

PNEC導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索

2021年度日化協LRI研究報告会

産業技術総合研究所

安全科学研究部門

加茂将史、岩崎雄一、内藤航

生態影響評価では

- 予測無影響濃度 (PNEC)を用いて、評価を行う
 - PNECが環境中濃度よりも低ければ、リスクなし
- 既存の方法
 - 有害性データ(無影響濃度: NOEC)を集める
 - 一番低いNOECを選ぶ
 - 不確実係数 (AF)で割る
 - PNECとする
- たくさんの生物種がいる
 - メダカのNOECとミジンコのNOECは比べられるのか

種の感受性分布 (SSD)

- 生物の感受性はばらつく（種ごとに違う）
 - どんな風にばらつくんだろう？
 - そのばらつきの分布がSpecies Sensitivity Distribution
- この分布を用いて評価しよう
 - 95%の生物種が守れる濃度 (HC5)が管理目標（議論あり）

問題点

- 母集団が何
 - 正規分布？ワイブル？ロジスティック？
- データ（有害性値）がたくさん必要
 - どれぐらい「たくさん」であれば十分に「たくさん」と言えるのか？
- などなど、ぼんやりとした不安
- 評価に定量性を持たせ、これらの不安を解消

前提

- SSDは正規分布
 - 正確には対数正規分布
 - 有害性値のLog10を取れば、正規分布を扱うことに
- 管理目標は95%の種が保護できる濃度：HC5
 - 母集団のHC5
- 観測値（有害性データ）は、母集団からのランダムサンプルと見なす
 - 母集団の平均や標準偏差は、わからない
 - データから推定する
 - 推定した分布からHC5を求める
 - 推定したHC5からPNECを導出する
 - 推定したHC5は母集団のHC5とは異なる
- PNECをこの濃度以下に設定できれば、管理は成功

研究の目的

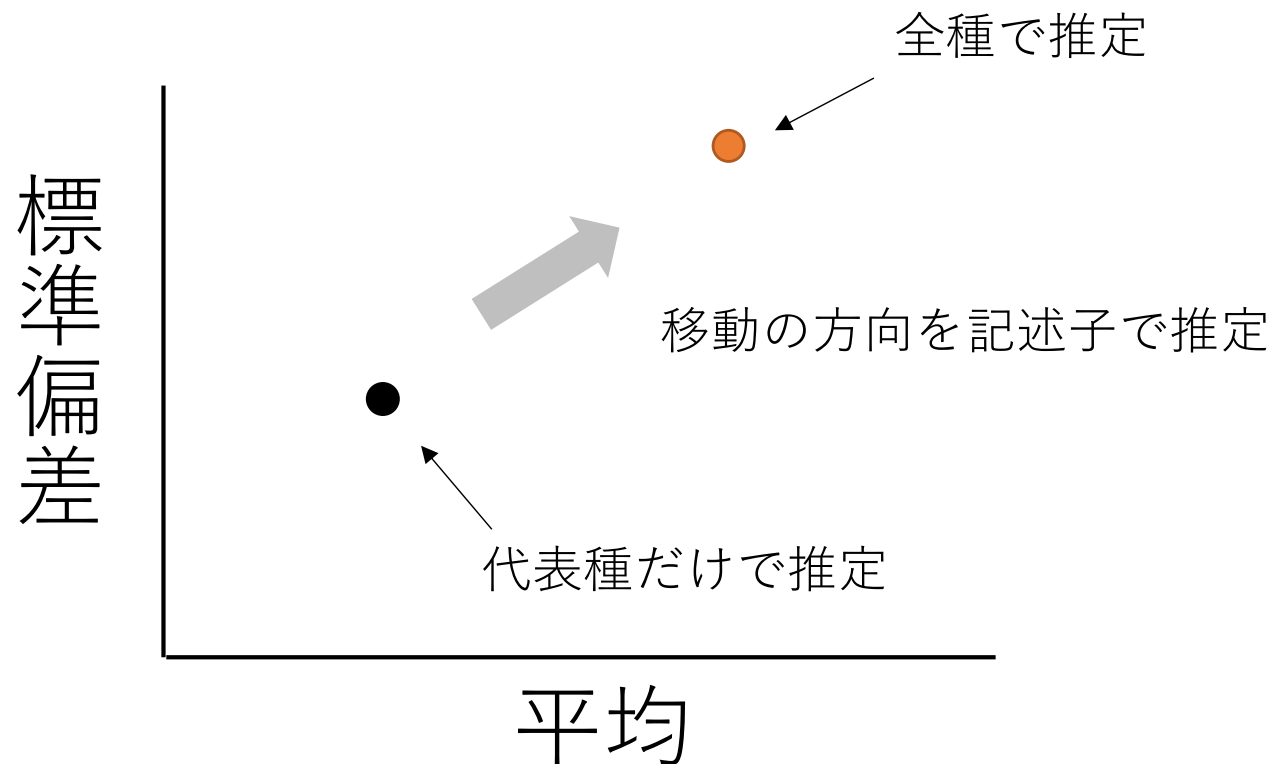
- 課題1: 化学物質の物性値（その他もろもろ）から分布のパラメータを推定する
 - 正規分布は二つのパラメータ、平均と標準偏差、を持つ
 - これらを推定するモデルはできないか
- 課題2: 管理の成功（失敗）を定量的に評価する
 - このPNECであれば、確率〇%で管理が成功します！

