

## PFAS 評価書（案）【体内動態】

## Ⅲ. 体内動態

本評価書においては、海外の評価機関等による評価書の記載内容及び関連文献の知見を整理して記載した。

## 1. 吸収

実験動物では経口投与した PFOS、PFOA 及び PFHxS はほとんどが吸収される。ヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の吸収率に関する報告はないが、飲用水汚染があった地域の住民の血中濃度の高さから実験動物同様に吸収されやすいと考えられている。マウスを用いた試験では、食事の構成成分が PFOA のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示唆されており、水溶液として摂取した場合を対照とすると、食品中 PFOA の相対バイオアベイラビリティは 4.3%～69.00%であり、食餌中脂質含量と PFOA の相対バイオアベイラビリティには負の相関が認められた (Li et al. 2015) (参照 1)。

## 2. 分布

実験動物に投与された PFOS、PFOA 及び PFHxS は多くの組織や器官に分布するが、血液や肝臓中の濃度は他の部位と比較して高く、次いで腎臓中濃度が高い。

剖検試料や手術時に得られた試料を用いた検討によって、ヒトでも PFOS、PFOA 及び PFHxS は全身の組織、器官及び生体液に広く分布していることが示されており、主な蓄積部位は血液や肝臓である。脳脊髄液でも PFOS、PFOA 及び PFHxS が検出されているが、脳脊髄液中のこれらの濃度は血清中濃度より 2 桁低く、PFOS、PFOA 及び PFHxS はヒトの血液脳関門を通過しにくいと考えられている (Harada et al. 2005、Liu et al. 2022) (参照 2, 3)。

Pérez ら (2013) は、スペインカタルーニャ州在住の 20 名から死亡後 24 時間以内に採取した剖検試料中の PFAS 濃度を測定している。PFOS 濃度は肝臓で 104 ng/g、腎臓で 75.6 ng/g、肺で 29.1ng/g、脳で 4.9 ng/g、骨で検出下限未満、PFOA 濃度は骨で 60.2 ng/g、肺で 29.2 ng/g、肝臓で 13.6 ng/g、腎臓で 2.0 ng/g、脳で検出下限未満、PFHxS 濃度は、腎臓で 20.8 ng/g、肺で 8.1ng/g、肝臓で 4.6 ng/g、脳で 3.2 ng/g、骨で 1.8 ng/g であった (Pérez et al. 2013) (参照 4)。

なお、剖検試料や手術によって得られた試料では、必ずしも一般住民あるいは汚染を受けた住民の PFAS の分布を反映していない可能性に留意する必要がある。

1  
2 血中の PFOS、PFOA 及び PFHxS の多くは血清に分布している。血清中濃度  
3 /全血中濃度比は全血中濃度から血清中濃度を推計するために用いられてきた。  
4 PFOS、PFOA、PFHxS の血清又は血漿中濃度/全血中濃度比としては 2 が用い  
5 られることがあるが、これら濃度比は、それぞれ 1.2~2.2、1.2~2.3、1.2~2.5  
6 と報告によって異なっている (Ehresman et al. 2007、Jin et al. 2016、Poothong  
7 et al. 2017) (参照 5-7)。

8 血清中では PFOS、PFOA 及び PFHxS は主にアルブミンと結合しており、遊  
9 離しているものは極めて少ない。ヒト血清アルブミンとの親和性は PFOS >  
10 PFHxS > PFOA である (Hebert and MacManus-Spencer 2010) (参照 8)。ヒ  
11 トの血清ではアルブミン濃度と PFOS 及び PFOA 濃度に正の相関があることが  
12 報告されている (Knox et al. 2011) (参照 9)。血清中で遊離している PFOS、  
13 PFOA 及び PFHxS が組織に取り込まれ、また腎臓の糸球体でろ過される。

14  
15 PFOS、PFOA 及び PFHxS は臍帯血、母乳、母乳哺育の乳児における血清中  
16 で認められている。

17 ヒトにおいて、PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血と母体血の血清中濃度  
18 は正の相関関係がある。Inoue ら (2004) は札幌の病院で採取した 15 名の臍帯  
19 血/母体血血清中 PFOS 濃度比は 0.32 (範囲 : 0.23~0.41) だったと報告してい  
20 る (Inoue et al. 2004) (参照 10)。Appel ら (2022) のメタ解析では、PFOS、  
21 PFOA 及び PFHxS の臍帯血/母体血血清中濃度比はそれぞれ 0.80 (19 試験、範  
22 囲 : 0.58~1.33)、0.44 (21 試験、範囲 : 0.22~0.87) 及び 0.59 (16 試験、範  
23 囲 : 0.36~1.49) と報告されている (Appel et al. 2022) (参照 11)。

