

開示すべき
利益相反は
ありません。

食品安全委員会リスクコミュニケーション

評価指標の設定とその問題点

もう一つのレギュラトリー・サイエンス

2016. 3. 3

内閣府食品安全委員会専門委員

京都大学健康科学センター長

川村 孝



Part 1

概観

化学物質等の健康影響評価の項目

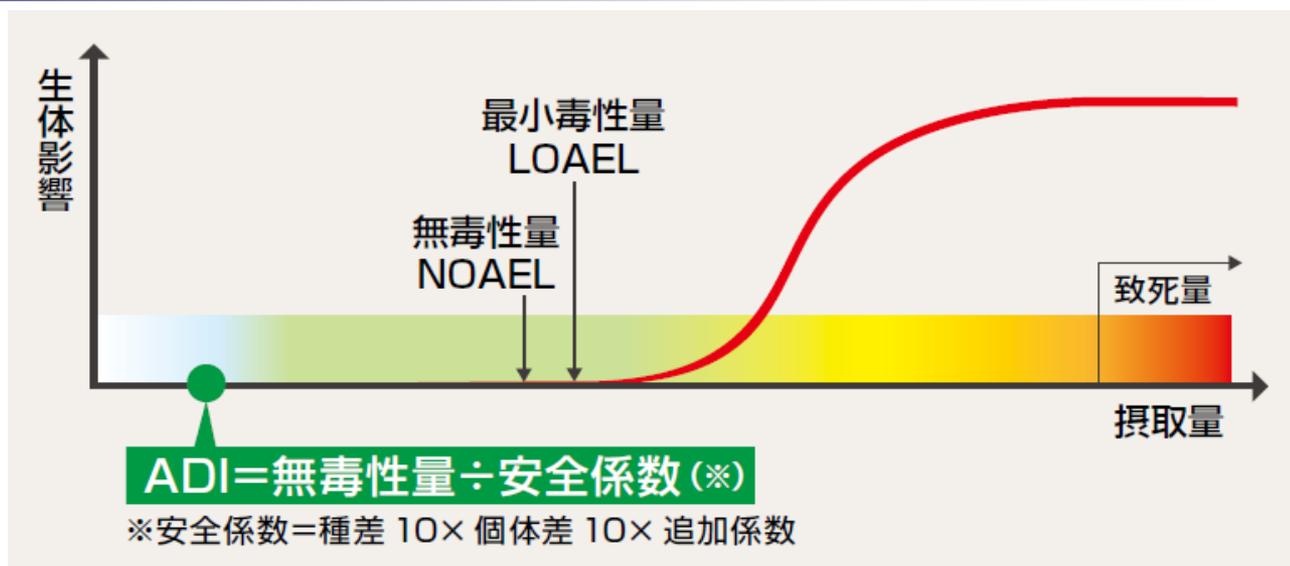
時相

- ◆ 急性毒性 (LD50など)
- ◆ 亜急性毒性
- ◆ 慢性毒性

標的臓器・機能

- ◆ 生殖毒性
- ◆ 発生毒性 (催奇性など)
- ◆ 遺伝毒性 (変異原性など)
- ◆ 発がん性
- ◆ 神経毒性
- ◆ 免疫毒性
- ◆ 発達神経毒性
- ◆ 腎毒性、肝毒性など

評価指標



食品安全委員会用語集より

◆ 用量反応関係 dose-response relationship を検討

- ◆ NOAEL (no observed adverse effect level)
LOAEL (lowest observed adverse effect level)
- ◆ UF (SF) (uncertainty factor)
- ◆ ADI (acceptable daily intake) ← 意図的に使用するもの
- ◆ TDI (tolerable daily intake) ← 混入 (自然発生) してしまうもの



