

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）の一部改正について（案）新旧対照表

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）の一部を次の表のように改正する。  
（下線は改正部分）

改正後	現行
<p data-bbox="159 416 1099 491"><u>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</u></p> <p data-bbox="159 547 331 576">第1章 総則</p> <p data-bbox="185 587 595 616">第1 評価指針作成に至る背景</p> <p data-bbox="241 632 1099 919"><u>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。</u></p> <p data-bbox="241 935 1099 1350"><u>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」が作成され、これに基づき平成6年に組換えDNA技術を応用して製造された食品添加物、平成8年に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実施された。その後、食品衛生法（昭和22年法律第233号）の規定に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の改正に伴い、平成13年4月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た。国際的にも、コーデ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た。</u></p> <p data-bbox="275 1366 1099 1393">平成15年7月、食品安全基本法が施行されたことにより、遺伝</p>	<p data-bbox="1167 416 2047 445"><u>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</u></p> <p data-bbox="1133 547 1305 576">第1章 総則</p> <p data-bbox="1160 587 1570 616">第1 <u>評価基準作成</u>に至る背景</p> <p data-bbox="1216 935 2074 1393">厚生省（当時）の「<u>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）</u>」に基づき、平成6年に初めて<u>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、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。</u></p>

改正後	現行
<p>子組換え食品及び食品添加物の食品健康影響評価は、厚生労働省からの意見の求めに応じて、委員会において実施することとなった。このため、平成16年3月、委員会における評価に必要な原則等として、国内外のガイドラインなどを基に「<u>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</u>」（平成16年3月25日食品安全委員会決定）を策定した。また、<u>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の確認</u>については、平成17年4月に評価基準の附則として、「<u>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</u>」を策定した。</p> <p><u>今般、最新の科学的知見に基づき、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、当該評価基準の内容について見直しを行い改正した。今後は、原則として本指針に基づき食品健康影響評価を行うこととする。</u></p> <p><u>(削除)</u></p>	<p><u>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。</u></p> <p>第2 定義</p> <p>1 組換えDNA技術</p> <p><u>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。）</u></p> <p>2 宿主</p> <p><u>組換えDNA技術において、DNAが移入される生細胞及び個</u></p>

改正後	現行
<p><u>第2</u> 目的及び対象となる添加物</p> <p><u>本指針は、評価案件間における評価方法の整合及び国際的な評価方法との整合を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とする。</u></p> <p><u>本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、</u></p>	<p><u>体</u></p> <p><u>3</u> <u>ベクター</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>4</u> <u>挿入遺伝子</u></p> <p><u>ベクターに挿入される遺伝子</u></p> <p><u>5</u> <u>挿入DNA</u></p> <p><u>ベクターに挿入されるDNA</u></p> <p><u>6</u> <u>供与体</u></p> <p><u>挿入DNAを提供する微生物又は動植物等</u></p> <p><u>7</u> <u>発現ベクター</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>8</u> <u>組換え体</u></p> <p><u>組換えDNAを含む宿主</u></p> <p><u>9</u> <u>遺伝子産物</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>10</u> <u>遺伝子組換え微生物</u></p> <p><u>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）</u></p> <p><u>第3</u> 対象となる添加物及び目的</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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</u></p>

改正後	現行
<p>「<u>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</u>」又は「<u>遺伝子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</u>」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。<u>ただし、当該添加物の人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（遺伝子組換え体）が残存する場合は、別途定める遺伝子組換え食品（微生物）に係る食品健康影響評価の基準を同時に満たす必要がある。</u></p> <p><u>さらに、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添加物を対象とする場合には、別添「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確認の考え方」によるものとする。</u></p> <p>なお、<u>遺伝子組換え添加物の研究開発・製造並びに上市における環境、倫理、道徳及び社会経済的な事項の審査を目的とするものではない。</u></p> <p><u>第3 本指針に用いる用語</u>  <u>本指針中で用いる専門用語については、食品安全委員会が作成した「食品の安全性に関する用語集」を参照する。</u></p> <p><u>第4 遺伝子組換え添加物の食品健康影響評価に際しての原則と基本的な考え方</u>  遺伝子組換え添加物に関しては、一般に、<u>遺伝子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</u></p>	<p>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「<u>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</u>」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。<u>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。</u></p> <p>なお、<u>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。</u></p> <p>(新設)</p> <p><u>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</u>  遺伝子組換え添加物に関しては、一般に、<u>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</u></p>

改正後	現行
<p>加物製品の<u>食品健康影響評価</u>を行うことが適切である。</p> <p>その際、当該添加物の製造に用いられる宿主に病原性、毒素又は他の代謝産物の産生に関して安全性上の問題がないことや、最終的に宿主に導入された遺伝子とその供与体について安全性の確認を行うことに加え、<u>遺伝子組換え添加物の有効成分や遺伝子組換え体に由来する非有効成分を中心に安全性の確認を行うことが重要である。また、上記のほか、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についても考慮する必要がある。</u></p> <p>一方、添加物は、その性質、用途、製法等の点において、極めて多岐にわた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・失活するケースが多く、食品から最終的に除去されることも多い。このため、<u>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食品健康影響評価を行う必要がある。</u></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、評価を行う。</p>	<p>品の<u>安全性評価</u>を行うことが適切である。<u>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。</u></p> <p>従って、<u>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。</u></p> <p>しかし、<u>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。</u></p> <p><u>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。</u></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は、食品の製造過程で変性・失活するケースが多く、食品から最終的に除去されることも多い。このため、<u>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。</u></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、<u>安全性</u>の評価を行う。</p>

