

ペルフルオロ（オクタン-1-スルホン酸）の環境リスク初期評価  
 （化学物質の環境リスク評価（第6巻） 抜粋）

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： ペルフルオロオクタンスルホン酸及びその塩 (Perfluorooctane Sulfonate : PFOS)
CAS 番号： 1763-23-1 (酸) 29081-56-9 (アンモニウム塩) 70225-14-8 (ジエタノールアミン(DEA)塩) 2795-39-3 (カリウム塩) 29457-72-5 (リチウム塩)
化審法官報公示整理番号： 2-1595 (パーフルオロオクタンスルホン酸)、2-2810 (パーフルオロアルキル(C=4~12)スルホン酸塩 (Na, K, Li))
化管法政令番号： RTECS 番号： RG9701600(酸)、RG9701850(カリウム塩)、RG9701750(リチウム塩)
分子式： $C_8F_{17}O_3SX$ (X は H, K など)
分子量： 500.13 (酸)
換算係数： 1 ppm = 20.46 mg/m <sup>3</sup> (酸、気体、25℃)
構造式： <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">X=H, K など</p> </div>

(2) 物理化学的性状

本物質のカリウム塩は白色の粉末である<sup>1)</sup>。

融点	>400℃ <sup>2)</sup>
沸点	
比重	~0.6 <sup>3)</sup> 、~1.1 (リチウム塩) <sup>3)</sup> 、~1.1 (アンモニウム塩) <sup>3)</sup> 、~1.1 (ジエタノールアミン塩) <sup>3)</sup>
蒸気圧	6.4×10 <sup>-3</sup> mmHg (酸、25℃、MPBPWIN <sup>4)</sup> により計算) (=0.85 Pa)、 1.43×10 <sup>-11</sup> mmHg (25℃、MPBPWIN <sup>4)</sup> により計算) (=1.9×10 <sup>-9</sup> Pa)
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	519 mg/L (20±0.5℃) <sup>1)</sup> 、680 mg/L (24~25℃) <sup>1)</sup> 、 570 mg/L <sup>3)</sup> 、370 mg/L (淡水) <sup>3)</sup> 、 12.4 mg/L (未ろ過海水) <sup>3)</sup> 、25 mg/L (ろ過海水) <sup>3)</sup> 、 12.4 mg/L (天然海水、22~23℃) <sup>3)</sup> 20.0 mg/L (3.5%NaCl 溶液、22~24℃) <sup>3)</sup>

備考 特に断りがない限りカリウム塩としての値

### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

#### 生物分解性

好氣的分解（難分解性と判断される物質）<sup>5)</sup>

分解率：BOD 0%、TOC 6%、LC-MS 3%（試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）<sup>6)</sup>

#### 嫌氣的分解

下水汚泥を用いた嫌氣的分解試験において、生分解の兆候は見られなかった<sup>1)</sup>。

#### 化学分解性

加水分解しない<sup>1)</sup>。

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：(高濃縮性ではないと判断される物質)<sup>5)</sup>

210～850（試験生物：コイ、試験期間：58 日間、試験濃度：20µg/L）<sup>6)</sup>

200～1500（試験生物：コイ、試験期間：58 日間、試験濃度：2µg/L）<sup>6)</sup>

（備考：定常状態における BCF:720(試験濃度：20 µg/L)）<sup>6)</sup>

1124（可食部、試験生物：ブルーギル、試験期間：62 日間、試験濃度：86 µg/L）<sup>2)</sup>

4013（非可食部、試験生物：ブルーギル、試験期間：62 日間、試験濃度：86µg/L）<sup>2)</sup>

2796（全魚体、試験生物：ブルーギル、試験期間：62 日間、試験濃度：86µg/L）<sup>2)</sup>

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Kd)：18.3 (粘土)<sup>7)</sup>、9.72 (Clay Loam)<sup>7)</sup>、35.3 (Sandy Loam)<sup>7)</sup>、7.42 (河川底質)<sup>7)</sup>

