

1617 注射による曝露時の PDE 値

1618

1619 ヒトに金チオリンゴ酸ナトリウムを 50 mg 筋肉内注射した場合の生物学的利用率は 95%  
1620 超であった (Blocka, 1986)。ウサギに金チオリンゴ酸ナトリウム 2/mg/kg を筋肉内注射  
1621 した場合の吸収率は約 70%であった (Melethil, 1987)。

1622

1623 生物学的利用率が高いことから、注射曝露時の PDE 値は経口曝露時の PDE 値と同等で  
1624 ある。

1625

1626 PDE = 130 µg/day

1627

1628

1629 吸入曝露時の PDE 値

1630

1631 関連のあるデータがないことから、3.1 項に記載のとおり経口での PDE 値に対して修  
1632 正係数 100 を適用した。

1633

1634 PDE = 134 / 100 = 1.34 µg/day, 約 1.3 µg/day

1635

1636

1637 参考文献

1638

1639 Abraham GE, Himmel PB. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal  
1640 metallic gold. J Nutr Environ Med (1997) 7:295-305.

1641

1642 Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMMansour, Shawarby MA. Histological  
1643 Changes in Kidney and Liver of Rats Due to Gold (III) Compound [Au(en)Cl<sub>2</sub>]Cl. PLoS ONE  
1644 (2012) 7(12): 1-11.

1645

1646 Blocka KL, Paulus HE, and Furst DE. Clinical pharmacokinetics of oral and injectable gold  
1647 compounds. Clin Pharmacokinet. 1986;11:133-43.

1648

1649 Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. Pharm Res. 1987;  
1650 4(4):332-6.

1651

1652 Telles JH, Brode S, Chabanas M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the  
1653 addition of alcohols to alkynes. Angewandte Chemie International Edition (1998) 37:1415-1418.

1654

1655 鉛

1656

1657 鉛の PDE 値の概要

鉛 (Pb)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	5.0	5.0	5.0

1658

1659

1660 序論

1661

1662 鉛 (Pb) は最も一般的な重金属である。有機物としても無機物としても存在する。一般  
 1663 的に 2 価の鉛化合物で、酢酸鉛などの水溶性塩と酸化鉛などの不溶性塩がある。有機鉛  
 1664 化合物としては、ガソリン添加物のテトラメチル鉛とテトラエチル鉛がある。有機鉛化  
 1665 合物は大気中で比較的速やかに分解され、水及び土壌中に無機鉛化合物として残留する。  
 1666 鉛がヒトや哺乳動物で生物学的に有用な機能を有しているかは不明である (ATSDR,  
 1667 2007)。

1668

1669 安全性基準の根拠となった毒性

1670

1671 ヒトや動物では、鉛曝露により神経、生殖、発生、免疫、循環器及び腎臓が影響を受け  
 1672 る可能性がある。一般に、鉛毒性に対する感受性は成人と比較して胎内及び小児期に曝  
 1673 露された方が大きい。対象とする血中レベルを 1~2 µg/dL と設定し、生物学的利用率が  
 1674 100%で他に曝露が無いと仮定したモデリングプログラム (US EPA, 2009) を用いて PDE  
 1675 値を算出した。このため、PDE 値は投与経路に関わらず同じである。

1676

1677 経口曝露時の PDE 値

1678

1679 経口曝露でのヒトで認められる最も感受性が高くかつ重要な影響は、神経行動学的な有  
 1680 害作用であると考えられる。疫学的試験データにより、5 µg/dL 未満の血中鉛濃度と小児  
 1681 の神経行動学的障害との関連性が示唆されている (NTP, 2011)。

1682

1683 US EPA モデル (Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model, 1994) (吸収率  
 1684 100%、他に鉛の供給源なし) に従うと、0~7 歳 (0~82 ヶ月) の小児では 5 µg/day の経  
 1685 口摂取は 1~2 µg/dL の血中レベルとなる。

1686

1687 PDE=5.0 µg/day

1688

1689 注射による曝露時の PDE 値

1690

1691 鉛の経口曝露時の影響は血中レベルに基づいている。したがって、注射曝露時の PDE 値  
 1692 は、経口曝露時の PDE 値である 5.0 µg/day と同じ。

1693

1694 吸入曝露時の PDE 値

1695

1696 鉛の経口曝露時の影響は血中レベルに基づいている。したがって、吸入曝露時の PDE 値  
 1697 は、経口曝露時の PDE 値である 5.0 µg/day と同じ。

1698

1699

1700 参考文献

1701

1702 ATSDR (2007). Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease  
1703 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

1704

1705 NTP (2011). Monograph on health effects of low-level lead. National Toxicology Program.

1706

1707 US EPA (2009). Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model for Lead. 1994; updated  
1708 2009.

1709

1710

1711 リチウム

1712

1713 リチウムの PDE 値の概要

リチウム (Li)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	780	390	25

1714

1715

1716 序論

1717

1718 リチウム (Li) は植物及び動物組織に存在する一般的な金属である。リチウムは、双極  
1719 性障害の治療薬として用いられている。リチウムは、触媒としても単独又は他の金属と  
1720 組み合わせて用いられている。リチウム化合物 (例：水素化アルミニウムリチウム) は、  
1721 有機合成の試薬として用いられている。

1722

1723 リチウムは、一般に+1 価の酸化状態の塩の形でのみ存在している。

1724

1725 安全性に影響を及ぼす毒性

1726

1727 データをレビューし、投与経路別に安全性に影響を及ぼす毒性を特定した。

1728

1729 経口曝露時のPDE値

1730

1731 炭酸リチウムの免疫系に対する影響については最低限のデータしかない。炭酸リチウム  
1732 の免疫系に対する影響を評価するためのマウス 14 日間試験が実施された (NTP, 1986)。  
1733 50 及び 200 mg/kg の用量では影響が認められなかったため、再試験及び後の試験では、  
1734 用量を 100、300 及び 400 mg/kg に変更した。所見としては、肝臓及び胸腺重量の減少並  
1735 びに白血球、赤血球及び関連パラメータの変化が用量依存的に認められた。

1736

1737 NOAEL として 200 mg/kg/day (18.7 mg/kg/day のリチウムに相当) を用い、付録 1 で取り  
1738 上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、PDE 値を以下のように算出した。

