

食品安全委員会において作成した評価指針一覧

家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する

評価指針-----page1

遺伝子組換え食品(種子植物)の安全性評価基準-----page13

遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方-----page27

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-----page29

遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高

度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方

(「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」附則) -----page39

遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方-----page41

家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針

第1章 総則

第1 はじめに

我が国では、これまで半世紀以上にわたり、家畜の飼養又は水産動物の養殖過程において抗菌性物質が使用されている。その目的は、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」(昭和28年法律第35号)に基づく「飼料添加物」としての「家畜の飼料効率の改善及び成長促進等」及び「薬事法」(昭和35年法律第145号)に基づく「動物用医薬品」としての「疾病の治療」に大別される。

抗菌性物質の使用により薬剤耐性菌が選択¹されることはよく知られているが、近年、特に畜産分野において選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに伝播し健康に影響を及ぼす可能性について、国内外の関心が集まっている。国際獣疫事務局(OIE)、国連食糧農業機関／世界保健機関(FAO/WHO)、欧州連合(EU)、米国等の各國際機関及び各国が、畜産食品由来の薬剤耐性菌について、リスク分析のための調査及び指針作成を行い、実際にリスク分析に取り組んでいる。さらに、国際機関を中心として、動物とヒトの両方の健康を保護する見地から、薬剤耐性の抑制及び減少のために動物用抗菌性物質の「慎重かつ責任ある使用」と薬剤耐性菌に係るさらなる情報の収集が呼びかけられている。

このような中、食品安全委員会は、平成15年12月に農林水産省から飼料添加物又は動物用医薬品として使用される抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌について、食品を介してヒトに対する健康への悪影響が発生する可能性とその程度を、科学的に評価することを求められた。このことを受けて、OIEの「抗菌剤耐性に関する国際基準(OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2003)」(以下、「OIE国際基準」という。)を参考として、薬剤耐性菌の食品健康影響評価に必要であると考えられる事項を示した評価指針を策定した。

なお、食品安全委員会としては、薬剤耐性菌の問題は食品や環境、例えば、水についても水系感染症等の重要な要因となることが想定されるが、これらの様々な要因が複雑に絡み合っている難しい問題であると認識している。また、食品に係る分野に限っても、必ずしも、現時点での薬剤耐性菌に関する詳細な情報及び知見等の集積がされているとは言い難いことから、農林水産省より求められている食品健康影響評価を迅速に進めるため、本指針に沿って、これまでの科学的知見等に基づく評価を行うこととしたものである。

本指針の策定にあたっては、食品に関する安全性の評価手法として一般的に用いられているコーデックス委員会が示すリスク評価手法と、構成要素が類似しており、家畜由来の

¹ 薬剤感受性菌の集団の中に混在する薬剤耐性菌が、ある抗菌性物質の使用によって生き残り、増殖すること。

薬剤耐性菌の食品健康影響評価に適切であると考えられる、OIE 国際基準の関連部分を基本とした。併せて、国際的整合性を図り、現在の我が国における最も適切な指針を策定するために、「参考文献」に示したその他の国内外のガイドライン等を参考にした。

第2 定義

本指針では、OIE 国際基準等を参考にして、評価に用いる用語を次のように定義する。

1 抗菌性物質

抗菌性物質は、細菌をはじめとする微生物に対して抗菌活性を示す化学物質で、抗生素質及び合成抗菌剤をいう。

本指針では、医療分野において用いられているものを「ヒト用抗菌性物質」、畜水産分野で用いられているものを「動物用抗菌性物質」と表す。動物用抗菌性物質には、次の2つがある。

- ・ 「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（昭和28年法律第35号）
第2条第3項に基づき農林水産大臣が指定した又は指定の要望がなされた抗菌性飼料添加物。
- ・ 「薬事法」（昭和35年法律第145号）第83条第1項の規定により読み替えて適用される同法第14条第1項（同法第23条で準用する場合を含む。）及び第19条の2第1項に基づき農林水産大臣が承認した又は承認の申請がなされた抗菌性物質を主成分とする動物用医薬品。

2 家畜等

飼料添加物の場合は、牛、豚、鶏及びうずら（「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令」（平成15年6月20日政令第271号）第1条に定める動物で、抗菌性飼料添加物を含む飼料を給与することが認められているもの。）。

動物用医薬品の場合は、牛、馬、豚、鶏、うずら、みつばち及び食用に供するために養殖されている水産動物（「動物用医薬品等取締規則」（昭和36年農林省令第3号）第8条の2の2に定める動物）。

3 ハザード

ハザードは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、家畜等に動物用抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

なお、薬剤耐性決定因子²によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

4 リスク

家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介

² 他の細菌に対して、薬剤耐性の形質を付与する薬剤耐性プラスミド等をいう。

してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度。

5 ハザードの特定

既知の情報からリスク評価するべきハザードを特定すること。

OIE 国際基準の Hazard identification に相当する。

6 リスク評価

発生評価、暴露評価、影響評価、リスクの推定の各ステップを経て、リスクを評価すること。薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価することをいう。

OIE 国際基準の Risk assessment に相当する。

7 発生評価

動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価すること。

OIE 国際基準の Release assessment に相当する。

8 暴露評価

ヒトがハザードに暴露される経路を説明し、その暴露の起こる可能性及びその程度を評価すること。

OIE 国際基準の Exposure assessment に相当する。

9 影響評価

ハザードのヒトへの暴露とその暴露によるヒトへの影響との関連性を説明し、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価すること。

OIE 国際基準の Consequence assessment に相当する。

10 リスクの推定

発生評価、暴露評価、影響評価を総合して、特定したハザードによるリスクを推定すること。

OIE 国際基準の Risk estimation に相当する。

11 定性的リスク評価

リスク評価結果が、「高度」、「中等度」、「低度」または「無視できる程度」といった定性的用語で表現される評価。

12 半定量的リスク評価

リスク評価結果が、スコア化の方法を採用することにより半定量的に表現される評価。

13 定量的リスク評価

リスク評価結果が、発病率、有病期間と重篤度、治療無効率などの数値で示される評価。

第3 目的及び対象

本指針は、動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに健康上の影響を与える可能性及びその程度を評価することを目的に策定されたものである。

家畜等の飼養及び養殖過程において動物用抗菌性物質が使用されていることから、評価の対象を「畜水産食品」³とし、畜水産食品が介在しない場合、例えば、保菌している家畜等との接触による直接的な伝播（感染）、空気や汚染された用具等を媒介とした環境循環による伝播（感染）等については、対象としないこととする。

また、水については、農場の近隣の河川水や井戸水が、家畜等由来の薬剤耐性菌によって汚染される可能性も考えられるが、現時点では、その汚染状況等の科学的評価を行うのに十分な情報及び知見が集積されていないことから、これらを評価することは非常に困難であると判断されたため、本指針の対象としないこととする。

第4 食品健康影響評価に関する基本的な進め方

食品健康影響評価は、ハザードの特定とそれに続くリスク評価により行われる。

リスク評価は、発生評価、暴露評価、影響評価及びリスクの推定によって構成される（図）。リスクの推定では、各評価ステップの個々の項目を総合して評価を行う。

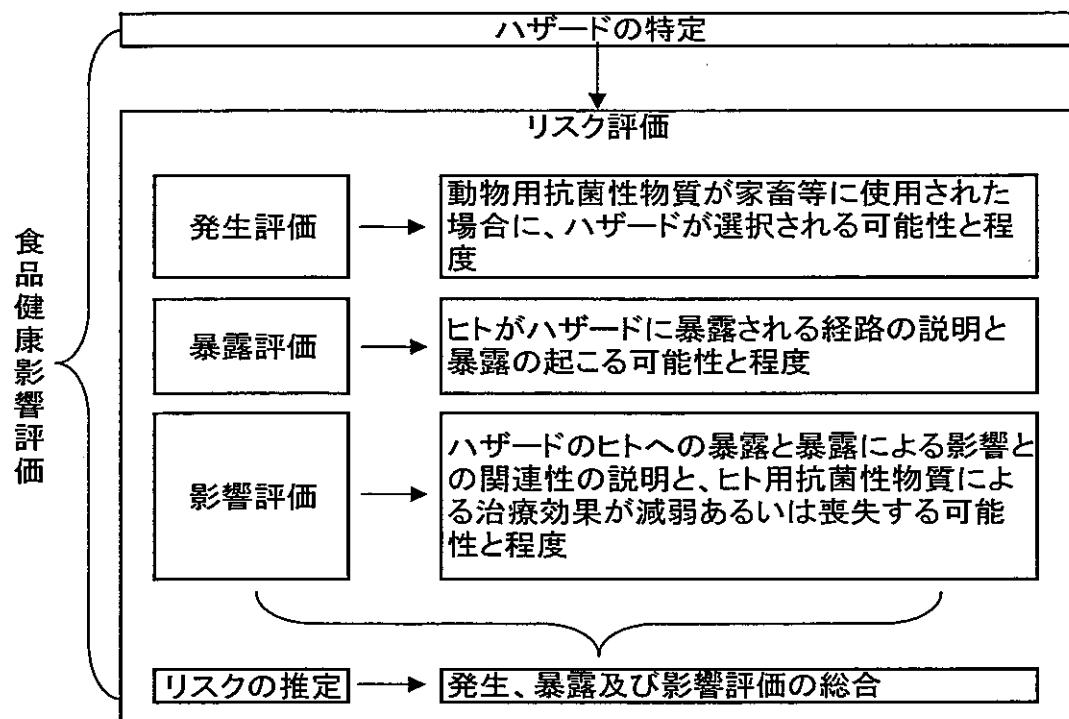


図 食品健康影響評価の進め方

³定義に定める家畜等に由来する畜肉、鶏卵、牛乳、魚肉等の食品。

食品安全委員会は、原則として定性的リスク評価を行うこととするが、対象の動物用抗菌性物質のうち、定性的リスク評価の結果を踏まえて半定量的又は定量的に評価することが必要であると判断される場合には、さらにデータ等を収集及び精査等した上で半定量的又は定量的リスク評価を行うこととする。

