

WHO、EPA で不確実係数（種差・個体差）の 検討に用いた文献の要旨

1. 種差

○EPA が種差の検討に用いた文献

・ Vaziri et al. 2001

非妊娠及び妊娠 16 日の SD ラットにホウ酸 0.3～30 mg B/kg 体重（0.05～5 mg B/kg 体重）を単回強制経口投与した。非妊娠及び妊娠ラットにおいて、血漿中半減期（各群 6 匹）は各 2.9 及び 3.2 時間、腎クリアランス（各群 10～11 匹）は各 3.2～3.4 及び 3.0～3.2 mL/分/kg 体重であり、妊娠による腎クリアランスへの影響は認められなかった。

・ Pahl et al. 2001

妊娠中期女性 16 名（平均 26.8 歳、ホウ素摂取 1.35 mg B/日）及び非妊娠女性 15 名（平均 26.7 歳、ホウ素摂取 1.31 mg B/日）において血漿中及び尿中ホウ素濃度を測定しホウ素クリアランスを算出した。その結果、妊娠及び非妊娠女性の腎クリアランスは各 68.30 ± 35.00 及び 54.31 ± 19.35 mL/分/1.73 m² であった。

・ U.S.Borax 2000（入手不可のため EPA 2008 を参照）

U.S.Borax 2000 のデータより、妊娠女性 15 名におけるホウ素の腎クリアランスは、平均 66.1 ± 32.4 mL/分（1.02 mL/分/kg 体重）と算出されたが、この値はばらつきが大きく、変動係数が 0.49 であった。

2. 個体差

（1）WHO が個体差の検討に用いた文献

・ Dourson et al. 1998

トキシコキネティクス試験 19 報について再評価した。投与量及び血中濃度から算出したクリアランスは、ラットで 163 mL/kg 体重/時であり、ヒト 41 mL/kg 体重/時の約 4 倍であった。

また、妊娠中におけるホウ素動態の変化は糸球体濾過速度（GFR）の増加による可能性が高く、妊娠時におけるクリアランスデータが入手できないことから、入手可能な健常妊婦の GFR のデータ（Dunlop 1981、Krutzn et al. 1992、Sturgiss et al. 1996）により検討した。健常妊婦の妊娠後期における平均 GFR 144 mL/分及び 2SD（2×32 mL/分）を用いて、動態における個体差 1.8 を算出した。

(2) EPA が個体差の検討に用いた文献

・ Dunlop 1981 (abstract より)

健常妊婦 25 名を対象に妊娠中と出産後における有効腎血漿流量 (ERPF) 及び GFR を測定した。非妊娠女性と比較して、ERPF は妊娠前期に 80% 増加したが妊娠後期には有意に減少した。一方、GFR は、妊娠期間を通して非妊娠女性より 50% 増加していた。

(参考) EPA 2008 より

Dunlop (1981) は、妊婦 25 名を対象に妊娠中 (16、26、36 週) 及び出産後における GFR を測定した。それぞれの期間における平均 GFR は、 148.6 ± 17.2 、 152.4 ± 17.6 、 150.5 ± 31.8 mL/分であり、全体の平均値は 150.5 ± 17.6 mL/分であった。

・ Krutzén et al. 1992 (abstract より)

妊婦を対象にイオヘキソール血漿クリアランスを用いて GFR を測定した。GFR は、正常妊娠においては、妊娠期間及び分娩後 1 週間は 40% 上昇し、1 か月以内に非妊娠女性と同じレベルまで下がった。糖尿病及び妊娠高血圧症の妊婦においても同様であった。一方、子癇前症の被験者においては GFR 増加を認めなかった。

(参考) EPA 2008 より

Krutzén et al.(1992) は、四つのグループの女性 (13 名の健常女性、16 名の糖尿病の女性、8 名の高血圧の女性、子癇前症と診断された 12 名の女性) を対象に妊娠期間中の GFR を測定した。妊娠後期の健常妊婦、糖尿病妊婦の平均 GFR はそれぞれ 195 ± 32 、 169 ± 34.7 mL/分であった。また、子癇前症の被験者の平均 GFR は、 128 ± 33.9 mL/分であった。

・ Sturgiss et al. 1996 (abstract より)

健常妊婦 21 名を対象に、アミノ酸輸液 (14 名) 及びハルトマン液 (7 名) 投与前後のイヌリン及びパラアミノ馬尿酸クリアランスを用いて GFR 及び ERPF を測定した。妊娠時、GFR はアミノ酸輸液によって有意に増加し (初期: $137 \pm 29 \rightarrow 162 \pm 35$, $p < 0.001$ 。後期: $134 \pm 29 \rightarrow 148 \pm 40$, $p < 0.01$)、その増加率 (各 18、11%) は分娩後の非妊娠期 12% ($94 \pm 22 \rightarrow 105 \pm 23$, $p < 0.002$) と比較して有意な差はなかった。

(参考) EPA 2008 より

Sturgiss et al.(1996) は、妊婦 21 名を対象に妊娠初期 (12~19 週)、後期 (30~35 週) 及び出産後 15~25 週の GFR を測定した。GFR の平均値は、 138.9 ± 26.1 mL/分であった。