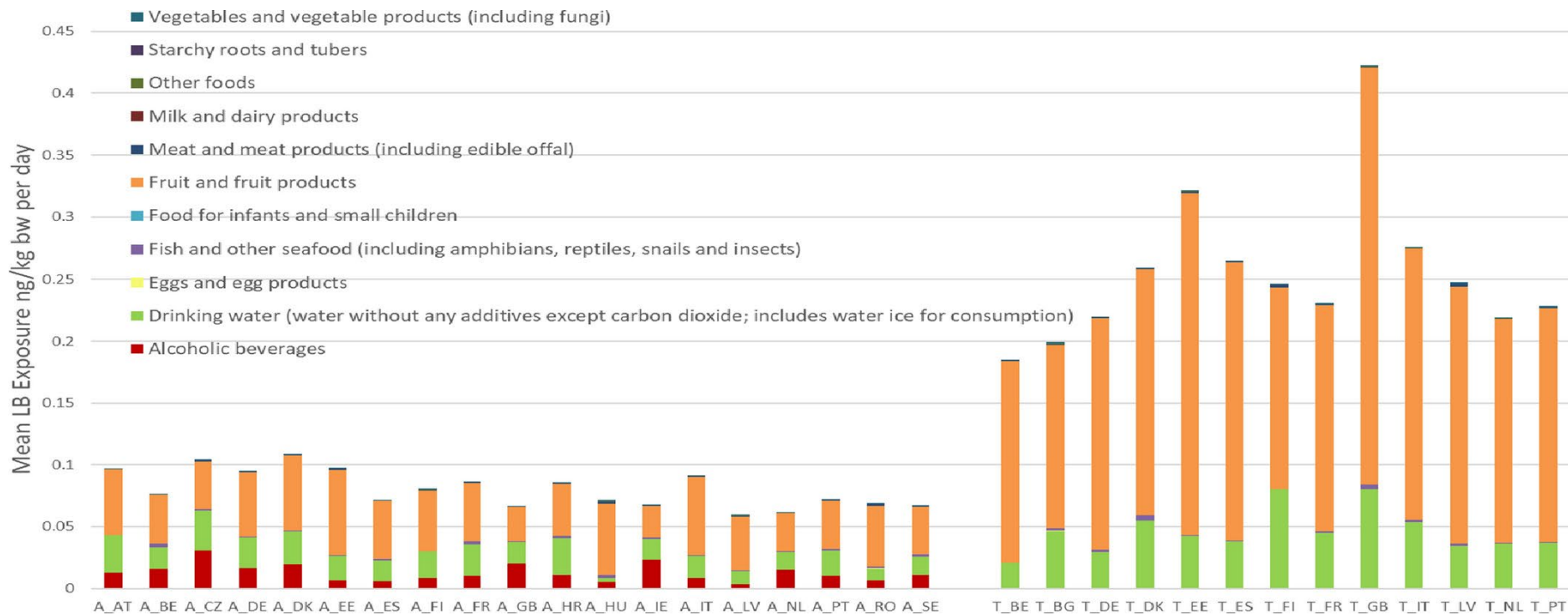
注) A : 大人 (グラフ左側、18 歳以上 65 歳未満)、T : 幼児 (グラフ右側、12 か月以上 36 か月未満)、AT : オーストリア、BE : ベルギー、CZ : チェコ、DE : ドイツ、DK : デンマーク、EE : エストニア、ES : スペイン、FI : フィンランド、FR : フランス、GB : 英国、HR : クロアチア、HU : ハンガリー、IE : アイルランド、IT : イタリア、LV : ラトビア、NL : オランダ、PT : ポルトガル、RO : ルーマニア、SE : スウェーデン

図 V-3-1 LB シナリオにおける食品群別 PFOS 平均ばく露量 (単位 : ng/kg 体重/日) (参照 1)



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

図 V-3-2 LB シナリオにおける食品群別 PFOA 平均ばく露量 (単位 : ng/kg 体重/日) (参照 1)



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

図 V-3-3 LB シナリオにおける食品群別 PFHxS 平均ばく露量 (単位 : ng/kg 体重/日) (参照 1)

RIVM は 2012～2016 年のオランダ全国食料消費調査（DNFCS）で報告されたオランダ国民全体の消費パターンに基づき、2021 年 11～12 月に購入した食品及び 2022 年にサンプリングした飲料水について、PFAS のばく露量推定を実施した（図 V-4）。飲料水の寄与率は、LB シナリオにより食品及び地下水由来の飲料水を推定した場合は 6%、食品及び表流水由来の飲料水を推定した場合は 27% であった。また、食品群別の寄与率は、LB シナリオにおける食品及び地下水由来の飲料水による推定では魚及び魚製品の寄与率が 30% で最も高く、2 番目は飲料（飲料水を除く）の 23%、3 番目は乳製品の 17%、4 番目は肉及び肉製品の 8% であった。また、LB シナリオにおける食品及び表流水由来の飲料水による推定では、魚及び魚製品が 24% の寄与率で、最もばく露に寄与しており、次いで飲料（飲料水を除く）が 18%、乳製品が 13%、肉及び肉製品が 6% の寄与率であった（参照 238）。

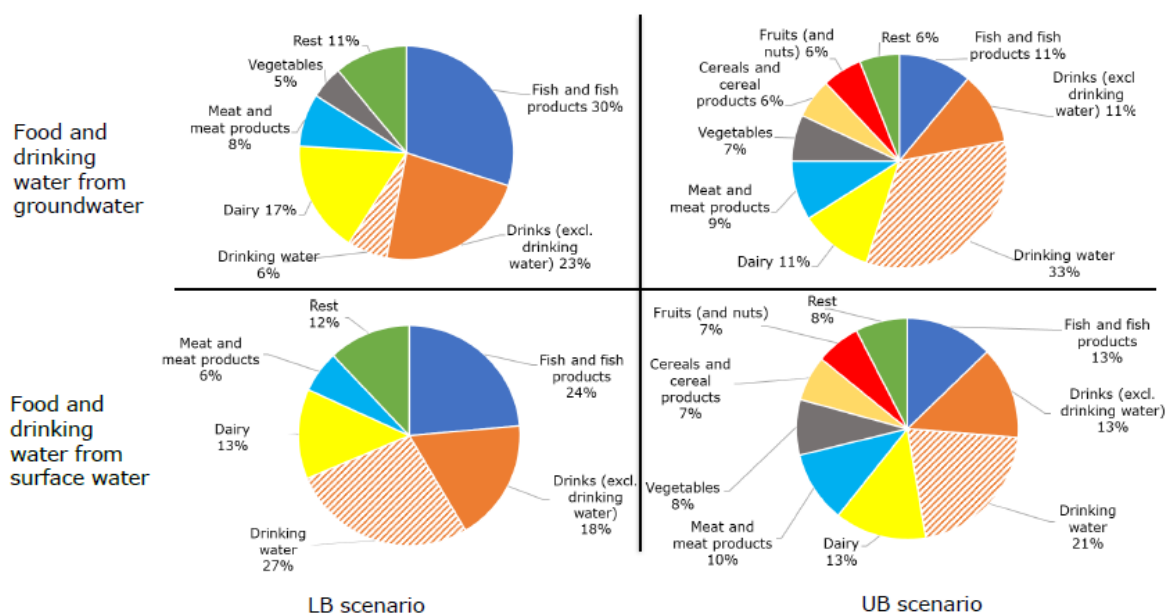


図 V-4 飲料水及び食品群の寄与率(参照 238)

FSANZ は 2021 年、PFAS のばく露に寄与している、又は寄与する可能性がある食品及び飲料（オーストラリアで消費されている代表的なものを含む）からの PFOS のばく露量推定を実施し、食品別の寄与率を算出した。その結果、寄与率が 5% を超える主要な食品はマグロ（水煮缶詰のデータより算出、寄与率 53%）、卵（19%）、哺乳類の内臓（心臓を除く）（11%）、海水魚（11%）及び甲殻類（7%）で、魚介類の寄与率を合計すると 71% であった（参照 239）。

3. 生物学的指標

(1) 血中濃度

① 国内

環境省は、平成 22 (2010) 年度まで実施していた「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査及びばく露実態調査」において測定した 3 か年 (平成 20~22 (2008~2010) 年度) 分の全血中 PFOS 及び PFOA 濃度を、地域別及び地区別に比較した。地域別では、PFOS、PFOA とともに東海北陸近畿地域で濃度が高く、他地域とは統計学的有意差 ($p<0.01$) がみられた (表 V-17)。地区別に比較した結果、PFOS では漁村地区の濃度が高く、都市地区、農村地区いずれとも統計学的有意差 ($p<0.01$) がみられた一方で、PFOA では地区間の有意差はみられなかった (表 V-18) (参照 247)。

表 V-17 3 か年 (平成 20~22 (2008~2010) 年度) の全血中 PFOS・PFOA 濃度の統計値 (地域別) (単位: ng/mL) (参照 247)

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

表 V-18 3 か年 (平成 20~22 (2008~2010) 年度) の全血中 PFOS・PFOA 濃度の統計値 (地区別) (単位: ng/mL) (参照 247)

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

環境省が平成 23 (2011) 年度に実施したダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への曝露量モニタリング調査及び平成 24 (2012) 年度から実施している化学物質の人へのばく露量モニタリング調査における全血中 PFAS 濃度の結果を表 V-19 に示す (参照 248)。

表V-19 平成23～28（2011～2016）年度の全血中PFAS濃度結果（ng/mL）
（参照248）

調査年度	採血年月	対象者数	分析種	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成23 （2011）年 度	2011年 10月	86名 （男性51名、女性35名） 平均年齢50.1歳	PFOS	5.8	3.1	4.8	1.5～17
			PFOA	2.2	1.4	1.8	0.66～9.6
平成25 （2013）年 度	2013年 10～11月	83名 （男性38名、女性45名） 平均年齢52.4歳	PFOS	5.1	2.9	4.5	1.3～16
			PFOA	3.2	2.4	2.5	0.27～13
			PFHxS	0.63	0.43	0.54	ND ^{※1} ～1.8
平成26 （2014）年 度	2014年 10月	81名 （男性34名、女性47名） 平均年齢49.3歳	PFOS	3.0	1.6	2.7	0.29～11
			PFOA	1.8	1.1	1.6	0.43～8.4
			PFHxS	0.44	0.24	0.42	ND ^{※1} ～1.1
平成27 （2015）年 度	2015年 11月	77名 ^{※2} （男性39名、女性38名） 平均年齢49.1歳	PFOS	2.9	2.2	2.1	0.44～11
			PFOA	2.3	2.1	1.6	0.27～12
			PFHxS	0.24	0.18	0.22	ND ^{※1} ～0.80
平成28 （2016）年 度	2016年 10月	80名 （男性44名、女性36名） 平均年齢49.1歳	PFOS	3.5	1.8	3.3	0.63～11
			PFOA	1.5	0.63	1.4	0.36～3.4
			PFHxS	0.31	0.13	0.32	0.071～0.76

※1 ND：検出下限（PFHxS（平成25～27（2013～2015）年度）：0.063 ng/mL）未満

※2 全血中PFAS濃度については76名分の結果を記載している。

注）平成24（2012）年度はデータなし。平成25（2013）年度以降はPFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFDSについても調査を実施

また、平成30（2018）年度～令和4（2022）年度に実施した化学物質の人へのばく露量モニタリング調査（パイロット調査³³）における全血中PFAS濃度の結果を表V-20に示す（参照249）。

表V-20 パイロット調査における全血中PFAS濃度結果（ng/mL）（参照249）

調査年度	採血年月	対象者	分析種	平均値	標準偏差	中央値	範囲
令和2 （2020）年 度	2021年 1～2月	80名 （男性27名、女性53名） 平均年齢39.7歳	PFOS	1.4	0.84	1.2	0.48～4.2
			PFOA	0.86	0.45	0.77	ND ^{※1} ～3.4
			PFHxS	0.22	0.17	0.21	ND ^{※1} ～0.81
令和3 （2021）年 度	2021年 12月	121名 ^{※2} （男性59名、女性62名） 平均年齢43.2歳	PFOS	2.1	1.4	1.8	0.65～8.5
			PFOA	1.2	0.56	1.1	0.23～3.5
			PFHxS	0.56	0.79	0.41	ND ^{※1} ～6.3
令和4 （2022）年 度	2022年 10～11月	89名 （男性43名、女性46名） 平均年齢44.7歳	PFOS	1.8	0.98	1.7	0.49～5.9
			PFOA	1.1	0.44	1.0	0.23～2.2
			PFHxS	0.30	0.22	0.27	ND ^{※1} ～1.2

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

※2 全血中PFAS濃度については119名分の結果を記載している。

注）平成30（2018）年度及び令和元（2019）年度はデータなし。PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFDSについても調査を実施。

³³ 本調査は「平成29（2017）年度に調査のあり方及び具体的調査の設計に関する検討を行い、平成30年度からは、調査協力者のリクルート手法の実施可能性などに関する問題点の洗い出しと改善点の検討を目的としたパイロット調査として実施している。そのため、調査者の選定方法、調査対象者の年齢等が揃っておらず、過年度の測定結果との比較や他調査との比較は困難である点に留意する必要がある」とされている。

その他、国内で報告されている文献に記載のある血清/血漿 PFAS 濃度を表 V-21 に示す。

表 V-21 国内における血清/血漿 PFAS 濃度の測定結果

地域・調査時期	人数・年齢	PFAS 濃度 (ng/mL)	引用文献
北海道札幌市内の 1 病院 リクルート時期： 2002 年 7 月 ～2005 年 8 月 (北海道スタディ；札幌 コホート)	妊婦 447 名	血清濃度 25 パーセンタイル値, 50 パーセンタイル値, 75 パーセンタイル値 PFOS : 3.40, 5.20, 7.00 PFOA : 0.80, 1.30, 1.80	(参照 116)
北海道札幌市内の 37 病 院 リクルート時期： 2003 年 2 月 ～2012 年 3 月 (北海道スタディ；北海 道コホート)	妊婦 2,123 名 <25 歳 : 183 名 25-29 歳 : 607 名 30-34 歳 : 882 名 ≥35 歳 : 451 名	血漿濃度 ※1 幾何平均値, 算術平均値, 最小値, 中央値, 最 大値 PFOS (n=2,123) : 4.96, 5.74, 0.81, 4.96, 30.28 PFOA (n=2,123) : 2.06, 2.64, 0.25, 2.00, 24.88 PFHxS (n=1,732) : 0.34, 0.37, <MDL 0.33, 3.39 (MDL : 0.2 ng/mL)	(参照 250)
京都府宇治市 2013 年	131 名 (男性 37 名、女性 94 名) 平均年齢 63 歳	血漿濃度 ※2,※3 平均値 (標準偏差) , 5 パーセンタイル値, 50 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値 PFOA : 4.63 (2.45) , 1.17, 4.08, 9.03	(参照 251)

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

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

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

② 海外

海外における血中 PFAS 濃度に関する報告を表 V-22 に示す。

表 V-22 海外における血中 PFAS 濃度の測定結果

調査年	対象者	人数	試料	濃度 (ng/mL) ※1	引用文献
米国 (National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES)					
2017- 2018	12 歳 以上	1,929 名 男性 : 952 名 女性 : 977 名 12-19 歳 : 313 名 20 歳以上 : 1,616 名	血清	幾何平均値 (95%CI) (50 パーセンタイル, 95 パーセンタイル) ・ PFOS (合計) 全体 : 4.25 (3.90-4.62) (4.30, 14.6) 男性 : 5.36 (4.82-5.97) (5.50, 15.8) 女性 : 3.42 (3.08-3.78) (3.30, 13.3) 12-19 歳 : 2.68 (2.31-3.12) (2.60, 7.30) 20 歳以上 : 4.50 (4.15-4.89) (4.70, 15.1) ・ n-PFOS 全体 : 2.94 (2.70-3.21) (3.00, 10.4) 男児 : 3.67 (3.32-4.06) (3.70, 11.3) 女児 : 2.40 (2.14-2.68) (2.30, 9.30) 12-19 歳 : 1.92 (1.66-2.23) (1.90, 5.70) 20 歳以上 : 3.11 (2.86-3.38) (3.20, 11.0) ・ Sm-PFOS 全体 : 1.22 (1.10-1.35) (1.23, 4.50) 男性 : 1.61 (1.40-1.84) (1.70, 5.30) 女性 : 0.944 (0.854-1.05) (0.900, 3.80)	(参照 252)

				12-19 歳 : 0.722 (0.609-0.856) (0.700, 2.00) 20 歳以上 : 1.31 (1.18-1.44) (1.40, 4.60) ・ PFOA (合計) 全体 : 1.42 (1.33-1.52) (1.47, 3.77) 男性 : 1.61 (1.50-1.73) (1.57, 3.77) 女性 : 1.26 (1.17-1.36) (1.27, 3.77) 12-19 歳 : 1.18 (1.06-1.31) (1.17, 2.37) 20 歳以上 : 1.45 (1.35-1.56) (1.47, 3.87) ・ n-PFOA 全体 : 1.32 (1.23-1.42) (1.40, 3.70) 男性 : 1.51 (1.40-1.63) (1.50, 3.70) 女性 : 1.17 (1.08-1.26) (1.20, 3.70) 12-19 歳 : 1.09 (0.976-1.22) (1.10, 2.30) 20 歳以上 : 1.36 (1.26-1.46) (1.40, 3.80) ・ Sb-PFOA 全体 : - (<LOD, 200) 男性 : - (<LOD, 200) 女性 : - (<LOD, 100) 12-19 歳 : - (<LOD, 200) 20 歳以上 : - (<LOD, 200) (LOD : 0.1 ng/mL) ・ PFHxS 全体 : 1.08 (0.996-1.18) (1.10, 3.70) 男性 : 1.48 (1.32-1.67) (1.50, 5.10) 女性 : 0.805 (0.747-0.868) (0.800, 3.10) 12-19 歳 : 0.866 (0.732-1.02) (0.800, 3.40) 20 歳以上 : 1.11 (1.03-1.21) (1.20, 3.80)	
2013-2014	3-11 歳	525 名 男児 : 284 名 女児 : 241 名 3-5 歳 : 149 名 6-11 歳 : 376 名	血清	幾何平均値 (95%CI) (50 パーセントイル, 95 パーセントイル) ・ PFOS (合計) 全体 : 3.90 (3.49-4.35) (3.84, 11.8) 男児 : 4.05 (3.45-4.74) (4.07, 12.4) 女児 : 3.73 (3.36-4.15) (3.53, 9.61) 3-5 歳 : 3.37 (2.99-3.79) (3.39, 9.10) 6-11 歳 : 4.18 (3.70-4.72) (4.00, 12.4) ・ n-PFOS 全体 : 2.53 (2.28-2.80) (2.45, 7.78) 男児 : 2.67 (2.27-3.13) (2.67, 8.83) 女児 : 2.38 (2.18-2.59) (2.17, 6.98) 3-5 歳 : 2.22 (1.98-2.51) (2.11, 6.19) 6-11 歳 : 2.69 (2.41-3.00) (2.59, 8.83) ・ Sm-PFOS 全体 : 1.24 (1.07-1.43) (1.28, 4.10) 男児 : 1.26 (1.03-1.52) (1.28, 4.25) 女児 : 1.22 (1.03-1.44) (1.29, 3.92) 3-5 歳 : 1.02 (0.863-1.20) (1.00, 3.14) 6-11 歳 : 1.36(1.17-1.57)(1.41, 4.45) ・ PFOA (合計) 全体 : 1.96 (1.76-2.17) (1.95, 4.23) 男児 : 1.94 (1.74-2.17) (1.88, 4.14) 女児 : 1.97 (1.74-2.24) (2.00, 4.24) 3-5 歳 : 2.04 (1.77-2.36) (1.82, 5.86) 6-11 歳 : 1.92 (1.73-2.12) (1.97, 3.99) ・ n-PFOA 全体 : 1.85 (1.66-2.06) (1.83, 4.15) 男児 : 1.83 (1.63-2.05) (1.76, 4.07) 女児 : 1.87 (1.64-2.13) (1.91, 4.15) 3-5 歳 : 1.91 (1.64-2.24) (1.72, 5.79) 6-11 歳 : 1.81 (1.63-2.02) (1.84, 3.77)	(参照 253)

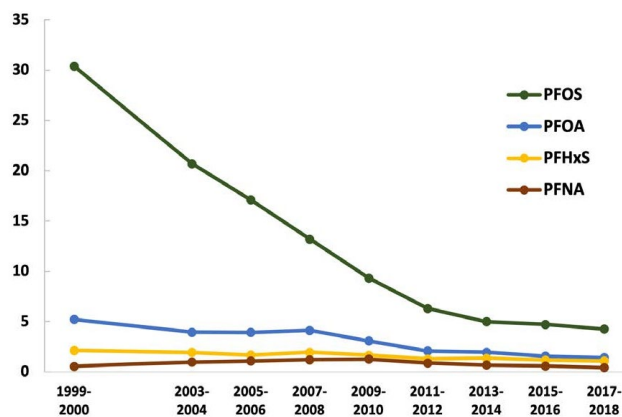
				<ul style="list-style-type: none"> • Sb-PFOA 全体 : - (<LOD , 230) 男児 : - (<LOD , 220) 女児 : - (<LOD , 230) 3-5 歳 : - (<LOD , 280) 6-11 歳 : - (<LOD , 230) (LOD : 0.1 ng/mL) • PFHxS 全体 : 0.831 (0.729-0.934) (0.790, 3.56) 男児 : 0.916 (0.780-1.08) (0.870, 4.59) 女児 : 0.744 (0.655-0.846) (0.720, 3.04) 3-5 歳 : 0.707 (0.600-0.832) (0.700, 1.61) 6-11 歳 : 0.898 (0.784-1.03) (0.810, 4.59) 	
カナダ (Canadian Health Measures Survey : CHMS)					
2018-2019	3-79 歳	<p>2,514 名 (PFOA のみ 2,513 名)</p> <p>男性 : 1,253 名 女性 : 1,261 名 (PFOA のみ 1,260 名)</p> <p>3-5 歳 : 482 名 6-11 歳 : 504 名 12-19 歳 : 508 名 20-39 歳 : 330 名 40-59 歳 : 346 名 (PFOA のみ 345 名) 60-79 歳 : 344 名</p>	血漿	<p>幾何平均値 (95%CI) 中央値 (10 パーセンタイル, 95 パーセンタイル)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFOS 全体 : 2.5 (2.3-2.8) 2.5 (0.97, 8.3) 男性 : 3.1 (2.8-3.4) 3.0 (1.2, 9.8) 女性 : 2.1 (1.9-2.4) 2.2 (0.85, 6.0) 3-5 歳 : 1.4 (1.3-1.6) 1.3 (0.71-3.9) 6-11 歳 : 1.5 (1.3-1.8) 1.4 (0.74-4.7) 12-19 歳 : 1.6 (1.4-1.8) 1.5 (0.81, 3.6) 20-39 歳 : 2.3 (2.0-2.5) 2.2 (0.95, 6.2) 40-59 歳 : 2.9 (2.6-3.2) 2.9 (1.3, 7.9) 60-79 歳 : 3.9 (3.5-4.5) 3.7 (1.9, 13) • PFOA 全体 : 1.2 (1.1-1.3) 1.1 (0.60, 2.9) 男性 : 1.3 (1.2-1.5) 1.3 (0.69, 3.2) 女性 : 1.1 (0.9701.2) 1.0 (0.53, 2.5) 3-5 歳 : 1.3 (1.2-1.4) 1.2 (0.75, 2.7) 6-11 歳 : 1.2 (1.1-1.4) 1.1 (0.77, 2.8) 12-19 歳 : 0.96 (0.86-1.1) 0.92 (0.59, 1.8) 20-39 歳 : 1.0 (0.92-1.1) 1.0 (0.45, 2.8) 40-59 歳 : 1.2 (1.1-1.4) 1.1 (0.60, 2.8) 60-79 歳 : 1.5 (1.4-1.7) 1.5 (0.83, 3.1) • PFHxS 全体 : 0.76 (0.69-0.85) 0.72 (0.25, 4.0) 男性 : 1.0 (0.91-1.2) 0.99 (0.37, 4.3) 	(参照 254)

				女性 : 0.56 (0.49-0.64) 0.56 (0.21, 2.1) 3-5 歳 : 0.52 (0.48-0.57) 0.49 (0.21, 1.6) 6-11 歳 : 0.54 (0.44-0.57) 0.44 (0.22, 3.8) 12-19 歳 : 0.53 (0.45-0.62) 0.50 (0.21, 1.8) 20-39 歳 : 0.70 (0.59-0.84) 0.66 (0.21, 4.4) 40-59 歳 : 0.81 (0.69-0.94) 0.80 (0.27, 2.7) 60-79 歳 : 1.1 (0.95-1.3) 1.0 (0.45, 4.3)	
ドイツ (German Environmental Survey : GerES)					
2014-2017	3-17 歳	1,109 名	血漿	幾何平均値 (95%CI) 中央値 (10 パーセンタイル, 95 パーセンタイル) ・ PFOS 2.487 (2.413-2.563) 2.41 (1.41, 6.00) ・ PFOA 1.124 (1.075-1.176) 1.2 7(<LOQ, 3.24) (LOQ : 0.50 ng/kg) ・ PFHxS (直鎖) 0.355 (0.339-0.372) 0.38 (<LOQ, 1.26) (LOQ : 0.25 ng/kg)	(参照 255)
ドイツ (German Environmental Specimen Bank : ESB)					
2009, 2013, 2015, 2017, 2019	20-29 歳	各年 20 名 (男女各 10 名)	血漿	中央値 (最小値-最大値) ・ Linear-PFOS 2009 : 4.7 (1.7-8.5) 2013 : 2.3 (1.0-5.8) 2015 : 2.2 (1.1-5.1) 2017 : 1.7 (1.1-9.9) 2019 : 1.8 (0.9-4.3) ・ PFOA 2009 : 3.9 (2.2-14.0) 2013 : 3.0 (0.3-5.4) 2015 : 2.2 (0.3-6.2) 2017 : 1.5 (1.0-5.0) 2019 : 1.9 (0.9-3.3) ・ PFHxS 2009 : 0.8 (0.3-1.8) 2013 : 0.6 (<LOQ-1.2) 2015 : 0.7 (<LOQ -3.2) 2017 : 0.6 (<LOQ -4.6) 2019 : 0.5 (0.3-1.2) (LOQ : 0.25 ng/mL)	(参照 256)
韓国 (環境由来汚染物質に対する人体の総ばく露量に基づくリスク評価技術の開発に関する研究)					
2017-2018	6 歳～ 88 歳	842 名 幼児 : 9 名 子供 : 249 名 青少年 : 303 名 成人 : 281 名	血清	中央値 (最小値-最大値) ・ PFOS (直鎖型及び分岐鎖型の合計) 幼児 : 3.86 (1.89-6.53) 子ども : 4.16 (1.25-14.10) 青少年 : 3.26 (1.19-13.20) 成人 : 6.98 (1.40-84.60) ・ PFOA 幼児 : 3.22 (2.21-6.03)	(参照 246)

青少年： 13-18 歳 成人： 19 歳～ 88 歳		子ども：3.68 (1.10-24.70) 青少年：2.92 (0.70-12.60) 成人：5.29 (1.03-21.00)	
---	--	--	--

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

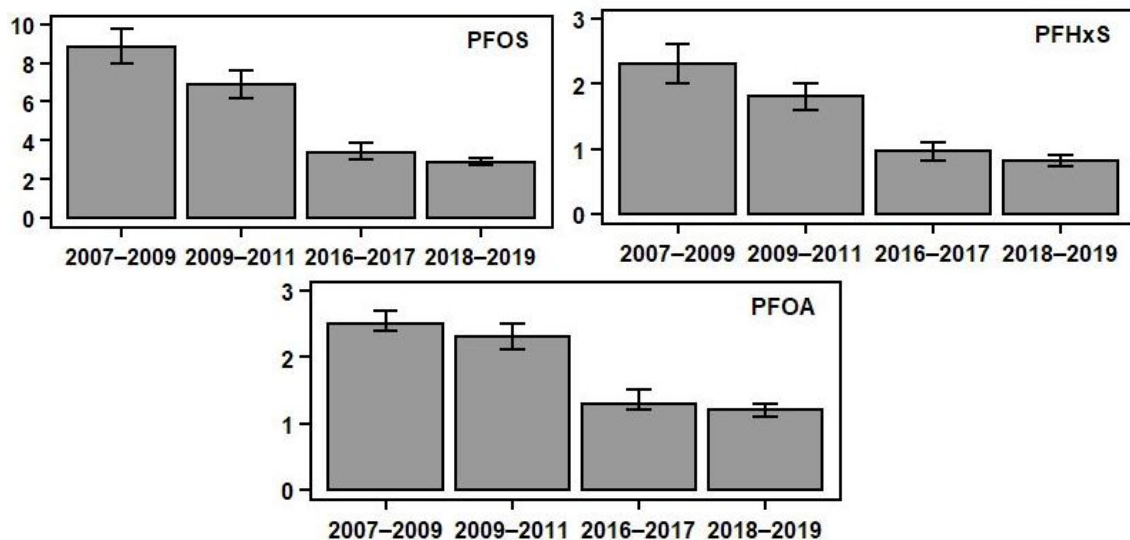
ATSDR が NHANES における一般的な PFAS の血清濃度データを調査年別別に比較した結果、1999～2000 年から 2017～2018 年の間に、血清 PFOS 濃度の幾何平均値は 85%以上、血中 PFOA 濃度の幾何平均値は 70%以上減少していた (図 V-5) (参照 257)。



注) 横軸：NHANES サイクル
縦軸：血清 PFAS 濃度 (幾何平均、単位：μg/L (=ng/mL))

