

労働者は 174 人であった。このため、174 人について血清中の本物質と脂質、肝酵素などについて長期的に解析した結果、本物質との間に有意な関連を示す成分はなかった^{54,55)}。

オ) ボルチモアの病院で 2004 年 11 月から 2005 年 3 月に生まれた正常な単胎児のうち、臍帯血の得られた 293 人の調査では、本物質は 99%以上の臍帯血清から検出され、中央値は 5 ng/mL (検出限界値未満 (0.2 ng/mL)~34.8 ng/mL) であり、本物質と PFOA が環境中で広く検出されていることを示すように、臍帯血清中の本物質と PFOA の間には高い関連があった。臍帯血清中の本物質濃度と在胎週齢で調整した出生時の体重、頭囲長、ボンデラル指数 (肥満度の一つで、体重の立方根を 100 倍して身長(cm)で除した値) の間には有意な負の関連があり、在胎週齢、身長では有意な関連はみられなかった。一般に頭囲長は帝王切開>普通分娩の関係にあることから、分娩方法から 2 群に分けて検討したところ、有意な負の関連は普通分娩 (全体の 77.8%) による頭囲長に限られた⁵⁶⁾。

カ) デンマークの国民出生コホート (1996~2002 年) から無作為に抽出した 1,387 人の妊婦とその正常な単胎児の調査では、妊娠 4~14 週の母体血漿中の本物質濃度は 35.3 ng/mL (6.4~106.7 ng/mL) であったが、母体血漿中の本物質濃度と出生時体重、在胎週齢の間には有意な関係はなかった⁵⁷⁾。

キ) 国内で 15 人の妊婦を対象に実施された調査では、本物質の血清中濃度 (4.9~17.6 ng/mL) と臍帯血清中濃度 (1.6~5.3 ng/mL) には高い関連がみられたが、血清中濃度と妊婦の年齢や肥満度、臍帯血清中濃度と新生児の性、出生時体重、甲状腺ホルモン指数 (TSH、遊離 T₄) との間にはいずれも関連はみられなかった⁵⁸⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質の K 塩は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{59,60)}、酵母⁵⁹⁾、大腸菌⁶⁰⁾ で遺伝子突然変異、ヒト全血培養リンパ球⁶¹⁾ で染色

体異常を誘発しなかった。また、ラット肝初代培養細胞⁶²⁾で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。

本物質のジエタノールアンモニウム塩は S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌、酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった⁶³⁾。

in vivo 試験系では、K 塩は経口投与したマウスの骨髄で小核を誘発しなかった⁶⁴⁾。

なお、本物質はラットの肝臓上皮細胞 (WB-F344) を用いた *in vitro* 試験⁶⁵⁾、K 塩はラットの肝臓上皮細胞 (WB-F344)、イルカの腎臓上皮細胞 (CDK) を用いた *in vitro* 試験、ラットに経口投与した *in vivo* 試験で細胞間コミュニケーション阻害を誘発した⁶⁶⁾。