改正後	現行
<p>1 遺伝子組換え添加物の<u>食品健康影響評価</u>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<u>遺伝子組換え体</u>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<u>付与</u>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。</p> <p>このような<u>遺伝子組換え体の安全性の確認</u>において考慮すべき形質としては、<u>栄養阻害物質（栄養素の消化・吸収等を阻害する物質）</u>、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<u>遺伝子組換え体</u>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、<u>遺伝子組換え体</u>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、<u>食品健康影響評価</u>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<u>食品健康影響評価</u>を行うことが合理的である。</p> <p>例えば、<u>遺伝子組換え体</u>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には、<u>遺伝子組換え体</u>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</p>	<p>1 遺伝子組換え添加物の<u>安全性評価</u>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<u>賦与</u>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。</p> <p>このような組換え体の<u>安全性評価</u>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、<u>安全性評価</u>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<u>安全性評価</u>を行うことが合理的である。</p> <p>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(<u>リボフラビン</u>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。</p>

改正後	現行
<p>題がないことを明らかにすることが重要である。</p> <p>また、有効成分以外の新たなタンパク質が<u>遺伝子組換え体</u>で産生され、最終的に<u>遺伝子組換え添加物</u>から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<u>安全性の確認</u>を行う必要がある。</p> <p>さらに、<u>遺伝子組換え添加物が食品用酵素に該当する場合</u>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。</p> <p><u>なお、食品健康影響評価を行う上で、これまでの評価実績を踏まえ、WOE (weight of evidence) に基づく階層的なアプローチ<sup>1</sup>を考慮すべきである。</u></p> <p><u>(削除)</u></p> <p><u>4</u> 現在、抗生物質耐性マーカーとして使われている耐性遺伝子等は、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</p>	<p>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、<u>遺伝子組換え添加物より</u>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<u>安全性評価</u>を行う必要がある。</p> <p>また、<u>遺伝子組換え添加物が食品用酵素に該当する場合</u>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。</p> <p><u>4</u> <u>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。</u></p> <p><u>5</u> 現在、抗生物質耐性マーカーとして使われている<u>カナマイシン</u>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</p>

改正後	現行
<p><u>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。</u></p> <p><u>5 食品健康影響評価のために行う試験は、科学的に信頼できる概念及び原則に従うとともに、必要に応じGLP (Good Laboratory Practice) に従って計画・実施されるべきである<sup>2</sup>。また、原データは要求に応じて提出されるべきである。食品健康影響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ほかに、既に公開された科学論文や第三者から得られる科学的に信頼できる情報等があるが、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、科学的に適切な技術を用いて分析・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。</u></p> <p><u>第5 指針の見直し</u></p> <p><u>組換えDNA技術は、日々進歩しており、本指針に関しても、国内外における安全性評価に係る動向や最新の科学的知見を勘案し、必要があると認められるときには、見直しを行う。</u></p> <p><u>第2章 遺伝子組換え添加物に関する食品健康影響評価で確認する事項</u></p> <p><u>第1 評価対象品目の概要</u></p> <p><u>評価対象品目に関する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ていること。</u></p> <p><u>第2 食品健康影響評価において比較対象として用いる添加物、宿主</u></p>	<p><u>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。 _</u></p> <p><u>(新設)</u></p> <p><u>(新設)</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>第2章 遺伝子組換え添加物の安全性評価基準</u></p> <p><u>(新設)</u></p> <p><u>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</u></p>



改正後	現行
<p>等の性質並びに遺伝子組換え添加物及び遺伝子組換え体との相違に関する事項</p> <p>次の1から5までの事項の概略が示され、<u>その中で、次の①から③までの事項が明確であること。</u></p> <p>① <u>遺伝子組換え添加物の食品健康影響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。なお、食品用酵素においては、比較対象となる酵素と類似の反応を触媒することが明らかであること。</u></p> <p>② <u>製造に用いられる遺伝子組換え体の由来となる宿主の性質が明らかであること。</u></p> <p>③ <u>遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び遺伝子組換え体と宿主等の相違点が明確であること。</u></p> <p>1 従来の添加物の性質、用途等に関する事項</p> <p>(1) 名称、基原及び有効成分</p> <p>(2) 製造方法</p> <p>(3) 用途及び使用形態</p> <p>(4) 摂取量</p> <p>2 宿主に関する事項</p> <p>(1) 宿主の種名（学名）、株名等及び由来</p> <p><u>(削除)</u></p> <p><u>(削除)</u></p> <p>(2) <u>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</u></p> <p>(3) <u>宿主の構成成分等に関する事項</u></p> <p><u>宿主は、非病原性であること。また、宿主が有害生理活性物質及び栄養阻害物質等を生産又は含有する場合は、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。</u></p>	<p>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6までの事項の概略を記し、<u>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。</u></p> <p>1 従来の添加物の性質及び用途等に関する資料</p> <p>(1) 名称、基原及び有効成分</p> <p>(2) 製造方法</p> <p>(3) 用途及び使用形態</p> <p>(4) 摂取量</p> <p>2 宿主及び導入DNA</p> <p>(1) 宿主の種名（学名）、株名等及び由来</p> <p><u>(2) DNA供与体の種名、株名又は系統名等及び由来</u></p> <p><u>(3) 挿入DNAの性質及び導入方法</u></p> <p>3 <u>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</u></p> <p>4 <u>宿主の構成成分等に関する資料</u></p> <p><u>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</u></p>

