

環境プロジェクト No.589 2001

子どもおよび未出生の子

化学物質に対する曝露と感受性 ― 一つの評価

Elsa Nielsen, Inger Thorup, Anette Schnipper, Ulla Hass, Otto Meyer, Ole Ladefoged,
John Christian Larsen and Grete Østergaard

デンマーク動物医および食品局

食品の安全性および毒性研究所

Poul Bo Larsen

デンマーク環境保護庁

(訳 創価大学 化学物質問題と法 ゼミナール (監修 松田健児))

デンマーク環境保護庁は、機会があれば、同庁によって財政的支援を受けている環境研究および開発プロジェクトに関する報告書および寄稿を公刊するものである。

公刊は、当該報告書の内容が必然的にデンマーク環境保護庁の見解を反映するものであることを意味しないことに注意を与えていただきたい。

当該報告書は、しかしながら、デンマーク環境保護庁が、当該の研究はデンマークにおける環境政策に関する論議に価値ある貢献をなすものである、と認めるが故に公刊される。

目次

前置き

1 序説

2 生物学的感受性

2.1 ヒトの発達における感受期

2.1.1 ヒトの発達の諸段階

2.1.2 生殖サイクル：ヒトと一般的実験動物との間の比較

2.1.3 概括 — 感受期

2.2 ヒトの発達における毒物動態と毒物動力

2.2.1 吸収

2.2.2 分布

2.2.3 代謝

2.2.4 排泄

2.2.5 概括 — 毒物動態と毒物動力

2.3 参考文献

3 曝露

3.1 未出生の子の曝露

3.2 経口曝露

3.2.1 授乳

3.2.2 乳児用調乳

3.2.3 飲み水

3.2.4 食事と飲料

3.2.5 食事によらない経口摂取

3.3 吸入による曝露

3.4 皮膚接触による曝露

3.5 概括

3.6 参考文献

4 試験方法

4.1 疫学の利用

4.1.1 疫学研究のタイプ

4.1.2 バイアス

4.1.3 交絡

- 4.1.4 対照群
- 4.1.5 有効性
- 4.2 動物実験における試験方法
 - 4.2.1 生殖毒性試験
 - 4.2.2 成体動物におけるもろもろの影響のアセスメントとの比較
- 4.3 医薬品のための試験と手続き
- 4.4 参考文献

- 5 具体的な個々の物質 — 曝露の実例と影響
 - 5.1 アルコール
 - 5.2 タバコの煙
 - 5.3 外気汚染
 - 5.4 農薬
 - 5.4.1 有機リン酸塩
 - 5.4.2 カルバミン酸塩
 - 5.4.3 リンデン
 - 5.4.4 パラコート
 - 5.5 医薬品
 - 5.5.1 クロラムフェニコール
 - 5.5.2 スルホンアミド
 - 5.5.3 ジエチルスチルベストロール(DES)
 - 5.6 ポリ塩化ビフェニル類 (PCBs)
 - 5.7 ポリ塩化ジベンゾーパラジオキシン類 (PCDDs)
 - 5.8 多臭素化ジフェニルエーテル類 (PBDEs)
 - 5.9 フタレート類
 - 5.10 鉛
 - 5.11 水銀
 - 5.12 銅
 - 5.13 ホウ酸
 - 5.14 硝酸塩と亜硝酸塩
 - 5.15 参考文献

- 6 規制
 - 6.1 環境汚染
 - 6.2 化学物質と生産物
 - 6.3 美容用品

- 6.4 おもちゃと育児用品
- 6.5 食品中の食品添加物、農薬および汚染物質
 - 6.5.1 食品添加物
 - 6.5.2 農薬
 - 6.5.3 動物用医薬品
 - 6.5.4 汚染物質
- 6.6 労働環境
- 6.7 医薬品
 - 6.7.1 医薬品の登録
 - 6.7.2 子どもおよび妊娠や授乳中の女性のための原理
- 6.8 事前警戒原則
- 6.9 概括
- 6.10 参考文献

- 7 要約、結論および勧告
 - 7.1 要約
 - 7.1.1 プロジェクトのねらい
 - 7.1.2 生物学的感受性
 - 7.1.3 曝露
 - 7.1.4 試験方法
 - 7.1.5 もろもろの個別具体的な物質 - 曝露と諸影響についてのもろもろの実例
 - 7.1.6 規制
 - 7.2 結論
 - 7.2.1 生物学的感受性
 - 7.2.2 曝露
 - 7.3 勧告
 - 7.3.1 リスクアセスメント
 - 7.3.2 化学物質の試験
 - 7.3.3 リスク管理

付属書 1

前置き

幼児と子どもは環境中の化学物質から生じる大人よりもより高いリスクに曝されているとの懸念が提起されてきている。とりわけ、この重要な論議は、幼児と子どもの潜在的により高度な曝露および化学物質の有害な影響に対する脆弱性の増加に焦点を置いている。1998年、デンマーク政府は「子どもと妊娠女性の危険物に対する保護」に関して省庁横断的な再検討に着手し、1998年10月には、ある会議が、この題目に対してより大きな注意を払うため、また、さらなる展開について必要なことを検討し同定するために開催された。その会議における論議から得られた全体的な印象は、子どもと妊娠女性は化学物質への曝露から生じる諸影響に関して特有のリスクを負う集団として一般的に認識されるべきである、ということであった。その会議の一つの結果として、本プロジェクトはデンマーク環境保護庁によって創始されたのである。プロジェクトの目的は、胚子、胎児、および出生後の期間中におけるヒトの化学物質への曝露ならびに脆弱性に関する知識について詳細な再検討を入念に行い、また、その知識を更新することであった。本報告書は、デンマーク環境保護庁が将来において子どもと未出生の子を環境化学物質に対して保護するために行う規制に関わる作業のために、科学的な基礎を形成することを意図している。

報告書は、食品の安全性および毒性研究所ならびにデンマーク動物医および食品局によって、デンマーク環境保護庁のための請負仕事として準備されて来た。

Thomas Lund Sørensen (国家健康委員会) は第4章1節を準備した。Poul Bo Larsen (デンマーク環境保護庁) は第5章3節を準備した。

報告書の請負仕事は、もろもろの専門的な知見、提案、および批判によってその作業に貢献した以下の運営委員会によって引き継がれた。

Poul Bo Larsen (デンマーク環境保護庁長官)

Lars Nørgaard (デンマーク環境保護庁(1999年9月30日まで))

Annette Orloff (デンマーク環境保護庁(1999年10月1日から))

Hanne Thygesen (デンマーク環境保護庁)

Christina Ihlemann (デンマーク環境保護庁(2000年5月31日まで))

Lene Lorenzen (デンマーク環境保護庁(2000年6月19日から))

Lea Frimann Hansen (デンマーク環境保護庁(1999年9月30日まで))

Henriette Seiler Hansen (デンマーク環境保護庁(1999年10月1日から))

Elle Laursen (国家健康委員会)

Thomas Lund Sørensen (国家健康委員会 (2000 年 4 月 30 日まで))
Ulla Hass (国家健康委員会(1999 年 10 月 1 日から、食品の安全性および毒性 研究所))
Mette Kringelbach (Gentofte 病院)
Peter Jacobsen (デンマーク毒物情報センター、職業病医学省、Bispebjerg 病院)
Lisbeth Knudsen (デンマーク薬品庁)
Ole Ladefoged (食品の安全性および毒性研究所)
Elsa Nielsen (食品の安全性および毒性研究所)
John Christian Larsen (食品の安全性および毒性研究所)

報告書は著者達の見解と意見、また同様に、運営委員会の構成員の見解と意見も反映している。もっとも、もろもろの合意が、報告書において検討されているあらゆる側面について、到達されてはいない。またさらに、報告書が必ずしもそれに関与した研究機関の見解と意見を代表するものではないことに、注意が与えられなければならない。

報告書は以下の者により作成された、

Elsa Nielsen
Inger Thorup
Anette Sohnpiper
Ulla Hass
Otto Meyer
Ole Ladefoged
John Christian Larsen
Gret Østergaard

食品の安全性および毒性研究所、デンマーク動物医および食品局

1 章 序説

子どもの疾病パターンは、今世紀において、例えば、喘息、出生時障害、小児がん、および学習障害が報告される罹患率の増加とともに、考慮出来るほどに変化してきた。子どもの多くの疾病の病因は、遺伝的感受性、社会-経済的要因、および脆弱性を有する発達期間中の環境曝露を含むもろもろの因子の結合に起因している。(US-EPA 1998、EHP 1998、Routt Reigart 1998、Gee 1999、Suk 1999)

子どもは多数の高生産量の合成化学物質への曝露リスクを負っているが、それらの物質は市場に過去 50 年間に於いて導入されて来たものである。これらの化学物質は広範に消費用の生産物に使用され、そして環境中に拡散させられている。

子どもと同様にまた未出生の子も、ある場合には、それらの生物学的成長および発達のために化学物質に対して比類のない脆弱性を有する存在であることが明らかになっている。さらに加えて、子どもは環境中の一定の化学物質および汚染物質に対して大人よりもより重度に曝露される可能性があると言って良い。何故ならば、子どもは、体重比に基づくならば、大人よりもより多くの空気を吸い、より多くの水を飲用し、また、より多くの食料を食べているからである。その上に、子どもの行動パターン、例えば、地面に密着する遊びや手にするものを口にに入れる動作が子どもの曝露を増加させうるのである。

近年、幼児と子どもが化学物質に対して有するおそれのある脆弱性についての懸念が、論議のための一つの重要な問題点をなして来ている。その当初においては、アメリカ合衆国がこのことを懸念される問題領域として同定し、最近においては、ヨーロッパ連合(以下、EU)がこの領域において積極的になって来ている。さらに、国際機関、例えば、経済協力開発機構(OECD)や非政府組織(NGOs)はこの領域を重要性を有するものと考慮している。

アメリカ合衆国環境保護庁 / 国際生命科学研究所 会議

1990 年に、アメリカ合衆国環境保護庁(以下、US - EPA)および 国際生命科学研究所(以下、ILSI)は *子どもと大人との間の類似点と相違点：リスクアセスメントのための含意* に関する会議を後援した。同会議の諸文書は ILSI(1992)において公刊されている。その会議はいくつもの結論を伴って終了した：

- 子どもは健康リスクアセスメントのためには単に小さな大人ではなく、むしろ一つの比類のない集団である。

- 子どもと大人との間における感受性のもろもろの相違は化学物質について特異的であり、それ故、個々の事例を個別に扱うことを基礎として研究され評価されなければならない。
- それらの身体の脆弱性や小さな背丈のために、幼児と子どもは、しばしば、環境中に見出される化学物質の潜在的な有毒影響に対して感受性がより強いと前提されている。
- 利用しうるデータに基づいたある分析は、しかしながら、感受性は当該の物質と当該の曝露状況に依存することが明瞭であることを示唆する。すなわち、ある場合には、子どもと大人のもろもろの反応には全く何らの相違も存在しない場合がある。他の場合においては、異なる物理上や代謝上の因子、薬物生体反応、および食事と行動パターンが、他のもろもろの影響の中でも、例証しうる程に、子どもを大人よりも、より大きな程度において、あるいは、より少ない程度において、感受性を有するものにしうるのである。

アメリカ学術会議

1993 年、アメリカ合衆国の学術会議(以下、NRC)は一つの報告書、すなわち *幼児と子どもの食べ物における農薬* (NRC 1993) を公刊した。NRC は以下のことを指摘した。すなわち、

- 化学物質に対する感受性には年齢に関連する差異が生じる可能性があり、問題の化学物質に依存的であるが、子どもは、大人よりも、より大きい程度において、あるいは、より少ない程度において、その何れかにおいて、感受性を有しうること
- 新生児は大人と比較して最も相違すると考慮されていること
- 子どもと大人との間における毒性の定量的相違は一般的に係数 10 よりも低いこと
- 食材からの子どもの残留農薬の摂取は大人と比較するとき相違すること
- 曝露量の相違は、一般的に、毒物に対する年齢に関連する感受性の相違よりも、より高いリスクに寄与するより重要な源泉であること

アメリカ合衆国におけるシンポジウム

近年、二つの重要なシンポジウムがアメリカ合衆国において開催された。すなわち、 *子ど*

もの環境の健康：調査・研究、実践、予防、および政策（1997年2月21-23日、於ワシントンD.C.）ならびに予防可能な小児癌の病因に関するUS-EPA会議（1997年9月15-16、於アーリントン、バーニジア州.）である。これらのシンポジウムにおける文書はEHP(1998a)において公開されている。

これら双方のシンポジウムは、懸念の原因として、子どもが関わる多数の疾患過程の有病率の増加、例えば、脳癌を含む一定の小児癌の発生、急性リンパ球性白血病、ウィルム腫瘍、および睾丸癌の発生率の上昇を同定した。何れのシンポジウムも、もろもろの環境因子がこれらの発生率の増加の直接的な原因をなしていることを主張しなかったが、しかし、双方とも、環境暴露と他の因子との相互作用が子どもにより大きな癌リスクをもたらすもろもろの兆候を提示した。

US-EPA の主導

1996年9月、US-EPAはある全国的基本方針を公開した。同方針は環境リスクから子どもを保護するアプローチを概説し、子どもの保護を向上させるために必要な科学的情報を展開する研究戦略を示唆した（US-EPA 1996）。同年には、食品品質保護法（FQPA 1996）が承認されたが、それは、US-EPA が残留許容値の設定のためにリスクアセスメント手続きを改善することを求めるものである。同法は幼児および子どもの農薬からの保護を特に強調した。1997年4月、大統領ビル・クリントンは一つの大統領行政命令を公布したが、同命令は子どもを環境健康リスクから保護することを一層重視するよう要求した（Clinton 1997）。1997年5月、US-EPA 長官は、上記の大統領命令と同様にまた上記の全国的基本方針の実行に際してUS-EPA を支援するために、子どもの健康保護局を創設した。同局の任務は子どもの健康保護を、アメリカ合衆国における公衆衛生および環境保護の根本的な目標とすることである。US-EPA の諸活動は *子どもの環境健康年報* において公開されている（US-EPA 1998）。

ヨーロッパにおける主導

食品添加物

1997年、ヨーロッパ生命科学協会（ILSI Europe）は“許容一日摂取量(ADI)の幼児と子どもへの適用可能性”についてあるワークショップを組織した。そのワークショップの文書はClayton 他編集において公開された(1998年)。 *幼児あるいは子どもと大人との間の相違は感受性の見地からすればどの程度に大きいものであるか？* の問題に回答する際に、上記ワークショップは、食品添加物や他の合成物に対する感受性には年齢に関連する相違が存在するかの争点は個別事案を基礎とすることによって取り組まなければならない、と結論付けた。もう一つ取り組まれた問題、すなわち、 *食品摂取における(幼児もしくは子どもと大人との間における)相違は懸念の対象となる問題点であるか？* に対する回答は以下のよう

であった。すなわち、幼児および子どもは大人よりもいくつかの食品をより多く摂取しているという事実が当該の許容一日摂取量を構成する部分をなしていないこと、しかし、当該許容一日摂取量はその食品における食品添加物の使用レベルを設定するために用いられるときには、上の事実が注意深く考慮されるべきであることは明瞭である、というものであった。第3番目の問題、すなわち、*特有の安全係数もしくは規制原理が幼児と子どものために要求されるか?*の問題に対して、そのワークショップは、幼児と子どものために特有な安全係数は用いられるべきではなく、従って、特有な許容一日摂取量は設定されるべきではないことを強く勧告したのであった。もろもろの研究が、幼児と子どもは一個の特定の化学物質に対して最も感受性を有することを指示する場合には、これらの研究は問題の許容一日摂取量からの離脱を促すものとなるべきであろう (Larsen & Pascal 1998)。

農薬

もろもろの農薬の認可のための当該許容一日摂取量を幼児と子どもへ適用する可能性が一つの報告書 (Schnipper & Larsen 1997) において検討された。同報告書はベビ - フード中の農薬に関する食品科学特別委員会の会議のために準備されたものであった。食品添加物の場合と類似するが、特有の安全係数が幼児と子どものために使用されるべきであることが勧告される可能性はなかった。そして、それゆえ、何らの特有な許容一日摂取量もこの年齢集団のために設定されるはずもなかった。しかしながら、もし、設定される場合には、当該の許容一日摂取量は12週未満の幼児に対して適用があると考慮されるべきではないであろう。何故ならば、通例の毒性テスト制度はこの状況を扱ってはいないからである。このことは、もろもろの特別な考慮が12週から16週の週齢に満たない幼児によって消費される乳幼児用調乳や飲み水中の残留農薬に対して適用される必要があることになるだろうことを意味する。さらに加えて、体重1kgあたりを基礎とするならば幼児と子どものためのいくつかの食品や飲み物がより多量に摂取されることは、そのことが当該の許容一日摂取量がそれらの食べ物や飲み物中の残留農薬についてのもろもろの最大残留レベル (MRLs) を設定する際に使用されるときには、注意深く考慮されなければならない。

もろもろの内分泌攪乱物質

近年において、もろもろの化学物質に対する曝露が有害なもろもろの結果を生じる可能性、すなわち、内分泌系を変調する/攪乱する可能性に関して懸念が増大して来ている。内分泌攪乱物質はホルモンと情報伝達分子の複合的な機能に干渉するとの信念が抱かれている。内分泌攪乱物質の活性は、自然に生産されるホルモン、例えば、エストロゲンあるいはテストステロンの作用を擬態することによって、それらのホルモンを受け取る細胞中の受容体を遮断することによって、あるいは、もろもろのホルモンの合成、輸送、代謝および排泄に影響を与えることによって生じる。発達期間中を通じて内分泌系の活性は高く、未出生の子は、それ故に、内分泌攪乱化学物質の曝露に対して格別に脆弱であると言って良い。

最近、毒性、生態毒性および環境に関する科学委員会（CSTEE）の下に在る一つの研究グループがある報告を終えた。同報告においては、ヒトに対する、および、環境に対するもろもろの影響についての証拠が、内分泌攪乱影響を生じている化学物質を同定するための適切な試験制度の必要の緊急性とともに検討された。証拠に関して、CSTEE は以下の意見、すなわち “ これまでの調査の限りにおいて内分泌攪乱化学物質とヒトの健康上の不安との間にもろもろの結びつきが存在するとしても、これらの化学物質が、内分泌攪乱に関連する可能性のあるもろもろの疾病および異常に対して、一つの因果関係上の役割を果たしていることは実証されなかった ” との意見に到達した（CSTEE 1999）。

ヨーロッパ委員会はホルモン攪乱物質について一つの EU-戦略を苦心して作成したが、それは 2000 年 3 月に閣僚理事会において採択された。同委員会はこの分野における一つの EU-戦略の必要を強調している。何故ならば、ヒトの健康および環境に対する非常に重大な有害影響が内分泌攪乱化学物質への曝露に引き続いて生じる可能性があるからである（EU-委員会 1999）。その戦略のねらいは、a) 懸念の対象となっている具体的な物質を(既存の知識に基づいて)同定すること、b) もろもろの内分泌への影響を探知するための新たな試験方法の開発、c) 問題の影響発生のメカニズム、問題となる用量-反応、および、これらの物質に対する曝露が環境およびヒトの健康にもたらすもろもろの結果を明らかにするための調査・研究、d) 問題の内分泌攪乱影響がその規制枠組み内に組み入れられ人々に受け容れられることを可能にする規制、および、e) 人々への情報提供に関連するもろもろの努力に連絡をつけ、それらの努力を調整し、かつ、それらを強化することである。

おもちゃ

おもちゃは、非意図的な化学物質への曝露について、とりわけ、小さな子どもにとって、ある有意な曝露経路をなす可能性がある。ヨーロッパ連合理事会命令 88/378/EEC に従って、おもちゃは、一般的に、もろもろの危険な化学物質を、それらの物質が子どもに対する有害影響の発現を生じさせる量に達する総量において含むことは出来ない。それ故、個別具体的な移動制限値が 8 つの金属について設定されたのである。しかしながら、一般的な懸念がおもちゃ中の有害物質について表明されて来た。ヨーロッパ連合理事会命令 88/378/EEC およびヨーロッパにおける輸送統計のための物品分類（以下、CSTE）についてのある意見（CSTE 1998）に基づいて、ヨーロッパ委員会は、ヨーロッパ標準化委員会（以下、CEN）に対しておもちゃ中の有機化学合成物について、一個の調和的標準を開発する命令書を与えた。もろもろの規制が次のグループの物質について要求されている：溶剤、保存料、木材防腐剤、可塑剤、難燃剤、単量体、および着色剤。

デンマークによる通知に引き続いて、一つの標的としてのリスクアセスメント（意見書）が、

子どものおもちゃや育児用品中のフタル酸に関して、毒性、生態毒性および環境に関する科学委員会によって遂行された(CSTEE 1998)。その後、もろもろのリスク削減措置が展開されて来た。すなわち、近年、EU は、3 歳未満の子どもが口におくことが意図されている、6 つの特定のフタル酸 (DINP、DEHP、DBP、DIDP、DNOP、BBP) を含む軟性のポリ塩化ビフィニール (PVC) 製のおもちゃや育児用品を市場に売りに出すことを禁止する措置を採択した (EU 1999)。

アムステルダム会議

1998 年には、“第 1 回子どもの健康および環境に関する会議”がアムステルダムにおいて 8 月 12-13 日に行われた。この会議では、化学物質に曝露される未出生の子どもを含む子どもの感受性が検討された。いかなる会議録も現時点においては同会議から入手出来るものとはなっていない。

ロンドン会議

1999 年には、“第 3 回環境および健康閣僚会議”がロンドンにおいて 6 月 16-18 日に開催された。この会議に提出された報告書の一つ *子どもの環境から見た子ども：脆弱な、評価可能な、そしてリスクに曝されている* (Gee 1999) は、私達がある選抜された主要な環境による危害性に対する子どもの脆弱性について認識していること、およびそれについて認識していないことについて一つの要約を提供している。同報告書は、子どもは“小さな大人”ではなくもろもろの汚染物質に対して、子どもの未成熟な生物学上の発達、行動、代謝、体重に比較してより大きい汚染物質への曝露、および大人よりより長くリスクに曝される生活の故に、格別に脆弱である”ことを指摘している。

ロンドン会議は、“こどもは、大人よりも環境による健康への脅威のもろもろの影響に対してより強い感受性を有しうるのであって、それ故、特有の保護を要求するものである”と結論付けた。そして、もろもろの損傷、環境中のタバコの煙、喘息および現れつつあるもろもろの脅威についての公衆衛生上の課題に取り組むために個別具体的な措置を提案した。

デンマークにおける主導

デンマークにおいては、US-EPA の全国的な基本方針は、デンマーク健康省大臣が子どもおよび妊娠女性の環境中の汚染物質への曝露に対する保護のために負う責任に関連して、多数の問題を同大臣に対して生じさせた。そして、その後、デンマーク首相は一つの全国的な基本方針のためのもろもろの必要を調査するよう求められた。1998 年 6 月、同首相は、環境とエネルギー省、食料、農業および漁業省、並びに健康省による一つの共通の見直しを求めた。上述の懸念により一層焦点を合わせて、それらの懸念を検討するために、また、上の共通の見直しのための基礎を形成するために、“もろもろの危険物に対する子どもと妊娠女性の保護”に関する一つの会議が 1998 年 10 月 28 日に開催された。同会議は健康省、環境とエネ

ルギー省、食料、農業および漁業省、労働省、住居と都市問題省、社会問題省、ならびに教育省によって共同で計画されたものであった。閣僚報告書(デンマーク語)が1999年9月に公刊された(デンマーク閣僚報告書 1999年)。

デンマークにおいて行われた他の主導は、コペンハーゲンにおいて1998年3月19日にヨーロッパ環境庁、国際子どもウォッチ機関、デンマーク子ども評議会、デンマーク生態学評議会、およびWHOによって組織された“環境および子どもの健康に関するセミナー”であった。

生殖毒性および発達毒性のための指針

経済開発協力機構

多数の化学物質がヒトおよび他の種における発達神経毒性を生じることが知られている。これらの影響は当該の子孫においてその母の妊娠および授乳期間中の曝露から生じる場合があり、しかも大人よりもより低用量レベルで生じうるものである。コペンハーゲンにおいて、1995年6月に、経済開発協力機構の生殖および発達毒性に関するある研究グループ⁶が生殖および発達毒性のための現存の経済開発協力機構の試験指針を更新する必要性、および未だに扱われていないエンドポイントのための新しい指針の開発を検討した。

上の研究グループは、一つの指針が発達神経毒性のためにアメリカ合衆国の指針を基礎にして成文化されるべきであることを勧告した。1996年6月には、協議のためのある会合が、コペンハーゲンにおいて、経済開発協力機構事務局に対して、発達神経毒性に関する一つの新しい指針の概要を案内するために開催された。1999年10月には、経済開発協力機構の新指針 426 発達神経毒性研究のための一つの提案が科学者達からのもろもろの論評を基礎にして作成された。

2世代生殖毒性に関する現存の指針(以下、TG416)の改訂と同時に、内分泌攪乱物質の試験および評価に関する作業が1996年12月に開始した。そして、1998年2月には、内分泌攪乱物質の試験および評価(以下、EDTA)に関するある研究グループが設立された。改訂されたTG416は1998年10月に論評のために回覧され、もろもろの内分泌攪乱のエンドポイントを問題のTG416の現行の改訂版に組み込むための機会が存在しているかが諮問された。

ヨーロッパ連合

新しい(すなわち、1981年9月18日以降に導入された)産業用化学物質の評価のために、理事会指令 67/548/EEC(1967年)の付則 V は一連の試験方法を規定している。これらは、とりわけ、齧歯目および非齧歯目動物における催奇形性試験(以下、B.31)並びに1世代(以下、B.34)および2世代(以下、B.35)の生殖毒性試験を含んでいる。付則 V の試験方法は経済開発協力機構の指針に基づいており、それ故、通例、同指針の更新に伴って同時に更新される。

アメリカ合衆国環境保護庁

発達神経毒性研究のためのある指針がアメリカ合衆国環境保護庁によって 1991 年（US-EPA 1991）に公表された。1995 年には、一つの改訂されたアメリカ合衆国の指針が提出された。

その改訂指針は、母動物の妊娠および授乳期間中の曝露に引き続いて子孫に生じる可能性のある発達中の神経系に対する機能上および形態上の潜在的な影響の評価を規定している。その指針はある広範囲の多様な部類の化学物質、例えば、もろもろの農薬や産業用化学物質の試験を行うよう設計された。しかしながら、あらゆる化学物質がそのような試験を受けるよう要求されることは決して企図されなかった。試験の実施は、個別の事案を基礎として、上の影響以外にいかなる他の毒性情報が各個別の化学物質あるいは各部類の化学物質について入手可能であるかを考慮しながら、要求されるものである（Francis 1992）。

本プロジェクトのねらい

本プロジェクトは、デンマーク環境保護庁によって、ヒトの胚子、胎児および出生後の期間中における化学物質へのヒトの曝露および脆弱性に関する知識の詳細な見直し、また更新を入念に行う目的をもって創始された。プロジェクトの報告は、デンマーク環境保護庁が子どもおよび未出生の子どもへの環境化学物質に対する保護のために行う将来の規制作業について科学的な基礎を形成するように意図されている。結果として、その報告は一次的にはデンマーク環境保護庁が責任を有するもろもろの化学物質ならびにもろもろの規制に関わる側面に焦点を置いている。しかしながら、他のもろもろの化学物質、例えば、もろもろの薬剤は、それらが本報告書の文脈の範囲内に該当することを例証する実例を提供するときには、含まれている。

参考文献

Clayton B, Kroes R, Larsen JC and Pascal G (1998). Applicability of the ADI to infants and children. Food Addit Contam 15.

Clinton (1997). Protection of children from environmental health risks and safety risks. Executive Order # 13045, Washington, DC: The White House.

CSTEE (1999). CSTEE opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. Report of the Working Group on Endocrine Disrupters of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) of DG XXIV, Consumer Policy and Consumer Health

Protection. March 1999.

CSTEE (1998). CSTEE opinion on phthalate migration from soft PVC toys and childcare articles. The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) of DG XXIV, Consumer Policy and Consumer Health Protection. November 1998.

CSTE (1988). Scientific Advisory Committee to Examine the Toxicity and Ecotoxicity of Chemical Compounds: Organic Chemical Compound and Safety of Toys. CSTE/88/V/E.

Danish Ministerial Report (1999). Redegørelse om beskyttelse af børn og gravide mod farlige stoffer. Miljø og Energiministeriet, Sundhedsministeriet, Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri september 1999.

EHP (1998a). Children's environmental health. Cancer in children. Environ Health Perspect 106 (Suppl 3).

EU (1999). Commission decision of 7 December 1999 adopting measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of the substances di-iso-nonyl phthalate (DINP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), di-iso-decyl phthalate (DIDP), di-n-octyl phthalate (DNOP), and butylbenzyl phthalate (BBP). 1999/815/EC.

EU-Commission (1999). Community Strategy for Endocrine Disrupters, a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Communication from the Commission to The Council and The European Parliament. Brussels, 17.12.1999 . COM(199) 706 final.

FQPA (1996). Food Quality Protection Act. Amend FIFRA and FFDC. Public 104-170, 3 August 1996.

Francis EZ (1992). Regulatory developmental neurotoxicity and human risk

assessment. *Neurotoxicol* 13, 77-84.

Gee D (1999). Children in their environment: vulnerable, valuable, and at risk. Background briefing children and environmental health WHO Ministerial Conference Environment & Health, London, 16-18 June 1999, WHO Regional Office for Europe, European Environment Agency.

ILSI (1992). Similarities and differences between children and adults: Implications for risk assessment. Eds. Guzelian PS, Henry CJ and Olin SS. ILSI Press Washington D.C.

Larsen JC and Pascal G (1998). Workshop on the applicability of the ADI to infants and children: consensus summary. In: Clayton B, Kroes R, Larsen JC and Pascal G eds. Applicability of the ADI to infants and children. *Food Addit Contam* 15, 1-9.

NRC (1993). Pesticides in the diet of infants and children. US National Research Council).

Routt Reigart J (1998). Our children and the environment. *Environ Health Perspect* 106, A263-A264.

Schnipper A and Larsen JC (1997). The applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for permitted pesticides to infants and young children. Report prepared for the EU Scientific Committee for Food.

Suk WA (1999). Physiological, anatomical, biochemical and genetic differences between children and adults. Abstract. Exposure Assessment in Children: A Consumer Exposure Workshop 9-10 September 1999, Solna, Sweden.

US-EPA (1998). The EPA children's environmental health yearbook. United States Environmental Protection Agency.

US-EPA (1996). Environmental health threats to children. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.

US-EPA (1991). Guideline 83-6 Developmental neurotoxicity. Washington
DC:US Environmental Protection Agency.

2章 生物学的感受性

2.1 ヒトの発達における感受期

化学物質によって引き起こされる損傷の性質および大きさは、問題の物質とその用量にのみならず、さらにまた問題の物質が接触する生体組織の状態に依存する。同用量であるが妊娠期間および出生後の期間中において異なる時点で投与される特定の物質が本質的に異なるタイプの先天性異常あるいは機能欠損を生じる場合がある。それに対して、同時点で投与される異なる物質が同一の損傷を生じることがありうる。正常な生物リズムの攪乱は、受胎産物の早期の喪失と胚子-胎児の損傷（つまり、奇形および機能上の欠陥）をもたらす。

胎内および出生後における生体異物への発達上の感受性は、以下を含む多数の決定要因に依存する。すなわち、

- ・ 個人の遺伝子型
- ・ 暴露時の発達段階
- ・ 物質の作用メカニズム
- ・ 母親、胎児および子どもにおける生体異物の動態
- ・ 用量-影響および用量-反応の関係性

(Dencker & Eriksson 1998, Harris 1997, National Research Council 1993).

2.1.1 ヒトの発達の諸段階

正常な生殖周期および発達段階に関する知識は、もろもろの化学物質が有する発達毒性影響およびそれらの毒性影響の基底をなす作用形態を理解するために重要である。

さまざまなヒトの発達段階について使用される用語は表 2.1 に示されている。早期の器官発達における画期は一覧表 2.2 に示されている。また、持続的な奇形についての感受期は図 2.1 (付属文書 1 を参照)において示されている。

生殖細胞の形成および成熟

男性と女性における生殖細胞の形成と成熟は、そのライフサイクルの全く異なる段階で生じる。男女とも、原始生殖細胞が胚子-胎児の発達における早期段階で現われる。しかしながら、女性の胎児においては、その生殖細胞は胎児成長期間中に分裂する。こうして、女性はそれらの全数の卵子をもって生まれる。新しい卵は誕生後には形成されない。しかし、卵子は一定期間まで完全には発達しない。すなわち、妊娠第4ヶ月目において、一次卵母細胞は第一減数分裂の状態に止めら

れ、その第二減数分裂は成人女性の生殖生活期間中における排卵時に至り初めて生じるのである。対照的に、男性の生殖細胞の形成およびその後のそれらの成熟は思春期まで始まらないが、生涯にわたって継続する。

細胞は分裂するときに外因性の要因に対してとりわけ敏感なために、上の男女間における相違は、生殖細胞に突然変異を引き起こす高いリスクが生殖期(fertile period)に両性について発生することを指示するものであると言って良い。加えて、女性の胎児は妊娠第4ヶ月目ごろにリスクの増加に曝される可能性がある。

(Barbera 1997, LST 1989, Johnson et al. 1997).

表 2.1 ヒトの発達段階(Larsen & Pascal 1998 から)

発達段階	時期
生殖細胞の形成と成熟	-
着床前段階	妊娠第 1 週
胚子段階	妊娠第 2 - 8 週
胎児段階	妊娠第 9 週 - 出生
早期産	妊娠第 24 - 37 週
満期産	妊娠第 38 - 42 週
周産期段階	妊娠第 39 週 - 出生後第 1 週
新生児段階	出生 - 第 4 週
出生後段階	出生後
幼児	出生 - 12 ヶ月(年少:0 - 4 ヶ月、年長 4 - 12 ヶ月)
子ども期	1 歳 - 12 歳(年少:0 - 4 歳、年長:4 - 12 歳)
青年期	> 12 歳 - 18 歳
成人期	> 18 歳

着床前段階

妊娠

妊娠で、卵は受精し、そしてその後の四日間を通じて、受胎産物は卵管によって子宮腔に運ばれる。受胎産物の移動は、卵管の解剖学上の欠陥(奇形、瘢痕性組織の形成)によって、また、女性の自律神経系もしくはホルモン(特に、性ホルモン)代謝の攪乱による影響を受ける可能性がある。

胚盤胞の形成

輸送の間に、受胎産物は分割によって胚盤胞、すなわち含液小胞に発達する。受精後約 6 日に、胚盤胞の着床が始まる。最初、胚盤胞は周囲の分泌物からの受動拡散による栄養素の供給にまったく依存する。生体異物が胚盤胞内のその分泌物中に蓄積し得ることが実証されている。着床前の期間を通して、受胎産物は、一般的に、外因性の刺激に対して、古典的に見られる奇形の関連においては、不応であると考慮される。しかし、一定の因子に対する暴露は胚子の死亡および/もしくは隠れている発達障害を誘発する潜在的可能性を有する場合がある(例えば、DDT、ニコチン)。このことについての一つの合理的な説明は、着床前の発達段階の間における強力な刺激は受胎産物を死亡させることになり、それに対して、他方において、わずかな細胞が損傷を受けるに過ぎない場合には、それらの細胞は、胚盤胞の細胞が依然として高度の多能性(多様な種類の細胞に分化する潜在的可能性)を維持しているものであるために、他の細胞によって置換されることになる、ということである。

ヒトの胚盤胞の発達段階において奇形はほとんど誘発されないとはいえ、実験動物を化学物質(例えば、エチレンオキシド、メチルニトロソ尿素)に対して暴露させることによって奇形を誘発することが可能である。

(Dencker & Eriksson 1998, LST 1989, Rogers & Kavlock 1996).

胚子段階

原腸胚形成

妊娠第 2 および第 3 週の間、原腸胚形成(3 個の胚葉の形成)が行われ、胎盤の形成が開始する。マウスでは、原腸胚形成中におけるエタノールへの暴露は視覚、顔面および神経の奇形をもたらす可能性があるが、それらは多くの点においてヒトの幼児に見られる胎児アルコール症候群に類似している。

器官形成

ヒトにおいては、器官形成(胚子形成と同一の意味でここでは使用される)は、ほぼ妊娠第 18 日から第 58 日の間に行われ、神経板の出現から口蓋棚の閉鎖(一覧表 2.2)までにわたる。器官形成の期間は、単一の器官における外因誘発性の古典的奇形および/もしくは奇形症候群に対して最も感受性を有する発達段階であると考慮されている。器官形成の範囲内において、各器官の構造形成について最も強い感受期が存在する(付属文書 1 の図 2.1 を参照)。この短い器官形成期間中に、胎児は迅速かつ劇的な変化を経験する。それゆえ、胚子/胎児が毒性の標的として有する性質もまた変化していく。妊娠第 3 週で、ヒトの受胎産物は、大半の点において他の脊椎動物の胚と区別不能である。第 8 週までには、胚子は、その器官はいまだ完全に機能していないが、紛れもないヒトとなる。器官形成期の迅速な変化は広範囲の細胞増殖、細胞移動、細胞間の相互作用と細胞と細胞外基質間の相互作用、および形態形成のための組織の再形成を必要とする。様々な器官の前駆体中における分化細胞は、直ちに、例えば、特有の受容体に影響を与える生体異物に対する感受性を発現させ始める。この器官形成期までにその機能が完全に確定されている細胞の喪失は、もはや周囲の細胞によって代替されえず、それゆえ、喪失による攪乱は結果として永続的

な損傷をもたらすことになる。ヒト催奇形性の化学物質として知られているものの大半はこの時期に活性を有しているが、それらは、例えば、細胞増殖抑制剤、サリドマイド、およびジエチルスチルベストールである。

(Dencker & Eriksson 1998, LST 1989, Harris 1997, Rogers & Kavlock 1996) .

