

如欲进一步了解食品法典委员会活动的信息，请联系：

Secretariat of the Joint FAO/WHO Food Standards Programme
Food and Agriculture Organization of the United Nations
Viale delle Terme di Caracalla
00100 Rome, Italy

电话： (39) 06 57051
传真： (39) 06 57053152、57054593
电传： 625852 或 625853 FAO I
电子函件： Codex@fao.org
万维网站： <http://www.codexalimentarius.net>

食典委出版物可通过粮农组织在世界各地的销售机构或写信给以下单位获得：

Sales and Marketing Group
Food and Agriculture Organization of the United Nations
Viale delle Terme di Caracalla
00100 Rome, Italy

电子函件： Publications-sales@fao.org

罗马粮农组织

粮农组织/世卫组织联合食品标准计划秘书处发行

本书中使用的名称和介绍的资料，并不意味着联合国粮食及农业组织或世界卫生组织对任何国家、领地、城市、地区或其当局的法律地位、或对其边界或国界的划分表示任何看法。

ISBN 92-5-104679-4

版权所有。未经版权所有者事先许可，不得以电子、机械、复印或其它任何形式或方法将本书任何部分加以翻印、存入检索系统或传播。申请这种许可可致函意大利罗马 *Viale delle Terme di Caracalla, 00100* 联合国粮食及农业组织新闻司司长，并说明翻印的目的和份数。

© **FAO 和 WHO, 2001 年**

前 言

食品法典委员会及粮农组织和世界卫生组织食品标准计划

1. **食品法典委员会**实施了粮农组织和世界卫生组织联合食品标准计划，目的是保护消费者并确保食品贸易的公正性。**食品法典**（拉丁语的含义是食品法或准则）以规范的形式编集了国际上认可的食品标准。法典还包括了以准则、指导原则和其它推荐的措施方面的咨询性的规定，以帮助实现食品法典的目标。委员会表示，准则可以为国家食品控制或执法机构提供有用的需求清单。**食品法典**的出版目的是指导和加强评价和确立食品的定义和要求，帮助协调标准的和谐并最终促进国际贸易的发展。

风险分析和现代生物技术食品安全评估的原则

2. **食品法典委员会**在 2003 年 26 届会议上通过了生物技术食品的原则和准则。这些是现代生物技术食品风险分析的主要原则以及重组 DNA 植物和微生物食品安全评估的准则。希望这一精练模式对生物技术食品的风险分析和安全评估有着广泛的用途和了解，并将鼓励各国政府、管理机构、食品工业和经营者以及消费者使用这一模式。

3. 如欲进一步了解这些文本，或食品法典委员会其它方面信息可通过以下单位取得：

*食品法典委员会秘书，
粮农组织/世界卫生组织联合食品标准计划，
FAO, Viale delle Terme di Caracalla,
00100, Rome Italy*

传真： +39(06)57.05.45.93

电子信箱： codex@fao.org

<http://www.codexalimentarius.net>

目 录

前 言.....	iii
现代生物技术食品的风险分析原则 (CAC/GL 44-2003)	1
第 1 节 - 简 介.....	1
第 2 节 - 范围和定义.....	2
第 3 节 - 原 则.....	2
重组 DNA 植物食品安全评估准则 (CAC/GL 45-2003)	7
第 1 节 - 范 围.....	7
第 2 节 - 定 义.....	8
第 3 节 - 食品安全评估介绍	8
第 4 节 - 总的考虑.....	12
第 5 节 - 其它方面的考虑.....	20
附件：对可能过敏的评估.....	23
重组 DNA 微生物食品安全评估准则 (CAC/GL 46-2003)	27
第 1 节-范 围.....	27
第 2 节-定 义.....	29
第 3 节-食品安全评估介绍	30
第 4 节-总的考虑.....	35
附录：对可能过敏的评估.....	48

现代生物技术食品的风险分析原则

CAC/GL 44-2003

第1节 - 简介

1. 对许多种类的食品而言，通常被社会所接受的食物安全水平反映了人类安全消费的历史。人们认识到，在许多情况下，获得与食物相关的风险管理知识是通过其长期的食用过程而得到的。如果食物能在其发展、初级生产、加工、贮藏、处理和准备过程中给予适当的注意，那么就可以认为是安全食物。
2. 与食物相关的危害要经过食物法典委员会风险分析程序进行潜在的风险评估，如有必要，制定措施管理这些风险。食物法典委员会¹的一般性决定以及法典的工作原则²作为风险分析守则的指导。
3. 尽管为解决化学危害问题进行了长期的风险分析（如：农药残留、污染物、食品添加剂和加工辅料），风险分析被日益用来解决微生物危害和营养方面的问题，但对有机食物的原则却未得到特别的评估。
4. 风险分析措施也通常适用于食物，包括现代生物技术食物。然而，认识到，当用于有机食物而不是用于可能存在于食物中的零星危害时，这种措施需要进行修改。
5. 本文件中的原则应结合风险分析的工作原则进行阅读，因为这些原则是对工作原则的补充。

¹ 这些决定包括涉及在法典决策过程中科学作用原则和考虑其它因素的范围以及包括有关食物安全风险评估作用的原则（食物法典委员会程序手册；第十三版）。

² “在食物法典委员会框架下实施风险分析工作原则”（在2003年食物法典委员会第26届会议上通过；食物法典委员会程序手册；第十三版）

6. 如认为恰当，可以使用由其它管理当局进行的风险评估，以帮助风险分析并避免工作的重复。

第 2 节 - 范围和定义

7. 这些原则的宗旨是为现代生物技术食品安全和营养方面进行风险分析时提供一个框架。本文件没有涉及食品有关环境、种族、道德和社会及经济方面的研究、发展、生产和销售。³

8. 以下定义适用于这些原则：

“现代生物技术”适用于：

i) 体外核酸技术，包括重组脱氧核糖核酸(DNA)及将核酸直接注入细胞或细胞器，或

ii) 生物科以外的融合细胞，

可以克服自然生理生殖或重组屏障，这项技术不在传统育种和选育中使用。⁴

“传统对比物”是指相关生物/品种，其成分和/或产品具有根据通常作为食品而建立安全水准的基础。⁵

第 3 节 - 原则

9. 现代生物技术食品风险分析程序应与法典风险分析工作原则保持一致。

³ 本文件不涉及饲料及动物性饲料，但利用现代生物技术繁育的动物除外。

⁴ 该项定义摘自生物多样性公约项下的卡塔赫那生物安全议定书。

⁵ 认识到，在可预见的将来，现代生物技术食品将不当作传统对比物。

风险评估

10. 风险评估包括安全评估，其目的是确立危害、营养或其它安全方面的担忧是否存在，如存在的话，要收集其性质和严重性的信息。安全评估应包括现代生物技术食品与传统对比物的比较，重点放在确立相似性和差异方面。如果安全评估确立了新的或发生变化的危害、营养或其它安全方面的担忧时，要鉴定其相关联的风险，以决定对人类健康的影响。

11. 安全评估由有机食品或由其组成成分与传统对比物的评估而定性：

- A) 要考虑到所产生的预期和非预期的效应；
- B) 确立新的或发生变化的危害；
- C) 确定主要营养成分的变化对人类健康的影响；

12. 销售前的安全评估应根据结构完整且统一的措施并应在个案的基础上实施。使用适当方法获得的具有科学基础的数据和信息以及利用适当统计技术进行的分析应既有质量又有数量并能经得起科学的检验。

13. 风险评估应适用于现代生物技术食品所有有关方面。对于这类食品的风险评估方法是基于对科学为依据的多学科数据和信息的考虑并参照了在相应的指导原则中提到的因素。⁶

14. 风险评估的科学数据通常通过各方面的渠道获得，如产品的发明者、科学论述、普通技术信息、独立科学家、管理机构、国际组织和其它有关各方。数据应使用适当的科学为依据的风险评估方法进行分析。

15. 风险评估应考虑所有现有的来自不同检验程序的科学数据和信息，其前提是这些程序科学上是可行性的并且衡量的参数是可以比较的。

⁶ 请参见重组-DNA 植物食品的安全评估指导原则(CAC/GL 45-2003)及利用重组-DNA 微生物食品的安全评估指导原则(CAC/GL 46-2003)。

风险管理

16. 根据风险评估结果，现代生物技术食品的风险管理应与其风险成比例，如适当的话，根据食品法典委员会⁷总的决定以及风险分析工作原则考虑其它合法因素。

17. 应认识到，不同的风险管理措施，就管理与安全和营养对人类健康影响方面相关的风险而言，可以取得相同水平的保护，因此可以视为等同。

18. 风险管理人应考虑在风险评估确立的不确定因素，执行管理这些不确定因素的适当措施。

19. 如适当的话，为获得销售批准和销售后的监督，风险管理措施可以包括食品标签的相关条件。⁸

20. 销售后监督可以成为特殊情况下适当的管理措施。在风险评估过程中，应在个案基础上考虑其需要和用途，其实用性应在风险管理中得到考虑。销售后监督可以为以下目的执行：

- A) 验证对消费者健康产生潜在后果情况的出现或可能发生的情况、造成的影响及其严重性的结论；及
- B) 监测养分摄入水平的变化以及引进可能会极大改变营养状况的食品，并确定对人类健康影响的后果。

21. 需要特殊工具促进实施和执行风险管理措施。这些可以包括适当的分析方法；参考资料；及产品的追踪⁹，目的是能及时将产品从市场召

⁷ 见脚注 1。

⁸ 请参见食品标签法委员会关于通过特定转基因技术/遗传工程在法典评价程序第 3 步规定的有关食品和食品添加剂标签拟议的指导原则草案。

⁹ 认识到产品追踪还有其它用途。这些用途应与 SPS 协定和 TBT 协定有关规定保持一致。两项协定涵盖了实施产品追踪的地区，并根据 49 届执委会的决定，考虑在法典范畴内实施产品追踪。

回，一旦确立对人类健康的风险或支持销售后的监督，正如在 20 段所述的情况那样。

风险通报

22. 有效的风险通报在风险评估和管理的各个阶段都是重要的。这是一个互动的过程，包括所有有关方面，如：政府、工业、科技界、新闻媒体和消费者。

23. 风险通报应包括透明的安全评估和管理决策程序。这些程序应在所有阶段全部记录在案并接受公众的审查，同时要尊重对保护工商信息机密的合法性。尤其对安全评估和其它决策阶段准备的报告应向各有关方面提供。

24. 有效的风险通报应包括可以信息反馈的磋商程序。磋商程序应是互动性。应听取所有有关方面的意见，并且在磋商阶段提出的相关食品安全和营养问题应在风险分析过程中得到解决。

一致性

25. 应采取一致的措施以便鉴定和管理现代生物技术食品带来的安全和营养风险问题。应避免食品和类似传统食品给消费者带来的不合理的风险水平。

26. 在鉴定和管理现代生物技术食品风险时，应提供一透明且设计周密的管理框架。这包括数据需求的一致性、评估框架、风险可接受水平、通报和磋商机制以及及时决策程序。

能力建设和信息交流

27. 应努力提高管理当局的能力，特别是发展中国家的管理当局；评估、管理和通报风险，包括执行现代生物技术食品的项目或解释其它机构或认可的专家机构进行的评估，包括获得分析性技术。此外，发展中

