

# 詳細リスク評価テクニカルガイダンス

## － 詳細版 －

### その4

#### 分布のあるデータの処理

#### － より定量的なリスク評価のために －

2006年9月



## このテクニカルガイダンスの全体構成

化学物質の確率的リスク評価 Probabilistic Risk Assessment PRA に必要な、分布をもつデータの処理法の基本を解説したものである。

キーワードは、モンテカルロ法であるが、その発展として、ベイズ解析、マルコフ連鎖モンテカルロ法の基本的な問題にも広げた。

CRM の詳細リスク評価書での処理の状況をまとめ、今後の展開の方向も考察した。

第 1 章は、一般的な確率論的評価 PRA，変動性 V，不確実性 U

第 2 章は、化学物質のリスクアセスメントにおける V と U  
暴露・影響・判定まで

第 3 章は、統計処理の基本的な内容  
分布型・モンテカルロ・ベイズ

第 4 章は、いくつかの事例を紹介する  
米・欧 H・E・S

第 5 章は、CRM の詳細リスク評価書での分布データの処理の状況  
公開された 10 物質について

第 6 章は、まとめと今後のあり方

付録 I～V と Z は、いくつかの項目のやや詳しい解説（下記）

付録 I．分布型の選択

付録 II．モンテカルロ法

付録 III．サンプリングの方法

付録 IV．Bayes 法

付録 V．MCMC—マルコフ連鎖モンテカルロ法

付録 Z．測定データそのもののバラツキ

# 目 次

- 第 1 章 なぜ分布データ処理か
  - 1.1 考え方-V と U
  - 1.2 1 点評価と確率評価
  - 1.3 更なる展開
  - 1.4 QRA から PRA へー歴史
- 第 2 章 化学物質の PRA
  - 2.1 暴露と影響の V と U
  - 2.2 V と U の処理
  - 2.3 ヒト健康リスク評価の PRA
    - 2.3.1 EPA スーパーファンド RAGS3A
    - 2.3.2 Baird, Slob らの UF s の統計処理
    - 2.3.3 Schneider らの職場基準値
    - 2.3.4 Sielken らの Tree 構造
  - 2.4 環境生態リスク評価の PRA
    - 2.4.1 SSD について
    - 2.4.2 米国 EPA の ECOFRAM
    - 2.4.3 EC の EUFRAM
    - 2.4.4 SSD の問題点
  - 2.5 フィジカルリスク評価の PRA
  - 2.6 リスクの判定における PRA
- 第 3 章 分布データ処理の基本
  - 3.1 PRA 処理の流れ
    - 3.1.1 段階的 Tiered 評価
    - 3.1.2 各ステップの必要性
  - 3.2 関連手法の基本
    - 3.2.1 分布データと 1 点データの組合せ
    - 3.2.2 分布型の選択とあてはめ
    - 3.2.3 モンテカルロ法
    - 3.2.4 ベイズ法と MCMC
- 第 4 章 PRA 利用の具体例
  - 4.1 世界の概況
  - 4.2 ヒト健康リスク
    - 4.2.1 CCA・クロム化砒酸銅
    - 4.2.2 Jonsson ら DCM
    - 4.2.3 Rai ら Multiplicative モデル
    - 4.2.4 Bosgra ら DEHP
    - 4.2.5 Bois ら MCMC
  - 4.3 環境生態リスク
    - 4.3.1 SSD-Solomon らの総説
    - 4.3.2 Grist, O'Hagen
  - 4.4 フィジカルリスク
    - 4.4.1 NASA の QRAS
    - 4.4.2 EC の ARAMIS
  - 4.5 まとめ一覧表

## 第5章 CRM 詳細リスク評価での扱い

- 5.1 全体の傾向
- 5.2 各評価書での分類データ処理
  - 5.2.1 フタル酸エステル-DEHP
  - 5.2.2 1,4-ジオキサン
  - 5.2.3 トルエン
  - 5.2.4 ジクロロメタン (塩化メチレン)
  - 5.2.5 短鎖塩素化パラフィン
  - 5.2.6 ビスフェノール A
  - 5.2.7 p-ジクロロベンゼン
  - 5.2.8 トリブチルスズ
  - 5.2.9 1,3-ブタジエン
  - 5.2.10 ノニルフェノール
- 5.3 まとめ一覧表

## 第6章 まとめと今後

- 6.1 これまでの状況
- 6.2 最近の動向
- 6.3 そして、これから

## 付録

- I 分布型
- II モンテカルロ
- III サンプリングの方法
- IV Bayes
- V MCMC
- Z データのバラツキ
  - 1 Marino 文献
  - 2 Mackay データ集
  - 3 EPA IRIS の U と V

## 引用資料

## テクニカルガイダンス 詳細版—その4

分布のあるデータの処理 —より定量的なリスク評価のために : 構成とキーワード

第1章 なぜ分布データ処理か		
1.1	考え方—VとU	一般的に
1.2	1点評価と確率評価	
1.3	更なる展開	MC, Bayes, MCMC
1.4	QRAからPRAへ—歴史	3分野の年表
第2章 化学物質のPRA		
2.1	暴露と影響のVとU	PRAとは、内容
2.2	VとUの処理	暴露評価と影響評価
2.3	ヒト健康リスク評価のPRA	
2.3.1	EPAスーパーファンドRAGS3A	2-Dモンテカルロまで
2.3.2	Baird, SlobらのUFsの統計処理	NAEL, CES, CED
2.3.3	Schneiderらの職場基準値	BAuA 上の応用
2.3.4	SielkenらのTree構造	
2.4	環境生態リスク評価のPRA	SSDを中心に
2.4.1	SSDについて	
2.4.2	米国EPAのECOFRAM	2-Dモンテカルロまで
2.4.3	ECのEUFRAM	9種の組合せ, 2-DMCなど
2.4.4	SSDの問題点	Forbesらの批判, GristらBayes法
2.5	フィジカルリスク評価のPRA	評価の対象(原子力など), 手法, PRA・SRA, ETA・FTA
2.6	リスクの判定におけるPRA	1点・分布の組合せ4種, 2-DMCの意味
第3章 分布データ処理の基本		
3.1	PRA処理の流れ	RAGS 3Aに関して
3.1.1	段階的Tiered評価	第3段階で2-Dモンテカルロなど
3.1.2	各ステップの必要性	なぜ分布, なぜMC, なぜBayes, なぜMCMC
3.2	関連手法の基本	
3.2.1	分布データと1点データの組合せ	9種類 EUFRAMより
3.2.2	分布型の選択とあてはめ	GoFテスト
3.2.3	モンテカルロ法	1-Dと2-D
3.2.4	ベイズ法とMCMC	式, 問題点
第4章 PRA利用の具体例		
4.1	世界の概況	米国, カナダ, 欧州, 日本
4.2	ヒト健康リスク	
4.2.1	CCA-クロム化砒酸銅	Chromated-Copper Arsenate, 子供の遊具など
4.2.2	Jonssonら DCM	MCMC
4.2.3	RaiらMultiplicativeモデル	TCE, トリハロメタン
4.2.4	BosgraらDEHP	RIVM, Slobらの手法
4.2.5	BoisらMCMC	TETRA, MCSim
4.3	環境生態リスク	
4.3.1	SSD—Solomonらの総説	PRA, PERA 2.4.1の補足
4.3.2	Grist, O'Hagen	SSDをBayesで
4.4	フィジカルリスク	
4.4.1	NASA QRAS	ESD
4.4.2	EC ARAMIS	Seveso II, FT+ET
4.5	まとめ一覧表	

## 第5章 CRM詳細リスク評価での扱い

5.1	全体の傾向	
5.2	各評価書での分類データ処理	10物質
5.2.1	フタル酸エステル	DEHP
5.2.2	1,4-ジオキサン	
5.2.3	トルエン	
5.2.4	ジクロロメタン	DCM
5.2.5	短鎖塩素化パラフィン	
5.2.6	ビスフェノールA	BPA
5.2.7	p-ジクロロベンゼン	pDCB
5.2.8	トリブチルスズ	TBT
5.2.9	1,3-ブタジエン	
5.2.10	ノニルフェノール	NP
5.3	まとめ一覧表	

## 第6章 まとめと今後

6.1	これまでの状況	北米, 欧州, 日本
6.2	最近の動向	米国, 欧州
6.3	そして, これから	

## 引用文献

### 付録

I	分布型	EPARAGS3A App.B
II	モンテカルロ	原理 1-D, 2-D, EPAの原則
III	サンプリングの方法	Bootstrap, Jackknife, LHS, G-S, M-H
IV	Bayes	例, 応用例
V	MCMC	ギブスサンプラー (G-S), メトロポリス-ヘイスティング (M-H)
Z	データのバラツキ	
1	Marino文献	物性値
2	Mackayデータ集	報告データ
3	EPA IRISのUとV	

## 略 語 表

化学物質のリスク評価のうち、PRA 確率的リスク評価、あるいは分布データの処理に関連するものを中心に採録した。一般的なものは省略している。

略 語	原 義	和訳あるいは簡単な説明
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収, 分配, 代謝, 排泄
AFs	Assessment Factors あるいは Adjustment Factors	アセスメント係数 (UFs と同じような意味) あるいは, 調整係数
ARAMIS	Accidental Risk Assessment Methodology for Industries	SEVESO II Directive 対応 EC のプロジェクト
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	ドイツ連邦職業安全健康研究所 (Federal Institute for Occupational Safety and Health)
BMD	Benchmark Dose	ベンチマークドーズ 基準用量
BMR	Benchmark Response	ベンチマーク用量決定のための影響反応率(x)
C&C	Cause & Consequence	原因と結果の解析
CCA	Chromated - Copper Arsenate	クロム化砒酸銅
CDF	Concentration Distribution Function	濃度分布関数
CED	Critical Effect Dose	重要影響用量
CES	Critical Effect Size	重要影響サイズ BMR と同じ意味
CLT	Central Limit Theorems	中央極限定理
COC	Chemicals Of Concern	懸念ある化学物質
CRM	Research Center for Chemical Risk Management	(独)産業技術総合管理センター・化学物質リスク管理研究センター
CSF	Cancer Slope Factor	発がんスロープファクター
CTE	Central Tendency Exposure	中央傾向暴露 - 平均値あるいは中央値
DEHP	Di-2 -ethylhexyl phthalate (CASRN : 117-81-7)	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)
EC	Environmental Concentration	環境中濃度
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals	ヨーロッパ環境・健康毒性センター
ECOFRAM	Ecological Committee on FIFRA Risk Assessment Methods	米国 EPA:FIFRA における環境生態リスク評価法を検討する委員会
EDF	Empirical Density Function	経験的密度関数
EFs	Extrapolation Factors	外挿係数 UF, AFs と同じ意味
ETA	Event Tree Analysis	イベントツリー分析
EUFRAM	European Framework for probabilistic risk assessment of the environmental impacts of pesticides	EC: 農薬の環境に対する影響を確率論的に評価する枠組みを作成するプログラム
EXF	Exceedance Function	超過関数 Exceedence もあり
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	米国 連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法
FQPA	Food Quality Protection Act	米国 食品品質保護法
FTA	Fault Tree Analysis	フォールトツリー分析
GSD	Geometric Standard Deviation	幾何平均標準偏差
HCp	Hazard Concentration for p% effect	SSD で p%の種が影響を受ける濃度
HLV	Human Limit Value	ヒト許容限界値
INERIS	L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques	フランス 国立産業環境とリスク研究所
IRIS	Integrated Risk Information System	統合リスク情報データベース (EPA)
JPC	Joint Probability Curve	同時確率曲線
Kow	Octanol/Water Partition Coefficient	オクタノール/分配係数
LHS	Latin Hypercube Sampling	ラテン・ハイパーキューブ・サンプリング
LOC	Level Of Concern	有害性が懸念される濃度レベル 米国 CENR 等
LOD	Limit Of Detection	検出限度
MC (A)	Monte Carlo (Analysis)	モンテカルロ法
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ法



MF	Modifying Factor	修正係数. データベースの充実度などを評価
MIMAH	Methodology for the Identification of Major Accident Hazards	重大事故ハザード特定方法 ARAMIS で
MLE	Maximum Likelihood Estimate	最尤推定法
NAEL	No Adverse Effect Level	無有害影響量
PB-PK	Physiologically-Based Pharmacokinetics model	生理学的動態モデル
PDF	Probability Density Function	確率密度関数
PEHA	Probabilistic Ecological Hazard Assessment	確率的環境生態ハザード評価 Brain ら
PERA	Probabilistic Ecological Risk Assessment	確率的環境生態リスク評価 Solomon ら
POD	Point Of Departure	出発点(毒性の量依存性グラフで)
PRA	Probabilistic Risk Assessment	確率的リスク評価
PSA	Probabilistic Safety Assessment	確率的安全性評価 原子力の分野で多用
QRA	Quantitative Risk Assessment	定量的リスク評価
RAGS	Risk Assessment Guidance for Superfund	米国 スーパーファンド法のためのリスク評価ガイダンス
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	オランダ国立公衆衛生・環境保護研究所
RME	Reasonably Maximum Exposure	合理的な根拠がある最大暴露
RW	Referenzwert (Reference Value)	ドイツ BAuA の参照値
SD	Standard Deviation	標準偏差
SETAC	Society of Environmental Toxicology and Chemistry	環境毒性化学学会
SRA	The Society for Risk Analysis	米国リスク研究学会
SSD	Species Sensitivity Distribution	種感受性分布
TBP	Tributyl phosphate	リン酸トリブチル
TK	Toxico-Kinetics	化学物質の体内動態
U	Uncertainty	不確実性
UFs	Uncertainty Factors	不確実性係数
V	Variability	変動性



# 詳細リスク評価テクニカルガイダンス

## － 詳細版 その4 －

### 分布のあるデータの処理 － より定量的なリスク評価のために

## 第1章 なぜ分布データ処理か

- 1.1 考え方－VとU  
分布データ処理の意味と必要性
  - 1.2 1点評価と確率評価  
暴露 vs 影響 リスクの表現
  - 1.3 更なる展開  
モンテカルロからベイズへ
  - 1.4 QRA から PRA へ － 歴史  
H, E, S 各分野に関する年表
-

## 第1章 なぜ分布データ処理か

この解説では、化学物質のリスク評価における分布データの扱いについて述べる。

化学物質のリスク評価の結果を適切な管理に役立たせるためには、暴露の可能性あるいは影響の大きさを、平均値などのひとつのデータで表現してリスクを判定する手法(例えば HQ 法)では、充分ではない。リスクの本来的な定義である確率的判断が求められる。

化学物質のリスク評価では、以下の要因によりデータや情報の「不確実性」が避けられない。

- ・シナリオにおける時間的・空間的ひろがり
- ・レセプターの多様性・感度差
- ・複雑な化学物質の挙動を評価するための手法(モデルなど)の不完全性

評価に必要な数値データは、多くの場合において、ひとつの値に確定できるわけではなく、分布をもつ。それらを統計処理して、確率的判断にとって意味のあるリスク指標とするために応用できる手法について解説する。

### 1.1 考え方-VとU

考え方の流れは以下のようなものであろう。

①リスク評価とは、不利益な影響が生じる可能性の推定である

②評価の対象の広がりにより不確定な要素が避けられない

- ・時間的：将来の予測であり、未知の部分が多い
- ・空間的：広さ、多様さ

「リスクとは不確実な中における意思決定だ」という表現もある。

③不確定とは、情報・データ・モデルなどが一義的に決まらないということである。一般に不確実性と呼ばれるものにも、右の表にまとめられるようにいろいろな内容がある。

④細かい差を省略すれば、変動性 Variability V と不確実性 Uncertainty U とにまとめられる。

変動性 V とは、ヒト集団における体重のように自然に存在するバラツキである。不確実性 U とは、科学技術やモデルが不完全であることによる知識の欠如に由来するものである。いずれも、データとしては分布、あるいは範囲のあるものとして表現される。

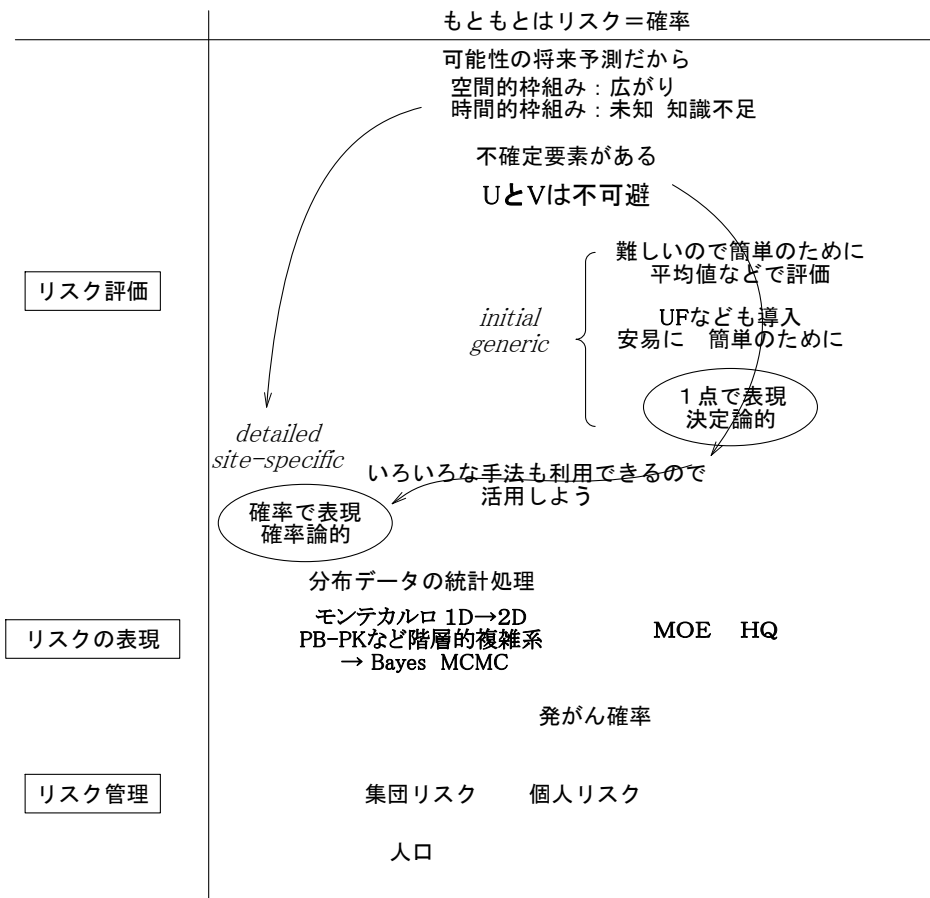
⑤従来は、簡単のために、最悪シナリオに関する平均値、95%tile 値などで代表させて1点数値データによる評価を行うことが多かったが、それでは実際の状況に即した判断をするには限界がある。分布データの統計的処理が必要であるが、これまでいろいろな分野で開発された各種の手法が利用できる。

⑥分布をもつデータの処理の手法としては、**モンテカルロ法 Monte Carlo MC** が代表的なものである。分布の状況が確定できるものは、**1次元 MC** (あるいは1段階 MC) により解析できる。変動性と不確実性が組み合わされた複雑な系では、**2次元 MC** (あるいは2段階 MC) で、変動性と不確実性を分けた解析が可能である。古典的な統計手法である平均  $\mu$  ・分散  $\sigma$  の数値パラメータで表現される分布型による解析もできる。

⑦PB-PK 法などいくつかの階層が組み合わされた複雑な解析システムでは、**Bayes 手法により、例えば、専門家の知見を生かした事前分布と実際のデータを組合せて得られる事後分布を統計処理して、求める系の平均値などの統計諸数を求める。** 事後分布は一般的には解析解として得られないので、多数のサンプリングの結果から事後分布の形を決める過程でマルコフ連鎖モンテカルロ法 Markhov Chain Monte Carlo **MCMC** が有用である

⑤化学物質のリスクアセスメントでは、これらの分布・あるいは範囲をもつデータを可能な限り合理的に処理して、できるだけ実際に即した意味のある意思決定に結びつける必要がある。

## リスク評価



## リスク評価におけるVとU

- V Variability 変動性 : 自然に存在するバラツキ 例 体重 寿命 風向き 風速  
 U Uncertainty 不確実性 : 知識の不完全性

## リスク評価における不確実性の要因分類

東海(2003)による

対象 \ 要因	ランダムネス	モデル誤差	不完全情報	曖昧さ	概念の不明	価値観の変化	未知	固有の分布
モデル	○	○	○	○	○	○	○	—
パラメータ	○	—	○	○	—	—	—	○*
クライテリア	—	○	○	○	○	○	○	—

### 各要因に関する補足コメント

- ・ランダムネス : でたらめ 不規則 ポアソン分布 なにかが突然故障する
- ・モデル誤差 : 単純化による捨象 不完全な記述 未知から来る限界
- ・不完全情報 : 知ることの限界 同上
- ・曖昧さ : fuzzy なこと 言語表現の不正確さ 人間社会の限界
- ・概念の不明 : 未分節 抽象的表現 未知から来る限界
- ・価値観の変化 : 揺れ動く不確定さ 価値の相対性
- ・未知 : 100%真の自然認識はない 科学技術の限界
- ・固有の分布 : これが 一般的な意味での V (Variability) である

## 1.2 1点評価と確率評価

化学物質のリスク評価では、評価の対象とする系の内容を具体的に記述したシナリオについて、暴露と影響の程度を推定することが必要である。

データは1点値として表現されるか、あるいは分布をもつものとして表現されるかによって異なる。例えば、環境生態リスク評価の場合で考える。

### 暴露の表現

環境中濃度(例えば、河川中の濃度)

- ・年平均値で1点
- ・年測定値の分布、あるいは、週間平均値の分布

### 影響の表現

- ・実験室の指標生物(藻類・ミジンコ・魚類など)に対する影響データ(短期あるいは長期の致死・各種影響に関する)の充実度に AF を適用して求めた PNEC
- ・これまで文献に報告された多数の生物種に対する NOEC データをまとめた SSD(Species Sensitivity Distribution)累積データ

### リスクの指標

暴露と影響の組合せで4つの場合がある。右図に環境生態系評価の場合をイメージで示す。

- ①一般的な HQ による表現である。HQ=PEC/PNEC が1を超えるとリスクの懸念ありと判定されることが多いが、その定量的な意味合いが小さいことは常に指摘されるところである。
- ②影響を、例えば SSD で表わせば、ある環境基準値を設定したときに保護される生物種の比率を示すことになるが、一般的・全世界的な生物種の分布をまとめても具体的な意味が薄いという批判があり得る。
- ③暴露を時間的・空間的分布で表現すれば、影響から決めた規制値を超える年間の比率、あるいは全国での評価地点の比率となる。
- ④暴露と影響を確率密度分布で表現できれば、リスクの確率的表現になる。

具体的な内容は、第2章、第3章で述べる。

1点 Deterministic 評価と確率的 Probabilistic 評価(以下 PRA(Probabilistic Risk Assessment)と略記することが多い)との違いが、EPA のスーパーファンドリスク評価のガイドライン(EPA(RAGS 3 A))で議論されている。

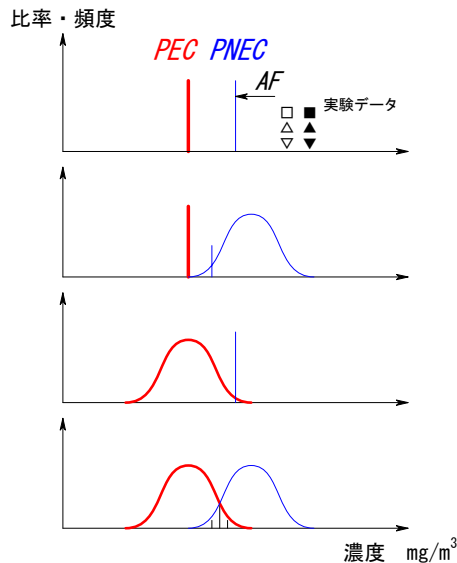
確率的手法の長所のポイントは、

- (1) 1点推定より、V に関しより完全で情報量の多い判定を与えることが多い
- (2) リスクの推定における信頼性 confidence に関し、より定量性の高い表現を与える
- (3) 感度分析により、影響のある暴露因子をよりよく決める
- (4) 入力変数間の依存性を説明できる。例：体重と体表面積
- (5) 更なるデータ収集作業に対する指針が得られる

PRA の全体的な応用例に関しては、Öberg et al(2005)の総説がある。汚染された土地における暴露の評価に焦点があるが、引用文献 127 件で PRA の歴史も簡単にまとめられており、有用である。

## 1点評価と分布による評価

環境生態影響の **暴露** と **影響** に関する模式図



- ①ともに1点データ  $HQ=PEC/PNEC$   
 簡単でわかりやすいが、管理に結びつきにくい
- ②影響に分布 例えは SSD → EC5 (5%影響濃度)  
 暴露をある値以下に抑えれば、影響は小さい x%以下
- ③暴露に時間的・空間的分布  
 年間で y% が規制値を超える。全国で規制値を超えるのは z%
- ④暴露・影響ともに分布  
 影響を受ける確率 → 人口の大小などの議論ができる

## 決定論的評価と確率論的評価の対比 EPA(RAGS3A) 第1章より

	長所 advantages	短所 disadvantages
決定論的 deterministic point estimate	<ul style="list-style-type: none"> <li>・計算が簡単で、進んだソフトは不要</li> <li>・EPA がデフォルトの入力・手法を決めて標準化している</li> <li>・スクリーニング法として有用—そのままリスク管理に使える</li> <li>・CTE と RME で、変動性を半定量的に評価できる</li> <li>・方法の内容の記述と説明が容易</li> <li>・短時間で完成。資源もそれほど必要ではない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・簡単なので目標からのズレがあり得る</li> <li>・結果が「正解」と見られる危険性。不確実性の重要さが見えない</li> <li>・感度解析が主な暴露経路と物質に限定され、キーとなる暴露変数と不確実なパラメータを浮き彫りにできない</li> <li>・リスクが規制レベルを超える確率やリスク推定の信頼性レベルを評価できない</li> <li>・より良く、より完全な情報を集める活動への動機付けが弱い</li> </ul>
確率論的 probabilistic	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リスク評価式への入力の定義で、入手可能なデータをより完全に利用できる</li> <li>・リスク推定の変動性をより網羅的に判定できる</li> <li>・入力の不確実性をより網羅的に判定でき、信頼性の表現に役立つ。リスク評価での不確実性を伝えることで関係者の信頼感の確立に役立つ</li> <li>・感度分析により影響大の暴露変数・確率モデル・モデル変数を決定できる</li> <li>・リスク評価を「情報の価値」の枠組みに入れることで、データ不足状況を明確にし、地域固有の情報をより広く活用できる</li> <li>・入手可能な地域固有の情報で、リスク分布から RME リスクに対応する高リスク値の選択を可能とする</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・概念と手法が知られていない。追加コストと、不注意によるエラー、あるいは意図的な誤表現の怖れがある</li> <li>・正しい実行について評価者に、多くの代替案を正しく理解し判断する点で管理者に、より大きな負担をかける</li> <li>・確率分布の選択と当てはめにより多くの時間と資源を、方法と結果の報告により多くの努力を必要とするかもしれない</li> <li>・データが不十分なときは、正確さに関して誤った感じを与えるかもしれない</li> <li>・PRA の複雑さのために基本的な暴露とリスクのモデルに関する重要な仮定やエラーを曖昧にするかもしれない</li> <li>・複雑な PRA の説明が不成功だと、評価と管理の決定に不信感を呼ぶかもしれない</li> </ul>

### 1.3 更なる展開

前節では、分布データを解析することにより得られる情報の深化を概念的に示したが、さらに定量的な解析を進めることも可能である。

・ **モンテカルロ法** 具体的な内容は、第3章と付録2で解説する。

1-D モンテカルロ：複数の変数からなる計算式である値を推定する場合に、乱数発生システムを使ってランダムに発生させる変数の値を組合せて分布状態を評価する。下の図では横軸の出力変数の変動性を縦軸の確率密度として表現する様子が示されている。

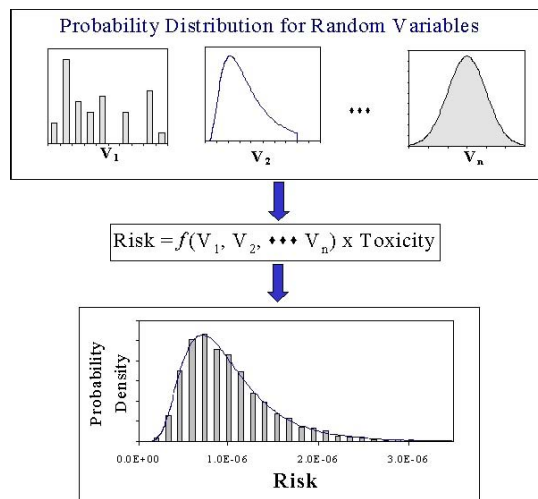
2-D モンテカルロ：ランダムな推算によるVの評価と、不確実性Uを評価するループを組合せることでVとUを分離して評価できる。右の図で横軸は変数の分布を、縦軸は不確実性によるその出現頻度のバラツキを信頼限界値として示す例である。

・ **ベイズ法 Bayes 法** 具体的な内容は、第3章と付録4で解説する。

いわゆるベイズ法解析法を用い、事前確率分布情報にいくつかの具体的なデータを組合せて事後確率分布を得れば、情報の有効利用が可能となる。関連する変数の関係が複雑な階層関係にあるPB-PKによる体内動態解析では、解析解を得ることは困難であるが、MCMC マルコフ連鎖モンテカルロ法を応用すれば、多数回の繰返し演算で事後確率分布が得られる。

右下の図は、Bayes 法による情報の組合せのイメージと、MCMC による事後分布が収束する過程を示している。

#### 1-D モンテカルロ

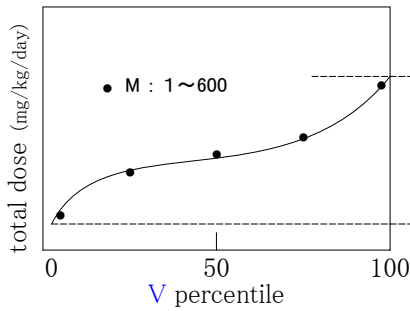


パラメータ  $V_i$  をランダムに選択する。  
ランダムな選択は乱数発生による



# 1-D モンテカルロと2-D モンテカルロ

① ある条件で  
M = 600 iterations for Variability



ある条件で, random変数につき  
M = 600個人について計算

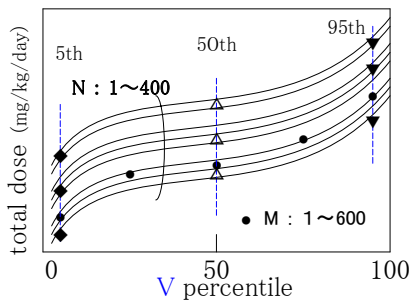
小さい値から順に並べて  
累積分布

これがVariabilityに相当する

これは任意の1本につき  
本来は0と100の間の幅  
④で5と95

1D MC

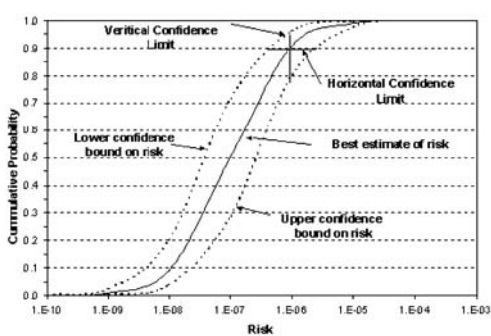
② N = 400 simulations for Uncertainty  
M = 600 iterations for Variability



各種条件(不確実変数)の組合せ400種につき,  
M = 600個人について計算

2D MC

## 2-D モンテカルロのイメージ図



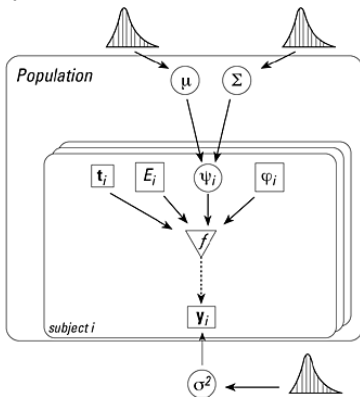
横軸が Variability

縦の幅が Uncertainty に相当する

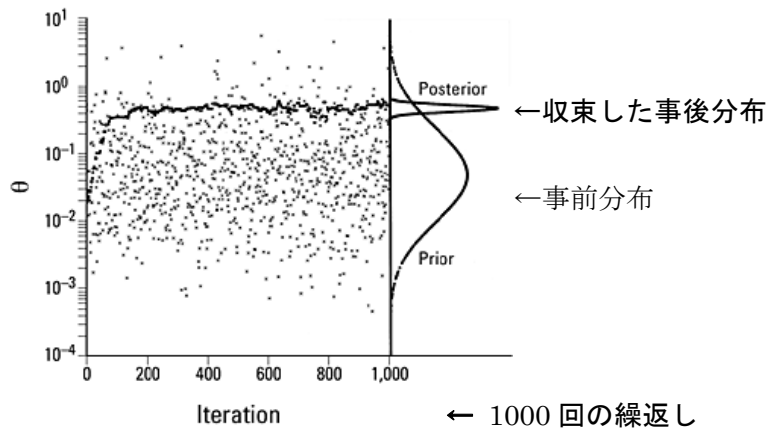
## Bayes 解析と MCMC

Bernillon et al(2000)による

個人 subject データと集団 population データ  
から成る階層的 PB-PK モデル



## MCMC による事後分布の収束のイメージ



← 1000 回の繰返し

## 1.4 QRA から PRA へ — 歴史

リスクアセスメントもいろいろな分野で、それぞれの発展を見てきた。関係する用語も、いろいろあるが、ここでは、定量的リスク評価のうち1点評価システムを QRA(Quantitative RA) とし、確率的 RA を PRA(Probabilistic RA)とする。PRA は原子力関連施設、あるいはプラントの安全管理を議論する分野では、PSA(Probabilistic Safety Assessment)と呼ばれることもある。

これらのリスク関連分野における主だった出来事を年表の形で整理すると、右の表になる。

ポイント

### ①米国先行

原子力、地震、プラント事故、NASA で。

化学物質：Morgan et al(1990)から Cullen et al(1999)へ。その他のテキスト

EPA の RAGS 3 A と 3 MRA で具体的ガイダンス

SOT(2005)での PRA 議論：かなり具体的になりつつあるか

EPA(2006 秋の WS など)で、やはり着実に進歩か

Computational Toxicology というプロジェクト

The Source-to-Outcome Continuum という概念化

### ②欧州でも具体的なシステムへ

EU REACH RIP(REACH Implementation Project)のガイダンスでの議論など

オランダ主導 Slob, Aldenberg ら(RIVM)

フランス Bois ら(INERIS) PB-PK モデルで Bayes→MCMC

ベルギー Vanrollengham, Verdonck ら(Ghent Univ.) SSD

2005 Sweden の review あり

英国圏でもさかん

Solomon カナダ SSD 推進と生態影響実験しつつ、PFOS 塩素化有機酸など

O'Hagan Sheffield 大

英国 INTARESE プロジェクト 5年でモデルをまとめる

欧州の共同事業に着目。例：EUFRAM ARAMIS

コメント：

いわゆる Bayes 法、そのための MCMC などは、米国より欧州のほうがより盛んであるという印象を受ける。

環境生態系評価のための SSD 導入も、また、ヒト健康影響評価への確率論の持ち込みもオランダに主導されて欧州で盛んである。

米国 EPA は、PRA 受入れ基準、あるいはモンテカルロ法のガイドライン設定などで、ヒト健康影響評価は対象外としている。こういう歯止めがあることは注目に値する。

以下の各章で、やや詳しく動向を追ってみる。

関連した項目・報告の歴史 WS：ワークショップ PRA：確率的リスクアセスメント

年	基本手法・テキスト	ヒト健康影響	環境生態影響	フィジカルリスク
1763	ベイズの定理			
1945	フォン・ノイマンらモンテカルロ法使用	1954 FDA で 100 の安全係数使用開始		
1967				Farmer PSA の概念
1975			~70年代 SSD の提案	WASH-1400 ラスムッセン報告 PRA 確立
1978				Apostrakis：原子力安全で Bayes 法
1979	Efron：Bootstrap McKay et al：LHS		~70年代 SSD の考え	TMI 事故 severe accident 対策
1981	Easterling：Jackknife	1983 EPA：UFs の概念導入		
1985			EPA SSD	
1989				NUREG-1150：severe accident のリスク評価
1990	Morgan ら：テキスト			↓人間の信頼性評価
1991			Slob ら SSD	
1994	NRC S&J in RA	モンテカルロ使用 14 原則 (Burmaster ら)		
1996		Baird ら UF の分布 アセトンの事例	ECOFRAM 検討開始	
1997		Hansen：Policy for PRA EPA：モンテカルロ使用のガイド Bois ら MCSim 開発		Stewart ら：技術分野におけるリスクアセスメント
1998		Swartout ら：確率的 RfD, Slob ら：BMD+UF CES→CED		Siu ら：なぜ PRA で Bayse か
1999	Cullen ら： 暴露評価テキスト		ECOFRAM 案+WS	
2000				
2001		RAGS3A Guidance スーパーファンド		
2002				
2003	伊庭：ベイズ統計と統計物理	3 MRA EUFRAM 具体化開始		
2004			ECOFRAM v.2.0	ARAMIS ユーザーガイド
2005	伊庭ら： 計算統計 II その周辺	発がんリスク GL SOT：PRA WS		
2006		EPA：U・V PRA WS 11月	EUFRAM 完成へ	Groen ら QRAS NASA の PRA



# 詳細リスク評価テクニカルガイダンス

## － 詳細版 その4 －

### 分布のあるデータの処理 － より定量的なリスク評価のために

## 第2章 化学物質の PRA

### 2.1 暴露と影響の V と U

### 2.2 V と U の処理

### 2.3 ヒト健康リスク評価の PRA

#### 2.3.1 EPA スーパーファンド RAGS 3 A

#### 2.3.2 Baird, Slob らの UF<sub>s</sub> の統計処理

#### 2.3.3 Schneider らの職場基準値

#### 2.3.4 Sielken らの Tree 構造

### 2.4 環境生態リスク評価の PRA

#### 2.4.1 SSD について

#### 2.4.2 米国 EPA の ECOFRAM

#### 2.4.3 EC の EUFRAM

#### 2.4.4 SSD の問題点

### 2.5 フィジカルリスク評価の PRA

#### SRA, QRA, ETA・FTA など

### 2.6 リスクの判定における PRA

## 第2章 化学物質のPRA

### 2.1 暴露と影響のVとU

Morgan et al(1990)以来、いろいろな立場で定量的な議論がなされてきた。ここでは、米国EPAのスーパーファンド法に関するリスクアセスメントガイダンス(EPA(RAGS3A))の記述を中心に、確率的リスクアセスメントPRAを実施するために必要な概念をまとめて記す。

RAGSIIIあるいは、RAGS3Aと略記されることが多いこのガイダンスは、EPAの代表的な詳細リスク評価の手法を理解する上で重要である。右に全体の構成を示す。また、制定の過程がやや複雑なので年代との関係を右下の表にまとめた。

必要に応じて、他の資料からの引用も含める。

#### i. PRAとは — 1点推定・決定論との差

**確率論的リスクアセスメント PRA Probabilistic Risk Assessment**とは、ある集団(population)における異なるリスクレベルの確からしさ(likelihood)の表現、あるいは、リスクの推定における不確実性の程度を表現するために、確率モデル probability modelを使用するリスクアセスメントに対する一般的な用語である。

これに対する用語としては、point estimate 1点推定リスクアセスメントと deterministic 決定論的リスクアセスメントとがある。

**1点推定リスクアセスメント**とは、暴露と毒性に対する1点推定値のセットから、リスクの1点推定値を計算する。点推定では、入力を選択に応じて、CTE(Central Tendency Exposure 集団の平均、あるいは分布の平均か、メディアンと考えられる代表的な個人の暴露)、RME(Reasonable Maximum Exposure 根拠がある最大暴露量)、あるいは限界範囲を反映する。

**決定論的評価 deterministic methods**では、リスクアセスメントにおける因子を1点推定で表現し、それらが固定的で正確にわかっているかのように扱う(EUFRAM(2006)での表現)。

#### ii. 変動性Vと不確実性Uの内容

リスクアセスメントでは、いわゆる不確実性が重要な因子を占めるが、その内容に関しては次のように分けて検討されている。

##### ・ Variability V : 変動性

真の異質性 heterogeneity によるデータ・変数のバラツキ。空間的・時間的なバラツキがある。測定や試験を繰り返してデータの精度を上げることはできても、バラツキそのものを小さくすることはできない。

- ・ 自然現象のランダムな過程：例えば、気象データ 風向・風速など
- ・ ヒトの集団における環境条件・ライフスタイル・遺伝的条件のちがひ：ヒトの生理学的な差 例えば、体重・身長・呼吸量・摂食量・飲水量。

##### ・ Uncertainty U : 不確実性

対象に関する知識の欠如(lack of knowledge)・不完全さによる。研究や実験を繰り返すことにより改善される可能性がある。

- ・ シナリオ : 記述のエラー・まとめのエラー・専門的判断エラー・不完全な解析
- ・ モデル : 現実世界の単純表現・モデル構造の誤り・モデルの誤用・不適切な代替パラメータの使用
- ・ パラメータ(変数) : 測定誤差・サンプリングエラー・システム的なエラーによる

**EPA のスーパーファンド法のためのリスクアセスメント ガイダンス** EPA(RAGS3A)より

**RAGS 3 Risk Assessment Guidance for superfund Volume 3 Part A:**

**Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment(RAGS 3A)**

序言 preface

- 1.0 この文書の目的 What is the Purpose of RAGS Volume 3 Part A?
- 2.0 PRA とは？ リスクの判定でどう使うのか
- 3.0 PRA の利点と欠点
- 4.0 RAGS Volume 3, Part A の構成
- 5.0 キーとなる概念

Chapter 1 確率的アプローチの全体

Overview of Probabilistic Approach to Risk Assessment

全体像

Chapter 2 Workplan and The Tiered Approach

段階的に進める手順

Chapter 3 ヒト健康リスクアセスメントでの確率解析の利用

H での PRA

Chapter 4 環境生態リスク評価における確率的解析

ECO での PRA

Chapter 5 PRA と予備的修復のゴール

修復ゴールとの関連

Chapter 6 PRA におけるリスクと U のコミュニケーション

コミュニケーションへ

Chapter 7 意思決定における PRA の役割

意思決定で

付録

Appendix A 感度分析：なにが重要かをどうして知るか Sensitivity Analysis

Appendix B 分布の選択と当てはめ Selection and Fitting of Distributions

Appendix C 濃度項における V と U の具体的な内容

Characterizing Variability and Uncertainty in the Concentration Term

Appendix D V と U を決めるための進んだモデルによるアプローチ

Advanced Modeling Approaches for Characterizing Variability and Uncertainty

Appendix E PRA に関連する項目の定義とさらなる参考資料

Appendix F PRA に関する Workplan and Checklist for PRA

Appendix G FQA Frequently Asked Questions for PRA

Appendix H Index

**RAGS 制定の時間的経緯**

年	ヒト健康	環境生態
1989	V. I A Baseline Risk Assessment	V. II EEM Environmental Evaluation Manual
1991	V. I A-s Supplemental Guidance V. I B Risk-based Preliminary Remediation Goals V. I C Risk Evaluation of Remedial Alternatives	
2001	V. I D Standardized Planning ~ V. I E Dermal Risk Assessment	
V. 3 A Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment = <b>RAGS 3 A</b>		

## 2.2 V と U の処理

### i. 暴露評価

暴露評価全般における確率的手法については、Cullen et al(1999)の詳細なテキストがある。各媒体中の化学物質の濃度推定モデルは、数多く開発・使用されている。濃度分布の評価は一般的に広く行われていると言ってよい。河川だけでなく、海洋・土壌・などの媒体も詳しい評価の対象になっている。

化学物質との接点におけるヒトの暴露量を評価するための生活パタンデータも、米国 EPA の EFHB に代表されるようなデータ集積がある。はじめに変動性と不確実性に関する解説があるのは、欧州 ECETOC(2001)の Exposures Factors Sourcebook でも同じである。

作業現場の暴露評価でのモンテカルロ法の事例を右の図に示す(Nicas(2003))。

フィジカル評価におけるひとつの手法 ETA : Event Tree Analysis では、事故・故障の原因(初期事象)から発災事象までの現象の連なる分岐の確率を見積もる(右の図の例)。設備や機器の故障率データが QRA の出発点である。

### ii. 影響評価

欧州、特にオランダが先行している感が強い。

環境生態影響評価は SSD で、カナダの Solomon らが欧州と協力して推進している感がある。

ヒト健康影響評価も、オランダの Slob らが、米国の研究者とも連絡をとって進めているようだが、EPA(1997b)は PRA ガイドラインで対象外とするなど慎重である。

2005 年の SOT の WS, 2006 年秋の EPA の PB-PK における不確実性評価の WS など、米国でも着実に動き出している感はある。

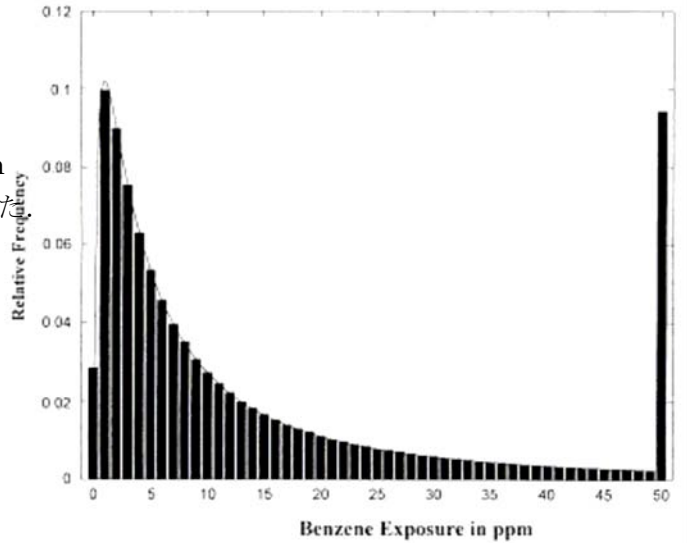
## 化学物質のリスク評価における PRA 手法

	ヒト健康リスク H	環境生態リスク E	フィジカルリスク S
暴露評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般的に行われる</li> <li>各種摂取量分布</li> <li>EPA は 2-D モンテカルロで U と V の分離まで</li> <li>生活パタンデータ各種変数の分布型</li> <li>作業場 Nicas(2003)の議論</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>各種媒体中濃度分布</li> <li>水系中濃度だけでなく土壌中分布も</li> <li>ECOFRAM では、陸生生物の吸入・経口・経皮暴露まで</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>事故・故障の頻度分布</li> <li>故障率データは QRA の原点か</li> <li>FTA・ETA などによる確率の幅</li> </ul>
テキスト	<ul style="list-style-type: none"> <li>暴露評価に関して Cullen et al(1999)解説</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>主に QRA CCPS(2000)</li> </ul>
影響評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>EPA は PRA の対象外とするガイド</li> <li>IRIS データ U と V 議論</li> <li>米国 Baird, オランダ Slob らの議論あり</li> <li>PB-PK の解析に Bayes →MCMC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSD Species Sensitivity Distribution 多用</li> <li>カナダの Solomon ら</li> <li>オランダ, ベルギー, カナダなど盛ん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>影響→被害のモデル</li> <li>モデルによる差が大きいか</li> </ul>



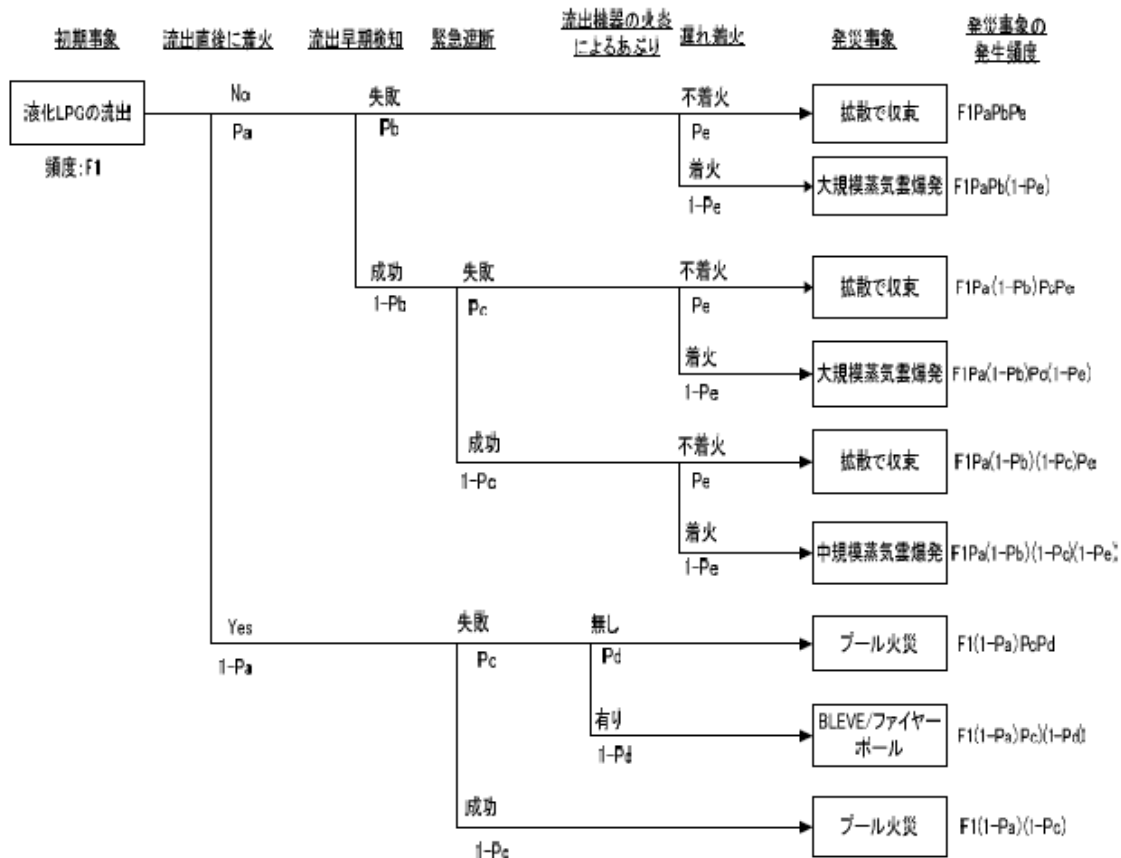
## Nicas(2003)の作業現場における濃度分布シミュレーション

15分平均のベンゼン濃度の分布。  
 ベンゼン運搬車からタンクへ移動する時の  
 運転手近傍の近接場モデルで推算。  
 温度は7.2~18.3℃まで一様分布  
 周辺の注入口付近の風速は、平均20m/min  
 分散4で対数正規分布などの仮定で推算した。  
 詳細は原論文を参照されたい。



## フィジカルリスク評価のETAの例

初期事象としての液化LPGの流出から発災事象までの確率分岐 日化協(2004)より



## 2.3 ヒト健康リスク評価の PRA

### 2.3.1 EPA スーパーファンド RAGS 3 A

スーパーファンド法により問題とする汚染地域(waste-site)に関するヒト健康影響は、以下の2つの場合について評価する。

#### ①摂取量と発がんスロープファクターの掛け算

リスク = 摂取量 × 発がんスロープファクター

$$\text{リスク} = \frac{\text{媒体中濃度} \times \text{摂取量} \times \text{摂取頻度} \times \text{暴露期間}}{\text{体重} \times \text{平均期間}} \times \text{発がんスロープファクター}$$

#### ②暴露量非発がん影響での HQ の分布

$$\text{ハザード比(HQ)} = \frac{\text{摂取量}}{\text{RfD}} \quad \text{あるいは} \quad \frac{\text{濃度}}{\text{RfC}}$$

米国 EPA は、現時点では、ヒト健康影響の量依存性 Dose-Response 評価に確率的手法を導入することはしない。確率的リスクアセスメントの受入れの考えかたを示した文書 EPA(1997b)で、さらに研究が進むまでは導入しないことを明示している。オランダ、あるいは米国の一部の研究者が検討しているが、この手法の考え方は次節で解説する。

したがって、PRA は、暴露量の推算式における各変数の分布をモンテカルロ法で評価することになる。

右ページにモンテカルロ法の基本的流れを示す。

計算に必要な変数について分布形状を決め、密度分布の密度をそのまま反映するようにランダムな変数値を発生させ、リスクを計算する。モンテカルロ法の原理の基本は付録Ⅱで述べる。

得られた発がん確率密度（左）の累積密度分布（右）をプロットすれば、この仮想的なシナリオでは、規制における懸念レベル  $10^{-6}$  が、リスク分布の 90%tile と 95%tile の間に入っていることが分かる。

非発がんリスクの HQ 値も、下図のような分布をもつ。累積密度分布から確率的な議論が可能となる。

EPA の RAGS 3 では、さらに 2-D モンテカルロ法を用いた変動性 V と不確実性 U の分離の問題を論じているが、これに関しては、3.2 節で処理の基本を解説する。

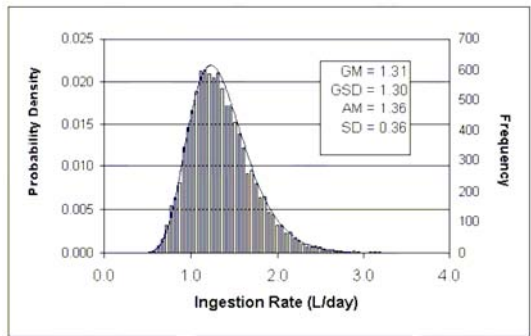
## 米国 EPA のヒト健康リスクに関する PRA

発がんリスクの推定

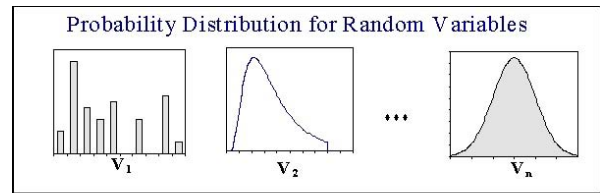
$$Risk = Dose \times CSF \quad Risk = \frac{C \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT} \times CSF$$

非発がんリスクの推定

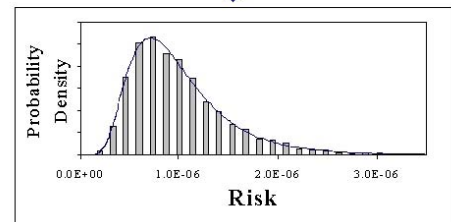
$$Hazard\ Quotient\ (HQ) = \frac{Dose}{RfD} \text{ or } \frac{Concentration}{RfC}$$



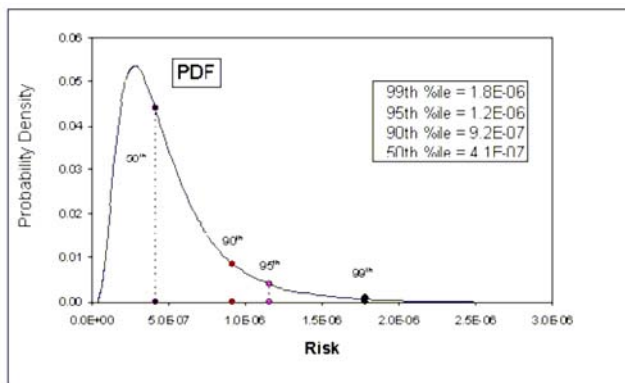
経口摂取量の分布のイメージ



$$Risk = f(V_1, V_2, \dots, V_n) \times Toxicity$$

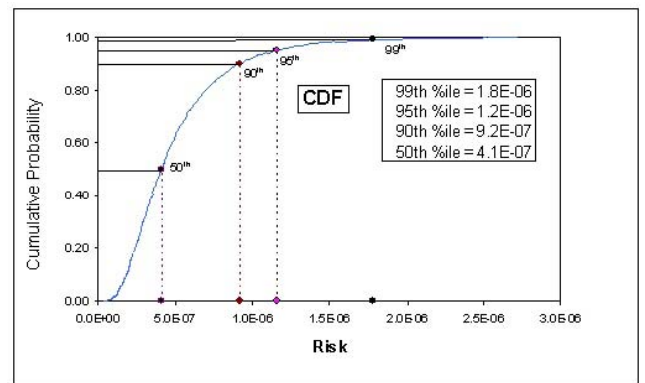


モンテカルロ法の基本的流れ



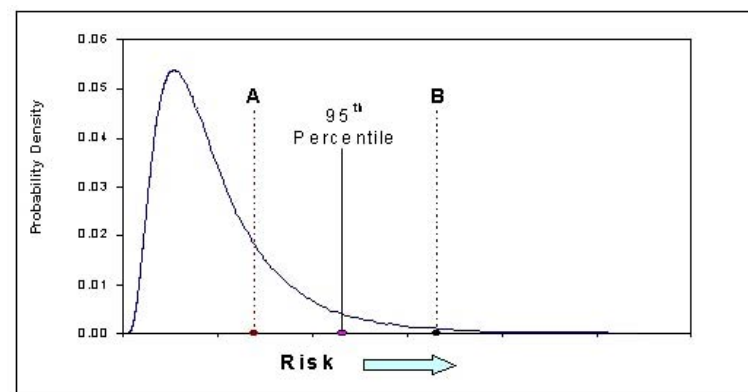
確率密度分布 PDF

発がんリスク分布のイメージ図



累積密度分布 CPF

↑ ↑  
90 95



非発がん HQ の分布のイメージ図

### 2.3.2 Baird, Slob らの UF の統計処理

米国の Baird, オランダ RIVM の Slob らは、ヒト健康影響の用量-反応関係に確率論的議論を導入しようとしている。前ページで述べたように米国 EPA は、時期尚早だとしてその使用を避けている問題である。ここでは、Baird, Slob らの考え方を紹介する。(詳細版 1 より)

- **Baird et al(1996)** 不確実性係数(AFs と表記)のそれぞれについて、実際のデータがもつ分布特性(平均値と分散)を定量的に評価することにより、保護の範囲を明確にする手法を提案した。PT(Human Population Threshold)の基本的な枠組みと、アセトンの場合の具体例につき報告した。
- **Slob et al(1998)** オランダ RIVM からの確率分布法の提案。Baird et al(1996)と異なり、NOAEL(本来は  $NAEL_{true}$  でなければならない)にも分布を考慮し、BMD から出発してすべての要因に分布を考えて基準値 TDI などを算出する。後に Edler et al(2002)のモデル比較でもその特質が検討された。

$$NAEL_{sens.human} = \frac{NAEL_{animal}}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ raspec}}$$

- **Vermeire et al(1999)**

1998 年に RIVM の技術報告としてまとめられたものを外の雑誌に報告したもの。オランダの RIVM と TNO の共同研究である。HLV(Human Limit Value)の導出のための他の一般的 UF 設定手法の解説から始めて、上の Slob の方法(完全な確率法と自負)を詳しく解説している。この分野の全体を知るには好適である。以下の 3 つのレベルを比較している。別に DBP への応用の報告 Vermeire et al(2001)もある。

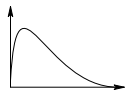
- |  |   |
|--|---|
| ①従来の UF 法 : 各 $AF_i$ の掛け合わせと NOAEL                   | $ADI, TDI, RfD = \frac{NOAEL}{AF_1 \times AF_2 \times AF_3 \dots}$                  |
| ②AF の分布考慮 NOAEL はそのまま<br>上記 Baird et al(1996)の考え方    | $NAEL_{sens.human} = \frac{NOAEL}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ raspec}}$        |
| ③NOAEL 値でなく分布をもつ CED を用いる<br>上記 Slob et al(1998)の考え方 | $NAEL_{sens.human} = \frac{CED_{animal}}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ raspec}}$ |

- **Kalberlah(2003)** 非発がんリスクアセスメントにおける WHO, EPA, ATSDR, ECETOC, ドイツ FEA の 5 機関の UF 値を一覧表にまとめた総説。確率論の利用で評価の過程の透明性を上げ、よりよい推定が必要であることを強調し、データの分布に関するデータベースの整備が重要であるとしている。
- ドイツの **Schneider et al(2006)**は、連邦職業安全健康研究所の詳しい報告 Schneider et al(2005)をまとめたものである。上のオランダの考え方を職業暴露の参照値の設定に応用している。これは、結果の解釈などがわかりやすいので次節で少し詳しく紹介する。

いずれも、参照値(RfD, ADI など)導出のために不確実性係数 UF s(AF あるいは EF と表記している)の値を統計的に解析して、その分布特性を算出し参照値としての分布を評価するものである。現在入手できるデータからは、こういうことが考えられるというものであろうが、不確実性係数の設定、あるいは、動物実験での用量間隔設定などに人工性があるだけに、その統計的意味の解釈には問題が残る。

**Baird et al(1996) の 報告**

各 AF に実績データから分布特性を設定する.



PT : Human Population Threshold の導出

$$PT = \frac{NOAEL}{AF_A * AF_H * AF_S * AF_L * AF_D * MF}$$

**Slob et al(1998)の報告**

$$NAEL_{sens.human} = \frac{CED_{animal}}{EF_{interspec} * EF_{intraspec}}$$

一点の NOAEL 値でなく

NOAEL データを bootstrap で解析

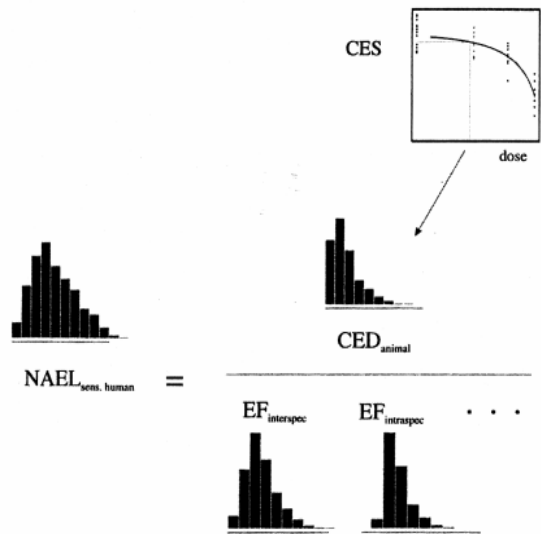
CES : Critical Effect Size 例 20%

BMD 法で ↓

CED : Critical Effect Dose

EF : Extrapolation Factor

EF<sub>intraspec</sub> : 種内 EF<sub>interspec</sub> : 種間



**Vermeire et al(2001) DBP の評価**

AF に関するデフォルトの分布

係数	GM	GSD	注意	文献
種間	1*	4.5	データベースから	Vermeire et al
種内—一般公衆	1+3**	1.6	係数 10 から理論的に	Slob et al
時間因子 : 亜慢性→慢性	2	3.5	データベースから	Vermeire et al

\* : この値に scaling factor を掛ける. mouse 7, rat 4, guinea pig 3, rabbit 2.4, monkey 1.9, dog 1.5. このデータでは 4 である

\*\* : 全体の分布は 1 だけ増す(右に移動). 定義により種内分布が < 1 はないから.

