

ント分析をC6では行わなかった。図3に示すように、C7からC14のタイムコースは性別で違いはなく、よく2-コンパートメント毒物動態モデルによってシミュレートされた(表5)。AUCは、C8で最大となり、炭素数の減少に伴って増加した。静脈内投与に対する強制経口投与の投与量調整後のAUC比は炭素数7~13のPFCAsでは1に近く、C14では1未満となった(表5)。物質収支の検討では、静脈内投与と比べて強制経口投与でC6、C7、C12およびC14のPFCAsの総回収は低かった(表6、表7)。C8~11のPFCAsの総回収率は類似していた。これらの結果は、IVおよび強制経口投与の両方の分布様式を反映していた。C6、C7のPFCAsが尿中に回収され、C8~14のPFCAsの大部分は、肝臓や血清中に回収された。PFCAsのわずかな量が糞便中に排泄され、腸からの効率的な吸収とそれによる腸肝循環を示唆した。

### C-3. マウスにおけるPFCAsの尿と糞便クリアランス

マウスでのIVおよび強制経口投与後のPFCAs尿・糞便クリアランスを表8に示す。IV投与で、C8の尿クリアランス(雄: 13.1 mL/d/kg、雌: 9.8 mL/d/kg)は、C7と比較して有意に少なかった(雄: 336.7 mL/d/kg、雌: 216.3 mL/d/kg)(表8)。C7は、糞便クリアランスが最も高かったが、C7の尿クリアランスよりも小さかった。糞便クリアランスはC9で最も低かった。総クリアランスはC7が最大で(雄: 347.4 mL/d/kg、雌: 265.7 mL/d/kg)、C10が最低であった(雄: 2.2 mL/d/kg、雌: 2.8 mL/d/kg)。男女間の有意な差はなかった。

強制経口投与ではIV投与のものと類似のPFCAsクリアランスパターン

を示した。C8尿クリアランス(雄: 9.2 mL/d/kg、雌: 6.6 mL/d/kg)は、C7(雄: 248.8 mL/d/kg、雌: 166.7 mL/d/kg)より有意に低かった(表8)。C7は、糞便クリアランスが最も高かったが、C7の尿クリアランスよりも小さかった。糞便クリアランスはC9で最も低かった。総クリアランスはC7が最大で(雄: 292.5 mL/d/kg、雌: 190.2 mL/d/kg)、C10が最低であった(雄: 3.9 mL/d/kg、雌: 2.2 mL/d/kg)。

強制経口投与およびIV投与のPFCAs糞便クリアランスを比較すると、長鎖PFCAs(C13とC14)に違いが存在した(表8)。強制経口投与後24時間の糞便は、排出された胆汁と腸を通過し吸収されなかったPFCAs両方を含んでいると考えられた。PFCAsの実質的な糞便クリアランスはIV投与の糞便クリアランスで示される。PFCAsの腸管吸収係数を評価するために、次式を用いて理論的に吸収された部分を計算した。

$$\begin{aligned} \text{理論的吸収率 (\%)} = & 100 - \text{recovery in feces by gavage (\%)} \\ & \times \frac{\text{Fecal CL by gavage} - \text{Fecal CL by IV}}{\text{Fecal CL by gavage}} \end{aligned}$$

--- eq ( 3 )

結果を表8に記載した。理論的吸収率はPFCAsが効率的に腸内で吸収されることを示唆し、雌雄とも94%から104%の範囲であった。

### C-4. 毒物動態学モデル評価

ラットとサルにおけるPFOAの生理学的薬物動態モデルは、これまでにいくつかの動物実験から入手した化学的パラメータを使用して開発されている(Loccisano et al. 2011; 2012)。本研究では、マウスの血清中のPFCA

濃度に基づいた単純な2-コンパートメントモデルを開発した。このモデルは、3.13  $\mu\text{mol}$  (PFOA 1.3 mg) / kgの用量を強制経口投与後の、血清中濃度の経時変化をよく説明した。このモデルを評価するために、反復強制経口投与 (20 mg/kg) での血清濃度の毒物動態に適用した(Lou et al. 2009)。40 mg/kg以上の単回強制経口投与は、マウスにおいてPFOAの非線形薬物動態がみられるため(Lou et al. 2009)、強制経口投与 (20 mg/kg) を用いて、図4に示す用量モデルを推定した。血清PFOA濃度は、初回投与後約8日までに定常状態に達し、最小および最大の血清濃度は、雄マウスでそれぞれ約260および185  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌マウスでそれぞれ300および400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。以前の研究では、20 mg / kgを毎日強制経口投与により、7日後には雄マウスで181  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌マウスで178  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、17日後には、雄マウスで199  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌マウスで171  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血清中PFOA濃度を示した(Lau et al. 2006)。本研究では、モデルによる予測血清濃度は、雌マウスでわずかに高かった一方、雄マウスで同様の結果が得られたことがわかった(図4)。これらの結果は、反復投与実験をPFOA単回投与による単純な2-コンパートメント毒物動態学モデルを用いてシミュレートすることができることを確認した。また、このモデルは他のPFCAsについて適用し、単回経口投与のモデルから、反復経口投与におけるPFCAクリアランスを予測することが可能である。用量はまた、1.3 mg/kgから20 mg/kgにスケールアップすることができた。

表5は、モデルの数値結果を示す。IVおよび強制経口投与の両方で、>C7のPFCAsの $\lambda_2$ は $\lambda_1$ よりもはるかに小

さく、PFCAsが体内組織に急速に分配し、初期の段階で血液および組織間で平衡化した可能性があることを示していた。これらの結果は、モデルの最初の指数関数は、長期的な観測では無視でき、1-コンパートメント毒物動態学モデルで>C7のヒト血清中PFCAsの毒物動態学を予測するために十分であることが示唆された(Niisoe et al. 2010)。

#### C-5. ヒトでの尿中および胆汁クリアランス

ヒトでのPFCAs尿中および胆汁中クリアランスを表9に示す。ヒト血清、胆汁および尿中PFCAs濃度を表11に示している。ヒト血清ではC6は検出されなかったためクリアランスを分析しなかった。ヒトのPFCAs尿クリアランスは、マウスのものより2倍以上小さく、鎖長が長いほど減少した(図5)。胆汁クリアランスは、C9で最低であり、C9からC14でPFCAs鎖長が長いほど増加した(表9)。

糞便への排泄率を計算するために、胆汁中PFCAsが再吸収され腸肝循環する際の、PFCAs再吸収率を推定した。マウス実験に基づいて報告された200 mL/kgの分布容積(Harada et al. 2007; Niisoe et al. 2010)と、ヒトでの3.8年の血清半減期(Olsen et al., 2007)、およびそのC8が尿と胆汁を経由した糞中排泄のみであると仮定して、胆汁排泄されたC8の再吸収率は0.98と算出された。我々は、この再吸収率が他のPFCAsに適用されると仮定した。表9は、胆汁クリアランスから推定されたPFCAs糞便クリアランスを示している。推定糞便クリアランスも同様にヒトでマウスより2倍小さかった。総クリアランス(尿・糞便クリアランス)の鎖長との関係は、ヒト

