

# 組換え DNA 動物由来食品の安全性評価の 実施に関するガイドライン

CAC/GL 68-2008



Food and Agriculture Organization of the  
United Nations



World Health  
Organization

Published by arrangement with the  
Food and Agriculture Organization of United Nations  
by the  
Ministry of Health, Labour and Welfare

本文書は、当初、国際連合食糧農業機関（FAO）及び世界保健機関（WHO）により、「組換え DNA 動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン（CAC/GL 68-2008）」として出版されたものである。日本語への翻訳は、日本政府の厚生労働省によってなされた。

本文書において使用する呼称及び資料の表示は、いかなる国、領土、都市あるいは地域、若しくはその当局の法律上の地位に関する、又はその国境あるいは境界の設定に関する、FAO あるいは WHO のいかなる見解の表明を意味するものではない。また、個別の企業あるいは製品への言及は、それらが特許を受けているか否かにかかわらず、言及されていない同様の性質を持つ他者に優先して、FAO あるいは WHO が承認あるいは推薦していることを意味するものではない。本文書において表明された見解は、筆者の見解であり、必ずしも FAO あるいは WHO の見解を示すものではない。

## 組換え DNA 動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン

CAC/GL 68-2008

### セクション 1 - 範囲

1. 本ガイドラインは、「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスクアナリシスに関する原則」を支持するものであり、食物源として安全に使用されてきた歴史を持ち、形質を新たに発現又は変化させるためにモダンバイオテクノロジーによって組み換えられた動物で構成され、又はこれに由来する食品の安全面と栄養面を取り上げる<sup>1</sup>。

2. 人間の目的のために動物を開発、飼育、及び使用すること、特に食品として使用することは、食品の安全面を超えてさまざまな問題を提起する。その合法性や重要性、あるいは食用動物の開発への組換え DNA 法の利用がこれらの問題に影響するか、又はどのように影響するかとは関わりなく、本ガイドラインの対象は食品安全及び栄養上の問題に限定される。したがって、以下についてはその対象から除外される。

- ・ 動物福祉
- ・ 倫理、道徳、及び社会経済的側面
- ・ 食品生産に使用される組換え DNA 動物の環境放出に伴う環境リスク
- ・ 飼料として使用される組換え DNA 動物の安全性、又は組換え DNA 動物、植物、及び微生物に由来する飼料によって飼育される動物の安全性

3. リスクアナリシスに関するコーデックスの原則、特にリスク評価に関する原則は主として、食品添加物や残留農薬等の個々の化学物質、又は特定可能な危害やリスクを有する個々の化学・微生物汚染物質への適用を意図するものであり、丸ごとの食品への適用は意図していない。実際のところ、食品に伴うあらゆるリスクの特性を完全に明らかにする方法で科学的な評価を受けてきた食品は、その由来を問わずほとんど存在しない。また多くの食品には、従来の手法で安全性試験を行えば有害と見なされる可能性の高い物質が含まれている。したがって、丸ごとの食品の安全性を検討する場合には、より焦点を絞った手法が必要とされる。

4. この手法は、組換え DNA 動物を含めて新たな動物系統に由来する食品の安全性を、意図的な影響と非意図的な影響の双方を考慮しながら、安全に使用されてきた既存の対応物と比較して評価する、という原則に基づいている。その目的は、特定の食品に伴うあらゆる危害の特定を試みるのではなく、既存の対応物と比較して新たな又は変化した危害を特定することにある。

5. この安全性評価手法は、「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスクアナリシスに関する原則」のセクション 3 に述べられているリスク評価の枠組みに含まれる。安全性評価によって新たな又は変化した危害、栄養学的その他の食品安全上の懸念が特定された場合には、それに伴うリスクの評価はまず人間の健康への関連性を見極めるために行われる。安全性評価、必要に応じてさらにリス

<sup>1</sup> 本ガイドラインは、主として遺伝性の組換え遺伝子構築物を持つ動物を対象に策定された。

ク評価を行った後、食品は市販を考慮される前に「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスクアナリシスに関する原則」に従いリスクを管理するための検討を受けることになる。

6. 消費者の健康への影響の市販後モニタリングなどのリスク管理措置は、リスク評価プロセスに役立つことがある。この点については、「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスクアナリシスに関する原則」のパラグラフ 20 に述べられている。

7. 本ガイドラインでは、既存の対応物が存在する組換え DNA 動物由来食品の安全性評価に関して推奨される手法を説明し、こうした評価の実施に一般的に適用できるデータと情報を特定する<sup>2</sup>。組換え DNA 動物由来食品の安全性評価に当たっては、以下のすべてを考慮すべきである。

- A) 組換え遺伝子構築物及び存在する場合にはその発現産物の性質
- B) 組換え DNA 動物の健康状態、及び
- C) 主要栄養素を含めて、組換え DNA 動物から生産された食品の組成

本ガイドラインの対象は組換え DNA 動物由来食品であるが、記載されている手法は一般にその他の技術によって改変された動物に由来する食品にも適用できる<sup>3</sup>。

8. 食品として又は食品生産用にさまざまな動物（哺乳類、鳥類、魚類、甲殻類等）が使用されており、これらは *in vitro* 核酸技術によって改変されている可能性がある。その遺伝的多様性、飼育法、育成又は捕獲時の状況による複合的な影響のために、食品安全性評価は本ガイドラインで提示する枠組みを十分に考慮しつつ、個別に検討しなければならない。

## セクション 2 - 定義

9. 本ガイドラインでは以下の定義を適用する。

**「組換え DNA 動物」**—組換えデオキシリボ核酸（DNA）と細胞又は細胞小器官への核酸の直接注入を含む *in vitro* 核酸技術によって遺伝物質を変化させた動物。

**「既存の対応物」**—食品として安全に使用されてきたことが知られており、組換え DNA 動物系統が由来する動物種、並びに最終的に食品として使用される動物、及び／又はそのような動物に由来する食品をもたらすために使用される繁殖パートナー<sup>4</sup>。

## セクション 3 – 食品安全性評価に関する序論

10. 伝統的に、従来 of 育種によって開発された動物や野生種の動物に由来する食品は、市販前に体系的な詳しい化学的、毒性学的、又は栄養学的評価を受けてこなかった。したがって、新種の動物は

