

PFAS 評価書 (案) 【発がん性】

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

6. 発がん性

(1) 実験動物

①文献情報

PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を雌雄 SD ラットに 2 年間混餌投与 (0、0.5、2、5、20 ppm) した結果、20 ppm 投与群の雄ラット ($p=0.046$) 及び雌ラット ($p=0.039$) において、肝細胞腺腫の統計的に有意な肝細胞腺腫の増加が観察された。肝細胞がん癌はも 20 ppm 投与群の雌ラットの1例のみに観察された。一方、甲状腺組織には、K+PFOS ばく露の影響は認められなかった。また、肝臓腫瘍の発生率を 10%増加させる用量として、雄ラットでは BMD₁₀ 18.2 ppm、BMDL₁₀ 7.9 ppm、雌ラットでは BMD₁₀ 16.7 ppm、BMDL₁₀ 8.0 ppm と算出された (Butenhoff et al. 2012a)。

PFOA (アンモニウム塩) を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与 (0、30、300 mg/kg 体重/日) した結果、雄の精巣間細胞腫 (300 mg/kg 体重/日) と雌の乳腺線維腺腫の発生増加が観察された。精巣間細胞腫の誘発には非遺伝毒性機序が推定されたが、乳腺線維腺腫については発生頻度が背景値の範囲内にあり、投与との関連を否定している (Butenhoff et al. 2012b)。

PFOA (純度 98%以上) を雌雄 SD ラットに 2 年間混餌投与 (周産期 (F1 の胎生期) / 生後の投与用量：F1 雄：0/0、0/~~150~~20、~~150~~300/~~150~~20、0/~~300~~40、~~300~~40、0/80、300/~~300~~80 ppm、F1 雌：0/0、0/300、150/300、0/1,000、300/1,000 ppm) した結果、肝臓、子宮及び膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの肝細胞腫瘍及び膵臓の腺房細胞の腫瘍発生増加は明らかな発がん性の証拠として認められたである。一方、雌ラットの膵臓の腺房細胞の腫瘍の発生増加は、発がん性のある程度の証拠と考えられるが、肝細胞がん癌と子宮の腺がん癌の発生増加は、投与との関連性が考えられると考察している (NTP 2020)。

PFHxA (純度 98.1%) を雌雄 SD ラットに 104 週間経口投与 (雄：0、2.5、15、100 mg/kg 体重/日、雌：0、5、30、200 mg/kg 体重/日) した結

1 果、PFHxA 投与に起因する腫瘍発生はみられなかった。通常 PPAR α 活性化
2 剤でみられる腫瘍三徴の臓器部位（肝臓、膵臓、ライディッチ細胞）のいずれ
3 も、過形成などの前腫瘍性変化が認められなかったことから、本試験条件下で
4 は、PFHxA には発がん性がなかったと結論付けた（Klaunig et al. 2015）。

6 ②海外・国際機関の評価概要

7 EPA（2023, Draft）は、CSF 算出に併せ、発がん性の~~五~~5段階評価を行っ
8 ている。PFOS について、雌ラット雌における肝細胞腺腫及び肝細胞がん癌に
9 基づき、BMDL₁₀を 19.8 mg/L、POD_{HED}を 2.53×10^{-3} mg/kg 体重/日、最終
10 的な CSF を 39.5 (mg/kg 体重/日)¹と算出している。

12 ATSDR（2021）は、PFOS について、食餌経路で PFOS に 2 年間ばく露さ
13 れた雄雌ラットにおいて肝細胞腺腫、1 年間 PFOS にばく露されたのち 1 年間
14 回復させられた雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が観察されたが、2 年間 PFOS
15 にばく露された雄ラットでは甲状腺濾胞細胞腺腫は観察されなかったとしてい
16 る。PFOA について、食餌経路で PFOA にばく露された雄ラットにおいてライデ
17 イチヒ精巣間細胞腺腫、膵腺房細胞がん癌、肝細胞腺腫が報告されているとし
18 ている。