Part 2

研究手法

動物かヒトか

動物実験

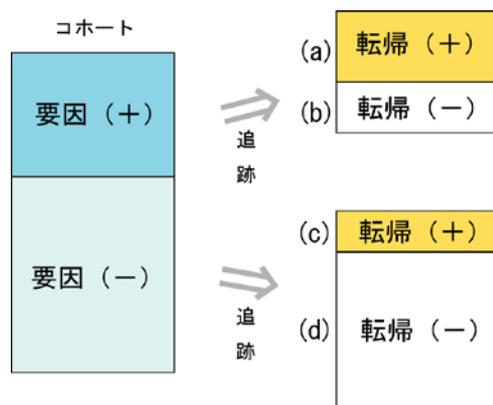
- ◆ 無曝露と曝露数段階(3倍/10倍間隔)を設定
- ◆ 曝露量で群分けして転帰事象を並行観察
- ◆ 各群♀♂3匹(犬など)/10匹(齧歯類)《一般毒性》～50匹《発がん》
- ◆ 不確実係数(安全係数)を乗ずる
 - ◆ 種差、個体差、期間など
- ◆ 種差を乗り越えられない
 - ◆ 不確実係数は不確実(乗じた数字にどれほど意味があるか)
- ◆ 稀な転帰についてはわからない

動物かヒトか

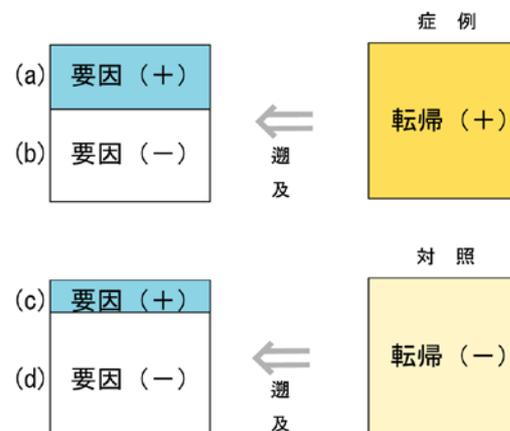
ヒトを対象とした疫学研究

- ◆ 偶発事故や通常生活での曝露
- ◆ コホート研究(追跡型)や症例対照研究(遡及型)
- ◆ 曝露量(連続的に分布)を数段階に分けて転帰を評価

コホート研究



症例対照研究



動物かヒトか

疫学研究(観察研究)の問題点

- ◆ **曝露量の範囲**が偏る
 - ◆ ゼロ曝露や著しい高曝露が設定できず、分布が不均一
- ◆ **曝露量の把握**が難しい
 - ◆ 記録法/思い出し法/食品頻度調査法vs尿中排泄量/陰膳法
 - ◆ 曝露量は変動(曜日変動、季節変動、長期変動)、情報は一時点
- ◆ 観察研究では**他の因子の影響**(交絡)が混入する
 - ◆ 多変量解析で交絡を調整するが、調整できるのは既知の因子のみ
- ◆ 個人差を乗り越えるには**多人数**が必要(転帰数が数百)
 - ◆ 多数を集めて個人差を白色化する

曝露量の把握

食品頻度調査票

一般住民コホート研究
での使用例(抜粋)⇒

$$\begin{aligned} \text{栄養素摂取量(／日)} = & \\ & \Sigma (\text{各食品・料理の1回あたりの平均的摂取量[g]}) \\ & \times (\text{摂取頻度[／日]}) \\ & \times (\text{食品・料理100gあたりの栄養素／100}) \end{aligned}$$