国家的能力建设，或者通过双边安排，或者得到国际组织的资助以得到执行，并都应有效实施这些原则。¹⁰

28. 管理当局、国际组织和专家组织和工业界通过适当的联络点，但不应局限于法典联络点，还应包括其它恰当手段，加强信息的交流，包括分析方法的交流。

审议程序

29. 风险分析方法以及实施应与新的科学知识及其它相关风险分析信息保持一致。

30. 认识到生物技术领域的快速发展，现代生物技术食品安全评估措施应在必要时加以审议，以确保新出现的科学信息纳入到相关的风险分析程序。当出现新的有关风险评估的科学信息时，评估应重新进行审议并纳入新的信息，如必要，风险管理措施也应作相应调整。

¹⁰ 请参阅 SPS 协定第 9 条技术援助条款及 TBT 协定第 11 条。

重组 DNA 植物食品安全评估准则

CAC/GL 45-2003

第 1 节 - 范围

1. 指导方针辅助现代生物技术食品风险分析原则。指导方针涉及食品安全和营养方面的事宜。食品的构成是由作为食品来源并具有安全使用历史的植物组成以及经现代生物技术修饰以展示新的或改变的品质表达。
2. 本文件不涉及动物饲料或用饲料饲喂的动物，并且也不涉及环境风险问题。
3. 法典风险分析原则，特别是有关风险评估部分，主要适用于分散的化学成分，像食品添加剂和农药残留，或者特定的化学或微生物污染并已确定其危害和风险；该原则并不适用于有机食品类别。的确，极少的食品在科学的评估中能够将所有的与食品相关联的风险完全得到评估。而且，很多食品如采取传统的安全测试方法，可能包含被认为是有害的物质。因而，需要采取更为重点突出的措施并且要考虑有机食品的安全性。
4. 此项措施是根据新植物品种食品安全原则，包括重组 DNA 植物，食品安全是根据具有安全使用历史的传统对比物而进行评估的，并考虑到预期和非预期的效应。目的不是对特定食品确定每一项危害物，而是确定新的或对传统对比物发生改变的危害。
5. 此项安全评估措施属于风险评估范畴，如在现代生物技术食品风险分析原则第 3 节所讨论的那样。如果安全评估确立了新的或发生变化的危害，营养或其它食品安全担忧问题时，要首先对相应的风险进行评估，以决定对人类健康的关联性。有关安全评估如有必要进行更进一步的风险评估。在考虑食品投放商业流通之前，根据现代生物技术食品风险分析原则，考虑进行风险管理。
6. 风险管理措施，如售后监测对消费者健康影响，可以有助于风险评估进程。这些在现代生物技术食品风险分析原则第 20 段已做了讨论。

7. 指导方针阐述了建议的措施，以便在传统对比物存在的条件下，对重组 DNA 植物食品进行安全评估；确定可以用来进行这类评估的数据和信息。虽然指导方针是为重组 DNA 植物食品设计的，但也适用于由其它技术改变的植物食品。

第 2 节 – 定义

8. 以下定义适用于本指导方针：

“重组 DNA 植物” – 指一种植物的遗传材料由体外核酸技术进行了改变，包括重组脱氧核糖核酸核直接将核酸注入细胞或细胞器中。

“**传统对比物**”是指相关生物/品种，其成分和/或产品具有根据通常作为食品而建立安全水准的基础。¹

第 3 节 – 食品安全评估介绍

9. 就传统而言，一般不会要求食品植物的新品种在销售前进行广泛的化学、毒性或营养方面的评定，除了特殊人群的食品，像婴儿食品，占其膳食的比重较大。因而，玉米、大豆、马铃薯和其它普通食品植物品种都要经过育种家对其农学和表现型特征进行评定，但一般来讲，此类新植物品种的食品，无需经过严格的和广泛的安全测试程序，包括对动物的研究，如对可能存在于食品中的，像添加剂或农药残留等典型的化学品的研究。

10. 为评定毒理终点，使用动物模型是对许多诸如农药成分进行风险评估的主要内容。在许多情况下，要检测的成分已经鉴定，已知它的纯度，没有特别的营养价值以及人类对其接触暴露的程度一般较低。因而可以相对直接将这类成分饲喂动物，成分剂量要比人类暴露的水平高，以便确定对人类产生的潜在的副作用。用这种方法，在很

¹ 认识到在可预见的将来，现代生物技术食品将不作为传统对比物。

多情况下可以对没有观察到的不良反应的暴露水平做出估计，并通过实施适当的安全措施制定安全摄入水平标准。

11. 动物研究还不能应用于测试有机食品风险，因其成分复杂，组成和营养价值变化差异较大。由于数量和饱觉作用，只能用较少数量饲喂动物，而这种数量可能会出现在人类的膳食中。此外，在进行食品方面的动物研究要考虑的主要因素是营养价值及膳食的平衡，以便避免产生不是直接与材料相关的不良反应。发现任何潜在的不良反应并将此绝对与食品的单一特性相联系可能是非常困难。如果食品的鉴定说明进行完全的安全评估所具备的数据不充分，那么要求重新设计对有机食品的动物研究。决定对动物研究另外一项考虑是如果所试验的动物不能提供有用的信息，对这样的动物进行研究是否恰当值得考虑。

12. 由于对有机食品使用传统毒理试验和风险评估程序上的困难，要求对食品植物进行安全评估采取更为重点突出的措施，包括重组 DNA 植物。安全评估多学科措施的发展解决了这一问题，并考虑了预期和非预期的可能会在植物或植物食品中发生的变化，并利用实质等同概念。

13. 实质等同概念在安全评估程序中是关键的一步。然而，它本身不是安全评估，它却代表了一个起点，用来构思一个新的食品对其传统对比物的安全评估。这一概念用来确定新食品和其传统对比物之间的相似和差异。²它可以帮助确定潜在的安全和营养问题，被认为是迄今为止重组 DNA 植物食品安全评估最适当的战略措施。用这种方法进行的安全评估并不意味着新产品是绝对安全的；相反，它注重评估任何已确立的差异的安全性。因此，可以考虑新产品对其传统对比物的安全性。

² 实质等同概念在 2000 年粮农组织和世界卫生组织联合专家磋商的报告中有所描述 (文件 WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, WHO, 日内瓦, 2000 年)。

非预期效应

14. 为通过注入确定的 DNA 序列以实现将特殊靶特征（预期效应）传授给植物的目标，在一些情况下，需要获得其它额外的特征，或现有特征可能会丧失或转变（非预期效应）。发生非预期效应的可能性不局限于体外核酸技术。相反，它是遗传和一般性现象，同样可以发生在传统育种中。有关植物或植物食品安全方面，非预期效应可能是有害的、有益的或中性的。重组 DNA 植物产生的非预期效应也可能会因 DNA 插入序列而出现及/或因随后的重组 DNA 植物的传统育种而出现。安全评估应包括降低重组 DNA 植物食品对人类产生的未预料的、不良反应方面的数据和信息。

15. 非预期效应的产生可能来自随机 DNA 序列插入植物基因组打乱或使基因沉默、激活沉默基因，或修饰基因表达。非预期效应可能会形成新的代谢物或改变其模式。例如：高水平的酶表达可能提高次级生物化学效应或改变调控代谢途径及/或改变代谢水平。

16. 由于转基因产生的非预期效应，可以分为两组：“可预料的”和“不可预料的”。根据插入特征和其代谢连接或插入位点的知识，许多非预期效应大部分是可预料的。由于有关植物基因组的信息不断增加以及通过与其它植物育种形式比较，重组 DNA 技术引入的遗传材料增强了特殊性，可能很容易预料某一特定的基因改变产生的非预期效应。分子生物和生物化学技术也能用来分析可以导致非预期效应的基因转录和信息翻译水平方面的潜在变化。

17. 重组 DNA 植物食品的安全评估包括确定和发现这类非预期效应的方法和程序，以评价它们的生物相关性和对食品安全的潜在影响。需要各方面的数据和信息以评价非预期效应，因为一次单独的试验不能发现所有可能的非预期效应或肯定地确立那些对人类健康相关的因素。当总体考虑时，这些数据和信息提供了一种保证，即食品不可能对人类健康产生不良反应。非预期效应评估考虑了植物农学和表现性特征，育种家在

为商业化生产选育新品种时特别观察了这些植物的特征。育种家的观察对展示非预期特征的植物进行了第一次的筛选。通过了筛选的新品种将要进行在 4 和 5 节中描述的安全评估。

食品安全评估的框架

18. 重组 DNA 植物食品安全评估采取逐步地解决相关问题的方式, 包括:

- A) 重组 DNA 植物的描述;
- B) 寄主植物和作为食品的描述;
- C) 供体生物的描述;
- D) 转基因的描述;
- E) 转基因鉴定
- F) 安全评估:
 - a) 表达的物质 (非核酸物质);
 - b) 主要成分的构成分析;
 - c) 代谢的评价;
 - d) 食品加工;
 - e) 营养成分的修饰; 及
- G) 其它考虑。

19. 在一定的情况下, 产品的特性可能促进必要的数据和信息的发展, 以解决对正在审议产品独特性质的问题。

20. 目的为安全评估记载的数据的试验应根据科学理念和原则进行, 以及, 如必要, 依据良好实验室规范进行试验。初级数据应向索求的管理当局提供。应采用科学的方法获取数据, 并使用适当的统计技术进行分析。所有分析方法的敏感性应得到记录。

21. 按照最好的现有的科学知识，每一项安全评估的目标都将提供一种保证，证明食品按照预期使用的目的。在准备，利用和/或食用时都不会造成危害。这类评估预期的终点将是有关新食品是否与传统对比物一样安全的结论，并考虑任何营养成分或价值的变化对膳食结构的影响。实际上，安全评估程序的结果是以这样的方式确定正在审议的产品，以便使风险管理者决定是否需要采取任何措施，如果需要的话，做出适当的决定。

第 4 节 – 总的考虑

重组DNA植物的描述

22. 应为安全评估提供重组 DNA 植物的描述。描述应确定要审议的作物和转变的过程以及其种类和目的。这类描述应足够帮助理解提交安全评估食品的性质。

寄主植物和作物食品的描述

23. 应提供一寄主植物的综合描述。必要的数据和信息不应局限于，但应包括：

- A) 共同或普通名称；学名；及毒性分类；
- B) 育种的栽培和发展的历史，特别要确定可能对人类产生不良影响的特征；
- C) 有关寄主植物的基因型和表现型安全的信息，包括已知的毒性或过敏性；及
- D) 作为食品消费的安全历史。

24. 有关表现型信息不但应提供给寄主植物，而且也为相关的品种及为寄主植物遗传背景做出或将做出重大贡献的植物。

25. 食用历史可以包括植物是如何耕种、运输和贮藏的信息，是否需要特殊的加工程序以使植物可以安全食用以及植物在膳食中发挥的正常作用（如：植物的哪部分被用作食品的来源，其食用对人口亚群来说是否重要，它的宏观或微观养分对膳食的重要贡献）。

供体生物的描述

26. 应对供体生物提供信息，如适当的话，也应对其它品种提供。特别需要确定的是，如果供体生物或其它与本科密切相关的成分自然地展现病原性或产生毒素的性质，或具有影响人类健康的其它特征（如：抗营养成分的存在）。供体生物的描述应包括：

