

食品安全委員会

食事由来の化学物質のばく露評価ワーキンググループ

(第5回) 議事録

1. 日時 令和7年9月24日(水) 9:30~11:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室(Web会議システムを併用)

3. 議事

(1) 国内外のばく露評価の現状と課題について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

朝倉座長、石見専門委員、片桐専門委員、龍田専門委員、中山専門委員、
吉成専門委員

(専門参考人)

大久保専門参考人、鈴木専門参考人、多田専門参考人、松本専門参考人、
六鹿専門参考人、渡邊専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、祖父江委員、頭金委員、杉山委員、松永委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、藤田総務課長、井本評価第一課長、古田評価第二課長、
澁岡評価情報分析官、蟹江評価調整官、藤原評価専門官、小林評価専門職、
矢吹係員、北澤技術参与、前川技術参与

5. 配布資料

資料1 汚染物質のばく露量推定—トータルダイエット研究と確率論的なばく露量推定—

資料2 陰膳法による食事調査からわかること

資料3 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

資料4 器具・容器包装に由来する化学物質のばく露量推定

- 参考資料 1 Environmental health criteria 240: Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, Chapter 6 Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food (2020)
- 参考資料 2-1 食品添加物の摂取量評価について
- 参考資料 2-2 栄養成分関連添加物の摂取量推計
- 参考資料 2-3 日本食品標準成分表を策定してきた視点でみた概要
(全て、令和7年7月2日食事由来の化学物質のばく露評価ワーキンググループ資料)
- 参考資料 2-4 栄養成分関連添加物ワーキンググループ第23回会合議事録
- 参考資料 3-1 Guidelines for Human Exposure Assessment (EPA, 2019)
- 参考資料 3-2 化学物質の環境リスク評価 第22巻 (令和6年3月 環境省環境保健部 環境リスク評価室)
- 参考資料 3-3 General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed (CXS 193-1995) (FAO and WHO, 2024)
- 参考資料 3-4 Towards a harmonised Total Diet Study approach: a guidance document (EFSA, FAO and WHO, 2011)
- 参考資料 3-5 トータルダイエツトスタヂィに関するガイドライン (農林水産省)
- 参考資料 4-1 魚介類に含まれる水銀の調査結果 (まとめ) (平成17年8月12日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会資料「資料No.1」)
- 参考資料 4-2 令和2～4年度食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書「新生児期から乳幼児期におけるメチル水銀の曝露評価」
- 参考資料 5-1 Human Biomonitoring for Environmental Chemicals (National Research Council, 2006)
- 参考資料 5-2 Guidelines on Estimation of Uncertainty of Results (CAC/GL 59-2006) (FAO and WHO, 2011)
- 参考資料 6 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針 (2024年4月改正 食品安全委員会決定)

6. 議事内容

○藤原評価専門官 定刻となりましたので、ただいまから第5回「食事由来の化学物質のばく露評価ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方におかれましては、お忙しい中御出席いただきましてありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は公開で行います。

また、本会議は当会議室への参集及びウェブ会議システムを併用して行います。

傍聴につきましても、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおける動画配信により行っております。

通信環境等から、議事進行に支障が生じる場合もあろうかと存じます。ウェブ会議システム及びYouTubeの通信が途絶えた場合は、再度つながるまでお待ちいただきますよう、何とぞ御理解のほどお願い申し上げます。

本日は、12名の専門委員、専門参考人に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、山本委員長、浅野委員、祖父江委員、頭金委員、杉山委員、松永委員に御出席いただいております。

なお、動画視聴時の録画、録音、画面撮影は御遠慮いただきますよう、あわせてお願いいたします。

それでは、以降の進行は朝倉座長にお願いいたします。

○朝倉座長 よろしくお願ひいたします。

それでは、お手元の議事次第を御覧ください。

まず、議事に入る前に、事務局から報告事項があるとのことですので、よろしくお願ひいたします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

事務局の人事異動について御報告いたします。

評価調整官であった寺谷が異動しまして、7月8日付で蟹江が着任しております。

御報告は以上となります。

○朝倉座長 それでは、議事に移ります。

本日の議題は、（1）国内外のばく露評価の現状と課題について、（2）その他です。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

本日の資料は、議事次第、専門委員等名簿のほか、資料1から4、参考資料1から参考資料6までをお配りしております。会場で御参加の先生方におかれましては、参考資料につきましてはiPadを御確認ください。不足等がございましたら、事務局までお知らせいただけますと幸いです。

なお、本日はウェブ会議形式を利用して参加されている先生方もいらっしゃいますので、そちらの注意事項について御説明させていただきます。

1点目、こちらは常時の内容となりますが、発信者の音質向上のため、発信しないときはマイクをオフにしてくださいようお願いいたします。

2点目、こちらは発言時の内容となりますが、御発言いただくときは、Webexの挙手機能を御利用ください。途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただき、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

次に、事務局または座長が先生方のお名前をお呼びしましたら、先生御自身でマイクをオンにし、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言をお願いいたします。御発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにする形で御対応をお願いいたします。

会場で参加いただいている先生方におかれましても、発言者が分かりますように、冒頭にお名前を御発言くださいますよう御協力をお願いいたします。

以上、ウェブ会議における注意事項となります。

○朝倉座長 ありがとうございます。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○朝倉座長 先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事に移ります。

まず、議事（1）国内外のばく露評価の現状と課題についてです。

事務局より説明をお願いします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

本日のワーキンググループでは、前回に引き続き、国内外のばく露評価の現状と課題について取り上げます。このテーマに関連し、後ほど専門委員、専門参考人の先生方から、汚染物質及び器具・容器包装を対象としたばく露評価の現状と課題について御説明いただく予定です。

それに先立ち、まず事務局より、前回のワーキンググループの内容について簡単に紹介させていただきます。これは、前回の内容を振り返っていただくことで、本日の先生方の御説明の背景や意義について、皆様の理解を深めることを目的としております。

それでは、参考資料2-1から2-4をお手元に御用意ください。前回のワーキンググループでは、まず食品添加物及び栄養成分関連添加物を対象として、国内外のばく露評価の現状と課題について取り上げました。

参考資料2-1の15ページ目を御覧ください。食品添加物については、慢性毒性が想定されることからADIが設定され、慢性のばく露量推定を実施いたします。ばく露評価の目的としては、新規指定等の要請時のリスク評価と主にリスク管理における実態把握がありますが、食品安全委員会では、主に前者の目的でばく露評価を実施いたします。

21ページ目を御覧ください。食品添加物についても、基本的には食品消費量に食品中の濃度を乗じてばく露量を推定いたします。このとき食品消費量としては、国民健康・栄養調査、食品摂取頻度・摂取量調査等の結果及び1日分の推定消費量を使用いたします。また、食品中の濃度については、使用基準等の推定値、あるいはマーケットバスケット方式調査の結果のような実測値があります。

24から25ページ目を御覧ください。先ほど申し上げたとおり、食品安全委員会のばく露評価は、主に新規指定等の要請時に行います。このため、濃度の実態データは存在しないことから、使用基準や上限値等の推定値を使用することとなります。

26から27ページ目を御覧ください。一方で、既存の食品添加物については、流通している食品を分析することで濃度データを得ることが可能です。マーケットバスケット方式調査では、食品摂取頻度・摂取量調査の各食品の消費量に応じて、食品群ごとに混合試料を調製、分析し、その結果を各食品群の摂取量に乗じた上で足し合わせて、1日当たりの添加物のばく露量を推定いたします。

食品安全委員会では、添加物の適用拡大等の要請時に既に当該添加物が使用されている食品由来のばく露量を推定する際に、マーケットバスケット方式調査の結果を参照することがあります。

ページを戻っていただきまして、17ページ目を御覧ください。今、御紹介した方法は、食品消費量に食品中の添加物に乗じてばく露量を推定する方法で、その中でも決定論的推定と呼ばれるものに当たります。一方で、食品中の添加物濃度やその添加物が含まれる食品の消費量が不明な場合があり、その場合は添加物の生産量や使用量を人口と日数で除して推定する方法がございます。この方法は、決定論的推定の前段階のスクリーニングに当たります。また、生産量や使用量を参照いたしますので、既存の添加物が対象となります。

ページをおめくりいただきまして、35から36ページを御覧ください。指針では、必要で可能な場合には、より精緻な摂取量推定を行うことが想定されております。具体的には、国民全体ではなく、特定の特性や食習慣を持つ集団におけるばく露量の推定があります。また、多量摂取者のばく露量推定については、ばく露量の分布を推定するため、精緻化された決定論的推定に当たります。なお、商品ごとに添加物の濃度の違いがあることを想定し、シェア率を考慮することも紹介されました。

37ページ目を御覧ください。最後に、今後の課題としては、より広範な加工食品の消費量データの必要性、精緻なばく露量推定の適用できる場面やその推定方法の整理、使用基準で上限がないような場合及び残存濃度が検出、あるいは定量限界値を参照する場合のばく露量推定法の整理が挙げられました。

それでは、参考資料2-2を御覧ください。こちらの5ページ目を御覧いただければと思います。こちらは栄養成分関連添加物なのですが、一般的な食品添加物と異なりまして、必要量を考慮する必要があることから、食品安全委員会においては、Health-based guidance valueとして、通常の食事以外からの平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量である追加上限量、ULadd等を設定することとなっております。

13ページ目と15ページ目を御覧ください。ばく露量については、栄養成分添加物においても、食品の消費量に食品中の栄養成分濃度に乗じて推定いたします。そのとき摂取源については、通常の食事以外からのばく露量については、栄養成分関連添加物を使用する対

象の食品の消費量にその栄養成分関連添加物の使用量を乗じてばく露量を推定いたします。

バックグラウンドとなる通常の食事由来のばく露量については、国民健康・栄養調査や食品摂取頻度・摂取量調査の食品消費量に対して、食品成分表に記載されている食品中の栄養素含有量を乗じて推定いたします。この通常の食品由来のばく露量については、平均値だけではなく、中央値や最大値等の分布も検討することとなっております。

栄養素については、通常、習慣的なばく露量を推定するため、ばく露量の分布を検討する必要がある場合は、国民健康・栄養調査よりも食品摂取頻度・摂取量調査がより適しているということが説明されました。また、分布を検討するためには精緻化された決定論的推定方法が必要となります。

なお、ほとんどの栄養素については食事調査の結果としてばく露量が報告されておりますが、16ページ目以降でお示ししたとおり、アミノ酸、脂肪酸、セレンやモリブデン等については、調査結果の食品消費量に食品成分表の栄養素含有量を乗ずることで推定は可能でした。ただし、食品成分表の収載値に欠損が多いようなヨウ素やクロム、体内で合成されるようなビタミンDについては、この方法によるばく露量推定が困難であるということが説明されました。

次に、参考資料2-3を御覧ください。最後に食品成分表について御説明をいただきました。食品成分表は、食品中の栄養素の含有量のデータベースですが、以前御説明いただいたとおり、食事調査の結果を集計する際には、食品成分表の食品番号を用いてコーディングを行います。そのため、栄養素以外の化学物質のばく露評価においても、食品成分表の収載食品を把握しておく必要があります。

4ページ目を御覧ください。日本人が摂取している代表的な食品が食品成分表には収載されていることや、6ページ目にありますとおり、流通食品の変化や分析方法の変化、換算係数の変更によって食品及び成分の変更、追加が行われていることを御紹介いただきました。

