

897 表 A.1.1 : 本文書で計算に用いられる値
898

| | | | |
|------------------|-----------|-----------|--------------|
| ラットの体重 | 425 g | マウスの呼吸量 | 43 L/day |
| 妊娠ラットの体重 | 330 g | ウサギの呼吸量 | 1440 L/day |
| マウスの体重 | 28 g | モルモットの呼吸量 | 430 L/day |
| 妊娠マウスの体重 | 30 g | ヒトの呼吸量 | 28,800 L/day |
| モルモットの体重 | 500 g | イヌの呼吸量 | 9,000 L/day |
| アカゲザルの体重 | 2.5 kg | サルの呼吸量 | 1,150 L/day |
| ウサギの体重 (妊娠, 非妊娠) | 4 kg | マウスの摂水量 | 5 mL/day |
| ビーグル犬の体重 | 11.5 kg | ラットの摂水量 | 30 mL/day |
| ラットの呼吸量 | 290 L/day | ラットの摂餌量 | 30 g/day |

899

900 付録 2 : 金属不純物の PDE 値

901

902 表 A.2.1 : 金属不純物の PDE 値¹

903

| 金属 | クラス ² | 経口製剤の PDE 値 (µg/day) | 注射剤の PDE 値 (µg/day) | 吸入剤の PDE 値 (µg/day) |
|-----------------|------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| As | 1 | 15 | 15 | 1.9 |
| Cd | 1 | 5.0 | 6.0 | 3.4 |
| Hg | 1 | 40 | 4.0 | 1.2 |
| Pb | 1 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Co | 2A | 50 | 5.0 | 2.9 |
| Mo | 2A | 180 | 180 | 7.6 |
| Se | 2A | 170 | 85 | 140 |
| V | 2A | 120 | 12 | 1.2 |
| Ag | 2B | 170 | 35 | 6.9 |
| Au | 2B | 130 | 130 | 1.3 |
| Ir ³ | 2B | 1000 | 10 | 1.4 |
| Os ³ | 2B | 1000 | 10 | 1.4 |
| Pd | 2B | 100 | 10 | 1.0 |
| Pt | 2B | 1000 | 10 | 1.4 |
| Rh ³ | 2B | 1000 | 10 | 1.4 |
| Ru ³ | 2B | 1000 | 10 | 1.4 |
| Tl | 2B | 8.0 | 8.0 | 69 |
| Ba | 3 | 13000 | 1300 | 340 |
| Cr | 3 | 11000 | 1100 | 2.9 |
| Cu | 3 | 1300 | 130 | 13 |
| Li | 3 | 780 | 390 | 25 |
| Ni | 3 | 600 | 60 | 6.0 |
| Sb | 3 | 1200 | 600 | 22 |
| Sn | 3 | 6400 | 640 | 64 |

904 ¹ 表中に示された PDE 値は、有効数字 2 桁に丸められている (µg/day)。

905 ² 4 項に規定されている分類

906 ³ 適切な PDE 値を設定するには十分なデータがないため、白金の PDE 値に基づいて設
907 定した。

908

909 表 A.2.2 : オプション1についての金属不純物の許容濃度

910

911 製剤、原薬及び添加物中で許容される元素不純物の濃度 ($\mu\text{g/g}$) を下表に示す。オプション1を選択して1日投与量が10 g以下の製剤中の元素不純物を評価する場合に、これら
 912 の濃度限度値を用いる。表中の数字は、表 A.2.1を基にしている。
 913
 914

| 元素 | クラス | 経口製剤の濃度 ($\mu\text{g/g}$) | 注射剤の濃度 ($\mu\text{g/g}$) | 吸入剤の濃度 ($\mu\text{g/g}$) |
|------|-----|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| As | 1 | 1.5 | 1.5 | 0.29 |
| Cd | 1 | 0.50 | 0.60 | 0.34 |
| Hg | 1 | 4.0 | 0.40 | 0.12 |
| Pb | 1 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| Co | 2A | 5.0 | 0.50 | 0.29 |
| Mo | 2A | 18 | 18 | 0.76 |
| Se | 2A | 17 | 8.5 | 14 |
| V | 2A | 12 | 1.2 | 0.12 |
| Ag | 2B | 17 | 3.5 | 0.69 |
| Au | 2B | 13 | 13 | 0.13 |
| Ir** | 2B | 100 | 1.0 | 0.14 |
| Os** | 2B | 100 | 1.0 | 0.14 |
| Pd | 2B | 10 | 1.0 | 0.10 |
| Pt | 2B | 100 | 1.0 | 0.14 |
| Rh** | 2B | 100 | 1.0 | 0.14 |
| Ru** | 2B | 100 | 1.0 | 0.14 |
| Tl | 2B | 0.80 | 0.80 | 6.9 |
| Ba | 3 | 1300 | 130 | 34 |
| Cr | 3 | 1100 | 110 | 0.29 |
| Cu | 3 | 130 | 13 | 1.3 |
| Li | 3 | 78 | 39 | 2.5 |
| Ni | 3 | 60 | 6.0 | 0.60 |
| Sb | 3 | 120 | 60 | 2.2 |
| Sn | 3 | 640 | 64 | 6.4 |

915

916 ** 適切な PDE 値を設定するには十分なデータがないため、白金の PDE 値に基づいて設
 917 定した。

918 付録 3： 個別の安全性アセスメント
919

920 アンチモン

921

922 アンチモンの PDE 値の概要

| アンチモン (Sb) | | | |
|--------------|------|-----|----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (µg/day) | 1200 | 600 | 22 |

923

924

925 序論

926

927 アンチモン (Sb) は、天然に存在する銀白色の半金属で、様々な製造工程で用いられる。
 928 地殻中でのアンチモンの割合は小さい。3 及び 5 の原子価で存在する。金属としてのアンチモン及び数は少ないが 3 価アンチモンの化合物が曝露及び毒性に関して最も重要である。酒石酸カリウムアンチモンなどのアンチモン化合物が抗寄生虫薬として医学利用されている。三酸化アンチモンは、触媒として用いられている (例：容器施栓系の材料に用いられるポリエチレンテレフタレート [PET] の製造において)。アンチモンは栄養学的に必須ではなく、代謝生理学的機能は知られていない (ATSDR, 1992)。