20 Health Canada（2018）は、PFOS について、発がん性との関連を示唆する
21 研究結果が複数あるものの、影響が曖昧で明瞭な傾向がみられていないとして
22 いる。PFOS による発がんの作用機序は解明されていないものの、これまでの
23 研究結果より遺伝毒性物質ではないことが強く示唆されていることから、最も
24 用量反応的な相関がみられている SD ラットにおける肝細胞腫瘍に基づいて
25 TDI アプローチを行うこととし、BMDL₁₀を 0.276 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ}
26 を 0.028 mg/kg 体重/日、TDI を 0.0011 mg/kg 体重/日と算出している
27 （Health Canada 2018a）。

28 PFOA について、大規模な疫学研究により精巣がん及び腎臓がんとの関連性
29 が示されているものの、研究間の一貫性の欠如やデータの不確かさにより、
30 POD の算出には用いられないとしている。実験動物では、2 件の SD 雄ラット
31 を用いた 2 年間の慢性毒性・発がん性試験において、精巣間ライディッチ細胞
32 腺腫が報告されていることから、本試験結果に基づき、NOAEL を 1.3 mg/kg

1 体重/日、 POD_{HEQ} を0.076 mg/kg 体重/日、TDIを0.003 mg/kg 体重/日と算
2 出している (Health Canada 2018b)。

3

4 ③ワーキンググループの見解 (実験動物の発がん性)

5 実験動物のデータでは、PFOSに関しては、雌雄SDラットを用いた1つの
6 慢性毒性・発がん性試験において、肝細胞腫瘍の誘発が十分な証拠を持って示
7 されている。~~PFOSは2年間のSDラットを用いた発がん性試験において、雌~~
8 ~~で20 ppmの混餌用量(1.251 mg/kg 体重/日)で肝細胞腫瘍(腺腫及び腺が~~
9 ~~ん)を誘発し、 BMD_{10} 16.7 ppm、 $BMDL_{10}$ 8.0 ppmであった。~~PFOAはに関
10 しても、SDラットを用いた2つの発がん性試験において、精巣間細胞腫、肝
11 細胞腺腫/腺癌がん及び膵腺房細胞腺腫の誘発が十分な証拠を持って示されてを
12 誘発し、2年間ばく露による精巣間細胞腫誘発に関するNOAELは1.3 mg/kg
13 体重/日($POD_{Internal\ Dose/Internal\ Dose\ Metric}$ は27,089.3 (AUC-mg×
14 d/L)、 POD_{HEQ} は 4.75×10^{-3} mg/kg 体重/日、CSFは8.42 (mg/kg 体重/日)[†]、
15 雄の周産期及び離乳後の2年間のばく露による肝細胞腺腫/腺がん誘発に関する
16 $POD_{Internal\ Dose/Internal\ Dose\ Metric}$ は15.7 (Cavg_pup_total in mg/L)、
17 POD_{HEQ} は 1.88×10^{-3} mg/kg 体重/日、CSFは53.2 (mg/kg 体重/日)[†]とな
18 り、雄の周産期及び離乳後の2年間のばく露による膵腺房細胞腺腫誘発に關す
19 る $POD_{Internal\ Dose/Internal\ Dose\ Metric}$ は88.7 (Cavg_pup_total in
20 mg/L)、 POD_{HEQ} は 1.06×10^{-2} mg/kg 体重/日、CSFは9.4 (mg/kg 体重/日)[†]
21 となった。PFOAによる精巣間細胞腫、肝細胞腫瘍、膵腺房細胞腺腫おり、他
22 の報告においてもこれらの腫瘍の誘発性は他の報告でも確認されている。
23 PFOSとPFOAによる肝発がん性に関しては、PPAR α 、CAR、PXRなどの
24 核内受容体の活性化の関与、PFOAによる膵発がん性に関してもPPAR α の活
25 性化の関与が示唆されているが、「遺伝毒性(一部のコメント試験で陽性の解
26 釈?)を含めて、」それらの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要であ
27 る。PFOAによる精巣間細胞腫の誘発に関しては、高用量での誘発性であり、
28 アロマターゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が支持できる。PFHxAにつ
29 いては、実施された1つの慢性毒性・発がん性試験において、ラットに対して
30 発がん性を示さなかった。

