

# 遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する食品健康影響評価

## 指針（案）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

（令和 5 年●月●日改正）

### 第 1 章 総則

#### 第 1 評価基準指針作成に至る背景

食品安全委員会（以下「委員会」という。）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）に基づき、食品健康影響評価（食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 11 条第 1 項に規定する「食品健康影響評価」をいう。以下同じ。）の公平性・透明性の確保の観点も考慮し、各評価対象に関する食品健康影響評価についての指針を策定してきた。

遺伝子組換え食品等については、平成 3 年に厚生省（当時）において「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）」に基づきが作成され、これに基づき平成 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初の安全性の確認がなされた実施された。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。さらにその後、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伴い、平成 13 年 4 月よりから、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食品健康影響評価がは、厚生労働省から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することとなった。

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等が国内外のガイドラインなどを基に、平成 16 年 3 月に「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」を策定した。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。また、遺伝子組換え添加物のうち、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の添加物の安全性評価については、平成 16 年の評価基準の附則として、平成 17 年 4 月に「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」を策定した。

平成 16 年の評価基準策定から 20 年近くの歳月が経過しており、令和 5 年、委員

37 会では、これまでの食品健康影響評価結果及び国際動向等を踏まえ、最新の科学的知  
38 見に基づき、評価基準の内容について見直しを行い改正した。今後は、原則として本  
39 評価指針に基づき食品健康影響評価を行うこととする。  
40

事務局：背景を追記しました。

## 41 第2 定義

事務局：用語の定義については、GM植物評価基準の改訂を踏まえ、起草委員でご議論願いたい。また、用語の説明は、参考とし、巻末に移動してはどうか。

### 【参考：GM植物評価基準の改訂での議論】

他の指針を参考に整理。①食品健康影響評価、②遺伝子組換え食品、③遺伝子組み換え食品（種子植物）、について用語集を参考に整理してはどうか。

小野竜一専門委員：事務局案で結構です。

手島専門参考人：了解しました。

### 44 1 食品健康影響評価

45 食品に含まれるハザードの摂取（ばく露）によるヒトの健康に対するリスクを、ハザ  
46 ードの特性等を考慮しつつ、付随する不確実性を踏まえて、科学的に評価することを  
47 指す。  
48

### 49 2 遺伝子組換え添加物

50 組換え DNA 技術を応用して得られた微生物を利用して製造された添加物。  
51

#### 52 ~~1 組換えDNA技術~~

53 ~~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~~  
54 ~~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~~  
55 ~~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~~  
56 ~~において用いられない技術に限る。）~~  
57

#### 58 ~~2 宿主~~

59 ~~組換えDNA技術において、DNAが移入される生細胞及び個体~~

#### 60 ~~3 ベクター~~

61 ~~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~~  
62 ~~該遺伝子を運搬するDNA~~

- 63 ~~4 挿入遺伝子~~
- 64 ~~ベクターに挿入される遺伝子~~
- 65 ~~5 挿入DNA~~
- 66 ~~ベクターに挿入されるDNA~~
- 67 ~~6 供与体~~
- 68 ~~挿入DNAを提供する微生物又は動植物等~~
- 69 ~~7 発現ベクター~~
- 70 ~~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~~
- 71 ~~8 組換え体~~
- 72 ~~組換えDNAを含む宿主~~
- 73 ~~9 遺伝子産物~~
- 74 ~~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~~
- 75 ~~10 遺伝子組換え微生物~~
- 76 ~~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 目的及び対象となる添加物及び目的

本基準指針は、遺伝子組換え添加物の安全性評価食品健康影響評価を行うに当たって必要とされる評価の基準指針を定めることを目的とする。

本基準本評価指針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。但しただし、当該添加物の人へ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換え食品（微生物）に係る安全性食品健康影響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・製造及び並びに上市における環境、倫理、道徳、及び社会経済的な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食品健康影響評価に際して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。

101 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  
102 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  
103 安全性評価を行うことが合理的である。

104 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  
105 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、組換え体と及  
106 び安全な使用経験のある宿主のそれぞれに由来する夾雑物等の非有効成分の比較を  
107 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。

108 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  
109 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  
110 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  
111 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、  
112 考慮する必要がある。

113 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  
114 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  
115 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  
116 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  
117 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  
118 る。

119 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  
120 う。

121  
122 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  
123 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  
124 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  
125 る。

126  
127 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  
128 されることが予想される全ての形質の変化について、これらがヒト人の健康に対し  
129 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。

