

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、腔開口や包皮分離、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していたが、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令、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 工場で行った 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

労働者は 174 人であった。このため、174 人について血清中の本物質と脂質、肝酵素などについて長期的に解析した結果、本物質との間に有意な関連を示す成分はなかった^{54, 55)}。

オ) ボルチモアの病院で 2004 年 11 月から 2005 年 3 月に生まれた正常な単胎児のうち、臍帯血の得られた 293 人の調査では、本物質は 99% 以上の臍帯血清から検出され、中央値は 5 ng/mL (検出限界値未満 (0.2 ng/mL)~34.8 ng/mL) であり、本物質と PFOA が環境中で広く検出されていることを示すように、臍帯血清中の本物質と PFOA の間には高い関連があった。臍帯血清中の本物質濃度と在胎週齢で調整した出生時の体重、頭囲長、ボンデラル指数 (肥満度の一つで、体重の立方根を 100 倍して身長(cm)で除した値) の間には有意な負の関連があり、在胎週齢、身長では有意な関連はみられなかった。一般に頭囲長は帝王切開>普通分娩の関係にあることから、分娩方法から 2 群に分けて検討したところ、有意な負の関連は普通分娩 (全体の 77.8%) による頭囲長に限られた⁵⁶⁾。

カ) デンマークの国民出生コホート (1996~2002 年) から無作為に抽出した 1,387 人の妊婦とその正常な単胎児の調査では、妊娠 4~14 週の母体血漿中の本物質濃度は 35.3 ng/mL (6.4~106.7 ng/mL) であったが、母体血漿中の本物質濃度と出生時体重、在胎週齢の間には有意な関係はなかった⁵⁷⁾。

キ) 国内で 15 人の妊婦を対象に実施された調査では、本物質の血清中濃度 (4.9~17.6 ng/mL) と臍帯血清中濃度 (1.6~5.3 ng/mL) には高い関連がみられたが、血清中濃度と妊婦の年齢や肥満度、臍帯血清中濃度と新生児の性、出生時体重、甲状腺ホルモン指数 (TSH、遊離 T₄) との間にはいずれも関連はみられなかった⁵⁸⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質の K 塩は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{59, 60)}、酵母⁵⁹⁾、大腸菌⁶⁰⁾ で遺伝子突然変異、ヒト全血培養リンパ球⁶¹⁾ で染色

体異常を誘発しなかった。また、ラット肝初代培養細胞⁶²⁾で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。

本物質のジエタノールアンモニウム塩は S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌、酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった⁶³⁾。

in vivo 試験系では、K 塩は経口投与したマウスの骨髄で小核を誘発しなかった⁶⁴⁾。

なお、本物質はラットの肝臓上皮細胞 (WB-F344) を用いた *in vitro* 試験⁶⁵⁾、K 塩はラットの肝臓上皮細胞 (WB-F344)、イルカの腎臓上皮細胞 (CDK) を用いた *in vitro* 試験、ラットに経口投与した *in vivo* 試験で細胞間コミュニケーション阻害を誘発した⁶⁶⁾。

○実験動物に関する発がん性の知見

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、雌雄各 40 匹を 0.002% の濃度で 52 週間混餌投与した後さらに 52 週間飼育 (回復群) 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。104 週間投与では、肝細胞腺腫が雄の各群で 0/60、3/50、3/50、1/50、7/60 匹に、雌で 0/60、1/50、1/49、1/50、5/60 匹にみられ、雌雄ともに有意な増加傾向にあつて、0.002% 群の発生率は有意に高かった。雌では 0.002% 群の 1/60 匹で肝細胞癌もみられ、これを合わせた肝腫瘍の発生率も有意に高かった。さらに雌では 0.0005% 群で甲状腺の濾胞腺腫が 2/50 匹に、濾胞癌が 1/50 匹にみられ、ともに有意な発生率の増加ではなかったが、濾胞腺腫と濾胞癌を合わせた発生率は有意に高かった。この他にも雌では 23/60、30/50、22/48、26/50、15/60 匹に乳腺線維腫又は乳腺腺腫がみられ、0.00005% 群の発生率は有意に高く、0.002% 群の発生率は有意に低かったことから、有意な減少傾向にあつた。乳腺癌は 11/60、12/50、15/48、11/50、14/60 匹にみられ、いずれの群にも有意差はなかったが、これらを合わせた乳腺腫瘍は 29/60、36/50、31/48、29/50、24/60 匹にみられ、0.00005% 及び 0.0002% 群で有意に高かった。一方、0.002% 濃度で 52 週間混餌投与した回復群では肝臓や乳腺の腫瘍に有意な発生増加はなかったが、雄の甲状腺で 9/39 匹に濾胞腺腫、1/39 匹に濾胞癌の発生があり、濾胞腺腫の発生率は有意に高く、104 週間投与の 0.002% 群 (雄) と比較してもその発生率は有意に高かった。濾胞腺腫と濾胞癌を合わせた発生率には有意差はなかったが、104 週間投与との比較ではその発生率は有意に高かった^{34,35)}。