とマウスの間で類似していた。クリアランスは鎖の長さの関数として減少し、C9 (0.062 mL/d/kg) で最も低かった (図5)。それにもかかわらず、ヒトでの総クリアランスはマウスより50~100倍小さかった。

#### C-6. マウスと人間の中枢神経系におけるPFCA

PFOS及びPFOA(C8)が細胞膜電位を変化させ、チャネルゲーティング特性に影響を与えることが知られている(Harada et al. 2005b; Harada et al. 2006; Matsubara et al. 2007)。これはPFCAが神経毒性を引き起こす可能性を示唆している。我々は以前、CSF、血清との間で、PFOSとPFOA(C8)の大きな濃度勾配があることを報告しており、これらの物質は血液脳関門のため中枢神経系に入ることができないことを示唆していた(Harada et al. 2007)。これらのことから、マウスの脳と血清との間でPFCAの濃度勾配を評価した (表10)。勾配は、一般的には鎖長が長いほど増加し、C8、C9とC10で大きく、C11-C14で小さかった。これらの結果は、PFCAがヒト血液脳関門も自由に通過しない可能性が示唆された。

ヒトでは、CSF中のPFCA濃度は、血清濃度の100倍以下であった (表10)。脳出血及び髄液漏患者では平均PFCA濃度は1.3 pg/mLから70 pg/mLの範囲であったのに対し、水頭症患者では、0.38 pg/mLから37 pg/mLの範囲であった。血清に対するPFCAの比率は、脳出血や髄液漏患者に比べて水頭症患者で小さかった。CSF中の実質的に高いPFCA (C11、C12およびC13) が脳出血及び髄液漏患者において検出されたことは興味深い。この現象は、中枢神経系への血清の直接流入

と関連付けることができるかもしれない(Yang and Rosenberg 2011)。

#### C-7. この研究の限界

本研究では、いくつかの限界がある。まず、PFCA毒物動態学モデルは短期的な観察期間によるものだった。それにもかかわらず、我々のモデルは、単回および反復投与、またC8用量をスケールアップしてシミュレートすることができた。モデルは、他のPFCAに適用されるかどうか、さらなる検討が必要である。第二に、ヒト腸肝循環でのPFCA再吸収率やマウスでのCSF/血清の比などのいくつかのパラメータは、推定であり、不確実性がある。

#### C-8. PFCAの生物蓄積に関連して

本研究により明らかにPFCAの毒物動態は二分類できた。C6およびC7のPFCAが尿中に体内から急速に排泄され、C8より長いアルキル鎖を有するPFCAは主に肝臓で堆積していた。尿による排泄は肝臓による排出よりも急速であった。このような毒物動態特性はPFCAが体内に蓄積されるかどうかを予測することができる。C10からC14のPFCAの総クリアランスは鎖長に伴い増加し、PFCAの親油性との関わりを意味し、主に胆汁を經由して糞中に排出された。それゆえに、C9-C11のPFCAはマウスではほとんど蓄積した。効率的に尿を通じて排泄されたC6とC7のPFCAは、他のより長い鎖長のPFCAよりも有意に短い半減期を示した。

鎖長に伴い生物蓄積を引き起こすメカニズムはよく理解されていない。我々の研究は鎖長とともにPFCAの分布容積が増加することが観察された。これは長鎖PFCAの血清および肝

臓脂肪酸結合タンパク質との親和性が高いことを示唆し、鳥類の血清タンパク質が短鎖PFCAとは結合が強くなく、より長い鎖に親和性が増加することを示す以前の研究によって支持される(Jones et al. 2003)。これらの結果より、未結合のC6とC7のPFCAは糸球体濾過により排泄され、一方C7より長いPFCAはタンパク質との親和性から、腎臓での排泄を妨げるのかもしれないと考えられた。長鎖PFCA (>C8) が肝臓に優先的に蓄積することは、肝臓脂肪酸結合タンパク質との高い親和性に理由があるかもしれない(Zhang et al. 2013)。PFCAとの結合親和性は、より長鎖PFCAで増加することが知られている(Zhang et al. 2013)。さらなる研究が、PFCA (>C7) の肝臓での蓄積を理解するために必要である。

#### C-9. 種差への示唆

本研究では、ヒトとマウスで9種類の炭素鎖長の異なるPFCAの毒物動態学プロファイルを報告した。総クリアランス(尿・糞便クリアランス)の鎖長依存性が2種間で類似していたが、その速度には大きな違いがあることがわかった。種間のPFCA排出速度の差が生じる機構はわかっていない。3Mが運営するC8 (PFOA)製造工場の退職労働者の疫学研究では、血清半減期が3.8年であったことを明らかにした(Olsen et al. 2007)。別の研究では、C8(PFOA)の血清消失半減期は、マウス(15~20日)、ラット(<1~15日)およびカニクイザル(20~35日)と、はるかに短いことがわかっている(Lau et al. 2007)。

今回の研究では、ヒトでのPFCAの長い半減期は、腎臓からの乏しい除去に起因していた(Harada et al.

2005a; Niisoe et al. 2010)。マウスでは、C7とC8の尿中クリアランスはヒトのものよりそれぞれ500倍、300倍だった。これとは対照的に、糞便クリアランスの大きさは10倍の範囲内であった。以前のトランスポーター実験では、腎臓におけるトランスポーターが関与している可能性があることを示唆した(Minata et al. 2010; Tan et al. 2008; Yang et al. 2010)。しかし、種間で異なる排出パターンとなる理由には決定的ではない。また、わずかに高い脳/血清分配率が、長鎖PFCAについてマウスで観察された。ヒトCSF中PFCAは血清の1.0%から2.5%の範囲であった。この結果は、ヒト血液脳関門が例えばOAT3のようないくつかの有機アニオン輸送体によって維持され、積極的にCSFから血清中に、これらの化合物を輸送することがあり得ることを示した(Mori et al. 2004)。

#### D. 結論

本研究でマウスおよびヒトにおけるPFCAの包括的な毒物動態研究が示された。この研究のハイライトは、マウスおよびヒトで異なるアルキル鎖長の様々なPFCAを評価したことである。PFCA (>C7) の大きな蓄積は、肝臓に特異的結合タンパク質があることを示唆し、PFCAの生物蓄積のために重要な役割を持つと考えられた。また、PFOAの単純な2-コンパートメント毒物動態モデルは、単回投与又は反復投与、小用量または大用量の両方で血清濃度をシミュレートすることが示された。これらの情報は、他の種でもPFCAの生物蓄積性を評価するために有用であろう。

#### E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表・その他

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## H. 文献

Chang SC, Das K, Ehresman DJ, Ellefson ME, Gorman GS, Hart JA, et al. 2008. Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 104:40-53.

Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Myers NR, Shinohara M, Stetson PL, Sved DW. 2009a. Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (pfhxa) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (pfbs) in cynomolgus monkeys and rats. *Reproductive toxicology* 27:400-406.

Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Radovsky A, Shinohara M. 2009b. A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (pfhxa) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reproductive toxicology* 27:342-351.

Das KP, Grey BE, Zehr RD, Wood CR, Butenhoff JL, Chang SC, et al. 2008. Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse.

*Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 105:173-181.

Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. 2012. Analysis of perfluoroalkyl carboxylic acids in composite dietary samples by gas chromatography/mass spectrometry with electron capture negative ionization. *Environmental science & technology* 46:11235-11242.

Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. 2012. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in sweden: Serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environmental Science & Technology* 46:9071-9079.

Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. 2005a. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 99:253-261.

Harada K, Xu F, Ono K, Iijima T, Koizumi A. 2005b. Effects of pfos and pfoa on l-type ca<sup>2+</sup> currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 329:487-494.

Harada KH, Ishii TM, Takatsuka K, Koizumi A, Ohmori H. 2006. Effects of perfluorooctane sulfonate on action potentials and currents in cultured rat cerebellar purkinje cells. *Biochem Biophys Res Commun* 351:240-245.

Harada KH, Hashida S, Kaneko T, Takenaka K, Minata M, Inoue K, et al. 2007. Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. *Environmental toxicology and pharmacology* 24:134-139.

Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T, et al. 2011. Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from japan, korea and vietnam.

- Environment International  
37:1183-1189.
- Jones PD, Hu W, De Coen W, Newsted JL, Giesy JP. 2003. Binding of perfluorinated fatty acids to serum proteins. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 22:2639-2649.
- Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, Inoue K, Morikawa A, Muroi J, et al. 2005. Assessment of human exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Japan using archived samples from the early 1980s and mid-1990s. *Environmental Research* 99:31-39.
- Koizumi A, Harada KH, Inoue K, Hitomi T, Yang HR, Moon CS, et al. 2009. Past, present, and future of environmental specimen banks. *Environmental health and preventive medicine* 14:307-318.
- Kudo N, Suzuki E, Katakura M, Ohmori K, Noshiro R, Kawashima Y. 2001. Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chemico-biological interactions* 134:203-216.
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, et al. 2006. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 90:510-518.
- Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. 2007. Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 99:366-394.
- Liao CY, Wang T, Cui L, Zhou QF, Duan SM, Jiang GB. 2009. Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environmental Science & Technology* 43:2099-2104.
- Loccisano AE, Campbell JL, Jr., Andersen ME, Clewell HJ, 3rd. 2011. Evaluation and prediction of pharmacokinetics of pfoa and pfos in the monkey and human using a pbpk model. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 59:157-175.
- Loccisano AE, Campbell JL, Jr., Butenhoff JL, Andersen ME, Clewell HJ, 3rd. 2012. Comparison and evaluation of pharmacokinetics of pfoa and pfos in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reproductive toxicology* 33:452-467.
- Lou I, Wambaugh JF, Lau C, Hanson RG, Lindstrom AB, Strynar MJ, et al. 2009. Modeling single and repeated dose pharmacokinetics of pfoa in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 107:331-341.
- Matsubara E, Harada K, Inoue K, Koizumi A. 2006. Effects of perfluorinated amphiphiles on backward swimming in paramecium caudatum. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 339:554-561.
- Matsubara E, Nakahari T, Yoshida H, Kuroiwa T, Harada KH, Inoue K, et al. 2007. Effects of perfluorooctane sulfonate on tracheal ciliary beating frequency in mice. *Toxicology* 236:190-198.
- Minata M, Harada KH, Karrman A, Hitomi T, Hirose M, Murata M, et al. 2010. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver. *Industrial health* 48:96-107.
- Mori S, Ohtsuki S, Takanaga H, Kikkawa T, Kang YS, Terasaki T. 2004. Organic anion transporter 3 is involved in the brain-to-blood efflux transport of

- thiopurine nucleobase analogs. *Journal of neurochemistry* 90:931-941.
- Niisoe T, Harada KH, Ishikawa H, Koizumi A. 2010. Long-term simulation of human exposure to atmospheric perfluorooctanoic acid (pfoa) and perfluorooctanoate (pfo) in the osaka urban area, japan. *Environ Sci Technol* 44:7852-7857.
- Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y. 2003. Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 184:135-140.
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 115:1298-1305.
- Rao CR, Toutenburg H, Fieger A, Heumann C, Nittner T, Scheid S. 1999. *Linear Models: Least Squares and Alternatives*. Springer Series in Statistics.
- Riches AC, Sharp JG, Thomas DB, Smith SV. 1973. Blood volume determination in the mouse. *The Journal of physiology* 228:279-284.
- Tan YM, Clewell HJ, 3rd, Andersen ME. 2008. Time dependencies in perfluorooctylacids disposition in rat and monkeys: A kinetic analysis. *Toxicology letters* 177:38-47.
- Tatum-Gibbs K, Wambaugh JF, Das KP, Zehr RD, Strynar MJ, Lindstrom AB, et al. 2011. Comparative pharmacokinetics of perfluorononanoic acid in rat and mouse. *Toxicology* 281:48-55.
- US EPA, 2012. *New Chemical Review of Alternatives for PFOA and Related Chemicals*. <http://www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/altnewchems.html> Access date: 13 February 2014
- Upham BL, Deocampo ND, Wurl B, Trosko JE. 1998. Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *International Journal of Cancer* 78:491-495.
- Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ, Peterson RE. 1991. Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *Journal of biochemical toxicology* 6:83-92.
- Yang CH, Glover KP, Han X. 2010. Characterization of cellular uptake of perfluorooctanoate via organic anion-transporting polypeptide 1a2, organic anion transporter 4, and urate transporter 1 for their potential roles in mediating human renal reabsorption of perfluorocarboxylates. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 117:294-302.
- Yang Y, Rosenberg GA. 2011. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 42:3323-3328.
- Zhang L, Ren XM, Guo LH. 2013. Structure-based investigation on the interaction of perfluorinated compounds with human liver fatty acid binding protein. *Environ Sci Technol* 47:11293-11301.

表 1. Study profile of PFCA toxicokinetics in mice

Administration methods	Dosage amount ( $\mu\text{mol/kg}$ )	Sex (N)	Serum sampling	Urine and feces sampling	Tissue sampling (liver, kidney, brain, adipose tissue)
intravenous (IV)	0.31	Male (9), Female(9)	Time course (0, 0.5, 1, 3, 6, 12, 24hr after dosing)	24 hr after dosing	24 hr after dosing
gavage	3.13	Male (9), Female(9)	Time course (0, 1, 3, 6, 12, 24hr after dosing)	24 hr after dosing	24 hr after dosing



