

## PFAS 評価書（案）【発がん性】

## ●. 発がん性

## (1) 動物試験

## ① 肝臓がん

## a. 文献情報

## (a) PFOS

SD ラット（雌雄、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）。

## b. 海外・国際機関の評価概要

## (a) PFOS

EPA (2023a, Draft) は、発がんスロープファクター（cancer slope factor：CSF）<sup>1</sup>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、Thomford ら（2002）及び Butenhoff ら（2012a）の報告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、 $BMDL_{10}$  を 19.8 mg/L、 $POD_{HED}$  を  $2.53 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日、最終的な CSF を 39.5 (mg/kg 体重/日)<sup>1</sup> と算出している（EPA 2023a）（参照 3）。

EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性/発がん性試験において、PFOS は

<sup>1</sup> 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 げっ歯類の肝臓において PPAR $\alpha$  を介し発がんプロモーターとして作用し  
2 ているが、このメカニズムは、ヒトではあてはまらないとしている (EFSA  
3 2020) (参照 4)。

4  
5 ATSDR (2021) は、PFOS について、食餌経由で PFOS に 2 年間ばく露  
6 された雌雄ラットにおいて肝細胞腺腫が観察されたとしている (ATSDR  
7 2021) (参照 5)。

8  
9 Health Canada (2018a) は、PFOS について、発がん性との関連を示唆  
10 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  
11 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、  
12 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  
13 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  
14 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  
15 こととし、BMDL<sub>10</sub> を 0.276 mg/kg 体重/日、POD<sub>HEQ</sub> を 0.028 mg/kg 体重  
16 /日、TDI を 0.0011 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada 2018a)  
17 (参照 6)。

## 18 19 (b) PFOA

20 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOA はげっ歯類  
21 の肝臓において PPAR $\alpha$  を介し発がんプロモーターとして作用しているこ  
22 とに触れている。(EFSA 2020) (参照 4) 【再掲】。

23  
24 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された  
25 雄ラットにおいて肝細胞腺腫が報告されたとしている (ATSDR 2021) (参  
26 照 5) 【再掲】。

## 27 28 ② 膵臓がん

### 29 a. 文献情報

#### 30 (a) PFOA

31 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、  
32 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  
33 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  
34 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  
35 拠と考えられると考察している (NTP 2020) (参照 2) 【再掲】。

36

1  
2 b. 海外・国際機関の評価概要

3 (a) PFOA

4 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された  
5 雄ラットにおいて膵腺房細胞がんが報告されたとしている (ATSDR 2021)  
6 (参照 5)。

7  
8 ③ 精巣がん

9 a. 文献情報

10 (a) PFOA

11 SD ラット (雌雄、各群 15 匹) に PFOA (アンモニウム塩) を 2 年間混  
12 餌投与 (0、30、300 ppm (約 0、1.5、15 mg/kg/日)) した結果、300 ppm  
13 投与群で雄のライディッヒ間細胞腫の発生増加が観察された。ライディッ  
14 ヒ細胞腫の誘発には非遺伝毒性機序が推定された (Butenhoff et al. 2012b)  
15 (参照 7)。

16  
17 b. 海外・国際機関の評価概要

18 (a) PFOA

19 EFSA (2020) は、実験動物の慢性毒性試験/発がん性試験において、PFOA  
20 はラットのライディッヒ細胞に PPAR $\alpha$  を介し発がんプロモーターとして  
21 作用しているが、このメカニズムはヒトではあてはまらないとしている  
22 (EFSA 2020) (参照 4)。

23  
24 ATSDR (2021) は、PFOA について、食餌経由で PFOA にばく露された  
25 雄ラットにおいてライディッヒ細胞腫が報告されたとしている (ATSDR  
26 2021) (参照 5)。