20ページ目以降を御覧ください。こちらでお示ししましたとおり、栄養素の含有量を測定する際の試料の調製及び分析方法についても御説明いただきました。

先生方の御発表の後には、香料のばく露量推定の方法と食品安全委員会の耐容上限量と食事摂取基準の耐容上限量の違い、どちらも略称はULとなるものです。これらの違いと、食品成分表の分析値の分散について質疑応答が行われました。

このうち、食品安全委員会と食事摂取基準のULの違いにつきましては、8月4日に開催された第23回栄養成分関連添加物ワーキンググループにて検討いただき、両者には異なる部分があること、また、食品安全委員会では基本的には通常の食事からのばく露量とは分けてULaddを設定するということが確認されました。こちらにつきましては、当日の議事録を参考資料2-4としてつけてございますので、参照いただければ幸いです。

事務局からは以上でございます。

○朝倉座長 ありがとうございます。

それでは、資料1「汚染物質のばく露量推定—トータルダイエット研究と確率論的なばく露量推定—」を御覧ください。まず、国立医薬品食品衛生研究所の鈴木美成先生より、汚染物質等のばく露評価について、マーケットバスケット法と確率論的なばく露量推定を中心に御発表いただきたいと思います。

鈴木先生、よろしくお願ひいたします。

○鈴木専門参考人 国立医薬品食品衛生研究所食品部の鈴木です。それでは、私の発表を進めさせていただきます。

本発表には、私個人の考えや意見が含まれており、私の関係者及び私が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ことを御承知おきください。

本日は、まず、汚染物質のばく露量推定について概論的な話をした後、当部で行っていますマーケットバスケット方式のトータルダイエット調査について説明させていただきます。その次に、確率論的なばく露量推定について、概論から2次元モンテカルロシミュレーションとそれを基にした確率論的な定量的リスク評価について少し説明させていただきますと思います。

ちょっと大げさかとも思っただけですけれども、結構違う分野の方が参加しているので、本スライドにおける語句とか記号について簡単にまとめさせていただきました。後で適宜御覧いただければと思いますけれども、重要そうなところで言うと、食品を食事として消費する量は喫食量とさせていただきます。外部境界より取り込んだ化学物質の量をばく露量としてこのスライドでは整理させていただいています。あとは、パラメーターという言葉も出てくるのですけれども、これは確率モデルを特徴づける平均値とかの数字のことに なります。

こちらは食品安全委員会のホームページで公開されているリスク評価の基本ステップになります。ハザードの特定を行い、ハザードの特性評価とともに、ばく露量評価を行う。本ワーキンググループは、このばく露量評価について議論している場になりますが、このハザードの特性評価とばく露評価を比較することでリスクを判定するというステップになっていると説明されています。

具体的にどういう計算をしているのかというのを示させていただきました。ADI等のHealth-based guidance valueを用いて推定したばく露量をHBGVで割ってあげて、ハザード比として評価する方法が1つです。もう1つは、HBGVを導出するまでには至らず、NOAEL等のPODまでの評価でとどまっている場合に関しては、PODをEDIで割ってあげたばく露マージンとして評価する。そのばく露マージンが不確実係数積より大きい小さいかで、健康リスクの懸念があるかどうかを判断するというのが一般的なリスク評価のステップと考えています。

汚染物質の場合なのですけれども、食べ物以外からばく露されることもありますので、ばく露経路とばく露源についてここで整理させていただきたいと思います。左側の黄色で示したものがばく露経路で、オレンジで示したところがばく露源になります。口を通して

ばく露するのが経口ばく露、経気ばく露は呼吸から、経皮ばく露は皮膚からということで、ばく露源に関しては、食品以外にも、経口ばく露であれば、水であったり土壌であったりというところが考えられます。経気ばく露や経皮ばく露もそれぞれあるというところです。

ばく露というのはどこを表しているのかを示しているのが右側のイラストになるわけですが、外部境界と内部境界に分かれていて、経口ばく露でいうと、口が外部境界になります。外部境界から体の中に入ってきた部分が、ここではintakeと書いてありますけれども、このスライドではばく露量として評価するところになります。小腸が内部境界になってきて、そこから入ってくるものがuptake、取り込み量であったり吸収量だとか言われるようなもので、ばく露の話をしているときに、吸収量だと誤解されるときもあります。あくまでも外部境界から中に入ったものを、ここではばく露量として評価している点について御承知おきください。

ばく露量を推定するときには何をするのかというところで、目的がもちろんあるわけですが、その目的に合わせて、ばく露シナリオというものを設定するのが第1のステップかなと思います。潜在的なばく露が発生する可能性のある個別の状況を定義する事実、仮定、推論を組み合わせるといことです。そこでばく露源がどうであるとか、ばく露対象集団が何を目的にするとか、ばく露経路、ばく露期間等を設定するわけです。

この表に書いてあるところは、基本的には喫食量掛ける濃度でばく露評価をすることを前提にしたもので、それ以外にも、前回多田先生から説明のあった生産量、使用量と人口の組み合わせであったりとか、この後、中山先生から説明いただけると思うのですが、人体試料中の化学物質の濃度、あるいはその代謝物を使ったバイオマーカーによる評価もあります。ここで書いた喫食量と濃度に関しては、目的によって、どういう喫食量を設定するのか、濃度を設定するのかというのが異なっていて、例えば一番上にある初期スクリーニング、これは環境省のリスク評価室が行っているものを書いてあったものですが、食事としては2,000gを仮定する。食品中濃度とか魚介類中濃度の平均値あるいは最大値を使うというような、初期スクリーニングなのでラフな評価をして、詳細なリスク評価をする必要があるかどうかを判断するためのものをする、というのがあります。あるいは、ワーストケースシナリオとして、緊急時対応のようなもので、主要な想定されている食品に対して、基準値であったり検出された最大濃度を使って、最も望ましくないようなばく露が起こったときにどれぐらいのリスクがあるのかを評価するような場合もあります。また、基準値等が適用された場合にどのような濃度にならるかという想定を入れて、その基準値自体の評価をする場合もあります。

こういった保守的な評価から、より実際の国民がばく露している量を把握したい、現実的なばく露量を知りたいとなってきた場合に、下のほうのアプローチをすることになって、主要食品からだけのばく露量を評価するのか、あとは対象集団の平均のばく露量を評価するのか、あるいは対象個人のばく露量を評価するのかというところでも使うデータが異なってきます。

このスライドでは、先ほどの下の3つのアプローチについてもう少し細かく、その利点とか具体的な方法を説明したものになります。この後、陰膳方式のものに関しては、龍田先生が詳しく説明していただけたと思いますので、真ん中のマーケットバスケット方式について中心に説明して、それとほかの異なる点にフォーカスさせていただきたいと思えます。

対象の食品範囲をどこまで含めるのかというところで、いわゆるトータルダイエツスタディと呼ばれる、喫食する可能性のある広範囲な食品を含めるアプローチを取るのか、あるいは主要なもののみを対象にするのかというところで、まずは大きく分かれると思えます。その意味で、陰膳方式のものとマーケットバスケット方式のもの、両方ともトータルダイエツスタディと呼ばれることがあるわけです。

食品の入手経路は、対象者が喫食する食事の複製試料を使うのが陰膳方式、スーパー等から購入していくのがマーケットバスケット方式で、食品の入手経路がこの2つは異なるということになります。

具体的な方法がそこに書いてありますが、マーケットバスケット方式についてのみ説明させていただくと、分析試料を、似たようなものを混ぜる混成試料方式と、個別の試料として分析するという2通りの方法があります。トータルダイエツスタディといった場合には、基本的にはマーケットバスケット方式を示すことが多いのですが、世界各国の中のやり方もいろいろあって、混成試料をつくっている国もあれば、個別試料で評価しているという国もまちまちです。

マーケットバスケット方式に関して言うと、ばく露に寄与する食品群を明らかにできるというところが長所になっているわけですが、基本的な目的は平均値を知りたいということになるので、個人差とか高ばく露集団についての情報を得ることはなかなか難しかったりとか、分析する試料の代表性に関しては、なかなか難しいものがあるというところでは。

こちらは国立医薬品食品衛生研究所食品部で実施しているトータルダイエツ研究がどういうものなのかを説明したものになります。ばく露評価の目的としては、国民の平均的な食事性ばく露量を継続的に評価するというところが目的です。これは毎年1回調査を行っています。こういう長期的にわたる調査は世界的にも珍しいです。ばく露源としては、食品と飲料水を含めたものになっていて、ばく露期間は生涯、試料調製としてはマーケットバスケット方式のトータルダイエツ調査というアプローチを取っています。

国民健康・栄養調査のデータから、地域ブロックごとに食品小分類の喫食量をまず集計して、対象地域の小売店でその流通食品を購入し、集計した喫食量に従って個々の食品を秤量して、必要に応じて調理をした後に、混合均一化したものを測定試料としています。下に書いてあるような14の食品群に分けた混成試料を作成して、その中の化学物質濃度を分析しているということになります。

実際にどういう形で試料を作製しているのかという例をこのスライドでは示していま

す。例として、5群と言われている豆・豆加工品についてです。豆は18、19、20、21、22、23という6つの小分類に分かれています。18番の大豆・加工品に関しては、一番上の四角のところに書いてありますけれども、実際には乾燥国産大豆、国産大豆・ゆでとかたくさんあるのですけれども、これら全部を購入して混成することはなかなか難しいので、最低でも1つの小分類について2つ以上の食品を購入して混成することをお願いしています。18番でいうと、きなこゆで大豆を購入してきて、それを同じ分量だけ混ぜるということをしています。

調理もしていますが、その際には水道水を使用するという、家庭で一般的に行われている調理方法をお願いしています。ただ、最終的に混合するときには均一化が難しい場合に、必要に応じて加水をしてもよいとしています。その際に加水するものには精製水を使用しているということです。

ほかにも、調理器具に関してとか調理方法については、こちらからは指定していませんが、こういった情報については収集しておいて、後で異常値みたいなことが出たときに考察できるような体制にしております。

先ほども言いましたとおり、継続的な調査が目的として行っています。これは1977年、78年から継続的に調査を行っていて、有害元素に関しては、総ヒ素、カドミウム、総水銀、鉛については40年以上のデータがあって、その経年傾向がこのような形になっていることは報告していて、食品安全委員会のほうでも引用していただいております。

ほかにも、マーケットバスケット方式のトータルダイエット調査では、食品群の寄与率が明らかにできるので、総ヒ素で言うと魚介類、カドミウムは米、総水銀も魚介類です。鉛に関しては、寄与が多岐にわたっていますが、その他の野菜・きのこ類・海藻類が寄与率としては大きいということが明らかにできます。

こういったばく露量自体は推定できているのですけれども、課題も幾つかあります。まずは、国民健康・栄養調査を基にしているためにある限界です。これまでも説明いただいています。1日の喫食量で評価されているので、習慣的な喫食量ではないという点がまず1つ。あと季節性です。国民健康・栄養調査は年1回の調査になっているということで、季節性が考慮されていないということもあります。また、国民健康・栄養調査とトータルダイエット試料の調製の時期が一致していないということもあって、ここの齟齬があるというのは1つ問題かと思っています。

