

付属文書Ⅲ

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案
(手続きステップ 3/4)

セクション 1 — 適用範囲

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分析に関する原則を支持するものである。本ガイドラインでは、食品として安全に使用されてきた歴史があり、かつ新規形質または改変された形質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動物から成る、またはそれに由来する食品の安全性と栄養学的側面を扱う。

2. ヒト用に、特に食用に用いる動物の開発や飼育、使用は、食品安全性の枠を超えた様々な問題を提起する。そういった問題の正当性や重要性を損なうことのないよう、あるいは食用動物の開発に用いられる組換え DNA 技術がそうした問題に及ぼす影響について予断を許さないよう、本ガイドラインでは食品安全性と栄養学的問題のみを扱う。したがって、以下の点については扱わないものとする。

- 動物の福祉
- 倫理的・道徳的・社会経済的側面
- 食品製造に使用する組換え DNA 動物の環境への放出に関する環境リスク
- 飼料として使用する組換え DNA 動物の安全性、または組換え DNA 動物・植物・微生物由来飼料を投与した動物の安全性

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、その由来の如何に関わらず、食品に関わる全てのリスクを完全に明らかにするべく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の安全性試験の手法を用いた場合有害とみなされるであろう物質が含まれている。したがって、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、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 動物を含む新しい動物株由来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たな危害や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入る。安全性評価によって、新たな危害または改変された危害や、栄養学的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われる。

6. 消費者の健康に対する影響の市販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場合の、組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関する推奨アプローチについて述べ、こうした評価の実施に汎用可能なデータと情報を明示している¹。組換えDNA動物由来食品の安全性評価の際には、以下に示すすべての事柄を考慮に入れたアプローチが必要である。

- A) 組換えDNA構成体とその発現産物の性質
- B) 組換えDNA動物の健康状態
- C) 組換えDNA動物から作られた食品の組成（主要栄養素を含む）

本ガイドラインは組換えDNA動物由来食品を対象としたものであるが、記述されているアプローチは一般的に、他の技術による変更を加えた動物由来食品にも適用可能である。

8. 多種多様な動物（哺乳類、鳥類、魚類、貝類など）が食品として、また食品製造に利用されており、ときには*in vitro* 核酸技術による改変も行われている。その遺伝的多様性や飼養管理、飼育・採取条件の複合的な影響を考えると、食品安全性評価は、本ガイドラインに示す枠組みに沿って個別に検討することが必要である。

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）及び細胞または細胞小器官への核酸の直接挿入を含む*in vitro* 核酸技術により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既知の歴史をもち、組換えDNA動物ラインの元になった動物品種、及び最終的に食品として使用される動物及び／またはかかる動物に由来する食品の生産に用いられる交配相手²。

¹ 組換えDNA動物由来食品の安全性評価のアプローチが最初に議論されたのは、1991年のバイオテクノロジー応用食品の安全性評価戦略に関するFAO/WHO合同専門家会議である。2003年の遺伝子組換え動物（魚類を含む）由来食品の安全性評価に関するFAO/WHO合同専門家会議で、推奨アプローチの詳細な検討が行われた。

² モダン・バイオテクノロジー応用食品は、当分の間、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。

セクション 3 — 食品の安全性評価の説明

10. これまでは、従来の繁殖飼育動物や野生種から得た動物に由来する食品について、市販前に詳細な化学的・毒性学的・栄養学的評価が体系的に行われることはなかった。したがって、育種家たちによって新品種の動物について表現型に係わる特徴に関し評価が行われているが、このような食品は、実験動物を用いた妥当性検証済みの毒性試験も含め、食品添加物や汚染物質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されてはいない。むしろ、所定の許容範囲内の健康状態にある動物に由来する食品は、ヒトが消費するのに適していると一般にみなされている。

11. 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ける主要要素である。ただし、ほとんどの場合、被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もなく、それに対するヒトの曝露は一般的に低い。したがって、ヒトに対して重大かつ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実験動物に投与することは比較的簡単である。この方法では、ほとんどの場合、有害な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が可能である。

12. 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、実験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程度でしかない。さらに、食品に関する動物試験の実施にあたり、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。したがって、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明確にするの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、適切にデザイン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ひとつの事項は、有意義な情報を生み出す可能性が低い場合に、実験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。

