

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)



主任研究者 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)

分担研究者 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)



本日の内容

- わが国のアレルギー表示について
- 食物アレルギーにおけるPAL (precautionary allergen labeling) と、ED (eliciting dose)推計によるリスク評価の発展
- わが国の食物アレルギー患者における定量的リスク評価と食品表示基準の妥当性について

アレルギー表示

- 消費者が安全に、自主的・合理的に選択できるように、国は「**食品表示法**」を定めている
- **容器包装された**※加工食品にアレルギー表示が義務付けられている

○表示する必要性の高い食品：**特定原材料**

⇒表示を**義務**



○特定原材料に**準ずる**品目

⇒表示を**推奨**



- 原材料中の個々の総タンパク含量が一定（数 $\mu\text{g/g}$ 、数 $\mu\text{g/mL}$ ）以上の加工食品については、当該原材料を含む旨を記載しなければならない
- アレルギー表示は消費者に直接販売されない食品の原材料も含め、食品流通のすべての段階において義務付けられる

※外食や中食は食品表示法の関連法制の範囲外であり、容器包装に入れずに販売する場合や外食産業にはアレルギーの表示義務はない。

食物アレルギーに関連する食品表示の経緯

- 平成11年3月「食品の表示のあり方に関する検討報告書」取りまとめ
(厚生労働省食品衛生調査会表示特別部会)

- 平成13年4月 厚生労働省令を改正（食品衛生法）

⇒特定原材料 5品目（小麦、そば、卵、乳、落花生）、

<義務5・推奨19品目>

特定原材料に準ずるもの 19品目におけるアレルギー表示が義務付けられた

- 平成16年12月 推奨表示に「バナナ」を追加

<義務5・推奨20品目>

- 平成20年6月 表示義務に「えび」「かに」を追加

<義務7・推奨18品目>

- 平成25年9月 推奨表示に「ごま」「カシューナッツ」を追加

<義務7・推奨20品目>

- 令和元年9月 推奨表示に「アーモンド」を追加。

<義務7・推奨21品目>

「落花生」の表記を「落花生（ピーナッツ）」の表記に変更

※平成25年、アレルギー表示を管轄する制度は「食品衛生法」から、JAS法および健康増進法における食品表示規定を統合した「食品表示法」として設立。食品表示は消費者庁所管へ。

表示対象

アレルギー表示の対象

根拠規定	特定原材料等の名称	理由	表示の義務
食品表示基準 (特定原材料)	えび、かに、小麦、そば、 卵、乳、落花生 (ピーナッツ)	特に発症数、重篤度から勘 案して表示する必要性の高 いもの。	表示義務
消費者庁 次長通知 (特定原材料 に準ずるもの)	アーモンド 、あわび、いか、 いくら、オレンジ、カシュー ナッツ、キウイフルーツ、 牛肉、くるみ、ごま、さけ、 さば、大豆、鶏肉、バナナ、 豚肉、まつたけ、もも、や まいも、りんご、ゼラチン	症例数や重篤な症状を呈 する者の数が継続して相当 数みられるが、特定原材料 に比べると少ないもの。 特定原材料とするか否か については、今後、引き続き 調査を行うことが必要。	表示を推奨 (任意表示)

※食品中に原材料のアレルゲンが総タンパク量として数 $\mu\text{g/g}$ 含有または数 $\mu\text{g/mL}$ 濃度レベルのものが表示の対象となる。

※表示対象外

特定原材料および特定原材料に準ずるものの範囲は、原則として日本標準商品分類で指定されている範囲のものである。特定原材料等の28品目以外は法律の対象外であるため、28品目以外を原因アレルゲンとする食物アレルギーを有する者は加工食品を購入・摂取する際に注意が必要である。

表示の実際

- **特定原材料等の省略**

- ✓ 原材料名でアレルギーを表示すれば、添加物であらためて表示する必要はない

- **注意喚起表示**

- ✓ 「本品製造工場では〇〇を含む製品を生産しています」

- ※ 「入っているかもしれない」といった**可能性表示は認められていない**

- **表示の免除**

- ✓ 抗原性（アレルギー誘発性）が認められないと判断できる場合には、例外的に表示義務が免除される

- **表示違反や問い合わせ**

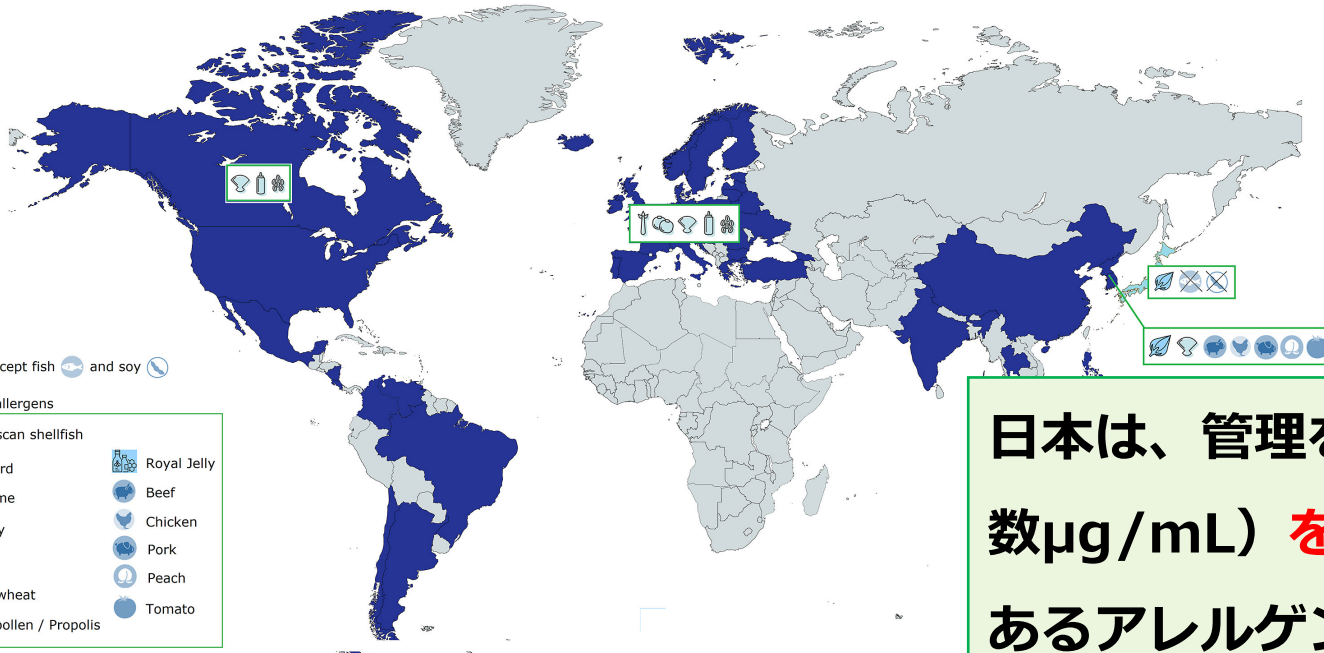
- ✓ 食品衛生法第 60条に基づく措置。食品表示の違反が疑われたら、最寄りの保健所もしくは消費者庁の食品表示対策室へ

諸外国における食品表示規制

precautionary allergen labelling
: PAL

・ アレルゲンリストは各国により異なる

(FAO / WHO合同食品規格委員会 : CODEX委員会)



Country	Regulations in place for mandatory labelling of specific allergens added as ingredients																	PAL regulated	Food service regulated						
	Codex Alimentarius allergens										Region specific allergens under regulation														
	Peanuts	Tree nuts	Egg	Milk	Soy	Fish	Crustaceans	Cereals w gluten	Sulphites	Wheat	Sesame	Celery	Mustard	Lupin	Molluscs	Buckwheat	Shrimp			Crab	Beef	Chicken	Pork	Tomato	
USA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	‡														PAL 規制	Some states
*ANZ	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•				•	•										•
Canada	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•															•
UK	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										•
EU	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										•
Switzerland	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								•		
Iceland	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										
Ukraine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										
Turkey	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										
North Macedonia	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										
GSO	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•										
Japan	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								•		
Saudi Arabia																									

日本は、管理を科学的に検証可能とし**厳密な基準**（数 $\mu\text{g/g}$ 、数 $\mu\text{g/mL}$ ）**を設ける**ことで、混入により含有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（precautionary allergen labelling, **PAL**）を**規制可能**としている**数少ない国の1つ！**

Malawi	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•														
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Baseggio Conrado A, et al. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods. A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2021 Dec;148(6):1515-1525.e3.

Fiocchi A, et al. Food labeling issues for severe food allergic patients. World Allergy Organ J. 2021 Oct 5;14(10):100598.

PALとは

“precautionary allergen labeling (PAL)” の例

Phrases

May contain ○○

May contain traces of ○○

○○ may be present

Not suitable for ○○ allergy sufferers

Manufactured on shared equipment with ○○

Packaged in a shared facility with ○○

May contain any allergen not present in the ingredient statement

Allergen may be present

「入っているかもしれない」可能性表示 をさす



PALとは

- 原材料として直接使用されていないものの、食品製造時に意図せずアレルギーが混入する可能性を消費者に提供する表示。
- 1990年代後半における食物アレルギーの患者数増加に伴い、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。
- 中小企業では多様な商品の生産を少ない設備で共有する必要があり、アレルギー混入の制御管理に対応困難な状況が生じやすい。

PALとは

例えば海外では、

- 米国のスーパーマーケットで販売される20,241の製品の17%にPALが存在した。多くがチョコレートキャンディー、焼き菓子、クッキー等だった。

Hefle SL, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. J Allergy Clin Immunol 2007;120:171-6.

- オーストラリアのあるスーパーマーケットに並ぶ食品包装の実に65%で何らかのPALが記載されていた。

Zurzolo GA, et al. Precautionary allergen labelling following new labelling practice in Australia. J Paediatr Child Health 2013;49:E306-10.

- PALを含む食品について当該アレルゲンの残留物が検出可能か調査したところ、多くの食品で含まれていないことも知られる。

Robertson ON, et al. Survey of peanut levels in selected Irish food products bearing peanut allergen advisory labels. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2013;30:1467-72.

