

令和3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

化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究  
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・安全性予測評価部長
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 主任研究員
研究協力者	西村 哲治	帝京平成大学・薬学部・薬学科 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	長谷川 隆一	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 研究員
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 研究員
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 研究員
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 研究員
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 研究員
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 研究員
研究協力者	大畑 秀雄	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第4室 研究員

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、国内外で関心の高い物質であるペルフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)及びペルフルオロオクタン酸(PFOA)の水道水中の目標値の試算を行うこととした。PFOS及びPFOAは令和2年4月より水道水質基準等における位置づけが「要検討項目」から「水質管理目標項目」に変更され、PFOS及びPFOAの量の和として0.00005mg/L(50ng/L)以下という目標値が暫定的に適用されている。本研究では、①PFOS及びPFOAの最新の毒性情報を収集整理し、キースタディ候補の選定を行い、②生理学的薬物動態(PBPK)モデルの構築を行い、③ヒト等価量からの目標値の試算を行った。

- ① PFOS はラットの混餌投与で発生毒性影響が認められた 2 世代試験をキースタディとし、NOAEL : 0.1 mg/kg/day を参照用量導出の POD (Point of Departure) とした。PFOA は妊娠マウスに 17 日間強制経口投与し、発生毒性影響が認められた発生毒性試験をキースタディとし、LOAEL : 1 mg/kg/day を参照用量導出の POD とした。
- ② PFOS 及び PFOA のキースタディについて、POD における平均内部曝露量を、PBPK モデルを用いて計算した結果、PFOS : 7.3 mg/L 及び PFOA : 38.9 mg/L と推定された。
- ③ PFOS 及び PFOA の内部曝露量をヒト等価量に換算した結果、使用するヒトの半減期の値に応じて、PFOS :  $5.9 \times 10^{-4}$  mg/kg/day ~  $1.9 \times 10^{-3}$  mg/kg/day 及び PFOA :  $8.4 \times 10^{-4}$  ~  $2.5 \times 10^{-2}$  mg/kg/day となった。これらのヒト等価量を用いて参照用量を算出した結果は、PFOS :  $2.0 \times 10^{-5}$  mg/kg/day ~  $6.3 \times 10^{-5}$  mg/kg/day、PFOA :  $2.8 \times 10^{-6}$  mg/kg/day ~  $8.4 \times 10^{-5}$  mg/kg/day となった。現状で得られるヒトの半減期の値を用いて水道水中の目標値を試算すると PFOS : 50 ~ 158 ng/L、PFOA : 7 ~ 210 ng/L となった。

我々の研究結果により、PFOS 及び PFOA の現在の暫定目標値を含む範囲の目標値となることが示されたが、今後半減期や疫学情報などのヒトにおける知見が集積される事によって、より精度の高い目標値の算出が可能となると考えられた。

## A. 研究目的

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、国内外で関心の高い物質を対象として最新の評価手法を用いた評価値の試算を行うこととした。ペルフルオロオクタン酸 (PFOS) 及びペルフルオロオクタン酸 (PFOA) は、一部の水源で検出されかつ体内からの消失速度が遅く毒性影響が高いことから、日本国内における関心も高まっている。PFOS 及び PFOA は令和2年4月より水道水質基準等における位置づけが「要検討項目」から「水質管理目標項目」に変更され、PFOS 及び PFOA の量の和として  $0.00005 \text{ mg/L}$  ( $50 \text{ ng/L}$ ) 以下という目標値が暫定的に適用されている。PFOS 及び PFOA の消失半減期については、種間及び性別に対し数桁の違いがあると推定されている。こうした体内動態の違いは、同じ内部曝露量に到達するために必要な外部曝露量の違いを生み出す。毒物学的エンドポイントが化学物質の内部濃度に依存すると仮定すると、種差による内部曝露量を考慮して外部曝露量を評価する必要がある。動物試験結果と利用可能な薬物動態モデルを使用する事により、飽和腎吸収、投与期間、平均血清濃度及び消失に基づいて、ヒトの評価値を計算することが可能となると考えられる。本研究では、PFOS 及び PFOA の毒性情報を整理し、PBPK モデルを用いた評価値 (目標値等) の導出方法の適用について検討を行うこととした。

## B. 研究方法

### ①キースタディ候補の選定

目標値の算出を試みるため、PFOS 及び PFOA の経口曝露による毒性情報についてキースタディ候補の選定を行った。動物試験の毒性情報

は国内外の評価書を情報源とし、亜慢性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性 (発達神経毒性を含む)、免疫毒性のエンドポイントで整理し各エンドポイントのキースタディとなりうる情報を抽出した。一方、疫学情報は EFSA (2018, 2020) の評価で用量反応解析を行った情報を整理した。

### ②PBPK モデルの構築

PFOS 及び PFOA について1コンパートメントモデルや2コンパートメントモデルのようなシンプルな動態モデルを用いてヒト等価量の算出を試みると、内部曝露量が外部曝露量よりも大きく予測されることから、腎臓による再吸収を考慮するモデルが検討されている。本研究では、腎臓の再吸収を考慮した Andersen ら (2006) 及び Wambaugh ら (2013) の PBPK モデルを用いて、動物を用いた反復投与毒性試験の投与期間中における平均血中濃度の予測を行った。シミュレーション解析は Phoenix WinNonlin8.3 を用いた。