27  
28 Health Canada (2018b) は、PFOA について、実験動物では、2 件の雄  
29 SD 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、ライディッ  
30 ヒ細胞腫が報告されたことから、このうち Butenhoff ら (2012b) の試験結  
31 果に基づき、NOAEL を 1.3 mg/kg 体重/日、POD<sub>HEQ</sub><sup>2</sup>を 0.076 mg/kg 体  
32 重/日、TDI を 0.003 mg/kg 体重/日と算出している (Health Canada 2018b)  
33 (参照 8)。

34  

---

<sup>2</sup> HEQ : human-equivalent points-of-departure

#### ④ 発がん性（動物試験）のまとめ

動物試験のデータでは、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。PFOS については、膵臓がん及び精巣がんに関して取り上げるべき知見は得られていない。PFOA に関しては、SD ラットを用いた 2 つの発がん性試験において、ライディッチ細胞腫、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、他の報告においてもこれらの腫瘍の誘発性は確認されている。PFOS 及び PFOA による肝発がん性に関しては、PPAR $\alpha$  や CAR などの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は、PPAR $\alpha$  の活性化の関与が示唆されているが、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る。PFOA によるライディッチ細胞腫は高用量での誘発であり、アロマトーゼの誘導による非遺伝毒性発がん機序が支持できる。PFHxS については、肝臓がん、膵臓がん及び精巣がんに関して取り上げるべき知見は得られていない。

## (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を表●-1 に示す。

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 (OR<sub>continuous</sub> 1.71 (95%CI : 1.23～2.37)、P=0.002)、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 9)。

表●-1 コントロール群の血清 PFAS 濃度(幾何平均(95% CI) ( $\mu\text{g/L}$ ) (N=324))

	PFOS	PFOA	PFHxS	PFUnDA	PFNA	EtFOSAA	MeFOSAA	PFDA
1993-1995	33.1 (25.2-43.6)	4.0 (3.1-5.1)	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	35.0	4.3	2.5	0.2	0.7	1.1	1.4	0.2

	(26.8-45.7)	(3.4-5.5)	(1.7-3.6)	(0.1-0.3)	(0.5-1.0)	(0.7-1.9)	(1.0-1.9)	(0.2-0.4)
1998-2002	35.5 (27.4-46.0)	4.6 (3.6-5.8)	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)

米国のオハイオ州の工場付近及び飲料水汚染地域である 5 つの郡とウェ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（とても高い（Very high）、高い（High）、中程度（Medium）、低い（Low））。1996~2005 年に、オハイオ州で 7,869 症例、ウェストバージニア州で 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がん、膵臓がん、精巣がん、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。その結果、非ばく露地域（非汚染水域）と比較して、推定血清 PFOA 濃度の「Very high（110~655 µg/L）」及び「High（30.8~109 µg/L）」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 : 1.0~3.9、High : OR 2.0（95%CI : 1.3~3.2））が報告された（Vieira et al. 2013）（参照 10）。

米国のウェストバージニア州にあるデュポン社の化学工場で、PFOA にばく露された労働者 5,791 名について、1979 2004 年までの労働者 1,308 名の血清データに基づいて開発された職業ばく露マトリックス（Job exposure matrix）を用いて推定された血清 PFOA レベルと死亡率との関連を検討した。推定された平均血清 PFOA 濃度は 350 ng/mL であった。腎がん死亡 11 例で標準化死亡比（Standardized Mortality Ratios : SMR）を検討したところ、推定血清 PFOA 濃度の最低 4 分位の SMR が 1.34（95%CI : 0.28~3.91）と比較して最高 4 分位の SMR は 3.67（95%CI : 1.48~7.57）と高かったが、第 2 分位の SMR は 0.46（95%CI : 0.01~2.55）であった（Steenland et al. 2012）（参照 11）。

米国ミネソタ州の Ammonium perfluorooctanoate（APFO）製造施設及び非 APFO 製造施設の従業員 9,027 名のコホート研究において、作業ベースの職業性ばく露マトリックス（Job exposure matrix）から、APFO ばく露を推