### 2.3.3 Schneider らの職場基準値

Schneider et al(2006)は、作業現場における基準値を決めるための確率的影響評価の考えを報告している。Schneider et al(2005)は、全 249 ページの BAuA からの詳細な報告である。

基本的には、Slob らの手法であるが、この考え方の現時点でのまとめ的な意味もあろう。

$$RW_p = \frac{BMD_p}{EF_1 \times EF_2 \times EF_3 \dots}$$

EF : 外挿因子 extrapolation factors  
RW : 参照値 Referenzwert

影響レベル p(例えば 5%)の BMD と外挿因子 EF<sub>n</sub> の分布から参照値 RW の分布を知る。

Schneider et al(2006)は、2,4,4-トリメチルペンテン(TMP)とアニリンの例を示している。2005 年の詳細報告では、さらに 3,4-ジクロロアニリン, 酢酸ビニル, フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)の例が詳しく報告されている。ここでは TMP の例を示す。

#### 従来の評価(EC のリスク評価書) :

ラットについての 28 日と 45 日の試験結果 肝臓重量増加 → NOAEL 300 mg/kg/d

不確実性評価 : 期間で 6, 種差で 4, 個人差で 2 → 48 300/48 → 参照値 RV 6.25mg/kg/d

#### 確率的な評価 :

BMD 解析 p=5(5%)肝臓重量増加を指標として EPA ソフトで解析

多項式モデルでフィッティング → BMD 494 BMDL 167 (vs NOAEL 300 mg/kg/d)

外挿因子の分布 対数正規分布がベストに合致する。

期間外挿 : 亜慢性→慢性につき 亜急性・亜慢性・慢性のデータを解析した

→ 結果として 平均 4.14 95%tile 値 13.3

種間差 Schneider et al(2004)のデータ 2段階

①allometric scaling 因子で 4 ラットとヒト ここは 1 値 deterministic を使う

②物質間差 63 物質データから 平均 0.97 95%tile 値 6.67

種内差 Hattis の DB ヒト疫学データから 作業員だから、子供と病人データは除く

TK のみ Intra90, Intra95, Intra99 の 3 つの分布データを得た

累積関数 TD(target distribution) 右ページ下の図

x 軸のある値を RW 参照値に指定したときに、左から 99%, 95%, 90%, 50%が保護される確率が y 軸の値として得られる。

BMD(494)と BMDL(167)を右端に示す。MOSmin=48 を適用すると RW=6.25

分布解析の結果と BMD の曲線を比べると、分布解析で傾きはゆるくなっている。それだけ不確実性が組み込まれていることを示す。

#### 考察

- ・データが少ない物質(例 : TMP)でも基本的な分布データを応用すれば可能。その物質のデータがあれば(例 : アニリン)それだけ精度のよい解析ができる。
- ・入力データの選択に関しては、専門家の判断が重要である。
- ・critical effect size(上の p)の決定などは容易ではないが、決定論でも無視しているだけだ。

#### 今後の改良

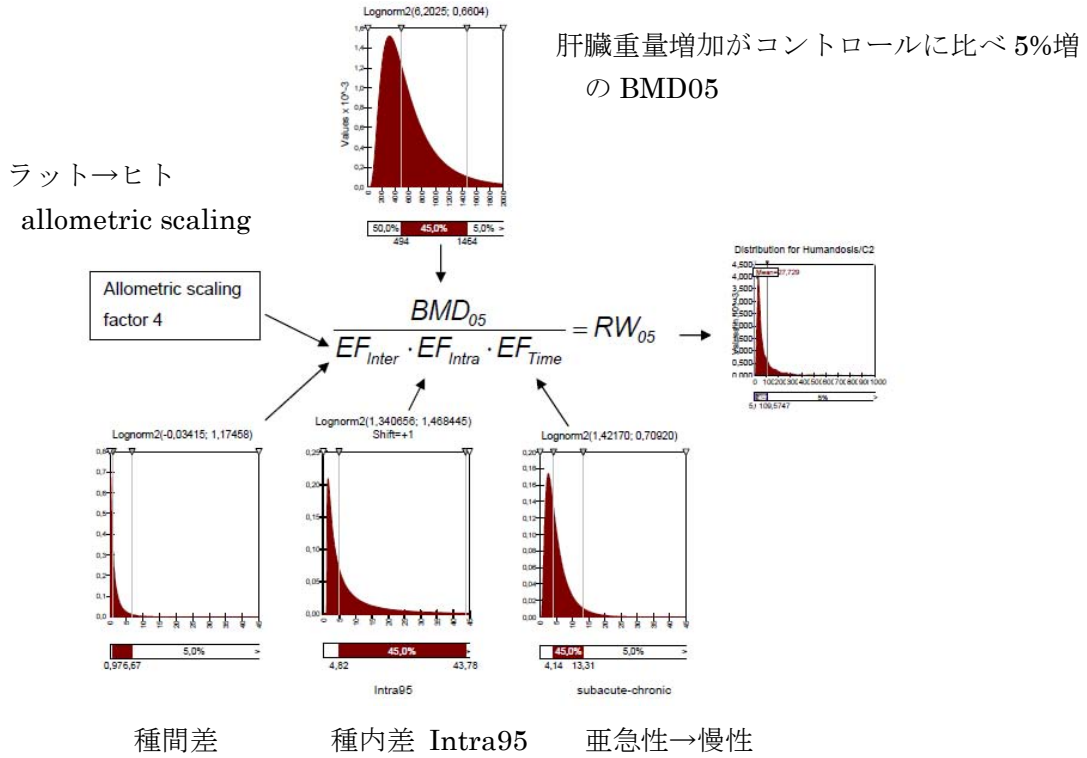
NOAEL の比較によらない期間差外挿。経路差も残っている。

作業場 から 消費者/一般の人口評価へ

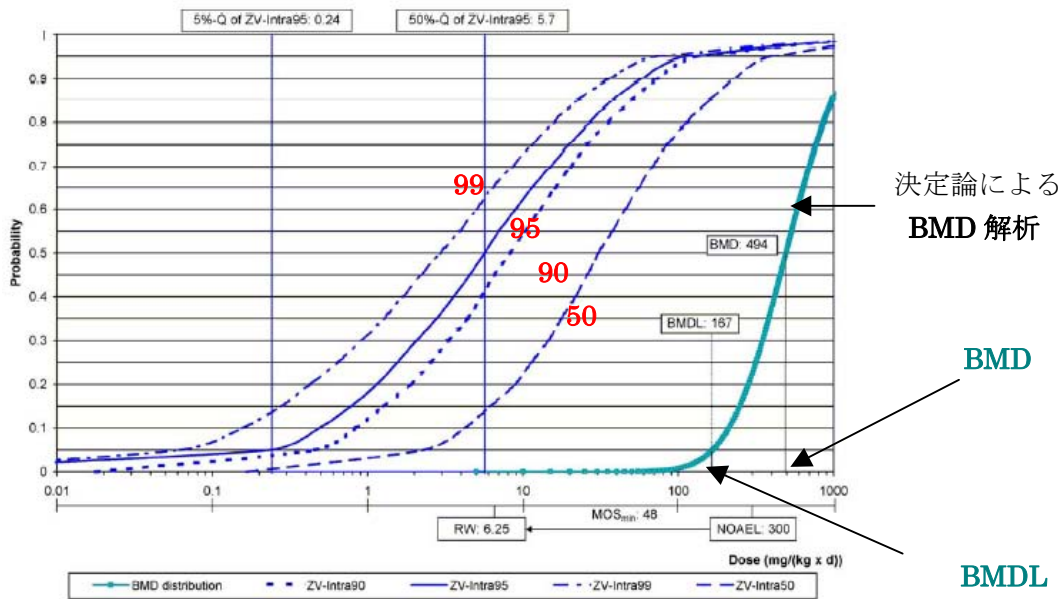
同じモデリングとデータの解釈を使っても、適切な種内分布を選択し、target 分布の異なる確率を参照すれば、異なる保護レベルが正当化される

Schneider らのモデルのイメージ

Schneider et al(2005)より



RW と保護のレベルの関係



BAuA : Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin  
(Federal Institute for Occupational Safety and Health, ドイツ連邦職業安全健康研究所)

### 2.3.4 Sielken らの Tree 構造

Sielken(1999)によるやや個性的な確率論である.

PRA の歴史の記述がある(p.756 右カラム 上段)

より現実性 reality を高めるために, 推算に因子を考え, それぞれの選択肢の重みを掛け合わせる

**暴露の予測**: 4つの method がある場合

factor1: 計算式のちがい 1~2

2: パラメータのちがい 1~2

計算結果の dose は 1,2,2,10 mg/kg/d となったとする.

それぞれの選択肢 1~2 と 1~2 に, 重み weight を明示的 explicit に付与できる

この重みが現在の科学のレベルに応じて決まるとすれば, これが U を表現すると考える

一番下に 横軸 dose 量に相当 1 2 10

縦軸は wt をかけあわせたもの 0.56, 0.29, 0.15 合計で 1.0

**影響の予測**: 発がん性の用量-反応性評価の例

factor1: dose scale PBPK かデフォルトか 1~2

2: モデル M1 か M2 か 1~2

3: データセット D1 か D2 か 1~2

この組み合わせで 8種(1 ppm=1mg/kg)での発がん確率

一番下に 確率. それぞれの重み wt の積の和で probability

他に, RfD の評価の例もある. factor は, ・影響の種類, ・モデル, ・不確実性係数

### リスクの判定

上記の暴露と用量による影響の大きさ dose-response の差(3区分)の組合せで推算する

### 拡張 PRA の実行手順

1. tree 構造の明確化
2. 選択肢の詳細を具体的にする
3. 各 path につき結果を出す outcome
4. 結果の各値につき frequency を決める
5. 各選択肢に weight を割り当てる
6. 感度解析 weight が結果に及ぼす効果を見る

weight とは, relative likelihood, expert judgement, scientific support, plausibility を意味する. 大きいほうが確かである.

分布によるリスクの判定 PRA の長所 distributional risk characterization

ひとつの値だけだと範囲を示すだけ 0~その値まで

分布を解析すると, その範囲での相対的尤度がわかる relative likelihood

より現実に近い評価ができる.

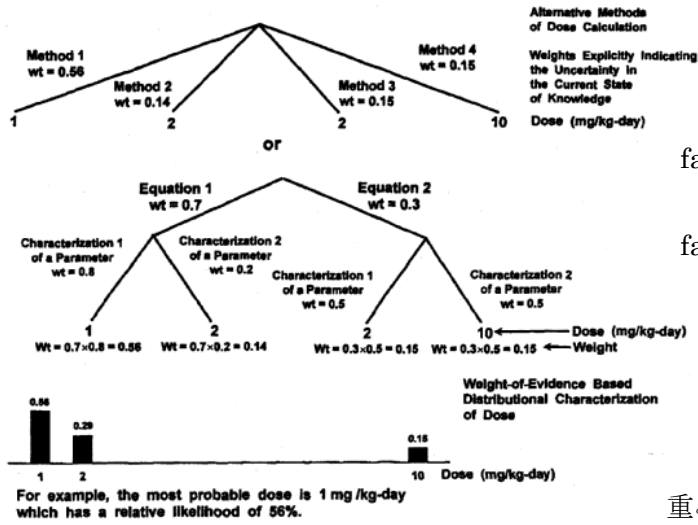
(コメント)

Sielken は 1990 年代中頃に J.Graham, G.Gray らと共同で論文を発表している.

つまり J.S.Evans らも含めて Harvard の一派ということか. その意味では, 前記の S.J.SBaird らも同じグループに属する.



**Tree 構造による確率的リスク評価の流れ**

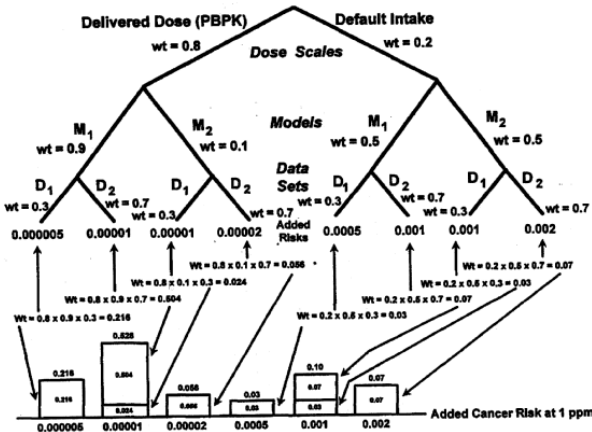


**暴露評価**

方法 method 1~4  
 暴露量 1, 2, 2, 10  
 factor 1 : 計算式1 と 計算式2  
 wt 0.7      0.3  
 factor 2 : パラメータ1と2  
 wt 0.8   0.2  
 パラメータ1と2  
 wt 0.5   0.5  
 wt の積 0.56   0.14   0.15   0.15  
 1      2      2      10  
 重みをプロットする 2は0.14+0.15

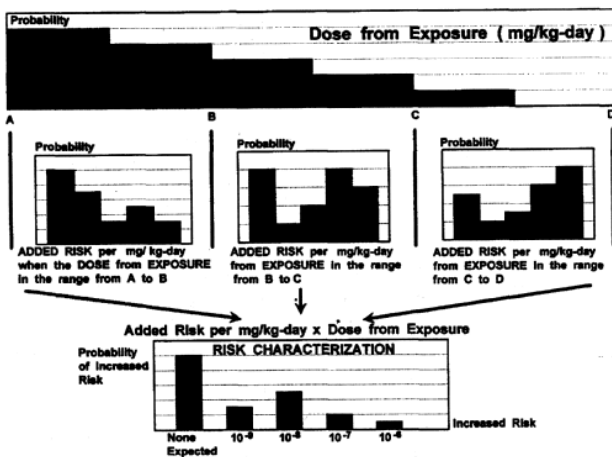
**影響評価**

factor 1 : PBPK かデフォルト  
 factor 2 : モデル M1 か M2  
 factor 3 : データセット D1 か D2



1ppm での発がん増分量

**リスク評価**



暴露評価の結果  
 確率 vs 暴露量

影響評価の結果  
 暴露量3区分

掛け合わせでリスク

## 2.4 環境生態リスク評価の PRA

米国では、EPA の環境生態リスク評価のガイドライン(EPA(1998a))を基本に、具体的な場 site での生態系が評価される。暴露評価に関しては、濃度の空間的・時間的分布が詳しく評価されるが、影響の分布という点では中心的課題である SSD に関していろいろと議論がある。

上記ガイドラインには、リスク判定の手法のひとつとして SSD が記述され、その後、農薬評価に関する ECOFRAM の枠組み作りでも SSD を用いた PRA がカナダの Solomon らによって推進されたらしく、高次の tier では SSD が取り上げられているが、結果としてその方向でまとまったのかどうかはわからない。

欧州では、EUFRAM の中で SSD が取り上げられている。

ここでは、まず SSD の基本を解説し、ついて米国と欧州の状況を解説する。

### 2.4.1 SSD について

Colton(2002)は、環境生態影響評価におけるいくつかの外挿法(急性毒性値から慢性毒性値の予測など)のひとつとして SSD : Species Sensitivity Distribution を解説している。

SSD の本質は、それぞれの試験生物種に対する毒性値(例えば、LC50 や NOEC)の頻度分布(右ページ上の図)であり、使用目的によって次のようなものがある。

#### ①FCV final chronic value モデル

米国で水質基準値の設定に開発された。複数の genera 属に対する慢性毒性値の 5%tile 値に相当する濃度推定値。種感受性が log-triangular 分布に従うと仮定したときに属の 95%を保護するためのものである。各属の種に関する平均値 GMCV などから推算する。

#### ②HCS hazardous concentration for sensitive species 感受性の高い種 水生生物に適用

LC50 値の幾何平均値を統計的に導出した AF application factor(T)で除して導く。すべての種の感受性は対数正規分布に従うと仮定する。T は community の種の数に依存する。感度の高い種の 50%を保護する。オランダの Kooijman が 1987 年に開発し一部は当局が使用した。

#### ③HCp hazardous concentration for a population

Kooijman のモデルの改良で 3 つの変形がある。HCp 値の計算式が与えられている。種の p% が保護されない。

- ・ van Staalen & Denneman : LC50 の代わりに NOEC を使用
- ・ Wagner & Lokke : 対数正規分布を仮定。tolerance limits を適用
- ・ Aldenberg & Slob : 信頼限界を考慮、不確実性の幅として 95%と 50%の信頼限界を使う

### SSD の例

#### ①Solomon et al(2000)のクロロピリフォスの SSD 右ページ 上右の図

多くの水生生物の LC(EC)50 値の累積分布から 10%tile 値として 102 ng/L を導出

#### ②詳細リスク評価書 ノニルフェノールの場合 右ページ 中

8 種の水生生物の NOEC から PAF(Potentially Affected Fraction) 5 パーセント値を導出

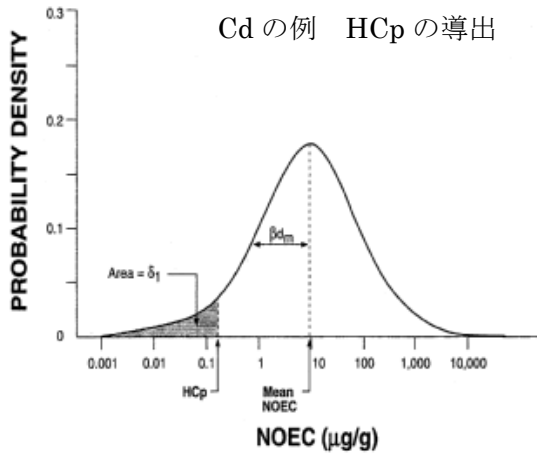
③EC の TGD では、5%SSD(50%信頼限界)を 1 ~ 5 の AF(Assessment Factor)で除したものを PNEC とする手順が採用されている。データ採用の基準も詳しくガイドされている。

### SSD に関するグラフ表示

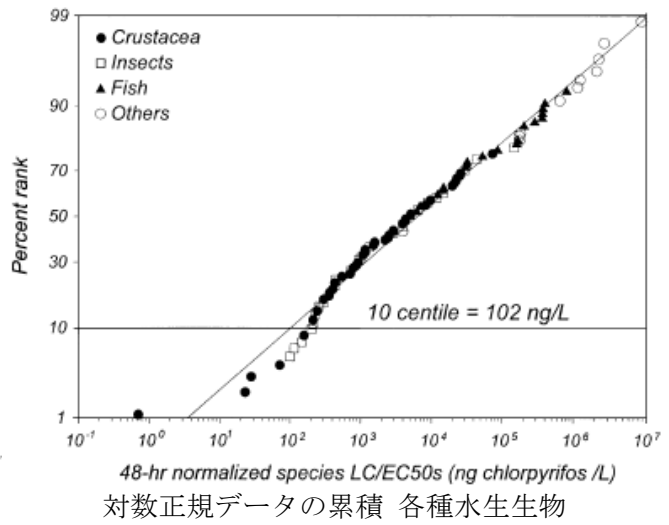
暴露濃度と SSD の関係のグラフ表示法の 3 つを右ページ下の図に示す。

①はイメージとしてはわかりやすいが定量的関係の議論には向かない ②で暴露濃度と保護種比率の関係が判る。③は、②をまとめたものである。

**SSD の例** 確率密度分布 Colton(2002)による  
Cd の例 HCp の導出



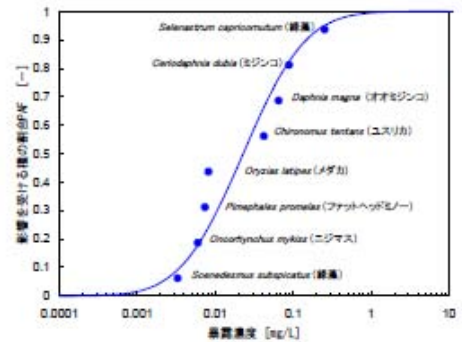
**SSD の例** 累積分布 Solomon et al(2000)



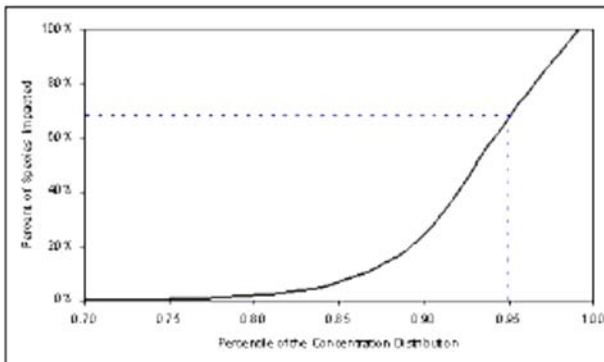
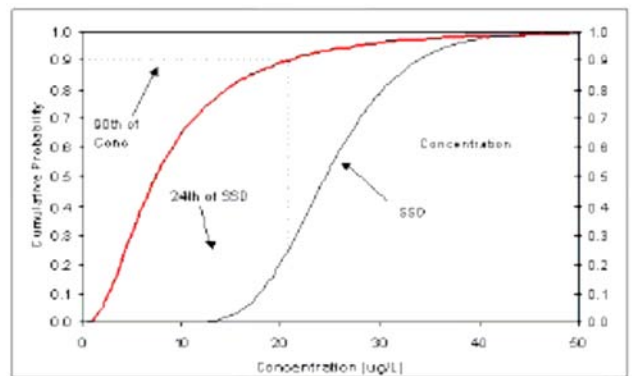
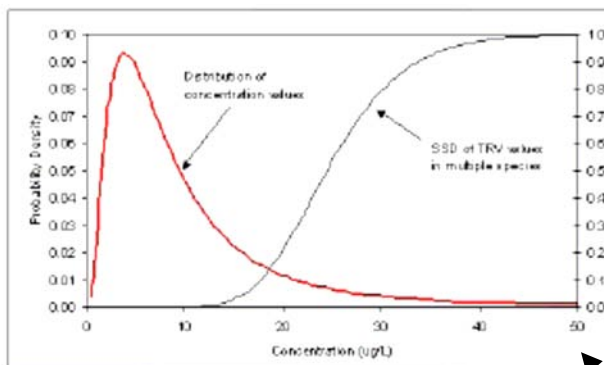
**ノニルフェノールの詳細リスク評価書の例**

慣用名	種	毒性値 [mg/L]	エンドポイント	妥当性 <sup>a)</sup>			引用文献
				EU	米国	カナダ	
緑藻	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	0.0033	72h EC <sub>10</sub>	○	—	III	Kopf 1997
メダカ	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	0.0060	91day NOEC	—	○	○	Brooke 1993
フナ	<i>Pimephales promelas</i>	0.0074	33day NOEC	○	○	○	Ward & Boeni 1991
メダカ	<i>Oryzias latipes</i>	0.0082	104day NOEC	—	—	—	Yokotaら 2001
ユスリカ	<i>Chironomus tentans</i>	0.042	20day NOEC	—	○	—	Kahlら 1997
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	0.0653	21day NOEC	b)	b)	b)	Huls 1992
ミジンコ	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0.0887	7day NOEC	○	○	—	England 1995
緑藻	<i>Selenastrum capricornutum</i>	0.253	96h NOEC	c)	—	c)	Ward & Boeni 1990

左のデータの累積分布



**SSD と暴露濃度のグラフ表示** EPA(RAGS3A) Chapter 4 より



- ②濃度も SSD も累積分布  
90%の濃度で 24%の種に影響
- ①濃度の密度分布と SSD の累積分布
- ③ 上の②の繰返し結果のプロット  
濃度(横軸)の 80~85%値までは影響小  
95tile 値(時間の 5%)で 68%の種に  
99%tile 値(時間の 1%)でほとんどすべてに

## 2.4.2 米国 EPA の ECOFRAM

### i. 経緯

- 1996年5月の2つの事例研究から検討開始。FIFRA(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act)の枠内。Scientific Advisory Panel(SAP)は、PRA手法導入の検討開始を指示
- ECOFRAM 設置 (Ecological Committee On FIFRA Risk Assessment Methods)  
各分野から48人の専門家を選び4つのWGで具体的に検討
- 1998 SETAC Annual Meeting in Charlotte で報告
- 1999 長大な報告 その後 SRA, SETAC で報告など
- 2000 レベルIIまで報告
- 2004年3~4月にSAP 報告 Executive Summary

### ii. 内容 - 4つのレベル

- **暴露解析**: 環境動態モデルは、PRZM+EXAMSが基本であるが、EXAMSの代りに、簡単な評価ではGENNEECが、詳細な評価ではVWWMが開発された。地上生物の暴露評価には、摂餌による暴露だけでなく、吸入あるいは経皮暴露も評価するモデルが検討されている。
- **影響(毒性)解析**: 測定エンドポイントとSSD種感度分布
  - I. non-target species その場の生物でなく**実験室データ**で  
暴露 EEC: 最大使用量 典型的な使用条件など  
影響: 急性・慢性毒性値とも1点評価 → quotient. criteria のLOCと比較
  - II. 問題ある**場での確率と大きさの初期評価**  
確率評価のためのデータがないものについては1点評価  
専門家の判断で分布データを導入するも可
  - III. **レベルIIの感度解析で同定された影響ありパラメータに集中して確率を評価する**
  - IV. highest レベル: **具体的な農薬使用シナリオ・懸念種につき時間・空間特性を評価する**  
その場の毒性データだけでなく、実験室での試験データも加えてUを減らす  
フィールド毒性データもあれば追加使用  
より上位のレベルへの移動に関するガイドも開発中。それまでは、**ケースバイケースで対処**
- **不確実性解析**: 暴露と影響に関して2-D MCで統合して予測に付随するUを推定する  
2-D モンテカルロ解析のイメージと影響評価の基本を右に示す。

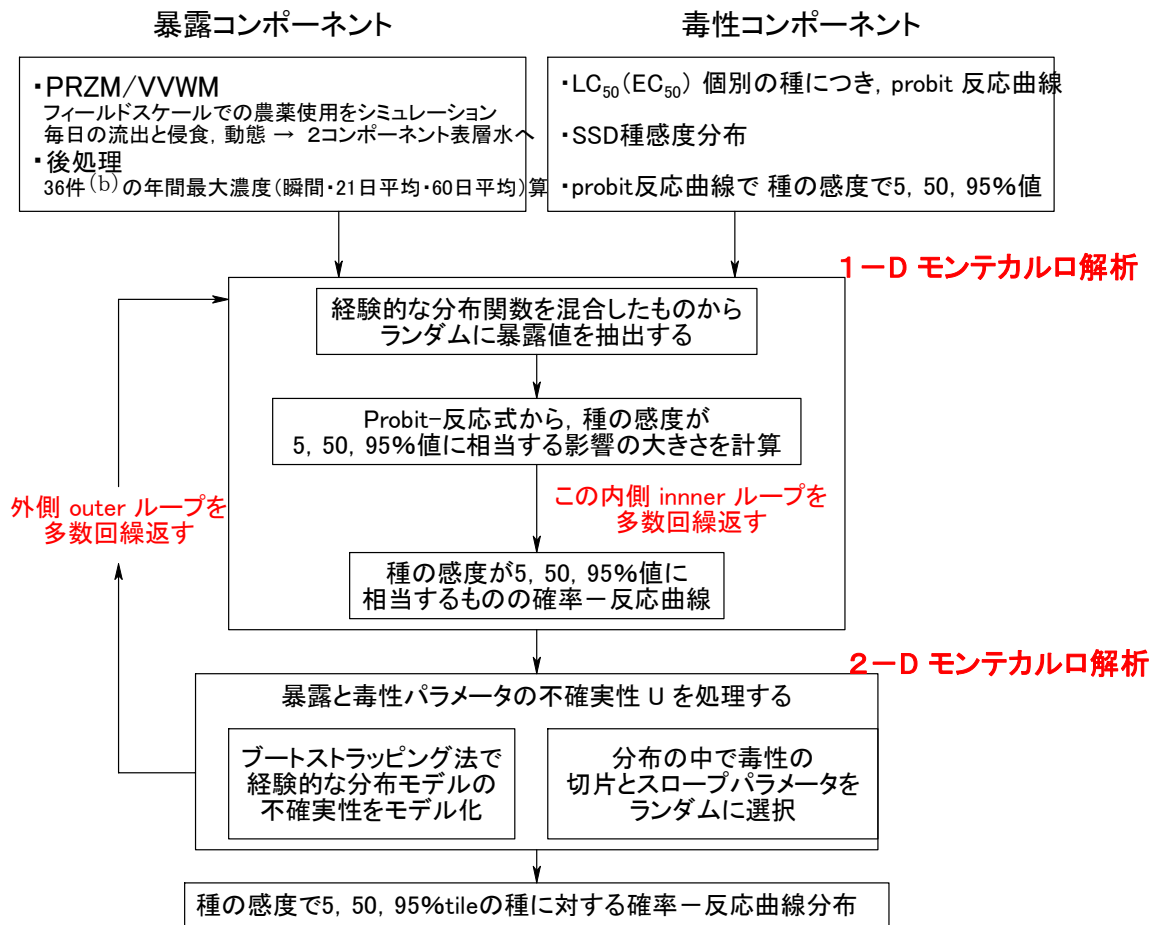
### コメント

SSDのデータ利用の点でカナダのSolomonらの寄与が大きい。

まだ途中経過的で複雑であり、levelとtierとversionの関係が混乱している感じである。

これで見ると level I Tier II = level II version 1.0 だろう

## ECOFRAM の V, U 解析



## ECOFRAM における影響評価の内容

構造		Level I, Tier I and II	Level II, Version 1.0 2.0
急性影響	濃度-反応モデル	制限なし(e.g., probit, moving average, binomial)	グループ(淡水/海水×魚/無脊椎生物)内で少なくとも1種. probit 傾斜と切片でモデル
	影響のエンドポイント 評価される種	96-h LC50 グループ内での種の LC50 (EC50) のうち 最小の値のもの	濃度-反応関係の全体 種感度分布: 各グループにつき一般的な種の 5th, 50th, 95th LC50 の値
慢性影響	濃度-反応モデル	仮定テスト用に設計された試験 --濃度-反応曲線を計算することはない	
	影響のエンドポイント 評価される種	NOAEC(No observable adverse effect conc) 魚類: 孵化, 幼魚の生存・成長 無脊椎生物: 生存・生殖・成長	種感度分布: 各グループにつき一般的な種の NOAEC の 5th, 50th, 95th の値

### 2.4.3 EC の EUFRAM

EUFRAM(2006)により PRA の処理の流れを解説する。法規制のための評価を想定している。

#### i. EUFRAM とは

**European Framework for probabilistic risk assessment of the environmental impacts of pesticides** の略称で、農薬の環境生態影響に関する PRA の枠組みを決めるために **EC が推進するプログラム**。欧州の産官学を中心に米国・カナダの学も参加している 29 機関のプロジェクトである。これまでの公開資料から考え方を紹介する。2006 年末の完成を目指している。

#### ii. 重要な定義：

**PRA**—暴露 a/o 影響 および結果としてのリスクにおける **V a/o U** の原因となるものを定量化するために確率 あるいは 確率分布を使用するアセスメント

**決定論的評価 deterministic methods**—リスクアセスメントにおける因子を 1 点推定で表現し、それらが固定的で正確にわかっているかのように扱う

#### iii. まず問題の設定

- ①評価の目的・保護のゴール：なんのために、なにを保護するのか
- ②評価のシナリオ：具体的状況
- ③評価のエンドポイント：どういう結果を得るか、影響の大きさを何で測るか、影響が起こる頻度をなにで測るか、その頻度をどのような統計集団に対して推定するか
- ④U の処理：信頼区間の情報が必要か否か。意思決定者の問題意識で決まる。

#### iv. 評価の実施：順次検討して決める項目

- ・役者とその関係のモデル                      ・その中の主役と、その分布
- ・評価の各変数に適切な分布集団。例えば、水生影響の暴露なら水の PEC
- ・利用可能なデータから重要因子と作用形式をモデル化するのに外挿や修正が必要か
  - ・実験室からフィールドへの外挿    ・種の違い    ・空間・時間スケールの差など
- ・モデルの各部分の不確実性の源
- ・各入力分布が出力の U に寄与するのか V に寄与するのか
- ・評価に影響する変数間の相関性・依存性
- ・全体のモデルの数式表現

#### v. 分布を組合せる方法

農薬に相応しいものを選ぶ。3 ページあとから簡単に解説する。

- ①シナリオ分析—いくつかの分布から例えば 95% 値を選んで結合 1 st Tier で
- ②ひとつの分布と複数の点推定—その分布の %tile 値に相当する結果は得られる
- ③2 つの分布を同じグラフで—影響と暴露の重なりでリスクの程度を示唆できる 例多し
- ④JPC 結合確率曲線—同じ x 軸に対し暴露と影響の y 軸から値を読み解析。例が多い
- ⑤一覧表 lookup table—簡単だが適用例は少ない
- ⑥1-D Monte Carlo (first-order Monte Carlo とも)—全体でひとつの分布
- ⑦2-D Monte Carlo(second-order Monte Carlo とも)—U と V を分離する
- ⑧確率限界法—入力パラメータの限界値の組合せで結果の限界値を得る
- ⑨Bayes 法—既存知識+新しいデータ→新しい分布 2-D モンテカルロの入力にも使える

**EUFRAM 文書の他の主な項目** EUFRAM(2006)は全体解説 Volume 1,2nd version. 64pp

以下で略記 PRA : Probabilistic Risk Assessment U : Uncertainty V : Variability

4. EU 規制における PRA の役割

- 4.1 既存の規制との調和
- 4.2 PRA の利点
- 4.3 PRA の弱点
- 4.4 弱点克服のための手段
- 4.5 EUFRAM としての勧奨

5. PRA の主な概念

- 5.1 V と U
- 5.2 分布
- 5.3 信頼限界
- 5.4 リスクアセスメントにおける分布の利用

7. 評価の実施

- 7.1 モデルの開発
- 7.2 分布を組み合わせる方法
- 7.3 各種組合せ方の選択
- 7.4 入力変数の分布の特定
- 7.5 U の定量化
- 7.6 相互依存性の扱い方
- 7.7 感度解析
- 7.8 ソフトウェア

8. 結果の解釈

9. 結果の報告

10. 確率論評価のリスクコミュニケーション

11. 確率論的手法の検証

12. ピアレビュー

13. 意思決定に対してもつ意味

14. 調和のとれた手法の可能性

15. 次への勧奨 (未完成)

16. PRA の事例

17. まとめのチェックリスト

Volume 2 : 各 WP Work Package の検討内容

WP3: PRA の役割と出力

WP4: 不確実性解析の方法

WP5: 典型的なデータセットによる事例

WP6: PRA の報告

WP7: PRA の結果のコミュニケーション

WP9: 検証のための実際的な方法

WP10: PRA のためのソフトウェアと

データベース

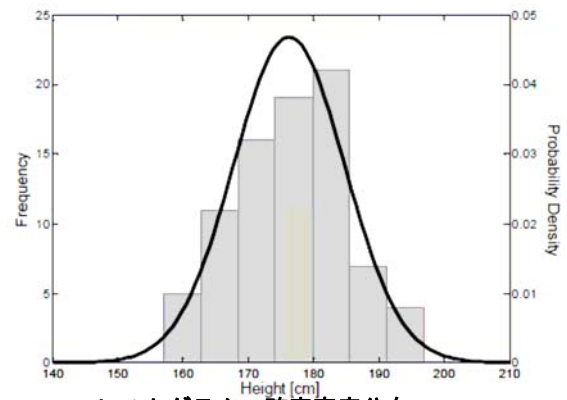
WP11: PRA のためのデータの蓄積

Volume 3

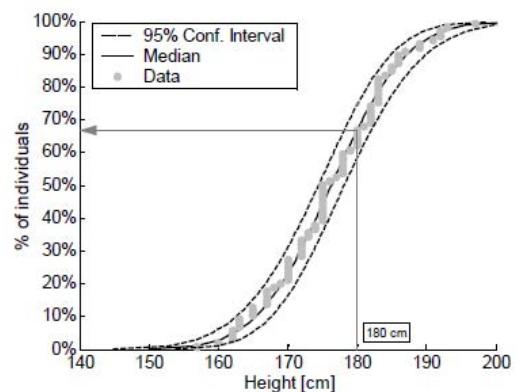
WP8. 事例研究:

Carbaryl・Atrazine の水系リスク評価など

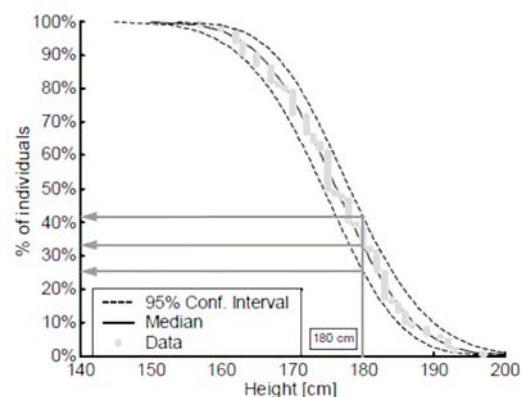
5 件の事例



ヒストグラム 確率密度分布



累積密度分布



**超過関数 EXF Exceedence function**

ある値を超える比率 : 平均と±95%

**データの分布に関するグラフ表現**

vi. 各種組合せ方の選択(未定稿である) p.2-16 からつづき

いくつかの因子で選択が変わる.

- ・ アセスメントから何を得たいか
  - ・ 特定の入力シナリオに点推定—シナリオ解析法, 1分布, グラフ重ね, JP 法
  - ・ CDF や EXF も中心値推定—シナリオ解析法以外
  - ・ CDF や EXF の信頼限界—一覧表 lookup tables, 2-D Monte Carlo, Bayes 法
  - ・ CDF の信頼限界—確率限界法
- ・ どれだけの入力分布が使えるか
  - ・ ひとつ    ・ ふたつ    ・ 3つ以上
- ・ 分布のパラメータ, 形状, 相互依存性に関して U をどのように処理したいか
- ・ 使い易さ: 今のところ  
2-D Monte Carlo は中程度の難しさ  
Bayesian 法と確率限界法は, より難しく有用だが注目度は低い
- ・ 異なる方法の結合 Bayesian の入力としての 2-D(16 節に事例あり)

vii. 入力変数の分布型の特定

これまで多くのテキストあり. Vose(2000), Cullen et al(1999), EPA(RAGS 3 A)など.  
高度の統計専門性. モデルを明確に理解. 問題のパラメータ(環境・化学)を専門的に知悉.

- ・ 適切なデータを使う
- ・ 適切な分布に合わせる

viii. U の定量化

U の種類・タイプ:

- ・ 分布型に関する — 明確な区別は難しい
- ・ サンプルングに関する — より大きな集団とサンプルとの差
- ・ 測定に関する — ランダムエラーやバイアス
- ・ 外挿に関する — データセットの範囲外へ, 他のタイプへ surrogate
- ・ モデルに関する — どれがベストか
- ・ 相互依存性に関する

ix. EUFRAM としての PRA に関する勧奨

1. 高段階のアセスメントのいくつかの代替手法のひとつとして, より多く利用される展望
2. すべての U と V を定量化しようとするのは必要でも実際的でもない

以下の3ページで分布を組合せる手法の①~⑨を簡単に概説する. ここで fig 番号は原報告での番号である.



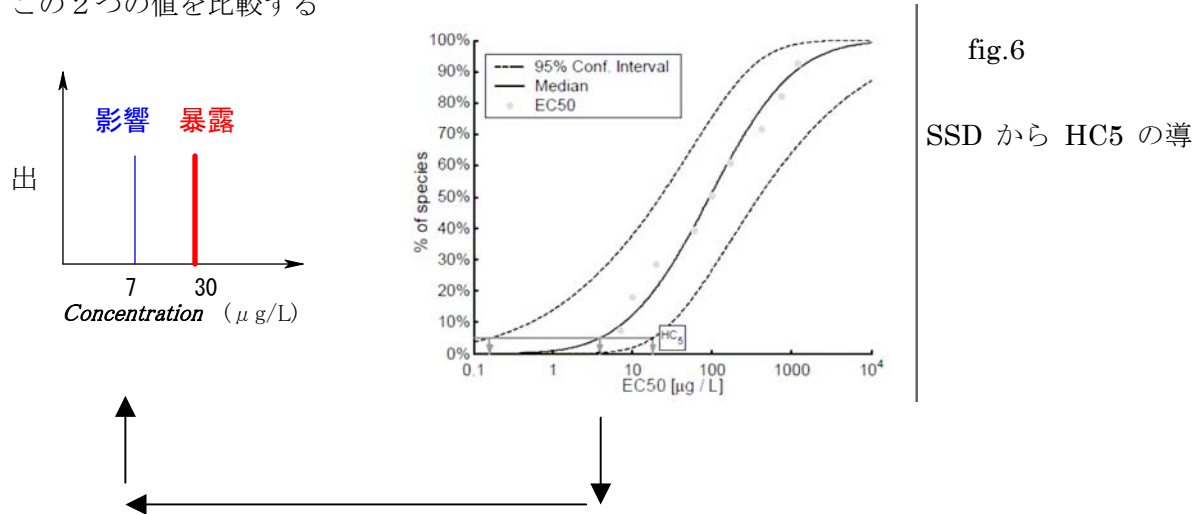
①シナリオ分析—Scenario analysis.

いくつかの分布から例えば 95%値を選んで結合する. 段階的リスク評価の第1弾でよく使われる. 簡単でわかりやすいが, 1つあるいは2つ以上の分布があると全体の conservatism を検討できない.

fig. 5あるいは6のSSDからの5%推定値 → medianでHC5 = 7 µg/L

fig. 7の濃度分布から95%推定値 → medianでPEC = 30 µg/L

この2つの値を比較する

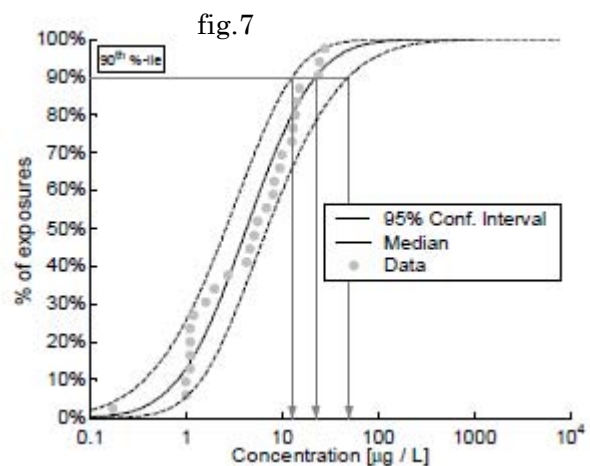
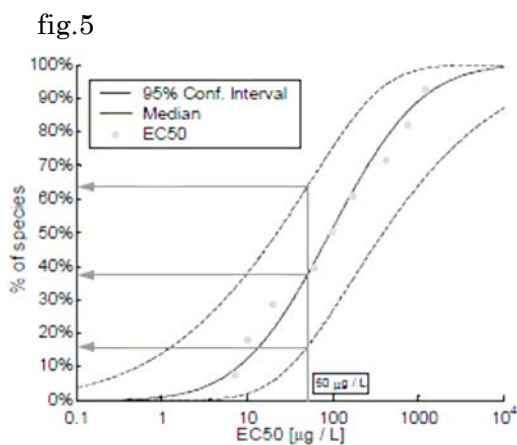


②ひとつの分布と複数の点推定

その分布の%tile値に相当する結果は, 他の1点値と組合せて得られる. が, ひとつの分布限定であり, モデルの他の部分と独立であると仮定しなければならない.

fig.5: SSDと濃度点推定. 推定濃度が50 µg/Lであれば, 矢印は種の37%が(95%信頼限界なら16%~63%)が, その濃度以下のEC50sをもつことを示す

fig.7: 濃度の累積分布図と毒性値の点推定であれば, その毒性値を越える濃度の比率としてリスクを表現する.



③ **2つの分布を同じグラフで**—横軸が同じ(例えば濃度)なら影響と暴露を重ねてプロット. 重なり面積でリスクの程度を示唆する. ある濃度に対する暴露と影響の頻度を読み取れる. 簡単で例が多い. 重なり面積の利用に関しては, Verdonck et al(2003)の注意を参照(p.2-22)

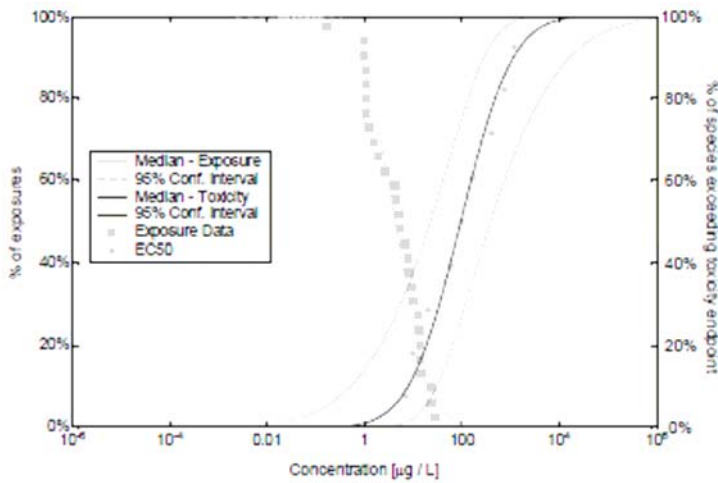


Figure 9

④ **JPC Joint Probability Curves**

同時確率曲線—同じ x 軸に対し暴露と影響の y 軸から値を読み, それらをプロットする. 最も簡単には図で. 同じ横軸で独立. ある濃度に対する暴露と影響の値を縦軸で読む. これも例が多い

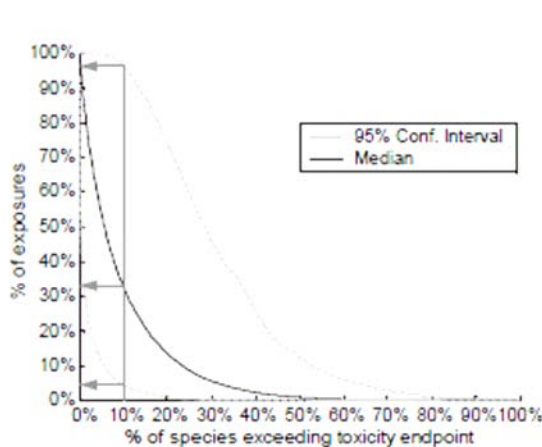


fig. 10

⑤ **一覧表 lookup table** — 統計解析の結果を表にする.

これが与えられていれば, 複雑な計算が不要で簡単だが Aldenberg et al (2000)の表などに限定され, 少ない. Aldenberg et al(2002)から表の一部を示す (2002, p. 73 Table 5.3)

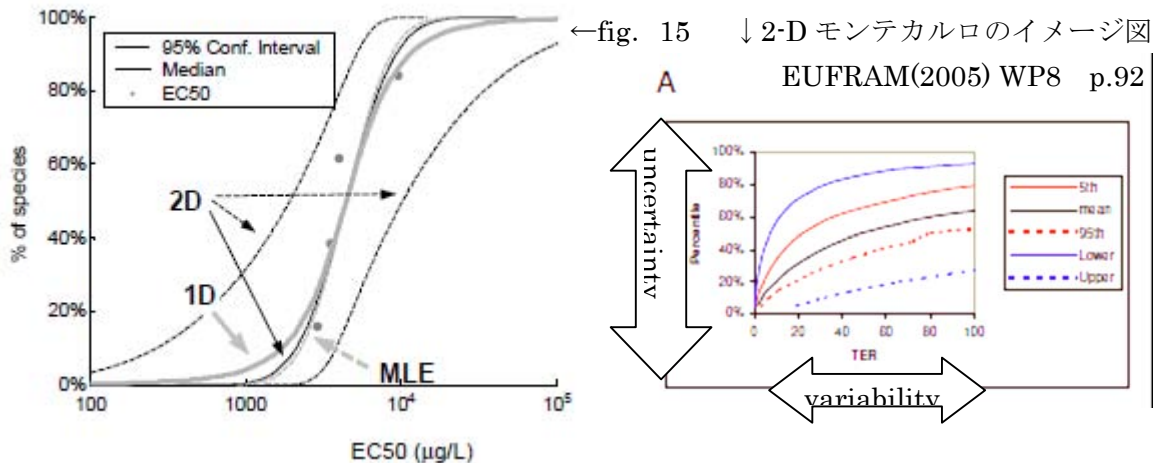
$\sigma_1 \backslash \mu_1$	-5.0	-4.0	-3.0	-2.0	-1.0	-0.0
0.00	0.0000	0.0032	0.1350	2.2750	15.8655	50.0000
0.50	0.0004	0.0173	0.3645	3.6819	18.5547	50.0000
1.00	0.0203	0.2339	1.6947	7.8650	23.9750	50.0000
1.50	0.2773	1.3250	4.8046	13.3629	28.9550	50.0000
2.00	1.2674	3.6819	8.9856	18.5547	32.7360	50.0000

原表は,  $\sigma_1$ : 0.00~2.00 まで 0.10 刻み  $\mu_1$ : -5.0 から 0.0 まで 0.5 刻みの大きな表である  
 ・ EC と SS のいずれもが正規分布である場合に  $\log EC$  が  $\log SS$  を超えることがない失敗 (failure)の確率という位置づけがよい

⑥ 1-D Monte Carlo (first-order Monte Carlo とも) – 全体でひとつの分布

以下の点は複雑だが重要

- すべての入力分布が V だけだったら、出力も V(HC5 など)だけ。信頼限界などは与えない
- 入力分布が V と U の混合物だと結果の分布は結合した影響となる
- fig.15 : 1-D モンテカルロ U も含む(1D)と、U を含まない(MLE)より広く分布



⑦ 2-D Monte Carlo(second-order Monte Carlo とも) –

U と V を分離する点を除くと 1-D と同じ

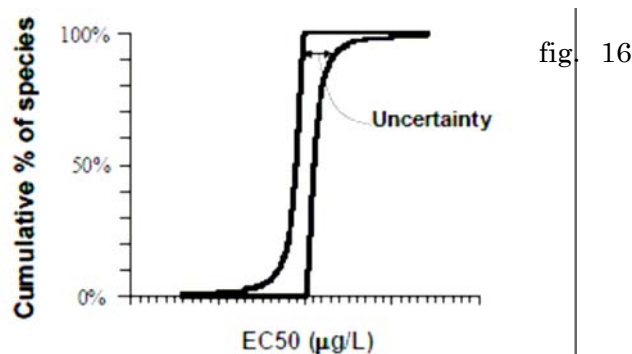
U を信頼限界幅として表示できる だが、適用できる U のタイプには限定あり

一般の Monte Carlo ソフトにも 2-D option が含まれていて、変数間の依存性も評価できるが分布の形について強い仮定が必要である

⑧ 確率限界法 Probability bounds. – 入力パラメータの限界値 outer bounds の組合せで結果の限界値を得る。分布としては広くなる(fig.16) 形や相関データは不要

しかし、範囲の中のどこに真の分布があるかがわからない

結果は非常に広くなるかも。入力が絶対的な最小・最大だと結果も絶対値になる。これはわかりやすいが入力の絶対値はあまりない。(Volume 2, Work Package 5 を参照)。



⑨ Bayes 法 – 既存知識 + 新しいデータ → 新しい分布

主観的判断(例えば専門家の判断) + 客観的データ → updating

tiered assessment の考えにも合致するし、タイプの異なるデータの組合せにもよい(実験室とフィールド)。2D モンテカルロの入力の分布にも使える。

ただ複雑で専門性が要求されるのが難点。パッケージソフトに含まれていれば好都合。

#### 2.4.4 SSD の問題点

カナダの Keith.R.Solomon らが推進している種感受性分布 SSD(Species Sensitivity Distribution)による生態影響評価に関してはまだいろいろと議論があるようである。

- i. SSD に対する批判 Forbes et al(2002) : Forbes & Calow を中心に  
community 単位での評価は、本来はその群集での  $\lambda$  の分布で評価すべき。問題は 2 つ。  
(1)SSD はリスクアセスメントのための基準値設定を明確にするのか、曖昧にするのか  
(2)リスクアセスメントの過程における U を減らすのか、さらに持ち込むのか？

- ①SSD 法の理論的前提 T1~T3 右ページ  
②使用にあたってよくなされる仮定 P1~P6 右ページ  
③1996~2001 年の Environmental Toxicology & Chemistry に発表の 14 文献を解析した  
④現状のまとめ 右ページ ⑤今後のありかた

**SSD アプローチの改善 実際的な提案** 透明性を上げて、U を下げるために、

- P1: 目的をデータの内容を反映できるように限定する。一次生産者・無脊椎生物・魚類のうち、  
魚類の比重が大きすぎて、一次生産者が小さい。これが HC5 に及ぼす影響は予測不可  
P2 エンドポイントをもっと厳密に選べ 個体レベルを個体群レベルへ外挿しても  
P3 保護のレベルを明確に定義せよ  
P4 信頼限界の解釈は要注意。5%影響レベルで 1 桁のちがいがあ  
P5 一般則として特定の分布に従うとは仮定できない goodness-of-fit テストが必要  
P6 データの数の議論が質の議論に優先している。質の悪いデータを増やすと U は広がる

#### それでどうする？

- ・ P1~6 を何も知らないで使うと RQ(Risk Quotient)と同じこと
- ・ 関連して：SSD 法はモデルとインプットが洒落ているので P 1 ~ 6 が曖昧になっている。

#### 結論として

- ・ まず生態系の組織と成り立ちを理解して、それに合う SD を知るべき
- ・ 種の選択と相対的な重要性を吟味すべき
- ・ SSD はリスクアセスメントを改善する潜在的な可能性はある。厳密に透明性をもって応用され、解釈される必要がある。

注(他の批判) : Posthuma et al(2002a)のまとめも問題点を認識する上で有用であろう。

- ii. Grist et al(2006)

上記批判の克服のために Bayes 法を適用する。4.2 節で簡単に解説する。

- iii. SSD などの使用に関する注意 Verdonck et al(2003)

JPC (Joint Probability Curve)などのグラフ的な表現の使用に関しては注意が必要だ。

JPC に 2 つの方法がある。右ページの図(fig.1).

- ①cumulative profile plot 左 ②exceedence profile plot 右

内容は同じだが、①は両方が累積なので見やすい。②は破線で閾値を示す。全体の JPC の解釈は困難。

2 つの分布の重なり面積でリスクを表現することがあるが、ともに正規分布の場合は対称的なので、取り替えても結果が同じになってしまう、情報が失われる危険性がある。

**SSD に対する批判** Forbes & Calow(2002)の批判

・ **よいリスクアセスメントが満たすべき条件**

- (1)データの質が，独立の立場で評価される
- (2)仮定や決定が，すべて明記されており根拠が述べられている
- (3)結論は，解析結果を精確に正しく解釈したものである

・ **どんな仮定が？—SSD の理論で仮定されているもの**

- T1：生物種間の相互作用は SSD に影響しない →
- T2：すべての生物種は重みの点で同格である →
- T3：生態系の構造のみが問題である → 実際の生態系は構造の組合せが問題

・ **SSD を使用する際になされる仮定**

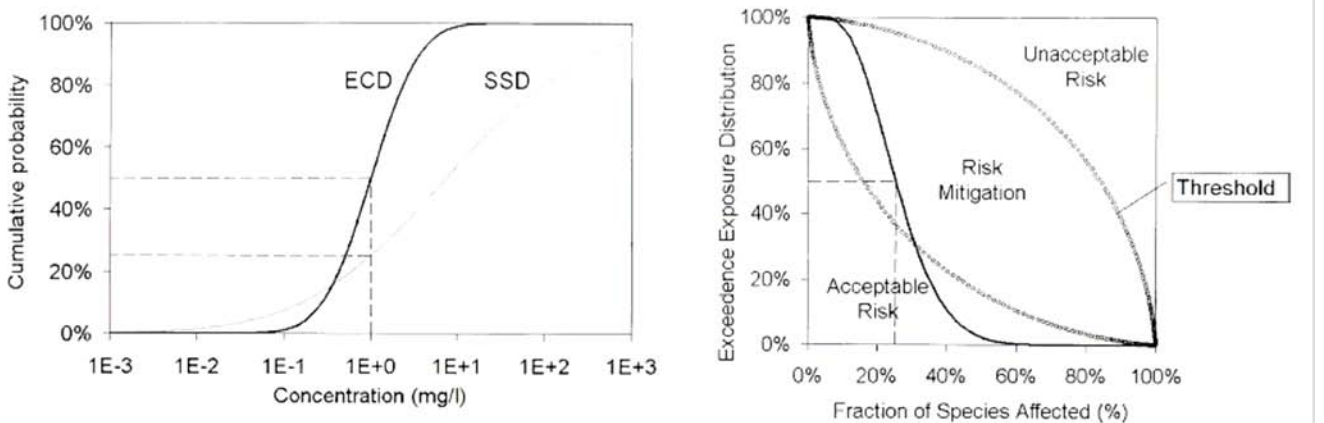
- P1：SSD は偏りのないサンプル種から成る → だが入手可能なデータベースから作るから
  - (1)生態系も幅あり 河川だけでなく海域も
  - (2)数も種も物質で異なる
 これは問題だ 実際の table1 の例でも site 間の相対的暴露比較になっている
- P2：エンドポイントが生態的に意味あるものである → 実際は急性から慢性まで，などの混合
- P3：選んだ保護のレベルは適切 → 明確に記述され科学的な根拠が必要だが
- P4：選ばれた信頼限界が適切 → 保護レベルの明確化にも必要だが不明確
- P5：分布の形が適切. 特に裾の部分 trail が重要 →
  - どれかひとつの形が常に当てはまるわけではない. goodness-of-fit の証明が必要である
- P6：SSD に含まれる種の数が適切

・ **使われ方の現状解析の結果** — 以下の一般化が可能

- 1. 影響データは文献から収集したもの. community-SSD になっていない.
- 2. エンドポイントがさまざま
- 3. 分布型も多種である. 厳密な正当化がない
- 4. 保護レベルとして 5~10%. 20%の例もある P3
- 5. 信頼限界が定義されないか・できないか. したとしても勝手な決定
- 6. 生物種の数，5より大きく，ときには50よりも大. だがデータベースからのもの
- 7. 少なくとも1例ではAFが使用された. これをSSDにいれるとUを大きくする

**JPC による表現の2つの手法**

Verdonck et al(2003) fig.1



- ①ECD(Environmental Concentration Distribution) も SSD も累積分布
- ②左を加工して影響を受ける種の比率と超過暴露の分布

## 2.5 フィジカルリスク評価の PRA

あまり聞き慣れない言葉であるが、化学物質のフィジカルリスク評価とは、化学物質のいわゆる危険性—爆発・燃焼性などにより、プラント設備などに起こる事故の確率・頻度と影響・被害の大きさによるリスクを推定することである。

頻度・確率 × 影響・被害の大きさでリスクを表現する。

化学物質のリスクアセスメントとしては、頻度・確率が暴露に、影響・被害が影響に相当すると考えてよい。

### i. リスク評価の対象

対象としては次のようなものが列挙されている。

例えば、Stewart et al(1997)(酒井 監訳(2003))による。

- ・原子力発電プラント
- ・化学および石油のプラントと貯蔵プラント
- ・パイプライン
- ・構造物 ビル・橋梁
- ・船舶
- ・海洋プラットフォーム
- ・水関連システム(給水・洪水制御など)
- ・ダム
- ・航空宇宙システム
- ・工業用ロボット
- ・コンピュータシステム

被害としては、火災・爆発・毒物漏洩による建造物の損壊、ヒトの傷害・死亡などである。

### ii. いろいろな評価手法

①数値や確率をほとんど、あるいはまったく使用しない定性的解析

5×5のマトリックス

②数値による推定値として与える QRA = deterministic

具体的手法として、ETA(Event Tree Analysis), FTA(Fault Tree Analysis), それらを統合した C&C などがあり、安全サイドに立った最適推定値を与えるが不確実性についての情報を与えない。

ETA の簡単な例のイメージは、この章のはじめ(p.2-5)で示した。

③システム要素の性能を確率あるいは範囲があるデータとして与える PRA probabilistic

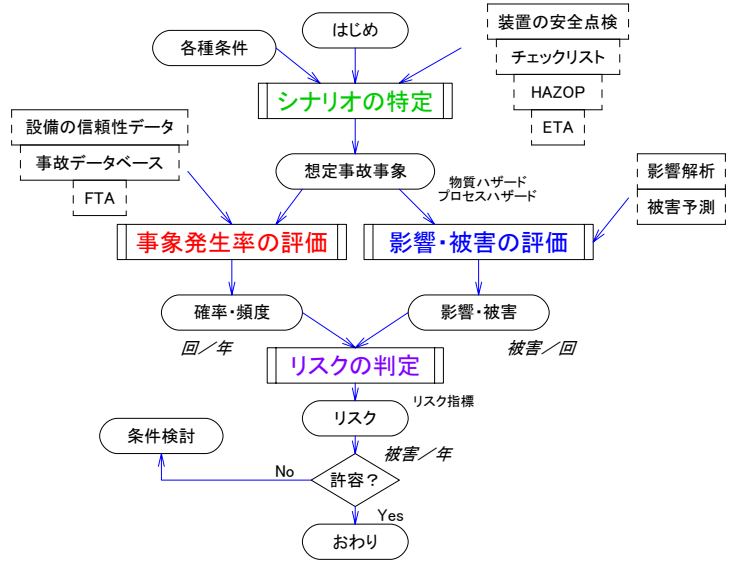
ETA あるいは FTA などの基本手法を組合せた評価システムは、欧米を中心に数多く開発されており、それらを QRA とするか、PRA とするかは、立場や考え方により変るようである。

また、右の歴史的経緯を見ても、いわゆる QRA, PRA という手法は、原子力科学技術を中心とするプロセス安全科学で発達してきたことがわかる。プロセスの各工学的要素の故障確率の定量的評価—いわゆる信頼性工学—が、その基本にある。PSA Probabilistic Safety Analysis と呼ばれる。

歴史的な経緯も含めて、熊本(2005)に簡単な解説がある。主として QRA 手法の詳しい解説には、CCPS(2000)がある。

## フィジカルリスク評価の流れ

リスク(人/年)  
 = 頻度 あるいは 確率(回/年)  
 ×  
 影響 あるいは 被害(人/回)

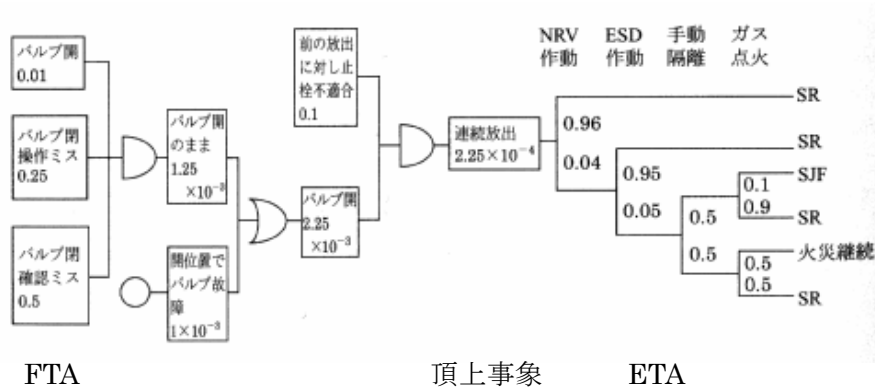


## QSA QRA PSA PRA に関する経緯

例えば Keller et al(2005)

年	研究者など	内容
1945	von Neumannら	Los Alamosでのモンテカルロ開発
1967	F.R.Farmer	原子力発電所のPSA I (Iodine)の放出
1975	US AEC 原子力委員会	WASH-1400 最終版:Rasmussen report <b>PRA確立</b> RSS:Reactor Safety Study FT+ET
1978	Apostolakis	Bayes法の応用
1979		Three Mile Island事故 →severe accident対処へ
1984		NUREG-1050
1989		NUREG-1150:severe accidentのリスク評価
1990		→human reliability 信頼性
1997	Stewart et al	技術分野におけるリスクアセスメント
1998	Siu et al	なぜPRAでBayesか
1999	Kirchsteiger (JRC)	確率論 vs 決定論
2005		EU INTARESEproject →2010
2006	Salvi et al (INERIS)	ARAMIS 対SEVESO II 指令 決定論+確率論

## FTAとETAの組合せ C&C解析



### iii. PRA あるいは PSA

プラントなどの構成要素の故障確率が分布あるいは範囲をもったデータとして定義され、それらの要素から構成されるプラントの要素間の関係がモデル化されれば、ある事故が発生する確率は、統計的処理で推定することができる。

統計処理は、これまでと同じように、

①二次モーメント解析：平均と分散による確率の表現  $\mu$  と  $\sigma^2$

②全分布解析：モンテカルロシミュレーション

などの手法が適用できる。

それぞれの具体的内容、モンテカルロ法におけるサンプリングの方法などは、別にまとめて記述する。

右の図には、原子炉の炉心損傷頻度の推定、結果としての早発性死亡確率、遅発性のがんによる死亡被害確率の推定例を示す(酒井 監訳(2003)より)。

### iv. その他関連

- ・重要なものとして HRA human reliability 分析がある。また、人間がからんだ事故としては、関係する組織の安全に対する文化が重要な意味をもつことも忘れてはならない(花井訳(2000))。

- ・PSA でも 1970 年代終わりからベイズ法が広く使われている。

PSA では、システムの不成功率などを計算する。装置の故障は比較的希な現象なのでパラメータの推算に使えるデータが少ない。こういう場合は信頼限界が非常に広がってしまい、古典的統計手法は不適である。Bayes 法が期待される。例えば、Siu et al(1998)参照。

- ・欧州の共同プロジェクト ARAMIS (Salvi et al(2006))

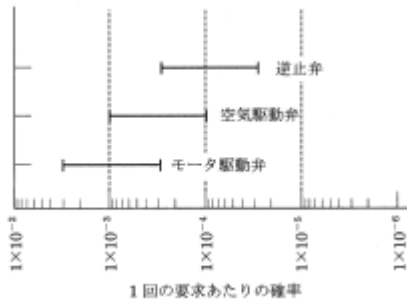
SEVESOII 対応のための化学プラントの安全評価のためのシステムである。欧州の多数関連機関が協力して評価システムを構築中。4.2.3 でやや詳しく解説する。

- ・いわゆる PSA 関連では数多くのシステムが欧米の化学系大企業などで開発され、その一部は大規模な市販システムとして使われてきた。代表的なものに、TRACE などのシステムがある。

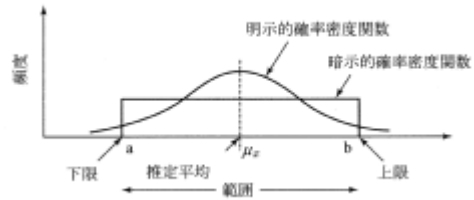
各種のシステムをフランスの研究者 Tixier et al(2002) が分類した結果の表を右に示す。実に 62 種の手法が取り上げられている。定性的と定量的、あるいは決定論的と確率論的の分類も、立場によって変わってくるようである。



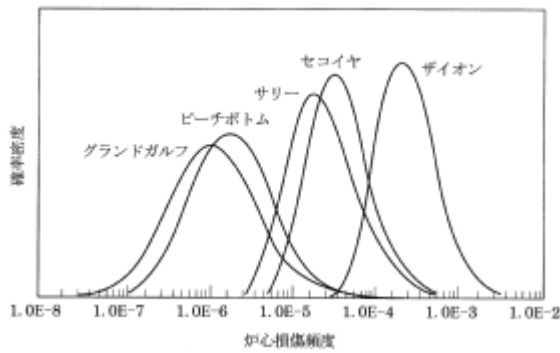
**故障率の範囲表現の例**



**故障率の確率密度関数のイメージ**



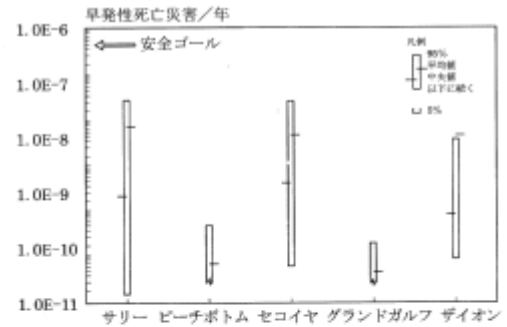
**原子炉炉心損傷頻度の確率密度とその影響評価の例**



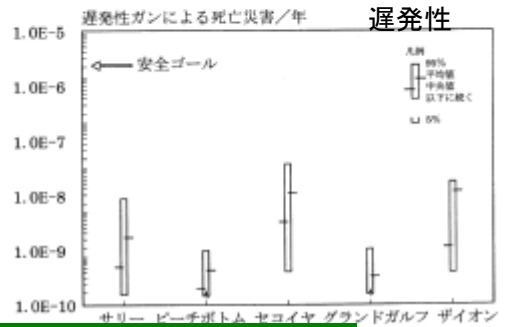
↑ 炉心損傷頻度の推定

がんによる死亡被害確率 →

早発性



遅発性



**ベイズ統計法の役割** Siu et al(1998)による

古典的統計 classical, frequentist	ベイズ統計 Bayesian
<ul style="list-style-type: none"> <li>確率：無限回繰返して、原理的に測定可能。客観的なもの</li> <li>ある真の値あり。が、不明</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>確率：真か否かの評価者の判断情報追加で変化する 主観的</li> <li>分布で考える</li> </ul>