あとは食品中の汚染物質濃度の代表性です。特に生物蓄積性の高い物質は、外れ値となる場合が多々あります。こういった場合にどうすればいいのか。あるいは変動性とか不確かさの影響は、今日はあまり説明できないのですけれども、我々の解析では、喫食量よりも濃度のほうが影響が大きいというデータが出ていますので、現状はコンポジット試料と、あとは複数地域の平均値として評価することで、こういったばらつきを抑えるようにしていますが、濃度自体はたまにばらつくことがあるので、なかなか難しいところはあるところだと思います。

あとは分析上の問題で、なかなかサンプルサイズを大きくすることが難しいというのがあります。

あとは混合することで対象物の濃度が平均化されてしまうので、不検出ということが問題になってきます。

国民健康・栄養調査のデータを使っている上で、これまでも話は出てきていましたけれども、国民健康・栄養調査自体にも偏りがあるというところも感じていまして、体重当たりの喫食量を考えた場合に、国民健康・栄養調査と人口推計のデータではボリュームが異なっているゾーン、特に20代の辺りが顕著だと思います。あとは調査対象の地域にも少し異なっている部分があるので、現在、重み付けの方法について検討しているところになります。

ここからは確率論的なばく露量推定について説明させていただきたいと思います。

決定論的なばく露量推定は、一意に定まる値として推定するのに対して、確率論的なばく露推定は、確率分布として推定するわけです。

評価のステップとして、途中までは同じです。算出する式の各項目を確率変数とするための情報を集めるところから確率論的なアプローチに関わってきて、モデルを仮定して、そのモデルのパラメーターを推定する。最後に乱数を発生させて、算出式に代入して、ばく露量を推定するということになるかと思います。

濃度データに関しては、自分だと、対数正規分布とかガンマ分布、ワイブル分布辺りを仮定することが多いと思っていますが、サンプルサイズが少ない場合にどうすればいいのかとか、不検出の影響はどの程度あるのかというところは、国際的な統一の見解はまだないと思っています。

あと、喫食量データのモデルに関しては、食べない人もいるというのはこれまでも説明されているかと思いますが、自分のところでは、ゼロ過剰モデルというのを採用するような形で推定をしています。

モデル選択の基準です。こういった分布の中でどれが最適なのかというのを決める基準ですけれども、これも幾つかあって、統一的な見解はないのかなという状況です。

こういった確率論的なばく露評価の利点ですけれども、まず、分布の形や外れ値のリスクが把握できるということが1つです。特に高ばく露群の評価に有用だと考えられています。

複数の不確実性要因を同時に反映できるというのも利点の1つで、場合によっては、不確実性と変動性の両方を含めた評価が可能です。

最後のほうに説明させていただきますけれども、閾値分布と組み合わせて対象集団のリスクを正確に評価できるというところも利点の1つなのではないかと考えています。

確率論的なばく露評価では、よく乱数を使って推定していくわけなのですが、ばく露量の分布を数式で解析的に導くのは困難な場合が多いので、その代わりに乱数を使って近似するモンテカルロ法を使うのが一般的なのかというところなんです。

ばく露量の記録値がたくさんあれば、ばく露量自体を解析して、その確率分布を推定することももちろん可能です。

分布を推定するとき、いろいろ方法はあるのですけれども、この後の話の流れから、最尤推定について振り返っていただきたいと思います。データがあったときに、そのデータに対して、この真ん中のところを見ていただきたいのですけれども、赤い点の上に伸びている線の高さが確率密度、PDF何ちゃらと書いてあるところに相当します。この一つ一つのデータが発生する確率になるので、それを全部掛け算したとき、解析対象のデータが得られる同時確率になるわけです。この同時確率が最大になるパラメーターが、このデータに一番フィットしているパラメーターでしょうと考えるのが最尤推定になるわけです。なので、そのパラメーター、一番右のグラフですけれども、ここでは μ と σ と書いてありますが、この μ と σ を両方変えていって、対数尤度ですね。掛け算をlogを取って足し算にしてあげて、対数尤度が最大になるパラメーターを探索していきましょうというのが最尤推定になるわけです。

最尤推定を使ったときのモデルの選択は、一般的にはAICと呼ばれている基準を使うことが多いです。これは尤度にパラメーター数の罰則項を考慮したものになっています。

先ほども不検出というのが特に汚染物質は問題ですと説明させていただきましたけれども、不検出を含むデータがあった場合には、先ほど検出されたデータに関しては確率密度、PDFを使うと説明しましたが、不検出になった場合は、そのデータが取り得る下限値から上限値の間の累積分布関数、CDFというその間の面積を求めてあげれば、尤度関数として表すことができます。そうすると最尤推定で解くことができるというのが不検出値を含むデータの推定の方法です。

ただ、最尤推定法というのは、サンプルサイズが小さかったりとか、ゆがんでいる分布の推定に弱いと言われているので、これをベイズ推定してあげるという話が次にかかってきます。ベイズ推定というのは、尤度に事前分布を掛けてあげて、事後分布を推定する方法になります。

ほかにも不検出値を含む推定にはいろいろ方法があって、よく使われているのがSubstitutionです。Lower boundとかUpper boundと呼ばれているような、ゼロを代入したりとか、LOQを代入して、平均値であったりするものの上限と下限を推定する方法です。

日本語だとこちらも代入になってしまうのですけれども、Imputationという方法もあります。これは単純な代入ではないというところがちょっと違います。

ほかにもKaplan-Meierであったりとか、Robust MLE、ROS法等、いろいろな方法があって、Helsel先生という人が打ち切りデータの解析に関する本を書いています。その中に、どういった場合にどの方法を推奨するというのを説明してあるのが右下の表になります。

実際どういった方法がいいのかというのを検討してみた結果が、次のスライドになります。

これはミネラルウォーター中の六価クロムの濃度を想定した数値シミュレーションの研

究になりますけれども、真のモデルを仮定して、この報告に合ったサンプルサイズの乱数を生成して、不検出の割合を10から90%まで連続的に変えていって、パラメーターを複数の方法で推定していくというような、この枠内のステップを1,000回繰り返してあげて、異なるデータセットをつくって、実際に推定の真度、頑健さ、妥当性を評価してみたところ、ベイズ推定が結構いいのではないかという研究結果が得られています。

ベイズ推定を聞いたことがある人は、事前分布というのは非常に主観的なもので、研究者が勝手に決めてしまうと、得られたデータがゆがんだものになってしまうと考えている方も結構多いのかなと思います。これは実際に赤で示した尤度関数が平均10、標準偏差1の正規分布のようになるときに、事前分布を変えたら事後分布がどうなるかというのを計算してみた結果です。赤が尤度関数、破線が事前分布です。得られる事後分布が青の線になります。両方とも同じような正規分布を仮定してあげた一番左側のものは、多くの方が懸念されているとおり、尤度関数と事前分布のちょうど間を取るような形になってしまっていて、事前分布の影響がかなり強い結果に当然なってしまいます。ただ、事前分布をもう少し幅を広く持たせてあげるだけで、あまり影響は得られませんし、一番右のコーシー分布と呼ばれる、これは自由度が1のt分布と同じようなものなのですが、中央値がゼロのようなものです。ばらつきのパラメーターが1という、一番左のものと同じような形状ではあるのですが、事前分布の影響はかなり限定的になっているのが分かるかと思います。なので、設定によっては事前分布の影響は限定的になりますし、基本的には事前分布も含めたモデルを報告することで、客観性はあるのかなと考えています。

分布も決まってパラメーターも推定できたので、モンテカルロシミュレーションで乱数をつくりましょうというステップになるわけです。一次元モンテカルロシミュレーションと、片桐先生が以前、二次元モンテカルロシミュレーションの話もされていたかと思うのですが、二次元でイメージが難しいところもあるので、このスライドで説明させていただきたいと思います。

一次元の場合には、設定するパラメーターが1つだけです。平均値とか標準偏差が1つの組合せしかなくて、それに対して乱数をステップ2で生成する形になるわけです。

一方で、二次元モンテカルロシミュレーションは、平均値と標準偏差の組合せがたくさんあって、その一つ一つの組合せから乱数を発生させて、最後にながちゃんこさせて、S字カーブ自体に幅があるようなものになるというのが二次元モンテカルロシミュレーションです。なので、パラメーター設定の不確かさを加味した推定が可能になりますし、ベイズ推定だということと比較的可能ではあるのですが、ベイズ推定を使わなくても、例えば複数の論文のデータを利用するというアプローチもあるかと思います。

ほかにも、ここでは正規分布を仮定したようなことをしていますが、確率分布自体を確率的に選択するような、ベイズモデル平均化というアプローチもあつたりします。

こういう二次元モンテカルロシミュレーションを我々が行っているトータルダイエット研究に応用してみたということをしています。ここでは一部のデータしか示していません

が、カドミウムのばく露量を推定した結果になっています。平均値とか標準偏差に、平均±SDのような形で、推定の不確かさも込みで評価できているということがあります。こういった二次元モンテカルロシミュレーションの特徴に加えて、各ばく露量のパーセンタイル値という形で確率論的手法の特徴も踏まえて、トータルダイエツト試料の特徴もこのように出せています。

リスク評価をするときに、一番初めにハザード比あるいはばく露マージンとなりますという話をしました。こういう分布を持っていると、例えばMOEの分布に対して、安全係数積よりも小さくなる確率を計算することができます。一方で、閾値、有害影響の過剰発生率の数式が分かっているならば、ばく露量の平均値を代入してリスクを評価することもできると思うのですが、両方とも分布で評価できている場合には、そこが重なった赤い面積のところが、実際にばく露量が閾値を超過する確率として評価することができます。

これは食品安全委員会の健康影響評価技術研究の事例で、自分も参加させていただいたアレルギーの研究ですけれども、誘発閾値分布とばく露量の分布を掛け合わせて、しかも、ベイズモデル平均化というのを入れてあげると、定量的リスク自体をたくさん評価するようなことができたりします。それが右下のグラフになります。

確率論的ばく露推定における課題も幾つかあるかと思うのですが、1つは、データの質と入手可能性が大きいということです。特に濃度データの質は、サンプルサイズが小さかったりとか、外れ値が大きい、不検出なども影響していますし、一番影響は大きいと思っています。

ほかにもデータとモデルの構造の不一致性、モデルフィッティングと選択に関する統一性、あとは、論文によっては変動性と不確実性が明確に区別されていない場合もあつたりしますし、標準的な方法が国際的に確立されていないので、それを単純に比較していいのかという問題もありますし、このような確率論的な評価自体が困難。直感的に理解されにくいので、リスク管理者への伝達とか意思決定への支援には十分注意が必要なのではないかと考えています。

以上になります。

○朝倉座長 鈴木先生、詳しい御説明をどうもありがとうございました。

続きまして、資料2「陰膳法による食事調査からわかること」を御覧ください。国立環境研究所の龍田希先生からは、汚染物質のばく露評価について、陰膳法を中心に御発表いただきたいと思います。

それでは、龍田先生、よろしくお願ひいたします。

○龍田専門委員 国立環境研究所の龍田と申しますよろしくお願ひいたします。

今回の発表に関しまして、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

発表に関しまして、私個人の考えや意見が含まれます。私の関係者や所属する機関の見解ではありませんので、御理解いただければと思います。

食事調査なのですけれども、食事調査には陰膳法や食事記録法などいろいろ複数の種類

があると思います。今日はその中でも①の陰膳法について御説明をさせていただきます。

陰膳法というのは、対象となる方が実際に食べるお食事と同じ内容、同じ量をもう1人分御用意いただいて、それを分析して体への化学物質などの取り込みの量を推定する方法となります。