改正後	現行
<p><u>(4) 寄生性及び定着性に関する事項</u>  <u>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。</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u>(5) ヒトの健康に影響を及ぼす外来因子に関する事項</u>  <u>当該遺伝子組換え体の開発に用いた宿主が外来因子に汚染されること知られている場合は、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。</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u>(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</u>  <u>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。</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u>3 挿入DNAに関する事項</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u>(1) 挿入DNAの供与体の種名、株名又は系統名等及び由来</u></p>	
<p><u>(2) 挿入DNAの性質及び導入方法</u></p>	
<p><u>4 遺伝子組換え添加物の性質、用途等に関する事項</u></p>	<p><u>5 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料</u></p>
<p><u>(1) 製品名及び有効成分</u></p>	<p><u>(1) 製品名 及び有効成分</u></p>
<p><u>(2) 製造方法</u></p>	<p><u>(2) 製造方法</u></p>
<p><u>(3) 用途及び使用形態</u></p>	<p><u>(3) 用途及び使用形態</u></p>
<p><u>(4) 推定摂取量</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u>食品用酵素では、食品の製造過程で変性・失活する又は分解・除去される場合も多いことから、上記(3)用途及び使用</u></p>	

改正後	現行
<p><u>形態に関する情報も踏まえ一日摂取量が推定されていること。</u></p> <p><u>(5) 有効成分の性質及び従来 of 添加物との比較</u></p> <p><u>5 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 of 添加物及び遺伝子組換え体と宿主等の相違点に関する事項</u></p> <p><u>評価の対象となる遺伝子組換え添加物及び遺伝子組換え体と比較対象となり得る従来 of 添加物・宿主等があると判断されれば、それらとの比較も考慮の上、食品健康影響評価を行う。</u></p> <p><u>(削除)</u></p>	<p><u>(4) 有効成分の性質及び従来 of 添加物との比較</u></p> <p><u>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 of 添加物及び組換え体と宿主等の相違点</u></p> <p><u>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 of 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。</u></p> <p><u>第2 宿主に関する事項</u></p> <p><u>1 分類学上の位置付け（種名（学名）・株名等）等に関する事項</u>  <u>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。</u></p> <p><u>2 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項</u>  <u>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、宿主のアレルギー誘発性に関する知見が明らかであること。</u></p> <p><u>3 寄生性及び定着性に関する事項</u>  <u>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。</u></p> <p><u>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</u>  <u>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</u></p>

改正後	現行
<p>第3 <u>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クトの構築）に関する事項</u></p> <p>1 <u>ベクターの名称及び由来に関する事項</u>            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 <u>ベクターの性質に関する事項</u>            (1) <u>ベクターの塩基数及びその塩基配列を示す事項</u>  <u>ベクター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、ベクターバックボーンに該当する領域の構成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、サザンブロット解析を行った場合には、ベクターの切断地図が明らかであること。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であること。</u>  <u>(削除)</u></p>	<p><u>ス等）に汚染されていないこと。</u></p> <p>5 <u>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</u>  <u>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。</u></p> <p>第3 <u>ベクターに関する事項</u></p> <p>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。</p> <p>2 性質に関する事項            (1) <u>DNAの塩基数及びその塩基配列を示す事項</u>  <u>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。</u></p> <p>(2) <u>制限酵素による切断地図に関する事項</u>  <u>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、</u></p>

改正後	現行
<p>(2) 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>(3) 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子に関する事項 ベクター中に<u>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。）</u>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 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>(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、<u>当該ベクターの宿主以外の微生物又はヒトでは増えないこと。当該ベクターの宿主以外の微生物で増える場合は、宿主域が明らかであること。</u></p>	<p><u>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</u></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) <u>薬剤耐性</u>に関する事項 ベクター中に、<u>薬剤耐性遺伝子</u>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、<u>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。</u></p>
<p><u>(削除)</u></p> <p><u>3 挿入DNAの供与体に関する事項</u> <u>(削除)</u></p> <p><u>(削除)</u> 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 (<i>E. coli</i>) のように病原性がある株が知られている場合は、病原性がない株に由来す</p>	<p><u>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</u></p> <p><u>1 挿入DNAの供与体に関する事項</u> <u>(1) 名称、由来及び分類に関する事項</u> 名称、由来及び分類が明らかであること。</p> <p><u>(2) 安全性に関する事項</u> ・<u>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 (<i>E. coli</i>) 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</u></p>

改正後	現行
<p>ることが明らかであること。</p> <p>さらに、<u>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自体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。</u></p> <p>また、<u>挿入DNAの供与体に関して、安全な食経験の有無が明らかであること。</u></p> <p>4 <u>導入遺伝子（<u>遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子を含む。</u>）及びその遺伝子産物の性質に関する事項</u>  <u>（削除）</u></p> <p><u>（削除）</u></p> <p><u>（削除）</u></p> <p><u>導入遺伝子の機能及び導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。</u></p> <p>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。</p>	<p>来することが明らかであること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>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。</u></li> <li>・<u>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。</u></li> </ul> <p>2 <u>挿入DNA又は遺伝子（<u>抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。</u>）及びその遺伝子産物の性質に関する事項</u>  <u>（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</u>  <u>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。</u></p> <p><u>（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</u>  <u>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。</u></p> <p><u>（3）挿入遺伝子の機能に関する事項</u>  <u>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。</u></p> <p>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。</p>

改正後	現行
<p>5 <u>導入遺伝子及び遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子の発現に関わる領域に関する事項</u></p> <p>(1) <u>プロモーターに関する事項</u> 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) <u>ターミネーターに関する事項</u> 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) <u>そのほかの事項</u> <u>導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。</u></p> <p>6 <u>ベクターへの挿入DNAの組込方法等に関する事項</u></p> <p>(1) <u>挿入DNAのクローニング又は合成方法に関する事項</u> <u>挿入DNAのクローニング又は合成方法が明らかであること。</u></p> <p>(2) <u>ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項</u> <u>ベクターへの挿入DNAの組込方法について、以下の内容が明らかであること。</u></p> <p>① <u>宿主へ導入するコンストラクトの作製方法。特に複数の遺伝子断片を結合しようとする場合には、その作製方法も示されていること。</u></p> <p>② <u>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」という。）、ターミネーター及び遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子を導入した順序及び方法が明らかであること。</u></p> <p>7 <u>構築されたコンストラクトに関する事項</u></p> <p>(1) <u>塩基数及び塩基配列並びに制限酵素による切断地図に関する事項</u> <u>構築されたコンストラクト及び宿主に挿入しようとするDNA断片について、挿入DNAの塩基数及び塩基配列が明らかである</u></p>	<p>3 <u>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</u></p> <p>(1) <u>プロモーターに関する事項</u> 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) <u>ターミネーターに関する事項</u> 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) <u>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。</u></p> <p>(新設) (新設)</p> <p>4 <u>ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項</u> <u>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、</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>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。</u></li> <li>・<u>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。</u></li> </ul> <p>5 <u>構築された発現ベクターに関する事項</u></p> <p>(1) <u>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</u> <u>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、</u></p>

