

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（起草委員修正案）の比較表

<p>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（案）</p>	<p>厚生労働省の組換え DNA 技術を応用して得られた非病原性の微生物を利用して製造された食品又は添加物の安全性審査基準（H12.5 通知）等</p>	<p>Codex 原則ドキュメント、Codex 微生物ガイドライン、FAO/WHO 報告書等、解説等（○）</p>
<p>第 1 章総則</p>		
<p>第 1 評価基準作成に至る背景</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>食品衛生法第 2 条（定義） 添加物とは、食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によって使用するものをいう。</p> <p>厚生労働省告示第 2 3 3 号 3 条（安全性審査） …申請があったときは、食品又は添加物が組換え DNA 技術によって得られた生物を利用して製造された物であり、又は当該物を含む場合にあっては当該食品若しくは添加物の品目ごとにその安全性の審査を行う。</p>	<p>国際的には、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関しては、対応するコーデックス委員会のガイドラインはなく、各国で個別に対応している状況にある。</p> <p>【微生物 GL】 パラ 2 以下の問題は、他の組織で又は他の手段によって検討する必要があることを考慮し、本文書では扱わない。 ・食品製造に用いる酵素を含み添加物や加工助剤として用いられる微生物によって製造された物質の安全性（脚注 3）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において食品加工に用いる「酵素製剤のための一般規格と検討事項」に関するガイドラインを改訂中である。このガイドラインは、遺伝子組換え微生物由来酵素製剤の評価に用いられてきた</p> <p>【2001FAO/WHO 専門家会議】 同会議は、遺伝子組換え微生物を用いて製造した食品に関する議論を以下に限定することで合意した、すなわち： ・生存可能な遺伝子組換え微生物からなる、またはこれを含む食品及び食品成分 ・生存不可能な遺伝子組換え微生物からなる、またはこれを含む食品及び食品成分 ・遺伝子組換え微生物を用いた発酵により製造された食品および食品成分であって、最終製品から当該微生物が除去されたもの</p>

<p>第2 定義</p> <p>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。）</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>4 挿入遺伝子 ベクターに挿入される遺伝子</p> <p>5 挿入DNA ベクターに挿入されるDNA</p> <p>6 供与体 挿入DNAを提供する微生物又は動植物等</p> <p>7 発現ベクター 新たな性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</p> <p>8 組換え体 組換えDNAを含む宿主</p> <p>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</p> <p>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、酵母菌、糸状菌）</p>	<p>厚生労働省告示第233号 2条（定義） この告示で「生産物」とは、組換えDNA技術を応用して生産されるすべての物質をいう。</p>	<p>定義1から9は、遺伝子組換え食品（種子植物）に係る安全性評価基準の定義1から9に同じ。</p> <p>【2001FAO/WHO 専門家会議】 3.Scope 「遺伝子組換え微生物（GMM）」とは、モダンバイオテクノロジーによって、遺伝物質が自然界における繁殖や通常の組換えでは起こらないような形に変化した細菌・酵母菌・糸状菌を指す。</p> <p>「モダンバイオテクノロジー」とは、以下を指す： ・組換えデオキシリボ核酸（DNA）を含む in vitro 核酸技術および核酸の細胞または細胞小器官への直接注入 ・自然の生理学・生殖・組換えの領域を超えかつ従来の培養・選別では用いられていない分類学上の科を超えた細胞同士の融合</p> <p>10を新たに定義。 「微生物」の範囲は、細菌（bacteria）の他に酵母様真菌（yeasts）、糸状菌（filamentous fungi）とする（2001FAO/WHO 専門家会議 3.Scope に準拠）。</p>
--	--	---

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ものとする。但し、当該添加物のヒトの健康に及ぼす影響の内容及び程度が明らかで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2 安全性審査を行う食品及び添加物の範囲

安全性審査は、当分の間、組換えDNA技術（宿主、ベクター及び挿入DNAの供与体が同一の種に属する場合（いわゆるセルフクローニング）及び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（いわゆるナチュラルオカレンス）を除く。）によって得られた生産物が既存のものと同等とみなし得る場合であって、かつ、組換えDNA技術によって得られた種子植物の全部又は一部を食品としてもちいる場合、又は、組換えDNA技術によって得られた非病原性の微生物を利用して食品又は添加物を製造する場合（当該微生物を摂食するものを除く。）に限り行うものとする。

