

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)

2018年3月

平成29年度食品健康影響評価技術研究「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」

目次

	ページ
<研究の概要>.....	3
<研究班の体制>.....	3
<研究班における審議の経緯>.....	3
第 1 章 総則	4
第 1 背景	4
第 2 定義	5
第 3 目的	6
第 4 評価に関する基本的な考え方	6
第 5 評価に必要な資料等の考え方	7
1 資料の範囲	
2 資料の収集及び整理	
第 6 再評価	8
第 2 章 各論	9
第 1 食品健康影響評価	9
1 因果関係	
2 有病率等	
3 重症度	
4 アレルギー誘発性	
(1) アレルギー誘発性の強さ	
(2) 加工処理によるアレルギー誘発性への影響	
(3) 消化によるアレルギー誘発性への影響	
(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	15
<別紙>	16
(別添 1) エビデンステーブル	
(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）	
(別添 3) 食物アレルギー患者を対象とした、評価対象原材料における症状誘発リスクの推定	
<附記>	18
—食物アレルギー発症予防に係る研究の歴史と進歩—	
<参照>	20

＜研究の概要＞

本研究では、我が国に適したアレルゲンを含む食品の表示等に関するリスク評価方法を示す指針案を作成することを目的とし、平成28年度食品安全委員会食品安全確保総合調査「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」において収集・分析された海外の評価方法等に関する情報や抽出された課題等について、食物アレルギーの臨床診療や医学的研究の知見、疫学の知見、食品分析の知見等を持つ専門家により多面的な議論を重ねた。結果、以下のように食品健康影響評価の方法を示す指針案（たたき台）をとりまとめた。

＜研究班の体制＞

本研究の実施にあたり、下記の有識者による研究班を設置・運営した。

◎主任研究者：

斎藤 博久 国立成育医療研究センター 研究所副所長

○分担研究者：

大矢 幸弘 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部アレルギー科医長

穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所 食品部部長

今井 孝成 昭和大学医学部小児科学講座 講師

中村 好一 自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学教室教授

○研究協力者：

松原 優里 自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学教室 助教

松本 健治 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部部長

福家 辰樹 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部アレルギー科医員

＜研究班における審議の経緯＞

4月	研究事業開始
5月9日	第1回班会議（役割分担、スケジュール等の確認等）
5～9月	分担に従って小班で研究を実施
8月16日	小ミーティング
9月	各小班から研究内容を主任研究者へ提出
10月	評価指針（たたき台案）を作成、研究班内でたたき台案の修正
11月7日	第2回班会議（評価指針（たたき台）の検討、追加検討事項の確認等）
11月～1月	評価指針（たたき台）の作成 研究班内でメールベースにてたたき台の修正
1月26日	第3回班会議（評価指針（たたき台）の検討、追加検討事項の確認等）
2月～3月	研究成果報告書の作成・調整
3月8日	第2回アレルゲンを含む食品に関するWGにて概要を報告

第 1 章 総則

第 1 背景

食物アレルギーについては、消費者がアレルゲンを含む食品を安全に摂食し、及び自主的かつ合理的に選択することができるよう、国は「食品表示法」（平成 25 年法律第 70 号）第 4 条第 1 項の規定に基づきアレルゲンを含む食品に表示を義務付けている。具体的には、特に発症数、重篤度から勘案して表示する必要性の高い食品を特定原材料として、「食品表示基準」（平成 27 年内閣府令第 10 号）において表示を義務付けするとともに、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、特定原材料と比べると少ない品目については、「食品表示基準について」（平成 27 年 3 月 30 日消食表第 139 号）において表示を推奨している。

また、平成 27 年 12 月に「アレルギー疾患対策基本法」（平成 26 年法律第 98 号）が施行され、同法第 15 条において、「国はアレルギー物質を含む食品に関する表示の充実を図るための措置を講ずる」と規定されている。さらに、本法に基づく「アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針」（平成 29 年厚生労働省告示第 76 号）において、「国は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」と規定されている。

一方、地球規模で見ると、貿易の発展や異文化交流の機会増加等、様々な面でグローバル化が進み、食品流通や食生活は日々変化し、時に多様化し、時に単一化している。

このような状況を踏まえ、食品安全委員会は、自ら行う食品健康影響評価の中でアレルゲンを含む食品に関する表示等について科学的検証を行うため、評価方法も含めて総合的に検討していくこととした。食品安全委員会が、アレルゲンを含む食品について、科学的知見に基づいた症状誘発リスク評価の結果を示すことは、リスク管理を実施する関係省庁をはじめ、あらゆる関係者が食物アレルギーに関する判断をする際の共通の知識の基盤となると考える。

食品安全委員会は、「食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項」（平成 24 年 6 月 29 日閣議決定）において、食品健康影響評価に当たっては、評価に関するガイドラインの作成に努めることとなっている。食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性・公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考えられるからである。

今般、アレルゲンを含む食品の評価方法の検討に当たり、平成 29 年度食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「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」が実施され、研究成果として、アレルゲンを含む食品に関する表示等についての食品健康影響評価の方法を示す指針案（たたき台）（以下「本指針案」という。）が取りまとめられた。

食品安全委員会は、当該研究成果を基に、アレルゲンを含む食品に関する表示等についての食品健康影響評価指針を取りまとめ、今後のアレルゲンを含む食品に関する表示等についての食品健康影響評価に資することになる。

