

令和5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	一般財団法人化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所・技術顧問
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室長
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・薬学部・薬学科
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	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	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
研究協力者	赤堀有美	一般財団法人化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所
研究協力者	福島麻子	一般財団法人化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所
研究協力者	城島光司	一般財団法人化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所

研究要旨

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。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し、1.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、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を行った。

1.については、今年度、2022年に欧州の水枠組み指令の改定案にリストされたPFAS24物質のうち、昨年度の調査(欧州飲料水指令)で対象とならなかった8化合物と国内で検出例が知られている2化合物(4:2FTS、6:2FTS)について、体内動態、反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性(遺伝毒性を含む)に関する毒性情報収集を行った。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NOAELなどの定量的情報が得られたのは10物質中8物質であった。ほとんどの化合物で共通して肝臓への影響が報告されており、NOAELの根拠となっていた。HFPO-DA(GEN-X)のNOAELは最も低く0.1 mg/kg/dayであったが、その他の物質のNOAELは1-45 mg/kg/dayの範囲と考えられた。炭素数が14以上のカルボン酸類は、炭素数が多くなるに従い毒性は弱くなる方向であった。

2.については、今年度、テトラクロロエチレン(別名:パークロロエチレン、PCE)

の毒性情報および評価手法の情報を整理した。PCE の発がん性毒性の TDI および非発がん性毒性の TDI の包括的な TDI は、神経毒性を根拠に設定した 0.016 mg/kg/day であった。WHO は、本 TDI に体重 60 kg 及び飲水量 2 L 及び寄与率 20% を適用して、水道水の基準値として 100 µg/L に定めた。一方、日本の基準値は 1992 年に設定された 0.01 mg/L 以下であり、より保守的な値が維持されている。WHO では、PCE の発がん性を閾値のある毒性とし、また生理学的薬物速度論 (Physiologically based pharmacokinetic : PBPK) モデルを用いた曝露量のシミュレーション等の評価手法を基準値設定に取り入れていたことから、これら新しい毒性情報および評価手法を鑑みて、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 などのパーフルオロアルキル化合物 (PFAS) 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 2020 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。

- 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

R5 年度は上記の目的に沿って、毒性情報の入手性を考慮して、以下の 2 項目について研究を行った。

##### 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

2022 年に欧州の水枠組み指令の改定案にリストされた PFAS 類の 24 物質のうち、PFOS、PFOA 並びに昨年度の調査 (飲料水指令) 対象を除く PFAS 類の 8 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。さらに、上記のリスト以外で Web 等で国内の水環境等で検出が報告されている 2 物質 (4:2FTS、6:2FTS (表 1 参照)) についての毒性情報の収集を行った。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について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。調査対象としたのは以下の表 1 に示した物質である。

表 1. 調査対象物質

	物質名	略名	CAS 番号
①	Perfluorotetradecanoic acid	PFTeDA	376-06-7
②	Perfluorohexadecanoic acid	PFHxDA	67905-19-5
③	Perfluorooctadecanoic acid	PFODA	16517-11-6
④	4,8-Dioxa-3H-perfluorononanoic acid	ADONA	958445-44-8
⑤	Hexafluoropropylene oxide dimer acid	HFPO-DA (GenX)	13252-13-6 62037-80-3
⑥	Difluoro{[2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluoromethoxy)-1,3-dioxolan-4-yl]oxy}acetic acid	C6O4	119093 1-41-9
⑦	2-Perfluorohexyl ethanol	6:2-FTOH	647-42-7
⑧	2-Perfluorooctyl ethanol	8:2-FTOH	678-39-7
⑨	1H, 1H, 2H, 2H-Perfluorohexane sulfonic acid	4:2FTS	757124-72-4
⑩	1H, 1H, 2H, 2H-Perfluorooctane sulfonic acid	6:2FTS	27619-97-2

## 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

WHO ガイドライン改定(2020)により、テトラクロロエチレン(PCE)のガイドライン値(GV)が 0.04 mg/L から 100 mg/L へと変更された。今年度は、PCE について WHO の評価の概要を整理した。

### 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、今年度の対象とした 10PFAS 化合物のうち 2 化合物(⑥ C6O4 と ⑨ 4:2FTS)についての毒性関連情報は得られず、8 化合物についての毒性情報を整理した。

#### ①Perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA) CAS: 376-06-7

##### 体内動態

PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA 又はPFTeDA を、マウスに静脈内注射(0.31  $\mu$ mol/kg、0.1 mg/kg 相当)、又は強制経口(3.13  $\mu$ mol/kg、1 mg/kg 相当)により単回投与した。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～C14 PFCA 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%)していた。投与後24 時間の尿中排泄は、C11～C14 PFCA 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 及びPFTeDA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、静脈内投与では、PFUnDA の2.8 mL/kg/dayからPFTeDA の10.4 mL/kg/dayの範囲であったが、強制経口投与の場合は、PFUnDA の3.1 mL/kg/dayからPFTeDA の106.3 mL/kg/dayにまで変化した。C13 及びC14 PFCA の総クリアランスは、強制経口投与と静脈内投与の場合とで大きく異なり、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～C14 PFCA の静脈内投与の分布容積は、雄で280～430 mL/kg、雌で330～580 mL/kg であった。(Fujii et al, 2015 cited in EFSA 2020)

##### 反復毒性、生殖毒性

PFTeDA(純度96.5%)をSDラットに、0、1、3および10 mg/kg/dayの用量で、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)が行われた。10 mg/kg/day群では、機能検査で、投与6週に雄の後肢の握力に低値がみられた。体重および摂餌量については、雄では回復期間中の体重に低値がみられた。雌では、哺育期間の体重、体重増加量および体重増加率ならびに妊娠5日、10日および哺育4日の摂餌量に低値がみられた。血液学的検

査では、雌の回復群の回復期間終了時にヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値に低値がみられた。血液化学的検査では、投与期間終了時に雄で総蛋白およびβ-グロブリン分画比に低値、アルカリホスファターゼおよび尿素窒素に高値、雌でβ-グロブリン分画比に低値、クロールに高値がみられた。回復期間終了時には、雄のアルカリホスファターゼには回復性は認められなかった。投与期間終了時の剖検では雄で肝臓の淡褐色化がみられ、器官重量では雌雄で肝臓の絶対または相対重量に高値がみられた。肝臓の病理組織学的検査では、小葉中心性肝細胞肥大が雌雄でみられた。その他に、雄で甲状腺の濾胞細胞の肥大ならびに雌で脾臓に髄外造血の低下および胸腺に皮質の萎縮がみられた。回復期間終了時には、雄で肝臓の淡褐色化がみられ、雌雄で肝臓の絶対または相対重量に高値がみられた。肝臓の病理組織学的検査では、小葉中心性肝細胞肥大が雌雄でみられ、雄ではびまん性脂肪化、雌ではびまん性肝細胞肥大もみられ、肝臓の障害についての回復性は認められなかった。3 mg/kg/day群では、雌の哺育4日の体重に低値がみられた。機能検査で投与6週に雄の後肢の握力に低値がみられた。器官重量では雄で肝臓の絶対および相対重量に高値がみられた。病理組織学的検査では、雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および甲状腺の濾胞細胞の肥大がみられた。1 mg/kg群では、被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。以上の結果から、本試験の反復投与毒性の無影響量 (NOEL)は1 mg/kg/dayと考えられた。

生殖毒性のパラメータでは、いずれの項目にも変化はみられなかった。10 mg/kg/day群において生後1および4日の雌雄で新生児体重の低値が認められた。児動物の一般状態および剖検では変化はみられなかった。以上の結果から、本試験の発生に対する無影響量(NOEL)は3 mg/kg/dayと考えられた。(Hirata-Koizumi M, et.al., (2015); JECDB: 376-06-7)。

#### 遺伝毒性

*In vitro* 試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験(TA100、TA1535、TA98、TA1537、大腸菌 WP2 uvrA)、およびチャイニーズハムスター

肺由来細胞 (CHL/IU)を用いる染色体異常試験において陰性の結果が報告されている。(JECDB: 376-06-7)

## ② Perfluorohexadecanoic acid (PFHxDA) CAS: 67905-19-5

### 反復毒性

PFHxDA(純度 95.3%)をSDラットに0、4、20および100 mg/kg/dayの用量で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)が行われた。一般状態観察、詳細な一般状態観察、尿検査および血液学的検査では、雌雄とも被験物質投与に関連する変化はみられなかった。機能検査では、回復2週に100 mg/kg/day群の雌雄とも後肢の握力に低値がみられた。体重については、100 mg/kg/day群の雄で、投与35および42日の体重、投与1-42日の体重増加量および体重増加率に低値がみられた。ホルモン測定では、投与期間終了時に雌のすべての用量群でT3に低値がみられた。血液化学的検査では、投与期間終了時に雌雄の100 mg/kg/day群および雌の20 mg/kg/day群でクロールに高値がみられ、雌の100 mg/kg/day群でナトリウムおよび尿素窒素が高値であった。臓器重量では100 mg/kg/day群で雄の肝臓の絶対および相対重量に高値がみられ、病理組織学的検査では、小葉中心性肝細胞肥大および小葉中心性脂肪化が20 mg/kg/day以上の投与群で認められた。雌では、小葉中心性肝細胞肥大が100 mg/kg/day群でみられた。以上の結果から、本試験の反復投与毒性の無影響量(NOEL)は4 mg/kg/day未満と考えられた。一方、生殖能及び性周期検査では、100 mg/kg/day群まで被験物質投与に関連する変化は認められなかった。新生児の生後4日の体重に100 mg/kg/day群で低値傾向がみられた。以上の結果から生殖毒性に関するNOAELは20 mg/kg/dayとした((Hirata-Koizumi M, et.al., (2015); JECDB: 67905-19-5)

### 遺伝毒性

*In vitro* 試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験(TA100、TA1535、TA98、TA1537、大腸菌 WP2 uvrA)、およびチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)を用いる染色体異常試験

において陰性の結果が報告されている。  
(JECDB: 67905-19-5)

### ③Perfluorooctadecanoic acid (PFODA) CAS: 16517-11-6

#### 反復毒性・生殖毒性

PFODA(純度 98.9%)雌雄ラットに 0、40、200 および 1,000 mg/kg/day の用量で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) が行われた。1,000 mg/kg/day を投与された雌 1 例は、妊娠 18 日目に瀕死の状態で安楽死された。しかし、他の投与に関連した毒性の臨床徴候は認められなかった。雄の 1,000 mg/kg/day 群で、体重が投与 28 日目から投与期間まで、雌では妊娠中から授乳中まで減少した。赤血球数、ヘモグロビンレベルおよびヘマトクリットは雄で 200 および 1,000 mg/kg/day で減少し、活性化部分トロンボプラスチン時間は雌で 1,000 mg/kg/day で延長した。病理組織学的検査では、200 および 1,000 mg/kg/day 群の雄および 1,000 mg/kg/day 群の雌で小葉中心性肥大および壊死など肝臓の変化が認められた。膵臓チモゲン顆粒の減少が 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。生殖および発生毒性に関しては、1,000 mg/kg/day 群で、生後 0 および 4 日目の黄体数、着床数、出生児総数および生存児数の減少が認められた。この用量で、児の出生時体重は減少し、出生後体重増加も抑制された。以上より、PFODA の無毒性量は反復投与毒性で 40 mg/kg/day、生殖/発生毒性で 200 mg/kg/day とした。(Hirata-Koizumi, et.al., (2012); JECDB: 16517-11-6)。

#### 遺伝毒性

*In vitro* 試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験(TA100、TA1535、TA98、TA1537、大腸菌 WP2 uvrA)において、陰性の結果が報告されている。チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)を用いる染色体異常試験では、軽度ながら数的異常誘発性を有すると報告されている (JECDB: 16517-11-6)

