

水質	地下水	{0.0015}	{0.0056}
	公共用水域・淡水	(0.00011) {0.027}	(0.0015) {0.44}
食物		0.00052	0.0048
土壌			
経口ばく露量合計		0.000559	0.0067
総ばく露量		0.00055954	0.006709

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

4) { } 内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.4 のように整理した。本物質の公共用水域における濃度は、全国レベルで行われた調査では、最大値が公共用水域淡水域では 0.037 µg/L 程度、海水域では 0.028 µg/L 程度となったが、限られた地域を対象とした環境調査により、公共用水域の淡水域で最大 11 µg/L 程度の報告があり、このほかにも地域レベルで行われた複数の環境調査で 0.037 µg/L より高い検出濃度が報告されている。これらを総合的に勘案し、安全側の評価値としての予測環境中濃度（PEC）は、淡水域の PEC で 11 µg/L 程度、海水域で 0.028 µg/L 程度と設定することとした。

表 2.4 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0027 µg/L 程度 (2005) [限られた地域で 0.67 µg/L 程度の報告がある (2006)]	0.037 µg/L 程度 (2003) [限られた地域で 11 µg/L 程度の報告がある (2006)]
海 水	0.0019 µg/L 程度 (2003)	0.028 µg/L 程度 (2003)

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質は消化管から容易に吸収される。

^{14}C でラベルした本物質の K 塩 4.2 mg/kg を雄ラットに強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 1.55%、48 時間で 3.24% が糞中に排泄された。24 時間後の消化管（内容物を含む）の放射活性と糞中排泄の合計は約 5% であったため、消化管組織内の放射活性や消化管内に排泄された放射活性もあったことを考慮すると、24 時間で少なくとも 95% 以上が吸収されていたことになる。尿中への排泄は 1~2%/日で、血漿中の半減期は 179 時間（7.5 日）であった¹⁾。

^{14}C でラベルした K 塩 4.2 mg/kg を雄ラットに静脈内投与した結果、89 日間で投与した放射活性の 30.2% が尿中に、12.6% が糞中（64 日以降は検出限界値未満）に排泄され²⁾、合計で 42.8% であったことから、体外排泄の半減期は 89 日以上であった。放射活性から求めた 89 日後の本物質の分布は肝臓で 20.6 $\mu\text{g/g}$ 、血漿で 2.2 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓及び肺で 1.1 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉や皮膚、骨髄、脾臓などの組織では 0.2~0.6 $\mu\text{g/g}$ の範囲にあり、脂肪組織では皮下脂肪で 0.2 $\mu\text{g/g}$ 、腹部脂肪で 0.08 $\mu\text{g/g}$ 以下と異なった分布がみられ、眼球で 0.16 $\mu\text{g/g}$ が検出されたが、脳への分布はなかった。これは投与量の 25.2% が肝臓に、2.8% が血漿中に分布していたことになるが、腎臓や肺、精巣、脾臓でみられた低濃度の放射活性のある程度はこれらの臓器に残存していた血液によると思われた²⁾。

ラットに交尾前 42 日から妊娠 20 日まで 0~3.2 mg/kg/day の K 塩を強制経口投与した結果、妊娠 21 日目の母ラット及び胎仔の肝臓、血清で本物質は用量に依存して増加し、母ラットでは本物質は血清中よりも肝臓で高かった。胎仔では血清中濃度は母ラットと同程度であったが、肝臓では母ラットの半分以下の濃度であった³⁾。また、雌ラットに交尾前 43 日から交尾終了日まで 0、0.1、1.6 mg/kg/day の K 塩を強制経口投与し、自然分娩させて哺育させた結果、授乳 22 日目の母ラット及び仔の肝臓で本物質の濃度は同程度であり、血清中よりも肝臓ではるかに多かった⁴⁾。

雌雄のカニクイザルに 2 mg/kg の K 塩を静脈内投与した結果、血清中での本物質の半減期は雄で 132 日（122~146 日）、雌で 110 日（88~138 日）で、明瞭な性差はなかった^{5,6)}。また、6 ヶ月間強制経口投与した実験では、0.03、0.15 mg/kg/day 群の血清中の本物質濃度は時間とともに直線的に増加したが、0.75 mg/kg/day 群では非直線的な増加を示し、約 20 週で横ばいとなった。27 週以降の回復期間中の血清中濃度は 0.15 mg/kg/day 群では直線的、0.75 mg/kg/day 群では多相性の減少を示し、両群の半減期は 0.75 mg/kg/day 群 > 0.15 mg/kg/day 群の関係にあったが、1 年間の回復期間の終わりが近づくとつれて両群とも類似した傾き（約 200 日の半減期）を示すようになり、性差を示す証拠もなかった^{7,8)}。

