

## 吸入曝露時のPDE値

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

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以外の主たる毒性である。これらのデータは信頼性がより高いものであると考えられていること、及び硫酸コバルトの発がん性に関するヒトのデータはないことから、コバルトに関しては、MRLアプローチを受け入れることができると考えられる。ヒトにおける発がんリスクの最良の推定値は、MRLを用いて求めたPDE値とほぼ同一である (WHO, 2006)。吸入曝露時のPDE値を算出するため、慢性吸入時のMRL  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた (ATSDR, 2004)。

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

MRLの算出に組み込まれていることから、修正係数については適用しなかった。

## 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004. IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2003;86, updated in 2006.

NAS/IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for vitamins and elements. Institute of Medicine National Academies. Summary Tables, 2010. (available online at <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>; accessed May 27, 2014)

NTP. Technical report on the toxicology studies of cobalt metal (CAS No. 7440-48-4) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of cobalt metal in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 2013;NTP TR 581.

Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. *Am J Clin Nutr* 2014;99:632-646.

US EPA. Cobalt compounds: technology transfer network air toxics web site: Hazard summary. 2000 (<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cobalt.html>; accessed April 23, 2014).

WHO. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC). World Health Organization. 2006;69.

銅

銅の PDE 値の概要

銅 (Cu)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	3400	340	34

序論

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、銅(1+)及び銅(2+)を取る。動物及びヒトのいずれにとっても必須の微量元素である。銅は、いくつもの重要な酵素系で不可欠な役割を果たし、正常な造血及び細胞代謝に密接に関連している。銅化合物 (例えば、亜クロム酸銅) は、水素化分解及び脱炭酸反応における触媒として用いられる。

安全性基準の根拠となった毒性

動物及びヒトに係る関連性のある安全性データの総合的なレビューにより、銅は、毒性用量の経口摂取において、消化管、肝臓及び腎臓に有害影響を及ぼす可能性があることが示されている (Araya *et al.*, 2003)。

経口曝露時のPDE値

マウス、ラット及びイヌを用いた硫酸銅及び銅8-キノリノラートに関する試験が実施されている (IPCS, 1998)。ラットは、肝臓及び腎臓に対する影響に関して、これらのうちで感受性が最も高い動物種と判断された。ラットに500～8000 ppmの硫酸銅五水和物を混餌投与した13週間試験においては、前胃粘膜の過形成及び角質増殖に関するNOELは1000 ppmであった。2000 ppm以上の投与群において肝毒性及び腎毒性が認められた。NOELは1000 ppm、64 mg CuSO<sub>4</sub>/kg/day (銅として17 mg/kg/day) 相当であった。(Hébert *et al.*, 1993; IPCS, 1998)。修正係数 (付録1において考察されたF1～F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 17 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 3400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

注射による曝露時のPDE値

銅に関する安全性レビューは、注射による曝露経路に係るPDE値の算出の基となるような有意な評価を特定することができなかった。先進工業国において消費される典型的な食事から摂取された銅のうち、ヒトの消化器系は、30%～40%を吸収することができる (Wapnir, 1998)。銅及び無機銅塩の経口曝露時の生物学的利用率が30%～40%に限られていることを踏まえ、経口曝露時のPDE値を修正係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載されているとおり)。注射による曝露時の銅に関する推奨PDE値は以下のとおりである。

$$PDE = 3400 \text{ } \mu\text{g/d} / 10 = 340 \text{ } \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時のPDE値

吸入された銅の毒性に関し、入手可能であったデータは、短期、中期又は慢性吸入時のMRLを導き出すには不十分であると考えられた (ATSDR, 2004)。経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して、吸入曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載されているとおり)。

$$PDE = 3400 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 34 \text{ } \mu\text{g/day}$$

参考文献

Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):646-50.

ATSDR. Profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004

Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21:461-475.

IPCS. Copper. Environmental Health Criteria 200. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1998.

Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):1054S-60S.

金

金のPDE値の概要

金 (Au)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	134	134	1.3

序論

金 (Au) は、金属形態及び酸化数+1 から+5 の状態で存在し、酸化数 1 価及び 3 価の形態が最も一般的である。元素たる金は、吸収されにくく、したがって生物学的に活性があるものとはみなされていない。金は、有機合成における触媒として、担体上で、又は塩化金及び  $L-Au^+$  (ここでいう L はホスファン、亜リン酸イオン又はアルシンである。Telles, 1998) のような複合体で用いられている。製剤中の金の唯一の起源は、触媒としての使用からくるものである。金(1+)塩は、治療に用いられる。

安全性基準の根拠となった毒性

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に用いられるものは、1 価の金(1+)とイオウ配位子 (Au-S) との金塩であるが、金属金も研究されている。コロイド状の金属金 (単原子金) を、30 mg/day で 1 週間、次に 60 mg/day で 1 週間、又は逆のスケジュールで投与された患者 10 例に毒性は見られなかった。当該患者は、30 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胞毒性の根拠はなく、リウマチ性関節炎の臨床症状及びサイトカイン・パラメータにおいてある程度の改善が認められた (Abraham and Himmel, 1997)。

金化合物を用いた長期の動物及びヒトのデータが利用可能である。金化合物による毒性としては、それを注射投与されたラット (Payne and Saunders, 1978) 及びヒト (Lee *et al.*, 1965) における腎臓の病変、イヌにおける消化管毒性 (Payne and Arena, 1978) 等がある。しかし、これらの試験は、1 価の金(1+)又は医薬品の不純物としては存在しない形態の金を用いて実施されており、したがって製剤中の金に係るPDE値を導き出すのに十分関連性があるものとは考えられない。

金の経口曝露時の PDE 値を設定するために、製剤中に存在すると考えられる形態の金の経口経路によるヒト又は動物における関連性のある毒性試験はない。Au(3+)は、より毒性が強い形態と考えられ、触媒反応において用いられる (例えば、三塩化金)。金(3+)複合体に関しては、限られたデータしかない。ある一試験において、金(3+)化合物  $[Au(en)Cl_2] Cl$  (ジクロロエチレンジアミン-金塩  $3+$ 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引き起こし、マウスにおいては 32.2 mg/kg の用量で 14 日間腹腔内投与され、腎尿細管壊死を引き起こさなかった (Ahmed *et al.*, 2012)。

経口曝露時のPDE値

金の曝露に関する毒性学的に有意な評価指標は腎毒性である。腎臓の毒性評価指標は金の毒性の高感度の評価指標であるため、金(3+)を腹腔内投与されたマウスにおける試験は、経口曝露時の PDE 値の設定において受入可能なものと考えられた。修正係数 (付録 1 において考察された F1 ~ F5) を考慮に入れて、経口曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$PDE = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10) = 134 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE 値の設定に LOAEL を用いていること、及び毒性学的評価が完了していないことから、F5 として係数 10 を選択した。

### 注射による曝露時のPDE値

ヒトにおいて、金チオリンゴ酸ナトリウム50 mgを筋肉内注射した結果、生物学的利用率は95%超であった (Blocka *et al.*, 1986)。ウサギにおいて、2 mg/kgを筋肉内注射した後の金チオリンゴ酸ナトリウムの吸収率は約70%であった (Melethil and Schoepp, 1987)。生物学的利用率が高いこと、及び経口曝露時のPDE値の設定に腹腔内投与による試験が用いられたことから、注射による曝露時のPDE値は経口曝露時のPDE値に等しい。

PDE=134 µg/day

### 吸入曝露時のPDE値

吸入曝露時及び注射による曝露時における関連性のあるデータは、肺における金の局所組織毒性の可能性に係るものを含め存在しないことから、経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載されているとおり)。

PDE=134 µg/day / 100=1.34 µg/day

### 参考文献

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

Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA. Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound [Au(en)Cl<sub>2</sub>]Cl. *PLoS ONE* 2012;7(12):1-11.

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

Lee JC, Dushkin M, Eyring EJ, Engleman EP, Hopper J Jr. Renal Lesions Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. *Arthr Rheum* 1965;8(5):1-13.

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

Payne BJ, Arena E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet Pathol* 1978;15(suppl 5): 9-12.

Payne BJ, Saunders LZ. Heavy metal nephropathy of rodents. *Vet Pathol* 1978;15(suppl 5):51-87.

Telles JH, Brode S, Chabanas M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. *Angew Chem Int Ed* 1998;37:1415-18.

鉛

鉛の PDE 値の概要

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

序論

鉛 (Pb) は有機物としても無機物としても存在する。一般的な 2 価の鉛化合物としては、酢酸鉛等の水溶性塩及び酸化鉛等の不溶性塩がある。有機鉛化合物としては、ガソリン添加剤であるテトラメチル鉛及びテトラエチル鉛がある。有機鉛化合物は、大気中でかなり速やかに分解され、水中及び土壌中に無機鉛化合物として残留する。鉛には、ヒト又は哺乳動物における既知の生物学的機能はない (ATSDR, 2007)。

安全性基準の根拠となった毒性

ヒト及び動物においては、鉛への曝露は、神経、生殖、発生、免疫、循環器及び腎臓に係る健康影響を引き起こすことがある。一般的に、鉛毒性に対する感受性は、成人期において曝露されたときと比較して、胎児期及び小児期において曝露されたときにより高い。血中目標濃度が 1~2 μg/dL、生物学的利用率が 100%、ほかに曝露がないと仮定したモデリングプログラム (US EPA, 2009) を用いて、PDE 値が得られた。このために、設定 PDE 値は、曝露経路にかかわらず同一である。

経口曝露時の PDE 値

経口曝露後のヒトにおいて、最も感受性が高く、かつ、関連性の大きい評価指標は、有害な神経行動学的影響であると考えられる。疫学研究からのデータは、5 μg/dL 未満の血中鉛濃度が、小児の神経行動学的障害に関連している可能性を示唆している (NTP, 2011)。

US EPA モデル (Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model, 1994) (吸収率 100%、その他鉛の曝露源なし) によれば、0~7 歳 (0~82 箇月) の小児にとって、5 μg/day の経口摂取は血中濃度 1~2 μg/dL に対応すると解釈される (US EPA, 2007, 2009)。

PDE = 5.0 μg/day

注射による曝露時の PDE 値

鉛の経口曝露時の影響は血中レベルに基づく。したがって、注射による曝露時の PDE 値は、経口曝露時の PDE 値に等しい。

PDE = 5.0 μg/day

吸入曝露時の PDE 値

鉛の経口曝露時の影響は血中レベルに基づく。したがって、吸入曝露時の PDE 値は、経口曝露時の PDE 値に等しい。

PDE = 5.0 μg/day

参考文献

ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

NTP. Monograph on health effects of low-level lead. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2012.