⇒食品メーカーはPALを過剰に発信していると推測されている

PALによって何が問題となる？

規制されない表示は消費者に不必要な制限と混乱を招く

- PALのない商品を選ぶために、より多くの時間とコストを消費する
- 逆にPALを無視して、かえって症状誘発のリスクを負う行動を導く
- PALがなければ完全にアレルゲンフリーである、と誤解される
- PALがない商品であっても、臨床的に問題を来す相当量のアレルゲンが混入することが知られている
- 医療従事者もPALを含む商品の回避について相反する指導をしている

Turner PJ, Kemp AS, Campbell DE. Advisory food labels: consumers with allergies need more than "traces" of information. *Bmj* 2011;343:d6180.

Allen KJ, et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *World Allergy Organ J* 2014;7:10.

Allen KJ, Taylor SL. The Consequences of Precautionary Allergen Labeling: Safe Haven or Unjustifiable Burden? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:400-7.

Turner PJ, Skypala IJ, Fox AT. Advice provided by health professionals regarding precautionary allergen labelling. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:290-2.

PAL : 日本ではどのように設定された？

- 平成11年3月「食品の表示のあり方に関する検討報告書」取りまとめ
(厚生労働省食品衛生調査会表示特別部会)
- 平成13年4月 厚生労働省令を改正 (食品衛生法)**

平成13年厚労科研食品表示研究班 アレルギー表示検討会

「アレルギー症状を誘発する抗原量は総タンパク量として、一般的にmg/mL濃度レベルでは確実に誘発するといえるが、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度レベルでは誘発に個人差があり、 ng/mL 濃度レベルではほぼ誘発しないであろう」

(いわゆる日本の“微量の定義”)

⇒ 数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有レベルを検出可能な分析方法を確立
: ELISA法であれば検出限界の50~100倍

⇒ 特定原材料検出法 (ELISA法)
(国際的には、10ppmが日本の実質上の表示閾値として認知)

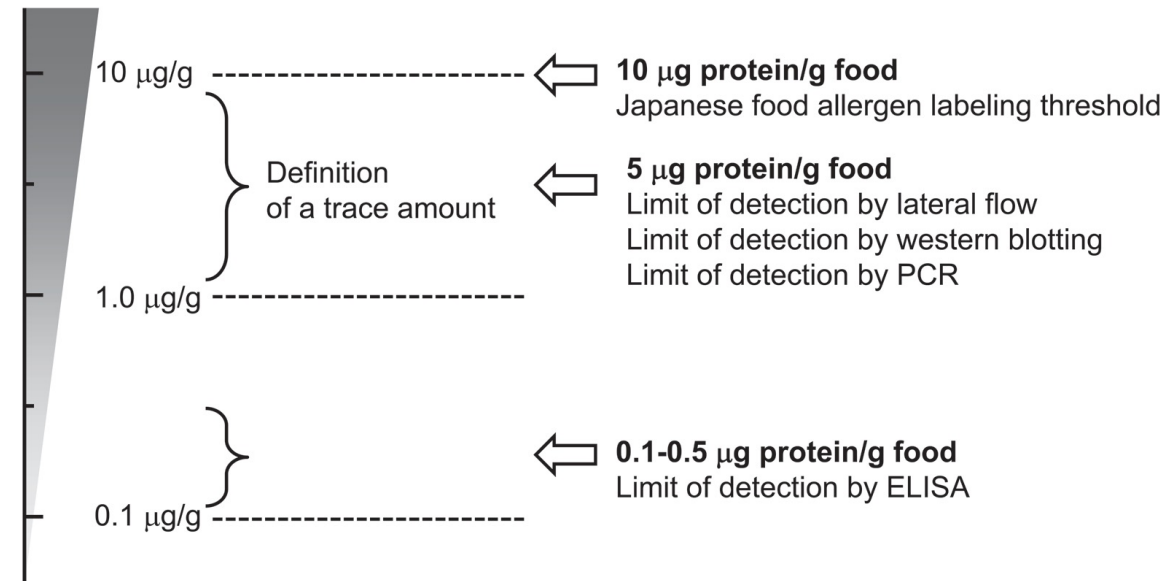


Fig. 3. Consideration of Japanese food allergen-labeling threshold

諸外国における近年の動向



1. Zuberbier T, et al. Proposal of 0.5 mg of protein/100 g of processed food as threshold for voluntary declaration of food allergen traces in processed food-A first step in an initiative to better inform patients and avoid fatal allergic reactions: A **GA²LEN** position paper. *Allergy*. 2022 Jun;77(6):1736-1750.
2. Turner PJ, et al.; **EAACI Taskforce** on Food allergen thresholds. "Too high, too low": the complexities of using thresholds in isolation to inform precautionary allergen ("may contain") labels. *Allergy*. 2022 Jun;77(6):1661-1666.
3. Roche I, et al. An international first: Stakeholder Consensus Statement for Food Allergen Management in Packaged Foods and Food Service for **Australia and New Zealand**. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Aug;10(8):2056-2065.

定量的リスク評価

- 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
- こうした微量の成分が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？
- アレルギー症状を誘発する最小閾値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る

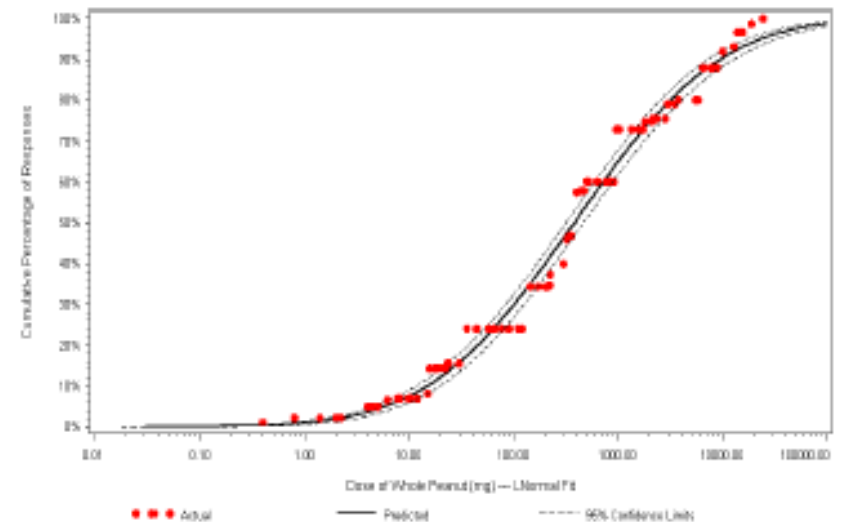
近年、有害物質等の曝露量とリスク評価には ベンチマーク用量の概念が用いられており 食物アレルギーへも応用されている

- 2002年 Taylorら 食物アレルギー集団におけるElicitin dose
をモデル化する概念を提唱
- 2007年 Crevelら 食物経口負荷試験に基づくED_pから導出さ
れるreference dose算出の基礎を確立
- 2012年 Allenら VITAL® 2.0の発表

食物経口負荷試験結果に基づき、

- 客観的症状のみ採用
- Interval-censoring survival analysis
- Benchmark dose approach

食物アレルギー集団における 用量反応（閾値分布）曲線



Taylor SL, et al. J Allergy Clin Immunol 2002;109:24-30.

Crevel RW, et al. Food Chem Toxicol 2007;45:691-701.

The Allergen Bureau's VITAL® (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling) Program. <https://vitalallergenbureau.net>.

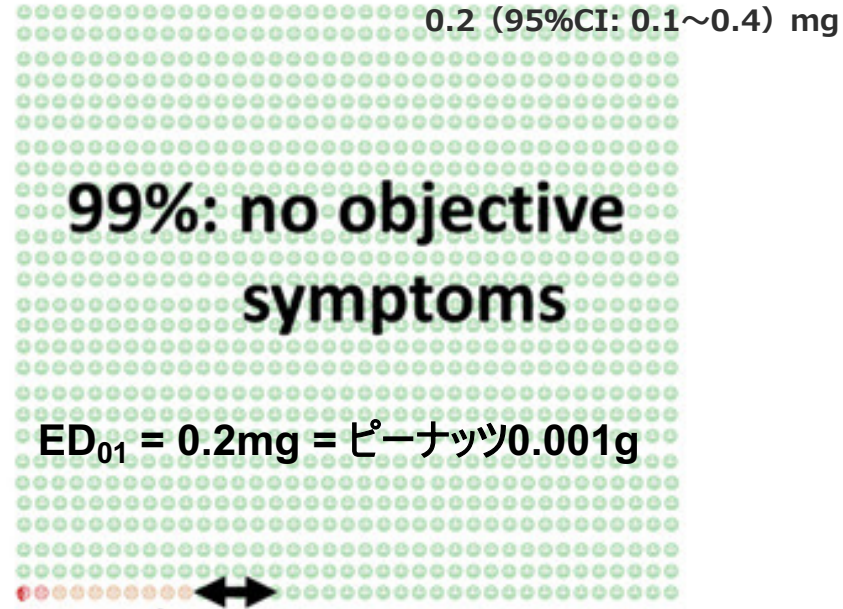
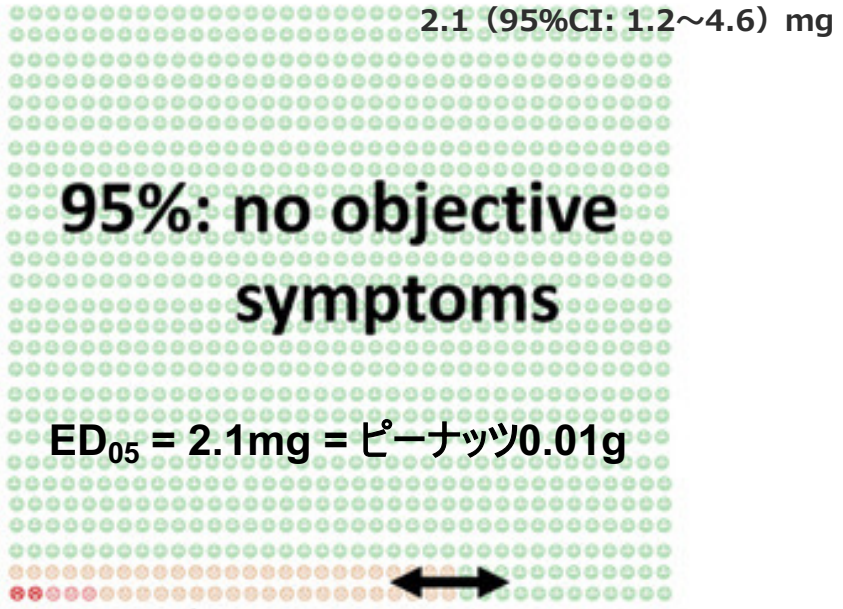
誘発用量 Eliciting dose - ED