雄ラットに ^{14}C でラベルした K 塩（3.4 mg/kg）を静脈内投与し、コレスチラミン（陰イオン交換樹脂で吸収されない）を 4% 濃度で 21 日間混餌投与した結果、本物質の糞中への排泄は 9.5 倍増加し、肝臓、血漿及び赤血球中の濃度は有意に減少したことから、本物質は腸肝

循環することが示された⁹⁾。

国内3地域の男女205人(女性93人)を対象とした調査では、3地域の男女で血清中の本物質濃度に有意な性差(男性>女性)がみられ、高濃度地域ほどその差は大きかった¹⁰⁾。アメリカのフッ素化学工場の退職者3人を5.5年間追跡した調査で、血清中の本物質の半減期は1,428日(約4年)であった¹¹⁾。また、退職者26人(うち女性2人)について5.5年間定期的に採血した結果、血清中の半減期は5.4年(95%CI: 3.9~6.9年)で実験動物に比べて長く、調査開始時の濃度(0.145~3.49 µg/mL)や年齢、性、勤続年数、退職から初回採血までの時間との間に関連はみられなかった^{12,13)}。

アメリカ、イタリアなど10カ国の住民(n=20~175)について本物質の血中濃度を調べた調査では、アメリカ及びポーランドが0.03 µg/mL超、インドが0.003 µg/mL未満でその他の国は0.003~0.029 µg/mLの範囲にあり、日本では女性、ポーランドでは男性で有意に高かったが、他の国では性差はなく、年齢による変化もなかった¹⁴⁾。国内の地域住民を対象とした調査では、男性では本物質の血清中濃度に年齢による変化はなかったが、女性では月経の有無で有意に異なり、閉経期の女性で高く、60才を超えた頃に男性の濃度レベルに達した。また、本物質の腎クリアランスは糸球体濾過率の1/10⁵(n=20)と極めて低く、ヒトでは尿細管からの能動的分泌が欠如していることを示唆するものと思われた¹⁵⁾。

ヒトの血漿タンパク質との結合を調べた *in vitro* 実験では、本物質はアルブミンの99.8%、β-リポタンパクの95.6%、α-グロブリンの59.4%、γ-グロブリンの24.1%、フィブリノーゲン及びα-2-マクログロブリン、トランスフェリンの0.1%未満と結合した¹⁶⁾。

なお、2-(N-エチルペルフルオロオクタンスルホンアミド)エチルアルコール(N-EtFOSE)のような本物質の誘導体は代謝によって本物質を生じるが^{17,18)}、本物質は代謝されないと考えられている^{9,18,19)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	154 mg/kg ²⁰⁾ (酸)
ラット	経口	TDL ₀	15 mg/kg ²⁰⁾ (酸)
ラット	経口	TDL ₀	0.75 mg/kg ²⁰⁾ (酸)
ラット	経口	LD ₅₀	251 mg/kg ²¹⁾ (K塩)
ラット	経口	LD ₅₀	233 mg/kg ²¹⁾ (雄、K塩)
ラット	経口	LD ₅₀	271 mg/kg ²¹⁾ (雌、K塩)
ラット	経口	LD ₅₀	50~1,500 mg/kg ²¹⁾ (K塩)
ラット	吸入	LC ₅₀	5,200 mg/m ³ ²²⁾ (K塩)

本物質のK塩はウサギの眼を刺激したが、皮膚を刺激しなかった²³⁾。

K塩を経口投与したラットで最も頻発した症状は活動低下、四肢の緊張低下、運動失調で、剖検では泌尿生殖部の着色(黄変)、胃の拡張と腺粘膜の充血、肺のうっ血がみられた²¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) 本物質はラットやマウスへの短期間投与で肝臓のペルオキシソーム増殖作用を示し^{24~26)}、ヒトやラット、マウスの細胞を用いた *in vitro* 試験でペルオキシソーム増殖応答受容体 (PPAR α) を活性化させるが^{27, 28, 29)}、PPAR α の活性化能は PFOA よりも低い^{28, 29)}。ラットの雌雄に本物質を繰り返し投与した試験では、ペルオキシソーム増殖の指標としたパルミトイル CoA 酸化酵素活性は、4 週間後の雄の肝臓で約 2 倍高かったが、14、53 週間には肝細胞の増殖を示す結果がみられなかった^{30, 31)}。また、本物質を 6 ヶ月間投与したサルの肝臓でも、ペルオキシソーム増殖はみられなかったことから⁸⁾、ラットやサルの試験でみられた肝臓への影響はペルオキシソーム増殖作用を介したものではないと考えられている^{8, 19)}。

