

PFAS 評価書 (案) 【発がん性】

●. 発がん性

(1) 実験動物

【事務局より】

今回、結果を記載する対象物質を①PFOS、②PFOA、③PFHxAの3物質を中心としています。実験動物の記載全体を通して PFHxA の記載は残した方がよろしいでしょうか。

① 肝臓がん

a. 文献情報

(a) PFOS

SD ラット (雄雌、各群 65/60 匹又は 55/50 匹) に PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を 2 年間混餌投与 (0、0.5、2、5、20 ppm) した結果、20 ppm 投与群において、肝細胞腺腫の発生頻度の統計的に有意な増加 (雄： $p=0.046$ 、雌： $p=0.039$) が観察された。肝細胞がんも 20 ppm 投与群の雌ラットの 1 例に観察された。肝細胞腫瘍の発生率を 10% 増加させる用量として、雄ラットでは $BMD_{10}=18.2$ ppm、 $BMDL_{10}=7.9$ ppm、雌ラットでは $BMD_{10}=16.7$ ppm、 $BMDL_{10}=8.0$ ppm が算出された (Butenhoff et al. 2012a) (参照 1)。

(b) PFOA

SD ラット (雌雄、各群 60 匹、無投与群のみ 180 匹) に PFOA (純度 98% 以上) を 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、0/20、300/20、0/40、300/40、0/80、300/80 ppm、F1 雌：0/0、0/300、150/300、0/1,000、300/1,000 ppm) した結果、肝臓腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの肝細胞腫瘍は明らかな発がん性の証拠として認められた。一方、雌ラットの肝細胞がんの発生増加は、投与との関連性が考えられると考察している (NTP 2020) (参照 2)。

(c) PFHxA

SD ラット (雌雄、各群 60 匹、最高用量のみ 70 匹) に PFHxA (純度 98.1%) を 104 週間経口投与 (雄/雌：0/0、2.5/5、15/30、100/200 mg/kg 体重/日) した結果、肝臓において PFHxA 投与に起因する腫瘍発生はみられなかった。なお、SD ラットを用いた発がん性試験では、PPAR α 活性化剤によりみられる腫瘍三徴パターン (tumor triad pattern) (肝細胞腺腫、膵腺房細胞腫瘍、精巣間細胞腫瘍) が PFOA でみられたとの報告があるが

1 (Biegel et al. 2001)、今回の試験では、いずれも、過形成などの前腫瘍性
2 変化が認められなかったことから、本試験条件下では、PFHxAには発がん
3 性がなかったと結論付けた (Klaunig et al. 2015) (参照 3)。

4 5 b. 海外・国際機関の評価概要

6 (a) PFOS

7 EPA (2023a, Draft) は、発がんスロープファクター (cancer slope factor:
8 CSF)¹算出に併せ、発がん性の5段階評価を行っている。PFOSについて、
9 Thomfordら (2002) 及び Butenhoffら (2012a) の報告から雌ラットにお
10 ける肝細胞腺腫及び肝細胞がんに基づき、BMDL₁₀を19.8 mg/L、POD_{HED}
11 を 2.53×10^{-3} mg/kg 体重/日、最終的なCSFを39.5 (mg/kg 体重/日)¹と算
12 出している (EPA 2023a) (参照 4)。

13
14 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOSはげっ歯類
15 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に触れている
16 (EFSA 2020) (参照 5)。

17
18 ATSDR (2021) は、PFOSについて、食餌経由でPFOSに2年間ばく露
19 された雄雌ラットにおいて肝細胞腺腫が観察されたとしている (ATSDR
20 2021) (参照 6)。

21
22 Health Canada (2018a) は、PFOSについて、発がん性との関連を示唆
23 する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
24 いとしている。PFOSによる発がんの作用機序は解明されていないものの、
25 これまでの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
26 ことから、最も用量反応的な相関がみられている Butenhoffら (2012a) の
27 報告からSDラットにおける肝細胞腫瘍に基づいてTDIアプローチを行う
28 こととし、BMDL₁₀を0.276 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ}を0.028 mg/kg 体重
29 /日、TDIを0.0011 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada 2018a)
30 (参照 7)。

31 32 (b) PFOA

33 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOAはげっ歯類
34 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に触れている

