
組換え DNA 植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン案

(規格作成手続きステップ 8)

セクション 1—適用範囲

1. このガイドラインは、「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則」を支持するものである。食品として安全に使用されてきた歴史があり、かつ新規のまたは改変された形質の発現のためにモダンバイオテクノロジーを用いて組換えられた植物で構成されるか、またはそれに由来する食品の安全性と栄養的的局面を扱っている。
2. 本文書は、動物飼料または当該飼料を投与した動物は対象としない。また、環境上のリスクについても扱わない。
3. リスク分析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化学物質、または特定の化学・微生物汚染物質等の同定可能な危害やリスクを有する物質の識別のために用いることを目的としており、丸ごとの食品に適用するものではない。実際に、食品に関わるリスクの全てを完全に明らかにする方法で科学的に評価された食品はほとんどない。さらに、多くの食品には従来 of 安全性検試験手法を用いた場合有害と見なされるであろう物質が含まれている。従って、食品そのものの安全性を検討する場合は、焦点を絞ったアプローチが必要となる。
4. このアプローチは、意図的・非意図的な影響の両方を考慮して、今まで安全に食品として使用されてきた既存の対応物と関連づけて組換え DNA 植物を含む新しい植物品種由来の食品の安全性を評価するという原則に基づいている。特定食品に関わる全ての危害を同定するのではなく、既存の対応物との比較に基づいて新しいまたは改変された危害を特定することを目的としている。
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分析に関する原則」のセクション 3 で述べられたリスク評価の枠組みにはいる。安全性評価によって、新たなまたは改変された危害や、栄養学的なまたはその他の食品安全性の問題が明らかになった場合には、それに関わるリスクをまず評価してヒトの健康との関連を調べる。安全性評価、また必要に応じ追加リスク評価を行った後、食品または製造過程で用いた微生物などの食品成分は市販を検討する前に「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則」に沿って、リスク管理に関する検討が行なわれる。

6. 消費者の健康に対する影響の上市後モニタリングといったリスク管理手段が、リスク評価過程に役立つ場合がある。このことは「モダンバイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則案」のパラグラフ 20 に述べられている。
7. このガイドラインでは、既存の対応物が存在する場合は組換え DNA 植物由来食品の安全性評価の実施に関して勧告されたアプローチについて述べ、こうした評価を行なうために汎用できるデータと情報を明らかにしている。このガイドラインは組換え DNA 植物由来食品を意図したものであるが、記述されているアプローチは一般的に、他の技術によって改変された植物由来食品にも適用可能である。

セクション 2—定義

8. このガイドラインでは以下の定義を適用する。

「組換え DNA 植物」—組換えデオキシリボ核酸（DNA）及び細胞または細胞小器官への核酸の直接挿入などを含む、インビトロ核酸技術を利用して遺伝物質を変化させた植物を指す。

「既存の対応物」—食品としての一般使用に基づき安全性が実証されている関連植物種およびその構成成分・製品を指す¹。

セクション 3—食品の安全性評価の説明

9. これまでは、ある食品が食事の大部分を占める可能性がある乳児などの特定集団向けの食品を除いて、新種の食用植物について詳細な化学的・毒性学的・栄養学的評価が体系的に行なわれることはなかった。従って、新種のトウモロコシ・大豆・ジャガイモその他の一般的な食用植物は、育種家たちによって作物学的なまたは表現型に係わる特徴に関し評価が行われているが、このような新種の植物由来食品は、動物試験を含め、食品添加物や残留農薬など通常の食品に含まれる可能性のある化学物質に対して一般的に行われる厳密かつ詳細な食品安全性試験を課せられてはいない。
10. 毒性学的な指標の評価において動物モデルを用いることは、農薬など多くの化合物のリスク評価において主要要素である。しかしほとんどの場合、被試験物質の特徴は十分に明らかにされており、純度が既知で、特別な栄養的価値がなくそれに対するヒトの曝露は一般的に低い。従って、ヒトに対して重大な有害な健康影響を明らかにするために、こうした化合物をヒトの予想曝露量より数段階多い一定範囲内の用量で動物に投与することは比較的簡単であ

