

แนวทางปฏิบัติเพื่อประเมินความ ปลอดภัยของอาหารที่ได้จากการ เพาะเลี้ยงเซลล์สัตว์



จัดทำโดย

คณะกรรมการวิชาการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ
เพื่อประเมินความปลอดภัยด้านอาหารของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ

สนับสนุนโดย

หน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการเพิ่มความสามารถในการแข่งขันของประเทศ
(บพข.)



แนวทางปฏิบัติเพื่อประเมินความปลอดภัย ของอาหารที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์สัตว์

โดย

คณะกรรมการวิชาการพัฒนาแนวทางปฏิบัติเพื่อประเมินความปลอดภัยด้านอาหารของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ

ขอบเขต

แนวทางปฏิบัติฉบับนี้ใช้สำหรับประเมินความปลอดภัยของอาหารที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์สัตว์ โดยไม่รวมถึงการประเมินความปลอดภัยในกระบวนการผลิตเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยงต่อสิ่งแวดล้อม การประเมินด้านความมั่นคงทางพลังงาน และการแสดงฉลาก

คำนิยาม

อาหารที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์สัตว์ (food from cultured animal cell หรือ cell-based food หรือ cell-based meat หรือ cell-cultured meat) หมายถึง อาหารที่พัฒนาจากการเพาะเลี้ยงเซลล์สัตว์ โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่คัดเลือกหรือเซลล์ต้นกำเนิดในถังปฏิกรณ์ชีวภาพ (bioreactor) ให้เซลล์เติบโตในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่เหมาะสม แล้วอาจประกอบบน "โครงเลี้ยงเซลล์ (scaffold)" หรือวิธีการอื่นๆ เพื่อผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะคล้ายกล้ามเนื้อของเนื้อสัตว์หรือรูปแบบอื่นๆ เพื่อใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์อาหาร

ข้อมูลประกอบการประเมินความปลอดภัยของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง

ข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง

1. ชื่อผลิตภัณฑ์
2. ชื่อทางการค้า
3. ผู้ผลิต
4. ผู้ยื่นขอรับการประเมินความปลอดภัย
5. ผู้นำเข้า
6. ผู้จัดจำหน่าย (ถ้ามี)
7. ลักษณะทั่วไปของผลิตภัณฑ์ วิธีการบรรจุ เก็บรักษา
8. วัตถุประสงค์การใช้

ข้อมูลเพื่อประเมินความปลอดภัยด้านอาหารของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง

1. สายพันธุ์เซลล์ (cell lines)

- 1.1 ความเป็นมา (background) เอกลักษณ์ (identity) และแหล่งที่มา (source) ของสายพันธุ์เซลล์
- 1.2 วิธีการที่ใช้ในการคัดเลือก (selection) และคัดกรอง (screening) เซลล์
- 1.3 วิธีการสกัดเซลล์ (cell isolation) วิธีการพัฒนาเซลล์ไลน์ (cell line development) และการเก็บเซลล์ (cell banking)
- 1.4 ข้อมูลส่วนประกอบของอาหารสำหรับการเลี้ยง cell line และ cell banking

ระบุข้อมูลความปลอดภัยหรือข้อมูลการรับรองให้ใช้ได้ตามวัตถุประสงค์ของส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ทั้งหมด รวมถึงสารเคมีที่ใช้ในการเหนี่ยวนำ (chemical induction) ตัวอย่างข้อมูล เช่น เลขสารบบอาหาร หรือหนังสืออนุญาตจากหน่วยงานกำกับดูแลตามกฎหมาย หรือข้อมูลคุณสมบัติเฉพาะ (product specification) หรือข้อมูลความปลอดภัย (safety data)

กรณีสารใดในส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ ไม่มีข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอ ให้ระบุข้อมูลการตกค้างของสารนั้นในผลิตภัณฑ์สุดท้าย

