

小児の環境化学物質リスク評価

Environmental Chemical Risk Assessment for Children

○桑 詩野*, 吉田 喜久雄**, 益永 茂樹*
Shino KUWA, Kikuo YOSHIDA, Shigeki MASUNAGA

Abstract. Children and neonates can be more sensitive to environmental chemicals than adults. The object of this study was to review the current method of evaluating children's chemical risk and to investigate how children are protected in the current Japanese environmental chemical risk management regulation. In general, it was assumed that the population including children could be protected by the intraspecies uncertainty factor of 10. And interspecies uncertainty factor of 10 was used for both children and adults. In the NEDO risk assessment documentation for 75 chemicals, assessments based on reproductive and developmental toxicity were conducted. However, when adequate reproductive and developmental studies are missing, uncertainty caused by database deficiencies was not evaluated.

Key Words: children, uncertainty factor, safety factor, sensitivity

1. はじめに

小児は小さな大人ではないと言われるように、小児は大人とは異なる化学物質への暴露の様式、体内における動態や反応を有しており、大人よりも高暴露となる場合や、同様の暴露量においても大きな体内用量をもたらすような体内動態が起きる場合、同量の体内用量においても異なる反応が生じる可能性が懸念される。このため、本研究ではこのような要因による化学物質に対する小児の脆弱性を環境化学物質によるリスクの評価において、さらに保護する必要があるのか、もしくは小児はリスク評価の中で十分に考慮され、保護されており、小児の脆弱性に対する社会的懸念を払拭することが必要なのかを検討する。その第一段階として本稿では、まず小児に対するリスク評価手法をレビューすることにより小児の脆弱性に関す

る評価項目をまとめた。そして、現行のリスク評価の枠組みの中で、それらの項目が評価されているのかを検証し、新たな枠組みの導入の可能性と今後の研究の方向性をまとめた。

2. 小児に対するリスク評価手法のレビュー

小児に対するリスク評価手法として、小児の不確実性係数の概要とその是非に関する議論、そしてライフステージ別のリスク評価手法の概要をまとめる。

2. 1. 小児に関する不確実性係数

一般的に動物試験データやヒトの疫学データなどを用いて安全基準を決定する際、これらの値に含まれる各種不確実性を考慮するため、不確実性係数（安全係数）が用いられる。影響への感受性

* 横浜国立大学 (Yokohama National University)

** 独立行政法人 産業技術総合研究所 (Advanced Industrial Science and Technology)

の種間差，個人差，亜慢性データから慢性データの推計，最小毒性量（LOAEL）から無毒性量（NOAEL）の推計，データベースの充実度，などに関する不確実性係数などがそれぞれ検討され，最も一般的には種間差の不確実性係数（10）と個人差の不確実性係数（10）の積である100が用いられる【独立行政法人産業技術総合研究所（2005）】。

また，種間差および個人差の不確実性係数については，物質の体内動態（TK）と反応（TD）に関する不確実性を分けて考えられており，IPCSでは種間差についてはそれぞれ4と2.5，個人差についてはそれぞれ3.16と3.16を採用している【IPCS（1994）】。デフォルトの不確実性係数を用いるのではなく，物質固有にCSAF（Chemical-Specific Adjustment Factors）を設定する方法も提案されている【WHO（2005）】。

1996年，米国食品品質保護法（FQPA：Food Quality Protection Act）では，乳幼児と小児の保護が強調され，農薬の安全基準制定に「FQPA安全係数」として追加の乳幼児と小児不確実性係数（10）を用いることを指導している。

この乳幼児，小児の不確実性係数では，①出生前後の毒性が認められる場合の感受性に関する不確実性と②暴露評価に関する不確実性を考慮に入れて，乳幼児と小児を保護することを目的としている。そして，毒性データベースが完全ではないもしくは，出生前後の有害影響に関する懸念が大きい，乳幼児や小児の高暴露が考えられる場合に適用されるべきであるとされている【EPA（2002）】。

乳幼児，小児の不確実性係数の必要性については，Dourson et al.（2002）やRenwick et al.（2000）を初め様々な報告がなされている。ここでは，主な争点をまとめる。

