

# 食品安全委員会第5回WG会合

汚染物質の曝露評価：寄与率、バイオマーカー、不確実性など

2025年9月24日

中山祥嗣 (MD, PhD)

国立研究開発法人国立環境研究所環境リスク・健康領域



National  
Institute for  
Environmental  
Studies, Japan

寄与率について

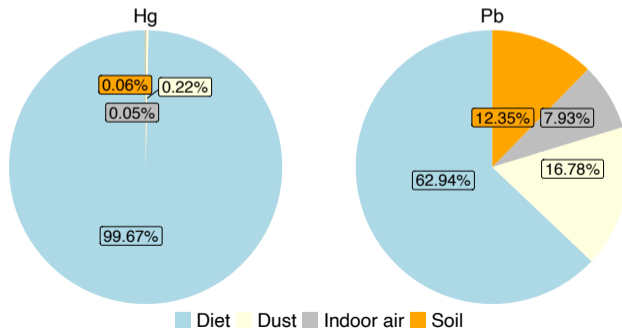
バイオマーカーについて

左打切データについて

分析結果の不確かさについて

- この発表に関して、開示すべき利益相反事項はありません。
- 本発表には、発表者個人の考えや意見が含まれます。
- 本発表の内容は、発表者の関係者および発表者の所属するいかなる組織の見解を示したものではありません。

- 汚染物質の場合、食事以外の曝露経路も考慮する必要がある
- 寄与率に関する研究報告は十分ではない
- 食事からの寄与率が分かっている場合など、バイオマーカーを用いた曝露評価が可能な場合もある



- バイオマーカー：ヒトの生体試料中に存在する曝露量推定の指標になる物質
  - 血液、尿が一般的。毛髪、爪なども
  - 対象物質（親物質）、代謝物が一般的。反応生成物（アクリルアミドのHbアダクトなど）や影響指標（喫煙の epigenome マーカーなど）も
  - 直接測定（質量分析など）が一般的。生体反応を利用した測定（ダイオキシン類の AhR 活性など）も
- バイオマーカーを用いる際の課題
  - 食事の寄与率が既知である必要がある → **リサーチギャップ**
  - 体内動態が既知である必要がある → **リサーチギャップ**
  - 生物学的半減期が短い物質は、個人内変動が大きい可能性がある
    - 個人内変動について情報がある物質は少ない → **リサーチギャップ**
    - 個人内変動が大きい物質についての複数回サンプリングによる体内濃度の情報も少ない → **リサーチギャップ**
  - 一方で、汚染物質の場合バイオマーカーを用いた疫学研究が多い
  - 汚染物質の体内動態に関する情報は、ハザード特性評価にも曝露評価にも重要

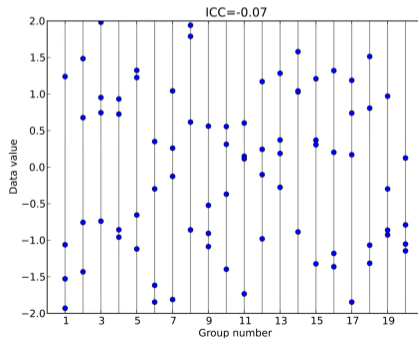
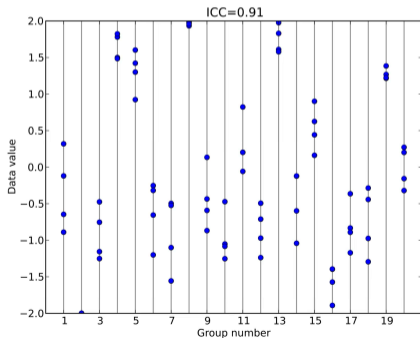
- バイオマーカーの特性

バイオマーカーの性質	バイオマーカーグループ						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
再現性可能なサンプリング、分析方法		R	R	R	R	R	R
BMと曝露の関係が実験動物で確認されている			R				
BMと曝露の関係がヒトで確認されている				R		R	R
BMと影響の関係が実験動物で確認されている						O	
BMと影響の関係がヒトで確認されている					R		R
曝露と影響の関係が実験動物で確認されている						O	
曝露と影響の関係がヒトで確認されている						O	
バイオマーカーは体内量の指標となる		✓	✓	✓	✓	✓	✓
バイオマーカーは曝露の指標となる			✓	✓		✓	✓
バイオマーカーは影響の指標となる					✓	✓	✓

BM：バイオマーカー、R：必須条件、O：任意条件（少なくとも一つは必要）

- 級内相関係数 (ICC; intraclass correlation coefficient)