¹ モダンバイオテクノロジー応用食品は当分の間は既存の対応物として使用しないことで合意が得られている。

る。この方法ではほとんどの場合、有害影響が認められない曝露量を概算し、適切な安全性係数の適用によって安全な摂取量を設定することは可能である。

11. 丸ごとの食品に関するリスク試験については、それが化合物の複雑な混合物であり、しばしば組成や栄養価において多様であるため、動物試験を容易に適用できない。量が多く満腹になるため、動物に与えることのできる量は通常はヒトの食事に含まれると考えられる量の数倍でしかない。さらに、食品に関する動物試験の実施に当たり、物質そのものには直接関係しない有害影響の誘発を避けるため、使用される食餌の栄養価とバランスを考慮することが重要である。従って、潜在的な有害影響を判定し、食品の個々の特性との関係を確実に示すことは非常に困難であろう。食品の特徴から徹底した安全性評価を実施するためにはデータが不十分であることが分かった場合は、丸ごとの食品を使用して、適切に計画された動物試験が必要とされる場合もある。動物試験の必要性を判断する際に考慮すべきもう1つの事項は、有意義な情報を生み出す可能性が低い場合に、動物をこうした試験に使用することが妥当であるかどうかということである。
12. 丸ごとの食品に従来の毒性学試験およびリスク評価過程を適用することは困難であるため、組換え DNA 植物を含む食用植物由来の食品の安全性評価には的を絞ったアプローチが必要である。この問題については、実質的同等性の概念を使用して、植物あるいは植物由来食品中に生じうる意図的または非意図的変化の両方を考慮した安全性評価のための学際的アプローチを開発して対応してきた。
13. 実質的同等性の概念は、安全性評価過程の重要な段階である。しかしこれは安全性評価自体ではなく、むしろ既存の対応物との比較に基づいて新しい食品の安全性評価を構築するために用いる出発点である。この概念は、新しい食品と既存の対応物との類似性及び相違性の同定に用いる²。これは安全性や栄養学的な問題点の特定に役立ち、現時点では組換え DNA 植物由来食品の安全性評価に最適な方法と考えられている。このようにして実施される安全性評価は新製品の絶対的安全性を示すものではなく、同定された相違の安全性を評価することに焦点を当てて新製品の安全性を既存の対応物との比較の上で検討できるようにするものである。

非意図的な影響

14. 確認済みの DNA 配列の挿入により植物に特定の形質（意図的な影響）を与えるという目的を達成するに当たって、余分な形質が得られたり、既存の形質が失われたり修飾される場合がある（非意図的な影響）。非意図的影響が発生する可能性は、インビトロ核酸技術の使用に限ったことではなく、従来の子種においても発生し得る一般的現象である。非意図的な影

² 2000年 FAO/WHO 合同専門家会議報告書（WHO/SDE/PHE/FOS/00.6、WHO、ジュネーブ、2000年）に示した実質的な同等性の概念

響は、植物の健全性または植物由来食品の安全性について有害であったり、有益であったり、またはどちらでもない可能性がある。組換え DNA 植物における非意図的な影響は、DNA 配列の挿入によって起きることもあれば、組換え後の従来の育種を通じて起きることもある。安全性評価には、組換え DNA 植物由来食品がヒトの健康に対し予期せぬ有害影響を与える可能性を最低限に抑えるためのデータ及び情報が含まれるべきである。

15. 植物ゲノムへ DNA 配列を無作為に挿入することによって非意図的な影響が生じ、既存の遺伝子の攪乱またはサイレント化（沈黙化）、サイレント遺伝子の活性化、既存の遺伝子の発現の変化などを引き起こす場合もある。非意図的な影響によって、代謝産物の構成パターンが新しく形成されたり変化したりする可能性もある。例えば、高濃度の酵素が発現すると二次的な生化学的影響が現れたり、代謝経路の調節機能が変化したり、代謝産物量が変化する場合がある。
16. 遺伝子組換えによる非意図的な影響は、次の 2 種類に分けることができる。「予測可能な」影響と「予期せぬ」影響である。多くの非意図的な影響は、挿入された形質およびその代謝的な関連、または挿入部位が分かれば大部分が予測可能である。植物ゲノムに関する知識が増大しており、また他の植物育種形態と比較して組換え DNA 技術によって導入された遺伝物質に関する特異性が高まっていることにより、特定の修飾による非意図的な影響の予測が容易になる可能性がある。分子生物学および生化学技術を利用して、非意図的な影響を生じる可能性のある、遺伝子転写およびメッセージ翻訳における変化を解析することができる。
17. 組換え DNA 植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同定・検出する方法と、それらの生物学的関連ならびに食品の安全性に対する影響を評価する手法が含まれる。個別の試験で、起こりうる非意図的な影響を全て検出したりはヒトの健康に対するそれらの関性を確実に同定することはできないので、非意図的な影響の評価には多様なデータと情報が必要である。こうしたデータや情報は、総合的な検討を行うことにより、当該食品がヒトの健康に有害な影響を与える可能性が低いことを保証するものであるべきである。非意図的な影響の評価に際しては、商品化に向けての新種の選択にあたり育種家が一般的に注目している植物の作物学的・表現型特性を考慮する。育種家によるこのような注目は、非意図的な形質を示す植物に対する予備的なスクリーニングとなる。このようなスクリーニングを通過した新種には、セクション 4 および 5 に記述した安全性評価が課せられる。

食品安全性評価の枠組み

18. 組換え DNA 植物由来食品の安全性評価は、以下を含む関連要因に対応する段階的過程に従って実施する。
 - A) 組換え DNA 植物の概要
 - B) 宿主植物とその食品としての使用についての概要