### ④4,8-Dioxa-3H-perfluorononanoic acid (ADONA) CAS:919005-14-4、Ammonium salt CAS:958445-44-8

#### 反復毒性

ADONA (98.5%超)を SD ラットに 0、10、30、100 mg/kg/day の用量で 28 日間強制経口投与試験 (OECD TG407)を行った。ADONA 投与群において投与に関連した死亡および異常な臨床所見は認められなかった。体重、摂餌量、機能観察パラメータに有意な影響は認められなかった。絶対肝重量は 30 および 100 mg/kg/day 群の雄で有意に増加し、相対肝重量は全群の雄で有意に増加した。唯一の有意な病理組織学的変化は、すべての ADONA 投与群のすべての雄の肝臓において、軽度から中等度の用量依存的びまん性中間帯/小葉中心性肝細胞肥大であった。高用量群の雌では、肝細胞肥大やその他の肝変化の所見は認められなかった。著者は、雄ラットの 10 mg/kg/day 群の軽微な肝臓の変化は毒性学的に有意ではないとして NOAEL を 100 mg/kg/day としている。(Gordon (2011))

ADONA (98.5%超)を SD ラットに 0、10、30、100 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与試験 (OECD TG408)が行われた。肝臓の絶対および相対重量は、高用量群の雌雄でわずかに増加したが、統計学的に有意ではなかった。10 mg/kg/day 群の雄 10 匹中 9 匹に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。いずれの群においても、投与に関連した他の病理組織学的変化は認められなかった。10 mg/kg/day 群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌における軽微な所見は毒性学的に有意ではないと判断され、本試験における NOAEL は 10 mg/kg/day としている (Gordon (2011))

以上ラットにおける 28 日及び 90 日間経口試験で著者は NOAEL を 10 mg/kg/day としているが、他の PFAS 化合物の評価と比較すると、LOAEL: 10 mg/kg/day とした方が適切であると考えられた。

#### 生殖発生毒性

ADONA を妊娠 SD ラットに、10、30、90、270、500 mg/kg/day の用量で発生毒性スクリーニング試験が行われた。500 mg/kg/day 群は GD 2 で全例が死亡又は瀕死状態にあり、この時点で試験を中止した。270 mg/kg/day 群では、死亡、有意な体重減少、摂餌量減少、及び活動性の低下、脱水症等の一般状態の変化がみられた。90

mg/kg/day 群で、体重増加抑制がみられたが、統計学的に有意ではなかった。10、30 mg/kg/day では、投与に関連した一般状態、体重、剖検に異常所見はなかった。各用量群の生存母動物はいずれも正常に出産し、妊娠期間と分娩時間も対照群と有意差はなかった。同腹児あたりの平均産児数、同腹児あたりの出生児の割合、及び同腹児あたりの死産児の割合は、いずれの用量群も対照群と有意差はなかった。生後 1、4、及び 6 日目の新生児の生存率および同腹出生児の平均体重は、270 mg/kg/day 群で有意に減少した。いずれの用量群の児動物にも、剖検時に肉眼的奇形は認められなかった。本試験における ADONA の母動物毒性及び発生毒性の NOAEL は 30 mg/kg/day であった。(Gordon (2011))

#### 遺伝毒性

*In vitro* 試験としては、OECD TG471 (Gordon, 2011)、OECD TG 476 (V79 細胞) (Cordon, 2011) で陰性、OECD TG 473 (ヒトリンパ球細胞) で陽性の結果 (Gordon, 2011) が報告されている。

*In vivo* 試験としては、マウス骨髄細胞の小核試験 (OECD TG 474) と染色体異常試験 (OECD TG475) (Gordon, 2011) で陰性の結果が報告されている。

### ⑤ Hexafluoropropylene oxide dimer acid (HFPO-DA) CAS:13252-13-6、HFPO-DA ammonium salt (GenX) (CAS:62037-80-3)

#### 体内動態

##### i) 吸収(経口)

30 mg/kg の HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84%) 水溶液を SD ラットに単回強制経口投与した (EPA TG OPPTS 870.7485)。HFPO-DA は、投与後 12 時間までの尿に、雄では投与量の 95%、雌では 97% が排泄された (DuPont 18405-1017 RV1, 2011 cited in US EPA 2021)。

3 mg/kg の HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84%) 水溶液を ICR マウス(雌雄各 5 匹/群)に単回強制経口投与した (EPA TG OPPTS 870.7485)。HFPO-DA は、投与後 12 時間までの尿に、雄では投与量の 31%、雌では 39% が排泄され、168 時間後までに、雄及び雌でそれぞ

れ投与量の 90% と 92% が尿中に回収された (DuPont-18647-1017 RV1, 2011 cited in US EPA 2021)。

HFPO-DA を C57BL/6 マウスに、1、10、100 mg/kg/day の用量で 28 日間投与した。血清中ピーク濃度到達時点は、高用量群の雄では 14 日、その他はすべて 5 日目であった。1 及び 10 mg/kg/day 群の血清濃度は、5 日目よりも 14 及び 28 日目のほうが低かった。10 及び 100 mg/kg/day 群の雄は、雌よりも血清及び尿中濃度が高かった。血清及び尿濃度は雄のほうが高いことから、雄のほうが雌よりも吸収率が高いように思われた (Rushing et al (2017) cited in US EPA 2021)。

HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84%) を ICR マウスに 0、0.1、0.5、5 mg/kg/day の用量で、雄には 95 日間、雌には 96 日間連続して強制経口投与した (OECD TG 408 準拠)。全体として、血漿濃度は用量の増加とともに上昇し、吸収は飽和していないことが示され、また濃度の標準偏差が大きいことから個体間で吸収がかなり変動していることが示された。Rushing et al. (2017) にみられた雌雄差は、この試験の投与後 2 時間ではそれほど明白ではなかった (DuPont-18405-1307, 2010 cited in US EPA 2021)。

##### ii) 分布

HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84.5%) または HFPO-DA (純度 98%) それぞれ 10 または 30 mg/kg を、水溶液として SD ラットに単回強制経口投与した。投与後 168 時間の血漿中平均濃度は、HFPO-DA アンモニウム塩投与の雄ラットでは、低用量群で 36±11 ng/mL、高用量群で 57±36 ng/mL であり、HFPO-DA 投与の雄では、低用量群、高用量群それぞれ 41±10 ng/mL、128±23 ng/mL であった。一方、雌ラットでは、いずれの投与群も定量限界 (LOQ; 20 ng/mL) 以下であった。投与 168 時間後の肝臓中平均濃度は、HFPO-DA アンモニウム塩投与の雄ラットでは、低用量群で 73±25 ng/g、高用量群で 38±15 ng/g であり、HFPO-DA 投与の雄では、低用量群、高用量群それぞれ 24±6 ng/g、89±4 ng/g であった。肝臓組織と血漿の平均濃度比は、低用量では遊離酸よりもアンモニウム塩の方が大きかったが、

高用量では、アンモニウム塩と酸ではほぼ同一であった。しかし、雌では、高低両用量とも雄に比べ肝臓での HFPO-DA とそのアンモニウム塩の蓄積は少なく 12 匹中 10 匹で、肝臓中 HFPO-DA 濃度は定量限界 (20 ng/g) 未満であった。脂肪組織中の HFPO-DA アニオン濃度はすべての雌雄ラットで LOQ (20 ng/g) 未満であった (DuPont-24281, 2008 and DuPont-24286, 2008 cited in US EPA 2021)。

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 86%) を 10 または 30 mg/kg 群の用量で水溶液として ICR マウスに単回強制経口投与した。経時的に 168 時間後迄の血漿のサンプリングを行い、その後、肝臓と脂肪でサンプリングした。HFPO-DA アニオンの肝臓中平均濃度は、雄マウスでは、10 mg/kg 群で 384±472 ng/g、で 457±337 ng/g であった。脂肪組織中では、30 mg/kg 群の雄で 31.6 ng/g であり、10 mg/kg 群の雄および両用量群の雌では定量限界 (20 ng/g) 未満であった。投与後 168 時間の血漿中平均濃度は、雄マウスでは、10 または 30 mg/kg 群それぞれ 759±946 ng/mL、830±618 ng/mL であった。雌マウスでは、各用量群の 3 匹中 1 匹のみが LOQ を超える血漿濃度であった。(DuPont-25300, 2008 cited in US EPA 2021)。

OECD TG 421 に準拠した生殖/発生毒性試験の一環として、HFPO-DA アンモニウム塩を 0、0.1、0.5、5 mg/kg/day の用量で妊娠 ICR マウスに、交配 14 日前から授乳 (LD) 20/21 日まで強制経口投与したトキシコキネティクス試験が行われた。PND 4 および PND 21 の児動物の血漿中に、HFPO-DA が LD 21 の母動物の濃度のそれぞれ約 1/2~1/4、1/40~1/60 の濃度で検出された。これは母体血清から児動物に HFPO-DA アニオンが移行していること、また児動物への移行は大部分が妊娠中に起こったことを示している。児動物の PND 40 の HFPO-DA 血漿濃度は、0.1 mg/kg/day 群では雄および雌それぞれ 1,352、946 ng/mL、0.5 mg/kg/day 群では、6,282、4,074 ng/mL、5 mg/kg/day 群では、51,340、43,340 ng/mL であり、雄のほうが雌よりもわずかに高い傾向があったが、本試験では概して全用量群ともに標準偏差が大きかった (DuPont18405-1037, 2010 cited in US EPA 2021)。

妊娠中の CD-1 マウスに、胎生 (E) 1.5 日から E 11.5 または E17.5 に 2、10 mg/kg/day の HFPO-DA を投与した。母動物の血清および肝臓を E 11.5 または E 17.5 の最終投与に採取し。また E 11.5 に羊水、E11.5 および E17.5 に全胚を採取した。HFPO-DA は高低両投与群とも採取したすべての時点の羊水および全胚に検出され、妊娠母動物から胎児への HFPO-DA の移行が示された。HFPO-DA 濃度は用量の増加とともに上昇した。全胚の HFPO-DA 濃度は両用量群とも E 11.5 よりも E 17.5 でより高く、妊娠期間中の胚における生体内蓄積を示している。一方、母動物血清中の HFPO-DA 濃度は、両用量群とも E 11.5 よりも E17.5 で低下した。(Blake et al. (2020) cited in US EPA 2021)。

HFPO-DA アニオンの胎児への移行は、妊娠日 (GD) 6 から GD 20 に、5~1,000 mg/kg/day の HFPO-DA をばく露した SD ラットの実験も実証された。GD 20 の投与 2 時間後の母動物の血漿中濃度は、その胎児の血漿中濃度よりも 3 倍高かった。(Dupont-18405-849 RV1, 2011 cited in US EPA 2021)。HFPO-DA アンモニウム塩を SD ラットに 1~500 mg/kg/day の用量で GD14 から GD18 までばく露した実験でも HFPO-DA アニオンの胎児への移行が示された (Conley et al. (2019) cited in US EPA 2021)。

SD ラットに、HFPO-DA アンモニウム塩を 0、1、3、10、30、62.5、125 mg/kg/day の用量で GD 16~GD20 まで、または 0、10、30、62.5、125、250 mg/kg/day の用量で GD 8~PND 2 までばく露し、血清濃度を測定した。母動物の血清中および肝臓中 HFPO-DA アニオン濃度は、二つの試験とも用量の関数として上昇した。著者らは、二つの試験の同用量群間で血清または肝臓濃度に統計学的に有意な差はなく、長期曝露でも生体内蓄積は生起していないことを示していると述べている。HFPO-DA アニオンは、全用量群の胎児血清で検出され、回帰分析の結果、母動物血清濃度は胎児の血清濃度の約 2~3 倍であることが示された。GD 20 の胎児および母動物の肝臓中濃度は、30~125 mg/kg/day 群間でほぼ同一であった。PND における雄新生児の肝臓濃度は雌よりも有意に高かった。雌雄の PND 2 の肝臓濃度は、