24  
25 U.S. EPA (2023a, Draft) は PFOS の臍帯血/母体血血清中濃度比は報告によ  
26 って大きな差があり 0.22~0.98 と一貫していないが、これら報告の平均値であ  
27 る 0.42 を POD からばく露量を推計するための薬物動態モデルのパラメータに  
28 採用している (U.S. EPA 2023a, Draft) (参照 12)。

29 U.S. EPA (2023b, Draft) は PFOA の臍帯血/母体血血清中濃度比は報告によ  
30 って大きな差があり 0.55~1.33 と一貫していないが、これら報告の平均値であ  
31 る 0.83 を POD からばく露量を推計するための薬剤動態モデルのパラメータに  
32 採用している (U.S. EPA 2023b, Draft) (参照 13)。

33  
34 母体血中のアルブミンは PFOS、PFOA 及び PFHxS の臍帯血への移行を抑  
35 制し、臍帯血中のアルブミンはこれらの臍帯血への移行を促進する (Pan et al.  
36 2017) (参照 14)。

1 胎盤中の PFOS 及び PFOA の濃度は妊娠の進行に伴い増加する。PFOS 及び  
2 PFOA の胎盤中濃度/母体血血清濃度比は、それぞれ 0.326~0.460 及び 0.048~  
3 0.749 の範囲である (U.S. EPA 2023a、2023b, Draft) (参照 12, 13)。PFHxS の  
4 胎盤中濃度/母体血血清濃度比は 0.429 (範囲 0.239~0.661) であった (Chen et  
5 al. 2017) (参照 15)。

6 母乳中の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度は母体血清中濃度よりも著しく低  
7 い。EFSA (2020) は、4 つの報告における PFOS の母乳中/母体血清中濃度比  
8 の範囲 (中央値) は 0.0097~0.018 (0.012)、3 つの報告における PFOA の母乳  
9 中/母体血清中濃度比の範囲 (中央値) は 0.018~0.11 (0.038) であり、2 つの  
10 報告における PFHxS の母乳中/母体血清中濃度比 (中央値) はどちらも 0.018 で  
11 あったとしている (EFSA 2020) (参照 16)。

### 12 13 3. 排泄

14 ヒトを含むほとんどの動物種では PFOS、PFOA 及び PFHxS は主に尿に排  
15 泄されるが、ラットでは PFOS 及び PFOA の糞中排泄も重要な排泄経路である。

16 ヒトにおいて PFOS 及び PFOA の胆汁排泄量は尿中排泄量よりも多いが、胆  
17 汁由来の PFOS 及び PFOA は消化管から高い効率で再吸収される。このような  
18 腸肝循環が、ヒトにおいては糞中排泄量が尿中排泄量より少なく、半減期が長い  
19 ことに寄与することが示唆されている (Harada et al. 2007) (参照 17)。

20  
21 PFOA の尿中排泄はラットの雄と雌で大きく異なっており、雌ラットでは雄  
22 ラットよりも尿中排泄が多い。この性差は腎臓でのクリアランス (再吸収効率を  
23 含む) の相違が原因であるとされている (U.S. EPA 2023b, Draft) (参照 13)。  
24 PFOA と異なりラットにおいても PFOS の尿中排泄に性差は認められないが、  
25 PFOS の糞中排泄は雄でより多かった (U.S. EPA 2023a, Draft) (参照 12)。

26  
27 ヒトにおける PFOS 及び PFOA の腎クリアランスはラットやサルと比べて  
28 極めて低く、年齢の影響を受けなかった (Harada et al. 2005) (参照 2)。

29  
30 ラットにおける PFHxS の腎臓でのクリアランスは雄では 1.02 mL/day/kg、  
31 雌では 21.86 mL/day/kg (Choi et al. 2020) (参照 18)、雄では 0.76 mL/day/kg、  
32 雌では 63.87 mL/day/kg (Kim et al. 2016) (参照 19) と報告されており、PFHxS  
33 のラット尿中排泄には性差があると考えられている。