1739

1740  $PDE = 18.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [12 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1] = 0.78 \text{ mg/day} = 780 \text{ } \mu\text{g/day}$

1741

1742 注射による曝露時のPDE値

1743

1744 注射曝露時の PDE 値を設定するのに十分なデータがない。しかし、経口曝露時の生物学  
1745 的利用率が 85% (Grandjean, 2009) であることに基づき、そして修正係数 2 を用いて、  
1746 注射曝露時の PDE 値を以下のように算出した。

1747

1748  $PDE = 0.77 \text{ mg/day} / 2 = 0.39 \text{ mg/day} = 390 \text{ } \mu\text{g/day}$

1749

1750 吸入曝露時のPDE値

1751

1752 ウサギを 0.6 及び 1.9 mg/m<sup>3</sup> の濃度の塩化リチウムに 4~8 週間曝露 (1 日 6 時間曝露を 1 週間  
1753 に 5 日間) した (Johansson et al, 1988)。炎症性の病変に注目し、肺を光学顕微鏡及び電  
1754 子顕微鏡で調べた。重大な影響は認められなかったため、最高濃度を PDE 値の設定に用  
1755 いた。

1756

1757 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  
1758 ように算出した。

1759

1760 24 時間連続曝露換算 :  $PDE = 1.9 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ L/m}^3 = 0.0019 \text{ mg/L}$

1761  
1762  $0.0019 \text{ mg/L} \times 6 \text{ h/day} \times 5 \text{ days} / 24\text{h/day} \times 7\text{days} = 0.000339 \text{ mg/L}$

1763  
1764 1日投与量 :  $0.339 \text{ } \mu\text{g/L} \times 1440 \text{ L/day} / 4 \text{ kg} = 122.04 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

1765  
1766  $\text{PDE} = 122.04 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [2.5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1] = 25 \text{ } \mu\text{g/day}$

1767  
1768 参考文献

1769  
1770 Grandjean EM, and Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based  
1771 approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. CNS Drugs.  
1772 2009;23(4):331-49.

1773  
1774 Johansson A, Cramner T, Curstedt, C, et al. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. J  
1775 Appl Toxicol. 1988;8:373-5.

1776  
1777 NTP (1986). Immunotoxicity of Lithium Carbonate in Female B6C3F1 Mice (CAS No. 554-13-2),  
1778 NTP Report Number IMM85001.

1779

1780 水銀

1781

1782 水銀の PDE 値の概要

水銀 (Hg)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	40	4.0	1.2

1783

1784 水銀 (Hg) は、地球環境において広く存在する元素である。水銀は、元素水銀 (金属水  
1785 銀)、無機水銀及び有機水銀の 3 つの形態で存在する。製剤中に残留する可能性が最も  
1786 高い形態は、無機水銀である。したがって、この安全性アセスメントは、元素水銀と無  
1787 機水銀に関連する毒性学的データに基づいて行う。この安全性アセスメント及び算出さ  
1788 れた PDE 値は、有機水銀には適用しない。

1789

1790 安全性基準の根拠となった毒性

1791

1792 無機水銀がヒトにおいて発がん性であることを示すデータはない。実験動物において塩  
1793 化水銀の発がん性を示唆する知見は限定的である。IARC は、無機水銀化合物は、ヒト  
1794 に対する発がん性に関して分類することができないと結論した (Group 3; IARC, 1997)。

1795

1796 無機水銀化合物は有機水銀と比べて経口曝露時の生物学的利用率が著しく低く、神経学  
1797 的、腐蝕性、造血系及び、腎臓への影響並びに皮膚疾患 (先端疼痛症) など様々な毒性  
1798 学的影響が誘発される。無機水銀及びその塩の安全性上制約となる毒性は、腎毒性であ  
1799 る。

1800

1801 経口曝露時の PDE 値

1802

1803 塩化第二水銀については最長 2 年間までの一連の NTP 試験が存在する。そのなかのラッ  
1804 ト 6 ヶ月間強制経口投与試験の成績を PDE 値の算出に選択した。理由は、詳細な臨床病  
1805 理学評価及び 2 年間試験よりも広い用量範囲が用いられていることによる。このラット  
1806 6 ヶ月試験で認められた腎臓に対する有害作用 (NTP, 1993) に基づくと、水銀の  
1807 LOAEL は 0.23 mg/kg/day であった (週 7 日間曝露として補正すると 1 日当たりの水銀曝  
1808 露量は 0.16 mg/kg となる)。

1809

1810 経口曝露時の PDE 値を、付録で取り上げた修正係数 (F1~F5) を用いて、以下のように  
1811 求める。

1812

$$1813 \text{ PDE} = 0.16 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 2] = 0.04 \text{ mg/day} = 40 \text{ } \mu\text{g/day}$$

1814

1815 当該試験において NOAEL は特定されなかったが、LOAEL における影響は、対照動物で  
1816 も認められる所見の軽度な頻度増加のみであったため、F5 は 2 と設定した。

1817

1818 注射による曝露時の PDE 値

1819

1820 動物試験では、無機水銀の経口生物学的利用率が 10%~30% の範囲にあった (ATSDR,  
1821 1999)。したがって、経口曝露時の PDE 値は係数 10 で除する (3.1 項に記載)。

1822

$$1823 \text{ PDE} = 40 / 10 = 4.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

1824

1825 吸入曝露時のPDE値

1826

1827 大気中の TWA 値が 14~20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲の作業環境調査研究で示されたヒト吸入曝露時  
1828 (US EPA, 1995; EU SCOEL, 2007) の最も感受性が高い評価指標は神経行動学的影響で  
1829 あると考えられる。

1830

1831 低レベル (14  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の水銀に曝露された歯科医において神経行動学的影響が認められ  
1832 たこと ((Ngim et al., 1992) は、TWA を LOAEL として考えなければならないことを示し  
1833 ている。

1834

1835 付録1に示す修正係数 (F1~F5) を考慮し、また、金属水銀蒸気に対する長期間曝露に  
1836 基づいて、吸入曝露時のPDE値は以下の通りとなる。

1837

1838 24時間連続曝露換算

$$= \frac{14 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr}/\text{day} \times 6 \text{ days}/\text{week}}{24 \text{ hr}/\text{day} \times 7 \text{ days}/\text{week} \times 1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.004 \mu\text{g}/\text{L}$$

1839

$$1 \text{ 日投与量} = \frac{0.004 \mu\text{g}/\text{L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 2.30 \mu\text{g}/\text{kg}$$

1840

$$\text{PDE} = \frac{2.30 \mu\text{g}/\text{kg} \times 50 \text{ kg}}{1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10} = 1.2 \mu\text{g}/\text{day}$$

1841

1842

1843 参考文献

1844

1845 ATSDR (1999). Toxicological profile for mercury. Agency for Toxic Substances and Disease  
1846 Registry. Centers for Disease Control. Atlanta, Georgia.