食品健康影響評価指針については、国内外の科学的知見、国際的な評価基準の動向等を勘案し、必要に応じてその規定を検討し、所要の改訂を行う。

第2 定義

本指針案では、評価に用いる用語を次のように定義する。

- 食物アレルギー

食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象（食物アレルギー診療ガイドライン）

- リスク

食品を食べることによって有害な要因が健康に及ぼす悪影響の発生確率と程度

- リスク評価

リスクを科学的知見に基づいて客観的かつ中立公正に評価すること

- アレルギー感作

アレルゲンばく露によりアレルギーが生じる状態になること。IgE 依存型アレルギーではアレルゲン特異的 IgE 抗体が誘導され、マスト細胞上などの高親和性 IgE 受容体に結合する機序が存在すること（食物アレルギー診療ガイドライン）。臨床的には、血液検査で特異的 IgE 抗体価もしくは皮膚プリックテストが陽性を示すこと。

- アレルゲン

食物アレルギーの原因となる物質（食品表示法）

- アレルゲン性

アレルギー感作性及びアレルギー誘発性（添加物（酵素）に関する指針）

- アレルギー感作性

アレルゲンに感作されていない人に、アレルギー感作を引き起こす性質。

- アレルギー誘発性

既に食物アレルギーを有する患者において、摂取によりアレルギー症状を引き起こす性質。

- 誘発症状

食物アレルギーを有する患者において、食物による免疫学的機序を介し惹起される症状の総称。

- アナフィラキシー

アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応（食物アレルギー診療ガイドライン）

- アナフィラキシーショック

アナフィラキシーに血圧低下や意識障害等を伴うもの（食物アレルギー診療ガイドライン）

- 口腔アレルギー

IgE 抗体を介した口腔粘膜に局限する即時型アレルギー症状。狭義には、花粉-食物アレルギー症候群（pollen-food allergy syndrome）に限定して使用されることもある（食物アレルギー診療ガイドライン）。

- ・食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)
原因食物の摂取単独または運動負荷単独では症状が出現せず、原因食物摂取後の運動負荷によってアナフィラキシーが誘発される疾患 (食物アレルギー診療ガイドライン)
- ・食物不耐症
一般的には無害な食物が特定の人に不利益な反応をもたらす場合でも、それが原特異的な免疫学的機序によらないもの。ヒスタミン食中毒、乳糖不耐症等が含まれる。(食物アレルギー診療ガイドライン)
- ・交差抗原性
異なるタンパク質に共通の構造をしたエピトープが存在することにより、抗体が両者に結合する性質 (食物アレルギー診療ガイドライン)
- ・コンポーネント
食物を構成している多種類のタンパク質のうち、アレルギー誘発性を有する (IgE 抗体結合能がある) タンパク質分子 (食物アレルギー診療ガイドライン)
- ・エピトープ
特異的 IgE 抗体が結合するアレルゲンコンポーネントの部位 (食物アレルギー診療ガイドライン)。
- ・有病率
ある一時点における集団内の特定の健康状態 (例えば、特定の疾患) を持つ者の割合であり、以下の式で示される (日本疫学会監訳 疫学事典)。
有病率 = (集団のある一時点における疾病を有する者の数) ÷ (集団の調査対象全員の数)
- ・罹患率
集団における特定の疾患の発症する率。分子は特定の疾患の発症数 (人)、分母は観察対象集団の各人の観察期間の合計 (人年)。(楽しい疫学) 有病率とは異なる点に注意。
- ・最小参照用量 (ED)
臨床データからベンチマークドーズ法により計算された誘発用量 (ED01;1%の患者が誘発する用量、ED05;5%の患者が誘発する用量、ED10;10%の患者が誘発する用量)

第3 目的

本指針案は、アレルゲンを含む食品の表示に関する食品健康影響評価に必要な評価の指針を定めることを目的とする。

第4 評価に関する基本的な考え方

- 1 食品健康影響評価は、既に当該食品に対して感作されているアレルギー患者が当該食品を摂食し、アレルギー症状が誘発されることで健康に影響を与える可能性及びその程度を推定することにより行われる。
- 2 食品健康影響評価は、まず、評価対象原材料の摂食と食物アレルギーの誘発症状発症との間における因果関係の有無について推定する。因果関係を有すると推定された場合、有病率及びそれに準じる指標 (以下「有病率等」という。) 及び重症度を評価した上で、アレルギー誘発性 (アレルギー誘発性の強さ、加工処理によるアレルギー誘発

性への影響、消化によるアレルギー誘発性への影響、交差抗原性)、摂食量及び閾値(最小参照用量)と一回摂食量の比較について、得られる知見の範囲内において評価し、総合的に症状誘発リスクを推定する。

- 3 評価対象疾患は IgE 依存性食物アレルギーとし、非 IgE 依存性食物アレルギーや、セリアック病、乳糖不耐症等のアレルギー様反応を示す疾患については、現時点ではその知見が限られていること、現時点で表示対象とされている食品を規制することで概ねリスク管理できていると考えられることから、評価の対象としない。
- 4 添加物及び遺伝子組換え食品のアレルギー誘発性等については、食品安全委員会の添加物専門調査会及び遺伝子組換え食品等専門調査会において評価する。

