

令和 6 年度 第 1 回 薬事審議会 化学物質安全対策部会	参考資料 9
2024（令和 6 年）年 7 月 30 日	

ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）の環境モニタリングデータを用いた リスク評価

令和 6 年 7 月 19 日
環境省大臣官房環境保健部
化学物質安全課化学物質審査室

目次

1. リスク評価の背景・目的.....	2
2. 有害性評価について	3
2.1. 人健康に関する有害性評価.....	3
2.2. 高次捕食動物に関する有害性評価.....	4
3. モニタリングデータに基づく暴露評価、リスク推計について	6
3.1. 基本的な考え方	6
3.2. リスク推計の手法	6
3.3. 推計結果.....	8
4. まとめ.....	9

1. リスク評価の背景・目的

令和元年 10 月に開催された「残留性有機汚染物質検討委員会」(以下「POPRC」という。) 第 15 回会合において、ペルフルオロヘキサンスルホン酸 (以下「PFHxS」という。) とその塩及び PFHxS 関連物質 (以下「PFHxS 等」という。) を条約附属書 A (廃絶) に追加する旨の勧告を残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約締約国会議に対して行う事が決定された。これを踏まえ、令和 4 年 6 月に開催された残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約第 10 回締約国会議 (COP10) において、PFHxS 等が条約附属書 A に追加することが決定された。

我が国において、今般の締約国会議の決定を踏まえ、3 省合同会合¹において審議が行われ、令和 6 年 2 月 1 日に「ペルフルオロ (ヘキサノー 1 ースルホン酸) (PFHxS) 又はその塩」及び「ペルフルオロ (アルカンスルホン酸) (構造が分枝であって、炭素数が 6 のものに限る。) 又はその塩」が化審法第 2 条第 2 項に規定する第一種特定化学物質に指定された。PFHxS 関連物質については、令和 6 年 6 月 21 日の 3 省合同会合²においてその指定の範囲について審議が行われた。

本リスク評価書は、国が調査・取得した環境モニタリングデータを用いて当該化学物質の現状のリスクを推計したものである。

¹ 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会、化学物質審議会審査部会、中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会の合同会合

² 薬事審議会化学物質安全対策部会化学物質調査会、化学物質審議会安全対策審査部会、中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会の合同会合

2. 有害性評価について

2.1. 人健康に関する有害性評価

有害性情報に関しては、残留性有機汚染物質検討委員会（POPRC15）において PFHxS の廃絶対象物質（付属書 A）への追加を締約国会議（COP）に勧告することが決まった段階で、毒性情報を収集・整理するための調査を行い³、その後も可能な限り情報収集を行った。また、入手した有害性情報を精査し、定量的評価（有害性評価値の導出）を行った。

その結果、定量的評価が可能であったのは、ラット又はマウスを用いた亜慢性毒性（経口）試験だけであったため、各試験結果から判断した POD（Point of Departure）を基点に、化審法のスクリーニング評価手法に基づき有害性評価値を導出した^{4,5,6}。しかし、導出した有害性評価値では、PFHxS のようにヒトと実験動物で血中半減期が大きく異なる物質⁷については種差の不確実係数 10 のみでは十分な補正を行えないと考えられた。この体内動態に基づく種差や、血中濃度から摂取量への変換については、米国環境庁（U.S.EPA）や欧州食品安全機関（EFSA）等が PFHxS と類似化合物である PFOS や PFOA 等について PBPK モデルを用いた補正を行っているが、PFHxS 単体に対しては両機関のような国際機関が PBPK モデルを用いて長期曝露に対する有害性評価値を設定した情報は得られなかった。令和 6 年 6 月 25 日に公表された食品安全委員会における評価書⁸においても、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された。

以上をふまえ、PFHxS の毒性情報から有害性評価値を導出するのではなく、PFHxS は PFOA に比べてよりラット等への反復投与毒性の NOAEL が大きい点⁹に着目し、より安全

³ 調査実施期間は令和 2 年 12 月 28 日～令和 3 年 3 月 25 日

⁴ ラットを用いた反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験（Butenhoff et al., 2009）：3 mg/kg/day 以上の雄でみられた赤血球数、ヘマトクリット値の減少、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の肥大及び過形成に基づき設定した NOAEL 1 mg/kg/day を POD とした。不確実係数については、化審法のスクリーニング評価手法について【改訂第 2 版】（厚生労働省、経済産業省、環境省、2019）を参照し、不確実係数積 600（種間差（10）、個体差（10）、試験期間（6））を適用し、毒性評価値として 1.7 µg/kg/day を算出した。

