

PFAS 評価書案（発がん性：疫学）

【ワーキンググループにおける評価】

ヒトにおいて PFAS ばく露と腎がん、精巣がん、乳がんとの関連報告されており、複数の海外評価機関が疫学から発がん性に及ぼす PFOA、PFOS の影響を精査してきた。

1. 腎がん①文献情報

PFOA： 米国の PLCO コホート内症例対照研究において血清 PFOA 濃度が二進対数増加するごとのリスクが高くなること（OR_{continuous} = 1.71, 95% CI = 1.23- 2.37, P =.002）、その関連は、他の PFAS で調整しても同様であることが報告されている（Shearer ら 2020）。また、高ばく露地域におけるコホート研究において、推定 PFOA 濃度が「とても高い Very high」地域住民の腎がんのリスクが高いこと（OR=2.0, 95%CI=1.0-3.9）が報告されている（Vieira ら 2013）。血清 PFOA と腎がんについて、統計学的有意な正の関連があった 3 報と、関連がなかった 1 報の、4 報をメタ解析したところ、血清 PFOA の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in cancer risk 16% (3%-30%)であった（Bartell and Vieira 2020）。

PFOS： 米国の PLCO コホート内症例対照研究において血清 PFOS 濃度の二進対数増加するごとの腎がんリスクは、他の PFAS で調整すると消失することが報告されている（Shearer ら 2020）。

②海外評価機関の評価

PFOA： EPA 2023 (PFOA) は、CSF (Cancer Slope Factor) の算出に併せ、発がん性の五段階評価を行っている。PFOA については「ヒトに対し発がん性である可能性がある」とし、ヒト腎細胞がんに基づき (0.0293 ng/kg 体重/日) ⁻¹と算出している。IARC においては、腎がんと精巣がんの結果に基づき、証拠は限定的であると判断されており、PFOA については 2016 年の評価 (Volume 110) において Group 2B (Possibly carcinogenic to humans) に分類している。EFSA は 2020 年の評価において、2018 年の評価を追認し、得られている知見からは PFOS 及び PFOA の発がん性を認めるには不十分であるとしている。ATSDR は 2020 年の評価において、PFOA と精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究があるとしている。Health Canada は 2018 年の評価においていくつかの研究で PFOA あるいは PFOS ばく露と発がんの関連が指摘されているものの、因果関係を支持するには至っていないとしている。

1 PFOS: IARC においては、PFOS については評価をしていない。Health
2 Canada は 2018 年の評価においていくつかの研究で PFOA あるいは PFOS ば
3 く露と発がんの関連が指摘されているものの、因果関係を支持するには至って
4 いないとしている。

6 ③まとめ

7 PFOA、PFOS と腎がんとの関連については、ヒトに関する証拠は限定的と考
8 えられる。疫学研究での信頼性の高い研究はあるが、偶然性、バイアス、交絡を
9 合理的な信頼性をもって排除することはできない点がある。

11 2. 精巣がん (PFOA)

12 ①文献情報

13 PFOA: 高ばく露地域におけるコホート研究において、推定 PFOA 濃度が「と
14 ても高い Very high」地域住民の精巣がんのリスクが高い傾向であるこ (OR=2.8,
15 95%CI=0.8-9.2) が報告されている (Vieira ら 2013)。工場汚染地域におけるコホ
16 ート研究において、ログ変換当たりの推測累積血清 PFOA 濃度において、精巢
17 がんではリスクの上昇がみられた (OR=1.34, 95%CI=1.00-1.79, p=0.05) (Barry ら
18 2019)。血清 PFOA と精巣がんについて、統計学的有意な関連があった 1 報とな
19 かった 1 報の、2 報についてメタ解析したところ、血清 PFOA の 10 ng/mL 増加
20 当たりの average increase in cancer risk 3% (2%-4%)であった (Bartell and Vieira
21 2020)。