第5 評価に用いる資料

資料作成者⁴は、第2章に掲げる項目についてできる限り情報を収集し、資料として提出する必要がある。資料等の提出が困難な場合又はやむを得ず他の情報等を代用する場合には、科学的かつ合理的な理由を示す必要がある。

また、資料には、資料作成者が実施した試験結果または厳格な審査を受けた公表論文等の関連文献を用いる。資料作成者が実施した試験結果については、原則として、信頼性が保証された試験方法によって実施されたものであること、GLP適合試験施設のような信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ、適正に運営管理されていると認められる試験施設等において実施されたものであることが確認されたものを用いる。これ以外の資料を利用する場合は、その理由及び妥当性について明らかにする必要がある。

なお、食品安全委員会は、必要に応じて、資料作成者に対して補足資料を求めるほか、自ら資料を収集する場合がある。

第6 指針の見直し

食品安全委員会は、畜水産分野で使用される動物用抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌や関連する薬剤耐性決定因子に関する情報及び知見の集積について、引き続き、検討される必要があると考えている。そして、これらに関する種々の試験方法及び検査技術の向上、モニタリングによるデータの集積等により新たな科学的知見が明らかとなった場合には、必要に応じて、本指針を見直すこととする。

第2章 各論

第1 ハザードの特定

ハザードの特定では、動物用抗菌性物質に関する情報等から、当該物質を家畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

このステップは、リスク評価を行う上で重要であるので、ハザードとして特定された細菌と特定されなかった細菌の両方について、その検討過程が詳細に記述される必要がある。

ハザードを特定する際には、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌、医療にお

⁴ 農林水産省及び動物用抗菌性物質の製造業者等。

いて治療対象としている病原菌、指標細菌⁵（腸球菌、大腸菌等）及び食品由来病原細菌（サルモネラ、カンピロバクター、病原大腸菌、腸炎ビブリオ、リストリア等）を含めて検討する。

ハザードは、例えば、次に掲げる動物用抗菌性物質に関する資料を基に特定され、その際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられる。

1 動物用抗菌性物質に関する情報

- (1) 名称：一般名、化学名、CAS番号等
- (2) 化学構造：構造式、分子式、分子量等
- (3) 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統
- (4) 使用方法
 - ① 動物用医薬品：対象家畜等、投与経路、用法用量、使用上の注意、休薬期間 等
 - ② 飼料添加物：対象飼料、添加量、同一飼料に2以上の飼料添加物を用いる場合はその飼料添加物名及び添加量、使用上の注意 等
- (5) 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態
- (6) 抗菌活性：抗菌活性の作用機序、作用のタイプ（殺菌性又は静菌性の別）、抗菌スペクトル、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌
- (7) 動物用抗菌性物質が対象とする家畜等の病原菌、指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布又は最小殺菌濃度（標準株⁶又は代表株⁷と野生株のデータ）

2 関連するヒト用抗菌性物質の概要

- (1) 化学構造が類似するもの及び交差耐性を生ずる可能性のあるものの名称及び化学構造式
- (2) (1)のヒト用抗菌性物質の臨床現場における有効性及び重要性
 - ① 重度感染症、公衆衛生上重要度の高い感染症、食品由来感染症への治療の選択肢としての重要度
 - ② ①において特定した感染症の発生頻度
 - ③ 代替物質の有無及びその名称

3 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

- (1) 耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報
- (2) 2に示した関連するヒト用抗菌性物質等との交差耐性

⁵ 動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌。動物由来感染症でない細菌種で、動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達される。通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない。

⁶ 菌種を同定するために基準となる菌株のこと。

⁷ 抗菌性物質の評価等の様々な研究に用いられる菌株で、ATCC (The American Type Culture Collection) や国立感染症研究所等の公的機関に寄託されているもの。

第2 リスク評価

リスク評価は、特定したハザードについて行い、次の発生、暴露及び影響評価の結果を総合的に判断して、リスクの推定を行うことによって実施される。各ステップの評価及びリスクの推定の際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられる。

1 発生評価

発生評価の範囲は、動物用抗菌性物質を家畜等に使用した時点から、当該家畜等又は当該家畜等から生産された畜水産食品が農場又は養殖場を出るまでとする。

動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。

発生評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

(1) 動物用抗菌性物質に関する情報

- ① 名称：一般名、化学名、CAS 番号等
- ② 化学構造：構造式、分子式、分子量等
- ③ 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統
- ④ 動物用抗菌性物質を主成分とする製品の名称及び製剤物性：純度、形状、賦形物質の種類と割合、溶出性、送達性、飼料添加物の場合には飼料級又は精製級の別等
- ⑤ 使用方法

ア. 動物用医薬品：対象家畜等、投与経路、用法用量、使用上の注意、休薬期間等

イ. 飼料添加物：対象飼料、添加量、同一飼料に2以上の飼料添加物を用いる場合はその飼料添加物名及び添加量、使用上の注意等

- ⑥ 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態
- ⑦ 動物用抗菌性物質の抗菌活性：抗菌活性の作用機序、作用のタイプ（殺菌性又は静菌性の別）、抗菌スペクトル、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌

(8) ハザードを含む当該細菌の感受性分布について

ア. ハザードを含む当該細菌に対する最小発育阻止濃度の分布又は最小殺菌濃度（標準株又は代表株と野生株のデータ）

イ. 畜産及び養殖現場における薬剤耐性菌の発生状況

(2) ハザードの出現に関する情報

- ① ハザードの耐性機序（抗菌性物質の不活化、抗菌性物質標的分子の変化、抗菌性物質の取り込みの減少、抗菌性物質の汲み出し等）
- ② ハザードの遺伝学的情報
- ③ 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度（複数の供試

菌株の獲得率等に関する情報。供試菌株に関する情報（由来等）を示す。)

- ④ 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性
- ⑤ 耐性選択圧⁸：ハザードが交差耐性を示す可能性があるヒト用抗菌性物質の概要
(名称、化学構造式、使用方法及び使用量 等)

(3) 使用量に関する情報

- ① 動物用抗菌性物質の流通量（実量（全体、家畜等別））
- ② 製剤の製造（輸入）量又は販売量（全体、家畜等別）
- ③ 販売開始時期

2 暴露評価

暴露評価の範囲は、家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場から出荷され、輸送、と殺及び加工等され、ヒトがこれら畜水産食品を入手し、摂取するまでとする。

ヒトがハザードに暴露される経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜水産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を推定する。

暴露の評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

(1) ハザードの生物学的特性に関する情報

- ① ハザードの抵抗性⁹、生残性¹⁰及び増殖性
- ② 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況
- ③ ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性
- ④ ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

(2) 家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場を出てから摂取されるまでの経路に関する情報

- ① 家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場を出てから摂取されるまでの経路
- ② 経路の各段階（と殺、加工、保存、輸送、販売、調理等）における処理
- ③ ②によるハザードの生存能力と分布の状況の変化

(3) 畜水産食品に関する情報

- ① 畜水産食品の1人当たりの年間消費量
- ② 調理等前の畜水産食品がハザードに汚染される可能性又は汚染状況

3 影響評価

影響評価では、ヒトのハザードによる暴露及びその結果生じる現象との間の関連性

⁸ 薬剤耐性菌を選択する強さ。

⁹ 細菌が熱や酸等に対して抵抗して生存し得る程度のこと。

¹⁰ 細菌が凍結状態や乾燥状態等の中で長く生存し得る程度のこと。

を明らかにする。ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の結果及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を推定する。

影響の評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

- (1) 暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病について
 - ① ハザードによる暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病
 - ② 当該疾病の発生状況、発生原因
 - ③ 当該疾病の重篤度
 - ④ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況
 - ⑤ ④に関する感染症対策状況
- (2) 当該疾病的ヒト用抗菌性物質による治療について
 - ① 当該疾病的選択薬治療及びその重要性
 - ② 第一選択薬治療に対するハザードの干渉¹¹
 - ③ 代替治療の有無、第一選択薬としての将来性

4 リスクの推定

リスクの推定では、特定したハザードによるリスクを発生、暴露及び影響評価の結果を基に、総合的に推定する。家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該耐性菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を推定する。

第3 その他の考察

食品安全委員会は、得られた食品健康影響評価結果から、対応すべきであると判断したリスク管理措置について、必要に応じて考察を行う。

¹¹ 治療効果に与える影響のこと。

(別紙)

