

鉛はんだ代替におけるリスクトレードオフ評価の ための用量反応関係の導出

竹下 潤一[†]・蒲生 昌志[†]

(受付 2012年9月5日; 改訂 2013年5月27日; 採択 7月4日)

要 旨

本論文では、金属の物質代替事例として、鉛はんだから鉛フリーはんだへの代替を取り上げ、4つの金属(鉛, 銅, スズ, 銀)のベースライン暴露量からの単位暴露量($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)増加あたりの損失 QALY (Quality Adjusted Life Years: 質調整生存年数)を算出する。金属類のリスクを評価する際には、一般的に、個々の金属について、特徴的な有害性に関するヒトにおける用量反応関係の情報が必要となるが、4つの金属についてはそのような情報は皆無である。そこで、本論文では、(独)産業技術総合研究所(2012)にて提案された化学物質暴露による損失 QALY の算出の方法を用いて算出することを試みる。すなわち、主要臓器ごとに設定される参照物質のヒトにおける用量反応関係と、対象物質と参照物質の相対毒性値とから、各物質の各臓器の用量反応関係を導出する。相対毒性値を算出するにあたり、次の手順を踏む。(1)少なからず存在する既存の動物試験データの NOEL (No-Observable-Effect Level, 無影響量)をトレーニングセットとし、共分散構造モデリングを行う。(2)推定された共分散構造に基づく最良予測式から、試験報告がないエンドポイントについて NOEL を推定する。(3)参照物質と4つの金属の NOEL の比として相対毒性値を算出する。なお、参照物質としては、肝臓影響については塩化ビニルモノマー、腎臓影響についてはカドミウムとした。

キーワード: リスクトレードオフ評価, 物質代替, 相対毒性値, 損失 QALY, 共分散構造分析。

1. はじめに

近年、環境への配慮や環境を經由したヒト健康等への悪影響の懸念から、有害性が指摘される化学物質・金属などを他の物質へ代替することが、しばしば行われている。物質代替を行う際には、代替物質の使用により、当初のリスクに替わり、新たなリスクが生じる点に注意を払う必要がある。適切な代替を実施しない場合、リスク削減効果が相殺されたり、代替物質の使用によりリスクが増大することがある。このような現象をリスクトレードオフという。

リスクトレードオフ評価を定量的に行おうとすると、実際には代替物質には、有害性や暴露情報が少ないケースが多く、代替物質のリスク評価が困難であったり、そもそも被代替物質と代替物質とでエンドポイント(エンドポイントは、通常、その物質が生じる有害影響の中で最も低い暴露量で生じるものとされる)が異なり、リスクを直接比較できない問題が生じる。よって、物質代替によってトータルでリスクの低減が図られているかどうかを確認する手立てが

[†] (独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門: 〒305-8569 茨城県つくば市小野川 16-1

ないのが現状である。そこで、(独)産業技術総合研究所(2012)では、ヒト健康等へのリスクが懸念される化学物質・金属を他の物質に代替する場合に、被代替物質のリスクと代替物質のリスクを定量的に比較できるリスクトレードオフ評価手法として、QALY (Quality Adjusted Life Years: 質調整生存年数) で評価する枠組みを提案している。具体的には、着目している物質について、ヒト疫学情報等から特徴的な有害性に関する用量反応関係の情報を取得出来ない場合において、有害性情報の多い参照物質の用量反応関係の情報と、統計的手法により算出する対象物質と参照物質の相対毒性値とから、有害性情報の少ない着目している物質の用量反応関係を導出し、損失 QALY を算出する手法である。

しかしながら、現状では、具体的な事例への適用が少ない。そこで、本論文では、リスクトレードオフ事例として、鉛はんだを対象とし、鉛はんだから鉛フリーはんだ(銅、銀、スズを含むはんだ)への代替を取り上げ、代替に係る4つの金属(鉛、銅、スズ、銀)についてリスクトレードオフ評価を行うための QALY を用いた用量反応関係を導出することと、ベースライン暴露量からの単位暴露量増加($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)あたりの損失 QALY を算出することを目的とする。ここで、ベースライン暴露量とは、自然由来、人為由来によらず人々が日常で摂取している量のことである。

なお本事例を取り上げた背景としては、たとえば、欧州では、電気・電子機器に含まれる特定有害物質の使用制限に関する欧州議会及び理事会指令(RoHS (Restriction of Hazardous Substance) 指令)が2006年7月1日に施行されていることなどがあげられる。RoHS 指令の対象物質は鉛、カドミウム、水銀、六価クロムや、難燃剤のポリ臭化ビフェノール(PBB)、ポリ臭化ジフェニルエーテル(PBDE)の6物質であり、これへの対応のひとつとして、鉛はんだの代替が企業等に求められてきた経緯がある。

また、ベースライン暴露量からの単位暴露量増加($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)あたりの損失 QALY を算出する理由は、金属類のリスク評価を行う際に重要となるのは、ベースラインの暴露量であるからである。暴露評価においては、鉛はんだ代替にかかる4金属(鉛、銅、スズ、銀)の暴露量の増減が評価されるが、用量反応関係が非線形であるため、リスクの増減ではベースラインを考慮するか否かで、単位暴露量増減あたりのリスクの増減は異なる。よって、鉛はんだが鉛フリーはんだに切り替えられるシナリオを評価するため、4つの金属のベースライン暴露量からの単位暴露量増加($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)あたりの損失 QALY を算出する。