このほか、本物質の誘導体 *N*-EtFOSE を 0、0.0001、0.0003、0.003、0.01、0.03% の濃度で雌雄のラットに 104 週間混餌投与した実験では、7 週目までに 0.03% 群の全数が死亡あるいは瀕死となって屠殺した以外には各群で生存率に有意差はなかった。0.01% 群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌で肝細胞腺腫、乳腺の線維腺腫、線維腺腫と腺腫を合わせた乳腺腫瘍の発生率に有意な増加がみられた。また、0.02% 濃度で 52 週間混餌投与し、その後さらに 52 週間飼育した回復群の雌雄では、有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかった^{67,68)}。

○ヒトに関する発がん性の知見

1961 年から製造を開始したアラバマ州の POSF 製造工場とその風上に立地する同社のフ

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本物質の血清中濃度から、982人が高ばく露、289人が低ばく露、812人が非ばく露に分類される作業に従事しており、1998年末の時点でそれぞれ18人、6人、15人ががんにより死亡していた。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、14人ががんにより死亡していた。これらの労働者について同州の死亡率をもとに年齢、性、暦時間で調整して求めた全がんのSMRに有意な増加はなかったが、高ばく露群で膀胱がんのSMRは12.77(95%CI: 2.63~37.35)と有意に高く、高ばく露の作業に1年以上従事した労働者でSMRは16.12(95%CI: 3.32~47.14)とさらに増加した。膀胱がんの3例はすべて高ばく露群の男性労働者で、いずれも5年以上の従事者であり、この条件で膀胱がんのSMRを求めると、25.5(期待値0.12人)となった。しかし、彼らはいずれも本物質の生産部門における職歴は長くないため、本物質が原因とは断定できず、単なる偶然の結果の可能性は除外できないと考えられた⁵⁰⁾。

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)から回答があった。その結果、結腸がん22人、悪性黒色腫39人、前立腺がん29人であったが、確定診断ではそれぞれ12、8、22人であり、特に悪性黒色腫については5人が基底細胞癌、6人が扁平上皮癌、1人が不明で、2人は癌でなかった。この他にも乳がんの4人があったが、1人は低ばく露群で8年間、2人は高ばく露群で1年未満の労働者であったため、検討対象から除外した。このため、結腸がん、前立腺がんについては回答の人数、悪性黒色腫については確定診断の人数をもとに年齢等で調整したオッズ比を求めたところ、いずれも有意な増加はみられなかった⁵¹⁾。膀胱がんについては50才以上の11人(男性9人、女性2人)で、全米の人口をもとに算出した標準化罹患比(SIR)に有意な増加はなかった。また、高ばく露に1年未満、1~5年未満、5~10年未満、10年以上従事した場合の重み付け累積ばく露で整理し、1年未満を対照にして相対リスクを求めたところ、それぞれ0.83(95%CI: 0.15~4.65)、1.92(95%CI: 0.30~12.06)、1.52(95%CI: 0.21~10.99)であった。なお、11人中2人は本物質にばく露される場所での作業歴がなく、アンケートの回答によって膀胱がんを把握した6人中5人が喫煙者であり、2人だけが高ばく露の作業に1年以上従事していた。しかし、調査対象者の数が十分ではないことや症例の確認の不完全性などのため、はっきりとした結論を出すことはできないと考えられた⁶⁹⁾。

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、がん及び良性腫瘍としては良性の結腸ポリープ及び皮膚腫瘍が件数のほとんどを占めていたが、RRの有意な増加は皮膚の悪性黒色腫12(95%CI: 1.0~>100)に限られた。また、この中から両工場で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、RRの有意な増加は良性の結腸ポリープ2.4(95%CI: 1.3~4.5)にみられただけであった⁵²⁾。

