

# Q3D 主な元素の毒性評価結果

第15回医薬品品質フォーラム 2013.11.1  
製薬協トピックリーダー 三島雅之(中外製薬)

## Q3Dが示すPDEの限界

その元素の全ての形態に対応するものではありません

例えば; ・水銀のPDEは有機水銀には適用できません

・6価クロムは対象外です

・ナノ粒子の毒性は考慮されていません

将来にわたって変更されない絶対的な基準ではありません

・現在利用可能な情報に基づく算出値です

・すべての元素、全ての投与経路に関して十分なデータが利用できたわけではありません

・元素の類似性に基づいて設定されたPDEもあります

・新たなデータがあればそれを反映して変更できます

他の規制値と必ずしも一致しません

・食品や職業曝露の基準値とは数値が一致しません

・現行の医薬品基準とも異なる部分があります

# Q3D, EMA, USPの許容値比較

	元素	経口 PDE値 $\mu\text{g/day}$			注射 PDE値 $\mu\text{g/day}$			吸入 PDE値 $\mu\text{g/day}$		
		USP	Q3D	EMA	USP	Q3D	EMA	USP	Q3D	EMA
1	As	1.5	15	-	1.5	15	-	1.5	1.9	-
	Cd	25	5.0	-	2.5	6.0	-	1.5	3.4	-
	Hg	15	40	-	1.5	4.0	-	1.5	1.2	-
	Pb	5	5.0	-	5	5.0	-	5	5.0	-
2A	Co	-	50	-	-	5.0	-	-	2.9	-
	Mo	100	180	250	10	180	25	250	7.6	-
	Se	-	170	-	-	85	-	-	140	-
	V	100	120	250	10	12	25	30	1.2	-
2B	Ag	-	170	-	-	35	-	-	6.9	-
	Au	-	130	-	-	130	-	-	1.3	-
	Ir/ Rh/ Ru/Os	100	1000	100	10	10	10	1.5	1.4	-
	Pd	100	100	100	10	10	10	1.5	1.0	-
	Pt	100	1000	100	10	10	10	1.5	1.4	70
	Ti	-	8.0	-	-	8.0	-	-	69	-
3	Ba	-	13000	-	-	1300	-	-	340	-
	Cr	No concern	11000	250	-	1100	25	25	2.9	-
	Cr VI	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	Cu	1000	1300	2500	100	130	250	70	13	-
	Fe	-	-	13000	-	-	1300	-	-	-
	Li	-	780	-	-	390	-	-	25	-
	Ni	500	600	250	50	60	25	1.5	6.0	100
	Sb	-	1200	-	-	600	-	-	22	-
	Sn	-	6400	-	-	640	-	-	64	-
	Zn	-	-	13000	-	-	1300	-	-	-

## ヒ素 As

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	15	15	1.9

- ・無機ヒ素の毒性に基づく。
- ・遺伝子当然変異を誘発しない発がん性だが、線形の用量反応を想定した。

### 経口曝露時のPDE値

ヒ素の皮膚に対する長期的影響に基づき、PDEを設定した(ATSDR, US EPA, EU EFSA)。PDE値は、飲料水の基準と一致している(WHO, 2011)。

### 注射による曝露時のPDE値

ヒ素の経口曝露時の生物学的利用率は約95%であるため、PDE値は経口曝露時のPDE値と同一である。

### 吸入曝露時のPDE値

職業環境における労働者への吸入曝露後に、肺がん及び他の呼吸器疾患のリスクが増加することが報告されている。Erraguntlaら(2012)により実施された評価を基に、1:100,000のリスクのもとで、PDE値を算出した。

## 鉛 Pb

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	5.0	5.0	5.0

- ・神経、生殖、発生、免疫、循環器及び腎臓が影響を受ける。
- ・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露された方が大きい。
- ・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、神経行動学的な有害作用であると考えられている。疫学試験データにより、5 μg/dL未満の血中鉛濃度と小児の神経行動学的障害との関連が示唆されている。
- ・US EPAモデル(Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model, 1994)に従うと、0～7歳(0～82ヶ月)の小児では5 μg/dayの経口摂取は1～2 μg/dLの血中レベルとなる。

