




食品法典—— 现代生物技术食品 第二版

农业部科技发展中心 编译

 中国农业出版社



世界卫生组织



食品法典

——现代生物技术食品

第二版

农业部科技发展中心 编译

中国农业出版社
世界卫生组织
联合国粮食及农业组织
2011·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

食品法典. 现代生物技术食品 / 农业部科技发展中心编译. —2 版. —北京: 中国农业出版社, 2011. 11
ISBN 978-7-109-16156-6

I. ①食… II. ①农… III. ①食品标准-汇编-世界②生物技术-应用-食品工程-食品标准-汇编-世界 IV. ①TS207.2②TS201.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 207486 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100125)

责任编辑 刘爱芳

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行
2012 年 3 月第 2 版 2012 年 3 月第 2 版北京第 1 次印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 4.25

字数: 100 千字

定价: 45.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

05—CPP10/11

本出版物的原版系英文，即 *Codex Alimentarius: Foods Derived from Modern Biotechnology*，由联合国粮食及农业组织与世界卫生组织于 2009 年联合出版。此中文翻译由中国农业部国际交流服务中心安排并对翻译的准确性及质量负全部责任。如有出入，应以英文原版为准。

ISBN 978-7-109-16156-6

本信息产品中使用的名称和介绍的材料，并不意味着联合国粮食及农业组织（粮农组织）或世界卫生组织（世卫组织）对任何国家、领地、城市、地区或其当局的法律或发展状态、或对其国界或边界的划分表示任何意见。提及具体的公司或厂商产品，无论是否含有专利，并不意味着这些公司或产品得到粮农组织或世卫组织的认可或推荐，优于未提及的其他类似公司或产品。本出版物中表达的观点系作者的观点，并不一定反映粮农组织或世卫组织的观点。

版权所有。粮农组织鼓励对本信息产品中的材料进行复制和传播。申请非商业性使用将获免费授权。为转售或包括教育在内的其他商业性用途而复制材料，均可产生费用。如需申请复制或传播粮农组织版权材料或征询有关权利和许可的所有其他事宜，请发送电子邮件致：copyright@fao.org，或致函粮农组织知识交流、研究及推广办公室出版政策及支持科科长：Chief, Publishing Policy and Support Branch, Office of Knowledge Exchange, Research and Extension, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy。

© 粮农组织和世卫组织 2009 年（英文版）

© 粮农组织和世卫组织 2011 年（中文版）

《食品法典——现代生物技术食品》 编译委员会

主任 段武德
副主任 周云龙 李 宁
编委 付仲文 张 巍 汪其怀 刘培磊 连 庆
任海丽 刘 信 崔野韩 宋贵文 王伟威
王汉霞 刘 刚 郭士伟 蒋玲曦

编 译 组

主 编 李 宁
副主编 付仲文
统 稿 张 巍
编 译 (按姓氏笔画排序)
王汉霞 王伟威 付仲文 任海丽 刘培磊
孙 黎 张 巍 李 宁(科技中心) 李 宁(疾控中心)
杨晓光 连 庆 胡贻椿 贾士荣 郭士伟
谢道昕 蒋玲曦

【 前 言 】

国际食品法典委员会 (Codex Alimentarius Commission, 简称 CAC) 创建于 1962 年, 是联合国粮食及农业组织 (FAO) 和世界卫生组织 (WHO) 为推动食品标准计划而设立的政府间国际机构, 其宗旨是推动各国政府和非政府机构间食品标准化领域的合作, 保护消费者健康与安全, 促进国际食品贸易公平。经过近 50 年卓有成效的工作, CAC 已先后制定 8 000 多项食品法典标准。世界贸易组织《实施卫生与植笏卫生措施协定》(WTO/SPS 协定) 也将食品法典标准确定为国际食品贸易仲裁的唯一依据。

1997 年开始, CAC 将现代生物技术食品安全评价作为议题, 成立了生物技术食品政府间特别工作组会议 (TFFBT), 专门研究制定相关标准。2000 年至 2007 年, TFFBT 共召开了 7 次大会, 不定期召开若干个专题电子工作组或临时工作组会议, 制定了 4 个标准, 包括《现代生物技术食品风险评价指南》、《重组 DNA 植物食品安全评介指南》、《重组 DNA 微生物食品安全评价指南》、《重组 DNA 动物食品安全评价指南》。CAC 的上述标准已成为各国开展转基因生物及产品食用安全评价的重要依据和参考。

农业部科技发展中心是全国农业转基因生物安全管理标准化技术委员会秘书处的承担单位, 长期从事农业转基因生物标准管量理和安全评价工作。经授权, 农业部科技发展中心组织编译了本书, 希望对相关科研教学、贸易、管理人员提供邦助。

在本书的编译中, 得到了中国疾病预防控制中心杨晓光研究员和李宁研究员、中国农科院贾士荣研究员和清华大学谢道昕教授的支持和邦助, 在些表示感谢。



2011 年 12 月

【 目 录 】

| | |
|--|-----|
| 编译委员会 | v |
| 前言 | vii |
| 现代生物技术食品风险分析原则 (CAC/GL 44—2003) | 1 |
| 第一节 引 言 | 1 |
| 第二节 范围和定义 | 1 |
| 第三节 原 则 | 2 |
| 重组 DNA 植物食品安全评价指南 (CAC/GL 45—2003) | 5 |
| 第一节 适用范围 | 5 |
| 第二节 定 义 | 5 |
| 第三节 食品安全评价概述 | 6 |
| 第四节 安全评价通则 | 8 |
| 第五节 其他考虑的因素 | 13 |
| 附件 1 潜在致敏性评价 | 15 |
| 附件 2 营养品质改良重组 DNA 植物食品安全评价 | 18 |
| 附件 3 含少量重组 DNA 植物材料食品安全评价 | 21 |
| 重组 DNA 动物食品安全评价指南 (CAC/GL 68—2008) | 26 |
| 第一节 适用范围 | 26 |
| 第二节 定 义 | 27 |
| 第三节 食品安全评价概述 | 27 |
| 第四节 一般性考虑 | 30 |
| 第五节 其他考虑 | 36 |
| 附件 潜在致敏性的评价 | 38 |
| 重组 DNA 微生物食品安全评价指南 (CAC/GL 46—2003) | 41 |
| 第一节 适用范围 | 41 |

| | |
|-------------------|----|
| 第二节 定 义 | 42 |
| 第三节 食品安全评价概述..... | 43 |
| 第四节 安全评价通则 | 46 |
| 附件 潜在致敏性评价 | 54 |

现代生物技术食品风险分析原则

(CAC/GL 44—2003)

第一节 引言

1. 对大多数食品来说，社会上普遍接受的食品安全水平反映了人类安全消费该食品的历史。众所周知，多数情况下在食品长期食用的过程中，我们已经获得了控制食品风险所需要的知识。如果在食品的开发、初级生产、加工、贮存、操作和制备过程中加以控制的话，食品一般是安全的。

2. 考察与食品相关的危害，需运用食品法典委员会的风险分析过程分析其潜在风险，如果需要，应建立控制这些风险的方法。食品法典委员会一般性决定^①和法典风险分析工作准则^②是开展风险分析的指导原则。

3. 长期以来，风险分析一直用于分析化学品的危害（如农药残留、污染物、食品添加剂、加工助剂等），这种风险分析也越来越多地用于分析微生物的危害和营养因子，但迄今还没有建立针对全食品的评估原则。

4. 一般而言，风险分析的方法可用于食品，包括现代生物技术食品。但当其用于全食品而不是食品中的个别有害成分时，这种方法必须进行修改。

5. 本文提出的原则是对法典风险分析工作准则的补充，两者应结合研读。

6. 只要适合，其他监管当局所进行的风险分析结果亦可为风险分析提供参考，避免重复劳动。

第二节 范围和定义

7. 制定这些原则的目的是，为开展现代生物技术食品安全和营养方面的风险分析提供一个框架。本文不涉及这类食品在研究、开发、生产、销售等方面对环境、伦理、道德和社会经济的影响^③。

8. 用于这些原则的定义如下：

——现代生物技术，指以下技术的应用：

(1) 体外核酸技术，包括重组 DNA 和直接将核酸注入细胞或细胞器；

① 这些决定包括《关于科学在法典决策过程中作用以及其他因素纳入考虑的程度的原则声明》，以及《关于食品安全风险评估作用的原则声明》（食品法典委员会《程序手册》第 13 版）。

② 《食品法典框架下申请风险分析的工作准则》（食品法典委员会第 26 届会议通过，2003 年；食品法典委员会《程序手册》第 13 版）。

③ 本文不适用于动物饲料以及由此类饲料饲喂的动物，但适用于利用现代生物技术培育的动物。

(2) 分类上跨物种的细胞融合；克服了天然生理繁殖或重组屏障，且不是传统育种技术^①。

——传统对照物，指一个相关的有机体/品种，其成分和/或产品已普遍用作食品且证明是安全的^②。

第三节 原 则

9. 现代生物技术食品的风险分析过程应与法典风险分析工作准则相一致。

风险评估

10. 风险评估包括安全评价，目的是要确定是否存在危害，是否存在营养或其他安全性问题，如存在应就其性质和严重程度收集信息。安全评价的重点应当是比较现代生物技术食品与传统对照物的相似点和不同点。如果通过安全评价，确认有新出现的或已改变的危害，或者存在营养或其他安全问题，则应进一步对其相关的风险进行分析，以确定对人类健康的影响。

11. 安全评价是对全食品或某一成分与其恰当的传统对照物对比进行评估：

- A. 应考虑预期和非预期效应；
- B. 确认是否出现新出现的或已改变的危害；
- C. 明确与人体健康相关的关键营养成分是否改变。

12. 应当遵循个案分析的原则，按系统和完整的方法进行上市前的安全评价。在科学合理基础上获得的资料和信息应采用恰当的方法进行统计分析，在质量和数量上都经得起科学上的同行评议。

13. 风险评估应当用于现代生物技术食品的所有相关层面。这些食品的风险评估方法是建立在科学的多学科数据和信息基础之上的，并考虑了配套指南中提到的相关因素^③。

14. 风险评估的科学数据有多种来源，如产品的开发者、科学文献、一般技术资料、独立的科学家、监管机构、国际组织和其他有兴趣的组织。这些资料应当用恰当的、以科学为基础的风险分析方法进行评估。

15. 风险评估应考虑所有已有的、通过不同测试程序获得的科学数据和信息，保证所用的程序是科学合理的，测定的参数具有可比性。

风险管理

16. 按照食品法典委员会的一般性决定^④和法典风险分析工作准则的要求，现代生物技术食品的风险管理措施应与风险评估结果得出的风险大小成正比，并考虑其他相关的合

① 该定义来自《生物多样性公约》下的《卡塔赫纳生物安全议定书》。

② 普遍认为，在可预见的未来，现代生物技术食品不会用作传统对照物。

③ 参考文件包括《重组 DNA 植物食品安全评价指南》(CAC/GL 45—2003)，《重组 DNA 微生物食品安全评价指南》(CAC/GL 46—2003) 以及《重组 DNA 动物食品安全评价指南》(CAC/GL 68—2003)。

④ 见第 1 页脚注 1。

理因素。

17. 应当认识到，从对人类健康安全和营养影响考虑，不同的风险管理措施有可能达到同样的保护水平，因此这些管理措施是等同的。

18. 风险管理者应当考虑风险评估中发现的不确定性，并采用恰当的措施来控制这些不确定性。

19. 风险管理措施可能还包括用于上市前审批和上市后监测的食品标识要求^①。

20. 在某些特定的情况下，上市后监测可能是一种恰当的风险管理措施。在风险评估中，应按个案分析的原则考虑上市后监测的必要性和有效性；在风险管理中，应考虑上市后监测的可行性。上市后监测的目的是：

(1) 确定现代生物技术食品对消费者的健康是否有可能产生潜在影响及影响程度；

(2) 监测该类食品上市后消费者营养摄入水平的变化，是否有可能明显改变营养状况，从而确定是否对人体健康有影响。

21. 为促进风险管理措施的实施，可能需要某些特定的工具，包括适宜的分析方法、标准物质和产品溯源^②，其目的是当发现对人类健康有风险时迅速从市场中撤回产品，或为第二十段中描述的上市后监测提供技术支持。

风险交流

22. 有效的风险交流在风险评估和风险管理的所有阶段都是必要的。它是一个包括政府、生产商、学术界、媒体和消费者等在内的所有利益相关方的互动过程。

23. 风险交流应当包括透明的安全评价和风险管理决策过程。过程的各个阶段都应有完整的记录，并对公众开放，接受监督，同时尊重对商业和工业信息保密的合理关切。特别是应当向所有利益相关方提供有关安全评价及决策过程其他方面的报告。

24. 有效的风险交流应当包括有反馈的磋商过程，磋商过程应当是互动式的。应当搜集所有利益相关方的观点，磋商过程中提出的有关食品安全和营养方面的问题应在风险分析过程中予以考虑。

一致性

25. 应当采用一致的方法来鉴别和控制现代生物技术食品的安全和营养方面风险。应避免出现这些食品与市场上类似传统食品相比给消费者带来不合理的风险水平差异。

26. 应当提供一种透明和明确的监管框架来鉴别和控制现代生物技术食品的风险。监管框架应当包括对数据要求、评估框架、可接受风险水平、交流和磋商机制和及时决策过程等方面的一致性。

^① 参考食品标识法典委员会相关规定，即处于《法典制定程序》第3步的《通过某种基因修饰技术/基因工程技术制成的食品 and 食品成分标识指南草案》。

^② 产品溯源还有其他的应用。这些应用应与《实施卫生与植物卫生措施协定》和《技术性贸易壁垒协定》的相关规定保持一致。食品进出口检验与认证系统法典委员会对两个协定涉及领域内的产品溯源应用进行了审议，参考《食品检验和认证系统中将可追溯性/产品溯源作为一个工具的准则》(CAC/GL 60—2006)。

能力建设与信息交流

27. 应当加强监管机构，尤其是发展中国家监管机构，对现代生物技术食品风险评估、风险管理和风险交流的能力建设，包括实施能力或解释由其他监管机构或公认的专家团体所开展的评估结果的能力，包括采用分析技术的能力。此外，发展中国家的能力建设，无论是通过双边合作或国际组织帮助，都应致力于这些原则的有效实施^①。

28. 监管机构、国际组织、专家团体和企业均应通过恰当的联络点促进信息交流（信息交流方式可利用食品法典的联系点）还可通过其他恰当的方式进行。其中包括分析方法方面的信息交流等。

审查过程

29. 风险分析的方法学及其应用，应当与新的科学知识以及与风险分析相关的其他信息相一致。

30. 随着当今生物技术领域的飞速发展，必要时应对现代生物技术食品的安全评价方法进行审查，以确保将新的科学信息应用于风险分析。一旦与风险评估相关的新的科学信息达到可应用程度时，应当对原评估方法重新审查，将这些信息应用于风险评估，必要时相应地调整风险管理措施。

^① 参考《实施卫生与植物卫生措施协定》第9条和《技术性贸易壁垒协定》第11条关于技术援助的相关规定。

重组 DNA 植物食品安全评价指南

(CAC/GL 45—2003)

第一节 适用范围

1. 本指南根据《现代生物技术食品风险分析原则》(CAC/GL 44—2003) 要求, 主要适用于重组 DNA 植物食品安全和营养方面评价。重组 DNA 植物食品是指用具有长期安全食用史, 并经现代生物技术修饰后原有性状发生改变或表现出新性状的植物制成的食品。

2. 本指南不包括动物饲料或用饲料饲喂的动物, 也不涉及环境风险评估。

3. 目前用于风险分析法典原则, 尤其是用于风险评估的法典原则, 主要是针对个别化学物, 如食品添加剂和农药残留, 或者是已知有害的化学和微生物污染物, 因而这些原则最初也不是为全食品评价制定的。事实上, 很少存在所有的风险都能得到科学评估的食品。此外, 如果采用传统安全检测方法, 可在许多食品中检测出某些可能有害成分。因此, 考察全食品安全性需要一种更有针对性的评价方法。

4. 本方法遵循以下原则: 包括重组 DNA 植物在内的新品系植物食品安全评价应当与有安全使用历史的传统对照物相比较, 考虑预期效应和非预期效应。其目的是确认与传统对照物相比, 特定食品是否有新出现的或已改变的危害, 而不是对其所有危害进行逐一鉴定。

5. 本安全性评价方法属于《现代生物技术食品风险分析原则》第三部分风险评估的范畴(CAC/GL 44—2003)。如果在安全性评价中发现有新的或已改变的危害, 或发现有营养学及其他食品安全性问题时, 应当首先进行风险评估以确定其对人体健康的影响。按照《现代生物技术食品风险分析原则》的要求, 在一种现代生物技术食品上市前, 应首先进行安全评价, 如有必要还需进行进一步的风险评估, 并充分考虑其风险管理措施。

6. 风险管理措施, 如上市后监测该食品对消费者健康的影响, 将有助于风险评估, 这在《现代生物技术食品风险分析原则》第二十段已进行了讨论。

7. 本指南概述了适用于有传统对照物的重组 DNA 植物食品安全评价的推荐方法, 并确定了开展此类安全评价所需提供的数据和信息。尽管本指南主要针对重组 DNA 植物食品, 但所介绍的方法通常也适用于通过其他技术改造的植物食品。

第二节 定 义

8. 本指南涉及的名词定义:

重组 DNA 植物: 指运用体外核酸技术, 包括 DNA 重组技术和直接将核酸注入细

胞或细胞器的技术，致使遗传物质发生改变的植物。

传统对照物：指相关的植物品种，其成分和/或产品已普遍用作于食品且证明是安全的^①。

第三节 食品安全评价概述

9. 通常，除针对可能在日常膳食中占有很大比重的婴儿食品外，可用于食品生产的植物新品种在产品上市前一般都没有对该植物原料进行化学、毒理学和营养学方面系统和全面的评价。育种者只对玉米、大豆、土豆和其他普通食用植物新品种的农艺和表型进行评价，但并没有像对食品添加剂和食品污染物那样进行严格全面的食品安全检测，如应用实验动物进行的毒性检测等。