GD 20 の胎児の肝臓濃度の約 10 分の 1 であった (Conley et al. (2019) cited in US EPA 2021)。

### iii)代謝

SD ラットから調製した肝細胞を HFPO-DA アンモニウム塩の 2  $\mu\text{M}$  (クリアランス検討) または 200  $\mu\text{M}$  (生体内変換検討) 溶液とともに合計 120 分間培養した。クリアランス検討培養では、生存肝細胞と熱不活化肝細胞のクリアランスには差がなかった。さらに、生体内変換検討培養では、代謝物は検出されなかった。(Gannon et al, 2016 cited in US EPA 2021)。

ラットの単回経口試験で、投与の 168 時間までに収集した尿中の HFPO-DA アンモニウム塩の回収総量は雄で投与量の 103 $\pm$ 2.73%、雌で 99.8 $\pm$ 6.41% であり、代謝物は検出されなかった。また、マウスの単回経口試験では、尿中の HFPO-DA アンモニウム塩の回収総量は雄で投与量の 89.5 $\pm$ 6.91%、雌で 91.5 $\pm$ 6.04% であり、代謝物は検出されなかった (DuPont-18647-1017 RV1, 2011 cited in US EPA 2021)。

### iv)排泄

雌雄 SD ラットに HFPO-DA アンモニウム塩 30 mg/kg を単回経口投与したところ、12 時間以内に 95% (雌) から 97% (雄) が尿中に排泄された。尿には、HFPO-DA が代謝を受けたことを示す証拠はみられなかった。尿中排泄の T1/2 は、雄ラットで 3 時間、雌で 8 時間と算出された。ICR マウスに HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84%) 3 mg/kg を単回経口投与した試験では、12 時間での尿中への排泄は、雄マウスで 31%、雌で 39% のみであり、マウスの尿中排泄はラットによりも効率的でないように思われた。投与後 168 時間の尿中の回収率は、雄および雌でそれぞれ 90% および 92% であった。尿中排泄の T1/2 は雄マウスで 21 時間、雌で 18 時間と算出された。(DuPont-18647-1017 RV1, 2011 and DuPont-18405-1017 RV1, 2011 cited in US EPA 2021)。

マウスに HFPO-DA (1~10 mg/kg/day) を 28 日間反復経口投与した試験で、尿中濃度のモニタリングが行われた。1-および 10-mg/kg/day 群では、尿中濃度は 3 日目にピークに達し、その後は単調に減少した。雄では、各時点で雌よりも尿中濃度が高く、血清中濃度が高いことと一致していた。

100 mg/kg/day 群の尿中濃度は、雄では 2 日目にピークを示し、14 日目にもピークを示したが、雌では 5 日目にピークを示し、10 日目および 14 日目には減少した (Rushing et al. (2017) cited in US EPA 2021)。

### v)クリアランス

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84.5%) を SD ラットに 10, 30 mg/kg の用量で単回経口投与した。雄では、血漿中濃度のピーク到達は低用量群では投与後 1~2 時間以内、高用量では投与後 30 分~1 時間以内であった。血漿中濃度は、4~5 日目までにピーク時の 1% 未満に低下していたが、まだ LOQ (20 ng/mL) 以上であった。雌では、血漿中濃度は低用量群では 1 時間後にピークに達し、通常 24 時間までに LOQ レベルに低下した。高用量群では、雌ラットの血漿中濃度は投与後 30 分~1 時間でピークに達し、24 時間または 48 時間までに LOQ レベルまで低下していた。クリアランス時間は、雄ラットでは低用量で 12 時間、高用量で 22 時間、雌では低用量で 4 時間、高用量で 8 時間であった (Dupont-24281, 2008 cited in US EPA 2021)。

遊離 HFPO-DA (純度 98%) を用いた同様のプロトコルのラットでの試験では、低用量では、血漿中濃度は雌雄ともに 1 時間以内にピークに到達したが、高用量では、雄で 1 時間または 2 時間、雌で 15 分に血漿中濃度のピークに到達した。また、クリアランス時間は、雄では、低用量で 28 時間、高用量で 22 時間、雌では低用量で 8 時間、高用量で 4 時間であった (Dupont-24286, 2008 cited in US EPA 2021)。

ラットとサルの間薬物動態試験において、雌雄 SD ラットに HFPO-DA アンモニウム塩 (10, 50 mg/kg) を、雌雄 *Cynomolgus* サルに HFPO-DA アンモニウム塩 (10 mg/kg) を単回静脈内ボラス投与した。ラットでは、血漿中濃度は、雌よりも雄のほうが常に約 1~2 桁高く、雌の排泄は雌よりも速いという知見と一貫性があった。雄ラットのクリアランス時間は、10 mg/kg 投与群で 22 時間、50 mg/kg 群で 17 時間であった。雌ラットのクリアランス時間は、10-、50-mg/kg 投与群でそれぞれ 3 時間、4 時間であった。なお、雄ラットのクリアランス時間は、Dupont-24281 (2008) で算出された



同用量群のクリアランス時間が 12 時間であったのに対し、この試験では 22 時間と長い値が算出されている。雌ラットについては同程度であった。また、50 mg/kg 投与群のラットでは、血清濃度値の標準偏差が大きかった。サルでは、血清濃度値の標準偏差が大きく、評価した雄雌の間に大きな差があることが示唆された。雌雄の血漿中濃度を比較すると、最初の 2 時間は雌で概ね高く、4 時間ではほぼ同じであり、4 時間から 336 時間までは雄でわずかに高かった。168 時間後の HFPO-DA アンモニウム塩由来のアニオンレベルは雌雄ともに非常に低く、雄で 4 ng/mL、雌で 1 ng/mL であった。408 時間以降の濃度は、LOQ (1 ng/mL) 以下であった。サルのクリアランス時間は雄、雌それぞれ 11 時間、10 時間と算出された (DuPont-17751-1579 RV1, 2009 cited in US EPA 2021)。

#### 反復毒性

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 88%) を Crl:CD(SD)ラットに 0、0.3、3、30 mg/kg/day (雄)、3、30、300 mg/kg/day (雌) に 28 日間強制経口投与 (OECD TG407 準拠) したところ、3 mg/kg/day 以上の雄で、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められた。雌では血液学的影響は認められなかった。血清検査では 3 および 30 mg/kg/day の雄および 300 mg/kg/day の雌で、総グロブリンの減少および A/G 比の増加が認められた。さらに、雄ではすべての用量でコレステロールおよびトリグリセリドの減少が認められた。30 mg/kg/day 投与の雄では、腎臓の相対重量が 15% 増加し、1/10 例の雄で腎臓のわずかな石灰化が報告された。雌では腎臓重量の変化は確認されなかった。雄の 3 および 30 mg/kg/day、雌の 300 mg/kg/day で相対肝重量増加が報告された。多巣性小葉中心性肥大が、3 および 30 mg/kg/day の雄および 300 mg/kg/day の雌の肝臓で認められた。3 mg/kg/day の雄ラットで確認された血液パラメータの変化ならびに肝肥大の発生に基づいて、この試験の NOAEL を 0.3 mg/kg/day とした (Haas (2008a) cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 88%) を Crl:CD-1(ICR)マウスに 0、0.1、3、30 mg/kg/day で 28 日

間強制経口投与 (OECD TG407 準拠) した。雄マウスでは 3 および 30 mg/kg/day でヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少が認められ、30 mg/kg/day では赤血球数の減少を伴った。血清検査では雌雄ともに A/G 比が 3 mg/kg/day 以上で増加した。さらに、AST、ALT、ALP、SDH は、雄で 3 および 30 mg/kg/day、雌で 30 mg/kg/day で増加した。雌雄とも 3 および 30 mg/kg/day で相対肝重量の増加がみられた。多巣性小葉中心性肥大が、3 および 30 mg/kg/day の雄および 300 mg/kg/day の雌の肝臓で認められた。3 および 30 mg/kg/day の雄で副腎重量の増加が認められた。雌の 0.1 および 30 mg/kg/day 投与群で腎臓の絶対重量および相対重量が増加していた。雄の 30 mg/kg/day で副腎皮質肥大がみられた。30 mg/kg/day 群の雌で子宮重量の減少を認めたが子宮の病理組織学的変化はみられなかった。雄マウスはすべての用量で、雌マウスは中・高用量で  $\beta$  酸化活性が認められた。雄マウスの 3 mg/kg/day 投与時の A/G 比増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、肝障害マーカーの増加、肝細胞壊死から、本試験の NOAEL は 0.1 mg/kg/day とした (Haas (2008b) cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA 0、1、10、100 mg/kg/day を C57BL/6 マウスに 28 日間強制経口投与して、免疫効果を検討した。この試験は、8 週間間隔で 2 回繰り返行われた。100 mg/kg/day で確認された影響には、雌における TDAR の抑制 (7.3%) および相対脾臓重量の減少 (11%) が含まれるが、雄ではこれらの影響は確認されなかった。さらに、T リンパ球数の増加が雄で認められた (平均 74%)。B リンパ球数は雌雄で不変であった。肝臓の相対重量が 10 mg/kg/day 以上で増加し、肝臓のペルオキシソーム増殖 (肝臓アシル CoA オキシダーゼの測定) が 10 および 100 mg/kg/day (雄) または 100 mg/kg/day (雌) でのみ認められた。Rushing et al. (2017)

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84%) を Crl:CD(SD)ラットに 0、0.1、10、100 mg/kg/day (雄)、0、10、100、1,000 mg/kg/day (雌) の用量で 90 日間強制経口投与 (OECD TG408 準拠) した。ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少が雄の 10 mg/kg/day と 100 mg/kg/day で、雌

の 1,000 mg/kg/day で認められた。また、100 mg/kg/day の雄で網状赤血球数および血小板数の増加が認められた。1,000 mg/kg/day の雌で、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH)、血小板数、網状赤血球の増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) および好塩基球の減少が認められた。血清検査では雄の 10 および 100 mg/kg/day で、アルブミンおよび A/G 比の増加、グロブリンの減少が認められた。雌の 1,000 mg/kg/day で A/G 比の増加とグロブリンの減少が認められた。さらに、血清コレステロールは 100 mg/kg/day の雄および 100 mg/kg/day の雌および 1,000 mg/kg/day の雌で減少した。腎臓の相対重量の増加が、10 および 100 mg/kg/day の雄雌で認められた。肝臓の絶対重量と相対肝重量の増加が、10 および 100 mg/kg/day の雄および 1,000 mg/kg/day の雌で認められた。10 および 100 mg/kg/day の雄ならびに 1,000 mg/kg/day の雌に肝細胞肥大が認められた。10 mg/kg/day の雌雄における相対腎重量の増加、血液パラメータの変化、アルブミンおよび A/G 比の増加、グロブリンおよびコレステロールの減少、10 mg/kg/day の雄ラットにおける肝臓重量の増加に基づいて、この試験の NOAEL は 0.1 mg/kg/day とした (Haas (2009) cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84%) Crl:CD-1(ICR)マウスに 0、0.1、0.5、5 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与 (OECD TG408 準拠) した。雄の 0.5 および 5 mg/kg/day 群で血小板数の増加が認められ、雄の 5 mg/kg/day 群で赤血球ヘモグロビン濃度のわずかな減少が認められた。また、血清臨床化学的变化は雌に比べ雄でより顕著であった。雄の 5 mg/kg/day でコレステロールは減少した。血清肝酵素は雄 (AST、ALT、ALP) および雌 (ALT、ALP) の 5 mg/kg/day 増加した。雄の 0.5 mg/kg/day 及び雌の 5 mg/kg/day (雌) で肝重量パラメータの増加が確認され肝臓の肥大および顕微鏡的な肝変化と相関していた。肝臓の病理組織学的所見は、雄の 5 mg/kg/day で単細胞壊死の増加、肥大 (軽微)、クッパー細胞色素、分裂像、雌では肥大 (軽度)、局所壊死 (軽微) および単細胞壊死が認められた。雄では 0.5

