

高度精製添加物の安全評価書作成の手引き

I. 概要書

食品安全委員会の遺伝子組換え評価書は基本的に概要書部分の記載に基づいて作成される。

(1) 記載項目

1. 当該食品添加物の食品添加物としての概要
 - 1-1. 当該申請品目について
 - 1-2. 当該申請品目の用途
2. 当該食品添加物の製造方法の概要
 - 2-1. 生産菌株の作製目的
 - 2-2. 生産菌株の作製方法
 - (1) 生産株作成方法の概略
 - (2) 宿主
 - (3) ベクター
 - (4) 挿入遺伝子
 - (5) プロモーター
 - (6) 最終的に構築された生産菌株の概略
 - 2-3. 生産菌株を利用した当該食品添加物の製造方法
3. 申請品と現行品の品質の比較
 - 3-1. 食品添加物公定書規格分析結果
 - 3-2. 不純物プロファイル比較結果
 - 3-3. 残存タンパク質分析結果
 - 3-4. まとめ

(2) 記載内容、記載方法、注意事項

1. 当該食品添加物の食品添加物としての概要
 - 1-1. 当該申請品目について
 - 食品添加物公定書上の扱い（既存添加物、指定添加物）を記載する。
 - 化学構造（分子式、分子量）・組成、物理的・化学的性質及び品質を、公定書を正確に引用して記載する。
 - 1-2. 当該申請品目の用途
 - 食品添加物としての用途を記載。【評価書に記載される。】

2. 当該食品添加物の製造方法の概要

2-1. 生産菌株作製の目的

- 生産菌株の構築目的を、数行で簡潔に記載。【評価書の要約として引用される。】

2-2. 生産菌株作製の方法

- (1) 添付資料に詳細を記載するのでここでは簡潔な内容とする。
- 宿主等が過去に食品安全委員会の安全性評価を受けている場合にはその旨を記載する。
- (2) 遺伝子組換え技術を用いる直前の非組換え体株を記載する。
- (2)(4) 宿主、挿入遺伝子の供与体などの安全性を示すために、産業使用（工業生産等）の歴史や病原性の有無を記載する。
- 病原性や安全性についての引用情報としては、OECD における産業利用のためのガイドライン、国立感染症研究所の病原体等安全管理規程や日本細菌学会及び ATCC (American Type Culture Collection) 等に記載されたバイオセーフティーレベル、Bergey's Manual などがある。NITE や PMDA 提供の「第二種使用等拡散防止措置の確認申請手続きに係る資料の作成・提出」のマニュアルも参考にできる。
- 変異については、変異内容、目的、機能等を簡潔に記載する。
- 変異を加えた遺伝子については、「変異型遺伝子」と記載する。
- (5) プロモーターの由来を記載する。
- (6) 染色体上の内在性遺伝子のプロモーター置換や欠失を記載する。抗生物質耐性マーカーの有無を記載する。
- 過去に食品安全委員会で添加物の安全性確認がされている A 株を元に B 株を作製した場合には、A 株の作成方法を記載した後、同様に A 株から B 株の作成方法を記載する。

2-3. 生産菌株を利用した当該食品添加物の製造方法

- 製品までの製造方法の概略を記載する。
- 分かりやすいように、製造の概略を図示する。特に、菌体の除去工程を明示する。
- 殺菌する場合は、殺菌条件を記載する。
- 添加する原料等を記載する。
- 酸やアルカリを加える場合も記載する。

3. 申請品と現行品の品質の比較

- 申請品数ロットのデータを示す。

3-1. 食品添加物公定書規格分析結果

- 食品添加物公定書に記載された規格分析結果を記載し、公定規格を満たすと共に、公定規格において、申請品の品質が現行品と同等であることを示す。

- 対照とする現行品は、過去に安全性審査を受けて流通が認められた組換え技術を用いた食品添加物でも構わない。また、食品衛生法及び食品添加物公定書の要件を満たし、国内で市場に流通している食品添加物であれば、自社品である必要はない。

3-2. 不純物プロファイル比較結果

- 公定書の成分規格に加え、HPLC 等を用いた 2 種類以上の不純物分析の比較を記載する。例えば、アミノ酸であれば、アミノ酸分析、親水性 HPLC、疎水性 HPLC など。
- 分析条件、定量限界、検出限界を記載する。
- 現行品中の非有効成分の含有量が申請品で増加していないことを示す。

3-3. 残存タンパク質分析結果

- 申請品数ロットのデータを示す。分析法の概要、試験条件を記載する。
- 検出限界（1ppm）未満であることを示す。

3-4. まとめ

- 3-1～3-3により、申請品が、「附則」の要件を満たす旨を記載する。

II. 添付資料

1. 菌株作製方法に関する資料

(1) 記載項目

- 1 宿主について
- 2 ベクターについて
- 3 挿入遺伝子とその目的について
- 4 菌株の誘導過程について
- 5 変異遺伝子の塩基配列について

(2) 記載内容、記載方法、確認点、注意点

1 宿主について

- 遺伝子組換え（GM）技術を用いる直前の株を記載する。
- 学名（属名・種名、イタリック）、株名を記載する。2度目からは属名省略記載可。
- 野生株についても記載する。
- 学術上の記載に準じる。

2 ベクターについて

- 最終的に生産菌株に残存するベクター名を記載する。
- 一般的でないベクターについては詳細説明する。
- 薬剤耐性遺伝子等マーカー遺伝子について記載する。

3 挿入遺伝子とその目的について

- 挿入した遺伝子（遺伝子名、コードするタンパク質名等）を記載する。
- 変異が導入された遺伝子についても記載する。
- プロモーター（変異の導入も含む）の挿入についても記載する。
- わかりやすいよう箇条書きにする。
- 遺伝子、プロモーターの由来、挿入の目的、機能等を記載する。
- 供与体菌株の安全性について記載する。
- 変異については、その変異内容、目的、機能等を記載。構造遺伝子の変異については、全配列について別項で記載し、説明する。
- 機能、目的がわかりやすいように、基質（糖、原料等）から生産物（最終添加物等）までの経路図、代謝図を記載。挿入遺伝子産物等がどの段階で機能するか図示する。図中で遺伝子名、略号等を用いた場合は、その説明を記載する。

4 菌株の誘導過程について

- 宿主株から生産株までの挿入、変異、欠失等の全過程をフロー図で簡潔に記載する。
- 各過程に通し番号を付し、説明文中で番号を引用する。
- 欠失遺伝子について、遺伝子名、コードするタンパク質名、機能、欠失の目的等を記載する。
- 遺伝子やプロモーターの挿入、変異、欠失の方法を過程毎に説明する。図等を用いて、わかりやすく説明する。

5 変異遺伝子の塩基配列について

- 塩基配列と推定されるアミノ酸配列について記載する。
- それぞれ野生型との違いを説明する。
- それぞれの変異型と野生型の全配列を比較できるように記載する。
- 異なる配列がわかりやすいように記載する。

その他

- 安全性がすでに確認がされた A 株を宿主に B 株を作製した場合、A 株について 1～4 を記載し、その後に B 株について 2～4 を記載する。

2. 不純物プロファイルのクロマトグラム

記載内容、記載方法、確認点、注意点

- 概要本文に記載された各分析方法について、概要本文中で比較されたロットに対応する現行品と申請品のクロマトグラムを掲載する。
- 「ブランク」のクロマトグラムも掲載する。
- 縦軸、横軸の項目、単位を記載する。
- ロット番号を記載する。
- 「ブランク」に生じるピークは、その旨を記載する。

以上