⁵ マウスを用いた反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験（Chang et al., 2018）：3 mg/kg/day の雄でみられた肝臓における脂肪滴、単細胞壊死、血清コレステロール減少、総ビリルビン減少、ALP 増加、雌でみられた肝細胞の空胞化に基づき設定した NOAEL 1 mg/kg/day を POD とした。不確実係数については、化審法の評価手法を参照し、不確実係数積 600（種間差（10）、個体差（10）、試験期間（6））を適用し、毒性評価値として 1.7 µg/kg/day を算出した。

⁶ ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（NTP, 2019）：2.5 mg/kg/day 以上の雄でみられたトリグリセリドの減少、コレステロールの減少、肝細胞肥大に基づき設定した NOAEL 1.25 mg/kg/day を POD とした。不確実係数については、化審法の評価手法を参照し、不確実係数積 600（種間差（10）、個体差（10）、試験期間（6））を適用し、毒性評価値として 2.1 µg/kg/day を算出した。

⁷ PFHxS の血中半減期については、それぞれラット（雄：29.1 日、雌：1.64 日、又は雄：15～18 日、雌：2 日）、マウス（雄：28～31 日、雌：25～27 日）、サル（雄：87 日、雌：114 日）、ヒト（平均 7.3 年（幾何平均：8.5 年）又は、5.3 年）という報告がある（Sundstrom et al., 2012、Huang et al., 2019、Olsen et al., 2017、Li et al., 2018）。

⁸ 評価書 有機フッ素化合物（PFAS）（令和 6 年 6 月食品安全委員会）

https://www.fsc.go.jp/osirase/pfas_health_assessment.html

⁹ ラットを用いた PFOA の 28 日間反復投与毒性試験（NTP, 2019）が上記 6 の PFHxS を用いた試験と同様の試験条件で実施されている。PFHxS 投与試験と同様の毒性影響：トリグリセリドの減少、コレステ

側の仮定を置きつつ有害性を評価することとした。化審法において PFOA を評価した 2019 年には、当時の国際機関でもっとも安全側評価値であった米国 EPA における PFOA と PFOS の評価値（2016 年）（どちらも 20 ng/kg/day）を参考とした経緯があることに加え、食品安全委員会において PFOA 及び PFOS の TDI がともに 20 ng/kg/day と評価されたことから、本リスク評価書では PFOA 及び PFOS の慢性影響の有害性評価値としての 20 ng/kg/day¹⁰を用いて、PFHxS の有害性評価値とすることとした。また、吸入有害性評価値（吸入 D 値）についても PFOA の吸入有害性評価値¹¹（0.00005 mg/m³）とした。

2.2. 高次捕食動物に関する有害性評価

（1）有害性評価の方法

有害性は PNEC（予測無影響濃度）を求めることで評価する。高次捕食動物の $PNEC_{oral}$ は、次式により導出する。

$$PNEC_{oral} = \frac{TOX_{oral}}{AF_{oral}}$$

TOX_{oral} [kg/kg_{food}] : $NOEC_{mammal, food, chr}$ 、 $NOEC_{bird}$ 、 $LC50_{bird}$ 等
 $PNEC_{oral}$ [kg/kg_{food}] : 鳥類、哺乳類の二次毒性 PNEC
 AF_{oral} [－] : アセスメントファクター（図表 2.1 参照）

図表 2.1 二次毒性¹²の $PNEC_{oral}$ 導出のためのアセスメントファクター AF

TOX_{oral}	試験期間	AF_{oral}
$LC50_{bird}$	5 days	3,000
$NOEC_{bird}$	Chronic	30
$NOEC_{mammal, food, chr}$	28 days	300
	90 days	90
	Chronic	30

（出典）REACH 規則 CSA ガイダンス文書 R.10.8.2 Table R.10-13

ロールの減少、肝細胞肥大が最低用量の 0.625 mg/kg/day 以上から認められた（LOAEL : 0.625 mg/kg/day）。その他、酵素活性の誘導や甲状腺ホルモンレベルの減少などの用量依存性は PFHxS より一桁程度強いことが示されている。

¹⁰ PFOA の慢性影響の有害性評価値については、以下資料参照。

令和元年度第 5 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 令和元年度化学物質審議会第 3 回安全対策部会・第 190 回審査部会 第 197 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会（令和元年 9 月 20 日開催）、参考資料 1-5 「ペルフルオロオクタン酸（PFOA）とその塩及び PFOA 関連物質含有製品リスク評価書」、<https://www.env.go.jp/council/05hoken/900419988.pdf>

