
重组 DNA 动物衍生食品的安全性评估指南

CAC/GL 68-2008

第 1 节 – 范围

1. 本指南支持《现代生物技术衍生食品风险分析原则》。它涉及到由动物组成或动物衍生的食品的安全和营养方面，这些动物有安全作为食品来源的历史，并经现代生物技术改造而显示新的或变异的性状表达¹。

2. 出于人类使用目的对动物进行开发、饲养和利用，特别是用于食品，引发了食品安全以外的各种问题。本指南仅涉及食品安全和营养问题，而不影响其合法性或重要性，或是将重组 DNA 方法用于动物食品开发是否或如何会对这些问题产生影响。因此，本指南不涉及：

- 动物保护；
- 伦理、道德和社会经济方面；
- 用于食品生产的重组 DNA 动物排入环境中的相关环境风险；
- 用作饲料的重组 DNA 动物的安全性，或用重组 DNA 动物、植物和微生物衍生的饲料喂养动物的安全性。

3. 食品典的风险分析原则（特别是风险评估原则）主要适用于食品添加剂和农药残留物等独立的化学实体，或具有可识别的危害和风险的特定化学物质或微生物污染物；并不适用于纯天然食品。事实上，无论来源为何，很少有食品已经过能够全面描述与该食品相关的所有风险的科学评估。此外，如果采用传统的安全检测方法，许多食品含有很可能会被发现有有害的物质。因此，在考虑纯天然食品的安全性时，需要采用更有针对性的方法。

4. 此种方法基于的原则，是相对于具有安全使用历史的对应常规品种来评估新动物品种（包括重组 DNA 动物）衍生食品的安全性，同时考虑预期和非预期的影响。此种方法的目的是识别与对应常规品种相关的新的或变异的危害，而非试图识别与特定食品相关的每一种危害。

5. 这种安全性评估方法属于《现代生物技术衍生食品风险分析原则》第 3 节中讨论的风险评估框架范围内。如果安全性评估确定了新的或变异的危害、营养或其他食品安全问题，则应首先评估相关的风险，以确定其与人类健康的相关性。在进行了安全性评估，以及必要时进行进一步风险评估之后，有关食品将先根据《现代生物技术衍生食品风险分析原则》进行风险管理考量，随后再考虑进行商业销售。

6. 风险管理措施（例如对消费者健康影响的上市后监测）可能有助于风险评估过程。《现代生物技术衍生食品风险分析原则》第 20 段对此进行了讨论。

7. 本指南描述了在存在对应常规品种的情况下，对重组 DNA 动物衍生食品进行食品安全性评估的推荐方法，并确定一般适用于进行此类评估的数据和信息。² 在评估重组 DNA 动物衍生食品的安全性时，该方法应考虑以下所有因素：

- A) 重组 DNA 结构及其表达产物的性质（如有）；
- B) 重组 DNA 动物的健康状况；以及

¹ 本指南主要针对具有遗传重组 DNA 结构的动物。

² 1991 年粮农组织（FAO）/世卫组织（WHO）关于评估生物技术生产食品安全性战略的联合咨询会议上，首次讨论了来自重组 DNA 动物衍生食品的安全性评估方法。2003 年 FAO/WHO 关于转基因动物衍生食品（包括鱼类）安全性评估的联合专家咨询会议上，进一步阐述了建议的方法。

C) 来自重组 DNA 动物的食品成分，包括关键营养素。

虽然本指南旨在用于重组 DNA 动物衍生的食品，但所描述的方法一般也可以应用于经其他技术改造动物衍生的食品³。

8. 多种多样的动物被用作食品或用于食品生产（如哺乳动物、鸟类、鳍鱼和贝类），并可能使用体外核酸技术进行改良。鉴于它们的遗传多样性、饲养、生长和收获条件的综合影响，必须在充分考虑本指南中提出的框架下，在个案基础上考虑食品安全性评估。

第 2 节 – 定义

9. 以下定义适用于本指南：

“重组 DNA 动物” — 通过体外核酸技术，包括重组脱氧核糖核酸（DNA）和直接将核酸注射到细胞或细胞器中，使其遗传物质发生变化的动物。

“对应常规品种” — 已知具有安全作为食品历史的动物品种，由此衍生出重组 DNA 动物品种，以及用于产生最终用作食品的地动物的育种配偶，和/或此类动物衍生的食品⁴。

第 3 节 – 食品安全性评估介绍

10. 传统上，常规饲养动物衍生的食品或来自野生物种的食物，在上市前没有系统地进行广泛的化学、毒理学或营养评估。因此，尽管育种者经常根据表型特征来评估新品种动物，但它们不需要经过严格和广泛的食物安全测试程序，包括在试验动物中经过验证的毒性研究，这些程序通常针对食品添加剂或食物中可能存在的污染物等化学物质。相反，从健康状况已知和可接受的动物中衍生的食物通常被认为适合人类食用。

