

食品安全委員会
第3回 食事由来の化学物質のばく露評価WG
6月18日(水) 9:30~11:30

食品中の化学物質の食事性曝露評価

千葉大学大学院情報学研究院 情報・データサイエンス学部
片桐 諒子

目次

1. 序論
2. 食事性曝露評価のタイプ
3. 食品中の化学物質濃度に関するデータ
4. 食品消費量に関するデータ (5/21)
5. データ収集、標準化、取扱、報告のための方法
6. 食事性曝露量の推定（濃度と消費量のデータから）
7. 曝露の生体指標

Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food

Environmental health criteria 240

31 December 2008 | Manual

Chapter 6: Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food Second edition 2020



Download (997.9 kB)

Overview

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) and the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) have served as scientific advisory bodies to the Codex Alimentarius Commission, to member countries and other interested parties since the 1960s. Considerable changes have taken place in the procedures and complexity of assessments of chemicals in food since the preparation of the original guidance documents for the work of JECFA and JMPR (EHCs 70 and 104). In order to reflect significant advances in chemical analysis, toxicological assessment, and risk assessment procedures, this detailed monograph on the methods and principles for the risk assessment of chemicals in food was developed and published in 2009.

The monograph has been developed so that the key chapters are stand-alone documents, which allows for update of specific chapters as required. The individual chapters as well as all other relevant parts of the document are published here separately:

WHO TEAM

Nutrition and Food Safety (NFS),
Standards & Scientific Advice on Food Nutrition (SSA)

EDITORS

World Health Organization & Food and Agriculture
Organization of the United Nations

REFERENCE NUMBERS

ISBN: 9789241572408

COPYRIGHT

All rights reserved

食事性曝露評価のタイプ

EHC 240: Table 6.1. リスク評価における食事性曝露評価の役割

ステップ	各ステップの選択肢			
1: ハザードの同定	危害を同定する			
2: ハザードの特性評価	急性影響：ARfD設定	慢性影響：HBGV設定 (LOAEL/NOAELまたは BMD/BMDLに基づく)	慢性影響： HBGVが設定されない 場合は、BMD設定	慢性影響： TTCアプローチの適用
3: 食事性曝露評価 (一般集団および毒性学的な 懸念のある特定集団を対象)	急性の食事性曝露量を推定	慢性の食事性曝露量を推定		
4: リスク特性評価 (リスクの判定)	急性食事性曝露量とARfDの比較	慢性食事性曝露量と HBGVの比較	BMDLを慢性食事性曝露 量で割り、曝露マー ジンを計算	TTCアプローチによる 評価

$$\text{食事性曝露} = \Sigma (\text{Concentration of chemical in food} \times \text{Food consumption}) / \text{Body weight (kg)}$$

食品添加物、農薬残留物、動物用医薬品残留物、汚染物質、その他の食品中の化学物質、新規食品に関する食事曝露評価では、特定のモデルや統計的手法を用いて、食品消費量と濃度データを統合する

※BMD法：有害影響の発現率等の反応量に関して、バックグラウンドに比べて一定の変化（例：5%、10%）をもたらす曝露量およびその信頼区間の下限値を求める方法。BMDLはNOAELとともにHBGV（ADI, TDI, UL等）の設定根拠となる。