**・いろいろな手法** Tixier et al(2002)の分類とシステムの例 数字は分類されたシステムの数

手法	定性的	定量的
決定論的	22 チェックリスト HAZOP What if?	13 Mond, FETI
確率論的	3 Delphi	6 ETA, FTA
決定論的&確率論的	5 Safety Analysis	13 PRA, QRA

## 2.6 リスクの判定における PRA

化学物質のリスクは暴露と影響のふたつの観点で評価され、それぞれが1点評価か、分布のあるデータか、によって場合分けをすると基本的には4つのケースとなる。

	影響	1点推定	分布
暴露	1点推定	① HQ法	② 保護の比率
	分布	③ 超過確率	④ JPC

### ①HQ法：

その問題については、すでに多くの議論がある(新しいところでは、吉田ら(2006)における中西の記述)ので、ここでは繰り返さない。

### ②暴露の1点 vs 影響の分布：

Brain et al(2006)は、PEHA(Probabilistic ecological hazard assessment, 暴露は1点で表現する)の概念を提案している。共著のSolomonらが推進してきたPERAに対して、modified PERAという表現も使っている。ある地域での生物種の影響量分布がわかったとすれば、ある濃度(PECなど)で、影響を受ける種の比率を知る。影響比率をある値以下に抑えるためには、どの濃度以下に抑えるべきか、などの議論に使えるという。

### ③暴露の分布 vs 影響の1点：

空間的、あるいは時間的な暴露の分布と、影響に関する基準値(あるいは指針値・参照値・許容濃度など)とを比較して、基準値を超過する暴露を受ける人口、あるいは、比率を推算してリスク管理の手段の検討に結びつける。CRMの詳細リスク評価書では、標準的に採用されている手法である。

### ④暴露も影響も分布：

両者を確率密度分布で表現し、その重なり面積で評価する手法と、両者を累積確率分布JPC(Joint Probability Curve)として表現し、相互の観点を議論する方法とがある。

ここで、重なり面積で評価する場合は、暴露と影響がともに(対数)正規分布である場合はその対称性から、両者を交換しても値が変わらないから情報が失われることになるという

Verdonck et al(2003)の注意がある。

一般的には、③の手法の使用が確立されたといつてよいであろうが、目的に応じて各 tier において相応しい手法を段階的に使い分けていくということであろう。

## 2-D モンテカルロ法の結果の意味

右の図は RAGS 3A 第7章 (EPA(RAGS3A)) での議論である。4つの暴露シナリオ(EU 1～4)に関する非発がんリスクの HI(Hazard Index)の 95%値に対する信頼限界の幅が U として箱ひげ線図で示されている。

EU 1と3では、Uの幅がかなり狭いので、1ではリスクは無視しうるが、3では受入れられないという判断が、かなり高い信頼度で結論できる。逆に2と4では、Uの幅が相対的に広いので結果に対する信頼性は低い、95%値が1を超えそうだとことを示唆する。Uの幅を小さくする努力をすれば、リスク管理の意思決定に影響する可能性がある。

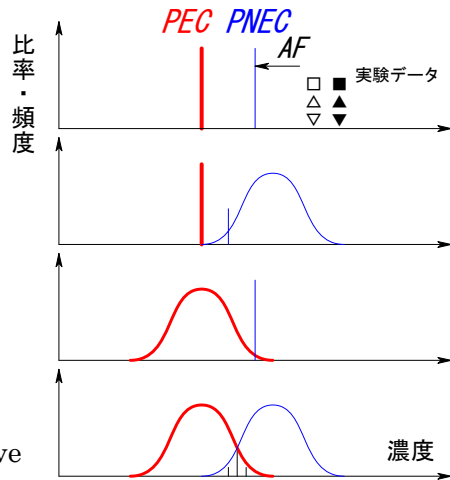
# 1 点評価と分布

① HQ 法  
Hazard Quotient

② 保護の比率

③ 超過確率

④ JPC  
Joint Probability Curve



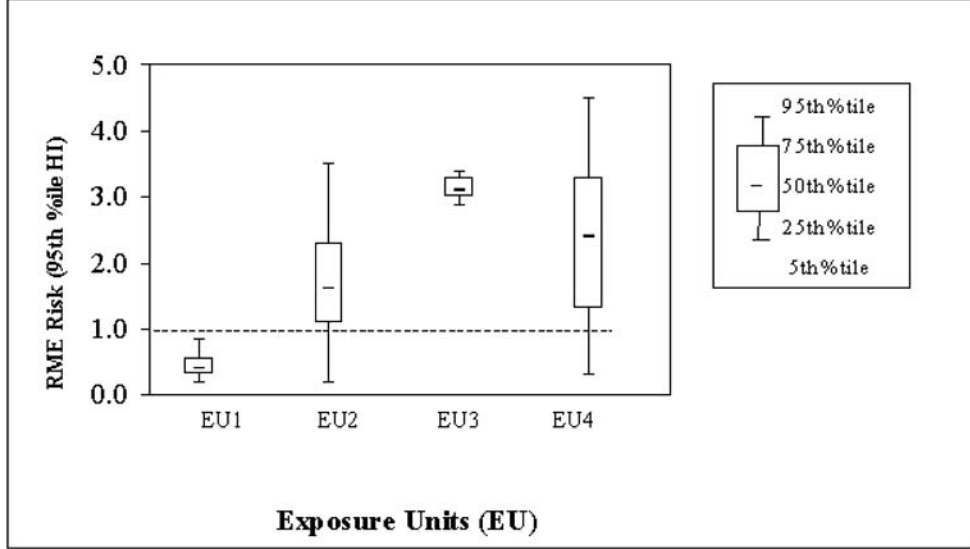
例えば 95%の種の保護

基準値を超える暴露の比率  
CRM の詳細リスク評価

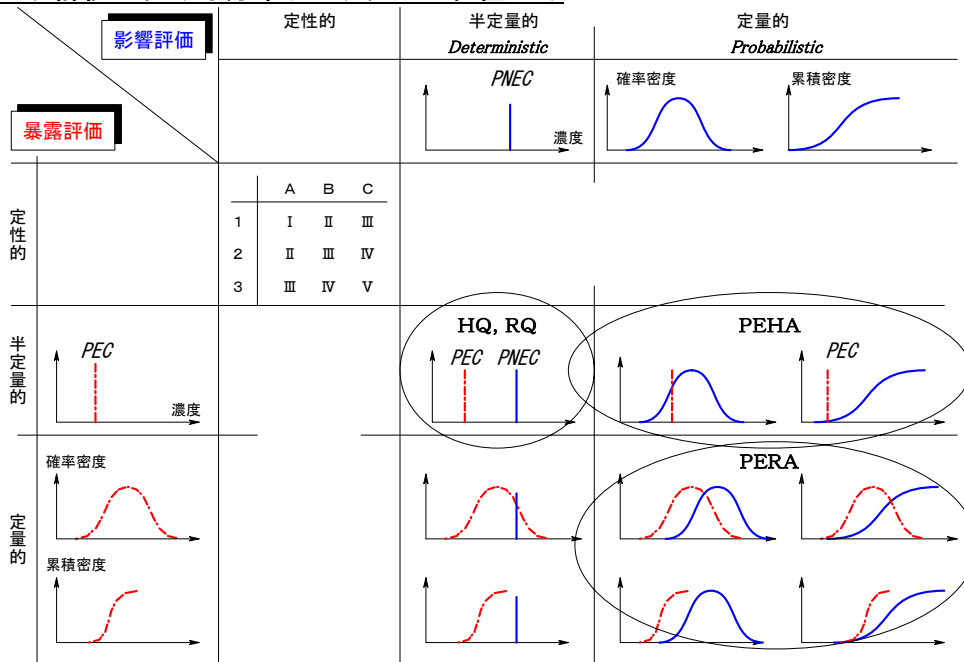
Solomon らの議論

## 2-D モンテカルロ法のリスク判定への利用

EPA(RAGS3A)より



## リスク評価における分布データ処理の位置づけ





分布のあるデータの処理 － より定量的なリスク評価のために

第3章 分布データ処理の基本

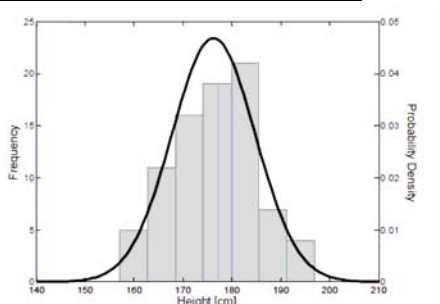
3.1 PRA 処理の流れ

- 3.1.1 段階的 Tiered 評価
- 3.1.2 各ステップの必要性  
なぜ？ MC, Bayes, MCMC

3.2 関連手法の基本

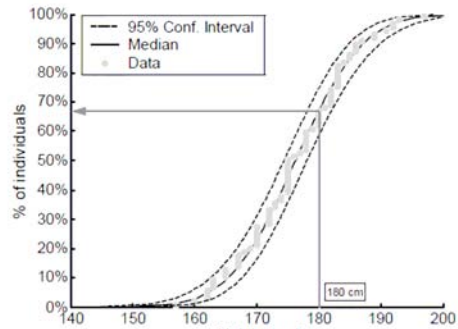
- 3.2.1 分布データと1点データの組合せ
- 3.2.2 分布型の選択とあてはめ
- 3.2.3 モンテカルロ法  
1-D と 2-D V と U の分離
- 3.2.4 ベイズ法と MCMC  
マルコフ連鎖モンテカルロへ  
高次元・多変数の分布推定

分布データの代表的な表現法



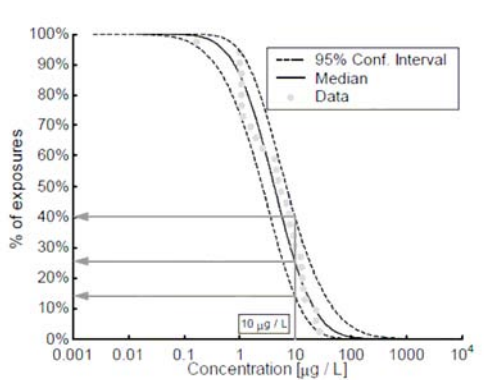
ヒストグラムと確率密度分布曲線

PDF : Probability Density Function



累積確率密度分布

CDF : Cumulative Density Function



超過関数

EXF : Exceedance Function

← 影響の閾値が  $10 \mu\text{g/L}$  だとすると  
暴露の 25% がその 1 点値を超える可能性あり  
95% 信頼限界幅では、14~40%

## 第3章 分布データ処理の基本

### 3.1 PRA 処理の流れ

EPA(RAGS3A)を参考に EPA の PRA の処理の流れを解説する。このガイダンスは、いわゆるスーパーファンド法による具体的な場の site-specific な評価のためのものという制限があるが、考え方の基本は他のシナリオにおける評価にもあてはまるものと思われる。tiered approach—段階的に進める—であることも他と同じである。

欧州の環境生態リスク評価に関する EUFRAM の枠組みも参考になる。その処理の流れの基本は、2.4.2 節で解説した。

#### 3.1.1 段階的 Tiered 評価

右ページの図の下から始まる。

#### はじまり Getting Started

すべてのリスクアセスメントは、次の諸項目の検討から始まる。

- ・ Problem Formulation 問題の設定：新しいデータや情報を入手したときには再設定する
- ・ Scoping：具体的な評価対象(空間・時間・対象種など)の範囲
- ・ Workplan の作成：評価スケジュール
- ・ データの収集：関連するデータ

#### 第1段 Tier 1

いわゆる1点推定、あるいは決定論的な評価である。

暴露では、CTE Central Tendency Exposure：集団の平均値、および RME Reasonably Maximum Exposure：根拠がある最大暴露量などを推定する。影響は、参照値・懸念レベル・許容濃度など、リスク管理の目的によって決められる値を用いる。

#### 第2段 Tier 2

1-D モンテカルロで主として V 変動性を評価する。例えば、食物摂取による化学物質の経口暴露量を評価するには、食物中濃度・1日摂食量・体重などの分布のデータから、1日の体重あたりの摂取量 mg/kg/day の分布が得られる。

#### 第3段 Tier 3

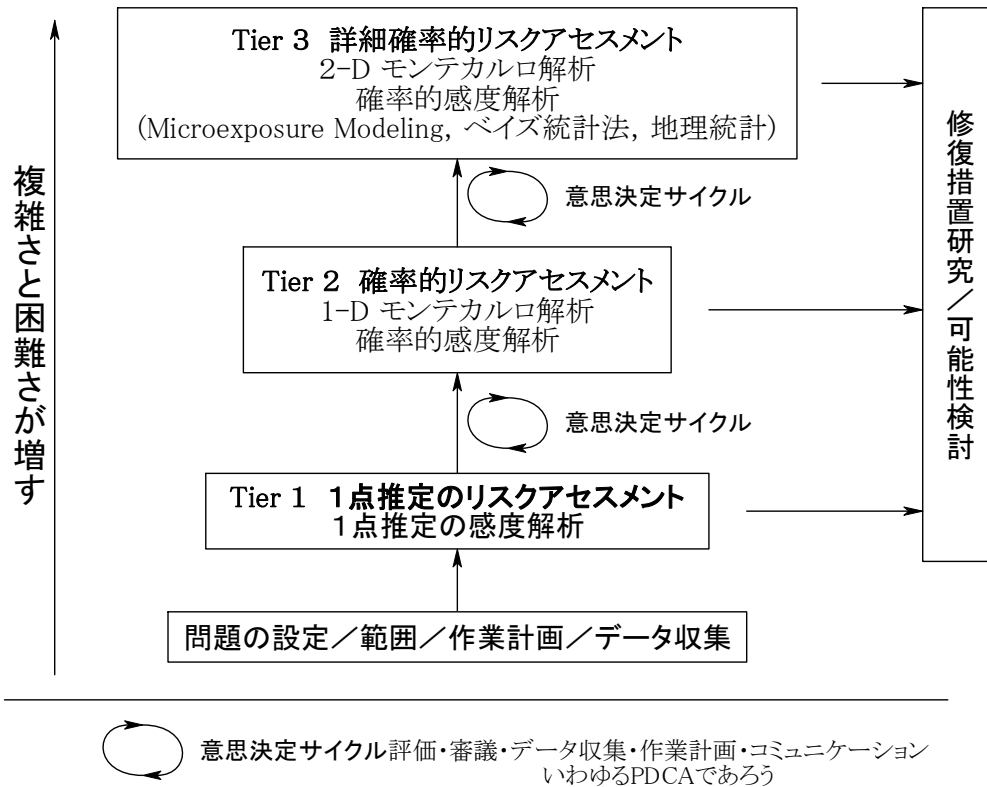
2-D モンテカルロで、V と分離した U 不確実性をも評価する。

他に、MEE(Microexposure Event Analysis)・地理統計データなどによる対象の特性の詳細な評価、これまでの知見と新しいデータを有効に組合せるベイズ解析などで、有効な情報の最大利用を図る。

#### ・段階定義の柔軟性 Flexibility in Defining Tiers

各段階での解析ツールは、すべての評価対象サイトにそのまま該当するわけではない。必要で可能なら他の段階のデータや情報も柔軟に利用すべきである。特定のレベルに一連の解析ツールを限定するより、実情に応じ各種手法を吟味して、その検討結果を文書化することがはるかに重要である。

**段階的リスクアセスメント** EPA のスーパーファンクド法による汚染地域の修復のため



**段階的 Tiered リスクアセスメントの内容** RAGS3A の第3章の記述

	Tier 1	Tier 2	Tier 3
解析ツール	1点データ推定 RA	1-D MCA	2-D MCA, MEE, 地理統計, ベイズ解析
変動性モデリング	半定量的 平均暴露量 CTE 最大暴露量 RME	入力変数の PDF か PMF を使用してフルに V を評価する	入力変数の PDF か PMF を使用してフルに評価
不確実性モデリング	半定量的 1点推定の信頼限界	半定量的 1-D MCA で V の評価 CTE リスクでの U	定量的. V と分けて評価, 同時に多数の変数と結合して解析
感度解析	暴露道筋の寄与分推定 1時に1点データを振って計算	確率分布で変数を変え定量的ランキング	左に同じ + 確率分布やモデルの不確実性の他の可能性も検討
意思決定出力	リスクの1点推定値 > 懸念レベル?	V の変化に対するリスク分布. 受容範囲内か? CTE の 90% 信頼限界?	信頼限界つき変動分布ありのリスク値. 懸念レベルと不確実性は受容範囲内か?

CTE: Central Tendency Exposure, MCA: Monte Carlo Analysis, MEE: Microexposure Event Analysis, PMF: Probability Mass Function 離散的ランダム変数に対する確率分布, Geostatistics: 地理統計=データの場所依存性 例えば, 濃度分布, レセプターの空間移動など

### 3.1.2 各ステップの必要性

モンテカルロ法以下の分布データ処理の意味と必要性を簡単に確認しておこう。

- ・分布データの処理：V と U の処理
- ・モンテカルロ法：1-D と 2-D
- ・ベイズ解析法 Bayes：データが不足しているときの既存知識の活用
- ・マルコフ連鎖モンテカルロ法 MCMC 法 Markhov Chain：事後確率の数値解へ

#### ①なぜ分布データなのか

第1章で確認したように、化学物質のリスク評価では、対象や状況が時間的・空間的に多種多様にわたるために、関連する多くのパラメータをひとつの値で固定的に代表させることはできない。そのために、本来的にはデータのバラツキである変動性 V と、知識の不足による不確実性 U を、その値に分布、あるいは未知の部分があるものとして扱う必要がある。

#### ②なぜモンテカルロか

分布をもつデータの組合せによる目的変数の算出には、なるべく合理的に対象のバラツキを評価するために、サンプリングの任意性を避ける必要がある。そのためには、分布の形状を反映したサンプリングが必要であり、逆累積密度関数と一様乱数の発生によるモンテカルロ法が適用できる。

右の表では、各種の手法の中でモンテカルロを位置づけている。ここでは、やや狭く定義して、完全ランダムなサンプリングをモンテカルロとしている。CRM の詳細リスク評価の多くで採用されているように、ラテン・ハイパー・キューブサンプリング LHS もモンテカルロ法のサンプリング法のひとつと位置づけることが多い。

#### ③なぜ Bayes か

いわゆるフィジカルリスク評価における Siu et al (1998)の議論がある。装置の故障 failure は比較的希な現象なのでパラメータの推算に使えるデータが少ない。こういう場合は、古典的統計手法では信頼限界が非常に広がってしまい不適であるという。

classicalな統計を使う frequentist と主観的な知識を事前確率として使う Bayesian の立場の相違に関しては、多くの深遠な議論がありここでは扱えない。要するに、リスク評価には、多種多様の情報やデータが必要であり、実情は古典的統計処理の対象とするに足りる質と量は得られないので、それを補うものとして専門家の知識を活用できるベイズ法が役立つということであろう。

#### ④なぜ MCMC か — マルコフ過程モンテカルロ法

Bayes 法の具体例の説明に使われる系では、事前確率・データ・事後確率が簡単に表現されるので、出力としての事後確率の導出も簡単である。しかし、例えば、化学物質の体内動態を解析する PB-PK モデルの解にベイズ法を適用すると、多変数・階層関係の式の解析解を得ることはまず不可能である。その事後確率を多数回のシミュレーションで分布として算出し、そこから平均値・分散などの統計パラメータを導出するためにマルコフ過程モンテカルロ法が導入された。



## 1点処理と分布処理 deterministic vs probabilistic

	1点データ	分布データ
いわゆる	決定論 Deterministic	確率論 Probabilistic
暴露シナリオ	RME など	変数に分布あり
影響評価	参照値 懸念レベル LOC	感受性の累積分布(SSD)など
リスクの指標	HQ = 暴露量/参照値	超過確率など
リスクの判断	クライテリアと比べて大か小か	集団の人口など
特徴	簡便 分かりやすい	より実際を反映 リスク比較が可能

### 不確実性評価 あるいは PRA におけるモンテカルロの位置づけ Cullen & Frey(1999)より

表 7.2 モデルを通してモーメントあるいは分布を伝播する確率的手法

分類	手法
モーメントに対する解析解	中心極限定理 CLT Central Limit Theorems 平均と分散の性質
分布に対する解析解	変数の変換
モーメントに対する近似解	1次法 テーラー級数展開
数値法	<b>モンテカルロ シミュレーション</b> ラテン・ハイパー・キューブサンプリング LHS 重要度サンプリング フーリエ強度感度テスト その他

モーメント：分布の平均のまわりに r 次のモーメント定義可能

1次：平均 mean, 2次：分散 variance, 3次：歪度 skewness 4次：尖度 kurtosis

### モンテカルロ法の本質

- ・確率密度分布に応じた発生頻度で、一様で偏りのない乱数を変数に変換できる

### 古典的統計とベイズ統計

	古典的統計 classical, frequentist	ベイズ統計 Bayesian
Siu et al(1998)	・確率：無限回繰返して、原理的に測定可能。客観的なもの ・真の値があるが不明という設定	・確率：真か否かの評価者の判断。情報追加で変化する 主観的 ・分布で考える

### Bayes 解析はどこで顔を出すのか

ヴォース(2003) 第7章 p.193 ~ パラメータに関する不確実性の定量化

分布の決定法に3つある

7.1 古典的な統計手法 平均と分散

7.2 ベイズ論 → MCMC

7.3 ブートストラップ法 その他

ベイズ法が出てくれば、MCMC は一緒についてくる。

### MCMC の意味

- ・解析解が不可能な事後確率を数値シミュレーションで求める
- ・効率的なサンプリング法(ギブスサンプラー, メトロポリス・ヘイスティング法など)と、定常状態に達したか否かの判断がキーポイント

## 3.2 関連手法の基本

PRAの基本的流れと、それらに関する基本的な処理手法の流れは前節のようであるが、それには各種の統計データ処理が関係してくる。その詳細を記述するのは、このテクニカルガイダンスの枠を越える。ここでは以下の項目について基本的な点を解説する。さらに付録でも補足するが、詳細はそれぞれの専門書を参照されたい。

- ・分布データと1点データなどの組み合わせ方
- ・分布型の種類の選択とフィッティング
- ・モンテカルロ法 1-D と 2-D
- ・ベイズ法と MCMC マルコフ連鎖モンテカルロ

### 3.2.1 分布データと1点データの組合せ

#### i. いろいろな手法

EUFRAM(2006)より農薬評価の枠組みで取り上げられた手法を示す。第2章でひとつお示したが、念のため代表的なもののイメージ図を右ページに示す。

#### ① シナリオ分析：

いくつかの分布から例えば95%値を選んで結合 1st Tier

#### ② ひとつの分布と複数の点推定：

その分布の%tile 値に相当する結果は得られる

#### ③ 2つの分布を同じグラフで：

影響と暴露を重ねてプロット。面積でリスクの程度を示唆

#### ④ JPC 同時確率曲線 Joint Probability Curves：

同じx軸に対し暴露と影響のy軸から値を読み、それらをプロット。

#### ⑤ 一覧表 lookup table：

簡単だが Aldenberg and Jaworska (2000)の表などに限定される

#### ⑥ 1次元モンテカルロ (1-D Monte Carlo, 1st-order Monte Carlo とも)：

全体でひとつの分布

- ・すべての入力分布がVだけだったら、出力もVだけ。信頼限界などは与えない
- ・入力分布がVとUの混合物だと結果の分布は結合した影響となる  
Uありなしの1-Dモンテカルロの様子を右の上から3つ目の図に示す。  
ありの1-Dの分布 > なしのMLE

#### ⑦ 2次元モンテカルロ (2-D Monte Carlo, 2nd-order Monte Carlo とも)：

UとVを分離する点を除くと1-Dと同じ。有用だが、適用できるUのタイプには限定あり

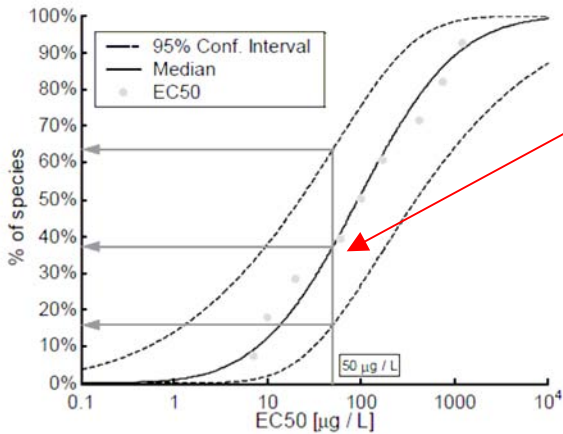
#### ⑧ 確率限界法 (Probability Bounds)：

入力パラメータの限界値の組合せで結果の限界値を得る。広くなる。右上から4つ目の図

#### ⑨ ベイズ解析法(Bayesian Analysis)：

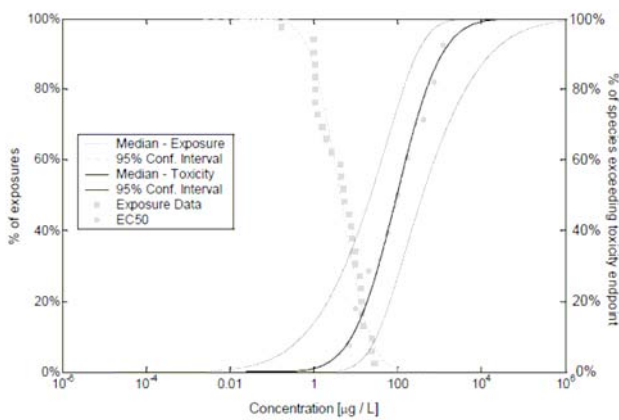
既存知識+新しいデータ → 新しい分布 2-Dモンテカルロの入力の分布にも使える

**分布データの組合せ法のいろいろ**



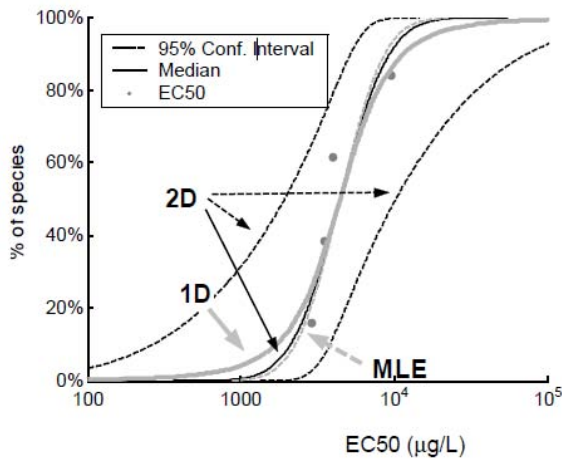
**① 分布から1点データを得る**

いわゆる SSD(種の感受性分布)である。  
EC50 が 50 μg/L 以下となる種は平均 37%  
95%限界内は 16~63%となる



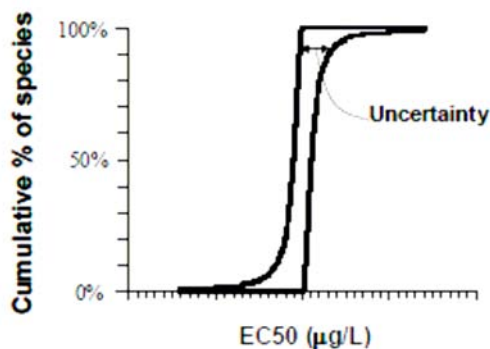
**③ 重ねグラフ Overlay graph**

影響に対する SSD 累積グラフ(実線)と  
暴露に対する EXF 逆累積グラフ  
(Exceedence function)  
この重なり具合がリスクの大きさの  
イメージ



**⑥, ⑦モンテカルロ法と MLE**

不確実性なし MLE 太い実線 med  
不確実性こみ 1 DMC やや広い med  
不確実性分離 2 DMC 信頼限界で



**⑧ 確率限界法 Probability bounds**

入力パラメータの限界値の組合せ  
真の値がどこに収まるかは不明

## ii. 各種の組合せ方の選択

EUFRAM(2006)の 7.3 節は未定稿であるが、そこでの議論は有用なのでそのポイントを紹介する。いろいろな因子で選択の内容が変化する。

### アセスメントから何を得たいか

- ・ 特定の入力シナリオに点推定—シナリオ解析法, 1 分布, グラフ重ね, JP 法
- ・ CDF や EXF も中心値推定—シナリオ解析法以外
- ・ CDF や EXF の信頼限界—一覧表 lookup tables, 2-D Monte Carlo, Bayes 法
- ・ CDF の信頼限界—確率限界法

### どれだけの入力データが分布として入手できるか

- ・ ひとつ
- ・ ふたつ
- ・ 3つ以上

### 分布のパラメータ・形状・相互依存性に関して不確実性をどのように処理したいか

#### 使い易さ：今のところ

- ・ 2-D Monte Carlo は中程度の難しさ
- ・ Bayesian 法と確率限界法は、有用だが、より難しく、注目度は低い

### 異なる方法の結合

- ・ Bayesian の入力としての 2-DMC などもある。
- ・ EUFRAM 文書には事例が示されている

## 3.2.2 分布型の選択とあてはめ

分布をもつ各種の変数データを処理するには、分布の特性を決めるために、その分布が正規分布か、対数分布か、などを決める必要がある。

そのためには、

- ・ 適切なデータを使う
- ・ 適切な分布型に合わせる

ことが要求されるが、それを実行するには、高度の統計に関する専門性を持ち、モデルを明確に理解し、問題の変数(環境・化学)を専門的に知悉している資質が望まれる。

その具体的な進め方を解説したものには、Vose(2000), Cullen et al(1999)などがあるが、ここでは、EPA(RAGS 3 A)の Appendix B から基本的な点を記す。この資料には、基本的なプロセスの説明の他に事例も記述されているので、具体的な理解に有用であろう。

### 基本的な考え方：

分布の型だけでなく、分布のパラメータ(平均や分散)の fitting 特性を評価する

### 事前検討が必要：

データの質などについて事前に詳しく検討しなければならない

### 分布の選択とあてはめ fitting および、適合度の評価：

適合度 GoF(Goodness-of-Fit)テストも簡単ではない。 $\chi^2$ (カイ二乗法), Anderson-Darling, Kolmogorov-Smirnov 法などが知られている。吉田ら(2006)の 1.4 節には、カイ二乗法がわかりやすく解説されている。

現状の知見に基づく確率分布の選択フローが TableB-4 として表にまとめられている。やや詳細にわたるので、付録 I で紹介する。

## 分布型の選択に関する

### ・ 基本的な戦略

- (1)いくつかの類似した分布のグループを選ぶ
- (2)分布の fit の良さを評価する
- (3)分布のパラメータを推定する (平均  $\mu$  ・ 分散  $\sigma$  など)
- (4)パラメータの fit の質を評価する

### ・ 事前に検討すべき内容

- ・ 事前の感度解析から、重要で必要なパラメータを選択する
- ・ その分布は、なにを代表して表現するのか
- ・ V と U の区別
- ・ 使えるデータが存在するのか
- ・ 専門家の判断の役割

### ・ 分布型の選択

- ・ データの基礎にあるメカニズム
- ・ 実験的に得られているデータの分布関数
- ・ グラフによる分布の選択
- ・ 分布に関するパラメータの推定法
- ・ パラメータ間の相関関係の扱い
- ・ 範囲の区切り, あるいは, 裾切り

### ・ パラメータを推定する方法 上の(3)で

- ・ モーメントのマッチング法  
Matching moments
- ・ MLE 最大尤度法  
Maximum likelihood
- ・ 最小  $\chi^2$  法  
Minimum Chi-Square
- ・ 重み付け最小自乗法  
Weighted Least-Squares

### ・ GoF (Goodness-of-Fit) テスト

- ・ fit の良さをテストする意味
- ・ どういう方法があるか
- ・ 分布の裾の部分 tails の正しさ

## Cullen et al(1999)による分布型の選択例 p.65～

	正規分布	対数正規分布
特徴・注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 必ずしもデフォルトの分布ではない</li> <li>・ 裾部分が無限に 非負データの分散係数 <math>&gt; 0.3</math> なら要注意</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の 2 パラメータでは正值のみ</li> <li>・ 裾(特に高い部分)で要注意 tail-heavy</li> </ul>
一般的な場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中心極限定理による CLT Central Limit Theorems</li> <li>・ 多くの独立した小さな事象の和集合 同じような寄与のとき</li> <li>・ 物理過程</li> <li>・ 生理過程</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 掛け算で得られるもの multiplicative</li> <li>・ 媒体中の化学物質の濃度 希釈過程だから</li> <li>・ 工学設備の経時による劣化</li> <li>・ 大きな非対称的な不確実性</li> </ul>
具体的な事例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヒトの身長</li> <li>・ ヒト皮膚の水分含量</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ シャワーの時間</li> <li>・ ヒトの体重</li> <li>・ 食物や土の摂取量</li> </ul>

### 3.2.3 モンテカルロ法

#### i. 1-D モンテカルロ法

数式解が得られないモデルに関して，入力パラメータをその分布に応じた頻度で多数発生させ，その結果の分布から各種統計量(平均・分散など)を得る過程である。

任意の密度分布に応じた変数をランダムに発生させる仕組み(右ページの図)：

- (A) ある変数 $X$ の確率密度分布
- (B) 累積密度分布を作る
- (C) (B)の逆累積密度分布
- (D) (C)の横軸に一様乱数を発生
- (E) 乱数に対応する変数 $X$ を発生 → (A)の密度分布を反映する

変数 $X$ を使って所定の計算を実行する．この操作を多数回(1000~10000回)繰り返し，結果の分布から統計量を算出する．

例えば，取込み量を推算する式が明確に決まっていれば，各変数に分布を割当てて，上のステップでランダムに変数を発生させて計算すればよい。

若干の問題点：詳しくは付録Ⅱで簡単に解説する．次の項目のうち，はじめの3つはモンテカルロ法に入る前の問題である．

- ・累積密度分布グラフの作り方
- ・パラメータの独立性，相関性があるときの処理
- ・分布型の選択とフィッティング
- ・乱数発生の一様性：パソコンで発生する乱数の一様性には厳密には問題があるという
- ・サンプリングの方法：いくつかの工夫を付録Ⅲで解説する

#### ii. 2-D モンテカルロ法

RAGS3A chapter 3 の記述から

i は，ある意味では変数のバラツキ変動性 $V$ を評価するものである．いわゆる不確実性には $V$ 変動性と $U$ 不確実性とがある．このふたつを分離して解析する必要があり，そのためには2次元，あるいは2段階モンテカルロ法がある． $V$ と $U$ を2つに分けて解析する．

プログラムの的には，2つのループを構成する(右ページ図の左)．

- ①内ループ：変動性を評価する = 分布状況が明確に定義できるもの
- ②外ループ：不確実性を評価する = 変数の状況に知識の不完全さが残るもの

$V$ に関する $m$ 個の条件と， $U$ に関する $n$ 個の条件の組合せと考えれば(右ページ図の右)，外ループで $U$ に関するひとつの条件(例えば $U1$ )を選択し，その条件の中で内ループとして $V$ の変動量につき， $V1$ から $Vm$ までを計算する．

ついで，外ループの別の条件( $U2$ )で，内ループを計算する．

この計算を $Un$ まで繰り返す．

#### 結果のイメージ

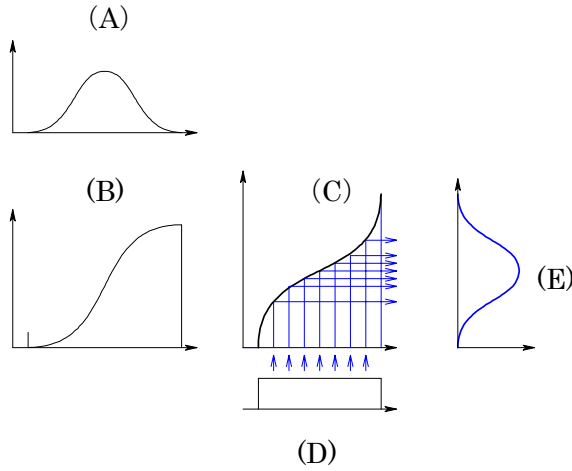
結果の出力のイメージ例を右ページ下の図に示す．

横軸は，変動性 $V$ の広がりに対応する．縦軸方向で，不確実性 $U$ の広がりを，信頼限界 50, 95, 99%などの幅として表現できる．

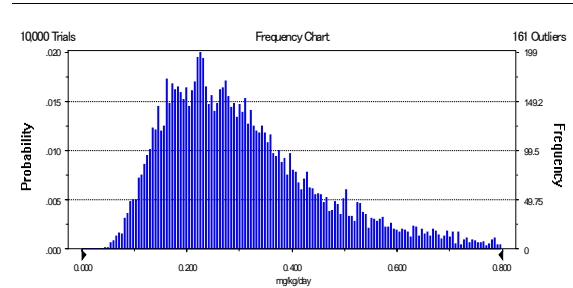
その他，box-and-whisker 図などの表示もあるが，これは付録Ⅱで具体的に解説する．

## モンテカルロ法の基本

任意の密度分布に応じた変数をランダムに発生させる仕組み



結果の出力イメージ

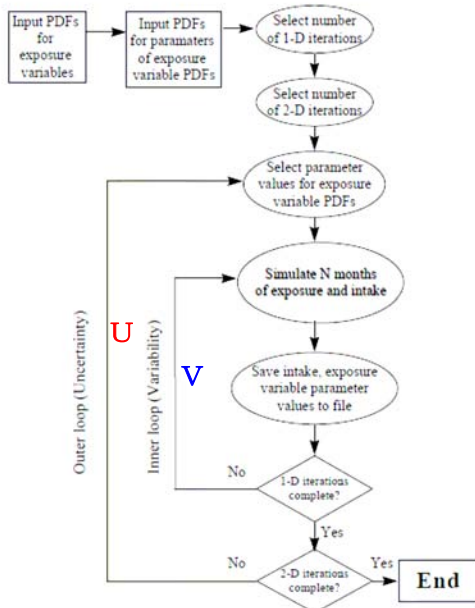


## 2-D モンテカルロによる V と U の分離

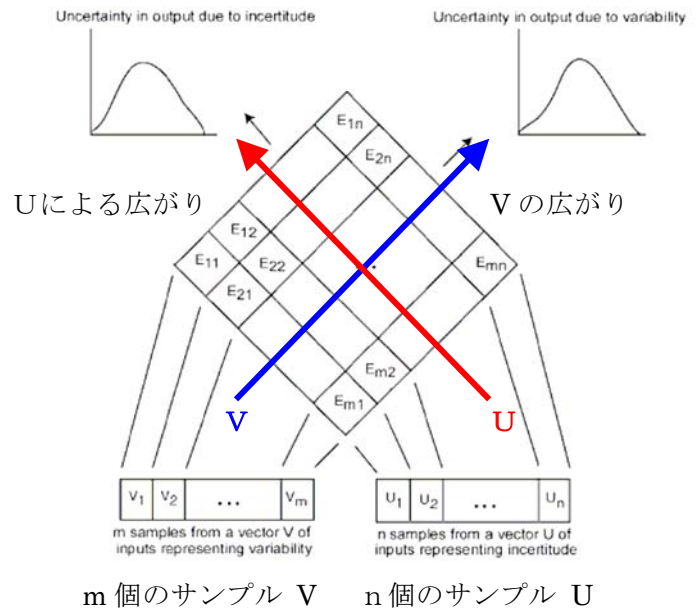
RAGS3A Chapter3 より

外ループ U と内ループ V のイメージ図

Simulation Logic for 2-Dimensional MCA

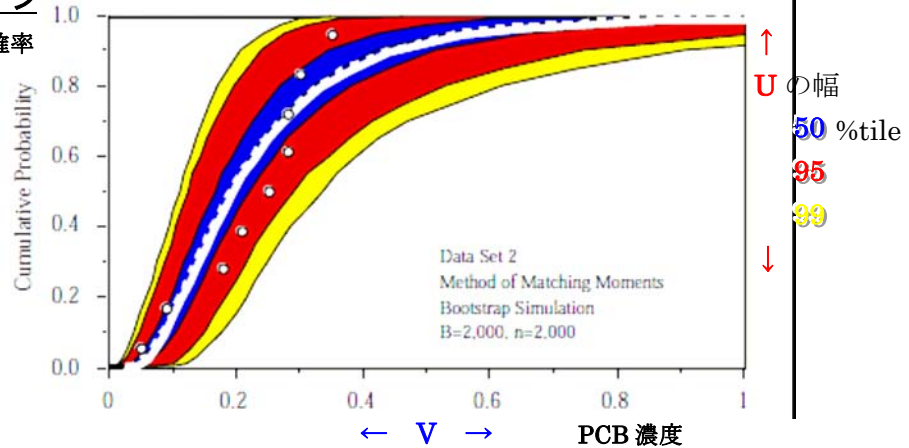


Cullen et al(1999) p.225



## 結果の出力のイメージ

累積確率



### 3.2.4 ベイズ法と MCMC

いわゆるベイズ法による不確実性の解析も広く議論されている。理論は簡単ではないが、ここでは、Hack(2006)の「数学の知識の少ない人に Bayes 法と MCMC 法を解説し、今後の問題も述べる」という一般的な解説を紹介する。少し詳しい解説は付録のIVとVを参照されたい。

#### i. 処理の全体

PBTK/TD モデルの解に Bayes 法を適用する。その概念図を右ページに示す。動物データの解析、ヒトへの応用の全体図である。このデータ解析は、多くの分布をもつパラメータ(例えば、~50種)を必要とする複雑(多変数、高次元・階層関係あり)なものである。

#### ii. Bayes 法

きわめて単純なイメージを右に示す。次の3つの概念を組合せて、古典的な統計処理に比べてより柔軟なデータ処理を可能とする。

- |                    |          |            |
|--------------------|----------|------------|
| ①事前確率              | $P(X)$   |            |
| ②データ D による新しい知見の追加 | $P(D X)$ |            |
| ③事後確率による新しい確率分布の推定 | $P(X D)$ | → 各種統計値の算出 |

$$P(X|D) = P(X) \cdot P(D|X) / P(D) \quad \left| \quad P(X|D) = \frac{P(X) \cdot P(D|X)}{P(D)} \right|$$

#### iii. 事後確率分布モデルの calibration

MCMC: マルコフ連鎖モンテカルロ法で、数値解が不可能な事後確率分布に対し、最善の一致をもたらすモデルを推定する。

古典的統計学(frequentists)のなら、最尤法・最小自乗法などを用い、他を固定して1パラメータの fitting などを行う。データに基づく calibration は不可能であり、独立にランダムサンプリングすると、非現実的なデータの組合せを選ぶこともあり得る。

MCMC では、すべてのパラメータを同時に calibrate する。サンプリングを直前のサンプルデータの値で決める(マルコフ過程)点に特徴がある。この過程を繰り返すことにより、右ページ中段の図のようなイメージで収束する。収束した多数のデータサンプルから、各種の統計数値—平均・分散幅などを得る。

#### 問題点

- ・サンプリング法: 収束に至るまでに多数のデータをサンプリングする。代表的なものに、メトロポリス・ヘイスティング (M-H) 法  
ギブスサンプラー (G-S) 法

がある。

- ・収束の判定: 繰り返しのどの点で収束を判定するか  
これらの問題の解決で MCMC は、さらに有力な手段になるだろう。

#### iv. 事例

MCMC を伴うベイズ解析手法は、化学物質のリスク評価関連では

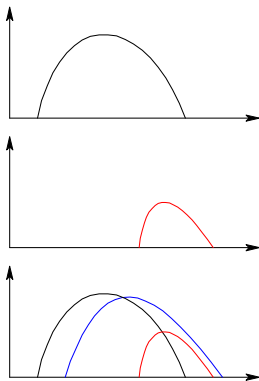
- ・ヒト健康影響評価のための PB-PK モデルの解析: Bois(仏 INERIS)ら Bernillon et al(2000)
  - ・環境生態影響評価のための SSD の解析: O'Hagen(英 Sheffield 大)ら Grist et al(2006)
- で解析例が報告されている。

他に、医療診断、統計物理、画像処理、数理経済その他の分野で、多変数・高次元のデータ解析シミュレーションとして多用されている。付録IV, Vで簡単に概況をまとめる。



## Bayes 法のイメージ

ある集団につき、あるパラメータに関して



①ある分布を仮定する

**事前確率分布 prior**

専門家の知見 主観的分布

②なんらかのデータが観察される

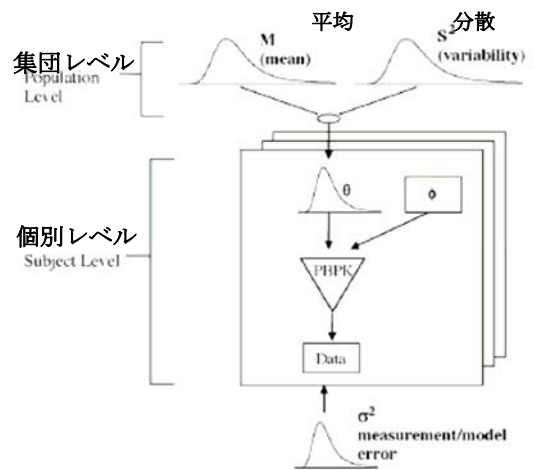
**尤度 likelihood**

③それらの掛け合わせ・合成で

新しい分布が得られる

**事後確率分布 posterior**

## PB-PK 法 population と subject のレベル

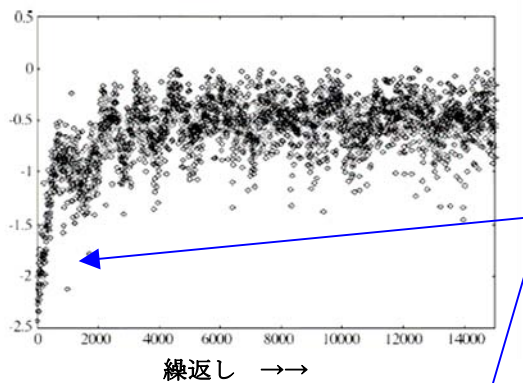


測定とモデルのエラー

$\theta$  は不確実性

$\phi$  は変動性を示す

## MCMC による収束の過程



マルコフ連鎖の初期は、バラツキが大きいので最終的な分布からは削除する。下の initial chain 部分

## MCMC による収束の過程(2)

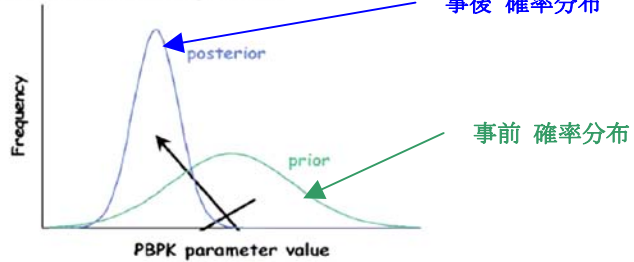
ジクロロメタンの PB-PK モデルの例

Jonsson et al(2003)による

1. 事前確率分布の設定

1. Define prior distribution for each model parameter

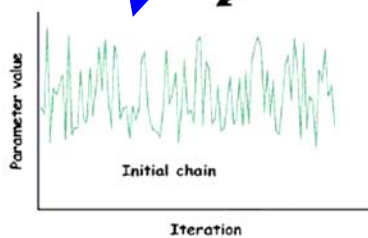
事後 確率分布



事前 確率分布

2. マルコフ連鎖の実施

2. Run Markov chain



4. At convergence: collect posterior distribution from chain

4. 収束したら事後分布の集積

Convergence

3. 繰返し：すべての観測データと比較

3. Each iteration: Monte Carlo sampling - compare simultaneously to all observed data - update priors



# 詳細リスク評価テクニカルガイダンス

## － 詳細版 その4 －

### 分布のあるデータの処理 － より定量的なリスク評価のために

#### 第4章 PRA利用の具体例

##### 4.1 世界の概況

##### 4.2 ヒト健康影響

4.2.1 CCA-クロム化砒酸銅  
子供の遊具

4.2.2 Jonsson ら DCM  
MCMC

4.2.3 Rai ら Multiplicative モデル  
TCE, トリハロメタン

4.2.4 Bosgra ら DEHP  
RIVM, Slob らの手法

4.2.5 Bois ら MCMC  
TETRA, MCSim

##### 4.3 環境生態リスク

4.3.1 SSD—Solomon らの総説  
PERA

4.3.2 Grist, O'Hagen  
SSDをBayesで

##### 4.4 フィジカルリスク

4.4.1 NASAのQRAS  
ESD

4.4.2 ECのARAMIS  
Seveso II対応

##### 4.5 まとめ一覧表

## 第4章 PRA利用の具体例

### 4.1 世界の概況

米国では EPA を中心に PRA に関する活動が盛んである。2005 年の SOT(毒性学会)での WS(ワークショップ)も注目される。欧州は、オランダ・ベルギーなどで、環境生態影響だけでなく、ヒト健康影響評価への応用も検討されている。

#### i. 米国 EPA

##### ・PRA ガイドライン

EPA がこの分野でも世界をリードしている。1997 年に PRA を適用したリスクアセスメントを受け入れるためのポリシーを副長官のメモという形で公表した(EPA(1997b))。

1995 年の「リスクの判定に関するポリシー」と同じく、明快・透明・合理的・一貫性を重視する。多くの手法のうちモンテカルロ法が重要であり、そのガイド(後述)を作る。

ヒト健康リスク評価では、多くのケースで**暴露評価に限定**される。影響評価に関しては更なる研究が必要である。環境生態リスク評価では、すべてに適用される。

##### ・関連したフォロー

①モンテカルロ法使用に関するガイドライン：14 項目の概念的枠組み。付録 II に示す

②分布型選択のガイダンス：付録 I で示す

③EFH(Exposure Factors Handbook)の改訂：分布データを導入

④RAGS3A：スーパーファンド法による waste-site リスク評価のためのガイダンス

ヒト健康リスク評価と環境生態リスク評価について詳しく解説している。

⑤ECOFRAM：環境生態リスク評価における活用について詳細に検討

⑥3MRA：廃棄物処理場からの汚染物質のリスク評価。詳しいガイダンス EPA(3MRA)あり

#### ii. カナダ

Keith R.Solomon(Univ. Guelph)が中心になって環境生態影響評価で SSD 関連の活動が目立つ。EUFAM に関しては、欧州の研究者との共同もある。

#### iii. 欧州

・オランダ：環境生態リスクだけでなくヒト健康リスク評価でも推進している。RIVM の W.Slob らが中心。例えば、Bosgra et al(2005)の DEHP のリスクアセスメント。

・ベルギー：Ghent Univ.に P.A.Vanrolleghem を中心とした研究グループがあり、環境生態影響評価で積極的に研究している。若手に F.A.M.Verdonck あり。J.Jaworska(P&G 社)も参加。

・フランス：INERIS の F.Y.Bois らの PBPK モデルへの MCMC 法の適用が目立つ。

・EC でのまとまった共同作業として EUFRAM 事業があり、2006 年末に最終結果をまとめる(右ページに内容の項目)。分布型・MC・ベイズなど、この分野の全体が対象となっている。

#### iv. 日本

CRM の詳細リスク評価書における利用がある。第5章で詳しく述べる。

汚染土壌評価に関するレビューである Öberg et al(2005)の引用文献全 127 件のうち日本発は 1 件のみ。原研のウラン廃棄物埋設場からのヒト健康リスク評価(Takeda et al(2002))。ウラン→ラドンによる消費者の大気吸入・作物などの経口摂取などのシナリオで評価している。決定論と確率 MC で評価。複雑なシナリオ・パラメータの分布一覧などがある。

#### v. その他

台湾の Chen et al(2006)：PAH の発がんリスクを MC で、など。

## EPAのPRA受入れガイドライン EPA(1997b)

Memorandum by Fred Hansen, Deputy Administrator,

” Use of Probabilistic Techniques (Including Monte Carlo Analysis) in Risk Assessment”,

### リスクアセスメントでの確率的論による評価手法の受入れに関するメモ

条件：適切なデータと信頼できる仮定に基づいたもので以下の条件が満たされれば受入れる。

1. **problem formulation** で明示. 問題とエンドポイントを明確に定義する
2. すべての方法（**モデル・データ・仮定**）を文書化して，簡単にわかるようにする  
対象人口のどの程度を代表するかを議論せよ. 他でも再現できるようにモデルを説明
3. **感度解析**の結果を説明  
感度解析等の結果で，物質・経路・重要因子に確率手法を適用する
4. 入力変数間の**相関関係・依存関係**の有無. それらの結果への影響
5. 各入出力の分布の情報を提供 **表 グラフ %値** 分布形選択の根拠と正当化
6. 出力の平均値(central tendency)と高エンド(裾)の数値的**安定性**の提示と議論
7. 可能なら，暴露とリスクに関する**決定論的手法**の結果も提示  
データ・仮定・モデルの異同を議論できる
8. 参照値などは**固定暴露量**で決められることが多いので，確率的暴露推定値に毒性推定方法と並べて記述すべし

## EUFRAMの枠組み — 報告書 EUFRAM(2004)の目次から

1. 内容
2. 目的
3. 背景
4. 方法
  - ・問題の設定
  - ・分布型当てはめの諸問題
    - ・古典的手法
    - ・ベイズ法
  - ・影響の尺度の分布
  - ・暴露の分布
  - ・暴露と影響の分布の結合
  - ・PRAのツール
    - ・最悪ケースの解析
    - ・Interval 解析
    - ・Fuzzy Arithmetic
    - ・1-D First-order (non-hierarchical) Monte Carlo
    - ・2-D Second-order (hierarchical or 2-D) Monte Carlo
    - ・確率限界解析 Probability bounds analysis
5. 統合化枠組みに対する勧奨
6. 今後の研究
7. 引用文献
8. 付録
  - ・1：SSDの歴史と背景から方法
  - ・2：SSDの変動性の原因
  - ・3：リスクの判定
  - ・4：リスクアセスメントにおける不確実性処理のアプローチのまとめ

## 4.2 ヒト健康リスク

米国は site-specific なリスク評価の中で暴露評価に関して PRA を積極的に実施している。影響評価への Bayes 法と MCMC の導入は欧州のほうが積極的のようである。

### 4.2.1 CCAークロム化砒酸銅

EPA(2005), Zartarian et al(2006), Xue et al(2006) による。

クロム化砒酸銅 CCA Chromated-Copper Arsenate で処理した遊具に接する子供の暴露解析 “SHEDS-Wood モデル：Stochastic Human Exposure and Dose Simulation Model for the Wood Preservative Exposure Scenario (SHEDS-Wood)”

確率論的ヒト暴露摂取量シミュレーションモデルで解析する。

#### i. 目的・背景

無機 As は発がん性でグループ A に分類されている。6 価 Cr は吸入で probable carcinogen。

1978～ 木材保存剤について広く検討されてきた。SAP は確率的手法を勧奨。

登録業者が自主的に民間での使用を自粛する(December 31, 2003)からなどの動きあり。

全米で戸立て住宅の 70%がデッキとポーチを使用。公共広場の 14%に遊具設置

→こどもの暴露を 2次元モンテカルロ法も使った SHEDS-Wood モデルで定量的に評価する。

#### ii. シナリオ

対象集団：米国内の CCA 関連木材と接触する可能性がある子供たち(年齢 1～6 歳)について  
周辺の気象条件は上下限を選択し, warm と cool に類別

時間軸：:短期:15 日平均 中間:90 日平均 生涯:6 あるいは 13 年間/75 年

暴露の道筋：経皮と経口, 土と残渣, デッキと遊具近辺の組合せで 8 種(右ページの表)

#### iii. 手法

SHEDS-Wood モデルの全体像を右図に示す。EPA の ORD が開発した。他に農薬関連も。  
個人プロフィール：以下の組合せで設定する。

屋外で過ごす時間で「高」[中]「低」に分類。

4つの季節×週末か否か 2種×屋外時間 3種 → 24種の年間パターン

接触日数の設定：日数×接触確率 f

接触日中の暴露事象の設定：10種の行動 N：接触日数 F：実際に接触する比率 で  
集団人口の推定：個人プロフィールとそれぞれの比率データから集団へ

1次元モンテカルロで V 変動性を, 2次元モンテカルロで U 不確実性を解析する。

#### iv. 入力データ

残渣濃度のデータ：過去に EWG(NGO か)・CPSC(行政)・ACC(業界団体)がまとめたデータ  
必要な変数とその分布データ：Table10 に 41 変数につきまとめ

固定・変動入力：変化の頻度など Table4 にまとめ

#### その他注目すべきデータ入力項目

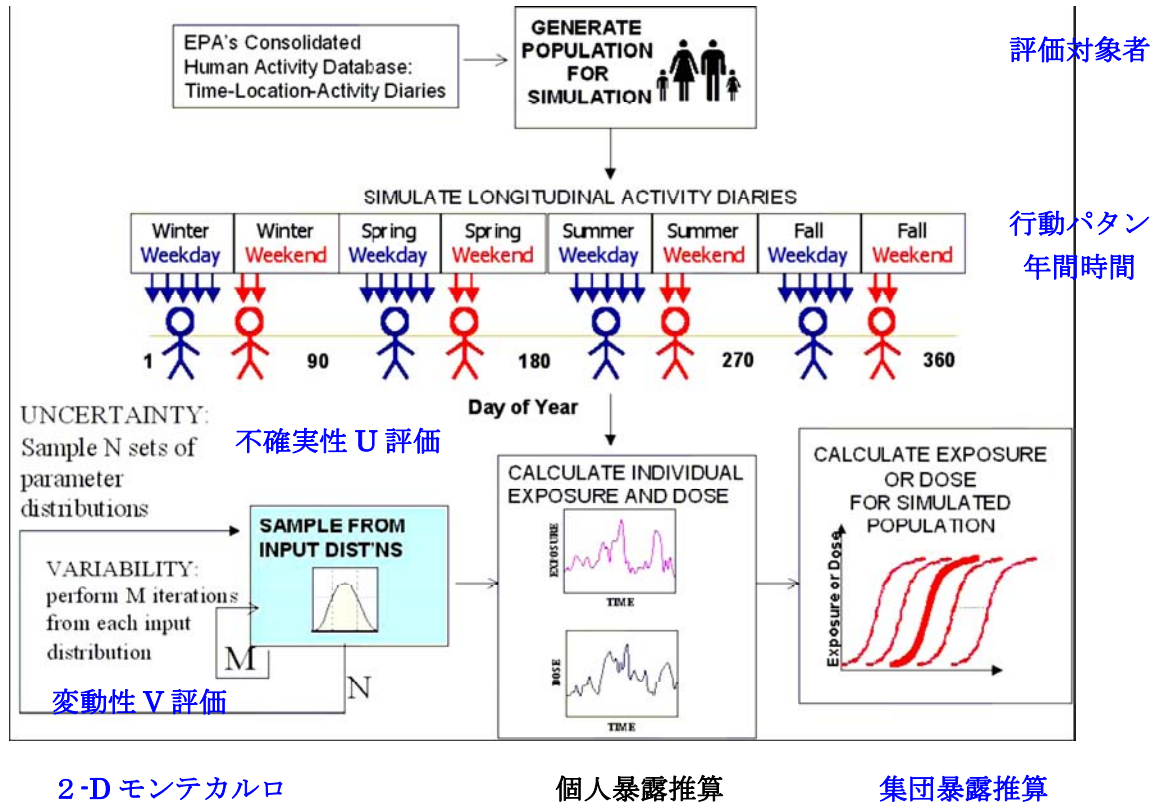
体重 体表面積 子供が外で遊ぶ時間 関係遊具と接する時間 自宅に關係遊具をもつ子供比率

土壌中 As・Cr 濃度 木材表面 As・Cr 残渣濃度 As・Cr 皮膚透過効率 露出皮膚面積比

残渣物質接触時間比 土壌摂取量 土壌皮膚接着因子 時間あたり手→口回数 手洗い回数

手洗い洗浄効率 入浴洗浄効率 入浴回数 手→口移動比率 皮膚吸収比率 消化管吸収率

# SHEDS-Wood モデルの全体図



## 個人に関する暴露パターンのイメージ

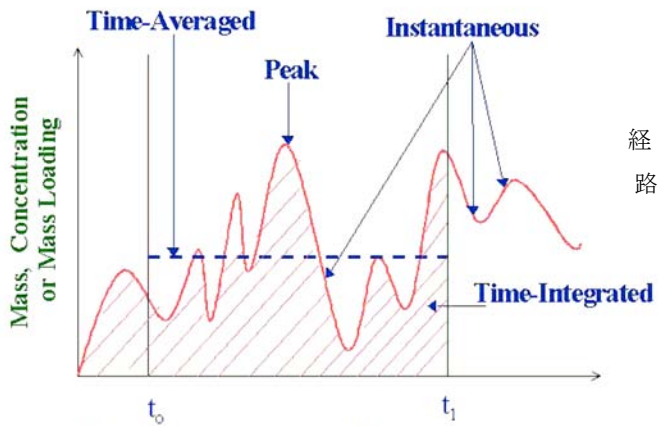


Figure 4. Hypothetical exposure profile for an individual.

## 暴露の道筋 pathway の8種類

		暴露媒体	
		土	木材残渣
経皮	経	1 : デッキ	2 : デッキ
	口	5 : 遊具	6 : 遊具
経口	経	3 : デッキ	4 : デッキ
	口	7 : 遊具	8 : 遊具 木-手-口 木-手-口

## 生涯平均暴露量を計算するためのプロフィールの例

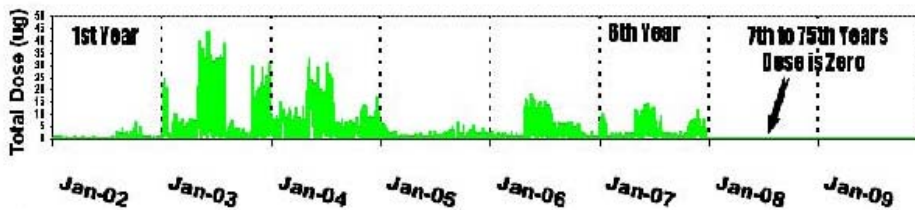


Figure 10. Example SHEDS-Wood dose profile from which LADD is computed.

1 2 3 4 5 6年目 7年目以降ー

## v. 変動性 V と不確実性 U の解析

Cullen et al(1999) による V(Variability)と U(Uncertainty)の区別

V : 値の不均一性 heterogeneity 時間(口→手の回数)・場所(土壌中濃度)・集団内個人差(体重)など. 主として対象個人間での ADD and LADD の広がりとして結果が得られる

U : 真の値についての知見がない. モデル・分布関数がわからない. 知識が不足している

### • V の解析 Variability analysis

個人→集団へ 短・中期 5000 人 生涯 2000 人 の集団を形成

ベースラインシナリオ : fig.4 の説明 cold/warm × 短/中/長 → 6 つ

集団につき 1 次元 MC で計算. 乱数発生 1500 回.

計算結果は右の図に箱ヒゲ図と累積図で分布を示す. 各要因につき平均・分散など算出する.

### • U の解析 Uncertainty analyses

2-D(2次元)あるいは2step(2段階)モンテカルロ法\*で V と U を分離して解析する. 右図一般的に2段階 MC では,

外側ループで N 回の繰返し : U をもたらすパラメータにつき

内側ループで M 回の繰返し : V の原因のパラメータにつき(この場合は各個人)

この場合は, M=600 人(12 の年齢×性別の各群に 50 人)につき N=400(条件の組合せ)のシミュレーションを実施した. 600 と 400 は負荷と計算時間の制限から選択した.

U 解析のパラメータとは, 前記の個人プロフィールに関係するもの以外のもの(Table II) :

例えば, 皮膚への透過効率・木材表面の残渣量・口へ入れる手の表面の比率・毎日の手を洗う頻度・入浴の頻度など

パラメトリックブーツストラップ法は Frey らの手法を改良した.

結果の出力 : 不確実性を示すグラフの方式 2 つ(右ページ最下段の図 2 つ)

①N 回の繰返し変動性分布図を, それぞれの中央値で並べて 5,50,95%値の 3 ケースを図示. 縦方向の広がりが U の大きさを意味する. すべて 1 点値パラメータなら 3 本は一致.

②同じ累積分布の 5,50,95%で縦に切って, 得られる 400 データの累積分布図. 横軸が U の広がり. 縦軸は, V 変動性に相当する.

## vi. その他の解析

### • 感度解析 2 つの方法で解析

①scaling 法 : すべての変数を平均値として固定して計算後, ± n 標準偏差変動かして検討

②多重段階回帰法 : 上と同じデータにつき変数の寄与度の大きさを評価した

### • 特別解析 いくつかの特別ケースにつき検討

・ 1-6 歳と 1-13 歳の差と 7-13 歳につき解析 pica 行為(異物食)ありの子供につき など

## vii. 結果と考察

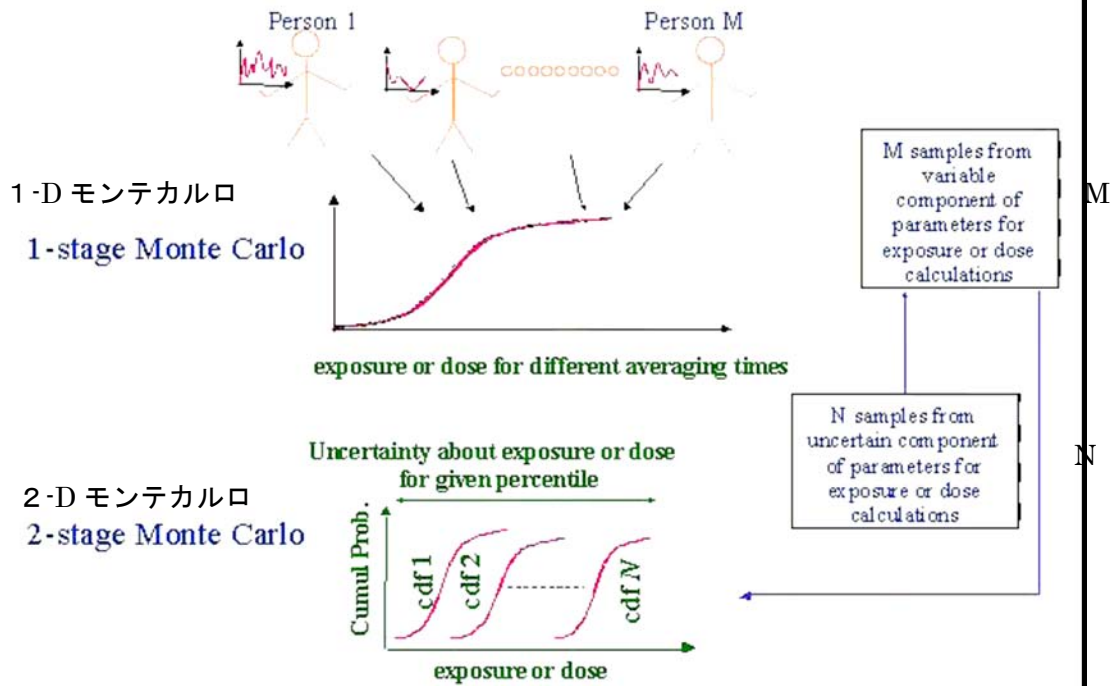
このモデルの長所 : SHEDS は EPA の Food Quality Protection Act of 1996 (FQPA)の要求を満足する数少ないモデルのひとつである. この報告は, 平均 1 日吸収量(ADDs)と平均生涯吸収量(LADDs)の推定であり, リスクの推定ではない. OPP はこれらのデータを使って別にリスク解析をして報告した. この暴露報告は, 将来の木材保存剤の暴露評価のデータニーズにも使える.