なお、本物質を腹腔内投与した 24 時間後の胸腺を用いたトキシコゲノミクスでは、副甲状腺ホルモン (PTH) の遺伝子に発現上昇がみられただけで、PTH が PPAR α や PPAR β/δ の標的遺伝子であるという報告はないことから、PPAR を活性化した結果とは考えにくかった³²⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、K 塩を 0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3% (0、2、6、18、60、200 mg/kg/day) の濃度で 90 日間混餌投与した結果、0.3% 群は 7~8 日、0.1% 群は 8~14 日、0.03% 群は 13~28 日目に全数が死亡し、これらの群でははい瘦、取り扱い時の痙攣、円背位姿勢、眼周囲の赤色汚染物や肛門性器部に黄色の汚染物、易刺激性、活動低下、口や鼻の周囲で湿った赤色の分泌物がみられた。0.01% 群でも雄 3 匹、雌 2 匹が死亡し、生き残ったラットでは体重は約 16% 低く、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網状赤血球数、白血球数の有意な減少、雄で肝臓の相対重量、雌で肝臓の絶対及び相対重量、雌雄で腎臓の相対重量の有意な増加を認めた。0.003% 群で死亡はなかったが、体重は約 8% 低く、雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雄で副腎の絶対及び相対重量、甲状腺及び副甲状腺の絶対重量、脳下垂体の絶対重量の有意な減少を認めた。しかし、雄の臓器重量の変化は高用量群でみられなかった変化であったことから、生物学的な意義は不明であった。剖検では 0.003% 以上の群で肝臓の退色や腫脹、胃の腺粘膜の退色がみられ、肝細胞の肥大と限局性の壊死は雄の方が顕著であった。このほかにも特に 0.03% 以上の群で胸腺のリンパ濾胞細胞の減少、脾臓の軽度の萎縮とリンパ濾胞及び細胞の減少、腸間膜リンパ節でリンパ濾胞及び細胞の減少、前胃で粘膜の過角化症と棘細胞症、腺胃粘膜で出血、小腸で絨毛の高さや密度の減少、骨格筋の萎縮、皮膚で表皮の角質増殖と肥厚がみられた³³⁾。この結果から、LOAEL は 0.003% (2 mg/kg/day) であった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄に K 塩を 0、0.00005、0.0002、0.0005、0.002% の濃度で 2 年間混餌投与した下記エ) の実験の一環として、一部のラットを 4、14 週間後にそれぞれ雌雄各 5 匹を屠殺し、各 10 匹から採血した。その結果、4 週間の投与では 0.002% 群の雄で肝臓相対重量の有意な増加と血糖値の有意な減少を認め、ペルオキシソーム増殖の指標である肝臓のパルミトイル CoA 酸化酵素活性は約 2 倍 (有意差あり) 高かった。14 週間の投与では 0.002% 群の雄で肝臓の絶対及び相対重量、桿状核好中球、GPT、尿素窒素の有意な増加とコレステロールの有意な減少、0.002% 群の雌で肝臓相対重量、尿素窒素の有意な増加を認めた。また、0.0005% 以上の群の雄及び 0.002% 群の雌の肝臓で肝細胞の肥大と空胞

化がみられ、それらの発生率と影響度合いは0.002%群の雄で増大する傾向にあった。なお、増殖性細胞核抗原による標識細胞率を指標とした肝細胞の増殖は4、14週間の投与ではみられず、ペルオキシソーム増殖の指標となる肝臓のパルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇も14週間の投与ではみられなかった。各濃度群の用量は4週間投与の雄で0、0.05、0.18、0.37、1.51 mg/kg/day、雌で0、0.05、0.22、0.47、1.77 mg/kg/day、14週間投与の雄で0、0.03、0.13、0.34、1.33 mg/kg/day、雌で0、0.04、0.15、0.40、1.56 mg/kg/dayであった^{30,31)}。この結果から、NOAELは雄で0.0002% (0.13 mg/kg/day)、雌で0.0005% (0.4 mg/kg/day)であった。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各60~70匹を1群とし、K塩を0、0.00005、0.0002、0.0005、0.002%の濃度で104週間混餌投与した結果、雄の0.0005%以上の群で実験終了時の生存率が有意に高かったことから、雄では生存率の有意な増加傾向がみられ、雌では0.0002%群の生存率は有意に低かったが、体重への影響は雌雄の全群でみられなかった。雄の肝臓では0.00005%以上の群で嚢胞様変性、0.0002%以上の群で肝細胞の肥大、0.0005%以上の群で肝細胞の空胞化、0.002%群で肝細胞内の好酸性顆粒や色素沈着、壊死の発生率に有意な増加を認めたが、嚢胞様変性については老化に伴う変化で、本物質の投与によるものではないと考えられた。また、雌の肝臓では0.0005%以上の群で肝細胞の肥大や好酸性顆粒、色素沈着したマクロファージの浸潤、0.002%群で肝細胞の着色沈着や壊死、リンパ組織球の浸潤、門脈周囲の肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた。このほか、53週目に実施したBrdU染色法による肝細胞の検査では上記イ)と同様に、細胞増殖の有意な増加はみられなかった。摂餌量と餌中濃度から数週間ごとに求めた各濃度群の用量はそれぞれ雄で0、0.015~0.057、0.064~0.23、0.15~0.57、0.64~2.21 mg/kg/day、雌で0、0.015~0.052、0.073~0.21、0.19~0.56、0.84~2.15 mg/kg/dayの範囲にあった^{34,35)}。この結果から、NOAELは雄で0.00005% (0.015~0.057 mg/kg/day)、雌で0.0002% (0.073~0.21 mg/kg/day)であった。