図 V-5 米国 NHANES で得られた PFAS の血中濃度の経時変化(参照 257)

Health Canada が、CHMS における血漿 PFAS 濃度データを調査サイクル別に比較した結果、統計学的に有意な減少傾向がみられた ($P < 0.001$) (図 V-6) (参照 258)。

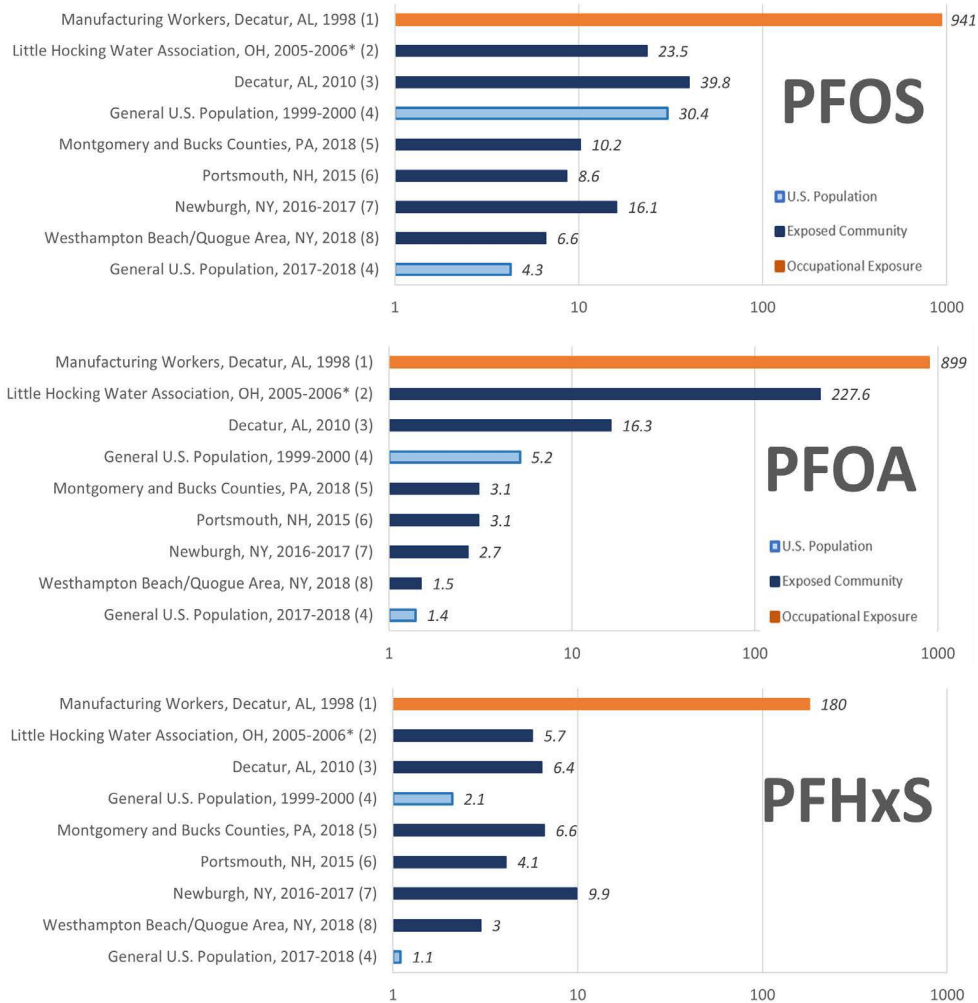


注) 縦軸は血漿 PFAS 濃度 (幾何平均、単位: $\mu\text{g/L}$ (= ng/mL))

図 V-6 カナダ CHMS で得られた血漿 PFAS 濃度の経時変化(参照 258)

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

ATSDR は、これらの様々なばく露集団で測定された PFOS、PFOA 及び PFHxS の血中濃度について、米国の一般住民のデータとして 1999~2000 年、及び 2017~2018 年の NHANES における血中濃度を用いて比較している (図 V-7) (参照 257)。



注) 横軸は血中 PFAS 濃度 (幾何平均、*のついたものは算術平均) (単位: µg/L (=ng/mL))
 図 V-7 様々なばく露集団で測定された PFAS の血中濃度(参照 257)

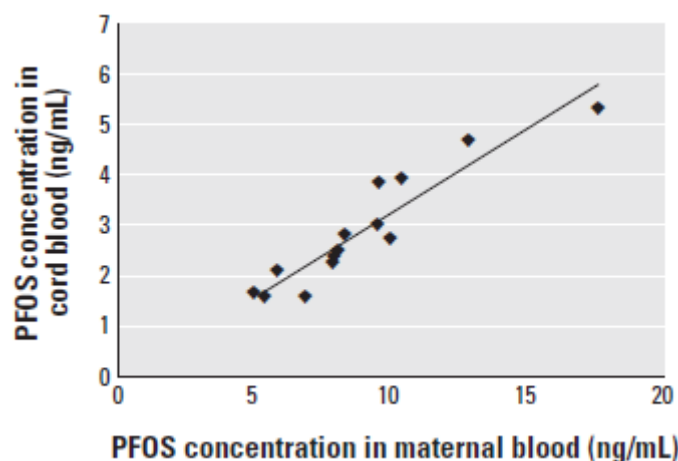
(2) 母体血、臍帯血及び母乳中濃度

Inoue ら (2004) の報告によると、北海道スタディの札幌コホート参加者の 15 名において 38~41 週目の母親の血液と出産直後の臍帯血における血清濃度を測定したところ、いずれのサンプルからも PFOS が検出された (表 V-23)。また、母体血清と臍帯血清における PFOS 濃度の関連性を調べたところ、高い正の相関 ($r^2 = 0.876$) がみられた (図 V-8) (参照 59)。

表 V-23 母体血清と臍帯血清における PFAS 濃度
 ((参照 59)をもとに作成)

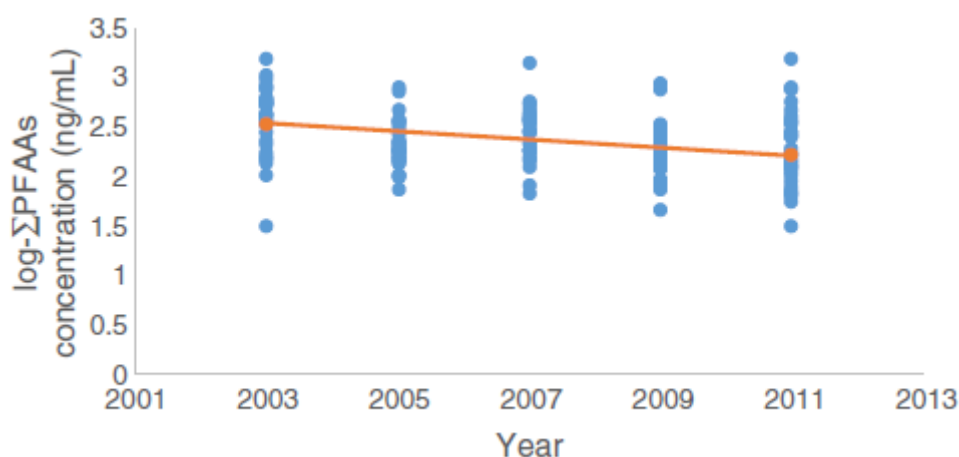
分子種	試料	検出率	濃度範囲 (ng/mL)
PFOS	妊婦血清	100%	4.9~17.6
	臍帯血清	100%	1.6~5.3
PFOA	妊婦血清	20%	ND*~2.3
	臍帯血清	0%	—

※ND: LOD (0.5 ng/mL) 未満



図V-8 母体血清と臍帯血清のPFOS濃度の相関(参照 59)

Okada ら (2013) の報告によると、北海道スタディの北海道コホートにおける 2003～2011 年の母親 (隔年 30 名をランダム抽出、計 150 名) の血漿 PFAS (PFH_xA、PFH_pA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA、PFH_xS 及び PFOS) 濃度の年代的变化について解析したところ、経年的に減少する傾向 (-4.0%) がみられた (図V-9)。また、分子種別の傾向として、PFOS 及び PFOA は減少傾向 (PFOS : -8.4%、PFOA : -3.1%) がみられた一方で、PFNA 及び PFDA は増加傾向 (PFNA : +4.7%、PFDA : +2.4%) がみられた(参照 259)。



図V-9 母体血漿中総PFAS濃度の経年変化(参照 259)

Fujii ら (2012) が日本、韓国及び中国から収集した 90 点の母乳試料について PFCA (PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA 及び PFTrDA) 濃度を測定した結果、日本における母乳中 PFOA 濃度の中央値は 89 pg/mL (0.089 ng/mL)、

その他の長鎖 PFCA の合計濃度の中央値は 95 pg/mL (0.095 ng/mL) であった (表 V-24) (参照 260)。

表 V-24 母乳中の PFAS 濃度 ((参照 260)をもとに作成)

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

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

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

また、ほぼ全ての研究において、多くの臍帯血サンプルから PFOS 及び PFOA が検出されている (表 V-25)。さらに、臍帯血又は血清中から PFAS が幅広く検出されているが、通常、その濃度は母体血清濃度と同程度かそれよりも低かった (参照 16)。

表 V-25 ATSDR (2021) の評価書に記載された臍帯血中 PFAS 濃度(参照 16)

調査地域 (調査検体数)	検出率※	濃度 (ng/mL)	引用文献
米国 カリフォルニア州 サンフランシスコ	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 56% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 幾何平均値 : 2.27 95 パーセンタイル : 4.35 • PFOA 幾何平均値 : — 95 パーセンタイル : 1.68 	Morello-Frosch 2016
ボルチモア (n=229) (Baltimore THREE Study)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 99% • PFOA : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 幾何平均値 : 4.9 最大値 : 23.8 • PFOA 幾何平均値 : 1.6 最大値 : 7.1 	Apelberg 2007a、2007b
ドイツ (n=11)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 中央値 : 13.0 • PFOA 中央値 : 2.6 	Midasch 2007
スペイン (n=66)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 最小値 : 0.53 最大値 : 4.71 • PFOA 最小値 : 0.60 最大値 : 10.56 	Manzano-Salgado 2015

	<ul style="list-style-type: none"> • PFHxS : 88% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFHxS 最小値 : 0.05 最大値 : 1.93 	
デンマーク (n=50) (Danish National Birth Cohort)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 98% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 平均値 : 11.0 • PFOA 平均値 : 3.7 	Fei 2007

※ LOD 以上、LOQ 以上、又は LLOQ 以上となった試料の割合

ATSDR に記載されている文献中の母乳中の PFAS 濃度を表 V-26 に示す(参照 16)。

表 V-26 ATSDR (2021) の評価書に記載された母乳中の PFAS 濃度(参照 16)

調査地域 (調査点数)	検出率*	濃度 (ng/mL)	引用文献
米国 マサチューセッツ州 (n=45)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 96% • PFOA : 89% • PFHxS : 51% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 最小値 : <0.032 平均値 : 0.131 最大値 : 0.617 • PFOA 最小値 : <0.0301 平均値 : 0.0348 最大値 : 0.161 • PFHxS 最小値 : <0.0120 平均値 : 0.0145 最大値 : 63.8 	Tao 2008
スウェーデン (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 8% • PFHxS : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 平均値 : 0.005 濃度範囲 : 0.060-0.470 • PFOA 平均値 : — 濃度範囲 : <0.209-0.492 • PFHxS 平均値 : 0.085 濃度範囲 : 0.031-0.172 	Kärrman 2007
スウェーデン (n=20)	—	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 1997 年平均値 : 0.237 2007 年平均値 : 0.122 • PFOA 1997 年平均値 : 0.138 2007 年平均値 : 0.086 	Sundstrom 2011
ノルウェー (n=9)	—	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 中央値 : 0.11 濃度範囲 : 0.028-0.36 • PFOA 中央値 : 0.05 濃度範囲 : 0.016-0.19 	Thomsen 2010
中国 (n=19)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 濃度範囲 : 0.045-0.360 • PFOA 濃度範囲 : 0.047-0.210 	So 2006

	<ul style="list-style-type: none"> • PFHxS : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFHxS 濃度範囲 : 0.004-0.10 	
ヨルダンを含む中東 (n=19)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 94% • PFOA : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 平均値 : 0.035 濃度範囲 : 0.006-0.18 (LOQ : 0.01 ng/mL) • PFOA 平均値 : 0.14 濃度範囲 : 0.024-1.22 	Al-sheyab 2015
フランス (n=48)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 98% • PFOA : 90% • PFHxS : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 平均値 : 0.092 濃度範囲 : <LOD-0.33 (LOD : 0.05 ng/mL) • PFOA 平均値 : 0.082 濃度範囲 : <LODs-0.22 (LOD : 0.05 ng/mL) • PFHxS 平均値 : 0.049 濃度範囲 : 0.040-0.066 	Antignac 2013
フランス (n=61)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 82% • PFOA : 77% • PFHxS : 15% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 平均値 : 0.04 濃度範囲 : <LOD-0.376 (LOD : 0.04 ng/mL) • PFOA 平均値 : 0.041 濃度範囲 : <LOD-0.31 (LOD : 0.05 ng/mL) • PFHxS 平均値 : 0.026 濃度範囲 : <LOD-0.217 (LOD : 0.03 ng/mL) 	Cariou 2015
ベルギー (n=84)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 100% • PFOA : 100% • PFHxS : 20% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 平均値 : 0.13 • PFOA 平均値 : 0.08 • PFHxS 平均値 : — 	Croes 2012
イタリア (n=37、うち初産婦 21、経産婦 16)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 初産婦 : 90% 経産婦 : 62% • PFOA 初産婦 : 81% 経産婦 : 69% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 初産婦 平均値 : 0.057 濃度範囲 : <LOQ-0.29 経産婦 平均値 : 0.036 濃度範囲 : <LOQ-0.12 (LOQ : 0.015 ng/mL) • PFOA 初産婦 平均値 : 0.076 濃度範囲 : <LOQ-0.24 経産婦 平均値 : 0.043 濃度範囲 : <LOQ-0.1 (LOQ : 0.024 ng/mL) 	Barbarossa 2013
韓国 (n=264)	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS : 98% • PFOA : 98% 	<ul style="list-style-type: none"> • PFOS 中央値 : 0.05 • PFOA 	Kang 2016

		中央値：0.072	
チェコ (n=50)	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFOS : 100% ・ PFOA : 100% 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFOS 平均値 : 0.033 濃度範囲 : 0.007-0.11 ・ PFOA 平均値 : 0.05 濃度範囲 : 0.012-0.13 	Lanvoka 2013
ドイツ・ハンガリー (n=70)	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFOS : 100% ・ PFOA : 16% 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PFOS 最小値 : 0.028 最大値 : 0.639 ・ PFOA 最小値 : <0.200 最大値 : 0.460 	Völkel 2008

※ LOD 以上又は LOQ 以上となった試料の割合

(3) 尿中濃度

NHANES の 2013～2014 年の参加者(2,682 名)の尿における PFAS (n-PFOS、Sm-PFOS、n-PFOA、Sb-PFOA 及び PFHxS) の検出率を算出した結果を表 V-27 に示す。また、血清 PFAS 濃度のデータがある 2,273 名について、血清及び尿における検出率を比較した結果、n-PFOS、Sm-PFOS、n-PFOA 及び PFHxS の血清における検出率は 98%以上であったが、尿中における検出率はいずれも 0.1 %未満であった(参照 261)。

表 V-27 6 歳以上の米国一般住民における尿の PFAS 推定検出率及び濃度の範囲
(参照 261)をもとに作成)

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

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

※2 µg/L で報告されているが、ng/mL として記載した。

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

EFSA は 2020 年の評価書において、複数の研究による尿中 PFAS 濃度を報告し (表 V-28)、一般的に濃度は低いとしている(参照 1)。

表 V-28 EFSA (2020) の評価書に記載された尿中 PFAS の検出状況
((参照 1)をもとに作成)

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

(4) その他の生物学的指標

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

4. ばく露に関する知見のまとめ

ヒトにおける PFAS のばく露について、その経路としては、食事及び飲料に加え、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。海外の報告によると、PFAS のばく露は、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であると考えられている。

食品中の PFAS 濃度について、国内では、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディのための試料を用いた調査が行われており、PFOS 又は PFOA が LOQ 以上で検出された食品群は、魚介類、藻類、肉類であった。しかし、調査点数が少なく、食品中の PFAS 濃度について論ずるためのデータとしては不十分である。欧州における食品及び飲料の分析結果においては、PFOS 及び PFOA 濃度は魚類において高く、狩猟動物の肉・内臓においても高い濃度が認められている。個別の食品濃度データについては、米国及び欧州の調査において、魚介類について一部の魚種別の調査結果が公表され、また、オランダの調査においては購入された商品の品目ごとの調査結果が公表されているものの、調査された魚種は限られており、傾向等を評価するにはデータはまだ不十分である。

飲料水については、オランダの調査において、飲料水 (地下水由来及び表流水由

来)の寄与が報告されている。国内の水道水については、厚生労働省が暫定目標値をPFOS及びPFOAの合計として50 ng/Lと設定している。2023年の調査において、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る場合は、水源の切替えや活性炭処理等が行われている。

ヒトにおけるPFASの摂取量推定については、国内では、2012～2014年のマーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディからの各食品群のPFOS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当たりの平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体重/日、PFOA(LB～UB)は0.066～0.75 ng/kg体重/日とされている。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LOD及びLOQが高く、LOD未満又はLOQ未満の分析値が多いことから推定値の範囲が大きく、LBによる摂取量推定では実際の摂取量よりも過小評価、UBによる摂取量推定では過大評価となる。その理解のもとにこの結果をEFSAによる摂取量推定と比較すると、LBを用いる値は、PFOSについては同程度、PFOAについては低く、UBを用いる値は、PFOS、PFOAともに低かった。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異なることに留意が必要である。

血中濃度等の生物学的指標については、国内における一般住民を対象とした調査結果によると、限られたデータではあるものの、国内における一般住民のPFOS及びPFOA血中濃度は、現状の海外の報告値と同程度であると推察される。また、血中PFOS及びPFOA濃度が経時的に減少している傾向を示す調査があるが、定点での同一対象における調査ではないこと及び各年の調査における地域や人数が限定的であることから、広く国内の一般住民における血中濃度の推移を反映したものとして捉えるには留意する必要がある。

PFASの母親から胎児への胎盤を介した移行や、母親から乳児への母乳を介した摂取についても可能性が指摘されている。国内外の調査結果によると、母体血中濃度と比較して臍帯血中のPFOS及びPFOA濃度は同程度かそれよりも低い。また、国内における母乳中のPFOA濃度のレベルは、海外とで同程度であると考えられる。

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

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

VI. 用量推計モデル・手法の概要

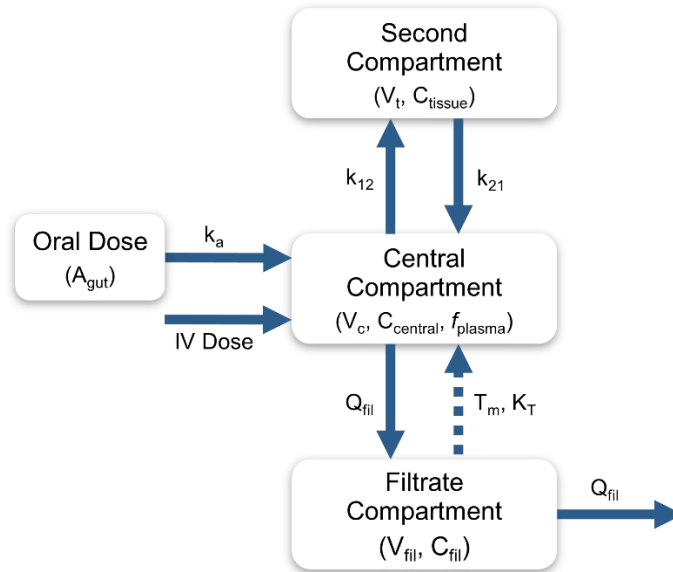
PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは大きく異なるため、動物試験における摂取量を踏まえた結果をそのままヒトに当てはめることはできない。また、疫学研究においては、PFAS の摂取量・ばく露量を把握することが難しく、多くの研究では、血清/血漿 PFAS 濃度の実測値又は推計値を用いた分析が行われている。そのため、海外評価機関による評価においては、RfD 等の指標値を算出するために、動物試験の結果から HED を算出する用量推計モデルや、疫学研究の結果について血清/血漿濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量推計モデルを用いて、摂取量としての POD_{HED} が算出されている。以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

1. EPA による用量推計モデル (参照 25, 27, 47, 48)

(1) 実験動物の体内動態モデル (PFOS)

① 用量推計モデルの概要

EPA では、PFOS の動物体内動態を推定するモデルから POD_{HED} を決定するために、Wambaugh ら (2013) の PK モデルを基本モデルとして採用している (EPA 2016)。その選択理由として、1) 対象とする 3 つの動物種 (サル、ラット及びマウス) において、PFOS の性差を踏まえた経時及び濃度変化を予測できたこと、2) モデル開発後に得られた新しいデータセットにおいてもばく露レベルを適切に予測できたこと、3) 発達・成長と関連する研究における指標の予測因子を追加できること、が挙げられている。このモデル構造を以下に示す (図 VI-1) (Wambaugh ら (2013) から改変)。このモデルでは、「飽和性の腎再吸収」が考慮されている。



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

Wambaugh ら (2013) は、経口ばく露された PFOS の大部分が血清に存在するとして、Andersen ら (2006) のモデルのいくつかのパラメータの推定値の範囲に限界値を設定している。この Andersen らのモデルは、改良型 2-コンパートメントモデルであり、第 1 コンパートメントは血清、第 2 コンパートメントは貯蔵部位としての深部組織である。Wambaugh らは、組織コンパートメントのサイズが血清量の 100 倍を超えないように合計の分布容積 (V_d) に制約を設けた。また、組織から血清への移行速度の代わりに 2 つの体積の比 (血清 : 全容量) が推定され、血清から組織への移行速度も推定された。表VI-1 に、Wambaugh らのモデルで用いられたパラメータを示した。

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

Parameter	Units	CD1 Mouse (F) ^a	CD1 Mouse (M) ^a	Sprague-Dawley Rat (F) ^a	Sprague-Dawley Rat (M) ^a	CynomolgusMonkey (M/F) ^a
Body weight ^b (BW)	kg	0.02	0.02	0.203	0.222	3.42
Cardiac Output ^c (Q _{cc})	L/h/kg ^{0.74}	8.68	8.68	12.39	12.39	19.8
Absorption rate (k _a)	1/h	1.16 (0.617–42,400)	433.4 (0.51–803.8)	4.65 (3.02–1,980)	0.836 (0.522–1.51)	132 (0.225–72,100)
Central Compartment Volume (V _{cc})	L/kg	0.264 (0.24–0.286)	0.292 (0.268–0.317)	0.535 (0.49–0.581)	0.637 (0.593–0.68)	0.303 (0.289–0.314)
Intercompartment transfer rate (k ₁₂)	1/h	0.0093 (2.63 × e ⁻¹⁰ –38,900)	2,976 (2.8 × e ⁻¹⁰ –4.2 × e ⁴)	0.0124 (3.1 × e ⁻¹⁰ –46,800)	0.00524 (2.86 × e ⁻¹⁰ –43,200)	0.00292 (2.59 × e ⁻¹⁰ –34,500)
Intercompartment ratio (R _{v2,v21})	Unitless	1.01 (0.251–4.06)	1.29 (0.24–4.09)	0.957 (0.238–3.62)	1.04 (0.256–4.01)	1.03 (0.256–4.05)
Maximum resorption rate (T _{max,c})	μmol/h	57.9 (0.671–32,000)	1.1 × e ⁴ (2.1–7.9 × e ⁴)	1,930 (4.11–83,400)	1.34 × e ⁻⁶ (1.65 × e ⁻¹⁰ –44)	15.5 (0.764–4,680)
Renal resorption affinity (K _r)	μmol	0.0109 (1.44 × e ⁻³ –1.45)	381 (2.6 × e ⁻³ –2.9 × e ³)	9.49 (0.00626–11,100)	2.45 (4.88 × e ⁻¹⁰ –60,300)	0.00594 (2.34 × e ⁻³ –0.0941)
Free fraction	Unitless	0.00963 (0.00238–0.0372)	0.012 (0.0024–0.038)	0.00807 (0.00203–0.0291)	0.00193 (0.000954–0.00249)	0.0101 (0.00265–0.04)
Filtrate flow rate (Q _{filc})	Unitless	0.439 (0.0125–307)	27.59 (0.012–283)	0.0666 (0.0107–8.95)	0.0122 (0.0101–0.025)	0.198 (0.012–50.5)
Filtrate volume (V _{filc})	L/kg	0.00142 (4.4 × e ⁻¹⁰ –6.2)	0.51 (3.5 × e ⁻¹⁰ –6.09)	0.0185 (8.2 × e ⁻⁷ –7.34)	0.000194 (1.48 × e ⁻⁹ –5.51)	0.0534 (1.1 × e ⁻⁷ –8.52)

Notes: F = female; M = male.

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

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

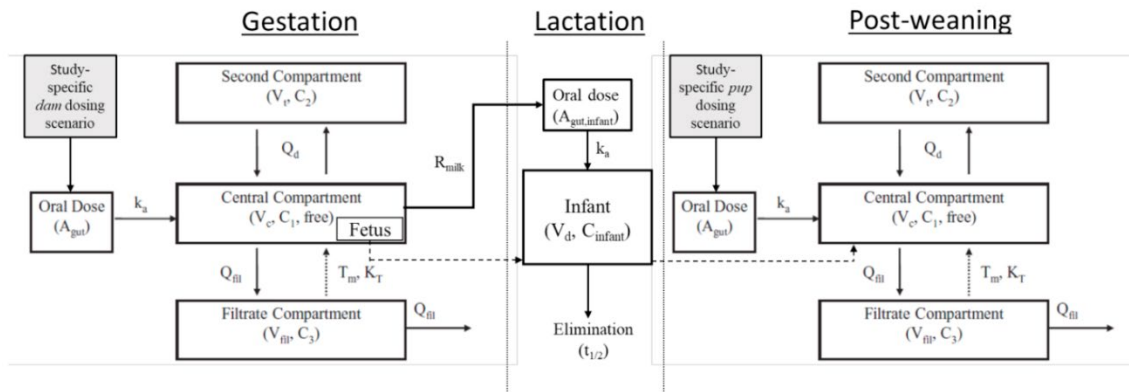
^bAverage bodyweight for species; individual-specific bodyweights.

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

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

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

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



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

図VI-2 ライフステージモデル構築のためのモデル構造 (EPA 2023, Draft)

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

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

Notes: PK = pharmacokinetic.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

② 予測値と実測値との比較

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

さらに、妊娠/授乳過程を加えた改良モデルについても、ラットの PFOS ばく露研究の結果 (Luebker et al. 2005 b) に適用して、母動物と児動物の PFOS 濃

度の経時変化を適切に予測できたとしている（EPA 2023, Draft）。

③ 用量推計モデルの不確実性

PK モデルの使用と動物の内部ばくレベルの推定について、以下のような不確実性と限界についての議論がされている（EPA 2023, Draft）。

第 1 に、表VI-1 のパラメータは動物種ごとにある一つの研究の結果により決定されたことである。これらのパラメータの不確実性は、これらの研究結果に依存した不確実性であり、研究間のばらつきや研究デザインの違いは考慮されていない。第 2 に、一部のパラメータの同定可能性（identifiability）により大きな不確実性を生じていることである。例えば、ろ過容量（Vfil）は、血清 PFOS 濃度との関連性が低かったため、血清データのみを使用して決定される場合、その不確実性は高くなる。尿中濃度等の追加指標の測定値が得られれば、このパラメータを決定するのに役立ち、不確実性は軽減される。最後に、このモデルでは、非妊娠・成熟動物の PFOS 単回投与研究の結果を使用してパラメータ化されていることである。モデル構築後に、妊娠期及び授乳期の PK モデル構築における PFOS の追加パラメータが採用されている（表VI-2）。Wambaugh ら（2013）のモデルは、いくつかの成長期の実験動物を用いた PFOS 研究のデータによく適合したが、EPA では、成長期に適用するにはいくつかの限界が挙げられている。第 1 に、周産期の胎児内濃度は胎盤を通した瞬間的な平衡を仮定しており、胎児へのトランスポーターを介した輸送の可能性を考慮していないこと、第 2 に、離乳前の児動物のクリアランスは、単一の半減期に基づく一次式であると想定され、成長に伴う生理学的変化が乳児における PFOS の半減期にどのような影響を与えるかは不明であること、第 3 に、PFOS は母体血液から母乳中に受動的に移行すると仮定され、乳腺における能動的な輸送の存在や、PFOS の乳汁移行における経時変化を考慮していないことである。

（2）実験動物の体内動態モデル（PFOA）

① 用量推計モデルの概要

EPA では、PFOA の動物体内動態を推定するモデルから POD_{HED} を決定するために、PFOS の場合と同様に、Wambaugh ら（2013）の PK モデルを基本的モデルとして採用している（図VI-1）（EPA 2016）。

Wambaugh らは、（1）の PFOS の項で記載したように、PFOA でも Andersen ら（2006）のモデルのいくつかのパラメータの推定値の範囲に制約を設定し、モデルを作成している。表VI-3 に Wambaugh らのモデルで用いられたパラメータを示した。

また、PFOS の場合と同様に、Wambaugh ら（2013）のモデルは、妊娠、授乳、

離乳後の段階を考慮して改良されている（図VI-2）（EPA 2023, Draft）。詳細はPFOSの項で記載したとおりである。Wambaughら（2013）の報告値に加えて、表VI-4の値が使用されている。

表VI-3 PFOAの基本PKモデルのパラメータ（Wambaugh et al. 2013）

Parameter	Units	CD1 Mouse (F) ^a	C57BL/6 Mouse (F) ^a	Sprague-Dawley Rat (F) ^a	Sprague-Dawley Rat (M) ^a	Cynomolgus Monkey (M/F) ^a
Body Weight ^b (BW)	kg	0.02	0.02	0.20 (0.16 – 0.23)	0.24 (0.21 – 0.28)	7 (M), 4.5 (F)
Cardiac Output ^c (Q _{cc})	L/h/kg ^{0.74}	8.68	8.68	12.39	12.39	19.8
Absorption Rate (k _a)	1/h	290 (0.6 – 73,000)	340 (0.53 – 69,000)	1.7 (1.1 – 3.1)	1.1 (0.83 – 1.3)	230 (0.27 – 73,000)
Central Compartment Volume (V _{cc})	L/kg	0.18 (0.16 – 2.0)	0.17 (0.13 – 2.3)	0.14 (0.11 – 0.17)	0.15 (0.13 – 0.16)	0.4 (0.29 – 0.55)
Intercompartment Transfer Rate (k ₁₂)	1/h	0.012 (3.1 × e ⁻¹⁰ – 38,000)	0.35 (0.058 – 52)	0.098 (0.039 – 0.27)	0.028 (0.0096 – 0.08)	0.0011 (2.4 × e ⁻¹⁰ – 35,000)
Intercompartment Ratio (R _{v2,v21})	Unitless	1.07 (0.26 – 5.84)	53 (11 – 97)	9.2 (3.4 – 28)	8.4 (3.1 – 23)	0.98 (0.25 – 3.8)
Maximum Resorption Rate (T _{maxc})	μmol/h	4.91 (1.75 – 2.96)	2.7 (0.95 – 22)	1.1 (0.25 – 9.6)	190 (5.5 – 50,000)	3.9 (0.65 – 9,700)
Renal Resorption Affinity (K _r)	μmol	0.037 (0.0057 – 0.17)	0.12 (0.033 – 0.24)	1.1 (0.27 – 4.5)	0.092 (3.4 × e ⁻⁴ – 1.6)	0.043 (4.3 × e ⁻⁴ – 0.29)
Free Fraction	Unitless	0.011 (0.0026 – 0.051)	0.034 (0.014 – 0.17)	0.086 (0.031 – 0.23)	0.08 (0.03 – 0.22)	0.01 (0.0026 – 0.038)
Filtrate Flow Rate (Q _{fic})	Unitless	0.077 (0.015 – 0.58)	0.017 (0.01 – 0.081)	0.039 (0.014 – 0.13)	0.22 (0.011 – 58)	0.15 (0.02 – 24)
Filtrate Volume (V _{fic})	L/kg	0.00097 (3.34 × e ⁻⁹ – 7.21)	7.6 × e ⁻⁵ (2.7 × e ⁻¹⁰ – 6.4)	2.6 × e ⁻⁵ (2.9 × e ⁻¹⁰ – 28)	0.0082 (1.3 × e ⁻⁸ – 7.6)	0.0021 (3.3 × e ⁻⁹ – 6.9)

Notes: F = female; M = male.