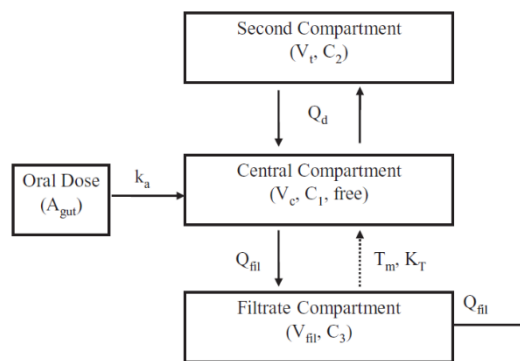


図1 : Wambaugh et al. (2013) Toxicol Sci 136(2), 308 より

$A_{\text{gut}}$  : 腸内の化学物質の量

$K_a$  : 腸からの吸収の一次速度定数

$Q_{fil}$  : ろ液コンパートメントを通る流れ  
 $C_1$  : 中央コンパートメントの化学物質濃度  
 $C_2$  : セカンドコンパートメントの化学物質濃度  
 $C_3$  : ろ液コンパートメントの化学物質濃度  
 $V_c$  : 中央コンパートメントの分布容積  
 $V_t$  : セカンドコンパートメントの分布容積  
 $V_{fil}$  : ろ液コンパートメントの分布容積  
 $Free$  : 中央コンパートメント内の遊離画分  
 $Q_d$  : 中央コンパートメントとセカンドコンパートメントの間の流れ  
 再吸収プロセス (ミカエルメンテン動力学)  
 $T_m$  : 最大速度  
 $K_T$  : 最大速度 1/2 の時の濃度

後述キースタディの動物種(ラット及びマウス)のパラメータの値は Wambaugh ら (2013)の値を用いた。

一方ヒトのモデルについては、Loccisano ら (2011)を用いた。このモデルの基本的なコンセプトは Andersen ら (2006) 及び Wambaugh ら (2013) と同じで、腎臓による再吸収を考慮したモデルに Fat と Skin を追加したものである。

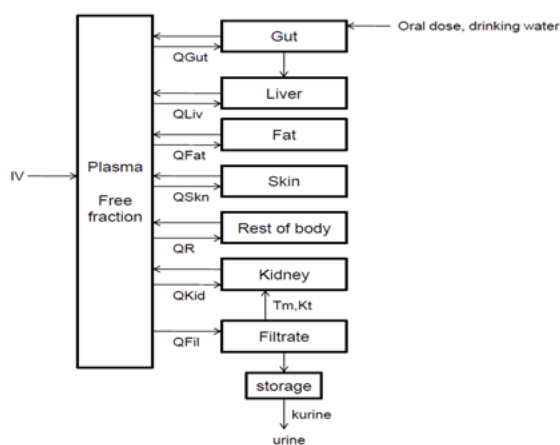


図 2 Loccisano ら(2011) RTP 59; 157-175 より

パラメータは Loccisano ら(2011)の文献値を用いたが、ヒトの体重は 70 kg ではなく 50 kg とした。

### ③水道水中の目標値試算

毒物学的エンドポイントが化学物質の内部濃度に依存すると仮定すると、体内動態の種差を考慮したうえで毒性発現する外部曝露量を評価する必要がある。ヒト等価量は以下の方法で計算した。

PFOA 及び PFOS が一次反応に従って消失すると仮定すると、消失 (CL : Clearance) は以下の式で示される :

$$CL = V_d \times (\ln 2 \div t_{1/2})$$

$V_d$  : Volume of distribution (分布容積)

$t_{1/2}$  : Half life (半減期)

分布容積は[PFOA 又は PFOS の体内量]÷[PFOA 又は PFOS の血中濃度]で示される。分布容積は、Thompson ら (2010) の値(PFOA:0.17 L/kg bw ; PFOS : 0.23 L/kg bw) を用いた。PFOS 及び PFOA のヒトの半減期は文献値を用いた。

ヒト等価量は一次反応式による濃度変化を仮定し、次式で算出した :

$$\text{ヒト等価量} = \text{平均血中濃度 (mg/L)} \times \text{CL (L/kg bw/day)}$$

不確実係数 (UF) は個体差 10、種差として 3 (動態については PBPK モデルを用いているため) を原則として用いた。LOAEL の使用、DB 不足、重篤な影響などについては、追加の UF を検討した。

## C. 研究結果及び考察

### ①キースタディ候補の選定

#### PFOS

動物実験によるキースタディ候補を表 1 に、ヒトの疫学によるキースタディ候補を表 2 に示した。

動物試験の毒性情報は、亜慢性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性（発達神経毒性を含む）、及び 28 日間経口投与による免疫毒性試験のエンドポイントから候補を選定した。

ラット及びサルを用いた経口、混餌、飲水投与による複数の亜慢性毒性試験では、投与による影響は主に肝臓で認められた。肝絶対及び比重量増加、血液尿素窒素増加、血清コレステロール値低下、血清 T4 値低下等が所見として認められ、亜慢性毒性試験で得られた最小 NOAEL はラットを用いた 90 日間飲水投与試験における 0.09 mg/kg/day (EFSA、2018 による換算値) であった (Yu ら、2009)。