US EPA. User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows. 2007.

US EPA. Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model for Lead. 1994, updated 2009. (<http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products.htm>; Accessed March 25, 2014)

## リチウム

### リチウムのPDE値の概要

リチウム (Li)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	560	280	25

### 序論

リチウム (Li) は、動植物の組織中に存在する、ありふれた金属である。リチウムは、単独で、又はその他の金属との組合せで、触媒として用いられている。リチウム化合物（例えば、水素化アルミニウムリチウム）は、有機合成における試薬として用いられている。リチウムは、通例、+1 の酸化状態の塩としてのみ存在している。

### 安全性基準の根拠となった毒性

リチウムはヒトの治療薬として使用されており、躁病、双極性障害及び再発性単極性うつ病の治療におけるリチウム塩の投与に関する豊富なヒトデータがある。リチウム塩を用いた治療は、リチウム濃度測定をはじめ、治療担当医師による頻繁な管理を必要とする。リチウムの治療域は、投与剤形にもよるが、血清中濃度 0.6~1 mmol/L に設定されている (Grandjean and Aubry, 2009)。治療マージンは狭く、リチウムの毒性は、治療域の曝露で発現し得る。ヒトにおけるリチウム療法は、主に、尿濃縮能低下、甲状腺機能低下、上皮小体機能亢進及び体重増加のリスク上昇に関連している (McKnight *et al.*, 2012)。通常の推奨用量は、300~600 mg の 1 日 3~4 回投与である (US FDA, 2011)。当該データをレビューし、曝露経路を踏まえ、安全性基準の根拠となる毒性を特定した。

### 経口曝露時のPDE値

ヒトにおけるリチウムの使用経験が、この PDE 値の起点として活用された。ヒトにおける炭酸リチウムの最小単回経口用量である 300 mg (リチウム 56 mg) を用いた場合には、経口曝露時の PDE 値は以下のように算出される。

$$PDE = 56 \text{ mg/day} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10) = 0.56 \text{ mg/day} = 560 \text{ µg/day}$$

この PDE 値の設定には LOAEL (推奨一日投与量の 1/3) を用いたことから、F5 には係数 10 を選択した。

### 注射による曝露時のPDE値

注射による曝露時の PDE 値を策定するのに適切なデータがない。しかしながら、経口曝露時の生物学的利用率が 85% (Grandjean and Aubry, 2009) であることを踏まえ、経口曝露時の PDE 値を修正係数 2 で除して、注射による曝露時の PDE 値を算出した (3.1 項に記載されているとおり)。

$$PDE = 560 \text{ µg/day} / 2 = 280 \text{ µg/day}$$

### 吸入曝露時のPDE値

ウサギを 0.6 又は 1.9 mg/m<sup>3</sup> の濃度の塩化リチウムに 4~8 週間、週 5 日間、1 日 6 時間曝露した (Johansson *et al.*, 1988)。光学顕微鏡及び電子顕微鏡を用いて、炎症性変化に注目しつつ、肺が検査された。有意な影響は報告されなかったため、最高用量が PDE 値の設定に用いられた。修正



係数（付録1において考察されたF1～F5）を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{1.9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.34 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00034 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.00034 \text{ mg/L} \times 1440 \text{ L/day}}{4 \text{ kg}} = 122.04 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 122.4 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (2.5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) = 25 \text{ } \mu\text{g/day}$$

#### 参考文献

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

Johansson A, Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Robertson B, Urban T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. *J Appl Toxicol* 1988;8:373-5.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:721-728.

US FDA. Lithium carbonate product label, 2011. (available at [drugs@fda](mailto:drugs@fda); accessed May 1, 2014)

## 水銀

### 水銀のPDE値の概要

水銀 (Hg)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	30	3.0	1.2

### 序論

水銀 (Hg) は、地球環境において広く分布している。水銀は、元素水銀、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高い水銀の形態は、無機形態である。したがって、この安全性評価は、元素水銀及び無機水銀の関連性のある毒性学的データに基づくものである。この安全性評価及び導き出されたPDE値については、有機水銀には適用しない。

### 安全性基準の根拠となった毒性

ヒトにおいて無機水銀が発がん性を有することを示すデータはない。塩化水銀の発がん性に関して、実験動物における限定的な証拠がある。国際がん研究機関 (IARC) は、無機水銀化合物がヒトに対する発がん性について分類できないものであると結論した (Group 3; IARC, 1997)。

無機水銀化合物は、有機水銀と比べて有意に低い経口曝露時の生物学的利用率を示し、神経学的影響、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) といった様々な毒性学的影響を引き起こす。無機水銀及びその塩に関する安全性基準の根拠となる毒性は、腎毒性である。嗅覚路を介した脳への直接吸収が報告されている (Shimada *et al.*, 2005)。

### 経口曝露時のPDE値

ラット及びマウスにおいて HgCl<sub>2</sub> を最長 2 年間投与した、よくデザインされた NTP の試験が存在する。そのうち、より詳細な臨床病理学的評価が行われていること、及び 2 年間試験よりも用量範囲が広い (0.312~5 mg HgCl<sub>2</sub>/kg/5d/wk) ことを理由として、ラットにおいて 6 箇月間強制経口投与を行った試験が選択された。腎臓の絶対重量及び (体重に対する) 相対重量が 0.625 mg/kg 以上の投与群で増加した。臨床化学的パラメータの変化 (クレアチニン、カリウム、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの減少) が全投与群の雄に認められた。当該所見は、用量依存的なものとは思われなかった。腎症の発現率及び重症度 (軽微から軽度) の増加が、塩化第二水銀 0.625 mg/kg 以上の投与群で認められた。合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の評価 (JECFA, 2011) においては、6 箇月間ラット試験 (NTP, 1993) から得られた腎臓に対する有害影響 (重量増加) を基に、BMDL<sub>10</sub> として水銀 0.06 mg/kg/day (週 5 日間の投与から調整されている) が導き出された。修正係数 (付録 1 において考察された F1~F5) を用いて、経口曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$PDE = 0.06 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 0.03 \text{ mg/day} = 30 \text{ } \mu\text{g/day}$$

6箇月間試験及び2年間試験における最低用量での所見は有意なものとは考えられなかったことから、F4を1とし、また、BMDL<sub>10</sub>がNOAELと考えられ得る (Sargent *et al.*, 2013) ことから、F5を1とした。

### 注射による曝露時のPDE値

動物試験は、無機水銀の経口生物学的利用率が10~30%の範囲内にあることを示唆している (ATSDR, 1999)。したがって、経口曝露時のPDE値を修正係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載されているとおり)。

$$\text{PDE} = 30 \mu\text{g/day} / 10 = 3.0 \mu\text{g/day}$$

#### 吸入曝露時の PDE 値

神経行動学的影響がヒト吸入曝露後における最も感受性が高い評価指標であると考えられることが、空气中 TWA 濃度の範囲が  $14 \sim 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  の作業環境における調査研究で示されている (US EPA, 1995; EU SCOEL, 2007)。歯科医師における低濃度水銀曝露 ( $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) での神経行動学的影響の存在 (Ngim *et al.*, 1992) は、当該 TWA 濃度を LOAEL として考慮する必要があることを示している。修正係数 (付録 1 において考察された F1~F5) を考慮に入れて、元素水銀蒸気に対する長期間吸入曝露を基に、吸入曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{14 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 6 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{4 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.004 \mu\text{g/L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.004 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 2.30 \mu\text{g/kg/day}$$

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

PDE 値の設定に LOAEL を用いたことから、嗅覚路を経由して水銀が脳に直接移行する可能性についても考慮に入れて、F5 として係数 10 を選択した。

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for mercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1999.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2007;SCOEL/SUM/84.

IARC. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1993;58, updated in 1997.

JECFA. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additive Series 63. Joint Expert Committee on Food Additives. Rome, 2011.

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

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

Sargent EV, Faria E, Pfister T, Sussman RG. Guidance on the establishment of daily exposure limits (ADE) to support risk-based manufacture of pharmaceutical products. *Reg Toxicol Pharmacol* 2013;65:242-250.

Shimada A, Nagayama Y, Morita T *et al.* Localization and rôle of metallothioneins in the olfactory pathway after exposure to mercury vapor. *Exp Toxicol Pathol* 2005;57:117-125.

US EPA. Mercuric chloride ( $\text{HgCl}_2$ ) (CASRN 7487-94-7). Integrated Risk Information System (IRIS). 1995.