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

^a Data sets modeled for the CD1 mouse were from Lou et al. (2009, 2919359), for the C57BL/6 mouse were from DeWitt et al. (2008, 1290826), for the rat were from Kemper (2003, 6302380), and for the monkey from Butenhoff et al. (2004, 3749227).

^b Estimated average body weight for species used except with Kemper (2003, 6302380) where individual rat weights were available and assumed to be constant.

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

表VI-4 妊娠/授乳と関連するPFOAのPKモデルの追加パラメータ（EPA 2023, Draft）

Parameter	Units	Rat	Mouse
Maternal Milk:Blood Partition Coefficient (P _{milk})	Unitless	0.11 ^{a,b}	0.32 ^c
Fetus:Mother Concentration Ratio (R _{fm})	Unitless	0.42 ^b	0.25 ^f
Elimination Half-Life (t _{1/2})	Days	2.23 ^c	18.5 ^g
Volume of Distribution (V _d)	L/kg	0.18 ^d	0.2 ^g
Starting Milk Consumption Rate (r ⁰ _{milk})	kg _{milk} /day	0.001 ^h	0.0001 ⁱ
Week 1 Milk Consumption Rate (r ¹ _{milk})	kg _{milk} /day	0.003 ^h	0.0003 ⁱ
Week 2 Milk Consumption Rate (r ² _{milk})	kg _{milk} /day	0.0054 ^h	0.00054 ⁱ
Week 3 Milk Consumption Rate (r ³ _{milk})	kg _{milk} /day	0.0059 ^h	0.00059 ⁱ

Notes: PK = pharmacokinetic.

^a Information obtained from Loccisano et al. (2013, 1326665) (derived from Hinderliter et al. (2005, 1332671)).

^b Information obtained from Hinderliter et al. (2005, 1332671).

^c Average of male/female half-lives reported in Dzierlenga et al. (2020, 5916078), Kim et al. (2016, 3749289), and Kemper et al. (2003, 6302380).

^d Information obtained from Kim et al. (2016, 3749289) and Dzierlenga et al. (2020, 5916078).

^e Information obtained from Fujii et al. (2020, 6512379).

^f Information obtained from Blake et al. (2020, 6305864).

^g Information obtained from Lou et al. (2009, 2919359).

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

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

② 予測値と実測値との比較

EPA (2023, Draft) では、PK モデルの構築に利用していない成熟動物の試験結果を利用して、その精度を検証している (EPA 2023, Draft)。ラットに関しては、Kudo ら (2002)、Kim ら (2016)、Dzierlenga ら (2020) のデータを使用し、一致が認められている。

マウスに関しては、適切なデータがなかったため、モデル作成に使用した Lou ら (2009) のデータのみを用いて検証し、予測値と実測値の一致が認められた。

さらに、妊娠/授乳過程を加えた改良モデルを、ラット (Hinderliter et al. 2005) とマウスの研究 (White et al. 2009) に適用し、母動物と児動物の濃度の経時変化を適切に予測できることを確認したとしている (EPA 2023, Draft)。

③ 用量推計モデルの不確実性

EPA では、PK モデルの使用と動物の内部ばく露レベルの推定について、PFOS の場合と同様に、以下のような不確実性と限界についての議論がされている。第 1 に、表 VI-3 のパラメータは動物種ごとにある一つの研究の結果を基に決定されており、研究間のばらつきや研究デザインの違いは考慮されていない。第 2 に、一部の種/性別の組合せのパラメータの同定可能性により、大きな不確実性を生じている。例えば、PFOS の項で述べたろ過容量 (Vfil) はその代表である。最後に、このモデルは、非妊娠・成熟動物を用いた PFOA 単回投与実験の結果を使用してパラメータ化されている。

Wambaugh ら (2013) のモデルは、いくつかの成長期の PFOA 研究のデータによく適合したが、PFOS と同様に、成長期に適用する際のさらなる限界が挙げられている (VI. 1. (1) ③参照)。

(3) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOS)

① 用量推計モデルの概要

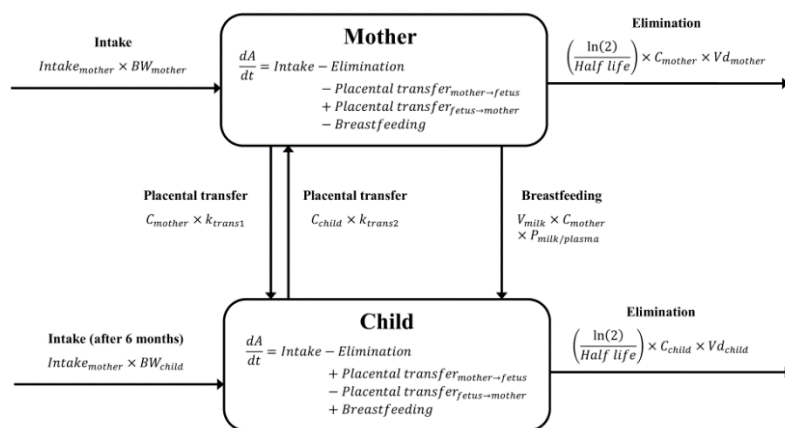
EPA (2023, Draft) では、ヒトのエンドポイントを考慮する際には血清濃度が適切な体内ばく露レベル指標とされることから、個別の組織コンパートメントをもたない単純なモデルが使用できるとしている。また、モデル選択においては、妊娠期及び授乳期における子へのばく露をモデル化できること、成長期における体重変化による血清濃度の経時的変化を説明できること、必要な開発が最小限であることが重要であるとしている。これらの理由から、EPA は、Verner ら (2016) により報告された 1-コンパートメントモデルを基本モデルとして採用し (EPA 2021, Draft)、いくつかの修正を行っている (EPA 2023, Draft)。

主には、非妊娠成人の体重曲線が米国疾病予防管理センター (CDC) の青少年の成長データと EPA の成人の Exposure Factors Handbook の値 (Kuczmarski

et al. 2002、EPA 2011) に基づく修正がされたこと、妊娠中の母親の体重変化に関する研究 (Portier et al. 2007、Carmichael et al. 1997、Thorsdottir, et al. 1998、Dewey et al. 1993、EPA 2011) に基づいて妊娠中の体重が決定されたこと、年齢ごとの母乳摂取速度は EPA の Exposure Factors Handbook の 95 パーセントイル推定値 (EPA 2011) に基づき乳児の体重当たりで定義されたこと、である。

さらに、半減期、Vd 及び臍帯血と母体血清中の PFOS 濃度比及び母乳と母体血清の PFOS 濃度比が更新されている。パラメータの更新により、母体血清 PFOS 濃度の予測値、生後 1 年間の子どもの血清濃度の予測値は、それぞれ Verner ら (2016) の値の約 60%、約 80%になった。

基本モデルの構造を図VI-3 に、使用した代表的なパラメータを表VI-5 に示す。



図VI-3 ヒト PK モデルの構造 (母子の例、Verner 2016)

表VI-5 PFOS のヒト PK モデルにおけるパラメータ (Verner 2016)

Parameter	Updated Value	Original Value ^a
Volume of Distribution (mL/kg)	230 ^b	230
Half-life (yr)	3.4 ^c	5.5
Clearance (mL/kg/d)	0.128 ^d	0.079
Cord Serum:Maternal Serum Ratio	0.40 ^e	0.42
Milk:Serum Partition Coefficient	0.016 ^f	0.014

^a Verner et al. (2016, 3299692).

^b Thompson et al. (2010, 2919278).

^c Li et al. (2018, 4238434).

^d Calculated from half-life ($t_{1/2}$) and volume of distribution (V_d). Clearance (Cl) = $V_d * \ln(2)/t_{1/2}$.

^e Average values for total PFOA Cord Serum:Maternal Serum ratios (see PFOS Appendix). This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

^f Average value of studies as reported in Table 4-7. This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

PFOS の Vd 値については、Thompson ら (2010) の報告による 230 mL/kg が採用された。なお、この Vd 値は、Andersen ら (2006) がサルの PK モデルで

のパラメータ設定で得た PFOS と PFOA の Vd 値の比を元に、PFOA の Vd 値から推定されている。

PFOS の半減期は、ばく露レベルが低く、個体数が多く、追跡期間が長い、一般集団の報告値から選択され、3.4 年が採用された (Li et al. 2018)。この値は、飲料水汚染地域における 106 名の 2 年間の追跡期間における連続検体から得られたものである。

臍帯血及び母体血清中の PFOS 濃度比並びに母乳及び母体血清中の PFOS 濃度比は、文献で入手可能な値の平均値に基づいて設定されている。

② 予測値と実測値との比較

EPA (2023, Draft) では、採用されたモデルを、母親とその子ども (生後 6 か月から 6 歳まで) のペア検体を含む 3 つのコホート (Fromme et al. 2010、Granum 2013、Mogensen et al. 2015) に適用したところ、小児の血清 PFOS 濃度の予測値は報告値とよく一致したとしている。

③ 用量推計モデルの不確実性

採用されたモデルの不確実性として、以下の内容が議論されている。

まず、半減期と Vd の測定値に依存するクリアランスを、ヒトの一般集団で推定することが難しいことである。特に PFOS の場合、排泄速度が遅いこととばく露が持続的なために、精度良く半減期を測定することが困難である。したがって、半減期の測定値のばらつきが集団内の実際のばらつきを反映しているか否かは不明である。また、総ばく露量に関する情報を必要とすることから、ヒトの Vd に関する報告も不足している。Vd を環境ばく露情報から決定するのは難しく、1 編の報告値 (Thompson et al. 2010) に依存している。

採用された Verner ら (2016) のモデルでは、半減期、Vd 値及びそれらに由来するクリアランス値は、性・年齢を問わず一定であると仮定されている。しかし、乳児及び小児における PFOS の排泄については十分に理解されておらず、発達・成長に伴う腎トランスポーターの変動、腎機能の年齢依存的な変化及びタンパク結合量 (特に血清中) は、PFOS の排泄に影響し、PFOS の排泄は小児と成人の間で異なる可能性がある。また、小児では体内の水分比率が高いために親水性物質の組織分布が大きくなることから、医薬品の研究によって知られている (Fernandez et al. 2011)。PFOS は、タンパク質との相互作用が非常に強いため、その分布は主にタンパク結合と輸送により決定されるものの、体内水分比率の違いが小児における PFOS の分布に与える影響を見積もることは困難である。

PFOS の半減期には多くの報告があるが、PFOS の排泄は遅く長期間経過しても血清中濃度の変化は小さいため、変化量の測定の困難さが報告値のばらつきの

原因の1つであると考えられる。もう1つの課題は、PFOSへのばく露は多様な経路でどこでも生じうるため、検体採取時にばく露が起きている可能性を適切に考慮しないと、半減期に正のバイアスがもたらされることである (Russell et al. 2015)。

採用したPFOSのVd値は、PFOAのヒトでのVd値に基づき、サルにおける両者の比から計算されているが、Thompsonら(2010)はヒトとヒト以外の霊長類のデータから算出していることから、この値は妥当であると考察している。

最後に、採用されたVernerら(2016)のモデルは、乳児は1年間母乳だけで育てられること、母体血清と母乳のPFOS濃度は一定の関係性を示すこと、離乳は生後1年の時点で完全母乳から背景ばく露がある食事に瞬間的に切り替わる現象であること等の多くの仮定に基づいている。この母乳哺育期間は実際よりも長い、授乳に伴うばく露量は食事由来の背景ばく露量よりも大きいと考えられるため、保守的なモデルであり、より低いPOD_{HED}が得られるとされている。

(4) ヒトばく露レベル推計のための体内動態モデル (PFOA)

① 用量推計モデルの概要

EPAは、PFOSの項で記載した理由と同様の理由で、ヒトのPFOAばく露推計モデルとして、Vernerらにより報告された1-コンパートメントモデル(図VI-3)(Verner et al. 2016)を基本モデルとして選択し(EPA 2021, Draft)、いくつかの改良を行い更新している(EPA 2023, Draft)。使用された代表的パラメータは以下のとおりである(表VI-6)。

表VI-6 PFOAのヒトPKモデルにおけるパラメータ (更新前・更新後)

Parameter	Updated Value	Original Value ^a
Volume of Distribution (mL/kg)	170 ^b	170
Half-life (yr)	2.7 ^c	3.8
Clearance (mL/kg/d)	0.120 ^d	0.085
Cord Serum:Maternal Serum Ratio	0.83 ^e	0.79
Milk:Serum Partition Coefficient	0.049 ^f	0.058

Notes:

^a Verner et al. (2016, 3299692).

^b Thompson et al. (2010, 2919278).

^c Li et al. (2017, 9641333).

^d Calculated from half-life and volume of distribution. $Cl = Vd * \ln(2)/t_{1/2}$.

^e Average values for total PFOA Cord Serum:Maternal Serum ratios (see PFOA Appendix). This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

^f Average value of studies as reported in Table 4-7. This is a similar approach to that used by Verner et al. (2016, 3299692), but also includes studies made available after the publication of that model.

半減期は、ばく露レベルが低く、個体数が多く、追跡期間が長い、一般集団の報告値から選択されており、PFOAの半減期としてLiら(2017)の報告にある2.7年が選択されている。この値は、飲料水汚染地域における437名の検体から

得られた値である。Vdについては、Thompsonら(2010)の報告による170 mL/kgが採用されているが、被験者の体内濃度は定常状態にあること、ばく露はその地域の汚染飲料水のみによること、飲料水からのばく露のバイオアベイラビリティは91%であること、PFASの半減期は2.3年であること(Bartell et al. 2010)等の推測が含まれている。

臍帯血及び母体血清のPFOA濃度比並びに母乳及び母体血清のPFOA濃度比は、文献で入手可能な値の平均に基づいて設定されている。

② 予測値と実測値との比較

EPA(2023, Draft)では、上述の改良型モデルを母親とその子ども(生後6か月から6歳まで)のペア検体を含む3つのコホート(Fromme et al. 2010、Granum 2013、Mogensen et al. 2015)に適用したところ、小児の血清PFOA濃度の予測値は報告値とよく一致したとされている。

③ 用量推計モデルの不確実性

採用されたモデルの不確実性として、以下の内容が議論されている。

まず、半減期とVdの測定値に依存するクリアランスを、ヒトの一般集団で推定することが難しいことである。特にPFOAの場合、排泄速度が遅いことと継続的ばく露のために正しい半減期の測定が難しい。

採用されたVernerら(2016)のモデルでは、半減期、Vd値及びそれらに由来するクリアランス値は、性・年齢を問わず一定であると仮定されている。しかし、PFOSで述べられているのと同様に、乳児及び小児におけるPFOAの排泄や体内分布が成人と異なる可能性がある。

PFOAの半減期には多くの報告があるが、PFOAの排泄は遅く長期間経過しても血清中濃度の変化は小さいため、変化量の測定の困難さが報告値のばらつきの原因の1つであると考えられる。もう1つの課題は、PFOAへのばく露は多様な経路でどこでも生じうるため、サンプル採取時にばく露が起こっている可能性を適切に考慮しないと、半減期に正のバイアスがもたらされることである(Russell et al. 2015)。

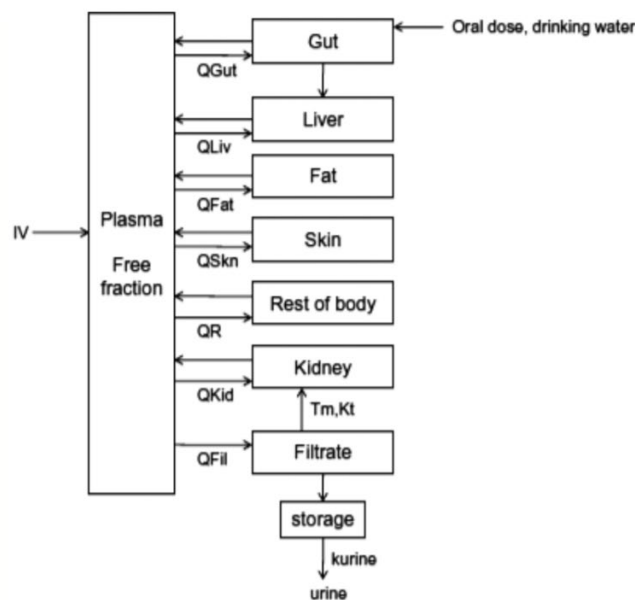
PFOAのヒトのVdについてはほとんど報告がない。これは、Vdは総ばく露量の情報を必要とするため、環境ばく露から決定することが困難であるためである。EPAが選択したThompson(2010)らの値に加えて、Dourson and Gadagbui(2021)は、臨床研究データを用いてPFOAのヒトVを91 mL/kgと報告しているが、これは初期の分布状態を示しており、慢性的なばく露では組織移行レベルが増えると考えられている。

最後に、採用された Verner (2016) のモデルは、乳児は 1 年間母乳だけで育てられること、母体の血清と母乳の PFOA 濃度は一定の関係性を示すこと、離乳は生後 1 年の時点で完全母乳から背景ばく露がある食事に瞬間的に切り替わる現象であること等の多くの仮定に基づいている。この母乳哺育期間は実際よりも長い、授乳に伴うばく露量は食事由来の背景ばく露量よりも大きいと考えられるため、保守的なモデルであり、より低い POD_{HED} が得られるとしている。

2. EFSA による用量推計モデル (参照 1, 82)

(1) 用量推計モデルの概要

EFSA (2018) では、Loccisano ら (2011) のモデルを基本モデルとして採用している。このモデルの概要を図 VI-4 に示す。Loccisano らのヒトモデルは、Andersen ら (2006) のモデルに基づいて作成されたサルモデルから外挿されており、飲料水が比較的高濃度の PFOS、PFOA に汚染された米国オハイオ州 Little Hocking とドイツの Arnberg の住民のデータによりその性能が検証されている。Loccisano ら (2011) は PFOS、PFOA の半減期としてそれぞれ 5.4 年、2.3 年を採用している。また、このモデルでは腎臓における再吸収も加味されている。



PBPK: physiologically based pharmacokinetic (model); Kt: affinity constant; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFOS: perfluorooctane sulfonic acid; Qs: blood flows into and out of tissues – where Qfil is not a blood flow, but is a clearance (L/h) from the plasma to the filtrate compartment; Tm: Transporter maximum.

図 VI-4 サル及びヒトにおける PFOA 及び PFOS の PBPK モデル構造
(Loccisano et al. 2011)

EFSA の評価にあたり、このモデルは原著論文の共著者によりいくつか修正が

加えられている (EFSA 2018、2020)。PFOS では、組織/血液分配係数 (例えば、肝/血液分配係数) は、組織/血漿分配係数 (例えば、肝/血漿分配係数) に置き換えられている。また、フランスの調査に基づいた成長曲線式が導入されている。この研究には、3 歳から 60 歳までの 4,078 名の被験者と 3 歳未満の 703 名の被験者が含まれており、被験者の体重と年齢のデータから年齢に応じた体重増加を説明する方程式が構築された。

小児では、出生時にある一定量の PFOS が血中に存在し、また、授乳に伴い母乳からの PFOS ばく露があることから、小児における血清 PFOS 濃度とばく露量の関係を見積もるのは成人ほど簡単ではないとされている。したがって、5 歳時においては、両者の関係性を計算するのは適切ではないとされ、代わりに、Grandjean ら (2012) の研究における母親の血清 PFOS 濃度と胎内及び授乳によるばく露がある子供の血清 PFOS 濃度を比し、母親の血清 PFOS レベルや母乳濃度がどのように影響するかがモデル化されている。

EFSA (2020) では以下の追加、検討が行われている。

PFOS 及び PFOA のヒト PBPK モデルを使用して得られた 1 歳児 (12 か月間の授乳後) の血清濃度並びに 35 歳時の母親の母乳中濃度に相当する母親における PFOS/PFHxS 及び PFOA/PFNA のばく露量 (一日摂取量) が推定された。また、35 年間のシミュレーションにより 35 歳時 (出産時) の母体血清濃度及び母乳中濃度が計算された。そして、これらの濃度が新生児の授乳開始時及び授乳時の血清濃度の推定に使用されている。

母乳中濃度の推定は、母乳中濃度/母体血清濃度の比の報告値に基づいており、授乳中の経時的な母体血清濃度の低下も考慮されている。これらのシミュレーションを実行するために、PFAS の経胎盤移行、血液から母乳への移行及び母乳濃度の減少 (月ごと) に関する定数がモデルに追加され、母親の出産時の血清濃度に基づいて新生児の出生時及び授乳中の血清 PFAS 濃度を推定できるようになっている。妊娠中及び授乳中の母体血清濃度はモデルに組み込まれておらず、母親の出産時の血清濃度のみが子どもと母乳中濃度の開始パラメータとして使用されている。

母乳と母体血清の濃度比は、Karman ら (2007)、Haug ら (2011a、b)、Kim ら (2011a)、Liu ら (2011) の報告値の中央値から、PFOA では 0.03、PFOS では 0.015 が使用され、経時的な母体血清濃度の低下は、Thomsen ら (2020) の報告に基づき月当たり PFOA では 7.7%、PFOS では 3.1% が用いられた。

(2) 予測値と実測値との比較

① 乳児における予測値と実測値の比較

Fromme ら (2010) の研究結果を用いて、異なる用量指標 (妊娠中及び出産時における母体血清濃度、乳児の出生時及び 6 か月齢の血清濃度) でモデルが検証された。観測値と予測値 (出生時及び 6 か月齢の血清濃度) の比は 2 未満であり、WHO/IPCS (2010) のガイダンスによると許容されるものであった。

授乳中の 6 か月齢の血清濃度については以下のとおりであった。

PFOS : 実測値 = 3.3 ng/mL 予測値 = 5.1 ng/mL

PFOA : 実測値 = 8 ng/mL 予測値 = 10 ng/mL

② 成人における予測値と実測値の比較

Loccisano ら (2011、2013) では、PFOA 汚染飲料水にばく露された Little Hocking (米国オハイオ州) の住民の血清測定値がヒトモデルの評価に使用されていた。飲料水が唯一の PFOA ばく露源であると想定されており、EFSA も同じデータを使用してモデルを再評価した。飲料水中 PFOA 濃度を 3.55 ppb と仮定すると、30 歳時の血清濃度は 400 ng/mL となった。Emmett ら (2006) の報告値 (平均値) 448 ng/mL との比は 2 以内であり、許容可能な範囲であった。

以上の結果から、本モデルは成人と子どもにおける報告値を再現できると結論付けられた。

(3) 用量推計モデルの不確実性

不確実性に関しては以下の議論がなされている。

PFAS の組織:血漿分配係数は動物試験の値から計算されている。したがって、これらの係数をヒトのモデルに当てはめることに不確実性が存在する。どのようなデータを用いてモデルの調整と検証が行われても、予測結果は実験データの不確実性に影響を受ける。PBPK モデルにおけるパラメータ推定は、動物試験に基づく推計か動物試験データに基づいて行われているため、シミュレーションの結果は多くの不確実性を有し、その結果、モデル検証の信頼性も大きな影響を受ける。PBPK モデルにおける変動性と不確実性の程度の見積もりについては、多くの試みが行われているものの、変動性と不確実性の区別は明確ではない。

モデルの結果に対して影響が大きいパラメータは、消失定数、血清中遊離型/結合型の比率、腎臓への血流量と心拍出量である。PFOS 及び PFOA の不確実性の 80% はこれら 4 つのパラメータによる。PFOS 及び PFOA の半減期の報告値のばらつきも不確実性の原因である。

若年者の血漿 PFOS 及び PFOA 濃度のモデル化にも、母乳由来のばく露の寄

与に関して不確実性がある。母乳中 PFOS 及び PFOA 濃度の情報がいくつかあるが、摂取量 (mL) は不明である。幼児と成人において、PFOS 及び PFOA の吸収と排泄の違いに関する報告はない。

母乳で育てられた子どもに対しては母乳が追加のばく露となり、このばく露量は母乳哺育期間の長さや母乳中 PFOS 及び PFOA 濃度により異なる。よって、母親のばく露を子供の血清濃度に反映するところにも不確実性が存在する。

3. FSANZ による用量推計モデル (参照 32)

(1) PFOS の体内動態モデル

FSANZ (2017) では、HBGV を設定するのに有用なヒトの疫学データは存在せず、HBGV を動物実験の結果から設定する必要があること、また PFOS の体内動態には大きな種差が存在することから、HBGV を設定するには血清 PFOS 濃度に基づいた PK 解析が最も適切であると考えられた。そこで、PFOS の血清濃度が明らかになっている動物実験データを用いて、EPA の PK モデル (Wambaugh et al. 2013) とパラメータを使用して予測された AUC から算出された平均血清 PFOS 濃度に、半減期から計算されたクリアランス値を乗ずることで HED が算出されている。なお、半減期には 1971 日、Vd 値には 0.23 L/kg 体重が用いられている。

このモデルでは、PFOS は消化管から一次式に従って吸収され、速度定数 k_a で中央コンパートメントに移行する。その後、遊離型の PFOS が内部臓器を表す第 2 コンパートメントに分布するか、ろ液コンパートメントに排泄される。ろ液コンパートメントに入った PFOS は、体外に排泄されるか、飽和性の仕組みで再吸収される。

(2) PFOA の体内動態モデル

FSANZ (2017) では、PFOS と同様に EPA のモデルが用いられている。

4. ANSES による用量推計(参照 33)

ANSES (2017) では、PFOS、PFOA 及び PFHxS のリスク評価において、以下の式を利用したアロメトリックスケーリング法により、動物実験で得られた POD を HED に変換している。

$$\text{HED} = \text{動物実験の POD} \times \left(\frac{\text{動物の体重}}{\text{ヒトの体重}} \right)^{\frac{1}{4}}$$

5. Health Canada による用量推計(参照 34, 35)

Health Canada (2018) では、動物種間の薬物動態の違いと PFOS の非線形的

な挙動を説明できる化学物質固有のアプローチがリスク評価のために考慮されている。これには、化学物質固有の調整係数 (CSAF) の適用と PBPK モデル構築が含まれる。

(1) CSAF の算出

CSAF を適用する主な利点は、これには動物種差と化学物質の両方の情報が組み込まれていることである。この CSAF の計算に関して、IPCS ガイドライン (IPCS 2005) では、種間の不確実性係数のデフォルト値である 10 を、トキシコキネティクス部分 (AK_{UF}) の値である 4.0 ($10^{0.6}$) とトキシコダイナミクス部分 (AD_{UF}) の値である 2.5 ($10^{0.4}$) に分割することを推奨している。Health Canada (2018) では、この AK_{UF} の部分を、化学物質特異的なデータに基づいてヒトのクリアランスと動物のクリアランスの比から計算された AK_{UF} 値に置き換えている。なお、トキシコダイナミクスの種差に関する定量的データが入手できなかったため、 AD_{UF} は計算されていない。