<sup>2</sup> 組換え DNA 動物由来食品の安全性評価手法は、バイオテクノロジー応用食品の安全性評価方法に関する 1991 年 FAO/WHO 合同協議会で初めて検討された。推奨される手法は、魚類を含む遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価に関する 2003 年 FAO/WHO 合同専門家協議会で詳細化された。

<sup>3</sup> 非遺伝性構築物を持つ動物に由来する食品の安全性評価については、例えば遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価に関する 2007 年 FAO/WHO 合同専門家協議会で特定された危害など、別途詳細な検討を要する。

<sup>4</sup> 当面のところ、モダンバイオテクノロジー応用食品は既存の対応物として使用されないと認識されている。

しばしば育種家によって表現型の特徴を評価されるが、実験動物における妥当性の確認された毒性試験を含めて、食品に含まれている可能性のある食品添加物や汚染物質などの化学物質に関して一般に行われる厳密で詳細な食品安全性試験手順を受けていない。のみならず、既知の受け入れ可能な健康状態の動物に由来する食品は、一般に人間による消費に適しているとみなされてきた。

11. 毒性学的な評価項目を評価するための動物モデルの使用は、農薬などの多くの化合物に関するリスク評価の重要な要素である。しかしほとんどの場合、特別な栄養価を持たない既知の純度の被試験物質の特性は十分に明らかにされており、それに対する人間の暴露は一般に低い。したがって、人間の健康への重大な潜在的悪影響を特定するために、人間の予測暴露量よりも桁違いに多い用量範囲で実験動物にこうした化合物を与えることは比較的容易である。この方法ではほとんどの場合、悪影響が認められない暴露量を推定し、適切な安全係数の適用によって安全摂取量を設定することが可能である。

12. 丸ごとの食品に伴うリスクの試験については、それが化合物の複雑な混合物であり、しばしば組成と栄養価の幅広いばらつきを特徴とすることから、動物試験を容易に適用することは不可能である。これらの食品は量が多く満腹感を与えるため、通常実験動物に与えることのできる量は人間の食事に含まれると考えられる量の数倍に過ぎない。さらに、食品に関する動物試験を行う際には、材料自体に直接関係のない悪影響が誘発されないよう、使用される食事の栄養価とバランスを考慮することが重要である。したがって、潜在的悪影響を検出し、それらを食品の個々の特性と結論的に関連付けることは、極めて困難となる可能性がある。食品の特性評価によって、利用可能なデータが不十分なために徹底的な安全性評価を行えないことが示唆された場合には、丸ごとの食品に関する適切に設計された動物試験が求められることもある。動物試験の必要性を判断する上で検討すべきもう一つの事項は、有意義な情報が得られる可能性が低い場合に、実験動物にそのような試験を受けさせることの妥当性の有無である。

13. 丸ごとの食品に伝統的な毒性試験とリスク評価手順を適用することが困難であることにより、また丸ごとの食品に関する安全性評価の経験に基づき、組換え DNA 動物を含む動物由来食品の安全性評価にはより焦点を絞った手法が必要である。これに対応して安全性を評価するための学際的な手法が開発されており、それは実質的同等性の概念を用いて、動物又は動物由来食品に生じる可能性のある意図的な変化と非意図的な変化の両方を考慮するものである。

14. 実質的同等性の概念は、安全性評価プロセスにおける重要な段階である。しかし、それ自体は安全性評価というよりも出発点であり、既存の対応物との比較に基づく新たな食品の安全性評価を組み立て、新たな食品とその既存の対応物の類似点と相違点を特定するために使用される<sup>5</sup>。食品安全や栄養に関する潜在的な問題の特定に役立つこの概念は、現時点では組換え DNA 動物由来食品の安全性を評価する最も適切な方法と考えられている。この方法を通して行われる安全性評価は、新たな製品の絶対的な安全性を示唆するものではなく、その焦点はむしろ、新たな製品の安全性をその従来の同等性と比較して検討できるよう、特定された相違点の安全性を評価することである。

---

<sup>5</sup> 2000年 FAO/WHO 合同専門家協議会報告書（文書 WHO/SDE/PHE/FOS/00.6、WHO、ジュネーブ、2000年）に記載されている実質的同等性の概念。魚類を含む遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価に関する2003年 FAO/WHO 合同専門家協議会では、実質的同等性の概念について比較的安全性評価の観点からさらに検討が行われた。

## 非意図的な影響

15. 定義されたDNA配列の挿入によって動物に特定の形質（意図的な影響）を与えるという目的を達成する過程では、別の形質の獲得又は既存の形質の喪失や修飾（非意図的な影響）が生じることがある。非意図的な影響はin vitro核酸技術を使用した場合のみならず、現在の補助生殖技術の使用に伴い、従来の育種においても発生し得る本来的かつ一般的な現象である。非意図的な影響は、動物の健康やその動物に由来する食品の安全性に対して有害又は有益な場合もあれば、そのどちらでもない場合もある。また、組換えDNA動物における非意図的な影響は、DNA配列の挿入によって生じることがあれば、及び／又はこれに続く組換えDNA動物の従来の育種によって生じることがある。安全性評価には、組換えDNA動物由来食品が人間の健康に予期せぬ悪影響を及ぼす可能性を軽減するためのデータと情報を含めるべきである。

16. 非意図的な影響は、動物のゲノムに DNA 配列を無作為に挿入することで生じる可能性があり、それは既存の遺伝子の破壊やサイレンシング、サイレント遺伝子の活性化、又は既存の遺伝子の発現変化を引き起こすことがある。また、非意図的な影響によって代謝産物のパターンの新たな形成や変化が生じることがある。

17. in vitro 核酸技術による非意図的な影響は、「予測可能な」影響と「予期せぬ」影響の2つに分類できる。非意図的な影響の多くは概して、挿入された形質とその代謝との関連性、又は挿入部位が分かれば予測可能である。動物のゲノムに関する知識が深まり、in vitro 核酸技術への熟達度が高まるに伴い、特定の修飾による予期せぬ影響の予測は容易になると考えられる。例えば適切な場合には、相同組換えによる遺伝子の正確な配置によって、ランダム組込みに伴う非意図的な影響の発生が抑えられる可能性がある。また、分子生物学的手法や生化学的手法を用いて、非意図的な影響につながる転写及び翻訳レベルでの変化を分析することも可能である。これらはすべて、場合に応じて個別に検討すべきである。

