

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令等の施行について

平成15年 4月 1日
14生 畜 第8598号

農林水産省生産局長
水 産 庁 長 官

改正 平成17年 5月20日17消安第1640号
平成18年 9月14日18消安第6944号
平成19年 4月 2日18消安第14358号
平成20年 4月 7日20消安第 20号
平成20年 6月18日20消安第2496号
平成24年11月28日24消安第3947号
平成26年12月16日26消安第3706号
令和 7年 6月20日 7消安第1573号

組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物については、これまで「組換え体利用飼料の安全性評価指針の制定について」（平成8年4月19日付け8畜B第585号農林水産事務次官依命通知）及び「組換え体利用飼料添加物の安全性評価指針の制定について」（平成8年5月17日付け8畜A第1147号農林水産事務次官依命通知）の規定により、その安全性に関する確認を行ってきたところである。

しかしながら、近年、組換えDNA技術を応用した作物等の開発及びその実用化が国際的に広がってきており、今後更に新しい作物等の開発が予想されることにかんがみ、安全性が確認されていない作物等が国内で飼料及び飼料添加物として流通しないよう、別添1のとおり、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令（平成14年農林水産省令第88号。以下「改正省令」という。）により安全性に関する確認を法令において義務付けるとともに、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の規定に基づき組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認の手続を定める件（平成14年11月26日付け農林水産省告示第1780号。以下「確認手続告示」という。）、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の規定に基づき組換えDNA技術によって得られた生物の混入基準を定める件（平成14年11月26日付け農林水産省告示第1781号。以下「混入基準告示」という。）並びに飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の規定に基づき組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の製造基準を定める件（平成14年11月26日付け農林水産省告示第1782号。以下「製造基準告示」という。）を制定し、安全性に関する確認の手続等を定めたところである。これに伴い、改正省令等の運用上の留意事項を下記のとおりとしたので、御了知の上、貴管下関係者に対する周知徹底につき御協力をお願いする。

なお、改正省令等の施行に伴い、「組換え体利用飼料の安全性評価指針の適用について」（平成8年4月19日付け8畜B第592号畜産局長、水産庁長官通知）及び「組換え体利用飼料添加物の安全性評価指針の適用について」（平成8年5月17日付け8畜A第1148号畜産局長、水産庁長官通知）は、廃止する。

記

1 安全性に関する確認の対象について

確認手続告示に基づく安全性に関する確認は、次に掲げるものを対象として行う。

- ① 組換えDNA技術によって得られた種子植物を含む飼料（以下「組換え種子植物」という。）
- ② 組換えDNA技術によって得られた微生物（細菌、酵母及び糸状菌をいう。以下同じ。）を含む飼料又は組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して製造された飼料であって、生きた当該微生物を含有しないもの（以下「組換え微生物飼料」という。）
- ③ 組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して製造された飼料添加物であって、当該微生物自体を含有しないもの（以下「組換え微生物利用飼料添加物」という。）

なお、その他のものの安全性に関する確認については、個別事例ごとに農林水産省に相談されたい。

既に改正省令に基づく安全性の確認を受けた組換え種子植物を用い、伝統的な育種の手法を用いて作出した品種（以下「後代交配種」という。）は、当該育種過程において組換えDNA技術を用いていないことから、新たな確認を義務付けられるものではないが、

- ① 組換えDNA技術により新たに獲得された性質が後代交配種においても変化していないこと。
- ② 亜種間での交配が行われていないこと。
- ③ 摂取量、使用部位、加工法等の変更がないこと。

を開発者等において確認することが望ましい。

なお、後代交配種に該当するか否かについて不明な点がある場合は、農林水産省に相談されたい。

2 安全性に関する確認の考え方について

(1) 安全に関する審査について

確認手続告示に基づく安全性に関する確認のための審査は、別添2の「組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の安全性審査基準」（以下「審査基準」という。）に基づいて行うものとする。

(2) 組換え種子植物

審査基準により審査が可能な組換え種子植物は、家畜への使用実績のある既存のものとの相違を十分に比較可能なものとする。

また、安全性に関する確認は、組換えDNA技術によって付与されることが期待されている性質、組換えDNA技術によって発生する影響及び発生の可能性等、組換えDNA技術を応用することに伴い発生するすべての事項について評価することにより行う。なお、

この場合において、当該種子植物の利用及び加工方法についても考慮する。また、飼料として利用される形態が非たん白質性の抽出物のみに限られる場合等には、そのことを考慮する。

(3) 組換え微生物飼料

審査基準により審査が可能な組換え微生物飼料は、原則として、食品又は飼料として利用された実績を有する非病原性の宿主に由来する組換え体を用いたものであって、かつ、既存の食品又は飼料との相違を十分に比較可能なものとする。

また、安全性に関する確認は、組換え体、組換え体が生産する生理活性物質、生産物中の常成分の変化その他組換えDNA技術を応用することに伴い発生するすべての事項について評価することにより行う。また、組換え微生物利用に伴う飼料の原材料及び製造方法の変更による影響、発酵過程における組換え体と飼料基質や飼料の細菌叢との相互作用、その結果もたらされる飼料成分の変化等についても考慮し、評価の必要性の有無について検討する。

なお、組換え微生物飼料は、製造方法が多岐にわたることから、一律の基準で評価することが困難な場合には、必要に応じて別途示す安全性審査の考え方に基づき評価する。

(4) 組換え微生物利用飼料添加物

審査基準により審査が可能な組換え微生物利用飼料添加物は、原則として、以下①又は②のいずれかの実績を有する非病原性の宿主に由来する組換え体を利用して製造されたものであって、かつ、既存の添加物又は飼料添加物との相違を十分に比較可能なものとする。

① 添加物又は飼料添加物の製造に利用された実績

② 食品又は飼料として利用された実績

また、安全性に関する確認は、組換え体、組換え体が生産する生理活性物質、生産物中の常成分の変化その他組換えDNA技術を応用することに伴い発生するすべての事項について評価することにより行う。また、当該飼料添加物の製造、精製等の過程についても評価する。

3 組換えDNA技術応用飼料に関し、安全性の確保に支障がないものとして農林水産大臣が定める基準（以下「混入基準」という。）の適用について

(1) 混入基準告示は、バルクによる大量輸送のため意図しない混入が避けられない等の飼料の流通実態を踏まえ、我が国で安全性が確認されていない組換えDNA技術応用飼料であっても、我が国と同等以上の水準の安全に関する審査の制度を有すると認める外国（以下「審査制度所有国」という。）政府により安全性が確認されているものについては、一定の安全性が確保されると考えられることから、制定したものである。

