

令和 2～3 年度 食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書（終了時）

研究課題名 (研究項目名)	「課題名：ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究（課題番号：JPCAFSC20202008）」 (アレルギーを含む食品によるアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究)
主任研究者	研究者名：福家 辰樹 所属機関：国立成育医療研究センター・アレルギーセンター

I 研究期間及び研究目的等

1 研究期間

令和 2 年度～令和 3 年度（2 年間）

2 研究目的

食物アレルギーは我が国の人口の 1～2%が有すると考えられ、誤食等によりアレルギーを含む食品を摂取すると、血圧低下、呼吸困難等のアナフィラキシー症状を引き起こし、最悪の場合は死に至る。このような被害を未然に防ぐため、国は食品表示法（平成 25 年法律第 70 号）等に基づき特定原材料等の表示を義務化・推奨している。一方我が国では、アレルギーを含む食品表示に関する科学的検証を行うための評価方法が十分に規定されておらず、表示制度の科学的根拠が十分とはいえない。近年、貿易の発展や異文化交流の増加等、様々な面でグローバル化が進み、食品流通や食生活は日々変化し多様化している。このような状況を踏まえ、科学的知見に基づき現状のリスク管理制度を検証することは、食の安全性確保の観点から喫緊の課題として求められている。

平成 27 年にはアレルギー疾患対策基本法（平成 26 年法律第 98 号）が施行され、本法に基づく「アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針」（平成 29 年厚生労働省告示第 76 号）において、国はアレルギー物質を含む食品に関する表示等について科学的検証を行い、それに基づく適切な表示への見直しを適宜行うことが記されている。これらの背景を踏まえ内閣府食品安全委員会は「平成 28 年度食品安全確保総合調査（アレルギー物質を含む食品のリスク評価方法に関する調査）」を実施し、海外におけるリスク評価方法に関する情報を収集した。また「平成 29 年度食品健康影響評価技術研究（アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究：主任研究者 斎藤博久）」により、我が国に適したリスク評価方法を示す指針案を検討した。これらの調査・研究の結果、我が国においても、表示制度の科学的根拠について国際的な評価基準の動向等を勘案し検討すべきことが明らかとなった。

食物アレルギーは患者側のリスク感受性が個人により極めて大きく異なることから、海外ではアレルギー症状誘発確率の推計が重要視されている。食物アレルギー患者がクロスコンタミネーションによってアレルギーを含有し得る食品を摂取し症状を誘発するリスクは、添加物などとは異なり、その製品中に潜在的に存在するアレルギー濃度に加え、1 回あたりに消費する食品量（ポーションサイズ）と、誘発用量 (eliciting dose, ED)として知られる患者特有に反応を誘発するために必要なアレルギー量等の、幾つかの要素に依存している。前者 2 つに関しては食品消費量の調査等から推定することができるが、後者の誘発用量に関しては患者より得られる臨床情報の集積が必要である。

上記におけるリスク評価戦略として、海外ではアレルギー症状を誘発する最小閾値量の推計を目的とした、臨床的見地からのリスクレベルの定量化による評価法が開発されている。その算出は食物経口負荷試験の結果からベンチマークドーズ法等を用いて推計され、海外ではピーナッツ、鶏卵、牛乳をはじめとした Codex 規格では表示することとされている主要アレルゲンに関してデータが集積されつつあるが、これらは欧米からのデータが中心であり、アジア人を含めた多様な人種に関するデータは必ずしも豊富でない。さらに近年、海外におけるその評価手法の発展は目覚ましく、これまで複数のパラメトリックモデルが区間打切り生存時間分析として用いられ、食物アレルギー患者集団における症状誘発用量と確率の関連性が科学的に推計されている。さらに、これらの手法はモデルの選択に伴う不確実性が反映されない点でバイアスをもたらす可能性が指摘されることから、近年、ベンチマークドーズ法の最新の手法としてベイズ統計学に基づくモデルによる精緻化等が提案されている。

本研究では、アレルゲンを含む食品に関する表示等の科学的検証を実施するに当たり、我が国における食物アレルギーを有する者のアレルギー症状誘発確率の推計の検討に必要な科学的知見を得ることを目的とする。我が国の食物アレルギー患者におけるアレルギー症状誘発確率を最新の解析手法により科学的に推計し、この方法論の妥当性について検証することで、アレルゲンを含む食品に対するリスク評価方法の確立に資するものとし、今後、アレルゲンに関する定量的リスク評価の基礎資料とする。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者（所属機関）
(1) ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究	1) 食物アレルギー患者における食物経口負荷試験のデータ収集・整理	福家 辰樹(国立成育医療研究センター・アレルギーセンター) 斎藤 博久(国立成育医療研究センター・研究所) 大矢 幸弘(国立成育医療研究センター・アレルギーセンター)
	2) アレルギー症状誘発確率推計のためのベンチマークドーズ法の検討	竹内 昌平(長崎県立大学・看護栄養学部) 斎藤 正也(長崎県立大学・情報システム学部) 安達 玲子(国立医薬品食品衛生研究所・生化学部) 穂山 浩※(星薬科大学・薬学部) 西浦 博※(京都大学・環境衛生学) ※研究協力者
	3) ベイズ推定によるベンチマークドーズ法を用いた閾値分布曲線の作成および食物アレルギー集団におけるアレルギー症状誘発確率の推計	竹内 昌平(長崎県立大学・看護栄養学部) 斎藤 正也(長崎県立大学・情報システム学部) 西浦 博※(京都大学・環境衛生学) ※研究協力者

	<p>4) アレルギー症状誘発確率推計に基づく、食物アレルギー集団における定量的リスク評価の検討</p>	<p>福家 辰樹(国立成育医療研究センター・アレルギーセンター) 斎藤 博久 (国立成育医療研究センター・研究所) 大矢 幸弘(国立成育医療研究センター・アレルギーセンター) 安達 玲子 (国立医薬品食品衛生研究所・生化学部) 穂山 浩※ (星薬科大学・薬学部) 鈴木 美成※ (国立医薬品食品衛生研究所・食品部) ※研究協力者</p>
--	--	--

4 倫理面への配慮について

- 遵守する倫理指針

本研究の実施に先立ち、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査を受け 2021 年 1 月 21 日に研究実施許可承認を得た（受付番号 2020-269）。本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則（2013 年フォルタレザ修正）及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、本研究実施計画書を遵守して実施した。

- 個人情報の保護

本研究の解析対象者の個人情報は国立成育医療研究センター・アレルギーセンター内で匿名化し、センター内のイントラネット内でのみパスワードロックをかけた状態で保管する。その他の各調査項目から個人を特定できることは極めて低いと考えられる。本研究に用いられる情報に係わる資料は、研究終了後 5 年間保管し、その後、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄し、その他媒体に関しては対応表を破棄する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究責任者（福家辰樹）が匿名化した食物経口負荷試験時の抽出データを、長崎県立大学看護栄養学部（責任者：竹内昌平）および情報システム学部セキュリティ学科（責任者：斎藤正也）、国立医薬品食品衛生研究所（責任者：安達玲子）にパスワードロックをかけて提供する。識別対応表は提供せず、アレルギーセンター内で保管する。センターの個人情報分担管理者は 大矢幸弘（アレルギーセンター・センター長）とする。

II 研究内容及び成果等

1 研究項目：ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究

(1) 個別課題：食物アレルギー患者における食物経口負荷試験のデータ収集・整理

福家 辰樹 (国立成育医療研究センター・アレルギーセンター)

斎藤 博久 (国立成育医療研究センター・研究所)

大矢 幸弘 (国立成育医療研究センター・アレルギーセンター)

研究内容・方法：

【研究の概要】

本研究の解析対象として、国立成育医療研究センター・アレルギーセンターに即時型食物アレルギーのために通院し、食物経口負荷試験 (OFC) を行った患者の臨床データを使用する。なお、同センターはアレルギー疾患対策基本法における中心拠点病院であり、年間約 1,200 件の食物経口負荷試験を実施している。

アレルギー症状誘発確率を推計する特定原材料等の負荷食物は、鶏卵・牛乳・小麦とする。試験方法はオープン法を中心とするが、二重盲検プラセボ対照負荷試験のみを解析対象としない代わりに、客観的症状を呈した場合のみを陽性所見とする。抽出する臨床データの項目として、負荷投与量 (タンパク mg)、負荷試験時点における既往歴・合併症、血液検査結果 (総 IgE、特異的 IgE 抗体価)、負荷試験結果 (誘発症状の種類、重症度含む)、負荷試験中に投与された治療薬、等とし、データクリーニングを経て本研究の解析用データシートを作成する。

【研究の方法】

① 解析対象

対象は、国立成育医療研究センター・アレルギーセンターにおいて、2014 年 1 月から 2020 年 12 月までに、鶏卵、牛乳、小麦等の食物経口負荷試験を実施した患者とする。データの均一性を保つため、食物経口負荷試験に用いた食品として、鶏卵は加熱卵白、牛乳は非加熱牛乳 (市販の牛乳そのまま)、小麦は茹でうどんまたはそうめんを使用した試験等を対象とする。

なお本研究計画においては、食品表示法における特定原材料のうち、鶏卵、牛乳、小麦のみを研究対象としており、他の食品 (エビ、カニ、ソバ、落花生、クルミ) は対象としていない。この理由として、国立成育医療研究センターで保有する過去 5 年間分、約 7,000 件の試験結果データ (2020 年 8 月現在) のうち、約 5,000 件を鶏卵・牛乳・小麦負荷試験が占める一方で、例えば同じく特定原材料であるカニの検査件数は、年間数件のみなど、三大アレルゲンである鶏卵、牛乳、小麦以外の特定原材料については解析に堪えるだけの症例数が集まらず、さらに年齢などによる層別化の検討等を考慮すれば、これらの対象食物への拡大は困難と考えたためである。これは、食物経口負荷試験は日常診療として実施されるため、診療ニーズに拠るためである。そのため今回の研究では、まずは三大アレルゲンに関する定量的リスク評価を実施した上でこの方法論の妥当性について検証することとし、今後その他の食物についての解析を実施する場合は本研究の妥当性が確認された上で多施設共同研究等により必要十分な症例数について検討すると考えた。

② 食物経口負荷試験

当センターにおいて食物経口負荷試験は、日本小児アレルギー学会 食物アレルギー診療ガイドライン等に従い、1～5 回投与方法による段階式負荷を実施している。なお食物アレルギー診療ガイドラインでは、食物経口負荷試験における投与間隔を 30 分以上とすることを推奨しており、当センターでは通常 40 分間隔で実施している。