คำแนะนำ

ส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ต้องไม่เป็นสารก่อการกลายพันธุ์ สารก่อมะเร็ง และโลหะหนัก

1.5 ข้อมูลการตรวจสอบที่แสดงว่าเซลล์ปราศจากเชื้อที่ทำให้เกิดโรค (free from infectious agents)

คำแนะนำ

รายการของเชื้อที่ทำให้เกิดโรคที่ควรตรวจสอบอ้างอิงตาม ICH Q5A(R2) Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin ฉบับปัจจุบัน

1.6 ข้อมูลการดัดแปลง (modifications) และการปรับตัว (adaptations) ที่ทำกับเซลล์ และผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการแสดงออกของสารที่ส่งผลให้เกิดความเสี่ยงด้านความปลอดภัยอาหาร รวมทั้งข้อมูล population doubling level

คำแนะนำ

ผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการแสดงออกของสารที่ส่งผลให้เกิดความเสี่ยงด้านความปลอดภัยอาหาร สามารถวิเคราะห์ด้วยการวิเคราะห์โครโมโซม (cytogenetic analysis) และ RNA sequencing หรือวิธีการอื่นๆ ที่เหมาะสม โดยไม่จำเป็นต้องทดสอบในสัตว์ทดลอง (*in vivo*)

2. กระบวนการผลิต (production)

2.1 ข้อมูลความเป็นมา (background) ลักษณะเฉพาะ (characterisation) และข้อมูลจำเพาะ (specification) ความบริสุทธิ์ (purity) และความปลอดภัยของสารทั้งหมดที่ใช้ในกระบวนการผลิต เนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง รวมถึงสารเมแทบอลิต์ที่อาจเกิดขึ้นทั้งตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ ดังนี้

2.1.1 สายพันธุ์เซลล์ (cell lines) หรือสเต็มเซลล์ (stem cells) และสารเคมีที่ใช้ในการเหนี่ยวนำ (chemicals used for their induction)

2.1.2 อาหารเลี้ยงเซลล์ (culture media) สารเร่งการเจริญเติบโต (growth promoters) modulating factors และสารต้านจุลินทรีย์ (anti-microbials)

2.1.3 วัสดุที่เป็นโครงเลี้ยงเซลล์ (scaffolding materials) (ถ้ามี)

2.1.4 สารช่วยในกระบวนการผลิต (processing aids) เช่น ตัวทำละลาย (solvents) เอนไซม์ (enzymes) หรือสารช่วยในการกระบวนการผลิตอื่นๆ

ทั้งนี้ สารที่ใช้ในกระบวนการผลิตต้องมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดตามมาตรฐานประเทศไทย มาตรฐานระหว่างประเทศ หรือที่มีการตีพิมพ์ หรือเป็นไปตามข้อกำหนดที่แนะนำโดย Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Food Chemical Codex, Generally Recognized As Safe (GRAS), British Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia (UPA), Japan Pharmacopoeia (JP), Thai Pharmacopoeia (TP) และ หรืออื่นๆ ที่มีความเทียบเท่ากับมาตรฐานดังกล่าว

2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับอาหารเลี้ยงเซลล์ (culture media)

- 2.2.1 องค์ประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ (composition of media) เอกลักษณ์ (identity) และ ความบริสุทธิ์ (purity) ของสารที่เติมเข้าไป (added substances) ทั้งหมด เช่น สารต้านจุลชีพ (anti-microbials) สารเร่งการเจริญเติบโต (growth promoter) และ modulating factors รวมถึงสารเมแทบอลิต์ที่ไม่ได้มุ่งหมายให้เกิดขึ้นแต่อาจเกิดขึ้นได้
- 2.2.2 การประเมินความปลอดภัยของสารชีวภาพ (biological substances) ที่ใช้เป็นส่วนประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ในระหว่างการผลิต
- 2.2.3 การประเมินความเสี่ยงหรือการทดสอบเพื่อวัดระดับสารตกค้าง (residue levels) ของส่วนประกอบที่ไม่ใช่สารที่มีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดในข้อ 2.1 ต้องวิเคราะห์ความเป็นพิษจากข้อมูลที่มีอยู่ (available toxicity data) และการได้รับสัมผัสอาหาร (dietary exposure levels)
- 2.2.4 ข้อมูลแสดงการปราศจากหรือการกำจัดอาหารเลี้ยงเซลล์และสารที่เติมเข้าไปในเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง (ถ้ามีการกำจัดหมดอย่างสมบูรณ์)
- 2.2.5 ข้อมูลสารต้านจุลชีพที่ใช้ เพื่อประเมินการดื้อสารต้านจุลชีพ (anti-microbial resistance; AMR)