オ) アカゲザル雌雄各2匹を1群とし、0、10、30、100、300 mg/kg/dayのK塩を90日間の予定で強制経口投与した結果、300 mg/kg/day群は2~4日、100 mg/kg/day群は3~5日、30 mg/kg/day群は7~10日、10 mg/kg/day群は11~20日目にすべて死亡し、活動低下、下痢を伴った嘔吐、体の硬直、全身性の振戦、攣縮、衰弱、痙攣がみられた。剖検では100 mg/kg/day以上の群の肝臓で退色(黄褐色)がみられたが、組織に変化はなかった。また、10 mg/kg/day以上の群の副腎皮質でうっ血、出血、脂質の枯渇がみられた³⁶⁾。

カ) アカゲザル雌雄各2匹を1群とし、0、0.5、1.5、4.5 mg/kg/dayのK塩を90日間強制経口投与した実験では、4.5 mg/kg/day群の全数が5~7週目に死亡又は瀕死となって屠殺した。4.5 mg/kg/day群では1~2週目から食欲不振、嘔吐、黒色便、脱水症状などの胃腸管への毒性兆候を示し、死亡直前には全個体で活動性が低下し、重度の硬直性、痙攣、全身の震え、はいつくばりをみせた。体重は5週目には約22%減少し、30日後の検査では血清コレステロールの有意な減少とALP活性の50%低下がみられた。剖検で臓器重量への影響はなかったが、雌雄の全数の副腎で著明なび漫性の脂肪枯渇がみられ、雄1匹と雌2匹の膵臓で酵素原顆粒の減少による外分泌細胞の中程度のび漫性萎縮、雄2匹と雌1匹の気管支腺では漿液細胞の顆粒減少による中程度のび漫性萎縮がみられた。0.5、1.5 mg/kg/day群では死亡はなかったが、下痢や粘液便、血便などの胃腸管への毒性が認められ、投与期間の終わり

頃には 1.5 mg/kg/day 群で食欲不振、脱水症状、全身性の振戦がみられた。0.5、1.5 mg/kg/day 群で組織への影響はなかったが、1.5 mg/kg/day 群の雌で ALP 活性及び血清カリウム量の有意な低下がみられ、1 匹では血清コレステロールも低かった³⁷⁾。この結果から、LOAEL は 0.5 mg/kg/day であった。