### PDE値

血中レベルに基づいて算出したPDE値である。経口、注射、吸入曝露のPDEはいずれも同じ値となった。

## カドミウム Cd

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	5.0	6.0	3.4

- ・遺伝子突然変異を誘発しない。
- ・経口曝露に対して感受性の高い評価指標は、腎毒性である。
- ・がん(主に肺)の発症リスクがカドミウムの吸入曝露と相関して増加する。

### 経口曝露時のPDE値

多くの経口投与試験が実施されているが、発がん性の証拠はない。したがって、腎毒性の評価指標を用いてカドミウムの経口曝露時のPDE値を設定した。

### 注射による曝露時のPDE値

カドミウムを週に5日皮下投与したラット12週間試験で腎障害が認められた。この試験のLOAEL(0.6 mg/kg)に基づき、PDEを算出した。吸入経路で発がん性があるので、修正係数10を用いた。

### 吸入曝露時のPDE値

労働曝露を考慮した許容暴露限界5 μg/m<sup>3</sup>に基づく。このPDE値は、US EPA, EU SCOELによる1:10,000発がん性リスクの定量的推定と同様である。

## 水銀 Hg

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	40	4.0	1.2

- ・有機水銀は対象外。
- ・発がん性は示唆されていない。
- ・無機水銀及びその塩の安全性上制約となる毒性は、腎毒性である。

### 経口曝露時のPDE値

ラット6カ月間強制経口投与試験で認められた腎臓に対する有害作用成績をPDE値の算出に選択した。理由は、詳細な臨床病理学評価及び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。

### 注射による曝露時のPDE値

無機水銀の経口生物学的利用率が10%～30%の範囲にあった。したがって、経口曝露時のPDE値を係数10で除する。

### 吸入曝露時のPDE値

大気中のTWA値が14～20 μg/m<sup>3</sup>の範囲の作業環境で最も感受性が高い評価指標は神経行動学的影響と考えられる。14 μg/m<sup>3</sup>をLOAELとして、修正係数F5=10を用いた。

# バナジウム V

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	120	12	1.2

- ・バナジウムには遺伝毒性があるが、変異原性はない。
- ・五酸化バナジウムは、ヒトに発がんを及ぼす可能性のある物質として分類されている (Group 2B; IARC)。

## 経口曝露時のPDE値

ヒトにバナジウムを12週間曝露した試験が最も適切と思われた。血液学的影響及び血圧への影響を考慮したNOAEL 0.12 mg/kg/dayに基づきPDE算出した。

## 注射による曝露時のPDE値

バナジウム及び無機バナジウム化合物の経口曝露時の生物学的利用率が約1%~10%であることから、経口でのPDE値を10で除した。

## 吸入曝露時のPDE値

ラット2年間の吸入試験で五酸化バナジウム0.5 mg/m<sup>3</sup>から発がん性が認められた。五酸化バナジウムは腐食剤であり、製剤中に存在しないと考えられるため、吸入曝露PDE値は、経口曝露時のPDE値を係数100で除して算出された。

## モリブデン Mo

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	180	180	7.6

- ・変異原性はない。
- ・IARCは発がん性を評価していない。

### 経口曝露時のPDE値

性周期の変化が最も感受性の高い毒性である。雌ラットの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。また、妊娠した母動物に対して妊娠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。算出されたNOAEL(0.9 mg/kg/day)に基づきPDE算出した。

### 注射による曝露時のPDE値

経口曝露時のヒトでの吸収は健常男性で約90%であった。したがって、注射曝露時のPDE値は、経口曝露時のPDE値と同一である。

### 吸入曝露時のPDE値

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た低用量に基づいて、計算した。

## セレン Se

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	170	85	140

- ・動物において発がん性が示された唯一のセレン化合物は、硫化セレンである。
- ・セレンは、IARCグループ3。US EPAでは、硫化セレンがグループB2(ヒトにおいて発がんの可能性はある)、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)。

### 経口曝露時のPDE値

硫化セレンのラット発がん性試験で、NOAELは3 mg/kg/day(セレンとして1.7 mg/kg/day)であった。これに基づき、PDE算出した。

### 注射による曝露時のPDE値

いくつかのセレン化合物の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PDE値を経口PDEの1/2とした。