旧基準を引用し、対象となる添加物の範囲を明確に示した。

また、いわゆるナチュラルオカレンスでアミノ酸置換等を伴うような添加物については、安全性について製剤毎の判断が必要とされる場合も想定されることから、必要に応じて確認できるようにした。

組換え体が残存する場合は、遺伝子組み換え食品（微生物）に係る安全性評価の基準（別途作成予定）を同時に満たす必要があることを明示した。

【カルタヘナ担保法関係国内措置】

「カルタヘナ担保法」

第2条第2項 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

- 一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの
- 二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

「遺伝子組換え生物等の使用の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則（11/21公布）」

法第2条第2項第1号の主務省令で定める技術は、細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術であって、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 細胞に移入する核酸として、次に掲げるもののみを用いて加工する技術
- イ 当該細胞が由来する生物と同一の分類学上の種

		<p>に属する生物の核酸</p> <p>□ 自然条件において当該細胞が由来する生物の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物の核酸</p>
<p>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</p> <p>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。</p> <p>従って、微生物（宿主）に由来する遺伝子組換え微生物（組換え体）を利用して、微生物由来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。</p> <p>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両者に由来する夾雑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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>		<p>これまでの厚労省での審査は、最終生産物である添加物等を既存の対象物と比較し、評価している。（同時に、組換え体の安全性も評価）</p> <p>「不純物」と言う言葉は「（製造に由来する）非有効成分」と言う言葉で統一して使用。</p> <p>「既存の添加物」の代わりに、「従来より使用されている添加物」「従来の添加物」という言葉を使用。</p> <p>【2001FAO/WHO 専門家会議】</p> <p>実質的同等性の概念は、新規食品の安全性評価に対する従来の毒性学の限界を認識して、FAO、OECD、WHO によって開発された。OECD の出版物によれば（1993年）この概念は、「食品またはその原料として用いられる既存の微生物は、遺伝子組換えまたは新しい食品・食品成分をヒトが消費した際の安全性を評価するに当たって比較対象として用いることができる」との考えを具体化するものである。</p> <p>【微生物 GL】</p> <p>パラ5 組換え DNA 微生物を用いて製造した食品の安全性について、組換え DNA 微生物を用いて製造した食品のみならず微生物そのものについても、安全使用の歴史を有する既存の対応物との関連で評価するという原則に基づいている。</p> <p>パラ8（前略）安全性評価は、食品製造に用いる組換え DNA 微生物の安全性、さらに、必要に応じて、食品に組換え DNA 微生物を作用させることによって生成された代謝産物に注目することとなる。組換え DNA 微生物又は組換え DNA 微生物を利用して製造された食品を個別の既存の対応物と比較する時は、それらが</p>

<p>は、食品の製造過程で変性・失活する 경우가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。</p>		<p>意図した影響の結果であるかどうかに関わらず、確認されるいかなる相違性についても考慮すべきである。…新たに発現した蛋白質や二次代謝産物の安全性について十分な検討がなされる必要がある。</p>
<p>以上のような原則に立って、以下の基本的な考え方に従って、安全性の評価を行う。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>		<p>宿主微生物については、食品としての食経験はないが、添加物製造の経験があればよい。 遺伝子組換え食品（微生物）の基準でも、組換え体と最終食品について安全性評価を行うことになるが、添加物についても、基本的に、組換え体と添加物の両者の評価を行う必要がある。</p> <p>【2001FAO/WHO 専門家会議】</p> <p>4.1 安全性評価の一般的手法 遺伝子組換え微生物を利用して製造した食品の安全性評価の実施において考慮すべきその他の重要事項には以下のものがある。 重要な多量栄養素及び微量栄養素 栄養阻害物質 内因性毒物 アレルギー誘発性物質 生理学的活性物質 挿入遺伝子の発現または宿主DNAもしくは代謝経路の攪乱に基づく予測される二次的影響</p> <p>従来、厚生労働省においては、製品毎に安全性評価を行ってきた。安全委員会における安全性評価も製品毎の評価を行うこととなる。 このため、必要に応じて、ケースバイケースで評価することとした。</p>

し、製品毎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、組換え体由来する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遺伝子産物(タンパク質)が組換え体で産生され、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、安全性が十分に評価され、か

3の例示において非タンパク性の化合物の場合の評価について明示。

現在、食品用酵素はすべて「既存添加物」に属している。

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、有効成分以外の当該タンパク質の毒性やアレルギー誘発性等についても評価することを明示。