(2) 審査制度所有国であるか否かの判断は、農林水産省が外国政府の審査制度について必要な情報を収集した上で、外国政府により定められた組換えDNA技術応用飼料の安全性確

認に係る審査基準の内容が我が国と同等以上であり、かつ、個々の組換えDNA技術応用飼料が当該基準に基づき審査されていることが確認できることにより判断する。現在、審査制度所有国として認めるものは、アメリカ合衆国、オーストラリア、カナダ、ブラジル及びEUである。

- (3) 混入基準の適用対象となる組換えDNA技術応用飼料は、審査制度所有国において安全性が確認されている組換えDNA技術応用飼料とする。なお、当該飼料の飼料原料への混入が発生した場合には、農林水産省が、当該飼料に係る情報に基づき審査制度所有国の審査により安全性が確認されていることを確認した上で飼料ごとに混入基準の適用の可否を判断する。
- (4) 飼料が混入基準に適合しているかどうかの検査は、別添3の「組換えDNA技術応用飼料の検査方法」により行うこととする。

4 立入検査について

飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号。以下「法」という。）第4条の規定に違反のないことを確認するため、必要に応じて独立行政法人農林水産消費安全技術センターは、法第57条第1項の規定に基づく立入検査を行うものとする。検査方法は、別添3の「組換えDNA技術応用飼料の検査方法」によるものとする。

5 製造基準について

- (1) 製造管理マニュアル、製造作業マニュアル及び緊急時対応マニュアルには、別添4の「製造管理マニュアル、製造作業マニュアル及び緊急時対応マニュアルに定める事項」に規定する事項を記載することとする。
- (2) 製造安全委員会は、当該製造事業場における製造の状況に応じて組換えDNA技術を用いた製造技術、安全対策に熟知した者、個々の製造に精通した者等適切な分野の者により構成されていることが必要である。なお、製造安全委員会は、製造業者の代表者、製造事業場の長及び製造管理者に対し必要な勧告を行う必要があることから、組機内において十分な権限を与える必要がある。また、製造業者は、製造安全委員会の勧告に十分配慮し、対応することが必要である。

6 その他

- (1) 飼料又は飼料添加物の製造過程において組換えDNA技術を利用する者は、当該技術の安全性に影響を及ぼす知見を得た場合は、速やかに農林水産大臣に報告すること。
- (2) 我が国で安全性が確認されていない組換えDNA技術を応用した生物を用いてほ場試験（国外において実施されるものを含む。）を実施する者は、当該生物が飼料に混入しないよう万全の措置をとるとともに、当該生物の混入の検知に必要な特異的検知方法及び検知の標準となる生物を独立行政法人農林水産消費安全技術センターに供与すること。

別添 1

改正省令等について

1 改正省令について

- (1) 飼料が組換えDNA技術によって得られた生物を含む場合又は組換えDNA技術によって得られた生物を利用して製造されたものを含む場合は、当該飼料は、その安全性について、確認手続告示に定める手続により農林水産大臣の確認を受けたものでなければならない。

ただし、当該飼料が混入基準告示に定める基準に適合する場合は、この限りでない。

- (2) 飼料添加物が組換えDNA技術によって得られた生物を利用して製造されたものを含む場合は、当該飼料添加物は、その安全性について、確認手続告示に定める手続により農林水産大臣の確認を受けたものでなければならない。
- (3) 組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して飼料又は飼料添加物を製造する場合は、製造基準告示に定める手続により農林水産大臣の確認を受けて製造しなければならない。

2 確認手続告示について

組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認の手続は、以下のとおりとする。

- (1) 組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認を受ける際に提出する申請書の様式及び添付書類を定めた。
- (2) 農林水産大臣は、申請に係る飼料若しくは飼料添加物の使用に伴い有害畜産物（家畜等の肉、乳その他の食用に供される生産物で人の健康をそこなうおそれがあるものをいう。）が生産され、又は家畜等に被害が生ずることにより畜産物の生産が阻害されるおそれがないと認める場合には、確認をしなければならない。また、確認を行う場合には、農業資材審議会の意見を聴かななければならない。
- (3) 農林水産大臣は、確認を行ったときは、遅滞なくその旨を公表しなければならない。
- (4) 農林水産大臣は、新たな科学的知見を得た場合その他の場合において、現に安全性に関する確認を受けている飼料又は飼料添加物の使用に伴い有害畜産物が生産され、又は家畜等に被害が生ずることにより畜産物の生産が阻害されるおそれがあると認めるときは、農業資材審議会の意見を聴いて当該確認を取り消すとともに、その旨を公表する。

3 混入基準告示について

組換えDNA技術応用飼料に関し、安全性の確保に支障がないものとして農林水産大臣が定める基準（以下「混入基準」という。）は以下のとおりとする。

- (1) 組換えDNA技術によって得られた生物の全部又は一部を含む飼料の安全性を確保する上で我が国と同等又はそれ以上の水準の安全性に関する審査の制度を有すると農林水産大臣が認める外国政府の審査により安全性が確認されている飼料を対象とする。
- (2) (1) の飼料の混入基準は、組換えDNA技術によって得られた生物の混入率が1%以下とする。

4 製造基準告示について

組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して製造された飼料及び飼料添加物に関する製造の基準は、以下のとおりとする。

- (1) 組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して飼料又は飼料添加物を製造する場合の施設、設備及び装置が満たすべき基準並びに職員及び組織の基準を定めた。
- (2) 事業場が(1)の基準に適合していることの確認を受ける際に提出する申請書の様式及び添付書類を定めた。
- (3) 農林水産大臣は、申請書の提出があったときは、申請に係る事業場が(1)の基準に適合していることの確認を行わなければならない。
- (4) 外国の製造事業場であって、(1)の基準と同等又はそれ以上の水準の管理がなされていると農林水産大臣が認めるものは、確認が行われたものとみなす。
- (5) 確認を受けた事業場において施設等の変更を行うときは、変更する事項について申請するものとする。変更の申請及びその確認は、確認の申請に準じて行うものとする。
- (6) 農林水産大臣は、事業場が(1)の基準に適合しなくなったと認めるときは、確認を取り消さなければならない。
- (7) 確認を受けた者は、組換えDNA技術応用飼料又は飼料添加物の製造開始時及び終了時並びに毎年度末に、事業場ごとに製造実施状況を農林水産大臣に報告しなければならない。