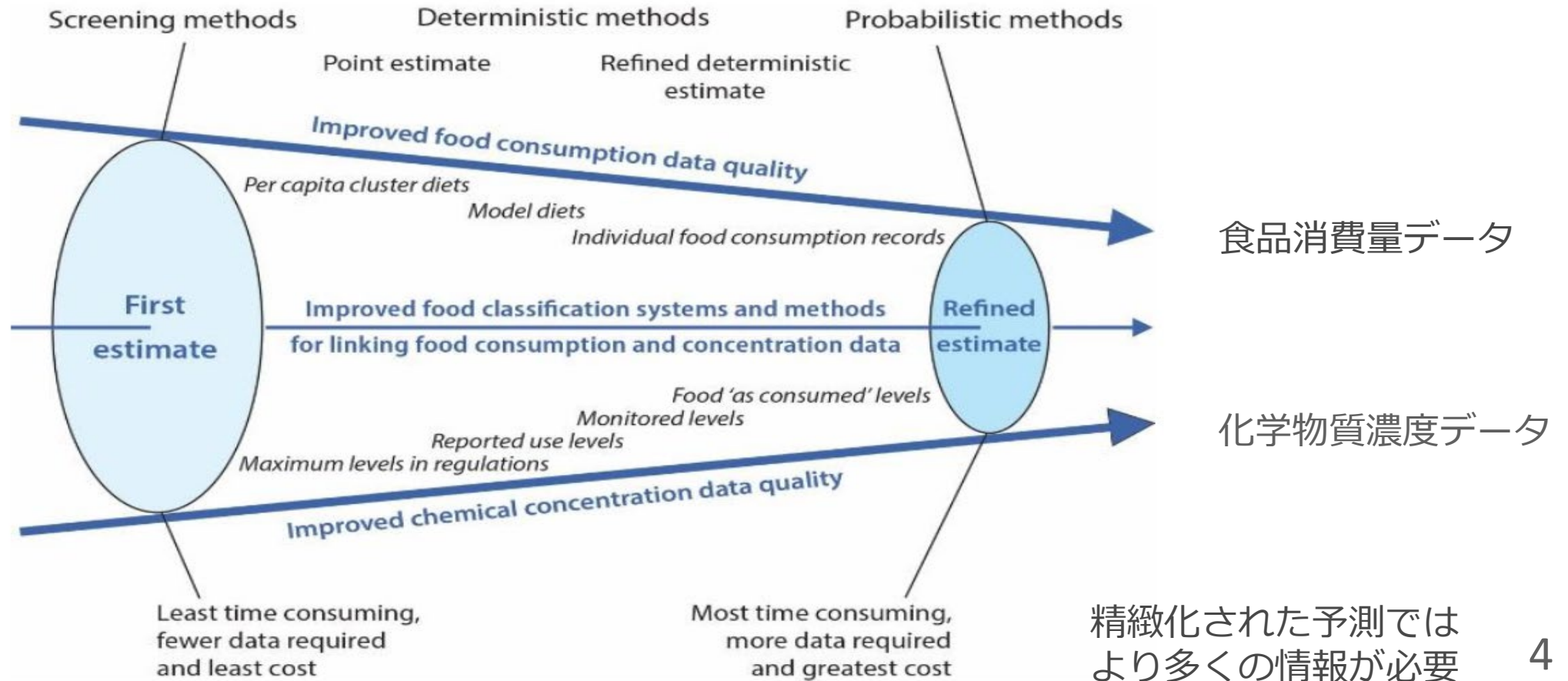
※ADI, Acceptable Daily Intake: 許容一日摂取量; ARfD, Acute Reference Dose: 急性参照用量; BMD, Benchmark Dose: ベンチマークドーズ; BMDL, Benchmark Dose Lower Confidence Limit: BMDの信頼区間の下限値; HBGV, Health-Based Guidance Value: 健康影響に基づく指標値; LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level: 最小毒性量; NOAEL, No Observed Adverse Effect Level: 無毒性量; TDI, Tolerable Daily Intake: 耐用一日摂取量; TTC, Threshold of Toxicological Concern: 毒性学的懸念の閾値; UL, (Tolerable) Upper Level of Intake: 耐用上限摂取量。

食事曝露評価のフレームワーク

EHC 240: Principles for Risk Assessment of Chemicals in Food

スクリーニング→ 決定論的な方法→ 確率論的な方法

Fig. 6.1. Dietary exposure assessment framework



食事性曝露評価のタイプ

ハザードの特性評価の結果によって下記の3タイプに分類される。

- 1) 急性
- 2) 生涯にわたる慢性
- 3) 生涯より短い慢性

評価は、

- 1) 食事中の単一の化学物質の評価
- 2) 食事からの曝露の推定値と食事以外からの曝露の推定値を組み合わせた総量曝露
- 3) 同じ作用機序、エンドポイント、化学合成物質または標的臓器を有する複数の化学物質への複合曝露。食事から単独で、または他の供給源からの曝露と組合せ

EHC 240: Table 6.2. 毒性学的懸念、評価のタイプと食事性曝露評価のアプローチ

毒性学的懸念	懸念される化学物質の数	曝露経路	評価のタイプ	食事性曝露評価のアプローチ
1) 急性、 2) 生涯にわたる慢性、 3) 生涯より短い慢性	単一の化学物質	単一の食品	食事性曝露評価	- スクリーニング - 決定論的評価 - 精緻化された決定論的評価 - 確率論的評価
		複数の食品	食事性曝露評価	
		複数の曝露源	総量曝露評価	
1) 急性、 2) 生涯にわたる慢性、 3) 生涯より短い慢性	同じ作用機序や標的臓器を持つ複数の化学物質	単一の食品	複合食事性曝露評価	- 精緻化された決定論的評価 - 確率論的評価
		複数の食品	複合食事性曝露評価	
		複数の曝露源	複合曝露評価	

