

「アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究」
平成29年度 食品健康影響評価研究事業(リスク評価方法の確立)

アレルギーを含む食品の表示等に関する食品健康影響評価指針案 (たたき台)

指針の目次

第1章 総則

第1 背景

第2 定義

第3 目的

第4 評価に関する基本的な考え方

第5 評価に必要な資料等の考え方

1 資料の範囲

2 資料の収集及び整理

第6 再評価

第2章 各論

第1 食品健康影響評価

1 因果関係

2 有病率等

3 重症度

4 アレルゲン性

(1) アレルゲン性の強さ

(2) 加工処理によるアレルゲン性への影響

(3) 消化によるアレルゲン性への影響

(4) 交差抗原性

5 摂食量

6 閾値(最小参照用量)と一回摂食量の比較

7 食物アレルギー患者における症状誘発リスクの推定

第2 その他

※4から6の項目については、今後検討する必要があると考えられた具体的な指標や評価方法を列挙するものであり、現時点でその実施可能性を考慮したものではない。

アレルギーを含む食品の表示等に関する食品健康影響評価指針案 (たたき台)

第2章 各論 第1 食品健康影響評価

1 因果関係

- 評価対象原材料の摂食が原因であると疑われる食物アレルギーの症状誘発症例の有無につき、「即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査」(消費者庁、以下「全国実態調査」)等の有病率調査に基づき、調査確認を行う。
- 症状誘発症例があると確認された場合、国内外の疫学調査や臨床研究に関する文献等により得られた複数の知見に基づき、因果関係の有無を推定する。

1 因果関係

- DBPCFC※により得られた知見がある場合は、その知見を優先的に使用する。
- DBPCFCの知見が得られない場合、オープン法もしくはシングルブラインド法食物経口負荷試験の知見を必須とし、他の参考データの加算で同様な信頼性が得られるのか、専門家を交えて検討する。
- また、全国実態調査等で症状誘発症例が確認されない場合も、同様の手順で因果関係に関する信頼性を検討する。
- 稀な症例については、DBPCFCやオープン法での確認が行われていない場合があり、その際は、因果関係の有無を推定できない可能性があることに留意する。

2 有病率等

- 有病率等の算出にあたっては、疫学的及び統計学的に妥当であり、わが国の食物アレルギーの有病率等を正確に把握することができる疫学調査又はそれに準じる調査のデータを活用して行う推定により得られた知見に基づき、わが国における、評価対象原材料の摂食を原因とする食物アレルギーの有病率等を評価する。

日本における主な食物アレルギーの疫学調査

年齢層	調査名	対象者	回答者	回収率(%)	有病率(%)	推測患者数(人)
成人	平成27年度食物表示に関する調査研究事業	4644人(小児から成人)	協力医師1050人	不明	不明	14308
	平成26年度患者調査	じんましの外来受診者(小児から成人)	医療施設	不明	不明	23,831
	社会医療診療行為別統計	小児から成人	診療報酬明細書	不明	不明	不明
学齢期	平成25年度学校生活における健康管理に関する調査	9,156,911人(小・中・高)	学校・教育委員会	約80	4.45	603,646(自己申告+医師の診断)
	平成26年度児童生徒のサーベイランス	19,219人(小・中・高)	保護者	不明	2.5	335,959(医師の診断)
	平成19年度アレルギー疾患に関する調査研究	12,773,554人(小・中・高)	学校	97.9	2.6	376,256(医師の診断)
	難治性疾患等政策研究事業 疫学データベース作成研究	37,142人(小1・2)と32,135人(中1・2)	保護者	不明	鶏卵 2.6(小) 1.3(中)	55,637(小) 29,612(中)
乳幼児期	エコチル調査(北海道ユニット)	8362人の妊婦から出生した児	保護者	不明	7.0(1歳) 12.5(2歳)	72,030(1歳) 128,750(2歳)
	平成27年度乳幼児栄養調査	3,871人(6歳未満児)	保護者	98.3	9.8	887,488(有症者) 592,982(医師の診断)
	平成26年アレルギー疾患に関する3歳児全都調査	3,435人(3歳児)	保護者	41.0	16.7	176,690(3歳)
	平成27年2月乳幼児の食物アレルギー対策に関する実態調査	50,630人(愛知県と富山県の保育児)	保育施設	78.7	5.2	380,311(0~5歳)
	平成27年度子ども・子育て支援推進調査研究事業	1,390,481人(全国の保育児)	保育施設	48.8	4.0	276,710(0歳~6歳)