10. 在对农药等许多化合物风险评价中，运用动物模型确定毒理学终点是一项主要工作。大多数情况下，这些待检测的物质特点已经比较清楚，具有已知的浓度，没有特定营养价值，并且通常人类接触量较低。为了发现一些对人类健康可能产生的不利影响，通常直接饲喂给实验动物以高于人类接触量多个数量级范围剂量的化合物。在大多数情况下，用这种方法可以确定未观察到损害作用的接触剂量水平，并可利用适当的安全系数来设定安全摄入量。

11. 由于食品是由许多成分组成的复杂混合物，在组成和营养价值上存在很大差异，动物实验通常不适合全食品的风险检测。由于待测食品体积和实验动物食量等原因，待测食品在饲料中的含量一般只能略高于人类膳食中的含量。此外，为了避免由于非食物原料因素所诱发的不利影响，在动物实验中应着重考虑食品的营养价值和饲料的营养均衡。因此，检测出潜在不利影响并将之与食品的某个特性建立关联非常困难。如果因所能提供的食品相关特定数据不足以进行全面的安全评价，则有必要应用设计合理的动物实验来对全食品进行安全评价。如果对采用动物实验能否获得有用信息不确定的话，应当考虑采用动物实验进行这方面的研究是否恰当。

12. 由于很难对全食品采用传统方法进行毒理学实验及风险评价，因此，对包括重组DNA植物在内的植物食品安全评价需要一种更有针对性的方法。安全评价领域多学科方法的出现解决了这一问题，该方法应用实质等同概念，综合考虑重组DNA植物及其食品有可能产生的预期和非预期变化。

13. 实质等同概念在安全评价过程中具有重要意义。然而从本质上讲，实质等同概念并不是安全评价，它只是安全评价的起点，用以构建新食品与其传统对照物之间的相对联系，分析两者的异同之处^②。它可以用于帮助发现潜在的食品安全及营养问题，被认为是当前最适合的重组DNA植物食品安全评价策略。采用这种方法进行安全性评价并不意味着

^① 在可预见的将来，认识到现代生物技术食品将不当作传统对照物。

^② 实质等同概念摘自2000年联合国粮农组织/世界卫生组织联合专家磋商会议（植物源基因修饰食品安全问题，世界卫生组织/SDE/PHE/FOS/00.6，世界卫生组织，日内瓦，2000）报告。2003年联合国粮农组织/世界卫生组织基因修饰动物（包括鱼类）食品安全评价联合专家磋商会议结合比较性安全评价对实质等同概念进行了进一步审议。

着新产品绝对安全，重点是评价新产品与其传统对照物相比已发现差异所存在的安全问题。

非预期效应

14. 通过插入特定的 DNA 序列以达到给植物添加一种新的特异性状的目的（预期效应），在某些情况下，会造成植物获得目标性状以外的额外性状，也可能导致现有性状的丢失或改变（非预期效应）。非预期效应发生的潜在可能性不仅限于体外核酸技术，事实上这是一种固有的普遍现象，在传统育种过程中也可能发生。非预期效应对植物健康和植物食品的安全性可能是有害的、也可能是有益的或中性的。非预期效应可发生在 DNA 序列插入基因组时，也可能在对重组 DNA 植物的后期育种过程中发生。安全性评价应该包含相关数据信息，以减少重组 DNA 植物食品对人类健康产生非预期不利影响的可能性。

15. DNA 片断随机插入植物基因组产生的非预期效应可能干扰基因表达，引起基因沉默或激活沉默基因。非预期效应也可导致新的代谢物的形成或代谢物模式改变，例如，酶的高水平表达可能会诱发次级生化效应或改变代谢途径的调节，从而影响代谢水平。

16. 基因修饰导致的非预期效应可分为两类，即可预测的和不可预测的非预期效应。根据插入序列性状、代谢关系网络以及插入位点等信息，许多非预期效应在很大程度上是可以被预测的。随着植物基因组信息量的不断增加，以及运用高专一性的 DNA 重组技术引入遗传物质的发展，对非预期效应的预测将有可能变得越来越容易。使用分子生物学和生化技术还可以从转录和翻译水平上对可能产生非预期效应的潜在变化进行分析。

17. 对重组 DNA 植物食品的安全评价包括一系列鉴定方法及程序，能够对非预期效应及其生物相关性、对食品安全的影响进行评价。由于一个单独的实验不能对所有潜在的非预期效应进行检测并确定其对人类健康的影响，因此在对非预期效应进行评价时需要大量的数据和信息。综合评价这些数据和信息，要看它们是否能够确保该食品不会对人类健康产生不利的影响。另外，还要考虑植物的农艺和表型特征，这些特征是育种者在选择商业化新品种时的重要参考。育种者首先对显示非预期特征植物进行观察，由这一道步骤筛选出的植物新品种将按本指南第四、五部分进行安全评价。

食品安全评价框架

18. 重组 DNA 植物食品的安全评价应按以下程序依次进行：

- A. 重组 DNA 植物的描述；
- B. 受体植物及其在食品中的应用描述；
- C. 供体生物的描述；
- D. 基因修饰的描述；
- E. 基因修饰的特征；
- F. 安全评价：
 - a) 表达产物（非核酸物质）；
 - b) 关键组分的成分分析；
 - c) 代谢物评价；

- d) 食品加工过程;
- e) 营养修饰;
- G. 其他因素。

19. 某些情况下, 产品特性研究分析还应考虑其他的数据和信息, 以评价某些产品特有的问题。

20. 在获取食品安全评价所需数据时, 实验设计执行应遵循科学可靠的概念和基本原则, 符合良好实验室操作规范。当监管部门需要时, 要能提供可靠的原始数据, 数据采集应该采用科学可靠的方法, 数据分析应选择恰当的统计分析方法, 所有分析方法的灵敏度应记录在案。

21. 所有安全评价的目的都是要根据现有的科学知识, 保证食品在按照预期使用方法准备、使用或食用时都不会造成危害。安全评价的最终目的是判断新食品与有长期食用历史的传统对照物相比是否具有同样的安全性和营养价值。从本质上讲, 安全评价的结果就是以某种方式对食品进行定义, 使风险管理者决定是否有必要采取风险管理措施, 并根据需要作出适当的知情决定。

第四节 安全评价通则

对重组 DNA 植物的描述

22. 安全评价时, 应该对重组 DNA 植物进行描述。描述中应明确需要评价的作物、转化事件, 以及 DNA 修饰方法的类型及目的。这种描述应该提供充分的信息, 帮助人们了解进行安全评价食品的性质。

对受体植物及其食品用途的描述

23. 应该对受体植物进行全面描述。其中必需的数据和信息包括 (但不限于此):

- A. 学名, 通用名以及分类;
- B. 育种和栽培的历史, 特别是确认一些可能影响人类健康的性状;
- C. 与受体植物安全性相关的基因型和表型的信息, 包括任何已知毒性和致敏性;
- D. 安全食用史。

24. 在对受体植物进行描述时, 不仅要描述受体植物的相关表型信息进行阐述, 还要描述相关物种以及已经或可能影响受体植物遗传背景的植物相关表型信息。

25. 受体植物的使用史资料应包括以下几方面信息: 植物生长情况、运输、储存等相关信息; 为了保证其安全性, 食用时是否需要采取特殊的加工方式, 以及该植物在膳食中的作用 (包括该植物作为食品来源的食用部位, 是否对特定人群非常重要, 及其对膳食中重要大量营养素和微量营养素的贡献等)。

对供体生物的描述

26. 应收集关于供体生物和其他相关生物的信息。另外在描述供体生物时有一点尤为重要, 那就是要确定供体或者与其亲缘关系相近物种是否有致病性或产生毒素, 是否有能

够影响人类健康的其他特性（如含有抗营养素）。对供体植物的描述应该包括：

- A. 常用或通用名；
- B. 学名；
- C. 分类；
- D. 与食品安全相关的自然史信息；
- E. 天然毒素、抗营养素和致敏源信息；对于微生物还要提供致病性或已知病原菌相关的信息；
- F. 在食品供应体系中过去或目前（如有）的使用情况，以及除预期作为食品使用外其他的暴露途径信息（如可能作为污染物存在）。

基因修饰的描述

27. 应提供足够的关于基因修饰的信息，以鉴定所有潜在可能传递到受体植物的遗传信息，并能够对植物基因组中插入 DNA 的特征数据进行分析。

28. 对转化过程的描述应包括：

- A. 转化过程使用的特定方法（比如农杆菌介导转化）；
- B. 用于修饰植物的 DNA（如辅助质粒）的相关信息，应包括 DNA 来源（如植物、微生物、病毒或人工合成）、鉴定信息及对植物的预期作用；
- C. 关于中间寄主生物的相关信息，包括用于将 DNA 转化到受体植物所用的生物（如细菌）。

29. 提供转入受体植物的 DNA 的相关信息，包括：

- A. 所有基因组分的特征，包括标记基因、调节基因以及其他影响 DNA 功能的因素；
- B. DNA 片断的大小和特性；
- C. 在最终载体和重组 DNA 序列中的插入位置和方向；
- D. 功能。

基因修饰的特点

30. 为了更好地理解基因修饰对重组 DNA 植物生产的食品组成和安全性造成的影响，应该对基因修饰的分子和生化特性进行全面描述。

31. 提供外源 DNA 插入植物基因组的相关信息，主要包括：

- A. 插入 DNA 的特性及描述；
- B. 插入位点的数目；
- C. 插入基因在每一个插入位点的相关信息，包括插入基因及周围区域的拷贝数和序列数据，以鉴别插入序列所表达的任何一种物质，此外，提供转录子和表达产物分析等其他信息，将有助于发现食品中存在的任何新物质；
- D. 对插入 DNA 内部及邻近基因组区域产生的可读框进行鉴定，包括能产生融合蛋白的序列。

32. 提供重组 DNA 植物所有的表达产物信息，主要包括：

- A. 基因产物（如蛋白质或未翻译的 RNA）；
 - B. 基因产物的功能；
 - C. 新特征的表型描述；
 - D. 描述在植物中基因表达产物的表达水平和位点，还要说明植物中基因产物尤其是可食部分的代谢水平；
 - E. 如果编码序列或外源基因的插入旨在改变特异的内源 mRNA 或蛋白质的表达水平，则需说明目标基因产物的量。
33. 还需提供以下信息：
- A. 插入的遗传物质是否能稳定存在，以及是否一经整合就会产生差异很大的重组；
 - B. 阐明对于表达蛋白质中氨基酸序列的修饰是否会导致蛋白质翻译后性质的改变，或对蛋白质结构及功能的关键位点产生影响；
 - C. 确定是否得到了预期修饰效果，所有应表达的特征均已表达，并以一种稳定并遵循遗传规律的方式进行遗传。如果不能直接测量这些表型特征，就有必要对插入 DNA 自身的遗传及相应 RNA 的表达情况进行检测；
 - D. 确认目标特征是否在适当的组织中得到预期表达，其表达水平是否与启动相关基因表达的调控序列相一致；
 - E. 确认是否有迹象表明由于基因转化使得受体植物有一个或多个基因受到影响；
 - F. 确认任何新的融合蛋白的鉴定特征和表达模式。

安全性评价

表达产物（非核酸物质）

潜在毒性评价

34. 体外核酸技术可以导入 DNA 使植物合成新的物质，这种新物质可能是植物食品中传统的成分，如蛋白质、脂肪、碳水化合物和维生素，这些物质就重组 DNA 植物来说都是植物体内的新成分；还可能由插入 DNA 表达的酶参与代谢反应产生的新代谢产物。

35. 安全评价时应该充分考虑新表达物质的化学特性和功能，并要考虑该物质在重组 DNA 植物可食部分中的含量（包括均数和标准差）。此外还要考虑膳食暴露及对不同人口亚群可能产生的影响。

36. 应提供信息确保供体生物中编码已知毒物或抗营养素的基因没有转移到正常情况下不表达这些物质的重组 DNA 受体植物中。由于供体生物相关的传统食品加工过程会抑制、减轻或消除抗营养素的毒素，如果重组 DNA 植物的加工方式与供体植物不同时这些信息就会非常重要。

37. 鉴于第三节所述原因，在考虑一种物质或其类似物的功能和暴露水平的情况下，如果已有安全食用历史，则传统毒理学检测可不作为必要环节。否则，就要选择恰当的传统毒理学或其他研究方法对新物质进行评价。

38. 对蛋白质进行潜在毒性评价时，应重点考察以下几个方面：该蛋白与已知有毒蛋

白或抗营养素（如蛋白酶抑制剂、植物凝集素）氨基酸序列是否具有相似性；对热或加工的稳定性；在模拟肠胃消化系统中的降解情况。当食品中含有的蛋白质不同于有安全食用史的已知蛋白时，考虑到其在植物中的已知生理功能，就要采用适当的口服毒性研究^①对该蛋白质进行评价。

39. 对于新表达的无安全食用史的非蛋白质，安全评价要依据其特征、在植物中的生理功能对该物质和膳食暴露水平进行个案分析评价。按照传统毒理学方法，检测项目包括：代谢、毒物动力学、亚慢性和慢性毒性（致癌性）、生殖和发育毒性。

40. 按照上述要求需要将待测新物质从重组 DNA 植物中分离，或由其他途径合成或生产得到，但最终得到的待测物质在生化、结构和功能上应该和重组 DNA 植物生产的物质相一致。

潜在致敏性评价（蛋白）

41. 当食品中含有插入基因所表达的蛋白质时，就要对该蛋白质的潜在致敏性进行评价。采用综合、渐进和个案分析的评价方法，并且要综合多种标准（因为单一标准不能充分预测致敏或不致敏）。如前文第二十段落中指出，所有数据均应依靠科学的方法获得。有关该方面的详细要求见本指南附件 1^②。

42. 如果转入的遗传物质来源于小麦、黑麦、大麦、燕麦或其他谷类，应该对重组 DNA 植物表达蛋白诱发谷蛋白敏感性肠病的可能性进行评价。

43. 如果没有文件记录证实所转基因不编码致敏原或谷蛋白肠病相关蛋白，那么基因操作应避免使用来源于具有致敏性的食品或对易感个体会诱发谷蛋白敏感性肠病的食品基因。

关键成分组成分析

44. 对重组 DNA 植物（特别是典型的食品）的关键组分的含量^③分析，要与同等条件下生长和收获的传统对照物的成分进行等同性分析比较。在一些情况下，要进一步考虑与在期望的农业种植条件下生长的重组 DNA 植物进行比较（比如使用除草剂条件下）。任何有统计学意义的差异均应阐明是否在自然变异范围内，以确定该差异是否有生物学意义。理想的评价中所用的传统对照物应为近等基因系，但这并不在任何情况下都可行，应尽可能选择相近的植物品系作对照物。这种比较的目的就是结合暴露评估结果，确定具有重要营养价值且与食品安全相关的物质成分没有发生对人类健康不利的变化。

45. 试验地点应选择在植物品系适宜生长的有代表性的环境。为准确评估植物成分特征，应当选用足够数量的试验地点。同样，植物繁殖的代数也应充分满足观察暴露于各种

^① 国际社会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济合作与发展组织（OECD）的指导方针。

^② 指导方针的附件 1 编写过程中参考了联合国粮农组织/世界卫生组织（FAO/WHO）2001 年专家磋商报告，包括对于几个“决策树”的引用。

^③ 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（作为营养物的脂肪、蛋白和碳水化合物，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的成分（例如，马铃薯中水平过高的茄碱，小麦中的硒）及过敏源。

不同条件下植物生长情况的要求。为减少环境影响，以及农作物发生表型变异的影响，每个试验地点都需要设置重复。应对足够数量的植物进行抽样，选择敏感度高且对待测成分的变异具有高特异性的分析方法进行检测。

代谢物评价

46. 重组 DNA 植物由于 DNA 修饰作用可能会在产品中产生新代谢物或改变其他代谢物水平，因此应充分考虑因食品中代谢产物的累积而对人体产生的潜在危害。对这种植物的安全评价需要调查食品中的残留物和代谢物水平，并评估营养成分的改变。当发现食品中的残留物和代谢物水平有变化时，要采用传统的安全评价程序对该代谢物是否影响人体健康进行评价，以确证这些代谢物的安全性（如分析食品中化学物质安全性的评价程序）。

食品加工

47. 使用重组 DNA 植物生产食品时，还要考虑食品加工过程包括家庭制作对食品造成的可能影响，比如，加工后内源毒素热稳定性以及重要营养素的生物利用率可能发生改变。因此，应对重组 DNA 植物食品成分的加工条件进行说明，如对植物油来说，应提供关于提炼和精炼过程的资料。

营养修饰

48. 所有的重组 DNA 植物生产的食品都要对其关键营养素的成分改变进行评价，该评价在“关键组分的组成分析”中已经阐述。但是，由重组 DNA 植物生产的食品，如果修饰是有目的改变食品营养质量和功能时，就要进行额外的营养评估，包括对营养修饰的结果以及摄入该食品是否会导致人体营养摄入改变等内容。需要考虑的问题在本文附件 2 中有具体阐述。

49. 在评估重组 DNA 植物食品可能的摄入情况时，应该收集已知该食品使用和消费模式及其衍生物的信息。应运用预期食品摄入数据在一般消费水平和最高期望消费水平上评估已改变的营养结构对人群营养的影响。最高消费水平的估计能够确保任何潜在的不良反应都能够被检测到。同时尤其需要注意婴儿、儿童、孕妇和哺乳期妇女、老年人、慢性疾病患者、免疫系统疾病患者等特殊人群的特定生理学特征以及代谢需要。在对特殊人群的营养影响及膳食需求进行分析的基础上，还有必要进行额外的营养学评价。另外还要确定营养修饰足以保证食物生物利用率所需要的最低水平，并能在生产、储藏过程中保持稳定。

50. 利用植物育种技术（包括体外核酸技术）可改变农作物的营养水平，并以两种途径使食品的营养图谱发生较大的改变。对植物成分的预期修饰可以完全改变食品的营养水平，从而影响摄入该食品的人群的营养状况。非预期的营养修饰也可产生同样的效应。尽管重组 DNA 植物的单一成分的评价结果是安全的，但仍需确定整体营养图谱的改变所带来的影响。

51. 如果营养修饰使食品成分与传统食品相比发生明显改变，如植物油，那么最好以传统的食品或食品成分为参照物（即营养成分与重组 DNA 植物食品相近的食品或食品成分），对该食品可能带来的营养影响进行评价。