表2. Demographic characteristics of human donors

No	sex	Age (yrs)	Disease	Treatment
<b>CSF<sup>a</sup>-serum pair</b>				
1	male	56	liquorrhoea	spinal drainage
2	male	73	hydrocephalus after cerebral infarction	bone and duraplasty after craniotomy
3	male	74	cerebral hemorrhage	ventriculo-peritoneal shunt
4	male	70	hydrocephalus after cerebral infarction	cerebral drainage after external decompression
5	female	80	cerebral hemorrhage	cerebral drainage
6	male	60	normal pressure hydrocephalus	cerebral drainage
7	male	74	normal pressure hydrocephalus	cerebral drainage
<b>Bile-serum pair</b>				
1	female	68	carcinoma of the head of the pancreas	Nasobiliary drainage
2	male	74	choledocholithiasis	percutaneous transhepatic biliary drainage
3	female	90	choledocholithiasis	Nasobiliary drainage
4	male	75	cholecystolithiasis	percutaneous transhepatic gallbladder drainage
5	male	81	choledocholithiasis	Nasobiliary drainage
<b>Urine-serum pair</b>				
1	male	23	healthy volunteer	-
2	male	21	healthy volunteer	-
3	male	22	healthy volunteer	-
4	male	21	healthy volunteer	-
5	male	21	healthy volunteer	-
6	female	22	healthy volunteer	-
7	female	22	healthy volunteer	-
8	female	21	healthy volunteer	-
9	female	22	healthy volunteer	-
10	female	28	healthy volunteer	-

a. cerebrospinal fluid

表3. Target ions and method detection limits

Compound (carbon atoms)	Quantification ions (confirmation ions)	m/z	Method detection limit <sup>a</sup>					
			Animal samples		Human samples			
			IV <sup>b</sup> nmol g <sup>-1</sup>	gavage <sup>c</sup> nmol g <sup>-1</sup>	Serum <sup>d</sup> ng mL <sup>-1</sup>	Bile <sup>e</sup> ng mL <sup>-1</sup>	Urine <sup>f</sup> pg mL <sup>-1</sup>	CSF <sup>g</sup> pg mL <sup>-1</sup>
PFHxA	(C6)	313 (294)	0.02	0.2	-	-	-	-
PFHpA	(C7)	363 (344)	0.02	0.2	0.04	1.2	6.4	5.6
PFOA	(C8)	413 (394)	0.003	0.03	0.2	1.0	3.5	16
PFNA	(C9)	463 (444)	0.001	0.01	0.1	0.4	1.3	4.0
PFDA	(C10)	513 (494)	0.001	0.01	0.05	0.3	0.8	1.3
PFUnDA	(C11)	563 (544)	0.001	0.01	0.04	0.3	0.5	2.5
PFDoDA	(C12)	613 (594)	0.0003	0.003	0.02	0.1	0.3	1.0
PFTTrDA	(C13)	663 (644)	0.0003	0.003	0.02	0.1	0.8	1.0
PFTeDA	(C14)	713 (694)	0.0003	0.003	0.01	0.1	0.2	0.2

a. The method detection limit is defined as the concentration that produces a signal three times higher than that of the blank.

b. Sample volume was approximately 10mg.

c. Sample volume was approximately 1mg.

d. Sample volume was approximately 0.5mL.

e. Sample volume was approximately 1mL.

f. Sample volume was approximately 30mL.

g. Sample volume was approximately 10mL.

表4. Recoveries of PFCA in each sample

Compound (carbon atoms)							
		Mice	Liver	Kidney	Brain	Adipose tissue	Feces
			1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)
PFHxA	(C6)		116(10)	101(21)	133(12)	59(16)	120(51)
PFHpA	(C7)		108(6)	125(22)	144(26)	84(26)	166(64)
PFOA	(C8)		105(5)	128(22)	139(23)	89(34)	90(16)
PFNA	(C9)		109(7)	134(27)	145(23)	97(38)	89(5)
PFDA	(C10)		100(4)	127(25)	128(20)	91(35)	81(3)
PFUnDA	(C11)		98(8)	120(23)	115(17)	93(39)	103(3)
PFDoDA	(C12)		95(3)	96(20)	98(17)	80(36)	107(2)
PFTTrDA	(C13)		84(4)	107(29)	98(14)	89(45)	74(1)
PFTeDA	(C14)		91(5)	106(20)	100(14)	89(38)	62(6)

  

		Humans	Serum	Bile	Urine	CSF
			1 ng spiked (n=3)	0.1 ng spiked (n=3)	0.1 ng spiked (n=3)	0.1 ng spiked (n=3)
PFHxA	(C6)		69(15)	74(7)	100(15)	74(24)
PFHpA	(C7)		58(14)	84(19)	76(4)	80(27)
PFOA	(C8)		65(14)	97(10)	72(3)	80(22)
PFNA	(C9)		73(13)	97(6)	68(2)	90(23)
PFDA	(C10)		71(10)	80(7)	71(3)	90(25)
PFUnDA	(C11)		67(11)	69(5)	77(1)	74(22)
PFDoDA	(C12)		68(7)	56(10)	82(6)	58(14)
PFTTrDA	(C13)		57(8)	54(3)	70(5)	61(16)
PFTeDA	(C14)		62(7)	64(7)	63(4)	79(16)

<sup>a</sup> All native PFCAs were spiked into samples before extraction

表5. Elimination of PFCAs determined by the two-compartment model in mice after IV or gavage administration

a. Intravenous injection with a target dose of 0.313  $\mu\text{mol/kg}$

	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
<b>Male</b>								
$C_1$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.8(0.3)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.4(0.2)	0.3(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)
$\lambda_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.59 (0.50)	0.03 (0.02)	0.18 (0.11)	1.20(0.37)	0.82 (0.25)	0.75 (0.33)	0.62(0.32)	0.38 (0.22)
$C_2$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.8(0.9)	1.6(0.4)	1.3(0.4)	1.0(0.2)	0.7(0.2)	0.4(0.1)	0.4(0.1)	0.4(0.1)
$\lambda_2$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.20(0.1)	0.00014 (0.0001)	0.00004 6 (0.00004)	0.00013 (0.0001)	0.000052 (0.00004)	0.00035 (0.0002)	0.00058 (0.0003)	0.0043 (0.002)
AUC of 24 hours ( $\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	22.2(8.4)	42.2(9.9)	33.2 (10.3)	24.2(6.0)	17.6(3.7)	9.5(3.1)	9.2(3.1)	9.0(3.2)
Volume distribution ( $\text{L/kg}$ ) <sup>a</sup>	0.07 (0.01)	0.18 (0.04)	0.22 (0.06)	0.25(0.06)	0.33 (0.06)	0.57 (0.21)	0.58(0.20)	0.55 (0.18)
<b>Female</b>								
$C_1$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.9(0.2)	0.5(0.3)	0.6(0.3)	0.4(0.2)	0.3(0.2)	0.5(0.2)	0.4(0.2)	0.5(0.2)
$\lambda_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.40 (0.63)	0.03 (0.02)	0.03 (0.02)	0.11(0.07)	0.61 (0.16)	1.50 (0.70)	0.98(0.51)	1.24 (0.62)
$C_2$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.5(1.1)	1.7(0.5)	1.6(0.4)	1.3(0.3)	0.9(0.3)	0.5(0.1)	0.4(0.1)	0.3(0.1)
$\lambda_2$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.18 (0.08)	0.00021 (0.0001)	0.00042 (0.0003)	0.00046 (0.0003)	0.00043 (0.0003)	0.00023 (0.0002)	0.00027 (0.0002)	0.00079 (0.0005)
AUC of 24 hours ( $\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	23.6 (14.2)	49.5 (11.9)	47.4 (11.0)	33.4(8.4)	22.2(6.9)	11.9(3.3)	9.3(2.6)	7.5(1.7)
Volume distribution ( $\text{L/kg}$ ) <sup>a</sup>	0.08 (0.02)	0.15 (0.04)	0.15 (0.04)	0.20(0.05)	0.28 (0.08)	0.35 (0.10)	0.43(0.14)	0.43 (0.13)