食事性曝露評価への段階的アプローチは、これら3つのアプローチを順番に使用することができる。

食事性曝露評価方法：急性食事性曝露評価

急性食事性曝露評価は、急性参照用量（ARfD）に基づいて、単一の食事または24時間以内の食事摂取による化学物質の急性毒性リスクを評価するために行う。

◆決定論的モデル

食品中の化学物質の濃度が高い食品や多量消費者（例えば、食品消費量の97.5パーセンタイル値に相当する人々）の食事に関する情報を利用して評価する。データセットが小さく妥当な高パーセンタイル値が導出できない場合は、より低いパーセンタイル値（例えば、90あるいは95）や、より広い食品群（例えば、イチゴではなくベリー）の多量消費者データを使用することもある。

◆精緻化された決定論的モデル:

個別の食品消費量データ全体を使用し、それと化学物質濃度が高いデータを組み合わせ、97.5パーセンタイル値の曝露量を導き出す。

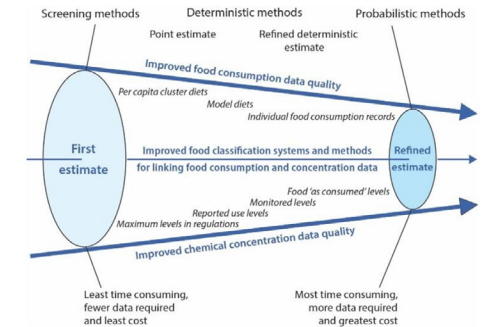
◆確率論的モデル:

食品消費量と化学物質の濃度に関する個別のデータ全体を使用し、より詳細なリスク評価を行う。

※精緻化された決定論的モデルや確率論的モデルを使用した評価において複数日の食事調査の食品消費量データを使用する場合は、個別の1日間の記録を使用する。

EHC 240: Principles for Risk Assessment of Chemicals in Food

Fig. 6.1. Dietary exposure assessment framework



食事性曝露評価方法：慢性食事性曝露評価

慢性食事性曝露評価（生涯にわたる）

より低用量では、一般に有害な影響はその物質への長期的な曝露後に生じる。

慢性的な健康影響に基づく指標値が設定され（ADI, TDI, ULなど）、次に、推定された慢性の食事性曝露量は、関連する健康影響に基づく指標値と比較される。

健康影響に基づく指針値が設定されていない場合、BMDモデリングから得られたBMDL及びその他のPoint of Departureと比較される。また、TTCアプローチで用いられる場合もある。

慢性食事性曝露評価は、化学物質に長期間にわたって曝露することによる健康リスクを評価するために行う。**決定論的、精緻化された決定論的、確率論的モデル**を使用して行う。

①スクリーニング → ②決定論（モデルダイエット） → ③精緻化された決定論／確率論

- ◆**決定論的モデル**：単一の点推定値を使用する。食品消費量について、複数日のデータがある場合は先に個人の平均をとってもよい。
- ◆**精緻化された決定論的モデル**：食品消費量の分布曲線上の各点と関連する食品中の濃度を乗じ、個人の総食事性曝露量の分布が作成され、そこから、集団の要約統計量が導き出される。
- ◆**確率論的モデル**：集団の食事性曝露量の分布は、2つのデータセットの組み合わせの反復を複数回発生させることによって推定される。各反復は、食品消費量および化学物質濃度の入力分布から無作為に選択された値を使用する決定論的計算である。

食事性曝露量の推定：決定論的推定

単一点の決定論的推定 = 一点推定

各モデルパラメータに対して単一の点推定値を使用する。

- ・濃度データ：点推定値は、観測されたすべての値の平均値、中央値、高いパーセンタイル値、または国内外の食品規制当局が提案する最大濃度値である場合がある。（※各論へ）
- ・食品消費量データ：点推定値は、対象となる集団全体（化学物質を含む食品の消費者と非消費者）、集団サブグループ、または化学物質を含む食品の消費者における消費量の平均値、中央値、または高いパーセンタイル値である場合がある。