1847

1848 EU SCOEL (2007). Recommendation from the European Scientific Committee on Occupational  
1849 Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds.  
1850 SCOEL/SUM/84.

1851

1852 IARC (1997). Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing  
1853 Industry. Volume 58; 1993, updated in 1997.

1854

1855 Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in  
1856 dentists. Br J Ind Med. 1992;49(11):782-90.

1857

1858 NTP (1993). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride  
1859 (CAS No. 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 408. National  
1860 Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service,  
1861 National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC.

1862

1863 US-EPA (1995). Mercuric chloride ( $\text{HgCl}_2$ ). Integrated Risk Information System (IRIS).

1864

1865 WHO (2003). Concise International Chemical Assessment Document 50: Elemental mercury and  
1866 inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva, World  
1867 Health Organization, International Programme on Chemical Safety.

1868

1869 モリブデン

1870

1871 モリブデンの PDE 値の概要

モリブデン (Mo)			
	経口	注射	吸入
PDE (μg/day)	180	180	7.6

1872

1873

1874 序論

1875

1876 モリブデン (Mo) の主な酸化状態は IV 及び VI で、オキシアニオンの状態が最も一般的  
1877 である。土壌中及び天然水中ではモリブデンは主にモリブデン酸イオン ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) とし  
1878 て存在し、 $\text{K}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{Ca}_2^+$ などの各種陽イオンと可溶性の化合物を形成する。土壌中  
1879 ではモリブデンは様々な状態で存在し、その濃度は 0.1~10 mg/kg である。MoO<sub>2</sub> 及び  
1880 MoS<sub>2</sub> は水に溶けない。野菜、乳製品及び肉類に幅広く存在する。Mo 化合物 (例: Bi-  
1881 Mo、Fe-Mo、酸化モリブデン及びモリブデン錯体) は、有機合成で触媒として用いられ  
1882 ている。

1883

1884 Mo 欠乏症の特徴は、夜盲、悪心、見当識障害、昏睡、頻脈及び頻呼吸であり、血漿中の  
1885 メチオニン濃度上昇などの生化学的異常を伴う。また、完全静脈栄養を受けている患者  
1886 では、血清中の尿酸濃度がほぼ検出限界未満となると報告されている (Abumrad et al.,  
1887 1981)。

1888

1889 安全性基準の根拠となった毒性

1890

1891 モリブデンの三酸化物は変異原性を示さなかった (NTP 1997)。IARC又はUS EPAによ  
1892 る発がん性の評価は行われていない。

1893

1894 ラットを用いた各種試験で最も感受性が高かった影響は、性周期の変化である。モリブ  
1895 デンの吸収と貯留は食事に含まれる銅及び硫酸塩との相互作用により大きく影響を受け  
1896 る。モリブデンの過剰摂取により生じる代表的な症状は、銅欠乏症の症状と類似してお  
1897 り、体重減少、成長遅延、摂食障害、貧血、下痢、毛髪色素欠乏症、精巣変性、受胎率  
1898 低下、乳汁分泌不全、呼吸困難、協調運動障害、粘膜刺激などがある (Engel et al,  
1899 1956)。

1900

1901 経口曝露時のPDE値

1902

1903 Fungwe ら (1990) は、雌性ラットにモリブデンを 0、5、10、50 又は 100 mg/L 含む飲料  
1904 水を与え、受胎能力及び生殖性能に対するモリブデン酸ナトリウムの影響を検討した。6  
1905 週間後には、モリブデンの影響が性周期 (3 サイクルの観察) 検査及び膣細胞検査で認  
1906 められた。一部の雌性ラットを無処置雄性ラットと交配させた。妊娠した母動物に対し  
1907 て妊娠 21 日目までモリブデンの投与を継続し、胎児への影響を調べた。10 mg/L 以上の  
1908 濃度で性周期、妊娠時体重及び胎児に影響が認められ、5 mg/L が NOAEL と判断された。  
1909 Vyskocil と Viau (1999) は、このモリブデンの NOAEL を 0.9 mg/kg/day と算出した。

1910

1911 付録 1 で取り上げた修正係数 (F1~F5) を用いて、経口曝露時の PDE 値を以下のように  
1912 算出した。

1913

1914  $\text{PDE} = 0.9 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 1 \times 5 \times 1] = 0.180 \text{ mg/day} = 180 \text{ } \mu\text{g/day}$

1915

1916 胎児への影響を基に、F4 は 5 を選択した。



1917 注射による曝露時のPDE値

1918

1919 VyskocilとViauの報告によると(1999)、経口曝露時のヒトでの生物学的利用率は28%~  
1920 77%の範囲であった。Turnlandら(2005)は、モリブデンの吸収は健常男性で約90%であ  
1921 ったと報告している。したがって、注射曝露時のPDE値は、経口曝露時のPDE値と同一  
1922 である。

1923

1924 PDE = 180 µg/day

1925

1926 吸入曝露時のPDE値

1927

1928 ラット及びマウスでは肺胞に慢性炎症が認められた。更に、三酸化モリブデンの2年間吸  
1929 入試験で雄性ラットに細気管支肺胞腺腫及び腺癌の発生頻度の軽度の増加傾向が認めら  
1930 れた(NTP, 1997)。雌性ラットでは、肺に腫瘍は認められなかった。マウスでは、最低  
1931 用量の10 mg/m<sup>3</sup> (6.7 mg/m<sup>3</sup> of Mo)において細気管支肺胞腺腫及び腺癌が認められた。