モリブデン

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)	3400	1700	11

序論

モリブデン (Mo) の主な酸化数は+4 及び+6 で、オキシアニオン類の形態が最も一般的である。モリブデンの主たる形態は、土壌中及び天然水中ではモリブデン酸イオン ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) であり、 $\text{K}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$  及び  $\text{Ca}^{2+}$  といった様々な陽イオンと可溶性の化合物を形成する。モリブデンは、土壌中で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 MoS<sub>2</sub> は水に溶けない。野菜、乳製品及び肉類中に幅広く存在する。モリブデン化合物 (例えば、Bi-Mo、Fe-Mo、酸化モリブデン及びモリブデン錯体類) は、有機合成において触媒として用いられている。

モリブデンは必須元素であり、摂取範囲上限の推定値は、乳幼児で 100 µg/day、成人で 600 µg/day である (EC Scientific Committee on Food, 2000)。モリブデン欠乏症の特徴は、夜盲、悪心、見当識障害、昏睡、頻脈及び頻呼吸であり、血漿中メチオニン濃度の高値といった様々な生化学的異常を伴う。また、高カロリー輸液を受けているある患者においては、血清中の尿酸濃度がほぼ検出限界未満であったと報告されている (Abumrad *et al.*, 1981)。

安全性基準の根拠となった毒性

三酸化物としてのモリブデンは変異原性を示さなかった (NTP, 1997)。また、オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) による評価は、モリブデンは遺伝毒性を示さないと結論した (RIVM, 2001)。IARC 又は US EPA による発がん性の評価は行われていない。経口曝露時のモリブデンの毒性は低い。モリブデンを吸入投与されたマウスにおける発がん性の証拠がいくつかある。発がんの可能性は、この曝露経路に関して、最も大きな毒性学的関連性のある評価指標であると考えられた。

経口曝露時の PDE 値

ラットに混餌投与された乾燥モリブデン酸ナトリウムの毒性を調査した、GLP 適合の 90 日間毒性試験は、モリブデンとして 60 mg/kg/day の投与量における体重、体重増加量、摂餌効率、一部の臓器重量 (絶対重量及び体重に対する相対重量) 及び腎の病理組織学的所見 (雌 2 匹の近位尿管の軽度なびまん性の過形成) への作用といった影響を明らかにした (Murray *et al.*, 2014)。雄ラットにおける体重減少を除き、60 日間の回復期間終了後に有害影響は認められなかった。生殖器官、性周期又は精子に関するパラメータへの有害影響は認められなかった。著者らは、この試験の NOAEL がモリブデンとして 17 mg/kg/day であると結論している。この用量において、被験物質の投与に関連した毒性は見られなかった。修正係数 (付録 1 において考察された F1~F5) を用いて、経口曝露時の PDE 値は以下ようになる。

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 3.4 \text{ mg/day} = 3400 \text{ µg/day}$$

注射による曝露時の PDE 値

Vyskocil 及び Viau の原著 (1999) において、経口曝露時のヒトでの生物学的利用率は 28~77% の範囲であったと報告されている。Turnland ら (2005) は、モリブデンの吸収は健常男性で約 90% であったと報告している。したがって、注射による曝露時の PDE 値は、修正係数 2 で除したものとなる (3.1 項に記載されているとおり)。

$$\text{PDE} = 3400 \mu\text{g/day} / 2 = 1700 \mu\text{g/day}$$

#### 吸入曝露時の PDE 値

雄雌マウスにおいて吸入曝露された三酸化モリブデンに発がん性が認められ (NTP, 1997)、証拠の重み付けは、モリブデン酸カルシウム及びモリブデン酸亜鉛がヒトに対して発がん性を有する可能性を示唆している (NAS, 2000)。雌マウスにおける腺腫/がんの発生率データ (結合) (0、10、30 及び 100 mg/m<sup>3</sup> 曝露群においてそれぞれ 3/50、6/50、8/49 及び 15/49) を用いて直線外挿を行うためのモデリングが実施されたところ、肺がんのユニットリスクは  $2.6 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満である (NAS, 2000)。1:100000 のリスクレベルを用いて、吸入曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$\text{吸入曝露時の PDE 値} = \frac{1 \times 10^{-5}}{2.6 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3} = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{PDE} = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{day} = 10.9 \mu\text{g}/\text{day}$$

ユニットリスクアプローチにより導き出す PDE 値に関しては、その調整に修正係数を使用しない。

#### 参考文献

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

EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of molybdenum. European Commission Committee on Food, 2000 (available at [ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf); accessed March 21, 2014).

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

Murray FJ, Sullivan FM, Tiwary AK, Carey S. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.003> (accessed September 29, 2014).

NAS. Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals: Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Academy of Sciences National Research Council; 2000. (available at <http://www.nap.edu/catalog/9841.html>; accessed March 21, 2014)

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1997.

RIVM. RIVM Report 711701025: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Ruksinstituut Voor Volksgezondheid En Milieu (National Institute of Public Health and the Environment). 2001

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

Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 1999;19:185-192.

ニッケル

ニッケルのPDE値の概要

ニッケル (Ni)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	220	22	6.0

序論

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、+1、+2 及び+3 の酸化状態で存在する可能性があるが、主たる酸化状態は+2 である。ニッケルは、様々な鉱物形態で自然界に存在する金属である。一般的には、ニッケル化合物は水溶性に基づいて分類され、塩化ニッケル、硫酸ニッケル及び硝酸ニッケルといった水溶性がより高いニッケル化合物は、酸化ニッケル及び亜硫酸ニッケルといった水溶性の低い化合物に比べて毒性が高い傾向にある (ATSDR, 2005)。ニッケルは、ヒトでは栄養学的に必須ではないが、動物ではニッケル不足が有害影響を引き起こすことがある。ニッケル-アルミニウム合金としてのニッケルは、水素化反応における触媒として用いられている。定量噴霧式吸入器の部品に用いられるステンレス鋼は、クロムを含む鉄ベースの合金であり、1%未満~38%のニッケルを酸化物として含有している場合がある (Stockmann-Juvala *et al.*, 2013; NTP, 2006)。ニッケルの一日摂取量は 100~300 µg/day の範囲にある (US EPA, 1996)。

安全性基準の根拠となった毒性

ニッケルは、遺伝毒性を有するが、変異原性をもたない (IARC 2012)。経口曝露後のニッケル塩の発がん性を示唆するものはない (Heim *et al.*, 2007)。げっ歯類を用いたいくつかの吸入曝露試験において、塩のタイプによっては腫瘍の増加があった (ATSDR, 2005; EU EFSA, 2005)。US EPA はニッケル精錬ダストの発がん性に十分な証拠があると結論した (US EPA, 2012)。ニッケル精錬ダストとは対照的に、ニッケル合金又はステンレス鋼の生産に携わる作業員においては、がんリスクの有意な増加は認められなかった (ATSDR, 2005)。ニッケルのすべての形態を一括して、IARC (2012) は、ニッケルをヒトの発がん性物質 (Group 1) と分類している。

ヒト及び動物においては、ニッケルの大量経口摂取は、胃痛、体重減少並びに血液及び腎臓への有害影響を引き起こすことがある。ヒトは、一般的に、ニッケルが皮膚と長期にわたり接触すると、ニッケルに感作されるようになる。ヒトのデータは、飲水によるニッケルの単一用量の経口負荷が、ニッケルに感作されたヒトで皮膚炎を誘発しうることを示している (Nielsen *et al.*, 1999)。ニッケルの可溶性塩の経口参照用量の算出においては (US EPA, 1996)、ニッケル過敏症のヒトは考慮されていない。慢性吸入曝露は、ヒト及び動物ともに肺及び鼻腔の炎症といった有害な変化を生じる可能性があり、気管支炎、肺気腫、線維症及び肺機能障害がニッケルの溶接工及び製造業者で報告されている (ATSDR, 2005)。可溶性 NiSO<sub>4</sub> を投与されたラットで発生した炎症性肺病変は、不溶性 NiO を投与されたラットで発生した同病変と比べて、定性的には類似しているものであったが、より重症度の低いものであった (Benson, 1995)。ニッケルの毒性は、肺からより速やかに吸収される可溶性の形態において、より強くなるものと思われる (Schaumlöffel, 2012)。

経口曝露時のPDE値

10、30又は50 mg/kg/dayで硫酸ニッケル六水和物を投与されたラットにおける2年間の発がん性試験では、被験物質の投与に関連した腫瘍は認められなかった。全投与群の雌において、投与第0~105週での死亡率に、有意な曝露量-反応関係があり、また、雌雄ともに投与第103週での体重に用量依存的な減少があり、当該減少は、30及び50 mg/kg/day投与群で有意であった (Heim *et al.*, 2007)。LOAEL 10 mg/kg/day (ニッケルとして2.2 mg/kg/day) を用い、修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値は以下のとおりである。

$$\text{PDE} = 2.2 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10) = 0.22 \text{ mg/day} = 220 \text{ } \mu\text{g/day}$$

当該PDE値の設定にLOAELを用いたことから、F5として係数10を選択した。

#### 注射による曝露時のPDE値

安定なニッケル同位体を用いたヒトの試験成績は、経口摂取された標識体の29～40%が吸収される（糞便中排泄データに基づき）と推定するものであった（Patriarca *et al.*, 1997）。ニッケルの吸収に対する食事の影響を評価するもう1つの試験においては、投与用量の2～23%が吸収された（Nielsen *et al.*, 1999）。したがって、ニッ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限定的なものであることを踏まえ、経口曝露時のPDE値を修正係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した（3.1項に記載されているとおり）。

$$\text{PDE} = 220 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 22 \text{ } \mu\text{g/day}$$

#### 吸入曝露時のPDE値

吸入曝露時のPDE値の算出に関しては、利用可能なデータから、関連性のあるニッケルの形態が選択された。酸化ニッケルを用いた2年間の試験では、ハムスター（Wehner *et al.*, 1984）又はマウス（NTP, 2006）に腫瘍は認められなかった。ラットでは発がん性に関するいくつかの証拠があったが（NTP, 2006）、金属ニッケルの吸入曝露では発がん性の証拠はなかった（Oller *et al.*, 2008）。吸入製剤中に存在する形態及び量のニッケルは発がん性の証拠を示していないので、ニッケルに関しては、修正係数アプローチは受け入れることができるものと考えられた。修正係数（付録1において考察されたF1～F5）を考慮に入れて、ラット試験におけるニッケルのNOAEL 0.5 mg/m<sup>3</sup>を基に、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出した。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{0.5 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{0.089 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.000089 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.000089 \text{ mg/L} \times 290 \text{ L/day}}{0.425 \text{ kg}} = 0.060 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.060 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1) = 6.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

比較的不溶性の形態のニッケルは肺に蓄積される可能性があること、及びすべての形態のニッケルの吸入曝露後の病理組織学的検査で肺に炎症が認められたことから、F4として係数10を選択した。

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

Benson J, Chang I-Y, Chen YS, Hahn FF, Kennedy CH, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:232-244.

EU EFSA. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of nickel. *European Food Safety Authority. EFSA Journal* 2005;146:1-21.

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



Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 2007;224:126-37.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154:67-75.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS NO. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies). National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2006; Technical Report Series No. 451.

Oller AR, Kirkpatrick DT, Radovsky A, Bates HK. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:262-75.

Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN, et al. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 1974;54:1165-72.

Patriarca M, Lyon TD, Fell GS. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am J Clin Nutr* 1997;66:616-21.

Schaumlöffel D. Nickel species: analysis and toxic effects. *J Trace Elements Med Biol* 2012;26:1-6.