คำแนะนำ

ข้อ 2.2.3 และข้อ 2.2.4 ทดสอบสิ่งตกค้างที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์เพาะเลี้ยงสุดท้ายเท่านั้น ไม่จำเป็นต้องทดสอบในทุกขั้นตอนของกระบวนการผลิต

2.3 ขั้นตอนกระบวนการผลิต (manufacturing process) และข้อมูลระบบการจัดการความปลอดภัยของอาหาร (food safety management systems) โดยแสดงแผนภูมิขั้นตอนการผลิต (production flow chart) และการควบคุมกระบวนการ (process controls)

ข้อมูลระบบการจัดการความปลอดภัยของอาหาร (food safety management systems) ที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) plans ที่สอดคล้องกับ ISO standards (เช่น ISO22000 หรือ ISO อื่นๆ ตามความเหมาะสม), Good Manufacturing Practices (GMP) หรือ Good Cell Culture Practices (GCCP) หรือตามที่หน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์อาหารที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์ กำหนด (หรือให้การยอมรับ) โดยอธิบายขั้นตอนกระบวนการผลิตโดยละเอียด ถึงกระบวนการป้องกันการปนเปื้อนและการควบคุมคุณภาพ ประกอบด้วย

- 2.3.1 ขั้นตอนการเตรียมเซลล์ ได้แก่ กระบวนการแบบปลอดเชื้อ (aseptic processing steps) การคัดเลือกสายพันธุ์เซลล์ (cell line selection) การปรับตัวของเซลล์ (cell adaptation)
- 2.3.2 ขั้นตอนการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation)
- 2.3.3 ขั้นตอนการขึ้นโครงสร้างเซลล์ (scaffolding) (ถ้ามี)

- 2.3.4 ขั้นตอนภายหลังการขึ้นโครงสร้างเซลล์ ได้แก่ การสกัด (extraction) การทำให้เข้มข้น (concentration) และการล้าง (washing) (ถ้ามี)
- 2.3.5 ขั้นตอนการควบคุมคุณภาพ (quality control)
- 2.3.6 ขั้นตอนการติดตามความเสี่ยง (risk monitoring) และลดความเสี่ยง (mitigation)

3. คุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ (product specification) ของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง

- 3.1 ข้อมูลคุณภาพหรือมาตรฐานด้านความปลอดภัยของการปนเปื้อน เช่น ชนิดและปริมาณสารปนเปื้อนของจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรค โลหะหนัก สารพิษจากจุลินทรีย์

คำแนะนำ
ข้อมูลคุณภาพหรือมาตรฐานของผลิตภัณฑ์อาหารจากเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยงต้องสอดคล้องกับคุณภาพและมาตรฐานของผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่กำหนดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

- 3.2 ข้อมูลสิ่งเจือปนและสารที่อาจตกค้างในเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง ได้แก่ วัตถุเจือปนอาหาร สารช่วยกระบวนการผลิต ยาต้านจุลชีพ ยาสัตว์ ตัวทำละลาย ผลิตภัณฑ์พลอยได้ (by-products) หรือสารเมแทบอไลต์ (metabolites) ที่อาจเกิดขึ้นหรือตกค้างจากกระบวนการผลิต (อ้างอิงตามข้อ 2.1 และ 2.2)
- 3.3 ข้อมูลองค์ประกอบทางโภชนาการ (nutritional composition) ที่สำคัญ

