

令和4年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究
ーリスク評価管理ー

研究代表者	松井 佳彦	北海道大学大学院工学研究院
研究分担者	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・客員研究員
研究分担者	松本 真理子	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室 主任研究員
研究協力者	鈴木 俊也	東京都健康安全研究センター・薬事環境科学部 医薬品研究科長
研究協力者	西村 哲治	帝京平成大学・大学院・環境情報学研究科・教授
研究協力者	小林 憲弘	国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部・第3室長
研究協力者	井上 薫	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第1室長
研究協力者	山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第4室長
研究協力者	小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・客員研究員
研究協力者	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・客員研究員
研究協力者	山口 治子	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・協力研究員
研究協力者	馬野 高昭	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室
研究協力者	磯 貴子	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室
研究協力者	重田 善之	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室
研究協力者	村田 康允	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室
研究協力者	広瀬 望	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室
研究協力者	川村 智子	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第4室

研究要旨

本研究では、浄水中に混入し得る化学物質を適切に管理するための評価手法を検討することを目的とし、①PFOA及びPFOSを含むPFAS化合物類の国際的な評価機関における評価状況を把握、②WHOガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理を行った。

まず、PFOA及びPFOSを含むPFAS化合物類の国際的な評価機関における評価状況を把握として、今年度は、先行して規制が進んでいる欧州の飲料水指令で管理されることとなっている20種のPFAS化合物類のうち、国内で要検討項目として目標値が設定されているPFOSとPFOA以外の18化合物についての情報収集整理を行った。健康影響評価値の設定に必要な体内動態、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に係る情報が得られたのは18物質中11物質であった。スルホン酸化合物よりもカルボン酸化合物に関する情報の方が多く得られた。そのうちNOAEL(LOAEL)等の毒性の用量相関性に関するデータが得られ

たのは9物質であった。どの化合物も反復投与毒性も生殖発生毒性も同様のレベルで毒性が発現しており、カルボン酸化合物については、炭素数が8未満のPFAS化合物よりも9以上(11まで)のPFAS化合物でより低用量で毒性が発現している傾向が認められた。

一方、WHOガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理としては、トリクロロエチレン(TCE)の毒性情報の整理と評価手法の情報を整理した。TCEの複数の影響によって裏付けられた全体的なTDIは0.0005 mg/kg bw/day (0.5 µg/kg bw/day) が適切であると考えられ、WHOは本TDIに体重60 kg及び飲水量2L及び寄与率50%を適用して、水道水の基準値として8 µg/Lという値を定めた。WHO(2020)の新しいTDI(0.5 µg/kg/day)を用いて、日本の現行の基準値算出に使用した曝露量(5L)と寄与率(70%)を代入すると基準値は0.004 mg/L (4 µg/L) と試算され、現行の基準値(0.01 mg/L=10 µg/L)の半分以下の値と算出された。最近の水道水質データからは99.9%以上の地点で0.005 µg/Lを下回っており、現状の曝露がすぐに懸念のある状態であるとは考えられないが、TCEは代表的な地下汚染物質であり、過去に地下水を原水としている地域等において、特異的に高濃度で検出された事例もある。これらの曝露に関する情報とWHOの新しいTDIの情報に鑑み、日本における基準値の再検討に向けた取り組みを行うことが必要であると考えられた。

A. 研究目的

水道水の水質管理を定量的に行うために必要な水質基準や要検討項目の目標値等について、最新の知見を用い水質基準の逐次改正の検討が行われているが、基準値の改訂や候補の選定のためには、国内の曝露情報にくわえて国際的に関心の高い水質汚染物質等の安全性評価情報の収集を継続的に行っておく必要がある。昨今国内でも関心の高いPFOSやPFOAなどの、ペルフルオロアルキル化合物及びポリフルオロアルキル化合物の総称であるPFAS化合物に関しては、欧米ではPFOSやPFOA以外のPFAS類の規制も進んでいる。欧州では2021年から飲料水中のPFOA及びPFOSを含む20種類の化合物についてモニタリングを行い水質管理と規制を開始している。我が国におけるPFOSやPFOA以外の水源や飲料水中の検出実態は、未だ明らかではないが、欧米で検出の可能性や規制を検討

しているPFAS類の規制類についての毒性情報を収集しておくことは、今後の水質リスク管理の即応体制に対して必要樽と考えられる。一方、WHOにおける飲料水の水質ガイドラインも最新の安全性情報に基づいた逐次改正方式を採用しており、最新版のWHOガイドラインではいくつかの物質についての健康影響評価値のアップデートが行われている。それに伴い、我が国で既に運用している水質基準等の設定根拠となった毒性情報とは異なった評価をWHOが採用することになる可能性があり、既にいくつかの物質について健康影響評価値や水質基準値が国内の値と異なっている物質があり、国内の水質基準等の改正の必要性の有無を検討する必要がある。

そこで、本研究では、以下の観点に関して情報収集とリスク評価に資するための毒性情報の整理を行うことを目標とする。

- PFOA 及び PFOS を含む PFAS 化合物類の国際的な評価機関における評価状況を把握
- WHO ガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理

B. 研究方法

1.PFOS/PFOA 以外の毒性情報について欧州で規制されている毒性の情報収集整理

欧州の飲料水中の PFAS としてモニタリングすることが指定されている物質のうち、PFOS および PFOA を除く以下の 18PFAS 化合物について、体内動態、反復投与による一般毒性、生殖発生毒性、発がん性(遺伝毒性を含む)に関する毒性情報を収集した。情報源としては、評価資料等がある物質は、政府向け GHS 分類ガイダンス(令和元年度改訂版(Ver2.0))の健康有害性分類ガイダンスに List1 として掲載された情報源を評価文書等の調査を行い、評価資料等が無い物質については学術論文データベースによる検索を行った。

Perfluorobutanesulfonicacid	PFBS
Perfluoropentanesulfonicacid	PFPeS
Perfluorohexanesulfonicacid	PFHxS
Perfluoroheptanesulfonicacid	PFHpS
Perfluorononanesulfonicacid	PFNS
Perfluorodecanesulfonicacid	PFDS
Perfluoroundecanesulfonicacid	PFUnDS
Perfluorododecanesulfonicacid	PFDoDS
Perfluorotridecanesulfonicacid	PFTrDS
Perfluorobutanoicacid	PFBA
Perfluoropentanoicacid	PFPeA
Perfluorohexanoicacid	PFHxA
Perfluoroheptanoicacid	PFHpA

Perfluorononanoicacid	PFNA
Perfluorodecanoicacid	PFDA
Perfluoroundecanoicacid	PFUnDA
Perfluorododecanoicacid	PFDoDA
Perfluorotridecanoicacid	PFTrDA

2.WHO ガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理

近年の WHO ガイドライン改定の状況を調査した結果、トリクロロエチレン (TCE) の基準値が日本の現行の基準値より低い事が分かったため、今年度は TCE の毒性情報の整理と WHO の評価手法の整理を行った。

C. 研究結果及び考察

1.PFOS/PFOA 以外の毒性情報について欧州で規制されている毒性の情報収集整理

調査の結果、18PFAS 化合物のうち 7 化合物 (PFPeS、PFHpS、PFNS、PFDS、PFUnDS、PFDoDS、PFTrDS) についての健康影響評価値の設定に必要な体内動態、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に係る情報は得られず、11 化合物についての毒性情報を整理した。

① Perfluorobutanesulfonicacid (PFBS) 体内動態

カニクイザル(雌雄各 3 匹/群)に PFBS カリウム塩 10 mg/kg を単回静脈内投与した。血清中濃度には性差はなかった。投与後 2 時間の血清中濃度は 19,628~61,740ng/mL で、投与 48 時間後は 463ng/mL~8,172ng/mL であった。試験終了時(31 日目)には血清中に PFBS は検出されなかった。投与後 24 時間以内に尿中に PFBS が約 34%から 87%回収された。(Southern Research

Institute,(2001))。

反復投与毒性

SD ラットに PFBS 47、162、459ppm の蒸気を 6 時間/日、5 日/週、4 週間の全身吸入暴露試験 (OECDTG412) で、曝露直後に取扱い時の発声及び興奮、つま先歩行及び活動亢進が観察されたが一過性であった。血液学的又は血液化学的パラメータ、気道の病理組織学的検査に投与に関連した影響は認められなかった (Primedia Redfield,2001)。

SD ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験 (OECD407) において、PFBS カリウム塩 0、100、300、900 mg/kg/day (1%CMC 溶液) を強制経口投与した。900 mg/kg/day 群で、雄の肝臓の絶対重量と相対重量と雌の腎臓絶対及び相対重量の有意な増加が観察された。病理組織学的所見は認められていない。NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/day とした (Primedia Redfield(2001))。

SD ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (OECDTG408) において PFBS カリウム塩を 0、60、200、600 mg/kg/day で強制経口投与した。死亡率、体重および神経学行動学的に影響は認められていない。赤血球数、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値は、200 および 600 mg/kg/day 投与群の雄で減少した。600 mg/kg/day 群の雌では、総タンパクおよびアルブミンが低かった。600 mg/kg/day の雌雄で前胃の境界縁における扁平上皮細胞の壊死発生率の増加が認められたが、PFBS カリウム塩の経口投与に起因する直接刺激によると考えられた。また、腎臓では髓質、乳頭管、髓質の内層の管の上皮細胞の軽微から軽度の過形成が観察されたが、腎重量および腎機能に関連する血液化学的パラメータは変化しなかった。腎過形成の発現率の増加に基づき NOAEL は 200 mg/kgbw/day とした (Lieder et al.(2009a))。なお、IMAP の評価では同様の試験

において、雄ラットでの 200 および 600 mg/kg/day で赤血球、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリットの減少から NOAEL を 60 mg/kg/day とし、雌ラットの NOAEL は総蛋白質とアルブミン値の減少に基づき 600 mg/kg/日としている (IMAP2019)。

SD ラットに PFBS のカリウム塩 0、30、100、300、1000 mg/kg/day を強制経口投与した 2 世代生殖試験 (OECDTG416) を行った。F1 の児には離乳時から同様の用量を投与、F2 の児には直接投与しなかったが、胎盤移植および授乳を介した曝露の可能性はある。親世代(P)及びF1のNOAELは100 mg/kg/dayであった。300 および 1000 mg/kg/day のラットで肝重量の増加(絶対または相対)および雄の肝細胞肥大の増加および腎臓の髓質および乳頭における病理所見の増加(雌雄)が認められた (Lieder et al.(2009b))。

生殖発生毒性

OECD ガイドライン 416 に準拠したラットを用いた PFBS の 2 世代生殖試験が行われた。SD ラットに、PFBS カリウム塩を 0、30、100、300、1,000 mg/kg の用量で、交配前の 10 週間および交配期間中に強制経口投与した。F2 世代への直接の投与はなく、子宮内および授乳中の潜在的ばく露のみであった。生殖毒性関連エンドポイントに、投与に関連した所見は認められなかった。また、投与に関連した発達上の影響はみられなかった。生殖および発生への影響の NOAEL は、試験の最高用量である 1,000 mg/kg/day であった (Lieder et al. 2009b)。

PFBS のラット 28 日間試験で、最高用量の 1,000 mg/kg まで、精子パラメータ、テストステロンレベル、発情周期に影響はみられなかった (NTP, 2019)。

妊娠雌 ICR マウス(30 匹/群)に PFBS を 0、50、200、500 mg/kg/day の用量で、GD1 から GD20 まで経口投与した試験が行われた。PFBS

ばく露により、200 mg/kg/day 以上で児動物の用量依存的な体重の減少、開眼の遅延、膈開口の遅延、初回発情期生起の遅延、発情休止期の延長が生じた。これらは血清中のエストラジオールプロゲステロンレベルの低下、及び LH レベルの上昇と一致していた。また卵巣の絶対及び相対重量、卵胞数、さらに子宮の絶対及び相対重量が減少していた。また、児動物の T3 及び T4 レベルの低下が観察されたが、TSH の増加は PND30 でのみみられた。GD20 の妊娠動物では、200 mg/kg/day 以上で T3 と T4 レベルの低下及び TSH レベルの上昇がみられたが、エストラジオールとプロゲステロンの血清レベルに変化はなかった。発生影響の NOAEL は 50 mg/kg/day であった (Feng et al.2017)。

妊娠 CD ラットに PFBS を 0、100、300、1,000、2,000 mg/kg/day の用量で、GD6~20 に強制経口投与し、GD21 に検査を行った (York,2003b)。投与期間中の死亡はなく、臨床所見は 2,000 mg/kg/day 群の 4 匹における腹部の尿汚染のみであった。2,000 mg/kg/day 群で、GD6~9 における体重減少、子宮重量の減少がみられた。胎児の死亡や後期吸収はなく、また全胚吸収の母動物もなかった。すべての胎盤の外観は正常であった。胎児の肉眼的変化は確認されなかった。対照群と比較して、2,000 mg/kg/day 群では、雌雄胎児体重が減少した。その他のパラメータに PFBS 投与に関連した影響はなかった (York,RG.2003a)