18. 組換え DNA 動物由来食品の安全性評価には、このような非意図的な影響を特定及び検出する方法と、その生物学的関連性と食品安全への潜在的影響を評価する手順が含まれる。個々の試験では、生じ得る非意図的な影響をすべて検出し、又は人間の健康に関する影響を確実に特定することは不可能であるため、非意図的な影響を評価するには多様なデータと情報が必要である。これらのデータと情報を総合的に検討すれば、その食品が人間の健康に悪影響を及ぼす可能性が低いことの確証を得ることができる。非意図的な影響の評価では、通常は育種家が畜産開発及び改良の過程で監視する動物の表現型の特性を考慮する。このような評価を通して、非意図的な形質を持つ組換え DNA 動物の最初の選別が行われる。この選別を通過した組換え DNA 動物が、セクション 4 及び 5 に記載の安全性評価を受けることになる。

## 食品安全性評価の枠組み

19. 安全性評価は、以下を含む関連要素に対応する段階的なプロセスに従って行われる。

### A) 組換え DNA 動物の概要

- B) 組換え前のレシピエント動物<sup>6</sup>及びその食品として又は食品生産用の使用に関する説明
- C) 導入される組換え DNA の供与体又はその他の供給源に関する説明
- D) 組換え DNA の導入に使用される構築物を含む遺伝子組換えに関する説明
- E) 初代組換え DNA 動物<sup>7</sup>を作り出すために使用された方法、及び最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物を作り出すためのプロセスに関する説明
- F) 最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物における遺伝子組換えの特性評価
- G) 安全性評価：
  - a) 組換え DNA 動物の健康状態
  - b) 発現物質（非核酸物質）
  - c) 主要成分の組成分析
  - d) 食品の保存と加工
  - e) 目的とする栄養改善
- H) その他の検討事項

20. 場合によっては食品の特性から、検討中の製品に特有の問題に対処するためにさらなるデータと情報が必要となることがある。

21. 安全性評価のデータを得るための実験は、信頼できる科学的概念と原則、及び必要に応じて医薬品安全性試験実施基準に従い設計及び実施すべきである。一次データは、規制当局の求めに応じて提供できるようにすべきである。データは信頼できる科学的方法によって採取し、適切な統計的手法を用いて分析すべきである。分析法は文書により記録すべきである<sup>8</sup>。

22. 各安全性評価の目的は、利用できる最善の科学的知識に照らして、食品がその用途に従い調製、使用、及び／又は摂取された場合に害を及ぼさないとの確証を与えることである。安全性評価は、免疫障害者、乳児、高齢者、及び食品過敏症患者を含めて、集団全体の健康面を対象とすべきである。このような評価の期待される評価項目は、栄養素含有量や栄養価の変化が食事に及ぼす影響を考慮しながら、新たな食品がその既存の対応物と同様に安全であるかについて結論を下すことである。したがって要するに、安全性評価プロセスの所産は、リスク管理者が消費者の健康を保護するために何らかの措置が必要であるかを判断し、また必要であるとすればその点について十分な情報に基づき適切な決定を下すことができるような方法で、検討中の製品を定義することである。

---

<sup>6</sup> 代理母獣と混同しないこと。

<sup>7</sup> 組換え DNA 構築物の導入の結果として最初に生まれた動物。「創始動物」と呼ばれることもある。

<sup>8</sup> コーデックス委員会手続きマニュアルの「分析法の選択に関する一般基準」を参照。

## セクション4 – 一般的な検討事項

### 組換え DNA 動物の概要

23. 安全性評価の対象となる組換え DNA 動物の概要を示すべきである。この概要においては、導入される組換え DNA、レシピエント動物及び最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物に対する組換え DNA の導入に用いる方法、及び組換えの目的を明確化すべきである。また、供給源として、又は生産過程で使用される生物材料に由来する病原性因子（感染性海綿状脳症その他の感染症を引き起こす因子等）が侵入するリスクを考慮すべきである。安全性評価の対象となる食品の性質と種類の理解を助けるため、十分な概要を示すべきである。

### 組換え前のレシピエント動物及びその食品として又は食品生産用の使用に関する説明

24. 組換え前のレシピエント動物に関する包括的な説明を示すべきである。必要なデータと情報には以下が含まれるが、これらに限定する必要はない。

- A) 一般名又は通称、学名、及び分類学上の分類
- B) 育種による開発の経緯、特に人間の健康に悪影響を及ぼす可能性のある形質を特定
- C) 既知の毒性又はアレルギー誘発性、毒素産生生物との共生、ヒト病原体によるコロニー形成の可能性を含めて、安全性に関わる動物の遺伝子型と表現型に関する情報
- D) 餌、運動、成長環境が食品に及ぼす影響に関する情報
- E) 食品として又は食品生産用に安全に使用されてきた歴史

25. 組換え前のレシピエント動物に関してのみならず、関連の系統に関しても、また適用できる場合には組換え前のレシピエント動物の遺伝的背景に大きく寄与してきた、又は寄与する可能性のある動物に関しても、関連の表現型についての情報を提供すべきである。

26. 使用歴には、その動物がどのように繁殖及び成長したか、その食品がどのように得られたか（捕獲、食肉処理、搾乳等）、及びそれらの食品が消費者に提供されるまでの条件（保存、輸送、加工等）に関する情報を含めることができる。また、その食品が特定の亜集団に重要な栄養成分をどの程度供給するか、及びそれが食事に与える重要な多量栄養素や微量栄養素についても考慮すべきである。

### 導入される組換え DNA の供与体又はその他の供給源に関する説明

27. 以下の情報を提供すべきである。

- A) 組換え DNA が合成されたものであり、既知の天然源に由来しないか
- B) 他の生物に由来する場合には、
  - i. その生物の通称又は一般名
  - ii. 学名