130 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、栄養障害物  
131 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  
132 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。

133  
134 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  
135 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  
136 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  
137 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  
138 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

139 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  
140 である。

141 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  
142 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  
143 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  
144 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。

145 また、有効成分以外の新たなタンパク質が組換え体で産生され、最終的に、遺伝子  
146 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  
147 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。

148 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  
149 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  
150 等の有害作用についても評価する必要がある。

151 なお、これまでの評価実績を踏まえた WoE(weight of evidence) に基づく、段階  
152 的なアプローチの考え方の導入を考慮すべきである。

153  
154 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及び原則に従うと共  
155 ともに、必要に応じ G L P に従って計画・実施されるべきである。また、原データは  
156 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  
157 しては、開発者等が作成する実験データの他ほかに、既に公開された科学論文や、第  
158 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  
159 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  
160 可能な限り定量下限値が示されるべきである。

161  
162 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、  
163 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  
164 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  
165 発においては、安全性が十分に評価され、かつ抗生物質耐性マーカー遺伝子を用い  
166 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  
167 るべきである。

## 168 第5 指針の見直し

169 ~~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  
170 基準評価指針に関しても、安全性評価に係る国際的な動向、国内外における最新の科  
171 学的知見等を勘案し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  
172 ると認められるときには、見直しを行う。  
173  
174

事務局：「ヒト」について、食品安全基本法中の「人の健康に」と関連する部分は、片仮名の「ヒト」  
から漢字の「人」に修正し、生物種としての「ヒト」に該当する部分は、そのまま「ヒト」と



してはどうか。

小野竜一専門委員：事務局案に賛同します。

175

176 第2章 遺伝子組換え添加物のに関する食品健康影響評価安全性評価基準

177 第1 評価対象品目の概要

178 評価対象品目について、開発の経緯及び次の第2から第7までの概要が説明され  
179 ていること。

180

事務局：GM植物評価基準の改訂における議論を踏まえ、冒頭に評価対象品目の概要の項目を新設しました。

181

182 ~~第1第2~~ 食品健康影響評価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  
183 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に関する事項—

184 次の1から6までの事項の概略がを記し示され、遺伝子組換え添加物の食品健康  
185 影響評価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  
186 れている添加物が存在すること、及びまた、その製造に用いられる組換え体の由来す  
187 ることとなる宿主の性質が明らかであるにされていること、並びに、遺伝子組換え添加物  
188 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に示されている  
189 すことが必要である。

190 1 従来の添加物の性質及び、用途等に関する事項資料

191 (1) 名称、基原及び有効成分

192 (2) 製造方法

193 (3) 用途及び使用形態

194 (4) 摂取量

195 2 宿主及び導入DNAに関する事項—

196 (1) 宿主の種名（学名）、株名等及び由来

197 ~~(2) DNA供与体の種名、株名又は系統名等及び由来~~

198 ~~(3) 挿入DNAの性質及び導入方法~~

199 ~~3 (2)~~ 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する事項資料

200 ~~4 (3)~~ 宿主の構成成分等に関する事項資料—

201 宿主は、非病原性であること。また、宿主にが含まれる有害生理活性物質、及び  
202 栄養阻害物質（栄養素の消化・吸収等を阻害する物質）等を生産又は含有するがあ  
203 る場合は、その種類、作用及び量が明らかであること。の概要必要に応じて、宿主  
204 のアレルギー誘発性に関する知見が明らかであること。

205 (4) 寄生性及び定着性に関する事項

206 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  
207 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。

208 (5) ヒトの健康に影響を及ぼす外来因子に関する事項

209 当該組換え体の開発に用いた宿主を汚染する外来因子が知られている場合は、  
210 当該外来因子はヒトの健康に影響を及ぼすおそれがないことが知られていること。

211 (6) 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

212 宿主の近縁株において、病原性がある場合又は有害生理活性物質を産生するも  
213 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  
214 病原性や有害生理活性物質の産生の有無について明らかであること。なお、有害生  
215 理活性物質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  
216 問題がないと判断できる合理的な理由があること。