妊娠 CD(SD)ラットに PFBS を 0、100、300、1,000 mg/kg/day の用量で強制経口投与による出生前発生毒性試験 (OECD414 及び OPPTS870.3700 準拠) が実施された。投与関連と考えられる死亡例、臨床所見、剖検所見はなかった。1,000 mg/kg/day 群で有意な体重の低値及び体重増加抑制がみられた。胎児の体重が

1,000 mg/kg/day 投与群で有意に減少した (8~9%)。投与関連と考えられる軟組織外観変化や骨格の奇形又は変異はなかった。母動物の NOAEL は、体重増加抑制と摂餌量低下に基づき、300 mg/kg/day であった。発生毒性については、1,000 mg/kg/day 群で胎児体重の低値がみられたが対照群に対して 10%未満であり、母動物毒性に関連している可能性が極めて高いため、NOAEL はまた 1,000 mg/kg/day とされた (York,2002)。

遺伝毒性

In vitro

サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験で、TA98 で equivocal と判断されたが、TA100 では陰性であった。また、E.coli WP2uvrA でも変異原性は見られなかった (NTP,2019)。HepG2 細胞を用いたコメットアッセイで一本鎖切断 (SSB) の誘導は認められなかった (Eriksen et al.2010)

In vivo

PFBS (62.6~500 mg/kg/day) を 28 日間投与した雌雄ラットの末梢血に小核の増加は認められなかった (NTP,2019)。

② Perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS) 体内動態

ラットに PFHxS 10 mg/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与したところ、PFHxS はほぼ完全に吸収され、雌でより急速であった (Tmax は雄で 1.37 時間、雌で 3.11 日)。PFHxS 投与後の組織中濃度は肝臓と腎臓で最も高かった (Kim et al., 2016b)。Huang らによる報告では、ラットに PFHxS を単回静脈内投与または単回経口投与した結果、PFHxS 濃度は雌雄ともに肝臓で最も高く、腎臓では肝臓の 3 分の 1 から同程度、脳では肝臓の 40 分の 1 であった (Huang et al., 2019)。

ラットに PFHxS カリウム塩を 1、10、100mg/kg で単回経口投与し 96 時間後の血清及び肝臓中の濃度は雄より雌で著しく低く、1mg/kg 投与群の雄では投与量の約 18%(血清)、31%(肝臓)、雌では投与量の約 7%(血清)、2%(肝臓)であった(Sundstrom et al.,2012)。この研究の追加試験としてマウスに PFHxS カリウム塩 1、20mg/kg を単回経口投与し 23 週間観察した結果、PFHxS 濃度は性別、投与量、サンプリング時期に関係なく血清中で最も高く、次いで肝臓、腎臓の順で検出された(Sundstrom et al.,2012)

トランスポーターとの結合について、ラット及びヒト肝細胞への PFBS、PFHxS、PFOS の取り込みが、類洞に接する肝細胞膜で発現する胆汁酸塩輸送体である Na⁺/タウロコール酸共輸送ポリペプチド(Ntcp)を介したナトリウム依存性メカニズムによって媒介されることが示されている(Zhao et al.,2015)。さらに肝細胞及び腸細胞で発現する有機アニオン輸送(OAT)ポリペプチド OATP1A1、OATP1A5、OATP1B2、OATP2B1 が PFBS、PFHxS、PFOS を輸送できることが報告されている(Zhao et al.,2017)。

PFHxS をラットに 1、10、100mg/kg で単回経口投与したところ 96 時間以内に、雌では投与量のそれぞれ 35%、28%、41%、雄では 1、10mg/kg 投与群で投与量の約 67%、100mg/kg 投与群で与量の 30%が尿中排泄された。糞便排泄は用量や性別に関係なく限定的(投与量の<1%)であったと報告されている(Sundstrom et al., 2012)。

ラット、マウス、サルにおいて血中半減期が報告されている。ラットへの PFHxS カリウム塩 10 mg/kg 単回静脈内投与では雄: 29.1 日、雌: 1.64 日(Sundstrom et al., 2012) PFHxS カリウム塩 4、16、32 mg/kg の単回経口投与では雄: 15~18 日、雌: 2 日(Huang et al., 2019)、マウスへの PFHxS カリウム塩 1、20 mg/kg の単回経口投与では雄:

28~31 日、雌: 25~27 日(Sundstrom et al., 2012)、サルへの PFHxS カリウム塩 10 mg/kg の単回静脈内投与では雄: 87 日、雌: 114 日(Sundstrom et al., 2012)であった。ヒトの知見としての退職したフッ素化物製造工場の作業員 26 名の血中半減期は平均 7.3 年(幾何平均 8.5 年)(Olsen et al., 2017)、過去に量曝露された集団 106 名で 5.3 年(Li et al., 2018)という報告がある。

反復投与毒性

SD ラットに PFHxS を 0.3、1、3、10 mg/kg/day で投与し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(OECD TG422 準拠)が行われた。0.3 mg/kg/day 以上の雄でプロトロンビン時間の延長(ただし 1 mg/kg/day では有意差なし)、1 mg/kg/day 以上の雄でヘモグロビンの減少、3 mg/kg/day 以上で赤血球数及びヘマトクリット値の減少がみられた。10 mg/kg/day の雄でアルブミン、A/G 比、ALP、BUN の増加がみられた。3 mg/kg/day 以上の雄で肝重量増加がみられ、病理組織学的検査では 3 mg/kg/day 以上の雄で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がみられた。FOB または自発運動量に影響はなく、精子パラメータにも影響はみられなかった(Butenhoff et al., 2009)。

CD-1 マウスに PFHxS を 0.3、1、3 mg/kg/day で投与し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(OECD TG422 をベースに一部改変)が行われた。PFHxS の血清半減期に性差がなく、PFOS と同等の血清半減期を示す動物種として CD-1 マウスが用いられている。0.3 mg/kg/day 以上の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞質のすり硝子様変化が、1 mg/kg/day 以上の雌雄で肝重量増加が、3 mg/kg/day の雄で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 増加が、雌で肝細胞の空胞化がみられ

た(Chang et al. 2018)。

SD ラットに PFHxS カリウム塩を雄 0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg/day、雌 3.12、6.25、12.5、25、50 mg/kg/day の用量で強制経口投与 28 日間反復投与毒性試験が行われた。雌の投与量は雄の 5 倍高いものの、血漿中濃度は雄の約半分であり、 $\mu\text{M}/\text{mmol}/\text{kg}/\text{day}$ に補正すると雄の血漿中濃度は雌より 9~10 倍高かった。雄 1.25 mg/kg/day 以上、雌 3.12 mg/kg/day 以上で肝絶対及び相対重量の増加がみられた。雄 1.25 mg/kg/day 以上の投与群で赤血球数の減少が、雄 1.25 mg/kg/day 以上でコレステロールの減少、雄 2.5 mg/kg/day 以上でトリグリセリドの減少、雄 10 mg/kg/day でグロブリンの減少及び A/G 比の増加がみられた。甲状腺ホルモンの測定では、雄は 1.25 mg/kg/day 以上で遊離 T4、T4、T3 の減少が、雌は 6.25 mg/kg/day 以上で T4、12.5 mg/kg/day 以上で遊離 T4 の減少がみられた。肝酵素の測定では、雄は 2.5 mg/kg/day 以上で Cyp4a1、Cyp2b1、Cyp2b2 発現の増加、5 mg/kg/day 以上で Acyl-CoA オキシダーゼ活性及び Acox1 発現の増加が、雌は 3.12 mg/kg/day 以上で Cyp2b1、Cyp2b2 発現の増加がみられ、雄でみられた変化は PPAR α 及び CAR 活性の増加を示している。雄 2.5 mg/kg/day 以上で肝細胞肥大、雌 50 mg/kg/day で嗅上皮の変性及び過形成、嗅上皮の化膿性炎症がみられた。なお、精子パラメータ、テストステロンレベル、発情周期への影響はみられなかった (NTP, 2019)

生殖発生毒性

CD-1 マウスに PFHxS を 0.3、1、3 mg/kg/day の用量で投与し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 (OECD TG422 をベースに一部改変(生後 36 日まで観察期間を延長))において、親動物 (F0) では生殖発生毒性パラメータに関して投与に関連した影

響はみられなかった。出生児 (F1) では、雌雄で肛門生殖突起間距離 (AGD) の変化がみられたが、体重補正值で比較すると用量依存性がみられなかった。この他に肝臓の重量増加や小葉中心性肝細胞肥大等がみられた。出生後の生存、発達、包皮分離または膈開口の時期に投与に関連した影響はみられなかった (Chang et al., 2018)。

SD ラットに PFHxS を 0.3、1、3、10 mg/kg/day の用量で投与し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 (OECD TG422 準拠) において、生殖発生毒性部分に関して最高用量である 10 mg/kg/day までの用量で投与に関連した影響はみられなかった (Butenhoff et al., 2009)。

Wistar ラットを用いて、PFHxS 単独曝露及び内分泌かく乱物質混合物との複合曝露による発生毒性を調べた研究結果が報告されており、この研究の中で PFHxS 単独曝露群としては、妊娠 7 日から出生 22 日の雌ラットに PFHxS 0.05、5、25 mg/kg/day を強制経口投与した。母動物では、5 mg/kg/day 以上で T4 レベルの減少がみられたが、妊娠期間中の体重増加、着床後損失、出産、同腹児数、性比への影響はみられなかった。出生児では、5 mg/kg/day 以上の雌雄で T4 レベルの減少、雌で肝重量増加が、25 mg/kg/day の雄で肝重量増加がみられたが、肛門生殖器突起間距離、乳頭保持への影響はみられなかった (Ramhøj et al., 2018)。

遺伝毒性

In vitro

コメットアッセイ (HepG2) 試験では、用量依存的な DNA 鎖切断が認められた (Wielsøe et al., 2015)。

In vivo

SD ラット末梢血の小核試験の結果は雄では陰性の結果であった (NTP, 2019)。

神経毒性

PFOS とその代替物質への曝露が認知能力に及ぼす影響を調べる目的で、ラットに脳室内注入を行い Long-term potentiation (LTP) を測定した研究では、PFHxS (100 μ M) はラットの海馬 CA1 領域の LTP を PFOS と同程度減少させたと報告されている (Zhang et al., 2016)。PFC の神経機能への影響を調べる目的でラット海馬初代神経細胞に PFHxS を曝露した *in vitro* 試験では、自発的なミニチュアシナプス後電流 (mPSC) の増加と電位依存性カルシウム流入の増加がみられたと報告されている (Liao et al., 2009)。ドーパミン作動性神経細胞株 (PC12) 及びグルタミン酸作動性一次細胞 (小脳顆粒神経細胞) に PFHxS を曝露した結果、PFHxS が神経細胞のアポトーシスを誘発することが示された (Lee et al., 2014a; 2014b; 2016)。

発達神経毒性について、生後 10 日の NMRI マウスに PFHxS 0.61、6.1、9.2 mg/kg を単回強制経口投与した結果、9.2 mg/kg/day 投与群のマウスにおいて、成長後に自発的行動と順応性への影響がみられた (Viberg et al., 2013)。また、同じく生後 10 日の NMRI マウスに PFHxS 6.1、9.2 mg/kg を単回経口投与し、神経タンパク質レベルを測定した試験で、PFHxS が正常な脳の発達に不可欠な神経タンパク質レベルに影響を及ぼし、発達神経毒性物質として作用する可能性が示唆されている (Lee and Viberg, 2013)。

内分泌かく乱作用

4 種のペルフルオロアルキル化合物 (PFAS) について、コルチコステロイドホルモン代謝に関与する 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 (11 β -HSD2) 阻害を調べた研究で、PFHxS はヒト及びラットの腎臓ミクロソームにおける 11 β -HSD2 活性を阻害し、ヒト及びラットの 11 β -HSD2 活性の IC50 はそれぞれ 18.97、62.87 μ M であった

(Zhao et al., 2011)。7 種の PFC を対象にステロイドホルモン受容体機能への影響を調べた研究で、エストロゲン受容体 (ER) 及びアンドロゲン受容体 (AR) のトランス活性、アロマターゼ酵素活性を測定した結果、PFHxS は抗アンドロゲン活性と弱いエストロゲン作用を有することが示された (Kjeldsen and Bonefeld-Jørgensen, 2013)。ヒト胎盤絨毛癌細胞株 (JEG-3) を用いた試験の結果では、PFHxS は弱いアロマターゼ活性阻害作用を示した (Gorrochategui et al., 2014)。

③ Perfluorobutanoic acid (PFBA)

体内動態

雌雄 SD ラットに、PFBA アンモニウム塩を単回強制経口投与 (3~300 mg/kg)、又は単回静脈内投与 (30 mg/kg) して体内動態試験が行われた。消化管吸収は速やかで、平均 Tmax は 30 mg/kg 群の雌で 0.63 時間、雄で 1.25 時間、Cmax 値は、経口投与と静脈内投与で同等だった。雄ラットの経口投与 24 時間後の平均肝臓濃度は、平均血清レベルの 22~27% の範囲であった。経口投与 30 mg/kg 群でのクリアランスは、雄では 444 mL/kg、雌では 1,718 mL/kg であり、平均血清消失半減期は雄で 9.2 時間、雌で 1.8 時間であった。PFBA は主に尿中に排泄され、24 時間後の排泄量は、雄では投与量の 51~64%、雌では投与量の 100% 相当であった。24 時間後の雄の糞中排泄は 0.1~3% であった。PFBA がラット体内で代謝されたことを示す証拠はなかった (Chang et al. 2008)。