1 定し、腎がんリスク（35 症例）との関連を検討した。APFO にばく露されて  
2 いない製造労働者と比較して、最高 4 分位ばく露群のハザード比は 0.73  
3 (95%CI : 0.21~2.48)であり、関連はみられなかった (Raleigh et al. 2014)  
4 (参照 12)。

5  
6 血清 PFOA 濃度と腎がんに関する既存の報告について、上記の前向きコホ  
7 ート研究 3 報 (Shearer et al. 2021、Vieira et al. 2013、Steenland et al. 2012)  
8 と、2005~2006 年に採血された血清 PFOA と 1952~2011 年のがんの関連  
9 を検討した Barry ら (2013) らの研究の、4 報のメタ解析を行った研究では、  
10 推定血清 PFOA 濃度の 10 ng/mL 増加当たりのリスクが再計算された。その  
11 結果、Steenland ら (2012) の報告では 1.08 (95%CI : 0.89~1.30) で統計  
12 学的有意な関連を示さなかったが、Shearer ら (2021) の報告では 1.74  
13 (95%CI : 1.51~2.00)、Vieira ら (2013) の報告では 1.04 (95%CI : 1.00~  
14 1.08)、Barry ら (2013) の報告では 1.03 (95%CI : 1.00~1.05) と正の関連  
15 を示し、メタアナの結果、血清 PFOA 濃度の 10 ng/mL 増加当たりの average  
16 increase in cancer risk は 16% (95%CI : 3~30%) であった (Bartell and  
17 Vieira 2021) (参照 13)。

#### 18 19 **b. 海外・国際機関の評価概要**

20 IARC は 2016 年の PFOA の評価 (Volume 110) において、ヒトの腎がん  
21 に関する 4 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  
22 交絡の可能性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  
23 の結果に基づき、証拠は限定的であるとしている (IARC 2016) (参照 14)。

24  
25 EPA (2023, Draft) は、CSF 算出に併せ、発がん性の五段階評価を行って  
26 いる。PFOA について、Shearer ら (2021) の報告によるヒト腎細胞がん  
27 に基づき、CSFserum-UCL を  $0.00352 \text{ (ng/mL)}^{-1}$ 、CSF を  $0.0293 \text{ (ng/kg 体重$   
28  $/日)}^{-1}$  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  
29 (EPA 2023b) (参照 15)。

30  
31 ATSDR (2021) は、PFOA に関しては、職業ばく露による腎臓がんとの関  
32 連を報告する研究があるとしている (ATSDR 2021) (参照 5)。

33  
34 Health Canada (2018b) は、PFOA について、大規模な疫学研究により腎  
35 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  
36 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

1 2018b) (参照 8)。

## 2 3 ② 精巣がん

### 4 a. 文献情報

5 Vieira ら (2013) の研究の工場付近及び飲料水汚染地域におけるコホート  
6 研究において、推定 PFOA 濃度の「Very high」地域の精巣がんのリスクが高  
7 い傾向である (OR 2.8 (95%CI : 0.8~9.2) ことが報告された (Vieira et al.  
8 2013) (参照 10) 【再掲】。

9  
10 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  
11 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  
12 ~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  
13 名) を対象者 (計 32,254 名) とした。2005~2006 年に測定された血清 PFOA  
14 濃度の中央値は地域住民で 24.2 ng/mL (28,541 名分、濃度範囲 : 0.25~4,752  
15 ng/mL)、工場従業員は 112.7 ng/mL (1,881 名分、濃度範囲 : 0.25~22,412  
16 ng/mL) であった。このデータをもとに算出した log 変換当たりの推測累積血  
17 清 PFOA 濃度とがんリスクについて解析を行ったところ、精巣がんではリスク  
18 の上昇 (No lag HR 1.34 (95%CI : 1.00~1.79)、p=0.05) がみられた (Barry  
19 et al. 2013) (参照 16)。