ラットの 2 年間混餌投与試験においては、血液尿素窒素増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、NOAEL は 0.024 mg/kg/day であった。最高投与量の雌雄では肝細胞腺腫の有意な増加、雌では肝細胞腺腫/癌の有意な増加が認められたが、休薬期間終了時には対照群に比較して有意な差は検出されなかった (Butenhoff ら、2012)。ラット肝臓における増殖性病変増加は、核内受容体 (PPAR $\alpha$ 、CAR) の活性化によるメカニズムと考えられている (Elcombe ら、2012) ため、ヒトへの外挿性の観点でキースタディとして採用しないこととした。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験では、親動物及び児動物の NOAEL は 0.1 mg/kg/day と設定され、投与の影響として親では体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物では低体重が認められた。

母動物で妊娠期間の延長が認められたことから繁殖毒性の NOAEL は 0.4 mg/kg/day と設定された (Luebker ら、2012)。マウスを用いた複数の発生毒性試験 (発達神経毒性試験を含む) では、母動物では肝臓重量増加が認められ、母動物の最小 NOAEL は 1 mg/kg/day と設定された (Yahia ら、2008)。胎児では低体重及び生存率低下のほか、口蓋裂、胸骨欠損、二分脊椎、矮小児、波状肋骨、指骨の骨化遅延が認められ、最低投与量で胸骨欠損が認められたため、NOAEL は得られず LOAEL が 1 mg/kg/day であった (Yahia ら、2008)。また、発達神経毒性で認められた投与による影響は、新生児の自発運動量増加及び馴化低下で NOAEL は 0.3 mg/kg/day が得られた (Butenhoff ら、2009)。

マウスを用いた 28 日間経口投与試験 (0、0.166、1.66、3.31、16.6、33.1、166  $\mu$ g/kg/day) においては、体重変化や臓器重量変化等の明らかな毒性変化は認められなかったが、雌雄で SRBC 抗原刺激による IgM 抗体産生の抑制等の免疫反応の低下が認められ、NOAEL は、0.000166 mg/kg/day であった (Peden-Adams ら、2008)。

ヒトの疫学調査は多数実施されているが、EFSA ではヒトへの重大な影響として、心血管系への将来的なリスクとなりうる血清コレステロール値増加、肝細胞への影響の指標となる ALT 値増加、免疫系への影響の指標としてワクチン接種後の抗体反応の低下及び新生児体重の減少をキースタディ候補とした (EFSA,2018)。

血清コレステロール値増加と血清中 PFOS 及び PFOA 濃度には相関があることが示された (Steenland ら、2009、Nelson ら、2010、Eikson ら、2013)。動物では PFOS 曝露後にコレステロール値の増加ではなく、減少が認められ、核内受容体 (PPAR $\alpha$ 、CAR) の活性化がメカニズ

ムとして考えられている。一般的には血清コレステロール値増加と心血管系疾患との因果関係は知られているが、PFOS/PFOA 曝露と心血管系疾患の疫学研究は非常に少ない上に血清中 PFOS 濃度と心血管系の疾患に関連性が認められていない。ALT への影響については、血清 PFOA 濃度と ALT 値増加に正の相関は認められた一方、PFOS 濃度と ALT 値増加については一定の傾向は認められなかった (Gallo ら, 2012)。免疫系への影響に関する疫学調査は少ないが、妊娠期間の母親の血清 PFOS 濃度あるいは 5 歳児の血清 PFOS 濃度と抗体濃度との間には負の相関が認められ、大人よりも小児における影響の方が大きいという結果であった (Grandjean ら, 2012) が、曝露状況については不明な点が多い。新生児体重に関しては、血清 PFOS 濃度との間には負の相関が認められた (Whitworth ら, 2012) が、新生児体重の減少の程度は臨床的に意味のある差とは考えられなかった。具体的には、喫煙女性から生まれた新生児と非喫煙女性から生まれた新生児体重の差ほど大きいものではなかった。したがって、現時点において疫学調査の結果から適切なキースタディを選定することは困難と考えられた。

PFOS 曝露による免疫反応の低下は、動物実験及びヒトの疫学研究において認められ、Peden-Adams らの実験結果から得られた NOAEL は、動物実験から得られた NOAEL の中では最も低値であった。しかし、動物実験においては低用量領域での投与による影響についての知見がほとんどないため、キースタディとしては選択せず、Luebker ら (2012) の 2 世代混餌投与試験における NOAEL (0.1 mg/kg/day) を POD (Point of Departure) とし、母動物の平均血清中 PFOS 濃度を PBPK モデルで解析し

た。なお、90 日間飲水投与試験における NOAEL : 0.09 mg/kg/day (Yu ら, 2009) については、原著に摂水量の情報がなく飲水投与からの PFOS 摂取量(mg/kg/day)の換算が煩雑であり、NOAEL (0.1 mg/kg/day)とほとんど変わらない数値であることから、試験デザインがより明確に示されている Luebker ら (2012) をキースタディとして選定した。