934

935 安全性基準の根拠となった毒性

936

937 in vitro での遺伝毒性データが乏しく、in vivo での試験がないので、アンチモンの遺伝毒性を決定することはできない (ATSDR, 1992)。ヒト及び動物では、経口曝露後の主要標的器官は消化管 (刺激性、下痢、嘔吐) と考えられる。ラットの亜慢性試験において最も感受性が高かった評価指標は、平均体重低下と肝臓の毒性所見であった。長期にわたってアンチモンを高レベルで吸入させると、ヒト及び動物の両方で呼吸器に有害作用が生じることがある。

943

944 経口曝露時の PDE 値

945

946 アンチモンの経口曝露については、マウスとラットでのデータがわずかに存在するのみである (Schroeder et al, 1968; Schroeder et al, 1970; Poon et al, 1998)。WHO は飲料水中のアンチモンについて評価を行った (WHO, 2003)。Lynch らは、酒石酸カリウムアンチモンを含む飲料水を 90 日間ラットに与えた試験で認められた平均体重低下及び摂餌量減少に基づき、NOAEL は 6 mg/kg/day と結論した (Lynch, 1999)。この所見は、Schroeder らの初期の報告と一致している。したがって、経口曝露時の 1 日最大摂取許容量 (PDE) は、最も低い最大無毒性量 (NOAEL) 50 mg/L (6.0 mg Sb/kg/day 相当) に基づいて決定した。

954

955 経口曝露時の PDE 値を、付録 1 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて以下のように算出した。

956

$$958 \text{ PDE} = 6000 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 1200 \mu\text{g/day}$$

959

960 注射による曝露時の PDE 値

961

962 ラットに腹腔内反復投与した後の最も感受性の高い評価指標は、肝臓の異常所見であった。したがって、腹腔内曝露時の 1 日最大摂取許容量 (PDE) は、最も低い最大無毒性量 (NOAEL) 3.0 mg Sb/kg/day に基づいて決定した。この値は、ラットの 90 日間投与試験から得られた (腹腔内投与により酒石酸カリウムアンチモンを 6 mg/kg で曝露させた雄性ラットの肝臓に異常所見が認められたことに基づく) (NTP, 1992)。

967 ヒトでの腹腔内投与時の PDE 値を、付録 1 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて以下のように算出した。

968

969
970 $PDE = 3000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 600 \mu\text{g}/\text{day}$

971

972 吸入曝露時の PDE 値

973

974 ラットの亜慢性及び慢性吸入試験が実施された。これらの試験で認められた肺への影響
975 は一致していた。三酸化アンチモン粉塵を用いたラット 13 週間吸入試験 (Newton et al
976 1994) のデータに基づく NOAEL の $1.08 \text{ mg}/\text{m}^3$ を用いて吸入曝露時の PDE 値を求めた
977 (約 83%アンチモン)。用量レベルが高いほど、肺の絶対及び相対重量の平均値が増加
978 した。この所見は、1 年間のがん原性試験では認められなかった。

979

980 吸入曝露時の PDE 値を、付録 1 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて以下の
981 ように算出した。

982

983 24 時間連続曝露換算

984

$$= \frac{0.9 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 6 \text{ h} \times 5 \text{ d}}{24 \text{ h} \times 7 \text{ d}} = \frac{0.16 \text{ mg}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.00016 \text{ mg}/\text{L}$$

985

$$1 \text{ 日投与量} = \frac{0.00016 \text{ mg}/\text{L} \times 290 \text{ L}/\text{d}}{0.425 \text{ kg 体重}} = 0.11 \text{ mg}/\text{kg} / \text{d}$$

986

987 $PDE = 0.11 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 22 \mu\text{g}/\text{d}$

988

989 参考文献

990

991 ATSDR (1992). Toxicological Profile for Antimony and Compounds. Agency for Toxic
992 Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human
993 Services, Atlanta, GA.

994

995 Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, et al. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony
996 potassium tartrate. Reg Toxicol Pharmacol 1999;30: 9-17.

997

998 NTP (1992). Technical report on toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats
999 and B6C3F1 mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). Research Triangle Park,
1000 NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Toxicity Report Series No.
1001 11).

1002 Newton PE, Bolte HF, Daly IW, et al. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony
1003 trioxide in the rat. Fun Appl Toxicology. 1994; 22: 561-76.

1004

1005 Poon, R, Chu I, Lecavalier P, et al. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via
1006 drinking water. Food Chem. Toxicol 1998;36: 20-35.

1007

1008 Schroeder HA, Mitchener M, J.Balassa JJ, et al. Zirconium, Niobium, Antimony and Fluorine in
1009 Mice : Effects on growth, survival and tissue levels. J. Nutrition,95: 95-101.

1010

1011 Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP, Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in
1012 rats: Life term studies. J. Nutr. 1970;100(1): 59-68.

1013

1014 WHO (2003). Antimony in drinking-water. Background document for development of WHO
1015 Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva.