1932

1933 吸入曝露時のPDE値は、マウスのがん原性試験において、細気管支肺胞腺癌が認められ  
1934 た低用量に基づいて、付録1で取り上げた修正係数(F1~F5)を用いて計算した。

1935

1936  $6.7 \text{ mg/m}^3 \div 1000 \text{ m}^3/\text{L} = 0.0067 \text{ mg/L}$

1937

1938 24時間連続曝露換算

1939

$$= \frac{0.0067 \text{ mg/L} \times 6 \text{ hr} \times 5 \text{ d}}{24 \text{ hr} \times 7 \text{ d}} = 0.0012 \text{ mg/L}$$

1940

$$1 \text{ 日投与量} = \frac{0.0012 \text{ mg/L} \times 43 \text{ L/d}}{0.028 \text{ kg}} = 1.83 \text{ mg/kg}$$

1941

$$\text{PDE} = \frac{1.83 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 1 \times 10 \times 10} = 7.6 \text{ µg/day}$$

1942

1943

1944 参考文献

1945

1946 Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, et al. Amino acid intolerance during prolonged total  
1947 parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. Am J Clin Nutr. 1981;34(11):2551-9.

1948

1949 Engel RW, Miller RF, Price NO. Added dietary inorganic sulfate and its effect upon rats fed  
1950 molybdenum, J Nutr, 1956;60 (4): 539-47.

1951

1952 Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, et al. The role of dietary molybdenum on estrous activity,  
1953 fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. Nutr Res.  
1954 1990;10:515-24

1955

1956 NTP (1997). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Molybdenum Trioxide (CAS No. 1313-  
1957 27-5) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program.

1958

1959 Turnland JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied  
1960 with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. Am J of Clin Nutr  
1961 1995; 62:790-796.

1962

1963 Vyskocil A and Viau C (1999) Assessment of molybdenum toxicity in humans, J Appl Toxicol.  
1964 1999;19:185-92.

1965

1966 ニッケル

1967

1968 ニッケルの PDE 値の概要

ニッケル (Ni)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	600	60	6.0

1969

1970

1971 序論

1972

1973 ニッケル (Ni) は、第 10 族の第一遷移元素である。ニッケルは、0、I、II 及び III の原  
 1974 子価となり得るが、主な酸化状態は+2 である。ニッケルは、様々な鉱物形態で天然に存  
 1975 在する金属である。一般に、塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケルなどの可溶性  
 1976 の高いニッケル化合物は、酸化ニッケルや亜硫化ニッケルなどの可溶性の低い化合物と  
 1977 比べて毒性が高い傾向がある。ニッケルは、ヒトでは栄養学的に必須ではないが、動物  
 1978 でニッケルが不足すると有害作用が生じることがある。ニッケル-アルミニウム合金など  
 1979 として、ニッケルは水素化反応の触媒として用いられている。

1980

1981 安全性基準の根拠となった毒性

1982

1983 ニッケルには、遺伝毒性があるが、変異原性はない (IARC 2012)。ニッケル塩の経口  
 1984 曝露後に、発がん性を示唆する所見は認められていない。げっ歯類を用いたいくつかの  
 1985 吸入曝露試験で、塩のタイプに依存して腫瘍が増加した (ATSDR, 2005; EU EFSA,  
 1986 2005)。ニッケルの全ての形態をまとめて、IARC (2012) はニッケルをヒトの発がん性  
 1987 物質 (Group 1) と分類している。

1988

1989 ヒトや動物がニッケルを大量に経口摂取すると、胃痛、体重減少及び血液と腎臓に有害  
 1990 作用が生じる可能性がある。ヒトでは、一般的にニッケルが皮膚と長期間にわたって接触  
 1991 すると、感作される。慢性吸入曝露により、ヒト及び動物共に肺及び鼻腔に有害変化が  
 1992 生じる可能性がある。

1993

1994 経口曝露時のPDE値

1995

1996 ヒトのニッケルに対する感作性は、最も感受性の高い評価指標であることから、経口で  
 1997 のPDE値の設定に用いた。ヒトのデータは、経口で0.012 mg/kgの用量でニッケルに曝露  
 1998 されると、ニッケルに感作されたヒトに皮膚炎を誘発することを示している。感作され  
 1999 ていないヒトでは、これらのニッケル濃度に曝露されても、皮膚炎を生じなかった  
 2000 (Nielsen 1999)。同様のデータは、0.02 mg/kgの用量でATSDRにより示されている  
 2001 (2005)。

2002

2003  $PDE = 0.012 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} = 0.60 \text{ mg/day} = 600 \text{ µg/day}$ 

2004

2005 注射による曝露時のPDE値

2006

2007 安定なニッケル同位体を用いたヒトでの試験では、経口摂取された標識体の 29%~40%  
 2008 が吸収されたと推定された (糞便中排泄データに基づく) (Patriarca et al. 1997)。ニッ  
 2009 ケル及び水溶性ニッケル化合物の経口曝露時の生物学的利用率が低いことから、経口  
 2010 PDE 値を係数 10 で除した (3.1 項に記載)。

2011

2012  $PDE = 600 \text{ µg/day} / 10 = 60 \text{ µg/day}$ 

2013

2014 吸入曝露時のPDE値

2015

2016 吸入によるPDE値の計算については、利用可能なデータから適切なニッケルの形態を選  
 2017 択した。酸化ニッケル（この形態は、通常ステンレス鋼のコーティングに用いられる）  
 2018 を用いた2年間の試験では、ハムスター（Wehner et al., 1984）又はマウス（NTP、1996）  
 2019 に腫瘍は認められなかったが、ラットではいくつかの発がん性を示唆する所見が認めら  
 2020 れた（NTP, 2006）。金属ニッケルの吸入曝露では発がん性は認められなかった（Oller,  
 2021 2008）。

2022

2023 修正係数（付録1で取り上げたF1～F5）を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値をラット試  
 2024 験でのニッケルのNOAELの0.5 mg/m<sup>3</sup>/dayに基づいて以下のように算出した。

2025

2026 24時間連続曝露換算：0.5 mg/m<sup>3</sup> / 1000 L/m<sup>3</sup> = 0.0005 mg/L

2027

2028 0.0005 mg/L × 6 hr × 5 d / 24 hr × 7 d = 0.000089 mg/L

2029

2030 1日投与量 0.000089 mg/L × 290 L/d / 0.425 kg = 0.060 mg/kg

2031

2032 PDE = 0.060 mg/kg × 50 kg / [5 × 10 × 1 × 10 × 1] = 6.0 μg/day

2033

2034

2035 参考文献

2036

2037 ATSDR (2005). Toxicological Profile for Nickel. Agency for Toxic Substances and Disease  
 2038 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

2039

2040 Dunnick JK, Elwell MR, Benson JM, et al. Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to  
 2041 nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice.  
 2042 Fundam Appl Toxicol. 1989;12(3):584-94.