- iii. 分類学上の分類
- iv. 食品安全に関わる自然な成長過程についての情報
- v. 自然に発生する毒素、及びアレルゲンに関する情報
- vi. 微生物については、病原性（ヒト又は動物に対する）及び既知のヒト又は動物病原体との関係に関する追加情報
- vii. 動物又はウイルス由来の供与体については、使用された原料（細胞培養等）及びその起源に関する情報
- viii. 過去及び現時点で食品として使用されている場合にはその情報、及び食品としての用途以外の汚染経路に関する情報（汚染物質が存在する可能性等）

特に重要なのは、組換え DNA 配列が病原性や毒素産生性を与えるか、又は人間の健康に影響を及ぼすその他の形質（アレルギー誘発性等）を有するかを見極めることである。

#### **組換え DNA の導入に使用される構築物を含む遺伝子組換えに関する説明**

28. レシピエント動物に送達された可能性のあるすべての遺伝物質の特定を可能とし、最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物に挿入された DNA の特性評価を裏付けるデータの分析に必要な情報を提供できるよう、遺伝子組換えに関する十分な情報を示すべきである。

29. レシピエント動物への組換え DNA の導入及び組込み（適切な場合）プロセスに関する説明には、以下を含めるべきである。

A) 形質転換に使用された特定の方法に関する説明

B) 適用できる場合には、供給源、アイデンティティ、及び動物において期待される機能を含めて、その動物の組換えに使用された DNA（パッケージングベクター用のタンパク質をコードする遺伝子等）に関する情報

- ウイルスベクター又は既知の人畜共通生物が使用された場合には、その自然宿主、標的器官、感染形態、病原性、及び内因性又は外因性病原体との組換え可能性に関する情報

C) 初代組換え DNA 動物を作り出すための DNA の生成又は加工に使用された生物（細菌等）を含む中間宿主生物

30. 以下を含めて、導入される DNA に関する情報を提供すべきである。

A) 組換え遺伝子が合成されたものであり、既知の天然源に由来しない場合には、一次 DNA 配列

B) マーカー遺伝子、DNA の発現と機能に影響を及ぼす調節その他の要素を含めて、あらゆる遺伝要素の特性評価

C) サイズとアイデンティティ

D) 最終ベクター／構築物における配列の位置と方向

E) 機能

### **初代組換え DNA 動物を作り出すために使用された方法、及び最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物を作り出すためのプロセスに関する説明**

31. 初代組換え DNA 動物を得るための組換え DNA の導入に使用される多様な技術とプロセスについての情報を提供すべきである。可能な技術の例としては、配偶子の形質転換、初期胚の微量注入、トランスジェニック細胞の核移植などが挙げられる。

32. 遺伝性がどのように獲得されるか(真の胚細胞を伝達できる挿入物を得るためのモザイク動物の育種等)に関する説明を含めて、遺伝性の立証に使用された方法についての説明を示すべきである。

33. 初代組換え動物は一般に食品として又は食品生産用の使用を意図したものではないが、これらの動物を生み出すための方法に関する知識は危害の特定に役立つことがある。

34. 初代組換え DNA 動物が最終的に食品として又は食品生産用に使用される動物の生産にどのようにつながるかに関しても、情報を提供すべきである。この情報には適用可能であれば、遺伝子型と表現型、飼育法、育成又は捕獲時の状況を含めて、繁殖パートナー又は代理母獣に関する情報を含めるべきである。

35. 初代組換え DNA 動物から最終的に食品生産用に使用される動物を生み出すために使われる動物(繁殖パートナー、代理母獣等)に由来する食品の使用歴には、その動物がどのように繁殖及び成長したか、その食品がどのように得られたか(捕獲、食肉処理、搾乳等)、及びそれらの食品が消費者に提供されるまでの条件(保存、輸送、加工等)を含めることができる。

### **最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物における遺伝子組換えの特性評価**

36. 組換え DNA 動物由来食品の組成と安全性への影響を明確に理解できるよう、遺伝子組換えの包括的な分子的及び生化学的特性評価を行うべきである。

37. 動物のゲノムへの DNA 挿入物に関して、以下を含む情報を提供すべきである。

A) 挿入遺伝物質の特性評価と説明。これには、使用されたあらゆる構築物材料の動員又は組換えの可能性に関する分析を含めるべきである。

B) 挿入部位の数

C) 物質を挿入した結果として発現したあらゆる物質を特定するために十分な、挿入物質のコピー数と配列データを含む各挿入部位及び周辺部での挿入遺伝物質の構成、又は科学的な妥当性が高い場合には、食品に含まれている可能性のある新たな物質を特定するための転写産物や発現産物の分析などのその他の情報

D) 融合タンパク質を生じさせる可能性のあるものを含めて、挿入された DNA 内又は隣接した動物ゲノム DNA の挿入によって作られたオープンリーディングフレームの特定

38. 組換え DNA 動物に新たに発現したあらゆる物質に関して、以下を含む情報を提供すべきである。

- A) 遺伝子産物（タンパク質や非翻訳 RNA 等）又は食品に含まれている可能性のある新たな物質を特定するための転写産物や発現産物の分析などのその他の情報
- B) 遺伝子産物の機能
- C) 新たな形質の表現型の説明
- D) 発現遺伝子産物の動物における発現の量と部位、及び食品におけるその代謝産物の量
- E) 発現配列／遺伝子の機能が特定の内因性 mRNA 又はタンパク質の蓄積を変化させる場合には、可能であれば標的遺伝子産物の量

39. さらに、以下のための情報を提供すべきである。

- A) 挿入に使用された遺伝物質の配列が保存されたか、又は組込みの際に大きな再編成が生じたかの明確化
- B) 発現タンパク質のアミノ酸配列の意図的な組換えが、その翻訳後修飾、あるいはその構造又は機能にとって不可欠な関連部位に変化をもたらすかの明確化
- C) 意図した組換えの効果が達成されたか、及び発現したあらゆる形質が安定しており、期待通りに発現したことの明確化。表現型の特性を直接測定できない場合には、DNA 挿入物自体の遺伝又は対応する RNA の発現を確認する必要があることもある。
- D) 新たに発現した形質が、対応する遺伝子の発現を促す関連の調節配列に一致した形と量で、期待通りに適切な組織に発現しているかの明確化
- E) 組換え DNA 動物の一つ又は複数の遺伝子が形質転換過程の影響を受けたことを示す証拠の存在に関する指摘
- F) 新たな融合タンパク質のアイデンティティと発現パターンの確認