13. 丸ごとの食品に従来の毒性試験及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 動物を含む動物由来食品の安全性評価には、丸ごとの食品の安全性評価に関する経験に基づき、一層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、動物あるいは動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。

14. 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点及び相違点の同定に用いる³⁴。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 動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から検討できるようにするものである。

非意図的な影響

15. 確認済みの DNA 配列の挿入により動物に特定の形質（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改変される場合がある（非意図的な影響）。非意図的な影響が発生する可能性は、*in vitro* 核酸技術の使用に限ったことではなく、従来の育種においても、また、繁殖促進に用いられる現行の技術によっても発生しうる一般的な現象である。非意図的な影響は、動物の健全性または動物由来食品の安全性の観点から、有害な場合もあれば有益な場合もあり、また中立的な場合もある。組換え DNA 動物における非意図的な影響は、DNA 配列の挿入により生じることもあれば、組換え後の従来の育種を通じて生じることもある。安全性評価には、組換え DNA 動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抑えるためのデータ及び情報が含まれるべきである。

16. 動物ゲノムへ 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。さらに、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。

17. *in vitro* 核酸技術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、挿入された形質及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。時とともに動物ゲノムに関する知識は増大しており、*in vitro* 核酸技術が一般に浸透するにつれ、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。例えば、相同組換えが適切に行われれば正確な遺伝子導入が可能となり、無作為な組込みによる非意図的な影響の発現が減少する可能性がある。また、分子生物学的・生化学的技術を利用して、非意図的な影響を招く可能性のある遺伝子転写及びメッセージ翻訳における変化を解析することができ

³ 2000年FAO/WHO合同専門家会議報告書（Document WHO/SDE/PHE/FOS/00.6、WHO、ジュネーブ、2000）に述べられている実質的同等性の概念。

⁴ 実質的同等性の概念については、2003年の遺伝子組換え動物（魚類を含む）由来食品の安全性評価に関するFAO/WHO合同専門家会議において、比較安全性評価の流れの中で詳細な検討が行われた。

る。これらは、いずれも個々の場合に依りて検討することが必要である。

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、また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及ぼす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、家畜の新種開発や改良の過程で育種家が一般的に管理している動物の表現型特性を考慮する。こうした評価は、非意図的な形質を発現する組換え DNA 動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組換え DNA 動物には、セクション 4 及び 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

19. 安全性評価は、以下のような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 動物の概要
- B) 改変前のレシピエント動物⁵とその食品や食品製造への利用に関する説明
- C) 導入された組換え DNA のドナー生物など出所に関する説明
- D) 組換え DNA 導入に用いた構成体を含む遺伝子組換えに関する説明
- E) もとになる組換え DNA 動物^{6,7}の作出方法及び最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物の生産過程に関する説明
- F) 最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物における遺伝子改変の特徴の明示
- 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. 食品の貯蔵及び加工
 - e. 意図した栄養改変
- H) その他の検討事項

20. 場合によっては、審査対象となる製品に固有の問題点に対処するために、当該食品の特徴についてさらに詳細なデータや情報が必要になる場合がある。

21. 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

⁵ 代理母体と混同しないこと。

⁶ 組換え DNA 構成体の導入により作出された最初の動物。

⁷ 「ファウンダー(founder animal)」とも呼ばれる。

則に従うとともに、必要に応じ、GLPに従ってデザイン・実施すべきである。一次データは、要請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、適切な統計学的手法を用いて解析すべきである。分析方法は文書にして示すべきである⁸。

22. 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。安全性評価では、免疫不全患者や乳児、高齢者、食物過敏性を有する人々を含む母集団全体の健康を扱うべきである。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。したがって、本質的には、安全性評価過程の結果は、リスク管理者が消費者の健康を守るために何らかの対策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 動物の概要

23. 安全性評価の対象となる組換え DNA 動物に関する概要説明が必要である。この説明では、導入された組換え DNA、レシピエント動物への導入方法、最終的に食品や食品製造に利用される組換え DNA 動物、さらに遺伝子組換えの目的を明らかにすべきである。もともとなる生物原料に起因する、あるいは製造時の病原性成分（伝達性海綿状脳症の原因因子、その他の感染症など）導入の潜在的リスクも考慮すべきである。こうした説明は、安全性評価の対象となる食品の性質や種類を理解するのに十分役立つものでなければならない。