2043

2044 Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel  
 2045 subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. Cancer Res.  
 2046 1995;55(22):5251-6.

2047

2048 EU EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on  
 2049 a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Nickel. The EFSA  
 2050 Journal. 2005;146:1-21.

2051

2052 Goodman JE, Prueitt RL, Thakali S, Oller AR. The nickel ion bioavailability of the carcinogenic  
 2053 potential of nickel-containing substances in the lung. Crit Rev Toxicol (2011) 41:142-174.

2054

2055 Haney JY, McCant DD, Sielken RL, Valdez-Flores C, Grant RL. Development of a unit risk  
 2056 factor for nickel and inorganic nickel compounds based on an updated carcinogenicity toxicity  
 2057 assessment. Reg Toxicol Pharmacol (2012) 62: 191-201.

2058

2059 Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate  
 2060 hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicology and Applied Pharmacology 224 (2007) 126-137.

2061

2062 IARC (2012). Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts: A review of human carcinogens. Volume 100C.  
 2063 Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.

2064

2065 Oller AR, Kirkpatrick DT, Radovsky A, Bates HK. Inhalation carcinogenicity study with nickel  
 2066 metal powder in Wistar rats. Toxicol Appl Pharmacol (2008) 233:262-275.

2067

- 2068 Patriarca M, Lyon TD, Fell GS. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable  
2069 isotope. *Am J Clin Nutr.* (1997) 66:616-21.  
2070
- 2071 Nielsen GD, Ulla Søderberg U, Jørgensen PJ et al. Absorption and Retention of Nickel from  
2072 Drinking Water in Relation to Food Intake and Nickel Sensitivity. *Toxicology and Applied*  
2073 *Pharmacology* 154, 67–75 (1999).  
2074
- 2075 NTP (2002). Report on carcinogens. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human  
2076 Services, Public Health Service, National Toxicology Program.  
2077
- 2078 NTP (2006). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide. National Toxicology  
2079 Program Technical Report Series No. 451.  
2080
- 2081 Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, et al. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary  
2082 carcinogenesis of rats. *JNCI.* 1974;54:1165-72.  
2083
- 2084 Wehner AP, Dagle GE, Busch RH. Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters.  
2085 *IARC Sci Publ.* 1984;(53):143-51.  
2086

2087 パラジウム

2088

2089 パラジウムの PDE 値の概要

パラジウム (Pd)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	100	10	1.0

2090

2091

2092 序論

2093

2094 パラジウム (Pd) は、銀白色の展延性のある金属元素で、他の白金族金属やニッケルと  
 2095 似ており、ともに存在している。パラジウムは、Pd<sup>0</sup> (金属)、Pd<sup>2+</sup>及び Pd<sup>4+</sup>の 3 つの状  
 2096 態で存在する。有機金属化合物を形成しうるが、産業利用されているのはそのうちわず  
 2097 かである。パラジウム (様々な担体上で) は、水素化反応の触媒として用いられている。  
 2098 パラジウム金属は大気中において安定で、王水と硝酸以外のほとんどの試薬と反応せず  
 2099 腐食しない。

2100

2101 各種パラジウム化合物について細菌又は哺乳動物細胞を用いた *in vitro* の変異原性試験  
 2102 (サルモネラ菌を用いたエームス試験、大腸菌を用いた SOS クロモテスト、ヒトリンパ  
 2103 球を用いた小核試験) が複数実施されているが、結果はいずれも陰性であった。

2104

2105 安全性基準の根拠となった毒性

2106

2107 データをレビューし、投与経路別に安全性に影響を及ぼす毒性を特定した。

2108

2109 経口曝露時のPDE値

2110 パラジウム塩の毒性及び発がん性については、動物を用いた長期試験が数多く実施され  
 2111 ている。しかし、今日まで現行の毒性試験法ガイドラインに従って実施された試験はな  
 2112 い。入手可能なデータからは、パラジウムの NOAEL は 0.8~1.5 mg/kg の範囲にあること  
 2113 が示唆される。マウスに塩化パラジウム (II) を含む飲料水を与えてパラジウムとして  
 2114 約 1.2 mg/kg/日を生涯経口曝露させたところ、雌雄ともにいくつかの臓器にアミロイド症  
 2115 の発現率が有意に高くなり、また、成長抑制が雄で認められたが、雌では認められな  
 2116 かった (Schroeder and Mitchner, 1971; IPCS, 2002)。この試験は発がん性の評価指標も含ん  
 2117 でいたが、試験デザイン (単回投与レベル、腫瘍の割合を雌雄で合わせた、曝露群が対  
 2118 照群よりも顕著に加齢していた) に限界があり発がん性を評価するためのデータとして  
 2119 使用できなかった。

2120 付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、最小作用量 (LOEL)

2121 1.2 mg/kg/dayを基にして、経口曝露時のPDE値を以下のように算出した。

2122

2123 
$$PDE = 1.2 \text{ mg/kg/日} \times 50 \text{ kg} / [12 \times 10 \times 1 \times 5 \times 1] = 0.1 \text{ mg/day} = 100 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2124

2125 注射による曝露時のPDE値

2126 パラジウム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  
 2127 要な評価を特定することができなかった。塩化パラジウム (II) (PdCl<sub>2</sub>) の消化管から  
 2128 の吸収率は低い (成熟ラットで初期経口投与量の 0.5%未満、生後 3~4 日目の授乳期ラ  
 2129 ットで約 5%)。成熟ラットに気管内及び静脈内投与した場合の吸収/貯留率は高く、投  
 2130 与 40 日後には投与量のそれぞれ 5%及び 20%が全身に残っていた (IPCS, 2002)。経口  
 2131 曝露時の生物学的利用率に基づいて、注射曝露時のパラジウムの PDE 値を以下のように  
 2132 算出した。

2133 PDE=100 µg/day / 10=10 µg/day

2134

2135 吸入曝露時のPDE値

2136

2137 パラジウムに吸入に関する十分なデータはない。したがって、パラジウムの吸入曝露時  
2138 のPDE値は、経口曝露時のPDE値を100で除して算出した（3.1項に記載されているとお  
2139 り）。

2140

2141 PDE=100 µg/day / 100=1.0 µg/day

2142

2143 References

2144

2145 IPCS (2002). Environmental Health Criteria 226 palladium. International Programme on Chemical  
2146 Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva, Switzerland.