- C) (遺伝子) 供与体の概要
 - D) 遺伝子組換えの概要
 - E) 遺伝子組換えの特徴の明示
 - F) 安全性評価
 - a) 発現物質 (非核酸物質)
 - b) 主要成分の組成分析
 - c) 代謝産物の評価
 - d) 食品加工
 - e) 栄養的修飾
 - G) その他の検討事項
19. 特定の場合には、製品の特徴によっては、検討中の製品に固有の問題点に対処するために、データ・情報を更に整備することが必要となる場合がある。
20. 安全性評価のためのデータの整備を目的とする試験は、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・実施すべきである。一次データは、要求があれば規制当局が利用できるようにすべきである。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すべきである。分析方法には全て感度が示されるべきである。
21. 安全性評価の最終目標は、利用できる最善の科学的知識に照らして、その食品が意図する用途に従って調理・使用・摂取された場合は有害とならないことを保証することである。こうした評価において期待される指標は、栄養成分含量や栄養価の変化が食事に及ぼす影響を考慮し、新規食品が既存の対応物と同様に安全であるかどうかに関する判定である。従って本質的には、安全性評価過程の結果は、リスク管理者が何らかの措置が必要かどうかを判断することができ、必要な場合には十分な情報を与えられた上で適切な決定を下すことができる方法で、検討中の製品を定義することである。

セクション 4—一般的検討事項

組換え DNA 植物の概要

22. 安全性評価の対象となる組換え DNA 植物に関する概要説明が必要である。この説明では、作物、対象となる形質転換、組換えの種類と目的を明らかにすべきである。また、安全性評価の対象となる食品の特質を理解する上で役立つものあるべきである。

宿主植物とその食品としての利用に関する概要

23. 宿主植物に関する包括的概要説明が必要である。以下のデータ・情報が必要とされるが、これに限定されない。
- A) 一般名または通称、学名、分類学上の分類
 - B) 育種を通じた栽培・開発の経緯
特に、ヒトの健康に有害影響を及ぼす可能性のある形質の特定
 - C) 既知の毒性またはアレルギー誘発性を含む安全性に関わる宿主植物の遺伝子型と表現型に関する情報
 - D) 食品として安全に消費されてきた履歴
24. 宿主植物だけでなく関連種や、宿主植物の遺伝的背景に大きく寄与した、またはその可能性のある植物に関しても表現型情報を示すべきである。
25. 使用歴には、その植物が一般的にどのように栽培・輸送・保管されるのか、その植物を食料として安全なものとするために特殊な加工が必要か否か、その植物の食事における通常的な役割（例えば、植物のどの部分を食品原料として使用するか、その摂取が人口の内の特定の集団にとって重要なものか、それが食事に対してどのような重要な主要・微量栄養素を供給するか）に関する情報が含まれる場合がある。

（遺伝子）供与体についての概要

26. 供与体に関する情報及び、必要に応じてその他の関連する種についての情報も示すべきである。供与体または同一科の中の密接に関係する他の生物が、自然の状態では病原性や毒産生といった特徴を示すかどうか、ヒトの健康に影響を与える何らかの形質を有するかどうか（抗栄養素の存在など）を判断することが特に重要である。供与体についての概要には以下の事項が含まれるべきである。
- A) 通称または一般名
 - B) 学名
 - C) 分類学上の分類
 - D) 食品の安全性に関わる自然な状態でのその植物の歴史についての情報
 - E) 自然に存在する毒素、抗栄養素およびアレルゲンに関する情報
微生物については、病原性に関する追加情報および既知の病原体との関係
 - F) 過去および現在の食品としての使用に関する情報、食用以外の曝露経路（たとえば汚染物質として存在する可能性）

遺伝子組換えの概要

27. 宿主植物に伝達された可能性のあるすべての遺伝物質の同定を考慮し、植物に挿入された DNA の特徴付けを裏付けるデータを解析するために必要な情報を示すために、遺伝子組換えに関する十分な情報が提示されるべきである。
28. 形質転換過程の概要には、以下の事項が含まれるべきである。
 - A) 形質転換に使用した特定の方法に関する情報（たとえばアグロバクテリウム媒介転換）
 - B) 妥当な場合は、起源（植物、微生物、ウイルス、合成）、本質、その植物において期待される機能を等、植物の組換えに使用した DNA（たとえばヘルパープラスミドなど）に関する情報
 - C) 宿主生物の形質転換のための DNA の産生または加工に使用した生物（細菌など）など中間宿主生物
29. 以下をはじめとする導入 DNA に関する情報を提示すべきである。
 - A) マーカー遺伝子、DNA の機能に影響を及ぼす調整及びその他の要因を含み、すべての遺伝的構成成分の特徴評価
 - B) サイズと同定
 - C) 最終ベクター・構成体における配列の位置と方向
 - D) 機能