31

打合せ会でのコメント：

●

→元の文献のアブストラクトにはありますが、ここまでそのまま書く必要はあるのでしょうか。

1
2 米国 10 都市で 1993~2001 年にかけて行われたコホート内症例対照試験で
3 は、腎細胞がん症例 324 名及び対照群 324 名を対象とし、血清中 PFOS、
4 PFOA、PFHxS、PFUnDA、PFNA、EtFOSAA、MeFOSAA 及び PFDA 濃
5 度と腎臓がんとの関連を調査した。その結果、PFOA の腎細胞がんリスクとの
6 正の相関（血清濃度 2 倍、OR_{continuous} 1.71 (95%CI : 1.23~2.37、
7 P=0.002))、最高四分位と最低四分位の間に 2 倍以上のリスク上昇（OR 2.63
8 (95%CI : 1.33~5.20)、P_{trend}=0.007)) が確認された。PFOA との関連は、
9 他の PFAS で調整しても同様であり（OR_{continuous} 1.68 (95%CI : 1.07~
10 2.63)、P=0.02))、腎機能低下の証拠がない人に限定した解析や瀉血後 8 年以
11 上経過した診断例でも明らかであった。一方、PFOS (OR_{continuous} 1.71
12 (95%CI : 1.23~2.37)) 及び PFHxS (OR_{continuous} 1.39 (95%CI : 1.04~
13 1.86)) においても腎がんリスクがみられたものの、他の PFAS で調整すると
14 相関がみられなくなったことが報告されている (Shearer et al. 2020)。

15
16 オランダで行われた前向きコホート内症例対照研究において、血漿中 PFAS
17 (PFOS 及び PFOA) 濃度と前立腺がん (n=713)、膀胱がん (n=332)、膵臓
18 がん (n=128) 及び肝臓がん (n=67) の発症リスクについて解析したところ、
19 いずれのがんにおいても明確な血漿中 PFAS 濃度による発症率の違いはみられ
20 なかった (Eriksen et al. 2009)。

21
22 フランスで行われたコホート内症例対照研究において、E3N (全国教育一般
23 共済の女性における疫学調査) コホート内の閉経後乳がん患者 (194 名) と年
24 齢、採血時の閉経状況、BMI 及び採血年をマッチさせた対照群 (194 名) につ
25 いて、条件付きロジスティック回帰モデルによる解析を行った。その結果、血
26 清 PFOS 濃度とエストロゲン受容体陽性 (ER+) 乳がん (第 3 四分位群 : OR
27 2.22 (95%CI : 1.05~4.69)、第 4 四分位群 : OR 2.33 (95%CI : 1.11~
28 4.90)、p=0.04) 及びプロゲステロン受容体陽性 (PR+) 乳がん (第 3 四分位
29 群 : OR 2.47 (95%CI : 1.07~5.65)、第 4 四分位群 : OR 2.76 (95%CI : 1.21
30 ~6.30)、p=0.02) の間に正の直線的相関がみられた。一方、エストロゲン受
31 容体陰性 (ER-) 乳がん及びプロゲステロン受容体陰性 (PR-) 乳がんについ

1 ては、第 2 四分位濃度 (ER⁻ : OR 15.40 (95%CI : 1.84~129.19)、PR⁻ : OR
2 3.47 (95%CI : 1.29~9.15)) のみ相関がみられた。また、血清 PFOA 濃度と
3 ER+乳がん及び PR+乳がんの間に相関はみられなかったが、ER⁻乳がん及び
4 PR⁻乳がんについては、第 2 四分位濃度 (ER⁻ : OR 7.73 (95%CI : 1.46~
5 41.08)、PR⁻ : OR 3.44 (95%CI : 1.30~9.10)) で正の相関がみられた。本研
6 究結果は、内分泌攪乱物質の 1 種として考えられる PFAS の血清中濃度と乳が
7 んリスクに相関があることの一定程度の証拠となり得ると結論付けている
8 (Mancini et al. 2019)。