本論文の構成は次の通りである。第2節では、4つの金属に関する既存の有害性情報について概観する。この節では、4つの金属についてヒトにおける用量反応関係が書けるような有害性情報がないことを確認する。第3節では、4つの金属の肝臓影響と腎臓影響における参照物質に対する相対毒性値と用量反応関係の推定について述べる。この節では、相対毒性値を算出するための共分散構造モデルの作成についても概観する。第4節では、本論文の目的である4つの金属のベースライン暴露量からの単位暴露量増加($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)あたりの損失 QALY を算出する。最後に、第5節では、本論文のまとめと今後の課題を述べる。

2. 4つの金属に関する有害性情報

4つの金属について、既往の評価書(中西 他, 2006; ACGIH, 2001; JECFA, 2005; EPA, 1992)でとりあげられていたヒトで観察された症状(経口暴露)について、表1に纏めた。鉛を別とすると、多くは中毒事例であり、しかも、比較的軽微な影響であった。中毒症状は、物質の用量違いにおける影響の有無に関するデータがないため、用量反応関係を書くことが出来ない。そのため、これらのデータから直接的に QALY を導出することは困難である。

また、4つの金属の既存の有害性情報の指標として、主要な評価機関における各金属に対す

表 1. 報告された各金属での有害性情報 (経口暴露).

金属	ヒトで観測された症状 (疫学・中毒事例)
鉛 (Pb)	血液・造血系：貧血, 蒼白 神経系：学習機能・神経発達の低下 (とくに小児)
銅 (Cu)	胃腸症状 (中毒), 貧血
スズ (Sn)	胃腸障害 (中毒)
銀 (Ag)	銀沈着症

表 2. 主要な評価機関における各金属の摂取許容量. (*)表中の数字は, PTWI: 暫定耐容一週間摂取量 (mg/kg/day) を 1 日あたりに換算したもの. ここで, RfD (Reference Dose) は参照用量, MRL (Maximum Residue Level) は許容残留量, TDI (Tolerable Daily Intake) は耐容一日摂取量, PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake) は暫定耐容一週間摂取量のことである.

評価機関	鉛 (Pb)	銅 (Cu)	スズ (Sn)	銀 (Ag)
EPA IRIS 経口 RfD (mg/kg/day)	導出せず	なし	なし	0.005
ATSDR MRL (中期経口) (mg/kg/day)	導出せず	0.01	0.3	なし
RIVM TDI (mg/kg/day)	0.0036	0.14	0.3	なし
JECFA PTWI(*) (mg/kg/day)	0.0036	なし	2	なし
IPCS TDI (mg/kg/day)	導出せず	0.02	なし	なし

る一日摂取許容量に相当する値を調べ, 表 2 に纏めた. その結果, 対象となる金属の全てについて摂取許容量が提案されているわけではないことがわかる. 一日摂取許容量が提案されていたとしても, 必ずしもそれをもとに定量的なリスクトレードオフ評価ができるわけではないが, 摂取量と許容量との比を算出し, それに基づいたリスクトレードオフ評価を行うといったアプローチも困難であることがわかる.

本節において, 既往の有害性情報から, 各金属のヒトにおける用量反応関係が書けないことが明らかになった. そこで, 本論文では, 主要臓器ごとに設定される参照物質のヒトにおける用量反応関係と相対毒性値とから, 各物質の各臓器の用量反応関係を導出するアプローチをとる.

さらに, 相対毒性値を算出するため, 既往の評価書で整理されている動物試験 (反復投与毒性試験) における有害性情報を整理した. その結果を, 表 3 に記す.

必ずしもデータの充足度が高くないことが見て取れる. つまり, 動物試験データを用いたとしても, これらの物質のみのデータからではリスク比較はできないことがわかる. よって, 相対毒性値を算出するためには, 何らかの推論アルゴリズムを介する必要がある.

表 3. 各金属の動物試験において報告されたエンドポイント. ここで NOEL (No-Observable-Effect Level) は無影響量, LOEL (Lowest-Observable-Effect Level) は最小影響量のことである.

	NOEL				LOEL			
	吸入		経口		吸入		経口	
	ラット	マウス	ラット	マウス	ラット	マウス	ラット	マウス
鉛 ATSDR 1999	no data	血液	体重 心臓血管 血液 肝臓 腎臓	no data	体重 腎臓	肝臓	体重 心臓血管 血液 肝臓 目 腎臓 骨	死亡
銅 NCR 2000	no data	no data	肝臓 腎臓 体重 死亡 胃 血液 繁殖	肝臓 腎臓 体重 死亡 胃 繁殖 発生	no data	no data	腫瘍 肝臓 体重 骨 胃 血液	死亡 胃 発生
スズ ATSDR 2005	no data	no data	心臓血管 消化器 血液 肝臓 腎臓 体重 摂餌 内分泌	心臓血管 消化器 血液 肝臓 腎臓 体重	no data	no data	死亡 消化器 血液 肝臓 腎臓 体重 摂餌	消化器 体重
銀 EPA 1992	no data	no data	no data	体重	no data	no data	体重	行動異常

3. 4つの金属の肝臓と腎臓における相対毒性値と用量反応関係の推定

3.1 共分散構造モデル

相対毒性値を算出する手法として, 共分散構造分析を利用したアプローチを採用する.

