

[18] ペルフルオロオクタン酸及びその塩

1 . 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

| | |
|--|---|
| <p>物質名： ペルフルオロオクタン酸及びその塩 (Perfluorooctanoic Acid : PFOA) CAS 番号： 335-67-1 (酸) 3825-26-1 (アンモニウム塩) 335-95-5 (ナトリウム塩) 2395-00-8 (カリウム塩) 335-93-3 (銀塩) 化審法官報公示整理番号：2-2659(パーフルオロアルキルカンボン酸(C = 7 ~ 13)), 2-1182(フルオロアルキル(C = 2 ~ 10)カルボン酸)、2-1195(パーフルオロオクタン酸アンモニウム塩)、 2-1176(フルオロアルキル(C = 5 ~ 12)カルボン酸塩(Na, K, Ca)) 化管法政令番号： 2-72(ペンタデカフルオロオクタン酸アンモニウム) RTECS 番号：RH0781000(酸)、RH0782000(アンモニウム塩) 分子式：C₈F₁₅O₂X(X は H, NH₄ など) 分子量：414.07(酸) 換算係数：1 ppm = 16.94 mg/m³ (酸、気体、25) 構造式：</p> | <p style="text-align: center;">F₃C—(CF₂)₆—C(=O)—OX X=H, NH₄ など</p> |
|--|---|

(2) 物理化学的性状

PFOA のアンモニウム塩は白色粉末である¹⁾。

| | |
|----------------------------|---|
| 融点 | 54.3 (酸) ²⁾ 、157 ~ 165 (167 で 20%が分解) ³⁾ |
| 沸点 | 188 (酸、760 mmHg) ²⁾ 、189 (酸、736 mmHg) ⁴⁾ |
| 密度 | 1.792 g/cm ³ (酸、20) ⁵⁾ 、 0.6 ~ 0.7 g/cm ³ (かさ密度) ⁶⁾ |
| 蒸気圧 | 0.031 mmHg (=4.2 Pa) (酸、25 、外挿値) ⁷⁾ 、 0.02 mmHg (=3 Pa) (酸、20 、外挿値) ⁸⁾ 、 6 × 10 ⁻⁵ mmHg (=8 × 10 ⁻³ Pa) (20 、外挿値) ⁸⁾ |
| 分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow) | |
| 解離定数(pKa) | 2.5 (酸) ⁹⁾ 、2.80 (酸) ¹⁰⁾ |
| 水溶性(水溶解度) | 9.5 × 10 ³ mg/L (酸、25) ⁴⁾ |

備考 特に断りがない限りアンモニウム塩としての値

(3) 環境運命に関する基礎的事項

PFOA 及びその塩の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

| |
|--|
| <p>生物分解性</p> <p>好氣的分解</p> <ul style="list-style-type: none"> ・酸として(難分解性であると判断される物質¹¹⁾) <ul style="list-style-type: none"> 分解率：BOD 5%、TOC 3%、HPLC 0% (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)¹²⁾ ・アンモニウム塩として(難分解性であると判断される物質¹¹⁾) |
|--|

分解率：BOD 7%、TOC 0%、HPLC 0%（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）¹²⁾

（備考：被験物質は水中で解離し、ペルフルオロオクタン酸（2 2659，低濃縮性）を生成し、残留した。）¹²⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

半減期：130 日(F(CF₂)₂COOH ~ F(CF₂)₄COOH として、23 、700 mmHg)¹³⁾

加水分解性

半減期：235 年(外挿値、25 、速度定数は pH が 5.0, 7.0, 9.0 の各試験を纏めて算出)¹⁴⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：

- ・アンモニウム塩として（高濃縮性ではないと判断される物質¹¹⁾）
- ・酸として（高濃縮性ではないと判断される物質¹¹⁾）

2.0 ~ 4.2（試験生物：コイ、試験期間：28 日間、試験濃度：50 µg/L）¹²⁾

<5.1 ~ 9.4（試験生物：コイ、試験期間：28 日間、試験濃度：5 µg/L）¹²⁾

（備考：定常状態における BCF:3.1(試験濃度：50 µg/L)）¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Kd)：4.25 ~ 8.86 (土壌 (Drummer))¹⁵⁾、0.41 ~ 0.83 (土壌 (Hidalgo))¹⁵⁾、
1.19 ~ 2.84 (土壌 (Cape Fear))¹⁵⁾、1.82 ~ 4.26 (土壌 (Keyport))¹⁵⁾

土壌吸着定数(Koc)：73.8 ~ 111(土壌 (Drummer))¹⁵⁾、53.0 ~ 108 (土壌 (Hidalgo))¹⁵⁾、
95.9 ~ 229(土壌 (Cape Fear))¹⁵⁾、48.9 ~ 115 (土壌 (Keyport))¹⁵⁾

備考 特に断りがない限りアンモニウム塩としての値

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入に関する実態調査」によると、平成 13 年度及び平成 16 年度における NH₄ 塩の製造(出荷)及輸入量は 10 ~ 100t/年未満である^{16), 17)}。NH₄ 塩の化学物質排出把握管理促進法(化管法)の製造・輸入量区分は 10t である¹⁸⁾。

用途

PFOA の主な用途は、輸出、中間物、添加剤(樹脂用)、その他製品用(触媒)である¹⁷⁾。

ペルフルオロカルボン酸(炭素鎖が 8 以外の物質も含む、以下同様)の非意図的発生源には、ペルフルオロオクタンスルホニルフルオリド関連製品の不純物やフルオロテロマー関連製品の副生成物が挙げられている¹⁹⁾。また、フルオロテロマー関連製品等が環境中で分解されて PFOA 等のペルフルオロカルボン酸の生成が報告されている¹⁹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

PFOA は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号:682）に指定されているほか、アンモニ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：919）及び化学物質排出把握管理促進法第二種指定化学物質（政令番号：72）として指定されている。

注：平成 20 年 3 月 21 日付け指定

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 | 単位 | 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 ³ | 0.0000090 | 0.00014 | 0.00000060 | 0.0025 | 0.00000014 | 20/20 | 全国 | 2004 | 1) |
| 室内空気 | μg/m ³ | | | | | | | | | |
| 食物 | μg/g | <0.000010 | <0.000010 | <0.000010 | 0.000024 | 0.000010 | 10/50 | 全国 | 2004 | 1) |
| 飲料水 | μg/L | 0.0018 | 0.0098 | 0.00012 | 0.04 | - | 6/6 | 全国 | 2003 | 2) ^{a)} |
| | | - | 0.0086 | 0.0037 | 0.013 | - | -/9 | 京都市 | 2007 | 3) |
| | | 0.029 | 0.03 | 0.019 | 0.041 | 0.002 ^{b)} | 3/3 | 大阪市 | 2007 | 4) |
| | | 0.0061 | 0.012 | <0.001 | 0.038 | 0.001 ^{b)} | 31/35 | 兵庫県 | 2007 | 5) |
| | | 0.031 | 0.039 | 0.0079 | 0.11 | 0.0001 ^{b)} | 14/14 | 大阪府 | 2006 | 6) |
| | | 0.029 | 0.029 | 0.029 | 0.029 | 0.002 ^{b)} | 1/1 | 大阪市 | 2006 | 4) |
| | | 0.046 | 0.056 | 0.024 | 0.11 | 0.002 ^{b)} | 3/3 | 大阪市 | 2005 | 4) |
| | | <0.005 | 0.0066 | <0.005 | 0.025 | 0.005 ^{b)} | 9/19 | 東京都 | 2005 | 7) |
| 地下水 | μg/L | 0.20 | 3.4 | 0.003 | 26 | 0.0004 | 8/8 | 大阪府 | 2007 | 8) |
| | | 22 | 33 | 8.3 | 57 | 0.1 | 2/2 | 大阪市 | 2006 | 9) |
| 土壌 | μg/g | | | | | | | | | |
| 公共用水域・淡水 | μg/L | 0.0035 | 0.0093 | 0.00030 | 0.034 | 0.00004 | 5/5 | 全国 | 2005 | 10) |
| | | 0.0024 | 0.011 | 0.0001 | 0.46 | 0.00006 | 79/79 | 全国 | 2003 | 2) |
| | | 0.0045 | 0.018 | 0.00044 | 0.096 | 0.00004 | 9/9 | 全国 | 2002 | 11) |

| 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 | 0.16 | 1.9 | 0.016 | 31 | 0.0004~0.002 | 25/25 | 大阪府、 大阪府、 大阪府 | 2007 | 12) |
| | | 0.091 | 0.10 | 0.030 | 0.25 | 0.002 ^{b)} | 16/16 | 大阪府 | 2007 | 13) ^{c)} |
| | | 0.010 | 0.058 | <0.001 | 0.67 | 0.001~0.003 | 42/59 | 兵庫県 | 2007 | 14) |
| | | 0.0039 | 0.031 | <0.003 | 0.41 | 0.003 | 5/17 | 兵庫県 | 2006 | 14) |
| | | 0.0040 | 0.0082 | 0.0003 | 0.028 | - | 14/14 | 東京都 | 2005 | 15) |
| | | 0.013 | 0.014 | 0.0057 | 0.021 | 0.00005 ^{b)} | 6/6 | 東京都、 神奈川県 | 2004 | 16) ^{d)} |
| | | 0.18 | 4.3 | 0.0045 | 67 | 0.00006 | 52/52 | 大阪府 | 2003 | 2) |
| | | 1.1 | 25 | 0.017 | 87 | - | 10/10 | 大阪府、 京都府 | 2003~2004 | 17) |
| | | 0.024 | 0.029 | 0.013 | 0.044 | 0.00004 | 2/2 | 愛知県、 大阪府 | 2005 | 10) |
| | | 0.011 | 0.083 | 0.0019 | 0.45 | 0.00006 | 6/6 | 全国 | 2003 | 2) |
| 0.0033 | 0.015 | 0.0006 | 0.070 | 0.00004 | 11/11 | 全国 | 2002 | 11) | | |
| 0.013 | 0.016 | 0.0063 | 0.03 | - | 3/3 | 大阪府 | 2007 | 18) | | |
| 0.027 | 0.032 | 0.018 | 0.066 | 0.002 ^{b)} | 4/4 | 大阪府 | 2007 | 13) ^{c)} | | |
| 0.023 | 0.023 | 0.023 | 0.023 | - | 1/1 | 兵庫県 | 2007 | 14) | | |
| 0.013 | 0.013 | 0.011 | 0.017 | 0.00005 ^{b)} | 10/10 | 千葉県、 東京都、 神奈川県 | 2004 | 16) ^{d)} | | |
| 底質(公共用水域・淡水) | μg/g | 0.000078 | 0.00039 | <0.000024 | 0.0012 | 0.000024 | 3/4 | 全国 | 2005 | 10) |
| | | <0.00007 | 0.000083 | <0.00007 | 0.00017 | 0.00007 | 5/9 | 全国 | 2003 | 19) |
| | | 0.0028 | 0.025 | 0.0005 | 0.073 | 0.0003 | 3/3 | 大阪府 | 2007 | 20) |
| 底質(公共用水域・海水) | μg/g | 0.00039 | 0.00057 | 0.00015 | 0.00098 | 0.000024 | 2/2 | 川崎市、 愛知県、 大阪府 | 2005 | 10) |
| | | 0.000072 | 0.00011 | <0.00007 | 0.00041 | 0.00007 | 5/11 | 全国 | 2003 | 19) |
| 魚類(公共用水域・淡水) | μg/g | 0.000069 | 0.000070 | 0.000059 | 0.000085 | 0.000034 | 3/3 | 新潟県、 鳥取県、 高知県 | 2005 | 10) |
| | | <0.000059 | <0.000059 | <0.000059 | <0.000059 | 0.000059 | 0/3 | 滋賀県、 鳥取県、 高知県 | 2003 | 19) |
| 魚類(公共用水域・海水) | μg/g | 0.000052 | 0.000075 | <0.000034 | 0.00038 | 0.000034 | 12/16 | 全国 | 2005 | 10) |
| | | <0.000059 | <0.000059 | <0.000059 | 0.000062 | 0.000059 | 1/6 | 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 | 0.00011 | 0.00013 | 0.000048 | 0.00025 | 0.000034 | 6/6 | 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) 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 m³、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 | 0.0000090 µg/m ³ 程度 (2004) | 0.0000027 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 | 0.0018 µg/L 程度 (2003) (限られた地域で概ね 0.046 µg/L の報告がある (2005)) | 0.000072 µg/kg/day 程度 (限られた地域で概ね 0.0018 µg/kg/day の報告がある) |
| | 地下水 | 限られた地域で 22 µg/L の報告がある (2006) | 限られた地域で 0.88 µg/kg/day の報告がある |
| | 公共用水域・淡水 | 0.0045 µg/L 程度 (2002) (限られた地域で 0.16 µg/L 程度の報告がある (2007)) | 0.00018 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.0064 µg/kg/day 程度の報告がある) |
| | 食物 土壌 | 0.000010 µg/g 未満程度 (2004) データは得られなかった | 0.0004 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった |
| 最大値 | 大気 一般環境大気 | 0.0025 µg/m ³ 程度 (2004) | 0.00075 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 | 0.04 µg/L 程度 (2003) (限られた地域で 0.11 µg/L 程度の報告がある (2006)) | 0.0016 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.0044 µg/kg/day 程度の報告がある) |
| | 地下水 | 限られた地域で 57 µg/L の報告がある (2006) | 限られた地域で 2.3 µg/kg/day の報告がある |
| | 公共用水域・淡水 | 0.46 µg/L 程度 (2003) (限られた地域で 31 µg/L 程度の報告がある (2007)) | 0.018 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 1.2 µg/kg/day 程度の報告がある) |
| | 食物 土壌 | 0.000024 µg/g 程度 (2004) データは得られなかった | 0.00096 µg/kg/day 程度 データは得られなかった |