キ) カニクイザル雌雄各 4~6 匹を 1 群とし、0、0.03、0.15、0.75 mg/kg/day の K 塩をカプセルに入れて 6 ヶ月間経口投与した試験では、0.75 mg/kg/day 群の雄 1 匹が 23 週目に死亡し、もう 1 匹の雄も 26 週目に瀕死となって屠殺したが、これらでは摂餌量の減少や活動低下、努力性呼吸などの症状がみられ、最初の 1 匹の死因は重度の急性炎症を伴った肺の壊死で、もう 1 匹は高カリウム血症が示唆された。有意差のあった影響は 0.75 mg/kg/day 群に限られ、体重増加の抑制（減少）、肝臓の絶対及び相対重量の増加、血清総コレステロールの低下、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の上昇とトリヨードサイロニン（T₃）の低下（甲状腺機能低下の証拠はなし）、エストラジオールの低下、肝細胞の肥大と空胞化などがあった。パルミトイル CoA 酸化酵素活性を指標とした肝細胞のペルオキシソーム増殖は 0.75 mg/kg/day 群の雌で有意に増加したが、生物学的意義の判断基準である 2 倍増加を超えるものではなかった。また、増殖性細胞核抗原による標識細胞率を指標とした肝臓、膵臓、精巢の細胞増殖にも影響はなかった。本物質は対照群の血清、肝臓からもわずかに検出されたが、本物質の肝臓：血清中の濃度比は 0.9 : 1（0.15 mg/kg/day 群の雄）~2.7 : 1（対照群の雌）の範囲にあり、用量依存性はなかった。肝臓中の本物質も 6 ヶ月間の総投与量に対して 4.4%（0.15 mg/kg/day 群の雄）~8.7%（0.03 mg/kg/day 群の雌）の範囲にあり、投与量や性との間に明らかな関連はなかった。1 年間の回復期間を設けて 0、0.15、0.75 mg/kg/day 群の雌雄各 2 匹を飼育したところ、0.75 mg/kg/day 群でみられた影響は完全に回復した。なお、0.15 mg/kg/day 群でも雄で TSH の上昇、雌雄で T₃ の低下に有意差があったが、確認のため他臓器で実施した分析では 0.15 mg/kg/day 群の有意差はなかった^{7,8)}。この結果から、NOAEL は 0.15 mg/kg/day であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、1、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 群で妊娠 12~20 日目の体重は有意に低く、着床数や黄体数、生存胎仔数の減少がみられたが、有意差はなかった。胎仔では 1 mg/kg/day 以上の群で眼（レンズ）の奇形が発生し（対照群では発生なし）、片方又は両方の眼に奇形のあった胎仔の発生率は 10 mg/kg/day 群で有意に高かった³⁸⁾。この結果から、母ラットで NOAEL は 5 mg/kg/day、胎仔で LOAEL は 1 mg/kg/day であった。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、5 mg/kg/day 以上の群で円背位姿勢、食欲不振、血液の混じった膣排泄物や着色尿、脱毛、粗毛などがみられ、体重増加の有意な抑制、摂餌量の減少を認め、10 mg/kg/day 群で妊娠子宮の重量は有意に低く、胃腸障害の発生率増加がみられ、妊娠 17 日目に 2 匹が死亡した。妊娠率や黄体数、着床数や着床部位に有意な差はなかった。後期胚損失率、全胚吸収、死亡胎仔数などに用量に依存した増加傾向がみられたが、いずれも有意差はなかった。5 mg/kg/day 以上の群で胎仔の体重は有意に低く、

10 mg/kg/day 群で外表系及び内臓系奇形（口蓋裂や皮下浮腫、停留睾丸）、骨化遅延（頭蓋骨、胸郭、胸帯、脊椎など）の発生率に有意な増加を認め、肋骨及び胸骨分節の変異もみられた。なお、これらの奇形や変異は主に、雄又は雌の仔の平均体重が有意に低かった母ラットから産まれた仔にみられた³⁹⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL は 1 mg/kg/day であった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌に 0、1、2、3、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 2 日目から 20 日目まで、CD-1 マウス雌に 0、1、5、10、15、20 mg/kg/day の K 塩を妊娠 1 日目から 17 日目まで強制経口投与した結果、ラットでは 2 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した体重増加の有意な抑制、10 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の有意な増加、血清中のコレステロール、トリグリセリドの有意な減少を認めた。また、1 mg/kg/day 以上の群で血清中のサイロキシン (T₄)、トリヨードサイロニン (T₃) の有意な減少がみられたが、甲状腺刺激ホルモン (TSH) に差はなかった。生存胎仔数や後期胚損失率に影響はなかったが、10 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低く、主に 10 mg/kg/day 群で口蓋裂、胸骨分節の欠損、全身水腫、右心房の拡大、心室中隔欠損の発生率に有意な増加がみられた。

マウスでは体重増加の有意な抑制は妊娠後期の 20 mg/kg/day 群に限られたが、肝臓の絶対及び相対重量は 5 mg/kg/day 以上の群で有意に増加し、15 mg/kg/day 以上の群では対照群の約 2 倍もあった。また、5 mg/kg/day 以上の群で血清中のトリグリセリドの有意な減少を認めたが、コレステロールに有意な差はなかった。20 mg/kg/day 群で後期胚損失率の有意な増加がみられ、胎仔の体重は 15 mg/kg/day 以上の群でわずかだが有意に低く、胎仔の肝臓の絶対及び相対重量は 20 mg/kg/day 群で有意に高く、10 mg/kg/day 以上の群で右心房の拡大、15 mg/kg/day 以上の群で口蓋裂、胸骨分節の欠損、心室中隔欠損の発生率に有意な増加がみられた^{40,41)}。

この結果から、母ラットで LOAEL は 1 mg/kg/day、胎仔で NOAEL は 5 mg/kg/day、母マウスで NOAEL は 1 mg/kg/day、胎仔で NOAEL は 5 mg/kg/day であった。なお、著者らはこれらの結果にベンチマークドーズ法を適用し、5%の発生率に相当する用量の 95%信頼限界の下限値 (BMDL₅) として、ラット、マウスの体重増加の抑制でそれぞれ 0.150、3.14 mg/kg/day、T₄濃度で 0.046、0.352 mg/kg/day、胸骨分節の欠損で 0.122、0.016 mg/kg/day、口蓋裂で 3.33、3.53 mg/kg/day と算出している。