実験動物のクリアランス値は、SD ラット、CD-1 マウス、カニクイザルを用いた Chang ら (2012) の研究から取得されている。サル、マウス、雄ラット及び雌ラットのクリアランスは、それぞれ 1.38、4.72、22.24 及び 5.39 mL/kg 体重/日であった。

ヒトのクリアランス値は直接測定されておらず、推定半減期 ($T_{1/2}$) を利用して計算されている。

半減期は、職業上 PFOS にばく露された 26 名の労働者の血清濃度の減少に基づく Olsen ら (2007) の報告値である 1971 日 (5.4 年) が採用された。Vd 値は Thompson ら (2010) の文献を参考に 200 mL/kg 体重が採用された。そして、これらの値を基にヒトにおけるクリアランスは 0.07 mL/kg 体重/日と算出されている。

以上のヒトと動物のクリアランスの値の比を利用して、サル、マウス、雄ラット及び雌ラットの PFOS の AK_{UF} は、それぞれ 19、67、318 及び 77 となった。なお、クリアランス比から AK_{UF} を算出できるのは、一次反応速度論が適用できる場合だけであり、PFOS の尿中クリアランスは複雑であるため、この仮定が適切ではない可能性があるとしてされている。

(2) PBPK モデルの利用

Health Canada (2018) では、一部のデータセットへのモデルの適合が最適ではなかったため、ヒト、サル、ラットの PBPK モデルの信頼度は中程度であること、またラットで観察されたクリアランスの性差の理由が明確でないこと、ヒトのモデルが十分に検証されていないこと等の理由から、PBPK モデルで得られた

値をリスク評価の POD として使用するための確証は十分ではないとしている。そのため、PBPK モデルを POD 算出に使用する別のアプローチとして、PBPK モデルで予測された用量指標の比率を使用して、関連する用量における AK_{UF} が計算されている。このアプローチは、PFOS の非線形的な体内動態に対応して、異なる経口用量で異なる値を与えることができるため、より確実な AK_{UF} 推定値を提供すると考えられている。

この PBPK モデルに基づく AK_{UF} 算出には、血漿 PFOS の定常状態濃度が使用された。定常状態濃度が選択された理由は、長い半減期を有する化学物質に適しており、保守的な推定となることである。血漿の値が選択された理由は、血液はさまざまな臓器に流れるため、さまざまな臓器を代用する指標として機能し得るためである。

Health Canada (2018) では Loccisano らの PBPK モデルを使用している。Loccisano らはマウスの PBPK モデルを開発していないため、Health Canada ではラットのモデルをマウスのデータを使用してスケールリングすることでマウスモデルを得ている。しかし、十分なデータがないためこのマウスモデルの適切性は十分に検証できておらず、その信頼性は低いとしている。

これらモデルを使用して、同用量をばく露した場合の定常状態の血漿及び肝臓中の推定濃度が種ごとに計算されている。そして、計算された値から、動物種及び用量特異的な AK_{UF} が求められている (表VI-7)。

表VI-7 PFOS 及び PFOA の PBPK モデルによる推定濃度と AK_{UF} 値

Metric	Species	Oral dose (mg/kg bw per day)			
		0.001	0.01	0.1	1
Steady-state plasma PFOS predictions ($\mu\text{g/mL}$)	Human	5.40	53.0	360	530
	Monkey	2.85	26.6	140	239
	Mouse	NC ^a	NC	17.1	170
	Rat	0.349	3.69	36.9	368
Steady-state liver PFOS predictions ($\mu\text{g/mL}$)	Human	20.1	197	1340	1977
	Monkey	10.6	98.8	521	894
	Mouse	NC	NC	NC	NC
	Rat	4.45	20.7	195	1935
AK_{UF} derived based on plasma predictions	Monkey ^b	2	2	3	2
	Mouse ^c	NC	NC	21	3
	Rat	16	14	10	1
AK_{UF} derived based on liver predictions	Monkey ^b	2	2	3	2
	Mouse ^c	NC	NC	NC	NC
	Rat	5	10	7	1

^aNC = could not be calculated due to limitations in the PBPK model

(3) 種間の外挿法

肝臓中の推定濃度を用いて肝の AK_{UF} を算出したところ、その用量依存的な変化は血漿の AK_{UF} と同等であったことから、血漿のデータが肝臓等の臓器での毒

性評価の指標となり得ること、内部ばく露指標として血中濃度と臓器濃度のどちらも使用できることが示唆されている。

PBPK モデルにより算出された AK_{UF} を毒性影響評価に利用する際の欠点として、 AK_{UF} は臓器特異的ではなく血漿がベースとなっていること、定常状態濃度が指標として使用されているが、ヒトモデルでは、0.1 mg/kg 体重/日未満の用量では定常状態に達しないこと、マウスの PBPK モデルはラットのモデルから構築されており、検証用データがないこと、ラットの AK_{UF} は雄ラットのデータに基づいて算出されていること等が挙げられている。

これらの欠点にもかかわらず、PBPK モデルを用いた AK_{UF} の算出は、他の外挿手法と同等以上の堅牢性があると考えられている。その理由として、薬物動態の種差を定量的に組み込んでいること、算出される値は単一の PK 試験結果に依存するものではないこと等が挙げられている。

6. ATSDR による用量推計モデル (参照 16)

ATSDR (2021) では、PFAS のばく露量 (mg/kg/day) とヒトにおける定常状態の血中濃度 (mg/L) の関係性を、1-コンパートメントの一次消失モデルを用いて推定している。この推定では、消失速度は、血清半減期、 V_d 、及び消化管吸収割合 (AF) で規定される。MRL の計算で使用された値を以下に示す (表VI-8)。

表VI-8 PFAS の1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ

Parameter	PFOA	PFOS	PFHxS	PFNA
Serum elimination half-life ^a ; $t_{1/2}$ (day)	1,400 ^a	2,000 ^a	3,100 ^a	900 ^b
Serum elimination rate constant ^c , k_e (day ⁻¹)	4.95×10^{-4}	3.47×10^{-4}	2.23×10^{-4}	7.59×10^{-4}
Gastrointestinal absorption fraction ^d , AF	1	1	1	1
Apparent volume of distribution, V_d (L/kg)	0.2 ^e	0.2 ^e	0.287 ^f	0.2 ^e

^aEstimates from Olsen et al. (2007a).

^bEstimates from Zhang et al. (2013) for young females.

^cCalculated using Equation 5.

^dBased on studies in rodents and nonhuman primates.

^eEstimates based on studies in nonhuman primates (Butenhoff et al. 2004c; Chang et al. 2012; Harada et al. 2005a).

^fEstimates based on studies in nonhuman male primates (Sundström et al. 2012).

7. 用量推計モデル・手法のまとめ

PFOS 及び PFOA の体内動態は動物とヒトとでは大きく異なること、疫学研究においては、PFAS の摂取量・ばく露量を把握することが難しく、血清又は血漿 PFAS 濃度の実測値又は推計値を用いた分析が行われていることから、動物試験及び疫学研究の結果からヒトにおける POD を算出するためには、用量推計モデルが必要となる。そのため、海外評価機関による評価においては、RfD 等の指標値を算出するために、動物試験の結果から HED を算出する用量推計モデルや、疫学研究

の結果について血清/血漿濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量推計モデルが用いられている。

体内動態等の文献情報等を踏まえて独自の用量推計モデルを構築するためには、相応の体制及び期間を要することから、本評価においては、独自の用量推計モデルの構築は行うことなく、海外の評価機関における PFAS の評価に用いられた用量推計モデル（体内動態モデル、PBPK モデルを含む）や用量推計手法を確認することとした。

EPA (2016) においては、動物の PK モデルとして飽和性の腎再吸収が加味された改良型 2-コンパートメントモデルが採用され、動物とヒトにおけるクリアランスの違いを踏まえて、動物試験の結果から得られた NOAEL から POD_{HED} が算出されている。また、EPA (2023, Draft) においては、妊娠動物における妊娠、授乳、離乳後の段階を考慮するためにモデルが改良されている。

EPA (2021, Draft) においては、ヒトにおける 1-コンパートメントモデルが採用され、ヒトの血清中濃度の BMDL から POD_{HED} が算出されている。このモデルをもとに EPA (2023, Draft) においては、妊娠中及び授乳期における児動物へのばく露や成長期における体重変化による血清濃度の経時的変化を説明できること等を考慮して、修正が加えられている。

EFSA (2018) においては、PBPK モデルが採用され、授乳によるばく露がある児動物の血清中濃度について、母親の血清濃度や授乳率の影響を考慮してモデル化されている。EFSA (2020) においては、経胎盤移行、血液から母乳への移行、母乳中濃度の変化等がモデルに追加され、成長に伴う児動物の血清 PFAS 濃度の変化を推定できるようになっている。これらの PBPK モデルにより、1 歳児の血清濃度とそれに対応する母親の母乳中濃度から、母親へのばく露量（一日摂取量）の推定が行われている。

FSANZ では、動物実験データを用いて、EPA の PK モデルとパラメータを使用して予測された AUC から算出された平均血清濃度に基づいて POD_{HED} が算出されている。

Health Canada においては、PBPK モデルで得られた値をリスク評価の POD として使用するための確証は十分ではないとし、PBPK モデルから予測された用量指標の比率を使用して、化学物質特異的調整係数 (CSAF) における動物種間の不確実係数のうちトキシコキネティクス部分 (AK_{UF}) の推定値が計算され、CSAF を用いて、動物試験の結果から得られた NOAEL 又は BMDL から POD_{HED} が算出され

ている。

ATSDR においては、線形 1-コンパートメントモデルにより、ヒトにおける定常状態の血中濃度とばく露量との関係が推定されている。

PFHxS の用量推定モデルはいくつか報告されており、EFSA (2020) の評価では以下の追加、検討が行われている。PFOS 及び PFOA のヒト PBPK モデルを使用して、12 か月の授乳後の 1 歳児の血清濃度並びに 35 歳のその母親の母乳における濃度に相当する PFOS/PFHxS 及び PFOA/PFNA への母親のばく露量（一日摂取量）が推定されている。

PFOS 及び PFOA の体内動態は、動物とヒトとでは排泄経路や腎クリアランス、腸肝循環の有無等の違いから、消失半減期が大きく異なる（Ⅲ. 参照）。また、ヒトにおける消失半減期等のパラメータは、報告により大きく異なることから、海外の評価機関における用量推計モデルは、様々な仮定を前提として構築されている。そのため、EPA 及び EFSA のいずれのモデルにおいても、予測値と実測値の比較によるモデルの適合性の確認は行われているものの、モデルの不確実性として、動物試験から得られたパラメータの不確実性、疫学研究で報告されている消失半減期の報告値のばらつき及び消失半減期に及ぼす継続的なばく露等の影響、幼児と成人における排泄の違い、授乳期間の長さ、児動物の成長に伴う生理学的変化による血中半減期への影響等が挙げられている。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という状況にはないと考えられる。

Ⅶ. 海外・国際機関等による健康影響評価

1. EPA [2016 年、2023 年] (参照 25, 27, 47, 48)

EPA は、飲料水中の汚染物質について、生涯飲用に供しても健康影響を引き起こさない濃度として 200 以上の汚染物質に健康勧告値 (HA : Health Advisory) を設定している。2016 年の評価では PFOS、PFOA とともに HA を設定しているが HA は法的拘束力のない値である。その後、安全飲料水法 (Safe Water Drinking Act (SWDA)) に基づき、PFOS 及び PFOA を第一種飲料水規則 (National Primary Drinking Water Regulations (NPDWR)) の対象とし、法的拘束力のある最大許容値 (MCLG : Maximum Contaminant Level Goal) を設定することとした。このため、2021 年に PFOS 及び PFOA の MCLG 導出のための評価書草案を公表し、EPA の Science Advisory Board (SAB) にレビュー (批評) を依頼した。2022 年

8月にSABより返されたレビュー結果を反映して評価書草案を更新し、2023年3月に評価書草案(Draft)として公表している。

(1) 2016年の評価

2016年のPFOS及びPFOAのHA算出に際しては、疫学研究又は動物試験で得られた参照用量(RfD: Reference Dose)を飲料水摂取量(0.054 L/kg 体重/日)で除し、PFOS及びPFOAとも総ばく露を1とした際の飲料水からのばく露寄与率として0.2を乗じて設定している。また、PFOS及びPFOAは、飲料水中に共存しており、報告されるばく露による健康影響も似ていることから、HAはPFOS及びPFOAの合算値として0.07 µg/Lと設定された。

発がん性の評価では、2005年発出の「Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (EPA 2005)」に基づき、5段階評価を行っており、「ヒトに対し発がん性がある(Carcinogenic to humans)」、「ヒトに対しおそらく発がん性がある(Likely to be carcinogenic to humans)」、「発がん性がある可能性がある(Suggestive evidence of carcinogenic potential)」、「発がん性を評価するには情報が不足している(Inadequate information to assess carcinogenic potential)」、「発がん性ではない(Not likely to be carcinogenic to humans)」のいずれかに分類している。

① PFOS

PFOSの指標値については、Luebkerら(2005 a)のラット2世代生殖・発生毒性試験での児動物における体重増加抑制を根拠に、NOAELを0.1 mg/kg 体重/日とし、HEDに換算したNOAEL_{HED}として0.00051 mg/kg 体重/日(510 ng/kg 体重/日)と算出し、不確実係数30(種間不確実係数を3、種内不確実係数を10として算出)で除して得た0.00002 mg/kg 体重/日(20 ng/kg 体重/日)がRfDとされた。それに基づき、HAは0.07 µg/L(70 ng/L)と設定された。なお、疫学研究ではPFOSばく露と血中総コレステロール値との関連のほか、女性の妊孕力の低下、子どもの体重減少、膀胱がん、大腸がん、前立腺がんとの関連が報告されたが、対象症例数が少ないこと、喫煙等の交絡因子が除き切れていないこと、研究間に結果の不一致があること、実際のばく露量と血中濃度との関連が不明であること、との理由から定量評価に足るものではないとされ、動物試験の知見からRfDを導出された。

PFOSの発がん性に関しては、疫学研究ではPFOSばく露によるヒト発がん性に直接的な関連がみられる知見はないとし、動物試験ではラット発がん性試験において肝臓及び甲状腺に腫瘍(主に腺腫)がコントロール群も含めて観察され、「発がん性がある可能性がある」とされた。動物試験において用量反応関係はみ

られなかったことから、発がんスロープファクターは算出されていない。

② PFOA

PFOA の指標値については、動物試験の中から PBPK モデリングによる HED の算出に適したものを選択し算出した Candidate RfD の中から、Lau ら (2006) のマウス生殖・発生毒性試験での胎児の前肢及び後肢近位指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進を根拠に、LOAEL を 1 mg/kg 体重/日とし、ヒト等価用量 (HED) に換算した LOAEL_{HED} として 0.0053 mg/kg 体重/日 (5,300 ng/kg 体重/日) を算出し、不確実係数 300 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる不確実係数を 10 として算出) で除して得た 0.00002 mg/kg 体重/日 (20 ng/kg 体重/日) が RfD とされた。それに基づき、HA は 0.07 µg/L (70 ng/L) と設定された。なお、疫学研究では PFOA ばく露及び血清総コレステロール値の増加、肝逸脱酵素の増加、ワクチン応答低下、甲状腺障害、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症との関連のほか、精巣がん及び腎臓がんとの関連を報告するものもあったが、特にがんの知見は、高濃度ばく露であること、他の交絡因子が排除し切れていないこと、実際のばく露量と血中濃度との関連が不明であることの原因から定量評価に足るものではなく、動物試験の知見から RfD を導出することとされた。

PFOA の発がん性に関しては、疫学研究では PFOA の高濃度ばく露により精巣がん及び腎臓がんとの関連がみられ、ラットを用いた毒性試験の文献 2 編で肝臓、精巣及びすい臓に発がん性を示したことから、「発がん性がある可能性がある」とし、発がんスロープファクターは 0.07 (mg/kg/日)¹ と算出された。

(2) 2023 年の評価 (Draft)

非発がん影響についての評価では、疫学研究及び動物試験の知見が検討されたが、実験動物への影響はヒトと比して 2~3 桁大きな用量で現れていること、実験動物とヒトの PFOS 及び PFOA の半減期が大きく異なること、ヒトの血清濃度は実際のばく露量を反映していることから、PFOS 及び PFOA とともに疫学研究に基づき RfD が導出されている。

発がん影響についての評価では、PFOS 及び PFOA とともに、下記のとおり「ヒトに対しおそらく発がん性がある」とされたことから、MCLG は 0 (ゼロ) µg/L と設定されている。

一方、飲料水の目標値としては、除去、測定等の管理可能な最大汚染レベル (MCL : Maximum Contaminant Level) として、PFOS、PFOA それぞれについて 4.0 ppt (4 ng/L) と設定されている (Federal Register 2023)。

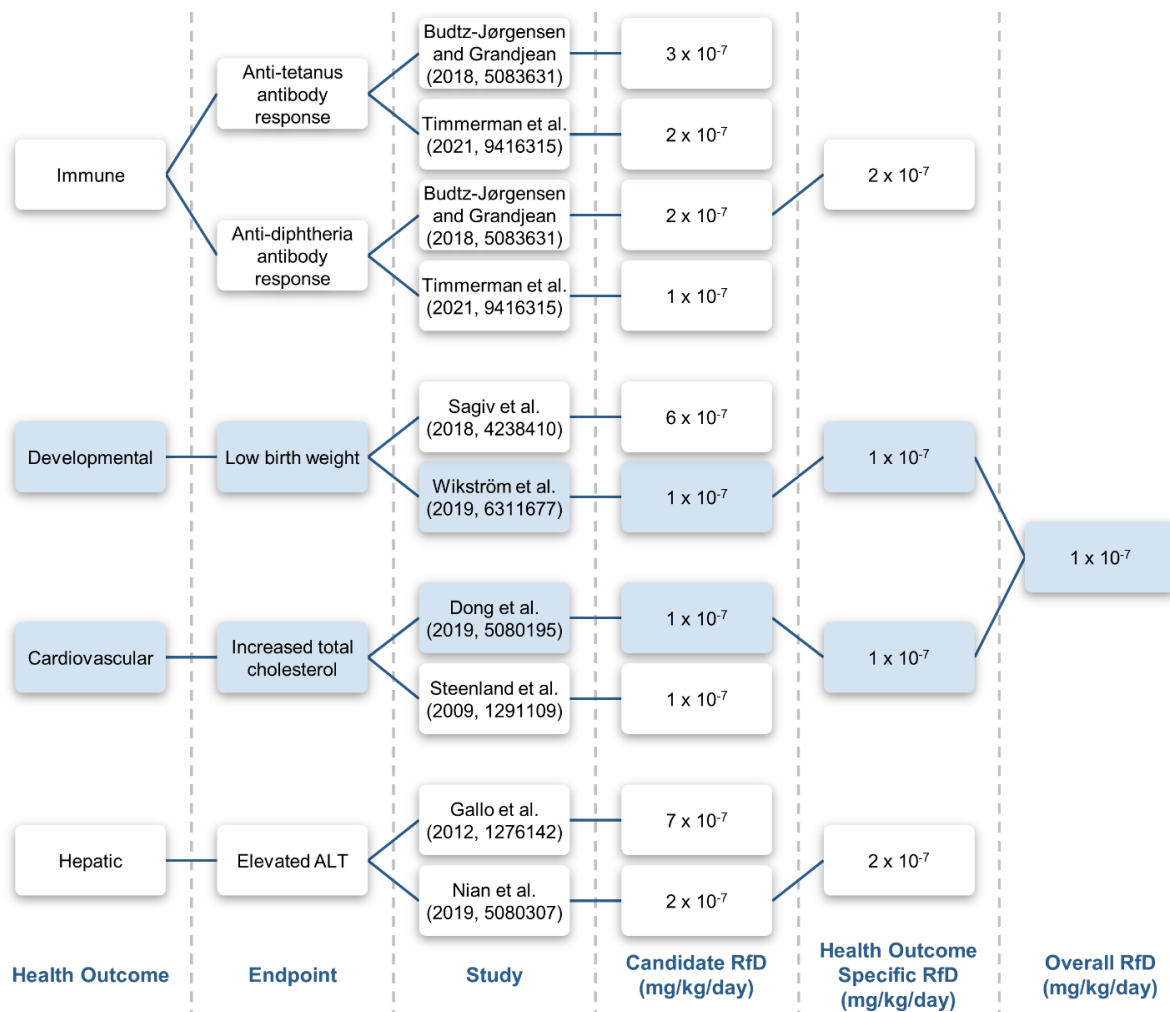
① PFOS

a. 非発がん影響

PFOS の低用量域でのばく露により鋭敏に受けるアウトカムとして疫学研究より 4 領域（肝機能への影響、免疫系への影響、心血管系への影響、発達への影響）を選出している。それらの中から、数値が近接している①低出生体重（Wikström et al. 2020）に関する $BMDL_{5RD}$ （7.7 ng/mL）³⁴に基づき算出された POD_{HED} である 1.13×10^{-6} mg/kg 体重/日（1.13 ng/kg 体重/日）及び②血清総コレステロール値の増加（Dong et al. 2019）に関する $BMDL_{5RD}$ （9.34 ng/mL）³⁵に基づき算出された POD_{HED} である 1.20×10^{-6} mg/kg 体重/日（1.2 ng/kg 体重/日）を根拠とし、種内不確実係数 10 で除して RfD として 1×10^{-7} mg/kg 体重/日（0.1 ng/kg 体重/日）を導出している（図VII-1）。

³⁴ 出生時体重が 2,500 g 未満（低出生体重児）となる割合が非ばく露対照群として設定した 2018 年の全米出生統計における割合（8.7%）から過剰リスクとして 5%増加した割合（12.9%）になると算出された PFOA 濃度の 95%信頼。

³⁵ 血清総コレステロール値が 240 mg/dL（アメリカ心臓協会が推奨するカットオフ値）を超える人の割合が非ばく露対照群として設定した NHANES データ（1999～2018 年）における割合（11.5%）から過剰リスクとして 5%増加した割合（15.9%）になると算出された PFOA 濃度の 95%信頼下限。



図Ⅶ-1 PFOS の RfD 設定スキーム (EPA 2023, Draft の Figure-4-4. Schematic depicting selection of the overall RfD for PFOS を転載)

b. 発がん影響

ラット雌における肝細胞腺腫及び肝細胞癌に関する Thomford (2002) 及び Butenhoff ら (2012) の知見に基づき「ヒトに対しおそらく発がん性がある」としている。

ヒト疫学の知見では発がんスロープファクター算出のための定量的な評価には不足であるとし、上記の Thomford (2002) 及び Butenhoff ら (2012) の動物実験の知見から発がんスロープファクターを 39.5 (mg/kg/日) ¹ と算出している。

② PFOA

a. 非発がん影響

PFOA の低用量域でのばく露により鋭敏に受けるアウトカムとして疫学研究より 4 領域 (肝機能への影響、免疫系への影響、心血管系への影響、発達への影響) を選出している。それらの中から、数値が近接している①子どもの血清抗破

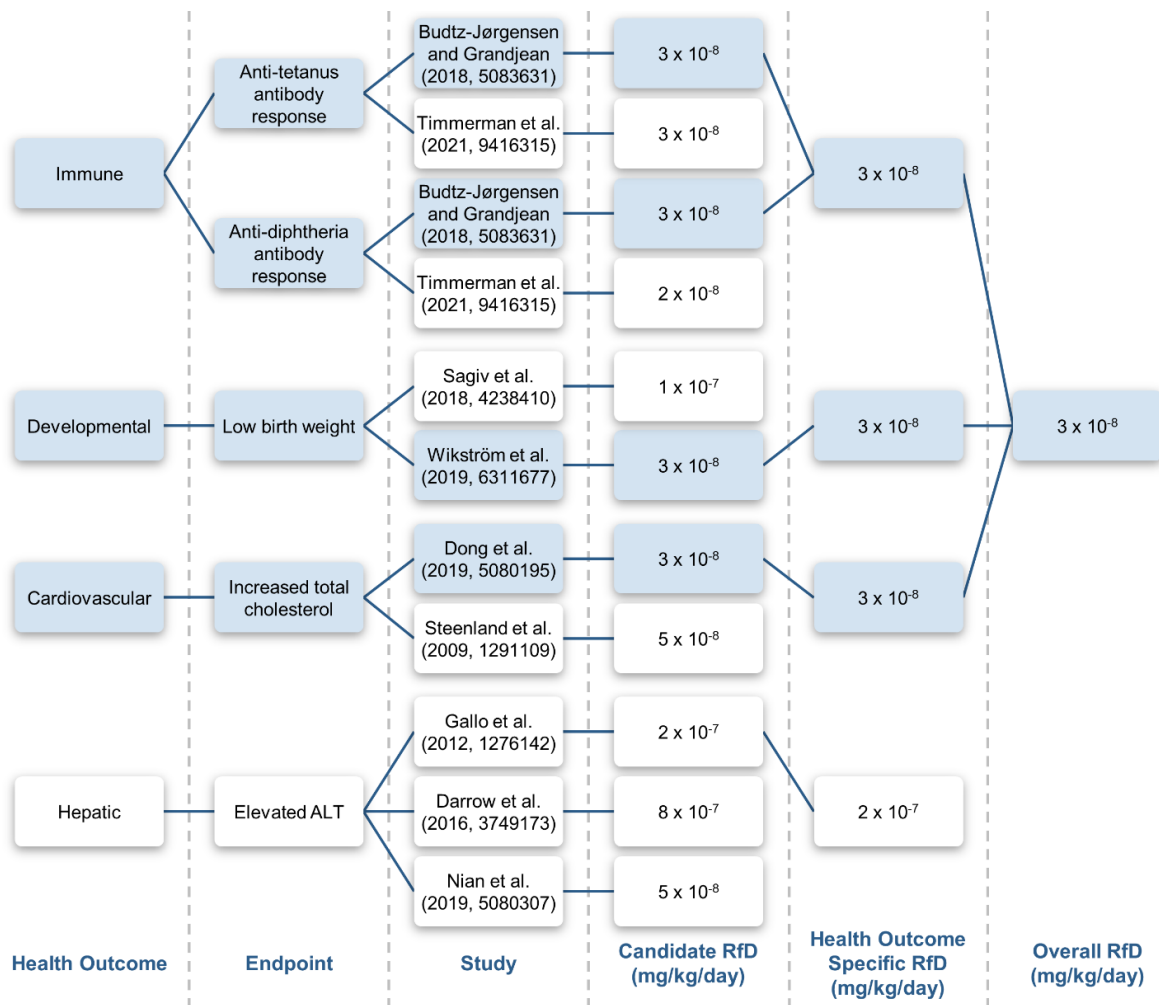
傷風抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $BMDL_{0.5SD}$ (3.47 ng/mL) ³⁶に基づき算出された POD_{HED} である 3.05×10^{-7} mg/kg 体重/日 (0.305 ng/kg 体重/日)、②子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $BMDL_{0.5SD}$ (3.32 ng/mL) ³⁷に基づき算出された POD_{HED} である 2.92×10^{-7} mg/kg 体重/日 (0.292 ng/kg 体重/日)、③出生体重の低下 (Wikström et al. 2020) に関する $BMDL_{5RD}$ (2.2 ng/mL) ³⁸に基づき算出された POD_{HED} である 2.9×10^{-7} mg/kg 体重/日 (0.29 ng/kg 体重/日)、④血清総コレステロール値の増加 (Dong et al. 2019) に関する $BMDL_{5RD}$ (2.29 ng/mL) ³⁹に基づき算出された POD_{HED} である 2.75×10^{-7} mg/kg (0.275 ng/kg 体重/日) 体重/日を根拠とし、種内不確実係数 10 で除して RfD を 3×10^{-8} mg/kg 体重/日 (0.03 ng/kg 体重/日) と導出している (図VII-2)。

³⁶ Grandjean ら (2012) により示された血清抗破傷風抗体価分布が 0.5SD 低下する PFOA 血清濃度の 95%信頼下限値。

³⁷ Grandjean ら (2012) により示された血清抗ジフテリア抗体価分布が 0.5SD 低下する PFOA 血清濃度の 95%信頼下限値。

³⁸ 出生時体重が 2,500 g 未満 (低出生体重児) となる割合が非ばく露対照群として設定した 2018 年の全米出生統計における割合 (8.7%) から過剰リスクとして 5%増加した割合 (12.9%) になると算出された PFOS 濃度の 95%信頼下限値。

³⁹ 血清総コレステロール値が 240 mg/dL (アメリカ心臓協会が推奨するカットオフ値) を超える人の割合が非ばく露対照群として設定した NHANES データ (1999~2018 年) における割合 (11.5%) から過剰リスクとして 5%増加した割合 (15.9%) になると算出された PFOS 濃度の 95%信頼下限値。



図Ⅶ-2 PFOA の RfD 設定スキーム (EPA 2023, Draft の Figure-4-4. Schematic depicting selection of the overall RfD for PFOA を転載)

b. 発がん影響

ヒトでの腎臓がん (Vieira 2013, Barry 2013) 及び腎細胞がん (Shearer et al. 2021) 並びにラットのライディッヒ細胞がん、膵臓がん及び肝臓がん (Butenhoff 2012, Biegel 2001) の知見に基づき、「ヒトに対しおそらく発がん性がある」としている。

上記のヒトにおける腎細胞がん (Shearer et al. 2021) の知見に基づき、発がんスロープファクターを $0.0293 \text{ (ng/kg/日)}^1$ と算出している。