改正後	現行
<p>こと。<u>また、当該コンストラクトに対してサザンブロットィングを行った場合には、制限酵素の名称、断片の数、サイズなどが明らかであること。</u></p> <p><u>(削除)</u></p> <p>(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<u>コンストラクト上で明らかであること。</u></p> <p>(3) 導入しようとする<u>コンストラクトは、目的外の遺伝子が混入しないよう純化されていること。</u></p> <p><u>(削除)</u></p> <p><u>(削除)</u></p>	<p>制限酵素の名称、断片の数・サイズなどが<u>明らかにされていること。</u></p> <p>(2) <u>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。</u></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<u>発現ベクター上で明らかであること。</u></p> <p>(4) 導入しようとする<u>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。</u></p> <p>6 <u>DNAの宿主への導入方法に関する事項</u>  <u>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、</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>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）</u></li> <li>・<u>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。</u></li> </ul> </p> <p>7 <u>抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項</u>  <u>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。</u>  <u>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</u></p>



改正後	現行
	<p><u>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。</u></p> <p><u>(1) 遺伝子及び遺伝子産物の特性に関する事項</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <p><u>・構造及び機能</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> </li> <li> <p><u>・耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物</u></p> <p><u>抗生物質の使用法（経口、静注等）が明らかであること。</u></p> <p><u>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。</u></p> </li> <li> <p><u>・同定及び定量方法</u></p> <p><u>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。</u></p> </li> <li> <p><u>・遺伝子産物（タンパク質）の各種処理に対する感受性</u></p> <p><u>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。</u></p> </li> <li> <p><u>・アレルギー誘発性</u></p> <p><u>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。</u></p> </li> </ul>

改正後	現行
<p>第4 遺伝子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  <u>遺伝子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。</u></p> <p>2 遺伝子導入に関する事項</p> <p>(1) <u>コピー数及び挿入近傍配列に関する事項</u>  <u>DNAシーケンシング、サザンブロット解析、PCR解析等により、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。</u>  <u>また、宿主に導入された遺伝子の構造とコピー数（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。</u>  <u>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</u></p>	<p>(2) <u>遺伝子及び遺伝子産物の摂取に関する事項</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>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。</u></li> <li>・ <u>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。</u></li> <li>・ <u>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。</u></li> </ul> <p>第5 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  <u>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。</u></p> <p>2 遺伝子導入に関する事項</p> <p>(1) <u>制限酵素による切断地図に関する事項</u>  <u>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ト解析パターンが明らかにされていること。</u></p>

改正後	現行
<p><u>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が明らかであること。</u></p> <p>(2) <u>ORFの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項</u></p> <p>① <u>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挿入されたDNA（宿主のゲノムに挿入されたDNAの近傍のDNA配列を含む。）において、ORFの確認が行われ、目的以外のタンパク質を遺伝子組換え体内で発現する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には、それによってORFがどのように変化したかが塩基配列によって明らかであること。なお、ORF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、DNAシーケンシング、ノーザンブロットィング、RT-PCR等を用いて確認できていること。</u></p> <p>② <u>仮に、目的以外のタンパク質を発現する可能性のあるORFが含まれている場合は、当該ORF及びそのORFが発現するタンパク質はアレルギー誘発性を含め、安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。</u></p> <p>3 <u>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</u>  <u>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であること。</u></p> <p><u>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、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る考察も含</u></p>	<p>(2) <u>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</u></p> <p>・<u>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、ノーザンブロットィング法、RT-PCR法等を用いて確認できていること。</u></p> <p>・<u>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、安全性に問題のないと判断できる合理的な理由があること。</u></p> <p><u>(新設)</u></p>

改正後	現行
<p><u>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確認できていること。</u></p> <p><u>(1) 抗生物質の使用方法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。</u></p> <p><u>(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）が明らかであること。</u></p> <p><u>(3) 導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。</u></p> <p><u>(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、調理過程及び消化管内における分解量、抗生物質の使用状況等から、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。</u></p> <p><u>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（遺伝子組換え体の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）についても評価すること。）</u></p> <p><u>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できること。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を確認す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。</u></p> <p><u>(1) 導入遺伝子の供与体（遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子の供与体を含む。）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であること。</u></p> <p><u>(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</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>

改正後	現行
<p><u>関する知見が明らかであること。</u></p> <p><u>(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</u></p> <p><u>以下の①から③までの処理によって、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であること。分子量をSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動によって示していること。免疫反応性は処理前の遺伝子産物（タンパク質）に対する特異的抗体を用いてウェスタンブロットティング及び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。</u></p> <p><u>① 人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>③ 加熱処理</u></p> <p><u>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っていること。</u></p> <p><u>(4) 遺伝子産物（タンパク質）と既知のアレルゲン（グルテン過敏性腸疾患に関与するタンパク質を含む。以下「アレルゲン等」という。）との構造相同性に関する事項</u></p> <p><u>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。）。</u>その際、用いたアレルゲンデータベースの名称、検索条件、検索方法及び検索結果が明らかであること。</p> <p><u>(5) 遺伝子産物（タンパク質）のIgE結合能に関する事項</u></p>	