本研究で解析対象となる食物経口負荷試験の多くは、試験方法として二重盲検プラセボ対照負荷試験でなくオープン法を用いる。そのため、本研究では客観的所見を呈した場合のみ試験陽性と定義する（つまり、口腔症状・腹痛・嘔気など主観的症状のみ呈する場合は除外）。なお、同一患者が複数回実施している場合は、陽性試験かつ最も早く実施したもののみを選択した。また、全ての食物経口負荷試験で紙面によるインフォームドコンセントを得た。

③ 評価項目およびばく露因子

- ・ 負荷試験結果：誘発症状出現の有無、重症度、負荷試験中に投与された治療薬、等
- ・ 総負荷量：卵白、牛乳、小麦等における累積負荷量（総負荷量）をタンパク量（mg、ケルダール法）として得る（卵白のタンパク含量として、1g あたり 113mg：文部科学省食品成分表、2015 年）。負荷試験陰性の場合は総負荷量を Right censored の扱いとし、負荷試験陽性のうち、初回投与で症状が誘発された場合は Left censored の扱いとし、2 回目以降の場合は前負荷までの総負荷量を閾値用量とする。
- ・ 血液検査結果：経口負荷試験の 1 年前後以内に測定した場合は、総 IgE、アレルギー特異的 IgE（ImmunoCAP® Thermofisher, Upsala, Sweden）を抽出する。
- ・ 患者背景：年齢、性別、家族歴、既往歴、合併症、過去のアナフィラキシー歴、原因食物の摂取状況、負荷試験時の服薬状況などの臨床データについて情報収集する。

④ 実施場所

国立成育医療研究センター・アレルギーセンター外来・病棟

⑤ その他

本個別課題は令和 2 年度に実施した。

本研究に関する倫理審査として、2020 年 12 月 24 日に国立成育医療研究センター倫理審査委員会へ申請し、2021 年 1 月 18 日に同センター倫理審査委員会開催され、2021 年 1 月 26 日に承認を得た。その上で 2021 年 1 月より食物経口負荷試験におけるデータ収集と整理を実施し、鶏卵経口負荷試験のデータ収集およびデータクリーニングを開始した。また、既存のデータによるツール選定のための評価を目的に、2021 年 2 月 21 日には長崎県立大学へ鶏卵における既存データを発送した。

研究成果：

① 解析対象者

2014 年 1 月 6 日から 2020 年 12 月 28 日までの 7 年の間に実施された、15 歳以下の小児を対象とした、固ゆで卵白、牛乳、茹でうどん（そうめん）を用いた食物経口負荷試験において、負荷食の投与間隔を 40 分以上とする試験は鶏卵 2,098 件、牛乳 1,394、小麦 724 件が存在した。そのうち抗ヒスタミン薬を事前内服していた試験や、記載内容に不備のあるものを削除し、さらに本来、当該食物のアレルギーとは言えない患者への負荷試験（つまり負荷試験結果が陰性かつその食物アレルギーの症状誘発既往がないもの）を除くと、鶏卵 1,664 件、牛乳 1,269 件、小麦 646 件となり、これが本来の当該食物アレルギー患者に対する食物経口

負荷試験全件数と考えられた。さらに、その中で主観的症状のみを呈している負荷試験を削除し、さらに重複対象者を削除することで、最終的には鶏卵 979 人、牛乳 696 人、小麦 380 人における同件数の負荷試験が本研究の解析対象となった。

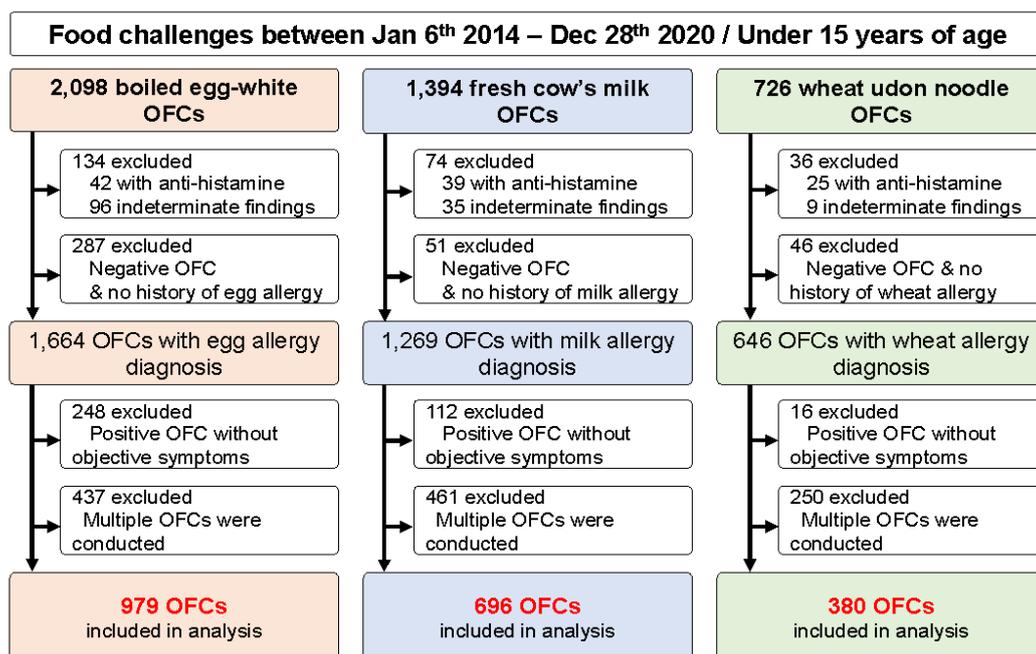


FIGURE. Flowchart describing the study participants and OFC outcomes.
OFC: oral food challenge.

図 1-1. 対象者のフローと食物経口負荷試験結果の詳細

② 解析対象者の臨床的背景

本研究の解析対象患者における臨床的背景を下の表に示す。年齢中央値は 3~4 歳で、性別は女児が 32.1~36.4%であった。各食物ともに、喘息とアレルギー性鼻炎を 2 割台、アトピー性皮膚炎を 8 割弱に合併していた。総 IgE 中央値は 400 UA/mL 台、特異的 IgE は卵白 15.0 UA/mL、牛乳 11.3 UA/mL、小麦 16.7 UA/mL であった。

負荷試験陽性率は 60%前後、アドレナリンは 2%前後の経口負荷試験で使用されていた。

TABLE 1. Characterization of study population

Open food challenges (0-15 years of age)	Boiled egg N=979	Fresh milk N=696	Wheat (boiled noodle) N=380
Median age (IQR)	3 (0-15)	4 (2 - 7)	3 (1-6)
Female (%)	349 (35.6 %)	253 (36.4 %)	122 (32.1 %)
Asthma (%)	224 (22.9 %)	202 (29.0 %)	97 (25.6 %)
Atopic dermatitis (%)	767 (78.3%)	537 (77.3%)	301 (79.4%)
Allergic rhinitis (%)	254 (25.9 %)	222 (31.9 %)	85 (22.4 %)
Total IgE, IU/mL, median (IQR)	416 (137 - 1060)	448.5 (158 - 1160)	476.5 (152 - 1223)
Specific IgE, UA/mL, median (IQR)			
Egg white	15 (5.6 - 35)		
Cow's milk		11.3 (3.1 - 43.5)	
Wheat			16.7 (4.9 - 48.7)
Allergen component IgE, UA/mL, median (IQR)			
Ovomucoid	8.8 (2.4 - 23.6)		
Casein		10.5 (2.5 - 44.0)	
ω5 gliadin			1.84 (0.39 - 5.91)
Cumulative challenge dose, g, median (range)	5.5 (0.014 - 40.0)	10 (1.05 - 40.0)	10.5 (2.1 - 40)
Positive challenge (%)	532 (54.4%)	425 (61.1%)	243 (63.9%)
Adrenalin injection (%)	17 (1.7%)	11 (1.6%)	8 (2.1%)

③ 結論

本研究により、アレルギー症状誘発確率の推計への使用を目的とした食物アレルギー患者における食物経口負荷試験のデータの収集および整理を実施し、本研究の解析用データシートを作成した。(参考として加熱エビ負荷試験 131 件のデータも収集し、考察の図へ反映させた)

(2) 個別課題：アレルギー症状誘発確率推計のためのベンチマークドーズ法の検討

竹内 昌平 (長崎県立大学・看護栄養学部)

斎藤 正也 (長崎県立大学・情報システム学部セキュリティ学科)

安達 玲子 (国立医薬品食品衛生研究所・生化学部)

穂山 浩* (星薬科大学・薬学部) ※研究協力者

西浦 博* (京都大学・環境衛生学) ※研究協力者

研究内容・方法：

アレルゲンを含む食品に対しベンチマークドーズ法を用いてアレルギー症状誘発確率を推計している調査報告に関する文献調査と、実際にベンチマークドーズ法を適用可能なモデリングツールに関する情報収集を行う。同時に既存のデータに対して、複数のツールを用いて個別にモデルを適用して、先行研究等の結果と比較し、アレルギー症状誘発確率推計において使用するツールの選定のための評価を行う。また、モデルの平均化を試行し、モデル選択における不確実性の解消を検討する。

研究成果：

各課題ならびに検討事項を踏まえ、アレルギー症状誘発確率の推計に適したモデリングツールの情報を収集し、ベンチマークドーズ法の検討に向けて、精査および必要な文献収集を継続する。特にモデルの平均化を行うことが可能な方法として提唱されている Wheeler らのツール等を用い、食物経口負荷試験で得られたデータに適用していく基礎資料とした。