一般に、化学物質による膀胱がんでは、遺伝子傷害性あるいは尿中に沈殿して上皮を傷つけるメカニズムが推定されているが、本物質には遺伝子傷害性がないと考えられること、労働者の血清中濃度レベルでは尿中でも溶解（溶解度 305 µg/mL）していること、ラットやサルの実験で尿路系の腫瘍や炎症がみられなかったことから、膀胱がんと本物質の関連性については疑問視されている^{50, 69)}。

(4) 健康リスクの評価

①評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性工) のラットの試験から得られた K 塩の NOAEL 0.00005% (0.015~0.057 mg/kg/day、雄の肝細胞肥大) から用量範囲の平均をとって 0.036 mg/kg/day とし、本物質に換算した 0.03 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

②健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	0.00056 µg/kg/day 程度	0.0067 µg/kg/day 程度	0.03 mg/kg/day	ラット	450
	地下水・食物	(0.002 µg/kg/day)	(0.01 µg/kg/day)			(300)

注：() 内の数値は、参考として算出したものを示す。

経口ばく露については、飲料水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00056 µg/kg/day 程度、予測最大ばく露量は 0.0067 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.03 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 450 となる。また、参考として地下水・食物を摂取した場合を算出すると、予測最大ばく露量は 0.01 µg/kg/day で、MOE は 300 となる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0000018 µg/m ³ 程度	0.00003 µg/m ³ 程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—

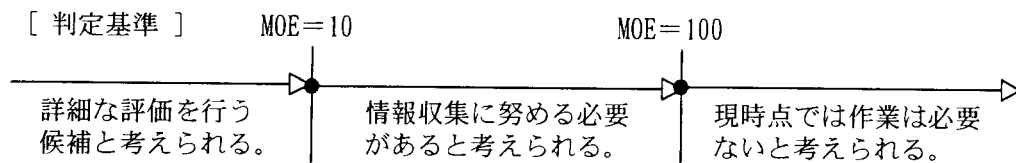
吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として、吸収率 100%と仮定して経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性

量等に換算すると 0.1 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は一般環境大気で 330,000 となる。

本物質の代謝・動態には大きな種差や性差がみられ、特にヒトの血清中の半減期（5.4 年）は実験動物に比べてはるかに長い。このため、本物質についてはばく露の量や濃度ではなく、体内負荷量に着目した評価の方がより適切であると考えられ、体内負荷量による MOE を試算したところ、その値は上記 MOE と大きく異なったが、作用メカニズムに関する知見などが十分に得られていないことから、リスクの判定は難しいと考えられた。

従って、本物質の健康リスクについては情報収集に努める必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価をペルフルオロオクタンスルホン酸当たりの毒性値で行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。表中の報告値は原著に記載されている値であり、塩濃度の場合にはペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算し、毒性値に示した。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L] ^{*1}	報告値 [µg/L] ^{*2}	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の信 頼性/ Reliability ^{*3}	採用の 可能性 ^{*4}	文献 No. ^{*5}	被験 物質
藻類		○	2,970 ^{*6}	3,200	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	NOEC GRO(RATE, AUG, 細胞数)	4	1	C ^{*7}	5)-39 (海水)	カリウ ム塩
		○	>2,970 ^{*6}	>3,200	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO(RATE, AUG, 細胞数)	4	1	C ^{*8}	5)-39 (海水)	カリウ ム塩
		○	5,300	5,300	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(細 胞数)	4	B	B ^{*7}	4)-2007068	カリウ ム塩
		○	8,200	8,200	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	NOEC GRO(細胞数)	4	B	B	4)-2007068	カリウ ム塩
			9,270	10,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(細胞数)	4	2	-	5)-13	カリウ ム塩 ^{*11}
		○	40,800	44,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE, 細 胞数, AUG)	4	1	-	5)-2	カリウ ム塩
		○	48,200	48,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(細胞数)	4	B	B ^{*8}	4)-2007068	カリウ ム塩
		○	64,900	70,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE, 細 胞数, AUG)	3	1	-	5)-2	カリウ ム塩
		○	64,900	70,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(細胞数)	3	1	-	5)-2	カリウ ム塩
		○	65,900	71,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG, 細 胞数)	4	1	-	5)-2	カリウ ム塩
		○	68,600	74,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	1	-	5)-2	カリウ ム塩
		○	76,100	82,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(細胞数)	4	1	-	5)-13	カリウ ム塩 ^{*11}
		○	81,600	81,600	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(細胞数)	4	B	B	4)-2007068	カリウ ム塩
		○	87,000	93,800	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO(RATE)	4	1	-	5)-36	カリウ ム塩
		○	111,000	120,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	1	-	5)-2	カリウ ム塩