課題1:分布のパラメータ推定

- 有害性の強さ（弱さ）は何で決まるのか
 - 物性値や分子記述子が関与しているだろう
- それらを説明変数にして、回帰モデルを構築
 - 推定誤差は大きかった
 - 先行研究でもそのことは報告されている (Hoondert et al. 2019)

アイディア

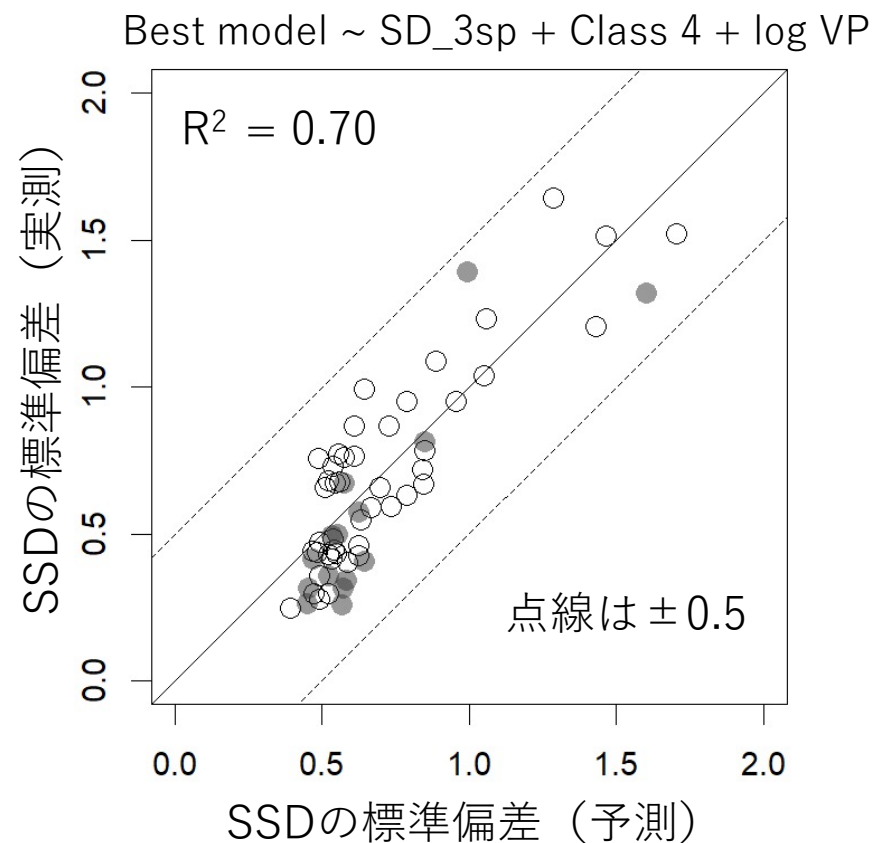
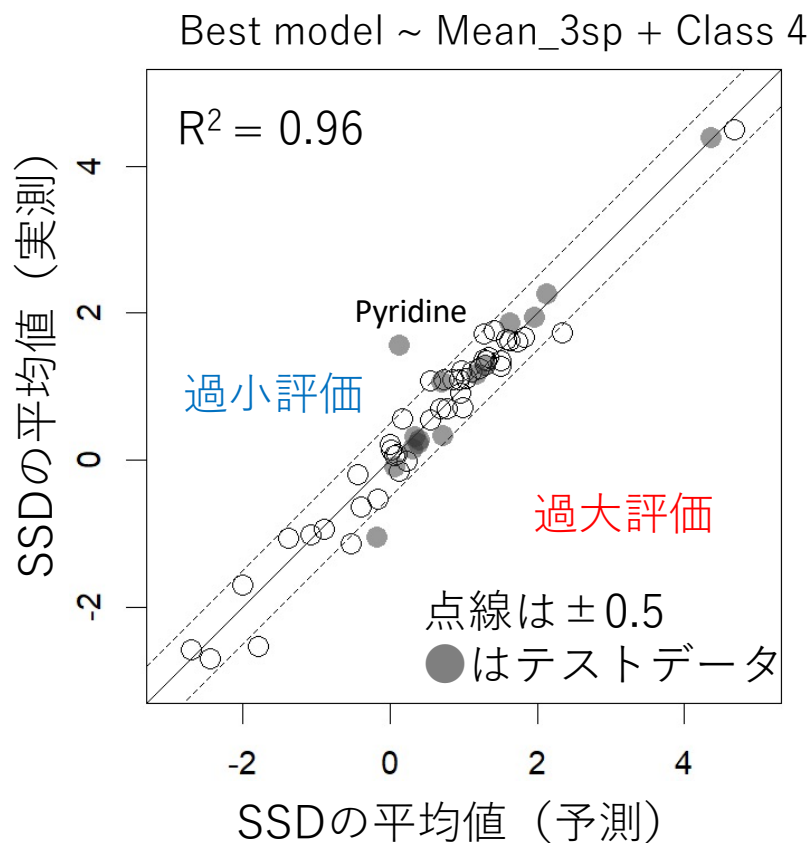
- 代表的な3つの生物グループ（藻類，甲殻類，魚類）から抽出した3種の平均と標準偏差を推定し、それをSSDの予測に使う