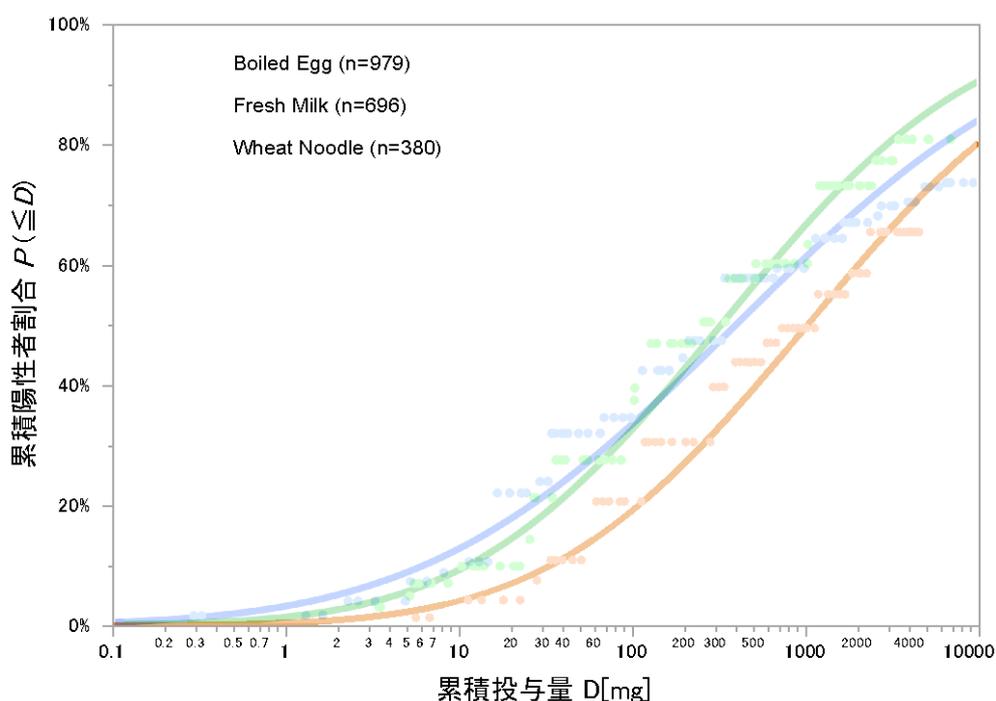


図 2-1. 対数正規分布を用いた尤度推定による用量反応曲線
過去に報告される方法 (Interval-censoring survival analysis) を用いた尤度推定

(3) 個別課題：ベイズ推定によるベンチマークドーズ法を用いた閾値分布曲線の作成および食物アレルギー集団におけるアレルギー症状誘発確率の推計

竹内 昌平（長崎県立大学・看護栄養学部）

斎藤 正也（長崎県立大学・情報システム学部セキュリティ学科）

西浦 博*（京都大学・環境衛生学） ※研究協力者

研究内容・方法：

令和2年度に収集・整理した食物経口負荷試験データや、推計に適したモデリングツールに関する知見をもとに、鶏卵・牛乳・小麦における食物経口負荷試験のデータを用いたアレルギー症状誘発確率の推計を行う。

モデルの選択に伴う不確実性を低減するためにモデルの平均化 (stacked model averaging program) を行う。特に、区間打ち切り生存時間分析に関するモデルの平均化を行うことが可能な方法として提唱されている Wheeler らのツール (Wheeler MW, et al. Bayesian Stacked Parametric Survival with Frailty Components and Interval Censored Failure Times. August 2019. <http://arxiv.org/abs/1908.11334>.) と同等の計算を行い、個別課題(1)の食物経口負荷試験で得られたデータに適用していく。なお、ベンチマークドーズ法を用いる際のマルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC) の設定は、ハミルトニアンモンテカルロ法 (100,000 サンプル、イタレーション: 55,000、ウォームアップ: 5,000、シンニング: 2、チェーン: 4) とし、Rhat が 1.1 を切ったとき、収束とした (すべて収束した)。

研究成果：

令和2年度に収集・整理した食物経口負荷試験データにおいて、ベンチマークドーズ法 (ベイズ推定) を用いてアレルギー症状誘発確率の推定を実施した。

はじめに鶏卵アレルギー患者における食物経口負荷試験データを参照例として、アレルギー発症の閾値を推定する手続きを構成した。負荷量-陽性割合曲線のモデルとして、対数正規分布、ワイブル分布、指数分布、フレシェ分布、対数ロジスティック分布の5つの分布を用い、情報量規準 WBIC を用いて当てはまりの良さをみると、最良が対数正規分布 (1404) で、次点がフレシェ分布 (1410) であった。各分布における ED₀₁ (1%の被験者が陽性を呈する負荷量) の点推定はそれぞれ、あてはまりが最良のものから順に対数正規分布では 2.12、フレシェ分布では 6.91、対数ロジスティック分布では 0.75、ワイブル分布では 0.17、指数分布では 21.7 であった (それぞれ単位は mg)。指数分布は極端に当てはまりが悪いので、これを除外しても ED₀₁ は 0.17~6.91 とモデルによって点推定値が大きく異なる。対数正規分布とフレシェ分布について負荷量-陽性割合曲線へのあてはめの結果を図 3-1 に示す。図によると、この推定値の大きな乖離の原因として、1%陽性者がデータのサポートが得られる最小量に比べてかなり小さいことに加え、高負荷量の場合の大きな不確実性がモデル分布曲線の特徴を通じて、ED₀₁ に反映していることも考えられる。ED₀₅ の場合は、モデル間の違いはより小さい。極端にあてはまりが悪い指数分布を除くと、点推定値は 5.2~20.3 の間に収まっている (対数正規: 12.9、フレシェ: 20.3、対数ロジスティック: 9.8、ワイブル: 5.2)。

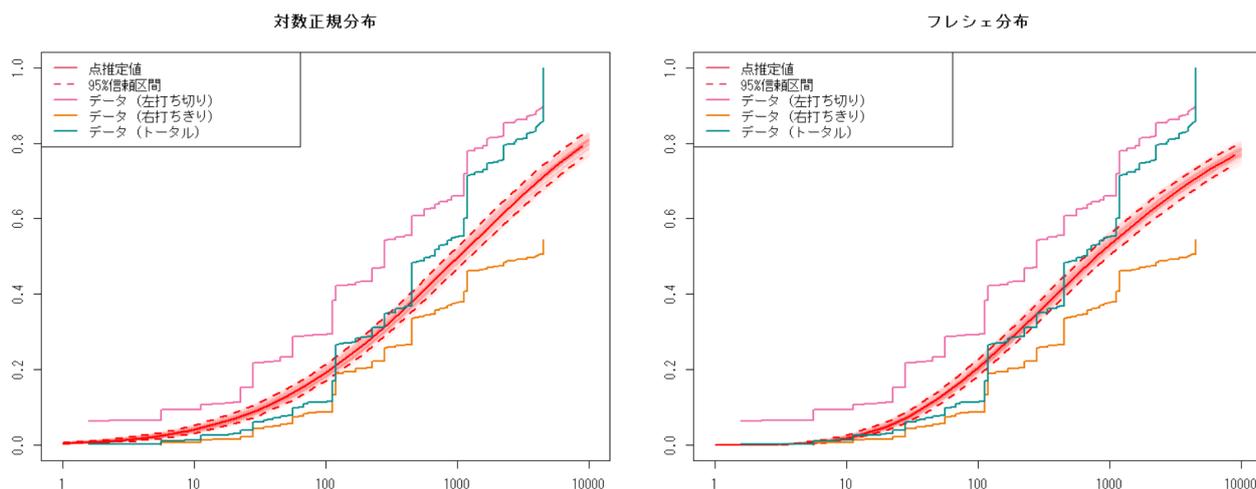


図 3-1. 鶏卵における負荷量-陽性割合曲線とモデルのあてはめ. 左:対数正規分布 (WBIC の意味で最良), 右:フレシェ分布 (同じく第 2 位).

続いて、鶏卵での手続きを牛乳および小麦に適用した。鶏卵の場合も含め、ED₀₁、ED₀₅の推定値および補助情報を表 3-1 に、最良のモデル曲線のあてはめ結果を図 3-2 に示す。分布により、牛乳の場合は ED₀₁ = 0.005-1.05mg (最良モデル: 0.23)、ED₀₅ = 0.44-3.74mg (最良モデル: 2.04)、小麦の場合は ED₀₁ = 0.04-2.64mg (最良モデル: 2.64)、ED₀₅ = 1.35-7.48mg (最良モデル: 7.48)であった (あてはまりが極端に悪い指数分布を除く)。モデル間で規格化した尤度により、データへのあてはまりに基づく、モデルの重みが得られ、曲線上の各点でこの重みに従って平均をとることで、平均モデル曲線が得られ、ED₀₁ および ED₀₅ が得られる。表 3-2 によると、鶏卵と牛乳に関しては、99%以上を最良モデル(いずれも対数正規分布)が占めるため、最良モデルと平均モデルとで曲線や得られる ED₀₁、ED₀₅ などのしきい値の推定に違いはほぼない。一方、小麦に関しては、フレシェ分布: 75%、対数正規分布: 24%、その他: 1%となっており、平均を取るものの効果が表れる。実際、平均モデルによるしきい値は ED₀₁ = 2.17mg (最良モデル: 2.64)、ED₀₅ = 6.71 (最良モデル: 7.48)のように、最良モデルよりも下方にシフトしている。

表 3-1. 各アレルゲン(鶏卵, 牛乳, 小麦)に対する ED₀₁, ED₀₅ の推定値, 各モデルの当てはまりの良さ, 平均化のための各モデルの重みづけ (ベイズ推定)

対象		対数正規分布	ワイブル分布	指数分布	フレシェ分布	対数ロジスティック分布
鶏卵	ED ₀₁	2.12 (1.36, 3.08)	0.17 (0.08, 0.32)	21.67 (19.89, 23.62)	6.91 (5.37, 8.67)	0.75 (0.43, 1.18)
	ED ₀₅	12.93 (9.35, 17.08)	5.16 (3.12, 7.81)	110.58 (101.5, 120.5)	20.31 (16.49, 24.50)	9.79 (6.80, 13.40)
	WAIC	1.435	1.468	1.730	1.442	1.448
	WBIC	1404	1436	1693	1410	1416
牛乳	ED ₀₁	0.23 (0.12, 0.38)	0.005 (0.002, 0.012)	17.16 (15.59, 18.90)	1.05 (0.74, 1.42)	0.07 (0.03, 0.12)
	ED ₀₅	2.04 (1.28, 3.01)	0.44 (0.20, 0.80)	87.59 (79.57, 96.48)	3.74 (2.79, 4.83)	1.43 (0.85, 2.20)
	WAIC	1.633	1.680	2.356	1.643	1.646
	WBIC	1136	1169	1638	1141	1145
小麦	ED ₀₁	0.74 (0.35, 1.31)	0.04 (0.01, 0.09)	11.35 (9.97, 12.91)	2.64 (1.72, 3.74)	0.26 (0.10, 0.52)
	ED ₀₅	4.42 (2.55, 6.84)	1.35 (0.56, 2.58)	57.95 (50.90, 65.87)	7.48 (5.26, 10.04)	3.34 (1.81, 5.45)
	WAIC	1.525	1.567	1.975	1.522	1.535
	WBIC	578.6	594.7	749.0	577.5	582.4