23 ②海外評価機関の評価

24 PFOA: EPA 2023 (PFOA) は、CSF (Cancer Slope Factor) の算出に併せ、発
25 がん性の五段階評価を行っている。PFOA については「ヒトに対し発がん性で
26 ある可能性がある」としているが、精巣がんの CSF は算出していない。IARC
27 においては、腎がんと精巣がんの結果に基づき、証拠は限定的であると判断され
28 ており、PFOA については 2016 年の評価 (Volume 110) において Group 2B
29 (Possibly carcinogenic to humans) に分類している。EFSA は 2020 年の評価
30 において、2018 年の評価を追認し、得られている知見からは PFOS 及び PFOA
31 の発がん性を認めるには不十分であるとしている。ATSDR は 2020 年の評価に
32 において、PFOA と精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究があるとしている。
33 Health Canada は 2018 年の評価においていくつかの研究で PFOA あるいは
34 PFOS ばく露と発がんの関連が指摘されているものの、因果関係を支持するに
35 は至っていないとしている

1
2 **③まとめ**

3 PFOA と精巣がんについては、ヒトに関する証拠は限定的、または、不十分で
4 あると考えられ、疫学研究での信頼性の高い研究はあるが、偶然性、バイアス、
5 交絡を合理的な信頼性をもって排除することはできない点がある。PFOS と精巣
6 がんについては、疫学研究が乏しく、今後の研究が必要である。

7
8 **3. 肝がん (PFOA, PFOS)**

9 **①文献情報**

10 **PFOA**: A prospective Danish cohort を用いたコホート内症例対照研究において、
11 血漿 PFOA と肝がんとの関連はみられなかった (Eriksen ら 2009)。また、
12 Multiethnic Cohort におけるコホート内症例対照研究においては、血清中 PFOA
13 濃度高値 (>8.6 ug/L) は非ウイルス性肝細胞がん (HCC) のリスク上昇と関連は
14 みられなかった (OR=1.20, 95%CI=0.52-2.80) (Goodrich ら 2022)。

15 **PFOS**: A prospective Danish cohort を用いたコホート内症例対照研究において、
16 血漿 PFOS と肝がんとの関連はみられなかった (Eriksen ら 2009)。また、
17 Multiethnic Cohort におけるコホート内症例対照研究においては、血清中 PFOS
18 濃度の高値 (>54.9 ug/L) は非ウイルス性肝細胞がん (HCC) のリスク上昇と関連
19 があることが報告された (Goodrich ら 2022)。

20 **②海外評価機関の評価**

21 **PFOA**: EFSA は 2020 年の評価において、2018 年の評価を追認し、得られてい
22 る知見からは PFOS 及び PFOA の発がん性を認めるには不十分であるとしてい
23 る。Health Canada は 2018 年の評価においていくつかの研究で PFOA あるい
24 は PFOS ばく露と発がんの関連が指摘されているものの、因果関係を支持する
25 には至っていないとしている。

26 **PFOS**: EPA 2023 (PFOS) は CSF (Cancer Slope Factor) の算出に併せ、発がん
27 性の五段階評価を行っている。PFOS についてはラット雌における肝細胞腺腫
28 及び肝細胞がんに基づき CSF を (39.5 mg/kg 体重/日)⁻¹ と算出し、「ヒトに対
29 し発がん性である可能性がある」としている。IARC においては、PFOS につい
30 ては評価をしていない。Health Canada は 2018 年の評価においていくつかの
31 研究で PFOA あるいは PFOS ばく露と発がんの関連が指摘されているものの、
32 因果関係を支持するには至っていないとしている。

33
34 **③まとめ**

35 PFOA、PFOS と肝がんとの関連について、ヒトに関する証拠は不十分と考えら
36 れる。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

4. 膀胱がん

①文献情報

PFOA: A prospective Danish cohort を用いたコホート内症例対照研究において、血漿 PFOA と膀胱がんとの関連はみられなかった (Eriksen ら 2009)。

PFOS: A prospective Danish cohort を用いたコホート内症例対照研究において、血漿 PFOS と膀胱がんとの関連はみられなかった (Eriksen ら 2009)。

②海外評価機関の評価

PFOA : EPA2023 に膀胱がんの評価の記載はない。

PFOS: ATSDR は 2020 年の評価において、PFOS と職業ばく露による膀胱がんとの関連を報告する研究があるものの、一貫した研究結果はみられなく、一般住民の PFOS ばく露による悪性腫瘍増加を報告する研究結果も一貫性がないとしている。

③まとめ

PFOA、PFOS と膀胱がんとの関連について、ヒトに関する証拠は不十分と考えられる。

5. 乳がん (PFOA、PFOS)