2. EFSA [2020 年] (参照 1)

EFSA は、食品中に存在する PFAS による健康影響に関する科学的意見書を 2020 年に公表している。

動物試験で最も多く報告された影響は肝臓重量の増加と甲状腺ホルモンへの影響で、また、これらの影響よりも低い用量において免疫系や乳腺発達への影響が観

察されているとしている。

2018年に公表された食品中のPFOS及びPFOAによる健康影響に関する科学的意見書では、様々な健康影響に関する疫学研究の評価結果から、以下の4つをPFOS又はPFOAの潜在的な重大影響(critical effect)とし、このうち血清総コレステロール値の増加をエンドポイントとしてPFOSのTWIを13 ng/kg 体重/週、PFOAのTWIを6 ng/kg 体重/週と算出している(EFSA 2018)。

- ・ 血清総コレステロール値の増加(将来の動脈硬化性疾患リスクの増加を示す)
- ・ 血清ALT値の異常率の増加(将来の動脈硬化性疾患のリスクの増加を示す)
- ・ ワクチン接種後の抗体反応の減少(免疫機能の低下を示す)
- ・ 出生体重の減少(2,500 g未満の低出生体重のリスクと将来の病気のリスクが増加する可能性がある)

2020年の評価では、これらのエンドポイントのうち血清総コレステロール値の増加については、PFASと胆汁酸ともに腸肝循環を受け、かつ、コレステロール代謝は胆汁酸の消化管での再吸収に影響されることに触れている。再吸収の個人差が血清PFASとコレステロールの間に正の関連性をもたらす得るとして、再吸収は血清総コレステロール値の増加における交絡因子である可能性を指摘している。交絡を否定する研究結果もあるものの、因果関係に不確実性があることから、HBGVの根拠として血清総コレステロール値の増加を使用することは適切でないと判断された。

また、一般住民研究における血清ALT値の増加は、動物試験でも裏付けられているが、一般住民よりはるかに高いばく露を伴う職業ばく露研究のほとんどでは観察されておらず、Galloら(2012)の重要とされている研究における血清ALT値の増加は比較的低濃度の血清濃度(PFOS及びPFOAで約30 ng/mL)で横ばいとなり、用量反応曲線の上限量でのみ血清ALT値の増加が観察されたげっ歯類での試験結果と矛盾しているとしている。この不確実性から、血清ALT値増加は重大影響(critical effect)とみなされなかった。

出生体重の減少については、最新の研究において因果関係が強化されたとしているが、交絡因子を調整すると体重減少幅は小さくなり、潜在的な長期的健康影響は不明で、これまでのところ、PFOS又はPFOAばく露によるヒトの低出生体重児(体重2,500 g未満)の割合の増加を示す証拠はほとんどないとしている。

血中甲状腺ホルモン濃度の低下については、動物試験でよく観察されるものの、疫学研究はPFASばく露と血中甲状腺ホルモン濃度又は甲状腺機能の変化との関連性を十分には裏付けていないとしている。

EFSAは、免疫系に対する影響は動物とヒトの両方で最も低い血清濃度で観察されており、複数のPFAS及び複数の動物種で観察されているため堅牢であると考えられたことから、最も重要な影響として免疫系への影響を選択し、PFASの評価を

行った。

フェロー諸島の子どもに関する研究 (Grandjean et al. 2012) では、ジフテリア及び破傷風の追加ワクチン接種前の 5 歳時点における血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS の合計濃度と 5 歳及び 7 歳半時点における追加ワクチン接種後の抗体価の間に負の関連が示されており、EFSA の 2018 年の評価では、5 歳時の血清 PFOS 濃度に対して BMD モデルが適用され、 BMD_{05} は 11.6 ng/mL、 $BMDL_{05}$ は 10.5 ng/mL と算出された。しかし、血清 PFOS 濃度が 0 の場合の BMR を外挿して評価するのではなく、モデリング手法において最低必要量の抗体力価を参照値として使用したことに対し、専門家会合から批判があった。また、2018 年の評価においては、PFOS と PFOA の各々の毒性とその作用機序が十分に理解されていなかった可能性があったことから、PFOS と PFOA について個別の TWI が算出された。

2020 年の評価においては、用量反応評価にあたり、2019 年に EFSA により公表された「Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals」に基づき、PFAS の化学的特性と効果の類似性を鑑みた Mixture アプローチが適当であるとして、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の 4 種の PFAS の免疫影響に対する効力を同等として評価が行われた。

これらを踏まえて、ドイツにおける研究 (Abraham et al. 2020) に基づいて血清の 4 種の PFAS 濃度とジフテリア及び破傷風の抗体価の関連性について BMD モデリングを行ったところ、 $BMDL \sim BMDU$ はジフテリアで 17.5~46.6 ng/mL、破傷風で 18.8~56.3 ng/mL と算出された。これらの結果のうち最も低い $BMDL_{10}$ ⁴⁰ である 17.5 ng/mL を使用して PBPK モデリングを行い、1 歳児へ 12 か月間授乳する 35 歳母親の 4 種の PFAS の一日摂取量として 0.631 ng/kg 体重/日と算出し、7 を乗じて TWI を 4.4 ng/kg 体重/週と算出した。これに相当する母親の血清濃度は 6.9 ng/mL と算出された。

3. FSANZ [2017 年、2021 年] (参照 32, 194)

FSANZ は、PFOS、PFOA 及び PFHxS のハザード評価書を 2017 年に公表している。2021 年には、2017 年の評価書では考慮されなかった血中 PFAS 濃度と免疫調節効果の関係に関する新たな疫学研究のレビューに関する報告書を公表している。

⁴⁰ BMR としては対照群の平均と比した変化 5%が標準的に用いられているが、反応の幅が大きいことを考慮して、10%と設定された。

(1) PFOS

疫学研究では、PFOS ばく露と様々な健康影響（出生体重、血清総コレステロール値、免疫影響等）との関連性が報告されているが、その多くの研究間で一貫性がなく、一部の観察された影響の生物学的意義に疑問があるとしている。また、疫学研究からは、PFOS ばく露とあらゆる種類のがんとの関連性を示すような説得力のある証拠は示されていないとしている。

動物試験では、PFOS の経口投与後に肝臓を主な標的臓器とした中等度の急性毒性が示されており、毒性学的所見としては肝細胞肥大に伴う肝臓重量増加や、時に空胞化及び血清肝毒性酵素マーカーの増加が含まれるとしている。また、非発がん影響が観察される用量を超える高用量の PFOS はラットに肝がんを誘発し、様々な遺伝毒性研究から、これは非遺伝毒性的機構によって生じることが確かな証拠をもって示されているとしている。胎児及び新生児への毒性は、生殖・発生に関する研究において母体毒性と同程度又はそれ以下の用量で観察され、発生影響は低用量における児の出生時体重及び出生後の体重増加量の減少から、高用量における死亡まで多岐にわたっており、ラットでは開眼遅延等の発育遅延、マウスでは高用量での胸骨欠損率の増加が観察されたとしている。

これらから、FSANZ は TDI を動物試験の結果に基づいて算出することとし、Seacat ら（2002）の非ヒト霊長類における亜慢性試験、Butenhoff ら（2012）及び Thomford ら（2002）のラットにおける慢性毒性試験及び発がん性試験、Thibodeaux ら（2003）及び Lau ら（2003）のラットにおける発生毒性試験並びに Luebker ら（2005a）によるラットにおける 2 世代生殖・発生毒性試験の NOAEL から、PK モデリング（「VI. 5. FSANZ による用量推計」）によって HED を算出し、不確実係数を 30（種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10 として算出）として Candidate TDI を算出している（表VII-1）。これらのうち最も低い TDI は 0.00002 mg/kg 体重/日（20 ng/kg 体重/日）であった。

表VII-1 PFOS の Candidate TDI

試験	動物種	影響	HED POD	Candidate TDI
			(mg/kg 体重/日)	
Seacat et al. 2002	サル	体重減少抑制	0.0031	0.0001
Butenhoff et al. 2012 / Thomford 2002	雄ラット	肝毒性	0.0007	0.00002
	雌ラット	肝毒性	0.0037	0.0001
Thibodeaux et al. 2003 / Lau et al. 2003	雌ラット	児動物の肝重量増加、開眼遅延	0.0013	0.00004
Luebker et al. 2005 a	雌ラット	児動物：体重減少、体重増加抑制	0.0006	0.00002

(2) PFOA

疫学研究では、毒性メカニズムは不明であるものの、PFOA ばく露と血清総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド値、妊娠高血圧症リスク並びに出生体重低下リスクの間に正の関連がある可能性を示しているとしている。一方で、がんを含む他の健康影響の証拠には一貫性がなく不確かだとしている。

脂質代謝及び肝臓への影響に関しては、ヒトにおける PFOA ばく露と血清総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド値の正の関連性は、動物試験における所見と矛盾しており、また、PPAR α アゴニストに対し一般的に予想される影響と逆の所見でもあるとしている。また、通常、PPAR α アゴニストはげっ歯類において肝細胞肥大と肝臓重量の顕著な増加を引き起こすことから、肝細胞の変性又は壊死がみられない場合の肝重量増加は適応反応とみなされ、ヒトの毒性を予測するものではない（霊長類は PPAR α アゴニストによる肝細胞肥大及び肝重量増加に抵抗性がある）とされている。このことから、FSANZ は、NOAEL 又は LOAEL を特定する目的では、げっ歯類における肝細胞変性又は壊死のない絶対/相対肝臓重量の増加を悪影響として採用していない。

免疫影響に関しては、NTP (2016) の試験では PFOA は PFOS と同様ヒトに免疫影響を及ぼすと推定されると結論しているが、マウスの試験では PFOA が免疫系の器官の萎縮と細胞性の変化を引き起こす可能性があり、低用量では抗原に対する体液性免疫を抑制する可能性があることが示されているとしている。しかし、Drew and Hagen (2016) により示されたように、動物試験のデータはヒトの定量的なリスク評価に用いるには十分な堅牢性がなく、現在利用可能な疫学研究データは、PFOA ばく露とヒトの臨床的に関連のある免疫調節作用との間の因果関係を確立するには不十分であるとしている。

これらから、Butenhoff ら (2002) のカニクイザルによる試験⁴¹、Perkins ら (2004) のラットによる試験及び Lau ら (2006) のマウスによる試験が TDI の導出に適していると判断された。各試験の NOAEL から PK モデリング（「VI. 5. FSANZ による用量推計」）によって HED を算出し、不確実係数を 30（種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10 として算出）として Candidate TDI を算出している（表VII-2）。これらのうち最も低い TDI は 0.00016 mg/kg 体重/日 (160

⁴¹ Butenhoff ら (2002) の研究ではカニクイザルにおける絶対肝臓重量の増加はすべての用量で観察されたが、相対肝臓重量については最高用量でしか影響がなく、肝細胞肥大や肝臓病変の組織学的証拠がないことから、FSANZ では PFOA ばく露による悪影響とは解釈しておらず、肝臓重量の増加を悪影響として特定する規制当局の結論とは異なる形で NOAEL を特定しているとしている。

ng/kg 体重/日) であった。

表Ⅶ-2 PFOA の Candidate TDI

試験	動物種	影響	HED POD	Candidate TDI
			(mg/kg 体重/日)	
Butenhoff et al. 2002	サル	拒食症	0.014	0.00047
Perkins et al. 2004	ラット	体重減少	0.013	0.00043
Lau et al. 2006	マウス	児動物：体重増加抑制	0.0049	0.00016
Lau et al. 2006	マウス	母動物：体重減少	0.0276	0.00092

(3) PFHxS

PFHxS については、現在の毒性学及び疫学の知見が不足しているため、PFHxS の TDI を設定することができないとしている。唯一規制目的において有用な毒性研究は Butenhoff ら (2009) のラットによる研究で、生殖・発生毒性の NOAEL は親 (雄のみ) で 3 mg/kg 体重/日、児で 10 mg/kg 体重/日であった。通常、耐容摂取量の設定を動物試験の NOAEL に基づく場合、ばく露マージン (MOE) を 100 とすれば健康影響への懸念は少ないとされているが、PFHxS の トキシコキネティクスはヒトと動物とで大きく異なることから、標準的に用いられる不確実係数である 100 を用いることではヒトの健康を保護するには不十分である可能性があるとしている。そのため、PFHxS と PFOS の構造の類似性や、少なくとも部分的に PPAR α アゴニスト作用を持つことから、PFHxS に PFOS の TDI を適用することが妥当であるとしている。また、実際の運用として、食品からの摂取量推定やリスク判定 (Risk characterisation) の際には保守的なアプローチとして PFOS と PFHxS を合計して考えるべきとしている。

(4) 疫学研究における免疫影響に関する評価

FSANZ は、新しい疫学研究から血清 PFAS 濃度とワクチン応答障害及び感染症に対する感受性が高まる反応における統計学的関連性の証拠が提示されたものの、因果関係を確立するには不十分で、統計学的関連性が交絡要因、バイアス又は偶然によるものである可能性を除外することができないとし、現時点では免疫調節は、PFAS の定量的リスク評価における重要なエンドポイントとして、適切ではないとしている。

4. ANSES [2017年] (参照 33)

ANSES は、PFHxS の経口摂取経路による毒性学的参照値 (Valeurs toxicologique de référence : VTR) の導出に関する意見書を 2017 年に公表している。

疫学研究では、多くの知見が報告されているものの、これらを用いて VTR を導出することはできないとしている。

動物試験では、生殖・発生毒性試験と組み合わせた反復投与毒性試験 (Butenhoff et al. 2009) の 1 件のみが PFHxS の評価に使用されており、この試験では甲状腺 (甲状腺肥大及び過形成) と肝臓 (絶対重量及び相対重量の増加、肝細胞肥大、ALP 増加) への影響が示された。アルブミン値及びアルブミン/グロブリン比の増加並びに血清コレステロール及びトリグリセリド値の減少も観察されているが、これらの変化の毒性学的重要性には疑問が残るとしている。甲状腺肥大については、作用機序が確認されていないため、VTR の根拠とはならないとしている。肝臓への影響については臨床的重要性は大きくないものの、肝臓及び脂質代謝に関連する多くの影響が PFHxS のばく露後に観察されることと、PFAS 内で最も研究が進んでいる PFOS 及び PFOA では動物における肝毒性が明らかであり、ヒトでもその可能性を排除できないことを考慮する必要があるとしている。

これらの知見から、肝臓への影響を重大な影響 (Effet critique) として選択し、その選択と臨床的重要性に疑問が残ることを考慮して、VTR に代わり指標毒性値 (Valeur toxicologique indicative : iTV) を算出するとした。Butenhoff ら (2009) の報告における NOAEL (1 mg/kg/日) を HED に変換した NOAEL_{HED} を 0.289 mg/kg/日と算出し、不確実係数を 75 (種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10、亜慢性影響から慢性影響への変換係数を 3 として算出) として PFHxS の iTV を 0.004 mg/kg/日 (4,000 ng/kg/日) と算出している。

5. Health Canada [2018年] (参照 34, 35)

Health Canada は、PFOS 及び PFOA に関するカナダ飲料水水質ガイドラインの技術文書において健康値 (HBV : Health-based Value) を導出し、2018 年に公表している。PFOS 及び PFOA の HBV 算出に際しては、疫学研究又は動物試験で得られた TDI を飲料水摂取量 (1.5 L/日) で除し、PFOS 及び PFOA とも総ばく露を 1 とした際の飲料水からのばく露寄与率の 0.2 及び成人の平均体重 70 kg を乗じて設定している。また、PFOS 及び PFOA の毒性影響は合計して考えられることから、両者の濃度比率は合計で 1 を越えないこと、としている。

(1) PFOS

Health Canada では、非発がん影響と発がん影響の知見を分けて検討したが、

ラットの肝組織学変化に基づき設定した非発がん影響の HBV は、発がん影響に対しても十分な値であるとしている。

① 非発がん影響

疫学研究では、生殖・発生毒性（妊孕性低下及び思春期の遅延）、発達毒性（出生時体重減少）及び免疫毒性（抗体減少）との関連がみられたが、いずれも研究デザイン、バイアス、交絡等の観点から、HBV 算出には不十分としている。

動物試験では、最も低いばく露レベルで観察された影響はマウスにおける免疫抑制であったが、免疫系への影響は、試験間の NOAEL と LOAEL に一貫性がないこと及び観察されたヒトへの健康影響の重要性が不確実であることから、定量的なリスク評価から除外された。免疫影響以外で最も低いばく露レベルにおける影響は、ラットで観察された肝嚢胞変性（Butenhoff et al. 2012）であったが、リスク評価における重要な影響とされなかった。同じ試験において肝嚢胞変性の次の用量で観察された肝細胞肥大は、有害影響ではなく適応的な影響である可能性があるものの、他の研究や高用量ばく露で観察されたより深刻な組織学的影響を防ぐための手段として考慮され、Butenhoff ら（2012）の報告における肝細胞肥大が POD の算出に用いられた。また、サル、ラット及びマウスで観察された甲状腺ホルモンレベルの変化（主に T3 及び T4 値の低下）も重要な影響とされ、Seacat ら（2002）の報告における甲状腺ホルモンの変化が POD の算出に用いられた。肝臓や甲状腺への影響が生じるのと同様のばく露レベルで血清総コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド値の減少も観察されたが、臨床的重要性に欠け、疫学では血清総コレステロール増加がみられる等、影響の不一致がみられたことや動物試験において明確な用量反応関係が存在しなかったことから、定量的な評価は行われず、POD を算出することはできないとしている。

これらから、Butenhoff ら（2012）における肝細胞肥大の NOAEL (0.021 mg/kg 体重/日) をヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.0015 mg/kg 体重/日 (1,500 ng/kg 体重/日) とし、不確実係数 25（種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10 として算出）で除して TDI を 0.00006 mg/kg 体重/日 (60 ng/kg 体重/日) と算出している。同様に、Seacat ら（2002）における甲状腺ホルモン変化の NOAEL (0.03 mg/kg 体重/日) をヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.0015 mg/kg 体重/日 (1,500 ng/kg 体重/日) とし、不確実係数 75（種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10、慢性影響への変換係数を 3 として算出）で除して TDI を 0.0001 mg/kg 体重/日 (100 ng/kg 体重/日) と算出している。これら二つの TDI の数値はほぼ同値であるが、より低い肝細胞肥大を PFOS の TDI の根拠とした。

評価結果をもとに、PFOS の飲料水の HBV を 0.0006 mg/L (600 ng/L) と算

出している。

② 発がん影響

疫学研究では、PFOS とがん（膀胱がん、乳房がん、精巣がん及びがん全体）のリスクとの関連性を示す証拠はいくつかみられるものの、その影響は不確かで、研究における症例数の少なさ、交絡、参加者の選択バイアス等の限界により、明確な傾向と決定することはできなかった。

動物試験では、PFOS で唯一の慢性毒性試験（Butenhoff et al. 2012）において、SD ラットで肝臓、甲状腺及び乳腺で腫瘍が観察された。PFOS による腫瘍の誘発機序はまだ解明されていないものの、これまでに得られている知見では PFOS は非変異原性化合物であることが強く示唆されていることから、TDI アプローチ（低用量ばく露域での非線形外挿による推定）が HBV の導出に最も適切であると判断され、最も一貫した用量反応関係を持つがんのエンドポイントを肝細胞腫瘍とし、BMD モデリングを適用することとされた。Butenhoff ら（2012）におけるラットの肝細胞腫瘍の BMDL₁₀ を 0.276 ng/kg 体重/日と算出し、ヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.028 mg/kg 体重/日（28,000 ng/kg 体重/日）とし、不確実係数 25（非発がん性影響の不確実係数と同値）で除して TDI を 0.0011 mg/kg 体重/日（1,100 ng/kg 体重/日）と算出している。さらに、評価結果をもとに、PFOS 飲料水の HBV を 0.010 mg/L（10,000 ng/L）と算出している。

（2）PFOA

Health Canada では、非発がん影響と発がん影響の知見を分けて検討したが、ラットの肝細胞肥大に基づき設定した非発がん影響の HBV は、発がん影響に対しても十分な値であるとしている。

① 非発がん影響

疫学研究では、PFOA のばく露と免疫系の機能不全や出生時体重の変化、脂質濃度の変化等の複数の健康影響のリスク増加の関連を示しているものの、研究デザイン、バイアス、交絡因子等の影響を排除しきれないことから、疫学研究から POD を算出することはできないとしている。

動物試験では、最も低いばく露レベルで観察された影響は生殖や発育への影響（乳腺発達遅延、子宮内のエストロゲン様作用、出生前ばく露した成熟雌の体重変化及び開眼遅延）であったが、乳腺発達遅延については児の発育不能の証拠がみられなかったことや感受性に種差があったこと、子宮内のエストロゲン様作用及び成熟雌の体重変化については用量反応がみられなかったこと、並びに開眼遅延については他の試験による裏付けがないことから、定量的な評価は行われなか

った。肝臓への影響が生じるのと同程度のばく露レベルで血清脂質濃度の変化（総コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの減少）も観察されたが、臨床的重要性に欠け、疫学では血清総コレステロール増加がみられる等、影響の不一致がみられたことや、動物試験において明確な用量反応関係が存在しなかったことから、定量的な評価は行われなかった。生殖影響よりもわずかに高い用量において観測された肝臓肥大や肝臓重量増加（Perkins ら（2004））は、有害影響ではなく適応的な影響である可能性があるものの、他の研究や高用量ばく露で観察されたより深刻な組織学的影響を防ぐための手段として考慮され、肝細胞肥大が POD の算出に用いられた。

これらから、Perkins ら（2004）における肝細胞肥大の $BMDL_{10}$ を 0.05 mg/kg 体重/日、ヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.000521 mg/kg 体重/日（ 521 ng/kg 体重/日）とし、不確実係数 25（種間不確実係数を 2.5、種内不確実係数を 10 としして算出）で除して TDI を 0.000021 mg/kg 体重/日（ 21 ng/kg 体重/日）と算出している。評価結果をもとに、PFOA の飲料水の HBV を 0.0002 mg/L （ 200 ng/L ）と算出している。

② 発がん影響

発がん性に関する疫学的な証拠は、PFOA のばく露と精巣がん及び腎臓がんの発生リスク増加との関連を示しているものの、研究間で一貫性がみられないことから、因果関係と POD を判断することはできないとされた。また、正の関連がみられた研究では、交絡因子の残留、症例数の少なさ、ばく露特性評価の不確実性、モデルに含まれる結果の数が多いことによる結果の偶然性の高まり等の限界がみられた。

動物試験では、SD 雄ラットでライディッチ細胞腫瘍（Butenhoff et al. 2012）及び膵腺房細胞腺腫（Biegel et al. 2001）が報告されている。また、雌ラットにおいて乳腺線維腺腫（Butenhoff et al. 2012）の用量依存的な増加が観察されたものの、現在の診断基準では増殖性病変とはみなされなかった。PFOA による腫瘍の誘発機序はまだ解明されていないものの、これまでに得られている知見において、PFOA は非変異原性化合物であることが強く示唆されていることから、TDI アプローチが HBV の導出に最も適切であると判断された。

これらを踏まえ、Butenhoff ら（2012）におけるラットのライディッチ細胞腫瘍の NOAEL（ 1.3 mg/kg 体重/日）をヒト等価用量に変換した POD_{HED} を 0.076 mg/kg 体重/日（ $76,000 \text{ ng/kg}$ 体重/日）とし、不確実係数 25（非発がん影響の不確実係数と同値）で除して TDI を 0.003 mg/kg 体重/日（ $3,000 \text{ ng/kg}$ 体重/日）と算出している。評価結果をもとに、PFOA の飲料水の HBV を 0.03 mg/L （ $30,000 \text{ ng/L}$ ）と算出している。

6. ATSDR [2021年] (参照 16)

ATSDR は、「パーフルオロアルキル化合物の毒性プロファイル」を 2021 年に公表し、最小リスクレベル (Minimal Risk Level : MRL) を設定している。MRL 設定に際しては、健康影響がみられたばく露量に関する不確実性及び PFAS 分子種間の相互作用の可能性から疫学研究結果を用いなかったとしている。動物試験のうち、急性毒性試験 (14 日間以下のばく露による影響)、亜急性・亜慢性毒性試験 (15～364 日間のばく露による影響) 及び慢性毒性試験 (1 年以上のばく露による影響) の知見に対しそれぞれ MRL を導出し、その中でもより感受性が高くヒトにも関連性が考えられる影響をエンドポイントとして選定している。PFOS、PFOA 及び PFHxS のいずれも急性毒性試験及び慢性毒性試験の既存知見は MRL 導出の根拠として不十分であり、亜急性/亜慢性毒性試験の結果を MRL 導出の根拠としている。

(1) PFOS

動物試験では、ラット発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a) でみられた開眼遅延と出生児の体重増加抑制から NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし、ヒト等価用量 (HED) に換算した NOAEL_{HED} として 0.000515 mg/kg 体重/日 (515 ng/kg 体重/日) を算出している。不確実係数 300 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、補正係数⁴²を 10 として算出) で除し、PFOS の MRL を 2×10^{-6} mg/kg 体重/日 (2 ng/kg 体重/日) としている。

疫学研究では、妊娠高血圧及び子癩前症、血清肝逸脱酵素の増加及び血清ビリルビン濃度の減少、血清脂質の増加、ワクチンに対する抗体応答の低下並びに出生時体重の低下との関連が示唆されているものの、因果関係は確立されていないとしている。発がん性については、PFOS に関して職業ばく露による膀胱がんとの関連を報告する研究があるものの、他の職業ばく露研究との間で一貫した研究結果はみられず、一般住民の PFOS ばく露による悪性腫瘍増加を報告する研究結果もあるものの一貫性がないとしている。

(2) PFOA

動物試験では、マウス発生毒性試験 (Koskela et al. 2016) でみられた骨格への影響から LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日とし、ヒト等価用量 (HED) に換算し

⁴² 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に不足することから MRL 導出には用いられなかったが、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 とした。

た $LOAEL_{HED}$ として $0.000821 \text{ mg/kg 体重/日}$ (821 ng/kg 体重/日) を算出している。これを不確実係数 300 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる不確実係数を 10 として算出) で除し、PFOA の MRL を $3 \times 10^{-6} \text{ mg/kg 体重/日}$ (3 ng/kg 体重/日) としている。

疫学研究では、妊娠高血圧及び子癩前症、血清肝逸脱酵素の増加及び血清ビリルビン濃度の減少、血清脂質の増加、ワクチンに対する抗体応答の低下並びに出生体重のわずかな減少との関連が示唆されているものの、因果関係は確立されていないとしている。発がん性については、職業ばく露による精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究がある一方、他のがんについては一貫した研究結果はみられないとしている。

(3) PFHxS

PFHxS については、ラット生殖・発生毒性試験 (Butenhoff et al. 2009a) でみられた甲状腺濾胞上皮の肥大/過形成から NOAEL を 1 mg/kg 体重/日 とし、ヒト等価用量 (HED) に換算した $NOAEL_{HED}$ として $0.0047 \text{ mg/kg 体重/日}$ (4700 ng/kg 体重/日) を算出している。これを不確実係数 300 (種間不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、データベースの制約を考慮した補正係数を 10 として算出) で除し、PFHxS の MRL を $2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$ (20 ng/kg 体重/日) としている。

疫学研究では、血清肝逸脱酵素の増加及び血清ビリルビン濃度の減少並びにワクチンに対する抗体応答の低下との関連が示唆されているものの、因果関係は確立されていないとしている。発がん性については、PFHxS を含めた PFOS/PFOA 以外の PFAS 分子種の発がん性に関する疫学研究は知見が限られているとしている。

7. その他

(1) WHO [2022 年] (参照 37)

WHO は、飲料水中の PFOS 及び PFOA に関する飲料水水質ガイドラインの背景文書の草案を 2022 年 11 月に意見募集用の文書として発表した。2023 年 11 月には、寄せられた意見を反映し、IARC 等の最新の証拠やばく露源等を背景文書に追記する予定としている。特に、FAO/WHO 食品添加物専門家委員会 (JECFA) の第 16 回会議にて PFAS が評価対象物質のリストに含められたことから、本背景文書を JECFA における評価に資することとしている。

WHO は、PFOS 及び/又は PFOA への高濃度ばく露による健康への悪影響が動物とヒトのいずれでも報告されていることから飲料水水質ガイドライン値を設定する必要があるとしている。しかし、ヒトの健康影響に適用可能な主要エン

ドポイントの不確実性が大きすぎるため、信頼できる HBGV を算出することは困難であるとしている。また、一般的にリスク評価に適切な疫学データがない場合には動物データが利用されるが、動物データによるヒトの健康への影響評価には、動態パラメータの種差を含む不確実性があるとしている。さらに、ヒトにおける PFOA の排出半減期の推定値に差があることから、PBPK モデルに基づいてヒトの血漿 PFAS 濃度から換算した外部からのばく露の値には不確実性が加わる可能性があるとしている。これらの不確実性の存在と評価に用いるべき知見の相違については、他の機関が利用しているエンドポイントと飲料水中の指標値の幅広さからも明らかであるとしている。

これらを踏まえて、WHO は、飲料水水質の暫定ガイドライン値を定めることとし、複数の PFAS による同時汚染を含む国際的な PFAS 汚染データ、利用可能な分析法及び処理の実施可能性を考慮して、PFOS 及び PFOA の暫定ガイドライン値を 0.1 µg/L (100 ng/L) と定めた。この値は飲料水源の上限濃度が低濃度であることを前提に、高圧ろ過や炭素吸着、イオン交換等の除去技術により除去率が 90%以上であれば達成可能であり、これらの除去技術が PFAS 除去に最適化されていれば実現可能だとしている。また、PFOS 及び PFOA は環境中で他の PFAS と同時に存在することが多く、これまでに研究された PFAS は高い残留性と蓄積性並びに環境及びヒトの健康に対する危険性を示していることから、PFAS を一括して管理することはこれらの物質へのばく露を減らす効果的な手段となり得るとして、総 PFAS の暫定ガイドライン値を 0.5 µg/L (500 ng/L) と定めた。これまでに得られている知見によると、実際の飲料水システムでは多くの場合 0.5 µg/L をはるかに下回っており、達成可能な値であるとしている。また、これらの暫定ガイドライン値は、特に資源が限られている国や給水事業者に対し、調査のための指標として提供することを目的としており、PFAS の効果的な除去技術を導入することが現実的ではない場合には、暫定ガイドライン値よりも高い制限値から始める段階的なアプローチが必要であるとしている。さらに、これらの暫定ガイドライン値は汚染の許容値とすべきではなく、合理的に実施可能な範囲で低い濃度を達成するよう努めるべきとしている。

