

摘要

子育ての中で屋内外の身の回りの環境中に存在する化学物質に対する安全と安心を手に入れるためには「環境中化学物質による小児への影響は成人よりも大きいのか？その違いを考慮し対策を行う必要があるのか？」という疑問に答えることが必要となる。

リスク評価における小児への配慮の必要性については、G8環境大臣会合の「マイアミ宣言」でも取り上げられるなど国際的にも注目が大きい。わが国では、個別の条例やリスク評価にて小児に対する事項が盛り込まれることはあるが、小児の評価について環境省にて議論が始まったばかりである。

そこで、本研究では、まず小児に対する環境中化学物質リスク評価における問題点を抽出すべく、小児の評価手法や現行のリスク評価の中で小児がどのように取り扱われているかを調査した。そして、その結果抽出した課題より、本研究では、数理モデルを用いて、年齢群別に暴露と体内動態を推計することにより、暴露された化学物質が影響を受ける標的器官に到達した化学物質量（生物学的有効用量）の小児・成人差を評価できる「年齢群別生物学的有効用量推定システム」を構築することを目的とすることとした。

論文は全7章から構成される。第1章「緒論」では、背景情報の整理を行い、論文の目的と全体の流れを説明した。そして、「前編：小児の環境化学物質リスクとその評価に関する背景情報の整理」として、まず、第2章「化学物質による影響に関する小児と成人の違い」では、小児と成人は、化学物質による影響が異なるのか、そして異なる要因はあるのかについて既存の知見を調査し、暴露、体内動態、反応の3つの段階それぞれについてまとめた。この結果、暴露と体内動態については複数の要因が複雑に作用することにより、物質によつての個人差・年齢差が生じることがわかった。また、反応についてはそれぞれのエンドポイントについて調査研究が進行している段階であり、その詳細は不明であることがわかった。

次に第3章「リスク評価における小児の取り扱い方の検証」では、まず文献調査により、主な小児の環境中化学物質評価手法を調査した。また、初期リスク評価書（75物質）、環境リスク評価（115物質）、詳細リスク評価書（12物質）を対象として、現行のリスク評価においてどのように小児が取り扱われているか検証した。この結果、現行リスク評価では、有害データとして、生殖・発生毒性試験や小児に対する疫学調査の結果があれば評価に用いられるが、十分な生殖・発生毒性試験結果が存在する物質は限られており、疫学調査結果が評価に適用された事例はないことがわかった。このため、年齢差については通常、一般毒性データに個人差による不確実性係数（10）を適用し、高感受性のヒトを保護される。しかし、6ヶ月以下の小児に対する追加の不確実性係数導入の必要性に関する議論もあり、この係数の妥当性には疑問が残されている。

以上の調査結果より、本研究では、数理モデルを用いて、年齢群別に暴露と体内動態を推計

することにより、暴露された化学物質が影響を受ける標的器官に到達した化学物質量（生物学的有効用量）の小児・成人差を評価できる「年齢群別生物学的有効用量推定システム」を構築することとした。体内動態の推計には生理学的薬物動態（PBPK）モデルを使用する。

後編には、「年齢群別生物学的有効用量推定システム」の構築と活用についてまとめた。まず、第4章には「年齢群別生物学的有効用量推定システム」の背景情報として、このPBPKモデルの計算対象とする体内動態機序、PBPKモデルの計算工程、既存の小児PBPKモデルについて調査した。

欧米では、医薬品や、よりデータが限られている環境化学物質についても、小児についてのPBPKモデルによる解析事例がある。これらの事例は、年齢群別の体内動態の違いをPBPKモデルにて的確に推計できているのかを確認し、年齢による体内動態のバラツキが個人差に対する不確実性係数の範囲内に収まるかを検証することを目的としている。そして、リスク評価においてPBPKモデルを用いて、年齢や個人差による体内動態の違いを十分に解析することができることを示している

第5章には、「年齢群別生物学的有効用量推定システム」の全体像をまとめ、個々のモジュールについての詳細計算プロセス及びそれぞれのモジュールを構築するにあたり、調査収集した知見とデータ解析結果をまとめた。

本研究では、日本人における体内動態の年齢差・性差を考慮して、集団のリスクを適切に評価することを目指し、小児を含む各年齢群の生理学的パラメータ（換気量、臓器・組織容積、血流量）、分配パラメータ、代謝パラメータとその個人差による変動を推定するモジュールとこれらのパラメータ推定に必要なデータベースをPBPKモデルに組み込んだ「年齢群別生物学的有効用量推定システム」を構築した

第6章では、「年齢群別生物学的有効用量推定システム」の計算結果とその結果をまとめ、これらの結果を用いて小児の暴露と体内動態を解析する手法を提案した。このシステムの適用事例として、芳香族炭化水素類のベンゼン（B）、トルエン（T）、エチルベンゼン（E）、キシレン（X）の吸入暴露による高暴露集団を生物学的有効用量に基づいて解析した。BTEXは代謝に同一の酵素（CYP2E1）が関与し、神経影響の作用機序が親物質の神経系の細胞膜の脂質やタンパクとの可逆的な相互作用と考えられており、同時暴露による神経影響が注目されている。

最後に第7章では研究結果を総括した。

以上のように、現行のリスク評価では、十分に小児を評価する有害性情報がない場合、成人データを用いた有害性情報を用いてリスク評価を行い、小児などは個人差不確実性係数3.16で保護することが可能と仮定されている。しかし、特に6ヶ月以下の代謝酵素が未熟な時期には、成人との間に3.16以上の違いが起こる可能性が懸念されている。そこで、本研究では、「年齢群別生物学的有効用量推定システム」を構築することにより、小児のリスクを評価するために十分なデータがない場合に、その暴露と体内動態の年齢による違いを簡易的に推計するツールを整備した。また、このシステムを用ることにより、年齢群別の暴露と体内動態を評価する手法を提案した。