結果（急性毒性）

n = 60

- 信頼性評価済みの急性データ（環境リスク初期評価）
- 多くの場合で誤差0.5未満の範囲で推定可能

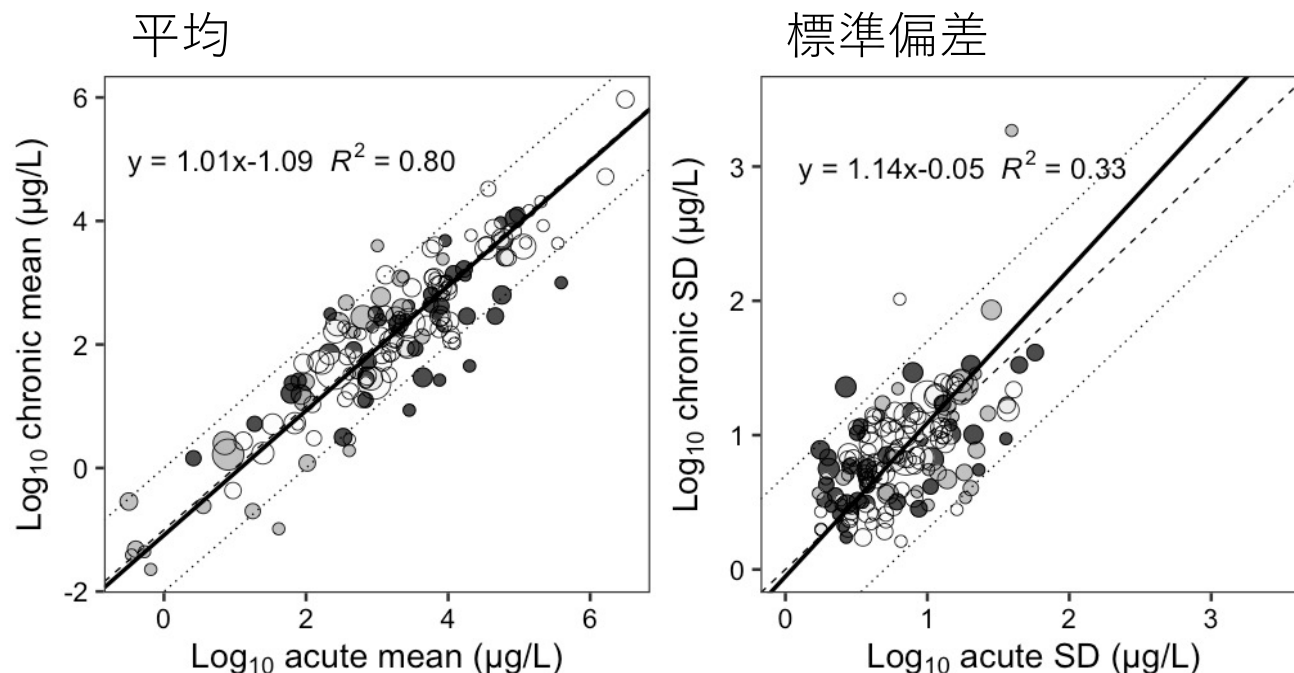


慢性毒性でもできるか？

- 予測モデルを構築できるほど毒性データがなかった
 - 3種の慢性毒性データが揃う状況自体がそもそも少ない
 - モデル作りは断念、その代わり・・・