改変前のレシピエント動物とその食品や食品製造への利用に関する説明

24. 改変前のレシピエント動物に関する包括的な説明が必要である。以下のデータ及び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) 育種を通じた開発の経緯、特にヒトの健康に有害な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、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など、安全性に関わる当該動物の遺伝子型と表現型に関する情報
- D) 飼料や運動、飼育環境が食品に及ぼす影響についての情報

⁸ コーデックス委員会手続きマニュアルの分析方法選択の一般的基準（付属文書）を参照。

E) 食品または食品製造用として、安全に利用されてきた歴史

25. 改変前のレシピエント動物だけでなく、関連系統や、改変前のレシピエント動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動物についても、表現型情報を適宜示すべきである。

26. 使用歴には、当該動物の育種・飼育方法、食品入手方法（捕獲、屠畜、搾乳など）、及びそれら食品が消費者の手に渡るまでの条件（貯蔵、輸送、加工など）に関する情報が含まれる。さらに、その摂取が人口のうちの特定の集団にとってどの程度重要なものか、それが食事にどのような重要な主要・微量栄養素を添加するかについても検討する必要がある。

導入された組換え DNA のドナー生物など出所に関する説明

27. 以下の情報を提示するものとする。

A) 組換え DNA が合成されたものであり、既知の天然物に由来しないか否か

B) 他の生物に由来する場合：

- i. その生物の一般名または通称
- ii. 学名
- iii. 分類学上の分類
- iv. 食品の安全性に関わる自然な状態でのその生物の歴史に関する情報
- v. 自然に存在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、（ヒトまたは当該動物に対する）病原性に関する追加情報及び既知のヒトもしくは動物病原体との関係
- vii. 動物またはウイルス由来の供与体については、使用した原材料（培養細胞など）及びその由来に関する情報
- viii. 過去及び現在の食品としての使用に関する情報、ならびに意図した食品利用以外の曝露経路（例えば汚染物質として存在する可能性）

特に重要なのは、組換え DNA 配列が病原性や毒素産生をもたらすか否か、ヒトの健康に影響を及ぼす他の形質（アレルギー誘発性など）を有するか否かを明らかにすることである。

組換え DNA 導入に用いた構成体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伝達された可能性のある全ての遺伝物質の同定を可能にし、最終的な食品用もしくは食品製造用の組換え DNA 動物に挿入された DNA について、その特徴の裏付けとなるデータ解析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。

29. レシピエント動物に組換え DNA を導入し、組み込む（該当する場合）過程の説明に

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
- B) 起源、特質、当該動物に期待される機能など、当該動物の遺伝子組換えに使用した DNA (パッケージングベクター用の蛋白質をコードする遺伝子など) に関する情報 (適宜)
 - 1. ウイルスベクターまたは既知の人畜共通病原体を使用している場合には、その自然宿主、標的臓器、伝播様式、病原性及び内因性・外因性病原体による組換えの可能性に関する情報
- C) もとになる組換え DNA 動物作出用の DNA の産生または加工に用いた生物 (細菌など) などの中間宿主生物

30. 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) 組換え DNA が合成されたものであり、既知の天然物に由来しない場合には、その DNA の一次配列
- B) マーカー遺伝子、当該 DNA の発現と機能に影響を及ぼす調節要因やその他の要因など、全ての遺伝的構成成分の特徴づけ
- C) サイズと同定
- D) 最終ベクター／構成体における配列の位置と方向
- E) 機能

もとになる組換え DNA 動物の作出方法及び最終的に食品や食品製造に用いる組換え DNA 動物の生産過程に関する説明

31. もとになる組換え DNA 動物を得るために用いた組換え DNA 導入の各種技術及び処理方法に関する情報を提示すべきである。考えられる技術としては、配偶子の形質転換、初期胚のマイクロインジェクション、トランスジェニック細胞の核移植などがある。

32. どのようにして遺伝性が獲得されるか (モザイク動物の育種により真の生殖細胞遺伝的な挿入を実現するなど) の説明など、遺伝性を実証するのに用いた方法について記述すべきである。

33. 一般に、もとになる組換え DNA 動物は食品や食品製造への利用を意図していないが、こうした動物の作出方法を知っておくことは、危害の同定に役立つと考えられる。