胎児段階

胎児形成、すなわち妊娠第 9 週目以降の期間は、組織分化、発育および生理的成熟(組織形成)によって特徴づけられる。この期間における生体異物(例えば、テトラサイクリン、アスピリン、ワルファリン、エタノール、鉛、メチル水銀)への暴露は、結果として発育および機能的な成熟に対する影響をもたらす最も高度の蓋然性を有するが、主要な形態上の奇形を結果的に生ずるものであるとは考慮されていない。当該器官の形成は完全ではないが、しかし、ほとんど全ての器官は存在し、肉眼で認識しうる。

更なる発達、胎児期間を通して、微細構造上の形態形成(例えば、尿細管の生成)のほかに生化学上の成熟(例えば、組織に特有な酵素の誘発)も含めて、出生に先立ち必要な機能を獲得するために進行する。将来のもろもろの機能に影響を与える内分泌物質のための受容体と他の分子標的は継続的に発現している。それゆえ、胎児は胚子よりもいくつかの薬理効果に対してはるかに強い感受性を有する可能性がある。中枢神経系(CNS)および生殖器官の機能異常は、行動、知能と運動機能の欠損および生殖力の減少を含めて、当該の薬理効果が有する可能な有害影響の一つである。これらの有害影響の発現は必ずしも出生時点では見た目には明らかではない。妊娠第 24 - 26 週に至るまでは、もろもろの器官の機能は胎児が子宮外において生存することを可能にするようには十分には発達していない。そして、この時点ですら、組織発生は全ての器官においてまだ完了していない。妊娠第 36 週において、器官分化は程度の差こそあるが完了し、それゆえ、胎児は十分に発達していると記述される。出生は正常には妊娠第 40 週前後に生じる。

(Dencker & Eriksson 1998, LST 1989, Harris 1997, Rogers & Kavlock 1996)

プログラミング仮説

過去 10 年以上にわたって報告されている多数の研究成果は、環境因子に対する幼少期における曝露は以後の人生における疾病のリスクを増加し得るものであることを示唆する。例えば、出生時低体重、痩身、および出生時短身長は、成人期における循環器疾患および非インスリン依存性糖尿病の割合の増加と関連付けられている。上の研究成果を説明するために、幼少期における生理的なプログラミングもしくは刷り込みの観念が出現している。遺伝子によるものとしてのプログラミングに対する干渉の存在はさまざまな試験系において実証されてきている。その干渉は、ある[遺伝子以外の]因子が感受期もしくは感受ウィンドウをなす発達期間を通じて生体組織に対して生涯にわたり持続する影響を及ぼすという作用を映すものである。従って、プログラミング因子には、発育要因、ホルモン、および栄養素が含まれる可能性がある。これらの因子は、大人の代謝を持続的に変化させるもろもろの適応をもたらす、栄養不良、ストレス、もしくは他の欠乏が継続する状態に従

って生存を最適化する方向に沿うもろもの応答を生じさせる可能性がある。しかし、これらの応答はその後の人生を通して有害なものとなる場合があるだろう。

(Barker 2000, Seckl 1998, Johansson 1996)。

胎盤の発達および機能

胎盤は母親と受胎産物の接点である。未出生の子どもはそのすべての栄養素を胎盤経由によって受け取る。加えて、生体異物も、受胎産物の循環に母親の曝露後における胎盤による輸送を通じて入り込む可能性がある。胎盤の発達は胚盤胞の着床直後に始まり、第4週までに胎盤の母側面と胚子側面の双方間に循環が確立される。母親の生理と同様に生体異物の特性もまた胎盤による輸送に影響を及ぼす。その輸送率は、例えば、胎盤の構造、胎盤血流量、母親と胎児の血液循環の間のpH差と同様にまた、合成物それ自体の、分子の大きさ、脂溶性、イオン化状態、および蛋白質結合特性によっても影響を受ける。げっ歯動物の研究は、妊娠期間を通じて、母親の血漿のpHがほぼ一定していることを示しているが、しかし、母親と区画された胚子/胎児の部分のpHは、早期の器官形成期間中には(母親の血漿と関連して))弱アルカリ性から、器官形成および胎児発達の末期の間にはより酸性の環境に変化する。それゆえ、弱酸性物質の胎盤輸送および潜在的な蓄積は胚形成期間を通じて好条件を与えられるのに対して、弱アルカリ性物質は妊娠末期を通して輸送される蓋然性がより大きくなる。

胎盤は化学物質に対して極めて浸透性があり、今や、ほとんどすべての生体異物が胎児循環に入り込むと信じられている。もろもの化学物質は、それらが母体の膜組織を通過するために、さらには胎盤関門も通過することになる。それゆえ、一般的に胎児は、母親の血液中において循環する生体異物に対して保護されないのである。

(Clarke 1997, LST 1989, Hakkola et al. 1998)。

出生後の期間

この期間は、神経、免疫、および内分泌/生殖系が青年期まで発達し続けるために、これらの系の生理的発達に関して脆弱であることが明らかである。このことは、出生後の発達期間中における毒性が成人期を通じてもろもの結果をもたらす可能性がある、との懸念をたかめている。特別な注意が出生後における機能上の遅延毒性に対して払われて来ている。この毒性影響は、神経毒性を有する幾つかの農薬につき、大人動物において、強い感受性を有する発達期間中における副毒性用量に対する曝露の一つの結果として観察されている。しかし、さらに、生殖系および免疫系に対する遅延型のもろもの影響に対する懸念もまた存在する。

神経系

とりわけ、中枢神経系は、その発達が非常に複合的であり、また、その発達期間が他の器官のための期間よりもより長期であるために、ひとつの主要な標的器官をなしていると考えられるべきである(付表1の図2.1を参照)。もろもの毒物(例えば、鉛、DDT、有機

リン殺虫剤、PCB 類)に対する周産期 / 出生後の発達期間中における曝露は出生後まもなく、あるいは出生後における後の段階において現われる持続的な機能上の / 行動上の影響を誘発する可能性がある。しかしながら、実験データおよび臨床データは、生体異物への年齢関連の曝露のもろもろの結果は予見が困難であることを明らかにした。このようにして、DDT については、新生仔ラットおよび離乳前ラットは大人ラットよりも急性毒性影響に関してより感受的ではないことが報告されて来ている。慢性影響（神経毒性）に関しては、損傷が胎仔ラットにおいてその母に影響が生じないレベルで誘発されうる。周産期 / 新生児期における毒物への曝露は、さらにまた、生体異物への大人の段階における曝露に対する反応を増強し、かつ / もしくは、変調しうるものである。マウスにおける研究は、神経毒物に対する成体マウスの感受性におけるもろもろの相違は、ある遺伝される条件では必ずしもなく、マウスの発達中の脳および中枢神経系の当該の成熟過程が一つの重大な脆弱性を有する段階である周産期生活中的環境化学物質に対する曝露によって獲得されるものである可能性があることを指示している。

神経系の発達の諸段階は、神経細胞の増殖、分化、移動、シナプス形成と軸索成長、および髄鞘形成を含む。主要な神経器官の構造は早期の器官形成期間中の細胞増殖の結果として形成される。細胞増殖に引き続いて細胞移動が生じ、ニューロンは最終定着地に向かって移動する。しかしながら、細胞移動は出生後数ヶ月に至り初めて完了し、神経細胞結合の形成と髄鞘の形成により特徴付けられる細胞分化は部分的には出生後に生じて、生後 3 年もしくは 4 年まで継続する。細胞受容体の配置と数は未成熟な子どもと大人の個体においては非常に異なる。

子どもにおける脳の成長は生後最初の 2 年間を通じて急速に生じ、年齢 2 年では脳内の細胞総数の約 4 分の 3 が現存している。しかしながら、ヒトにおいては、ニューロンの全数は既に周産期で獲得されていて、出生後における脳の成長は白質の髄鞘形成、軸索と樹状突起の成熟、およびグリア細胞の増殖による。年齢 2 年以後の成長はよりゆっくりと継続する。

幼児および子どもの脳サイズは大人に比較して比例的により大きい。新生児において、脳重量は大人脳の約 3 分の 1 である。これに比べて、新生児の体重は大人の体重の 4% に相当するに過ぎない。脳重量の質量単位あたりの脳血流量は 10 歳の子どもにおいては 65 歳の大人と比較して約 25 パーセントより多い。このようにして、子どもは大人より相対的により大きな脳質量と同様にさらにまたより大きな脳血流量を有する。

血液脳関門は徐々に妊娠期間を通じて発達し、出生後約 6 ヶ月に至り初めて完全なものとなる。それゆえ、発達中の中枢神経は大人の中枢神経よりも毒物による損傷に対してより感受性がある。

上の相対的により多量の脳血流量および血液脳関門の未成熟は、幼児の脳内血液中の非結合遊離断片（unbound free fraction）の増加を伴うために（毒物動態を参照）結果として毒物に対する幼児の中樞神経の潜在的な暴露の増加をもたらす可能性がある。さらに、中樞神経における脂質含有量の高さ、および、脂質の子どもにおける相対的に大きな質量は子どもにおける生体異物の分布と蓄積に影響を与える可能性がある。その脳の急成長が妊娠の第3の3ヶ月間に始まり、そして生後の最初の2年間を通じて継続するヒトとは対照的に、ラットとマウスの脳の成長期間は生後最初の3週から4週にわたる新生仔の期間である。この知識は化学物質の試験との関連において重要である。

免疫系

子どもと大人の免疫系の間には形態上および機能上のもろもろの相違が存在する。免疫系の急速な成熟は周産期および出生後の期間を通じて生じるが、それは、部分的には、非意図的（食べ物、感染症、ならびに他の環境因子による）および意図的（予防接種による）抗原に対する発達期間中の曝露によって駆動される。ほんのわずかなことが、どのようにして発達中の免疫系は生体異物により影響を受けるおそれがあるのだろうかについては、知られているに過ぎない。しかしながら、周産期の発達期間中に免疫系が急速に変化することは、化学物質への曝露が潜在的に免疫系を多様な仕方において、またその成熟過程のさまざまな時点において攪乱しうることを示している。胸腺細胞の免疫担当T細胞への分化障害は化学物質（例えば、2,3,7,8 - テトラクロロジベンゾ - p - ダイオキシン（TCDD））による胸腺上皮細胞への損傷によって誘発されることが明示されている。その障害の影響は、問題の曝露が出生前および/もしくは新生児期の期間中において生じるときには、もっとも深刻で、かつ、持続的であると思われる。

リンパ器官の実寸は青年期を通じて減少する。この減少にもかかわらず、リンパ器官の免疫機能は身体の成長が進展するにしたがって応答能力の点において増加する。

データは、口感作からのアレルギーの発症が外見上においては主に出生後最初の数年の期間を通じて生じることを明示している。幼児に特有な過敏症は腸によるアレルギー抗原摂取の増加および局所的かつ全身的な免疫応答の未成熟に関連する可能性がある。食物たんぱく質への感作は出生前もしくは出生後において生じる場合がある。しかしながら、子宮内感作はまれな出来事であると信じられている。

化学物質への接触アレルギーは子どもおよび大人の双方において生じる可能性がある。子どもは大人に比較して感作能の点においてなんら相違しないおそれがある。接触アレルギー抗原への感受性は加齢および環境曝露とともに増大することが一般的に承認されている。

生殖系

性ホルモンは多数の影響を生殖腺、骨格、皮膚、毛嚢、および骨格筋を含む、雄および雌の多様な組織に対して生じさせるために、ホルモン系に干渉する物質は一つの有機的組織体である生物の発達に影響を与える可能性がある。

10 - 11 歳の年齢において、女性は思春期に入る。思春期においては、胸部が、主に、[卵胞ホルモンのひとつである]エストラジオールと[黄体ホルモンである]プロゲステロン量の増加に応答して膨らみ発達するが、しかし、その発達過程は、さらにまた、グルココルチコステロイドおよびチロイドおよびもろもろの成長ホルモンによる影響を受ける。初経は、通例、約 13 歳で生じる。思春期を通じて、全身の脂肪におけるある大きな増加が見られる。

男性においては、思春期の発現は約 12 - 13 歳の年齢であり、その最初の外見上の身体的表れはペニスの成長である。すなわち、精細管の直径の増大に起因する睾丸サイズの増大が精子形成として起こる。これらの変化は主にテストステロン量の増加によって引き起こされる。そのホルモン生産の増加に関連する他の事象は、例えば、長骨の骨端軟骨における細胞分裂の刺激（急激な成長をもたらすもの）、顔毛の成長、声が太くなること、および筋力の増加である。

環境中に存在する多数の化学物質は実験動物における生殖に対してエストロゲン活性、抗アンドロゲン活性、もしくはそれらに関連する活性を発揮する可能性があることが明示されている(例えば、アルキルフェノール、ジクロロジフェニルエチレン類(DDEs)、PCB 類、ダイオキシン類)。ヒトに対する類似の影響が排除されることは出来ない。もっとも、今までのところは環境中の内分泌修飾物とヒトの生殖健康との間の因果関係を立証するなんらの証拠も存在していない。

通例の男性分化は SRY 遺伝子の影響の下にあって生起するが、いくつかの他の常染色体遺伝子およびアンドロゲンがこの過程のために要求される。性器の发育疾患は精巣胚細胞腫瘍に関連する頻度が高い。エストロゲンは特有な核内受容体を通じて作用する。通例の男性分化はエストロゲン受容体機能不全の場合においてすら生じるが、しかし、エストロゲン受容体を欠損する個体は劣等の精子質を発現させることになる。エストロゲン受容体欠損の雄マウスは低受精率であり、そのほとんどは仔の雄親になることが出来なかった。エストロゲンは性腺刺激ホルモンの分泌のフィードバック [= 帰還]調節に関わっているが、卵胞増殖期間中における卵胞刺激ホルモン(FSH)分泌の抑制は大人期において小さな精嚢と低い精子の生産をもたらす可能性がある。周産期間中を通じて、げっ歯類の精巣のセルトリ細胞はチロイドホルモンに対して感受性を有することが明示されている。低血漿レベルのチロイドホルモンはセルトリ細胞の増殖を伸張しその細胞分化を遅延させるが、結果的に、大人期におけるセルトリ細胞数の増加をもたらす。いくつかの生体異物(例えば、PCB 類)はチロイドホルモン恒常性の攪乱能を有する。

参考文献—出生後の期間

(Barbera 1997, Barker 2000, Bruckner & Weil 1999, Dencker & Eriksson 1998, LST 1989, Graeter & Mortensen 1996, WHO 1989, Johansson et al. 1996, Johnson et al. 1997, MST 1995, National Research Council 1993, Olin 1998, Renwick 1998, Roul et al. 1999, Schilter & Huggett 1998, Seckl 1998, Snodgrass 1992, Østergaard & Knudsen 1998)

授乳期

哺乳期間において、ヒトの生体異物代謝系は依然として未成熟であるが、しかし、新生児はもはや母の代謝系によって保護されなくなっている。このようにして、乳幼児はこの期間において生体異物に対して高い感受性を有すると言って良いのである。しかしながら、ある程度において、新生児はなお保護されている。なぜならば、母乳はその母の代謝系に従属しているからである。

大半の水溶性物質は単純拡散によってミルク中に分泌される。脂溶性合成物は脂質分子とともに血漿から乳腺に移送される。いくつかの因子が母乳に移送される可能性のある生体異物の量を確定する役割を果たす。ダイオキシン類、DDT、PCB 類、鉛、水銀、および他の有機塩素剤は母乳中に存在することが知られている。母乳へ移送される特定物質の量は以下のことがらに依存的である。

すなわち、

- ・ 当該物質の理化学的要因：イオン化の程度、分子量、脂肪親和性、およびたんぱく結合能
- ・ 母体側の要因：当該合成物への曝露量、曝露頻度、および曝露経路
- ・ 乳幼児側の条件：哺乳の量と回数、である。

血漿は約 7.5pH 値を有する。それに対して、母乳の pH 値は約 6.5 である。細胞膜は非イオン化分子についてはそもそも浸透可能であるために、もし当該の合成物が弱アルカリ性である場合には、その母乳中の濃度は、血液中の濃度よりもより高くなることになり、当該合成物質が弱酸性である場合には、より低いものになる。ある合成物質の高いたんぱく結合能はその合成物の母乳への分泌を低下させることになる。なぜならば、この結合能は当該の母の肺胞膜による拡散のために有効な遊離物質の総量をより少なくする結果をもたらすからである。

新生児のために懸念の対象となるのは、妊娠に先立って、および、妊娠期間中を通じて母の貯蔵脂肪中に前もって蓄積された脂溶性の毒物である。母の体内脂肪含有量が非妊娠期のレベルに復帰するにしたがって、脂溶性毒物の濃度が母体内の残留物の状態において増加する。このことは有害物質の授乳による移動の潜在的可能性を高める原因となる可能性

がある。(Bennett 1997, Clarke 1997, Danmarks Apotekerforening 1976, Kacew 1992)

2.1.2 生殖サイクル:人と一般的な実験動物との間での比較

ヒトが曝露されている物質のほとんどは、実験動物のデータを基礎に判断される。それゆえに、ヒトと利用される実験動物との間に存在するもろもろの相違に焦点を合わせることは重要である。動物からヒトに対してなされる補外に影響を及ぼすもろもろの因子には以下のことが含まれる。

すなわち、

- ・ 胎盤関門の相違
- ・ 胚子 / 胎児の発育割合の相違
- ・ 投与される物質の摂取、代謝、および排泄に影響を与える生理的、生化学的な相違
- ・ 細胞、細胞組織、器官、器官系における化学的攪乱に対する感受性の相違
- ・ 生殖損傷の基底にある因子における相違

出生時点で、特定の実験動物の胎盤とヒト胎盤との間には多数の類似点が存在する。しかしながら、妊娠期間中に胎盤は大きく変化するものである。それゆえ、胚子 - 胎児が受ける損傷の程度を量的に評価するためには、当該の胎盤の状態を問題の損傷が生じている器官形成のその時点で知ることが必要である。

栄養素や他の合成物の胚子もしくは胎児への輸送は、いかなる時点においても、胎盤の状態に依存することになる。妊娠期間の早期段階を通じては、栄養膜（後に胎盤に発達する胚性細胞）による組織的な栄養供給がその主要な形態であり、供給は母親の巨大分子から構成される。その巨大分子は栄養膜、子宮からの分泌物、および母体血液からの滲出物中において生分解される。その後を引き続いて起こる血中栄養による供給は主に胎盤を母体血液から胚子もしくは胎児の血液に横断する移動から構成される。このタイプの供給は、血管が形成され、心臓が血液循環を開始する器官形成の段階の後に至るまで行われない。血中栄養による栄養摂取は、ヒトにおいては約 30 日で、ラットやマウスにおいては約 9 日から 10 日で主要な仕方となる。

実験動物（ラットやマウス）は非常に有意な役割を器官形成期を通じて果たす卵黄嚢胎盤（the yolk sac placenta）を持っている。この役割は、卵黄嚢胎盤が有意な重要性を有しないヒトやサルについては当てはまらない。外来の合成物は、ラットやマウスにおいては卵黄嚢における蓄積（例えば、トリパンプルー）に起因する奇形をもたらす可能性がある。これはヒトやサルにおいては起り得ない。

さまざまな実験動物やヒトにおける器官形成段階の相違に関する知識は、ヒトにとっての諸影響に関連して動物実験を量的に評価するために重要である。3 つの種における早期の器官発達のヒトとの相違は表 2.2 において概説される。

表 2.2 4つの種における発達の相違（単位：日）

	ヒト	ラット	うさぎ	モルモット
妊娠期間の長さ	267	22	32	64 - 68
胚盤胞の形成	4 - 6	3 - 5	2.6 - 6	5
着床	6 - 7	5 - 6	6	6
器官形成	18 - 58	6 - 17	6 - 20	-
原始線条	16 - 18	9	6.5	-
神経板	18 - 20	9.5	-	13.5
心臓ポンプ機能開始	22	10.2	-	16.5
神経孔(頭側)の閉鎖	24 - 25	10.5	-	15.5
上 / 前肢芽	29 - 30	10.5	10.5	16.5
下 / 後肢芽	31 - 32	11.2	11	18.5
手板形成	35	13.4	14.5	23.7
精巣分化	43 - 44	14.5	20	26
心臓の中隔形成	46 - 47	15.5	-	-
口蓋閉鎖	56 - 58	16 - 17	19 - 20	-
脳の急成長	第3 三ヶ月 - 2 - 3 年	出生後 0 - 30		
睪丸の下降	周産期	> 出生後 15		
精子の生産と成熟	12 - 14 年	45 - 60		
排卵	10 - 14 年	35 - 45		

機能上 / 行動上の発達は数年間継続する

多様な動物種間における組織発生の継続（当該器官が終局的に構造化されるとき、細胞増殖を含む成熟相）に関連する大きな差異は、動物からヒトへ補外する際に顧慮されなければならない。一定の領域に関連して、ヒトの子どもは、出生時点で、例えばラットよりもより発達している。中枢神経系（CNS）はそうした領域の器官であるが、それは動物とヒトの間に大きな相違を示す。中枢神経系の発達の主要な部分はヒトにおいては出生前であるが、ラットにおいては出生後である。このようにして、中枢神経系の発達に関して、新生仔ラットは、ヒトの第3の三ヶ月の始まり時点の胎児に相当する。また、日齢6~10日のラット仔は新生児の乳児に相当する。結果として、毒性研究において、子宮内で、かつ、養育期間中に実験により曝露されるラットは、発達の子宮内におけるヒトの発達と類似する。

（Dencker & Ericsson 1998, LST 1989, Ojeda & Urbanski 1994, Olin 1998, Rogers & Kavlock 1996）

2.1.3 概観 - 感受期

胚子 - 胎児期

母体の細胞膜を通過した化学物質は、胎盤関門もまた通過する可能性がある。胎盤は極端に化学物質の浸透性があり、ほとんど全ての生体異物は胎児の血液循環に侵入してしまう。それゆえに、胎児は概して母体血液から循環する生体異物に対して保護されていない。

着床前の期間中を通じて、受胎産物は、一般的に、古典的奇形の誘発に関して、外因性の損傷に対しては不応であると考慮されているが、しかし、胚子の死および／もしくは隠れた発達欠損の誘発が生じる可能性がある。化学物質によって誘発される古典的奇形および／もしくは奇形症候群は、器官形成期間を通じて主に早期の妊娠期間において誘発される。

胚子期に引き続く胎児期（妊娠期間の第8週後）を介する曝露は主要な奇形に帰結するものとして考慮されていないが、依然として発達中の特有な受容体や分子標的に影響を与える物質に対する感受性は、著名なもろもろの影響を多数の発達過程に対してもたらす可能性がある。ヒトの胎児期における上の発達過程の変化の誘発に関する情報は比較的乏しいが、しかし、実験動物による諸研究に基づくならば、この期間はある器官の成長および機能攪乱に対して胚子期よりもなお一層より感受性を有する可能性があることが明らかで

ある。しかしながら、ヒトにおいては、当該の損傷が出生前あるいは出生後の事象であるかを解釈するのは困難であると言って良いであろう。

最近 10 年間にわたり報告されている多数の研究成果は、幼少期における環境因子への曝露が後年になって疾病リスクを増加しうることを示唆する。上の研究成果を説明するために、幼少期における生理的プログラミングもしくは刷り込みの観念が出現している。遺伝子によるものとしてのプログラミングに対する干渉の存在はさまざまな試験系において実証されてきている。その干渉は、ある[遺伝子以外の]因子が感受期もしくは感受ウィンドウをなす発達期間を通じて生体組織に対して生涯にわたり持続する影響を及ぼすという作用を映し出すものである。

周産期および出生後の期間

周産期および出生後の期間がとりわけ中枢神経系の生理的発達に関連して脆弱な期間であることは明らかである。毒物（例えば、メチル水銀、TCDD）への周産期の発達期間中における曝露は、形態的に見た目には明らかではないのであるけれども、出生後または後年において顕かになる永続的な機能上 / 行動上の影響を誘発する可能性がある。出生後において、神経系、免疫系、および内分泌 / 生殖系の生理上の発達は青年期まで発現し継続する。それゆえ、出生後の期間もまた脆弱であると考えられるべきである。母乳育児の期間中、幼児は母乳を通じて化学物質に曝露される。多くの器官の機能性は依然として未成熟であるために、新生児は生体異物に対して特に感受性を有すると言って良い。

2.2 ヒトの発達における毒物動態と毒物動力

2～3 の具体的な物質（主に、薬剤）を除いて、合成物に対する反応が子どもと大人の間で相違する場合があるかどうか、またなぜそうであるかについては、必ずしも多くのことが知られているわけではない。とりわけ、年長のこどもおよび青年期の若者に関する情報は欠乏している。器官の感受性におけるもろもろの相違は、遺伝的、生理的因子や代謝因子、当該化学物質の作用メカニズム、および用量 - 影響関係と用量 - 反応関係を含む毒物動態や毒物動力上のもろもろのパラメーターの機能である。

毒物動態は、当該物質の吸収、分布、代謝による生体内変化、および排泄の側面に関わる。

毒物動力は、当該物質が毒性部位に存在することに起因する何らかの影響もしくは反応の程度を決定するパラメーター、例えば、器官の感受性や細胞の保護メカニズムのパラメーターに関わる。

身体の物質処理は加齢とともに変異すると言って良いが、しかし、一般的には、生体異物の器官もしくはエンドポイントに対する影響は子どもと大人とにおいては類似である可能性があることは明らかである。ヒトにおける薬剤研究からのデータは、子どもと大人とにおける毒性影響は定性的には類似であるが、定量的には相違する可能性があることを明示

している。

子どもは、毒物動態学の見地からすれば、一つの特有な集団を表しているとは必ずしも一般的には思われない。すなわち、子どもの間に見られる差異は、大人の間の差異と類似の大きさを持っているからである（Renwick 1998）

本文書の文脈に照らして、上の 2 個の項目を一緒に提示することが最も便宜的である。すなわち、この章は毒物動態 / 毒物動力の主題に対する一般的な序説として意図されている。それゆえ、化学物質が毒性影響を生じることに関わる事例の情報は、ここでは詳細には与えられていない。しかし上の序説に関連するときには、もろもろの物質の名称は（括弧でくくって）簡潔に言及される。さらなる詳細は第 5 章に見いだされうる。

出生前の時期における毒性に関して、次に述べる毒物動態上のもろもろの因子は、一つの化学物質が受胎産物に到達し損傷を加える可能性があるかを確定することを試みる際に、考慮に入れられなければならない。

すなわち、

- ・ 母体中における毒物の動態（吸収、分布、代謝 / 排出、および排泄）
- ・ 母体から胎盤を経由する胚子 / 胎児への毒物の移動
- ・ 胚子 / 胎児における毒物の動態が、それらである。

母体内の毒物動態に関するもろもろの状況は、胚子もしくは胎児に到達する化学物質の濃度に対して決定的な影響を有する可能性がある。妊娠期間中、多くの生理的变化が母体の器官系において胎児と生殖組織の急速な成長の一つの結果として、また、その成長を支援するために生じる。これらの変化は、異なる仕方において、生体異物の摂取、吸収、分布、代謝および排出に影響を与える可能性があり、そして、消化器官系、心臓血管系、排泄系、呼吸器系に関わる可能性がある。

妊娠期間中には、胃内容排出時間が増加し腸運動が減少する。これらは未消化の生体異物を上方の腸器官により長く保有し、生体異物の吸収を高める可能性を増加させる結果をもたらす場合がある。

妊娠期間中における血漿中のアルブミン濃度は通常レベルの約 3 分の 2 に減少する。これは血液中におけるより高量の遊離非結合の生体異物をもたらし、それによって、それらの生体異物は胎盤を経由して胚子 / 胎児に移動する可能性が増加する場合がある。さらに加えて、妊娠期間中における、脂質、遊離脂肪酸、およびホルモンの血中濃度の変化は、体内における生体異物の分布に影響を及ぼす可能性がある。ヒトの妊娠末期までには、体内総水分含有量は 30%までに増加し、しばしば、脂肪沈着物が形成されてしまう。これらの

状態は、母体と受胎産物との間における生体異物の分布に影響を与える可能性がある。心拍出量や抹消血流量は、妊娠期間中の最初の 3 ヶ月の間に、およそ 30%増加する。ガス毎分呼吸純量は一回換気量の増加のために約 50%増加するのに対して、肺換気割合は変わらない。このようにして、揮発性があり空中に浮遊する化学物質はより容易に吸収される傾向がある。しかし、これは、他方において、揮発性の合成物を身体からより迅速に排出する結果をもたらすと言って良い。

さらに腎血流量および糸球体ろ過率が増加し、それは一定の生体異物の腎クリアランスの増加の結果をもたらす可能性がある。実験動物においては、異物を代謝する肝臓の能力は妊娠期間中に変異する。ラットにおいては、肝臓のモノオキシゲナーゼやグルクロン酸抱合の活性低下が観察され、肝臓による生体異物の生体内変化の全面的な低下が妊娠期間中において存在していると思われる。この活性の低下は、肝臓重量の妊娠期間中における 40%の増加によってほとんど均衡が保たれる。肝臓サイズにおける上と類似の変化はヒトにおいては見られない。

最後に、一定の内分泌器官には代謝の変化や活性の増加の兆候が見られる。

出生後、年齢依存的な発達上の諸変化が生理的パラメーターに生じるが、それらは、とりわけ以下において詳細に記述される肝臓や腎臓の機能に関連するものである。新生児と大人の主な相違は表 2.3 に要約されている。

大半の細胞組織において、発達や成長期間中における細胞増殖の割合は、完全に発達した有機的組織体に比較してより高い。幼年期や青春期を通じて、子どもは成長し、新しい細胞組織を急速に付加しつつあるが、しかし、さまざまな器官や細胞組織の成熟は異なる割合で進行しているのである。例えば、中枢神経細胞集団（しかし、髄鞘形成はそうではない）は 2 歳で相対的に完全なものとなり、脳は月齢 6 ヶ月までに大人の脳重量の 50%を達成する。対照的に、肝臓、腎臓、心臓に関しては、その大人の 50%の重量は 9 歳に至り始めて達成される。骨格系については、この 50%の値は約 11 歳で到達される。

さまざまな細胞組織における成長割合や生化学上の経路の相違はもろもろの生理的条件の変化を引き起こすが、それらの変化は多年にわたり生体異物の処理を変異させることになる。これは、胚子、新生児、および幼児のもろもろの器官において、器官の感受性が増加することを含意する可能性がある。他方において、成長期間中におけるより高い細胞増殖率は組織修復率を高め、したがって、感受性の低下をもたらしているとの仮説が提出されている。いずれにせよ、細胞増殖率の相違が器官の感受性に対して有する定量的な、また定性的な含意は不明である。

実験動物における毒物研究から得られたもろもろの経験は、器官の感受性に年齢相関の相違が存在することについて一般的な言明を行うことは可能ではないとの示唆を支持する。いくつかの化学物質については、もろもろの未成熟な動物は大人よりもより強い感受性がある。それに対して、他の化学物質の場合においては、それらの未成熟な動物は、問題の

合成物やその影響に依存的であるが、より弱い感受性がある（周産期、新生児期および出生後の時期を参照）。

子どもと大人との間の細胞増殖率の相違が感受性の相違をもたらす唯一のパラメーターではない。さまざまな生体異物のための受容体や他の分子標的は、胚子、胎児、および幼児期を通じて継続的に発達している。このことは、受容体 - 生体異物間の相互作用の結果に対して年齢相関の相違を生じさせ、もろもろの化学物質が幼児と大人において反対の影響をもたらす結果を生じる可能性さえある。

器官の感受性の関連において、文献は主に、がん並びに免疫系、生殖系、および神経系に対する影響に対して向けられている（周産期、新生児期および出生後の時期を参照）。

動物実験から、化学物質に対する胎盤による曝露は子孫に腫瘍の発現を生じさせうることが明示されている。ヒトに関しては、妊娠期間中においてジエチルスチルベストロールに曝露された母から生まれた女子は膣がんが発現するリスクの増加に曝されていることが明示されている。古典的な動物実験は、遺伝毒性発がん物質に対する周産期の感受性の高進を指示しているが、しかし非遺伝毒性発癌物質については指示してはいない。いくつかの遺伝毒性化学物質について、当該の合成物（例えば、ジメチルベンツ(または、ジメチルベンザ)・アントラセン（DMBA））が出生後 2、3 日以内の決定的に重要な時期の間に動物に投与されるとき、感受性の劇的な増加が観察され得る。この重要な時期は、肝臓が活発に H-ras [= 細胞の分化、増殖に重要な役割を果たしていると考えられている GTP 結合タンパク質で、原がん遺伝子 H-ras がコード化するもの] を発現し、急速な成長や細胞増殖が起こるときである可能性のあることが示唆されている。

（Clarke 1997, LST 1989, Graeter & Mortensen 1996, Larsen & Pascal 1998, National Research Council 1993, Renwick 1998, Østergaard & Knudsen 1998）

2.2.1 吸収

胃腸系

胃腸管は生体異物の体内への主要な経路である。多数の生理的な変化が胃腸管に出生後に生じるが、それらは生体異物の吸収に影響を及ぼしうるのであろう（表 2.3 を参照）。したがって、新生児の相対的に高い胃 pH 値は、生体異物の吸収に影響を与える可能性がある因子の一つである。またさらに、さまざまな合成物の腸吸収は、新生児や幼若哺乳類において成体と比較してより高いことも明示されている。成体に見られる低レベル摂取への減少は

およそ離乳期に起こるが、それは腸の皮膜組織細胞の構造、機能的成熟（飲作用〔＝細胞膜の一部が摂取しようとする物質を徐々に取り込み、次いで陥入し、次第にくびれて膜から離れて、摂取した物質を包み込んだ細胞内小胞となること〕活性の減少）に関連付けられている。さらに加えて、より選択的な腸吸収は加齢および食事の変更に伴って発現することが示唆されている。

表 2.3 生理的なパラメーターの変化例

吸収	
胃の pH	出生時点においては上昇する（pH4-5）が、出生後数ヶ月以内に大人の値まで減少する
胃内容排出	6-8 ヶ月までは変異しやすく不規則である
消化酵素の活性	出生時点では低い。最初の 1 年間に増加する
腸吸収	出生時点では高い。最初の 1 ヶ月間に減少する
細菌叢	出生後まもなく定着するが、経時的に徐々に変化する
呼吸量	成人期間を通じて減少する
体重に対する体表面積の割合	出生段階から大人段階にかけて 2.5 倍に減少する
肺表面積	増加する > 出生から 8 歳にかけて 20 倍
分布	
体内水量； 総体内水量 細胞外液量 細胞内液量	出生時点： 体重の 75% 参照：大人においては 40-60% 40%を構成する 参照：大人は 20% 33%を構成する 参照：月齢 6 ヶ月の乳児においては 40%
筋肉	幼児における相対的により低い質量
体脂肪	出生から大人にかけて 17-36 倍に増加
脳	幼児における、相対的により高い質量、より低いミエリン含有量、より高い血流量、および血液脳関門の減少
血漿中のたんぱく	出生時点におけるたんぱく質のより低い結合能、出生後第 1 年間ににおける結合能の増加
排出	
肝臓質量	幼児における相対的により大きな質量
酸化	乳児期早期におけるチトクロム 450 イソ酵素より低いレベル

エステル加水分解	乳児期早期におけるより低いレベル
グルクロン酸抱合	出生時点におけるより低いレベル
腎機能	乳児期早期における、より低い糸球体ろ過率とより低い尿細管分泌

もろもろの因子の複合は成熟が化学物質の吸収に対して有する純影響を予測することを困難にする。胃腸管の成熟は約 6 ヶ月以内に生じ、幼児期後半に至るまでに、大半のその成熟過程は大人のそれと類比しうるものとなる。腸吸収のための他の重要なパラメーターは胆汁排出であり、それは、例えば、腸肝循環に依存する。胆汁量は胆汁酸の十分な合成、接合、分泌、および再循環に依存する。2 つの主要な胆汁酸は 1 日齢から 4 日齢の新生児の血中において上昇することが見出されている。そのレベルはその後の 4 ヶ月から 6 ヶ月をかけて次第に大人の値に減少する。胆汁の排出欠損がもたらす可能性のある結果は、腸による脂質消化の非効率や胆汁の排出阻害である。脂質消化障害は、脂溶性の化学物質が消化される場合に、毒物学上の重要性を有しうるものとなるであろう。

(LST 1989, National Research Council 1993, Plunkett et.al. 1992, Renwick 1998, Roberts 1992, Østegaard & Knudsen 1998)

皮膚

大人と比較して体重に対する体表面積の比率がより大きいことは、子どもの皮膚吸収による生体異物への曝露について考慮されうる意味合いを有すると言って良い。新生児の比率は大人よりもおよそ 2.5 倍より大きい比率であり、13 歳の子どもにおいては、さらに、その比率はより大きいものとなる。このことは、その皮膚が環境化学物質に曝露される子どもに対して考慮されるうる意味合いを有するものであると言って良い。というのも、もろもろの生体異物はしばしば脂溶性であり、それゆえ、容易に経皮吸収されるからである。経皮吸収に対する最も重要な関門は、角質層（皮膚の外側の角状の層）である。もろもろの研究は、角質層の構造は幼児と大人において相違がない、また、その全体の厚さは出生後の発達を通じて比較的に一定のままであることを明示している。しかしながら、誕生に引き続く 3—5 日に至るまでは、表皮は形成されない。このことは、この時期における関門機能の低下を意味するが、その低下は新生児の生体異物（例えば、ヨウ素、ヘキサクロロフェン、およびアニリン染料）との皮膚接触の関連において重要な因子となる可能性がある。角質化が生じた後に、経皮吸収が幼児と大人の間で比較しうるものとなることは明らかである。早産の幼児は 3 - 5 日以上にわたり皮膚浸透性が増加することが明示されている (National Research Council 1993, Plunkett et al. 1992, Renwick 1998, Snodgrass 1992, Østergaard & Knudsen 1998)。

呼吸管

呼吸管は多数の化学物質（例えば、農薬）の体内への入り口であり、大半の生体異物は単純な受動的拡散によって肺胞の表面を通して吸収される。

肺は幼年時代を通じて成長と成熟の時期にある。加齢とともに生じる肺のさまざまな変化は生体異物の肺吸収に関連して重要である可能性がある。生後 1 年間を通じて、肺胞表面積には著しい増加がある。生まれたばかりの幼児はおよそ 1,000 万の肺胞を持っている。8 歳までには、その数は 3 億になり成人の数になる。ガス交換域（肺胞の表面）は、誕生時点におけるおおよそ 3 m²から成人における 75 m²にまで増加する。このようにして、ガス交換域は幼年時代から成人期にかけて 20 倍より大きく増加するのである。成熟細胞の全数装備は、肺においては、青年期に至るまで達成されない。なぜならば、18 歳に至るまで肺胞壁の弾力性コラーゲン繊維の量が徐々に増加するためである。呼吸速度は、青年期を通じて、幼児の 40 呼吸 / 分から大人の 15 呼吸 / 分にまで減少する。それに対して、一回換気量は体重を基礎とする場合、大人と子どもについてほとんど同一である（10ml / 出生体重 kg / 呼吸）。したがって、休息状態のこどもの単位時間当たりの吸入空気量は、体重を基礎とするならば、休息状態の大人のほとんど 3 倍の量となり、それによって、こどもは生体異物に対して大人よりもより高度に曝露されるのである。出生時体重あたりおおよそ 20 分の 1 の肺表面積や 3 倍の毎分呼吸量は、こどもが 60 倍より高い毎分換気量（吸入空気量 ml / 出生体重 kg / 肺表面積 m² / 分として表現される）を持っていること、および、それによって、大人よりも生体異物を吸入するより大きな可能性を持っていることを意味する。これらの条件は、少なくとも、局所影響との関連において、生体異物（例えば、酸素やオゾン）に対する吸入による脆弱性は、子どもにおいては、とりわけ早産児においては、より大きくなる可能性があることを意味し得るであろう。なぜならば、早産児の肺は満期産の幼児より有意的により成熟していないからである。子どもの肺は、毒物の曝露から結果として生じる急性影響に耐性を有する可能性があると言って良いであろうが、しかし、その毒物への曝露がその後に引き続いてもたらす肺の成熟に対する影響の一つの結果として、長期にわたる変化を発現する可能性があるであろう。しかしながら、動物実験は、いくつかの生体異物（例えば、chlorphentermide）に対して、新生児がより弱い感受性を有する可能性のあることを明示していることが言及されるべきであろう。

実験動物における全身吸収に関するいくつかの研究は、脂溶性合成物（プロカインアミド、スルフォキシド）が新生児と大人によって類似の割合で吸収されたことを指示していたが、このことは肺胞上皮細胞の特性が加齢に伴って変化しないことを示すものである。しかしながら、脂肪不溶性合成物（パラ - アミノ馬尿酸、テトラエチルアンモニウム臭化物）は、成体ラットに比べて日齢 3-12 日ラット仔によって容易に約 2 倍も吸収された。この相違がヒトにまで及ぶものであるかは知られていない。

（National Research Council 1993, Plunkett et al. 1992, Snodgrass 1992.）

2.2.2 分布

血漿たんぱく結合能は体内における異物の分布にとって重要性を有する。生体異物はしばしばアルブミン分画に結合するものとなるが、これは体内における生体異物の組織内分布の程度を減少させる可能性があるからである。幼児の身体組成は大人のそれとは異なる(表 2.3 を参照)が、これは異物の分布に影響を与えうるであろう。

幼児のより高い水分含有量は、親水性の生体異物についてその分布量が新生児においては大人と比較して 2 倍の大きさとなる可能性があることを意味する。月齢 4 ヶ月の幼児において、その水分含有量は大人と類比しうるレベルとなる。体脂肪量は、しばしば、子どもにおいては大人と比較してより低いですが、これは、上と同一の仕方で親水性の合成物質について当該物質の分布量の相違をもたらす場合がある。早産児に関しては、彼らの脂肪含有量は、満期産の子どもにおける 15% に比較して、当該の体重の 1% である。相対的体脂肪含有量はおよそ 5~7 歳でかなり急速に増加し始める。女性においては、この増加は青年期を通じて、そして成人期へと継続する。男性では、通例、青年期中期から後期を通じて脂肪含有量の減少がある。思春期後の女性は、男性の脂肪含有量のおよそ 2 倍の体脂肪を有する。なぜならば、女性の場合には、体重のパーセンテージとして表される、上の男性の脂肪含有量の減少に対応する、体内水分量の減少が存在するからである。思春期後の女子における相対的に高量の体内脂肪は、脂溶性物質(例えば、DDT、PCB 類、ダイオキシン類)の保有の増加を結果的にもたらす可能性がある。

上述したように、血漿たんぱく結合能(主に、アルブミン)は生体異物の分布にとって重要性を有する。このことは臨床薬理学から十分に知られている。乳児は成人より血中の成熟アルブミン濃度がより低く、それゆえ、たんぱく結合能の減少があると見られている。成人値は生後約 10~12 ヶ月で見られる。加えて、血液中における遊離脂肪酸の含有量は新生児においては高いが、これは、遊離脂肪酸は血中においてアルブミンと結合して存在するために、生体異物のアルブミンからの遊離を生じる可能性がある。子どものたんぱく結合能の低下は、血中における生体異物の遊離比率を増加し、この仕方において、生体異物の分布の程度に影響を及ぼすことになる。大人と比較してより高い子どもの循環血流量は、またさらに生体異物の組織内分布に影響を及ぼす可能性がある。いくつかの薬剤については、成人値は約 1 歳で到達されることが明示されている。

(National Research Council 1993, Plunkett et al. 1992, Renwick 1998, Snodgrass 1992, Ostergaard & Knudsen 1998)

2.2.3 代謝

生体異物代謝酵素の発現レベルは、調査対象の年齢と細胞組織に依存する広範囲の個体間変動の可能性を明らかに示す。広範な生体異物を除去するために最も重要なパラメーターは、肝臓内の生体異物代謝鍵酵素の活性と濃度である。90~98%の生体異物は肝臓で代謝される。

肝臓は、肝細胞の分化および構成酵素の出現を含むさまざまな形態的および機能的変化を出生前後期に経る。生体異物代謝の原因となる酵素系は、通例、主に酸化チトクローム P450(CYP)酵素の酸化酵素からなる第一相、ならびに、抱合酵素、例えば、ウリジンジホスホ - (UDP)-グルクロノシルトランスファーゼ、スルフォトランスフェラーゼおよびグルタチオン S - トランスフェラーゼの抱合酵素からなる第二相に分類される。

第一相酵素はより多くの極性[= 分子内に存在する電気的な偏りのことで、物質の溶解や反応の程度を決定する重要因子]を有する産物を生じ、それゆえ、反応代謝産物の形成を促進する可能性がある。第二相酵素はより多くの有極性の代謝産物が水溶性の生体内分子と抱合される反応の触媒となり、その反応の結果、抱合物はより代謝されやすくなる。化学物質への曝露がもたらす毒物学上の結果は、第一相と第二相反応との間の均衡によって決定されることになる。ヒトについては、14 個の CYP 族が記述されているが、生体異物を代謝する CYP 類 (チトクローム) が発現する主な場所は肝臓である。CYP 1 族および 3 族は大きな程度において生体異物を代謝する、と考えられている。それに対し、他の族は生体内基質[酵素が作用する生体内の化合物のこと。酵素は基質を別の化合物に変える化学反応を触媒する。酵素は一般に特定の基質のみに作用する (基質特異性)]の代謝に関与する。幼児が大人と同様にまた生体異物代謝能力における個体間差異を示すことは言及されるべきである。この差異は大きな程度において遺伝子上において決定されているが、しかし、環境因子 (例えば化学物質への曝露) もまた個体の代謝能力を変化させることにつき重要な役割を果たしうるものである。