2147

2148 Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium,  
2149 indium in mice: Effects on growth and life span. J Nutr. 1971;101: 1431-8.

2150

2151 白金

2152

2153 白金の PDE 値の概要

白金 (Pt)			
	経口	注射	吸入
PDE (μg/day)	1000	10	1.4

2154

2155

2156 序論

2157

2158 白金 (Pt) は、第三遷移系列の第8族の元素である。パラジウム、オスmium、ロジウム、  
 2159 ルテニウム及びイリジウムを含む「白金族元素」又は「プラチノイド」と総称される第8  
 2160 族の最も重い6つの元素の中でも、白金は最も重要な金属である。白金とパラジウムは、  
 2161 他の白金族元素と比較して化学的反応性が高い。金属白金は、多くの酸化還元反応及び  
 2162 分解反応を触媒することが示されており、白金の主要な産業用途は触媒である。様々な  
 2163 酸化状態を示す白金錯体が知られているが、主な原子価はPt II及びIVである。白金 (II)  
 2164 は、4配位のアクアイオン  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$  を形成する。最も一般的なPt IV触媒は、テト  
 2165 ラクロロ白金酸イオン及びヘキサクロロ白金酸イオンのような、クロロ白金酸塩である。

2166

2167 安全性基準の根拠となった毒性

2168

2169 データをレビューし、投与経路別に安全性基準の根拠となった毒性を特定した。

2170

2171 白金の塩化物塩は、白金に関連する過敏症の原因であり、主要な産業衛生上の懸念事項  
 2172 である (US EPA, 2009)。少なくとも吸入経路については、過敏症は、塩化白金酸塩の  
 2173 最も鋭敏な評価指標であると考えられる。徴候には、じんま疹、接触皮膚炎、くしゃみ、  
 2174 息切れ及びチアノーゼから重症の喘息にいたるまでの呼吸器疾患を含む (IPCS, 1991)。  
 2175 症状の改善には、曝露の軽減が有効であった (Merget et al, 2001)。中性の錯体及びハロ  
 2176 ゲン化配位子を含まない錯体は、アレルギー性を有さないようである (US EPA, 2009;  
 2177 EU SCOEL, 2011)。過敏症のリスクは、感作量、曝露量及び期間 (IPCS, 1991; US EPA,  
 2178 2009; Arts et al, 2006)、また、喫煙 (US EPA, 2009; Merget et al, 2000; Caverley, 1995) に  
 2179 関連があると考えられている。

2180

2181 経口曝露時のPDE値

2182

2183 白金及び白金化合物の発がん性について利用可能な実験データはなく、毒性データは限  
 2184 定されている (US EPA, 2009)。PtCl<sub>2</sub> (比較的不溶) 及びPtCl<sub>4</sub> (可溶) を雄性ラットに  
 2185 4週間投与した、毒性を調査した。その結果、両方の化合物について、体重増加又は摂餌  
 2186 量に対する有意な影響は認められず、PtCl<sub>2</sub>については、血液学的パラメータに関する影  
 2187 響は認められなかった。いくつかの血液学的パラメータが、PtCl<sub>4</sub>により変動した。即ち、  
 2188 白金を 50 mg Pt/kgの用量で混餌投与したところ、ヘマトクリットが約13%減少及び赤血  
 2189 球パラメータの低下し、いずれの化合物を投与された動物においても、組織中 (特に腎  
 2190 臓) の白金濃度は増加した。これらのことから、血漿クレアチニンを調べた。その結果、  
 2191 PtCl<sub>4</sub>を食餌中に白金として50 mg Pt/kgを添加して4週間投与した動物では血漿クレアチニ  
 2192 ンの増加が認められ、PtCl<sub>2</sub>では変動が認められなかった。この投与量は、動物当たり21  
 2193 mg Ptに相当する (Reichlmayr-Lais et al., 1992)。試験における1つの評価指標が腎毒性  
 2194 (血漿クレアチニン) (白金の標的器官及び蓄積部位) であったので、この試験をPDE  
 2195 値の決定に用いた。腎毒性は、シスプラチンのような化学療法剤を用いた治療の副作用  
 2196 でもある。

2197

2198 付録1に示した修正係数 (F1~F5) を考慮し、NOAEL 10 mg/kg/dayを基にして、経口曝  
 2199 露時のPDE値を以下のように算出した。

2200

2201  $PDE = 10 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1] = 1 \text{ mg/day} = 1000 \text{ } \mu\text{g/day}$

2202

2203 注射による曝露時のPDE値

2204

2205 白金についての安全性レビューで、注射曝露時の白金塩の毒性に関する評価を限定的ではあるが特定した。白金塩の経口吸収率は極めて低い (<1%) (IRIS, 2009)。したがって、経口曝露時のPDE値は、係数100で除する (3.1項参照)。

2208

2209  $PDE = 1000 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 10 \text{ } \mu\text{g/day}$

2210

2211 吸入曝露時のPDE値

2212

2213 触媒コンバーターとしてのクロロ白金酸塩の用途のために、多数の動物試験 (Biagini et al, 1983) 及び臨床試験 (Pepys et al 1972; Pickering 1972; Merget et al, 2000; Cristaudo et al, 2007) が実施された。US EPA (1977; 2009) 及びEU SCOEL (2011) は、感作性に基づいたクロロ白金酸塩の安全性試験を実施した。EU SCOELは、可溶性の白金塩について職業上の限度値を設定するにはデータベースが不十分であると結論した。US DoL (2013) は、可溶性白金塩の職業上の限度値を2  $\mu\text{g/m}^3$ に設定したが、この曝露レベルが、作業者を完全に保護するものであるかどうかは疑問視されている (Merget and Rosner, 2001)。