217 事務局：宿主、供与体、挿入遺伝子の概要については、組換え体の基本的な情報となることから、第2章第1-1で記載してはどうか。

小野竜一専門委員：事務局案に賛同します。

事務局：重複を削除するため、宿主に関する事項、導入DNAに関する事項に分けて記載し、関連項目をまとめました。

218 3 導入DNAに関する事項

219 (1) 挿入DNAの供与体の種名、株名又は系統名等及び由来

220 (2) 挿入DNAの性質及び導入方法

221 ~~5-4~~ 遺伝子組換え添加物の性質及び、用途等に関する事項資料

222 (1) 製品名 及び有効成分

223 (2) 製造方法

224 (3) 用途及び使用形態

225 (4) 有効成分の性質及び従来の添加物との比較

226 ~~6-5~~ 安全性食品健康影響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に関する事項

227 当該遺伝子組換え添加物及び組換え体との比較対象となり得る従来の添加物及び  
228 ~~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。

229 ~~第2~~ 宿主に関する事項

230 ~~1~~ 分類学上の位置付け(種名(学名)・株名等)等に関する事項

231 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

239 ~~であること。~~

240 ~~2 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項~~

241 ~~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、~~  
242 ~~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~~  
243 ~~見が明らかであること。~~

244 事務局：「分類学上の位置付け」、「病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項」等の宿主に関する事項は、新第2-2にまとめました。

小野竜一専門委員：事務局案に賛同します。

245 ~~3 寄生性及び定着性に関する事項~~

246 ~~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~~  
247 ~~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。~~

248 ~~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~~

249 ~~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~~  
250 ~~ていないこと。~~

251 ~~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~~

252 ~~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~~  
253 ~~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~~  
254 ~~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~~  
255 ~~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~~  
256 ~~題がないと判断できる合理的な理由があること。~~

257 事務局：新第2-2へ統合しました。

258  
259 第3 ~~ベクター遺伝子導入に用いる塩基配列（挿入DNA、遺伝子産物及びコンストラ~~  
260 ~~クトの構築）~~に関する事項

261 【参考：GM植物評価基準の改訂での議論】

262 「第3 ベクターに関する事項」と「第4 挿入遺伝子又はDNA、遺伝子産物及び発現ベクターの構築に関する事項」は統合して、「第3 遺伝子導入に用いる塩基配列に関する事項」としてはどうか。

小野竜一専門委員：事務局案に賛同します。

事務局：植物の指針の改正と併せて、「挿入DNA、遺伝子産物及びコンストラクトの構築」を追記しました。



263

264

1 ベクターの名称及び由来に関する事項

265

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  
266 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。

267

2 ベクターの性質に関する事項

268

(1) ベクターDNAの塩基数及びその塩基配列を示す事項

269

270

ベクターDNAの塩基数、及び塩基配列が明らかであること。また、当該ベク  
271 ターに対してサザンブロッティングを行った場合には、切断地図を明らかにされ  
272 ていること。さらにその塩基配列が公開されている場合には、外骨格領域の構成  
273 要素及び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。また、サザン  
274 ブロッティングを行った場合には、ベクターの切断地図が明らかにされているこ  
275 と。この場合、用いた制限酵素の名称のほか、断片の数、サイズなどが明らかに  
276 されていること。

277

事務局：ベクターのDNAであることが明確になるよう「DNAの塩基配列」を「ベクターDNAの  
塩基配列」としてはどうでしょうか。

「外骨格領域の構成要素が明らかであること」を追記しました。

小野竜一専門委員：ゲノム編集における guideRNA のような RNA ベクターも今後増える可能性もある  
と思います。

事務局：「ベクターDNA」を「ベクター」に修正しました。

278

279

~~-(2) 制限酵素による切断地図に関する事項-~~

280

~~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、  
281 断片の数、サイズなどが明らかにされていること。~~

282

事務局：GM植物評価基準の改訂での議論をふまえ、新第3-2(1)へ統合しました。

【参考：GM植物評価基準の改訂での議論】

藤原専門委員：NGS解析データがあれば不要としてはどうか。

児玉専門参考人：制限酵素の項目は不要と考える。

事務局：NGS解析が行われ配列等が分かっているのであれば、不要と考えられますが、NGS改正  
を行わない場合も考えられるので、「制限酵素を用いて切断地図が明らかにする場合には」を  
付け加えてはどうか。

283

284 ~~(3-2)~~ 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項

285 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。

286 ~~(4-3)~~ 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子薬剤耐性に関する事項

287 ベクター中に、遺伝子組換え体の選抜に関わる薬剤耐性遺伝子（抗生物質耐性マ  
288 ーカー遺伝子を含む。以下同じ。）が含まれている場合は、その遺伝子の性質が明  
289 らかであること。