CD-1 マウスに、PFBA アンモニウム塩 (3~300 mg/kg) を単回強制経口投与した。30 mg/kg でのクリアランスは、雄では 254 mL/kg/day、雌では 835 mL/kg/day であり、血清消失半減期はそれぞれ 16.3 時間及び 3.1 時間であった。投与後 24 時

間での尿からの回収率は、雌で 65~68%であり、これは雄の約 2 倍であった。摂取した PFBA のごく一部(4~11%)が、24 時間後に糞中に検出された。(Chang et al.2008)。

カニクイザルに PFBA を単回静脈内投与(10 mg/kg)した体内動態試験も行われた。雌雄ともに、クリアランスは約 1,700mL/kg/day であり、24 時間での尿中排泄はそれぞれ投与量の 42%と 36%であった。血清消失半減期は、雌雄共に約 40 時間であった(Chang et al.2008)。

雌雄 SD ラットに PFBA アンモニウム塩を 28 日間及び 90 日間の用量で強制経口投与した試験が行われ、両試験とも投与終了後 3 週間の回復群が設定された。投与終了時及び回復期間の終了時に PFBA の血清及び肝臓濃度が測定された。30 mg/kg/day 群の雄の血清中濃度は、28 日間及び 90 日間の投与終了時にそれぞれ約 38 及び 52µg/mL であった。これらの値は、3 週間の回復期間終了時にそれぞれ約 0.2 及び 0.5µg/mL に低下した。同じ用量の雌では、ばく露期間終了時の平均血清 PFBA 濃度は 1.7µg/mL(28 日)及び 5.2µg/mL(90 日)であり、回復期間終了時の濃度は、投与終了時濃度の約 2~4%であった。肝臓中の PFBA 濃度は、30 mg/kg/day の雄では、それぞれ 17.4(28 日)及び 16.1µg/g(90 日)であったが、雌ではそれぞれ 0.4 及び 0.9µg/g であった。回復期間終了時の肝臓中濃度は LOQ(0.050µg/g)近傍又はそれ以下であった(Butenhoff et al.2012)

反復投与毒性

ラットに PFBA を 184 mg/kg/day までの用量で 5 日間、又は 150 mg/kg/day までの用量で 28 日間強制経口投与したが、気道、消化管、骨格筋に病理組織学的変化は生じなかった。脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、又は血液学的パラメータ

に、肉眼的にも病理組織学的にも有意な変化は観察されなかった(Butenhoff et al.2012)。

CrI:CD ラットに PFBA 6、30 mg/kg/day を 90 日間経口投与した反復毒性試験で、30 mg/kg/day で、肝臓の絶対重量の増加(23%)、血清 ALP 活性の増加及び血清総蛋白質の減少が認められた。びまん性肝細胞肥大も認められた。NOAEL は 6 mg/kg/day であった(Butenhoff et al.2012)。

CD ラットに PFBA のアンモニウム塩 0、6、30、150 mg/kg/day を 28 日間、1.2、6、30 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した反復投与試験において、雌のラットでは、血清サイロキシンの減少が報告されたが、血清 TSH には変化がなかった。雄では、軽微~軽度の肝細胞肥大を伴う肝肥大、甲状腺濾胞の反応を伴わない低チロキシン血症が認められた。血清総コレステロールの減少、赤血球パラメータの軽度低下、両側瞳孔対光反射の遅延が認められた(Butenhoff et al.2012)

生殖発生毒性

マウスの妊娠 1~17 日に PFBA を、0、35、175、350 mg/kg/day の用量で強制経口投与したところ母動物では、175 及び 350 mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量のわずかな増加がみられた。最高用量では同腹児全吸収の母動物が増加した。175 及び 350 mg/kg/day の新生児で、PND1 での肝臓重量が増加したが、PND10 では増加はなかった。すべての用量群で児動物の 1~1.5 日の眼瞼開裂遅延がみられた。膈開口の 2~3 日の遅延が 175 mg/kg/day 群で有意であり、包皮分離の遅延が 350 mg/kg/day 群でみられた。LOAEL は 35 mg/kg/day であった(Das et al. 2008)。

遺伝毒性

In vitro

復帰突然変異試験 (OECD TG471) の結果は陰性 (Buhrke et al. 2013)、V79 細胞の小核試験 (OECD TG487) の結果も陰性であった (Buhrke et al., 2013)

In vivo

DNA 損傷試験 (雄 F344 ラット、肝臓、腎臓 PFBA 腹腔内投与) の結果は陰性だった (Takagi et al, 1991)。

④ Perfluoropentanoic acid (PFPeA)

体内動態

SD ラットに PFPeA を 0.5, 3, 10 mg/kg 経口投与又は 10 mg/kg 静脈内投与した薬物動態試験が行われた。血漿、尿、糞及び 9 組織を分析した。その結果、クリアランス及びコンパートメント間クリアランスが雄ラットよりも雌ラットでそれぞれ 1.75 倍及び 3.12 倍高いことが判明した。この結果から、PFPeA は雌ラットの方が雄ラットよりも速やかに排泄されることが示唆された。また、組織分布試験により、分布特性に性差があることが確認された (Choi et al. 2020)。

⑤ Perfluorohexanoic acid (PFHxA)

体内動態

雌雄 SD ラットに 10 mg/kg の PFHxA を単回静脈内投与した。血清中 PFHxA の平均半減期は、雄での 1.0 時間に対し雌では 0.4 時間であった。雌雄 SD ラットに、PFHxA を 50、150、又は 300 mg/kg/day の用量で 26 日間強制経口投与した。PFHxA の平均血清濃度は、初回投与の 24 時間後と最終投与の 24 時間後とで有意差は観察されなかった。血清中 PFHxA の半減期は、用量、性別、投与回数にかかわらず、約 2~3 時間であった。雄では 1 日投与量の約 90% が投与後 24 時間の尿中に回収され

たが、雌では投与量の約 80% であった。カニクイザルに 10mg/kg の PFHxA を単回静脈内投与した試験では、雌雄間で体内動態に有意な性差はなかった。血清中の平均半減期は 2.4~5.3 時間であった (Chengelis et al. 2009a)。

14C-PFHxA ナトリウム塩 (2, 100 mg/kg) を、ラット及びマウスに単回強制投与、又は非標識 PFHxA を 14 日回連続投与 (2 mg/kg) 強制経口投与した。吸収は迅速であり (両種とも Tmax は投与後 15~30 分)、バイオアベイラビリティは両種とも両用量でほぼ 100% であった。ラットの血漿消失半減期は雌 (0.5~0.7 時間) よりも雄 (1.5~1.7 時間) でわずかに長かった。投与の 24 時間後に、両種の雌雄とも皮膚を除くすべての組織で、PFHxA は低濃度であり定量できなかった。排泄は投与量にかかわらず、雌雄のラット、マウスともに尿中 (投与量の約 99%) が主経路であった。排泄の経路と程度は、14 日間の連続の投与後でも変化はなかった。血漿、尿、又は糞のサンプルに代謝物は観察されなかった。in vitro 試験 (14C-PFHxA をラット及びマウスの肝細胞と培養) で生体内変換は起こっていないことが確認された (Gannon et al. (2011))。

Gannon et al. (2011) のデータから、PFHxA の血漿クリアランスは、雄ラットと雌ラットでそれぞれ 1,957、6,654 mL/kg/日と推定された (Russell et al. 2013)。

PFHxA は、げっ歯類において迅速かつ相当程度に吸収され、尿中に効率的に排泄されることが、雌雄ラット及びマウスに 14C-PFHxA アンモニウム塩 (50 mg/kg) を単回又は反復経口投与した試験で確認された (Iwai (2011))。

サルにおける PFHxA の半減期は雄で 1.5 日、雌で 0.8 日である (Sundström et al. 2012)。

PFHxA を雄ラットに単回強制経口投与 (100 µg/kg)、又は飲水投与 (1, 5 又は 25 µg/L) で 1

又は 3 か月間投与した。PFHxA は非常に迅速全に吸収、排出され、半減期は 2~4 時間であった。慢性試験では組織への蓄積は認められず、1 日以内に定常状態に達した(Iwabuchi et al. 2017)。

雌雄 SD ラットに PFHxA を、62.6、125、250、500、1,000 mg/kg/day の用量で 28 日間強制経口投与した試験で、試験終了時の雄の血漿濃度は、概ね雌と比較してより高かった(1.6~3 倍)。肝臓/血漿の濃度比(雄のみで算出)は、250 mg/kg/day 以上の群では 1 未満(0.5 以下)であった(NTP 2019)

高濃度の PFHxA に暴露されたヒトの労働者では、見かけの消失半減期は 14~49 日の範囲にあり、幾何平均は 32 日であった(Russell et al., 2013)。

C6~C14 の 8 種の PFCA を、それぞれ単独で雌雄 FVB/NJcl マウスに静脈注射、又は強制経口により単回投与した体内動態試験が行われた。強制経口投与又は静脈内注射後、いずれのサンプリング時間でも PFHxA は血清中に検出されなかった(LOD = 0.2 nmol/g) (Fujii et al, 2015)。

反復投与毒性

CD(SD)ラットに NaPFHx を 0、20、100、500 mg/kg/day の 90 日間経口投与試験(OECD TG408)において、投与に関連した一般状態変化は観察されなかった。軽度であるが有意な赤血球パラメータの減少があった(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット)。アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アラニントランスアミナーゼ(ALT)及びアルカリホスファターゼ(ALP)活性の軽度で可逆的な上昇が 100 及び 500 mg/kg/day で認められた。肝臓の相対重量は、500 mg/kg/day で有意に増加した。雌ラットの甲状腺重量は 500 mg/kg /day で有意に増加した。

100 及び 500 mg/kg/day 群では、嗅上皮の軽度の可逆的変性及び萎縮が認められ、軽微な可逆的肝細胞肥大も見られた。500 mg/kg/day で甲状腺濾胞上皮の軽微な肥大が認められた。500 mg/kg/day 群では、脾臓の軽微~軽度の髓外造血及び骨髄の赤芽球過形成が認められた。100 mg/kg/day 群で観察された鼻組織の組織病変に基づき、NOAEL は 20 mg/kg/day であった。(Loveless et al. 2009)。

CD(SD)ラットに PFHxA を 0、10、50、200 mg/kg/day の 90 日間強制経口投与試験において、投与に関連した臨床所見は観察されなかった。200 mg/kg/day で、平均赤血球パラメータ(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット)のわずかではあるが有意な減少が認められた。200 mg/kg/day 群では ALT 及び ALP の有意な上昇が、50 及び 200 mg/kg/day 群ではコレステロール値の低下も認められた。200 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の増加が、すべての投与群で腎臓重量の増加が報告された。小葉中心性肝細胞肥大は 200 mg/kg/day 群の雄の 7/10 例に認められた。200 mg/kg/day での体重、血清化学パラメータ及び相対的腎臓重量への影響に基づいて NOAEL 50 mg/kg/day とされた(Chengelis et al. 2009b)。

生殖発生毒性

CD-1 マウスを用いた PFHxA(アンモニウム塩)の発生及び周産期/出生後生殖毒性試験が行われた。試験は 2 回行われ、1 回目はマウス(一群 20 匹)に PFHxA を 0、100、350、500 mg/kg の用量で GD 6~18 に強制経口投与した。2 回目はより低用量域の 0、7、35、及び 175 mg/kg/day で行われた。児動物の観察は生後 41 日まで行った。1 回目試験では、350 mg/kg/day 以上の用量群で、母動物に死亡、流産、体重増加抑制がみられ、児動物に新生児死

亡率の上昇、生存率の低下、授乳期の体重増加抑制、及び肝臓重量/体重比の上昇が認められた。2 回目試験では、母動物については、投与に関連した死亡や臨床所見、剖検所見はなかった。児動物では、175 mg/kg/day 群に、死産児数と PND 1 で死亡した新生児数が増加し、PND 1 での新生児の体重減少がみられた。発生影響は報告されていない。Iwai and Hoberman (2014) の報告では NOAEL は、100 mg/kg 体重/日とされた。Iwai ら(2019)は、2 試験を再評価し、両試験を組み合わせ施設の背景データを考慮した統計学的分析で、175 mg/kg/day 群の死産児数の増加と生存率の低下は有意ではなく、発生毒性の NOAEL の最低値は 175 mg/kg/day と結論した(Iwai and Hoberman 2014, Iwai, et.al. 2019)。

CD(SD)ラットに一世代生殖試験(OECD TG415 準拠)が行われ、NaPFHxA を 0、20、100、500 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。生殖毒性の NOAEL は、F 1 児の体重減少に限られた影響に基づいて 100 mg/kg/day とした(Loveless et al. 2009)。