アクリルアミドは？

- フライドポテト、ポテトチップス
- ビスケット、クッキー
- コーヒー
- 麦茶
- タマネギ、もやしなどの野菜

調理の方法・程度に関する情報が乏しい

アクリルアミドでは動物実験を採用

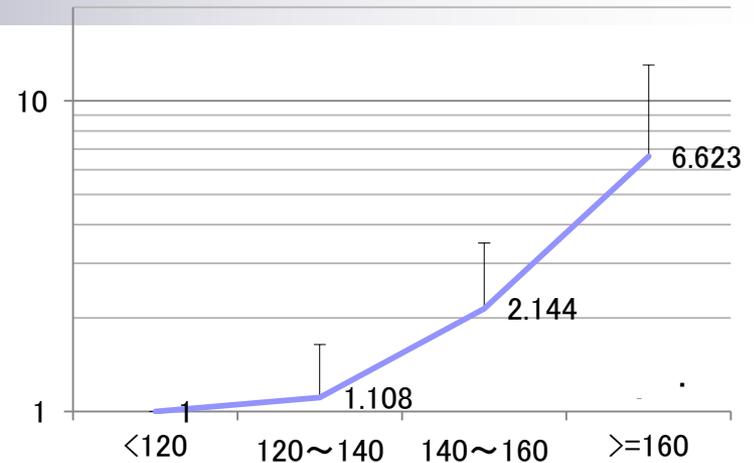
	食 べ な い ・ 月 1 回 未 満	月 1 回	月 2 ・ 3 回	週 1 回	週 2 ・ 4 回	週 5 ・ 6 回	毎 日 1 回	毎 日 2 ・ 3 回	毎 日 4 回 以上
【ごはん物・パン】									
1 ピラフ・チャーハン	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2 カレーライス・ハヤシライス	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 中華飯・五目ごはん	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 和風丼もの(カツ丼・親子丼・牛丼など)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 すし(握り・ちらし・巻ずしなど)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6 おにぎり	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7 パン類(菓子パン・サンドイッチを含む)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
【めん類】									
1 うどん・日本そば・そうめん・ひやむぎ	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2 ラーメン・中華そば	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 焼きそば	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 スパゲッティ・マカロニグラタン	1	2	3	4	5	6	7	8	9
【牛乳・卵料理】									
1 卵(ゆで卵・生卵)・卵料理(目玉焼き・いり卵・卵焼き・茶碗蒸しなど)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2 コーンスープ・ホワイトシチューなど 牛乳を使った料理	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 牛乳(飲み物として単独で飲む分)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 ヨーグルト	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 チーズ	1	2	3	4	5	6	7	8	9
【大豆製品】									
1 みそ汁	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2 マーボー豆腐	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 湯豆腐・冷や奴などの豆腐料理	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 生揚げ・がんもどき	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 納豆	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6 煮豆(大豆)・大豆五目煮	1	2	3	4	5	6	7	8	9
【肉・肉料理】									
1-1 肝臓・レバー	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2-1 ギョウザ	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2-2 ハンバーグ・肉団子・メンチカツなどの ひき肉料理	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3-1 牛肉のステーキ・焼肉	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3-2 すき焼き・野菜いため・肉じゃが・煮物などの 牛肉料理	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Part 3

NOAEL 対 BMD

(ちょっと専門的な話…)