共分散構造モデルを作成するにあたり, まず「有害性評価書」(NEDO 委託事業「化学物質総合評価管理プログラム: 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発(平成13年度-平成18年度)」の成果のひとつ: 財団法人化学物質評価研究機構 CERI 及び独立行政法人製品評価技術基盤機構 NITE による)の情報を, データ解析に利用可能な形に編集して作成した.

「有害性評価書」は, 約150物質について公開されており, そのうち反復投与毒性試験データから, 動物(種, 匹数, 週齢), 投与方法(経路, 媒体), 用量, エンドポイント(有害性の観察項目), 影響の有無, 文献情報という項目を整理した. データベースの規模は, エンドポイントの延べ数(すなわち, 試験数×試験あたりのエンドポイント)として約16,000となり, また, ひとつの試験は, 複数の用量で試験した結果を報告しているため, レコードの延べ数(すなわち, 試験数×試験あたりのエンドポイント数)として約66,000となっている. 基本的には, すべてのデータについて, 可能な限り原典にあたり, データの記述の曖昧箇所の確認などを行った.

次に, 上記データベースを解析するにあたり, 有害性の種類を影響臓器ごとと考え, 以下の3つの基準に従いエンドポイントを分類した.

- 動物種: ラット, マウス
- 試験方法: 吸入暴露試験, 経口暴露試験

表 4. 「有害性評価書」における臓器別、動物種別、経路別の NOEL データの充足度（物質全体に占める、当該データを有する物質の割合）。ここで、R はラット、M はマウス、i は吸入暴露試験、o は経口暴露試験をさす。

肝臓 Ri	肝臓 Ro	肝臓 Mi	肝臓 Mo	腎臓 Ri	腎臓 Ro	腎臓 Mi	腎臓 Mo
0.35	0.62	0.20	0.28	0.20	0.57	0.091	0.17
血液 Ri	血液 Ro	血液 Mi	血液 Mo	尿 Ri	尿 Ro	尿 Mi	尿 Mo
0.26	0.52	0.15	0.17	0.17	0.32	0.063	0.10
体重 Ri	体重 Ro	体重 Mi	体重 Mo	死亡 Ri	死亡 Ro	死亡 Mi	死亡 Mo
0.39	0.67	0.16	0.27	0.20	0.41	0.10	0.23
脾臓 Ri	脾臓 Ro	脾臓 Mi	脾臓 Mo	消化器 Ri	消化器 Ro		
0.098	0.25	0.056	0.15	0.22	0.084		
呼吸器 Ri	呼吸器 Mi	脳 Ri	脳 Ro	脳 Mi	脳 Mo		
0.33	0.15	0.077	0.17	0.042	0.042		

- 項目(臓器など): 肝臓, 腎臓, 血液, 尿, 体重, 死亡, 脾臓, 消化管, 呼吸器, 脳

以上の 3 分類の掛け合わせがエンドポイントとなる(たとえば、肝臓_ラット_経口暴露試験等)消化管に関しては経口暴露試験のみを、呼吸器に関しては吸入暴露試験のみを分析対象としたので、全エンドポイント数は、36 個となっている。さらにこのデータセットから、各物質で行われた動物種別(ラット、マウス)、項目別、NOEL (No-Observable-Effect Level, 無影響量)を多変量データとして整備した。同一動物・項目・経路に複数の報告があるものについては、幾何平均値をとり解析用のデータとした。

表 4 に「有害性評価書」から抽出したエンドポイント別の NOEL データの充足度を纏めた。

表 4 より、充足度が低いこと、すなわち欠損が多いことが確認できる。しかし、各カテゴリーの NOEL データの幾何平均値の物質間での相関が高いことに着目し、その相関関係に基づいて、エンドポイントを外生変数、試験暴露経路を内生変数とする共分散構造モデルを作成し、各エンドポイントの平均値と標準誤差を推定する。図 1 に、本論文の主要なエンドポイント(肝臓影響と腎臓影響に係るエンドポイント)について対観測のあるデータを抽出し、その散布図行列を示した。

よって、本論文の解析で用いた NOEL データについて、エンドポイント間の臓器を超えたないしは種を超えた共分散構造をモデル化することにより、未観測エンドポイントの予測がある程度うまくいくであろうことが期待される。そこで、共分散構造モデルを、IBM SPSS AMOS 19 を用いて次の方針で構築した：

Step 1. 試験暴露経路を内生変数として設定する。

Step 2. 肝臓と腎臓を主要な臓器と考え、肝臓影響と腎臓影響に係わるエンドポイントを外生変数として設定し、これらの因果関係を網羅的探索により設定する。

Step 3. すべてのエンドポイント間のピアソンの相関係数(欠損値はペアワイズ除去)を計算し、高い相関がみられるエンドポイント間に因果関係があることを設定する。