第5 評価に必要な資料等の考え方

1 資料の範囲

- (1) 評価対象原材料の名称及び分類
- (2) 評価対象原材料に含まれるアレルゲンの種類、分子量、含有量、構造及び特性
- (3) 因果関係に関する知見
- (4) 有病率等に関する知見
- (5) 重症度に関する知見
- (6) アレルギー誘発性の強さに関する知見
- (7) 加工処理によるアレルギー誘発性への影響に関する知見
- (8) 消化によるアレルギー誘発性への影響に関する知見
- (9) 交差抗原性に関する知見
- (10) 摂食量に関する知見
- (11) 閾値(最小参照用量)に関する知見
- (12) 海外及び国際機関における症状誘発リスク評価及びそれに基づくリスク管理状況
- (13) その他、遺伝的要因、食習慣等のアレルギー誘発性に影響を与える要因に関する知見(必要に応じてアレルギー感作性に影響を与える要因に関する知見)

2 資料の収集及び整理

まず、因果関係の有無について推定するため、1の(3)に示す知見を収集する。因果関係を有すると判断した場合、(3)以外の知見を収集する。その際、(4)及び(5)に示す知見については必須とするものの、食品によっては、(3)～(5)以外については十分な知見を得られない場合も考えられるため、その際は、得られる知見の範囲内において評価する。

資料は、データベース検索による文献並びに国内外の政府機関及び国際機関の公表資料から収集する。データベース検索には、検索エンジンとして、Embase、PubMed、SciFinder、医中誌Web、J-Global (Google Scholar) を使用する。

収集した文献は、別添1のとおり、1の(1)～(11)の項目別に整理する。臨床研究に関する文献等については、研究デザインとエビデンスレベルの高さの程度により整理する。ただし、食物アレルギーについては、遺伝的要因や食習慣に因ることもあるため、資

料の整理に当たっては、研究デザインやエビデンスレベルの高さのみで判断するのではなく、評価項目によっては、国内のデータを優先することに留意する。

第 6 再評価

既に評価された食品であっても、有病率等の変化やアレルゲンの分析技術の進歩等により、新たな科学的知見が明らかとなった場合は再評価すべきである。

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）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。

二重盲検プラセボ対照食物負荷試験（DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenge）¹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^{2,3}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、「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」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。なお、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されたい。

食物依存性運動誘発アナフィラキシー（food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA）による症状誘発症例における因果関係の推定は、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン2016の診断手順に従った報告であることを条件とし、専門家を交えて検討する。

2 有病率等

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。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行う。

有病率等の算出に用いる疫学調査として、全年齢では「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）の調査が挙げられる。この調査では平成14年から3年毎に即時型アレルギー症状を有する患者数を病院およびクリニックに勤務するアレルギー専門医等を対象として調査しており、受診を要する程度の即時型症状を来たす患者の有病率評価に適している。対象年齢は小児から成人までを含むが、病院やクリニックを受診した場合のみ対象となるため、調査を行う医師が所属していない施設である場合、あるいは家庭等のみで発症し受診していない場合など、即

1 二重盲検プラセボ対照法：被検者だけでなく、検者にも負荷食品が分からない状況で行う、プラセボを用いた方法。負荷食品は症状評価を行う検者とは別の者が設定する。

2 オープン法：検者も被検者も負荷食品が分かっている方法。

3 シングルブラインド法：被検者のみ負荷食品が分からない方法。

時型症状があっても把握されない患者は存在する。

また、学童期における疫学調査としては「学校生活における健康管理に関する調査」(日本学校保健会)、「児童生徒の健康状態サーベイランス」(日本学校保健会)、「アレルギー疾患に関する調査研究」(文部科学省)が、乳幼児期では「乳幼児栄養調査」(厚生労働省)、「エコチル調査」(環境省)などを調査データとして用いることが想定される。

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。保険病名で調査される「患者調査」や「社会医療診療行為別統計」(厚生労働省)では項目に「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、「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」でのみ評価が可能な状況である。また、「児童生徒の健康状態サーベイランス」(日本学校保健会)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、原因食材の項目として「鶏卵、牛乳、小麦、甲殻類、果物類、ピーナッツ、ソバ、木の実類、魚類、魚卵類、ゴマ、大豆、その他」と分類されており、例えば「木の実」の詳細については不明であり、評価対象原材料がマイナーである場合には有病率調査としての目的を果たしにくい。

このように、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、その定義及び項目により結果が異なるのが現状である。また、医師の診断と申告による調査は「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」のみであることから、全ての原因食物における、経口負荷試験等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、わが国には決定的なデータはない。そのため、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ず、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(消費者庁)の結果を中心とし、可能な限り種々のデータを総合的に勘案した上で専門家を交えて検討する。

3 重症度

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誘発症状を示した患者の調査から重症度を評価する。

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。

調査協力施設を、日本アレルギー学会専門医または日本小児アレルギー学会会員を有する地域中核病院とした「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)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おり、各食品種（甲殻類、果物類、魚類、木の実類など）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（例えば、ショック症例の抽出には「ぐったり、顔面蒼白、血圧低下、意識障害」の4症状のいずれかを1つ呈した場合として集計可能）。

なお食物アレルギー診療ガイドライン 2016 では、下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。グレード3は血圧低下や低酸素血症を含む重度の反応や神経症状（不穏、意識消失、失禁など）、グレード2は中等度の反応（頻脈、軽い息苦しさ、喘鳴、眠気、複数回の嘔吐下痢、腹痛など）、グレード1は軽度の反応（部分的な紅斑やじんましん、間欠的な咳嗽、単回の嘔吐など）としている。