## 最終的に食品として又は食品生産用に使用される組換え DNA 動物の安全性評価

### 組換え DNA 動物の健康状態

40. 植物の場合とは対照的に、食物源として安全に使用されてきた動物には一般に毒性物質をコードする遺伝子は含まれていない。このため、既存の動物の健康は伝統的に、由来食品の安全性の有効な指標として使用されてきた。人間の食用に供するものとして既知及び受け入れ可能な健康状態の動物のみを認めるという慣行は、従来も今後も食品の安全性を保証するための不可欠な手順である。

41. 動物の健康を評価することは、組換え DNA 動物由来食品の安全性を保証する不可欠な手順の一

つである。この評価を行う際には、成長段階を考慮しながら、組換え DNA 動物の健康状態を適切な既存の対応物の健康状態と比較することが重要である。

42. 評価には以下を含めるべきである。

- A) 行動、成長と発達、一般解剖学、及び適切な場合には生殖機能を含む一般的な健康及び成績指標
- B) 臨床及び分析パラメータを含む生理学的測定結果
- C) 必要に応じてその他の種特異的な検討事項

### 発現物質（非核酸物質）

#### 可能な毒性又は生物活性の評価

43. *in vitro* 核酸技術が可能にする DNA の導入は、組換え DNA 動物における新たな物質の合成をもたらすことができる。組換え DNA 動物においては新たな物質であるにしても、それはタンパク質、脂質、炭水化物、ビタミンなど、動物由来食品の従来成分である可能性がある。また新たな物質には、導入 DNA の発現によって生成された酵素の活性による新たな代謝産物が含まれることもある。

44. 組換え DNA 動物の健康状態の評価によって、発現物質の生じ得る毒性と生物活性に関する情報が得られると認識されている。とはいえ、一般にこれらの物質の評価を安全性評価に含めることが期待される。

45. 安全性評価においては、新たに発現した物質の化学的性質や機能を考慮し、組換え DNA 動物の可食組織及びその他の由来食品における物質の濃度を、変動と平均値を含めて特定すべきである。また、亜集団における現在の食事暴露と生じ得る影響についても検討すべきである。

46. 適用できる場合には、供与体に存在する既知の毒素又は抗栄養素をコードする遺伝子が、通常はこれらの毒性又は抗栄養特性を発現しない組換え DNA 動物に導入されないことを保証するための情報を提供すべきである。供与体に関する従来食品加工技術は抗栄養素や毒性物質を不活性化、劣化、又は消滅させる可能性があることから、組換え DNA 動物由来食品に供与体とは異なる加工を施す場合には、この保証は特に重要である。

47. セクション 3 に示した理由により、物質又は密接に関連した物質が、その機能と暴露の観点から食品中で安全に消費されてきた場合には、従来毒性試験は不要とみなされることがある。その他の場合には、新たな物質に関する適切な従来毒性試験やその他の試験が必要とされ得る。

48. タンパク質の場合、潜在毒性の評価の焦点は、そのタンパク質と既知のタンパク質毒素のアミノ酸配列類似性、並びに熱又は加工、及び適切かつ代表的な消化管モデル系における分解への安定性に置くべきである。食品に含まれるタンパク質が従来食品中で安全に消費されてきたタンパク質と類似していない場合には、明らかになっている範囲で動物におけるその生物学的機能を考慮しな

がら、適切な経口毒性試験<sup>9</sup>を実施する必要が生じることもある。

49. 食品中で安全に消費されてこなかった非タンパク質物質の潜在毒性については、その物質のアイデンティティと動物における生物学的機能及び食事暴露に応じて、個別に評価すべきである。実施すべき試験の種類には、従来の毒性学的手法に従い、代謝、トキシコキネティクス、亜慢性毒性、慢性毒性／発癌性、生殖及び発達毒性に関するものなどを含めることができる。

50. 新たに発現した生物活性物質の場合には、組換え DNA 動物の全体的な健康評価の一環として、これらの物質の潜在的影響を評価すべきである。このような物質はヒトにおいても活性を持つことがある。したがって、その物質に対する潜在的な食事暴露、その物質が摂取の後で生物活性を持つ可能性、またその場合にはヒトにおいて影響を及ぼす可能性を検討すべきである。

51. 潜在毒性の評価には、組換え DNA 動物からの新たな物質の単離、あるいは代替源からのその物質の合成又は生成が必要とされることがあり、この場合には、その物質が組換え DNA 動物において生成される物質と生化学的、構造的、及び機能的に同等であることを立証すべきである。

#### アレルギー誘発性の評価（タンパク質）

52. 食品に挿入遺伝子に由来するタンパク質が含まれる場合には、常に潜在のアレルギー誘発性を評価すべきである。新たに発現したタンパク質の潜在のアレルギー誘発性を評価するための総合的、段階的、個別の手法には、さまざまな基準を組み合わせるべきである（単一の基準ではアレルギー誘発性の有無を十分に予測できないため）。パラグラフ 21 に示したように、データは信頼できる科学的方法を用いて採取すべきである。検討すべき問題に関する詳細な説明は、本書の付属文書に示されている<sup>10</sup>。

53. 一般にアレルギー誘発性を有する食品からの遺伝子の導入は、その遺伝子がアレルゲンをコードしないことが立証されていない限り避けるべきである。

#### 主要成分の組成分析

54. 組換え DNA 動物の主要成分<sup>11</sup>、特に食品の典型的な成分の濃度分析は、同じ飼育条件で成長及び繁殖させた既存の対応物に関する同等の分析と比較すべきである。種（及び組換えの性質）に応じて、組換え DNA 動物による製品と、1 組以上の典型的な飼育条件下で育てられた適切な既存の対応物による製品の比較が必要とされることもある。観察された相違点の統計的有意性は、その生物学的意義を判断するためのパラメータの自然変動の範囲に照らして評価すべきである。しかしながら、殊に特定の動物種の場合には入手できるサンプルの数が限られており、同じ飼育条件下で繁殖

<sup>9</sup> 経口毒性試験に関するガイドラインは国際フォーラムで策定されており、例えば「化学物質の試験に関する OECD ガイドライン」などが挙げられる