(Cresteil 1998, Hakkola et al. 1998, Renwick 1998, Østergaard & Knudsen 1998)。

胚子 - 胎児期

動物モデルは、いくつかの生体異物 (しかし、全てではない) の代謝は主に胚外組織によって媒介されること、および、それは受胎産物の代謝表現型[特定の遺伝子型と環境因子の影響によって作りだされる代謝の特徴]よりもむしろ母親のそれを反映するということを明示する。一般的な実験動物の胚仔 / 胎仔は相対的に薬物および他の異物を代謝する能力を、出生期近くに至るまで、もしくは、出生後の生活においてさえも欠損している。

対照的に、ヒトの胎児 - 胎盤の一式には生体異物代謝系が存在することが、今や、確証された。ヒトの受胎産物内における異質な合成物の代謝の原因となる個々の酵素の特性を明らかにすることは、しかしながら、依然として不十分なままである。ヒト胎児の肝臓は生体異物に対して相対的に十分に発達した代謝能力を有している。生体異物代謝酵素は、妊娠中期、および、おそらく早くも、妊娠の最初の 3 ヶ月間にその発達を開始する。イソ型 CYP (チトクローム P450) 3A7、3A4 および 4A1 は胎児の肝臓で有意的な量において発現される。その他のイソ型 (CYP 1A1 および 3A5) は検出されているが、しかし非常にわずかな量においてであるに過ぎない。上のイソ型の大半は生体内物質に活性があるが、しかし、とりわけ CYP 3A4 および 3A7 は、多くの異質な合成物を代謝し、そして胎児の生体異物代謝において主要な役割を果たすといつてよい。CYP 2E1 は胎児の肝臓内において活性を有しないようである。

出生前のイソ型 CYP の発現パターンは、大人の肝臓内におけるパターンとは明らかに異なる。出生前の代謝反応は回数においてより少なく、それらの量は一般的により低い。胎児の肝臓内におけるミクロソームタンパク質 1mg についての P450 の総量は、大人の肝臓内における量の 20~70%に相当する。胎児の P450 イソ型は母と無関係に、かつ、異なる発現の仕方を見せる。すなわち、いくつかの CYP 型は大人の肝臓内においてよりも、胎児において、より多量に発現される。それに対して、他の P450 イソ酵素は出生時では少なく、加齢とともに増加する。ヒト胎児の肝臓内におけるエステラーゼ活性に関しては、大人のその 3 分の 1 に相当することが明らかにされて来た。

第二相酵素の中で、エポキシドヒドラーゼ (エポキシドをジヒドロジオールに変換する) は、胎児の肝臓内において活性を有し、大人の活性の 50%の割合を占める。グルタチオン S トランスフェラーゼ π は胎児の肝臓内に豊富にあるが、しかし出生後、退行する。S トランスフェラーゼの α 型、および、特にその μ 型は、むしろより低量で胎児の肝臓内に存在する。UDP (ウリジン二リン酸) グルクロン酸トランスフェラーゼの生体外分子およびビリルビンに対する活性は、胎児の肝臓内では極度に低いことがわかった。

ヒト胎児においては、CYP タンパク質は副腎内に存在することがわかった。その含有量は、胎児の肝臓内のそれよりも高い場合がある。このようにして副腎は生体異物を代謝出来るものであるといつてよい。

さらに、胚子および胎児の肝臓および副腎以外のいくつかの組織 (肺、腎臓、および心臓組織を含む) はもろもろの生体異物に対して低い代謝活性を示すが、それらの生体異物の中には多くの発癌物質および突然変異原が存在する。

生体異物代謝系はヒトの胎盤に存在すること、および胎盤を通過する物質はしたがって移送の間に代謝される場合があることが示されている。しかしながら、胎盤の代謝プロフィ

ールは母親の肝臓と比べより限定されていることは明らかであり、また異質な合成物の代謝の原因となる胎盤の個々の酵素はまだ十分にはその特性が示されていない。

ヒトの臨月の胎盤中におけるタンパク質 1mg あたりのミクロソーム P450 の総含有量は、大人の肝臓における量の 10 - 30%に相当する。複合的な酵素系が生体異物の胎盤による生体内変化に関与するものであることが示唆されているが、CYP 類はその複合的な酵素系の一つを構成するものである。胎盤中の P450 の大半は、ステロイドを代謝するもろもろの CYP 型、とりわけ CYP19(アロマターゼ)からなる。生体異物を代謝する CYP 類は総 P450 の少数にすぎないものに相当し、それゆえ、タバコの煙により誘発される CYP 1A1 の活性を除き、異質な合成物に対する胎盤の活性は低い。

CYP 1A1 はヒトに対し発癌性があると考慮されるいくつかの合成物を代謝し活性化することが示されている。その CYP 活性に加えて、第二相抱合能力が胎盤に存在することが実証されている。しかしながら、母親の肝臓に存在する酵素活性のいくつかは、胎盤には欠如するか、あるいは、非常な低量において存在するかのいずれかである。個々の遺伝因子が胎盤における酵素活性に影響を及ぼすことが示唆されている。

代謝能力は胎児および胎盤の双方において発見されているが、母親に投与される薬剤もしくは生体異物の全動態に対するそれらの代謝酵素の寄与は、おそらく最小である。これは、母親と比べて胎児 / 胎盤が相対的に小型であること、および、代謝活性が低いことに起因する。母親の肝臓は、妊娠期間の全体を通じて、依然として主要な代謝能力を有するものである。しかしながら、胎児の肝臓が生体異物を毒性代謝物および非毒性代謝物の双方に転換する全能力は低いとはいえ、もろもろの局所的な毒性結果が胎児分室内における代謝の帰結として生じる可能性がある。

(Cresteil 1998, Hakkola et al. 1998, Renwick 1998)。

幼児と子ども

肝臓の生体異物代謝は、ヒトにおいて、とりわけ早産児については出生時にはいまだ未熟であるが、生後の最初の数ヶ月間に渡り急速に発達する。大半の酵素系については大人のレベルは、月齢 3 - 6 ヶ月で達成される。しかしながら、いくつかの調査は、全 P450 の含有量が 1 歳までは大人値の約 3 分の 1であることを明示した。イソ型 CYP 2D6 および 2E1 は、出生後数時間の間に急増するが、しかし、ヒト胎児の肝臓内にはおそらく見られない。CYP 3A4 および 2C は出生後最初の数週間を通じて増加し発達する。また、CYP 1A2 は 1 ヶ月後に現れる。異なるイソ酵素の関与を示す異なる脱メチル化経路の体外における出生後の成熟率については、相違が見られる。エステラーゼ活性は月齢 1 - 24 ヶ月の幼児および大人において同一レベルであることが明示されている。

ごくわずかのデータだけが、ヒト組織における第二相酵素の発生に関して、文献において利用可能である。グルタチオン S 転スフェラーゼ α および μ は、既述のように、胎児の肝臓にむしろ少ない量において存在しているが、しかしその量は出生後 3 ヶ月内に増加する。UDP - グルクロン酸転スフェラーゼの生体外分子およびビリルビンに対する活性は、胎児の肝臓内においては、日齢 10 日に満たない新生児においてと同様に、極度に低い。しかしながら、大人の肝臓ミクロソームに存在する UDP - グルクロン酸転スフェラーゼイソ型の大部分は、出生後 3 ヶ月内において発達している。

ラット研究に基づいて、もろもろの単一な基質の抱合は出生時には高く、そして、その後、成体の程度にまで減少する。それに対して、より巨大な基質に対する活性は出生時には低く、そして増大するということが示唆されている。この示唆に一致するのが、新生児はより年長の個体よりも、グルクロン酸抱合の減少に起因する巨大なクロラムフェニコール物質に対してより感受性があるという事実である。多くの薬剤のグルクロン酸抱合は、約月齢 6 ヶ月で成人値に到達する。硫酸塩抱合が正常に機能しないとの証拠は、より明瞭でない。

アセチル化に関して、もろもろの研究は、幼児はある特定の合成物をアセチル化する限定的な能力を有し、いくつかの場合においては、大人の第 2 相パターンは 2 歳になるまで到達されないことを明示している。

ヒトと類似の酵素の変化が、実験動物の新生仔において、離乳前の生後最初の 2 - 3 週間にわたって起こる。第一相酵素活性においては一般的なパターンが存在すると思われる。そのパターンにおいて、活性の増加は、出生後に、最初の数週間内に最高レベルに達する。ラットにおいては、生体外における肝臓第二相活性は、出生時と生後 20 日目との間に、増加し 16 倍となる。種々の酵素の発現には相違があるように思われる。単一な基質の抱合は、出生時において高く、そして 7 日後に成体のレベルまで減少する。対照的に、巨大な基質の抱合は出生時において低く、また 20 日後に増大する。

金属結合性タンパク質は、有毒な金属の結合および解毒において重要である。成体動物の大半の組織中には低濃度での蓄積があるが、しかし、その量は、例えば、金属への曝露によって増加されうる。肝臓内の金属結合性タンパク質の濃度は、ラットにおいては出生 3 日前において劇的に増加し、その高濃度レベルは出生後 7 日間維持され、それに引き続き成体の濃度までに急速に減少する。上のラット肝臓と類似のプロフィールが、新生仔のマウスおよびヒトの肝臓見本においても見られる。

子どもは大人よりも、より高い代謝の基礎レベルを有している。なぜなら、代謝率は体サイズに反比例する関係にあるからである。体サイズが小さければ、質量に対してより大きな体表面積比となり、代謝率は高くなる。体質量に対する体表面積の比において 66%の減

少が、ある個体が幼児から大人へ発達する際に見られる。子どもおよび大人の、体重に対する表面積の割合の差異は、出生時において 2.3 であり、その後、生後半年、1 年、1 年半および 10 年の時点で、それぞれ、1.8、1.6、1.5 および 1.3 に減少する。一般的により高い代謝率は、より急速な親化合物の除去、および、より多くの、もしくはより急速な代謝物の形成をもたらす。さらに加えて、肝臓質量は全身との関連においては、大人と比べて幼児や子どもにおいてより大きい。このことがさらにまた、幼児や子どもにおいて観察される相対的により高い代謝活性の一因となることになる。

曝露を mg/体重 kg と表すことは伝統的に用いられているが、余分な安全域を表す可能性がある。なぜなら、大人から子どもへ率に応じて縮小する際に、幼児もしくは子どものための、体表面積を基礎とする大人と同等の用量は、体重を基礎とする用量よりもより高いことになるからである。大人についての 10mg に同等の用量は、体重を基礎とするならば 1 歳の幼児のために 1.37mg ということになるだろうが、しかし、体表面積を基礎とするならば 2.32mg となるであろう。このようにして、体表面積の使用は、もろもろのパラメーター、例えば、中間代謝および基礎代謝率をよりよく調節するのである。

上のことは、新生児および年少の幼児において代謝活性は低く、そして、それゆえ、その場合の個体はこの期間において生体異物に対して強い感受性を有することを示している。他方において、毒性は非常にしばしば毒性を有する中間代謝物の生成によって引き起こされる。それらの生成に関わっている酵素（最も著名なものとしては、P450 異型だが、さらに加えて、抱合酵素）は幼児早期を通じては十分には発達していないので、毒物になるためには生体内変化を必要とする合成物は、ときには、新生児および幼児期の個体に対してより毒性を有しない場合がある。

月齢約 6 ヶ月で、大人のレベルの酵素活性がほぼ獲得されている。子どもにおけるより高い基礎代謝率のために、代謝活性は、大人においてよりも、子どもにおいての方がなおさら高い。しかしながら、大人においてよりも子どもにおいて代謝活性が高いことが、より年長の幼児およびこどもにおいて、大人と比べて生体異物に対する、より大きい、等しい、もしくは、より小さい感受性をもたらすかどうかは、当該の合成物の性質に依存的である。生体異物の代謝において年齢依存的な欠損が存在するかについて一般化することは困難である。なぜなら、多様な酵素系が異なる時点で成熟するからである。代謝が大人値に類似する年齢はそれぞれの合成物によって異なると言って良い。

(National Research Council 1993, Plunkett et al. 1992, Renwick 1998, Snodgrass 1992, Well & Winn 1997, Ostergaard 1998)。

2.2.4 排泄

もろもろの生体異物は、主に、腎臓部および胆管からの排出によって、身体から除去される。揮発性の合成物は、呼吸器系を経て吐き出される場合がある。

腎排泄

腎排せつは、もろもろの物質の除去にとって第一次的な経路であり、糸球体ろ過、尿細管再吸収、および尿細管分泌に依存的である。腎機能は出生時のヒトにおいて未成熟であり、それゆえ、多様な生体異物（例えば、ある種の抗生物質）について、腎クリアランスは、新生児、とりわけ、早産の新生児においては低い。しかしながら、急速な成熟が出生後の最初の3ヶ月から6ヵ月までに起こり、引き続いて、6歳になるまで機能が徐々に増加する。腎臓の尿濃縮能は出生時には低いが、月齢約16ヵ月で大人レベルに達する。

全ての糸球体は出生時点で発達しているが、未成熟であり十分に機能してはいない。腎臓の組織学検査は、新生児期において、糸球体基底膜[=糸球体発達の基礎となる皮膜（細胞膜）]はむしろ厚いこと、および生後数週間で、それがより薄くなることを明示している。新生児における糸球体ろ過は、おおよそ大人値の3分の1であるが、出生後最初の数ヶ月で成熟するように思われる。糸球体ろ過率は、満期出産乳児において、出生後最初の72時間を通じて増加し約4倍になり、大人値が、一般的には、月齢3ヶ月から6ヶ月までに達成される。

尿細管再吸収は出生時にすでに発達している蓋然性があるのに対して、尿細管分泌の成熟は5ヶ月から8ヶ月間を要するように思われる。糸球体ろ過値は、特に早期産児において減少する。ある放射性標識化マーカーの腎クリアランスは、出生後最初の12週間を通じて腎機能が急激に増加し、それに引き続き6歳に至るまでその漸進的な増加が生じることを明らかにした。腎血流量（腎臓1グラム当たりで表す）は出生後最初の5ヵ月以内に増加する。その増加値は1歳から16歳の間において恒常的であることが見いだされている。腎臓の成熟過程の影響以外に、腎臓によって除去される合成物の総量は、タンパク結合の程度および腎血流量による影響を受ける。

ヒトに類似する出生後のもろもろの変化が、出生後最初の数週間に新生仔ラットにおいて離乳に先立って起こる。生後10日のラットにおける糸球体ろ過率は、成体のその約2分の1である。有効腎血流量および糸球体ろ過率（腎臓1グラム当たり）は、生後4週間のラットにおいては低いが、7週間目には成体値に近接する。

新生児において見られる腎機能の未成熟は、排出量の減少、および、腎排泄に依存する任意の合成物が血清中において半減する期間の延長をもたらす。月齢約6ヵ月のころに、大半の腎機能は、大人のレベルに達することになる。この時期では、生体異物（少なくとも

薬物)の排出は、非常に変異するパターンを見せる可能性がある。腎クリアランスは、当該の合成物に依存するが、幼児においては、大人と比べてより高くなる、また同様に、より低くなる可能性がある。

胆管排泄

出生後最初の数ヵ月間を通じて、新生児には、胆汁中のもろもろの物質を接合させ、また、排出する能力の減少がある。このことは、体内の生体異物の蓄積、およびその結果として毒性反応(例えば、ヘキサクロロフェン)をもたらす。

もろもろの動物実験は、同一の仕方において、新生仔および幼若ラットには、特定の合成物を胆汁内に排泄する能力の減少があることを明示している。さらにまた、非代謝因子および代謝因子(例えば、グルクロン酸抱合経路)に関するもろもろの研究は、親化合物とその代謝物の双方が、新生仔ラットにおいて成体ラットに比べてよりゆっくりと排出されることを明示している。

呼吸器系排泄

毎分呼吸換気量は、体重を基礎とするならば、子どもにおいては大人よりもおよそ三倍より高い。このことは、幼児と大人との間におけるもろもろの揮発性物質の排せつ率の相違を生じさせている可能性がある。

(National Research Council 1993, Plunkett et al. 1992, Renwick 1998, Snodgrass 1992, Østergaard & Knudsen 1998)

2.2.5 概観—毒物動態 [= 作用部位への化合物の到達] および毒物動力 [= 化学物質が作用する部位が本来的に有する感受性]

毒物動態や毒物動力における年齢相関の相違は、実験動物とヒトの両方において、とりわけ肝臓の生体異物の代謝作用および腎機能に関して起こる。2、3の具体的な物質を別にすれば、合成物への反応はもろもろの年齢集団において異なる可能性があるかどうか、またなぜそうであるかについて、あまり多くのことが知られているわけではない。概して、生体異物のもろもろの器官もしくはエンドポイントに対する影響は、例えば、子どもおよび大人において類似である可能性があることは明らかである。例えば、大人において観察される肝臓の壊死は子どもにおいてもまた観察されることになる。

毒物動力に関しては、年齢依存の相違は、主として、以下の影響、すなわち、もろもろの化学物質が、神経、免疫、および内分泌/生殖器官系の生理学上の発達が青年期まで発現し続けるという点に照らして、胚子、胎児および子どもの発達に対して有する可能性があ

る特有かつ無比の影響に関連している。その上さらに、様々な生体異物のための受容体とその他のもろもろの分子標的は、胚子、胎児および新生児の期間を通じて、継続的に発達している。このことは、受容体 - 生体異物間の相互作用の結果におけるもろもろの年齢に依存的な相違を生じる可能性があり、また、もろもろの生体異物が新生児と大人において反対の影響をもたらす結果すら引き起こす可能性がある。

妊娠期間を通じて、多くの生理学上の変化が、母親の有機的組織体において、胎児およびもろもろの生殖組織の急速な成長の結果として、また、それらを支えるために起こる。これらの変化は、さまざまな仕方において、生体異物の摂取、吸収、分布、代謝、および排出に影響を与える可能性がある。

代謝能はヒトの胎児および胎盤の両方において発見されているが、しかし、胎児および胎盤の代謝酵素が母親に投与される薬剤もしくは生体異物の有する全ての薬理動態に対してなす寄与は、おそらく最小である。ヒトの胎児および胎盤は代謝能を有しているが、これらの代謝体が上の薬剤もしくは生体異物の有する全ての動態に対してなす寄与はおそらく最小である。

幼児早期において、もろもろの器官は、依然として未成熟であり、さまざまな成熟過程が起きている。これら全ての因子の複合が化学物質の吸収、分布、および排出に対する純影響を予測することを困難にする。しかしながら、胃腸系、肝臓、および腎臓の成熟は、一般的に、生後 6 ヶ月から 12 ヶ月以内に生じている。幼児末期までに、代謝活性と排出に関する大部分の過程は、大半の合成物について、おそらく大人のそれらに類似しうるものになる。もろもろの器官の機能が未成熟なために、新生児および年少の幼児はより低い生体内変化能と排出能を有する可能性がある。このことは、これらの個体に、生体異物の解毒能と排出能の低下を生じさせ、それによって、毒物に対するより強い脆弱性をもたらす可能性がある。他方において、毒性が生体内変化を経て産出される有毒中間体によって引き起こされる場合には、年少の幼児はより低い感受性を有する可能性がある。

その後の幼児末期および子ども期において、もろもろの生体異物の代謝と排出は、より高い基礎代謝率と相対的な肝臓の大きさのために、大人においてと同等である、または、さらにより高くなる可能性がある。生体異物の代謝の年齢依存の欠損について一般化することは、多様な酵素系は異なる時点で成熟するために困難である。代謝が大人値に類似するものとなる年齢は、各合成物について相異なる可能性がある。

肺に関して、早期産児は、もろもろの生体異物に対して（少なくとも局所毒性影響に関して）彼らの肺が満期産の幼児と比較して有意的により成熟していないために、より強い脆弱性を有する可能性がある。

皮膚による吸収に関して、子どもが経皮吸収の増加を示さないとはいえ、体表面積の体重に対する比が大人と比較して年齢 10 歳を超えるまでより大きいことは、強調されるべきこ

とであろう。このことは感受性の高進をもたらす可能性がある。

2.3 参考文献

Barbera (1997). Differentiation and function of the female reproductive system. In: Comprehensive Toxicology Vol. 10, chapter 10.20. Volume Eds.: Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB and Harris C. Pergamon Press.

Barker DJ (2000). In utero programming of cardiovascular disease. Theriogenol 15, 555-574.

Bennett P (1997). Lactation and contamination of breast milk with xenobiotics. In: Comprehensive Toxicology. Vol. 10, chapter 10.27. Volume Eds.: Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB and Harris C. Pergamon Press.

Bruckner JV and Weil WB (1999). Biological factors which may influence an older child's or adolescent's responses to toxic chemicals. Regul Toxicol Pharmacol 29, 158-164.

Clarke O (1997). Pharmacokinetic and structure-activity considerations. In: Comprehensive Toxicology. Vol. 10, chapter 10.41. Volume Eds.: Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB and Harris C. Pergamon Press.

Cresteil T (1998). Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. Food Addit Contam 15, Suppl., 45-51.

Danmarks Apotekerforening (1976). Barnealderens kliniske farmakologi. Ed.: Aase Helles. Danmarks Apotekerforening

Dencker L and Eriksson P (1998). Susceptibility in utero and upon neonatal exposure. Food Addit Contam 15, Suppl., 37-43.

Graeter LJ and Mortensen ME (1996). Kids are different: developmental

variability in toxicology. *Toxicology* 111, 15-20.

Hakkola J, Pelkonen O, Pasanen M and Raunio H (1998).

Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human fetoplacental unit: Role in intrauterine toxicity. *Crit Rev Toxicol* 28, 35-72.

Harris C (1997). Introduction to developmental toxicology. In:

Comprehensive Toxicology. Vol. 10, chapter 10.35. Volume Eds.:

Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB and Harris C. Pergamon Press.

ILSI (1996). Research needs on age-related differences in susceptibility to chemical toxicants. A report prepared by ILSI Risk Science Institute Working Group.

Johansson U, Fredriksson A and Eriksson P (1996). Low-dose effects of paraoxon in adult mice exposed neonatally to DDT: Changes in behavioural and cholinergic receptor variables. *Environ Toxicol Pharmacol* 2, 307-314.

Johnson L, Welsh TH, Jr. and Wilker CE (1997). Anatomy and physiology of the male reproductive system and potential targets of toxicants. In:

Comprehensive Toxicology. Vol. 10, chapter 10.02. Volume Eds.:

Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB and Harris C. Pergamon Press.

Kacew S (1992). General principles in pharmacology and toxicology

applicable to children. In: Similarities and Differences between

Children and Adults: Implications for Risk Assessment. ILSI Press.

Washington, D.C.

Larsen JC and Pascal G (1998). Workshop on the applicability of the ADI

to infants and children: consensus summary. *Food Addit Contam* 15,

Suppl., 1-9.

LST (1989). Embryo-Foetal Damage and Chemical Substances. Working Party

Report. National Food Agency of Denmark. Ministry of Health, Publication

No. 181.

MST (1995). Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Miljøprojekt nr. 290. Ministry of Environment and Energy, Denmark.

National Research Council (1993). Pesticides in the diets of infants and children. Chapter 2 and 3. National Academy Press. Washington, D.C.

Ojeda SR and Urbanski HF (1994). Puberty in the rat. In: The Physiology of Reproduction. Chapter 40. Second Edition. Eds.: Knobil E and Neill JD. Raven Press, Ltd., New York.

Olin SS (1998). Research needs: recommendations of an ILSI Working Group on age-related differences in susceptibility. Food Addit Contam 15, Suppl., 53-54.

Plunkett LM, Turnbull D and Rodriks JV (1992). Differences between adults and children affecting exposure assessment. In: Similarities and Differences between Children and Adults: Implications for Risk Assessment. ILSI Press. Washington, D.C.

Renwick AG (1998). Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Addit Contam 15, Suppl., 17-35.

Roberts RJ (1992). Overview of similarities and differences between children and adults: Implications for Risk Assessment. In: Similarities and Differences between Children and Adults: ILSI Press. Washington, D.C.

Rogers JM and Kavlock RJ (1996). Developmental toxicology. In: Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of Poisons. Fifth Edition. Ed.: Klaassen CD. McGraw-Hill, New York.

Roul S, Ducombs G and Taieb A (1999). Usefulness of the European standard series for patch testing in children. Contact Dermatitis 40, 232-235.

Schilter B and Huggett C (1998). The ADI as a basis to establish standards for pesticide residues in food products for infants and children. *Food Addit Contam* 15, Suppl., 83-89.

Seckl JR (1998): Physiologic programming of the fetus. *Clin Perinatol* 25, 939-962.

Snodgrass WR (1992). Physiological and biochemical differences between children and adults as determinants of toxic response to environmental pollutants. In: *Similarities and Differences between Children and Adults: Implications for Risk Assessment*. ILSI Press. Washington, D.C.

Wells PG and Winn LM (1997). The role of biotransformation in developmental toxicity. In: *Comprehensive Toxicology*. Vol. 10, chapter 10.40. Volume Eds.: Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB and Harris C. Pergamon Press.

WHO 1989). Poly-chlorinated dibenzo-para-dioxins and dibenzofurans. *Environmental Health Criteria* 88. International Programme on Chemical Safety, WHO.

Østergaard G and Knudsen I (1998). The applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for food additives to infants and children. *Food Addit Contam* 15, Suppl., 63-74.

3章 曝露

化学物質が未出生の子ども、幼児、および子どもに引き起こす可能性のあるリスクを推定するために、異なるタイプの物質について、種々の年齢集団において可能な曝露経路と曝露パターンを知ることが必要である。曝露経路と曝露パターンは異なる年齢集団間において差異がある。このようにして、未出生の子どもと年少の幼児の曝露は妊娠している / 授乳している女性の曝露に依存する。それに対して、幼児と子どもの曝露は、さらにまた、栄養 / エネルギーの必要量、活動レベル、および活動が行われている場所の違いによる影響を受ける。幼児と子どもが持つ生来の好奇心は多種多様な化学物質への曝露を有意的に増大させる可能性がある。

曝露発生時点との関連において付け加えられる一つの側面は、環境中の生体異物に対する出生前もしくは子ども時代における曝露は全生涯の期間にわたってその個人に影響を与える可能性のある機能障害あるいは特定の疾病を発症する傾向をもたらす結果を生じる可能性があることである。

以下においては、いくつかのタイプの曝露が取り扱われる。すなわち、

- ・ 未出生の子どもの曝露
- ・ 出生後の曝露
 - ・ 経口曝露
 - ・ 母乳養育
 - ・ 乳児用調乳
 - ・ 飲料水
 - ・ 食事と飲み物
 - ・ 食事以外による摂食
 - ・ 吸入による曝露
 - ・ 皮膚接触による曝露

様々な経路による曝露が同時に発生する可能性はほとんど常に存在する。例えば、鉛、水銀、残留性有機汚染物のような物質は食品、飲料水、外気中に存在し、従って、口内摂食、吸入、皮膚接触による同時曝露をもたらす結果を生じる可能性がある。

曝露は、異なるタイプの化学物質に対して、例えば、以下のものに対して生じる可能性があると言

ってよい。

すなわち、

- ・ 残留有機汚染物質
- ・ 農薬
- ・ 金属
- ・ 食品添加物
- ・ 調合薬
- ・ 有毒ガス / 煙
- ・ 燃焼物 / 微粒子物質
- ・ 可塑剤
- ・ アルコール
- ・ 環境中のタバコの煙
- ・ 美容用品
- ・ 家庭の化学物質、である。

3.1 未出生の子の曝露

妊婦の血流の中に入り込んでいるほとんどの化学物質は、胚子/胎児へと分布することになる。未出生の子の曝露は、このようにして、母親の曝露パターン、すなわち、母親の食習慣やライフスタイル、例えば、母親が飲酒や喫煙をするかどうか、母親が治療を受けているかどうか、あるいは、職業による曝露を受けているかどうか、を映し出すものとなる。母親の胎内に（以前の曝露から）蓄積された残留有機汚染物質は再分布し、こうして、未出生の子の曝露をもたらす可能性がある。一つの例は母親の骨中に沈積される鉛であるが、それは妊娠期間を通じて胎児に分布する。

胚子-胎児の化学物質への曝露は、母親が曝露されている総量および（化学物質が母親の体内に蓄積されている場合には）母親が曝露されてしまった総量に、かつ、問題の化学物質が胎盤を通過する程度に依存する。有機水銀と鉛の合成物は胎盤を通過し未出生の子に到達する。それに対し、カドミウムはある程度において胎盤に蓄積されることになる。胚子形成期を通じて、胎盤による弱酸性物質の移動が促進される。他方、妊娠末期を通じて、胎児分画のpHは変化し、弱アルカリ物質の移動を促進する（第2章を参照）。

妊娠女性が受ける医療上の処置を顧慮しながら、その意図される治療の利益とリスクが、注意深くその女性と未出生の子のために、その治療が実際に行われるに先立って、評価されるべきで

ある。

3.2 経口曝露

3.2.1 母乳養育

幼児は母乳養育を通して化学物質に曝露される可能性がある。なぜならば、多くの物質、とりわけ脂溶性物質は、授乳する母親が曝露されている、またはその母親の人生のより早期の時点で曝露されたために、母乳中に分泌されるからである。いくつかの化学物質は母乳中において濃縮されている場合さえある。

母乳は3～4%の脂質成分を有する。幼児(4～6週齢)の母乳摂取量は、平均摂取量約750g/日と見積もられている(EPA 1997; Butte et al. 1984)。

PCBとダイオキシン類は、授乳する母親の脂肪組織から放出され母乳中に分泌される化学物質の実例である。デンマークでは、一つの調査がデンマークの母親の母乳中のダイオキシン類とPCBの含有量を確定するために実施された。母乳中のダイオキシン類とPCBの加重平均濃度は30 pg TEQ/g脂肪であり(TEQ = 2, 3, 7, 8 四塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン毒性等量)、離乳していない子どもの一日当たり平均摂取量である150pg TEQ/kg 体重/日に相当する。耐容一日摂取量 [= 長期にわたり体内に取り込むことにより健康影響が懸念されるダイオキシン類のような化学物質について、その量まではヒトが一生にわたり取り込んでも健康に対する有害な影響が現れないと判断される、一日当たり、体重kgあたりの量のこと] 1-4 pg TEQ/kg 体重/日(ダイオキシンおよびダイオキシン様 PCB 類)が全生涯のための平均一日摂取量として(WHO1999)設定されている(SST/FDIR1999)。

最近のデンマークおよびスウェーデンの研究から得られるデータは、母乳中の有機塩素系合成物、例えば、PCB類やDDTの濃度が過去10年を通して減少していることを明示している。これに对照的に、有機臭素系合成物、例えば、ポリ塩化ジフェニルエーテル類(PBDEs)の濃度は、1972年から急激に増加し、かつ5年の期間に倍増していることを明らかに示すレベルで継続的に増加している。(SST/FDIR 1999, Norén & Meironyté 1998)。

3.2.2 乳幼児用の調乳

乳幼児用調乳の平均摂取量は母乳についてよりわずかに高い。あるスウェーデンの研究は、母乳

の平均摂取量は週齢6週では746g/日であり、牛乳調乳823g/日の摂取、豆乳調乳792g/日の摂取に相当するものであることを明示した(Kohler et al.1984 – EPA 1997より引用)。

乳幼児用の調乳は、牛乳に基づいている、あるいは大豆の生産物に基づいていて、以下の3.2.4において記述されているように、汚染されている可能性がある。乳幼児用調乳は、“授乳のための準備済み”のものと使用直前に水が加えられる乾燥粉乳から構成されているものに区分される。水は乳幼児用調乳の主成分である。“授乳のための準備済み”調製粉乳の工場生産のために使用される水は、例えば、活性炭濾過によって浄化されていて(NRC1993)、それ故、懸念の対象となっている何らかの化学物質を含んでいることは予期されていない。家庭において乳幼児用調乳に使われる水はほとんどが水道水であり、乳幼児に受け容れることが出来ない曝露をもたらす結果を生じる可能性のある化学物質を含む場合がある。

3.2.3 飲み水

飲み水は自然界に発生する物質、例えば、高濃度のフッ素、銅、硝酸塩と同様に、またさらに、汚染物質、例えば、残留性有機汚染物や殺虫剤も含む可能性がある。それゆえ、飲料水はすべての人口集団にとって健康リスクとなる可能性がある。しかしながら、乳幼児および子どもは最高度のリスクに曝されている。なぜならば、体重を基礎にするならば、大人よりもその5倍に達するほどより多くの水を摂取すると言って良いからである(Lawrie 1998)。規制の諸目的のための摂取量の数値が表3.3において与えられている。

一般的に、飲料水から摂取する化学物質の量を見積もることは非常に困難である。なぜならば、もろもろの化学物質の濃度およびタイプは地理的位置によって変異し、そして、さらにまた、地下水もしくは地表水が飲料水の源水であるか否かに依存するからである。

フッ素は飲み水中の天然成分の一つの例である。飲料水中の濃度約1mg/lのフッ素は歯のエナメル質の変色を引き起こす可能性があり、また、有害な骨格変化が約3~6mg/lの濃度で観察される場合がある。フッ素は、さらにまた、歯の保持に対して、とりわけこどもに保護効果を与える。この保護効果は飲料水中のフッ素の濃度が最大約2mg/lまで増加する。

硝酸塩は飲み水中の天然成分のもう一つの例である。ある井戸から得られる飲み水は、直接的な汚染のため、あるいは、バクテリア汚染の一つの結果として、それらのいずれかにおいて、高レベルの硝酸塩を含む場合がある。硝酸塩の濃度が50mg/l(デンマークの限界値)を超過するとき、飲み水は、とりわけ人工乳で育てられる幼児にとって硝酸塩の総摂取量の主要な源泉となる。高硝酸塩レベルは特定の健康リスクを幼児に引き起こす。幼児は胃の中のpHが高いが、それは硝酸塩の亜硝酸塩への変形を促進する。亜硝酸塩は正常ヘモグロビンのメトヘモグロビンへの酸化

に関わっているが、メトヘモグロ빈は各細胞組織に酸素を運搬することが出来ない。ヘモグロ빈は年長の子どもや大人に比べて幼児においてより容易に酸化される。なぜならば、メトヘモグロ빈を還元する酵素系が幼児においては十分に発達していないからである。

他の汚染物質が飲み水中に水道管と水道設備から放出されるため存在する可能性がある。銅はその一つの実例であるが、幼児には銅の毒性影響を経験するリスクの増加が生じる可能性がある。体内の銅濃度は恒常性機能によって比較的に一定に保持されている。しかしながら、1歳未満のこどもは恐らく大人より銅の毒性に対してより感受性が高くなる。なぜならば、恒常性機能が未だ十分に発達し終っていないと言って差し支えないからである。

3.2.4 食事と飲み物

幼児と子どもには大人とは異なる食事パターンがある。すなわち、幼児と子どもは体重1kgにつきより高量の食べ物を摂取し、さらにまた、彼らには大人とは別の食べ物の好みと必要がある。北欧による食事に関する勧告(北欧閣僚会議 1996)において、6ヶ月未満の幼児の食事において脂肪から得るエネルギーのパーセンテージは最小限40%であるべきであり、1~3歳の子どもについては30~35%、また、大人については総エネルギー摂取量の30%未満となるべきである、ことが提示されている。

包括的なイギリスの諸調査(1986年と1993年の間)は、体重を基礎とするならば、幼児と年少の子どもの栄養必要量(エネルギー、たんぱく質、および水)は大人のための必要量よりも2~5倍より大きいことを明らかにした。最大の相違は水の摂取量について見られる。

1歳半~4歳半の子どもたちによる主な食べ物(フルーツ、野菜、パン、穀物、肉、魚、卵)の平均消費量は、大人の体重を基礎とするならば、大人による消費量より1.7~2.7倍より高いものであった。乳製品(チーズ、ヨーグルトを含むが、ミルクは除外)、プディング類、砂糖、および菓子類は、年少のこどもの食事において特に有意な重要性を有し、匹敵する大人の数量(体重について補正後)の最大5倍に達する摂取量となっている事実が分かった。飲み物については、年少の子どもと大人との間の相違はさらにより顕著であった。すなわち、ミルクを除外するならば、年少の子どもは彼らの流動物の摂取量の80%以上をソフトドリンク(75%が果汁飲料で、25%が炭酸)から得ているが、彼らのソフトドリンクの平均消費量はそれと同等の大人の数量の16倍であった(Lawrie 1998)。

あるデンマークの調査(国際食糧機関 1996)は、子どもが、彼らの体重と比べて、大人の9倍にも達するミルクを飲むこと、および、より多くのシリアル(パン、オートミールがゆを含む)、フルーツ、野菜、動物由来の製品と甘いものを食べることを明らかにした(表 3.1 を参照)。

表 3.1 1995 年デンマークにおける平均食料摂取量¹

商品 (g/kg 体重/日)	1～3 歳 (体 重 14.1kg)	7～10 歳 (体 重 31.7kg)	15～18 歳 (体 重 63.0kg)	35～44 歳 (体 重 72.4kg)
ミルク (ヨーグルトは除く)	27.7	14.8	7.3	3.1
チーズ	0.8	0.7	0.5	0.5
パン	6.2	4.1	2.4	2.1
シリアル ¹	1.1	0.6	0.2	0.2
粥	3.4	0.7	0.1	0.1
フルーツ(ジュース含む)	12.4	5.7	2.9	2.0
野菜(ポテト含む)	8.0	5.9	3.7	3.3
米 ²	0.7	0.4	0.2	0.2
肉と肉製品	2.9	2.9	1.8	1.7
鶏肉	0.9	0.4	0.2	0.2
魚	0.8	0.6	0.3	0.3
砂糖菓子、アイスクリーム、 アイスクャンデー	1.8	1.1	0.5	0.2
ソフトドリンクとフルーツジュース(天然糖)	13.8	7.2	2.9	1.2
ソフトドリンクとフルーツジュース(無糖、軽糖)	7.8	4.8	1.6	0.7
水道水 ³	7.8	5.7	3.8	5.2
容器入り飲料水	0.7	0.8	0.8	1.1
水道水と容器入り飲料水	8.5	6.5	4.6	6.3

1. 未公開のデータを含む“Danskernes kostvaner 95”(国際食糧機関1996)から見積もった
2. 乾物重量
3. 蛇口から直接に消費される水道水。料理およびソフトドリンク濃縮液の希釈に使用される水道水は含まれていない。

牛乳

牛乳は幼年時代の食事の伝統的な構成要素であり、1～3歳のこどもの平均消費量は大人(35～

44歳)のおおよそ9倍である。牛乳と乳製品による顕著な化学物質への曝露は、もろもろの動物用医薬品中の残留物や乳牛飼料中に存在するもろもろの物質の残留物の形態において生じる。

動物由来の製品

より年少の子どもは大人より比較的より多くの肉、魚、鶏肉を食べる。肉と鶏肉は化学物質に汚染されている可能性があるが、それらの化学物質は土壌から、おそらく飼料を経由して動物に伝わる。魚、とりわけ脂肪の多い魚には、脂溶性の難分解性物質(例えば、メチル水銀、ダイオキシン、PCB類、および塩素系農薬)が食物連鎖を通して典型的に蓄積する。

穀物

穀物は農薬の残留物と土壌からの化学物質を含む可能性がある。穀物に使用される除草剤、殺菌剤、殺虫剤、および成長調整剤からの残留農薬は、通常はふすまに凝縮されているが、ふすまはしばしば加工を通じて取り除かれる。有機リン化合物とピレスロイドは収穫後処理の後における残留農薬の主要部分を形成する。一定の金属は特有の収穫物に蓄積する傾向がある。例えば、カドミウムはひまわりの種の中に高濃度で存在する事実が分かっているが、ひまわりの種はいくつかの種類のパンに大量に使用されている。カドミウムはさらにまた他の穀物にも存在する事実が分かっている。あるスウェーデンの調査(Eklund & Oskarsson 1999)においては、体重を基礎にするならば1日あたり最高の摂取量として $0.44 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重のカドミウムが、勧告されている量の小麦、カラス麦、または牛乳を基礎とする乳児用調乳を消費する月齢6ヶ月のこどもに認められた。この摂取量は暫定的耐容週間摂取量(PTWI)である $7 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重(比較のみの目的ためには1日当たり $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重)を下回っている(WHO 1989)。

果物

果物は必須の食品であるが、残留農薬を含む可能性がある。なぜならば、生産物の大部分は栽培の間に農薬で処理されているからである。農薬残留物は洗浄、料理、もしくは果物の皮の除去によって多くの場合には減少する。このようにして、その最高度の曝露は子供たちが洗っていない生の果物をまるごと食べるとき生じる。

野菜

一般的に、年少のこどもは、彼らの体重に比較すれば、大人よりもより多くの野菜を食べる。デンマークの調査から得られたデータ(国際食糧期間1996)は、子どもが土壌の上で収穫される野菜(葉物野菜)より土壌中から収穫される野菜(ポテト、人参)を大量に食べることを示す。高レベルの残留農薬は土壌中からよりも土壌の上で収穫される野菜に存在する事実が分かっている。なぜならば、葉物野菜は直接的に処理されるためである。

全ての野菜は土壌中に存在する化学物質を含むといって差し支えないが、いくつかの化学物質は野菜の中に蓄積しさえする可能性がある。野菜の中に検出される化学物質の実例は、金属、塩

素系溶剤、農薬、および多環芳香族炭化水素である。

ソフトドリンクとフルーツジュース

デンマーク(国際食糧機関 1996)およびイギリス(Lawrie 1998)の調査の双方によれば、1歳から3歳の子どもは、平均して、彼らの体重に比較すれば、大人に比べて 10 倍以上の量のソフトドリンクやフルーツジュースを消費している。ソフトドリンクとフルーツジュースの比較的多量の消費は、子どもがこれらのドリンクに使われているより多量の食品添加物、例えば、人工甘味料や人工着色料に曝露されることを意味する。一部のソフトドリンクの中には家庭で希釈されるものがあるが、これもまたより高量の水道水摂取の増加を意味する。この目的のために使用される水道水は、表 3.1 における水道水についての数値には含まれていない。