改正後	現行
<p><u>(1) から (4) までの事項等により、ヒトの健康を損なうおそ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結合能を確認すること。</u></p> <p><u>使用するアレルギー患者血清の選択は、下記の①から④までのいずれかで行っていること。</u></p> <p><u>① 導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、</u></p> <p><u>② 既知の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、</u></p> <p><u>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) から (3) までの項目で、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、</u></p> <p><u>④ ①から③まで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。</u></p> <p><u>導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、好塩基球活性化試験又は皮膚テストや経口負荷試験などの臨床試験データを確認する。</u></p> <p><b>第5</b> 遺伝子組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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</li> </ol>	<p><b>第6</b> 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ol>

改正後	現行
<p>得られていること。</p> <p>3 <u>1</u> 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>得られていること。</p> <p><u>(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。)</u></p>
<p>第6 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<u>である</u>こと。また、添加物として<u>食用等に</u>利用されているか否かに関する情報が明らか<u>である</u>こと。</p> <p>2 <u>遺伝子組換え体</u>の残存に関する事項 <u>遺伝子組換え体</u>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ブ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。</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>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、<u>安全性上</u>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 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つては、そ</p>	<p>第7 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<u>にされている</u>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<u>にされている</u>こと。</p> <p>2 <u>組換え体</u>の残存に関する事項 <u>組換え体</u>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ブ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。</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、<u>従来の添加物に</u>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>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、<u>安全性の上から</u>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 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つては、そ</p>

改正後	現行
<p>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、<u>安全性上</u>問題がないと判断できる合理的な理由があること。</p>	<p>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、<u>安全性の上から</u>問題がないと判断できる合理的な理由があること。</p>
<p><u>第7</u> 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<u>必要な事項</u></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><u>(1) 遺伝毒性に関する試験</u></p> <p><u>(2) 反復投与毒性に関する試験</u></p> <p><u>(3) 発がん性に関する試験</u></p> <p><u>(4) 生殖毒性に関する試験</u></p> <p><u>(5) 発生毒性に関する試験</u></p> <p><u>(6) そのほか必要な試験（免疫毒性試験、神経毒性試験等）</u></p> <p><u>(7) ヒトにおける知見</u></p>	<p><u>第8</u> 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<u>必要な事項</u></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><u>(1) 急性毒性に関する試験</u></p> <p><u>(2) 亜急性毒性に関する試験</u></p> <p><u>(3) 慢性毒性に関する試験</u></p> <p><u>(4) 生殖に及ぼす影響に関する試験</u></p> <p><u>(5) 変異原性に関する試験</u></p> <p><u>(6) がん原性に関する試験</u></p> <p><u>(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）</u></p>
<p><u>脚注</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u><sup>1</sup> 根拠となる情報の重要性に基づき、段階的な評価を行うこと。</u></p>	
<p><u><sup>2</sup> OECD Principles on Good Laboratory Practice (1998, OECD)</u></p>	
<p><u>別添</u></p>	<p><u>(新設)</u></p>
<p><u>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確認の考え方</u></p>	



改正後	現行
<p><u>遺伝子組換え添加物については、本指針に基づき、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食品健康影響評価を行っているところである。本指針第1章第4のとおり、最終産物としての添加物製品の食品健康影響評価を行うことが適切であるとの観点から、本指針において対象とする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添加物の安全性の確認については、次のとおり取り扱うこととする。</u></p> <p><u>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については、下記に示す①から③までの要件をすべて満たす場合、原則として、安全性が確認されたと判断する。</u></p> <p>① <u>精製度は、例えば、食品衛生法の規定に基づく、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）における、添加物として指定されているアミノ酸、ヌクレオチド、ビタミン、単糖類等の成分規格を満たすこと。</u></p> <p>② <u>タンパク質は検出されないこと<sup>3</sup>。</u></p> <p>③ <u>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。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。</u></p> <p><u>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</u></p>	

改正後	現行
<p><u>化学的性質及び品質が明らかであることが必要である。</u></p> <p><u>脚注</u></p> <p><u><sup>3</sup> 最終産物に含まれるタンパク質の検出に利用可能かつ適切な検査法を用いること。原則として、検出限界値は1 µg/g未満とする。</u></p> <p><u>参考</u></p> <p><u>第1 技術的文書</u></p> <p><u>本指針を技術的に補完することを目的として、各評価項目について基本的な考え方や技術的な基準等を技術的文書として別途示す。指針中で示された検討又は判断項目の詳細については、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する技術的文書を参照のこと。</u></p> <p><u>第2 関係資料</u></p> <p><u>1 食品の安全性に関する用語集</u> <u>(<a href="https://www.fsc.go.jp/yougoshu.html">https://www.fsc.go.jp/yougoshu.html</a>)</u></p> <p><u>2 PRINCIPLES FOR THE RISK ANALYSIS OF FOODS DERIVED FROM MODERN BIOTECHNOLOGY (CAC/GL 44-2003)</u></p> <p><u>3 GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS (CAC/GL 45-2003)</u></p> <p><u>4 GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS (CAC/GL 45-2003)</u> <u>Adopted in 2003, Annexes II and III adopted in 2008</u></p>	<p><u>(新設)</u></p> <p><u>(新設)</u></p>

改正後	現行
<p data-bbox="219 292 1077 408"> <u>5 GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS PRODUCED USING RECOMBINANT-DNA MICROORGANISMS</u>  <u>(CAC/GL 46-2003)</u> </p> <p data-bbox="219 461 1093 534"> <u>6 次世代シーケンサーの活用状況等に関する調査（内閣府食品 安全委員会 平成28年度食品安全確保総合調査）</u> </p>	

