

ホウ素の食品健康影響評価における不確実係数 : UF の分割適用の試算と解説

1. WHO の分割法に最大限の TK (toxicokinetics) データを取り入れた試算

a. 実験動物からヒトへの外挿(UF_A: 10)は、TK:TD(toxicodynamics)として 60:40 に分割されるので、UF_{ATK} が 4、UF_{ATD} が 2.5 となる。UF_{ATD} に関しては実データがないので、UF_{ATK}: 4 にのみホウ素のクリアランスの違いの実データで置き換えを試みる。

$$UF_{ATK} = Cl_r \times f_{ah} \times BW_h / Cl_h \times f_{ar} \times BW_r = 62.192/19.027 = 3.269 \rightarrow 3.3$$

と計算される。

その結果、UF_A = 3.3 x 2.5 = 8.25 となる。

Cl はホウ素の clearance

妊娠ラットの Cl_r は以下の Table 5 から 1.00 ml/min である。

根拠論文は U.S. Borax (2000) 及び Vaziri et al. (2001)

Table 5. Clearance of boron (boric acid), creatinine and urea in nonpregnant and pregnant rats given boric acid by gavage expressed as mL/min, mL/min/cm², and mL/min/kg^{a,b}

Dose (mg BA/kg)	Boron Clearance (mL/min)		Creatinine Clearance (mL/min)		Urea Clearance (mL/min)	
	Nonpregnant ^c	Pregnant ^c	Nonpregnant	Pregnant	Nonpregnant	Pregnant
0.3	0.77±0.2 (9) ^d	1.01±0.2 (9)	1.3±0.4 (9)	1.3±0.5 (9)	0.85±0.2 (9)	0.89±0.3 (9)
3.0	0.76±0.2 (10)	0.95±0.2 (9)	1.2±0.4 (10)	1.3±0.4 (9)	0.84±0.3 (10)	1.14±0.4 (9)
30.0	0.81±0.1 (10)	1.07±0.2 (11) ^e	1.3±0.4 (10)	1.3±0.3 (11)	0.96±0.3 (10)	1.10±0.3 (11)
expressed as mL/min/cm ²						
0.3	0.0017±0.0004 (9)	0.0020±0.0004 (9)	0.0029±0.0007 (9)	0.0025±0.0009 (9)	0.0019±0.0005 (9)	0.0017±0.0005 (9)
3.0	0.0017±0.0003 (10)	0.0019±0.0003 (9)	0.0027±0.0008 (10)	0.0025±0.0006 (9)	0.0018±0.0006 (10)	0.0022±0.0008 (9)
30.0	0.0018±0.0003 (10)	0.0020±0.0003 (11)	0.0029±0.0008 (10)	0.0025±0.0006 (11)	0.0021±0.0006 (10)	0.0021±0.0004 (11)
expressed as mL/min/kg						
0.3	3.1±0.8 (9)	3.3±0.6 (9)	5.2±1.1 (9) ^e	4.3±1.5 (9) ^e	3.4±0.9 (9)	2.9±0.9 (9)
3.0	3.0±0.6 (10)	3.2±0.5 (9)	4.8±1.3 (10) ^e	4.2±1.1 (9) ^e	3.3±1.1 (10)	3.8±1.3 (9)
30.0	3.2±0.5 (10)	3.4±0.5 (11)	5.3±1.6 (10) ^e	4.3±1.0 (11) ^e	3.8±1.0 (10)	3.5±0.7 (11)

^a Sources: U.S. Borax, 2000; Vaziri et al., 2001

^b Numbers in parentheses represent number of animals

^c Statistically significant difference across groups (nonpregnant vs. pregnant) based on two-way ANOVA, p<0.05

^d Mean ± standard deviation (number of rats)

^e Statistically significant difference between nonpregnant and pregnant rats based on multiple range test, p<0.05

U.S. Borax (2000) UCI Boric acid clearance study reports and associated data: rat and human studies, April 4, 2000.

Vaziri ND, Oveisi F, Culver BD, Pahl MV, Andersen ME, Strong PL, Murray FJ (2001)

The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. Toxicol Sci 60, 257-263.

ヒト（妊婦）の Cl_h は以下の Table 6 から 66.1 ml/min である。
 根拠論文は U.S. Borax (2000) 及び Pahl et al. (2001)

Table 6. Urinary clearance of boron in pregnant women

Subject	BW (kg)	2-Hour Boron Clearance Values	
		mL/min-kg	mL/min
1	91.10	0.40	36.35
2	53.22	0.25	13.41
3	59.08	1.43	84.43
4	63.59	0.33	21.11
5	69.45	2.03	140.85
6	55.92	1.76	98.37
7	47.36	1.36	64.50
8	59.53	1.25	74.18
9	73.96	0.54	39.72
10	55.92	1.46	81.82
11	76.22	0.71	54.34
12	84.34	0.81	68.23
13	76.67	0.83	63.87
14	64.49	1.42	91.58
15	82.53	0.71	58.27
Average	67.60	1.02	66.10

Source: Adapted from U.S. Borax, 2000

U.S. Borax (2000) UCI Boric acid clearance study reports and associated data: rat and human studies, April 4, 2000.