52. 由于饮食方式存在地域和文化差异，一种食物的营养改变对不同地域和不同文化

背景下人群的影响可能不同。由于一些植物性食物对一些人群来讲是主要的营养素来源，因此需对此类营养素及受影响的特定人群进行界定。

53. 此外，还有一些食品可能需要更多检测程序，如当重组 DNA 植物食品的养分生物利用率或成分与传统食品相比有差别时，就应当采取动物实验进一步验证；一些保健食品还需要进行特定的养分、毒性或其他适当的研究；如果该食品的特征表明现有资料不足以对其安全性进行全面的评价，就需要设计恰当的动物实验来对全食品进行评价。

第五节 其他考虑的因素

影响人类健康物质的潜在积累

54. 重组 DNA 植物的某些特征（如耐受除草剂）可能会间接导致农药残留、改变了的残留物代谢产物、毒性代谢物、污染物或其他影响人类健康的物质的积累，安全评价应该考虑这种积累的潜在可能性。应使用传统程序对这些成分的安全性进行评估（如化学物对人体影响的安全评价程序）。

抗生素抗性标记基因的应用

55. 如果开发出其他转化技术且其安全性得到确认，那么将来应当使用此类替代技术以避免在重组 DNA 植物生产的食品中出现抗生素抗性标记基因。

56. 植物及其产品中的基因转移到肠道微生物或人体细胞内受限于很多复杂且几乎不可能实现的因素，因而可能性很小，但并不能低估或完全排除这一可能^①。

57. 在评估含有抗生素抗性标记基因的食品时，应该考虑以下因素：

A. 临床和兽医的使用以及有疑问的抗生素的重要性；

某些抗生素是一些特定临床病症的唯一可用药（如万古霉素用于特定的葡萄球菌感染），编码这类抗生素抗性物质的标记基因不应用于重组 DNA 植物。

B. 抗生素抗性标记基因编码的酶或蛋白在食品中出现是否会对口服抗生素的疗效产生拮抗；

由于抗生素会被食品中的酶降解，因此评估时应预测口服抗生素被降解的量，同时还需考虑抗生素的剂量，食品中的酶在经过胃肠道消化后剩余的量（包括胃在偏中性和碱性的条件下），以及酶激活的辅助因子（如 ATP）及其在食品中的浓度水平等因素。

C. 基因产物的安全，也适用于其他方式表达的基因产物。

58. 食品中不应该含有经评估数据确认对人类健康有害的标记基因或基因产物。同时，如果食品中抗生素抗性基因编码的产物对临床使用的抗生素产生拮抗作用，该基因就不得运用于转基因植物食品的生产。

^① 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他细菌的可能性将比在膳食食品和细菌中转移的可能性要高出数倍。

安全评价审查

59. 安全评价的目的就是通过重组 DNA 植物食品与传统对照物相比较, 得出两者在安全和营养方面是否一致的结论。同时, 当新的科学信息对原有安全评价的结论提出质疑时, 原有安全评价要及时复审。

附件 1 潜在致敏性评价

第一节 前言

1. 应对最终产品中含有的由重组 DNA 植物合成的新蛋白进行潜在致敏性评价^①，并同时考虑该新蛋白是否属于某一类已知致敏蛋白，或者该蛋白是否可以诱发新的过敏反应。

2. 目前尚没有明确的评价方法可以用来对食品中新表达蛋白的致敏性进行评估，我们推荐使用一种综合的、逐步的、个案分析的评价方法进行新蛋白致敏性评价。鉴于目前尚无单一标准对致敏性进行预测，用该评价方法即可对多种类型的信息和数据进行全面、综合地分析考察。

3. 该评价的最终目的是判定某种蛋白质成为食品致敏原的可能性。

第二节 评价策略

4. 在对任何新表达蛋白质的潜在致敏性进行评价时，首先要明确该蛋白来源、与已知过敏原氨基酸序列的相似程度及其结构特性，包括但不限于对酶降解的敏感性，热稳定性，酸和酶处理稳定性等信息。

5. 由于没有单一试验方法能够完全预测人体 IgE（人体免疫球蛋白 E）对口服可能产生的反应，因而描述新表达蛋白的特征时，首先要将该蛋白的氨基酸序列及其特定的理化特性与已知致敏原进行证据权重比较。这就需要把重组 DNA 植物合成的所有新蛋白分离出来，或用其他原料合成和生产具有相同结构、功能和理化性质的蛋白质。由于不同表达宿主（例如，真核细胞系统、原核细胞系统）对蛋白的翻译后修饰会很大程度地影响蛋白质的潜在致敏性，因此尤其要注意对表达宿主的选择。

6. 确认基因供体是否具有致敏性非常重要。因而任何从已知致敏原提取的基因都被看作是编码致敏原的基因，除非有科学证据否定这一假设。

第三节 初步评价

蛋白质来源

7. 为确定重组 DNA 植物食品安全提供支持的数据资料中应包括与供体生物有关的所有致敏性报道。基因致敏源可定义为有合理证据表明能够产生 IgE 介导的经口、呼吸道或接触过敏症状的生物。蛋白质来源资料有助于确定致敏性评价的工具和需要考虑的相关数

^① 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他肠胃病。在《重组 DNA 植物食品安全评价指南》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。

据,包括供筛选用的血清;有据可查的过敏反应类型、严重程度和频率;结构特征和氨基酸序列;同一致敏源来源的其他已知致敏蛋白的理化性质和免疫特性。

氨基酸序列同源性

8. 氨基酸序列同源性比较的目的是为了评价新表达蛋白质和已知致敏蛋白质在结构上的相似程度,用以预测该蛋白质是否具有致敏性。在进行序列同源性测定时,应该对所有新表达蛋白质的结构和所有已知致敏蛋白进行比较,并采用 FASTA、BLASTP 等多种不同的运算方法对总体结构相似性进行预测。可以对相邻氨基酸片断逐一搜索,从而鉴定代表线性抗原决定簇的序列。在该测定中,为了尽量减少假阴性或假阳性^①结果,用来连续测定的氨基酸长度要用科学、合理的方法来设定,还要使用已经验证有效的测定方法和评价程序以保证得出的结果具有生物学意义。

9. 在新表达蛋白质的分子结构中,如果由 80 个或以上氨基酸组成的多肽序列(2001 年粮农组织/世界卫生组织)中高于 35% 的氨基酸序列与已知致敏原相同,或者符合其他科学标准时,就应该认为该新表达蛋白与已知致敏原可能会发生 IgE(人体免疫球蛋白 E)交叉反应。对新表达蛋白与已知致敏源序列同源性比较结果的所有信息均应作汇总报告,以便进行科学的个案分析评价。

10. 序列同源性分析有一定的局限性,尤其是该方法仅限于与公共数据库和科学文献中已知的致敏原序列进行比较。另外在鉴别能与 IgE 抗体特异性结合的非连续的抗原决定簇时也有一定局限性。

11. 当序列同源性比较结果为阴性时,表明该新表达蛋白并不是某已知的致敏原,可以认为该蛋白与已知致敏原发生交叉反应的几率较小;如经分析不存在显著的序列同源性,应结合其它资料对新蛋白的潜在致敏性进行综合考虑和评价,并酌情开展进一步研究分析(另见第四节和第五节)。若显示阳性结果则说明该蛋白质可能具有致敏性。若要对该蛋白质进行进一步评估测定,还应该使用对已知致敏原敏感的个体血清进行分析评价。

抗胃蛋白酶

12. 已发现一些食品致敏原具有抗胃蛋白酶的活性,说明抗胃蛋白酶活性与致敏原的潜在致敏性可能存在一定关系^②。因此,若某种蛋白质在合适的条件下能够抵抗胃蛋白酶的降解作用,提示该蛋白质可能是一种致敏原,需要采取进一步测定方法进行评价。由此可见,建立一种统一而有效的胃蛋白酶降解标准程序会有利于该方法的开展和应用,但应注意的是,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. 抗胃蛋白酶标准程序已被广泛地推荐使用,但也可以根据实际需要采用其他的酶

^① 普遍被认识到 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。

^② 运用《美国药典》(1995)中阐述的方法确立了这一相关性(Astwood 等,1996)。

敏感性标准程序来进行^①。

第四节 特异血清筛选

14. 对于那些来源于已知致敏原的蛋白质，或者与致敏原具有序列同源性的蛋白质，如能获得血清则应进行免疫学测定。在体外测定过程中，可以使用经临床证实对该蛋白质过敏的人体血清来测定该蛋白质与 IgE 抗体的特异性结合情况，但检验的关键在于是否可以获得足够数量的人类血清^②。可以通过提高血清质量和测定程序的标准化使得结果更有效。对于那些来源于非致敏原、并且与已知致敏原没有序列同源性的蛋白质，可以考虑使用靶血清筛选方法，这一点将在第 17 段进行阐述。

15. 对于源于已知致敏原的新合成蛋白质，体外免疫学试验结果阴性并不足以说明该蛋白质就不具有致敏性，还需要进行其他实验测定，如进行皮试和采用体内程序^③，若结果阳性则说明该蛋白可能具有致敏性。

第五节 其 他

16. 有关新蛋白质的暴露资料以及相关食品生产加工过程所带来的影响等有关资料将有助于对该蛋白质可能给人体健康带来的风险作出全面的评价。因此，在确定生产加工形式及其对终产品中该蛋白质的影响时，就需要考虑用于消费的食品产品的特性。

17. 随着科学理论和技术地不断发展，将会有其他的科学方法和工具用来对新表达蛋白质的潜在致敏性进行评价。这些方法将更为科学，可能包括靶血清筛选（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）、国际血清库的发展、应用动物模型、新表达蛋白 T 细胞抗原决定簇的检测以及与致敏原相关的结构修饰测定等。

① 联合国粮农组织/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”。

② 根据联合国粮农组织/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。

③（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。

附件 2 营养品质改良重组 DNA 植物食品安全评价

第一节 序 言

1. 《重组 DNA 植物食品安全评价指南》（CAC/GL 45—2003，简称《法典植物指南》）提供了重组 DNA 植物食品安全评价的一般性指导意见。本附件提供了营养品质改良重组 DNA 植物食品需要特别考虑的指导意见。文本并不超出安全评价范畴，因此，并不包括营养品质改良重组 DNA 植物的目标性状益处评估或任何健康相关的内容，也不包括风险管理措施^①。

2. 以下因素决定了一个重组 DNA 植物是否属于品质改良转基因植物，因此可以适用于本附件之规定。

- a) 重组 DNA 植物在某个或某些食用的部位产生了一个特殊的性状；
- b) 该性状是以下情况表现的结果：(i) 引入了新营养素或相关物质；(ii) 营养素或相关物质的数量或生物利用率发生了改变；(iii) 去除或减少了有害物质（如过敏原或毒素）；(iv) 与上述这些物质相关的营养影响或健康影响的相互作用发生了改变。

第二节 定 义

3. 下述术语适用于本附件标准。

营养素^②：作为食品组成正常消费的任何物质。

- a) 它可以提供能量，或者；
- b) 它是健康生命生长、发育和维持所必需的，或者；
- c) 缺少它将导致特征性的生物化学或生理学的变化发生。

4. 在适当情况下，本附件采纳相关法典文本中包含或指定的关键营养概念的定义，特别是那些由特殊膳食用途营养与食品法典委员会详细说明的定义。

第三节 食品安全评价

5. 食物中添加必需营养素的法典一般准则（CAC/GL 09—1987）普遍应用于经品质改良提高营养素或相关营养素含量以利于吸收和代谢的重组 DNA 植物食品的安全评价。法典植物指南^③中食物安全框架的大纲适用于为了人类营养和健康而进行品质改良的重组 DNA 植物食品的总体安全评价。本附件中提出了对这些食品食用安全评价的额

① 现代生物技术制造食品风险分析原则（CAC/GL 44—2003；第 19 段）。

② 食品中添加必要营养素一般准则（CAC/GL 09—1987）。

③ 第 18~21 段（安全框架）和第 48~53 段（营养改良）。

外考虑。

6. 品质改良重组 DNA 植物食品在对部分人群有好处的同时，可能会对另一部分人群有风险^①。

7. 与识别特定食品相关联的所有风险不同的是，重组 DNA 植物食品安全评价的目的是识别与传统对照物相比较新出现的或已改变的风险^②。由于品质改良重组 DNA 植物食品的某一组成与其对照物相比可能明显不同，选择合适的对照物^③在本附件所述的安全评价中显得相当重要（法典植物指南第四段和第五十一自然段）。在植物中识别到品质改良这一目标性状发生了改变，这种改变就是我们安全评估的主题。

8. 根据需要，可以考虑一些国家、地区和国际组织已制定的许多营养素吸收的上限水平^④。计算偏离的基础也应加以考虑，以评价超出这些水平带来的公共卫生影响。

9. 根据需要，相关物质的安全评估应当遵循个案处理的方法，兼顾上限水平和其他值。

10. 虽然优先使用经过科学设定的特定营养素或相关物质的吸收上限值，但当这样的值不存在时，如果其在食品中的预期或预测暴露量与日常饮食消费中历史安全水平相一致，可以考虑相关营养素或相关物质在食品消费中的安全应用历史。

11. 传统的食品配方中往往是按照控制浓度将一种营养素或相关物质添加进食品中，且该营养素或相关物质的化学形式要加以描述。由于生长条件不同，传统育种植物和重组 DNA 植物中的植物营养素或相关物质水平可能都会有所差异。另外，由于修饰的作用，营养素在食品中可能表达出不止一种化学形式，这些化学形式从营养的角度可能无法描述。如果需要，可以要求提供营养素或相关物质在植物食用部位表达的各种化学形式及其代表水平。

12. 如果需要，应当测定重组 DNA 植物目标性状如营养素、相关物质或有害物质在食品中的生物利用率。如果营养素或相关物质存在多种化学形式，需要测定其总的生物利用率。

13. 不同营养素生物利用率有差别，其测定方法要考虑营养素本身和含有营养素的食品，还要考虑到消费该类食品的特定人群的健康、营养状况和饮食习惯。离体和活体生物利用率测定方法都存在，后者在动物和人群中进行。离体试验方法能评估植物组织在消化过程中释放某一特定物质的相关信息。动物活体实验对于评价某种营养素对人体的营养价值或营养生物利用率意义有限，需要精心设计才能实现预期目的。活体试验方法可以提供更多关于营养素或相关物质是否吸收和在多大程度上吸收利用的信息。

14. 法典植物指南中第四十九段落提出了营养改善的重组 DNA 植物食品膳食暴露评价的指导意见。在本附件中，膳食暴露评价就是评价食品中营养素或相关营养素的含量、食品的预期或预测消费水平、以及任何已知的影响食物生物利用率的因子。营养素或相关

① 关于易感和高风险人群的更多指导意见详见法典植物指南第四十九段。

② 法典植物指南，第四段。

③ 法典植物指南，第五十一段。

④ 如果法典中并未规定此类指南，最好考虑采用粮农组织/世界卫生组织提供的信息。

营养素的暴露水平要结合总体膳食，并根据相关人群对于可能被取代食品的常规膳食消费方式进行评价。评价暴露水平时，应考虑与其欲取代的食品相比改良食品的消费是否会产生不良的营养结果。大多数情况下，暴露评价所涉及的方方面面不是仅仅针对于改善人类营养和健康的重组 DNA 植物^①。

15. 暴露评价的第一步要确定用作食物的植物中所关心物质的含量。法典植物指南中提供了确定这些物质含量的指导意见^②。

16. 由于某一食品在特定人群膳食中所占比重不一，各国之间消费模式也有不同。因此，建议在国家或地区之间食品消费数据的基础上进行消费测算，并采用特定人群暴露水平测算的现有指南^③。当国家或地区之间的消费数据不可用时，可采用的食品数据可以作为有用的资源^④。

17. 评价为了人类营养和健康而进行品质改良的重组 DNA 植物食品的食用安全性时，评估的人群中营养素或相关物质估算摄入量要与营养学或毒理学中的参考值做比较，例如摄入的上限水平，营养素或相关物质的 ADIs 值（这些数值可以得到的情况下）。这可能涉及对照相关的营养参考值评估不同消费情况，考虑生物利用率的可能改变，或采用概率方法描述在相关人群中的暴露分布特征。

① 营养素和相关物质膳食暴露评价的其他适用指南详见联合国粮农组织/世界卫生组织营养风险评价联合技术工作组报告。世界卫生组织总部，日内瓦，瑞士，2005年5月2~6日。

② 第44段和第45段。

③ 营养素和相关物质摄入上限水平计算模型。联合国粮农组织/世界卫生组织营养风险评价联合技术工作组报告。世界卫生组织总部，日内瓦，瑞士，2005年5月2~6日。

④ 主粮产品数据可以由粮农组织食品平衡表的信息提供补充。

附件 3 含少量重组 DNA 植物材料食品安全评价

第一节 导 言

1. 当今越来越多的重组 DNA 植物已被授权商业化，但不同国家的授权范围及规模不尽相同，因而常常会导致如下结果：某国根据《重组 DNA 植物食品的安全性评估指南》（即法典植物指南）通过了符合安全性标准的若干种重组 DNA 植物材料，这些植物材料有可能偶尔低含量地出现在该国某些出口食品中，而这些重组 DNA 植物材料食品的安全性在相应的进口国家可能还没有被明确认定。

2. 本附件描述了可能低水平出现重组 DNA 植物材料的各类情况，并为前期预防准备及后续针对特定食品进行安全评价推荐可行方案^①。

3. 为方便使用者运用并确定其是否适用，本附件还描述了相关数据和信息共享机制。

4. 本附件适用于以下两种食品暴露情况：

- a. 食用商品类，诸如谷物、豆类或油籽等，进口国未经授权的食物材料可能在某种场合下被稀释从而以较低含量存在于这些商品中，因而也通常是大多数重组 DNA 植物材料低水平出现的情况。由于谷物、豆类等食用商品的原材料通常都是来源于出口国多个农场的多种植物，这些原料最初在谷仓中被混合，并随着出口运输、进口和食品加工等过程进一步混杂，因此源自多种重组 DNA 植物的非故意混合食物材料在任何单个的食品中都只能以较低水平出现。
- b. 通常被整体食用而未经稀释的食物种类，如马铃薯、西红柿、木瓜等水果和蔬菜类食物。这种情况下暴露通常比较少见，但一旦存在便可能是进口国未授权重组 DNA 植物材料的非稀释形式。尽管消费这一类型未授权植物食品的可能性很低，重复消费的概率更低，然而该类食品一经出现，消费者食用的就会是某种非授权水果或蔬菜的整体。