mg/kg/day でも肥大が確認された。さらに、雄の 5 mg/kg/day でわずかな胆管過形成が認められた。5 mg/kg/day の雄における肝血清酵素の変化を伴う肝重量の増加および肝肥大、単細胞壊死により本試験の NOAEL は 0.5 mg/kg/day とした (MacKenzie, 2010 cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84%) を Crl:CD(SD)ラット 0、0.1、1、50 mg/kg/day (雄)、0、1、50、500 mg/kg/day (雌) の用量で 2 年間強制経口投与 (OECD TG453 準拠) した。500 mg/kg/day の雌 7 例に試験物質に関連した死亡があり、原因として腎臓の炎症/壊死 (乳頭壊死 5 例を特徴とした。雌ではすべての雌の投与群で生存率が低かったため 101 週目に終了させたが、群間で統計的に有意差は無かった。中用量群および高用量群の雌雄におけるアルブミンおよびグロブリンの変化は、6 カ月時点での 1 mg/kg/day 投与群を除いて、すべての投与間隔で A/G 比の統計的に有意な増加をもたらした。ビリルビン値は、ほぼすべての間隔で中用量群および高用量群の雌で統計学的に有意に低下した。さらに、血清肝酵素 (ALP、ALT、SDH) が 50 mg/kg/day の雄で増加した。雌 500 mg/kg/day では、腎重量の増加、尿細管拡張、腎乳頭水腫、移行細胞過形成などの腎臓への影響が認められた。高用量群の雌雄で、中間屠殺時に相対肝重量の増加が認められた。雌雄の 50 および 500 mg/kg/day に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。さらに、中間屠殺時に雌の 500 mg/kg/day で脾臓の絶対および相対重量の減少が認められたが肉眼的変化は確認されなかった。本試験における NOAEL は、雄の 1 mg/kg/day での A/G 比の増加から 0.1 mg/kg/day とした (Caverly Rae et al. (2015) cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84%) を Crl:CD1(ICR)マウスに 0、0.1、0.5、5 mg/kg/day の用量で強制経口投与した生殖/発生毒性スクリーニング試験 (OECD TG421) が行われた。5 mg/kg/day の雌では、腎重量の増加が認められた。0.5 および 5 mg/kg/day の雄で、腎尿細管細胞肥大の増加が認められた。また、肝重量の増加と肝肥大が雌雄に認められた。さらに、単細胞壊死の発生率が全用量群の雌雄で確認され、最

高用量(雌雄)では軽微から中程度、中間用量(雄)では軽微にグレード分けされた。0.5 mg/kg/day の雌雄で、肥大および壊死が認められた。雄では、腎臓重量が 5 mg/kg/day で増加し、これは 0.5 mg/kg/day から認められる腎尿細管細胞肥大の増加と相関していた。雌でも、腎臓の絶対および相対重量の増加が認められた。0.5 mg/kg/day で雄の肝臓に認められた単細胞壊死を基に親動物の NOAEL は 0.1 mg/kg/day とした (Edwards (2010a) cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84%)を Crl:CD(SD) rats ラットに 0、10、100、1,000 mg/kg/day の用量で妊娠 6~20 日に強制経口投与する発生毒性試験 (OECD TG414) が行われた。最高用量群の雌 1 例が、妊娠 20 日に肝臓および腎臓の障害で死亡した。1,000 mg/kg/day では、試験物質に関連した臨床所見、平均腎重量の高値、および母動物の体重増加抑制が認められた。100 mg/kg/day 以上では妊娠子宮重量の減少が認められた。また 100 mg/kg/day 以上で肝重量増加が認められた。母体毒性の NOAEL は 100 および 1,000 mg/kg/day での早期分娩、肝臓の病理所見に基づいて、10 mg/kg/day とした (Edwards (2010b) cited in SVHC 2019)。

#### 生殖発生毒性

HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84%)を妊娠 Crl:CD(SD)ラットに 0、10、100、1,000 mg/kg/day の用量で妊娠 6~20 日に経口投与(発生毒性試験 (OECD TG414))した。100 mg/kg/day 群では 4 匹、1,000 mg/kg/day 群では 9 匹が妊娠 21 日目に早産した。100 mg/kg/day および 1,000 mg/kg/day で妊娠期子宮重量の減少が認められた。100 mg/kg/day および 1,000 mg/kg/day での妊娠期子宮重量の減少は、被験物質投与による平均胎児体重の減少に起因するものであった。1,000 mg/kg/day で第 14 痕跡状過剰肋骨の発生頻度が高く、性比が対照群に比べ大きく変化していたが、胎児の生存率、奇形、変異に対する影響は認められなかった。妊娠 21 日目の早産検証のために、第 2 の試験が行われた。試験プロトコルは同一で 100 と 1,000 mg/kg/day の 2 用量で行われた。投与群で早産の増加が確認され、胎児の体重も減少していた。100 および 1,000

mg/kg/day での早産、妊娠期子宮重量の減少および平均胎児体重の減少に基づいて発生毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/day とした (Edwards (2010b) cited in SVHC 2019)。

HFPO-DA アンモニウム塩(純度 84%)を ICR マウスに 0、0.1、0.5、5 mg/kg/day の用量で経口投与した生殖/発生毒性スクリーニング試験 (OECD TG 421 の修正版)が行われた。生殖パラメータ(交配・繁殖・交尾指数;つがい形成から性交までの平均日数)には投与に関連した影響は認められなかったが、最終体重に対する雄の親動物の精巣上体重量が 5 mg/kg/day 群の精巣で統計学的に減少した。平均妊娠期間、平均着床部位数、平均出生児数、生存同腹児数、出生時の雄の割合、出生後の生存率、児動物の全身状態には投与に関連した影響は認められなかったが、児動物の 5 mg/kg/day 群の雌雄では、生後 4 日、7 日、14 日、21 日および 28 日に平均体重低下を示した。雄の児動物は、生後 35 日および 40 日にも引き続き平均体重の低下を示した。児動物の 5 mg/kg/day 群では、亀頭包皮分離および膣開口の達成(思春期発症の指標)の値が対照群の背景値の範囲内であったが、統計学的に有意な遅延が認められた。膣開口日は用量反応性を示さなかった。以上の結果から発生毒性に関する NOAEL は 0.5 mg/kg/day とした。(DuPont-18405-1037 cited in EPA(2021))

エストロゲン、アンドロゲンおよびグルココルチコイド受容体活性を、一連の *in vitro* トランス活性化活性アッセイ(transactivation assay)により調べた。さらに、妊娠 Crl:CD(SD)ラット(3~9 匹/群)に、HFPO-DA を 0、1、3、10、30、62.5、125、250、500 mg/kg/day の用量で GD14~18 に経口投与し、母動物について生殖成績、肝臓における PPAR( $\alpha$ 、 $\beta/\delta$ 、 $\gamma$ )遺伝子の発現、肝臓重量、血清中脂質と甲状腺ホルモンについて検討された。胎児について精巣のテストステロン産生量、精巣の遺伝子発現、肝臓における PPAR 遺伝子発現を調べた。さらに、生後発達の予備的評価として、妊娠ラットに 0 または 125 mg/kg/day の HFPO-DA アンモニウム塩を妊娠 14~18 日に投与し、F1 の生後 128 日(雌)および生後 146 日(雄)の体重、生殖管の奇形の検査を行った。母動物の血

清甲状腺ホルモン濃度の低下が、30 mg/kg/day (総 T3) または 125 mg/kg/day (総 T4) 以上の群で認められた。125 mg/kg/day 以上では血清脂質濃度の低下、62.5 mg/kg/day 以上で肝臓重量の増加が認められた。生存出生児数、胚吸収、胎児体重に有意な影響は見られなかった。In vitro で HFPO-DA は、エストロゲン受容体活性を示さず、細胞毒性に近い高濃度でわずかなグルコルチコイド受容体アンタゴニスト作用、および中程度のアンドロゲン受容体アゴニスト作用を示すのみであった。胎児の精巣でのテストステロン産生には影響を与えず、雄の発生に重要な遺伝子の発現にも影響はなかった。母動物および胎児の肝臓で、ともに 1 mg/kg/day 以上から PPAR シグナル経路に関連する多くの遺伝子の発現が増加した。特筆すべきは、胎児の肝臓は、影響を受ける遺伝子の数とアップレギュレーションの程度に関してより感受性が高いことが示唆された。出生後発生の予備試験では、F1 動物において雌の体重減少および雄の生殖器組織の重量減少が観察された。また、F1 の雌は発育中のいくつかの時点で体重の減少を示し、F1 雌成体は個体単位で肛門性器間距離の減少、肝臓重量の減少を示した。(Conley et al, 2019 cited in SVHC 2019)。

#### 遺伝毒性

In vitro 試験としては、OECD TG471 (Donner, 2008 ; Myhre, 2008 )、OECD TG 476 (L5178Y/TK+) (Myhre, 2008) で陰性、OECD TG 473 (CHO 細胞) の + S9 で陽性の結果 (Clarke, 2008) が報告されている。In vivo 試験としては、マウス骨髄細胞の小核試験 (OECD TG 474) と染色体異常試験 (OECD TG475) (Gudi and Krsmanovic, 2007) および、ラットの不定期 DNA 合成試験 (Pant and Sly, 2007) で陰性の結果が報告されている。

#### 発がん性

HFPO-DA アンモニウム塩 (純度 84%) をラットに 0、0.1、1、50 mg/kg/day (雄)、0、1、50、500 mg/kg/day (雌) の用量で経口投与した慢性毒性/発がん性複合試験 (OECD TG453 準拠) が行われた。50 mg/kg/day 群の雄に膵臓の腺腫とがんの合計発生頻度、及び 500 mg/kg/day 群の雌に

肝細胞腺腫およびがんの発生頻度が統計学的に有意に上昇した。また 50 mg/kg/day 群の雄で精巣のライディッチ細胞腫瘍の発生頻度が上昇したが、統計学的に有意ではなかった。しかし、50 mg/kg/day 群で上昇した間細胞の過形成および腺腫の発生頻度が背景データを越えておりライディッチ細胞腫瘍の発生頻度上昇が投与に関連していることが示唆された。一方、子宮間質性ポリープの発生頻度も統計学的に有意な増加であったが、背景データの範囲内であり投与との関連は不明である。膵臓の腺腫とがんの合計の発生頻度の増加をもとに発がん性としての NOAEL は 1 mg/kg/day である (Caverly Rae et al. (2015) cited in SVHC 2019)。

#### **⑦2-Perfluorohexyl ethanol (6:2-FTOH) CAS: 647-42-7**

##### 体内動態

ラットに経口投与した場合の消失半減期は、肝臓で 17 時間、脂肪組織で 16 時間であった。血液及び組織 (肝臓及び脂肪組織) で検出された代謝物は、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA 及び 5:3 FTCA であった。血漿中では検出されなかった (ECHA Dossier cited in IMAP2019)。

##### 反復毒性

6:2-FTOH を SD ラットに 25、75、225 mg/kg/day の用量で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) が行われた。体重及び体重増加に対する影響が 75 mg/kg/day で確認された一方で、高用量 (225 mg/kg/day) での死亡、血清化学的変化 (アルブミン、総蛋白、グロブリン、尿素窒素、クレアチニン、ビリルビン、ALT、及び AST の高値)、肝臓及び腎臓重量の増加並びに顕微鏡的变化 (腎臓、膵臓、胸骨骨髄、リンパ組織、肝臓、副腎皮質) が確認された。本試験の NOAEL を 25 mg/kg/day とした。(ECHA Dossier cited in IMAP 2019)