ハザードの特定、各評価及びリスクの推定に関する整理表

表1 ハザードの特定

項目	検討概要
動物用抗菌性物質の名称及び化学構造	第1 1(1)～(3)の情報をもとにまとめる。
使用方法	第1 1(4)の情報をもとにまとめる。
対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態	第1 1(5)の情報をもとにまとめる。
抗菌活性の作用機序及びタイプ	第1 1(6)の情報をもとにまとめる。
抗菌スペクトル及び感受性菌の分布	第1 1(6)、(7)の情報をもとにまとめる。
交差耐性を生じる可能性のあるヒトのヒト用抗菌性物質及びその重要性	第1 2(1)、(2)の情報をもとにまとめる。
薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報	第1 3(1)、(2)の情報をもとにまとめる。 (第1 2(1)で記述したヒト用抗菌性物質について、これらに対する耐性機序と発現する薬剤耐性決定因子の位置について明確にする。)

表2 発生評価

項目	検討概要
対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態	第2 1(1)⑥の情報をもとにまとめる。
抗菌活性の作用機序及びタイプ	第2 1(1)⑦の情報をもとにまとめる。
抗菌スペクトル及び感受性菌の分布	第2 1(1)⑦、⑧の情報をもとにまとめる。
薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報	第2 1(2)①～④の情報をもとにまとめる。 (第2 1(2)①で特定した耐性機序とこれらを発現する薬剤耐性決定因子の位置について明確にする。)
耐性選択圧	第2 1(2)⑤の情報をもとにまとめる。

	(第2 1 (2) ①で特定した耐性機序の別に整理する。)
動物用抗菌性物質の使用量	第2 1 (3) の情報をもとにまとめる。

表3 暴露評価

項目	検討概要
ハザードの生物学的特性	第2 2 (1) の情報をもとにまとめる。
畜水産食品等が農場等から出荷され、消費されるまでの経路と処理によるハザードの分布の状況	第2 2 (2) の情報をもとにまとめる。
畜水産食品の消費量と汚染状況	第2 2 (3) の情報をもとにまとめる。

表4 影響評価

項目	検討概要
暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	第2 3 (1) の情報をもとにまとめる。
当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療	第2 3 (2) の情報をもとにまとめる。

表5 リスクの推定

ハザードの特定及び評価ステップ	考察及び結論
ハザードの特定	
発生評価	
暴露評価	
影響評価	
リスクの推定	

参考文献

- 1) OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2003.
- 2) Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment, Codex Alimentarius Commission (Codex)(1999).
- 3) 家畜等への抗菌性飼料添加物の使用が公衆衛生に及ぼす抗菌剤耐性リスクの評価法に関する指針, 農林水産省農業資材審議会(2003.6).
- 4) Guidance on Pre-Approval Information for Registration of New Veterinary Medicinal Products for Food Producing Animals with Respect to Antimicrobial Resistance (VICH).
- 5) Guidance for industry # 152 - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, October 30, 2003.
- 6) Guideline on pre-authorization studies to assess the potential for resistance resulting from use of antimicrobial veterinary medicinal products EMEA/CVMP/244/01, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- 7) Part 10 of Veterinary Requirement Series, Submission to working party on antibiotics, National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, Australia, June 2000.
- 8) Report of the Consultation with Stakeholders on the Development of a Risk Management Strategy on Antimicrobial Resistance Associated with Animal Use of Antimicrobial Agents, Gantinéau, QUEBEC, May 22-23, 2003, Veterinary Drugs Directorate, Health Canada.
- 9) The use of antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans, Report of the Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), Commonwealth Department of Health and Aged Care, Commonwealth Department of Agriculture, Fisheries and Forestry-AUSTRALIA.
- 10) The Reconsideration of the Registration of Products Containing Virginiamycin and Their Labels (Draft Review Report), March 2003, Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority.
- 11) 論争の発生：抗生物質成長促進剤と公衆衛生 ヒトの健康と抗生物質成長促進－リスクの再評価－, HAN (FEFANA) .
- 12) Qualitative Risk Assessment for Antibiotic Resistance, “Case study: *Salmonella* Typhimurium and the Quinolone/Fluoroquinolone class of antimicrobials”, Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP,(1999).

平成16年1月29日 食品安全委員会決定

遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準

第1章 総則

第1 評価基準作成に至る背景

厚生省（当時）の「組換えDNA技術応用食品・食品添加物の安全性評価指針（平成3年策定）」に基づき、平成6年に初めて遺伝子組換え技術を利用して作製された食品添加物の安全性の確認がなされ、平成8年には、種子植物に由来する遺伝子組換え食品の安全性の確認がなされた。以来、多くの遺伝子組換え食品及び食品添加物の安全性確認が行われてきた。さらに、食品衛生法の規定に基づく食品、添加物の規格基準の改正により、平成13年4月より、遺伝子組換え食品等の安全性審査が法的に義務付けられることとなった。一方、国際的にも、コードックス委員会において遺伝子組換え食品の安全性評価の実施に関するガイドライン等が作成されるに至った。平成15年7月、食品安全委員会の新設とともに、遺伝子組換え食品及び食品添加物の安全性評価が、厚生労働省の意見の求めに応じて、食品安全委員会においてなされることとなった。本基準は、食品安全委員会における遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性を評価するために必要とされる原則等を国内外のガイドラインなどを基本に、評価基準としてまとめたものである。

第2 定義

1 組換えDNA技術

酵素等を用いた切断及び再結合の操作によって、DNAをつなぎ合わせた組換えDNA分子を作製し、それを生細胞に移入し、かつ、増殖させる技術（自然界における生理学上の生殖又は組換えの障壁を克服する技術であって伝統的な育種及び選抜において用いられない技術に限る。）

2 宿主

組換えDNA技術において、DNAが移入される生細胞及び個体

3 ベクター

目的とする遺伝子又はDNAを宿主に移入し、増殖させ、又は発現させるため当該遺伝子を運搬するDNA

4 挿入遺伝子

ベクターに挿入される遺伝子

5 挿入DNA

ベクターに挿入されるDNA

6 供与体

挿入DNAを提供する微生物又は動植物等

- 7 発現ベクター
新たな形質を賦与させるために構築された挿入遺伝子又はDNAを含むベクター
- 8 組換え体
組換えDNAを含む宿主
- 9 遺伝子産物
挿入遺伝子の塩基配列から予想されるRNA又はタンパク質
- 10 遺伝子組換え食品（種子植物）
組換えDNA技術を応用して得られた種子植物に由来する食品

第3 対象となる食品及び目的

本基準は、遺伝子組換え食品（種子植物）を対象とし、当該食品の安全性評価を行うに当たって必要とされる評価の基準を定めることを目的とする。また、遺伝子組換え食品（種子植物）の研究開発・製造及び上市における環境、倫理、道徳、社会経済に係る事項の審査を目的とするものではない。

第4 遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価の原則と基本的な考え方

遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価に当たっては、その食品がヒトの健康に及ぼす直接的な有害性の他に、その食品を長期摂取した場合の栄養学的な悪影響も考慮する必要がある。しかし、現在摂取されている多くの食品は、長期にわたる食経験に基づきその有害性がないか、又は限られている、あるいは調理・加工により許容し得るものとなっていることが明らかとされてきたものである。また、従来の育種の結果得られた食品に関しても、毒性学的又は栄養学的な安全性試験が課せられてきた訳ではなく、殆どの場合、育種の結果が安全性に係る重大な形質の変化を伴わないという経験に基づき使用してきたものである。一般的に、食品の安全性を食品そのままの形で、従来の動物を用いる毒性試験によって評価することには、大きな技術的困難が伴い、通常は用いられない。また、当該食品の個別の構成成分の全てに関して、安全性が科学的に証明されているものではない。即ち、これらの食品の多くは、食品の個々の構成成分としてではなく、食品全体として、経験的にその安全性が確認されたものであるか、重大な健康被害を及ぼさないことが知られたものである。

遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価においても、個別の成分の全てに関して、安全性を科学的に評価することは困難である。従って、現時点では、既存の食品との比較において、意図的又は非意図的に新たに加えられ又は失われる形質に関して、安全性評価を行うことが合理的である。非意図的に新たな変化が生じる可能性は、必ずしも、組換えDNA技術の使用に限ったことではなく、従来の育種においても発生しうる。しかし、組換え植物（組換え体）の食品としての安全性を評価する上で、非意図的な変化の評価及びその可能性の予測は重要と

されよう。それは、その安全性に係る長期にわたる経験のない新しい技術に関しては、その技術により非意図的にもたらされた形質の変化に基づき、有害成分が劇的に変化したり、新たな毒性タンパク質が生成する可能性がより高まることを可能な限り予め排除する必要があるからである。

安全性評価は、遺伝子組換え食品（種子植物）の性質の変化が、導入されたDNA（遺伝子）の性質又はそれが挿入されたゲノムにおける変化に基づき、科学的に充分に予測することが可能であり、新たな遺伝子を導入する前の種子植物（宿主）等と導入後の種子植物（組換え体）の相違を充分に比較しうる時に、初めて可能となるものである。