34  
35 ヒトにおける PFHxS の腎クリアランスは、一般集団 (Zhang et al. 2013)  
36 (参照 20) では 0.027 (95%CI : 0.018~0.037) mL/kg/day であり、職業的ばく露

1 を受けていた集団 (Fu et al. 2016) (参照 21)では 0.023 であった。ヒトにおけ  
2 る PFHxS の腎クリアランスはラットと比べて極めて低い。

3  
4 女性では PFOS、PFOA 及び PFHxS は妊娠中には胎盤を介して胎児に、出  
5 産後には母乳を介して乳児に移行する。また女性では PFOS、PFOA 及び  
6 PFHxS は経血によっても排泄される。これらの経路は、女性における  
7 PFOS、PFOA 及び PFHxS の排出経路でもある (Harada et al. 2005、  
8 Mondal et al. 2014、Jain and Ducatman. 2022) (参照 2, 22, 23)。

#### 9 10 4. 代謝

11 PFOS 及び PFOA は化学的に安定であり、生体内で代謝されない。PFHxS も  
12 同様に代謝されないと考えられている。

#### 13 14 5. 消失半減期

15 PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期には種差がある。ラットでは PFOA  
16 と PFHxS の消失半減期には性差もあり、PFOA の消失半減期は雌では 2~4 時  
17 間、雄では 4~6 日、PFHxS の消失半減期は雌では 1.5~2.3 日、雄では 15~32  
18 日とされている。マウスにおける PFOA 消失半減期には性差が認められず 17~  
19 19 日であり、ウサギでは雌雄に関わらず 5~7 時間と短い。

20 一方、ヒトにおける消失半減期は数年間と著しく長い。また、PFOS、PFOA  
21 及び PFHxS の消失半減期は男性より女性で短い。EFSA (2020) の収集したデ  
22 ータによると、PFOS の消失半減期は平均 5.7 年(9 試験、範囲:1.9 年~18 年)、  
23 PFOA の消失半減期は平均 3.2 年(8 試験、範囲:1.2 年~8.5 年)、PFHxS の消失半  
24 減期は平均 11.4 年(6 試験、範囲:4.7 年~25 年)であった (EFSA 2020) (参照 16)。

25  
26 U.S. EPA (2023a、2023b, Draft) は、Li ら (2017) が報告しているヒトに  
27 おける PFOS と PFOA の消失半減期それぞれ 3.4 年と 2.7 年を POD からばく  
28 露量を推計するための薬物動態モデルのパラメータに採用している (U.S. EPA  
29 2023a、2023b, Draft) (参照 12, 13)。EFSA (2020) は、EFSA CONTAM Panel  
30 (2018) が示したヒトにおける PFOS と PFOA の消失半減期 (それぞれ 5.4 年  
31 と 2.3 年) を POD からばく露量を推計するための PBPK モデルのパラメータ  
32 に採用している (EFSA 2020) (参照 16)。

33 ラットにおける PFOA と PFHxS の消失半減期の性差や PFOS、PFOA 及び  
34 PFHxS の消失半減期の種差は、主に腎クリアランスの相違に起因する (EFSA  
35 2020) (参照 16)。

36 またヒトにおける PFOS、PFOA 及び PFHxS の消失半減期の性差には、経血

1 由来の排泄が影響を及ぼしていると考えられている (Jain and Ducatman. 2022、  
2 Wong et al, 2014) (参照 23, 24)。