エ) Sprague-Dawley ラット雌に 0、1、2、3、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 2 日目から 21 日目まで、CD-1 マウス雌に 0、1、5、10、15、20 mg/kg/day の K 塩を妊娠 1 日目から 18 日目まで強制経口投与し、自然分娩させて新生仔を観察した結果、全群で死産はなく、当初は活動的であったが、ラットの 10 mg/kg/day 群及びマウスの 20 mg/kg/day 群では 30~60 分以内に蒼白、不活発となって瀕死となり、間もなく全数が死亡した。ラットの 5 mg/kg/day 群及びマウスの 15 mg/kg/day 群でも新生仔は瀕死となり、8~12 時間は生存したものの、24 時間以内に 95%以上が死亡し、ラットの 3 mg/kg/day 群及びマウスの 10 mg/kg/day 群でも 24 時間以内に約 50%の新生仔が死亡した。生後 1 週間以降の死亡率に有意な差はなかったが、離乳時の生存率はラットで 2 mg/kg/day 以上の群、マウスでは 10 mg/kg/day 以上の群で有意に低かった。5 mg/kg/day 群のラット新生仔をすぐに対照群の母ラットで哺育させても、仔の生存率に改善はなく、対照群の新生仔を 5 mg/kg/day 群の母ラットに哺育させても 3 日間の仔の生存率に変化はなかった。マウスでは仔の LD₅₀ は 10 mg/kg/day と推定され

たが、1、5 mg/kg/day 群の生存率には対照群と差がなかった。新生仔死亡の原因は不明であったが、妊娠後期に発達する器官系が本物質に対して脆弱なためではないかとした仮説が考えられている。

ラットの生存仔では 2 mg/kg/day 以上の群で授乳期に体重増加の抑制がみられ、5 mg/kg/day 群では 22 週頃まで持続した。2 mg/kg/day 以上の群の仔で開眼にわずかだが有意な遅延がみられたが、膣開口や包皮分離、発情周期に影響はなかった。血清中の T₄ 濃度の有意な抑制は 1 mg/kg/day 以上の群でみられ、総 T₄ 濃度は離乳時までには回復したが、遊離 T₄ 濃度の抑制は実験終了時（生後 35 日）まで持続した。T₃ や TSH に影響はなく、前頭葉前部のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性はわずかだが有意に低下したが、海馬の酵素活性に変化はなかった。このほか、3 mg/kg/day 群の仔で迷路学習試験の成績に影響はなかった。

マウスの生存仔では 10 mg/kg/day 群で体重増加の抑制傾向がみられ、5 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、1 mg/kg/day 以上の群で有意ではあるが 0.3 日とごく軽微な開眼の遅延を認めた⁴²⁾。

これらの結果から、ラット及びマウスの仔で LOAEL は 1 mg/kg/day であった。

オ) ニュージーランド白ウサギ雌 22 匹を 1 群とし、0、0.1、1、2.5、3.75 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 20 日目まで強制経口投与した結果、2.5 mg/kg/day 群の 1 匹、3.75 mg/kg/day 群の 10 匹が流産し、1 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制が投与期間中にみられた。胎仔では 2.5 mg/kg/day 以上の群で体重が有意に低く、胸骨分節や舌骨、中手骨、恥骨で若干の骨化遅延がみられた以外には影響はなかった^{43, 44)}。この結果から、母ウサギで NOAEL は 0.1 mg/kg/day、胎仔で NOAEL は 1 mg/kg/day であった。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 35 匹を 1 群とし、0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg/day の K 塩を交尾前 42 日 (F₁ は 68 日) から交尾期間を通して強制経口投与し、雌には妊娠、授乳期間にも投与した二世世代試験では、1.6 mg/kg/day 以上の群で新生仔の生存率が著しく低下したため、F₁ 世代は 0~0.4 mg/kg/day 群に限って実施した。F₀ 世代では、0.4 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌では交尾前の 1.6 mg/kg/day 以上の群、妊娠中の 3.2 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、授乳中の雌には有意差はなかった。発情周期や受胎率などのパラメーターに変化はなく、妊娠 10 日目に実施した雌の帝王切開でも黄体数や着床数、生存胎仔数に有意な差はなかった。しかし、自然分娩させた 3.2 mg/kg/day 群で妊娠期間の短縮、着床痕数の減少、死産や生後 4 日までに仔が全数死亡した母ラット数の増加に有意差を認め、新生仔 (F₁) の 45.5% が生まれた日に死亡し、残りも翌日までに死亡した。1.6 mg/kg/day 群でも F₁ の 10.6% が産まれた日に死亡し、生後 4 日までに 33.9% が死亡した。新生仔の死因は不明であったが、剖検した仔の約 75% で胃にミルクがなかった。出生時体重は 1.6 mg/kg/day 以上の群で有意に低く、1.6 mg/kg/day 群の生存仔では授乳期の体重増加も有意に低く、耳介の展開、開眼、平面立ち直り反応及び空中立ち直り反応の出現時期に有意な遅延がみられ、0.4 mg/kg/day 群の仔でも開眼時期の遅延に有意差があった。F₁ では最高用量の 0.4 mg/kg/day 群でも体重や性成熟、受動的回避学習、迷路学習への影響はなく、妊娠期間や着床数、出生仔数などの繁殖成績、出生仔の生存率にも影響はなかったが、0.4 mg/kg/day 群の仔 (F₂) で生後 4~14 日目の体重増加に有意な抑制がみられた^{3, 45)}。著者らは F₁ の 0.4 mg/kg/day 群で開眼遅延は 0.6 日と軽微であったこ