6:2-FTOH (純度 99.7%) を SD ラットに 0、5、25、125、250 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与試験 (US EPA OPPTS 870.3100 準拠) が行われた。125 および 250 mg/kg/day では、死亡が認められ、その大部分は腎臓の変性と壊死に起因していた。25 mg/kg/day 以上の雌の群で

血液学、臨床化学および尿検査のパラメータに変化が認められた。肝臓、腎臓および精巣上体の絶対重量および相対重量は有意に増加した。肝臓では 25 mg/kg/day で卵形細胞過形成などの病理組織学的影響が認められた。摂餌量と体重は有意に低く、歯牙障害、唾液過多、尿で汚れた腹部被毛、立毛、少量の糞便および自発運動量の低下がこれらの群で観察された。影響は雌ラットでより重度であった。また、単細胞肝細胞空胞化、肝細胞肥大、単細胞壊死、胆道過形成、大動脈周囲炎症および肝細胞空胞化が確認された。肝臓の影響、血液学および臨床化学のパラメータに基づき、NOAEL を 5 mg/kg/day とした (Serex et al. (2014) cited in IMAP 2019)。

6:2-FTOH を CD-1 マウスに 1、5、25、100 mg/kg/day の用量で強制経口投与した1世代試験 (OECD TG 415 準拠) が行われた。体重の減少、肝細胞障害の指標となる赤血球および白血球のパラメータと臨床化学パラメータの変化が認められた。肝細胞肥大は、雌雄とも 5 mg/kg/day 以上の用量で認められたが、組織学的な影響は認められなかった。死亡率、臨床観察、体重、血液学、臨床化学 (肝臓関連)、肝臓重量に対する高用量での影響から、反復投与毒性の NOAEL は 5 mg/kg/day とした。 (Mukerji, et al. (2015) cited in IMAP 2019)

#### 生殖発生毒性

上記の SD ラットへの反復投与毒性試験と生殖発生毒性併合試験において、親世代では、生殖能力、性交前間隔および妊娠期間は、すべての用量で被験物質投与による影響を受けなかった。児動物では、225 mg/kg/day で生存同腹児の死亡率の増加と雌雄児動物の平均体重の低下により、NOAEL は 75 mg/kg/day とした。 (ECHA Dossier)

上記の CD-1 マウスを用いた1世代試験において、100 mg/kg/day まで生殖毒性に関するパラメータに影響は認められなかった。100 mg/kg/day 群で認められた児動物の成熟遅延の臨床徴候および授乳期における児動物の生存率および体重の減少に基づいて、発生毒性の NOAEL は 25 mg/kg/day とした。 (Mukerji, et al. (2015))

#### 遺伝毒性

*In vitro* 試験としては、3つの細菌を用いる遺伝子復帰突然変異試験として TA100、TA1535、TA98、TA1537、WP2 uvrA を使った試験 (2つは OECD TG471 準拠の明記あり) で陰性の結果が報告されている (ECHA REACH Dossier)。2つの染色体異常試験 (CHO 細胞とヒト末梢血リンパ球を使っただけのもの) で陰性の結果が報告されているが、CHL/IU 細胞を使った染色体異常試験では+S9 の条件で陽性の結果が報告されている (ECHA REACH Dossier)。マウスリンフォーマ試験 (L5178Y 細胞) (OECD TG 476) で陰性の結果が報告されている (ECHA REACH Dossier)。

*In vivo* 試験としては、不定期 DNA 合成試験 (ラット、750、1,500 mg/kg 単回強制経口投与) で陰性の結果が報告されている (ECHA REACH Dossier)。

### **⑧2-Perfluorooctyl ethanol (8:2-FTOH) CAS: 678-39-7**

#### 体内動態

##### i) 吸収

8:2-FTOH はラットで急速に吸収され (27～57%)、親化合物と代謝物は血液と組織に速やかに分布する (Hagen et al., 1981; Martin et al., 2005; Fasano et al., 2006 cited in EFSA 2020)。

##### ii) 分布

放射標識した8:2 FTOHを経口投与7日後で、投与量の4～7%が親化合物及び関連代謝物として組織に存在した。特に脂肪組織、肝臓、甲状腺、副腎での濃度が高かった。多くの組織濃度は全血中濃度よりも高かった (Fasano et al., 2006 cited in EFSA 2020)。

##### iii) 排泄

排泄は主に糞中 (70%超) であり、胆汁中排泄は20～45%で、尿中排泄は4%未満であった。雌のほうが雄よりも多かった (Fasano et al., 2006 cited in EFSA 2020)。

##### iv) 代謝

血漿、尿、糞で同定された代謝物は、主に親化合物のグルクロン酸抱合体とグルタチオン抱合体、酸化及び還元体、PFOA、PFNA、PFHpA、PFHxA であった。親化合物及び大部分の代謝物は、PFOA を除いて、速やかに組織から除去さ

れた(8:2-FTOH の消失半減期は約 5 時間)。総放射能で算出した消失半減期は、雄で約 9 日、雌で 7 日であった(Fasano et al., 2006 cited in EFSA 2020)。

単回投与試験では代謝プロファイルに雌雄差はみられなかったが、反復投与試験では PFCA (PFNA、PFOA、PFHpA)の肝臓中濃度は、雄のほうが雌よりも高かった(Fasano et al., 2006 cited in EFSA 2020)。

8:2-FTOH を SD ラットに 5 又は 50 mg/kg で単回強制経口投与して血液、尿、糞を分析した。50 mg/kg 群では、血清中の代謝物の最高濃度は PFOA の 1,995 ng/mL であったが、PFNA (25.66 ng/mL)も検出された。尿中代謝物は主に PFOA (303.6 ng/mL)であり、PFNA も低濃度 (0.84 ng/mL)で検出された。PFOA 及び PFNA 以外の PFCA の測定は行われていない(Dagnino et al., 2016 cited in EFSA 2020)。

8:2-FTOH を SD ラットに単回強制経口投与又は単回静脈内投与して血漿、肝臓、腎臓、及び脳中の親物質及び 2 つの代謝物(PFOA、7:3-フルオロテロマー酸[7:3-FTA])を測定した。強制経口投与後、8:2-FTOH は速やかに吸収、分布され、血漿消失半減期は 1.1~1.7 時間であった。8:2-FTOH のバイオアベイラビリティは雌雄ともに 22~41%であり、用量依存性はなかった。PFOA の血漿消失半減期は、雄のほうが雌よりも長かった(それぞれ 198~353 時間及び 4.47~6.9 時間)。7:3-FTA の血漿中半減期は、雌雄ともに約 2~3 日であった。8:2-FTOH 及び 7:3-FTA はすべての組織で検出された。PFOA は肝臓と腎臓で検出されたが、脳では検出されなかった。組織分布と PFOA の消失には雌雄差がみられたが、8:2-FTOH と 7:3-FTA ではみられなかった(Huang et al, 2019 cited in EFSA 2020)。

8:2-FTOH (30 mg/kg)を妊娠マウスに単回強制経口投与した。妊娠中(GD 9~GD 18)に、母体血清及び肝臓中の PFOA 濃度は、血清中では 789±41 ng/mL から 668±23 ng/mL に、肝臓中では 673±23 ng/mL から 587±55 ng/g に減少した。PFOA は投与後 24 時間で胎児に移行し、濃度は 45±9 ng/g (GD10)から 140±32 ng/g (GD18)に増加したが、PFNA は GD 18(31±4

ng/g)でのみ定量可能であった。出産後、母体血清 PFOA 濃度は、出生後(PND)1 日の 451±21 ng/mL から PND15 の 52±19 ng/mL に減少し、PFNA 濃度も、PFOA の 5 分の 1 ではあったが、同様の傾向を示した。投与した母動物とその出産児を交差(乳母)哺育させ、授乳によるばく露を調査した。PND 3 と PND 15 の両日とも、PFOA と PNDA が出生前及び/又は出生後にばく露された新生児の血清と肝臓で検出され、母動物の 8:2-FTOH へのばく露により、児動物は子宮内及び乳汁経路で PFOA と PNDA にばく露されることが示された(Henderson and Smith, 2007 cited in EFSA 2020)。

ラット、マウス、及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、8:2-FTOH はいくつかの PFCA に生体内変換されることが示唆された。ヒト肝細胞の PFOA 生成量は、マウス及びラット肝細胞よりも少なく、それぞれの約 1/20 及び 1/12 であった(Nabb et al, 2007 cited in EFSA 2020)。

#### 反復毒性

8:2-FTOH を SD ラットに 0、5、25、125 mg/kg/day の用量で 84 日間強制経口投与し、75 日間回復期間を設けた試験が行われた。試験関連死亡は報告されなかった。125 mg/kg/day 群の雌雄で、斑状歯に被験物質に関連した統計学的に有意な増加が認められた。125 mg/kg/day 群の雄で、81 日目に体重および体重増加量の減少が認められた。125 mg/kg/day 群の雄で相対肝重量の統計学的に有意な増加が認められた。75 日間の回復後に雄の肝臓重量は回復したが、相対腎臓重量は用量依存的に有ではないが増加した。125 mg/kg/day 投与群の雌の 75 日間の回復期間終了時でも肝臓および腎臓重量の統計学的に有意な増加が認められた。病理組織学的検査は行われていない(Ladics, 2001 cited in CLH report 2012)。

8:2-FTOH を SD ラットに 0、1、5、25、125 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与し、3 ヶ月間の回復期間を設けた試験が行われた。試験物質に関連した死亡例はない。125 mg/kg/day 群の雌雄で、斑状歯に被験物質に関連した統計学的に有意な増加が認められた。雌雄ともに、いずれの用量群においても、被験物質に関連した

体重または体重増加量、摂餌量および摂餌効率の変化は報告されていない。高用量群でβ酸化の増加が雌雄で認められた。また、25 mg/kg/dayの雌では、90日時点において統計的に有意な肝β酸化の増加が認められた。125 mg/kg/dayでは、雄のみ肝重量の増加が顕微鏡的な肝細胞肥大と関連していた。90日間の曝露後、雄の25および125 mg/kg/day群で局所肝壊死の発生率の増加が報告された。3ヶ月の回復後でも雄ラットにおける肝細胞壊死の発生率は対照群よりも高かった。腎臓重量の統計的に有意な増加が、25 mg/kg/day群の雌雄で認められた。雄の25 mg/kg/dayでは腎臓の尿管肥大が観察された。慢性進行性腎症の発症率及び重症度の有害な上昇が、125 mg/kg/day群の雌で認められ、3ヶ月の回復期では発症率及び重症度が増加した。すべての投与群の雄で甲状腺病変(変質コロイド)の発生率および/または程度が増加した。血漿中フッ素濃度は最高用量群で投与期間中に増加したが、投与3ヵ月後の血漿中フッ素濃度は対照群と同様であった。尿中フッ素は用量依存的に増加し、3ヵ月の回復後でも、尿中総フッ素は高用量群の雄で対照群の約3倍、雌でわずかに増加し、被験物質の代謝が継続していることが示唆された。高用量群のラットでは、エナメル器官のアメロブラスト細胞が変性し、無秩序な状態になっていた。これらの病変は回復群の一部の動物に残存しており、フッ化物中毒による有害作用と考えられた。本試験では、肝壊死の発生率増加に基づいてNOAELは5 mg/kg/dayとした。(Ladics et al., 2008 cited in CLH report 2012)。

#### 生殖発生毒性

8:2 FTOHを妊娠SDラットにGD 6 からGD 20まで、0、50、200、500 mg/kg/dayの用量で強制経口投与発生毒性試験が行われた。母動物では、500 mg/kg/day群で死亡、低体重及び体重増加抑制がみられた。児動物では、奇形はみられなかったが、頭蓋骨骨化遅延の発生頻度の上昇が200 mg/kg/day以上の群でみられ、500 mg/kg/day群では骨盤の骨化遅延と波状肋骨の発生頻度の上昇もみられた。500 mg/kg/dayでは骨化遅延による骨格変異の発生頻度が明らかに上昇していた。なお、CLH report 2012では