コメント : V と U との分離が充分でない, リスク評価まで至っていないという限界はあるが, その他の検討項目など詳しい内容は, 確率論的暴露評価の手法検討に参考になろう.

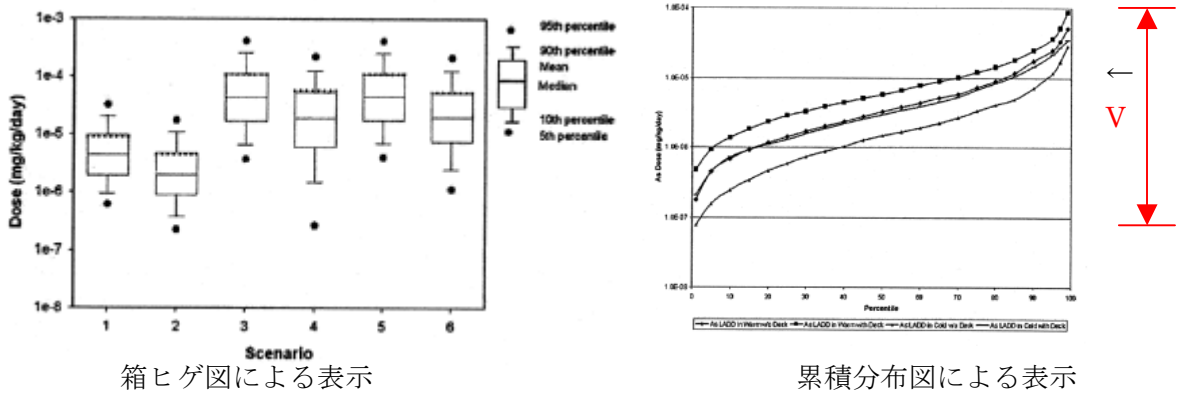
\* 2-D モンテカルロ法については付録 II で少し詳しく解説する.



# 1-D モンテカルロと2-D モンテカルロのイメージ



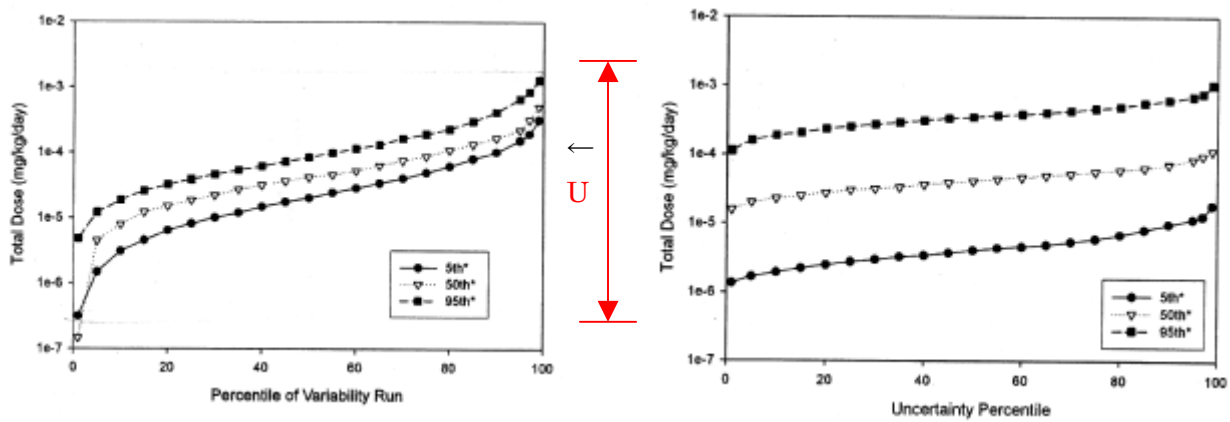
## 1-D モンテカルロつまり V 変動性の例 Zartarian et al(2006) より



箱ヒゲ図による表示

累積分布図による表示

## 2-D モンテカルロつまり V+U の例 , Xue et al(2006) より



① N=400 回の V-run のうち  
その中央値で選んだ 5,50,95% 値のもの  
横軸は変動性 V 縦軸の幅が不確実性 U

② 左のデータを横軸 V=5,50,95 で縦に見て  
400U-run の累積分布  
横軸は U の分布 縦軸は V の分布になる

## 4.2.2 Jonsson ら DCM

Jonsson et al(2003)による.

### i. 目的背景

個人内・間の変動性 V と知識の不足からくる不確実性 U を分けたい.

Bois らの MCSism を適用し, ベイズ解析による populationTK モデルで DCM を解析する.  
過去の知識は文献から得る.

### ii. シナリオ

GSTT1(glutathione-S-transferase theta1)の遺伝子多型(0/0, +/-, +/+)を考慮して DCM のヒトに対する発がん性を評価する. この酵素による代謝の生成物が発がん性である.

### iii. 統計的手法

MCMC による Bayesian 手法である. 簡単に記述する.

- ・まずランダムにパラメータを選び確率計算  
この確率を **likelihood 関数** で評価して, 受入れか拒絶かを定める
- ・次に繰返し  
この繰返しで最終的に収束する → 定常分布へ
- ・この後は繰返して **posterior 分布** を得る **fig.1**

高機能の WS でも **数日かかる計算量** である.

ふつうのモンテカルロと比べ, モデルを最適化できる点がちがう.

MCSim ソフト(フランス INERIS の Bois らが開発)を使用した.

Bayes 法と組み合わせると population のパラメータと個人のパラメータとが得られる.

### iv. データ

同じモデルで集団を評価する. 27 人のヒトボランティアデータの時間-濃度曲線を近似.  
**fig.2** データ適合の程度. 個々のパラメータは個人で異なる. 平均と分散で記述する

### iv. 結果

GSTT1 の遺伝子多型を考慮して DCM の発がん性を評価する.

はじめ MCMC で時間-濃度曲線を近似 **fig.2**

ついでモンテカルロで発がん増分を評価 **fig.3** スウェーデン国民への影響.

低濃度 1ppm→高濃度 1000ppm で2つの変化

- (a)ppm あたりの発がんが増える
- (b)より幅が広がる

### v. 考察と今後

今や薬品設計では確立された. Bayes 法も population 法もいろいろとメリットあり.

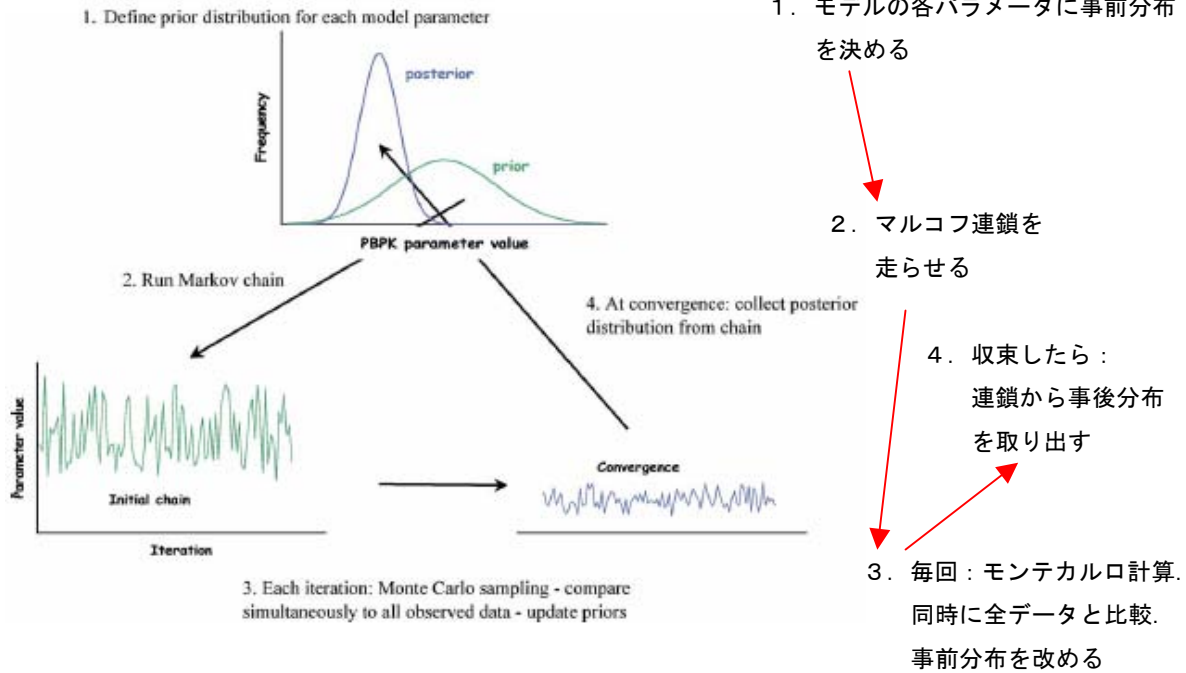
TD モデルの不確実性も大きい. MCSim は使い勝手に問題あり.

毒性学者に手法が知られていない. Prior 選択のガイダンスが必要.

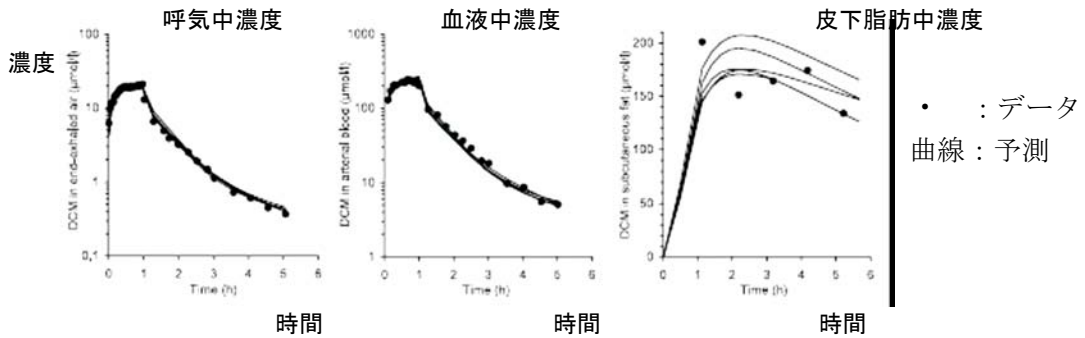
variability に関する参照データが足りない. 何回繰返したら収束に至るかも問題.

それにしても利益がある

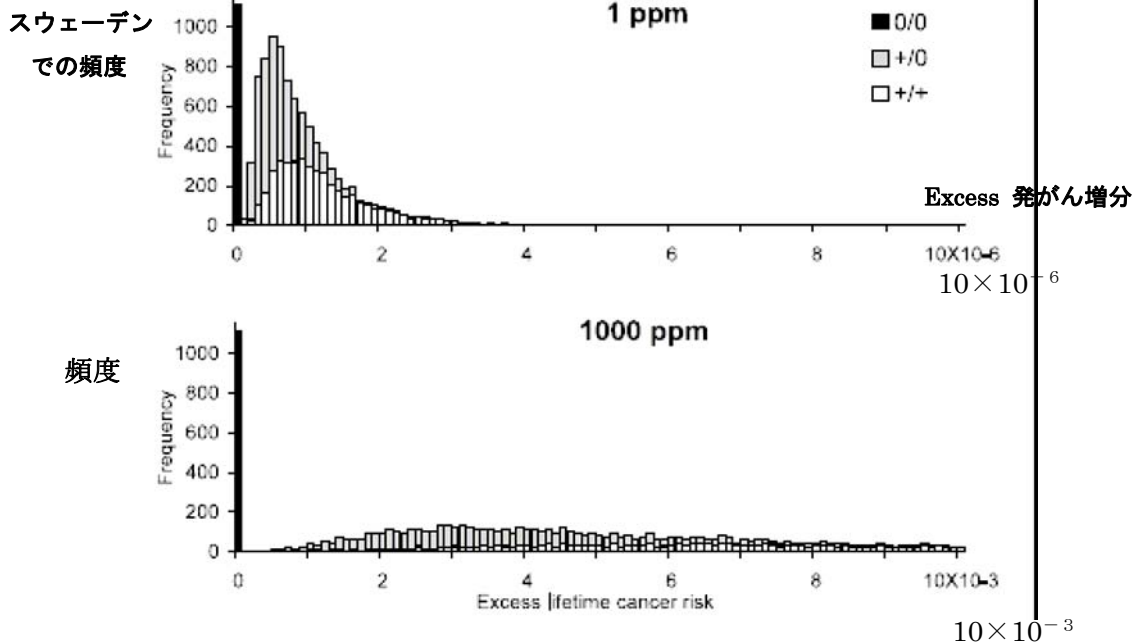
## MCMC マルコフ連鎖モンテカルロ法の進め方



## AUC データの事後分布と実測値との関係



## 結果：個人の生涯超過発がんリスク



#### 4.2.3 Rai ら Multiplicative モデル

Rai et al(2002)と Rai et al(1998)により, 飲料水の水質基準を決めるに際しての PRA の応用例を紹介する. カナダの議論.

##### i. 目的・背景

対象化合物(テトラクロロエチレンとトリハロメタン)のリスク評価値の見直しが目的ではなく, 飲料水中の水質基準を決めるに際して PRA を応用するための手法の枠組みを示す.

##### ii. シナリオ

飲料水中の化学物質の経口摂取の MAC(Maximum Acceptable Concentration)を推定する.

##### iii. 手法

一般的には,  $p$  個のリスク因子の積 **multiplicative form** でリスクを表現できるとする.

$$R = X_1 \times X_2 \times \dots \times X_p$$

overdispersion モデルのひとつとみなし得る. 手法の基本は, Rai et al(1998)に記述.

この場合は, 次の式で MAC を決める.

$$MAC = \frac{TDI \times BW \times PRI \times MDF}{C}$$

MAC : mg/L      TDI : mg/kg/day  
MW 体重 [kg] : 70  
PRI : 飲料水からの摂取比率[-] : 0.1

MDF 経皮吸収修正係数 [-] : 0.5      C 平均摂取量 [L/d] : 1.5

この計算式の各パラメータに関して, その不確実性を V のみ, U のみ, V と U に分類し, 各因子の独立性と対数正規分布の形などを仮定し, 解析するとそれぞれの寄与分を推算できる.

対数正規分布が仮定できない場合は, データの分布型を用いてモンテカルロ法を適用することになるが, 両者では若干の差が出る.

##### iv. データ

上の式におけるテトラクロロエチレンのデータを右表に示す. V は実測値が得られる場合が多いが, U は専門家の知見に頼ることが多い.

##### v. 結果

テトラクロロエチレンとクロロホルムで代表したトリハロメタンに関する結果を図に示す. いずれも, U の影響が V と比べてかなり大きいことが示されている.

##### vi. 考察と今後

PRA で V と U を考察できることは, 全体として見通しがよくなる利点がある. ただし, この例は, 手法の理解を高めるためのものであり, 規制への適用に実用するにはデータなどの詳細検討が必要である.

コメント : モンテカルロ法との対比で一見分かりやすく, V と U の分離など魅力的であるが, 各パラメータに関する対数正規分布の仮定などの制限が強すぎる感じがある.

パラメータのVとUに関する分布データ

Rai et al(2002)

V : 変動性 U : 不確実性

Factor	Variability	Uncertainty
$X_1 = NOAEL$	Constant	$LN(30, 1.3)^*$
$X_2 = UF1$ : animal to human	Constant	$LN(5.8, 5.0)$
$X_3 = UF_2$ : average to sensitive human	Constant	$LN(5.3, 1.4)$
$X_4 = UF_3$ : subchronic to chronic	Constant	$LN(2.0, 2.1)$
$X_5 = PRF$ : allocated to drinking water	Constant	$LN(0.01, 2.2)$
$X_6 = MDF$ : factor for dermal absorption	Constant	$LN(0.5, 1.3)$
$X_7 = BW$ : body weight	Bivariate LN ( $gm7, gsd7$ ; $gm8, sd8$ ; $\rho$ )	$gm7 \sim LN(70, 1.1)$ ; $gsd7 \sim LN(1.22, 1.1)$ ; $gm8 \sim LN(1.3, 1.1)$ ; $gsd7 \sim LN(1.7, 1.1)$ ; $\rho \sim Uniform(0.3, 0.6)$
$X_8 = C$ : daily consumption		

\*  $LN(gm, gsd)$ : lognormal distribution with geometric mean  $gm$  and geometric standard deviation  $gsd$   
 $\rho$  is the correlation coefficient between  $\log(X_7)$  and  $\log(X_8)$

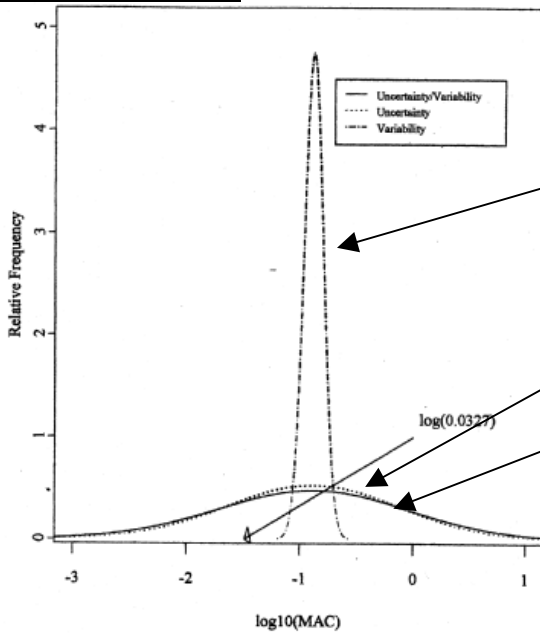
LN(gm,gsd)

対数正規分布

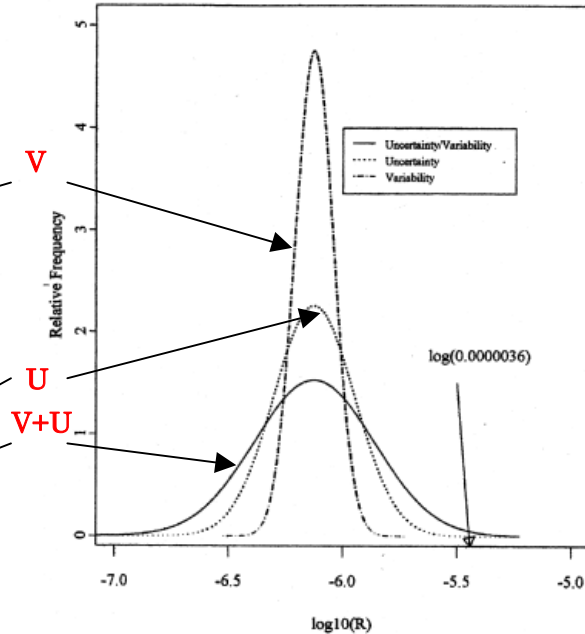
gm : 幾何平均

gsd : 幾何標準偏差

MACのV, U, V+U テトラクロロエチレン



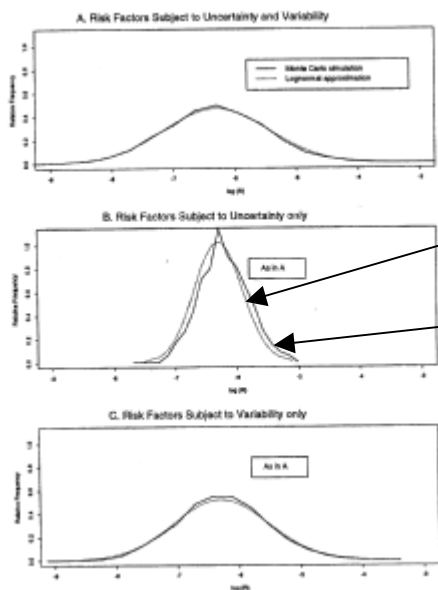
トリハロメタン



モンテカルロ法との比較 Rai et al(1998)

飲料水中のラドンによる発がん

Rai et al(1998) による



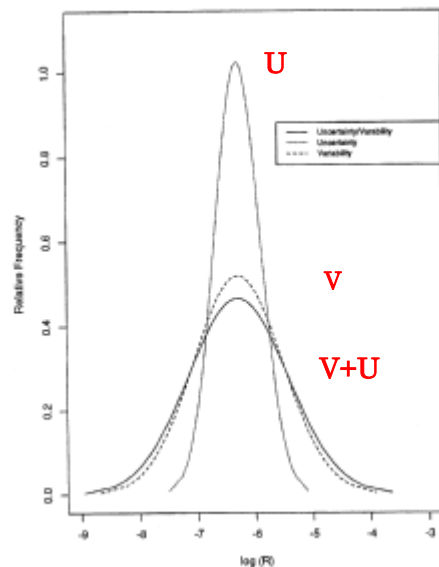
V+U

実線 対数正規法

Uのみ

点線 モンテカルロ法

Vのみ



U

V

V+U

### i. 目的・背景

DEHP のリスクの再評価ではなく、PRA の事例を示す。あるところから一点データとするのではなく最後まで分布データを追跡する。決定論的手法は、考えられる最悪シナリオを検討する。リスク評価だけなら良いが、ベネフィットやコストを検討するときにはこれでは困る。

### ii. シナリオ

DEHP は多用途。動物実験では、生殖毒性・発達毒性あり。目的から考えて、**暴露評価における不確実性 U を無視し、変動性 V のみを評価するという単純化を行う。**

### iii. 評価手法：モンテカルロ法

動物実験データに dose-response モデリング法(Slob らの)で、ベストフィットを選ぶ。

CES size を選び bootstrap 法で CED を算出する。CED の分布を外挿し、種間・種内外挿因子の分布で NAEL<sub>SH</sub> の(高感受性ヒト集団に対する無有害影響量：RfD などに相当)の分布へ

#### ・ハザードの評価

EU RAR では 3 世代の連続暴露が critical. おもちゃである点がヒトと動物の暴露の差。

PoD / (EFintra × EFinter) モンテカルロ 10000 回繰返しで → NAEL とする

EFinter 幾何平均 1 × scaling factor 4 と 幾何標準偏差 4.5 過去のデータ

EFintra 3(+1) と 1.6 過去のデータではない

#### ・暴露評価

critical な暴露ウインドウは不明なので、暴露パターンは動物とヒトと同じとする。

主な源は食餌と室内大気 幼児はおもちゃしゃぶり(約 1 歳の幼児につき実験を追加)

・食餌からの摂取：食料への蓄積(包装フォイルとビンのフタからの移動も)

intake × B<sub>oral</sub> → uptake (B<sub>oral</sub> は経口バイオアベイラビリティ 0.95) 大人も子供も

濃度はモニタリングデータ(table.1). 摂食量は DNFCS(オランダ国家食品消費調査)

長期影響では、個人間差は意味あるが、個人の日間差は無視する。

ソフトウェア STEM でこの両者を分離した。

・室内大気からの吸入：大気中濃度とチリに付着した濃度の和

実測データを使う 極端な実測値は、分布の端 tail で考慮する

・おもちゃからの吸収：DEHP 含有おもちゃの比率・おしゃぶり時間・にじみ出速度  $\mu\text{g}/\text{min}$

・全摂取量とモンテカルロ 10000 回

#### ・リスクの判定

2次元プロットで、uptake 分布と NAEL<sub>SH</sub> 分布を(右図). いずれも  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{day}$  の単位ある暴露量に対し、その値以下になる集団の比率(ヨコ軸)と NAEL<sub>SH</sub> がその値以上となる尤度(タテ軸)を知る

### iv. 結果

#### ・ハザードの評価

投与実験での用量反応曲線の情報が少ないので CED の代わりに NOAEL を使う →  $4.9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$

#### ・暴露の分布

おもちゃのおしゃぶりの寄与は小さいので大人の暴露量を使う。

#### ・リスクの判定(右の図で)

ある集団の比率に対しリスクが無視できると考えられる尤度 P=確からしさ。半分の人口なら尤度は 99%で OK(A). しかし 100%の人口には、尤度が 96.5%まで下がる(B).

**v. 考察**

確率情報をフルに使う例はまだ少ない。

実験データ partial response が1用量のみで不完全 → CED の代りに NOAEL を用いた。結果として、分布は本来のものより狭くなっている。

暴露では、おもちゃの問題 実際は寄与が小さかった(子供の暴露量の約0.4%)

RAR で選択したパラメータは濃度も時間も最悪ばかり → 200 μg/kg/day

モンテカルロで、200 μg/kg/day になった run はない。95%tile で 0.88 μg/kg/day.

子供は摂取量が3倍多くなるが、これは体重のせいである。

2次元プロットの意味：リスクが無視できる人口とその結論の確からしさ。

批判があるとすれば：

- ・複雑すぎる
- ・リスク管理では、リスクありか、リスクなしか、の明確な一線が欲しい
- しかし、確率的判断が必要だろう

また、deterministic では、どのパラメータが寄与しているかが不分明

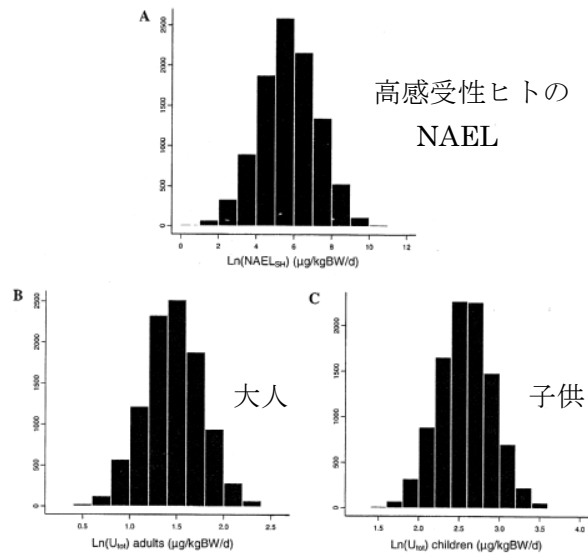
probabilistic では可能で、削減手段の効果も議論できる

実際はもっと暴露量が増えて fig.4 の曲線はもっと下がるだろう steeper decrease

**パラメータの分布特性**

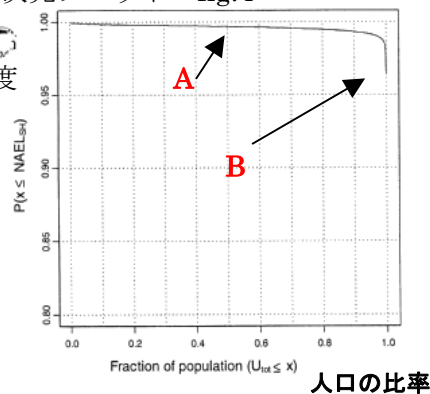
Parameter	Distribution	References
<b>Lognormal distributions<sup>a</sup></b>		
$I_{food}$ (μg/kgBW/d)	GM	$k_{95}$
$V_E$ (m <sup>3</sup> /h)	4.3; 13.5	1.77
$C_{air}$ (μg/m <sup>3</sup> )	17.6; 5.2	1.61
	0.86	2.2
$C_{dust}$ (μg/m <sup>3</sup> )	0.048	2.2
BW (kg)	67.9; 11.2	1.35; 1.26
$T_{inck}$ (min/d)	9.7	24.28
$L$ (μg/min)	1.41	1.75
		(2000)
<b>Beta distributions<sup>b</sup></b>		
$T_{in}$	$\alpha$	$\beta$
	8; 10.8	1; 0.9
		Freijer et al. (1997)
<b>Fixed parameters</b>		
$B_{air}$	0.95	CSTEE (2002)
$B_{inh}$	0.75	CSTEE (2002)
$C_{100}$	0.184	Stringer and Labunska (2000)
$C_L$	0.4	Meuling et al. (2000)
$P_{0.01}$	0.1	Stringer and Labunska (2000)

**結果としての分布 fig. 2**

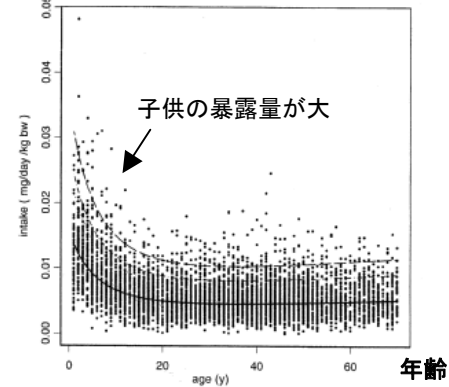


**リスクの表現図 2次元プロット fig.4**

ある暴露量につき  
暴露 < NAEL の尤度



**食品経路の摂取量 fig.3 ↓**



#### 4.2.5 Bois ら MCMC

##### i. 目的背景

フランス INERIS では, Frédéric Yves Bois が中心となって, Bayes 法・MCMC のシステム MCSim の開発とその応用を進めている. その例として, Bois(2000)を中心に, TCE(trichloroethylene)の PB-PK へのベイズ解析の概念を紹介する. 必要に応じ Bernillon et al(2000)で TETRA などの例を補う. 詳細は原論文を参照されたい.

##### ii. シナリオ

TETRA に関する PBPK モデルは右図 1 のとおり. さらに 3 コンパートメントモデルに簡略化し, 代謝生成物の TCA trichloroacetic acid の分布も含めた PK が右の図 2 である.

##### iii. 手法: Bayes 解析

- ・統計的には, 階層的集団 population アプローチ(右の図 3). 各 1 枚はグループに対応し, 全体 population が種(ラット・マウス・ヒトなど)に対応する.  $\theta$  は対数正規分布
- ・事前分布: 平均  $M$  と標準分散  $S$  マウス・ラット・ヒトにつき幾何平均値(表 1)  
 $S$  は 2 種設定: 知られているもの CV 20~50%, 知られていないもの CV 200%~500%  
体重・心排出量・呼吸量・血流 5 種・体積 8 種・分配係数 7 種・代謝係数 23 種
- ・事後分布の計算:

種のパラメータと実験データ  $y$

Bayes 法 likelihood 通常の測定モデル

多くのパラメータがあるので Gibbs サンプリングと Metropolis-Hasting サンプリングを使用して事後確率分布の中を random walk した. 階層モデルでは有用であり, MCMC 技術に相当する

Gelman と Rubin の方法で収束を追跡

- ・予測の事後分布  
算出する metrics は肺の腫瘍では LAD-AUC など  
種につき 1000 サンプル

##### iv. データ

TCE 発がん性: ラット・マウス. ヒトは volunteer の PBPK データ

##### v. 結果

マウス・ヒト: 収束(図 4 の例)まで 7000 回 ラット: 12000 回

マルコフ連鎖の最後 5000 回のうち 5 回ごとのデータを使って 3000 セットのパラメータ値  $V$  と  $U$  の種間比較などを議論した.

$V$  は SD で 1.5~2  $U$  は動物で  $V$  と同じ程度 ヒトでは  $U > V$

ヒトで各パラメータ間の相関関係に 0.81 あるいは 0.94 の大きなものあり. これは無視できない

##### vi. 考察

この方法は PBPK モデルの calibration と validation の手法として興味を引きつつある.

TCE 代謝のヒト種内差はそれほど大きくない. これは若い白人種のデータだからか.

$V$  の種間比較 1.5~2 SD

時間変化のある暴露過程の解明など未だし, 公開データベースの充実が望まれる

コメント: モデルの詳細は不明だが, マルコフ連鎖モンテカルロ法の応用事例として詳しい



### PBPK モデル

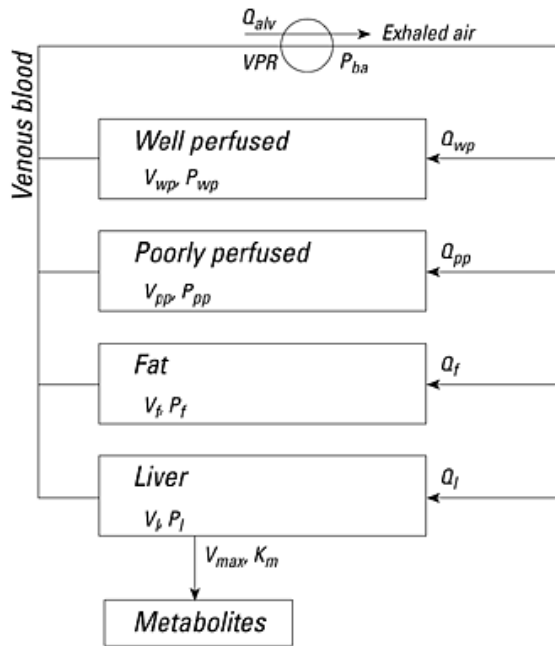


図1 PBPK モデル

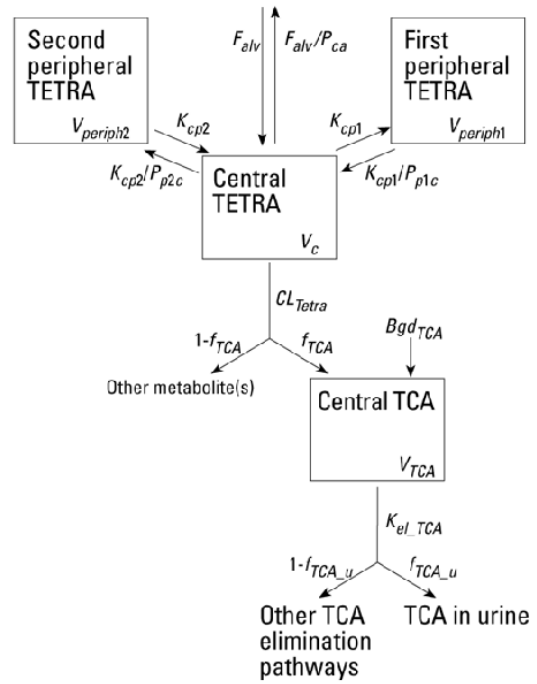


図2 TETRA に関しては簡略化した 3 コンパートメントモデル

### Bayes 解析 + MCMC の関連図

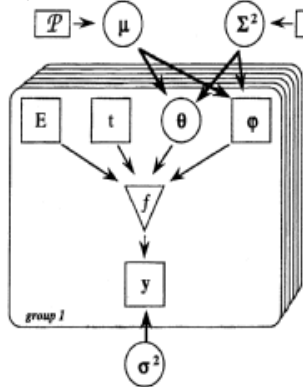
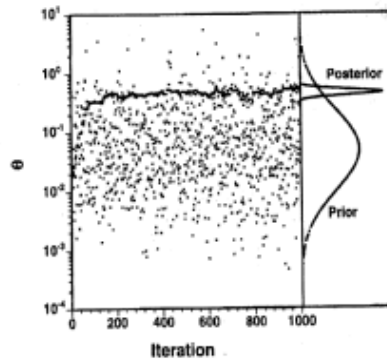


図3 グループと population

- $y$ : 実験データ  $f$ : 関数
- $P$ : 事前分布
- $\mu$ : 平均値  $\Sigma^2$ : 分散
- $E$ : 暴露  $t$ : 時間
- $\theta$ : 個の未知パラメータ
- $\phi$ : 測定値
- $\square$ : 測定値  $\nabla$ : モデル式
- $\circ$ : 未知変数



点はランダムサンプリングの結果  
黒点はマルコフ連鎖解析  
分布の鋭い事後分布に収束  
図4 MCMCによる収束の様子

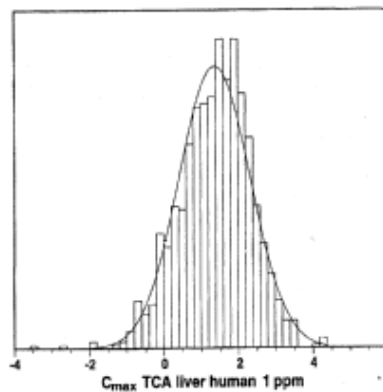


図5 事後の頻度分布

## 4.3 生態環境リスク

米国は ECOFRAM, EC は EUFRAM のプロジェクトで枠組みを検討中である. CRM の詳細リスク評価では, ノニルフェノールなどで SSD を評価している. 第5章でまとめた.

### 4.3.1 SSD—Solomon らの総説

Solomon et al(2002)のエッセンスを紹介する. 個別の論文ではないが, 基本的な考えと問題点がまとめられている.

#### i. 目的・背景

SSD 法による PERA(Probabilistic Ecological Risk Assessment)のレビューである. 米国で議論されている ECOFRAM の枠組み(本報告 2.3 節で簡単に紹介)に従い解説する.

- HQs 法に比べて PERA は非現実的な最悪シナリオを使わない.
  - 段階を追って優先順位づけしながら進める(conservative → realistic)ことが重要.
- tiered アプローチ (以下の①から③へ) は, これまでも推奨されてきた.

#### ①分類と点付けシステム

②HQ 法: conservative なので, 判断が高価につく. HQ はリスクに比例するわけではない. 傾きも重要(右図). tier の早い時期でのみ有用である.

#### ③そして, 確率論的アプローチ(PRA 環境生態では PERA)

1994~ 影響も暴露も分布を評価し, ある影響の閾値を超える確率を見積もる=リスク

- PRA 使用の主な driving force :

1. 最悪シナリオはリスクを過大評価する
2. 管理者と規制当局により有用な情報を提供できる
3. より現実的な基準を採用するという農薬の登録者と使用者の要求
4. リスク削減手段の導入と使用のコストを削減するために, これらの基準の正当性の証明

- 主な利点は, 単一種のデータをすべて利用できること. 透明で再現性がある.

欠点は, より多くのデータを必要とし, 新規物質では暴露モデルの使用が必要で, 食物連鎖などの複雑なものは扱えないこと(後述).

#### ii. シナリオとクライテリア

- 個体群レベルでの評価: ヒト健康影響と異なり, 個体生物は生態系の保存という意味では本質的でない. **個体群レベル**, あるいは community か ecosystem の機能で評価する必要あり. 個体群間の相互作用, エネルギーと栄養源の流れ, 冗長性も重要 **閾値の存在**も議論されている resiliency 弾力 復元力 fig.15.3
- クライテリアの設定: 保護のレベル(例: 100%の種を 95%の時間で保護)をどこにおくか. 保護する種は, 感度分布法では, ランダムに選んで対象とすべき.

#### iii. 手法とデータ

現実に存在するシナリオでは, リスク=ベネフィット解析は状況毎に変わるのでクライテリアを前もって決めることはできない. 状況で決める.

JP(Joint Probability)で, 暴露=時間と場所 と影響=感度で表現する.

n%の種が x%の時間 あるいは y%の場所で 影響を受ける などなど

① 固定されたクライテリアを超える確率 Solomon

② Exceedance curve **Joint Probability Curve ECOFRAM**で fig.15.4

what-if 形式での検討が可能 → fig.15.5 へ area , total risks の概念

図1 段階を追う評価 Tiered approach

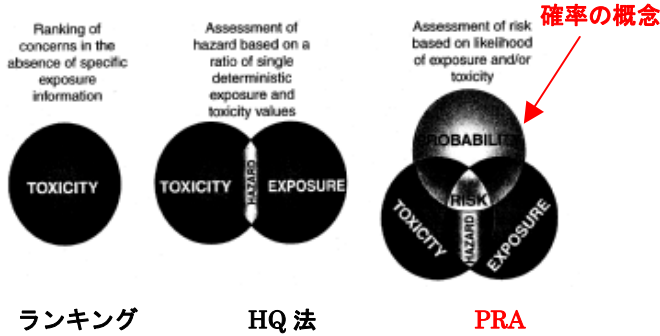
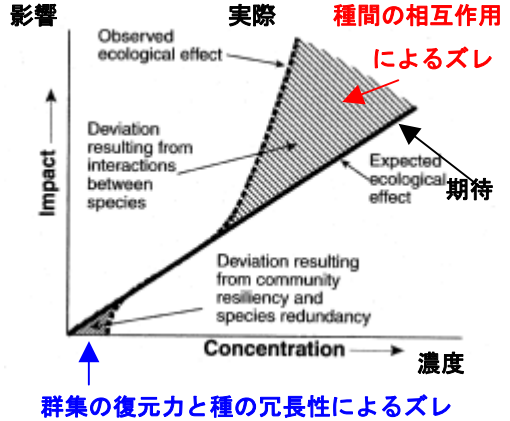
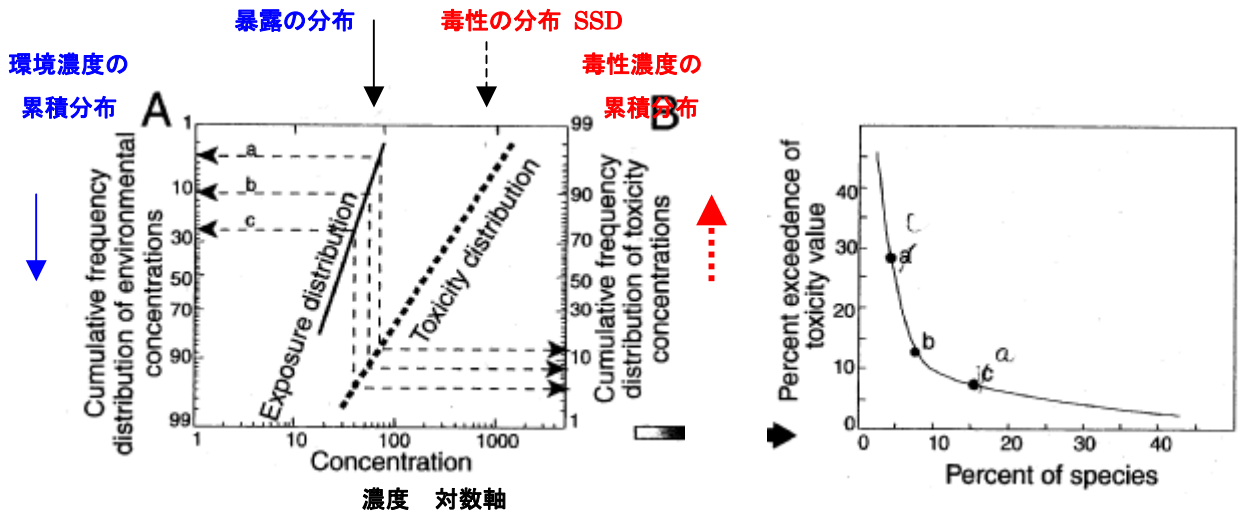


図2 生態影響のイメージ図



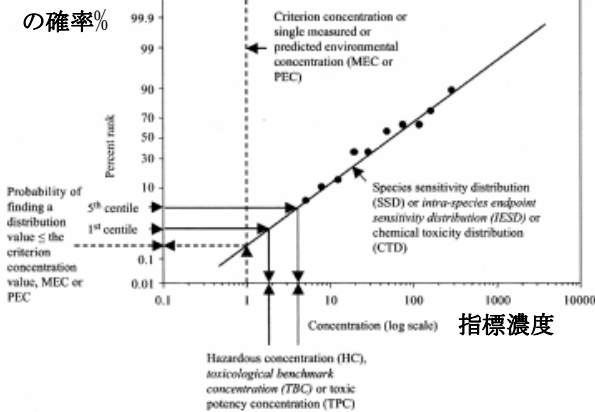
JPC (Joint Probability Curve) の意味



グラフ A :

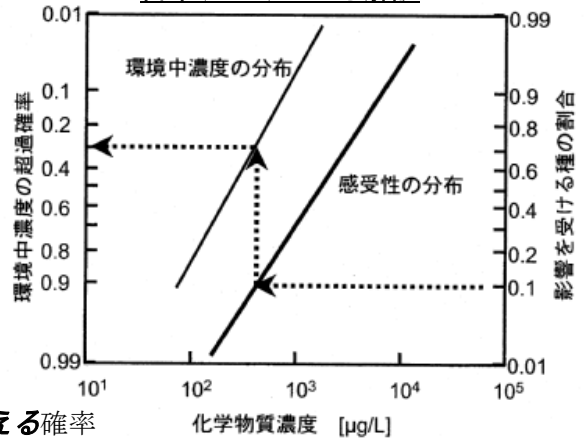
- a : 濃度が高い その頻度確率は5%と低い が影響を受ける種の確率は高い 10%を越える
  - c : 濃度が低い その頻度確率は25%と高くなる が影響を受ける種の確率は低い 5%程度
- a(5,10)とc(25,5)を中間のbとともにプロットしたものが、右のグラフ B である。  
(コメント: 原レビューでは、グラフ B の a と c が逆転していると考えられる)

暴露濃度 ≤ 指標



↑では縦軸は超えない確率 右では縦軸は超える確率

宮本(2003)による解説



## PERAの実行

- データの代表性：短期・長期。農業では、季節・気象・使用のパターンも重要である
- 暴露の評価  
測定：データの代表性・サンプリング頻度・過去のデータの利用などの問題あり  
モデルの使用：ECOFRAMでは、GENEECをtier 1で、ついで、PRZM/EXAMSを推奨  
検出限界 LOD：「測定なし」に LODの1/2をあてるとモデルにあてはめるのが困難になる  
暴露の頻度：間隔が問題。生態系のresiliency弾力=回復力あり
- 毒性の評価

影響の尺度 **measure of effect** と **エンドポイント endpoint** の関係がもっとも重要

biomarker と population・community レベルの影響の関係が明確でなければ、生存(死)・成長・発生・生殖といったもので測るべきである。

LC50かEC50がもっとも普通に使われる。

ただ、致死→数が減る→競争が減る→生殖が増えるといった関係もある  
ある値以下、あるいは、以上というデータは分布に入れないほうがよい

- 累積分布図のための縦位置の計算法：いくつか提案あり。n個のデータ i：ランクの順番

$$P = 100 \times \frac{i}{n+1}$$

: Parkhurst et al

$$P = 100 \times \frac{i-0.375}{n-0.25}$$

: Blom

$$P = 100 \times \frac{i-0.5}{n}$$

: Hazen

- 分布モデルの選択  
リスクに関係する多くのパラメータは対数正規分布であるという実際の知見を利用する。

## iv. 特徴など

### 種の役割に関する PERA のドグマ

「種の構成を守ればコミュニティの機能も保護できる」

→いくつかの種は影響を受けてもよい。ただ中核となる(keystone)種ではいけない  
社会的に・商業的に価値がある、あるいは、絶滅危険種、でもいけない  
分類的に類似するもの、生態系的に同義なもので外挿などもある

### 短所

- 食物連鎖による2次的暴露を考慮しない
- 実験室と生態系との差 sediment を評価できない
- body burden と影響の関係も不明確である
- 混合物で困難。加成性があれば、TE：toxic equivalent, TU：toxic unitなどで評価可能

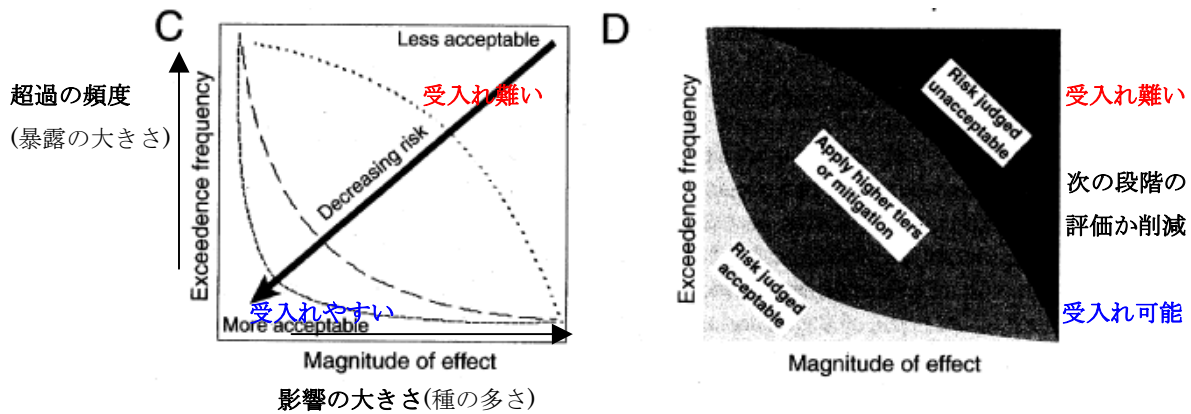
## v. 結論

- PERAはより高度の段階の実際的なリスクアセスメントとして利用されてきた
- 単独ではなく、他(mesocosmやフィールドでのデータ)との併用が重要
- 多くのデータが必要
- 公衆と規制者が受け入れるか否かがハードル  
リスク管理者には、より信頼できる一点評価だと思われる 大衆は絶対安全を要求する
- 確率の概念の理解も怪しい

## vi. 今後の課題、その他

- 暴露濃度モデルの適用 ・混合物への適用
- もっとも重要なのは、教育 科学界だけでなく規制当局や一般公衆に受け入れられること
- データで議論するし、透明性も高いが、専門家の知識と解釈が必須

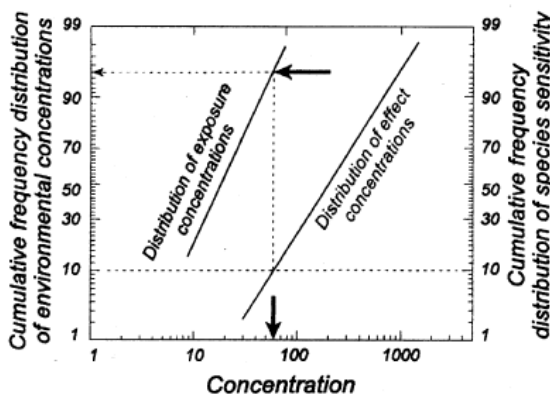
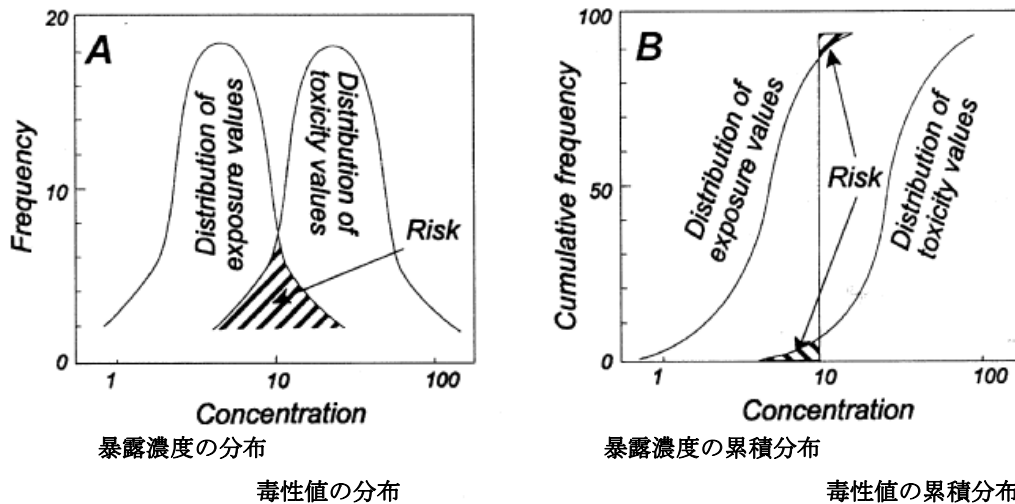
**リスク管理への応用** グラフ B からの展開



**累積分布曲線の縦軸のプロット位置に関して** Aldenberg et al(2000)の議論

横軸は環境濃度, 毒性値などの連続量 縦軸は0から1までの順番に n サンプルの i 番目. 文献にはこの横軸のとり方に関して混乱がある. ある人は  $i/(n+1)$  に, 別の人  $(i-0.5)/n$  に. 我々は後者がより意味があると考え. サンプルに対する実験的な CDF はサンプルのデータ点で不連続になるような階段状の形をしたものであろうし, ならば, 左右の累積値の平均値にドットをプロットすべきだから. これは後者. これは, 左から数えた  $i/n$  と, 右から数えた  $(i-1)/n$  の妥協ではあるが.

**Solomon et al(2000)による説明** 暴露と毒性の分布の重なりがリスクの大きさに相当



← プロビット変換で上の分布を直線に変える.

この点線の例では, 種の 10% の毒性値を超えるのは, ↓ で約  $60 \mu\text{g/L}$ . ← からすべての暴露のうちこの値より小さいのが約 95%. 換言すれば約 5% の時間あるいは空間で環境濃度が, これを超える → 暴露の超過値 Exceedance Value

超過を見るときは, 縦軸の向きを逆にする  
前々ページのグラフ A

## 4.3.2 Grist, O'Hagan

Grist et al(2006)による. 基本的には英国 Sheffield 大学の O'Hagan グループの仕事であり, 別資料として O'Hagan et al(2005)がある.

### i. 目的・背景

SSDs は使われているがデータ入力の一貫性がないなどの批判がある. クロロピリフォスを例にして frequentist 手法とベイズ法で検討し, これらの批判を克服する方向性を示す.

### ii. シナリオ

SSD 法は EC の TGD でも採用など多用されているが, Forbes et al(2002)の批判なども多い.

(1) site-specific な生物との関係が希薄で一般的すぎる

(2) SSD を構成する LC50 や NOEC が集団の特性(存在数などの問題か)を充分表現しない.

(3) モデルの選択・信頼限界の設定・最小データ数の定義・データ点の質と代表性・HC5 などの統計指標の選択などが, 不透明で環境保護の目的とはっきり関連付けられていない  
批判に対しては, 以下の工夫をし, frequentist と Bayesian の 2 法で SSD を構築し検討する.

(1) 英国に存在する種に対するデータのみ使用

(2) 英国のフィールド試験専門家の意見を聞く. 実験室テスト可能なデータとのバランスを検討

(3) 多様なシナリオ: 3 種①早く流れる川 ②ゆっくり流れる低地の河川 ③流れない池・水溜り

(4) 時間に依存しないデータ 短期 LC50→長期 PNOEC(Predicted NOEC : NOEC の予測値)

### iii. 手法とデータ

- ・文献から短期 LC50 データ. 英国関連の種のデータに限定する. 17 種 Table 1
- ・長期 PNOEC 値はオランダから 8 種入手. Mayer の方法(2 段階線形回帰法)PNOEC 推定
- ・専門家聴取: 英国生育の 96 群の感度について 17 人の専門家の意見. 1 から 8 のクラス分け
- ・一般的な水系シナリオ 3 種: 上記の①~③
- ・Frequentist 解析の SSD : logistic モデルの非線形回帰分析法+bootstrap 法
- ・Bayesian 解析による SSD : WINBUGS ソフトで, 当てはめ式に対して正規分布仮定

### iv. 結果

- ・専門家のクラス分けと実測データ(図 1): 相関があまりよくない
- ・図 2 Frequentist の SSD と Bayesian(専門家の意見込み)の比較
- ・図 4 Frequentist の SSD と Bayesian データ数 7→8 の問題  
結果として(表 3)

1. 長期の HC5 と短期の HC5 の大きな差. 水環境の差による大小もあり

2. この差にひとつのデータが及ぼす影響も専門家の情報でよい方向に緩和される

Bayse 法では 5 vs Freq では 10 (コメント: この差は大きいのだろうか?)

### v. 考察と今後へ

- ・Bayes 法により, はずれデータの影響を緩和できるなど SSD 法への批判は克服できる.  
感度の種間差は最大 4.3 だから site-specific でなく generic な species で意思決定できる
- ・問題も多い: ・データの代表性・専門家の選択・データの変動性・生物種の選定
- ・そのための戦略

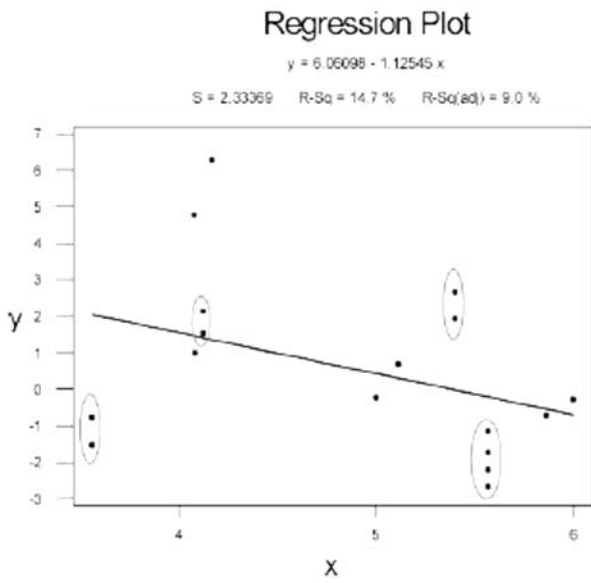
専門家の種差に関する知識が適切であれば, 入手データの代表性の問題をカバーできる

- ・他の物質へも適用できるが, 専門家が適切な情報をもっているものであること

メリットは, これらの負担を解決する努力を正当化する

(コメント: ベイズ法の利点を強調する意気込みは評価するがデータが少なすぎるのでは?)