1016

1017 ヒ素

1018

1019 ヒ素の PDE 値の概要

| ヒ素 (As) | | | |
|----------------|----|----|-----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE 値 (µg/day) | 15 | 15 | 1.9 |

1020

1021

1022 序論

1023

1024 ヒ素 (As) は環境中のいたるところにあり、食品、土壌、飲料水及び大気中に存在して
 1025 いる。無機ヒ素は三価 (例：三酸化ヒ素、亜ヒ酸ナトリウム) 又は五価 (例：ヒ酸ナト
 1026 リウム、五酸化ヒ素、ヒ酸) で存在する。ヒトや哺乳動物におけるヒ素の有益な生物学
 1027 的機能は知られていない。この評価では、最も製剤に関係していることから無機ヒ素に
 1028 注目している。

1029

1030 安全性基準の根拠となった毒性

1031

1032 無機ヒ素には遺伝毒性はあるが、変異原性がないことが示されており、ヒトの発がん物
 1033 質として認知されている (Group 1; IARC, 2012)。

1034

1035 その遍在性と毒性プロファイルのために、多くのヒ素及びヒ素化合物のリスクアセスマ
 1036 ントが実施されており、そこでは閾値のない線形用量-反応関係が用いられている
 1037 (Meharg and Raab, 2010)。

1038

1039 ほとんどの場合、ヒトでのヒ素の影響は動物では再現されないので、リスクアセスマ
 1040 ントは、多くの場合に高濃度曝露された集団における疫学データに頼ることになる
 1041 (Schuhmacher-Wolz et al, 2009)。ヒトにおいては、発がん及び非発がん影響の両方が、
 1042 ヒ素の曝露と関連している。経口での曝露は、皮膚、肝臓、肺、腎臓及び膀胱のがんと
 1043 関連している。吸入曝露後には、肺がんのリスクが高まるとの証拠がある (ATSDR,
 1044 2007; IARC, 2012; EU EFSA, 2009; WHO, 2011; US EPA, 2010)。

1045

1046 経口摂取後の非発がん性の有害影響では、皮膚 (色素沈着、掌蹠角化症) 及び消化管
 1047 (例：悪心) が最も感受性の高い標的器官と考えられるが、がん以外の指標として血管
 1048 疾患、生殖への影響及び神経学的作用も報告されている (IARC, 2012; Schuhmacher-Wolz
 1049 et al, 2009; US EPA, 2007)。経口曝露試験では、皮膚病変は、ヒ素の濃度が 0.02 mg
 1050 As/kg/day を超えると出現する可能性があり、0.0004~0.01 mg As/kg/day の濃度では通常は
 1051 影響が認められないことが示唆されている (ATSDR, 2007)。他の指標については、
 1052 LOEL又はNOELを設定する、ための十分な疫学データがない。角化亢進部位は、皮膚が
 1053 んに進展する可能性があり (ATSDR, 2007)、また、皮膚がん、内臓がん、及び非がん
 1054 性の長期的な有害健康影響の前駆病変と考えることができるかもしれない (Chen et al,
 1055 2005; Hsu et al., 2013; Ahsan and Steinmaus, 2013)。

1056

1057 南西台湾での 1000 µg/L 以上のヒ素濃度の井戸水に曝露された大規模集団 (約 40,000) を
 1058 対象とした研究が、皮膚がん、更に最近では膀胱がん及び肺がんのリスクアセスマ
 1059 ントの基礎になっている (US EPA, 2010)。発がんリスクの最近のメタアナリシスの結果で
 1060 は、低用量の曝露 (<100~200 µg/L) では、更なる膀胱がんのリスクは示されていない
 1061 (Chu and Crawford-Brown, 2006, 2007; Mink et al, 2008)。この結果は、Schuhmacher-Wolz
 1062 ら (2009) の研究と一致している。

1063

1064 がんに対する吸入ユニットリスクは、1 µg/m³ につき 0.0043 であり、これは米国の精錬所
 1065 2 箇所のデータに基づいて US EPA により設定された (US EPA, 2007)。テキサス州環境

1066 品質委員会は、US EPA のデータに対するその後の何年かの追跡調査並びに英国及びス
1067 ウェーデンの労働者に関する追加のデータを取り入れて、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ につき 0.0015 という
1068 URF を求め、US EPA のユニットリスク係数 (URF) を更新した。この URF は、空气中
1069 濃度 $0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で肺がん死亡率のリスクが 1/100,000 を超えることを意味している
1070 (Erraguntla et al, 2012)。

1071

1072 経口曝露時の PDE 値

1073

1074 経口曝露時の PDE 値は、ヒ素の皮膚に対する長期的影響に基づいており、ATSDR MRL
1075 及び US EPA の限度値 $0.0003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ に基づいて、限度値を $15 \mu\text{g}/\text{day}$ と設定している
1076 (ATSDR, 2007; US EPA 2007; EU EFSA, 2009)。ATSDR MRL に基づいて計算された
1077 PDE 値は、飲料水の基準と一致している (WHO, 2011)。

1078

1079 $0.0003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg}$ ヒト体重 = $0.015 \text{ mg}/\text{day} = 15 \mu\text{g}/\text{day}$

1080

1081 MRL の算出に組み込まれているので、修正係数は適用しなかった。

1082

1083 注射による曝露時の PDE 値

1084

1085 ヒ素の経口曝露時の生物学的利用率は約 95%である。最も直接的な証拠は、ヒ素濃度の
1086 高い採水場所 (ヒ素の分子種は特定されていない) からの水を飲用した健康人を対象と
1087 してヒ素の排泄を 6 日間評価した試験から得られている。その試験から吸収率は約 95%
1088 と報告された (Zheng et al. 2002)。したがって、PDE 値は経口曝露時の PDE 値と同一で
1089 ある。

1090

1091 PDE = $15 \mu\text{g}/\text{day}$

1092

1093 吸入曝露時の PDE 値

1094

1095 職業環境における労働者への吸入曝露後に、肺がん及び他の呼吸器疾患のリスクが増加
1096 することが報告されている。PDE 値の設定に吸入での発がんを指標として使用する根拠
1097 は、経口経路と比較して、投与量外挿の線形性に関する情報が相対的に不足しているこ
1098 とにある。URF は一般大衆の保護のために決定されているので、修正係数を必要としな
1099 い。Erraguntla ら (2012) により実施された評価を基に、1 : 100,000 のリスクのもとで、
1100 吸入での PDE 値は以下のように算出した。

1101

1102 $0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3 \div 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{d} = 1.9 \mu\text{g}/\text{d}$

1103

1104 PDE 値は、Erraguntla ら (2012) により報告された複数の相対リスクモデルの解析結果に
1105 基づいているので、修正係数は適用されない。

1106

1107 参考文献

1108

1109 Ahsan H and Steinmaus C. Invited Commentary: Use of Arsenical Skin Lesions to Predict Risk of
1110 Internal Cancer-Implications for Prevention and Future Research. Am J Epidemiol (2013)
1111 177:213-216.