5 施行期日

平成15年4月1日

参考

〈成分規格等省令改正の概要〉

対 象			評価内容	基 準 規 格
組換えDNA技術によって得られた生物又はそれを含む加工品	飼料	植物の形状が変わらない飼料 例) トウモロコシ	飼料の安全性	別表第1 1 (1) 飼料一般の成分規格 飼料が組換えDNA技術によって得られた生物を含む場合は、当該飼料は、その安全性につき、農林水産大臣の定めるところにより、農林水産大臣の確認を受けたものでなければならない。ただし、当該飼料が安全性の確保に支障がないものとして農林水産大臣が定める基準に適合する場合は、この限りでない。 (注) 当面種子植物に限り安全性に関する確認を行うこととする。
		植物の形状が残らない飼料 例) 大豆油カス		
製造工程において組換えDNA技術によって得られた生物を利用した飼料又は飼料添加物	飼料 例) 微生物に製造させた食物繊維		飼料の安全性	別表第1 1 (1) 飼料一般の成分規格 飼料が組換えDNA技術によって得られた生物を利用して製造されたものを含む場合は、当該飼料は、その安全性につき、農林水産大臣の定めるところにより、農林水産大臣の確認を受けたものでなければならない。 (注) 当面微生物を利用して製造されたものに限り安全性に関する確認を行うこととする。
			製造所毎の基準適合	別表第1 1 (2) 飼料一般の製造の方法の基準 組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して飼料を製造する場合は、農林水産大臣が定める基準に適合する旨の農林水産大臣の確認を得た方法で製造しなければならない。
	飼料添加物		飼料添加物の	別表第2

対 象		評価内容	基 準 規 格
	例) フィターゼ、 リボフラビン	安全性	2 飼料添加物一般の成分規格 飼料添加物が組換えDNA技術によって得られた生物を利用して製造されたものを含む場合は、当該飼料添加物は、その安全性につき、農林水産大臣の定めるところにより、農林水産大臣の確認を受けたものでなければならない。 (注) 当面微生物を利用して製造されたものに限り安全性に関する確認を行うこととする。
		製造所毎の基準適合	別表第2 3 飼料添加物一般の製造の方法の基準 組換えDNA技術によって得られた微生物を利用して飼料添加物を製造する場合は、農林水産大臣が定める基準に適合する旨の農林水産大臣の確認を得た方法で行わなければならない。

(注1) 安全性に関する確認の手続は、別に定める。

(注2) 製造基準は、別に定める。

(注3) 安全性の確保に支障がないものとして農林水産大臣が定める基準は、別に定める。

別添 2

組換えDNA技術応用飼料及び飼料添加物の安全性審査基準

I 組換えDNA技術によって得られた種子植物を飼料として用いる場合の安全性審査基準

第1 審査対象品目の概要に関する事項

審査対象品目について、開発の経緯及び次の第2から第6までの概要が説明されていること。

第2 安全性審査において比較対象として用いる既存品種の性質に関する事項

次の1から8までの事項の概略を示し、組換えDNA技術により得られた種子植物の飼料としての安全性審査を行う上で必要とされる比較対象として、既存品種が存在すること及び第3に示す組換え体と既存品種の相違点が明確であることを示す。

1 既存品種の分類学上の位置付けに関する事項

学名（必要に応じて亜種名、組換え体の開発に用いた既存品種名又は系統名）及び由来が明らかであること。

2 既存品種による家畜等の飼養実績に関する事項

その植物が飼料用に利用されてきた歴史及び当該飼料の家畜等への広範囲かつ安全な飼養実績があること。

3 既存品種の利用方法に関する事項

(ア) 収穫時期（成熟程度）及び貯蔵方法

(イ) 家畜等の摂取（可食）部位

(ウ) 家畜等の摂取量

(エ) 調製及び加工方法

4 既存品種の遺伝的先祖、育種開発の経緯及び近縁の植物種に関する事項

既存品種の遺伝的先祖が、毒素、栄養阻害物質等の有害生理活性物質を産生する植物であるか否かが明らかであること。有害生理活性物質を産生する植物であった場合、育種過程においてどのようにしてこれらの毒素、栄養阻害物質等の有害生理活性物質の生産を低下・消失させてきたのかが可能な限り明らかにされていること。

審査対象となる組換え体の開発に用いられた既存品種の近縁種において、有害生理活性物質を産生するものがある場合、その有害生理活性物質が当該組換え体においても産生されているか否かが明らかであること。なお、当該組換え体にその有害生理活性物質が産生されている場合は、その摂取量等を基に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。

5 既存品種の構成成分等に関する事項

- (ア) 既存品種の主要栄養素等（たん白質、脂質等）の種類及びその量の概要
 - (イ) 既存品種に含まれる毒性物質・栄養阻害物質（栄養素の消化・吸収等を阻害する物質。例えば、トリプシンインヒビター、フィチン酸等）等の種類、作用及びその量の概要
- 6 既存品種の栽培及び流通過程において、家畜等に悪影響を及ぼす外来因子による汚染に関する事項
- (ア) 当該組換え体の開発に用いた既存品種が外来因子に汚染されることが知られている場合は、当該外来因子が家畜等に悪い影響を及ぼすおそれがないこと。
 - (イ) 作出過程で汚染防止対策がとられている等により、既存品種が、既存品種及び家畜に対して有害な微生物に汚染されていないこと及び品種として汚染が維持されることがないこと。
- 7 既存品種の安全な利用に関する事項
- 当該組換え体の開発に用いた既存品種に、安全な飼料利用のために用いられた加工又は技術的な経緯がある場合、それが明らかであること。
- 8 既存品種の寄生性及び定着性に関する事項
- 既存品種が、家畜等に寄生又は定着するか否かが明らかであり、寄生又は定着する場合、家畜等に悪い影響を与えるか否かが明らかであること。