290

【参考：GM植物評価基準の改訂での議論】

児玉専門参考人：「(4) 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子に関する事項」とし、大腸菌、アグロ、植物レベルで概略を記載してはどうか。

事務局：(4) のタイトルを「遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。以下同じ。）に関する事項」としました。また、「大腸菌、アグロ、植物レベルで概略」についての記載について御意見ください。

佐々木専門委員：「大腸菌、アグロバクテリウム：主として、抗生物質耐性遺伝子」、「植物：抗生物質耐性遺伝子、農薬耐性遺伝子、蛍光色素タンパク質遺伝子」等といった感じでしょうか。

291

292 ~~(5-4)~~ 伝達性に関する事項

293 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  
294 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  
295 と。

296

事務局：GM植物の指針改定の議論も参考に記載を検討する必要あり。

事務局：類型化も含め、議論をお願いします。

【参考：GM植物評価基準の改訂での議論】

児玉専門参考人：「(5) DNAの可動性に関する事項」としてはどうか。

事務局：どちらが妥当か御意見をいただければと思います。

児玉専門参考人：ベクターを独立させた項目にしなくて良いのではないかな。次の第4の発現ベクターの構築という項目で記述すればよいのではないかな。

伝達性はガイドラインではおそらく水平伝搬を考慮しての記述となっている。これまでにこの項目が必要だったのは、triparental mating で Ti プラスミドを大腸菌からアグロバクテリウムに移した事例のみである。従って、そもそも項目として不要なのではないかな。

「可動性」への修正を提案したのは、トランスポゾンのように、ゲノムに挿入された後も移動しえるような配列を考慮している。

佐々木専門委員：「可動性」だと同一個体内でのDNAの移動といったニュアンスが強くなるのではないか（(例) 可動性因子）。従って「伝達性」が好ましいのではないか。

事務局：伝達性と可動性は異なる性質なので以下について御意見をいただきたいと思います。

- (1) 伝達性の項目として残すこと、
- (2) 可動性について新たな項目を設けること、

児玉専門参考人：伝達性について、ベクターの性質として、複数の生物種間で移動できる性質を持っている場合は記載を求めるのはどうか。

山川専門委員：挿入したものをトランスポゾンで取り除くような作りかたもあるので、可動性についても必要と考える。

事務局：伝達性については、ベクターの性質として複数の生物種間で移動できる性質を持っている場合とベクターの性質であることがわかるように修正をしました。また、トランスポゾンについても読めるよう追記しました。

297

298

#### (~~6~~5) 宿主依存性に関する事項

299

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。

301

302

#### ~~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~~

303

##### ~~1-3 挿入DNAの供与体に関する事項~~

304

##### ~~(1) 名称、由来及び分類に関する事項~~

305

~~名称、由来及び分類が明らかであること。~~

306

事務局：第1-2(2)と統合しました。

307

308

##### ~~(2) 安全性に関する事項~~

309

~~・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。~~

312

~~・さらに、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。~~

313

314

315 ~~→また、~~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  
316 いること。

317  
318 ~~2.4~~ 挿入DNA又は遺伝子（~~抗生物質耐性マーカー~~遺伝子組換え体の選抜に関わる  
319 遺伝子を含む。）及びその遺伝子産物の性質に関する事項

320 ~~(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~~

321 ~~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。~~

322  
事務局：「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」は、新第3-6「ベクターへの  
挿入DNAの組込方法に関する事項」にまとめました。

323  
324 ~~(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~~

325 ~~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~~  
326 ~~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~~  
327 ~~どが明らかにされていること。~~

328  
事務局：「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」は新第3-7(1)と統合し  
ました。

329  
330 ~~(2.3)~~ 挿入遺伝子の機能に関する事項

331 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  
332 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  
333 と判断できる合理的な理由があること。

334 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  
335 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  
336 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  
337 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  
338 る合理的な理由があること。

339  
340 ~~3.5~~ 挿入遺伝子及び~~遺伝子組換え体の選抜に関わる抗生物質耐性マーカー~~遺伝子の  
341 発現に関わる領域に関する事項

342 (1) プロモーターに関する事項

343 用いたプロモーターの由来、性質等が明らかであること。

344 (2) ターミネーターに関する事項

345 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。

346 (3) ~~その他ほかの事項~~

347 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

348 等が明らかであること。

349  
350 4-6 ベクターへの挿入DNAの組込方法等に関する事項

351 (1) 挿入遺伝子 (DNA) のクローニング又は合成方法に関する事項

352 挿入遺伝子 (DNA) のクローニング又は合成方法が明らかであること。

353 (2) ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項

354 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、

355 ① 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  
356 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。