### PFOA

動物実験によるキースタディ候補を表 3 に、人の疫学によるキースタディ候補を表 4 に示した。動物試験の毒性情報は、亜慢性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性 (発達神経毒性を含む)、免疫毒性のエンドポイントから候補を選定した。

まず、亜慢性毒性としてはラットの 90 日間混餌投与試験において、肝臓パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の増加、肝臓の相対重量の増加、肝細胞肥大と壊死が認められ、NOAEL : 0.06 mg/kg /day が得られている (Perkins ら, 2004)。

慢性毒性影響としては、ラットの 2 年間混餌投与試験において、肝臓重量の増加及び肝臓組織の病変が認められ、NOAEL : 1.3 mg/kg/day が得られている (Sibinski, 1987; Mann 及び Frame, 2004)。

生殖発生毒性試験としては、3 つの候補試験があった。

妊娠 C57BL/6/Bk1 マウスの妊娠初日から妊娠期間中に渡って PFOA カリウム塩(96%)を 0 又は 0.3 mg/kg/day で混餌投与し、児が 5-8 週齢時の発達神経毒性影響を調べた結果、0.3 mg/kg/day 投与群の雄の運動量が有意に増加した (Onishchenko ら, 2011)。また、同様の試験方法で投与した妊娠マウスの児 (雌) について 13

又は17月齢で骨を調べた結果、大腿骨及び脛骨の形態学的な変化が認められ、骨のミネラル密度は低下していた（Koskelaら、2016）。

CD-1 マウスに、PFOA アンモニウム塩（直鎖：98.9%、分岐異性体：1.1%）を0、1、3、5、10、20、40 mg/kg/dayの用量でGD1-GD17まで強制経口投与しGD18で剖検又はGD1-GD19まで強制経口投与し出産させた結果、1 mg/kg/day以上の群の母動物で肝臓の肥大がみられた。40 mg/kg/day群の全母体で胚吸収、20 mg/kg/day群で母体の体重増加が有意に低下し、胎児の生存率も有意に低下した。また、5、10、20 mg/kg/day群の出生児生存率の有意な低下が認められた。児の体重は3 mg/kg/day以上で有意に低値であった。最低用量の1 mg/kg/dayの群に児の骨化数減少（雌雄）と性成熟促進（雄）が認められた（Lauら、2006）。

免疫に関するキースタディとしては、マウスに29日間強制経口投与した試験で免疫パラメータの低下が認められ、NOAEL：1 mg/kg/dayが得られている（Lovelessら、2008）。

ヒトの疫学のキースタディ候補は、EFSA（2018）でBMD法による用量-反応関係の評価を実施した(i)血清総コレステロールの増加、(ii)ALT値の増加、(iii)出生体重の減少とした。

総コレステロールへの影響については、米国のC8 health projectでの18歳以上の住民46,294人を対象とした横断的研究において、高コレステロールのオッズ比は、PFOAの四分位値の増加に伴って、1.00、1.21（95%信頼区間（CI）：1.12～、1.31）、1.33（95% CI：1.23～、1.43）及び1.40（95% CI：1.29～、1.51）と増加を示した（Steenlandら、2009）。デンマークでの一般中年層753人（男性663人、女性90人）を対象とした横断研究においても総コレステロ

ールは、PFOAと有意な正の相関を示し、四分位範囲あたり4.4 mg/dL（95%CI：1.1～7.8）高い値を示した（Eriksenら、2013）。

ALTへの影響については、米国のC8 health projectのうち成人47,092人を対象とした横断研究においてALT値にPFOA濃度との間に正の相関がみられた（Galloら、2012）。

出生時体重への影響については、デンマークの妊娠女性1,400人におけるPFOA濃度と出生時体重が逆相関を示し（調整 $\beta = -10.63$  g；95%CI信頼区間：-20.79～から-0.47 g）。ノルウェーの901人の母子コホート研究では、調整後の出生時体重zスコアはPFOA濃度と逆相関を示した（ $\beta = -0.21$ （95%CI：-0.45～、0.04））（Whitworthら、2012a）。

EFSA（2020）では上記について再評価を行い、総コレステロール及びALTについては因果関係が明らかでないとした。出生時体重の減少については、最近の研究で因果関係が強化されているが、潜在的な長期的影響は不明であるとしている。なお、EFSA（2020）では、ワクチンに対する抗体反応の低下によって示される免疫系への影響について、因果関係が強固であると考えられるとし、PFOA、PFNA、PFHxS、PFOSの血清レベルの合計値と、母乳で育てられた1歳児の血清中のジフテリアに対する抗体価との間の逆相関に基づいて4種のPFASの合計について、TWIを設定している。

ヒトの疫学の情報は日々更新されており現時点においてヒトの知見をキースタディに選定することは困難と考えられた。従って本研究では動物実験による試験結果からキースタディを選定した。PFOAの肝臓に対する影響は90日試験でNOAEL：0.06 mg/kg/day、2年間の試験でNOAEL：1.3 mg/kg/dayが得られている。水道水の汚染による生涯曝露の影響を検討す

るにあたって、2年間の長期曝露試験がよりふさわしい試験と考えられたため、肝臓に対する長期曝露のNOAELは1.3 mg/kg/dayとした。一方、生殖発生毒性試験としては、妊娠期間の投与で最低用量の1 mg/kg/dayで児に対する影響が認められていることから、LOAELとして1 mg/kg/dayが得られている（Lauら、2006）。最も低いPODが得られた本試験をPFOAのキースタディとした。