¹ 単位量を一生涯 (70年) 摂取した場合に増加する発がん確率 (リスク) と定義される。
これは、ある化学物質へのばく露のみが原因で発がんする確率 (リスク) である。

1 (EFSA 2020) (参照 5) 【再掲】。

2
3 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された
4 雄ラットにおいて肝細胞腺腫が報告されているとしている (ATSDR 2021)
5 (参照 6) 【再掲】。

6 7 c. ワーキンググループの見解

8 PFOS に関しては、SD ラットを用いた 1 つの慢性毒性・発がん性試験にお
9 いて、肝細胞腫瘍の誘発が示された。PFOA に関しても、SD ラットを用いた
10 発がん性試験において、肝細胞腺腫/肝細胞がんの誘発が示された。PFHxS に
11 ついては、肝臓がんに関する知見が不足していると考えられた。PFHxA につ
12 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、ラットの肝臓に
13 対して発がん性を示さなかった。

14 15 ② 膵臓がん

16 a. 文献情報

17 (a) PFOA

18 雌雄 SD ラットに PFOA (純度 98%以上) を 2 年間混餌投与した結果、
19 膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの膵臓にみられた腺房細胞の
20 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。一方、雌ラット
21 の膵臓にみられた腺房細胞の腫瘍の発生増加は、ある程度の発がん性の証
22 拠と考えられると考察している (NTP 2020) (参照 2) 【再掲】。

23 24 (b) PFHxA

25 SD ラットに PFHxA を 104 週間経口投与した結果、膵臓において PFHxA
26 投与に起因する腫瘍発生はみられなかった (Klaunig et al. 2015) (参照 3)
27 【再掲】。

28 29 b. 海外・国際機関の評価概要

30 (a) PFOA

31 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された
32 雄ラットにおいて膵腺房細胞がんが報告されているとしている (ATSDR
33 2021) (参照 6)。

34 35 c. ワーキンググループの見解

36 PFOA に関しては、SD ラットを用いた発がん性試験において、膵腺房細胞

1 腺腫の誘発が示された。PFOS 及び PFHxS については、膵臓がんに関する知
2 見が不足していると考えられた。PFHxA については、実施された 1 つの慢性
3 毒性・発がん性試験において、ラットの膵臓に対して発がん性を示さなかった。

4 5 ③ 精巣がん

6 a. 文献情報

7 (a) PFOA

8 SD ラット（雌雄、各群 15 匹）に PFOA（アンモニウム塩）を 2 年間経
9 口混餌投与（0、30、300 ppm（約 0、1.5、15 mg/kg/日））した結果、300
10 ppm 投与群で雄の精巣間細胞腫の発生増加が観察された。精巣間細胞腫の
11 誘発には非遺伝毒性機序が推定された（Butenhoff et al. 2012b）（参照 8）。

12 13 (b) PFHxA

14 SD ラットに PFHxA を 104 週間経口投与した結果、精巣において PFHxA
15 投与に起因する腫瘍発生はみられなかった（Klaunig et al. 2015）（参照 3）
16 【再掲】。

17 18 b. 海外・国際機関の評価概要

19 (a) PFOA

20 EFSA（2020）は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOA はラットの
21 精巣間細胞に発がん作用を有することに触れている（EFSA 2020）（参照 5）。

22
23 ATSDR（2021）は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された
24 雄ラットにおいて精巣間細胞腫が報告されているとしている（ATSDR 2021）
25 （参照 6）。

26
27 Health Canada（2018b）は、PFOA について、実験動物では、2 件の SD
28 雄ラットを用いた 2 年間の慢性毒性・発がん性試験において、精巣間細胞
29 腫が報告されていることから、このうち Butenhoff ら（2012b）の試験結果
30 に基づき、NOAEL を 1.3 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ} を 0.076 mg/kg 体重/
31 日、TDI を 0.003 mg/kg 体重/日と算出している（Health Canada 2018b）
32 （参照 9）。

33 34 c. ワーキンググループの見解

35 PFOA に関しては、SD ラットを用いた発がん性試験において、精巣間細胞
36 腫の誘発が示された。PFOS 及び PFHxS については、精巣がんに関する知見

1 17 2 が不足していると考えられた。PFHxA については、実施された 1 つの慢性毒
3 性・発がん性試験において、ラットの精巣に対して発がん性を示さなかった。