アミノ酸置換を伴う分子育種的手法により得られたもの場合には、必要に応じて、毒性やアレルギー誘発性等についても評価することを明示。

4～6は、基本的に、遺伝子組換え食品(種子植物)の評価基準と同文。なお、5は「微生物」に用語を修正した。

<p>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。</p> <p>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。</p>		
<p>第2章 遺伝子組換え添加物の安全性評価基準</p>	<p>第3章 組換えDNA技術を応用して得られた非病原性の微生物を利用して製造された食品または添加物の安全性審査基準</p>	
<p>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</p> <p>次の1から7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。</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>第1 生産物の既存のものとの同等性に関する事項</p> <p>組換え体を利用して製造された食品又は添加物及びそれと同種の既存の食品又は添加物についての成分、性質及び使用方法に関する資料から総合的に判断して、既存の食品又は添加物と同等とみなし得ると判断できること。</p> <p>なお、この「同等とみなし得る」とは、当該食品又は添加物の安全性を評価するために、既存の食品・添加物を比較対象として用いるという方法が適用できるということであり、ここで、成分、性質及び使用方法に関して検討し、当該食品又は添加物と既存のものが全体として同等性を失っていないと客観的に判断されれば、既存の食品又は添加物との比較において、第2以下の各事項に掲げられた基準に沿って審査が可能となるものであること。</p>	<p>厚労省の基準をベースに作成した。</p> <p>(再掲) 【2001FAO/WHO 専門家会議】 実質的同等性の概念は、新規食品の安全性評価に対する従来の毒性学の限界を認識して、FAO、OECD、WHO によって開発された。OECD の出版物によれば(1993年)この概念は、「食品またはその原料として用いられる既存の微生物は、遺伝子組換えまたは新しい食品・食品成分をヒトが消費した際の安全性を評価するに当たって比較対象として用いることができる」との考えを具体化するものである。</p> <p>「遺伝子組換え微生物」という言葉の代わりに、「組換え体」を、「宿主微生物」の代わりに「宿主」を統一して使用。</p>

<p>(3) 挿入 DNA の性質及び導入方法</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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からの添加物との比較</p> <p>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から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から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。</p>		<p>添加物が酵素の場合、5 において、同等性の観点から、従来からの添加物を比較して活性が同等であるかどうかを見ることとし、(4) を入れた。</p> <p>厚労省の基準では、生産物の同等性を中心に判断することとされており、6 において「遺伝子組換え添加物と従来からの添加物」の相違点についても比較。</p>
	<p>第 2 組換え体等に関する事項</p> <p>1 GILSP (Good Industrial Large-Scale Practice) 又はカテゴリー 1 による製造に用い得る非病原性の組換え体であることに関する事項 GILSP 組換え体であるか又はカテゴリー 1 組換え体であるかが明らかであること。 なお、GILSP 組換え体であるかカテゴリー 1 組換え体であるかについては、それぞれ、「組換え DNA 技術応用食品及び添加物の製造基準」の第 2 条第 9 項及び第 1 1 項の定義によること。</p>	<p>旧基準 第 2 は、カルタヘナ関連事項なので削除。</p>

	<p>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。</p>	<p>製造等において添加物として利用されることが明白であり、第1の記述と重複することから削除。</p>
<p>第3 宿主に関する事項</p> <p>1 分類学上の位置付け（種名（学名）・株名等）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。</p> <p>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産生する場合、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－誘発性に関する知見が明らかであること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>3 宿主に関する事項</p> <p>(1) 分類学上の位置付け（学名及び株名等）に関する事項 学名及び株名が明らかであり、その微生物により一般に人が曝露されていることが明らかであること。</p> <p>(7) 食品に利用された歴史に関する事項 当該組換え体の開発に用いた微生物が、食品として利用されてきた歴史(食文化)が明らかであること。</p> <p>(2) 病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項（非病原性であること。） 組換えに用いる微生物は非病原性であること。また、有害生理活性物質を産生する場合、その種類、作用及び量が明らかであること。</p> <p>(3) 寄生性及び定着性に関する事項 当該組換え体の開発に用いた微生物が、人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、人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。</p> <p>(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微生物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。</p>	<p>【2001FAO/WHO 専門家会議】 5.2.1.1 宿主微生物は食品または食品成分として安全に消費された歴史があるべきである、または他の方法で安全性が樹立されなければならない。</p> <p>○ 1において、産業上の使用経験等についても背景情報として求められることとした。</p> <p>2において、必要に応じて、宿主のアレルギ－誘発性に関する知見を求めることとした。</p> <p>旧基準（5）は、カルタヘナ関連事項なので削除</p>