1112

1113 ATSDR (2007). Toxicological Profile for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease
1114 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

1115

1116 Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, et al. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-
1117 induced health hazards in Taiwan. Toxicol Appl Pharmacol (2005) 206:198-206.

- 1118 Chu HA and Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a
1119 metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* (2006) 3:316-322.
1120
- 1121 Chu HA and Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a
1122 metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* (2007) 4:340-341.
1123
- 1124 EU EFSA: Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal* 2009; 7(10):1351
1125
- 1126 Erraguntla NK, Sielken RL, Valdez-Flores C, et al. An updated inhalation unit risk factor for
1127 arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies.
1128 *Regulatory Toxicol Pharmacol*(2012) 64: 329-341.
1129
- 1130 Hsu LI, Chen GS, Lee CH, et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin
1131 cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol* (2013) 173:202–212.
1132
- 1133 IARC. (2012). IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Volume
1134 100C. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Lyon, France: World Health Organization,
1135 International Agency for Research on Cancer.
1136
- 1137 Meharg AA and Raab A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. *Environ Sci*
1138 *Technol* (2010) 44:4395-4399.
1139
- 1140 Mink PJ, Alexander DD, Barra LMj, et al. Low-level arsenic exposure in drinking water and
1141 bladder cancer: A review and meta-analysis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 52 (2008)
1142 299–310.
1143
- 1144 Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, et al. Oral exposure to inorganic arsenic: and
1145 evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Critical Rev Toxicol* (2009);39:271-
1146 298.
1147
- 1148 US EPA (1998). Arsenic, inorganic. Integrated Risk Information System (IRIS).
1149
- 1150 US EPA (2007). Inorganic arsenic; TEACH Chemical Summary.
1151
- 1152 US EPA (2010). Toxicological Review of Inorganic Arsenic (CAS No. 7440-38-2). In Support of
1153 Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
1154
- 1155 WHO (2011). Arsenic in Drinking-water. Background document of development of WHO
1156 Guidelines for Drinking-water Quality.
1157
- 1158 Zheng Y, Wu J, Ng, JC, et al. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans.
1159 *Toxicol Lett* (2002) 133: 77-82.
1160

1161 バリウム

1162

1163 バリウムの PDE 値の概要

| バリウム (Ba) | | | |
|--------------|-------|------|-----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (μg/day) | 13000 | 1300 | 340 |

1164

1165 序論

1166

1167 バリウム (Ba) は密度の高い、銀白色で柔らかいアルカリ土類金属で、湿度のある空気
 1168 中で容易に酸化し、水と反応する。Ba²⁺イオン及び水溶性のバリウム化合物 (塩化物、
 1169 硝酸塩、水酸化物) は毒性がある。硫酸バリウムなどの不溶性バリウム化合物は、消化
 1170 管で Ba²⁺イオンを遊離させないので、一般にヒトに対して毒性がない。バリウムは栄養
 1171 学的に必須ではなく、代謝生理学的な機能は不明である。硫酸バリウムは触媒 (例：パ
 1172 ラジウム [Pd]) の支持体として用いられる。

1173

1174 安全性基準の根拠となった毒性

1175

1176 動物及びヒトにおいて、可溶性バリウム塩を反復経口摂取させた結果から、最も感受性
 1177 の高い毒性学的標的器官は腎臓と考えられる。げっ歯類を対象とした長期試験により、
 1178 バリウム曝露と腎毒性との関連性についての証拠が裏付けられている。ヒトでは、吸入
 1179 経路での酸化バリウムの反復曝露により気管支炎 (咳嗽、痰及び/又は息切れ) が生じ
 1180 る可能性がある。

1181

1182 経口曝露での PDE 値

1183

1184 マウス及びラットにおいて、バリウムの飲水投与試験が行われている (NTP, 1994)。こ
 1185 れらのデータから、マウスの方が感受性の高い動物種であることが分かった。マウスに
 1186 塩化バリウム二水和物を 2 年間飲水投与する試験が主要試験として選択され、化合物に
 1187 関連する腎症がバリウム及びその可溶性塩の PDE 値を導く際の重要な影響として特定さ
 1188 れた。病変の特徴として、尿細管拡張、尿細管萎縮、尿細管細胞再生、硝子円柱形成、
 1189 多巣性間質性線維症及び尿細管管腔に主に認められる結晶の存在があった。これらの変
 1190 化は、加齢マウスで一般に観察される自然発生的な腎変性病変とは形態学的に異なる特
 1191 徴を有していた。

1192

1193 経口曝露時の PDE 値は、NOAEL500 mg/L (30 mg Ba/kg/day 相当) に基づいて、付録 1
 1194 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を用いて算出した。

1195

1196 $PDE = 30 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 12.5 \text{ mg/day}$, 約 13000 μg/day

1197

1198 注射による曝露時の PDE 値

1199

1200 バリウム化合物の注射曝露に関するデータはない。バリウムの生物学的利用率は、成人
 1201 及び乳児でそれぞれ 20%及び 60%である (ATSDR, 2007)。したがって、経口曝露時
 1202 の PDE 値に修正係数 10 を適用した。

1203

1204 $PDE = 13000 \text{ μg/day} / 10 = 1300 \text{ μg/day}$

1205

1206 吸入曝露時の PDE 値

1207

1208 バリウム化合物の吸入曝露に関するデータはない。US DoL (2013) は、可溶性バリウム
1209 塩の TWA を 0.5 mg/m^3 と報告している。

1210

1211 吸入曝露時の PDE 値を、付録 1 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、以下
1212 のように算出した。

1213

1214 24 時間連続曝露換算

1215

$$= \frac{500 \mu\text{g/m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ days/week}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ days/week} \times 1000 \text{ L/m}^3} = 0.119 \mu\text{g/L}$$

1216

$$1 \text{ 日投与量} = \frac{0.119 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 68.6 \mu\text{g/kg}$$

1217

$$\text{PDE} = \frac{68.6 \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg}}{1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1} = 343 \mu\text{g/day}, \text{ 約 } 340 \mu\text{g/day}$$

1218

1219

1220 参考文献

1221

1222 ATSDR (2007). Toxicological Profile for Barium and Barium Compounds. Agency for Toxic
1223 Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human
1224 Services, Atlanta, GA.