ED_p = 当該食物のアレルギー患者集団の $p\%$ が症状誘発される曝露量 (mg)



ピーナッツED₀₅
ピーナッツアレルギー患者の5%のみが反応する量

ピーナッツED₀₁
ピーナッツアレルギー患者の1%のみが反応する量



2.4 per 1000 (95% CI 1.0-5.0) react with anaphylaxis

5%: objective symptoms
集団の5% : オレンジ色の部分

2.4% (95%CI 1.1 to 5.0%) of those with no objective symptoms might react on a subsequent occasion (and vice versa)

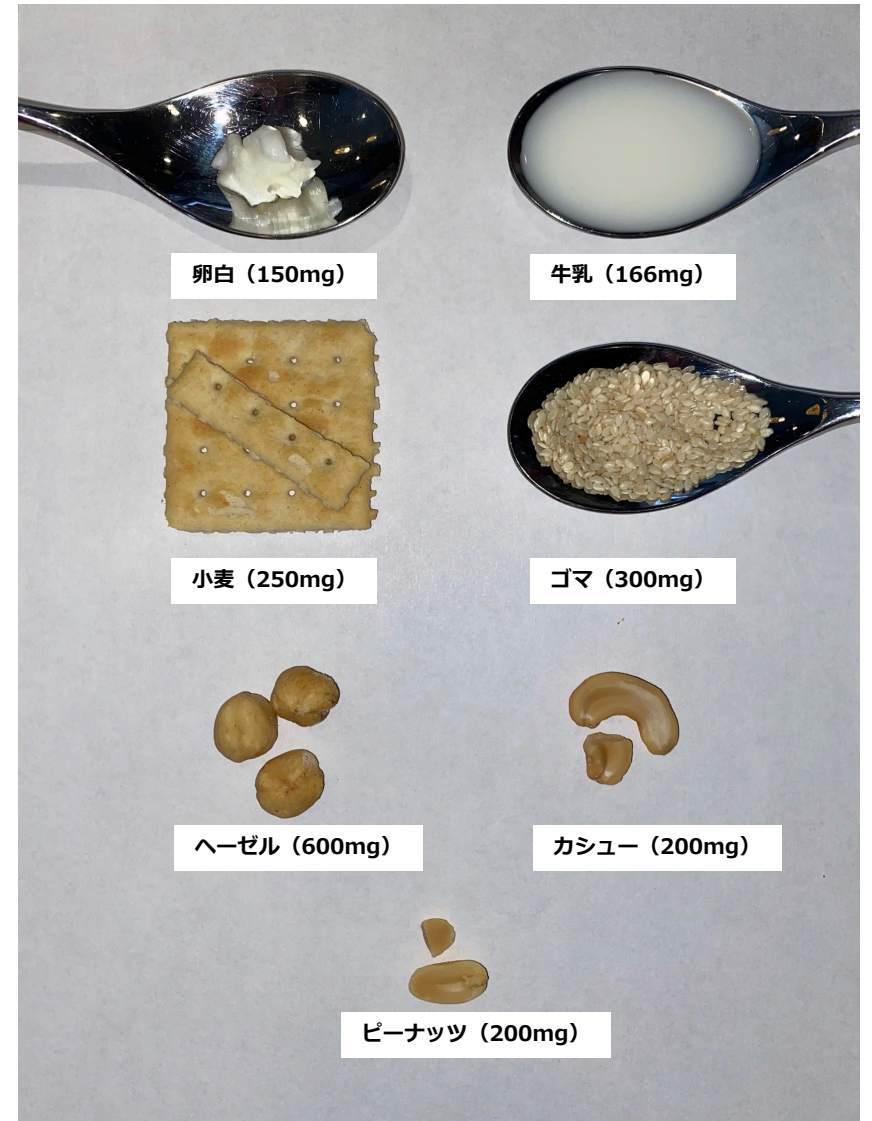
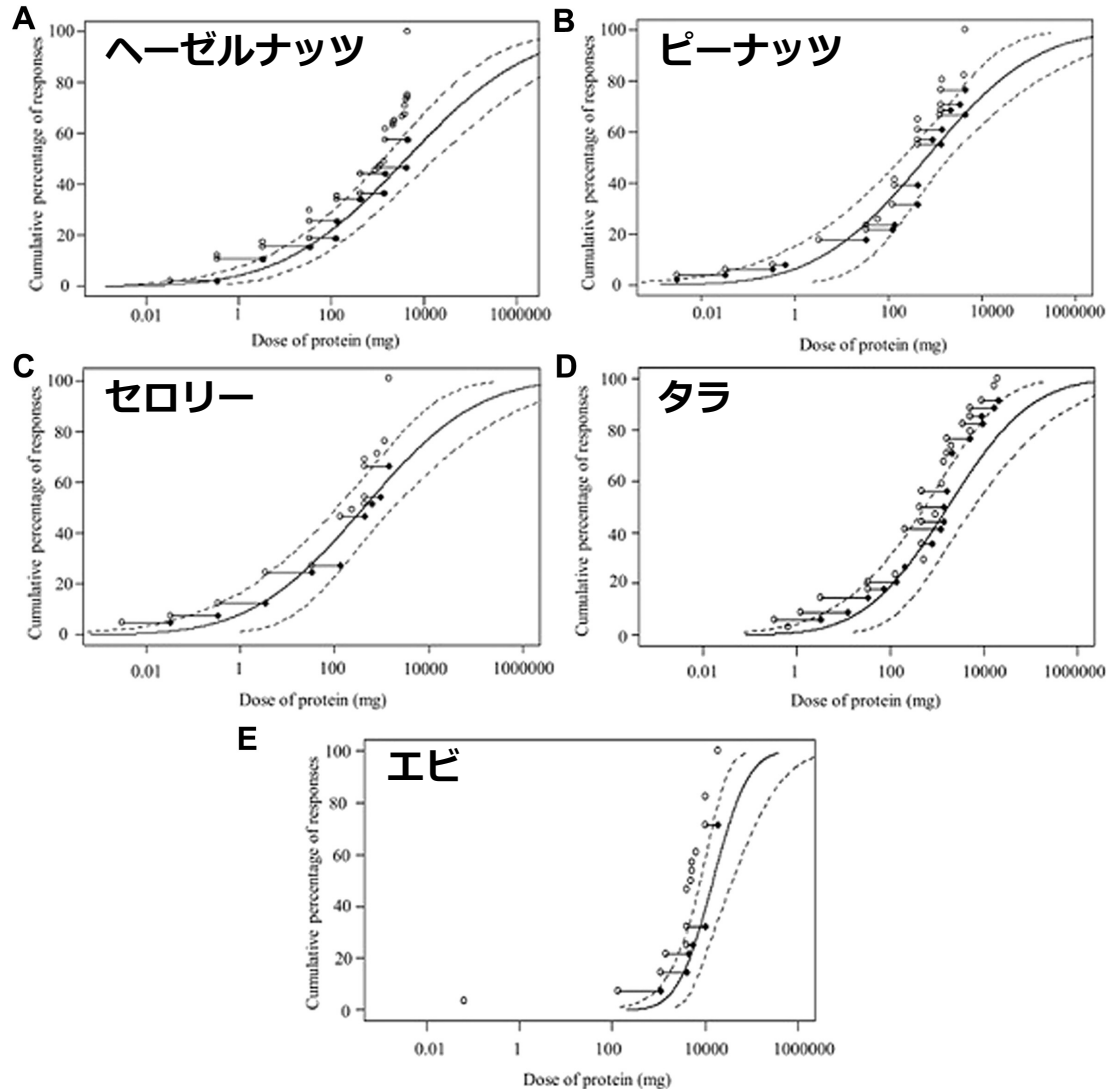
0.4 per 1000 (95% CI 0.1-2.2) react with anaphylaxis

1%: objective symptoms
集団の1% : ピンク色の部分

0.5% (95%CI 0.1-1.8%) of those with no objective symptoms might react on a subsequent occasion (and vice versa)



誘発用量 Eliciting dose - ED



代表的な食物におけるED₅₀
(該当食物アレルギー患者50%の症状誘発量)

ED₀₅で全員が重篤な症状を来す訳ではない

TABLE I. Proportion of peanut-allergic individuals who would be expected to have symptoms after an exposure to an ED₀₁ or ED₀₅ amount of peanut