以上のような原則に立って、以下の基本的な考え方にして、安全性の評価を行う。

- 1 遺伝子組換え食品（種子植物）の食品としての安全性評価が可能とされる範囲は、食経験のある宿主又は従来品種並びに食品（既存の宿主等）との比較が可能である場合とする。その理由は、組換え体において新たに変化した形質以外の性質については、既にその安全性が広く受け入れられており、改めて考慮する必要がないか、又は、その安全性の評価を行う上で必要とされる知見等の蓄積が十分になされていると考えられるためである。
- 2 安全性評価に当たって考慮されるべき最も主要な点は、組換えDNA技術の応用に伴い、新たに意図的に付加・改変・欠失された形質、新たに生じ得る有害成分の増大などのリスク及び主要栄養成分などの変化が及ぼすヒトへの健康影響である。さらに、組換えDNA技術によって栄養素、機能性成分、あるいは有害成分の含量変化を意図して作出された組換え体においては、これらの栄養素等の他の食品における含量と摂取量を勘案し、ヒトの健康に安全性面での問題がないことを評価する必要がある。
- 3 遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性に関しては、組換えDNA技術によって種子植物に付加されることが予想される全ての性質の変化について、その可能性を含めて安全性評価を行う。例えば、DNA配列の挿入により植物に特定の形質（意図的な影響）が賦与されると同時に、余分な形質が賦与されたり、既存の形質が失われたり、又は修飾される場合がありうる（非意図的な影響）。非意図的な影響は、植物の健全性又は植物由来食品の安全性について有害であったり、有益であったり、又はどちらでもない可能性があるが、意図的及び非意図的な形質の賦与又は変化によってもたらされる事象に関して、otoxicological及び栄養学的観点から個別に評価し、さらに、食品としての安全性を総合的に判断することが必要とされる。このような安全性評価に当たっては、遺伝子組換え食品（種子植物）がヒトの健康に対し予期せぬ有害影響を与える可能性を最小限とするための充分なデータ又は情報が必要とされる。
- 4 遺伝子組換え食品（種子植物）については、家庭での調理を含め、食品加工の

影響も検討する必要がある。例えば、加工後に内因性毒素の熱安定性や重要な栄養素等の生体利用率に変化が起きる可能性もある。従って、製造における加工条件及び食品成分の変化を示す情報も提供される必要がある。例えば、植物油であれば、抽出過程やその後の精製段階に関する情報が必要とされる。

- 5 組換え体が、残留農薬及びその代謝産物、毒性代謝産物、汚染物質、その他ヒトの健康に影響を与えるおそれのある物質を間接的に蓄積させる可能性を生じる形質（除草剤耐性など）を示す場合もありうる。安全性評価ではこのような可能性も考慮すべきである。
- 6 安全性の評価においては、当該種子植物の食品として利用される可能性がある部位について検討する。例えば、菜種油のように、一般に組換え体からの抽出物のみを食する場合であっても、抽出物以外のものを食する可能性がある場合には、その点も考慮して、組換え体の安全性評価を行う必要がある。
- 7 安全性評価のために行う試験は、科学的に信頼できる概念と原則に従うと共に、必要に応じGLPに従って計画・実施されるべきである。また、原データは要求に応じて提出されるべきである。安全性評価に必要とされるデータ又は情報としては、開発者等が作成する実験データの他に、既に公開された科学論文や、第三者からの情報等があるが、それらのデータは科学的に信頼できる方法を用いて入手し、適切な統計学的技術を用いて解析されている必要がある。また、分析方法には可能な限り定量下限値が示されるべきである。
- 8 安全性評価では、遺伝子組換え食品（種子植物）に新たに発現される物質の試験に際し、その物質の製法又は起源が異なるものの利用が必要となる場合もある。その際は、試験に用いられる物質が、生化学的、構造的及び機能的に組換え体で生成されたものと同等であることが示されるべきである。
- 9 現在、抗生物質耐性マーカーとして使われているカナマイシン耐性遺伝子等は、適切に安全性の評価がなされたものであり、直ちに安全性上問題となるものではない。なお、今後の遺伝子組換え食品（種子植物）の開発においては、安全性が充分に評価され、かつ抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いない形質転換技術を容易に利用できる場合には、その技術を用いることも考慮されるべきである。
- 10 組換えDNA技術については、日々進歩しているものであり、本安全性評価基準に關しても、技術の進歩に伴って、必要に応じた見直しを行っていく必要がある。

第2章 遺伝子組換え食品（種子植物）の全部又は一部を食品として用いる場合の安全性評価基準

第1 安全性評価において比較対象として用いる宿主等の性質及び組換え体との相違に関する事項

次の1から5までの事項の概略を示し、遺伝子組換え食品（種子植物）の安全

性評価を行う上で必要とされる比較対象として、既存の宿主等が存在すること、並びに、6における組換え体と宿主等の相違点が明確であることが必要とされる。

1 宿主及び導入DNAに関する事項

- (1) 宿主の種名（必要に応じて亜種名、品種名、系統名）及び由来
- (2) DNA供与体の種名（必要に応じて亜種名、品種名、系統名）及び由来
- (3) 挿入DNAの性質及び導入方法

2 宿主の食経験に関する事項

3 宿主由来の食品の構成成分等に関する事項

- (1) 宿主の可食部分の主要栄養素等（タンパク質、脂質等）の種類及びその量の概要
- (2) 宿主に含まれる毒性物質・栄養阻害物質（栄養素の消化・吸収等を阻害する物質。例えば、トリプシンインヒビター、フィチン酸等）等の種類及びその量の概要

4 宿主と組換え体との食品としての利用方法及びその相違に関する事項

- (1) 収穫時期（成熟程度）と貯蔵方法
- (2) 摂取（可食）部位
- (3) 摂取量
- (4) 調理及び加工方法

5 宿主以外のものを比較対象に追加して用いる場合、その根拠及び食品としての性質に関する事項

6 安全性評価において検討が必要とされる相違点に関する事項

当該遺伝子組換え食品（種子植物）と比較対象となり得る既存の宿主等があると判断されれば、それとの比較において、第2以下の各事項に掲げられた項目に沿って審査を行う。

第2 組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項

組換え体の利用目的及び利用方法が明らかであること。

第3 宿主に関する事項

1 分類学上の位置付け等（学名、品種名及び系統名等）に関する事項

学名、品種名及び系統名が明らかであり、その植物が食用に利用されてきた歴史（食文化）及び広範囲なヒトでの安全な食経験があること。

2 遺伝的先祖並びに育種開発の経緯に関する事項

宿主の遺伝的先祖が、毒性物質及び栄養阻害物質等の有害生理活性物質を产生する植物であるか否かが明らかであること。有害生理活性物質を产生する植物であった場合、可能な限り、育種開発過程においてどのようにしてこれら毒素及び栄養阻害物質等の有害生理活性物質の生産を低下・消失させてきたのかを明らかにすること。

- 3 有害生理活性物質の生産に関する事項
宿主が有害生理活性物質を產生する場合、その種類、作用及び量が明らかであること。
- 4 アレルギー誘発性に関する事項
当該組換え体の開発に用いた宿主のアレルギー誘発性（グルテン過敏性腸疾患誘発性を含む。）に関する知見が明らかであること。
- 5 病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないことに関する事項
当該遺伝子組換え食品（種子植物）の開発に用いた宿主に感染する病原体が知られている場合は、当該病原体はヒトに対する病原性が知られていないか又はヒトに対する病原性を担う遺伝子が含まれていないこと。
- 6 安全な摂取に関する事項
当該組換え体の開発に用いた宿主に、安全な摂取のために用いられた加工・技術的な経緯がある場合、それが明らかであること。（そのような例としては、シンアン含有雑豆がある。）
- 7 近縁の植物種に関する事項
当該組換え体の開発に用いられた宿主の近縁種において、有害生理活性物質を产生するものがある場合、その有害生理活性物質が当該組換え体においても产生されているか否かが明らかであること。なお、当該組換え体にその有害生理活性物質が产生されている場合は、その摂取量等を基に安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

第4 ベクターに関する事項

- 1 名称及び由来に関する事項
遺伝子導入のために利用されたプラスミド等のベクターの名称及び由来が明らかであること。
- 2 性質に関する事項
 - (1) DNAの塩基数及びその塩基配列を示す事項
DNAの塩基数及び塩基配列が明らかであること。さらにその塩基配列が公開されている場合には、公開データベースにおける登録番号が明らかであること。
 - (2) 制限酵素による切断地図に関する事項
ベクターの切断地図が明らかにされていること。この場合、用いた制限酵素の名称の他、断片の数、サイズなどが明らかにされていること。
 - (3) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項
既知の有害なタンパク質を产生する塩基配列が含まれていないこと。
 - (4) ベクター中に、薬剤耐性遺伝子が含まれている場合は、その遺伝子の性質が明らかであること。

(5) 伝達性に関する事項

原則として、伝達性（ベクターが宿主から他の生物へ自ら移動できる性質）がないこと。伝達性がある場合は、伝達域が明らかであること。

第5 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

1 挿入DNAの供与体に関する事項

(1) 名称、由来及び分類に関する事項

名称、由来及び分類が明らかであること。

(2) 安全性に関する事項

- ・挿入DNAの供与体は、ヒトに対する病原性及び毒素産生性が知られていないものであること。また、大腸菌（E. coli）のように病原性がある株が知られている場合、病原性がない株に由来することが明らかであること。
- ・供与体に病原性又は毒素産生性があることが知られている場合、挿入DNA自身に毒素産生性がなく、挿入DNA由来のタンパク質に病原性がないことが明らかであること。
- ・挿入遺伝子の供与体に関して、安全な摂取の経験の有無が明らかにされていること。