- A) 普通或共同的名称；
- B) 学名；
- C) 毒性分类；
- D) 与食品安全相关的自然历史的信息；
- E) 有关自然发生毒素、抗养分和过敏源的信息；对微生物而言，需要对致病性和与已知致病源的关系提供额外信息；及
- F) 对过去和现在的利用情况，如有，对并非是预期用作食品的食品供应和暴露途径提供信息（如：可能作为污染物的存在）。

转基因的描述

27. 应对转基因提供足够的信息，以便确定所有的具有潜在向寄主植物传送遗传材料，并对数据的分析提供必要的信息，支持对 DNA 插入植物的鉴定。

28. 转化过程的描述应包括：

- A) 有关应用于转化的特殊方法的信息（如：农杆菌法）；

- B) 如果适用的话, 提供用于转变植物基因的 DNA 信息 (如: 辅助质粒), 包括来源 (如: 植物, 微生物, 病毒, 合成物), 身份和期望在植物中的作用; 及
- C) 中介寄主生物, 包括微生物 (如: 细菌) 为寄主微生物转化生产或加工 DNA。

29. 应对要引入的 DNA 提供相关信息, 包括:

- A) 鉴定所有遗传成分, 包括标记基因及影响 DNA 作用的调节和其它因素;
- B) 数量和识别;
- C) 最终载体和构成的分布和发展的序列; 及
- D) 作用。

转基因的鉴定

30. 为了对重组 DNA 植物食品的安全和构成有更好的理解, 应对转基因进行一项综合的分子和生物化学的鉴定。

31. 应对 DNA 插入植物基因组提供信息; 并包括:

- A) 对插入的基因材料的鉴定和描述;
- B) 插入位点的数量;
- C) 组织在每一插入位点的插入基因材料, 并包括复制数量及插入材料和相邻区域的顺序数据, 这些数据足够确定任何要表达的插入材料顺序的物质, 或如更为恰当的话, 提供像基因转录分析或基因产物表达, 以便确立任何可能会出现在食品中的新物质; 及
- D) 在插入的 DNA 或由邻近植物基因 DNA 插入的范围内, 确定任何可读框, 包括那些导致融合蛋白的可读框。

32. 在重组 DNA 植物中对任何表达的物质提供信息；这包括：
- A) 基因产品 (如：蛋白或未翻译的核糖核酸 RNA)；
 - B) 基因产品的功能；
 - C) 新特征表现型描述；
 - D) 表达的基因产品植物表达水平和位点，及植物中的代谢水平，特别在食用蛋白中；及
 - E) 如可能，靶基因产品的数量，如果表达序列/基因的功能是改变特殊内源性的信使核糖核酸 (mRNA) 或蛋白。
33. 此外，还应提供以下信息：
- A) 展示用于插入的基因材料安排是否得到保护或重大的重新安排是否在整合时就发生；
 - B) 展示对表达蛋白氨基酸序列的重大改变是否导致了翻译后的改变或影响了对其结构或功能至关重要的位点；
 - C) 展示改变的预期效应是否已经得到，并且所有表达特征都已表达和遗传，其方式是稳定的，并且是经过与遗传规律相一致的数代。有必要审议 DNA 插入本身的遗传或相应的 RNA 的表达，如果不能直接衡量表现型特征的话；
 - D) 展示新表达的特征是否如预期的那样在适当的组织内得到表达，其方式和水平与相应的驱动表达相关基因的调节序列相一致；
 - E) 说明是否有证据表明寄主植物的一个或几个基因由于转化程序而受到影响；及
 - F) 确认任何新的融合蛋白的身份和表达的形式。

安全评估

表达的物质 (非核酸物质)

对可能毒性的评估

34. 体外核酸技术引入了 DNA 并导致了植物中新物质的合成。新物质能成为植物食品的常规成分，如：蛋白、脂肪、碳水化合物和维生素都是在重组 DNA 植物中的新成分。新物质还包括新的代谢物，代谢物是引入的 DNA 表达产生的酶活动的结果。

35. 安全评估应考虑新表达物质的化学特征和功能，并确定重组 DNA 植物可食部分物质的浓度，包括差异和均值。还应考虑在目前饮食中的暴露和对人口亚群可能造成的影响。

36. 应提供相应信息，以确保对已知毒素或反营养物质在供体生物中的基因编码不被导入没有表达这类毒素或反营养物质特性的重组 DNA 植物中。这种保证当重组 DNA 植物的加工与供体植物不同时尤为重要，因为常规食品加工技术与供体生物结合可能失活、降解或消除反营养物质或毒素物质。

37. 鉴于在第 3 节中描述的原因，当某种物质或与其接近的物质在考虑到其功能和暴露时已作为食品安全地食用，进行常规毒理学研究可能就不认为是必要。

38. 在蛋白的情况下，潜在毒性的分析应放在蛋白与已知蛋白毒素和反营养物质（如：蛋白水解酵素抑制剂，植物凝集素）以及对热或加工的稳定性方面的氨基酸序列相似性，并以适当的表现性胃和肠模式系统进行降解。适当的口服毒性研究³ 需要在以下情况下进行，当食物中

³ 国际论坛已制定出口服毒性研究的指导方针，如：对化学试验制定的经合发组织的指导方针。

的蛋白与以前在食物中安全食用情况不相近，并考虑其在植物中的生物功能。

39. 根据植物物质和在膳食中的暴露身份和生物功能，未曾安全食用过的非毒性物质的潜在毒性应以个案的方式进行评估。根据传统毒性的方法，开展的研究可以包括：代谢、毒物动力学、亚慢性毒性、慢性毒性、致癌性及根据传统毒性方法的繁殖和发育毒性。

40. 这需要将新物质与重组 DNA 植物隔离，或合成或从其它渠道产生新的物质，在这种情况下这种材料要在生物化学，结构和功能上与重组 DNA 植物等同。

对可能过敏的评估 (蛋白)

41. 当插入的基因产生的蛋白出现在食物中时，应在所有情况下对潜在的过敏性进行评估。应用于新表达蛋白潜在过敏评估中的综合的、逐步的和个案措施应根据组合中应用的各类标准（由于没有一项单一的标准能够足以预测过敏或不过敏）。正如第 20 段所述，数据应通过具有科学基础的方法获得。对要考虑的一些问题的解释可以在文件的附件中查阅。⁴

42. 从重新组合的 DNA 植物中得到的新表达蛋白食物应对其可能引发谷物敏感性肠胃病的可能性进行评估，如果引入的基因材料是来自小麦、黑麦、大麦、燕麦或相关的谷物粮食。

43. 应避免来自普遍过敏食物和对过敏体制人群会引发谷物敏感性肠胃病的基因转移，除非有文件记载，转移的基因对过敏或会引发谷物敏感性肠胃病的蛋白没有编码。

⁴ 参考粮农组织/世界卫生组织 2001 年专家磋商报告，包括使用了几个“决策树”的参考资料，就这些指导方针撰写了附件。

对主要成分的结构分析

44. 对重组 DNA 植物主要成分浓度⁵的分析，特别对那些典型的食物，应与在同等条件下生长和收获的传统对比物进行等效分析的比较。在一些情况下，可能需要考虑在预期的条件下生长的重新 DNA 植物进行进一步的比较（如：除草剂的使用）。对任何观察到的差异具有的统计意义应在自然差异范围内进行评估，其参数决定其生物意义。评估中使用的比较器应是比较理想的近等基因系。实际上，这不是在任何时候都是可行的，但应选择最靠近的系。比较的目的，结合必要暴露的评估，是为确立具有重要营养意义的物质或会影响食物安全的物质并没有以造成对人类健康不良影响的方式而发生改变。

45. 试验位点应能反应相关的环境条件，使得植物品种能在这样的条件下生长。应有足够的试验位点，以便在这个范围内进行组成特性的准确评估。同样，对足够数量的繁殖进行试验，以使得对各种条件的暴露满足自然的要求。为了减少对环境 and 来自作物品种范畴内的自然发生的基因型差异的影响，应对每一个试验位点进行复制。应对一定数量的植物进行抽样，分析方法应具有足够的敏感，并对检测出主要成分差异有针对性。

代谢评估

46. 一些重组 DNA 植物可以导致食物中新的代谢物或改变各种代谢物水平的方式进行修饰。还应考虑到代谢物在食物中积累的潜力并能对人类健康产生不良影响。这类植物的安全评估需要对残留和食物中代谢水

⁵ 主要营养物或主要反营养物是特定食物的成分并可能会对整个膳食造成重大的影响。它们可能是主要构成的成分（脂肪、蛋白、作为营养物的碳水化合物或作为反营养物的酶抑制剂）或次要组成成分（矿物质，维他命）。主要毒素是指那些植物中遗传下来的毒性较大的成分，如那些毒性潜力和水平都可能对健康有重大影响成分（例如：如果其水平提高的话，马铃薯中的茄碱，小麦中的硒）及过敏源。

平进行调查，并对营养素的任何变化进行评估。当食物中的残留或代谢水平确定后，必须考虑使用常规程序建立这类代谢物安全性对人类的潜在影响（如：评估食物中化学成分对人类的安全性的程序问题）。

食品加工

47. 食品加工潜在的影响，包括家庭食品的准备，来自重组 DNA 植物的食品都应得到考虑。例如：变更可能会发生在内源性毒素对热的稳定性或经加工后一种重要营养成分的生物有效度阶段。应对加工条件提供相关信息，是针对来自植物的食品添加成分的生产条件。如：蔬菜油，对油炸程序及任何提炼步骤提供相关信息。

营养修饰

48. 应该对所有重组 DNA 植物进行的主要营养物构成变化的评估已在‘主要成分构成分析’项下得到阐述。然而，从进行过修饰的重组 DNA 植物食品到有意地改变营养质量或功能的食品都应进行额外的营养评估，评价改变所带来的结果以及评价营养的摄入是否会受到将此类食品引入食品供应而发生变化的结果。

49. 有关食物利用和食用的已知结构的信息，以及其各种衍生物都应用作预料重组 DNA 植物食品摄入的可能性。应利用预期食品的摄入，评价变化的营养素在习惯性和最高水平消费所带来的营养上的影响。根据最高消费水平的估计，为发现任何不良营养反应提供了保证。应对特殊人群，像婴儿、孕妇、哺乳妇女、老年人及患有慢性病或免疫系统失调的人群，对他们的生理特点和代谢要求给予特殊的关注。根据对营养影响的分析和人口亚群膳食需求，有必要进行额外的营养评估。重要的是要查清修饰营养物在什么水平上达到生物有效度并随着时间、加工和储存仍保持稳定。

50. 利用植物育种，包括体外核酸技术，改变作物营养水平可以两种途径广泛改变营养素。对植物构成进行预期的修饰可以改变植物产品整个

的营养素，并且这一改变会影响食用此类食品个人的营养状况。非预期营养成分的改变可以获得同样的效果。尽管重组 DNA 植物成分被单独评价为安全，但是，还要就改变对整个营养素的影响做出决定。

51. 当修饰结果产生了一种食物产品时，如：菜籽油，其成分构成与传统对比物有极大的差异，利用额外的传统食物或食物成分（如：食品或食物成分，其营养构成与重组 DNA 植物食品相近）作为适当的比较器，评价对食品的营养方面的影响是必要的。