5. 在这两种情况下，膳食暴露水平都显著低于依据法典植物指南进行重组 DNA 植物食品安全评估所要求的含量标准。因此，本附件仅包含与运用法典植物指南进行评价相关的部分内容。

6. 本附件不涉及的内容：

- 不陈述风险管理措施；适用本附件的重组 DNA 植物材料的具体含量范围由各国主管机构决定；
- 不妨碍各国主管机构依据法典植物指南进行食品安全评价；各国可自行决定在其监管体系下何时及如何使用本附件；
- 不免除生产者、出口商的责任，以及特定情况下国家主管机构继续提出包括与非授权重组 DNA 植物材料相关的有关进口要求的责任。

^① 本指南不适用于该重组 DNA 植物在食品进口国未经过食品安全评价程序的情况。

第二节 一般性考虑和其他说明

7. 关于重组 DNA 植物材料在食品中低水平存在情况下的食用安全评价, 本文对法典植物指南的第四章、第五章进行了修订。适用的段落已明确标注, 未作标注的段落可不予考虑。

对重组 DNA 植物的描述

8. 适用法典植物指南第二十二段落。

对受体植物及其用作食品的描述

9. 适用法典植物指南第二十三、第二十四及第二十五段落。

对供体生物的描述

10. 应收集关于供体生物和其它相关生物的信息。另外在描述供体生物时有一点尤为重要, 那就是要确定供体或其它相关物种是否有致病性或产生毒素, 或者是否有能够影响人类健康的其它特性。对供体植物的描述应该包括:

- A. 常用或通用名;
- B. 学名;
- C. 分类;
- D. 与食品安全相关的自然史信息;
- E. 天然毒素、抗生素和致敏源信息; 对于微生物还要提供致病性与已知病原菌相关的信息;
- F. 在食品供应体系中过去或目前(如有)的使用情况, 以及除预期作为食品使用外其他的暴露途径信息(如可能作为污染物存在)^①

对遗传修饰的描述

11. 适用法典植物指南第二十七、第二十八及第二十九段落。

遗传修饰的特点

12. 适用法典植物指南第三十、第三十一段落。

13. 提供重组 DNA 植物所有的表达产物信息, 主要包括:

- A. 基因产物(如蛋白质或未翻译的 RNA);
- B. 基因产物的功能;
- C. 新特征的表型描述;
- D. 目标基因在植物中表达产物的水平和位点, 以及植物中基因产物尤其是可食部分的代谢水平;

^① 本段文字在法典植物指南第 26 段落基础上略有调整。

E. 如果编码序列或外源基因的插入旨在改变特异的内源 mRNA 或蛋白质的表达水平，则需说明目标基因产物的量。^①

14. 适用法典植物指南第三十三段落。

安全评价

表达物质（非核酸物质）

可能毒性的评价

15. 食品安全评价应该充分考虑新表达物质的化学特性和功能，并要确定在重组 DNA 植物中可食用部分的含量，包括平均值和偏差。^②

16. 应提供信息确保供体生物中编码已知毒物或抗营养素的基因没有转移到正常情况下不表达这些物质的重组 DNA 受体植物中。由于供体生物相关的传统食品加工过程会抑制、减轻或消除抗营养素的基因，如果重组 DNA 植物的加工方式与供体植物不同时，这些信息就会非常重要。^③

17. 适用法典植物指南第 37 段落。

18. 对蛋白质进行潜在毒性评价时，应重点考察以下几个方面：该蛋白与已知有毒蛋白氨基酸序列的相似性；对热或加工操作的稳定性；在模拟肠胃消化系统中的降解情况。当食品中含有的蛋白质不同于有安全食用史的已知蛋白时，考虑到其在已知植物中的生理功能，就要采用合适的动物口服毒理学实验^④对该蛋白质进行评价。^⑤

19. 适用法典植物指南第三十九、第四十段落。

可能的过敏性评价（蛋白）

20. 适用法典植物指南第四十一、第四十二及第四十三段落。

关键毒性物质及过敏原分析

21. 对含重组 DNA 植物材料食品（例如马铃薯、番茄及木瓜等一类通常被整体食用且毒性成分未经稀释的食品）中的关键毒性物质^⑥及致敏原的分析是非常重要的。对毒性物质及致敏物含量的分析要与同等条件下生长和收获的传统对照物的成分进行等同性分析比较。任何有统计学意义的差异均应阐明是否在自然变异范围内，以确定该差异是否有生物学意义。理想的评价中所用的传统对照物应为近等基因系，但这并不在任何情况下都可行，应选择尽可能相近的植物品种作为对照物。此项比较的目的就是结合暴露评价结果，确定与食品安全相关的物质成分没有发生对人类健康不利的变化。^⑦

① 本段文字在摘自法典植物指南第 32 段落基础上略有调整。

② 本段文字在法典植物指南第 35 段落基础上略有调整。

③ 摘自法典植物指南第三十六段落。

④ 口服毒性研究指南已由国际论坛制定，如 OECD 化学品检测指南等。

⑤ 本段文字在法典植物指南第三十八段落基础上略有调整。

⑥ 关键毒性物质指毒理学分析其毒性较强且植物中固有的一类化合物，例如潜在毒性和水平可能严重危害健康的物质（如马铃薯中的茄碱含量升高时会产生毒性）。

⑦ 本段文字在法典植物指南第四十四段落基础上略有调整。

22. 试验地点的选择应该能够代表植物各品系生长的一定环境条件范围。为了对该环境区域内的关键毒性物质和过敏原进行准确的评估，应当选用足够数量的试验地点。同样，植物繁殖的代数也应充分满足观察暴露于各种不同条件下植物生长情况的要求。为了减少环境和农作物自发的表型变异的影响，每个试验地点都需要重复使用。应对足够数量的植物进行抽样，选择敏感度高且对待测毒素及致敏物的各种变异具有高特异性的分析方法进行检测^①。

代谢物评价

23. 重组 DNA 植物由于 DNA 修饰作用可能会在产品中产生新的代谢物或改变其他代谢物水平，因此应充分考虑因食品中代谢产物的累积而对人体具有潜在的危害。食品中重组 DNA 植物材料低水平存在的情况下开展安全评估需要调查食品中的残留物和代谢物水平。当发现食品中的残留物和代谢物水平有变化时，要采用传统的安全评价程序对该代谢物是否影响人体健康进行评价，以确认这些代谢物的安全性（如分析食品中化学物质安全性的评价程序）^②。

食品加工过程

24. 使用重组 DNA 植物生产食品时，还要考虑食品加工过程包括家庭制作对食品造成的可能影响，比如内源毒素的热稳定性在经过加工后可能发生改变。因此应对重组 DNA 植物食品成分的加工条件进行说明，如对植物油来说，应提供关于提炼和精炼过程的资料^③。

影响人类健康物质的潜在积累

25. 重组 DNA 植物的某些特征（如耐受除草剂）可能会间接导致农药残留、残留物代谢产物的改变、毒性代谢物、污染物或其他影响人类健康的物质的蓄积增加。在对来源于重组 DNA 植物的某些食品（如被整体食用从而毒性物未经稀释的食物）进行风险评价时应该考虑这种积累的潜在可能性。应使用传统程序对这些成分的安全性进行评价（如化学物质对人体影响的安全评价程序）^④。

抗生素抗性标记基因的应用

26. 适用法典植物指南第五十五、第五十六、第五十七及第五十八段落。

第三节 数据和信息共享指南

27. 为了方便法典成员使用本附件，有必要为使用者提供获得必需数据和相关信息的共享途径。

① 本段文字在法典植物指南第四十五段落基础上略有调整。

② 本段文字在法典植物指南第四十六段落基础上略有调整。

③ 本段文字在法典植物指南第四十七段落基础上略有调整。

④ 本段文字在法典植物指南第五十四段落基础上略有调整。

28. 本法典成员应能够进入由联合国粮食及农业组织（FAO）维护的中央数据库，从而获取有关法典植物指南授权的重组 DNA 植物的信息。这些信息应按如下形式列出：

- a. 产品申请者的姓名；
- b. 申请摘要；
- c. 授权国家；
- d. 授权日期；
- e. 授权范围；
- f. 唯一标识符；
- g. 适当情况下提供其他国际组织维护的数据库中同类产品相关信息的链接；
- h. 相关机构的安全评估摘要，需与法典植物指南描述的食品安全评价框架相符；
- i. 获取适用于低水平物质检测的具体方法及相关资料的途径^①；
- j. 食品安全评价主管机构及产品申请人的联系方式。

29. 信息共享程序应根据本附件为法典成员进口国快速获取更多相关低含量重组 DNA 植物食品的安全评价信息提供方便。

30. 授权法典成员可以依据法典植物指南，就安全评价为其他法典成员提供与其监管/法律框架相一致的相关补充信息。

31. 为使依据本附件描述的食品安全评价顺利进行，在不违背对相关商业机密及生产机密合法保护的情况下，产品申请人应提供更多必要的信息和说明材料，以及适用于低含量物质转化事件特异性和性状特异性检测方法的具体操作步骤和适当的标准样品（非活性材料，或在某些情况下提供活性材料）。

32. 在适当情况下，由法典授权成员按照本法典进行的食品安全评价结论部分的内容如有新的科学突破和相关信息，应通过相关途径在法典成员之间共享。

^① 此类信息可由产品申请人提供，某些情况下也可由法典成员提供。

重组 DNA 动物食品安全评价指南

(CAC/GL 68—2008)

第一节 适用范围

1. 本指南根据《现代生物技术食品风险分析原则》，(CAC/GL 44—2003) 主要用于重组 DNA 动物食品安全和营养方面评价。重组 DNA 动物食品是指用具有长期安全食用史，并经现代生物技术修饰后原有性状发生改变或表现出新性状的动物^①制成的食品。

2. 为满足人类需求特别是食用需求而开展的动物研发、饲养和使用，引出多方面的问题，这些问题已超出食品安全的范围。本指南不预判这些问题的合理性和重要性，也不讨论重组 DNA 技术是否用于或怎样用于食用动物研发，只涉及食品安全和营养方面的问题，不涉及以下内容：

- 动物福利；
- 伦理、道德和社会经济影响；
- 用于食品生产的重组 DNA 动物环境释放所造成的环境风险；
- 用作饲料的重组 DNA 动物的安全，或用含有重组 DNA 动物、植物和微生物的饲料饲喂动物的安全。

3. 目前用于风险分析的法规原则，尤其是用于风险评估的法规原则，主要是针对个别化学物，如食品添加剂和农药残留，或者是已知有害的化学和微生物污染物，因而这些原则最初也不是为全食品评价制定的。事实上不论来源如何，所有的风险都能得到科学评估的食品很少存在。此外，如果采用传统安全检测方法，可在许多食品中检测出某些可能有害成分。因此，考察全食品安全性需要一种更有针对性的评价方法。

4. 本方法遵循以下原则：包括重组 DNA 动物在内的新品系动物食品安全评价应当与有安全使用历史的传统对照物相比较，考虑预期效应和非预期效应。其目的是确认与传统对照物相比特定食品是否有新出现的或已改变的危害，而不是对其所有危害进行逐一鉴定。

5. 本安全评价方法属于《现代生物技术食品风险分析原则》第三部分风险评估的范畴。如果在安全评价中发现有新的或已改变的危害，或发现有营养学及其他食品安全性问题时，应当首先进行风险评估以确定其对人体健康的影响。按照《现代生物技术食品风险分析原则》的要求，在一种现代生物技术食品上市前，应首先进行安全评价，如有必要还需进行进一步的风险评估，并充分考虑其风险管理措施。

^① 本指南主要针对可遗传的重组 DNA 动物。

6. 如上市后监测该食品对消费者健康的影响，风险管理措施将有助于风险评估，这在《现代生物技术食品风险分析原则》第二十段已进行了讨论。

7. 本指南概述了适用于有传统对照物的重组 DNA 动物食品安全评价的推荐方法，并确定了开展此类安全评价所需提供的相关数据和信息^①。在进行重组 DNA 动物食品安全评价时，应考虑以下问题：

- A. 重组 DNA 结构及其表达产物的特性；
- B. 重组 DNA 动物健康状况；
- C. 重组 DNA 动物食品成分，包括主要营养物质。

尽管本指南主要针对重组 DNA 动物食品，但所介绍的方法通常也适用于通过其他技术改造的动物食品^②。

8. 用作食品或用于食品生产的动物种类繁多（如哺乳类动物、鸟类、鱼类和贝类），这些动物都可通过体外核酸技术进行遗传修饰。考虑到遗传多样性、饲养以及培育条件等多方面的综合影响，重组 DNA 动物食品安全评价应在本指南框架下按个案分析的原则进行。

第二节 定 义

9. 本指南中涉及的名词定义：

重组 DNA 动物：指运用体外核酸技术，包括 DNA 重组技术和直接将核酸注入细胞或细胞器的技术，致使遗传物质发生改变的动物。

传统对照物：指作为重组 DNA 动物的受体，且已知具有长期安全食用历史的动物，以及用于生产食用动物的种畜禽亲本^③。

第三节 食品安全评价概述

10. 习惯上，运用传统育种方法或从野生品种育种获得动物所生产的食品在投放市场前并没有进行系统全面的化学、毒理学和营养分析评价。尽管育种工作者通常会对一些新品种进行表型特征方面的评价，但并没有像对食品添加剂和食品污染物那样进行严格全面的食品安全检测，如应用实验动物进行的毒性检测。事实上，对于那些来源于已知健康状况良好动物的动物性食品通常被认为是适合人类食用的。

11. 在对农药等许多化合物风险评价中，运用动物模型确定毒理学终点是一项主要工作。大多数情况下，这些待检测的物质特点已比较清楚，具有已知的浓度，没有特定营养价值，并且通常人类接触量较低。为了发现一些对人类健康可能产生的不利影响，通常直接饲喂给实验

① 重组 DNA 动物食品安全评价方法首次讨论是在 1991 年联合国粮农组织/世界卫生组织（FAO/WHO）生物技术食品安全评价战略联合磋商会议上。2003 年联合国粮农组织/世界卫生组织基因修饰动物（包括鱼类）食品安全评价联合专家磋商会议对于推荐方法进行了进一步阐述。

② 携带不可遗传结构动物制成食品的安全评价可能需要其他具体考虑，例如，2007 年联合国粮农组织/世界卫生组织对重组 DNA 动物食品安全评价联合专家磋商会议提出的危害。

③ 普遍认为，在可预见的将来，现代生物技术食品不会用作传统对照物。

动物以高于人类接触量多个数量级范围剂量的化合物。在大多数情况下，用这种方法可以确定未观察到损害作用的接触剂量水平，并可利用适当的安全系数来设定安全摄入剂量。

12. 由于食品是由许多成分组成的复杂混合物，在组成和营养价值上存在很大差异，动物实验研究通常不适合全食品的风险检测。由于待测食品体积和实验动物食量等原因，待测食品在饲料中的含量一般只能略高于人类膳食中的含量。此外，为了避免由于非食物原料因素所诱发的不利影响，在动物实验中应着重考虑食品的营养价值和饲料的营养均衡。因此，检测出潜在不利影响并将之与食品的某个特性建立关联非常困难。如果因所能提供的食品相关特定数据不足以进行全面的安全性评价，则有必要应用设计合理的动物实验来对全食品进行安全性评价。如果对采用动物实验能否获得有用信息不确定的话，应当考虑采用动物实验进行这方面的研究是否恰当。

13. 由于很难对全食品采用传统方法进行毒理学实验及风险评价，基于以往全食品评定食品安全性的经验，对包括重组 DNA 动物在内的动物食品安全评价需要一种更有针对性的方法。安全评价领域多学科方法的出现解决了这一问题，该方法应用实质等同概念，综合考虑动物及动物源性食品的各种预期效应及非预期效应。

14. 实质等同概念在安全评价过程中具有重要意义。然而从本质上讲，实质等同概念并不是安全评价，它只是安全评价的起点，用以构建新食品与其传统对照物之间的相对联系，分析两者的异同之处^①。它可以用于帮助发现潜在的食品安全及营养问题，被认为是当前最适合的重组 DNA 动物食品安全评价策略。采用这种方法进行安全性评价并不意味着新产品绝对安全，重点是评价新产品与其传统对照物相比已发现差异所存在的安全问题。

非预期效应

15. 通过插入特定的 DNA 序列以达到给动物添加一种新的特异性状的目的（预期效应），在某些情况下，这种行为可造成动物获得目标性状以外的额外性状，也可能导致现有性状的丢失或改变（非预期效应）。非预期效应发生的潜在可能性不仅限于体外核酸技术，事实上这是一种固有的普遍现象，在传统育种和当前使用的辅助育种过程中都可能发生。非预期效应对动物健康和动物源性食品的安全性可能是有害的，也可能是有益的或中性的。非预期效应可发生在 DNA 序列插入基因组时，也可能在对重组 DNA 动物的后期育种过程中发生。安全性评价应该包含相关数据信息以减少重组 DNA 动物食品对人类健康产生非预期不利影响的可能性。

16. 非预期效应发生的原因可能有：DNA 序列在基因组中的随机插入导致破坏现有基因、或使现有基因沉默、或激活沉默基因、或改变现有基因的表达模式等，非预期效应还可能导致形成新的或改变的代谢产物。

17. 基因修饰导致的非预期效应可分为两类，即可预测的和不可预测的非预期效应。

^① 实质等同概念摘自 2000 年联合国粮农组织/世界卫生组织 (FAO/WHO) 联合专家磋商会议（植物源基因修饰食品安全问题，世界卫生组织/SDE/PHE/FOS/00.6，世界卫生组织，日内瓦，2000）报告。2003 年联合国粮农组织/世界卫生组织基因修饰动物（包括鱼类）食品安全评价联合专家磋商会议结合比较性安全评价对实质等同概念进行了进一步审议。

根据插入序列性状、代谢关系网络以及插入位点等信息，许多非预期效应在很大程度上是可以被预测的。随着动物基因组知识的增长和体外核酸技术的成熟，对特定修饰所产生的非预期效应的预计将更为容易。例如，和随机整合相比，同源重组可以相对较好地实现基因替换并降低非预期效应的发生率。分子生物学技术和生化技术的发展也可用于分析在转录和翻译水平发生的非预期效应。应全面考虑以上各方面，具体问题具体分析。