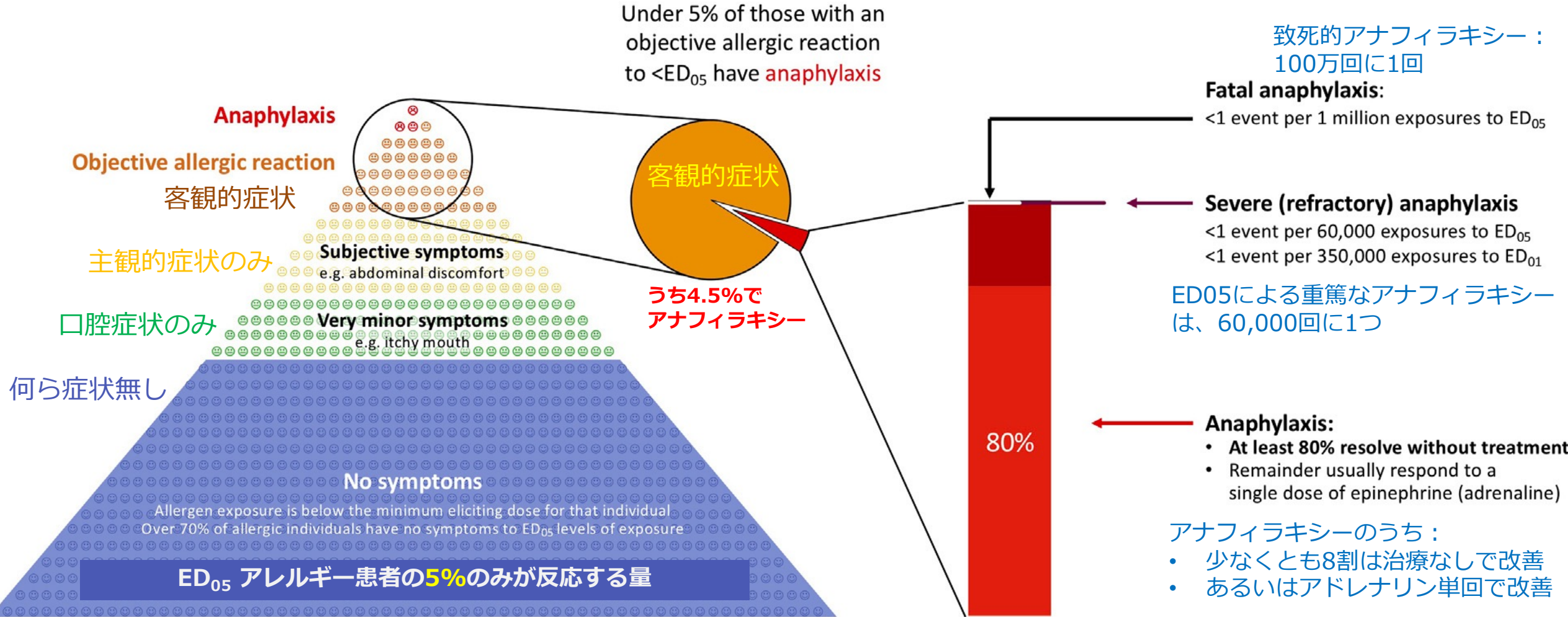
Peanut	1 mg of protein (≈ upper 95% CI for cumulative ED ₀₁)	2.1 mg of protein (= discrete ED ₀₅)	7.1 mg of protein (= upper 95% CI for cumulative ED ₀₅)
Any symptom (subjective or objective)	14% ²⁷ to 23% ²⁸	20% ²⁷ to 35% ²⁸	35% ²⁷ to 45% ²⁸
Subjective symptoms	13% ²⁷ to 22% ²⁸	15% to 30% ²⁶⁻²⁸	27% ²⁷ to 37% ²⁸
OAS only	5% to 10% ²⁸	5% to 10% ²⁸	5% to 10% ²⁸
Any objective symptom	1%	5%	8% ⁶
Anaphylaxis rate:			
• In those reacting to this dose with objective symptoms	4.2% ¹⁹ (95% CI: 0.7%-22.3%)	4.5% ¹⁹ (95% CI: 1.9%-10.1%)	
• Overall, in the peanut-allergic population	0.04% ¹⁹ (95% CI: 0.01%-0.22%)	0.23% ¹⁹ (95% CI: 0.1%-0.5%)	

CI, Confidence interval; ED₀₁, amount of allergen expected to cause objective symptoms in 1% of the population with that allergy; ED₀₅, amount of allergen expected to cause objective symptoms in 5% of the population with that allergy; OAS, oral allergy symptoms.

The cumulative ED₀₁ and ED₀₅ for peanut is 0.7 (95% CI: 0.5-1.3) mg of protein and 3.9 (95% CI: 2.8-7.1) mg of protein, respectively; the discrete ED₀₅ is 2.1 (95% CI: 1.2-4.6) mg of protein.⁶ Estimates of the occurrence of different symptoms are based on the literature.²⁶⁻²⁸

**アナフィラキシーは、ED₀₅量の曝露があっても
全ピーナッツアレルギー患者の0.23%
(症状誘発者の4.5%)**

ED₀₅で全員が重篤な症状を来す訳ではない



1食あたりに含有されるアレルギー規制量の推奨 (mg)

(FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens)



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

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

Virtual meeting, 15 March – 2 April 2021

FAO/WHO専門家会合における検討
において、多くの主要食物でRfDの
推奨量が示された (タンパクmg)

	Reference dose Recommendation (FAO/WHO)
クルミ (ピーカン)	1.0
カシュー (ピスタチオ)	1.0
アーモンド	1.0
ピーナッツ	2.0
鶏卵	2.0
ヘーゼルナッツ	3.0
小麦	5.0
魚類	5.0
エビ	200
牛乳	2.0
ゴマ	2.0

(mg total protein from the allergenic source)

国の対応・研究班におけるこれまでの経緯

平成13年～ アレルゲンを含む食品原料の表示を義務化・推奨

消費者庁による定期的な実態調査に基づき、表示品目の追加等を実施

※平成15年：食品安全基本法の施行及び食品安全委員会の設置

平成27年 アレルギー疾患対策基本法施行

(アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針)

「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う」

これを踏まえ、食品安全委員会は、アレルゲンを含む食品に関する食品の表示等について、科学的検証を行うこととし、自ら評価の対象とすることを決定

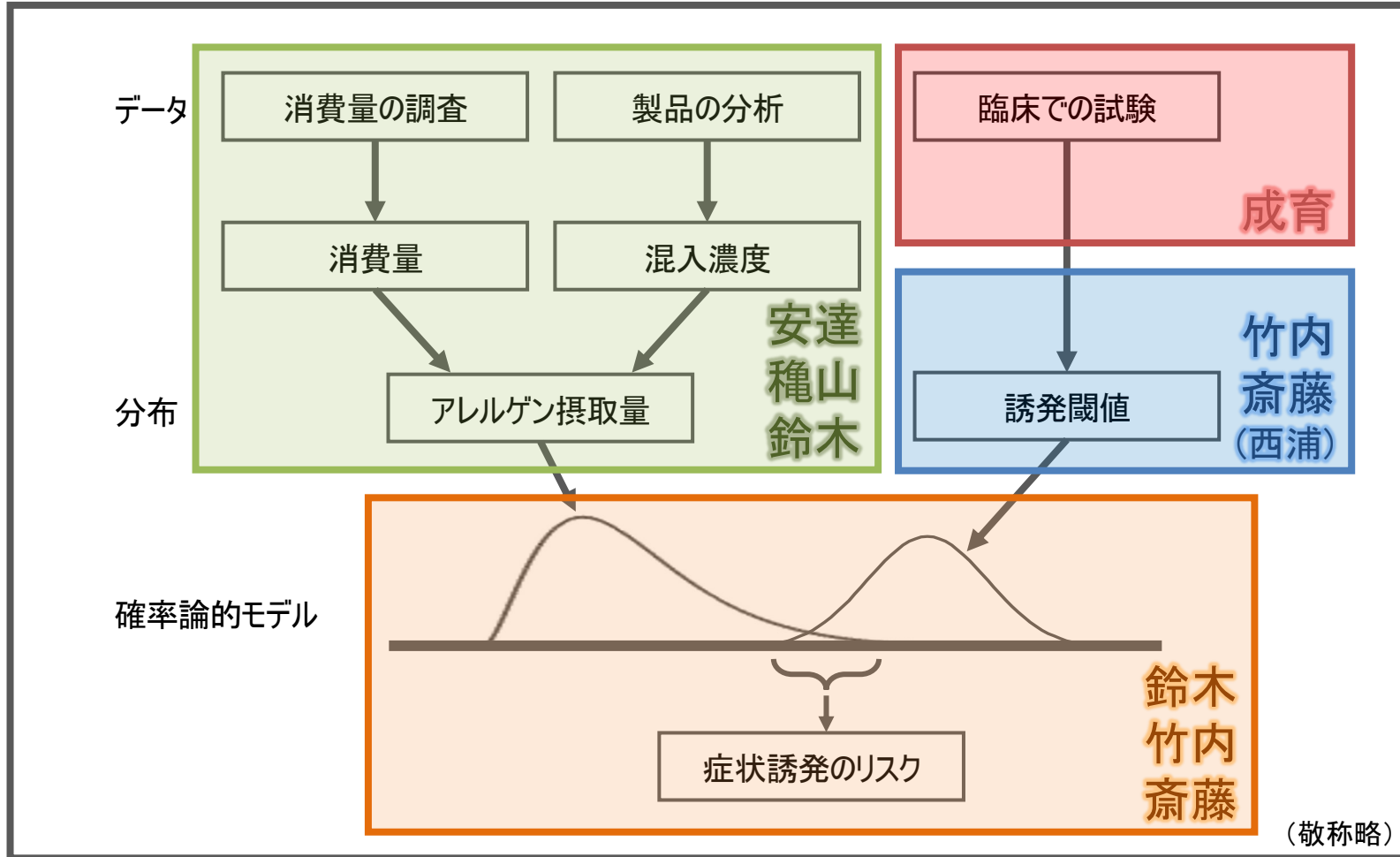
平成28年度 食品安全委員会は、自ら評価の実施に当たり、海外及び国際機関におけるアレルゲンを含む食品のリスク評価方法に関する情報を収集（「アレルギー物質を含む食品のリスク評価方法に関する調査」）

平成29年度 食品健康影響評価技術研究（斎藤班）において、アレルゲンを含む食品に関する評価方法も含めて総合的に検討し、我が国に適したリスク評価方法を示す指針案を提案

表示制度の妥当性について国際的な動向を踏まえるとともに科学的に検証する必要性

定量的リスク評価

Quantitative risk assessment (QRA)



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

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

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

確率論的定量的リスク評価による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

図. 確率論的定量的リスク評価の概念図

(Madsen CB, et al. Food Chem Toxicol. 2009.より)

食物経口負荷試験

- 対象：国立成育医療研究センターアレルギーセンターで、2014年1月6日から2020年12月28日までに0～15歳までの食物アレルギーの小児に実施された、鶏卵（ゆで卵白）牛乳（成分無調整乳）、ならびに小麦（茹でうどん）経口負荷試験（オープン法OFC）。
- 客観的所見を呈した場合のみ陽性と定義した（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）。
- OFCが陰性、かつこれまでに誘発症状の既往のないものを除外（すべて当該アレルギーの既往あり）。
- 同一患者が複数回実施している場合は、陽性OFCかつ最も早く実施したもののみを選択。