構築した共分散構造モデルのパス図を図 2 に示す。なお、このモデルの AIC (赤池情報量基準)は 1754.739 である。

この共分散構造モデルから導かれる各エンドポイント毎の結果を、表 5 に記す。

3.2 相対毒性値の算出

相対毒性値とは、基準となる参照物質の NOEL を 1 としたときの評価対象物質の NOEL で

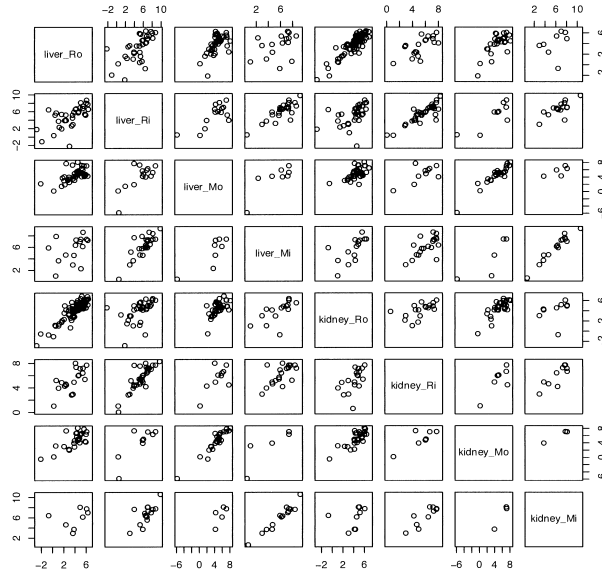


図 1. 肝臓影響及び腎臓影響に係るエンドポイントにおける対観測のあるデータの散布図行列. ここで, liver は肝臓影響, kidney は腎臓影響, R はラット, M はマウス, i は吸入暴露試験, o は経口暴露試験を表す.

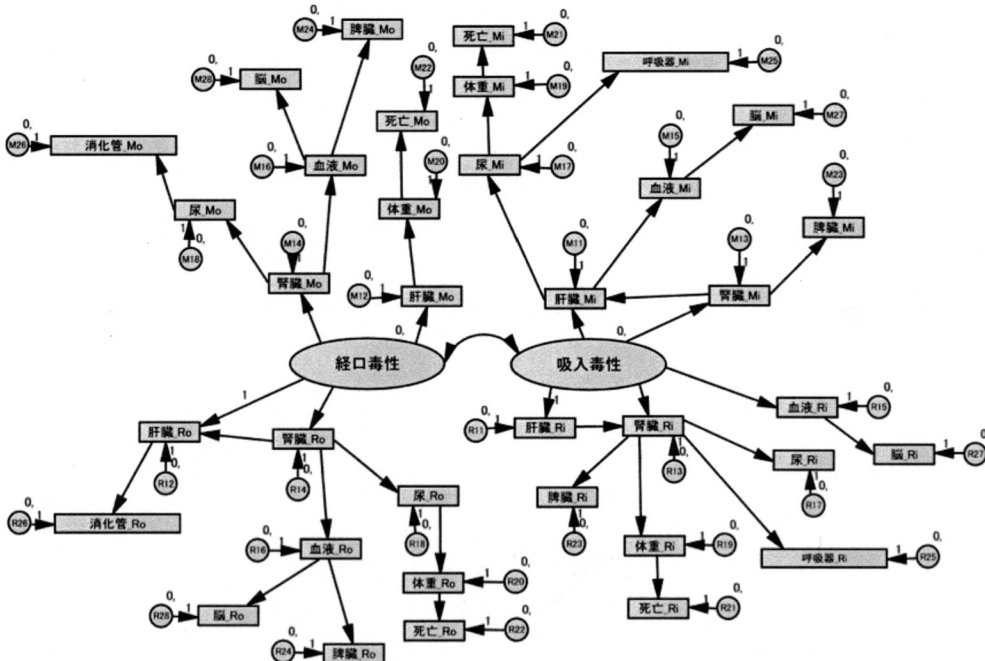


図 2. 暴露経路を内生変数とする共分散構造モデルのパス図. ここで, 楕円は内生変数, 四角は外生変数, 丸は誤差変数を表す (AIC=1754.739).

表 5. 各エンドポイントの NOEL の平均値 (対数変換) と標準誤差. 表中「×」は、そのエンドポイントを使用していないことを意味する.

		ラット		マウス	
		吸入暴露試験	経口暴露試験	吸入暴露試験	経口暴露試験
肝臓	平均値	4.336	3.724	4.496	4.484
	標準誤差	2.798	1.983	2.570	2.214
腎臓	平均値	4.592	3.966	4.338	4.494
	標準誤差	2.545	1.817	2.624	2.224
血液	平均値	3.817	3.860	3.713	4.422
	標準誤差	3.170	1.912	2.833	2.246
尿	平均値	4.163	4.052	4.792	4.469
	標準誤差	2.936	1.771	2.676	2.252
体重	平均値	4.586	4.200	4.676	4.829
	標準誤差	3.061	1.708	3.030	2.136
死亡	平均値	5.429	4.615	5.197	5.178
	標準誤差	2.676	2.133	2.818	2.185
脾臓	平均値	4.277	4.006	4.571	4.435
	標準誤差	2.732	1.836	2.888	2.562
消化管	平均値	×	4.023	×	5.560
	標準誤差	×	2.042	×	1.457
呼吸器	平均値	4.325	×	4.440	×
	標準誤差	3.027	×	2.975	×
脳	平均値	4.233	4.277	3.713	3.322
	標準誤差	3.549	2.068	2.964	2.227