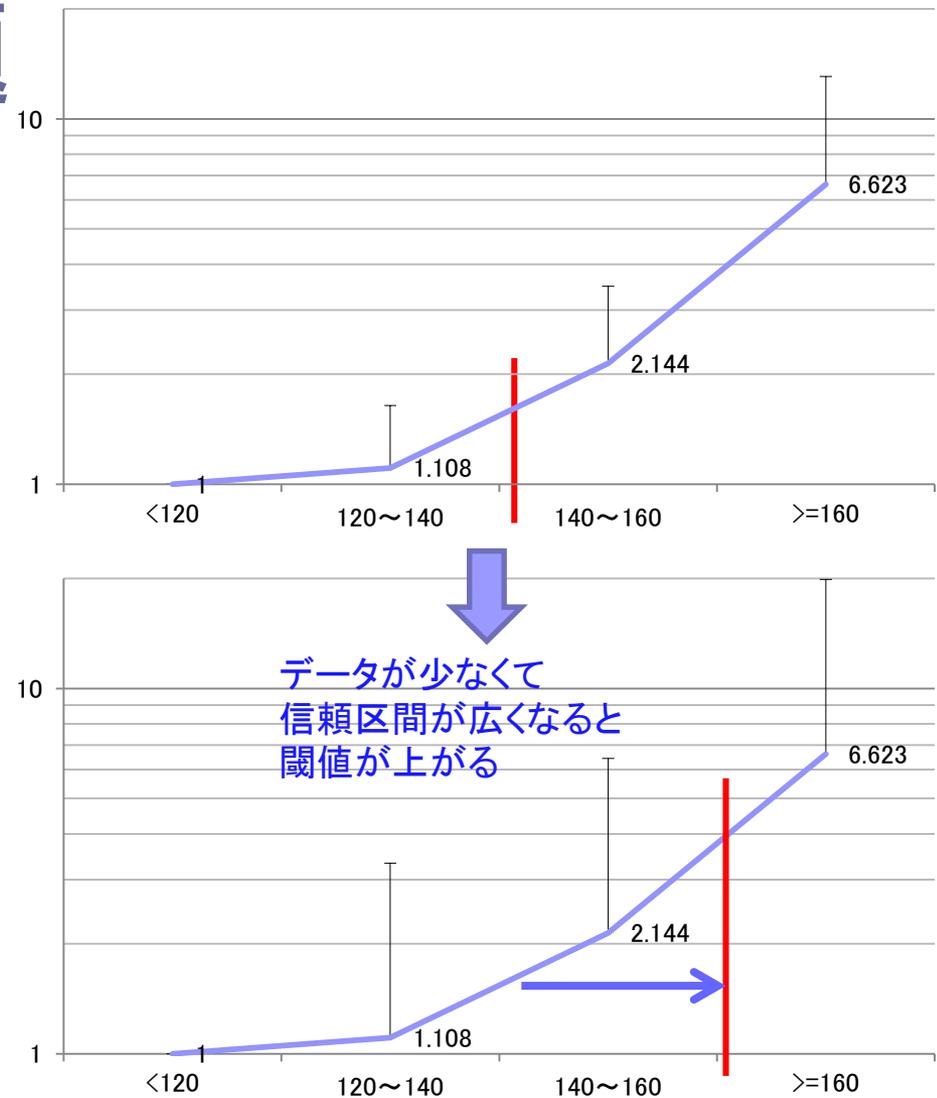
従来から行われていた NOAEL法の問題



- ◆ 統計学的有意で決める
- ◆ カテゴリー区分が恣意的 (疫学研究の場合)
 - ◆ 等間隔 (生の値/対数変換後) ⇒ 人数不均一 ⇒ 検出力にバラツキ
 - ◆ 分位 ⇒ 境界値が研究ごとに異なる ⇒ 基準値設定に不都合
- ◆ 個々のカテゴリーは有意でなくても全体の傾向性trendが有意になることも
 - ◆ 量反応関係はあるのに、閾値が決められない
- ◆ 基準カテゴリーとの比較のみ
 - ◆ カテゴリー間の比較は別途計算 ⇒ 多重検定の問題

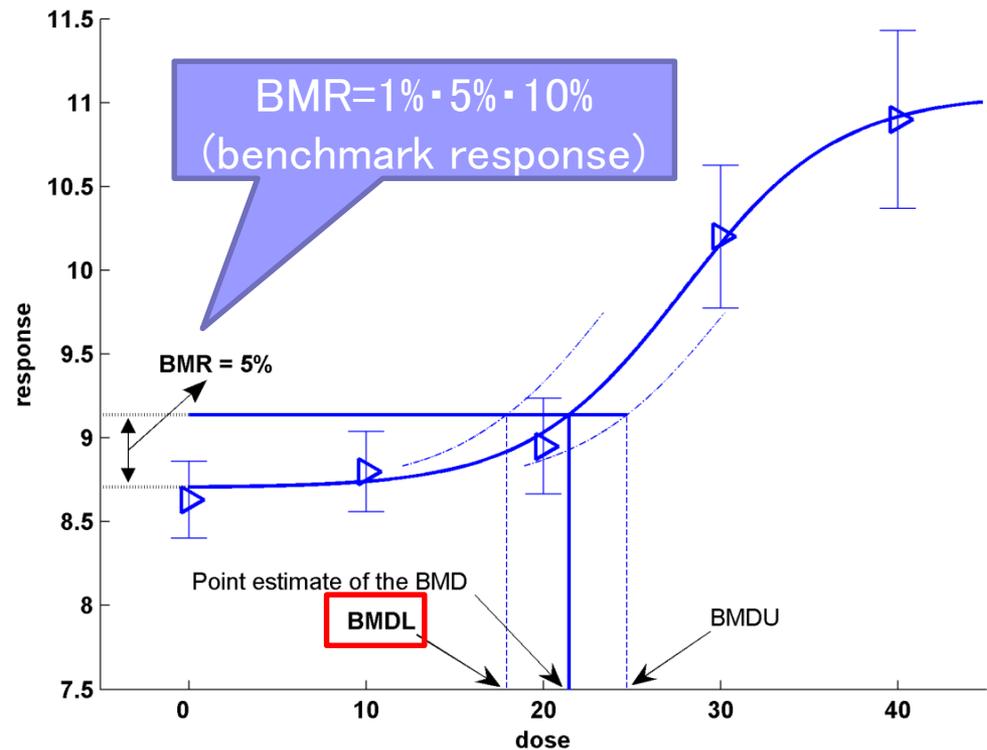
従来から行われていた NOAEL法の問題

- ◆ データが少ない/バラツキが大きいと有意差が出にくい
 - ◆ 閾値が上がる
 - ◆ 安全確保上よくない
- ◆ 統計学的有意と臨床的有意は異なる
 - ◆ 臨床的に意味がある最小の差(MCID)の設定が必要