表5. (続き)

b. Gavage administration with a target dose of 3.13  $\mu\text{mol/kg}$

	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDODA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male								
$C_1$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	-19(2)	-20(2)	-19(3)	-18(4)	-15(4)	-11(4)	-9(3)	-6(3)
$\lambda_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.8(0.3)	0.3(0.1)	0.3(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)
$C_2$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	29(6)	23(4)	20(4)	19(4)	16(4)	11(4)	9(3)	6(2)
$\lambda_2$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.18 (0.06)	0.025 (0.004)	0.014 (0.004)	0.021(0.01)	0.033 (0.01)	0.041 (0.01)	0.042 (0.01)	0.040 (0.01)
AUC of 24 hours ( $\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	141(51)	348(76)	335(63)	277(44)	170(30)	90(21)	69(21)	44(17)
Female								
$C_1$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	-15(1)	-17(5)	-16(5)	-14(4)	-8(3)	-4(1)	-4(0)	-3(1)
$\lambda_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)	0.2(0.1)
$C_2$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	38(6)	30(3)	27(3)	22(3)	14(4)	6(1)	4(1)	3(1)
$\lambda_2$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.14 (0.05)	0.021 (0.0004)	0.0022 (0.001)	0.0070(0.002)	0.0081 (0.003)	0.0058 (0.002)	0.0021 (0.0002)	0.0048 (0.001)
AUC of 24 hours ( $\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	215(156)	495(64)	535(63)	414(61)	248(78)	117(27)	84(23)	51(12)

c. Ratio of dose adjusted AUC (gavage average AUC / IV average AUC ratio, both are adjusted with administrated dose)

	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDODA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male								
	0.6	0.8	1.0	1.1	1.0	0.9	0.7	0.5
Female								
	0.9	1.0	1.1	1.2	1.1	1.0	0.9	0.7

Values are mean (SD).

a. See text (Section 2.4)

表6. Distribution and excretion of PFCAs 24 hr after IV administration (0.313 μmol/kg)

	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male (N=9), Average body weight of mice (g) 25.9 (1.5), Average of administrated dose (nmol) 8.2 (0.5)									
Serum <sup>a</sup>	nmol	<0.03	2.65(0.5)	2.23(0.4)	1.61(0.3)	1.13(0.2)	0.62(0.1)	0.50(0.1)	0.47(0.2)
	% <sup>b</sup>	-	32.3%(4.5%)	27.2%(6.0%)	19.6%(4.1%)	13.7%(2.4%)	7.5%(1.5%)	6.1%(1.2%)	5.7%(0.9%)
Liver	nmol	<0.03	3.88(0.4)	5.62(0.9)	6.55(1.3)	6.43(1.4)	5.46(1.3)	5.97(1.4)	5.26(1.5)
	% <sup>b</sup>	-	47.4%(4.8%)	68.5%(12.3%)	79.9%(17.5%)	78.4%(9.2%)	66.6%(18.3%)	72.8%(18.7%)	64.2%(18.9%)
Kidney	nmol	<0.01	0.11(0.02)	0.09(0.02)	0.09(0.01)	0.10(0.02)	0.09(0.02)	0.16(0.03)	0.21(0.03)
	% <sup>b</sup>	-	1.3%(0.2%)	1.1%(0.1%)	1.1%(0.2%)	1.2%(0.2%)	1.2%(0.2%)	1.9%(0.4%)	2.6%(0.5%)
Brain	nmol	<0.01	0.01(0.003)	0.01(0.01)	0.02(0.01)	0.03(0.01)	0.02(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)
	% <sup>b</sup>	-	0.1%(0.0%)	0.1%(0.1%)	0.2%(0.1%)	0.3%(0.1%)	0.3%(0.1%)	0.4%(0.1%)	0.4%(0.1%)
Adipose tissue <sup>c</sup>	nmol	<0.01	0.13(0.20)	0.05(0.03)	0.04(0.03)	0.05(0.04)	0.05(0.04)	0.09(0.06)	0.12(0.08)
	% <sup>b</sup>	-	1.5%(2.3%)	0.6%(0.4%)	0.5%(0.4%)	0.7%(0.4%)	0.6%(0.4%)	1.1%(0.7%)	1.5%(0.9%)
Urine	nmol	8.31(5.1)	8.11(4.2)	0.61(0.4)	0.11(0.1)	0.021(0.027)	0.008(0.007)	0.004(0.004)	0.004(0.003)
	% <sup>b</sup>	101.3%(27.5%)	99.0%(27.3%)	7.4%(4.5%)	1.3%(0.7%)	0.3%(0.1%)	0.1%(0.03%)	0.0%(0.02%)	0.1%(0.03%)
Feces	nmol	0.38(0.4)	0.26(0.4)	0.05(0.04)	0.04(0.02)	0.04(0.02)	0.05(0.02)	0.04(0.02)	0.06(0.03)
	% <sup>b</sup>	4.7%(5.4%)	3.2%(5.3%)	0.6%(0.5%)	0.5%(0.2%)	0.5%(0.2%)	0.6%(0.2%)	0.5%(0.2%)	0.8%(0.3%)
Total <sup>d</sup>	nmol	8.72(1.9)	8.51(2.1)	7.44(0.8)	8.14(1.1)	8.37(1.4)	7.80(1.5)	6.30(1.4)	6.81(1.4)
	Total recovery <sup>d</sup> % <sup>b</sup>	106.3%(48.2%)	103.7%(42.9%)	90.7%(9.8%)	99.2%(11.9%)	102.1%(17.3%)	95.1%(9.2%)	76.8%(18.3%)	83.1%(18.4%)

表6. (続き)