- 急性のSSDから慢性のSSDを予測すればいい
 - 急性毒性値でSSDを推定
 - 慢性毒性値でSSDを推定
- 平均、標準偏差をそれぞれ比較する

急性/慢性比

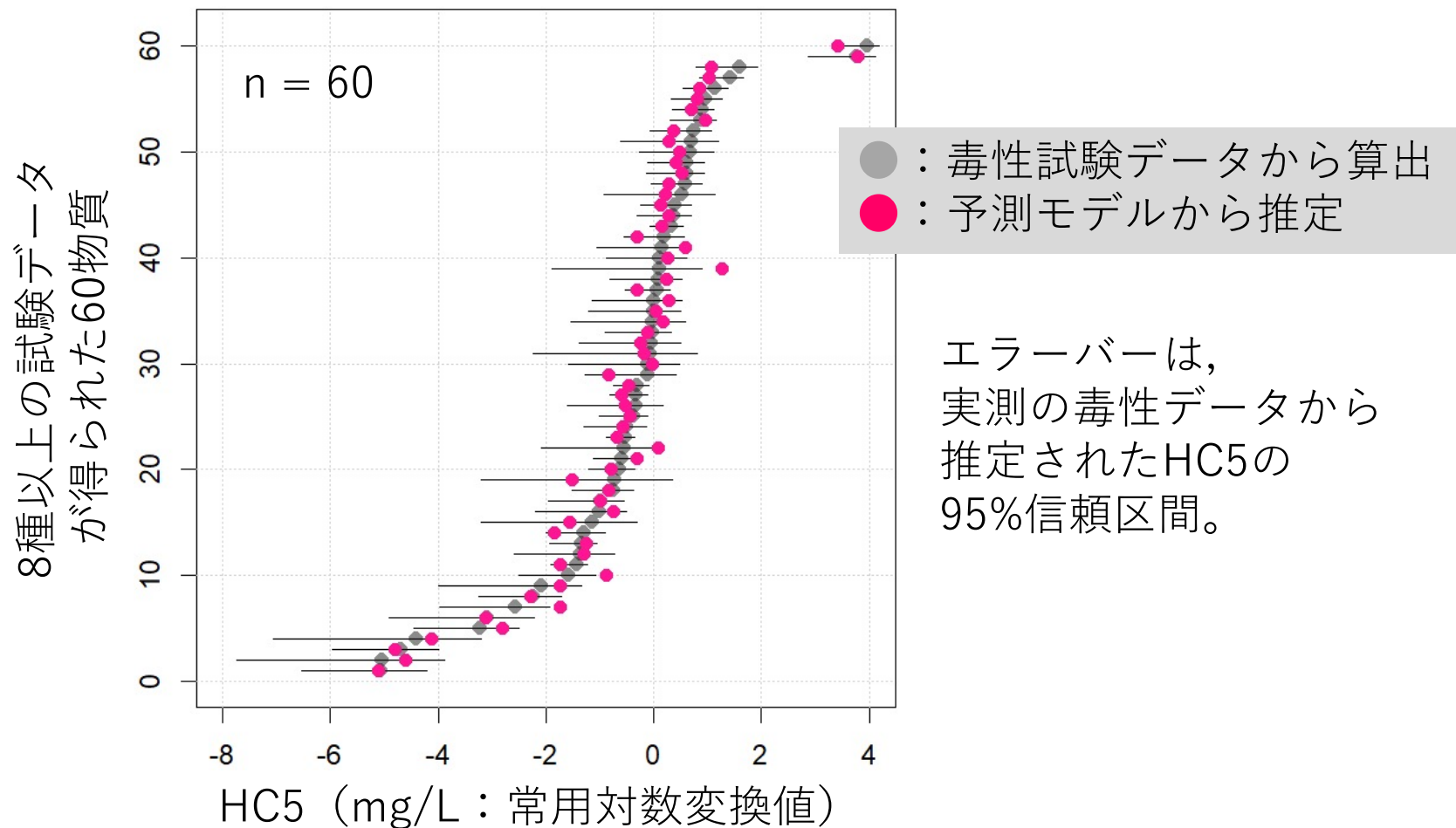
- 慢性SSDの平均とHC5は，平均的には急性の0.1倍
- 急性SSDの標準偏差 = 慢性SSDの標準偏差（だいたい同じ）