¹¹ PFOA の吸入有害性評価値については、以下資料参照。

令和 3 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 令和 3 年度化学物質審議会第 4 回安全対策部会・第 214 回審査部会 第 221 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会（令和 4 年 1 月 18 日開催）、参考資料 1-2 「ペルフルオロオクタン酸の環境モニタリングデータを用いたリスク評価（更新版）」、<https://www.env.go.jp/press/900528490.pdf>

¹² CSA ガイダンス文書によると、高濃縮性・難分解性化学物質は、食物連鎖の中で蓄積され、最終的には食物連鎖の高レベルに位置する高次捕食者に毒性影響を及ぼす可能性があるとしており、このときの毒性を「二次毒性」と表現している。

(2) 有害性評価結果

PFHxS の鳥類繁殖毒性に係る情報として、OECD TG206 が定めている混餌投与試験によるものは得られなかったが¹³、PFOS 単独及び PFOS と PFHxS を混合して飲水投与した試験が得られた¹⁴。当該論文及び関連論文¹⁵から PFOS と PFHxS の相対的な鳥類繁殖毒性の強さについて現状の知見では大きな違いがあるとする証拠は得られておらず、また、少なくとも PFOS の毒性値を下回るような有害性は見られないと判断した。そこで、PFOS・PFOA の第一種特定化学物質指定時のリスク評価で用いた鳥類繁殖毒性（混餌投与試験）のデータ^{16,17}に近年の鳥類繁殖毒性試験データを追加したものを追加・整理し（図表 2.2、図表 2.3）、これを踏まえて考察を行い、PFHxS に対して用いる毒性値としては、これらの中で最も小さい PFOS の LOEC 2 ppm を採用するのが妥当と判断した。当該毒性値に用いるアセスメントファクター（AF）は、前述の考え方に基づき AF=300（試験期間 Chronic の 30 に LOEL 採用による 10 を加味）とし、PNEC=0.007 ppm を採用することとした。

図表 2.2 PFOS の鳥類繁殖毒性試験データ

有意に検出された影響	生物種	暴露期間	毒性値	情報源
14 日齢の生存率の低下	コリンウズラ	21 週	LOEC 10 ppm	Newsted et al (2007) ¹⁸
孵化率の低下	ニホンウズラ	20 週	LOEC 2 ppm	環境省(2011) ¹⁹
14 日齢の生存率の低下	ニホンウズラ	20 週	LOEC 8.7 ppm NOEC 4.1 ppm	Bursian et al (2021) ²⁰

¹³ 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス（Ver.1.0）第Ⅲ章 生態影響の有害性評価 の図表Ⅲ-6 に記載の情報源における検索及び PubMed を用いた文献検索を実施。

¹⁴ Dennis, N. M.; Karnjanapiboonwong, A.; Subbiah, S.; Rewerts, J. N.; Field, J. A.; McCarthy, C.; Salice, C. J.; Anderson, T. A. Chronic Reproductive Toxicity of Perfluorooctane Sulfonic Acid and a Simple Mixture of Perfluorooctane Sulfonic Acid and Perfluorohexane Sulfonic Acid to Northern Bobwhite Quail (*Colinus virginianus*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 2020, 39 (5), 1101-1111. DOI:10.1002/etc.4703.

なお、当該試験では対照群と処置群との間に有意な差は検出されたが用量反応関係が見られず、当該試験の結果から NOEC/LOEC を算出するのは困難と判断した。

¹⁵ Dennis, N. M.; Subbiah, S.; Karnjanapiboonwong, A.; Dennis, M. L.; McCarthy, C.; Salice, C. J.; Anderson, T. A. Species- and Tissue-Specific Avian Chronic Toxicity Values for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and a Binary Mixture of PFOS and Perfluorohexane Sulfonate. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2021, 40 (3), 899-909. DOI:10.1002/etc.4937.

¹⁶ 平成 21 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 平成 21 年度化学物質審議会第 1 回安全対策部会 第 90 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会（平成 21 年 7 月 23 日開催）、参考資料 8、<https://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-90/900421592.pdf>

¹⁷ 令和 3 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 令和 3 年度化学物質審議会第 4 回安全対策部会・第 214 回審査部会 第 221 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会（令和 4 年 1 月 18 日開催）、参考資料 1-2、<https://www.env.go.jp/press/900528490.pdf>

¹⁸ Newsted JL, Coady KK, Beach SA, Butenhoff JL, Gallagher S, Giesy JP. Effects of perfluorooctane sulfonate on mallard and northern bobwhite quail exposed chronically via the diet. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2007, 23(1), 1-9. DOI:10.1016/j.etap.2006.04.008.