	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Female (N=9), Average body weight of mice (g) 20.1 (1.2), Average of administrated dose (nmol) 6.4 (0.4)									
Serum <sup>a</sup>	nmol<0.02	<0.02	2.01(0.8)	2.06(0.8)	1.45(0.5)	0.93(0.3)	0.48(0.2)	0.36(0.2)	0.27(0.3)
	% <sup>b</sup> -	-	31.5%(7.1%)	32.2%(9.7%)	22.7%(5.9%)	14.6%(3.5%)	7.5%(1.6%)	5.7%(1.6%)	4.2%(1.8%)
Liver	nmol<0.03	0.03(0.1)	1.93(0.3)	2.93(0.4)	3.41(0.5)	3.41(0.5)	3.00(0.5)	3.49(0.5)	3.01(0.4)
	% <sup>b</sup> -	0.5%(1.0%)	30.2%(4.1%)	45.8%(7.2%)	53.3%(8.9%)	53.3%(8.2%)	46.9%(6.7%)	54.6%(7.5%)	47.1%(6.4%)
Kidney	nmol<0.01	<0.01	0.09(0.01)	0.10(0.01)	0.10(0.02)	0.11(0.02)	0.10(0.02)	0.14(0.03)	0.16(0.03)
	% <sup>b</sup> -	-	1.4%(0.2%)	1.6%(0.2%)	1.6%(0.4%)	1.7%(0.4%)	1.6%(0.4%)	2.2%(0.5%)	2.5%(0.6%)
Brain	nmol<0.01	<0.01	0.01(0.002)	0.01(0.003)	0.02(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)
	% <sup>b</sup> -	-	0.1%(0.03%)	0.2%(0.06%)	0.4%(0.1%)	0.5%(0.1%)	0.4%(0.1%)	0.5%(0.2%)	0.5%(0.2%)
Adipose tissue <sup>c</sup>	nmol<0.01	0.01(0.01)	0.06(0.02)	0.07(0.05)	0.08(0.07)	0.09(0.08)	0.09(0.07)	0.15(0.09)	0.19(0.10)
	% <sup>b</sup> -	0.1%(0.2%)	0.9%(0.3%)	1.1%(0.7%)	1.3%(1.0%)	1.5%(1.2%)	1.4%(1.0%)	2.3%(1.2%)	2.9%(1.4%)
Urine	nmol5.05(1.7)	4.23(2.3)	0.41(0.3)	0.14(0.1)	0.03(0.01)	0.01(0.002)	0.004(0.003)	0.004(0.002)	0.003(0.003)
	% <sup>b</sup> 79.0%(29.1%)	66.1%(37.6%)	6.4%(3.8%)	2.2%(1.2%)	0.4%(0.2%)	0.1%(0.04%)	0.1%(0.05%)	0.1%(0.03%)	0.1%(0.04%)
Feces	nmol1.00(0.85)	0.84(0.85)	0.08(0.06)	0.06(0.03)	0.05(0.03)	0.06(0.03)	0.04(0.02)	0.05(0.02)	0.06(0.04)
	% <sup>b</sup> 15.6%(13.5%)	13.1%(13.5%)	1.3%(1.0%)	0.9%(0.4%)	0.8%(0.4%)	0.9%(0.4%)	0.7%(0.3%)	0.8%(0.4%)	1.0%(0.6%)
Total <sup>d</sup>	nmol6.13(1.8)	5.32(2.4)	4.09(0.5)	4.43(0.5)	4.61(0.6)	4.35(0.5)	3.68(0.5)	4.26(0.5)	3.83(0.5)
Total recovery <sup>d</sup>	% <sup>b</sup> 94.9%(43.4%)	79.9%(48.9%)	71.7%(8.2%)	84.1%(11.2%)	80.5%(10.3%)	72.5%(8.6%)	58.6%(6.6%)	66.2%(7.9%)	58.3%(7.2%)

Values are mean (SD). Lower values in parentheses are the mean percentages.

a. calculated by assuming 56 mL/kg-mice body weight for male-mice blood volume and 65 for female-mice (Richers et al., 1972)

b. % of administrated dose

c. calculated by assuming 2.3 % for mice body-fat percentage (Richers et al., 1972)

d. Total of Blood, Liver, Kidney, Brain, Adipose tissue, Urine and Feces.

表7. Distribution and excretion of PFCAs 24 hr after gavage administration (3.13 μmol/kg)

	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTTeDA (C14)
Male (N=9), Average body weight of mice (g) 24.3 (1.6), Average of administrated dose (nmol) 77.1 (5.0)									
Serum <sup>a</sup>	nmol<0.32	<0.32	20.85(5.9)	23.74(3.8)	19.05(3.0)	10.96(2.0)	5.48(1.4)	3.88(1.3)	2.57(1.1)
	% <sup>b</sup> -	-	27.0%(6.4%)	30.8%(3.9%)	24.7%(3.1%)	14.2%(2.3%)	7.1%(1.7%)	5.0%(1.7%)	3.3%(1.5%)
Liver	nmol<0.36	<0.36	30.30(2.9)	54.11(7.1)	63.08(11.8)	69.48(10.0)	54.81(10.4)	51.24(9.7)	34.53(7.6)
	% <sup>b</sup> -	-	39.3%(3.1%)	70.2%(7.0%)	81.8%(12.3%)	90.1%(11.9%)	71.1%(10.9%)	66.5%(10.5%)	44.8%(8.8%)
Kidney	nmol<0.07	<0.07	1.02(0.3)	0.74(0.2)	0.73(0.2)	0.76(0.2)	0.74(0.2)	0.99(0.3)	1.12(0.3)
	% <sup>b</sup> -	-	1.3%(0.1%)	1.0%(0.1%)	0.9%(0.05%)	1.0%(0.1%)	1.0%(0.05%)	1.3%(0.1%)	1.5%(0.1%)
Brain	nmol<0.07	<0.07	0.10(0.1)	0.11(0.1)	0.18(0.1)	0.29(0.2)	0.21(0.1)	0.22(0.1)	0.16(0.1)
	% <sup>b</sup> -	-	0.1%(0.0%)	0.1%(0.1%)	0.2%(0.1%)	0.4%(0.1%)	0.3%(0.05%)	0.3%(0.04%)	0.2%(0.03%)
Adipose tissue <sup>c</sup>	nmol<0.11	<0.11	0.07(0.07)	0.06(0.06)	0.04(0.03)	0.03(0.02)	0.02(0.01)	0.02(0.01)	0.02(0.01)
	% <sup>b</sup> -	-	0.1%(0.1%)	0.1%(0.1%)	0.05%(0.04%)	0.04%(0.03%)	0.03%(0.02%)	0.03%(0.02%)	0.02%(0.01%)
Urine	nmol47.01(9.5)	36.42(26.2)	3.26(2.3)	0.32(0.2)	0.08(0.05)	0.03(0.02)	0.02(0.01)	0.02(0.01)	0.01(0.01)
	% <sup>b</sup> 61.0%(10.3%)	47%(31%)	4%(3%)	0.4%(0.2%)	0.1%(0.1%)	0.04%(0.02%)	0.02%(0.01%)	0.03%(0.01%)	0.02%(0.01%)
Feces	nmol5.90(5.6)	6.06(5.5)	1.38(0.9)	1.05(0.6)	0.99(0.5)	0.94(0.4)	0.83(0.4)	2.36(1.2)	4.73(2.0)
	% <sup>b</sup> 7.7%(7.6%)	7.9%(7.5%)	1.8%(1.2%)	1.4%(0.8%)	1.3%(0.7%)	1.2%(0.6%)	1.1%(0.5%)	3.1%(1.6%)	6.1%(2.7%)
Total <sup>d</sup>	nmol52.92(8.6)	43.25(23.9)	54.31(5.6)	67.74(8.3)	73.95(12.1)	78.06(10.0)	61.01(10.2)	59.16(9.4)	44.45(7.2)
Total recovery <sup>d</sup>	% <sup>b</sup> 68.6%(10.0%)	55.5%(28.5%)	73.9%(7.1%)	103.9%(8.6%)	109.1%(12.3%)	107.0%(11.3%)	80.6%(10.4%)	76.2%(9.7%)	56.0%(7.6%)