遺伝的組換えの特徴の明示

30. 組換え DNA 植物に由来する食品の組成と安全性に対する影響に関し、明確な理解に資するため、遺伝的組換えの分子的・生化学的特徴付けを包括的に行なう必要がある。
31. 植物ゲノムへの DNA 挿入に関する情報を提供すべきであり、これには以下の事項が含まれるべきである。
 - A) 挿入遺伝物質の特徴付けと説明
 - B) 挿入部位の数
 - C) 挿入物質および周辺領域のコピー数および配列データを含み、挿入の結果発現した物質を同定するために十分な、各挿入場所での挿入遺伝物質の構成。更に適切な場合は、食品に含まれる可能性のある新物質を同定するために、適宜転写や発現産物の解析などの情報も示す。
 - D) 挿入 DNA 内にあるか、融合タンパク質を生じる可能性のあるものを含めて隣接する植物ゲノム DNA の挿入によって生成したオープンリーディングフレーム（open reading frame）の同定

32. 組換え DNA 植物において発現した物質に関する情報は全て示すべきである。これには次の事項が含まれるべきである。
- A) 遺伝子産物（タンパク質や非翻訳 RNA など）
 - B) 遺伝子産物の機能
 - C) 新しい形質の表現型の説明
 - D) 植物中の発現遺伝子産物の発現量と部位、植物特に食用部位における代謝産物の量
 - E) 発現配列・遺伝子の機能が、特定の内在性の mRNA あるいはタンパク質の蓄積を変化させるものである場合、可能な範囲で標的遺伝子産物の量
33. さらに、以下を目的として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持されているかどうか、あるいは組み込みによって大幅な配列の転換が生じたか否かを示す。
 - B) 発現タンパク質のアミノ酸配列を意図的に修飾することによって、翻訳後の修飾に変化が生じたり、構造・機能に不可欠な部位に影響を与えるかどうかを示す。
 - C) 組換えによって意図された効果が達成されたかどうか、または全ての発現形質が発現され遺伝の法則に従って何世代かに渡って安定した状態で受け継がれていることを示す。表現型の特徴が直接計測できない場合は、挿入 DNA そのものの継承あるいは対応する RNA 発現について調べる必要がある場合もある。
 - D) 新たに発現した形質が、対応する遺伝子の発現を促進する関連した調節配列に一致した方法および量において、しかるべき組織内で期待通りに発現しているかどうかを示す。
 - E) 宿主植物内の 1 つまたは複数の遺伝子が、形質転換過程の影響を受けたことを示唆する根拠があるかどうかを示す。
 - F) 新規の融合タンパク質の本質および発現パターンを確認する。

安全性評価

発現物質（非核酸物質）

毒性評価

34. インビトロ核酸技術によって DNA の導入が可能になり、植物内で新規物質を合成することができるようになる。新物質は、組換え DNA 植物においては新規物質でも、タンパク質・脂肪・炭水化物・ビタミンなど食用植物の通常成分である場合もある。新物質には、導入 DNA の発現により生成した酵素の活性に由来する新代謝産物も含まれる場合がある。
35. 安全性評価では、新発現物質の化学的性質や機能を考慮に入れ、組換え DNA 植物の可食部分における物質濃度を変動や平均値を含めて特定すべきである。現在の、母集団中の小グループに対する食事由来の曝露とその影響を検討すべきである。

36. 供与体に存在する既知の毒素または抗栄養素を合成するコードを指定する遺伝子が、通常はそうした毒性または抗栄養的特性を発現しない組換え DNA 植物に伝達されていないことを立証する情報を示すべきである。供与体に関わる従来の食品加工技術は、抗栄養素または毒素を不活性化し、劣化させまたは排除する可能性があるため、組換え DNA 植物に供与植物とは異なる加工を施す場合は特に、これを保証することが重要である。
37. セクション 3 に示した理由により、当該物質または密接に関連する物質が機能と曝露に基づき食品において安全に消費されている場合は、従来の毒性学試験は必要ない場合がある。その他の場合は、新物質について適切な従来の毒性学またはその他の試験が必要な場合もある。
38. タンパク質の場合、潜在的な毒性に関する評価では、当該タンパク質と既知のタンパク質毒素や抗栄養素（プロテアーゼ阻害因子、レクチンなど）におけるアミノ酸配列類似性ならびに熱・加工安定性や適切な代表的な消化系モデルにおける分解に対する安定性に注目すべきである。食品に含まれるタンパク質がこれまで食品において安全に消費されてきたタンパク質と類似ではない場合は、分かっている範囲で植物の生物学的機能を考慮に入れて、適切な経口毒性試験³を実施する必要がある場合もある。
39. これまで食品において安全に消費されたことがない非タンパク物質の毒性は、植物中での当該物質の本質と生物学的機能および食事由来の曝露に基づき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、代謝物、毒性動態、亜慢性毒性、慢性毒性、発癌性、生殖・発生毒性に関する試験などが含まれる。
40. 安全性評価では、組換え DNA 植物に由来する新物質の分離または起源が異なる物質の合成や生成が必要な場合もあり、その際は物質が生化学的・構造的・機能的に組換え DNA 植物で生成されたものと同じであることを証明すべきである。