<p>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</p> <p>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産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産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産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。</p>	<p>(5) 自然環境を反映する実験条件下での生存及び増殖能力に関する事項</p> <p>当該組換え体の開発に用いた微生物の自然環境中における生存・増殖能力が明らかであること。</p> <p>(6) 有性又は無性生殖周期及び交雑性に関する事項</p> <p>他の食品製造に用いられる微生物への遺伝子拡散の観点から、組換え体の開発に用いた微生物の有性生殖周期(ライフサイクル)や交雑性(どの様な生物(種を超えたもの)と交雑できるか。)が明らかであること。</p> <p>(8) 生存及び増殖能力を制限する条件に関する事項</p> <p>当該組換え体の開発に用いた微生物の生存及び増殖能力を制限する条件があること。</p> <p>(9) 宿主の類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</p> <p>当該組換え体の開発に用いた微生物の近縁株において、病原性がある場合や有害生理活性物質を産生するものがある場合、開発に用いた微生物においては、同様の病原性がないことや、その有害生理活性物質が産生されていないことが明らかであること。</p>	<p>旧基準(6)は、カルタヘナ関連事項なので削除</p> <p>旧基準(8)は、カルタヘナ関連事項なので削除</p>
<p>第4 ベクターに関する事項</p> <p>1 名称及び由来に関する事項</p> <p>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。</p> <p>2 性質に関する事項</p>	<p>4 ベクターに関する事項</p> <p>(1) 名称及び由来に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発現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。 ・人に対する有害性が知られていないこと。 <p>(2) 性質に関する事項</p>	<p>【2001FAO/WHO 専門家会議】</p> <p>5.2.1.3 ベクターが当該遺伝子組換え微生物の一部である場合は、ベクターの DNA 配列は、レプリコン、プロモーター、選択マーカー、リンカー、外来 DNA を含めて特徴を明らかにすべきである。食品において安全に使用された歴史を有する微生物に由来するヌクレオチド配列のみで構成されるベクターを使用すべきであるが推奨されている。選択マーカーは、安全使用の歴史に基づいて慎重に選択されるべきである。安全</p>

<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>DNAの分子量を示す事項 DNAの分子量又は塩基数が明らかであること。</p> <p>制限酵素による切断地図に関する事項 遺伝子の挿入に用いる発現ベクターの切断地図が明らかにされていること。この場合は、用いた制限酵素の名称の他、断片の数、サイズ及び電気泳動パターンが明らかにされていること。</p> <p>既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項 既知の有害な蛋白質を産生する塩基配列が含まれていないこと。</p> <p>(3) 薬剤耐性に関する事項 プラスミド等のベクター中に、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。</p> <p>(4) 伝達性に関する事項 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。</p> <p>(5) 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、他の微生物又は人では増えないこと。他の微生物で増える場合は、宿主域が明らかであること。</p>	<p>性危害を評価するために、配列の類似性と選択マーカーのタンパク質機能に関する情報が利用できることが望ましい。</p> <p>特に抗生物質マーカーは避けるべきでありまたは最終の遺伝子組換え微生物中に存在すべきではない。遺伝子組換え微生物中の選択マーカーを除去するために、配列特定組換えなどいくつかの技術を利用することができる。</p> <p>5.2.1.4 宿主にDNAを伝達する方法には、物理的、化学的、生物学的方法がある。宿主ゲノム中で主要な遺伝子再配列を最小限に抑えるDNA伝達方法を用いるべきである。挿入遺伝子をゲノムに組み込む際は、染色体の組み込み部位の周辺領域のヌクレオチド配列の特徴を明らかにすべきである。</p> <p>【2001FAO/WHO 専門家会議】 5.4.1 自然界では、細菌の個体群および群落には、しばしばプラスミドを持つ細胞がかなり多く含まれ、いくつかの異なるプラスミドが同じ細胞に存在することもある。プラスミドとトランスポゾン(転写子)は細胞に新たな性質を与えることがある。細菌から、植物細胞・酵母菌・糸状菌・動物細胞を含む真核細胞への遺伝子の接合伝達も認められる(自然界または実験系において)。</p>
<p>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</p> <p>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</p>	<p>5 挿入遺伝子に関する事項</p> <p>(1) 供与体の名称、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。</p>	<p>遺伝子組換え食品(種子植物)の評価基準と同じ</p> <p>【2001FAO/WHO 専門家会議】 5.2.1.2 挿入遺伝子源は同種微生物に由来する場合と</p>

