

## 議題6 プロジェクト詳細説明

### 6-5 リスクトレードオフ解析手法の確立 (公開)

- a) ヒト健康に係るリスクトレードオフ解析手法の確立
- b) 生態影響に係るリスクトレードオフ解析手法の確立

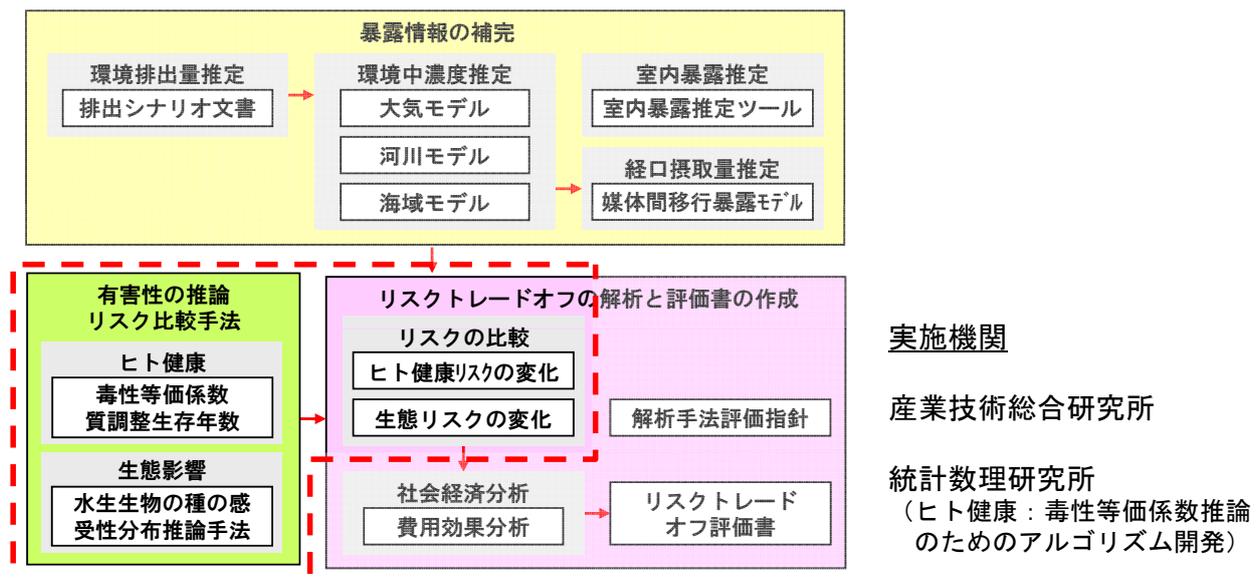
平成21年7月30日 (木)

独立行政法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門

蒲生 昌志

## 本研究開発事業における位置づけ

公開



ヒト健康影響，生態影響のそれぞれについて，リスクを物質間で比較可能な尺度で評価するための手法を開発する。  
 暴露情報と組み合わせて、トレードオフによるリスクの変化を算出する。

## 背景と目的

### ヒト健康：

有害性のエンドポイントが異なる被代替物質と代替物質間のヒト健康リスクのトレードオフを解析するために、統一尺度として「質調整生存年数（QALY）」を用いる。

従来、QALYは、ヒトでの用量反応関係が明らかな物質でのみ算出可能であったが、リスクトレードオフ解析のためには、限られた動物試験結果のみ存在する化学物質に対しても算出するための枠組みを構築する必要がある。

動物試験の結果 → QALYによる評価

### 生態影響：

物質代替に伴う生態リスクのトレードオフを解析するために、水生生物を対象に、種の感受性分布解析で算出される「影響を受ける種の割合」を統一尺度として用いる。

従来のQSARモデルでは、種の感受性分布解析に必要な多生物種に対する有害性影響濃度を推定することはできなかった。リスクトレードオフ解析のため、種の感受性分布を得るためのQSARモデルの開発が必要である。