20  
21 Bartell と Vieira (2020) の研究において、血清 PFOA と精巣がんリスク  
22 について、統計学的に有意な正の関連があった 1 及び関連がなかった 1 報の  
23 計 2 報をメタ解析した結果、血清 PFOA の 10 ng/mL 増加当たりの average  
24 increase in cancer risk は 3% (95%CI : 2%~4%) であった (Bartell and Vieira  
25 2021) (参照 13) 【再掲】。

### 26 27 b. 海外・国際機関の評価概要

28 IARC は 2016 年の PFOA の評価 (Volume 110) において、ヒトの精巣が  
29 んに関する有益な 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  
30 って説明さ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  
31 を指摘し、精巣がんの結果に基づき、証拠は限定的であるとしている (IARC  
32 2016) (参照 14)。

33  
34 EPA (2023b,Draft) は、PFOA について「ヒトに対し発がん性である可能  
35 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)  
36 (参照 15)。

1  
2 EPA (2016b) は、PFOA についてライディッチ細胞腫について発がん性の  
3 可能性を示唆する証拠があるとしている (EPA 2016b) (参照 17)。

4  
5 ATSDR (2021) は、PFOA について職業ばく露による精巣がんとの関連を  
6 報告する研究があるとしている (ATSDR 2021) (参照 5)。

7  
8 Health Canada (2018b) は、PFOA について大規模な疫学研究により精巣  
9 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不  
10 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  
11 2018b) (参照 8)。

### 12 13 ③ 肝臓がん

#### 14 a. 文献情報

15 デンマークの前向きコホート研究 (Danish cohort Diet, Cancer and Health)  
16 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  
17 コホート研究が行われた。血漿 PFOS 濃度の中央値 (5~95 percentile) は肝  
18 がん患者で 31.0 (15.8~62.9) ng/mL、対照群で 34.3 (16.2~61.8 ng/mL、  
19 PFOA 濃度の中央値 (5~95 percentile) は肝がん患者で 5.4 (2.5~13.7)  
20 ng/mL、対照群で 6.6 (3.0~13.0 ng/mL) であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL  
21 ごとの incidence rate ratio (IRR) は 0.97 (95%CI : 0.79~1.19)、血漿 PFOA  
22 濃度 1 ng/mL ごとの IRR は 0.95 (95%CI : 0.86~1.06) であり、肝がんとの  
23 関連はみられなかった (Eriksen et al. 2009) (参照 18)。

24  
25 米国の Multiethnic Cohort (MEC、1990 年代初頭からハワイ及びカリフォル  
26 ル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  
27 系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  
28 照研究において、肝細胞がん (HCC) 患者 (50 名) とコントロール群 (50 名)  
29 を対象として血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFDA、PFNA 及び PFUdA)  
30 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  
31 例/対象群における PFAS 分子種の血清濃度を表●-2 に示す。血漿 PFOS 濃度  
32 の高値 (>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  
33 連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  
34 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  
35 上昇と関連はみられなかった (PFOA : OR 1.20 (95%CI : 0.52~2.80)、PFHxS :  
36 OR 1.10 (95%CI : 0.56~2.30)) (Goodrich et al. 2022) (参照 19)。



表●-2 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

※ 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 膀胱がん

##### a. 文献情報

Eriksen ら (2009) のケースコホート研究において、膀胱がん患者 (332 名) 及びサブコホート対照群の血漿 PFOS 濃度の中央値 (5~95 percentile) は膀胱がん患者で 32.3 (15.2~58.0 ng/mL)、血漿 PFOA 濃度では膀胱がん患者 6.5 (2.7~13.4 ng/mL) であった。血漿 PFOS 濃度 10 ng/mL ごとの IRR は 0.93 (95%CI : 0.83~1.03)、血漿 PFOA 濃度 1ng/mL ごとの IRR は 1.00 (95%CI : 0.95~1.05) であり、膀胱がんとの関連はみられなかった (Eriksen et al. 2009) (参照 18) 【再掲】。