<p>名称、由来及び分類が明らかであること。</p> <p>(2) 安全性に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 		<p>進化論的に遠い微生物に由来する場合がある。挿入遺伝子の遺伝子産物は食品において安全に使用された歴史があるべきである。または、その他の方法で安全性が確立されるべきである。食品の安全性の評価は外因性DNA配列を最小限に抑えることによって容易になる。</p>
<p>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</p> <p>(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</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>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。</p> <p>(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項</p> <p>挿入遺伝子の機能及び挿入遺伝子から産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。</p> <p>特に、当該遺伝子産物(タンパク質)がアミノ</p>	<p>(5) 純度に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・挿入しようとする遺伝子全体の塩基配列、大きさ及び由来が明らかであること。 ・挿入しようとする全ての遺伝子はクローニングされ、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること。 <p>(3) 有害塩基配列の有無に関する事項</p> <p>宿主に挿入されるDNAの全塩基配列が明らかにされ、既知の有害塩基配列が含まれていないこと。</p> <p>(4) 性質に関する事項</p> <p>挿入DNAの機能に関する事項</p> <p>挿入DNAの機能及び挿入DNAから産生される蛋白質の性質、機能等が明らかであり、その蛋白質が有害作用をもたないこと。</p>	<p>(1)～(3)は遺伝子組換え食品(種子植物)の評価基準と同じ。</p> <p>(3)において、アミノ酸置換を伴う場合で、非有効成分タンパク質が残存する場合や、有効成分が遺伝子改変した非天然型タンパク質の場合には、必要に応じて、それらの遺伝子産物のアレルギー誘発性等について評価することを明示。</p>

<p>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。</p>		
<p>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</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(3) 構造に関する事項</p> <p>プロモーターに関する事項 用いたプロモーターの由来、性質等が明らかなこと。</p> <p>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、性質等が明らかなこと。</p>	<p>遺伝子組換え食品（種子植物）の評価基準と同じ</p>
<p>4 ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	<p>(2) 遺伝子の挿入方法に関する事項</p> <p>ベクターへの挿入遺伝子の組込方法に関する事項</p> <p>ベクターへの挿入遺伝子の組込方法が明らかであること。具体的には、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・微生物へ導入するDNA構築物（コンストラクト）の作成方法 ・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及びターミネーターを導入した順序及び方法 <p>が明らかであること。</p> <p>(6) 発現ベクターの作成方法に関する事項</p> <p>遺伝子の挿入に用いる発現ベクターの作成方法</p>	<p>遺伝子組換え食品（種子植物）の評価基準と同じ</p>

	が明らかであること。	
<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(4) 性質に関する事項 制限酵素による切断地図に関する事項 宿主（微生物）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ト解析パターンが明らかにされていること。 分子量を示す事項 挿入遺伝子の分子量又は塩基数が明らかであること。</p> <p>(3) 構造に関する事項（再掲） 有害塩基配列の有無に関する事項 宿主に挿入されるDNAの全塩基配列が明らかにされ、既知の有害塩基配列が含まれていないこと。</p> <p>第4 ベクターに関する事項 7 発現ベクターの宿主への挿入方法及び位置に関する事項 遺伝子の挿入に用いる発現ベクターの宿主への挿入方法及び発現ベクター内における挿入しようとする遺伝子の位置が明らかであること。</p> <p>5 純度に関する事項（再掲） ・挿入しようとする全ての遺伝子はクローニングされ、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること。</p>	<p>遺伝子組換え食品（種子植物）の評価基準と同じ</p>
<p>6 DNA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（コンストラクト）等、挿入遺伝子の宿主（微生物）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</p>	<p>5 (2) 遺伝子の挿入方法に関する事項 挿入遺伝子の宿主への導入方法 発現に用いるプラスミドやDNA構築物（コンストラクト）等、挿入遺伝子の宿主（微生物）への導入方法が明らかであること。具体的</p>	