2220

2221 付録1に示した修正係数 (F1~F5) を考慮して、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出した。

2222

2223  $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \div 1000 \text{ m}^3/\text{L} = 0.002 \text{ } \mu\text{g/L}$

2224

2225 24時間連続曝露換算

2226

$$= \frac{0.002 \text{ } \mu\text{g/L} \times 8 \text{ hr} \times 5 \text{ d}}{24 \text{ hr} \times 7 \text{ d}} = 0.00048 \text{ } \mu\text{g/L}$$

2228

$$1 \text{ 日投与量} = \frac{0.00048 \text{ } \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L/d}}{50 \text{ kg}} = 0.27 \text{ } \mu\text{g/kg/d}$$

2229

$$PDE = \frac{0.27 \text{ } \mu\text{g/kg/d} \times 50 \text{ kg}}{1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1} = 1.37 \text{ } \mu\text{g/day} \sim 1.4 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2230

2231

2232 参考文献

2233

2234 Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. Crit Rev Toxicol (2006) 36:219-251.

2236

2237 Biagini RE, Moorman WJ, Smith RJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate, Na<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>. Toxicol Applied Pharmacol (1983) 69:377-384.

2240

2241 Caverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. Occupational and Environmental Medicine (1995) 52:661-666.

2244

2245 Cristaudo A, Picardo M, Petrucci F, Forte G, Violante N, Senofonte O, Alimonti A. Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. Analytical Letters (2007) 40: 3343-3359.

2247



- 2248  
2249 EU SCOEL (2011). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure  
2250 Limits for Platinum and Platinum Compounds. European Union Scientific Committee on  
2251 Occupational Exposure Limits. SCOEL/SUM/150.  
2252  
2253 IPCS (1991). Environmental Health Criteria Number 125 Platinum. International Programme on  
2254 Chemical Safety. World Health Organization, Geneva Switzerland.  
2255  
2256 Merget R; Kulzer R; Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP,  
2257 Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Exposure-effect relationship of platinum  
2258 salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J*  
2259 *Allergy Clin Immunol* (2000) 105:364-370.  
2260  
2261 Merget R, Caspari C, Kulzer SA Dierkes-Globisch R, Breitsadt R, Kniffka A, Degens P, Schultze-  
2262 Werninghaus G. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of  
2263 occupational asthma caused by platinum salts: a nested case control study. *J Allergy Clin*  
2264 *Immunol* (2001) 107:707-712.  
2265  
2266 Merget R, Rosner G. Evaluation of the health risk of platinum group metals emitted from  
2267 automotive catalytic converters. *Sci Total Environ* (2001) 270:165-173.  
2268  
2269 Pepys J; Pickering CAC; Hughes EG. Asthma due to inhaled chemical agents--complex salts of  
2270 platinum. *Clinical Allergy: Journal of the British Allergy Society* (1972) 2:391-396.  
2271  
2272 Pickering CAC. Inhalation tests with chemical allergens: complex salts of platinum. *Proceedings*  
2273 *of the Royal Society of Medicine* (1972) 65: 2-4.  
2274  
2275 Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M, Bader R. Dose-response relationships of alimentary PtCl<sub>2</sub>  
2276 and PtCl<sub>4</sub> in growing rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* (1992) 6(3):183-7.  
2277  
2278 US EPA (1977). Environmental Health Effects Research Series: Platinum-group metals. EPA-  
2279 600/1-77-040.  
2280  
2281 US EPA (2009). Toxicological review of halogenated platinum salts and platinum compounds.  
2282 Integrated Risk Information System (IRIS).  
2283  
2284 US EPA (2009). Toxicological Review of halogenated platinum salts and platinum compounds.  
2285 In support of summary information on the Integrated Risk Information System.  
2286  
2287 US DoL (OHSa). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013  
2288

2289 セレン  
2290  
2291 セレンの PDE 値の概要

セレン (Se)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	170	85	140

2292  
2293  
2294 序論  
2295

2296 セレンは、地殻中に存在し、多くの場合、硫化鉱に伴われて産出する。4種類の酸化状態  
2297 (-2、0、+4、+6) を取ることが可能で、金属セレン、亜セレン酸塩、セレン酸塩などの  
2298 多くの状態で存在する。セレンは、ヒトを含む多くの動物種で必須の微量元素である。  
2299 セレンは、特異的なセレノシステイン tRNA によりタンパク質に取り込まれる。セレン  
2300 は、ゴム製造に触媒として用いられる。Ru-Se 触媒は、酸素還元用に使われる。アリー  
2301 ルセレン試薬及びアルキルセレン試薬は、様々な用途で有機合成に使われる。

2302  
2303 安全性基準の根拠となった毒性  
2304

2305 セレンは、IARC (1987) によりグループ 3 化合物として収載されたが、発がん性物質と  
2306 しては分類されていない。動物において発がん性であることが示されている唯一のセレン  
2307 化合物は、硫化セレンである (NTP 1980)。US EPA によると、硫化セレンはグルー  
2308 プ B2 (ヒトにおいて発がんの可能性はある) である (US EPA, 2002)。他のセレン化合  
2309 物は、グループ D (ヒトでの発がん性について分類できない) に分類されている。

2310  
2311 これらの評価で認められた最も重大な毒性は、肝毒性であった。

2312  
2313 経口曝露時のPDE値

2314  
2315 ラット発がん性試験での肝細胞がんに対する硫化セレンの NOAEL は 3 mg/kg/day (セレン  
2316 として 1.7 mg/kg/day) であった (NTP, 1980)。セレンの他の形態の発がん性を評価す  
2317 るためのデータは不十分であり、げっ歯類の肝腫瘍のヒトへの関連性は疑問視されてい  
2318 る (IARC, 1999)。ヒトでのデータもいくらか入手可能であるが、被験者数が少ない  
2319 (ATSDR, 2003)。PDE 値は、セレンの MRL の 5 µg/kg/day と一致している (ATSDR  
2320 2003)。