Pahl MV, Culver BD, Strong PL, Murray FJ, Vaziri ND (2001) The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: a study based on normal dietary intake of boron. Toxicol Sci 60, 252-256.

f_a はホウ素を経口摂取した場合の腸管からの摂取率：absorption factor
 以下の根拠文献からヒトでは $f_{ah} = 0.92$ 、ラットでは $f_{ar} = 0.95$ である。

Schou JS, Jansen JA, Aggerbeck B (1984) Human pharmacokinetics and safety of boric acid. Arch Toxicol 7, 232-235.

Vanderpool RA, Hof D, Johnson PE (1994) Use of inductively coupled plasma-mass spectrometry in boron-10 stable isotope experiments with plants, rats, and humans, Environ Health Perspect 102(Suppl 7), 13-20.

平均的体重 (BW) は U.S. Borax (2000) から $BW_h = 67.6$ kg 及び $BW_r = 0.303$ kg とする。

b. ヒトのばらつき（高感受性グループ:ここでは妊婦でのばらつき）(UF_H: 10)は、TK:TD として 50:50 に分割されるので、UF_{HTK}が 3.2、UF_{HTD}が 3.2 である。UF_{HTD} に関しては実データがないので、UF_{HTK}: 3.2 にのみ実データの置き換えを試みる。

ホウ素のクリアランスの妊婦でのばらつきに関する情報は上述の U.S. Borax (2000)から得られるが、当該試験での例数が少ないこと、ホウ素の体内動態に関する特徴から、腎糸球体濾過速度(glomerular filtration rate: GFR)のデータを用いることとした。

ホウ素の特徴とは、ホウ素化合物は体内で代謝を受けない。ホウ素はヒトも動物も経口摂取すると容易に吸収され、その 90%以上が短時間で排泄される。ヒトではホウ素は 96 時間後の尿中に 92-94%が未変化体で排泄された。ラットでも 24 時間以内に完全に吸収された。ラットでは吸収されたホウ素は均一な体内分布を示した。但し、脂肪へは低く、骨には高い特徴があった。体内動態はヒトでも動物と同様であると考えられている。

まとめると、

1. ホウ素化合物は迅速に吸収され、代謝は受けず、迅速に排泄される。
2. ヒトでのホウ素排泄に関する U.S. Borax (2000)の試験はあるが、ヒトのばらつきを評価するために計画されたものではない（検体数が非常に少なく、食事からのホウ素摂取がコントロールされていない）ので、適用することは相応しくない。

以上のこと、並びに食品健康影響評価の毒性指標が胎児の体重減少であることから、妊婦の GFR を用いて評価することが適切であると判断されている。

評価法として、以前は Dourson らが提案した Mean GFR/(Mean GFR-2SD)を TK の違いとして使用していたが、妊婦で非常に GFR の低い婦人を十分カバーするために 3SD を用いることとした。Preeclampsia（子癇前症、妊娠中毒症）が妊娠 20 週から始まり、急性の高血圧、浮腫、タンパク尿などが発現し、母胎や胎児に有害な影響を発現することもあるので、特に高感受性サブグループを対象とすることで 3SD を用いている。

$$UF_{HTK} = GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - 3SD_{GFR})$$

GFR_{AVG} は the mean of glomerular filtration rate (ml/min) as a surrogate for boron clearance for general healthy population of pregnant women

SD_{GFR}: the standard deviation of the GFR

以下の3つの論文から求めた平均的値は 161.5 ± 25.2 ml/min である。

Table 7. Sigma-method value calculation

Study	Mean GFR (SD) (mL/min)	Mean GFR -3SD	Sigma-Method Value ^a
Dunlop (1981)	150.5 (17.6) ^b	97.7	1.54
Krutzén et al. (1992)	195 (32) ^c	99	1.97
Sturgiss et al. (1996)	138.9 (26.1) ^d	60.6	2.29
Averages	161.5	85.8	1.93

^a Mean GFR + (Mean GFR - 3 SD)

^b Serially-averaged observations across three time periods (16, 26, and 36 weeks) for 25 pregnant women

^c Third trimester values for 13 pregnant women

^d Serially-averaged observations across two time periods (early and late pregnancy) for 21 pregnant women (basal index plus basal control individuals)

Dunlop W (1981) Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. Br J Obstet Gynecol 88, 1-9.