砂糖

こどもは大人に比較してより高量の砂糖を摂取する。これが化学物質へのより高度の曝露をもたらすとは考慮されていない。なぜならば、砂糖はほとんど何らの汚染物質も認められない程度までに精製されているからである。

必須元素

必須元素、例えば、銅やフッ素の場合、摂取量とリスクの関係は、低摂取量に関連する欠乏から生じるリスクおよび高摂取量に関連する毒性のリスクに伴うU字型の曲線を描く。生物学的要求を満たすための、と同様にまた、毒性リスクを防止するための最適摂取量の範囲は、いくつかの必須元素についてはむしろ狭小である。

3.2.5 食物によらない摂取

子どもと幼児は生まれつき好奇心があり、絶えず彼らの環境を調べる。子どもと幼児が彼らを取り巻くものを調べる仕方の一つはその物体を口の中に入れることによってである。外で遊んでいる間に、子どもは皮膚接触や摂食によって土壤に接触する。

子どもが彼らの環境を口で調べる結果は中毒のリスクを生じさせるものとなるが、そのリスクはいくつかの場合においては致命的である。デンマークでは、およそ 800~1300 人の子どもが毎年(その数は最近数年を通じて減少して来ているが)、偶発的な中毒のために病院で診察を受けている。しかしながら、非常にわずかな場合のみが致命的であるに過ぎない(3~4%)。もろもろの急性中毒は、主に、家庭用化学物質、有機溶剤、薬、刺激性ガス、煙中の窒息物質、および、有毒の動物、植物や菌類などに対する非意図的な曝露に起因している。90 年代を通じて最も頻繁に年少の子どもの間に報告された中毒はパラフィン液(ランプ油)の摂食である。しかしながら、これらの事件の数は、

おそらく、消費者に対する一般的な情報の提供によるため、また、子どもを惹きつけるランプの色や香りの除去のために、過去数年を通じて減少して来ている。(Ishøy & Jensen 1999)。

一般的な予防対策には、家庭用化学物質や有機溶剤を含むいくつかの製品に対してこどもに開けにくいふたを導入することが含まれる。

化学物質への曝露は、さらにまた、子どもによって使われるおもちゃや他の製品、例えば、おしゃぶり、哺乳瓶の乳首、接着剤、絵の具、あるいは子ども用に作られた化粧品との経口接触を通して生じる可能性がある。おしゃぶりは、その異なる使用素材(プラスチック、シリコン、または天然ゴム)から生じるもろもろの物質の移動に起因するもろもろの化学物質への曝露をもたらす可能性がある。一つの実例は天然ゴムからのメルカプトベンゾチアゾール(MBT)の移動である。おもちゃは、多数の化学物質、例えば、可塑剤(例えば、フタル酸類)、金属類、有機溶剤を含む場合があるが、それらは、子どもが当該の素材を舐めたり噛んだりするときに、問題のおもちゃから唾液に移動する可能性がある。

土壌摂食は手に取って口へ運ぶ動作に関連があり、1 歳から 3 歳の範囲の年齢においてもっとも深刻である。いくつかの要因が土壌摂取に影響を与える可能性がある。その主な要因は遊離土壌面に対するアクセスであり、他の要因には外で過ごす時間に影響を与える気候や地面が凍っているのかあるいは雪で覆われているのかが含まれる。土壌摂食については、多くの子どもは少量を口にするが、それに対して、わずかの子どもが大量を口にするというに、不均等な分布が存在する(Larsen 1998)。土壌や粉塵の摂食の平均値は 39~271mg/日の範囲内であると報告されている(Osimitz 1999)。オランダの2~4歳のこどもを対象とした研究は、その平均値が、入院している子どもの 49mg/1日の値に比較して、105mg/日(23~362mg/日の範囲)であることを明示した(Clausing et al. 1987)。偶発的に発生する単独の曝露については、10g/日の数値が与えられているが、それは子どもが故意に多量の土壌を食べるためである(EPA 1997)。土壌摂食を原因とする摂取値が規制目的のために表 3.4 に表示される。

3.3 吸入による曝露

子どもは大人に比べて平静時に相対的に多量の空気を吸う。さらなる吸入量の増大は遊んでいる間におけるより高い活動レベルに起因する。表 3.2 においては、一日あたりの吸入量の推定値(エネルギー支出に関連する酸素消費量を基礎とするもの)が年齢群別に示されている。規制目的のために使用される吸入量は表 3.6 において与えられている。

表 3.2 食料-エネルギー摂取から算出された一日吸入率 (Layton 1993 - EPA 1997 からの引用)

年齢	体重(kg)	1 日当たりの吸入割合 (m ³ /日)	非活動状態 (m ³ /日)	活動状態 (m ³ /日)
子ども				
1 歳未満	7.6	4.5	2.35	6.35
1～2 歳	13	6.8	4.16	9.15
3～5 歳	18	8.3	4.98	10.96
6～8 歳	26	10	5.95	13.09
男性 35～50 歳	82	15	10.25	18.45
女性 35～50 歳	66	10	7.80	11.7

子どもは、例えば、タバコの煙、木材の燃焼、料理、家庭用やホビー製品からでる気体、家具や建材からでる気体、および多くの化学物質が吸着されているハウスダストへの曝露を原因として、室内空気中の汚染物質に対して曝露される

より多くの時間を外で過ごし、かつ大人に比べて吸入量が相対的に多いために、子どもは、外気の汚染物質、例えば、粒子状物質、パラアミノヒプル酸塩類 (PAHs)、二酸化窒素、およびオゾンに対してより高度に曝露される(Larsen et al. 1997)。交通量の多い道路において、子どもは地面に近い高さから空気を吸入するが、それは子どもを通行する自動車からの排気ガスに対してより曝露させるものである。

3.4 皮膚接触による曝露

全身曝露については、子どもと幼児は、彼らの体重に対する体表面積の比がより大きいために、大人よりもより高度の曝露がある。すなわち、幼児や子どもの環境中に存在する物質の多くもまた、食事による摂食ではない関連においてある問題を引き起こすものであるために、さらに、皮膚と接触するときに問題を惹起する可能性がある。それらには、例えば、家庭用化学物質、こども保育用品、および個人衛生用品がある。

広げられ密着して接触する衣類は化学物質を含んでいる可能性がある。オムツについては、長時間の接触に加えて、さらに閉塞性の影響がある。

美容用品は広く使用され、一日に数回用いられる場合があり、また、広い面積の皮膚に使われる可能性がある。幼児および年少の子どもについては、彼らの美容用品に対する曝露はそれらの親の行動に関連している。子どもは、より歳をとり成長するにつれて、徐々に、個人衛生用の美容用品や肌に用いよう意図されている他の製品、例えば、フェイスバイントの使用を受け継いでいく。もし当該の製品が損傷している皮膚に使われるならば、その製品の成分がより多く体内に吸収されるだろう。同様に、ある製品が損傷しオムツで覆われる皮膚に用いられるならば、閉塞性による影響のためにより高い吸収がおこることになる。

ますます多くの商品が直接的に子どもを対象として市場に売りに出されている。それらの中のいくつかは、例えば、フェイスバイント、子ども用美容用品、ウェットティッシュ、工作用粘土は皮膚に接触する化学物質を含む可能性がある。

3.5 概観

子どもは、大人に比べて、生理的な相違、食事のニーズもしくは食べ物の嗜好における相違、あるいは、行動パターンの相違のために、相対的に化学物質に対してより高い曝露を受ける。以下の側面が強調されるべきである。

- ・ 未出生の子どもは母親の曝露傾向を共有する。母親が曝露される大半の物質は未出生の子どもへと伝えられる。母親の体組織に蓄積されている物質は再分布し、未出生の子どもへと伝えられる可能性がある。
- ・ 授乳される子どもは母親の曝露傾向を共有する。母親の脂肪組織に蓄積されている物質は母乳を通して子どもに伝えられる。
- ・ 飲み水は、幼児および年少の子どもに対するリスクを引き起こす可能性のあるレベルにおいて、化学物質で汚染されている、または、自然界に生起する物質を含んでいる可能性がある。なぜならば、年少の子どもは、体重を基礎とするならば、大人よりも最大で 5 倍もより多い水を消費するためである。
- ・ 幼児および年少の子どもの栄養必要量(エネルギー、たんぱく、および水)は大人のための必要量よりも 2~5 倍より高量である。
- ・ 子どもは、彼らの体重に比較して、大人の 9 倍もの量の牛乳を飲む。子どもは大人よりもより多

くの主要食品群(果物、野菜、パン、穀物、肉、魚、卵)およびお菓子を摂取する。

- ・ 子どもは人工甘味料や人工着色料を含むソフトドリンクを大量に消費する。
- ・ 土壌摂食は 1 歳~3 歳の年齢の範囲において最も深刻である。幼い子どもは単独の偶発的な出来事の折に故意に 10g もの土壌を食べる場合がある。
- ・ 子どもは大人に比べ相対的により多量の空気を吸入する。それゆえ、室内および外気の汚染物質に対してより高度に曝露される。
- ・ ますます多くの直接的に子どもを対象とする製品が市場に売りに出されている。それらのいくつかは、例えば、フェイスバイント、こども用化粧品、ウェットティッシュ、工作用粘土は皮膚に接触を生じさせる化学物質を含む可能性がある。
- ・ 子どもは、彼らの好奇心および行動パターンのため、家庭用化学物質や危険な物質を含む他の化学製品に対する経口、吸入、もしくは経皮曝露に起因する緊急事態により容易に巻き込まれる可能性がある。

幼児および子どもにおける曝露の見積もりがなされるとき、幼児や子どもが大人とは異なる行動パターンをもつという事実に対して特別な注意が向けられるべきである。子どもに特有の行動には、手にするものを口に持っていく行動、大人と異なる食べ物の好み、および子どもが好奇心に駆り立てられて周りのものを調べる行動が含まれる。

表 3.3 ~ 3.6 は、もろもろの異なる当局や組織が飲み水、土壌、および外気についての指針値を導き出す際にそれらの当局や組織によって使用されるもろもろの摂取量、すなわち飲み水(表 3.3)、土壌(経口摂食については表 3.4、経皮接触については表 3.5)、および外気(表 3.6)の摂取量について一つの概観を与えるものである。

表 3.3 飲み水の摂取について使用される数値

	子ども	大人
MST(1990) 平均	3/4 ~ 4 歳では 1 リットル/日	2 リットル/日

最大	2 リットル/日	4 リットル/日
WTO(1994)	なし	2 リットル/日
EPA(1997)	10kg 以下では 1 リットル/日	2 リットル/日

表 3.4 土壌摂食について使用される数値

	子ども	大人
MST(1990)	3/4 ~ 4 歳:	
平均	0.2g/日	0.025g/日
最大(異食症のこどもを除く)	3g/日	0.1g/日
異食症のこども	10g/日 ^a	
WTO(1994)	なし	0.020g/日
EPA(1997)		
平均	0.1g/日 ^b	0.05g/日
上位のパーセンタイル値	0.4g/日 ^c	
異食症のこども	10g/日 ^d	

^a 急性曝露のアセスメントにおいて使用されること。

^b 0.2g/日は上記平均の控えめな見積もりとして使用されて差し支えない

^c 研究期間は短期であった。それゆえ、上記の数値は通例の摂取量の推定値をなすものではない。

^d 急性曝露のアセスメントにおいて使用されること。わずかにひとりの異食症のこどもに基礎付けられているに過ぎないものである。

表 3.5 土壌の皮膚接触について使用される数値

	子ども	大人
MST(1990)	3/4 ~ 4 歳:	
平均	1g/1 日	0.1g/1 日
最大	10g/1 日	1g/1 日

WTO(1994)	なし	なし
EPA(1997)	なし	なし

表 3.6 呼吸量について使用される数値

	子ども	大人
MST(1990)	3/4 ~ 4 歳:	
平均	10 m ³ /1 日	20 m ³ /1 日
最大	12 m ³ /1 日	30 m ³ /1 日
WTO(1994)	10 歳では 15 m ³ /1 日	22 m ³ /1 日 ^a
EPA(1997)	なし	20 m ³ /1 日

^a 示されている数字は 8 時間の休息と 16 時間の軽い / 非職業上の活動をする大人(男性 23 m³/日、女性 21 m³/日)のためのものである。

3.6 参考文献

Eklund G and Oskarsson A (1999). Exposure of cadmium from infant formulas and weaning foods. Food Addit Contam 16, 509-519.

EPA (1997). Exposure Factors Handbook. Update to Exposure Factors Handbook. EPA/600/8-89/043 - May 1989.
<http://www.epa.gov/nceawww1/pdfs/efh/front.pdf>

Ishøy T and Jensen K (1999). Forgiftninger hos børn: udviklingen gennem to årtier. Ugeskrift for Læger 161/20.

Larsen PB (1998). Afskærningskriterier for forurennet jord. Miljøprojekt nr. 425, Miljøstyrelsen, in Danish.

Larsen PB, Larsen JC, Fenger J and Jensen SS (1997). Evaluation of health impacts of air pollution from road traffic. Miljøprojekt nr. 352,

Miljøstyrelsen, in Danish

Lawrie CA (1998). Different dietary patterns in relation to age and the consequences for intake of food chemicals. Food Addit Contam 15, Suppl., 75-81.

MAFF (1995). National diet and nutrition survey: children aged 1? to 4? years. 1: Report of the diet and nutrition survey.

MST (1990). Risikovurdering af forurenede grunde. Miljøprojekt nr. 123, 1990, in Danish.

National Food Agency (1996). Danskernes kostvaner 1995, in Danish.

Nordic Council of Ministers 1996. Nordiska n?ringsrekommendationer 1996:28.

Nor?n K and Meironyt? D (1998). Contaminants in Swedish human milk. decreasing levels of organochlorine and increasing levels of organobromine compounds. Organohalogen compounds 38, 1-4.

NRC (1993). Pesticides in the diet of infants and children. National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C.

Osimitz T (1999). Handouts from "Exposure Assessment in Children: A Consumer Exposure Workshop" Swedish Chemical Inspectorate 9 - 10 September 1999.

SST/FDIR (1999). Indhold af dioxiner, PCB, visse chlorholdige pesticider, kviks?lv og selen i modern?lk hos danske kvinder 1993-94. Sundhedsstyrelsen, F?devaredirektoratet.

WHO (1994). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization.

WHO (1989). Cadmium. In: Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, WHO Food Additives Series No. 24. Prepared by the 33rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

4 章 試験方法

十分に計画され、かつ、文献によって裏付けられる疫学上のもろもろの研究は、ヒトの健康影響について最も関連性のある情報を提供し、それ故に、実験動物による補外を回避する点において実験動物研究に対して明らかな優位点を有する。しかしながら、大半の化学物質について十分な疫学上のデータが不足しているため、もろもろの動物種における毒性研究は、危害性の同定とリスクアセスメントにおいて重要な役割を果たす。

4.1 疫学の利用

4.1.1 疫学研究のタイプ

一般的に、疫学研究には二群の根本的に異なるタイプが存在する。一つの群は、異なるタイプの疫学実験、例えば、臨床試験(被験者としての患者を対象とする)、実地試験(健康な主体を対象とする)、そして、地域介入試験(介入割り付けがなされるもろもろの群の健康な主体を対象とする)を含む。さまざまな理由のために、これらのタイプの実験はヒトの毒性研究において利用されたことはほとんどない(ただし、臨床試験の2相および3相における有害影響の登録のためになされる場合を除く)。他の一群には非実験的試験があり、それには3つの主要なタイプ、すなわち、横断研究、症例-対照研究、および、コホート研究がある。

横断研究

横断研究においては、問題となっている曝露および影響の双方が、ある定義集団(一つの限定された地域あるいは一つの無作為標本内における全ての人々)内において、同一時点で測定される。時系列データを欠くために、このタイプの研究は、とりわけ当該の影響が発生する前に[当該原因との間に]ある時間の遅延がある場合には、ある原因-影響関係を解明するためには、しばしば、不十分である。横断研究の優位点は、当該データがある限定的な期間内において収集され、それ故に、当該の仮定と当該の回答の生成の間には比較的短期の間隔がもたらされる結果となる、ことである。

症例-対照研究

症例-対照研究においては、人々の2つの選択群、すなわち症例群と対照群とにおけるさまざまな曝露が比較される。このタイプの研究を実行することは比較的単純でありかつ経済的である。症

例群は調査者によって定義される(症例定義)。症例-対照研究の古典的实例は、1959 年と 1960 年に、ドイツ連邦共和国で生まれた赤ん坊に起きた異常な手足の欠損とサリドマイドとの関連についての発見であった。1961 年より始められた研究は、サリドマイドの影響を受けた子どもと正常な子どもを比較するものであった。典型的な先天性異常を持って生まれた乳児の母親 46 人のうち 41 人は、妊娠 4 週目から 9 週目の間にサリドマイドを服用していた。それに対して、対照となる、異常を持たない子どもの母親 300 人は、前記の期間において、誰もサリドマイドを服用していなかった。症例-対照研究において、ある曝露とある影響の結びつきは、曝露オッズ比、すなわち症例群の曝露オッズの対照群の曝露オッズに対する比率を計算することによって測定される。

コホート研究

コホート研究(追跡研究)においては、ある定義された集団内における当該のリスク因子(曝露)が定義され測定される。その後、当該集団は、問題の疾病の発症について(あるいは、他のもろもろのエンドポイント・パラメータについて)、長い期間をかけて追跡調査を受ける。曝露集団におけるリスクと非曝露集団におけるリスクの比率が相対リスク(RR)である。この種の研究においては集団全体が認識されるが、症例・対象研究においては全集団が必ずしも常に認識されるとは限らない。このタイプの研究の不利な点は、コホート研究が常に非常に大掛かりで費用がかかりすぎることである。他方において、コホート研究は疾病の因果関係について最良の情報や疾病の発症リスクについて最も直接的な測定を提供する。

4.1.2 バイアス

疫学調査結果の質は、当該の曝露についてのデータの有効性や精度と同様にまたさらにその影響についてのデータの有効性や精度に依存する。影響データの有効性は、データが収集されるときに生じる系統的誤差[=測定値に偏りを与える原因によって生じる誤差]の数に依存する(バイアス)。影響データの精度は、偶然誤差[=突発的に生じる誤差]の数に依存する。上の2つの誤差は互いに相殺する傾向がある。情報バイアスおよび選択バイアスは誤分類を生じる。当該の研究対象集団が真に無作為な仕方において選択されたか否かは、疫学試験の結果にとって決定的に重要である。選択バイアス(例えば、健康労働者選択効果)は、曝露と健康影響との間の結びつきを隠す可能性があるだろうからである。例えば、一つの脆弱な小集団は、一つのより脆弱ではない大集団内において有意性を欠いて現われている可能性があるであろう(その小集団が当該の曝露のために死亡しているかもしれないからである)。また、過度に曝露された小集団は、それほどまでには曝露されていない大きな集団内において有意性を欠いて現われている可能性があるであろう。参加率の低さは選択バイアスのリスクを増加させる。

4.1.3 交絡

ある原因(もしくはリスク因子)に対する曝露と疾病の発生との関連に関する研究においては、ある他の曝露が、研究対象集団内に存在し、かつ、研究の対象となっている当該疾病および当該曝露の双方に関連しているとき、交絡が起こりうる。問題は、この外部因子である他の曝露 - それ自体は、当該の健康上の結果にとって規定因子もしくはリスク因子である - が当該曝露の下位集団の間において不均等に分布している場合に生起する。外部因子となりうるものは、年齢、性、喫煙習慣、社会・経済的地位等々であろう。問題の交絡の影響を減らす一つの仕方は、潜在的な交絡因子に関して症例群と対照群を対照可能にすることである。

4.1.4 対照群

症例対照研究において、対照群は当該の背景的曝露を代表するものとして機能する。この機能を果たすためには、対照群はそれらの背景的曝露とは無関係に選択されなければならない。つまり、対照群は症例群(すなわち、潜在的症例群)と同一の選択メカニズムに従って提示されたものでなければならない。対照集団を選択する際、選択バイアスの潜在的可能性が存在する。当該地域から無作為に選択された対照群は、多くの場合、思い出しバイアスをもたらす。対照群は症例群よりはより低いものの過去のある特定の曝露を想起する傾向があり、その傾向はある偽陽性の関連付けに向かう緩やかな流れを生じる結果をもたらす。これと類似の種類の問題は、家族、友人、あるいは、もう一つ他のエンド・ポイントを有する症例群のような他の非無作為的に選択される対照群を用いるとき生起する。

4.1.5 有効性

一般的に、症例の記述は、ある曝露のある可能な影響を明示するためには適しているが、その曝露のあるリスクを評価するためには不十分である。症例対照研究は、当該の研究集団がわずかな症例群や希少で特有な曝露を有する小さな集団であることによって限定される可能性がある。コーホート研究は問題の曝露と関連付けられる影響の発生が稀であることによって限定される可能性がある。それ故に、統計的計算の有効性は、多くの場合、症例対照研究やコーホート研究において限定されるのである。

伝統的な疫学は、曝露と影響についての誤った情報によってその妥当性が問題となり、しばしば感度の低さをもたらす結果を生じる。この感度の低さおよび曝露集団と非曝露集団との間における曝露量のある格差の小ささは、低用量曝露の影響を研究することを困難にする。統計的に有意な

結果を得るには、もろもろの大規模な研究集団、ある強固な原因-影響関係、もしくは、ある非常に稀な影響パラメータのいずれかが必要とされる。研究集団の小ささは、それ自体が、ある関連する曝露と影響の結びつきを見落とす原因となると言って差し支えない。この研究対象集団の小ささは、当該研究は当該の曝露-影響関係が存在しないことを指示するときに、なんらの原因-影響関係も存在していないと結論付けることを危ういものにする。また、問題点に関する文献を再検討する際には、公表バイアスという更なる危うさも生じる。なぜならば、当該の科学者と文献編集者の双方がもろもろの否定的な結果よりもろもろの肯定的な相関関係を公表する傾向をより有しているためである。

一般的に、疫学研究には、動物実験と比較すると、多数の有利点がある。すなわち、疫学研究はヒトに対する影響を研究すること、疫学研究は大半においてより安価であること、疫学研究はすでに存在しているデータを基礎にすることが出来ること、および、疫学研究は知性や心理に関わるエンドポイントを用いることが出来ることである。

4.2 動物実験の試験法

4.2.1 生殖毒性試験

多くの異なる実験方法が生殖や発達について化学物質の有害な影響を調査するために用いられている。いくつかの試験は標準化され、そして、もろもろの指針がさまざまな政府機関および国際組織から公表されて来ているが、他のもろもろの試験がなお依然として科学的な評価を受けているところである。以下の節では、標準化され規制目的のために認容されている試験方法が検討される。その検討は出生前および出生後の期間中に引き起こされるもろもろの影響に重点を置いている手順およびエンドポイントに関するものである。表 4.2 は以下において検討されるもろもろの試験を要約している。最後の節では、出生前および出生後の期間を通じてアセスメントが行われるもろもろの影響が、成体の毒性試験において、例えば、反復投与毒性研究において検出の可能性があるもろもろの影響について比較される。

本節の検討に含まれる以外の試験も、正常な生殖に干渉する化学物質の潜在力を示すもろもろの影響を明らかにしうるものである。例えば、優性致死試験、連続繁殖による生殖力アセスメント、および生殖腺が病理検査を施される際の反復投与毒性試験である。これらの試験は、しかしながら、成体動物への投与がもたらすもろもろの影響について情報を提供するものに過ぎない。近年多数の生体外試験系が発達毒性のための動物試験に代替するものとして提案されている。これらの生体外試験は密接に関連する化学物質のスクリーニングのために、および、もろもろの発達影響の基礎にあるメカニズムを突き止めるために有用な場合があるが、しかし、それらの試験系が

動物試験に取って代わることは出来ない。その結果として、生体外試験系は以下の節において考慮されていない。

表 4.2 生殖毒性試験のための生体内試験の概観

試験	暴露期間	子孫のエンドポイント	指針
世代研究	1 世代、二世世代、または数世代にわたって継続的に	・ 成長、発達、生育力 ・ 生殖器、脳およびターゲット器官の組織病理 ・ 生殖能力 案：発情周期と精子の質	OECD TAG415 1 世代試験、OECD TAG416 2 世代試験
出生前の発達毒性研究 (奇形学研究)	通例、器官形成の期間 案：着床から出生前日まで	・ 再吸収 ・ 胎児の成長 ・ 形態的な変異や奇形	OECD TG 414
発達神経毒性研究 (行動奇形学研究)	妊娠期と授乳期の間	・ 出生と妊娠期の長さ ・ 身体と機能の成長 ・ 中枢神経系や末梢神経系効果による行動の変化 ・ 脳の重量と神経病理	OECD TG 426 発達神経毒性試験 (1999 年、作成)
生殖/発達毒性スクリーニング試験	少なくとも 3 つの容量レベルで、交尾の 2 週前から出生後 4 日目まで	・ 受精力 ・ 妊娠期の長さや出生 ・ 胎児と仔の成長および出生 3 日後までの生存	OECD TG 421 および 422

Hass et al.(1994)を修正

生殖毒物研究における設計考慮事項

生殖毒物学において実験による生体内研究を設計する場合、いくつかの重要な要因、例えば、動

物种の選定、用量、投与の時期、曝露経路、および動物の飼育小屋と取り扱い方が考慮されなければならない。

スクリーニング研究に通常用いられる動物種はラット、マウス、およびウサギである。ヒトとげっ歯類の間には、とりわけ子孫の出生に関連して脳の発達時期について重要な異種間相違がある。これらの相違は動物データからヒトの状況を補外する際に顧慮されなければならない。

動物研究において使用される用量は人間について見込まれる曝露レベルよりもより高いことがしばしばある。これにはいくつかの理由がある。第一番目に、実験群ごとの動物数が限定されていることが実証的研究の感度を限定する。第二に、ヒトの曝露は長期にわたって、生涯を通じてさえ継続する場合があるのに対して、実験研究における曝露期間はより短いものである。そして、第三に、ヒトと動物データのもろもろの比較は、当該の用量が mg/kg として表現されるとき、ヒトは普通に用いられる実験動物よりもより感受性が強いことを明示しているように思われる (Jakobsen & Meyer 1989)。最高度の投与レベルは、通例においては、致死ではなく(軽微な)一般毒性を成体動物に引き起こす狙いをもって選択されるべきである(OECD 1983, OECD 1994)。

生殖毒性試験における処置の時点や継続期間は見い出されるもろもろの影響のタイプを左右する。発達毒性のための試験は、例えば、器官形成の時期、すなわちマウスやラットについては 6~15 日目、ウサギについては 6~18 日間にしばしば限定される。この時期は形態上の奇形の誘発に対して感受性が高いのに対して、機能上の影響は発達の全段階において引き起こされる可能性があるためである。理想的には、マウス、ラットおよびウサギに対する処置は妊娠 6 日目から離乳に至るまで継続するものとなるべきであるが、しかしながら、異なる群の動物において出生前と出生後の段階を区別することに優位点が生じる場合がある(Barlow & Sullivan 1975)。

危害性アセスメントのために設計されるもろもろの研究における曝露経路は、理想的には、ヒトについて見込まれる当該の曝露経路と同一であるべきである。仕事場においては、ヒトの主要な曝露経路は吸入もしくは皮膚を通しての吸収による。しかしながら、経口曝露が、しばしば、[上記の諸研究のための] もろもろの指針において利用され、また勧告されている (OECD 1983, OECD 1994)。吸入曝露と、例えば、経口曝露との間のある重要な相違は、もろもろの吸入された化学物質については肝臓における初回通過効果が存在しないこと、すなわち、血流中の化学物質が肝臓に達する前に胎盤に達することである。したがって、動物実験による吸入曝露研究からヒトの吸入曝露への補外は、経口曝露研究からの補外よりもより容易である。吸入曝露研究は、しかしながら、出生期および新生児早期の間において実施することは容易ではない。それゆえ、吸入曝露は出産予定に先立って数日延期されることがしばしばであり、わずかにいくつかの場合において出生後 2、3 日目まで継続されるに過ぎない。

産仔数の 8 体への標準化(選択除去)は以前においては普通に世代試験で用いられていたが、その手順は世代試験のための諸指針に記述されている(OECD 1983)。選択除去を支持する主張は、仔の体重は産仔数と関連するために、選択除去が離乳期におけるより均一な仔体重をもたらす可能性があるだろうということである。しかしながら、おおよそ 500 の同腹仔から得られたデータ研究において、選択除去は単に同腹仔の平均仔体重を増大させるに過ぎないように思われたのに対して、当該の同腹仔の個体間差異は影響を受けないままであった(Palmer 1986)。実際において、選択除去は仔孫の 25~40%の減少が生じる結果をもたらし、それゆえ、例えば仔動物の無作為な除去によりバイアスをもたらす可能性がある(Palmer 1986)。

出生後の影響、とりわけ仔の体重や行動に対する影響はその母親への影響を介して引き起こされる可能性がある。例えば、授乳や母親の世話が影響を受ける可能性があり、それゆえ、潜在的可能性としては、母親の生理機能や行動における何らかの変化がすべて、次には仔孫に影響を与える可能性がある。この影響可能性を制御するために、交差-養育技法、すなわち出生前に曝露されている同腹子が曝露されていない母親によって育てる、あるいはその逆の技法が利用される場合がある。この方法は、明らかにより多くの動物を必要とし、また、より多くの資源を要求する。それゆえ、この方法はスクリーニング研究においては通常用いられない。

反応レベルにおけるもろもろの性差を指示するものが、他の実例の中でもとりわけ、アメリカ合衆国の行動先天異常学共同研究(CBTS)において見られた(Kimmel & Buelke-Sam 1985)。しかし、メスの行動がオスの行動よりもより変動しうものであることを指示するものは、その共同研究にはなんら存在しなかった。それゆえ、発情周期に起因する反応変動性の可能性のために、メスを生殖毒物実験から除外する理由はなんら存在しない。特に、スクリーニング手法の研究においては、両性の行動が観察されるべきである(Kimmel & Buelke-Sam 1985)。

動物の飼育小屋および取り扱いが生殖毒物研究の結果に影響を与える可能性がある。例えば、幼児期にラットを頻繁に手で触れることは、ラットのストレスへの身体反応や行動を情緒性と学習のための試験において変化させる場合がある。上の環境による影響を制御するために、動物が飼育される際の条件は、実験期間内において、多様な変数、例えば、気温、湿度、騒音レベル、照明、かご、手で触れること、およびかごの清潔さに関して標準化されなければならない(Barlow & Sullivan)。

一世代、二世代、および多数世代研究

一世代、二世代、多数世代研究を実行するための指針は、とりわけ、アメリカ合衆国食品医薬品局(US-FDA)、経済協力開発機構(OECD 1983)、ヨーロッパ経済共同体(EEC = 現ヨーロッパ連合(EU))およびその他の団体によって公表されている。EEC においては、生産量が年 100 トンに達する新しい産業用化学物質(すなわち 1980 年以後に市場に導入されたもの)について、世代研

究の試験が要求される。

世代研究の目的は、化学物質に対する感受性の増加の可能性、オスとメス動物の生殖力に対する影響、および、卵子、胎児と仔孫に対する出生前、周産期および出生後における奇形や突然変異を含む諸影響に加えて、さらにまた、周産期と出産後における母親に対する諸影響を同定するために、継続世代を試験することである。

一世代研究においては、試験物質はオスとメスの群に対して段階的用量で投与される。オスは精子形成に対して有害な影響を導き出すために、成長期および少なくとも精子形成の完全な一周期の間(およそマウスについては 56 日間、およびラットについては 70 日間)を通じて投与されるべきである。メスは発情に対する有害な影響を導き出すために、少なくとも完全な二発情周期の間を通じて投与されるべきである。試験物質は交尾期、およびメスについては妊娠期と授乳期についても継続的に与えられるべきである。

二世世代および多世代研究の主要な考えは、卵巣および精巣の器官形成時期の投与試験を組み入れること、および化学物質が次の世代を通じて毒性の増加と生殖に関する問題を生じさせるかを調査することである。その場合の用量と投与時期は、一世代試験と類似であるが、しかし、三世代目が離乳するまで継続する。仔孫において評価されるエンドポイントは、生殖器官、脳および同定されている標的器官の発育力、成長ならびに組織病理である。経済協力開発機構による二世世代生殖毒性試験についての指針 TG 416 のための改正提案においては、仔孫における精子の質と発情周期に対する諸影響のアセスメントが付け加えられている。(OECD 1999)

もろもろの世代研究については、エンドポイントに関するいくつかの制約、例えば、新生児の死や奇形に関する制約がある。なぜなら、一般に用いられる実験動物は死んだ仔や深刻な奇形をもった仔を出生後直ちに食べてしまうことがあるためである。ある影響が、それゆえ、より小さい産仔数によって間接的に示される可能性がある。わずかの数の産仔のみが奇形を生じていた、あるいは、死亡していたに過ぎない場合には、その場合の産仔数の減少は産仔数の通常の変動に比較しても小さくなり、それゆえ、探知されないままに終わってしまう、あるいは、統計上の有意性に到達しない可能性がある。着床前の喪失や再吸収は、ある間接的な仕方において、例えば、産仔数の減少ならびにこれらの死や奇形の影響についての感受性がむしろ低い場合があるという仕方において表示される。

出生体重と出生後の成長とは評価可能なものである。しかし、分析されているもろもろの同腹仔において異なる産仔数もしくは異なる性分布に起因するもろもろの差異を含めることが重要である。仔孫の体重におけるある変化はある発達毒性についてある感度[= 感度とは症例を正しく判断する確立の尺度であり、敏感度とも言う]を指示するものであるが、それは、部分的には、体重がある継

続的に変動する特性を有するものであることが理由である。ある場合には、仔孫の体重減少は世代試験における発達毒性の唯一の指標となる可能性があると言って良い。体重の減少が恒久的な、もしくは一時的な影響であるかに関して問題は常に残るものの、胎児もしくは新生児の短期間の体重変化がもたらす長期的な結果については、ほとんど何も知られていない。それゆえ、体重減少は無作用量を確証し設定するために用いられるべきである(OECD 1989)。

奇形学研究、出生前の発達毒性

これは発達毒性を研究するために最もよく用いられる生体内方法である。現行の指針はアメリカ合衆国食品医薬品局、経済協力開発機構、およびヨーロッパ経済共同体[= 現在のヨーロッパ共同体]によって公表されているものを含む(Meyer et al. 1989)。ヨーロッパ経済共同体においては、生産量が年 100 トンに達する新しい産業用化学物質(すなわ、1980 年以後に市場に導入されたもの)について出生前の発達毒性試験が必要とされている。

上の指針において、妊娠動物は器官形成期に投与を受ける。なぜなら、この時期は構造上の、解剖学上の奇形の誘発に対して感受性が最も強い時期だからである。出産予定日の前日に、胎児が取り出され、試験される。記録される主なエンドポイントには、再吸収、成長の遅れ、および内臓や骨格の異常が含まれる。

奇形学試験は奇形を探知するために設計されたものであった。過去においては、一つの傾向、すなわち、単にもろもろの奇形のみを、もしくは、もろもろの奇形および死に関連性があるエンドポイントとして奇形学研究において考慮する傾向があった。今日では、発達毒性の 4 つの症状(死亡、構造上の異常、成長の変化、および機能上の欠損)のすべてが懸念の対象となることが前提とされている(OECD 1989)。その前提の結果として、経済協力開発機構の指針 414 の改正案においては、その試験の名前が“出生前における発達毒性試験”へと変更され、また、問題となる曝露時期が出生の前日まで拡大された(OECD 1999)。

稀に起こる奇形のような事象を探知するための試験の感度は限定されるが、それは相対的に少数の動物が使用されることに起因する。通常の群サイズである 20 の妊娠ラットに関しては、高用量レベルの投与がなされるか、または、研究対象の物質が高い胚仔/胎仔毒性を有するものでなければ、主要な奇形のなんらかの増加を同定することは不可能である(Palmer 1981)。化学物質の発達毒性のアセスメントを行うためには、それゆえ、他のもろもろの発達影響、例えば、もろもろの軽微な異常、もろもろの変動、胎仔の死と成長に関する情報も含めることが重要である。さらに加えて、主な器官形成期の後に発達する器官、例えば、生殖器や脳の奇形は、現時点においては奇形学研究では探知されていないと言って差し支えない。一個の探知実例はホルモン攪乱が疑われるジブチルフタル酸塩である。オスの性分化の期間中におけるジブチルフタル酸塩に対する曝露は、オスの生殖系の形態上および機能上の発達における主要な攪乱をもたらす結果を生じた

(Mylchreest et al. 1999)。

奇形学研究は着床後の子宮内での死(再吸収)を実証するのに非常に適している。投与が着床前から開始されている研究においては、着床前の喪失についてもまたアセスメントがなされる可能性がある。胎児の体重は、奇形学研究においては、かなり精密にアセスメントがなされうるものである。しかし、対照群と分析される曝露群とにおける産仔数もしくは性分布の相違に起因する差異を含めることが重要である。

発達神経毒性研究、出生後研究

多数の化学物質がヒトおよび他の種の動物に発達神経毒性影響を生じさせることが知られている。発達神経毒性研究のためのある指針が 1991 年にアメリカ合衆国環境保護庁(USEPA)から公表され、上の指針の改訂版が1995年に提案された(US-EPA 1991)。近年を通じて、経済協力開発機構の指針TG426 発達神経毒性研究のための一つの提案は、上のアメリカ合衆国の指針を基礎にして開発された(OECD 1999)。

もろもろの発達神経毒性研究は、仔孫におけるその母の妊娠期および授乳期における曝露から神経系に対して生じる、潜在的な機能上の、また形態上の危害性に関するデータを開発するよう設計されている。

上の指針は一つの分離される研究として遂行されるように設計されているが、しかしながら、その研究で得られたもろもろの観察と測定は、さらにまた、例えば、ある二世帯研究に組み入れられうる。

仔孫の評価は、重大な神経学上や行動上の異常を探知するためのもろもろの観察、および、身体の発達、反射神経の発生、自発運動、運動や感覚機能、学習や記憶についてのアセスメント、ならびに、出生後の発達と成人期を通じての脳重量と神経病理の評価からなる。

行動に関する機能の評価は神経系の多くの重要な側面に及ぶが、しかしながら、例えば、ホルモンかく乱について関連性を有する、社会的相互作用や交尾行動のようないくつかの機能は、現時点においてはもろもろの指針には含まれていない。

前々節において言及された、例えば、新生児の死、奇形、着床後の喪失、再吸収のエンドポイントに関してのもろもろの限定は、発達神経毒性研究にも適用がある。

他の潜在的に関係する出生後のエンドポイント(例えば、腎臓の機能、肝臓の機能、免疫毒性)は、もろもろの指針には含まれていない。

生殖 / 発達毒性のスクリーニング試験

最近、経済協力開発機構は、生殖毒性影響についてのスクリーニング試験、すなわち生殖 / 発達毒性のスクリーニング試験についての指針を、高生産量 (HPV) の化学物質についてのスクリーニング情報データセット (SIDS) の一部として導入した (OECD1994)。“反復投与および生殖 / 発達毒性のスクリーニング試験の合同試験”とは、ある 28 日間の毒性試験とある軽減された世代試験とを組み合わせたものであるのに対し、“先行生殖毒性スクリーニング試験”とはある軽減された世代試験のことである。

生殖 / 発達毒性のスクリーニング試験の目的はオスとメスの生殖能力、例えば、生殖腺の機能、交尾行動、妊娠、受胎産物の発達、出産に対する試験物質の影響に関して限定された情報をもたらすことである。その試験が世代試験や奇形学試験のための既存の指針に対する代案もしくはそれにとって代わるものであることは示唆されていない。

動物への投与は配偶の 2 週間前に開始され、出産後 4 日における当該試験の終了まで継続する。群ごとの動物の当該数は、少なくともオスメス各 10 匹ずつであり、一群につき少なくとも 8 匹の妊娠したメスを提供することを見込むものである。生殖力および出生に対するもろもろの影響が記録される。出生仔は数えられ性別を判定される。また同腹仔は出生後 1 日目と 4 日目に体重を測定される。

上のスクリーニング試験は、生殖および発達のすべての側面についての完璧な情報を提供するわけではない。具体的には、その試験は、出生前の曝露の出生後における出現、もしくは出生後の曝露によって引き起こされるもろもろの影響を探知するために限定された手段を提供するに過ぎない。

ある否定試験の評価値は、もろもろの世代試験および奇形学試験から得られるデータよりもより限定される。なぜなら、否定試験は一群の動物数がより少ないこと、曝露の時期がより短いこと、測定されるエンドポイント数が限定されていることによる。

4.2.2 成体動物におけるもろもろの影響のアセスメントとの比較

成体動物に対する反復投与毒性試験は、成長、臨床症状、血液学、生化学、臓器重量、病理学、そして、臓器の組織病理学の調査による、全身毒性の潜在的可能性について情報をもたらすものである。

生殖毒性試験は、多数の発達影響、例えば、先天性異常、成長遅延、胎児と出生後の死亡、生殖

力、および、中枢神経系の機能上の影響について情報を提供することができる。しかしながら、その全身影響の調査は、成体動物に対する反復投与毒性研究に類似するものではない。というのも、生殖毒性試験の場合においては、血液学と生化学が調査されていないからである。さらに、その場合の臓器重量、病理学、および、組織病理学の調査は、脳、生殖器、および同定されている標的臓器に限定されている。このため、出産前もしくは出産後の発達期間中に誘発される全身影響、例えば肝臓や腎臓に対しての影響は調査されない場合がある。

大半の場合、もろもろの化学物質の成体動物に対するもろもろの影響は二世帯研究、出生前の発達毒性研究、さらにまた、発達神経毒性研究においてアセスメントが行われて来てはいない。これらの場合において、上述の発達影響のいくつかは調査・研究の対象とされないことになる。例をあげるならば、生殖力と生殖器に対する発達影響に関する情報は二世帯研究において提供されるに過ぎない。それに対して、脳の発達に対する影響は発達神経毒性研究においてのみ調査される。

発達期の感受性を成人期と比較して確定するため十分な背景的事情を得るためには、もろもろのエンドポイントが双方の年齢群について類似となるように調査される研究の必要がある。理想的には、この必要は、発達神経毒性のもろもろのエンドポイントを組み込んでいる、かつ、子孫における全身影響について反復投与毒性研究におけるものと類似のもろもろの調査によって補われる二世帯研究を要求することになるであろう。

4.3 もろもろの医薬品のための試験手続き

もろもろの子ども用医薬品の臨床試験に関するもろもろの指針が欧州医薬品委員会によって公表されている (CPMP 1997a)。それらの指針によれば、子どもは、子どもの年齢集団における使用について十分に評価されていない薬品を与えられるべきではない。その根拠は、子どもに対する使用についてもろもろの医薬品の十分な評価が大人に対するもろもろの研究からは得られないということである。なぜなら、子どもと大人との間には、生理学上の相違があり、また、子どもは大人とは異なる病気にかかったり、あるいは、大人と同一の疾病についてある異なる自然歴[ある疾病の発症から完結までの経過]を見せたりすることがあるからである。

さらに、上の指針は、科学的データが子ども用医薬品の試験を開始する要件となることを述べている。すなわち、臨床試験に小児科の患者が含まれるとき、大人のヒトに対する曝露から以前に得た安全性データが、小児科の臨床試験を始める前に、広く一般に入手可能なものになっていなければならないのである。

すべての場合において、もろもろの本来適切な反復毒性研究に加えて、すべての生殖毒性研究および標準となっている一連の遺伝毒性試験が、小児科集団に対する研究の開始に先立って、

完了されていなければならない。幼若動物の安全性研究は個別事案ごとに考慮されなくてはならない。

発がん性試験の必要性は、当該の治療の継続期間および／もしくは、懸念の対象となっている当該の原因を顧慮しつつ、小児科の臨床試験における長期間の曝露に先立って、検討されなくてはならない。

医薬品のヒト臨床試験実施のための非臨床安全性研究に関する日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の指針(CPMP 1997b)もまた、それまでの動物についてのデータや、ヒトに対する安全性のデータが不十分なときに、幼若動物の安全性の研究を指示している。

医薬品の小児科集団に対する臨床調査に関する日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の指針草案(CPMP 1999)は、小児科用薬剤の開発において決定的に重要な問題点の概要、および、医薬品の小児科集団に対する安全な、効率的な、かつ倫理的な研究へのアプローチを規定している。取り組まれるべき個別具体的な臨床研究上のもろもろの争点は、ある医薬品のために一個の小児科プログラムに着手するときに考慮することがら、すなわち、医薬品開発期間中におけるもろもろの小児科研究の着手の適時性、もろもろの研究タイプ(薬理動態上の／薬理力学上の有効性、安全性)、もろもろの研究のための年齢の範疇、および、小児科臨床調査の倫理性を含む。

4.4 参考文献

Barlow SM and Sullivan FM (1975). 6. Behavioural teratology. Teratology - trends and applications, Berry CL, Poswillo DE (eds): Springer Verlag, 103-120.