Stockmann-Juvala H, Hedberg Y, Dhinsa NK, Griffiths DR, Brooks PN, Zitting A, Odnevall Wallinder, I Santonen T. Inhalation toxicity of 316L stainless steel powder in relation to bioaccessibility. *Human Exp Toxicol* 2013;32(11):1137-1154.

US EPA. Nickel, soluble salts (CASRN various). Integrated Risk Information System (IRIS). 1996.

US EPA. Nickel refinery dust (no CASRN). Integrated Risk Information System (IRIS). 2012

Wehner AP, Dagle GE, Busch RH. Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters. *IARC Sci Publ* 1984;(53):143-51.

パラジウム

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

序論

パラジウム (Pd) は、その他の白金族金属及びニッケルと類似しており、かつ、共存している、鋼白色で展延性のある金属元素である。パラジウムは、Pd(0) (金属)、Pd(2+)及び Pd(4+)の3つの形態で存在する。パラジウムは有機金属化合物を形成し得るが、同化合物のうち産業利用が認められるものはほとんどない。パラジウム (様々な支持体上で) は、水素化反応における触媒として用いられている。パラジウム金属は、大気中において安定であり、王水及び硝酸を除くほとんどの試薬による作用に耐える。

安全性基準の根拠となった毒性

10、100及び250 ng/mLのパラジウムを飲水投与した雄ラットの90日間試験で、パラジウムは、腎臓に蓄積するが、肝臓、肺、脾臓又は骨には蓄積しないことが見いだされた。消失は、主として糞便を経由したものである (Iavicoli *et al.*, 2010)。様々なパラジウム化合物についての細菌又は哺乳類細胞を用いた*in vitro*変異原性試験のいくつか (ネズミチフス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、ヒトリンパ球を用いた小核試験) は、陰性の結果を与えた (IPCS, 2002; Kielhorn *et al.*, 2002)。当該データをレビューし、投与経路を踏まえ、安全性基準の根拠となる毒性を特定した。

経口曝露時のPDE値

いくつかの長期動物試験が実施され、パラジウム塩の毒性及び発がん性の探索が行われている。しかし、今日まで、最新のガイドラインに従って実施された毒性学的試験はない。入手可能なデータは、パラジウムのNOAELが0.8~1.5 mg/kg/dayの範囲にある可能性を示唆している。飲水中の塩化パラジウム(2+)をパラジウムとして約1.2 mg/kg/dayの用量で投与するマウスの生涯試験は、雌雄ともにいくつかの臓器でのアミロイド症発現率の有意な高値を認め、また、雄に成長抑制を認めたが、雌には成長抑制を認めなかった (Schroeder and Mitchner, 1971; IPCS, 2002)。この試験は、発がんの可能性に係る評価指標を示唆する兆候を含んでいたが、当該試験のデザイン (単回投与レベル、雌雄の腫瘍発生率のプール化、対照群に対して有意に加齢した投与群) は、発がんの可能性を評価する上での当該試験データの利用は限定された。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、LOEL 1.2 mg/kg/dayを基に、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 1.2 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5) = 0.1 \text{ mg/day} = 100 \text{ } \mu\text{g/day}$$

当該PDE値の算出にLOELを用いたことから、F5として係数5を選択した。

注射による曝露時のPDE値

パラジウムに関する安全性レビューは、注射による曝露経路に係る PDE 値の算出が抛るべき有意な評価例を特定することができなかった。塩化パラジウム(2+) (PdCl<sub>2</sub>) は、消化管から吸収されにくい (初回経口投与 3~4 日後において、ラット成獣で用量の 0.5%未満、授乳期ラットで約 5%)。気管内投与又は静脈内投与を受けたラット成獣における吸収/貯留率は高く、投与 40 日後の時点において、投与された用量のうち、気管内曝露で 5%が、静脈内曝露で 20%が全身に負

荷されていた (IPCS, 2002)。経口曝露時のパラジウムの生物学的利用率が限定的なものであることを踏まえ、経口曝露時の PDE 値を修正係数 10 で除して、注射による曝露時の PDE 値を算出した (3.1 項に記載されているとおり)。

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

#### 吸入曝露時のPDE値

パラジウムに関する十分な吸入曝露データはない。したがって、経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して、吸入曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載のとおり)。

$$\text{PDE} = 100 \mu\text{g/day} / 100 = 1.0 \mu\text{g/day}$$

#### 参考文献

Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. *Toxicol Ind Health* 2010;26:

IPCS. Palladium. Environmental Health Criteria 226. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2002.

Kielhorn J, Melver C, Keller D, Mangelsdorf I. Palladium – a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:417-432.

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

白金

白金のPDE値の概要

白金 (Pt)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	108	10.8	1.4

序論

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、オスミウム、ロジウム、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族元素の最も重い6つの元素の中で、白金は最も重要である。金属白金は、多くの酸化還元反応及び分解反応を触媒するものであ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。主たる酸化状態は+2及び+4であるが、広範な酸化状態を示す白金錯体が知られている。Pt(2+)は4配位のアクアイオン[Pt (H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>を形成する。最も一般的なPt(4+)触媒は、テト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類である。

安全性基準の根拠となった毒性

医薬品中に不純物として存在しうる形態の白金及び白金化合物の発がん性に関して利用可能な実験データはなく、毒性学的データは限定されている (US EPA, 2009)。

白金の塩化物塩は、白金に関連した過敏症の原因であり、労働衛生上の大きな懸念事項である (US EPA, 2009)。過敏症は、少なくとも吸入経路による塩化白金酸塩への曝露に関しては、最も鋭敏な評価指標であると考えられる。徴候としては、じんま疹、接触皮膚炎並びにくしゃみ、息切れ及びチアノーゼから重症の喘息を範囲とする呼吸器障害が挙げられる (IPCS, 1991)。症状の回復には、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ものと思われる (US EPA, 2009; EU SCOEL, 2011)。過敏症のリスクは、感作用量並びに曝露の量及び期間 (IPCS, 1991; US EPA, 2009; Arts *et al.*, 2006)、喫煙 (US EPA, 2009; Merget *et al.*, 2000; Caverley *et al.*, 1995) に関連したものであると考えられる。当該データをレビューし、曝露経路を踏まえ、安全性基準の根拠となる毒性を特定した。

経口曝露時のPDE値

PtCl<sub>2</sub> (比較的溶けにくい塩) 及びPtCl<sub>4</sub> (可溶性の塩) を4週間混餌投与する雄性ラットの試験において、PtCl<sub>2</sub>に関しては、血液学的パラメータ及び臨床生化学的パラメータへの影響は認められなかった。試験された最高用量である白金50 mg/飼料kgをPtCl<sub>4</sub>の形態で4週間投与された動物においては、血漿クレアチニンの増加並びにヘマトクリット及び赤血球パラメータの減少が認められた。いずれの化合物に関しても、それを投与された動物の組織中、特に腎臓中の白金濃度が増加した (Reichlmayr-Lais *et al.*, 1992)。この試験において白金化合物の主な蓄積部位であった腎臓で毒性が認められたことから、この試験成績をPDE値の決定に用いた。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、白金としてのNOAEL 10 mg/飼料kg (28日間にわたって合計4.1 mgの白金が摂取された。0.146 mg/day) を基に、経口曝露時のPDE値を算出する。当該ラットの体重は、試験開始時に35 gであり、試験を通しての平均体重増加量は235 gであった。平均体重 135 gを当該計算に用いた。

$$0.146 \text{ mg/day} / 0.135 \text{ kg} = 1.08 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 1.08 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) = 108 \text{ } \mu\text{g/day}$$

注射による曝露時のPDE値

白金に関する安全性レビューは、注射投与経路に係る白金塩毒性についての評価が限定的なものであることを明らかにした。白金塩の経口吸収は、ラットでは極めて低く（強制経口投与の場合には1%未満）、ヒトではより高い（食事中Ptの42~60%。US EPA, 2009）。したがって、経口曝露時のPDE値を係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を求める（3.1項に記載されているとおり）。

$$\text{PDE} = 108 \mu\text{g/day} / 10 = 10.8 \mu\text{g/day}$$

#### 吸入曝露時のPDE値

触媒コンバータにおける塩化白金酸塩の使用のために、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）が実施されている。また、US EPA（1977; 2009）及び欧州の職業曝露限界に関する科学委員会（EU SCOEL, 2011）は、感作を踏まえた塩化白金酸塩類の安全性を調査した。欧州の職業曝露限界に関する科学委員会（EU SCOEL）は、可溶性の白金塩に関し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）は可溶性白金塩に関する職業上の限度値を2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に設定している。修正係数（付録1において考察されたF1~F5）を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{2 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.48 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.00048 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.00048 \mu\text{g}/\text{L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.27 \mu\text{g}/\text{kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.27 \mu\text{g}/\text{kg/day} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 1.4 \mu\text{g}/\text{day}$$

#### 参考文献

Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:219-51.

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,  $\text{Na}_2\text{PtCl}_6$ . *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;69:377-84.

Caverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Int J Occup Environ Med* 1995;52:661-66.

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. *Anal Lett* 2007;40:3343-59.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for platinum and platinum compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2011;SCOEL/SUM/150.

IPCS. Platinum. Environmental Health Criteria 125. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1991.

Merget R; Kulzer R; Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:364-370.

Merget R, Caspari C, Kulzer SA, Dierkes-Globisch R, Kniffka A, Degens P, et al. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case control study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:707-12.

Pepys J, Pickering CAC, Hughes EG. Asthma due to inhaled chemical agents--complex salts of platinum. *Clin Exp Allergy* 1972;2:391-96.

Pickering CAC. Inhalation tests with chemical allergens: complex salts of platinum. *Proc R Soc Med* 1972;65:2-4.

Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M, Bader R. Dose-response relationships of alimentary  $PtCl_2$  and  $PtCl_4$  in growing rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992;6(3):183-7.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Platinum-group metals. Environmental Health Effects Research Series 1977;EPA-600/1-77-040.