## ②PBPKモデルの構築

### PFOS

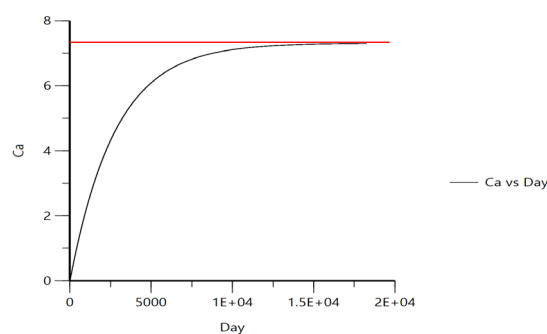
PFOSのキースタディ（Luebkerら 2005）の投与日数である84日間の投与に対するPFOSの血中濃度を前述のPBPKモデルで解析した結果、最終日のラット血中濃度は表5の通り計算された。

表5 ラット血中濃度予測結果（84日投与）

投与量	解析結果(mg/L)
0.1 mg/kg/day	13.88951
0.4 mg/kg/day	55.5571
1.6 mg/kg/day	222.2133
3.2 mg/kg/day	444.3864

PODであるNOAEL：0.1 mg/kg/day投与の84日間の平均血中濃度は7.3 mg/Lと推定された。

ヒトのPBPKモデルを用い、定常状態の血中濃度が7.3 mg/Lとなる外部曝露量を推定した結果（図3）は、約0.0325 mg/dayであり、体重（50 kg）あたりでは0.00065 ( $6.5 \times 10^{-4}$ ) mg/kg/dayであった。



50年のシミュレーション結果

図3 :Loccisanoら(2011)のヒトPBPKモデルを用いたPFOSの解析結果

### PFOA

PFOAのキースタディ（Lauら、2006）の投与日数である17日間の投与に対するPFOAの血中濃度を解析した結果、最終日のマウス血中濃度は表6の通り計算された。

表6 マウス血中濃度予測結果（17日投与）

投与量	解析結果(mg/L)
1 mg/kg/day	63.144232
3 mg/kg/day	147.14598
5 mg/kg/day	178.29629
10 mg/kg/day	202.76985
20 mg/kg/day	220.49693
40 mg/kg/day	238.41527

PODであるLOAEL：1 mg/kg/day投与の17日間の平均血中濃度は38.9 mg/Lと推定された。

ヒトのPBPKモデルを用い、定常状態の血中濃度が38.9 mg/Lとなる外部曝露量を推定した結果（図4）は、約0.193 mg/dayであり、体重（50 kg）あたりでは0.00385 ( $3.9 \times 10^{-3}$ ) mg/kg/dayであった。



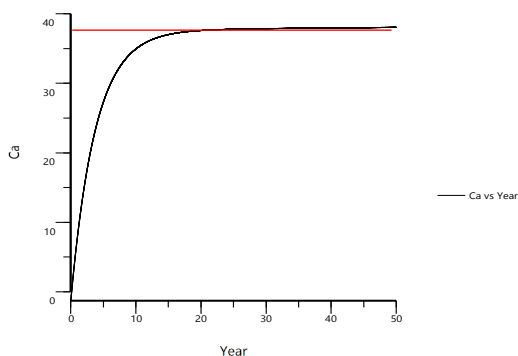


図4 :Loccisano ら(2011)のヒトPBPKモデルを用いたPFOSの解析結果

#### ④ 水道水中の目標値試算

##### PFOS

ヒト等価量は以下の式で算出するため、使用する半減期 ( $t_{1/2}$ ) の値によって値が異なる：

平均血中濃度  $\times$  分布容積  $\times (\ln 2 \div t_{1/2})$ 。

PFOSのヒト半減期については、職業曝露によるOlsenら(2007)の5.4年という情報がある。

Loccisanoら(2011)はヒトのPBPKモデルを構築する際に半減期5.4年を用いて解析し、実データとのフィッティングは良好であるとしている。しかし、近年、一般集団の飲水曝露を対象とした半減期の情報としては、1.7年～3.4年というより短い推定結果が得られている。特にXuら(2020)の推定では、職域の飲料水を通してPFASを高曝露した集団に対し、飲料水曝露を停止した後の血中濃度追跡調査から半減期を推定し、さらに背景曝露を考慮した上で、直鎖PFOSの半減期を1.7年としている。背景曝露量を考慮した推定結果であることから、この値がPFOSのヒト半減期を示すより適切な値である可能性がある。それぞれの半減期に対しヒト等価量及び参照用量を算出した結果は表7の通りであった。

表7 ヒト等価量及び参照容量算出結果(PFOS)

情報源	半減期 (年)	ヒト等価量 (mg/kg/day)	参照用量 (mg/kg/day)
Olsenら(2007) 職業曝露	5.4	$5.9 \times 10^{-4}$	$2.0 \times 10^{-5}$
Liら(2018) 一般集団	3.4	$9.4 \times 10^{-4}$	$3.1 \times 10^{-5}$
Worleyら(2017) 一般集団	3.3	$9.7 \times 10^{-4}$	$3.2 \times 10^{-5}$
Xuら(2020) 職域曝露	1.7	$1.9 \times 10^{-3}$	$6.3 \times 10^{-5}$