陰膳法が調査法として用いられる理由の1つ目としまして、左側に食物摂取頻度調査、FFQの一部を抜粋させていただいているのですが、カツオとマグロが1つの項目として調査されていることが分かるかと思いますが、矢印が出ているところになります。カツオもマグロも大型魚で赤身の魚ですので、その摂取量を調べるために1つのくくりとなっているのだと私は理解しております。しかし、右の図を見ていただきますと、カツオとクロマグロの総水銀の含有量を示しておりますけれども、総水銀の平均値は7倍異なることが分かっております。ですので、FFQで水銀の摂取量を推定すると、どちらに合わせるかによりますけれども、過小評価ですとか過大評価につながってしまうため、FFQで算出することは難しいと考えられます。

カツオとマグロを分けた調査表もありまして、それを使えばいいじゃないかと思われるかと思うのですが、同じマグロでも、種類によって水銀含有量が異なるということが分かっております。お示ししているのはメチル水銀の含有量になるのですが、ビンナガ（ビンチョウとかビントロとかと言うかと思うのですが）やキハダマグロは水銀含有量が低くて、クロマグロやメバチマグロは水銀含有量が高いことが分かっています。私もそうなのですが、私が今日食べているこのマグロがどの種類のマグロなのかというのは、なかなか把握が難しかったり、外食をしてしまうと、このマグロが何なのかというのは分からなかったりする。陰膳法ではこういった課題を解決することができますので、目的によって、採用する調査方法がFFQなのかとか、陰膳法なのかとか、変えていく必要があると考えております。

私になぜ陰膳法で研究をしようと思ったかということになるのですが、私は水銀や鉛などの化学物質のばく露によって人の健康に影響があるのかを調べる研究を進めております。その中で、左側の図になるのですが、血液中の鉛の濃度が高いと、12歳の男性のIQが低くなるという研究成果を論文として発表させていただきました。ではどうやって鉛のばく露を低減・回避することができるのだろうかということを考えなければならぬと思いました。

右側の表にお示ししているとおり、血液中の鉛の濃度というのは年々減少していることが分かります。鉛だけではないのですが、ばく露レベルが高い場合には、その原因を特定するということが比較的容易だと思っております。ばく露レベルが低くなってくると、私たちは一体何から体内に鉛などの重金属を取り込んでいるのかが分かりません。

そこで、まずは成人女性を対象に、重金属を私たちは何から取り込んでいるのかというのを調べることにいたしました。その研究成果について、簡単なのですが、御説明をさせていただきたいと思っております。

繰り返しになりますが、一般環境下において、金属のばく露源・ばく露経路を明らかにするというを目的に研究をしました。

151家庭にご協力いただき、金属のばく露源と考えられる食事、ハウスダスト、屋内の空気、そして庭土を採取して金属の濃度を測定し、血液中の金属濃度に寄与している化学物質を調べました。

このとき食事に関しましては陰膳法にて分析をしています。朝起きてから夜寝るまでに口にしたものを、1か月間の間に3日分御提供いただきました。3日というのは連続していなくてもよいので、1か月の間に3日、都合のよい日を選んで実施していただくという形を取りました。

結果になります。水銀とカドミウムと鉛の結果についてお示しさせていただいております。水銀やカドミウムは、99%以上で食事がばく露源となっていることが分かります。その一方で、鉛に関しましては、ほかの金属とはちょっと異なっているということが見てとれるかと思えます。食事が一番多いのですけれども、それ以外にハウスダストや空気などからも体内に鉛を取り込んでいることが分かるかと思えます。今日は時間の関係もありまして、詳細はお話しできないのですけれども、食事の中でもお水が関与しているということまで突き止めて、今、論文化を目指しているところになります。

続いて、私たちは、子どもたちの食事を陰膳法で調べた研究も実施しておりますので、その結果について御報告をさせていただきます。

子どもたちは、一般的には離乳食を生後5か月頃から開始します。厚生労働省の授乳・離乳の支援ガイドによりますと、鉄不足や鉄欠乏を回避するために、離乳食後期に差しかかる9か月頃から、離乳食に赤身の魚の利用が推奨されております。ところが、鉄不足や鉄欠乏というのが深刻な問題であることから、赤身の魚の利用推奨時期を、離乳食初期である6か月に早めるということが検討課題として挙げたことがございました。食事摂取基準2025年版ではその話は見送られたのですけれども、現在もその課題は残っていると伺っております。

赤身の魚といいますと、マグロ、カツオ、イワシ、アジなどありますけれども、特に大型魚であるマグロなどは、骨を取り除きやすいので、安心して子どもに食べさせることができます。そのため、大型魚というのは離乳食に多用されているという実態があります。ただ、この大型魚にはメチル水銀が高濃度に蓄積する傾向があります。成長期にある子どもの脳は、メチル水銀に対して高感受性と考えられております。そのため、離乳食での赤身の魚の摂取については議論があるところではあるのですけれども、まずは離乳食や幼児食から子どもたちがどれぐらいメチル水銀や鉄を摂取しているのかというのを明らかにする必要がありますだろうと考えました。

0歳から5歳のお子さんのお食事を260名の方に御協力いただきまして収集いたしました。こちら1か月の間に3日分のお食事をいただいたという形になります。0歳から5歳のお子さんを、スライドにお示ししているとおり8つのステージに分けて摂取量を計算

させていただいております。1つ目の人工乳というのは、完全に人工乳、母乳を飲んでいない子たちが対象となっています。人工乳のグループ、そして離乳食初期、中期、後期、完了期、幼児食前期、中期、後期という形で8つの群に分けて摂取量を推定させていただいております。

メチル水銀、鉛、鉄、いろいろな化学物質を調べたのですけれども、今日はメチル水銀と鉄についてお話をさせていただきます。

まず、メチル水銀についてなのですけれども、メチル水銀の濃度を測定して、実際に子どもたちが食べている量を掛けて、子どもたちの体重で割った結果が左側の図のとおりになります。0歳から5歳11か月までのお子さんのメチル水銀摂取量の中央値は18.3 ng/体重 kg/日でした。離乳食後期から離乳食完了期にかけて摂取量がぐぐぐっと増えていて、個人差はありますけれども、少しずつ減少しているように見えるかと思えます。米国環境保護局（EPA）の参照用量（RfD）や、WHOとFAOの合同専門委員会、JECFAが出しております暫定耐容週間摂取量（PTWI）を超過している子どもたちが少なからず存在することも明らかにしております。

こちらは鉄の結果になります。鉄の摂取量についても同様に、鉄の濃度に食べている量を掛けて、子どもたちの体重で割った結果になります。人工乳で鉄の摂取量が高く、離乳食初期から徐々に摂取量が減少していることが分かります。人工乳の量が減ると、少しずつ鉄の摂取量が減っているという状況です。今、日本で売られている、ほとんどの人工乳には鉄が添加されておりますので、それが反映されているのだろうと思います。食事摂取基準2025年版では、スライドの右側にお示ししているように、6か月から11か月、1歳から2歳、3歳から5歳という区分で推定平均必要量などが示されておりますので、その区分ごとに推定平均必要量をどの程度満たしているのかを調べたのですけれども、ほとんどの子が推定平均必要量を満たしておらず、年齢が上がるにつれて、必要量を満たしていない子どもたちの割合が増えていることが示されました。鉄不足という問題が深刻な問題であるのだなということが、私たちの研究結果からも明らかになりました。

こちらはメチル水銀と鉄の摂取量を併せた図になります。メチル水銀摂取量、緑の線になります。赤身の魚の利用が推奨されている離乳食後期頃から急増しておりますけれども、鉄の摂取量は、紫の線ですけれども、増えていないことが分かります。つまり、赤身の魚の利用が始まっても、鉄は十分に摂取できているとは言えないと思っております。ということを見ると、赤身の魚の利用を離乳食初期に早めても、鉄の摂取が増えるということは期待できず、その一方で、水銀の摂取量がより若い時期に増加してしまうということが懸念されます。

メチル水銀の摂取量に関しましては既に論文化しております。鉄に関しましては、現在執筆中でございます。このようなことが陰膳法で分かってきたのですけれども、では、どうやって実際に食事を収集したのかということを簡単に御説明させていただきます。

実際に対象となった方々に配布した資料の一部になります。私たちはボトルの中にお食

事を入れていっていただいたのですけれども、そのボトルの中には、実際に食べたものだけを入れてくださいとお願いしました。魚の骨ですとか内臓、それから、卵の殻ですとかミカンの皮は入れないようにお願いし、送っていただくという形を取りました。

こちらは子どもの調査のときの資料になります。同じような資料になっています。

右側の写真ですが、私たちの中ではお食事セットと呼んでいたのですが、このような段ボールの箱を各家庭に3日分なので3箱ずつお渡ししました。この段ボールの箱の中に、お食事のボトルと保冷剤を入れて送っていただきました。漏れないように三重梱包でお願いをしました。

こちらが実際に御提供いただいた試料、離乳食や幼児食の写真になります。これはニンジンを食べたのだなとか、粉ミルクだなとか、トマト味の何かが入っているなとか、年齢が上がるとアイスクリームを食べるようになるのだなというのが、すごくお食事を見てもかわいいなと思って調査をさせていただきました。この食事を、採取日ごとに成分を均一化し、鉛ですとか水銀などの測定を実施いたしました。

陰膳法をしたときの留意点について御説明をさせていただきます。

先ほども御説明させていただきましたが、私たちは、お食事をボトルの中に入れていただきました。その容器によるコンタミネーションを事前に確認する必要がありまして、ボトルのブランクチェックを実施して、私たちが測定したいと思っていた化学物質は検出下限値未満であることを確認して、調査を実施いたしました。

さらに、使用したボトルは酸洗浄を行っております。重金属ですとかその他の夾雑物を低減することで、試料中の重金属濃度への影響を防止するというのを目的としまして、10%の硝酸で5日間酸洗浄したボトルを採用しました。

私たちは、陰膳で調査を実施するというのが初めてだったので、最初に予備調査を実施いたしました。その結果としまして、食事の内容が偏るということが判明しました。3日間というのは1か月の間で都合の良い好きな日に協力してほしいとお願いをしたのですけれども、初日にカレーを作って、1日目カレー、2日目カレー、3日目カレーと3日間カレーが入っているというようなことがございました。本調査のときには、ふだんのお食事を入れていただきたいと、カレーが3日とはならないようにお願いしますというようなことをお伝えさせていただいております。

さらに、私たちの調査では子どもたちが対象となりまして、幼稚園とか保育園に行っているお子さんも対象となりました。そのときの給食に関しては、先生方に調査の協力をお願いするなどちょっとハードルが高かったのですが、今回は調査の内容には入れることが難しかったところがございます。

また、賞味期限が切れているもの、切れかかっているものがお食事の中に入っていることがありました。新米の季節に古米が調査用に送られている、古米を使えるからこの調査に協力できると御連絡もいただいたことがございました。私たちは重金属を調べておりましたので、問題とはならなかったのですけれども、調べる物質によっては注意する必要があります。

あるのかなと懸念しております。

最後ですけれども、こちらは対象者の方から、夏の調査は食事の臭いが出てしまうとご指摘をいただきました。送るまで冷蔵庫に入れておいてくださいとお願いはしたのですが、それでもやはり猛暑が続くとどうしても暑くなってしまうようで、臭いが出てしまうということが難しい点でございました。