精緻化された決定論的推定

1つの変数に対する値の分布を使用する。一般的に、

- ・食品に対する特定の化学物質の濃度 = 点推定値（平均値など）と
- ・全国的な食事調査から得られた個別の食事記録からの分布が組み合わされる。

具体的には、食品消費量の分布曲線上の各点は、関連する食品・商品における濃度と掛け合わされる。慢性および急性の食事性曝露量の評価に使用される。

	一点推定	精緻化された決定論的推定
化学物質濃度	一点（平均値など）	一点
食品消費量	一点（平均値など）	分布（逆も可）

食事性曝露量の推定：確率論的推定

食品消費量データを食品化学物質濃度データと組み合わせて推定するが、変数が単一の値ではなく分布で表される。モデルはそれぞれの分布（食品消費量と食品化学物質濃度）からサンプリングして、潜在的な食事性曝露量の分布を作成する。

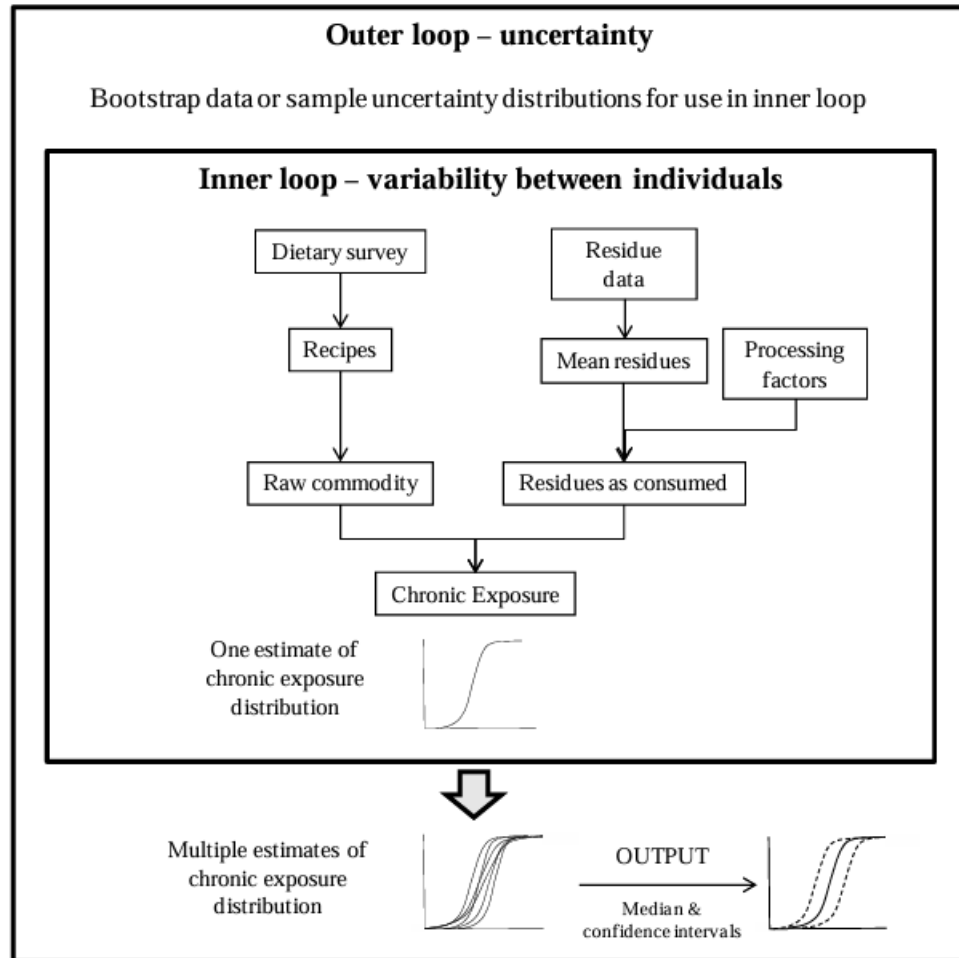
- ・パラメトリック（分布形式を仮定することで、データ点を外挿してデータ点間を補間する）
- ・ノンパラメトリック（実際のデータがあるとき）

のどちらかの方法でそれぞれに分布を与える。

- ・確率論的モデリングと決定論的モデリングの違い

確率論→より複雑な評価のために実施され、決定論的モデルから得られた結果に毒性学的安全性の継続的な懸念が表明された場合、食事性曝露量の推定値を改良するために実施されることがある。データ、時間、専門知識という点で、決定論的モデルよりも多くのリソースを必要とする。

