

PFAS 評価書 (案) 【発がん性】

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

7. 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物質に絞っています。実験動物の記載全体を通してPFHxAの記載を削除してもよろしいでしょうか。

① 肝臓がん

a. 文献情報

(a) PFOS

PFOS (カリウム塩：純度 86.9%) を SD ラット (雄/雌、各群それぞれ 65/60 匹又は 55/50 匹) に 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

PFOA (純度 98%以上) を SD ラットに (雌雄、各群 60 匹、無投与群のみ 180 匹) 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

PFHxA (純度 98.1%) を SD ラット (雌雄、各群 60 匹、最高用量のみ 70 匹) に 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) (肝臓腺腫、腓尖形細胞腫瘍、精巣間細胞腫瘍) が PFOA でもみられている報告があるが (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変化が認められなかったことから、本試

1 験条件下では、PFHxA には発がん性がなかったと結論付けた (Klaunig et al.
2 2015) (参照 3)。

3 4 b. 海外・国際機関の評価概要

5 (a) PFOS

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

11
12 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOS はげっ歯類の肝
13 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 (EFSA
14 2020) (参照 6)。

15
16 ATSDR (2021) は、PFOS について、食餌経路で PFOS に 2 年間ばく露され
17 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 2021) (参
18 照 7)。

19
20 Health Canada (2018a) 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、これまでの研
23 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、最も用
24 量反応的な相関がみられている Butenhoff ら (2012a) の報告から SD ラットに
25 おける肝細胞腫瘍に基づいて TDI アプローチを行うこととし、BMDL₁₀ を 0.276
26 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ} を 0.028 mg/kg 体重/日、TDI を 0.0011 mg/kg 体重/
27 日と算出している (Health Canada 2018a) (参照 8)。

28 29 (b) PFOA

30 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOA はげっ歯類の肝
31 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 (EFSA
32 2020) (参照 6)。

33
34 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経路で PFOA にばく露された雄ラッ
35 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) (参照 7)。

36

1 **c. ワーキンググループの見解**

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

8

9 **② 膵臓がん**

10 **a. 文献情報**

11 **(a) PFOA**

12 上述の NTP (2000) と同様に、PFOA (純度 98%以上) を雌雄 SD ラットに
13 2 年間混餌投与した結果、膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの膵臓の
14 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。一方、雌
15 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
16 えられると考察している (NTP 2020) (参照 2) (再掲)。

17

18 **(b) PFHxA**

19 上述の Klaunig ら (2015) と同様に、PFHxA を SD ラットに 104 週間経口
20 投与した結果、膵臓において PFHxA 投与に起因する腫瘍発生はみられなかつ
21 た (Klaunig et al. 2015) (参照 3) (再掲)。

22

23 **b. 海外・国際機関の評価概要**

24 **(a) PFOA**

25 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された雄ラッ
26 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 2021) (参照
27 7)。

28

29 **c. ワーキンググループの見解**

30 PFOA に関しては、SD ラットを用いた発がん性試験において、膵腺房細胞腺
31 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見が
32 不足していると考えられた。PFHxA については、実施された 1 つの慢性毒性・
33 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。

34

1 ③ 精巣がん

2 a. 文献情報

3 (a) PFOA

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

8

9 (b) PFHxA

10 上述の Klaunig ら (2015) と同様に、PFHxA を SD ラットに 104 週間経口
11 投与した結果、精巣において PFHxA 投与に起因する腫瘍発生はみられなかつ
12 た (Klaunig et al. 2015) (参照 3) (再掲)。

13

14 b. 海外・国際機関の評価概要

15 (a) PFOA

16 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOA はラットの精巣
17 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 6)。

18

19 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された雄ラ
20 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) (参照
21 7)。

22

23 Health Canada (2018b) は、PFOA について、実験動物では、2 件の SD 雄
24 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、精巣間細胞腫が報
25 告されていることから、このうち Butenhoff ら (2012b) の試験結果に基づき、
26 NOAEL を 1.3 mg/kg 体重/日、POD_{HEQ} を 0.076 mg/kg 体重/日、TDI を 0.003
27 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada 2018b) (参照 10)。

28

29 c. ワーキンググループの見解

30 PFOA に関しては、SD ラットを用いた発がん性試験において、精巣間細胞腫
31 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が不
32 足していると考えられた。PFHxA については、実施された 1 つの慢性毒性・発
33 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。

34

35

1 ④ 実験動物の発がん性のまとめ

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

2 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
3 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 に
4 関しても、SD ラットを用いた 2 つの発がん性試験において、精巢間細胞腫、肝
5 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、他の報告において
6 もこれらの腫瘍の誘発性は確認されている。PFOS と PFOA による肝発がん性
7 に関しては、PPAR α 、CAR などの核内受容体の活性化の関与、PFOA による膵
8 発がん性に関しても PPAR α の活性化の関与が示唆されているが、それらの関与
9 の詳細は不明であり、今後の検討が必要である。PFOA による精巢間細胞腫の
10 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による非遺伝毒
11 性発がん機序が支持できる。PFHxA については、実施された 1 つの慢性毒性・
12 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かった。

【6/22 打合せ会でのコメント】
● [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

13

14 (2) 疫学

15 ① 腎がん

16 a. 文献情報

17 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
18 れた The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening
19 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
20 ん患者 324 名及び対照群 324 名を対象とし、血清 PFOS、PFOA、PFHxS、
21 PFUnDA、PFNA、EtFOSAA、MeFOSAA 及び PFDA 濃度と腎臓がんとの関
22 連を検討した。この集団の濃度は XX だった。その結果、血清 PFOA 濃度が二
23 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
24 = 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
25 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
26 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
27 消失することが報告されている (Shearer et al. 2021) (参照 11)。