第3 組換え体の既存品種との相違等に関する事項

- 1 新たに付加される形質又は改変される形質
 - 2 利用目的
 - 3 利用方法
- (1) 栽培方法、収穫時期、種子の製法及び管理方法
- (ア) 作出・育種及び栽培方法について、既存品種と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違ないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由が4で記載されていること。
 - (イ) 農薬の使用方法について明らかであること。
 - (ウ) 栽培方法について、農薬を代謝することで農薬耐性を示す場合は、代謝物が調べられるとともに、主な代謝物の安全性が確認されていること。
 - (エ) 種子の製法及び管理方法について、既存品種と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違のないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由が4で示されていること。なお、当該組換え体の開発に用いた既存品種の種子とともに、組換え後の各世代における種子が保存されていること。
- (2) 家畜等の摂取（可食）部位、調製及び加工方法
- (3) 家畜等の摂取量

4 安全性において検討が必要とされる既存品種との相違点

3 (1) の (ア) 及び (エ) で、相違がある場合には、安全性に問題がないことを示す合理的な理由が示されていること。

5 既存品種以外のものを比較対象とする場合の理由

第4 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

(ア) 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。

(イ) 家畜等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、サザンブロットィングを行った場合には、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、サイズ及び電気泳動パターン等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) 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) 伝達性及び自律的可動性に関する事項

原則として、伝達性（ベクターが複数の生物種間で移動できる性質）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。また、トランスポゾンのような自律的可動性を示す配列がないこと。

(5) 既存品種への依存性に関する事項

組換えに用いられたベクターが、他の植物、家畜等では増えないこと。他の植物で増える場合は、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

(1) 名称、由来及び分類に関する事項

名称、由来及び分類が明らかであること。

(2) 安全性に関する事項

(ア) 挿入DNAの供与体は、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 (*Escherichia 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。

(イ) 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は、挿入DNA自身に毒素産生性がなく、挿入DNA由来のたん白質に病原性がないことが明らかであること。

(ウ) 挿入DNA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。

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

(1) 導入遺伝子の機能に関する事項

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の性質、機能等が明らかであり、そのたん白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。他の生物への影響が明らかであること。挿入した抗生物質耐性マーカー遺伝子以外に有害塩基配列を含まないこと。

なお、導入遺伝子の転写及び翻訳の後、生成されるたん白質が植物細胞内で切断又は消化される場合には、それらの生成物に関しても上記が明らかであること。

導入遺伝子から産生されるたん白質と既知の毒性たん白質との構造相同性に関する検索方法及び検索結果が明らかにされており、原則として、構造相同性がないこと。仮に構造相同性がある場合は、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。

(2) 組換え体の選抜に関わる遺伝子のうち、抗生物質耐性マーカー遺伝子に関する事項 必要に応じて以下の事項を確認すること。

(ア) 耐性の対象となる抗生物質の使用法（経口、静注等）が明らかであること。

(イ) 耐性発現の機序が明らかであること。

(ウ) 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。

(エ) 耐性の対象となる抗生物質の使用状況（使用法、使用量、使用目的等）が明らかであること。

(3) 導入遺伝子及び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

ア 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。

イ 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。

ウ 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項

植物体に挿入されるDNAの塩基配列が全て明らかにされ、既知の有害塩基配列が含まれていないこと。

エ 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。

5 その他、導入遺伝子の機能並びに発現たん白質の性質及び機能に関する事項

既存品種の細胞に導入してもゲノムに挿入されない遺伝子を用いており、その遺伝子から生産されるたん白質がある場合は、その由来、機能、安全性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

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。また、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。

- (ア) 既存品種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、その作製方法も記載されていること。
- (イ) 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。）、ターミネーター並びに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 コンストラクトに関する事項

(1) 塩基数及び塩基配列に関する事項

コンストラクト及び既存品種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。

(2) 挿入領域に関する事項

既存品種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) 純度に関する事項

導入しようとするコンストラクトは、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること。

第5 組換え体の作出及び組換え栽培系統に関する事項

1 遺伝子導入に関する事項

(1) 遺伝子の既存品種への導入方法に関する事項

遺伝子の既存品種（植物体）への導入方法について以下の内容が明らかであること。

- (ア) 遺伝子の既存品種への導入方法
- (イ) 組換え体の選抜方法
- (ウ) 植物体としての再生方法

(2) 組換え栽培系統に関する事項（系統の考え方に基づいた記述及び育成図）

育種過程を示す樹形図等により、安全性の評価を受けようとしている世代や系統の範囲が特定されていること。

(3) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項

DNAシーケンシング等により、既存品種に導入された遺伝子の塩基配列、構造、コピー数、大きさ及び由来（遺伝子はどのように挿入されたか、導入された遺伝子はどのような構造であるか、導入遺伝子は1個のみか又は重複して導入されているか、導入遺伝子に欠失があるか等）が明らかであること。

なお、既存品種のゲノムに挿入されたDNAの近傍のDNA配列が明らかにされるとともに、その挿入によって既存品種の遺伝子配列の変化が生じる可能性がないことが可能な限り明らかにされていること。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。

(4) 組換え栽培系統における導入遺伝子の安定性に関する事項

(ア) 安定性を判断するに足る複数の後代世代において、栽培試験の結果、DNAシーケンシング、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング等により、導入された遺伝子の構造、発現部位及び発現量が変化しないことをもって、導入遺伝子の安定性を確認できること。

(イ) なお、この場合、育種過程のどの系統の何世代目の遺伝子組換え植物についてこれらの試験を行ったかが明らかであること。

(ウ) 導入された遺伝子により植物に導入された形質や当該遺伝子の発現量が、世代を経るとともに変化するかどうかが観察されており、その結果、導入された遺伝子の構造及びコピー数が安定していることが確認されていること。

(5) 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

(ア) 原則として、コンストラクト及び既存品種に導入された遺伝子又はDNA（既存品種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、目的以外のたん白質を発現する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、欠失又は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にされていること。なお、ORFの確認に当たっては、目的のたん白質以外のたん白質を発現する可能性がないことがDNAシーケンシング、ノーザンブロッティング、RT-PCR等を用いて確認できていること。

(イ) 仮に、目的以外のたん白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が発現するたん白質の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。

2 遺伝子産物の組換え栽培系統における発現部位、発現時期及び発現量に関する事項

導入された遺伝子（組換え体の選抜に関わる遺伝子を含む。）由来の遺伝子産物の定量方法があり、発現部位、発現時期及び発現量が明らかであること。組換え体内における発現部位、発現時期及び発現量の変化等に関する考察が行われており、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 遺伝子産物のたん白質摂取量に関する事項