(2) IARC [2016 年、2023 年] (参照 214, 262)

IARC は、各種ハザードの発がん性リスクを 4 段階に分類しており、グループ 1「ヒトに対して発がん性がある (Carcinogenic to humans)」、グループ 2A「ヒトに対しておそらく発がん性がある (Probably carcinogenic to humans)」、グループ 2B「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (Possibly carcinogenic to humans)」、グループ 3「ヒトに対する発がん性について分類できない (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)」のいずれかに分類している。

① 2016年における発がん性の評価

2016年に、PFOAの発がん性を評価し、グループ2Bに分類している。実験動物では、ラットにおいてライディッチ細胞腺腫、肝細胞腺腫及び膵腺房細胞腺腫の発生増加が認められたが、マウスの知見は得られておらず、発がん性の知見は限られているとしている。メカニズムに関しては、PFOAの発がん性は直接の遺伝毒性によるものではないとする強い証拠があるとしている。疫学研究の知見は比較的限られており、ヒトにおいては、精巣がん及び腎臓がんでは正の関連性が観察されているものの、精巣がんについては汚染地域での高ばく露による影響の知見であり、症例数も少数であること、腎臓がんについても汚染地域での高ばく露であり、職業ばく露では腎臓がんとの関連がみられなかったことから、交絡やバイアスの影響を排除しきれないとしている。

② 2023年における発がん性の評価

a. PFOS

2023年の評価では、グループ2Bに分類している。実験動物における知見では、ラットにおいて肝細胞腺腫（又は肝細胞癌との組合せ）の発生との間で有意な正の関連がみられるものの、報告は1編のみであり、証拠は限られているとしている。発がん性物質としての特性に関する知見では、ばく露されたヒトにおいてエピジェネティックな変化と免疫抑制を示す知見、ヒト初代培養細胞及び実験系の両者において酸化ストレスを示す知見、甲状腺及びアンドロゲンを介した作用を修飾する知見の強い証拠が得られているとしている。疫学における知見については、PFOSばく露との関連に関して数編報告されている中でも、正の関連を報告する知見は少数であり、かつ、精巣がん、乳がん及び甲状腺がんの間で結果も一致しておらず、証拠は不十分であるとしている。

b. PFOA

2023年の評価では、グループ1に分類している。実験動物における知見については、ラットにおいて肝細胞腺腫（又は肝細胞癌との組合せ）、膵腺房細胞腺腫（又は腺癌との組合せ）及び子宮腺癌が引き起こされることについて、十分な証拠が得られているとしている。発がん性物質としての特性に関する知見については、母親の血清PFOA濃度とその子どもでのDNAメチル化との関連がみられること、PFOAばく露とがん関連miRNA発現との関連がみられること等について、強い証拠が得られているとしている。疫学における知見については、腎細胞がん及び精巣がんに関する報告があるが、証拠は限定的であり、その他のがんについては、知見は不十分であるとしている。

IARC は、PFOS 及び PFOA の発がん性分類と合わせて公表した Q&A において、「この分類は、ばく露レベルや異なるシナリオに関連する発がんリスクの違いを示すものではない。」としている。

(3) ドイツ連邦ヒトバイオモニタリング委員会 (HBM 委員会) [2018 年、2019 年]
(参照 263, 264)

ドイツ連邦環境庁のヒトバイオモニタリング委員会 (HBM 委員会) は、毒性研究及び疫学研究に基づく指標値 (guidance value) として HBM 値を定めており、HBM-I 値と HBM-II 値の 2 つのレベルが定義されている。

HBM-I 値は、現在の知見と HBM 委員会の評価によりその値以下ではばく露された個人に健康への悪影響が予想されないヒト生体試料中の物質濃度に対応しており、結果として措置を講じる必要はないとされる数値である。(UBA 2023)。

HBM-II 値は、HBM 委員会の評価によりその値を超えると、ばく露された個人に悪影響が発生する可能性がある生体試料中の物質濃度を表している。HBM-II 値は、ばく露低減措置や医学生物学的助言の提供等の介入に関連が必要とされる数値である (UBA 2023)。

① HBM-I

HBM-I 値はリスクや危険性の評価ではなく保護に焦点を置くものであるから、PFOS 及び PFOA の HBM-I 値の算出にあたっては、主に疫学研究に基づいて行い、動物試験はメカニズムの解明に使用することとされた。疫学研究の文献調査 (2015 年 7 月及び 2016 年 5 月時点の調査分並びに 2017 年 5 月 15 日までの追跡調査分) により様々な領域の健康影響と統計学的に有意な関連性がみられ (表 VII-3)、PFOS 及び/又は PFOA のばく露による影響が見込まれる疫学研究の POD (POD_{epi}) の範囲は、血漿 PFOS 濃度で 1~15 ng/mL、血漿 PFOA 濃度で 1~10 ng/mL と算出された。これらより、HBM 委員会は、2015 年 11 月に、HBM-I 値を血漿濃度として PFOS で 5 ng/mL、PFOA で 2 ng/mL と設定している。これらの HBM-I 値は予防的観点に基づくもので、この値以下であれば健康影響は認められないとされ、モニタリングが必要な際のばく露削減目標値とされている。一方で、HBM-I 値を超過してばく露された集団では、集団としての検査値や影響指標の変化が検出される可能性が高まる、としている。

表VII-3 HBM- I 値の算出に用いられた健康影響とその POD_{epi}
 ((参照 263)をもとに作成)

健康影響	POD _{epi} (ng/mL)	
	PFOS	PFOA
受胎能力と妊娠	—	—
希望する妊娠までの期間/妊娠までの待ち時間 1 年超	16~25	2~5
妊娠中毒症	10~12	4~20
新生児の出生体重	3~17	1~4
脂質代謝	13~35	2~13
ワクチン接種後の免疫性、免疫学的発達	1~5	0.5~14
ホルモンの発達と思春期/初経の年齢	7~23	4~35
甲状腺代謝	15~36	1~13
閉経及び閉経兆候	12	—

② HBM- II

疫学研究の文献調査 (2019 年 3 月まで) が実施され、HBM- II 値算出のための健康影響として、出生体重の減少及び発育毒性影響、生殖能力低下、抗体形成の減少、血清総コレステロール値の増加並びに 2 型糖尿病の 5 つのエンドポイントが提案された。各健康影響とその POD (POD_{HBM-II}) を表VII-4 に示す。なお、他の影響 (妊娠中毒症、妊娠糖尿病、潰瘍性大腸炎、尿酸値増加、不妊症、ALT 値の増加等) についても関連性があるとされているが、上記の 5 つのエンドポイントに基づいて行われる評価により対応できると想定されている。

これらにより、HBM 委員会は、2019 年 9 月に、出産可能年齢の女性における HBM- II 値を血漿濃度として PFOS で 10 ng/mL、PFOA で 5 ng/mL、それ以外の集団における HBM- II 値を血漿濃度として PFOS で 20 ng/mL、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、既往等の他のリスク要因がない場合は臨床的な生化学的検査の必要はない、としている。また、HBM- II 値の超過は、医療上のケアや相談とともに、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としている。

表VII-4 HBM-II 値の算出に用いられた健康影響とその POD_{HBM-II}
 ((参照 264)をもとに作成)

健康影響	POD _{HBM-II} (ng/mL)	
	PFOS	PFOA
出生体重の減少及び発達毒性影響	15	10
受胎能力低下	10~20	3~10
免疫システム/抗体形成の減少	1~27	—
血清総コレステロール値の増加	20	10
2型糖尿病	8	7

(4) 米国科学・工学・医学アカデミー [2022年] (参照 265)

米国科学・工学・医学アカデミーは、ATSDR 及び米国国立環境衛生科学研究所から依頼を受け、PFAS ばく露を受けた患者の検査及び治療に関する助言のための臨時委員会を立ち上げた。そして、ATSDR (2019) の「PFAS に関する臨床医のためのガイダンスと科学的概要」の改訂を含む、ばく露を受けた患者への治療方針立案に関する原則とその説明に関する助言の依頼を受け、「PFAS ばく露、検査、臨床経過観察に関するガイダンス」を 2022 年に公表している。

当該ガイダンスでは、C-8 パネル (2013)、EFSA (2020)、OECD (2013)、IARC (2016)、EPA (2016)、NTP (2016)、ATSDR (2021) の評価結果から PFAS による健康影響を第 3 章にまとめ、それに基づいた提言として、ばく露削減 (第 4 章)、診療に際する検査と患者への PFAS 濃度に関する情報提供 (第 5 章)、PFAS に関連する健康影響の健康影響に係るフォローアップに際する原則 (第 6 章)、2019 年に公表された ATSDR のガイダンスの改訂 (第 7 章)、提言の実装に際しての運用 (第 8 章) で構成されている。

第 3 章においては、以下のヒトへの 4 つの影響を「ばく露との関連に十分な知見がある」としている。

- ・ 抗体反応の減弱 (成人、子ども)
- ・ 脂質異常症 (成人、子ども)
- ・ 幼児及び胎児成長の低下
- ・ 腎臓がんリスクの増加 (成人)

また、次の 6 つのヒトへの影響を「ばく露との関連に限られた、又は示唆される知見がある」としている。

- ・ 乳がんリスクの増加 (成人)
- ・ 肝逸脱酵素異常 (成人及び子ども)

- ・ 妊娠高血圧症リスクの増加（妊娠高血圧腎症）
- ・ 精巣がんリスクの増加（成人）
- ・ 甲状腺障害リスクの増加（成人）
- ・ 潰瘍性大腸炎リスクの増加（成人）

第4章において、PFASばく露削減を望む患者を受け持つ医療従事者への提言を行っている。ばく露源評価のために職業、居住地の環境状況を把握のうえ、職業ばく露の患者に対してはより専門知識を有する専門家に相談すること、飲料水がばく露源と考えられる場合は浄水器/代替水源を用いるよう助言すること、PFAS汚染地域に住む患者に対しては、PFASは魚、野生生物、肉及び乳製品に含まれ、地元の食品消費について助言することを提言している。汚染源の明らかでない患者に対しては、より詳細な情報提供の場としてEPA、ATSDR等を紹介すること、乳幼児の両親に対しては母乳育児の利点及びPFASが母乳にも含まれ得ること、ミルク調整時の水や容器にも含まれ得ること、並びに子どもへ影響を及ぼすPFAS濃度の程度は明らかでないことを伝えるよう助言している。また、母乳育児に係る判断材料とするため、環境健康を所掌する行政機関はPFASの母乳への移行と濃度に関する研究を行うべきとしている。

第5章において、ばく露患者へPFAS血液検査結果を伝える際の数値と健康影響の解釈に関する提言を行っている。EFSAのTWIの根拠となった血清PFAS濃度の6.9 ng/mLはPFOA、PFOS、PFHxS及びPFNAの合算値であることを挙げ、血中濃度の管理としては7つのPFAS分子種の合計（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、MeFOSAA、PFDA及びPFUnDAの合計値）とすることとしている。カットオフ値についてはHBM委員会のHBM-I値（PFOS：5 ng/mL、PFOA：2 ng/mL）及びHBM-II値（PFOS：20 ng/mL、PFOA：10 ng/mL）のうち、2 ng/mLはNHANESにおける血清濃度（上述の7分子種の合算値）の2パーセンタイル、20 ng/mLは91パーセンタイル値に相当することを挙げ、現在得られている知見の不確実性も考慮のうえ、2 ng/mL及び20 ng/mLを7つのPFAS分子種の血清/血漿濃度のカットオフ値とすることとしている。血清/血漿PFAS濃度が2 ng/mLを超えなければ健康影響は見込まれないこと、2～20 ng/mLでは特に感受性の高いグループでは健康影響の可能性があること、20 ng/mL超では健康影響のリスクが高まることをばく露患者へ伝えることを提言している。

第6章においては、第3章で示されたヒトへの影響と、第5章において設定したカットオフ値から、患者の健康影響に係るフォローアップ方法について提言している。フォローアップが必要な患者のスクリーニングに際してはC-8医学パネルに加え、米国の小児科学会、心臓協会、産婦人科学会、予防医学協会等が既に

発表しているガイドラインも参照された。2~20 ng/mL の患者に対しては PFAS ばく露源が明らかになっている場合、特に妊婦に対してはばく露を減らすように勧めることとしている。また、9 歳以上の患者に脂質異常症のスクリーニングの優先順位を上げること、妊婦に対しては妊娠高血圧症のスクリーニングを行うこと及び乳がんのスクリーニングを行うことを提言している。20 ng/mL 超の患者に対しては、2 歳以上の患者に脂質異常症のスクリーニングの優先順位を上げること、18 歳以上の患者に甲状腺機能検査、45 歳以上の患者に腎臓がんの検査並びに 15 歳以上の患者に潰瘍性大腸炎及び精巣がんの検査を行うことを提言している。一方で、積極的な臨床フォローアップと、PFAS ばく露を無視することのいずれにも潜在的な危害があるものの、PFAS ばく露による上述の疾患のリスクは、ばく露レベル、生活状況、患者固有の他のリスク要因にも大きく依存するため不確実性が高く、集団スクリーニングによって期待される利点が様々な不利益（検査結果解釈の困難さ、採血の負担等）を上回るかどうかの評価は困難になる可能性があるとしている。

(5) 米国環境保護庁/統合リスク情報システム (EPA/IRIS) [2023 年] (参照 266)

EPA/IRIS (Integrated Risk Information System) は、EPA 内部局である研究開発局 (Office of Research and Development) が所管するプログラムである。環境中に見つかる化学物質のハザードを特定することにより、EPA 及び各州健康当局等に対して中立な立場で情報を提供することを目的としている。2018 年に EPA より受けた PFAS 評価依頼に対して、2023 年 7 月に PFHxS の毒性評価の意見募集用の文書を発表した。なお、当該文書は最終文書ではないため、引用不可としている。

① 非発がん影響

科学的知見を甲状腺、免疫、発達、肝臓、神経系、心血管代謝、造血能、生殖、腎臓等への影響に関する動物試験及び疫学に分類して精査し、発達、甲状腺及び免疫に関する影響に基づき PFHxS の POD_{HED} を算出している。

発達に関しては、出生体重の減少を報告する 3 つの知見 (Bach ら 2016、Buck Louis ら 2018、Manzano-Salgado ら 2019) からの $BMDL_{5ER}$ に基づき POD_{HED} をそれぞれ 8.29×10^{-8} mg/kg 体重/日、 1.27×10^{-7} mg/kg 体重/日、 9.84×10^{-8} mg/kg 体重/日と算出した。しかし、発達への影響は生涯の中でごく一部の感受性の高い時期での影響であり、生涯を通じたばく露の指標値としてはそぐわないとして RfD とはしていない。

甲状腺に関しては、疫学の知見では結果が一貫していないとしながらも、動物試験でみられた甲状腺ホルモンレベルの減少は、甲状腺ホルモンの産生、調整及

び機能の面においてはヒトとげっ歯類とで類似していることから、ヒトに関連する毒性影響とした。ラットで観察された血清総 T4 値の低下 (Ramhøj ら 2018) に基づき算出された POD_{HED} である 2.49×10^{-5} mg/kg 体重/日を不確実係数 100 (種差不確実係数を 3、種内不確実係数を 10、知見が少数であることの不確実係数を 3 として算出) で除して得た 2×10^{-7} mg/kg 体重/日を臓器ごとの影響を見た osRfD (organ specific RfD) としている。動物試験でみられた甲状腺濾胞細胞の肥大/過形成については、げっ歯類はヒトよりも感受性が高いことから POD としては考慮しないとされた。

免疫に関しては、子どもの血清抗破傷風抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $BMDL_{1/2SD}$ に基づき算出された POD_{HED} である 1.16×10^{-8} mg/kg 体重/日 (0.0116 ng/kg 体重/日)、子どもの血清抗ジフテリア抗体価の低下 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018) に関する $BMDL_{1/2SD}$ に基づき算出された POD_{HED} である 1.23×10^{-8} mg/kg 体重/日 (0.0123 ng/kg 体重/日) に対し不確実係数 30 (種内不確実係数を 10、知見が少数であることの不確実係数を 3 として算出) で除して osRfD を 4×10^{-10} mg/kg 体重/日と導出している。

これら 2 つの osRfD のうち、より低い値である免疫に関する影響の 4×10^{-10} mg/kg 体重/日を RfD とし、これにより甲状腺に関する影響に対しても保護できるとしている。

② 発がん影響

発がん性の評価では、前述の 2005 年に EPA が発出した「Guidelines for Carcinogen Risk 6 Assessment EPA 2005)」に基づき、5 段階評価のうち、「発がん性を評価するには情報が不足している」に分類している。

VIII. 食品健康影響評価

PFAS は、加水分解、光分解、微生物分解及び代謝に対して耐性があり、撥水性及び撥油性と、物理的・化学的な安定性を併せ持ち、溶剤、界面活性剤、繊維・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、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、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入が原則禁止されている。また、水道水の水質について、海外の動向や国内の検出状況を踏まえ、令和 2 (2020) 年に、PFOS 及び PFOA の水質管理上の位置づけが要検討項目から水質管理目標設定項目に移行され、その暫定目標値が設定されてい

る。令和 3 (2021) 年には、PFHxS が要検討項目に設定されている。

こうした状況を踏まえ、本ワーキンググループは、国際機関、各国政府機関等における 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整理・精査し、「令和 4 年度食品安全確保総合調査」にて収集された PFOS、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、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。

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 物質を中心に評価した。

1. 体内動態

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の記載内容及び関連文献の知見を整理した。

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と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）には負の関連が認められている。

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

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い。PFHxS も同様に代謝されないと考えられている。

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 の重要な排泄経路である。

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、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 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 時間と短い。

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

長く、また、女性では男性より短い。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 の消失半減期は平均 5.7 年 (9 試験、範囲 : 1.9 年~18 年)、PFOA の消失半減期は平均 3.2 年 (8 試験、範囲 : 1.2 年~8.5 年)、PFHxS の消失半減期は平均 11.4 年 (6 試験、範囲 : 4.7 年~25 年) であった。

2. 健康影響の評価

(1) エンドポイントごとの評価

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、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。

① 肝臓

動物試験では、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露により、肝重量の増加、肝細胞肥大等が、PFOA ばく露により肝細胞空胞化や壊死、及び肝臓組織の細胞損傷の程度を示す指標である血清 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、動物試験の結果を外挿する (ヒトに当てはめる) ことは困難であると判断した。

疫学では、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と血清 ALT 値の増加との関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 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床的意義は不明である。

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

② 脂質代謝

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 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

子の発現がヒトと異なり脂質代謝のメカニズムに差があると考えられるが、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こと、のちに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。

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性は否定できないものの、証拠は不十分であると判断した。

③ 甲状腺機能と甲状腺ホルモン

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 値）の低下が認められたが、げっ歯類に特異的な肝臓での甲状腺ホルモン代謝の亢進が関与している可能性が高い。また、PFHxS ばく露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もあるが、メカニズムは不明であり、この所見もげっ歯類特有である可能性がある。PFOA については、実験動物の甲状腺への明確な影響は観察されていない。

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血中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、対象者の一部の性・年齢群で、血中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性がなかった。

以上のことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS については、甲状腺機能及び血中甲状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から、健康影響があるとまでは言えないと判断した。

④ 生殖・発生

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、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 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、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

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、指標として適切ではないと判断した。PFHxS については取り上げるべき所見はなかった。

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) 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いる。また、出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 については取り上げるべき所見はなかった。

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、出生した児動物の生存率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、PFOA での出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、試験に用いた動物の血中濃度が疫学研究対象の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、疫学でみられた出生時体重の低下とは分けて考えることが適当と判断した。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いる、出生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。

⑤ 免疫

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、所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高用量群のみで検出されている報告もあるため、動物試験からヒトに当てはめるだけのデータは不十分であると考えられた。PFHxS については取り上げるべき所見はなかった。

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、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

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と考えられた。

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、これまでの報告における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。

⑥ 神経

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、報告数が限られていた。PFOA 及び PFHxS については取り上げるべき所見はなかった。

疫学では、血清 PFOA 濃度と精神発達スコアの低下との関連が報告されている。しかし、母親の血清 PFHxS 濃度と子どもの ADHD リスクの低下との関連の報告もあり、PFOA 及び PFHxS のヒト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と考えられた。PFOS については取り上げるべき所見はなかった。

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断した。

⑦ 遺伝毒性

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

⑧ 発がん性

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生が認められた。ラットにおける肝臓の腫瘍性変化及び膵腺房細胞腺腫については、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メカニズムである可能性があり、ヒトに当てはめられる可能性は低いものの、それら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。ライディッヒ細胞腫については、高用量におけるアロマターゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が推定されているが詳細は不明であり、ヒトに当てはめられるかどうかは判断できない。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所見はなかった。

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。

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 編で関連がみられたが、関連の有無を判断するための証拠は不十分であると考えられた。PFOA 及び PFHxS が肝臓がんに関連ありとする研究はなかった。

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断するための証拠は限定的であると考えられた。PFOS 及び PFHxS と腎臓がんは関連ありとする研究がなかった。

精巣がんについて PFOA と関連がみられた報告では、上述の腎臓がんの研究で記載したものと同一不確実性のほか、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、現時点では関連の有無を判断するための証拠は限定的であると考えられた。PFOS 及び PFHxS と精巣がんは関連ありとする研究がなかった。

乳がんについて、血清 PFOA と正の関連がみられた報告が 2 編あるが、他の研究結果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限定的であると考えられた。PFOS、PFHxS は、1 編でのみ関連がみられたが、関連を判断するための証拠は不十分であると考えられた。

以上のことから、PFOA と腎臓がん、精巣がん及び乳がんとの関連については、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は限定的である。PFOS と肝臓がん及び乳がんとの関連については、判断するための証拠は不十分であると考えられた。PFHxS と腎臓がん及び乳がんとの関連については、判断するための証拠は不十分であると考えられた。

なお、PFOS 及び PFOA の発がん性については、IARC (2023) において、動物試験、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。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、PFOA については NTP の試験で認められた腫瘍の発生率の増加をもとに、十分な証拠が得られていると判定、一方で PFOS は、報告は 1 編のみであり証拠は限られていると判定している。これらについて、これらの試験で確認された腫瘍発生の機序はげっ歯類特有のものであると考えられ、本ワーキンググループは、ヒトに当てはめることは難しいと考えた。IARC は発がん性の機序に関する知見について、ヒトで認められたエ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

も強い証拠が得られていると判定している。これらについて本ワーキンググループは、発がんとの関係がいずれも間接的なものであり、根拠とされた DNA メチル化から発がんにつながるメカニズムが示されていないこと、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疫の抑制としても当てはまるの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いと考えた。疫学研究に関する知見については、PFOA について IARC は、腎細胞癌、精巣がんに関する証拠が報告されているものの証拠は限定的であり、そのほかのがんについては証拠は不十分であると判定し、PFOS は、正の関連を報告する知見は少数であり結果も一致しておらず、証拠は不十分であると判定している。本ワーキンググループの見解は、これらの判定とおおむね同様であった。

(2) 非発がん影響の評価のまとめ

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、以下のように判断した。

肝臓への影響については、動物試験の結果をヒトに当てはめることは困難であること、疫学でみられた血清 ALT 値の増加は、変動の範囲が肝機能正常閾値内に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、脂肪肝等）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とから、PFOS、PFOA 及び PFHxS が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。

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しない又は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 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おけるものであること、それらは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、増加の程度が軽微であること、のちに疾患に結びつくかが不明であり臨床的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ものの、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。

甲状腺機能と血中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に一貫性がないため、影響があるとまでは言えない。

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、離乳期までの体重増加の抑制、開眼時期の遅れ等、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低下とは分けて考えることが適当であると判断した。疫学では、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、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。

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、証拠の質や十分さに課題がある。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。

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。

（3）発がん影響の評価のまとめ

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と判断した。

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、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）並びに膵腺房細胞腺腫の発生が認められたものの、ラットにおける肝臓の腫瘍性変化及び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、ヒトに当てはめられ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見はなかった。

疫学研究から、PFOA と腎臓がん、精巣がん及び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であると判断した。PFOS と肝臓がん及び乳がん、PFHxS と腎臓がん及び乳がんとの関連については、証拠は不十分であると判断した。PFOA、PFOS 及び PFHxS と膀胱がんについては関連があるとする研究がなかった。

3. 健康影響に関する指標値

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。そのため、海外評

価機関は、動物試験の結果から得られた無毒性量(NOEL)、最小毒性用量(LOEL)若しくはベンチマークドーズの信頼下限値(BMDL)又は疫学研究の結果から得られたBMDLに基づいてPOD(Point of Departure)を決定し、体内動態モデル又は血清/血漿濃度から摂取量・ばく露量を推計する用量推計モデルを用いて摂取量としてのヒト等価用量(POD_{HED})を算出し、それを不確実係数(UF、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る量であるRfD(Reference Dose、参照用量)、ヒトが一生にわたって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量であるTDI(Tolerable Dairy 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を踏まえて独自の用量推計モデルを構築するためには、相応の体制及び期間を要することから、本評価においては、独自の用量推計モデルの構築は行うことなく、海外評価機関における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、本評価に利用可能かを検討した。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という状況にはないと考えられた。

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、現段階でいずれかを選択し、日本人に当てはめることは適切ではないと考えられた。このため、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そのままの値を検討対象とした。

(1) 海外評価機関による指標値の算出

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)について、その評価の変遷や内容を踏まえて検討した。

2018年以前(EPA(2016)、FSANZ(2017)、Health Canada(2018))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ている。その後(EFSA(2018)、EFSA(2020)、EPA(2021 Draft)、EPA(2023 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いる。また、PFHxSの評価では、ATSDR(2016)及びANSES(2017)は動物試験の結果から指標値を算出し、EFSA(2020)はPFOS、PFOA、PFHxS、PFNAとの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、PFOA で約 100,000 倍の開きがある）、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。

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	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 (※1)	0.63 ng/kg 体重/日 (※1)	1	TWI 4.4 ng/kg 体重/週 (※1)	0.63 (※1)
	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) (※2)	—	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

※1 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA の合計

※2 EPA (2021 Draft) は引用不可とされているが、各機関の指標値の比較のため参考として記載した。

網掛け：疫学研究によるエンドポイント

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	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胎児の前 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 (※1)	0.63 ng/kg 体重/日 (※1)	1	TWI 4.4 ng/kg 体重/週 (※1)	0.63 (※1)
	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) (※2)	—	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

※1 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA の合計

※2 EPA (2021 Draft) は引用不可とされているが、各機関の指標値の比較のため参考として記載した。

網掛け：疫学研究によるエンドポイント

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	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	4,000
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 (※1)	0.63 ng/kg 体重/日 (※1)	1	TWI 4.4 ng/kg 体重/週 (※1)	0.63 (※1)

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

(2) エンドポイントの選定

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、血清総コレステロール値の増加、出生時体重の低下及びワクチン接種後の抗体応答の低下と関連し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。

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、変動が軽微であること、のちに疾患に結びつくかは不明であり臨床的な意義が不明であること、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。出生時体重の低下については、集団としての出生時体重の分布全体が低下することによって低出生体重児 (2,500 g 未満) が増加する可能性はあるものの、低出生体重児 (2,500 g 未満) 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、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下については、証拠の質や十分さに課題があることから、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、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ことは困難と判断した。

PFOS 及び PFOA による影響として、肝臓について動物試験の結果をヒトに当てはめることは作用機序の違いから困難である。また、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。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増加、出生した児動物の生存率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、PFOA 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、疫学でみられた出生時体重の低下とは分けて考える必要があるものの、指標値の算出の根拠となり得ると考えられた。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、現時点では指標値の算出は困難であると判断した。

一方、PFOS、PFOA 及び PFHxS 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から閾値の設定は可能と判断した。

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生が認められたものの、ラットにおける肝臓の腫瘍性変化及び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、ヒトに当てはめられ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見はなかった。

疫学研究から、PFOA と腎臓がん、精巣がん及び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であると判断した。PFOS と肝臓がん及び乳がん、PFHxS と腎臓がん及び乳がんとの関連については、証拠は不十分であると判断した。PFOA、PFOS 及び PFHxS と膀胱がんについては関連があるとする研究がなかった。

以上から、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。

(3) 指標値の算出

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、PFOA ばく露による出生した児動物の体重増加抑制、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、健康影響に関する指標値を算出することを検討した。

① PFOS

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)、FSANZ (2017)、ATSDR (2021) により POD_{HED} 、RfD 等の指標値が算出されている。

EPA (2016) においては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 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 0.1 mg/kg 体重/日⁴³とし、Wambaugh ら (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ヒト等価用量 (HED) に換算した $NOAEL_{HED}$ として 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 体重/日 (20 ng/kg 体重/日) と算出している。

FSANZ (2017) においては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et 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⁴³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/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)

⁴³ 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。

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。

ATSDR (2021) においては、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a) でみられた開眼遅延と 2 世代目の児動物の体重増加抑制から NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日⁴³ とし、HED に換算した NOAEL_{HED} として 0.000515 mg/kg 体重/日 (515 ng/kg 体重/日) を算出している。不確実係数を 300 (種間不確実係数 3、種内不確実係数 10、補正係数⁴⁴10) として、最小リスクレベル (MRL、Minimal Risk Level) は 2×10^{-6} mg/kg 体重/日 (2 ng/kg 体重/日) としている。