US EPA. Toxicological review of halogenated platinum salts and platinum compounds. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/018

## 白金族元素

### 白金族元素のPDE値の概要

イリジウム (Ir)、オスミウム (Os)、ロジウム (Rh)、ルテニウム (Ru)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	100	10	1.0

### 序論

白金族元素 (PGE) のうち白金及び (白金よりは毒性学的データが少ないが) パラジウム以外の元素の毒性学的データは限定されている。PGE に対する職業性曝露は、呼吸器症状及び接触性皮膚炎を伴う過敏症を引き起こすことがある (Goossens *et al.*, 2011)。いくつかの白金族元素に関する急性 LD<sub>50</sub> 値が利用可能であるが、この情報は PDE 値の設定には十分ではなく、より長期の毒性学的試験については利用できない。少なくとも組織の固定化に用いられる場合には、RuO<sub>4</sub> は OsO<sub>4</sub> よりも強力な酸化剤であると考えられる (Gaylarde and Sarkany, 1968; Swartzendruber *et al.*, 1995)。PGE の可溶性塩は、金属としての当該 PGE よりも毒性が強いもののように思われる (Wiseman and Zereini, 2009)。

PGE の毒性に関する情報が不足していることを踏まえ、すべての曝露経路に関する PDE 値は、より保守的なアプローチとして、白金ではなくパラジウムの PDE 値に基づくものとしている。PGE に関する限られた安全性情報は以下のとおりである。

### 安全性評価

イリジウム、オスミウム、ロジウム及びルテニウムの安全性に関する公表データは極めて少ない。

#### ● イリジウム

- ラット線維芽細胞を塩化イリジウム(3+)水和物とともに 24 時間培養し、コメットアッセイにおいて測定したところ、イリジウムは同細胞の一本鎖 DNA 切断を誘発した。2 時間培養では一本鎖 DNA 切断は見られなかった (Iavicoli *et al.*, 2012)。
- 腎毒性を評価するため、Wistar ラット群が、塩化イリジウム(3+)水和物 (イリジウムとして 0, 0.019, 0.19, 1.9, 9.5 及び 19 µg/day) を 90 日間飲水投与された (Iavicoli *et al.*, 2011)。0.19 µg/day 以上の投与群において腎毒性を示唆するものがいくつかあったが、この試験は経口曝露時の PDE 値の設定に十分なものではなかった。

#### ● オスミウム

- 四酸化オスミウムは水にあまり溶けない (Luttrell and Giles, 2007)。金属オスミウムは毒性を有していない (McLaughlin *et al.*, 1946)。
- 四酸化オスミウムは関節炎の治療に用いられている。四酸化オスミウム (OsO<sub>4</sub>) は、蒸気として、重度の眼傷害、眼、鼻、喉及び気管支に対する刺激、肺、皮膚、肝臓及び腎臓の傷害を引き起こしうる (US DoL, 1978; Luttrell and Giles, 2007)。
- 四酸化オスミウム (オスミウムとして) の許容曝露限界 (PEL) TWA は 0.002 mg/m<sup>3</sup>である (US DoL, 2013)。

#### ● ロジウム

- Rhの塩 (K<sub>2</sub>RhCl<sub>5</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>RhCl<sub>6</sub>) はネズミチフス菌で遺伝毒性を示した (Bünger *et al.*, 1996)。この試験において、細胞毒性及び遺伝毒性に関してロジウムはパラジウムに類似しており、白金よりも毒性がかなり弱いものであった。ラット線維芽細胞を塩化ロジウム(3+)水和物とともに2時間又は24時間培養し、コメットアッセイにおいて測定したところ、ロジウムは同細胞の一本鎖DNA切断を誘発した (Iavicoli *et al.*, 2012)。RhCl<sub>3</sub>は、ヒトリンパ球を用いた小核試験で遺伝毒性を

- 示し、白血球中のDNA移動（コメットアッセイ）を増加させた（Migliore *et al.*, 2002）。
- マウスに塩化ロジウムを投与する生涯発がん性バイオアッセイにおいては、飲水中5 ppmの用量で、対照群に比べて処置動物群の腫瘍発生率の増加が認められた。パラジウムに類似しているが、腫瘍に係るデータがあまりにも限定的なものであるため、発がん性についての結論を認めることはできない（Schroeder and Mitchener, 1971）。
  - ロジウム（Rhとして）の金属ヒューム及び不溶性化合物のPEL TWAは0.1 mg/m<sup>3</sup>である。Rhの可溶性化合物のPEL TWAは0.001 mg/m<sup>3</sup>である（US DoL, 2013）。
- ルテニウム
    - いくつかのRu錯体は、ネズミチフス菌TA98株及びTA100株における*in vitro*試験条件下で、遺伝毒性反応を引き起こす（Monti-Bragadin *et al.*, 1975; Yasbin *et al.*, 1980; Benkli *et al.*, 2009）。
    - ルテニウムの経口曝露時の吸収は低い（約4%）。注射による曝露時の半減期は約200日間である。経口摂取されたルテニウム化合物は、骨に残留する（Furchner *et al.*, 1971）。

#### 参考文献

- Benkli K, Tunali Y, Cantürk S *et al.* Cytotoxic and genotoxic effects of [Ru(phi)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> evaluated by Ames/Salmonella and MTT methods. *Europ J Medic Chem* 2009;44:2601-2605.
- Bünger J, Stork J, Stalder K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;69(1):33-38.
- Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative Metabolism of Radionuclides in Mammals - VII. Retention of 106Ru in the Mouse, Rat, Monkey and Dog. *Health Physics* 1971;21(3):355-365.
- Gaylarde P, Sarkany I. Ruthenium tetroxide for fixing and staining cytoplasmic membranes. *Science* 1968;161(3846):1157-1158.
- Goossens A, Cattaert N, Nemery B, *et al.* Occupational allergic contact dermatitis caused by rhodium solutions. *Contact dermatitis* 2011;64:158-161.
- Iavicoli I, Fontana L, Marinaccio A, *et al.* The effects of iridium on the renal function of female Wistar rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 2011;74:1795-1799.
- Iavicoli I, SCufino V, Corbi M, *et al.* Rhodium and iridium salts inhibit proliferation and induce DNA damage in rat fibroblasts *in vitro*. *Toxicol in vitro* 2012;26(6):963-969.
- Luttrell WE, Giles CB. Toxic tips: Osmium tetroxide. *J Chemical Health Safety* 2007;Sept/Oct:40-41.
- McLaughlin AIG, Milton R, Perry KMA. Toxic manifestations of osmium tetroxide. *Brit J Ind Med* 1946;3:183-186.
- Migliore L, Frenzilli G, Nesti C, *et al.* Cytogenic and oxidative damage induced in human lymphocytes by platinum, rhodium and palladium compounds. *Mutagenesis* 2002;17:411-417.
- Monti-Bragadin C, Tamaro M, Banfi E. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *Chem Biol Interact* 1975;11:469-472.
- Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971;101:1431-8.



Swartzendruber DC, Burnett IH, Wertz PW, et al. Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide are complementary reagents for the preparation of epidermal samples for transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1995;104(3):417-420.

US DoL (OHSA). Occupational health guideline for osmium tetroxide. U.S. Department of Labor. 1978.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013

Wiseman CLS, Sereini F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. *Sci Total Environ* 2009;407:2493-2500.

Yasbin RE, Matthews CR, Clarke MJ. Mutagenic and toxic effects of ruthenium. *Chem Biol Interact* 1980;31:355-365.

セレン

セレンのPDE値の概要

セレン (Se)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	170	85	135

序論

セレン (Se) は、地殻中に存在しており、硫黄含有鉱物を伴うことがしばしばある。セレンは、4つの酸化状態 (-2、0、+4、+6) を取ることが可能であり、金属セレン、亜セレン酸塩及びセレン酸塩といった多くの形態で生じる。セレンは、ヒトを含む多くの種にとって必須の微量元素である。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。セレンは、ゴム製造において触媒として用いられている。Ru-Se触媒は、酸素還元用に使われる。アリールセレン試薬及びアルキルセレン試薬は、有機合成において様々な適応をもつ。

安全性基準の根拠となった毒性

セレンは、IARCによりグループ3化合物（発がん性について分類できない）としてリスト掲載された（1987）。動物において発がん性があることが示されている唯一のセレン化合物は、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プB2（ヒトに対して発がん性の可能性がある）中にある（US EPA, 2002）。他のセレン化合物は、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。

ヒトにおいてセレンへの過剰曝露に認められる最も有意な毒性は、皮膚に対する影響並びに不安定歩行及び麻痺といった神経学的影響を主たる特徴とするセレン中毒症である（ATSDR, 2003）。食事での過剰量のセレンに対する曝露に関していくつかの懸念がある。セレンに対する総曝露量を制限するため、様々な機関が、耐容上限量を400 µg/dayに設定している（WHO, 2011）。労働研究は、ダストとしての二酸化セレン又は元素セレンに慢性曝露した後の鼻、気道及び肺の刺激性、気管支痙攣並びに咳嗽といった呼吸器系に対する影響について述べている。職業的に曝露されたヒトに関して報告されているものに類似した呼吸器症状が、高用量の元素セレンのヒューム又はダストを吸入した動物でも見られており、また、セレン化水素又は元素セレンのヒューム若しくはダストの急性吸入曝露を行った動物試験成績は、肝細胞変性及び肝臓委縮を報告している。吸入曝露後の吸収は明らかかなものとなっていない（ATSDR, 2003）。

経口曝露時のPDE値

硫化セレンに関するラット発がん性試験においては、肝細胞がんに係るNOAELが3 mg/kg/day（セレンとして1.7 mg/kg/day）であった（NTP, 1980）。その他の形態のセレンの発がん性を評価するデータは不十分であり、げっ歯類の肝臓腫瘍のヒトにおける関連性は疑問視されているが（IARC, 1999）、この試験は、入手可能な最良の試験である。いくつかのヒトデータが入手可能であるが、限定的な被験者数におけるものである（ATSDR, 2003）。算出されたPDE値は、セレンのMRL 5 µg/kg/dayに即したものである（ATSDR 2003）。修正係数（付録1において考察されたF1～F5）を考慮して、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 1.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1) = 170 \text{ } \mu\text{g/day}$$

セレン中毒症のリスクのため、F4として係数10を選択した。

注射による曝露時のPDE値

ヒト及び実験動物での試験成績は、亜セレン酸塩、セレン酸塩及びセレノメチオニンといったいくつかのセレン化合物が経口摂取された場合、しばしば投与用量の80%を超えるほど容易に吸収されることを示唆している（ATSDR, 2003）。経口曝露時の生物学的利用率が～80%であることを踏まえ、経口曝露時のPDE値を修正係数2で除して、注射による曝露時のPDE値を以下のように算出した（3.1項に記載されているとおり）。

$$PDE = 170 \mu\text{g/day} / 2 = 85 \mu\text{g/day}$$

#### 吸入曝露時のPDE値

呼吸器の評価指標は、労働研究における吸入曝露の最も感度の高いマーカーである。職業限度値はセレン曝露に関する時間加重平均値 $0.2 \text{ mg/m}^3$ を設定し（US DoL, 2013）、欧州連合科学的専門家グループ（EU SEG）は職業性曝露限界  $0.07 \text{ mg/m}^3$ を設定した（EU SEG, 1992）。しかしながら、EU SEGの職業性曝露限界（OEL）は、吸入製剤中に存在しないと思われる形態であるセレン化水素に基づいて設定されたものである。したがって、US DoLにより導き出されたOELを用い、修正係数（付録1において考察されたF1～F5）を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{0.2 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.048 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.000048 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.000048 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.028 \text{ mg/kg/day}$$

$$PDE = 0.027 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.135 \text{ mg/day} = 135 \mu\text{g/day}$$

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2003.