Hiki K, and Iwasaki Y. 2020. Can we reasonably predict chronic species sensitivity distributions from acute species sensitivity distributions? *Environmental Science & Technology* 54:13131–13136. [10.1021/acs.est.0c03108](https://doi.org/10.1021/acs.est.0c03108)

HC5は？

- 95%の物質でHC5の差（の絶対値）は約0.7未満
- 実測値から推定されたHC5の95%信頼区間にほぼ収まる



ここまでのまとめ

- 急性毒性のSSDは予測できそう
 - 平均と標準偏差を物性値などから直接推定するのは難しい
 - 生物種3種の毒性データで推定したSSDと全データで推定したSSDとの「ずれ」を予測すればいい
- 慢性毒性のSSDは
 - SSDの急性・慢性比を考えれば、それなりの精度は保証できる

課題2:信頼度の定量化

- 推定したHC5は母集団のHC5から、どれだけずれているんだ？
- 母集団が正規分布の場合は、母集団の平均と分散がわからなくても、検定ができる
 - t検定
 - 推定した平均値が母集団の平均値から有意にずれているか
- 平均値（50%ile値）での議論を5%ile値でできるように拡張すればいい

Aldenburger and Jaworska (2000)

- 95%の確度で母集団のHC5を下回るPNECを導出する、不確実係数の大きさを求めている
- が、彼らは、 $PNEC > HC5$ が避けられればそれで良い
- $PNEC > HC5$ だとしても、十分に近ければそれでよい、という考え方もあるだろう

SSDにおける不確実係数

- 推定したHC5は、母集団のHC5とは異なる
- 推定したHC5を不確実係数で割ってPNECにしよう
- 不確実係数の大きさは
 - 1から5

不確実係数の大きさは

- 推定した標準偏差によって変えないと、保護できる生物の割合が変わってしまいますよ
 - Sorgog and Kamo (2019) Quantifying the precision of ecological risk: Conventional assessment factor method vs. species sensitivity distribution method. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 183. 109494
- この論文、t分布を正しく理解していないことによる大きな間違いがあります
 - 次の論文も参考にしてください
 - Belanger and Carr (2020) "Quantifying the precision of ecological risk: Misunderstandings and errors in the methods for assessment factors versus species sensitivity distributions" *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 183:109494
 - Kamo and Sorgog (2021) Response to: Quantifying the precision of ecological risk: Misunderstandings and errors in the methods for assessment factors versus species sensitivity distributions by Drs. Scott E. Belanger and Gregory J. Carr. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 207:111542.