アレルギー誘発性の評価（タンパク質）

41. 挿入遺伝子に起因するタンパク質が食品に含まれる場合、いかなる場合もアレルギー誘発性を評価すべきである。新規発現タンパク質のアレルギー誘発性評価で用いる総合的かつ段階的な個別手法は、様々な基準を組み合わせ用いるべきである（1つの基準ではアレルギー誘発性の有無を十分に判断できないため）。パラグラフ 20 に示したように、データは科学的に信頼できる方法を用いて入手すべきである。検討すべき問題の詳細は本文書の添付資料に示した⁴。

³ 経口毒性試験に関するガイドラインとしては、「化学物質の試験に関する OECD ガイドライン」などが国際学会で作成されている。

⁴ 2001 年 FAO/WHO 合同専門家会議報告書には、いくつかの判断樹が引用されており、このガイドラインの添付資料の作成時に使用された。

42. 導入遺伝物質が小麦・ライ麦・大麦・オート麦その他の穀物に由来する場合は、組換え DNA 植物に由来する食品中に新たに発現したタンパク質に関して、グルテン過敏症腸疾患の誘出における役割について評価すべきである。
43. 一般に、アレルギー誘発性食品または過敏な個人に対してグルテン過敏性腸疾患を誘発することが明らかな食品からの遺伝子の伝達は、伝達された遺伝子がアレルゲンまたはグルテン過敏性腸疾患に関与するタンパク質を合成するコードを指定していないことが明記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

44. 組換え DNA 植物の主要成分⁵、特にその食品の代表的成分の濃度分析は、同じ条件下で栽培し収穫し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。期待された栽培条件下で成育した組換え DNA 植物との更なる比較を検討する必要がある場合もある（除草剤の利用など）。生物学的意義を判定するために、観察されるあらゆる相違点の統計学的有意性をパラメータの自然の変動範囲内で評価すべきである。この評価で使用する比較対象は、理想的には、ほぼ同一遺伝系親種であるべきである。実際には、それが常に実現可能であるわけではない。その場合はできる限り近い系統を選択すべきである。曝露評価も併せてこのような比較を必要に応じて行なう目的は、栄養学的に重要であるか、または食品の安全性に影響を与える可能性がある物質が、ヒトの健康に有害影響を及ぼすような方法で改変されていないことを実証するためである。
45. 試験実施施設の立地条件は、多様な植物が生育すると予想されるような環境であるべきである。試験実施施設は、この範囲全体で組成の特徴を正確に評価するのに十分な数が必要である。同様に、自然において様々な条件への曝露が適切に起きるのに十分な世代数にわたって試験を実施すべきである。環境の影響を最小限に抑え、作物の品種内で自然発生的に起こる遺伝子型の変化の影響を抑制するため、各試験施設は同一とすべきである。十分な数の植物をサンプリングし、十分な感度を備え主要成分の変化を特異的に検出する分析方法を用いるべきである。

代謝産物の評価

46. 組換え DNA 植物の中には、修飾によって食品中に新規のまたは量の変化した様々な代謝産物が生じるものもある。ヒトの健康に有害影響を及ぼす恐れのある食品における代謝産物の

⁵ 主要栄養素・抗栄養素は、栄養摂取全体にかなりの影響を与えうる特定食品の成分である。これらは主要成分（栄養素としては脂肪・タンパク質・炭水化物、抗栄養素としては酵素阻害因子）である場合も、非主要成分（無機質、ビタミン）である場合もある。主要毒素とは、毒性や濃度が健康に大きな影響を与えうる化合物（量が多い場合のジャガイモのソラニン、小麦のセレンウム）やアレルゲンなど植物に潜在的に含まれることがわかっている毒性学的に重要な化合物である。

蓄積の可能性を考慮すべきである。こうした植物の安全性評価では、食品中の残留物及び代謝産物の量の調査及び栄養学的変化に関する評価が必要となる。食品中で残留物または代謝産物の量の変化が認められた場合、このような代謝産物の安全性の確立のために、従来の手順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（食品に含まれる化学物質のヒトに対する安全性評価手順など）。

食品加工

47. 組換え DNA 植物由来の食品については、家庭での調理を含め食品加工の潜在的影響も検討すべきである。例えば、加工後に内因性毒素の熱安定性や重要な栄養素の生体利用率に変化が起きる可能性もある。従って、植物に由来する食品成分の製造における加工条件を示す情報を提供する必要がある。植物油であれば、抽出過程やその後の精製段階に関する情報を提供する必要がある。