これらのヒト等価量 ( $5.9 \times 10^{-4}$  mg/kg/day から  $1.9 \times 10^{-3}$  mg/kg/day) は、ヒトPBPKモデルで得られた  $6.5 \times 10^{-4}$  mg/kg/day とほぼ同等程度から若干高い値となった。UF:30(個体差:10、種差:3)を適用した時の参照用量は  $2.0 \times 10^{-5}$  mg/kg/day～ $6.3 \times 10^{-5}$  mg/kg/day と算出された。これらの値の下限はPFOSの暫定目標値案を検討した際に用いたTDI(20 ng/kg/day)と同値であり、現在の暫定目標値[TDI(ng/kg/day)  $\times$  体重  $\times$  水道水の割当率/一日当たり摂水量(L/day) =  $20 \times 50 \times 0.1/2 = 50$  (ng/L)]を支持する結果となった。なお、Xuら(2020)の半減期を用いた場合の目標値は、[ $63 \times 50 \times 0.1/2 = 157.5$  (ng/L)]となる。しかしながら、近年ヒトの疫学調査から、より低い濃度による毒性影響の報告もあることから、ヒトの疫学情報を加味して目標値の妥当性を今後検討していく必要があると考えられた。また、用いる半減期に応じて計算結果が異なることから、ヒトの半減期についてより正確な情報が得られることにより、より精度の高い目標値の導出が可能となることが示唆された。

## PFOA

PFOA のヒトの半減期については多くの推定値が報告されており、0.5 年～14.9 年という結果が得られている。Olsen ら (2007) による職業曝露による米国コホートにおいて、PFOA は 3.8 年と推定されている。一方、Bartell ら (2010) によるウェストバージニア州ワシントンのデュポン工場近くの地域の飲料水を介して曝露された一般集団において、PFOA のヒト半減期は 2.3 年と報告されている。Loccisano ら (2011) は、ヒトの PBPK モデルを構築する際に上述 2 つの半減期で比較検討を行っており、3.8 年で推定すると血中濃度が過大評価になるとしている。最も高い半減期を推定している Yeung ら (2013ab) は、調査対象者に PFOA や PFOA の前駆物質の曝露が別にあったのではないかと論じている。一方、PFOA の半減期の推定が可能となる情報として、発がん臨床試験の第 1 相試験の情報があるが (Elcombe ら、2013)、本試験の結果から、半減期は 0.5 年と推定されている (Mikkonen ら、2020)。Xu ら (2020) によれば、職域の飲料水を通して PFAS を高曝露した集団に対し、背景曝露量を考慮して推定すると PFOA の半減期は 1.5 年になるとの報告もある。背景曝露量を考慮していることから、1.5 年が PFOA のヒト半減期を示すより適切な値である可能性がある。代表的な半減期に対し、それぞれのヒト等価量及び参照用量を算出した結果は表 8 の通りであった。

表 8 ヒト等価量及び参照容量算出結果 (PFOA)

情報源	半減期 (年)	ヒト等価量 (mg/kg/day)	参照用量 (mg/kg/day)
Yeung ら (2013ab) 一般集団	14.9	$8.4 \times 10^{-4}$	$2.8 \times 10^{-6}$

Olsen ら (2007) 職業曝露	3.8	$3.3 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-5}$
Bartell ら (2010) 一般集団	2.3	$5.5 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-5}$
Xu ら (2020) 職域曝露	1.5	$8.4 \times 10^{-3}$	$2.8 \times 10^{-5}$
Dourson (2021) 臨床データ Elcombe ら (2013)	0.5	$2.5 \times 10^{-2}$	$8.4 \times 10^{-5}$

ヒト等価量は使用する半減期のデータによって  $8.4 \times 10^{-4} \sim 2.5 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}$  と算出され、約 30 倍の差があった。UF : 300 (個体差 : 10、種差 : 3、LOAEL の使用 : 10) を適用した時の参照用量は  $2.8 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day} \sim 8.4 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$  と算出された。PFOA の暫定目標値案を検討した際に用いた TDI ( $20 \text{ ng/kg/day}$ ) は、Bartell ら (2010) の半減期を用いて算出しており、我々の計算結果もほぼ同値 ( $18 \text{ ng/kg/day}$ ) となった。一般集団による飲料水摂取による曝露からの推定という点において Bartell ら (2010) の半減期を採用することは適切であると考えられた (我々の解析結果を用いた時、目標値は  $18 \times 50 \times 0.1/2 = 45 \text{ (ng/L)}$ )。一方、背景曝露を考慮した Xu ら (2020) の半減期を採用すると、若干高い参照用量が得られることになり、目標値は、 $[28 \times 50 \times 0.1/2 = 70 \text{ (ng/L)}]$  となる。いずれにしても現行の暫定目標値を概ね支持する結果となった。しかしながら、PFOA と同様にヒトの疫学情報を加味して目標値の妥当性を今後検討していく必要があると考えられ、またヒトの半減期についてより正確な情報が得られることにより、より精度の高い目標値の導出が可能となることが示唆された。