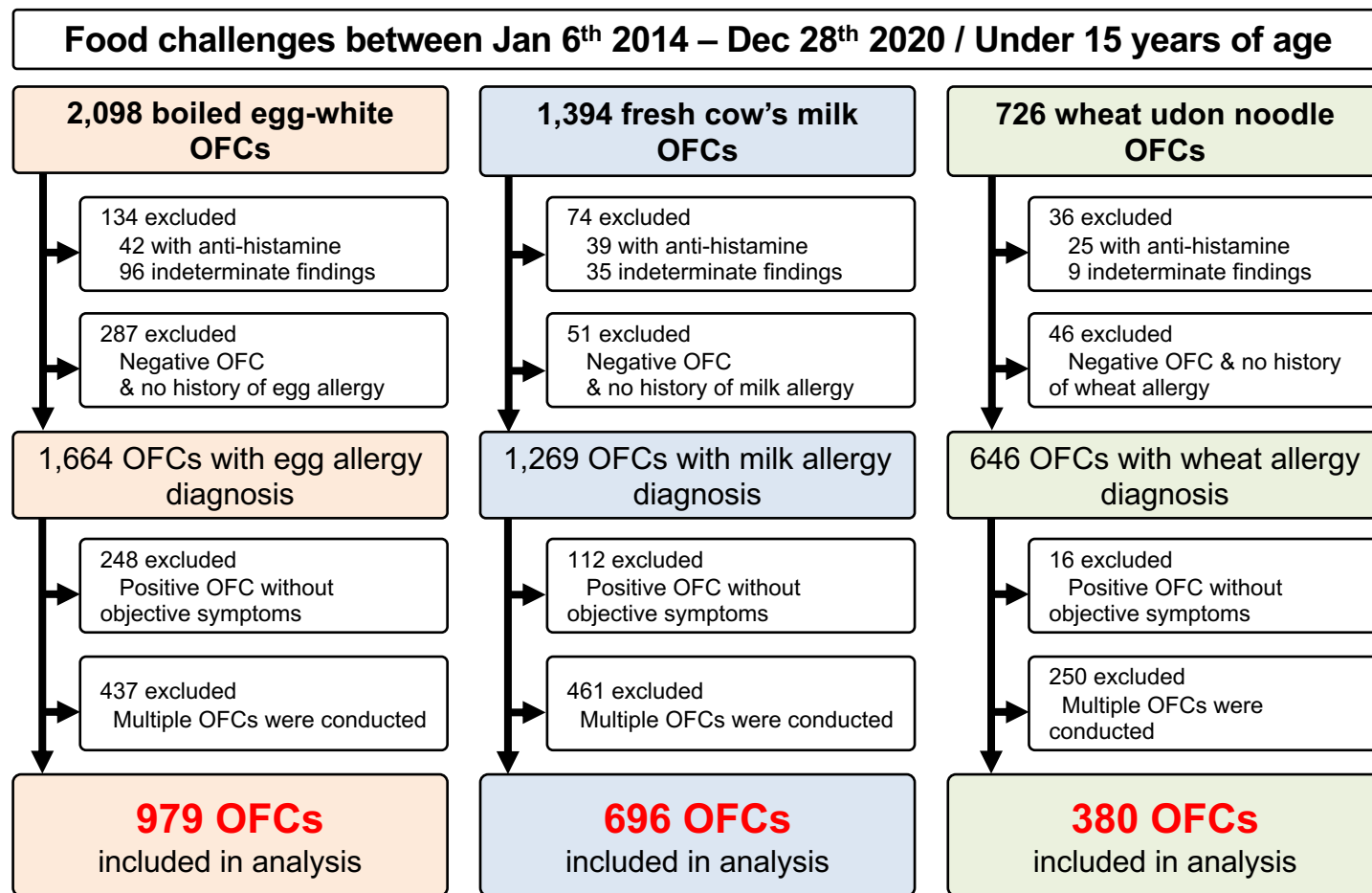


FIGURE. Flowchart describing the study participants and OFC outcomes.
OFC: oral food challenge.



※全てのOFCで紙面によるインフォームドコンセントを得た。

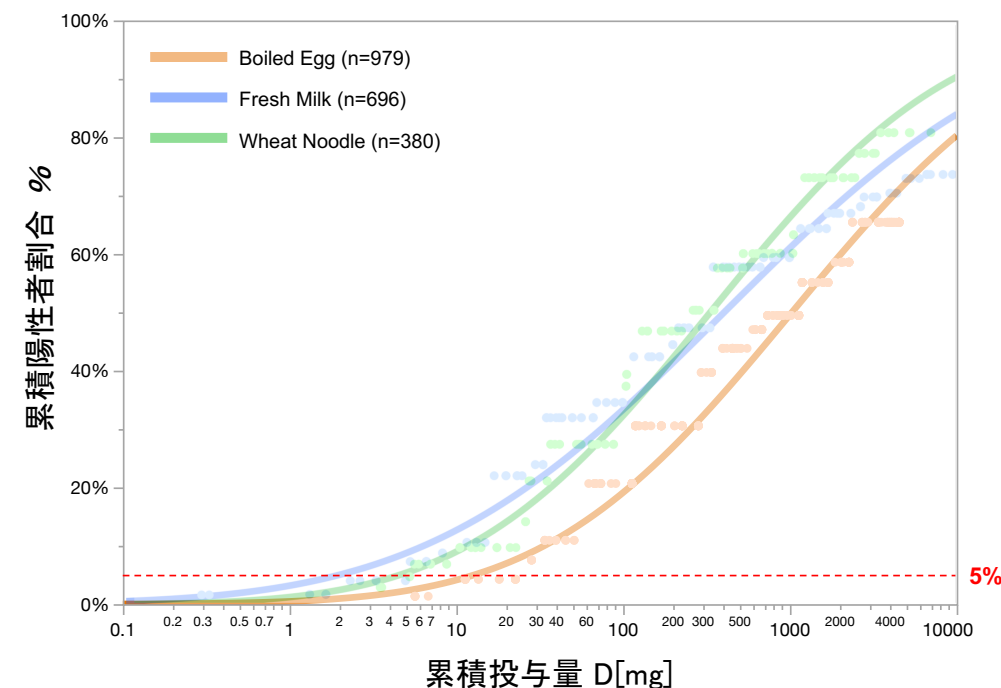
本研究は国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施された（受付番号2020-269）。

解析対象者の背景

TABLE I. 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 (1-6)	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%)

対数正規分布を用いた各食物における最尤推定による用量反応曲線



閾値分布モデル解析 (尤度)

- 対数正規分布
- D [mg]以下の累積投与量で陽性になる人の割合を $P(\leq D)$ とする。
- $P(\leq D)$ が対数正規分布としてモデル化。
- 対数正規の累積分布関数を $LN(\leq D|\mu, \sigma^2)$ として $P(\leq D) = LN(\leq D|\mu, \sigma^2)$

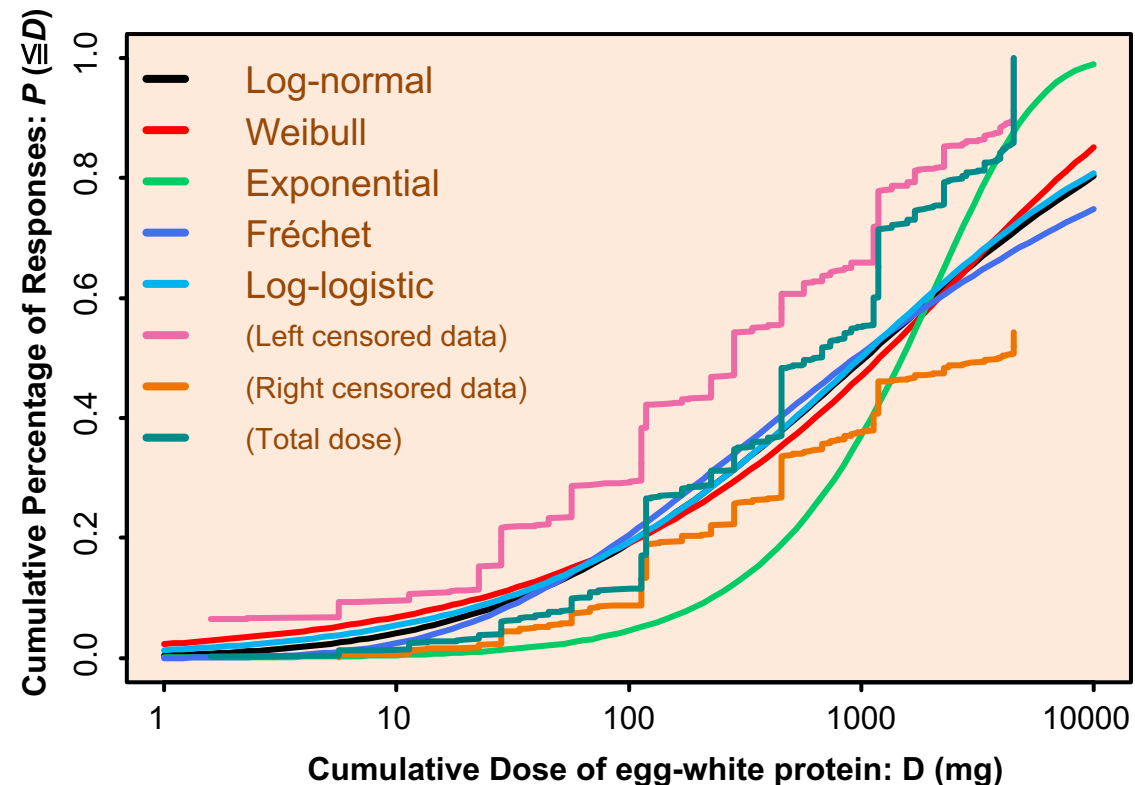
- 尤度

$$L(\mu, \sigma^2) = \prod_{i=1}^{979} LN(l^{(i)} < D \leq r^{(i)} | \mu, \sigma^2)$$

- $l^{(i)}$: 被験者 i の最大陰性投与量 (NAのとき、 $l^{(i)} = -\infty$ または0とみなす)
- $r^{(i)}$: 被験者 i の最小陽性投与量 (NAのとき、 $r^{(i)} = +\infty$ とみなす)
- $l^{(i)}, r^{(i)}$ がともに有限 (センサリングがない)なのは470人、左側打ち切りが62人、右側打ち切りが447人。

- その他の分布

- 用いる確率分布を変更して、同様の仮定を置く。



閾値分布モデル解析（ベイズ推定）

- 最尤推定と同様に下記5つの分布を利用してベンチマークドーズ法を行った。
 - 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
- MCMCの設定
 - ハミルトニアンモンテカルロ法（10万サンプルになるよう調整）
 - イタレーション：55000
 - ウォームアップ：5000
 - シンニング：2
 - チェーン：4
 - Rhatが1.1を切ったとき、収束とした。（すべて収束した。）

Table II. Estimates of ED₀₁ and ED₀₅ for each allergen (egg, milk, wheat), goodness of fit of each model, and likelihood weighting for averaging.

subject		lognormal distribution	Weibull distribution	exponential distribution	Fréchet distribution	log-logistic distribution
egg	ED01	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)
	ED05	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
	weighting	9.986e-01	9.060e-15	2.473e-126	1.348e-03	4.077e-06
milk	ED01	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)
	ED05	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
	weighting	9.971 e-01	4.349 e-15	4.581 e-219	2.807 e-03	1.250 e-04
wheat	ED01	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)
	ED05	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
	weighting	2.429 e-01	2.685 e-08	2.419 e-75	7.514 e-01	5.626 e-03

WAIC: Watanabe-Akaike Widely Applicable Information Criterion; WBIC: Watanabe Widely Applicable Bayesian Information Criterion; ED: eliciting dose.