栄養学的な修飾

48. 主要栄養素に起こりうる組成の変化に関する評価は、組換え DNA 植物すべてについて実施すべきであり、既に「主要成分の組成分析」の項で取り上げている。しかし、栄養の質や機能の意図的な改変を目的として修飾が行われた組換え DNA 植物由来食品については、変化の結果並びにこうした食品を供給することによって栄養素の摂取に変化を来す可能性があるかどうかを評価するために、更なる栄養評価を実施すべきである。
49. 食品およびその派生物の使用と消費についての既知のパターンに関する情報は、組換え DNA 植物に由来する食品の想定される摂取量を概算するために使用すべきである。こうした食品の予測摂取量を用いて、通常の消費量と最大消費量の両者について改変された栄養特性の栄養学的な意味を評価すべきである。最も消費する可能性の高いものについての概算を基盤とすると、望ましくない栄養学的影響のあらゆる可能性も検出されるという確証が得られる。乳児・小児・妊産婦・授乳婦・高齢者・慢性疾患及び免疫系疾患を有する人など、特定の集団における生理学的特徴や代謝条件に注目すべきである。母集団中の小集団における栄養学的影響及び食事に関する必要性の解析に基づき、栄養学的評価が更に必要となる場合もある。修飾された栄養素がどの程度まで生体利用ができ、時間・加工・保存に対して安定であるかを確認することも重要である。
50. 穀物の栄養素量を変えるためにインビトロ核酸技術を含む植物育種技術が利用された場合、栄養上の側面に 2 通りの広範な変化が生じる可能性がある。植物成分に意図的に修飾を施した場合、植物製品の栄養素上の特性を全体的に変える可能性があり、この変化は食品を消費する個人の栄養状態に影響を与える可能性がある。予期しない栄養上の変化も同じ影響を及ぼす可能性がある。組換え DNA 植物成分の安全性が個別に評価された場合であっても、こ

の変化が栄養素の全体的な特性に与える影響を検討すべきである。

51. 修飾の結果、植物油などのように、既存の対応物と組成が大幅に異なる食品が生じた場合、その食品の栄養学的影響を評価するための適当な比較対象として、通常食品または食品成分（栄養組成が組換え DNA 植物に由来する食品により近い食品または食品成分）追加して用いることが適当な場合もある。
52. 食品消費パターンは地理的・文化的要因によって異なるため、特定食品の栄養学的変化がある地域や文化圏において他の場合より重大な影響をもたらす可能性がある。ある集団ではいくつかの食用植物が特定栄養素の主要摂取源となっている。栄養素とその影響を受ける集団を明らかにすべきである。
53. 食品によっては追加試験が必要な場合がある。例えば、栄養素の生体利用率の変化が予想される場合や、組成が従来食品とは異なる場合は、組換え DNA 植物由来食品について動物給餌試験が当然必要となるであろう。また、健康増進を目的とする食品では、特定の栄養学的・毒性学的試験またはその他の適切な試験が必要な場合もある。食品の特徴付けの結果、利用できるデータが総合的な安全性評価の実施には不十分であることが分かった場合は、適切に計画され、丸ごとの食品を対象とした動物試験が必要となる場合もある。

セクション 5—その他の検討事項

ヒトの健康に重大な意味を持つ物質が蓄積する可能性

54. 組換え DNA 植物が、残留農薬、改変された当該残留物質の代謝産物、毒性代謝産物、汚染物質、その他ヒトの健康に影響を与える恐れのある物質を間接的に蓄積させる可能性を生じる形質（除草剤耐性など）を示す場合もある。安全性評価ではこの蓄積の可能性を考慮すべきである。こうした化合物の安全性を確立するための従来の手順（化学物質のヒトに対する安全性の評価過程など）を適用すべきである。

抗生物質耐性マーカー遺伝子の使用

55. 組換え DNA 植物の今後の開発においては、食品に抗生物質耐性マーカー遺伝子を生じることのない別の形質転換技術を利用でき安全であることが分かっているならば、これを用いるべきである。
56. 植物やそれに由来する食品から腸内微生物やヒト細胞への遺伝子伝達は、多くの複雑で偶発的な事象が連続的に発生する必要があるため、発生の可能性はごくわずかであると考えられ

るが、可能性を完全に排除することはできない⁶。

57. 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おいては、以下の点を検討すべきである。
- A) 問題の抗生物質の臨床学的および獣医学的利用とその重要性
(抗生物質には、ある種の臨床状態の治療にのみ利用できるものもある(特定のブドウ球菌感染症の治療に使用するバンコマイシンなど)。このような抗生物質に対する耐性をコード化しているマーカー遺伝子を、組換え DNA 植物において使用すべきではない。)
 - B) 抗生物質耐性マーカー遺伝子によってコード化されている酵素またはタンパク質が食品中に存在することによって、経口投与された抗生物質の治療効果が低減するか否か
(この評価において、抗生物質の服用量、中性またはアルカリ性の胃の状態などの消化条件に曝された後食品中に残存する可能性のある酵素量、酵素活性に必要な酵素補因子(ATP など)の必要性、食品中の当該因子の推定濃度などを考慮に入れて、食品中の酵素の存在によって、経口投与された抗生物質量がどの程度減少する可能性があるのかを推定すべきである)
 - 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
58. データや情報の評価の結果、抗生物質耐性マーカー遺伝子または遺伝子産物の存在がヒトの健康にリスクを呈することが示唆された場合、このマーカー遺伝子または遺伝子産物が食品中に存在すべきではない。臨床的に使用される抗生物質に対する耐性をコード化した抗生物質耐性遺伝子を食品製造で用いる場合も、これが食品中に存在すべきではない。