表7. (続き)

Female (N=9), Average body weight of mice (g) 20.6 (2.2), Average of administrated dose (nmol) 65.3 (7.1)										
Serum <sup>a</sup>	nmol	<0.22	<0.22	24.56(4.4)	20.08(4.5)	16.70(4.2)	10.20(2.9)	5.41(1.5)	4.05(1.1)	2.79(0.7)
	% <sup>b</sup>	-	-	37.6%(4.8%)	30.8%(4.8%)	25.6%(4.9%)	15.6%(3.5%)	8.3%(1.9%)	6.2%(1.4%)	4.3%(0.8%)
Liver	nmol	<0.30	1.18(1.7)	17.68(3.2)	33.10(6.3)	41.48(8.0)	45.17(9.4)	37.32(8.4)	35.02(8.6)	23.24(7.4)
	% <sup>b</sup>	-	1.8%(2.7%)	27.1%(5.0%)	50.7%(10.6%)	63.5%(13.8%)	69.2%(16.4%)	57.1%(14.8%)	53.6%(15.1%)	35.6%(12.6%)
Kidney	nmol	<0.05	0.10(0.2)	0.90(0.3)	0.83(0.2)	0.81(0.2)	0.86(0.2)	0.81(0.1)	1.07(0.2)	1.16(0.2)
	% <sup>b</sup>	-	0.2%(0.1%)	1.4%(0.1%)	1.3%(0.1%)	1.2%(0.05%)	1.3%(0.04%)	1.2%(0.04%)	1.6%(0.04%)	1.8%(0.04%)
Brain	nmol	<0.06	<0.06	0.07(0.02)	0.08(0.02)	0.15(0.04)	0.21(0.06)	0.17(0.05)	0.18(0.05)	0.13(0.04)
	% <sup>b</sup>	-	-	0.1%(0.01%)	0.1%(0.01%)	0.2%(0.02%)	0.3%(0.04%)	0.3%(0.04%)	0.3%(0.04%)	0.2%(0.03%)
Adipose tissue <sup>c</sup>	nmol	<0.11	<0.11	0.04(0.01)	0.03(0.01)	0.04(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.02)	0.03(0.02)	0.02(0.02)
	% <sup>b</sup>	-	-	0.1%(0.03%)	0.1%(0.02%)	0.1%(0.03%)	0.05%(0.03%)	0.05%(0.05%)	0.05%(0.04%)	0.04%(0.03%)
Urine	nmol	43.10(13.3)	29.95(15.6)	2.62(1.5)	0.38(0.2)	0.10(0.1)	0.03(0.01)	0.01(0.005)	0.01(0.007)	0.01(0.004)
	% <sup>b</sup>	66.0%(17.3%)	45.9%(21.5%)	4.0%(2.5%)	0.6%(0.3%)	0.1%(0.1%)	0.04%(0.02%)	0.02%(0.01%)	0.02%(0.01%)	0.01%(0.01%)
Feces	nmol	3.68(4.3)	3.98(3.5)	0.93(0.6)	0.65(0.5)	0.62(0.4)	0.58(0.3)	0.47(0.3)	1.10(0.7)	1.95(1.5)
	% <sup>b</sup>	5.6%(7.9%)	6.1%(6.1%)	1.4%(1.0%)	1.0%(0.7%)	1.0%(0.6%)	0.9%(0.6%)	0.7%(0.5%)	1.7%(1.3%)	3.0%(2.6%)
Total <sup>d</sup>	nmol	46.78(13.4)	38.05(14.0)	39.06(6.5)	47.85(7.5)	52.54(8.2)	53.53(9.4)	43.14(8.2)	41.41(8.4)	30.04(7.1)
	Total recovery <sup>d</sup> % <sup>b</sup>	71.6%(17.0%)	53.9%(21.1%)	71.7%(7.7%)	84.5%(12.6%)	91.7%(13.8%)	87.4%(15.6%)	67.7%(14.3%)	63.5%(14.8%)	44.9%(12.4%)

Values are mean (SD). Lower values in parentheses are the mean percentages.

a. calculated by assuming 56 mL/kg-mice body weight for male-mice blood volume and 65 for female-mice (Richers et al., 1972)

b. % of administrated dose

c. calculated by assuming 2.3 % for mice body-fat percentage (Richers et al., 1972)

d. Total of Blood, Liver, Kidney, Brain, Adipose tissue, Urine and Feces.

表8. Urinary and fecal clearance of perfluoroalkyl carboxylates in mice

a. IV administration <sup>c</sup> Compound (carbon atoms)								
Agerage (mL/day/kg)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male (N=9)								
Urinary clearance	336.7(93.5)	13.1(8.1)	2.9(1.6)	0.8(0.4)	0.4(0.1)	0.4(0.2)	0.4(0.3)	0.4(0.1)
Fecal clearance	10.7(18.1)	1.1(0.8)	1.0(0.4)	1.4(0.6)	2.4(0.9)	4.0(1.6)	6.3(2.5)	9.7(4.7)
Total clearance b	347.4(86.1)	14.2(8.4)	3.9(1.9)	2.2(0.9)	2.8(1.0)	4.4(1.6)	6.8(2.5)	10.0(4.6)
Female (N=9)								
Urinary clearance	216.3(120.9)	9.8(5.9)	3.6(1.9)	1.0(0.4)	0.4(0.1)	0.4(0.3)	0.5(0.3)	0.5(0.4)
Fecal clearance	40.4(43.6)	2.0(1.6)	1.5(0.7)	1.8(0.9)	3.0(1.4)	4.4(2.2)	6.7(3.1)	9.9(5.8)
Total clearance b	256.7(124.4)	11.8(6.1)	5.1(2.3)	2.8(1.2)	3.4(1.5)	4.8(2.4)	7.2(3.2)	10.4(6.0)
Total (Male; N=9, Female; N=9)								
Urinary clearance	276.5(121.8)	11.4(7.0)	3.3(1.7)	0.9(0.4)	0.4(0.1)	0.4(0.2)	0.4(0.3)	0.4(0.3)
Fecal clearance	25.5(36.3)	1.5(1.3)	1.2(0.6)	1.6(0.7)	2.7(1.2)	4.2(1.9)	6.5(2.8)	9.8(5.1)
Total clearance b	302.1(113.4)	13.0(7.2)	4.5(2.1)	2.5(1.0)	3.1(1.3)	4.6(2.0)	7.0(2.8)	10.2(5.2)
b. Gavage administration <sup>a</sup>								
Male (N=9)								
Urinary clearance	248.8(169.0)	9.2(6.2)	0.9(0.5)	0.3(0.2)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)	0.3(0.1)
Fecal clearance	43.6(40.3)	4.0(2.5)	3.1(1.7)	3.6(1.8)	5.5(2.6)	9.2(4.1)	33.9(17.6)	106.0(46.6)
Total clearance b	292.5(153.8)	13.1(7.4)	4.0(1.7)	3.9(1.8)	5.7(2.6)	9.4(4.1)	34.2(17.6)	106.3(46.6)
Female (N=9)								
Urinary clearance	166.7(76.0)	6.6(3.8)	0.9(0.5)	0.3(0.2)	0.1(0.1)	0.1(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)
Fecal clearance	23.5(21.7)	2.4(1.5)	1.5(1.0)	1.9(1.1)	2.9(1.7)	5.1(3.2)	16.9(12.0)	48.5(38.1)
Total clearance b	190.2(21.7)	9.0(1.5)	2.4(1.0)	2.2(1.1)	3.1(1.7)	5.2(3.2)	17.1(12.0)	48.7(38.1)
Total (Male; N=9, Female; N=9)								
Urinary clearance	207.8(133.9)	7.9(5.1)	0.9(0.4)	0.3(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)
Fecal clearance	33.6(33.1)	3.2(2.2)	2.3(1.6)	2.7(1.7)	4.2(2.5)	7.1(4.1)	25.4(17.1)	77.3(50.8)
Total clearance b	241.4(128.6)	11.1(6.3)	3.2(1.7)	3.0(1.7)	4.4(2.5)	7.3(4.2)	25.6(17.1)	77.5(50.8)
c. Theoretical absorbed portions from the gut <sup>d</sup> (% of administrated dose)								
Male	94.1	98.7	99.1	99.2	99.3	99.4	97.5	94.4
Female	104.4	99.8	100.0	100.0	100.0	99.9	99.0	97.6
Total	98.3	99.2	99.5	99.6	99.6	99.6	98.2	96.0