Benchmark dose (BMD) 法とは

- ◆ 用量反応関係をモデル化
- ◆ 反応がBMR分増加する点を決定
- ◆ 信頼区間下限値から耐容量を算定



EFSA資料より

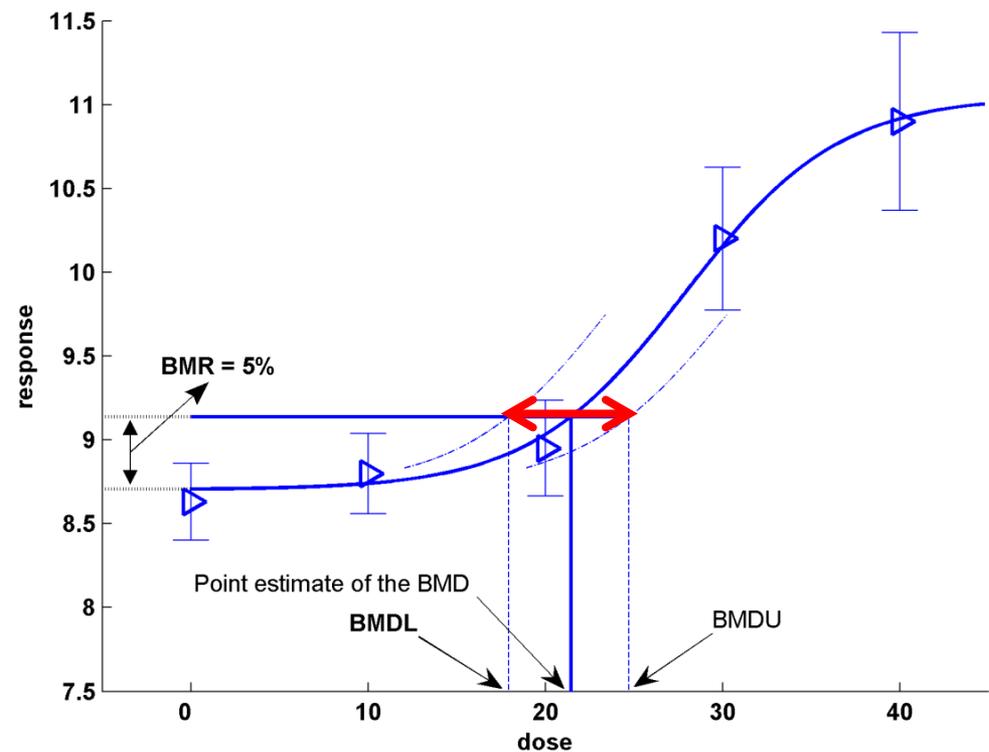
BMD設定の手順

1. 適格な毒性試験・疫学研究の選択
2. 影響指標 (転帰) の選択
3. BMR の設定
4. BMD 関連指標 の算出
5. モデルの 適合性の評価
 - ① 適合度検定P値 > 0.1 ---モデルからの明白な逸脱がない
 - ② $BMDL/BMD > 0.1$ ---信頼区間が広すぎない
 - ③ $BMDL/\text{各試験の最低用量} > 0.1$ ---実験値からかけ離れていない
6. 基準点の決定
 - ◆ 最も低いBMDを示した研究のBMDLを採用