34. もとになる組換え DNA 動物から最終的に食品や食品製造に用いる動物をどのようにして作出するのか、その方法に関する情報を提示する必要がある。こうした情報には、遺伝子型及び表現型を含む種畜や代理母体に関する情報、飼養管理、飼育・採取条件に関する情報を適宜含めるべきである。

35. もとになる組換え DNA 動物から作出された最終的に食品や食品製造に用いられる動物 (種畜、代理母体など) に由来する食品の使用の歴史には、その動物の育種・飼育方法、

食品の入手方法（捕獲、屠畜、搾乳など）及びそれら食品が消費者の手に渡るまでの条件（貯蔵、輸送、加工など）に関する情報が含まれる可能性がある。

最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物における遺伝子改変の特徴の明示

36. 組換え DNA 動物由来食品の組成及び安全性に及ぼす影響について明確に理解するためには、当該の遺伝子改変の分子的・生化学的特徴を包括的に示すことが必要である。

37. 動物ゲノムへの 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づけと説明。これには、使用した構成体材料の可動性または組換えの可能性に関する分析を含める必要がある。
- B) 挿入部位の数
- C) 挿入物質及び周辺領域のコピー数及び配列データを含め、挿入の結果発現した物質を同定するのに十分な、各挿入部位における挿入遺伝物質の構成。あるいは、科学的により適切な場合には、食品に含まれる可能性のある新規物質を同定するために、転写産物や発現産物の解析などの情報を示す。
- D) 融合タンパク質を生じる可能性のあるものも含め、挿入 DNA 内のオープンリーディングフレーム、または隣接する動物ゲノム DNA の挿入により作られたオープンリーディングフレームの同定

38. 組換え DNA 動物内の新規発現物質に関する情報は全て示すべきである。これには以下の事項が含まれる。

- A) 遺伝子産物（タンパク質や非翻訳 RNA など）、または食品に含まれる可能性のある新規物質を同定するための、転写産物や発現産物の解析などの情報
- B) 遺伝子産物の機能
- C) 新規形質の表現型に関する説明
- D) 当該動物中の発現遺伝子産物の発現量と部位、ならびに食品中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在性 mRNA もしくはタンパク質の蓄積を変化させる場合には、標的遺伝子産物の量（可能な範囲で）

39. 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改変することによって、翻訳後の修飾に変化が生じたり、構造や機能に不可欠な部位に影響を与えるかどうかを示す。
- C) 改変により意図した効果が達成されたかどうか、また全ての発現形質が安定なものであり、予想した通りに発現しているかどうかを示す。その表現型の特徴が直

接計測できない場合は、挿入 DNA そのものの遺伝、または対応する RNA の発現を検証しなければならない場合もある。

- D) 新たな発現形質が、対応する遺伝子の発現を促進する関連の調節配列に従い適切なレベルで、所定の組織内で期待通りに発現しているかどうかを示す。
- E) 組換え DNA 動物内の 1 つまたは複数の遺伝子が、形質転換プロセスの影響を受けたことを示唆する証拠があるか否かを示す。
- F) 新規の融合タンパク質がある場合には、その特質と発現パターンを確認する。

最終的に食品や食品製造に用いられる組換え DNA 動物の安全性評価

組換え DNA 動物の健康状態

40. 植物の場合とは異なり、食料源として安全に使用されてきた歴史のある動物は、有毒物質をコードする遺伝子を含まないのが普通である。そのため、従来、既存の動物の健康状態が、その動物に由来する食品の安全性を示す有用な指標として用いられてきた。既知の許容範囲内の健康状態を示す動物のみをヒトの食用に供することは、安全な食品を確保するために必要不可欠なステップとなっており、今後もそのことに変わりはない。

41. 当該動物の健康状態の評価は、組換え DNA 動物由来食品の安全性を保証する上で必要不可欠なステップのひとつである。こうした評価を実施する際に重要なのは、組換え DNA 動物の健康状態と既存の適切な対応物の健康状態とを、生育段階を考慮に入れながら比較することである。

42. 評価には以下の項目を含めるべきである。

- A) 行動、成長と発達、全身の解剖学的所見、生殖機能を適宜含む、全身の健康及び能力の指標
- B) 臨床的・分析的パラメータを含む生理学的測定指標
- C) その他、種に特異的な検討事項（適宜）