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から 0.0025 µg/m³ 程度となった。

飲料水では限られた地域を対象とする調査により最大で 0.11 µg/L 程度⁶⁾の報告があり、これを一日ばく露量の算出に用いることとする。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 0.0054 µg/kg/day 程度であった。なお、参考として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 2.3 µg/kg/day となった。工場敷地内の井戸では最大 150 µg/L²⁰⁾が検出され、この地下水と食物のデータを用いた経口ばく露量は 6.0 µg/kg/day になるが、工場から 200m 離れた井戸の 26 µg/L²⁰⁾を用いた時の経口ばく露量は 1.0 µg/kg/day となる。

表 2.3 人の一日ばく露量

| 媒体 | | 平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) | 予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) |
|----------|----------|---|---|
| 大気 | 一般環境大気 | 0.000027 | 0.00075 |
| | 室内空気 | | |
| 水質 | 飲料水 | 0.000072{0.0018} | 0.0016{0.0044} |
| | 地下水 | {0.88} | {2.3} |
| | 公共用水域・淡水 | (0.00018) {0.0064} | (0.018) {1.2} |
| 食物 | | 0.0004 | 0.00096 |
| 土壌 | | | |
| 経口ばく露量合計 | | 0.0018+0.0004 | 0.00536 |
| 総ばく露量 | | 0.0018027+0.0004 | 0.00611 |

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、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

4) 経口ばく露量の合計の算出の際に、水質は飲料水の{ }内の値を用いた

(5) 水生生物に対するばく露の推定

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 $0.46 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度、海水域では $0.45 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度となったが、限られた地域を対象とした複数の環境調査により公共用水域淡水域で $0.46 \mu\text{g}/\text{L}$ より高い検出濃度が報告されている。2003～2004年の環境調査で最大 $87 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告があるが、2007年に同じ河川で実施された調査ではこれよりも大幅に低い値が報告されており⁸⁾、近傍の事業所で排出削減が進んだとされている²⁰⁾。2007年には、限られた地域を対象とした調査で最大 $31 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告が得られている⁸⁾。これらを踏まえ、安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で $31 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度¹²⁾、海域では $0.45 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 | 0.0045 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2002) [限られた地域で $0.16 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2007)] | 0.46 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2003) [限られた地域で $31 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2007)] |
| 海 水 | 0.011 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2003) | 0.45 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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、 ^{14}C でラベルした本物質 11 mg/kg の雄ラットへの強制経口投与では、24 時間で少なくとも 93% の放射活性が吸収された¹⁾。雌雄のラットに 1 mg/kg を強制経口投与又は静脈内投与し、薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を比較した結果、経口投与での生物学利用能は約 100% であった。0.1、1、5、25 mg/kg を強制経口投与では、本物質は雄の血漿中でそれぞれ 10.25、9.00、15.0、7.5 時間後に 0.60、8.4、44.8、160 $\mu\text{g/mL}$ のピーク濃度に達し、1 相性で減少して半減期は 202、138、174、157 時間であった。雌の血漿中濃度のピークはそれぞれ 0.56、1.13、1.50、1.25 時間後にみられ、5、25 mg/kg 群では 2 相性で減少して半減期は 3.2、3.5、4.6、16.2 時間 (5、25 mg/kg 群は第 2 相の値) であった。また、0.1 mg/kg を強制経口投与した実験では、本物質は雄で 2,016 時間後、雌で 24 時間後に血漿中から未検出となり、半減期はそれぞれ 277 時間、3.4 時間であった²⁾。

^{14}C でラベルした本物質 1、5、25 mg/kg をラットに強制経口投与し、血漿中濃度のピーク時 (T_{max})、 T_{max} から半減期の時間経過時 ($T_{\text{max}/2} = T_{\text{max}} + T_{1/2}$) に放射活性の体内分布を調べた結果 (雄で 10.5、171 時間後、雌で 1.25、4 時間後) 雌雄ともに肝臓、腎臓、血液が主要な分布組織であったが、雌では $T_{\text{max}} \sim T_{\text{max}/2}$ 間の変化はすべての組織で一定の濃度又は減少であったのに対し、雄の肝臓でのみ増加がみられた²⁾。

ラットに 1.2、9.8、27 mg/m^3 を 6 時間吸入させた結果、血漿中のピーク濃度は 1~25 $\mu\text{g/mL}$ の範囲にあり、雄のピーク濃度は雌よりも 2~3 倍高く、ばく露終了から 6 時間後までにみられたのに対し、雌では 1 時間後までの間にあった。雌の血漿中濃度は急速に減少し、12 時間後には検出限界未満 (0.1 $\mu\text{g/mL}$ 未満) となったが、雄では 24 時間後の濃度はいずれの群もピーク濃度の約 90% で、血漿からの排泄は遅かった。また、1.1、10、25 mg/m^3 を 3 週間 (6 時間/日) 吸入させた結果、雌ではいずれの群も翌日にはほぼばく露前の血漿中濃度に戻っていたが、雄では蓄積がみられ、3 週までに日々のピーク濃度は約 8、21、36 $\mu\text{g/mL}$ で平衡に達し、単回吸入ばく露時のピーク濃度よりも 2~3 倍高かった。これらの結果と経口投与時のデータから、1、10、25 mg/m^3 の吸入ばく露は 0.27、0.96、2.0 mg/kg/day の経口投与に相当すると考えられた³⁾。

雌ラットに 3~30 mg/kg の本物質のアンモニア塩 (APFO: 容易に加水分解して本物質を生じる) を妊娠 4 日目から授乳期間を通して強制経口投与した結果、投与 2 時間後の母ラット血漿中の本物質濃度は約 10~75 $\mu\text{g/L}$ で、妊娠 21 日目の胎仔血漿中濃度は母ラットの約 1/2、乳汁中濃度は血漿中濃度の約 1/10 であった⁴⁾。また、雄ラットに ^{14}C でラベルした APFO (13.3 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 14 日間混餌投与した結果、本物質の糞中への排泄は 9.8 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⁵⁾。

国内 3 地域の男女 205 人 (女性 93 人) を対象とした調査では、2 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⁶⁾。また、ヒト及びラットの血中では、本物質の90%以上が血清アルブミンと結合して存在しており、血清アルブミンとの結合には種差はみられなかった⁷⁾。

本物質の排泄には大きな種差や性差がみられ、¹⁴Cでラベルした10 mg/kgのAPFOを雌雄各1匹のラット、マウス、ハムスター、ウサギに強制経口投与し、120時間（ウサギは168時間）の排泄等を測定した結果、いずれの種も主要な排泄経路は尿中で、糞中に4.2～28%、呼気中に1.3～5.2%が排泄された。しかし、雌ラット及び雄ハムスター、雌雄のウサギでは99%以上が排泄され、組織の分布濃度は無視できる程度であったのに対し、雄ラットでは39%、雌ハムスターでは60%、雌雄のマウスでは21%しか排泄されず、肝臓及び血液で高濃度の分布がみられた。なお、脂肪組織への選択的な分布はいずれの種にもみられなかった⁸⁾。このほか、静脈内投与したウサギの血清で約4時間（雌雄）⁹⁾、イヌの血漿で20～23日（雄）8～13日（雌）¹⁰⁾、カニクイザルの血清で20.9日（雄）、32.6日（雌）¹¹⁾の半減期が報告されている。ヒトではアメリカのフッ素化学工場の退職者26人（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3.8年（95%CI：3.1～4.4年）で実験動物に比べて長く、調査開始時の濃度（0.07～5.1 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)}。

このような排泄における種差、性差の原因として代謝物の違いが考えられたが、ラットの実験から本物質は代謝されないことが明らかになっており^{14,15,16,17)}、有機酸排泄抑制作用を有するプロベネシドの雌ラットへの投与で本物質の尿中排泄が抑制されたことから^{18,19,20)}、腎クリアランスの差に基づくものと考えられている。また、ラットで本物質の尿中排泄^{15,19,20)}及び近位尿細管の有機アニオントランスポーターの活性や発現^{20,21,22,23)}は性ホルモン（テストステロンやエストラジオール）の影響を受け、著明な性差は3～5週齢で発現していることから²⁴⁾、有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT2、OAT3、oatp1）の関与が示唆されている^{20,25)}。

なお、ヒトの体内半減期が長かった理由の一つとして、本物質の腎クリアランスは糸球体濾過率の $1/10^5$ （ $n=20$ ）と極めて低いことが報告されており²⁶⁾、ヒトとラットのOAT1、OAT3では本物質の輸送活性に大きな差はなく、半減期の差を説明できないことから、他の膜輸送体の関与や排泄機構以外の要因などの関与も示唆されている²⁷⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | | |
|-------|----|------------------|---|--------|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 430 mg/kg ²⁸⁾ | (APFO) |
| マウス | 経口 | LD ₅₀ | 457 mg/kg ²⁸⁾ | (APFO) |
| モルモット | 経口 | LD ₅₀ | 178～217 mg/kg ²⁹⁾ | (APFO) |
| ラット | 吸入 | LC ₅₀ | 980 mg/m ³ (4 hr) ²⁸⁾ | (APFO) |
| ラット | 経皮 | LD ₅₀ | 7,000 mg/kg ²⁸⁾ | (APFO) |
| ウサギ | 経皮 | LD ₅₀ | 4,300 mg/kg ²⁸⁾ | (APFO) |

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、皮膚に付くと発赤、痛みを、眼に入るとかすみ眼を生じる。吸入すると咳や咽頭痛、経口摂取すると腹痛や吐き気、嘔吐を生じる³⁰⁾。

中・長期毒性

ア) 本物質はペルオキシソーム増殖剤であり、肝臓などの脂肪酸異化能の高い組織に分布するペルオキシソーム増殖応答性受容体 (PPAR) を活性化し、脂肪酸の酸化やチトクローム P-450 を介した反応を亢進させ、肝臓からの超低密度リポタンパクやコレステロールの分泌作用を阻害する。このような脂質の代謝及び輸送に対する作用は血清中のコレステロールやトリグリセリドの減少と肝臓の脂肪蓄積をもたらし、細胞の増殖と細胞死の減少を促進して肝臓がんを含む肝毒性の原因になると考えられている。この PPAR の活性にはヒトと嚙歯類で大きな差があることから、PPAR を介した肝毒性はヒトでは起こりそうにないものと考えられていた^{31, 32, 33)}。しかし、PPAR 欠損マウスで本物質の投与により肝臓重量の増加などがみられたことから、本物質による肝毒性の発現には PPAR を介さない経路もあることが指摘されている^{34, 35, 36)}。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1%の濃度で本物質のアンモニア塩 (APFO) を 13 週間混餌投与 (雄で 0、0.56、1.72、5.64、17.9、63.5 mg/kg、雌で 0、0.74、2.3、7.7、22.36、76.47 mg/kg/day 相当) した結果、0.03%以上の群の雄で体重増加の抑制がみられ、0.1%群の雄の体重は実験終了時に有意に低かった。腎臓の相対重量は 0.01%以上の群の雄で有意に増加したが、絶対重量は各群同程度で、組織に影響もなかった。肝臓の絶対重量は 0.003%以上の群の雄、0.1%群の雌で有意に増加し、相対重量は 0.03%以上の群の雄、0.1%群の雌で有意に増加した。雄では 0.1%群で肝臓表面の退色、0.01%以上の群で 4/5、5/5、5/5 匹に肝細胞肥大、0.003%以上の群で 2/5、2/5、1/5、2/5 匹に肝細胞壊死がみられた³⁷⁾。この結果から、NOAEL は雄で 0.001% (0.56 mg/kg/day)、雌で 0.03% (22.4 mg/kg/day) であった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄 55 匹を 1 群とし、0、0.06、0.64、1.94、6.50 mg/kg/day の APFO を 13 週間混餌投与した結果、1 週間後から 6.5 mg/kg/day 群の体重は試験期間を通して有意に低かった。4、7、13 週後の検査では、1.94 mg/kg/day 以上の群でペルオキシソーム増殖の指標となるパルミトイル CoA 酸化酵素活性の有意な上昇と、肝臓相対重量の有意な増加を認め、これらの変化は 0.64 mg/kg/day 群でもみられたが、0.64 mg/kg/day 群での有意差は 4 週後の結果に限られた。また、0.64 mg/kg/day 以上の群で 4、7、13 週後にごく軽微～軽度の肝細胞肥大がみられ、1.94 mg/kg/day 以上の群で用量に依存してその程度は進行した。8 週間の回復期間後には 6.5 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制がみられたものの、肝臓への影響はいずれの群でも消失した。血清中のエストラジオール、黄体刺激ホルモン、テストステロンに有意な変化はなかった。