<sup>10</sup> 2001 年 FAO/WHO 専門家協議会報告書にはいくつかの決定木が示されており、本ガイドラインの付属文書の策定に役立てられた。

<sup>11</sup> 主要栄養素とは、食事全体に大きく影響する可能性のある特定の食品中の成分であり、主要成分（栄養素としては脂質、タンパク質、炭水化物、抗栄養素としては酵素阻害物質）であることもあれば、副次的な化合物（ミネラル、ビタミン）であることもある。主要毒性物質は、その毒性と量が健康に大きく影響する可能性のある化合物やアレルゲンなど、生物に本来的に存在することが知られている毒性学的に重要な化合物である。動物に毒性物質が存在することはまれであるが、アレルゲンの存在はいくつかの種において一般的である。

及び生育させた動物においてさえ、動物間で大きな変動が存在し得ることを認識すべきである。この評価で使用する比較対象については、理想的には収容及び飼育条件、品種、年齢、性別、経産回数、乳の分泌、又は産卵周期（必要に応じて）を一致させるべきである。実際にはその実現が不可能なこともあり、その場合には可能な限り近縁関係にある既存の対応物を選ぶべきである。必要に応じた暴露評価と併せてこの比較を行う目的は、栄養的に重要な物質や食品の安全性に影響する可能性のある物質が、人間の健康に悪影響を及ぼす形で改変されていないと立証することである。

## 食品の保存と加工

55. 家庭での調理を含めて、組換え DNA 動物由来食品に対する食品加工の潜在的影響も考慮すべきである。例えば、加工の後で毒性物質の熱安定性や重要な栄養素の生物学的利用能に変化が生じることがある。したがって、動物由来の食品原材料の生産に使用される加工条件を説明する情報を提供すべきである。

56. 組換えの目的が保存期限や賞味期限を変えることにある場合には、食品安全及び／又は栄養価に対する組換えの影響を評価すべきである。

## 目的とする栄養改善

57. 主要栄養素に起こり得る組成の変化に関する評価は、すべての組換えDNA動物について実施すべきであるが、これに関しては既に「主要成分の組成分析」で取り上げた。しかし、栄養価や栄養機能を意図的に変化させる修飾を受けた組換えDNA動物由来食品については、その変化の影響と、このような食品が食料供給に導入されることによって栄養素の摂取量が変化する可能性を評価するため、さらなる栄養評価を行うべきである。

58. 食品及びその派生物の使用と消費の既知のパターンに関する情報を用いて、組換えDNA動物由来食品の予想摂取量を推定すべきである。その食品の予想摂取量を用いて、通常の消費量と最大消費量の両方における変化した栄養特性の栄養学的意味を評価すべきである。推定の基盤を可能性の最も高い消費量に置くことは、望まぬ栄養学的影響の可能性が検出されることを保証する。乳児、小児、妊婦や授乳婦、高齢者、慢性疾患や免疫不全の患者など、特定の集団については特有の生理的特徴と代謝性要求に配慮すべきである。特定の亜集団における栄養学的影響や食事所要量の分析に基づき、さらなる栄養学的評価を行う必要が生じることもある。また、修飾された栄養素がどの程度の生物学的利用能を持ち、どの程度まで時間、加工、及び保存に対する安定性を維持できるかを解明することも重要である。

59. 動物由来食品の栄養水準を変えるために *in vitro* 核酸技術を含む動物育種を用いると、栄養特性に2通りの広範な変化が生じる可能性がある。動物成分の意図的な修飾によって動物製品の全体的な栄養特性が変化し、その食品を消費する人々の栄養状態に影響を及ぼす可能性もある。予期せぬ栄養の変化によっても、同様の影響が生じ得る。組換えDNA動物成分は個々に安全なものとして評価され得るが、全体的な栄養特性に対する変化の影響も見極めるべきである。

60. 修飾によって既存の対応物とは組成が大きく異なる食品が得られる場合には、その食品の栄養学

的影響を評価するための適切な比較対象として、他の既存の食品又は食品成分（すなわち栄養組成が組換えDNA動物由来食品に近い食品又は食品成分）を使用することが適切な場合もある。

61. 食品消費パターンは地理や文化によって異なることから、地理的地域や文化的集団によっては特定の食品の栄養変化が他に比べて大きな影響を及ぼすこともある。動物由来食品の中には、いくつかの集団において特定の栄養素の主な供給源となっているものがある。このような栄養素とその影響を受ける集団を特定すべきである。

62. 食品によっては、追加試験が必要とされるものもある。例えば、栄養素の生物学的利用能の変化が予想されることや、組成を既存の食品と比較できないことは、組換えDNA動物由来食品に関する動物給餌試験の正当な理由となる。また、健康増進を目的とする食品については、特定の栄養学的、毒性学的、又はその他の適切な試験が必要とされることがある。食品の特性評価によって、利用可能なデータが不十分なために徹底的な安全性評価を行えないことが示唆された場合には、丸ごとの食品に関する適切に設計された動物試験が求められることもある。

## セクション 5 - その他の検討事項

### 人間の健康にとって重要な物質や微生物の蓄積又は分布が変化する可能性

63. 組換え DNA 動物の中には、食品の安全性に影響を及ぼす恐れのある生体異物（残留動物薬、金属等）の蓄積又は分布を変化させる可能性をもたらす形質を示すものもある。同様に、組換え DNA 動物においてヒト病原体のコロニー形成や排出が変化し、又は毒素産生生物との新たな共生関係が生まれる可能性が、食品の安全性に影響を及ぼすこともある。安全性評価においてはこうした変化の可能性を考慮すべきであり、それが特定された場合には、安全性を立証するための従来の手順を用いて人間の健康への潜在的な影響を検討すべきである。

### 抗生物質耐性マーカー遺伝子の使用

64. 食品中に抗生物質耐性マーカー遺伝子を生じさせない代替的な形質転換技術を利用でき、その安全性が立証されている場合には、今後の組換え DNA 動物の開発にこうした技術を使用すべきである。

65. 動物及びその由来食品からの腸内微生物又は人間の細胞への遺伝子導入については、複雑で確率の低い多くの事象が連続して生じる必要のあることから、その可能性は低いと考えられている。とはいえ、このような事象の可能性を完全に除外することは不可能である<sup>12</sup>。