2 挿入DNA又は遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）及びその遺伝子産物の性質に関する事項

(1) 挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法に関する事項

挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法が明らかであること。

(2) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項

宿主に導入しようとするDNA断片について、塩基数及び塩基配列が明らかであること。また切断地図が明らかにされ、制限酵素の名称、断片の数、サイズなどが明らかにされていること。

(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項

挿入遺伝子の機能及び挿入遺伝子から產生される遺伝子産物（RNA及びタンパク質）の性質、機能等が明らかであり、そのタンパク質が有害作用をもたないと判断できる合理的な理由があること。なお、挿入遺伝子の転写・翻訳の後、生成されるタンパク質が植物細胞内で切断・消化される場合には、それらの生成物に関しても上記が明らかであること。挿入遺伝子から產生されるタンパク質と既知の毒性タンパク質との構造相同性に関する検索方法及び検索結果が明らかにされており、原則として、構造相同性がないこと。仮に構造相同性がある場合は、安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項

- ・抗生物質の使用方法（経口、静注等）が明らかであること。
- ・耐性発現の機序が明らかであること。

- ・耐性発現に関連する代謝物質が安全性に問題のないものであると判断できる合理的な理由があること。
- ・耐性の対象となる抗生物質の使用状況（使用方法、使用量、使用目的等）が明らかであること。

3 挿入遺伝子及び薬剤耐性遺伝子の発現に関する事項

（1）プロモーターに関する事項

用いたプロモーターの由来、性質等が明らかであること。

（2）ターミネーターに関する事項

用いたターミネーターの由来、性質等が明らかであること。

（3）その他、挿入遺伝子の発現制御に関する塩基配列を組み込んだ場合には、その由来、性質等が明らかであること。

4 ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項

- ベクターへの挿入DNAの組込方法が明らかであること。具体的には、
- ・宿主植物へ導入する発現ベクターの作製方法。特に複数の遺伝子及び遺伝子断片を結合しようとする場合には、その作製方法も記載すること。
 - ・ベクターにプロモーター、オープソリーディングフレーム、ターミネーター、ならびに薬剤耐性遺伝子を導入した順序及び方法が明らかであること。

5 構築された発現ベクターに関する事項

（1）塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項

構築された発現ベクターについて、挿入DNAの塩基数及び塩基配列が明らかであること。また切断地図が明らかにされ、制限酵素の名称、断片の数、サイズなどが明らかにされていること。

（2）原則として、最終的に宿主に導入されると考えられる発現ベクター内の配列には、目的以外のタンパク質を組換え体内で発現するオープソリーディングフレームが含まれていないこと。

仮に、目的以外のタンパク質を発現する可能性のある遺伝子が含まれている場合は、当該遺伝子及びその遺伝子が発現するタンパク質は安全性に問題のないと判断できる合理的な理由があること。

（3）宿主に対して用いる導入方法において、意図する挿入領域が発現ベクター上で明らかであること。

（4）導入しようとする発現ベクターは、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること。

6 DNAの宿主への導入方法及び交配に関する事項

DNAの宿主（植物体）への導入方法が明らかであること。具体的には、

- ・DNAの宿主への導入方法
 - ・選抜方法（DNAが導入された宿主を選抜する方法）
 - ・植物体としての再生方法
- が明らかであること。また、育種過程を示す樹形図等により、安全性評価を受けようとしている系統を特定すること。

第6 組換え体に関する事項

1 遺伝子導入に関する事項

(1) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項

宿主に導入された遺伝子の塩基配列、大きさ及び由来が明らかであること。

宿主に導入されたDNAの構造とコピー数（遺伝子はどのように挿入されたのか、導入された遺伝子はどのような構造になっているのか、導入遺伝子は1個だけかそれとも重複して入っているか、導入遺伝子に欠失があるか等）が明らかであること。

宿主に挿入されたDNAの近傍のDNA配列を明らかにするとともに、その挿入によって宿主の遺伝子配列の変化が生じる可能性がないことを可能な限り明らかにすること。また、その結果、遺伝子配列の変化が生じていた場合には、安全性に問題がないことを明らかにすること。

(2) オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項

- ・原則として、宿主に導入されたDNAにおいても、目的以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレームが含まれていないと判断できる合理的な理由があること。特に遺伝子導入の際に突然変異、欠失やリアレンジメントが生じた場合、それによってオープンリーディングフレームがどのように変化したかが明らかであること。なお、その確認に当たっては、目的のタンパク質以外のタンパク質を発現する可能性がないことがノーザンプロットティング法、RT-PCR法等を用いて確認できていること。
- ・仮に、目的以外のタンパク質を発現する可能性のあるオープンリーディングフレームが含まれている場合は、当該遺伝子及びその遺伝子が発現するタンパク質の安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

2 遺伝子産物の組換え体内における発現部位、発現時期及び発現量に関する事項

導入された遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）由来の遺伝子産物の定量方法があり、発現部位、発現時期及び発現量が明らかであること。

組換え体内における発現部位、発現時期及び発現量の変化等に関する考察が行われており、安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

3 遺伝子産物(タンパク質)が一日蛋白摂取量の有意な量を占めるか否かに関する事項

遺伝子産物がヒトのタンパク質一日摂取量の有意な量を占めるかについて推計されており、原則として、当該摂取量の有意な量を占めていないこと。有意な量を占めている場合は、安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

- ・抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いている場合には、その発現タンパク質(抗生物質代謝酵素)の摂取量、さらに、第6 4 (3) の項で明らかにされている人工胃液・腸液による分解及び加熱などの調理過程における分解量、抗生物質の使用状況等から検討した抗生物質の不活性化に伴う問題がないと判断できる合理的な理由があること。

4 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)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。

挿入遺伝子の供与体がアレルギー誘発性を持つ場合で、遺伝子産物(タンパク質)に対するアレルギー患者血清を用いた IgE 結合能の検討で陰性結果が得られたものの、なお安全性の証明が十分ではないと考えられた場合は、皮膚テストや経口負荷試験などの臨床試験データが必要とされる。

5 組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項

- ・ 安定性を判断するに足りる複数の後代世代において、栽培試験の結果、サザンブロッティング法及びウェスタンブロッティング法等により、導入された遺伝子の構造、発現部位及び発現量が変化せず、安定性を確認することができる。
- ・ なお、この場合、第5の「6 DNAの宿主への導入方法及び交配に関する事項」に記載した育種過程のどの系統の何世代目の組換え体についてこれらの試験を行ったかが明らかであること。
- ・ 導入された遺伝子により植物に導入された形質や当該遺伝子の発現量が、世代を経るとともに変化するかどうかが観察されており、その結果、導入された遺伝子の構造及びコピー数が安定していることが確認されていること。

6 遺伝子産物(タンパク質)の代謝経路への影響に関する事項(在来種中の基質と反応する可能性に関する事項を含む。)

導入した遺伝子から生産されるタンパク質が酵素である場合は、その基質特異性が明らかにされており、原則として基質特異性が高いこと。また遺伝子導入によって結果的に基質特異性に変化が生じていないことを合理的に示す理由を提示すること。その基質特異性に変化が生じた場合、あるいはもともと基質特異性が低い場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。

また、遺伝子産物が酵素として組換え体内の代謝系に働き、関連成分が変化した場合は、その変化等に関する考察が行われており、安全性に問題ないと認める合理的な理由があること

7 宿主との差異に関する事項

組換え体に存在する栄養素や、毒性物質、栄養阻害物質等の有害生理活性物質等について、宿主を含めた既知の非組換え体と比較したデータにより、有意な差があるかどうかが明らかにされており、原則として有意差がないこと。有意差がある場合は、安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。宿主のアレルギー誘発性等に係るタンパク質の構成成分において、宿主と比べて変化が生じている場合、アレルギー誘発性等にどのように影響するかが明らかにされていること。

8 諸外国における認可、食用等に関する事項

諸外国における認可状況に関する情報が明らかにされていること。また、食用として利用されているか否かに関する情報が明らかにされていること。

9 栽培方法に関する事項

- ・栽培方法について、宿主と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違ないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。
- ・農薬の使用方法について明らかであること。
- ・農薬を代謝することで農薬耐性を示す場合は、代謝物が調べられるとともに、主な代謝物の安全性が確認されていること。

10 種子の製法及び管理方法に関する事項

種子の製法及び管理方法について、宿主と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違のないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。なお、組換え前の宿主の種子とともに、組換え後の各世代における種子を保存すること。

第7 第2から第6までの事項により安全性の知見が得られていない場合に必要な事項

次のうち、必要と考えられる試験成績に基づき、食品としての安全性が確認できること。

- (1) 急性毒性に関する試験
- (2) 亜急性毒性に関する試験
- (3) 慢性毒性に関する試験
- (4) 生殖に及ぼす影響に関する試験
- (5) 変異原性に関する試験
- (6) がん原性に関する試験
- (7) その他必要な試験（腸管毒性試験、免疫毒性試験、神経毒性試験、栄養試験等）

遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方

遺伝子組換え植物については、食品としての安全性評価が行われているところであり、既存の食品と比較して、これと安全性が同等であることを確認している。この安全性評価済みの遺伝子組換え植物の掛け合わせについての評価の考え方について整理を行った。