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患者ごとに必ずしも一定しないことが知られる。すなわち重症度は内的因子（患者の感受性、喘息やストレス・体調不良等）と外的因子（アレルゲン摂取量、運動、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬等の薬物、アルコール等）の差異によって異なることが知られる。

つまり、重篤症状誘発に関するリスク評価を行う際、どの程度の重症患者が、何人（何%）いれば誘発リスクが高いと判断するのか等、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（重症度）と疫学データ（誘発症状症例数、有病率等）を加味した上で症状誘発リスク評価として検討する必要がある、専門家を交えて検討する。

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。

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。

4 アレルギー誘発性

(1) アレルギー誘発性の強さ

アレルギー誘発性の強さについて、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試験（血清特異的IgE検査、皮膚皮膚プリック試験、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。

(2) 加工処理によるアレルギー誘発性への影響

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））によるアレルギー誘発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試験（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。

(3) 消化によるアレルギー誘発性への影響

消化によるアレルギー誘発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試験（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) 交差抗原性

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抗原性を、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

(1) 閾値（最小参照用量）

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 ドーズ法を利用して推計する。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。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、本推計を実施しない。

ア ベンチマーク ドーズ法による推計

食品安全委員会で評価対象となるその他のハザード（危害要因）と異なり、評価対象原材料及びそれに含まれるアレルゲンは本来食品であり食経験が十分あるためリスクは極めて低い。しかしながら食物アレルギーは、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も大きく異なる。従って、食物経口負荷試験の結果は、無毒性量（NOAEL: No observed adverse effect level）で表すのは適切ではなく、最小毒性量（LOAEL: Lowest observed adverse effect level）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 ドーズ法を用いて推定する。

なお、食物アレルギーの症状誘発においては個人差などがあることから、結果の評価に当たっては、不確実性の扱いに注意する必要がある。

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。なお、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。

イ VITAL値

VITAL (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling)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（別添2）。

なお、最小参照用量の算出には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。

(2) 一回摂食量

(1) と比較するため、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。

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ゲン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。

・評価対象食品のタンパク摂食量

=一回摂食量×評価対象原材料のタンパク含有率

=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) ピーナッツの一回摂食量

$$=120 \text{ g (ピーナッツが誤って混入する可能性のある食品^{注)})} \times 10 \text{ mg/kg}$$

$$=1.2 \text{ mg}$$

注) 食品のポーションサイズの選択に関しては議論のあるところであるが、評価対象食品の製造ラインを考えたうえで、評価対象食品が混入する可能性がある食品の中で一回に食べる食事量が多いものを選択する。例えばピーナッツの場合シリアルやパンのようなものが想定され得る。ここでは、例示として、海外の論文から引用したシリアルのポーションサイズの値を日本人のパンのポーションサイズに代用して使用した。

(3) 最小参照用量と一回摂食量の比較

(1) 及び(2) で算出した値を、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 ≥ 最小参照用量 = アレルギー症状誘発リスクがある

7 食物アレルギー患者における症状誘発リスクの推定（別添3参照）

評価対象原材料の摂食が原因による食物アレルギーの誘発症状について「1 因果関係」に基づき因果関係の有無を検討する。因果関係が明らかとなった評価対象原材料については、「2 有病率等」及び「3 重症度」を評価した上で、「4 アレルギー誘発性（アレルギー誘発性の強さ、加工処理によるアレルギー誘発性への影響、消化によるアレルギー誘発性への影響、交差抗原性）」、「5 摂食量」及び「6 閾値（最小参照用量）と一回摂食量の比較」について得られた知見の範囲内において評価し、総合的に症状誘発リスクを推定する。

その上で、わが国において有病率等（あるいは即時型アレルギー症状の誘発頻度）が特に高く一定基準を満たす（「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」を中心とした複数の調査結果において、原因食物全体の10%以上を占めるであろうと総合的に判断される) 食物に関しては、当該食物に対する食物アレルギーに罹患した国民の安全性を確保するため、症状誘発リスクは高度とする。また、有病率等において症状誘発症例が過去15年以上遡っても確認出来ない食物に関しては症状誘発リスクが乏しいと判断する。有病率等が一定基準未満かつ症状誘発症例の報告が15年未満にある場合、「3重症度」に従い重症度を評価する。重症度が一定基準以上(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誘発症状を示した患者の調査等から検討)の場合、症状誘発リスクは高度とする。食物アレルギーにおける誘発症状の重症度や有病率は、その原因食物におけるアレルギー誘発性や安定性を反映した結果であり、有病率ならびに重症度が一定基準未満の場合、「4アレルギー誘発性」「5摂食量」「6閾値(最小参照用量)と一回摂食量」に関する情報に基づき、評価対象原材料が食物アレルギーにより健康に及ぼす影響について、専門家を交えて総合的に症状誘発リスク(中等度又は低度)を推定する。また、「4(4)交差抗原性」及び「5摂食量」により、評価対象食品の範囲について検討することが望ましい。

第2 その他

我が国では食経験が少ない海外由来食品を評価対象とする場合、多く食されている国や地域等の当該食品の有病率等、アレルゲン性(アレルギー感作性を含む)、摂食量等の報告により評価する。