4 ④ 実験動物の発がん性のまとめ

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
6 の慢性毒性・発がん性試験において、肝細胞腫瘍の誘発が示されている。PFOA
7 についても、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、
8 肝細胞腺腫/腺がん及び膵腺房細胞腺腫の誘発が示されており、他の報告にお
9 いてもこれらの腫瘍の誘発性は確認されている。PFOS と PFOA による肝発
10 がん性に関しては、PPARα、CAR などの核内受容体の活性化の関与、PFOA
11 による膵発がん性に関しては PPARα の活性化の関与が示唆されているが、そ
12 れらの関与の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。PFOA による精
13 巣間細胞腫の誘発に関しては、高用量での誘発性であり、アロマトーゼの誘導
14 による非遺伝毒性発がん機序が支持できる。PFHxA については、実施された
15 1 つの慢性毒性・発がん性試験において、ラットに対して発がん性を示さな
16 かった。

【事務局より】
7/27 の打合せ会において [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]より]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

17

【[REDACTED]コメント】
● 発がん性に対する遺伝毒性の関与の有無についてどこかで議論する必要があります。
● [REDACTED]
[REDACTED]
● [REDACTED]
[REDACTED]

18

【6/22 打合せ会でのコメント】

- [Redacted]

(2) 疫学

① 腎がん

a. 文献情報

米国 10 都市で一般住民 (55~74 歳) を対象に 1993~2001 年にかけて行われた The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial におけるコホート内症例対照研究では、追跡期間中に診断された腎細胞がん患者 324 名及び対照群 324 名を対象とし、血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFUnDA、PFNA、EtFOSAA、MeFOSAA 及び PFDA 濃度と腎臓がんとの関連を検討した。この集団の血清濃度は表●のとおりであった。

その結果、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 (ORcontinuous=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た。一方、血清 PFOS 濃度及び血清 PFHxS 濃度の二進対数増加するごとの腎がんリスクも正の関連が認められたが、他の PFAS で調整すると消失することが報告されている (Shearer et al. 2021) (参照 10)。

表● コントロール群の血清 PFAS 濃度 (幾何平均 (95% CI) (µg/L) (N=324))

	PFOS	PFOA	PFHxS	PFUnDA	PFNA	EtFOSAA	MeFOSAA	PFDA
1993-1995	4.0 (3.1-5.1)	33.1 (25.2-43.6)	2.7 (1.8-4.0)	0.2 (0.1-0.3)	0.6 (0.5-0.9)	1.2 (0.7-2.0)	1.3 (0.9-1.8)	0.2 (0.1-0.3)
1996-1997	4.3 (3.4-5.5)	35.0 (26.8-45.7)	2.5 (1.7-3.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.7-1.9)	1.4 (1.0-1.9)	0.2 (0.2-0.4)
1998-2002	4.6 (3.6-5.8)	35.5 (27.4-46.0)	2.8 (2.0-4.1)	0.2 (0.1-0.3)	0.7 (0.5-1.0)	0.9 (0.6-1.5)	1.6 (1.2-2.1)	0.3 (0.2-0.4)

(Shearer et al. 2021)

【事務局より】

Supplmental Figure1 にはコントロール群と症例群のグラフとして掲載されておりました。Supplmental Table 3 にコントロールの数値 (症例群はなし) が掲載されておりましたので、そちらから転載しております。

米国のオハイオ州の工場付近および飲料水汚染地域である 5 つの郡とウエ

1 ストバージニア州の 8 つの郡において、環境モデルや地理情報を用いて過去
2 の大気中及び地下水中濃度と診断時の住居情報などから推定された 1951 年
3 から診断日までの血清 PFOA 濃度と、がん登録データを利用したがん罹患と
4 の関連を検討した。この集団（10 年以上の居住者に限定）の血清 PFOA 濃度
5 は 3.7~655 µg/L であり、12.9 µg/L と 30.8 µg/L の 3 分位点及びこれらの分
6 布から大きく離れた 110 µg/L 以上の 4 グループに分類した (Very high, High,
7 Medium, Low)。1996~2005 年に、オハイオ州で 7,869 症例、ウエストバー
8 ジニア州で 17,238 症例が診断された。18 部位のがんの症例患者について、対
9 照は、動物又はヒトの研究で PFOA との関連が指摘されている腎臓、膵臓、
10 精巣、肝臓がんを除く、その他の部位のがんとして使用して分析した。その結
11 果、非ばく露地域（非汚染水域）と比較して、推定血清 PFOA 濃度が「とて
12 も高い (Very high, 110–655 µg/L)」及び「高い (High, 30.8–109 µg/L)」
13 地域において、腎がんのリスクが高いこと (Very high : OR=2.0, 95%CI=1.0-
14 3.9, High : OR=2.0, 95%CI=1.3-3.2) が報告された (Vieira et al. 2013) (参
15 照 11)。