18. 对重组 DNA 动物食品的安全评价包含识别和检测非预期效应的方法，及评价其生物学关系和对食品安全影响的程序。对非预期效应的评价需要多方面的信息和数据，因为没有单一方法能检测所有可能的非预期效应或确定其与人类健康的关系。全面考虑这些数据信息将有助于确保食品不会对人类健康产生不利影响。对非预期效应的安全评价还应考虑育种工作者在动物品种培育过程中所监测的各类表型特征数据。这方面的评价为筛选出表现非期望性状的重组 DNA 动物提供了第一道屏障。只有通过了这轮筛选的重组 DNA 动物方可进行后期在第 4、5 部分所涉及的安全评价工作。

食品安全评价框架

19. 安全评价应按以下程序依次进行：

- A. 重组 DNA 动物描述；
- B. 描述修饰前的受体动物^①及其用作食品或用于生产食品的情况；
- C. 描述用于重组的 DNA 的供体生物或其他来源；
- D. 描述基因修饰内容，包括重组 DNA 的构建方法；
- E. 描述用于生产首批重组 DNA 动物^②的方法及生产最终食品用重组 DNA 动物的过程；
- F. 用作食品或用于生产食品的重组 DNA 动物的遗传修饰特点描述；
- G. 安全评价：
 - a) 重组 DNA 动物健康状况；
 - b) 表达产物（非核酸类）情况；
 - c) 关键成分组成分析情况；
 - d) 食品储存加工情况；
 - e) 预期营养成分变化情况。
- H. 其他考虑因素。

20. 在特定情况下，食品特性研究分析还应考虑其他的信息和数据，以应对某些产品特有的问题。

21. 在获取食品安全评价所需数据时，实验设计执行应遵循科学可靠的概念和基本原则，符合良好实验室操作。当监管部门需要时，要能提供可靠的原始数据，数据采集应该采用科学可靠的方法，数据分析应选择恰当的统计分析方法并记录在案^③。

① 不要与 surrogate dam 混为一谈。

② 引入重组 DNA 结构培育的首个动物。有时指原种动物。

③ 参考《食品法典委员会程序手册》中的“分析方法选择通用标准”。

22. 在结合现有最先进的科学知识的情况下，所有安全评价均应提供相应保证：即应当按照其预期使用方式制备、使用或（和）食用时不会产生有害影响。安全评价应考虑所有人的健康问题，包括免疫力低下人群、婴儿、老人和食品过敏群体。这种评价的预计终点将是一个结论：即考虑到营养成分或营养价值变动对饮食的影响，该新食品是否和其传统对照物一样安全。因此实际上，安全评价的结论是在经以上方式多方面考虑后对产品进行详细说明，使风险管理人员确定是否需要采取新的措施以保护消费者的健康，并在必要时能够确保消费者充分知情和做出适宜的决定。

第四节 一般性考虑

重组 DNA 动物概述

23. 在进行安全评价时，应当提供一份待检重组 DNA 动物的详细描述，包括受体动物中引入的重组 DNA，引入的方法，重组 DNA 动物是作为食品还是用于食品加工以及对其进行遗传改良的目的。同时应考虑到引入的源自生物材料本身或在生产期间产生致病因子的潜在风险（如可引发传染性海绵状脑病和其他传染性疾病的因子）。还应详细介绍待检食物制品的性质和种类。

对遗传改良前受体动物及其是否用于食品加工或直接作为食品的描述

24. 应对遗传改良前的受体动物进行全面描述。以下数据和信息是必须包含的，但不应仅限于此：

- A. 受体动物的通用或常用名，学名和系统分类；
- B. 其人工培育的发展历史，特别是已检测到的可能对人类健康具有不利影响的性状；
- C. 与其安全性相关的基因型和表型信息，包括所有已知毒性或致敏性，与其共生的产毒有机体，人类病原体是否有在其体内繁殖的潜力；
- D. 关于饲料、行为和生长环境对其作为食品的影响；
- E. 作为食品或食品加工的安全使用历史。

25. 在条件允许时，不仅要提供遗传改良前受体动物的相关表型信息，还应提供已经或可能会对遗传改良前受体动物遗传背景造成影响的相关品系和动物的表型信息。

26. 受体动物的使用史应包括该动物如何饲养和生长，如何由它获得食物制品（如通过采集、屠宰或挤乳）以及食品是如何提供给消费者的（如储存、运输或特殊处理）。另外也需考虑到该食品对特定人群提供哪些营养成分，及其含有哪些可通过日常饮食被吸收的重要大量元素或微量元素。

重组 DNA 的供体生物或其他来源的描述

27. 应提供以下信息：

- A. 重组 DNA 是人工合成的还是来自于某种已知的天然来源；
- B. 如果源于其他生物体：

- i. 该生物体的常用名或通用名；
- ii. 学名；
- iii. 系统分类；
- iv. 涉及食品安全的自然历史信息；
- v. 固有毒素和过敏原的相关信息；
- vi. 对于微生物，应提供对人或动物的致病性，以及与已知的人或动物病原体的关系；
- vii. 对于动物或病毒来源的供体，应具有使用过的来源材料（如细胞培养）的信息及其来源的信息；
- viii. 如果有的话，除了期望的食品用途外，还应包括过去和现在在食品供应和接触途径（如可能存在的污染物）方面的信息。

尤其重要的是，必须确定重组 DNA 序列是否表达病原性或毒性物质，或是否具有其他影响人类健康的性状（如致敏性）。

遗传改良的描述（包括转入重组 DNA 的结构）

28. 考虑到所有可能潜在转入受体动物的遗传材料的检测，同时也为了提供必要的信息分析数据以确定插入到最终作为食品或加工食品的重组 DNA 动物的 DNA 性质，因而需要提供充足的基因改造信息。

29. 将重组 DNA 转入和整合（如果适当的话）到受体动物的实验过程描述应该包括：

- A. 具体的转化方法信息；
- B. 条件允许的话，还应提供有关用于基因修饰的 DNA 信息（如编码包装载体蛋白的基因），包括其来自于动物的哪个组织器官，以及其在动物中的预期功能；
如果曾采用病毒载体或已知动物传染病的生物体，则应提供有关它们的自然宿主、靶器官、传染方式、致病性以及与其内源或外源病原体整合的潜在可能性等信息；
- C. 有关中间宿主的信息，包括为得到最初的重组 DNA 动物而用于生产或处理 DNA 的生物体（如细菌）。

30. 应提供的有关被转入 DNA 的信息包括：

- A. 如果重组 DNA 是人工合成的而不是来自于某种已知的自然来源，则需提交其最初的 DNA 序列；
- B. 所有遗传成分的性质，包括标记基因、调控元件和其他影响该 DNA 功能和表达的元件；
- C. DNA 片段的大小和特性；
- D. 该 DNA 片段在最终载体或结构中的位置和方向；
- E. 转入 DNA 的功能。

获得初始重组 DNA 动物所采用的方法和最终作为食品或用作食品生产的重组 DNA 动物处理过程的信息

31. 应提供为转入重组 DNA 以获得最初的重组 DNA 动物所采用的各种技术和处理过程的信息，比如包括转化配子，早期胚胎的微注射及重组 DNA 细胞的核转移等在内的技术。

32. 描述为了论证遗传率而采用的方法，包括如何达到该遗传率的信息（如为了得到携带可遗传的插入结构的纯种而培育嵌合体动物）。

33. 尽管最初的重组 DNA 动物一般不作为食品或用作食品加工，但有关制造上述动物而使用方法的信息可能有助于鉴定食品危害。

34. 还应提供有关如何将最初的重组 DNA 动物培育成可作为食品或用作食品加工的动物的信息。条件允许时，还需提交有关育种合作伙伴或代理商的信息，包括该动物的基因型和表型、管理以及饲养或采集的环境。

35. 有关用最初的重组 DNA 动物繁育最终可用作食品加工动物的生产历史（如育种合作伙伴、代理商），包括动物是如何繁育和生长，如何获得其食物制品（如采集，屠宰或挤乳），以及这些食物制品采用何种方式提供给消费者（如储存，运输或加工处理）等方面的信息。

最终作为食品或用作食品加工的重组 DNA 动物遗传修饰的特征描述

36. 为清楚地了解遗传修饰对重组 DNA 动物食品的组分和安全性的影响，应对遗传修饰进行全面的分子生物学和生物化学特征描述。

37. 应提交有关插入受体动物基因组的 DNA 信息，包括：

- A. 插入遗传物质的特征描述，包括对所有采用的结构材料的潜在交换或重组的分析结果；
- B. 插入位点数；
- C. 各个插入位点遗传物质相关信息，包括插入的遗传物质及其旁侧区域的拷贝数和序列，以鉴别插入序列所表达的任何一种物质，此外，提供转录子和表达产物分析等其他信息，将有助于发现食品中存在的任何新物质；
- D. 对在插入序列中或由插入序列和其临近的动物基因组序列共同产生的所有开放阅读框的鉴定信息，包括那些能转录翻译形成融合蛋白的开放阅读框。

38. 还应提交重组 DNA 动物中所有新表达物质的信息，包括：

- A. 基因表达产物（如蛋白质或未翻译的 RNA）或其他信息如转录子或表达产物，以便检测所有可能存在于食品中的新物质；
- B. 基因产物的功能；
- C. 新性状的表型描述；
- D. 基因表达产物在动物中的表达水平和位置，及在食品中其代谢产物的水平；
- E. 假如表达序列或基因的功能是为了改变某种特殊的内源性 mRNA 或蛋白质的累积，则在条件允许时需检测目的基因产物的表达量。

39. 另外，还应包括以下信息：

- A. 说明用于插入遗传材料的序列是否得以保留，或在基因整合时是否发生了显著的重排；
- B. 说明有意的修饰是否使表达的蛋白质氨基酸序列发生翻译后修饰，或是否影响了对其结构或功能至关重要的位点；
- C. 说明修饰的预期效果是否已达到，另外，所表达的性状是否稳定且按预期表达。假如不能直接测量表型性状，则须检测插入的 DNA 序列自身的遗传性或相应 RNA 的表达；
- D. 说明新性状是否按预期在特定的组织中表达，且其表达方式和表达水平是否与操纵相应基因的表达调控序列相一致；
- E. 说明是否有证据证明重组 DNA 动物基因组的某个或某些基因在转化过程中受到影响；
- F. 确定所有新的融合蛋白的表达方式和性质。

最终作为食品或用作食品加工的重组 DNA 动物的安全评价

重组 DNA 动物的健康状况

40. 与植物不同，历史上长期被人类作为安全食物的动物一般不携带编码有毒物质的基因。因而，传统动物的健康情况已被习惯性地当作该动物制成食品的安全指标之一。仅允许具备已知的或合适健康状况的动物进入人类食品供应链这一操作规范已被并将继续被当作保证食品安全的基本步骤。

41. 动物的健康状况评价是保证重组 DNA 动物食品安全的一个必要步骤。在进行这类评价时，应在考虑到发育阶段的情况下将重组 DNA 动物与传统对照动物的健康状况相比较。

42. 相关的评价指标如下：

- A. 一般的健康和性能指标，包括行为、生长和发育、一般解剖构造，条件允许的话还应包括繁殖功能；
- B. 生理学指标，包括临床参数和分析参数；
- C. 条件允许的情况下，还需其他的物种特异性指标。

表达物质（非核苷酸物质）

毒性或生物活性评价

43. 体外核酸技术能使导入到动物基因组中的 DNA 表达产生一些新物质。这些新物质可能是动物食品中的常规成分，如蛋白质、脂肪、碳水化合物和维生素，但对于该重组 DNA 动物来说却是新合成的物质。这些新物质还可能由导入 DNA 序列所表达的酶分解产生新的代谢产物。

44. 鉴于以往的认识，对重组 DNA 动物健康状况的评价可提供表达产物的毒性和生物活性方面的信息。然而，现在仍普遍期望安全评价能包含对这些表达产物的直接评价。

45. 安全评价应该考虑到新表达物质的化学性质和功能，同时还需检测在重组 DNA

动物的可食用组织和其他加工食品中该新物质的浓度，包括其方差和均值。另外还应考虑到当前的饮食接触量和可能对一些亚人群影响。

46. 在条件允许时，还应提供一些相关的信息，以确定供体生物中编码已知毒素或抗营养素的基因没有被转入通常不表达那些毒素或抗营养素的重组 DNA 动物中。这种保证在重组 DNA 动物食品与供体生物食品处理方式存在差异的情况下尤其重要，因为针对供体生物的传统食品处理技术可能会灭活、降解或消除上述抗营养素和有毒物质。

47. 鉴于第三节所述原因，在考虑一种物质或其类似物的功能和暴露水平的情况下，如果已有安全食用历史，则传统毒理学检测可不作为必要环节。否则，就要选择恰当的传统毒理学或其他研究方法对新物质进行评价。

48. 对于蛋白质，潜在毒性评价应侧重于分析与已知蛋白毒素氨基酸序列的相似性，及其在适合的有代表性的胃肠道模型系统中的热稳定性以及加工和降解的稳定性。当食品中含有的蛋白质不同于有安全食用史的已知蛋白时，考虑到其在动物中的已知生理功能，就要采用适当的口服毒性研究^①对该蛋白质进行评价。

49. 对于食品中那些尚无安全食用史的非蛋白质物质的潜在毒性评价应建立在个案分析的基础上，并考虑这些物质在动物体内的特性和生物学功能，以及这些物质的膳食暴露量。根据传统的毒理学方法，可开展的研究包括代谢研究、毒代动力学研究、亚慢性毒性研究、慢性毒性（致癌性研究）、生殖和发育毒性研究等。

50. 对于新表达的生物活性物质，应当对重组 DNA 动物进行整体健康评价，以评价新表达物质对动物的潜在影响。由于此类物质在人体中同样也可能表现出生物学活性，故应将该类物质的膳食暴露情况、经消化吸收后是否仍具有活性等情况纳入评价范畴，如果上述物质在消化后仍能表现出活性，则还应考虑评估对人类可能造成的潜在影响。

51. 评价表达产物的潜在毒性可能要求从重组 DNA 动物体内分离出该新物质，或从一种替代来源中合成或生成该物质。在这种情况下，这些物质应当与重组 DNA 动物体内表达的物质具有生物化学、结构和功能等方面的等同性。

潜在致敏性评价（蛋白质）

52. 当食品中含有插入基因所表达的蛋白质时，就要对该蛋白质的潜在致敏性进行评价。采用综合、渐进和个案分析的评价方法，并且要综合多种标准（因为单一标准不能充分预测致敏或不致敏）。如前文第 21 段落中指出，所有数据均应依靠科学的方法获得。有关该方面的详细要求见本指南附件^②

53. 应避免从致敏性食物中转移基因到动物体内，除非有证据表明转移的基因并不编码过敏性物质。

^① 经口服毒性研究指南已由国际论坛制定，例如经合组织发布的《经合组织化学品检测指南》。

^② 指南附件编写过程中参考了 2001 年联合国粮农组织/世界卫生组织专家磋商会议报告，包括各种决策树。

关键成分组成分析

54. 当对重组 DNA 动物的关键成分^①，尤其是那些在食品中具有代表性成分的浓度进行分析时，应该将重组 DNA 动物与那些在同样饲养条件下进行培育和繁殖的传统动物进行比较。根据物种特异性（和基因修饰的情况），可能需要将来自重组 DNA 动物的产品与来自在多个有代表性的饲养条件下培育的传统动物的产品进行比较。对有统计学意义的差异应将其放在该参数自然变异的范围内进行评价，以确定其生物学意义。但是应该承认，对于某些特定的动物物种其可用样本的数目可能非常有限，并且即使是在同一饲养条件下培育的动物之间也可能存在较大的差异。这项评估的对照动物最好应在房屋和饲养条件、品种、年龄、性别、胎次、哺乳期或产仔周期与重组 DNA 动物相一致（酌情考虑）。实际上，并非在任何时候都可达到。在这种情况下，就需要选择与重组 DNA 动物尽可能接近的传统对照动物。这种比较，连同必要的暴露评估，其目的在于证实那些有重要营养价值的或能影响食品安全的物质并没有发生不利于人类健康的变化。

食品的贮藏和加工

55. 应当考虑加工过程（包括家庭加工）对重组 DNA 动物食品可能产生的潜在影响。例如，经过加工后，毒物的热稳定性或重要营养物质的生物利用率可能会发生变化。因此，对来自于动物的食品成分应该提供其加工条件的信息。

56. 如果基因修饰的目的是为了改变食品的贮存期限，那么就需要评价基因修饰对食品安全和（或）营养质量的影响。

预期的营养修饰

57. 对重组 DNA 动物关键成分可能发生组成变化的评估已在“关键成分组成分析”一节有所阐述。然而，对那些拟通过基因修饰改变营养品质或功能的重组 DNA 动物食品需要进行额外的营养评估，以评价这种变化的结果以及这些食品进入食物供应链后是否会对营养摄取产生影响。

58. 在评估可能摄入重组 DNA 动物食品的情况时，应该收集已知该食品的使用和消费模式及其衍生物的信息。应运用预期食品摄入量数据在一般消费水平和最高期望消费水平上评估已改变的营养结构对人群营养的影响。最高消费水平的估计能够确保任何潜在的不良反应都能够被检测到。同时尤其需要注意婴儿、儿童、孕妇和哺乳期妇女、老年人、慢性病患者、免疫系统疾病患者等特殊人群的特定生理学特征以及代谢需要。在对特殊人群的营养影响及膳食需求进行分析的基础上，还有必要进行额外的营养学评价。另外还要确定营养修饰足以保证食物生物利用率所需要的最低水平，并能在生产、储藏过程中保持稳定。

^① 关键营养成分是指某种特定食物中可能对总体膳食产生实质性影响的成分，其可以是主要组分（脂肪、蛋白质、碳水化合物等营养成分或酶抑制剂等抗营养素）或次要组分（矿物质和维生素）。关键毒素是能够在生物体内稳定存在的毒性显著成分，例如，毒效和毒性水平可能会对健康和过敏原产生显著影响的有毒物。动物体内毒素较为少见，而过敏原在某些物种体内则较为常见。