この骨化遅延は胎児体重の減少を伴っていないことに着目し、胎児への影響を伴わずまた母動物毒性がみられない用量で発生した骨格変異は、注意を要する知見である指摘している。発生毒性のNOAELは、EFSAでは200 mg/kg/dayとしているがCLH reportは50 mg/kg/dayとした。(Mylchreest et al., 2005 cited in CLH report 2012)

#### 遺伝毒性

*In vitro*試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験でTA100、TA1535、TA98、TA1537、WP2 uvrAを使った試験(CLH report 2012)とTA98、TA100、WP2 uvrAを使った試験(CEBES)で陰性の結果が報告されている。

*In vivo*試験としては、小核試験(ラット、骨髄)(CLH report 2012)で陰性の結果が報告されている。

### **⑩1H, 1H, 2H, 2H-Perfluorooctane sulfonic acid (6:2FTS) CAS:27619-97-2**

#### 体内動態

*In vitro*での代謝スクリーニング試験、雄ラットの肝臓を用いて、被験物質を2時間インキュベーションした後に残留する親化合物の量を測定したが、代謝は予想されなかった。(ECHA REACH Dossier)

*In vivo* トキシコキネティクス-排泄試験が行われ、単回強制経口投与96時間後に、被験物質の65~68%が尿中に回収された。尿中排泄の消失半減期はNMR及びLC/MSによる測定で20.9及び23.75時間であった。(ECHA REACH Dossier)

#### 反復毒性・生殖毒性

6:2-FTSカリウム塩をWistar Han IGSラットに5、15、45 mg/kg/dayの用量で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)が行われた。雄動物の曝露期間は90日間であった。死亡例はなく、一般状態、神経行動学的所見、成長、摂餌量、赤血球変数、凝固能及び剖検結果に変化はなかった。高用量群の雄でBUN濃度が高く投与に関連していると考えられた。雄では、ホルモン濃度(T4)に対する影響は認められなかった。病理組織学的検査で高用量群の雄と雌において軽度から中等度

(多発性)の限局性尿細管拡張が認められた。雄における腎臓の病理組織学的変化に基づいて、反復投与毒性のNOAEL は15 mg/kg/day とした。雌雄の受胎能及び生殖能に対する影響は認められなかった。児の数、児の生存率、成長、性比、及び発生パラメータについて、同腹児のデータに影響はなかった。生殖能及び発生毒性のNOAEL は45 mg/kg/dayとした。(ECHA REACH Dossier)

#### 遺伝毒性

*In vivo*試験として、コメント試験(ラット肝臓および胃)(OECD TG 489)の陰性の結果が報告されている。(ECHA REACH Dossier)

表2. 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
PFTeDA	Hirata-Koizumi M, et al., (2015) 反復生殖併合試験 NOEL:1 mg/kg/day	Hirata-Koizumi M, et al., (2015) 反復生殖併合試験 NOEL:3 mg/kg/day
PFHxDA	Hirata-Koizumi M, et al., (2015) 反復生殖併合試験 LOEL:4 mg/kg/day	Hirata-Koizumi M, et al., (2015) 反復生殖併合試験 NOEL:20 mg/kg/day
PFODA	Hirata-Koizumi M, et al., (2012) 反復生殖併合試験 NOEL:40 mg/kg/day	Hirata-Koizumi M, et al., (2015) 反復生殖併合試験 NOEL:200 mg/kg/day
ADONA	Gordon (2011) ラット90日間試験 LOAEL:10 mg/kg/day	Gordon (2011) 発生毒性試験 NOAEL:30 mg/kg/day
HFPO-DA (GenX)	Caverly Rae et al. (2015) ラット2年間慢性毒性/発がん性複合試験 NOAEL:0.1 mg/kg/day	DuPont-18405-1037 マウス生殖/発生毒性スクリーニング試験 NOAEL:0.5 mg/kg/day
C6O4	-	-
6:2-FTOH	Serex et al. (2014) ラット90日間試験 NOAEL:5 mg/kg/day	Mukerji, et al. (2015) マウス1世代試験試験 NOAEL: 25 mg/kg/day
8:2-FTOH	Ladics et al., (2008) ラット90日間試験 NOAEL:5 mg/kg/day	Mylchreest et al., 2005 発生毒性試験 NOAEL: 50 mg/kg/day
4:2FTS	-	-
6:2FTS	ECHA REACH Dossier 反復生殖併合試験 NOAEL:15 mg/kg/day	ECHA REACH Dossier 反復生殖併合試験 NOAEL:45 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

PCE (CASRN:127-18-4)は、エーテル臭のある、無色、揮発性の液体で、常温では気体として存在する。主に代替フロン原料として用いられ、それ以外ではドライクリーニングの溶剤、金属機械部品等の脱脂洗浄剤、香料、溶剤(医薬品、香料、ゴム等)として用いられている

(ATSDR,2019) (NITE,2006) (FSC,2008)。経済産業省および環境省の2022 年度PRTR データ

([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6.html))によると、PCEの年間排出量は、全国合計で届出事業者から大気へ 484 トン、公共用水域へ1 トン、廃棄物として360 トン、下水道に1 kg移動している。土壌への排出はない。PCEの地下水の汚染の原因は、使用や処理の過程での不適切取り扱いや不法な廃棄による土壌への汚染と考えられている(NITE,2006)。

1996および2004年のWHOによる水道水中の旧GV 0.04 mg/Lの基になったTDIは、雄マウスを用いた6週間経口投与試験 (Buben and O'Flaherty,1985) および雌雄ラットを用いた90日間飲水投与試験(Hayes et al,1986) における肝臓への毒性影響のNOAEL; 14 mg/kg bw/day を不確実係数1000(種差10、個体差10、肝臓における発がんポテンシャル10)で除して導出した14 µg/kg bw/dayであった。WHOの水道水の旧GV値は、TDI: 14 µg/kg/dayに成人体重60 kg、一日飲水量2 Lおよび飲料水への寄与率10% を適用して設定された (WHO,2003)。

$$\begin{aligned} \text{旧 GV} &= \text{TDI} \times \text{体重} \div \text{曝露量} \times \text{寄与率} \\ &= 14 \mu\text{g/kg/day} \times 60 \text{ kg} \div 2 \text{ L} \times 0.1 \\ &= 42 \mu\text{g/L} \quad (40 \mu\text{g/L} = 0.04 \text{ mg/L}) \end{aligned}$$

(WHO,2003)

WHO による最新の評価では、水道水中の PCE のGV は、旧GV の0.04 mg/L から100 mg/Lへと変更された(WHO,2020)。最新の評価で新たに追加されたデータはなかった。PCE の毒性情報は、吸入曝露によるヒトの疫学研究や実験動物の試験結果が中心であり、経口曝露による毒性情報は少ない。高用量曝露のげっ歯類の試験結果から低用量曝露のヒトへの影響へ線形外挿



は、代謝の種差、酸化代謝の飽和による代謝物の非線形的生成等の理由から適切でないが、PBPK モデリングによって、投与経路による初回通過効果の差、吸入から経口への外挿、内部曝露量の算出に適用しうると考えられた。2000 年以前に開発された PCE の PBPK モデルは、代謝シミュレーションが十分ではなかったが、近年開発された PBPK モデルは肝臓での酸化代謝、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) を介する代謝を考慮し、げっ歯類からヒト、吸入から経口への外挿に有用と考えられた。以下に、WHO が発がん性の評価および発がん性以外の毒性評価に用いた試験の概要を整理した。

### 発がん性の評価および POD 算出

発がん性毒性のキースタディは、JISA (1993) および NTP (1986) によるマウスおよびラットを用いた PCE 吸入投与による 2 年間発がん性試験であった。以下に概要を述べる。

F344/DuCrj ラット (一群雌雄各 50 匹) および B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた PCE (純度: 99.9%) 吸入 (ラット: 0, 50, 200 および 600 ppm、マウス: 0, 10, 50 および 250 ppm) 曝露 (6 時間/日、5 日/週) による 104 週間発がん性試験が実施された。腫瘍性病変は、ラットでは脾臓において単核球性白血病が 600 ppm 投与群の雄で有意に増加し、雌では増加傾向が認められた。また、ラットの雌雄で、腎尿細管の巨大核が最高用量で認められた。マウスでは 250 ppm 投与群の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫 (合計) の有意な増加が認められた。また、最高用量の雄で脾臓の血管内皮腫が増加傾向を示した (JISA, 1993)。

F344/N ラット (一群雌雄各 50 匹) および B6C3F1 マウス (一群雌雄各 49/50 匹) を用いた PCE (純度: 99.9%) 吸入 (ラット: 0, 200 および 400 ppm、マウス: 0, 100 および 200 ppm) 曝露 (6 時間/日、5 日/週) による 103 週間発がん性試験が実施された。腫瘍性病変は、ラットでは、雌雄で統計学的有意差はなかったが、背景データを超えた単核球性白血病の発生率の増加、雄で統計学的有意差はなかったが、背景データを超えた腎尿細管腺腫および癌 (合計) の増加が認められた。また、ラットの雌雄で、腎尿細管細胞

の核肥大が認められた。マウスでは、雌雄で肝細胞癌、肝細胞癌および腺腫の増加 (合計)、雄で肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。(NTP, 1986)。

PCE のマウスにおける肝臓毒性および発がん性には、代謝物であるトリクロロ酢酸 (TCA) およびジクロロ酢酸 (DCA) に由来し、マウス > ラット > ヒトの順番で生成量が高く、代謝には種差が認められている。肝発がんのメカニズムには、遺伝毒性機序によるものではなく、DNA 低メチル化、細胞毒性、アポトーシス、酸化ストレス、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションの機能不全のようなエピジェネティックな影響を含む、いくつかの同時メカニズムからの重要なイベントが作用する可能性がある。これらのメカニズムには、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) の活性化が関与する可能性がある。PCE の発がん性は、証拠の重み付け (weight of evidence) により、閾値のある毒性として、ベンチマークドース (BMD) 法を用い TDI が導出された。なお、BMD 解析には米国 EPA が開発した Benchmark Dose Software (BMDS Version 2.2 R67) が使用された (WHO, 2020)。

発がん性毒性の用量反応評価においては、雌雄のマウスで統計学的に有意に増加した肝細胞腺腫および肝細胞癌が最も適切なエンドポイントとされた。また上記 2 試験のキースタディの両方で観察されていることから、肝臓における発がん性の再現性も確認された。マウスの雄で認められた脾臓の血管内皮腫 (JISA, 1993)、ラットの雄で認められた腎臓の尿細管腺腫および癌 (NTP, 1986) は、1 試験の片性のみで観察された腫瘍であり、背景データをわずかに上回る程度で発生率は低く、統計学的有意差もなかったため、用量反応評価のエンドポイントとしては選択されなかった。上記 2 試験の両方で、ラットの雌雄において、単核球性白血病の増加が認められた。F344 ラットは単核球性白血病の自然発生率が高い系統であるが、PCE 投与群では、単核球性白血病発生率は対照群および背景データを明らかに上回っていた。曝露から腫瘍形成が短期間であったこと、発生率および悪性度には用量相関性があったことから、単核球性白血病と

PCE 曝露の関連性が強く示唆された。一方、ヒトにおける PCE 曝露と単核球性白血病の関連は不明であったことから、発がん性のエンドポイントとしては肝細胞腺腫および肝細胞癌がより適切であると考えられた (Health Canada, 2015)。発がん性の point of departure (POD) は、benchmark response (BMR) 10% の 95% 信頼限界の用量下限値 BMDL<sub>10</sub> とし、1.7 mg/kg/day が算出された。発がん性の許容一日摂取量 (TDI) は、BMDL<sub>10</sub>: 1.7 mg/kg/day を不確実係数 (UF): 75 で除した 0.023 mg/kg/day が設定された。

$$\text{TDI (発がん性毒性)} \\ = \frac{1.7 \text{ mg/kg/day}}{75} = 0.023 \text{ mg/kg/day}$$