Krutzen F, Olofsson P, Back SE, Nilsson-Ehle P (1992) Glomerular filtration rate in pregnancy; a study in normal subjects and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes. Scand J Clin Lab Invest 52, 387-392.

Sturgiss SN, Wilkinson R, Davison JM (1996) Renal reserve during human pregnancy. Am J Physiol 271, F16-F20.

以上から UF_{HTK} は $GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - 3SD_{GFR}) = 1.93 \rightarrow 2$

その結果、 $UF_H = 2 \times 3.2 = 6.4$ となる。

従って、 UF_{AH} は $UF_A \times UF_H = 8.25 \times 6.4 = 52.8 \rightarrow 53$ となった。

2. WHO 飲料水の評価 (ヒトのばらつき(UF_H)においてのみ TK データを採用) (資料1-1 食品健康影響評価 (案2) 個体差の不確実係数を分割した場合)

UF_A に関しては、TK の適切な実データがないとの判断から $UF_A: 10$ 。 UF_H は $UF_{HTK}(3.2) \times UF_{HTD}(3.2)$ に分割し、TK を実データに置き換え。但し、ヒト高感受性グループでの TK は 1b と同様にホウ素のクリアランスを妊婦の GFR データで代用。

GFR と SD データ : $GFR 144 \pm 32$ ml/min (Dourson M, (1998)) から、 $GFR/(GFR-2SD_{GFR}) \rightarrow 1.8$ 。

以上から UF_{AH} は $UF_A(10) \times UF_H(1.8 \times 3.2) = 57.6 \rightarrow 60$

参考 1. 食品安全委員会研究班の新規 UF と分割法に最大限 TK データを取り入れた試算

ラットからヒトへの外挿(UF_{AH} : 100)は、種差(UF_A)とヒトのばらつき(UF_H)の関与が 25:4 で、さらにそれぞれを WHO と同様に TK:TD に分割している。その結果、 UF_A は $UF_{ATK}(7) \times UF_{ATD}(3.6)$ 、及び UF_H は $UF_{HTK}(2) \times UF_{HTD}(2)$ となる。

UF_A に関して、 7×3.6 の 7 を上述 1a の 3.3 で置き換えると $3.3 \times 3.6 = 11.88$ となる。
 UF_H に関しては、上述 1b で UF_{HTK} が 2 となったので、 $2 \times 2 = 4$ となる。

その結果、 UF_{AH} は $UF_A \times UF_H = 11.88 \times 4 = 47.52 \rightarrow 48$ となった。

参考 2. US IRIS の評価 (UF_A 、 UF_H の TK:TD 分割はいずれも 50:50 [3.16×3.16])

UF_{ATK} は上述の 1a を用いて、 UF_{ATK} : 3.3。

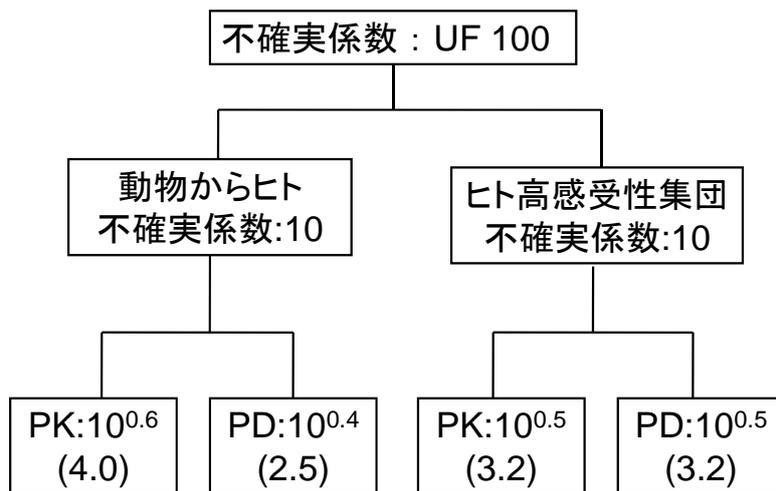
UF_{HTK} も上述の 1b を用いて、 UF_{HTK} : 2。

以上から

UF_{AH} は $UF_A(3.3 \times 3.16) \times UF_H(2 \times 3.16) = 10.428 \times 6.32 = 65.9 \rightarrow 66$

(参考)

種差・個体差の不確実係数:100の分割



動物種別UFの分割-1

原則:種差のUFはPK:PD(6:4)に分割

ヒトのばらつきのUFはPK:PD(5:5)に分割