##### b. 海外・国際機関の評価概要

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 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 (ATSDR 2021) (参照 5)。

#### ⑤ 乳がん

##### a. 文献情報

1996~2002 年に登録され 2010 年まで追跡された約 10 万人の妊婦を対象としたデンマークにおける前向きコホート研究 (Danish National Birth Cohort (DNBC)) において、妊娠中の血清中 PFOS、PFHxS、PFOA、PFNA、PFOSA 濃度とその後の閉経前乳がんとの関連について、コホート内症例対照研究を行った (乳がん患者 (250 名) と対照群 (233 名))。本団体の PFAS 各分子種の血清濃度は PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFOSA でそれぞれ 30.6、5.2、1.2、0.5、3.5 ng/mL であった。ロジスティック回帰分析の結果、血清

1 PFOS、PFOA 濃度と乳がんとの関連は認められなかったが、血清 PFHxS 第  
2 1 五分位濃度 (<0.76 ng/mL) と比べて、第 4 四分位濃度 (1.12~1.35 ng/mL)  
3 において乳がんのリスクと負の関連が報告され、線形の関連も認められた(OR  
4 0.38 (95%CI : 0.20~0.70)、連続量の OR 0.66 (95%CI : 0.47~0.94))  
5 (Bonfeld-Jørgensen et al. 2014) (参照 20)。

6  
7 1925~1950 年に生まれたフランス人女性 (98,995 名) を対象とした前向き  
8 コホート研究 (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education  
9 Nationale (E3N)) のコホート内症例対照研究において、閉経後乳がん患者  
10 (194 名) と対照群 (194 名) について、条件付きロジスティック回帰モデル  
11 による解析を行った。本集団の PFOS 及び PFOA の血清濃度(中央値(範囲))  
12 は 17.51 (5.83~85.26) ng/mL 及び 6.64 (1.29~21.39) ng/mL であり、採  
13 血 1994~1999 年に行った。血清 PFOS 濃度と乳がん全体、エストロゲン及  
14 びプロゲステロン受容体陰性乳がんとの関連は認められなかったが、第 1 四  
15 分位濃度(5.8~13.6 ng/mL)と比較して、第 4 四分位濃度(22.5~85.3 ng/mL)  
16 においてエストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性乳がんのリスクと線形  
17 の正の関連が報告された (ER+乳がん : OR 2.33 (95%CI : 1.11~4.90)、PR+  
18 乳がん : OR 2.76 (95%CI : 1.21~6.30))。血清 PFOA 濃度と乳がん全体、エ  
19 ストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性乳がんとの関連は認められなかつ  
20 したが、第 1 四分位濃度 (1.3~4.8 ng/mL) と比較して、第 2 四分位濃度 (4.8  
21 ~6.8 ng/mL) においてのみエストロゲン及びプロゲステロン受容体陰性乳が  
22 んのリスクとの関連が報告された (ER-乳がん : OR 7.73 (95%CI : 1.46~  
23 41.08)、PR-乳がん : OR 3.44 (95%CI : 1.30~9.10)) が第 3 四分位群及び第  
24 4 四分位分では関連はみられなかった (Mancini et al. 2020) (参照 21)。

25  
26 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-  
27 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  
28 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  
29 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  
30 者を対象として、血漿中の PFOA、PFNA、PFDA、PFHpA、 $\Sigma$ PFCA (PFOA、  
31 PFNA、PFDA 及び PFHpA の合計)、PFOS、PFHxS、 $\Sigma$ PFSA (PFOS 及び  
32 PFHxS の合計) 並びに  $\Sigma$ PFAS ( $\Sigma$ PFCA 及び  $\Sigma$ PFSA の合計) 濃度と乳がん  
33 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  
34 PFOA 濃度はサブコホートの中央値 (25、75 percentile) で 14.19 (9.57、  
35 20.46) ng/mL、乳がん患者の中央値 (25、75 percentile) で 15.20 (10.31、  
36 20.71) ng/mL、血漿 PFOS 濃度はサブコホートの中央値 (25、75 percentile)