CPMP (1999). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. ICH Topic E 11. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, CPMP/ICH/2711/99.

CPMP (1997a). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, CPMP/EWP/462/95.

CPMP (1997b). Note for guidance on Non-Clinical Safety Studies for the

Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. ICH Topic M 3. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, CPMP/ICH/286/95.

Hass U, Hansen EV and Østergaard G (1994). Experimental studies in laboratory animals. In Hass U et al. (eds) Occupational reproductive toxicity - Methods and testing strategy for hazard assessment of workplace chemicals. Nordic Council of Ministers and National Institute of Occupational Health, Denmark 1994.

Jakobsen BM and Meyer O. Extrapolation from in vivo/in vitro experiments to human beings. In: Andreasen PB, Brandt NJ, Cohr K-H, Hansen EV, Hass U, Hauge M, Jakobsen BM, Knudsen I, Lauritsen JG, Melchior JC, Meldgaard L, Meyer O, Olsen JH, Palludan B, Poulsen E. Embryo- foetal damage and chemical substances. Working party report, Copenhagen: Levnedsmiddelstyrelsen, 1989. 1-127. (Translated version of Danish report from 1986)

Kimmel CA and Buelke-Sam J (1985). Collaborative behavioral teratology study: Background and overview. Neurobehav Toxicol Teratol 7, 541-546.

Meyer O, Jakobsen BM and Hansen EV (1989). Identification of embryo-foetal toxicity by means of animal studies. In: Andreasen PB, Brandt NJ, Cohr K-H, Hansen EV, Hass U, Hauge M, Jakobsen BM, Knudsen I, Lauritsen JG, Melchior JC, Meldgaard L, Meyer O, Olsen JH, Palludan B, Poulsen E. Embryo-foetal damage and chemical substances. Working party report, Copenhagen: Levnedsmiddelstyrelsen, 1989. 1-127. (Translated version of Danish report from 1986).

Mylchreest E, Sar M, Catley RC and Foster PMD (1999). Disruption of androgen-regulated reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. Toxicol Appl Pharmacol 156, 81-95.

OECD (1999). Guideline for the Testing of Chemicals. TG 414 Prenatal developmental toxicity study (draft proposal); TG 416 Two-generation

reproductive toxicity study (draft proposal); Proposal for a new guideline 426. Developmental neurotoxicity study.

OECD (1994). Guideline for the Testing of Chemicals. TG 421. Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test; TG 422. Combined Repeat Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test.

OECD (1989). Report on approaches to teratogenicity assessment (draft). Room document no 31.

OECD (1983). Guideline for the Testing of Chemicals. TG 417. One generation reproduction toxicity study. TG 418. Two generation reproduction toxicity study.

Palmer AK (1986). A simpler multigeneration study. International Congress of Pesticide Chemistry 1986 (Abstract).

Palmer AK (1981). Regulatory requirements for reproductive toxicology: theory and practice. In: Developmental toxicology, Kimmel CA and Buelke-Sam J (eds), New York, Raven Press, 259-288.

US-EPA (1991). Guideline 83-6 Developmental neurotoxicity. Washington DC:US Environmental Protection Agency.

5 章 個別の物質 - 暴露と影響の実例

本章は、子どもと大人の間には生物学的感受性および/もしくは曝露においていくつかの相違が存在することを、それらの相違が当該の文献において報告されている化学物質から選択されたもろもろの物質の概要を説明することによって例証するものである。5 章は、いくつかの例証的事例を提出することを目的としているに過ぎず、それゆえ、いかなる意味においても、全ての事例や側面を扱う一つの包括的な概観として考慮されてはならないことが強調されるべきである。

5.1 アルコール

妊娠期間中のアルコールの消費は、未出生の子における発達異常の大きな潜在的可能性に関連付けられる。アルコールは体内水分とともに分布し、それゆえ、有害影響は大半の器官において報告されている。アルコールの標的となる決定的に重要な器官は中枢神経系と肝臓である。(Andrews & Snyder 1991, ILSI 1999)。

一つの特異な形態異常の状態である胎児アルコール症候群(FAS)は、妊娠している母親のアルコール中毒に関連付けられている。もっとも典型的に FAS に関連付けられる異常には、精神薄弱や小頭症によって特徴づけられる中枢神経系機能不全、発育障害(身長および体重の双方)、特徴的な一群の顔面異常(短い眼瞼裂、薄い唇紅部を伴う上唇の形成不全、人中の減少もしくは欠如、眼の成長障害、短い鼻)、および、重度や軽度のさまざまな奇形(心臓血管および骨格の異常)が含まれる。

胎児がアルコールの影響に対して最も脆弱である決定的に重要な妊娠段階はいまだ知られていない。しかしながら、それは、およそ、妊娠女性による過度の飲酒が格別にリスクを有するものとなる妊娠の時点もしくは妊娠早期であると言って良いであろう。

そのリスクの重大性は、妊娠期間中における母親によるアルコール消費の程度に関連することが明らかである。データはアルコールの閾値を提示するためには不十分であり、それゆえ母親のいかなる飲酒量も胎児にとって絶対的に安全なものとして確証され得ないものである。デンマークの国家健康委員会は(個人的な情報提供として)、妊娠女性が一般に飲酒を回避すべきであり、また、1 日約 12g のアルコールに相当する 1 日あたり 1 杯を上限とすることを勧告する。

胎児アルコール症候群の病因は依然として不明のままである。しかしながら、おそらく胎

児アルコール症候群の発生を説明し得る三個の主要な非排他的なメカニズムは、胎盤/胎児の血流の損傷、プロスタグランジン・バランスの異常、また、アルコール(その主要な代謝物質であるアセトアルデヒド)のもろもろの細胞過程に対する直接のもろもろの影響を含む。(Schardein 2000a, Andrews & Snyder 1991, ILSI 1999)。

実験動物を対象とする多くの研究は、アルコールが一つの潜在的な発達毒物であって、ヒトにおいて見られるものと類似する成長障害、死、およびもろもろの奇形を引き起こすことを明瞭に実証する。エタノールの主要な代謝物であるアセトアルデヒドは、マウスにおいては催奇形性を有し、また、ラットの胎児においては、その母動物の体内に器官形成期間中に注入されるとき、エタノールによるものと類似する成長遅延と奇形を引き起こす。(Schardein 2000a)。

動物モデルは、胎児のアルコールによるもろもろの影響が用量依存적であるとの証拠を提供し、また母の血中アルコールの最高濃度や飲酒パターンがアルコールに関連する出生障害の大きさの最も重要な決定要因であることを明瞭に実証した。もろもろの異なる発達の側面はもろもろの異なるレベルのアルコールに対して感受性を有する可能性がある。(ILSI 1999)。

5.2 タバコの煙

タバコの煙への曝露が生殖機能や胎児の発達に対して有害なものとなりうるであろうとの疑念は、今世紀の早期までさかのぼる。現在、一般的には、妊娠中の喫煙は、周産期死亡のリスクを増加し、出生時平均体重を低下させ、自然流産のリスクを増加させ、そして、未熟分娩、前置胎盤、および胎盤早期剥離のリスクを生ずる有意的な影響を有すると考慮されている。しかしながら、先天的奇形が喫煙と結び付けられないことは明らかである。(Schardein 2000b)。

環境中のタバコの煙への曝露(受動喫煙)は、子どもにおける、喘息、喘鳴、呼吸困難、咳、気管支炎、肺炎、中耳炎、および痙攣性喉頭閉鎖を含むさまざまな呼吸器疾患に関連があると報告されている。家庭において受動的にタバコの煙に曝露される子どもは、タバコの煙のない環境にある子どもよりも、学校を欠席する日数、ベッドに寝たきりになる日数、活動を制限される日数が多くなる。(McCance & Huether 1998 年)。

タバコの煙は 3800 以上の異なる化合物を含んでいる。これらのうちのおよそ 10%は、ニコチンとタールを含む粒子相を構成している。残りの 90%は、一酸化炭素、二酸化炭素、

シアン化物、さまざまな炭化水素、アルデヒド、および、有機酸のような揮発性物質を含んでいる。これらの物質の全ては喫煙者にある程度において影響を与えるものであるけれども、ニコチンは、一般的に、喫煙に対するもろもろの薬理学上の反応の原因となる主要な物質であると考慮される。

ニコチン含有量は、5～10分間で喫煙される場合、おおよそ3mg/本である。薬理的には、ニコチンは神経刺激を惹き起こし、その後、コリン受容体を閉塞する古典的なコリン作動薬である。カテコールアミンを放出することによって、ニコチンは心拍数、酸素消費量、遊離脂肪酸の稼働率、低血糖を増加させる。これらの全ては胎児の発達に影響を与えると見込まれ得るものである。ニコチンは遊離的に胎盤を通過するが、胎児の細胞組織におけるニコチンレベルは、発達早期の段階を除いては、母体の細胞組織におけるニコチンレベルと比べると、相対的に低いままである。

(Schardein 1993b、 IARC 1986)。

喫煙は子孫の出生時体重を減少させるものである。公刊された 200 を超える研究は、喫煙者の赤ん坊の体重は、平均するならば、非喫煙者の赤ん坊の出生時体重よりも出生時において 170～200g より少なく、出生時体重が 2500g 未満の赤ん坊がおおよそ 2 倍になっていることで一致している。出生時体重の減少は、主に、未熟分娩よりも、子宮内発育遅延のためである。子宮内発育遅延の原因は、大いに議論の余地があるが、しかし公刊され入手可能な情報は、喫煙の出生時体重に対する影響についての最も起こり得るメカニズムとして、子宮内の低酸素症を引き起こすもろもろの要因としてのニコチンや一酸化炭素の直接的影響を証拠立てている。

出生時体重の減少は 1 日当たり喫煙本数 1 本につき約 8～9g であることが推計されているように、体重減少と喫煙の間には用量 - 反応関係が存在しているように思われる。妊娠中における 1 日当たり 7～10 本未満の喫煙あるいは妊娠早期の段階における禁煙は、結果として非喫煙者のもろもろの胎児の体重と有意的な相違がないもろもろの胎児体重をもたらしている。

周産期死亡率または新生児死亡率の増加もまた妊娠中における喫煙に関連付けられる。周産期死亡率は 1 日当たり 1 箱未満につき 20%、1 日当たり 1 箱以上につき 35% 増加し、そしていくつかの研究によれば、そのリスクは 2 倍よりより大きいものになる。周産期死亡の発生は出生時体重と比例する。早産、酸素欠乏症、胎盤合併症(胎盤早期剥離や前置胎盤)は、一般的に、周産期または新生児期の死亡者数の増加の大半の原因であると見られている。

自然流産の割合はさらにまた喫煙する母親においてより高い。流産の頻度は、非喫煙者におけるよりも(1 日当たり 1 箱より多く吸う)ヘビースモーカーにおいておおよそ 2 倍より大きなリスクをとまって、直接的に喫煙本数に関係していることが明らかである。ヘビースモーカーはさらにまた妊娠早期において流産することが明らかである。

データは、先天性奇形と喫煙との間にある因果関係上の関連の可能性が存在するかに関して、相反している。1970 年以来公刊されている 21 の研究のうち、11 の研究が先天性奇形との実証的な関連性を報告した。すなわち、心臓の障害、口唇裂と口蓋裂、および、無脳症が喫煙に関連付けられる具体的な奇形としてもっともしばしば同定された。残りの 10 個の研究は妊娠中の喫煙と奇形とを結びつけなかった。

妊娠中の喫煙の機能発達に対する影響は精密に定義されていないが、しかし、いくつかの報告書は、喫煙と機能障害との間の何らかの関連を示唆する。喫煙する母親から生まれた新生児は 2 つの自発的な作業(あるいは、行動)(頭を回すこと、おしゃぶりをすること)をうまくできないこと、見た目にはあまり敏捷ではないこと、変則的な睡眠パターンを持っていることが報告されている。報告によれば、喫煙する母親から生まれた子どもの間において、子どもの多動はより普通に見られる。母親の喫煙はさらにまた学習に不利な影響を有する可能性がある。最近の研究は、以上のもろもろのタイプの影響が能動的喫煙者の母親の子孫に限られないことを明らかにしている。

(Schardein 2000b)。

ヒトにおいて観察されるタバコの発達毒性影響のいくつかは、実験動物においても同様に観察されてきている。胎仔の成長遅延は、さらにまた、ヒトの曝露レベルでもろもろの奇形が発生しない場合において、ラットやウサギにおいて見られる一つの特性である。死産の増加は、妊娠中に 1 日当たり 20 本相当のタバコの煙に曝露されたウサギにも観察された。(Schardein 2000b)。

5.3 外気汚染

過去数十年間で、子どもにおける呼吸器系アレルギー疾患の発生率は西洋世界で有意的に増加してしまった。現在のデータは、外気汚染が有意的にこの増加の原因となることを指示していない。しかしながら、大気汚染はもろもろの呼吸器症状の有意的な増加、および、喘息およびその他の呼吸器疾患に苦しんでいる人々にそれらの症状の強度をもたらす可能性がある。

子どもは、この点において、一つの特有なリスク集団として考慮されると言って差し支えない。なぜならば、子どもは、体重と肺表面に比較してより多くの空気を呼吸し、それゆえに、それらに比例してより高用量の大気汚染物質を全身的に、また局所的に受け取るためである。さらに加えて、子どもはより多くの時間を外で過ごし、また、より活動的であり、口呼吸を行って呼吸数の増加をもたらす結果を生じる。(2 章を参照)

最近 Jedrychowski 他(1999)はポーランドの研究において、2つの異なる地域の子ども集団を追跡し、長い期間をかけてそれらの肺機能の成長を比較した。彼らは、低いレベルの大気汚染地域の少年達の間には、より高い大気汚染レベル地域の少年達と比較し、肺機能に有意的により大きな成長が存在する事実を見出した。少女達については、上と類似の相違は有意性を有するレベルに達しなかった。Jedrychowski 他は、大気汚染が青年期に先立つ年代を通じて肺機能の成長遅延をもたらす可能性を示唆した。

いくつかの疫学研究は、子どもは外気汚染に感受性があることを指示する。外気オゾンレベルの上昇レベルが子どもの肺機能の減少に関連性を有することが明示されて来ているのである (Krzyzanowskiet al. 1992、 Hoek et al. 1993a、 Hoel et al. 1993b、 Braun-Fahrlander et al. 1994、 Stern et al. 1994、 Kinney et al. 1996)

Krzyzanowski 他(1992)による研究において、子どもは、オゾン暴露に関連して、喘息患者および室外で長時間過ごす大人に加えて、肺機能の最も有意的な減少があるものとして同定された。

Burnett 他(1994)は、外気汚染レベルと 810 万人を代表するオンタリオ州地域に所在する 168 の病院における 1 日当たりの入院数との関連を研究した。夏期の呼吸器系の入院数は、オゾンレベルと密接に関連していることが見い出され、また、子どもがとりわけ影響を受けることが見い出された。なぜならば、高齢者集団の入院数の 4 %と比較して、子どもの入院数の 15%が外気汚染に関連付けられたからである。

最近、Loomis 他(1999)および Woodruff 他(1997)は、幼児死亡率の増加が外気中の微粒子状物質レベルに関連している事実を見い出した。Loomis 他(1999)は、3日間における微粒子状物質の平均レベルの $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加が幼児死亡の 6.9%の増加に関連している事実を見い出したのである。上の著者達は、この粒子状物質に関連付けられ子どもの間に観察される超過死亡率は、相対リスクの点から見て、いくつかの他の研究において高齢者の間に観察される超過死亡率よりもより大きいことを指摘した。

平均粒子レベル (長期間曝露) に関して、Woodruff 他(1994)は異なる大気汚染レベル地域における産後の新生児死を比較した。彼らは、高汚染地域においては低汚染地域と比較して (それぞれ $44.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ および $23.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の平均粒子状物質レベル) 新生児の産後死亡について (他の共変量につき調整された) オッズ比が 1.10 に有意的に増加する事実を見い出した。産後死亡率の増加は、主に、呼吸器官に関連する死亡および乳幼児突然死症候群によるものであった。上の著者達は、子どもが粒子状物質による外気汚染の関連において感受性を有する集団として考慮される可能性のあることを示唆した。

5.4 農薬

5.4.1 有機リン酸エステル類

有機リン殺虫剤は通常、エステル類、アミド類、あるいは、リン酸、ホスホン酸、ホスホロチオ酸、ホスホノチオ酸からなるチオール誘導体である。100以上の異なる有機リン殺虫剤が知られている。有機リン殺虫剤は、神経系におけるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)の活性を阻害することによって、神経伝達物質であるアセチルコリン(ACh)が有毒なレベルまで蓄積する結果、昆虫や哺乳類の双方に急性毒性影響を発揮する。遅発性神経障害はアセチルコリンエステラーゼとは別異のある神経細胞エステラーゼに対する攻撃によって起動される(WHO 1986a)。

有機リン殺虫剤による急性毒性の数千もの事例が記録されているが、その大半はパラチオンやメチルパラチオンに起因するものである。(WHO 1986a)。

パラチオンに曝露した際の反応には大きな相違が個体間において観察されるが、子どもは一般的に、大人よりもより感受性がある。多くの事例に照らして、パラチオンの経口用量は具体的には900mg(約15mg/kg体重)であることが知られていて、その量は一様に致命的であった。しかしながら、ある事例においては、120mgのパラチオン(約2mg/kg体重)の摂取が、急激にある男性の死をもたらした。他方において、子ども(5~6歳)が2mgのパラチオン(約0.1mg/kg体重)を食べた後に死亡した。パラチオンに汚染された食料が年齢の異なる人々によって食べられた事例においては、死亡は主に、あるいは、専ら、子どもの間に起きた。さらにまた、疫学上の証拠は、パラチオンが一般的に大人に対してよりも子どもに対してより毒性があることを示している。(Gallo & Lawryk 1991)。

異なる有機リン酸エステル類の急性毒性の範囲は、非常に有毒なものからごく軽微に有毒なものに及んでいる(ラットについての経口曝露半数致死量値は、1mg/kg体重未満から3000mg/kg体重以上に至る範囲に及んでいる)(WHO 1986a)。いくつかの研究は、有機リン殺虫剤に対する急性曝露に引き続いて起こる死亡率に基づいて、成体動物に比較してより高い感受性が幼若動物にあることを報告している。上の年齢に関連する感受性の差異は、異なる有機リン酸エステル類や多様な曝露条件(例えば、高用量曝露対低用量曝露、急性曝露対反復曝露)に関して、定性的に、かつ定量的に相違する可能性がある。Liu 他による研究(1999)は、有機リン系農薬であるクロルピリホスに対する反復曝露がもろもろの年齢群(新生仔、7日齢対成体、90日齢)の間に見られる相対的に類似の程度のコリンエステラーゼ阻害に関連付けられることを明示した。対照的に、コリンエステラーゼ活性やムス

カリン受容体結合は、メチルパラチオンに対する反復曝露に引き続いて、成体の脳の領域に比較して新生仔の脳の領域において、一般的に、より減少した。

多くの有機リン殺虫剤は母親にとって有毒となる用量で胚子毒性を有するが、しかし、ごくわずかの催奇形影響が報告されているに過ぎない (WHO 1986a)。

パラチオンは胎児にとって出生前死亡および出生後の幼若死亡を引き起こすために有毒であり、また、生き残った幼若者の体重増加を減少させる。発達上の異常は何ら観察されて来ていない。胎児のパラチオンに対する感受性は、その母親へのパラチオン投与に引き続いて生じる当該胎児の血液中におけるコリンエステラーゼ活性阻害が当該の母体血液中におけるその阻害よりも少ないという事実にもかかわらず、より大きい。離乳幼児は、さらにまた、彼らの発達程度の低いミクロソーム酵素およびその幼若脳の本来的により強い感受性のために、大人よりもパラチオンに対してより感受性が強い。(Gallo & Lawryk 1991)。

メチルパラチオンについて母体毒性用量レベル(コリンエステラーゼ阻害)で行われたもろもろの生殖研究において、同腹仔のサイズ、同腹仔数、同腹仔の生存率、および、授乳行動について一貫性のある影響は何ら観察されなかった。主要な催奇形性もしくは胚子毒性の影響は何ら見られなかった。(WHO 1993b)。

妊娠末期(妊娠 14~18 日目)にクロルピリホスに対して経口暴露されたラットにおける毒物動態研究において、3,5,6-トリクロロ-2 ピリジノール(以下、TCP。唯一検出されるクロルピリホスの代謝物)の胎仔脳における濃度は、母体脳濃度よりも2~4 倍より高いものであった。母体肝臓中の TCP 濃度は、胎仔の肝臓中における濃度よりもおよそ5 倍より高いものであった。このようにして、胎仔の神経系は、母動物が妊娠末期に曝露を受けるとき、母体の神経系よりもより高濃度のクロルピリホスに対して暴露される可能性が生じるのである。

コリンエステラーゼ活性レベルは肝臓内および脳内において母ラットと胎仔ラットとにより決定されていた。母体肝臓中のコリンエステラーゼは、胎仔肝臓中における活性よりも2 倍より大きく阻害されていた。同様に、当該の母体脳は、最後のクロルピリホス服用から5 時間後、当該の胎仔脳よりもより大きなコリンエステラーゼ阻害を示した。当該胎仔脳のコリンエステラーゼ活性は最後の投与から24 時間までには管理レベルにまで回復した。それに対して、当該母体脳の活性は最後の投与後5 日しても依然として阻害されていた(44%) (Hunter 他 1999)。

アメリカ合衆国においては、クロルピリホスは今日最も一般的に室内環境で使用されている農薬のうちの一つである。ある最近の研究 (Gurunathan 他 1998) は、室内環境における噴霧法による1 回のクロルピリホス散布の後に、クロルピリホスがこどもの玩具や室内

塗装面に噴霧後2週間蓄積し続けていることを明示した。この研究や他の調査研究に基づかなければ、室内噴霧に由来するクロルピリホスの子どもについての曝露推定レベルは、全ての曝露源泉に由来する子どもについての現行の勧告基準用量（アメリカ環境保護庁）である 3g/kg 体重/日をおおよそ 20 倍から 120 倍超過するものである（Davis & Ahmed 1998）。デンマークにおいては、農薬は室内環境において必ずしも非常に多く使用されているわけではない（MST 2000 - 個人的な情報の伝達として）。

5.4.2 カルバミン酸塩

相当数の生殖と催奇形性研究が、異なるカルバミン酸塩と多様な動物種に関して行われてきている。一般的に、胎仔に対するもろもろの影響は、ある死亡率増加、生後第一週目における体重増加の減少、および、胚仔の早期における死亡の誘発を含む。特定のカルバミン酸塩類は、さらにまた、主に、により投与される高用量レベルで、もろもろの催奇形影響を誘発する。上の胃管投与と同一の用量レベルが食事で投与されたときには、何らの影響も見られなかった。（WHO 1986b）。

5.4.3 リンデン

リンデンは1,2,3,4,5,6-ヘキサクロロシクロヘキサン（HCH）の γ -異性体である。リンデンは細胞膜との間に相互作用を生じるものであり、それゆえ、細胞膜の機能損傷に関連付けられるいくつかの一般的な細胞毒性影響を生ずる可能性がある。（ATSDR 1997）。

リンデンによって引き起こされたいくつかの致命的な毒性と非致命的な病気の事例が報告されている。リンデンの毒性量もしくは致死量はかなり多様であることが明らかとなっている。すなわち、一定の条件の下においては、10~20mg/kg 体重はヒトにとってある致命的な危害性に相当しうるが、しかし、さらにより高い用量は、それに引き続いて適切な治療が行われるときには、ヒトの耐性が生じる。いくつかの情報は、子どもは大人よりもリンデンに対してより強い感受性を有することを指示している。（WHO 1991b）。

実験動物における急性毒性は中等度である（ラットとマウスについての経口半数致死量毒性値は、使用曝露媒体に依存するが、60~250mg/kg 体重の範囲におよぶ）。幼若動物は一般的にリンデンに対して成体よりもより強い感受性がある。（WHO 1991b）。

リンデンは、もろもろの実験動物に対して、経口投与もしくは非経口投与（注射）後において、何らの催奇形影響も有しなかった。胎仔およびもしくは母動物に対する毒性影響が、経口チューブによってリンデンが与えられる場合、10mg/kg 体重以上の用量に関して観察

された。(WHO 1991b)。

5.4.4 パラコート

パラコートは二塩化 1,1'-ジメチル-4,4'-ビピリジニウムイオンである。パラコートに曝露されると、それに引き続き、ある特徴的な肺の損傷が観察される。自殺もしくは偶発的な事故による中毒の多数の事例が報告されている。肺の損傷を経験している個人間ではパラコートによる死亡率は高い。パラコートの最小致死量は約 35mg/kg 体重であるとされている。しかしながら、いく人かの個人が 10~20 g のパラコート (約 140~280mg/kg 体重) を摂食した後に生存している場合がある。

パラコートの実験動物における急性毒性は中等度である (ラットについての経口半数致死量値の範囲は 100~200mg/kg 体重)。幼若ラットはより年をとったラットよりもパラコートの毒性に対してより耐性があった。そして、いく人かの研究者は、この耐性を酸素の毒性に対する幼若ラットの耐性と同等であるとした。ある研究 (Smith & Rose 1977b) は、パラコート 175mg/kg 体重の経口投与後に、180g のラット群における累積死亡率が、50g のラット群に比較して、40%以上増加する事実を見出した。上の研究者によれば、幼若ラットと成熟ラットとの間に見られる腎機能の相違が上のパラコート毒性の相違の原因を説明するものであった。

さまざまな妊娠日数のラット、マウス、もしくはウサギに対する高用量のパラコートの経口投与は催奇形性の証拠を何ら提供しなかったが、しかし、やはり、軽微な胚仔毒性をもたらした。しかしながら、当該の使用高用量は有意な母体毒性を誘発したものであった。

(WHO 1984)。

5.5 医薬品

いくつかの薬品は、未出生の子を含む子どもに有害影響を誘発するものとして知られている。その古典的な事例は、ヒトの催奇形性を有するものとして知られているサリドマイドである。サリドマイドは、それを妊娠第 4 から第 9 週の間に服用した母親から産まれた赤ん坊に異常な四肢障害を生じさせた。他の 2、3 の事例が、以下に示される。

5.5.1 クロラムフェニコル

クロラムフェニコルはある広範囲の菌種に対する抗生物質であるが、それが有する抗菌範

囲と力価はテトラサイクリンのそれらに非常に類似する。クロラムフェニコルは胃腸管から十分に吸収され、肝臓において代謝され、そして、主に、尿中に代謝物として迅速に排泄される。クロラムフェニコルは胎盤を通過するが、胎児のクロラムフェニコル濃度はその母体の血中濃度の 30% から 80% の差異がある。クロラムフェニコルは、さらにまた、ミルク中に分泌される。

未熟児と幼児（月齢 1 ヶ月未満）は肝臓の解毒酵素（グルクロン酸転移酵素）を持っていない。そして、それゆえ、クロラムフェニコルへの曝露に関連する重大な毒性影響に対して極きわめて感受性が強い。この年齢群において観察される症状群は、しばしば“（新生児）グレイ症候群”として引証されるが、それらの症状には消化器官に対する影響（嘔吐と腹部膨満）、呼吸困難、チアノーゼ、および、血管虚脱がある。

クロラムフェニコルは、大人と胎児において観察される重大な毒性、例えば、再生不良性貧血（骨髓活性の完全な阻害作用）や全身投与に引き続き幼児に生じる“（新生児）グレイ症候群”のゆえに、非常に重大な感染症の治療のために指示されるに過ぎない。しかし、それは、妊娠女性および授乳中の女性に対しては禁忌である。ヒトにたいする奇形影響についての入手可能なデータは何ら存在しない。（Laegemiddelkataloget 1996a, Goth 1978）.

クロラムフェニコルは、ラットに対しては、他にも生じるもろもろの異常の中で閉鎖障害を引き起こし、また、ウサギにおいては、なんら特異的な奇形を生じなかった。そのラットにおける奇形作用は、胚形成中の胚仔における電子伝達系の作用および酸化エネルギーの形成に対する干渉に原因があるものとされた。マウスとアカゲザルにおいては、もろもろの奇形影響は用いられた投薬計画のもとでは何ら見い出されていない。出生後におけるいくつかの行動上の影響が、学習能力の低下を含めて、マウスにおいて出生前の処置に引き続いて生じるものとして記述されて来ている（Schardein 2000c）。

5.5.2 スルホンアミド類

スルホンアミド類は、スルファニル酸の派生物であり、主に、尿道の感染症を治療するために使用されている。唯一のスルホンアミド、すなわちスルファメチゾールが、デンマークにおいて登録されている。

スルホンアミド類は、経口投与に引き続き、迅速かつ広範囲に吸収され、肝臓の中で代謝（アセチル化、もしくはグルクロン酸化合物化）され、そして、主に、代謝物として尿中に排泄される。スルホンアミド類は胎盤を通過し、それゆえ、ミルク中に分泌される。

スルホンアミド類の最も普通の有害影響（皮膚炎や薬熱）は、後天的な過敏症に関連がある。重大な毒性影響（肝臓細胞の損傷による黄疸、再生不良性貧血、好中球血球減少、急性溶血性貧血）が報告されるのはまれである。

新生児および幼若の乳児（１ヶ月未満）における黄疸発症のリスクのために、スルホンアミド類は出産予定前の４週間の妊娠女性、授乳中の女性、および乳児（１ヶ月未満）に対しては、禁忌である。（Laegemiddelkataloget 1996b）

妊娠期間中の全体を通じてスルホンアミド類を服用していた 458 名の女性に関するある研究は、彼女たちの子孫の間においては、スルホンアミド類を処置されていない対照群の幼児におけるよりもより多くの先天的奇形が存在していたことを報告した。その他の４つの研究は、妊娠早期におけるスルホンアミド類療法ともろもろの奇形との間には関係性は何ら存在しないことを見出した。

ある大きな協同研究は、スルファメチゾールを含む特定のスルホンアミド類の使用と関連付けられる有意の奇形が何ら存在しないことを見出した。

スルホンアミド類は、もろもろの実験動物に対して、それらの約３分の１が活性を指示するという、ある混在した催奇形の潜在力を有することを明らかに示している。（Schardein 2000d）

5.5.3 ジエチルスチルベストロール(DES)

ジエチルスチルベストロール(以下、DES)は抗癌薬として前立腺癌の治療のために用いられるある合成非ステロイドエストロゲンである。DES は経口投与に引き続き、迅速に吸収され、肝臓において代謝され、尿と糞便中に排泄される。

（Laegemiddelkataloget 1996c, Schardein 2000e）。

DES はヒトにおいては胎盤を通過する１つの発癌物質であり、子宮頸部や膣における腺癌の発症は、DES を妊娠期間中に処方された母親の女兒に観察されている。

DES は、流産や早産について限定的かつ予防的な治療において効き目があると考えられていたことは明らかである。この理由のために、DES は、1947 年に、アメリカ合衆国食品医薬品局によって妊娠期間に使用することが認められて、大多数の妊娠女性に処方されていた。1970 年の初めに、15 歳から 22 歳の若い女性における膣部腺癌の 7 つの症例が報告されたが、その患者たちの母親は、エストロゲン、具体的には DES を何年も前のそれぞれの妊娠第 1 期（妊娠の初め）の 3 ヶ月間において摂取していたことが見出された。1971 年には、若い女性の生殖管の透明細胞腺癌の登録所が確立された。1997 年 6 月までには、透明細胞腺癌の 695 の症例がその登録所において記載され、その症例の 3 分の 2 は、出生前の DES 曝露に伴うものであった。膣部と子宮頸部に上皮性悪性腫瘍のある全ての患者において、その母親による DES の摂取が妊娠期間第 18 週目以前であり、そして、それゆえに、妊娠第 1 期の 3 ヶ月間の早期における曝露はその曝露後の毒性を方向付けるものである（to be

mandatory in its subsequent toxicity) ことが明らかなのである。DES に関連する症例の発生年齢曲線の頂点は約 19 歳であると観察されているが、その発症年齢の範囲(潜伏期間)は 7 歳から 30 歳におよんでいる。

報告された症例の大半はアメリカにおけるものであるが、症例の情報は他国からもまた報告されている。しかしながら、DES が 1 度も使用されたことのない国々(例えば、デンマークや西ドイツ)においては、癌の症例がなかった。

DES による膣の病変について一つのメカニズムが理論化されている。すなわち、DES はミューラー管下部の支質増殖を敏感にするよう作用する可能性がある。その結果、ミューラー管下部は、膣と子宮頸部の前部(protoico)をおおう上皮組織を拡張し、かつ、その前部の上皮組織の代わりとなる尿生殖洞の上皮組織の成長を、この成長の事象が生じるべき 18 週までに誘導することが出来ないのである。DES は、またさらに、発達中の頸部支質に選択的に影響を与える。(Schardein 2000e)

5.6 ポリ塩化ビフェニール類(PCBs)

その高レベルの残留性、および、他の物理的、化学的の特性のために、ポリ塩化ビフェニール類(以下、PCB 類)は、世界中の環境中に存在している。一般的集団は PCB 類に対して、主に汚染された食物(水生生物、肉、乳製品)を通じて曝露されている。幼児は母乳を通して曝露されるが、授乳期は、PCB 類の生涯摂取量の約 1.3%に寄与すると推定されている。(WHO 1993a)。

デンマークでは、ある調査がデンマークの母親達の母乳中のダイオキシンおよび PCB 類の含有量を決定するために行われた。その総 PCB の平均濃度は 469ng/g 脂肪であったが、それは哺乳中の子どもにおける平均 1 日摂取量である 2.4ug/kg 体重/日に相当した。上の調査報告書においては、一つの無毒性量 0.33ug/kg 体重/日がもろもろの行動影響について考慮された。しかしながら、これら二つの数量は比較されてはならない。なぜならば、耐容 1 日摂取量[一生にわたってある化学物質に曝露したときに有害影響が生じない量として、当該化学物質の無毒性量を基礎にして定められる量。この概念は許容一日摂取量と区別されなければならない観念である。すなわち、これらの 2 個の概念が一生にわたってある化学物質に曝露したときに有害影響が生じない量を定めるものである点においては異なる点ではない。しかし、許容一日摂取量は生活において利便を有する農薬や食品添加物などの便益と費用を考量してそれらの費用をある一定程度までは許容しようとするものであるのに対して、耐容一日摂取量がダイオキシンのように有害無益の物質の場合に耐え忍ぶ対象について設定される数量である点において、根本的に異なる概念である]とはある全生涯曝露に関連するものだからである。(SST/FDIR 1999)。

一般的に、PCB 類は経口曝露の後に、とりわけ消化管によって、迅速に吸収されることが明らかである。ヒトの吸収率に関する情報は限定されている。PCB 類は血液から迅速に除去され、肝臓及び脂肪細胞に蓄積される。PCB 類の胎盤通過、胎児における蓄積、ミルクへの分布についての証拠が存在している。(WHO 1993a)。

ヒトの健康影響を PCB 類およびポリ塩化ジベンゾフラン類(PCDFs)についてそれぞれ別個にアセスメントを行う際には、大きな困難が生じる。その理由は、非常にしばしばもろもろの PCB 混合物は PCDF 類を含んでいるからである。それゆえに、多くの場合、どの影響が PCB 類それ自身に原因があるとされるのか、また、どの影響がよりずっと毒性の強い PCDF 類に起因するのかが明らかにならないからである。ヒトの毒性データの大半は、大きな中毒事件、例えば、日本と台湾における油症の発病に由来する。油症患者の顕著な中毒症状には、両眼における分泌過多、爪と粘膜の色素沈着、皮膚の瘡瘍状発疹が含まれる。さらに加えて、四肢の浮腫、肝臓の肥大と機能不全、中枢神経系障害、呼吸困難、および、免疫状態の変化もまた観察された。日本と台湾の油症患者の子どもにおいては、成長の減少、皮膚と粘膜の黒色素沈着、歯肉の肥厚、異物性結膜炎による水腫様の眼症状、出生時歯牙発生、頭蓋骨の特異な石灰沈着、舟底かかと、および低出生時体重の発生の高率化が観察された。(WHO 1993a)

ミシガン州の母親と幼児に関する研究は、汚染された五大湖の魚を 12 kg 以上消費した母親から産まれた新生児には発達上の健康に関連して有害な結果が生じていることを報告した。統計的には、幼児の出生時体重、妊娠年齢、頭囲において、対照群に比較される有意な減少が観察された。それらの幼児達は、さらにまた、月齢 7 ヶ月および 4 歳で、視覚認識と記憶力のテストに基づいて神経発達上と行動上の欠損を示した。11 歳では、多くの神経行動学上の欠損が残続していた。例えば、より劣る短期と長期の記憶力、および、より低い IQ 値である。(Johnson et al. 1999)。

PCB 混合物もしくは個々の同種のもの(フラン類)に曝露された実験動物に対して引き起こされた病変は、肝臓、皮膚、免疫系、生殖系、浮腫、および消化器官と甲状腺の障害である。

PCB 類の急性毒性は一般的にラットにおいては低い。幼若動物は、成体動物より感受性がより強いことが明らかである。

アカゲザルは、一般的毒性に関して、および、とりわけ生殖毒性に関して、最も感受性が強い種である。PCB 類は、ある毒性用量(0.09mg/kg 体重/日)に対する 6 ヶ月間の食事による曝露の後に対照群のオスと交尾させ、かつ、平均で 10 ヶ月に達するまで曝露を継続させたアカゲザルのメスの繁殖成績に有害な影響を与えた。PCB 類に対して(第一世代が妊

娠および授乳を行っている期間中に)曝露された母親が授乳する新生児は、それらの母親に見られるものと類似の有害影響、および、さらに加えて、いくつかの他の有害影響のほかに永続的な行動障害もまた示した。

PCB 類は、さらにまた、細胞質のエストロゲン受容体に結合する可能性がある。もろもろの影響が、さらにまた、メスのラットやサルが発情期について、オスのラットの生殖器官について、および、メスのマウスもしくはオスのラットの曝露に引き続く受精卵の着床率について、観察されて来ている。

入手出来るラットおよびサルに対する研究は、それらの研究動物は器官形成中に胎仔毒性および/もしくは母体毒性を生じさせる用量で経口投与されたのであったが、何らかの催奇形性影響(先天性異常)を指示しなかった。

5.7 ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン類(PCDDs)

食物(ヒトのミルクを含む)の摂取は、一般人口(成人および子ども)にとって、ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン類(以下、PCDD 類)の総1日摂取量の90%以上に相当するものであるために、その最も重要な曝露経路である。他の経路にはPCDD 類の吸入やそれらへの直接的な接触が含まれる。幼児や年少の子どもの曝露は、彼らが母乳を含めてミルクを相対的に多く消費するために、非常に高いものとなる可能性がある。(ATSDR 1998)

デンマークにおいては、ある調査がデンマークの母親達の母乳中の[いわゆるダイオキシン類の中の異性体である]ジオキシン類とPCBの含有量を決定するために行われた。その調査によれば、ジオキシン類プラスPCBの平均濃度は30pg TEQ/g 脂肪(TEQ=ジオキシン類の同族体の中で最も毒性が強いとされる2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン(以下、2,3,7,8-TCDD)の毒性等量)であった。その濃度は授乳中の子どもの平均1日摂取量150pg TEQ/kg体重/日に相当した。ある耐容1日摂取量(TDI)すなわち1-4pg TEQ/kg体重/日(ジオキシン類およびジオキシン類似PCB類)が、全生涯にわたる平均1日摂取量として(SST/FDIR 1999)設定された。(WHO 1999)

ヒトは、吸入、経口、経皮の曝露によってPCDD 類を吸収しうる。吸収は媒体-依存적であり、かつ、同族体-特異的である。大多数のほ乳類にとって、肝臓と脂肪組織はPCDD 類の主な貯蔵所である。組織沈着 tissue deposition は同族体-特異的であり、また、当該の用量、当該の投与経路、および年齢に依存する。2,3,7,8-置換PCDD 類は組織に遺残する主要な同族体である。PCDD 類は非常にゆっくり代謝される。その主な排出経路は胆汁と排泄物である。わずかな量が尿によって排出される。ほ乳類においては、授乳はPCDD 類を肝臓や他の組織から排出する効果的な1つの仕方である。ヒトの研究は、幼児が摂取総

量の最大限 95%を母乳によって吸収する場合があることを明示している。(ATSDR 1998)

広範でかつ多様な影響が、2,3,7,8 - TCDD に曝露した成人に観察されている。2,3,7,8 - TCDD の主要な標的は、皮膚、肝臓、甲状腺、ならびに、心血管系、内分泌系および免疫系であることが明らかである。これらの器官/系は、さらにまた、子どもにおいても感受性のある標的をなすことになる高度の蓋然性がある。2,3,7,8 - TCDD に曝露された子どもは皮膚影響(塩素座瘡)に対して大人よりもより感受性が強いことが明らかである。多数のヒト研究が 2,3,7,8 - TCDD の有する発達影響を引き起こす潜在力を調査し終わっている。ある研究においては、イタリアのセブソに居住する両親の子どもには、その事故当時において、もしくは、事故後 6 年の期間を通じて、出生障害の発生について何らの有意的な増加も観察されなかった。対照的に、他の研究は特異的なタイプの障害の増加が、それらの障害の総数は有意的に変化したものではなかったとはいえ、存在する事実を見出した。(ATSDR 1998)

動物の経口毒性研究において、PCDD 類の毒性影響が大半の器官/系において観察された。それらの研究は、発達中の生き物は、PCDD 類、とりわけ、2,3,7,8-TCDD の毒性に対して非常に感受性を有することを明らかに例証した。

出生前もしくは周産期の曝露は、構造上の奇形(例えば、口蓋破裂症、水腎症) 機能上の変異(例えば、免疫系の損傷、生殖系の発育障害) 成長の減少、および、いくつかの動物種における胎仔/新生仔の死亡をもたらす結果を生じた。発達期間中を通じて最も感受性が強い器官系は生殖系(その影響の結果はアンドロゲンレベル、二次的性器官、精子形成、生殖力、性行動の変異)である。

さらにまた、神経行動学上の影響も観察される。加えて、いくつかの動物研究は、2,3,7,8-TCDD に対する母乳による曝露のみが発達中の動物に有害な影響を与えるものとなりうる証拠を提供している。(ATSDR 1998)

5.8 多臭素化ジフェニルエーテル類 (PBDEs)

多臭素化ジフェニルエーテル類(以下、PBDE 類)は、織物、多くのタイプの電気装置、パソコンとテレビの収納台や回路基板、電線、スイッチや蓄電器、および建築材料を含むさまざまな原料や製品に幅広く使用されている。さらに加えて、PBDE 類はいくつかの動物由来の食物(魚、肉、および牛乳)中に存在することが見い出されている。(Darnerud et al. 1998, WHO 1994, WHO 1997b) .