陰膳法をして、勉強になったことがあります。

私たちは子どもたちの食事を集めたので、お刺身や塩辛が入っていることは想定していなかったのですけれども、そういったものが実際には食べられている、使われていることが明らかになりました。さらには、子どもたちの食事の中に、サプリメントが入っていたり、子どもたちの食事の中には入ってこないだろうなと思っていたものが含まれているというような実態があることが分かりました。

さらに、右下ですけれども、これは成人の調査なのですけれども、某ハンバーガーショップのハンバーガーとポテトがその容器に入ったまま届いたということもありまして、外食をした場合にはそれを入れてくださいとお願いしたのですけれども、そのまま入っているということがあって、ちょっと面白いなと思いました。このような事例については、なかなか論文に書くこともないので、御紹介できる機会があってよかったなと思っています。

陰膳調査を実施することのメリットとデメリットについて、先ほど鈴木先生からも御説明あった部分と重複になって申し訳ないのですが、少し御説明をさせていただきます。

まず、実測に基づくばく露評価が可能になるということは大きなメリットだと思っています。特に残留性有機汚染物質ですとか重金属などのように、食品ごとに濃度が変動する物質の評価には適していると考えています。

2つ目のメリットとしましては、記憶の誤差、申告ミスが生じにくいということですか、成分表の精度に依存しないという点もメリットかなと思っています。

3つ目としましては、今日はお話ししていないのですけれども、研究者が想定していなかった化学物質を検出することがあることもメリットだと思います。

そして、デメリットとしましては、言うまでもなく、対象者の方々の負担がとて大きい調査になります。調査の対象者だけでなく、私たち研究者も大変でした。お金もたくさんかかりましたので、そういう意味ではすごく大変だったなと思っています。私たちが調査を実施した時期が、ちょうどコロナの時期で、対象者の方々にキットをお渡しするのも一苦勞だったなと思っています。

そして、1日ですとか数日しか調査が実施できないということから、日ごとですとか季節ごと、イベントなどの食事というのは反映できないという意味では、ここはデメリットというよりは、限界点になると思っています。国内だけでなく、国外を含めて陰膳を使った実施例はあまりないのですけれども、とても面白い調査だと私は個人的に思っています。

今回の調査に関しまして、水銀の摂取量に関しましては、食品安全委員会から研究助成をいただきまして調査をさせていただきました。この場を借りて御礼を申し上げます。

調査の対象者の方々に本当に心から御礼を申し上げます。

御清聴ありがとうございました。

○朝倉座長 龍田先生、どうもありがとうございました。

続きまして、資料3「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」を御覧ください。国立環境研究所の中山祥嗣先生からは、汚染物質のばく露評価の際に考慮が必要な寄与率、バイオマーカー、不確実性等について御発表いただきたいと思います。

それでは、中山先生、よろしく願いいたします。

○中山専門委員 ありがとうございます。国立環境研究所の中山です。

汚染物質のばく露評価につきましては、鈴木先生が非常によくまとめていただきましたので、総論、各論ともに追加するようなことは少ないのですけれども、私から主にバイオマーカーと分析結果の解釈に関する事項について、補足的な説明をさせていただきたいと思います。

分析、ばく露測定に従事している方は、統計学、統計処理に必ずしも明るくない場合もありますし、統計を専門としている先生方は、分析や測定の実際に明るくないことも往々にしてありまして、この辺りのところがはざま的な分野になりますけれども、結果の解釈のみならず、研究デザインにも重要な事項ですので、少しお話しさせていただきます。

なお、本ワーキンググループが想定しているばく露評価というのは、ハザード特性評価の次に実施されるものと理解していますけれども、本発表では、ハザード特性評価において、疫学研究の結果を評価する際にも留意すべき内容も含まれていると考えております。

次のスライドがアウトラインになっております。

食事の寄与率についてですけれども、これは先ほど龍田先生がお話しになった内容ですが、汚染物質の場合は、食事以外のばく露経路も考慮する必要があります。先ほどのお話に出てきましたけれども、鉛の場合は食事以外のばく露経路もかなり大きいと、40%程度あることが分かっておりますので、寄与率に関する研究は非常に重要なのですけれども、寄与率に関する研究報告は十分ではないというのが現状であります。食事からの寄与率が十分に大きい場合、あるいはある程度安定している場合などには、バイオマーカーを用いたばく露評価が可能な場合もあるということで、この後、少しその点についてお話をさせていただきます。

バイオマーカーにつきましては、ヒトの生体試料中に存在するばく露量推定の指標になる物質を測定するというのが一般的であります。一般的な試料としては、血液、尿が一般的でありまして、毛髪や爪なども用いられることがあります。特に尿は半減期の短い物質のために用いるということも多く行われておりますし、また採取が容易ですので、子供たちから採取することも容易にできます。ただ、先ほど龍田先生がおっしゃいましたけれども、子供たちから尿を集めると、尿が非常に黄色く、ビタミンCか何かのサプリメントを常に飲んでいるような子がいたりして、びっくりするようなことも実際にはあります。

対象とする物質としては、親の物質、そのものの物質、あるいは代謝物を対象とするの

が一般的ですけれども、反応生成物、例えばアクリルアミドのヘモグロビンアダクトであるとか、影響指標、最近では喫煙のマーカーになるエピゲノム変化なども用いられていることがあります。

測定に関しては、直接測定、質量分析などが一般的ですけれども、生体反応を利用した測定、これは例えばダイオキシン類のAhR（芳香族炭化水素受容体）活性などが用いられることもあります。先生方御存じのエコチル調査でも、例えばアクリルアミドのヘモグロビンアダクトであるとか、あるいはダイオキシン類のAhR活性なども、ばく露評価の一環として測定をしております。

ただし、バイオマーカーを用いる際には幾つか課題がありまして、まず、先ほど申しましたけれども、食事の寄与率が既知である必要があります。それから、体内動態が既知である必要もあります。また、生物学的半減期が短い物質については、個人内変動が大きい可能性がありまして、そういう物質等につきましては、個人内変動についての情報が必要であります。このような研究については、特に新規性がないとか、あるいは日本人特有のデータが必要であるとか、そういう結果は論文化しにくいであるとか、あるいは倫理的な困難性が高いであるとか、そのような困難性、課題がありまして、なかなか研究が進んでいないということも現状であります。

一方で、汚染物質の場合は、バイオマーカーを用いた疫学研究が比較的多くございます。つまり、血中濃度あるいは尿中濃度と健康影響の関連性が解析されている疫学研究が多くて、その場合に、血中濃度あるいは尿中濃度から食事時の濃度に換算することがリスク評価では必要になってまいります。

また、先ほども申しましたけれども、汚染物質の体内動態に関する情報は、疫学研究の結果を用いてばく露まで持っていくということ等にも必要ですし、その後のばく露評価にも必要になってくるということになります。

これは米国科学アカデミーが出している教科書にあるものを改変して持ってきておりますが、バイオマーカーの特性を示したものであります。少しこの表は見にくいのですが、一番下のレ点が入っているところを見ていただいて、2番目の「バイオマーカーはばく露の指標となる」というところにレ点が入っているものを見ていただきますと、バイオマーカーのグループとして、グループⅢとⅣとⅥとⅦが該当するというふうに見られると思います。そこで絶対に必要な条件として何が書いてあるかといいますと、まず第1に必要なものとしては、再現性が可能なサンプリングや分析方法がきちんとあること。これは当然だと思えますけれども、それに加えて、バイオマーカーがばく露の指標になるためには、バイオマーカーとばく露の関係が、実験動物あるいはヒトで確認されているということが重要であります。これも先ほど申し上げましたけれども、こういう研究は非常に少ない状況がありまして、今後こういう研究を特に日本人できちんとしていくことが重要になります。

測定値の信頼性についてになります。ここに数式を載せておりますけれども、 x_{ij} とい

うのは、個人の i という人が j 番目に測った測定値ということになります。これは全体の平均値から、その個人がどのぐらいずれているかということと、それから、何回目かに測った結果がまたそれからずれているかということの両方に関係しています。 r_i というのは個人間のばらつきであって、 c_j というのは個人内のばらつきと考えていただいてよいと思います。

その度合いを示すのが、よく用いられているのが級内相関係数、ICCと言われているものです。この計算はここに示すとおりですけれども、下に例を載せております。ICCが非常に高いと、個人内の変動は少なく、個人間の変動がそれよりも大きいために、個人間の差を見ることが容易になりますけれども、ICCが低い場合、隣の場合ですけれども、これは個人内のばらつきが個人間のばらつきと同じぐらいにあるので、どちらが大きいのかを評価することが非常に難しいということになります。

こちらにICCの実例を挙げております。幾つかは日本人の結果もございます。これは特に東大の吉永淳先生のところで実施された結果になっておりますけれども、例えばビスフェノールAであるとか、それから無機ヒ素であるとかは、ICCが非常に低い状況になっております。一方で、ベンゾフェノンであるとか3-PBA、農薬の代謝物であるとか、こういうものはある程度ICCが高いということになっております。

このスライドは1つ間違いがありまして、一番下の0.75とICCが逆転しておりまして、申し訳ございません。その点、御修正ください。

ICCが低いとどうなるかということにつきましては、次のスライドに示しております。

ICCが低い場合には、先ほど申しましたように、個人内のばらつきが非常に大きくて、個人間の比較ができないということがございます。そのときに1つ解決する方法としましては、サンプリング回数を多くすることがございます。それによって個人内のばらつきを考慮した上で、個人間のばらつきを評価することができます。ただし、こちらにシミュレーションで示しておりますけれども、ICC 0.75をまず達成するために、それぞれのICCでどのぐらいのサンプリング回数が必要かということになります。例えばICCが0.5であれば、3回サンプリングすればよいということが分かりますけれども、ICCが0.1とか0.2であれば、10回以上あるいは20回以上サンプリングが必要になってきます。このような研究はほとんどありませんので、ICCが低い物質に関しての測定値の信頼性ということには非常に注意が必要になります。

また、測定値自体の信頼性にプラスしまして、ICCによって疫学結果にバイアスがかかるということもあります。これは理論的に考えられておりますけれども、例えば真のオッズ比が2であった場合に、ICCが0.1になりますと、観測されるオッズ比が1.07というふうに減弱してしまう可能性があります。これが、ICCが低い場合には疫学結果を解釈するとき非常に重要になってまいります。

ここからは、左打ち切りデータについて御説明をいたします。先ほど鈴木先生よりも御説明いただきましたけれども、鈴木先生の御説明の中で分布推定をする際に注意すべき事

項について御説明いただきました。私のほうでは、加えて、そのデータを利用して、次に計算をやっていくと。例えば疫学研究でばく露と影響の関連を見ていくであるとか、あるいはリスク評価に使うとか、そういう場合にどういう考慮が必要かということについて御説明をいたします。

左打ち切りの値についてですけれども、検出下限値と定量下限値というものがございませぬ。検出下限値というのは、ゼロあるいはバックグラウンドと区別できる最小値であると基本的には考えられています。ただし、算出の方法が様々ありまして、統計学的な算出方法もあれば、経験則に基づいたものもありまして、どちらを用いられているのかということにも注意が必要です。定量下限値というのは、大小を区別できる最小値であると基本的には考えられているのですけれども、これも算出の仕方は様々で、経験則に基づく算出法では、この定義が成り立たないものもございませぬ。