52. 由于食品消费结构具有地域和文化上的差异，一种特定食品营养成分的改变对一些地区或一些文化民族可能比其它地区或民族产生更大的影响。一些食物植物作为一些人群一种特殊营养的主要来源。应确定营养成分和受影响的人群。

53. 一些食物可能需要更多的试验。例如：动物饲料的研究可以保证重组 DNA 植物食品，如果期望营养成分的生物有效度发生变化或者成分构成不能与传统食物比较。而且，一些健康食品还需要进行特定的养分，毒性或其它适当的研究。如果食物的特性表明，现有的数据不足以进行完全的安全评估的话，需要对有机食品进行恰当的动物研究。

第 5 节 – 其它方面的考虑

对人类健康有意义物质的潜在累积

54. 一些重组 DNA 植物可能展示出一些特征（如：耐除草剂），可能会间接地导致农药残留累积、残留代谢的改变、毒性代谢、污染物或其它对人类健康相关的物质的可能性。安全评估应考虑这种积累的潜力。应实施建立这种复合成分的安全常规程序（如：评价化学物对人类安全的程序）。

耐抗生素标示基因の利用

55. 在今后重组 DNA 植物的发展中应利用在食物中不会产生耐抗生素标示基因的替代性转变技术, 这种技术不仅仅是现有的, 而且还是安全的。

56. 从植物和食物产品到肠道微生物或人类细胞的基因转移被认为是一种少见的可能性, 因为许多复杂和不可能的事件需要连续发生。然而, 发生这类事件的可能性不能低估。⁶

57. 对食品中含有耐抗生素标示基因进行安全评估时, 应考虑以下因素:

A) 临床和兽医方面的使用以及有疑问的抗生素的重要性;

(特定的抗生素是治疗临床病状的唯一选择(如: 治疗特定的葡萄球菌感染的万古霉素)。耐这类抗生素的标示基因编码不应在重组 DNA 植物中使用。)

B) 由耐抗生素标示基因编码的酶或蛋白是否在食物中存在将降低口服抗生素的治疗效力; 及

(评估应提供可能被食物中酶降解的口服抗生素剂量的预测, 要考虑到抗生素的剂量, 在接触肠道消化条件下, 酶可能存在的剂量, 包括中性或碱性胃的条件以及酶活动的辅助因素(如: 腺甘三磷酸)和对这类因素在食物中浓度的估测。)

C) 基因产品的安全, 正如对任何其它表达基因产品情况一样。

58. 如果数据和信息的评估表明, 耐抗生素的标示基因或基因产品对人类健康构成威胁, 标示基因或基因产品不应在食物中出现。如果食品生产中使用的耐抗生素的基因带有抗临床使用抗生素的编码, 这类耐抗生素的基因不应出现在食物中。

⁶ 在自然发生的细菌水平较高, 且又耐抗生素的情况下, 这类细菌将耐药性转移给其它细菌的可能性将是数量级, 比在膳食食品和细菌中转移的可能性要高。

对安全评估的审议

59. 安全评估的目标是对新食物是否与传统对比物一样安全做出结论，并考虑任何营养结构或价值的改变对膳食的影响。然而，安全评估应根据原先安全评估有疑问的结论部分而得出的新科学信息进行审议。

附件：对可能过敏的评估

第1节 前言

1. 应对最终食品中可能出现的重组 DNA 植物的所有新表达蛋白⁷是否会引起过敏反应进行评估。其中应考虑该新表达蛋白是否构成已会引发过敏反应蛋白的一种，或者会引发新的过敏反应。
2. 目前还没有权威测试可以预测人类对新表达蛋白的过敏反应，因此，我们建议采取全面、逐步、个案的方法，评估新表达蛋白的过敏可能性。既然没有单一标准可以进行有效预测，这一方法综合考虑了几种信息数据中获得的结果。
3. 评估的最终结果就是要得出结论，说明该蛋白是否为食物过敏原。

第2节 评估战略

4. 评估新表达蛋白过敏可能性的最初几步要确定：引入蛋白的来源；该蛋白氨基酸序列和已知过敏原之间是否有着显著相似；该蛋白的结构特性，包括但不限于，其对酶催降解的易感性，热稳定性和/或酸处理和酶处理。
5. 由于没有一种单一试验可以完全预测 IgE（人体免疫球蛋白 E）对口服可能产生的反应，鉴定新表达蛋白的第一步应将新表达蛋白和已知过敏原的氨基酸序列及某些理化特征以证据权重的方式进行比较。这需要将新表达蛋白从重组 DNA 植物中分离出来，或是由其它来源合成或生产该物质。在这种情况下，应该明确显示该材料在结构、功能和生化方面都与重组 DNA 植物中的物质相当。应该特别注意表达载体的选择，因为不同载体（比如真核与原核系统）的翻译后修饰可能会对蛋白的潜在过敏性产生影响。

⁷ 这一评估战略并不适用于评估新表达蛋白是否会诱导谷物过敏或其它肠胃病。在“重组 DNA 植物食品安全评估守则的指导原则”中的第 42 段—（蛋白）过敏可能性的评估中，已经就肠胃病这个问题进行了讨论。同时，这一战略也并不适用于评估那些出于低变应目的而下行调节的基因食品。

6. 是否已知该蛋白的来源会引发过敏反应，确认这一点十分重要。已知过敏源分离出的基因应对过敏原进行编码，除非另有科学证据。

第3节 初步评估

3.1节 蛋白的来源

7. 支持重组 DNA 植物食品安全的数据中，应该包括与供体生物有关的所有过敏性报告的相关信息。如果有合理的证据证明这些生物会出现 IgE 介导的口服、呼吸或接触过敏，就可以确定基因的过敏源。确知引入蛋白的来源，可以帮助确定过敏性评估中使用何种工具及相关数据。包括：供筛选用的血清，记录在案的过敏反应的种类、程度和频率，结构特性和氨基酸序列，（如可得到，）同一来源已知过敏蛋白的理化属性和免疫属性。

3.2节 氨基酸序列同源性

8. 进行序列同源性比较是为了评估新表达蛋白的结构在何种程度上与已知过敏源相仿。这一信息将显示该蛋白是否具有潜在过敏性。在序列同源性的搜寻中，应将所有新表达蛋白的结构与所有已知过敏源进行比较。在搜寻中应使用不同的运算法则，比如 FASTA 或 BLASTP 运算法则，以预测结构上的所有相似之处。对邻近相同氨基酸片断进行逐步搜寻的战略也可用于确定代表线性抗原表位的序列。搜寻邻近氨基酸的规模应以科学为依据，最终减少错误结果，不论结果是阳性还是阴性的。⁸ 应该采用已经验证的搜寻和评估程序，这样产生的结果富有生物学意义。

9. 如果一个片断中含有 80 个或以上氨基酸且相同氨基酸的比率高于 35%（2001 年粮农组织/世界卫生组织），或符合其它科学标准，新表达蛋

⁸ 认识到，2001 年粮农组织和世界卫生组织召开的磋商会上建议，将搜寻中的 8 种相同氨基酸片断改为 6 种。在分步比较中使用的多肽序列越小，就越有可能得到假阳性结果；相反，如果使用的多肽序列越大，就越有可能得到假阴性结果，从而降低比较的效果。

白和已知过敏原之间就有可能发生 IgE 交叉反应。应该将新表达蛋白和已知过敏源之间进行的序列同源性比较中获得的信息进行报告，以便进行科学的个案评估。

10. 序列同源性的搜寻有一定局限性。尤其是，这种对比仅限于公共数据库和科学文献中的已知过敏源序列。同时，如果非邻近抗原表位与 IgE 抗体结合，这种比较对发现非邻近抗原表位具有很大局限性。

11. 序列同源性的阴性结果意味着新表达蛋白不是已知过敏源，而且也不太可能与已知过敏源发生交叉反应。如果结果显示不存在明显的序列同源性，该结果就应该和其它评估新表达蛋白战略中的数据一起考虑。如有必要，还应进一步研究（参见 4 和 5 节）。序列同源性的阳性结果则表明新表达蛋白有可能会引发过敏。应使用对已知过敏源过敏的人群的血清，进一步评估该产品。

3.3节 胃蛋白酶的抗性

12. 已经观察到几种食物过敏源对胃蛋白酶消化产生抗性，因而，我们认为胃蛋白酶消化抗性和过敏可能性之间存在一定的联系。⁹ 所以，在适当的条件下，如果存在胃蛋白酶且蛋白呈现降解抗性，就需要进一步分析，以确定新表达蛋白是否会引发过敏。建立前后一致、证实验证的胃蛋白酶降解规程可以促进这种方法的使用。然而，还应该考虑到，不存在胃蛋白酶抗性并不排除新表达蛋白是相关过敏源的可能。

13. 虽然强烈推荐使用胃蛋白酶抗性规程，但是应该认识到还存在其它酶易感性规程。如果有足够理由，可以使用其它规程¹⁰。

⁹ 运用《美国药典》（1995）中阐述的方法确立了这一相关性（Astwood 及他人，1996）。

¹⁰ 粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品过敏性的联合专家磋商会（2001）的报告：“6.4 节胃蛋白酶抗性”。

第 4 节 特殊血清筛选

14. 如果蛋白的来源为已知过敏源，或者与某已知过敏源序列同源，如果可以获得所需血清，应该进行免疫化验。由临床验证对蛋白来源过敏的个体中抽取的血清可以用于体外化验蛋白对 IgE 类抗体的特别结合。检验中的关键问题在于是否可以获得足够数量的人类血清¹¹。除此之外，为了试验结果有效，还需规范血清的质量和化验程序。如要进行 17 段中谈及的试验，可以考虑进行目标血清筛选，针对那些来源于非已知过敏源的蛋白和那些没有表现出与已知过敏原序列同源的蛋白。

15. 来自已知过敏源的新表达蛋白，仅有体外免疫化验的阴性结果还不够，还应进行其它试验，比如进行皮试和采用体内规程。¹² 这些试验的阳性结果就意味着它是一个潜在的过敏原。

第 5 节 其它考虑

16. 完全暴露性新表达蛋白以及相关食品加工的影响将有助于我们就其对人类健康是否存在潜在威胁得出一个全面结论。因此，在确定加工类型及其对最终食品产品中该种蛋白的影响时，应该考虑用于消费的食品产品的性质。

17. 随着科学技术的发展，可以考虑使用其它的方法和工具，做为评估战略的一部分来评估新表达蛋白的潜在过敏性。这些方法应该是科学可靠的，包括目标血清筛选（比如评估血清中是否存在蛋白与 IgE 的结合，试验中的血清是从经临床验证对广泛相关范围内的食物发生过敏的个体中抽取的）；开发国际血清库；使用动物模式；检查新表达蛋白与过敏源相联系的 T 细胞抗原表位和结构基元。

¹¹ 根据粮农组织/世界卫生组织关于生物食品过敏性的联合专家磋商会（2001 年 1 月 22—25 日，意大利罗马），为实现 99% 的确定性至少需要 8 种相关血清，确保新蛋白不会是主要过敏源。同理，在确定是否为次要过敏源时，为达到相同水平的确定性至少需要 24 种相关血清。我们已经认识到可能无法获得同等数量的血清用于试验。