ED₀₁ と ED₀₅ 欄の (.,.) は、95%信用区間の下限と上限を表す。

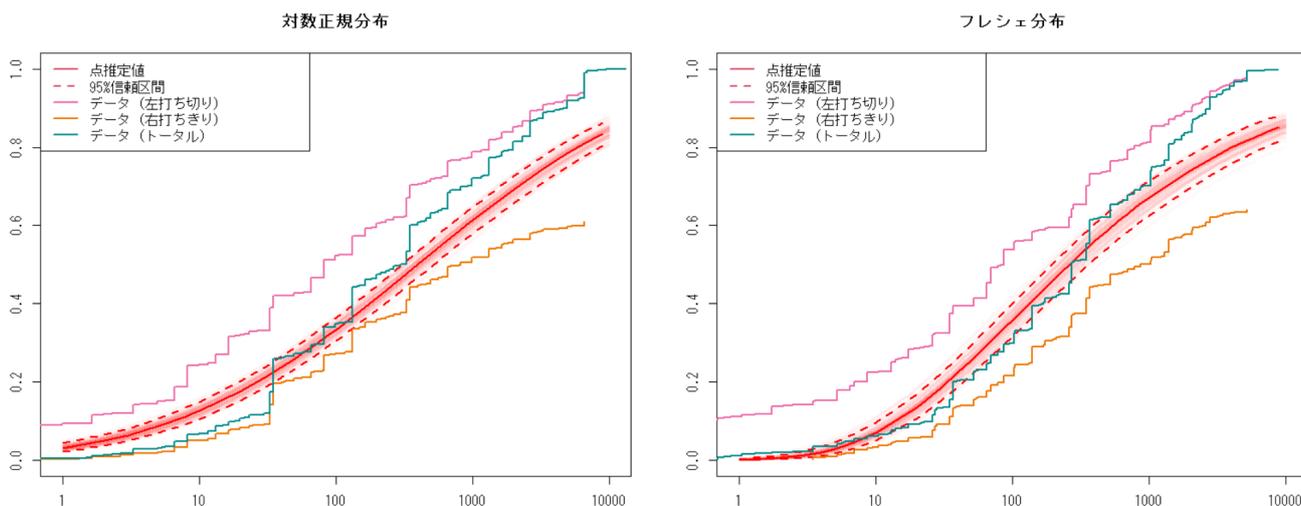


図 3-2. 負荷量-陽性割合曲線とモデルのあてはめ。左：牛乳（対数正規分布によるあてはめ），右：小麦（フレシェ分布によるあてはめ）。

最後に、平均化したモデルによるアレルギー症状誘発確率の推定として、各食物における誘発用量（ED₀₁, ED₀₅）を算出した（表 3-2）。これはわが国で初めて参照用量の基礎データとなる推計値を示したものである。

表 3-2. モデルの平均化（ベイズ推定）により求められた各食物に対する症状誘発用量（ED₀₁/ED₀₅）および VITAL[®]と FAO/WHO による参照用量

	本研究		VITAL2.0 参照用量	VITAL3.0 参照用量	FAO/WHO 推奨参照用量*
	ED ₀₁	ED ₀₅			
鶏卵	2.13 (1.36, 3.09)	12.94 (9.35, 17.13)	0.03	0.2	2.0
牛乳	0.23 (0.12, 0.39)	2.05 (1.28, 3.04)	0.1	0.2	2.0
小麦	2.17 (0.44, 3.66)	6.71 (3.05, 9.85)	1.0	0.7	5.0

ED₀₁ と ED₀₅ 欄の (.,.) は、95%信用区間の下限と上限を表す。単位：mg protein

*Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens - Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens, 15 March – 2 April 2021.

（４）個別課題：アレルギー症状誘発確率推計に基づく、食物アレルギー集団における定量的リスク評価の検討

- 安達 玲子（国立医薬品食品衛生研究所・生化学部）
- 福家 辰樹（国立成育医療研究センター・アレルギーセンター）
- 斎藤 博久（国立成育医療研究センター・研究所）
- 大矢 幸弘（国立成育医療研究センター・アレルギーセンター）
- 穂山 浩^{*}（星薬科大学・薬学部）^{*}研究協力者
- 鈴木 美成^{*}（国立医薬品食品衛生研究所・食品部）^{*}研究協力者

研究内容・方法：

本研究により得られた食物アレルギー集団におけるアレルギー症状誘発確率の推計に基づき、食品中の鶏卵・牛乳・小麦アレルギータンパク質濃度およびポーションサイズに基づく、我が国の規制下における定量的リスク評価を実施する。

摂取量データは厚生労働省が実施する国民健康・栄養調査に準じた食品摂取頻度・摂取量調査等の公開データを参考とし、平成 27 年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究」、およびアレルギー濃度測定による実験データ等に基づいたベイズ推定によりばく露推計を行う。

加工食品中の評価対象原材料（鶏卵・牛乳・小麦）に関するアレルギー濃度の推計としては、地方自治体研究機関等で実施された食物アレルギータンパク質濃度検査結果等の収集により得られる事前確率分布に対し、実験データに基づく尤度分布を掛けることで確率密度分布を計算する。

得られた確率密度分布とポーションサイズの確率密度分布から、アレルギー表示がなくかつ注意喚起表示のみを有する食品由来のアレルギー摂取量分布を推定する。評価対象原材料（鶏卵・牛乳・小麦）が微量に混入すると仮定された加工食品の、1 回当たり予想摂取タンパク量を、国立成育医療研究センターにおける食物経口負荷試験の集団によるベンチマークドーズ法の算出結果に当てはめることで、対象加工食品を摂取した際に、鶏卵・牛乳・小麦アレルギーのそれぞれ集団におけるアレルギー症状誘発確率を推計し、我が国におけるリスク管理制度に対する臨床面からの科学的検証を実施する（図 4-1）。

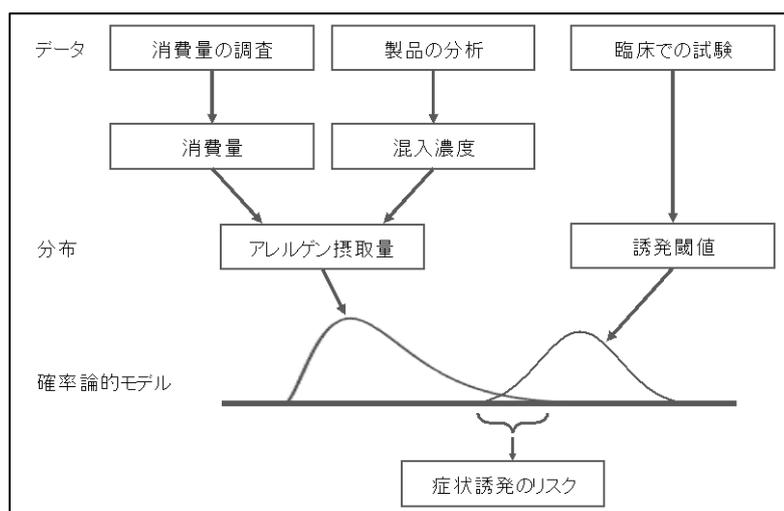


図 4-1. 確率論的定量的リスク評価の概念図

研究成果：

食物アレルギー集団におけるアレルギー症状誘発確率の推計に基づいて定量的リスク評価を実施するために、摂取する食品に関する 1 回あたりの摂取量（ポーションサイズ）、および微量混入するアレルギータンパク質の濃度から、アレルギー摂取量（ばく露量）を推定することを目的とし、ポーションサイズの推定として厚生労働省食品摂取頻度・摂取量調査のデータを利用し、混入アレルギー濃度の推定として地方自治体検査結果等のデータ、及び実際の加工食品中のアレルギー濃度測定結果を利用することで、アレルギー摂取量の推定を行った。

① 食物アレルギー集団における定量的リスク評価のためのアレルゲンタンパク質摂取量に関する検討

まず、食物アレルギー表示制度開始（平成 13 年）以降、地方自治体研究機関等で実施された、アレルゲン表示の無い加工食品中の食物アレルゲンタンパク質濃度検査結果（公表されているもの）を収集し、結果を集計した（表 4-1）。平成 15 年度までは報告が無く、平成 16 年度分から、地方自治体研究機関年報において公表されたもの（北海道、宮城県、東京都、千葉県、神奈川県、岡山県、山口県、高知県、札幌市、広島市、福岡市）、および学術雑誌において公表されたもの（神奈川県・川崎市・横浜市、千葉県、国立衛研：えび・かに混入の実態調査）から検査結果を入手した。結果、H16-20 年度、H21-25 年度、H26-R1 年度の集計結果の比較では、H26-R1 年度においてアレルゲン混入の濃度や頻度が最も低かった。これはアレルゲン表示制度開始（H13 年度）から時間が経ち、表示制度が浸透したためと考えられる。ここから、現状に最も近いと思われる H26-R1 年度の集計結果を用い、卵、乳、小麦に関してデータを精査・再集計した（表 4-2）。研究機関年報において公表された、北海道、東京都、神奈川県、岡山県のデータを使用し、卵：121 検体（データ数：242）、乳：111 検体（データ数：222）、小麦：103 検体（データ数：206）における、加工食品中の混入アレルゲンタンパク質濃度検査結果を集計した。

表 4-1. 加工食品中の混入アレルゲンタンパク質濃度検査結果の集計（全体集計）

	H16-R1年度				
	検体数	表示・注意喚起	検出検体数	(%)	測定結果(μg/g)
卵	384	なし	49	13	0.3-65
		注意喚起あり	0	0	
		表示欠落・混入	13	3	1.47-20<
			62	16	
乳	375	なし	44	12	0.4-42000
		注意喚起あり	0	0	
		表示欠落・混入	14	4	1.32-256<
			58	15	
小麦	345	なし	77	22	0.3-20<
		注意喚起あり	8	2	0.8-160<
		表示欠落・混入	6	2	16.5-20<
			91	26	
そば	208	なし	59	28	0.3-192
		注意喚起あり	21	10	0.3-159.8
		表示欠落・混入	3	1	3-33
			83	40	
落花生	182	なし	19	10	0.3-18
		注意喚起あり	0	0	
		表示欠落・混入	0	0	
			19	10	
えび・かに	737	なし	341	46	0.3-20<
		注意喚起あり	29	4	1.2-20<
		表示欠落・混入	0	0	
			370	50	