EPA、特に水道の分野では、最近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されています。

この検出下限値の選び方、あるいは特定の検出下限値を用いた評価の仕方によっては、評価したいものがきちんと評価できないということがございませぬ。右の図では、LOD1というのは一般対象、一般市民の中のバイオマーカーの違いについては見ることができますけれども、LOD2では、これは一般人には適していないLODになります。この場合は、職域でのばく露の評価には用いることができるけれども、一般人の評価には用いることができない。そのようなLODになりますので、この辺りは非常に重要になってまいります。

検出下限値につきましては、統計学的な算出法、これはIUPACの推奨方法でございませぬけれども、こちらは真のブランク、ゼロと考えられるもの、あるいはバックグラウンドと統計学的にどのぐらい差があれば違いがあると言えるかということになります。これは下の図で示していますけれども、 α エラー0.05と β エラー0.05、これを両方満たす点を基本的にはクリティカルポイントと考えて、そこに当てはまる平均の値を検出下限値とするとなっています。 α エラーはゼロでないけれども間違っただけでゼロと言ってしまふ可能性、それから、 β エラーはゼロであるけれども間違っただけでゼロでないと言ってしまふ可能性ですけれども、これをある一定の値、この場合は0.05としていますけれども、こうなるように検出下限値を決めるということでもあります。

ただし、経験的な方法もいまだに多く用いられていまして、例えば平均的なノイズの3倍であるということ、これは、まあそのくらいでいいだろうという値でして、測定値にはこういうふうには機器のノイズが出てきますし、それから、バックグラウンドの物質のノイズが出てきますけれども、これの3倍以上であればいいだろうと。これは特に統計学的な考察はありませんので、どのような機器を用いて、どのような反応をするかによって、同じ試料を用いても違うような値になってきます。

定量下限値につきましても、こういう経験的な値が用いられることがありまして、特にノイズの10倍というものが分析の中では多く用いられていることもあります。また、検量

線の最低点を用いることもございます。当然、検量線の最低点以下というのは測れませんので、測っても信頼性がありませんので、そこを用いるということも行われていますけれども、これらは恣意的な決定の仕方になります。

そのような中で、EPAは、最近では、LCMRLと言われるようなもの、これは検量線の直線性を考慮した上で決定する定量限界値でありますけれども、その利用を推奨しています。古くはWindows 10以前でしか動かないようなソフトがあったのですが、最近ではこれがRにインプリメントされておりまして、新しくEPAから発出されております。

こちらがエコチル調査で用いている例でありますけれども、このように検量線を引くことによりまして、このプラスのところはLCMRLなのですけれども、最低の検量線よりも高いところにこれを決めることができます。このようにして直線性を考慮した定量下限値を決めることもあります。

さて、その検出下限値や定量下限値で打ち切られたデータをどう扱うかということが次の課題であります。ばく露評価の場合は、左打ち切りというのは意味のある情報であります。これは低いということの意味しておりますけれども、どのぐらい低いのかということをもどのような方法で見つけるかというのは、目的に応じて設定する必要があります。特に確率論的に処理をする場合にも重要になりますし、これは鈴木先生がおっしゃいましたけれども、それから、今後、先ほど申しましたけれども、健康影響の値と比べるような場合についても、非常に重要な状況になります。

現在では、幾つか統計学的方法が提案されておりまして、ここに挙げましたような方法がありますけれども、特にこの後、例をお示ししますけれども、フィッティングを用いたものであるとか、そういうものが現在推奨されております。

こちらは我々のグループが実施いたしました研究を御紹介いたします。エコチル調査で測定した有機リン系農薬代謝物の相関係数を用いてデータを生成しております。5物質あります。それぞれの定量率を用いて計算しています。ある物質は90%以上検出されておりますけれども、ある物質は50%以下の検出率になっております。まず、これらの物質の代表値と相関係数を用いてデータをシミュレーションで生成いたしまして、それぞれの検出率で左打ち切りをしました。それぞれを補完しておりますけれども、これを見ていただきますと、赤の点線とオレンジの点線は、ほとんどの場合において、黒の実線に即した結果になっております。ただし、30%程度の検出率になりますと、オレンジの点線は変な分布になっているのが見えると思います。

相関している物質のデータがある場合は、一番上のGibbsサンプラーを用いた方法で相関を考慮してあげると、30%程度の検出率でも、赤の点線が黒の上をきれいなぞっているのが見えると思います。

そのほかの補完方法、特にある一定の数字を用いた補完法では非常に悪い結果になっているのが分かると思います。

最後に、測定結果の不確かさについてのお話をさせていただきたいと思います。

これはWHOのガイドラインですけれども、測定誤差の種類としては、大誤差、偶然誤差、系統誤差というものがありまして、大誤差については、ここでは統計的な評価が不可能でありますのでお話をいたしません。統計的な評価ができるというのは偶然誤差と系統誤差でありますけれども、これらの誤差は、その下に書いておりますけれども、分析外の要因、分析前処理での要因、それから分析の要因として入ってまいります。

分析外の要因としましては、サンプリングや梱包や輸送や保管時に起こる要因。それから、分析前の処理として、サブサンプリングやサンプルの前処理、試料の調製によるもの。それから、分析自体の例えば抽出、クリーンアップ、濃縮等による誤差がございます。

これらの誤差、不確かさというのは伝播いたします。先ほど申しましたWHO/FAOのガイドラインでは、統合標準不確かさと相対不確かさというものが、このように算出できるとしております。Sは外的要因を表していきまして、Spはサンプルの前処理、Aは分析に伴う不確かさを示します。ちょっとここは数式で難しいですので、次に具体例を示したいと思います。

ここでまたFAO/WHOのガイドラインでは、プロセスの相対不確かさについて以下のように例示をしております。例えば植物由来食品のサンプリングについては、小型、中型の食品については26%から30%ぐらい、大型については36%から40%ぐらいを見込みなさいと言っています。ただし、MRL適合性検査ではゼロとすればいいですよということになります。これはMRL側に不確かさが含まれているからですけれども、動物由来の食品の場合はこちらと書いてあります。

それから、サンプル前処理、標準値を示すことはできないけれども、分析者は8%から10%以下にするように努力すべきと言っています。

分析に係るものは、機関内再現性は一般的にこの濃度であれば16%から53%、平均機関間再現性はこの濃度であれば25%と示しています。

これらの例を用いて具体的に計算してみたいと思います。分析前の不確かさをゼロ%として、分析前処理を10%、分析の不確かさを25%と仮定した場合には、統合した不確かさは0.27、27%になります。ここで動物性のものであるかを仮定して、分析前を10%、それから、分析の不確かさが大きい場合の50%にした場合は、統合した不確かさが0.52になります。この下に図示していますように、この統合不確かさが0.27の場合と0.52の場合では、ばく露評価を行った後のリスク評価を行う際に、不確かさの大きさによって、リスク評価に影響する可能性があります。したがって、不確かさがどう伝播しているのかということの評価することは非常に重要になります。

最後になりますけれども、発表をまとめたいと思います。

寄与率及びバイオマーカーとばく露の関係性が分かっている場合は、バイオマーカーを用いた食品からのばく露推計が可能になります。特に、今後バイオマーカーのデータの整備が日本で進むということが期待されておきまして、バイオマーカーからのばく露評価が可能になるということも期待されておきまして、したがって、次に述べますようなりサ

一チギャップを解消していくことが非常に重要になります。

バイオマーカーをばく露推計に用いるためには、食事の寄与率であるとか、体内動態であるとか、個人内変動であるとか、複数回サンプリングの結果であるとか、このようなデータが必要になってまいります。今後このような研究が非常に重要になってくるだろうと考えております。

また、測定の信頼性であるとか、不確かさの伝播についても注意が必要でありまして、リスク評価の際にも重要でありますけれども、これらは研究デザインを立てる際にも重要になりますので、注意が必要になってきます。

本発表に関しては、開示すべき利益相反はありません。

また、本発表は、私個人の考えや意見が含まれておりまして、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。

以上になります。ありがとうございました。

○朝倉座長 中山先生、詳細にどうもありがとうございました。

続きまして、資料4「器具・容器包装に由来する化学物質のばく露量推定」を御覧ください。名古屋市衛生研究所の六鹿元雄先生からは、器具・容器包装に由来する化学物質のばく露評価について御発表いただきたいと思っております。

六鹿先生、よろしくお願いたします。

○六鹿専門参考人 名古屋市衛生研究所、六鹿でございます。

私からは、器具・容器包装からのばく露量推定の簡単な算出方法と、それらの数値の精緻化に関しての課題点というところを紹介していきたいと思っております。

器具・容器包装からのばく露に関しましては、農薬であるとか添加物とはちょっと違った部分がございます。それらに関しては、食品中にどれぐらい含まれるか、その食品をどれぐらい摂取するかということではばく露が算出できるわけですが、器具・容器包装の場合は、直接それらのものを食べるわけではございませんので、そういった容器包装から食品に化学物質が移行するプロセスが存在しますので、その移行量を求める必要がございます。ですので、左側に書いてございますけれども、器具・容器包装からのばく露量を算出するには、器具・容器包装から食品への移行のプロセスを考慮する必要があるという点がほかのものと異なっています。

器具・容器包装のばく露量の流れでございますけれども、評価対象物のばく露量を求めたいということになると、まず食事の濃度を求めなければいけない。食事というものは多様な食品の混合でございますので、個々の食品の中の濃度を求めなければいけない。つまり、食品への移行量を求めなければいけないということになります。しかし、食品は多種多様でございますので、容器包装の場合は食品擬似溶媒への溶出量を求める溶出試験を実施しております。

ですので、最終的なばく露量を求めるときは、下から上という逆をたどっていく形になります。まず食品擬似溶媒を用いた溶出試験の結果から、食品への移行量に換算する必

要がございますけれども、先ほども言いましたけれども食品は多種多様でございます、器具・容器包装の使用条件も異なります。そのため、溶出量から以降量を推定する際に、それらを個々の食品に合わせてやっていると非常に大変だということで、この右側に書いてございますように、一定の条件下で溶出試験を行って、得られた結果から食品への移行量を算出するというところでございます。具体的には、食品擬似溶媒、接触面積、接触温度、接触時間のある程度決めて、その条件で得られた溶出量から食品への移行量を求めるという形を取ってございます。

こちらは食品健康影響評価指針で定められている溶出試験条件を示してございます。上半分、緑色のところが食品区分と食品擬似溶媒の対応になってございます。食品区分としましては、通常の食品、乾燥食品、酸性食品、酒類、乳製品、油性食品というように分類されておりまして、それぞれに対応した食品擬似溶媒は右側に示されております。

下の青い表は、食品擬似溶媒に応じた溶出試験における溶出温度と時間を示してございます。溶出温度と時間は大きく2つに分かれまして、高温・短時間での使用条件を模したものと、低温・長時間を模したものになります。高温・短時間に関しましては、その使用温度が100度を超える場合と、70度から100度の場合、それと70度以下の場合ということで、その使用条件に応じてどれか1つを選択することになります。さらに、それとは別に、低温・長時間として、40度・10日間の溶出試験も行うということになってございます。

次に、食品の移行量から食事中濃度への換算になります。右側に示してございますように、移行量から食事中濃度への変換に関しましては、消費係数(CF)と食品区分係数(DF)という2つの係数を主に使って換算いたします。