11. 在许多化合物（如农药）的风险评估中，一个要素是使用动物模型来评估毒理学终点。然而，在大多数情况下，拟测试的物质特征明确，纯度已知，没有特别的营养价值，且人类接触性通常较低。因此，可以使用比预期人类接触水平高出几个数量级的剂量给实验动物喂食这类化合物，以确定对人类健康有重要影响的任何潜在不利因素。因此，在大多数情况下可以估计未观察到不良影响的接触水平，并应用适当的安全因素来确定安全摄入量。

12. 使用实验动物的研究无法轻易地用于测试与全天然食物相关的风险，因为全天然食物是由多种化合物组成的复杂混合物，其成分和营养价值有很大差异。由于它们的体积和饱腹的效果，通常只能以人类可能食用量的低倍数喂给实验动物。此外，对食物进行动物研究时，要考虑的一个关键因素是所用食物的营养价值和平衡，以避免产生与食材本身无关的不利影响。因此，检测任何潜在的不利影响，并将这些影响与食物的个别特性联系起来，是极其困难的。如果食物的特性表明现有数据不足以进行彻底的安全性评估，可以要求对全天然食物进行使用实验动物并经适当设计的研究。在决定是否需要对实验动物进行研究时，另一个考虑因素是如果实验动物不太可能产生有意义的信息，对它们进行此种研究是否合适。

13. 由于将传统毒理学测试和风险评估程序应用于全天然食物存在困难，并且根据评估全天然食物安全性的经验，需要一种更有针对性的方法来评估动物（包括重组 DNA 动物）衍生的食物。为解决这一问题，已开发出一种评估安全性的多学科方法，使用实质等效概念，考虑到动物或由此衍生的食物中可能发生的有意和无意变化。

³ 对含有非遗传结构的动物衍生食物所进行的食物安全性评估可能需要额外的具体考虑，例如 2007 年 FAO/WHO 关于重组 DNA 动物衍生食物安全性评估的联合专家咨询会议所确定的危害。

⁴ 人们认识到，在可预见的未来，通过现代生物技术衍生的食物将不会被用作对应常规食物。

14. 实质等效概念是安全性评估过程中的一个关键步骤。然而，它本身并不是一种安全性评估，而是一个起点，用来构建一种新食品相对于对应常规食品的安全性评估。这一概念被用来识别新食品与其对应常规食品之间的异同⁵。它有助于识别潜在的食品安全和营养问题，被视为迄今对重组 DNA 动物衍生食品进行安全性评估的最合适策略。以这种方式进行的安全性评估并不意味着新产品是绝对安全的，而是侧重于评估任何已识别差异的安全性，因此新产品的安全性可以相对于对应常规产品予以考虑。

非预期效果

15. 在通过插入已确定的 DNA 序列来达到赋予动物特定性状（预期效果）的目标时，某些情况下可能会获得额外的性状，或者现有的性状丢失或被修改（非预期效果）。可能产生的非预期效果并不局限于体外核酸技术的使用。相反，这是一种固有和普遍的现象，也可能发生在常规的繁育以及目前使用的辅助生殖技术中。就动物的健康或动物衍生食品的安全性而言，非预期效果可能是有害的、有益的或中性的。在重组 DNA 动物中，也可能通过插入 DNA 序列和/或通过随后的重组 DNA 动物的常规繁育而产生非预期效果。安全性评估应包括数据和信息，以减少重组 DNA 动物衍生食品对人类健康产生非预期不利影响的可能性。

16. 将 DNA 序列随机插入动物基因组可能会产生非预期效果，有可能导致现有基因被破坏或抑制、抑制基因被激活，或现有基因表达的改变。非预期效果也可能会形成新的或改变的代谢物模式。

17. 体外核酸技术产生的非预期效果可细分为两类：“可预测的”和“不可预测的”。基于对插入性状及其代谢连接或插入位点的了解，许多非预期效果在很大程度上是可预测的。随着对动物基因组的知识增长和对体外核酸技术的熟悉程度提高，可能更容易预测特定基因修改的非预期效果。例如，适当时，同源重组能够进行精确的基因插入，因此会减少与随机整合相关的非预期效果。分子生物学和生化技术也可以用来分析在转录和翻译水平上可能导致非预期效果的变化。这些都应该在个案的基础上考虑。

18. 对重组 DNA 动物衍生食品的安全性评估涉及识别和检测此类非预期效果的方法，以及评估其生物相关性和对食品安全的潜在影响的程序。评估非预期效果需要各种数据和信息，因为没有任何一种试验能够检测出所有可能的非预期效果，或确定与人类健康有关的非预期效果。如果考虑了所有这些数据和信息，就可以确保该食品不太可能对人类健康产生不利影响。评估非预期的效果需考虑到动物的表型特征，这些特征通常在动物生产种群发展和改进期间由育种人员进行监测。这些评估是筛查表现出非预期效果的重组 DNA 动物的第一道关口。通过此筛查的重组 DNA 动物将接受第 4 和第 5 节所述的安全性评估。