抗生物質耐性マーカー遺伝子を用いている場合には、その発現たん白質（抗生物質代謝酵素）の摂取量、さらに、人工胃液・腸液による分解、加熱等の加工過程における分解量及び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（たん白質であるものに限る。）の物理化学的処理に対する感受性に関する事項（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についても評価すること。）

次の（ア）から（ウ）までの処理によって、遺伝子産物の分子量、酵素活性、免疫反応性等が変化するかどうか明らかにされ、遺伝子産物は物理化学的処理に対する感受性が高いことが認められること。感受性が高いことが認められない場合は、安全性に問題ないことを示す合理的な理由があること。分子量はSDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動等によって示されていること。免疫反応性は処理前の遺伝子産物に対する特異的抗体を用いてウェスタンブロッティング法、ELISA 法又はこれらと同等の方法によって示されていること。

なお、物理化学的処理は省略可能であると判断する場合、その判断の根拠について合理的な理由が示されていること。（例えば、農林水産大臣により既に安全性が確認されている遺伝子産物と同一であることが明らかである場合が該当する。）

（ア）人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理

（イ）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

（ウ）加熱処理

- 5 組換え栽培系統の代謝経路への影響に関する事項（既存品種、在来品種及びその近縁種に含まれる基質と反応する可能性に関する事項を含む。）

導入した遺伝子から生産されるたん白質が酵素である場合は、その基質特異性が明らかにされており、原則として基質特異性が高いこと。また、遺伝子導入によって結果的に基質特異性に变化が生じていないことを合理的に示す理由が提示されていること。その基質特異性に变化が生じた場合又はもとより基質特異性が低い場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。

また、遺伝子産物が酵素として組換え体内の代謝系に働き、関連成分が変化した場合は、その変化等に関する考察が行われており、安全性に問題ないと認める合理的な理由があること。

- 6 既存品種との差異に関する事項

- （１）栄養素、有害生理活性物質等に関する事項

組換え体に存在する栄養素、毒性物質、栄養阻害物質等の有害生理活性物質等について、既存品種を含めた既知の非組換え体と比較したデータにより、有意差があるかどうか明らかにされており、原則として有意差がないこと。有意差がある場合は、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。

- （２）改変された栄養成分の構成又は代謝系に関する事項

栄養成分の構成又は代謝系の改変を目的としている場合には、意図した成分等については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。

また、意図したもの以外について、原則として、既存品種と比べて有意差がないこと。

有意差がある場合は、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) 外界における生存及び増殖能力に関する事項

外界における生存及び増殖能力について、既存品種と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違ないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。

(4) 生存及び増殖能力の制限要因に関する事項

生存・増殖能力の制限に関し、既存品種と組換え体がどの程度相違するかを示す情報が明らかにされており、原則として、相違ないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。

(5) 不活化法に関する事項

不活化法について、既存品種と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違ないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。

7 諸外国における認可、飼料利用等に関する事項

諸外国における認可状況に関する情報が明らかにされていること。また、飼料用又は食用として利用されているか否かに関する情報が明らかにされていること。

第6 第2から第5までにより飼料の安全性に関する知見が得られていない場合は次の試験のうち必要な試験の成績に関する事項

次の試験結果に基づき飼料としての安全性が確認できること。

なお、試験方法については、原則として「飼料添加物の評価基準の制定について」（平成4年3月16日付け4畜A第201号畜産局長、水産庁長官通知）に記載されている方法による。

- 1 単回投与毒性試験
- 2 反復投与毒性試験（短期）
- 3 反復投与毒性試験（長期）
- 4 世代繁殖試験
- 5 発がん性試験
- 6 変異原性試験
- 7 発生毒性試験
- 8 対象家畜等を用いた飼養試験
- 9 その他の試験

- (注) 1 試験成績は、「飼料添加物の動物試験の実施に関する基準について」（昭和63年7月29日付け63畜A第3039号畜産局長、水産庁長官通知。）の記の4のアのG L P（以下「G L P」という。）に適合する施設でG L Pに従って行われたものであること。
- 2 合理的な理由があれば、全部又は一部を省略することができる。

Ⅱ 組換えDNA技術によって得られた非病原性の微生物を含む飼料又は組換えDNA技術によって得られた非病原性の微生物を利用して製造された飼料の安全性審査基準

i 組換えDNA技術を応用して得られた非病原性の微生物（組換え体）に関する安全性審査

第1 安全性審査において比較対象として用いる宿主の性質及び組換え体との相違に関する事項

次の1から5までの事項の概略を示し、組換え体の安全性審査を行う上で必要とされる比較対象として、既存の宿主が存在すること、宿主の性質が明らかであること及び組換え体と宿主の相違点が明確であることを示す。

1 宿主及び挿入DNAに関する事項

- (1) 宿主の種名（学名）、株名等の分類学上の位置付け及び由来
- (2) DNA供与体の種名、株名、系統名等の分類学上の位置付け及び由来
- (3) 挿入DNAの性質及び導入方法

2 宿主の飼料製造への利用実績又は飼料に利用された歴史に関する事項

3 宿主の構成成分等に関する事項

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

4 宿主と組換え体の飼料への利用方法及びその相違に関する事項

- (1) 製造方法及び貯蔵方法
- (2) 用途及び使用形態
- (3) 家畜等の摂取量
- (4) 調製及び加工方法

5 安全性審査において検討が必要とされる組換え体と宿主の相違点に関する事項

当該組換え体と比較対象となり得る宿主との比較において、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。

第2 宿主に関する事項

1 種名（学名）・株名等の分類学上の位置付け等に関する事項

学名、株名等が明らかであり、その宿主が飼料に利用されてきた歴史又は一般に家畜等がばく露されていることが明らかであること。

2 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項

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。

3 寄生性及び定着性に関する事項

宿主が、家畜等に寄生又は定着するか否かが明らかであり、寄生又は定着する場合、家

畜等に悪い影響を与えるか否かが明らかであること。

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

当該組換え体の開発に用いた宿主が病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないこと。

5 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、病原性がある場合や有害生理活性物質を産生するものがある場合、組換え体を利用して製造された飼料の製造に用いた当該微生物において、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。