(別添 1) エビデンステーブル

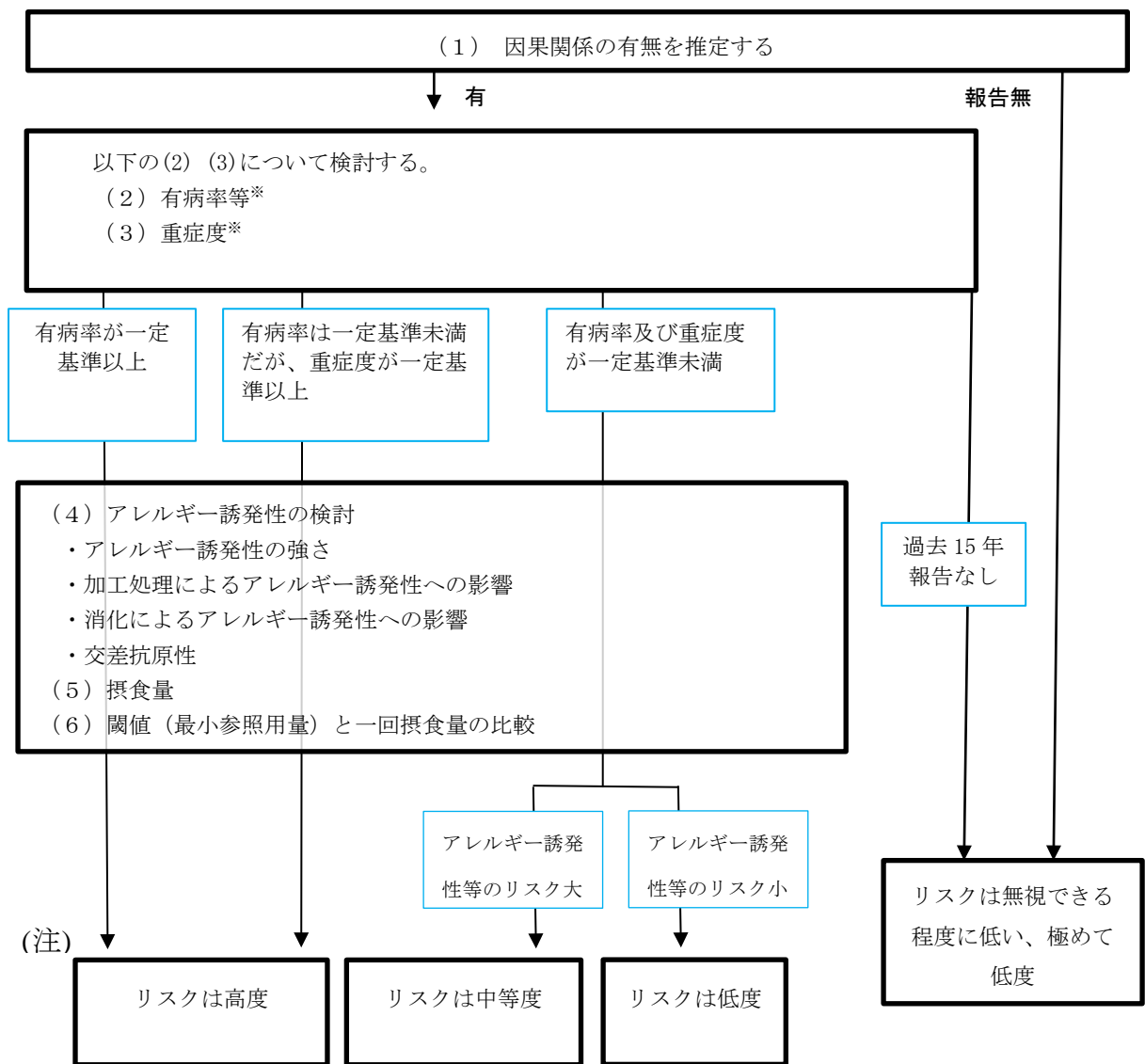
該当項目	引用文献 (著者、年、国)	研究デザイン (評価方法)	診断法	その他 特記すべき事項
(4) 有病率 2015、米国	症例報告	IgE、病歴 皮膚プリック	
(4) 有病率 2012-14、日本	症例報告	オープン経口負 荷試験	
(4) 有病率 (5) 重症度 2016、欧州	ランダム化 比較試験	DBPCFC	
(6) アレルギー 誘発性 2000、欧州	.	.	
.	.	.	.	
.	.	.	.	
.	.	.	.	

(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)

食品原材料	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

(別添 3)

食物アレルギー患者を対象とした、評価対象原材料における症状誘発リスクの推定



(注) 実際のリスク評価において、リスクの程度の表現はこの表現の限りではない。今後、検討の必要がある。

※ 有病率および重症度は、全国実態調査（消費者庁）の結果を中心とし、可能な限り複数の調査を検討し総合的に判断する。

附記 一食物アレルギー発症予防に係る研究の歴史と進歩—

わが国を含む先進国では、約半世紀前からアレルギー疾患が急増し、今や国民の半数近くが何らかのアレルギー疾患を経験する時代となっている。その中で食物アレルギーは現在も患者数が増え、わが国で3歳までに食物アレルギーと診断されたことのある児は16.5%¹⁾、学童期の有症率は4.6%²⁾と報告されている。さらに、一旦発症すれば時にアナフィラキシーとして致命的症状を誘発する恐れがあり、重要な健康問題の1つである。

食物アレルギーの対策は、発症の防止及び発症した患者の食物アレルギー症状誘発の防止の両方が重要である。発症の防止については、近年、研究が飛躍的に進んでいるところだが、既に発症した患者については、原因となる食品摂取の回避が必須であり、アレルギー表示はその一助となっている。本研究班では、アレルギー表示を科学的根拠に基づき検証するための指針を作成することを目的としているが、同時に、発症していない消費者は敢えて特定の食品を避ける必要のないことも、消費者へ伝える責務があると考えた。