คำแนะนำ
ข้อมูลด้านโภชนาการของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยงไม่จำเป็นต้องเทียบเท่าเนื้อสัตว์ทั่วไป แต่ผลิตภัณฑ์อาหารจากเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยงต้องสอดคล้องกับคุณภาพหรือมาตรฐานของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของผลิตภัณฑ์อาหารอื่นๆ

- 3.4 ข้อมูลที่แสดงความเสถียรของจีโนม (genome stability) และการไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงของพันธุกรรม (genetic drift) ในเซลล์เนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง ที่ส่งผลให้เกิดการผลิตสารไม่พึงประสงค์ (undesirable substances) ในระดับที่สามารถก่อให้เกิดอันตรายในผลิตภัณฑ์สุดท้าย ดังนี้
 - 3.4.1 ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมทางวิทยาศาสตร์อย่างเป็นระบบ (systematic scientific literature review) เพื่อระบุสารไม่พึงประสงค์ในการเพาะเลี้ยงเซลล์ของสายพันธุ์สัตว์ของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง
 - 3.4.2 ข้อมูลข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
 - 1) ข้อมูลการคัดกรองจีโนมบนคอมพิวเตอร์ (*in-silico* genome screen) กับฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้อง เพื่อสร้างรายการสารพิษ/สารก่อภูมิแพ้ที่อาจเกิดขึ้นสำหรับการวิเคราะห์เป้าหมาย (targeted analysis) ในภายหลัง

- 2) ข้อมูลการเปรียบเทียบเชิงปริมาณ (quantitative comparison) ของเซลล์ผลิตภัณฑ์สุดท้าย (end-product cells) กับเซลล์เริ่มต้น (starter cells) ผ่านวิธีการ เช่น ทรานสคริปโตมิกส์ (transcriptomics) โปรตีโอมิกส์ (proteomics) หรือเมแทบอลอเมติกส์ (metabolomics) เพื่อพิจารณาการแสดงออกของสารไม่พึงประสงค์
- 3.5 ข้อมูลที่แสดงถึงการใช้ Good Cell Culture Practices (GCCP) เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เซลล์สามารถทำซ้ำได้ (reproducibility) และมีความคงตัว (consistency) รวมถึงการประเมินความเสถียรทางพันธุกรรม (genetic stability) เช่น การทำ karyotyping และการตรวจติดตามความแปรผัน (variations) ของอัตราการเติบโต (growth rates) การใช้สารอาหาร (nutrient usage) และ/หรือองค์ประกอบของชีวมวล (biomass composition) ในเซลล์ผลิตภัณฑ์สุดท้าย (end-product cells)

4. การประเมินการก่อพิษ (toxicology) และการก่อภูมิแพ้ (allergenicity)

- 4.1 ข้อมูลการศึกษาทางด้านพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง โดยใช้น้ำหนักของหลักฐาน (weight of evidence) ร่วมกับการทดสอบอย่างเป็นระบบ ดังนี้

กรณีเซลล์ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม

- 4.1.1 ข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษต่อยีน (genotoxicity) ได้แก่ Ames Test (OECD 471, 2020) และ Mammalian cell micronucleus test (OECD 487, 2016) กรณีผลการศึกษาด้านใดด้านหนึ่งเป็นบวก ให้ยื่นข้อมูลการทดสอบเพิ่มเติม ดังนี้