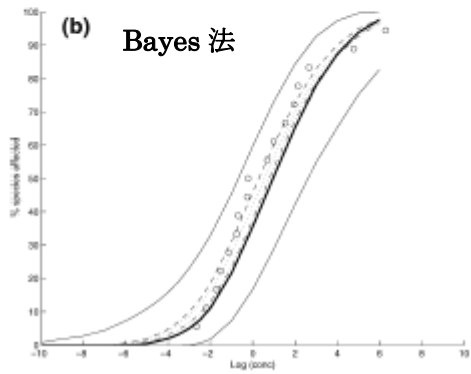
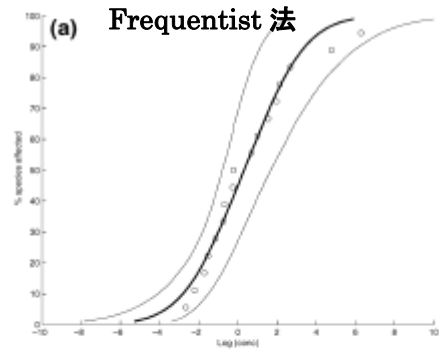
**専門家のクラス分けと実測データ**



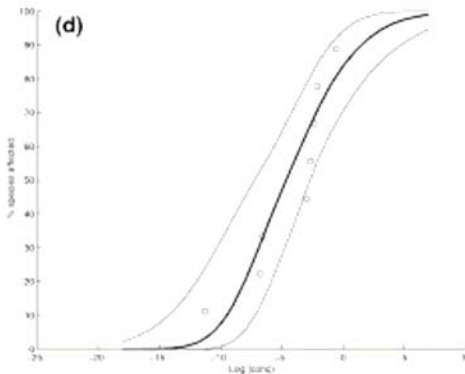
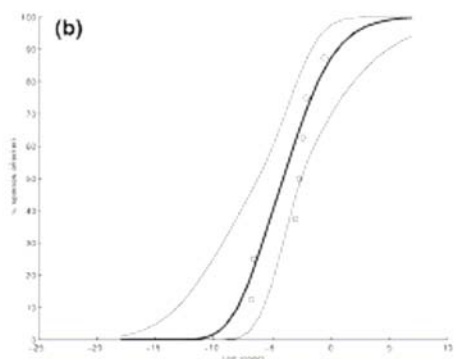
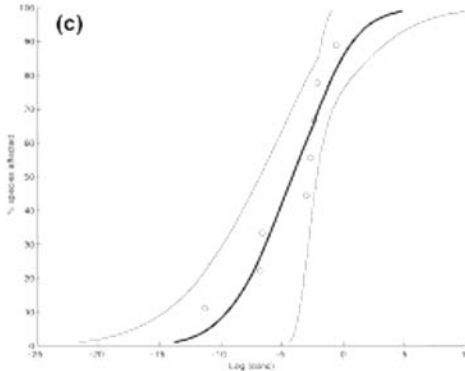
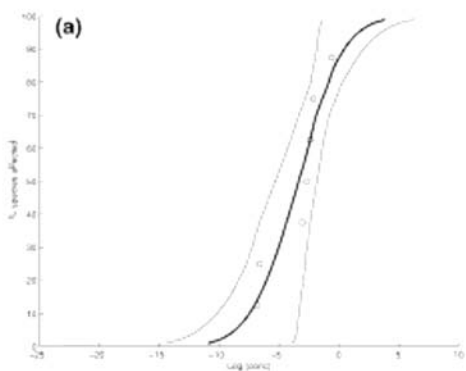
専門家のクラス分け 1~8  
 囲んだものは同じ群の種

実測データ

**SSD**



**SSD ハズレデータによる影響の大きさ**



Freq 法

Bayes 法

データ数 7

データ数 8 (左+ハズレ1)

a → c での広がり > b → d のひろがり  
 → Bayes 法の greater robustness

## 4.4 フィジカルリスク

いわゆるフィジカルリスク評価という分野では、歴史的に PRA・QRA といった議論が盛んであることは、2.4 節で簡単に概観した。

いろいろなレベルでの PRA・QRA システムが検討され一部は具体的に活用されてきている。それらの具体論に入ることはやめて、各論の一部として NASA での管理システムと欧州で検討されている ARAMIS の基本を紹介する。

### 4.4.1 NASA の QRAS

米国 NASA における PRA システムである。Groen et al(2006)により基本を紹介する。

#### i. 目的・背景

NASA における各種ミッションのリスク管理のためのシステムである。いわゆる信頼性工学の考えに基づいて特に時間軸における各種の故障管理をモデル化する。

#### ii. シナリオ

右図に示すようなシステム構成である。システム全体の階層構造を展開した initiating event 初期事象が出発点である。mission の時間軸ラインで評価する。化学物質管理という点では、各システム構成部品の故障による物質の漏洩などの事故が解析の対象となる。

#### iii. 評価の手法

一般的な ET (Event Tree イベントツリー) でなく、ESD(event sequence diagram)と FT (Fault Tree フォールトツリー)を組合せる。

ET でない理由は、

- ①理解しやすい
- ②拡張が容易

ということであり、ある初期事象に ESDs を定義し最終状態へと結びつける。

各過程に関係するパラメータの事故確率などを定量化するモデルとしては、右表に示す確率表現を用いる。分布型をパラメータで表現するものと表により表現するものがある。

これらを、標準的信頼性モデル、一般化された確率モデルで解析し、結果として、これらのパラメータの U 不確実性が、正規・対数正規・ベータ・ガンマ・一様分布などで表現される。

統計処理の基本は Mathematica で実行する。

解析の機能は、BDD(binary decision diagram)を基本とする。効率的かつ正確である。

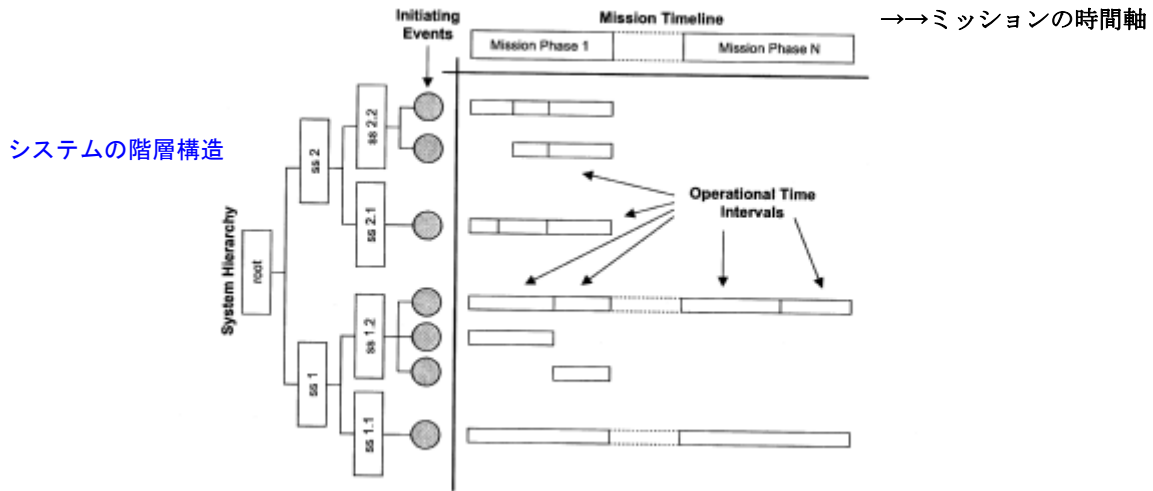
#### iv. その他

応用の概況・アルゴリズム・実績・SAPHIRE システムと比較などは省略する。

コメント：事故解析分野での PRA の典型的なもののひとつか、FT+ET(変形しているが)の中の確率の分布をパラメータで表現し解析する。



# QRAS の構成概念図

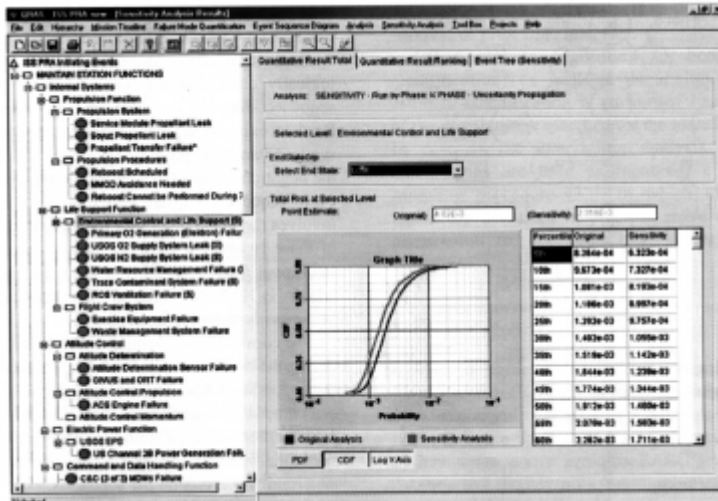


## 定量的表現のための分布形

Table 1  
Types of quantification models. Variables  $x_i$  are specified as uncertain variables, and are defined by means of parametric or tabular distributions

Standard reliability models	Demand-based probability	$Q = x$
	Exponential time-to-failure	$Q(t) = 1 - e^{-\lambda t}$
	Piecewise exponential time-to-failure	$Q(t) = 1 - e^{-\lambda t}$ $t < t_1$ $Q(t) = 1 - e^{-\lambda_1 t_1 - \lambda_2 (t - t_1)}$ $t_1 \leq t < t_2$ $Q(t) = 1 - e^{-\lambda_1 t_1 - \lambda_2 (t_2 - t_1) - \lambda_3 (t - t_2)}$ $t_2 \leq t < t_3$
Generalized probabilistic models	Weibull time-to-failure	$Q(t) = 1 - e^{-k t^m}$
	User-defined function of random variables	$Q = f(x_1, x_2, x_3)$
	Logistic regression	$Q = \frac{1}{1 + e^{-(a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3)}}$
	Limit state	$Q = \Pr(f(x_1, \dots, x_n) < \alpha)$

## 結果の出力画面の例



What-If 解析で  
累積分布とともに  
1点評価結果も出力

## 4.4.2 EC の ARAMIS

Salvi et al(2006)による。詳しくは EC(ARAMIS2004)のユーザーガイド(全 110pp)に記述

### i. 目的・背景

ARAMIS とは、Accidental Risk Assessment Methodology for Industries in the Context of the SEVESO II Directive の略称であり、欧州の 15 機関から 25 人参加し、2002 年から 3 年間実施されたプロジェクトである。

今世紀初頭の Enshende, Toulouse, Lagos などにおける大事故を契機として、一般社会からの行政・事業者への不信感が高まったことに対処する。専門家の間でのコンセンサスが重要であり、決定論的手法と確率論的手法(比較は Kirchsteiger(1999))の融合を図る。

### ii. 検討したシナリオなど

- ・ consequence based — デンマークとフランス ランクによる matrix 表現
- ・ risk-based — オランダ F-N 線図の活用
- ・ 新規加入国 — スロベニアとチェコ これら 5 か国で事例研究

### iii. 評価プロセス

vulnerable element を導入し、安全の文化も評価する。右ページに評価の式

#### ①MIMAH—主要事故ハザードの同定

bow tie = FT+ET で critical events を評価する。generic FT でなく specific FT へ

#### ②古典的確率論への代替提案

確率計算はやさしくない。データが少ない。オランダにしかない。

まず粗い推算→reference accident scenario RAS の選定  $10^{-5}/y \sim 10^{-7}/y$  のもの

#### ③どのレベルまで下げるか—必要度 safety requirement の定義

例：fireball C4 jet fire C2 など リスクグラフ 図2 リスクマトリックス 図3

#### ④管理と安全の文化の評価

安全に関する風土 climate の質問 故障確率で index probability of failure on demand

#### ⑤リスクの深刻さ severity の評価とマップ化

RAS reference accident scenario につき severity 0~100 の数字で(表 2)。合意は難しい

#### ⑥Vulnerability の評価：潜在的被害者の数とその感度から

vulnerability に 3 種：ヒト H・環境 E・もの Material

H は op : overpressure, tr : thermal radiation, tox : toxicity, poll : pollution

ヒトは その場の職員 周辺住民 公共施設利用者 交通手段利用者

GIS の地図上に表示 500m mesh/10km×10km さらに 100m mesh/2km×2km など

### iv. 事例研究：上記 5 か国で実施

- ・ データの入手可能性 ・ 各コンポーネントの整合性などの確認

### v. 結果：positive であったが、限界を示す点もあった

- ・ MIMAH と MIRAS : specific への展開が難しい。盲目的に使うべきでない  
frequency の設定が難 既存データベースの限界 ヒューマンエラーの数値化も難
- ・ severity の計算：簡単な仕事ではない。半確率論的アプローチに慣れる必要ある

### vi. 今後の研究の必要性

- ・ 事故確率計算のための信頼できるデータ・マネジメントの影響の定量化・vulnerability の評価 さらに unique な risk severity index の定義 影響の threshold で一致できない

### 全体の流れ

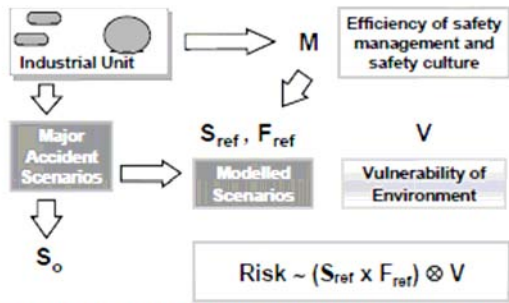
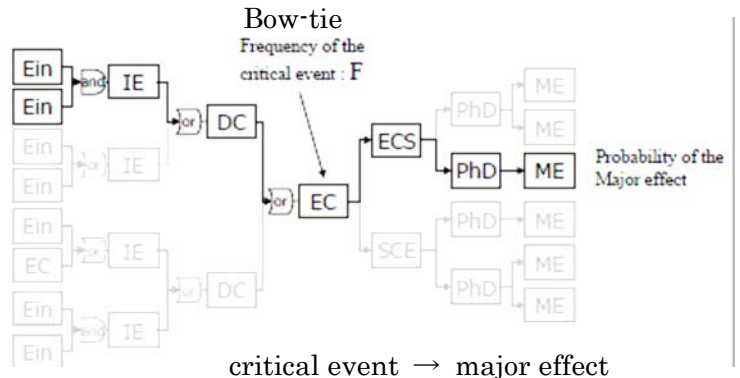


Figure 1: Summary diagram of the ARAMIS methodology

### FT と ET の結合 蝶ネクタイ



critical event → major effect

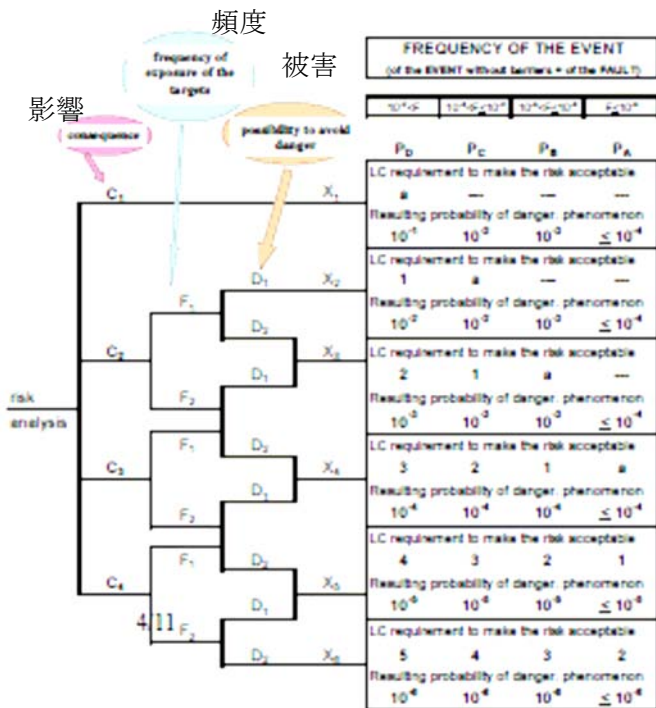
### 計算の概念

頻度  $F \times$  強度  $I = \text{severity } S$       強度  $I \times$  感度  $Vulnerability = \text{damage } D$  被害  
 リスク =  $\text{severity} \times \text{vulnerability} = \text{frequency} \times \text{intensity} \times \text{vulnerability}$

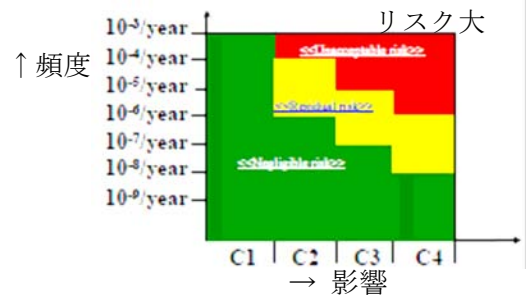
### 信頼度のレベルとリスク削減因子

Level of Confidence in a barrier	Risk Reduction Factor	Equivalent Probability of Failure on Demand (PFD)	Equivalent probability of failure per hour
4	10 000	$\geq 10^{-3}$ to $< 10^{-2}$	$\geq 10^{-9}$ to $< 10^{-8}$
3	1 000	$\geq 10^{-4}$ to $< 10^{-3}$	$\geq 10^{-8}$ to $< 10^{-7}$
2	100	$\geq 10^{-5}$ to $< 10^{-4}$	$\geq 10^{-7}$ to $< 10^{-6}$
1	10	$\geq 10^{-6}$ to $< 10^{-5}$	$\geq 10^{-6}$ to $< 10^{-5}$

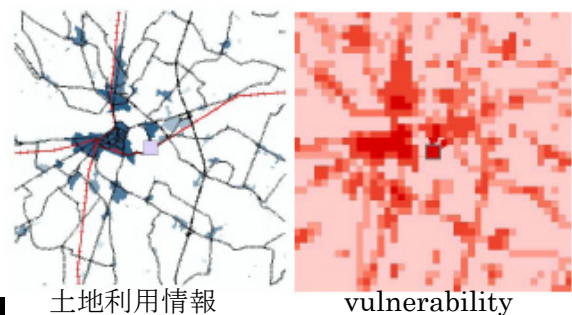
### リスクグラフ



### リスクマトリックス



### Vulnerability map



式1 各 RAS につき 危険事象の生起確率  $P \times$  特定の severity index  $S$  をすべてにつき合計

式2 各 RAS の生起確率を掛けて合計

$S_{ref}$	Overpressure (mbar)	Radiation ( $W/m^2$ )
0	0	1
25	30	1800
50	50	3000
75	140	5000
100	250	8000

#### 4.5 まとめ一覧表

この章（一部は付録で）で取上げた事例を一覧表にまとめた。

ヒト健康リスク，環境生態リスク，フィジカルリスクに分けてある。

目的・背景，シナリオ，手法，データ，結果，考察などはポイントを簡単に記述した。詳しくは原典を参照されたい。

こうして見ると，米国に比べて欧州からの報告が相対的に多いことに気づく。

それぞれの手法の位置づけ，今後の利用の可能性・必要性などの考察には，関係者のまとまった議論が必要であろう。

ヒト健康リスク

資料	目的・背景	シナリオ	手法	データ	結果	考察など
EPA(2005), Zartarian et al(2006), Xue et al(2006) USEPA	CCA 木材防腐剤： クロム化ヒ酸銅に よる子供暴露評価	遊具・デッキ・土壌 からの子供の暴露。 残渣・土壌中からの 摂取：経口・経皮	1-D+2-D モンテカルロ	子供の生活パタン など多数	変動性 +不確実性評価	暴露のみ評価 リスク評価は別報
Rai et al(2002) カナダ	テトラクロロエチ レンなどの水質基 準決定	飲料水中の物質を 経口摂取	Rai et al(1998) Multiplicative 法 vs モンテカルロ法	各パラメータに対 数正規分布を仮定。 V, U, V+U の3種	U>>V 各寄与分の推定	評価の見直しでな く手法の解説が目 的
Marino et al(2006), David(2006) EK・CIIT・TERA	DCM 2006 発がん	マウスデータ解析 ヒトデータ解析	PB-PKへBayes 法 MCMC 適用		Unit Riskが100を 超える値で小さく なった	付録Vで記述
Bosgra et al(2005) オランダ RIVM な ど	DEHP 健康影響 PRA の例示	一般人：食物 大気 おしゃぶり 長期影響	1-D モンテカルロ	ハザード：NOAEL →NAELsh 暴露：生涯長期暴露 Vのみ評価	2次元プロット 人口の比率 vs P(暴露<NAELsh)	ハザード分布は Slobらの方法
Bois(2000) 仏 INERIS TCE TK-TD MCMC	MCSim システム 開発と応用 Bayes 法	PBPK モデルの解 析	Bayes+MCMC MCSim 活用	Clewell のデータ の再検討		
Jonsson et al(2003) スウェーデンの大学	ジクロロメタンの 発がん性 PBPK-PD モデル	酵素 GSTT1 によ る代謝生成物が発 がん性	Bayes+MCMC MCSim 活用	ヒト TK データ ボラテナイア 27人	スウェーデンでの 発がん件数 1ppm と 1000ppm での差	現状の問題点 今後への期待

環境生態リスクとファイジカルリスク

資料	目的・背景	シナリオ	手法	データ	結果	考察など
Grist et al(2006) O'Hagan et al(2005) 英国 Sheffield Univ.	SSD に批判も多い SSD 使用における Bayes 法の有効 性	クロロピリフオス 英国に絞ったデー タ・シナリオで検 討	短期 LC50 と 長期 PNOEC Frequentists 法と Bayes 法による SSD 推定	英国の水域特性 水生生物 一部推定	専門家の知識で特 異データの影響 を緩和できる	目的はわかるがデ ータが少なすぎな いか？
Solomon et al(2000) カナダ	SSD 法の基本の解 説		ドグマ グラフの活用 JPC			
Salvi et al(2006) EC(ARAMIS2004) EC の共同事業	事業者・行政の責任 <b>ARAMIS</b> 開発	Reveso II 指令に対処 できるシステム	・決定論+確率論の 融合したシステム ・FT+ET ・安全の文化も	地域での差 事例 フランスとデンマ ーク・オランダ・ス ロベニアとチェコ	ポジティブな結果 だが残された問題 も多い	2002 年～2004 年 までの事業 統合の難しさ
Groen et al(2006) QRAS NASA	NASA のミッショ ン管理システム 時間軸	階層システム +時間軸	ESD+FT 標準的信頼性モデ ル・確率モデル Mathematica BDD	パラメータの分布 表現	一点データと分布 データを出力 LHS 使用	SAPHIRE システ ムと比較なども

SSD : Species Sensitivity Distribution

ESD : Event Sequence Diagram BDD : Binary Decision Diagram

# 詳細リスク評価テクニカルガイダンス

## － 詳細版 その4 －

### 分布のあるデータの処理 － より定量的なリスク評価のために

## 第5章 CRM 詳細リスク評価での処理

### 5.1 全体の傾向

### 5.2 各評価書での分類データ処理

- 5.2.1 フタル酸エステル
- 5.2.2 1,4-ジオキサン
- 5.2.3 トルエン
- 5.2.4 ジクロロメタン
- 5.2.5 短鎖塩素化パラフィン
- 5.2.6 ビスフェノール A
- 5.2.7 p-ジクロロベンゼン
- 5.2.8 トリブチルスズ
- 5.2.9 1,3-ブタジエン
- 5.2.10 ノニルフェノール

### 5.3 まとめ一覧表

全 10 物質

## 第5章 CRM 詳細評価での扱い

2006年8月末までに公開されたCRMの詳細リスク評価書は、10物質にわたる。

それぞれのシナリオは、その物理化学性、あるいは、製造・使用状況に応じて多種多様である。ゆえに適用されたPRA手法、必要な分布データ、あるいは結果の出力にもいろいろなパターンがある。

ここでは、**分布データ**の種類・収集・処理・結果の利用に重点をおいて現状をまとめてみる。

章の終わりに、一覧表をつけた。この表には分布データとその処理のすべてを記載することは不可能であり、特色のあるものを取りあげた。

化学物質のリスク評価の広さと深さを改めて確認することができる。

CRMの詳細リスク評価書関連の資料は、CRM(website)から検索できる。丸善から出版されている評価書の執筆者名などは省略する。

### 5.1 全体の傾向

大きな方向性としてつぎのようにまとめることができよう。

#### 統計処理の手法

①モンテカルロ法が活用されている。

サンプリングはLHS ラテン・ハイパーキューブ・サンプリング法が標準的である。

②2-Dのモンテカルロ法は未だ取上げられていない。

③Byaes, MCMCはこれからの課題であろう。

④PB-PKは少しずつ検討され始めている。

⑤リスク評価は、暴露分布が参照値を超える点の判断—超過確率による集合リスク評価が標準的である。

⑥生態リスク評価でSSDが使われている。

#### リスク評価における分布データ

暴露：全国レベルでの濃度・暴露分布の評価を行う

実測データがあれば活用する

大気はADMER+METI-LISによる広域濃度と周辺濃度の推定が標準的である

室内濃度も一部(pDCB)で予測の試みがある

影響：閾値のない発がん生はユニットリスクの評価が中心である

閾値ありは、非がんはNOAELからMOEで評価する

SSDはNPと短鎖塩素化パラフィンで利用。TBTで引用紹介あり

リスク：暴露分布と影響の基準値からの超過確率による集団リスク評価が標準的である

#### 出力としての分布データ

- ・全国地図での濃度分布—空間分布
- ・経時変化の図—時間分布
- ・その他 多種



**確率分布処理，あるいは分布データという意味で特徴のあるもの**

物質	動態評価	MC	影響		リスク	その他 特徴ある分布データ
			H	E		
DEHP – フタル酸エステル	○A	◇ MC	NL	–	△	風速の頻度分布 野菜類での分布
1,4-ジオキサン	○AM	◇ MC	NL	–	△	シャンプー・洗剤に関する分布
トルエン	○AM		基準 NL QOL	–	△	室内濃度分布 年間平均の家庭間分布
ジクロロメタン	○AM		UR NL	–	発がん P △	届出外事業所への排出量割振り
短鎖塩素化 パラフィン	EUSES	◇ MC	NL	SSD → HC <sub>5</sub>	HQ MOE	食品中濃度 下水処理場の水量分布 食品中の同炭素体分布
ビスフェノール A	SHAN	◇ MC	NL	個体群	△ 総合	排泄量・尿中濃度→経口摂取量 個体群存続可能性
p-ジクロロ ベンゼン	onebox	◇ MC	NL	–	△	年間平均値の家庭間変動 室内濃度
トリブチルスズ TBT	RAMTB		–	NOEC	MOE 空間時 間分布	移動船舶量 溶出量
1,3-ブタジエン	○AM	◇ MC	UR BM	–	△ △	走行車両数
ノニルフェノール NP	SHAN (CASM)			SSD→ PAF5 λ → PNEC	△  △	標高・降雨データ→河川流量 CASM：リスクインデックス

- と AM は ADMER + METI-LIS の略 SHAN は SHANEL の略  
 ◇ と MC はモンテカルロ法 △ は参照値の超過確率  
 □ は発がん確率

**参照値超過確率によるリスクの表現 DEHP より**

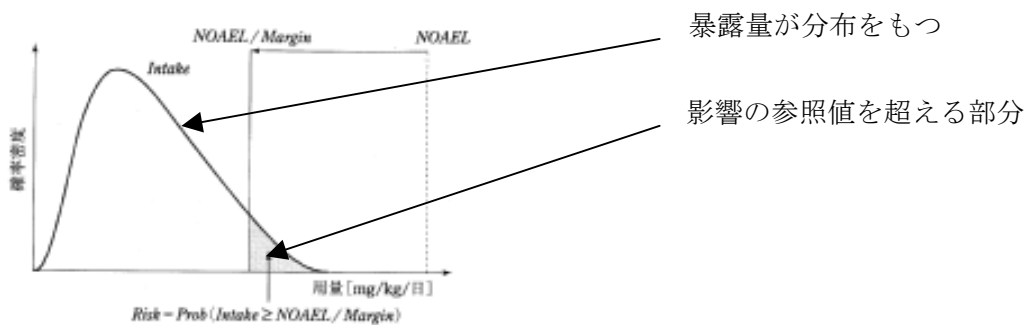


図 VIII.1 ヒト健康リスクの指標の定義

## 5.2 各評価書での分類データ処理

### 5.2.1 フタル酸エステル—DEHP

動態と摂取量推計：モンテカルロ法，濃度データ解析：最尤法，リスクの判定：超過確率，感度解析もあり，各種手法を使いこなしている。

#### i. シナリオの特徴

トルエンなどのいわゆる高揮発性化学物質が大気中に多く存在することに比べると，フタル酸エステルは，その物理化学性から最終的に土壌や底質への分配が中心である．屋外で使用される軟質塩ビ農業用フィルムからの寄与が最も大きい．データ解析の重点は，各種食品経由の経口摂取量の推定にある．

#### ii. 暴露評価

①環境(大気・水質・底質)中濃度の考察のため濃度モニタリングデータの統計処理 p.93～

区間データに関する 最尤法で対数正規分布にあてはめ，結果から GM(対数平均値)，GSD(対数標準偏差)，5 パーセンタイル値，95 パーセンタイル値を算出した．

②摂取量の推定にモンテカルロシミュレーション使用 p.106～

既存の食事中濃度データと母乳中濃度データを利用し，右表のように各種項目に関して確率密度関数を仮定して，Crystal Ball 2000 を使って推計する．

ラテン・ハイパー・キューブ法でサンプリングし，パラメータ間の相関はなしと仮定した．

③環境中動態解析から食品中濃度推計

環境媒体中の動態予測

大気中・土壌中・水環境中の濃度に及ぼす風速の V と水溶解性の U を評価するためにモンテカルロ法で推定した．風速分布は，AMeDAS データについてガンマ分布を仮定．

食物中の濃度推計

環境媒体から，植物地上部濃度，肉・乳製品中濃度も同じようにモンテカルロ法で推計  
京浜地区に出荷され消費される各農産物中濃度も推計する

④食品経由の摂取量推計

農作物・畜産物・水産物経由の摂取量推計

⑤広域大気濃度推計のための ADMER，多摩川水系での水中濃度水系の SHANEL の使用にあたっては，いずれも分布データの処理はなかった．

#### iii. リスクの判定

ii で推計した暴露量の分布が，ヒトに対する無毒性量に相当する量（＝動物試験での NOAEL を基準マージンで除した値）を超える超過確率の大きさをリスクを評価する．

$$\text{Risk} = \text{Prob} (\text{摂取量} \geq \text{NOAEL}/\text{Margin})$$

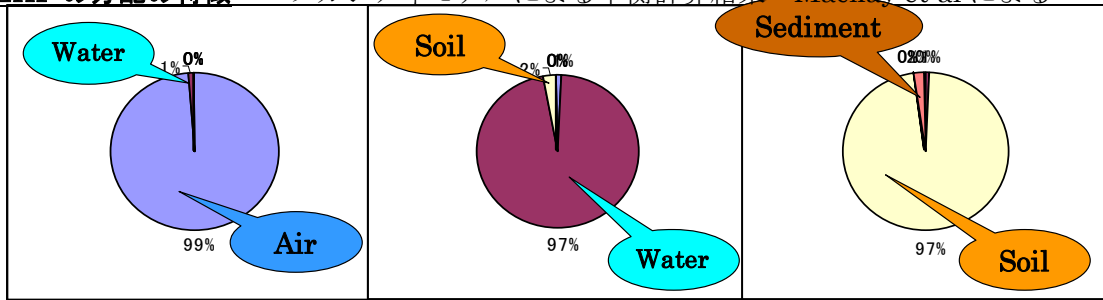
Margin は，DEHP 評価のエンドポイントとして精巢毒性と生殖毒性で，それぞれ 30 と 100 に設定した．

#### iv. その他

感度解析による寄与率の大きさ評価— 3つの点について

- ・ 摂取量の変動：食事中濃度・食事消費量・体重が大きく寄与し，屋内外空气中濃度は，ほとんど寄与しないという結果
- ・ 大気中の濃度の変動：風速の分散寄与率 99.9% >> 水溶解度の不確実性 0.1%
- ・ 東京都と神奈川県農作物摂取量の変動：ほうれんそう と はくさい の寄与が大きい

DEHPの分配の特徴 フガシティモデルによる平衡計算結果 Mackay et alによる



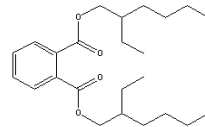
ベンゼン  
揮発性大



フェノール  
水溶性大



DEHP  
log Kow > 5



摂取量推計のための確率密度関数

表 IV.41 摂取量推計に用いた DEHP 濃度と仮定した確率密度関数

媒体	平均	中央値	最小	最大	検出数	確率密度関数
夏期室内空気 [ng/m <sup>3</sup> ]	542.0	436.0	75.5	2,370	68/68	対数三角分布 (最小: 1.88, 最大: 3.37, 最頻値: 2.64) <sup>3)</sup>
冬期室内空気 [ng/m <sup>3</sup> ]	262.8	192.5	15.0	1,280	68/68	対数三角分布 (最小: 1.18, 最大: 3.10, 最頻値: 2.28) <sup>3)</sup>
夏期室外空気 [ng/m <sup>3</sup> ]	110.4	68.0	31.8	547	17/17	対数三角分布 (最小: 1.50, 最大: 2.74, 最頻値: 1.83) <sup>3)</sup>
冬期室外空気 [ng/m <sup>3</sup> ]	50.0	33.9	15.3	112	17/17	対数三角分布 (最小: 1.18, 最大: 2.05, 最頻値: 1.53) <sup>3)</sup>
食事(1998年測定) [μg/g]	0.21	0.14	ND <sup>1)</sup>	1.1	54/57	対数正規分布 (GM: 0.14, GSD: 2.45) <sup>2)</sup>
食事(2001年測定) [μg/g]	0.059	0.044	ND <sup>1)</sup>	0.33	68/81	対数正規分布 (GM: 0.044, GSD: 2.14) <sup>2)</sup>

1) ND: 検出下限値 (0.025 μg/g) 未満, 2) GM と GSD の導出に際し, 報告値全てを区間データとした  
3) パラメータはモニタリングデータの値 (最小, 最大および中央値) を対数変換したものの

風速の頻度分布

表 V.8 風速の頻度分布

都 県 名	ガンマ分布パラメータ		
	位置	尺度	形状
東京都	1.38	0.50	3.80
神奈川県	1.64	0.71	2.68
千葉県	1.51	0.87	2.90
栃木県	1.32	0.55	3.11

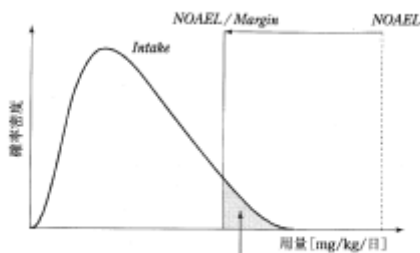
農作物経由の摂取量推計のための確率密度関数

表 VI.7 農作物経由の DEHP 摂取量推計に用いた変数の確率密度関数(対数正規)

変 数	確率密度関数			
	東京都		神奈川県	
	男性	女性	男性	女性
はくさい消費量[g/日]	GM: 7.77 GSD: 3.81	GM: 6.82 GSD: 3.96	GM: 8.08 GSD: 3.71	GM: 7.30 GSD: 3.78
キャベツ消費量[g/日]	GM: 16.29 GSD: 3.19	GM: 11.21 GSD: 3.42	GM: 12.24 GSD: 3.13	GM: 9.09 GSD: 3.43
ほうれんそう消費量[g/日]	GM: 8.57 GSD: 3.36	GM: 9.92 GSD: 3.27	GM: 10.41 GSD: 3.13	GM: 9.66 GSD: 3.22
きゅうり消費量[g/日]	GM: 4.99 GSD: 3.57	GM: 7.34 GSD: 3.21	GM: 5.23 GSD: 3.31	GM: 6.31 GSD: 3.33
トマト消費量[g/日]	GM: 8.95 GSD: 3.75	GM: 11.89 GSD: 3.36	GM: 10.28 GSD: 3.52	GM: 11.01 GSD: 3.49
ピーマン消費量[g/日]	GM: 2.31 GSD: 3.74	GM: 1.42 GSD: 4.56	GM: 2.04 GSD: 3.87	GM: 1.44 GSD: 4.32
たまねぎ消費量[g/日]	GM: 14.58 GSD: 2.90	GM: 14.19 GSD: 2.78	GM: 20.18 GSD: 2.62	GM: 16.85 GSD: 2.70
だいこん消費量[g/日]	GM: 17.54 GSD: 3.00	GM: 15.43 GSD: 3.19	GM: 15.94 GSD: 3.05	GM: 18.53 GSD: 2.90
にんじん消費量[g/日]	GM: 15.81 GSD: 2.75	GM: 13.51 GSD: 2.88	GM: 14.83 GSD: 2.56	GM: 13.88 GSD: 2.71
りんご消費量[g/日]	GM: 13.51 GSD: 3.52	GM: 18.04 GSD: 3.29	GM: 16.93 GSD: 3.24	GM: 21.22 GSD: 3.14
体 重 <sup>1)</sup> [kg]	GM: 54.69 GSD: 1.36	GM: 47.81 GSD: 1.25	GM: 55.40 GSD: 1.35	GM: 46.56 GSD: 1.30

1) 東京都と神奈川県の全ての年齢の男女に対する値である  
[出典: 健康栄養情報基盤データベース (国立健康・栄養研究所, 科学技術振興事業団, 2004)]

リスクの判定 面積の比率



Risk = Prob(Intake ≥ NOAEL/Margin)  
図 VIII.1 ヒト健康リスクの指標の定義

## 5.2.2 1,4-ジオキサン

暴露量推計にモンテカルロ法を用いる。暴露量分布の95パーセンタイル値とNOAELからMOEでリスクを評価する。

### i. シナリオの特徴

1,4-ジオキサンは、ある種の界面活性剤の生産に伴う副生成が考えられる点が特徴である。水溶性が高い点と、環境中濃度のモニタリングの結果等から、

- ・大気経由：モニタリングが不十分なため、ADMERとMETI-LISで推算も行う
- ・飲料水経由
- ・洗剤製品使用に伴う直接的な暴露

を評価する必要がある。

表 V.9 暴露媒体と摂取経路との関係

暴露媒体	摂取経路
大気	吸入
洗剤製品	経皮
飲料水	経口

たとえば、洗剤製品使用に関しては、「揮発した1,4-ジオキサンを吸入する」という摂取経路と「直接皮膚に触れた1,4-ジオキサンを経皮吸収する」という摂取経路を想定し、暴露量を推定する。

### ii. 暴露評価

①環境中濃度分布のためにモニタリングデータおよびADMERとMETI-LISによる大気中濃度推計値も加え、対数正規分布を仮定して濃度分布を推計した。結果は右表。

②一般の集団に対する暴露量の推定

以下の7種のシナリオにつき、それぞれの推算式に必要な変数と、その分布(形・平均・標準偏差)を設定し、モンテカルロ法で分布を推計した。モンテカルロ法は、CrystalBall2000、試行回数は10,000回、サンプリングはラテン・ハイパー・キューブ法を用いた。

- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| (1)シャンプー使用に伴う経皮暴露 | (2)台所用洗剤使用に伴う経皮暴露 |
| (3)シャンプー使用に伴う吸入暴露 | (4)台所用洗剤使用に伴う吸入暴露 |
| (5)洗剤製品経由暴露の合計    | (6)飲料水経由の暴露       |
| (7)大気経由の暴露        |                   |

シャンプー使用に伴う経皮暴露量推計の結果を右表に示す。

また、計算に用いた19種の各種パラメータのデータの根拠などを、表V.20にまとめてあり、類似のシナリオを評価するには有用であろう。

表 V.21 一般の集団に対する暴露評価結果のまとめ [単位：μg/kg/day]

平均値	中央値	標準偏差	パーセンタイル値		暴露媒体	摂取経路	平均値	中央値	標準偏差	パーセンタイル値	
			5%	95%						5%	95%
0.0072	0.0031	0.014	0.00039	0.025	大気 洗剤製品 飲料水	吸入 経口 経皮	0.023	0.013	0.035	0.0027	0.072
0.025	0.015	0.036	0.0030	0.077			0.024	0.013	0.039	0.0025	0.079
0.015	0.0052	0.035	0.00050	0.056							

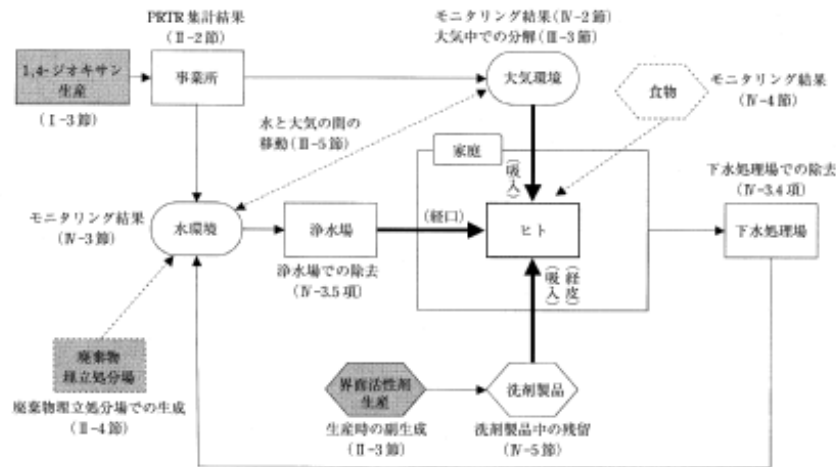
1) 経口暴露および経皮暴露については、それらを合計した暴露量を推定した。

### iii. リスクの判定

MOEで判断した。

吸入暴露量、あるいは、経口+経皮の暴露量の95パーセンタイル値と、閾値をもつと判断した発がん性(細胞障害性を基礎とした代償性の細胞増殖による発がんプロモーション作用による)のNOAEL値を比較する。

ジオキサン詳細リスク評価の暴露シナリオ 図 IV.1



シャンプー使用に伴う経皮暴露

(1) シャンプー使用に伴う経皮暴露 (表 V.10)

シャンプー使用に伴う1日当たり体重当たり経皮暴露量は次式によって求めた。

$$[\text{シャンプー使用に伴う1日当たり}] \text{ 体重当たり経皮暴露量} = \frac{[\text{1日当たりシャンプー使用量}] \times [\text{製品中1,4-ジオキサン濃度}] \times [\text{頭皮に残るシャンプーの割合}] \times [\text{経皮吸収率}]}{\text{体重}}$$

$$[\text{1日当たりシャンプー使用量}] = [\text{1回当たりシャンプー使用量}] \times [\text{1日当たりシャンプー使用回数}]$$

表 V.10 シャンプー経路暴露量 (経皮) 分布推定におけるパラメータと結果 (a) パラメータ

変数	単位	分布
1回当たりシャンプー使用量	kg	対数正規分布 (幾何平均 0.0055, 幾何標準偏差 1.6)
シャンプー中 1,4-ジオキサン濃度	mg/kg	対数正規分布 (幾何平均 8.8, 幾何標準偏差 2.8)
1日当たりシャンプー使用回数	回	一様分布 (最小値 0, 最大値 3)
体重	kg	対数正規分布 (幾何平均 50, 幾何標準偏差 1.35)
頭皮に残るシャンプーの割合	%	対数正規分布 (幾何平均 3.0, 幾何標準偏差 2.0)
経皮吸収率	%	一様分布 (最小値 1.0, 最大値 5.0)

(b) 結果 [単位: μg/kg/day]

平均値	中央値	標準偏差	5パーセンタイル値	95パーセンタイル値
0.0034	0.0010	0.0086	0.000049	0.014

経口+経皮暴露量

表 V.19 経口+経皮暴露量 [単位: μg/kg/day]

平均値	中央値	標準偏差	5パーセンタイル値	95パーセンタイル値
0.024	0.013	0.039	0.0025	0.079

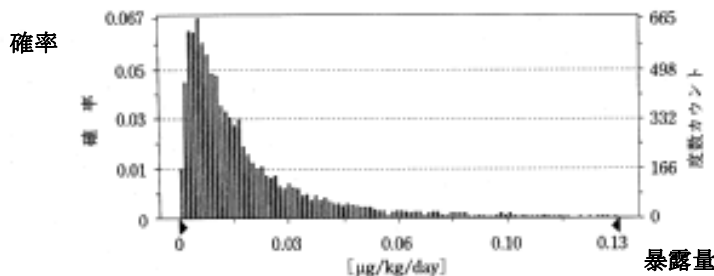


図 V.20 経口+経皮暴露量の度数分布 (試行回数 10,000, 表示値 9.802)

モンテカルロ計算の結果

### 5.2.3 トルエン

#### i. シナリオの特徴

PRTR データを見るまでもなく、排出量が多い物質である。排出に関して言えば、固定排出源(77%)以外に自動車などの移動体からの寄与(23%)も多い。揮発性の高い化学物質なので、問題となる環境媒体は大気に限定されるが、室内発生源からの寄与も無視できない。

#### ii. 暴露評価

- ある場所における時間的分布 右図
- 個人暴露濃度 =  $0.9 \times \text{室内空气中濃度} + 0.1 \times \text{大気中濃度}$  (過ごす時間の比率から)  
室内空气中濃度 = 大気中濃度 + 室内発生源寄与濃度  
ゆえに  
個人暴露濃度 =  $0.9 \times \text{室内発生源寄与濃度} + 1.0 \times \text{大気中濃度}$
- また、各種データを検討した結果、沿道において自動車起源のトルエンは重要な寄与をしていないと判断した。
- ADMER による全国濃度分布 5kmGrid 単位 実測値との比較 p.122
- METI-LIS による高排出・高人口密度事業所周辺の大気中濃度 p.127  
分布ヒストグラムを右の図に示す。その時間範囲における空間的分布(右の図)
- 室内発生源寄与濃度の分布(右の図)を示す。  
ひとつの家庭における日間変動、家庭間分布も対数正規分布の平均値と標準偏差値で検討している。分散の加法性 p. 140～ pDCB で引用して使用
- 結果として、個人の暴露濃度分布を推計した。発生源を段階的に追加する。
  - 室内発生源寄与分のみ
  - 移動発生源と低排出固定発生源寄与分を追加
  - 高排出(30 トン/年以上)事業所寄与分を追加各段階での個人暴露濃度分布をヒストグラムとして右に示す。

#### iii. リスクの判定

2つの指標を用いる。

①参照値(1) 現在の日本の室内濃度指針値  $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$

(2) 色覚異常に関する NOAEL に不確実性係数 100 を適用して  $290 \mu\text{g}/\text{m}^3$

上の暴露濃度分布と組合せて参照値を超える人数を推計する。主原因は室内暴露である。

②QOL の低下

暴露濃度と QOL 低下量の関係を求め、これから

- 室内発生源寄与分
- 広域および高排出事業所周辺の濃度による低下分
- 高排出高人口密度事業所周辺における低下分

p.172～ この値の使い方 日本全国で  $1.6 \times 10^{-6}$  年 / 年・人

ベンゼンのがん損失余命リスク  $1.9 \times 10^{-6}$  年

比較は不可能 QOL の他の例が必要

## 個人暴露濃度分布の推計方法

### ある場所における時間的分布 図 V.9

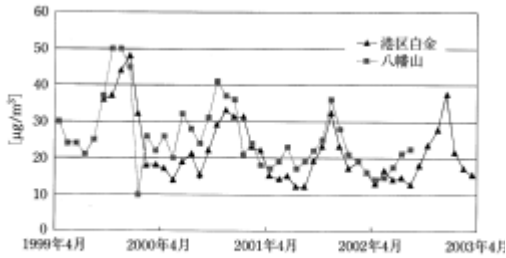


図 V.9 港区白金（一般局）と八幡山（自排局）におけるトルエン実測値の経

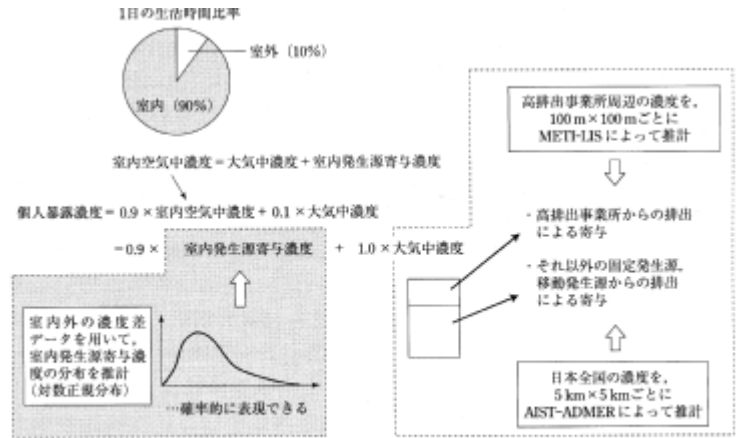


図 V.1 個人暴露濃度分布の推計方法

### ある時間における空間的分布 METI-LIS p.132



### 室内空気中濃度の分布 p.136

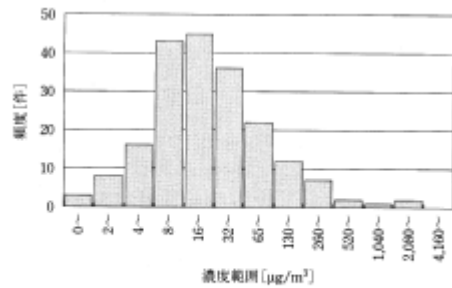


図 V.21 トルエンの室内空気中濃度の分布 (1998 年度)  
[出典：厚生省 (1999)]

### 大気中濃度ヒストグラム p.132

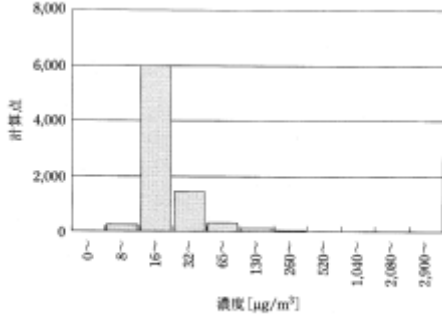


図 V.17(e) 事業所 (05) 周辺の大气中濃度ヒストグラム

### 発生源別寄与分の分布

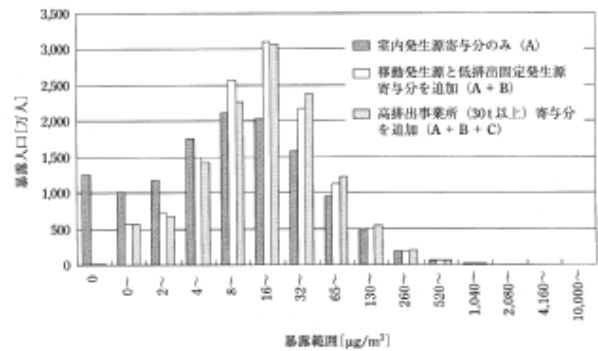


図 VI.4 発生源を段階的に追加していった場合の個人暴露濃度の分布

### リスクの判定

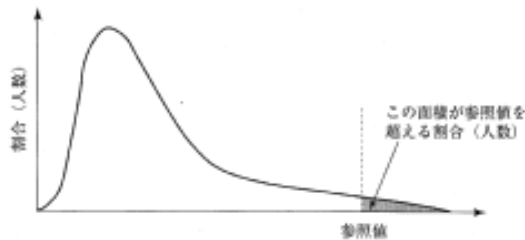


図 VI.3 個人暴露濃度分布と参照値を超過する割合 (人数)

表 VI.3 室内発生源寄与分のみで参照値を超過する割合 (人数)

参照値 (1) : 260 µg/m³	参照値 (2) : 2,900 µg/m³
2.0 % (260 万人)	0.011 % (14,000 人)

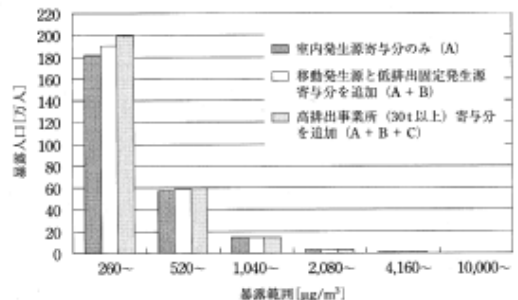


図 VI.5 発生源を段階的に追加していった場合の個人暴露濃度の分布 (260 µg/m³ を超える部分について拡大)

## 5.2.4 ジクロロメタン（塩化メチレン）

### i. シナリオの特徴

ジクロロメタンのリスクをヒト健康影響に焦点を絞って評価する。これまでの実測濃度(詳しい分布図(右図1, 2など)が収録されている)から, 各媒体(室内外空気・飲料水・食品)を通して摂取される量を見積もった結果, 空気以外の媒体からの摂取量は空気に比べて1ケタ程度小さいと予測されたため, 評価対象は, 大気中濃度によるリスクとする。広く使用されているため全国規模の評価が必要である。

### ii. 暴露評価

排出量推定には PRTR データを活用する。PRTR 対象業種届出外事業所からの ADMER のグリッドへの排出量の割り振りを, 事業所数割りと出荷額割りで検討した結果, 出荷額割で得られる排出量分布のほうが現実の排出量分布に近いと判断した。

- ・ADMER による: 計算値は, 一般環境・沿道のいずれも実測値を妥当に再現できる(図4, 5)。
- ・METI-LIS による: 高リスク懸念地域4か所について, 大気環境基準値との関係を検討した(図3)。
- ・室内空気中の濃度を加えて暴露濃度を評価した。室内濃度の測定値の分布を対数正規分布であるとする仮定で, モンテカルロ法を使用した(p.130)。結果として, 室外発生源の寄与は, 室内発生源の寄与に比べて小さい(図4など)。

### iii. 影響評価

シナリオで述べたことから吸入経路に限定する。

- ・発がん性: マウスの発がんデータから PB-PK モデルを用いてユニットリスク値を提案する。

$$UR = 1.5 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

- ・非発がん性: 脂肪変性などの肝臓への影響 NOAEL 35.7ppm 124mg/m<sup>3</sup>  
不確実性係数としては, 種差 10 と個人差 10 の積 100 で充分であろうと判断する。

### iv. リスクの判定

- ・発がん性: 生涯発がん件数は, 全国で 1.3 件。そのうち, 室外発生源の寄与は 40%である。また, 全国で発がん確率が  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  を超える人口を推定した(図6に例)。結果として, ブタジエン・ベンゼンと比べて, 発がんリスクはきわめて小さいという結果が得られた。
- ・非発がん性: 肝臓への影響は, MOE が不確実性係数積 100 を下回る人口を指標にして評価した(図7に例)。室外発生源の寄与はきわめて小さい。

### v. その他

事業者団体による自主管理計画で行われた排出削減対策の費用対効果解析を行った。1トン削減費用(万円/t)を図8に示す(費用が増加する順に並べたもの)。

これらの費用対効果と, 排出量削減が発がん・非発がんのリスク削減にもたらす効果を考察した。全国レベルの排出量削減については, 他に優先させるべき物質があると結論した。



図1 年間平均大気環境濃度 口絵 1

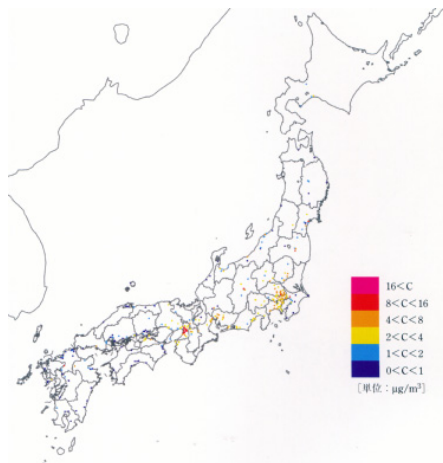
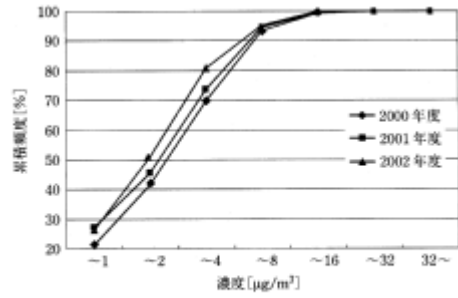
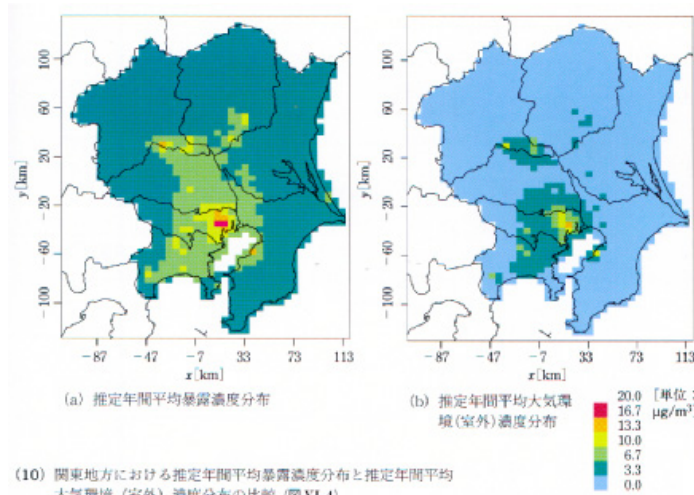


図2 年間平均濃度の累積頻度分布の経年変化



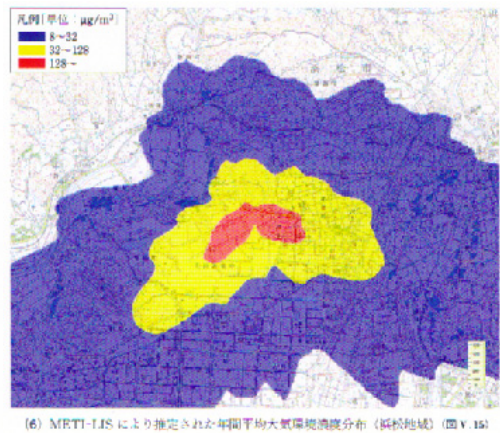
図IV.5 年間平均濃度の累積頻度分布の経年変化（継続測定局）  
[環境省(2001e), 環境省(2002d), 環境省(2003h)より作成]

図4 室内濃度と室外濃度 関東地方分布



(10) 関東地方における推定年間平均暴露濃度分布と推定年間平均大気環境（室外）濃度分布の比較（図VI.4）

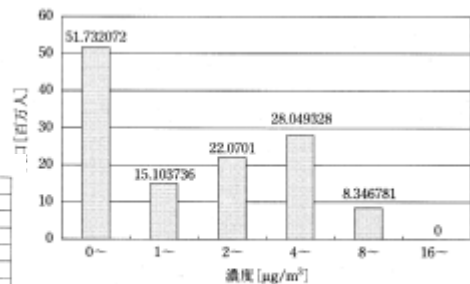
図3 METI-LIS 推定結果 浜松地区



(6) METI-LISにより推定された年間平均大気環境濃度分布（浜松地域）（図V.15）

図5 AIST-ADMER 推定結果

人口分布



図V.9 AIST-ADMERにより推定された暴露される年間平均大気環境濃度の人口分布

図6 生涯発がん確率の人口分布

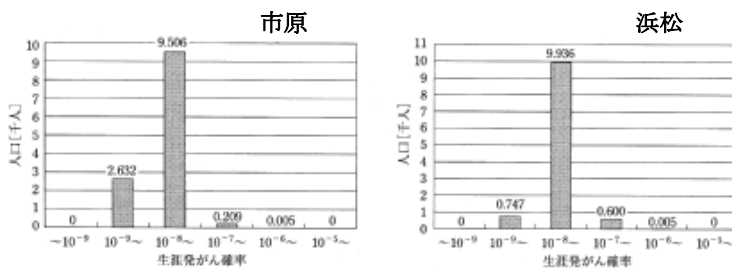


図7 非発がん性 MOE の人口分布

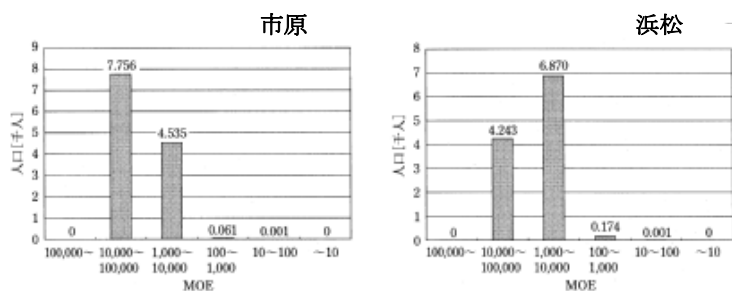
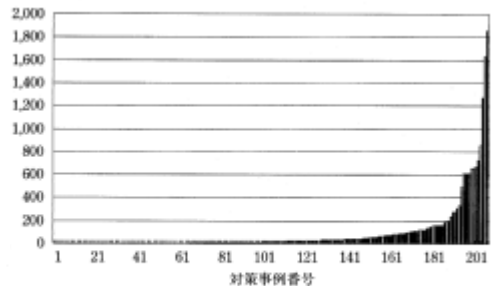


図8 1トン削減費用の分布 p. 181



図IX.1 化学工業関連団体における「1トン削減費用」の分布  
[経済産業省 & 産業環境管理協会 (2004)より作成]

## 5.2.5 短鎖塩素化パラフィン

短鎖塩素化パラフィンと総称される一群の化合物に分布があることが、まず特徴的である。

### i. シナリオの特徴

各種情報が少ないのが特徴である。

企業や業界へのヒアリングで排出量を推定し、海外の排出係数を使用して環境中への排出量を推定する。

水中濃度と底質濃度に着目。金属加工事業所から下水処理場を経て水系へ、が主要な経路。

### ii. 暴露評価

国内・関東地域・局所について EUSES モデルで環境中濃度を推定

下水処理場の処理水量の分布 p. 67 図Ⅲ. 22

食品に関するマーケットバスケット法による濃度も調査

各食品群中の同炭素体分布 p. 115 図Ⅳ.8

地域の生態リスク評価のために、実測値の 95%値を暴露濃度とする

事業所周辺は、モデル推計を使用

ヒト健康 1歳女性(反復投与毒性：尿細管色素沈着)と 25歳女性(生殖毒性)の 95%値

モンテカルロ法は、食品からの摂取量評価でのみ使用 p.116

食品中濃度×食品摂取量／体重 対数正規分布

### iii. 影響評価

水生生物種の感受性分布を評価し、HC<sub>5</sub>濃度を求めた。 p. 8 図4 p.134

これから、平衡分配法で底生生物、土壌生息生物の HC<sub>5</sub>も設定

鳥類への影響評価は、幼鳥の生存率低下をエンドポイントとして NOAEL を設定

### iv. リスクの判定

リスクの判定 生態 PEC<HC<sub>5</sub> → 懸念する必要性は低い p.153

ヒト健康 反復 UF=1000 生殖 UF= 100

いずれも MOE ~ 10<sup>5</sup> >> UF<sub>s</sub>

### v. その他

分布データという意味では、いくつかの興味深いものが検討されている。

・製品寿命としての耐用年数と Weibul 分布から使用済み製品の廃棄量を推定 p.63

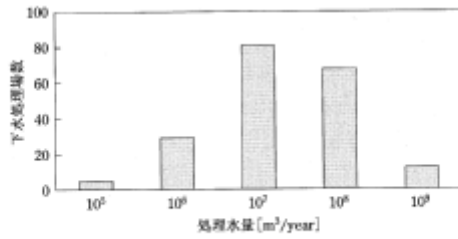
・蓄積量と累積廃棄量の経年変化量 図Ⅲ.19

・下水処理場の処理水量の分布

生物蓄積係数 biomagnification p.83

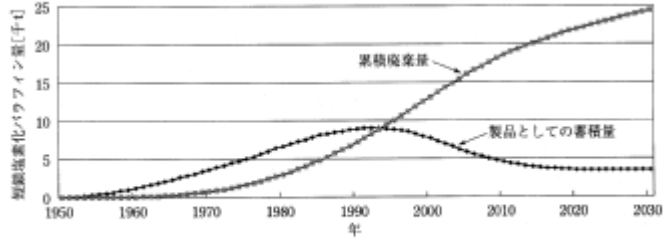
EUSES による濃度評価 関東 国内 + 発生源周辺 p.90

下水処理場の処理水量の分布 図Ⅲ.22



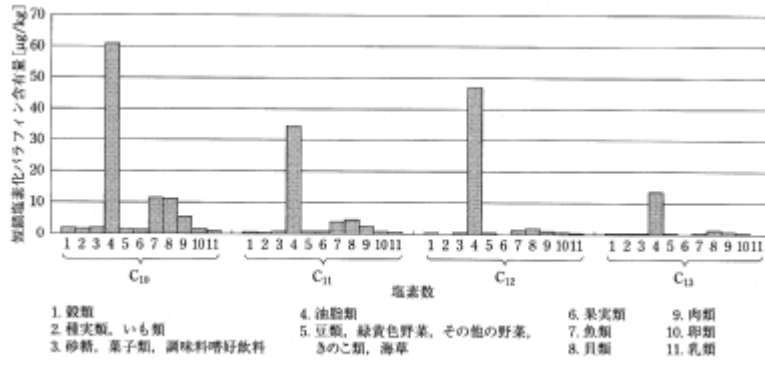
図Ⅲ.22 関東地域における下水処理場の処理水量の分布 (特定環境保全公共 [出典: 社団法人日本下水道協会 2002 をもとに作成])

蓄積量と累積廃棄量の経年変化量 図Ⅲ.19



図Ⅲ.19 国内における短鎖塩素化パラフィンの製品としての蓄積量と累積廃棄量

各食品群中の同炭素体分布 p.115 図Ⅳ.8



図Ⅳ.8 マーケットバスケット調査における各食品群中の短鎖塩素化パラフィン同炭素体分布

水生生物種の感受性分布 SSD の評価→HC<sub>5</sub>濃度 図4 p.134

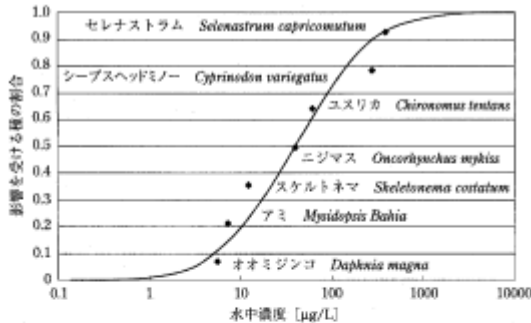


図 V.1 水生生物種の感受性分布 (n=7 の場合)

n=7 の場合

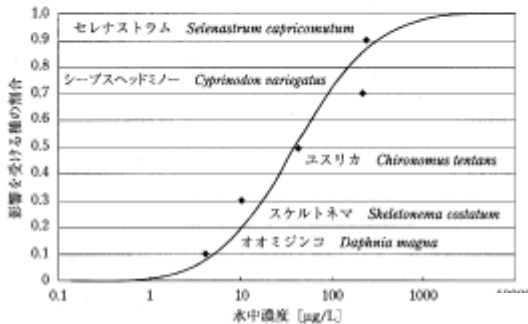


図 V.2 水生生物種の感受性分布 (n=5 の場合)

信頼性の低いニジマスとアミのデータを除いて n=5 の場合

表 V.8 種の感受性分布から算出した HC<sub>5</sub> と信頼区間

	HC <sub>5</sub>	50% 信頼区間	90% 信頼区間
データ n=7	2.9 µg/L	1.1~4.7 µg/L	0.18~9.1 µg/L
データ n=5	3.4 µg/L	1.3~5.7 µg/L	0.18~11.5 µg/L

## 5.2.6 ビスフェノール A

### i. シナリオの特徴

ビスフェノール A(BPA)が、広範に使用されていることから、種々の暴露経路がある。環境モニタリングデータの蓄積も豊富である。

健康リスクは、暴露経路別・年齢階級別に主として食品経由の暴露量を評価し、有害性は、(光)感作性と経口経路による体重増加抑制と肝臓・生殖毒性がポイントである。

生態リスクでは、地域ごとの表流水濃度の実測値を指標とし、リスクとしては、HQ 法・地域個体群の存続可能性・高濃度汚染地域での魚類の生息状況を評価する。

### ii. 暴露評価

健康リスク評価では、2つのアプローチでモンテカルロ法により一日摂取量を推算する。

①主要な暴露源(大気・水・食事・食器・おもちゃなど)をすべて列挙して経路別に推算  
食品中濃度・食器からの溶出量・学校給食での PC 樹脂製食器の使用率  
その他各種パラメータの分布型などが問題となる

②尿中濃度から一日摂取量を逆算

BPA の一日排泄量の分布データなどがある。5つの仮定をおいてモンテカルロを実施  
右ページ下の表と図

結果として一日摂取量が得られる p. 111

不確実性に言及 p. 116

V : 缶詰食品の摂取率や体内半減期に個人差を考慮せず

U : 食品などの濃度の分布型、樹脂塗装箸の使用率など不明分は安全側で評価

環境生態リスク評価では、地域ごとの表流水濃度の実測値を指標とする。

表流水・底質・海水域に関する分布データあり。

AIST-SHANEL による河川中濃度推算 日平均濃度の分布 p.144 多摩川 田園調布堰

不確実性に関して p. 158

### iii. リスクの判定

ヒト健康リスク：モンテカルロ解析結果 → 一日摂取量の分布

5%tile 値, 平均値, 95%tile 値 表IV.23(p.109)

リスク：3種のエンドポイントに対する MOE 値 (平均値と 95%tile 値) p112

生態リスク：エンドポイントとして下記3種

①HQ 法：従来の OECD の MPD3 点セットによる

②地域個体群の存続可能性：イワナ・ウグイなど p.146～

③生息状況：高濃度汚染地域で

これらから総合判断する。 p.154

### iv. その他パラメータ分布データなど

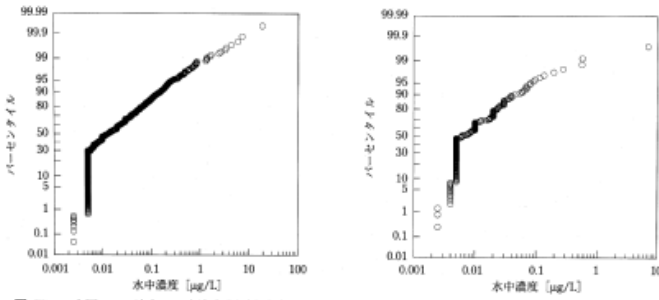
食品中濃度推定のためのパラメータ p. 90

食器からの溶出量の分布 p. 95 表

学校給食での PC 樹脂製食器の使用率 p. 97 食器からの BPA 溶出量 p. 98

健康評価・生態評価いずれにおいてもその暴露評価における不確実性の内容を議論している  
いわゆる低用量問題にも言及

表流水その他 モニタリング濃度の累積頻度分布図



結果としての一摂取量

表 IV.25 BPA の一日摂取量

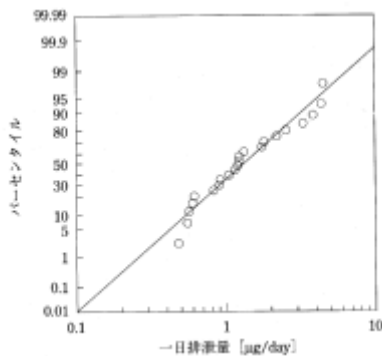
推算方法	対象	時期 (年)	一日摂取量[µg/kg/day]	
			平均値	95パーセンタイル
経路別 暴露量	0~5ヶ月児 (男)	1998	0.055	0.11
	0~5ヶ月児 (女)	1998	0.062	0.16
	6~11ヶ月児(男)	1998	0.18	0.34
	6~11ヶ月児(女)	1998	0.20	0.39
	1~6歳児 (男)	1998	1.2	3.9
	1~6歳児 (女)	1998	1.2	4.1
	7~14歳 (男)	95~00	0.50~0.58	1.2~1.4
	7~14歳 (男)	01~02	0.34~0.36	0.77~0.79
	7~14歳 (女)	95~00	0.43~0.53	1.0~1.3
	7~14歳 (女)	01~02	0.33~0.34	0.75~0.77
	15~19歳 (男)	95~00	0.30~0.40	0.77~1.1
	15~19歳 (男)	01~02	0.20	0.44~0.46
	15~19歳 (女)	95~00	0.29~0.34	0.68~0.85
	15~19歳 (女)	01~02	0.20~0.21	0.49
	20歳以上 (男)	95~00	0.38~0.45	1.0~1.2
	20歳以上 (男)	01~02	0.19	0.44
	20歳以上 (女)	95~00	0.32~0.36	0.81~0.93
	20歳以上 (女)	01~02	0.23	0.55~0.56
尿中濃度	成人 (男)	近年	0.028~0.049	0.037~0.064
	成人 (女)	近年	0.034~0.059	0.043~0.075

一日摂取量算出のための分布型などパラメータ

表 IV.10 0~5ヶ月児の一日摂取量の推算に用いたパラメータ

パラメータ	単位	分布型	分布のパラメータ	引用文献
飲料水濃度	µg/L	一様	最小 0 最大 0.17	東京都衛生局(2002d) など
1回の調製乳量	mL	一様	最小 180 最大 200	明治乳業(2002)
粉末ミルク中濃度	µg/L	定数	0	仮定
調製乳の摂取回数	回/day	定数	5	明治乳業(2002)
哺乳瓶からの溶出濃度	µg/L	一様	最小 0 最大 3.9	河村ら(1998)など
屋内大気濃度	µg/m³	一様	最小 0 最大 0.0081	瀬戸ら(2001)など
屋外大気濃度	µg/m³	一様	最小 0 最大 0.028	千葉県(2002a)など
呼吸量	m³/day		体重の関数として計算	Travis(1987)
屋内生活時間の割合	%	定数	90	塩津ら(1998)
屋外生活時間の割合	%	定数	10	#
肺からの吸収率	%	定数	100	仮定
MOUTHING 時間	min	正規	平均 41.7 標準偏差 13.7	谷村 (1999, 2000)
MOUTHING 時間のうち BPA が溶出するおもちゃを口に入れて いる時間の割合	%	定数	50	仮定
おもちゃなどからの溶出速度	µg/cm²/min	一様	最小 0 最大 0.0162	神奈川県(2000)
口に入れるおもちゃなどの表面積	cm²	定数	10	石綿ら(2001)
体重 (男)	kg	対数正規	幾何平均 6.74 幾何標準偏差 1.13	厚生労働省(2001b) #
体重 (女)	kg	対数正規	幾何平均 6.25 幾何標準偏差 1.12	# #