(案)

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

令和6年(2024年)〇月

「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(2004年)3月)の一部改正

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

## 目 次

<審議の経緯> .....	3
<食品安全委員会委員名簿> .....	3
<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿> .....	3
<第228回から第244回遺伝子組換え食品等専門調査会専門参考人名簿> .....	4
<b>第1章 総則</b> .....	<b>5</b>
第1 評価指針作成に至る背景 .....	5
第2 目的及び対象となる添加物 .....	5
第3 本指針に用いる用語 .....	6
第4 遺伝子組換え添加物の食品健康影響評価に際しての原則と基本的な考え方 .....	6
第5 指針の見直し .....	8
<b>第2章 遺伝子組換え添加物に関する食品健康影響評価で確認する事項</b> .....	<b>8</b>
第1 評価対象品目の概要 .....	8
第2 食品健康影響評価において比較対象として用いる添加物、宿主等の性質並びに遺 伝子組換え添加物及び遺伝子組換え体との相違に関する事項 .....	8
第3 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クトの構 築）に関する事項 .....	9
第4 遺伝子組換え体に関する事項 .....	11
第5 遺伝子組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項 .....	14
第6 遺伝子組換え添加物に関する事項 .....	14
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 .....	15
<b>別添 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確認の考え方</b> .....	<b>16</b>
<b>参考 17</b>	
第1 技術的文書 .....	17
第2 関係資料 .....	17

< 審議の経緯 >

指針の策定

2003年10月 3日

第1回遺伝子組換え食品等専門調査会

2004年 1月21日

第4回遺伝子組換え食品等専門調査会

2004年 2月 6日

第5回遺伝子組換え食品等専門調査会

2004年 2月12日

第32回食品安全委員会（報告）

2004年 2月12日～3月10日

国民からの御意見・情報の募集

2004年 3月22日

第9回遺伝子組換え食品等専門調査会

2004年 3月25日

第38回食品安全委員会（報告）

「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」として決定、公表

指針の一部改正

2022年10月24日

第228回遺伝子組換え食品等専門調査会

2023年 2月17日

第232回遺伝子組換え食品等専門調査会

2023年 3月23日

第234回遺伝子組換え食品等専門調査会

2023年 8月21日

第239回遺伝子組換え食品等専門調査会

2024年 1月24日

第244回遺伝子組換え食品等専門調査会

2024年 3月26日

第935回食品安全委員会（報告）

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭（委員長）

寺尾允男（委員長代理）

小泉直子

坂本元子

中村靖彦

本間清一

見上 彪

(2021年7月1日から)

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

< 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿 >

(2005年9月30日まで)

早川堯夫（座長）

澤田純一（座長代理）

五十君静信

池上幸江

今井田克己

宇理須厚雄

小関良宏

橘田和美

澁谷直人

手島玲子

丹生谷博

日野明寛

室伏きみ子

山川 隆

山崎 壮

渡邊雄一郎

(2023年9月30日まで)

中島春紫（座長）

山川 隆（座長代理）

安達玲子

岡田由美子

小野道之

小野竜一

佐々木伸大

近藤一成

樋口恭子

藤原すみれ

(2023年10月1日から)

児玉浩明 (座長)

佐々木伸大 (座長代理)

伊藤政博                      柴田識人

岡田由美子                    手島玲子

小野道之                      樋口恭子

小野竜一                      藤原すみれ

<第228回から第244回遺伝子組換え食品等専門調査会専門参考人名簿>

五十君静信 (東京農業大学食品安全研究センター長)

杉本直樹 (国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部部長)

中島春紫 (明治大学農学部農芸化学科教授)

山川 隆 (東京大学大学院附属食の安全研究センター特任教授)

# 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）

## 第1章 総則

### 第1 評価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」が作成され、これに基づき平成6年に組換えDNA技術を応用して製造された食品添加物、平成8年に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実施された。その後、食品衛生法（昭和22年法律第233号）の規定に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の改正に伴い、平成13年4月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た。国際的にも、コーデ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た。

平成15年7月、食品安全基本法が施行されたことにより、遺伝子組換え食品及び食品添加物の食品健康影響評価は、厚生労働省からの意見の求めに応じて、委員会において実施することとなった。このため、平成16年3月、委員会における評価に必要な原則等として、国内外のガイドラインなどを基に「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」（平成16年3月25日食品安全委員会決定）を策定した。また、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の確認については、平成17年4月に評価基準の附則として、「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。

今般、最新の科学的知見に基づき、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、当該評価基準の内容について見直しを行い改正した。今後は、原則として本指針に基づき食品健康影響評価を行うこととする。

### 第2 目的及び対象となる添加物

本指針は評価案件間における評価方法の整合及び国際的な評価方法との整合を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とする。

本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「遺伝子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。ただし、当該添加物の人の健康に及ぼす影響の内容及び程度が明らかでないとは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（遺伝子組換え体）が残存する場合は、別途定める遺伝子組換え食品（微生物）に係る食品健康影響評価の基準を同時に満たす必要がある。

さらに、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添加物を対象とする場合には、別添「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確認の考え方」によるものとする。

なお、遺伝子組換え添加物の研究開発・製造並びに上市における環境、倫理、道徳及び社会経済的な事項の審査を目的とするものではない。

### 第3 本指針に用いる用語

本指針中で用いる専門用語については、食品安全委員会が作成した「食品の安全性に関する用語集」を参照する。

### 第4 遺伝子組換え添加物の食品健康影響評価に際して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、遺伝子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食品健康影響評価を行うことが適切である。