なお、これまで、厚生労働省では、安全性審査済みの遺伝子組換え植物と従来品種とを伝統的な育種の手法を用いて掛け合わせたものを「後代交配種」と呼んでおり、これに関しては、

- ・新たに獲得した性質が変化していないこと、
- ・亜種間での交配でないこと、
- ・摂取量・食用部位・加工法等の変更がないこと、

の3要件を確認したものは、安全性審査済みとみなしてきたが、これも含め、評価の考え方について、以下のとおり整理した。

《遺伝子組換え植物について》

遺伝子組換え植物は、付与される形質によって、以下の3つに分類される。いずれも、食品としての安全性評価が必要とされる。

- ①挿入された遺伝子によって、宿主の代謝系には影響なく、害虫抵抗性、除草剤耐性、ウイルス抵抗性などの形質が付与されるもの。
- ②挿入された遺伝子によって、宿主の代謝系が改変され、特定の代謝系を促進又は阻害して、特定の栄養成分を高めた形質や細胞壁の分解などを抑制する形質が付与されるもの。
- ③挿入された遺伝子によって、宿主の代謝系における一部の代謝産物が利用され、宿主が有していない新たな代謝産物を合成する形質が付与されるもの。

《遺伝子組換え植物の掛け合わせについて》

- (1) 上記の①、②、③と従来品種との掛け合わせ、若しくは上記の①同士の掛け合わせについて：
 - a) 亜種のレベル以上での交配によって得られた植物については、当面の間、安全性の確認を必要とする。
 - b) 亜種のレベル以上での交配でないが、摂取量・食用部位・加工法等に変更がある場合には、当面の間、安全性の確認を必要とする。
- (2) ①と②、①と③の掛け合わせについては、当面の間、安全性の確認を必要とする。
- (3) 上記の②同士、③同士、および②と③の掛け合わせについては、安全性の確認を必要とする。

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

第1章 総則

第1 評価基準作成に至る背景

厚生省（当時）の「組換えDNA技術応用食品・食品添加物の安全性評価指針（平成3年策定）」に基づき、平成6年に初めて遺伝子組換え技術を利用して製造された食品添加物の安全性の確認がなされ、平成8年には、種子植物に由来する遺伝子組換え食品の安全性の確認がなされた。以来、多くの遺伝子組換え食品及び添加物の安全性確認が行われてきた。さらに、食品衛生法の規定に基づく食品、添加物の規格基準の改正により、平成13年4月より、遺伝子組換え食品等の安全性審査が法的に義務付けられることとなった。平成15年7月、食品安全委員会の新設とともに、遺伝子組換え食品及び添加物の安全性評価が、厚生労働省の意見の求めに応じて、食品安全委員会においてなされることとなった。

本基準は、食品安全委員会における遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物（以下、「遺伝子組換え添加物」という。）の安全性を評価するために必要とされる原則及び事項を、厚生労働省の安全性審査基準等を基に検討し、安全性評価基準として定めたものである。

第2 定義

1 組換えDNA技術

酵素等を用いた切断及び再結合の操作によって、DNAをつなぎ合わせた組換えDNA分子を作製し、それを生細胞に移入し、かつ、増殖させる技術（自然界における生理学上の生殖又は組換えの障壁を克服する技術であって伝統的な育種及び選抜において用いられない技術に限る。）

2 宿主

組換えDNA技術において、DNAが移入される生細胞及び個体

3 ベクター

目的とする遺伝子又はDNAを宿主に移入し、増殖させ、又は発現させるため当該遺伝子を運搬するDNA

4 挿入遺伝子

ベクターに挿入される遺伝子

5 挿入DNA

ベクターに挿入されるDNA

6 供与体

挿入DNAを提供する微生物又は動植物等

7 発現ベクター

新たな性質を賦与するために構築された挿入遺伝子又はDNAを含むベクター

- 8 組換え体
 - 組換えDNAを含む宿主
- 9 遺伝子産物
 - 挿入遺伝子の塩基配列から予想されるRNA又はタンパク質
- 10 遺伝子組換え微生物
 - 組換えDNA技術を応用して得られた微生物（細菌、酵母、糸状菌）

第3 対象となる添加物及び目的

本基準は、遺伝子組換え添加物の安全性評価を行うに当たって必要とされる評価の基準を定めることを目的とする。

本基準において対象とする遺伝子組換え添加物は、食品衛生法で認められている添加物の範囲内であるものとし、原則として、「組換えDNA技術によって最終的に宿主に導入されたDNAが、当該微生物と分類学上の同一の種に属する微生物のDNAのみである場合」、又は「組換え体と同等の遺伝子構成を持つ生細胞が自然界に存在する場合」に該当する微生物を利用して製造されたものは含めないと判断された場合には、必要に応じて、その影響を検討することとする。また、製造に用いられた遺伝子組換え微生物（組換え体）が残存する場合は、別途定める遺伝子組み換え食品（微生物）に係る安全性評価の基準を同時に満たす必要がある。

なお、遺伝子組換え添加物の研究開発・製造及び上市における環境、倫理、道徳、社会経済に係る事項の審査を目的とするものではない。

第4 遺伝子組換え添加物の安全性評価の原則と基本的な考え方

遺伝子組換え添加物に関しては、一般に、組換え体そのままを食する遺伝子組換え食品とは異なり、最終産物としての添加物製品の安全性評価を行うことが適切である。この点で、遺伝子組換え添加物に組換えDNA技術の応用に起因する新たな有害成分が存在していないことが重要である。

従って、遺伝子組換え微生物（組換え体）を利用して、微生物起源の添加物を製造するような場合には、従来の添加物に新たに加えられる組換え体由来成分を中心に安全性評価を行うことが合理的である。

しかし、遺伝子組換え微生物を利用して、動物性の酵素を製造するような例においては、従来の添加物と遺伝子組換え添加物の有効成分の比較に加えて、組換え体と安全な使用経験のある宿主のそれぞれに由来する夾雜物等の非有効成分の比較を行い、組換え体由来成分に係る安全性評価を行うことが必要である。

いずれにおいても、当該添加物の製造に用いられた組換え体（遺伝子組換え微生物）について、既存の宿主との比較における安全性評価を行う必要がある。その評価においては、意図的に生産された有効成分の質的及び量的な変化に加えて、非意

図的に混入するおそれのある夾雑物等の非有効成分の質的及び量的な変化についても、考慮する必要がある。

一方、添加物は、その性質、用途、製法等の点において、極めて多岐に亘っているものである。また、高分子の添加物、特に食品用酵素に関しては、食品の製造過程で変性・失活する場合が多く、食品から最終的に除去されることも多い。このため、遺伝子組換え添加物に関しては、必要に応じて、当該添加物の精製の程度、その使用形態及び食品中での残存等も考慮し、ケースバイケースで安全性評価を行う必要がある。

以上のような原則に立って、以下の基本的な考え方にして、安全性の評価を行う。

- 1 遺伝子組換え添加物の安全性評価が可能とされる範囲は、原則として、添加物製造への利用経験又は食品としての食経験のある非病原性の宿主に由来する組換え体の利用に限り、食品衛生法で認められている添加物との比較が可能である場合とする。
- 2 遺伝子組換え添加物の安全性に関しては、組換えDNA技術によって宿主に賦与されることが予想される全ての形質の変化について、これらがヒトの健康に対し予期せぬ有害影響を与える可能性がないことを明らかにするための評価を行う。
このような組換え体の安全性評価において考慮すべき形質としては、栄養阻害物質、内因性毒素、アレルギー誘発性物質、生理学的活性物質、遺伝子導入に起因する組換え体における代謝経路の変化に基づく二次的影響等が挙げられる。
- 3 原則で述べたように、遺伝子組換え添加物においては、組換え体をそのまま食する訳ではなく、その製造方法、利用の方法及び形態が、それ自体を食する遺伝子組換え食品の場合とは異なっていることから、安全性評価において重点を置くべき点も異なってくる。すなわち、必要に応じて、遺伝子組換え添加物の精製の程度、その使用形態及び非意図的に混入するおそれのある夾雑物等の非有効成分も含めた食品中での残存等も考慮し、製品毎にケースバイケースで安全性評価を行うことが合理的である。

例えば、組換え体が添加物の製造に使用されるものの、遺伝子産物そのものが添加物の有効成分でなく、代謝産物が有効成分である場合(リボフラビン等)には、組換え体に由来する有効成分以外の新たな成分が添加物に残存しないか、又はその成分の安全性に問題がないことを明らかにすることが重要である。

また、有効成分以外の新たなタンパク質が組換え体で產生され、最終的に、遺伝子組換え添加物より除去されない場合には、当該タンパク質の毒性やアレルギー誘発性等の有害作用についても安全性評価を行う必要がある。

また、遺伝子組換え添加物が食品用酵素に該当する場合で、当該遺伝子組換え添加物が、アミノ酸置換を伴うような場合には、必要に応じて、毒性やアレルギー誘発性等の有害作用についても評価する必要がある。

- 4 安全性評価のために行う試験は、科学的に信頼できる概念と原則に従うと共に、

必要に応じGLPに従って計画・実施されるべきである。また、原データは要求に応じて提出されるべきである。安全性評価に必要とされるデータ又は情報としては、開発者等が作成する実験データの他に、既に公開された科学論文や、第三者からの情報等があるが、それらのデータは科学的に信頼できる方法を用いて入手し、適切な統計学的技術を用いて解析されている必要がある。また、分析方法には可能な限り定量下限値が示されるべきである。