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]* ¹	報告値 [μg/L]* ²	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の信 頼性/ Reliability* ³	採用の 可能性 * ⁴	文献 No.* ⁵	被験 物質
	○		117,000	126,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		163,000	176,000	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	4	1	-	5)-36	カリウム塩
		○	191,000	206,000	<i>Navicula pelliculosa</i>	珪藻類	NOEC GRO(RATE)	4	1	-	5)-38	カリウム塩
	○		283,000	305,000	<i>Navicula pelliculosa</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	4	1	-	5)-38	カリウム塩
甲殻類	○		232	250	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	NOEC REP	35	1	B	5)-10 (海水)	カリウム塩
	○		2,400	11,300 (3,960)	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EL ₅₀ IMM	2	2	C* ⁹	5)-29	ジデシルジメチルアンモニウム塩
	○		3,340	3,600	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	1	B	5)-7 (海水)	カリウム塩
	○		6,490	7,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	28	2	C	5)-15	カリウム塩* ¹¹
	○		8,250	8,900	<i>Artemia sp.</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	2	2	-	5)-32 (海水)	カリウム塩* ¹¹
	○		11,100	12,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP/ MOR/GRO	21	1	B	5)-9	カリウム塩
	○		25,000	27,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	2	C	5)-15	カリウム塩* ¹¹
	○		25,000	25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-2007068	カリウム塩
	○		50,700	210,000 (51,500)	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	2	C	5)-17	リチウム塩
	○		53,800	58,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	2	C	5)-33	カリウム塩* ¹¹
	○		56,600	61,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	1	B	5)-3	カリウム塩
	○		67,200	67,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2007068	カリウム塩
	○		134,000	134,000	<i>Daphnia pulicaria</i>	ミジンコ属	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2007068	カリウム塩
魚類	○		86-870	86-870	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	NOEC MOR	62	1	C* ¹⁰	5)-41	カリウム塩
	○		278	300	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー (胚)	NOEC MOR	47	A	A	5)-8	カリウム塩
	○		927	1,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	NOEC	30	2	-	5)-14	カリウム塩 (同位体ラベル) * ¹¹
	○		4,590	19,000 (4,660)	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	2	C* ¹²	5)-16	リチウム塩
	○		6,400	31,000 (7,750)	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	2	C* ¹²	5)-20	DEA 塩
	○		7,230	7,800	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	2	C* ¹³	5)-31	カリウム塩* ¹¹
	○		8,810	9,500	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC ₅₀ MOR	4	1	A	5)-1	カリウム塩
	○		12,700	13,700	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	2	-	5)-30 (海水)	カリウム塩* ¹¹
	○		>13,900* ⁶	>15,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キブリノドン 科	LC ₅₀ MOR	4	1	-	5)-43 (海水)	カリウム塩

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L] ^{*1}	報告値 [μg/L] ^{*2}	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の信 頼性/ Reliability ^{*3}	採用の 可能性 ^{*4}	文献 No. ^{*5}	被験 物質
	○		20,400	22,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	1	-	5)-42	カリウム塩
	○		119,000	562,000 (197,000)	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LL ₅₀	4 (止水式)	2	-	5)-28	ジデシルジメチルアンモニウム塩
その他	○		<2.3	<2.3	<i>Chironomus tentans</i>	ユスリカ属	NOEC EMRG	最長 63	A	A	4)-2007069	カリウム塩
	○		21.7	21.7	<i>Chironomus tentans</i>	ユスリカ属	NOEC GRO	20	A	B	4)-2007069	カリウム塩
	○		87.2	87.2	<i>Chironomus tentans</i>	ユスリカ属	EC ₅₀ GRO	10	A	B	4)-2007069	カリウム塩
	○		300	300	<i>Rana pipiens</i>	アカガエル科	NOEC	112	B	B	4)-2007070	カリウム塩
	○		>2,780	>3,000	<i>Crassostrea virginica</i>	バージニアガキ	EC ₅₀ GRO	4	1	-	5)-4 (海水)	カリウム塩
	○		6,600	6,600	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO(Biomass)	7	B	A	4)-2007068	カリウム塩
	○		11,200	12,100	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル(胚)	EC ₅₀ MALF	4	2	-	5)-40	カリウム塩
	○		12,800	13,800	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル(胚)	LC ₅₀ MOR	4	2	-	5)-40	カリウム塩
	○		31,100	31,100	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO(Biomass)	7	B	A	4)-2007068	カリウム塩
	○		54,700	59,000	<i>Unio complamatus</i>	イシガイ属	LC ₅₀ MOR	4	1	-	5)-5	カリウム塩
	○		100,000	108,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	IC ₅₀ GRO (葉状体数)	7	1	-	5)-37	カリウム塩