食品安全性评估框架

19. 安全性评估遵循一个逐步处理相关因素的程序，包括：

- A) 重组 DNA 动物的一般性说明；
- B) 基因修饰前的受体动物⁶及其作为食品或用于食品生产的说明；
- C) 对供体生物体或引入的重组 DNA 的其他来源的说明；
- D) 基因修饰的说明，包括用于引入重组 DNA 的结构；
- E) 生产初始重组 DNA 动物⁷的方法以及生产最终用作食品或用于食品生产的重组 DNA 动物的程序说明；

⁵ 《2000 年粮农组织/世卫组织联合专家磋商会报告》中所述的实质等效概念（文件 WHO/SDE/PHE/FOS/00.6，WHO，日内瓦，2000 年）。在 2003 年 FAO/WHO 关于转基因动物衍生食品（包括鱼类）安全性评估的联合专家磋商会上，在比较安全性评估的背景下对实质等效概念进行了进一步考虑。

⁶ 请勿与替代母兽相混淆。

⁷ 由引入重组 DNA 结构而产生的第一只动物有时也被称为种源动物。

- F) 最终用作食品或用于食品生产的重组 DNA 动物的基因修饰特征；
- G) 安全性评估：
 - a) 重组 DNA 动物的健康状况；
 - b) 表达物质（非核酸物质）；
 - c) 对关键成分的分析；
 - d) 食品存储与加工；以及
 - e) 预期的营养性基因修饰；
- H) 其他考虑因素。

20. 在某些情况下，食品的特性可能需要额外的数据和信息，以解决受审查产品的特有问題。

21. 旨在为安全性评估提供数据的实验应根据合理的科学概念和原则来设计和实施，并在适当时遵循良好实验室操作规范。在监管当局要求时应提供原始数据。应使用合理的科学方法获取数据，并使用适当的统计技术进行分析。分析方法应记录在案。⁸

22. 每一项安全性评估的目的是根据现有的最佳科学知识，确保食品在按照其预期用途准备、使用和/或食用时不会造成危害。安全性评估应针对所有人群的健康问题，包括免疫力低下者、婴儿、老年人和食物过敏者。此种评估的预期终点，是在考虑营养素或价值的任何变化对饮食影响的情况下，得出新食品是否与对应常规食品同样安全的结论。因此，从本质上而言，安全性评估程序的结果是定义研究中的产品，使风险管理人员能够确定是否需要采取任何措施来保障消费者的健康，并在需要时作出知情和适当的决定。

第 4 节 — 一般考虑因素

重组 DNA 动物的一般性说明

23. 应提供用于安全性评估的重组 DNA 动物说明。该说明应确定引入的重组 DNA、将重组 DNA 引入受体动物和最终作为食品或用于食品生产的重组 DNA 动物的方法，以及基因修饰的目的。应考虑从用作来源的生物材料或在生产过程中引入致病元素（例如导致传染性海绵状脑病和其他传染病的元素）的潜在风险。该说明应足以帮助了解安全性评估所涉及食品的性质和类型。

受体动物在基因修饰前及其作为食品或用于食品生产的说明

24. 应提供受体动物在基因修饰前的全面说明。必要的数据和信息应包括但不限于：

- A) 通用或常用名称；科学名称；以及分类学类别；
- B) 育种发展的历史，特别是识别可能对人类健康产生不利影响的性状；
- C) 与动物安全性相关的基因型和表型信息，包括任何已知的毒性或致敏性、与产毒生物体的共生关系、人类病原体定殖的可能性；
- D) 关于饲料、运动和生长环境对食品的影响的资料；以及
- E) 安全作为食品或用于食品生产的历史。

25. 不仅应提供基因修饰前受体动物的相关表型信息，还应提供相关品系以及在基因修饰前对受体动物的遗传背景作出或可能作出重大贡献的动物信息（如适用）。

⁸ 参考《食品法典程序手册》中的“分析方法选择通用标准”。

26. 使用历史可能包括动物的繁育和生长方式，如何获得其食品（如收获、屠宰、挤奶），以及这些产品提供给消费者的条件（如存储、运输、加工）。还应考虑食品在多大程度上为特定的人口子群体提供重要的营养成分，以及提供饮食中哪些重要的大量或微量营养素。

引入重组 DNA 的供体生物体或其他来源的说明

27. 应提供以下信息：

- A) 该重组 DNA 是否为合成 DNA，而非来自已知的自然来源；
- B) 如果衍生自另一种生物体：
 - i. 该生物体的通用或常用名称；
 - ii. 科学名称；
 - iii. 生物分类；
 - iv. 关于食品安全的自然历史信息；
 - v. 关于自然产生的毒素和过敏原的信息；
 - vi. 对于微生物，提供关于致病性（对人类或动物）以及与已知的人类或动物病原体关系的补充信息；
 - vii. 对于供体动物或病毒来源，关于所使用的源材料（例如细胞培养）及其来源的信息；以及
 - viii. 除预期的食品用途（例如可能存在污染物）之外，在食品供应和接触途径中关于过去和目前用途（如有）的信息。