物質の構造 → 種の感受性分布 → 影響を受ける種の割合による評価

## ヒト健康：開発コンセプト「毒性等価係数」

一般的なリスク評価  
(ハザード比と発がんリスク)  
に基づくトレードオフ評価

リスクを比較できていない！

定量的リスク評価  
(たとえばQALYや損失余命)  
に基づくトレードオフ評価

きわめて限られた物質のみ！

広い適用範囲とリスクの比較可能性の両立を！

ヒント！ 混合物の評価や累積リスク評価・・米国EPA等

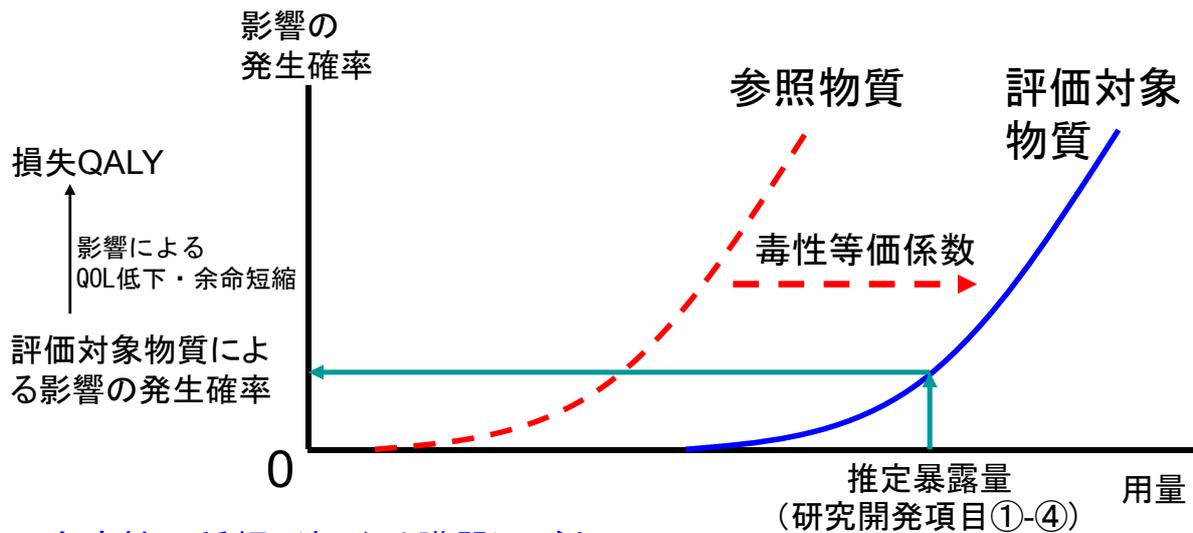
同じ有害性のタイプ（粗くは同じ臓器への影響）について、**相対毒性強度**で基準化して、足し合わせたり、比較したりする。

有害性の種類（粗くは臓器）ごとに、

定量的リスク評価が可能な化学物質を参照物質として設定し、個々の物質の有害性の強さを参照物質との比、**毒性等価係数（相対毒性強度）**で表現する。

毒性等価係数は、動物試験結果から求める。そのための推論アルゴリズムを構築する。

# 毒性等価係数の役割



有害性の種類（粗くは臓器）ごとに、

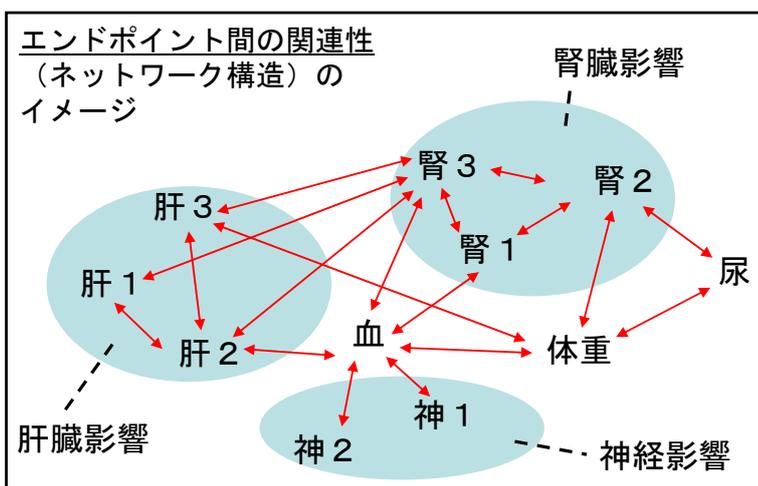
ヒト疫学調査結果が得られている物質（参照物質）の用量反応関係と毒性等価係数とから、評価対象物質の用量反応関係を得る。

推定暴露量から算出される影響の発生確率に、当該影響のQOL低下・余命短縮を乗じて損失QALYを算出する。

# ヒト健康：開発コンセプト「推論アルゴリズム」

物質によって利用できる有害性情報のタイプ、質、量は様々である。それに対応して毒性等価係数を算出するためには、単に得られたデータの比をとるようなアプローチでは駄目。

➡ エンドポイント間の関連性を記述するベイジアンネットワークを軸とした推論アルゴリズムを開発することにした。



あるエンドポイントの値を、他の観察されているものから推定する（不確実性の見積りを含む）

「有害性評価書※」の情報の解析に基づいて構築

※「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およびリスク評価手法の開発（平成13～18年度）」にて実施

NITE：（独）製品評価技術基盤機構  
CERI：（財）化学物質評価研究機構

## 中間目標の達成状況（ヒト健康） 1

3つのサブテーマ：

- 1) 情報収集 2) 推論アルゴリズム 3) 2用途群物質のリスク算定

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
(全体として)		○
<i>in vitro</i> 試験や動物試験等の限られた情報と物質構造から、リスク評価に必要なヒト健康影響の種類を確率論的に推論する手法を開発する。	<p>影響の種類判定については、ある種類の影響の有無という形ではなく、その影響に関する有害性の強弱という形で評価することにし、次項と一本化した。</p> <p>たとえば、肝臓影響が無いということは、肝臓影響の作用が著しく弱いと解釈する。</p>	-