モデルの平均化（ベイズ推定）

$f_1(x), f_2(x), \dots, f_K(x)$ を平均化したモデルを $g(x)$ とすると、

$$g(x) = w_1 f_1(x) + w_2 f_2(x) + \dots + w_K f_K(x)$$

ただし、 $0 \leq w_i \leq 1$ かつ $\sum_{i=1}^K w_i = 1$ を満たす

表. 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*
鶏卵	ED ₀₁	2.13 (1.36, 3.09)	0.03	0.2	
	ED ₀₅	12.94 (9.35, 17.13)			2.0
牛乳	ED ₀₁	0.23 (0.12, 0.39)	0.1	0.2	
	ED ₀₅	2.05 (1.28, 3.04)			2.0
小麦	ED ₀₁	2.17 (0.44, 3.66)	1.0	0.7	
	ED ₀₅	6.71 (3.05, 9.85)			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.

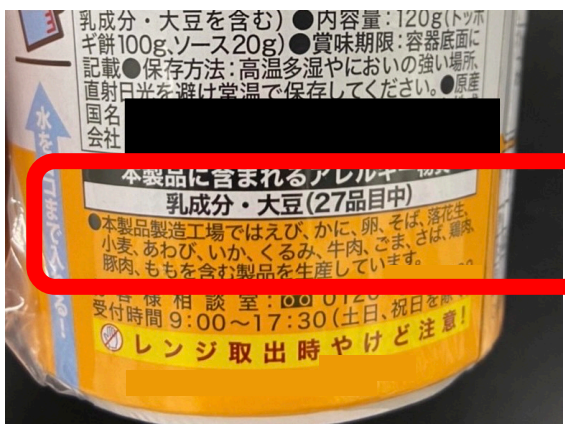
表. モデルの平均化(ベイズ推定)により求められた各食物に対する症状誘発用量 (ED₀₁/ED₀₅) (7~15歳のみ)
および VITAL® とFAO/WHOによる参照用量

		本研究 (7~15歳)	VITAL2.0 参照用量	VITAL3.0 参照用量	FAO/WHO 推奨参照用量*
鶏卵	ED ₀₁	0.91 (0.12, 2.45)	0.03	0.2	
	ED ₀₅	6.95 (2.40, 14.09)			2.0
牛乳	ED ₀₁	1.20 (0.12, 2.99)	0.1	0.2	
	ED ₀₅	4.90 (1.49, 9.32)			2.0
小麦	ED ₀₁	1.10 (0.04, 3.53)	1.0	0.7	
	ED ₀₅	4.02 (0.71, 9.25)			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.

包装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



Sample display example

ベイズ推定による
アレルゲン濃度の推定
(鈴木美成)

アレルゲン濃度の
測定結果
(穂山浩)

論文公表された集計結果に
基づいた θ の確率分布
(安達玲子)

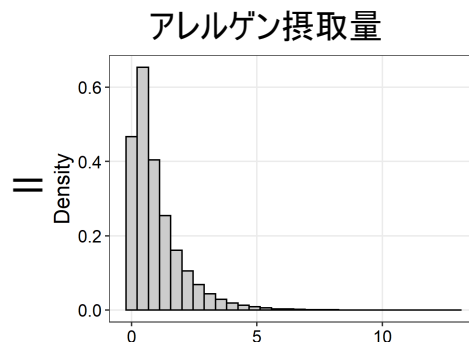
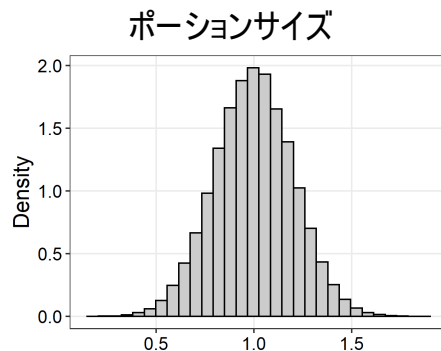
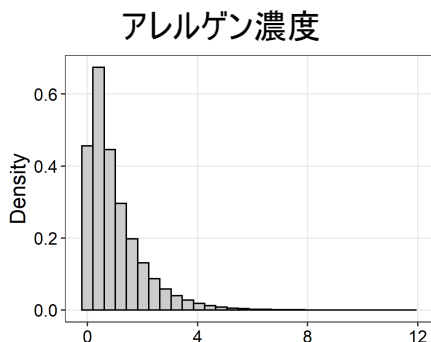
$$\text{ppd}(\theta|X) \propto L(X|\theta) \times f(\theta)$$

事前知識とデータに基づいた
 θ の事後予測分布

データに基づいた θ の
重み付け(尤度分布)

事前知識に基づいた
 θ の確率分布

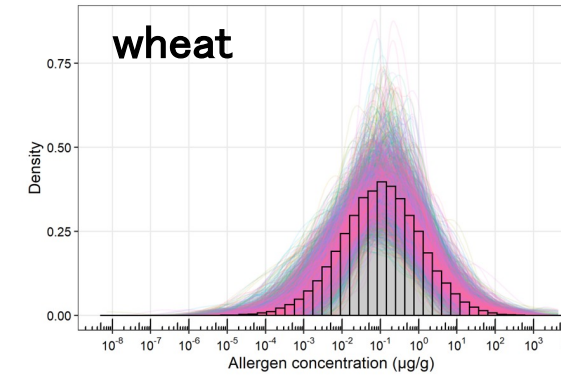
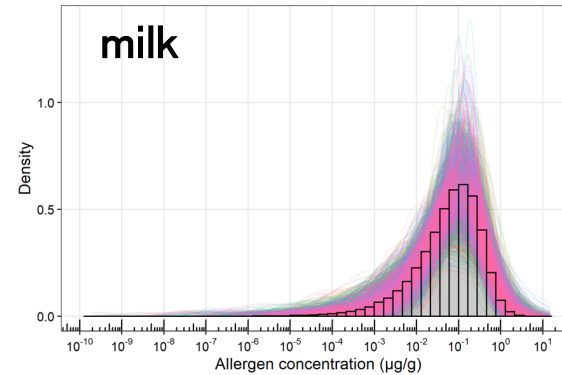
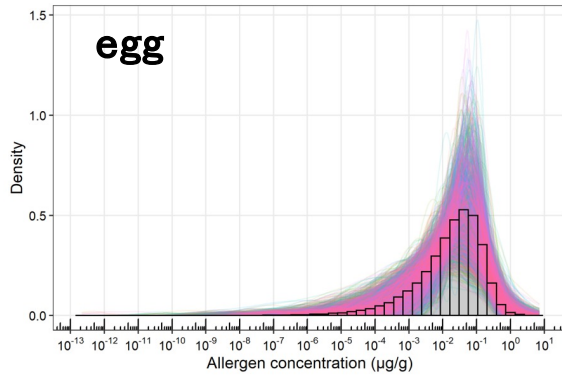
二次元モンテカルロ
シミュレーション



×

=

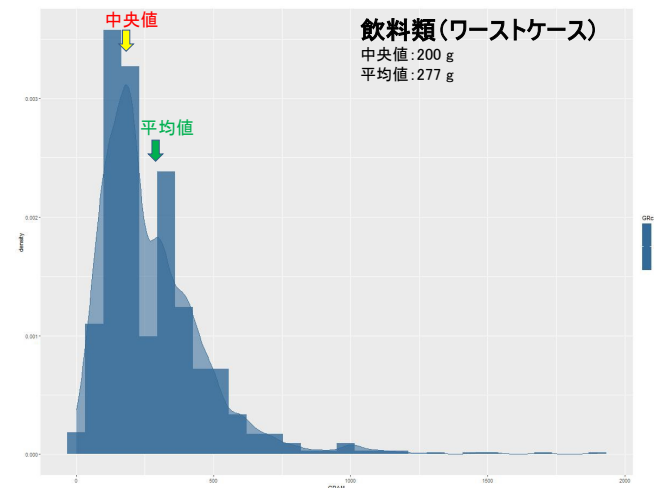
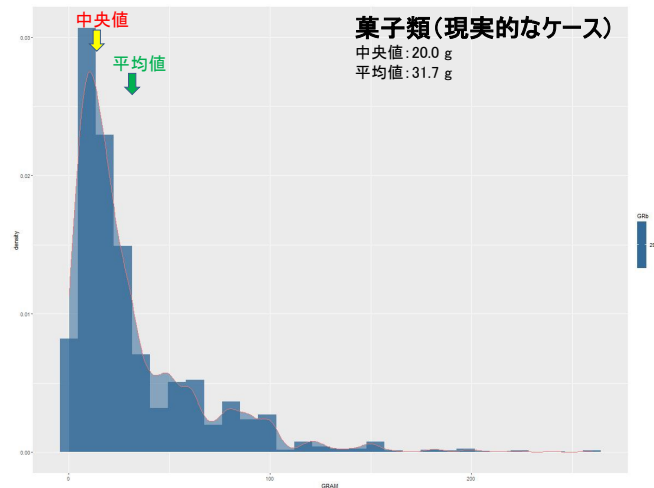
包装加工食品中に微量混入するアレルゲン濃度 (ベイズ推定)