66. 抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む食品の安全性評価に際しては、以下の要素を考慮すべきである。

#### A) 問題の抗生物質の臨床及び獣医療上の使用と重要性

（抗生物質の中には、特定の臨床症状の治療に使用できる唯一の薬剤であるものがある（特定のブドウ球菌感染症の治療に使用されるバンコマイシン等）。このような抗生物質への耐性を

<sup>12</sup> 自然発生する細菌で、抗生物質への耐性を有するものが高濃度で存在する場合には、こうした細菌がその耐性を他の細菌に伝達する可能性は、摂取した食品と細菌の間で伝達が生じる可能性よりも桁違いに大きい。

コードするマーカー遺伝子は、組換え DNA 動物に使用してはならない。）

- B) 抗生物質耐性マーカー遺伝子によってコードされた酵素又はタンパク質が食品中に存在することにより、経口投与された抗生物質の治療効果が損なわれるか

（この評価では、抗生物質の用量、中性又はアルカリ性の胃の状態を含む消化条件にさらされた後で食品中に残る可能性のある酵素の量、酵素活性に必要な酵素補因子（ATP 等）とその食品中における推定濃度などの要素を考慮しながら、食品中に存在する酵素によって分解される可能性のある経口摂取された抗生物質の推定量を示すべきである。）

- C) 他の発現遺伝子産物の場合と同様に、遺伝子産物の安全性

67. データと情報の評価によって、抗生物質耐性マーカー遺伝子又は遺伝子産物の存在が人間の健康にリスクを及ぼすことが示唆された場合には、そのマーカー遺伝子又は遺伝子産物は食品中に存在してはならない。食品生産に使用される抗生物質耐性遺伝子で、臨床的に使用される抗生物質への耐性をコードするものは、食品中に存在してはならない。

#### 安全性評価の再検討

68. 安全性評価の目的は、栄養素含有量や栄養価の変化が食事に及ぼす影響を考慮しながら、新たな食品がその既存の対応物と同様に安全であるかについて結論を下すことである。とはいえ、当初の結論に疑問を投げかける新たな科学的情報が得られた場合には、それに照らして安全性評価を見直すべきである。

## 付属文書：アレルギー誘発性の評価

### セクション1- 緒言

1. 組換えDNA動物に新たに発現したタンパク質<sup>13</sup>で、最終食品に含まれる可能性のあるものについてはすべて、アレルギー反応を引き起こす可能性を評価すべきである。その際には、新たに発現したタンパク質に対して既に特定の人々が感受性を有する可能性、また新たに食用に供されたタンパク質が一部の人々にアレルギー反応を引き起こす可能性についての検討を含めるべきである。
2. 現時点では、新たに発現したタンパク質への人間のアレルギー反応を予測するための信頼できる確実な試験が存在しないため、下記に示す総合的、段階的、個別の手法を用いて、新たに発現したタンパク質のアレルギー誘発性を評価することが推奨される。単一の基準では十分な予測ができないため、この手法では数種類の情報とデータから導かれた証拠を考慮する。
3. 評価項目は、そのタンパク質が食品アレルゲンである可能性について結論を下すことである。

### セクション2- 評価方法

4. 新たに発現したタンパク質のアレルギー誘発性を評価するための第一段階は、導入タンパク質の供給源、そのタンパク質配列と既知のアレルゲンのアミノ酸配列の重要な類似性、及びその構造的特性を見極めることである。これには酵素分解に対するその感受性、熱安定性、及び又は酸・酵素処理などが含まれるが、これらに限定されない。
5. 単一の試験では経口曝露に対するヒトIgE反応の可能性を予測できないため、新たに発現したタンパク質の特性を評価するための第一段階として、新たに発現したタンパク質と既存のアレルゲンのアミノ酸配列と特定の物理化学的特性を、証拠を重視した手法で比較すべきである。このためには、組換えDNA動物から新たに発現したタンパク質を単離し、あるいは代替源からその物質を合成又は生成する必要があるが、この場合には、その物質が組換えDNA動物において生成される物質と構造的、機能的、及び生化学的に同等であることを立証すべきである。宿主が異なること（真核系対原核系）により生じ得る翻訳後修飾がタンパク質のアレルギー誘発性に影響を与える可能性があるため、発現宿主の選択には特に配慮すべきである。
6. タンパク質の供給源に関しては、既知のアレルギー源として知られているかを確認することが重要である。既知のアレルギー源に由来する遺伝子は、科学的証拠によりアレルゲンをコードしないことが立証されない限り、その性質を持つものと仮定すべきである。

### セクション3- 当初の評価

#### セクション3.1- タンパク質の供給源

7. 組換えDNA動物由来食品の安全性を裏付けるデータの一部として、供与体に伴うアレルギー誘発性に関するあらゆる報告に関する情報を提供すべきである。遺伝子のアレルギー源は、IgEが媒介する経口、呼吸性、又は接触性アレルギーの合理的な証拠が入手できる生物として定義できる。導入

<sup>13</sup> この評価方法は、アレルギー性を弱める目的で遺伝子産物が下方制御されている食品の評価には適用できない。

タンパク質の供給源に関する情報が得られれば、アレルギー誘発性評価において考慮すべき手段や関連データを特定できる。この情報には、スクリーニングを目的とする血清の入手可能性、アレルギー反応の種類・程度・頻度の記録、構造特性とアミノ酸配列、その供給源に由来する既知のアレルギー誘発性タンパク質の物理化学的及び免疫学的特性（可能な場合）が含まれる。

### セクション 3.2 - アミノ酸配列の相同性

8. 配列相同性比較の目的は、新たに発現したタンパク質の構造がどの程度既知のアレルゲンと類似しているかを評価することである。この情報によって、そのタンパク質のアレルギー誘発性の有無が示唆される可能性がある。新たに発現したあらゆるタンパク質の構造を、既知のあらゆるアレルゲンと比較する配列相同性検索を行うべきである。検索はFASTAやBLASTPなどの多様なアルゴリズムを用いて行い、全体的な構造上の類似性を予測すべきである。直線状エピトープを示す可能性のある配列を特定するために、連続する同一のアミノ酸セグメントを段階的に検索するなどの方法も行える。偽陰性や偽陽性が生じる可能性を最小限に抑えるために、連続アミノ酸検索の規模は科学的に正当な根拠に基づくべきである。<sup>14</sup> 生物学的に有意義な結果を得るために、妥当性の確認された検索及び評価手順を用いるべきである。