第3 ベクターに関する事項

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、家畜等に対する有害性が知られていないこと。宿主に直接DNA断片が導入され、目的遺伝子が相同組換え等により宿主ゲノムに挿入された場合は、その旨を記し、用いたDNA断片に関する情報（第4に記載のものを除く。）を示す。

2 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

DNAの塩基数及びその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。

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、用いた制限酵素の名称のほか、断片の数、サイズ等が明らかにされていること。

（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）薬剤耐性に関する事項

ベクター中に、薬剤耐性遺伝子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、他の微生物又は家畜等では増えないこと。他の微生物で増える場合は、宿主域が明らかであること。

第4 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 挿入DNAの供与体に関する事項

(1) 名称、由来及び分類に関する事項

名称、由来及び分類が明らかであること。

(2) 安全性に関する事項

(ア) 挿入DNAの供与体は、家畜等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、病原性がない株に由来することが明らかであること。

(イ) 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由来のたん白質に病原性がないことが明らかであること。

(ウ) 導入遺伝子の供与体に関して、家畜等の安全な摂取の経験の有無が明らかにされていること。

2 挿入DNA又は導入遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）及び遺伝子産物の性質に関する事項

(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) 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

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、サイズ等が明らかにされていること。

(3) 導入遺伝子の機能に関する事項

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の性質、機能等が明らかであり、そのたん白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（たん白質であるものに限る。）がアミノ酸置換等を伴う場合には、当該遺伝子産物が安全性上問題ないと判断できる合理的な理由があること。

3 導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

(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) その他、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。

4 ベクターへの挿入DNAの組込方法に関する事項

(ア) 宿主へ導入する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。

(イ) ベクターにプロモーター、ORF、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。

5 コンストラクトに関する事項

(ア) 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

コンストラクトについて、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、制限酵素の名称、断片の数、サイズ等が明らかにされていること。

(イ) 原則として、コンストラクトには、目的以外のたん白質を組換え体内で発現するORFが含まれていないこと。仮に、目的以外のたん白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たん白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。

(ウ) 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。

(エ) コンストラクトは、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること。

6 DNAの宿主への導入方法に関する事項

挿入DNAの宿主への導入方法が明らかであること。具体的には、

- ・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）
- ・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。

第5 組換え体に関する事項

1 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。

宿主に導入されたDNAの構造及びコピー数（遺伝子はどのように挿入されたか、導入された遺伝子はどのような構造であるか、導入遺伝子は1個のみ又は重複して導入されているか、導入遺伝子に欠失があるか等）が明らかであること。

宿主に挿入されたDNAの近傍のDNA配列を明らかにするとともに、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を明らかにすること。

(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

原則として、宿主に導入されたDNAにおいても、目的以外のたん白質を発現する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、それによってORFがどのように変化したか

が明らかであること。なお、その確認に当たっては、目的のたん白質以外のたん白質を発現する可能性がないことがDNAシーケンシング、ノーザンブロッティング法、RT-PCR法等を用いて確認できていること。

仮に、目的以外のたん白質を発現する可能性のあるORFが含まれている場合は、当該遺伝子及びその遺伝子が発現するたん白質の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。

2 遺伝子産物の組換え体内における発現量に関する事項

導入された遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）由来の遺伝子産物の定量方法があり、発現量が明らかであること。

組換え体内における発現量の変化などに関する考察が行われており、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 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項

抗生物質耐性マーカー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、基質特異性が明らかであること。

また、飼料の製造工程において当該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、次の事項に関する考察も含め、総合的に判断して、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。

・耐性発現の機序、使用方法及び関連代謝産物

抗生物質の使用法（経口、静注等）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。

・耐性の対象となりうる他の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。

・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。

・家畜等における抗生物質耐性マーカー遺伝子の遺伝子産物（たん白質）の摂取量、調製過程及び消化管内環境（人工胃液及び人工腸液）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。

4 組換え体に導入された遺伝子の安定性に関する事項

安定性を判断するに足る複数の継代培養の後、DNAシーケンシング、サザンブロッティング法、ウェスタンブロッティング法等により、導入された遺伝子の構造、導入箇所及び発現量が変化せず、安定性を確認することができること。導入された遺伝子により微生物に導入された形質が、継代を重ねるとともに変化しないかどうかを観察されていること。

5 遺伝子産物の代謝経路への影響に関する事項

導入した遺伝子から生産されるたん白質が酵素である場合は、その基質特異性が明らかにされており、原則として基質特異性が高いこと。また、遺伝子導入によって結果的に基質特異性に変化が生じていないことを合理的に示す理由を提示すること。その基質特異性に変化が生じた場合、又はもとより基質特異性が低い場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。また、遺伝子産物が酵素等として組換え体内の代謝系に働き、関連成分が変化した場合、その変化等に関する考察が行われており、安全性に問題がないと認める合理的な理由があること。

6 宿主との差異に関する事項

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生産に関して、有意差があるかどうか明らかにされており、有意差がある場合には、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。

7 組換え体の不活化に関する事項

組換え体を不活化する方法、又は完全に死滅させる条件について示すこと。

8 組換え体の取扱い、保存及び管理方法に関する事項

組換え体の取扱い、保存及び管理方法について、宿主と組換え体がどの程度相違するかの情報が明らかにされており、原則として、相違のないものであること。相違がある場合は、安全性に問題がないことを示す合理的な理由があること。組換え前の微生物（宿主）株と組換え後の微生物（組換え体）株は安全性審査に関して要請がある場合は提出すること。

ii 組換え体を利用して製造された飼料の安全性審査

組換え体を利用して製造された飼料の安全性審査にあたっては、i における組換え体を対象とした安全性審査を行った上で、ii の審査項目に沿って、製造された飼料等に応じた安全性審査を行う。なお、組換え体を利用して製造された飼料は、その製造工程で、組換え体を加熱処理等により不活化することを前提としており、生きた組換え体を含む飼料の安全性審査は行わない。また、飼料の原材料及び製造方法に応じた安全性審査の考え方は、必要に応じて、別途定めるものとする。