安全性評価の検討

59. 安全性評価の目標は、栄養量や栄養価の変化が食事に及ぼす影響を考慮に入れ、新規食品が既存の対応物と同様に安全であるかどうかを判定することである。しかし、安全性評価は元の安全性評価の判定に疑問を投じるような新たな科学的情報に照らして行なうべきである。

⁶天然に存在する細菌であって、抗生物質耐性を有するものが高濃度で存在する場合、こうした細菌がこの耐性をその他の細菌に伝達する可能性は、摂取した食品と細菌間での伝達の可能性より高い。

**組換え DNA 植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン案の
アレルギー誘発性評価に関する添付資料案**

（規格作成手続きステップ 5 / 8 に進行）

セクション 1—はじめに

1. 組換え DNA 植物で新たに発現したタンパク質¹であって最終食品に含まれる可能性があるものはいずれも、アレルギー誘発性について評価すべきである。その際、新たに発現したタンパク質は特定個人が既に感受性を持つ可能性があるかどうか、食品供給において新しいタンパク質がある個人においてアレルギー反応を引き起こす可能性が高いかどうかを考慮すべきである。
2. 現在、新たに発現したタンパク質のヒトへのアレルギー反応の予測において信頼できる決定的試験はないため、下記に示すような総合的かつ段階的な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様勧告されている。単一の判断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・データに由来する根拠を考慮している。
3. 評価指標は、タンパク質の食品アレルギーである可能性についての判定である。

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評価における第 1 段階は、導入タンパク質の供給源、当該タンパク質と既知のアレルゲンのアミノ酸配列における有意な類似性、構造的な特性を調査することである。これには酵素分解に対する感受性、熱安定性、酸・酵素処理などが含まれるが、これに限定されない。
5. 単一の試験だけ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徴を明らかにするための第 1 段階は、新たに発現したタンパク質と既に確立されているアレルゲンにおけるアミノ酸配列及び特定の物理化学的性質について、根

¹ この評価方法は、新たに発現したタンパク質にグルテン感受性またはその他の腸疾患の誘発能があるかどうかを評価するために適用することはできない。腸疾患の問題は既に、「組換え DNA 植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン案」の paragraph 42 「アレルギー誘発性の評価（タンパク質）」で扱っている。またこの方法は、低アレルギー誘発性を目的とし遺伝子産物が抑制されている場合は食品の評価に適用することはできない。

拠を重視して比較することである。このためには、新たに発現したタンパク質を組換え DNA 植物から分離しまたは別の供給源からその物質を合成・製造する必要がある。この際、対象とする物質が組換え DNA 植物で生成されるものと構造的・機能的・生化学的に同等であることを示すべきである。宿主が異なることにより起こりうる翻訳後修飾が発生し（真核系と原核系）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注意を払うべきである。

6. タンパク質の供給源に関してはアレルギー反応を誘発することが知られているかどうかを明らかにすることが重要である。既知のアレルギー誘発性物質に由来する遺伝子は、科学的根拠によりそうでない旨が実証されない限り、アレルゲンをコード化していると仮定すべきである。

セクション 3—最初の評価

セクション 3.1—タンパク質の供給源

7. 組換え DNA 植物由来食品の安全性を裏付けるデータの一部として、供与体に関するアレルギー誘発性に関する情報は全て示すべきである。これにより、遺伝子のアレルギー誘発性供給源は、IgE 媒介性経口または呼吸性・接触性アレルギーの合理的根拠が入手できる供与体として定義されるであろう。導入タンパク質の供給源についての情報が得られれば、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が明らかになる。これには、スクリーニングを目的とする血清の利用可能性、アレルギー反応の種類・程度・頻度の記載、構造的な特徴及びアミノ酸配列、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・免疫学的特性（適宜）が含まれる。

セクション 3.2—アミノ酸配列相同

8. 配列相同比較の目的は、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似ているかを評価することである。この情報は、恐らくこのタンパク質がアレルギー誘発性を有するかどうかを示唆することになる。配列相同の調査は、新たに発現した全てのタンパク質の構造を全ての既知のアレルゲンと比較して行う必要がある。FASTA または BLASTP など様々なアルゴリズム（段階的手法）を用いて検査を行い、包括的な構造的類似性を予測すべきである。直線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、段階的な連続する同一のアミノ酸部分の検査などの方法を実施する場合もある。連続アミノ酸検査の規模は、偽陰性または偽陽性結果が生じる可能性を最低限に抑えるために科学的正当性に基づくべきである²。生物学的に意味のある結果を得るため、検証済みの調査・評価手法を用いるべ