あり、エンドポイント毎に算出される。着目しているエンドポイントにおける参照物質の予測値 (対数変換) を $\hat{\mu}_1$ 、標準誤差を $\hat{\sigma}_1$ とし、評価対象物質の予測値 (対数変換) を $\hat{\mu}_2$ 、標準誤差を $\hat{\sigma}_2$ とすると、相対毒性値の予測値及び漸近 95% 予測区間は次で定義される:

$$\text{予測値} = \exp(\hat{\mu}_2 - \hat{\mu}_1)$$

$$\text{漸近 95\% 予測区間} = \left[\exp\left(\hat{\mu}_2 - \hat{\mu}_1 - 2\sqrt{\hat{\sigma}_2^2 + \hat{\sigma}_1^2}\right), \exp\left(\hat{\mu}_2 - \hat{\mu}_1 + 2\sqrt{\hat{\sigma}_2^2 + \hat{\sigma}_1^2}\right) \right].$$

本論文では、主要な標的臓器である肝臓と腎臓を取り上げる。それは、本論文で扱う 4 つの金属に少なからず存在する有害性情報で共通に現れるエンドポイントであるためである。参照物質は、ヒトにおける用量反応関係が疫学調査結果等により得られている物質にする必要がある。そのため、肝臓影響については塩化ビニルモノマー、腎臓影響についてはカドミウムとした。なお、参照物質での用量反応関係に関する情報の詳細については、(独)産業技術総合研究所 (2012) を参照されたい。

本小節では、鉛、銅、銀、スズの塩化ビニルモノマーを参照物質とした場合の肝臓影響と、カドミウムを参照物質とした場合の腎臓影響の相対毒性値を算出する。まず、前小節で構築した共分散構造モデルの予測結果より導かれる、鉛、銅、銀、スズ、塩化ビニルモノマー、カドミウムの NOEL (観測値または、欠損値の場合は推定値) の自然対数値とその標準誤差 (観測値の場合は、0 である) を算出する。ある物質の未観測エンドポイントについての予測は、当該物質で観測されているエンドポイントを独立変数、予測対象のエンドポイントを従属変数とする回帰分析を行う。いま、 x, y をそれぞれ予測対象の物質の未観測エンドポイントと観測されているエンドポイントを並べたベクトルとし、 $\hat{\mu}_x, \hat{\mu}_y$ をそれぞれ前小節で構築したモデルから推定される未観測エンドポイント及び観測されているエンドポイントに対応する平均値 (対数変

表 6. 肝臓影響の NOEL の観測値/推定値の平均値 (対数変換) とその標準誤差. 表中にて, 標準誤差が 0 である場合, 平均値が観測値であることを意味する.

		肝臓			
		ラット		マウス	
		吸入暴露試験	経口暴露試験	吸入暴露試験	経口暴露試験
鉛	平均値	0.5688	-1.917	0.7659	1.251
	標準誤差	1.287	0	0.6778	1.086
銅	平均値	5.363	2.772	5.426	6.966
	標準誤差	2.615	0	2.409	0
銀	平均値	4.197	3.497	4.371	4.174
	標準誤差	2.616	1.143	2.409	0
スズ	平均値	5.304	4.788	5.375	6.453
	標準誤差	2.615	0	2.408	0
塩化ビニルモノマー (参照物質)	平均値	5.066	0.1060	5.008	2.611
	標準誤差	0	0	1.154	1.156

表 7. 腎臓影響の NOEL の観測値/推定値の平均値 (対数変換) とその標準誤差. 表中にて, 標準誤差が 0 である場合, 平均値が観測値であることを意味する.

		腎臓			
		ラット		マウス	
		吸入暴露試験	経口暴露試験	吸入暴露試験	経口暴露試験
鉛	平均値	1.001	2.185	0.4700	1.426
	標準誤差	0.9331	0	0	1.261
銅	平均値	5.571	2.773	5.324	6.966
	標準誤差	2.362	0	2.445	0
銀	平均値	4.460	3.748	4.205	4.206
	標準誤差	2.363	0.9336	2.445	0.8353
スズ	平均値	5.513	5.633	5.268	7.807
	標準誤差	2.362	0	2.445	0
カドミウム (参照物質)	平均値	-0.7191	1.006	-0.1278	1.511
	標準誤差	0	0	0	0.4388

換)のベクトルとする. さらに, モデルによって推定された共分散行列を

$$\begin{pmatrix} \Sigma_{xx} & \Sigma_{xy} \\ \Sigma_{xy}^t & \Sigma_{yy} \end{pmatrix}$$

とすると, 最良線形予測式は次のようにかける.

$$\begin{cases} \hat{y} &= \hat{\mu}_y + \Sigma_{xy}^t \Sigma_{xx}^{-1} (x - \hat{\mu}_x), \\ \text{Cov}(e) &= \Sigma_{yy} - \Sigma_{xy}^t \Sigma_{xx}^{-1} \Sigma_{xy}; \end{cases}$$

ただし, e は線形回帰における誤差ベクトルである. この最良線形予測式による推定結果を, 表 6 と表 7 に示す.

次に表 6 と表 7 の値を用いて, 鉛, 銅, 銀, スズの塩化ビニルモノマーを参照物質とした場合の肝臓影響の相対毒性値を信頼区間 95% で区間推定すると図 3 (a)–(d) のように, また, カドミウムを参照物質とした場合の腎臓影響の相対毒性値を信頼区間 95% で区間推定すると図 4 (a)–(d) のようになる. ここで, 数字が大きいほど有害性が小さいことを表している.