- 1) กรณีผลการศึกษา Ames Test เป็นบวก ให้ยื่นข้อมูลผลการศึกษา Transgenic rodent assay (OECD 488, 2020) หรือ Comet assay (OECD 489, 2016) เพิ่มเติม
- 2) กรณีผลการศึกษา Mammalian cell micronucleus test เป็นบวก ให้ยื่นข้อมูลผลการศึกษา Micronucleus test (OECD 474, 2016) และ/หรือ Comet assay (OECD 489, 2016) เพิ่มเติม
- 3) กรณีผลการศึกษาทั้ง Ames test และ Mammalian cell micronucleus test เป็นบวก ให้ยื่นข้อมูลผลการศึกษา in vitro genotoxicity testing, Micronucleus test (OECD 474, 2016) และ Comet assay (OECD 489, 2016) เพิ่มเติม

- 4.1.2 ข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง (OECD 408) ของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยงที่จะใช้เป็นอาหาร (food) หรือส่วนประกอบของอาหาร (food ingredient)

กรณีเซลล์มีการดัดแปลงพันธุกรรม

ทดสอบตามข้อ 4.1.1 และ 4.1.2 และทดสอบด้านพิษวิทยาอื่นๆ เพิ่มเติมโดยวิธีการที่เหมาะสม เช่น carcinotoxicity หรือ toxicokinetic โดยพิจารณาเป็นกรณีๆ ไป

4.2 ข้อมูลการก่อภูมิแพ้ (allergenicity) และ/หรือการทำโปรไฟล์สารก่อภูมิแพ้ (allergen profiling) รวมถึง cross-allergenicity (ถ้ามี)

4.2.1 ใช้แนวทาง weight-of-evidence เพื่อระบุความเสี่ยงต่อการก่อภูมิแพ้ การเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโน และการศึกษาการย่อยสลายในหลอดทดลอง (*in vitro* degradation studies) โดยพิจารณาการประเมินการก่อภูมิแพ้ ร่วมกับการตรวจคัดกรองซีรัมเฉพาะ (specific serum screening) และอาจใช้ cell-based/*in vivo* assays โดยพิจารณาเป็นกรณี ๆ ไป วิธีการจะขึ้นอยู่กับลักษณะของเนื้อสัตว์เพาะเลี้ยง โดยจะพิจารณาเป็นกรณี ๆ ไป

1) กรณีที่เซลล์ไม่มีการตัดแปลงพันธุกรรม ใช้ข้อมูลความสัมพันธ์ทางสายวิวัฒนาการ (phylogenetic relationships) กับสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ เพื่อเป็นหลักฐานที่ทราบถึงการก่อภูมิแพ้

2) กรณีที่เซลล์มีการตัดแปลงพันธุกรรม

- ข้อมูลค้นหาลำดับความเหมือน (sequence homology) และความเหมือนทางโครงสร้าง (structural similarities) ของโปรตีนที่ได้จากการตัดแปลงพันธุกรรมกับสารก่อภูมิแพ้ (known allergens) ในฐานข้อมูลที่เหมาะสม โดยเปรียบเทียบอย่างน้อย 2 ฐานข้อมูล และใช้ฐานข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน แต่ต้องไม่เกิน 3 ปี นับถึงวันที่ยื่นข้อมูล
- ข้อมูลการทดสอบความทนทานโปรตีนที่ได้จากการตัดแปลงพันธุกรรมต่อ เอนไซม์ pepsin (pepsin resistance tests) และการทดสอบความสามารถในการย่อยในหลอดทดลอง (*in vitro* digestibility tests)
- ข้อมูลการตรวจคัดกรองซีรัมเฉพาะ (specific serum screening) รวมถึงการทดสอบการจับกับ IgE (IgE binding tests) หากพบลำดับที่เหมือนกัน (homologous sequences) หรือความเหมือนทางโครงสร้าง (structural similarities) กับสารก่อภูมิแพ้ที่ทราบ (known allergens)

4.2.2 ฐานข้อมูลที่ใช้พิจารณาประเมินสารก่อภูมิแพ้ ได้แก่

- 1) Allergen online databases hosted under the Food Allergy Research and Resource Program (FARRP)
- 2) National Centre for Biotechnology Information (NCBI) database
- 3) WHO/IUIS Allergen Nomenclature database
- 4) The Allergome database
- 5) The Protein family (Pfam) database
- 6) The AllFam database
- 7) The Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP)
- 8) The SWISS-PROT database