9

10 Multiethnic Cohort におけるコホート内症例対照研究において、血漿中
11 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFDA、PFNA、PFUdA) 濃度と肝細胞が
12 ん (HCC) の発症リスクについて線形回帰解析を行ったところ、PFOS の高ば
13 く露群 (>54.9 µg/L) において HCC リスクと正の相関 (OR 4.50 (95%CI :
14 1.20~16.00)、p=0.02) がみられたと報告している。PFUdA の高ばく露群
15 (>1.2 µg/L) においても同様の傾向 (OR 2.20 (95% CI : 0.92~5.50)) がみ
16 られたものの、統計的な有意差は見られなかった (p=0.07) としている。ま
17 た、PFOS について Metabolome-wide association study (MWAS) を行った
18 ところ、5 つの代謝経路 (トリプトファン代謝、コンドロイチン硫酸分解、ヘ
19 パラン硫酸分解、ケラチン硫酸分解、N-グリカン分解) 及び 4 つの代謝産物
20 (D-グルコース、ブチル酸、α-ケトイソ吉草酸、7alpha-hydroxy-3-oxo-4-
21 cholestenoate) において、高濃度 PFOS ばく露と HCC リスクの間に正の相関
22 がみられたと報告している (Goodrich et al. 2022)。

23

24 中国湖北省において、2018 年末までの 9.6 年間で乳がんを発症した女性 226
25 名とサブコホートとして年齢層別に無作為抽出した女性 990 名の乳がん患者の
26 前向きコホート研究において、血漿中の PFOA、PFNA、PFDA、PFHpA、Σ
27 PFCA (PFOA、PFNA、PFDA 及び PFHpA の合計)、PFOS、PFHxS、Σ
28 PFSA (PFOS 及び PFHxS の合計)、並びに ΣPFAS (ΣPFCA 及び ΣPFSA
29 の合計) 濃度と乳がんリスクについて Barlow-weighted Cox 回帰モデルによる
30 解析を行った。その結果、自然対数変換した PFOA、PFHpA 及び ΣPFCA 濃
31 度の 1 単位増加に対するハザード比は、それぞれ 1.35 (95%CI : 1.03~
32 1.78)、p=0.031)、1.20 (95%CI : 1.02~1.40)、p=0.027) 及び 1.35
33 (95%CI : 0.97~1.87)、p=0.078) と算出され、乳がんの発症リスクが、それ

1 ぞれ 35%、20%及び 35%上昇することが明らかになった。一方、PFNA、
2 PFDA、PFOS、PFHxS、 Σ PFSA 及び Σ PFAS については明らかな相関がみ
3 られなかった。同様に、閉経後の女性において、自然対数変換した血漿中濃度
4 の 1 単位増加に対するハザード比は、PFOA で 1.34 (95%CI : 1.01~1.77)、
5 PFNA の 0.80 ng/mL 以上で 1.36 (95%CI : 0.97~1.90)、PFHpA で 1.23
6 (95%CI : 1.02~1.48) 及び Σ PFCA の 2.63 ng/mL 以上で 1.56 (95%CI :
7 1.11~2.21) と算出され、乳がんの発症リスク上昇と正の相関があることが確
8 認された。しかし、PFDA、PFOS、PFHxS、 Σ PFSA 及び Σ PFAS について
9 は明らかな相関はみられなかった (Feng et al. 2022)。

10

11 血清 PFOA 濃度と発がん性に関する既存の報告についてメタ解析を行った研
12 究では、腎がんリスクについて統計学的に有意な正の関連があった 3 報及び関
13 連がなかった 1 報の計 4 報をメタ解析した。その結果、血清 PFOA 濃度の 10
14 ng/mL 増加あたりの平均発がんリスク上昇率は 16% (95%CI : 3~30) であっ
15 た。また、精巣がんリスクについて統計学的に有意な正の関連があった 1 報及
16 び関連がなかった 1 報の計 2 報をメタ解析した結果、血清 PFOA 濃度の 10
17 ng/mL 増加あたりの平均発がんリスク上昇率は 3% (95%CI : 2~4) であつた
18 (Bartell and Vieira 2020)。