自治医科大学地域医療学センター

公衆衛生学部門 松原優里先生 中村好一先生による報告

2 有病率等

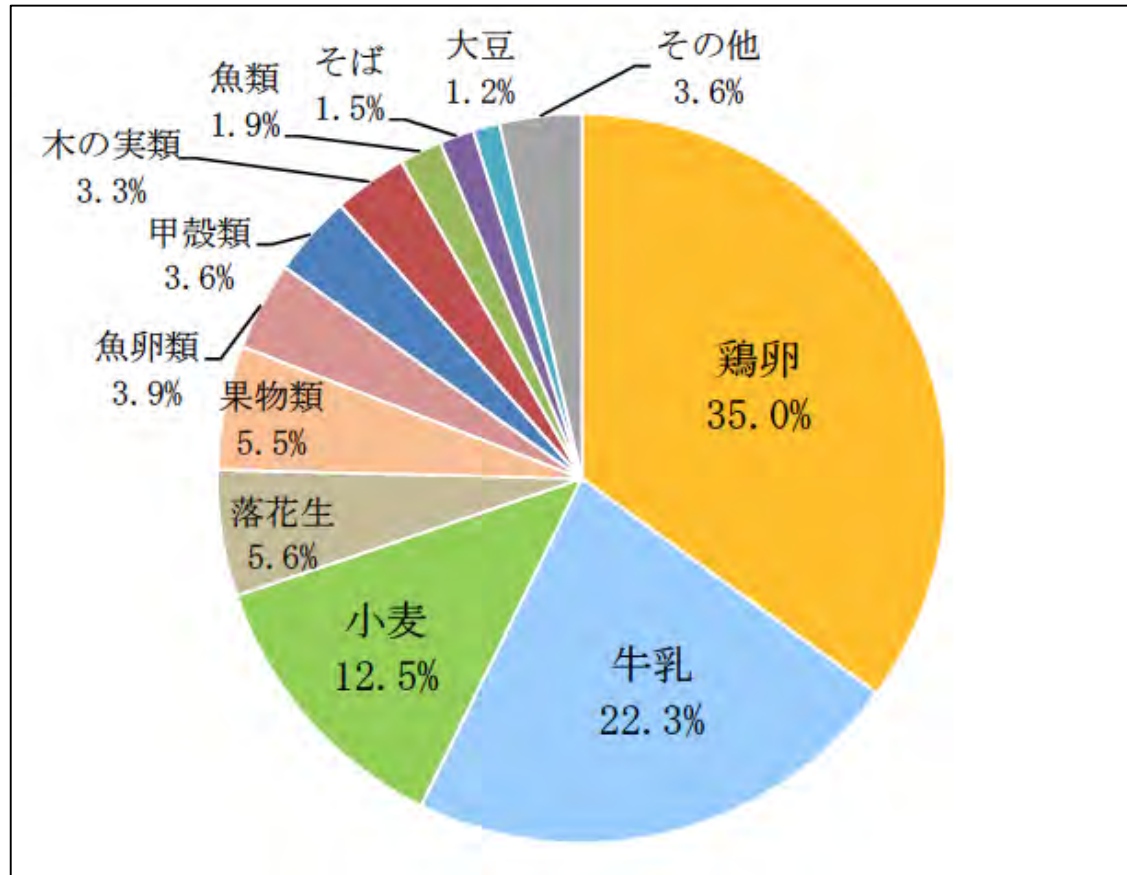
- わが国における食物アレルギーの有病率調査の問題点として、成人期の疫学調査には大規模な調査がない。「患者調査」「社会医療診療行為別統計」(厚生労働省)は、保険病名で調査されるが、項目に「食物アレルギー」がないため実際の有病率を反映しているとは言えない可能性があり、「全国実態調査」でのみ評価が可能な状況である。
- 「児童生徒の健康状態サーベイランス」(学校保健会)は、医師の診断に基づくアレルギー疾患の有無を保護者に尋ねており、自己判断はおおむね除外されたものと考えられるが、原因食材の分類が、甲殻類、果物類、木の実類のように、大きくまとめられており、マイナーな評価対象食品には有病率調査としての目的を果たしにくい。