<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・選抜方法 (DNAが導入された宿主を選抜する方法) <p>が明らかであること。</p>	<p>には、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・挿入遺伝子の宿主への導入方法 ・選抜方法 (遺伝子が導入された宿主を選抜する方法) ・微生物としての再生方法 <p>が明らかであること。</p>	
<p>7 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(1) 遺伝子及び遺伝子産物の特性に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・構造及び機能 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同定及び定量方法 	<p>(6) 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項</p> <p>抗生物質耐性マーカー遺伝子を使用している場合は、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、生産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、さらに次の及びの各項目について、組換え体内における変化等に関して行われた考察も含め、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に問題がないと判断できること。</p> <p>遺伝子及び遺伝子産物の特性に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・構造及び機能 <p>遺伝子については塩基配列、蛋白質については機能が明らかであること。</p> <p>挿入した抗生物質耐性マーカー遺伝子以外に有害塩基配列を含まないこと。</p> <p>必要に応じ、遺伝子産物の基質特異性が明らかであること。</p> <p>遺伝子産物について、既知のアレルゲンとの構造相同性がないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物 <p>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こと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同定及び定量方法 	<p>抗生物質耐性マーカー遺伝子に関しては従来どおり1箇所にまとめて記述。</p>

<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>（２）遺伝子及び遺伝子産物の摂取に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 	<p>遺伝子産物の同定及び定量方法が明らかであること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調理又は加工を行った場合の熱又は物理的圧力による変化 <ul style="list-style-type: none"> 加熱等の物理的処理に対する感受性があること（酵素活性を失っていること等が明らかにされていること。） ・ 消化管内環境における酸又は消化酵素による変化 <ul style="list-style-type: none"> 人工胃液及び人工腸液に対する安定性の試験により、安定性がないことが明らかであること。安定性がある場合においては、安全性に問題ないことを示す合理的な理由があること。 ・ アレルギー誘発性 <ul style="list-style-type: none"> アレルギー誘発性に関する知見が明らかであること。 <p>遺伝子及び遺伝子産物の摂取に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予想摂取量 <ul style="list-style-type: none"> 発現量から予想される当該蛋白質の摂取量を推定すること。 ・ 耐性の対象となる抗生物質の使用状況 <ul style="list-style-type: none"> 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。 ・ 通常存在する抗生物質耐性菌との比較 <ul style="list-style-type: none"> 微生物に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。 ・ 経口投与をした抗生物質の不活化推定量とそれに伴って問題が生ずる可能性 <ul style="list-style-type: none"> 抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現蛋白質（抗生物質代謝酵素）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化に伴う問題がないことが推察されていること。 	
--	--	--

<p>第6 組換え体に関する事項</p> <p>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。</p>	<p>第6 組換え体に関する事項</p> <p>6 (5) 宿主との差異に関する事項 組換えに用いた株(宿主)と組換え体の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。</p> <p>6 (1) 組換えDNA操作により新たに獲得された性質に関する事項(非病原性であること。) 挿入遺伝子がどのように発現するかが明らかであり、病原性を獲得しないことが明らかであること。挿入DNAから産生される蛋白質の性質・機能等が明らかであり、その蛋白質は人に対する有害作用をもたないこと。</p>	
<p>2 遺伝子導入に関する事項</p> <p>(1) 制限酵素による切断地図に関する事項 宿主(微生物)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、サイズ及びサザンプロット解析パターンが明らかにされていること。</p> <p>(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、ノーザンプロット法、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</p>	<p>5 (4) 制限酵素による切断地図に関する事項(再掲) 宿主(微生物)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、サイズ及びサザンプロット解析パターンが明らかにされていること。</p> <p>5 (7) 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、導入した遺伝子には、目的以外の蛋白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こと。なお、その確認に当たっては、1つの遺伝子内に開始コドンとして働くATG塩基配列が複数存在していないこと、及び、目的の蛋白質以外の蛋白質を発現する可能性がないことが、ノーザンプロット法、RT-PCR法等を用いて確認できること。 ・仮に、目的以外の蛋白質を発現する可能性のあ</p>	<p>厚生労働省の基準に合わせた(一部、種子植物での修正を反映)。</p> <p>「ノーザンプロット法、RT-PCR法等を用いた確認」は、遺伝子導入時のDNAの断片化(フラグメント化)再結合(re-arrangement)により、新たなオープンリーディングフレームが見出される場合には、当該配列に特異的なプローブを用いてmRNAへの転写がなされていないことの確認のこと。</p>