- 5 現在、抗生物質耐性マーカーとして使われているカナマイシン耐性遺伝子等は、適切に安全性の評価がなされたものであり、直ちに安全性上問題となるものではない。なお、今後の遺伝子組換え添加物の製造に利用される遺伝子組換え微生物の開発においては、安全性が充分に評価され、かつ抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いない形質転換技術を容易に利用できる場合には、その技術を用いることも考慮されるべきである。
- 6 組換えDNA技術については、日々進歩しているものであり、本安全性評価基準に関しても、技術の進歩に伴って、必要に応じた見直しを行っていく必要がある。

第2章 遺伝子組換え添加物の安全性評価基準

第1 安全性評価において比較対象として用いる添加物及び宿主等の性質並びに遺伝子組換え添加物及び組換え体との相違

次の1から6までの事項の概略を記し、遺伝子組換え添加物の安全性評価を行う上で必要とされる比較対象として食品衛生法で認められている添加物が存在すること、また、その製造に用いられる組換え体の由来する宿主の性質が明らかであること、並びに、遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び組換え体と宿主等の相違点が明確であることを示すことが必要である。

1 従来の添加物の性質及び用途等に関する資料

- (1) 名称、基原及び有効成分
- (2) 製造方法
- (3) 用途及び使用形態
- (4) 摂取量

2 宿主及び導入DNA

- (1) 宿主の種名（学名）、株名等及び由来
- (2) DNA供与体の種名、株名又は系統名等及び由来
- (3)挿入DNAの性質及び導入方法

3 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する資料

4 宿主の構成成分等に関する資料

宿主に含まれる有害生理活性物質・栄養阻害物質（栄養素の消化・吸収等を阻害する物質）等がある場合は、その種類及び量の概要

5 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料

(1) 製品名 及び有効成分

(2) 製造方法

(3) 用途及び使用形態

(4) 有効成分の性質及び従来の添加物との比較

6 安全性評価において検討が必要とされる遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び組換え体と宿主等の相違点

当該遺伝子組換え添加物及び組換え体と比較対象となり得る従来の添加物及び宿主等があると判断されれば、それらとの比較において、第2以下の各事項に掲げられた項目に沿って審査を行う。

第2 宿主に関する事項

1 分類学上の位置付け（種名（学名）・株名等）等に関する事項

学名、株名等が明らかであり、その宿主（微生物）が添加物製造に安全に利用されてきた経験、食用に利用されてきた歴史（食文化）又は産業上の使用経験等が明らかであること。

2 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項

宿主は非病原性であること。また、有害生理活性物質を产生する場合、その種類、作用及び量が明らかであること。必要に応じて、宿主のアレルギー誘発性に関する知見が明らかであること。

3 寄生性及び定着性に関する事項

宿主が、ヒトや他の生物に寄生又は定着するか否かが明らかであり、寄生・定着する場合、ヒトや他の生物に悪い影響を与えるか否かが明らかであること。

4 病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないことに関する事項

当該組換え体の開発に用いた宿主が病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないこと。

5 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項

宿主の近縁株において、病原性がある場合や有害生理活性物質を产生するものがある場合、遺伝子組換え添加物の製造に用いた当該微生物においては、同様の病原性や有害生理活性物質の产生等の有無について明らかであること。なお、有害生理活性物質等の产生が認められる場合には、当該微生物を用いた製造に安全性上の問題がないと判断できる合理的な理由があること。

第3 ベクターに関する事項

1 名称及び由来に関する事項

遺伝子導入のために利用されたプラスミド等のベクターの名称及び由来が明らかであること。また、ヒトに対する有害性が知られていないこと。

2 性質に関する事項

(1) DNAの塩基数及びその塩基配列を示す事項

DNAの塩基数、塩基配列が明らかであること。さらにその塩基配列が公開されている場合には、公開データベースにおける登録番号が明らかであること。

(2) 制限酵素による切断地図に関する事項

ベクターの切断地図が明らかにされていること。この場合、用いた制限酵素の名称の他、断片の数、サイズなどが明らかにされていること。

(3) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項

既知の有害なタンパク質を産生する塩基配列が含まれていないこと。

(4) 薬剤耐性に関する事項

ベクター中に、薬剤耐性遺伝子が含まれている場合は、その遺伝子の性質が明らかであること。

(5) 伝達性に関する事項

原則として、伝達性（ベクターが宿主となる微生物から他の菌株へ自ら移動（水平伝播）できる性質）がないこと。伝達性がある場合は、伝達域が明らかであること。

(6) 宿主依存性に関する事項

組換えに用いられたベクターが、他の微生物又はヒトでは増えないこと。他の微生物で増える場合は、宿主域が明らかであること。

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

1 挿入DNAの供与体に関する事項

(1) 名称、由来及び分類に関する事項

名称、由来及び分類が明らかであること。

(2) 安全性に関する事項

- ・挿入DNAの供与体は、ヒトに対する病原性及び毒素産生性が知られていないものであること。また、大腸菌（E.coli）のように病原性がある株が知られている場合、病原性がない株に由来することが明らかであること。
- ・供与体に病原性又は毒素産生性があることが知られている場合、挿入DNA自身に毒素産生性がなく、挿入DNA由来のタンパク質に病原性がないことが明らかであること。
- ・挿入遺伝子の供与体に関して、安全な摂取の経験の有無が明らかにされていること。

2 挿入DNA又は遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）及びその遺伝子産物の性質に関する事項

(1) 挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法に関する事項

挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法が明らかであること。

(2) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項

宿主に導入しようとするDNA断片について、塩基数及び塩基配列が明らかであること。また切断地図が明らかにされ、制限酵素の名称、断片の数・サイズな

どが明らかにされていること。

(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項

挿入遺伝子の機能及び挿入遺伝子から產生される遺伝子産物（R N A 及びタンパク質）の性質、機能等が明らかであり、そのタンパク質が有害作用をもたないと判断できる合理的な理由があること。

特に、当該遺伝子産物（タンパク質）がアミノ酸置換等を伴い、食品用酵素としてそのまま使用されるような場合には、必要に応じ、食品製造工程での使用形態や最終食品における推定残存量等を考慮した上で、当該遺伝子産物（タンパク質）の毒性やアレルギー誘発性等の有害作用について安全性上の問題がないと判断できる合理的な理由があること。

3 挿入遺伝子及び抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現に関わる領域に関する事項

(1) プロモーターに関する事項

用いたプロモーターの由来、性質等が明らかであること。

(2) ターミネーターに関する事項

用いたターミネーターの由来、性質等が明らかであること。

(3) その他、挿入遺伝子の発現制御に関わる塩基配列を組み込んだ場合には、その由来、性質等が明らかであること。

4 ベクターへの挿入D N A の組込方法に関する事項

ベクターへの挿入D N A の組込方法が明らかであること。具体的には、

- ・宿主へ導入する発現ベクターの作製方法。特に複数の遺伝子及び遺伝子断片を結合しようとする場合には、その作製方法も記載すること。
- ・ベクターにプロモーター、オープンリーディングフレーム、ターミネーター、並びに抗生物質耐性マーカー遺伝子を導入した順序及び方法が明らかであること。

5 構築された発現ベクターに関する事項

(1) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項

構築された発現ベクターについて、挿入D N A の塩基数及び塩基配列が明らかであること。また切断地図が明らかにされ、制限酵素の名称、断片の数・サイズなどが明らかにされていること。

(2) 原則として、最終的に構築された発現ベクターには、目的以外のタンパク質を組換え体内で発現するオープンリーディングフレームが含まれていないこと。 仮に、目的以外のタンパク質を発現する可能性のある遺伝子が含まれている場合は、当該遺伝子及びその遺伝子が発現するタンパク質は安全性に問題のないと判断できる合理的な理由があること。

(3) 宿主に対して用いる導入方法において、意図する挿入領域が発現ベクター上で明らかであること。

(4) 導入しようとする発現ベクターは、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること。

6 D N A の宿主への導入方法に関する事項

発現に用いるプラスミドやDNA構築物等、挿入遺伝子の宿主への導入方法が明らかであること。具体的には、

- ・DNAの宿主への導入方法（相同組換えなどの技術を利用することにより、必要とされるDNAのみを残し、組換え体から最終的にベクターを排除する場合は、その方法）
- ・選抜方法（DNAが導入された宿主を選抜する方法）

が明らかであること。

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

・構造及び機能

挿入した抗生物質耐性マーカー遺伝子については塩基配列が明らかであり、これ以外の有害塩基配列を含まないこと。

遺伝子産物（タンパク質）については機能が明らかであること。また、必要に応じ、基質特異性が明らかであること。

遺伝子産物について、既知のアレルゲン等と一次構造を比較し、構造相同性を有しないこと。

・耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物

抗生物質の使用方法（経口、静注等）が明らかであること。耐性発現の機序が明らかであること。耐性発現に関連する代謝物質が安全性に問題のないものであると判断できる合理的な理由があること。