¹² （粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品的联合专家磋商会报告中）提到了使用过敏人体细胞或组织培养进行过敏性试验的体内程序。

重组 DNA 微生物食品安全评估准则

CAC/GL 46-2003

第 1 节 范围

1. 本指导原则支持“现代生物技术食品风险分析原则”，讨论了经重组 DNA 微生物作用而生产的食品的安全和营养。¹用于生产这些食品的重组 DNA 微生物一般都是运用现代生物技术，由那些过去就用于安全食品生产的系列中获得。然而，如果受体系列没有安全使用的历史，就需要确立他们的安全性。²此类食品及其成分中可能含有活性或非活性的重组 DNA 微生物，或者该产品的生产过程中重组 DNA 微生物发酵后已经不存在了。

2. 认识到其它组织或文书可能已涵盖了下列问题，本文件将不再涉及：

- 农业中的微生物安全（植物保护、生物化肥、动物饲料或是源于饲喂动物性饲料的食品等）；
- 与用于食品生产的重组 DNA 微生物环境释放有关的风险；
- 微生物作为添加剂或加工扶助物生产的产品的安全，比如食品生产中使用的酶³；
- 会对食品中微生物的使用产生影响的特殊的健康功效或益生菌效果；或
- 与接触重组 DNA 微生物食品生产工人的相关安全问题。

¹ 包括的微生物有细菌、酶和线型真菌。（用于，但不仅限于，生产酸奶、奶酪、发酵香肠、纳豆、朝鲜泡菜、面包、啤酒和葡萄酒。）

² 若用于食品生产的微生物没有安全使用的历史，则该微生物安全标准的确立不在本文件的讨论范围之内。

³ 粮农组织/世界卫生组织关于食品添加剂联合专家委员会（JECFA）正在修改食品加工中的“酶制剂的一般性规定和考虑”的指导原则。这些指导原则曾经用来评估源于转基因微生物的酶制剂。

3. 用于食品生产的很多微生物早在对其进行科学评估之前，就有很长的安全使用历史。对微生物进行的科学评估很少能够全面描述与微生物食品相关的所有潜在风险，包括一些情况下，消费活性微生物的潜在风险。而且，食品法典的风险分析原则，尤其是风险评估原则，主要适用于特定的化学个体，比如食品添加剂和农药残留，或是具有明显危害和风险的化学污染物或微生物污染物；这些原则本不适用于进行食品加工的微生物或是发酵生产食品的微生物。已经进行的安全评估主要把注意力放在是否缺失与这些微生物相关的过敏性特性，以及是否有报告显示摄入这在微生物会产生负面影响，而不是评估指定研究的结果。而且，如果用传统方法进行安全测试的话，很多食品可能都会被认定含有有害物质。因此，在评估食品的全面安全时，需要采用更有针对性的方法。

4. 制定这一方法时考虑的信息包括：

- A) 在食品生产中使用活的微生物；
- B) 考虑这些生物的基因修饰类型；
- C) 进行安全评估目前使用的不同方法；
- D) 与使用重组 DNA 微生物进行食品生产特别相关的问题，包括基因的稳定性、基因转移的可能性、胃肠道的适应和持续存在⁴、重组 DNA 微生物可能与胃肠细菌丛或是哺乳动物寄主之间发生相互影响以及重组 DNA 微生物对免疫系统可能产生的影响。

5. 这一方法基于如下原则：重组 DNA 微生物食品的安全评估应参考拥有安全使用历史的传统对比物，不仅评估重组 DNA 微生物生产的食品，同时也评估微生物自身。这一方法同时考虑预期和非预期产生的效果。

⁴ “持续存在”是指微生物在胃肠道中存活超过两个肠胃通行次数。（国际生命科学研究所，“作为食物的活性转基因微生物安全评估”，1999，布鲁塞尔；粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品联合专家磋商会—“转基因微生物食品安全评估”，2001年9月24—28日，瑞士日内瓦）

并不是要确定与该食品或微生物相关的所有危害，而是要确定相对于传统对比物而言是否会产生新的或其它危害。

6. 这一安全评估方法契合“现代生物技术食品风险分析原则”3 节中谈及的风险评估框架。如果安全评估中确实发现了新的或其它危害、营养或其它方面的食品安全考虑，应首先评估与之相关的风险，以确定其与人类健康之间的联系。安全评估之后，以及必要的进一步风险评估之后，根据“现代生物技术食品风险分析原则”，在考虑大规模推广之前，还需要对该食品或食品成分（比如生产中使用的微生物）实施风险管理。

7. 风险管理措施包括售后监测对消费者的健康影响，这些措施可能会对风险评估程序有所帮助。“现代生物技术食品风险分析原则”的第 20 段论述了这一内容。

8. 本指导原则阐述了对重组 DNA 微生物食品进行安全评估建议使用的方法，与传统对比物进行比较。安全评估将关注用于食品生产的重组 DNA 微生物的安全，以及如适当，还将关注重组 DNA 微生物作用于食品而产生的代谢物。本指导原则确定了一般可以适用于此类评估的数据和信息。将重组 DNA 微生物或其生产的食物与各自的传统对比物进行比较时，任何差别都应考虑在内，不论他们是有意还是无意产生的效果。应适当考虑重组 DNA 微生物与食品矩阵结构或菌群之间的相互影响，并考虑任何新表达蛋白和二级代谢产品的安全性。本指导原则专门针对重组 DNA 微生物食品或此类食品的成分，一般而言，这里阐述的方法也可适用于经其它技术转变的微生物生产出的食品。

第 2 节 定义

9. 以下定义适用于本指导原则：

“重组 DNA 微生物”是指其基因材料已经体外核酸技术改变了的细菌、酶和线型真菌，体外核酸技术包括重组脱氧核糖核酸（DNA）以及将核酸直接注入细胞或细胞器中。

“**传统对比物**⁵是指:

- 一种微生物/系列, 已知曾安全用于生产和/或加工食品, 并与重组 DNA 系列相关。这一微生物可能以活性状态出现在食物中, 或在加工后不再存活或在加工过程中不再具有活性; 或是
- 使用传统食品生产微生物生产出的食品, 且基于食品生产中的普遍应用对于这类微生物已有建立安全的经验。

第3节 食品安全评估介绍

10. 特意培植微生物生长而生产出来的食物, 绝大多数都拥有很悠久的历史, 早在有科学的安全评估办法之前就被认为是安全的。微生物具有的一些属性, 比如生长速度很快, 就使得不论采用常规技术还是现代生物技术都可以在很短的时间里完成基因修饰。源于常规基因技术的食品生产微生物, 通常在进入市场之前, 并没有从化学、毒理学、流行病学和医学的角度对其进行系统而大量的评估。但是, 微生物学家、真菌学家和食品技术专家已经对细菌、酶和线型真菌的新品种进行了评估, 寻求对食品生产有益的表型特性。

11. 重组 DNA 微生物的安全评估应该记录食品中使用相关微生物的情况、重组 DNA 微生物或是用于组建重组 DNA 微生物的受体品种中是否具有已知过敏源的特性以及涉及受体和相关生物的已知的负面作用。除此之外, 如果某种重组 DNA 微生物直接影响食品或存留在食品中, 应该检查可能影响该食品安全的所有因素。

12. 在毒性影响评估中使用动物模式是许多化合物(比如农药)风险评估中的重要因素。然而, 在大多数情况下, 我们都十分了解即将接受测试的物质的特性, 已知它的纯净度, 没有特别的营养价值, 人类与之的直接暴露较少。因此, 就可以比较直接地把此类化合物饲喂动物, 饲喂

⁵ 已经认识到, 在可预见的未来, 现代生物技术微生物将不会作为常规对比物使用。

量比人类可能的接触量大几倍，以确定是否会对人类的健康产生重要的负面影响。这样做，在大多数情况下，可以估计出不会出现负面影响的暴露水平，而且还可以通过适用恰当的安全因素设定摄入的安全水平。

13. 动物研究不能直接适用于测试有机食品的风险，因为有机食品是化合物的复杂集合体，而且常常在组成和营养价值上存在很大区别。由于他们的量较大，容易吃饱，通常饲喂动物的量与人类饮食中可能出现的量相比高不了太多。除此之外，用动物做食物研究时还应该考虑的一个关键因素就是营养价值和饮食均衡，以避免引发并非与材料本身直接相关的负面影响。因此测试到任何可能的负面影响并把其归结到食品中的某一特性是十分困难的。如果食品的特性描述提供的数据不足以进行全面的评估，那么就需要对有机食品进行严格设计的动物试验。还有一点可以决定是否需要进行动物研究，即如果进行的试验不大可能产生有意义的信息，那么就没有必要用动物做这个试验。

14. 在毒性评估中惯用的动物研究也不能直接适用于评估与食品生产中摄入微生物相关的潜在风险。微生物是活的物体，含有许多生化物质，具有复杂的结构，因此与纯化合物并不相同。在一些加工食品中，在加工和摄入后微生物也有可能存活下来，而且在一些情况下可以在肠道环境中存活很长一段时间。若供体、基因或基因产品没有安全使用历史，应该运用恰当的动物研究来评估重组 DNA 微生物的安全，应特别考虑到目前可得的供体信息及转基因材料和基因产品的特性。而且，在评估食物的营养价值或食物中新表达物质的生物利用率时，可以运用特别设计的动物试验。

15. 由于无法对有机食品适用传统的毒性测试和风险评估程序，对于使用重组 DNA 微生物生产出的食品进行安全评估就需要采用更有针对性的方法。制定跨领域安全评估方法恰恰解决了这个问题，评估方法使用了

实质等同性概念⁶，考虑了预期的效果、修饰的实质以及微生物及其对食品的作用中可能产生的非预期影响。

16. 如果安全评估的重点放在重组 DNA 微生物上，那么在适用实质等同性概念，这一安全评估程序中十分关键的一步时，应该考虑其与食品矩阵之间相互影响方面的附加信息。然而，实质等同性概念本身并不是安全评估。实际上，它代表着重组 DNA 微生物及其食品安全评估的起点，这里的安全评估都对重组 DNA 微生物与其传统对比物进行比较。这一概念可以确定用于食品加工的重组 DNA 微生物与重组 DNA 微生物食品以及第 9 段中定义的各自传统对比物之间的评估异同。实质等同性概念还有助于确定潜在的安全和营养问题，并且被认为是目前针对重组 DNA 微生物食品最合适的安全评估战略。采用这种方式进行了安全评估后并不意味着新产品绝对安全，它主要侧重于评估任何明显差别的安全，这样重组 DNA 微生物及其产品的安全就可以和各自的传统对比物进行比较。

非预期影响

17. 为了实现将特定靶特征（预期产生的效果）转入微生物的目标，通过添加、替代、移除或重新安排指定 DNA 序列的方法，包括转移或维持受体生物的 DNA，在一些情况下，可能会获得另外的特征或是丢失或修饰现有特征。并非只有使用体外核酸技术才会产生非预期影响。实际上，它是一种固有的、一般性的现象，使用传统基因技术和程序开发品种时，或是微生物接触了预期或非预期的特定压力。与其它微生物的竞争中，非预期效果可能会有损、有益或不影响该微生物的生态健康、人体摄入该微生物后的反应、或该微生物食品的安全。人为的 DNA 序列修饰或重组，或其它重组 DNA 微生物中的自然活动也可能造成重组 DNA