その際、当該添加物の製造に用いられる宿主に病原性、毒素又は他の代謝産物の産生に関して安全性上の問題がないことや、最終的に宿主に導入された遺伝子とその供与体について安全性の確認を行うことに加え、遺伝子組換え添加物の有効成分や遺伝子組換え体に由来する非有効成分を中心に安全性の確認を行うことが重要である。また、上記のほか、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、極めて多岐にわた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・失活するケースが多く、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食品健康影響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従って、評価を行う。

- 1 遺伝子組換え添加物の食品健康影響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遺伝子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付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。

このような遺伝子組換え体の安全性の確認において考慮すべき形質としては、栄養阻害物質（栄養素の消化・吸収等を阻害する物質）、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遺伝子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、遺伝子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、食品健康影響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食品健康影響評価を行うことが合理的である。

例えば、遺伝子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には、遺伝子組換え体由来の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遺伝子組換え体で産生され、最終的に遺伝子組換え添加物から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の確認を行う必要がある。

さらに、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。

なお、食品健康影響評価を行う上で、これまでの評価実績を踏まえ、WOE (weight of evidence) に基づく階層的なアプローチ<sup>1</sup>を考慮するべきである。

- 4 現在、抗生物質耐性マーカーとして使われている耐性遺伝子等は、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。

- 5 食品健康影響評価のために行う試験は、科学的に信頼できる概念及び原則に従うとともに、必要に応じてGLP (Good Laboratory Practice) に従って計画・実施されるべきである<sup>2</sup>。また、原データは要求に応じて提出されるべきである。食品健康影響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ほかに、既

<sup>1</sup> 根拠となる情報の重要性に基づき、段階的な評価を行うこと。

<sup>2</sup> OECD Principles on Good Laboratory Practice (1998, OECD)

に公開された科学論文や第三者から得られる科学的に信頼できる情報等があるが、こ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、科学的に適切な技術を用いて分析・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。

## 第5 指針の見直し

組換えDNA技術は、日々進歩しており、本指針に関しても、国内外における安全性評価に係る動向や最新の科学的知見を勘案し、必要があると認められるときには、見直しを行う。

## 第2章 遺伝子組換え添加物に関する食品健康影響評価で確認する事項

### 第1 評価対象品目の概要

評価対象品目に関する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ていること。

### 第2 食品健康影響評価において比較対象として用いる添加物、宿主等の性質並びに遺伝子組換え添加物及び遺伝子組換え体との相違に関する事項

次の1から5までの事項の概略が示され、その中で、次の①から③までの事項が明確であること。

- ① 遺伝子組換え添加物の食品健康影響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。なお、食品用酵素においては、比較対象となる酵素と類似の反応を触媒することが明らかであること。
- ② 製造に用いられる遺伝子組換え体の由来となる宿主の性質が明らかであること。
- ③ 遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び遺伝子組換え体と宿主等の相違点が明確であること。

#### 1 従来の添加物の性質、用途等に関する事項

- (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 宿主に関する事項

- (1) 宿主の種名（学名）、株名等及び由来
- (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
- (3) 宿主の構成成分等に関する事項

宿主は、非病原性であること。また、宿主が有害生理活性物質及び栄養阻害物質等を生産又は含有する場合は、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。

- (4) 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。

(5) ヒトの健康に影響を及ぼす外来因子に関する事項

当該遺伝子組換え体の開発に用いた宿主が外来因子に汚染されることが知られている場合は、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。

(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

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。

3 挿入DNAに関する事項

(1) 挿入DNAの供与体の種名、株名又は系統名等及び由来

(2) 挿入DNAの性質及び導入方法

4 遺伝子組換え添加物の性質、用途等に関する事項

(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) 推定摂取量

食品用酵素では、食品の製造過程で変性・失活する又は分解・除去される場合も多いことから、上記(3)用途及び使用形態に関する情報も踏まえ一日摂取量が推定されていること。

(5) 有効成分の性質及び従来への添加物との比較

5 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への添加物及び遺伝子組換え体と宿主等の相違点に関する事項

評価の対象となる遺伝子組換え添加物及び遺伝子組換え体と比較対象となり得る従来の添加物・宿主等があると判断されれば、それらとの比較も考慮の上、食品健康影響評価を行う。

第3 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クトの構築）に関する事項

1 ベクターの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 ベクターの性質に関する事項

(1) ベクターの塩基数及びその塩基配列を示す事項

ベクター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、ベクターバックボーンに該当する領域の構成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、サザンブロット解析を行った場合には、ベクターの切断地図が明らかであること。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であること。

(2) 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。

(3) 遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子に関する事項

ベクター中に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。）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。

(4) 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。

(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、当該ベクターの宿主以外の微生物又はヒトでは増えないこと。当該ベクターの宿主以外の微生物で増える場合は、宿主域が明らかであること。

3 挿入DNAの供与体に関する事項

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は、病原性がない株に由来することが明らかであること。

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自体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。

また、挿入DNAの供与体に関して、安全な食経験の有無が明らかであること。

4 導入遺伝子（遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子を含む。）及びその遺伝子産物の性質に関する事項

導入遺伝子の機能及び導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。

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。

5 導入遺伝子及び遺伝子組換え体の選抜に関わる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) そのほかの事項

導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。

6 ベクターへの挿入DNAの組込方法等に関する事項

(1) 挿入DNAのクローニング又は合成方法に関する事項

挿入DNAのクローニング又は合成方法が明らかであること。

(2) 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の組込方法について以下の内容が明らかであること。

① 宿主へ導入するコンストラクトの作製方法。特に複数の遺伝子断片を結合しようとする場合には、その作製方法も示されていること。

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」という。）、ターミネーター及び遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子を導入した順序及び方法が明らかであること。