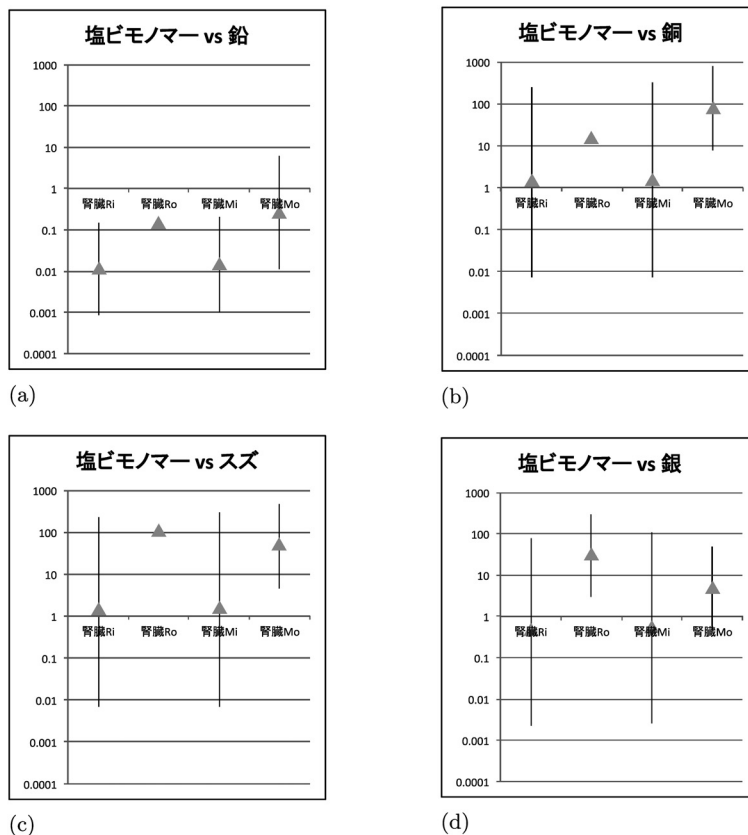


図 3. 肝臓影響の NOEL の参照物質 (塩化ビニルモノマー) に対する相対値. (数字が大きいと有害性が小さい.) ここで, R はラット, M はマウス, i は吸入暴露試験, o は経口暴露試験をさす.

4. 損失 QALY の算出

前節では、共分散構造モデルに基づいて、肝臓毒性については塩化ビニルモノマーとの相对比较、腎臓毒性についてはカドミウムとの相対比較を行った。これらの NOEL の相対値の平均値と、肝臓及び腎臓の参照物質での用量反応関係とから、図 5 (a) 及び図 5 (b) に示すような用量反応関係 (経口暴露) を得る。ここで、用量反応関係は、経口暴露による暴露量と損失 QALY (日) との関係として示した。なお、ラットとマウスでの推定値は平均化している。

第 1 節で言及したように、金属類のリスク評価を行う際には、ベースラインの暴露量が重要となる。暴露評価においては、鉛はんだ代替にかかる 4 金属 (鉛, 銅, スズ, 銀) の暴露量の増減が評価されるが、用量反応関係が非線形であるため、リスクの増減ではベースラインを考慮するか否かで、単位暴露量増減あたりのリスクの増減は異なる。そこで、文献情報 (鉛については、中西 他, 2006 を、銅については、厚生労働省, 2011 を、スズについては、国立医薬品食品衛生研究所, 2008 を、銀については、WHO, 2004 と Gibson and Scythes, 1984 を用いた.) から各金属ベースラインの暴露量を仮定し、単位暴露量変化 ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) あたりの損失 QALY という形での経口経路と吸入経路のスロープファクタを導出した。その結果を表 8 に記す。

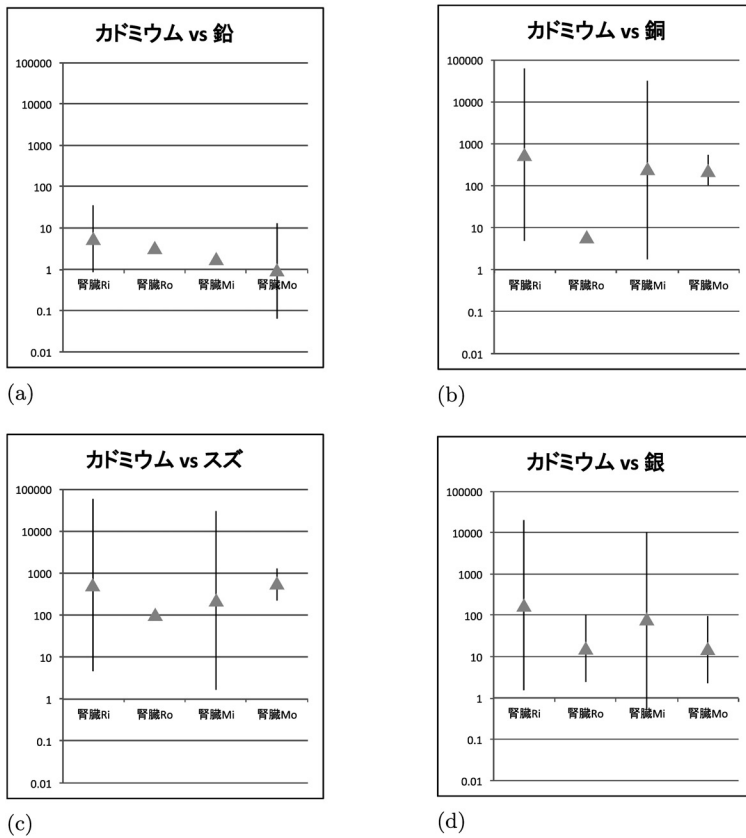


図4. 腎臓影響のNOELの参照物質(カドミウム)に対する相対値。(数字が大きいと有害性が小さい。)ここで、Rはラット、Mはマウス、iは吸入暴露試験、oは経口暴露試験をさす。