EU SEG. Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupation Exposure Limits for Hydrogen selenide. European Union Scientific Expert Group. 1992;SEG/SUM/22C

IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An update of IARC monographs volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1987;Suppl 7.

IARC. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Summary of data reported and evaluation. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999.

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

US DoL (OHSa). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Selenium and compounds (CAS No. 7782-49-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 2002.

WHO. Selenium in Drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/HSE/WSH/10.01/14

銀

銀のPDE値の概要

銀 (Ag)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	167	14	7.0

序論

銀 (Ag) は、主として酸化数+1 の形態で、及び存在頻度は少ないが酸化数+2 の形態で銀化合物中に存在する。銀は、主に極めて溶けにくく、かつ、安定している酸化物、硫化物及びいくつかの塩の形態で天然に存在する。飲料水中の最も重要な銀化合物は、硝酸銀及び塩化銀である。ほとんどの食物は、10~100 µg/kg の範囲で微量の銀を含む。銀は栄養学的に必須ではなく、代謝生理学的機能は不明である。銀はエチレンからエチレンオキシドへの酸化において触媒として用いられている。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。

安全性基準の根拠となった毒性

銀は変異原性をもたない。動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした労働研究は、発がん性に関する十分な証拠を提供していない。これらのデータに基づき、銀はヒトにおいて発がん性を有するとは予想されていない (ATSDR, 1990)。

銀沈着症は、ヒトの銀摂取に対する反応の中で最も感受性が高い臨床症状であると思われる。酢酸銀のトローチ剤が禁煙に用いられる (Hymowitz and Eckholdt, 1996)。銀沈着症は、不可逆的な皮膚の青灰色化を生じるものであり、銀によるメラニン産生誘導と一体となった真皮への銀沈着から生じる。高レベルの銀の吸入は、肺及び咽喉の刺激並びに胃痛を生じることがある (ATSDR, 1990)。

経口曝露時のPDE値

雌性マウスに硝酸銀を0.015%添加した飲水 (0.9 g/マウス、硝酸銀32.14 mg/kg、銀64%) を125日間与え、銀の潜在的な神経毒性に基づく神経行動学的活動性が試験された (Rungby and Danscher, 1984)。処置動物は対照動物と比較して自発運動を抑制されたが、その他の臨床上の徴候は認められなかった。別の試験においては、マウスに乳酸銀1 mg/kgを腹腔内注入した後に、銀が脳内に存在することが示された (Rungby and Danscher, 1983)。経口曝露時のPDE値は、参照用量 5 µg/kg/dayと矛盾していない (US EPA 2003)。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮して、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10) = 167 \text{ } \mu\text{g/day}$$

試験された毒性学的評価指標がわずかしかなく、PDE値の設定にLOAELを使用したことから、F5として係数10を選択した。

注射による曝露時のPDE値

US EPA (2003) は、コロイド銀及び有機銀を用いた薬物療法後に銀沈着症を発症した症例を基にした、ヒトの長期間 (2~9年間) の静脈内投与のデータを用いて、銀のLOAELを0.014 mg/kg/dayと特定した。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、注射による曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 0.014 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5) = 14 \text{ } \mu\text{g/day}$$

皮膚内の銀の蓄積は有害とは考えられないことから、銀沈着症の所見をLOELとみなし、F5として係数5を選択した。

#### 吸入曝露時のPDE値

肺及び咽喉の刺激並びに胃痛が、高レベルの銀の吸入後のヒトにおける主たる影響であった。金属銀及び可溶性銀化合物の曝露限界閾値 (TLV) 0.01 mg/m<sup>3</sup> (US DoL 2013) を用い、修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{0.01 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.0024 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00000238 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.0000024 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.0014 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.007 \text{ mg/day} = 7.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.

Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. *Prev Med* 1996;25:537-46.

Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984;55:398-401.

Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. *Acta Neuropathol* 1983;60(1-2):92-98.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS). 2003.

## タリウム

### タリウムの PDE 値の概要

タリウム (Tl)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	8.0	8.0	8.0

### 序論

純粋なタリウム (Tl) は、青白色の金属である。タリウムは、主として+1 及び+3 の二つの酸化状態で存在する。1 価のタリウムは、イオン半径及び電荷がカリウム (K+) に類似しており、このような類似性がタリウムの毒性の質に寄与している。不溶性の酸化タリウム(3+)を除き、タリウム塩の多くが水溶性である。硫酸タリウムは、主として脱毛剤として医薬品に用いられているほか、性病、頭皮の白癬、チフス、結核及びマラリアといった感染症の治療のための医薬品にも用いられている。タリウム(3+)塩は有機合成に用いられている。タリウム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)。

### 安全性基準の根拠となった毒性

ヒト及び動物においては、皮膚、特に毛包が、タリウムの反復経口曝露からの毒性に最も感受性が高い標的器官と思われる (US EPA, 1992; US EPA, 2009)。水溶性の塩 (硫酸塩、酢酸塩又は炭酸塩) は他の形態よりも強い毒性をもつ (Moore *et al.*, 1993)。

### 経口曝露時の PDE 値

ヒト及び動物におけるタリウムへの経口曝露に係る主たる標的器官は、皮膚、特に毛包と思われ、これは、硫酸タリウムのラットを用いた 90 日間毒性試験で示されている。より高用量で脱毛症の発症率が増加することを踏まえ、タリウムの NOAEL を 0.04 mg/kg と定めた (OEHHA, 1999; US EPA, 2009)。したがって、ラットにおけるタリウムの NOAEL 0.04 mg/kg を基に経口曝露時の PDE 値を決定した。

修正係数 (付録1において考察された F1~F5) を考慮して、経口曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$PDE = 0.04 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.008 \text{ mg/day} = 8.0 \text{ µg/day}$$

### 注射による曝露時の PDE 値

タリウム化合物への注射曝露に係る、関連性のあるデータは見いだされなかった。可溶性のタリウム塩の生物学的利用率は高い (>80%) (US EPA, 2009)。したがって、注射による曝露時の PDE 値は、経口曝露時の PDE 値と同一である。

$$PDE = 8.0 \text{ µg/day}$$

### 吸入曝露時の PDE 値

タリウム化合物への吸入曝露に係る、関連性のあるデータはない。US EPA は、タリウムの吸入毒性に関する情報は吸入参照濃度を導き出すには不十分であると結論した。タリウムへの吸入曝露の可能性を含む労働疫学研究は限定的であり、決定的ではなかった (US EPA, 2009)。ヒト及び動物において特定された主な毒性は脱毛であり、吸入経路による吸収率は高く、毒性は強いと考えられる (IPCS, 1996)。経口及び吸入経路のタリウム曝露により類似の所見が予想される。この理由から、吸入曝露時の PDE 値については、注射による曝露時の PDE 値をもって設定する。

PDE=8.0 µg/day

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for thallium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

IPCS. Thallium and thallium salts: health and safety guide. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1996. Health and Safety Guide No. 102.

Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Br Med J 1993;306:1527-1529.

OEHHA. Public health goal for thallium in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley and Sacramento, CA. 1999.

US EPA. Drinking water criteria document for thallium. Health and Ecological Criteria Division; Office of Science and Technology; Office of Water; U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.

US EPA. Toxicological review of thallium and compounds (CAS No. 7440-28-0). Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/001F

スズ

スズのPDE値の概要

スズ (Sn)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	6400	640	64

序論

スズ (Sn) は、銀白色の金属であり、+2及び+4の酸化状態で存在する。スズ無機化合物のうち最も重要なものは、酸化物、塩化物、フッ化物並びにハロゲン化スズ酸ナトリウム及び亜スズ酸ナトリウムである。スズは、いくつかのマルチビタミン及びミネラル栄養補助食品中に存在する (1錠当たりSnとして最高10 µg)。スズは、一部の動物にとって栄養学的に必須である可能性があるが、ヒトにとって必須であるとは示されていない。塩化スズ(2+)は、還元剤として、及びポリ塩化ビニル (PVC) の安定化剤として用いられている。医薬品製剤中に含まれる金属不純物という観点からは、有機スズ化合物よりも、より高頻度で存在する無機スズがより関連するものであるため、この安全性評価は無機スズに焦点を当てる。

安全性基準の根拠となった毒性

スズ及びスズ塩に関する *in vivo* の遺伝毒性又は発がん性を示唆するものはない。いくつかのラット試験においては、貧血の初期徴候としてのヘモグロビンの減少が最も感受性が高い評価指標であった。総合すると、スズ及びスズ塩は *in vitro* アッセイにおいて変異原性に関し陰性であったが、スズ及びスズ塩のうちいくつかの形態のものは染色体損傷に関して陽性であった (CICAD, 2005)。マウス及びラットでの2年間試験においては、塩化第一スズに発がん性はなかった (NTP, 1982)。