2321  
2322 付録 1 で示した修正係数 (F1~F5) を考慮して、経口曝露時の PDE 値を以下のように算  
2323 出した。

2324  
2325 
$$PDE = 1.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1] = 170 \text{ µg/day}$$

2326  
2327 注射による曝露時のPDE値

2328  
2329 セレン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  
2330 評価を特定することができなかった。ヒト及び実験動物での試験により、亜セレン酸塩、  
2331 セレン酸、セレノメチオニンなどを含むいくつかのセレン化合物は、経口摂取した場合、  
2332 容易に吸収され、多くの場合投与量の80%超が吸収されることが示されている (ATSDR,  
2333 2003)。経口曝露時の生物学的利用率が約80%であることに基づいて、注射曝露時の  
2334 PDE値を以下のように求めた (3.1項に記載)。

2335  
2336 
$$PDE = 170 \text{ µg/day} / 2 = 85 \text{ µg/day}$$

2337

2338 吸入曝露時のPDE値

2339

2340 セレンについての安全性レビューでは、吸入毒性に関する重要な動物モデルや臨床試験  
2341 を特定することができなかった。しかし、職業上の限度値として、セレン曝露に対する  
2342 時間加重平均の0.2 mg/m<sup>3</sup>を設定した (US DoL, 2013)。

2343

2344 付録1で示した修正係数 (F1~F5) を考慮して、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出  
2345 した。

2346

2347  $0.2 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ L/m}^3 = 0.0002 \text{ mg/L}$

2348

2349  $24 \text{ 時間連続曝露換算} = 0.0002 \text{ mg/L} \times 8 \text{ h} \times 5 \text{ d} / 24 \times 7 = 0.0000476 \text{ mg/L}$

2350

2351  $1 \text{ 日投与量} = 0.0000476 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L} / 50 \text{ kg} = 0.027 \text{ mg/kg}$

2352

$$\text{PDE} = \frac{0.027 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg}}{1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1} = 0.135 \text{ mg/day} = 140 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2353

2354

2355 参考文献

2356

2357 ATSDR (2003). Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human  
2358 Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

2359

2360 IARC (1987) Monographs of the evaluation of the carcinogenic risks to humans, Overall  
2361 evaluations of carcinogenicity: An update of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Lyon France.  
2362 IARC. 1987;Suppl 7.

2363

2364 IARC (1999). Monographs of the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some aziridines, N-,  
2365 S- & O-mustards and selenium. Summary of data reported and evaluation. Lyons, France.

2366

2367 NTP (1980) Bioassay of selenium sulfide (gavage) for possible carcinogenicity. Technical Report  
2368 Series No 194. National Toxicology Program. US Department of Health and Human Services.

2369

2370 US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013.

2371

2372 US EPA (2002). Selenium and compounds CASRN 7782-49-2 . Integrated Risk Information  
2373 System (IRIS).

2374

2375 銀  
2376  
2377 銀の PDE 値の概要

銀 (Ag)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	170	35	6.9

2378  
2379  
2380 序論  
2381

2382 銀 (Ag) は、主に+1 の酸化状態で銀化合物として存在し、+2 の酸化状態で存在する  
2383 ことは少ない。天然には、銀は主に極めて不溶性で安定した酸化物、硫化物及び塩として  
2384 存在する。飲料水中で最も重要な銀化合物は、硝酸銀と塩化銀である。食物の多くは、  
2385 10~100 µg/kg の範囲の微量の銀を含んで、いる。栄養学的には銀は必須ではなく、代謝  
2386 生理学的な機能も不明である。銀はエチレンからエチレンオキシドへの酸化の触媒とし  
2387 て用いられている。銀-カドミウム合金は、不飽和カルボニル化合物の選択的水素化に  
2388 用いられる。酸化銀は、有機合成において穏和な酸化剤として用いられる。

2389  
2390 安全性基準の根拠となった毒性

2391

2392 銀には、変異原性はない。動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした労働疫学研究か  
2393 らは、発がん性に関する十分な証拠は得られていない。これらのデータから、銀はヒト  
2394 において発がん性があるとは考えられていない (ATSDR, 1990)。

2395

2396 ヒトが銀を摂取した場合の反応として最も感受性の高い臨床症状は、銀中毒であると考  
2397 えられる。酢酸銀のトローチ剤が、禁煙に用いられている (Hymowitz and Eckholdt,  
2398 1996)。銀中毒になると不可逆的な皮膚の青灰色化が生じる。これは、銀の真皮への沈  
2399 着と銀によるメラニン産生誘導が原因である。銀を高レベルで吸入すると、肺及び咽喉  
2400 の刺激並びに胃痛が生じることがある (ATSDR, 1990)。

2401

2402 経口曝露時のPDE値

2403

2404 雌性マウスの飲料水に125日間、硝酸銀を0.015%添加し (0.9 g/マウス、硝酸銀として  
2405 32.14 mg/kg、銀として64%)、銀の潜在的な神経毒性を踏まえ、神経行動学的活動性を  
2406 検討した (Rungby and Danscher, 1984)。処置動物は、対照動物と比較して自発運動が抑  
2407 制されたが、他の臨床上の徴候は認められなかった。別の試験で、乳酸銀をマウスの腹  
2408 腔内に1 mg/kg注入後に、銀が脳内に存在していることが示されている (Rungby and  
2409 Danscher, 1983)。経口曝露時のPDE値は、参照用量の5 µg/kg/dayと一致している (US  
2410 EPA 2003)。

2411

2412 付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のよ  
2413 うに算出した。

2414

2415  $20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10 = 167 \text{ µg/d} \sim 170 \text{ µg/day}$

2416

2417 この試験においてNOAELが求められず、毒性学的評価もほとんど検討されていないので、  
2418 F5として係数10を選択した。

2419

2420 注射による曝露時のPDE値

2421

2422 US EPA (2003) は、コロイド銀及び有機銀の薬物療法後の銀中毒を基にした、ヒトの長  
2423 期間 (2~9年) の静脈内投与のデータを用い、銀のLOAELを0.014 mg/kg/dとした。