CD(SD)ラットに発生試験(OECD TG414 準拠)が行われ、PFHxA (Na 塩) 0、20、100、500 mg/kg/day を GD 6~20 に強制経口投与したが、発生に関連する影響は観察されなかった(Loveless et al. 2009)。500 mg/kg/day 群での母動物の体重抑制及び胎児の低体重に基づいて NOAEL は 100 mg/kg とされた。

雄ラットに PFHxA を 62.6~1,000 mg/kg/day の用量で経口投与した 28 日間試験で、精巣上体の精子数、血清テストステロンへの有意な影響はみられなかったが、最高用量で精巣上体重量のわずかな(5%)減少が報告されている(NTP 2019)。

遺伝毒性

In vitro

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の結果(CEBS、Loveless et al. 2009、Buhrke et al., 2013)が、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(Loveless et al. 2009)、コメットアッセイ(HepG2)(Eriksen et al., 2010)、小核試験(V79 細胞)(Buhrke et al., 2013)でも陰性の結果であった。

In vivo

SD ラット末梢血の小核試験の結果は雄で Equivocal、雌で陰性の結果であった(CEBS)。

発がん性

SD ラットに PFHxA を、雄には 0、2.5、15、100 mg/kg/day、雌には 0、5、30、200 mg/kg/day の用量で、104 週間強制経口投与した。体重、摂餌量、血液学、ホルモンパラメーター、機能観察エンドポイント、自発運動への影響はなかった。雌では、用量依存的な生存率の低下と腎臓の組織学的変化(乳頭壊死)(200 mg/kg/day)がみられた。その他に雌の 200 mg/kg/day 群に血清 LDL/VLDL の低下、及び尿量の増加が認められた。PFHxA 投与による発がん兆候は認められなかった(Klaunig et al. 2015)。

⑥ Perfluoroheptanoic acid (PFHpA)

体内動態

雌雄 Wistar ラットに PFHpA を 20 mg/kg/day 腹腔内投与した試験で、PFHpA は尿中に急速に排出(雌雄とも 120 分以内に投与量の 90%以上)された。糞への排出は雌雄ともに 2%未満であった。糞中排泄の一部は、PFHpA の胆汁中排泄によるものであり、雄と比較して雌の胆汁中排泄速度は著しく速かった(Kudo et al. 2001)。

PFHpA を含む数種の PFCA を雌雄 Wistar ラットに単回静脈内投与(48.63 μmol/kg、約 25mg/kg 相当)した体内動態試験が行われた。

半減期は、雄で 0.10 日、雌で 0.05 日と計算された。総クリアランスはそれぞれ 1,604 及び 3,070mL/kg/day であり、分布容積は雌雄ともに約 200mL/kg であった (Ohmori et al. 2003)。

雌雄マウスを用いた PFHpA の体内動態試験を行った。3.13 μ mol/kg、1.14mg/kg 相当を強制経口投与した場合の消化管からの吸収は、雌雄ともに投与量の 94%以上と推定された。投与の 24 時間後の雄では、PFHpA は各組織(血清、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織)で定量限界未満であったが、雌では肝臓及び腎臓にそれぞれ投与量の 1.8%、0.2%が検出された。排泄の主経路は尿中であり、24 時間で投与量の約 46%が排泄されたが、糞中排泄は雌雄ともに 24 時間で投与量の 8%未満であった。総クリアランスは雄と雌でそれぞれ 293、190mL/kg/day であった (Fujii et al., 2015)。

反復投与毒性

生殖/発生毒性スクリーニングも併用した 90 日間反復投与毒性試験において、CD-1 マウスに NaPFHp 0,0.5,10,50mg/kg/day を強制経口投与した。F0 世代には、雄は交配前 90 日と交配期間中(合計 109~113 日)、雌は交配前 90 日と授乳期 20 日まで(合計 130~142 日)投与した。50 及び 10mg/kg/day 群では、F0 雄雌及び F1 世代で、肝臓の相対重量及び絶対重量の有意な増加が認められた。50mg/kg/day 群の雄で ALP、ALT 及びトリグリセライドの有意な増加が、非交配雌で ALP 及びトリグリセライドの有意な増加が血液化学検査で認められた。10mg/kg/day で、ALT の有意な増加が授乳中の雌で見られた。雄と交配雌(哺育 21 日)でも肝細胞壊死と肝細胞肥大が 0.5mg/kg/day 以上で用量依存的に認められていた (Anonymous (2017) cited in CLH report 2019)。

生殖発生毒性

生殖/発生毒性スクリーニングを併用した 90

日間反復投与毒性試験において、生殖に関するパラメータに有意な変化は観察されなかった。また、着床数、妊娠期間も影響は認められなかった。F1 に口蓋裂が低用量で 6 例(1 同腹児)、高用量で 3 例(2 同腹児)に認められた。児動物の剖検では、高用量群の雄 1 例に、副甲状腺肥大が認められた。甲状腺及び副甲状腺重量に暴露群でわずかな減少が認められた。PND 42 までの暴露で陰茎亀頭包皮分離検査に変化はなかったが、膣開口遅延が見られた。曝露期間中の児体重については、50 mg/kg/day 雄の PND28 と PND35 に、雌の PND22 から PND43 に有意な減少が観察された。また、10 mg/kg/day で暴露した雌の児動物体重は、PND43 において対照群より有意に減少した。副腎及び脳重量は、最高用量群の雌で有意に影響を受け、肝臓重量は中用量群の雄及び最高用量群の雌雄で有意に増加した。F0 と同様に F1 全用量レベルで肝細胞の小葉中心性肥大の発生率が増加した。さらに、中用量及び高用量で肝細胞壊死が認められた。肝臓におけるこれらの影響は用量依存的であった (CLH report 2019)。

遺伝毒性

In vitro

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性で、小核試験 (V79 細胞)でも陰性の結果であった (Buhrke et al., 2013)。

⑦ Perfluorononanoic acid (PFNA)

体内動態

Wistar ラットに PFNA (20mg/kg)を腹腔内注射した試験で、投与後 5 日間の尿中排泄は、雄で投与量の 2.0%であったが、雌では 52%に達した。同期間の糞中排泄は雄で投与量の 5%未満、雌では 2%未満であった。雌雄ラットに PFNA (25mg/kg)を静脈内注射して胆汁排泄を調べた

試験では、雄と比較して雌の方がより大きく(注射後 5 時間での排泄量は雌で投与量の約 0.4%、雄では 0.1% 未満)、雌では胆汁排泄された PFNA がより多く再吸収されていることを示唆している。試験終了時の血清及び肝臓中濃度は、雄でそれぞれ約 45 μ g/mL、90 μ g/mL であったが、雌では雄よりも低濃度でありそれぞれ雄の約 1/18、1/8 であった(Kudo et al. 2001)。

Wistar ラットに 22.3mg/kg 相当の用量で静脈内注射した PFNA の体内動態パラメータが報告された。半減期は、雄で 29.5 日、雌で 2.44 日と算出された。総クリアランスは雄で 6.9mL/kg/日、雌で 105.7mL/kg/日であり性差が認められた。この性差は主に雄の腎クリアランスが著しく低いことに起因していた(Ohmori et al. 2003)。

SD ラットと CD-1 マウスを用いた PFNA の体内動態試験を行った。雌雄ラットに 1、3、10mg/kg の PFNA を単回強制経口投与し、投与後 50 日までの血液と試験終了時の肝臓と腎臓中の PFNA 濃度を測定した。Cmax は、10mg/kg 群の雄で 89.8 μ g/mL、雌で 68.4 μ g/mL であった。3mg/kg 群の平均半減期は雄で 23.6 日、雌で 32.0 日と推定された。PFNA は肝臓に主に分布していた。雌雄 CD-1 マウスには 1、10mg/kg の PFNA を単回経口投与した。マウスでは、PFNA の血清消失速度は雄よりも雌の方がわずかに速く、推定血清半減期は用量 1、10mg/kg でそれぞれ雌 25.7、68.8 日、雄 34.4、228 日であった。PFNA は主に肝臓に分布していた。PFNA の肝臓での残留性は、雌よりも雄の方が著しく高かった。肝臓/血清濃度比は 5~15 であったが、腎臓/血清比は通常 0.2~0.4 であった(Tatum-Gibbs et al. 2011)。

FVB/NJcl マウスに PFNA を単回強制経口投与又は単回静脈内投与した。1.14mg/kg 相当を強制経口投与した場合の消化管からの吸収は、

雌雄ともに 100% であった。総クリアランスは、静脈内注射群では、雄で 3.9mL/kg/日、雌で 5.1mL/kg/日であったが、強制経口投与群の場合は、雄雌それぞれ 4.0、2.4mL/kg/日であった。分布容積は静脈注射群の雄で 220mL/kg、雌で 150mL/kg であった。静脈内注射後の 24 時間での尿中排泄量は僅かであり、雄で投与量の 1.3%、雌では 2.2% であった。また糞中排泄量は雌雄ともに 1% 未満であった。投与量の大部分は、血清(雄で投与量の 27%、雌で 32%)と肝臓(雄で 69%、雌で 46%)に分布していた。強制経口投与群の雌雄では、尿中排泄と糞中排泄は投与量の 1% 程度又はそれ以下であり、分布パターンは静脈内注射の場合と同様であった(Fujii et al. 2015)。

PFNA 50 μ g/kg を雄ラットに単回強制経口投与、又は 1、5、25 μ g/L で 1 又は 3 か月間飲水投与した。3 か月間のばく露後、PFNA は主に肝臓に蓄積しており、最高用量(25 μ g/L)での濃度は 2.4mg/kg であった。血漿中半減期の推定値は 18~64 日であったが、肝臓では 160 日であった(Iwabuchi et al. 2017)。

SD ラットに、雄に 0.625~10mg/kg/day、雌に 1.56~25mg/kg/day の PFNA を 28 日間強制経口投与した試験で、血漿濃度は、同用量の雌雄を比較すると概ね雄のほうが 5~9 倍高かった。肝臓/血漿比(雄のみ算出)は 0.9~2.6 であった(NTP 2019)。

ラットに PFNA を静脈内投与(3mg/kg)して組織分布と排泄の検討を行った。PFNA は主に肝臓と腎臓に分布していた。肝臓への分布量を雌雄で比較すると、雄は雌の約 2.5 倍であった。尿又は糞への累積排泄量は、雄の場合はそれぞれ投与量の 14.33 \pm 9.30%、1.28 \pm 0.45% であったが、雌ではそれぞれ 34.56 \pm 2.21% と 3.13 \pm 2.18% であった。これらはラットにおける PFNA の主要排

泄経路は尿中であり、その程度は雌のほうが雄よりも高いことを示している。静脈内投与のデータを1コンパートメントモデルで解析すると、雄及び雌ラットの血清消失半減期はそれぞれ40.2日及び4.4日、クリアランスはそれぞれ7.4mL/kg/day及び16.6mL/kg/dayと推定された(Kim et al. 2019)。

反復投与毒性

雄SDラットにPFNAを0、0.2、1、5mg/kg/dayで14日間強制経口投与した試験で、5mg/kg/dayで血清グルコースレベルの上昇とHDL-コレステロール値の低下が生じ、肝細胞空胞化が見られた(Fang et al., 2012a, 2012b)。

雄BALB/cマウスにPFNAを0、1、3、5mg/kg/dayで14日間連続強制経口投与した免疫毒性試験で、3mg/kg/dayで胸腺及び脾臓重量の減少、1mg/kg/dayで脾臓リンパ球の表現型が変化した((Fang et al., 2008)。

雌雄129S1/SvImjマウスにPFNAを0、0.83、1.1、1.5、2mg/kg/dayで妊娠1～18日に強制経口投与した発生毒性試験で、最低用量の0.83mg/kg/dayで出生後21日に母動物及び児に肝重量の増加が認められた(Wolf et al., 2010)。

雌CD-1マウスにPFNAを0、1、3、5、10mg/kg/dayで妊娠1～17日に強制経口投与した発生毒性試験で、1mg/kg/dayで母動物及び児動物で肝重量増加が認められ、成熟期まで持続した(Das et al., 2015)。

生殖発生毒性

雌CD-1マウスにPFNAを1、3、5、又は10mg/kg/dayの用量でGD1～17に投与した試験が行われた。10mg/kg/day群の母動物は妊娠を継続することができず、その後の追跡は中止された。新生児の生存率は、0、1、及び3mg/kg/dayでは約90%であったが、5mg/kg/day群では出生後の10日間で低下し、離乳時はわずか20%で

あった。生存児動物の出生後の体重増加量は用量依存的に抑制され、3及び5mg/kg/day群では統計学的に有意であった。生存児動物の出生後の成長遅延とともに、発達の指標(眼瞼開裂、包皮分離、臍開口)の用量依存的な遅延もみられた。BMD5/BMDL5の最小値は、母動物では相対肝臓重量の増加に基づく0.43/0.27mg/kg/day、児動物ではPND1における肝臓相対重量の増加に基づく0.24/0.19mg/kg/dayであった(Das et al., 2015)。