¹⁹ 環境省（2011）平成 22 年度難分解性・高濃縮性化学物質に係る鳥類毒性試験検討調査業務

²⁰ Bursian, S.J., Link, J.E., McCarty, M., Harr, K., Roberts, J. and Simcik, M.F. (2021), Dietary Exposure of Japanese Quail (*Coturnix japonica*) to Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and a Legacy Aqueous Film-Forming Foam (AFFF) Containing PFOS: Effects on Reproduction and Chick Survivability and Growth. *Environ Toxicol Chem*, 40, 2521-2537. DOI:10.1002/etc.5138

図表 2.3 PFOA の鳥類繁殖毒性試験データ

有意に検出された影響	生物種	暴露期間	毒性値	情報源
孵化期間の延長、若鳥の孵化後 14 日齢体重の低下、若鳥の死亡数の増加	ニホンウズラ	20 週	LOEC 20 ppm NOEC 3 ppm	環境省 (2018) ²¹

3. モニタリングデータに基づく暴露評価、リスク推計について

3.1. 基本的な考え方

モニタリングデータから人又は高次捕食動物に対する暴露量の推計を行う。なお、第一種特定化学物質には第二種特定化学物質のように「相当広範な地域の環境における汚染」への該当性を判断する要件はないため、特定箇所におけるモニタリングであってもリスク懸念ありとなるかどうかを評価する。具体的には、例えば淡水域のモニタリングデータが得られた場合、

- ✓ 当該地点に棲んでいる魚介類に最も蓄積した状態で摂取
- ✓ 流達した先の海域で同様に魚介類に最も蓄積した状態で摂取
- ✓ 飲水は浄水処理により当該物質が除去されなかったことを想定して摂取

などの安全側の設定に基づき、暴露量を評価することとする。

なお、対象とするモニタリングデータは最新の測定データが得られている年度から過去 10 年分とする。具体的には、環境省が実施している調査のうち、PFHxS のモニタリングデータが得られた以下の調査のデータを用いることとした。

- ✓ 平成 30 年度～令和 3 年度化学物質環境実態調査
- ✓ 令和 2 年度有機フッ素化合物全国存在状況把握調査
- ✓ 令和 3 年度要調査項目等存在状況調査

3.2. リスク推計の手法

(1) リスク推計の方法

人健康のリスク指標： 経口 HQ = 摂取量 ÷ 有害性値（摂取量ベース）

吸入 HQ = 大気濃度 ÷ 有害性値（大気濃度ベース）

生態のリスク指標： PEC/PNEC = 餌中濃度 ÷ 有害性値（餌中濃度ベース）

※リスク指標が 1 を超過した場合はリスク懸念あり

(2) 人健康に関する暴露評価

経口摂取量 = ①魚介類（淡水域）摂取量 + ②魚介類（海水域）摂取量 + ③飲水摂取量

①魚介類（淡水域）摂取量 = 淡水濃度 × BCF × BMF × 1 日あたり摂取量（1.4g/day） ÷ 50kg
= 魚介類（淡水域）中濃度 × 1 日あたり摂取量（1.4g/day） ÷ 50kg

②魚介類（海水域）摂取量 = 海水濃度 × BCF × BMF × 1 日あたり摂取量（43.9g/day） ÷ 50kg

²¹ 環境省（2018）平成 29 年度難分解性・高濃縮性化学物質に係る鳥類毒性試験検討調査業務

$$= \text{魚介類（海水域）中濃度} \times 1 \text{ 日あたり摂取量 (43.9g/day)} \div 50\text{kg}$$

$$\textcircled{3} \text{ 飲水摂取量} = \text{淡水濃度} \times 1 \text{ 日あたり飲水量 (2L/day)}$$

なお、食事試料中濃度が得られている場合は、以下の計算式を用いて摂取量に換算し、当該量のみで経口 HQ を計算することとする。

$$\textcircled{4} \text{ 食事摂取量} = \text{食事試料中濃度} \times \text{食事摂取量（個人別）} \div \text{個人体重（個人別）}$$

$$\text{吸入摂取量} = \text{大気濃度} \times 1 \text{ 日あたり呼吸量 (20m}^3\text{/day)} \div \text{体重 50kg}$$

BCF：生物濃縮係数。水中濃度から餌生物の体内濃度を推定するための係数（PFHxS は Martin, J.W. et al (2003)²² に基づき 9.6 L/kg と設定）。