とから悪影響の所見とは考えられないとされていたが、用量依存的に認められた影響であるため、無視できないと判断した。この結果から、NOAEL は生殖機能については F₀ で 3.2 mg/kg/day 以上、F₁ では 0.4 mg/kg/day 以上、繁殖成績については F₀ で 1.6 mg/kg/day、F₁ で 0.4 mg/kg/day であり、親世代への全体的影響は F₀ で 0.1 mg/kg/day、F₁ で 0.4 mg/kg/day 以上、仔への影響は F₁、F₂ で 0.1 mg/kg/day であった。

キ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1.6 mg/kg/day の K 塩を 42 日間強制経口投与した後に無処置の雄と交尾させ、さらに妊娠期間にも投与して自然分娩させ、A) 対照群の母ラットとばく露 (1.6 mg/kg/day) 群の新生仔、B) 対照群の母ラットとその新生仔、C) ばく露群の母ラットとその新生仔、D) ばく露群の母ラットと対照群の新生仔の 4 群に分けて生後 21 日目までばく露群の母ラットに投与を継続した。その結果、生後 2~4 日目の仔の死亡率は C 群で約 19%、A 群で約 9%、B 群で 1.6%、D 群で 1.1% であり、生後 4~21 日目の体重は B 群に比べて A、C、D 群で低く、中でも C 群の体重が最も低かった。このため、新生仔の生存率低下は主に子宮内でのばく露に起因した影響であることが示唆された。なお、ばく露群の母ラットでは交尾前~妊娠期間に体重増加の抑制、交尾前~授乳期間に摂餌量の減少、妊娠期間の短縮、着床数や産仔数の減少がみられた^{4,45)}。

ク) Sprague-Dawley ラット雌 10~15 匹を 1 群とし、K 塩 0、25 mg/kg/day の 4 日間の強制経口投与を妊娠 2~5 日目、6~9 日目、10~13 日目、14~17 日目、17~20 日目までの各群について実施し、自然分娩させて生後 10 日目まで観察した。その結果、25 mg/kg/day 群ではいずれも投与期間に母ラットの体重増加に有意な抑制を認め、妊娠 2~5、6~9、10~13 日目の投与群では妊娠 6、10、17 日目の体重も有意に低かった。出生仔数には影響はなかったが、妊娠 2~5、6~9、10~13 日目の投与群で出生時体重は有意に低かった。対照群で新生仔の生存率は 100% に近かったが、25 mg/kg/day 群では生存率の低下がみられ、特に妊娠の後期に投与した群で生存率の低下は著しく、妊娠 2~5 日目の投与群では生後 10 日目の生存率は約 60% であったが、妊娠 17~20 日目の投与群では新生仔の 60% 以上が産まれた日に死亡し、翌日にはほぼ 100% となった。また、妊娠 19~20 日目の 2 日間に 0、25、50 mg/kg/day を強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群の母ラットで体重増加の有意な抑制、産仔数の有意な減少を認め、25 mg/kg/day 以上の群で出生時体重は有意に低かった。また、新生仔の生存率は生後 0 日目の各群で 100、94、29%、生後 1 日目で 99、82、3.5%、生後 5 日目で 98、66、3% であった。本物質の新生仔死亡に対する感受性は妊娠後期 (妊娠 17 日目以降) が最も高く、新生仔は呼吸困難で死亡することから、肺の組織や肺胞表面活性物質などの成熟阻害が関与していると思われた⁴⁶⁾。しかし、その後の実験で肺胞表面活性物質の組成と量は正常であり^{45,47)}、さらに脂質やグルコース利用、甲状腺ホルモンの減少による生存率の低下でもないことが示された⁴⁸⁾。結局、妊娠中および授乳を通じて母ラットから仔へ移行する本物質の濃度とだけ、死亡率が強く相関することが確認されたが、そのメカニズムについては不明である。