#### D. 結論

国内外で関心の高い有害物質として、PFOS 及び PFOA の目標値試算を行った。PFOS 及び PFOA の POD (PFOS:0.1 mg/kg/day 及び PFOA: 1 mg/kg/day) に対する内部曝露量をヒト等価量に換算した結果、使用するヒトの半減期の値に応じて、PFOS :  $5.9 \times 10^{-4}$  mg/kg/day  $\sim$   $1.9 \times 10^{-3}$  mg/kg/day 及び PFOA :  $8.4 \times 10^{-4}$   $\sim$   $2.5 \times 10^{-2}$  mg/kg/day となった。これらの値を用いて参照用量を計算すると PFOS :  $2.0 \times 10^{-5}$  mg/kg/day  $\sim$   $6.3 \times 10^{-5}$  mg/kg/day、PFOA :  $2.8 \times 10^{-6}$  mg/kg/day  $\sim$   $8.4 \times 10^{-5}$  mg/kg/day となった。現状で得られている体内半減期情報を用いて水道水中の目標値を試算すると PFOS : 50 $\sim$ 158 ng/L、PFOA : 7 $\sim$ 210 ng/L となり、我々の研究結果により PFOS 及び PFOA の現在の暫定目標値を含む範囲の目標値となることが示された。しかしながら、今後半減期や疫学情報などのヒトにおける知見が集積される事によって、より精度の高い目標値の算出が可能となると考えられた。

#### E. 引用文献

Andersen, M.E., H.J. Clewell, Y.-M. Tan, J.L. Butenhoff, and G.W. Olsen. 2006. Pharmacokinetic modeling of saturable, renal absorption of perfluoroalkylacids in monkeys-probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology* 227:156-164.

Bartell, S.M., A.M. Calafat, C. Lyu, K. Kato, P.B. Ryan, and K. Steenland. 2010. Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. *Environmental Health Perspectives* 118:222-228.

Elcombe C, Wolf C, Westwood A. 2013. US Patent Application Publication. Pub. No.: US 2013/0029928.

<https://patentimages.storage.googleapis.com/24/ee/73/f58267c7d70dde/WO2011101643A1.pdf>.

Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med*. 2018 Jan;75(1):46-51.

Loccisano AE, Campbell JL Jr, Andersen ME, Clewell HJ 3rd. Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Feb;59(1):157-75.

Mikkonen, A. T., J. Martin, M. L. Dourson, A. Hinwood and M. S. Johnson. 2021. Suggestions for Improving the Characterization of Risk from Exposures to Per and Polyfluorinated Alkyl Substances. *Environmental Toxicology and Chemistry* 40(3): 871-886.

Olsen, G.W., J.M. Burris, D.J. Ehresman, J.W. Froehlich, A.M. Seacat, J.L. Butenhoff, and L.R. Zobel. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environmental Health Perspectives* 115:1298-1305.

Thompson, J., M. Lorber, L.-M.L. Toms, K. Kato, A.M. Calafat, and J.F. Mueller. 2010. Use of pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic

- acid and perfluorooctane sulfonate. *Environment International* 36:392–397.
- US-EPA 2016a. Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), EPA Document Number: 822-R-16-002 May 2016
- US-EPA 2016b. Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA), EPA Document Number: 822-R-16-003 May 2016
- Wambaugh, J.F., R.W. Setzer, A.M. Pitruzzello, J. Liu, D.M. Reif, N.C. Kleinstreuer, N. Ching, Y. Wang, N. Sipes, M. Martin, K. Das, J.C. DeWitt, M. Strynar, R. Judson, K.A. Houck, and C. Lau. 2013. Dosimetric anchoring of in vivo and in vitro studies for perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicological Sciences* 136:308–327.
- Worley RR, Moore SM, Tierney BC, Ye X, Calafat AM, Campbell S, Woudneh MB, Fisher J. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environ Int.* 2017 Sep;106:135-143.
- Xu Y, Fletcher T, Pineda D, Lindh CH, Nilsson C, Glynn A, Vogs C, Norström K, Lilja K, Jakobsson K, Li Y. 2020. Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environ Health Perspect.* 28:7
- Yeung LWY, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA, 2013b. Part II. A Temporal Study of PFOS and Its Precursors in Human Plasma from Two German Cities in 1982– 2009. *Environmental science & technology* 47, 3875–3882.
- Yeung LWY., Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA, 2013a. Part I. A 8.. *Environ. Sci. Technol.* 47, 3865–3874.
- Dourson M, Gadagbui B. The Dilemma of perfluorooctanoate (PFOA) human half-life. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021 Nov;126:105025.
- F. 研究発表
1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表
- 松本真理子、村田康允、広瀬望、重田善之、磯貴子、広瀬明彦：水道水要検討項目「酢酸ビニル」の有害性評価 第48回日本毒性学会学術年会（2021年、7月）
- 村田康允、重田善之、磯貴子、広瀬望、松本真理子、広瀬明彦：水道水要検討項目「ブロモジクロロ酢酸」の有害性評価 第48回日本毒性学会学術年会（2021年、7月）
- Mariko Matsumoto, Yasumasa Murata, Nozomu Hirose, Yoshiyuki Shigeta, Takako Iso, Akihiko Hirose: Hazard assessment of disinfection by-products, bromo chloroacetic acid and bromo dichloroacetic acid, in drinking water 56<sup>th</sup> EUROTOX (2021年、9月)
- 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