(1) 小児に対しても大人と同等の種間差不確実性係数で十分か

一般的に大人の実験動物と大人のヒトの種間差は，10の不確実性係数で示される。理想的には，この10の値は若齢実験動物と小児との種間差との値として補正されるべきであるが，若齢動物と小児の違いを推計することができる体内動態や反応データはほとんどない。特に用量-反応データについては，実験動物に関するデータと薬理学分野における大人のデータがあるが，現在，小児データについては倫理的な理由によりほとんどない。このため，小児の実験動物/ヒトの差を定量的に示

すことができるようなデータは十分にそろっていない【Renwick et al.（2000）】。しかし，発達期間の感受性の強さは，発生毒性試験などの若齢動物を含む実験にて反映されていると考えられ，現時点では小児に対しても種間差不確実性係数10で十分であると判断されている【Renwick et al.（1998）】。

なお，薬理学の分野では小児に対する適応をもつ医薬品の数が限られていることが問題となっており，臨床試験の推進がすすんでいる。2000年には，小児集団に対する臨床試験についてもガイドランスが定められている【厚生労働省（2000b）】。

(2) 個人差に対する不確実性係数は小児をカバーできているか

いくつかの臨床薬理学のデータを用いた検証結果が報告されている。臨床薬理学データは主に，非経口投与や経口投与となるため，生物学的利用能や初回通過効果などの影響は考慮に入られていないが，各種暴露シナリオが考えられる環境化学物質ではこの影響を考察する必要がある。また，多くの場合，薬品の半減期は短く，半減期が長い場合，環境中化学物質などへの適用は不適切となる可能性がある【Ginsberg et al.（2002）】。さらに，高用量の実験では，ピーク時の負荷量が新生児の解毒作用を飽和状態にしてしまう可能性があるため，効率的な解毒が行われる環境暴露レベルの濃度では，大人もしくは若いヒトや動物に関する結果の方が適切かもしれないと考えられている【Dourson et al.（2002）】。

Dourson et al.（2002）では，臨床薬理学データを定量的に解析した報告をレビューした結果，6ヶ月以上の小児は個人差不確実性係数×10でカバーできているとしている。また，同様の発達段階にある動物による試験が行われておれば，若齢動物の脆弱性を含めた試験結果となっているはずであり，6ヶ月以下の小児についてその脆弱性がカバーできると考えている。ただし，6ヶ月以下の小児に対する暴露が懸念される場合には，新生時期の毒性に関する適切な知見を入手することが望ましいとしている【Dourson et al.（2006）】。

なお，体内動態の大人・小児差については，臨床薬理学データの検証のほかにPBPKモデルを用いた解析が行われており，年齢差に関する研究は比較的進んでいる。一般的に，薬物の代謝速度は，新生時期（0-1週間）では遅く，幼児・小児期（1-12歳）では大人よりも早く，老人（70歳以上）では遅くなるという傾向が見られている【加藤，鎌滝

(2000)】。また、小児薬用量は、通常体重や年齢、体表面積などの数式により求められる。小児の生理機能が体表面と一致することより、体表面を用いた数式が現在最も信頼されている。しかし、各種器官や機能が未熟な場合などこのような計算式を適用できないことがある【藤田, 菅原 (1991)】。

なお、一般的に許容1日摂取量は体重ベースの値 (mg/kg) で示される。小児の表面積/体重比は大人よりも大きいので、体重ベースの値を用いることで、安全側の評価をしていると考えることもできる【Renwick (1998)】。

Renwick (1998)や Renwick et al. (2000), Ginsberg et al. (2002)では、医薬品についての臨床薬理学データを収集し、年齢による体内動態の変動についての定量的考察を行い以下のような傾向があることを示している。

- ・ 新生児期半減期は長い。
- ・ 未熟児及び早産児排泄機能は、正期産児よりも低い。
- ・ 多くの物質について、新生時期以降の小児は大人よりも排泄が早く、クリアランスが高くなる。

なお、これらの年齢別傾向は薬品により、異なることがある【Renwick. (1998)】。また、小児のクリアランスが高くなる原因の一部は、表面積ではなく体重ベースの値を比較していることにありと考えられる【Renwick. (1998)】。