## 中間目標の達成状況（ヒト健康） 2

3つのサブテーマ：

- 1) 情報収集 2) 推論アルゴリズム 3) 2用途群物質のリスク算定

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
2つの用途群の化学物質やそれらに構造が類似した化学物質について、 <i>in vitro</i> 試験や動物試験での複数の検査・観察項目の結果や物質構造からヒト健康影響との相互関連性が示唆される情報を抽出し、リスク評価物質の無毒性量等を推定する方法を開発する。	<p>次項にあるヒト健康リスクの比較を可能にすることを念頭に、「無毒性量等」として、各物質の毒性等価係数を推定することにした。これは、動物試験のみ得られる物質の評価を、参照物質（ヒト疫学調査の情報まで利用可能な物質）との相対比較により行うという考え方に基づく。</p> <p>毒性等価係数を推定する手法を開発する基礎として、既往の「有害性評価書」に記載されている反復投与毒性の試験結果を整理するとともに、記述を原著と照らして確認する作業を行うなどして、データベースを作成した。（サブテーマ1）</p> <p>まず、本課題において推論アルゴリズムが備えるべき性質や、アルゴリズムを構成する要素について検討して方針を決定した。また、上記有害性情報のデータベースに基づき、エンドポイント間の相関関係を検討し、パラメータの事前分布設定を行っていないタイプのガウシアンネットワークモデルの検討を行った。モデルを構築し、平均値と信頼区間の推定が可能であることを確認した。（サブテーマ2）</p> <p>今後、さらに多くの変数をネットワークに含めるためベイジアンネットワークを中心とするアルゴリズムの開発を進め、平成21年度末までにはプロトタイプが作成できる見込みである。</p>	○

## 中間目標の達成状況（ヒト健康） 3

3つのサブテーマ：

1) 情報収集 2) 推論アルゴリズム 3) 2用途群物質のリスク算定

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
化学物質間のヒト健康影響を比較するための <b>統一</b> 的尺度を検討する。	統一的尺度として、 <b>質調整生存年数（QALY）</b> を用いることにした。 QALY算出に必要な、主要な臓器への影響に関するヒト疫学情報（用量反応関係）と、その疾病の重篤度を表す指標値（QOL：生活の質）の整理を行った。現在までに、影響の種類のうち、 <b>肝臓への影響</b> について、それを引き起こす化学物質の抽出、疫学調査結果の検索を行った。その他の臓器についても同様の作業を完了する見込みである。（サブテーマ2）	○

## 中間目標の達成状況（ヒト健康） 4

3つのサブテーマ：

1) 情報収集 2) 推論アルゴリズム 3) 2用途群物質のリスク算定

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
<b>2つの用途群における既存の代替事例を</b> 対象として、統一尺度で表現されたリスクを基に、リスクが増える主体、費用負担が大きく増えた主体、他の業種への <b>波及</b> 効果を解析する。	上記の成果を受けて <b>実施する</b> ものである。代替物質に関する有害性情報の収集などを進めており、 <b>代替前後のリスクをQALYの尺度で算出</b> することができる見込みである。（サブテーマ3） リスクや費用負担、他への波及効果については、 <b>各用途群のトレードオフ</b> 評価書の中で <b>ケーススタディ</b> として扱うことにした。	○

## サブテーマ1. 情報収集 有害性データベース作成

「有害性評価書」の反復投与毒性のデータ  
(作業開始時に完成していた146物質を対象)

例)

表 7-2 エチレングリコールの反復投与毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各10 匹/群	経口 (混餌)	13週間	0、3,200、6,300、12,500、 25,000、50,000 ppm (飼料 中)	雄 25,000 ppm 以上 腎症、肝細胞の小葉中心性硝子様変性 雌 3,200 ppm 以上 摂餌量の増加	U.S. NTP, 1993

のべ1,770試験について、データベース化

動物、投与方法、用量、影響の種類、影響の有無・・・

のべ18,000エンドポイント：試験数×試験あたりエンドポイント

のべ51,000レコード：試験数×試験あたりエンドポイント×用量数

広範な情報源に基づき、多様なエンドポイントに関する用量反応関係をデータベース化できた。

推論アルゴリズム開発と連動しながら、データベースフォーマットの拡張、エンドポイントのカテゴリー化等の作業を続けている。

## サブテーマ1. 情報収集 参照物質の探索、影響のQOL

### 肝臓影響の例

肝臓疾患のQOL  
(Tengs et al. 2000)

慢性肝炎	0.94
慢性肝炎	0.95
慢性肝炎 (無症)	0.99
慢性肝炎 (症候)	0.9
慢性肝炎 (症候)	0.67
B型肝炎 (無症)	0.812
B型肝炎	0.95
B型肝炎	0.99
慢性肝炎 (重度)	0.67
代償性肝硬変	0.92
代償性肝硬変	0.8
非代償性肝硬変	0.5
非代償性肝硬変	0.54