発現物質（非核酸物質）

毒性または生物活性の評価

43. *in vitro* 核酸技術によって DNA の導入が可能になれば、組換え DNA 動物内で新規物質の合成が可能になる。新規物質は、タンパク質・脂肪・炭水化物・ビタミンなど動物由来食品の通常成分ではあるものの、当該の組換え DNA 動物においては新規物質であるという場合もある。また、新規物質には、導入 DNA の発現により生じた酵素活性に由来する新たな代謝産物が含まれる場合もある。

44. 組換え DNA 動物の健康状態を評価することで、発現物質の毒性及び生物活性に関する情報が得られる可能性があるという認識もあるが、一般には、こうした物質の評価を安全性評価に含めることが今なお期待されている。

45. 安全性評価では、新規発現物質の化学的性質や機能を考慮に入れ、組換え DNA 動物の可食部分やその他由来食品における物質濃度を変動や平均値も含めて明らかにすべきである。また、食品からの曝露の現況、母集団中の下位集団に対する影響についても検討すべきである。
46. ドナー生物中の既知の毒素または抗栄養素をコードする遺伝子がある場合には、通常そうした毒素や抗栄養素の特性を発現しない組換え DNA 動物にこれら遺伝子が伝達されないことを保証する情報を示すべきである。ドナー生物に関わる従来の食品加工技術により、抗栄養素や毒素が不活性化・分解・除去されている可能性があるため、組換え DNA 動物由来食品とドナー生物の加工処理が異なる場合はこうした保証が特に重要である。
47. 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、その機能と曝露状況から、これまで食品として安全に消費されている場合には、従来の毒性試験は必要ないとみなされる場合がある。一方で、新規物質について、従来行われている適切な毒性試験もしくは、その他の試験が必要な場合もある。
48. タンパク質の場合、潜在的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におけるアミノ酸配列の類似性、ならびに熱・加工安定性や所定の代表的な消化器系モデルにおける分解安定性に注目すべきである。食品中のタンパク質が、これまで食品として安全に消費されてきたタンパク質に類似していない場合には、分かる範囲で当該動物におけるその生物学的機能を考慮に入れながら、適切な経口毒性試験⁹を実施する必要があると考えられる。
49. これまで食品として安全に消費されたことのない非タンパク物質の毒性については、当該動物におけるその物質の特質と生物学的機能及び食品からの曝露状況に基づき、個別に評価を実施すべきである。実施すべき試験の種類としては、従来の毒学的アプローチに従い、代謝、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ある。
50. 新たに発現した生物活性物質の場合には、組換え DNA 動物の全般的な健康評価の一部として、それら物質の潜在的影響の有無を評価すべきである。また、こうした物質は、ヒトの体内で活性を発揮する可能性もある。したがって、食品からの曝露の可能性についても考慮し、消費後に当該物質が生物活性を生じるか否か、もし生じるとすれば、それがヒトに影響を及ぼす可能性について検討を行う必要がある。
51. 潜在的毒性の評価では、組換え DNA 動物由来の新規物質の分離や、起源が異なる同物質の合成や生成が必要な場合もあり、その際は、その物質が組換え DNA 動物で生成されたものと生化学的・構造的・機能的に同じであることを示すべきである。

⁹ 経口毒性試験に関するガイドラインとして、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。

アレルギー誘発性の評価（タンパク質）

52. 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には、いかなる場合もアレルギー誘発性の評価を行うべきである。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的アプローチは、様々な規準を組み合わせる必要がある（1つ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付属文書に示した¹⁰。