BMF：生物拡大係数。生態系において、高次捕食動物の餌生物間の食物連鎖（小型魚→大型魚、甲殻類→魚類等）によって生じる生物濃縮の係数で、BCF 若しくは logPow とは図表 3.1 の関係となる（PFHxS は 1）。

図表 3.1 BMF の設定方法²³

BCF [L/kg]	logPow [-]	BMF [-]
< 2000	< 4.5	1
2000～5000	4.5～< 5	2
> 5000	5～8	10
2000～5000	> 8～9	3
< 2000	> 9	1

（３）高次捕食動物に関する暴露評価

高次捕食動物の暴露評価については、モニタリングにより得られた魚類濃度又は水質濃度を用いて推計する。

$$\text{餌中濃度} = \text{魚介類（淡水域 or 海水域）濃度}$$

$$\text{魚介類（淡水域 or 海水域）濃度} = \text{淡水 or 海水濃度} \times \text{BCF} \times \text{BMF}$$

（４）その他

検出下限値未満の場合は、検出下限値を用いて評価は行わないこととする。

淡水濃度が得られた場合、10 倍希釈した濃度を海水濃度とする²⁴。

²² Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Environ Toxicol Chem. 2003; 22(1): 196-204. DOI:10.1002/etc.5620220126.

²³ BMF は本来、海洋生態系における非常に長い食物連鎖を想定する場合の係数として設定されるものだが、ここでは安全側の評価を行うため、淡水域においても BMF を考慮する。なお、淡水域においても BMF を考慮する評価手法については、優先評価化学物質のリスク評価においても既に採用されている考え方である。

²⁴ 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス、第 V 章 暴露評価－排出源ごとの暴露シナリオ、p.100

3.3. 推計結果

3.3.1. 人健康の推計結果

モニタリングデータに基づく PFHxS の人健康のリスク推計の結果（経口経路／吸入経路）を図表 3.2～図表 3.3 に示す。リスク推計の結果、今回得られたモニタリングデータからは人健康への影響が懸念される地点はなかった。

図表 3.2 モニタリングデータを用いた人健康に関するリスク推計結果（経口摂取）

※HQ が大きい上位 5 地点を表示

測定地点	淡水／海水	測定年度	水質濃度 (ng/L)	一日摂取量 (ng/kg/day)		人健康リスク評価 (HQ)
				飲水	魚介類	
地点 A	淡水	2020	28	1.1	0.031	0.056
地点 B	淡水	2020	15	0.60	0.017	0.030
地点 C	淡水	2020	12	0.48	0.013	0.024
地点 D	淡水	2020	7.5	0.30	0.0083	0.015
地点 E	淡水	2020	7.0	0.28	0.0078	0.014

図表 3.3 モニタリングデータを用いた人健康に関するリスク推計結果（吸入摂取）

※HQ が大きい上位 5 箇所を表示

測定地点	測定年	大気濃度 (ng/m3)	人健康リスク評価 (HQ)
地点 F	2020	0.0043	0.000086
	2021	0.0066	0.00013
地点 G	2020	0.0061	0.00012
	2021	0.0051	0.00010
地点 H	2020	0.0059	0.00012
	2021	0.0060	0.00012
地点 I	2020	0.0056	0.00011
	2021	0.0060	0.00012
地点 G	2020	0.0058	0.00012
	2021	0.0040	0.000080

3.3.2. 高次捕食動物の推計結果

モニタリングデータに基づく PFHxS の高次捕食動物のリスク推計の結果を図表 3.4 に示す。リスク推計の結果、今回得られたモニタリングデータからは高次捕食動物への影響が懸念される地点はなかった。

図表 3.4 モニタリングデータを用いた高次捕食動物に関するリスク推計結果
※PEC/PNEC が大きい上位 5 地点を表示

測定地点	淡水／ 海水	測定 年度	餌生物データ		水質データ 水質濃度 B (ng/L)	生態リスク評価 (PEC/PNEC)	
			生物種	餌生物濃度 A (mg/kg- wet)		餌生物 濃度:A	餌生物濃度: $B \times BCF \times$ BMF
地点 A	淡水	2020	-	-	28	-	0.038
地点 B	淡水	2020	-	-	15	-	0.021
地点 C	淡水	2020	-	-	12	-	0.016
地点 D	淡水	2020	-	-	7.5	-	0.010
地点 E	淡水	2020	-	-	7.0	-	0.0096

4. まとめ

最新の測定データが得られている年度から過去 4 年分の環境モニタリングデータに基づいて PFHxS の環境リスク評価を実施した結果、現時点ではリスク懸念地点は確認されなかった。

以上