スウェーデンのヒト母乳標本においては、PBDE 類の濃度は 1972 年以降ある急激な増加を示すレベルで継続的に増加し 5 年間で 2 倍に増加してしまった。(Norén & Meironyté

1998)。

PBDE 類の生殖毒性に関する研究は限定される。唯一の研究（ラットに対する十臭素化ジフェニルエーテル研究）が生殖力に関して入手出来るに過ぎない。何らかの処理に関連する、仔の繁殖成績もしくは成熟に対するその影響はまったく報告されていない。十臭素化ジフェニルエーテル(decaBDE)、八臭素化ジフェニルエーテル(octaBDE)、および五臭素化ジフェニルエーテル(pentaBDE)に関して入手出来る発育毒性研究は両義的である。すなわち、一方において、母体毒性を引き起こさない用量レベルで、十臭素化ジフェニルエーテルに曝露されたラット（1個の研究）、八臭素化ジフェニルエーテルに曝露されたラット（2個の研究）、および八臭素化ジフェニルエーテルに曝露されたウサギ（1個の研究）において、胎仔毒性（吸収、骨形成の遅延）が観察されているが、しかし、奇形は何ら観察されていない。他方において、これらの研究成果とは対照的に、胎仔毒性は、母体毒性が生じている場合にのみ、五臭素化ジフェニルエーテルに曝露されたラット（1個の研究）において観察されたのである。（WHO 1994, Darnerud et al 1998）。

ある最近の研究は、それは五臭素化ジフェニルエーテルに対する単独曝露に引き続く新生仔マウス（生後10日）における神経行動学上の影響の可能性を調査するものであるが、処理マウスと対照群マウスとの間に行動パターンの相違があることを示唆する(Eriksson et al. 1998)。

5-9 フタレート類

フタレート類は、ポリ塩化ビニルプラスチックの添加剤として幅広く使用されている高生産量の化学物質である。その汎用性のために、フタレート類は環境中のあらゆる場所において存在することが見出されている。

デンマークでは、フタレート類、すなわちフタル酸ジエチルヘキシル（以下、DEHP）、フタル酸ジブチル（以下、DBP）およびフタル酸ブチルベンジル（以下、BBP）の摂取量が、大人が参加した2倍割り当て研究から得られた一定数の標本（29）において分析されてきた。平均摂取量と最大摂取量の推定値は、DBP、BBP、およびDEHPについて、それぞれ、0.13 - 0.29mg/人/日、0.02 - 0.03mg/人/日、および0.19 - 0.3/mg/人/日であった。子どもについては、幼児調整乳の摂取から生じるフタル酸類の平均摂取量と最大摂取量は、DBP、BBP、およびDEHPについて、（子どもの体重を3kgと仮定するならば、）それぞれ、0.042未満 mg/人/日、0.0006 - 0.0009mg/人/日、0.009 - 0.021mg/人/日と推定されている。（Petersen 1999）。

いくつかのフタレート類はげっ歯類の両方の性の生殖力と生殖に影響を与え、さらにまた、その子孫に発達影響を生じさせる。

一般的に、4 から 6 の長さをもつ炭素原子の側鎖をもつフタレート類、すなわち DEHP、DBP、および BBP はオスのげっ歯動物の生殖系に影響を与える。それに対して、4 炭素原子より短い側鎖をもつ、また、6 炭素原子より長い側鎖をもつフタレート類が影響を与えないことは明らかである。観察されている生殖系に対する影響は、副生殖腺と精巣の重量の顕著な減少、精母細胞数の減少、輸精導管の退化、精巣中の亜鉛、鉄と血清テストロンレベルのある低下、精巣におけるテストロンのある増加、生殖細胞の腐肉形成、およびセルトリ細胞の空胞変性を含む (DEHP)。上の生殖系に対する影響には、異種間の相違が観察されている。例えば、オスのラットの生殖系はマウスのそれよりもより感受性が強く、マウスの生殖系はハムスター、ブタ、および、ヒト以外の霊長類動物の生殖系よりもより感受性が強いことが明らかである。

オスの生殖系に対する影響は当該動物が曝露される年齢によって左右される。DEHP に関するもろもろの研究は、発達中で性的に未成熟なオスのラットは成熟したラットよりも DEHP によって誘発される睾丸毒性に対してより感受性が高いこと、および、幼若動物における DEHP のもろもろの影響の発現はより急激であることを明示している。更に加えて、出産前および哺乳期間中のラットの曝露 (DEHP、DBP) は、成体動物においては最小の影響のみを生じるに過ぎないレベルで不可逆的な睾丸への損傷を生じさせたのである。(CSTEE1998, WHO1997, Nielsen & Larsen 1996, Mylchreest & Foster 1998)。

多数の研究は、いくつかのフタレート類が子孫における胚子毒性や催奇形性の影響を引き起こすことを明示している。DEHP は、母体非毒性用量レベルで、マウスにおいては胚子毒性と催奇性を、ラットにおいては胚子毒性を有する (CSTEE1998, Nielsen & Larsen 1996)。DBP は、ラットとマウスにおける母体毒性が存在しない場合において、一般的に、胚子毒性影響を誘発し、また、催奇形性影響を高母体毒性用量においてのみ誘発する (WHO1997a)。

出産前や早期の新生児期を通じて DBP に暴露されたラットに対する最近の研究においては、多数の影響がオスラット子孫において見られた。それらの影響は、肛門性器間距離の減少、副睾丸と精囊の欠損もしくは未発達、尿道下裂、もろもろの生殖器官重量の低下、および、精巣の生殖細胞の広範囲な損失を含むものであった。対照的であるが、膣口、最初の発情年齢、および、発情周期は、メスラット子孫において影響を受けず、そのことは DBP がエストロゲンではなくむしろ抗アンドロゲンであることを指示する。(Mylchreest1 & Foster 1998)。

5.10 鉛

タバコを吸わない大人の一般人口において、鉛についてのその主要な曝露経路は食物と水に由来する。食事による鉛への曝露レベルは多くの因子に依存するが、それらの因子は消費食材、加工技術、鉛はんだの使用、水中の鉛濃度、鉛の釉薬をかけたセラミックの使用を含む。

幼児や年少の子どもにとって、食物、空気、水やほこり/土は主要な潜在的曝露経路である。月齢 4 ヶ月もしくは 5 ヶ月未満の幼児にとって、空気、母乳、調整乳、および水は、鉛曝露の有意的な源泉である。幼児や年少の子どもにとって、ほこりや土壌中の鉛はしばしば主要な曝露経路を構成する。ほこり中の鉛レベルはもろもろの因子、例えば、住宅の築年数や状態、鉛性ペイントの使用、ガソリン中の鉛、および、都会の密集状態に依存する。子どもの鉛の摂取は子どもの年齢や行動上の特性、および、鉛の当該食材料における生物学的利用効率によって影響されことになる。(WHO 1995)。

最近のスウェーデンの研究(近刊 Berglund et al. – CSTE 2000 からの引用)は、食物が今や、土壌中に高濃度の鉛が含まれる地域、すなわち、ストックホルムの繁華街(10-330mg/kg 土壌より少ない)や鉱区(20-5000mg/kg 土壌)に住んでいる年少の子どもにとってすら、鉛への曝露の主要な源泉となっていることを明示している。土壌やほこりに含まれる鉛は鉛の総摂取量にほとんど寄与していないことが結論付けられた。

ヒトにおいて、鉛は、いくつかの器官系ならびに器官、すなわち、神経系、造血系、生殖器官系、および心臓血管系、ならびに、肝臓、腎臓、および胃腸管に有害影響を及ぼす。もろもろの神経発達影響や細胞内構造のもろもろの変化、とりわけ、血液合成に対する鉛のもろもろの影響は最も感受性の強いエンドポイントであることが明らかである。(WHO 1995)

認知運動や感覚運動のもろもろの欠損は、子どもにおいては、100 μ g/l から 150 μ g/l までに低い血液中の鉛レベルに関連するものであることが明示されている。血中の鉛濃度が 100 μ g/l から 200 μ g/l へ増加するに伴って IQ 平均値が 1 ポイントから 3 ポイントの間で減少することは、典型的 IQ 分布の標準偏差の 20%未満の減少に相当する。これらのデータ、および、より最近のデータは、血中の鉛濃度が 100 μ g/l 以下の場合においてすら、それらの影響が生起する可能性があるであろうこと、また、それらの影響について明瞭な閾値が何ら同定されていないことを指示している。(CSTE 2000)

子どもは、大人と比較して、鉛に対していくつかの点においてより感受性が強い。子どもは、摂食した鉛を大人よりより多く吸収し、結果的にある特定の体外曝露からより高い身体負荷量を生じる。食事により摂取される鉛の約 40%から 50%が、幼児や年少の子どもに

おいては、大人における 5%から 10%に比べて、彼らの胃腸管から吸収される。ほこりや土壌からの鉛の吸収量は食物からよりは幾分より低量であるが、幼児や年少の子どもにおいてはおよそ 30%である。さらに、子どもは、一般的に、鉛の毒物学上の影響に対してある特定の体内曝露レベル（血中の鉛濃度として測定される）でより感受性を有することが明らかである。なぜならば、さまざまなエンドポイント(例えば、神経伝導速度遅延、神経機能損傷、脳症、貧血症、ヘモグロビン減少)についての最小有害影響観察レベル(LOAELs) は子どもにおいては大人においてよりもより低いからである。(WHO 1995, WHO 1996)

5.11 水銀

一般人口は主に食事を通して無機水銀とメチル水銀に曝露されている。大半の食料品において、水銀は、概して無機物の形態をとる。魚および魚加工品は食事におけるメチル水銀摂取の有力な源泉である。空気と水もまた水銀全体の総一日当たり摂取量に有意に貢献している。さらに加えて、歯科治療用アマルガムもまたアマルガム修復物からの放出のために無機物水銀に対する曝露の一つの源泉となる可能性がある（WHO1990，WHO1991a）。何らの具体的な情報も幼児および子どもの曝露に関して見い出されなかった。

メチル水銀は十分に確証されている神経毒物である。メチル水銀は、とりわけ、それに対する曝露が出生以前に生じるとき、ヒトの中枢神経の発達と機能に対し重大な影響を生じうるものである（原田 1995）。その神経毒性の潜在的可能性は、最初に、産業曝露を原因とするハンターラッセル症候群として記述され、そして、その後、1950 年代早期の日本の水俣市で再び明らかになった（井形 1993）。最も驚くべきことには、彼女たち自身は水銀毒性を受けていないにもかかわらず、水銀に汚染された魚に曝露された多くの妊娠女性は重大な先天的中毒に苦しんだ幼児を産んだ（原田 1995、井形 1993）。この方式の発達神経毒性の特性は、今や、精神運動遅延[= 精神と身体の双方において異常に発達が遅れること] が生起する高曝露レベルで相対的に十分に認識されているものである。より重大性の低い中毒においては、失明、難聴、および知的障害が明らかになる場合がある。あるイラクにおける中毒事件に照らして母親の妊娠期間中における毛髪水銀濃度と子どもにおける重大な精神運動遅延の有病率との間にある用量反応関係があることが確証された(Marsh et. al. 1993)。この中毒の発生から得られた上の証拠手段は、発達中の神経系がこの神経毒物に関して有する感受性過度を実証するものであることは明らかである。

現在の関心は、漁業共同体に広く見られる低曝露レベルでの神経毒性リスクに関連する（Grandjean et al.1997）。出生後コホート研究が、1000 人のフェロー族の子どもについて、

それらの子どもが7歳の時点で調査された。その調査において、臨床検査は臍帯血中の水銀濃度に関連する何らかの明瞭な先天性異常を示さなかった。しかしながら、水銀に関連する神経心理上のもろもろの障害が、この年齢で言語、注意、および記憶の領域において、また、より低い程度であるが空間視覚と運動機能において発生していた。上の低曝露と神経心理上の障害の関連は、様々な合成物の可能性、例えば海産物に由来する PCB 類によって説明されることができないものであろう。そして、その関連は、 $10\mu\text{g/g}$ を超える母体毛髪水銀濃度を伴う高度の曝露を受けた子供をデータから除いた後においてもなお存在していた。この限界値、すなわち $10\mu\text{g/g}$ は、イラクから得られたデータを基礎とする安全レベルの上限を表すものと考えられた (WHO 1990)。

低曝露と神経心理上の障害の関連を支持する証拠が、今や、マディラの漁業共同体から現れた。そこでは、149 人の小学校一年生の子どもが、誘発電位技法によって記録された脳の電気信号において水銀に関連付けられる遅延を明らかに示した (村田他 1999)。ある類似パターンがフェローズ (Gradjean et al. 1997) において見られた。他の横断的研究、すなわち、ブラジル (Gradjean et al. 1997) およびフランス領ギアナ (Cordier et al. 1999) における横断研究は、フェローズにおける研究成果に一致する水銀関連の発達影響を明らかにしている。しかしながら、セイシェル共和国におけるプロスペクティブ研究[将来に向かって行う研究]は母体毛髪水銀濃度に関連する何らかの明瞭な有害影響を明らかに示さなかったが、5 歳を超える者を対象とする結果は現在まで未だ利用可能ではない (Davidson et al. 1998)。

妊婦期間中の魚の消費の安全性に関する問題は確定されていないけれども、圧倒的多数の証拠は、未出生の子が大人よりもメチル水銀毒性に対してはるかにずっと感受性がより強いことを示している。この実質的な年齢依存性は神経毒物についてより一般的な現象であるといっていよい。なぜならば、類似の証拠が、他の物質、とりわけ鉛や PCB 類について入手出来るからである (Steuerwald et al. 2000)。

5.12 銅

一般人口において、銅に対する曝露の主要な経路は口によるものである。食事による銅摂取の相違は、世界中で用いられている異なる農産加工技術や食品加工技術と同様にまた異なる食習慣を反映する。いくつかの事例において、飲料水は、銅の総 1 日摂取量に、とりわけ、腐食物を含む水が銅管に溜まってしまう住宅において、実質的に付加的な寄与をなしている場合がある。すべての他の銅の摂取 (呼吸および経皮) は、口経路と比較するとき、有意性を欠くものとなる。銅を含む子宮内避妊器具類 (IUDs) を使用する女性は、総

計すればほんのわずかの量に対してこの源泉から銅へ曝露される。(WHO1998a)。

銅は必須元素であり、過剰摂取ばかりでなく欠乏も健康に影響する。摂取とリスクの関係は U 字型曲線をなすが、それは、欠乏のリスクは低摂取と関連があり、毒性のリスクが高摂取と関連があるためである。毒性をもたらさないで生物学的必要量に適合する許容摂取量の範囲はかなり狭いであろう。

新生児は大人よりも容易に銅を吸収するのが明らかである。それに対して、老人は非能率的に銅を吸収しているのが明らかである。銅は胎盤障壁を通り抜けることができ、胎児によって吸収される。新生児の肝臓中における銅の蓄積は大人よりも 6~10 倍より高いが、生後最初の 3 ヶ月間に減少する。

体内における銅の蓄積は、恒常性維持メカニズムによって比較的一定不変のものとして保たれる。それゆえ、長期間にわたる銅の過剰摂取によるもろもろの有毒影響が一般人口において頻繁に観察されることはない。しかしながら、一歳未満の幼児は大人よりも銅の毒性に対しておそらくより感受性がある。なぜなら、恒常性維持メカニズムが十分に発達していないからである。肝臓の損傷の発症（早期の子ども期における肝硬変）が飲料水からの銅の過剰摂取に関連付けられている多くの事例（それらのいくつかは致命的である）が記述されて来ている (Nielsen 1997)。

5.13 ホウ酸

最も頻繁でかつ感知できるほど相当の一般人口のホウ酸に対する曝露は、食物の摂取から、また、より低い程度であるが、飲料水の摂取から生じている蓋然性が高い。他の潜在的源泉は、ホウ酸を化粧品や調合薬剤から粘膜もしくは損傷している皮膚を通して吸収すること、および、吸入による吸収、皮膚による吸収、あるいは、家庭用清掃用製品、農薬、もしくは化学肥料の偶発的な事故による摂取を含む。(WHO 1998b)。

ホウ酸は、胃腸器官や呼吸器官から容易に吸収される。吸収は、摂取に引き続いて実質的には完全に（おおよそ、ヒトにおいては約 95%で）行われる。損傷がない皮膚を通過して行われる経皮吸収は、ヒト(幼児および大人)を含めて、評価されるすべての種において無視しうるものである。ホウ酸は、主に、腎臓によって(95%)急速に排泄される。(WHO 1998b)

いくつかのヒト研究のみが、ホウ酸を含めて、ホウ酸合成物に対する曝露に関連付けられる健康影響を評価するために、遂行されてきているに過ぎない。年少の子どもの間における不慮の事故は、おむつ表面の散布剤として使用されているホウ酸の皮膚吸収を原因として結果的に生じてしまったものである。中毒に関して報告されている 120 の事例に照らし

て、その死亡率は 52.5%であった (Deichmann & Gerade 1969)。

赤ちゃん用調整乳の準備の際におけるホウ酸水の偶発的な使用が幼児の中毒をもたらす結果を生じてしまったが、その場合の致死量は 2 ~ 3 g であったと報告されている。報告されている致死量に基づくならば、その致死量は文献によってまだ十分に実証されていないが、幼児は大人よりホウ酸合成物に対して感受性がより強いことが明らかである。(WHO 1998b)

もろもろの実験動物に対する反復経口投与後に、成長阻害、臓器重量の変化、および精巣損傷が最も顕著に観察されたホウ酸の影響であった。

睪丸はホウ酸の有害影響に関して決定的に重要な標的器官である。その有害影響は、精子形成阻害から精細胞の変異性の喪失を伴う細精管の退行変性まで、また、配偶行動ではなく生殖力の萎縮や一時的もしくは不可逆的な喪失を結果としてもたらす精細胞の完全な欠如までに至る範囲において観察されている。発達毒性は、さらにまた、もろもろの実験動物において、当該のより低い胎仔体重が決定的に重要なホウ酸の影響であることをもって実証されて来ている。(WHO 1998b)

5.14 硝酸塩と亜硝酸塩

硝酸塩と亜硝酸塩は、窒素循環の一部分をなしている自然界に発生するイオンである。硝酸塩イオンは微生物の作用によって亜硝酸塩に還元されるものであるけれども、酸化系については安定的な形態である。一般的に、野菜は一般的集団における硝酸塩摂取の主要な源泉となるものである。飲料水中の硝酸塩濃度が 50mg/l (デンマークにおける限界値) を超えるとき、飲料水は、とりわけ、調整粉乳で育てられている乳児にとっては、最大の総硝酸塩摂取量の主要な源泉をなすことになる。調整乳で育てられている乳児にとって、50mg/l の硝酸塩を含んだ水によって作られた調整乳からの 1 日摂取量は、平均で 1 日当たり約 8.5mg/l となることであろう。(WHO 1996)。

摂食された硝酸塩は、容易に、かつ、完全に胃腸管系から吸収され、迅速に組織のいたるところに分布する。摂食された硝酸塩のおよそ 25% は活性が高くなり唾液中に分泌される。唾液において、硝酸塩は口腔微生物によって亜硝酸塩に還元される。硝酸塩のバクテリア分解は、さらにまた、ヒトの他の胃腸管系においても行われる可能性がある。(WHO 1996)。

硝酸塩のヒトに対する毒性はもっぱらその亜硝酸塩への還元の結果であるに過ぎないと考えられる。ヒトに対する亜硝酸塩の主要な生物学的影響は通常のヘモグロビンのメトヘモ

グロビンへの酸化に関わっていることである。メトヘモグロ빈は酸素を組織に運搬することが出来ないものである。酸素運搬の減少は、臨床的には、メトヘモグロ빈濃度がヘモグロ빈濃度の 10%以上に達するときに顕れる。メトヘモグロ빈血症と呼ばれ、また、“青色乳児症候群”として知られている状態はチアノーゼを引き起こし、さらには、より高い濃度では、窒息による仮死を生じるものである。新生児および年少の幼児のヘモグロ빈は、より年長の子どもや大人のヘモグロ빈よりもメトヘモグロ빈形成に対してより感受性が強い (WHO 1996)。

5.15 参考文献

Andrews LS and Snyder R (1992). Ethyl alcohol. In: Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. Fourth edition. Eds.: Amdur MO, Doull J and Klaassen CD. Pergamon Press. 412, 696-701.

ATSDR (1998). Toxicological Profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins (Update). U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (1997). Toxicological Profile for alpha-, beta-, gamma- and delta-hexachlorocyclohexane. Draft for Public Comment. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Braun-Fahrlander C, Künzli N, Domenighetti G, Carell CF and Ackermann-Lieblich U (1994). Acute effects of ambient ozone on respiratory function of Swiss schoolchildren after 10-minute heavy exercise. *Pediatr Pulmonol* 17, 169-177.

Burnett RT, Dales RE, Raizenne ME, Krewski D, Summers PW, Roberts GR, Raad-Young M, Dann T and Brook J (1994). Effects of low ambient levels of ozone and sulfates on the frequency of respiratory admissions to Ontario Hospitals. *Environ Res* 65, 172-194.

Cordier S, Garel M, Amiel-tison C, Morcel H and Mandereau L (1999). Neurologic and neurodevelopmental investigations of

methylmercury-exposed children in French Guiana children.
Neuroepidemiology 10, 102.

CSTEE (2000). CSTEE opinion on lead - Danish notification 98/595/DK.
The
Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment
(CSTEE) of DG XXIV, Consumer Policy and Consumer Health Protection,
Brussels, 5th May 2000.

CSTEE (1998). CSTEE opinion on phthalate migration from soft PVC toys
and childcare articles. The Scientific Committee on Toxicity,
Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) of DG XXIV, Consumer Policy and
Consumer Health Protection. November 1998.

Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane- Reeves J,
Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M and Clarkson TW
(1998). Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from
fish consumption on neurodevelopment. JAMA 280, 701-707.

Davis DL and Ahmed AK (1998). Exposures from indoor spraying of
chlorpyrifos pose greater health risks to children than currently
estimated. Environ Health Perspect 106, 299-301.

Darnerud PO, Eriksen GS, J?hanesson T, Larsen PB and Viluksela M (1998).
Polybrominated diphenyl ethers: Fodd contamination and potential risks.
Nordic Council of Ministers. TemaNord 1998:503.

Deichmann WB and Gerade HW (1969). Toxicology of drugs and chemicals,
Academic Press.

Eriksson P, Jakobson E and Fredriksson A (1998) Developmental
neurotoxicity of brominated flame-retardants, polybrominated diphenyl
ethers and tetrabromo-bis-phenol A. Proceedings from Polymer Additives
and Monomers, Organohalogen Compounds 35, 375-377.

Gallo MA and Lawryk NJ (1991). Parathion, methyl parathion. In: Handbook

of Pesticide Toxicology, vol. 2, Hayes WJ and Laws ER eds., Academic Press Inc., New York, 1040-1049, 985-987.

Goth A (1978). Chloramphenicol. In: Medical pharmacology, principles and concepts, 9th ed., The C.V. Mosby Company, Saint Louis.

Grandjean P and White RF (in press). Developmental effects of environmental neurotoxicants. In: Carroquino MJ, Hertz-Picciotto I, Bertollini R, eds. Children's Health and the Environment. Rome: World Health Organization (in press).

Grandjean P, White RF, Nielsen A, Cleary D and de Oliveira Santos EC (1999). Mercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. Environ Health Perspect 107, 587-591.

Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Murata K, et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Neurotoxicol Teratol 19, 417-428.

Gurunathan S, Robson M, Freeman N, Buckley B, Roy A, Meyer R, Bukowski J and Liou PJ (1998). Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. Environ Health Perspect 106, 9-16.

Harada M (1995). Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. Crit Rev Toxicol 25, 1-24.

Hoek G, Brunekreef B, Kosterink P, van den Berg R and Hofschreuder P (1993a). Effect of ambient ozone on peak expiratory flow of exercising children in the Netherlands. Archiv Environ Health 48, 27-32.

Hoek G, Fischer P, Brunekreef B, Lebret E, Hofschreuder and Mennen MG (1993b). Acute effects of ambient ozone on pulmonary function of children in the Netherlands. Amer Rev Resp Diseases 147, 111-117.

Hunter DL, Lassiter TL and Padilla S (1999). Gestational exposure to chlorpyrifos: comparative distribution of trichloropyridinol in the fetus and dam. *Toxicol Appl Pharmacol* 158, 16-23.

IARC (1986). Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 38. IARC, Lyon, France.

Igata A (1993). Epidemiological and clinical features of Minamata disease. *Environ Res* 63, 157-169.

ILSI (1999). Overview of the health issues related to alcohol consumption. Executive summary of the book "Health issues related to alcohol consumption", 2nd edition. ILSI Europe Report Series.

Jedrychowski W, Flak E and Mr?z E (1999). The adverse effect of low levels of ambient air pollutants on lung function growth in preadolescent children. *Environ Health Perspect* 107, 669-674.

Johnson BL, Hicks HE and De Rosa CT (1999). Key environmental human health issues in the Great lakes and St. Lawrence River Basins. *Environ Res Section A* 80, S2-S12.

Kinney PL, Thurston GD and Raizenne M (1996). The effects of ambient ozone on lung function in children: A reanalysis of six summer camp studies. *Environ Health Perspect* 104, 170-174.

Krzyzanowski M, Quackenboss JJ and Lebowitz MD (1992). Relation of peak expiratory flow rates and symptoms to ambient ozone. *Arch Environ Health* 47, 107-115.

Liu J, Olivier K and Pope CN (1999). Comparative neurochemical effects of repeated methyl parathion or chlorpyrifos exposures in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 158, 186-196.

Loomis D, Castillejos M, Gold DR, McDonnell W and Borja-Aburto V (1999). Air pollution and infant mortality in Mexico City. *Epidemiol* 10, 118-123.

L?gemiddelkataloget (1996a). Chloramphenicol, 264. In Danish.

L?gemiddelkataloget (1996b). Sulfonamides, 276-277. In Danish.

L?gemiddelkataloget (1996c). Diethylstilboestrol, 569; oestrogens, 216-217. In Danish.

Marsh DO, Myers GJ, Clarkson TW, Amin-Zaki L, Tikriti S and Majeed M (1990). Fetal methylmercury poisoning: clinical and pathological features. *Ann Neurol* 7, 348-353.

McCance KL and Huether SE (1998). *Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. Third edition.* Mosby. 1214.

Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, Araki S, J?rgensen PJ, White RF and Grandjean P (1999). Delayed evoked potentials in Madeiran children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 21, 343-348.

Mylchreest E and Foster PMD (1998). Antiandrogenic effects of di(n-butyl) phthalate on male reproductive development: a nonreceptor-mediated mechanism. *CIIT* 18(9).

Nielsen E (1997). Evaluation of health hazards by exposure to copper and estimation of a limit value in drinking water. Instituttet for Toksikologi, Levnedsmiddelstyrelsen. Baggrundsrapport udarbejdet for Milj?styrelsen.

Nielsen E and Larsen PB (1996). Toxicological evaluation and limit values for DEHP and phthalates other than DEHP. *Environmental Review* No.

6 1996, Danish Environmental Protection Agency.

Nor?n K and Meironyt? D (1998). Contaminants in Swedish human milk.

decreasing levels of organochlorine and increasing levels of organobromine compounds. Organohalogen compounds 38, 1-4.

Petersen JH (1999). Forurening af f?devarer med bl?dg?rere - migration fra plast og generel baggrundsforurening. Ph.D.-afhandling, Afdelingen for Kemiske Forureninger, Institutet for F?devareunders?gelser og Ern?ring, F?devaredirektoratet.

Schardein JL (2000a). Alcohol use and abuse. In: Chemically induced birth defects 3rd ed., Marcel Dekker, New York; 735-743.

Schardein JL (2000b). Tobacco smoking. In: Chemically induced birth defects 3rd ed., Marcel Dekker, New York; 716-722.

Schardein JL (2000c). Antibiotics. In: Chemically induced birth defects 3rd ed., Marcel Dekker, New York; 383.

Schardein JL (2000d). Sulfonamides. In: Chemically induced birth defects 3rd ed., Marcel Dekker, New York; 380-382.

Schardein JL (2000e). Estrogens. In: Chemically induced birth defects 3rd ed., Marcel Dekker, New York; 292-297.

Stern BR, Raizenne ME, Burnett RT, Jones L, Kearney J and Franklin CA (1994). Air pollution and childhood respiratory health: Exposure to sulfate and ozone in 10 Canadian rural communities. Environ Res 66, 125-142.

Steuerwald U, Weihe P, J?rgensen PJ, Bjerpe K, Brock J, Heinzow B, Budtz-J?rgensen E and Grandjean P (2000). Maternal seafood diet, methyl mercury exposure, and neonatal neurological function. J Pediatr 136, 599-605.

WHO (1998a). Copper. Environmental Health Criteria 200. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

WHO (1998b). Boron. Environmental Health Criteria 204. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

WHO (1997a). Di-n-butyl phthalate. Environmental Health Criteria 189. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

WHO (1997b). Flame retardants: a general introduction. Environmental Health Criteria 192. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

WHO (1996). Lead. Nitrate and nitrite. In: Guidelines for drinking-water quality. Second edition, Vol. 2. World Health Organization, Geneva, 254-275 (lead), 313-324 (nitrate and nitrite).

WHO (1995). Inorganic lead. Environmental Health Criteria 165. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

WHO (1994). Brominated diphenyl ethers. Environmental Health Criteria 162. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

WHO (1993a). Polychlorinated biphenyls and terphenyls (second edition). Environmental Health Criteria 140. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1993b). Methyl parathion. Environmental Health Criteria 145. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1991a). Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1991b). Lindane. Environmental Health Criteria 121. World Health

Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1990). Methylmercury. Environmental Health Criteria 101. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1986a). Organophosphorus insecticides: a general introduction. Environmental Health Criteria 63. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1986b). Carbamate pesticides: a general introduction. Environmental Health Criteria 64. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

WHO (1984). Paraquat and diquat. Environmental Health Criteria 39. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva.

Woodruff TJ, Grillo J and Schoendorf KC (1997). The relationship between selected causes of postneonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. Environ Health Perspect 105, 608-612.

6 章 諸規制

諸化学物質が私達の周りに存在し、そして、その結果、私達はすべて、それらの化学物質に対して、例えば、環境、飲食物、美容用品によって、また、私達の多くが毎日使う数多くの異なる製品を通して、曝露されている。さらに加えて、大人や若い人々は職場環境によって、子どもはおもちゃや保育製品(第3章を参照)に接触することによって化学物質に曝露される場合がある。

もろもろの化学物質への曝露から生じる有害な諸影響に対して最良の可能な保護を確保するために、いくつかの規則がもろもろの異なる分野において公布されて来ている。レポートの第6章は、未出生の子を含めて化学物質に曝露される子どもおよび妊娠女性の保護に重点を置くことに最も関連性のあるデンマークの諸化学物質規制を簡潔に要約する。

諸化学物質規制は当該物質の使用に関連する有害な健康影響やリスクに関して現存する知識に基づくものであることが注目されるべきである。すなわち、大多数の使用化学物質については、未出生の子を含めて子どもに関連する、当該の化学物質への曝露シナリオおよび/もしくは当該の脆弱性に関して、たとえあるとしても、非常にわずかの知識が存在しているに過ぎないことが強調されるべきなのである。

6.1 環境汚染

デンマークにおいて、諸健康基準限界値(質的基準)が、土壌、飲料水、外気中の化学物質について、飲料水中の諸化学物質について健康を基準とする評価を行うための指針(MST1992a)、および、産業による大気汚染の規制指針(MST1992b)の付属文書Aにおいて定立されている諸原理に従って設定されている。当該の諸原理は、今日、用いられているところに従って、以下に簡潔に概要が示されることになる。

入手しうる毒性データが評価され終わるとき、ある特定の物質について質的基準を設けるために最も重要であると考慮される危害性、すなわち“臨界効果”が同定される。一般的には、当該の諸影響は、それらの影響が生じる濃度もしくは用量がより低くなればなるほどより大きな懸念の対象をなすものとして考慮される。そして、その最小濃度もしくは用量レベルで観察される影響は、しばしば、ある耐容濃度やある耐容一日摂取量(TDI)の算出のための基礎を形成する。

ある耐容濃度やある耐容一日摂取量を算出する際には、ある“無毒性量”(NOAEL)、もしくは、ある無毒性量の同定が不可能なときは、ある“最小毒性量”(LOAEL)が同定される。ある無毒性量(もしくは、ある最小毒性量)が同定され終わって、3つの安全係数(不確実性係数)、すなわち、 SF_1 、 SF_2 、 SF_3 が当該の耐容濃度や当該の耐容一日摂取量の算出のために用いられる。 SF_1 は感受性における異種間差異を計算するものであり、 SF_2 はデータの質や関連性を計算するものである。 SF_3 は種内の感受性における諸相違を計算するものである。すなわち、この SF_3 の安全係数は、一般人口よりも感受性がより強い可能性がある一般人口内における諸集団、例えば、子ども、妊娠女性と未出生の子、老人もしくは病人の諸集団を保護するために用いられる。一般的には初期値10が SF_3 について用いられる。

当該の耐容濃度や耐容一日摂取量の算出に引き続いて、当該物質の健康基準限界値が、当該の関連する媒体について、当該の耐容濃度や耐容一日摂取量の数値を当該関連媒体につき与えられている標準曝露レベルによって割ることによって、導き出される。飲料水や外気の限界値を導き出すためには、大人の一日標準曝露が用いられている。このようにして、なんら個別具体的な注意が、通例においては、子どもの曝露に対して与えられていないのである。土壌の曝露については、しかしながら、その限界値の算出に使われる標準曝露は、土壌への曝露が子どもにとってとりわけ重要である(そして、決定的である)と考慮されるために、子どもの土壌曝露のためのある標準曝露値(一日土壌摂取もしくは一日皮膚土壌接触に対する評価値)である。さまざまな媒体を原因とする当該物質の一日総摂取量が当該物質の耐容濃度や耐容一日摂取量を越えないことを確実にするために、当該の耐容一日曝露レベルの一定程度の百分率(しばしば10%)が当該の関連媒体に割り当てられ、そして、この仕方において、他の重要な曝露経路、例えば、食物による曝露を計算することができる。

6.2 諸化学物質および諸化学製品

分類および表示

EU内においては、諸化学物質の分類および表示の諸規制は、[EUの立法形式としての諸命令の中において一個の類型をなしている、各加盟国のそれぞれに異なる当該の法制を接近させるために講じられる]全面的な調和措置のための諸命令(諸改正が付されているEEC1967)に基礎づけられている。デンマークにおいては、諸化学物質と諸調製品の分類、包装、表示、販売、および保管に関する制定法に基づく命令(MEM1997)は上のEU理事会命令を国内法化するものである。デンマークの上記命令は、ある化学物質もしくはある調整品が本来的に有する特性を、危害の同定とアセスメントの関連において評価するための諸規制を規定する。

危害の同定とアセスメントは、数多くの重要な毒物学上のエンドポイント、例えば、急性毒性、刺激や腐食の特性、感作性、反復投与毒性、生殖や発達上の影響、および遺伝子毒性と発がん性の特性にまで及ぶ。上の規制に従って危険であると考慮される化学物質は、諸記号や諸標識をもって、危険について、具体的な個別のリスクについて(例えば、R 警句) および、安全措置の助言の性質について(例えば、S 警句) 分類され表示される。

分類は、EU の諸指針 (諸改正が付されている EEC1967 の第 5 付属書)に従って行われる個別具体的な動物実験から得られる結果を基礎にして分類されるのが通例である。大半の研究においては、具体的な個別の年齢群が感受性を有する下位集団として同定されうるであろうか否かに関しては、なんら具体的な個別の注意は払われていない。

多数の R 警句や S 警句は、しかしながら、とりわけ子どもおよび / もしくは妊娠女性の保護に関連している。すなわち、

カテゴリ 1(ヒトに対して、生殖力に損傷を与え、あるいは、発達毒性を生じるものとして知られている物質)およびカテゴリ 2(ヒトに対して、生殖力に損傷を与え、あるいは、発達毒性を生じる場合と同じく顧慮されるべき物質)において生殖毒物として分類される諸化学物質は、R60 “生殖力に損傷を与える可能性がある” もしくは R61 “未出生の子に対して損傷を生じる可能性がある” でそれぞれ表示される。

カテゴリ 3(ヒトの生殖力についての懸念、もしくは、発達毒性影響の可能性に起因するヒトについての懸念を生じる諸物質)において生殖毒物として分類される諸化学物質は、R62 “生殖力が損傷を受けるリスクの可能性”、または、R63 “未出生の子に対する損傷のリスクの可能性” でそれぞれ表示される。

母乳中に有毒レベルで分泌されるとの認識もしくは疑念をもたれている化学物質は、R64 “母乳養育の赤ん坊に対して損傷を生じる可能性がある”と表示される。

S 警句の一つ、S2 “子供の手の届かないところに保管する”は、上記 EU 指針に従って分類される、あらゆる化学物質や調整品に対して割り当てられる。

包装、販売および保管

諸化学物質と諸調製品の分類、包装、表示、販売および保管に関する制定法に基づく命令 (MEM 1997)は、さらにまた、子どもが大半の危険な化学物質に接触しないことを確保する規制を含む。カテゴリ 1 および 2 に該当する発がん毒物、突然変異誘発毒物、または、生殖もしくは発達毒物として分類される諸化学物質と諸調製品は一般の人々に対して販売さ