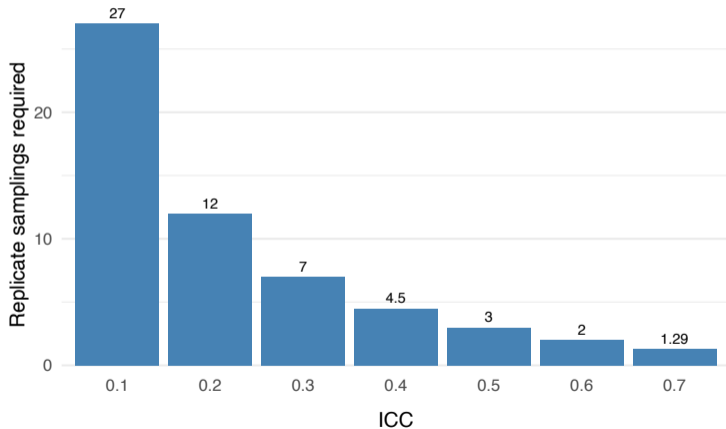
$$x_{ij} = \mu + r_i + c_j + v_{ij} \quad \longrightarrow \quad \rho = \frac{\sigma_r^2}{\sigma_r^2 + \sigma_c^2 + \sigma_v^2}$$



Biomarker	Samples	N	Duration	Rep	ICC	Ref
BPA	Pregnant women (US)	389	10–16 wk	3	0.1	Braun et al. (2010)
iAs + MMA	Japanese Women (20–37 y)	14	2–3 wk	5	0.15	Oguri et al. (2012)
Iodine	Japanese Women (20–37 y)	14	2–3 wk	5	0.28	Hisada et al. (2011)
Methylparaben	Pregnant women (US)	408	14 wk	3	0.38	Smith et al. (2012)
Triclosan	Pregnant women (Puerto Rico)	105	4 wk	3	0.47	Meeker et al. (2013)
MEHP	Pregnant women (Japan)	12	1–6 wk	4	0.51	Suzuki et al. (2009)
Benzophenon-3	Pregnant women (Puerto Rico)	105	4 wk	3	0.62	Meeker et al. (2013)
3-PBA	4 women and 3 men	7	1 d	7	0.85	Wielgomas et al. (2013)

- $ICC < 0.4$ : Poor reproducibility
- $0.4 \leq ICC < 0.75$ : Good reproducibility
- $0.75 \leq ICC$ : Excellent reproducibility

- ICC 0.75 を達成するために必要なサンプリング回数

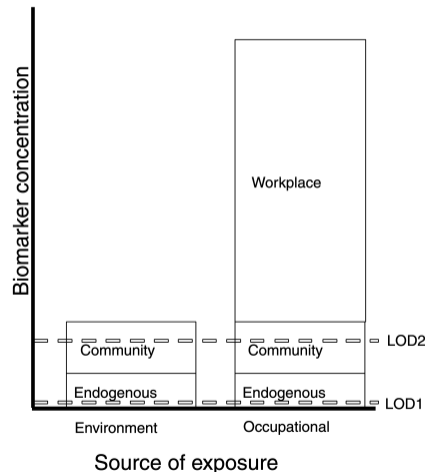


- 疫学結果にバイアス（減弱バイアス）がかかる

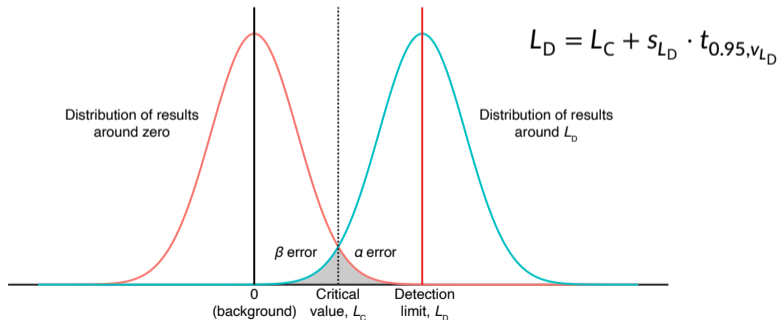
$$OR_{\text{obs}} = [OR_{\text{true}}]^{ICC}$$

ICC	OR <sub>obs</sub>
0.1	1.07
0.2	1.15
0.3	1.23
0.4	1.32
0.5	1.41
0.6	1.52
0.7	1.62
0.8	1.74
1.0	2.0