59. 利用动物育种，包括体外核酸技术，可改变动物食品的营养水平，并以两种途径使食品的营养图谱发生较大的改变。对动物成分的预期修饰可以完全改变食品的营养水平，从而影响摄入该食品的人群的营养状况。非预期的营养修饰也可产生同样的效应。尽管重组 DNA 动物的单一成分评价结果是安全的，但仍需确定整体营养图谱改变所带来的影响。

60. 当遗传修饰造成重组 DNA 动物食品成分构成与其传统对应食品产生了显著不同时，应选用额外的传统食品或食品成分（比如营养成分更接近重组 DNA 动物食品的食物或食品成分）作为对照物来评价基因修饰对食品营养的影响。

61. 由于地理和文化的不同造成食物消费习惯上的差异，食物营养成分的变化可能对某些特定地理区域和群体有较大的影响。当某些动物食品被某类人群当作某一特殊营养成分的主要来源时，应对这种营养成分和受影响人群加以明确。

62. 有些食品可能需要额外的检测。例如，如果重组 DNA 动物食品中营养成分的生物利用率发生预期改变或者其营养成分与传统对照食品不具可比性时，可能有必要进行动物饲养研究。而且，保健型食品需要进行特别的营养学、毒物学以及其它一些研究。如果通过上述研究得到的数据仍不足以进行完整的安全评价，那么就应对全食品进行特别设计的动物实验研究。

第五节 其他考虑

对人体健康有重要意义的物质或微生物的潜在积累或分布变化

63. 一些重组 DNA 动物可能显现出一些导致外源化合物（例如，兽药残留、重金属）发生累积变化或分布改变的特性，从而影响食品安全。同样地，重组 DNA 动物可能改变定殖区域，释放人体病原体或者与产毒微生物形成新的共生关系，这些都可能对食品安全形成潜在影响。安全评价应该考虑到这些潜在影响，如果确认发生上述影响后，还应使用常规食品安全评价程序来评价对人类健康的影响。

使用抗生素抗性标记基因

64. 那些不产生耐药性标记基因食品的替代转化技术应该被用来进一步促进重组 DNA 动物的研发，前提是这种技术是可行和安全的。

65. 基因从动物及动物食品中转移到肠道微生物或人体细胞中的情况十分罕见，因为这需要许多复杂的、不太可能的事件连续发生，而这是非常困难的。虽然如此，也不能完全忽略这类事件发生的可能性^①。

66. 在评价含有抗生素抗性标记基因食品的安全时，应该考虑到以下因素：

A. 抗生素在临床和兽医上的使用及其重要性；

某些抗生素是唯一可用于治疗某些临床症状（如万古霉素用于治疗某些

^① 如果动物体内具有自然出现抗药特性的细菌水平较高，这种细菌将该抗性转移给其他细菌的可能性就会比摄入食物向细菌转移的可能性高出数倍。

葡萄球菌的感染) 的药物。如果标记基因编码产生的物质能抵抗这种抗生素的话, 此标记基因就不应该用于重组 DNA 动物的研发。

- B. 食物中含有的抗生素抗性标记基因编码产生的蛋白质或酶是否会影响口服抗生素的疗效;

由于抗生素会被食品中的酶降解, 因此评估时应预测口服抗生素被降解的量, 同时还需考虑抗生素的剂量, 食品中的酶在经过胃肠道消化后剩余的量(包括胃在偏中性和碱性的条件下), 以及酶激活的辅助因子(如 ATP) 及其在食品中的浓度水平等因素。

- C. 基因产品的安全性, 这一点与其他基因表达产物一样。

67. 如果有数据和资料表明抗生素抗性标记基因或其产物对人类健康存在威胁, 则此标记基因或其产物都不应存在于食物中。编码抵抗临床用抗生素的耐药基因也不应用于食品生产中。

安全评价审查

68. 安全评价的目的是在考虑到营养成分及营养价值变化对饮食影响的基础上得出新食品相对于传统食品是否安全的结论。然而, 如果新的科学资料对原来安全评价的结论提出质疑, 那么原来的安全评价就要进行复审。

附件 潜在致敏性的评价

第一节 前言

1. 所有可能出现在最终食物中的在重组 DNA 动物中产生的新表达蛋白质^①，都应进行致敏性评价。评价应包括，新表达的蛋白质是否属于已知的个体致敏原，以及新出现在食物中的蛋白质是否会造成某些个体的致敏反应。

2. 目前，没有一项权威实验可以准确预测新表达蛋白是否会造成人类的致敏反应。所以，在评价新表达蛋白的致敏原性时，推荐使用下文详细介绍的全面的、逐步的、个案分析方法。因为没有具有充分预测性的单一的评判标准，这种方法综合考虑了从多种类型的信息和数据中获得的证据。

3. 评价最终可得到待检蛋白质是否是一种食品致敏原的结论。

第二节 评价策略

4. 在对任何新表达蛋白质的潜在致敏性进行评价时，首先要明确该蛋白来源、与已知过敏原氨基酸序列的相似程度及其结构特性，包括但不限于对酶降解的敏感性，热稳定性，酸和酶处理稳定性等信息。

5. 由于没有单一试验方法能够完全预测人体 IgE（人体免疫球蛋白 E）对口服可能产生的反应，因而描述新表达蛋白的特征时，首先要将该蛋白的氨基酸序列及其特定的理化特性与已知致敏原进行证据权重比较。要进行这种比较，需要从重组 DNA 动物中分离出新表达的蛋白质，或者从某种替代来源中通过合成得到该蛋白质，在后一种情况下，应保证所得到的蛋白质在结构、功能和生化性质上都与从重组 DNA 动物中分离得到的蛋白质等同。同时要特别考虑表达宿主的选择，因为不同表达宿主（如真核系统与原核系统）所允许的转录后修饰可能对蛋白质的致敏性有潜在的影响。

6. 确定转入基因的来源是否能引起致敏反应是非常重要的。对于来源于已知致敏物种的基因应该首先假定它编码了某种致敏原，除非有科学的证据证明并非如此。

第三节 初步评价

蛋白质来源

7. 为确定重组 DNA 动物食品安全提供支持的数据资料中应包括与供体生物有关的所有致敏性报道。基因致敏源可定义为有合理证据表明能够产生 IgE 介导的经口、呼吸道或接触过敏症状的生物。蛋白质来源资料有助于确定致敏性评价的工具和需要考虑的相关数据，包括供筛选用的血清；有据可查的过敏反应类型、严重程度和频率；结构特征和氨基

^① 该评价策略不适用于评估出于抗过敏需要而下调基因产品制成的食品。

酸序列；同一致敏源来源的其他已知致敏蛋白的理化性质和免疫特性。

氨基酸序列同源性

8. 氨基酸序列同源性比较的目的是为了评价新表达蛋白质和已知致敏蛋白质在结构上的相似程度，用以预测该蛋白质是否具有致敏性。在进行序列同源性测定时，应该对所有新表达蛋白质的结构和所有已知致敏蛋白进行比较，并采用 FASTA、BLASTP 等多种不同的运算方法对总体结构相似性进行预测。可以对相邻氨基酸片断逐一搜索，从而鉴定代表线性抗原决定簇的序列。在该测定中，为了尽量减少假阴性或假阳性^①结果，用来连续测定的氨基酸长度要用科学、合理的方法来设定，还要使用已经验证有效的测定方法和评价程序以保证得出的结果具有生物学意义。

9. 在新表达蛋白质的分子结构中，如果由 80 个或以上氨基酸组成的多肽序列（2001 年粮农组织/世界卫生组织）中高于 35% 的氨基酸序列与已知致敏原相同，或者符合其他科学标准时，就应该认为该新表达蛋白与已知致敏原可能会发生 IgE 交叉反应。对新表达蛋白与已知致敏源序列同源性比较结果的所有信息均应作汇总报告，以便进行科学的个案分析评价。

10. 序列同源性分析有一定的局限性，尤其是该方法仅限于与公共数据库和科学文献中已知的致敏原序列进行比较。另外在鉴别能与 IgE 抗体特异性结合的非连续的抗原决定簇时也有一定局限性。

11. 当序列同源性比较结果为阴性时，表明该新表达蛋白并不是某已知的致敏原，可以认为该蛋白与已知致敏原发生交叉反应的几率较小；如经分析不存在显著的序列同源性，应结合其他资料对新蛋白的潜在致敏性进行综合考虑和评价，并酌情开展进一步研究分析（另见第 4 节和第 5 节）。若显示阳性结果则说明该蛋白质可能具有致敏性。若要对该蛋白质进行进一步评估测定，还应该使用对已知致敏原敏感的个体血清进行分析评价。

抗胃蛋白酶

12. 已发现一些食品致敏原具有抗胃蛋白酶的活性，说明抗胃蛋白酶活性与致敏原的潜在致敏性可能存在一定关系^②。因此，若某种蛋白质在合适的条件下能够抵抗胃蛋白酶的降解作用，提示该蛋白质可能是一种致敏原，需要采取进一步测定方法进行评价。由此可见，建立一种统一而有效的胃蛋白酶降解标准程序会有利于该方法的开展和应用，但应注意的是，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. 抗胃蛋白酶标准程序已被广泛地推荐使用，但也可以根据实际需要采用其他的酶敏感性标准程序来进行^③。

^① 普遍被认识到，2001 年联合国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。

^② 运用《美国药典》（1995）中阐述的方法确立了这一相关性（Astwood 等人，1996）。

^③ 联合国粮农组织/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”。

第四节 特异血清筛选

14. 对于那些来源于已知致敏原的蛋白质，或者与致敏原具有序列同源性的蛋白质，如能获得血清则应进行免疫学测定。在体内测定过程中，可以使用经临床证实对该蛋白质过敏的人体血清来测定该蛋白质与 IgE 抗体的特异性结合情况，但检验的关键在于是否可以获得足够数量的人类血清^①。可以通过提高血清质量和测定程序的标准化使得结果更有效。对于那些来源于非致敏原、并且与已知致敏原没有序列同源性的蛋白质，可以考虑使用靶血清筛选方法，这一点将在第 17 段进行阐述。

15. 对于源于已知致敏原的新合成蛋白质，体内免疫学试验结果阴性并不足以说明该蛋白质就不具有致敏性，还需要进行其他实验测定，如进行皮试和采用体外规程^②，若结果阳性则说明该蛋白可能具有致敏性。

第五节 其 他

16. 有关新蛋白质的暴露资料以及相关食品生产加工过程所带来的影响等有关资料将有助于对该蛋白质可能给人体健康带来的风险做出全面的评价。因此，在确定生产加工形式及其对终产品中该蛋白质的影响时，就需要考虑用于消费的食品产品的特性。

17. 随着科学理论和技术的不断发展，将会有其它的科学方法和工具用来对新表达蛋白质的潜在致敏性进行评价。这些方法将更为科学，可能包括靶血清筛选（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）、国际血清库的发展、应用动物模型、新表达蛋白 T 细胞抗原决定簇的检测以及与致敏原相关的结构修饰测定等。

^① 根据联合国粮农组织/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。

^② （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外程序。

重组 DNA 微生物食品安全评价指南

(CAC/GL 46—2003)

第一节 适用范围

1. 本指南根据《现代生物技术食品风险分析原则》(CAC/GL 44—2003) 要求, 主要适用于重组 DNA 微生物^①食品安全和营养方面和评价。用于食品生产的重组 DNA 微生物, 一般来说, 是指用具有安全使用史、专门用于食品生产, 且通过现代生物技术改造的微生物菌株。对那些没有安全使用历史的受体微生物应证明其是安全的^②。重组 DNA 微生物食品和食品成分可能含有重组 DNA 微生物活体或非活体, 或者通过重组 DNA 微生物发酵制成, 在发酵过程中重组 DNA 微生物已经去除。

2. 以下内容可能在其他的文件中陈述过, 本文将不再赘述:

- 用于农业的微生物安全 (例如植物保护、生物肥料、动物饲料或用此种饲料饲养动物制成的食品);
- 用于食品生产的重组 DNA 微生物环境释放风险;
- 以微生物生产的食品添加剂或食品加工助剂 (包括食品生产中使用的酶制剂) 的安全^③;
- 由于使用微生物而使食品具有的保健或益生功能;
- 在食品生产过程中接触重组 DNA 微生物工人的安全问题。

3. 用于食品生产的大量微生物在进行科学评价之前就有长期安全使用历史。所有与食品生产相关的风险都能得到科学评估的微生物很少存在, 包括在某些情况下对活性微生物的使用。此外, 目前用于风险分析法典原则, 尤其是用于风险评估的法典原则, 主要是针对个别化学物, 如食品添加剂和农药残留, 或者是已知有害的化学和微生物污染物, 因而这些原则最初都不是为评价在食品加工或发酵中使用的微生物而制定的。现行的微生物安全性评价主要关注微生物有无致病性和摄取这些微生物后是否会产生不良后果, 而不是对现有规定研究的结果进行综合评价。另外, 如果采用传统安全检测方法, 可在许多食品中检测出某些可能有害成分。因此, 考察全食品安全性需要一种更有针对性的评价方法。

4. 建立本方法应该考虑的信息包括:

A. 食品生产中微生物活体的使用;

① 这些应用中所指的微生物包括细菌、酵母和丝状真菌。(此类应用包括, 但不限于, 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 食品生产中所用无安全使用史的微生物安全评价标准不在本文讨论范围。

③ 联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会正在修订关于食品加工中使用酶制剂通用要求与考虑的指南。这些指南已经用于基因修饰微生物制成酶制剂的评价。

- B. 综合考虑可能对上述微生物进行遗传修饰的类型；
- C. 安全性评价可用的方法类型；
- D. 用于食品生产的重组 DNA 微生物应考虑一些特殊问题，包括重组 DNA 微生物的遗传稳定性、基因转移的可能性、在胃肠道中的定殖和持续能力^①、与胃肠道菌群或哺乳动物宿主之间可能发生的相互作用、对免疫系统可能造成的影响等。

5. 本方法遵循以下原则：重组 DNA 微生物食品的安全性是相对于有安全使用历史的传统对照物而言的，因而本评价方法不仅适用于重组 DNA 微生物生产的食品，而且还适用于微生物本身。另外，本方法考虑了预期效应和非预期效应，其目的是确认是否有新出现的或已改变的危害，而不是对食品或微生物的所有危害进行逐一鉴定。

6. 本安全性评价方法属于《现代生物技术食品风险分析原则》第三部分风险评估的范畴。如果在安全性评价中发现有新的或已改变的危害，或发现有营养学及其他食品安全性问题时，应当首先进行风险评估以确定其对人体健康的影响。按照《现代生物技术食品风险分析原则》的要求，在一种现代生物技术食品或食品组分（例如在生产中使用某种微生物）上市前，应首先进行安全评价，如有必要还需进行进一步的风险评估，并充分考虑其风险管理措施。

7. 风险管理措施，如上市后监测该食品对消费者健康的影响，将有助于风险评估，这在《现代生物技术食品风险分析原则》第 20 段已进行了讨论。

8. 本指南概述了以传统对照物为对照的重组 DNA 微生物食品安全评价的推荐方法。安全评价应重点评价重组 DNA 微生物及其代谢物的安全性。本项指南明确了开展此类评价所需提供的数据和信息。当对重组 DNA 微生物或重组 DNA 微生物生产的食品与其各自的传统对照物进行比较时，应该将它们之间的所有差异都考虑在内，不论这些差异是由预期效应还是非预期效应产生的。应将重组 DNA 微生物与食品基质或菌群之间的相互作用、新表达蛋白和次生代谢产物的安全性等方面的问题都纳入安全评价的范围。尽管本指南主要是针对重组 DNA 微生物生产的食品或其组分安全评价，但所介绍的方法通常也适用于通过其他技术改造的微生物所生产的食品。

第二节 定 义

9. 本指南涉及的名词定义：

重组 DNA 微生物：指经过体外核酸技术（包括 DNA 重组以及直接向细胞或细胞器注射核酸）改造后，其遗传物质发生改变的细菌、酵母或丝状真菌。

^① 持续能力是指微生物在胃肠道内存活时间长于两个肠道通过时间（国际生命科学研究所，《用作食品的活性转基因微生物安全性评价》，1999，布鲁塞尔；联合国粮农组织/世界卫生组织生物技术食品联合专家有关生物技术食品的磋商会议，《转基因微生物食品安全评价》，2001 年 9 月 24~28 日，瑞士日内瓦）。

传统对照物^①:

—指在食品生产和（或）加工过程中有安全使用历史的，且与重组 DNA 微生物相关的某种微生物。该微生物可能在食品中存活，也可能在加工过程中除去或被灭活；

—或者指用传统微生物生产的食品，该微生物在食品生产中广泛使用，且证明是安全的。

第三节 食品安全评价概述

10. 使用微生物进行食品生产已有很长的历史，而且早在安全评价方法出现之前，大多数用于食品生产的微生物就已被认为是安全的。微生物有其自身的特点，比如较快的生长速度，这使得无论是使用传统技术还是现代生物学技术，都能使微生物基因在短时期内发生改变。用传统技术生产的，用于食品的微生物在上市之前通常并没有经过系统而广泛的化学、毒理学、流行病学或医学的评价。微生物学家、真菌学家和食品技术专家更多是对这类新的微生物（包括细菌、酵母和丝状真菌）与生产过程有关的表型特征进行评价。

11. 重组 DNA 微生物安全评价应该收集以下信息：相关微生物在食品中的使用情况；重组 DNA 微生物或者用于建构重组 DNA 微生物的受体菌株没有致病性；受体或相关生物体没有已知的不良反应事件。另外，如果重组 DNA 微生物直接影响食品质量或在食物中残留时，就应该对所有的可能影响该食品安全的因素进行检测。

12. 利用动物模型进行毒理学评价是许多化合物（如农药）风险评价中的重要内容。然而大多数进行测试的物质都有以下几方面特征，如已知纯度、无特殊的营养价值、人群的暴露量较低。因而为了确定某化合物对人体的潜在有害作用，可以相对直接地将此化合物以高出人体暴露量几个数量级的剂量喂养动物，估计出该化合物的无不良作用剂量，并且使用适当的安全系数得出人群安全摄入量。