尤其重要的是，确定重组 DNA 序列是否具有致病性或产生毒素，或具有影响人类健康的其他特征（例如，致敏性）。

基因修饰的说明，包括用于引入重组 DNA 的结构体

28. 应提供关于基因改造的充足信息，以便识别所有可能传递给受体动物的遗传物质，同时提供必要的信息来分析支持插入最终用作食品或用于食品生产的重组 DNA 动物中的 DNA 特征的数据。

29. 将重组 DNA 引入及合并（如适用）到受体动物的过程说明，应包括：

- A) 转化过程所使用的具体方法的信息；
- B) 用于修饰动物的 DNA（如适用）信息（如用于包装载体的蛋白的基因编码），包括动物的来源、身份和预期功能：
 - 如果使用了病毒载体或已知的人畜共患病生物体，则应提供关于其自然宿主、目标器官、传播方式、致病性，以及与内源性或外源性病原体重组的可能性信息；以及
- C) 中间宿主生物体，包括用于生成或处理 DNA 以产生初始重组 DNA 动物的生物体（如细菌）。

30. 应提供有关拟引入的 DNA 信息，包括：

- A) 初始 DNA 序列，如果重组 DNA 是合成的，而非来自已知的自然来源
- B) 所有遗传成分的特性，包括影响 DNA 表达和功能的标记基因、调控因子及其他元素；
- C) 大小和身份；
- D) 序列在最终载体/构建体中的位置和定向；以及

E) 功能。

用于产生初始重组 DNA 动物的方法和生产最终用作食品或用于食品生产的重组 DNA 动物的过程说明

31. 应提供用于引入重组 DNA 以获得初始重组 DNA 动物的各种技术和过程的信息。可能用到的技术包括配子转化、早期胚胎的微注射、转基因细胞的细胞核移植。
32. 应提供用于证明遗传可能性方法的说明，包括如何获得遗传可能性的说明（例如，培育嵌合体动物，以获得真正的生殖细胞可传递插入）。
33. 虽然初始重组 DNA 动物通常预期不用作食品或用于食品生产，但是关于产生这些动物的方法的知识在危害鉴定过程中可能会有帮助。
34. 还应提供初始重组 DNA 动物如何导致生产最终用作食品或用于食品生产的动物的相关信息。如果适用，这些信息应包括繁育配偶或替代母兽的信息，包括基因型和表型、饲养、生长或收获条件。
35. 由生成源自初始重组 DNA 动物且最终用于食品生产之动物的动物（例如繁育配偶、替代母兽）所生成食品的使用历史，可能包括动物的繁育和生长方式，如何获得其食品（如收获、屠宰、挤奶），以及这些食品提供给消费者的条件（如存储、运输、加工）。

最终用作食品或用于食品生产的重组 DNA 动物的基因修饰特征

36. 为了清楚地了解对于重组 DNA 动物衍生食品的成分和安全性的影响，应对基因修饰进行全面的分子和生化特性表达。
37. 应提供插入动物基因组的 DNA 插入信息；其中应包括：
 - A) 插入遗传物质的特性和描述。这应包括分析所使用的任何结构物质的活化或重组潜力；
 - B) 插入位点的数量；
 - C) 在每个插入位点上插入的遗传物质组织，包括插入材料的拷贝数和序列数据以及周围区域的信息，足以识别作为插入物质的结果而表达的任何物质，或在科学上更合适的情况下的其他信息，例如对转录或表达产物的分析，以识别食品中可能存在的任何新物质；以及
 - D) 识别插入 DNA 内的所有开放读码框架，或通过插入连续的动物基因组 DNA（包括可能生成融合蛋白的 DNA）而产生的框架。
38. 应提供关于重组 DNA 动物中所有新表达物质的信息；其中应包括：
 - A) 基因产品（例如蛋白或未翻译的核糖核酸（RNA））或其他信息，例如对转录或表达产物的分析，以识别食品中可能存在的任何新物质；
 - B) 基因产品的功能；
 - C) 新性状的表型描述；
 - D) 表达基因产品在动物体内的表达水平和位置，及其在食品中的代谢物水平；以及
 - E) 如果表达序列/基因的功能是改变特定内源性信使核糖核酸（mRNA）或蛋白的积累，则在可能的情况下，目标基因产品的数量。
39. 此外，应提供信息，以便：
 - A) 证明用于插入的遗传物质排列是否被保留，或者在整合时是否发生了重大的重新排列；

- B) 证明对表达蛋白的氨基酸序列进行的特意修饰是否导致其翻译后修饰或对其结构或功能至关重要的影响位点的变化；
- C) 证明基因修饰是否达到预期效果，所有表达的性状是否稳定，是否按照预期进行表达。如果不能直接实测表型特征，可能需要检验 DNA 插入本身的遗传性或相应 RNA 的表达；
- D) 证明新表达的性状是否在适当的组织中以预期的方式和水平表达，并与促成相应基因表达的相关调控序列相一致；
- E) 指明是否有任何证据表明重组 DNA 动物中的一个或几个基因受到转换过程的影响；以及
- F) 确认所有新生成的融合蛋白的特性和表达模式。