5. การประเมินการได้รับสัมผัส

- 5.1 วัตถุประสงค์การใช้ ปริมาณที่แนะนำให้ใช้ และปริมาณการบริโภคที่คาดว่าจะได้รับ
- 5.2 ข้อมูลการบริโภค (consumption data) ที่ใช้สำหรับการประเมินการได้รับสัมผัส (exposure assessments) เปรียบเทียบกับการบริโภคอาหารจริงสำหรับโปรตีนที่เทียบเท่ากัน

6. มาตรฐานและวิธีการทดสอบ

- 6.1 การทดลองด้านพิษวิทยาต้องทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการที่ได้รับ Good Laboratory Practice (GLP)
- 6.2 ข้อมูลที่ยื่นประเมินต้องดำเนินการสอดคล้องกับมาตรฐานที่เกี่ยวข้อง เช่น ISO, Good Manufacturing Practices (GMP) และ Good Cell Culture Practices (GCCP)

7. อายุการเก็บรักษาและการแสดงฉลาก

- 7.1 ข้อมูลอายุการเก็บรักษา
- 7.2 คำเตือนเฉพาะที่ควรปรากฏบนฉลาก (ถ้ามี)

8. สภาวะการเก็บรักษา

9. ประเด็นอื่นๆ

- 9.1 รายงานการประเมินความปลอดภัย (safety assessment reports) ที่จัดทำขึ้นโดยหน่วยงานด้านความปลอดภัยของอาหารในต่างประเทศ

References:

- Allergome. Allergome.org. Retrieved 29 November 2021, from <http://www.allergome.org>.
- AllFam - The database of allergen families - Start Page. Meduniwien.ac.at. Retrieved 29 November 2021, from <http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>.
- Becker, R., Plunkett, L., Borzelleca, J., & Kaplan, A. (2007). Tiered toxicity testing: Evaluation of toxicity-based decision triggers for human health hazard characterization. *Food And Chemical Toxicology*, 45(12), 2454-2469. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.05.030>
- BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. (2021). *BRITISH PHARMACOPOEIA 2022 [COMPLETE EDITION PRINT + DOWNLOAD + ONLINE ACCESS]*. STATIONERY OFFICE BOOKS.

Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration, Dept. of Health and Human Services, Guidance for industry: Summary table of recommended toxicological testing for additives used in food (2006). College Park, MD

Council of Europe. (2016). *European Pharmacopoeia* (10th ed.).

FARRP Databases | FARRP | Nebraska. Farrp.unl.edu. Retrieved 29 November 2021, from <https://farrp.unl.edu/resources/farrp-databases>.

Food safety and quality: jecfa-additives. Fao.org. Retrieved 29 November 2021, from <https://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/>.

Guidance for submission for food additive evaluations. (2012). *EFSA Journal*, 10(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2760>

Hardy, A., Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M., Knutsen, H., & More, S. et al. (2017). Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal*, 15(8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4971>

Ivanciuc, O. *SDAP : Structural Database of Allergenic Proteins*. Fermi.utmb.edu. Retrieved 29 November 2021, from <https://fermi.utmb.edu/>.

Latimer, G. (2019). *Official Methods of Analysis of AOAC International* (21st ed.). AOAC International.

National Academy Press. (2020). *Food chemicals codex* (12th ed.).

OECD. (2006). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Organisation for Economic Co-operation and Development.

Pfam: Home page. Pfam.xfam.org. Retrieved 29 November 2021, from <http://pfam.xfam.org/>.

Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. (2010), 8(7), 1700. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1700>

UniProtKB. Uniprot.org. Retrieved 29 November 2021, from <https://www.uniprot.org/uniprot/>.

WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. Allergen.org. Retrieved 29 November 2021, from <http://allergen.org/>.