経口曝露時のPDE値

貧血は、反復経口投与後のラットにおける最も感受性が高い評価指標であった。したがって、経口曝露時のPDE値については、最も低いNOAEL、すなわち150 ppm (スズとして32 mg/kg/day相当) (ATSDR, 2005) に基づいて決定した。この値は、ラットにおける90日間試験から得られたものであり、塩化第一スズを混餌投与されたラットにおいて、500 ppm以上の投与群での貧血の徴候を基に設定された (de Groot *et al.*, 1973)。NTPによる13週間用量設定試験 (NTP, 1982) における毒性学的評価は、de Grootらによる試験におけるものよりも限定されていた (例えば、ヘモグロビンに対する影響といった臨床生化学的検査データの欠落) ことから、経口曝露時のPDE値の決定においては、de Grootらの試験はNTPの試験よりも関連性があるものと考えられた。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 32 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 6.4 \text{ mg/day} = 6400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

注射による曝露時のPDE値

スズに関する安全性レビューは、注射による曝露経路に係る PDE 値の算出のために有意な何らかの評価事例を特定できなかった。スズ及び無機スズ化合物の経口曝露時の生物学的利用率約5% (ATSDR, 2005) を基に、経口曝露時のPDE値を修正係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載されているとおり)。

$$PDE = 6400 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 640 \text{ } \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時のPDE値



スズに関する安全性レビューは、吸入曝露経路に係る PDE 値の算出のために拠るべき有意な無機スズについての何らかの評価事例を特定できなかった。スズに関して TLV (2 mg/m<sup>3</sup>; US DoL, 2013) が利用可能であるが、MRL を設定するにはデータが不十分である (ATSDR 2005; EU SCOEL 2003)。したがって、経口曝露時の PDE 値を吸入曝露時の PDE 値に変換するために、係数 100 を用いて、スズに関する PDE 値を算出する (3.1 項に記載されているとおり)。

$$\text{PDE} = 6400 \mu\text{g/day} / 100 = 64 \mu\text{g/day}$$

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for tin and tin compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

CICAD. Tin and inorganic compounds. Concise International Chemical Assessment Document. World Health Organization, Geneva, 2005. Document 65.

de Groot AP, Feron V, Til H. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. Food Cos Toxicol 1973;11:19-30.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for tin and inorganic tin compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2003;SCOEL/SUM/97.

NTP. Technical report on the carcinogenesis bioassay of stannous chloride (CAS NO. 7772-99-8) in F344/N and B6C3F<sub>1</sub>/N mice (feed study). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. 1982; Technical Report Series No. 231.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

バナジウム

バナジウムのPDE値の概要

バナジウム (V)			
	経口	注射	吸入
PDE (μg/day)	120	12	1.2

序論

バナジウム (V) は、地殻中に微量元素として存在し、様々な酸化状態 (-1、0、+2、+3、+4及び+5) で存在しうる。バナジウムは、主にバナジン酸イオン (VO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 及びバナジルイオン (VO<sub>2</sub><sup>+</sup>) として、ほとんどの生物有機体にも痕跡量存在する。バナジウムの消化管からの吸収は行われにくい。ヒトでの食事からのバナジウムの総摂取量推定値は10~60 μg/dayの範囲にある。飲料水からの摂取量は水源により異なり、推定摂取量は最高で140 μg/dayである。ヒト一般人口集団でのバナジウムの血清中濃度は多様であるが、2 μg/Lが正常範囲の上限である。体内に広く分布しているにもかかわらず、ヒト体内におけるバナジウムの本質的な生物学的役割は立証されていない。

安全性基準の根拠となった毒性

バナジウムは、遺伝毒性を有するが、変異原性をもたない (ATSDR, 2012)。五酸化バナジウムは、ヒトに対して発がん性の可能性がある物質として分類されている (Group 2B; IARC, 2012)。

経口曝露時のPDE値

動物及びヒトへの経口投与後においては、消化管、心血管系及び血液系が主たる毒性標的である。経口投与によるバナジウムの毒性を評価するのに最も適切な試験が、バナジウムを12週間曝露されたヒトにおいて実施された。この試験においては、酒石酸アンモニウムバナジル又は硫酸バナジル (バナジウムとして0.12又は0.19 mg) をカプセルで6~12週間投与した被験者の血液学的パラメータ、肝機能 (血清中酵素レベルにより測定)、コレステロール及びトリグリセリド濃度、腎機能 (血中尿素窒素により測定)、体重又は血圧に有意な変化はなかった (ATSDR, 2012)。血液学的影響及び血圧への影響に関するバナジウムの経口NOAEL 0.12 mg/kg/dayを、経口曝露時のPDE値の算出に用いた。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 0.12 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.12 \text{ mg/day} = 120 \text{ } \mu\text{g/day}$$

注射による曝露時のPDE値

バナジウムに関する安全性レビューは、注射による曝露経路に係る PDE 値算出の基となる有意な評価結果を特定できなかった。バナジウム及び無機バナジウム化合物に関するおおよその経口曝露時の生物学的利用率が 1%未満~10% (ATSDR, 2012) であることを踏まえ、経口曝露時のPDE 値を修正係数 10 で除して、注射による曝露時の PDE 値を算出した (3.1 項に記載されているとおり)。

$$PDE = 120 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 12 \text{ } \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時のPDE値

ラットの2年間慢性吸入曝露試験が、バナジウムに関する吸入曝露時のPDE値への活用のために検討された。この試験においては、当該試験に用いられた最低用量である五酸化バナジウム0.5 mg/m<sup>3</sup>で発がん作用が認められた (Ress *et al.*, 2003)。五酸化バナジウムは、腐食剤であり、製

剤中に存在するとは考えられない。したがって、経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して、バナジウムに関する吸入曝露時のPDE値を算出した（3.1項に記載されているとおり）。

$$\text{PDE} = 120 \mu\text{g/day} / 100 = 1.2 \mu\text{g/day}$$

#### 参考文献

ATSDR. Toxicological profile for vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Ress NB, Chou BJ, Renne RA, Dill JA, Miller RA, Roycroft JH, et al. Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicol Sci 2003;74(2):287-96.

付録4：実例

PDE値から元素不純物の許容濃度への換算例

オプション1：一日摂取量が10 gを超えない製剤のための、製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値

この例として、9構成成分（原薬1種類及び添加剤8種類、表A.4.1 参照）を含有する、最大一日摂取量 2.5 g の経口固形製剤について検討する。この製剤の最大一日摂取量は10 gを超えないことから、表A.2.2の許容濃度を用いることができる。オプション1は共通の許容濃度となるため、製剤処方中の9成分をどのような比率で用いてもよい。当該原薬の合成はパラジウム及びニッケル触媒を用いているものであり、リスクアセスメントに基づき鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムも懸念となっている。各元素不純物が表A.2.2に示された濃度で存在していると仮定する場合において、製剤中の各元素不純物の最大一日摂取量は表A.4.2 に示されたとおりである。ある元素不純物を取り得る最大一日摂取量は、製剤の一日摂取量及び表A.2.2の当該元素不純物の濃度限度値を用いて決定される（濃度限度値に製剤の実際の一日摂取量2.5 gを乗じる）。表A.4.2において、各元素不純物の最大一日摂取量は、各カラムに示された値の合計とはならない。

この計算は、それぞれのPDE値を超える元素不純物がないことを立証している。したがって、これら各構成成分の濃度が超えない場合においては、当該製剤は、特定された元素不純物それぞれのPDE値を超えないものであることが保証される。

表A.4.1：製剤構成成分の最大一日摂取量

構成成分	一日摂取量 (g)
原薬	0.200
微結晶セルロース (MCC)	1.100
乳糖	0.450
リン酸カルシウム	0.350
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸マグネシウム	0.035
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	0.060
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.500

表A.4.2：表A.2.2を踏まえた許容濃度（濃度を共通とし、かつ、一日摂取量を10 gと仮定する場合）

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
MCC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
乳糖	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
リン酸カルシウム	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
クロスポビドン	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
ステアリン酸マグネシウム	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
HPMC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
酸化チタン	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
酸化鉄	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
最大一日摂取量 (µg)	1.25	3.75	1.25	7.5	25	25	50
PDE (µg)	5	15	5	30	100	100	200

オプション 2a：一日摂取量が規定されている製剤のための、製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値：

この例として、オプション1において用いられた、9構成成分（原薬1種類及び添加剤8種類、表A.4.1参照）を含有する、最大一日摂取量が2.5 gの同じ経口固形製剤について検討する。オプション2aは共通の許容濃度となるため、製剤処方中の9成分をどのような比率で用いてもよい。当該原薬の合成はパラジウム及びニッケル触媒を用いているものであり、リスクアセスメントに基づき鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムも懸念となっている。リスクアセスメントで特定した各元素不純物の最大濃度は、表A.2.1のPDE値及び式1から算出され得る。

ある元素不純物を取り得る最大一日摂取量は、当該製剤の実際の一日摂取量及び表A.4.3の元素不純物の濃度限度値を用いて決定される（濃度限度値に製剤の実際の一日摂取量2.5 gを乗じる）。表A.4.3において、各元素不純物の最大一日摂取量は、各カラムに示された値の合計とはならない。

この計算も、それぞれのPDE値を超える元素不純物がないことを立証している。したがって、これら各構成成分の濃度が超えない場合においては、当該製剤は、特定された元素不純物それぞれのPDE値を超えないものであることが保証される。

オプション1とオプション2aとで許容濃度を比較した場合にオプション2aの許容濃度が4倍に増加しているように見えるのは、製剤の一日摂取量としてそれぞれ10 g及び2.5 gを用いたことによるものである。

表A.4.3：一日摂取量が規定されている製剤の最大許容濃度の計算（濃度が共通と仮定した場合）

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	2	6	2	12	40	40	80
MCC	2	6	2	12	40	40	80
乳糖	2	6	2	12	40	40	80
リン酸カルシウム	2	6	2	12	40	40	80
クロスポビドン	2	6	2	12	40	40	80
ステアリン酸マグネシウム	2	6	2	12	40	40	80
HPMC	2	6	2	12	40	40	80
酸化チタン	2	6	2	12	40	40	80
酸化鉄	2	6	2	12	40	40	80
最大一日摂取量 (µg)	5	15	5	30	100	100	200
PDE (µg)	5	15	5	30	100	100	200