肝細胞肥大は投与期間に依存した変化でなかったが、1.94 mg/kg/day 以上の群では用量に依存してその程度は進行しており、同様の傾向は肝臓相対重量やパルミトイル CoA 酸化酵素活性にもみられ、肝臓への影響は回復期間内に消失したこと、肝細胞の変性や壊死はなかったことから、PPAR の活性化に関連した影響と考えられた^{38, 39)}。この結果から、NOAEL は 0.64 mg/kg/day であった。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹 (F_1 は各 60 匹) を 1 群とし、0、1、3、10、30 mg/kg/day の APFO を交尾前 6 週から雄は交尾期間、雌は妊娠、出産、授乳を通して強制経口投与した二世世代試験の結果、 F_0 世代では雄の 30 mg/kg/day 群で一般状態の異常 (脱水、尿で汚れた腹部被毛、毛繕いしていない被毛) の発生率に有意な増加を認め、3 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。また、雄の 1 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を認め、腎臓の絶対重量は 1 ~ 10 mg/kg/day 群で有意に増加、30 mg/kg/day 群で有意に減少したが、相対重量は 1 mg/kg/day 以上の群で有意に増加し、10 mg/kg/day 群の 2/10 匹、30 mg/kg/day 群の 7/10 匹の副腎皮質で球状帯の肥厚と隆起、細胞の空胞化がみられた。 F_0 世代の雌では影響はみられなかった^{40, 41)}。

F_1 世代の雄では、30 mg/kg/day 群の F_0 雄でみられた一般状態の異常に加え、1、10、30 mg/kg/day 群で尾の環状狭窄、10 mg/kg/day 以上の群で衰弱の発生率に有意な増加を認め、体重増加の有意な抑制は 1 mg/kg/day 以上の群にみられた。肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加は 1 mg/kg/day 以上の群にみられ、3 mg/kg/day 以上の群では肝細胞肥大を伴っていた。腎臓の絶対重量は 1 ~ 3 mg/kg/day 群で有意に増加、30 mg/kg/day 群で有意に減少したが、相対重量は 1 mg/kg/day 以上の群で有意に増加し、30 mg/kg/day 群の副腎皮質で細胞質の肥大と空胞化がみられた。雌では 30 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、3 mg/kg/day 以上の群で下垂体の絶対及び相対重量の有意な減少を認めたが、下垂体については明瞭な用量依存性がみられなかったことから、その意義については不明であった^{40, 41)}。この結果から、雄で LOAEL は 1 mg/kg/day、雌で NOAEL は 10 mg/kg/day となるが、対照群の体重を 100% とした時の 1 mg/kg/day 群 F_1 雄の体重は 21 日齢の 96% から有意差のあった 119 ~ 133 日齢の 94 ~ 93% へとわずか数%減少しただけであった。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.003、0.03% の濃度で APFO を 2 年間混餌投与 (雄で 0、1.3、14.2 mg/kg、雌で 0、1.6、16.1 mg/kg/day 相当) した結果、0.03% 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少を認めた。GPT、GOT、ALP のわずかだが有意な減少は 3 ~ 18 ヶ月後の検査時には 0.003% 以上の群の雄でみられたが、2 年後の検査時には 0.03% 群に限られた。肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の軽度な増加は 0.03% 群の雌雄でみられたが、有意差があったのは 0.03% 群の雄の肝臓相対重量の増加のみであった。また、0.03% 群の雄の肝臓でびまん性の肝細胞肥大、門脈の単核球浸潤、膿様変性などの病変、精巣で血管の石灰化や塊の発生率に有意な増加を認めた⁴²⁾。なお、雌の卵巣で管状過形成の発生に用量に依存した有意な増加を認めたと報告されたが⁴²⁾、その後の保存標本の再検査で卵巣の病変は間質過形成と腺腫であったと診断され、過形成、腺腫、過形成及び腺腫のそれぞれの発生率に有意な増加はなかった⁴³⁾。この結果から、NOAEL は 0.003% (雄で 1.3 mg/kg/day、雌で 1.6 mg/kg/day) であった。

カ) アカゲザル雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、3、10、30、100 mg/kg/day の APFO を 90 日間強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 群では 2 ~ 5 週目に全数が死亡し、30 mg/kg/day 群でも雄 1 匹が 7 週目、雌 2 匹が 12 ~ 13 週目に死亡し、100 mg/kg/day 群で食欲不振、顔面や歯茎の蒼白化、顔面や眼の腫脹、嘔吐、活動低下、振戦など、30 mg/kg/day 群で活動低下や嘔吐、運動失調、顔面の腫脹などがみられ、3 mg/kg/day 群でも軟便や中程度 ~ 重度の下痢、嘔吐が時折みられた。30 mg/kg/day 以上の群で体重の減少は 1 週目からみられ、最後まで

生存した 30 mg/kg/day 群の雄 1 匹の体重は対照群の 60% しかなかった。また、30 mg/kg/day 以上の群で終了前に死亡したサルでは副腎で著明なび漫性の脂質枯渇がみられ、30 mg/kg/day 以上の群の全数の骨髄で中程度の細胞数低下、脾臓で中程度のリンパ濾胞の萎縮がみられ、30 mg/kg/day 群の雌 1 匹及び 100 mg/kg/day 群の全数ではリンパ節のリンパ濾胞にも中程度の萎縮がみられた⁴⁴⁾。この結果から、LOAEL は 3 mg/kg/day であった。

キ) カニクイザル雄 4~6 匹を 1 群とし、0、3、10、30 (後に 20) mg/kg/day の APFO を 26 週間強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 群で体重及び摂餌量の減少などを認めたことから、同群の投与を 12 日目に中止し、20 mg/kg/day に減量して 22 日目から投与を再開した。30 20 mg/kg/day 群ではその後も体重及び摂餌量の減少や体重増加の抑制がみられ、1 匹が 29 日目に瀕死となり屠殺したが、このサルでは活動低下や体温低下がみられ、剖検で食道及び胃の浮腫や炎症、肝細胞の変性や壊死、空胞化を認め、この他の 3 匹についても 43~81 日目に投与を中止した。また、3 mg/kg/day 群の 1 匹が瀕死となって 137 日目に屠殺したが、このサルでは体重や摂餌量への影響に加えて後肢の麻痺や運動失調、痛み刺激に対する反応の欠除がみられた。30 20 mg/kg/day 群で体重の増加量は有意に低く、3 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対重量、30 20 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の有意な増加を認め、137 日目に屠殺した 3 mg/kg/day 群 (1 匹) の肝臓相対重量は 30 20 mg/kg/day 群の値に匹敵するものであった。しかし、パルミトイル CoA 酸化酵素活性により測定したペルオキシソーム増殖に亢進はなく、エストラジオールやテストステロン、コレシストキニンの変動、胆汁鬱滞、肝腫脹はみられず、ラットで報告されているような脾臓、精巣への影響もなかった^{45,46)}。26 週間後の体重は 3、10 mg/kg/day 群で対照群の 114、113%、30 20 mg/kg/day 群で 99% であり、3 mg/kg/day 群で瀕死となって屠殺した 1 匹を除くと、10 mg/kg/day 以下の群では肝臓絶対重量の有意な増加がみられただけであったが、3 mg/kg/day 群での瀕死の状況や肝臓重量の増加に対する寄与の可能性を考慮すると、LOAEL は 3 mg/kg/day であった。

ク) Sprague-Dawley ラット雄 24 匹を 1 群とし、0、1、7.6、84 mg/m³ の APFO を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 鼻部吸入ばく露させた結果、84 mg/m³ 群の 1 匹で 3 日後に重度の体重減少、呼吸困難、嗜眠がみられたために屠殺し、翌日にも同群の 1 匹が死亡した。84 mg/m³ 群の体重は試験期間を通して低く、5 日後には有意差もみられた。7.6 mg/m³ 以上の群で ALP の有意な上昇、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、84 mg/m³ 群で精巣相対重量の有意な増加を認めた。また、7.6 mg/m³ 以上の群で肝臓の腫脹、肝細胞の肥大及び壊死を認め、限局性又は多病巣性の肝細胞壊死は 84 mg/m³ 群の 2 匹、7.6 mg/m³ 群の 3 匹、対照群の 1 匹にみられたが、1 mg/m³ 群で肝臓の病変はみられなかった。これらの肝臓への影響は 14~28 日の回復期間後にもみられたが、42~84 日後には消失した。他の組織や臓器には影響はなかった⁴⁷⁾。この結果から、NOAEL は 1 mg/m³ (ばく露状況で補正: 0.18 mg/m³) であった。

生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、0.05、1.5、5、150 mg/kg/day の APFO を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で 3 匹が死亡し、体重増加の有意な抑制と運動失調を認めた。胎仔では、150 mg/kg/day 群で胸骨分節欠損の発

生率に有意な増加を認めたと、他の群でも同程度の発生率でみられたことから、投与に関連した影響とは考え難かった。着床数や黄体数、吸収胚数、胎仔数や死亡胎仔数、胎仔の体重などにも影響はなかった⁴⁸⁾。この結果から、NOAELは母ラットで5 mg/kg/day、胎仔で150 mg/kg/dayであった。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹 (F_1 は各 60 匹) を 1 群とし、0、1、3、10、30 mg/kg/day の APFO を交尾前 6 週から雄は交尾期間、雌は妊娠、出産、授乳を通して強制経口投与した二世世代試験の結果、 F_1 の 30 mg/kg/day 群で生後 1、5、8、15 日目の体重、哺育率は有意に低く、雌では離乳後の死亡率も有意に増加し、その後も体重は有意に低く、妊娠及び授乳期の体重も有意に低かった。また、 F_1 の 30 mg/kg/day 群で性成熟 (雄の包皮分離、雌の膣開口) の有意な遅延、雌の発情周期の有意な延長を認めたと、 F_0 、 F_1 の繁殖成績、精子数、奇形の発生などに影響はなかった^{40, 41)}。この結果から、NOAEL は 10 mg/kg/day であった。

ウ) CD-1 マウス雌 9~42 匹を 1 群とし、0、1、3、5、10、20、40 mg/kg/day を妊娠 1 日目から 17 日目まで強制経口投与した結果、40 mg/kg/day 群で体重減少、20 mg/kg/day 群で体重減少とそれに続く体重増加の有意な抑制、1 mg/kg/day 以上の群で肝臓重量の用量に依存した有意な増加を認めたと。各群の着床数に有意差はなかったが、5 mg/kg/day 以上の群で全胚吸収の発生率は有意に増加し、20 mg/kg/day 群で生存胎仔数の有意な減少と出生前損失率の有意な増加がみられ、40 mg/kg/day 群では 9/9 匹で全胚吸収により生存胎仔はいなかった。10 mg/kg/day 以下の群の生存胎仔の体重は対照群と同程度であったが、20 mg/kg/day 群では 20% も低かった。5 mg/kg/day 以上の群の胎仔で尾や脚の軽微な欠陥 (ねじれや弯曲など)、10 mg/kg/day 以上の群の胎仔で指骨、上後頭骨の骨化遅延、小心症、20 mg/kg/day 群の胎仔で泉門の拡大、胸骨分節や尾椎、中手骨、中足骨、頭蓋冠、舌骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めたと³⁶⁾。