食物アレルギーの発症予防については、1980年代に海外を中心に、あまり科学的とはいえない方法により実施された臨床研究の報告をもとに、鶏卵やピーナッツなど食物アレルギーの原因となりやすい食品は乳幼児期における摂取を避けることが望ましいと考えられる時代があった。平成12年には米國小児科学会から、乳製品は1歳まで、鶏卵は2歳まで、ピーナッツ・ナッツ類は3歳まで摂取しないことを推奨する声明³⁾が発表された。わが国においても平成17年の調査では、7か月以降に鶏卵の摂取を開始している乳児が90%以上にのぼることが報告され⁴⁾、それまで生後5,6か月頃としていた鶏卵の開始時期（平成7年「改訂・離乳の基本」⁵⁾）を、当時の社会的背景に合わせて「生後7,8か月頃」と変更された（平成19年「授乳・離乳の支援ガイド」⁶⁾）経緯がある。

しかし平成20年には同じく米國小児科学会から、種々の疫学調査の解析結果により離乳食を遅らせる事はアレルギー疾患発症予防に有効ではないことが報告された⁷⁾。

2015年に発表されたピーナッツアレルギー発症予防に関するランダム化比較試験（LEAPスタディ：Learning Early About Peanut study）⁸⁾では、ハイリスク乳児（重症の湿疹又は鶏卵アレルギー）を対象として、生後4か月以上11か月未満からピーナッツの継続的な摂取を行った群では、5歳まで除去した群と比較してピーナッツアレルギーの発症率が有意に抑制され、その予防効果は5歳から1年間完全除去を経た後も継続することが報告された⁹⁾。これらの報告から「ピーナッツアレルギーの発症リスクが高い国では、乳児の離乳時期においては“遅く”ではなく、むしろなるべく“早く”ピーナッツの摂取を開始するほうが有益である」との国際的なコンセンサスステートメントが発表されるに至っている¹⁰⁾。

さらに、わが国で発表されたPETITスタディ（Prevention of Egg allergy with Tiny amount InTake study）¹¹⁾において、生後6か月からごく少量の加熱鶏卵を段階的に導入した群において、12か月まで除去した群と比較し有意に鶏卵アレルギーの発症を抑えることができた。この様な背景を受けて、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員

会が発行した食物アレルギー診療ガイドライン2016¹²⁾では、食物アレルギーの発症予防のために特定の食物の摂取開始時期を遅らせることは、発症リスクを低下させることにはつながらず、推奨されないことが記載され、2017年6月に「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」¹³⁾として、同内容を一般医療関係者に向け公表した。

このように、長年一般的に常識として信じられてきた発症リスク要因が、近年のエビデンス水準の高い臨床研究によって否定され、発症対策は180度の転換を迫られることになっている。すなわち、乳幼児の食物アレルギーは、発症頻度の高い食品を完全除去している期間が長いほど発症リスクが高くなることが実証された。既に食物アレルギーを発症した患者は当然摂取を回避することがリスク回避になるが、発症前は摂取回避をすることが発症リスクを高め、特に皮膚病変（アトピー性皮膚炎）を有する乳幼児の発症リスクは高く、食品固有のリスク評価で高リスクとした食品を彼らが従来のように予防になると考え摂取回避を続けると、意に反して発症リスクを高めることになると考えられる。例えば、離乳食製品において定められた表示以外に「アレルギーのリスクの高い食物」等と誤解を与えるような店頭表示を行うことは、乳幼児期に摂取回避を促すことで意に反して発症リスクを高め、結果、食物アレルギー患者の増加に荷担する可能性がある。

もちろん、すでに食物アレルギーを発症している患者に安易に原因食物摂取を促すことはきわめて危険な行為であり、アレルギーに関する食品表示は、食物アレルギー発症患者が安全に食品を摂取等するために第一に優先されなければならない。しかし、現在の発症予防については、乳幼児の食物アレルギーは、発症頻度の高い食品を完全除去している期間が長いほど発症リスクが高くなることが実証されていることにも留意すべきと考える。

附記まとめ

- ・ 近年のエビデンス水準の高い臨床研究により、乳幼児の食物アレルギーは、特定の食物の摂取開始時期を遅らせるほど発症リスクが高くなることが実証された。すなわち、食物アレルギーの発症予防対策は現在、大きな転換を迫られている。
- ・ アレルギーに関する食品表示は、食物アレルギー発症患者が安全に食品を摂取等するために第一に優先されなければならない。しかし同時に、発症していない消費者は取って避ける必要のないことも、消費者へ伝える責務がある。

<参照>

(中村班文献)