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
EL₅₀ (Median Effective Loading rate) : 半数影響負荷率、IC₅₀ (Median Inhibition Concentration) : 半数阻害濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LL₅₀ (Median Lethal Loading rate) : 半数致死負荷率、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

EMRG (Adult Emergence) : 羽化、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、
MALF (Malformation) : 奇形、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

() 内 : 毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりの値

*2 カッコ内の数字は、純度補正值

*3 数値は PFOS 及びその塩類の有害性評価 (OECD, 2002) Robust summary に記載されている Klimisch ranking を示す

*4 「-」は当分科会において採用の可能性を判断していない

*5 文献 No. の「5)-」のあとに続く数字は、PFOS 及びその塩類の有害性評価 (OECD, 2002) Robust summary の Study reference number

*6 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験)

*7 限度試験より得られた 2,970μg/L ではなく、確定値である 5,300μg/L を PNEC 導出の根拠とした

*8 限度試験より得られた 2,970μg/L 超ではなく、確定値である 48,200μg/L を PNEC 導出の根拠とした

*9 試験媒体は WAF (水適応性画分)。PFOS 及びその塩類の有害性評価 (OECD, 2002) において評価に用いないとされた毒性値のため PNEC 導出の根拠として用いない

- *10 設定濃度が2濃度区と少なく、幅のある毒性値のため PNEC 導出の根拠として用いない
- *11 試薬純度不明
- *12 試験は止水式で4日間実施され、かつ被験物質濃度の測定が行われていないため、PNEC 導出の根拠として用いない
- *13 被験物質のストック溶液調製時に濁りがみられ、かつ被験物質濃度の測定が行われていないため、PNEC 導出の根拠として用いない

信頼性が認められた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

Boudreau ら⁴⁾⁻²⁰⁰⁷⁰⁶⁸は米国 ASTM の試験方法（Designation E 1218-97a, 1999）及び Geis ら（2000）の試験方法に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を実施した。試験は2回以上行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（ $C_8F_{17}SO_3K$ ）が用いられた。設定試験濃度は0、28、56、113、225、450 mg/L（公比2）及び0、12.5、25、50、100、200、400 mg/L（公比2）であった。毒性値の算出には設定濃度が用いられた。96時間半数影響濃度（ EC_{50} ）は48,200 $\mu g/L$ 、96時間無影響濃度（NOEC）は5,300 $\mu g/L$ であった。

2) 甲殻類

3M 社⁵⁾⁻⁷は米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1035）に準拠し、アミ科 *Americamysis bahia* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（ $C_8F_{17}SO_3K$ ）が用いられた。試験用水には塩分濃度を20%に調整したろ過天然海水が使用され、設定試験濃度区は0、1.1、1.8、3.0、4.9、8.2 mg/L（公比約1.6）であり、被験物質の実測濃度の平均は0.115未満、0.57、1.1、1.9、3.0、5.4 mg/Lであった。実測濃度（算術平均値）に基づく96時間半数致死濃度（ LC_{50} ）は3,340 $\mu g/L$ （ペルフルオロオクタンスルホン酸あたりに換算）であった。

また、3M 社⁵⁾⁻¹⁰は米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1350）に準拠し、アミ科 *Americamysis bahia* のライフサイクル毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（換水率約11回/24時間）で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（ $C_8F_{17}SO_3K$ ）が用いられた。試験用水には塩分濃度を20%に調整したろ過天然海水が使用され、設定試験濃度区は0、0.086、0.17、0.34、0.69、1.4、2.7 mg/L（公比約2）であった。被験物質の実測濃度の平均は0.0458未満、0.057、0.12、0.25、0.55、1.3、2.6 mg/Lであった。繁殖阻害に関する35日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度（算術平均値）に基づき232 $\mu g/L$ （ペルフルオロオクタンスルホン酸あたりに換算）であった。