16

17 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
18 研究では、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
19 び関連がなかった 1 報の計 4 報をメタ解析した。その結果、血清 PFOA 濃度
20 の 10 ng/mL 増加当たりの average increase in cancer risk は 16% (95%CI :
21 3~30%) であった (Bartell and Vieira 2021) (参照 12)。

22

23 b. 海外・国際機関の評価概要

【事務局より】

IARC がヒトにおける精巣がん及び腎がんの結果から PFOA を 2B に分類したこと
については、「VI. 海外における評価」にて記載する予定です。

24 IARC は 2016 年の評価 (Volume 110) において、ヒトの腎がんに関する 4
25 報の証拠は信頼できると考えられるものの、偶然、バイアス及び交絡の可能性
26 を合理的な信頼をもって除外することはできないとし、腎がんと精巣がんの
27 結果に基づき、証拠は限定的であるとされている。(IARC 2016) (参照 13)。

28

29 EPA (2023, Draft) は、CSF 算出に併せ、発がん性の五段階評価を行って
30 いる。PFOA について、Shearer ら (2021) の報告によるヒト腎細胞がん
31 に基づき、CSFserum-UCL を $0.00352 \text{ (ng/mL)}^{-1}$ 、CSF を 0.0293 (ng/kg 体重
32 $/日)^{-1}$ と算出し、「ヒトに対し発がん性である可能性がある」と評価している
33 (EPA 2023b) (参照 14)。

1
2 ATSDR (2021) は、PFOA に関しては、職業ばく露による腎臓がんとの関
3 連を報告する研究があるとしている (ATSDR 2021) (参照 6)。

4
5 Health Canada (2018b) は、PFOA について、大規模な疫学研究により腎
6 臓がんとの関連性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
7 不確かさにより、POD の算出には用いられないとしている (Health Canada
8 2018b) (参照 9)。

9 10 c. ワーキンググループの見解

11 PFOS (血中) と腎がんとの関連については 1 編しか報告がなく、ヒトに関
12 する証拠は不十分と考えられる。PFOA (血中) と腎がんとの関連については、
13 4 編の報告があったが、疫学研究での信頼性の高い研究はあるが、それらの研
14 究結果においては、偶然性、バイアス、交絡を合理的な信頼性をもって排除す
15 ることはできない点があり、結果が一致しておらず、ヒトに関する証拠は限定
16 的と考えられる。

17 18 ② 精巣がん

19 a. 文献情報

20 上述の Vieira ら (2013) の研究の工場付近および飲料水汚染地域における
21 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
22 の精巣がんのリスクが高い傾向である (OR=2.8, 95%CI=0.8-9.2) ことが報告
23 された (Vieira et al. 2013) (参照 11) 【再掲】。

24
25 米国の汚染工業地域におけるコホート研究において、C8 Health Project 参
26 加者のうち PFAS 工場で働いていない地域住民参加者 (28,541 名) と、2008
27 ~2011 年に行われた PFAS 工場従業員を対象としたコホートの参加者 (3,713
28 名) を対象者 (計 32,254 名) とした。2005~2006 年に測定された血清 PFOA
29 濃度の中央値は地域住民で 24.2ng/mL (28,541 名分、濃度範囲: 0.25~4,752
30 ng/mL)、工場従業員は 112.7 ng/mL (1,881 名分、濃度範囲: 0.25~22,412
31 ng/mL) であった。このデータをもとに算出したログ変換当たりの推測累積血
32 清 PFOA 濃度とがんリスクについて解析を行ったところ、精巣がんでリスク
33 の上昇 (No lag HR 1.34 (95%CI: 1.00~1.79)、p=0.05) がみられた (Barry
34 et al. 2013) (参照 15)。