○実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 60~70 匹を 1 群とし、K 塩を 0、0.00005、0.0002、0.0005、0.002% の濃度で 104 週間混餌投与、雌雄各 40 匹を 0.002% の濃度で 52 週間混餌投与した後さらに 52 週間飼育 (回復群) した結果、雄の 0.0005% 以上の群で実験終了時の生存率が有意に高かったことから、雄では生存率の有意な増加傾向がみられ、雌では 0.0002% 群の生存率は有意に低かったが、体重への影響は雌雄の全群でみられなかった。104 週間投与では、肝細胞腺腫が雄の各群で 0/60、3/50、3/50、1/50、7/60 匹に、雌で 0/60、1/50、1/49、1/50、5/60 匹にみられ、雌雄ともに有意な増加傾向にあって、0.002% 群の発生率は有意に高かった。雌では 0.002% 群の 1/60 匹で肝細胞癌もみられ、これを合わせた肝腫瘍の発生率も有意に高かった。さらに雌では 0.0005% 群で甲状腺の濾胞腺腫が 2/50 匹に、濾胞癌が 1/50 匹にみられ、ともに有意な発生率の増加ではなかったが、濾胞腺腫と濾胞癌を合わせた発生率は有意に高かった。この他にも雌では 23/60、30/50、22/48、26/50、15/60 匹に乳腺線維腫又は乳腺腺腫がみられ、0.00005% 群の発生率は有意に高く、0.002% 群の発生率は有意に低かったことから、有意な減少傾向にあった。乳腺癌は 11/60、12/50、15/48、11/50、14/60 匹にみられ、いずれの群にも有意差はなかったが、これらを合わせた乳腺腫瘍は 29/60、36/50、31/48、29/50、24/60 匹にみられ、0.00005% 及び 0.0002% 群で有意に高かった。一方、0.002% 濃度で 52 週間混餌投与した回復群では肝臓や乳腺の腫瘍に有意な発生増加はなかったが、雄の甲状腺で 9/39 匹に濾胞腺腫、1/39 匹に濾胞癌の発生があり、濾胞腺腫の発生率は有意に高く、104 週間投与の 0.002% 群 (雄) と比較してもその発生率は有意に高かった。濾胞腺腫と濾胞癌を合わせた発生率には有意差はなかったが、104 週間投与との比較ではその発生率は有意に高かった^{34,35)}。

このほか、本物質の誘導体 N-EtFOSE を 0、0.0001、0.0003、0.003、0.01、0.03% の濃度で雌雄のラットに 104 週間混餌投与した実験では、7 週目までに 0.03% 群の全数が死亡あるいは瀕死となって屠殺した以外には各群で生存率に有意差はなかった。0.01% 群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌で肝細胞腺腫、乳腺の線維腺腫、線維腺腫と腺腫を合わせた乳腺腫瘍の発生率に有意な増加がみられた。また、0.02% 濃度で 52 週間混餌投与し、その後さらに 52 週間飼育した回復群の雌雄では、有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかった^{67,68)}。

○ヒトに関する発がん性の知見

1961 年から製造を開始したアラバマ州の POSF 製造工場とその風上に立地する同社のフ

フィルム工場に1年以上勤務した労働者2,083人(退職者含む)を対象とした死亡率調査では、労働者の作業履歴と本物質の血清中濃度から、982人が高ばく露、289人が低ばく露、812人が非ばく露に分類される作業に従事しており、1998年末の時点でそれぞれ18人、6人、15人ががんにより死亡していた。また、高ばく露の作業に1年以上従事した労働者は782人で、14人ががんにより死亡していた。これらの労働者について同州の死亡率をもとに年齢、性、暦時間で調整して求めた全がんのSMRに有意な増加はなかったが、高ばく露群で膀胱がんのSMRは12.77(95%CI: 2.63~37.35)と有意に高く、高ばく露の作業に1年以上従事した労働者でSMRは16.12(95%CI: 3.32~47.14)とさらに増加した。膀胱がんの3例はすべて高ばく露群の男性労働者で、いずれも5年以上の従事者であり、この条件で膀胱がんのSMRを求めると、25.5(期待値0.12人)となった。しかし、彼らはいずれも本物質の生産部門における職歴は長くないため、本物質が原因とは断定できず、単なる偶然の結果の可能性は除外できないと考えられた⁵⁰⁾。