1 で 10.36 (6.39、15.67) ng/mL、乳がん患者の中央値 (25、75 percentile)  
2 で 10.91 (6.81、15.88) ng/mL 及び血漿 PFHxS 濃度はサブコホートの中央  
3 値 (25、75 percentile) で 0.76 (0.52、0.81) ng/mL、乳がん患者の中央値  
4 (25、75 percentile) で 0.78 (0.50、1.12) ng/mL であった。解析の結果、  
5 血漿 PFOA 濃度と乳がんと正の関連が報告された (1-unit increase HR 1.35  
6 (95%CI : 1.03~1.78))。一方、血漿 PFOS、PFHxS と乳がんには関連がみ  
7 られなかった (PFOS : 1-unit increase HR 0.88 (95%CI : 0.66~1.16)、PFHxS :  
8 1-unit increase HR 0.93 (95%CI : 0.79~1.09)) (Feng et al. 2022) (参照 22)。

9  
10 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  
11 (PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA) と乳がんに関するメタ解析の論文で  
12 は、計学的有意な正の関連を報告した症例対照研究 2 報、統計学的に有意な  
13 負の関連を報告した症例対照研究 1 報、関連がみられていない 5 報 (コホ  
14 ート研究 3 報、症例対照研究 2 報) の 8 報が対象とされた (上述の Feng らの  
15 報告は含んでいない)。その結果、PFOA 及び PFHxS については乳がんリス  
16 クと正の関連があることが報告された (pooled OR1.32 (95% CI : 1.19~1.46)、  
17 PFHxS : pooled OR1.79 (95% CI : 1.51~2.11))。一方、PFOS は乳がんリス  
18 クと関連がみられなかった (PFOS : pooled OR1.10 (95% CI : 0.87~1.17))  
19 (Jiang et al. 2022) (参照 23)。

## 20 21 b. 海外・国際機関の評価概要

22 EPA (2023, Draft) において、PFOA、PFOS と乳がんと関連について  
23 は、研究デザインの問題、結果に一貫性が見られないこと及び乳がんサブタイ  
24 プ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  
25 ことなどから、PFOA と乳がんに関する確固たる結論は得られていないとし  
26 ている。

## 27 28 ⑥発がん性 (疫学) のまとめ

29 本ワーキンググループでは、主に、PFAS とがんと関連について、推計を  
30 含む血中 PFAS 濃度の情報があり、ばく露と疾病の時間関係が明確な前向き  
31 研究を中心に評価した。

32 PFOS (血中) と腎がんと関連については 1 編しか報告がなく、関連を判  
33 断するための根拠が不十分と考えられる。PFOA (血中) と腎がんと関連に  
34 ついては、4 編の報告があり、メタアナリシスの結果でも正の関連が示されて  
35 いるが、血中濃度が推計されている研究 (Vieira et al. 2013、Steenland et al.  
36 2012) ではばく露評価の正確性や、その他のがんを対照群にしている研究

1 (Vieira et al. 2013) ではバイアスが生じている点に懸念が残る。さらに、用  
2 量反応関係が明確ではない報告 (Steenland et al. 2012) や、Ammonium  
3 perfluorooctanoate の職業性ばく露と腎がんリスクとの関連を検討したコホ  
4 ート研究では関連を認めない報告 (Raleigh et al. 2014) もあり、結果に一貫  
5 性がみられないことから、関連を判断することは難しいと考えられる。