35
36 上述の Bartell と Vieira (2020) の研究において、血清 PFOA と精巣がん

1 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、及び、関連がなか
2 った1報の計2報をメタ解析した結果、血清PFOAの10 ng/mL増加当たり
3 の average increase in cancer risk は3% (95% CI : 2%-4%)であった (Bartell
4 and Vieira 2021) (参照12) 【再掲】。

5 6 b. 海外・国際機関の評価概要

7 IARCは2016年の評価 (Volume 110) において、ヒトの精巣がんに関する
8 有益な2報の証拠は信頼できるものであり、バイアスや交絡によって説明さ
9 れる可能性は低いとしつつも、少ない症例数によるものである点を指摘し、腎
10 がんと精巣がんの結果に基づき、証拠は限定的であるとされている (IARC
11 2016) (参照13)。

12
13 EPA 2023b (PFOA) は、PFOAについては「ヒトに対し発がん性である可
14 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 (EPA 2023b)
15 (参照14)。

16
17 EPA (2016b) は、PFOAについてはライディッチ細胞腫瘍について発がん
18 性の可能性を示唆する証拠があるとしている (EPA 2016b) (参照15)。

【 コメント】

6月22日打合せ会の資料では、「EPAについてはライディッチ細胞精巣腫瘍につ
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」とのことでした。今回確認依頼の
資料では「精巣間細胞」となっていますが、ライディッチ細胞と精巣間細胞が同じでよ
いでしょうか？

【事務局より】

ライディッチ細胞に修正いたしました。

19
20 ATSDR (2021) は、PFOAに関しては、職業ばく露による精巣がんとの関
21 連を報告する研究があるとしている (ATSDR 2021) (参照6)。

22
23 Health Canada (2018b) は、PFOAについて、大規模な疫学研究により精
24 巣がんとの関連性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
25 不確かさにより、PODの算出には用いられないとしている (Health Canada
26 2018b) (参照9)。

1 c. ワーキンググループの見解

2 PFOS と精巣がんについては、疫学研究がなく？、今後の研究が必要であ
3 る。PFOA と精巣がんについては、疫学研究での信頼性の高い研究はあるが、
4 研究が少なく規模も小さく、偶然性、バイアス、交絡を合理的な信頼性をもつ
5 て排除することはできない点があるため、ヒトに関する証拠は不十分である
6 と考えられる。

【コメント】

（「疫学研究が乏しく」を「疫学研究がなく」としてもよいかどうか）確認が必要です。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

7
8 ③ 肝臓がん

9 a. 文献情報

10 デンマークの前向きコホート研究 (Danish cohort Diet, Cancer and Health)
11 において、肝がん患者 (67 名) 及びサブコホート対照群 (772 名) のケース
12 コホート研究が行われた。血漿 PFOS 濃度 (肝がん患者中央値 : 31.0 ng/mL
13 (5~95%percentile : 15.8~62.9 ng/mL)、対照群中央値 : 34.3 ng/mL (5~
14 95%percentile : 16.2~61.8 ng/mL)) 及び PFOA 濃度 (肝がん患者中央値 :
15 5.4 ng/mL (5~95%percentile : 2.5~13.7 ng/mL)、対照群中央値 : 6.6 ng/mL
16 (5~95%percentile : 3.0~13.0 ng/mL)) であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL
17 ごとの incidence rate ratio (IRR) は 0.97 (95%信頼区間=0.79-1.19)、血漿
18 PFOA 濃度 1 ng/mL ごとの IRR は 0.95 (95%信頼区間=0.86-1.06) であり、
19 肝がんとの関連はみられなかった (Eriksen et al. 2009) (参照 16)。