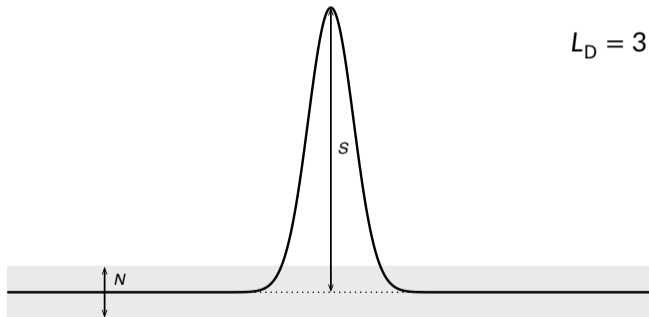
- 検出下限値
  - 0（バックグラウンド）と区別できる最小値
  - 算出の仕方はさまざま
  - 統計学的な算出法もあれば、経験則にもとづいたものもある
- 定量下限値
  - 大小を区別できる最小値
  - 算出の仕方はさまざま
  - 統計学的な算出法もあれば、経験則にもとづいたものもある
  - EPA（特に水道）では機器のレスポンス（直線性）を考慮した算出方法を推奨している



- 統計学的な算出法 (IUPAC 推奨法)
  - 観測された分析結果が、真の「ブランク」試料 (目的とする分析対象物を含まない試料) の結果と統計的に有意に異なると判断できるのは、どの値においてか
  - 真の分析対象物濃度がどの程度であれば、分析結果が確実に上記で定義されたレベルを超えるといえるか

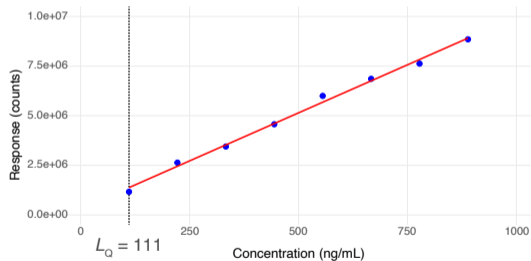
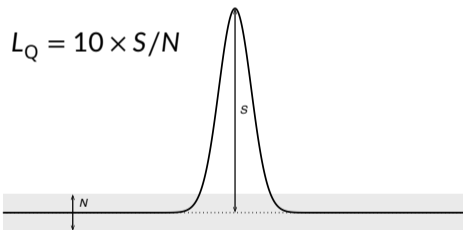


- 経験的な方法
  - 平均的なノイズの3倍
  - まあそのくらいでいいだろうという値

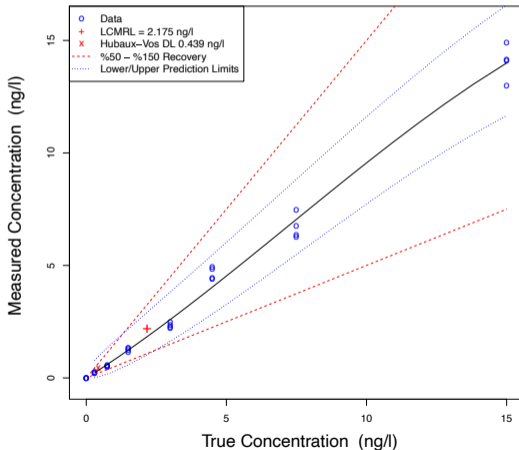


$$L_D = 3 \times S/N$$

- 経験的な方法
  - 平均的なノイズの 10 倍
  - 検量線の最低点

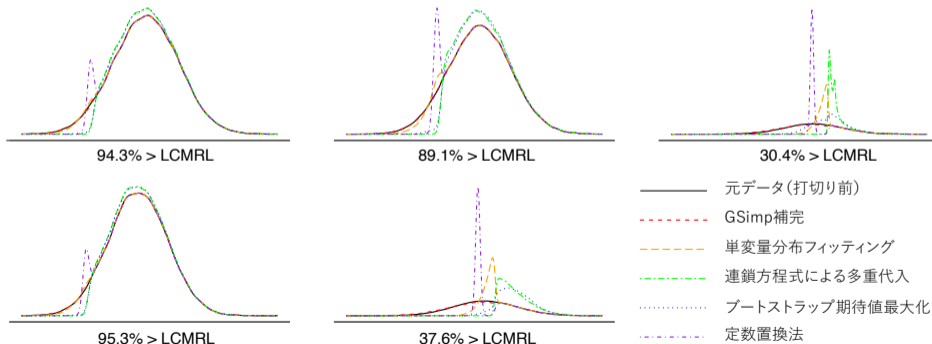


- 統計学的な算出法
  - 機器のレスポンスの直線性を考慮した方法
  - US EPA の LCMRL (Lowest concentration minimal reporting level) 等
  - エコチル調査の生体試料分析ではほとんどの場合 LCMRL を用いている