6 PFOA (血中) と精巣がんとの関連については、疫学研究での信頼性の高い  
7 研究はあるが、研究が少なく規模も小さいため、関連を判断するための根拠が  
8 不十分であると考えられる。

9 PFOS (血中)、PFOA (血中) と肝がんとの関連については、疫学研究での  
10 信頼性の高い研究はあるが、研究が少ないため、関連を判断するための根拠が  
11 不十分であると考えられる。

12 PFOS (血中)、PFOA (血中) と膀胱がんとの関連については、疫学研究で  
13 の信頼性の高い研究はあるが、研究が少ないため、関連を判断するための根拠  
14 が不十分であると考えられる。

15 PFOS (血中) と乳がんとの関連については、エストロゲン受容体陽性、プ  
16 ロゲステロン受容体陽性の乳がんで正の関連がみられる前向きコホート研究  
17 はあるが、関連がみられないとする報告もあり、結果に一貫性がみられないこ  
18 とから、関連を判断することは難しいと考えられる。PFOA (血中)、PFHxS  
19 (血中) と乳がんとの関連については、メタアナリシスで正の関連が報告され  
20 ているものの、前向き研究では関連がみられない報告もあり、結果に一貫性が  
21 みられないことから、関連を判断することは難しいと考えられる。

### 22 23 (3) 発がん性のまとめ 24

25 【事務局より】

26 当日のご議論をお願いいたします。

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

<参照>

1. Butenhoff J L, Chang S C, Olsen G W, and Thomford P J: Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 2012a; 293: 1-15
2. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CASRN 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD ®) Rats 2020
3. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
4. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
5. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
6. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical Document Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2018a
7. Butenhoff J L, Kennedy G L, Jr., Chang S C, and Olsen G W: Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2012b; 298: 1-13
8. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Guideline Technical Document Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2018b
9. Shearer J J, Callahan C L, Calafat A M, Huang W Y, Jones R R, Sabbisetti V S et al.: Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 580-87
10. Vieira V M, Hoffman K, Shin H M, Weinberg J M, Webster T F, and Fletcher T: Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 318-23
11. Steenland K and Woskie S: Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 909-17
12. Raleigh K K, Alexander B H, Olsen G W, Ramachandran G, Morey S Z, Church T R et al.: Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 2014; 71: 500-6
13. Bartell S M and Vieira V M: Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. *J Air Waste Manag Assoc* 2021; 71: 663-79

- 1 14. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the  
2 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 110. Some Chemicals Used  
3 as Solvents and in Polymer Manufacture. 2016
- 4 15. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC  
5 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant  
6 Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
- 7 16. Barry V, Winquist A, and Steenland K: Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures  
8 and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health*  
9 *Perspect* 2013; 121: 1313-8
- 10 17. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water  
11 Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b
- 12 18. Eriksen K T, Sørensen M, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad  
13 K et al.: Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk  
14 of cancer in the general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 605-9
- 15 19. Goodrich J A, Walker D, Lin X, Wang H, Lim T, McConnell R et al.: Exposure to  
16 perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic  
17 cohort. *JHEP Rep* 2022; 4: 100550
- 18 20. Eva C. Bonfeld-Jørgensen M L, Stine Overvad Fredslund, Rossana Bossi, Jørn  
19 Olsen: Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish  
20 women: a case–control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer*  
21 *Causes Control* 2014; 25: 1439-48
- 22 21. Mancini F R, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault M C,  
23 Severi G et al.: Perfluorinated alkylated substances serum concentration and  
24 breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N  
25 cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 917-28
- 26 22. Feng Y, Bai Y, Lu Y, Chen M, Fu M, Guan X et al.: Plasma perfluoroalkyl  
27 substance exposure and incidence risk of breast cancer: A case-cohort study in the  
28 Dongfeng-Tongji cohort. *Environ Pollut* 2022; 306: 119345
- 29 23. Jiang H, Liu H, Liu G, Yu J, Liu N, Jin Y et al.: Associations between  
30 Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Breast Cancer: A Meta-Analysis.  
31 *Toxics* 2022; 10  
32