以上を踏まえて、指標値の算出について検討した。

POD としては、上記のいずれの評価機関においても採用されている、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験 (Luebker et al. 2005a) でみられた 2 世代目の児動物における体重増加抑制の NOAEL である 0.1 mg/kg 体重/日が適当であると判断し、そこから算出された POD_{HED} は、評価機関によって小さな違いはあるものの、0.0005~0.0006 mg/kg 体重/日であったことからこれを採用した。

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、30 とした。

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 ng/kg 体重/日 (2×10^{-5} mg/kg 体重/日) とすることが適当と判断した。

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切ではないと判断した。

② PFOA

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 (2017)、ATSDR (2021) により POD_{HED}、RfD 等の指標値が算出されている。

EPA (2016) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (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部位数の減少、雄の児動物の性成熟促進から、最小毒性量 (LOAEL) を 1 mg/kg 体重/日⁴⁵ とし、Wambaugh ら

⁴⁴ 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。

⁴⁵ 原著論文では、BMDL₀₅ はそれぞれ、胎児の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、出生児の生存率 (産後日数 (PND) 23) では 1.09 mg/kg 体重/日、出生児の体重低下 (PND 23) では 0.86 mg/kg 体重/日、開眼遅延では 2.10 mg/kg 体重/日とされている。

(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 に換算した $LOAEL_{HED}$ として $0.0053 \text{ mg/kg 体重/日}$ ($5,300 \text{ ng/kg 体重/日}$) を算出している。不確実係数を 300 (種間不確実係数 3、種内不確実係数 10、NOAEL 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 $0.00002 \text{ mg/kg 体重/日}$ (20 ng/kg 体重/日) と算出している。

FSANZ (2017) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (Lau et al. 2006) 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/日 ⁴⁴ とし PK モデリングによって HED を $0.0049 \text{ mg/kg 体重/日}$ ($4,900 \text{ ng/kg 体重/日}$) 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 10) として、TDI は $0.00016 \text{ mg/kg 体重/日}$ (160 ng/kg 体重/日) と算出している。

ATSDR (2021) においては、マウス生殖・発生毒性試験 (Koskela et al. 2016) 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 $LOAEL_{HED}$ として $0.000821 \text{ mg/kg 体重/日}$ (821 ng/kg 体重/日) を算出している。不確実係数を 300 (種間不確実係数 3、種内不確実係数 10、LOAEL を用いることによる不確実係数 10) として、MRL は $2 \times 10^{-6} \text{ mg/kg 体重/日}$ (2 ng/kg 体重/日) としている。

以上を踏まえて、指標値の算出について検討した。

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 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、雄の児動物の性成熟促進の LOAEL である 1 mg/kg 体重/日 が適当であると判断し、EPA (2016) が算出した POD_{HED} である $0.0053 \text{ mg/kg 体重/日}$ ($5,300 \text{ ng/kg 体重/日}$) を採用した。マウス生殖・発生毒性試験 (Koskela 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あり用量依存性が確認できないため採用しなかった。

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 とした。

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 ng/kg 体重/日 ($2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$) とすることが適当と判断した。

(4) 耐容一日摂取量 (TDI) の設定

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

(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。

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妥当と判断した。

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)

ただし、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。

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。

なお、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。

4. ばく露評価と指標値との比較

(1) 摂取量の推定

ヒトにおける PFAS のばく露について、その経路としては、食事及び飲料に加え、食品包装や粉塵の経口摂取、カーペットや衣類等からの経口・吸入・経皮ばく露がある。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あると考えられている。

食品中の PFAS 濃度について、国内では、マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディのための試料を用いた調査が行われており、PFOS 又は 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、魚介類、藻類、肉類であった。しかし、調査点数が少なく、食品中の PFAS 濃度を論ずるた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。

2021年度の調査において、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る場合は、水源の切替えや活性炭処理等が行われている。

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(2012～2014)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体重/日、PFOA(LB～UB)は0.066～0.75 ng/kg体重/日とされている。LBはLOQ未満の分析値を0として算出した値であり、UBは検出下限(LOD未満)の分析値を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。

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については同程度、PFOAについては低く、UBではPFOS、PFOAともに低かった。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動し得るものであることに留意が必要である。例えば、このトータ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。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食品を分析する場合のLOD及びLOQが高く、LOD未満又はLOQ未満の分析値が多いことから、LBによる摂取量の推定では過小評価、UBによ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ずしも反映していないことに留意が必要である。

(2) 推定摂取量と指標値との比較

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、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。

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られるものの、現状について情報は不足している。

なお、欧州各国における推定摂取量は、EFSA(2020)やEPA(2023 Draft)が示している指標値を上回るレベルである。

(3) 血中濃度について

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

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、海外の諸委員会・学会が見解を示している。

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 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。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-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露源に対する削減目標値としている。HBM-I 値を超過しても、ばく露された個人に健康への悪影響が予想されるというものではないが、集団レベルでは検査値や影響指標に変化が検出される可能性が高まるとしている。

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る可能性がある濃度とし、血漿中濃度について PFOS で 20 ng/mL、PFOA で 10 ng/mL、出産可能年齢の女性では PFOS で 10 ng/mL、PFOA で 5 ng/mL と設定している。HBM-II 値を超過している場合は、ばく露源の同定と排除を試みるべきとし、超過が中程度であり、現病歴等に他のリスク要因がない場合は、臨床生化学的検査等の必要はないとしている。また、HBM-II 値の超過は医療上のケアや相談とともに、必要に応じて健康影響に係るフォローアップ検査等の長期モニタリングを行うべきとしている。

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 HBM-II 値を踏まえて、2 ng/mL 及び 20 ng/mL を7つの PFAS 分子種合計の血清/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 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様々な不利益 (検査結果解釈の困難さ、採血の負担等) を上回るかどうかの評価は困難な場合があり得るとしている。

HBM 委員会及び米国科学・工学・医学アカデミーはいずれも、PFAS の血清/血漿濃度の指標については、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として示してはいるものの、超過は必ずしも個人の健康影響の出現を意味するものではなく、現病歴等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。

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 の全血中濃度の中央値と範囲は、平成 20～22 (2008～2010) 年度では 5.8 ng/mL (0.73～150 ng/mL) 及び 2.1 ng/mL (0.37～25 ng/mL)、平成 23～28 (2011～2016) 年度ではそれぞれの年度の PFOS の中央値が 4.8、4.5、2.7、2.1、3.3 ng/mL (全年度の範囲 0.29～17 ng/mL) 及び PFOA の中央値が 1.8、2.5、1.6、1.6、1.4 ng/mL (全年度の範囲 0.27～13 ng/mL) とされている。また、北海道スタディにおける北海道コホートの妊婦の調査 (2003 年 2 月～2012 年 3 月) では、PFOS 及び PFOA の母体血漿濃度の中央値と範囲は 4.96 ng/mL (0.81～30.28 ng/mL) 及び 2.00 ng/mL (0.25～24.88 ng/mL) とされている。

ヒトにおける 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・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、摂取量・ばく露量の分布及び高ばく露者の把握、摂取・ばく露経路の推定についての情報、並びに食品を含めた PFAS にばく露され得る媒体の濃度データについても、現時点では情報が不足している。

5. まとめと今後への課題

(1) 食品健康影響評価のまとめ

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 の食品健康影響評価を行った。

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 に関する文献及びその他の関連する重要な文献を用いた。

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 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いと評価した。ただし、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、増加の程度が軽微であること、のちに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と、用量反応関係が示されていないこと等、ワクチン接種後の抗体応答の低下については、証拠の質や十分さに課題があることから、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

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。

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、ヒトに当てはめられるかどう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した。PFOS と乳がん、PFHxS と腎臓がん及び乳がんとの関連については、証拠は不十分であると判断した。

現時点の科学的知見に基づいて食品健康影響の指標値を検討した。

エンドポイントについては、PFOS については、ラット 2 世代生殖・発生毒性試験（Luebker et al. 2005a）でみられた児動物における体重増加抑制を、PFOA については、マウス生殖・発生毒性試験（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部位数の減少、雄の児動物の性成熟促進をそれぞれ採用した。また、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での計算結果をそのまま適用した。

以上のことから、食品健康影響の指標値は、TDI として PFOS は 20 ng/kg 体重/日（ 2×10^{-5} mg/kg 体重/日）、PFOA は 20 ng/kg 体重/日（ 2×10^{-5} mg/kg 体重/日）と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。

ただし、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。

国内での PFOS 及び PFOA の摂取量については、平成 24～26（2012～2014）年度に限られた地域数で調査されたトータルダイエットスタディによる情報によると、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、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 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等、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。

(2) 今後への課題

PFAS の評価に関する今後の課題としては、以下の点が挙げられる。

PFAS の分子種の定義や範囲につい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、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又は分岐鎖型の異性体や異なる塩類があるが、今回の健康影響評価では、動物試験、疫学調査のいずれにおいても、実験や測定に用いた試薬の種類や純度、生体試料等における分岐鎖の割合、測定上の課題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は評価を行っていないため、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。

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、不明な点が多い。本評価において検討したエンドポイントについても、ヒトと実験動物では観察される影響が一致しないことや、機序が不明であることが多いため、今後の研究の進展が望まれる。出生時体重の低下についても、甲状腺ホルモンの寄与等、機序の解明が求められる。また、ヒトでみられた影響のその後の臨床経過、出生時体重低下とその後の成長についての検討等も求められる。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、今後の知見の集積により、新たに検討が必要となる可能性はあり得る。今回の検討に用いた疫学研究の結果は、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った。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 法を用いた評価を独自に実施できることが望ましい。

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。動物試験及び疫学研究の結果からヒトにおける POD を算出するためには、用量推計モデルが必要となるが、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 の評価に用いられた用量推計モデル（体内動態モデル、PBPK モデルを含む）を確認することとした。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、PFOA 及び PFHxS の用量推計については、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討することが望ましい。

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、リスク管理の状況や今後のリスク評価については引き続き注視していく必要がある。

ばく露評価については、PFOS 及び PFOA の消失半減期は数年にわたる長期間であり、体内動態について不確実な点が多く、測定された血中濃度の結果から PFAS 摂取・ばく露の量、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。したがって、今後も引き続き情報収集を図り、情報の充実が必要である。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、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 濃度についても、現時点では情報が不足しており、今後のデータの集積が求められる。

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・医学アカデミーが血清/血漿 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、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。

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、不明な点等が多いものの、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である。そのためには、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媒体に対す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果を踏まえると、現時点の情報は不足しているものの、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 及び PFOA によっては、著しい健康影響が生じる状況にはないものとする。

また、本評価の対象とした PFOS、PFOA 及び PFHxS については、その難分解性、高蓄積性を考慮すると、使用規制や排出源対策を適切に行うことが重要で

ある。

本評価の結果及びリスク管理の現状等については、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が求められる。一方、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こと等についてもリスクコミュニケーションを行っていくことが求められる。

<略称>

6:2 Cl-PFESA 9Cl-PF3ONs	Potassium 9-chlorohexadecafluoro-3-oxanonane-1-sulfonate
8:2 Cl-PFESA 11Cl-PF3OUdS	11-chloroeicosafluoro-3-oxaundecane-1-sulfonic acid
8:2 DiPAP	8:2 Fluorotelomer phosphate diester
8:2 FTOH	8:2 Fluorotelomer alcohol
8:2 MonoPAP	8:2 Fluorotelomer phosphate monoester
ADHD	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : 注意欠如・多動症
ALB	Albumin : アルブミン
ALP	Alkaline Phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Transaminase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l' alimentation, del' environnement et du travail : フランス食品環境労働衛生安全庁
APFO	Ammonium prefluorooctanoate : パーフルオロオクタン酸のアンモニウム塩
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung : ドイツ連邦リスクアセスメント研究所
BMD	Benchmark Dose : ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit : BMD の信頼区間の下限值
BMI	Body Mass Index : 体格指数
BMR	Benchmark Response
CAR	Constitutive Androstane Receptor : 構成的アンドロスタン受容体
CDC	Centers for Disease Control and Prevention : (米国) 疾病管理予防センター
ChE	Cholinesterase : コリンエステラーゼ
CRP	C-Reactive Protein : C 反応性タンパク質
DBIL	Direct Bilirubin : 直接ビリルビン

DNA	Deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
ECHA	European Chemicals Agency : 欧州化学機関
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
ER	Estrogen Receptor : エストロゲン受容体
EtFOSA	Sulfluramid、N-Ethylperfluorooctanesulfonamide
EtFOSAA NEtFOSAA	N-Ethyl-N-[(heptadecafluorooctyl)sulphonyl]glycine
EtFOSE	N-ethyl perfluorooctane sulfonamidoethanol
FC-807	Ammonium bis[2-[N-ethyl (heptadecafluorooctane) sulfonylamino]ethyl]phosphate
FOSA	Perfluorooctanesulfonamide
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GenX	ヘキサフルオロプロピレンオキシ二量体酸及びそのアンモニウム塩
GGT	Gamma-glutamyl transferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HBGV	Health-Based Guidance Value : 健康影響に基づく指標値
HDL	High Density Lipoprotein : 高密度リポタンパク質
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol : 高密度リポタンパク質コレステロール
HED	Human Equivalent Dose : ヒト等価用量
HEQ	Human Equivalent
HFPO	Hexafluoropropylene oxide : ヘキサフルオロプロピレンオキシ
HFPO-DA	Hexafluoropropylene oxide dimer acid : ヘキサフルオロプロピレンオキシ二量体酸
HNF4 α	Hepatocyte Nuclear Factor-4 Alpha
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IFN- γ	Interferon-Gamma : インターフェロン- γ
IL-1 β	Interleukin-1 Beta : インターロイキン-1 β
IL-6	Interleukin-6 : インターロイキン-6
IQR	Interquartile Range
IRR	Incidence Rate Ratio

iTV	Indicative Toxicity Value : 暫定的な毒性参照値
LB	Lower Bound
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry : 液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計
LDH	Lactate Dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LDL	Low Density Lipoprotein : 低密度リポタンパク質
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol : 低密度リポタンパク質コレステロール
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level : 最小毒性量
LOC	Limit of Confirmation
LOD	Limit of Detection : 検出下限
LOQ	Limit of Quantification : 定量下限
LOR	Limit of Reporting
LXR	Liver X Receptor : 肝臓 X 受容体
MB	Middle Bound
MDL	Method Detection Limit
MeFOSAA NMeFOSAA	2-(N-Methylperfluorooctanesulfonamido)acetic acid
MRL	Minimal Risk Level : 最小リスクレベル
NaDONA	Sodium dodecafluoro-3H-4, 8-dioxanonanoate
ND	Not Detected
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey : (米国の) 国民健康栄養調査
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量
non-HDL-C	Non High Density Lipoprotein Cholesterol
NTP	National Toxicology Program : (米国) 国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
OR	Odds Ratio : オッズ比
PA	Prealbumin : プレアルブミン
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物速度論
PCO	Palmitoyl CoA Oxidase : パルミトイル CoA オキシダーゼ
PFAAs	Perfluoroalkyl Acids : パーフルオロアルキル酸
PFAS	Per- and Polyfluoroalkyl Substances : パー及びポリフルオロアルキル物質

PFBA	Perfluorobutanoic Acid : パーフルオロブタン酸
PFBS	Perfluorobutanesulfonic Acid: パーフルオロブタンスルホン酸
PFC	Plaque-Forming Cell : プラーク形成細胞
PFCA(s)	Perfluorocarboxylic Acid(s): パーフルオロアルキルカルボン酸
PFDA	Perfluorodecanoic Acid : パーフルオロデカン酸
PFDoDA PFDoA	Perfluorododecanoic acid : パーフルオロドデカン酸
PFDS	Perfluorodecanesulfonic acid : パーフルオロデカンスルホン酸
PFHpA	Perfluoroheptanoic acid : パーフルオロヘプタン酸
PFHpS	Perfluoroheptanesulfonic acid : パーフルオロヘプタンスルホン酸
PFHxA	Perfluorohexanoic Acid : パーフルオロヘキサン酸
PFHxS	Perfluorohexane Sulfonate : パーフルオロヘキサンスルホン酸
PFNA	Perfluorononanoic Acid : パーフルオロノナン酸
PFOA	Perfluorooctanoic Acid : パーフルオロオクタン酸
PFOS	Perfluorooctane Sulfonate : パーフルオロオクタンスルホン酸
PFOSi	Perfluorooctane Sulfinic acid
PFPeA	Perfluoropentanoic acid : パーフルオロペンタン酸
PFPeS	Perfluoropentanesulfonic acid : パーフルオロペンタンスルホン酸
PFSA(s)	Perfluorosulfonic Acid(s) : パーフルオロアルキルスルホン酸
PFTeDA	Perfluorotetradecanoic acid
PFTrDA	Perfluorotridecanoic acid
PFUnDA PFUDA	Perfluoroundecanoic acid
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態 (学)
PND	Postnatal Days : 産後日数
POD	Point of Departure : 用量反応評価の結果から得られる値
POD _{HED}	Point of Departure Human Equivalent Dose : POD のヒト等価用量
PPAR α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
PR	Progesterone Receptor : プロゲステロン受容体
PXR	Pregnane X Receptor : プレグナン X 受容体
RfD	Reference Dose : 参照用量

RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立公衆衛生環境研究所
SDH	Succinate Dehydrogenase : コハク酸デヒドロゲナーゼ
SGA	Small for Gestational Age : 在胎不当過小
SMR	Standardized Mortality Ratios : 標準化死亡比
SNP	Single Nucleotide Polymorphism : 一塩基多型
SRBC	Sheep Red Blood Cell : ヒツジ赤血球
T3	Triiodothyronine : トリヨードサイロニン、トリヨードチロニン
T4	Thyroxine : チロキシン
TAD	Total Administered Dose : 総投与量
TC	Total Cholesterol : 総コレステロール
TDI	Tolerable Daily Intake : 耐容一日摂取量
TG	Triglyceride : トリグリセリド
TgAb	Anti-Thyroglobulin Antibody : 抗サイログロブリン抗体
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α : 腫瘍壊死因子- α
TP	Total Protein : 総タンパク質
TPOAb	Anti-Thyroid Peroxidase Antibody : 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone : 甲状腺刺激ホルモン
TWI	Tolerable Weekly Intake : 耐容週間摂取量
UB	Upper Bound
UF	Uncertainty Factor : 不確実係数
VLDL	Very Low Density Lipoprotein : 超低密度リポタンパク質
VLDL-C	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol : 超低密度リポタンパク質コレステロール
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
WT	Wild-Type : 野生型

<参照>

1. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
2. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Recommendations and Practical Guidance 2021
3. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY LISTS OF PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, RELATED COMPOUNDS AND CHEMICALS THAT MAY DEGRADE TO PFCA (AS REVISED IN 2007) 2007
4. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). TOWARD A NEW COMPREHENSIVE GLOBAL DATABASE OF PER- AND POLYFLUOROALKYL SUBSTANCES (PFASs): SUMMARY REPORT ON UPDATING THE OECD 2007 LIST OF PER- AND POLYFLUOROALKYL SUBSTANCES (PFASs) 2018
5. Buck R C, Korzeniowski S H, Laganis E, and Adamsky F: Identification and classification of commercially relevant per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS). Integr Environ Assess Manag 2021; 17: 1045-55
6. Glüge J, Scheringer M, Cousins I T, DeWitt J C, Goldenman G, Herzke D et al.: An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). Environ Sci Process Impacts 2020; 22: 2345-73
7. Buck R C, Franklin J, Berger U, Conder J M, Cousins I T, de Voogt P et al.: Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. Integr Environ Assess Manag 2011; 7: 513-41
8. Ahrens L, Shoeib M, Harner T, Lee S C, Guo R, and Reiner E J: Wastewater treatment plant and landfills as sources of polyfluoroalkyl compounds to the atmosphere. Environ Sci Technol 2011; 45: 8098-105
9. Beach S A, Newsted J L, Coady K, and Giesy J P: Ecotoxicological evaluation of perfluorooctanesulfonate (PFOS). Rev Environ Contam Toxicol 2006; 186: 133-74
10. Thomas P, Knepper and Frank T, and (ed.) L: Polyfluorinated Chemicals and Transformation Products. The Handbook of Environmental Chemistry, Springer Science & Business Media 2011; 17
11. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY PFCS: OUTCOME OF THE 2009 SURVEY SURVEY ON THE PRODUCTION, USE AND

- RELEASE OF PFOS, PFAS, PFOA PFCA, THEIR RELATED SUBSTANCES AND PRODUCTS/MIXTURES CONTAINING THESE SUBSTANCES Series on Risk Management No.24 2011
12. PubChem [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 74483, Perfluorooctanesulfonic acid; [cited 2023 Sept. 11]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanesulfonic-acid>
 13. ILO-WHO: (International Labour Organization-World Health Organization). Perfluorooctanoic Acid ICSC: 1613 2014
 14. PubChem [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 9554, Perfluorooctanoic acid; [cited 2023 Sept. 11]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanoic-acid>
 15. ECHA: (European Chemicals Agency). Annex XV report PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN ON THE BASIS OF THE CRITERIA SET OUT IN REACH ARTICLE 57 2017
 16. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
 17. EPA. (United States Environmental Protection Agency) Comptox Chemicals Dashboard. Perfluorohexanesulfonic acid. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID7040150> (accessed September 12, 2023).
 18. PubChem [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 67734, Perfluorohexanesulfonic acid; [cited 2023 Sept. 11]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorohexanesulfonic-acid>
 19. Jensen AA P P, Bossi R.: Survey and environmental/health assessment of fluorinated substances in im-pregnated consumer products and impregnating agents. Survey of Chemical Substances in Consumer Products. DEPA 2008; No, 99
 20. Inoue Y, Hashizume N, Yakata N, Murakami H, Suzuki Y, Kikushima E et al.: Unique physicochemical properties of perfluorinated compounds and their bioconcentration in common carp *Cyprinus carpio* L. Arch Environ Contam Toxicol 2012; 62: 672-80
 21. Wang Z, MacLeod, M., Cousins, I. T., Scheringer, M., & Hungerbühler, K.: Using COSMOtherm to predict physicochemical properties of poly-and perfluorinated alkyl substances (PFASs). Environmental Chemistry 2011; 8(4), 389-398
 22. Danish EPA: (Danish Environmental Protection Agency). Short-chain Polyfluoroalkyl

- Substance (PFAS): A literature review of information on human health effects and environmental fate and effect aspects of short-chain PFAS. Environmental project No 17107 2015
23. Park M, Wu, S., Lopez, I. J., Chang, J. Y., Karanfil, T., & Snyder, S. A: Adsorption of perfluoroalkyl substances (PFAS) in groundwater by granular activated carbons: Roles of hydrophobicity of PFAS and carbon characteristics. . Water Research 2020; 170, 115364.
 24. Nakazawa Y, Kosaka, K., Yoshida, N., Asami, M., & Matsui, Y: Long-term removal of perfluoroalkyl substances via activated carbon process for general advanced treatment purposes. Water Research 2023; 245, 120559.
 25. EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2016a
 26. EPA (United States Food and Drug Administration). and 3M. EPA and 3M ANNOUNCE PHASE OUT OF PFOS. https://www.epa.gov/archive/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4.html.
 27. EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b
 28. EPA: (United States Environmental Protection Agency). Memorandum from Dr. Stephen L. Johnson, Administrator, U.S. EPA, to Mr. Charles O. Holliday, Jr, Chairman and Chief Executive Officer Dupont, dated Jan 25, 2006 2006
 29. U.S. California DTSC: (United States California Department of Toxic Substances Control). Product – Chemical Profile for Carpets and Rugs Containing Perfluoroalkyl or Polyfluoroalkyl Substances 2019
 30. EPA: (United States Environmental Protection Agency). PRELIMINARY RISK ASSESSMENT OF THE DEVELOPMENTAL TOXICITY ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO PERFLUOROOCTANOIC ACID AND ITS SALTS 2003
 31. EU: (European Union). Commission Regulation (EU) 2022/2388 of 7 December 2022 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of perfluoroalkyl substances in certain foodstuffs 2022
 32. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Hazard assessment report – Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA), Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) 2017
 33. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the "development of chronic reference values by the oral route for four perfluorinated compounds: perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorohexane sulfonic acid

- (PFHxS), perfluorobutanoic acid (PFBA), and perfluorobutane sulfonic acid (PFBS)" 2017
34. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical Document Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2018a
 35. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical Document Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2018b
 36. OECD: (Organisation for Economic Co-operation and Development). ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY, CO-OPERATION ON EXISTING CHEMICALS HAZARD ASSESSMENT OF PERFLUOROOCTANE SULFONATE (PFOS) AND ITS SALTS 2002
 37. WHO: (World Health Organization). PFOS and PFOA in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality 29 September 2022 Version for public review 2022
 38. 環境省: 化学物質環境実態調査実施の手引き (令和 2 年度版) 2021a
 39. 環境省: 令和 4 年度版 化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) 2023a
 40. 環境省: 令和 2 年度有機フッ素化合物全国存在状況把握調査の結果について 2021b
 41. 環境省: 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の施行等について (通知) (環水大水発第 2005281 号、環水大土発第 2005282 号 令和 2 年 5 月 28 日) 2020
 42. 環境省: ペルフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS) について (環水大水発第 2103262 号 令和 3 年 3 月 26 日) 2021c
 43. 環境省: 令和 3 年度公共用水域水質測定結果及び地下水質測定結果について 2023b
 44. 環境省: 令和 4 年度要調査項目等存在状況調査結果 2023c
 45. 厚生労働省: 水道水における PFOS 及び PFOA の調査結果 2020
 46. 厚生労働省: 水道水における PFOS 等の水質検査の実施状況 2021
 47. EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
 48. EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
 49. ECHA: (European Chemicals Agency). ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION SUBSTANCE NAME(S): Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) 2023
 50. Li K, Li C, Yu N Y, Juhasz A L, Cui X Y, and Ma L Q: In vivo bioavailability and in vitro bioaccessibility of perfluorooctanoic acid (PFOA) in food matrices: correlation analysis and

- method development. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 150-8
51. Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, and Koizumi A: Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 2005; 99: 253-61
 52. Liu Y, Zhou X, Wu Y, Yang X, Wang Y, Li S et al.: Exposure and Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier Permeability of PFASs in Neonates. *Environmental Science & Technology Letters* 2022a; 9: 64-70
 53. Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo J L, Barceló D et al.: Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 2013; 59: 354-62
 54. Ehresman D J, Froehlich J W, Olsen G W, Chang S C, and Butenhoff J L: Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res* 2007; 103: 176-84
 55. Jin H, Zhang Y, Jiang W, Zhu L, and Martin J W: Isomer-Specific Distribution of Perfluoroalkyl Substances in Blood. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 7808-15
 56. Poothong S, Thomsen C, Padilla-Sanchez J A, Papadopoulou E, and Haug L S: Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 13388-96
 57. Hebert P C and MacManus-Spencer L A: Development of a fluorescence model for the binding of medium- to long-chain perfluoroalkyl acids to human serum albumin through a mechanistic evaluation of spectroscopic evidence. *Anal Chem* 2010; 82: 6463-71
 58. Knox S S, Jackson T, Frisbee S J, Javins B, and Ducatman A M: Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 403-10
 59. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S et al.: Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1204-7
 60. Appel M, Forsthuber M, Ramos R, Widhalm R, Granitzer S, Uhl M et al.: The transplacental transfer efficiency of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): a first meta-analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2022; 25: 23-42
 61. Pan Y, Zhu Y, Zheng T, Cui Q, Buka S L, Zhang B et al.: Novel Chlorinated Polyfluorinated Ether Sulfonates and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances: Placental Transfer and Relationship with Serum Albumin and Glomerular Filtration Rate. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 634-44
 62. Chen F, Yin S, Kelly B C, and Liu W: Isomer-Specific Transplacental Transfer of Perfluoroalkyl Acids: Results from a Survey of Paired Maternal, Cord Sera, and Placentas.