H16-R1 年度の全体集計結果を示す

アレルゲン表示の閾値：10 μg/g

検査キット(ELISA)検量線範囲：0.3-20 μg/g

表 4-2. 加工食品中の混入アレルゲンタンパク質濃度検査結果の集計（5年ごと）

	H16-20年度					H26-R1年度				
	検体数	表示・注意喚起	検出検体数	(%)	測定結果(μg/g)	検体数	表示・注意喚起	検出検体数	(%)	測定結果(μg/g)
卵	121	なし	23	19	0.3-49	121	なし	15	12	0.3-65
		注意喚起あり	0	0			注意喚起あり	0	0	
		表示欠落・混入	9	7	1.47-20<		表示欠落・混入	0	0	
			32	26				15	12	
乳	161	なし	21	13	0.4-42000	111	なし	4	4	0.36-2
		注意喚起あり	0	0			注意喚起あり	0	0	
		表示欠落・混入	6	4	1.32-256<		表示欠落・混入	6	5	11-105
			27	17				10	9	
小麦	149	なし	40	27	0.3-20<	103	なし	12	12	0.3-31
		注意喚起あり	7	5	0.8-160<		注意喚起あり	1	1	32-36
		表示欠落・混入	5	3	16.5-20<		表示欠落・混入	0	0	
			52	35				13	13	

※H16-20年度とH26-R1年度の集計結果を示す

しかし検討の結果、収集されたデータは濃度分布に偏りが大きく、N.D.である検体においては実際の数値が不明であり、さらに検体として幅広い食品が使用されるため代表的な加工食品（あるいは食品群）に絞るとデータ数が不十分と考えられた。また、報告される検体の裏には（論文にならない）多くの検出限界以下のデータも存在することが予想された。そのため、当初の計画のみに従い、収集されるデータのみで解析すると、検出割合と分布の歪みが推定のパフォーマンスに影響を与えることで結果に偏りが生じ、過剰なばく露評価が得られることが予想され、全体として妥当な推定結果は得られなくなる恐れが考えられた。

② ベイズ推計による加工食品中に微量混入するアレルゲン濃度とポーションサイズの推計

そこで、より科学的なアレルゲンのばく露評価を実施するために、今回の地方自治体研究機関等で実施された食物アレルゲンタンパク質濃度検査結果等の収集により得られるデータを事前確率分布として活用し、新たに実験データに基づく最尤推定分布を掛けることで、ベイズ推計による確率密度分布計算を実施し、微量混入するアレルゲン濃度の推計を実施した（図4-2）。本手法は過去に報告された（Suzuki Y, Akiyama H, et al. Food Safety 2020）、同様に検出限界以下のことが多い食品中の六価クロム濃度および摂取量の調査でとられた方法であり、本研究実施に際して、鈴木美成先生（国立医薬品食品衛生研究所・食品部）を協力者としてお招きした。

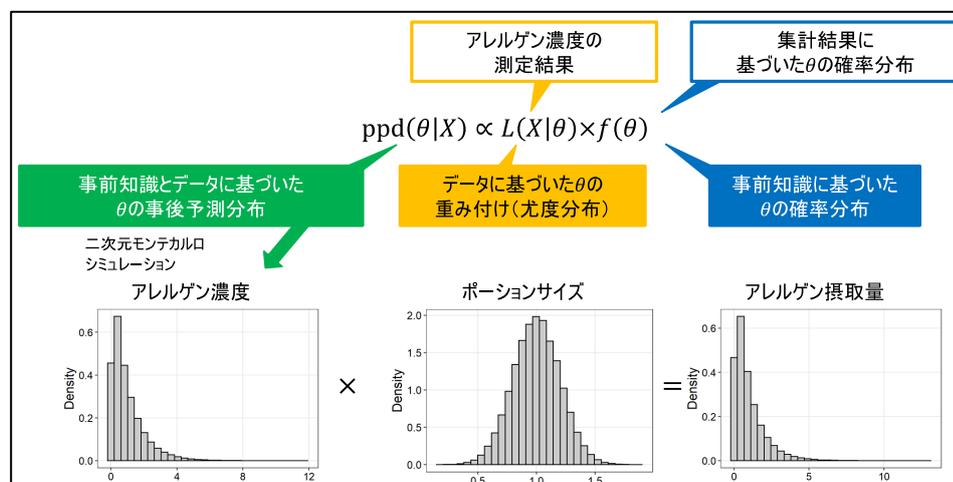


図 4-2. ポーションサイズ推定およびアレルゲン濃度推定に基づいたアレルゲン摂取量推定

加工食品中の混入アレルゲンタンパク質濃度検査の集計結果に基づいた θ の確率分布については、まずは裾野の広いコーシー分布を利用し、森永生科学研究所製 ELISA キットにより卵、乳、小麦の注意喚起表記の記載のある食品を測定し、得られたアレルゲン濃度測定結果から、事前知識とデータに基づいた θ の事後予測分布を得た後に、さらに乱数を発生させる二次元モンテカルロシミュレーションによってアレルゲン濃度分布を推定した。

同時に、ポーションサイズの集計として、平成 17～19 年度に全国各地域から合計 25 市町村の各 25 世帯を選択し実施された国民健康・栄養調査に準じた食物摂取状況調査（世帯に対する秤量記録、比例案分法）を用い、食品群別摂取量中の大区分の菓子類、飲料を抽出した（図 4-3）。

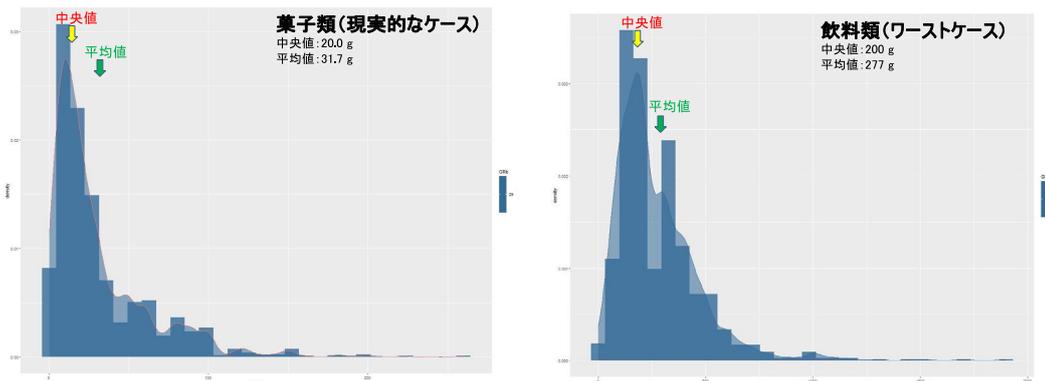


図 4-3. 食事喫食量の分布（菓子類・飲料類）

小区分としてのチョコレートやプリン、ポテトチップスにおけるヒストグラムからの確率密度分布では中央値 25g、ココアやコーヒーでは 4.8g、スポーツ飲料や炭酸飲料では 1～6 歳で 200mL となっており、隠れたアレルゲンが含まれる場合にはリスクが高いと考えられた。ポーションサイズについては中央値の事後分布がほぼ正規分布としてみなせる形状であり、その分布の標準偏差を用いて一次元のモンテカルロシミュレーションとして推計した（図 4-4）。

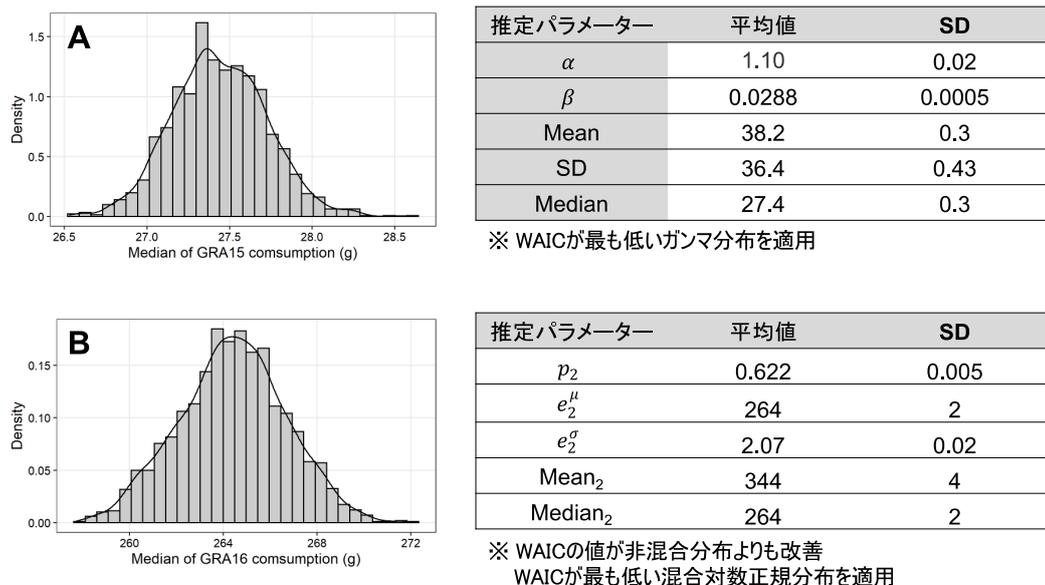


図 4-4. 菓子類 (A) および飲料類 (B) のベイズ推定による 1 回喫食量解析結果

加工食品中の混入アレルゲタンパク質濃度検査の集計結果に基づいた θ の確率分布について裾野の広いコーシー分布を利用し、森永生科学研究所製 ELISA キットにより卵、乳、小麦の注意喚起表記の記載のある食品を各 20 検体測定し得られたアレルゲン濃度測定結果から、事前知識とデータに基づいた θ の事後予測分布を得た後に、さらに乱数を発生させる二次元モンテカルロシミュレーションによってアレルゲン濃度分布を推定し、ポーションサイズの分布と掛け合わせることで、アレルゲン摂取量分布を推定した。その際には、ばく露シナリオとして、①ポーションサイズの大きい食品にアレルゲンが混入していた場合（ワーストケース）と、②菓子類を喫食した場合（現実的なケース）を想定した。ワーストケースでは、アレルゲン濃度には調査した全食品に関する濃度分布を、ポーションサイズには清涼飲料水の摂取量分布を用いた。現実的なケースでは、アレルゲン濃度およびポーションサイズ分布ともに菓子類の分布を用いた。