表1 PFOS 動物試験のキースタディ候補

試験デザイン	動物種	NOAEL・LOAEL (mg/kg/day)		毒性所見 (LOAEL)	文献
		NOAEL	LOAEL		
28日間混餌投与	ラット	NOAEL	0.37	肝比重量増加	Seacat ら, 2003
ら28日間経口投与	ラット	NOAEL	0.14	肝絶対及び比重量増加、血清 T4 値減少	Cuuran ら, 2008
14週間混餌投与	ラット	NOAEL	0.34	肝絶対及び比重量増加、血清コレステロール値減少 (雄)、血液尿素窒素増加	Seacat ら, 2003
90日間飲水投与	ラット	NOAEL	0.09	肝絶対及び比重量増加、血清 T4 値減少	Yu ら, 2009
182日間カプセル経口投与試験	サル	NOAEL	0.15	体重増加抑制 (雄) 肝絶対及び比重量増加、班状肝、血清 T3 値減少、血清コレステロール値減少	Seacat ら, 2002
2年間混餌投与	ラット	NOAEL	0.024	血液尿素窒素増加、小葉中心性肝細胞肥大	Butenhoff ら, 2012
2世代混餌投与	ラット	NOAEL	親 : 0.1 繁殖 0.4 児 : 0.1	親 : 脱毛、体重増加抑制及び摂餌量減少 繁殖 : 妊娠期間延長 児 : 低体重	Luebker ら, 2005
妊娠 1-17/18 日経口投与	マウス	NOAEL LOAEL	母 : 1 胎児 : 1	母 : 肝絶対重量増加 胎児 : 胸骨欠損	Yahia ら, 2008
妊娠 1-14/18 日経口投与	マウス	NOAEL	母 : 13 胎児 : 13	母 : 肝臓重量増加 胎児 : 口蓋裂	Era ら, 2009
妊娠期間～哺乳期経口投与	ラット	NOAEL	児 : 0.3	自発運動増加及び馴化低下	Butenhoff ら, 2009
28日間経口投与	マウス	NOAEL	0.000166	抗体反応低下	Peden-Adams ら, 2008

表2 PFOS 疫学研究のキースタディ候補

BMD 法による用量-反応関係の評価結果 (EFSA (2018) の引用)

ヒト影響 (エンドポイント)	BMD <sub>5</sub> (ng/mL)	BMDL <sub>5</sub> (ng/mL)	集団のサイズ (コホート)	文献
総コレステロール	27	25	46,294 (C8 health project)	Steenland ら, 2009
	31	22	753 (Danish cohort, 1996–2002)	Eriksen ら, 2013
	31	21	860 (NHANES)	Nelson ら, 2010
小児におけるワクチン接種後の抗体反応	11.6	10.5	431 (Faroese birth cohort 1997–2002)	Grandjean ら, 2012
出生時体重	36	21	901 (Norwegian mother and child cohort)	Whitworth ら, 2012

表3 PFOA 動物試験のキースタディ候補

試験デザイン	動物種	NOAEL・LOAEL (mg/kg/day)		毒性所見	文献
		NOAEL	LOAEL		
90日間混餌投与	ラット	NOAEL	0.06	肝臓パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の増加、肝臓の相対重量の増加、肝細胞肥大と壊死	Perkins ら、2004
2年間混餌投与	ラット	NOAEL	1.3	肝臓重量の増加及び肝臓組織の病変	Sibinski, 1987; Mann and Frame, 2004
妊娠1日-17日 強制経口投与	マウス	LOAEL	1	発育障害(骨化)	Lau ら、2006
妊娠期間 混餌投与 (一用量試験)	マウス	LOAEL	0.3	仔(雄)で自発運動の増加	Onishchenko ら、 2011
妊娠期間 混餌投与 (一用量試験)	マウス	LOAEL	0.3	大腿骨及び脛骨の形態学的な変化、骨ミネラル密度低下	Koskela ら、2016
29日強制経口投与	マウス	NOAEL	1	免疫パラメータの低下	Loveless ら、2008

表4 PFOA 疫学研究のキースタディ候補

BMD 法による用量-反応関係の評価結果 (EFSA (2018) の引用)

ヒト影響 (エンドポイント)	BMD <sub>5</sub> (ng/mL)	BMDL <sub>5</sub> (ng/mL)	集団のサイズ (コホート)	文献
総コレステロール	12 (b)	9.4 (b)	46,294 (C8 health project)	Steenland ら、2009
	12.4	9.2	753 (Danish cohort, 1996-2002)	Eriksen ら、2013
アラニントランス フェラーゼ(a)	80	21	47,092 (C8 health project)	Gallo ら、2012
出生時体重	14.5	10.6	1,400 (Danish national birth cohort 1996-2002)	Fei ら、2007
	4.4	4.0	901 (Norwegian mother and child cohort)	Whitworth ら、2012a

(a): BMD<sub>3</sub>、BMDL<sub>3</sub>を適用