1225

1226 NTP (1994). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride
1227 dihydrate (CAS no. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP
1228 TR 432. Research Triangle Park, NC.

1229

1230 US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013

1231

1232 カドミウム

1233

1234 カドミウムの PDE 値の概要

| カドミウム (Cd) | | | |
|--------------|-----|-----|-----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (µg/day) | 5.0 | 6.0 | 3.4 |

1235

1236 序論

1237

1238 カドミウム (Cd) は遷移金属で、天然で最も多く存在する同位体は放射活性を有しない。
 1239 天然では鉱物として存在し、商業用途には主にカドミウム鉱石から得られる。(ATSDR,
 1240 2012)。カドミウムは、+2 価の酸化状態のみの塩として存在する。カドミウム塩のうち、
 1241 塩化カドミウム、硫酸カドミウム、硝酸カドミウムなどは水溶性である。他の不溶性塩
 1242 は、酸、光又は酸素と相互作用により溶解性が高くなる。カドミウム、酸化カドミウム、
 1243 カドミウム塩とホウケイ酸との混合物は有機合成で触媒として用いられる。銀とカドミ
 1244 ウムとの合金は、カルボニル化合物の選択的水素化に用いられる。

1245

1246 安全性基準の根拠となった毒性

1247

1248 カドミウムは、遺伝毒性はあるが、変異原性はないことが示されており、ヒトの発がん
 1249 物質として知られている (Group 1; IARC, 2012)。カドミウム及びカドミウム化合物は、
 1250 肺がんを引き起こす。また、カドミウム及びカドミウム化合物への曝露と、腎臓がん及
 1251 び前立腺がんとの間に正の関連性が認められている。

1252

1253 カドミウム及びカドミウム塩の経口曝露に対して感受性の高い評価指標は、腎毒性であ
 1254 る (Buchet et al, 1990)。骨格及び腎臓に対する影響は同程度の曝露レベルで認められ、
 1255 カドミウム曝露の感受性の高いマーカーとなる (ATSDR, 2012)。

1256

1257 カドミウムの労働曝露及び環境曝露両方における吸入曝露を評価した多数の疫学調査か
 1258 らの証拠により、がん (主に肺) の発症リスクがカドミウムの吸入曝露と相関して増加
 1259 することが示されている (IARC, 2012; NTP, 2004)。

1260

1261 経口曝露時のPDE値

1262

1263 カドミウム及びカドミウム塩の経口曝露に対して感受性の高い評価指標は、腎毒性であ
 1264 る (Buchet et al, 1990)。骨格及び腎臓に対する影響は同程度の曝露レベルで認められ、
 1265 カドミウム曝露の感受性の高いマーカーとなる (ATSDR, 2012)。ラット及びマウスを
 1266 対象としてカドミウムの経口投与試験が多く実施されているが、発がん性の証拠は示さ
 1267 れていない。したがって、腎毒性の評価指標を用いてカドミウムの経口曝露時のPDE値
 1268 を設定した。すなわちATSDRの勧告に従い、長期曝露時の0.1 µg/kgのレベルを用いて経
 1269 口曝露時のPDE値を設定した。これは、WHOの飲料水の限度値0.003 mg/L/dayと一致し
 1270 ている (WHO 2011)。

1271

1272 経口曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、以下の
 1273 ように算出した。

1274

1275 $PDE = 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$

1276

1277 注射による曝露時のPDE値

1278

1279 毎日0.6 mg/kgのカドミウムを週に5日皮下投与したラットの12週間の試験により、7週目
 1280 以降に腎障害が認められた (Prozialeck, 2009)。この試験のLOAELは0.6 mg/kgである。

1281
1282 注射曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数（F1～F5）を考慮に入れて、以下の
1283 ように算出した。

1284
1285
$$\text{PDE} = 0.6 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 10 \times 2] = 6.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

1286
1287 カドミウムは吸入経路で発がん性があるので、F4 は 10 を選択した。この試験では
1288 NOAEL が特定されていないので、F5 は 2 と設定した。

1289
1290 吸入曝露時のPDE値

1291
1292 カドミウムは変異原性を有さないので、 $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ を PEL として用いること（US DoL, 2013）
1293 は、許容できると考えられた。この PDE 値は、カドミウムの吸入曝露による発がん性リ
1294 スクの定量的推定と同様である（1 : 10,000 リスク, US EPA, 1992; EU SCOEL, 2010）。

1295
1296 吸入曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数（F1～F5）を考慮に入れて、以下の
1297 ように算出した。

1298
1299
$$24 \text{ 時間連続曝露換算} = 5 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \div 1000 \text{ L/m}^3 = 0.005 \text{ } \mu\text{g/L}$$

1300
1301
$$0.005 \text{ } \mu\text{g/L} \times 8 \text{ hours} \times 5 \text{ days} \div (24 \text{ hours} \times 7 \text{ days}) = 0.0012 \text{ } \mu\text{g/L}$$

1302
1303
$$1 \text{ 日投与量} = 0.0012 \text{ } \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L/day} \div 50 \text{ kg} = 0.69 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

1304
1305
$$\text{PDE} = 0.69 \text{ } \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 3.4 \text{ } \mu\text{g/day}$$

1306
1307 労働者集団から得られるデータを用いて全体の集団をカバーするために、修正係数 F2 は
1308 10 を適用した。

1309
1310 参考文献

1311
1312 ATSDR (2012). Toxicological Profile of Cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease
1313 Registry.