消費係数はCFと略しておりますけれども、特定の種類の材質に接触する食事量の割合を推定して得た係数でございます。全体の食事の中で何%がその材質に接触するかという値でございます。

その次の食品区分係数は、DFと略してございますけれども、こちらは特定の食品区分の食品に用いられている器具・容器包装の割合を、材質の種類別に推定して得た係数となっております。つまり、この材質の容器包装は、食品の分類ごとにそれぞれ何%のものに接触しているか、使用されているかというものを示したものでございます。これらの数値は、いずれも器具・容器包装の使用実態から算出された値となっております。

こちらは健康影響評価指針にも掲載されている消費係数と食品区分係数を示したものでございます。合成樹脂グループとして、グループ1から7までの7種類に分かれてございまして、それぞれに消費係数が設定されてございます。グループ1とグループ3、グループ4が0.05となっておりますけれども、この0.05は最小値として設定した値ですので、実際には0.02とか0.01とか、もう少し低い数字になってございます。

その右側、食品区分係数(DF)が記載されてございます。通常の食品、酸性食品、酒類、乳等、油脂類ということで、それぞれに数値が設定されてございます。

これらの値を用いて、上の緑色の部分に示されておりますような形での計算を行ってお

ります。先ほど説明した移行量にそれぞれの食品区分係数を掛け合わせまして、5種類の食品区分がございますけれども、これらを合計した値に消費係数（CF）を掛けます。必要に応じて減算係数を掛けましたものを食事中濃度としております。

こちらは食事中濃度の算出の具体例を示しております。グループ5を参考にしております。一番左側、食品区分が5種類ございますが、それぞれ食品擬似溶媒が異なっておりますので、5回溶出試験のデータが必要になります。さらに溶出試験、高温・短時間と低温・長時間の2種類がございますので、特段の使用制限がない場合は、5区分×2条件ということで10個のデータが必要になってくるわけでございます。

溶出試験で得られた溶出量を単位面積当たりの溶出量に換算いたしまして、高温・短時間の結果と低温・長時間の結果のどちらか高い値のものを使って、その次の最大移行量（Q）を求めることとなります。

こちらの換算にあたりましては、食品1kgが600平方センチメートルの器具・容器包装に接触すると仮定して、移行量に換算いたします。ですから、高い値に単純に600を掛け、単位を合わせるとこのような作業を行ってございます。

この得られた最大移行量に対しまして、それぞれの食品区分係数を掛け合わせるという計算をいたします。このとき使用されない食品区分に関しましては、この区分係数はゼロとして計算します。つまり、この場合は溶出試験の結果は使用しないこととなりますので、こういう場合はその区分の溶出試験はそもそも不要であるということになります。

一番右側に、 $Q \times DF$ という掛け合わせた値が出てきますけれども、これらの値を合計いたします。合計値がこの場合は0.136になるのですけれども、こちらに消費係数、グループ5の消費係数が0.25でございますので、この場合は0.25を掛け合わせたものがグループ5の食事中濃度ということになりまして、このケースだと0.034mg/kgとなります。

これはあくまでもグループ5の食事中濃度でございますので、ほかのグループ1やグループ2でも同じ物質は使用しますという場合には、それぞれのグループごとにこのような食事中濃度を求めまして、これらを合計したものが累積の食事中濃度という形になります。

得られました食事中濃度を使いまして、階層的アプローチによるリスク判定というものを器具・容器包装では行ってございます。これは日本特有のものではなくて、アメリカFDA、欧州連合EFSAでも行われているものでございます。日本、アメリカ、欧州連合ともに、真ん中にありますけれども、0.05mg/kgよりも低い場合は、基本的には遺伝毒性のみでよいと。これを超えると、亜慢性毒性の結果でありますとか、各種毒性、慢性毒性、そういったもののデータを要求して、リスク判定をするという形になってございます。

0.05で区切ってございますけれども、0.05よりも低い場合は、TTC値（毒性学的懸念の閾値）を活用したリスク判定と、それを超える場合は、各毒性から得られた参照用量とばく露量を比較してのリスク判定という形になります。

遺伝毒性ですとそこまでデータを集めるのは難しくないのですけれども、亜慢性毒性、慢性毒性となってくると、データを取るのに費用も時間もかかるということでございます

ので、まずは保守的な食事中濃度を推定して、これが0.05mg/kg以下であれば遺伝毒性のみを確認すればいいと。これを超えているような場合には、まずその食事中濃度を精緻化して、本当にそれが0.05mg/kgを超えるかどうか確認するというような形を取ってごさいます。

亜慢性毒性とか慢性毒性が必要になってくると、食事中濃度からばく露量を換算することになりますけれども、これはほかの分野と同じように、国民の平均体重でありますとか、国民健康・栄養調査の結果を使って、食事中濃度からばく露量に換算するという形になってごさいます。

ただ、ばく露量推定は各段階でもこのような問題点がごさいます。その辺りの精緻化の方法と併せて御紹介していきたいと思ひます。

まずは溶出量から移行量への換算でごさいます。こちらは先ほどと同じスライドになっています。

このスライドは、器具・容器包装からのばく露を求める際に、どれだけ複雑かということを示したのになつてごさいます。これまでいろいろな先生方が説明されてきた部分に関しましては、何を食べましたかというようなデータをお集めになっておりましたが、容器包装に関しては、それだけの情報だと足りないということでごさいます。一番左の絵を見ていただくと分かると思うのですが、カレーを食べましたというデータだけだと、カレーにもいろいろな容器包装の形態がごさいまして、同じ食品でも容器が異なれば入っている物質が異なります。つまり、食品への移行物が異なる。ばく露される物質が異なるということになります。真ん中にありますけれども、例えば同じ容器包装でありましても、内容物が異なると移行量が異なるということも考えられます。さらに、同じ容器包装、同じ食品であっても、どのように温めたかというような使用条件が異なれば、移行量が異なってくるということで、容器包装からの正確なばく露量を求めようとすると、かなり膨大なデータが必要になってくるということになります。また、どの製品にどのような物質が含まれているかといったものに関しては、企業秘密になるようなケースが非常に多いということで、そういった情報の入手が難しいような場合が多々あるということも1つの課題となつてごさいます。

こちらは溶出試験を行う際に、溶出量に関与する要因となつてごさいます。こちらでは8つ要因を示してごさいまして、対象物質がどのような性質を持っているかは、食品にどれくらい移行しやすいか、製品中での移動速度に関与してきます。2つ目が、対象物質が含まれる材質です。どのようなポリマーに入っているかということです。3つ目が、製品の厚さです。4つ目が、その対象物の含有量、どれくらいの濃度で含まれているか。5つ目が、対象物質が含まれている材質の形状、製品がどのような形態になっているか。これは食品との接触面積にも関与してきます。6つ目が、接触する食品の種類でごさいます。水溶性の食品なのか油性の食品なのか、酸性の食品なのかということでも物質の移行量が変わってきます。7つ目が、食品との接触時間。8つ目が接触の温度でごさいます。

こういったものは製品ごとに全部ばらばらでございますので、本来は製品ごとに試験しなければいけないのですが、そういった試験は非常に煩雑になってきますので、代表的な条件を設定した溶出試験を実施しているという状況でございます。

ですので、先ほどの条件を一個一個、実際の条件に当てはめて溶出試験を行えば、精緻化は可能ではあるのですが、先ほど言いましたように、使用条件は製品ごとに異なるというところと、容器包装であれば使用条件はある程度限定されますが、器具では、いろいろな食品に接触したり、いろいろな使い方をすることで特定の条件が設定できないということがございます。あと、移行量というのは微量である場合が多いですので、食品の中の分析を行うのは非常に煩雑であったり、定量下限が高くなったりしてデータが得られないケースがございます。それと、当然ながら未使用の容器を使う必要がございますけれども、なかなかそういったものの入手が困難であるということ。使用状況によっては100度を超えるような高温での試験が必要となったり、数年かかるような長期での試験データが必要になってくる場合もあり、現実的ではないというところではあります。

こういった問題があるのですが、昨今ではシミュレーションソフトも市販されており、コンピューター上で移行量の予測が可能というようなケースもございます。こういった予測値を活用することも可能な状況になってきております。

次に、食品への移行量から食事中濃度への換算でございます。CF、DFという係数を使ったものになってございます。

先ほど御説明しましたように、移行量に食品区分係数を掛けまして、合計した後にさらに消費係数を掛けて、必要に応じて減算係数を掛けて食事中濃度を求めるというような計算方式になってはございますけれども、先ほど説明しましたように、実際の使用条件とは異なるような条件で試験するケースが多いということで、その条件は保守的な条件が設定されているということで、移行量自体が保守的なものになっております。それに加えて、DF、CFという数字に関しましても、それぞれ食品区分内もしくはグループ内の全ての製品に対象物質が使用されているということを想定した係数になっております。

ですので、この計算式で得られる食事中濃度といいますのは、ワーストケースに近い値になっております。ただ、実際には、対象物質の使用範囲が限定的であったりする場合も多いので、この得られた食事中濃度はかなり保守的な値になっております。

こういった保守的なものを何とか精緻化できないかというところではございますけれども、対象物が使用される製品の種類や生産量等の詳細な情報を集めれば、減算係数（RF）を使って、DFやCFを補正して、ばく露量を精緻化することが出来ます。ただ、精緻化には製品の原材料に関する情報が必要なのですが、企業秘密である場合が多いということと、容器包装の製造には多くの事業者が関わっておりまして、サプライチェーンが非常に長いというような部分がございますので、関わっているいろいろな事業者にヒアリングをしなければいけないというところで、なかなか難しいケースもございます。

ですので、どうしても必要な場合のみ、限定された物質についてこういった調査を行っ

て、その得られた情報での精緻化を行うということになるかと思えます。

食事中濃度の算出方法に関しましては、欧州連合、アメリカ、日本でそれぞれが異なっております。この異なっている理由は、規制されているポジティブリストの体系が異なっているため、それに合わせてそれぞれ独自の算出方法が設定されています。ポジティブリストにどれだけ自由度があるかというところで、自由度があればあるほど幅広いものに使われるということで、食事中濃度の算出方法も保守的な方法が必要になります。

こちらは溶出条件の違いでございます。これも欧州連合、アメリカ、日本で異なっておりまして、こちらは食事中濃度の算出方法に合わせて、必要なデータを求めるという形で設定されております。

最後、食事中濃度からばく露量を求める必要があるときは、こういった算出をする必要があるのですけれども、こちらにも多少問題点がございまして、参照用量などと比較する場合にはばく露量を求める必要があるのですけれども、器具・容器包装の場合、工業品でございますので、食事以外からのばく露源も存在しております。また、食品成分や添加物と同じような物質が使われるケースがございます。こちらは経口ばく露でございます。あと医薬品、化粧品なんかは経口ばく露、経皮ばく露というものがあります。

器具・容器包装の場合は、先ほど言いましたように工業品でございますので、家庭用品であったり建築物の原材料と同じものが使われているケースがあり、こちらに関しては、経皮、経気道というようなばく露があります。

さらに環境です。空気、水、土壌に存在する物質と同じような物質が容器包装の原材料として使われる場合もあり、こういった場合には、経皮、経気道というようなばく露源が存在します。ただし、家庭用品、環境とかを含めた包括的なリスク評価をするのは非常に難しい部分があるかと思えます。