なお、組換え体としての安全性確認が既に行われている当該組換え体を利用して製造された飼料に関しては、ii に係る安全性審査のみ行うこととする。

第1 生きた組換え体が含まれないことの確認に関する事項

(ア) 組換え体の増殖に適する培地に最終製品の一部を接種し、増殖に適する温度で培養した時、当該組換え体の増殖が認められないこと。

(イ) 組換え体が飼料の製造工程において不活化されると判断できる工程があること。

第2 組換え体を利用して製造された飼料の安全性審査において、比較対象となる従来の飼料

に関する事項

- (ア) 比較対象となる従来の飼料利用の歴史又は産業上の製造経験等が明らかであること。
- (イ) 従来の飼料の原材料及び製造方法が明らかであること。
- (ウ) 従来の飼料が有害生理活性物質を含有する場合、その種類、作用及び含量が明らかであること。

第3 組換え体を利用して製造された飼料の製造方法、栄養素等に関する事項

1 製造方法に関する事項

製造方法が従来の飼料と異なる場合、その相違が明らかであること。その場合、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、安全性の上から問題がないと判断できる合理的な理由があること。

2 主要栄養素に関する事項

組換え体を利用して製造された飼料が飼料として供給されることによって栄養摂取量の変化がもたらされる可能性があるか否かを評価するため、主要栄養素（たん白質、脂質等）の組成の変化が明らかにされていること。

3 製造に由来する成分の安全性に関する事項

製造に由来する主要な成分及び有害性が示唆される成分の含有量が、従来飼料に比べ有意に変化しておらず、かつ、従来飼料には含まれない有害性が示唆される成分を含有しないこと。それ以外の場合においては、当該成分の含有及び従来の成分の増減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 製造工程で共存する他の微生物への影響に関する事項

製造工程で、組換え体が他の微生物と共存する条件で使用される場合は、組換え体が他の微生物に及ぼす影響及び組換え体から他の微生物への遺伝子伝達について、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。

5 諸外国における認可、飼料利用等に関する事項

諸外国における認可状況に関する情報が明らかにされていること。また、飼料用又は食用として利用されているか否かに関する情報が明らかにされていること。

第4 i の第2 及び第3 並びに ii の第2 及び第3 までにより飼料の安全性に関する知見が得られていない場合は次の試験のうち必要な試験の成績に関する事項

次の試験結果に基づき飼料としての安全性が確認できること。

なお、試験方法については、原則として「飼料添加物の評価基準の制定について」（平成4 年3 月1 6 日付け4 畜A 第2 0 1 号畜産局長、水産庁長官通知）に記載されている方法による。

1 単回投与毒性試験

2 反復投与毒性試験（短期）

- 3 反復投与毒性試験（長期）
- 4 世代繁殖試験
- 5 発がん性試験
- 6 変異原性試験
- 7 発生毒性試験
- 8 対象家畜等を用いた飼養試験
- 9 その他の試験

- (注) 1 試験成績は、G L Pに適合する施設でG L Pに従って行われたものであること。
 2 合理的な理由があれば、全部又は一部を省略することができる。

III 組換えDNA技術によって得られた非病原性の微生物を利用して製造された飼料添加物の 安全性審査基準

第1 審査対象品目の概要に関する事項

審査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 安全性審査において比較対象として用いる飼料添加物、宿主等の性質並びに組換え飼料 添加物及び組換え体との相違に関する事項

次の1から5までの事項の概略を示し、その中で、次の（ア）から（ウ）までの事項が明確であること。

（ア）組換えDNA技術を応用して得られた非病原性の微生物により製造された飼料添加物の安全性審査を行う上で必要とされる比較対象として、既存の飼料添加物が存在すること。なお、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。

（イ）製造に用いられる組換え体の由来となる宿主の性質が明らかであること。

（ウ）組換え飼料添加物と既存の飼料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。

1 従来の飼料添加物の性質、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

2 宿主に関する事項

- （1）宿主の種名（学名）、株名等の分類学上の位置付け及び由来
- （2）宿主の飼料添加物製造への利用実績又は飼料に利用された歴史に関する事項

宿主の飼料添加物製造への利用実績又は飼料に利用された歴史が明らかであること。安全に消費されてきた歴史が短く利用実績が乏しい場合、さらに、次の（ア）から（ウ）までの各項目に関する考察も含め、総合的に判断して宿主の安全性に問題がないと判断できること。

（ア）寄生性及び定着性に関する事項

宿主が、家畜等や他の生物に寄生又は定着するか否かが明らかであり、寄生又は定着する場合、家畜等や他の生物に悪影響を与えるか否かが明らかであること。

（イ）家畜等に悪影響を及ぼす外来因子に関する事項

当該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、当該外来因子は家畜等に悪影響を及ぼすおそれがないことが知られていること。

（ウ）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、組換え飼料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）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、栄養阻害物質等を産生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。

３ 挿入DNAに関する事項

（１）挿入DNAの供与体の種名、株名、系統名等の分類学上の位置付け及び由来に関する事項

（２）挿入DNAの性質及び導入方法に関する事項

４ 組換え飼料添加物の性質、用途等に関する事項

（１）製品名及び有効成分に関する事項

（２）製造方法に関する事項

（３）用途及び使用形態に関する事項

（４）有効成分の性質及び推定摂取量に関する従来の飼料添加物との比較に関する事項

５ 安全性審査において検討が必要とされる組換え飼料添加物と既存の飼料添加物及び組換え体と宿主等の相違点に関する事項

審査対象となる組換え飼料添加物及び組換え体と比較対象となり得る既存の飼料添加物及び宿主等があると判断されれば、安全性審査を行う。

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、家畜等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その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、サイズ等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

既知の有害なたん白質を産生する塩基配列が含まれていないこと。

(3) 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、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家畜等では増えないこと。他の微生物で増える場合は、宿主域が明らかであること。

3 挿入DNAの供与体に関する事項

挿入DNAの供与体は、家畜等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自身に毒素産生性がなく、挿入DNA由来のたん白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、安全な摂取の実績の有無が明らかであること。

4 導入遺伝子（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の性質、機能等が明らかであり、そのたん白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（たん白質であるものに限る。）がアミノ酸置換等を伴い、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、飼料製造工程での使用形態や最終製品における推定残存量等を考慮した上で、当該遺伝子産物の毒性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) その他の事項

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

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。また、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。

(ア) 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、その作製方法も記載されていること。

(イ) ベクターにプロモーター、ORF、ターミネーター及び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 コンストラクトに関する事項