357 ② 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 (以下「ORF」  
358 という。)、ターミネーター、並びに及び遺伝子組換え体の選抜に関わる抗生物質  
359 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。

360  
361 5-7 構築された発現ベクターコンストラクトに関する事項

362 (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

363 構築された発現ベクターコンストラクト及び宿主に導入しようとするDNA断  
364 片について、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  
365 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  
366 当該ベクターに対してサザンブロッティングを行った場合には、制限酵素の名称、  
367 断片の数、サイズなどが明らかにされていること。

368  
事務局：旧第4-2(2)を統合しました。

事務局：新第3-2(1)と表現を合わせました。

369  
370 ~~(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~~  
371 ~~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。~~  
372 ~~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~~  
373 ~~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~~  
374 ~~断できる合理的な理由があること。~~

375  
事務局：旧第4-5(2)は新第4-2(2)に統合しました。

GM植物改正の経緯踏まえて要検討。

376  
377 ~~(3-2)~~ 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コン  
378 ストラクト上で明らかであること。

379 (4-3) 導入しようとする発現ベクターコンストラクトは、目的外の遺伝子の混入がな  
380 いよう純化されていること。



381 ~~6 DNAの宿主への導入方法に関する事項~~

382 ~~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~~  
383 ~~らかであること。具体的には、~~

384 ~~・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~~  
385 ~~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、~~  
386 ~~その方法）~~

387 ~~・選抜方法（DNAが導入された宿主を選抜する方法）~~  
388 ~~が明らかであること。~~

389 事務局：旧第4-6は新第4-2（1）として移動しました。

390  
391 ~~7 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項~~

392 ~~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~~  
393 ~~物の構造及び機能が明らかであること。~~

394 ~~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~~  
395 ~~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~~  
396 ~~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~~  
397 ~~確認されること。~~

398 ~~(1) 遺伝子及び遺伝子産物の特性に関する事項~~

399 ~~・構造及び機能~~

400 ~~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~~  
401 ~~れ以外の有害塩基配列を含まないこと。~~

402 ~~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~~  
403 ~~応じ、基質特異性が明らかであること。~~

404 ~~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~~  
405 ~~有しないこと。~~

406 ~~・耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物~~

407 ~~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~~  
408 ~~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~~  
409 ~~あると判断できる合理的な理由があること。~~

410 ~~・同定及び定量方法~~

411 ~~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~~  
412 ~~り、発現量が明らかであること。~~

413 事務局：「新第4 組換え体に関する事項」に「4 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子の安全  
414 性に関する事項」を設け記載しました。

415 ~~・遺伝子産物（タンパク質）の各種処理に対する感受性~~

416 ~~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~~  
417 ~~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~~  
418 ~~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~~  
419 ~~と判断できる合理的な理由があること。~~

420 ~~・アレルギー誘発性~~

421 ~~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~~  
422 ~~にされていること。~~

423 事務局：「新第4 組換え体に関する事項」に「5 遺伝子産物（タンパク質）のアレルギー誘発性に  
424 関する事項」を設け記載しました。

425 ~~（2）遺伝子及び遺伝子産物の摂取に関する事項~~

426 ~~・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~~  
427 ~~らかであること。~~

428 ~~・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~~  
429 ~~菌と同様のものであること。~~

430 ~~・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~~  
431 ~~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~~  
432 ~~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。~~

433  
434 ~~第4-5 組換え体に関する事項~~

435 1 宿主との差異に関する事項

436 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  
437 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。

438  
439 2 遺伝子導入に関する事項

440 ~~（1）コピー数及び挿入近傍配列に関する事項制限酵素による切断地図に関する事項~~

441 ~~DNAシーケンシング等により、宿主に導入された遺伝子の塩基配列、大きさ~~  
442 ~~及び由来が明らかであること。~~

443 ~~また、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~~  
444 ~~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~~  
445 ~~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~~  
446 ~~あること。~~

447 ~~なお、宿主に挿入されたDNAの近傍のDNA配列が明らかであるとともに、そ~~  
448 ~~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~~  
449 ~~明らかであること。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~~  
450 ~~全性に問題がないことを明らかであること。宿主に導入されたDNA断片につい~~  
451 ~~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、~~