土壌吸着定数(Koc)：704 (粘土)<sup>7)</sup>、374 (Clay Loam)<sup>7)</sup>、1260(Sandy Loam)<sup>7)</sup>、571 (河川底質)<sup>7)</sup>

備考 特に断りがない限りカリウム塩としての値

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

PFOS の平成 17 年における生産量は 1～10t/年であり、1 製造業者で生産されている<sup>1)</sup>。

PFOS の半導体工業における消費量を表 1.1 に示す<sup>8)</sup>。

表 1.1 半導体工業における消費量

平成(年度)	15	16	17
消費量(kg)	3,926	2,762	1,178

金属メッキ工程における PFOS を含有する表面処理剤の推定使用量は 2～3t/年である<sup>8)</sup>。フォトマスク(半導体及び液晶ディスプレイ)製造工程における PFOS 及びその類縁化合物(PFOS 骨格を持つ物質、以下同様)の推定使用量は約 0.07t/年である<sup>9)</sup>。写真工業における平成 16 年の使用量は 3.6t/年である<sup>8)</sup>。PFOS を含む泡消火剤の備蓄量は、約 21,000t (PFOS 換算量:200t 未満)である<sup>9)</sup>。

## ② 用途

PFOS 及びその類縁化合物の主な用途は、半導体工業、金属メッキ、フォトマスク(半導体、液晶ディスプレイ)、写真工業、泡消火剤である<sup>8)</sup>。また、代替が困難な用途としては、半導体(反射防止膜及びフォトレジスト)、フォトマスク(半導体及び液晶ディスプレイ)、写真感光剤、メッキ(クロムメッキ等)、泡消火剤、医療機器(カテーテル及び留置針)、電気電子部品(プリンター・複写機用転写ベルト・ゴムローラー等)である<sup>10)</sup>。

PFOS の類縁化合物が微生物分解やより大型の生物による代謝を受け、PFOS が生成される可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

