

食品安全委員会の評価指針、評価基準における「アレルギー性」に係る用語の取り扱いについて（評価指針、評価基準（抜粋））

1. 添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針（2017年7月）

第1章 総則

第1 背景

（略）

これまで、添加物として用いられる酵素については、添加物評価指針に基づき、安全性評価を行ってきたところであるが、酵素を含む加工助剤1については、国際的には食品添加物とは分類されていない場合がある。また、酵素の場合、特に酵素の基原である基原生物の安全性、アレルギー性（アレルギー誘発性及びアレルギー感作性を意味し、グルテン過敏性腸炎誘発性を含む。以下同じ。）、消化管内での分解性等について検討する必要がある。

（以下、略）

第2章 各論

第2 安全性に係る知見

3 酵素の毒性

（3）アレルギー性

① 次のa. からd. までの事項を基に、アレルギー性について懸念がないか、総合的に判断する。また合理的な理由がある場合には、一部を省略することができる。

a. 基原生物のアレルギー性に関する事項

基原生物のアレルギー性に関する知見が明らかにされていること。

b. 酵素のアレルギー性に関する事項

酵素のアレルギー性に関する知見が明らかにされていること。

c. 酵素の物理化学的性状の変化に関する事項

酵素が、分子量、酵素活性、免疫反応性等の変化から、アレルギー誘発性の懸念がなくなるまで分解されることが明らかにされること。方法は、原則として、4「酵素の消化管内での分解性及びアレルギー性に係る試験」を用いて、アレルギー誘発性の懸念がなくなる質量以下までの分解を確認すること（参照6）。

d. 酵素と既知のアレルゲン（アレルギー性を示すタンパク質をいい、グルテン過敏性腸疾患に関するタンパク質を含む。以下「アレルゲン等」という。）との構造相同性に関する事項

酵素について、既知のアレルゲン等と一次構造を比較し、既知のアレルゲン等と構造相同性を有しないこと。抗原決定基（エピトープ）を示す可能性のある配列を明らかにするためには、アミノ酸配列に関する相同性検索などを実施する必要がある。その際、用いたアレルゲンデータベースの名称、検索条件、検索方法及び検索結果を明らかにする。既知のアレルゲン等との一次構造の比較は、原則として *in silico* で 8 アミノ酸配列の連続一致検索及び 80 残基中 35% 以上のホモロジー解析を行う（参照 7）。

- ② ①により、既存のアレルゲンと交差反応性を示すことが否定できないなど、アレルゲン性の懸念がないと判断できない場合は、酵素の IgE 結合能を検討する。

使用するアレルギー患者血清の選択は、下記の a. 及び b. に従い行う。ただし、a. 及び b. で適切な血清が得られない場合は、基原生物の近縁種生物に対して特異的 IgE 抗体価が高値な血清を選択し、なお適切な血清が得られない場合は、主要なアレルゲン（卵、乳、大豆、米、小麦、そば、たら、えび、かに及び落花生）に対して特異的 IgE 抗体価が高値な血清を選択する。

- a. 基原生物がアレルゲン性を持つ場合は、その生物に対する特異的 IgE 抗体価が高値な血清
b. 酵素について既知アレルゲンとの構造相同性が認められた場合は、当該アレルゲンを含む生物に対する特異的 IgE 抗体価が高値な血清

- ③ ①及び②を踏まえ、なおアレルゲン性の懸念がないと判断できない場合は、皮膚テストや経口負荷試験などの臨床試験データも考慮して総合的に判断する。

4 酵素の消化管内での分解性及びアレルゲン性に係る試験

以下の（1）から（3）までの処理によって、酵素の分子量、酵素活性、免疫反応性等が変化するかどうかを確認する。

なお、これらの確認に当たっては、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、ウエスタンブロット法又は ELISA 法あるいはこれらと同等の方法を用いる。

- （1）人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理
- （2）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
- （3）加熱処理（加熱条件はヒトが経口摂取する際に処理される場合と同等の条件で行う。）

2. 添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月、2017年7月改正）

第2章 各論

第2 安全性に係る知見

2 毒性試験

（7）アレルギー性試験

平成8年厚生省ガイドラインの「抗原性試験」を参考とする。化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施すべきである。当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルギー性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験（例：OECDテストガイドライン406のうちマキシミゼーション試験（GPMT））又はマウスを用いたリンパ節反応試験（例：OECDテストガイドライン429（局所リンパ節試験（LLNA）））を利用することができる。

なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルギー性の評価については、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成20年6月26日食品安全委員会決定、本資料3に相当）」に準じて行うこととする。

3. 遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（2008年6月）

第2章 遺伝子組換え微生物（組換え体）に関する安全性評価

第5 組換え体に関する事項

5 遺伝子産物（タンパク質）のアレルギー誘発性に関する事項（抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いている場合には、その遺伝子産物（抗生物質代謝酵素等）についても評価すること）

次の（1）から（4）までの事項から総合的に判断して安全性が確認されること。なお、（1）から（4）までの事項で判断できない場合には、（5）の事項を含め、総合的に判断して安全性が確認されることが必要である。また、合理的な理由がある場合には、一部を省略することができる。

（1）挿入遺伝子の供与体（抗生物質耐性マーカー遺伝子供与体を含む。）のアレルギー誘発性（グルテン過敏性腸炎誘発性を含む。以下同じ。）に関する知見が明らかにされていること。

（2）遺伝子産物（タンパク質）についてそのアレルギー誘発性に関する知見が明らかにされていること。

（3）遺伝子産物（タンパク質）の物理化学的処理に対する感受性に関する事項

以下の①から③の処理によって、遺伝子産物（タンパク質）の分子量、酵素活性、免疫反応性等が変化するかどうかが明らかにされていること。分子量は SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって示されていること。免疫反応性は処理前の遺伝子産物（タンパク質）に対するポリクローナル抗体を用いてウェスタンブロッティング法及び ELISA 法あるいはこれらと同等の方法によって示されていること。

① 人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理

② 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

③ 加熱処理（加熱条件はヒトが経口摂取する際に処理される場合と同等の条件で行う。）

（4）遺伝子産物（タンパク質）と既知のアレルゲン（グルテン過敏性腸疾患に関与するタンパク質を含む。以下アレルゲン等。）との構造相同性に関する事項

遺伝子産物（タンパク質）について、既知のアレルゲン等と一次構造を比較し、既知のアレルゲン等と構造相同性を有しないこと（抗原決定基（エピトープ）を示す可能性のある配列を明らかにするためには、アミノ酸配列に関する相同性検索などを実施する必要がある。）。その際、用いたアレルゲンデータベースの名称、検索条件、検索方法、検索結果を明らかにすること。

(5) 遺伝子産物（タンパク質）の IgE 結合能の検討

(1) から (4) までの事項等により、ヒトの健康を損なう恐れがないと判断できない時は、遺伝子産物（タンパク質）の IgE 結合能を検討すること。使用するアレルギー患者血清の選択は、下記の①から④のいずれかで行う。

- ① 挿入遺伝子の供与体がアレルギー誘発性を持つ場合はその供与体に対する特異的 IgE 抗体価が高値な血清、
- ② 既知アレルゲンとの構造相同性が認められた場合は当該アレルゲンを含む生物に対する特異的 IgE 抗体価が高値な血清、
- ③ 既知のアレルゲンとの構造相同性が示されないが、上記 (1) ~ (3) の項目で、アレルギー誘発性を否定しきれない場合は、遺伝子供与体の近縁種生物に対して特異的 IgE 抗体価が高値な血清、
- ④ ①から③で適切な血清が得られない場合は、主要なアレルゲン（卵、ミルク、大豆、米、小麦、そば、たら、えび及びピーナッツ）に対して特異的 IgE 抗体価が高値な血清を用いる。

4. 遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（2004年3月）

第2章 遺伝子組み換え添加物の安全性評価基準

第4 挿入DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項

7 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項

抗生物質耐性マーカー遺伝子が使用されている場合は、当該遺伝子及び遺伝子産物の構造及び機能が明らかであること。また、添加物の製造工程において遺伝子及びその産物が安全性に問題のない程度まで除去されることが明らかでない場合は、次の事項について組換え体内における変化等の考察も含め、総合的に判断して、抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性が確認されること。

(1) 遺伝子及び遺伝子産物の特性に関する事項

(略)

・アレルギー誘発性

遺伝子産物（タンパク質）について、アレルギー誘発性に関する知見が明らかにされていること。