53. 一般的なアレルギー誘発性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をコードしていないことが実証され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¹¹、特にその食品の代表的成分の濃度分析は、同一条件下で繁殖し、飼育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。種（及び改変の性質）によっては、組換え DNA 動物に由来する製品と、2 通り以上の典型的な繁殖・飼育条件下で飼育した適切な従来の対応物に由来する製品との比較が必要な場合もある。当該パラメータの自然変動の範囲を考慮し、観察された差異の統計的有意性を調べることで、その生物学的意義を判断すべきである。ただし、認識しておかなければならないのは、特にある種の動物の場合、入手可能なサンプル数が限られており、また、例え同一条件下で繁殖・飼育しても個体間のばらつきが大きいことが多いという点である。理想的には、こうした評価に用いる比較対象は、畜舎及び繁殖・飼育条件、品種、年齢、性別、産次数、泌乳、あるいは産卵周期（適宜）を同じにすべきである。実際には、こうしたことが常に実現可能なわけではない。その場合は、できる限りそれに近い既存の対応物を選択すべきである。必要に応じて曝露評価も併せた、このような比較を行う目的は、栄養学的に重要な物質または食品安全性に影響を及ぼす可能性のある物質が、ヒトの健康に有害な影響を及ぼすような改変を受けていないことを実証するためである。

食品の貯蔵及び加工

55. 組換え DNA 動物由来食品については、家庭での調理を含め、食品加工の潜在的影響

¹⁰ 2001 年 FAO/WHO 合同専門家会議報告書には、いくつかのディシジョンツリーが引用されており、本ガイドラインの付属文書の作成時にも使用された。

¹¹ 主要栄養素とは、食事全体にかなりの影響を与える特定の食品成分である。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、抗栄養素としての酵素阻害因子）の場合も、微量成分（無機質、ビタミン）の場合もある。主要毒素とは、その毒性や濃度が健康に重大な影響を与える化合物やアレルゲンなど、当該生物内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を指す。動物の場合には、体内に毒素が存在することは稀であっても、アレルゲンは一部の種に一般的に存在すると考えられる。

も考慮すべきである。例えば、加工後に毒素の熱安定性や重要な栄養素のバイオアベイラビリティに変化が生じる可能性もある。したがって、動物に由来する食品成分を製造する際の加工条件に関する情報を提示すべきである。

56. 改変が、貯蔵や賞味期限の変更を意図して行われる場合には、当該の改変が食品安全性及び／または栄養面の質に及ぼす影響を評価すべきである。

意図した栄養学的改変

57. 主要栄養素に起こりうる組成変化の評価は、組換え DNA 動物全てについて実施すべきであり、既に「主要成分の組成分析」の項でも取り上げている。しかし、栄養の質や機能性を意図的に変化させるために改変が行われた組換え DNA 動物由来食品については、変化の結果、なら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きたす可能性があるかどうかを評価するために、さらなる栄養評価を実施すべきである。

58. 食品及びその派生物の使用と消費をめぐる既知のパターンに関する情報は、組換え DNA 動物由来食品の想定される摂取量の概算に使用すべきである。こうした食品の予想摂取量に基づき、通常消費量と最大消費量の両者について、変化した栄養プロファイルの栄養学的意義を評価すべきである。考えられる最大消費量に基づき概算することで、あらゆる望ましくない栄養学的影響の潜在的可能性を確実に検出できる。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々など、特定の集団における生理学的特性や代謝要件に注目すべきである。母集団内の特定下位集団における栄養学的影響や食事面の必要性の分析に基づき、栄養学的評価がさらに必要となる場合もある。また、改変された栄養素のバイオアベイラビリティ、時間・加工・保存に伴う安定性の程度を確認することも重要である。

59. 動物由来食品の栄養素量を変えるために *in vitro* 核酸技術を含む動物育種技術が利用された場合、栄養プロファイルに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改変により、動物製品の栄養プロファイルが全体的に変化し、この変化が当該食品を消費する個人の栄養状態に影響を及ぼす可能性がある。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 動物成分の安全性を個別に評価した場合でも、この変化が全体的な栄養プロファイルに与える影響を検討すべきである。

60. 改変の結果、既存の対応物と組成が大幅に異なる食品が生じた場合には、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、通常食品または食品成分（栄養組成が組換え DNA 動物由来食品により近い食品または食品成分）を付加的に用いることが適切と考えられる。

61. 食物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、ある地域や文化圏では他の地域や文化圏よりも重大な影響をもたらすことがある。

集団によっては、一部の動物由来食品が特定栄養素の主要な摂取源となっていることから、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。

62. 食品によっては追加試験が必要な場合がある。例えば、栄養素のバイオアベイラビリティの変化が予想される場合や、組成が従来の食品とは異なる場合は、組換え DNA 動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他の適切な試験が必要な場合もある。当該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示された場合には、丸ごとの食品について、適切にデザインされ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もつ物質もしくは微生物の蓄積や分布が変化する可能性