Ginsberg et al. (2002)や Renwick et al. (2000)では、複数薬品のデータを対象とすることにより、より詳細な年齢区分での変動を解析している。早産児については平均でも大人の4倍であり、個人差不確実性係数の体内動態3.16を上回る値となる。なお、正期産新生児と1週間~2ヶ月の新生児では差が小さくなり、不確実性係数3.16の範囲内となるものの大人よりも長い半減期を持つ。6ヶ月~2歳では大人よりも短い半減期となり、2歳以降では大人と同様の値となる【Ginsberg et al. (2002)】。

PBPKモデルによる解析では、環境化学物質が用いられており、また薬理学データでは検討できなかった暴露や体内吸収なども考察されている。Clewell et al. (2004)では、環境化学物質として、イソプロパノールおよび塩化ビニル、塩化メチレン、四塩化エチレン、TCDD、ニコチンの小児体内動態をPBPKモデルを用いて推計している。結果、最も大人との差が大きくなるのは誕生~6ヶ月までの年齢区分となり、ほとんどの物質で、大人と

の差は2倍以内の値、最も差が大きかったニコチンについても、小児/大人差は3.4となっており、個人差不確実性係数3.16と同程度となっている。Pelekis et al. (2003)では、体内動態のパラメータを確率密度関数で示し、モンテカルロシミュレーションを行うことにより、非発がん性のヒトの健康リスク評価に対する確率論的フレームワークを示している。VOCsの一つとして、ジクロロメタンを事例としている。成人と小児の比較値は示されていないが、グラフを見る限り個人差不確実性係数3.16以下の値となっている。なお、入力データについては、改良の余地があるとしている。

(3) 毒性データは適当か

小児のTKやTDの解析を行うためのヒトデータは十分とは言えず、動物実験データの活用が不可欠となる。Dourson et al. (2002)およびRenwick, et al. (2000)は、ヒトでは、大人よりも小児の感受性が高いことがあるが、同様の傾向が実験動物にもあてはまり、実験対象動物の発達期間にあたるライフステージをカバーすることにより小児の感受性の高さも考慮できているのではないかと考えている。このため、生殖発生毒性や長期の反復投与試験など、既存の動物実験のプロトコルに沿ったデータを用いることにより、発達期間のヒトを保護することが可能であるとされている。また、動物実験では、短い成育期間に妥当な暴露を再現するため、高濃度暴露となるが、発達期間と毒性のエンドポイントが適切に含まれているかぎり、ヒトへの有害影響を発見することはできないとする理由にはならないとされている。【Dourson et al. (2002)】。

一方、発達期間に対するプロトコルによる試験でカバーしきれていない場合には、この問題に対する不確実性係数適用の議論が必要となる。多くの場合、生殖発生試験結果によるNOAELは、他の試験結果から得られたNOAELよりも高くなるというレビュー結果もあるが、この部分に関するデータベースが欠如していた場合には、追加の不確実性係数が考慮されるべきであるとされている

【Dourson et al. (2002), Renwick et al. (2000)】。なおこの不確実性係数は、従来のデータベース修正不確実性係数と重複する内容となる。データベース修正不確実性係数の設定方法については、いくつかの議論があるが、データの信頼性や豊富さ、必要データの有無について総合的に判断し値を決定すべきであるとされている。【独立行政法人産業技

術総合研究所 (2005)】

(4) 小児に対する不可逆性の影響はないか

催奇性や遺伝毒性ではない発がん性など重篤な毒性や不可逆性の毒性については、追加の不確実性係数が必要とされている。この不確実性係数の適用はかなり恣意的に判断、決定されてきた。また、かなり高濃度の暴露に対する影響や他の種に対する影響をもとにあまり重篤ではない毒性に対してもこの不確実性係数が用いられることもあった【Renwick et al. (2000)】。

(5) 小児に対する暴露評価は別途必要か

FQPA の乳幼児と小児の不確実性係数にて、設定時の考慮対象となっている暴露データベースに関する議論については、Dourson et al. (2002)や Renwick et al. (2000)では触れられていない。しかし、米国 EPA では行動や解剖学・生理学のデータから暴露シナリオの特徴に基づいた年齢グループの設定方法を提案しており、小児を対象とするモニタリング調査やリスク評価を行ううえでこれらの年齢グループを考慮する重要性を示しており【U.S. EPA (2005)】、暴露量に関する大人と小児の差に関する議論は重要であると考えられる。