れてはならない。

“非常に毒性がある”(Tx)や“毒性がある”(T)として分類される諸化学物質と諸調製品は警察の特別な許可を有する個々の一般の人々に対して販売されうるにすぎない。

諸化学物質と諸調製品は子どもの注意をひきつけると考慮される容器に入れて市場に売り出されてはならない。特定の分類の諸化学物質と諸調製品については、特別なふた(子どもの力では開けるのが困難なふた)が上記の容器のために使用されるべきであり、かつ、そのような製品は子どもの手の届かないところに保管されるべきである。

EU および経済協力開発機構におけるリスクアセスメント

EU および経済協力開発機構においては、化学物質のリスクアセスメントに関するもろもろの特有なプログラムが行われつつある。すなわち、EU では、ある命令(EEC1993a)が新しく通知される化学物質のリスク評価に関する規制を規定し、そして、2つの理事会規則(EEC 1993b, EEC 1994a)が既存化学物質のリスク評価に関する規制を規定する。デンマークは上記の EU 規制に従って当該のリスクアセスメントプログラムに参加しているが、しかし、何らの具体的な規則もデンマークにおいては当該の規制を国内法化するため公布されていない。

当該のリスクアセスメントの過程は、ヒトの健康および当該の環境の双方に関連するが、それは以下の一連の行為を必然的に伴うものである。すなわち、影響アセスメント(危害性の同定と用量(濃度)-反応(影響)アセスメント)、曝露アセスメント(諸ヒト集団もしくは諸環境分布が曝露される、または、曝露される可能性がある濃度/用量の見積もり)およびリスクの特性付け(あるヒト集団もしくはある環境分布における、ある化学物質に対する実際の曝露あるいは予測される曝露に起因して生起する高度の蓋然性がある諸有害影響の発生および重大性を見積もること)。当該のリスクの特性付けは当該ヒト集団内の3つの下位区分集団、すなわち、労働者、消費者、および環境により間接的に曝露される人について個別に遂行される。後者の2つの下位集団のみ子どもを含む。消費者および環境により間接的に曝露される人について当該リスクの特性付けを行う際に、当該の安全域(当該の無毒性量もしくは最小影響量と当該の推定曝露量との間の比率)を考慮するときには、当該の異種間差異(参照 6.1)が計算に入れられる。

いくつかの具体的な物質(例えば、フタレート類)について、子どもは諸消費者の中の一つの具体的な個別の下位集団として考慮されて来ている。なぜならば、子どもは、これらの物質に対して、大人について関連性を有するものであると考慮されない一つの仕方において、曝露される可能性があるためである。

EU あるいは経済協力開発機構のリスクアセスメントについての具体的な諸指針は、子どもや妊娠女性や未出生の子のためには、全く公布されていない。

利用可能なデータに基づくアセスメント

分類およびリスクアセスメントは利用可能なデータに基礎づけられる。一般的に、ある具体的な化学物質に関して利用可能なデータは、子どももしくは未出生の子が大人よりも感受性がより強いと考慮されるべきであるかに関して、ある評価をうける余地はほとんどない。生殖力、催奇形性に関して、データは 2500 種の高生産量の化学物質のわずか 20~30% についてのみ存在するに過ぎない。より少量において生産される数千もの化学物質については、このパーセンテージは相当より低いものとなることを見込まれる (Danish Board of Technology 1996)。

化学物質試験の実施

新規化学物質

通知されるべき新規化学物質(1981 年 9 月 18 日に先立つ 10 年間ににおけるある時点において EU 域内において市場に売りに出されなかった物質)については、トン数に関連する段階的な諸データ要件が公布されている。必要な試験数は当該化学物質の供給量に依存している。1 つの研究の諸結果は、一般的に、他の研究が着手されるに先立って評価されなければならない。

基礎設定試験の実施

基礎設定試験の実施は、ある EU 加盟国において、総計 1~10 トン / 年の量で製造され、あるいは、輸入されるある新規化学物質について、その製造業者、あるいは、輸入業者に対して要求される。何らの具体的な諸試験も、生殖に対する有害影響を探知するために要求されていない。しかしながら、上記量のレベルで諸新規化学物質につき、それらの化学物質が生殖毒性を生じさせる潜在的可能性について “スクリーニングを行う” べき旨のある要件が存在することが指示されている。

レベル 1 試験の実施

レベル 1 試験の実施は、上記の基礎設定試験の実施に付加されるものであり、一つの生殖力研究(1 動物種、1 世代、雌雄対象、最も適切な経路による投与)および一つの催奇形性研究(1 動物種、最も適切な経路による投与)を含む。レベル 1 試験の実施は、供給レベルが製造業者もしくは輸入業者につき 10 トン / 年に達するとき(もしくは、製造業者もしくは輸入業者につき EU 域内において累積的に 50 トン / 年に達するとき)、要求される場合がある。そして、レベル 1 試験の実施は、供給量 100 トン / 年(累積的に 500 トン / 年)のレベルにおいて、当該の通知者がなぜある特定の試験は適切ではないか、もしくは、なぜある代替的な科学研究がより望ましいことになるであろうかについて有効な理由を与えることができない場合においては、要求されるべきものとなる。

レベル 2 試験の実施

レベル 2 試験の実施は、高生産量の諸化学物質、すなわち、供給レベルが 1000 トン / 年(累積的に 5000 トン / 年)に達する諸化学物質について要求とされる。そして、レベル 2 試験の実施は、生殖力研究(3 世代研究: 生殖力に対する影響がレベル 1 で確証済みである場合

においてのみ)、周産期や出産後の諸影響に関する発達毒性研究、および、催奇形性研究 (上の各レベル 1 研究で用いられていない種)を含む。

1 トン / 年未満

総計 1 トン / 年未満の量で製造される新規化学物質については、生殖毒性に関する諸試験は何ら必要とされない。

既存化学物質

既存の高生産量の化学物質(1981 年 9 月 18 日に先立つ 10 年間におけるある時点において EU 域内において市場に売りに出され、かつ総計 1000 トン / 年の量を超えて製造された物質)については、利用可能とされるべきデータは、少なくとも、新規化学物質について実施することが要求される基礎設定試験を含むべきものとなっている。基礎設定試験のデータの何らかの欠落は、当該の化学物質の製造業者や輸入業者がその欠落しているデータを提供していないことを正当化することができない場合においては、すべて充填されるべきものとなるであろう。

6.3 美容用品

様々な年齢集団による美容用品の使用は、幼児や子どもを含めて近年を通じて増加している。その結果、美容用品による化学物質への曝露が増加しつつある。そして、このことが一般人口の間に観察されるアレルギーの罹患率の増加に寄与する一因子であることが示唆されている。幼児や子どもにとって問題となる美容用品の使用の増加を証拠立てる事例には、バスタブの入浴剤やシャワー時のボディーソープ、日焼け止用製品、ウェットティッシュ、ヘアケア製品(カラー剤、ブリーチ剤を含む)、および子ども向けの特定の美容用品が含まれる。

EU 内において、美容用品についての規制は全面的な調和措置のための諸命令 (諸改正が付されている EEC1967a)に基礎付けられている。デンマークでは、美容用品に関する制定法に基づく命令 (MEM1998a)は当該の EU 理事会命令を国内法化するものである。美容用品中の諸化学物質への曝露に対する当該の規制は、以下の異なる一覧表から組み立てられている。

付属書 1 は規制される異なる美容用製品の一覧を掲げている。

付属書 2 は美容用品の意図的成分として許容されない化学物質の一覧を掲げている。

付属書 3 は具体的な個別の諸限定に従って美容用品中に使用されうる諸化学物質の一覧を掲げている。

付属書 4 - 6 は、それぞれ、顔料、保存料、および、UV フィルターについてのポジティブリスト[すなわち、原則使用禁止における例外的使用許可一覧]を掲げている。

美容用品中の具体的な個別の諸化学物質への曝露に対して子どもを保護するために、いくつかの具体的な物質が 3 歳未満もしくは 12 歳未満の子ども用に意図されている美容用品から締め出されている。

美容用品に使用されうる諸化学物質についてもろもろの評価を行うことが EU 美容用品科学委員会において検討されている。その委員会がある具体的な物質について評価する際には、その物質について一日当たり見込まれる使用のための安全域が推定される。しかしながら、その推定のために行われる具体的な個別の諸考慮は、子どものために用いられることになるであろう製品中において化学物質が使用されていることを念頭に置きながら、何ら行われていない。

6.4 おもちゃと育児用品

EU 域内において、おもちゃに関する規制は全面的な調和措置のための諸命令に基礎づけられている。食品に誤解されうるおもちゃや製品の安全性に関する制定法に基づく命令(FST 1995)は、当該の EU 理事会命令 (諸改正が付されている EEC 1987, EEC 1988a,)を国内法化するものである。これらの規制に従って、おもちゃは、一般的に、危険な化学物質(化学物質や調整品の分類、包装、および表示に関する EU 理事会命令(EEC 1967)に従って分類される化学物質)を、総量として、有害な諸影響を子どもに対して発現させる量を含む場合があってはならないのである。さらに加えて、具体的な個別の[子どもへの]移行量の制限が、8 つの金属 (アンチモン、ヒ素、バリウム、カドミウム、クロム、鉛、水銀、セレン)について設定されている。しかしながら、ある具体的な個別のおもちゃ中のある化学物質についてのある安全移行量制限は、おもちゃ曝露に関するある現実的な最悪の暴露シナリオに基づいて設定されうるにすぎないものであることに注意が与えられるべきである。当該の最悪シナリオは、異なる種類のおもちゃについて、また、曝露の可能性はおもちゃの使用(や誤用)期間中にあるために、相当に相違するものとなる場合があるからである。

デンマークは 0~3 歳の年齢までの子ども用のおもちゃや育児用品におけるフタレート類の使用を禁止した。(MEM 1999)

EU は、3 歳未満の子どもによって口の中に入れられることが意図されている、6 つの具体的なフタレート類(ジイソノニルフタレート (DINP)、ジエチルヘキシルフタレート (DEHP)、ジブチルフタレート (DBP)、ジイソデシルフタレート (DIDP)、ジ-n-オクチルフタレート (DNOP)、ベンジルブチルフタレート (BBP))を 1 つ以上含むソフト塩化ビニールから作られるおもちゃや育児用品を市場に売りに出すことを禁止する措置を採択している(EU 1999)。

いくつかの他の構成国内規制が、子どもを彼らのおもちゃの使用を通して生じる化学物質への曝露から保護するために公布されている。

6.5 食物中の食品添加物、農薬および汚染物質

6.5.1 食品添加物

デンマークにおいては、食品添加物は、食品添加物に関する制定法に基づく命令(FM1997)によって規制されている。同命令は EU 理事会命令 (諸改正が付されている EEC1987,EEC1988 b)を国内法化するものである。もろもろの許可食品添加物の使用および使用量は”ポジティブリスト”(VFD1997)に掲載されている。当該食品添加物の使用レベルの設定は、実験動物に関する諸研究についての諸評価から考慮される“無毒性量”(NOAEL)から見積もられる許容一日摂取量 (ADI) に基礎付けられる。または、無毒性量が同定できない場合には、通例 100 のある安全係数を適用することによって得られる“最小毒性量”(LOAEL) に基礎付けられる。この安全係数は、当該の種内差異を計算にいれるよう、すなわち、当該の観察される諸影響が重大性において当該母集団内で変化する可能性のあることを計算に入れるよう考慮されている。当該の安全係数は、それによって、当該の化学物質への曝露から生じる可能性のある有害な諸影響から子どもや妊娠女性を保護するのである。

上の許容一日摂取量は乳幼児用調乳における食品添加物の使用を対象にするよう考慮されていない。なぜならば、通例の毒性試験の投与計画はこの使用状況を対象にしていなかったからである。それゆえ、具体的な個別の諸評価が乳幼児用調乳における食品添加物の使用につき実行されている。

総一日摂取量方法

許容一日摂取量を入手した後、当該添加物の使用レベルはいわゆる“総一日摂取量方法”を適用することによって導き出される。総一日摂取量方法とは、国家食品庁、現在ではデンマーク獣医および食品庁によって展開されたもので、エネルギー (カロリー) や水分の総

一日摂取量を考慮することに基礎付けられるものである。体重 1 kg あたりの水分摂取量は加齢によって変化するが、水分摂取量は小さな子どもにおいて最も多く、その後、子ども期を通じて急激に低下し、そして大人期を通じてより緩慢となる。その総一日摂取量方法は、2 才年齢における勧告水分摂取量である 100ml/kg 体重を、最大摂取量の積算の基礎として使用する。体重 1 k 当たりの食物(エネルギー)摂取量もまた年齢に依存する。その総一日摂取量方法は、1、2 歳の子どものための必要エネルギー量である 100kcal を、大人もまた十分に保護することになる食物摂取量の限界値のための一つの基礎として使用する。(Larsen1992)

6.5.2 農薬

販売および使用

販売や使用に先立って、製剤された当該の農薬製品中の当該活性本体は EU によって認可されなければならない。それに対し、当該製剤それ自体は、実際に行われる各構成国において、各生産量につき認可されなければならない。当該の活性本体は化学物質および製品の分類、包装、表示についての EU の諸規制 (もろもろの改正が付されている EEC 1967) に従って評価される(参照 6.2)。デンマークにおいては、当該の諸製剤は EU 理事会命令(諸改正が付されている EEC1991EEC1976)を国内法化する農薬に関する制定法に基づく命令 (MEM 1998b)に従って評価される。

当該の諸製剤についての評価は、具体的な個別の農薬使用についてのリスクアセスメントに基づいて行われ、それゆえ、一般的に大人の労働者に対して適用があるに過ぎない。子どもや妊娠女性もまた製剤された諸農薬に対して、例えば、庭および室内での農薬使用に引き続いて曝露される可能性があるのだが、そのようなもろもろの使用は、一般的には、当該の諸製剤についての評価には含まれていないのである。

一般人口を保護するために、化学物質と調整品の分類、包装、および表示についての EU の諸規制 (参照 6.2)に従って、“非常に毒性がある” もしくは “毒性がある” として表示される最も毒性のある製剤は、庭、公共の場、保育園などでの使用については許容されていない。上の製剤には、EU 規制におけるカテゴリ 1 および 2 において生殖毒性もしくは発達毒性を有する毒物として分類される諸物質を含む。もろもろの製剤は、デンマークにおいては、当該の活性本体がカテゴリ 1 および 2 における発がん性もしくは変異原性を有するものであるときには、禁止されている。さらにまた曝露が当該の取扱者許容曝露量 (AOEL)より大きいときも、当該製品の使用が承認されることはできない。当該の取扱者許容曝露量は、もろもろの動物研究から得られる当該の無毒性量 (NOAEL)に少なくとも 100 の安全係数が付されたものに基礎付けられる。製剤される諸農薬製品で、R41 “眼に対する

重大な損傷のリスク”の R フレーズ語句で“刺激性を有する”ものとして分類される製剤製品は、デンマークにおいては許容されない。

ある個別のリスク評価は、私的利用のために許可されていない諸農薬製品について専門家による散布を狙ってなされる私的住居用の再登録のためには行われない。しかしながら、温室用には、関連性がある場合において、この個別のリスク評価が再登録のための曝露について行われる。

子どもおよび/もしくは妊娠女性の保護に関連する具体的な個別の考慮がある特定の製剤を評価する際に計算に入れられる。哺乳期間中の仔動物に対する当該製剤の活性本体の諸影響に加えて生殖影響と発達影響に関する諸研究から得られるデータの提出がその製剤の認可のために要求される。

さらに加えて、当該製剤の活性本体についての許容一日摂取量を見積もる際には、安全係数の中の 1 つ、しばしば、10 と設定されるものが、種内差異、すなわち、当該の観察される諸影響は重大性において当該母集団内において変動する可能性のあることを計算に入れる。

食料品中の最大残留レベル (MRLs)

EU は食料品中の農薬について調和的な最大残留レベルを確立し設定しているが、それらは全ての構成国内において効力がある。デンマークにおいては、食料品中の農薬についての最大残留量に関する制定法に基づく命令 (FM1999a) が EU 理事会命令 (諸改正が付されている EEC 1976, EEC 1986a,b) を国内法化している。すなわち、多数の化学物質についての最大残留レベルは上の制定法に基づく命令の付属文書において与えられている。最大残留レベルの設定は、優良農業基準 (GAP¹) の諸原理、および、1 人当たり推定食物消費量に基礎付けられる。当該の最大残留レベルから当該の理論上の最大 1 日摂取量 (TMDI) が算出され、食品添加物について既に言及されているのと同じの手続き (参照 6.5.1) に従って見積もられる許容一日摂取量と比較される。

当該の理論上の最大 1 日摂取量が許容一日摂取量を超える場合には、より洗練された方法、すなわち、優良農業基準によって管理された試みに従って決定される現実的な残留中央値レベルや当該食物の加工から得られる残留の減少係数を用いる方法が、より現実的なある摂取量を算出するために使用される。もし、許容一日摂取量がそれでもやはり超過されているならば、その場合には、当該の提案されている最大残留レベルは確証され、設定されることが出来ない。

ある強い急性毒性をもつ農薬については、急性参照用量がさらに加えて見積もられ、急性毒性の諸影響に対して保護するために上の最大残留レベルと比較される。

デンマーク動物医および食品局は、多くの異なる食料品中の農薬残留量を分析している。最も頻繁に検出される農薬の推定摂取量は、大人についての平均摂取量が最大限で許容一日摂取量の数パーセントであることを指示する。それゆえ、大半の子どももまた食料品中に実際に存在する諸農薬への曝露から生じる有害な諸健康影響の可能性に対して保護される、と考慮される可能性があると言って良い。

EU においては、加工されたベビーフードおよび乳幼児用調乳中における個別の農薬の残留量について、ある一般的限界値、すなわち、0.01mg/kg が公布された(EEC 1998a,b)。この限界値は、農薬に対する曝露から生じる有害な諸影響に対して、非常に高度に子どもを保護するよう考慮されている。さらに加えて、具体的な個別の諸農薬 (前述の EU 命令文書の付属文書にそれらの一覧が掲げられている)はベビーフードおよび乳幼児用調乳の製造目的の農業産品においては使用されてはならない。これらの規制事項は、デンマークの農薬に関する制定法に基づく命令のある改訂において国内法化されることになっている。

注 1 農薬使用の優良農業基準は、有効かつ信頼できる害虫駆除のために必要な実際の条件に従って全国的に認可される、農薬の安全な使用を含む。同基準は最大限で当該の最高度の認可使用量に至るまでのある範囲のもろもろのレベルのもろもろの農薬散布を包含するが、それらの農薬は実行可能な最小総量の残留物を生じる態様において散布されるのである。

6.5.3 動物用医薬品

EU は動物由来のミルクや食べ物中の動物用医薬品について、調和措置のための最大残留レベル (MRLs) を確立し設定している。それらの最大残留レベルは EU の全ての構成国において効力がある (諸改正が付されている EEC 1990)。ある多数の物質についての最大残留レベルが当該の理事会規則の付属文書に示されている (諸改正が付されている EEC1990)。

動物用医薬品についての最大残留レベルは、体重 60kg の人がある一定の総量の肉と魚、および 1.5ℓのミルク (チーズとバターが含まれる) (“標準食品パッケージ”) を消費することを前提とする許容一日摂取量に基づいて制定されている。この “標準食品パッケージ” を子どもに関して使用することによって、ミルクの摂取量は過少に見積もられる。なぜなら、子どもはしばしば 1.5ℓ以上のミルクを飲むからである (第 3 章を参照)。しかしながら、肉および/または魚の摂取量はしばしば過大に見積もられることにある。なぜなら、子どもは一般的に大人よりもこれらの食品の摂取が少ないからである。このようにして、当該の許

容一日摂取量は、一般的には、子どもについて通常の状況下において超過されることはない。しかしながら、ある最大残留レベルがミルクについて（例えば、乳房内投薬のための製品）のみに設定され、かつ、上述の許容一日摂取量をもっぱらこの製品だけに割り当てられる場合には、子どもについてのミルク摂取の過少評価は、それゆえに、ミルク中の当該の特定残留物のレベルが当該の最大残留レベルの範囲内であるとしても、問題の許容一日摂取量を超過する結果を生じる可能性がある。

6.5.4 汚染物質

異なる発生源に由来する諸化学物質が食品中に存在する場合がある。デンマークでは、食品中のある一定の汚染物質に関する制定法に基づく命令（FM 1999b）は、関連する EU 理事会命令（諸改正が付されている EEC 1993c、EEC 1997）を国内法化したものである。いくつかの金属（鉛、カドミウム、水銀、およびスズ）、硝酸塩、ならびに真菌毒（アフラトキシンとオクラトキシン A）の限界値が付属文書に示されている。諸食品中の諸汚染物質の評価は、すでに諸食品添加物について言及されているものと同じの手順（6.5.1 を参照）に従って実行される。しかしながら、ある耐容一日摂取量（TDI）はある許容一日摂取量（ADI）に代わり、当該の汚染物質が諸食品にそれらを製造する目的で添加されていないことを表示するために見積もられる。さらに加えて、諸汚染物質の評価のためのデータベースは、諸食品添加物や諸農薬のためよりもより包括的ではない。それゆえ、より大きな諸安全係数が、当該の耐容一日摂取量が見積もられるときにしばしば適用される。

1983 年以来、デンマーク動物医および食品局は関連する食品中の多数の汚染物質のレベルを分析してきている。分析された諸汚染物質の諸レベルがここ数年の間に有意的に減少して来ている。それゆえ、妊娠女性への具体的な個別の食事アドバイスが必要であるとはまったく考慮されていない。

6.6 労働環境

デンマークでは、雇用者と労働者のための一般的な諸規制はデンマーク労働環境法（1998 年）に規定されているが、同法は若者に関する具体的な個別の規制を含む。これらの規制は、若者の雇用に関する制定法に基づく命令においてより一層具体的に示されている（AM 1996）。具体的な個別の諸規制が、さらにまた、労働の遂行に関する制定法に基づく命令において妊娠女性のためにも規定されている（AM 1994）。以上の諸規制は、若者と妊娠女性を彼らの労働環境による化学物質や調製品への曝露に対して保護するために公布されて来

ている。

若者

18 歳未満の若者のために具体的な個別の諸規制は、若者の雇用に関する制定法に基づく命令において規定されている（AM 1996）。同命令は関連する EU 理事会命令（EEC 1994b）の範囲を超えている。

一般的に、18 歳未満の若者が、上の制定法に基づく命令の付属文書 2a に一覧が記載されている具体的な化学物質や材料を用いて働くこと、もしくは他の仕方においてこれらの化学物質や材料に曝露することは許されていない。同付属文書の一覧に掲載されている大半の化学物質は化学物質や調製品の分類、包装および表示に関する EU の諸規制（諸改正が付されている EEC1967）によって規制対象となっている（6.2 を参照）ものであるが、以下のものが含まれている。

- “非常に毒性がある”（Tx）“毒性がある”（T）“腐食性がある”（C）“爆発性がある”（E）として分類される諸物質
- R フレーズ、すなわち R12、R39、R45、R46、R60、R61 が付されている物質
- “有害である”（Xn）かつ、少なくとも次の R フレーズ、すなわち R40、R42、R62、R63 の一つとして分類される諸物質
- “刺激性がある”（Xi）かつ R43 として表示される諸物質
- 発がん性を有するものとして考慮される諸化学物質や諸加工品についてのデンマーク労働環境サービスの一覧表に含まれる諸化学物質および諸材料、ならびに、それらに加えてまた 0.5% より大きな割合の上の諸化学物質を含有する諸材料
- 諸有機溶剤についてのデンマーク労働環境サービスの一覧表に含まれる諸有機溶剤に加えてまた 0.5% より大きな割合の諸溶剤を含む諸材料

妊娠女性

妊娠女性のために具体的な個別の諸規制は労働の遂行に関する制定法に基づく命令によって規定されている（AM 1994）。同命令は、問題点に関連する EU 理事会命令（諸改正が付されている EEC 1989、EEC 1992、）における一定の規制を国内法化したものである。他の諸規制は労働協約もしくは他の立法によって国内法化されている。

一般的には、妊娠女性の職場環境についての具体的な個別の評価は、化学物質への曝露が生じる諸影響も含めて、妊娠に対する諸影響の可能性を同定することが要請される。もしこの評価が何らかの妊娠への影響を同定するならば、より詳細なある評価が、妊娠女性と未出生の子に対する何らかのリスクを同定するために問題の影響の及ぼす範囲、性質、および、継続期間に関して要請される。もし何らかのリスクが同定されるならば、妊娠女性のその労働環境は改善されるべきであるか、もしくは、そのような改善が不可能な場合は、

妊娠女性は実際の労働環境から離脱させられるべきである。上の制定法に基づく命令の付属文書 4 は、妊娠中および授乳中のリスクを評価するとき、少なくとも考慮されなければならない化学物質の一覧を掲げている。次のものが含まれている。

- R40 、 R45、 R46、 R60、 R61、 R62、 R63、 および R64 で分類され、表示される諸化学物質ならびに諸材料
- 発ガン性を顧慮している 1993 年のデンマーク労働環境サービスの制定法に基づく命令第 300 号に規定されている諸化学物質および諸材料
- 溶剤を含有する揮発性化学物質を顧慮している 1988 年のデンマーク労働環境サービスの制定法に基づく命令第 52 号に規定されている諸化学物質および諸材料
- 農薬
- 揮発性吸入麻酔薬
- 水銀
- 鉛
- 細胞増殖抑制剤
- 一酸化炭素
- ある実証済みのリスクを皮膚摂取により引き起こす諸化学物質

6.7 医薬品

6.7.1 医薬品の登録

EU には、現在のところ、製薬会社が子ども用の新しい医薬製品を調査すべき義務的要件は何ら存在していない。

医薬品産業は、しかしながら、この年齢集団に対する治療上の利益を有することになる場合には、子ども用の医薬品の安全性と有効性を調査するよう誘引される（CPMP 1997）。十分な証拠書類が提出される場合には、当該の認可は子どもの治療に及ぶ可能性がある。

6.7.2 子ども、および妊娠中と授乳中の女性に対する投与のための諸原理

未出生の子に加えて幼児もまた、大人よりも諸医薬品の有害な諸影響に対して、潜在的には、感受性がより強いと考慮されている。子どもおよび妊娠中と授乳中の女性に対する薬物療法のための諸原理は以下に概要が示される。当該の諸原理および諸勧告は、デンマークにおいて登録されている調合薬のカatalog、Laegemiddelkataloget（1997）に記載され

ている。

子ども

Lægemiddelkataloget (1997) によると、幼児と子どもに対する計画的投与は困難であり、一般的には体重 kg 当たり医薬品 mg として投与される。

子どもと大人では医薬品に対する反応が相違するため、当該医薬品の大人用量を体重あたりで単純に比例的に修正することは、特に年少の子どもにとって安全でかつ有効な用量を確定するためには十分でない可能性がある。子どもにおける、また広範囲に相違する体格の成年における必用投薬量、心拍出量、肝血流量と腎血流量、および糸球体ろ過量は、体重よりも体表面積により十分に相関する事実が見出されている。この考え方によれば、子どもの用量は次の公式から計算されうる：

$$\text{子供の用量} = 1.4 \times \frac{\text{子どもの体表面積 (m}^2\text{)}}{1.8\text{m}^2} \times \text{成人の用量}$$

1.8m²とは70kgの成人の平均体表面積である。子どもの体表面積は、体表面積が体重の0.7乗に比例するという所見を使用して体重から求められる。(Rowland & Tozer 1995)。

子供の用量を決定するための他のアプローチは、当該医薬品をこの年齢集団において試験することであり、欧州特許医薬品委員会 (CPMP) は子ども用の医薬品の臨床調査に関する指針のための覚書を公表した (CPMP 1997)。

新生児、及び特に未熟児における薬物治療は特別な注意を必要とする。なぜなら、これらの生命の早期の段階においては、腎機能や肺機能は急激に変化するためである。それゆえこの年齢集団の用量は一般的に小児科の専門医に委ねられる。

妊娠女性

妊娠女性によって使用される医薬品を含む大半の化学物質は、胎盤を通過し、発達中の胚子や胎児の組織に侵入しうるのであるが、その結果として、それらの化学物質は、先天性異常のリスクもしくは他の発達影響のリスクを伴いうるものである (更なる詳細については2章および3章を参照)。

比較的、ほんのわずかであるが、化学物質や医薬品が催奇形性物質であることが知られている。しかしながら、それら以外の化学物質や医薬品によって催奇形性が誘発される潜在的可能性は完全に排除されえない。なぜなら、催奇形性が誘発される仕組みは十分に理

解されていないし、おそらく多要因によるものであるからである。それゆえ、あらゆる医薬品は潜在的なヒトに対する催奇形性物質として考慮されるべきであり、妊娠女性や妊娠を計画している女性の薬物療法は可能ならば回避されるべきである。しかしながら、慢性的な疾病を持つ女性の相当数は薬物療法に依存している。慢性的な疾病を持つ妊娠女性の薬物療法に関しては、その療法の利益とリスクが、当該の母親とその未出生の子のために、注意深く評価されるべきである。そして、薬物療法を行う場合においては、これらの女性たちは妊娠期間を通じて、非常に注意深く観察され、助言されなければならない。(Lægemiddelkataloget 1997)

ある一般診療としては、妊娠中の薬物療法は以下の原則に基づくべきである。
(Lægemiddelkataloget 1997)

- ・ 新薬を回避する。なぜなら、前臨床試験はヒトの胚子に対するリスクを必ずしも十分に排除するものではないからである。
- ・ 先天性異常のリスクが最も高い最初の妊娠3ヶ月間を通じて薬物療法を回避する。
- ・ 血しょう濃度を監視することによって薬物療法を管理する。
- ・ もろもろの医薬品の併用を避ける。

授乳中の女性

授乳中の女性に投与される大半の医薬品は母乳中において検出されうる(更なる詳細については2章と3章を参照)。母乳中の医薬品の濃度は大いに変動しうるものであるが、それは多くの異なる因子に依存しているからである。しかしながら、この分野における知識はまだ非常に限定されている。それゆえ、ある一般診療としては、授乳中の母親の薬物療法は回避されるべきである。もし薬物療法が回避されえないのであるならば、授乳中の子は非常に注意深く追跡調査されるべきである(Lægemiddelkataloget 1997)。

6.8 事前警戒原則

事前警戒原則とは、もろもろの症例やある科学的証拠を待つよりも、むしろ有害な諸結果の生起に対するもろもろの疑念を基礎として規制措置を開始する原則である。この報告書の文脈においては、事前警戒原則の使用は、十分に理解されていない当該の有害な諸結果の原因をなしている、潜在的な危害性を有するもろもろの曝露に対して、当該の人口集団内において脆弱性を有すると定義される諸集団を保護するねらいのために関連性を有すると言って差し支えない。

最初に立法との関連において事前警戒原則が実際に言及されたのは、1976 年のドイツの立法においてである。同法においては、事前警戒原則は Vorsorgeprinzip（事前配慮原則）と呼ばれている。すなわち“環境政策は、急迫する危害を警告すること、および、発生した損害を除去することによって十分に達成されるものではない。事前警戒的な環境政策は、さらに加えて、天然資源が保護されること、また、それらの資源に対する要求が配慮をもってなされることを求める。”上のドイツの制定法以降、また、様々な言葉遣いにおいて、事前警戒原則は一連の国際協定（例えば、1998 から以降の EU のアムステルダム条約）や宣言に取り入れられて来ている。これらの多くにおいて、同原則は、主に危害性を有する化学物質に関連して規定されているが、しかし、さらにまた、環境問題それ自体へのより広範なアプローチの実例をなしている（MST 1998）。

デンマークの立法においては、事前警戒原則は明示的に規定されていないが、同原則は、しばしば、様々な環境法、それらの中心的な制定法である環境保護法、化学物質と化学製品法、海洋環境法、および遺伝子テクノロジー法に対する政府による序説的な諸論評に反映されている。（MST 1998）

デンマークと海外の双方において、事前警戒原則に対する比重が近年において増大しつつある。環境問題の複合性の増大と一致して、政治家、企業および行政当局は、上の比重の増大によって生じている環境問題への伝統的アプローチへの疑念が環境に利益をもたらすこと、また、このことを通じて人々の健康に利益をもたらすことを可能にするよう期待されている。しかしながら、デンマークもしくは他の国のいずれにおいても、事前警戒原則が日々の業務において具体的に何に関わるものであるのか、またどのように適用されるべきであるのかは明らかではない。この問題についてある討議を行うために、また、事前警戒原則についてより十分に理解するために、デンマーク環境保護庁は 1998 年 5 月 29 日にある会議を開催した。その会議には、産業界の人々、研究者、環境保護組織、政治家、行政当局および他の利害当事者が出席した。同会議は明確な解答や容易な解決策を何ら提供しなかった。しかしながら、一般的には、発表者達の間には、また諸討議を通じて、事前警戒原則は立法と行政の双方のための政治規範として顧慮されなければならないという広範な合意が成立した。上の会議の討議において、事前警戒原則の実際の適用の仕方に関するより多くの指針が大いに必要であることが表明された。（Danish EPA 1998）。

最近では、欧州共同体委員会が事前警戒原則に関するコミュニケーション文書を公表した（EU 2000）。

6.9 概観

1 章において述べられているように、デンマーク政府は子どもと妊娠女性の保護のための行政上の措置に関する概要を省庁横断的に示すことに着手した。この概要は、また、本章において記述されている諸化学物質の分野に及ぶものでもある。そして、その概要から、個別の具体的な分野において、子どもと妊娠女性の保護を増強するために努力が求められるべきであることが結論づけられ、また、異なる政府部門において将来的に着手されるいくつかのことがらが提案されたのである。

諸環境因子と諸化学物質規制に関して、子どもおよび/もしくは妊娠女性の保護に対するより個別の具体的な重点が以下のことがらに関連する規制手段に置かれるべきであることが結論づけられた。すなわち、化粧品とおもちゃにおける化学物質の使用、EU のリスクアセスメント手続き、EU 構成国による空気、土壌および水についての限界値の導出に関連するリスクアセスメント手続き、ならびに、農薬（特に家庭用農薬）の認可および食品添加物と食品汚染物質についてのリスクアセスメント手続き、に関連することがらである。

6.10 参考文献

AM (1998). The Danish Working Environment Act, Statutory Order from the Ministry of Labour no 497 of 29 June, 1998. In Danish.

AM (1996). The Statutory Order from the Ministry of Labour no 516 of June 14, 1996, on young people's employment. In Danish.

AM (1994). The Statutory Order from the Ministry of Labour no 867 of 13 October, 1994, on the performance of the work. In Danish.

CPMP (1997). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, CPMP/EWP/462/95.

Danish EPA (1998). The precautionary principle. Extracts and summary from the Danish Environmental Protection Agency's conference on the precautionary principle, Eigtveds Pakhus, Copenhagen, 29 May 1998.

EEC (1999a). Commission directive 1999/39/EC of 6 May 1999 amending Directive 96/5/EC on processed cereal-based foods and baby foods for infants and young children.

EEC (1999b). Commission directive 1999/50/EC of 25 May 1999 amending Directive 91/321/EC on infant formulae and follow-on-formulae.

EEC (1997). Commission Regulation (EC) No 194/97 of 31 January 1997 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs.

EEC (1994a). Commission Regulation (EC) No 1488/94 of 28 June 1994 on risk assessment for existing substances.

EEC 1994b). Council Directive 94/33/EC of 22 June 1994 on the protection of young people at work.

EEC (1993a). Commission Directive 93/67/EEC of 20 July 1993, laying down the principles for the assessment of risks to man and the environment of substances notified in accordance with Council Directive 67/548/67.

EEC (1993b). Council Regulation 793/93/EEC of 23 March 1993 on the evaluation and control of the risks of existing substances.

EEC (1993c). Council Regulation (EEC) No 315/93 of 8 February 1993 laying down Community procedures for contaminants in food.

EEC (1992). Council Directive 92/85/EEC of 19 October 1992 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding.

EEC (1991). Council Directive 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market.

EEC (1990). Council Regulation (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990 laying

down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.

EEC (1989). Council Directive 89/391/EEC of 12 June 1989 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health of workers at work.

EEC (1988a). Council Directive 88/378/EEC of 3 May 1988 on the approximation of the laws of the Member States concerning the safety of toys.

EEC (1988b). Council Directive 89/107/EEC of 21 December 1988 on the approximation of the laws of the Member States concerning food additives authorised for use in foodstuffs intended for human consumption.

EEC (1987). Council Directive 87/357/EEC of 25 June 1987 on the approximation of the laws of the Member States concerning products which, appearing to be other than they are, endanger the health or safety of consumers.

EEC (1986a). Council Directive 86/362/EEC of 24 July 1986 on the fixing of maximum levels for pesticide residues in and on cereals.

EEC (1986b). Council Directive 86/363/EEC of 24 July 1986 on the fixing of maximum levels for pesticide residues in and on foodstuffs of animal origin.

EEC (1978). Council Directive 79/112/EEC of 18 December 1978 on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs for sale to the ultimate consumer.

EEC (1976a). Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products.

EEC (1976b). Council Directive 76/895/EEC of 23 November 1976 relating to the fixing of maximum levels for pesticide residues in and on fruit and vegetables.

EEC (1967). Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances.

EU (2000). Communication from the Commission on the precautionary principle. Commission of the European Communities, Brussels, 2.2.2000 COM(2000) 1 final.

EU (1999). Commission Decision of 7 December 1999 adopting measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of the substances di-iso-nonyl phthalate (DINP), di(2-ethylhexyl phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), di-iso-decyl phthalate (DIDP), di-n-octyl phthalate (DNOP), and butylbenzyl phthalate (BBP). 1999/815/EC.

FM (1999a). The Statutory Order from the Ministry of Food, Agriculture and Fisheries no 465 of June 15, 1999, on maximum residue levels for pesticides in foodstuffs. In Danish.

FM (1999b). The Statutory Order from the Ministry of Food, Agriculture and Fisheries no 57 of January 22, 1999, on certain contaminants in foodstuffs. In Danish.

FM (1997). The Statutory Order from the Ministry of Food, Agriculture and Fisheries no 942 of December 11, 1997, on food additives. In Danish.

FST (1995). The Statutory Order from the National Consumer Agency of Denmark no 329 of May 23, 1995, on safety regarding toys and products which can be mistaken for foodstuffs. In Danish.

Larsen JC (1992). Food additives, Positive list. Philosophy, regulation, special conditions. In: Risk Management and Risk Assessment in Different Sectors in Denmark, Proceedings from the ATV Conference "Risk Management, Hazard and Risk Assessment in Connection with the Setting of Limit Values for Chemicals" June 1992, ATV Danish Academy of Technical Sciences, 109-124.

L?gemiddelkataloget (1997). Dosing of drugs to children, 38-40; drugs and pregnancy, 45-46; secretion of drugs into breast milk, 46. In Danish.

MEM (1999). The Statutory Order from the Ministry of Environment and Energy no 151 of March 15, 1999, on prohibiting the use of phthalates in toys to children at the age of 0 to 3 years and in certain childcare products etc. In Danish.

MEM (1998a). The Statutory Order from the Ministry of Environment and Energy no 303 of May 18, 1998, on cosmetic preparations. In Danish.

MEM (1998b). The Statutory Order from the Ministry of Environment and Energy no 241 of April 27, 1998, on pesticides. In Danish.

MEM (1997). The Statutory Order from the Ministry of Environment and Energy no 801 of October 23, 1997, on classification, packaging, labelling, sale and storage of chemical substances and preparations. In Danish.

MST (1998). The precautionary principle. Extracts and summary from the Danish Environmental Protection Agency's conference on the precautionary principle, Eigtveds Pakhus, Copenhagen, 29 May 1998.

MST (1992a). Health based evaluation of chemical substances in drinking

water. Guideline Nr. 1 1992 from the Danish Environmental Protection Agency. In Danish.

MST (1992b). Industrial Air Pollution Control Guidelines. Guideline Nr. 9 1992 from the Danish Environmental Protection Agency.

Rowland M and Tozer TN (1995). Age and weight. In: Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications. Third edition. Williams & Wilkins, 241-243.

VFD (1997). List of food additives to be used in foodstuffs. "Positivlisten". Danish Veterinary and Food Administration

1 <#1> GAP in the use of pesticides "includes the nationally authorised safe uses of pesticides under actual conditions necessary for effective and reliable pest control. It encompasses a range of levels of pesticide applications up to the highest authorised use, applied in a manner which leaves a residue which is the smallest amount practicable."