63. 組換え DNA 動物が、生体異物（動物用医薬品の残留物、金属など）の蓄積や分布を変化させる可能性のある形質を示し、それによって食品安全性に影響が生じることもある。同様に、ヒト病原体のコロニー形成や病原体の排出により変化が生じたり、組換え DNA 動物内で、毒素産生生物と新たな共生が生じる可能性がある場合には、食品安全性に影響を及ぼすと考えられる。安全性評価の際には、こうした変化の可能性を考慮に入れるべきであり、このような変化が同定された場合には、安全性を実証する従来の手続きを用いて、ヒトの健康に及ぼす潜在的影響について検討すべきである。

抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用

64. 今後、組換え DNA 動物を開発するにあたって、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形質転換技術があり、その安全性が実証されているのであれば、そうした技術を用いるべきである。

65. 動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、可能性はごくわずかであると考えられている。しかし、こうした事象が生じる可能性を完全に排除することはできない¹²。

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及び獣医学的利用とその重要性

（ある種の抗生物質は、一部の臨床状態の唯一の治療薬である [ある種のブドウ球菌感染症の治療に用いられ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し

¹² 抗生物質耐性を有する天然の細菌が高濃度で存在する場合、こうした細菌がこの耐性を他の細菌に伝達する確率は、摂取した食品と細菌間の伝達の確率に比べて桁違いに高い。

ているマーカー遺伝子は、組換え DNA 動物に用いるべきではない。)

B) 抗生物質耐性マーカー遺伝子がコードする酵素またはタンパク質が食品中に存在することで、経口投与された抗生物質の治療効果が損なわれるか否か

(この評価では、抗生物質投与量、中性またはアルカリ性状態の胃など各種消化条件に曝露された食品中の残存酵素量、酵素活性に必要な酵素補因子 (ATP など) の必要性、食品中のこうした補因子の推定濃度などを考慮に入れ、経口摂取した抗生物質が、食品中の酵素の存在によりどの程度分解されるかを推定すべきである。)

C) 他のあらゆる発現遺伝子産物の場合と同様、当該遺伝子産物の安全性

67. 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その遺伝子産物の存在がヒトの健康にとってリスクとな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ることは認められない。臨床的に用いられる抗生物質への耐性をコードする抗生物質耐性遺伝子が食品製造に用いられている場合、この遺伝子が食品中に存在することは認められない。

安全性評価結果の検討

68. 安全性評価の目標は、栄養内容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か否かについて結論を得ることにある。ただし、安全性評価の結果は、元の安全性評価に関する結論に疑問を投じる新たな科学的情報に照らして検討すべきである。

付属文書：アレルギー誘発性に関する評価

セクション1—はじめに

1. 組換え DNA 動物で新たに発現したタンパク質¹³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ことを推奨する。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ゲン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 動物から分離、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 動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得る翻訳後修飾が発生し(真核生物系と原核生物系)、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していると仮定すべきである。

¹³ この評価方法は、低アレルギー誘発性のために遺伝子産物が抑制されている食品の評価には適用できない。

セクション 3 — 最初の評価

セクション 3.1 – タンパク質の由来

7. 組換え DNA 動物由来食品の安全性を裏づけるデータの一部として、ドナー生物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ドナー生物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 – アミノ酸配列の相同性

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¹⁴。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きである。

9. 80 個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学術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。

¹⁴ 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。

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他のデータと併せて考慮すべきである。必要に応じ、さら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出た場合、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¹⁵。したがって、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、さらに分析を行い、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¹⁶。

セクション 4 – 特定血清スクリーニング

14. 既知のアレルギー誘発性をもつ供給源に由来する、または既知のアレルゲンと相同な配列をもつ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よる試験を実施すべきである。当該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、*in vitro* 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¹⁷。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的血清スクリー

¹⁵ 相関関係の確立には、米薬局方（1995 年）に概説されている方法を用いた（Astwood 他、1996 年）。

¹⁶ 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」。

¹⁷ 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。

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、*in vitro* 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 *ex vivo* プロトコールなど補足的試験を促すべきである¹⁸。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への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及ぼす。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。

¹⁸ *ex vivo* による方法は、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）。