EFSAと
少し異なる

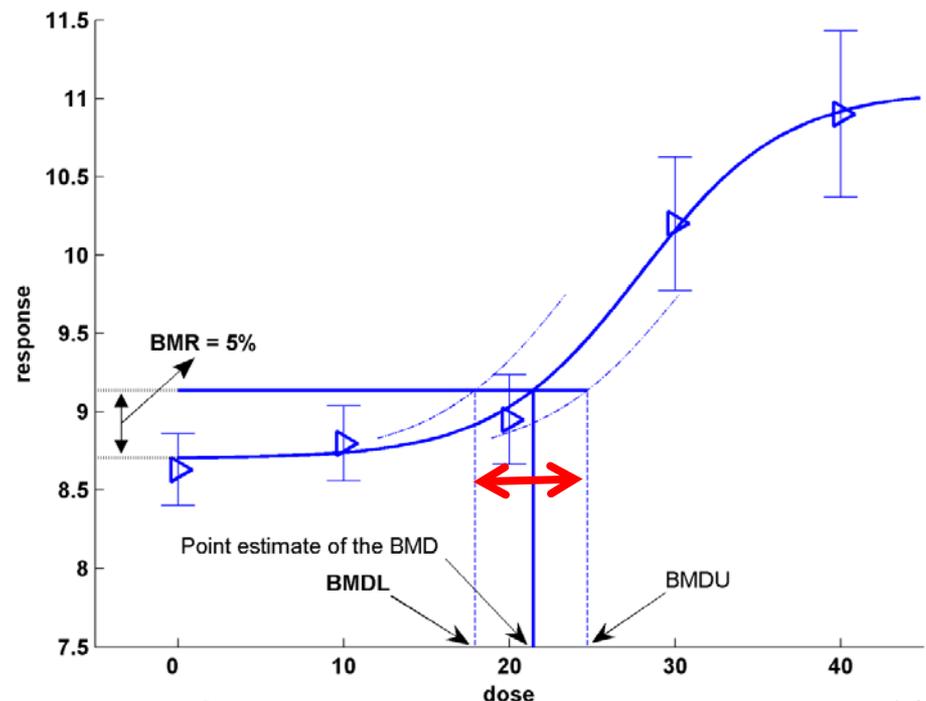
BMD法の利点

- ◆ 比較的少数例でも算定可能
- ◆ データが少ないと閾値が下がる
 - ◆ 安全サイドに



BMD法の問題

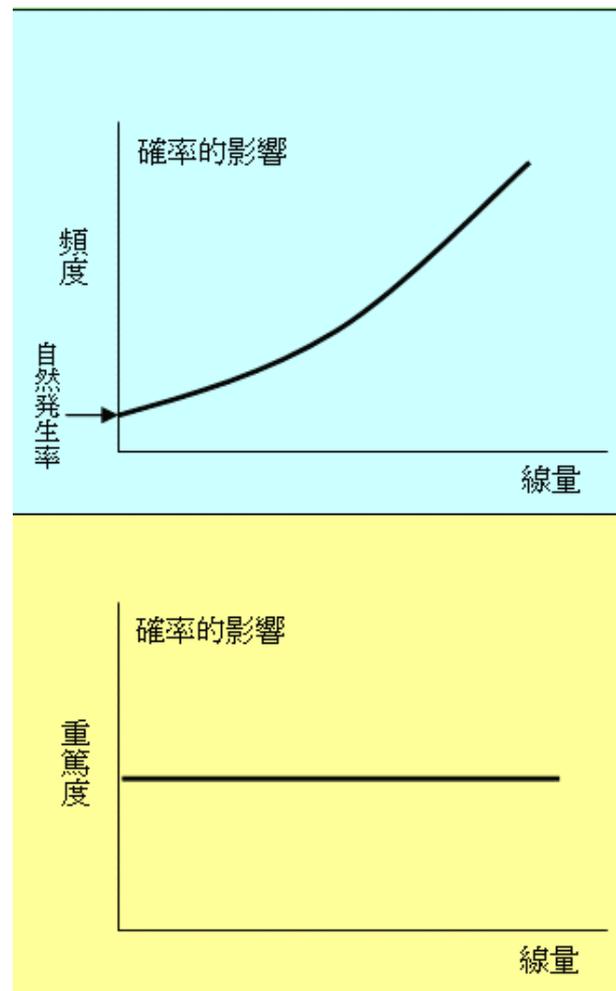