2. 2. ライフステージ別解析

2001年、国際生命科学協会リスクサイエンス研究所 (ILSI RSI) が開催したワークショップにて、小児のリスク評価の枠組みとして、ライフステージを包括的に評価する手法が提案された。2006年には、米国環境保護庁 (U.S.EPA) や世界保健機関 (WHO) からこの評価手法の枠組みや基礎情報をまとめた報告書が公開されている。

この新しい枠組みにおいて、「小児」とは、ある特定の感受性の高い集団ではなく、全ての個人が通るライフステージであるという考え方に基づいて評価が行われる。従来のリスク評価では、通常成人男女などある特定のライフステージについてのデータをもとに評価が行われているが、ライフステージ評価では、各年代を解剖学、生理学、行動や機能などの特徴を元に年齢グループに分割し、包括的な評価を行い、最も感受性の高いライフステージを主な評価対象として選択する【U.S. EPA (2006)】。米国 EPA からは暴露データの特徴の考察により、誕生～1ヶ月、1ヶ月～3ヶ月、3ヶ月～6ヶ月、6ヶ月～12ヶ月、1歳～2歳、2歳～3歳、3歳～6歳、6歳～11歳、11歳～16歳、16歳～21歳という年齢グループ分割方法が提案されており、

これとあわせて、用量-反応データについてもその特徴別に年齢グループを考察し、後に統合した年齢グループごとにリスク評価を行うことを提案している【U.S.EPA (2005)】。

全てのライフステージについて、データが入手できることはまずないが、各ライフステージに何が言えるのかということを確認することに意味があり、データ入手状況の透明性を確保することにこの評価の意義がある。ライフステージ手法は、信頼性を高め、将来再評価を行う際にも適切な情報を供給することが可能であるとしている【U.S. EPA (2006)】。

3. 我が国における現状リスク評価や規制における小児の取扱い

小児に対する評価手法のレビュー結果を踏まえ、我が国のリスク評価や規制で、どの程度小児に対する評価の要素が考慮されているのか検証する。検証ポイントは以下のとおり

<感受性の違いをカバーしているか？>

- ・ 小児に対しても大人と同等の種間差不確実性係数が用いられているか。
- ・ 個人差に対する不確実性係数は小児をカバーできているか
- ・ 適切な毒性データがあるか (生殖発生毒性)
- ・ 小児に対する不可逆性の影響について考察されているか

<暴露量の違いをカバーしているか？>

- ・ 小児に対する暴露評価は行われているか
- ここでは、新エネルギー・産業技術総合開発機構による初期リスク評価書 (全75物質) を検証した。結果を以下にまとめる。
- ・ 一般毒性とは別に、生殖発生毒性のデータが検証されその毒性が重要と考えられる場合には、別途リスク評価が行われている。ただし、データが不十分な場合この項目は評価対象外とされている。
 - ・ 生殖発生毒性のリスク評価でも種間差不確実性係数は10が用いられている。つまり、大人も小児も種間差不確実性係数は10とされている。
 - ・ 個人差に対する不確実性係数は10とされており、小児もこの中に含まれる。
 - ・ 暴露の違いは考慮されていない。

ただし、生殖発生毒性によるリスクが懸念され、評価された事例は少なかった (8/75)。そのうち、

ベンゼン 1 物質のみの生殖発生毒性によるリスクが懸念されるレベルにある可能性ありと評価された。また、小児に対する不可逆性の影響が、一般毒性を上回る用量にて発生することはなかった。