7 章 要約、結論および勧告

懸念、すなわち、幼児と子どもはもろもろの環境化学物質への曝露から生じるリスクが大人よりもより高いとの懸念が提起されて来た。とりわけ、この重要な論議は、幼児と子どもが有する潜在的により高い曝露の可能性および諸化学物質の有害な諸影響に対する脆弱性の増加に重点を置いて来た。1998 年に、デンマーク政府は「もろもろの危険な物質に対する子どもおよび妊娠女性の保護」に関する、省庁横断的な概観に着手した。その結果、ある会議が、1998 年 10 月に、この話題に対してより注意を払うため、また、なお一層の展開が必要となる可能性があるか否かを論議し同定するために行われた。同会議における論議から得られた全体的な印象は、子どもと妊娠女性は、諸化学物質への曝露から生じる諸影響に関して特有なリスクを負う諸集団として一般的に認識されるべきである、というものであった。その一つの結果として、現下のプロジェクトはデンマーク環境保護庁によって着手されたのである。

7.1 要約

7.1.1 プロジェクトのねらい

このプロジェクトの目的は、ヒトの、胚子、胎児、出生後の期間（約 18 歳に達するまで）における諸化学物質への曝露および諸化学物質に対する脆弱性について、一つの詳細な再検討を精密に行い、それらについての知識を更新することであった。この報告書は、子どもおよび未出生の子を諸環境化学物質に対して保護するために、デンマーク環境保護庁により将来において行われる規制作業のために科学的基礎を形成するよう意図されている。従って、この報告書は、第一次的には、デンマーク環境保護庁が責任を有する、諸化学物質ならびに規制の諸側面に重点を置いている。しかしながら、他の諸化学物質、例えば、医薬品は、それらがこの報告書の文脈を例証する実例を提供するものであるときには、上の化学物質に含められた。

7.1.2 生物学上の感受性

器官の感受性の年齢に関連する諸相違は、遺伝的、生理的、および代謝上の諸因子、当該物質の作用メカニズム、ならびに、用量-影響関係や用量-反応関係を含む、毒物動態と毒物

動力上のもろもろのパラメーターの機能の一つの結果である。毒物動態上の諸側面は、ある特定の物質の、吸収、分布、代謝による変換、および排泄に及ぶ。毒物動力上の諸側面は、器官の感受性および細胞保護メカニズムのようなパラメーターに及ぶが、それらのパラメーターは、当該の物質が毒性の発現部位に存在するために生ずる何らかの影響もしくは反応の程度を決定する。

ヒトの発達における感受期

胚子 - 胎児期

母体膜を通過する諸化学物質は、さらに加えて、障壁となる胎盤も通過する高度の蓋然性がある。胎盤は化学物質に対して浸透性があるので、ほとんど全ての生体異物が胎児の体内循環に入る。それゆえに、胎児は母親の血液中を循環する生体異物に対して一般的に保護されていない。

着床前の期間を通じて、受胎産物は、一般的に、もろもろの古典的奇形の誘発の関連において外因性の諸損傷に対して不応性があると考慮されている。しかし、胚子の死亡誘発および/あるいは潜伏性の発達上の欠損が（例えば、DDT もしくはニコチンへの曝露から）生じる場合がある。化学物質により誘発されるもろもろの古典的奇形および/あるいはそれらの症候群は、一次的には、器官形成期間を通じて妊娠早期に誘発される。そのような催奇性物質としてよく知られている実例は、細胞成長抑制剤、サリドマイド、およびジエチルスチルベストロール（DES）である。

上に引き続く胎児期（妊娠 8 週後）における諸化学物質（例えば、エタノールやメチル水銀）への曝露は、主要な奇形をもたらす結果となるとは考慮されていない。しかし、依然として発達しつつある個別の具体的な受容体や分子標的に影響を与える諸物質への感受性が、多数の発達過程に対して深刻な諸影響をもたらす可能性がある。ヒトにおいてそれらの影響と変化が胎児期に誘発することに関する情報は相対的に乏しい。しかし、実験動物の研究に基づいて、この期間は、いくつかの成長や機能の攪乱に対して胚子の段階よりもより敏感であることが明らかになっている。しかしながら、ヒトにおいては、上の損傷が、出生前の、もしくは、出生後の諸事象の何れによって引き起こされているかを解釈することが困難な場合がある。

最近 10 年間にわたって報告された多数の研究成果は、人生の早期における、もろもろの環境因子への曝露が人生におけるその後の疾病リスクを増加しうることを示唆している。そのような研究成果を説明するために、幼児期における生理的プログラミングもしくは生理的刷り込みの観念が出現した。上のような遺伝的プログラミングに対する干渉が存在することはさまざまな試験系により実証されて来たが、それは、生涯を通じて持続する有機的組織形成上の諸影響を発揮する、ある感受期もしくはある感受ウィンドウをなす発達期間中における、ある因子の当該の作用を映し出すものである。

周産期と出生後の期間

周産期および出生後の期間は、とりわけ、中枢神経系の生理学的発達に関して脆弱性を有する期間であることが明らかである。ヒトに関して、もろもろの有毒物質（例えば、メチル水銀、TCDD）への周産期の発達期間中における曝露は、機能／行動に関して持続的な諸影響を誘発し、それらの影響は、たとえ形態学的に明らかではないにせよ、生後間もなく、もしくは、人生の後において現われる、との証拠が存在する。出生後において、神経系、免疫系、および内分泌／生殖系の生理学上の発達は思春期に至るまで発現し続ける。それゆえ、出生後の期間もまた脆弱性を有すると考慮されなければならない。授乳期間を通じて、幼児は諸化学物質に対して母乳を通して曝露される。多数の器官の諸機能性は依然として未成熟のままであり、そのため新生児は生体異物に格別に感受性を有すると言って差し支えない。

毒物動態と毒物動力

ある化学物質に対する感受性の年齢依存的な諸相違は、毒物動態もしくは毒物動力のいずれかにおける、あるいは、それらの双方における諸相違に起因する可能性がある。毒物動態／毒物動力における年齢依存的な諸相違は、実験動物およびヒトの双方において生じている。いくつかの具体的な個別の物質を除いて、必ずしも多くのことは、ある合成物質に対する当該の反応がもろもろの年齢群の間において相違する可能性があるか、また、なぜ相違する可能性があるのかについて認識されてはいない。

毒物動力

一般的に、もろもろの器官もしくはエンドポイントに対するもろもろの生体異物の諸影響が子どもと大人において類似する場合は明らかである。例えば、大人に観察される肝臓の壊死は、子どもにおいてもまた観察される。毒物動力に関して言えば、年齢依存的な諸相違は、当該の神経系、免疫系、および内分泌／生殖系の生理上の発達が思春期まで発現し続けるのであるから、一次的には、諸化学物質が当該の胚子、胎児、および子どもの発達に対して持つ可能性がある、当該の個別具体的でかつ比類のない影響に関連している。更に加えて、種々の生体異物のためのもろもろの受容体および他の諸分子標的が胚子、胎児および子どもの期間を通じて連続的に発達し続けているからである。このことは、受容体 - 生体異物間の相互作用の帰結における年齢依存的なもろもろの相違を引き起こす可能性があり、また、もろもろの生体異物が幼児と大人において正反対の諸影響を生じる結果をもたらす場合さえあると言って良い。

毒物動態

妊娠期間中、多数の生理学上の変化が、母体の有機的組織体の中において、胎児と生殖組織の急速な成長の一つの結果として、また、それらの成長を支えるために起こる。これら

の変化は、もろもろの異なる仕方において、生体異物の摂取、吸収、分布、代謝および排泄に影響を与える可能性がある。ヒトの胎児とヒトの胎盤は代謝能を有するが、しかし、これらの代謝を行う実体が生体異物の動態の全体に対してなす寄与はおそらくごくわずかである。

幼少期の早期において、ヒトの器官は依然としてむしろ未成熟であり、さまざまな成熟過程が起こっている。これらの因子の全てが複合していることは、もろもろの化学物質の吸収、分布および排出に対するこれらの因子の純影響の予測を困難にする。しかしながら、胃腸系、肝臓および腎臓の成熟は、一般的には、生後 6～12 ヶ月の範囲内において起こる。幼少期の末期に至るまでに、代謝活性および排泄に関連する大半の過程は、おそらくは、ほとんどの合成物について大人のそれに比較しうるものになる。諸器官の未成熟な機能のために、新生児および幼児はより低い体内変換能および排出能を有すると言って良い。このことは、新生児および幼児の個体の、諸生体異物を解毒し排泄する能力をより低いものにし、それによって、もろもろの有毒物に対してそれらの個体をより脆弱にする。他方で、もし毒性が生体内変換を経て産出される有毒な中間体によってもたらされるのであれば、幼児たちは感受性がより弱い可能性がある。

その後の幼少期末期ならびに子ども時代における諸生体異物の代謝と排泄は、そのより高い基礎代謝率と相対的な肝臓の大きさのために、大人と同等であるか、または、大人における場合よりはより高い可能性がある。諸生体異物の代謝において存在するもろもろの年齢依存的な欠損について一般化を行うことは、もろもろの酵素系が異なる時点で成熟するために困難である。代謝がその大人値に類似するものとなる年齢は各合成物について異なるというて差し支えない。

7.1.3 曝露

幼児と子どもは、環境中の一定の諸化学物質に対して大人よりもより大きい程度において曝露される。何故ならば、幼児と子どもは、体重を基礎にすれば、大人よりもより多くの空気を吸い、より多くの水を飲み、そしてより多くの食べ物を食べているからである。加えて、彼らの行動パターン、例えば、生来的に好奇心があること、地面に密着して遊ぶこと、そして、彼らの手やものを口の中へもっていく行動は、環境中の諸化学物質に対する彼らの曝露を増加させる。子どもには、さらにまた、大人よりもより長い年月の人生が彼らの前方にある。そのため、彼らには慢性の病気が発病するより多くの時間がある。それらの慢性の病気は、症状が現れるまで数十年かかり、それゆえ、早い時期の環境による曝露によって引き起こされる可能性がある。長い潜伏期間を伴う病気には、アスベストによる中皮腫や日光による皮膚がんやベンゼンによる白血病などのような幾種類かのがんが含まれている。更にまた、生体中に蓄積するもろもろの物質は、この点に関連して、懸念の

対象になる可能性がある。

未出生の子

妊娠した母親の血流に入り込む大半の化学物質は胚子／胎児へ分布されることになる。出生前の子の曝露は、このようにして、その母親の曝露パターンを映し出すものである。当該の母体の組織や器官に蓄積されるもろもろの残留性物質は当該の出生前の子に再分布される可能性がある（例えば、母体の骨に堆積する鉛）。

幼児と子ども

ヒトの母乳

幼児は授乳を通して諸化学物質に曝露される。もろもろの残留性のある有機ハロゲン化合物（例えば、PCB やダイオキシンや臭素化難燃剤）は脂肪組織に蓄積する。そして、これらの物質は、大人と同等に比較が出来るほど大人よりもはるかにより高い摂取量を乳児に供与するレベルで、人の母乳中に排泄される。

飲み水

生体異物（例えば、農業用殺虫剤やその他の産業用化学物質）による汚染と同様にまた、高レベルの天然成分（例えばフッ化物、銅および硝酸塩）による不純物の混入とに起因する飲料水の汚濁は、すべての個人にとって潜在的な健康上のリスクとなる。幼児と子どもは、しかしながら、より高いリスクに曝されている。なぜなら、子どもは、体重を基礎とすると、大人の 5 倍に匹敵する量の水を飲むからである。

食事と飲料

幼児と年少の子どもには大人とは違った食事のパターンがある。それは、子どもが体重 kg. につきより多くの食物を摂取すること、そして、しばしば、さらに加えて、子どもには特別な食べ物の好みや必要があるからである。体重を基礎にすると、主要な食品群（果物、野菜、パン、穀物、肉、魚、卵）の平均消費量は年少の子ども（1 歳半から 4 歳半）においては、大人平均消費量の約 2 倍から 2.5 倍であると報告されている。乳製品（ミルクを除く）および菓子類（砂糖を含む）に関しては、大人の数値の 5 倍にあたる消費量が報告されている。ミルクおよび飲料に関しては、年少の子どもによる消費量は、それぞれ、大人の消費量よりも、9 倍および 16 倍高いと報告されている。

空気

子どもは大人と比較してより多量の空気を吸う。またその際、子どもは、しばしば、より高いレベル（例えば、遊んでいる間）の活動を行い、それゆえに、子どもは呼吸のペース

を増大させる。ある状況においては、子どもには、更に加えて、あるより高度の曝露が、例えば、車輛の排出ガスに対して存在する。それは、子どもが、彼等の身長のために、車輛の排気により近い位置で空気を吸うからである。

皮膚接触による曝露

幼児や子どもを含めてさまざまに異なる年齢群による美容用品の使用が近年増大して来た。その結果として、美容用品による化学物質への曝露が増大しつつある。幼児や子どもの間でますます用いられている製品の例には、育児用品、入浴用品、サンケア用品、ウェットティッシュ、ヘアケア用品（ヘアカラーやブリーチを含む）および子ども向けの特別な化粧品（例えば、フェイスペイント）が含まれる。美容用品と育児用品は繰り返し用いられることがよくあり、また皮膚の比較的に広い表面に用いられる。もし皮膚の炎症や皮膚の損傷があれば、これらの製品からの化学物質の吸収は増加する可能性がある。

行動上のもろもろの相違

幼児と子どもは本来好奇心が強く、絶えず周囲の環境を吟味する。とりわけ、諸化学物質への経口曝露は、それが手 - 口への行動（例えば、土やちりから汚染物質を摂食すること）および、物 - 口への行動（例えば、おもちゃから移るフタレート類の摂食、おしゃぶりや天然ゴム製の乳首から移るメルカプトベンゾチアゾールの摂食）に起因するために、幼児や年少のこどもに特有である。それゆえに、経口曝露は、大人と比較してこの年齢群にとっては諸化学物質へのより高いある曝露リスクを現出させるものである。多数の異なる化学物質や製品、主に、家庭用化学物質、有機溶媒、薬剤、刺激性ガス、煙中の窒息性物質、および有毒動植物や有毒菌類もまた、子どもにおけるより高い曝露の一因をなしている。

7.1.4 試験実施の方法論

十分に計画され実証されるもろもろの疫学研究は、一つの明瞭な優位点を、もろもろの実験動物に対する諸研究に対して、ヒトにおける諸健康影響について最も関連性のある情報を供与する点において、また、このようにして実験動物からの補外を回避する点において有している。しかしながら、疫学研究もまたもろもろの限界を有する。とりわけ、諸化学物質の曝露を環境レベルで決定し確定する際に限界を持っている。加えて、疫学データは当該の化学物質が社会に導入されてしまった後になって初めて入手されうるに過ぎないものである。

十分な疫学データが大半の化学物質について不足しているため、動物種における毒物研究が一つの重要な役割を危害性の同定およびリスクアセスメントにおいて果たす。新しい化学物質に関しては、動物における毒物学的研究が生体内の毒性データを得る唯一の仕方である。

ある。

多数の異なる実験方法が胎児期や出生後の期間における諸化学物質のもろもろの有害影響を調べるために用いられている。いくつかの試験は標準化され、諸指針がさまざまな政府機関および国際組織から発表されている。もろもろの標準化された生殖毒性試験が、ある多数の発達上の影響、例えば、奇形、発育の遅れ、胎児死亡や出生後死亡、生殖力、および中枢神経系に対する機能上の影響に関する情報を提供することができる。二世世代生殖毒性研究のための一つの改訂案（OECD TG 416）中には、仔孫世代における精子の質および発情周期に対する影響アセスメントが加えられた。しかしながら、市場に売りに出される化学物質の大部分は標準化された生殖毒性試験に従って検査されて来ていないことは注意されるべきことである。このようにして、上述された多数の発達上の影響は検討されて来ていないのである。とりわけ、発達中の脳に対する影響に関する調査は稀である。発達神経毒性研究のための OECD 指針は依然として単なる一つの草稿に過ぎず、それゆえ、現在使用されている試験のためのもろもろの戦略に含まれていない。

成体動物における反復投与毒性試験の実施は、成長、臨床症状、血液学、生化学、臓器重量、臓器の病理学や組織病理学の調査により、全身毒性に関する当該の潜在的可能性についての情報を提供する。もろもろの生殖毒性試験における全身影響の調査は、成体動物に対するもろもろの反復投与毒性研究ほどには包括的でない。成体期に比較される当該の発達段階の感受性を決定するためにある十分な背景の根拠を持つためには、もろもろのエンドポイントが双方の年齢群について類似的に調査される諸研究が必要となる。理想的には、このことは、もろもろの発達神経毒性のエンドポイントを組み入れながら、かつ、もろもろの反復投与毒性研究におけるものと類似的に仔孫において行われる、もろもろの全身影響についての諸調査によって補われる一つの二世世代試験を要求するものとなるであろう。

医薬品については、現時点において、EU では、製薬会社が新しい医薬製品を子どもに対して調査すべき義務的要件は存在していない。しかしながら、産業界は、もしある製品がこの年齢群にとって治療上の利益を有することになる場合には、その製品の子どもに対する安全性と有効性を調査するよう迫られている。医薬品の子どもに対する臨床調査に関するもろもろの指針が欧州商標登録医薬品委員会（CPMP）によって公表されている。同指針は、子どもに対する医薬品試験の実施に先立って要求される科学的データ、ならびに、以前の動物のデータやヒトの安全性データが不十分であるときにおこなわれるべき幼若動物の安全性研究における問題点を提示している。

7.1.5 もろもろの個別具体的な物質 - 曝露と諸影響についてのもろもろの実例

医薬品を含む多数の化学物質について、生物学的な感受性および／または曝露に関する差異が大人と子どもの間において存在することがもろもろの文献で報告されて来ている。本報告書において引証された例には、アルコール、タバコの煙、外気汚染、農薬、医薬品、PCB 類、ダイオキシン類、ポリ臭化難燃剤、フタル酸類、鉛、水銀、銅、ホウ酸、および硝酸塩と亜硝酸塩が含まれている。これらの例は、本報告書の文脈を例証する実例であり、それゆえ、全ての問題となる事例と側面に及ぶ一つの網羅的な概観をなすものでは決してない、ということが強調されるべきであろう。

7.1.6 規制

もろもろの化学物質への曝露から生じる有害な諸影響に対して最良の可能な保護を確保するために、いくつかの規制が異なる分野において公布されて来ている。環境中の化学物質の曝露から子どもや妊娠女性や未出生の子を保護することに最も関連性を有するデンマークの諸化学物質規制が本報告書において要約されている。

上述の諸化学物質規制は当該の化学物質の使用に関連するもろもろの有害影響やリスクに関する既存の知識に基づいていることが注目されるべきである。使用されている大多数の化学物質について、たとえ存在するとしても、非常にわずかな知識のみが、それらに関連する曝露シナリオおよび／もしくは未出生の子を含む子どもの脆弱性に関して存在しているに過ぎないのである。

1998 年にデンマーク政府は、子どもと妊婦を保護するための行政上の対策に関して、一つの省庁横断的な概観を行うことに着手した。この概観から、具体的な個別の諸分野において、子どもと妊娠女性の保護の向上のために更なる努力が必要であることが結論された。将来において異なる政府部門で主導されるいくつかのことがらが提案された。

もろもろの環境因子や化学物質規制の領域内で、より多くの注意が子どもおよび／または妊娠女性の保護に対して、以下の関連において払われるべきであると結論付けられた。

すなわち、

- ・ 美容用品やおもちゃにおける諸化学物質の使用
- ・ EU におけるリスクアセスメント手続
- ・ 構成国が大気、土壌、および水中の諸化学物質について限界値を導出することに関連するリスクアセスメント手続

- ・ 農薬（とりわけ、家庭内使用のための農薬）の承認および食品添加物や食品汚染物質のリスクアセスメントのための手続

である。

7.2 結論

もろもろの環境化学物質への曝露によって生じる有害な諸健康影響についての現行の知識の大部分は、大人に関する諸研究に由来する。同様に、現在の諸規制の多くは、子どもに対するもろもろのリスクを具体的には含まないデータに基礎付けられている。しかしながら、子どもは大人とは異なる身体的、生物学的、社会的環境を持ち、これらの因子がすべて子どもと大人の間に見られる諸化学物質に対する反応のもろもろの相違に寄与する可能性がある。また更に、子どもには、その将来に大人よりもより長い年月の生活がある。それゆえ、子どもには、発症に数十年を要し、また、早期における環境曝露が引き金となって引き起こされる可能性があるもろもろの慢性疾患を発病するためにより多くの時間がある。このことは、子どものために一つの独特な懸念を、いくつかの発がん性物質への曝露に関連して、また、有機的組織体である生体中に蓄積するもろもろの物質について生じさせている。

7.2.1 生物学的感受性

多数の事件において、未出生の子および幼児は有毒な諸影響に対して大人よりもより脆弱性を有することが報告されている。もろもろの急速な成長と発達の期間が、未出生の子および子どもに、個別の具体的なもろもろの毒性エンドポイントに対して感受性を生じさせるのである。さらに、上の毒物動力上のもろもろの因子に加えて、例えば、吸収や排泄や代謝能の毒物動態におけるもろもろの相違もこれらの期間中における感受性のある増加に寄与する因子となる可能性がある。

ヒトの発達における感受期

発達上のもろもろの欠損は主にもろもろの出生前の期間および周産期間中に引き起こされる。これらの期間は最も脆弱性を有する諸期間であると考慮されるべきである。出生後の期間が神経系、免疫系、内分泌系 / 生殖系の生理学的発達に関して脆弱性を有することは明らかである。なぜなら、これらの系は青年期まで発達し続けるためである。もろもろの発達過程に対するもろもろの損傷は、形態学的には明白ではない場合があるが、それにも

かわらず、もろもろの機能障害を人生の後年において生じる可能性があるとの認識が今や増大しつつある。現行の実験データベースに基づくならば、この点に関する懸念は、その大半がもろもろの行動障害ならびに生殖障害のリスクに関連して来ている。

現在の知識は、しかしながら、大人（や成体）と比較される胎児（や胎仔）／幼児（や幼仔）の感受性の増加に関してある全面的な一般化を可能にするものではない。なぜなら、胎児（や胎仔）／幼児（や幼仔）における感受性が大人（や成体）に対して体系的に比較されている研究はごく限られた数しか存在しないからである。いくつかの実例は、しかしながら、重大な諸影響が、胎児（や胎仔）／幼児（や幼仔）において、大人（や成体）に対して諸影響を生じない用量レベルで見い出されうることを明示している。胎児（や胎仔）のためには、一般的に、当該の妊娠動物における顕著なもろもろの有毒影響が通例において、さらにまた、その胎仔における諸影響も引き起こすことが認識されている。すなわち、胎児（や胎仔）の感受性が大人（や成体）のそれよりもより弱いと見られることはまれである。

毒物動態

子どもと大人の間における毒物動態上のもろもろの相違に関して、諸実例は、発達期と成熟期の間を通じて、子どもにおける化学物質への曝露に対する感受性は大人におけるよりも強い、大人と同等である、あるいは、大人よりも弱いことすらある可能性が存在することを明示している。子どもは、子ども間における差異可能性に関する毒物動態上の視点からすれば、こども間の毒物動態上の差異可能性が一般的に大人間における差異可能性と類似の大きさを有することが明らかであるために、一つの特異的な集団を表すとは思われないのである。

毒物動力

毒物動力上における年齢依存的なもろもろの相違は、一次的には、諸化学物質が胚子、胎児、および子どもの発達に対して有する可能性のある特異的かつ比類のない諸影響に関連付けられている。しかしながら、こども間における毒物動力上の差異可能性と同様にまた、未出生の子を含めて子どもと大人との間の毒物動力上のもろもろの相違を評価するためには不十分なデータが存在するのみである。

概言すれば、当該の生物学上の感受性についてある具体的な化学物質につき存在する、年齢に関連するもろもろの相違は、もし十分なデータが有害な諸健康影響に関して異なるもろもろの人生の期間（胎児期、新生児期、子ども期、青年期、および大人期）を通じて利用可能である場合に、初めて、アセスメントが行われうるに過ぎないのである。

7.2.2 曝露

特定の四囲の状況下において、幼児と子どもは大人よりも化学物質に対してより高い程度において曝露されるが、それは、子どもが食事と飲料、飲み水、および空気を（体重に基づくならば）大人よりもより多く摂取するからであり、またさらに、子どもの行動パターンによるためでもある。すなわち、幼児と子どもはもともと好奇心が強く、異なる活動パターン（例えば、手でものを口へもっていく動作（手／もの - 口への動作）、地面の近くで遊び）を持ち、食べ物の好みにおいてもろもろの相違を明らかに示す（例えば、とても多くのミルクやソフトドリンクを飲む）。更に加えて、幼児や子どもの経皮曝露の実質的な部分はもろもろの美容用品や子ども用ケア製品の使用から生じる。

未出生の子には、当該の妊娠女性のもろもろの曝露から、例えば、その女性の労働環境から、また、そのもろもろの余暇行動の間に、特有のもろもろの曝露が結果として生じる可能性がある。

大半の化学物質に関して、子どもの曝露と同様に大人の曝露についてもまた、ほんの限られたデータしか得られていない。当該のリスクアセスメントの過程において、こうして、とりわけ、子どものもろもろの曝露には大人に比べてもろもろの相違が存在するかについてアセスメントを行うことが困難になるのである

7.3 勧告

もろもろの化学物質についての諸規制は、一般に、当該の諸物質の使用に関連するもろもろの有害な健康影響やリスクに関する現在の知識に基づいている。しかしながら、ある個別の具体的な化学物質について利用できるデータが、子どもや未出生の子は大人よりもより脆弱性を有すると考慮されるべきかどうかを評価するために十分であることはほとんどない。もろもろの個別の具体的なエンドポイント、例えば、生殖力や奇形発生などに関して、データは2500の高生産量化学物質のうちの20～30%について存在しているに過ぎず、また、少量生産される何千もの化学物質については、このパーセンテージは相当により低いものと見込まれる。さらに加えて、大半の化学物質について、データの利用可能性は子どもの曝露と同様にまた大人の曝露に関しても限定されている。

規制の視点からは、異なるアプローチが、未出生の子を含めて子どもを環境中の化学物質への曝露から生じる有害な諸健康影響から保護するために、適用されうる。一つの規制アプローチは、未出生の子を含めて子どもの保護に個別の具体的な関連性を有するデータを

要件とすることを規定することによって、化学物質のリスクアセスメントを強化することである。他のアプローチは、リスクマネジメントの過程において妊娠女性や子どもにより多くの注意を向けることである。

さらにまた、事前警戒原則の利用が強調されるべきである。このようにして、もろもろの規制措置が、以下の場合において、すなわち、もろもろの潜在的に有害な健康影響が懸念の対象になっているが、しかし、科学的証拠が科学的データの欠如のために利用可能ではない場合において、講じられるべきである。

7.3.1 リスクアセスメント

ヒトの健康に関連して、あるリスクアセスメントは、ある影響アセスメント(危険有害性の同定、および、用量/濃度-反応と用量/濃度-影響についてのアセスメント)、ある曝露アセスメント(もろもろのヒト集団が曝露を受ける、あるいは、曝露を受ける可能性がある濃度/用量の推定)、ならびに、あるリスクの特性付け(ある物質に対する実際または予想される曝露のためにあるヒト集団に起こりうるだろう当該の有害な諸影響の発生と重大さの推定)から成り立っている。多くの場合、当該のリスクアセスメントはある個別の具体的な物質について行われる。それゆえ、ほんのわずかなデータも、他の化学物質への同時曝露に起因するもろもろの相互作用を計算するためには、ほとんど利用出来ない。

使用されている化学物質の大半について、人生の異なる諸期間中におけるもろもろの有害な健康影響に関して、また更に、未出生の子を含めて子どものもろもろの曝露に関しても同様に、利用可能なデータは、もしあるとしても、限定されている。未出生の子を含む子どもの脆弱性が増加することは広範囲の異なる物質について報告されている。しかし、そのような子どもの脆弱性の大人との相違に関する一つの明瞭な回答は、ある個別の具体的な物質について、一組のかなり詳細なデータが利用可能であるときに初めて、与えられ得るものである。それ故、未出生の子を含めて子どもの脆弱性が増加する可能性は、もろもろの化学物質のリスクアセスメントを行う際に常に心に留めて置くべきである。最大の懸念は、しかしながら、未出生の子や新生児(3～6ヶ月の月齢まで)について存在する。なぜならば、彼らは急速な成長と発達の期間中にあり、有害物質を除く能力がより低いからである。

リスクアセスメントにおいて、当該の曝露アセスメントは、当該の影響アセスメントと同様に重要である。しかしながら、極めてわずかなことが、もろもろの個別の具体的な幼児/子どもの曝露に関して知られているに過ぎない。とりわけ、子ども用に市場に売りに出されるもろもろの化学製品(美容用品、育児製品、おびおもちゃ)の使用が増大していることとの関連においては、曝露に関するデータは利用可能となっていない。

勧告

子ども用を目的とする食べ物や製品（例えば、美容用品、おもちゃ、育児用品中の化学物質、子どもが好む食品中の添加物、および、赤ちゃん用加工食品や乳児用調乳中の残留農薬）中の諸化学物質のリスクアセスメントに際しては、子どもに特異的なリスクアセスメントを行うことが強く勧告される。

上述以外の他の利用範疇に属する化学物質のリスクアセスメントに際しては、もし、ある特定の物質へのある潜在的曝露が未出生の子を含む子どもに対して生起する可能性がある場合には、特異的に（個別具体的に）、これらの年齢集団の子どもに対して重点を置くことが勧告される。

子どもは、未出生の子を含めて、同時にいくつかの化学物質に曝露されるために、組み合わせによる諸影響の可能性が更にまた考慮されるべきである。

さらに加えて、リスクアセスメントは専門家によって個別事案ごとを基礎にして、各々の物質について、かつ、各々の曝露事態予測について、遂行されるべきものであることが勧告される。

7.3.2 化学物質の試験の実施

もろもろの化学物質のリスクアセスメントに関連する規制的アプローチの一つは、未出生の子を含む子どもを個別具体的に顧慮しながら、もろもろの健康影響について、また、もろもろの曝露についても同様におこなわれる、一つのより広範な証拠文書の提出を求めることである。このような文書の提出はもろもろの疫学研究からと同様にまた実験動物における研究からも得られうるものである。異なる試験実施方法がさまざまな規制分野について公表されている。

新規の高生産量化学物質（1981年9月18日以後において市場に売りに出され、年間総計1000トン以上生産されているもの）、食品添加物、農薬、および医薬品については、もろもろの有害な健康影響の試験を実施することが、子どもに対して意図されているその使用を含めて当該の使用の安全性を確保するために十分であると一般的に考慮される程度において、当該の権限を有するもろもろの当局によって求められる。しかしながら、食品中の汚染物質を含めて大半の既存の化学物質（1981年9月18日に先立って市場に売りに出されたもの）は、一般的には、子どもに対するもろもろの有害影響を引き起こすリスクを評価するために十分な試験を未だに受けていない。

未出生の子と新生児に関して、既に標準化されている生殖毒性試験は、ある多数の発達上の影響について情報を供与するものである。そして、二世帯生殖毒性研究のための改訂提案(OECD TG 416)においては、仔孫における精子質と発情周期に対する諸影響についてのアセスメントが付け加えられた。しかしながら、発達中の脳に対するもろもろの影響調査は、現在において使用されている試験実施方法には含まれていない。なぜならば、上の経済協力開発機構の発達神経毒性のための指針は現時点においては一つの草案に過ぎないからである。その上、諸生殖毒性試

験におけるもろもろの全身影響についての諸調査は大人における反復投与毒性試験におけるほど広範囲ではない。さらに、内分泌攪乱に関する調査もまた、現時点においては、上の指針には含まれていない。

理想を言えば、もろもろのエンドポイント、とりわけ未出生の子を含む子どもの保護に関連するエンドポイントに関する一つの包括的試験の実施はある二世代試験（OECD TG 416）を必要とすることになるであろう。その二世代試験とは、もろもろの発達神経毒性のエンドポイントを組み入れながら、かつ、もろもろの反復投与毒性研究におけるものと類似的に子孫において行われる、もろもろの全身影響についての諸調査の他に、さらにまた、内分泌攪乱についての調査によっても補われるものである。

勧告

もろもろの化学物質について、とりわけ、生殖毒性について付加的試験の実施を行う必要が存在しているか否かを考慮することが勧告される。当該の評価は、個別の事案審査の原則に基づき、各物質について、有害な健康影響に関して、また未出生の子を含む子どもの潜在的な暴露に関して、さらにまた、当該物質の生殖毒性以外の他の特性に関して利用可能なデータを基礎として遂行されるべきである。もし、子どもおよび／もしくは未出生の子のための懸念が生じるならば、一つの包括的な試験が、とりわけ未出生の子どもを含めて子どもの保護に関連するエンドポイントについて実施されることが要件とされるべきである。その場合の適切な研究はある二世代研究（OECD TG 416）である。その二世代研究は、発達神経毒性のエンドポイントを取り入れながら、大人における反復投与毒性研究におけるものと類似的に子孫において行われる全身影響についてのその調査の他に、内分泌攪乱についての調査を加えることによって補われるものである。この勧告は、以下の意味合い、すなわち、更新され、かつ、それ故に新しいもろもろの試験実施の指針が承認されると同時に、現時点において使用されている試験実施方法に取り入れられるべきであるとの意味合いを持つ。

7.3.3 リスクマネジメント

多数の化学物質について、とりわけ未出生の子を含む子どものために試みられるリスクアセスメントは、もろもろの健康影響と同様にまた曝露に関するデータを欠くために遂行され得ないことがある。これらの場合においては、そのリスクマネジメント手続きは、より明確に、子どもと妊娠女性の保護に重点を置くべきである。さらに加えて、規制措置の必要は広範な証拠文書作成の必要に対して均衡が図られなければならない。なぜならば、これらの文書の作成は大規模な資金と時間を必要とすることになるであろうからである。異

なる規制アプローチが適用されうる場合である。

付加的安全対策

外気、土、および飲み水中における諸化学物質について健康確保を基礎とする限界値を確立し設定するとき、3つの安全係数（不確実性因子）が、耐容1日濃度もしくは摂取量を導き出す際に、異種間の感受性の差異、同種内の感受性の相異、および利用出来るデータの質と関連性を計算するために用いられる。

同種内の感受性の差異に関する安全係数は、子ども、妊婦、未出生の子、および年配と病気の人々などのような感受性の高い下位集団を含む人口集団の一般的な差異可能性を計算するために用いられる。一般的に初期値10が用いられる。未出生の子を含む子どもの感受性の増加の可能性は、化学物質のリスクアセスメントにおいて常に心に留められるべきである。最大の懸念は、しかしながら、未出生の子と生後3ヶ月から6ヶ月の新生児のために存在する。なぜなら、彼等は急速な成長と発達の時期にあり、しかもより低い毒物排出能を持つからである。

利用出来るデータの質と関連性のための安全係数は、個体間と個体内の差異可能性以外のすべての他の関連する側面を計算に入れるために用いられる。もろもろの実例には、数体の動物に対する試験の実施、または、たった一回もしくは限定された回数用量／濃度での試験の実施が含まれる。これらの試験における曝露経路は、当該のヒト曝露の状況（すなわち、注入）、無毒性量が確証され得ない諸事例、短期間の曝露から長期間の曝露を補外すること、および、もろもろの重大な影響については関連性を有しない。関連データの欠如はこの安全係数の大きさにおいて計算される。

耐容1日濃度もしくは摂取量が得られたとき、当該化学物質の健康基礎限界値は、さまざまな媒体からの1日当たりの曝露についての初期値を計算に入れることで得られる。外気や飲料水の限界値を導き出す際には、一人の大人の曝露のための初期値が用いられる。しかしながら、土壌の曝露については子どもの曝露のための初期値が用いられる。

勧告

利用出来るデータが未出生の子を含む子どもの感受性を評価するために不十分なときにおいて、許容摂取量（ADIs）もしくは耐容摂取量（TDIs）あるいは健康基礎限界値が子ども用を目的とする製品や食品中の化学物質（例えば、美容用品、おもちゃ、子ども用ケア用品中の化学物質、子どもに好まれる食品中の食品添加物、および加工された乳幼児食品や幼児の調乳中の農薬残留物）について確立され設定される場合には、付加的安全対策（安全係数の選択）が考慮されるべきであることが強く勧告される。

外気、土壌、および飲料水中における健康基礎限界値の導出においては、それら3つすべての環境媒体について子ども曝露用の初期値を用いることが勧告される。

群 - 評価

大半の化学物質については、もしあるとしても、胎児期や出産前期および周産期の曝露から生じる毒性に関しては、ほんのわずかな知識が存在するだけである。もろもろの化学物質の分類とリスクアセスメントは利用可能なデータに基づいている。異なる特性を有しているにもかかわらず、大半の化学物質は化学構造、物理 - 化学的特性、生化学的影響、あるいはその他の類似点もしくは関係性に基づいて定義されたもろもろの群に割り当てられるものである。これらの化学物質の群すべては一つの個別の物質の毒物学的影響のために有意であるといって差し支えない。

勧告

もろもろの化学物質に関する利用可能なデータを可能な限り最良に活用するために、構造活性相関 (SAR) [化学構造が似ている化学物質群は、似かよった毒性発現機構を持つと考えられ、化学構造と毒性、性質などを関連させることができる。この関連を構造活性相関という (出典 リスク学辞典)] に関する知識や範型を、リスクアセスメントにおける一つの要具として、更なる実験の優先順位を決める際の一つの要具として、また、化学物質の規制における一つの要具として用いることが勧告される。

ポジティブリストあるいはネガティブリスト

幼児と子どもは、しばしば、大人よりもより高い程度で、特定の化学物質、例えば、美容用品、おもちゃ、こども用ケア用品中の化学物質、子どもに好まれる食品中の食品添加物、および加工された幼児用調乳中の農薬残留物に曝露される。しかしながら、大半の化学物質については、これらの製品から生じる子どもの曝露と同様にまた他のさまざまな媒体 (他の食品、飲料水、汚染された土壌など) に由来する付加的な曝露に関して利用できるデータは限定されている。もろもろの食品添加物がポジティブリスト [原則使用禁止における使用許可一覧] に載せられ、幼児用調乳における食品添加物の使用について特有な規制が EU において実施されている。もろもろの一定の物質は子ども、とりわけ 0 歳から 3 歳の幼い子ども用を目的とする製品や食品には望ましくないと考慮されている。一例として、EU において 0 歳から 3 歳児用のおもちゃや子ども用ケア用品につきなされているフタレート類の使用禁止がある。他の実例は、EU において、いくつかの個別の具体的な農薬が乳幼児食品や乳児調乳の製造を目的とする農業生産物に使用されてはならないことである。

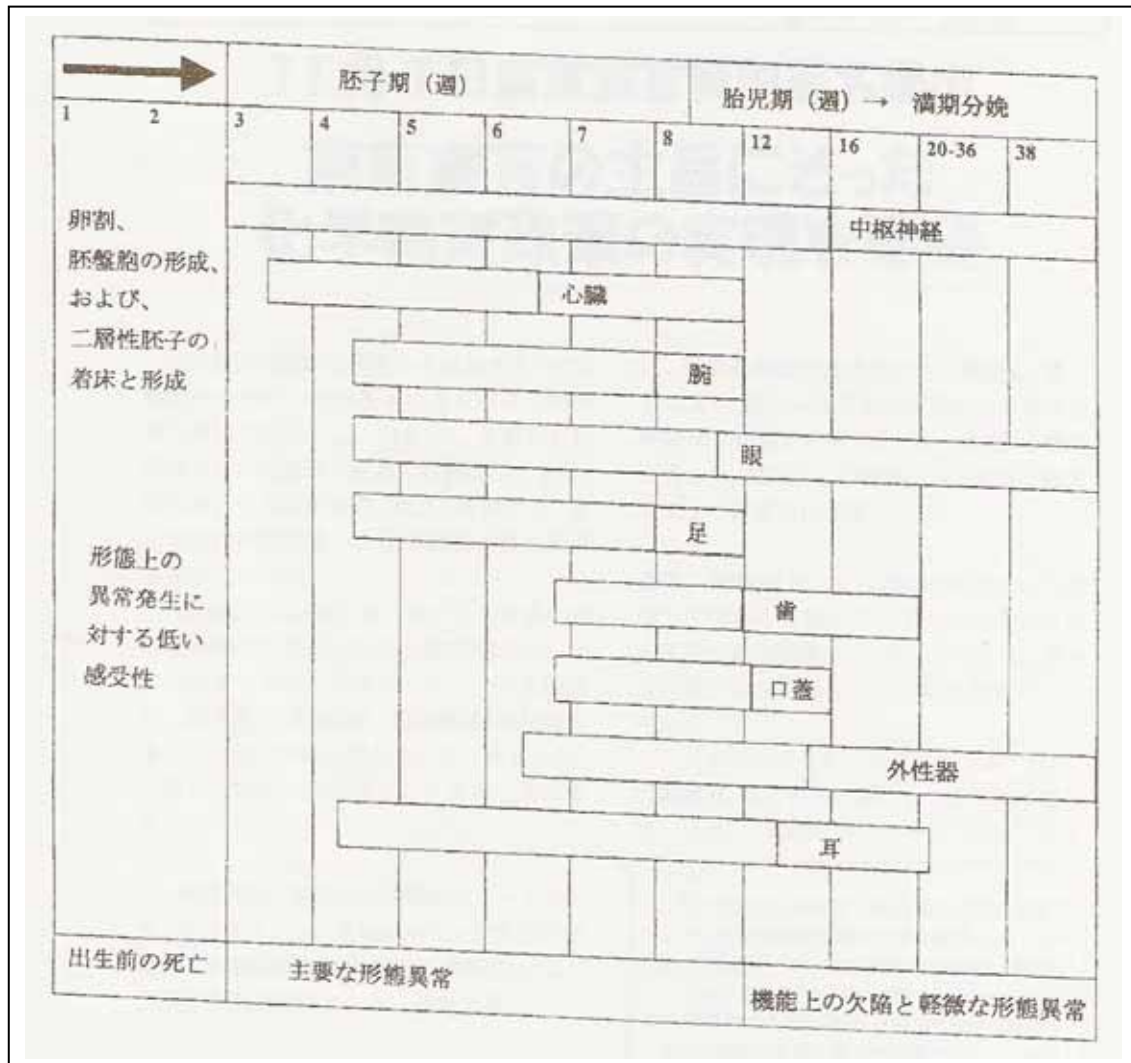
勧告

望ましくない諸物質への曝露から子どもを保護するため、具体的なリスト (ポジティブリストまたはネガティブリスト [原則使用許可における使用禁止一覧]) を、子ども用を目的と

する製品、例えば、美容用品、おもちゃ、こども用ケア用品中における化学物質の使用、および、加工乳幼児食品や乳児調乳中の農薬残留物について、導入することが勧告される。

付属書 1

図表 2.1 永続的奇形についての感受期、感受ウィンドウ



空白の横バーは主要な形態上の異常の発現についてもっとも強い感受期であることを表示する。それに対して、器官名が記入されている横バーは機能上の欠陥および軽微な形態上の異常を発現する傾向がある期間であることを明示する。