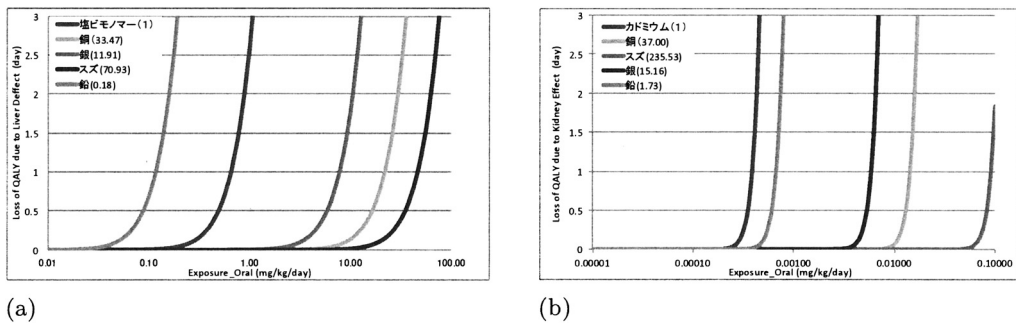


図5. 参照物質との比較により得られた肝臓影響と腎臓影響の用量反応関係。図中の凡例の括弧内は、参照物質のNOELを1としたときの各金属のNOELの相対値。

表 8. ベースライン暴露量からの単位暴露量増加 ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) あたりの損失 QALY (日).
 (*) ベースライン暴露量を 1% 増加させて損失 QALY 増加を調べ, 増加分を $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ あたりに換算した.

金属	ベースライン暴露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	スロープファクタ (*)	
		$1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 暴露量変化あたりの損失 QALY (日)	
		経口経路	吸入経路
鉛	0.00072	肝臓: 6.7×10^{-8} , 腎臓: 1.5×10^1	肝臓: 3.7×10^{-3} , 腎臓: 1.7×10^{-1}
銅	0.02	肝臓: 1.0×10^{-13} , 腎臓: 2.3×10^0	肝臓: 6.6×10^{-7} , 腎臓: 8.0×10^{-10}
スズ	0.013	肝臓: 1.1×10^{-16} , 腎臓: 8.4×10^{-10}	肝臓: 2.1×10^{-7} , 腎臓: 1.2×10^{-13}
銀	0.00012	肝臓: 1.1×10^{-23} , 腎臓: 6.5×10^{-22}	肝臓: 9.7×10^{-14} , 腎臓: 9.2×10^{-49}

ここでは, 参照物質の用量反応関係については, 経口経路と吸入経路とで同じものを用いている. これは, 評価エンドポイントとして, 主要臓器 (肝臓と腎臓) への影響を用いており, 暴露経路による有害性に質的相違は存在していないと仮定している. 加えて, ベースライン暴露量としては, 経口経路による平均的な暴露量を文献から設定した. 本来であれば大気中濃度についても加算すべきであるが, すべての金属について具体的な実測データを得ることが出来なかった. ただし, 評価対象とした金属と参照物質の相対毒性値としては, 経口経路と吸入経路のそれぞれについて, 図 3(a)-(d) 及び, 図 4(a)-(d) からの推定値を用いることとした.

5. 考察及びまとめ

本論文では, 4つの金属の単位暴露量増加 ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) あたりの損失 QALY を算出した. これは, 鉛はんだの物質代替シナリオを設定し, シナリオごとの代替の有無による各金属の暴露量を推計することにより, 代替シナリオ別の損失 QALY が計算でき, リスクトレードオフ評価を定量的に行うためのひとつの枠組みを提案できたことを意味している.

次に, 本論文でのリスクトレードオフ評価手法については, いくつかの仮定を置いて行っている. その点について, 考察する.

1点目として, 評価対象物質の用量反応関係は, 参照物質の用量反応関係と相対毒性値とから導出している. これは, 用量反応関係の形 (傾き) が評価対象物質と参照物質で同一であるという仮定を置いていることを意味している. しかし, 現実には, 同じ臓器への影響であっても, 物質により用量反応関係の形 (傾き) が異なることは稀ではない.

2点目として, 評価対象物質での主要臓器での NOEL は, 約 150 物質での各エンドポイント間の相関関係に基づいて推定した. これは, 評価対象物質の有害性が, 約 150 物質の平均的な有害性パターンを有していることを仮定していることを意味している. よって, ある物質が特定のエンドポイントで特異的に高い有害性を示すようなことは評価できない.

また, 統計的手法に頼るリスクトレードオフ評価手法に関する研究は, まだまだ発展途上であるといえる. 今回用いた評価手法に関しても, 以下のような問題点及び今後の課題がある.

1点目として, NOEL を推定するために用いた共分散構造モデルは, 「有害性評価書」に記載されている二次データに基づいて作成されている. 記述の曖昧さは, 原著を確認して解消したものの, データの質としては決して高いとは言えない. しかしながら, 化学物質の代替を評価する場合のように, 雑多な有害性情報に基づいた推論を行わざるを得ない場合には, むしろ適当である側面もある. そこで, 今後の課題として, 有害性推論をより高精度に行うという観点からは, 高品位の有害性データベースを作成し, それに基づいた推論アルゴリズムを構築することがあげられる.