なお、予め小児の感受性が高いことが重大視されている物質の規制値設定やリスク評価では、小児に対するリスクが評価されている。例えば、クロルピリホスの室内濃度の関する指針値では、不確実性係数 10 を追加した小児等弱者に対する指針値が示されている。これは、母ラット暴露における新生児の神経発達への影響および脳への形態学的影響に関する毒性試験結果を基に決定されたものであり【厚生労働省 (2000a)】、「小児に対する不可逆性の影響はないか」という内容についての不確実性係数であると考えられる。また、産業技術総合研究所による鉛の詳細リスク評価書においては年齢区分別にリスク評価が行われている【中西ら(2006)】。しかし、予め小児に対する感受性が認知されていない場合については、一般的に個人差に関する不確実性係数(10)が適用される。この際、この不確実性係数が十分でないと考えられるような感受性の高いライフステージが存在する可能性について考察がなされることはない。

4. 本研究における今後の方向性

以上の既報の情報を検討し、図 1 に現在初期リスク評価の中で小児の脆弱性を評価するために重要となる生殖発生毒性データがどのように扱われているのかをまとめた。また、それに沿って小児脆弱性評価のための課題を整理した。また、図 1

に示したような大人と小児の感受性の違いに関する課題とは別に、大人/小児間の暴露量の違いの考察も必要であると考ええる。

- 課題 1) 種間差は不確実性係数 10 でカバーできるのか
- 課題 2) 生殖発生毒性リスクが一般毒性のリスクよりも大きい場合小児の感受性は高くないと結論付けてよいのか
- 課題 3) 適切な生殖発生毒性データがない場合、追加不確実性係数が必要となるか
- 課題 4) 一般毒性データに基づいたリスク評価を行う場合、大人/小児の感受性の違いは考慮しないでよいのか
- 課題 5) 大人/小児間の暴露量の違いは大きいのか

まず、本研究では以上課題 1~5 に関する文献調査等を行い、既存の知見を整理する。そして、その後、課題 4 に焦点をあてたい。ここで争点となる感受性の違いのうち、体内動態の違いについては、物質固有のデータが入手不可な場合、PBPK モデルによる解析が推奨されている【WHO (2005)】。このため、大人と小児の体内動態の違いをライフステージ別に解析できるような、PBPK モデルの構築を主軸とする。今後の方向性を以下にまとめる。

- ・ 課題 1~5 に対する文献レビューなど検証
- ・ ライフステージ別に評価可能な PBPK モデルの提案と事例物質による検証 (課題 4)
- ・ 小児の脆弱性評価手法の枠組みの提案