結果、菓子類および飲料類における各アレルゲン（鶏卵・牛乳・小麦）に関するアレルゲンばく露量は、現実的なケースである菓子類を喫食した際の upper 95%CI は、鶏卵 0.011 mg、牛乳 0.028 mg、小麦 0.527 mg であり、ワーストケースである飲料類を喫食した際の upper 95%CI は、鶏卵 0.092 mg、牛乳 0.196 mg、小麦 2.82 mg と推定された（図 4-5、表 4-3）。

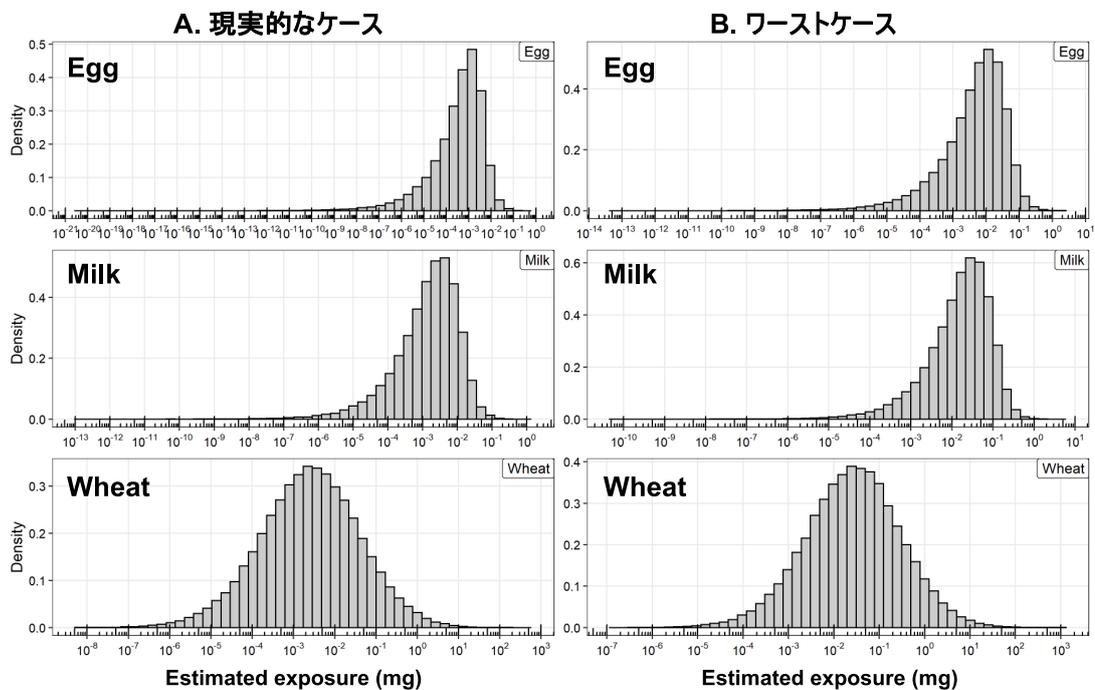


図 4-5. 菓子類 (A) および飲料類 (B) のベイズ推定によるアレルゲンばく露量分布

表 4-3. 各食品におけるアレルゲンばく露量の推定結果

アレルゲン	平均	SD	2.5%	50%	97.5%
鶏卵 飲料類	0.017	0.038	1.0×10^{-5}	0.0063	0.092
鶏卵 菓子類	0.0019	0.0059	2.3×10^{-7}	5.7×10^{-4}	0.011
牛乳 飲料類	0.040	0.067	1.5×10^{-4}	0.0195	0.196
牛乳 菓子類	0.0051	0.0118	6.0×10^{-6}	1.9×10^{-3}	0.028
小麦 飲料類	0.534	9.03	0.0002	0.0274	2.82
小麦 菓子類	0.106	2.207	8.0×10^{-6}	2.6×10^{-3}	0.527

③ アレルギー症状誘発確率推計に基づく食物アレルギー集団における定量的リスク評価の検討

最後に、アレルゲン摂取量分布の確率密度関数と、食物アレルギー集団におけるアレルギー症状誘発確率の累積分布関数を掛け合わせた後に積分することで、わが国における確率論的定量的リスク評価を行った。

その結果、ワーストケースを想定した場合の定量的リスクは、鶏卵で 3.7×10^{-5} [95%CI: (1.4–7.8) $\times 10^{-5}$]、牛乳で 2.0×10^{-3} [95%CI: (1.0–3.5) $\times 10^{-3}$]、小麦で 2.6×10^{-3} [95%CI: (1.4–5.8) $\times 10^{-3}$]と推定された。現実的なシナリオを想定した場合の定量的リスクは、卵で 1.8×10^{-6} [95%CI: (0.5–4.5) $\times 10^{-6}$]、乳で 2.6×10^{-4} [95%CI: (1.0–5.3) $\times 10^{-4}$]、小麦で 5.5×10^{-4} [95%CI: (2.7–15.0) $\times 10^{-4}$]と推定された（図 4-6, 図 4-7, 図 4-8, 表 4-4）。なお WAIC の値に基づいて、鶏卵および牛乳では対数正規分布の事後平均値を、小麦ではフレシェ分布の事後平均値を用いて解析された。

表 4-4. 各食品における定量的リスク評価のまとめ

	曝露量 (mg) 事後平均値	定量的リスク (PDF _E × CDF _T からの算出)	定量的リスク (乱数を用いた推定)
鶏卵 飲料類	3.4×10^{-5}	平均±SD: $(3.7 \pm 1.7) \times 10^{-5}$ 95%CI: $(1.4\text{—}7.8) \times 10^{-5}$	平均±SD: $(3.6 \pm 2.5) \times 10^{-5}$ 95%CI: $(0.0\text{—}10.0) \times 10^{-5}$
鶏卵 菓子類	1.6×10^{-6}	平均±SD: $(1.8 \pm 1.2) \times 10^{-6}$ 95%CI: $(0.5\text{—}4.5) \times 10^{-6}$	平均±SD: $(1.7 \pm 4.3) \times 10^{-6}$ 95%CI: $(0.0\text{—}10.0) \times 10^{-6}$
牛乳 飲料類	2.0×10^{-3}	平均±SD: $(2.0 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ 95%CI: $(1.0\text{—}3.5) \times 10^{-3}$	平均±SD: $(2.0 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ 95%CI: $(1.0\text{—}3.5) \times 10^{-3}$
牛乳 菓子類	2.5×10^{-4}	平均±SD: $(2.6 \pm 1.1) \times 10^{-4}$ 95%CI: $(1.0\text{—}5.3) \times 10^{-4}$	平均±SD: $(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-4}$ 95%CI: $(0.8\text{—}5.5) \times 10^{-4}$
小麦 飲料類	1.9×10^{-3}	平均±SD: $(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-3}$ 95%CI: $(1.4\text{—}5.8) \times 10^{-3}$	平均±SD: $(2.5 \pm 1.2) \times 10^{-3}$ 95%CI: $(1.3\text{—}5.7) \times 10^{-3}$
小麦 菓子類	3.6×10^{-4}	平均±SD: $(5.5 \pm 3.6) \times 10^{-4}$ 95%CI: $(2.7\text{—}15.0) \times 10^{-4}$	平均±SD: $(5.3 \pm 3.6) \times 10^{-4}$ 95%CI: $(2.2\text{—}14.5) \times 10^{-4}$