また、同様にして妊娠 18 日目まで強制経口投与し、自然分娩させた実験では、3、10、20 mg/kg/day 群で分娩の遅延に有意差がみられ、20 mg/kg/day 群では約半日長かった。5 mg/kg/day 群で死産及び新生仔死亡率が高く (5 mg/kg/day 群で約 20%、10 mg/kg/day 以上の群で約 30%)、10 mg/kg/day 以上の群では新生仔の約半数が 1 日以内に死亡したが、3 mg/kg/day 以下の群の生存率は対照群と同等であった。3 mg/kg/day 以上の群の子で体重増加の抑制がみられ、離乳時には 25~30% 低かったが、その後回復し、雄は 13 週齢、雌は 6.5 週齢で対照群と同等になった。成長の遅れと対応して、5 mg/kg/day 以上の群で開眼時期は有意に遅延したが、雌の性成熟に特段の影響はなく、20 mg/kg/day 群で膣開口又は発情開始がわずかに遅延しただけであった。一方、1~20 mg/kg/day 群の雄では包皮分離が早まり、1 mg/kg/day 群では約 4 日も早かった⁴⁹⁾。

このように、ラットに比べてマウスで強い影響がみられた原因として、雌ラットでは本物質の排泄が速やかに行われるのに対して、マウスでは本物質の排泄が遅く、体内濃度が高くなるためと考えられた⁴⁹⁾。これらの結果から、LOAEL は母マウス及び仔で 1 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 ($BMDL_5$) として、肝臓重量の増加で 0.17 mg/kg/day、前肢の指骨で 0.643 mg/kg/day、後肢の指骨で 0.616 mg/kg/day、離乳時の体重で 0.86

mg/kg/day、離乳時の生存率で 1.09 mg/kg/day、新生仔の開眼で 2.10 mg/kg/day などと算出している。

エ) 雌の 129S1/SvImJ マウスの野生型に 0、0.1、0.3、0.6、1、5、10、20 mg/kg/day、PPAR 欠損型に 0、0.1、0.3、1、3、5、10、20 mg/kg/day の APFO を妊娠 1 日目から 17 日目まで強制経口投与した結果、非妊娠マウス及び早期全胚吸収マウスを除いた両系統群（4～23 匹/群）の体重及び体重増加には有意な差はなく、着床数や 1 腹当たりの産出仔数（生存 + 死亡）、出生時体重にも影響はなかった。しかし、野生型及び PPAR 欠損型の 5 mg/kg/day 以上の群で全胚吸収の発生率に有意な増加を認め、各群の全着床数当たりの損失胚の割合は野生型で 0.6 mg/kg/day 以上の群、PPAR 欠損型では 5 mg/kg/day 以上の群で有意に高く、野生型は 5 mg/kg/day 以上の群、PPAR 欠損型は 20 mg/kg/day 群で 100%であった。離乳時（生後 22 日）には用量に依存した肝臓相対重量の増加傾向が両系統群の雌（11～43 匹/群で非妊娠等も含む）及び仔（各腹当たり 1 匹で 4～14 匹/群）でみられ、有意差を認めた最小投与量は野生型の仔で 0.1 mg/kg/day、母マウスで 1 mg/kg/day、PPAR 欠損型の母マウス及び仔で 3 mg/kg/day であった。母マウスの肝臓絶対重量は野生型の 1 mg/kg/day 以上の群、PPAR 欠損型の 3 mg/kg/day 以上の群で有意に増加したが、体重に影響はなく、妊娠や出産、哺育の有無による体重や肝臓重量への影響もなかった。離乳時までの仔の生存率は野生型の 0.6 mg/kg/day 以上の群で有意に低く、死亡のほとんどが生後 2 日目までにみられたが、PPAR 欠損型では 3 mg/kg/day でも仔の生存率に影響はなかった。このため、両系統間で交配させ、野生型の母マウスには 0、1 mg/kg/day、PPAR 欠損型の母マウスには 0、3 mg/kg/day を同様に投与して生後 15 日目までの仔の生存率を調べたところ、投与群の仔（ヘテロ）の生存率はともに有意に低く、野生型群の仔（ヘテロ）の生存率は非交配時（ホモ）の約 1/2、PPAR 欠損型群の仔（ヘテロ）の生存率は約 5%しかなかった。さらに、ヘテロ型の雄と野生型又は PPAR 欠損型の雌を交配させ、0、1、3 mg/kg/day を同様に投与したところ、3 mg/kg/day 群ではヘテロ型の仔は全数が死亡し、1 mg/kg/day を投与した野生型母マウスの仔（野生型及びヘテロ）で生存率の低下がみられた。PPAR 欠損型母マウスでは PPAR 欠損型の仔の生存とヘテロ型の仔の死亡がみられ、新生仔死亡の誘発には PPAR の発現が関与しており、1 対の遺伝子のうちの 1 つの遺伝だけでも十分な致死作用の誘発をもたらすことが示された。このほか、野生型マウスでは 1 mg/kg/day 群の仔で体重増加の有意な抑制（生後 22 日目まで。有意差は雄で 28 週齢、雌で 52 週齢までに消失）と開眼日の有意な遅延を認めたが、PPAR 欠損型マウスでは 3 mg/kg/day 群の仔でも影響はなかった。結論として、本物質による妊娠初期の胚損失は PPAR とは無関係であり、出生仔の体重増加の抑制と開眼日の遅延には PPAR が関与しているように考えられ、新生仔死亡の誘発は仔の PPAR 発現が関与していた⁵⁰⁾。なお、この実験は生殖・発生毒性のメカニズム解明が主目的であったことから、著者らと同様に、NOAEL 等の評価はしなかった。

オ) ニュージーランド白ウサギ雌 18 匹を 1 群とし、0、1.5、5、50 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 群で妊娠 6～9 日目の体重増加が有意に低かったが、その後は対照群と同程度に回復した。胎仔では、50 mg/kg/day 群で過剰肋骨の発生率に有意な増加を認めた。着床数や黄体数、吸収胚数、胎仔数や死亡胎仔数、胎

仔の体重などにも影響はなかった⁵¹⁾。この結果から、NOAEL は母ウサギ、胎仔で 5 mg/kg/day であった。

カ) Sprague-Dawley ラット雌 12 匹を 1 群とし、0、0.13、1.1、10、21 mg/m³ の APFO を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入 (6 時間/日) させた結果、10 mg/m³ 以上の群で会陰部から始まった腹部の濡れ、ハーダー腺過分泌による眼及び鼻の着色、21 mg/m³ 群で嗜眠がみられ、21 mg/m³ 群で 3 匹が死亡した。21 mg/m³ 群で体重増加の有意な抑制、肝臓重量の有意な増加、胎仔体重の有意な低値を認めた。着床数や黄体数、吸収胚数、胎仔数や死亡胎仔数などに影響はなく、外表系、骨格系、内臓系、頭部及び眼で奇形の発生増加はみられなかった。また、同様にして吸入させて出産させた実験では、10 mg/m³ 以上の群で同様に一般状態への影響がみられ、21 mg/m³ 群で体重増加の抑制がみられたものの有意差はなかった。21 mg/m³ 群で出生仔の体重は有意に低かったが、生後 4 日目には有意差はなくなり、奇形の発生増加もみられなかった⁵²⁾。この結果から、NOAEL は母ラットで 1.1 mg/m³ (ばく露状況で補正: 0.28 mg/m³)、胎仔及び仔で 10 mg/m³ (ばく露状況で補正: 2.5 mg/m³) であった。

ヒトへの影響

ア) アメリカ・ミネソタ州の本物質製造工場に 1947 年から 1983 年末までの間に 6 ヶ月以上勤務した労働者を対象とした調査では、3,537 人 (男性 2,788 人、女性 749 人) のうち 398 人 (男性 348 人、女性 50 人) が死亡していた。死亡者のうち男性 148 人、女性 11 人が APFO を製造する化学部門で 1 ヶ月以上の作業に従事しており、性、年齢、人種で調整した標準化死亡比 (SMR) は男性では全米及び同州、女性では同州の死亡率から算出し、さらに男性については潜伏期 (10、15、20 年)、ばく露期間 (5、10、20 年) を考慮した。この結果、男性及び女性で全死因、全がんの SMR は 1 未満で、有意な死亡率の増加を示した死因もなかった⁵³⁾。

イ) 上記製造工場の労働者について、1947 年から 1997 年末までに積算で 1 年以上勤務した 3,992 人 (男性 3,183 人、女性 809 人) を対象とした調査では、607 人の死亡があり、作業歴から労働者を確かにばく露 (492 人)、ばく露の可能性あり (1,685 人)、非ばく露 (1,815 人) の 3 群に分けて検討した。この結果、確かにばく露した労働者の群で脳血管系疾患による死亡 (5 人) に SMR (2.6、95%CI: 0.84 ~ 6.0) の増加がみられたが、有意差やばく露期間との関連はなく、有意な死亡率の増加を示した死因はなかった⁵⁴⁾。

ウ) 本物質を使用するワシントン州のフッ素化学工場で 1957 年から 2000 年末までの退職者を含む労働者の死亡記録を調べたところ、リウマチ性心疾患の SMR 3.55 (95%CI: 1.14 ~ 8.30)、アテローム性動脈硬化及び動脈瘤の SMR 1.98 (95%CI: 1.17 ~ 3.14)、急性心筋梗塞の SMR 1.38 (95%CI: 1.15 ~ 1.64) が有意に高かったと報告されているが⁵⁵⁾、労働者の人数やばく露情報、他の化学物質の使用状況などの報告はなく、本物質との関連は不明であった。また、同工場でばく露のバイオマーカーとして本物質の血清中濃度の測定を開始した 1979 年から 2004 年の間に 1 年以上勤務し、2 回以上本物質の測定を実施した労働者 454 人について定期健診記録 (血清中の脂質、肝酵素など) と血清中の本物質との関係を分析した縦断的研究の結果、年齢や肥満度、性などの交絡要因を調整後の本物質濃度と

- 総コレステロール、総ビリルビン、GOT との間には有意な関連がみられ、1 ppm の本物質の増加は 10.6 mg/L の総コレステロールの増加、0.08 mg/L の総ビリルビンの減少、3.5 IU/L の GOT の上昇となったが、トリグリセリドや LDL コレステロール、HDL コレステロール、 γ -GTP、GPT、ALP との間には有意な関連はみられなかった。なお、本物質の血清中濃度は 1979～1980 年の 4.78 ppm から徐々に減少し、2001～2004 年には 1.00 ppm であった⁵⁶⁾。
- エ) ミネソタ州の本物質製造工場では 1993 年に 111 人、1995 年に 80 人の製造工程の男性労働者（68 人は両年で同じ）を対象とし、血清中の本物質と複数の性ホルモンとの関連を調べた断面研究の結果、本物質とエストラジオールやテストステロンとの間に有意な関連はみられず、その他の性ホルモンとの間にも一貫した関連はなかった。血清中の本物質濃度が最も高かった労働者群（30 ppm）でエストラジオール濃度の 10% 増加が両年ともみられたが、この関係は肥満度指数による交絡を受けたものであった⁵⁷⁾。同工場の労働者で血清中の総フッ素濃度とエストラジオール濃度の間に正の非線形（2 次）の関連、テストステロン濃度との間に負の非線形の関連を認めたとした報告があったが⁵⁸⁾、そのような関係は見出せなかった。なお、テストステロンの前駆体である 17 β -ヒドロキシプロゲステロン（17-H）は両年とも血清中の本物質濃度が 30 ppm 以上の群で最も高く、1995 年には本物質との間に正の有意な関連もみられたが、これは血清中の本物質及び 17-H がともに高かった労働者 1 人の寄与によるものであった⁵⁷⁾。
- オ) ミネソタ州の同工場で 1985～1989 年に本物質の製造に従事し、本物質に直接ばく露された労働者 50 人、直接ばく露を受けない作業内容の労働者 65 人を対象とした調査では、本物質ばく露の代用指標とした血清中の全フッ素と GOT、GPT、 γ -GTP、コレステロール、低比重リポタンパク（LDL）、高比重リポタンパク（HDL）との間には有意な関連はみられず、いずれの生化学成分も正常範囲に収まるものであった⁵⁹⁾。また、同工場で 1993 年に 111 人、1995 年に 80 人、1997 年に 74 人の男性労働者（各回で共通する労働者は 17 人）を対象に実施した調査でも、血清中の本物質濃度は 1993 年に平均 5.0 ppm（0.0～80.0 ppm）、1995 年に 6.8 ppm（0.0～114.1 ppm）、1997 年に 6.4 ppm（0.1～81.3 ppm）であったが、血清中の生化学成分（肝酵素、コレステロール、リポタンパクなど）との間には有意な関連はみられなかった。1997 年の調査時に追加したコレシストキニン（CCK）については、血清中の本物質濃度が 10 ppm 以上の労働者（11 人）では 1 ppm 未満の労働者（29 人）の濃度の半分程度しかなく、本物質との間には負の関連（ $R^2 = 0.02$ ）がみられたが、CCK 濃度は 2 人（80.5 pg/mL、86.7 pg/mL）を除いて正常範囲内にあり、範囲外にあった 2 人についても本物質濃度はそれぞれ 0.6 ppm、5.6 ppm で、本物質による影響とは考えられなかった。このように、調査した労働者で肝臓への影響を示す結果は得られなかったが、労働者の参加率が 50～70% の断面研究であったことなどから、肝臓への影響の可能性を完全に除外することは困難と考えられた^{57, 60)}。
- カ) アメリカ（アラバマ州）及びベルギー（アントワープ）の本物質製造工場では 2000 年の調査では、血清中の本物質濃度はアメリカ工場の労働者（263 人、うち女性 48 人）で平均 1.78 ppm（0.04～12.70 ppm）、ベルギー工場の労働者（255 人、うち女性 49 人）で 0.84 ppm（0.01～7.04 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^{61, 62)}。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、本物質とコレステロール、トリグリセリドの間に有意な正の関連がみられたが、これは主に 3 回の調査に参加したベルギー工場の労働者 21 人の寄与によるものであった^{62,63)}。