なお、UF は、以下を考慮したものである。

- ・マウス/ヒトのトキシコダイナミクスの違いを 2.5 とした。マウス/ヒトのトキシコキネティクスの違いは PBPK モデルにより考慮される。
- ・個体差を 10 とした。ヒトにおける PCE 代謝を考えると、V<sub>max</sub> および K<sub>m</sub> 値の個体差が大きく、遺伝的多型が起因すると考えられた。
- ・発がんポテンシャルを考慮した 3。これは保守的な考え方に基づくものである。

### 非発がん性の評価および POD 算出

非発がん性毒性の TDI は、全ての試験を精査し、最も低い用量で表れる毒性影響をエンドポイント、すなわち POD とした。PCE 曝露による非発がん性毒性の評価は、神経毒性症状に基づき実施された。神経毒性症状は、職業曝露を対象とした疫学研究、さらに管理された条件下での急性レベルの曝露条件下のヒトでの試験において認められ、肝臓、腎臓、生殖への影響に比べて、より保守的にリスクが評価された。PCE による神経毒性症状は、実験動物においても認められたが、ヒトを対象とした疫学研究では、より低用量で毒性症状が認められたことから、疫学研究からキースタディが選択された。しかしながら、多くの疫学研究は、対照群の設定が適切でない、対照群が欠落している、曝露群が 1 群のみで用量反応が不明、曝露濃度が不明、曝露濃度が急性毒性レベルで他の調査よりも高い、毒性症状が認めら

れない/限定的/用量相関性に欠ける等の理由で除外された。その結果、Cavalleri A et al. (1994) の疫学研究をキースタディ、キースタディの質的にサポートする位置づけで、曝露評価の堅牢性は低い、Echeverria D et al. (1995) の疫学研究が用いられた (WHO, 2020) (Health Canada, 2015)。以下に概要を述べる。

Cavalleri A et al. (1994) による PCE の職業曝露と色覚障害についての疫学研究である。調査対象は、ドライクリーニングの 12 の事業所から集めた 35 名の労働者 (男性 2 名、女性 33 名) で、高濃度曝露群; 7.27 ppm (8-hour time-weighted average exposure: TWA)、低濃度曝露群; 4.8 ppm に分け、調査時点における労働者の平均曝露期間は 8.8 年、性別、年齢、飲酒/喫煙習慣を曝露群と合わせ、眼に健康影響がある溶剤等の職業的な曝露のない労働者を集めて対照群とした。高濃度曝露群 (7.27 ppm) の労働者の colour confusion index (CCI) 値は、対照群と比較して有意に高く、色覚異常 (主に青から黄色の領域) が認められたが、低濃度曝露群 (4.8 ppm) は認められなかったことから、本調査の労働者の色覚への影響についての NOAEL は、4.8 ppm と考えられた。Echeverria D et al. (1995) による疫学研究では、標準化された神経毒性バッテリー試験で診断を実施し、認識能力および空間視覚能の変化を認めた。Cavalleri A et al. (1994) による疫学研究を TDI の設定根拠とし、CCI 値の BMD アプローチにより、BMD<sub>10</sub>: 7.2 ppm の 95% 信頼限界の下限值 BMDL<sub>10</sub>: 6.6 ppm が算出された。次に Health Canada で確立された PBPK モデル (Nong A, 2013) によって、吸入曝露量から経口曝露量へのシミュレーションが行われ、経口投与量: 4.7 mg/kg/day へ変換された。非発がん性毒性の TDI は、非発がん性の POD: 4.7 mg/kg/day を UF: 300 で除した 0.016 mg/kg/day が設定された。

$$\text{TDI (非発がん性毒性)} \\ = \frac{4.7 \text{ mg/kg/day}}{300} = 0.016 \text{ mg/kg/day}$$

なお、UF は、以下を考慮したものである。

- ・データ不足による 10。利用可能な試験が比較的古く、得られるデータに限界があること、

また発がん性のMOAが解明されていないことを考慮。

- ・個人差10
- ・職業曝露の平均曝露年数8.8年から外挿した生涯曝露であることによる3

### GVの設定

PCE の GV を設定するにあたり、発がん性毒性および非発がん性毒性のエンドポイントが精査された。遺伝毒性メカニズムでない閾値のある毒性として導出した発がん性毒性の TDI:0.023 mg/kg/day は、非発がん性の TDI:0.016 mg/kg/day よりも高値であったことから、GV 値は非発がん性毒性の TDI から設定された。非発がん性の TDI:0.016 mg/kg/day に成人体重 60 kg、一日飲水量 2 L および飲料水への寄与率 20% を適用した (WHO,2020)。

$$\begin{aligned} \text{GV} &= \text{TDI} \times \text{体重} \div \text{曝露量} \times \text{寄与率} \\ &= 0.016 \text{ mg/kg/day} \times 60 \text{ kg} \div 2 \text{ L} \times 0.2 \\ &= 96 \text{ } \mu\text{g/L} \quad (96 \text{ } \mu\text{g/L} \div 100 \text{ } \mu\text{g/L}) \end{aligned}$$

WHO で採用された PBPK モデルは、Health Canada で確立されたモデルであるが、Health Canada における水道水中の PCE の評価では、発がん性毒性および非発がん性毒性のキースタディの選定、BMD アプローチによる POD の設定、PBPK モデリングによる吸入曝露量からの経口曝露量のシミュレーションは、WHO と同様であるが、UF の考え方が WHO と異なっており、TDI がより保守的に設定された (Health Canada,2015)。以下に概要を整理する。

発がん毒性のTDIは、BMDL<sub>10</sub>:1.7 mg/kg/day をUF:250で除した0.0068 mg/kg/dayとした。UF は、以下を考慮したものである。

- ・種差10
- ・動物種間のトキシコダイナミクス違いによる2.5
- ・発がんポテンシャルを考慮した10

$$\begin{aligned} \text{TDI (発がん性毒性、Health Canada)} \\ &= \frac{1.7 \text{ mg/kg/day}}{250} \\ &= 0.0068 \text{ mg/kg/day} \end{aligned}$$

非発がん毒性のTDIは、BMDL<sub>10</sub>:4.7 mg/kg/dayを不確実係数;1000で除した0.0047 mg/kg/dayとした。UFは、以下を考慮したものである。

- ・個人差10
- ・データ不足による10
- ・職業曝露の平均曝露年数8.8年から生涯曝露の外挿であることによる10

$$\begin{aligned} \text{TDI (非発がん性毒性、Health Canada)} \\ &= \frac{4.7 \text{ mg/kg/day}}{1000} \\ &= 0.0047 \text{ mg/kg/day} \end{aligned}$$

非発がん毒性の TDI に成人体重 70 kg および複数経路の曝露を考慮した一日あたりの水消費量 6.2L および寄与率 20%を適用して、次式の通り水道水の HBV を導いた。

$$\begin{aligned} \text{HBV (Health Canada)} \\ &= \text{TDI} \times \text{体重} \div \text{曝露量} \times \text{寄与率} \\ &= 0.0047 \text{ mg/kg/day} \times 70 \text{ kg} \div 6.2 \text{ L} \times 0.2 \\ &= 0.0106 \text{ mg/L} \quad (10.6 \text{ } \mu\text{g/L} \div 10 \text{ } \mu\text{g/L}) \end{aligned}$$

### 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、今年度は、2022年に欧州の水枠組み指令の改定案にリストされたPFAS24物質のうち、昨年度の調査(欧州飲料水指令)で対象とならなかった8化合物と国内で検出例が知られている2化合物(4:2FTS、6:2FTS)について、体内動態、反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性(遺伝毒性を含む)に関する毒性情報収集を行った。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NOAELなどの定量的情報が得られたのは10物質中8物質であった。ほとんどの化合物で共通して肝臓への影響が報告されており、NOAELの根拠となっていた。HFPO-DA(GEN-X)のNOAELは最も低く0.1 mg/kg/dayであったが、その他の物質のNOAELは1-45 mg/kg/dayの範囲と考えられ

た。炭素数が 14 以上のカルボン酸類は、炭素数が多くなるに従い毒性は弱くなる方向であった。

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、PCE の毒性情報の収集および WHO における最新評価の概要を整理した。今回、PCE の GV が 40 µg/L から 100 µg/L に改訂された。WHO の改訂で新たに追加されたデータはなかったが、疫学研究の吸入曝露量を PBPK モデルへあてはめて経口曝露量へ変換する手法が適用された。WHO で採用された PBPK モデルは、Health Canada で確立されたモデルであるが、UF の考え方が WHO と異なっており、TDI がより保守的に設定された (Health Canada, 2015)。

一方、日本では 1992 年、水道法第 4 条に基づき、PCE の水質基準値は 0.01 mg/L 以下と設定され、現在もこの基準値が維持されている。基準値の根拠の概要は、『WHO 飲料水水質ガイドライン (1984) および USEPA-HA の根拠データ (NCI, 1977) をもとに、リスク外挿法線形多段階モデルによるライフタイム 70 年に対する発がんリスク  $10^{-5}$  の評価より、水質評価値 0.01 mg/L (水道水質基準での採用算定方法)』とされている (国立環境研究所

<https://www.nies.go.jp/eqsbasis/water.html>)。

この値は Health Canada (2015) の GV と同値である。

PCE の発がん性毒性の MOA、PBPK 等の評価手法等の新たな情報を鑑み、基準値の再検討に役立てることが必要であると考えられた。

## E. 引用文献

### 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

Blake et al, (2020) Evaluation of maternal, embryo, and placental effects in CD-1 mice following gestational exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) or hexafluoropropylene oxide dimer acid (HFPO-DA or GenX). *Environmental Health Perspectives* 128 (2):027006.

CEBS, Chemical Effects in Biological Systems (CEBS): Fluorotelomer alcohol 8+2

(678-39-7)

CLH report (2012), Proposal for harmonised classification and labelling; based on regulation (EC) no 1272/2008 (CLP regulation), annex VI, part 2; substance name: 8:2 fluorotelomer alcohol (8:2 FTOH); EC number: 211-648-0; CAS number: 678-39-7.

Caverly Rae et al., (2015) Evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Rep*, 2, 939-949.

Clarke, (2008) H-28548: *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Assay

Conley et al, (2019) Adverse maternal, fetal, and postnatal effects of hexafluoropropylene oxide dimer acid (GenX) from oral gestational exposure in Sprague-Dawley rats. *Environmental Health Perspectives* 127 (3):037008. <https://doi.org/10.1289/EHP4372>

Dagnino S, et al, 2016. Identification of biomarkers of exposure to FTOHs and PAPs in humans using a targeted and nontargeted analysis approach. *Environmental Science and Technology*, 50, 10216–10225. cited in EFSA (2020).

Donner, (2008) H-28072: Bacterial Reverse Mutation Test.

DuPont-17751-1579 RV1: E.I. du Pont de Nemours and Company. 2009. Cross-species Comparison of FRD-902 Plasma Pharmacokinetics in the Rat and Primate Following Intravenous Dosing. Test guideline not identified. Study conducted by E.I. du Pont de Nemours and Company (Original Report Completed: December 8, 2008; Report Revision 1 Completed: February 2, 2009), Newark, DE. cited in EPA (2021).