452 断片の数、サイズ及びサザンブロットィング解析パターンが明らかにされている  
453 こと。

454  
事務局：新第4-2(1)について、植物及び微生物の評価指針と記載を合わせました。なお、従来の制限酵素による解析も含むものとします。

455  
456 (2) オープンリーディングフレームORFの有無並びにその転写及び発現の可能性  
457 に関する事項

458 →原則として、コンストラクト及び宿主に導入された遺伝子又はDNAにお  
459 いては、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  
460 レームORF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  
461 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OR  
462 F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  
463 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、DNAシーク  
464 エンシング、ノーザンブロットィング法、RT-PCR法等を用いて確認できてい  
465 ること。

466 →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ORFが含まれて  
467 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  
468 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。

469  
事務局：旧第4-5(2)の内容を統合しました。また、植物及び微生物の指針と記載を合わせまし  
た。

470  
事務局：旧第5-2-(1)及び(2)に、サザンブロットィング、ノーザンブロットィングに加え  
て、次世代シーケンスの活用も可能とすることを記載するのはどうか。

事務局：DNAシーケンシングを併記しました。

471  
472 3 遺伝子産物の組換え体内における発現量に関する事項

473 導入された遺伝子(遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子を含む)由来の遺伝子産  
474 物の定量方法があり、発現量が明らかであること。

475 組換え体内における発現量の変化などに関する考察が行われており、安全性に問  
476 題がないと判断できる合理的な理由があること。

477  
478 4 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子の安全性に関する事項

479 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子が導入されている場合は、当該遺伝子及び  
480 遺伝子産物の構造及び機能が明らかであること。必要に応じて基質特異性が明らか

481 であること。

482 また、抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いており、かつ添加物の製造工程におい  
483 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  
484 い場合は、耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物等について次の事項に関す  
485 る考察も含め総合的に判断して、遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子の安全性が  
486 確認されること。

487 (1) 抗生物質の使用法（経口、静注等）が明らかであること。耐性発現の機序が明  
488 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  
489 判断できる合理的な理由があること。

490 (2) 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  
491 かであること。

492 (3) 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  
493 菌と同様のものであること。

494 (4) 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  
495 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  
496 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。

497  
498 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（遺伝子組換え体の  
499 選抜に関わる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）  
500 についても評価すること。）

501 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。  
502 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  
503 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  
504 合には、一部を省略することができる。

505 (1) 挿入遺伝子の供与体（遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子供与体を含む。）の  
506 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  
507 明らかにされていること。

508 (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  
509 かにされていること。

510 (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

511 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、  
512 免疫反応性等が変化するかどうか明らかにされていること。分子量はSDSポリア  
513 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  
514 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  
515 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。

516 ① 人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理

517 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

518 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關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、検索結果が明らかであること。

(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、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。

事務局：微生物の指針と記載を合わせました。

第5-6 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6-7 遺伝子組換え添加物に関する事項



- 556 1 諸外国における認可、食用等に関する事項  
557 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  
558 として食用等に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。  
559
- 560 2 組換え体の残存に関する事項  
561 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  
562 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。  
563
- 564 3 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項  
565 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  
566 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  
567 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  
568 由があること。  
569
- 570 4 精製方法及びその効果に関する事項  
571 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  
572 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  
573 と判断できる合理的な理由があること。  
574
- 575 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  
576 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  
577 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  
578 がないと判断できる合理的な理由があること。  
579
- 580 第7-8 第2から第6-7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  
581 事項
- 582 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  
583 きること。
- 584 ~~(1) 急性毒性に関する試験~~  
585 ~~(2) 亜急性毒性に関する試験~~  
586 ~~(3) 慢性毒性に関する試験~~  
587 ~~(4) 生殖に及ぼす影響に関する試験~~  
588 ~~(5) 変異原性に関する試験~~  
589 ~~(6) がん原性に関する試験~~  
590 ~~(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)~~  
591 (1) 遺伝毒性に関する試験  
592 (2) 反復投与毒性に関する試験  
593 (3) 発がん性に関する試験

- 594 (4) 生殖毒性に関する試験
- 595 (5) 発生毒性に関する試験
- 596 (6) そのほか必要な試験(腸管毒性試験、免疫毒性試験、神経毒性試験、栄養試験等)
- 597 (7) ヒトにおける知見
- 598

事務局：用語の説明は参考としてはどうか。

599

600 参考

601 第1 用語の説明

602 本評価指針で用いた一般的な専門用語については、委員会が作成した最新の「食品

603 の安全性に関する用語集」を参照のこと。

604

604

605 第2 関係資料

606 1

607 2