知りたいこと

- 母集団のHC5と推定したHC5がどれぐらいずれているか

$$d = \log \tilde{\text{HC5}} - \log \text{HC5}$$

推定値

母集団の値

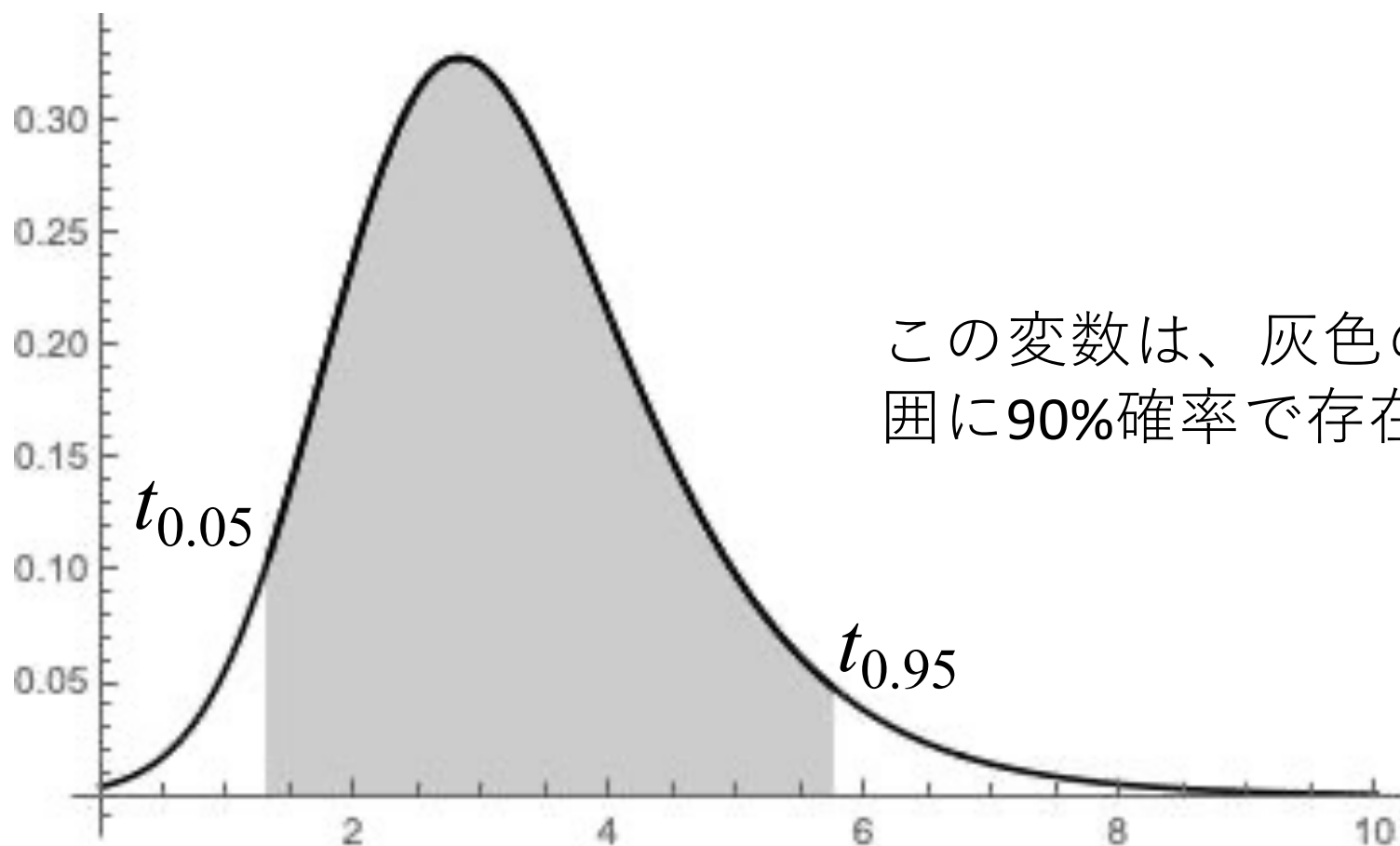
$$\log \hat{\text{HC5}} = \hat{\mu} + \hat{\sigma} K_{0.05} \quad \text{推定値}$$

$$\log \text{HC5} = \mu + \sigma K_{0.05} \quad \text{母集団の値}$$

$K_{0.05}$: 標準正規分布の5%ile値

非心t分布に従う変数

$$\left(\frac{d}{\hat{\sigma}} - K_{0.05} \right) \sqrt{n} \quad n: \text{データ数}$$