妊娠SDラットにPFNAをGD1から20まで5mg/kg/dayのPFNAを強制経口投与し心血管機能を検査した。パラメータとして、血圧、腎ネフロン数、腎グルココルチコイド受容体遺伝子発現、及び血清アルドステロンの測定が行われた。児動物については、雌で有意な出生時低体重がみられた。血圧は、雌雄の10週齢で上昇していたが、26、56週齢では対照群と有意差はなかった。腎臓あたりのネフロン数は、22日齢の雄で有意な減少がみられた(Rogers et al., 2014)。

ラット28日間試験で、PFNA(雄:0、0.625、1.25及び2.5mg/kg/day、雌:0、1.56、3.12、6.25mg/kg/day)は、生殖パラメータに影響を及ぼすことが示された。精巣上体重量は、最低用量から有意に減少し、最高用量で33%減少した。精巣上体尾部の精子数は有意に減少したが、組織重量あたりでは対照群と同等であった。最高用量群では精巣上体に組織病理学的所見(精液過少、生殖細胞の剥離、上皮細胞のアポトーシス、精子肉芽腫)もみられた。精巣重量は中・高用量群で減少し、組織病理学的変化(変性、精子細胞の停滞、間質細胞の萎縮)を伴っていた。この2用量群ではテストステロンも有意に減少していた。雌では、テストステロンが用量依存的かつ有意に増加したが、発情周期は対照群と同様であった(NTP 2019)。

Parkes マウスに GD12 から分娩まで PFNA を 0、2、5mg/kg/day で経口投与し、各母動物につき 2 匹の雄児動物の精巣を PND3 の検査を行った。母動物には、体重への影響はなく、出生率、一腹あたりの児動物数、雄児動物の体重に変化はなかった。最高用量群では精巣テストステロンが減少し、またテストステロン合成に関与するたんぱく質(StAR、CYP11A1、3 β 及び 17 β -HSD)、性腺発達に関与するたんぱく質(WT1 及び SF1) 及び細胞増殖に関与するたんぱく質(PCNA)のレベルが低下していた。しかし、精巣重量には影響はなく、精巣の組織学的変化もなかった(Singh and Singh 2019a)。

Parkes マウスに、PFNA を 0、0.2、及び 0.5mg/kg/day で PND25 から PND114 までの 90 日間強制経口投与した。また、最終投与 24 時間後の雄マウスに対して交配による生殖能が測定された。最終投与の 1 時間後、用量依存的な精巣上体尾部の精子数減少(高用量群で有意、対照群の 74%)、精子運動性及び生存率低下が認められた。生殖試験では、雄マウスへのばく露により同腹児数が用量依存的に減少した(高用量群で有意、対照群の 50%)。また、用量依存的な総血清コレステロールの減少(対照群の 67%)及びテストステロンの減少(対照の 69%)もみられ、これらも高用量群では有意であった(Singh and Singh(2019b)EFSA2020)。

Parkes マウスに、PFNA を 0、2、及び 5mg/kg/day で PND25~38 の 14 日間、経口投与し、雄の生殖及びステロイド産生への影響を調べた。最終投与 24 時間後の血清中及び精巣中テストステロンレベルは両用量群とも減少し、退行性変化を示す精細管の割合の上昇がみられた。精巣における脂質過酸化が増加する一方で、精巣の SOD、カタラーゼ、グルタチオン S-トランスフェラーゼは減少しており、酸化ストレスが引き起こ

されていることが示された(SinghandSingh,2019c)。

遺伝毒性

In vitro

細菌を用いた復帰突然変異試験と(CEBS、Buhrke et al., 2013)、小核試験(V79 細胞)(Buhrke et al., 2013)では陰性の結果であった。コメットアッセイ(HepG2)では陽性(Eriksen et al., 2010、Wielsøe et al., 2015)、DNA 鎖切断試験(TK6 細胞)でも陽性(Yahia et al, 2014)の結果であった。

In vivo

SD ラット末梢血の小核試験の結果は雌雄共に陰性の結果であった(CEBS)。

⑧ Perfluorodecanoic acid (PFDA)

体内動態

雌雄 Wistar ラットに PFDA (20mg/kg)を腹腔内注射した試験で、投与5日後の雌雄の血清及び肝臓の PFDA 濃度は、それぞれ約 37 μ g/mL 及び 130 μ g/g であった(Kudo et al. 2001)。

Wistar ラットに 22.3mg/kg 相当の用量で静脈内注射された PFDA の半減期は、雄で 40 日、雌で 59 日であった。分布容積は雄で 348mL/kg、雌で 441mL/kg であり、総クリアランスは雌雄とも約 5mL/kg/日であった(Ohmori et al, 2003)。

雌雄 FVB/NJcl マウスに PFDA を静脈注射(0.1mg/kg 相当)、又は強制経口(1mg/kg 相当)により単回投与したところ、消化管吸収は雌雄ともにほぼ 100%であった。静脈内注射後の総クリアランスは、雄で 2.2mL/kg/day、雌で 2.8mL/kg/day であったが、強制経口投与後の値は、それぞれ 3.9 及び 2.2mL/kg/day であった。静脈内投与した場合の分布容積は、雄で 250mL/kg、雌で 200mL/kg であった。投与経路及び性別にかかわらず、投与後 24 時間の尿中

及び糞中排泄は投与量の 1%程度又はそれ以下であり、投与した PFDA の大部分は肝臓に分布していた (Fujii et al, 2015EFSA 2020)。

雌雄 SD ラットに、0.156~2.5mg/kg/day の PFDA を 28 日間強制経口投与した反復投与試験で、PFDA の血漿中濃度は、雌のほうが雄よりもわずかに高かった (30%以下)。雄の肝臓/血漿比は、用量増加に伴い、5.3 から 1.6 に減少した (NTP 2019EFSA 2020)。

ラットに PFDA を静脈内投与 (1mg/kg) して、組織分布と排泄の検討が行われた。PFDA は主に肝臓、次いで腎臓に分布し、雄のほうが雌よりもわずかに高かった。尿又は糞への累積排泄量は、雄の場合はそれぞれ用量の 11.22±2.96%及び 18.25±2.72% であり、雌ではそれぞれ 22.17±5.28%及び 16.44±0.70%であった。静脈内投与のデータを 1 コンパートメントモデルで解析すると、雄及び雌ラットの血清消失半減期はそれぞれ 109 日及び 50 日、クリアランスはそれぞれ 0.76mL/kg/day 及び 0.81mL/kg/day と推定された (Kim et al, 2019)。

反復投与毒性

雌 HarlanSD ラットに PFDA を 0、0.125、0.25、0.5、1、2 mg/kg/day で 28 日間毎日強制経口投与した試験で、0.5mg/kg/day で投与に関連した肝細胞壊死と肝腫大が認められた (Frawley et al. 2018)。

雌 B6C3F1/N マウスに PFDA を 0、0.3125、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg で週 1 回で 4 回強制経口投与した試験で、0.625mg/kg/week 以上で肝腫大 (26~89%) が、5.0mg/kg/week で脾臓萎縮 (20%) が認められた (Frawley et al. 2018)。

CD (SD) ラットに PFDA を 0、0.156、0.312、0.625、1.25、or 2.5 mg/kg/day で 28 日間強制経口投与した試験で、最低用量から絶対及び相対肝重量が増加した。甲状腺の相対及び絶対重量

は、0.312mg/kg/day 以上の群の雌のみで増加したが、雄では全用量群で副腎絶対重量の減少が認められた。アルブミン/グロブリン比は両性で 0.156mg/kg/day 以上で有意に増加した。血中コレステロール値の低下は高用量群の雌のみに認められた。ALT、AST、ALP は雌雄とも低用量で有意に上昇した。遊離 T4 及び総 T4 濃度は、高用量群の雄で低下したが、最高用量群の雌では、遊離 T4 濃度の低下のみが認められた。病理組織学的評価では、肝細胞の細胞質の変化及び肥大が最も感度の高いエンドポイントであり、雌雄とも最低用量から発現していた (NTP 2019)。

C57BL/6N マウスに PFDA を 0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0 mg/kg/day で妊娠 10~13 日、PFDA を 0、0.03、0.3、1.0、3.0、6.4、12.8 mg/kg/day で妊娠 6~15 日にそれぞれ強制経口投与した発生毒性試験において、1.0mg/kg/day で母動物に肝重量増加が認められた (Harris and Birnbaum 1989)。

生殖発生毒性

C57BL/6N マウスに PFDA を、GD 10~13 に 0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0 mg/kg/day、又は GD 5~15 に 0、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、6.4、12.8 mg/kg/day を投与した試験で母動物の体重増加抑制と胎児の生存率の低下が、両試験とも最高用量と次に高い用量の二用量群で認められた。生存胎児体重の用量依存的な減少がみとめられ、0.1 mg/kg/day でも統計学的に有意となっていた。(Harris and Birnbaum 1989)。

CD (SD) ラットに PFDA を 0、0.156、0.312、0.625、1.25 or 2.5 mg/kg/day で 28 日間強制経口投与した試験で生殖器官に関するパラメータが、3 つの高用量群と対照群について報告されているが、最高用量側の 2 つの高用量群で精巢上体尾部の精子数の減少がみられた (最高用量

群で有意、30%減少)。また、これらの用量群では体重も有意に減少しており、精巣上体重量も有意に減少していた(10%及び 23%)が、精巣上体 1g あたりの精子数に変化はなかった。血清テストステロンは用量とともに減少し、最高用量では統計学的に有意になり(75%減少)、また精巣重量も減少していた(11%)が、精細胞数に変化はなかった。さらにこの用量群では精巣に複数の組織病理学的所見もあった。雌では、最高用量で発情周期が乱れ、発情間期が延長した。雌の血清テストステロンは用量とともに増加し(41~141%)、0.312 mg/kg 以上の群で有意であった(NTP 2019)

遺伝毒性

In vitro

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の結果(CEBS、Buhrke et al., 2013)が、小核試験(V79 細胞)(Buhrke et al., 2013)でも陰性の結果であった。

In vivo

SD ラット末梢血の小核試験の結果は雌雄共に陰性の結果であった(CEBS)。

神経毒性

NMRI マウスに PFDA、PFOS 又は PFOA を 0.72 又は 10.8 mg/kg の用量で、PND10 に強制経口投与した。行動への影響を評価するために、2 及び 4 か月齢時にオープンフィールドでの自発運動を観察し、また不安様行動を評価するために高架式十字迷路での活動を記録した。2 ヶ月齢の低用量群で試験開始後の 20 分間に自発運動の低下がみられたが、これ以外に PFDA ばく露群と対照群との間に有意な差はみられなかった(Johansson et al 2008)。

免疫毒性

雌 SD ラットに PFDA を 0、0.125、0.25、0.5、1、2 mg/kg/day で 28 日間毎日強制経口投与した。

脾臓及び胸腺重量、白血球亜集団に変化はみられなかった。肝臓の固定組織マクロファージによる貪食作用は、ラットの 0.25mg/kg/day 以上で低下した(比活性、24~39%)。体液性及び細胞性免疫、宿主抵抗性、及び骨髄前駆細胞に対する PFDA の影響は限定的であった(Frawley et al. 2018)

雌 B6C3F1/N マウスに PFDA を 0、0.3125、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg を週 1 回で 4 回強制経口投与した試験で、5.0mg/kg/week 群では、総脾臓細胞数、Ig+及び NK+細胞が減少した(17.6~27%)。1.25mg/kg/week 以上では、脾臓 CD3+、CD4+、CD8+、及び Mac3+細胞数が減少した(10.5~39%)。マウスのリンパ組織の免疫細胞集団のバランスを変化させる可能性があることを示唆した(Frawley et al. 2018)

⑨ Perfluoroundecanoicacid (PFUnDA)

体内動態

PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA 又は PFTeDA を、雌雄 FVB/NJcl マウスに静脈内注射(0.1mg/kg 相当)、又は強制経口(1mg/kg 相当)により単回投与した体内動態試験を行った。これら C11~C14 ペルフルオロカルボン酸(PFCA)は、雌雄とも消化管から 100%(又はほぼ 100%)吸収された。静脈内投与の 24 時間後の組織及び臓器の分析では、雌雄ともに C11~C14PFCA の大部分は肝臓に分布(雄で投与量の 64~78%、雌で 47~53%)し、少量が血清に分布(雄で 6~14%、雌で 4~15%)した。投与後 24 時間の尿中排泄は、C11~C14PFCA のいずれも、投与経路や性別にかかわらず、投与量の 0.1%以下であった。投与後 24 時間の糞中排泄は、いずれの PFCA も静脈内注射の場合は投与量の約 1%であったが、強制経口投与の場合、PFTrDA(性別により投与量の 1.7

～3.1%)及び PFTeDA(性別により投与量の 3.0～6.1%)については静脈内投与よりわずかに高かった。総クリアランスは、静脈内投与後注射では、PUnDA の 2.8mL/kg/日から PFTeDA の 10.4mL/kg/日の範囲であったが、強制経口投与の場合は、PUnDA の 3.1mL/kg/日から PFTeDA の 106.3mL/kg/日まで変化した。C13 及び C14PFCA の総クリアランスは、強制経口投与と静脈内投与とで大きな差異があり、これらの化合物では胆汁排泄が重要な排泄経路であることを示唆している。顕著な性差はなかった。C11～C14PFCA の静脈注射後の分布容積は、雄で 280～430mL/kg、雌で 330～580mL/kg であった (Fujii et al, 2015)。