19

20 デンマーク、米国、フランス、日本、中国及びフィリピンで行われた PFAS
21 と乳がんに関する論文 8 報を解析対象としたメタ解析研究において、PFOS、
22 PFOA、PFHxS 及び PFNA ばく露と乳がんリスクについて変量効果のメタ解
23 析を行った。その結果、PFOA と PFHxS は乳がんリスクと正の相関があり、
24 OR は、それぞれ 1.32 (95%CI : 1.19~1.46)、 $I^2=98.5\%$ 、 $p<0.001$) 及び
25 1.79 (95%CI : 1.51~2.11)、 $I^2=99.3\%$ 、 $p<0.001$) と有意な異質性を示し
26 た。一方、PFNA は乳がんリスクと負の相関があり、OR は 0.76 (95%CI :
27 0.6~0.96) と算出された。さらに、PFOS は乳がんリスクと相関がなく、OR
28 は 1.01 (95%CI : 0.87~1.17) と算出された。ただし、PFOA 及び PFHxS の
29 結果は、異質性が大きいものの、安定しており、信頼できるが、PFOS 及び
30 PFNA の結果は、マージモデル間で異なり、OR が不安定であることから、含
31 まれる研究の量と質に影響されている可能性があると言える (Jiang et al.
32 2022)。

33

1 米国の C8 Health Project 参加者のうち PFAS 工場で働いていない参加者
2 (28,541 名) と 2008～2011 年に行われた PFAS 工場従業員を対象としたコホ
3 ートの参加者 (3,713 名) を対象者 (計 32,254 名) とした汚染工業地域でのコ
4 ホート研究において、ログ変換当たりの推測累積血清 PFOA 濃度と発がんリス
5 クについて解析を行ったところ、腎臓がん (No lag HR 1.10 (95%CI : 0.98～
6 1.24)、 $p=0.10$) と精巣がん (No lag HR 1.34 (95%CI : 1.00～1.79)、 $p=0.05$)
7 でリスクの上昇がみられた (Barry et al. 2019)。

8

9 ②海外・国際機関の評価概要

10 IARC は、PFOS については評価をしておらず、PFOA については 2016 年
11 の評価 (Volume 110) において、ヒト及び実験動物のいずれも発がん性の証拠
12 は限定的とし、Group 2B (Possibly carcinogenic to humans) に分類してい
13 る。その他の PFAS 分子種については評価していない。

【コメント】

P.8 L.10 「2016 年の評価 (Volume 110) において、」について
→「、腎臓と精巣がんの結果に基づき、」なのですが、部位は不要ということでは
うか？

14

15 EPA (2016) は、PFOS については肝腺腫及び甲状腺腺腫について発がん性
16 の可能性を示唆する証拠はあるものの、CSF (Cancer Slope Factor) の算出に
17 は用いることができないとし、PFOA についてはライディッチ細胞精巣腫瘍に
18 ついて発がん性の可能性を示唆する証拠があるとしている。

19 EPA (2021, Draft) は、PFOS については定量評価に足る既存知見はないと
20 し、PFOA についてはヒトにおける腎細胞がんに基づき CSF を 0.0352
21 (ng/kg 体重/日)⁻¹ と算出し、「ヒトにおいて発がん性を示唆する知見があ
22 る」としている。

【コメント】

P.8 L.15～ (EPA (2016)、EPA (2021, Draft) について)
→こちらは事務局で追記されているものですが、事務局で確認されているということ
よいでしょうか。

23

24 EPA (2023, Draft) は、CSF 算出に併せ、発がん性の五段階評価を行って
25 いる。PFOA について、ヒト腎細胞がんに基づき、CSF_{serum-UCL} を 0.00352

- 1 (ng/mL)⁻¹、CSF を 0.0293 (ng/kg 体重/日)⁻¹ と算出している。PFOS 及び
2 PFOA いずれとも「ヒトに対し発がん性である可能性がある」としている。