	WAIC (chicken egg)		WAIC (Milk)		WAIC (wheat)	
	No prior distribution	with prior distribution	No prior distribution	with prior distribution	No prior distribution	with prior distribution
Log-normal distribution	100.51170	21.01712	29.66900	29.02737	151.90050	42.67644
gamma distribution	86.52682	22.59774	29.09371	30.68866	136.3204	50.98652
Weibull distribution	20.87978	20.23532	29.42052	29.25140	48.5694	46.26733
	Allergen concentration (egg)		Allergen concentration (milk)		Allergen concentration (wheat)	
Estimated mean µg/g	0.0633 ± 0.0203		0.174 ± 0.116		1.99 ± 1.50	
estimated standard deviation	0.122 ± 0.106		0.717 ± 2.85		25.6 ± 30.7	

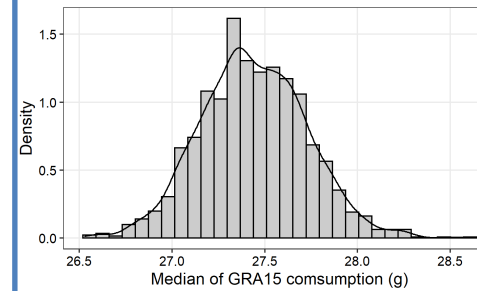
食事喫食量の分布（菓子類・飲料類）

平成17～19年度国民健康・栄養調査食物摂取状況調査より抽出



菓子類(A)および飲料類(B)のベイズ法による1回食事量解析結果

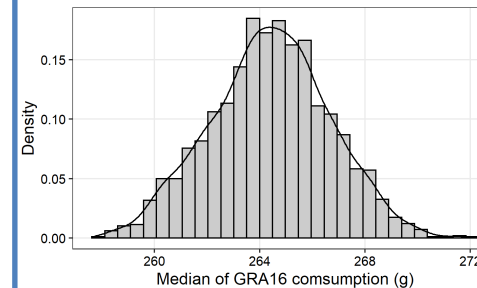
A. 菓子類(現実的なケース)



推定パラメーター	平均値	SD
α	1.10	0.02
β	0.0288	0.0005
Mean	38.2	0.3
SD	36.4	0.43
Median	27.4	0.3

※ WAICが最も低いガンマ分布を適用

B. 飲料類(ワーストケース)



推定パラメーター	平均値	SD
p_2	0.622	0.005
e_2^μ	264	2
e_2^σ	2.07	0.02
Mean ₂	344	4
Median ₂	264	2

※ WAICの値が非混合分布よりも改善
 WAICが最も低い混合対数正規分布を適用

菓子類 および 飲料類のベイズ推定によるアレルゲンばく露量分布

Estimation results of allergen exposure in each food (1-15 years old)

Allergen	average mg	SD	2.5%	50%	97.5%
Egg-Beverages	0.017	0.038	1.0×10^{-5}	0.0063	0.092
Egg-Confectionery	0.0019	0.0059	2.3×10^{-7}	5.7×10^{-4}	0.011
Milk-Beverages	0.040	0.067	1.5×10^{-4}	0.0195	0.196
Milk-Confectionery	0.0051	0.0118	6.0×10^{-6}	1.9×10^{-3}	0.028
Wheat-Beverages	0.534	9.03	0.0002	0.0274	2.82
Wheat-Confectionery	0.106	2.207	8.0×10^{-6}	2.6×10^{-3}	0.527

Estimation results of allergen exposure in each food (7-15 years old)

Allergen	average mg	SD	2.5%	50%	97.5%
Egg-Beverages	0.0185	0.0416	1.1×10^{-5}	0.0069	0.101
Egg-Confectionery	0.0021	0.0064	2.5×10^{-7}	6.3×10^{-4}	0.012
Milk-Beverages	0.044	0.074	1.6×10^{-5}	0.0215	0.216
Milk-Confectionery	0.0056	0.0129	6.6×10^{-6}	2.1×10^{-3}	0.031
Wheat-Beverages	0.589	9.98	0.0002	0.0302	3.11
Wheat-Confectionery	0.117	2.479	8.8×10^{-6}	2.8×10^{-3}	0.580

確率論的定量的リスク評価による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

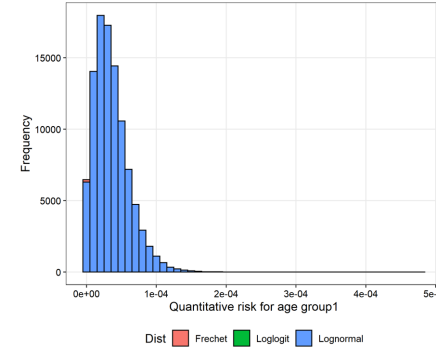
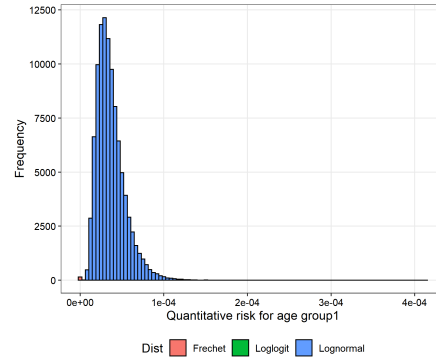
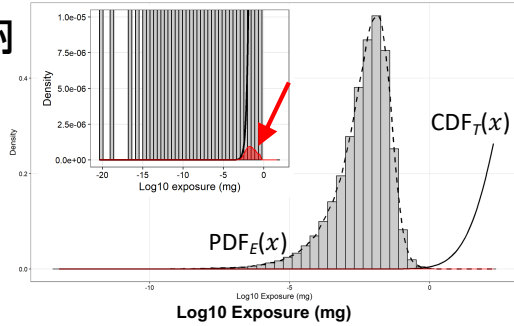
確率論的リスク評価

⇒

$\int PDF_E(x)CDF_Z(x)dx$ から算出

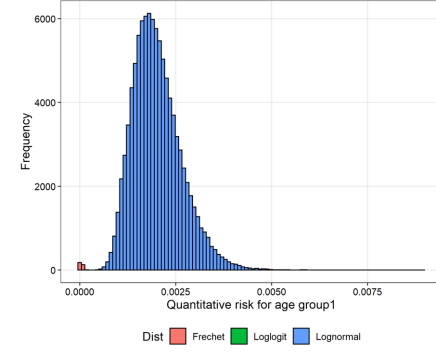
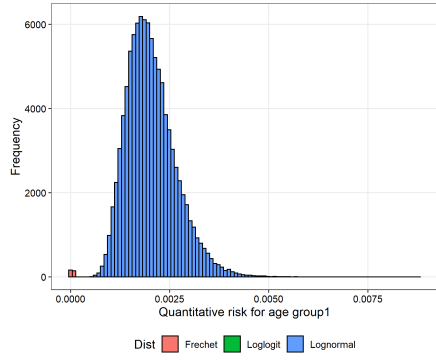
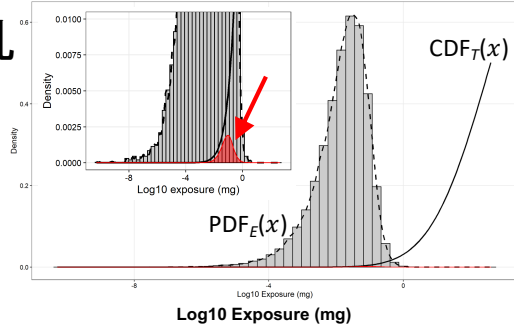
乱数を用いた推定結果 ※ ワorstケースを示す

鶏卵



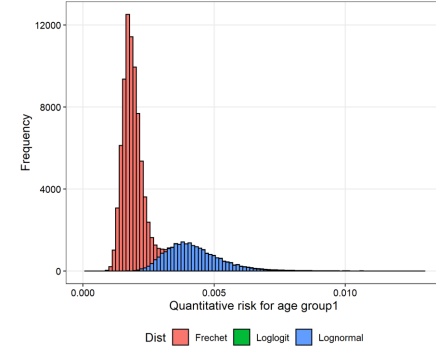
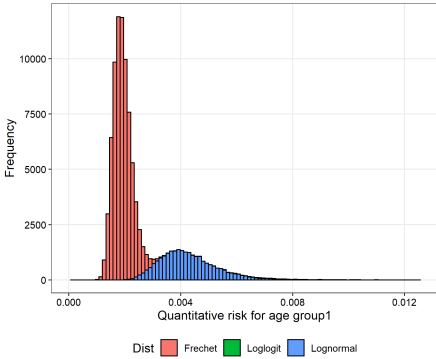
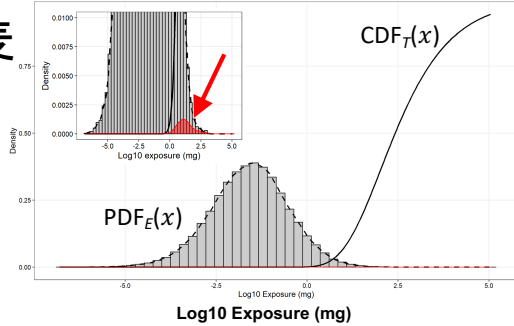
誘発閾値分布:
対数正規分布を仮定し
事後分布の平均値を使用
対数正規: 99.85%,
フレシェ: 0.15%,
対数logistic: 1×10^{-5} %

牛乳



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%,
フレシェ: 0.31%,
対数ロジスティック: 0.02%

小麦



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%,
フレシェ: 74.93%,
対数ロジスティック: 0.61%