1314
1315 Buchet, JP, Lauwerys R, Roels H, et al. Renal effects of cadmium body burden of the general
1316 population. Lancet. 1990; 336: 699-702.

1317
1318 EU SCOEL (2010). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure
1319 Limits for Cadmium and its inorganic compounds. European Union Scientific Committee on
1320 Occupational Exposure Limits. SCOEL/SUM/136.

1321
1322 IARC (2012). Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts: A review of human carcinogens. Volume 100C.
1323 Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.

1324
1325 NTP (2004). Technical Report on Toxicity Studies of Cadmium Oxide (CAS No. 1306-19-0)
1326 Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. National Toxicology Program.

1327
1328 Prozialeck, WC, Edwards JR. et al. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of
1329 cadmium nephrotoxicity. Toxicology and Applied Pharmacology 238 (2009) 301–305.

1330
1331 US EPA (1992). Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS).

1332
1333 US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013.

1334
1335 WHO (2011). Cadmium in drinking water. Background document for development of WHO
1336 Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.

1337 クロム

1338

1339 クロムのPDE値の概要

| クロム (Cr III) | | | |
|--------------|-------|------|-----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (µg/day) | 11000 | 1100 | 2.9 |

1340

1341 序論

1342

1343 クロム (Cr) は、様々な酸化状態で存在する。中でも、Cr 0 (ステンレス鋼)、Cr II、
 1344 Cr III及びCr VIが重要である。Cr IIは容易に酸化を受けることから、化学合成で還元剤と
 1345 して用いられる。Cr VIは強力な酸化剤で、クロム酸塩 (CrO₄²⁻) 及び重クロム酸塩
 1346 (Cr₂O₇²⁻) は最もよく知られたオキシアニオンである。Cr IIIは環境で最も多く見られる
 1347 原子価状態で、ブドウ糖代謝に重要な必須元素である。クロムが欠乏すると、ブドウ糖
 1348 及び脂質代謝が変化することから、成人発症型糖尿病、循環器疾患及び神経系障害に関
 1349 連があると考えられている (Anderson, 1993, 1995)。医薬品中のクロムの由来として、
 1350 着色剤、設備又は容器及び施栓系からの溶出並びに触媒が考えられる。触媒として用い
 1351 る場合を除いて、医薬品から摂取するクロムは金属クロム (Cr 0) 又はCr IIIの原子価状
 1352 態であり毒性の高いCr VIではない。したがって、製剤に関するこの安全性アセスメント
 1353 は Cr IIIの既知の毒性情報を基にし、Cr VIはこの評価から除外する。着色剤として存在
 1354 するクロム (例：酸化クロム・グリーン、水酸化クロム・グリーン；21 CFR 72を参照の
 1355 こと) は意図的に添加していることから、本ガイドラインの適用範囲外である。

1356

1357 安全性基準の根拠となった毒性

1358

1359 経口曝露時のPDE値

1360

1361 クロムの経口摂取における臓器特異的な毒性を示すデータはない。一般に、Cr IIIを5
 1362 mg/kg/dayで経口摂取しても、健康に悪影響を及ぼさないとされている (US EPA, IRIS
 1363 1998)。

1364

1365 ラット及びマウスにピコリン酸 クロム (III) を混餌投与した2年間の発がん性試験
 1366 (NTP, 2010) が、製剤中に存在するクロムについて最も関連性のある安全性情報である。
 1367 本試験では460 mg/kg群の雄性ラットに包皮腺腫の発現率が増加したため、ピコリン酸 ク
 1368 ロム (III) のラットでのNOAELは、90 mg/kg (11.9重量%；Cr IIIとして10.7 mg/kg/day)
 1369 であった。この所見は、用量依存性が認められなかったため、試験の著者は不確実な所
 1370 見と報告している。また、この所見は、雄性マウス又はいずれの種の雌 (陰核腺) でも
 1371 認められなかった。従って、ピコリン酸 クロム (III) 処置に関連する発がん性所見がな
 1372 かったので、F4は1と設定した。

1373

1374 経口曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数 (F1～F5) を考慮に入れて、以下の
 1375 ように算出した。

1376

1377 $PDE = 10.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1] = 10.7 \text{ mg/day}$, 約11000 µg/day

1378

1379 注射による曝露時のPDE値

1380

1381 Cr (III) を栄養として静脈内投与する時の推奨量は年齢層により異なり、早期産児では
 1382 0.05 µg/kg/day、成人では15 µg/kgとなっている (Moukazel, 2009)。これらの1日推奨投
 1383 与量を超えると、有害反応 (例：特に新生児及び早期産児の腎臓に対して) が生じるか
 1384 どうか判断するには、十分な情報がない。

1385 クロムについては、注射曝露に対する PDE 値算出の基となる有用なデータがなかった。
1386 クロム及び無機クロム化合物の経口曝露時の生物学的利用率が約 10%であることを基に
1387 (ATSDR, 2012)、注射曝露時のクロムの推奨 PDE 値を以下に示す。

1388

1389 $PDE = 11000 \mu\text{g}/\text{day}/10 = 1100 \mu\text{g}/\text{day}$

1390

1391 吸入曝露時のPDE値

1392

1393 Deralenkoの試験(1999)では、硫酸クロム(III)粒子を13週間(1日6時間、週に5日間)
1394 吸入曝露させたところ、主に気道に慢性炎症(単核球浸潤、粒子状物質)及び肺胞壁の
1395 局在性肥厚が認められた。この作用はいずれの濃度でも認められた。LOAELは $17 \text{ mg}/\text{m}^3$
1396 ($3 \text{ mg CrIII}/\text{m}^3$)である。可溶性及び不溶性Cr(III)をラットに13週間吸入投与した試
1397 験ではいずれも、全身毒性は認められなかった。これらのデータに基づいて、吸入曝露
1398 でのMRL $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ をPDE値の設定に用いた(ATSDR, 2012)。

1399

1400 $PDE = 0.0001 \text{ mg}/\text{m}^3/1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L}/\text{day} = 2.9 \mu\text{g}/\text{day}$

1401

1402 参考文献

1403

1404 Anderson, RA. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency.
1405 Prog Clin Biol Res. 1993;380:221-34.

1406

1407 Anderson, RA. Chromium and parenteral nutrition. Nutr. 1995;11(1 suppl.):83-6.

1408

1409 ATSRD (2012). Toxicological Profile of Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease
1410 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

1411

1412 Deralenko, M.J., Rinehart, W.E., Hilaski, et al. Thirteen week subchronic rat inhalation toxicity
1413 study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic
1414 chromium sulfate. Toxicol Sci. 1999;52:278-88.