キ) オハイオ州の南東地域では本物質による水質汚染が進行しており、過去 3 年間に実施した水道水の水質調査では、平均 3.5 µg/L の濃度で検出されており、水道供給地域住民の血清中の本物質濃度は一般的なアメリカ国民の約 70 倍高く、汚染源は水道水又は地域の井戸水と考えられた。このため、2.5 才から 89 才の住民 371 人(女性 198 人)を対象に、血清中の本物質濃度と赤血球等の血球成分、GOT やコレステロール、甲状腺刺激ホルモン等の血清中の生化学成分、肝臓疾患及び甲状腺疾患の既往歴との関係を調べた結果、有意な関連はなく、本物質の毒性を示す結果は得られなかった。なお、調査対象者の年齢の中央値は 50 才、18 才以下は 43 人で、血清中の本物質濃度の中央値は 354 ng/mL、四分位数範囲は 184~571 ng/mL、最大値は 4,000 ng/mL 超であった⁶⁴⁾。

ク) 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、本物質は全員の臍帯血清から検出され、中央値は 1.6 ng/mL (0.3~7.1 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 PFOS 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(g)を身長(cm)の 3 乗で除して 100 倍した値)の間には有意な負の関連(ただし、傾きは小さい)があったが、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%)による体重、頭囲長に限られた⁶⁵⁾。

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 5.6 ng/mL(定量限界未満~41.5 ng/mL)で、母体血漿中の本物質濃度と出生時体重の間には有意な負の関連があったが、問題となるような低体重のリスクとの間には関連はなく、早産のリスクにも一貫した関係はみられなかった⁶⁶⁾。

(3) 発がん性

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 | - |

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、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらず APFO はネズミチフス菌^{67,68)}、大腸菌⁶⁷⁾、酵母⁶⁸⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁶⁹⁾ で遺伝子突然変異、ヒトリンパ球で染色体異常⁷⁰⁾ を誘発しなかった。本物質のナトリウム塩 (Na-PFOA) はネズミチフス菌⁷¹⁾、大腸菌⁷¹⁾ で遺伝子突然変異、ヒトリンパ球で染色体異常⁷²⁾ を誘発しなかった。APFO は S9 無添加の CHO 細胞で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加では細胞毒性が現れる程度の高濃度で染色体異常を誘発した⁷³⁾。Na-PFOA も S9 無添加の CHO 細胞で染色体異常を誘発せず、S9 添加の高濃度条件で染色体異常を誘発したが、細胞毒性との関係は明らかでなかった⁷⁴⁾。また、APFO はマウス胚の線維芽細胞 (C₃H10T_{1/2}) で細胞形質転換⁷⁵⁾ を誘発しなかった。なお、本物質はラットの肝臓上皮細胞 (WB-F344) で細胞間コミュニケーション阻害を誘発した⁷⁶⁾。

ヒトの肝癌細胞 (HepG2) を用いた本物質の *in vitro* 試験では、DNA 損傷及び小核の発生頻度は用量に依存して有意に増加し、細胞内でも活性酸素種 (ROS) と 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (DNA 中のグアニン塩基が酸化的損傷を受けて生成される) の両者が用量に依存して有意に増加した。このため、本物質による HepG2 細胞の遺伝子傷害性は細胞内の ROS によって誘発された DNA の酸化的損傷によるものと考えられた⁷⁷⁾。

in vivo 試験系では、APFO 及び Na-PFOA は経口投与したマウスの骨髄で小核を誘発しなかった^{78,79)}。

実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.003、0.03% の濃度で APFO を 2 年間混餌投与 (雄で 0、1.3、14.2 mg/kg/day、雌で 0、1.6、16.1 mg/kg/day) した結果、雄の精巣でライディヒ細胞腺腫を各群の 0/50、2/50、7/50 匹に認め、0.03% 群の発生率は有意に高かった。雌では各群の 10/47、19/47、21/49 匹に乳腺線維腺腫を認め、0.003% 以上の群の発生率は有意に高かったが、用量に依存した発生率の増加はみられず、自然発生率を考慮すると、乳腺線維腺腫については本物質の投与によるものとは考えられなかった⁴²⁾。この試験と同じ頃実施された Sprague-Dawley ラットの発がん性試験ではライディヒ細胞腺腫の自然発生率は 0.82%⁸⁰⁾、約 5%⁸¹⁾、乳腺線維腺腫の自然発生率は 19%⁸⁰⁾、37% (24~54%)⁸²⁾ と報告されており、乳腺線維腺腫については自然発生の影響を排除することは困難であった⁸²⁾。なお、雄では肝細胞腺腫の発生はなかったものの、6/50、2/50、10/50 匹で肝細胞癌がみられ、さらに 0/50、5/50、6/50 匹で肝臓に過形成性結節もみられた⁴²⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 156 匹 (対照群 80 匹) を 1 群とし、0、0.03% の濃度で APFO を 2 年間混餌投与 (0、13.6 mg/kg/day) し、一部は 1、3、6、9、12、15、18、21 ヶ月後に剖検した結果、0.03% 群では肝臓の相対重量及び酸化活性はどの観察時点でも有意に増加

しており、精巢の絶対重量は24ヵ月後にのみ有意に増加した。肝細胞及びライディヒ細胞の増殖に有意差はなかったが、膵臓の腺房細胞の増殖は15、18、21ヵ月後に有意に増加し、血清のエストラジオール濃度は1、3、6、9、12ヵ月後に有意に増加したが、テストステロンや卵巣刺激ホルモン、黄体形成ホルモンに有意差はなかった。肝臓では各群の2/80、10/76匹で肝細胞腺腫、精巢では11/80、35/76匹にライディヒ細胞の過形成、0/80、8/76匹にライディヒ細胞腺腫、膵臓では14/80、30/76匹に腺房細胞の過形成、0/80、7/76匹に腺房細胞腺腫、0/80、1/76匹に腺房細胞癌を認め、0.03%群でのこれら腺腫の発生率はいずれも有意であった^{83,84)}。著者らは、この結果とペルオキシソーム増殖剤に関する既報データ⁸⁵⁻⁹⁰⁾から、肝細胞及びライディヒ細胞、膵臓腺房細胞での腫瘍発生はペルオキシソーム増殖剤投与ではよく観察されることで、膵臓の腺房細胞腺腫はコレシストキニン濃度の増加を介して、ライディヒ細胞腺腫は血清中のエストラジオール濃度の持続的な増加による誘発であると推定されると結論している⁸⁴⁾。なお、上記の雌雄のラットを用いた実験では膵臓腺房細胞の過形成は報告されていなかったが、その後の保存標本の再検査で0.03%群の膵臓腺房細胞で過形成が認められた⁹¹⁾。

Wistar ラット雄15匹を1群として0、0.005、0.02%の本物質又は0.05%のフェノバルビタール(PB)の混餌投与群を設け、ジエチルニトロソアミン(DEN)を腹腔内投与(A群は0 mg/kg、B群は200 mg/kg)した後に12ヵ月間混餌投与した結果、A群及び3ヵ月後のB群の肝臓で病巣や結節、悪性腫瘍はみられなかったが、12ヵ月後のB群で0/7、1/7、5/9匹、陽性対照(PB 0.05%)群の2/7匹に肝細胞癌の発生を認め、0.02%群の発生率は有意に高かった。また、200 mg/kgのDENを腹腔内投与した2週間後に0.03%の濃度で2-アセチルアミノフルオレンを2週間混餌投与し、その間の7日目に細胞障害を誘発する用量である2 mL/kgの四塩化炭素を強制経口投与し、5週目から0、0.015%の本物質又は0.05%のPBを23週間混餌投与した結果、0/7、4/12匹、陽性対照群の6/8匹で肝細胞癌の発生を認め、0.015%群及び陽性対照群の発生率は有意に高かった。本物質はペルオキシソームのアシル CoA 酸化活性を選択的に誘導し、これよりも程度は劣るが、カタラーゼ活性の誘導もみられた⁹²⁾。

Wistar ラット雄に200 mg/kgのDENを腹腔内投与し、2週間後から0.03%の濃度で4-アセチルアミノフルオレンを2週間混餌投与し、その間の7日目に2 mg/kgの四塩化炭素を強制経口投与し、5週目から7ヵ月後まで0%(10匹)、0.015%(15匹)の本物質を混餌投与した結果、対照群の肝臓で結節と病巣の混合型病変がみられたものの腫瘍の発生はなかったが、0.015%群では33%に肝細胞癌がみられ、本物質の明瞭なプロモーション作用が示された⁹³⁾。

ヒトに関する発がん性の知見

アメリカ・ミネソタ州の本物質製造工場に1947年から1983年末までの間に6ヵ月以上勤務した労働者3,537人を対象とした調査では、398人(男性348人、女性50人)が死亡しており、死亡者のうち男性148人、女性11人がAPFOを製造する化学部門で1ヵ月以上の作業に従事していた。性、年齢、人種で調整した標準化死亡比(SMR)は男性では全米及び同州、女性では同州の死亡率から算出し、さらに男性については潜伏期(10、15、20

年) ばく露期間 (5、10、20 年) を考慮した。この結果、女性でリンパ系腫瘍 (3 人) の SMR 上昇がみられたが、有意差はなかった。男性では化学部門の 4 人が前立腺がんで死亡しており、同州の死亡率から求めた SMR は 2.03 (95%CI: 0.55 ~ 4.59) であったが、同部門での労働期間と前立腺がんによる死亡率には有意な関連 ($p=0.03$) があり、同部門での 10 年間の労働は非化学部門での前立腺がん死亡率の 3.3 倍増加 (95%CI: 1.02 ~ 10.6) と関連していた。非化学部門での前立腺がんの死亡は 2 人であった⁵³⁾。なお、前立腺がんで死亡した化学部門の 4 人のうち、本物質の製造建屋内で直接作業していた労働者は 1 人だけであった⁵⁷⁾。

上記製造工場の労働者について、1947 年から 1997 年末までに積算で 1 年以上勤務した 3,992 人 (男性 3,183 人、女性 809 人) を対象とした調査では、607 人の死亡があり、作業歴から労働者を確かにばく露 (492 人)、多分ばく露 (1,685 人)、非ばく露 (1,815 人) の 3 群に分けて検討した。この結果、有意な死亡率の増加を示した腫瘍はなく、前立腺がんの死亡率にも労働期間との関連はみられなかった⁵⁴⁾。

本物質を使用するワシントン州のフッ素化学工場で 1959 年から 2001 年末までの労働者の発がん状況を調べたところ、標準化罹患比 (SIR) は膀胱がんで 1.9 (95%CI: 1.15 ~ 3.07)、腎臓及び泌尿器がんで SIR 2.3 (95%CI: 1.36 ~ 3.65) と有意に高かった。また、SIR に有意差はなかったものの、骨髄性白血病 (SIR 2.02)、喉頭がん (SIR 1.77)、多発性骨髄腫と免疫細胞増殖性疾患 (SIR 1.72)、悪性黒色腫 (SIR 1.3) 精巣 (睾丸) がん (SIR 1.46) と脳腫瘍 (SIR 1.2) でも SIR の上昇がみられたと報告されている⁵⁵⁾。しかし、労働者のばく露情報や他の化学物質の使用状況などの報告はなく、本物質との関連は不明であった。