※一般的な影響としての値のみ

CHEデータベース※による

肝炎  
肝血管肉腫  
胆汁うっ滞  
肝硬変  
肉芽腫性肝疾患  
肝細胞癌  
肝 (臓) 癌  
肝門脈硬化  
ポルフィリン症  
脂肪肝

肝臓への影響について証拠の確かさが高い[strong]もの46物質のうち、「有害性評価書」の対象になっている物質

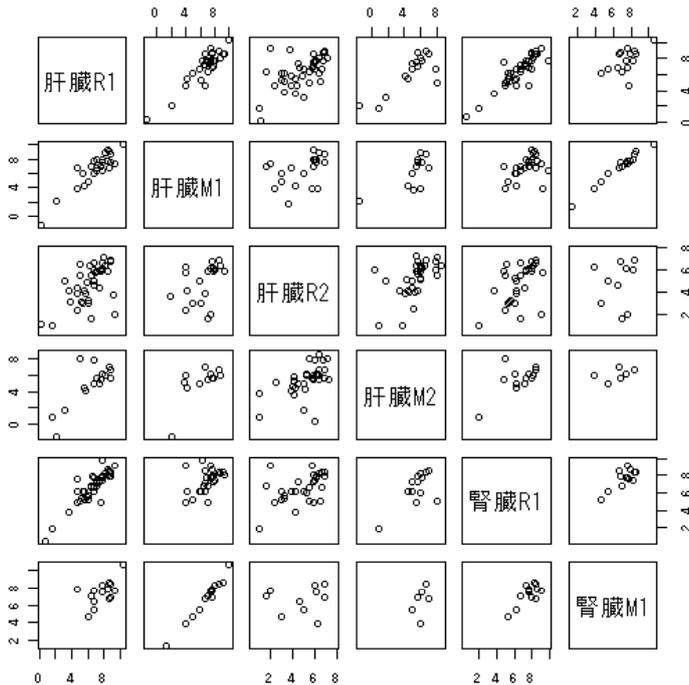
四塩化炭素  
クロロホルム  
ジメチルホルムアミド  
メチレンジアニリン  
トリクロロエタン  
塩化ビニル



「塩化ビニル 有害性評価書」に記載のある疫学調査結果のうち、肝臓への影響の用量反応関係が定量的に書かれているもの Ho et al., 1991 : 1~20 ppm (2.5~50 mg/m<sup>3</sup>) に暴露された労働者 (19~55歳) 271人中、12人に肝機能不全がみられた。この内4人に肝臓腫大、4人に肝脾腫大、2人に脾臓腫大がみられた。

※著名な教科書をベースにした  
ヒト疫学のデータベース。  
182の疾病や病状 ↔ 化学物質

## サブテーマ2. 推論アルゴリズム エンドポイント間の相関



エンドポイント間には、相関が見られるものがある。

多種のエンドポイント間の相関関係を出発点として、エンドポイント間のネットワーク構造を検討した。

左図は、肝臓と腎臓について、臓器単位で集約した最小影響量LOELについて、動物、暴露経路の別に値の相関を図示したもの。

R:ラット、M:マウス、数字1:吸入、数字2:経口  
縦軸と横軸の値は、最小影響用量※の自然対数  
(※ 吸入 : mg/m<sup>3</sup>、経口 : mg/kg/day)

## サブテーマ2. 推論アルゴリズム ネットワーク構造

### 臓器内エンドポイントの局所的なネットワークモデル (主に肝臓)

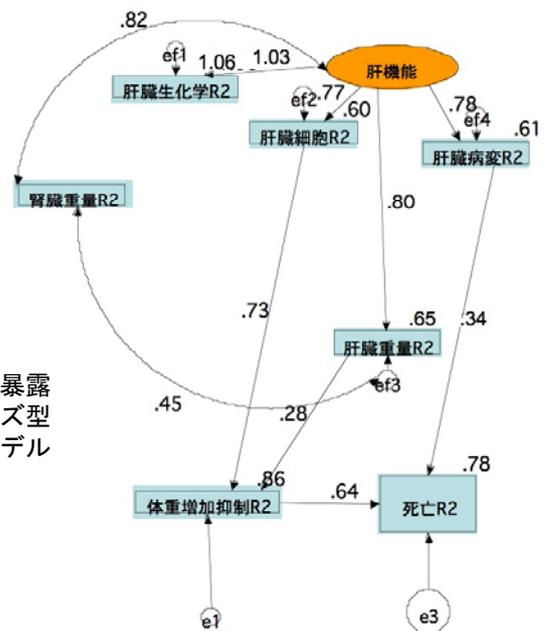
欠測をEMアルゴリズムで調整した相関係数行列から示唆されるネットワーク構造 (ガウシアンネットワーク)

#### 因果モデル

肝臓病変、生化学、細胞の3つのマーカーを肝機能という一つの潜在状態 (潜在変数) に集約 (右図)

得られたパラメータから「肝機能」は、「肝臓生化学」とほぼ同等と考えられた

※ラットの経口暴露に絞った非ベイズ型ネットワークモデルの解析



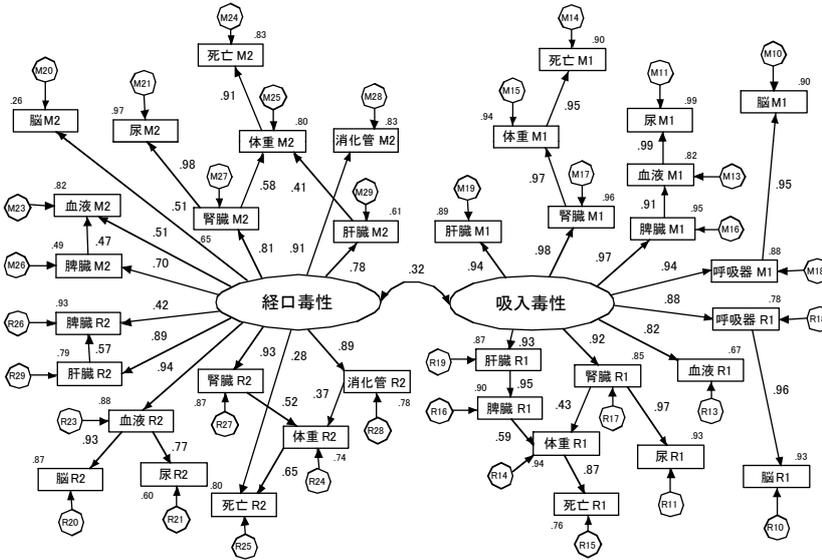
欠測の多いデータからも、ネットワークを構成できること、潜在変数の導入が可能であること等が確認できた意義は大きい。