2点目として, エンドポイントは動物種 \times 暴露経路 \times 項目 (臓器など) の組み合わせにより集

計し、その際、複数の試験から報告される、より細分化されたエンドポイント(軽微なものから重篤なものまで)ごとの NOEL の幾何平均値を、そのエンドポイントの NOEL としている。このことも、NOEL の推定精度を低下させている可能性が高い。よって、2つ目の今後の課題として、エンドポイントをより細分化することが考えられるが、データの充足度とのトレードオフが生じるだろう。

3点目として、本論文で提案した手法は、ヒト疫学調査の結果が必要な定量的なリスク評価手法を、動物試験データしか存在しない物質へ適用することを可能にする手法である。しかし、現実には、動物試験データが全く存在しない物質への代替も少なくない。その場合には、QSAR(定量的構造活性相関)手法(詳しくは、田辺 他, 2006 を参照のこと。)と組み合わせた評価を行うといったアプローチが考えられる。

最後に、個々の評価対象物質に限らず、ヒトにおける用量反応関係が得られている有害性の種類は多くない。例えば、生殖・発生毒性は、中毒事例や事故事例はあるものの、用量反応関係が得られるような疫学調査は存在しない。また、ヒトでの影響と動物試験での影響が厳密に対応しているわけではない。このことは、上述した問題点や課題の克服が、必ずしも定量的なリスク評価のための性能向上につながるとは限らないことを意味している。

参 考 文 献

- ACGIH (2001). *Copper: TLV Vhemical Substances 7th Edition Document*, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Ohio, USA.
- ATSDR (Agency for ToxicSubstance and Disease Registry) (2012). *ATSDR Toxicological Profile Information Sheet*, <http://www.atsde.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>.
- (独)産業技術総合研究所 (2012). 化学物質の代替に伴うリスクトレードオフ評価のためのガイダンス(ヒト健康): 予備的公開版, http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/RTA_Human.html.
- EPA (Environmental Protection Agency) (1992). *Registration Eligibility Document*, Environmental Protection Agency (EPA), Washington D.C., USA.
- EPA IRIS (2013). *Integrated Risk Information System*, <http://www.epa.gov/IRIS>.
- Gibson, R. S. and Scythes, C. A. (1984). Chromium, selenium, and other trace element intakes of a selected sample of Canadian premenopausal women, *Biological Trace Element Research*, **6**, 105-116.
- IPCS(International Programme on Chemical Safety) CICADs (2010). *Concise International Chemical Assessment Documents*, <http://inchem.org/pages/cicads.html>.
- IPCS EHC (2009). *Environmental Health Criteria Monographs*, <http://www.inchem.org/pages/ehc.html>.
- IPCS ICSC (2005). *International Chemical Safety Card*, <http://www.inchem.org/pages/icsc.html>.
- JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives) (2005). *WHO Food Additives Series 55*, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.
- 厚生労働省 (2011). 平成 21 年度国民健康・影響調査報告, 厚生労働省, 東京.
- 国立医薬品食品衛生研究所 (2008). スズおよび無機スズ化合物, 国際化学物質簡潔評価文章 (*Concise International Chemical Assessment Document*), No. 65, 国立医薬品食品衛生研究所, 東京.
- 中西準子, 小林憲弘, 内藤 航 (2006). 『詳細リスク評価書シリーズ9 鉛』, 丸善, 東京.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2007). *Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q) SAR] Models*, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, France.
- RIVM (National Institute of Public Health and the Environment, the Netherlands) (2013).

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/index.html>.

田辺和俊, 大森紀人, 小野修一郎, 松本高利, 長嶋雲兵, 上坂博亨, 鈴木考弘 (2006). 化学物質の毒性情報と構造活性相関予測, 情報知能学会誌, **16**, 63–84.

WHO (2004). *Guidelines for Drinking-water Quality*, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.

Derivation of Dose-response Relationships for Risk-risk Trade-off Assessment Regarding Substitution of Lead-free Solder for Lead Solder

Jun-ichi Takeshita and Masashi Gamo

Research Institute of Science for Safety and Sustainability (RISS),
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

In this paper, we investigate the substitution of lead-free solder for lead solder, and calculate the loss of QALY (quality adjusted life years) per unit increase in exposure from the baseline exposure of four metals: lead, copper, tin, and silver. In risk assessment regarding metals, we typically require information concerning the dose-response relationship for humans, with respect to the characteristic hazardousness of each metal. However, no such information is currently available on the four metals in question. Thus, in this study, we employ a methodology, proposed by ourselves, for calculating the loss of QALY through exposure to chemical substances. More precisely, we determine the dose-response relationship for humans for each internal organ, for each substance, based on (a) the dose-response relationship for humans of the reference substance, established for all principal internal organs, and (b) the toxicity value of the target substance relative to that of the reference substance. To calculate the relative toxicity values, we follow the following procedure: We first design a covariance structure modeling using the NOEL (No-Observable-Effect Level) values of the existing animal testing data, as the training set. Then, we infer the NOEL values of the endpoints, for which animal testing data is not available, by using the optimal predictive equation with the implied covariance structure. Finally, we calculate the relative toxicity value as a ratio of the NOEL value of each metal to one of the reference substances. We select vinyl chloride monomer and cadmium, respectively, as reference substances for liver and kidney effects.