² 2001 年 FAO/WHO 会議は検査で使用する同一アミノ酸部分を 8 から 6 に減らすことを示唆したと受け止められている。段階的比較で用いるペプチド配列が少なければ少ないほど偽陽性となる可能性が高い。逆に、用いるペプチド配列が多ければ多いほど偽陰性の可能性が高くなり、比較の有効性が下がる。

きである。

9. 80 以上のアミノ酸部分で 35%以上の同一性 (2001 年 FAO/WHO) が認められるか、またはその他の科学的に正当な基準がある場合は、新たに発現したタンパク質と既知のアレルゲンの間の IgE 交差反応の可能性を考慮すべきである。個別の科学的評価を可能にするため、新たに発現したタンパク質と既知のアレルゲンの間の配列相同比較から得られた情報はすべて報告すべきである。
10. 配列相同研究にはある種の限界がある。特に、比較においては一般に利用できるデータベースと科学文献に掲げる既知のアレルゲンの配列に限定される。IgE 抗体と特異的に結合可能な非連続エピトープの検出においてもその比較能力に限界がある。
11. 配列相同検査でマイナスの結果が出ると、新たに発現したタンパク質は既知のアレルゲンではなく、既知のアレルゲンに対する交差反応性が低いことがわかる。有意な配列相同がないことを示す結果が得られた場合は、新たに発現したタンパク質のアレルギー誘発性評価においてこの方法でまとめたその他のデータと合わせて考慮すべきである。必要に応じ、更なる研究を実施すべきである (セクション 4.5 参照)。配列相同検査でプラスの結果がでた場合、新たに発現したタンパク質はアレルギー誘発性である可能性が高いことを示す。この製品をさらに検討する必要がある場合は、同定されたアレルギー誘発性供給源に対して感作された個人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おいて、ペプシン消化に対する耐性が認められており、ペプシン耐性とアレルギー誘発性には相関関係がある³。従って、適切な条件下でペプシンが存在する場合に分解に対するタンパク質の耐性が認められれば、新たに発現したタンパク質がアレルギー誘発性である可能性を調べるためにさらに分析を行うべきである。整合性があり十分に検証されたペプシン分解プロトコールが確立されれば、この方法の有効性が高まる可能性がある。しかし、ペプシン耐性がない場合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を排除することにはならないことを考慮すべきである。
13. ペプシン耐性プロトコールは強く推奨されるが、他の酵素感受性プロトコールがあることも認識されている。正当性が示されれば、別のプロトコールを用いてもよい⁴。

³ 相関関係の確立において米薬局方 (1995 年) に概説する方法を用いた (Astwood 他、1996 年)。

⁴ 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 合同専門家会議報告書 (2001 年) : セクション 6.4 「ペプシン耐性」。

セクション 4—特定血清スクリーニング

14. アレルギー誘発性である、または既知のアレルゲンとの配列相同が明らかな供給源に由来するタンパク質については、血清が利用できる場合は免疫学的検査における試験を実施すべきである。当該のタンパク質の供給源に対するアレルギーが臨床的に検証された個人の血清を用いて、インビトロアッセイにおいてタンパク質の IgE クラス抗体との特異的結合を調べることができる。この試験において重要な問題は、十分な数の個人からヒト血清が得られるかどうかである⁵。さらに、血清の質とアッセイ手順を標準化して有効な試験結果を出す必要がある。供給源のアレルギー誘発性が不明で、既知のアレルゲンに対する配列相同を示さないタンパク質については、パラグラフ 17 に示したように標的血清スクリーニングが利用できる場合は、これを考慮することができる。
15. 既知のアレルギー誘発性供給源に由来する新たに発現したタンパク質の場合、インビトロの免疫学的検査における陰性結果だけでは十分ではないと考えられる場合があり、皮膚テストやエクスピボプロトコールなど補足的試験を促すべきである⁶。こうした試験における陽性結果はアレルゲンの可能性を示す。

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に対する絶対的曝露と、関連する食品加工の影響は、ヒトの健康に対するリスクの可能性に関する総合的な結論に影響を与える。このため、適用される加工の種類や最終食品中のタンパク質の存在に対する影響を判断する上で、対象食品の本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の新たに発現したタンパク質のアレルギー誘発性評価においてその他の方法や手段も考慮することができる。こうした方法は科学的な信頼が得られるものであるべきである。これには、標的血清スクリーニング（広範な関連領域の食品に対するアレルギー反応が臨床的に認証されている患者の血清における IgE 結合の評価）、国際血清バンクの開発、動物モデルの使用、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わる構造的モチーフの研究などが含まれる。

⁵ 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 合同会議（2001 年 1 月 22~25 日、イタリア・ローマ）の合同報告書によれば、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ことを 99% 確実にするためには最低 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じ確実性を期すためには最低 24 の関連血清が必要である。これだけの量の血清は試験のためには利用できないことが認識されている。

⁶ エクスピボ過程とは、アレルギー患者の細胞・組織培養を用いたアレルギー誘発性試験とされている（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 合同専門家会議の報告書）。