今後、ベイジアンネットワークにより、より欠測が多い、より多くのエンドポイント进行分析可能な枠組みを構築する。

図中、R:ラット、数字2:経口摂取を表す  
矢印は因果関係の方向、矢印上の数字は回帰式の係数、ボックス肩の数字は決定係数を表す

## サブテーマ2. 推論アルゴリズム ネットワーク構造 2

### 全臓器にわたる全体的なネットワークモデル

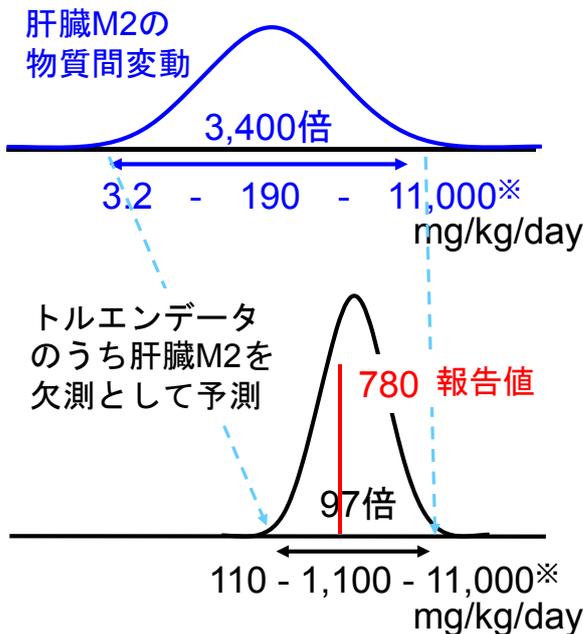


エンドポイント間の関係性に基づいて、全臓器をカバーしたモデルを構築することができた。  
 予測能力の検討は次スライドへ。  
 今後、臓器内エンドポイントの局所的なネットワークモデル（前スライド）との融合、モデルの構造の吟味を試みる。

(図中エンドポイント、R:ラット、M:マウス、数字1:吸入経路、数字2:経口摂取を表す)  
 (矢印は因果関係の方向、矢印上の数字は回帰式の係数、ボックス肩の数字は決定係数を表す)

## サブテーマ2. 推論アルゴリズム ネットワーク構造 3

### 全臓器にわたる全体的なネットワークモデル



### モデルに基づいた推定

バイオマーカーのLOELの平均値と信頼区間とを推定することができた。

トルエンのデータについて、肝臓M2（マウス経口のLOEL）を欠測と見なして予測したところ、ある程度の予測能力を確認できた（左図）。

今後、予測の検証方法の工夫を進める。

※ 95%信頼区間の下限-平均-上限

## 最終目標に向けた課題と達成見込み（ヒト健康） 1

公開

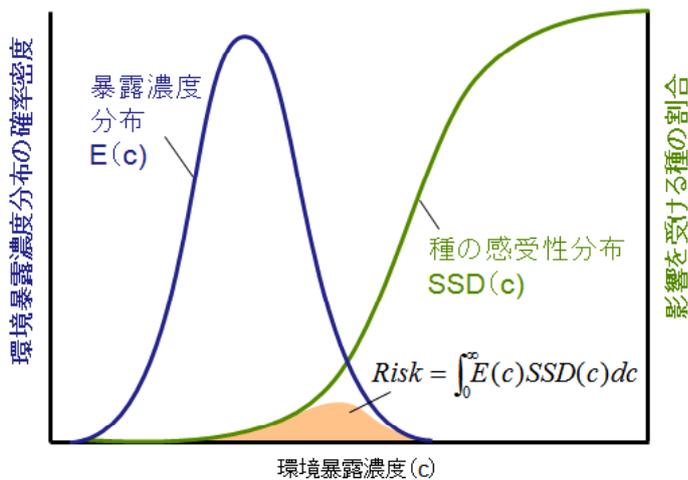
最終目標	達成に向けた課題	達成見込み
(全体として)		○
5つの用途群の化学物質やそれらに構造が類似した化学物質について、ヒト健康影響との相互関連性が示唆される <i>in vitro</i> 試験や動物試験での複数の検査・観察項目の結果や物質構造から、リスク評価物質の無毒性量等を推定する方法を開発する。	<p>依拠するデータとして <i>in vitro</i> 試験や物質構造を含めること、及び、データの量を増やすことのためには、</p> <p>「有害性評価書」の範囲を超えたデータ収集が必要となるが、やはり一次情報からの収集は、プロジェクトの規模として現実的ではない。</p> <p>「リスク評価物質の無毒性量等を推定する方法」は「統一尺度によるリスクを算定する方法」と読み替える。</p>	例えば、米国のToxCastプログラムなど、新たに公開される動きのあるデータベースの情報や、それに基づく解析結果を取り込むなどしてカバーしたい。目標は達成可能であると考えている。