ペルオキシソーム増殖剤である本物質の発がん性試験結果のヒトへの外挿については、次のように考えられている。

ペルオキシソーム増殖剤をラットやマウスに長期間投与すると肝肥大とそれに続く肝腫瘍の発生がみられるが、発がんメカニズムについては良く分かっていなかった。このため、典型的なペルオキシソーム増殖剤である Wy14,643 を 0、0.1% の濃度で各群 4 ~ 7 匹の雄の Sv/129 マウスの野生型 (PPAR (+/+))、PPAR 欠損型 (PPAR (-/-)) にそれぞれ 1、5 週間混餌投与した結果、1 週間後には既に野生型マウスの Wy14,643 投与群で体重増加の有意な抑制と肝臓重量の有意な増加、肝細胞の BrdU 染色法による陽性細胞の割合に有意な増加がみられ、これらの変化は 5 週間後には同群でより顕著となったが、他の群でこれらの影響はみられなかった。また、6 ~ 9 匹を 1 群として同様に 11 ヶ月間混餌投与した結果、野生型マウスの Wy14,643 投与群では 6/6 匹に肝細胞腺腫の発生を認め、3/6 匹には肝細胞癌もみられたが、他の群では肝臓に腫瘍の発生はなかった⁹⁴⁾。Wy14,643 には遺伝子傷害性がないことから、この結果はペルオキシソーム増殖剤による肝臓がんの誘発が PPAR の活性化によって生じることの証明として頻繁に引用されている。

一方、ヒトではペルオキシソーム増殖剤でもある高脂血症薬を長期間 (2 ~ 156 ヶ月) にわたって高用量服用した患者から得た肝組織でペルオキシソームの増殖はみられず^{95, 96, 97)}、高脂血症薬の臨床試験^{98, 99, 100)} や疫学調査¹⁰¹⁾ でもがんによる死亡率に有意な増加は認められていない。

このようなラットやマウスとヒトでの種差は PPAR に対する感受性の差によると考え

られており、ラットやマウスは感受性が高く、ヒトは低い、この原因として、ヒトの PPAR の活性はマウスの 1/10 以下しかないと明らかになっている^{102, 103)}。このため、PPAR を介した肝腫瘍の発生はヒトには起こらないものと考えられている^{31, 104)}。

本物質についても PPAR を介した肝腫瘍の発生を示唆する報告が多く得られていることから、ラットやマウスでみられた肝腫瘍の発生はヒトでは起こらないものと考えられていた³¹⁾。しかし、本物質または Wy14,643 を 7 日間混餌投与した PPAR 欠損マウス (Sv/129) の実験では、どちらの投与群にもアシル-CoA 酸化酵素活性の上昇やペルオキシソームの増殖はみられないが、本物質投与群では肝臓重量が有意に増加したので、本物質は PPAR を介さない経路からも肝臓に影響を及ぼすことが示された³⁴⁾。このため、本物質によるラットやマウスでの肝腫瘍の発生を PPAR のみで説明することは不十分とする指摘もある^{35, 36)}。

本物質には、DNA との反応性や変異原性を示す報告はみられず、肝細胞の死と代償性再生の繰り返しによる発がん作用を示す報告もないことから、遺伝子毒性や細胞毒性による作用機序はないものと考えられている^{31, 35, 36)}。このため、本物質の発がん性には閾値があるものと考えられ、ヒトへの外挿の可否については不明であるが、発がんをエンドポイントとした NOAEL は APFO を 2 年間混餌投与したラットの試験から 0.003% (雄 1.3 mg/kg/day、雌 1.6 mg/kg/day 相当) と推定される。

(4) 健康リスクの評価

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おり、発がん性についても知見が得られ、本物質の発がん性には閾値があるものと考えられるが、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、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・長期毒性イ) の 13 週間混餌投与のラットの試験から得られた雄の NOAEL 0.001% (0.56 mg/kg/day)、ウ) の 13 週間混餌投与のラットの試験から得られた NOAEL 0.64 mg/kg/day、オ) の 2 年間混餌投与のラットの試験から得られた雄の NOAEL 0.003% (1.3 mg/kg/day) があり、これらのエンドポイントにはいずれも肝臓への影響があったが、中・長期毒性ウ) でも示したように肝臓への影響には用量依存性がみられたものの、投与期間に依存した変化ではなかった。一方、生殖・発生毒性ウ) の妊娠 1 日目から 17 日目まで強制経口投与したマウスの試験では肝臓重量の増加から LOAEL 1 mg/kg/day であったが、これをもとに 5% の発生率に相当する BMDL₅ として 0.17 mg/kg/day が算出されている。一般にベンチマークドーズ法では 10% の発生率に相当する BMDL₁₀ が NOAEL 相当の値として採用される場合が多いが、ここでは初期評価であることを踏まえ、より厳しい評価結果となる BMDL₅ の 0.17 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断した。また、この値は妊娠期の母体への影響によるものであるが、妊娠や出産、哺育の有無による肝臓重量への影響は生殖・発生毒性ウ) の試験でみられなかったこと、肝臓への影響は投与期間に依存した変化ではなかったことを考慮し、試験期間が短かったことに対する不確実性として 5 で除し、APFO から本物質に換算した 0.03 mg/kg/day を無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性ク) のラットの試験から得られた NOAEL 1 mg/m³ (肝

臓重量の増加、ALPの上昇、肝細胞肥大など)をばく露状況で補正した 0.18 mg/m^3 が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、試験期間が短かったことから5で除し、APFOから本物質に換算した 0.03 mg/m^3 を無毒性量等に設定する。

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 | 0.0018 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上 0.0022 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満 | 0.0054 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度 | 0.03 mg/kg/day | マウス | 560 |
| | 地下水・食物 | (0.88 $\mu\text{g/kg/day}$) | (2.3 $\mu\text{g/kg/day}$) | | | (1.3) |

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 $0.0018 \mu\text{g/kg/day}$ 以上 $0.0022 \mu\text{g/kg/day}$ 未満、予測最大ばく露量は $0.0054 \mu\text{g/kg/day}$ 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560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 $2.3 \mu\text{g/kg/day}$ で、MOEは1.3となる。

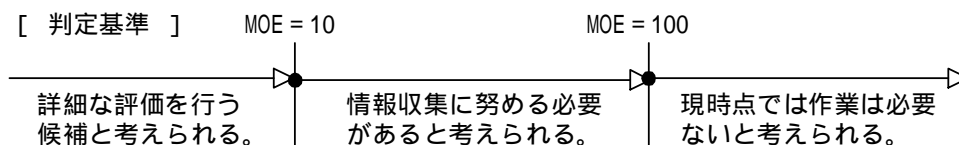
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

| 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 | 0.000009 $\mu\text{g/m}^3$ 程度 | 0.0025 $\mu\text{g/m}^3$ 程度 | 0.03 mg/m^3 | ラット | 1,200 |
| | 室内空気 | - | - | | | - |

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は $0.000009 \mu\text{g/m}^3$ 程度、予測最大ばく露濃度は $0.0025 \mu\text{g/m}^3$ 程度であった。無毒性量等 0.03 mg/m^3 と予測最大ばく露濃度から、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は1,200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(3.8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

OECD では国際的な協力の下で本物質の有害性評価書の作成を進めており、生態毒性についても新たな知見を収集しているとの情報が得られたため、水生生物の生態リスクに関する初期評価は、その評価結果が公開された後に行うこととした。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) SIGMA-ALDRICH (2007) : Material Safety Data Sheet(Pentadecafluorooctanoic Acid Ammonium Salt. Product Number 77262)Version 1.4.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) D. Lines and H. Sutcliffe (1984): Preparation and properties of some salts of perfluorooctanoic acid, *Journal of Fluorine Chemistry*, **25**, 505-512.
- 4) Kauck, E.A. and Diesslin A.R. (1951): Some Properties of Perfluorocarboxylic Acids, *Industrial and Engineering Chemistry*, 43(10), 2332-2334.
- 5) Kirk-Othmer (1994): Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 4th ed. Volumes 1: New York, NY. John Wiley and Sons, 1991-Present., p. V11 551、 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.9.18 現在)].
- 6) Griffith, F.D. and Long, J.E. (1980): Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate *American Industrial Hygiene Association Journal*, 41: 576-583.
- 7) Kaiser, M.A. et al. (2005): Vapor Pressures of Perfluorooctanoic, -nonanoic, -decanoic, -undecanoic, and -dodecanoic Acids. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 50: 1841-1843.
- 8) Washburn, S.T. et al. (2005): Exposure assessment and risk characterization for perfluorooctanoate in selected consumer articles. *Environmental Science and Technology*, 39, 3904-3910 (Supporting Information).
- 9) Ylinen, M. et al. (1990): Disposition of perfluorooctanoic acid in the rat after single and subchronic administration, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **44**: 46-53.
- 10) Erik Kissa (2001): *Fluorinated Surfactants and Repellents*, Second Edition, (Surfactant Science), CRC: 80-102.
- 11) 経済産業公報 (2002.3.26).
- 12) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2007.9.18 現在).
- 13) Hurley M.D. et al. (2004): Atmospheric chemistry of perfluorinated carboxylic acids: reaction with OH radicals and atmospheric lifetimes, *The Journal of Physical Chemistry A*, 108: 615-620.
- 14) 3M (2001). Hydrolysis Reactions of Perfluorooctanoic Acid (PFOA). 3M Lab Request Number E00-1851. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1030a090 (March 30).
- 15) Dekleva, L.A. (Sponsor: APME(Association of Plastic Manufacturers in Europe))(2003): Adsorption/Desorption of Ammonium Perfluorooctanoate to Soil (OECD 106). DuPont Central Research & Development, Environmental & Microbiological Sciences & Engineering. Newark, DE (April 17). DuPont EMSE Report Number EMSER 17-03., (<http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main>,

Document ID EPA-HQ-OPPT-2003-0012-0401.2007.9.18 現在).

- 16) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 13 年度実績)の確報値,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 17) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報値 ,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在)
- 18) 環境省 PRTR インフォメーション広場 第二種指定化学物質総括表, (http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi/02.html, 2007.8.14 現在).
- 19) Prevedouros, K et al.(2006): Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates, *Environmental Science & Technology*, **40**: 32-44.

(2) ばく露評価

- 1) 環境省環境保健部環境安全課 (2006) : 平成 16 年度化学物質環境実態調査.
- 2) Saito N, Harada K, Inoue K, Sasaki K, Yoshinaga T, Koizumi A. (2004) : Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate concentrations in surface water in Japan. *J Occup Health* 46:49-59.
- 3) 京都市上下水道局 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)の測定結果について. (<http://www.city.kyoto.jp/suido/pdf/pfoa2.pdf>, 2007.9.25 現在)
- 4) 大阪市水道局水道原水および浄水の測定結果.
- 5) 兵庫県 (2007) : パーフルオロオクタン酸 (PFOA) に係る水道水質検査結果について. (http://web.pref.hyogo.jp/press/press_ac021_00001773.html, 2008.2.1 現在)
- 6) 大阪府 (2007) : 水道水中におけるパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、パーフルオロオクタン酸(PFOA)調査結果について. (<http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/15938.html>, 2008.2.1 現在)
- 7) 三矢律子、染谷暁子、細田憲男、松崎智洋、大原憲司 (2007) : PFOS 及び PFOA の実態調査と浄水処理における除去性. 第 58 回全国水道研究発表会講演集. 554-555.
- 8) 大阪府 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)に係る河川等の調査結果について. (http://www.epcc.pref.osaka.jp/press/h19/0831_2/, 2007.9.24 現在); 大阪府 (2007) : 神崎川水域におけるパーフルオロオクタン酸 (PFOA) 等に係る水質調査結果等について. (<http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/17827.html>, 2007.12.26 現在)
- 9) 小泉昭夫、大野佐代子、原田浩二、浅川明弘、井上佳代子 (2007) : 難分解性 Perfluorooctanoic acid(PFOA)による地下水汚染. 第 80 回日本産業衛生学会. (<http://hes.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/pfcreview/pdf/j109.pdf>, 2007.7.28 現在)
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 17 年度化学物質環境実態調査結果.
- 11) 環境省環境保健部環境安全課 (2004) : 平成 14 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 12) 大阪府 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)に係る河川等の調査結果について. (http://www.epcc.pref.osaka.jp/press/h19/0831_2/, 2007.9.24 現在); 大阪府 (2007) : 神崎川水域におけるパーフルオロオクタン酸 (PFOA) 等に係る水質調査結果等について. (<http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/17827.html>,