20
21 米国の Multiethnic Cohort (MEC、1990 年代初頭からハワイとカリフォル
22 ニアで行われているアフリカ系米国人、ラテン系米国人、ハワイ先住民、日系
23 米国人、及び白人を対象とした前向きコホート) におけるコホート内症例対照
24 研究において、肝細胞がん (HCC) 患者 (50 名) とコントロール群 (50 名)
25 を対象として血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFDA、PFNA 及び PFUdA)
26 濃度と HCC との関連について条件付きロジスティック回帰解析を行った。症
27 例/対象群における PFAS 分子種の血清濃度を表●に示す。血漿 PFOS 濃度の
28 高値 (>54.9 µg/L) は、非ウイルス性肝細胞がん (HCC) のリスク上昇と関連
29 があることが報告された (OR=4.50, 95%CI=1.20-16.00)。一方、血清 PFOA
30 濃度高値 (>8.6 µg/L) 及び PFHxS 濃度高値 (>4.3 µg/L) は、HCC のリスク
31 上昇と関連はみられなかった (PFOA: OR=1.20 (95%CI=0.52-2.80)、PFHxS:
32 OR=1.10 (95%CI=0.56-2.30)) (Goodrich et al. 2022) (参照 17)。

1
2

表● PFAS 各分子種の血清 濃度（幾何平均（幾何標準偏差））（ $\mu\text{g/L}$ ）

	対照	HCC 症例
PFOS	29.2 (1.95)	29.2 (2.37)
PFOA	4.78 (1/89)	4.21(2.13)
PFHxS	2.07(2.25)	1.84(3.11)
PFNA	0.827(1.85)	0.844(2.05)
PFDA	0.278(2.84)	0.27(2.97)
PFUnDA(75 percentile)	※	0.89

3 ※ 検体の 40%以上が検出限界以下であったため、計算しなかった。

4

5 b. ワーキンググループの見解

6 PFOS、PFOA とともに肝がんについては、疫学研究での信頼性の高い研究はあるが、研究が少なく、偶然性、バイアス、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ため、ヒトに関する証拠は不十分であると考えられる。

10

11 ④ 膀胱がん

12 a. 文献情報

13 上述の Eriksen ら（2009）のケースコホート研究において、膀胱がん患者
14 （332 名）及びサブコホート対照群の血漿 PFOS 濃度（膀胱がん患者中央値：
15 32.3 ng/mL（15.2～58.0 ng/mL））及び PFOA 濃度（膀胱がん患者中央値：
16 6.5 ng/mL（2.7～13.4 ng/mL））であった。血漿 PFOS 濃度 10ng/mL ごとの
17 incidence rate ratio（IRR）は 0.93（95%信頼区間=0.83-1.03）、血漿 PFOA
18 濃度 1ng/mL ごとの IRR は 1.00（95%信頼区間=0.95-1.05）であり、膀胱が
19 んとの関連はみられなかった（Eriksen et al. 2009）（参照 16）【再掲】。

20

21 b. 海外・国際機関の評価概要

22 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
23 報告する研究があるものの、一貫した研究結果はみられず、一般住民の PFOS
24 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
25 （ATSDR 2021）（参照 6）。

26

27 c. ワーキンググループの見解

28 PFOS、PFOA 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
29 考えられる。

1 濃度 (1.3–4.8 ng/mL) と比べて、第2四分位濃度 (4.8~6.8 ng/mL) におい
2 て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
3 (95%CI: 1.46-41.08), PR-乳がん: OR 3.44 (95%CI: 1.30-9.10)) (Mancini
4 et al. 2020) (参照 19)。

5
6 中国の自動車メーカーの退職者を対象とした前向き研究である Dongfeng-
7 Tongji (DFTJ) コホートにおけるケースコホート研究において、サブコホー
8 トとして年齢層別に無作為抽出した女性 990 名と、2018 年末までの 9.6 年間
9 で乳がんを発症した女性 226 名 (サブコホート内の 13 名を含む) の乳がん患
10 者を対象として、血漿中の PFOA、PFNA、PFDA、PFHpA、ΣPFCA (PFOA、
11 PFNA、PFDA 及び PFHpA の合計)、PFOS、PFHxS、ΣPFSA (PFOS 及び
12 PFHxS の合計)、並びに ΣPFAS (ΣPFCA 及び ΣPFSA の合計) 濃度と乳がん
13 リスクについて Barlow-weighted Cox 回帰モデルによる解析を行った。血漿
14 PFOA 濃度 (サブコホート中央値 (25%ile, 75%ile): 14.19 ng/mL (9.57 ng/mL,
15 20.46 ng/mL)、乳がん患者中央値 (25%ile, 75%ile): 15.20 ng/mL
16 (10.31 ng/mL, 20.71 ng/mL)) であり、血漿 PFOS 濃度 (サブコホート中央
17 値 (25%ile, 75%ile): 10.36 ng/mL (6.39 ng/mL, 15.67 ng/mL)、乳がん患
18 者中央値 (25%ile, 75%ile): 10.91 ng/mL (6.81 ng/mL, 15.88 ng/mL)) 及
19 び血漿 PFHxS 濃度 (サブコホート中央値 (25%ile, 75%ile): 0.76 ng/mL
20 (0.52 ng/mL, 0.81 ng/mL)、乳がん患者中央値 (25%ile, 75%ile): 0.78
21 ng/mL (0.50 ng/mL, 1.12 ng/mL)) であった。解析の結果、血漿 PFOA と
22 乳がんとの正の関連が報告された (1-unit increase HR=1.35 (95%CI: 1.03~
23 1.78))。一方、血漿 PFOS と乳がんには関連がみられなかったと報告された
24 (PFOS: 1-unit increase HR=0.88 (95%CI: 0.66~1.16)、PFHxS: 1-unit
25 increase HR=0.93 (95%CI: 0.79~1.09)) (Feng et al. 2022) (参照 20)。