2 有病率等

- わが国における食物アレルギーの有病率調査の多くは質問票によるものであり、その定義および項目により結果が異なる。
- 医師の診断と申告による調査は「全国実態調査」のみ。
- 全ての原因食物における、経口負荷試験などによる診断に裏付けられた大規模調査による真の有病率を得ることは困難であり、現状においては、入手可能な調査結果の範囲内での検討とならざるを得ない。
- そのため、評価対象原材料の食物アレルギーの有病率等の評価においては、全国実態調査の結果を中心とし、可能な限り複数の調査を総合し専門家を交えて検討する。

即時型食物アレルギーによる健康被害に関する全国実態調査 (研究代表者 海老澤元宏)

表. 即時型食物アレルギーの原因食物



3 重症度

- 重症度の評価にあたっては、疫学的及び統計学的に妥当であり、わが国の食物アレルギーの重症度を正確に把握することができる疫学調査又はそれに準じる調査のデータを活用して行う推定により得られた知見に基づき行う。
- 「食物アレルギー診療ガイドライン2016」では、次表の様に臨床所見による重症度の分類基準を設け、重篤な症状を明確に定めている。

アナフィラキシーの重症度分類(診療ガイドラインより)

臨床所見による重症度分類		グレード1 (軽症)	グレード2 (中等症)	グレード3 (重症)
皮膚・粘膜症状	紅斑・蕁麻疹・膨疹	部分的	全身性	←
	痒痒	軽い痒痒 (自制内)	強い痒痒 (自制外)	←
	口唇、眼瞼腫脹	部分的	顔全体の腫れ	←
消化器症状	口腔内、咽頭違和感	口、のどの痒み、違和感	咽頭痛	←
	腹痛	弱い腹痛	強い腹痛 (自制内)	持続する強い腹痛 (自制外)
	嘔吐・下痢	嘔気、単回の嘔吐・下痢	複数回の嘔吐・下痢	繰り返す嘔吐・便失禁
呼吸器症状	咳嗽、鼻汁、鼻閉、くしゃみ	間欠的な咳嗽、鼻汁、鼻閉、くしゃみ	断続的な咳嗽	持続する強い咳き込み、犬吠様咳嗽
	喘鳴、呼吸困難	(-)	聴診上の喘鳴、軽い息苦しさ	明らかな喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸停止、SpO ₂ (酸素飽和度) ≤ 92%、締めつけられる感覚、嘔声、嚥下困難
循環器症状	脈拍、血圧	(-)	頻脈 (+15回/分)、血圧軽度低下*1、蒼白	不整脈、血圧低下*2、重度徐脈、心停止
神経症状	意識状態	元気がない	眠気、軽度頭痛、恐怖感	ぐったり、不穏、失禁、意識消失

*1: 血圧軽度低下: (収縮期血圧) 1歳未満 < 80 mmHg、1~10歳 < [80 + (2 × 年齢) mmHg]、11歳~成人 < 100 mmHg

*2: 血圧低下: (収縮期血圧) 1歳未満 < 70 mmHg、1~10歳 < [70 + (2 × 年齢) mmHg]、11歳~成人 < 90 mmHg

SpO₂(酸素飽和度): 動脈血中の赤血球に含まれるヘモグロビンの何%に酸素が結合しているかを、パルスオキシメータで皮膚を通して光の吸収値で測定した値。健康な場合の標準値は96~99%を示す。

3 重症度

- 「全国実態調査」(消費者庁)では、調査対象は“何らかの食物を摂取後60分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診したもの”としている。
- 調査項目として、具体的に原因食物の摂取食物種(自由記載)、原因食物に加え、臨床症状(皮膚、呼吸器、粘膜、消化器、全身から選択方式と自由記載方式の併用)、アドレナリン投与の有無、入院管理状況を医師申告により聴取している。
- 各食品種(甲殻類、果物類など)や、食物毎に関する誘発症状の重症度を評価することが可能であることが報告されている。