①文献情報

PFOA : フランスの E3N コホート内症例対照研究において、血中 PFOA と乳がん全体、レセプター陽性乳がんとの関連は認められなかったが、レセプター陰性乳がんのリスクと関連が報告された (ER-乳がん : OR=7.73 (1.46-41.08), PR-乳がん : OR=3.44 (1.30-9.10)) (Mancini ら 2019)。一方で、DFTJ 研究のコホート内症例対照研究において、血中 PFOA と乳がんとの正の関連が報告された (1-unit increase OR=1.35, 95%CI=1.03-1.78) (Feng ら 2022)。PFOA と乳がんの関連について、統計学的有意な正の関連を報告した 2 報、統計学的な負の関連を報告した 1 報、関連が見られていない 5 報の、8 つの研究をメタ解析したところ、PFOA は乳がんリスクと正の関連があることが報告された (サマリーリスク=1.32, 95%信頼区間=1.19-1.46) (Jiang ら 2022)。

PFOS : フランスの E3N コホート内症例対照研究において、血中 PFOS と乳がん全体、レセプター陰性乳がんとの関連は認められなかったが、レセプター陽性乳がんのリスクと線形の正の関連が報告された (ER+乳がん : OR=2.33 (1.11-4.90), PR+乳がん : OR=2.76 (1.21-6.30)) (Mancini ら 2019)。一方で、DFTJ 研究のコホート内症例対照研究において、血中 PFOA と乳がんには関連がみられなかったと報告された (1-unit increase OR=0.88, 95%CI=0.66-1.16) (Feng ら 2022)。PFOS と乳がんの関連について、統計学的有意な正の関連を報告した 2 報、統計学的

1 な負の関連を報告した 1 報、関連が見られていない 5 報の、8つの研究をメタ
2 解析したところ、PFOS は乳がんリスクと関連がみとめられなかった（サマリー
3 リスク=1.10, 95%信頼区間=0.87-1.17）（Jiang ら 2022）。

5 ②海外評価機関の評価

6 PFOA, PFOS： EPA2023 において、PFOA, PFOS と乳がんとの関連については、
7 研究デザインの問題、結果に一貫性が見られないこと、および乳がんサブタイプ
8 で関連が見られることについて PFOA のメカニズムの説明が不十分であること
9 などから、PFOA と乳がんに関する確固たる結論は得られていない。

11 ③まとめ

12 PFOA と乳がんとの関連について、ヒトに関する証拠は限定的と考えられる。
13 研究デザインの問題、結果に一貫性が見られないこと、および乳がんサブタイプ
14 で関連が見られることについて PFOA のメカニズムの説明が不十分であること
15 などから、PFOA と乳がんに関する確固たる結論は得られていない。PFOS と乳
16 がんとの関連について、ヒトに関する証拠は不十分と考えられる。

19 4. 疫学研究の発がん性の結論

20 PFOA について、腎がん、精巣がん、乳がんについて、ヒトに対しておそらく
21 発がん性があると考えられ、肝がん、膀胱がんは、ヒトに対し発がん性がある可
22 能性があると考えられる。

23 特に精巣がん、肝がん、膀胱がんにおいて、疫学研究が少なく評価が困難であ
24 り、また、乳がんにおいては PFOS との関連の結果が一致しておらず、質の高
25 い、さらなる疫学研究での報告が必要ではある。

- 1
2 参考 (まとめ)
3 IARC 分類
4 https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/hazard_chem/iarc.html
5 グループ 1 ヒトに対して発がん性がある。(Carcinogenic to humans)
6 グループ 2 A ヒトに対しておそらく発がん性がある。(Probably carcinogenic to
7 humans)
8 グループ 2B ヒトに対して発がん性がある可能性がある。(Possibly carcinogenic
9 to humans)
10 グループ 3 ヒトに対する発がん性について分類できない。(Not classifiable as to
11 its carcinogenicity to humans)
12
13 EPA の五段階評価
14 ・ Carcinogenic to humans
15 ・ Likely to be carcinogenic to humans (≒IARC の 2 A か)
16 ・ Suggestive evidence of carcinogenic potential (≒IARC の 2 B か)
17 ・ Inadequate information to assess carcinogenic potential
18 ・ Not likely to be carcinogenic to humans
19