(1) 塩基数及び塩基配列に関する事項

コンストラクト及び既存品種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。

(2) 挿入領域に関する事項

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) 純度に関する事項

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 組換え体に関する事項

1 組換え体の利用目的及び利用方法に関する事項

組換え体の利用目的及び利用方法が明らかであること。

2 宿主との差異に関する事項

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。

3 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、サザンブロッティング、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か、導入された遺伝子はどのような構造であるか、導入遺伝子は1個のみか又は重複して導入されているか、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

（ア）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、目的以外のたん白質を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、欠失又は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、目的のたん白質以外のたん白質を発現する可能性がないことが、DNAシーケンシング、ノーザンブロッティング、RT-PCR等を用いて確認できていること。

（イ）仮に、目的以外のたん白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が発現するたん白質は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 組換え体の選抜に関わる遺伝子の安全性に関する事項

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、飼料添加物の製造工程において当該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（ア）から（オ）に関する考察も含め総合的に判断して、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。

（ア）耐性の対象となる抗生物質の使用法（経口、静注等）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。

（イ）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。

（ウ）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。

（エ）抗生物質耐性マーカー遺伝子の遺伝子産物（たん白質であるものに限る。）の摂取量、飼料の製造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。

(オ) 遺伝子産物（たん白質であるものに限る。）の物理化学的処理に対する感受性について、以下の①から③の処理によって、遺伝子産物の分子量、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等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（たん白質であるものに限る。）に対する特異的抗体を用いてウェスタンブロッティング及び ELISA 法又はこれらと同等の方法によって示されていること。

なお、人工胃液及び人工腸液に対する安定性の試験により、安定性がある場合においては、安全性に問題ないことを示す合理的な理由があること。また、物理化学的処理による感受性の試験は省略可能であるとする場合、その判断の根拠について合理的な理由が示されていること。（例えば、酵素について *in silico* 解析によりペプシン及びトリプシンの切断部位が示された場合や、農林水産大臣により既に安全性が確認されている遺伝子産物と同一であることが明らかである場合が該当する。）

- 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

第5 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項

- (ア) 飼料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。
- (イ) 飼料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。
- (ウ) (ア) 及び (イ) について確認できない場合は、飼料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 組換え飼料添加物に関する事項

- 1 諸外国における認可、使用等に関する事項
- 2 組換え体の混入を否定する事項
組換え体の混入は、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適切な試験により否定されること。
- 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既存の飼料添加物に比べ有意に増加しておらず、かつ、既存の飼料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
飼料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、既存の飼料添加物と同等であること。仮に変動があつても、安全性の上から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までにより安全性に関する知見が得られていない場合は次の試験のうち必要な試験の成績に関する事項

次の試験結果に基づき飼料添加物の安全性が確認できること。

なお、試験方法については、原則として「飼料添加物の評価基準の制定について」（平成4年3月16日付け4畜A第201号畜産局長、水産庁長官通知）に記載されている方法による。

- 1 単回投与毒性試験
- 2 反復投与毒性試験（短期）
- 3 反復投与毒性試験（長期）
- 4 世代繁殖試験
- 5 発がん性試験
- 6 変異原性試験
- 7 発生毒性試験
- 8 対象家畜等を用いた飼養試験
- 9 その他の試験

（注）1 試験成績は、G L Pに適合する施設でG L Pに従って行われたものであること。

2 合理的な理由があれば、全部又は一部を省略することができる。

別添3 組換えDNA技術応用飼料の検査方法（略）

別添4

製造管理マニュアル、製造作業マニュアル及び緊急時対応マニュアルに定める事項

1 製造管理マニュアル

次の事項について定められていること。

（1）設備及び装置の管理に関する事項

- ア 製造作業終了後の洗浄、消毒の方法
- イ 培養装置、除菌装置等の設置時及び定期点検
- ウ 設備又は装置の機能に係る部品の改造又は交換時の性能検査
- エ 除菌装置の部品交換時、定期検査時等の滅菌方法

（2）組換え体の保管に関する事項

- ア 組換え体を含む材料への組換え体を含む旨の表示方法
- イ 組換え体を保管中の保管施設への組換え体を保管している旨の表示方法

（3）組換え体の運搬に関する事項

- ア 組換え体を含む材料を作業区域外へ運搬する方法
- イ 運搬容器への注意表示の方法

（4）組換え体の生物学的性状に関する試験及び検査に関する事項

- ア マスターセルバンク（すべての製造用細胞シードの元になる種株であり、一般的には研究段階で作成し、クローン化した組換え体を培養した後分注し、その遺伝的性質が一定の継代培養の範囲内で十分に安定であることを確認したものであって、安定性が確認された条件で保存しているものをいう。以下同じ。）の作製時及び保存中の安定性確認のため以下に定める試験及び検査を実施すること

（ア）組換えDNA技術により付与された組換え体の性質が保持されていること等目的とする機能の保持に関する項目

（イ）組換え体が保持しているベクター及び挿入DNAの基本的構造の維持に関する項目

（ウ）マスターセルバンクに他の生物が混入していないこと等組換え体の同定及び均一性に関する項目

- イ マスターセルバンクの保存中の試験及び検査により、組換えDNA技術応用飼料又は飼料添加物の安全性に影響を与えるおそれのある変異が生じた場合の措置

ウ 組換えDNA技術応用飼料又は飼料添加物の製造ごとに用いる組換え体の生物学的性状の検査を実施すること

- エ その他組換え体の安全性を確認する上で必要な事項についての検査を実施すること

(5) 組換えDNA技術応用飼料又は飼料添加物の取扱いに関する事項

ア 組換えDNA技術によって得られた微生物を利用した飼料又は飼料添加物についての管理規格

イ 検査の結果、管理規格に不適合であった場合の措置

(6) 組換え体による汚染の防止対策

2 製造作業マニュアル

次の事項について定められていること。

- (1) 作業手順
- (2) 作業区域への組換え体の取扱いに関する必要事項の表示方法
- (3) 作業区域において組換え体を扱い作業している旨の表示方法
- (4) 作業区域における作業中の着衣の規定
- (5) 作業区域への製造従事者以外の者が立ち入る際の規定
- (6) 組換え体による汚染の防止対策

3 緊急時対応マニュアル

次の事項について定められていること。

- (1) 組換え体を含む培養液の流出等の事故に対する対策
- (2) 緊急時の作業手順
- (3) 緊急時の連絡体制
- (4) 事故の発生及び対応に関する報告