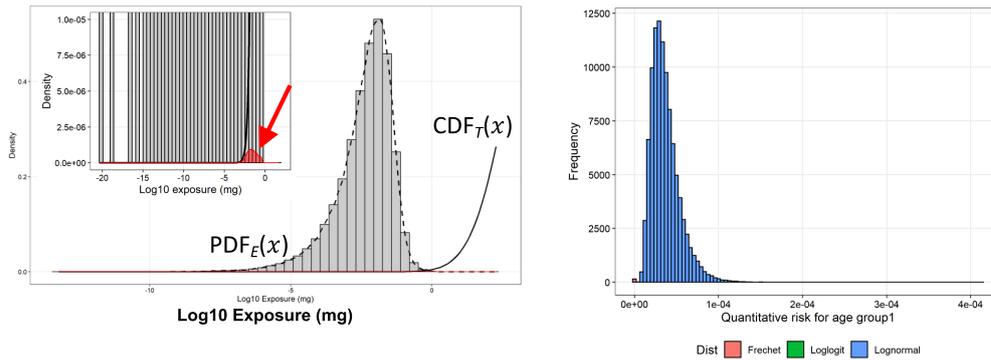


図 4-6. 鶏卵アレルギー患者における定量的リスク評価

左: 確率論的リスク評価、右: $\int PDF_E(x)CDF_Z(x)dx$ から算出した推定結果

ばく露量分布はワーストケースを想定。(矢印) 平均値: 3.4×10^{-5}

誘発閾値分布: 対数正規分布を仮定し事後分布の平均値を使用

対数正規: 99.85%, フレシエ: 0.15%, 対数ロジスティック: 1×10^{-5} %

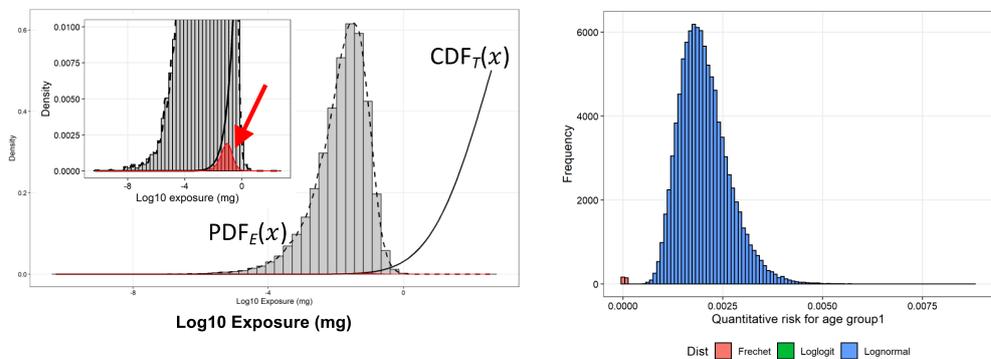


図 4-7. 牛乳アレルギー患者における定量的リスク評価

左: 確率論的リスク評価、右: $\int PDF_E(x)CDF_Z(x)dx$ から算出した推定結果

ばく露量分布はワーストケースを想定。(矢印) 平均値: 2.0×10^{-3}

誘発閾値分布: 対数正規分布を仮定し事後分布の平均値を使用

対数正規: 99.68%, フレシエ: 0.31%, 対数ロジスティック: 0.02%

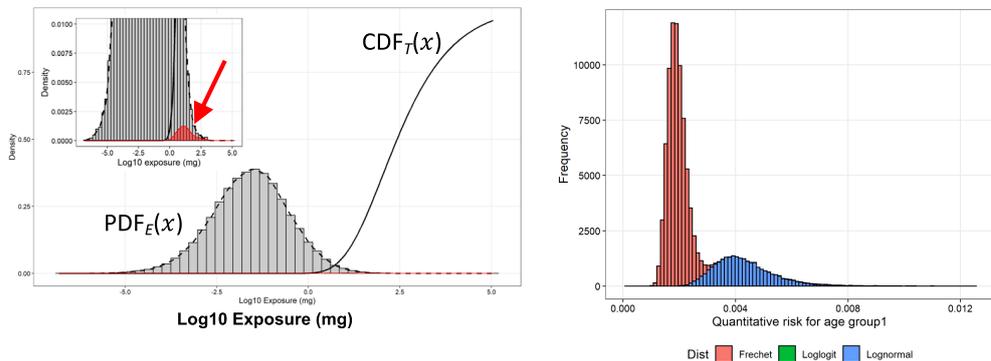


図 4-8. 小麦アレルギー患者における定量的リスク評価

左: 確率論的リスク評価、右: $\int PDF_E(x)CDF_Z(x)dx$ から算出した推定結果

ばく露量分布はワーストケースを想定。(矢印) 平均値: 1.9×10^{-3}

誘発閾値分布: Fréchet 分布を仮定し事後分布の平均値を使用

対数正規: 24.46%, フレシエ: 74.93%, 対数ロジスティック: 0.61%

2 研究全体の成果、考察及び結論

近年のアレルゲンを含む食品に関する表示等に関する国際的なリスク評価方法の急速な発展、ならびに評価基準の動向等を勘案し、わが国においても表示制度の科学的根拠について検討すべきことが、これまでの食品健康影響評価技術研究等により明らかとなっている。本研究は、我が国の食物アレルギーを有する者におけるアレルギー症状誘発確率をベイズ統計学に基づくモデル精緻化を含めた最新の解析手法により推計し、海外で情報が集積されつつある臨床的見地に基づいた定量的リスク評価を実施した上で、我が国で定められる閾値基準におけるアレルギー症状誘発リスクを検証した初めての報告である。

消費者である食物アレルギー患者が、安全に食品を摂取し、加工食品に含まれるアレルゲンの誤食による症状誘発を回避し、自主的・合理的に選択できるよう、わが国では「食品表示法」の規定に基づき、容器包装された加工食品に対してアレルギー表示を義務付けている。これにより、原材料中の個々の特定原材料（卵、乳、小麦、そば、落花生、えび、かに）の総タンパク含有量が一定（数 $\mu\text{g/g}$, 数 $\mu\text{g/mL}$ ）以上を含む加工食品については、その原材料が含まれる旨が記載され、かつ、消費者に直接販売されない食品の原材料も含め食品流通の全ての段階においてもアレルギー表示は義務付けられている。一方で、海外では多くの国において依然として食品表示における混乱を来している。その大きな理由の1つに、多くの国で食品製造時に意図せず混入（クロスコンタクト）する可能性のあるアレルゲンに対して「入っているかもしれない」可能性表示（PAL：precautionary allergen labelling）の提供が、アレルゲンばく露量と食物アレルギー患者の症状誘発に関する科学的な証拠が十分でないことなどを理由として未だ法律で規制されていない点がある。歴史的には、1990年代後半における食物アレルギー患者数の増加に伴い、食品産業などを含めた業界関係者の食物アレルギーへの認識の高まりに応じて、企業が自主的に消費者に情報提供を選択することでPALの採用が増加した。PALが規制されず一貫性なしに多用されることは、食物アレルギーを有する多くの消費者にとって混乱と不安を招くなどの重大な影響を及ぼすことが、様々な調査により報告されている。

そこで欧米諸国では、今日の商業製品は本質的にゼロリスクではなく、原材料にアレルゲンが意図せず混入してしまう、あるいは前工程からの微量なキャリーオーバーにより含まれてしまう可能性があるとして、こうした微量の成分が食物アレルギーを有する消費者に、どの程度の症状誘発リスクをもたらすのか、そのリスクを管理するためにどのような科学的な評価が必要なのかを、多様なアプローチによって検討し続けている。具体的なリスク評価の戦略として、アレルギー症状を誘発する最小閾値用量の推計を目的とした、臨床情報から得られるリスクレベルの定量化による評価法が開発されている。その算出は食物アレルギー患者を対象とした食物経口負荷試験の結果からベンチマークドーズ法等を用いて推計され、ピーナッツや木の実類、鶏卵、牛乳をはじめとしたCodex規格で表示することとされている主要アレルゲンに関して、次第にデータが集積されつつある。例えばオーストラリアとニュージーランドの食品産業はAllergen Bureauを通して、PALの使用を産業界から自主規制することをゴールとし、Voluntary Incidental Trace Allergen labelling (VITAL[®]) 計画を2007年に導入した。VITAL[®]の骨子はPALを表示するための要求事項を定義する際のリスク評価の原則を適用することに基づいており、専門家委員会によってレビューされたreference dose（参照用量）について新たな推奨事項が公表されている。

“どの程度アレルゲンが混入すれば症状誘発リスクは上がるのか？”との問いに対し、集団における症状誘発用量を推定するために誘発閾値のデータをモデル化するという概念は、Taylorらによって2002年に初めて提案された。このアイデアは当時非常に画期的であったが、導出される推定

閾値と安全係数により全アレルギー患者におけるゼロリスクを達成しようとする、用量設定が非常に小さくなり、リスク管理上困難で実用的ではない、かえって保守的なアプローチとなることが明白だった。そこで2007年には Crevel らによって誘発閾値用量 (eliciting dose, ED) と呼ばれる、負荷総タンパク量と症状誘発確率を決定付けてデータをモデル化する概念を打ち出し、ED_p から参照用量 (reference dose) を導出する方法の基礎を形成した。さらに同年には、集団レベルでの最も有望なリスク評価法として Spanjersberg らにより定量的リスク評価 (確率論モデル) の概念モデルが示された。このモデルは最小誘発用量の分布を用いるだけでなく、食品中に混在する可能性のあるアレルゲン量の予測と1回摂取量を定義する変数を掛け合わせたばく露量の分布も示されているのが特徴である (つまり摂取タンパク量=1回摂取量×食品中のタンパク含有濃度) (図4-1)。全ての解析成分に関して定量的データを使用するため、食品中のアレルゲン濃度に関する情報と症状誘発リスクを定量的に連結し、閾値用量分布とばく露量分布を比較することで定義上は安全係数が不要となることも利点とされる。

ED_p を算出する際には統計手法として、食品中のアレルゲン濃度は正の実数であるため対数正規分布やワイブル分布等を仮定した複数のパラメトリックモデルが区間打ち切り生存時間分析により検討に用いられる。しかしこれらの手法は、モデルの選択に伴う不確実性が反映されない点でバイアスをもたらす可能性が指摘されることから、近年、ベンチマークドーズ法の最新手法としてベイズ統計学に基づくモデルによる精緻化等が提案されている。2019年には Wheeler らによって各分布モデルの平均化 (stacked model averaging program) が発表され、その解析プログラムに基づき算出された参照用量を用いた VITAL[®]3.0 が公開された。なお VITAL[®]2.0 までは利用可能な臨床データの数と質に応じて ED₀₅ の信頼区間下限を用いていたが、VITAL[®]3.0 では ED₀₁ のみに基づいていることも新しい点である (表3-2)。さらに FAO/WHO は、2021年3月から4月に行われた食品中アレルゲンのリスク評価に関する臨時合同専門家会議 (Part 2) において、プライオリティアレルゲンに対する誘発閾値の確立を目的に検討を行った。ここでは、同様にモデル平均化を実施した Remington ら (2020) と Houben ら (2020) の報告におけるデータが内容および情報収集の点かつピアレビューされた論文であることから、最も包括的かつ良く記述された情報源であるとし、近年の World Allergy Organization における検討において ED₀₅ までの摂取による致死的なアナフィラキシーはないとの報告結果も踏まえ、FAO/WHO では全てのプライオリティアレルゲンに対する安全目標の RfD としてこの2論文に報告される ED₀₅ と定義している (表3-2)。

一方で、現時点で PAL に関連する規制のある国として、我が国に加えてスイス、南アフリカ、アルゼンチン等の8か国が知られている。各国で全て異なる規制方法を採用しており、日本とスイスはさらにアレルゲン含有量に基準を設けた方法を適用している。2000年に世界で初めて含有量を具体的に定義したスイスでは、原材料かどうかに関わらず 1,000 ppm を超える濃度で存在する規制対象のアレルゲンは申告する必要がある。しかしこれは、非グルテンの穀類 100 g 中に 100 mg タンパクが含まれる量に相当し (例えば米粉 100 g に対して小麦粉約 1 g)、ピーナッツアレルギーでは約 50% に症状を誘発することが予想される量でもある。わが国では 2002 年に特定原材料等に関する食品表示として、全ての特定原材料に 10 ppm という表示の目安量 (海外では我が国の表示閾値量と理解されている) が設定されており、10 ppm 未満であれば必ずしも表示は必要ない。厚生労働省は、特定原材料の検査方法と表示義務である混入アレルゲン量の“微量の定義”を用いたリスク管理手法を提示し、表示を法によって規制した世界で最初の政府機関である。本研究により得られた誘発閾値用量を元に、わが国の表示目安量とスイスにより法律で規制される用量設定と、VITAL[®]3.0 および GA²LEN 推奨閾値 (Zuberbier, Allergy 2022) の関係性を比較し

た概念図を示す（図 5）。仮に 200 g のポーションサイズを摂取した際に含まれるアレルゲン量について、スイスにおいて許容されるタンパク 1,000 mg の基準では、牛乳や小麦アレルギー患者の 40%程度で症状が誘発されることが示唆される一方、わが国の表示目安量では牛乳における（最大量の）2 mg は本研究ではおおよそ ED₀₅ と同等であることが分かる。ただし、参考として検証したエビにおいては 10 ppm と ED₀₅ 値が大きく離れていることも想定される。このように、検査法の検出限界を考慮した表示目安量を設けるわが国の分析学的アプローチは、シンプルで明確な根拠に基づき関連業者の遵守が保たれやすい一方で、食物の種類によっては症状誘発リスクを低く抑えすぎているという面もあり、一長一短がある。