ケ) Wistar ラット雄 9 匹を 1 群とし、0、0.5、1.5、4.5 mg/kg/day を 65 日間混餌投与した結果、0.5 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制と精巣絶対重量の有意な減少を認めたが、精巣の相対重量に有意な変化はなかった。1.5 mg/kg/day 以上の群で精子数、精巣に特異的な乳酸脱水素酵素アイソザイム (LDH-x) 活性及びソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性の有意な低下と精子奇形の有意な増加、4.5 mg/kg/day 群で精巣のマロニルジアルデヒ

ド(MDA)産生の有意な増加と精子運動性の有意な低下を認めた⁴⁹⁾。この結果から、LOAELは0.5 mg/kg/dayであった。

④ ヒトへの影響

ア) フッ化ペルフルオロオクチルスルホニル (Perfluorooctylsulfonyl fluoride ; POSF) をベースとしたフッ素化合物製造工場の労働者の血液中で本物質が検出されるが、これは程度は不明であるものの、POSF やその誘導体が本物質に分解や代謝されたためと考えられている。1961年から製造を開始したアメリカ (アラバマ州) の POSF 製造工場とその風上に立地する POSF の生産を行っていない同社のフィルム工場に1年以上勤務した労働者 2,083 人 (退職者含む) を対象とした死亡率調査では、労働者の作業履歴と血清中の本物質濃度から、982 人 (女性 156 人、勤務年数中央値 16.7 年) が高ばく露、289 人 (85 人、10.4 年) が低ばく露、812 人 (112 人、9.9 年) が非ばく露に分類される作業に従事しており、1998 年末の時点で死亡はそれぞれ 65 人、27 人、53 人であった。また、高ばく露の作業に1年以上従事した労働者は 782 人で、死亡は 53 人、高ばく露又は低ばく露の作業に合計で1年以上従事した労働者は 1,065 人で、死亡は 29 人であった。これらの労働者について同州の死亡率をもとに年齢、性、暦時間で調整して標準化死亡比 (SMR) を求めた結果、いずれの群においても全死亡はアラバマ州一般の死亡よりも有意に低くなっており、がん以外の死因では有意な差は認められなかった⁵⁰⁾。

イ) 上記アラバマ州の両工場のコホート (2,083 人) では、2002 年末までに 188 人 (女性 11 人) がさらに死亡しており、残りの 1,895 人については健康状態や妊娠・出産などに関するアンケート調査を実施したところ、1,400 人 (女性 263 人) から回答があり、各種疾患や妊娠・出産の調査項目で調整後のオッズ比が有意な増加を示すものはなかった⁵¹⁾。

ウ) 上記の両工場の労働者の中から、1993~1998 年の間に1年以上勤務した労働者各 652 人 (女性 122 人)、659 人 (女性 101 人) を対象にして、医療機関での一連の受診記録をもとに疾病の発生状況を把握し、疾病の観察値と同社の全米労働者をもとに得られた期待値から、フィルム工場労働者に対する POSF 工場労働者の相対リスク (RR) を算出した。その結果、RR の有意な増加を示した疾患は急性胆嚢炎 8.6 (95%CI: 1.1~>100)、膀胱炎 1.5 (95%CI: 1.0~2.2) のみで、内分泌障害や心臓血管障害、生殖・発生障害などで RR の有意な増加を示したがん以外の疾患はなかった。また、この中から両工場に10年以上勤務した労働者各 211 人 (女性 15 人)、345 人 (女性 37 人) について同様の検討を行ったところ、胆管障害 2.6 (95%CI: 1.2~5.5)、急性胆嚢炎 25 (95%CI: 2.1~>100)、急性膵臓炎 5.5 (1.0~56)、膀胱炎 2.4 (95%CI: 1.2~4.8)、尿路感染症 2.1 (95%CI: 1.2~3.5) で RR の有意な増加がみられただけであった⁵²⁾。

エ) アメリカ (アラバマ州) 及びベルギー (アントワープ) の POSF 工場を実施した 2000 年の調査では、血清中の本物質濃度はアメリカの工場の労働者 (263 人、うち女性 48 人) で平均 1.32 ppm (0.06~10.06 ppm)、ベルギーの工場の労働者 (255 人、うち女性 49 人) で 0.80 ppm (0.04~6.24 ppm) であった。これら労働者を対象とした血液、臨床化学成分、甲状腺機能、尿の各検査で異常はみられなかった^{53, 54)}。血清中の濃度測定は 1994/1995 年、1997 年にも実施しており、これらのどちらか、あるいは両方と 2000 年の調査で共通する