⁶ 粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品联合专家磋商会：转基因植物的安全问题（2000年5月29日—6月2日，瑞士日内瓦）以及粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品联合磋商会：转基因微生物食品安全评估（2001年9月24—28日，瑞士日内瓦）的第4.3节中对实质等同性概念进行了很好的阐述。

微生物中的非预期影响。安全评估中应该包括避免重组 DNA 微生物食品对人类健康产生非预期和负面效果的数据和信息。

18. 将新 DNA 序列插入微生物基因组也会产生非预期影响；可能会与那些自然发生换位的基因元素活动后观察到的效果进行比较。插入 DNA 会引发受体基因组中的基因表达发生变化。异源插入 DNA 也可能会合成嵌合蛋白，也称为融和蛋白。而且还需要考虑基因的不稳定性及其后果。

19. 生成新的或变化后的代谢物形式也可能产生非预期影响。比如，高水平时的酶表达或是新型酶表达都可能会引起二级生化反应、代谢途径调节方面的变化、或者代谢水平改变。

20. 由于基因修饰而产生的非预期影响可以进一步分为两种：可以预期的和“不能预料”的。许多非预期影响在很大程度上都是根据添加的特征及其代谢结构或者插入位点进行估计的。由于微生物基因和生理学的知识日益扩展，而且与其它形式的基因操作相比重组 DNA 技术引入的基因材料的功能越来越精确，要估计某一特殊修饰的非预期影响就变得比较容易。分子生物技术和生化技术也可以用来分析转录和翻译水平的变化，这些变化可能会造成非预期的效果。

21. 重组 DNA 微生物食品的安全评估涉及确定和检测非预期影响的方法，以及评估其生物关联性及其对食品安全潜在影响的程序。因为没有一项试验可以检测出所有可能的非预期影响或是确定与人类健康相关的非预期影响，评估非预期影响需要多种数据和信息。如果整体考虑这些数据和信息，可以保证该食品不太可能对人类健康产生负面影响。对非预期影响的评估应该考虑到微生物的生化和生理特性，那些通常选出用于改良大规模生产的食品或饮料系列的特征。这些就是对表现出非预期特征微生物的初选。通过了筛选的重组 DNA 微生物应接受 4 节所述的安全评估。

食品安全评估的框架

22. 根据微生物使用安全的判定，对重组 DNA 微生物食品进行安全评估，在此之前应逐步地解决一系列相关要素，包括：

- A) 描述重组 DNA 微生物；
- B) 描述受体微生物及其在食品生产中的使用；
- C) 描述供体微生物；
- D) 描述基因修饰，包括载体和构成的描述；
- E) 特征鉴定基因修饰；
- F) 安全评估：
 - a) 表达物质：评估潜在的毒性和其它与病源性相关的特征；
 - b) 对关键部分进行成分分析；
 - c) 评价代谢物；
 - d) 食品加工的影响；
 - e) 评估免疫影响；
 - f) 评估微生物在人类胃肠道中的活性和滞留；
 - g) 抗生素抗性和基因转移；以及
 - h) 营养修饰。

23. 在一些情况下，为了解决一些只与我们正在讨论的微生物和/或食品产品相关的问题，微生物和/或微生物生产/加工得到的食品的特征可能会需要更多的数据和信息。

24. 应该根据合理的科学概念和原则以及，如适当的话，根据良好实验室操作规范，设计并实施试验，以得到安全评估所需的数据。如需要，

立法机关应该能够获得主要的的数据。应该使用合理的科学方法获取数据，并使用恰当的统计方法进行分析。应记录下所有分析方法的敏感性。

25. 所有安全评估的目标都是要在目前可获得的科学知识范围内，保证该食品根据其用途进行处理或消费时不会造成危害，或者食品中存留的活性生物也不会造成危害。安全评估应该讨论整个人群的健康，包括免疫缺陷个体、婴儿和老年人。这种评估的预期结果是要得到一个结论，说明新食品和/或微生物是否同传统对比物一样安全，特别考虑到营养内容和价值方面的变化会对饮食产生影响。如果微生物在人体摄入时还可能具有活性，那么应该与传统对比物进行安全比较，特别考虑到重组 DNA 微生物在胃肠道中的滞留，而且如恰当，考虑重组 DNA 微生物与哺乳动物（尤其是人类）胃肠细菌丛之间的相互影响以及重组 DNA 微生物对免疫系统的影响。实质上，安全评估程序的结果是要这样界定一个产品，使得风险管理员可以确定是否需要采取任何措施以保护消费者的健康，而且一旦需要采取措施，就能够获得足够的信息做出恰当的决策。

第 4 节 总的考虑

描述重组DNA微生物

26. 应该对安全评估中的细菌、酶和真菌系以及食物进行描述。这一描述应足以帮助我们了解该生物或使用该生物生产出的食物的实质。关于食品生产中使用的或含于食物中的重组 DNA 微生物，应使用分子方法进行适当的确认，将其作为原种进行保护，而且最好是在已经确立的培养物保藏中心中进行保护。这样做可能会促进对原始安全评估的回顾。根据需要，立法机关应该能够接触此类原种。

对受体微生物及在食品生产中使用的描述

27. 需要对受体微生物或接受基因修饰的微生物有一个全面地描述。以前所有有关受体微生物在食品生产和消费中使用的记载都必须是安全的。能产生毒素、抗生素或其他不能存在于食品中物质的微生物、包含

能导致遗传不稳定性、耐抗生素的遗传因子的微生物或是含有致病性遗传因子（也称为致病岛或毒力因子）的微生物都不能用作受体微生物。对受体微生物的描述必须包括但不仅限于以下几方面信息：

- A) 身份:指代微生物的学名、常用名及其他名称、品系、有关品系和来源的信息、有关能够获取此种微生物或其前期物质的培养库的信息及此种微生物在培养库中的索引编号，以及有关分类测定的信息，如果可以对这种微生物做分类测定；
- B) 微生物以前的培养和使用情况，目前已知的菌株培养情况（包括突变基因的分离及用于菌株构建的前期菌株），特别要指出那些会对人体健康产生不利影响的特征；
- C) 关系到受体微生物安全性的微生物遗传型和表现型的信息，包括已知的毒素，抗生素，抗生素抗性因子或其他有关致病性和免疫影响的因素，以及有关微生物遗传稳定性的信息；
- D) 微生物在食品生产和食品消费的安全使用情况；及
- E) 培养受体微生物的相关参数的信息。

28. 不仅要提供受体微生物的表现型和遗传型的相关信息，同时也要提供相关品种和赋予受体微生物各种功能的染色体外遗传因子的表现型和遗传型信息，特别是在相关品种被用于食品或可能对人和动物造成致病性影响的情况下。有关受体微生物遗传稳定性的信息应该包括：可移动DNA因子的存在，即插入序列、转位子、细胞质基因，以及原噬菌体。

29. 对受体微生物以前的使用情况的说明应该包括以下几方面信息：受体微生物培养，运输，贮存的典型方法、用于质量保证的典型方法包括品系鉴别方法，微生物及食品的生产说明，以及这些生物是否存活于加工后食品中，还是在加工过程中被除去或杀死。

对供体生物的描述

30. 应提供供体生物，中间生物及其它相关生物的信息。尤其重要的是要确定供体生物，中间生物或其他密切相关的生物是否显示出致病性特征，是否会产生毒素，或带有其他影响人体健康的特性。

- A) 身份:指微生物的学名、常用名及其他名称、品系、有关品系和来源的信息、有关能够获取此种微生物或其前期物质培养库的信息及微生物在培养库中的索引编号，如果可以对这种微生物做分类测定的话，提供有关分类测定的信息；
- B) 供体微生物和相关生物对食品安全影响的信息；
- C) 提供有关供体生物食用安全性的生物遗传型和表现型信息，包括已知的毒素，抗生素，抗生素抗性因子或其他有关致病性和免疫影响的因素。
- D) 除了预期食品的用途外，提供食品在供应和暴露途径中过去和现在的利用情况（如在某些情况下此种生物可能会被看作污染物）。

对基因修饰的描述，包括载体和构建

31. 应提供足够的基因修饰方面的信息，以便能够识别所有可能转入受体微生物或在受体微生物内接受修饰的遗传材料，同时还须提供必要的信息用于分析那些用来鉴定微生物染色体中增加的，插入的，被修改或删除的 DNA 的数据。

32. 对菌株构建的描述应该包括：

- A) 基因修饰的具体方法；
- B) 有关用于修改微生物基因的 DNA 的信息，包括 DNA 的来源（例如来自于植物、微生物、病毒或合成物），识别和在重组 DNA 微生物中的功能，以及质粒的拷贝数，及

- C) 中间受体生物，包括用于培养和处理移入最终受体生物的生物的 DNA 的生物（例如其他细菌或真菌）
33. 提供有关增加的，插入的，被修改或删除的 DNA 的信息，包括：
- A) 对所有遗传成分的鉴定包括标志基因，载体基因，以及其他调节或影响 DNA 功能的因素；
 - B) 大小和身份；
 - C) 最终载体/构建中基因序列的位置和定向；及
 - D) 功能。

对基因修饰的鉴定

34. 为清楚地了解采用重组 DNA 微生物生产的食品，转基因对其构成和安全的影响，我们有必要对所使用的转基因技术做全面的分子与生物化学的鉴定。为了能对安全性做出准确的评估，插入的 DNA 最好仅限于用于完成所需功能的 DNA 序列。

35. 需提供有关重组 DNA 微生物中 DNA 修改的信息，包括：
- A) 对增加的，被删除或修改了的遗传材料的鉴定和描述，包括质粒和其他用于转移基因序列载体 DNA，对带动转移质粒和其他遗传因子的潜力的分析；增加的，插入的，被删除的或经过其他修饰的遗传材料的位置；如果遗传材料的位置处于多拷贝质粒上，需给出质粒的拷贝数；
 - B) 插入位点数量；
 - C) 每个插入位点修饰后遗传材料的构成，包括插入的，被删除或修改的遗传材料，用于转移基因序列的载体 DNA 及周边基因序列的复制编码和序列数据。这些信息是用来识别任何由于遗传材料的插入，修改或删除而产生的新物质。

- D) 识别 DNA 插入片段内的，以及由于对染色体或质粒中的邻接 DNA 的修饰而产生的可读框，包括可能产生融合蛋白的可读框；及
 - E) 任何已知的会对潜在有害功能的表达进行编码或产生影响的基因序列。
36. 需提供有关重组 DNA 微生物中的已表达物质的信息，包括：
- A) 基因产品，（例如某种蛋白或未翻译的 RNA）及其他信息，例如对转录物或表达产品的分析，这些分析的目的是用来鉴定食品中可能存在的新物质；
 - B) 基因产物的功能；
 - C) 新特性的表现型描述；
 - D) D)在作为表达基因产品的微生物中表达的程度和位置（细胞内、周质—革兰氏阴性细菌、细胞器—在真核微生物中，隐藏的），如果可能的话还需提供在微生物中的代谢程度；
 - E) 如果已表达序列的功能是改变某种特定内源性信史 RNA 或蛋白的程度，那么需提供插入的基因产品的数目；及
 - F) 我们对生物进行基因修饰从而使生物获得特定的功能，需说明由这种修饰带来的某种基因产品的缺少，或与基因产品有关的代谢物的变化。
37. 此外，还需提供以下一些信息：
- A) 说明修饰后的遗传材料在进入新的细胞后是否保持⁷了它的排列顺序还是在被引入细胞后发生了重新排列，同时要指出重