以上をまとめますと、器具・容器包装からのばく露量を算出するには、器具・容器包装から食品への移行のプロセスを考慮する必要があります。

その次に、規制内容に応じた保守的なばく露量を推定しまして、リスク判断を行います。必要に応じてばく露量等の精緻化を実施するという形になります。

器具・容器包装に由来する物質のばく露量の精緻化には、膨大なデータが必要となる場合がございますけれども、なかなかその詳細なデータを入手することは難しい場合が多いということがございます。

最後ですけれども、食事以外からのばく露源も存在しますが、そのばく露経路は非常に多様でございますので、それらを含めた包括的なリスク評価は困難な状況にあるということでございます。

簡単ですけれども、以上でございます。

○朝倉座長 六鹿先生、ありがとうございました。

ただいまより質疑応答に移りたいと思えます。15分ほどとお聞きしておりますけれども、先生方のほうから御質問ございましたらお願いいたします。

お願いいたします。

○渡邊専門参考人 国立衛研の渡邊でございます。

まず1つ、龍田先生にお伺いしたいのですけれども、陰膳調査をするときの協力者のリクルートはどのようにされたのか、教えていただけたらと思います。

また、年齢のいかない子供たちのメチル水銀ばく露量を調査した結果として、一部 Health-based guidance valueを超過するような例が認められたということですが、これは収集された陰膳の内容として、例えば大型の赤身魚等が含まれていたことが、この Health-based guidance valueを超える分析値、ばく露量が得られたということの解釈でよろしいでしょうか。

○龍田専門委員 ありがとうございます。

協力者のリクルートに関してなのですけれども、調査地域の中で広告を配布したり、新聞に公告を載せたり、ホームページという形で紹介をさせていただいて、御興味のある方にお声がけをいただきました。それから、お友達づてという形で広まったりとか、幼稚園や保健所でお配りいただいたり、離乳食教室というのを各自治体でやっておられましたので、その自治体に行って説明をさせていただいて、御同意いただいた方に御協力いただいたという形になります。

○渡邊専門参考人 御回答いただきありがとうございます。食事記録もそうなのですけれども、代表性のあるような結果を得るために、どのようなリクルートを行うのかということとはとても大事なポイントかと思われましたので、質問させていただきました。ありがとうございます。

○龍田専門委員 ありがとうございます。

そして、2つ目のメチル水銀の摂取量が高いお子さんに関してなのですけれども、私たちは何を食べてきたのかというようなことを簡単にメモを取っていただいております。その中では、やはり魚の摂取があるお子さんがメチル水銀の摂取量が多いということは間違いのないと思っています。

○渡邊専門参考人 ありがとうございます。よく分かりました。

○龍田専門委員 ありがとうございます。

○朝倉座長 ありがとうございます。

ほかに御質問ある方はいらっしゃいますか。お願いします。

○祖父江委員 龍田先生、今の関連なのですけれども、陰膳調査をする際に、食事記録というのは取るのですか。

○龍田専門委員 ありがとうございます。今回は、私たちの調査では、できるだけ対象者の方々に協力をしていただき、ちゃんと3日分のお食事を24時間取っていただくということに重きを置きたかったので、食事記録は何を食べたかという、お魚なのか、カレーであればジャガイモ、ニンジン、タマネギとかというような具材は書いていただいていたのですけれども、その程度の記録を取っていただいたという形になります。

○祖父江委員 陰膳をする場合に、通常はどうですかね。ほかの調査では、負担のことを考えると、確かにあまり推奨されないでしょうけれども、何を食べたかとか、あるいは秤量するとトータルの重量との合致とかが分かると思うのです。

○龍田専門委員 それを目的としている研究とかでは、やはり何を食べているかとか、その中に何が入っているかとかいうようなところまで細かく聞いていて、どれだけ信頼性があるかというようなものを算出しているデータもあると私は理解しております。ただ、今回の私たちのデータでは、そこまで重要視しなかったという形になります。

○祖父江委員 分かりました。

○朝倉座長 ありがとうございます。

ほかはございますか。お願いします。

○吉成専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の吉成です。

鈴木先生に御質問があるのですが、二次元モンテカルロシミュレーションというのが、ちょっと私はかなり新しい感じで興味があるのですが、先生のスライドの24ページの表がありまして、平均値とSDで、平均値という値があってそれにプラスマイナスがあって、SDにもプラスマイナスがあるというのがちょっと理解できなくて、例えば平均値のほうの1群の 0.113 ± 0.020 というのは、どんな仮定で求められたというのを教えていただけますでしょうか。

○鈴木専門参考人 国立医薬品食品衛生研究所の鈴木です。御質問ありがとうございます。

イメージとしては、その前の23枚目のスライドを見ていただけると分かりやすいかなと思うのですが、右下のところに線がたくさんあるかと思えます。その一つ一つの線から平均値と標準偏差が計算できます。なので、このシミュレーションの場合だと、2,000個の平均値、2,000個の標準偏差が計算できているので、その2,000個の平均値の平均値と、平均値の標準偏差というのが計算できるような形です。なので、同様に、標準偏差も2,000個あるので、標準偏差の平均値と、標準偏差の標準偏差が計算できるという形なので、推定の不確かさ、パラメーターをいろいろ変えたときに平均値であったりとか、標準偏差がどれぐらいばらつくといった形で推定できるのかを表しているようなものかと思えます。

以上です。

○吉成専門委員 ありがとうございます。もう少し考えさせてください。

○朝倉座長 ほかはございますでしょうか。お願いします。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

今の吉成先生からの質問について、補足で質問させていただきたく存じます。一次元の確率論的な推定をする場合は、そもそも食品中の濃度側のデータと食品の消費量側のデータ、鈴木先生が喫食量とおっしゃっていたデータの両方に分布があるということだったと思います。これが二次元で平均値と標準偏差にそれぞれ分布があるとなったときの平均値と標準偏差の分布というのは、喫食量と濃度を掛け合わせたばく露量の平均値と標準偏差に分布があるとみなすのか、それとも食品の喫食量と濃度のそれぞれの平均値と標準偏差

に分布があるとみなすのか、その辺りが混乱してしまったので、もしよろしければ補足いただけますと幸いです。

○鈴木専門参考人 実際には喫食量も濃度も分布があると想定しています。そこは一次元でも二次元でも同じだと思うのですけれども、二次元の場合には、平均値とか標準偏差自体にも推定のばらつきがあるだろうということで、乱数を発生させる前の段階で分布があると想定をする感じです。なので、実際には二次元モンテカルロシミュレーションでも一次元でも喫食量と濃度はそれぞれ分布を発生させています。

○藤原評価専門官 二次元でいうところの平均値が幾つかあるといったときの平均値は、ばく露量になったもののでしょうか。

○鈴木専門参考人 そうですね。なので、濃度とか喫食量の平均値自体も複数あるという形です。というのは、実際のデータは限られていますので、喫食量は比較的、推定の不確かさというのはあまりないですけれども、濃度のほうはサンプルサイズも少なく、その中に不検出も多いとなると、平均値自体が、例えば10となったとしても、10という推定値自体の不確かさがあるので、それに対して、例えば9とか12という複数の推定値を使って乱数を生成させるというイメージになります。

○藤原評価専門官 ありがとうございます。

○朝倉座長 ほかはいかがでしょうか。お願いします。

○頭金委員 委員の頭金です。

六鹿先生にお聞きしたいのですけれども、今日の御説明で、器具・包装容器に由来する化学物質のばく露量推定の考え方についてよく理解できました。今日御説明いただいたのは、器具・容器包装を構成する材料、材質に由来する化学物質と理解したのですけれども、例えば不純物のリスク評価については、どのように考えればよろしいのでしょうか。器具・容器包装に由来する不純物が当然ある程度入ってくると思いますが、これについては同じような考え方でばく露量評価をするのか、それとも、汚染物質のようなばく露量評価を考えていくのか、その辺について基本的な考え方があれば、教えていただければ幸いです。

○六鹿専門参考人 まずその対象となる不純物が、どういった性質を持って、どういった理由でそこに存在しているのかということにもよると思います。もうちょっと具体的に言うと、例えばある原材料の不純物として入っているような場合には、その特定の原材料に入っている不純物なのか、全般的にどうしても入ってきてしまうようなものなのかによって、ばく露量の求め方は変わってくると思いますので、そういったところからまず考えていかなくはいけないと思うのですけれども、求め方としては基本的に同じような計算方法になると思います。ですから、説明した中では、減算係数をどのように設定するかが非常に重要な点になるかなと思います。

○朝倉座長 ほかはよろしいでしょうか。大丈夫そうですか。

私から1つよろしいですか。鈴木先生にお聞きしたいのですけれども、トータルダイエットスタディについては、よくこちらの委員会で何かを審査するときに拝見することがあ

るのですが、これは食品群をまず分けて、それぞれの中に何が入っているかを見て、喫食量と掛け合わせるという形ですね。その喫食量というのは、日本人の代表値として1つしかないという形ですか。

○鈴木専門参考人 御質問ありがとうございます。

実際は地域ブロックごとに出しています。なので、計算のプロセスとしては、地域ブロックごとに喫食量の平均値を出して、それに従ってトータルダイエツト試料を今は10の地域で調製しています。有害元素は10地域です。なので、10地域ごとにそれぞれの地域の濃度と喫食量を掛けて、ばく露量を出して、その平均値を出しているという形になっていますので、日本全体の喫食量としては出していない状況です。

○朝倉座長 ありがとうございます。そうすると地域差は考慮されていて、例えば、お子さんとかというのはどうなっているのですか。

○鈴木専門参考人 喫食量は1歳以上の人の平均値を出しているのですが、国民全体の平均というのが算出の目的になっているので、場合によって、例えば鉛の場合であったりすると、全体のばく露量を計算した後に、カロリーベースに換算して1から6歳はこれぐらいのばく露量ですみたいな推定はしたりしています。

○朝倉座長 ありがとうございます。

お願いします。

○渡邊専門参考人 国立衛研の渡邊でございます。鈴木先生の前任としてこのトータルダイエツトスタディに携わっていた者として少し補足をさせていただきます。

先生の御質問にあったとおり、地域別の食品消費量集計をして、それに応じた地域別のトータルダイエツト試料を作成しばく露量を推定していますので、そういう点では、ばく露量の地域差は見られております。ただ、その地域差を見ることがこの研究の目的ではございませんでしたので、地域平均を算出後に全国平均のばく露量を推定しておりました。

また、1歳から6歳までの幼少期の子供のばく露量ということも、1歳から6歳児の食品消費量と食品構成比率を考えて、実際のトータルダイエツト試料を調製して、その分析の結果から求めたことがございます。その結果としては、主に言いますと、やはり幼少期は体重当たりの食品消費量がどうしても大きいものですから、全年齢平均のばく露量よりは、幼少期のばく露量のほうが高くなるという傾向が認められております。

以上です。

○朝倉座長 ありがとうございます。

ほかには御質問ございますか。大丈夫そうですか。

そうしましたら、こちらでよろしいですか。本日の審議は以上とします。

議事(2)その他について、事務局から事務連絡はありますか。

○藤原評価専門官 事務局でございます。

次回のワーキンググループの日程につきましては、座長とも御相談の上、決まり次第、先生方にお知らせいたします。

○朝倉座長　これで本日の議事は全て終了いたしました。御議論ありがとうございました。
以上をもちまして、第5回「食事由来の化学物質のばく露評価ワーキンググループ」を閉会いたします。どうもありがとうございました。