最终用作食品或用于食品生产的重组 DNA 动物的安全性评估

重组 DNA 动物的健康状况

40. 与植物的情况相反，有安全作为食品来源历史的动物通常不含有编码有毒物质的基因。因此，常规动物的健康状况通常会被用作其衍生食品安全性的有用指标。只允许健康状况已知和可接受的动物进入人类食品供应，一直是并将继续是确保食品安全的重要步骤。

41. 评估动物的健康状况是确保重组 DNA 动物衍生食品的安全性的必要步骤之一。在进行这一评估时，将重组 DNA 动物的健康状况与适当的对应常规动物的健康状况进行比较，并考虑其发育阶段，是至关重要的。

42. 评估应包括以下内容：

- A) 一般性健康和表现指标，包括行为、生长和发育、一般性解剖和生殖功能（如适用）；
- B) 生理测量，包括临床和分析参数；
- C) 适当时对其他特定物种的考量。

表达物质（非核酸物质）

评估可能存在的毒性或生物活性

43. 体外核酸技术能够引入 DNA，在重组 DNA 动物中合成新物质。这些新物质可能是动物衍生食品的常规成分，如蛋白、脂肪、碳水化合物、维生素等，但在重组 DNA 动物的环境中是新成分。新物质也可能包括由引入 DNA 的表达所产生的酶活性所造成的新代谢物。

44. 人们认识到，评估重组 DNA 动物的健康状况，或能提供关于表达物质可能存在的毒性和生物活性的信息。然而，人们仍然普遍期望安全性评估能够包括对这些物质的评估。

45. 安全性评估应考虑到新表达物质的化学性质和功能，并确定该物质在重组 DNA 动物的食用组织及其他衍生食品中的浓度，包括变异和平均值。同时还应考虑到当前的饮食接触和可能对人口子群体产生的影响。

46. 应提供相关信息，以确保在供体生物体中存在的已知毒素或抗营养素的基因编码（如适用）不会转移到通常不会表达这些有毒或抗营养特性的重组 DNA 动物身上。在重组 DNA 动物衍生食品与供体生物体的加工方式不同的情况下，这种保障尤其重要，因为与供体生物体相关的常规食品加工技术可能会使抗营养素或毒物失活、降解或消除。

47. 鉴于第 3 节所述的原因，如果考虑到其功能和接触性，该物质或与之密切相关的物质已能够在食品中安全食用，则可能没有必要进行常规毒理学研究。在其他情况下，可能需要对新物质进行适当的常规毒理学或其他研究。

48. 关于蛋白，潜在毒性评估应集中在蛋白和已知蛋白毒素之间的氨基酸序列相似性上，以及在适当的代表性胃肠道模型系统中的加热、加工和降解的稳定性。在食品中存在的蛋白与以往安全食用的蛋白不相似的情况下，可能需要进行适当的口服毒性研究⁹，并考虑它在已知动物中的生物学功能。

49. 在食品中尚未安全地被人体消化吸收的非蛋白物质的潜在毒性，应根据该物质在动物中的特性和生物学功能以及饮食接触情况逐一评估。根据传统毒理学方法，需要进行的研究类型可能包括代谢、毒物动力学、亚慢性毒性、慢性毒性/致癌性、生殖和发育毒性。

50. 对于新表达的生物活性物质，应评估重组 DNA 动物对这些物质的潜在影响，作为整体动物健康评估的一部分。这些物质在人体内可能具有活性。因此，应考虑到可能从饮食中接触到该物质，以及该物质在食用后是否可能具有生物活性，以及其对人类产生影响的可能性。

51. 评估潜在毒性可能需要将该新物质从重组 DNA 动物中分离出来，或从其他来源合成或生成这种物质，在这种情况下，该物质应被证明在生物化学、结构和功能上与重组 DNA 动物中产生的物质相同。

可能的致敏性（蛋白质）评估

52. 当插入基因产生的蛋白质存在于食品中时，应对所有情况下的潜在过敏原进行评估。在评估新表达蛋白质的潜在致敏性时，所采用的综合、逐步、逐个案例的方法应遵循联合使用的多种标准（因为没有单一标准能够充分预测致敏性或非致敏性）。如第 21 段所述，应使用合理的科学方法来获得数据。需要考虑的问题请见本文件附件的详细说明¹⁰。

53. 一般应避免从易引起过敏的食物中转移基因，除非有文件证明转移的基因不会编码过敏原。

对关键成分的分析

54. 对于重组 DNA 动物的关键成分¹¹（特别是食品中的典型成分）的浓度分析，应该与在相同的饲养条件下生长和繁殖的对应常规动物的等效分析进行比较。根据物种（以及基因修饰的性质），可能有必要对重组 DNA 动物产品与在一种以上典型饲养条件下饲养的适当对应常规动物产品进行比较。观察到的任何差异的统计显著性应在该参数的自然变化范围内进行评估，以确定其生物学意义。但是我们应当承认，特别是在某些动物物种中，现有的样本数量可能有限，并且即使是在相同的饲养条件下繁殖和饲养的动物之间也可能存在很大差异。理想情况下，本评估中所使用的对照动物应在居住和饲养条件、品种、年龄、性别、胎次、泌乳或产蛋周期（适当时）方面具有一致性。在实践中，此种条件并非始终都可行，因此应选择尽可能接近的对应常规动物。这种对照的目的以及必要时进行的接触性评估，是为了确定具有重要营养价值或可能影响食品安全的物质没有会对人类健康产生不利影响的方式受到改变。