【 コメント】

P.8 L.25 「CSF_{serum-UCL} を 0.00352 (ng/mL)⁻¹」について

→こちら事務局で追記されているものですが、確認されているということでよいでしょうか。

Serum-UCL の定義などは、どこかでされているのでしょうか？

私が提案している文は以下です。

「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。」

- 3
4 EFSA (2018) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOS 及び PFOA は
5 ともにげっ歯類の肝臓において発がんプロモーターとして作用していること、
6 PFOA はラットのライディッヒ細胞に発がん作用を有することが触れられてい
7 るが、疫学研究では、ヒトにおける PFOS 及び PFOA の発がん性を裏付ける
8 ものは、職業ばく露及び一般集団いずれにおいても不十分であるとしている。
9 EFSA (2020) は、PFHxA に関する実験動物長期試験の知見によると発が
10 ん性を有するエビデンスはないことが触れられているほかは、2018 年の評価
11 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
12 は不十分であるとし、これは PFOA に関する IARC (2016) の「発がん性に関
13 して限られた証拠がある」との結論とも齟齬はないとしている。その他の
14 PFAS 分子種についての情報は限られているとしている。
15
16 ATSDR (2021) は、PFOS に関して職業ばく露による膀胱がんとの関連を
17 報告する研究があるものの、他の職業ばく露研究との間で一貫した研究結果は
18 みられず、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
19 一貫性がないとしている。PFOA に関しては、職業ばく露による精巣及び腎臓
20 がんとの関連を報告する研究がある一方、他のがんについては一貫した研究結
21 果はみられないとしている。その他の PFAS 分子種の疫学研究では、知見が限
22 られているとしている。
23

1 FSANZ (2017) は、PFOS に関して発がん性を支持する疫学的知見はない
2 とする EPA (2016) の評価を引用している。PFOA に関しては、EFSA
3 (2008) の評価、ATSDR (2015) の評価、EPA (2016) の評価、IARC
4 (2016) の評価を引用し、発がん性を示唆する知見もあるが一貫していないと
5 している。PFHxS に関しては、発がん性との相関性を示す疫学的知見はない
6 としている。

7

8 ANSES (2017) は、いずれの PFAS 分子種に関しても発がん性に関する評
9 価を行っていない。

10

11 ③ワーキンググループの見解 (疫学の発がん性)

12 ヒトにおいて PFAS ばく露と腎がん、精巣がん、乳がん、肝がん、膀胱がんと
13 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 PFOS、
14 PFOA の影響を精査してきた。

15

16 a. 腎がん

17 PFOS、PFOA 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
18 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
19 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。

20

打合せ会でのコメント：
● [Redacted comment text]

21


22 b. 精巣がん






23 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
24 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、
25 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
26 巣がんについては、疫学研究が乏しく、今後の研究が必要である。

27

28 c. 肝がん



29 PFOS、PFOA 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

【コメント】(疫学研究の発がん性のまとめについて)

1

打合せ会でのコメント：

- 
- 



- 



- 












2

3

4

(3) 発がん性のまとめ

打合せ会でのコメント(実験動物及びヒトにまたがる意見)：

- 
- 

- 


- 



1

2

参考（まとめ）

IARC 分類

https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/hazard_chem/iarc.html

グループ 1 ヒトに対して発がん性がある。(Carcinogenic to humans)

グループ 2A ヒトに対しておそらく発がん性がある。(Probably carcinogenic to humans)

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 to humans)

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 its carcinogenicity to humans)

EPA の五段階評価

- Carcinogenic to humans
- Likely to be carcinogenic to humans (≒IARC の 2A か)
- Suggestive evidence of carcinogenic potential (≒IARC の 2B か)
- Inadequate information to assess carcinogenic potential
- Not likely to be carcinogenic to humans

3

4