9. 80以上のアミノ酸セグメントに35%以上の同一性が認められる（2001年FAO/WHO）、又はその他の科学的に正当な基準が存在する場合には、新たに発現したタンパク質と既知のアレルゲンがIgE交差反応を起こす可能性を考慮すべきである。科学に基づく個別の評価を行えるよう、新たに発現したタンパク質と既知のアレルゲンの配列相同性比較から得られるすべての情報を報告すべきである。

10. 配列相同性検索にはある種の限界がある。特に、比較は、公開されているデータベースと科学文献に含まれる既知のアレルゲンの配列に限定される。また、IgE抗体との特異的な結合能力を持つ非連続エピトープを検出する上でも、このような比較の有効性には限界がある。

11. 配列相同性を持たないという結果は、新たに発現したタンパク質が既知のアレルゲンではなく、既知のアレルゲンに対して交差反応を起こす可能性が低いことを示唆する。有意な配列相同性が存在しないことを示す結果は、新たに発現したタンパク質のアレルギー誘発性を評価するこの方法に基づきまとめられたその他のデータと併せて検討すべきである。また必要に応じて、さらなる試験を実施すべきである（セクション4及び5も参照）。配列相同性を持つという結果は、新たに発現したタンパク質がアレルギー誘発性を有する可能性が高いことを示唆する。その製品をさらに検討する場合には、特定されたアレルギー源に感作された人々の血清を用いて評価すべきである。

### セクション 3.3 - ペプシン耐性

12. いくつかの食品アレルゲンにはペプシン消化への耐性が認められることから、ペプシン消化への耐性とアレルギー誘発性には相関関係が存在する<sup>15</sup>。したがって、適切な条件下でペプシンが存在する場合のタンパク質の分解耐性は、新たに発現したタンパク質がアレルギー誘発性を有する可能性

<sup>14</sup> 認識される場所では、2001年FAO/WHO協議会では検索する同一のアミノ酸セグメントを8から6に減らすことが提案された。段階的比較に使用されるペプチド配列が少ないほど偽陽性が確認される可能性が高まり、逆に使用されるペプチド配列が多いほど偽陰性の可能性が高まるため、比較の有用性が低下することになる。

<sup>15</sup> 相関関係の立証には、米薬局方（1995年）に概説されている方法を使用した（Astwood他、1996年）。

を判断するため、さらに分析を行う必要があることを示唆している。十分に妥当性の確認された一貫性のあるペプシン分解プロトコルが確立されれば、この方法の有用性が高まる可能性がある。しかし、ペプシン耐性が存在しないとしても、新たに発現したタンパク質が関連アレルゲンである可能性は排除されないことを考慮すべきである。

13. ペプシン耐性プロトコルは強く推奨されるが、他の酵素感受性プロトコルの存在も認識されている。適切な理由が示されれば、代替プロトコルを用いることも可能である<sup>16</sup>。

#### セクション4 – 特異的血清スクリーニング

14. アレルギー誘発性を持つことが知られている供給源に由来し、又は既知のアレルゲンとの配列相同性を持つタンパク質については、血清を入手できる場合には免疫学的測定法による試験を実施すべきである。タンパク質の供給源に対するアレルギーが臨床的に確認されている人々の血清を使用し、IgEクラス抗体に対するそのタンパク質の特異的結合をin vitro測定で試験できる。この試験に関する重要な問題の一つは、十分な数のヒト血清を入手できるかということである<sup>17</sup>。さらに、有効な試験結果を得るためには、血清の品質と測定の手順を標準化する必要がある。供給源のアレルギー誘発性が知られておらず、既知のアレルゲンとの配列相同性が認められないタンパク質については、パラグラフ17に記載の標的血清スクリーニングを利用できる場合には、その試験を考慮してもよい。

15. 新たに発現したタンパク質が既知のアレルギー源に由来する場合には、in vitro免疫測定の結果が陰性となっただけでは不十分であり、皮膚試験やex vivoプロトコル<sup>18</sup>の使用など、さらなる試験を促す必要があると見なされることもある。こうした試験の結果が陽性となれば、潜在的なアレルゲンの存在が示唆される。

#### セクション5 - その他の検討事項

16. 新たに発現したタンパク質への絶対曝露と関連の食品加工の影響は、人間の健康に対するリスクの可能性について全体的な結論を下すために役立つはずである。この点に関しては、適用される加工の種類と最終食品中のタンパク質の存在に対するその影響を見極める上で、消費の食品の性質を考慮すべきである。

17. 科学的知識と技術の進歩に伴い、評価方法の一環として、新たに発現したタンパク質のアレルギー誘発性を評価するその他の方法や手段も検討できる。こうした方法は科学的に信頼できるものであるべきであり、標的血清スクリーニング（幅広く関連する食品分類へのアレルギー反応が臨床的に確認されている人々の血清におけるIgE結合の評価）、国際的な血清バンクの開発、動物モデルの

---

<sup>16</sup> バイオテクノロジー応用食品のアレルギー誘発性に関する FAO/WHO 合同専門家協議会報告書（2001年）：セクション「6.4 ペプシン耐性」。

<sup>17</sup> バイオテクノロジー応用食品のアレルギー誘発性に関する FAO/WHO 合同専門家協議会（2001年1月22～25日、イタリア、ローマ）報告書によれば、主要アレルゲンの場合、新たなタンパク質がアレルゲンではないという99%の確証を得るには、最低8つの関連血清が必要である。同様に、非主要アレルゲンについて同程度の確証を得るためには、最低24の関連血清が必要である。これだけの量の血清は、試験目的では入手できない場合のあることが認識されている。

<sup>18</sup> ex vivo手順は、アレルギー体質の被験者の細胞又は組織培養を用いたアレルギー誘発性試験として記載されている（バイオテクノロジー応用食品のアレルギー誘発性に関するFAO/WHO合同専門家協議会報告書）。

使用、新たに発現したタンパク質のT細胞エピトープやアレルゲンに関連した構造モチーフの検討を含めることができる。