13. 食品是由多种化学物组成的复杂混合体，含有大量成分，具有多种营养价值，因而动物试验尚不适于对全食品进行风险评定。由于动物体型及其饱腹效应，故饲喂试验动物的剂量通常低于该类食品在人类膳食中含量的若干倍。另外，在动物试验中，为了避免与受试物无关因素所引起的有害效应，在试验设计中还要考虑动物饲料的营养价值和均衡性。因此，检测出任何潜在的有害效应，并把这些有害效应与食品的某一特征联系在一起并非易事。如果该食品的特征表明尚没有足够的资料可以用来进行全面的安全性评价，就需要设计恰当的动物试验对全食品进行测定。另外，在决定是否开展动物试验时还需考虑，如果不太可能得到有意义的结果，那么要考虑进行动物试验是否合适和有意义。

14. 在评价摄入食品生产中使用微生物的潜在风险时，那些用于毒理学评价的经典动物试验也不适用。与纯化合物不同，微生物是由多种生化物质组成的复杂生命体。在微生物生产的食品中，一些微生物经过食品加工和机体消化后可能仍然存活，并且在肠道中可以存留相当长的一段时间。当重组 DNA 微生物的供体，或其基因或基因产品不具有在食

^① 普遍认为，在可预见的将来，现代生物技术微生物不会被用作传统对照物。

品中安全使用的历史时，可以考虑选用适当的动物试验，结合供体、基因重组物质的特征和基因产品三方面信息，对重组 DNA 微生物的安全性进行评价。另外，合适的动物试验可用于评价食品的营养价值和食品中新表达蛋白的生物利用率。

15. 由于用传统毒理学试验和风险评价程序来对全食品进行评价有一定的难度，所以在评价重组 DNA 微生物食品安全性时，应该采用一种更有针对性的评价方法。目前该方法已随着安全性评价中多学科方法的发展得以建立，它利用实质等同性原则^①，对重组 DNA 微生物的预期效应、基因重组的特征以及可检测到的非预期改变（这种改变可能是微生物本身的改变，也可能是其对食品作用方式的改变）予以综合考虑。

16. 尽管安全评价的焦点是重组 DNA 微生物，但在运用实质等同性原则时，还要考虑该重组 DNA 微生物与食品基质的相互作用情况，这是安全性评价中的一个关键步骤。但是，实质等同性原则就其本身来说并不是安全性评价，应该说它是构建这一安全评价体系的起点。该评价体系通过对重组 DNA 微生物和重组 DNA 微生物生产的食品与其各自传统对照物进行比较，从中得出相同点和不同点。因而该安全性评价有助于鉴定重组 DNA 微生物食品的潜在安全性和营养问题，被认为是当前对重组 DNA 微生物生产食品安全评价最适合的策略。但是以这种方法开展的安全性评价并不能保障新产品的绝对安全性；相反，由于该评价方法主要是鉴定重组 DNA 微生物和重组 DNA 微生物生产食品与其各自传统对照物之间的差异，因而其结果都是相对于各自的传统对照物来说的。

非预期效应

17. 通过特定 DNA 序列（包括在受体生物体内转移或保持 DNA 的序列）的插入、替代、去除或重排，可将目标性状（即预期效应）赋予到微生物中去；然而在某些情况下，可能会使得一些非预期的效果也出现在微生物中，可能使得微生物原有性状丧失或被修饰，即出现非预期效应。但非预期效应的发生并不仅仅局限于体外核酸技术的使用中，它是一个固有的、普遍的现象，同样可以发生在用传统技术和方法培育微生物新菌株的过程中，或者也可发生在暴露于有意或无意的选择性压力下的微生物中。非预期效应可能是有害的或者有益的，也可能是中性的，这要取决于重组 DNA 微生物的生态适应能力、与其他微生物间的竞争情况、经机体消化后的效应以及使用该微生物生产食品的安全性。在重组 DNA 微生物中，有意的 DNA 序列修饰、重组或其他自然事件的发生都可能诱发非预期效应。因此重组 DNA 微生物安全评价应该囊括相关数据和信息，以降低重组 DNA 微生物食品产生对人体有害的非预期效应的可能性。

18. 非预期效应可能是由向微生物基因组中插入新的（相对该微生物而言）DNA 序列而引起的，这一点与那些在自然条件下能被观察到的，由基因元件换位而诱发的改变相类似。DNA 的插入可能会导致受体基因组的表达发生改变。而插入异种来源的 DNA 可能同样会导致一些嵌合蛋白质的表达，通常称之为融合蛋白质。此外基因的不稳定性及其

^① 实质等同概念参考联合国粮农组织/世界卫生组织生物技术食品联合专家磋商会议报告，植物源基因修饰食品安全问题，2000年5月29日~6月2日，瑞士，日内瓦，2000；以及联合国粮农组织/世界卫生组织生物技术食品联合专家磋商会议报告第4.3部分，基因修饰微生物制成食品的安全性评价，2001年9月24~28日，瑞士，日内瓦。

结果也要加以考虑。

19. 非预期效应还可能导致新代谢物的形成或代谢物模式发生改变。例如，酶的高水平表达或一种新表达的酶都可能会诱发次级生化效应，使得代谢途径的调节方式或者代谢物发生改变。

20. 基因修饰导致的非预期效应可分为两类，即可预测的和不可预测的非预期效应。基于对添加基因的特性、代谢结果以及插入位点等信息的掌握，许多非预期效应都可以被预测。随着微生物基因组和生理学知识的不断发展，以及在 DNA 重组技术中引入基因的功能专一性的不断加强，使得对非预期效应的预测将变得越来越容易。同样，使用分子生物学和生化技术也可以从转录和翻译水平上对非预期效应进行分析。

21. 对重组 DNA 微生物生产食品的安全评价包括鉴定和检测非预期效应的方法，以及评价非预期效应对食品安全的生物学意义和潜在影响。由于没有一个单独的实验能够对所有潜在的非预期效应进行检测，或者能够肯定地鉴别出它们与人类健康的关系，因此在对非预期效应进行评价时要使用大量的数据和信息。而在对这些数据和信息进行综合考虑时，应该能够确保该食品不会对人类健康产生有害影响。另外在评价非预期效应时，还要考虑微生物的生化和生理特点，这些微生物都是经过挑选用以改进食品和饮料商品质量的常用微生物。以上这些因素对微生物是否可能产生非预期效应进行了第一道筛选，通过筛选的重组 DNA 微生物应参照本文第四部分进行安全评价。

食用安全性评价框架

22. 重组 DNA 微生物生产食品的安全评价是由使用微生物的安全性所决定的。评价应按以下程序依次进行，包括：

- A. 重组 DNA 微生物的描述；
- B. 受体微生物及其在食品生产中用途的描述；
- C. 供体生物的描述；
- D. 包括载体和构建在内的基因修饰的描述；
- E. 基因修饰的特征描述；
- F. 安全性评价：
 - a. 表达产物：潜在毒性及与致病性相关的其他特征的评价；
 - b. 关键组分的成分分析；
 - c. 代谢物评价；
 - d. 食品加工的影响；
 - e. 免疫功能影响评价；
 - f. 微生物在人类胃肠道的生存能力和定殖能力的评价；
 - g. 抗生素抗性和基因的转移；
 - h. 营养修饰。

23. 某些情况下，鉴于微生物和（或）使用这些微生物生产食品的特性，可能还需要收集其他数据和信息以解决与这些特性相关的该类微生物和（或）食品产品所特有的问题。

24. 在获取食品安全评价所需数据时，实验设计执行应遵循科学可靠的概念和基本原则，符合良好实验室操作规范。当监管部门需要时，要能提供可靠的原始数据，数据采集应该采用科学可靠的方法，数据分析应选择恰当的统计分析方法，所有分析方法的灵敏度应记录在案。

25. 所有安全评价的目的都是要根据现有的科学知识，保证食品按照需要制备或食用时不会带来危害，并保证当食物中残留有微生物活体时也不会带来危害。安全评价应将整个人群考虑在内，包括免疫力低下的个体、婴儿和老人。安全评价的最终目标是确定新食品和（或）微生物造成营养成分或价值的任何改变对膳食带来影响时，该新食品和（或）微生物与传统对照物相比是否同样安全。当重组 DNA 微生物在经胃肠道消化后仍然存活时，考虑到重组 DNA 微生物可能在胃肠道中存留，并且在适当的条件下还能与哺乳动物（尤其是人类）的胃肠道发生相互作用以及对人类免疫系统的影响，在进行安全评价时就要把该类重组 DNA 微生物与其传统对照物相比较。从本质上讲，安全评价的结果就是以某种方式对食品进行定义，使风险管理者决定是否有必要采取风险管理措施，并根据需要做出适当的知情决定。

第四节 安全评价通则

对重组 DNA 微生物的描述

26. 应对拟进行安全评价的细菌、酵母、真菌菌株和食品进行描述。这种描述应足以帮助我们了解拟进行安全评价的微生物或用该微生物生产食品的特性。另外，用于食品生产的微生物或食品中包含的微生物应当用培养基进行保存，并选用合适的分子技术尤其是已建立的培养方法进行鉴定。这将有利于对原有的安全评价进行审查。同时，一旦需要，监管机构能够得到储存该微生物的培养基。

对受体微生物及其在食品生产中用途的描述

27. 应对受体微生物或者经过修饰的微生物进行全面描述。食品生产中使用的受体微生物应该具有使用或者食用安全史。而能够产生毒素、抗生素或其他不应该在食品中出现物质的微生物，以及带有遗传不稳定性、抗生素抗性或可能包含与致病性功能（也称为致病原岛或毒力因子）相关的基因元件的微生物，都不应该考虑用作受体微生物。至少应当提供的主要数据和信息包括：

- A. 微生物的特征：学名，通用名或别名，有关菌属、菌株及其来源的信息，微生物编号或者从已知的培养库中得到的信息（从该库中可以得到该类微生物或其原代微生物，有时还可以得到其分类信息）。
- B. 微生物的使用和培养历史，已有的关于菌株演变（包括突变株的分离或者用于菌株构建的原代菌株）的信息；特别是可能影响人类健康的一些性状。
- C. 受体微生物安全性相关的基因型和表型信息，包括任何已知的毒素、抗生素、抗生素抗性因子或其他与致病性相关的因子、对免疫系统的影响以及微生物遗传稳定性的信息；

- D. 受体微生物在食品生产中的安全使用史或该微生物生产食品的安全食用史；
- E. 受体微生物培养中相关生产参数的信息。

28. 不仅要提供受体微生物相关表型和基因型信息，还要提供相关物种相关表型和基因型，以及染色体以外与受体微生物功能相关的所有基因元件的相关表型和基因型，尤其是当该相关物种用于食品或与人类或其他动物的致病性有关时。应当考虑受体微生物的遗传稳定性信息，包括易变的 DNA 元件，例如，插入序列、转座子、质粒和前噬菌体。

29. 受体微生物使用史信息应包括：该微生物典型的生长、运输和储存情况；常用的质量保证措施，包括针对微生物和食品证实菌株特性和生产性能的方法；这些微生物是否在已加工的食品中仍然存活，或者通过加工已被去除或灭活。

对供体生物的描述

30. 应该收集关于供体生物和其他所有中间生物的信息，包括与其相关的生物体信息。另外在描述供体生物时，有关确定供体、中间生物体或其他相关物种是否有致病性或产生毒素，或者是否有能够影响人类健康的其他特性的信息尤为重要。对供体或中间微生物的描述应包括：

- A. 供体生物的特征：学名，通用名或别名，有关菌属、菌株及其来源的信息，微生物编号或者从已知的培养库中得到的信息（从该库中可以得到该类微生物或其原代微生物，有时还可以得到支持其分类的信息）。
- B. 供体微生物和与食品安全性相关的其他相关微生物信息；
- C. 与供体微生物的安全性相关的基因型和表型信息，包括任何已知的毒素、抗生素、抗生素抗性因子或其它与致病性相关的因子或者对免疫功能的影响；
- D. 过去或现在使用的信息，如果需要的话，还要收集食品供应和除食品外其它暴露途径的信息（如可能作为污染物存在）。

基因修饰包括载体和构建的描述

31. 要充分收集关于基因修饰的信息，以保证利用这些信息能够对所有插入或修饰受体微生物的遗传物质进行鉴别，还能够对有关微生物基因中添加、插入、修饰或者删除的 DNA 资料进行特征分析。

32. 对微生物构建过程的描述应包括：

- A. 有关基因修饰特定方法的描述；
- B. 对用于微生物修饰的 DNA 信息的描述，包括该 DNA 来源（如植物、微生物、病毒及合成）、特性、在重组 DNA 微生物中的预期功能以及质粒的拷贝数；
- C. 关于中间受体微生物的描述，包括对引入最终受体微生物之前用于产生和处理 DNA 的中间微生物的描述（如其他细菌或真菌）。

33. 收集 DNA 添加、插入、删除或修饰的信息，包括：

- A. 所有基因元件的特征，包括标记基因、载体基因、调控以及其他影响 DNA 功能的元件；
- B. DNA 片段的大小和特性；

- C. 在最终载体和构建体 DNA 序列中的位置和位点；
- D. 功能。

基因修饰的特征描述

34. 为更好地理解基因修饰对重组 DNA 微生物生产食品的组成和安全性造成的影响，应对基因修饰的分子和生化特性进行全面描述。同时为有利于开展安全评价，插入的 DNA 应局限于编码期望效应所必需的基因序列中。

35. 提供重组 DNA 微生物中的 DNA 修饰信息，主要包括：

- A. 对添加、插入、缺失及经过其他类型修饰的遗传物质（包括用于转移期望基因序列的质粒或其他载体 DNA）的特性进行描述。描述内容应包括分析所有质粒或其他基因元件发生移动的可能性，如添加、插入、缺失及经过其它类型修饰的遗传物质在染色体或染色体以外的定位位点，另外如果定位在多拷贝质粒上，要说明质粒的拷贝数；
- B. 描述插入位点的数目；
- C. 描述被修饰的遗传物质在每个插入位点的组成情况，包括插入、修饰或缺失的物质、质粒或载体 DNA，及插入位点周围序列的拷贝数和序列信息。这将有助于对这些基因的编码产物进行鉴别；
- D. 对插入 DNA 中的开放阅读框架进行识别，同时还要对在染色体或质粒中因修饰而使邻近 DNA 产生的开放阅读框架（包括能编码融合蛋白的序列）进行鉴别；
- E. 对已知的能编码或影响潜在危害效应表达的序列进行特别描述。

36. 提供重组微生物所有的表达产物信息，主要包括有：

- A. 对基因产物（即蛋白质或未翻译的 RNA）或其他信息（如对转录产物或表达产物的分析）的描述，以鉴别食物中可能出现的新成分；
- B. 基因产物的功能；
- C. 新特征的表型描述；
- D. 描述微生物表达产物的表达水平和位点（包括胞内、革兰氏阴性细菌的细胞间质、真核微生物的细胞器、分泌），可行的话，还要说明微生物中表达产物的代谢物水平；
- E. 如果编码序列或基因的功能能够改变某种内源性 mRNA 或蛋白质的表达水平，则要说明插入基因表达产物的量；
- F. 描述基因产物的缺失情况和相关代谢物的改变情况，可行的话，还要阐明与基因修饰预期功能相关的代谢物的改变情况。

37. 还需提供的附加信息：

- A. 修饰遗传物质的排列是否很稳定^①，以及修饰基因在导入细胞后以及应用到更

^① 微生物基因组相比高等真核生物流动性更强；也就是说，微生物生长更快，更加适应不断变化的环境，也更容易发生变化。染色体重排十分常见。微生物的普遍遗传可塑性可能影响微生物中的重组 DNA，在评价重组 DNA 微生物稳定性时必须加以考虑。

- 广泛的食品领域后（包括在目前技术条件下贮存过程中）是否发生明显的重排；
- B. 对表达蛋白质氨基酸序列的刻意修饰是否会导致蛋白质翻译后性质的改变，或影响对蛋白质结构与功能起关键作用的位点；
 - C. 是否达到了预期的修饰效果，所有应表达的特征是否均已表达，并以一种稳定的繁殖方式进行遗传，以及是否符合遗传规律。另外如果不能对这些表型特征进行直接测量^①，就有必要对插入或重组 DNA 特性或相应的 RNA 表达情况进行检测；
 - D. 新表达特征是否按照预期的方式得到表达，是否定位在细胞中的恰当位置，或者是否在与调控序列调控的相应基因表达相一致水平上表达；
 - E. 是否有证据表明由于基因修饰和基因交换过程使受体微生物有一个或多个基因受到影响；
 - F. 确认任何新融合蛋白的特征和表达模式。

安全评价

38. 对重组 DNA 微生物进行安全评价时，应采用个案原则对由于基因引入所发生改变的特性和程度进行评价。若有证据证实该类微生物的产物或者与其相关的物质可以安全地应用在食品中时，不需要对其进行传统的毒理学评价。而在其他情况下应考虑使用适合的传统毒理学方法或其他检测手段对重组 DNA 微生物中新合成的物质进行评价。同时还要考虑重组 DNA 微生物对食品基质的影响。如果某食品的特征描述提示该食品的现有资料尚不足以进行系统的安全性评价时，应设计恰当的动物试验或体外试验，对重组 DNA 微生物和（或）重组 DNA 微生物制成的食品进行评价。

表达产物的评价：包括潜在毒性及其他致病性的评价

39. 若重组 DNA 微生物食品或食品生产中出现新物质，应采用传统的毒理学方法或其他合适的方法对这种新物质进行评价。这就需要将该新物质从重组 DNA 微生物及其生产的食品中分离出来，如果需要，可从其他来源合成和生产该物质，但该物质应当在结构、功能和生化特性方面与重组 DNA 产生的物质等同。同时还要收集关于消费者对该物质预期暴露情况的资料以及该物质对膳食摄入影响的资料。

40. 对重组 DNA 微生物表达产物进行安全评价时，要考虑该物质在食品中的功能和浓度，同时还要确定重组 DNA 微生物活体在食品中的数量，并与其传统对照物进行比较。应选用适合的统计学方法对这些数值结果进行定量分析，还应对人群的膳食暴露量和对人群可能的影响进行评价。

- 对于新表达的蛋白质，要对评价与蛋白质结构和功能相关的潜在毒性，并把重点放在以下几个方面：该蛋白与已知毒蛋白或抗营养因子（如蛋白酶抑制剂、植物蛋白凝集素）的氨基酸序列相似性；对热或加工的稳定性；在模拟肠胃消