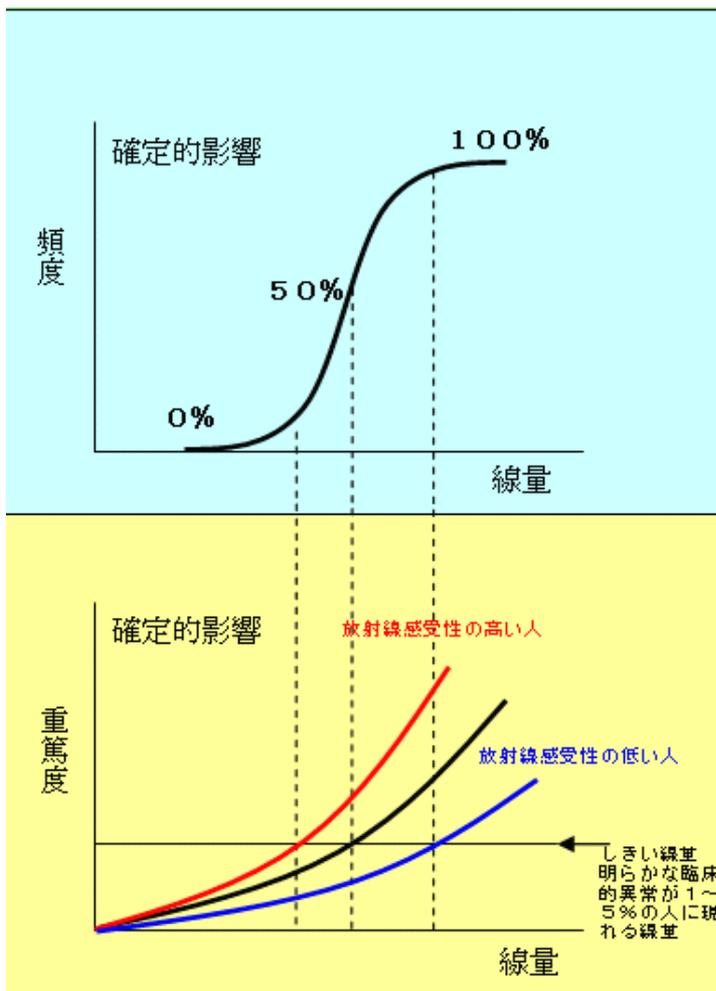
- ◆ モデルやBMRが決まっていない
- ◆ 交絡因子の調整が困難
- ◆ BMDLを閾値に
 - ◆ 信頼区間は確かさの指標
⇒ 点推定には不適
 - ◆ 最尤値と信頼区間で示すべき