食事性曝露評価方法：慢性食事性曝露評価における確率論的推定例



観測データをブートストラップすることによって慢性曝露の基本的な確率論的評価を行うことを推奨している。その手順を図5に示す。

急性曝露評価に用いられた2次元モンテカルロ法と同様である。しかし、基本的な確率論的評価では内側の「ループ」ではサンプリングは必要ない。その代わりに、各食品中の平均濃度の1つの推定値が、各個人の消費データと組み合わせられる。外側のループでは、食品消費量と農薬残留物濃度の両方の不確実性を定量化するためにブートストラップが使用される。

ブートストラップ法：

まず母集団から単純無作為標本を得、次にこのオリジナル標本から置換を伴う反復標本をとることによって、数百または数千のシミュレート標本を生成する。これらから、目的の標本統計量の信頼区間が、シミュレートされた標本によって形成されたサンプリング分布を用いて構築される。

図5 食事による慢性ばく露の不確実性と変動性をシミュレーションする手順

短期的慢性食事性曝露評価（生涯より短い）

生涯にわたるの長期的な曝露ではなく、短期間の定期的な曝露（例：数ヶ月～数年）が懸念される場合、特定の集団（乳児、妊婦など）に焦点を当てた評価が行われる。

- ・ 高摂取者の評価：高摂取者のシナリオを使用して、短期間（1日以上数年未満）の曝露量を評価し、リスクを推定する。
- ・ 脆弱な集団の評価：乳児や妊婦、高齢者など、特定の年齢層が脆弱な集団として特定され、その曝露量を別途評価することがある。

食事性曝露評価方法：総量曝露評価

総量曝露評価

総量曝露評価は、食品以外の経路（皮膚、吸入など）を含むすべての曝露経路からの化学物質の総曝露量を評価する。

- ・ 複数経路からの曝露評価：食品、飲料水、職業性曝露など、
複数の経路からの化学物質の曝露を統合的に評価する。

※以前は個別の経路ごとにリスク評価が行われていたが、
現在はすべての曝露経路を統合して評価することが推奨されている。

食事性曝露量の推定：不確実性

- ◆ 選択した食事モデル、食品の定義、食品消費量及び食品中の化学物質濃度に関するデータ源、モデルの仮定に関する情報/限界と不確実性は、透明性のために明確に文書化されるべき
- ◆ 「変動（variability）」と「不確実性（uncertainty）」を区別する。
変動は記述できても削減できないが、不確実性は追加データで低減可能である。

※不確実性（リスクアセスメントにおけるデータ不足や理解不足）が生じる主な段階

- **化学物質濃度データ**

最大残留基準値（ML/MRL）を用いること、分析誤差、非検出値の扱い等

- **食品消費量データ**

全国調査は母集団に代表的でも、特定のサブグループには不十分な場合がある。
点推定値（平均や高位パーセンタイル）入力は分布入力より不確実性が大きい。
思い出しによる誤差、食品のコーディング誤りなど。

- **モデル選択・統合過程**

複数のデータセットを組み合わせると、さらに不確実性が生じる。

- **健康に関連する基準値側の不確実性**

HBGV や BMDL の設定自体にも不確実性がある。

食事性曝露量の推定：不確実性

不確実性への具体的対処法

- 感度分析
 - 非検出値処理やモデル仮定を変えて結果の変動幅を把握する。
- ブートストラップやパラメトリック手法
 - 確率論モデルでは95%信頼区間を算出し、不確実性を定量化。
- 専門家の知見
 - データが不足する領域では系統的に専門家判断を収集する。
(が、労力が大きいので必要に応じて)
- データ品質の向上
 - 追加測定や方法改良で不確実性を低減する。

- ・ 食事による曝露の推計は化学物質濃度データと食品の消費量データを用いる。
- ・ ハザードの特性評価によって
 - 1) 急性、
 - 2) 生涯にわたる慢性、
 - 3) 生涯より短い慢性に分類される。
- ・ フレームワークとして、
スクリーニング→決定論的な方法→確率論的な方法という方法の段階がある。
段階を進むほどより多くの情報を用いる必要がある。
- ・ 不確実性は存在するものであるが低減可能な可能性があり、記述する必要がある。