⁷ 微生物的染色体比高等真核生物的染色体流动性更好，这也就是说微生物生长的更快，更容易适应环境的变化，自身也更容易发生变化。染色体重排是一个普遍现象。微生物基因整体的可塑性可能会影响到微生物体内的重组 DNA，因

组菌株的繁殖数目，包括在储存过程（现有的技术条件下）中繁殖的数目，是否达到了其应用于食品生产所要求的水平；

- B) 展示对表达蛋白中氨基酸序列所作的人工修饰是否会引起翻译后修饰的变化，或是对其结构和功能的关键位置产生影响；
- C) 说明基因修饰是否达到了预期的效果，表达出来的特征在微生物繁殖过程中是否一直保持稳定直至繁殖出了足够多的微生物以达到其在食品生产应用上的目的，以及这些特征的遗传是否符合遗传规律。在不能直接对表型特征进行检测的情况下，可以对插入的、被修饰的 DNA 或相应 RNA 的表达的遗传状况作检测⁸；
- D) 说明新表达的性状是否按预想的在恰当的细胞位置上表达出来了，还是以某种方式在某些层面上隐藏起来了，并与有关的推动相应基因表达的调节序列保持一致；
- E) 指出有无任何迹象表明受体微生物中的一个或多个基因受到了基因修饰或基因交换过程的影响；及
- F) 确认任何新的融合蛋白的身份和表达方式。

安全性评估

38. 在进行安全评估时，应根据每种转基因微生物的自然属性和对其改变的程度大小采取适当的方法。当一种物质或与它紧密相关的物质（从功能和暴露的角度来看）在食品中得到使用并且是安全的，那么可以不

此在对重组 DNA 微生物的稳定性进行评估的时候必须把微生物的可塑性考虑在内。

⁸ 经过修饰的菌株必须以这样一种方式保存，使得我们可以对它的遗传稳定性进行检验。

对这种物质作传统的毒理研究。在其他情况下，有必要对新物质进行适当的传统毒理研究或其他研究。同时重组 DNA 微生物对食品矩阵的影响也需考虑在内。如果对食品特征的描述不足以作出彻底的安全评估，那么应该进行适当的体外试验和动物试验来检测该种重组 DNA 微生物或用该种微生物生产的食品。

表达物质：对潜在毒性和其他与致病性有关的评估

39. 如果一种物质以前从未被应用于食品或食品加工中，那么有必要对其进行传统的毒理研究和其他适当的研究。这可能需要将该种新物质从重组 DNA 微生物或者食品中分离出来（如果这种物质处于隐藏状态），如有必要可以人工合成，或从别的来源获得该种物质，前提是通过这些途径得到的物质无论是从结构上，功能上还是生物化学的角度来讲，都必须与原来的物质完全一样。同时还需提供以下几方面的信息：可能暴露该物质的消费者，该物质的摄入量和对饮食的影响。

40. 对表达物质的安全性评估应该把该物质在食品中的功能和浓度考虑在内。必须确定存活于食品中的微生物的数量，并与传统对比物进行比较。所有量化的测量都需使用合理的统计技术。同时，还需考虑该物质目前在饮食中存在的状况，以及可能对人口亚群产生的影响。

- 如果表达物质是蛋白，在对其潜在毒性进行分析时应该考虑到它的结构和功能，而重点应该放在该蛋白与已知的有毒蛋白和抗营养因子（如蛋白酶、抑制剂、铁载体）在氨基酸序列方面的相似之处，以及在加热，加工过程中和在有代表性的肠胃系统的降解作用下该蛋白的稳定性。如果该蛋白以前未被安全地用于食品中，也不存在与它类似的一种蛋白在食

品中安全的使用过，那么可以对该蛋白的口服毒性检验⁹，检验时也需考虑到该蛋白在微生物中的生物功能。

- 非蛋白质物质如未被安全的用于食品中，那么对该物质的潜在毒性的评估应该采取个案的方式，根据该物质的种类，浓度和生物学功能采取适当的方法。可以对它进行以下几方面的评估研究：新陈代谢、毒物动力学、慢性毒性/致癌性、对生殖能力的影响以及致畸性。

41. 应表明新出现的或改变性状的与对人体健康有害的供体生物的特征没有任何联系。需提供足够的信息来表明供体微生物体内已知的有毒物质或抗营养因子的基因编码未被转移到重组 DNA 微生物中，这些重组 DNA 微生物正常情况下不表现出这些有毒或抗营养的特征。

- 在对表达物质的毒性进行评估时，根据具体情况的不同，可能还需要开展其它体内或体外的研究，同时检测基因修饰可能带来的某些物质的累积，如有毒代谢物或抗生素等。

重要成分组成分析

42. 对由重组 DNA 微生物生产的食品的重要成分¹⁰进行分析，同时也要对在同样条件下生产的一种传统对比物作同样的分析，并比较两次分析的结果。对于观察到的数字上的不同，我们应当根据该参数的自然变动范围来判定这一不同的生物学意义。用于比较和参考的食品最好是由近等基因系生产出来的。进行这种分析比较的目的，必要时结合暴露评

⁹ 国际性论坛上已经确立了口服毒性研究的指导原则，例如经合发组织（OECD）化学品检测指导原则

¹⁰ 重要营养素和重要抗营养因子是指某种特定食品中会对人的整个饮食产生实质性影响的成分。它们可能是主要营养成分（脂肪、蛋白、碳水化合物），作为抗营养素的酶抑制剂，或微量化合物（矿物质、维生素）。重要毒物是指由微生物产生的毒性明显的化合物，如那些毒性效力和水平会对人体健康产生重大影响的化合物。一贯被用于食品加工的微生物一般在生产条件下不会产生这些化合物。

估，是为了保证那些关系到食品的安全性的物质未发生变化，从而对人体不会产生不良影响。

对代谢物的评估

43. 用重组 DNA 微生物生产的食品中可能会产生新的代谢物，或者原来各种代谢物的含量水平会发生变化。如果发现食品中发生了代谢物的变化，且为了这类代谢物的安全，应注意经传统程序确立这些代谢变化对人体健康的影响（如评估食品中的化学品对人的安全性）。

44. 由重组 DNA 微生物带来的代谢物变化可能会引起各种微生物在混合培养物中的数量的改变，从而增加有害生物生长和其他有害物质积累的风险。当由不同微生物组成的混合培养物用于食品加工时，例如生产天然奶酪，日本豆酱，酱油等，必须就一种转基因微生物对其他微生物的影响作出评价。

食品加工的效果

45. 食品加工，包括在家庭中对食品的加工也有可能对由重组 DNA 微生物生产的食品造成影响。例如，经过加工后某种内源性毒物遇热的稳定性或某种重要营养素的生物利用率会发生改变。因此我们必须给出各种食品的加工条件。例如就酸奶而言，必须提供生物生长和培养条件方面的信息。

对免疫效果的评估

46. 如果食品中存在着由插入基因带来的蛋白，应评价这种蛋白引起过敏的可能性。必须考虑人体对该蛋白本身过敏的可能性以及该种蛋白应用于食品后是否会引起过敏反应。在指导原则的附件中已阐明了要考虑的所有问题。

47. 由已知过敏源产生的基因都必须被看作是过敏原的基因编码，需避免使用此种基因除非有科学的证据证明它不是过敏原的基因编码。应避

免使用那些从已知的能够引起过敏体质人群患谷物过敏性肠胃病的生物内提取基因，除非被转移的基因不是过敏原的基因编码，也不会产生与谷物过敏性肠胃病有关的蛋白。

48. 存活于食品中的重组 DNA 微生物可能会在胃肠中与免疫系统产生反应。对这些反应的研究需根据重组微生物和传统对比物的不同之处的类型进行。

对微生物在人体胃肠中活力和停留状况的评估

49. 对于某些用重组 DNA 微生物生产的食品，这些微生物进入并停留¹¹于人体体内可能会对肠道有影响。对这些微生物进行进一步研究的必要取决于其传统对比物在食品中的存在情况以及基因修饰带来的预期和非预期效果的性质。如果食品加工过程杀灭了所有的微生物（如，面包的烤制过程中高温杀死了微生物），或者随着某些对微生物有毒的终端产品（如酒精或酸）的积累，食品中的微生物丧失了活性，那么就无需再检验微生物在消化道内的活力和停留状况了。

50. 对于食品加工的终端产品中存在活的重组 DNA 微生物的情况，也许有必要检测这些微生物单独或以存在于食品矩阵内方式在消化道中的成活力，以及对肠道内微生物系统的影响。这类检测开展的程度取决于基因修饰带来的预期和非预期效果的性质和重组 DNA 微生物和类似传统微生物差别的大小。

¹¹ 被摄入的微生物长期在食用者体内建群情况是非常少见的。有时会在停止进食含有某种微生物的食物的几星期后在粪便或结肠粘膜中发现该种微生物。无论转基因生物能否在胃肠系统中存活下来，它都有可能影响哺乳动物寄主（联合国粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品的联合专家磋商会—转基因微生物食品的安全评估，2001，9.24-28，瑞士日内瓦）。

耐抗生素和基因转移

51. 一般来说，我们不对用于食品加工中的传统微生物系列的抗生素耐药性做出评价。很多用于食品加工的微生物本身对某些特定的抗生素有抵抗力。作为构建重组 DNA 微生物受体，这种特性需要考虑这些系列。但是，如果微生物的抗生素耐药性有可传递遗传因子的编码，而且用它生产的终端食品中会存在此类微生物或那些可传递遗传因子，那么就不能使用这些微生物。任何可能含有此类抗性基因的质粒、转座子和整合子都需得到特别说明。

52. 应该使用那些无需依赖于食品中活体微生物体内抗生素抗性标志基因的安全的替代技术来达到重组 DNA 微生物中的选择目的。一般来说，使用抗生素抗性基因构建中间生物时不能产生严重的对人体不利的影 响，这些不利影响将排除末端菌株在食品生产中的利用，除非耐抗生素标识基因从终端构建中消除。

53. 人体肠道内微生物系统和摄取的重组 DNA 微生物之间可能会发生质粒和基因的转移。必须考虑基因从重组 DNA 生物或由它生产的食品转移到肠道中的微生物体内或人体细胞内的可能性，以及这种基因转移的结果。在缺少选择性压力的情况下，转移的基因不太可能存活下去。但是也不能完全排除这种可能性。

54. 为了将基因转移的可能性降到最低，应考虑采取以下几个步骤：

- A) 插入的遗传材料进行染色体整合要比在一个质粒上的定位更可取；
- B) 重组 DNA 生物可以存活于胃肠系统的情况下，我们应避免在基因构建中使用会给受体微生物带来选择有利性的基因，这些基因会在无意中会转移到受体微生物体内；及
- C) 在构建将要被转入其他微生物的遗传材料时，应避免中间插入其它染色体组的序列。