Values are mean (SD).

a) PFCAs which eliminated between 0 to 24hr after gavage administration (gavage dose: 3.13  $\mu\text{mol/kg}$ )

b) Sum of urinary clearance and fecal clearance

c) PFCAs which eliminated between 0 to 24hr after IV administration. (IV dose: 0.313  $\mu\text{mol/kg}$ )

d) See text (Section 3.3)

表9. Urinary, biliary and fecal clearances of PFCAs in humans

(mL/day/kg) <sup>b</sup>	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDODA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Urinary clearance (Male=5, Female=5)	0.674(0.374)	0.044(0.01)	0.038(0.01)	0.015(0.01)	0.005(0.00)	0.005(0.00)	0.006(0.01)	<MDL <sup>d</sup>
Biliary clearance (Male=3, Female=2)	<MDL <sup>c</sup>	2.62(3.6)	1.20(1.2)	2.51(2.1)	3.02(3.0)	3.27(3.2)	3.57(3.3)	11.22(4.4)
Estimated fecal clearance <sup>a</sup>	-	0.052(0.05)	0.024(0.02)	0.050(0.04)	0.060(0.04)	0.065(0.04)	0.071(0.05)	0.224(0.20)
Total Clearance (Urinary clearance + Estimated fecal clearance)	0.674	0.096	0.062	0.066	0.065	0.070	0.077	0.224

Values are mean (SD).

a) See text (section 3.5)

b) calculated by assuming human body weight as 50kg,

c) PFHpA concentration in bile are less than method detection limits.

d) PFTeDA concentration in human urine are less than method detection limits.

表10. Concentration gradients of PFCAs between the serum and brain in mice and the serum and CSF in humans

Compound (carbon atoms)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDODA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
a. Whole Brain tissue in mice (Male N=9, Female N=9) <sup>b</sup>								
Brain tissue concentration (pmol/g) <sup>b</sup>	4(3)	25(7)	66(23)	66(23)	93(29)	82(23)	104(28)	97(27)
Brain /Serum ratio	<MDL(Serum)	0.015(0.01)	0.059(0.02)	0.059(0.02)	0.125(0.03)	0.211(0.06)	0.360(0.12)	0.413(0.15)
b. Cerebral spinal fluids in Human (Male N=6, Female N=1)								
Total								
CSF concentration (pg/mL)	<5.6	50.8(19.1)	18.2(8.1)	9.1(6.7)	19.4(25.7)	2.2(2.3)	3.3(3.9)	0.8(0.7)
CSF/Serum ratio	n.d.(n.d.)	0.021(0.013)	0.015(0.012)	0.015(0.016)	0.010(0.012)	0.016(0.022)	0.011(0.011)	0.025(0.024)
hydrocephalus (Male N=4)								
CSF concentration (pg/mL)	<5.6	36.7(8.8)	13.8(7.4)	5.6(3.9)	5.8(2.7)	0.5(0.0)	1.0(1.0)	0.4(0.2)
CSF/Serum ratio	n.d.(n.d.)	n.s. 0.013(0.005)	n.s. 0.007(0.003)	n.s. 0.005(0.002)	n.s. 0.003(0.003)	* 0.003(0.001)	n.s. 0.003(0.003)	* 0.011(0.005) n.s.
cerebral hemorrhage and liquorrhoea (Male N=2, Female N=1)								
CSF concentration (pg/mL)	<5.6	69.6(7.0)	24.1(5.0)	13.8(7.4)	37.4(33.5)	4.4(1.6)	6.5(4.1)	1.3(0.7)
CSF/Serum ratio	n.d.(n.d.)	n.s. 0.031(0.015)	n.s. 0.025(0.012)	n.s. 0.029(0.015)	n.s. 0.020(0.012)	* 0.035(0.024)	n.s. 0.021(0.008)	* 0.045(0.025) n.s.

Values are mean (SD).

a. Brain tissues are collected after 24hr IV injection. (IV dose: 0.313 μmol/kg)

b. \* indicates values are significantly different between the CSF/Serum ratios (p<0.05 by Student's t test)

表 11. Levels of PFCAs in human urine and bile

a. Urine-Serum pair

		Compound (carbon atoms)							
(Male=5, Female=5)		PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTTrDA	PFTeDA
		(C7)	(C8)	(C9)	(C10)	(C11)	(C12)	(C13)	(C14)
Urine	ng/day	2.72(1.27)	13.15(5.46)	1.80(0.60)	0.26(0.20)	0.25(0.21)	0.02(0.02)	0.04(0.07)	<0.01
Serum	ng/mL	0.07(0.05)	5.96(2.82)	0.95(0.34)	0.33(0.11)	0.96(0.37)	0.07(0.03)	0.15(0.05)	0.01(0.01)

b. Bile-Serum pair

		Compound (carbon atoms)							
(Male=3, Female=2)		PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTTrDA	PFTeDA
		(C7)	(C8)	(C9)	(C10)	(C11)	(C12)	(C13)	(C14)
Bile	ng/day	<332	562(300)	125(105)	134(156)	385(441)	54(64)	90(112)	37(38)
Serum	ng/mL	0.21(0.11)	8.17(7.78)	2.35(1.78)	1.23(1.39)	2.79(2.81)	0.31(0.29)	0.44(0.44)	0.06(0.02)

Values are mean (SD).