【XXXXXXXXXX コメント】

(Feng et al の集団の各 PFAS 分子種の血漿中濃度について)

いますでしょうか。

【事務局より】

集団の濃度についてはできる限り記載するようにいたしました。肺がんでの記載 (Eriksen et al における記載) も含め、中央値のみでよいでしょうか。

26
27 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
28 と乳がんに関する論文 8 報 (計学的有意な正の関連を報告した 2 報、統計学
29 的に有意な負の関連を報告した 1 報、関連がみられていない 5 報。上述の Feng
30 らの報告は含んでいない。) を解析対象としたメタ解析研究において、PFOS、

1 PFOA、PFHxS 及び PFNA ばく露と乳がんリスクについてメタ解析を行っ
2 た。その結果、PFOA 及び PFHxS については乳がんリスクと正の関連がある
3 ことが報告された (pooled OR1.32 (95% CI : 1.19~1.46)、PFHxS : pooled
4 OR1.79 (95% CI : 1.51~2.11))。一方、PFOS は乳がんリスクと関連がみと
5 められなかった (PFOS : pooled OR1.10 (95% CI : 0.87~1.17)) (Jiang et
6 al. 2022) (参照 21)。

7 8 b. 海外・国際機関の評価概要

9 EPA2023 において、PFOA、PFOS と乳がんとの関連については、研究デザ
10 インの問題、結果に一貫性が見られないこと及び乳がんサブタイプで関連が
11 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などか
12 ら、PFOA と乳がんに関する確固たる結論は得られていない。

13 14 c. ワーキンググループの見解

15 [] コメント]
16 []
17 []

18 PFOS と乳がんとの関連については、結果が一致しておらず、ヒトに関する
19 証拠は不十分と考えられる。PFOA、PFHxS と乳がんとの関連について、メ
20 タアナリシスで正の関連が報告されているものの、研究デザインの問題、結果
21 に一貫性がみられないこと、及び乳がんサブタイプで関連がみられることな
22 どから、ヒトに関する証拠は限定的と考えられる。

23 ⑥ 疫学研究の発がん性のまとめ

24 PFOA について、腎がん、精巣がん、乳がんについて、質の高い疫学研究や
25 メタ解析で正の関連が報告されているものの、偶然性、バイアス、交絡を合理的
26 的な信頼性をもって排除することはできないことや、メカニズムの説明が十分
27 でないことを踏まえると、証拠は限定的である。





28 PFHxS については、乳がんについて、質の高い疫学研究やメタ解析で正の
29 関連が報告されているものの、偶然性、バイアス、交絡を合理的な信頼性をも
30 って排除することはできないことや、メカニズムの説明が十分でないことを
31 踏まえると、証拠は限定的である。

32 PFOS については、腎がん及び精巣がんにおける疫学研究が乏しく、今後の
33 研究が必要である。また、乳がんにおいては関連性の結果が一致しておらず、
34 質の高い、さらなる疫学研究での報告が必要である。

35 PFOS 及び PFOA のいずれにおいても肝がん及び膀胱がんの疫学研究が少



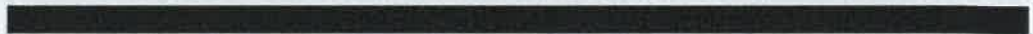
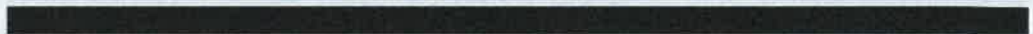