<p>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、安全性に問題のないと判断できる合理的な理由があること。</p>	<p>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蛋白質はアレルギー誘発性を含め、安全性に問題のないものであること。</p>	
	<p>6 (2) 外界における生存性及び増殖性に関する事項 宿主株と組換え体の外界における生存及び増殖能力がどの程度相違するかについての情報が明らかであり、安全性に問題がないものであること。</p> <p>6 (3) 組換え体の生存及び増殖能力の制限に関する事項 生存及び増殖能力の制限に関し、組換えに用いた株と組換え体がどの程度相違するかについての情報が明らかであること。 工業的利用の場合にあっては、宿主と同程度に安全であり、外界において限られた増殖能力しか示さず、かつ、環境に悪い影響を及ぼさないこと。</p> <p>6 (4) 組換え体の不活化法に関する事項 不活化法について、組換えに用いた株と組換え体がどの程度相違するかについて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。その不活化法を用いた場合の組換え体の生存率が明らかであること。</p>	<p>旧基準 (2) ~ (4) は、カルタヘナ関連事項につき削除。</p>
<p>第 7 組換え体以外の製造原料及び製造機材に関する事項 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</p>	<p>第 3 組換え体以外の製造原料及び製造機材に関する事項 1 食品又は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</p>	

<p>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。</p> <p>(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。)</p>	<p>2 食品又は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。</p> <p>(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。)</p>	
<p>第 8 遺伝子組換え添加物に関する事項</p> <p>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。</p>	<p>第 4 生産物に関する事項</p> <p>5 組み換え体によって製造された生産物の諸外国における認可及び使用等の状況に関する事項 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。</p>	<p>【微生物 GL】</p> <p>パラ 43 結果的に、その組換え DNA 微生物を用いて製造した食品において多様な代謝産物が新たに生じ、又はその量を変化させるおそれがある方法で組換えが起こる可能性がある。代謝産物の量の変化が食品において明らかになった場合、こうした代謝産物の安全性を確立するための従来の方法を用いてヒトの健康に対する潜在的な影響を考慮すべきである(食品中の化学物質のヒトに対する安全性の評価手法など)</p>
<p>2 組換え体の混入を否定する事項 組換え体の混入は、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により行った適切な試験により否定できる合理的な理由があること。</p>	<p>1 組換え体の混入を否定する事項 組換え体の混入は、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により行った適切な試験により否定されること。</p>	
<p>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。</p>	<p>2 製造に由来する不純物の安全性に関する事項 製造に由来する不純物の含有量が、既存の食品又は添加物に比べ有意に増加しておらず、かつ、既存の食品又は添加物には存在しない不純物を含有しないこと。それ以外の場合においては、不純物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。</p>	
<p>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</p>	<p>3 生産物の精製方法及びその効果に関する事項 生産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</p>	

あること。	あること。	
<p>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</p> <p>含有量の変動により有害性が示唆される常成分にあつては、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。仮に変動があつても、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。</p>	<p>4 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</p> <p>含有量の変動により有害性が示唆される常成分にあつては、その濃度の変動について、既存の添加物と同等であること。仮に変動があつても、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。</p>	
<p>第9 第2から第8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</p> <p>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。</p> <p>(1) 急性毒性に関する試験</p> <p>(2) 亜急性毒性に関する試験</p> <p>(3) 慢性毒性に関する試験</p> <p>(4) 生殖に及ぼす影響に関する試験</p> <p>(5) 変異原性に関する試験</p> <p>(6) がん原性に関する試験</p> <p>(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)</p>	<p>第5 第2から第4までにより安全性の知見が得られていない場合は次の試験の成績に関する事項</p> <p>次の試験結果に基づき、食品又は添加物の安全性が確認できること。</p> <p>1 急性毒性に関する試験</p> <p>2 亜急性毒性に関する試験</p> <p>3 慢性毒性に関する試験</p> <p>4 生殖に及ぼす影響に関する試験</p> <p>5 変異原性に関する試験</p> <p>6 がん原性に関する試験</p> <p>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)</p> <p>(注)</p> <p>1 試験成績はG L P適合施設でG L Pに従って行われたものであることを必要とする。</p> <p>2 合理的な理由があれば、全部又は一部を省略することができる。</p>	<p>遺伝子組換え食品(種子植物)の評価基準と同じ</p>