- 2007.12.26 現在); 大阪市 (2007) : 大阪市内公共用水域におけるパーフルオロオクタン酸 (PFOA) 及びパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) に係る調査結果を公表します. (<http://www.city.osaka.jp/oshirase/kankyojigyo/html/info610011071120132446.html>, 2007.12.28 現在)
- 13) 大阪市 (2007) : 大阪市内公共用水域におけるパーフルオロオクタン酸 (PFOA) 及びパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) に係る調査結果を公表します. (<http://www.city.osaka.jp/oshirase/kankyojigyo/html/info610011071120132446.html>, 2007.12.28 現在)
- 14) 兵庫県健康生活部環境管理局水質課 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)に係る河川の環境調査及び下水道の調査結果について. (http://web.pref.hyogo.jp/press/press_ac021_00001847.html, 2007.7.18 現在)
- 15) 国立環境研究所 (2006) : 有機フッ素化合物等 POPs 様汚染物質の発生源評価・対策並びに汚染実態解明のための基盤技術開発に関する研究 (特別研究) .
- 16) 小高良介、益永茂樹 (2006) : 東京湾におけるフッ素系界面活性剤の環境挙動. 水環境学会誌. 29(4):221-228.
- 17) Akiko Morikawa, Naoya Kamei, Kouji Harada, Kayoko Inoue, Takeo Yoshinaga, Norimitsu Saito and Akio Koizumi (2006) : The bioconcentration factor of perfluorooctane sulfonate is significantly larger than that of perfluorooctanoate in wild turtles (*Trachemys scripta elegans* and *Chinemys reevesii*): An Ai river ecological study in Japan. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 65:14-21.
- 18) 大阪府 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)に係る河川等の調査結果について. (http://www.epcc.pref.osaka.jp/press/h19/0831_2/, 2007.9.24 現在)
- 19) 環境省環境保健部環境安全課 (2005) : 平成 15 年度化学物質環境実態調査.
- 20) 大阪府 (2007) : 神崎川水域におけるパーフルオロオクタン酸 (PFOA) 等に係る水質調査結果等について. (<http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/17827.html>, 2007.12.26 現在)

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Gibson, S.J. and J.D. Johnson (1980): Final Report: Absorption of FC-143-14C in rats after a single oral dose. Riker Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0455 .
- 2) Kemper, R.A. (2003). Perfluorooctanoic acid: Toxicokinetics in the rat.Submitted to U.S.EPA Administrative Record 116. U.S.EPA AR226-1499.
- 3) Hinderliter, P.M., M.P. DeLorme and G.L. Kennedy (2006): Perfluorooctanoic acid: relationship between repeated inhalation exposures and plasma PFOA concentration in the rat. *Toxicology*. 222: 80-85.
- 4) Hinderliter, P.M., E. Mylchreest, S.A. Gannon, J.L. Butenhoff and G.L. Kennedy (2005): Perfluorooctanoate: Placental and lactational transport pharmacokinetics in rats. *Toxicology*. 211: 139-148.

- 5) Johnson, J.D., S.J. Gibson and R.E. Ober (1984): Cholestyramine-enhanced fecal elimination of carbon-14 in rats after administration of ammonium [¹⁴C]perfluorooctanoate or potassium [¹⁴C]perfluorooctanesulfonate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 972-976.
- 6) Harada, K., N.Saito, K. Inoue, T. Yoshinaga, T. Watanabe, S. Sasaki, S.Kamiyama and A. Koizumi (2004): The influence of time, sex and geographic factors on levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in human serum over the last 25 years. *J. Occup. Health.* 46: 141-147.
- 7) Han, X., T.A. Snow, R.A. Kemper and G.W. Jepson (2003): Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins. *Chem. Res. Toxicol.* 16: 775-781.
- 8) Hundley, S.G., A.M. Sarrif and G.L. Kennedy (2006): Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug. Chem. Toxicol.* 29: 137-145.
- 9) Johnson, J.D. (1995): Final report, analytical study, single-dose intravenous pharmacokinetic study of T-6067 in rabbits. Study No. AMDT-120694.1. 3M Environmental Technology & Service, St. Paul, MN. U.S.EPA AR226-0453, AR226-0453.
- 10) Hanhijarvi, H., M. Ylinen; T. Haaranen and T. Nevalainen (1988): A proposed species difference in the renal excretion of perfluoro octanoic acid in the beagle dog and rat. In: Beynen, A.C. and H.A. Solleveld eds. *New developments in biosciences: Their implications for laboratory animal science. The third symposium of the federation of european laboratory animal science associations.* Amsterdam, Netherlands. June 1-5, 1987.
- 11) Butenhoff, J.L., G.L. Kennedy, P.M. Hinderliter, P.H. Lieder, R. Jung, K.J. Hansen, G.S. Gorman, P.E. Noker and P.J. Thomford (2004): Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 82: 394-406.
- 12) Olsen, G., D. Ehresman, J. Froehlich, J. Burris and J. Butenhoff (2005): Evaluation of the half-life ($t_{1/2}$) of elimination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorohexanesulfonate (PFHS) and perfluorooctanoate (PFOA) from human serum. *International symposium on fluorinated alkyl organics in environment.* Toronto, Canada. August 2005.
- 13) 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. *Environ. Health Perspect.* 115: 1298-1305.
- 14) Ophaug, R.H. and L. Singer (1980): Metabolic handling of perfluorooctanoic acid in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 163: 19-23.
- 15) Ylinen, M., H. Hanhijarvi, J. Jaakonaho and P. Peura (1989): Stimulation by oestradiol of the urinary excretion of perfluorooctanoic acid in the male rat. *Pharmacol. Toxicol.* 65: 274-277.
- 16) Vanden Heuvel, J.P., B.I. Kuslikis, M.J. Van Rafelghem and R.E. Peterson (1991): Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J. Biochem. Toxicol.* 6: 83-92.
- 17) Kemper, R.A. and D.L. Nabb (2005): *In vitro* studies in microsomes from rat and human liver, kidney, and intestine suggest that perfluorooctanoic acid is not a substrate for microsomal UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Chem. Toxicol.* 28: 281-287.

- 18) Hanhijärvi, H., R.H. Ophaug and L. Singer (1982): The sex-related difference in perfluorooctanoate excretion in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 171: 50-55.
- 19) Vanden Heuvel, J.P., J.W. Davis II, R. Sommers and R.E. Peterson (1992): Renal excretion of perfluorooctanoic acid in male rats: inhibitory effect of testosterone. *J. Biochem. Toxicol.* 7: 31-36.
- 20) Kudo, N., M. Katakura, Y. Sato and Y. Kawashima (2002): Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. *Chem. Biol. Interact.* 139: 301-316.
- 21) Lu, R., N. Kanai, Y. Bao, A.W. Wolkoff and V.L. Schuster (1996): Regulation of renal oatp mRNA expression by testosterone. *Am. J. Physiol.* 270: F332-F337.
- 22) Urakami, Y., N. Nakamura, K. Takahashi, M. Okuda, H. Saito, Y. Hashimoto and K. Inui (1999): Gender differences in expression of organic cation transporter OCT2 in rat kidney. *FEBS Lett.* 461: 339-342.
- 23) Ljubojevic, M., D. Balen, D. Breljak, M. Kusan, N. Anzai, A. Bahn, G. Burckhardt and I. Sabolic (2007): Renal expression of organic anion transporter OAT2 in rats and mice is regulated by sex hormones. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 292: F361-F372.
- 24) Hinderliter, P.M., X. Han, G.L. Kennedy and J.L. Butenhoff (2006): Age effect on perfluorooctanoate (PFOA) plasma concentration in post-weaning rats following oral gavage with ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology.* 225: 195-203.
- 25) Katakura, M., N. Kudo, T. Tsuda, Y. Hibino, A. Mitsumoto and Y. Kawashima (2007): Rat organic anion transporter 3 and organic anion transporting polypeptide 1 mediate perfluorooctanoic acid transport. *J. Health Sci.* 53: 77-83.
- 26) Harada, K., K. Inoue, A. Morikawa, T. Yoshinaga, N. Saito and A. Koizumi (2005): Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ. Res.* 99: 253-261.
- 27) 中川華月, 平田拓, Promsuk Jutabha, 安西尚彦, 原田浩二, 井上佳代子, 金井好克, 小泉昭夫 (2007): Perfluorooctanoic acid の腎排泄における organic anion transporters の役割. *日衛誌.* 62: 633.
- 28) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 29) DuPont Company (1981): Oral LD₅₀ test in guinea pigs. Haskell Laboratory for Health and Environmental Sciences. U.S.EPA AR226-2763.
- 30) IPCS (2005): Perfluorooctanoic acid. International Chemical Safety Cards. 1613.
- 31) Klaunig, J.E., M.A. Babich, K.P. Baetcke, J.C. Cook, J.C. Corton, R.M. David, J.G. DeLuca, D.Y. Lai, R.H. McKee, J.M. Peters, R.A. Roberts and P.A. Fenner-Crisp (2003): PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit. Rev. Toxicol.* 33: 655-780.
- 32) Kennedy, G.L., Jr., J.L. Butenhoff, G.W. Olsen, J.C. O'Connor, A.M. Seacat, R.G. Perkins, L.B. Biegel, S.R. Murphy and D.G. Farrar (2004): The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit. Rev. Toxicol.* 34: 351-384.

- 33) U.S.EPA (2005): Draft risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts.
- 34) Yang, Q., Y. Xie, S.E. Alexson, B.D. Nelson and J.W. DePierre (2002): Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice. *Biochem. Pharmacol.* 63: 1893-1900.
- 35) U.S.EPA Science Advisory Board (2006): SAB review of EPA's draft risk assessment of potential human health effects associated with PFOA and its salts.
- 36) Lau, C., K. Anitole, C. Hodes, D. Lai, A. Pfahles-Hutchens and J. Seed (2007): Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol. Sci.* 99: 366-394.
- 37) Goldenthal, E.I. (1978): Final report, ninety day subacute rat toxicity study on Fluorad® Fluorochemical FC-143, International Research and Development Corporation, Study No. 137-089, 3M Reference No. T-3141. U.S.EPA AR226-0441.
- 38) Palazzolo, M.J. (1993): Thirteen-week dietary toxicity study with T-5180, ammonium perfluorooctanoate (CAS No. 3825-26-1) in male rats. Hazleton Wisconsin, Inc. Study No. HWI 6329-100. U.S.EPA AR226-0449, AR226-0450.
- 39) Perkins, R.G., J.L. Butenhoff, G.L. Kennedy Jr. and M.J. Palazzolo (2004): 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem. Toxicol.* 27: 361-378.
- 40) York, R.G. (2002): Oral (gavage) two-generation (one litter per generation) reproduction study of ammonium perfluorooctanoic (APFO) in rats. Argus Research Laboratories, Inc. Protocol Number: 418-020, Sponsor Study Number: T-6889.6. U.S.EPA AR226-1092.
- 41) Butenhoff, J.L., G.L. Kennedy Jr., S.R. Frame, J.C. O'Connor and R.G. York (2004): The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology.* 196: 95-116.
- 42) Sibinski, L.J. (1987): Final report of a two year oral (diet) toxicity and carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 (perfluorooctane ammonium carboxylate) in rats. Vol.1-4, 3M Company/RIKER Exp. No.0281CR0012; 8EHQ-1087-0394. U.S.EPA AR226-0437, AR226-0438, AR226-0439, AR226-0440.
- 43) Mann, P.C. and S.R. Frame (2004): FC-143: Two year oral toxicity-oncogenicity study in rats: Peer review of ovaries. DuPont Project ID 15261. U.S.EPA AR226-1921.
- 44) Goldenthal, E.I. (1978): Final report, ninety day subacute rhesus monkey toxicity study. International Research and Development Corporation, Study No. 137-090. U.S.EPA AR226-0447.
- 45) Thomford, P.J. (2001): 26-Week capsule toxicity study with ammonium perfluorooctanoate (APFO) in cynomolgus monkeys. Study performed by Covance Laboratories Inc., Madison Wisconsin 53704-2592 for APME Ad-hoc APFO Toxicology Working Group. Study No. Covance 6329-231. U.S.EPA AR226-1052a.
- 46) Butenhoff, J., G. Costa, C. Elcombe, D. Farrar, K. Hansen, H. Iwai, R. Jung, G. Kennedy Jr., P. Lieder, G. Olsen and P. Thomford (2002): Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol. Sci.* 69: 244-257.