食品存储与加工

55. 包括家庭制作在内的食品加工过程对重组 DNA 动物衍生食品的潜在影响，也应予以考虑。例如，加工后，有毒物质的热稳定性或重要营养素的生物有效性可能发生改变。因此应提供信息，说明使用动物生产食品原料时的加工条件。

56. 如果基因修饰的目的是改变存储条件或保质期，则应评估基因修饰对食品安全和/或营养质量的影响。

⁹ 国际论坛已经制定了口服毒性研究的相关准则，例如经合组织（OECD）《化学品测试指南》。

¹⁰ 制定这些指南的附件时采用了《2001 年粮农组织/世卫组织专家磋商会报告》，其中引用了若干决策树方法。

¹¹ 关键营养素是指特定食品中可能会对整体饮食产生重大影响的成分。它们可能是主要成分（作为营养素的脂肪、蛋白质、碳水化合物，或作为抗营养素的酶抑制剂）或次要化合物（矿物质、维生素）。关键毒物是指那些已知存在于生物体中具有重大毒理学意义的化合物，例如毒性和水平可能对健康和过敏原具有重大影响的化合物。在动物中，有毒物质的存在很罕见，而过敏原在某些物种中则十分常见。

预期的营养修饰

57. 应对所有重组 DNA 动物评估关键营养素可能发生的成分组成变化，这种评估在“关键成分分析”中已有讨论。然而，对于已经历基因修饰以有意改变营养质量或功能的重组 DNA 动物，其衍生的食品应接受额外的营养评估，以评定改变的后果以及在食品供应中引入此类食品是否会改变营养摄入量。

58. 应采用食品及其衍生产品的已知使用和摄入模式的信息，来估计重组 DNA 动物衍生食品的可能摄入量。应采用食品的预期摄入量来评估改变的营养结构在习惯和最大摄入水平下所带来的营养影响。根据可能的最高摄入量进行估算，可以确保检测出潜在的任何不良营养影响。应注意婴儿、儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人、慢性病患者或免疫系统受损者等特定人群的特殊生理特征和代谢需求。根据对营养影响和特定人群饮食需求的分析，可能需要进行额外的营养评估。确定基因修饰后的营养素在多大程度上具有生物可用性，并在时间、加工和存储条件下保持稳定也很重要。

59. 使用动物育种（包括体外核酸技术）来改变动物衍生食品的营养水平，可能在两方面引起营养状况的广泛变化。对动物成分进行预期的基因修饰，可能会改变动物产品的整体营养状况，并可能影响食用该食品者的营养状况。预料之外的营养素变化也可能产生同样的影响。虽然重组 DNA 动物的成分可能单独被评定为安全，但也应该确定这种变化对整体营养状况的影响。

60. 当经过基因修饰后的食品成分与对应常规食品成分明显不同时，可能需要使用额外的常规食品或食品成分（即营养成分与重组 DNA 动物衍生食品成分更接近的食品或食品成分）作为适当的对照来评估食品的营养影响。

61. 由于食品摄入模式的地理和文化差异，特定食品的营养变化在某些地理区域或某些文化人口中产生的影响可能大于其他地区或其他文化人口。在某些人群中，某些动物衍生食品是某种营养素的主要来源。应确定营养素和受影响的人群。

62. 有些食品可能需要额外的检测。例如，如果预期营养素的生物有效性会发生变化，或者其成分无法与常规食品相比，则可能需要对重组 DNA 动物衍生食品进行动物饲养研究。此外，保健食品可能需要进行特定的营养、毒理学或其他适当的研究。如果食品的特性表明现有数据不足以进行全面的安全性评估，则可以要求对全天然食品进行合理设计的动物研究。

第 5 节 – 其他考虑因素

对人类健康有重要意义的物质或微生物可能改变的积累或分布

63. 一些重组 DNA 动物可能会表现出导致外源性物质（如兽药残留、金属）积累或分布改变的性状，从而可能影响食品安全。同样，在重组 DNA 动物中，人类病原体的变异定植和脱落或与产生毒素的生物体的新共生关系，可能会对食品安全产生影响。安全性评估应考虑到发生这些改变的可能性，并在识别出这些改变时使用确定安全性的常规程序来考虑对人类健康的潜在影响。

抗生素抗性标记基因的应用

64. 未来的重组 DNA 动物培育应采用不会在食品中生成抗生素抗性标记基因的替代转换技术，前提是这些技术可用，并被证明安全。

65. 基因从动物及动物食品转移到肠道微生物或人类细胞的可能性极低，因为需要连续发生一系列复杂且不太可能发生的事件才会有此结果。然而，不能完全排除这类事件的可能性¹²。