DuPont-18405-1037: E.I. du Pont de Nemours and Company. 2010. An Oral (Gavage) Reproduction/Developmental Toxicity Screening Study of H-28548 in Mice. U.S. EPA OPPTS 870.3550; OECD Test Guideline 421. Study conducted by WIL Research Laboratories, LLC (Study

- Completion Date: December 29, 2010), Ashland, OH. cited in EPA (2021).
- DuPont-18405-1307: E.I. du Pont de Nemours and Company. 2010. H-28548: Subchronic Toxicity 90-Day Gavage Study in Mice. OECD Test Guideline 408. Study conducted by E.I. du Pont de Nemours and Company (Study Completion Date: February 19, 2010), Newark, DE. cited in EPA (2021).
- DuPont-18405-849 RV1: E.I. du Pont de Nemours and Company. 2011. H-28548: Toxicokinetic Study in Pregnant Rats. Test guideline not identified. Study conducted by E.I. du Pont de Nemours and Company (Original Report Completed: March 29, 2011; Report Revision 1 Completed: April 11, 2011), Newark, DE. cited in EPA (2021).
- DuPont-18647-1017 RV1, (2011) H-28548: Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in the Mouse. U.S. EPA OPPTS 870.7485. Study conducted by E.I. du Pont de Nemours and Company (Original Report Completed: November 3, 2010; Report Revision 1 Completed: April 21, 2011), Newark, DE, and Wilmington, DE. cited in EPA (2021).
- DuPont-24281: Dupont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences. 2008. Biopersistence and Pharmacokinetic Screen in the Rat. Test guideline not identified. (Report Issue Date: February 13, 2008). Testing laboratory location not identified. cited in EPA (2021). cited in EPA (2021).
- DuPont-24286: Dupont Haskell Global Centers for Health and Environmental. 2008. Biopersistence and Pharmacokinetic Screen in the Rat. Test guideline not identified. Study conducted by Critical Path Services Sciences (Study Completion Date: October 10, 2007). Testing laboratory location not identified. cited in EPA (2021).
- DuPont-25300: Dupont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences. 2008. Biopersistence and Pharmacokinetic Screen in the Mouse. Test guideline not identified. (Report Issue Date: July 31, 2008). Testing laboratory location not identified cited in EPA (2021).
- DuPont18405-1017 RV1, (2011) H-28548: Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in the Rat. U.S. EPA OPPTS 870.7485. Study conducted by E.I. du Pont de Nemours and Company (Original Report Completed: November 3, 2010; Report Revision 1 Completed: April 21, 2011), Newark, DE, and Wilmington, DE. cited in EPA (2021).
- ECHA, REACH Dossier Publication: Dossier registration of 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctanesulphonic acid (CAS:27619-97-2), (accessed at <https://chem.echa.europa.eu/100.044.149/overview> on Mar. 2024)
- ECHA, REACH Dossier Publication: Dossier registration of 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctan-1-ol (CAS No. 647-42-7). (accessed at <https://chem.echa.europa.eu/100.010.435/overview> on Mar. 2024)
- EFSA (2020) SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal 2020;18(9):6223.
- EFSA (2020) SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal 2020;18(9):6223.
- Edwards, (2010a) An Oral (Gavage) Reproduction/Developmental Toxicity Screening Study of H-28548 in Mice.
- Edwards, (2010b) An oral gavage prenatal developmental toxicity study of H-28548 in rats.
- Fasano WJ, et al, 2006. Absorption, distribution, metabolism, and elimination of 8-2 fluorotelomer alcohol in the rat. Toxicological Sciences, 91, 341–355. cited in EFSA (2020).
- 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, (2016) Absorption, distribution, metabolism, excretion, and kinetics of 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid

- ammonium salt following a single dose in rat, mouse, and cynomolgus monkey. *Toxicology* 340 (18) :1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.12.006>
- Glatt, (2009) H-28072: *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster Ovary Cells.
- Glover, (2008) H-27529: *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster Ovary Cells.
- Gordon, (2011) Toxicological evaluation of ammonium 4,8-dioxa-3H-perfluorononanoate, a new emulsifier to replace ammonium perfluorooctanoate in fluoropolymer manufacturing. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 59, 64–80.
- Gudi and Krsmanovic, (2007) *In vivo* Micronucleus and Chromosome Abberation Assay in Mouse Bone Marrow Cells.
- Haas, (2008a) A 28-day Oral (Gavage) Toxicity Study of H-28397 in Rats with a 28- day Recovery.
- Haas, (2008b) A 28-day Oral (Gavage) Toxicity Study of H-28397 in Mice with a 28-day Recovery
- Haas, (2009) A 90-day Oral (Gavage) Toxicity Study of H-28548 in Rats with a 28-day Recovery.
- Hagen DF, et al, 1981. Characterization of fluorinated metabolites by a gas chromatographic-helium microwave plasma detector. The biotransformation of 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol to perfluorooctanoate. *Analytical Biochemistry*, 118, 336–343. cited in EFSA (2020).
- Henderson WM and Smith MA, 2007. Perfluorooctanoic acid and perfluorononanoic acid in fetal and neonatal mice following in utero exposure to 8-2 fluorotelomer alcohol. *Toxicological Science*, 95, 452–461. cited in EFSA (2020).
- Hirata-Koizumi M, et.al., (2012) Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorooctadecanoic acid in rats. *J Toxicol Sci.* 2012 Feb;37(1) :63-79. doi: 10.2131/jts.37.63. PMID: 22293412.
- Hirata-Koizumi M, et.al., (2015) Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats: perfluorohexadecanoic acid and perfluorotetradecanoic acid Vol.2, No.4, p.177-190
- Huang MC, et al, 2019. Toxicokinetics of 8:2 fluorotelomer alcohol (8:2-FTOH) in male and female Hsd: Sprague Dawley SD rats after intravenous and gavage administration. *Toxicology Reports*, 6, 924–932. cited in EFSA (2020).
- IMAP (2019) Australian Industrial Chemicals (AICI) : IMAP Group Assessment Report Perfluorobutanesulfonate (PFBS) and its direct precursors: Human health tier II assessment 12 December 2019
- JECDB (Japan Existing Chemical Database) Test report: Perfluorooctadecanoic acid (16517-11-6). (accessed at [https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF16517-11-6d.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF16517-11-6d.pdf) on Mar. 2024)
- JECDB (Japan Existing Chemical Database) Test report: Perfluorooctadecanoic acid (67905-19-5). (accessed at [https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF67905-19-5d.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF67905-19-5d.pdf) on Mar. 2024)
- JECDB (Japan Existing Chemical Database) Test report: Perfluorooctadecanoic acid (376-06-7). (accessed at [https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF376-06-7d.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF376-06-7d.pdf) on Mar. 2024)
- Ladics et al., (2008) 90-day oral gavage toxicity study of 8-2 fluorotelomer alcohol in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 31, 189–216. cited in CLH report 2012.
- Ladics, (2001) 8-2 telomer B Alcohol: Oral Gavage Range-Finding Study in Rats. 2001.Telomer Research Program. cited in CLH report 2012.
- MacKenzie, (2010) H-28548: Subchronic Toxicity 90-Day Gavage Study in Mice.
- Martin JW, et al, 2005. Metabolic products and pathways of fluorotelomer alcohols in isolated rat hepatocytes. *Chemical-Biological Interactions*, 155, 165–180. cited in EFSA (2020).
- Mukerji, et al. (2015). Oral Repeated-Dose Systemic and Reproductive Toxicity of 6:2 fluorotelomer alcohol in Mice. *Toxicology Reports* 2:130-143.
- Myhre, (2008) H-27529: Bacterial Reverse Mutation Test.
- Mylchreest et al., (2005) Evaluation of the

- developmental toxicity of 8-2 telomer B alcohol. *Drug and Chemical Toxicology*, 28, 315–328. cited in CLH report 2012.
- Nabb DL, et al, 2007. In vitro metabolism of 8-2 fluorotelomer alcohol: interspecies comparisons and metabolic pathway refinement. *Toxicological Sciences*, 100, 333–344. cited in EFSA (2020).
- Pant and Sly, (2007) H-28072: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Cells *In vivo*.
- Rushing et al. (2017) Evaluation of the immunomodulatory effects of 2,3,3,3-tetrafluoro-2- (heptafluoropropoxy) - propanoate in C57BL/6 mice. *Toxicol Sci*, 156, 179-189.2017
- SVHC (2019) SVHC SUPPORT DOCUMENT - HFPO-DA AND ITS SALTS/ACYL HALIDES Adopted on 26 June 2019
- Serex T, Anand S, Munley S, Donner EM, Frame SR, Bucl RC and Loveless SE (2014) Toxicological evaluation of 6:2 fluorotelomer alcohol. *Toxicology* 319: 1-9.
- US EPA (2021), Human Health Toxicity Values for Hexafluoropropylene Oxide (HFPO) Dimer Acid and Its Ammonium Salt (CASRN 13252-13-6 and CASRN 62037-80-3) Also Known as “GenX Chemicals”, EPA Human Health Toxicity Assessments for GenX Chemicals, (accessed at <https://www.epa.gov/chemical-research/human-health-toxicity-assessments-genx-chemicals> on Mar. 2024)
- 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**
- ATSDR (2019) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) :Toxicological Profile for Tetrachloroethylene.June 2019
- Buben and O'Flaherty (1985) Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicology and applied pharmacology*,78:105-122.
- Cavalleri A et al. (1994) , Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett*. 179 (1–2) :162–6.
- Echeverria D et al. (1995) , A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med*. 37 (6) :667–80
- Hayes et.al (1986) The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fundamental and applied toxicology*, 1986, 7:119-125.
- Health Canada (2015) :Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document, Tetrachloroethylene. January, 2015
- JISA (1993) Japan Industrial Safety Association (JISA) :Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Kanagawa: JISA (Data No. 3-1)
- NCI (1977) : Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. National Cancer Institute. U.S.Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, DHEW Publ (NIH) 1977; 77-813
- Nong A (2013) . Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of tetrachloroethylene (PERC) exposure in drinking-water. Ottawa, Ontario: Health Canada, unpublished
- NTP (1986) National Toxicology Program (NTP) : Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) . Research Triangle Park, North Carolina: United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health

(NTP TR 311) .

WHO (2003) Tetrachloroethene in drinking water, Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality

WHO (2020) Tetrachloroethene in drinking water, Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality

国立環境研究所、環境基準等の設定に関する資料集 2.水質(2)人の健康の保護に関する環境基準及び要監視項目(公共用水域)③項目ごとの基準値及び設定根拠、テトラクロロエチレン <https://www.nies.go.jp/eqsbasis/water.html>

新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2006) : 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 65 テトラクロロエチレン Tetrachloroethylene 化学物質排出把握管理促進法政令号番号:1-200 CAS 登録番号:127-18-4

食品安全委員会 (2008) 清涼飲料水評価書テトラクロロエチレン

経済産業省、環境省 (2024) 令和4年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果—、  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6.html)

## F.研究発表

### 1.論文発表

Matsumoto, M., Murata, Y., Hirose, N., Shigeta, Y., Iso, T., Umano, T., & Hirose, A. (2023). Derivation of subacute guidance values for chemical contaminants of drinking water

quality standard in Japan. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 141, 105401.

### 2.学会発表

広瀬明彦、PFAS の環境曝露によるリスク評価の現状と課題、第 50 回日本毒性学会学術年会、横浜、(2023.06.21)

広瀬明彦、PFAS の健康影響評価における現状と課題、廃棄物資源循環学会セミナー、東京、(2023.10.23)

松本真理子、広瀬望、磯貴子、村田康允、重田善之、長谷川彩由香、馬野高昭、広瀬明彦. Derivation of a target value of perfluorooctanesulfonic acid in drinking water (第 50 回日本毒性学会学術年会、6 月) (2023.6)

M. Matsumoto, Y. Murata, N. Hirose, T. Iso, Y. Shigeta, S. Hasegawa, T. Umano, A. Hirose. Derivation of a target value of acrylic acid in drinking water. (EUROTOX2023、9月、スロベニア)(2023.9)

### 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