95%ile値以下であって欲しい

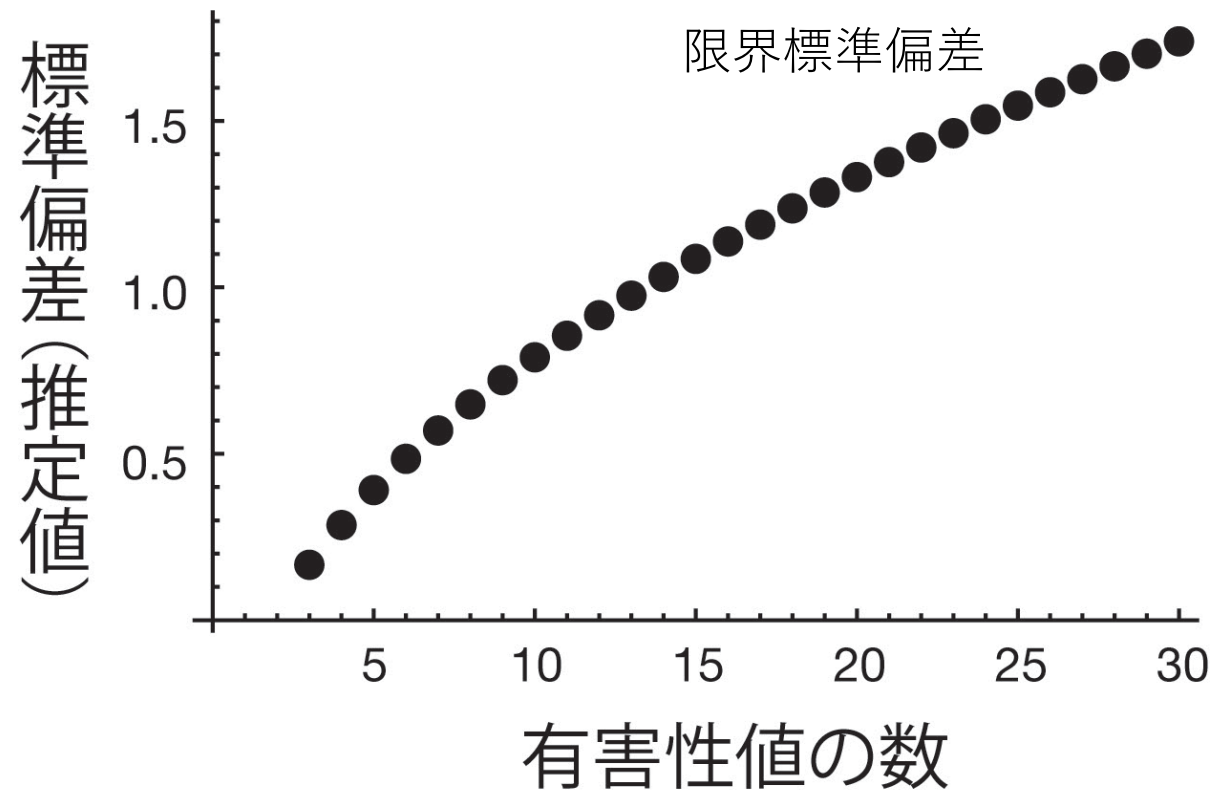
$$\left(\frac{d}{\hat{\sigma}} - K_{0.05} \right) \sqrt{n} < t_{0.95}$$