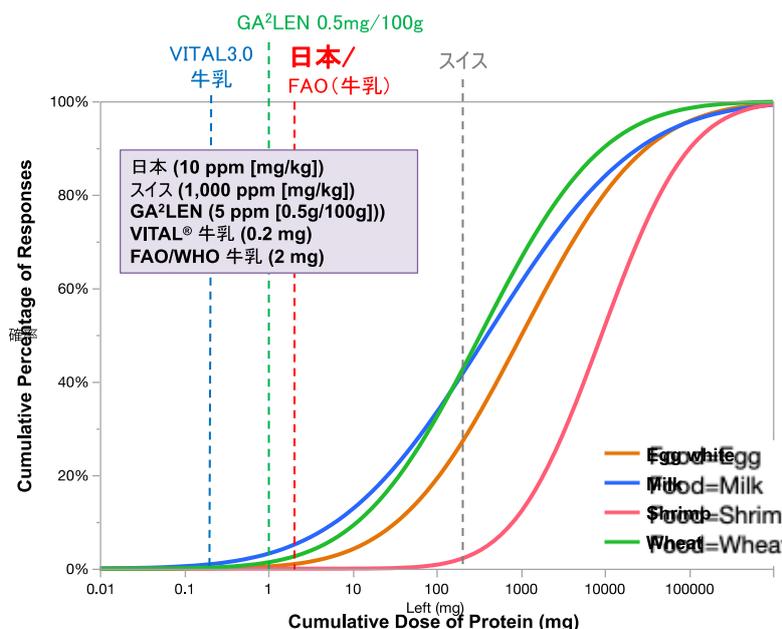


図 5. ポーションサイズを 200g とした場合の、各ガイドスにおける誘発確率との関係性
わが国 (10 ppm [mg/kg]) とスイス (1000 ppm [mg/kg]) で規制されるタンパク含有量上限と、各食物アレルギー患者を対象とした閾値分布曲線との関係性を示す（ポーションサイズを 200g とした場合）。閾値分布曲線は全て対数正規分布で示す。

本研究では、我が国における食物アレルギー患者集団における症状誘発用量と誘発確率の関連性を科学的に推計するため、近年海外で報告されるベイズ統計学に基づくベンチマークドーズ法により各分布モデルの平均化による精緻化を実施した。その結果、平均化したモデルによるアレルギー症状誘発確率の推定として各食物における誘発用量 (ED₀₁, ED₀₅) を算出し、我が国で初めて参照用量の基礎データとなる推計値を示した。示された誘発用量としては、ED₀₁ では VITAL[®]2.0 や VITAL[®]3.0 との比較において鶏卵と小麦ではやや高めの値を示したが、牛乳ではほぼ同等であった。ED₀₅ を指標とする FAO/WHO による推奨参照用量との比較では、鶏卵においてやや高い値を示したが、牛乳と小麦においてほぼ同等の値であったことから、アレルゲンを含む食品に関する表示等の科学的検証を実施する上で、本研究における方法論の妥当性が示されたと考えられる。加えて本研究では、ベイズ手法を用いたアレルゲンばく露量分布の推定を実施した。その結果は表 4-3 に示されるように、ワーストケースである飲料類を喫食した際の 97.5%タイルは鶏卵 0.092 mg、牛乳 0.196 mg、小麦 2.82 mg であり、いずれも表 3-2 に示される FAO/WHO expert consultation での推奨参照用量の範囲内であることが示された。また、本研究のモデル平均化により求められ

た ED₀₁ と比較し、鶏卵と牛乳では十分に低く、小麦の 97.5%タイルは僅かに ED₀₁ と重なりを有する程度であることも示された。現在のわが国における微量の定義として示される 10 µg/g を閾値基準とした分析学的なリスク管理下において、国内に流通している菓子・清涼飲料水の食品は、概ね製造・品質管理が適切に行われており、鶏卵・牛乳・小麦タンパク質混入によるアレルギー発症のリスクが十分に低いことが示唆された。国内における分析の必要性や規制に関する業界関係者のコンプライアンスの高さを伺い知ることができ、食物アレルギー患者が安心して購買行動や食生活を営むことに繋がっていると感じられた。

さらに本研究では、集団レベルでの当該リスク評価法において最も有望とされる確率論的定量的リスク評価を実施した。その結果、表 4-4 に示されるようにワーストケースであっても現状のアレルギー誘発リスクは鶏卵で 0.00004、牛乳で 0.002、小麦で 0.0026 であることが示された。つまり我が国における PAL 規制下においては、今回の検討で最も高いリスクで算出された小麦のワーストケース（飲料）についても、2.6/1000 という極めて低い症状誘発確率が算出された。なお小麦における解析においては、重み付けに従って確率密度分布を採用した結果、推定した定量的リスクの分布には重なりがあった。このことは、確率密度分布間に大きな齟齬が無いことを示しており、採用された確率密度分布及びその重み付けが妥当であることを示している。重み付けに従って確率密度分布を採用した結果、フレシェ分布よりもリスクが高くなる対数正規分布および対数ロジスティック分布を考慮することが可能であり、モデル平均化を行うことでより安全側に立ったリスク評価が行えたと考えられた。

なお、ED_p はあくまでそのばく露量における誘発症状を示す患者の割合であり、必ずしもその症状がどの程度「重篤」なのかは考慮されていない。しかし、例えばピーナッツに関しては、VITAL[®] で提唱される ED₀₅ について、近年のシステムティックレビューによりピーナッツアレルギー患者に対する ED₀₅ のピーナッツへのばく露によって症状が誘発される 5%の集団うち、少なくとも 8 割では治療を要しない軽度の症状で、アナフィラキシーは 1,000 回のばく露あたり 2.3 エピソードに発生し、致死的な結果は 10,000 分の 1 に満たないと予想されている。これらなどを複合した結果、アレルギー患者が ED₀₅ を摂取し致命的な反応がもたらされる割合は 100 万人あたり 1 未満などの推定がなされている。もちろんこれは、どの程度の誘発症状であれば「健康に害を及ぼす」と言えるのかについて正確な定義がなされていないことを利用した概念でもあり、決して安全性を優先しているとは言えないが、本研究の解析で推定される各食品によるアナフィラキシー発症のリスクについても同様の考察がなされることが予想される。

まとめとして、本研究によって国際的なリスク評価方法により我が国のアレルギー表示の科学的根拠による妥当性を示した。その結果、我が国の表示によるリスク管理手法は適正に機能しており、おおむね妥当性があると結論づけられた。本研究は、分析学的アプローチにより閾値基準を定めている国において、その基準下における症状誘発リスクを同国の食物アレルギー集団で検証した、世界で初めての報告である。

Ⅲ 本研究を基にした論文等

1 本研究を基にした論文と掲載された雑誌名のリスト

- 1) Detection and Thresholds of the Japanese Food Allergy Labeling System, Akiyama H, Adachi R, © *Food Safety*, 2021, 9(4), 101-116.
- 2) 我が国の食物アレルギー表示のリスクアナリシスと国際的貢献への展望, 穂山浩, 安達玲子, *国立医薬品食品衛生研究所報告*, 2021 139, 10-19.
- 3) 食物アレルギーの定量的リスク評価と海外におけるアレルギー表示の課題, 福家辰樹, © *日本小児アレルギー学会誌*, 2022 (3), in press

2 本研究を基にした学会発表の実績

- 1) Tatsuki Fukuie, Shohei Takeuchi, Masaya Saito, Reiko Adachi, Hiroshi Akiyama, Yoshinari Suzuki, Yukihiro Ohya Y, and Hirohisa Saito. "Analysis of Clinical Food Allergen Thresholds by Comparing Threshold Dose Distributions". 2022 AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) Annual Meeting (2022年2月25-28日開催)
- 2) 門倉百花, 竹井朝香, 鈴木美成, 安達玲子, 中村公亮, 伊藤里恵, 福家辰樹, 穂山浩. 食物アレルギー表示のリスク評価における卵および乳タンパク質の暴露推定. 日本食品化学学会第28回 総会・学術大会, 東京ビックサイト (2022年5月19-20日開催予定)
- 3) 門倉百花, 竹井朝香, 鈴木美成, 安達玲子, 中村公亮, 伊藤里恵, 福家辰樹, 穂山浩. 食物アレルギー表示のリスク評価における小麦タンパク質の暴露推定. 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2022年8月26日開催予定)

3 特許権等の出願・申請等の状況

なし

4 プログラムの著作物及びデータベースの著作物

なし

5 その他 (各種受賞、プレスリリース等)

なし

IV 研究開始時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1 達成目標の自己評価

達成目標	評価結果	自己評価コメント
1) 食物アレルギー患者における食物経口負荷試験のデータ収集・整理	5	倫理審査委員会申請承認を受け、解析に必要な十分量の臨床データを収集・整理した。
2) アレルギー症状誘発確率推計のためのベンチマークドーズ法の検討	5	アレルギー症状誘発確率の推計に適したモデリングツールの情報収集を実施した。
3) ベイズ推定によるベンチマークドーズ法を用いた閾値分布曲線の作成および食物アレルギー集団におけるアレルギー症状誘発確率の推計	5	ベンチマークドーズ法（最尤推定およびベイズ推定）を用いてアレルギー症状誘発確率の推定を実施した。
4) アレルギー症状誘発確率推計に基づく、食物アレルギー集団における定量的リスク評価の検討	5	ポーションサイズおよびアレルゲン摂取量の推定を実施し、最終的に我が国における定量的リスク評価実施まで完遂した。

注) 評価結果欄は「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

2 研究全体の自己評価

項目	評価結果	自己評価コメント
(1) 研究目標の達成度	5	研究目的である、ベイズ統計学に基づくモデル平均化を用いたベンチマークドーズ法による食物経口負荷試験データからのアレルギー症状誘発確率を推計した。加えてポーションサイズとアレルゲン濃度分布よりばく露量の推定および定量的リスク評価を実施し、わが国に適したアレルゲンを含む食品の表示等に関するリスク評価方法の基礎資料提供に必要な研究事項に関して概ね予定通り達成した。
(2) 研究成果の有用性	5	わが国に適したアレルゲンを含む食品の表示等に関するリスク評価方法の基礎資料として役立つものと期待される。
総合コメント 当初の予定通り研究を遂行し、期間内に目的を達成出来たものと考えられる。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。

本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。全ての権利は、食品安全委員会に帰属します。