## 最終目標に向けた課題と達成見込み（ヒト健康） 2

公開

最終目標	達成に向けた課題	達成見込み
5つの用途群に用いられる化学物質を対象として、統一尺度で表現されたリスクを指標とし、リスクが増える主体、費用負担が大きく増えた主体、他の業種への波及効果を推定し、リスク管理のために、私的費用、社会的費用がどのように負担されるのかを解析し、リスクトレードオフ評価指針の中でまとめる。	<p>対象となる物質によっては、有害性情報の全く得られないものが存在する可能性があり、その場合、本課題で構築する推論の枠組みが適用できない可能性がある。</p> <p>費用面の検討は、用途群別のトレードオフ評価書の中で、ケーススタディとして行うこととする。</p>	全く有害性情報が得られずリスクの値が算出できない物質については、個々の用途群のトレードオフ評価書の中で、そのような物質のリスクへの対処の仕方を議論することとしたい。その際には、暴露評価の結果等を総合的に判断した議論になると思われる。

## 生態影響：開発コンセプト「種の感受性分布」



種の感受性分布：  
環境暴露濃度と影響を受ける種の割合の関係

×

環境暴露濃度分布

||

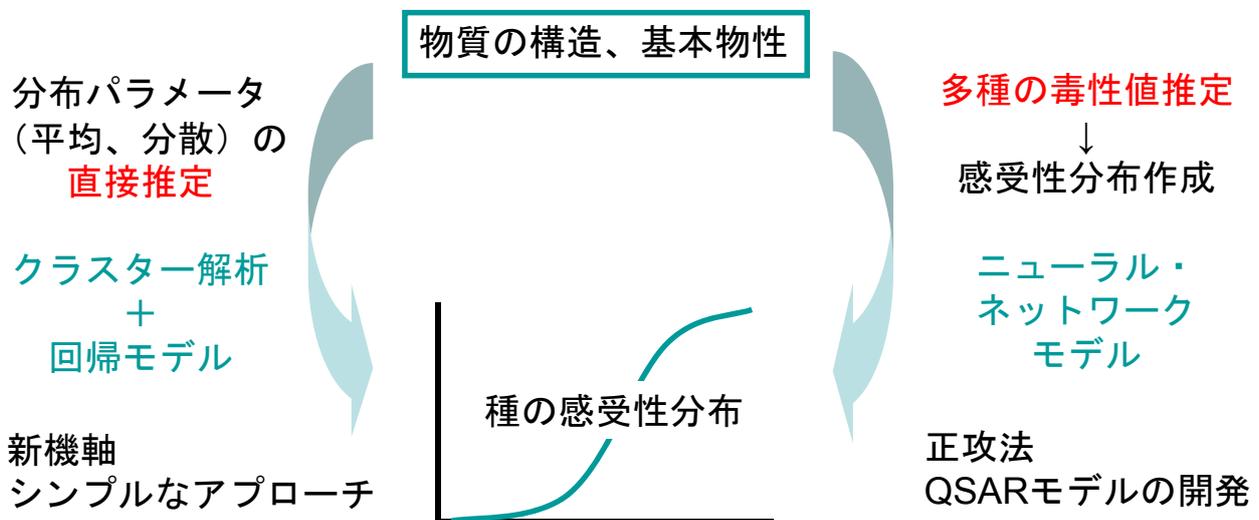
影響を受ける種の割合の期待値  
(リスクトレードオフ解析のためのリスク指標)

**種の感受性解析：**種の感受性分布の形を規定する少数のパラメータを推定することができれば、必ずしも個々の生物種に対する有害性を詳細に推定する必要がない。また、具体的な場所や生物種を特定しない汎用的な評価である。

**個体群存続影響解析：**重要なリスク定量化手法だが、詳細な有害性情報を要求し、また、特定の対象生物を設定する必要があるなど、本事業の目的に照らして、適用には難がある。

## 生態影響：開発コンセプト「二つのQSARモデル」

種の感受性分布を推定するという、大きい不確実性が懸念される課題であるため、二つのモデルを並行して開発することとした。



二つのモデルを用いて、相互検証や不確実性の検討を行う。  
各モデルの特徴を生かした使い分けや併用の仕方も検討したい。

## 中間目標の達成状況（生態影響） 1

公開

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
（全体として）		○
5つの用途群の化学物質やそれらの構造類似物質を含む有害性情報を収集し、生物種ごとに影響の種類（個体レベルの死亡、成長阻害、繁殖阻害等）や毒性作用機序を整理し、 <b>基本データセットを作成する。</b>	5つの用途群物質やそれらの構造類似物質を中心に、国内外の生態毒性データベースやリスク評価書から、各水生生物種（魚類、ミジンコ、藻類）に対する有害性情報、物質の物性及び構造に関する情報を収集・整理し、 <b>基本データセットを作成した。</b> 平成21年度末までは、生態影響推定手法開発状況を踏まえ、基本データセットの構造変更や物質の <b>毒性作用機序情報の追加を行っており</b> 、平成21年度末には中間目標は達成できる見込みである。	○