反復投与毒性

SDラットにPUnDAを0、0.1、0.3及び1mg/kgで反復毒性生殖毒性併合試験(OECDTG422 準拠)を行ったところ、いずれの群においても死亡動物は認められず、一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、自発運動量の測定、握力測定、尿検査及び剖検所見においても、被験物質投与による影響は観察されなかった。投与期間中 1mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で授乳 4 日の摂餌量に低値、回復期間中においても体重減少及び増加抑制が認められた。1mg/kg 投与群の雌雄でフィブリノーゲン量の低値、雄では活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。1mg/kg 投与群の雌雄で尿素窒素の高値及び総たん白質の低値、雄で ALP の高値及びアルブミンの低値が認められた。0.3mg/kg 投与群の雄及び 1mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量の高値が認められ、0.3mg/kg 以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、1mg/kg 投与群の雌雄では肝細胞の限局性壊死がみられた。1mg/kg 投与群の雄では腺胃の暗赤色巣が 3 例にみられ、組織学的には腺胃の糜爛

であった。また、1mg/kg 投与群の雄では脾臓重量の低値が認められた。2 週間の休薬により上述の病理学検査でみられた変化は消失するか、頻度及び程度が軽減した。また、回復群特有の影響として雌雄に小葉中心性肝細胞変性が、雌では微小肉芽腫の程度の増強、グリソン鞘周囲の細胞浸潤がみられた。反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 0.1 mg/kg/day とされた (Takahashi et. al., 2014, JECDB)。

生殖発生毒性

SDラットにPUnDAを0、0.1、0.3及び1mg/kgで反復毒性生殖毒性併合試験(OECDTG422 準拠)を行ったところ、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は観察されなかった。出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比並びに授乳期間中の授乳状態に被験物質投与の影響は観察されなかった。出生児では、1mg/kg 投与群の雌雄で出生時及び生後 4 日の体重に増加抑制がみられた。外表観察、生後 4 日剖検所見及び生存率に被験物質投与による変化は観察されなかった。雌雄親動物に対する無影響量は 1mg/kg/day、児動物に対する無影響量は 0.3mg/kg/day とされた (Takahashi et. al., 2014, JECDB)。

遺伝毒性

In vitro

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性、CHL 細胞を用いた染色体異常試験の結果は陽性の結果であった (JECDB)。コメットアッセイ (HepG2) の結果は陰性 (Wielsøe et al., 2015) であった。

⑩ Perfluorododecanoic acid (PFDoDA)

体内動態

PUnDA、PFDoDA、PFTrDA 又は PFTeDA を、

雌雄 FVB/NJcl マウスに静脈内注射 (0.1mg/kg 相当)、又は強制経口 (1mg/kg 相当) により単回投与した体内動態試験の結果がある (Fujii et al, 2015)。(9) PFUnDA の記載参照)

反復投与毒性

雄 SD ラットに PFDODA を 0,1,5,10mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した試験で、5mg/kg/day で体重の減少、10mg/kg/day で血清総コレステロールの増加 (35%) が見られた (Shi et al.2007)。

雄 SD ラットに PFDODA を 0, 0.02, 0.05, 0.2, 0.5mg/kg/day で 110 日間強制経口投与した試験で、0.02mg/kg/day で脂肪肝が認められ、高用量でより顕著になった (Ding et al. 2009)。

雄 SD ラットに PFDODA を 0, 0.02, 0.05, 0.2, 0.5mg/kg/day で 110 日間強制経口投与した試験で、0.2mg/kg/day 又は 0.5mg/kg/day 投与群の血清テストステロン値は、対照レベルのそれぞれ 56% 及び 40% に減少した。0.5mg/kg/day で体重の有意な低下が認められた (Shi et al. 2009a)。

SD ラットに PFDODA を 0, 0.1, 0.5 及び 2.5mg/kg で反復毒性生殖毒性併合試験 (OECDTG422 準拠) を行ったところ、2.5mg/kg 群で以下の所見が認められた。雄で軟便又は肛門周囲被毛の汚れがみられ、雌では妊娠期間後期に膣口出血、体温低下、呼吸緩徐等が観察され、4 例は死亡し、3 例は瀕死のため安楽死させた。雄で投与 21 日以降剖検日まで体重ならびに投与 28 日以降の摂餌量に低値がみられた。雌では、交配前の体重増加量、妊娠期間の体重、体重増加量及び体重増加率、ならびに妊娠 3 日以降 20 日までの摂餌量に低値がみられた。雌雄で MCV 及び網赤血球数の低値、MCHC の高値、加えて雌の生存例ではヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値がみられた。雌雄で、総蛋白、アルブミン量、グルコース、クレアチニン、カルシウムの低値あるいは尿素窒素、ALP の高値がみら

れた。雌雄とも肝臓の絶対及び相対重量に高値がみられ、びまん性肝細胞肥大、ビリルビン沈着、限局性壊死、肝細胞の単細胞壊死が見られた。膵臓のチモーゲン顆粒の減少、雄で胆管周囲の炎症性細胞浸潤、肝臓の脂肪化、大腿骨骨髓造血低下、雌で胆管増殖、肝細胞の単細胞壊死、肝細胞の核分裂像増加、膵臓の間質の水腫、子宮着床部の出血がみられた。雌の死亡/安楽死例では、膵臓のチモーゲン顆粒の減少、間質の水腫、びまん性肝細胞肥大、胆管増殖、肝細胞の単細胞壊死、限局性壊死、小葉中心性肝細胞壊死、子宮着床部の出血、内膜のうっ血、大腿骨骨髓造血低下がみられた。回復期間終了時には、体重、血液学的検査の項目に回復傾向が認められたが、血液化学的検査の項目には回復性は観察されず、肝臓の変化も残存しており、肝胆系に対する影響は回復していないと考えられた。0.5mg/kg 群では以下の所見が認められた。雌で哺育 0~4 日の体重増加量及び体重増加率に低値がみられた。雄で α 2-グロブリン分画比の低値、ALP の高値、雌で総コレステロールの低値傾向がみられた。雌雄とも肝臓の絶対及び相対重量に高値がみられ、雌で肝臓の限局性壊死がみられた。以上の結果から、無影響量 (NOEL) は 0.1 mg/kg/day と考えられた (Kato et.al., 2015、JECDB)。

生殖発生毒性

雌 SD ラットに PFDODA を 0, 0.5, 1.5, 3mg/kg/day の用量で PND24 から PND52 まで経口投与したところ、3mg/kg/day 群で体重減少がみられたが、子宮及び卵巣の絶対重量と相対重量、膣開口の日齢と体重、及び発情周期に対する影響は観察されなかった。3mg/kg/day 群でコレステロールレベルは上昇し、エストラジオールレベルは低下したが、LH 及び FSH レベルに変化はなかった。さらに、ステロイド代謝及びステロイ

ド代謝の調節に関与する分子の網羅的な遺伝子発現解析において最も感度の高い応答は 17b-HSDmRNA 発現であり、最低用量でアップレギュレーションされることが判明した(Shi et al. 2009b)

雄 SD ラットに PFDoDA を 0、0.02、0.05、0.2、0.5mg/kg/day の用量で 110 日間経口投与し他ところ、体重減少が 0.5mg/kg/day 群でみられたが、精巣、前立腺、精囊、精管の絶対重量と相対重量には影響はみられなかった。0.5mg/kg/day 群で、テストステロンレベルは低下したが、LH と FSH 及び総コレステロールレベルへの影響はなかった。さらに、ステロイド代謝及びステロイド代謝の調節に関与する分子の網羅的な遺伝子発現解析が行われ、最も感度の高い応答は StAR であり、mRNA レベルでは 0.02mg/kg/day、たんぱく質レベルでは 0.05mg/kg/day でダウンレギュレーションされた(Shi et al. 2009a)。

雄 SD ラットに PFDoDA を 0、5、10mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与したところ、10mg/kg/day 群で体重と精巣絶対重量が減少したがライディヒ細胞数とセルトリ細胞数に影響はみられなかった。血清テストステロン、LH 及び FSH レベルが 5mg/kg/day 以上の群で低下した。これらのホルモンレベルの変化に、ライディヒ細胞関連たんぱく質レベルがダウンレギュレーションされていた(Chen et al. 2019)。

SD ラットに PFDoDA を 0、0.1、0.5 及び 2.5mg/kg で反復毒性生殖毒性併合試験(OECD TG422 準拠)を行ったところ、2.5mg/kg 群において、体重及び摂餌量の減少や一般状態の悪化のため妊娠後期の死亡が増加し、出産率、分娩率、出産児数が著しく低下した。回復群の雌では、投与期間後半に発情休止期が連続し、ほぼ全例が性周期の異常を示した。新生児の一般状態では、2.5mg/kg 群において死亡児数の増加がみられた。以上の結果から、本試験条件下

における生殖発生毒性の無影響量は 0.5mg/kg/day と考えられた(Katao et al., 2015、JECDB)。

遺伝毒性

In vitro

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性(Buhrke et al. 2013、CEBS、JECDB)、小核試験(V79 細胞)は陰性(Buhrke et al. 2013)、コメットアッセイ(HepG2)の結果は陰性(Wielsøe et al., 2015)であった。CHL 細胞を用いた染色体異常試験の結果は陽性の結果であった(JECDB)

神経毒性

単回経口投与(50 mg/kg)の 9 日後のラットにおける PFDoDA のレベルを、PFOA 及び PFDA のレベルと比較した。脳内の PFDoDA レベルは $44.4 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$ であり、血清中の PFDoDA レベル($24.4 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$)よりも高かった。逆に、PFOA と PFDA の脳内濃度は低く(<0.8 及び $4.7 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$)、血清中濃度の 10 分の 1 であった。PFOA、PFDA 及び PFDoDA により誘発された認知機能の変化を評価するために、行動試験が行われた。ばく露後 5~6 日で実施された新奇物体認識テストでは、PFDoDA ばく露ラットでは識別指数の有意な低下がみられたが、PFDA 及び PFOA ばく露ラットでは有意な変化はなかった。PFDoDA ばく露の影響について、さらに、高架式十字迷路テスト、Y 字型迷路テスト、オープンフィールドテスト、及び強制水泳テストによる評価も行った。PFDoDA により、高架式十字迷路試験で変化が誘発されたが、Y 字型迷路テスト、オープンフィールドテスト、強制水泳テストでは変化は誘発されなかった。これらの結果は、PFDoDA は脳内に容易に分布し、認知機能や行動の変化を引き起こすことを示している(Kawabata et al. 2017)。

⑪ Perfluorotridecanoic acid (PFTrDA)

体内動態

PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA 又は PFTeDA を、雌雄 FVB/NJcl マウスに静脈内注射 (0.1mg/kg 相当)、又は強制経口 (1mg/kg 相当)により単回投与した体内動態試験の結果がある (Fujii et al, 2015)。(⑨ PFUnDA の記載参照)

PFDoDA	Kato et.al., (2015) ラット反復毒性生殖毒性併合試験 NOEL: 0.1 mg/kg/day	Kato et.al., (2015) ラット反復毒性生殖毒性併合試験 NOEL: 0.5 mg/kg/day
PFTrDA	-	-

表 1. PFAS 類物質の NOAEL (LOAEL) の一覧表

化合物名 (略称)	反復投与毒性	生殖発生毒性
PFBS	Lieder et al. (2009a) ラット90日試験 NOAEL:60 mg/kg/day	Feng et al.(2017) マウス発生毒性試験 NOAEL:50 mg/kg/day
PFPeS	-	-
PFHxS	Butenhoff et al. (2009) 反復生殖併合試験 NOAEL:1 mg/kg/day	Ramhoj et al., 2018 発生毒性試験 NOAEL: 0.05mg/kg/day (LOAEL:5 mg/kg/day)
PFHpS	-	-
PFNS	-	-
PFDS	-	-
PFUnDS	-	-
PFDoDS	-	-
PFTrDS	-	-
PFBA	Butenhoff et al. (2012) ラット90日間試験 NOAEL: 6 mg/kg/day	Das et al. (2008) マウス発達毒性試験 LOAEL: 35 mg/kg/day
PFPeA	-	-
PFHxA	Chengelis et al.(2009b) ラット90日間試験 NOAEL: 50 mg/kg/day	Loveless et al. (2009) ラット一代試験 NOAEL: 100 mg/kg/day
PFHpA	CLH report (2019) 生殖/発生毒性スクリーニング併用90 日間試験 LOAEL: 0.5mg/kg/day	CLH report (2019) 生殖/発生毒性スクリーニング併用90 日間試験 LOAEL: 0.5mg/kg/day
PFNA	-	Singh and Singh (2019b) マウス発生毒性試験 NOAEL=0.2 mg/kg/day
PFDA	NTP (2019) ラット28日間試験 LOAEL: 0.156 mg/kg/day	NTP (2019) ラット28日間試験 NOAEL: 0.156 mg/kg/day
PFUnDA	Takahashi et. al., (2014) ラット反復毒性生殖毒性併合試験 NOEL: 0.1 mg/kg/day	Takahashi et. al., (2014) ラット反復毒性生殖毒性併合試験 NOEL=0.3 mg/kg/day