1 なく、現時点での評価は困難である。

【事務局より】
7/27の打合せ会における議論を踏まえつつ、事務局にて一部修文いたしました。再度ご確認いただき、修正をお願いいたします。

【コメント】









2

7/27 打合せ会でのコメント

- 

- 


- 




- 


- 


- 


3

6/22 打合せ会でのコメント：

- 
- 




- [Redacted]
- [Redacted]

1

2 (3) 発がん性のまとめ

【事務局より】
実験動物とヒトへの影響をまとめた全体的な発がん性のまとめは、今後のご議論を踏まえ記載させていただければと考えております。

3

- 7/27 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）
- [Redacted]
 - [Redacted]

4

- 6/22 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）：
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]



1
2

- 1 参考 (まとめ)
- 2 IARC 分類
- 3 https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/hazard_chem/iarc.html
- 4
- 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 2A ヒトに対しておそらく発がん性がある。(Probably carcinogenic
- 7 to 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
- 9 carcinogenic 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
- 11 to 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 2A か)
- 16 ・ Suggestive evidence of carcinogenic potential (≒IARC の 2B か)
- 17 ・ Inadequate information to assess carcinogenic potential
- 18 ・ Not likely to be carcinogenic to humans
- 19
- 20

1 <参照>

- 2 1. Butenhoff J L, Chang S C, Olsen G W, and Thomford P J: Chronic dietary toxicity and
3 carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats.
4 Toxicology 2012a; 293: 1-15
- 5 2. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicology and
6 Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CASRN 335-67-1) Administered in
7 Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD ®) Rats 2020
- 8 3. Klaunig J E, Shinohara M, Iwai H, Chengelis C P, Kirkpatrick J B, Wang Z et al.: Evaluation
9 of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-
10 Dawley rats. Toxicol Pathol 2015; 43: 209-20
- 11 4. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT
12 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctane
13 Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
- 14 5. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of
15 perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
- 16 6. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for
17 Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
- 18 7. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical
19 Document Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2018a
- 20 8. Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., Chang S C, and Olsen G W: Chronic dietary toxicity and
21 carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats.
22 Toxicology 2012b; 298: 1-13
- 23 9. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical
24 Document Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2018b
- 25 10. Shearer J J, Callahan C L, Calafat A M, Huang W Y, Jones R R, Sabbisetti V S et al.: Serum
26 Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. J
27 Natl Cancer Inst 2021; 113: 580-87
- 28 11. Vieira V M, Hoffman K, Shin H M, Weinberg J M, Webster T F, and Fletcher T:
29 Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a
30 geographic analysis. Environ Health Perspect 2013; 121: 318-23
- 31 12. Bartell S M and Vieira V M: Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. J
32 Air Waste Manag Assoc 2021; 71: 663-79
- 33 13. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation
34 of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 110. Some Chemicals Used as Solvents and in
35 Polymer Manufacture. 2016
- 36 14. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT

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

3 15. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health Advisory
4 for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b

5 16. Eriksen K T, Sørensen M, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K et al.:
6 Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the
7 general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 605-9

8 17. Goodrich J A, Walker D, Lin X, Wang H, Lim T, McConnell R et al.: Exposure to
9 perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. *JHEP*
10 *Rep* 2022; 4: 100550

11 18. Eva C. Bonefeld-Jørgensen M L, Stine Overvad Fredslund, Rossana Bossi, Jørn Olsen: Breast
12 cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control
13 study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1439-48

14 19. Mancini F R, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault M C, Severi G et
15 al.: Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence
16 from a nested case-control study in the French E3N cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 917-28

17 20. Feng Y, Bai Y, Lu Y, Chen M, Fu M, Guan X et al.: Plasma perfluoroalkyl substance exposure
18 and incidence risk of breast cancer: A case-cohort study in the Dongfeng-Tongji cohort.
19 *Environ Pollut* 2022; 306: 119345

20 21. Jiang H, Liu H, Liu G, Yu J, Liu N, Jin Y et al.: Associations between Polyfluoroalkyl
21 Substances Exposure and Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Toxics* 2022; 10
22