7 構築されたコンストラクトに関する事項

(1) 塩基数及び塩基配列並びに制限酵素による切断地図に関する事項

構築されたコンストラクト及び宿主に挿入しようとするDNA断片について、挿入DNAの塩基数及び塩基配列が明らかであること。また、当該コンストラクトに対してサザンブロットィングを行った場合には、制限酵素の名称、断片の数、サイズなどが明らかであること。

(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コンストラクト上で明らかであること。

(3) 導入しようとするコンストラクトは、目的外の遺伝子が混入しないよう純化されていること。

第4 遺伝子組換え体に関する事項

1 宿主との差異に関する事項

遺伝子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) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項

DNAシーケンシング、サザンブロット解析、PCR解析等により、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。

また、宿主に導入された遺伝子の構造とコピー数（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。

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が明らかであること。

(2) ORFの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項

① 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挿入されたDNA(宿主のゲノムに挿入されたDNAの近傍のDNA配列を含む。)において、ORFの確認が行われ、目的以外のタンパク質を遺伝子組換え体内で発現する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には、それによってORFがどのように変化したかが塩基配列によって明らかであること。なお、ORF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、DNAシーケンシング、ノーザンブロットィング、RT-PCR等を用いて確認できていること。

② 仮に、目的以外のタンパク質を発現する可能性のあるORFが含まれている場合は、当該ORF及びそのORFが発現するタンパク質はアレルギー誘発性を含め、安全性に問題がないと判断できる合理的な理由があること。

3 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

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であること。

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、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確認できていること。

(1) 抗生物質の使用方法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。

(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)が明らかであること。

(3) 導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。

(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、調理過程及び消化管内における分解量、抗生物質の使用状況等から、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。

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（遺伝子組換え体の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）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できること。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を確認す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）導入遺伝子の供与体（遺伝子組換え体の選抜に関わる遺伝子の供与体を含む。）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であること。

（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であること。

（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までの処理によって、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であること。分子量をSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動によって示していること。免疫反応性は処理前の遺伝子産物（タンパク質）に対する特異的抗体を用いてウェスタンブロットティング及び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っていること。

（４）遺伝子産物（タンパク質）と既知のアレルゲン（グルテン過敏性腸疾患に関与するタンパク質を含む。以下「アレルゲン等」という。）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、検索方法及び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結合能に関する事項

（１）から（４）までの事項等により、ヒトの健康を損なうおそ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結合能を確認すること。

使用するアレルギー患者血清の選択は、下記の①から④までのいずれかで行っていること。

① 導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 既知の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）から（3）までの項目で、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まで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。

導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、好塩基球活性化試験又は皮膚テストや経口負荷試験などの臨床試験データを確認する。

#### 第5 遺伝子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。
- 3 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 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であること。また、添加物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であること。
- 2 遺伝子組換え体の残存に関する事項  
遺伝子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ブ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、安全性上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、安全性上問題がないと判

断できる合理的な理由があること。

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、添加物としての安全性が確認でき  
ること。

- (1) 遺伝毒性に関する試験
- (2) 反復投与毒性に関する試験
- (3) 発がん性に関する試験
- (4) 生殖毒性に関する試験
- (5) 発生毒性に関する試験
- (6) そのほか必要な試験（免疫毒性試験、神経毒性試験等）
- (7) ヒトにおける知見

## 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確認の考え方

遺伝子組換え添加物については、本指針に基づき、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食品健康影響評価を行っているところである。本指針第1章第4のとおり、最終産物としての添加物製品の食品健康影響評価を行うことが適切であるとの観点から、本指針において対象とする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添加物の安全性の確認については、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添加物については、下記に示す①から③までの要件をすべて満たす場合、原則として、安全性が確認されたと判断する。

- ① 精製度は、例えば、食品衛生法の規定に基づく、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）における、添加物として指定されているアミノ酸、ヌクレオチド、ビタミン、単糖類等の成分規格を満たすこと。
- ② タンパク質は検出されないこと<sup>3</sup>。
- ③ 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。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。

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。

---

<sup>3</sup> 最終産物に含まれるタンパク質の検出に利用可能かつ適切な検査法を用いること。原則として、検出限界値は1 µg/g未満とする。

## 参考

### 第1 技術的文書

本指針を技術的に補完することを目的として、各評価項目について基本的な考え方や技術的な基準等を技術的文書として別途示す。指針中で示された検討又は判断項目の詳細については、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する技術的文書を参照のこと。

### 第2 関係資料

- 1 食品の安全性に関する用語集 (<https://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>)
- 2 PRINCIPLES FOR THE RISK ANALYSIS OF FOODS DERIVED FROM MODERN BIOTECHNOLOGY (CAC/GL 44-2003)
- 3 GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS (CAC/GL 45-2003)
- 4 GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS (CAC/GL 45-2003) Adopted in 2003, Annexes II and III adopted in 2008
- 5 GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS PRODUCED USING RECOMBINANT-DNA MICROORGANISMS (CAC/GL 46-2003)
- 6 次世代シーケンサーの活用状況等に関する調査（内閣府食品安全委員会 平成28年度食品安全確保総合調査）

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（平成16年5月6日食品安全委員会決定）の一部改正について（案）新旧対照表

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（平成16年5月6日食品安全委員会決定）の一部を次の表のように改正する。

（下線は改正部分）

改正後	現行
<p>3. 安全性評価の方法 （略）</p> <p>（1）（略）</p> <p>（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「<u>遺伝子組換え食品（種子植物）に関する食品健康影響評価指針</u>」、遺伝子組換え飼料添加物については「<u>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</u>」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、これらの評価指針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。</p> <p>（3）（略）</p>	<p>3. 安全性評価の方法 （略）</p> <p>（1）（略）</p> <p>（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「<u>遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準</u>」、遺伝子組換え飼料添加物については「<u>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</u>」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。</p> <p>（3）（略）</p>