2.WHO ガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理

TCE は代表的な地下汚染物質であり、地下水を原水としている地域等において、特異的に高濃度で水道水中に含まれる場合があり、高濃度で水道水から摂取する集団があると考えられている。

TCE の WHO (2020) の評価では、用量反応関係の評価に適していると考えられるヒト及び動物のデータについて、LOAEL/NOAEL アプローチ、ベンチマークドース (BMD) 解析及び PBPK モデリングを用い、単一の主要研究ではなく、様々な研究から得られた TDI 候補の POD を考慮することがより適切であると考え、複数候補の POD が TDI の導出に含まれた。エンドポイントには、ヒトおよび動物における神経作用；動物の腎臓、肝臓、体重への影響；動物における免疫学的効果；ヒトと動物の生殖への影響；動物における発生への影響が報告されている。前回の評価(WHO, 2005 年)以降、新たな発がん性データは確認されておらず、主要な研究は、非がん効果を特定するものの中から選択されており、POD は前回の評価で使用されたものよりも低くなっている。

PBPK モデリングは、異なる代謝物が果たす役割に関する現在の理解に基づいて、内部用量を計算するために使用された。種間および種内の薬物動態変動を推定し、重要な影響の

候補として、ヒト等価用量の 99 パーセンタイル (HED 99) 値を得た。PBPK モデルでは 100 週間のヒト曝露をシミュレーションしたが、それ以上の長時間のシミュレーションにおける HED の変化は少なく連続的な生涯曝露の代表と考えられた。

利用可能な研究のうち、以下の 3 試験が TDI を導出する上で重要であると考えられた。

Keil et al., (2009)

TCE を 30 週間飲水曝露した結果、雌マウスの胸腺重量が減少し、LOAEL が 0.35 mg/kg bw/day であることを確認した。PBPK モデルを使用して、生涯連続曝露の HED 0.048 mg/kg bw/day を算出し、これを POD として使用した。

Peden-Adams et al. (2006)

マウスの妊娠期間 (妊娠 0 日) から 3 または 8 週齢まで飲料水(胎盤および授乳期の移行、および児の摂取)を介して曝露された児のブラック形成細胞反応の減少 (3 および 8 週齢) および遅延型過敏症の増加 (8 週齢) が認められた免疫毒性作用に基づいて、0.37 mg/kg bw/day の LOAEL が特定され、POD とされた。モデルの適合性が不十分であるために BMD を計算できず、また、胎児および児の曝露パターンを説明する適切なモデルおよびパラメータがないため、PBPK モデリングは適用されなかった。

Johnson et al., (2003)

Sprague-Dawley ラットに 0.0025 ppm を超える濃度の TCE を妊娠 1~22 日に飲料投与し、0.25 ppm を超える母体曝露レベル (推定母体用量

>0.048 mg/kg bw/day) での胎児心奇形発生率の増加が重大な影響と特定された。ラット BMDL 01 の外部投与量 0.0207 mg/kg bw/day に PBPK モデルを適用し、ラットの内部投与量を算出した。これは HED 99 の 0.0051 mg/kg bw/day に換算された。

WHO は、個々の研究については評価上の限界があるが、POD として単一の最も低い NOAEL または BMDL を選択するのではなく、複数の重要な効果を選択することによって、その限界が克服されるとし、TDI の導出を次の通り 3 試験を総合的に評価に用いている。

Keil et al., (2009)

HED 99=0.048 mg/kg bw/day

・ LOAEL の使用を考慮

UF=10

・ PBPK モデルは、種間のトキシコキネティクスの違いを特徴づけるために使用されたため、種間のトキシコダイナミクスの違いに関連する残りの不確実性を考慮

UF=2.5

・ PBPK モデルがヒトのトキシコキネティクスの変動性を特徴づけるために使用されたため、トキシコダイナミクスにおけるヒトの変動性に関連する残りの不確実性を考慮

UF=3.2

TDI=0.048/80 (10*2.5*3.2) =0.0006 mg/kg bw/day

Peden-Adams et al., (2006)

LOAEL=0.37 mg/kg bw/day

・ LOAEL の使用を考慮

UF=10

・ 種差 (PBPK モデルを開発するための十分な

トキシコキネティクスデータのデータがないため、デフォルト値が使用された)

UF=10

- ・個人差(PBPK モデルを適用するための十分なトキシコキネティクスデータのデータがないため、デフォルト値が使用された)

UF=10

$TDI=0.37/1000 (10*10*10) =0.00037 \text{ mg/kg bw/day}$

Johnson et al., (2003)

HED 99=0.0051 mg/kg bw/day (BMDL 01 に由来)

- ・PBPK モデルは、種間のトキシコキネティクスの違いを特徴づけるために使用されたため、種間のトキシコダイナミクスの違いに関連する残りの不確実性を考慮

UF=2.5

- ・PBPK モデルがヒトのトキシコキネティクスの変動性を特徴づけるために使用されたため、トキシコダイナミクスにおけるヒトの変動性に関連する残りの不確実性を考慮

UF=3.2

$TDI=0.0051/8 (2.5*3.2) =0.00064 \text{ mg/kg bw/day}$

算出された TDI 値は 0.0003~0.0006 mg/kg bw/day の狭い範囲に収まった。PBPK モデルに基づく TDI 値は、ラットの心臓奇形(Johnson et al., 2003)とマウスの胸腺重量の減少(Keil et al., 2009)の両方に対して 0.0006 mg/kg bw/day である。最も低い TDI は Peden-Adams et al. (2006)によるものであり、発生免疫毒性の適用用量 LOAEL に基づいて 0.00037 mg/kg bw/day の TDI 値を導き出した。データベースのさらなる裏付けデータとして、ラットの中毒性腎症 (0.0003 mg/kg bw/day) とラットの腎臓重量

の増加(0.0008 mg/kg bw/day)もある。全体的な TDI は 0.0005 mg/kg bw/day が適切であると考えられ、個別の値ではなく複数の影響によって裏付けられた。WHO は本 TDI に体重 60 kg 及び飲水量 2L 及び寄与率 50%を適用して、次式の通り水道水の基準値として 8 µg/L という値を定めた。

$$\begin{aligned} TDI*体重 &= 曝露量*寄与率 \\ &= 0.5 \mu\text{g/kg/day} * 60 \text{ kg} \div 2 \text{ L} * 0.5 \\ &= 7.5 \mu\text{g/L} (8 \mu\text{g/L} = 0.008 \text{ mg/L}) \end{aligned}$$

日本の TCE の水道水基準値は、平成 23 年に 0.03 mg/L (発がん影響で導出) から 0.01 mg/L に強化された。強化された背景には WHO のガイドライン (第 3 版第 1 次追補) が、非発がん影響について発がん性影響よりも低い評価値を導出し基準値の見直しを行った事がある。日本の現行の水道水基準値のキースタディは Dawson ら (1993) のラット交配前から妊娠期間の飲水投与試験であり、これは当時の WHO のキースタディと同一である。なお、Dawson ら (1993) の試験は、統計処理を腹毎に行っておらず心臓奇形数の全胎児数の割合としてのみ表現しており、発生毒性の評価として限定的である。今回の評価では同じく心臓に対する影響を認めた Johnson ら (2003)の試験を評価に用いている。

日本の水道水の現行の基準値の導出では、胎児の心臓異常の BMDL10 (0.146 mg/kg/day)に不確実係数 100 を適用し TDI を 1.46 µg/kg/day と設定し、経口飲水分と入浴時の吸入・経皮曝露分の合計として 70%の寄与率、曝露量 5L、体重 50 kg を適用し次式の通り日本の水道水の基準値を 0.01 mg/L と定めている。

$$\begin{aligned} \text{TDI} &= \text{体重} \div \text{曝露量} \times \text{寄与率} \\ &= 1.46 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} \div 5 \text{ L} \times 0.7 \\ &= 10.22 \mu\text{g/L} \text{ (0.01 mg/L)} \end{aligned}$$

WHO (2020) の新しい TDI (0.5 $\mu\text{g/kg/day}$) を用いて、日本の現行の基準値算出に使用した曝露量 (5L) と寄与率 (70%) を代入すると基準値は次式の通り 0.004 mg/L と試算された。

$$\begin{aligned} \text{TDI} &= \text{体重} \div \text{曝露量} \times \text{寄与率} \\ &= 0.5 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} \div 5 \text{ L} \times 0.7 \\ &= 3.5 \mu\text{g/L} \text{ (4 } \mu\text{g/L} = 0.004 \text{ mg/L)} \end{aligned}$$

試算結果は現行の基準値(0.01 mg/L=10 $\mu\text{g/L}$)の半分以下の値であった。化学物質の水道水質基準値の多くは、水道水からの直接飲水による経口曝露を想定しているが、入浴時などに揮発性物質の吸入や経皮経由の間接曝露が発生することがある。令和元年及び 2 年度の研究班において、経口経路以外の間接曝露を考慮したベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価をおこなっているが、入浴時などの揮発性物質の吸入や経皮経由の間接曝露を考慮すると寄与率は 50%程度が見込まれ、TCE などの揮発性の高い物質については寄与率の精査の必要性が示唆されている。令和 4 年の水質基準逐次改正検討会の資料における過去 5 年間の水道水質データから 95-97%の地点 (全 5000~8000 地点) で現基準の 10% (0.0001 $\mu\text{g/L}$) 未満であるとなっているが、現行基準の 50%を越える地点が毎年、数地点報告されている。一方で平成 23 年の基準値見直しの際に報告された情報ではあるが、TCE の浄水における実測最大濃度は、24 $\mu\text{g/L}$ (H16)、15 $\mu\text{g/L}$ (H17)、12 $\mu\text{g/L}$ (H18)、12 $\mu\text{g/L}$ (H19) との報告もある。このような高い濃度が検出

される地点のほとんどは地下水を水源としていることであり、地域的な対策が可能であることや、最近の検出状況では 99.9%以上の地点で 0.005 $\mu\text{g/L}$ を下回っていることから現状に懸念があるという状況ではないと考えられる。しかし、これらの曝露に関する情報と WHO の新しい TDI の情報に鑑み、我が国における基準値の再検討を見据えた寄与率の精緻化に関する曝露評価研究や、我が国の水質基準の根拠となっている TDI 値の再評価に向けた取り組みを行うことも必要であると考えられた。

D. 結論

水道水の水質管理に必要な水質基準値や要検討項目の目標値等の逐次改訂にあたり、対象となる化学物質の最新の毒性知見を収集し、健康影響評価値の設定、改正等に資する毒性情報の収集を目的としており、本研究では、近年国際的に関心の高い PFAS 化合物についての毒性情報の収集と、WHO ガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理を行った。今年度は、先行して規制進んでいる欧州の飲料水指令で管理されることとなっている 20 種の PFAS 化合物類のうち、国内で要検討項目として目標値が設定されている PFOS と PFOA 以外の 18 化合物についての情報収集整理を行った。健康影響評価値の設定に必要な体内動態、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に係る情報が得られたのは 18 物質中 11 物質であった。スルホン酸化合物よりもカルボン酸化合物に関する情報の方が多く得られた。そのうち NOAEL (LOAEL) 等の毒性の用量相関性に関するデータが得られたのは 9 物質であった。どの化合物も反復投与毒性も生殖発生毒性も同様のレベルで毒性が発現し

ており、カルボン酸化合物については、炭素数が 8 未満の PFAS 化合物よりも 9 以上(11 まで)の PFAS 化合物でより低用量で毒性が発現している傾向が認められた。

一方、WHO ガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理としては、TCE の毒性情報の整理と評価手法の情報を整理した。TCE の複数の影響によって裏付けられた全体的な TDI は 0.0005 mg/kg bw/day (0.5 µg/kg bw/day) が適切であると考えられ、WHO は本 TDI に体重 60 kg 及び飲水量 2L 及び寄与率 50%を適用して、水道水の基準値として 8 µg/L という値を定めた。WHO (2020)の新しい TDI (0.5 µg/kg/day)を用いて、日本の現行の基準値算出に使用した曝露量(5L)と寄与率(70%)を代入すると基準値は 0.004 mg/L (4 µg/L) と試算され、現行の基準値(0.01 mg/L=10 µg/L)の半分以下の値と算出された。最近の水道水質データからは 99.9%以上の地点で 0.005 µg/L を下回っており、現状の曝露がすぐに懸念のある状態であるとは考えられないが、TCE は代表的な地下汚染物質であり、過去に地下水を原水としている地域等において、特異的に高濃度で検出された事例もある。これらの曝露に関する情報と WHO の新しい TDI の情報に鑑み、日本における基準値の再検討に向けた取り組みを行うことが必要であると考えられた。

E. 引用文献

(1) PFOA 及び PFOS を含む PFAS 化合物類の国際的な評価機関における評価状況を把握

ATSDR (2021). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls

Buhrke et al. (2013) In vitro toxicological

characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicology Letters*, 218, 97-104.