- 左打ちデータ（左＝検出下限値や定量下限値）の補完は目的に合わせて適切な方法で実施する必要がある
- 曝露評価の場合、左打ちは意味のある情報とみなす
- 統計学的方法
  - Gibbs サンプラーに基づく左検出限界値欠損補完手法（GSimp）
  - 単変量分布フィッティング手法
  - 連鎖方程式による多重代入法（MICE 法）
  - ブートストラップ期待値最大化アルゴリズム
- 経験則にもとづいた方法
  - 定数置換法：0、打ち値、打ち値  $\times 1/2$ 、打ち値  $\times 1/\sqrt{2}$  など

- 左打切データ補完方法比較シミュレーション
- エコチル調査の有機リン系農薬代謝物の相関係数を用いてデータ生成し、それぞれの定量率を用いて算出



- 例えば、Codex CXG 59-2006 では、分析結果の不確かさやその要因を以下のように分類している
- 測定誤差の種類
  - Gross error (大誤差)：分析結果を得る過程で生じる意図しない、予測不能な誤差。統計的評価が不可能。分析結果は無効
  - Random error (偶然誤差)：あらゆる測定に含まれる誤差。観察の回数を増やしたり、測定者の訓練を積むことで減らすことは可能
  - Systematic error (系統誤差)：系統誤差の総和がバイアス (bias)。測定回数を増やしても推計することはできない
- Uncertainty (不確かさ) の要因
  - External operations (分析外要因)：サンプリング、梱包、輸送、保管
  - Preparation of test (分析前処理)：サブサンプリング、サンプル前処理、試料調整
  - Analysis (分析)：抽出、クリーンアップ、濃縮、誘導體化、機器分析

- 不確かさはは伝播する
- 例えば CXG 59-2006 では、Combined standard uncertainty（統合標準不確かさ） $U$ 、relative uncertainty（相対不確かさ） $s$  は、誤差の伝播の法則から次のように計算できるとしている

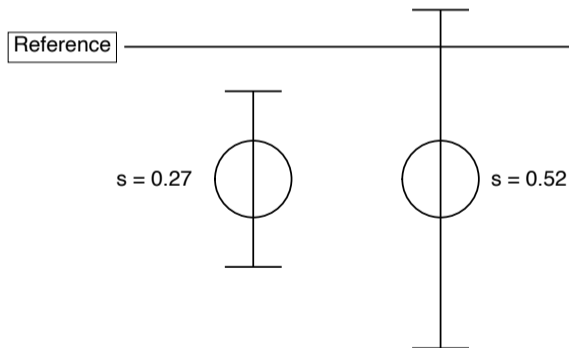
$$U = \sqrt{V_S^2 + V_{Sp}^2 + V_A^2}$$

$$s = \sqrt{s_S^2 + \sqrt{s_{Sp}^2 + s_A^2}}$$

ただし、 $S$  は分析外要因、 $Sp$  は分析前処理、 $A$  は分析にともなう不確かさを表す

- 例えば、CXG 59-2006 ではそれぞれのプロセスの相対不確かさを以下のように例示している
  - 植物由来食品のサンプリング：小型、中型 26-30%、大型 36-40%（ただし、MRL 適合性検査では 0 とする）
  - 動物由来食品のサンプリング：ある確率 ( $\beta_t$ ) のもとで違反率 ( $\beta_p$ ) を検出するためのサンプル数 ( $n$ )： $1 - \beta_t = (1 - \beta_p)^n$
  - 分析前処理：標準値を示すことはできないが、分析者は 8-10% 以下にするよう努力すべき
  - 分析：機関内再現性 (0.001-1 mg/kg) 16-53%、平均機関間再現性 (0.001-10 mg/kg) 25%

- $S = 0\%$ 、 $S_p = 10\%$ 、 $A = 25\%$  の場合： $s = \sqrt{0 + \sqrt{0.1^2 + 0.25^2}} = 0.27$
- $S = 10\%$ 、 $S_p = 10\%$ 、 $A = 50\%$  の場合： $s = \sqrt{0.1 + \sqrt{0.1^2 + 0.5^2}} = 0.52$



- 寄与率およびバイオマーカーと曝露の関係が分かっている場合、バイオマーカーを用いた食品からの曝露推計が可能
- 曝露推計に用いることができるバイオマーカーは、少ない（リサーチギャップ）
  - リサーチギャップ：食事の寄与率、体内動態、個人内変動、複数回サンプリング
- 測定の信頼性、左打切データの取り扱い、不確かさの伝播にも注意が必要
  - 特に不確かさの伝播の見積りは、リスク評価の際に重要