### 吸入曝露時のPDE値

職業上の限度値として、セレン曝露に対する時間加重平均の0.2 mg/m<sup>3</sup>が設定されている。これに基づくPDEを設定した。

## コバルト Co

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	50	5.0	2.9

- ・水溶性Co(II)塩は、ヒトで肺の腫瘍を引き起こす可能性がある(IARC Group 2B)。当該試験のデータでは、ラット及びヒトでの腫瘍発生部位は肺に限定されている。

### 経口曝露時のPDE値

ヒトに反復経口曝露した場合、最も感受性の高い所見は、赤血球増加症であった。PDE値は、男性のボランティアに22日間経口曝露を行った場合のLOAEL 1 mg/kg/dayに基づいて決定した。

### 注射による曝露時のPDE値

コバルト及び無機コバルト化合物の経口曝露時の生物学的利用率が18%～97%と範囲が大きいことから、経口曝露に対して安全係数10を用いた。

### 吸入曝露時のPDE値

肺の腫瘍を引き起こす可能性がある。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毒性である。PDE値の計算には、慢性吸入曝露での最小リスクレベル  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた(ATSDR, 2010)。

## パラジウム Pd

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	100	10	1.0

・複数の遺伝毒性試験で陰性。

### 経口曝露時のPDE値

動物を用いた長期試験が実施されているが、毒性試験法ガイドラインに従って実施された試験はない。パラジウムのNOAELは0.8～1.5 mg/kgの範囲にあることが示唆される。マウスに生涯経口曝露した試験のLOEL=1.2 mg/kg/dayを基にして、PDE値を算出した。この試験は発がん性の評価指標も含むが、試験デザインに限界があり発がん性を評価するデータとして使用できなかった。

### 注射による曝露時のPDE値

経口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値は、経口曝露時のPDEに修正係数10を適用して算出した。

### 吸入曝露時のPDE値

パラジウムに吸入に関する十分なデータはない。パラジウムの吸入曝露時のPDE値は、経口曝露時のPDE値を100で除して算出した。

## 白金 Pt(イリジウム Ir、オスミウム Os、ロジウム Rh、ルテニウム RuもPtに倣う)

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	1000	10	1.4

- ・少なくとも吸入経路については、過敏症は、塩化白金酸塩の最も鋭敏な評価指標であると考えられる。
- ・発がん性について利用可能なデータはなかった。

### 経口曝露時のPDE値

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、毒性データは限定されているPtCl<sub>4</sub>を雄性ラットに4週間投与した結果、ヘマトクリットおよび赤血球パラメータが低下した。50 mg Pt/kgでは血漿クレアチニンの増加が認められた。腎臓は白金の蓄積臓器で、シスプラチン等の副作用発現部位でもあるので、白金の標的器官及び蓄積部位)である。NOAEL 10 mg/kg/dayを基にして、経口曝露時のPDE値を算出した。

# 白金 Pt(イリジウム Ir、オスミウム Os、ロジウム Rh、ルテニウム RuもPtに倣う) 続き

## 注射による曝露時のPDE値

白金塩の経口吸収率は極めて低い(<1%)ため、係数100を適用した。

## 吸入曝露時のPDE値

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、多数の動物試験及び臨床試験が実施された。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 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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)。

ここでは、職業曝露限度値 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に基づいてPDEを算出した。

## クロム Cr

	経口	注射	吸入
PDE値 (μg/day)	11000	1100	2.9

・6価クロムはこの評価の対象外。

### 経口曝露時のPDE値

ラット及びマウスにピコリン酸クロム(III)を混餌投与した2年間の発がん性試験では、460 mg/kg群の雄性ラットに包皮腺腫の発現率が増加した。ラットでのNOAELは、Crとして10.7 mg/kg/dayであった。この所見は、用量依存性が認められなかったため、試験の著者は不確実な所見と報告している。F4は1とした。

### 注射による曝露時のPDE値

クロム及び無機クロム化合物の経口曝露時の生物学的利用率が約10%であることを基にPDE値を算出した。

### 吸入曝露時のPDE値

硫酸クロム(III)粒子を13週間吸入曝露すると、気道の慢性炎症及び肺胞壁の局在性肥厚が認められた。LOAELは3 mg CrIII/m<sup>3</sup>である。これらのデータに基づいて、吸入曝露での最小リスクレベル 0.1 μg/m<sup>3</sup>をPDE値の設定に用いた。