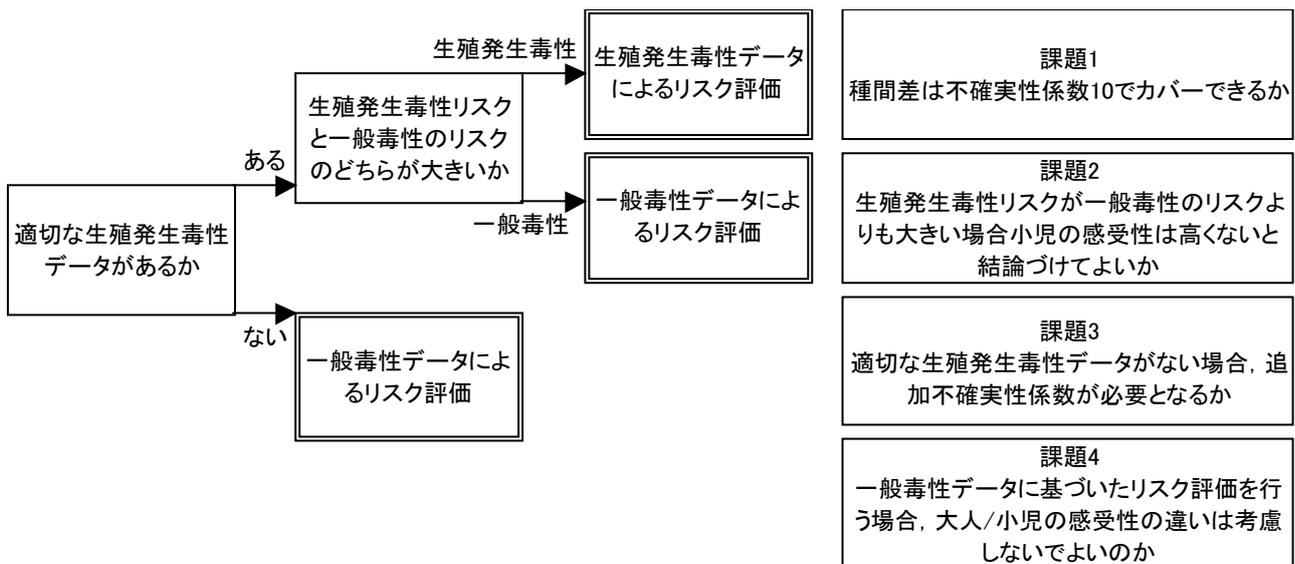


図1 初期リスク評価における生殖発生毒性データ取扱方法と小児の感受性検討方法の課題

参考文献

- Clewell, H. J., Gentry, P. R., Covington, T. R., Sarangapani, R., Teeguarden, J. G. (2004) Evaluation of the Potential Impact of Age- and Gender-Specific Pharmacokinetic Differences on Tissue Dosimetry, *Toxicological Sciences* 79, 381-393
- Daston, G., Faustman, E., Ginsberg, G., Fenner-Crisp, P., Olin, S., Sonawane, B., Bruckner, J., Breslin, W. (2004) A Framework for Assessing Risks to Children from Exposure to Environmental Agents, *Environmental Health Perspective* 112, 238-256
- Dourson, M., Charnley, G., Scheupleing, R. (2002) Differential Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity II. Risk and Regulation, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 35, 448-467
- Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., Smolesk, S., Goble, R. (2002) Evaluation of Child/Adult Pharmacokinetic Differences from Database Derived from the Therapeutic Drug Literature, *Toxicological Sciences* 66, 185-200
- Hattis, D., Ginsberg, G., Sonawane, B., Smolenski, S., Russ, A., Kozlak, M., Goble, R. (2003) Differences in Pharmacokinetics between Children and Adults – II. Children's Variability in Drug Elimination Half-Lives and in Some Parameters Needed for Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling, *Risk Analysis* 23, 117-142
- Guzelian, P. S., Henry, C. J., Olin, S. S. ed. (1992) Similarities and Differences between Children and Adults, ILSI Press, Washington, D.C.
- ILSI Risk Science Institute(2003) Final Report Workshop to Develop A Framework for Assessing Risks to Children from Exposures to Environmental Agents, Washington, DC
- IPCS (1994) Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits, Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170)
- IPCS (2006) Principle for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals, Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 237)
- Pelekis, M., Nicolich, M. J., Gauthier, J. S. (2003) Probabilistic Framework for the Estimation of the Adult and Child Toxicokinetic Intraspecies Uncertainty Factors, *Risk Analysis* 23, 6, 1239-1255
- Renwick, A. G. (1998) Toxicokinetics in Infants and Children in Relation to the ADI and TDI, *Food Additives and Contaminants*, 15 Supplement, 17-35
- Renwick, A. G., Dorne, J. L., Walton, K. (2000) An Analysis of the Need for and Additional Uncertainty Factor for Infants and Children, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 31, 286-296
- U.S.EPA (2002) Determination of the Appropriate FQPP Safety Factor(s) in Tolerance Assessment
- U.S. EPA (2005) Guidance on Selecting Age Groups for Monitoring and Assessing Childhood Exposures to Environmental Contaminants, EPA/630/P-03/003F
- U.S.EPA (2006) A Framework for Assessing Health Risks of Environmental Exposures to Children, EPA/600/R-05/093A
- WHO (2005) Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Differences and Human Variability: Guidance Document for Use of Data in Dose/Concentration-Response Assessment Geneva, World Health Organization (Harmonization Project Document No. 2)
- 加藤, 鎌滝 (2000) 薬物代謝学 第2版, 東京化学同人
- 厚生労働省 (2000a) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書-第4回~第5回のまとめについて 別添1
- 厚生労働省 (2000b) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構「化学物質の初期リスク評価書」
- 独立行政法人 産業技術総合研究所 (2005) 詳細リスク評価テクニカルガイダンス-詳細版 その1 動物実験データのヒト評価への外挿
- 中西, 小林, 内藤(2006) 将来リスク評価書シリーズ9 鉛, 丸善株式会社
- 藤田, 菅原(1991) 小児の薬理学, 南山堂