- Environ Sci Technol 2017; 51: 5756-63
63. Harada K H, Hashida S, Kaneko T, Takenaka K, Minata M, Inoue K et al.: Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. *Environ Toxicol Pharmacol* 2007; 24: 134-9
 64. Choi G W, Choi E J, Kim J H, Kang D W, Lee Y B, and Cho H Y: Gender differences in pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. *Arch Toxicol* 2020; 94: 1601-12
 65. Kim S J, Heo S H, Lee D S, Hwang I G, Lee Y B, and Cho H Y: Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats. *Food Chem Toxicol* 2016; 97: 243-55
 66. Zhang Y, Beesoon S, Zhu L, and Martin J W: Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ Sci Technol* 2013; 47: 10619-27
 67. Fu J, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu G et al.: Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Sci Rep* 2016; 6: 38039
 68. Mondal D, Weldon R H, Armstrong B G, Gibson L J, Lopez-Espinosa M J, Shin H M et al.: Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 187-92
 69. Jain R B and Ducatman A: Serum concentrations of selected perfluoroalkyl substances for US females compared to males as they age. *Sci Total Environ* 2022; 842: 156891
 70. Wong F, MacLeod M, Mueller J F, and Cousins I T: Enhanced elimination of perfluorooctane sulfonic acid by menstruating women: evidence from population-based pharmacokinetic modeling. *Environ Sci Technol* 2014; 48: 8807-14
 71. Kim H S, Jun Kwack S, Sik Han E, Seok Kang T, Hee Kim S, and Young Han S: Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 201-10
 72. Butenhoff J L, Chang S C, Olsen G W, and Thomford P J: Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 2012a; 293: 1-15
 73. Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, Olsen G W, Case M T, and Butenhoff J L: Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2002; 68: 249-64
 74. Su S, Billy L J, Chang S, Gonzalez F J, Patterson A D, and Peters J M: The role of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor- α in modulating the hepatic effects of perfluorooctane sulfonate in mice. *Toxicology* 2022; 465: 153056
 75. Son H Y, Kim S H, Shin H I, Bae H I, and Yang J H: Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice. *Arch Toxicol* 2008; 82: 239-46

76. Yang B, Zou W, Hu Z, Liu F, Zhou L, Yang S et al.: Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 409837
77. Perkins R G, Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., and Palazzolo M J: 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol* 2004; 27: 361-78
78. Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H et al.: Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol Sci* 2002; 69: 244-57
79. Wolf D C, Moore T, Abbott B D, Rosen M B, Das K P, Zehr R D et al.: Comparative hepatic effects of perfluorooctanoic acid and WY 14,643 in PPAR-alpha knockout and wild-type mice. *Toxicol Pathol* 2008; 36: 632-9
80. Filgo A J, Quist E M, Hoenerhoff M J, Brix A E, Kissling G E, and Fenton S E: Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced Liver Lesions in Two Strains of Mice Following Developmental Exposures: PPAR α Is Not Required. *Toxicol Pathol* 2015; 43: 558-68
81. Butenhoff J L, Chang S C, Ehresman D J, and York R G: Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2009; 27: 331-41
82. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food 2018; (2018)16(12):5194
83. Nakamura T, Ito Y, Yanagiba Y, Ramdhan D H, Kono Y, Naito H et al.: Microgram-order ammonium perfluorooctanoate may activate mouse peroxisome proliferator-activated receptor alpha, but not human PPARalpha. *Toxicology* 2009; 265: 27-33
84. Rosen M B, Lee J S, Ren H, Vallanat B, Liu J, Waalkes M P et al.: Toxicogenomic dissection of the perfluorooctanoic acid transcript profile in mouse liver: evidence for the involvement of nuclear receptors PPAR alpha and CAR. *Toxicol Sci* 2008; 103: 46-56
85. Lin C Y, Lin L Y, Chiang C K, Wang W J, Su Y N, Hung K Y et al.: Investigation of the associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver enzymes in US adults. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1354-63
86. Gleason J A, Post G B, and Fagliano J A: Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010. *Environ Res* 2015; 136: 8-14
87. Jain R B and Ducatman A: Selective Associations of Recent Low Concentrations of Perfluoroalkyl Substances With Liver Function Biomarkers: NHANES 2011 to 2014 Data on US Adults Aged ≥ 20 Years. *J Occup Environ Med* 2019; 61: 293-302
88. Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa M J, Frisbee S J, Karlsson L et al.: Serum

- perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 655-60
89. Darrow L A, Groth A C, Winqvist A, Shin H M, Bartell S M, and Steenland K: Modeled Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure and Liver Function in a Mid-Ohio Valley Community. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1227-33
 90. Borghese M M, Liang C L, Owen J, and Fisher M: Individual and mixture associations of perfluoroalkyl substances on liver function biomarkers in the Canadian Health Measures Survey. *Environ Health* 2022; 21: 85
 91. Salihovic S, Stubleski J, Kärrman A, Larsson A, Fall T, Lind L et al.: Changes in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances - A longitudinal study. *Environ Int* 2018; 117: 196-203
 92. Nian M, Li Q Q, Bloom M, Qian Z M, Syberg K M, Vaughn M G et al.: Liver function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids in adults: Isomers of C8 Health Project in China. *Environ Res* 2019; 172: 81-88
 93. Liu J J, Cui X X, Tan Y W, Dong P X, Ou Y Q, Li Q Q et al.: Per- and perfluoroalkyl substances alternatives, mixtures and liver function in adults: A community-based population study in China. *Environ Int* 2022b; 163: 107179
 94. Olsen G W and Zobel L R: Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81: 231-46
 95. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats (Revised) 2022
 96. Rebholz S L, Jones T, Herrick R L, Xie C, Calafat A M, Pinney S M et al.: Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice. *Toxicol Rep* 2016; 3: 46-54
 97. Schlezinger J J, Puckett H, Oliver J, Nielsen G, Heiger-Bernays W, and Webster T F: Perfluorooctanoic acid activates multiple nuclear receptor pathways and skews expression of genes regulating cholesterol homeostasis in liver of humanized PPAR α mice fed an American diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 405: 115204
 98. Princen H M G, Pouwer M G, and Pieterman E J: Comment on "Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice" by Rebholz S.L. et al. *Toxicol. Rep.* 2016 (3) 46-54. *Toxicol Rep* 2016; 3: 306-09
 99. Pouwer M G, Pieterman E J, Chang S C, Olsen G W, Caspers M P M, Verschuren L et al.:

- Dose Effects of Ammonium Perfluorooctanoate on Lipoprotein Metabolism in APOE*3-Leiden.CETP Mice. *Toxicol Sci* 2019; 168: 519-34
100. Andersen M E, Hagenbuch B, Apte U, Corton J C, Fletcher T, Lau C et al.: Why is elevation of serum cholesterol associated with exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) in humans? A workshop report on potential mechanisms. *Toxicology* 2021; 459: 152845
 101. Fragki S, Dirven H, Fletcher T, Grasl-Kraupp B, Bjerve Gützkow K, Hoogenboom R et al.: Systemic PFOS and PFOA exposure and disturbed lipid homeostasis in humans: what do we know and what not? *Crit Rev Toxicol* 2021; 51: 141-64
 102. Geiger S D, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, and Shankar A: The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 2014; 98: 78-83
 103. Jain R B and Ducatman A: Associations between lipid/lipoprotein levels and perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years. *Environ Pollut* 2018; 243: 1-8
 104. Nelson J W, Hatch E E, and Webster T F: Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 197-202
 105. Dong Z, Wang H, Yu Y Y, Li Y B, Naidu R, and Liu Y: Using 2003-2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 173: 461-68
 106. Fan Y, Li X, Xu Q, Zhang Y, Yang X, Han X et al.: Serum albumin mediates the effect of multiple per- and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels. *Environ Pollut* 2020; 266: 115138
 107. Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, and Vaccarino V: Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1268-78
 108. Lin P D, Cardenas A, Hauser R, Gold D R, Kleinman K P, Hivert M F et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults-longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study. *Environ Int* 2019; 129: 343-53
 109. Donat-Vargas C, Bergdahl I A, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Koponen J et al.: Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors. *Environ Int* 2019; 124: 58-65
 110. Eriksen K T, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K et al.: Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population. *PLoS One* 2013; 8: e56969
 111. Batzella E, Girardi P, Russo F, Pitter G, Da Re F, Fletcher T et al.: Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach. *Environ Res* 2022; 212: 113225

112. Wang J, Zhang Y, Zhang W, Jin Y, and Dai J: Association of perfluorooctanoic acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199-3p in workers of a fluorochemical plant and nearby residents. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 9274-81
113. Convertino M, Church T R, Olsen G W, Liu Y, Doyle E, Elcombe C R et al.: Stochastic Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling for Assessing the Systemic Health Risk of Perfluorooctanoate (PFOA). *Toxicol Sci* 2018; 163: 293-306
114. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y et al.: Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 611-8
115. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S et al.: Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile-- updated 2013. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 429-50
116. Kishi R, Araki A, Minatoya M, Hanaoka T, Miyashita C, Itoh S et al.: The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile--updated 2017. *Environ Health Prev Med* 2017; 22: 46
117. Kishi R, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Kobayashi S, Ait Bamai Y et al.: Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile 2021. *Environ Health Prev Med* 2021; 26: 59
118. Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, Kobayashi S, Sasaki S, Okada E et al.: The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1038-45
119. Kobayashi S, Sata F, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Sasaki S et al.: Associations among perfluorooctanesulfonic/perfluorooctanoic acid levels, nuclear receptor gene polymorphisms, and lipid levels in pregnant women in the Hokkaido study. *Sci Rep* 2021a; 11: 9994
120. Yu W G, Liu W, and Jin Y H: Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environ Toxicol Chem* 2009; 28: 990-6
121. Ramhøj L, Hass U, Boberg J, Scholze M, Christiansen S, Nielsen F et al.: Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disruptors Reduce Thyroxine Levels and Cause Antiandrogenic Effects in Rats. *Toxicol Sci* 2018; 163: 579-91
122. Ramhøj L, Hass U, Gilbert M E, Wood C, Svingen T, Usai D et al.: Evaluating thyroid hormone disruption: investigations of long-term neurodevelopmental effects in rats after perinatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS). *Sci Rep* 2020; 10: 2672
123. Chang S C, Thibodeaux J R, Eastvold M L, Ehresman D J, Bjork J A, Froehlich J W et al.: Thyroid hormone status and pituitary function in adult rats given oral doses of perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicology* 2008; 243: 330-9
124. Foster J R, Tinwell H, and Melching-Kollmuss S: A review of species differences in the control

- of, and response to, chemical-induced thyroid hormone perturbations leading to thyroid cancer. *Arch Toxicol* 2021; 95: 807-36
125. Melzer D, Rice N, Depledge M H, Henley W E, and Galloway T S: Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 686-92
 126. Lopez-Espinosa M J, Mondal D, Armstrong B, Bloom M S, and Fletcher T: Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1036-41
 127. Xiao C, Grandjean P, Valvi D, Nielsen F, Jensen T K, Weihe P et al.: Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances With Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 735-45
 128. Li Y, Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D et al.: Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water. *Environ Res* 2021; 194: 110647
 129. Gallo E, Barbiellini Amidei C, Barbieri G, Fabricio A S C, Gion M, Pitter G et al.: Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone levels in a highly exposed population in the Veneto Region. *Environ Res* 2022; 203: 111794
 130. Kato S, Itoh S, Yuasa M, Baba T, Miyashita C, Sasaki S et al.: Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med* 2016; 21: 334-44
 131. Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, Minatoya M et al.: Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study. *Environ Int* 2019; 133: 105139
 132. Preston E V, Webster T F, Oken E, Claus Henn B, McClean M D, Rifas-Shiman S L et al.: Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA). *Environ Health Perspect* 2018; 126: 027013
 133. Lee C K, Kang S G, Lee J T, Lee S W, Kim J H, Kim D H et al.: Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 401: 165-72
 134. Luebker D J, Case M T, York R G, Moore J A, Hansen K J, and Butenhoff J L: Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology* 2005a; 215: 126-48
 135. Luebker D J, York R G, Hansen K J, Moore J A, and Butenhoff J L: Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response,

- and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology* 2005b; 215: 149-69
136. Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, Narotsky M G, Rogers J M, Lindstrom A B et al.: Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 2006; 90: 510-8
 137. Koskela A, Finnilä M A, Korkalainen M, Spulber S, Koponen J, Håkansson H et al.: Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 301: 14-21
 138. Song P, Li D, Wang X, and Zhong X: Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy on the reproduction and development of male offspring mice. *Andrologia* 2018; 50: e13059
 139. Li D, Song P, Liu L, and Wang X: Perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy alters the apoptosis of uterine cells in pregnant mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5602-11
 140. Macon M B, Villanueva L R, Tatum-Gibbs K, Zehr R D, Strynar M J, Stanko J P et al.: Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci* 2011; 122: 134-45
 141. White S S, Stanko J P, Kato K, Calafat A M, Hines E P, and Fenton S E: Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1070-6
 142. Tucker D K, Macon M B, Strynar M J, Dagnino S, Andersen E, and Fenton S E: The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod Toxicol* 2015; 54: 26-36
 143. Darrow L A, Stein C R, and Steenland K: Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1207-13
 144. Starling A P, Adgate J L, Hamman R F, Kechris K, Calafat A M, Ye X et al.: Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 067016
 145. Sagiv S K, Rifas-Shiman S L, Fleisch A F, Webster T F, Calafat A M, Ye X et al.: Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J Epidemiol* 2018; 187: 793-802
 146. Wikström S, Lin P I, Lindh C H, Shu H, and Bornehag C G: Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatr Res* 2020; 87: 1093-99
 147. Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V et al.: Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res Public*

Health 2016; 13

148. Chu C, Zhou Y, Li Q Q, Bloom M S, Lin S, Yu Y J et al.: Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study. *Environ Int* 2020; 135: 105365
149. Yao Q, Gao Y, Zhang Y, Qin K, Liew Z, and Tian Y: Associations of paternal and maternal per- and polyfluoroalkyl substances exposure with cord serum reproductive hormones, placental steroidogenic enzyme and birth weight. *Chemosphere* 2021; 285: 131521
150. Yao Q, Shi R, Wang C, Han W, Gao Y, Zhang Y et al.: Cord blood Per- and polyfluoroalkyl substances, placental steroidogenic enzyme, and cord blood reproductive hormone. *Environ Int* 2019; 129: 573-82
151. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K et al.: Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 660-7
152. Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S et al.: Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int* 2016; 94: 51-59
153. Goudarzi H, Araki A, Itoh S, Sasaki S, Miyashita C, Mitsui T et al.: The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 2017a; 125: 111-18
154. Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R et al.: Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ Res* 2017; 156: 175-82
155. Kobayashi S, Azumi K, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: The Hokkaido Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017; 27: 251-59
156. Miura R, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Kobayashi S, Wang S L et al.: An epigenome-wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal perfluoroalkyl substance exposure: The Hokkaido study. *Environ Int* 2018; 115: 21-28
157. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Goudarzi H et al.: Associations among maternal perfluoroalkyl substance levels, fetal sex-hormone enzymatic gene polymorphisms, and fetal sex hormone levels in the Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 2021b; 105: 221-31
158. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Goudarzi H, Iwasaki Y et al.: Relationships between maternal perfluoroalkyl substance levels, polymorphisms of receptor genes, and adverse birth outcomes in the Hokkaido birth cohort study, Japan. *Reprod Toxicol* 2022; 107: 112-22

159. Kashino I, Sasaki S, Okada E, Matsuura H, Goudarzi H, Miyashita C et al.: Prenatal exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: A large-scale, prospective birth cohort study. *Environ Int* 2020; 136: 105355
160. Nishimura Y, Moriya K, Kobayashi S, Ikeda-Araki A, Sata F, Mitsui T et al.: Association of exposure to prenatal perfluoroalkyl substances and estrogen receptor 1 polymorphisms with the second to fourth digit ratio in school-aged children: The Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 2022; 109: 10-18
161. Yang Z, Liu H Y, Yang Q Y, Chen X, Li W, Leng J et al.: Associations between exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: A meta-analysis. *Chemosphere* 2022; 291: 132909
162. Wang W, Hong X, Zhao F, Wu J, and Wang B: The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2023; 216: 114718
163. Johnson P I, Sutton P, Atchley D S, Koustas E, Lam J, Sen S et al.: The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1028-39
164. Zhong S Q, Chen Z X, Kong M L, Xie Y Q, Zhou Y, Qin X D et al.: Testosterone-Mediated Endocrine Function and TH1/TH2 Cytokine Balance after Prenatal Exposure to Perfluorooctane Sulfonate: By Sex Status. *Int J Mol Sci* 2016; 17
165. Peden-Adams M M, Keller J M, Eudaly J G, Berger J, Gilkeson G S, and Keil D E: Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2008; 104: 144-54
166. Dong G H, Zhang Y H, Zheng L, Liu W, Jin Y H, and He Q C: Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Arch Toxicol* 2009; 83: 805-15
167. Dewitt J C, Copeland C B, Strynar M J, and Luebke R W: Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 644-50
168. Loveless S E, Hoban D, Sykes G, Frame S R, and Everds N E: Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Sci* 2008; 105: 86-96
169. Dong G H, Zhang Y H, Zheng L, Liang Z F, Jin Y H, and He Q C: Subchronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice. *Environ Toxicol* 2012; 27: 285-96
170. Son H Y, Lee S, Tak E N, Cho H S, Shin H I, Kim S H et al.: Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice. *Environ Toxicol* 2009; 24: 580-8

171. Fairley K J, Purdy R, Kearns S, Anderson S E, and Meade B: Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci* 2007; 97: 375-83
172. Grandjean P, Andersen E W, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P et al.: Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *Jama* 2012; 307: 391-7
173. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, and Budtz-Jørgensen E: Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 2017a; 125: 077018
174. Timmermann C A G, Budtz-Jørgensen E, Petersen M S, Weihe P, Steuerwald U, Nielsen F et al.: Shorter duration of breastfeeding at elevated exposures to perfluoroalkyl substances. *Reprod Toxicol* 2017; 68: 164-70
175. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, Timmermann A et al.: Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol* 2017b; 14: 188-95
176. Budtz-Jørgensen E and Grandjean P: Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity. *PLoS One* 2018; 13: e0205388
177. Abraham K, Mielke H, Fromme H, Völkel W, Menzel J, Peiser M et al.: Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Arch Toxicol* 2020; 94: 2131-47
178. Timmermann C A G, Pedersen H S, Weihe P, Bjerregaard P, Nielsen F, Heilmann C et al.: Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated Greenlandic children aged 7-12 years exposed to marine pollutants, a cross sectional study. *Environ Res* 2022; 203: 111712
179. Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y et al.: Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study. *Environ Health* 2018; 17: 8
180. Dong G H, Tung K Y, Tsai C H, Liu M M, Wang D, Liu W et al.: Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 507-13
181. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25
182. Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal

- exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int* 2014; 65: 127-34
183. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen C J et al.: Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environ Int* 2016a; 94: 124-32
184. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen C J, Ito S et al.: Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4 years of age. *Environ Int* 2017b; 104: 132-38
185. Ait Bamai Y, Goudarzi H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C et al.: Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Int* 2020; 143: 105979
186. Porter A K, Kleinschmidt S E, Andres K L, Reusch C N, Krisko R M, Taiwo O A et al.: Antibody response to COVID-19 vaccines among workers with a wide range of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances. *Environ Int* 2022; 169: 107537
187. Andersson A G, Lundgren A, Xu Y, Nielsen C, Lindh C H, Pineda D et al.: High Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccine—an Observational Study in Adults from Ronneby, Sweden. *Environ Health Perspect* 2023; 131: 87007
188. Bailey J M, Wang L, McDonald J M, Gray J S, Petrie J G, Martin E T et al.: Immune response to COVID-19 vaccination in a population with a history of elevated exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) through drinking water. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2023; 33: 725-36
189. Wang Z, Shi R, Ding G, Yao Q, Pan C, Gao Y et al.: Association between maternal serum concentration of perfluoroalkyl substances (PFASs) at delivery and acute infectious diseases in infancy. *Chemosphere* 2022; 289: 133235
190. Dalsager L, Christensen N, Halekoh U, Timmermann C A G, Nielsen F, Kyhl H B et al.: Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children from the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2021; 149: 106395
191. Sevelsted A, Pedersen C T, Gürdeniz G, Rasmussen M A, Schullehner J, Sdougkou K et al.: Exposures to perfluoroalkyl substances and asthma phenotypes in childhood: an investigation of the COPSAC2010 cohort. *EBioMedicine* 2023; 94: 104699
192. Pan Z, Guo Y, Zhou Q, Wang Q, Pan S, Xu S et al.: Perfluoroalkyl substance exposure is associated with asthma and innate immune cell count in US adolescents stratified by sex. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; 30: 52535-48

193. Shen M, Xiao Y, Huang Y, Jing D, Su J, Luo D et al.: Perfluoroalkyl substances are linked to incident chronic spontaneous urticaria: A nested case-control study. *Chemosphere* 2022; 287: 132358
194. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). PFAS and Immunomodulation Review and Update 2021a
195. Grandjean P, Weihe P, Burse V W, Needham L L, Storr-Hansen E, Heinzow B et al.: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-17
196. Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, and Satoh H: Methylmercury Exposure and Developmental Outcomes in Tohoku Study of Child Development at 18 Months of Age. *Toxics* 2018; 6
197. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, and Budtz-Jørgensen E: Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS Med* 2006; 3: e311
198. Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P, and Grandjean P: Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1434-8
199. Yoshida M, Worlock K B, Huang N, Lindeboom R G H, Butler C R, Kumasaka N et al.: Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* 2022; 602: 321-27
200. Atagi T, Hasegawa K, Motoki N, Inaba Y, Toubou H, Shibazaki T et al.: Associations between prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and wheezing and asthma symptoms in 4-year-old children: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Res* 2024; 240: 117499
201. Iwata H, Kobayashi S, Itoh M, Itoh S, Mesfin Ketema R, Tamura N et al.: The association between prenatal per-and polyfluoroalkyl substance levels and Kawasaki disease among children of up to 4 years of age: A prospective birth cohort of the Japan Environment and Children's study. *Environ Int* 2023; 183: 108321
202. Long Y, Wang Y, Ji G, Yan L, Hu F, and Gu A: Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate to hippocampal cells in adult mice. *PLoS One* 2013; 8: e54176
203. Mshaty A, Haijima A, Takatsuru Y, Ninomiya A, Yajima H, Kokubo M et al.: Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse. *Food Chem Toxicol* 2020; 145: 111710
204. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C et al.: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 2016b; 541: 1002-10

205. Itoh S, Yamazaki K, Suyama S, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y et al.: The association between prenatal perfluoroalkyl substance exposure and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in 8-year-old children and the mediating role of thyroid hormones in the Hokkaido study. *Environ Int* 2022; 159: 107026
206. Wang Y, Zhang X, Wang M, Cao Y, Wang X, Liu Y et al.: Mutagenic Effects of Perfluorooctanesulfonic Acid in gpt Delta Transgenic System Are Mediated by Hydrogen Peroxide. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 6294-303
207. Crebelli R, Caiola S, Conti L, Cordelli E, De Luca G, Dellatte E et al.: Can sustained exposure to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after subacute oral administration of PFOA and PFBA. *Regul Toxicol Pharmacol* 2019; 106: 169-77
208. Butenhoff J L, Kennedy G L, Jung R, and Chang S C: Evaluation of perfluorooctanoate for potential genotoxicity. *Toxicol Rep* 2014; 1: 252-70
209. Nakamura M, Takahashi T, Izumi T, Miura M, Kawaguchi S, Yamamoto A et al.: Peroxisome proliferator activated receptor-mediated genotoxicity of perfluoroalkyl acids using human lymphoblastoid cells. *Fundamental Toxicological Sciences* 2016; 3: 143-50
210. Wielsøe M, Long M, Ghisari M, and Bonefeld-Jørgensen E C: Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Chemosphere* 2015; 129: 239-45
211. Çelik A, Eke D, Ekinçi S Y, and Yıldırım S: The protective role of curcumin on perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity: single cell gel electrophoresis and micronucleus test. *Food Chem Toxicol* 2013; 53: 249-55
212. Eke D and Çelik A: Curcumin prevents perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity and oxidative DNA damage in rat peripheral blood. *Drug Chem Toxicol* 2016; 39: 97-103
213. Fernández Freire P, Pérez Martin J M, Herrero O, Peropadre A, de la Peña E, and Hazen M J: In vitro assessment of the cytotoxic and mutagenic potential of perfluorooctanoic acid. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1228-33
214. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 110. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture. 2016
215. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CASRN 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD ®) Rats (Revised) 2023
216. Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., Chang S C, and Olsen G W: Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2012b; 298: 1-13
217. Eriksen K T, Sørensen M, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K et al.:

- Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 605-9
218. Vieira V M, Hoffman K, Shin H M, Weinberg J M, Webster T F, and Fletcher T: Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 318-23
219. Steenland K and Woskie S: Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 909-17
220. Raleigh K K, Alexander B H, Olsen G W, Ramachandran G, Morey S Z, Church T R et al.: Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 2014; 71: 500-6
221. Barry V, Winquist A, and Steenland K: Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1313-8
222. Goodrich J A, Walker D, Lin X, Wang H, Lim T, McConnell R et al.: Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. *JHEP Rep* 2022; 4: 100550
223. Shearer J J, Callahan C L, Calafat A M, Huang W Y, Jones R R, Sabbisetti V S et al.: Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 580-87
224. Bartell S M and Vieira V M: Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. *J Air Waste Manag Assoc* 2021; 71: 663-79
225. Purdue M P, Rhee J, Denic-Roberts H, McGlynn K A, Byrne C, Sampson J et al.: A Nested Case-Control Study of Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Testicular Germ Cell Tumors among U.S. Air Force Servicemen. *Environ Health Perspect* 2023; 131: 77007
226. Eva C, Bonfeld-Jørgensen M L, Stine Overvad Fredslund, Rossana Bossi, Jørn Olsen: Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1439-48
227. Mancini F R, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault M C, Severi G et al.: Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 917-28
228. Feng Y, Bai Y, Lu Y, Chen M, Fu M, Guan X et al.: Plasma perfluoroalkyl substance exposure and incidence risk of breast cancer: A case-cohort study in the Dongfeng-Tongji cohort. *Environ Pollut* 2022; 306: 119345
229. Cong X, Liu Q, Li W, Wang L, Feng Y, Liu C et al.: Systematic review and meta-analysis of breast cancer risks in relation to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and per- and

- polyfluoroalkyl substances. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; 30: 86540-55
230. Sunderland E M, Hu X C, Dassuncao C, Tokranov A K, Wagner C C, and Allen J G: A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 131-47
231. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集 (平成 25~26 年度) 2016
232. 農林水産省: 令和 3~4 年度水産物中のパーフルオロアルキル化合物の実態調査結果 2023a
233. 堤 智昭 鈴 美, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究 総括・分担研究報告書 2022
234. 堤 智昭 鈴 美, 鹿嶋 晃平, 岡 明, 畝山 智香子: 令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究 総括・分担研究報告書 2023
235. 公益社団法人日本水道協会: 令和 3 (2021) 年度 水道統計 2023
236. FDA. (United States Food and Drug Administration). Analytical Results for PFAS in 2021 Total Diet Study Sampling (Parts Per Trillion)— Dataset—4. <https://www.fda.gov/media/151574/download?attachment>.
237. Young W, Wiggins S, Limm W, Fisher C M, DeJager L, and Genualdi S: Analysis of Per- and Poly(fluoroalkyl) Substances (PFASs) in Highly Consumed Seafood Products from U.S. Markets. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 13545-53
238. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Risk assessment of exposure to PFAS through food and drinking water in the Netherlands 2023
239. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 27th Australian Total Diet Study Per- and poly-fluoroalkyl substances 2021b
240. FDA. (United States Food and Drug Administration). Analytical Results for PFOA/PFOS in 2016 Carbonated Water and Non-Carbonated Bottled Water Sampling (Parts PerTrillion). <https://www.fda.gov/media/130564/download?attachment>.
241. Smalling K L, Romanok K M, Bradley P M, Morriss M C, Gray J L, Kanagy L K et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in United States tapwater: Comparison of underserved private-well and public-supply exposures and associated health implications. *Environ Int* 2023; 178: 108033
242. 環境省: 平成 23 年度ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への曝露量モニタリング調査結果について 2012
243. 農林水産省: 食品安全に関するリスクプロファイルシート (化学物質) パーフルオロアルキル化合物 2023b
244. Tittlemier S A, Pepper K, Seymour C, Moisey J, Bronson R, Cao X L et al.: Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption

- of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 3203-10
245. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). PFAS in food: BfR confirms critical exposure to industrial chemicals. BfR Opinion No 020/2021 issued 28 June, 2021 2021
246. 韓国食品医薬品安全処: 2022 과불화화합물 통합위해성평가 PFOA, PFOS 2022
247. 環境省: 平成 22 年度ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査及びばく露実態調査結果報告書 2011
248. 環境省: 平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査結果について 2017
249. 環境省: 平成 30 年度～令和 4 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (パイロット調査) 結果について 2022
250. Tsai M S, Miyashita C, Araki A, Itoh S, Bamai Y A, Goudarzi H et al.: Determinants and Temporal Trends of Perfluoroalkyl Substances in Pregnant Women: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15
251. Soleman S R, Li M, Fujitani T, and Harada K H: Plasma eicosapentaenoic acid, a biomarker of fish consumption, is associated with perfluoroalkyl carboxylic acid exposure in residents of Kyoto, Japan: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2023; 28: 38
252. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, March 2022 2022
253. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March 2018, Volume One 2018
254. Health Canada: SIXTH REPORT ON HUMAN BIOMONITORING OF ENVIRONMENTAL CHEMICALS IN CANADA Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 6 (2018.2019) 2021
255. Duffek A, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Lange R, Rucic E, Schulte C et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances in blood plasma - Results of the German Environmental Survey for children and adolescents 2014-2017 (GerES V). *Int J Hyg Environ Health* 2020; 228: 113549
256. Göckener B, Weber T, Rüdell H, Bücking M, and Kolossa-Gehring M: Human biomonitoring of per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019. *Environ Int* 2020; 145: 106123
257. ATSDR. PFAS in the U.S. Population. <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/health-effects/us-population.html>.
258. Health Canada. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in Canadians. Ottawa, ON. <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/human-biomonitoring-resources/per-polyfluoroalkyl-substances-canadians.html>.

259. Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J et al.: Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int* 2013; 60: 89-96
260. Fujii Y, Yan J, Harada K H, Hitomi T, Yang H, Wang P et al.: Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere* 2012; 86: 315-21
261. Calafat A M, Kato K, Hubbard K, Jia T, Botelho J C, and Wong L Y: Legacy and alternative per- and polyfluoroalkyl substances in the U.S. general population: Paired serum-urine data from the 2013-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Int* 2019; 131: 105048
262. Zahm S, Bonde J P, Chiu W A, Hoppin J, Kanno J, Abdallah M et al.: Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *The Lancet Oncology* 2023
263. Hölzer J, Lilienthal H, and Schümann M: Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021; 121: 104862
264. Schümann M, Lilienthal H, and Hölzer J: Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021; 121: 104868
265. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Division on E, Life S et al. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. National Academies Press (US) Copyright 2022 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., Washington (DC). 2022
266. EPA: (United States Environmental Protection Agency). IRIS Toxicological Review of Perfluorohexanesulfonic Acid (PFHxS, CASRN 335-46-4) and Related Salts. External Review Draft 2023c