3 重症度

- ただし、食物アレルギーにより誘発される症状は、同じ量のアレルゲンを摂取しても食物アレルギーの重症度に個人間の差異があることが知られる(重症度はアレルゲン摂取量、患者の感受性といった要因のほか、運動、薬物、アルコール、喘息やストレス・体調不良等の外因性の要因も影響する)。
- 重篤症状誘発に関するリスク評価を行う際、画一的に基準を設定することは困難であり、重篤症状のみを考慮するのではなく、症状と疫学データを加味した上で専門家を交えて検討する。

4 アレルゲン性

- (1) アレルゲン性の強さ
- (2) 加工処理によるアレルゲン性への影響
- (3) 消化によるアレルゲン性への影響
- (4) 交差反応性

4 アレルゲン性

(1) アレルゲン性の強さ

- アレルゲン性の強さについて、評価対象食品に含まれるアレルゲンの種類及び含有量、各アレルゲンの構造、分子量、特性、及び既知アレルゲンとの一次構造の相同性及び臨床検査(血清特異的IgE検査、皮膚プリック試験、好塩基球活性化試験等)等に関する知見に基づき評価する。

4 アレルゲン性

(2) 加工処理によるアレルゲン性への影響

- 加工処理(加熱処理、メイラード反応、加水分解(酵素及び化学的)、発酵、高圧加工、水洗加工、油脂の精製(タンパク質含量への影響)、保存法(pH、塩蔵、燻製、香辛料、抗酸化剤)、pH(加熱におけるpHの影響))によるアレルゲン性への影響について、加工処理前後における分子量及び免疫学的反応性等の変化の程度並びに臨床検査(血清特異的IgE検査、皮膚プリック試験や好塩基球活性化試験等)による比較試験結果及び臨床報告等に関する知見に基づき評価する。

4 アレルゲン性

(3) 消化によるアレルゲン性への影響

- 消化によるアレルゲン性への影響について、消化酵素処理（人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理及び人工腸液によるアルカリ処理及び酵素（パンクレアチン）処理）前後における分子量及び免疫学的反応性等の変化の程度並びに臨床検査（血清特異的IgE検査、皮膚プリック試験や好塩基球活性化試験等）による比較試験結果及び臨床報告等に関する知見に基づき評価する。

4 アレルゲン性

(4) 交差反応性

- 評価対象食品とその他アレルゲンを含む食品との間における交差反応性を、既知アレルゲン等との一次構造の相同性、免疫学的反応性及び臨床検査(血清特異的IgE検査、皮膚プリック試験、好塩基球活性化試験等)に関する知見及び臨床報告に基づき推定する。

5 摂食量

- 評価対象食品として使用される加工食品を食することによりアレルギーを誘発する頻度の可能性を評価するために、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の国内消費状況の資料等により、評価対象原材料を含む食品の摂食量、摂取形態、摂取頻度及び摂食する人口を適切に推定する。

6 閾値(最小参照用量)と一回摂食量の比較

- 閾値(最小参照用量)と一回摂食量を比較することにより、アレルギー症状誘発リスクを推定する。
- 最小参照用量は、国内外の閾値に関する報告に基づきベンチマークドーズ法利用して推計する。また、VITAL (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling)に記載されている値を利用して推計する。
- 摂食量は評価対象食品が加工食品の中に隠れて存在する場合について、一食当たりの摂食量(一回摂食量)を算出する。
- ベンチマークドーズ法を適用できる適切なデータを十分に得られず、VITAL値も利用できない場合は、本推計は実施しない。

6 閾値(最小参照用量)と 一回摂食量の比較

(1) 閾値(最小参照用量)

ア ベンチマークドーズ法による推計

- 食物アレルギーは、患者側のリスク感受性の程度が個人により極めて大きく異なることから、その症状誘発の程度が大きく異なる。従って、食物経口負荷試験の結果は、NOAEL※ではなく、LOAEL※で表すのが一般的である。
- そのため、最小参照用量は、食物経口負荷試験によるLOAELのデータから、ベンチマークドーズ法で推定する。
- 最小参照用量は、国内外の閾値に関する文献を参照し、用量(最小誘発総負荷量)-症状誘発率の曲線を作成し、ベンチマークドーズ法を用いて誘発用量(ED)(ED₀₁、ED₀₅又はED₁₀)を推計する。