整理すると

$$\hat{\sigma} < \frac{d}{t_{0.95}/\sqrt{n} + K_{0.05}}$$

1/10～10倍とする

必要なサンプル数と推定した標準偏差の関係がわかる



ここまでまとめ

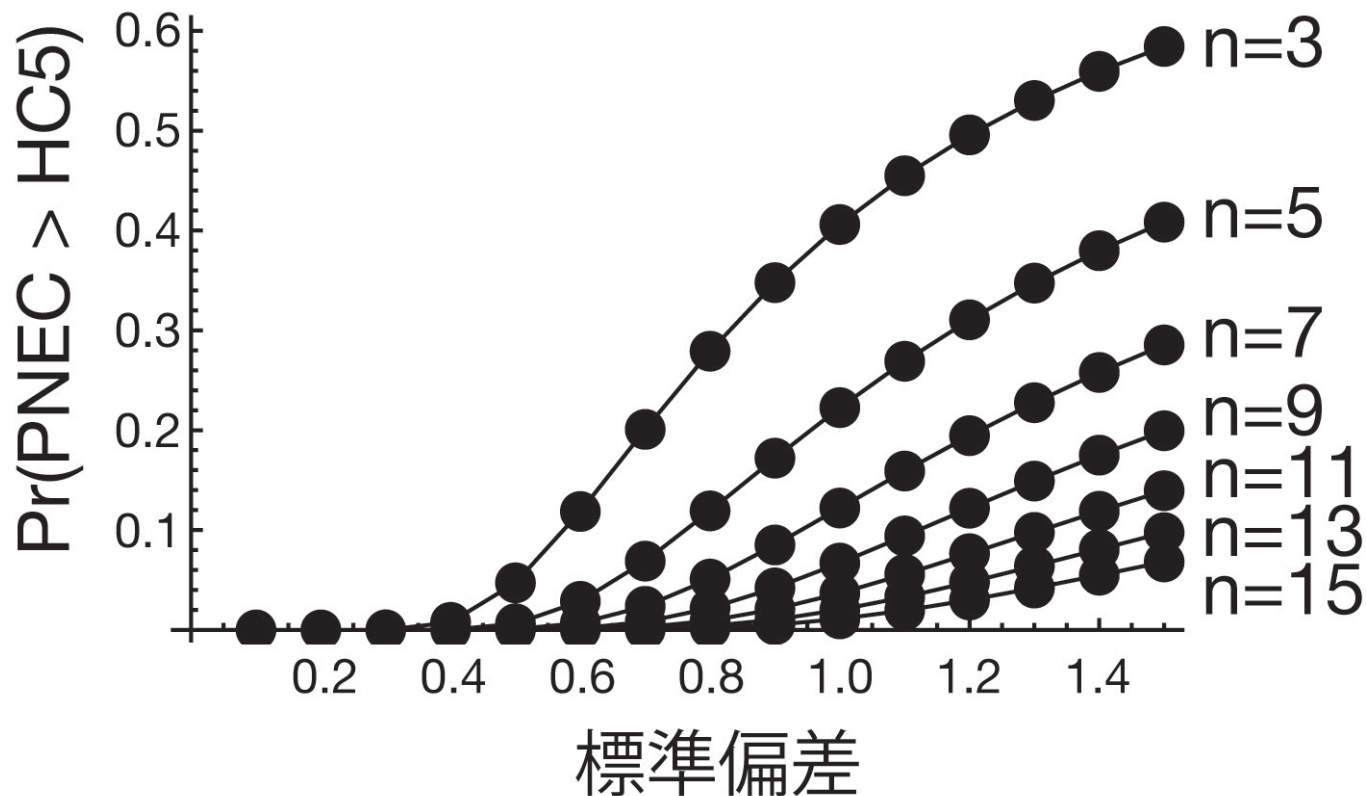
- Aldenberg and Jaworska (2000)の非心t分布を使えば
 - データ数が0個で、推定した標準偏差が0であった
 - その時、推定したHC5は母集団のHC5とどのぐらいずれている可能性があるかが定量的に示せる
- 手持ちデータの信頼性チェック
 - ずれが大きい値は、SSDを推定するのに適切でない
 - 小さいものは、適切である

まとめ2

- ずれの大きさ
 - データの数で変わる
 - データが多ければ、ずれは小さい
 - 推定した標準偏差でも変わる
 - 標準偏差が小さければ、ずれは小さい
- SSDを推定するのに適切な、データ数は一概には決められない

既存の方法でどのくらい守れてる

- 最小のNOECを不確実係数で割って、PNECを導出するという方法で、HC5が守れない確率



まとめ

- SSDを推定できるか
 - できる
 - この方法で万全かについては、議論が必要
 - スクリーニングレベルなら十分と考えている
- SSDを用いて評価を行えば
 - 評価が定量的になる
 - リスク評価においては定量性が大事なのである
- 既存の方法では
 - 十分に保全できていることもあれば、できていないこともある
 - 最小のNOECを用いて評価しているから大丈夫は妄想

参考：岩崎雄一, 加茂将史. 2021. 最小の毒性値に不確実性係数を用いて導出される予測無影響濃度の限界を意識することのススメ. 環境毒性学会誌 24:43-47. [10.11403/jset.24.43](https://doi.org/10.11403/jset.24.43)

急性/慢性比

- 慢性SSDの平均とHC5は，平均的には急性の**0.1倍**
- 急性SSDの標準偏差 = 慢性SSDの標準偏差（だいたい同じ）