## 中間目標の達成状況（生態影響） 2

公開

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
作成する基本データセットを用い、2つの用途群に用いられる化学物質を対象として、生物種ごとに、 <b>類似構造の化学物質群や有害影響の種類別に無影響濃度等を推論する手法を開発する。</b>	基本データセットを基に、 <b>2つの生態影響推定手法</b> （クラスター解析と回帰モデルとを併用したアプローチ及びニューラルネットワークモデルを用いたアプローチ） <b>に関する初期的なプロトタイプを作成した。</b> 平成21年度末までに、初期的なプロトタイプを改良し、開発目標である生態影響推定手法のプロトタイプを開発できる見込みである。	○

## 中間目標の達成状況（生態影響） 3

公開

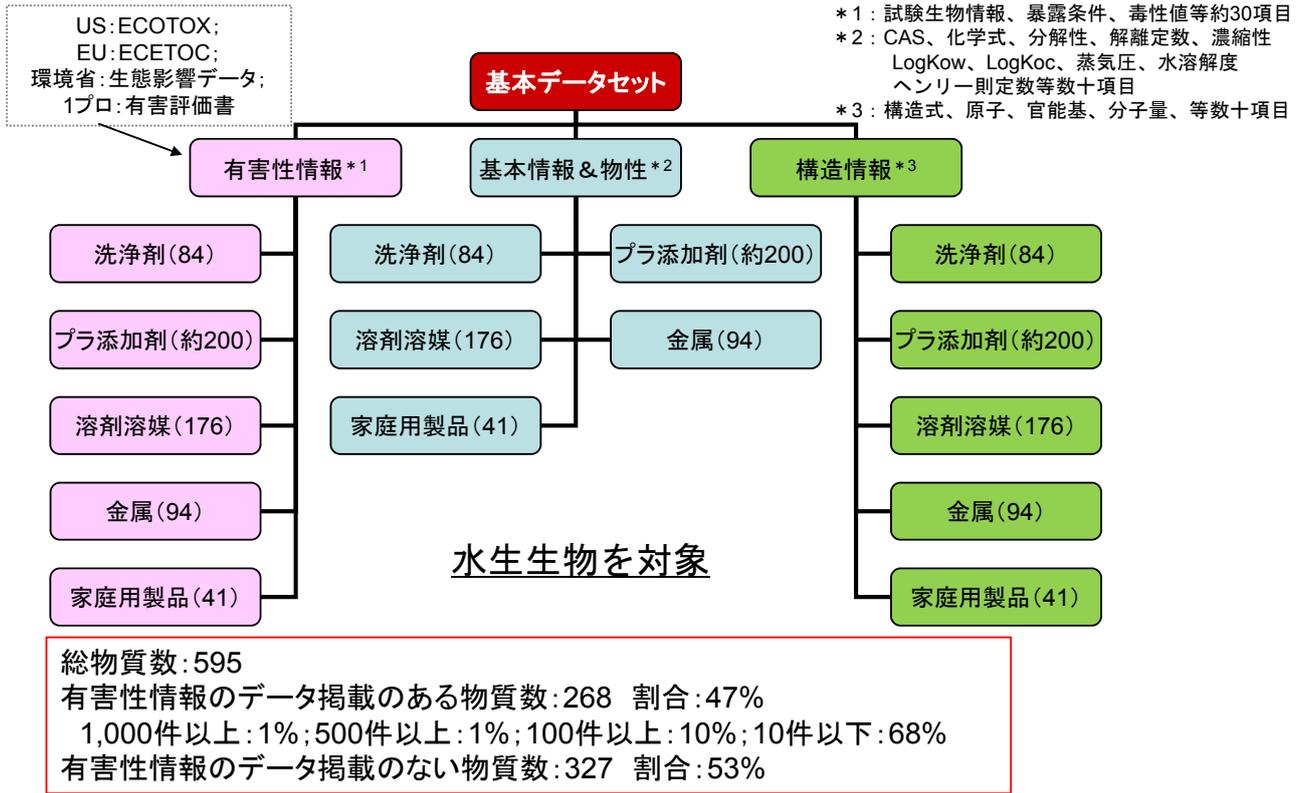
中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
化学物質間の生態リスクを比較するための <b>統一的尺度を検討する。</b>	影響を受ける種の割合をリスク比較のための <b>統一尺度として採用した。</b> また、本事業の解析対象物質に対する種の感受性分布解析を行うために必要な有害性情報及び既存の各物質間の情報量の差による不確実性を検討した。	○