一日排泄量の分布



モンテカルロシミュレーションの方法 p. 108

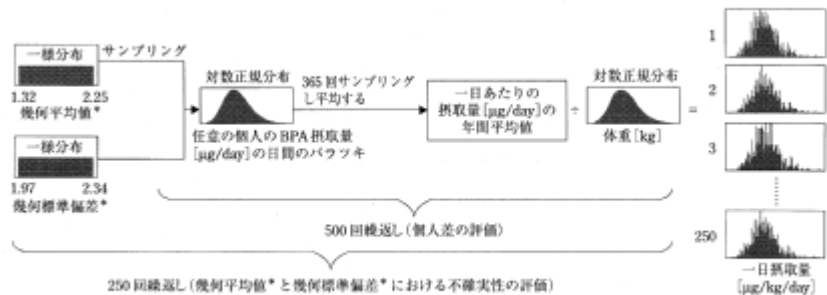


図 IV.8 尿中濃度から一日摂取量を推算するモンテカルロシミュレーションの方法

\*幾何平均値と幾何標準偏差は、任意の個人の BPA 摂取量 [µg/day] の日間のバラツキを表す分布のパラメータ

## 5.2.7 p-ジクロロベンゼン (pDCB)

### i. シナリオの特徴

家庭での防虫・消臭剤としての使用による大気への排出がほとんどである。住宅・職場・学校での室内濃度を評価する。PPS(poly phenylene sulfide)の製造過程などでの排出があるが、事業所からの排出量は全排出量の1%以下である。

健康有害性評価は、マウスの肝臓の非腫瘍性(2年間)変化のNOAELから参照値を得た。

### ii. 暴露評価 第VI章の記述

室内濃度と屋外濃度においてそれぞれの寄与分を評価した。

屋外濃度：AIST-ADMERによる2002年の推算平均値。人口重み付け濃度の中央値 p. 115

室内濃度：室内発生源寄与濃度(厚生省調査データより解析)+屋外寄与濃度

室内発生源寄与濃度推定のために、暴露の集団を以下の6つの組合せに分ける。

- ・生活時間パターン2：主婦・幼児・老人等，勤労者と学生
- ・室内使用のタイプ3：大，小，使用なし

1日平均値の分布に関する情報から年間平均値の分布を推計する(トルエンの評価を引用)

(1) 1日平均値の家庭間変動

(2) ひとつの家庭における年間変動の大きさ：換気のちがい・発生量のちがい

(3) 年間平均値の家庭間変動 = (1)-(2)

p.125～に結果

室内濃度測定結果のヒストグラム p.64

予測：ワンボックスモデルにモンテカルロ法を適用して予測した。

揮散速度・換気回数・家屋容積をパラメータとする。右の表の設定

結果 濃度分布 p. 98

### iii. リスクの判定

暴露濃度が参照値を超過する割合

= [室内発生源寄与濃度 × 自宅に滞在する時間比率] > [参照値 - 屋外濃度] で評価

表VI.2, VI.3

表VI.1

1点値

参照値 = マウス肝毒性データをヒトへ外挿 NOAEL/100 p.128 800 μg/m<sup>3</sup>

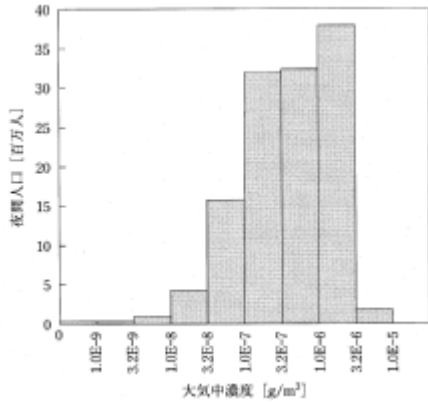
上の6つの区分の各群について超過する割合をまとめた(表(p.129))

### iv. その他 感度解析とリスク管理への提言など

予測値なども活用して、参照値超過と使用条件の関係を議論した。 図VI.3

→削減対策について目安を提示：衣装収納・部屋の容積・換気回数などの関係 図VI.4  
付録でリスクとベネフィットの判断：使用量減と代替品採用 p.166 図

人口重み付け濃度の中央値 ADMER による p. 115



室内実測濃度の分布

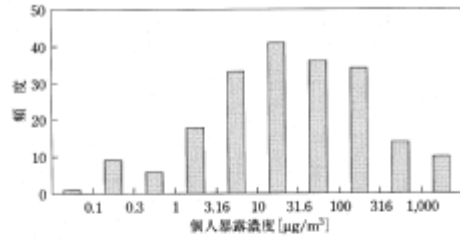


図 IV.4 pDCB の個人暴露濃度の濃度別度数分布 [出典：厚生省 1999, 調査は 1998 年度に実施]

ワンボックスモデルにモンテカルロ法で予測

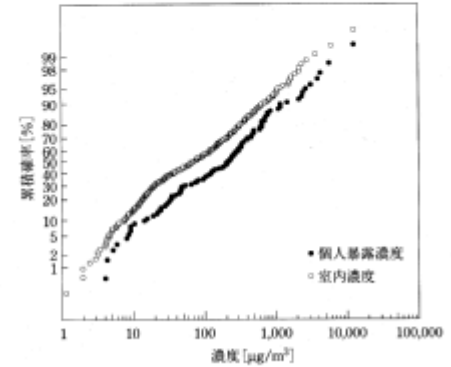
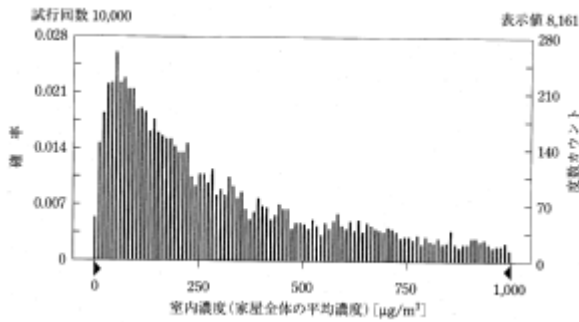


図 IV.5 pDCB の室内および個人暴露濃度分布 (対数正規確率紙) [出典：島蘭参丹ら 1998 より改変]

表 IV.31 ワンボックスモデルのモンテカルロ・シミュレーション設定値

名称 <sup>1)</sup>	算術平均値	標準偏差	幾何平均値	幾何標準偏差	分布
pDCB 揮散速度 ( $M$ )	1,150 g/year	2,250 g/year	523 g/year	3.52	対数正規分布
換気回数 ( $N$ )	1 回/h	0.4 回/h	0.9 回/h	1.5	対数正規分布
家屋容積 ( $V$ )	218 m <sup>3</sup>	50 m <sup>3</sup>	—	—	正規分布

1) カッコ内の記号は 2.1 項, 式 (IV.7) における記号と対応している。

参照値超過と使用条件の関係 予測値なども活用

この曲面以下の条件では参照値を超過する

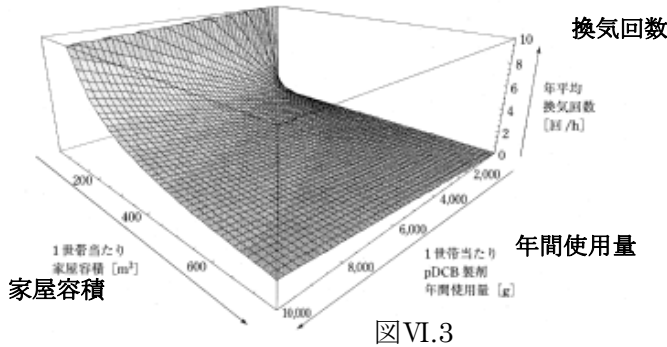


図 VI.3

衣装収納と容積・換気回数の関係

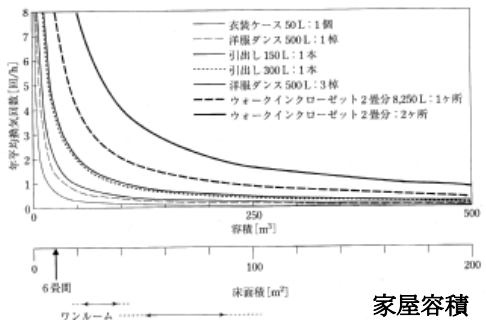
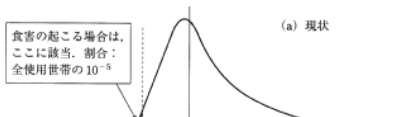


図 VI.4

対策の効果検討

現状 →



対策後 →

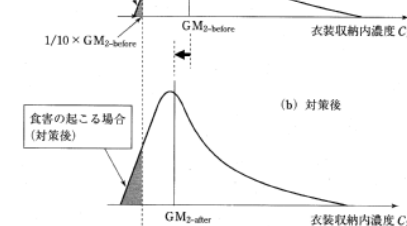


図 A.2

衣装収納内濃度

ある対策では衣装収納内の濃度が下がり、害虫の食害が増加する可能性がある

## 5.2.8 トリブチルスズ (TBT) トリブチルスズとトリブチルスズ化合物群の総称

### i. シナリオの特徴

トリブチルスズ化合物は、開放系用途の生物付着防汚剤で難分解性である。その海洋生物への影響から船底塗料などへの使用の自粛が求められ、開放系用途への出荷量がゼロに近づいている(右図1)点に特徴がある。ここでは東京湾における移動商船と、商業港における船舶の船底から溶出する量で評価する。他の排出源(陸域)は無視できる。USEPAの生態系リスク評価の枠組みに準拠し、アサリ・マガキに対する生態リスク評価に限定する。1995年の潮流データにもとづくTBT化合物の挙動解析を行い、1990年、2000年、2007年の時系列で変化を追跡する。

### ii. 暴露評価

移動商船の航路と商業港から東京湾への溶出量(図2, 1990年データ)を用いる。溶存態の実測濃度は測定地点により異なる年間分布(図3)をもつ。1995年を対象とした流動モデル(図4), 水質・生態系モデルおよび無機態SS拡散モデルの結果を利用し濃度分布を推定する。1km四方を1メッシュとする46×72メッシュで水平分解能, 2m~3mで区分した最大10層の鉛直方向分解能のメッシュ単位の濃度を推定した(図5)。

濃度などの推定値は、実測データと比較し、観測の最小値<計算値<観測の最大値であることを確認してモデルの検証とした。

### iii. 影響評価

TBTにもっとも感受性が高く、生物種としても重要なマガキと対象海域の主要な漁業資源であるアサリを対象生物種とし、マガキの石灰沈着異常のLOECと、アサリの成長阻害に関するLOECを選択した。殻長に対するTBT濃度の影響データとこれらの値を考慮してNOECを求めた。

### iv. リスクの判定

アサリとマガキに対するNOECと推定環境中濃度EECから

$$MOE = \text{無影響濃度(NOEC)} / \text{推定環境中濃度(EEC)}$$

を計算する。空間的な分布と時間的な分布を右に示す。

- ・東京湾におけるMOEの場所による分布 各月平均(図6)
- ・ある場所におけるMOEの年度内月別平均(図7)

### v. 参考 その他

この詳細評価では採用しなかったが  
いわゆるSSD生物種感受性曲線データ  
(右図)が紹介されている。

海洋生物21種 右側実線は急性影響  
左側破線は慢性影響  
急性慢性比は14.7となる

p.31

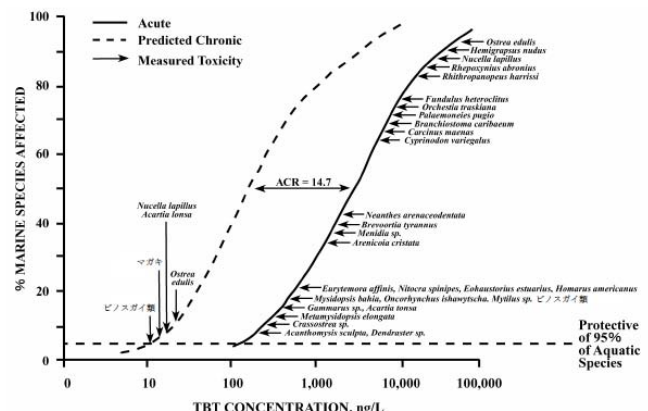


図 I-6 生物種感受性曲線 (Cardwell et al. 1999)



図1 開放系用途 出荷量の推移 p. 37

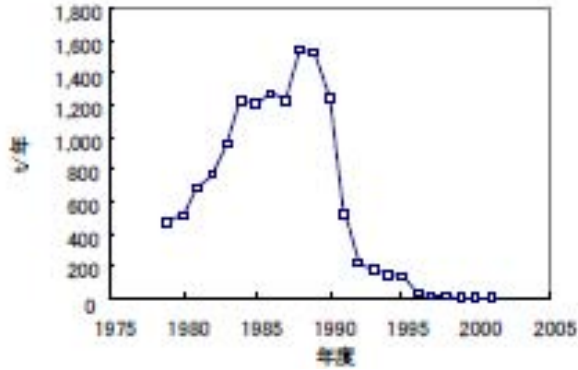
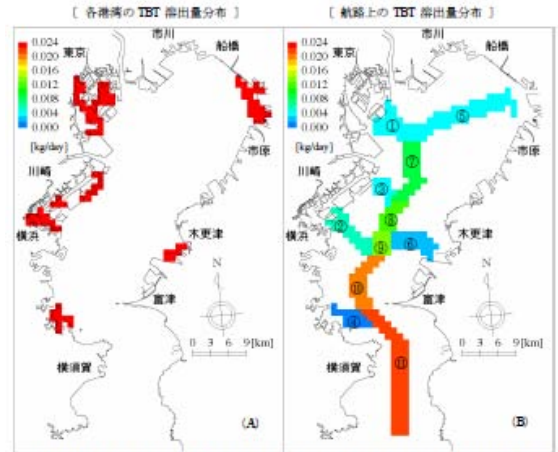
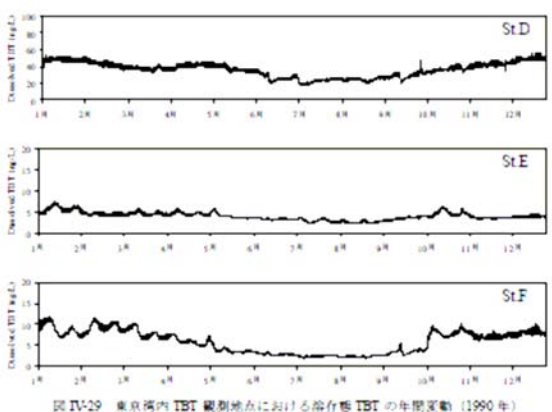


図2 溶出量の空間分布の例



図IV-24 東京湾におけるTBTの点源(各港湾)-非点源(軌路)及び溶出量の推定結果 (A):各港湾の分布, (B):軌路上の分布

図3 溶存態TBTの年間変動の例



図IV-29 東京湾内TBT観測地点における溶存態TBTの年間変動(1990年)

図4 潮流分布推定の例

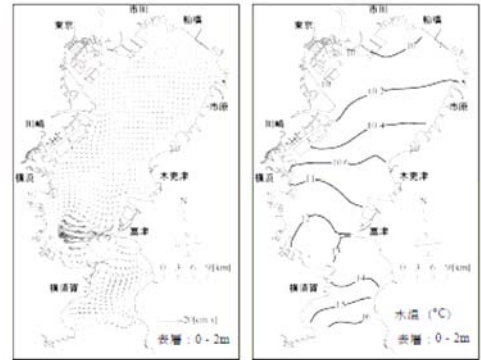


図5 TBTの推算量の分布 1995年1月平均

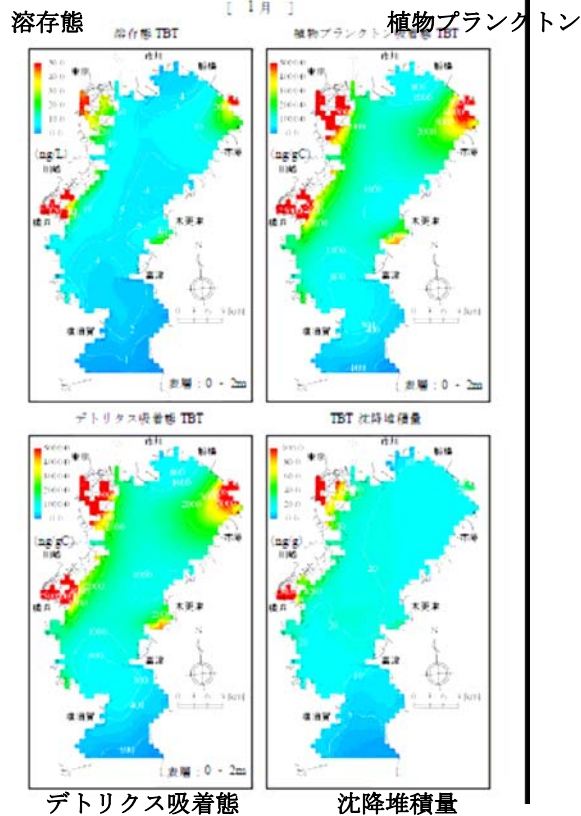


図6 MOEの分布 アサリ マガキ

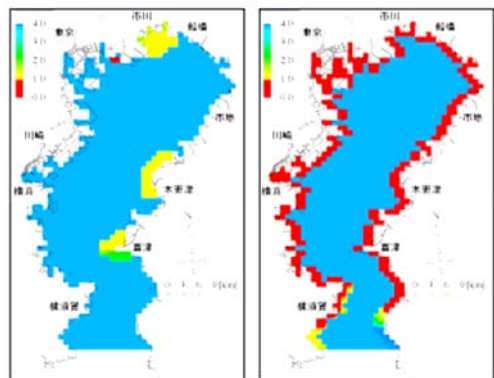
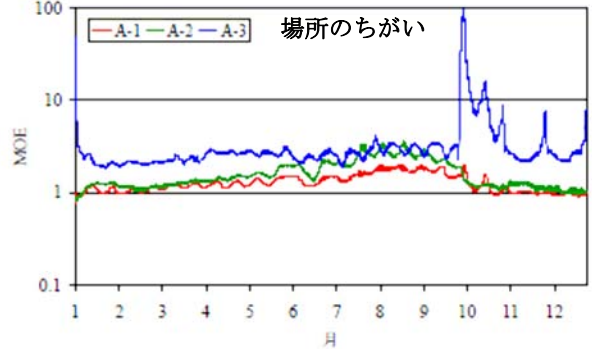


図7 MOEの年間分布 1990年



**i. シナリオの特徴**

物性値から考えて、大気経由のヒト健康影響のみを評価対象とする。特に関東地方での集団リスクを評価する。自動車などの排気ガスからの寄与分も無視できないため、自動車・船舶・航空機などの移動体からの排出も考慮する。喫煙・暖房からの室内汚染もあるが、タバコに関しては別途扱うべきであり、この評価には含めない。

**ii. 暴露評価**

濃度のモニタリングデータは各種揃っている。関東地方の発生源(一般環境・沿道・発生源周辺)別の濃度分布を右図2に示す。コンビナート内の主たる発生源から7.5 km 以内に位置する測定局を発生源周辺と再分類した。PRTR データがまだ利用できない時点での評価であったため、発生源からの排出量の推定(図3, 4)には、生産過程その他の情報の解析が必要であった。図4では、幹線道路の寄与が見られる。

AIST-ADMER と METI-LIS で推算した濃度推定値の分布を図(5, 6)に示す。前者は、5km 平方のグリッド単位で大気拡散をシミュレーションする。その結果、相対的に高濃度となる固定排出源(製造事業所など)の周辺濃度を後者で詳しく解析する。いずれも年間平均濃度である。

**iii. 影響評価**

発がん影響はユニットリスクとして  $5.9 \times 10^{-6}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を採用した。非発がん影響については、最も影響の大きいマウスに対する卵巣萎縮の試験結果からベンチマーク濃度 BMCL05 をヒト等価濃度に外挿した。MOE を検討する際に参考とする不確実性係数は、種内差で 10。

**iv. リスクの判定**

①発がん：濃度 vs 人口の分布を図に示し、リスクレベル  $10^{-5}$  -  $10^{-6}$  を線で表示して考察した。(図7)。ほぼ全人口が  $10^{-6}$  を超える発がんリスクレベルにあり、 $10^{-5}$  を超える発がんリスクレベルの人口は、METI-LIS による計算対象地域内人口の約 1.2 % である。発生源別(図8)では、 $10^{-5}$  を越えるのが固定発生源周辺であることが分かる。

②非発がん：MOE (=ヒト等価 BMCL05 / Cexpo) が 10 または 100 以下となる確率 (Prob(MOE ≤ X), X=10, 100) を環境モニタリングデータ及びモデリングデータに基づく暴露濃度 (Cexpo) の変動性を表す確率密度関数からモンテカルロシミュレーション法 (乱数発生回数: 10,000 回, サンプルング: ラテン・ハイパー・キューブ法) により計算した。MOE が 10 以下になる確率は一般環境、発生源周辺(モデリングによる市原と川崎を含む)及び沿道のいずれにおいても非常に低い。

**v. その他**

自動車からの寄与分を見積もるには、車の速度別分布データの解析なども必要となる。

表 V-1 MOE 計算に用いた C<sub>EXPO</sub> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の確率密度関数

分布パラメータ	確率密度関数型	密度関数パラメータ
環境モニタリング 一般環境	ガンマ	位置 : 0.00 尺度 : 0.09 形状 : 2.69
発生源周辺	対数正規	幾何平均 : 0.24 幾何標準偏差 : 2.41
沿道	対数正規	幾何平均 : 0.46 幾何標準偏差 : 1.79
モデリング		
市原のモデル (2.5 km 以内住宅地)	対数正規	幾何平均 : 0.89 幾何標準偏差 : 1.82
川崎のモデル (2.5 km 以内住宅地)	対数正規	幾何平均 : 1.03 幾何標準偏差 : 1.75

図1 こんな分布データも 自動車速度分布

表 II-9 幹線道路旅行速度分布推計結果 (1997)

		割合(%)								計
		<5	5-10	10-15	15-25	25-40	40-60	60-80	80-	
平日昼間	二輪車	0.039	1.762	7.227	26.604	37.409	22.674	1.379	0.905	100,000
	軽乗用車	0.008	0.625	2.810	15.954	41.090	34.696	2.823	1.993	100,000
	乗用車	0.013	0.797	3.614	17.775	33.626	29.694	3.400	9.081	100,000
	バス	0.010	0.961	4.024	17.141	29.048	29.602	5.787	15.427	100,000
	軽貨物車	0.008	0.604	2.782	14.640	40.081	37.370	2.575	1.941	100,000
平日夜間	二輪車	0.014	0.761	3.563	17.179	33.966	30.554	3.491	8.473	100,000
	軽乗用車	0.013	0.796	3.625	16.964	30.623	30.004	6.546	11.639	100,000
	乗用車	0.013	0.595	2.612	13.430	28.338	31.326	7.783	15.854	100,000
	バス	0.010	0.655	2.817	15.987	29.058	31.348	6.764	15.383	100,000
	軽貨物車	0.012	0.711	3.310	16.497	33.687	31.386	5.389	9.188	100,000
休日昼間	二輪車	0.193	2.413	23.941	43.946	26.492	2.202	0.911	100,000	
	軽乗用車	0.060	0.731	10.042	39.558	42.552	4.526	2.580	100,000	
	乗用車	0.083	1.078	13.285	36.375	35.554	5.903	7.922	100,000	
	バス	0.136	1.151	14.921	32.043	30.470	5.629	15.428	100,000	
	軽貨物車	0.034	0.751	9.340	37.726	44.070	4.298	3.162	100,000	
休日夜間	二輪車	0.033	0.900	12.243	32.386	33.794	7.096	13.028	100,000	
	軽乗用車	0.068	0.981	12.352	31.993	33.266	7.175	13.674	100,000	
	乗用車	0.034	0.505	6.482	21.076	31.140	9.801	31.461	100,000	
	バス	0.040	0.594	7.247	21.419	29.922	8.869	32.189	100,000	
	軽貨物車	0.067	0.894	11.223	32.643	35.079	6.605	13.487	100,000	
平日夜間	二輪車	0.000	0.582	2.689	17.338	39.786	32.193	3.182	4.231	100,000
	軽乗用車	0.000	0.214	1.208	10.842	39.940	39.929	4.323	3.524	100,000
	乗用車	0.000	0.500	1.308	11.819	33.717	34.575	6.585	11.496	100,000

図2 関東地方モニタリングデータ分布

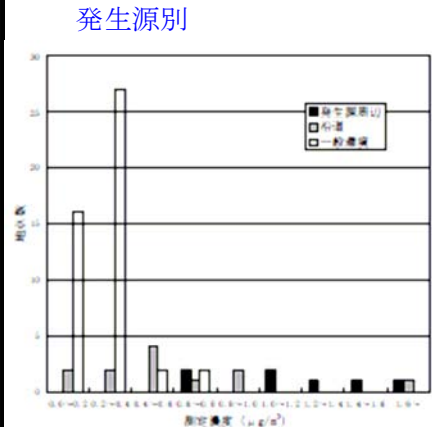
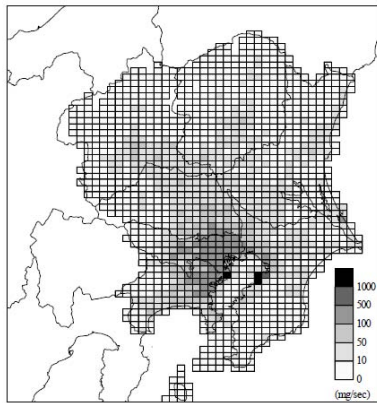


図3 関東地方における全排出量の分布



← 1999年度 →

図4 走行車両からの排出 幹線道路が見える

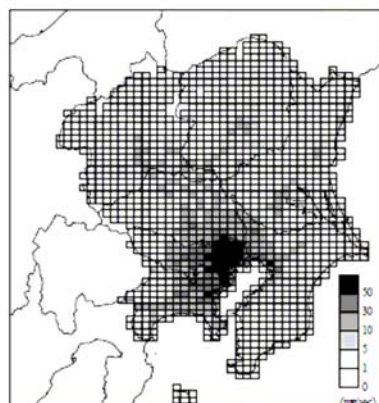


図5 AIST-ADMERによる推算濃度分布

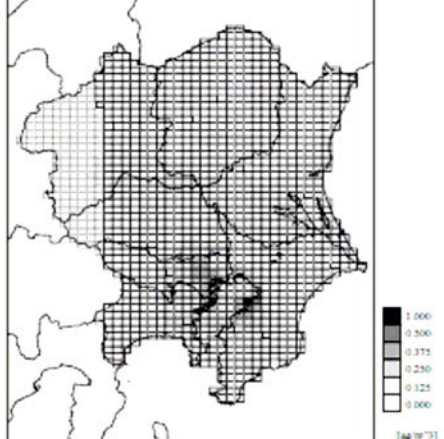


図6 METI-LISによる濃度分布 市原地区



図7 関東地方沿道における暴露人口分布

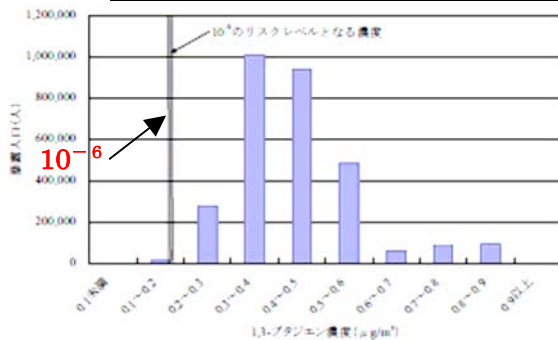
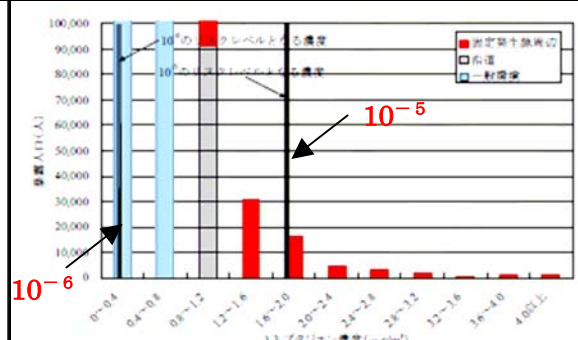


図8 関東地方の暴露人口分布 発生源別



## 5.2.10 ノニルフェノール NP

新しい手法も含めて多面的に検討されているので、分布・確率の点で特徴ある点を中心に記述する。それぞれの詳しい内容は詳細評価書を参照されたい。

### i. シナリオの特徴

化学物質自身に、ノニル基の置換位置、あるいはエトキシレート基(EO)の数に関して構造の分布がある(右図1)。ノニルフェノールエトキシレートの使用現場から、NPへ分解されながら水系(下水処理水・河川水・底質)と土壤に移動する経路が重要である。状況と有害性から、評価は河川水及び底質に限定する。

### ii. 暴露評価

全国レベルで多くの点での測定値が報告されている。全国水系分類のためのパラメータの分布を図2に示す。起源(産業・下水道・非点源など)推定に利用する。

広域環境暴露濃度の推定には、AIST-SHANELモデルで主として多摩川流域について解析した。1kmメッシュ単位で排出量から水中濃度を推定する。このモデルは具体的な河川流量データがない場合も、地形の標高データとアメダスの降雨量データなどから河川流路と流量を推定する機能があり、流量などの実測データが得られない場合に有用である。

推定した河川流量と濃度の面的分布を図3に示す。ある地点での時間分布も得られる。シミュレーション結果の濃度推定値の分布は対数正規分布がもっとも近い(図4中央)。

### iii. 影響評価

3つの観点から環境生態影響を評価する。

#### ①水生生物群集の中で影響を受ける種の割合

種の感受性分布を解析し、8種データからSSDを得て(図5)PAF(Potentially Affected Fraction 潜在的被影響種の比率)5%値 =  $2.1 \mu\text{g/L}$ とした。②メダカの個体群の成長・存続に対する評価行列推移モデルによる個体群増殖率 $\lambda = 1$ の濃度として、 $21.01 \mu\text{g/L}$ を得て、AF=10からPNECを求めた。種の絶滅確率に相当する影響を評価することになる。

#### ③追加としてCASM(Comprehensive Aquatic Simulation Model)による食物連鎖も含めた間接影響の波及可能性を評価する。

### iv. リスクの判定

①感受性：1110地点の測定濃度とPAF5とを比較した。25地点でPAF5を超過した。

②個体群PNECを超える確率：

- ・モニタリング濃度がPNECを超過する確率の計算
- ・流域モデルによるシミュレーション濃度がPNECを超過する確率を暴露マージンで評価(図6)

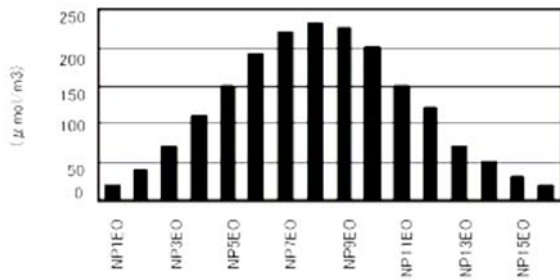
③種間相互作用：CASMの解析によるリスクインデックスの濃度に対する値を求めた(図7)。

ここでリスクインデックスは生物量減少の累積確率密度関数の補関数の曲線下の面積で0-100の値をとる。値が大きいほどリスクは大きいと考えられる。

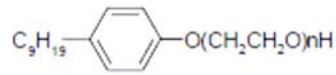
### v. その他

既往の対策評価事例、排出抑制対策と評価なども検討している。多くの問題が関係する複雑な議論である。

図1 化合物構造の分布



図IV.2.3 商業製品のNPnEOの分布例(環境省 2001a より引用)



$C_9H_{19}$ -Ph-O-(EO)<sub>n</sub>-H

図2 各因子の分布

水系分類のため

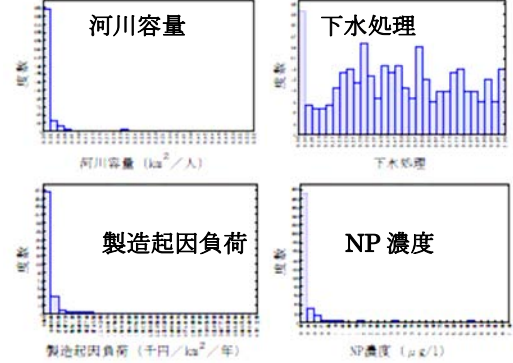


図3 多摩川における分布

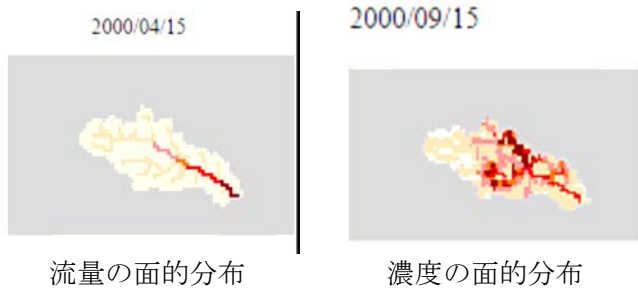


図4 濃度の分布形

確率 P-P プロット

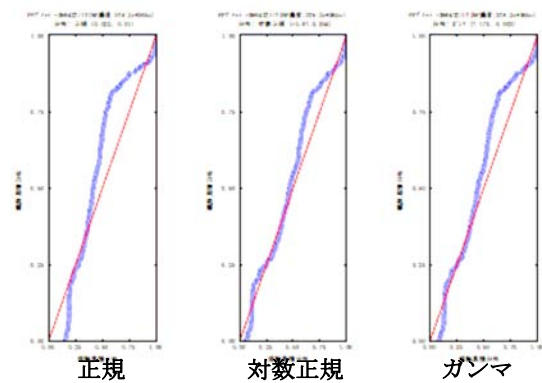


図5 淡水生物の感受性分布

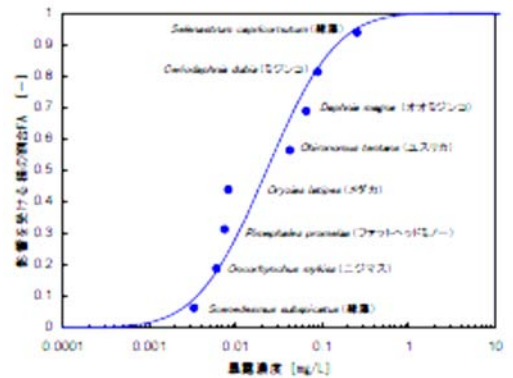
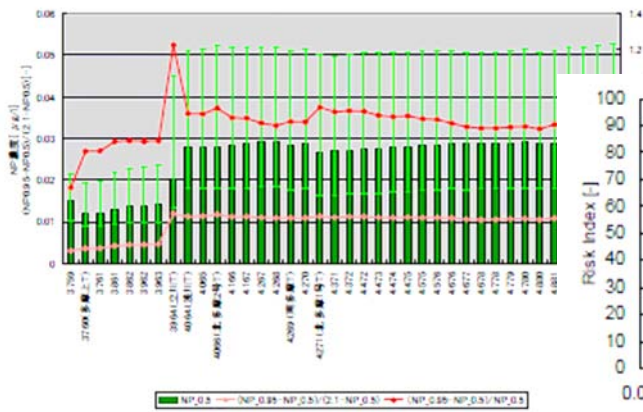


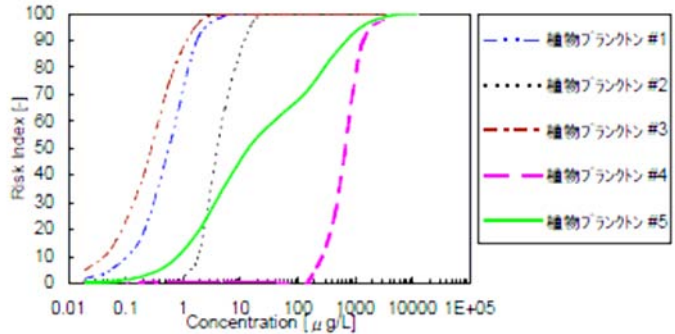
図6 メッシュごとの濃度と暴露マージン



→ 下流へ

図7 CASM による濃度-リスク曲線

植物プランクトンの例



(a)植物プランクトン#1 - #5

5.3 まとめ一覧表 分布データ処理に着目した

化合物	シナリオの特徴	入力データ	処理	出力	考察など
フタル酸エステル -DEHP-	農業用フィルムなどに 存在 <b>野菜など食物</b> に分布	モニタリング濃度	統計処理 最尤法	濃度分布	
		動態評価各種データ 確率密度分布形 暴露：摂取量累積分布 影響：NOAEL/Margin	モンテカルロ LHS 超過確率によるリスク の判定	媒体中濃度・摂取量 リスク 比率%	精巢毒性と生殖毒性
1,4-ジオキサン	水溶性が高い <b>消費者暴露</b> ある種の洗剤製造の 副生成物	モニタリング濃度		濃度分布	<b>閾値のある発がん性</b>
		排出量・気象条件など	ADMER・METI-LIS	高暴露群濃度分布	
		シャンプー・洗剤 ・飲料水・大気 各種変数と分布形	モンテカルロ LHS	一般の集団暴露量分布	
		経口＋経皮暴露 95% 値と NOAEL	比較	リスク MOE	
トルエン	広域分布 <b>室内濃度</b> の寄与 <b>神経毒性と QOL</b>	室内外の濃度差	対数正規分布仮定	室内濃度分布	
		排出量・気象条件など	ADMER・METI-LIS	濃度分布 広域＋周辺	
		発生源別寄与分	解析	個人暴露濃度分布	
		年間平均＋日間変動	<b>分散の加法性</b>	年間平均の家庭間変動	p.139～ pDCB で引用
		個人暴露濃度分布 参照値	超過割合の推計	リスク ＝参照値超過分	室内寄与分が主
		PRTR 対象業種届出外 事業所からの <b>排出量</b> の <b>割り振り</b> →出荷額割が事業所数 割よりベター	ADMER・METI-LIS	室外濃度分布 ＋室内濃度 関東地方での分布図	
濃度分布＋人口分布		<b>大気環境基準値を超え る人口を推定</b>	室内寄与＞室外寄与		

化合物	シナリオの特徴	入力データ	処理	出力	考察など
短鎖塩素化パラフィン	シナリオの特徴 化合物として群 C <sub>10-13</sub> 局所に留まる傾向大 水系環境影響が問題 ヒト健康影響も評価	使用量・排出量ヒアリングデータ	<b>EUSES</b> による評価 国内・関東地域・局所	環境中濃度	7でなく5データでも 妥当な範囲
		食品中濃度 食品摂取量, 体重	モンテカルロ	食品摂取による暴露量	
ビスフェノール A BPA	健康：食品経由中心 食器・缶詰から溶出  生態：水系 底質 他	水生生物の NOEC	感受性分布累積データ <b>SSD</b>	水生生物 HC <sub>5</sub>	リスク評価は <b>HQ</b> と <b>MOE</b>
		その他各種分布データ		下水処理場の処理水量 蓄積量と累積廃棄量の経年変化 食品群中の同炭素体	
		食器中など濃度データ <b>排泄量・尿中濃度</b>	モンテカルロ モンテカルロ	経口摂取量 <b>経口摂取量の逆算</b>	
p-ジクロロベンゼン pDCB	住宅・職場・学校での <b>室内濃度</b> を評価する 事業所からの排出量は 全排出量の1%以下	環境モニタリング	<b>AIST-SHANEL</b>	水系環境中濃度分布	<b>HQ</b> 法 <b>個体群の存続可能性</b> 生息状況
		多摩川関連各種データ		日平均濃度分布	
		6つの暴露集団区分 (1)1日平均値の家庭 間変動 (2)ひとつの家庭における年間変動	分散の加法性 ：換気・発生量のちが いなど	(3)年間平均値の家庭 間変動 = (1)-(2)	
pDCB	揮散速度・換気回数・ 家屋容積	揮散速度・換気回数・ 家屋容積	<b>ワンボックスモデル</b> +モンテカルロ	室内濃度	<b>LHS</b> 10,000回
		家屋容積・製剤年間使用 量・換気回数	ワンボックスモデル	参照濃度を超過する可能性	

化合物	シナリオの特徴	入力データ	処理	出力	考察など
トリブチルスズ化合物 TBT	東京湾の移動船舶・商業港船舶の船底塗料 マガキ・アサリ影響	溶出量	流動モデル 水質生態系モデル SS拡散モデル	濃度分布 空間・時間 東京湾 46×72 ヲジ 年間・月平均など	MOE 分布も 参考として SSD
ブタジエン	大気経由のヒト健康影響のみ 移動体からの寄与も	推定排出量 固定源 + 走行車両等 濃度分布密度関数 人口密度	AIST-ADMER METI-LIS モンテカルロ法 発生源別処理など	濃度分布	
ノニルフェノール NP	ノニルフェノールエトキシレートから NP へ分解されながら 水系と土壌へ移動 河川水と底質に限定 水生生物群集への影響	河川のパラメータ 標高・降雨データ 水生生物 SSD→PAF5 メダカ個体群の成長データ	回帰分析 AIST-SHANEL 測定濃度と比較 評価行列推移モデル	水系分布 起源推定へ 河川流量・環境濃度 濃度 > PAF5 の地点 個体群増殖の PNEC →超過確率 MOE で	多摩川流域につき
		生態系データ	CASM	リスク曲線	波及可能性



## 分布のあるデータの処理

— より定量的なリスク評価のために —

## 第6章 まとめと今後

6.1 これまでの状況

6.2 最近の動向

6.3 そして、これから

## 第6章 まとめと今後のありかた

### 6.1 これまでの状況

いわゆる確率論的リスクアセスメント PRA の基本になる分布データの統計処理は、

- ①分布のあるデータの分布型決定の手法
- ②1-D モンテカルロ法による V の、2-D モンテカルロ法による V+U の検討手法
- ③過去の知見と新しいデータを組合せて柔軟に有効利用するためのベイズ法
- ④高次元・多変数の階層構造をもつデータの処理に MCMC 法

などの形で具体的に開発されてきており、化学物質のリスク評価の分野だけでなく、物理・画像処理・経済などの広範な分野でも活用されている。

化学物質の総合的な安全管理においても、もっと活用される準備は整っていると考えられる。

#### i. 北米での活動

##### EPA

徐々に進んできている

EPA として PRA を受け入れるための指導原理(1997)

モンテカルロ法使用の指導原理 Guiding Principle(1997)

ヒト健康影響評価では、PRA はこれからか

環境生態影響では、SSD を意識 ECOFRAM

主流は SSD にやや懐疑的かも知れない

その他の研究者など

Baird, Evans ら, Harvard の流れを汲む研究者が、不確実性係数の分布解析を基準値評価に使う試みなどがある

カナダ

Solomon らが SSD を推進

#### ii. 欧州の動き

オランダ Slob を中心に、環境影響評価の SSD のみならず健康影響評価でも検討中

PB-PK モデルへの Bayes 法と MCMC の適用は、フランスなどで盛ん

環境生態系への SSD 応用は、オランダ、ベルギーなどで盛ん

EUFRAM, ARAMIS(フィジカルリスク)など全欧州の共同作業が目立つ

#### iii. 日本

CRM の詳細リスク評価書での検討以外は、あまりない。引用されたのは、原研の1件のみ

**PRAに関するこれまでの動き** ここ約 15 年のもの 第 1 章の表に若干追加

年	基本手法・テキスト	ヒト健康影響	環境生態影響	フィジカルリスク
1990	Morgan ら：テキスト			↓ 人間の信頼性評価
1991			Slob ら SSD	
1994	NRC S&J in RA	モンテカルロ使用 14 原則 (Burmaster ら)		
1996		Baird ら UF の分布 アセトンの事例	ECOFRAM 検討開始 Solomon ら SSD	
1997		Hansen : Policy for PRA EPA : モンテカルロ使用のガイド Bois ら MCSim 開発		Stewart ら：技術分野 におけるリスクアセ スメント
1998		Swartout ら： 確率的 RfD, Slob ら：CES→CED		Siu ら：なぜ PRA で Bayse か
1999	Cullen ら： 暴露評価テキスト	Vermeire ら：総説	ECOFRAM 案+WS	
2000		Bois ら：TCE 見直し		
2001		RAGS3A ガイダンス(スーパーファンド)		
2002	Posthuma ら：SSD	CRM 詳細リスク評価書公開開始		
2003	伊庭：ベイズ統計と 統計物理	3MRA ガイダンス EUFRAM 具体化開始		
2004			ECOFRAM v.2.0	ARAMIS ユーザーガイド
2005	伊庭ら： 計算統計 II その周辺	発がんリスク GL SOT : PRA WS 7月		
2006		EPA : UVPKM WS 10~11 月	EPA : SAB WS 6月 EUFRAM 完成へ	Groen ら QRAS NASA の PRA

今後

	ヒト健康リスク	環境生態リスク	フィジカルリスク
米国	HHMYP で長期研究 SOT WS(2005) → EPA WS (2006) UVPKM	あくまで site-specific EPA WS(2006)	個別システムの高度化
欧州	オランダ Slob ら PB-PK モデル Bayes-MCMC	SSD EUFRAM GIS (例：GREAT-ER)	ARAMIS
日本	?	?	?

## 6.2 最近の動向

ここ3年ばかりの間に、欧米を中心にいくつかの局面で PRA のあり方が議論されている。目についたものを挙げておく。

### I 米国での動き

#### i. 米国 EPA のリスク評価手順の再検討文書 EPA(2004)

現在の対処は、不確実性に対処するためには、平均値などの中央値で評価するとともに暴露の大きさ、あるいは感受性の高さでも 95%のいわゆる highend の値を使って、判断を誤らないようにするというのが基本的な姿勢である。

第7章では、今後への推奨：8項目のうちのひとつとして、リスクアセスメントにおける不確実性対処の方向を議論している。

- ・不確実性への対処に確率論的解析の推進

現状では暴露評価について使用している。適切なときにはもっと使うべきだ。

他の局面、例えば、用量反応関係でも、モンテカルロ法や他の確率論的方法を活用する

- ・EPA 内外で PRA の使用は遅い。その障害の原因を見極めて改善する必要がある。
- ・主要な課題：多くの毒性のエンドポイントについて確率分布を設定する。

毒性と暴露の分布を統合した解析手法

UF に関する確率分布などは、Baird et al(1996)の不確実性係数の分布を検討する仕事などを引用している。

#### ii. Society Of Toxicology (SOT) のワークショップ (2005年7月)での検討

2005年7月下旬の3日間のWSは、SOTのContemporary Concepts in Toxicologyシリーズのひとつとして、Probabilistic Risk Assessment (PRA) – Bridging Components Along the Exposure-Dose-Response-Continuum の主題で行われた。ここ数年のEPAのスローガンである暴露からPB-PKまでのプロセス(右の図)をつなげて議論する目標を具体化するために、暴露、健康影響、環境生態の各分野のリーダーが集まって、各要素技術のBarrier 障壁とBridge 解決策を議論した。会議録としてまとめたものは出ていないようであるが、当日のプレゼンテーションが、ウェブサイトからダウンロードできるので、議論の内容を知ることができる。都特に、Hart et al(2005) 環境生態リスク評価へのPRAの適用のまとめが参考になる。章末に、全体のプログラムと表を示す。

#### iii. 環境生態リスク評価の現状評価のWS 2006年2月

EPAのScience Advisory Board, Ecological Processes and Effects Committeeが主催したWSで、現状が議論されている。まだ正式な会議録が公開されたわけではないが、G.Suterの報告のポイントを右に示す。

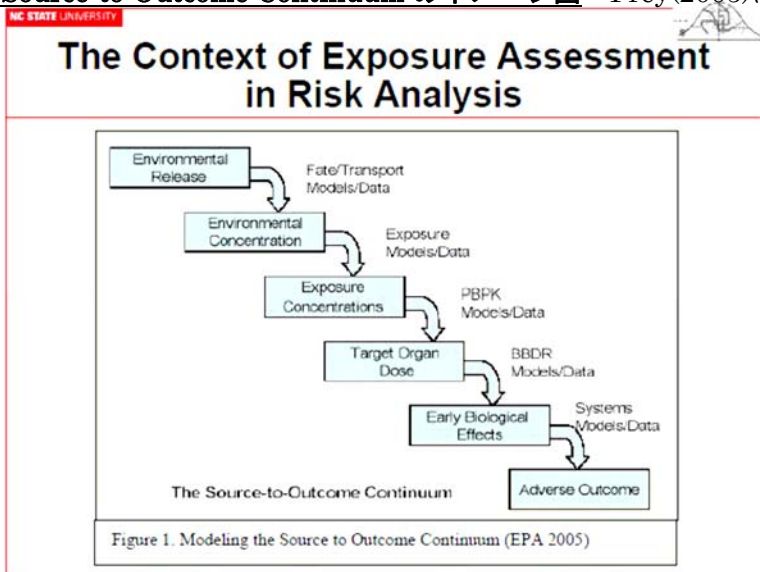
コメント：このWSでECOFRAMには、ほとんど言及がなく不可解である。

別に、EPAの環境生態影響評価に関する大きなシナリオの枠組み(EPA(2003d)), Suter et al(2005)によるエンドポイントの整理を見ても、EPAのsiteに関しては実際に生育する生物種に関して評価するという態度と、欧州のgeneric・一般的評価の溝は深そうである。

#### iv. 2006年秋のEPAのワークショップ

10月31日から11月2日にかけて、International Workshop on Uncertainty and Variability in Physiologically Based Pharmacokinetic[PBPK] Models と銘打ったワークショップ(UVPKM)が開催される。着実に歩を進めつつあるようだ。

EPA の Source-to-Outcome Continuum のイメージ図 Frey(2005)による



環境への排出から → → → → 有害性惹起まで

**Glenn Suter (EPA)の報告** 2006年2月WS：今後、検討の必要がある項目

- 確率と不確実性：段階的手法などは開発されてきた。Joint Probability の手法を使う点ではヒト健康影響評価に先んじている
- 生物組織のレベル：規制される側と学者はより高いレベルで評価したいと考えている。しかし、EPA は、評価しやすく意思決定者や公衆にもわかりやすいので個体レベルで評価している。「個体を保護しても」と批判される
- 環境生態の疫学：すべての影響は明確になるわけではなく、因果関係の決定は難しい
- 証拠の重み：利用できる証拠はすべて利用したいが、重み付けが主観的だという批判がある
- コスト-ベネフィット解析：ベネフィットを金銭で表現しようという動きがあるが、その前にベネフィットを定量評価する必要がある
- 環境生態影響評価の比重を増やす：ヒト健康影響評価に重みがある

**Suter et al(2005)のエンドポイントの問題**

Assessment endpoint エンドポイント = Attribute 特性・属性 + Entity 実在・本体  
 各レベル 1 vs 多数  
 個体・個体群・群集・生態系

		HHRA ヒト健康リスク	ERA 環境生態リスク
生物体レベル organism-level			
1：個体	individual	死あるいは傷害の確率 例：最大の暴露を受けた個人 個人リスク	死あるいは傷害の確率 例：危惧種の個体 あまり使われない 稀に
多：個体群	population	死あるいは傷害の頻度 死者数・傷害者数 集団リスク	死あるいは大きな変態の頻度 成長あるいは繁殖性の減少
個体群レベル population-level			
1：個々の群		－ 不使用	全滅，生殖，豊富さ
多：一群		－ 不使用	あまり使われない。(例：絶滅の速度あるいは生殖なし)

## II. 欧州での動き

### i. EC の技術解説書 TGD での記述

- ・作業場暴露評価で Fehrenbacher ら(EPA)がモデル推算にモンテカルロ法を使用したことに言及している。
- ・環境生態影響評価では, SSD による方式を導入する. 条件の揃った慢性/長期試験の NOEC データの 5% SSD を 1~5 の assessment factor で割って PNEC とする.

### ii. EC REACH 関連

Verdonck et al(2005)は, EC の新しい化学物質管理システム REACH をめぐる議論の中で, これまでとこれからのリスク評価のイメージを右の図のように描いている.

- ・決定論による評価: 安全側の 1 点評価で RQ リスク比を算出する
- ・現在の EU のリスク評価(TGD): 暴露も影響も分布データを評価するが, その過程で安全側の PEC, PNEC として判定する
- ・PRA: 分布ありデータの処理で(たとえば 2-D モンテカルロ法)で, リスクの確率と信頼限界幅を出力する.

PRA は透明性が上がるが, 決定論による安全側の評価がはずれて, リスクマネジメントでの precautional な判断をする比率が上がるというイメージである.

REACH は, その具体的実施に向けて最後の議会での審議が続いているが, これまで行政が実施してきた既存・あるいは新規の化学物質のリスク評価を事業者が実施することになる点に大きな変化がある. すでに, RIP(REACH Implementation Program)で, 各実施者に対する技術解説書(EC(RIP3-1b))が作成されつつある. 最終版はまだ公開されていないようであるが, 不確実性評価の部分は, 生態環境影響評価で SSD を推進しているオランダ RIVM の Tom Aldenberg が執筆していることを考えると, PRA の比重が大きいものになる可能性が強い.

### iii. ECETOC の TRA Targeted Risk Assessment ECETOC(2004)による

ECETOC は Tier0, 1, 2 の 3 段階で詳しさを上げていくシステムを開発し提供を始めている. REACH 対応を意識しているとすれば, ii と若干の温度差がある.

- ・0: 定性的なマトリックスによるランキング法. false negative が無いように注意する.
- ・1: EUSES による一般的シナリオでの初期評価
- ・2: より具体的な条件でのリスク評価. ケースバイケースで, GREATER のような複雑なシステム, あるいは確率論的モデルの使用も検討する.

また, この技術文書の Appendix EE では, 水生生物に対する TTC(Threshold of Toxicological Concern)として PNEC に相当する無毒性値の導出を検討している. ECETOC でまとめているデータベースを解析して,

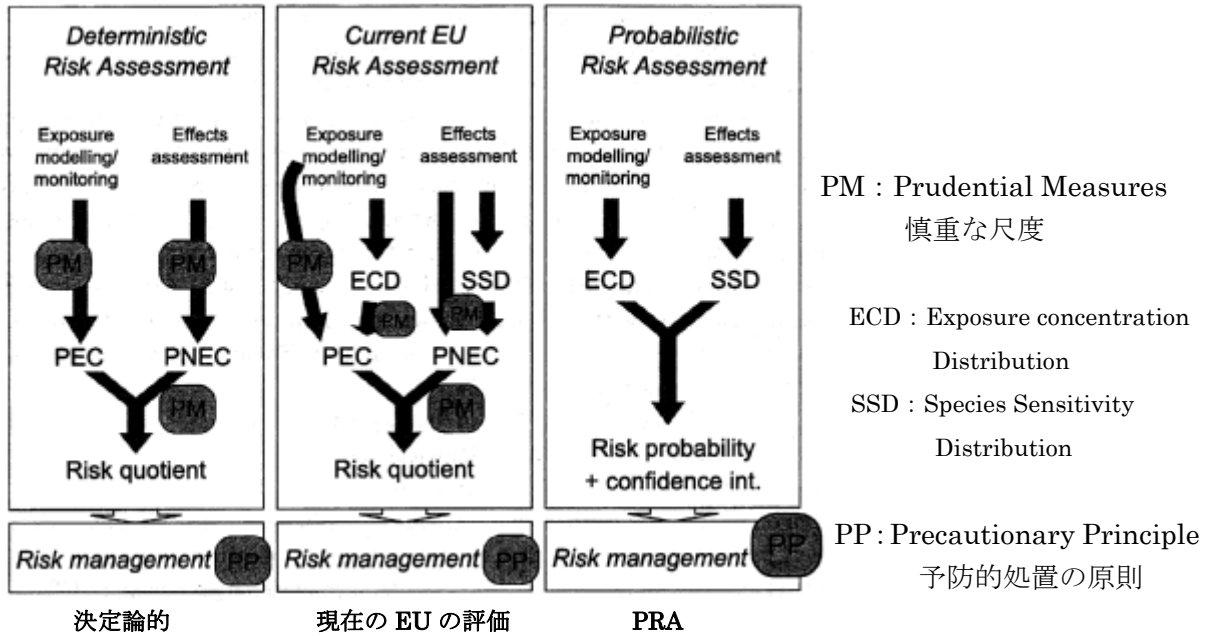
MOA(Mode Of Action)の 1 ~ 3 に相当する一般化学品には,  $0.1 \mu\text{g/L}$   
MOA が 4 の特別な作用がある物質(この場合は薬物)には,  $0.01 \mu\text{g/L}$

を提案している.

右の図に, データ解析に用いた NOEC(急性毒性値から外挿)の累積分布図を示す. このような解析を実施できるデータ集積の実績を評価すべきであろう.

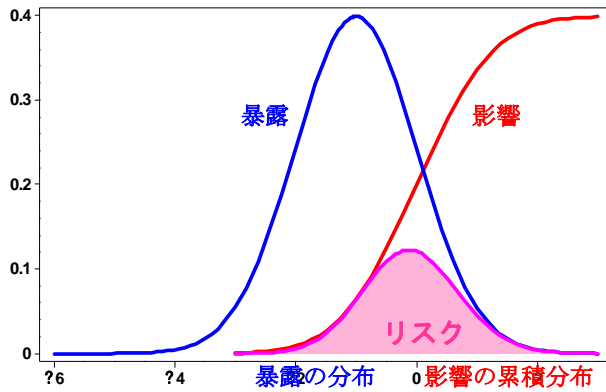
リスク評価のレベルとリスク管理の性格

Verdonck et al(2005)より



REACH の技術解説書に見る PRA のイメージ

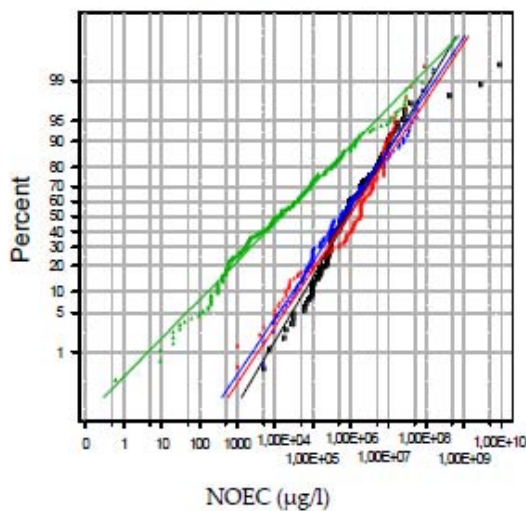
EC(RIP3-1b) p.744 より



健康影響も環境影響も一般論として

ECETOC のデータ解析

b) Lognormal base 10 Probability Plot for NOEC (µg/l) by MOA  
ML Estimates



魚(Fathead minnow と Guppy)に対する急性毒性値と application factor から導いた NOEC の累積分布

緑 : MOA 4 (薬物)

赤・青・黒 : MOA 1 ~ 3 一般化学品

参考

- 1 : 不活性な物質 (inert, baseline toxicity)
- 2 : やや活性な物質 (less inert)
- 3 : 反応性物質 (reactive)
- 4 : 特定の作用がある物質 (specifically acting)

この場合は薬物

## v. その他

EC 全体の共同作業として EUFRAM, ARAMIS などの枠組み作りが具体化されつつある。フランスの INERIS, ベルギーの Ghent 大学, 英国の Sheffield 大学の研究者たちが, Bayes 法と MCMC の組合せたシステムの開発・利用・啓発に積極的に取り組んでいることが注目される。

## vi. まとめ

従来, 定量的なリスクアセスメントという意味では, 欧州は米国に遅れをとっていた感があったが, 分布データの統計処理による評価という分野では, むしろ進んでいる感がある。多くの専門家が共同して開発する体制とともに注目に値する。REACH で, PRA への要求が高まっても, こなしていく力はあるようである。

## III. CRM での利用

第4章で状況をまとめた。超過確率による評価は定着したとして, 次をどう進めるかの議論が必要である。

## 6.3 そして, これから

ここで取り上げたいいくつかの手法は, 合理的な判断のための定量的なリスク評価を具体的に深めるためには欠かせないものであろう。海外の動向をよく把握してキャッチアップするとともに足りないものを開発する必要がある。

米国では, 2005年7月の SOT の PRA WS などを軸に, 新しい展開がありそうである。

EPA はヒト健康影響評価では, ORD の Computational Toxicology をベースに, 長期研究計画 Multi-Year Plan HHMYP(EPA(2006))を実行中である。

キーワードは,

- Source-Exposure-Dose-Effects Continuum
- BBDR : Biologically-Based Dose Response
- Systems Biology である

などである。

暴露も, ヒト健康影響も, 環境生態影響も PRA として進める方向であろう。

欧州の動向も注目すべきである。EC としてのいくつかの共同作業が結実しつつある。なぜか盛んな統計処理手法の応用がさらに進めば, 米国に劣らない勢力となろう。

とりあえずの具体的な取り組みとして, 次が考えられる。

①PB-PK モデルと Bayes+MCMC の使いこなし

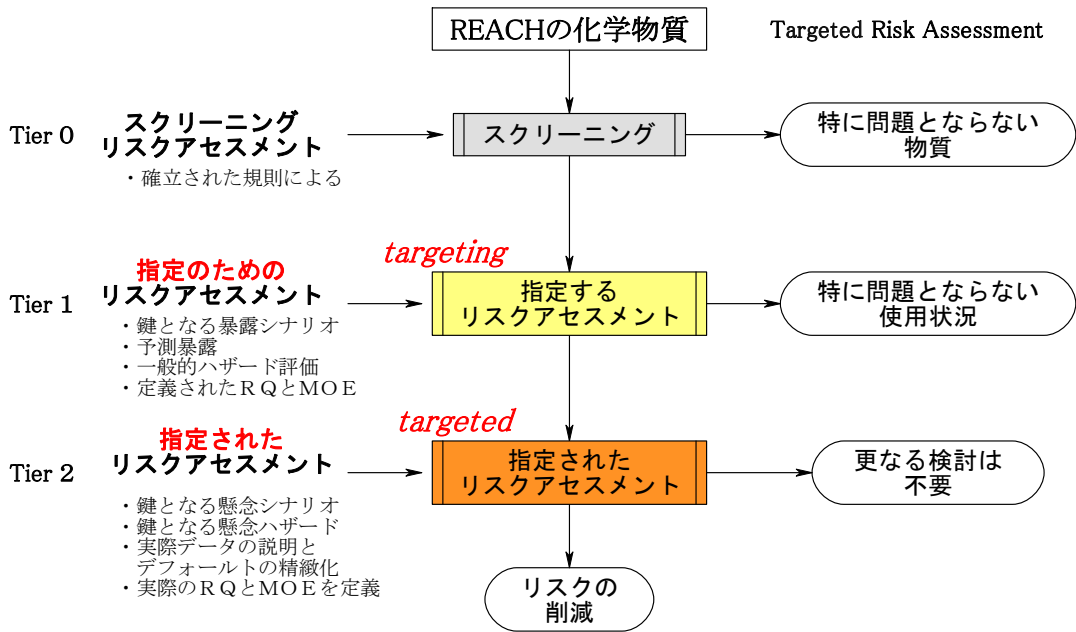
②データベースの充実:

暴露係数ハンドブックの発展, あるいは補足として, 例えば, 各変数の分布型のデータベース。文献収集だけでも進めて必要なときに利用できる体制を作る



**ECETOC の Targeted Risk Assessment の概念図**

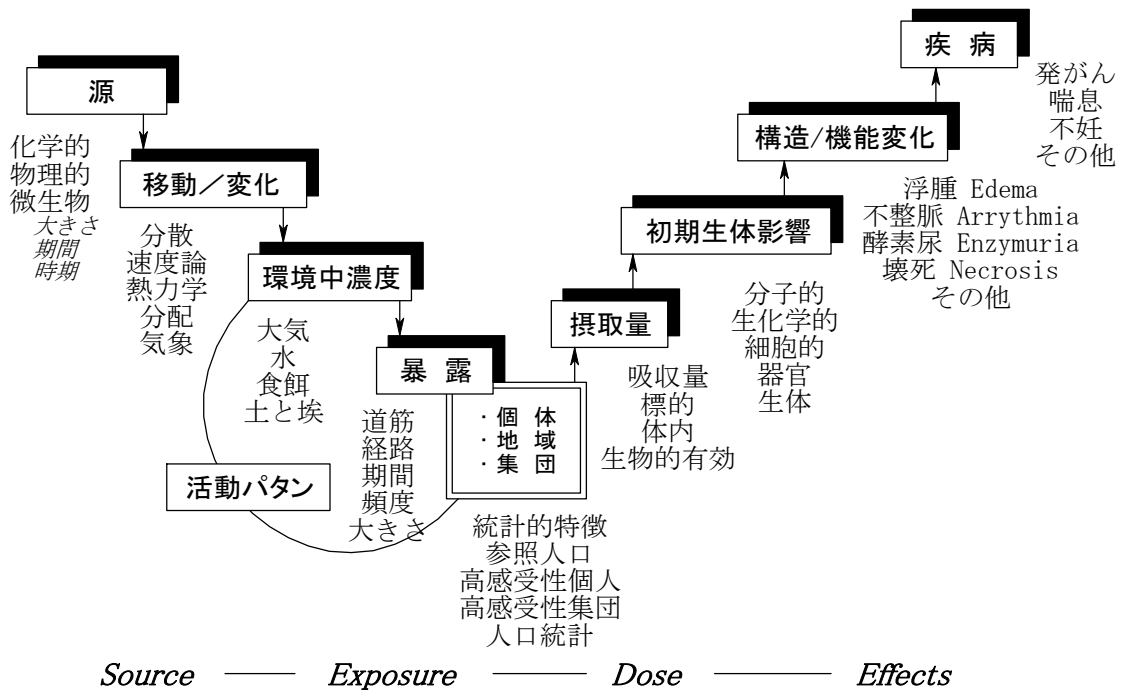
ECETOC(2004) p.6 より



**米国 EPA の Human Health Research Program Multi-Year Plan (FY 2006-2013)**

ヒト健康リスク評価の科学的要素

EPA(2003)より



環境生態リスク評価へのPRAの適用 バリアとブリッジ 障壁と解決策 Hart et al(2005)

Barriers	結果として	Bridges	考え方
新規で複雑 簡単でない 専門家の不一致	実施と評価の専門性不足 解の black box への不信 多様性を強さにすべき つまらない喧嘩は弱める	ガイダンス・訓練・使いやすいツール 包括的なツールボックスを作る	非専門家でもルーチンで使えるように いろいろな方法を含む 真の弱点を明確にして取組む
大きなデータベースが必要との認識	限定された実施例 “最小サンプル数”の曖昧な議論	実在のデータセットに対する戦略の展開	サイズはその不確実性への寄与の理解ほど重要でない
エンドポイント選択が難しい 図あり	科学者一狭く一定量の 管理者・関係者一広く一定性的	リスク管理者の質問に答えよ	正しい質問への不確実な答 > おかしな質問への精密な答
コミュニケーション	・選択肢が多すぎる ・エンドポイントがピンとこない ・実施者と説明者が異なる ・形式や図が不十分 ・知識の差	協奏的な研究/開発努力	有効な手法を選んで標準化する 成功物語を使う 社会科学からにインプットで最適化する
不確実性の否定	科学者は認めたくない 意思決定者は関わりたくない	リスク解析とは不確実性そのものだ	自分の無知を知らないことはなお悪い
方法が未熟	・正規分布にUをサンプリング? ・分布の形 ・相互依存性 相関性 ・専門家の判断/主観的不確実性 ・専門家間の不一致	開発・実行・公開あるのみ	PRA と他の手法との混合
全体構成の不ぞろい misspecification of ensembles	不適切な入力分布→無意味な出力	組合せの明確化に注力 specification	具体的内容の整合性
暴露評価と影響評価の分離		統合した解析	
データ利用の制限 access		利用促進と不確実性の明確化	
コスト		解説・訓練・容易なシステム	
PRAの標準化が未熟	premature	段階的に実施する戦略	phased

SOT Contemporary Concepts In Toxicology CCT のプログラムと議論の内容 July 25-27, 2005  
 Probabilistic Risk Assessment (PRA): Bridging Components Along the Exposure-Dose-Response Continuum

Session	who	what	コメント
1 Exposure Risk Assessment	Rory B. Conolly, Sc.D. CIIT→NCCT(EPA) Scott Farrow, Ph.D. Chief <b>Economist</b> GAO:Government Accountability Office M. Granger Morgan, Ph.D. H. Christopher Frey, Ph.D. Univ. North Carolina	2 : Computational Toxicology and New Directions in Risk Analysis 3 : Federal Perspectives on Integrating Risk Analysis and Regulation 4 : Historical Perspectives on PRA and Defining the Path Forward 5 : State of the Science	E-D-R Continuum, Baird・Slob, Bois 紹介 Systems Biology, PRA 応用の期待 自分の仕事の詳しい紹介から 全体の概観としてよし ・実験データ統計・判断による統計・他の定量 的方法・定性的手法・感度解析・シナリオ のU・モデルのU・コミュニケーション Bayes 法の意味付け 暴露にばかり詳しい 分割されてきた 暴露データの共通化で効率的に POM : Person Oriented Modeling ・過去 10 年でかなりの進歩あり ・PrExpoModel は PBPK モデルを支援可能 ・個人 person の具体的記述が肝要 広い立場からの確率とリスク ・2nd order MC の概念図 ・linguistic な U ・Experts の諸問題 ・リスクは社会の文化の問題
2 Ecological Risk Assessment	Paul S. Price, M.S. Kenneth T. Bogen, Dr.PH. and Alison C. Cullen, Ph.D. Mark Burgman, Ph.D. Andrew Hart, Ph.D. Dwayne Moore, Ph.D. and Glenn Suter, II, Ph.D.	6 : Successfully Overcoming Challenges: Barriers and Bridges Facilitated Discussion 7 : State of the Science Overcoming Challenges: Barriers and Bridges	

B&B : いくつかの観点で PRA に関する  
 Barriers と Bridges を対比して表にまとめた  
 各種手法の review Slob, Bois その他  
 Hattis の警告 p.28 ↓  
 ・測定エラーも含めて V を過大評価の傾向  
 実際のリスク評価には誤差は無関係  
 ・気がつかない U を無視して過小評価 :  
 例 : 集団サンプルの無視部分  
 臨床試験における Bayes 法の応用  
 Power Point 157 枚

9 : State of the Science

Lorenz Rhomberg, Ph.D.