1415

1416 Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, et al. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium
1417 (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. Toxicology. 1986;42(2-3):219-32.

1418

1419 Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. Gastroenterology
1420 2009;137: S18-S28.

1421

1422 NTP (2010). Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of chromium
1423 picolinate monohydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP TR 556.

1424

1425 US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013.

1426

1427 US EPA (1998). Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS) 1998.

1428

1429 コバルト

1430

1431 コバルトのPDE値の概要

| コバルト (Co) | | | |
|--------------|----|-----|-----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (µg/day) | 50 | 5.0 | 2.9 |

1432

1433

1434

序論

1435

1436 コバルト (Co) は天然の元素で、多くの場合、酸素、硫黄及びヒ素などの他の元素と結
 1437 合している。、コバルトはビタミン B12 の不可欠な構成要素であり、ヘモグロビンの合
 1438 成及び悪性貧血予防に重要な複数の酵素の補酵素として機能するため、コバルトはヒト
 1439 の必須元素である。ビタミン B12 の推奨許容量は 2.4 µg/day であり、コバルトとして 0.1
 1440 µg に相当する。人体での無機コバルトとしての生物学的に必須の機能は確認されていな
 1441 い。コバルト化合物 (例：オクタン酸コバルト) は選択的水素化の触媒として用いられ
 1442 ている。

1443

1444

安全性基準の根拠となった毒性

1445

1447 IARC (2006) は、硫酸コバルト及び他の水溶性 Co (II) 塩は、ヒトで発がん性を示す可
 1448 能性があると結論した (Group 2B)。当該試験のデータでは、ラット及びヒトでの腫瘍
 1449 発生部位は肺に限定されていることを示している。

1450

1451 ヒトに反復経口曝露させた場合、赤血球増加症が最も感受性の高い所見である。ヒトで
 1452 のコバルトの吸入曝露は、重金属じん肺症として知られている重症で進行性の呼吸器疾
 1453 患並びに喘息及び接触性皮膚炎と関連がある。

1454

経口曝露時のPDE値

1455

1457 経口曝露時のPDE値は、入手可能なヒトのデータに基づいている。150 mgの塩化コバル
 1458 トをヒトに反復経口曝露させた場合、最も感受性の高い所見は、赤血球増加症であった
 1459 (約1 mg Co/kg/day)。経口曝露時のPDE値は、男性のボランティアに22日間経口曝露を
 1460 行った場合のLOAEL 1 mg/kg/dayに基づいて決定した (WHO, 2006)。

1461

1462 経口曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮し、以下のように
 1463 算出した。

1464

1465
$$PDE = 1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [1 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10] = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \text{ µg/day}$$

1466

注射による曝露時のPDE値

1467

1468 コバルト化合物の注射曝露時に関するデータはない。コバルト及び無機コバルト化合物
 1469 の経口曝露時の生物学的利用率が 18%~97%と範囲が大きいことから (ATSDR, 2004)、
 1470 低い生物学的利用率を考慮し安全係数として 10 を用い、注射曝露時のコバルトの PDE
 1471 値を以下のように算出した。

1472

1474
$$PDE = 50 \text{ µg/day} / 10 = 5.0 \text{ µg/day}$$

1475

吸入曝露時のPDE値

1476

1477
1478 硫酸コバルト及び他の水溶性Co (II) 塩は、ヒトで肺の腫瘍を引き起こす可能性がある
1479 (Group 2B)。

1480
1481 じん肺症、喘息及び接触性皮膚炎は、慢性的な吸入曝露によりヒトでみられる発がん性
1482 以外の毒性である。吸入でのPDE値の計算については、慢性吸入曝露でのMRL $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
1483 を用いた (ATSDR, 2010)。

1484
1485 $0.0001 \text{ mg}/\text{m}^3 / 1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L}/\text{day} = 2.9 \mu\text{g}/\text{day}$

1486
1487 参考文献

1488
1489 ATSDR (2010): Toxicological Profile for Cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease
1490 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

1491
1492 IARC (2006) Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and
1493 Vanadium Pentoxide. International Agency for Research on Cancer volume 86, 2003, updated in
1494 2006.

1495
1496 WHO (2006) Concise International Chemical Assessment Document 69. Cobalt and Inorganic
1497 Cobalt Compounds. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
1498 (IOMC). World Health Organization.

1499

1500 銅

1501

1502 銅の PDE 値の概要

| 銅 (Cu) | | | |
|--------------|------|-----|----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (μg/day) | 1300 | 130 | 13 |

1503

1504

1505 序論

1506

1507 銅 (Cu) は、第一遷移元素で第 11 族元素の 1 つであり、主に 2 つの酸化状態 (Cu I 及び
1508 Cu II) をとる。動物及びヒトの両方で必須の微量元素である。銅はいくつもの重要な酵
1509 素系で不可欠な役割を果たし、正常な造血と細胞代謝に密接に関連している。銅化合物
1510 (例：亜クロム酸銅) は水素化分解及び脱炭酸反応の触媒として用いられる。

1511

1512 安全性基準の根拠となった毒性

1513

1514 動物及びヒトでの安全性データの総合的なレビューから、銅は毒性用量を経口摂取する
1515 と、消化管、肝臓及び腎臓に有害作用を及ぼす可能性のあることが示されている (Araya
1516 et al, 2003)。