- 1) 平成27年度 食物アレルギーに関連する食物表示に関する調査研究事業 報告書, 平成28年3月, 消費者庁(http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food_index_8_161222_0003.pdf)
- 2) 平成26年度 患者調査, 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>)
- 3) 平成28年度 社会医療診療行為別統計, 講師労働省(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19.html>)
- 4) 平成25年度 学校生活における健康管理に関する調査 事業報告書, 日本学校保健会 (http://www.gakkohoken.jp/book/ebook/ebook_H260030/H260030.pdf)
- 5) 平成26年度 児童生徒の健康状態サーベイランス 事業報告書, 日本学校保健会 (http://www.gakkohoken.jp/book/ebook/ebook_H280010/index_h5.html)
- 6) 平成19年度 アレルギー疾患に関する調査研究報告書, アレルギー疾患に関する調査研究委員会, 平成19年3月, 文部科学省(<http://www.gakkohoken.jp/uploads/books/photos/v00057v4d80367f62adc.pdf>)
- 7) 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))分担研究報告書, 全国小・中学生アレルギー疾患調査:アレルギー疾患対策に必要とされる疫学調査と疫学データベース作製に関する研究, 平成29年3月 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201611001A>)
- 8) 土川 陽子, 環境省「エコチル調査」開始4年を経ての集計結果の報告 全国と北海道 の参加者の喫煙・食物アレルギー等について, 北海道母性衛生学会誌 45巻, 33-38(2016年8月)
- 9) 平成27年度 乳幼児栄養調査, 厚生労働省(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/0000134460.pdf>)
- 10) 平成26年度 アレルギー疾患に関する3歳児全都調査報告書, 東京都健康安全研究センター (http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/allergy/pdf/res_a06.pdf)
- 11) 乳幼児の食物アレルギー対策に関する実態調査, 平成27年2月中部管区行政評価局 (http://www.soumu.go.jp/main_content/000339703.pdf)
- 12) 平成27年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 補助型調査研究 保育所入所児童のアレルギー疾患罹患状況と保育所におけるアレルギー対策に関する実態調査, 厚生労働省 (<http://www.jikei.ac.jp/univ/pdf/report.pdf>)

(穠山班文献)

- 1) Akiyama H et al.: Japan Food Allergen Labeling Regulation- History and Evaluation. *Advances in Food & Nutrition Research*. vol.62, p.139-71, 2011.
- 2) Mine Y and Yang M: Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem*. vol.56, p.4874-900, 2008.
- 3) Tsabouri S, Douros K, Priftis KN et al.: Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. Vol. 14, p.16-26, 2014.
- 4) Lopata AL and Lehrer SB : New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. vol.9, p270-7, 2009.
- 5) Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, et al.: Molecular cloning, expression and characterization of a major 38 kDa cochineal allergen. *J. Allergy Clin. Immunol*, vol.123, p.1157-62, 2009.

- 6) Quirce S et al.: Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. Expert Rev Clin Immunol.* Vol.12, p.563-72, 2016.
- 7) リウマチ・アレルギー研究センターホームページ：茶のしずく石鹼を使用したことにより発症する小麦アレルギーについて (<http://www.allergy.go.jp/allergy/flour>)
- 8) Allergens of Buckwheat and nuts. IUIS Allergen Nomenclature (<http://www.allergen.org/>)
- 9) Maruyama N et al.: Clinical utility of recombinant allergen components in diagnosing buckwheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Vol.4, p.322-3.e3, 2015.
- 10) Ito K et al. : IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol.* vol.128, p.673-5, 2011.
- 11) Fukutomi Y et al.:Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol.* vol.129, p.860-3, 2012.
- 12) Kondo Y and Urisu A: Oral allergy syndrome. *Allerg Internat.* vol.58, p.485-91, 2009.
- 13) Sato S et al.: Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.025.
- 14) Inomata N et al.: Gibberellin-regulated protein in Japanese apricot is an allergen cross-reactive to Pru p 7. *Immun Inflamm Dis.* 2017. doi: 10.1002/iid3.180.
- 15) Sénéchal H, et al.: A new allergen family involved in pollen food-associated syndrome: Snakin/gibberellin-regulated proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.041.
- 16) Ikezawa Z and Osuna H:Latex-fruits syndrome. *Alerugi* vol.51, p.591–604, 2002.
- 17) Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;122(2):342-7
- 18) Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK. Specific serum IgE in the diagnosis of egg and milk allergy in adults. *Allergy.* 1995;50:636-47.
- 19) Ehn BM1, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2004 Mar 10;52(5):1398-403.
- 20) Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M, Chobert JM, Bordbar AK, Haertle T. Effects of heating and glycation of beta-lactoglobulin on its recognition by IgE of sera from cow milk allergy patients. *J Agric Food Chem.* 2009;57:4974-4982
- 21) Morisawa Y, Kitamura A, Ujihara T, Zushi N, Kuzume K, Shimanouchi Y, Tamura S, Wakiguchi H, Saito H, Matsumoto K. Effect of heat treatment and enzymatic digestion on the B cell epitopes of cow's milk proteins. *Clin Exp Allergy.* 2009 Jun;39(6):918-25.
- 22) Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, Komada K, Torii S, Goto M, Wakamatsu T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Aug;100(2):171-6.
- 23) Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Sep;122(3):583-8
- 24) Jiménez-Saiz R, Belloque J, Molina E, López-Fandiño R. Human immunoglobulin E (IgE) binding to heated and glycated ovalbumin and ovomucoid before and after in vitro digestion. *J Agric Food Chem.* 2011 Sep 28;59(18):10044-51