3 Human Health Risk  
 Assessment and  
 Medical Decision Analysis

Greg Campbell, Ph.D. and

Dale Hattis, Ph.D.

Facilitated Discussion

Donald A. Berry, Ph.D

10 : Successfully Overcoming

Challenges: Barriers and Bridges

12 : State of the Science

D. Warner North, Ph.D.

4 Cost:Benefit/Multi-Criteria  
 Decision Analysis Applications

Timothy Barry, Ph.D.

Successfully Overcoming

Challenges: Barriers and Bridges

Adam M. Finkel, Ph.D. and

Igor Linkov, Ph.D.

Facilitated Discussion

促進のための議論

Panel Reports and Discussion

Exposure Assessment

Ecotoxicological

Health Risk Assessment

Cost:Benefit/Multi-Criteria

Decision Analysis

M. Granger Morgan, Ph.D. Meeting Summary

Rory B. Conolly, Sc.D., Scott Panel Discussion:

Farrow, Ph.D., and M.

Granger Morgan, Ph.D.

詳細リスク評価テクニカルガイダンス

－ 詳細版 その4 －

分布のあるデータの処理 － より定量的なリスク評価のために

付録Ⅰ．分布型の選択

付録Ⅱ．モンテカルロ法

付録Ⅲ．サンプリングの方法

付録Ⅳ．Bayes 法

付録Ⅴ．MCMC

付録Ⅵ．測定データそのもののバラツキ

## 付録 I . 分布型の選択

「分布データの処理」という言葉は直ちにモンテカルロ法の適用を思わせるが、その前にその分布の型を決める必要がある。そのための重要なデータの選択、実施に利用できるデータの吟味などの予備検討については、本文第3章で EPA のスーパーファンドのためのリスクアセスメントガイダンス文書 EPA(RAGS3A) Appendix B から簡単に項目をまとめた。

ここでは、同じガイダンス文書で詳しく記述されている考え方の流れと一部の表の内容を紹介する。分布型の選択・決定の前に十分な予備検討が必要であることがわかる。これは、実際のケースについて実践的に検討を深めて身につけるしかないだろう。

EPA は別にワークショップのまとめ EPA(1999)を公表しているが、いわばこの分野の専門家が各種の問題点を確認しあったものである。細かい手法の吟味には参考になるかもしれない。

### i . 事前検討

#### B.1.0 考え方を明確にする

潜在的に重要な V と U の源を検討し PDF が必要か否かの決定。与えられているフローチャート図(右ページの図)に基づいていろいろな案を吟味。決定過程を文書化する

#### B.2.0 事前の感度解析 重要・必要な変数の選択

#### B.3.0 なにを代表して表現するのか

##### B.3.1 集団とサンプリング

##### B.3.2 V と U の区別

#### B.4.0 データが存在するのか

##### B.4.1 代表するデータとは？

##### B.4.2 専門家の判断の役割

### ii . 当てはめ : fitting

#### B.5.0 データの分布の当てはめ

##### B.5.1 基礎にあるメカニズム

##### B.5.2 EDFs : 経験的分布関数

##### B.5.3 グラフによる分布の選択

##### B.5.4 分布型のパラメータの推定法

##### B.5.5 変数あるいはパラメータ間の相関関係の扱い

##### B.5.6 検証データ

##### B.5.7 区切り 枝落とし

### iii . 質の評価 : テスト

#### B.6.0 fit の質の評価

##### B.6.1 テストの意味

##### B.6.2 どういう方法があるか

##### B.6.3 注意点

##### B.6.4 分布の裾の正しさ

### iv . 選択法のまとめ

#### B.7.0 現状の知見に基づく確率分布の選択 付録-4 ページの表(原資料 p.B-36 表 B-4)

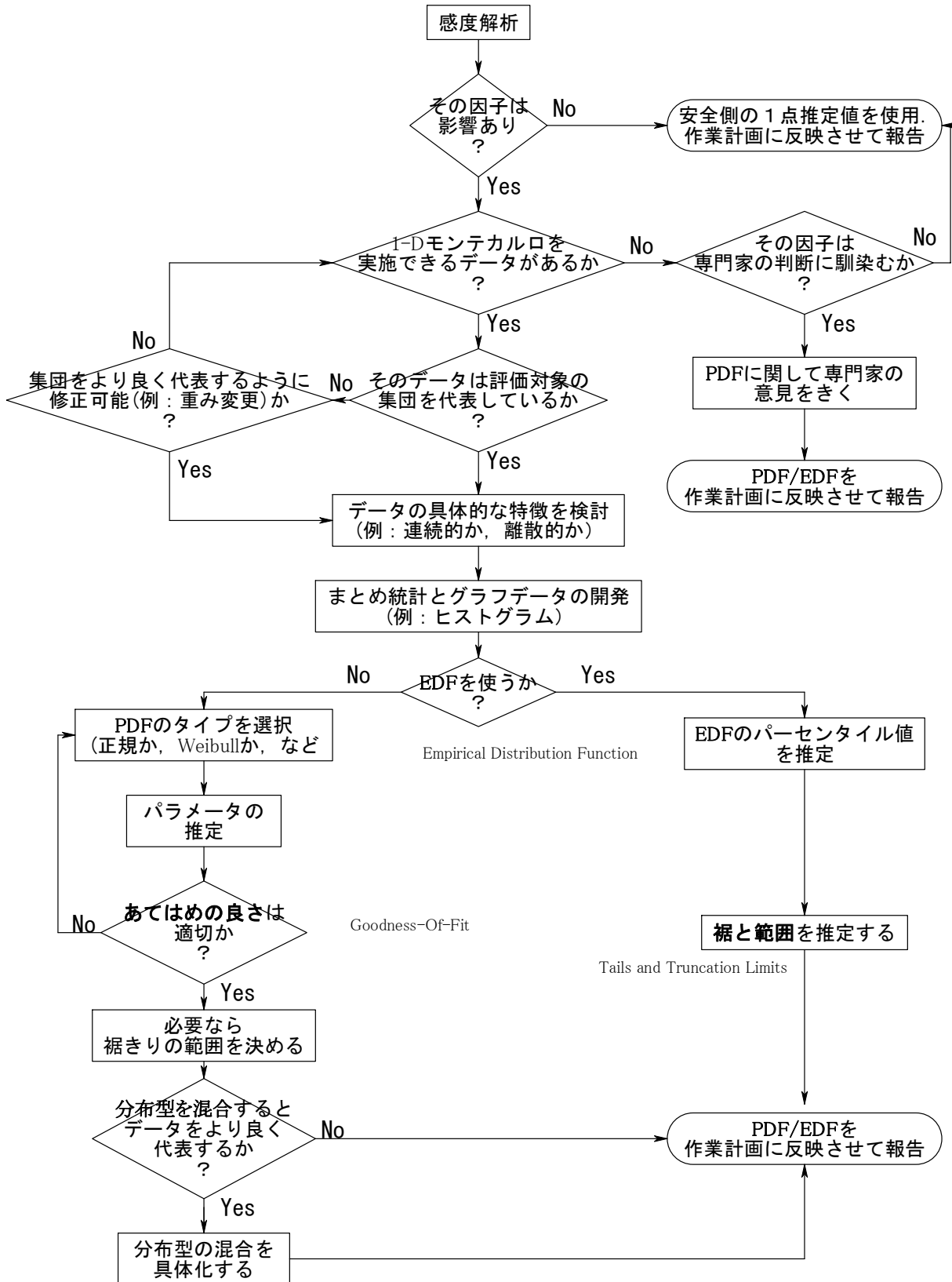
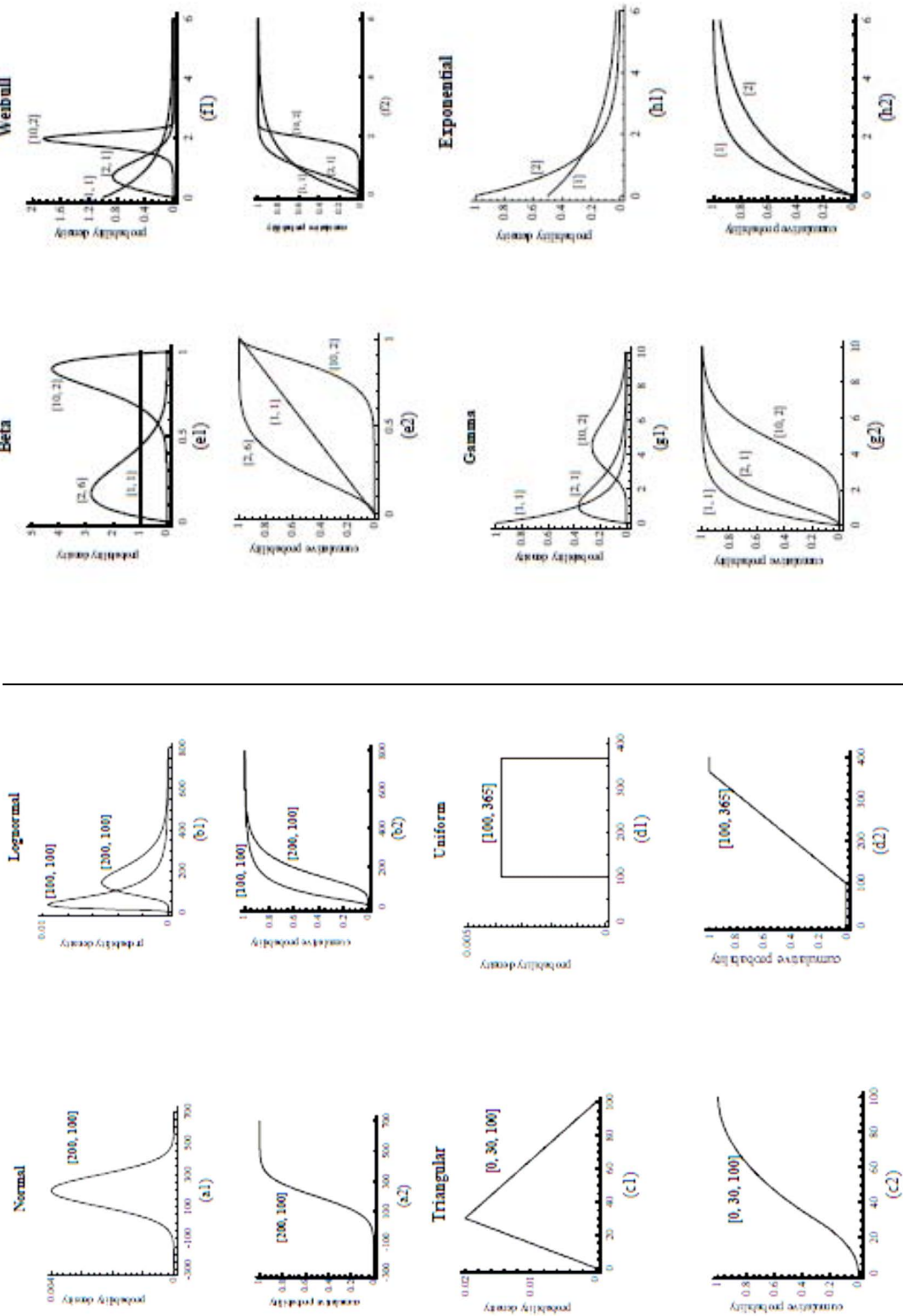


表 B-4 利用可能な情報に基づいて PRA を実施するための戦略 case 1 (情報量が最大)で望ましい手法を下線付きで示す

	case 1		2		3		4	
	多い	→	3 ~ 5 の統計量	情報 の 量	→	少ない	→	統計量ひとつ
データの入手性	生データが充分多いか、 6つ以上の%値あり	→	3 ~ 5 の統計量	情報 の 量	→	少ない	→	統計量ひとつ
分布タイプの選択	マイナスなしの連続量： なんでも可 <b>範囲あり Bounded：</b> beta, Johnson の SB	→	マイナスなしの連続量 Nonnegative Continuous： 対数正規, gamma, Weibull <b>範囲あり Bounded：</b> beta, Johnson の SB	情報 の 量	→	少ない	→	専門家の判断で ケースバイケース
パラメータ推定 フィッティング 法の選択	最尤法 回帰法 モーメント一致法	→	可能な統計につき平均絶対%誤差 の最小化 (MAAPE：Minimize average absolute percent error)	情報 の 量	→	少ない	→	2 パラメータ PDF と可能な統計 との厳密な一致 exact
フィットの質の 評価	グラフ的方法 P-logQplot, P-Qplot, 残渣 誤差 plot, P-Pplot, Q-Qplot <b>GoF</b> テスト <u>Anderson-Darling</u> , K-S, $\chi^2$	→	グラフ的方法 P-logQplot, P-Qplot <b>GoF</b> テスト $\chi^2$ , parametric bootstrap で MAAPE の p-値を推定(サンプルサ イズが分かれば)	情報 の 量	→	少ない	→	グラフ的方法 PDFs と CDFs の比較解析によ る判断
パラメータ不確実 性の推定	大サンプル 漸近的正規性を仮定 中サンプル nonparametric bootstrap 小サンプル parametric bootstrap	→	<b>Parametric bootstrap</b> 適合した分布を使ってランダムサンプルを発生(サンプルサイズが分か れば)	情報 の 量	→	少ない	→	



分布型の例



確率密度分布

累積分布

確率密度分布

累積分布

表 B-2 PRA 使用に選ばれる分布型の例 p.B-13

分布型	根拠 mechanistic basis	例
ベータ	上下に限界がある連続的でランダムな変数を記述する. 非常に柔軟な形と り得るがメカニズムとしての基礎があるわけではない	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 吸収分率 0~100%</li> <li>・ 個人が室内で過ごす時間比</li> <li>・ 慢性動物試験で腫瘍発生(あるいは他の定量的結 果)の動物数</li> </ul>
Beta $\beta$		
二項	以下の過程で生じる離散的な変数を記述する	
Binominal	(1)繰返し独立の試行の固定回数 $n$ で (2)各試行で 2 つの可能な結果(例: 成功と失敗)のうちの 1 つだけが起こる (3)一定の成功確率 $p$	
累乗	この分布はパラメータ $n$ : 試行回数, $p$ : 成功確率, $x$ : 成功回数で記述される ポアソン過程(後述)で回数をカウントする代りに, 2 つの連続して起こるラン ダムで独立な事象間の時間(あるいは距離)を測定する	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 つの放射線カウント間の時間</li> <li>・ 大きな台風間の時間</li> <li>・ 2 つの砲弾の着地点間の距離</li> <li>・ <math>k</math> 番目の放射線カウントまでの時間</li> <li>・ <math>k</math> 番目の大台風までの経過時間</li> <li>・ 環境媒体中の化学物質濃度</li> <li>・ 媒体に接触す る時間</li> </ul>
Exponential		
ガンマ	上に似ているが, ポアソン過程で $k$ 番目の出来事までの時間を測定する点だ けが違う. $k=1$ では累乗となる.	
Gamma $\gamma$		
対数正規	多数のランダムな変数の積算, あるいは, それらの数の対数を加算しても同 等	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リスク評価式は積算なので, リスクの分布は一般 的に対数正規</li> <li>・ ガウス型ブルームモデル 多くのランダムな衝突による</li> <li>・ ある時間内での放射線カウント</li> <li>・ 神経細胞からの シナプスの伝達</li> <li>・ 固定半径内に落ちる砲弾の数</li> <li>・ ある月に大台風 が来る頻度</li> <li>・ 平均長さのパイプに孔が開く数</li> <li>・ シャワー水の滴半径</li> </ul>
Lognormal		
正規	独立でランダムな変数の加算で, 和の全体としての分散に大きく寄与する変 数がない場合. この結果は中央極限理論で確立.	
Normal		
ポアソン	出来事が互いに独立で空間的・時間的にランダムに分布している離散的な出 来事の生起頻度を数える時に観察される. サンプルサイズ $n$ が大きく, 確率 $p$ が小さいときの 2 項分布を近似する.	
Poisson		
三角	PDF は三角形でパラメータはあり得る両端値と最尤値(つまり mode)を示す.	

Triangular 一様	これは、メカニズムによるというより限られた情報によるランダムな変数を記述する「粗い」確率モデルである	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シャワー室の平均換気率</li> </ul>
Uniform	PDF は矩形でパラメータはあり得る両端値を示す。これもメカニズムによるというより限られた情報によるランダムな変数を記述する「粗い」確率モデルである	<ul style="list-style-type: none"> <li>・家庭での換気率</li> </ul>
ワイブル Weibull	はじめは信頼性と製品の寿命試験で、故障率が時間で変化する部品の故障までの時間、あるいは寿命のモデルとして提案された。非常にフレキシブルなモデルでいろいろな形をとる。故障率が時間で変らなければ、ワイブル分布は冪乗分布となる	<ul style="list-style-type: none"> <li>・累乗とガンマ分布の例が相当</li> </ul>

## 付録Ⅱ. モンテカルロ法

### 1. 原理

可能性のある分布から、分布密度を反映させつつランダムにデータを抽出し、その値を使って計算結果を得る。これを多数回繰返して、結果のデータの分布状態を推算する。

i. 例えば、円周率 $\pi$ を求める問題

- ① 中心(0,0), 半径1の円を想定する.
- ② 範囲が $x = -1 \sim 1$ ,  $y = -1 \sim 1$ の乱数を発生させる. 試行カウントを1増やす.
- ③ 原点からの距離  $r = \sqrt{x^2 + y^2}$ を計算する.
- ④  $r < 1$ なら OK として1をカウントする.
- ⑤ OK のカウントを試行カウントで割り, さらに4で割る. この値が仮の $\pi$ である.
- ⑥ ②~⑤以下を繰返す.
- ⑦ 試行カウントを充分大きくとれば, 仮の $\pi$ の値は真の値(3.14159...)に近づく.

ポイントは, 以下の3点である.

- ・計算のアルゴリズムが決まっている

1辺が2の正方形(面積4)内の任意の点のうち, 半径1の円(面積 $\pi$ )内に入る比率が $\pi/4$

- ・一様乱数を発生させる

ふつうのパソコンソフトで提供される乱数発生ソフトには, その一様性などに若干の問題があるといわれるが, ふつうのシミュレーションでは問題にはならないであろう.

- ・充分大きな試行を繰返す

問題の精度をどこまで求めるかによるが, 通常は, 1000回から10000回でまとめる.

ii. 化学物質のリスク評価では, 例えば, 各種媒体からの生涯平均摂取量を推算する場合に,

$$I = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

I: 摂取量 mg/day    C: 媒体中濃度 mg/kg    ED: 暴露期間 year

CR: 媒体接触量 kg/day    BW: 体重 kg    AT: 平均期間 year

EF: 暴露頻度 days/year

で計算する. 各変数が分布ありデータで, かつ相互に独立である場合は, **それぞれの分布特性を反映したサンプリング**で変数の値を抽出する必要がある. そのための手順を示す.

各変数につき,

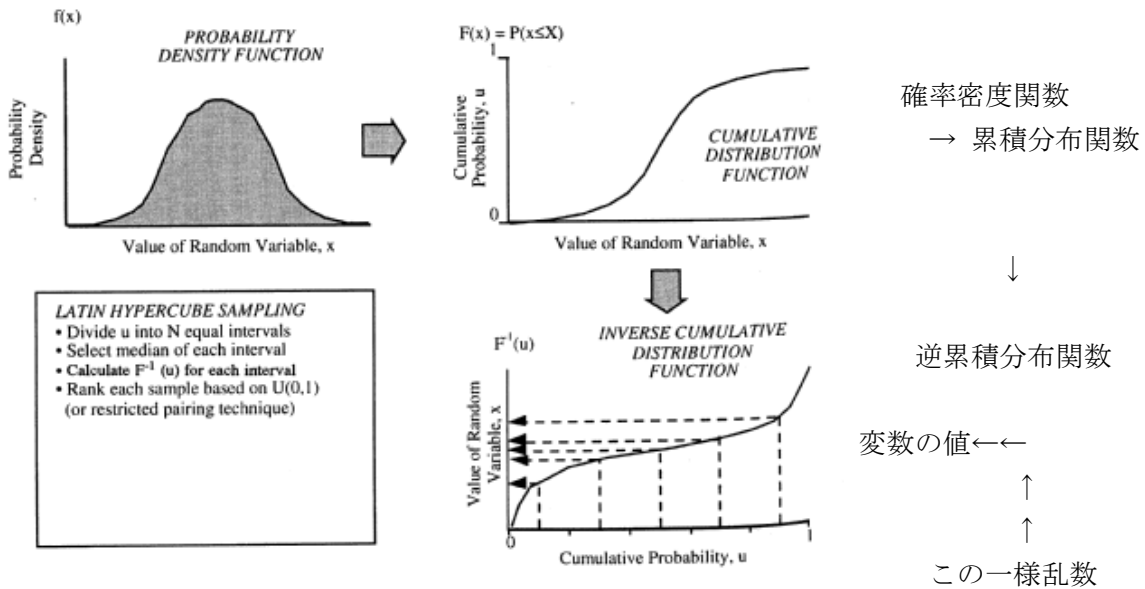
- ① 分布型を決めて, 確率密度関数を確定する
- ② 確率密度関数の**累積密度関数を求め, さらにその逆関数**を決める
- ③ 各変数につき, 一様乱数を発生させ, その乱数に対応して, 逆累積密度関数から変数の値を求める
- ④ 各変数を用いて, 計算式から求める結果を得る
- ⑤ ③~④を繰返す.
- ⑥ 繰返し回数を充分大きくとれば求める結果の分布が得られる.

ここでのポイントは, 以下の3点である.

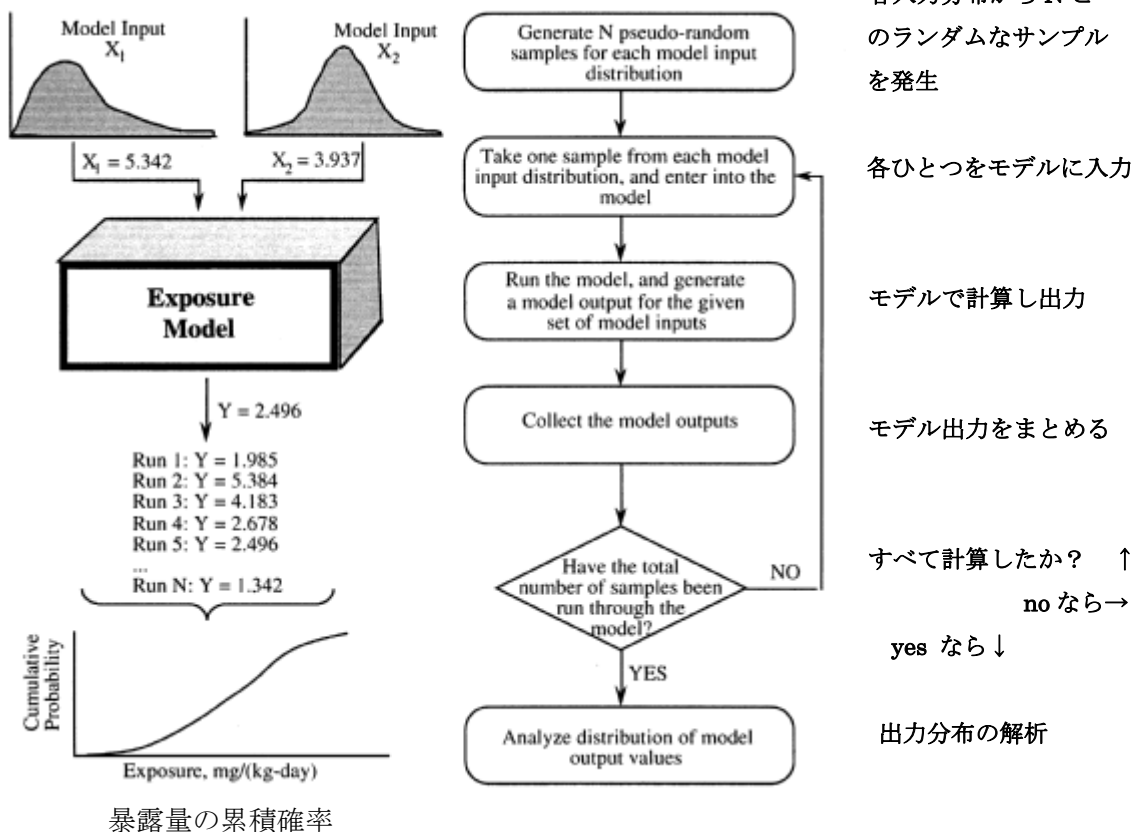
- ・分布型の決定
- ・累積密度関数とその逆関数の決定
- ・乱数を発生させて, 分布型に対応する頻度で計算する

原理図 Cullen et al(1999) p. 200,208

原典は Frey(1992). あるいは Morgan et al(1990)か??



**モンテカルロ法の流れ図**



## 2. 1-D と 2-D V と U の分離

前節で述べたモンテカルロ法では、複数の変数から計算される結果は、最後の図で累積分布として示したように、その変数の分布一つまり、結果の濃度の分布—変動性 V である。

しかし、計算式と変数の内容を吟味することにより、いわゆる不確実性をも評価することができる。1-D(1次元,あるいは1段階モンテカルロ法)に対して、2-D(2次元,あるいは2段階モンテカルロ法)と呼ばれる手法である。

変数データの分布を、変動性 V のみで表現できるものと、不確実性 U を含むものに分けて、U を評価するループと V を評価するループの2段階にわけるという手法である。結果のグラフ出力の累積分布では、横軸方向が V の分布を、縦軸方向が U の分布を信頼限界の幅で示す。次々ページに出力イメージを示す。

本文の 3.2.3 で、その基本を解説したが、ここでは、RAGS3A chapetr 3 の記述に基づいて具体的な内容を解説する。分離の試みの変法としては、Rai et al(2002)がある。

## 3. 事例—暴露変数の不確実性の具体化 RAGS3A chapter3 の例

仮想シナリオ：土壌の摂食による汚染物質の取り込みによる発がんリスクの推定

$$Risk = \frac{C \times IR \times CF \times EF \times ED}{BW \times AT} \times CSF_{Oral}$$

C : 土壌中濃度 mg/kg      ED : 暴露期間 year

IR : 土壌摂食量 mg/day      BW : 体重 kg

CF : 換算係数  $10^{-6}$  kg/mg      AT : 平均期間 year

EF : 暴露頻度 days/year      CSF : 経口発がん SF

### 変数の Uncertainty の表現法 原文 Table 3-1

変数が少なければ 1-DMC のほうが使いやすく、説明も簡単である。しかし、同時に多くの変数が影響するのなら 2-DMC が必要となる。1-DMCA で、ある変数の PDF<sub>u</sub> と他の変数の PDF<sub>v</sub> を結合することは適切ではない。2-DMCA で結合できるが、**V の表現と U の表現を明確に区別する必要がある。**

#### ・原文 Table 3-1 モンテカルロ法で変数の U を記述する方法

2～3個の変数だけなら multiple 1-D で U を推定できる。

① 1点で代表 例えば、95%UCL

② PDF<sub>u</sub> から複数の推定値(例えば、95%下限界値 95%LCL と、平均値と、95%上限界値 UCL)

③ PDF<sub>u</sub> で表現する

parametric PDF<sub>u</sub> : 例えば平均の分布を、パラメータ(平均  $\mu$  と分散  $\sigma$ )で表現する

non-parametric PDF<sub>u</sub> : 例えば、bootstrap サンプルングで表現する

#### ・原文 Table 3-2 1-D MCA and 2-D MCA の例

仮想シナリオ：土壌の摂食による汚染物質の取り込みによる発がんリスク推定

V の要因として2つ=PDF<sub>v</sub> EF と ED frequency と暴露年数 三角分布とする

U の要因として2つ=PDF<sub>u</sub>

IR mg/kg : 3つの異なる研究で、50,100,200 の同様にあり得る値 → 一様分布とする

ED years : site-specific な調査からは max 年数が 26 という。しかし、40年というデータもある → 一様分布とする min26年 max40年

問題：分布型の選択は議論があるが、予備シミュレーションと考えても良い。

・予備シミュレーションで、・感度解析 ・見極め ・主要要因の決定が 可能

原文 Table 3-1 変数の U 不確実性の表現の手法

アプローチ	モデル入力例	方法	モデル出力の例
1点推定	・95%上限	1-D MC	リスクの PDF <sub>v</sub>
多点推定	・95%下限 ・サンプルの平均 ・95%上限	1-D MC	リスクに対して3つの PDF <sub>v</sub> リスク分布の各%値に対し 90%信頼限界, 90%CI だけが単 一変数の U を説明する
パラメータによる PDF <sub>u</sub>	Student の t-分布から サンプル分布による 平均の PDF <sub>u</sub>	2-D MC	リスクに対し PDF <sub>v</sub> CI は, 変数の U を反映する
パラメータによらな い PDF <sub>u</sub>	ブートストラップ 再サンプ リング法による平均の PDF <sub>u</sub>	2-D MC	U に関しては上と同じ

仮想シナリオにおける 1-D MC と 2-D MC の具体例 case 1 ~ 4 まで

変数	入力タイプ	1-D MC			2-D MC
		case1	case2	case3	case4
C mg/kg	1点推定	500	500	500	500
IR mg/day	1点推定	50	100	200	
	1点推定のため に PDF <sub>u</sub>	--	--	--	一様(50,200) a ↓
CF kg/mg	1点推定	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>
EF days/year	PDF <sub>v</sub>	三角分布 min=200 mode=250 max=350	三角分布 min=200 mode=250 max=350	三角分布 min=200 mode=250 max=350	三角分布 min=200 mode=250 max=350
ED years	PDF <sub>v</sub>	T-対数正規 mean=9 stdv=10 max=26	T-対数正規 mean=9 stdv=10 max=33	T-対数正規 mean=9 stdv=10 max=40	T-対数正規 mean=9 stdv=10 max=PDF <sub>u</sub> ↓
	PDF <sub>u</sub> PDF <sub>v</sub> のパラメータ	--	--	--	max~ 一様(26,40) b ↓
BW kg	1点推定	70	70	70	70
AT days	1点推定	25550	25550	25550	25550
CSF (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	1点推定	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1</sup>

a : RME の 1 点推定における不確実性は, パラメータ(最小, 最大)で定義する一様分布

b : 対数正規分布の上限に関する不確実性を, PDF<sub>v</sub>においてパラメータ(平均, 標準偏差, 最大値)で, パラメータ(最小, 最大)の一様分布で最大に対する PDF<sub>u</sub> を定義する

#### 4. シミュレーションの実行と出力

##### • 1-D MCA

case 1 から 3 の 3 つのケースについて、各 10,000 回の繰り返し計算の結果が右の上の図である。サンプリングはラテンハイパーキューブ法による。

不確実性 U の要因は、IR の幅と ED の最大値の幅について設定された(既述)。

これらの U の結果として、リスクの値の幅が得られた。

右ページ上の図に case 1 ~ 3 の累積分布を示す。

95%値のリスク値の U による幅としては、赤線の幅  $7 \times 10^{-6} \sim 3.5 \times 10^{-5}$  となる

##### • 2-D MCA

上で述べた想定で、U に関する外側ループと V に関する内側ループをはっきりわかる

- 外側ループで 250 回 U に関する変数値を抽出する
- 外側の条件ひとつに対し、内側ループで V に関する変数値を抽出し 2000 回計算する
- 2000 点のリスク値の分布が得られる
- その累積プロットから min,5%,50%,95%,max が一組得られる
- 外側ループの 250 回につき、それぞれのデータの組が得られる
- 250 組の 50th を取り出して累積プロットすれば 右ページ中の図の曲線が得られる
- その 95th について範囲を示せば、図の box-and-whisker plot となる

ここまでは、計算に用いる変数に関する V と U の処理であったが、他にシナリオとモデルに関する不確実性の問題がある。

他の V と U の分離の試みとしては、Rai et al(2002)の報告がある。Overdispersion モデルと呼ぶもので、変数を U のみ、V のみ、U と V の 3 つのタイプにわけて解析する。付録-15 ページ下に結果のイメージ図を示す。

#### 5. 関連する問題

##### • 乱数発生の一様性

パソコンで発生させる乱数は、タネ seed の取り方などに問題があり、一様性には疑問がある場合もあるという。

##### • 累積密度分布グラフの作り方

Aldenberg et al(2000)の議論：方法に混乱がある。②の方法が、より根拠が大きい

n 個のデータを小さい方から並べたとき、i 番目のデータを縦軸のどこにプロットするか

- ①  $i/(n+1)$
- ②  $(i-0.5)/n$
- ③  $i/n$

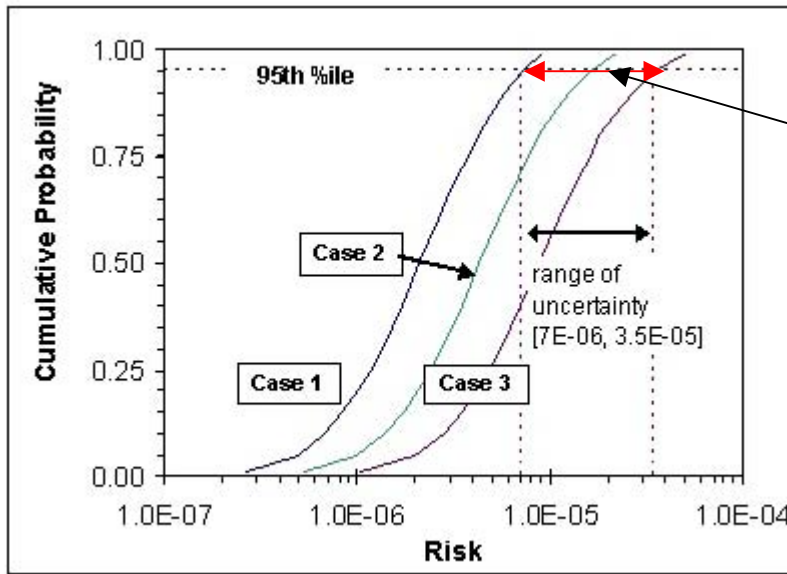
左から数えた  $i/n$  と 右から数えた  $(i-1)/n$  との妥協点である。

##### • 変数の独立性・あるいは相関性

モンテカルロ法に対する批判のひとつに、変数の独立性を前提としている、あるいは、相関があることを無視しているというものがある。この問題をここで議論することは不可能なので、例えば、Cullen et al(1999)のテキスト p.202~を参照されたい。

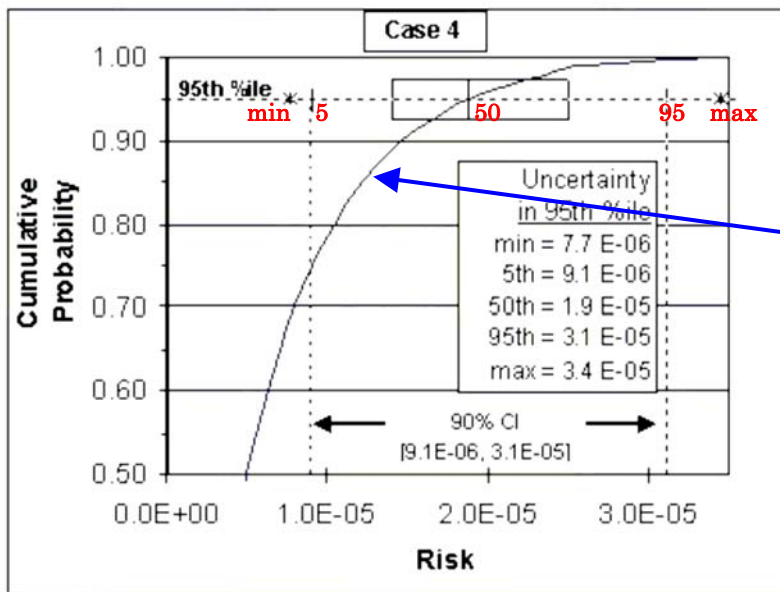


**multiple 1-D MCA の出力例**



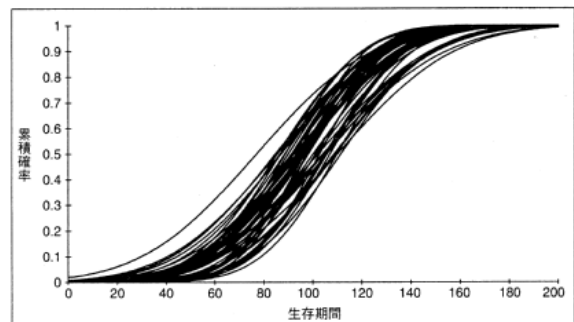
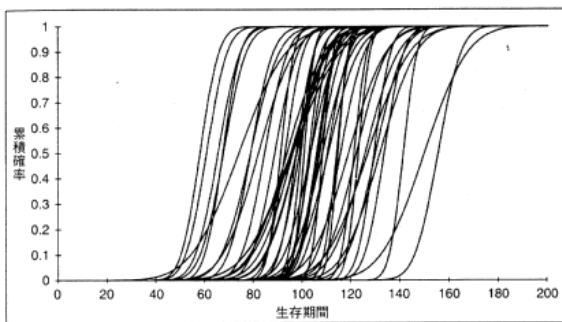
例の case 1 と 2 と 3  
 累積確率分布の 95%値  
 での広がり幅  
 $7E-06 \sim 3.5E-05$  が U

**2-D MCA の出力例**



リスク分布の中央傾向  
 50%値の CDF

**V と U の分離** ヴォース(2003)によるイメージ図



変動性 V を超える不確実性 U を伴うモデル

- 1本の横幅 = V << 全体の横幅 = U

不確実性 U を超える変動性 V を伴うモデル

- 1本の横幅 = V >> 全体の横幅 = U

## 6. モンテカルロ法に関する EPA の原則 Guiding Principle 1997 EPA(1997a)

かなり概念的にモンテカルロ法の利用に関するガイドラインを述べた文書である。はじめに、U と V に関するこれまでの関連 EPA 文書がまとめてあり有用である。早い進歩の最中にある分野なので、以下のものは最小限の原則であり、発展を縛るものではないという。

モンテカルロ解析の指導原理—全 16 項目

### i. 入力データと分布の選択に関して

1. 予備的な感度解析あるいは数値実験を行って、評価のエンドポイントと全体の V and/or U に重要な影響を与えるモデルの構造・暴露経路・モデルの入力と変数を決める
2. PA の使用は意味のある significant 経路とパラメータに限定する
3. データを使ってモデルに使う変数に対する入力分布の選択に資する
4. 代わりに surrogate データも適切に正当化され得るなら分布の開発に使用できる
5. 暴露モデル変数の入力分布の開発に経験的データを入手する場合は、環境サンプリングの基本を守るべきである。さらに分布の裾部分における情報の質に特に注意すべき
6. アセスメントの目的にもよるが、各種の方法を使って分布を開発すること、あるいは他の可能性のあるシナリオを選んで並列的に解析する点で、コンピュータによる解析に、専門家の判断も加えてよい。専門家の判断を入れるときには、そのことを明白に示すべきである

### ii. V と U の評価に関して

7. V と U の概念は別物である。ふたつは解析の中で独立に追跡・評価されるか、同じコンピュータ演算の枠の中で解析される。V と U を別に扱うことは、説明可能性と透明性を高めるためにも必要である。それらを独立に追跡する方法の決定は、各変数について場合に応じてなされなければならない。
8. モンテカルロ解析で V と U が処理されることに関しては方法論的な差がある
9. 統計モーメントの数値的安定性と分布の裾部分の検討にはいろいろな方法がある
10. U の源をすべて説明し解明するには評価者の能力に限界がある。評価者は、U の領域をはっきりさせ、定量的にも定性的にも解析の中にそれを含めるべきである

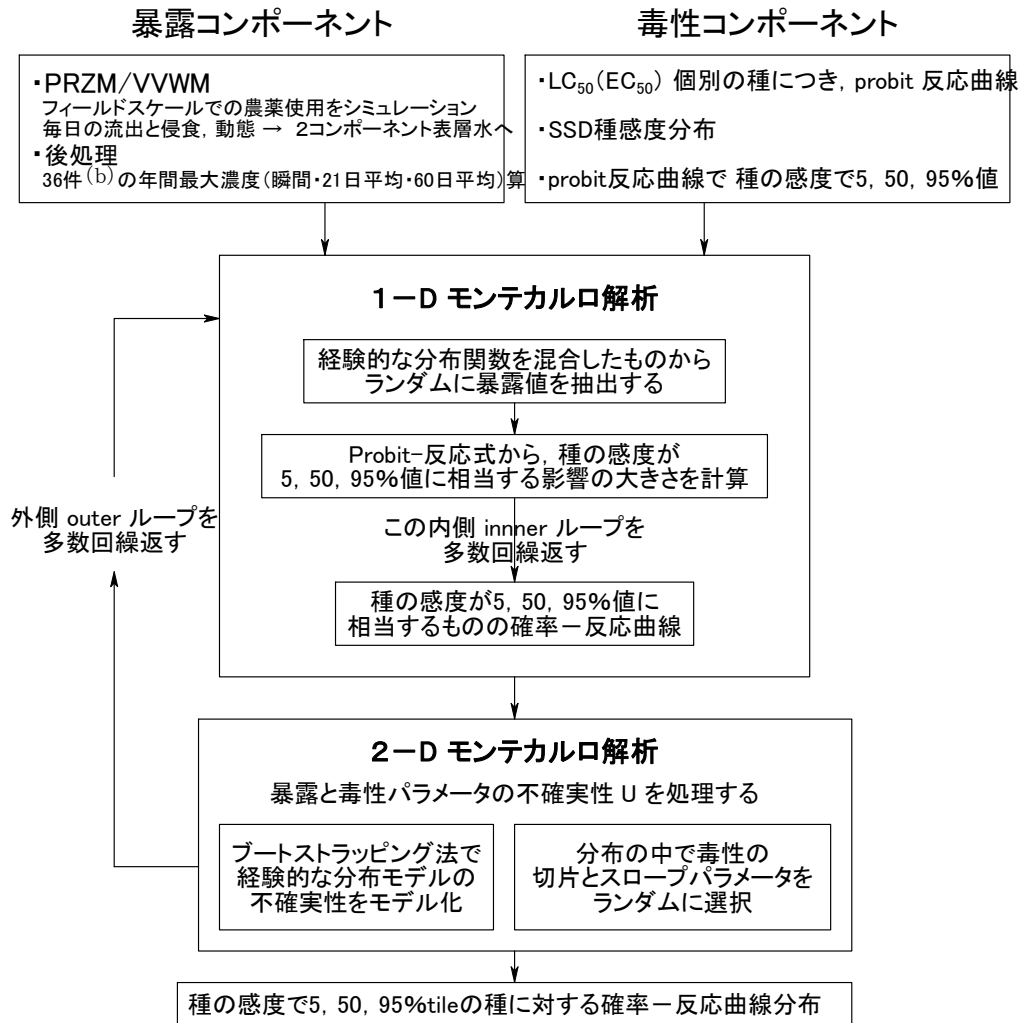
### iii. 結果の提示に関して

11. 暴露のモデルと計算式を完全に徹底して記述せよ。それには方法と結果の限界の議論も含む
12. 選択した入力分布について詳しい情報を提供する。情報は、入力が主として V か、主として U か、両者の混合したものかを明らかにすべき。さらに、fit の程度の統計に関する情報も考察すべき
13. どの出力分布に対しても詳しい情報とグラフを提供すべき
14. 相互依存性と相関関係の有無を考察すべし
15. 1点推定も計算して提示せよ
16. 段階的なプレゼンスタイルで、説明材料をいろいろなレベルの詳しさとまとめて示すと有用である。説明は、聞き手の疑問とニーズに応えるように整理すべきである

別に、モンテカルロ法使用上の注意として、Burmester et al(1994)の議論がある。

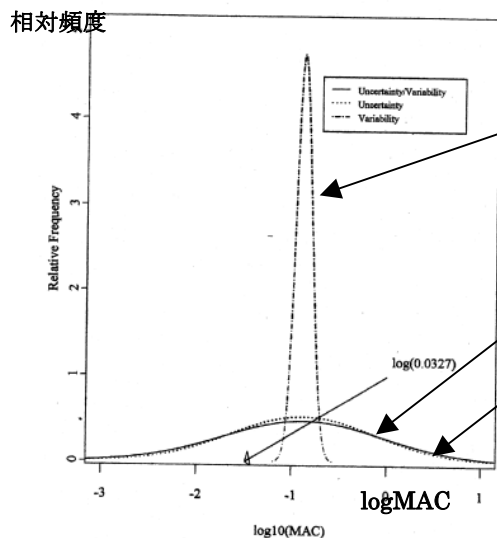
## 水系 Level II の 2次元モンテカルロリスクアセスメントモデルの流れ図

EPA(ECOFRAM)より Figure 4-1 は two-dimensional Monte Carlo risk model :



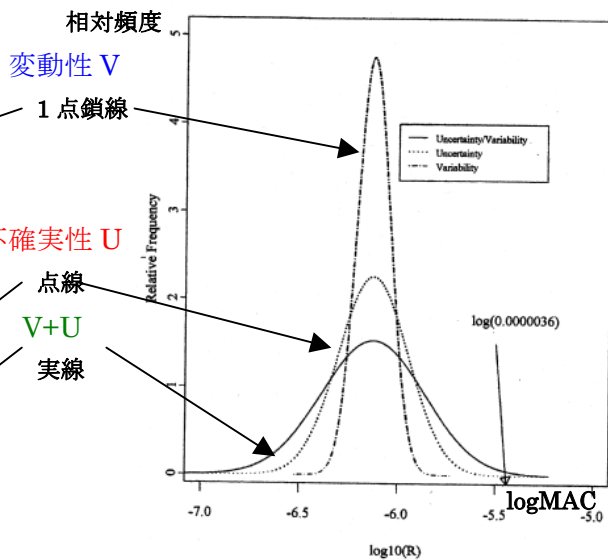
### Ray et al(2002)の V と U の分離の試み

テトラクロロエチレンの場合



水道水中の最大許容濃度 MAC 設定に関して

トリハロメタンの場合



## 付録Ⅲ. サンプルングの方法

モンテカルロ法その他の評価解析手法では、分布のあるデータから、なんらかの論理に基づいてサンプルデータを抽出する必要がある。

その手法には、一様に分布する数字群から任意のひとつを抽出するランダムサンプリングを基本として、いろいろなものが提案されている。統計学的内容の議論は参考書に譲って、ここでは主な手法について基本的な考え方の整理にとどめておく。

### 1. 目的とする統計処理

- ①データセットの創出：分布型に関する情報のないデータセットから、複数のデータセットを作り出して、統計的パラメータ(平均・分散)を推算し、原データの特性を判断する
  - ・ブートストラップサンプリング **Bootstrap**
  - ・ジャックナイフサンプリング **Jack knife**
- ②モンテカルロ法：系統的な偏りが入り込まないようにランダムに抽出する
  - ・ランダムサンプリング 乱数発生による
  - ・ラテン・ハイパーキューブ・サンプリング **Latin-Hypercube Sampling**
- ③MCMC(マルコフ連鎖モンテカルロ法)：分布の解析解が得られない状態で、多数のデータを抽出してシミュレーションを行い、効率的に定常状態に達するためのサンプリング
  - ・ギブスサンプラー法 **Gibbs sampler**
  - ・メトロポリス-ヘイスティング法 **Metropolis-Hasting**

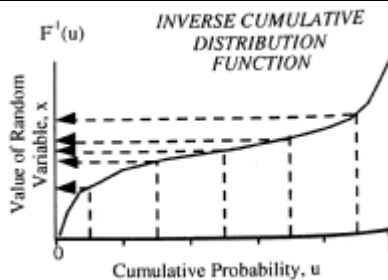
### 2. 各手法の具体的内容

- ①母集団の分布に関する情報がないときに、もとのデータから多数の分布データを作り出す
  - ・ **bootstrap sampling**：分布型を仮定しないで、データそのものを解析する  
母集団を作成する **original sample n=50**  
ひとつ取り出して記録し、戻して再び取り出す  
これをn回繰返すと、新しい分布ができる  
これを繰り返して、新しい分布を複数作り出す  
**Crystal Ball** のマニュアルでは、**one-simulation** 法と **multiple-simulation** 法とがある
  - ・ **Jack knife**：ひとつひとつをとり除いて分析する。カットするので **jack knife** だとかサンプルがn個あったとすると、  
1番目のサンプルを取り除いて推定量を計算する  
それを戻して、2番目のサンプルを取り除いて推定量を計算する  
以下、n個まで繰返す
- ②ある分布をもつ母集団から、その分布密度を反映した頻度で抽出する
  - ・任意抽出・**random sampling**  
逆累積密度関数に対する一様乱数を発生させて密度を反映させる。モンテカルロの常道
  - ・ラテン・ハイパーキューブ・サンプリング **LHS**：複数の均一確率分布へ分割し、それぞれから等頻度でサンプリングする。全体をカバーするのに効率的である
- ③MCMCにおけるサンプリングについては付録Vで簡単に解説する

## サンプリング手法のいろいろ

具体的な手法	応用	データセットの作り出し	モンテカルロ計算での入力	MCMCでのサンプリング
	内容	ひとつの分布データセットから複数の分布データセットを作る	分布全体から偏りなく変数を抽出する	高次元・多変数の推算式の分布を効率的に定常状態へもっていく
	基本の過程			
Boot Strapping	その分布から多数を抽出 サンプル数を増やす	○抽出して記録し戻す この繰返し		
Jack knife		○ひとつを除いて解析. その繰返し		
一様乱数	完全一様乱数表から抽出		○ 一様性の保証	
LHS-Latin Hypercube Sampling	等密度でいくつかの区画に分けて抽出する		○ 効率的	
Gibbs-Sampler	ひとつだけ変えて任意抽出			○
Metropolis-Hasting 法	ある判定論理で, 採用か, 却下を選択する			○

## LHS ラテン・ハイパーキューブ・サンプリングの原理 Cullen et al(1999)より



横軸の  $u$  軸を  $N$  この等間隔区画に分ける  
それぞれの区画の midpoint **median** を求める  
各区画につき, midpointに相当の変数を求める  
その値でモデルの計算を行う

- LATIN HYPERCUBE SAMPLING**

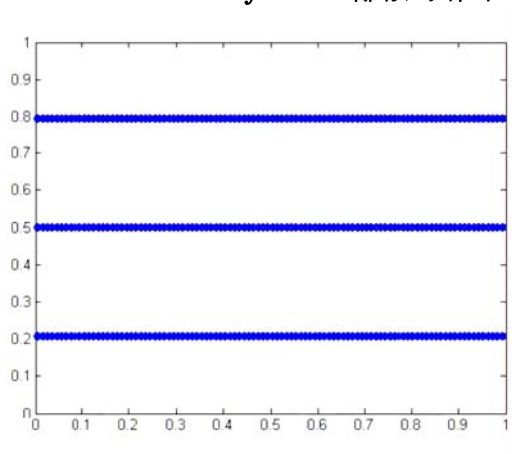
  - Divide  $u$  into  $N$  equal intervals
  - Select median of each interval
  - Calculate  $F^{-1}(u)$  for each interval
  - Rank each sample based on  $U(0,1)$   
(or restricted pairing technique)

各種サンプリング手法と特徴およびイメージ図

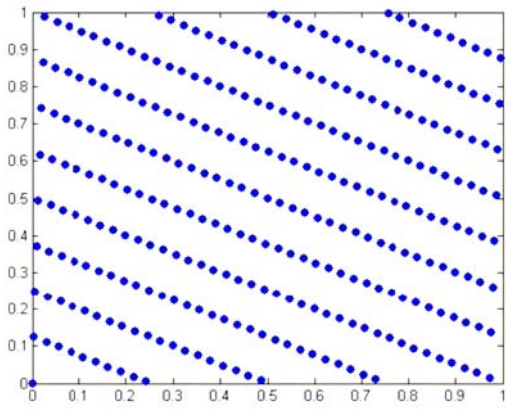
EC(EUFRAM) 資料 WP5 より

手 法	特 徴	イメージ図
Discrete/Probability Tree 離散的/確率ツリー	簡単だが、多くの問題には不適切な表現	下
Random Sampling ランダムサンプリング	ふつうのランダムサンプリングはクラスタリングの傾向がある	右ページ ②
Latin Hypercube ラテンハイパーキューブ	同じ確率になるように、いくつかの部分領域に分け、各部分から乱数で抽出する。 Variance の推定にバイアスがある可能性	③
Midpoint Latin Hypercube 中点ラテンハイパーキューブ	上と同じ。各領域の median 推定を選ぶ。 値が一致する確率は小さくなる	④
Importance 重要性	サンプルが等しく分布していない場合、各領域からのサンプル数を決める必要あり。 リスク評価ではなく感度分析に有用か	⑤
Sobol Sobol の LP 法	quasi-random 順列を利用する。ランダム法・LHS に比べ、より一様に広がる	⑥
Lattices 格子	ランダムサンプリングとは言えないが、確率分布からのサンプリングとして使える。	①
Gibbs ギブス	適切に使えば正確な解を与える。条件付分布を知る必要あり。結果は事前分布などの仮定に依存する	⑦
Metropolis メトロポリス	条件付分布が不明でも、拒否サンプリングを利用する。サンプルの値により諾否を決める過程で事後確率を近似する	⑧

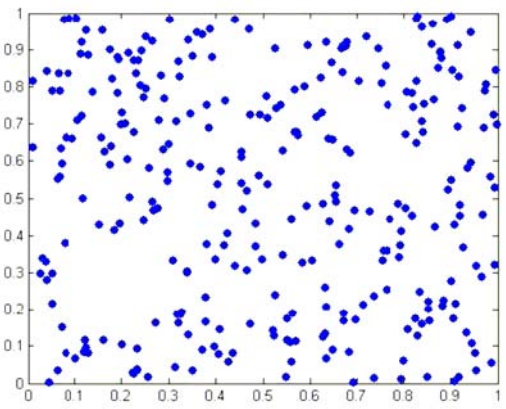
Discrete/Probability Tree 離散的/確率ツリー



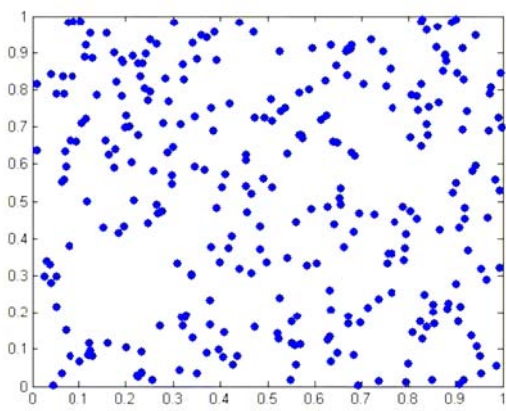
① Lattices 格子



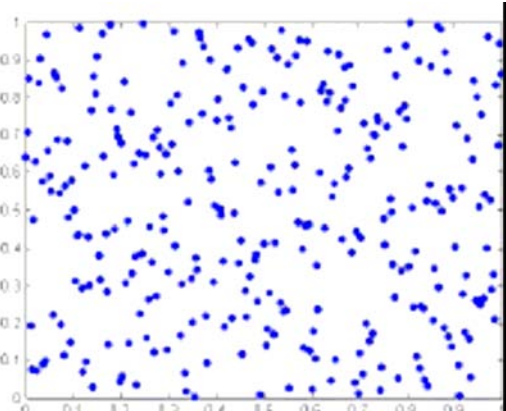
② Random Sampling ランダム



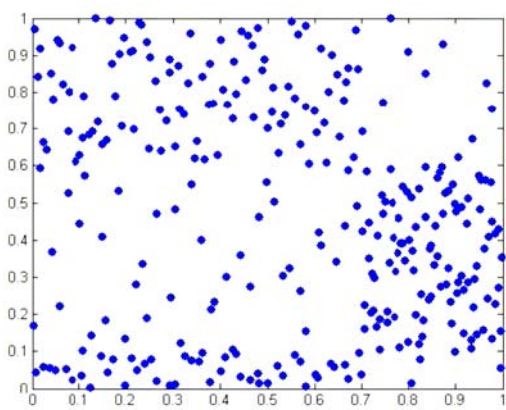
③ Latin Hypercube ラテンハイパーキューブ



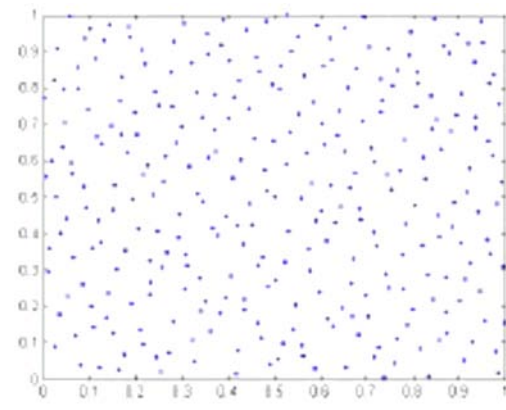
④ Midpoint Latin Hypercube 中点 LHS



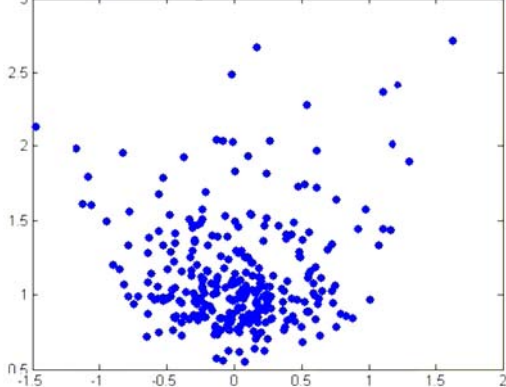
⑤ Importance 重要性



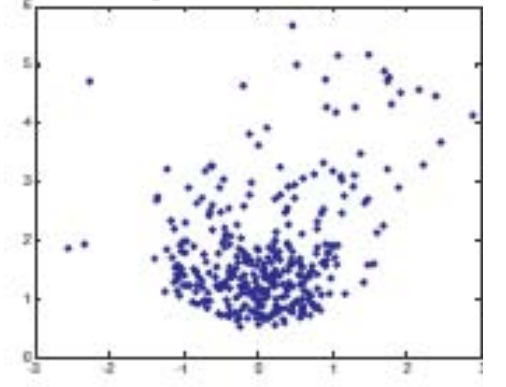
⑥ Sobol の方法



⑦ Gibbs-Sampler ギブス



⑧ Metropolis メトロポリス



## 付録IV. ベイズ Bayes 法

### 1. 原理

基本的な方式 Prior + data (MLE) → Posterior で、情報を加工する.

- ①事前確率  $P(X)$
- ②データ  $D$  による新しい知見の追加  $P(D|X)$
- ③事後確率による新しい確率分布の推定  $P(X|D)$

$$P(X|D) = P(X) \cdot P(D|X) / P(D) \qquad P(X|D) = \frac{P(X) \cdot P(D|X)}{P(D)}$$

得られた事後分布から、MCMC 法などを用いて各種の統計に関するパラメータ(平均・分散など)を導く.

分母の  $P(D)$  は、全体の確率としての和を 1 にするための係数であり、特別の意味はない.

### 2. Bayes 解析の意味・特徴

i. 一般的な議論として Frey(2005)による.

- ・ 専門家の判断を入れることができる  
事前分布として
- ・ いろいろな複雑な状況に対処できる  
条件付確率(依存性 相関性)  
複数の源からの情報を結合できる
- ・ 非常に柔軟のように見える
- ・ 計算としては、かなり複雑になりうる
- ・ 複雑なので、より広く使われるには障碍がある

ii. 統計処理としての意味

いわゆる古典的といわれる従来の統計学(その実行者は頻度主義者 frequentists と呼ばれる)との対比で言えば、Bayesian(ベイズ主義者か)は、主観主義者(subjectivists)と呼ばれ、路線のちがいは大きいようである。「確率とはなにか」という大きな問題もあるので、以下では、ひとつのデータ処理手法として捉えて、その内容を紹介する.