上記アラバマ州の両工場のコホート(2,083人)では、2002年末までに188人(女性11人)がさらに死亡しており、残りの1,895人については健康状態や妊娠・出産などに関するアンケート調査を実施したところ、1,400人(女性263人)から回答があった。その結果、結腸がん22人、悪性黒色腫39人、前立腺がん29人であったが、確定診断ではそれぞれ12、8、22人であり、特に悪性黒色腫については5人が基底細胞癌、6人が扁平上皮癌、1人が不明で、2人は癌でなかった。この他にも乳がんの4人があったが、1人は低ばく露群で8年間、2人は高ばく露群で1年未満の労働者であったため、検討対象から除外した。このため、結腸がん、前立腺がんについては回答の人数、悪性黒色腫については確定診断の人数をもとに年齢等で調整したオッズ比を求めたところ、いずれも有意な増加はみられなかった⁵¹⁾。膀胱がんについては50才以上の11人(男性9人、女性2人)で、全米の人口をもとに算出した標準化罹患比(SIR)に有意な増加はなかった。また、高ばく露に1年未満、1~5年未満、5~10年未満、10年以上従事した場合の重み付け累積ばく露で整理し、1年未満を対照にして相対リスクを求めたところ、それぞれ0.83(95%CI: 0.15~4.65)、1.92(95%CI: 0.30~12.06)、1.52(95%CI: 0.21~10.99)であった。なお、11人中2人は本物質にばく露される場所での作業歴がなく、アンケートの回答によって膀胱がんを把握した6人中5人が喫煙者であり、2人だけが高ばく露の作業に1年以上従事していた。しかし、調査対象者の数が十分ではないことや症例の確認の不完全性などのため、はっきりとした結論を出すことはできないと考えられた⁶⁹⁾。

上記の両工場の労働者の中から、1993~1998年の間に1年以上勤務した労働者各652人(女性122人)、659人(女性101人)を対象にして、医療機関での一連の受診記録をもとに疾病の発生状況を把握し、疾病の観察値と社の全米労働者をもとに得られた期待値から、フィルム工場労働者に対するPOSF工場労働者の相対リスク(RR)を算出した。その結果、がん及び良性腫瘍としては良性の結腸ポリープ及び皮膚腫瘍が件数のほとんどを占めていたが、RRの有意な増加は皮膚の悪性黒色腫12(95%CI: 1.0~>100)に限られた。また、この中から両工場で10年以上勤務した労働者各211人(女性15人)、345人(女性37人)について同様の検討を行ったところ、RRの有意な増加は良性の結腸ポリープ2.4(95%CI: 1.3~4.5)にみられただけであった⁵²⁾。

一般に、化学物質による膀胱がんでは、遺伝子傷害性あるいは尿中に沈殿して上皮を傷つけるメカニズムが推定されているが、本物質には遺伝子傷害性がないと考えられること、労働者の血清中濃度レベルでは尿中でも溶解（溶解度 305 µg/mL）していること、ラットやサルの実験で尿路系の腫瘍や炎症がみられなかったことから、膀胱がんと本物質の関連性については疑問視されている^{50, 69)}。

(4) 健康リスクの評価

①評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた K 塩の NOAEL 0.00005% (0.015~0.057 mg/kg/day、雄の肝細胞肥大) から用量範囲の平均をとって 0.036 mg/kg/day とし、本物質に換算した 0.03 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

②健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	0.00056 µg/kg/day 程度	0.0067 µg/kg/day 程度	0.03 mg/kg/day	ラット	450
	地下水・食物	(0.002 µg/kg/day)	(0.01 µg/kg/day)			(300)

注：() 内の数値は、参考として算出したものを示す。

経口ばく露については、飲料水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00056 µg/kg/day 程度、予測最大ばく露量は 0.0067 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.03 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 450 となる。また、参考として地下水・食物を摂取した場合を算出すると、予測最大ばく露量は 0.01 µg/kg/day で、MOE は 300 となる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0000018 µg/m ³ 程度	0.00003 µg/m ³ 程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として、吸収率 100% と仮定して経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性

量等に換算すると 0.1 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は一般環境大気で 330,000 となる。

本物質の代謝・動態には大きな種差や性差がみられ、特にヒトの血清中の半減期 (5.4 年) は実験動物に比べてはるかに長い。このため、本物質についてはばく露の量や濃度ではなく、体内負荷量に着目した評価の方がより適切であると考えられ、体内負荷量による MOE を試算したところ、その値は上記 MOE と大きく異なったが、作用メカニズムに関する知見などが十分に得られていないことから、リスクの判定は難しいと考えられた。

従って、本物質の健康リスクについては情報収集に努める必要があると考えられる。