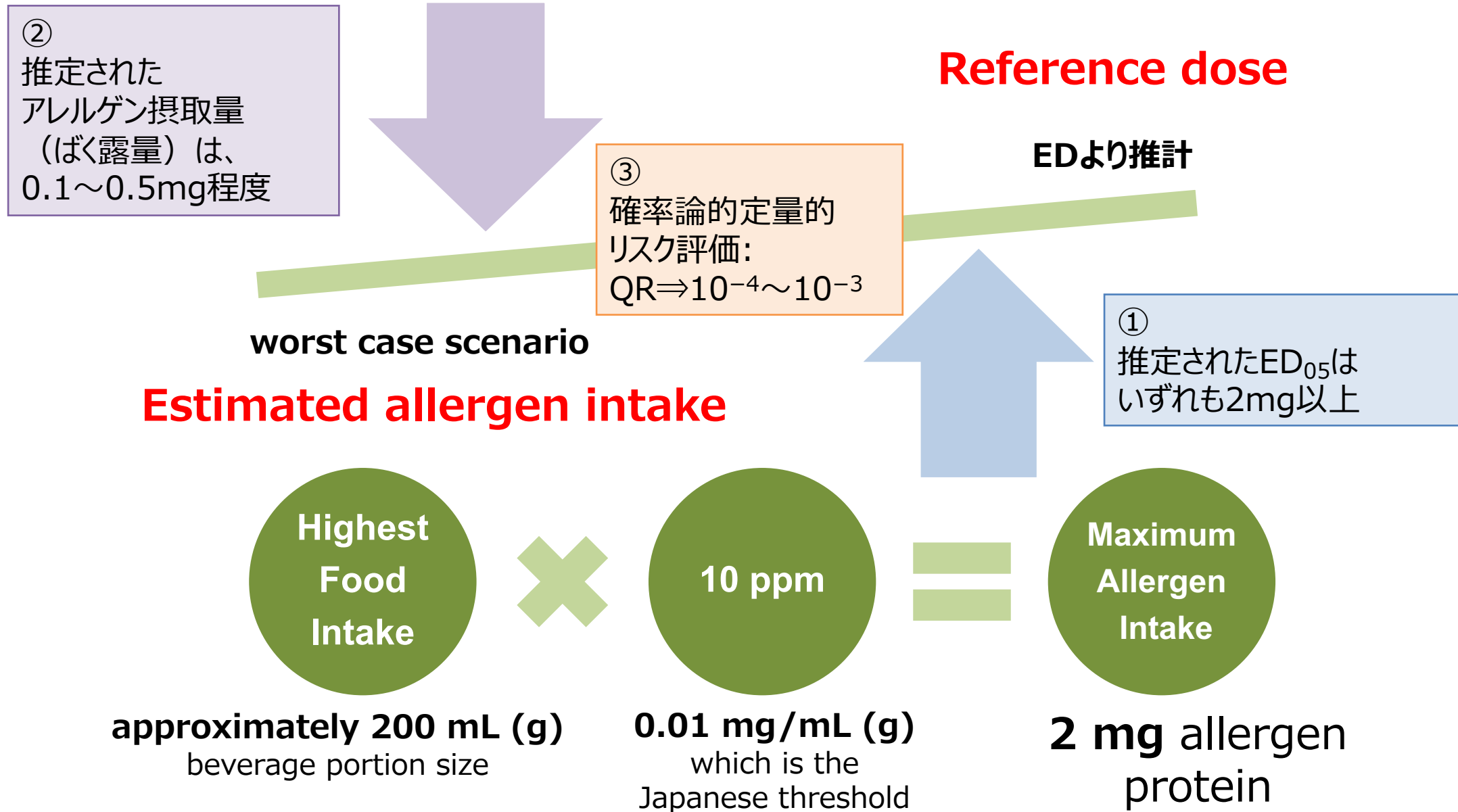
各アレルゲンにおける確率論的定量的リスク評価

Table. Summary of quantitative risk assessment for each food (up to 15 years old)

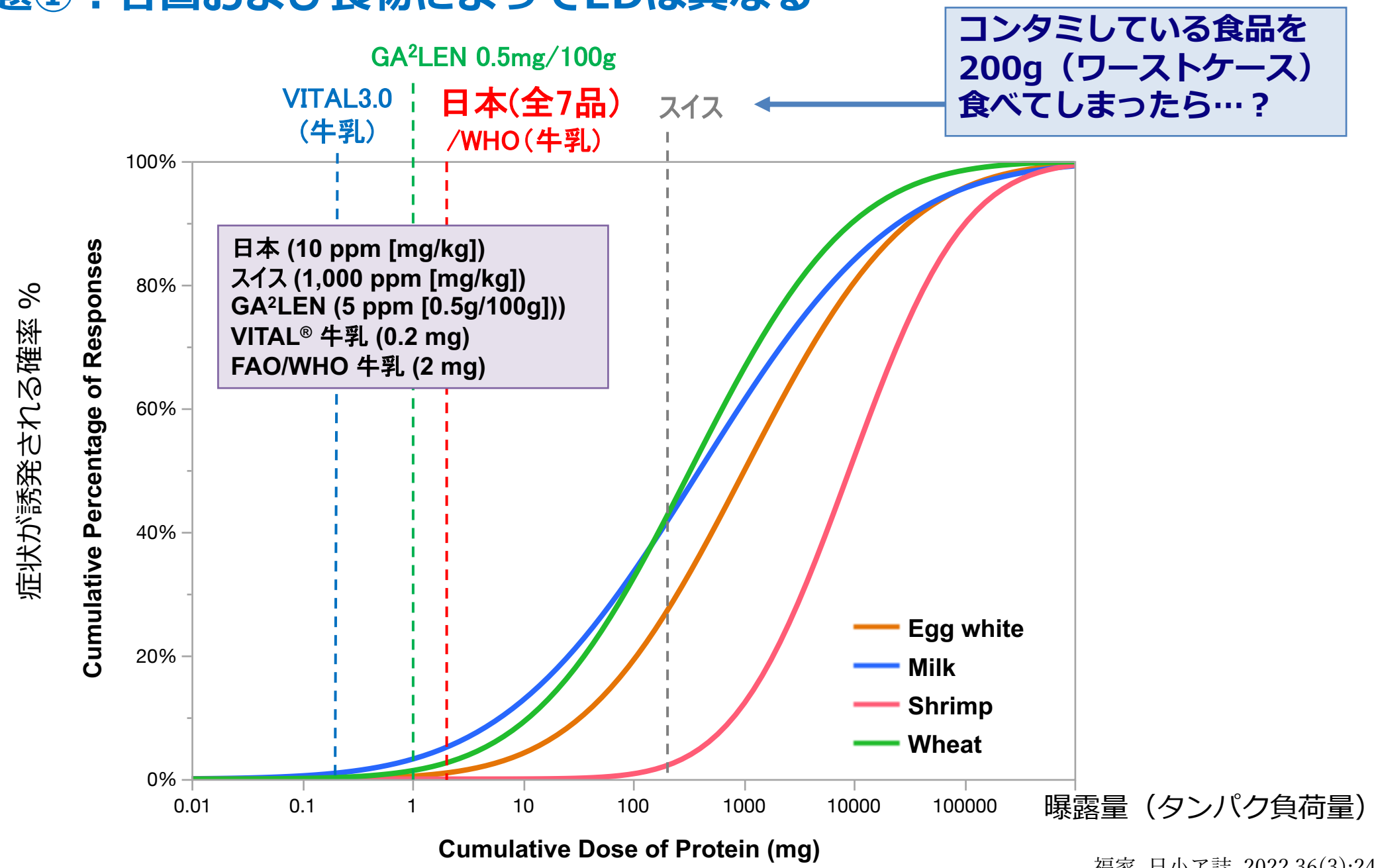
	quantitative risk (calculated from	quantitative risk (estimation using random numbers)
Egg-Beverages	Mean ± SD: $(3.7 \pm 1.7) \times 10^{-5}$ 95% CI: $(1.4-7.8) \times 10^{-5}$	Mean ± SD: $(3.6 \pm 2.5) \times 10^{-5}$ 95% CI: $(0.0-10.0) \times 10^{-5}$
Egg-Confectionery	Mean ± SD: $(1.8 \pm 1.2) \times 10^{-6}$ 95% CI: $(0.5-4.5) \times 10^{-6}$	Mean ± SD: $(1.7 \pm 4.3) \times 10^{-6}$ 95% CI: $(0.0-10.0) \times 10^{-6}$
Milk-Beverages	Mean ± SD: $(2.0 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ 95% CI: $(1.0-3.5) \times 10^{-3}$	Mean ± SD: $(2.0 \pm 0.6) \times 10^{-3}$ 95% CI: $(1.0-3.5) \times 10^{-3}$
Milk-confectionery	Mean ± SD: $(2.6 \pm 1.1) \times 10^{-4}$ 95% CI: $(1.0-5.3) \times 10^{-4}$	Mean ± SD: $(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-4}$ 95% CI: $(0.8-5.5) \times 10^{-4}$
Wheat-Beverages	Mean ± SD: $(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-3}$ 95% CI: $(1.4-5.8) \times 10^{-3}$	Mean ± SD: $(2.5 \pm 1.2) \times 10^{-3}$ 95% CI: $(1.3-5.7) \times 10^{-3}$
Wheat-Confectionery	Mean ± SD: $(5.5 \pm 3.6) \times 10^{-4}$ 95% CI: $(2.7-15.0) \times 10^{-4}$	Mean ± SD: $(5.3 \pm 3.6) \times 10^{-4}$ 95% CI: $(2.2-14.5) \times 10^{-4}$

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。

本研究結果のまとめ



残された問題①：各国および食物によってEDは異なる



福家. 日小ア誌. 2022 36(3):241-247.
福家. 令和2~3年度内閣府食品安全委員会報告書.

外食・中食における表示

・外食産業における食物アレルギー対応の問題点、現状

- ✓ 営業形態が対面販売で、盛りつけにより同一メニューでも原材料や内容量などにばらつきが生じる
- ✓ 商品の種類が多く原材料が頻繁に変わる
- ✓ 注文に応じて手早く調理することが求められる

⇒意図せぬ混入防止対策を十分に取ることが難しい

・「外食等におけるアレルギー情報の提供の在り方検討会」

(平成26年消費者庁)

⇒アレルギー表示の義務化に対しては慎重に考えざるを得ないとの認識

アレルギー表示に関する再検討が待たれるところ

まとめ

- 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。
- 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 (ED_{01} , ED_{05}) 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。
- 我が国における $10 \mu\text{g/g}$ 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。
- 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、我が国における規制下においては、ワーストケースであっても症状誘発確率が十分に低いと算出された。

結語

- 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検討した。
- 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のデータを用いて検証した、世界で初めての報告である。

謝辞

- 竹内 昌平 先生 (長崎県立大学・看護栄養学部)
- 斎藤 正也 先生 (長崎県立大学・情報システム学部)
- 安達 玲子 先生 (国立医薬品食品衛生研究所・生化学部)
- 鈴木 美成 先生 (国立医薬品食品衛生研究所・食品部)
- 穂山 浩 先生 (星薬科大学・薬学部)
- 西浦 博 先生 (京都大学・環境衛生学)
- 大矢 幸弘 先生 (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 先生 (国立成育医療研究センター・研究所)



食品安全委員会

Food Safety Commission of Japan

内閣府

内閣府食品安全委員会事務局ご関係の皆さま



国立成育医療研究センター アレルギーセンター ・スタッフ一同