### 3. 基本的な事例

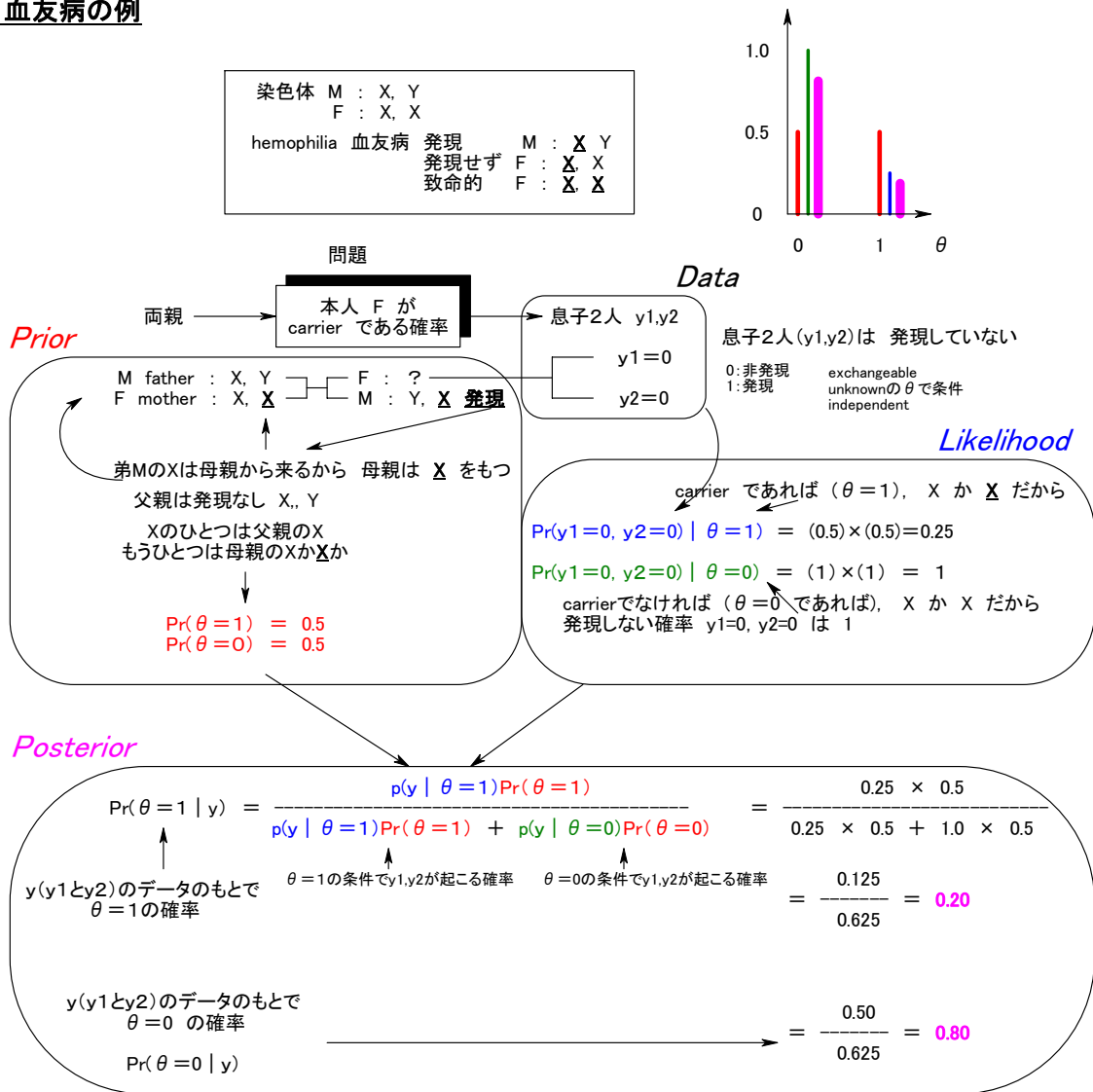
- ・ 例 1 公園の花の種類? : ある公園で見つけた花が、ある花  $P$  である確率  
事前確率: 「 」と言われている情報  
データ: 実際にいくつかを調べた結果  
事後確率: 結果として、確率はどう変るか?
- ・ 例 2 ある女性が血友病の carrier である確率 Gelman et al(2004) p.9 1.4 Example  
事前確率: 一般的・原理的にはこうなるはず  
データ: 自分の子供 2 人のデータ  
事後確率: 結果としての確率



### 例1 ある公園で見つけた花が、Pである確率は？

	公園の花の例 仲田 崇志(2006)	花の種類			別の表現
		P	Q	R	
prior 事前確率	その公園での存在確率 頻度	0.78	0.02	0.20	P+Q+R=1.0
likelihood 尤度	見つけた花の属性による可能性 5項目	0.023	0.087	0.00	観察データ
事前確率×尤度		0.018	0.0017	0	
posterior 事後確率	その花がその種である確率 全体の和を1にする	0.91	0.086	0	P+Q+R=1.0

### 例2 血友病の例



#### 4. リスク評価関連の応用例

化学物質のリスク評価関連で Bayes 法を議論した例を文献から紹介する。

##### i. Hasselblad et al(1996)の比較的初期の応用例

影響の量依存性評価について、NOAEL/LOAEL アプローチ、BMD アプローチ、発がん性の評価法について状況を述べたあと、Bayes 法による評価の事例を報告している。

###### ①n-ヘキサンの吸入毒性

1980年に報告されたデータを「事前分布」とし、1989年の新しいデータを「データ」として、それらふたつを結合して、「事後分布」を算出した。

###### ②Aldrin の経口発がん性

やや古い3つのデータをまとめて解析し、右の上の図右の結果を得た。データの様子を図の下の表に示す。いずれも結合 combined した結果が、Bayes 法の事後分布に相当する。

これらはいずれもエンドポイントの異なるデータを結合するなどの処理がなされているが、細かい議論は原報告を参照されたい。結論として、Bayes 法が次の利点をもつとしている。

- ・データの広がりグラフで示すことができる
- ・条件さえ満足すれば、影響のタイプに関わらずデータをまとめて評価することが可能であるゆえに、データの結合その他に関するガイダンス、あるいはクライテリアを設定することは意味があり、この分野の研究が必要だという。

なお、この共著者の Annie M.Jarabek は、EPA の研究者で、1990 年前後に吸入毒性に関して RfC を設定する手法を開発した経歴をもつ。さらに、第 6 章で最近の動向として取り上げた 2005 年の SOT(毒性学会)のワークショップのオーガナイザーとして活躍している。

##### ii. O'Hagen et al(2001)の一般論

毒性予測における不確実性というタイトルで、Bayes 法によるアプローチの一般的な解説である。仮想的な例であるが、分布のあるデータでは、右の図のように事後確率分布が変化する。事前分布(例えば、専門家の意見)、データ(による尤度)が表のようなものであれば、事後確率が図のように得られる。

この一般論では、さらに、次のような議論もあり興味深い。

- ・事前分布の意味：専門家の主観にすぎないと非難されることが多いが、よく引用されるような情報は客観的なものとみてよいだろう。
- ・確率というもの：繰り返すことのできるもの(例：コイン投げ)と、繰り返しのないもの(例：競馬の勝ち負け)の差。frequentists にとっては頻度としての確率だが、Bayesian にとっては個人的な意味をもつ。
- ・ベイズ法の利点
  - ①利用する情報が多い：データ+事前分布
  - ②事前情報・個人確率：主観的。注意深く吟味せよ
  - ③情報が多いからやるべきことは多いが、それだけ応用も広がっている
  - ④事後確率の解釈・利用は frequentist のそれより柔軟で広い
  - ⑤より健全で哲学的に満足できる理論に立脚
  - ⑥コンサルタントとしては顧客の知識により大きな関心を持てるから関係がよくなる

##### iii. Grist et al(2006)の例

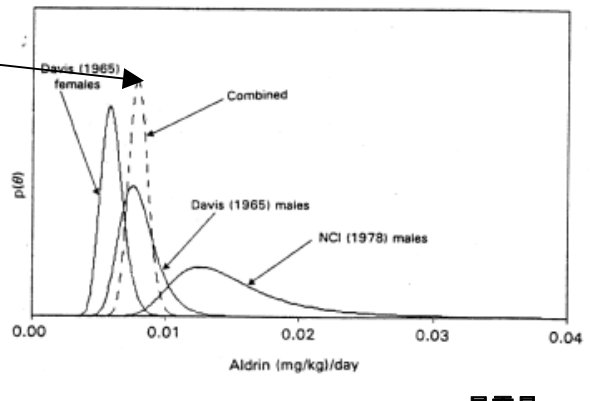
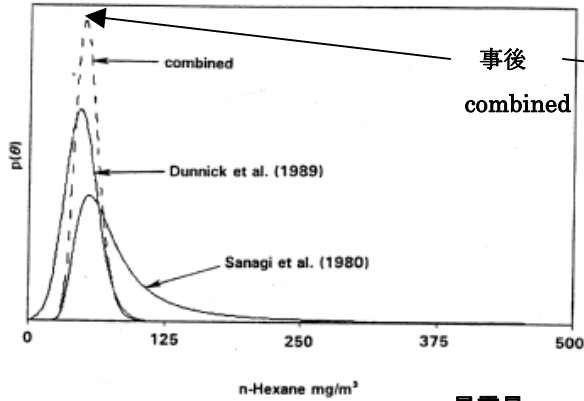
4.3.2 で、環境生態影響における SSD の問題にベイズ解析で対処する例を述べた。

PB-PK モデルの解に関していろいろと応用されている例は、次の MCMC の項で述べる。

Hasselblad et al(1996)のベイズ法による健康影響評価の例

n-hexane の吸入毒性

Aldrin の経口発がん性



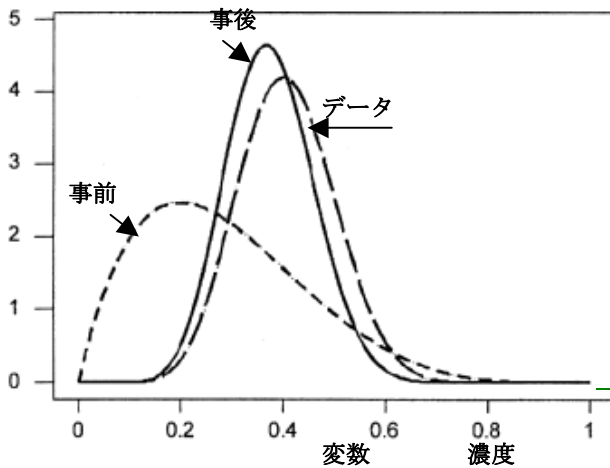
↓ 上の図のデータ

Study	Slope factor <sup>a</sup>	Benchmark <sup>b</sup>		Bayesian <sup>b</sup>	
		BMDL	BMD	5%ile	Mode
Davis (1965), females	23	.0048	.0060	.0047	.0058
Davis (1965), males	18	.0061	.0079	.0060	.0075
NCI (1978), males	12	.0096	.0139	.0103	.0132
Combined	17	.0066	.0087	.0068	.0078

<sup>a</sup> Slope factor in units per mg/kg/d.  
<sup>b</sup> Concentrations in mg/kg/d.

分布をもつデータの Bayes 法

O'Hagan(2001)の記述 fig.3.1



事前確率分布 点線 P(X)  
 データ(尤度) 破線 P(D|X)  
 事後確率分布 実線 P(X|D)

prior 事前確率	実験者の考え short dashes 0~0.2~0.5 程度かな
likelihood データ 尤度	実験 long dashes 10/25 が影響された →likelihood 0.4 をピークに
posterior 事前確率×尤度	掛け算 solid
事後確率	全体が 1 となるように規格化

## 付録V. MCMC—マルコフ連鎖モンテカルロ法

### 1. 手法の意味

例えば、PB-PK モデルを Bayes 法で解くためには、**高次元・多変数の階層関係**のある複雑なモデルから成る事後確率分布を求める必要がある。このような場合には解析解が得られることは、期待できない。

ここに MCMC(Markov Chain Monte Carlo)マルコフ連鎖モンテカルロ法の出番がある。

要するに、マルコフ過程—その直前の状態にのみ依存して次の状態が決まる—でサンプリングを行い、多数回繰返して多くのサンプルデータを算出し、定常状態に達した段階でその分布データを解とする。

いろいろな応用分野があることが特徴である。伊庭ら(2005)に詳しい。

- ・統計物理：Ising モデルなど 伊庭(2003)の簡単なテキストで解説
- ・計量経済学：option 価格の設定に応用など。(コメント：東京大学経済学部図書館で MCMC の参考図書が充実していることに驚いた)
- ・画像処理：欠損データを補足して文字を判定するソフトなど

化学物質のリスク評価関連でも、体内動態予測の PB-PK モデルでの応用、あるいは、環境生態評価のための SSD(種感受性分布)の改良などへの応用が、主として欧州の研究者レベルで報告されている。具体例は、第3章と第4章でも簡単に紹介した。

### 2. 問題点

統計処理における詳しい議論は、このガイダンスの範囲外であろう。モンテカルロの応用手法として目につく問題に、簡単に触れる程度にする。

#### ①サンプリング手法

解析解の存在が期待できない複雑な事後確率分布から、統計的パラメータ(平均・分散・信頼限界など)を導き、その分布の状況を可視化するには、その分布に従う多数のサンプリングが必要となる。主なサンプリング手法として次のふたつがある。アルゴリズムとしての包含関係を右の図に示す。

- ・メトロポリス—ヘイスティング：Metropolis-Hasting(M-H)法

提案分布(なんでもよいという)を用いて候補を発生させ、目標分布との差を判定するクリテリアを用いて候補の採択、あるいは棄却を決める。

- ・ギブス・サンプラー：Gibbs Sampler

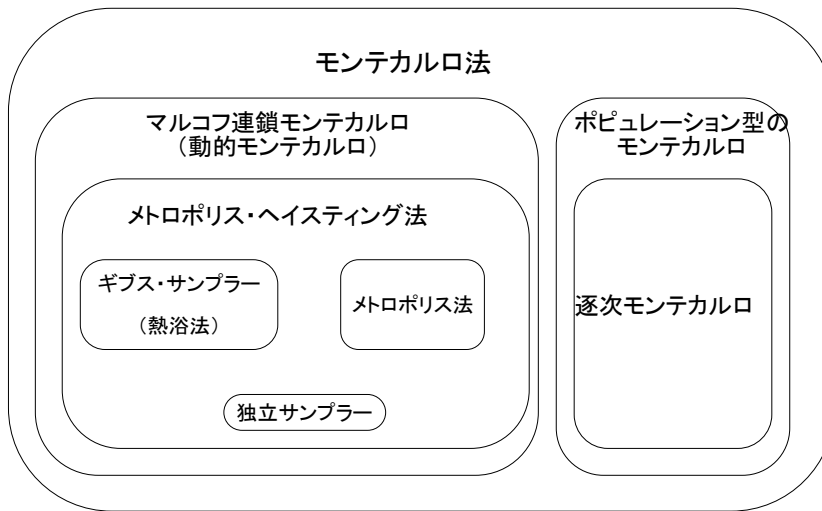
M-H 法の特別のケースである。条件付分布で初期値を決める。あるひとつの変数だけ変化させる。この繰返しである。サンプリングに事後分布の確率を反映させることがポイント。

いずれも、通常数万回 several tens of thousands の繰返しで収束するという。初期値の影響を除くために、はじめのいくつかは落とす。

②収束の判定 例えば、Dodds et al(2004)で検討している。単純な問題ではない。

#### ③その他

- ・はじめの部分の棄却の問題
- ・計算に時間がかかる
- ・応用ソフトが存在する
- ・大森(2001), (2004), (2005)の解説が、全体的にバランスがとれている



大森(2004)による解説

### 3. ギブス・サンプリャー(まとめ)

事後分布  $\pi(\theta_1, \dots, \theta_m | x)$  からのサンプリング.

1. まず初期値  $\theta^{(0)} = (\theta_1^{(0)}, \dots, \theta_m^{(0)})$  を選ぶ.
2.  $i=0, 1, 2, \dots$  について以下を繰り返す.
  - a.  $\theta_1^{(i+1)} \sim \pi(\theta_1 | \theta_2^{(i)}, \dots, \theta_m^{(i)} | x)$
  - b.  $\theta_2^{(i+1)} \sim \pi(\theta_2 | \theta_1^{(i+1)}, \theta_3^{(i)}, \dots, \theta_m^{(i)} | x)$
  - c. ...
  - d.  $\theta_m^{(i+1)} \sim \pi(\theta_m | \theta_2^{(i+1)}, \dots, \theta_{m-1}^{(i+1)} | x)$
3.  $i > N$  (十分大きな数) について  $\theta^{(i)}$  を保存.

- ※  $\theta^{(i)} (i=1, 2, \dots)$  はマルコフ連鎖になっている(「マルコフ連鎖」モンテカルロ法).
- ※ ここでは条件付事後分布がよく知られた分布であり、かつ、そこからの乱数発生が容易であることが必要となる。そうでなければMH(メトロポリス・ヘイスティングス)アルゴリズムを用いることになる。

←事後分布からのサンプリングが容易

### 4. MHアルゴリズム(続き)

事後分布  $\pi(\theta_1, \dots, \theta_m | x)$  からのサンプリング.

1. 初期値  $\theta^{(0)} = (\theta_1^{(0)}, \dots, \theta_m^{(0)})$  を選ぶ.
2.  $i=0, 1, 2, \dots$  について以下を繰り返す.
  1.  $\theta^{(i)} = (\theta_1^{(i)}, \dots, \theta_m^{(i)})$  が与えられたときに提案分布  $Q$  を用いて候補  $\theta'$  を発生させる.  $Q$  の密度関数(提案密度)を  $q(\theta^{(i)}, \theta' | x)$  とおく( $q(\theta' | \theta^{(i)}, x)$  と書くこともある).
  2. 提案された  $\theta'$  は目標分布  $\pi(\theta' | x)$  からのサンプルではないので、目標分布からのズレを修正するために、確率

←提案分布

←ズレの修正

$$\alpha(\theta^{(i)}, \theta' | x) = \min \left[ \frac{\pi(\theta' | x) q(\theta^{(i)}, \theta' | x)}{\pi(\theta^{(i)} | x) q(\theta^{(i)}, \theta' | x)}, 1 \right]$$

で採択し、 $\theta^{(i+1)} = \theta'$  とする. 棄却したら  $\theta^{(i+1)} = \theta^{(i)}$  とする.

←選択か棄却か

3.  $i > N$  (十分大きな数) について  $\theta^{(i)}$  を保存.  
このあとで提案分布の選び方を解説している

### 3. リスク評価関連での応用例

#### i. まとめ

右ページの表に応用例をまとめた。化学物質のリスク・毒性評価という観点では、PB-PKモデルへの応用が目立つ。

#### ii. David et al(2006)のジクロロメタン発がん性再評価

- Marino et al(2006)のマウスでの再評価について、これまでのヒトのデータを総合して発がん単位リスクの値を見直した。
- 右ページ中左の図のPBPKモデルにBayes法とMCMC法を適用した。MCMCは, Bernillon et al(2000)のMCSimシステムを用い, Metropolis-Hastings法によるサンプリングとGelmanによる収束判定アルゴリズムを使用した。
- 細かい仮定・検討内容は省略する。結果として右の表の事後分布からの情報が得られた。
- 個人のデータを総合的にまとめた結果から得られた吸入のユニットリスク( $\mu\text{ g/m}^3$ )は、肝臓に関して  $6.06 \times 10^{-10}$  肺に関して  $5.69 \times 10^{-10}$  合計  $1.18 \times 10^{-9}$  となった。
- これは、現在のEPAのIRIS採録データ  $4.7 \times 10^{-7}$  に比べ約400倍小さい。

この原因は、EPAの評価が、体表面積による種間外挿による分	13
マウスの体内動態の見直し分	4
ヒトの体内動態の見直し分	7

に帰せられる。

#### iii. その他

- Bois(2000)の事例  
TCEトリクロロエチレンの発がん性データに関するClewellのデータを再解析したもの。フランスINERISの研究者でソフトMCSimを開発している。4.2.5で簡単に紹介した。
- Jonsson et al(2003)の事例  
ジクロロメタンの発がん性に関する議論。4.2.2で簡単に紹介した。スウェーデンの大学の研究者である。高機能のWSでも数日かかる計算量が必要だが、ふつうのモンテカルロと比べ、モデルを最適化できる点がちがうとしている。

### 4. その他蛇足

#### 参考書

伊庭(2003)の短編が入りやすいが、わかるかというところでもない。

伊庭(2005)の解説 MCMCの基礎といっても100ページ超が、結局はわかりやすいか。

しかし、物理系の話なので、すんなりとはいかない

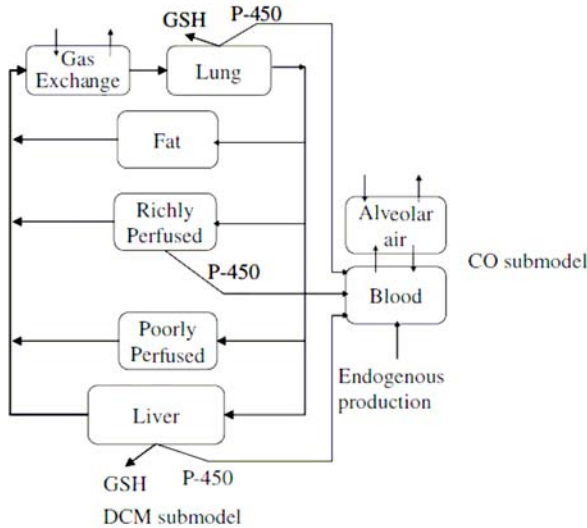
#### 関連用語

- joint distribution(同時分布)：複数の変数による表現。SSDの応用で、濃度、暴露、影響の関係。第2章で簡単に解説した
- marginal distribution(周辺分布)：複雑な多次元空間にあるデータの分布を、あるひとつの変数に着目して取り出したもの

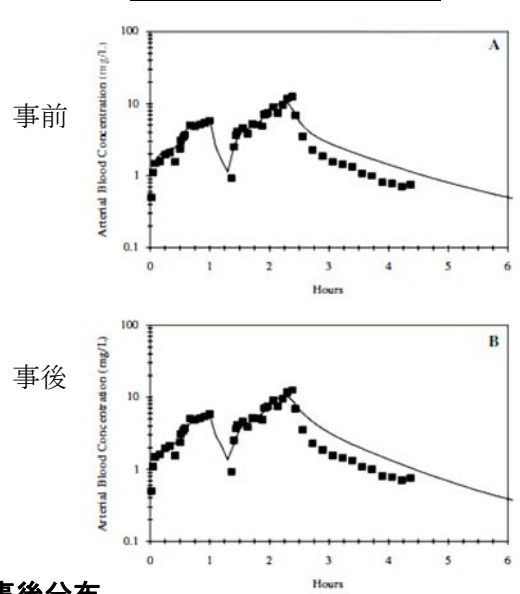
**リスク評価、あるいは毒性学分野における MCMC の応用例**

文献資料	評価対象	システムなど	内容
Hack(2006) 米国 TERA	BrO <sub>3</sub> <sup>-</sup> の PBPK	MCSim による	一般的な解説
Jonsson et al(2003) スウェーデン	ジクロロメタンの PB-PK	MCSim による	発がん性評価
Marino et al(2006) EK・CIIT・TERA など	ジクロロメタンの PBPK 動物データ	MCSim による	
David et al(2006) + Environ	同上 ヒトデータ	MCSim による	
Bois(2000) フランス INERIS	トリクロロエチレン PB-PK	MH アルゴリズム MCSim	population モデル Clewellデータ再評価
Spiegelhalter et al (2000) ドイツ	医療診断		Bayes 法 review と して引用文献多
Grist et al(2006) Univ. Sheffield	クロロピリフォスの SSD	WINBUGS による	
O'Hagen et al(2005) Univ. Sheffield	クロロピリフォスの SSD	WINBUGS による	

**David et al(2006)の PB-PK モデル**



**事前分布と事後分布の例**



**David et al(2006) Table 4 のまとめ 事前分布と事後分布**

Parameter	Prior distributions		Posterior distributions											
	Mean	CV	Andersen et al. (1991)		Åstrand et al. (1975)		DiVincenzo and Kaplan (1981)		Engström and Bjurström (1977)		Stewart et al. (1972)		Combined data sets	
			Mean	CV	Mean	CV	Mean	CV	Mean	CV	Mean	CV	Mean	CV
V <sub>MaxC</sub>	6.25	2	9.00	0.49	5.28	0.29	10.2	0.30	6.19	1.4	19.2	0.60	9.42	0.131
K <sub>M</sub>	0.75	2	0.311	0.89	0.476	0.92	2.06	0.55	0.73	2.3	12.8	0.94	0.433	0.336
K <sub>FC</sub>	2	2	2.84	2.1	7.95	1.5	5.87	0.59	34.0	2.0	1.92	1.9	0.852	0.711
A1	0.00143	2	0.00116	1.1	0.00104	0.58	0.00111	0.62	0.00103	0.61	0.00106	0.86	0.000993	0.399
A2	0.0473	2	0.0283	1.4	0.0127	1.0	0.0177	1.2	0.0155	1.1	0.0236	1.4	0.0102	0.728
FracR	0.03	2	0.0364	1.7	0.0184	1.3	0.0379	1.8	0.0224	1.3	0.0262	1.7	0.0193	0.786

## 付録 z 測定データそのもののバラツキ

### 1. はじめに

本編で扱った変動性、不確実性の他に、本来、存在すべきでないデータの分布＝バラツキの点について、簡単に状況をまとめておく。

化学物質のリスク評価には、毒性データの他に、暴露に至る過程を記述するために多くのパラメータが必要である。

もっとも単純な物理化学的性質にも、分子量・沸点・融点にはじまって、水溶解度・オクタノール/水分配係数などが重要である。

これらの実測データは、複数の情報源から報告されるものであるが、本来、化学物質が特定されれば、かなりの精度で一致してよいはずである。しかし、現実には、世の中に存在し活用されているデータベースに採録されている数値には、かなりのバラツキが見られる。

右の U と V をまとめた表で考えれば、これらのバラツキは、不完全情報と曖昧さによるパラメータの変動性として位置づけられる。あるいは、リスクアセスメントに伴う U と V としての考察以前の問題として、「ミス等によるデータベースでのバラツキ」という項目で捉えるべきかもしれない。

これらのバラツキが生じる原因としては、

- ・原典からデータベースに採録する際の単なる転記ミスの場合
- ・測定法が厳密に定義されず、曖昧さが残る場合
- ・測定条件が充管理されていない場合

などが考えられる。

以下に示すのが実情の一端であり、また、そのデータを用いてリスクアセスメントを実施することも考えると、寒気を催す問題であるが、リスクアセスメントの高度化・詳細化を進める上では、常にこの問題が存在することを意識して、できるだけ正しいデータを使う努力が必要である。

ここでは、米国の規制値検討などに使われるデータベースでの実情をまとめた最新の論文と、データベースの実際の例を示す。

1. Marino(2006)の紹介
2. Mackay et al(1992～ )のデータ集より
3. EPA IRIS における V と U の状況



**リスク評価における不確実性の要因分類**

東海(2003)による

要因 対象	ランダ ムネス	モデル 誤差	不完全 情報	曖昧さ	概念の 不分明	価値観 の変化	未知	固有の 分布
モデル	○	○	○	○	○	○	○	—
パラメータ	○	—	○	○	—	—	—	○*
クライテリア	—	○	○	○	○	○	○	—

\* これが V (Variability) と呼ばれる

ランダムネス：でたらめ 不規則 ポアソン分布 なにかが突然故障する

モデル誤差：単純化による捨象(切り捨て) 不完全な記述

不完全情報：知ることの限界

曖昧さ：fuzzy なこと. 言語表現の不正確さ

概念の不分明：未分節 抽象的表現

価値観の変化：揺れ動く不確定さ

未知：

固有の分布：自然なバラツキ

**実験をめぐる不確実性** EPA(3MRA) Vol.IV section 2.0 で Morgan et al(1990)を引用

経験的な量 (実験で求められるもの) における不確実性

- |              |                        |        |
|--------------|------------------------|--------|
| ・ 統計的変動      | Statistical variation  | ランダムネス |
| ・ 主観的な判断     | Subjective judgment    | 概念の不分明 |
| ・ 用語の非精密さ    | Linguistic imprecision | 曖昧さ    |
| ・ 変動性 バラツキ   | Variability            | 固有の分布  |
| ・ 本質的なランダムネス | Inherent randomness    | ランダムネス |
| ・ 不一致        | Disagreement           | 価値観の変化 |
| ・ 近似の程度      | Approximation          | モデル誤差  |

**リスク評価に関連する不確実性の事例** EPA(2004) EPA の評価見直し ( ) は例  
パラメータの不確実性

- 測定誤差 (ランダムエラー, 体系的なバイアス)
- 評価対象のものではないデータの流用 (標準的な排出係数の適用)
- 誤分類 (疫学での誤情報や曖昧な情報による暴露分類など)
- サンプリングエラー (実験動物数などサンプル数の不足)
- 非代表性 (汚い工場のサンプルによってドライクリーナーの排出係数を設定)

**モデルの不確実性**：定量化が難しい

- 関連づけの誤り (物質の構造と活性の間など)
- 過単純化 (3次元地下水を2次元モデルで表現)
- 不完全性 (重要な変数の欠如. アスベストの肺がん影響に喫煙因子の無視)
- 測定できないパラメータの代用 (最寄りの気候観測所のデータ)
- 一見関連のない事象間の相関 (隠れた共通の人的要因など)
- モデルでの要素の結合・分離の程度 (PBPK モデルで脂肪分を皮下と腹部に分けるか)

## 2. データベースでのバラツキ - Marino 論文 2006 年

Eastman Kodak 社の Dale J.Marino(Marino(2006))は、米国の各種規制プログラムで使用される 8 種の情報源につき、分子量・融点などの 8 項目の物理化学的パラメータの採録状況を調べた。対象物質は、各種観点から 755 物質を選んだ。

### 解析の対象

#### ①対象とするデータベースなどの情報源

米国 EPA を中心として実施されている各種の規制プログラムを支援するデータ源を 8 種集めた。

#### ②対象とする化学物質

上記データ源のうち少なくとも 4 種に共通して含まれる化学物質を選んだ。合計で 755 の化学物質が対象となった。

#### ③対象とする物理化学性パラメータ項目

化学物質の環境中の挙動を解析するのに重要な 8 パラメータを選択した。生分解・光分解などの分解性パラメータも重要であるが、データ数が不足しているので除外した。

### 解析結果

いくつかの観点で解析した結果をまとめている。内容の詳細は原文を参照されたい。

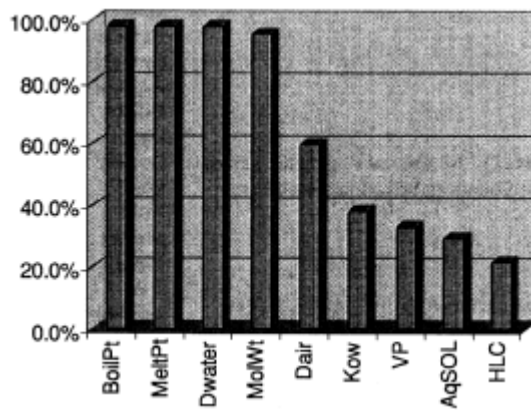
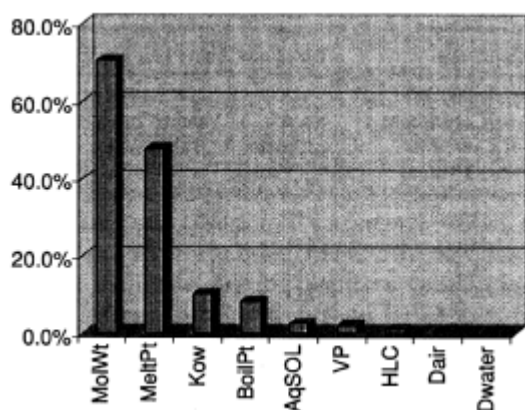
#### ・データのバラツキ

下の図に示すように、分子量・融点・沸点は一致している度合いが比較的高いが、その他のパラメータはかなりばらついている。

### 考察

バラツキの原因

- ・デフォルト値が、そのまま出力されるものがある。WATER9 では、ベリリウム分子量として 100g/mol が、Cr と Hg を除く金属の蒸気圧として 12mmHg が出力される
- ・データ選択に際してのクライテリアのちがいがい
- ・推算技術のちがいがい
- ・実測値より推算値を採用するシステムがある
- ・実測方法のちがいがい



1 パラメータにつき 3 データ以上ある物質につき

すべての値が一致している比率

値が±2倍の範囲に入っている比率

### 対象としたデータ源 8種

データ源	内容	出力など	化合物数 全体で 755 物質
NRMRL Treatability DB	排水処理関連 DB	epa.dbf	653
Superfund Chemical Data Matrix	スーパーファンド 法関連	各物質のデー タ表	143
HHRAP	有害廃棄物焼却場 の健康リスク評価	各物質のデー タ表	198
EPI SUITE	構造式→パラメー タ予測システム	出力ファイル	755 すべて推算
Water 9 Dair, Dwater	排水処理場から大 気への発生量推定	出力ファイル	732
Johnson & Ettinger Vapor Intrusion Model	土壌・地下水→室内 大気への物質移動	化学物質参照表 Excell シート	107
RSEI	TRI 関連リスクスク リーニング	各物質のデー タ表 大気・水排出	458
SPARC	化学における自動 推論システム	オンラインデー タ出力	668

### 対象とする物理化学性

項目 [標準単位]	記号	項目 [標準単位]	記号
分子量 [g/mol]	MolWt	蒸気圧 [mmHg]	VP
融点 [°K]	MeltPt	ヘンリー定数 [atm・m <sup>3</sup> /mol]	HLC
沸点 [°K]	BoilPt	オクタノール/水分配係数 [-]	Kow
水溶解度 [mg/L]	AqSOL	大気中拡散係数 [cm <sup>2</sup> /s]	Dair
		水中拡散係数 [cm <sup>2</sup> /s]	Dwater

### 対象とする物質グループ

グループ	クラス	物質数	%
炭化水素	アルカン・アルケン・芳香族・PAHs	70	9.3
ハロゲン化炭化水素	ハロゲン化炭化水素+PCBs・PCDD/Fs	106	14.0
無機物質	酸・塩・ガス	22	2.9
金属	Al・As・Be・Cd・Pb・Ag・Zn など	18	2.4
金属化合物	有機金属化合物・有機酸の塩	3	0.4
多機能有機化合物	酸クロライド・クロル化フェノールなど	119	15.8
ニトロ基関連化合物	アミン・アミド・アゾ・ニトロソなど	116	15.4
酸素化合物	アルコール・アルデヒド・エステルなど	113	15.0
農薬	農薬・除草剤・殺虫剤・殺鼠剤	184	24.4
イオウ含有化合物	メルカプタン類・有機硫酸塩・CS <sub>2</sub>	4	0.5
合計		755	100.0

### 3. Mackay らのデータ一覧にみるバラツキ

Mackay et al(1992~1997)は、フガシティモデルにより各種の化学物質の環境動態を評価するために必要なパラメータの値を、公表された資料から網羅するという画期的な仕事である。

Mackay et al(1992~1997) Donald Mackay, Wan Ying Shiu & Kuo Ching Ma,  
"Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and environmental Fate for  
Organic Chemicals", Lewis Publishers, Vol. I (1992), ---, Vol. V (1997)

#### I Monoaromatic Hydrocarbons, Chlorobenzenes, and PCBs, 1992

単環芳香族炭化水素とクロロベンゼン類, PCB類

#### II Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Polychlorinated Dioxins, and Dibenzofurans, 1992

多環芳香族炭化水素とダイオキシン類

#### III Volatile Organic Chemicals, 1993

揮発性有機化合物

#### IV Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, 1995

含 O, N, S 化合物

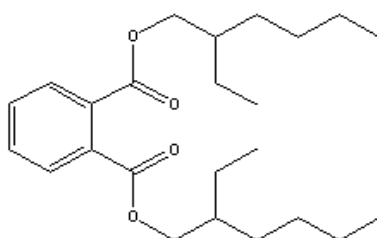
#### V Pesticide Chemicals, 1997

農薬

### 対象とする物理化学性

- ・ 名称 慣用名 同義語 化学名 CAS 登録番号
- ・ 分子式 分子量
- ・ 融点 沸点 密度 分子容 Molar Volume  $\text{cm}^3/\text{mol}$  分子体積  $\text{A}^3$  全表面積  $\text{A}^2$
- ・ 溶融熱 溶融エントロピー フガシティ比
- ・ 水溶解度  $\text{g}/\text{m}^3$  あるいは  $\text{mg}/\text{L}$   $25^\circ\text{C}$
- ・ 蒸気圧  $25^\circ\text{C}$ での Pa
- ・ ヘンリー則定数  $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$
- ・ オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$
- ・ 生物濃縮係数  $\log BCF$
- ・ 吸着分配係数  $\log K_{oc}$
- ・ 環境中半減期 大気 表層水 地下水 底質 土壌 生物中 Biota
- ・ 環境動態速度定数と半減期 揮発 光分解 酸化 水分解 生物分解 生物変換 生物濃縮

例として DEHP Bis(2-ethylhexyl)phthalate CAS 117-81-7 の例から一部を示す



### 水溶解度

Water Solubility (g/m<sup>3</sup> or mg/L at 25°C):

- 0.285 (shake flask-nephelometry on technical grade DEHP, Hollifield 1979; quoted, DeFoe et al. 1990)
- 100 (20°C, Fishbein & Albro 1972)
- 50.0 (quoted from Monsanto Chemical Co. data sheets, Peakall 1975)
- 0.60 (Branson 1978)
- 100 (quoted from Metcalf & Lu 1973, Hollifield 1979; Graten & Trabalka 1983)
- 2.49 (Neely 1979; quoted, Lyman 1985; Elzerman & Coates 1987)
- 0.40 (shake flask-GC, Wolfe et al. 1979, 1980a; quoted, Callahan et al. 1979; Mabey et al. 1982; Geyer et al. 1982; Zaroogian et al. 1985)
- 0.40 ± 0.05 (shake flask-GC, Wolfe et al. 1980b)
- 0.40 (shake flask-GC, Wolfe et al. 1980a; quoted, DeFoe et al. 1990)
- 1.16 (solubility in 35 liter instant ocean solution, Giam et al. 1980)
- 0.60 (Kenaga & Goring 1980; quoted, Geyer et al. 1980)
- 0.40 (Wolfe et al. 1980; quoted, Geyer et al. 1982)
- 0.047 (quoted from OECD 1979/80, Klöpffer et al. 1982)
- 0.041 (20°C, shake flask-UV, Leyder & Boulanger 1983)
- 0.285 (24°C, Verschueren 1983)

### 蒸気圧

Vapor Pressure (Pa at 25°C):

- 2.54x10<sup>-5</sup> (effusion method, average extrapolated-Antoine eqn., Small et al. 1948)
- 1.90x10<sup>-5</sup> (Small et al. 1948; quoted, Hinckley et al. 1990)
- 8.26x10<sup>-6</sup> (measured by dew-point and tensimeter methods, temp range 120-225°C, extrapolated from Antoine eqn., Werner 1952; quoted, Giam et al. 1980; Hinckley et al. 1990)
- 1.90x10<sup>-5</sup> (Jordan 1954; quoted, Klöpffer et al. 1982)
- 2.70x10<sup>-5</sup> (20°C, calculated, Weast 1972-73; quoted, Mabey et al. 1982)
- 2.70x10<sup>-5</sup> (20°C, Hirzy et al. 1978; quoted, Callahan et al. 1979; Karickhoff 1985; Lyman 1985; Neely & Blau 1985)
- 3.17x10<sup>-5</sup> (quoted, Branson 1978)
- 6-13x10<sup>-6</sup> (20°C, quoted lit. values of OECD 1979, Dobbs & Cull 1982)
- 6.0x10<sup>-6</sup>, 1.3x10<sup>-5</sup> (20°C, vapor pressure balance, gas saturation method, OECD 1981)
- 5.50x10<sup>-6</sup> (20°C, estimated-evaporation rate, Dobbs & Cull 1982)
- 2.67x10<sup>-5</sup>; 0.00293, 1.87x10<sup>-6</sup>, 7.47x10<sup>-4</sup> (quoted; estimation-structure based methods, Tucker et al. 1983)
- 9.50x10<sup>-5</sup> (20°C, quoted from OECD 1981 Guidelines, Dobbs et al. 1984)
- 8.6(±6.6)x10<sup>-4</sup> (gas saturation-HPLC/UV, Howard et al. 1985; quoted, Howard 1989; Hinckley et al. 1990)
- 2.63x10<sup>-5</sup> (recommended, Neely & Blau 1985, quoted, Lyman 1985; Mackay 1985)

### オクタノール/水 分配係数

Octanol/Water Partition Coefficient, log K<sub>ow</sub>:

- 3.58 (Lu & Metcalf 1975; quoted, Branson 1978)
- 4.20 (Mayer 1976; quoted, Veith et al. 1979; Mackay 1982; Graten & Trabalka 1983; Zaroogian et al. 1985; Isnard & Lambert 1988, 1989; Schüürmann & Klein 1988)
- 4.20 (estimated from solubility, Branson 1978)
- 5.30 (Hirzy et al. 1978; quoted, Callahan et al. 1979; Karickhoff 1985; Lyman 1985; Neely & Blau 1985)
- 8.73 (calculated, Wolfe et al. 1979; quoted, Callahan et al. 1979; Neuhauser et al. 1985; Ryan et al. 1988)
- 5.11 (quoted from OECD shake flask value, Geyer et al. 1982, 1984; Davies & Dobbs 1984; Howard et al. 1985; Howard 1989)
- 3.98 (Kenaga & Goring 1980; selected, Govind et al. 1991)
- 9.61 (calculated, Mabey et al. 1982)
- 9.70 (calculated as per Rekker 1977, Harnish et al. 1983)
- 8.15 (HPLC-extrapolated from ref. substances, Harnish et al. 1983)
- 7.86 (HPLC-extrapolated from alkylbenzenes, Harnish et al. 1983; quoted, Klein et al. 1988; Brooke et al. 1990)
- 5.03 (shake flask average, OECD/EEC lab. comparison tests, Harnish et al. 1983)

#### 4. EPA IRIS における V と U の状況

これまでとは、やや観点が異なるが、EPA が議会からの求めに応じて IRIS データベースにおけるデータの変動性 V と不確実性 U の現状をまとめた報告がある。

ヒト健康影響リスク評価において広く使われているデータベースの内容も万全なものではないことが分かる。

EPA(2000) USEPA,ORD,EPA/635/R-00/005F,

”EPA Summary Report Characterization of Data Variability and Uncertainty : Health Effects Assessments in the Integrated Risk Information System(IRIS) In Response to Congress, HR 106-379”, September 2000

抄録：

実施

2000 年度の EPA 歳出予算承認のために議会に提出した現状報告である  
IRIS において U と V をどのように記述しているかを、抽出したサンプル物質で評価する  
1988 年～1994 年間に完成したデータ pre-pilot 評価 522 件から 1 割を選択  
1995 年以降の Pilot/post-Pilot サマリーと毒性レビュー 15 件  
これから 16 件を選んで詳細に検討した。  
請負契約者が 6 人の専門家に依頼して検討

結果

物質によって差が大きい  
Pilot 事業の導入で改善されたが、差の大きさは変わらない  
U と V の記述法、古い評価の見直し、などの点で改良すべき  
リスクアセスメントの結論をより透明なものにするという EPA のゴールを支持する

#### 1. はじめに—目的

IRIS は 2000 年 1 月 31 日で 537 物質のデータを収録

#### 4. 結果のまとめ

##### 4.1 スクリーニング評価

52 件につき U と V がしっかり記述されているか：

最初の評価

3 件	しっかりした記述あり	extensive
16 件	少し～ある程度	some or moderate
33 件	なし～最小	none or minimal

他の評価者も含めて

約 2/3 が none～minimal

1995 年以降のものはほとんどすべてで extensive

##### 4.2 詳細評価

略

(コメント) このような評価が実施され結果が公開される風土があることは評価できる

## 引用資料

- ・主著者(発表年)のあいうえお順, ついで, アルファベット順に示す. ウェブサイトアドレスは, (発表年)でなく EPA(IRIS)のように内容を示す語をつけたものが多い.

- 伊庭(2003) 伊庭幸人, 「マルコフ連鎖モンテカルロ法の基礎」, 伊庭ら(2005) 第 I 部, pp.1~106
- 伊庭(2005) 伊庭幸人, 「ベイズ統計と統計物理」, 岩波講座 物理の世界 物理と情報 3, 岩波書店, 2003年8月 第1刷, 2005年7月 第5刷
- 伊庭ら(2005) 伊庭幸人, 種村正美, 大森裕浩, 和合肇, 佐藤整尚, 高橋明彦, 「計算統計Ⅱ マルコフ連鎖モンテカルロ法とその周辺」, 統計科学のフロンティア 12 岩波書店 2005年10月
- ヴォース(2003) デビッド・ヴォース著, 長谷川 専, 堤 盛人 訳, 「入門リスク分析 基礎から実践」, 勁草書房 2003年7月, 原著: David Vose, “Risk Analysis: A Quantitative Guide”, 2nd edition, John Wiley & Sons, 2000(1st edition, 1996)
- 大森(2001) 大森 裕浩, 「マルコフ連鎖モンテカルロ法の最近の展開」, 日本統計学会誌, Vol.31, 305-344
- 大森(2004) 大森 裕浩, 「MCMC の基礎と統計科学への応用」, 2004年2月 統計数理研究所 公開講座における配布資料 <http://www.e.u-tokyo.ac.jp/~omori/MCMC/mcmc-ism04.pdf>
- 大森(2005) 大森 裕浩, 「マルコフ連鎖モンテカルロ法の基礎と統計科学への応用」, 伊庭ら(2005) 第Ⅲ部, pp.153~211
- 熊本(2005) 熊本 博光, 「モダン信頼性工学—リスクの数値化と概念化」, コロナ社, 2005年7月
- 酒井 監訳(2003) 酒井 信介 監訳, 小林 英男ら 13名 共訳, 「技術分野におけるリスクアセスメント」, 森北出版, 2003年10月 原著 Stewart et al(1997)
- 東海(2003) 東海 明宏, 中西ら編(2003a) 第8章
- 仲田(2006) 仲田崇志, 「Bayes 法 (ベイズ法) の原理」, 2006年6月4日 <http://www2.tba.t-com.ne.jp/nakada/takashi/bayes/idea.html> より
- 中西ら編(2003a) 中西 準子, 蒲生 昌志, 岸本 充生, 宮本 健一 編, 「環境リスクマネジメント ハンドブック」, 朝倉書店
- 日化協(2004) (社)日本化学工業協会, 「Risk Manager 技術解説書 第7章」
- 花井訳(2000) 花井 荘輔 訳, 「リスクアセスメント ヒューマンエラーはなぜ起こるか, どう防ぐか」, 丸善 2000, 原著は Nick W.Hurst, “Risk Assessment - The Human Dimension”, The Royal Society of Chemistry, 1998
- 花井(2003) 花井 荘輔, 「はじめの一步! 化学物質のリスクアセスメント 図と事例で理解を広げよう」, 丸善 2003年12月
- 宮本(2003) 宮本 健一, 「生態リスクを測る」, 中西ら編(2003a) 第7章
- 吉田ら(2006) 吉田 喜久雄, 中西 準子, 「環境リスク解析入門 [化学物質編]」, 東京図書 2006年9月
- Aldenberg et al(2000) Tom Aldenberg & Joanna S.Jaworska, “Uncertainty of the Hazardous Concentration and Fraction Affected for Normal Species Sensitivity

- Distributions”, *Ecotoxicol. Environ. Safety*, Vol.46, 1-18(2000)
- Aldenberg et al(2002) Tom Aldenberg, Joanna S.Jaworska, & Theo P.Traas, “Normal Species Sensitivity Distributions and Probabilistic Ecological Risk Assessment”, Chapter 5 in Posthuma et al(2002), pp.49-102
- Baird et al(1996) Baird,S.J.S., Cohen,J.T.,Graham, J.D.,Shlyakter, A.I.,Evans J.S., “Noncancer risk assessment:A Probabilistic alternative to current practice”, *Human Ecol. Risk Assess.*, 2,79-102(1996)
- Bernillon et al(2000) Pascale Bernillon & Frédéric Yves Bois, “Statistical issues in toxicokinetic modeling: a bayesian perspective”, *Environ Health Perspect.* Vol.108, Suppl 5, 883-93(2000)
- Berry et al(1996) Donald A.Berry & Dalene K.Stangl, eds., “Bayesian Biostatistics”, Marcel Dekker, 1996
- Bois(2000) Frédéric Yves Bois, “Statistical Analysis of Clewell et al. PBPK Model of Trichloroethylene Kinetics”, *Environ. Health Perspect.*, Vol.108, Suppl.2, 307-316(2000)
- Bosgra et al(2005) Bosgra S, Bos PM, Vermeire TG, Luit RJ, Slob W., “Probabilistic risk characterization: an example with di(2-ethylhexyl) phthalate.”, *Regul.Toxicol.Pharmacol.*, Vol.43, No.1, 104-13.
- Brain et al(2006) Richard A.Brain, Hans Sanderson, Paul K.Sibley , Keith R.Solomom, “Probabilistic ecological hazard assessment:Evaluating pharmaceutical effects on aquatic higher plants as an example”, *Ecotoxicol. Environ. Safety*, Vol.64,128-135(2006)
- Burmester et al(1994) David E.Burmester & Paul D.Anderson, “Principles of Good Practice for the Use of Monte Carlo Techniques in Human Health and Ecological Risk Assessments”, *Risk Analysis*, Vol.14,No.4, 477-481(1994)
- CCPS(2000) Center for Chemical Process Safety of the American Institute of Chemical Engineers, “Guidelines for Chemical Process Quantitative Risk Analysis”, 2nd edition, 化学プロセスの定量的リスク解析 CPQRA
- Chen et al(2006) Szu-Chich Chen, Chung-Min Liao, “Health risk assessment on human exposed to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution sources”, *Sci. Tot. Environ.*, Vol.366, No.1, 112-123 (2006)
- Colton(2002) Jenée A.Colton, “Toxicity-Extrapolation Models”, Chapter 12 pp.181-193 in Pastorok et al(2002)
- CRM(website) 各種モデル, 詳細リスク評価書は, <http://unit.aist.go.jp/crm/> より
- Cullen et al(1999) Alison C.Cullen & H.Christopher Frey, ”Probabilistic Techniques in Exposure Assessment. A Handbook for Dealing with Variability and Uncertainty in Models and Inputs”, Plenum Press, 1999
- David et al(2006) Raymond M.David, Harvey J. Clewell, P. Robinan Gentry, Tammie R.Covington, David A. Morgott, & Dale J. Marino, “Revised assessment of cancer risk to dichloromethane:Part II Application of Probabilistic Methods to Cancer Risk Determinations”, *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* Vol.45, 55-65(2006)
- Dodds et al( 2004) Michael G.Dodds & Paolo Vicini, “Assessing Convergence of Markhov Chain Monte Carlo Simulations in Hierarchiral Bayesian Models for Population Pharmacokinetics”, *Ann. Biomed. Eng.*, Vol.32, No.9, 1300-1313(2004)



- EC(2003) “2nd Edition of the Technical Guidance Document (TGD) on Risk Assessment of Chemical Substances following European Regulations and Directives”, European Chemicals Bureau (ECB), <http://ecb.jrc.it/tgdoc>
- EC(ARAMIS2004), User’s Guide, ARAMIS : **A**ccidental **R**isk **A**ssessment **M**ethodology for **I**ndustrie**S** in the Context of the SEVESO II Directive,  
Contact number:EVG1-CT-2001-0036, December 2004, <http://aramis.jrc.it/>から入手可能
- EC(RIP3-1b) “WP 3-1b: Preliminary Technical Guidance Document. Part C: Reference Preliminary Technical Guidance Document (reference p-TGD)”, <http://ecb.jrc.it/REACH/>より RIP Projects を選んで進む
- ECETOC(2001) ECETOC Technical Report No.79, “Exposure Factors Sourcebook for European Populations(with Focus on UK Data)
- Edler et al(2002) Edler L; Poirier K; Dourson M; Kleiner J; Mileson B; Nordmann H; Renwick A; Slob W; Walton K; Wurtzen G, “Mathematical modelling and quantitative methods”, Food Chem. Toxicol.,Vol. 40, No. 2-3, 283-326(2002) 8モデル比較
- EPA(1997a) USEPA Risk Assessment Forum, “Guiding Principles for Monte Carlo Analysis”, USEPA, EPA/630/R-97/001, March 1997
- EPA(1997b) Memorandum by Fred Hansen, Deputy Administrator, ” Use of Probabilistic Techniques (Including Monte Carlo Analysis) in Risk Assessment”, May 15, 1997
- EPA(1998a) USEPA, Risk Assessment Forum, "Guidelines for Ecological Risk Assessment", USEPA, EPA/630/R095/002F
- EPA(1999) USEPA, “Report of the Workshop on Selecting Input Distributions For Probabilistic Assessments”, EPA/630/R-98/004, January 1999 218pp
- EPA(2000) USEPA,ORD,EPA/635/R-00/005F, ”EPA Summary Report Characterization of Data Variability and Uncertainty:Health Effects Assessments in the Integrated Risk Information System(IRIS) In Response to Congress, HR 106-379”, September 2000
- EPA(2003) USEPA, Office of Research & Development, “Human Health Multi-Year Plan”, April 2003
- EPA(2003d) USEPA, “Generic Ecological Assessment Endpoints(GEAEs) for Ecological Risk Assessment”, EPA/630/P-02/004F, October 2003
- EPA(2004) USEPA, Office of the Science Advisor, Staff Paper, “An Examination of EPA Risk Assessment Principles and Practices”, EPA/100/B-04/001, March 2004  
<http://www.epa.gov/OSA/ratf.htm> より入手
- EPA(2005) USEPA, “A Probabilistic Exposure Assessment for Children Who Contact CCA-Treated Playsets and Decks Using the Stochastic Human Exposure and Dose Simulation Model for the Wood Preservative Exposure Scenario (SHEDS-Wood)”, Final Report, February, 2005, V.G. Zartarian, J. Xue, H. Özkaynak, W. Dang(EPA), G. Glen, L. Smith, C. Stallings(ManTech Environmental Technology, Inc.) for CCA
- EPA(2006) USEPA, “Human Health Research Program. Multi-Year Plan (FY 2006-2013)”, EPA ORD, June 2006
- EPA(3MRA) USEPA, “The Multimedia, Multi-pathway, Multi-receptor Exposure and Risk Assessment (3MRA)”, <http://www.epa.gov/ceampubl/mmedia/3mra/index.htm>
- EPA(ECOFRAM) “A Discussion with the FIFRA Scientific Advisory Panel Regarding the

- Terrestrial and Aquatic Level II Refined Risk Assessment Models (Version 2.0)", 2004,  
<http://www.epa.gov/oppefed1/ecorisk/index.htm> より入手
- EPA(RAGS3A) スーパーファンドに関するリスクアセスメントガイダンス. Vol.3 PartA は  
 PRA のうちモンテカルロ法に重点. 2001 年公表  
<http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/rags3adt/>
- EUFRAM(2004) "EUFRAM Work Package 4, Methods of Uncertainty Analysis",  
 December 2004, Tom Aldenberg, Keith Solomon らが共著者に
- EUFRAM(2006) "EUFRAM Report, Volume 1, Introducing Probabilistic Methods into the  
 Ecological Risk Assessment of Pesticides", Version 7, June 2006. The 2nd Public Version  
 of this Document. <http://www.eufram.com/> より. 1st version は 2005 年
- Forbes et al(2002) Valery E.Forbes & Peter Calow, "Species Sensitivity Distributions  
 Revisited : a Critical Appraisal", Human Ecol. Risk Assess., Vol.8, No.3, 473-492(2002)
- Frey(2005) H.Christopher Frey, "A Perspective on the State of the Science of  
 Probabilistic Assessment for Human Exposure", SOT(2005) より
- Gelman et al(2004) Andrew Gelman, John B.Carlin, Hal S.Stern & Donald B.Rubin,  
 "Bayesian Data Analysis", 2nd ed., Chapman & Hall, 2004, 1st ed., 1995 Bayes
- Grist et al(2006) Grist EP, O'Hagan A, Crane M, Sorokin N, Sims I, Whitehouse P.,  
 "Bayesian and time-independent species sensitivity distributions for risk assessment of  
 chemicals"., Environ Sci Technol. Vol.40, No.1, 395-401
- Groen et al(2006) Frank J.Groen, Carol Smidts, Ali Mosleh, "QRAS-the quantitative risk  
 assessment system", Reliab.Eng. Syst.Saf, Vol.91, 292-304(2006) NASA
- Hack(2006) C.Eric Hack, "Bayesian analysis of physiologically based toxicokinetic and  
 toxicodynamic models", Toxicology, Vol.221, 241-248(2006)
- Hart et al(2005) Andrew Hart, Mark Burgman, Scott Ferson, Dwayne Moore, & Glenn  
 Suter, II, "Application of PRA to Ecological Risk Assessment. Barriers & Bridges",  
 SOT(2005) Session 2
- Hasselblad et al(1996) Vic Hasselblad & Annie M.Jarabek, "Dose-Response Analysis of  
 Toxic Chemicals", Chapter 8, p.235-259, in Berry et al(1996)
- Jonsson(2003) Fredrik Jonsson and Gunnar Johanson, "The Bayesian population  
 approach to physiological toxicokinetic-toxicodynamic models—an example using the  
 MCSim software", Toxicol. Lett., Vol.138, Issues 1-2, 143-150(2003)
- Kalberlah et al(2003) Kalberlah F, Schneider K, Schuhmacher-Wolz U. "Uncertainty in  
 toxicological risk assessment for non-carcinogenic health effects", Regul Toxicol  
 Pharmacol. Vol.37(1):92-104(2003)
- Keller et al(2005) William Keller & Mohammad Modarres, "A historical overview of  
 probabilistic risk assessment development and its use in the nuclear power industry:  
 a tribute to the late Professor Norman Carl Rasmussen", Reliabil. Eng. Sys. Safety,  
 Vol.89, 271-285(2005)
- Kirchsteiger(1999) Christian Kirchsteiger, "On the use of probabilistic and deterministic  
 methods in risk analysis", J.Loss Prev. Process Ind., Vol.12, 399-419(1999)
- Mackay et al(1992~1997) Donald Mackay, Wan Ying Shiu & Kuo Ching Ma,  
 "Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and environmental Fate for

- Organic Chemicals", Lewis Publishers, Vol.IV:Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, 1995
- Marino(2006) Dale J.Marino, "Variability in Physical Constants Parameter Values from Standard Data Sources and the Implementation of this Variability for Risk Analysis", Risk Analysis, Vol.26,No.1, 185-201(2006)
- Marino et al(2006) Dale J. Marino, Harvey J. Clewell, P. Robinan Gentry, Tammie R. Covington, C.Eric Hack, Raymond M.David, David A. Morgott, "Revised assessment of cancer risk to dichloromethane:Part I Bayesian PBPK and dose-response modeling in mice", Regulat. Toxicol. Pharmacol. Vol.45, 44-54(2006)
- Morgan et al(1990) M.Granger Morgan and Max Henrion, "Uncertainty. A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis", Cambridge university Press, 1990
- Nicas et al(2003) Mark Nicas & Thomas W.Armstrong, "Computer Implementation of Mathematical Exposure Modeling", Appl. Occup. Environ. Hyg., Vol.18, 566-571(2003)
- Öberg et al(2005) Tomas Öberg & Bo Bergbäck, "A Review of Probabilistic Assessment of Contaminated Land", J. Soil & Sediments, vol.5, No.4, 213-224 (2005)
- O'Hagan(2001) Anthony O'Hagan, "Uncertainty in Toxicological Predictions : the Bayesian Approach to Statistics", in Rainbow et al(2001), Chapter 3, pp.25-41
- O'Hagan et al(2005) Anthony O'Hagan, Mark Crane, Eric Grist & Paul Whitehouse, "Estimating species sensitivity distributions with the aid of expert judgement", <http://www.shef.ac.uk/~st1ao/pub.html/> より
- Pastorok et al(2002), Robert A.Pastorok, Steven M.Bartell, Scott Ferson & Le V.Ginzburg, "Ecological Modeling in Risk Assessment, Chemical Effects on Populations, Ecosystems, and Landscapes", Lewis Publishers, 2002
- Posthuma et al(2002) Leo Posthuma, Glenn W.Suter II, & Theo P.Traas, Eds., "Species Sensitivity Distributions in Ecotoxicology", Lewis Publishers, 2002
- Posthuma et al(2002a) Leo Posthuma, Theo P.Traas, and Glenn W.Suter II, "General Introduction to Species Sensitivity Distributions", Chapter 1 in Posthuma et al(2002)
- Rai et al(1998) S.N.Rai, & D.Krewski, "Uncertainty and Variability Analysis in Multiplicative Risk Models", Risk Analysis, Vol.18,No.1,37-45 (1998)
- Rai et al(2002) S.N.Rai, S.Bartlett, D.Krewski & J.Paterson, "The Use of Probabilistic Risk Assessment in Establishing Drinking Water Quality Objectives", Hum. Ecol. Risk Assess., Vol.8,No.3,493-509(2002)
- Rainbow et al(2001) Philip S.Rainbow, Steve P.Hopkin & Mark Crane, Eds., "Forecasting the Environmental Fate and Effects of Chemicals", John Wiley & Sons, 2001 O'Hagan ~
- Salvi et al(2006) Olivier Salvi & Bruno Debray, "A global view on ARAMIS, a risk assessment methodology for industries in the framework of the SEVESO II directive", J.Hazard. Mater., Vol.130 187-199(2006) この号は ARAMIS の特集号
- Schneider et al(2004) Schneider K; Oltmanns J; Hassauer M, "Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment - empirical investigations", Regul. Toxicol. Pharmacol., Vol. 39, No. 3, 334-347.
- Schneider et al(2005) K.Schneider; M.Hassauer, J.Oltmanns, U.Schumacher-Wolz,

- E.Elmshauser, O.Mosbach-Schulz, "Uncertainty Analysis in Workplace Effect Assessment", Research Report F1824,F1825,F1826, 247pp.BAUA,2005 ドイツ語から翻訳
- Schneider et al(2006) K.Schneider; U.Schumacher-Wolz, M.Hassauer, S.Darschnik, E.Elmshauser, O.Mosbach-Schulz, "A Probabilistic Effect Assessment Model for Hazardous Substances at the Workplace", Regul. Toxicol. Pharmacol., Vol. 44, 172-181 (2006)
- Sielken et al(1999) Robert L.Sielken, Jr., & C.Valdes-Flores, "Probabilistic Risk Assessment's Use of Trees and Distributions to Reflect Uncertainty and Variability and to Overcome the Limitations of Default Assumptions", Environ. Internat., Vol.25, No.6/7, 755-772 (1999)
- Siu et al(1998) Nathan O.Siu & Dana L.Kelly, "Bayesian parameter estimation in probabilistic risk assessment", Reliab. Eng. Sys. Saf., Vol.62, 89-116(1998) なぜベイズ?
- Slob(2002) Slob W, "Dose-response modeling of continuous endpoints", Toxicol. Sci., (Apr 2002) Vol. 66, No. 2, 298-312 RIVM
- Slob et al(1998) W.Slob & M.N.Pieters, "A Probabilistic Approach for Deriving Acceptable Human Intake Limits and Human Health Risks from Toxicological Studies:General Framework", Riak Anal., Vol.18, No.6, 787-798(1998)
- Solomon et al(2000) Keith R.Solomon, J.Giesy & P.Jones, "Probabilistic Risk Assessment of Agrochemicals in the Environment", Crop Protect., Vol.19, 649-655 (2000)
- Solomon et al(2002) Keith R.Solomon, & Peter Takacs, "Probabilistic Risk Assessment Using Species Sensitivity Distributions", Chapter 15 in Posthuma et al(2002),pp285-313
- SOT(2005) "Probabilistic Risk Assessment (PRA):Bridging Components Along the Exposure-Dose-Response Continuum", Society of Toxicology, CCT(Contemporary Concepts In Toxicology), July 25-27, 2005, Washington, DC. [http://www.toxicology.org/AI/MEET/PRA\\_presentations.asp](http://www.toxicology.org/AI/MEET/PRA_presentations.asp) より当日資料入手可
- Spiegelhalter et al(2000) Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR."Bayesian methods in health technology assessment: a review", Health Technol. Assess.,Vol.4,(38) (2000) pp.131 Bayes 法の文献 review 英国の医療診断技術への応用 MCMC も
- Stewart et al(1997) Mark G.Stewart & Robert E.Melchers, "Probabilistic Risk Assessment of Engineering Systems", Chapman & Hall, 1997. 邦訳 酒井ら監訳(2003)
- Suter et al(2005) Glenn W.Suter II, Susan B.Norton, & Anne Fairbrothers, "Individuals versus Organisms versus Populations in the Definition of Ecological Assessment Endpoints", Integ. Environ. Assess. Manag., Vol.1, No.4, 397-400(2005)
- Takeda et al(2002) Seiji Takeda, Mitsuhiro Kanno, Naofumi Minase and Hideo Kimura", Estimates of Parameter and Scenario Uncertainties in Shallow-Land Disposal of Uranium Wastes Using Deterministic and Probabilistic Safety Assessment Models", J.Nucl.Sci.Tech., Vol. 39, No. 8, 929-937 (August 2002)
- Tixier et al(2002) J. Tixier, G. Dusserrea, O. Salvib and D. Gaston, "Review of 62 risk analysis methodologies of industrial plants", J.Loss Prev. Proc Ind.,Volume 15, No.4 , 291-303(2002)
- Verdonck et al(2003) Frederik A.M.Verdonck, Tom Aldenberg, Joanna Jaworska & Peter A.Vanrolleghem, "Limitations of Current Risk Characterization Methods in Probabilistic

- Environmental Risk Assessment”, Environ. Toxicol. Chem., Vol. 22, No. 9, 2209–2213(2003)
- Verdonck et al(2005) F.A.M.Verdonck, P.A.Van Sprang & P.A.Vanrollengham, ”Uncertainty and precaution in European environmental risk assessment of chemicals”, Water Sci.Tech., Vol.52,No.6,227-234(2005)
- Vermeire et al(1999) Theo Vermeire, Hantzen Stevenson, Moniek N. Pieters, Monique Rennen, Wout Slob, & Betty C.Hakkert, “Assessment Factors for Human Health Risk Assessment: A Discussion Paper”, Crit.Rev.Toxicol., vol.29, no.5,439-490(1999)
- Vermeire et al(2001) Vermeire T, Jager T; Janssen G; Bos P; Pieters M ,”A probabilistic human health risk assessment for environmental exposure to dibutylphthalate”, Hum. Ecol. Risk Assess , (Nov 2001) Vol. 7, No. 6, 1663-1679
- Vose(2000) David Vose, “Risk Analysis : A Quantitative Guide”, 2nd edition, John Wiley & Sons, 2000, 1st edition, 1996 長谷川ら訳は, ヴォース(2003)
- Xue et al(2006) Jianping Xue, Valerie G. Zartarian, Haluk Ozkaynak, Winston Dang, Graham Glen, Luther Smith, and Casson Stalling, “A Probabilistic Arsenic Exposure Assessment for Children Who Contact CCA-Treated Playsets and Decks, Part 2:Sensitivity and Uncertainty Analysis”, Risk Analysis, Vol.26, No.2, 533-541(2006)
- Zartarian et al(2006) Valerie G. Zartarian, Jianping Xue, Haluk Ozkaynak, Winston Dang, Graham Glen, Luther Smith, and Casson Stalling, “A Probabilistic Arsenic Exposure Assessment for Children Who Contact CCA-Treated Playsets and Decks, Part 1:Model Methodology, Variability Results, and Model Evaluation”, Risk Analysis, Vol.26, No.2, 515-531(2006)

おわり