なお、淡水産のオオミジンコ *Daphnia magna* に関する急性毒性値、慢性毒性値は、それぞれ遊泳阻害に関する48時間半数影響濃度（ EC_{50} ）56,600 $\mu g/L$ （ペルフルオロオクタンスルホン酸あたりに換算）、繁殖阻害に関する21日間無影響濃度（NOEC）11,100 $\mu g/L$ （ペルフルオロオクタンスルホン酸あたりに換算）という報告がある。

3) 魚類

3M 社⁵⁾⁻¹は OECD テストガイドライン No.203(1992)、米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1075）に準拠し、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の急性毒性試験を GLP 試験として実施

した。試験は止水式で行われ、被験物質としてPFOSカリウム塩 (C₈F₁₇SO₃K) が用いられた。試験用水にはろ過地下水 (硬度 131mg/L as CaCO₃) が使用された。設定試験濃度区は0、3.6、5.9、9.9、16、27mg/L(公比 約 1.6)であり、被験物質の実測濃度の平均は0.458 未満、3.3、5.6、9.5、17、28mg/Lであった。実測濃度 (算術平均値) に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は8,810µg/L (ペルフルオロオクタンスルホン酸あたりに換算) であった。

また、3M 社⁵⁾⁻⁸⁾は OECD テストガイドライン No.210 (1992)、米国 EPA の試験法 (OPPTS 850.1400、1996 ; 540/9-86-138、1986)、及び米国 ASTM の試験法 (E-1241-88、1988) に準拠し、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式 (換水率 6 回/24 時間) で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩 (C₈F₁₇SO₃K) が用いられた。試験用水にはろ過地下水 (硬度 126mg/L as CaCO₃) が使用された。設定試験濃度は 0、0.14、0.29、0.57、1.1、2.3、4.6mg/L(公比 約 2) であり、被験物質の実測濃度の平均は0.0458 未満、0.15、0.30、0.60、1.2、2.4、4.6mg/L であった。死亡に関する 47 日間無影響濃度 (NOEC) は実測濃度 (算術平均値) に基づき 278µg/L (ペルフルオロオクタンスルホン酸あたりに換算) であった。

4) その他

MacDonald ら⁴⁾⁻²⁰⁰⁷⁰⁶⁹⁾は米国 EPA の試験方法 (EPA-600-R99-064、2000) 及び米国 ASTM の標準法 (E-1706-00、2002) に準拠し、ユスリカ属 *Chironomus tentans* の 10 日齢幼虫を用いて急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間毎換水) で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩 (C₈F₁₇SO₃K) が用いられた。試験用水には ASTM 硬水が用いられた。設定試験濃度は 0、1、5、10、20、40、80、150 µg/L であり、被験物質の実測濃度は試験終了時に 0.8、4.6、11.5、24.1、49.1、96.2、150.1 µg/L であった。成長阻害に関する 10 日間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度 (試験終了時) に基づき 87.2 µg/L であった。

また、MacDonald ら⁴⁾⁻²⁰⁰⁷⁰⁶⁹⁾は Benoit ら (1997) の試験方法、米国 EPA の試験方法 (EPA-600-R99-064、2000) 及び米国 ASTM の標準法 (E-1706-00、2002) に準拠し、ユスリカ属 *Chironomus tentans* の 24 時間以内齢幼虫を用いて慢性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間毎換水) で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩 (C₈F₁₇SO₃K) が用いられた。試験用水には ASTM 硬水が用いられた。設定試験濃度は 0、1、5、10、50、100 µg/L であり、被験物質の実測濃度は試験終了時に 2.3、14.4、21.7、94.9、149.0 µg/L であった。試験は羽化後の成体から卵を採取しふ化率までを検討した。羽化阻害に関する最長 63 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度 (試験終了時) に基づき 2.3 µg/L 未満であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 96 時間 EC ₅₀	48,200 µg/L
甲殻類	<i>Americamysis bahia</i>	96 時間 LC ₅₀	3,340 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	8,810 µg/L