オプション 2b：一日摂取量が規定されている製剤のための、個別構成成分中の元素不純物の許容濃度限度値：

この例として、オプション1及び2aにおいて用いられた、9構成成分（原薬1種類及び添加剤8種類、表A.4.1参照）を含有する、最大一日摂取量が2.5 gの同じ経口固形製剤について検討する。当該原薬の合成はパラジウム及びニッケル触媒を用いているものであり、リスクアセスメントに基づき鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムも懸念となっている。オプション2bを用いるために、当該製剤の成分組成及び当該製剤構成成分中の各元素不純物量に関する追加の知見について検討を行う。以下の表は、5.5項に記載された情報源から得られる可能性がある、製剤構成成分中の各元素不純物に係るデータの例を示すものである。

表 A.4.4：構成成分中の元素不純物濃度 (µg/g)

構成成分	濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
リン酸カルシウム	1	1	1	1	*	10	5
クロスポビドン	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	*	<LoQ	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
酸化チタン	20	1	1	1	*	1	<LoQ
酸化鉄	10	10	10	10	*	2000	50

\*当該リスクアセスメントはPdが潜在的な不純物ではないと決定しており、定量的結果は得られていない。

表A.4.4に掲げられた情報を用いて、各構成成分中の各元素不純物に関して、取り得る濃度の様々な組合せについて評価することが可能である。表A.4.5にこれら濃度の組合せの一例が表示されている。この場合においては、高濃度の鉛が酸化チタンに割り当てられているが、製剤中のこの構成成分の構成割合が低いこと、及びその他の構成成分中の鉛の濃度が低いことから、PDE値は超えないと考えられる。これらの濃度及び構成成分組成（表A.4.1）を用い、製剤中の元素不純物濃度について、式(2)を用いて決定することができ、かつ、設定PDE値と比較することができる。表A.4.5に示された濃度は、表A.4.1に示された構成成分割合の場合のみに適用可能である。

表 A.4.5 : 各構成成分中の元素不純物が取り得る濃度の例

構成成分	取り得る濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	<LoQ	5	<LoQ	<LoQ	500	<LoQ	750
MCC	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
乳糖	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
リン酸カルシウム	5	5	5	35	*	70	80
クロスポビドン	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
ステアリン酸マグネシウム	5	10	5	125	*	<LoQ *	100
HPMC	2.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
酸化チタン	50	40	10	35	*	20	<LoQ
酸化鉄	50	100	50	200	*	5000	1200

\* 当該リスクアセスメントはPdが潜在的元素不純物ではないと決定しており、定量的結果は得られていない。

オプション3 : 最終製品の分析

この例として、オプション1、2a及び2bにおいて用いられた、9構成成分（原薬1種類及び添加剤8種類）を含有する、最大一日摂取量が2.5 gの同じ経口固形製剤について検討する。当該原薬の合成はパラジウム及びニッケル触媒を用いているものであり、リスクアセスメントに基づき鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムも懸念となっている。製剤中の各元素不純物の最大濃度は、式 (1)を用い、製剤の一日摂取量及び当該元素不純物の設定PDE値を用いて算出することができる。各元素不純物の総量は、設定PDE値を上回らないようにすべきである。

表 A.4.6 : 最終製品の濃度の計算

		最大許容濃度 (µg/g)						
	一日摂取量 (g)	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
製剤	2.5	2	6	2	12	40	40	80
最大一日摂取量 (µg)		5	15	5	30	100	100	200

事例－元素不純物の評価

以下の例は、元素不純物のリスクアセスメントの例示となることを意図したものである。この例は、例示を意図したものであり、リスクアセスメントを文書化する唯一の方法となることを意図したものではない。リスクアセスメントプロセス及びその文書化へのアプローチには多様な方法がある。

この例は、付録4に記載されている経口製剤に基づいたものである。すなわち9構成成分（原薬1種類及び添加剤8種類）を含有し、最大一日摂取量が2.5 gの経口固形製剤について検討する。当該原薬の合成は、パラジウム及びニッケル触媒を用いているものである。

当該申請者は、5項に記載されたプロセスに従って、潜在的な元素不純物の特定を起点としてリスクアセスメントを実施する。当該申請者は、製剤中に用いられる添加剤に関して、限定的な履歴データを保有するにとどまっていることから、評価フェーズを通じてクラス1元素（ヒ素、カドミウム、水銀、鉛）を取り上げることを決定した。以下の表は、リスクアセスメントにおける潜在的な元素不純物の特定の段階で得られた知見の概要を示したものである。

表 A.4.7：潜在的な元素不純物の特定

構成成分	潜在的な元素不純物			
	意図的添加	比較的高い存在量の潜在的な元素不純物及び／又は添加剤中の潜在的な元素不純物	製造設備・器具からの潜在的な元素不純物	容器施栓系からの潜在的な元素不純物
原薬	Pd, Ni	As	Ni	なし
MCC	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
乳糖	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
リン酸カルシウム	なし	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	なし
クロスポビドン	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
ステアリン酸 マグネシウム	なし	As, Cd, Hg, Pb	Ni	なし
HPMC	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
酸化チタン	なし	As, Cd, Hg, Pb	V	なし
酸化鉄	なし	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	なし

当該リスクアセスメントは、追加の評価を必要とする7種類の潜在的な元素不純物を特定した。そのうち元素不純物3種類が複数の構成成分から見いだされた。当該申請者は、供給者からの情報、公表論文及びデータから情報を収集し、当該リスクアセスメントを継続した。リスクアセスメントプロセスにおける個々の構成成分データは、表A.4.8に示されている。元素不純物の総一日摂取量は、当該構成成分の一日摂取量に当該構成成分中元素濃度を乗じて算出される。



表A.4.8：元素不純物のアセスメント－製剤中の元素不純物総量に対する一日当たりの寄与の評価

構成成分	一日摂取量 (g)	実測濃度 (µg/g)										元素不純物の総一日摂取量 (µg)											
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	
原薬	0.2	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50	0	0	0	4	0	10									
MCC	1.1	0.1	0.1	0.1	*	*	<LoQ	<LoQ	0.11	0.11	0	0	0	0									
乳糖	0.45	0.1	0.1	0.1	*	*	<LoQ	<LoQ	0.045	0.045	0	0	0	0									
リン酸カルシウム	0.35	1	1	1	1	*	10	5	0.35	0.35	0	0	3.5	1.75									
クロスポビドン	0.265	0.1	0.1	0.1	*	*	<LoQ	<LoQ	0.0265	0.0265	0	0	0	0									
ステアリン酸 マグネシウム	0.035	0.5	0.5	0.5	*	*	<LoQ	0.5	0.0175	0.0175	0	0	0	0.0175									
HPMC	0.06	0.1	0.1	0.1	*	*	<LoQ	<LoQ	0.006	0.006	0	0	0	0									
酸化チタン	0.025	20	1	1	1	*	1	<LoQ	0.5	0.025	0	0	0.025	0									
酸化鉄	0.015	10	10	10	*	*	400	50	0.15	0.15	0	0	6	0.75									
総量	2.5g								1.2 µg	0.8 µg	0.7 µg	4 µg	9.5 µg	12.5 µg									

\* 当該リスクアセスメントはPdが潜在的な元素不純物ではないと決定しており、定量的結果は得られていない。

当該リスクアセスメントにおける次のステップは、表 A.4.8 の情報を用いて、製剤中の実測値又は予測値を管理閾値と比較し、適切な措置を決定することである。

表 A.4.9：アセスメント例－データ記入の説明

カラム 1：製造において意図的に添加されたすべての元素に関して、製剤中の構成成分を調査する（主たる起源は原薬である）。当該アセスメントでの更なる検討のために、用いられた元素不純物を記録する。

カラム 2：製剤の製造に用いられた添加剤に関連するすべての潜在的な元素、又は元素不純物を特定する。当該アセスメントでの更なる検討のためには、それらの起源を記録する。

カラム 3：製造設備・器具から溶出することが知られているか、又は予想されるあらゆる元素不純物を特定する。当該アセスメントでの更なる検討のために、当該元素不純物を記録する。

カラム 4：容器施設系から溶出することが知られているか、又は予想されるあらゆる元素不純物を特定する。当該アセスメントでの更なる検討のために、当該元素不純物を記録する。

カラム5：当該製剤の構成成分全般の寄与を加算し、各潜在的元素不純物の寄与の合計を算出する。

カラム6：当該構成成分中の元素不純物濃度のパラツキを評価する。

カラム7：特定された各潜在的元素不純物の管理閾値を記入する。パラツキが既知のものであり、かつ、許容限度値内にある場合には、各元素不純物に係る管理閾値 (PDE 値の 30%) が適用され得る。

カラム8：採られた措置を記載する。カラム5の値が管理閾値 (カラム7) 以下である場合には、記載不要。パラツキが大きい、又は管理閾値を超える場合には、管理要素を明確化する。

元素	1	2	3	4	5	6	7	8
	意図的添加 (製造工程において使用される場合)	比較的高い量で存在する元素不純物及び/又は添加剤中の潜在的元素不純物	製造設備・器具からの溶出	容器施設系からの溶出	元素不純物の寄与の合計 (µg)	元素不純物の寄与の受容可能なパラツキ	管理閾値	措置
As	非該当	原薬及びすべての添加剤中に認められる不純物である。	非該当	非該当	0.8	受容可能	4.5	更なる管理は必要とされない。
Cd	非該当	すべての添加剤中に認められる不純物である。	非該当	非該当	0.7	受容可能	1.5	更なる管理は必要とされない。
Hg	非該当	すべての添加剤中に認められる不純物である。	非該当	非該当	0.7	受容可能	9	更なる管理は必要とされない。
Pb	非該当	すべての添加剤中に認められる不純物である。	非該当	非該当	1.2	受容可能	1.5	更なる管理は必要とされない。
Pd	原薬触媒	なし	非該当	非該当	4.0	受容可能	30	更なる管理は必要とされない。
Ni	原薬触媒	3種類の添加剤中に認められる。	非該当	非該当	12.5	受容可能	60	更なる管理は必要とされない。
V	非該当	3種類の添加剤中に認められる。	非該当	非該当	9.5	受容可能	30	更なる管理は必要とされない。