ペルフルオロオクタンスルホン酸及びそのカリウム塩、リチウム塩は化学物質審査規制法第二種監視化学物質(通し番号:681(酸)、685(カリウム塩)、683(リチウム塩))に指定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の信頼できる log Kow が得られておらず、媒体別分配割合の予測は行わなかった。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	0.0000018	0.000004	<0.0000009	0.00003	0.0000009	19/20	全国	2004	1)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g	0.000013	0.000020	<0.0000033	0.00012	0.0000033	46/50	全国	2004	1)
飲料水	μg/L	0.00083	0.0034	<0.0001	0.012	0.0001	4/6	全国	2003	2) <sup>a)</sup>
		0.00097	0.0065	0.0001	0.047	-	9/9	全国	2002	3)
		0.003	0.003	0.0025	0.0035	0.001 <sup>b)</sup>	3/3	大阪市	2007	4)
		0.0038	0.0054	0.00030	0.020	0.0001 <sup>b)</sup>	14/14	大阪府	2006	5)
		0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	0.001 <sup>b)</sup>	1/1	大阪市	2006	4)
		0.0017	0.0023	0.001	0.0049	0.001 <sup>b)</sup>	3/3	大阪市	2005	4)
		0.0064	0.0097	<0.005	0.037	0.005 <sup>b)</sup>	11/19	東京都	2005	6)
地下水	μg/L	0.013	0.029	0.0003	0.095	0.0002	8/8	大阪府	2007	7)
		0.037	0.075	0.01	0.14	0.005	2/2	大阪市	2006	8)
		0.00037	0.00060	0.00014	0.0024	0.00005 <sup>b)</sup>	7/7	東京都、 茨城県	2005	9)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.0027	0.0058	0.000097	0.013	0.00005	5/5	全国	2005	10)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
公共用水域・海水	μg/L	0.0015	0.0039	0.00024	0.037	0.00004	79/79	全国	2003	2)
		0.0023	0.0058	0.00020	0.018	0.00004	9/9	全国	2002	11)
		0.015	0.030	0.0009	0.28	0.0002 ~0.002 <sup>b)</sup>	25/25	大阪府、大 阪市	2007	12)
		0.038	0.052	0.0080	0.18	0.002 <sup>b)</sup>	16/16	大阪市	2007	13) <sup>c)</sup>
		0.0035	0.0074	<0.001	0.044	0.001~0.002	38/59	兵庫県	2007	14)
		0.0016	0.0058	<0.002	0.061	0.002	3/17	兵庫県	2006	14)
		0.67	3.5	0.0092	11	-	9/9	埼玉県	2006	15) <sup>d)</sup>
		0.0088	0.025	0.00033	0.11	-	14/14	東京都	2005	16)
		0.029	0.049	0.003	0.11	0.00005 <sup>b)</sup>	6/6	東京都、神 奈川県	2004	17) <sup>e)</sup>
		0.0098	0.026	0.0014	0.53	0.00004	52/52	大阪府	2003	2)
		0.011	0.015	0.0029	0.037	-	10/10	大阪府、京 都府	2003~2004	18)
		0.015	0.044	0.0007	0.16	-	20/20	東京都	~2002	3)
		0.0089	0.0091	0.0073	0.011	0.00005	2/2	愛知県、大 阪市	2005	10)
		0.0019	0.0058	0.00061	0.028	0.00004	6/6	全国	2003	2)
		0.0010	0.0021	0.00011	0.0066	0.00004	11/11	全国	2002	11)
0.0033	0.0050	0.0013	0.011	-	3/3	大阪府	2007	20)		
0.0061	0.0063	0.0044	0.0087	0.002 <sup>b)</sup>	4/4	大阪市	2007	13) <sup>c)</sup>		
0.006	0.006	0.006	0.006	-	1/1	兵庫県	2007	14)		
0.0032	0.0034	0.0020	0.0062	0.00005 <sup>b)</sup>	10/10	千葉県、東 京都、神奈	2004	17) <sup>e)</sup>		
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.00026	0.00035	0.00011	0.00080	0.0000072	4/4	全国	2005	10)
		0.00014	0.00030	<0.000096	0.0012	0.000096	4/9	全国	2003	19)
		0.00040	0.0016	<0.0001	0.0043	0.0001	2/3	大阪府	2007	21)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.00021	0.00026	0.000082	0.00035	0.0000072	3/3	川崎市、愛 知県、大阪 市	2005	10)
		<0.000096	<0.000096	<0.000096	0.00021	0.000096	4/11	全国	2003	19)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0011	0.0013	0.00064	0.0023	0.000018	3/3	新潟県、鳥 取県、高知 県	2005	10)
		0.0020	0.0047	0.00048	0.012	0.000033	3/3	滋賀県、鳥 取県、高知 県	2003	19)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	0.00052	0.0015	<0.000018	0.0055	0.000018	15/16	全国	2005	10)
		0.0011	0.0021	0.00021	0.0068	0.000033	6/6	全国	2003	19)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	0.000083	0.00030	<0.000018	0.0014	0.000018	5/6	全国	2005	10)

注：a) 各府県(兵庫県、大阪府、京都府、岩手県、宮城県、秋田県)5 検体の幾何平均値(報告値)をもとに集計。検出率は府県数より算出。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 大阪府との連携調査地点を除く