・同定及び定量方法

抗生物質耐性遺伝子由来の遺伝子産物（タンパク質）の同定及び定量方法があり、発現量が明らかであること。

・遺伝子産物（タンパク質）の各種処理に対する感受性

人工胃液による酸及び酵素処理、人工腸液によるアルカリ及び酵素処理、加熱等の物理的処理によって、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が明らかにされており、安全性に問題ないものであると判断できる合理的な理由があること。

・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。

(2) 遺伝子及び遺伝子産物の摂取に関する事項

- ・耐性の対象となる抗生物質の使用状況（使用方法、使用量、使用目的等）が明らかであること。
- ・挿入された抗生物質耐性マーカー遺伝子の由来は、通常存在する抗生物質耐性菌と同様のものであること。
- ・抗生物質耐性マーカー遺伝子の遺伝子産物（タンパク質）の摂取量、調理過程及び消化管内における分解量、抗生物質の使用状況等から、検討した抗生物質の不活性化に伴う問題がないと判断できる合理的な理由があること。

第5 組換え体に関する事項

1 宿主との差異に関する事項

組換え体と宿主等を比較したデータにより、非病原性及び有害生理活性物質の非生産に関する差異が明らかであり、安全性に問題のないものであること。

2 遺伝子導入に関する事項

(1) 制限酵素による切断地図に関する事項

宿主に導入されたDNA断片について、切断地図が明らかにされていること。

なお、この場合、用いた制限酵素の名称、断片の数、サイズ及びサザンブロッティング解析パターンが明らかにされていること。

(2) オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項

- ・原則として、導入したDNAには、目的以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレームが含まれていないと判断できる合理的な理由があること。

なお、その確認に当たっては、目的のタンパク質以外のタンパク質を発現する可能性がないことが、ノーザンブロッティング法、RT-PCR法等を用いて確認できていること。

- ・仮に、目的以外のタンパク質を発現する可能性のある遺伝子が含まれている場合は、当該遺伝子及びその遺伝子が発現するタンパク質はアレルギー誘発性を含め、安全性に問題ないと判断できる合理的な理由があること。

第6 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項

1 添加物の製造原料又は製造器材としての使用実績があること

2 添加物の製造原料又は製造器材としての安全性について知見が得られていること。

(1及び2について確認できない場合は、食品又は添加物の製造原料又は製造器材についての安全性が明らかであること。)

第7 遺伝子組換え添加物に関する事項

1 諸外国における認可、食用等に関する事項

諸外国における認可状況に関する情報が明らかにされていること。また、添加物として利用されているか否かに関する情報が明らかにされていること。

2 組換え体の残存に関する事項

組換え体が残存するか否かの確認は、最も適切な工程における試料を用いてドットプロットハイブリダイゼーション法等の適切な試験により実施すること。

3 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項

製造に由来する非有効成分の含有量が、従来の添加物に比べ有意に増加しておらず、かつ、従来の添加物には存在しない非有効成分を含有しないこと。それ以外の場合においては、非有効成分について安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

4 精製方法及びその効果に関する事項

添加物の精製方法及びその効果が明らかであり、製造工程において混入する可能性のある有害物質の種類及び量を予測することができ、安全性の上から問題がないと判断できる合理的な理由があること。

5 含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する事項

含有量の変動により有害性が示唆される常成分にあっては、その濃度の変動について、従来の添加物と同等であること。仮に変動があっても、安全性の上から問題がないと判断できる合理的な理由があること。

第8 第2から第7までの事項により安全性の知見が得られていない場合に必要な事項

次のうち、必要と考えられる試験成績に基づき、添加物としての安全性が確認できること。

- (1) 急性毒性に関する試験
- (2) 亜急性毒性に関する試験
- (3) 慢性毒性に関する試験
- (4) 生殖に及ぼす影響に関する試験
- (5) 変異原性に関する試験
- (6) がん原性に関する試験
- (7) その他必要な試験（腸管毒性試験、免疫毒性試験、神経毒性試験、栄養試験等）

遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方

(「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(平成16年3月25日 食品安全委員会決定)」附則)

遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物（以下、遺伝子組換え添加物）については、「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（以下、評価基準）」（平成16年3月25日 食品安全委員会決定）に基づき、食品衛生法で認められている添加物の範囲内のものにつき個別に安全性評価を行っているところである。この評価基準の中で、遺伝子組換え添加物に関しては、一般に、組換え体そのままを食する遺伝子組換え食品とは異なり、最終産物としての添加物製品の安全性評価を行うことが適切であると述べている。従って、この観点から、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性の添加物の安全性評価については、次のとおり取り扱うこととする。

アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性の添加物については、下記に示す①～②の要件をすべて満たす場合、一般に、安全性が確認されたと判断される。

- ① 製品の精製度は、例えば、指定添加物として告示されているアミノ酸、ヌクレオチド、ビタミン、単糖類と同等若しくはそれ以上の高度な精製度であること。
- ② 従来の添加物に比べ、既存の非有効成分の含有量が当該添加物中で安全上問題となる程度にまで有意に増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有しないこと。

なお、当該添加物の製造方法の概要（遺伝子組換え微生物の作製方法、添加物の抽出方法及び精製方法）、用途、化学構造・組成、物理的化学的性質及び品質が明らかであることが必要である。

遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方

1. 背景

遺伝子組換え技術を利用して製造された飼料（遺伝子組換え飼料）及び飼料添加物（遺伝子組換え飼料添加物）については、これまで農林水産省において、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律に基づき、有害畜産物の生産防止、家畜に被害が生じることによる畜産物の生産阻害の防止の観点から、安全性確認が行われてきたところであるが、このうち、遺伝子組換え飼料又は飼料添加物を家畜が摂取することに係る畜産物のヒトへの健康影響の評価については、平成15年7月1日以降、食品安全委員会において行われることとなった。

2. 基本的な考え方

一般的に、飼料に係る食品健康影響に関しては、当該飼料中に含まれる有害成分が、家畜への給餌を介して、肉、乳、卵等の畜産物中に移行したり、飼料中の成分が家畜の体内で代謝され有害物質に変換・蓄積される可能性等を考慮し、当該飼料及び畜産物の安全性を評価することが合理的である。

また、飼料添加物に係る食品健康影響に関しても、当該飼料添加物中に含まれる有害成分の肉、乳、卵等の畜産物中への移行等を考慮し、当該飼料添加物及び畜産物の安全性を評価することが合理的である。

このため、遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価においては、以下の考え方に基づき、個別に対応することとする。

基本的に、遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価においては、遺伝子組換え食品や遺伝子組換え微生物を利用して製造される食品添加物と同様、既存の非組換え体由来の飼料あるいは飼料添加物を対照とし、新たに付け加わる可能性のある上記のようなリスクについて評価することが妥当と考えられる。

3. 安全性評価の方法

遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価を行うに当たっては、

- ① 当該遺伝子組換え飼料若しくは飼料添加物中に組換え体由来の新たな有害物質が生成され、これが肉、乳、卵等の畜産物中に移行する可能性、
- ② 当該遺伝子組換え飼料若しくは飼料添加物中の遺伝子組換えに由来する成分が畜産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性、

③ 当該遺伝子組換え飼料若しくは飼料添加物中の遺伝子組換えに起因する成分が家畜の代謝系に作用し、新たな有害物質を產生する可能性があるかどうかを考慮し、そのような可能性が想定される場合に、当該飼料若しくは飼料添加物に由来する畜産物を摂食することにより、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性がないかどうかについて評価することとする。

(1) 上記①～③に示される可能性がないと考えられる場合は、食品安全影響評価は必要ないが、基本的に、下記(a)、(b)の場合を考慮した上で、個別に安全性評価の必要性についての判断を行うものとする。

(a) 一般的に、挿入された遺伝子若しくは当該遺伝子によって產生されるタンパク質が肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されておらず、また、害虫抵抗性、除草剤耐性、ウイルス抵抗性、抗生物質耐性などの形質が付与されるものについては①のみならず、②、③の可能性も考えにくいくことから、当該飼料若しくは飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物には通常安全性上の新たな問題は生じないと考えられる。

(b) また、食品としての安全性評価が終了した遺伝子組換え食品については、当該遺伝子が作るタンパク質等の安全性が既に評価されていることから、その成分が家畜において有害物質に変換・蓄積されること等を疑う合理的な理由がない限り、これを摂食した家畜由来の畜産物について安全上の問題はないと考えられる。なお、食品としての可食部以外の部分についても、家畜が摂食することを十分考慮し、必要な場合には、資料を求めるものとする。

(2) 上記①～③のいずれかの可能性があると考えられる場合には、当該遺伝子組換え飼料若しくは飼料添加物に係る安全性評価が必要である。

この場合、基本的には、遺伝子組換え飼料については「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」、遺伝子組換え飼料添加物については「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」に準じて安全性評価を行うこととする。なお、個別事例に応じて、これらの評価基準に準じることが難しい場合があることも想定されるが、この場合には、必要な資料を求めた上で、総合的に安全性の評価を行うこととする。

(3) 組換えDNA技術については、日々進歩しているものであり、本安全性評価の考え方に関しても、技術の進歩に伴って、必要に応じた見直しを行っていく必要がある。

4. その他

穀類等のように、遺伝子組換え飼料であって、かつ食品としても利用される可能性があるものについては、原則として、食品としての安全性評価も同時に行われるよう配慮することとする。