Butenhoff et al.,(2009). Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reproductive Toxicology* 27, 331-341.

Butenhoff et al., (2012) Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reprod Toxicol.* 33: 513-30.

CLH report (2019) CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling International Chemical Identification: Perfluoroheptanoic acid; tridecafluoroheptanoic acid (PFHpA)

Chang et al., (2018). Reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in CD-1 mice. *Reproductive Toxicology* 78, 150-168.

Chang et al, (2008) Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate (PFBA) in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water. *Toxicol Sci* 104(1):40-53.

Chemical Effects in Biological Systems (CEBS): Perfluorodecanoic acid (335-76-2)

Chemical Effects in Biological Systems (CEBS): Perfluorohexanoic acid (307-24-4)

Chemical Effects in Biological Systems (CEBS): Perfluorononanoic acid (375-95-1)

Chen et al., (2019) Perfluorododecanoic acid blocks rat leydig cell development during prepuberty. *Chemical Research in*

- Toxicology,32,146–155.
- Chengelis et al., (2009a) Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats.
- Chengelis et al., (2009b) A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reprod Toxicol*, 27:400-406.
- Choi et al. (2020) Gender differences in pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. *Archives of Toxicology* (2020) 94:1601–1612
- Das et al., (2008) Effects of Perfluorobutyrate Exposure during Pregnancy in the Mouse. *Toxicol. Sci* 105: 173–181.
- Das et al., (2015) Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice. *Reprod Toxicol* 51, 133-144. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.12.012
- Ding et al., (2009) Systems biological responses to chronic perfluorododecanoic acid exposure by integrated metabolomic and transcriptomic studies. *J Proteome Res* 8 (6), 2882-2891.
- EFSA (2020) SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal* 2020;18(9):6223.
- Ericksen, et al, (2010) Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 700, 39–43.
- Fang et al. (2012a) Exposure of perfluorononanoic acid suppresses the hepatic insulin signal pathway and increases serum glucose in rats. *Toxicology* 294 (2-3), 109-115. DOI: 10.1016/j.tox.2012.02.008
- Fang et al. (2012b) In vitro and in vivo studies of the toxic effects of perfluorononanoic acid on rat hepatocytes and Kupffer cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 34 (2), 484-494. DOI: 10.1016/j.etap.2012.06.01
- Fang et al., (2008) Immunotoxic effects of perfluorononanoic acid on BALB/c mice. *Toxicol Sci* 105 (2), 312-321. DOI: 10.1093/toxsci/kfn127
- Feng et al. (2017) Exposure of pregnant mice to perfluorobutanesulfonate causes hypothyroxinemia and developmental abnormalities in female offspring. *Toxicological Sciences*, 155, 409–419.
- Frawley et al. (2018) Immunotoxic and hepatotoxic effects of perfluoro-n-decanoic acid (PFDA) on female Harlan Sprague-Dawley rats and B6C3F1/N mice when administered by oral gavage for 28 days. *Journal of Immunotoxicology*, 15, 41–52.
- Fujii et al, (2015) Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylic acids with different carbon chain lengths in mice and humans. *Journal of Occupational Health*, 57, 1–12.
- Gannon et al, (2011) Absorption,distribution,metabolism,and

- excretion of [1-14C]-perfluorohexanoate ([14C]-PFHx) in rats and mice. *Toxicology*, 283, 55–62.
- Gorochategui E. (2014). Perfluorinated chemicals: differential toxicity, inhibition of aromatase activity and alteration of cellular lipids in human placental cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 277(2), 124-130.
- Harris MW and Birnbaum LS (1989) Developmental toxicity of perfluorodecanoic acid in C57BL/6N mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12, 442–448.
- Huang MC. et al. (2019). Toxicokinetics of perfluorobutane sulfonate (PFBS), perfluorohexane-1-sulphonic acid (PFHxS), and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) in male and female Hsd: Sprague Dawley SD rats after intravenous and gavage administration. *Toxicol Rep*. 6:645-655.
- Iwabuchi et al, (2017) Tissue toxicokinetics of perfluoro compounds with single and chronic low doses in male rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 42, 301–317.
- Iwai and Hoberman (2014) Oral (Gavage) combined developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of ammonium salt of perfluorinated hexanoic acid in mice. *International Journal of Toxicology*, 33, 219–237.
- Iwai et. al., (2019) Addendum to Iwai and Hoberman (2014)—reassessment of developmental toxicity of PFHxA in mice. *International Journal of Toxicology*, 38, 183–191.
- Iwai, (2011) Toxicokinetics of ammonium perfluorohexanoate. *Drug and Chemical Toxicology*, 34, 341–346.
- JECDB Japan Existing Chemical Database (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan) https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp
- Johansson et al, (2008) Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology*, 29, 160–169.
- Kato H, Fujii S, Takahashi M, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ono A and Hirose A, 2015b. Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorododecanoic acid in rats. *Environmental Toxicology*, 30, 1244–1263.
- Kawabata et al, (2017) Perfluorododecanoic acid induces cognitive deficit in adult rats. *Toxicological Sciences*, 157, 421–428.
- Kim et al., (2016b). Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 243-255.
- Kim et al, (2019) Exploring sex differences in human health risk assessment for PFNA and PFDA using a PBPK model. *Archives of Toxicology*, 93, 311–330.
- Kjeldsen L.S. et al., (2013). Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ Sci Pollut Res*

- Int 20(11), 8031-8044.
- Klaunig et al. (2015) Evaluation of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-Dawley rats. *Toxicologic Pathology*, 43, 209–220.
- Kudo et al, (2001) Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 134, 203–216
- Lee E., et al., (2016). Preventive effects of imperatorin on perfluorohexanesulfonate-induced neuronal apoptosis via inhibition of intracellular calcium-mediated ERK pathway. *Korean J Physiol Pharmacol* 20(4), 399-406.
- Lee Y.J., et al., (2014a). PFHxS induces apoptosis of neuronal cells via ERK1/2-mediated pathway. *Chemosphere* 94, 121-127.
- Lee Y.J., et al., (2014b). NMDA receptor-mediated ERK 1/2 pathway is involved in PFHxS-induced apoptosis of PC12 cells. *Sci. Tot Environ* 491-492, 227-234.
- Li Y, et al., (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med.* 75(1):46-51.
- Liao C., et al.,(2009). Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environ Sci Technol* 43(6), 2099-2104.
- Lieder et al. (2009a) Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, 255, 45–52.
- Lieder et al. (2009b) A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats. *Toxicology*, 259, 33–45.
- Loveless et al. (2009) Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate. *Toxicology*, 264:32- 44.2009
- NICNAS (2005) National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS): Existing chemical hazard assessment report_Potassium Perfluorobutane Sulfonate. November 2005
- NTP (2019) NTP (National Toxicology Program), 2019 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. NTP TOX 96. Research Triangle Park, North Carolina, USA.
- NTP (2019) NTP technical report on the toxicity studies of perfluoroalkyl carboxylates (perfluorohexanoic acid, perfluorooctanoic acid, perfluorononanoic acid, and perfluorodecanoic acid) administered by gavage to sprague dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats. NTP TOX 97. Research Triangle Park, North Carolina, USA. Available online:

- <http://ntp.niehs.nih.gov>
- Ohmori et al, (2003) Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology*, 184, 135–140.
- Olsen GW, et al., (2017). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 115(9):1298-1305.
- Primedica Redfield (2001) A 28-day oral (gavage) toxicity study of potassium perfluorobutane sulfonate in Sprague-Dawley rats (Study number: 132
- Ramhøj L., et al., (2018). Perfluorohexane sulfonate (PFHxS) and a mixture of endocrine disruptors reduce thyroxine levels and cause antiandrogenic effects in rats. *Toxicological Sciences* 163, 579-591.
- Rogers JM, Ellis-Hutchings RG, Grey BE, Zucker RM, Norwood J Jr, Grace CE, Gordon CJ and Lau C, 2014. Elevated blood pressure in offspring of rats exposed to diverse chemicals during pregnancy. *Toxicological Sciences*, 137, 436–446.
- Russell et al, (2013) Elimination kinetics of perfluorohexanoic acid in humans and comparison with mouse, rat and monkey. *Chemosphere*, 93, 2419–2425.
- Shi et al., (2007) Alterations in gene expression and testosterone synthesis in the testes of male rats exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicol Sci* 98 (1), 206-215.
- Shi et al., (2009a) Chronic exposure to perfluorododecanoic acid disrupts testicular steroidogenesis and the expression of related genes in male rats. *Toxicol Lett* 188 (3), 192-200.
- Shi et al., (2009b) The effect of perfluorododecanoic acid on endocrine status, sex hormones and expression of steroidogenic genes in pubertal female rats. *Reproductive Toxicology*, 27, 352–359
- Singh S and Singh SK, (2019a). Effect of gestational exposure to perfluorononanoic acid on neonatal mice testes. *Journal of Applied Toxicology*, 39, 1663–1671. <https://doi.org/10.1002/jat.3883>
- Singh S and Singh SK, (2019b). Chronic exposure to perfluorononanoic acid impairs spermatogenesis, steroidogenesis and fertility in male mice. *Journal of Applied Toxicology*, 39, 420–431.
- Singh S and Singh SK, (2019c). Acute exposure to perfluorononanoic acid in prepubertal mice: effect on germ cell dynamics and an insight into the possible mechanisms of its inhibitory action on testicular functions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 183, 109499.
- Southern Research Institute (2001) A pharmacokinetic study of perfluorobutanesulfonate in the cynomologos monkey. United States of America (unpublished report submitted by the 3M Corporation).
- Sundstrom M, et al., *Comparative*

- pharmacokinetics of perfluorohexanesulfonate (PFHxS) in rats, mice, and monkeys. *Reprod Toxicol.* 33(4):441-451.
- Takagi et al, (1991) Short-term exposure to the peroxisome proliferators, perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid, causes significant
- Takahashi M, et. al.,2014. Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluoroundecanoic acid in rats. *Journal of Toxicological Sciences* Kato, 39, 97–108.
- UNEP (2018). Risk profile on perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS), its salts and PFHxS-related compounds (UNEP/POPS/POPRC.14/6/Add.1).
- Wielsoe M, et al., (2015) Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Chemosphere*, 129, 239-45.
- Wolf C.J., et al., (2010): Developmental effects of perfluorononanoic Acid in the mouse are dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *PPAR Res* 2010.
- York (2002) Oral (gavage) developmental toxicity study of potassium perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats [sanitized]. 10) OECD 414 00PPTS. 870.3700 Prenatal development toxicity (teratology), 418-023A. Sponsor's Study Number: T-7485.12. Laboratory Project ID: Argus Research, Protocol Number: 418-023.
- York (2003) Oral (gavage) dosage-range developmental toxicity study of potassium perfluorobutane sulfonate (PFBS) in rats. Sponsor's Study Number: T-7485.11. Argus Research, Horsham, Pennsylvania.
- Zhang Q., et al., (2016). Effects of perfluorooctane sulfonate and its alternatives on long-term potential in the hippocampus CA1 region of adult rats in vitro. *Toxicol. Res* 5, 539-546.
- Zhao B., et al., (2011). The inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J Steroid Biochem Mol Biol* 125(1-2), 143-147.
- Zhao W, et al., (2015). Na⁺/Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Are Involved in the Disposition of Perfluoroalkyl Sulfonates in Humans and Rats. *Toxicological Sciences*, 146, 363-373.
- Zhao W, et al., (2017). Organic Anion Transporting Polypeptides Contribute to the Disposition of Perfluoroalkyl Acids in Humans and Rats. *Toxicological Sciences*, 156, 84-95.
- (2) WHO ガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理
- Johnson PD, Goldberg SJ, Mays MZ, Dawson BV (2003). Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environ Health Perspect.* 111(3):289–92.
- Keil DE, Peden-Adams MM, Wallace S, Ruiz P,

- Gilkeson GS (2009). Assessment of trichloroethylene (trichloroethylene) exposure in murine strains genetically-prone and non-prone to develop autoimmune disease. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 44:443–53.
- Peden-Adams MM, Eudaly JG, Heesemann LM, Smythe J, Miller J, Gilkeson GS, et al. (2006). Developmental immunotoxicity of trichloroethylene (trichloroethylene): studies in B6C3F1 mice. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 41:249–71.
- WHO (2020) Trichloroethene in drinking water, Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality
- F. 研究発表
1. 論文発表
 - 該当なし
 - 2. 学会発表
 - 松本真理子, 広瀬望, 磯貴子, 村田康允, 重田善之, 馬野高昭, 広瀬明彦: Derivation of a target value of perfluorooctanoic acid in drinking water 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)
 - 松本真理子, 環境化学物質系 3 学会合同大会「新興化学物質の人健康影響に関する講演」(招待講演) (2022. 6. 15)
 - Matsumoto M, Murata Y. Hirose N, Iso T, Shigeta Y. Umano T, Hirose A : Derivation of a target value of 1,3-butadiene, a possible contaminant, in drinking water (ICT/EUROTOX2022) (2022.9.18-21)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得: 該当なし
 2. 実用新案登録: 該当なし
 3. その他: 該当なし