

各国・各機関における PFOS 及び PFOA の有害性評価値について

PFOA や PFOS などのパーフルオロ化合物のリスクが懸念され始めた 15 年ほど前から 様々な評価機関で評価が行われてきた。評価機関によって様々な評価値が設定されてきたが、近年、NOAEL にデフォルトの不確実係数を適用するという標準的な手法ではなく、パーフルオロ化合物のヒトにおける体内消失半減期などを考慮した不確実係数や生理学的薬物動態モデル(PBPK モデル)を用いた種差の補正、疫学研究結果などの知見を用いた評価手法を採用する方向にある。直近の 3 年間に国際的な評価機関で設定されたオーストラリア (Food Standards Australia New Zealand, FSANZ)、米国環境保護庁 (United States Environmental Protection, U.S.EPA)、カナダ保健省 (Health CANADA)、あるいは欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority, EFSA) などの評価値においても、体内動態を考慮した評価手法が用いられている。

①カナダ (Health Canada) (2018 年)

PFOS については、ラットの 2 年間の発癌性試験結果を根拠に NOAEL として 0.021mg/kg/day が求められている。PBPK モデルを用いたヒト等価曝露量への種差の補正係数として 14 を適用して 0.0015 mg/kg/day を算出し、不確実係数 25 (個体差 10、種差の体内動態の感受性部分のみ(2.5)) を適用して健康影響評価値として 0.00006mg/kg/day と設定した。体重:70kg、飲料水の割当率 20%、一人一日当たりの水摂取量を 1.5L として、PFOS の指針値は 0.6 µg/L (600 ng/L) と算出している。PFOA については、ラットの 90 日間混餌投与による肝細胞肥大及び肝細胞壊死を根拠に BMDL10 として 0.05mg/kg/day が算出されている。PBPK モデルを用いたヒト等価曝露量への種差の補正係数として 96 を適用して 0.00053 mg/kg/day を算出し、不確実係数 25 (個体差 10、種差の体内動態の感受性部分のみ(2.5)) を適用して健康影響評価値として 0.000021mg/kg/day と設定した。体重:70kg、飲料水の割当率 20%、一人一日当たりの水摂取量を 1.5L として、PFOA の指針値は 0.2 µg/L (200 ng/L) と算出している。

②EFSA (2018 年)

2018 年の EFSA の評価では、PFOS、PFOA とともに疫学データを根拠 (血清中総コレステロール値の上昇及び、幼児におけるワクチン接種時の抗体応答の低下) とした有害性評価値の算定が行われた。PFOS については、血清コレステロールの上昇が最も感受性が高くこれに関連する血中 PFOS 濃度の BMDL5 を 21-25ng/L と判定し、血中濃度がこの濃度に達する慢性曝露摂取量を PBPK モデルにより算出し、摂取量の BMDL5 値は 13ng/kg/week (=1.8 ng/kg/day) と算出した。

PFOA についても、最も感受性の高いのは血清コレステロールの上昇であり、血中 PFOA 濃度の BMDL5 は 9.2-9.4ng/L と判定した。PFOS と同様の手法で慢性曝露摂取量の BMDL5 値は 6ng/kg/week (=0.8ng/kg/day) と算出した。PFOS、PFOA 共に健康影響評

価値の設定に関しては、BMDL5 値に不確実係数は適用していない。

③オーストラリア・ニュージーランド(FSANZ) (2017 年)

PFOS については、米国 EPA と同様のラットの 2 世代試験結果を用いており、NOAEL も母体及び児の体重増加減少を根拠に 0.1mg/kg/day と評価している。NOAEL の平均血清濃度(7.14 mg/L)とクリアランスからヒト暴露量相当の NOAEL:0.0006mg/kg/day を求め、米国 EPA と同様の不確実係数:30 を適用して有害性評価値として 0.00002mg/kg/day を設定した。体重:70kg、飲料水の割当率 10%、一人一日当たりの水摂取量を2L として、PFOS の指針値は 0.07 µg/L(70 ng/L)と算出している。PFOA については、米国 EPA と同じ発生毒性試験結果を根拠としているが、EPA が採用した所見を有害影響と判断せず、NOAEL を 1mg/kg/day と評価した。PBPK モデルを使った人曝露相当量への変換は、EPA と同様の手法を用いて 0.0049 mg/kg/day と算出した。これに、不確実係数:30 を適用して有害性評価値として 0.000162 mg/kg/day を設定した。体重:70kg、飲料水の割当率 10%、一人一日当たりの水摂取量を2L として、PFOA の指針値は 0.56 µg/L(560 ng/L)と算出している。

④米国 EPA(2016 年)

PFOS について、ラット 2 世代試験で得られた母動物を交配前から授乳期まで強制経口投与した場合の児動物における体重減少を根拠にした NOAEL:0.1mg/kg/日を根拠として、PBPK モデルで補正したヒト暴露量相当の NOAEL:0.00051mg/kg/day に不確実係数 30 (個体差(10)、種差の体内動態の感受性部分のみ(3))を適用して、参照用量(RfD)として 0.00002mg/kg/日を設定した。これに授乳婦における直接的及び間接的な公共の水の推定摂取量の 90 パーセンタイル値 0.054L/kg/day と飲料水の割当率 20%を適用して 70ng/L を健康影響評価値として算出した。PFOA については、Lau et al. (2006)により報告された、マウスの妊娠期(妊娠 1-17 日)強制経口投与ばく露による胎仔の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生仔の性成熟促進を根拠にした LOAEL:1mg/kg/day から PBPK モデルで補正したヒト暴露量相当の LOAEL:0.0053mg/kg/day を求め、不確実係数 300(個体差(10)、種差の体内動態の感受性部分のみ(3)、LOAEL を適用(10))を適用して、参照用量(RfD)として 0.00002mg/kg/日を設定した。これに授乳婦における直接的及び間接的な公共の水の推定摂取量の 90 パーセンタイル値 0.054 L/kg/day と飲料水の割当率 20%を適用して PFOA の健康影響評価値を 70ng/L と算出した。飲料水中に PFOA 及び PFOS の両方が認められる場合、PFOA 及び PFOS の総濃度(combined concentrations)を 70ng/L と比較するべきとしている。

以上の各国評価機関における PFOS 及び PFOA の有害性評価値を比較すると、EFSA の有害性評価値が最も低いが、有害性評価値算出の基となっている総血清コレステロールの増加等のエンドポイントについては、評価値導出の根拠として採用することについて国際的な合意が得られているとは言い難い状況である。実際、オランダ国立公衆衛生環境

研究所(National Institute for Public Health and the Environment, RIVM)やドイツ連邦リスクアセスメント研究所(BfR)が、EFSA の設定した評価値の科学的根拠(TWI の 導出に用いたヒト疫学研究のエンドポイントの選択やデータ解析手法)に疑問を投げかけている。また、EFSA の評価結果が暫定的な性質のものであることも考慮する必要があると考えられる。そこで、EFSA 以外の各国評価機関の有害性評価値を比較して見ると最も低い有害性評価値としては、PFOS 及び PFOA 共に動物試験の結果より導出された 0.00002mg/kg/day になると考えられた。