^① 修饰菌株应得以保持，以便确认遗传稳定性。

化系统中的降解情况。当食品中含有的蛋白质不同于有安全食用历史的食品中的蛋白质，也没有安全食用历史，考虑到其在微生物中的生理功能，就要采用适合的动物经口毒理学实验^①来对该蛋白质进行评价。

- 对于新表达的非蛋白质，应依据其特征、浓度、生物功能以及膳食暴露量对潜在毒性采用个案分析原则进行评价。毒理学检测项目包括代谢、毒物代谢动力学、慢性毒性（致癌性）、对生殖功能的影响和致畸性。

41. 当供体生物对人体有害时，应提供资料证明新表达的或改变的特性与该供体生物对人有害的特征无相关性。同时还要提供资料证明，供体生物中编码已知毒物或抗营养物的基因并没有转移到重组 DNA 微生物中，即该重组微生物在正常情况下并不表达这些毒物或抗营养物。

- 考虑基因重组可能导致形成的物质有潜在蓄积性、产生有毒代谢物或抗生素，因此还应该进行额外的体内或体外试验对重组 DNA 微生物表达的物质进行毒理学评价。

关键成分组成分析

42. 对重组 DNA 微生物生产的食品进行关键成分^②组成分析时，应该将其与在相同条件下生产的传统对照物进行比较，任何观察到有统计学意义的差异均应阐明是否在自然变异范围内以确定该差异是否有生物学意义。理想的情况是，评价中的对照物应当用同源母系微生物株生产的食品。因此，加上必要的暴露评估，此项评价的目的是要确定影响食品安全性物质的改变不会对人体健康造成不良影响。

代谢物评价

43. 重组 DNA 微生物食品中可能出现新的微生物代谢物，或使得代谢物水平发生改变。在确定重组 DNA 微生物的代谢物在食品中发生了变化后，应采用传统安全评价程序对该代谢物是否影响人体健康进行评价（如食品中化学物质安全评价程序）。

44. 伴随着重组 DNA 微生物代谢物的改变或新代谢物的产生，在微生物的混合培养中也可能对其它微生物菌群产生影响，可能造成有害生物体的繁殖或有害物的蓄积。因此当用混合微生物来制作食品时，比如生产奶酪、泡菜、酱油，要对重组 DNA 微生物对其他微生物基因修饰的潜在影响进行评估。

食品加工过程的影响

45. 使用重组 DNA 微生物生产食品时，还要考虑食品加工过程包括家庭制作对食品可能造成的影响，比如加工后内毒素热稳定性以及重要营养素的生物利用率可能发生改

^① 经口毒性实验指南在国际场合已经制定，例如，经合组织关于化学品检测的指南。

^② 关键营养物或关键抗营养物是指在某一特定食品中对总体膳食影响很大的组成成分。它们可以是主要营养组分（脂肪、蛋白质、碳水化合物），作为抗营养素的酶抑制剂，或次要组分（矿物质，维生素）。关键毒素是已知由该微生物产生的具有毒理学意义的组分，其毒性和水平可能对健康有害。食品加工中常用的微生物在生产环境下一般不会产生此类组分。

变。这需要对食品生产的加工条件进行说明，如生产酸奶时，应提供微生物生长以及培养情况的资料。

免疫学效应评价

46. 当食品中含有插入基因所表达的蛋白质时，应对该蛋白质的潜在致敏性进行评价。不仅评价一些个体是否本来就对该蛋白质敏感，还要对食品中的新蛋白质是否会诱发致敏性进行评价。详见附件。

47. 应避免使用来源于已知致敏原的基因，除非科学资料证实其不编码致敏原，否则就要被看作会编码致敏原，另外要避免从能诱发敏感人群谷蛋白过敏性肠病的生物体中提取基因，除非已有资料证实提取的基因并不编码致敏原或与谷蛋白肠病相关的蛋白。

48. 若重组 DNA 微生物在食品中仍然存活，这些微生物就可能与机体胃肠免疫系统相互作用。是否对这种相互作用进行进一步评价，取决于该重组 DNA 微生物与其传统对照物间的差异类型。

重组 DNA 微生物在人类胃肠道中生存和定殖能力评价

49. 在一些重组 DNA 微生物食品中，机体对该食品中微生物的消化以及该微生物在胃肠道中的定殖^①可能会对机体的胃肠道系统产生影响。应以食品中是否含有传统对照物，以及基因修饰后预期和非预期效应的性质为基础，对此类重组 DNA 微生物进行进一步评价。如果食品生产过程中灭活了微生物（如烤面包的热处理），或者食品的最终产品中含有一些使微生物不能存活的物质（如酒精、酸），则没有必要对该微生物的生存能力及其在胃肠道中的定殖能力进行评价。

50. 如果重组 DNA 微生物食品（如某些奶制品）的最终产品中仍然含有重组 DNA 微生物活体，需要进行以下几方面评价，包括对该微生物单独或与相关食品基质结合在消化道中的生存能力（或存活时间），以及对肠道菌群的影响。而经基因修饰后预期和非预期效应，以及该微生物和它的传统对照物之间的差异程度将决定该评价所需要进行的试验。

抗生素抗性以及基因转移

51. 一般来说，那些用于食品生产的传统微生物菌株没有接受过抗生素抗性评价。食品生产中所使用的微生物有很多都对某种抗生素存在固有的抵抗力，而具有该特性的微生物也可以用作重组 DNA 微生物的受体。但是如果该类微生物或编码抗生素抗性的基因元件在食品终产品中仍然存在，则该微生物就不能用作受体。任何可能含有抗性基因的质粒、转化子和内含子均应给予特殊的说明和阐述。

^① 摄入微生物出现永久性终生定殖的情况比较罕见。有些口服微生物在停止饲喂几周后在粪便或 colonic mucosa 中再度出现。不论基因修饰微生物是否在胃肠道中定殖，这种微生物都可能影响微生物菌群或哺乳动物宿主（联合国粮农组织/世界卫生组织生物技术衍生食品联合专家磋商会议—基因修饰微生物食品的安全性评价，2001年9月24~28日，瑞士日内瓦）。

52. 除此之外，还可以使用不依赖于食品中活性微生物所含抗生素抗性标记基因的其他安全技术进行重组 DNA 微生物筛选。总之，当使用抗生素抗性标记基因构建中间受体微生物时，除非该标记基因已从最终结构中去除，否则不得产生在食品生产中去除最终菌株的重大危害。

53. 肠道内的微生物系统可能与摄入的重组 DNA 微生物之间进行质粒和基因的相互转换。重组 DNA 微生物及其制成食品与胃肠微生物或人体细胞之间转化基因的可能性及其造成的影响应当进行评价。虽然在缺少选择压力条件下发生基因转移的可能性很小，但目前尚不能完全忽视其可能性。

54. 可以考虑使用以下方法来减少上述基因转移的可能性：

- A. 对插入的遗传物质进行染色体整合，使其更倾向于定位在质粒中；
- B. 如果重组 DNA 微生物在胃肠道内仍可存活，在基因建构时则应避免选择那些为遗传物质非预期转移的受体生物提供选择性优势的基因。
- C. 在构建引入的遗传物质时要避免将整合基因转移到其他基因中去。

营养修饰

55. 所有的重组 DNA 微生物食品都要对其关键营养素可能的构成改变进行评价，该评价在“关键组分的成分分析”中已经阐述。如果对食品进行了营养修饰，就要对该类食品进行附加评价，包括对营养修饰的后果以及将该食品引入食品供应链是否会改变人体营养的摄入情况。

56. 在评定重组 DNA 微生物生产的食品可能摄入情况时，应该收集已知的该食品使用和消费模式及其衍生物的信息。在评价该类食品对营养谱造成的改变时，应该对食品的普通期望摄入水平和最大期望摄入水平进行评价，使用最大期望摄入水平以保证检测到该食品所有的潜在有害影响。另外在进行该方面评价时，尤其需要注意特殊人群，比如婴儿、儿童、孕妇、哺乳期妇女、老人、慢性病患者或免疫系统障碍等的特定生理学特征以及代谢需要。在对特殊人群的营养影响及膳食需求进行分析的基础上，还有必要进行其他的营养学评价。另外还要确定多大程度上的营养修饰可以保证该食物的生物利用，并在生产、储藏过程中保持稳定。

57. 利用现代生物技术改变微生物生产食品的营养水平，会使食品的营养谱发生大幅度改变，因而对微生物有目的修饰可以完全改变食品的总体营养谱。这反过来将会对摄入该食品人群的营养状况产生影响，因而需要对能够改变食品总体营养谱的营养修饰所带来的影响进行评价。

58. 如果营养修饰使得食品的成分与传统食品相比发生明显改变，那么最好以最适合的传统食品或食品成分（即营养构成接近重组 DNA 微生物制成食品的传统食品）为参照物，对该食品可能带来的营养影响进行评价。

59. 此外还有一些食品可能需要其他额外的检测。比如当重组 DNA 微生物生产食品的生物利用率或成分与传统食品相比有差别时，就应当采取动物喂养试验进一步验证。同样，那些具有保健作用的食物还需要进行该指南以外的诸如特殊营养、毒理学以及其他适当的试验研究。如果该食品的特征表明现有资料不足以对其安全性进行全面的评价，就需

要设计恰当的动物试验对全食品进行评价。

安全评价审查

60. 安全性评价的目的是，以重组 DNA 微生物生产食品的营养水平或营养价值的任何改变所带来的膳食影响为依据，对重组 DNA 微生物生产食品是否和传统食品一样安全给出结论。同时，当新的科学信息对原有安全评价的结论提出质疑时，原有安全评价要及时复审。

附件 潜在致敏性评价

第一节 前言

1. 食品终产品中重组 DNA 微生物合成的所有新蛋白^①都要接受潜在致敏性评价，其中既要考虑某些个体是否本来就对该类蛋白敏感，还要考虑该类蛋白是否会在一些个体诱发过敏反应。

2. 目前尚没有明确的评价方法可以用来预测食品中新表达蛋白对人体的致敏反应，这就需要使用一种综合的、逐步的、个案分析的评价方法来对新表达蛋白的潜在致敏性进行评价。鉴于目前还没有一个单一的标准能够准确预测蛋白质的致敏性，因而用该途径在进行致敏性评价时，要把多种类型的信息和资料考虑进去。

3. 该评价的最终目的是判定某种蛋白质成为食品致敏原的可能性。

第二节 评价策略

4. 在对任何新表达蛋白质的潜在致敏性进行评价时，首先都要明确该蛋白来源、与已知过敏原的氨基酸序列相似性及其结构特性，包括但不限于对酶降解的敏感性，热稳定性，酸和酶处理稳定性等信息。

5. 尚没有一种试验方法能够准确预测出新表达蛋白口服后是否会引起人体 IgE 反应，因而描述新表达蛋白特征时，首先要按照证据权重法将该蛋白的氨基酸序列及其特定的理化特性与那些已知致敏原进行比较。这就需要把重组 DNA 微生物合成的所有新蛋白分离出来，或者利用其他来源来合成和生产具有相同结构、功能和理化性质的蛋白质。由于不同宿主（如真核系统和原核系统）可以进行不同的翻译后修饰，而这种修饰会很大程度地影响蛋白质潜在致敏性，因此，尤其要注意对表达宿主的选择。

6. 确认基因供体是否具有致敏性非常重要。除非有科学证据证明其不具有致敏性，否则任何从已知致敏原提取的基因都应当被看作是编码致敏原的基因。

第三节 初步评价

蛋白质来源

7. 对与供体生物任何有关的致敏性报道均应进行阐述，为确定重组 DNA 微生物食品安全性提供支持。致敏源的定义是那些有合理证据表明能够引起 IgE 介导的经口、呼吸或接触性过敏的生物。蛋白质来源资料有助于确定致敏性评价的工具和需要考虑的相关数据，这些资料包括：用以筛选的血清；过敏反应类型、严重程度和

^① 该评价策略不适用于评价新表达蛋白能否引起胃蛋白酶敏感或其他肠病。肠病的问题在《重组 DNA 微生物安全评价指南》中第四十七段“免疫效果评价”中已有论述。另外，该策略也不适用于评价基因产品。

频率；结构特征和氨基酸序列；同一致敏源来源的其他已知致敏蛋白的理化性质和免疫特性。

氨基酸序列同源性

8. 氨基酸序列同源性比较的目的是为了对新表达蛋白质的结构和已知致敏原结构的相似程度进行评价，其结果可以用来推测该蛋白质是否是一种潜在的致敏原。在进行序列同源性测定时，应对所有新表达蛋白质的结构和已知致敏原进行比较，并采用不同的运算方法如 FASTA、BLASTP 等，对总体结构相似性进行预测。可以对相邻氨基酸片断逐一搜索，从而鉴定代表线性抗原决定簇的序列。在测定中，为了尽量减少假阴性或假阳性结果，用来连续测定的氨基酸长度要用一个科学的、合理的方法来设定^①。另外还要使用有效的测定方法和评价程序以保证得出的结果具有生物学意义。

9. 在新表达蛋白质的分子结构中，若一条多肽链片断（由 80 个或 80 个以上的氨基酸组成，粮农组织/世卫组织，2001）中有 35% 的氨基酸序列与已知致敏原相同，或者符合其它科学标准时，应认为该新表达蛋白与已知致敏原可能会发生 IgE 交叉反应。对新表达蛋白与已知致敏源序列同源性比较结果的所有信息均应作汇总报告，以便进行科学的个案分析评价。

10. 序列同源性分析有一定的局限性，尤其是该方法仅仅局限于与那些已知的致敏原序列进行比较。另外该类方法在鉴别能与 IgE 抗体特异性结合的非连续抗原决定簇时也有一定局限性。

11. 当序列同源性比较结果为阴性时，表明该新表达蛋白并不是某已知的致敏原，可以认为该蛋白不大可能与已知致敏原发生交叉反应。当序列同源性分析显示缺乏显著性意义的阴性结果，应该在该评价策略下，结合其它资料对该新合成蛋白的潜在致敏性进行进一步评价，有必要时还应进行进一步的评价研究（详见本文第四和第五部分）。若序列同源性分析结果为阳性，则提示该新合成的蛋白质可能具有致敏性。另外若要对该蛋白质进行进一步测定，还应该使用对已知致敏原敏感的个体血清进行分析评价。

胃蛋白酶抗性

12. 已发现一些食品致敏原具有抗胃蛋白酶的活性，表明抗胃蛋白酶活性与蛋白质的潜在致敏性相关^②。因此，若某种蛋白质在合适的条件下能够抵抗胃蛋白酶的降解作用，则表明该蛋白质可能是一种致敏原，需要采取进一步测定方法进行评价。由此可见，建立一种统一而有效的胃蛋白酶降解标准程序会有利于该方法的开展和应用，但应注意的是，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. 抗胃蛋白酶标准程序已被广泛地推荐使用，但也可以根据实际需要采用其他的酶

^① 普遍认识到，2001 年粮农组织/世界卫生组织建议将序列测定研究中相同氨基酸的数量由 8 个降至 6 个。顺序比较中使用的胃蛋白酶序列越小，鉴定结果为假阳性的可能性就越大；反之，使用的胃蛋白酶序列越大，鉴定结果为假阴性的可能性就越大，从而削弱了比较研究的效果。

^② 确定相关性的过程中使用了《美国药典》（1995 年）中概述的方法（Astwood 等，1996）。

敏感性标准程序来进行^①。

第四节 特异血清筛选

14. 对于那些来源于已知致敏原的蛋白质，或者与已知致敏原具有序列同源性的蛋白质，若有血清保存时则应进行免疫学测定。在免疫学测定过程中，可以使用对该蛋白质产生过敏反应的人体血清来测定该蛋白质与 IgE 抗体的特异性结合情况。这种测定的一个关键问题是能够获得足够数量个体的人体血清^②。可以通过提高血清质量和测定程序的标准化使得结果更有效。对于那些来源于非致敏原、并且与已知致敏原没有序列同源性的蛋白质，可以考虑使用靶血清筛选方法，这一点将在第 17 段进行阐述。

15. 对于源于已知致敏原的新合成蛋白质，体内免疫学试验结果阴性并不足以说明该蛋白质就不具有致敏性，还需要进行额外的测定，比如皮肤试验或体外检测^③；而结果阳性则说明该蛋白具有潜在致敏性。

第五节 其他

16. 应该收集所有新表达蛋白质的暴露资料以及相关食品生产加工过程所带来影响的资料，这将有助于对该蛋白质可能对人体健康产生影响的危险性作一个全面的评价。在这种情况下，在确定应最终选用哪种加工过程以及加工过程对终产品中蛋白质的影响时，就需要考虑目标食品的特性。

17. 随着科学理论和技术的不断发展，将会有其他的方法和工具用来对新表达蛋白质的潜在致敏性进行评价。这些方法包括靶血清筛选、国际血清库的发展、应用动物模型、新表达蛋白 T 细胞抗原决定簇的检测以及与致敏原相关的结构修饰测定等。同现在的方法相比，这些方法将更具有科学性。

① 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”。

② 根据粮农组织/世界卫生组织关于生物技术食品致敏性联合专家磋商会议报告（2001 年 1 月 22~25 日，意大利罗马），对于主要过敏原，至少需要 8 份相关血清才能 99% 地确定某种新蛋白不是过敏原。同样，对于次要过敏原，则至少需要 24 份相关血清才能达到 99% 的确定程度。测定中可能无法获得这些数量的血清。

③ 体外测定描述参考联合国粮农组织/世界卫生组织联合专家磋商会议（2001）。

食品法典——现代生物技术食品

本书介绍了现代生物技术食品安全评价的原则和指南，是食品法典委员会的工作成果。本书的出版对就如何评价现代生物技术食品的安全性，从而保护消费者的健康具有指导意义。第二版包括截止到2008年国际食品法典委员会通过的文本。

■ 食品法典委员会是一个政府间机构，拥有170多个成员，处于联合国粮食及农业组织和世界卫生组织共同创建的粮农组织/世界卫生组织联合食品标准计划的框架之下。委员会工作的主要成果是《食品法典》，该法典汇集了国际上采用的食品标准、准则、规范以及其他建议，其宗旨是保障消费者的健康，并确保公平的食品贸易行为。

粮农组织/世界卫生组织联合食品标准计划
食品法典委员会

封面设计 田雨

ISBN 978-7-109-16156-6



9 787109 161566 >

定价：45.00元