Part 4

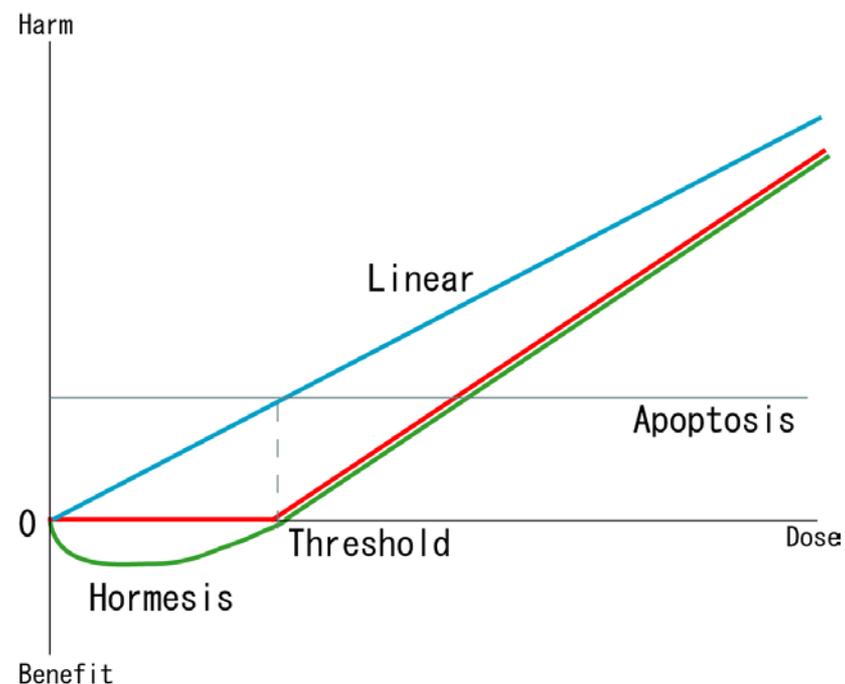
評価結果の示し方

確定的影響と確率的影響

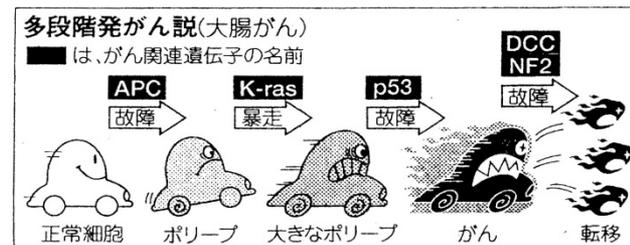


微量域における確率的影響

- ◆ 直線閾値なし(LNT)仮説
- ◆ 閾値あり説
 - ◆ 変異LNT+アポトーシス
 - ◆ がんに対する少量頻回照射 vs 多量単回照射など
- ◆ 微量有用説
 - ◆ ホルミシス効果の仮説
 - ◆ ゾウリムシの生殖能力など



なぜ検証が困難なのか



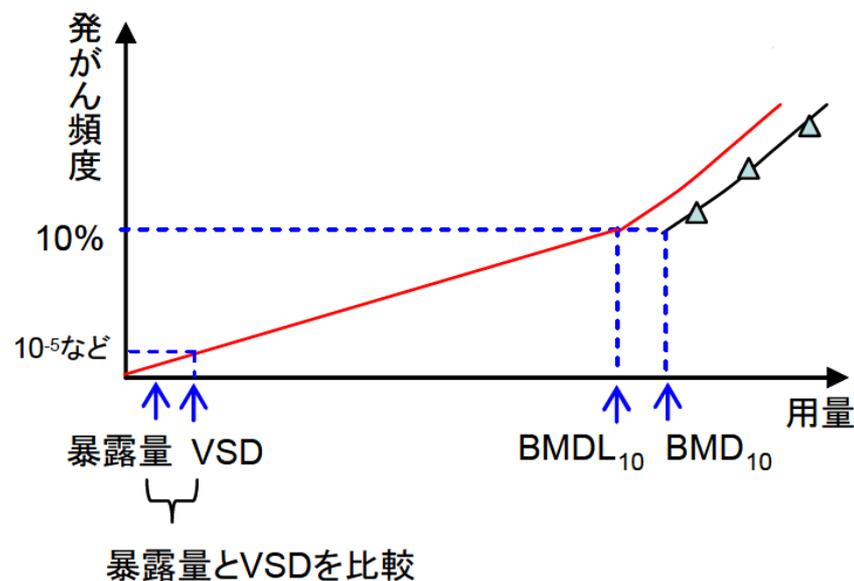
- ◆ 発がんは多段階？
- ◆ 自然発がんや他因子による発がんがある
- ◆ ヒトでは無曝露が設定できない
- ◆ 動物実験でも膨大な数の動物が必要
 - ◆ 10^{-5} レベルの検出をするには、160万匹ほど

自然の変動に埋もれてしまう

$$N \approx 2 \cdot \frac{\bar{p}(1-\bar{p}) \cdot (z_\alpha + z_\beta)^2}{\Delta^2}$$

発がん物質の評価指標

- ◆ VSD (virtually safe dose)
 - ◆ 10万分の1 (or 100万分の1) の確率で発がんを増加させる量
- ◆ ユニット・リスク
 - ◆ $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ or $1\mu\text{g}/\text{kg}(\text{BW})$ の生涯曝露で起きる健康被害の確率
- ◆ MOE (margin of exposure)
 - ◆ 基準点/曝露量



ゆとり幅

ILSI Japan 『リスクアセスメントで用いる主な用語の説明』より

ALARA (as low as reasonably achievable)

- ◆ 曝露ゼロにはできない
- ◆ “無理なく到達可能な範囲でできるだけ低く”が現実的
- ◆ 人の心は簡単ではない
 - ◆ 「ゼロ・リスクへの期待」「損失は大きく感じる」(プロスペクト理論)
 - ◆ “安全”と“安心”は異なる