- d) ろ液とろ過残渣抽出液(超音波抽出)の合計値。検出下限値はろ液 0.00005 µg/L、ろ過残渣 0.0002 µg/L。  
 e) 溶存態濃度。

#### (4) 人に対するばく露量の推定 (一日ばく露量の予測最大量)

一般環境大気、飲料水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.2)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.2 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	0.0000018 µg/m <sup>3</sup> 程度 (2004)	0.00000054 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	0.00097 µg/L 程度 (2002)	0.000039 µg/kg/day 程度
	地下水	限られた地域で 0.037 µg/L の報告がある (2006)	限られた地域で 0.0015 µg/kg/day の報告がある
	公共用水域・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))	0.00011 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.027 µg/kg/day 程度の報告がある)
	食物 土壌	0.000013 µg/g 程度 (2004) データは得られなかった	0.00052 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	0.00003 µg/m <sup>3</sup> 程度 (2004)	0.000009 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	0.047 µg/L 程度 (2002)	0.0019 µg/kg/day 程度
	地下水	限られた地域で 0.14 µg/L の報告がある (2006)	限られた地域で 0.0056 µg/kg/day の報告がある
	公共用水域・淡水	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))	0.0015 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.44 µg/kg/day 程度の報告がある)
	食物 土壌	0.00012 µg/g 程度 (2004) データは得られなかった	0.0048 µg/kg/day 程度 データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.3 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から 0.00003 µg/m<sup>3</sup> 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、飲料水及び食物のデータから算定すると 0.0067 µg/kg/day 程度であった。なお、仮に地下水及び食物のデータから算定した経口ばく露の予測最大ばく露量は 0.0104 µg/kg/day となった。

表 2.3 人の一日ばく露量

媒体	平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.00000054
	室内空気	
	飲料水	0.000039

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。

$^{14}\text{C}$  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、血漿中の半減期は 179 時間（7.5 日）であった<sup>1)</sup>。

$^{14}\text{C}$  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<sup>2)</sup>、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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>5,6)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした K 塩（3.4 mg/kg）を静脈内投与し、コレステラミン（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<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>12,13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。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1/10<sup>5</sup>(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<sup>15)</sup>。

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<sup>16)</sup>。

なお、2-(N-エチルペルフルオロオクタンシルホンアミド)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<sup>17,18)</sup>、本物質は代謝されないと考えられている<sup>9,18,19)</sup>。

## (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 <sub>50</sub>	154 mg/kg <sup>20)</sup> (酸)
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	15 mg/kg <sup>20)</sup> (酸)
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	0.75 mg/kg <sup>20)</sup> (酸)
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	251 mg/kg <sup>21)</sup> (K塩)
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	233 mg/kg <sup>21)</sup> (雄、K塩)
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	271 mg/kg <sup>21)</sup> (雌、K塩)
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	50~1,500 mg/kg <sup>21)</sup> (K塩)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	5,200 mg/m <sup>3</sup> <sup>22)</sup> (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<sup>23)</sup>。

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<sup>21)</sup>。

## 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<sup>24~26)</sup>、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 $\alpha$ ) を活性化させるが<sup>27, 28, 29)</sup>、PPAR $\alpha$ の活性化能はPFOAよりも低い<sup>28, 29)</sup>。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週後には肝細胞の増殖を示す結果がみられなかった<sup>30, 31)</sup>。また、本物質を6ヵ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<sup>8)</sup>、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<sup>8, 19)</sup>。

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 $\alpha$ やPPAR $\beta/\delta$ 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<sup>32)</sup>。

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、これらの群ではるい瘦、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<sup>33)</sup>。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<sup>30,31)</sup>。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<sup>34,35)</sup>。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<sup>36)</sup>。

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<sup>37)</sup>。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（T<sub>3</sub>）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 T<sub>3</sub> の低下に有意差があったが、確認のため他機関で実施した分析では 0.15 mg/kg/day 群の有意差はなかった<sup>7,8)</sup>。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<sup>38)</sup>。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、血液の混じった腔排泄物や着色尿、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、停留睪丸）、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<sup>39)</sup>。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 (T<sub>4</sub>)、トリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>) 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<sup>40,41)</sup>。

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%信頼限界の下限值 (BMDL<sub>5</sub>) 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、T<sub>4</sub>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 LD<sub>50</sub> は 10 mg/kg/day と推定され