3

4

5

1 <参照>

- 2 1. Li K, Li C, Yu N Y, Juhasz A L, Cui X Y, and Ma L Q: In vivo bioavailability and in vitro  
3 bioaccessibility of perfluorooctanoic acid (PFOA) in food matrices: correlation analysis and  
4 method development. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 150-8
- 5 2. Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, and Koizumi A: Renal clearance of  
6 perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion.  
7 *Environ Res* 2005; 99: 253-61
- 8 3. Liu Y, Zhou X, Wu Y, Yang X, Wang Y, Li S et al.: Exposure and Blood–Cerebrospinal Fluid  
9 Barrier Permeability of PFASs in Neonates. *Environmental Science & Technology Letters* 2022a;  
10 9: 64-70
- 11 4. Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo J L, Barceló D et al.: Accumulation of  
12 perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 2013; 59: 354-62
- 13 5. Ehresman D J, Froehlich J W, Olsen G W, Chang S C, and Butenhoff J L: Comparison of human  
14 whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate  
15 (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res* 2007; 103: 176-84
- 16 6. Jin H, Zhang Y, Jiang W, Zhu L, and Martin J W: Isomer-Specific Distribution of Perfluoroalkyl  
17 Substances in Blood. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 7808-15
- 18 7. Poothong S, Thomsen C, Padilla-Sanchez J A, Papadopoulou E, and Haug L S: Distribution of  
19 Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma,  
20 and Whole Blood. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 13388-96
- 21 8. Hebert P C and MacManus-Spencer L A: Development of a fluorescence model for the binding of  
22 medium- to long-chain perfluoroalkyl acids to human serum albumin through a mechanistic  
23 evaluation of spectroscopic evidence. *Anal Chem* 2010; 82: 6463-71
- 24 9. Knox S S, Jackson T, Frisbee S J, Javins B, and Ducatman A M: Perfluorocarbon exposure, gender  
25 and thyroid function in the C8 Health Project. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 403-10
- 26 10. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S et al.: Perfluorooctane sulfonate (PFOS)  
27 and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of  
28 PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2004; 112:  
29 1204-7
- 30 11. Appel M, Forsthuber M, Ramos R, Widhalm R, Granitzer S, Uhl M et al.: The transplacental  
31 transfer efficiency of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): a first meta-analysis. *J Toxicol*  
32 *Environ Health B Crit Rev* 2022; 25: 23-42
- 33 12. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT  
34 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctane  
35 Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
- 36 13. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT

1 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctanoic Acid  
2 (PFOA) in Drinking Water 2023b

3 14. Pan Y, Zhu Y, Zheng T, Cui Q, Buka S L, Zhang B et al.: Novel Chlorinated Polyfluorinated Ether  
4 Sulfonates and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances: Placental Transfer and Relationship with  
5 Serum Albumin and Glomerular Filtration Rate. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 634-44

6 15. Chen F, Yin S, Kelly B C, and Liu W: Isomer-Specific Transplacental Transfer of Perfluoroalkyl  
7 Acids: Results from a Survey of Paired Maternal, Cord Sera, and Placentas. *Environ Sci Technol*  
8 2017; 51: 5756-63

9 16. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of  
10 perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223

11 17. Harada K H, Hashida S, Kaneko T, Takenaka K, Minata M, Inoue K et al.: Biliary excretion and  
12 cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans.  
13 *Environ Toxicol Pharmacol* 2007; 24: 134-9

14 18. Choi G W, Choi E J, Kim J H, Kang D W, Lee Y B, and Cho H Y: Gender differences in  
15 pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. *Arch*  
16 *Toxicol* 2020; 94: 1601-12

17 19. Kim S J, Heo S H, Lee D S, Hwang I G, Lee Y B, and Cho H Y: Gender differences in  
18 pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats.  
19 *Food Chem Toxicol* 2016; 97: 243-55

20 20. Zhang Y, Beeson S, Zhu L, and Martin J W: Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human  
21 urine and estimates of biological half-life. *Environ Sci Technol* 2013; 47: 10619-27

22 21. Fu J, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu G et al.: Occurrence, temporal trends, and half-lives of  
23 perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Sci Rep* 2016; 6: 38039

24 22. Mondal D, Weldon R H, Armstrong B G, Gibson L J, Lopez-Espinosa M J, Shin H M et al.:  
25 Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to  
26 perfluoroalkyl acids. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 187-92

27 23. Jain R B and Ducatman A: Serum concentrations of selected perfluoroalkyl substances for US  
28 females compared to males as they age. *Sci Total Environ* 2022; 842: 156891

29 24. Wong F, MacLeod M, Mueller J F, and Cousins I T: Enhanced elimination of perfluorooctane  
30 sulfonic acid by menstruating women: evidence from population-based pharmacokinetic modeling.  
31 *Environ Sci Technol* 2014; 48: 8807-14

32