## 中間目標の達成状況（生態影響） 4

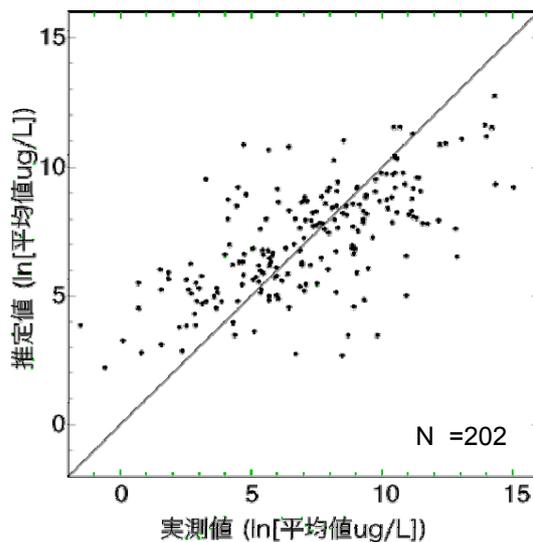
公開

中間目標	研究開発成果（達成状況）	達成度
<b>2つの用途群における既存の代替事例を対象として、統一尺度で表現されたリスクを基に、リスクが増える主体、費用負担が大きく増えた主体、他の業種への波及効果を解析する。</b>	影響を受ける種の割合を統一尺度として、 <b>開発した初期的なプロトタイプを用いた洗浄剤（工業用）及びプラスチック添加剤の2用途群物質のリスクトレードオフ解析を試みた。</b> 平成21年度末までには、2用途群物質のリスクトレードオフ解析に、改良した手法（プロトタイプ）を適用し、代替前後における各物質による影響を受ける種の割合の変化量を算出し比較することにより中間目標を達成する見込みである。  リスクや費用負担、他への波及効果については、 <b>各用途群のトレードオフ評価書の中でケーススタディとして扱うこととした。</b>	○

# 基本データセットの作成



# クラスター解析+回帰モデルによる推定



データが比較的多い物質について種の感受性解析を行う。

種の感受性分布のデータを集積。

分布の平均値を、基本物性に対するクラスター解析と回帰モデルを併用するアプローチで「直接」推定する式を構築。

約70%の物質でおよそ一桁の推定精度。現時点ではまずまず。

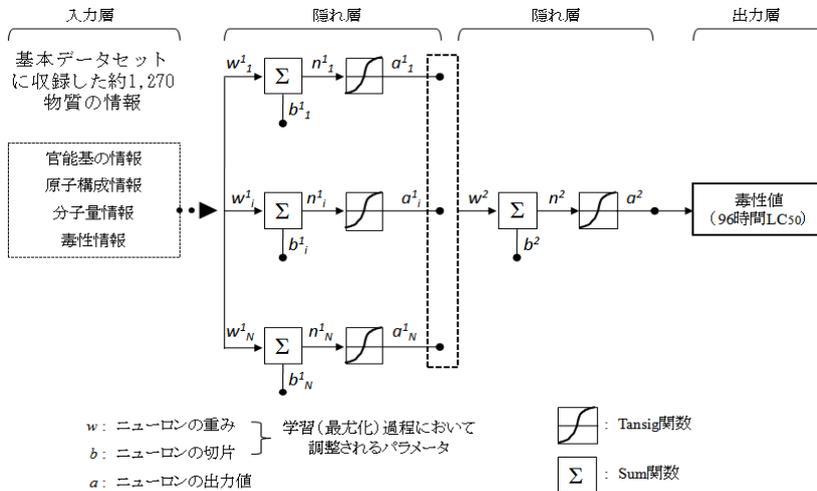
機序や試験方法による物質のカテゴリー化等を試みる。

種の感受性分布平均値に関する、回帰モデルによる推定結果と実測値に基づく解析結果との比較

# ニューラルネットワークによる推定

目標： 幅広い魚種について急性毒性値を推定するモデルを構築

推定値に基づき種の感受性分布を推定する。



これまでの検討項目

- ・モデル構造
- ・記述子
- ・データ変換方法
- ・最尤化のアルゴリズム

物質の構造から魚類の急性毒性値を推定するニューラルネットワークモデルを検討し、初期的なプロトタイプを得た。

ニューラルネットワークモデルの構造図

# 最終目標に向けた課題と達成見込み (生態影響)

最終目標	達成に向けた課題	達成見込み
(全体として)		○
<p>5つの用途群に用いられる化学物質を対象とし、<b>生物種ごとに、類似構造の化学物質群や有害影響の種類別に無影響濃度等を推論する手法を開発する。</b></p> <p>さらに、化学物質間の生態リスクを比較するための統一尺度を決定する。</p> <p><b>5つの用途群に用いられる化学物質を対象として、統一尺度で表現されたリスクを指標とし、リスクが増える主体、費用負担が大きく増えた主体、他の業種への波及効果を推定し、リスク管理のために、私的費用、社会的費用がどのように負担されるのかを解析し、リスクトレードオフ評価指針の中でまとめる。</b></p>	<p>開発した<b>プロトタイプ手法の精緻化</b> (推定精度を上げるため) と<b>基本データセットの拡充</b>及び見直し作業が今後の重要な研究課題と判断している。</p> <p><b>費用面の検討は、用途群別のトレードオフ評価書の中で、ケーススタディとして行うこととするが、生態リスクトレードオフ評価指針を作成する予定である。</b></p>	<p>「影響を受ける種の割合」を統一尺度としたリスクトレードオフ解析手法の開発については、<b>予定通りに達成する見込みである。</b></p> <p>統一尺度である「影響を受ける種の割合」の算出に必要な生態影響データの推定では、既存のデータや知見を最大限に活用し、プロトタイプ手法の精緻化を行うことによって、予定通りに達成する見込みである。これにより個々の化学物質に関する有害性情報の有無や多少によらず、それぞれの生態リスクを統一尺度で定量し比較できるような枠組みが構築できる。</p>

## 論文発表等

公開

## ヒト健康＋生態影響

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表(プレス発表等)
	国内	外国	PCT出願	査読付き	その他	
平成19年度	0	0	0	0	0	0
平成20年度	0	0	0	4	1	8
平成21年度	0	0	0	1	0	3
計	0	0	0	5	0	11