¹² 在自然存在大量对抗生素具有耐药性的细菌的情况下，这种细菌将耐药性转移给其他细菌的可能性将比在摄入的食物和细菌之间转移的可能性高出几个数量级。

66. 在评估含有抗生素抗性标记基因的食品安全性时，应考虑以下因素：

A) 所讨论的抗生素的临床和兽医使用及其重要性；

（某些抗生素是治疗某些临床疾病的唯一可用药物（例如，万古霉素用于治疗某些葡萄球菌感染。）将抗性编码至这类抗生素的标记基因不应用于重组 DNA 动物。）

B) 食品中存在由抗生素抗性标记基因编码的酶或蛋白，是否会影响口服抗生素的治疗效果；以及

（该评估应估计可因食品中的酶而降解的口服抗生素数量，并考虑抗生素的剂量、在消化条件下食物中可能残留的酶数量等因素，包括中性或碱性的胃部环境、对产生酶活性的辅酶因子（如 ATP）的需求，以及这些因子在食物中的估计浓度。）

C) 基因产品的安全性，正如任何其他表达基因产品一样。

67. 如果对数据和信息的评估表明，抗生素抗性标记基因或基因产品的存在对人类健康有风险，则该标记基因或基因产品不应存在于食品中。用于食品生产、对临床使用的抗生素的抗性进行编码的抗生素抗性基因，不应存在于食品中。

安全性评估审查

68. 安全性评估的目的是考虑营养素或价值的任何变化对饮食的影响，得出新食品是否与对应常规食品一样安全的结论。然而，安全性评估应根据对最初安全性评估的结论形成质疑的新科学信息来审查。

附录：可能的致敏性评估

第 1 节 – 介绍

1. 对于重组 DNA 动物中可能存在于最终食品中的所有新表达蛋白质¹³，应评估是否可能引起过敏反应。该评估应考虑一个新表达的蛋白质对某些个体而言是否已经是致敏蛋白质，以及食品供应中的一种新蛋白是否可能引起某些个体出现过敏反应。
2. 目前，尚无可靠的检测方法来预测人类对新表达蛋白质的过敏反应，因此建议采用下列综合、逐步、逐个案例的方法来评估新表达蛋白质可能的致敏性。这种方法考虑了从几种信息和数据生成的证据，因为没有单一的标准可以进行充分的预测。
3. 评估的终点是蛋白成为食品过敏原可能性的结论。

第 2 节 — 评估策略

4. 评估任何新表达蛋白质可能的致敏性的初始步骤是确定：引入蛋白的来源；该蛋白质的氨基酸序列与已知过敏原的氨基酸序列具有的任何显著相似性；以及其结构特性，包括但不限于对酶降解的敏感性、热稳定性和/或酸和酶处理。
5. 没有单一的测试可以预测人类对口腔接触可能的免疫球蛋白 E (IgE) 反应，因此确定新表达蛋白质特征的第一步应是采用证据权衡法，将新表达蛋白质的氨基酸序列和某些理化特性与已建立的过敏原的此类序列和特性进行比较。这需要将任何新表达蛋白质从重组 DNA 动物中分离出来，或从其他来源合成或生产这种物质，在这种情况下，该物质应被证明在结构、功能和生物化学方面与重组 DNA 动物产生的物质相同。应特别注意表达宿主的选择，因为不同宿主（如真核与原核系统）允许的翻译后修饰可能会对蛋白的致敏潜能产生影响。
6. 确定来源是否已知会引起过敏反应很重要。来自已知过敏源的基因应被假定为编码过敏原，除非科学证据证明并非如此。

第 3 节 – 初步评估

第 3.1 节 – 蛋白质来源

7. 作为支持重组 DNA 动物衍生食品安全性的一部分数据，信息应说明与供体生物体相关的所有致敏性报告。基因的过敏原被定义为那些有合理证据显示造成 IgE 介导的口腔、呼吸道或接触性过敏的生物体。了解所引入蛋白质的来源可以确定在致敏性评估中需要考虑的工具和相关数据。这些包括：用于筛查的血清可用性；记录过敏反应的类型、严重程度和频率；结构特征及氨基酸序列；该来源的已知致敏蛋白的理化和免疫学特性（如有）。

¹³ 这种评估策略不适用于出于低致敏性目的而下调的基因产品食物的评估。

第 3.2 节 – 氨基酸序列同源性

8. 序列同源性比较的目的是评估一个新表达蛋白质在结构上与已知过敏原的相似程度。这一信息可能会显示出该蛋白是否具有致敏性。应进行序列同源性搜索，将所有新表达蛋白质的结构与所有已知过敏原进行比较。搜索过程应该使用各种算法，如 FASTA 或 BLASTP，以预测整体结构的相似性。诸如逐步连续的同氨基酸片段搜索等策略，也可用于识别可能代表线性表位的序列。连续氨基酸搜索的规格应基于科学合理的原理，以尽量减少出现假阴性或假阳性结果的可能性¹⁴。为了产生具有生物学意义的结果，应使用经过验证的搜索和评价程序。