- 47) Kennedy, G.L., G.T. Hall, M.R. Brittelli, J.R. Barnes and H.C. Chen (1986): Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Food Chem. Toxicol.* 24: 1325-1329.
- 48) Gortner, E.G. (1981): Oral teratology study of T-2998 CoC in rats. Riker Laboratories, Inc. Study No. 0681TR0110. U.S.EPA AR-226-0463.
- 49) Lau, C., J.R. Thibodeaux, R.G. Hanson, M.G. Narotsky, J.M. Rogers, A.B. Lindstrom and M.J. Strynar (2006): Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol. Sci.* 90: 510-518.
- 50) Abbott, B.D., C.J. Wolf, J.E. Schmid, K.P. Das, R.D. Zehr, L. Helfant, S. Nakayama, A.B. Lindstrom, M.J. Strynar and C. Lau (2007): Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol. Sci.* 98: 571-581.
- 51) Gortner, E.G. (1982): Oral teratology study of T-3141 CoC in rabbits. Riker Laboratories, Inc. Study No. 0681TB0398. U.S.EPA AR-226-0465.
- 52) Staples, R.E., B.A. Burgess and W.D. Kerns (1984): The embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 429-440.
- 53) Gilliland, F.D. and J.S. Mandel (1993): Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J. Occup. Med.* 35: 950-954.
- 54) Alexander, B.H. (2001): Mortality study of workers employed at the 3M Cottage Grove facility. Final Report. Division of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, University of Minnesota. U.S.EPA AR226-1030a018.
- 55) Dupont (2003): Epidemiology surveillance report: Cancer incidence for Washington works site 1959-2001. All-cause mortality for the Washington Works site 1957-2000. U.S.EPA AR226-1307-6.
- 56) Sakr, C.J., R.C. Leonard, K.H. Kreckmann, M.D. Slade and M.R. Cullen (2007): Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J. Occup. Environ. Med.* 49: 872-879.
- 57) Olsen, G.W., F.D. Gilliland, M.M. Burlew, J.M. Burris, J.S. Mandel and J.H. Mandel (1998): An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J. Occup. Environ. Med.* 40: 614-622.
- 58) Gilliland, F.D. (1992): Fluorocarbons and human health: Studies in an occupational cohort. Doctoral dissertation. Minneapolis, MN: University of Minnesota.
- 59) Gilliland, F.D. and J.S. Mandel (1996): Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men. *Am. J. Ind. Med.* 29: 560-568.
- 60) Olsen, G.W., J.M. Burris, M.M. Burlew and J.H. Mandel (2000): Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Drug Chem. Toxicol.* 23: 603-620.
- 61) Olsen, G.W., M.M. Burlew, J.M. Burris, J.H. Mandel (2001): A cross-sectional analysis of serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to clinical chemistry,

- thyroid hormone, hematology and urinalysis results from male and female employee participants of the 2000 Antwerp and Decatur fluorochemical medical surveillance program. Final report. 3M Medical Department. U.S.EPA AR226-1047.
- 62) Olsen, G.W., J.M. Burris, M.M. Burlew and J.H. Mandel (2003): Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J. Occup. Environ. Med.* 45: 260-270.
- 63) Olsen, G.W., M.M. Burlew, J.M. Burris and J.H. Mandel (2001): A Longitudinal analysis of serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) levels in relation to lipid and hepatic clinical chemistry test results from male employee participants of the 1994/95, 1997, and 2000 fluorochemical medical surveillance program. 3M Final Report. U.S.EPA AR226-1088.
- 64) Emmett, E.A., H. Zhang, F.S. Shofer, D. Freeman, N.V. Rodway, C. Desai and L.M. Shaw (2006): Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum levels and certain health parameters. *J. Occup. Environ. Med.* 48: 771-779.
- 65) Apelberg, B.J. F.R. Witter, J.B. Herbstman, A.M. Calafat, R.U. Halden, L.L. Needham and L.R. Goldman (2007): Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ. Health Perspect.* 115: 1670-1676.
- 66) Fei, C., J.K. McLaughlin, R.E. Tarone and J. Olsen (2007): Perfluorinated chemicals and fetal growth: A study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* 115: 1677-1682.
- 67) Lawlor, T.E. (1996): Mutagenicity test with T-6564 in the *Salmonella-Escherichia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay. Corning Hazleton Inc. Final Report. CHV Study No: 17750-0-409R. U.S.EPA AR226-0432.
- 68) Litton Bionetics (1978): Mutagenic evaluation of T-2015 CoC in the ames *Salmonella*/Microsome plate test. Final report. Litton Bionetics Inc. Study No. 20838. U.S.EPA AR226-0429.
- 69) Sadhu, D. (2002) CHO/HGPRT forward mutation assay – ISO (T6889.7). Toxicon Corporation, Bedford, MA. Report No. 01-7019-G1. U.S.EPA AR226-1101.
- 70) NOTOX (2000): Evaluation of the ability of T-7524 to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes. NOTOX Project Number 292062. Hertogenbosch, The Netherlands.
- 71) Lawlor, T.E. (1995): Mutagenicity test with T-6342 in the *Salmonella-Escherichia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay. Laboratory Number: 17073-0-409. Corning Hazleton Inc., Vienna, VA. 3M Company. St. Paul, MN. U.S.EPA AR226-0436.
- 72) Murli, H. (1996): Mutagenicity test on T-6342 measuring chromosomal aberrations in human whole blood lymphocytes with a confirmatory assay with multiple harvests. Corning-Hazleton, Inc., Vienna, VA. Study No. 17073-0-449CO. U.S.EPA AR226-0433.
- 73) Murli, H. (1996): Mutagenicity test on T-6564 measuring chromosomal aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells with a confirmatory assay with multiple harvests. Corning Hazleton Inc., Vienna, VA. Study No. 17750-0-437CO. U.S.EPA AR226-0431.

- 74) Murli, H. (1996): Mutagenicity test on T-6342 measuring chromosomal aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells with a confirmatory assay with multiple harvests. Corning-Hazleton, Inc. Vienna, VA. Study No. 17073-0-437CO. U.S.EPA AR226-0434.
- 75) Garry, V.F. and R.L. Nelson (1981): An assay of cell transformation and cytotoxicity in C3H10T $\frac{1}{2}$ clonal cell line for the test chemical T-2942 CoC. Stone Research Laboratories, Minneapolis, MN. U.S.EPA AR226-0428.
- 76) Upham, B.L., N.D. Deocampo, B. Wurl and J.E Trosko (1998): Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *Int. J. Cancer.* 78: 491-495.
- 77) Yao, X. and L. Zhong (2005): Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid. *Mutat. Res.* 587: 38-44.
- 78) Murli, H. (1995): Mutagenicity test on T-6342 in an *in vivo* mouse micronucleus assay. Corning Hazleton Inc., Vienna, VA. Study No. 17073-0-455. U.S.EPA AR226-0435.
- 79) Murli, H. (1996): Mutagenicity test on T-6564 in an *in vivo* mouse micronucleus assay. Corning Hazleton Inc., Vienna, VA. Study number 17750-0-455. U.S.EPA AR226-0430.
- 80) Chandra, M., M.G. Riley and D.E. Johnson (1992): Spontaneous neoplasms in aged Sprague-Dawley rats. *Arch. Toxicol.* 66: 496-502.
- 81) Clegg, E.D., J.C. Cook, R.E. Chapin, P.M. Foster and G.P. Daston (1997): Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans. *Reprod. Toxicol.* 11: 107-121.
- 82) Sykes, G. (1987): Two-year toxicity/carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 [PFOA] in rats. Review letter from Greg Sykes (Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine). U.S.EPA AR226-1917.
- 83) Cook, J.C., M.E. Hurtt, S.R. Frame and L.B. Biegel (1994): Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in Crl:CD BR(CD) rats. *Toxicologist.* 14: 301.
- 84) Biegel, L.B., M.E. Hurtt, S.R. Frame, J.C. O'Connor and J.C. Cook (2001): Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol. Sci.* 60: 44-55.
- 85) Reddy, J.K. and M.S. Rao (1977): Transplantable pancreatic carcinoma of the rat. *Science.* 198: 78-80.
- 86) Longnecker, D.S. (1983): Early morphologic markers of carcinogenicity in rat pancreas. In: *Application of biological markers to carcinogen testing* (Milman, H. and S. Sell, Eds.), pp. 43-60. Plenum, New York.
- 87) Cook, J.C., S.M. Murray, S.R. Frame and M.E. Hurtt (1992): Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 113: 209-217.
- 88) Malley, L.A., M. Carakostas, J.F. Hansen, G.M. Rusch, D.P. Kelly and H.J. Trochimowicz (1995): Two-year inhalation toxicity study in rats with hydrochlorofluorocarbon 123. *Fundam. Appl. Toxicol.* 25: 101-114.
- 89) Tucker, M.J. and T.C. Orton (1995): *Comparative Toxicology of Hypolipidaemic Fibrates*. Taylor & Francis, Bristol, U.K.

- 90) Physician's Desk Reference (1996): Clofibrate. 11th ed., pp. 2000-2002. Medical Economics Data, Oradell, Montvale, NJ.
- 91) Frame, S.R. and E.E. McConnell (2003): Review of proliferative lesions of the exocrine pancreas in two chronic feeding studies in rats with ammonium perfluorooctanoate. U.S.EPA AR226-226-2811.
- 92) Abdellatif, A.G., V. Pr at, H.S. Taper and M. Roberfroid (1991): The modulation of rat liver carcinogenesis by perfluorooctanoic acid, a peroxisome proliferator. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 111: 530-537.
- 93) Nilsson, R., B. Beije, V. Pr at, K. Erixon and C. Ramel (1991): On the mechanism of the hepatocarcinogenicity of peroxisome proliferators. *Chem. Biol. Interact.* 78: 235-250.
- 94) Peters, J.M., R.C. Cattley and F.J. Gonzalez (1997): Role of PPAR alpha in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. *Carcinogenesis*. 18: 2029-2033.
- 95) De La Iglesia, F.A., J.E. Lewis, R.A. Buchanan, E.L. Marcus and G. McMahon (1982): Light and electron microscopy of liver in hyperlipoproteinemic patients under long-term gemfibrozil treatment. *Atherosclerosis*. 43: 19-37.
- 96) Bl mcke, S., W. Schwartzkopff, H. Lobeck, N.A. Edmondson, D.E. Prentice and G.F. Blane (1983): Influence of fenofibrate on cellular and subcellular liver structure in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 46: 105-116.
- 97) Gariot, P., E. Barrat, P. Drouin, P. Genton, J.P. Pointel, B. Foliguet, M. Kolopp and G. Debry (1987): Morphometric study of human hepatic cell modifications induced by fenofibrate. *Metabolism*. 36: 203-210.
- 98) Frick, M.H., O. Elo, K. Haapa, O.P. Heinonen, P. Heinsalmi, P. Helo, J.K. Huttenen, P. Kaitaniemi, P. Koskinen, V. Manninen, H. M enp  , M. M lk nen, M. M ntt ari, S. Norola, A. Pasternack, J. Pikkareinen, M. Romo, T. Sj blom and E.A. Nikkila (1987): Helsinki heart study: Primary prevention tool with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 317:1237-1245.
- 99) Huttunen, J.K., O.P. Heinonen, V. Manninen, P. Koskinen, T. Hakulinen, L. Teppo, M. Manttari and M.H. Frick (1994): The Helsinki heart study: An 8.5-year safety and mortality follow-up. *J. Intern. Med.* 235: 31-39.
- 100) Committee of Principal Investigators (1978). A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart J.* 40: 1069-1118.
- 101) Law, M.R., S.G. Thompson and N.J. Wald (1994): Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Br. Med. J.* 308: 373-379.
- 102) Tugwood, J.D., T.C. Aldridge, K.G. Lambe, N. Macdonald and N.J. Woodyatt (1996): Peroxisome proliferator-activated receptors: Structures and function. *Ann. NY Acad. Sci.* 804: 252-265.
- 103) Palmer, C.N., M.H. Hsu, K.J. Griffin, J.L. Raucy and E.F. Johnson (1998): Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. *Mol. Pharmacol.* 53: 14-22.

104) IARC (1996): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 66.
Some Pharmaceutical Drugs.