1517

1518 経口曝露時の PDE 値

1519

1520 マウス、ラット及びイヌを用いた硫酸銅及び銅8-キノリノラトに関する試験が実施され
1521 ている (Environmental Health Criteria, 1998)。ラットは、肝臓及び腎臓に対する作用に
1522 より感受性が高い動物種であると判断された。ラットを用いた13週間試験では、硫酸銅
1523 のNOAELは17 mg/kg/day (6.7 mg/kg/dayの銅に相当) であった (Hebert, 1993)。

1524

1525 経口曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて以下のよ
1526 うに算出した。

1527

1528 $PDE = 6.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 1.34 \text{ mg/day} = 1340 \text{ } \mu\text{g/day}$, 約1300 μg/day

1529

1530

1531 注射による曝露時の PDE 値

1532

1533 銅についての安全性レビューでは、注射曝露に対するPDE値算出の基となる重要な評価
1534 を特定することができなかった。先進工業国で消費される一般的な食事の場合、ヒトの
1535 消化器系は経口摂取した銅の30%~40%を吸収する (Wapnir, 1998)。銅及び無機銅塩の
1536 経口曝露時の生物学的利用率が30%~40%と限られていることに基づいて、注射曝露時
1537 の銅の推奨PDE値を以下のように算出した。

1538

1539 $PDE = 1340 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 134 \text{ } \mu\text{g/day}$, 約130 μg/day

1540

1541 吸入曝露時の PDE 値

1542

1543 入手可能であった吸入時の銅の毒性に関するデータは、短期、中期又は長期吸入時の
1544 MRLを導き出すには不十分であると考えられた (ATSDR, 2004)。

1545

1546 吸入曝露時のPDE値は経口曝露時のPDE値を100で除して算出した (3.1項に記載)。

1547

1548 $1340/100 = 13.4 \text{ } \mu\text{g/day}$, 約13 μg/day

1549

- 1550 参考文献
1551 Araya M, Olivares M, Pizarro F, et al. 2003. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of
1552 copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. Am J Clin Nutr.
1553 2003;77(3):646-50.
1554
1555 ATSDR (2004). Profile For Copper, U.S. Department of Health and Human Services, Public
1556 Health Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
1557
1558 EHC (1998). Copper. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health
1559 Criteria 200.
1560
1561 Hebert CD, Elwell MR, Travlos GS et al. Subchronic Toxicity of Cupric Sulfate Administered in
1562 Drinking Water and Feed to Rats and Mice. Fundamental and Applied Toxicology 21, 461-475
1563 (1993).
1564
1565 Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr. 1998;67(suppl): 1054S-60S.
1566
1567 WHO (1982) . Copper - Toxicological Evaluation of Certain Food Additives (WHO Food
1568 Additive Series 17. World Health Organization
1569

1570 金

1571

1572 金のPDE値の概要

| 金 (Au) | | | |
|--------------|-----|-----|-----|
| | 経口 | 注射 | 吸入 |
| PDE (µg/day) | 130 | 130 | 1.3 |

1573

1574

1575 序論

1576

1577 金 (Au) は、金属形態及び+1~+5 の酸化状態で存在し、1 価及び 3 価の形態が最も一般的
 1578 である。金そのものは吸収されにくく、したがって生物学的に活性があるとは見なされ
 1579 されていない。金は、有機合成における触媒として、担体又は塩化金及び L-Au⁺（ここで、
 1580 L はホスフィン、亜リン酸塩又はアルシンである。Telles, 1998）のような複合体として
 1581 用いられている。製剤中の金の唯一の由来は、触媒としての使用によるものである。金

1582 (I) 塩は、治療的に用いられる。

1583

1584 安全性基準の根拠となった毒性

1585

1586 金の毒性のほとんどの知見は、金の治療的使用に基づいている。現在利用可能な治療法
 1587 では、1 価の金 (I) とイオウ配位子 (Au-S) との金塩を用いるが、金属の金も研究され
 1588 ている。コロイド状の金属金 (単原子金) を、30 mg/d で 1 週間、次に 60 mg/d で 1 週間、
 1589 又は逆のスケジュールで、患者 10 例に投与して、毒性は認められなかった。患者は、30
 1590 mg/day で更に 2 年間治療を継続した。血液学的細胞毒性、腎臓の細胞毒性又は肝臓の細
 1591 胞毒性の所見は認められず、リウマチ性関節炎の臨床症状及びサイトカイン・パラメータ
 1592 においてある程度の改善が認められた (Abraham and Himmel, 1997)。

1593

1594 金化合物を用いた長期の動物データが存在する。しかし、これらの試験は 1 価の金 (Au
 1595 I) を用いて実施されており、医薬品中の金の潜在的な毒性を評価するには十分適切であ
 1596 るとは考えられない。

1597

1598 Au (III) はより毒性の強い形態と考えられ、触媒反応において用いられている (例：三
 1599 塩化金として)。金 (III) 複合体に関しては、限られたデータしか存在しない。1 つの
 1600 試験では、金 (III) 化合物 [Au (en) Cl₂] Cl (ジクロロエチレンジアミン-金 (III) 塩
 1601 イオン) は、ラットの腎臓及び肝臓において軽微な組織学的変化をもたらす。マウスに
 1602 においては、32.2 mg/kg の用量で腹腔内に 14 日間投与して、腎尿細管壊死を認めなかった
 1603 (Ahmed et al, 2012)。

1604

1605 経口曝露時のPDE値

1606

1607 金の曝露に対して毒性学的に重要な評価指標は、腎毒性である。

1608

1609 経口曝露時の PDE 値を、付録 1 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて以下の
 1610 ように算出した。

1611

1612 $PDE = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / [12 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10] = 134 \text{ ug/day}$, 約 130 ug/day

1613

1614 NOAEL が確立されておらず、毒性学的評価は完了していなかったため、F5 は 10 に設定
 1615 した。

1616