9. 当 80 个或更多氨基酸片段的一致性超过 35%（FAO/WHO 2001）或其他科学证实的标准，应认为新表达蛋白质可能与已知过敏原之间具有 IgE 交叉反应。通过新表达蛋白质与已知过敏原的序列同源性比较获得的所有信息均应报告，以便对逐个案例进行科学评估。

10. 序列同源性搜索有一定的局限性。特别是所进行的比较仅限于公开可用的数据库和科学文献中已知的过敏原序列。这种比较在检测能够与 IgE 抗体特异性结合的非连续表位的能力方面也存在局限性。

11. 序列同源性的阴性结果表明新表达蛋白质不是已知过敏原，不太可能与已知过敏原发生交叉反应。在评估新表达蛋白质的致敏潜能时，应考虑缺乏重要序列同源性的结果，以及通过此种策略概述出的其他数据。同时应酌情进行进一步的研究（另见第 4 和第 5 节）。序列同源性的阳性结果表明新表达蛋白质可能具有致敏性。如需进一步考虑该产品，则应使用对已确定的过敏源具有敏感性的个体血清进行评估。

第 3.3 节 – 胃蛋白酶抗性

12. 已在几种食品过敏原中观察到对胃蛋白酶消化的抗性，所以在胃蛋白酶消化的抗性和致敏潜能之间存在相关性¹⁵。因此，在适当的条件下，在胃蛋白酶存在时蛋白质对降解的抗性表明需要进一步分析，以确定新表达蛋白质是否可能引起过敏反应。制定一致且经过充分验证的胃蛋白酶降解方案，可能会提高该方法的实用性。然而应该考虑到，对胃蛋白酶缺乏抗性，并不排除新表达蛋白质可能是相关过敏原的可能性。

13. 虽然极力建议制定胃蛋白酶抗性方案，但是也体认到目前还存在其他酶敏感性方案。在提供充分理由的情况下，可以使用替代方案¹⁶。

第 4 节 — 特定血清筛查

14. 对于那些来自已知过敏原，或与已知过敏原具有序列同源性的蛋白质，应在有血清的情况下进行免疫学检测。经临床证实对该蛋白质来源过敏者的血清可用于在体外试验中检测该蛋白质与 IgE 类抗体的特异性结合。一个检测的关键问题是需要从足够数量的个体获得人类血清¹⁷。此外，血清的质量和检测程序需要标准化，以产生有效的检测结果。对于来自未知致敏源，且与已知过敏原没有序列同源性的蛋白质，若可进行第 17 段所述的试验，则可考虑进行靶向血清筛查。

¹⁴ 2001 年 FAO/WHO 磋商会建议在搜索中将 8 个相同的氨基酸片段改为 6 个。在逐步比较中使用的肽序列越小，识别出假阳性的可能性越大。反之，使用的肽序列越大，识别出假阴性的可能性越大，从而降低了比较的效用。

¹⁵ 使用了《美国药典》（1995 年）中概述的方法来制定相关性（Astwood 等人，1996 年）。

¹⁶ 《粮农组织/世卫组织生物技术衍生食品致敏性联合专家磋商会报告》（2001 年）：第 6.4 节“胃蛋白酶抗性”。

¹⁷ 根据《粮农组织/世卫组织生物技术衍生食品致敏性联合专家磋商会报告》（2001 年 1 月 22-25 日，意大利罗马），至少需要 8 种相关血清，才能 99% 确定在存在主要过敏原的情况下，新蛋白质不是主要过敏原。同样，在存在轻微过敏原的情况下，至少需要 24 种相关血清才能达到相同的确定水平。一般认为，可能无法获取此等数量的血清用于检测。

15. 对于来自已知过敏源的新表达蛋白质，*体外*免疫分析的阴性结果可能不被视为充分，但应鼓励进行额外的试验，如可能使用的皮肤试验和*体外*试验方案¹⁸。这种检测的阳性结果表明检测对象可能为潜在过敏原。

第 5 节 – 其他考虑因素

16. 与新表达蛋白质的完全接触和相关食品加工的影响有助于对潜在的人类健康风险作出总体结论。在这方面，在确定将采用的加工类型及其对最终食品中蛋白质存在的影响时，应当考虑供消费的食品性质。

17. 随着科学知识和技术的发展，在评估新表达蛋白质的致敏性可能性时，可以考虑使用其他方法和工具作为评估策略的一部分。这些方法应具有科学合理性，可能包括靶向血清筛查（即对广泛相关的食物类别有临床验证的过敏反应的个体评估血清中的 IgE 结合）；国际血清库的发展；动物模型的使用；以及新表达蛋白质的 T 细胞表位和与过敏原相关的结构基序的检查。

¹⁸ *体外*程序是指为使用来自过敏性人类受试者的细胞或组织培养进行致敏性试验（《粮农组织/世界卫生组织生物技术衍生食品致敏性联合专家磋商会报告》）。