※ NOAEL: 無毒性量: No observed adverse effect level

LOAEL: 最小毒性量: Lowest observed adverse effect level

6 閾値(最小参照用量)と 一回摂食量の比較

参照する文献は、以下の基準に従って選択する。

- (ア) アレルギー患者の当該食品のアレルギー誘発症状既往歴、臨床診断(皮膚テスト、血清特異的IgE値)等のデータが明らかであること。
- (イ) 患者個人のデータ中のLOAELあるいはNOAELが判断できる詳細なデータが記載されていること。
- (ウ) LOAELでの各患者の症状、患者の年齢及び患者の地域的環境が記載されていることが望ましい。
- (エ) 経口負荷試験に用いた評価対象原材料の性状、性質、抗原等が記載されていることが望ましい。

6 閾値(最小参照用量)と 一回摂食量の比較

(1) 閾値(最小参照用量)

イ VITAL値

- VITALにより最小参照用量が算出されている場合は、その値を利用する。

なお、最小参照用量の推計には誘発用量(ED)に関する臨床データの集積が必要であるが、日本人における報告はこれまで十分とは言えず、今後の大規模多施設共同研究などの検討が望まれる。

(別添2)VITALにより求められた最小参照用量(1食あたりのタンパク質量)

アレルギー	タンパク質量 (mg)	定量方法	データ数	データベースの品質
落花生	0.2	ED ₀₁	750	Excellent
乳	0.1	ED ₀₁	351	Excellent
卵	0.03	ED ₀₁ 及び ED ₀₅ の95%信頼下限	206	Excellent
ヘーゼルナッツ	0.1	ED ₀₁ 及び ED ₀₅ の95%信頼下限	202	Good
大豆	1.0	ED ₀₅ の95%信頼下限	51, 29	Sufficient
小麦	1.0	ED ₀₅ の95%信頼下限	40	Sufficient
カシューナッツ	(暫定)2.0	ED ₀₅ の95%信頼下限	31	Marginally Sufficient
マスタード	0.05	ED ₀₅ の95%信頼下限	33	Sufficient
ルピナス	4.0	ED ₀₅ の95%信頼下限	24	Sufficient
ごま	0.2	ED ₀₅ の95%信頼下限	21	Marginally Sufficient
えび	10	ED ₀₅ の95%信頼下限	48	Marginally Sufficient
セロリ	N/A		39	Insufficient
魚	N/A		19	Insufficient

6 閾値(最小参照用量)と 一回摂食量の比較

(2)一回摂食量

以下の点に留意し、評価対象食品の摂食量を推計する。

- ア 本項目では、評価対象食品をそのまま摂食することとは想定せず、評価対象食品が加工食品の中に隠れて存在する場合について考える。その際、当該加工食品は、評価対象食品が最も混入する可能性の頻度が高いものを選択する。
- イ 食物アレルギーの症状は、一回の摂食により短時間で誘発されるため、摂食量は、一日当たりではなく、一食当たりの摂食量(一回摂食量)で考える。

6 閾値(最小参照用量)と 一回摂食量の比較

(2) 一回摂食量

- ウ 最小参照用量は、タンパク質量として算出されることから、比較するため、摂食量は、評価対象食品に含有するタンパク質について算出する。
- エ 一食当たりの摂食量は、原則、平成27年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究」に基づき、ポーションサイズを推計する。
- オ 我が国におけるリスク管理では、加工食品に対するアレルギーを含む食品に対する検査法の表示閾値の目安(微量の定義の最大値)を10 mg/kgと定めていることを踏まえ、評価対象食品のタンパク含有量は10 mg/kgとする。

6 閾値(最小参照用量)と 一回摂食量の比較

(2) 一回摂食量

・評価対象食品のタンパク摂食量

= 一回当たり摂食量 × 評価対象食品のタンパク含有率

= ポーションサイズ(一回に食べる食事量)(中央値)

× 10 mg/kg(微量の定義の最大値)

(例) ピーナッツの一回当たり摂食量

= 120 g(ピーナッツが誤って混入する可能性のある食品)

× 10 mg/kg

= 1.2 mg

6 閾値(最小参照用量)と一回摂食量の比較

(3) 最小参照用量と一回摂食量の比較

最小参照用量と一回摂食量を、以下の式のとおり比較する。

- ・摂食量 $<$ 最小参照用量 = アレルギー症状誘発リスクが低い
- ・摂食量 \geq 最小参照用量 = アレルギー症状誘発リスクがある