- 25) Des Roches A, Paradis L, Paradis J, Singer S. Food allergy as a new risk factor for scurvy. *Allergy*. 2006 Dec;61(12):1487-8.
- 26) Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:977-983.e1.
- 27) Benhamou AH1, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, Urisu A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy*. 2010 Mar;65(3):283-9.
- 28) Takagi K, Nakamura R, Teshima R, Sawada J. Application of human Fc epsilon RI alpha-chain-transfected RBL-2H3 cells for estimation of active serum IgE. *Biol Pharm Bull*. 2003 Feb;26(2):252-5.
- 29) Jiménez-Saiz R, Belloque J, Molina E, López-Fandiño R. Human immunoglobulin E (IgE) binding to heated and glycosylated ovalbumin and ovomucoid before and after in vitro digestion. *J Agric Food Chem*. 2011 28;59:10044-51.
- 30) Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr;127(4):990-7
- 31) Pomés A, Butts CL, Chapman MD. Quantification of Ara h 1 in peanuts: why roasting makes a difference. *Clin Exp Allergy*. 2006 Jun;36(6):824-30.
- 32) Burks AW, Williams LW, Thresher W, Connaughton C, Cockrell G, Helm RM. Allergenicity of peanut and soybean extracts altered by chemical or thermal denaturation in patients with atopic dermatitis and positive food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:889-97.
- 33) van Boxtel EL, Koppelman SJ, van den Broek LA, Gruppen H. Determination of pepsin-susceptible and pepsin-resistant epitopes in native and heat-treated peanut allergen Ara h 1. *J Agric Food Chem*. 2008 Mar 26;56(6):2223-30.
- 34) Koppelman SJ, Hefle SL, Taylor SL, de Jong GA. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54:1711-21. Digestion of peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, and Ara h 6: a comparative in vitro study and partial characterization of digestion-resistant peptides.
- 35) Kopper RA, Odum NJ, Sen M, Helm RM, Stanley JS, Burks AW. Peanut protein allergens: the effect of roasting on solubility and allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 ;136(1):16-22.
- 36) Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and fish. *Allergy*. 1983;38:399-412.
- 37) Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S. Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:67-74.
- 38) Pascual C, Martín Esteban M, Crespo JF. Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr*. 1992;121:S29-34.
- 39) Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol*. 1993;151:5354-63.

- 40) Carrillo T, Castillo R, Caminero J, Cuevas M, Rodríguez JC, Acosta O, Rodríguez de Castro F. Squid hypersensitivity: a clinical and immunologic study. *Ann Allergy*. 1992;68:483-7.
(大矢班文献)
- 1) Health Canada, “The Canadian Criteria for the Establishment of New Priority Food Allergens,” 2009.
 - 2) Health Canada, “Mustard: A Priority Food Allergen in Canada,” 2009.
 - 3) Health Canada, “Garlic & Onions: Insufficient Evidence to Include on the List of Priority Food Allergens in Canada A Systematic Review,” 2009.
 - 4) 平成 27 年度栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究
 - 5) 栄養成分関連添加物に関する評価指針案
 - 6) A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005, Report issued on 13 January 2006
 - 7) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫, “食物アレルギー診療ガイドライン 2016,” 株式会社協和企画, 2016.
 - 8) World Health Organization, “Evaluation of certain food additives (Fifty –third report of the Joint FAO:WHO Expert Committee on Food Additives),” 2000.
 - 9) FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND, “Review of the regulatory management of food allergens,” 2010.
 - 10) EFSA, “Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes,” *EFSA J.*, vol. 12, no. 11, pp. 1–277, 2014.
 - 11) Mankad VS, Williams LW, Lee LA, et al. Safety of open food challenges in the office setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:469-74.
 - 12) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-25.
 - 13) Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:382-91.
 - 14) Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):164-70.
 - 15) 消費者庁, “平成 27 年度食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業報告書,” 2016.
 - 16) World Health Organization, “Evaluation of certain food additives (Fifty –third report of the Joint FAO:WHO Expert Committee on Food Additives),” 2000.
 - 17) FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND, “Risk assessment – Proposal P1026 Lupin as an Allergen Executive summary,” 2013.
 - 18) European Commission, “Commission Directive 2006/142/EC amending Annex IIIa of Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council listing the ingredients which must under all circumstances appear on the labelling of foodstuffs,” *Off. J. Eur. Union*, vol. 368, no. December, pp. 110–111, 2006.
 - 19) 海老澤元宏, “食物アレルギーの診療の手引き 2014,” 2014.
(附記文献)

- 1) 東京都健康安全研究センター,アレルギー疾患に関する3歳児全都調査報告書 (平成26年度), 2015.
- 2) 公益財団法人日本学校保健会,児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書 (平成26年度), 2016.
- 3) American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000;106:346-9.
- 4) 堤ちはる. 「授乳・離乳の新たなガイドライン策定のための枠組みに関する研究」平成17年度児童関連調査研究等事業報告書.
- 5) 改訂「離乳の基本」 (<http://8140.web.fc2.com/img/rinyuu.pdf>) 平成7年12月4日, 厚生省児童家庭局母子保健課長通知
- 6) 授乳・離乳支援ガイド2007. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0314-10.pdf>)
- 7) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics. 2008;121:183-91.
- 8) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015; 372: 803-13.
- 9) Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. N Engl J Med. 2016; 374: 1435 - 43.
- 10) Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. J Allergy Clin Immunol. 2015 ; 136 : 258 - 61 .
- 11) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two step egg introduction for preventing egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT study): a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomised clinical trial. Lancet. 2017 21;389:276-286.
- 12) 海老澤元宏, 伊藤浩明監修. 食物アレルギー診療ガイドライン2016. 協和企画; 2016.
- 13) 福家 辰樹, 大矢幸弘, 海老澤元宏, 他. 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言. 日本小児アレルギー学会誌 2017, 32.