营养修饰

55. 在上文“主要成分构成分析”一节中已经提到要对所有用重组 DNA 微生物生产的食品所含重要营养成分可能发生的改变做出评价。如果进行了这类营养修饰，那么就要对该种食品作进一步的检测，以评价该变化的结果以及这种食品的摄入是否会改变人们所摄取营养的状况。

56. 应利用已知的某种食品的摄取和消费方式来估计人们摄取由重组 DNA 微生物生产的食品的情况。然后根据估计得出的一般摄入量和可能的最大摄入量，分别评价重组 DNA 微生物食品中营养素的变化带来的有关营养方面的影响。基于可能的最大摄入量做出的评价保证我们能够预见到可能产生的不良营养反应。同时还要对特殊人群的生理特点和新陈代谢需要给予特殊的关注，如幼儿，儿童，怀孕及哺乳期妇女，老人，慢性病患者及免疫功能失调等。根据分析得出的营养方面的影响和特定亚人群的饮食需要，有时还需作营养方面的额外分析与评价。同样重要的是要弄清经过改变的营养素的生物有效度如何，它在加工、储存的过程中稳定性如何，保持稳定的时间有多长。

57. 在运用现代生物技术来改变使用微生物生产出来的食品的营养水平时，可能会引起该食品营养素的很大变化。对微生物进行的基因修饰可能会改变整个食品的营养素，并改变摄取该食品的人体的营养状况。因此，应确定哪些可能影响整个食品营养素的变化。

58. 当新的食品与传统对比物相比发生了很大改变时，也许可以再使用其他常规食品或食品成分（如与重组 DNA 微生物生产的食品在营养构成上更为接近的食品）作为适当的比较器，评价对食品的营养方面的影响。

59. 有些食品还需要做额外的试验。例如，在重组 DNA 微生物生产的食品中，营养素的生物有效度可能会改变或新的食品无法与传统的食品进行比较时，可能就需要进行动物饲养试验。就保健食品来说，除了遵照上述原则进行的评价外，还需进行额外的评价，如特定的营养、毒理及

其他适当的研究。如果对食品的鉴定表明已知的数据还不足以对该食品做出彻底的安全性评价，那么可以要求用这种有机食品做适当的动物研究。

安全评估的审议

60. 安全评估的目的是为了判定由重组 DNA 微生物生产的食品是否与其传统对比物同样的安全，在进行过程中需考虑到营养成分或价值的所有变化对人体的影响。但是当新的科学信息显示原来的安全评估所得结论可能不正确时，就要对食品重新进行安全评估。

附录：对可能过敏的评估

第 1 节—介绍

1. 必须对所有存在于食品加工终端产品中的由重组 DNA 微生物产生的新表达蛋白¹²做过敏性评价，看其是否有可能引起过敏反应。在做出评价时需要考虑：是否存在一些人对这些新表达的蛋白本身就是过敏的，以及这些蛋白一旦进入到人们的饮食中是否在某些人体内引起过敏反应。
2. 目前，并不存在一种确定的检测方法可以准确预测人体对一种新表达的蛋白可能的过敏反应。因此在对新表达的蛋白的潜在过敏性进行评价时，应采用综合的、渐进的方法，具体情况具体分析，下文还将就这一点做进一步的阐述。这种方法采纳由不同类型的信息、数据得出的证据，因为任何一种单一的标准都无法作出准确的预测。
3. 过敏性评价的最终目的是为了测出蛋白成为某种食用过敏原的可能性。

第 2 节 评估战略

4. 对新表达的蛋白潜在过敏性进行评价的最初步骤应包括以下因素的判定：引入蛋白的来源、该蛋白的氨基酸序列是否与已知的过敏源之间存在某些明显的相似之处、结构特点，包括但不限于；对酶催降解的敏感性，遇热的稳定性，及酸处理和酶处理。
5. 鉴于不存在一种单一的试验可以预测人体对口服物质 IgE 反应，鉴定新表达蛋白的第一步是要以证据权重的方式比较该蛋白和已知过敏源的氨基酸序列和其他一些理化特性。这需要将由重组 DNA 微生物产生的

¹² 这一评估战略并不适用于评估新表达蛋白是否会诱导谷物过敏或其它肠病。在“重组 DNA 植物食品安全评估指导原则”的第 42 段—（蛋白）过敏可能性的评估中，已经就肠胃病这个问题进行了讨论。同时，这一战略也并不适用于评估那些出于低变应目的而下行调节的基因食品。

新表达的蛋白分离出来，或通过人工合成从别的来源获得该种物质，前提是通过这些途径得到的物质无论是从结构上，功能上还是生物化学的角度来讲，都必须与原来的物质完全一样。同时也要考虑到表达载体的选择，因为不同载体（如真核生物和原核生物）所允许的翻译后修饰可能会对蛋白的潜在过敏性带来不同的影响。

6. 十分重要的一点是要判定被移植基因是否来源于某些已知的会引起过敏反应的物质。来源于已知过敏源的基因应被假设为对过敏源编码，除非有科学根据能够证明此假设不成立。

第 3 节—最初评估

3.1 节 - 蛋白来源

7. 应给出任何与供体生物有关的过敏的信息，作为评估用重组 DNA 微生物生产的食品的安全性的数据的一部分。过敏性基因源是指有合理证据表明会产生 IgE 抗体而引起口腔、呼吸道及接触过敏的生物。有关被移植蛋白的来源的信息可以使我们发现和确定用于过敏性评价的工具和有关数据。这些信息包括：获得用于筛选的血清的难易程度；记载类型；过敏反应的严重及频繁程度；结构特点及氨基酸序列；出自该过敏源的已知过敏性蛋白的理化特性和免疫特性（如能获得）。

3.2 节氨基酸序列同源性

8. 序列同源性比较的目的在于评价新表达的蛋白与某种已知过敏原结构上的相似程度。所得的结果可以表明该新表达的蛋白是否存在引起过敏的可能性。必须将所有新表达的蛋白的结构与所有已知过敏源的结构作比较，进行序列同源性搜索。须用各种不同的搜索工具如 FASTA 或 BLASTP 进行搜索以全面获得二者在结构上相似之处。同时也可以通过相邻且相同的氨基酸片段搜索来发现代表线性抗原表位的序列。相邻且相同的氨基酸片段搜索的规模应由科学根据来决定，其原则是要将得到

错误的阴性或阳性结果¹³可能性降到最低。应使用经过验证的搜索和评估步骤以便得到生物学上有意义的结果。

9. 当在有 80 个或更多氨基酸片段中相同氨基酸的比率达到 35% 以上时，新表达蛋白和已知过敏源之间就有可能存在 IgE 交叉反应性（FAO/WHO 2001）。除此之外也存在其他的一些科学的标准来判定这种可能性。对新表达的蛋白和已知过敏源之间的序列同源性比较所得的所有信息都要报告，从而对每一种新表达的蛋白都采用适当的方法进行科学的评估。

10. 序列同源性的搜寻有一定局限性。尤其是，这种比较仅限于公共数据库和科学文献中的已知过敏源序列。同时，若非邻近抗原表位与 IgE 抗体结合，这种对比也不大可能发现非邻近抗原表位

11. 序列同源性阴性就意味着新表达蛋白不是已知过敏源，而且也不太可能与已知过敏源发生交叉反应。如果结果显示不存在明显的序列同源性，该结果就应该和其它评估新表达蛋白策略中的数据一起考虑。如有必要，还应进一步研究（参见第 4 节和第 5 节）。序列同源性阳性则表明新表达蛋白有可能会引发过敏。应使用对已知过敏源过敏的人群的血清，进一步评价该产品。

3.3 节 胃蛋白酶抗性

12. 已经观察到几种食物过敏源对胃蛋白酶消化产生抗性，因而，我们认为胃蛋白酶消化抗性和过敏可能性之间存在一定的联系。¹⁴所以，在适当的条件下，如果存在胃蛋白酶且蛋白呈现降解抗性，就需要进一步

¹³ 我们认识到，2001 年粮农组织和世界卫生组织召开的磋商会上建议，将搜寻中的 8 种相同氨基酸片断改为 6 种。在分步比较中使用的多肽序列越小，就越有可能得到错误的肯定结果；相反，如果使用的多肽序列越大，就越有可能得到错误的否定结果，从而降低比较的效用。

¹⁴ 运用《美国药典》（1995）中阐述的方法确立了这一相关性（Astwood 及他人，1996）。

分析，以确定新表达蛋白是否会引起过敏。建立前后一致、经过验证的胃蛋白酶降解规程可以促进这种方法的使用。然而，还应该考虑到，不存在胃蛋白酶抗性并不排除新表达蛋白是相关过敏源的可能。

13. 虽然强烈推荐使用胃蛋白酶抗性规程，但是应该认识到还存在其它酶易感性规程。如果有足够理由，可以使用其它规程¹⁵。

第 4 节 特殊血清筛选

14. 如果蛋白的来源为已知过敏源，或者与某已知过敏源序列同源，如果可以获得所需血清，应该进行免疫化验。由临床验证对蛋白来源过敏的个体中抽取的血清可以用于体外化验蛋白对 IgE 抗体的特别结合。检验中的关键问题在于是否可以获得足够数量的人类血清¹⁶。除此之外，为了试验结果有效，还需规范血清的质量和化验程序。针对那些来源于非已知过敏源的蛋白和那些没有表现出与已知过敏源序列同源的蛋白，如要进行 17 段中谈及的试验，可以考虑进行目标血清筛选。

15. 源于已知过敏源的新表达蛋白，仅有体外免疫化验的阴性结果还不够，还应进行其它试验，比如进行皮试和采用体内规程。¹⁷这些试验的阳性结果就意味着它是一个潜在的过敏源。

¹⁵ 粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品过敏性的联合专家磋商会（2001）的报告：“6.4 节胃蛋白酶抗性”。

¹⁶ 根据粮农组织/世界卫生组织关于生物食品过敏性的联合专家磋商会（2001 年 1 月 22—25 日，意大利罗马），为实现 99% 的确定性至少需要 8 种相关血清，确保新蛋白不会是主要过敏源。同理，在确定是否为次要过敏源时，为达到相同水平的确定性至少需要 24 种相关血清。我们已经认识到可能无法获得所需数量的血清用于试验。

¹⁷ （粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品的联合专家磋商会报告中）提到了使用过敏人体细胞或组织培养进行过敏性试验的体内程序。

第 5 节 其它考虑

16. 完全暴露新表达蛋白以及相关食品加工的影响将有助于我们就其对人类健康是否存在潜在威胁得出一个全面的结论。因此，在确定加工类型及其对终端产品中该种蛋白的影响时，应该考虑用于消费的食品产品的性质。

17. 随着科学技术的发展，可以考虑使用其它方法和工具，作为评估战略的一部分来评估新表达蛋白的潜在过敏性。这些方法应该是科学可靠的，包括目标血清筛选（比如评估血清中是否存在蛋白与 IgE 的结合，试验中的血清是从经临床验证对广泛相关范围内的食物发生过敏的个体中抽取的）；开发国际血清库；使用动物模型；检查新表达蛋白与过敏源相联系的 T 细胞抗原表位和结构基元。