

産業界に向けた指針
故意に変更させた動物のゲノム DNA
に関する規制

指針案

(本指針は指針番号 187「遺伝子組換え動物に関する規制」の改訂版であり、そのような動物を作るために使用される異なる技術による製品に関する情報を更新するため、そして新しいウェブリンクを提供するために改訂された。)

この指針案についての意見を、指針案が出来たことを発表した連邦公報で定めた期日までに提出して欲しい。電子的コメントは <http://www.regulations.gov> まで提出して欲しい。書面によるコメントは Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, Rockville, MD 20852 宛て送付して欲しい。全てのコメントには Docket No. FDA-2008-D-0394 と記載すること。

本件に関する問い合わせの宛先：

Laura R. Epstein, Center for Veterinary Medicine (HFV-1)
Food and Drug Administration
7519 Standish Place, Rockville, MD 20855
301-796-8558
Email: Laura.epstein@fda.hhs.gov

本指針の追加コピーが必要な場合の要求先：

Policy and Regulations Staff (HFV-6)
Center for Veterinary Medicine
Food and Drug Administration
7519 Standish Place, Rockville, MD 20855

又は以下の URL で参照可能。

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/default.htm> 又は <http://www.regulations.gov>

合衆国保健社会福祉省
食品医薬品局
獣医学センター
2017 年 1 月

目次

- I. 序文と背景
- II. 法的及び規制上の権限
 - A. 規制対象品
 - B. 故意に変更されたゲノム DNA を持つ特定の動物の INAD 又は NADA 要件の執行裁量
- III. 故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物の研究用途使用
 - A. 研究用動物とその製品の出荷とラベル付け
 - B. 動物の処分
 - C. 研究用食品の使用に関する承認
 - D. 環境への配慮
- IV. 故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物の FDA 承認
 - A. 概要
 - B. 新動物用薬物の申請要件
 - C. 故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物について承認前評価を完了させるための推奨プロセス
- V. 承認後の責任
 - A. 法的登録と薬物届出要件
 - B. 記録管理
 - C. 年次報告、補足資料及び承認済み申請についてのその他の変更
 - D. 承認済み製品での経験に関する記録と報告
- VI. 輸入に関する許容範囲

この指針案が確定すると、本件に関する食品医薬品局（以下「FDA」又は「本庁」と言う）の現在の考え方を示すことになる。これは誰にとっても何の権利を認めるものではなく、FDA 又は市民をも拘束するものではない。適用される法律や規則を満足するのであれば、他の方法でとり組むことも可能である。他の方法について協議する場合は、表紙記載の本指針を担当している FDA 職員に連絡して欲しい。

I. 序文と背景

FDA はこの指針改定案を、動物の故意に改変されたゲノム DNA の規制に関する考え方を産業界に対して明確にするために発行した。この指針は、近代的なバイオテクノロジーを用いてそのゲノムが故意に改変された動物を対象にしている。それらテクノロジーにはヌクレオチド挿入、置換、又は削除、又は動物のゲノムに特定の変更をもたらす他の技術を含み、ランダムな又は標的を絞った DNA 配列変更が含まれているかもしれない。^{1,2,3}この指針は、最初の変更が行われた創始動物とそれ以降のゲノム変更を含む動物の系統全体の双方の中にある故意に変更されたゲノム DNA に適用される。

組換え DNA(rDNA)技術は、微生物、植物及び動物の中の形質を故意に変更するためにこの40年間使用されてきた。(Cohen and Boyer 1973) 合衆国政府内の色々な省庁が影響を受ける利害関係者に対して指針と規則を提供して、これら変更された生物と変更の産物に関する規制を説明してきた。従来、組換え DNA(rDNA)技術では、各種源からの DNA 配列を接合して動物に導入して⁴ランダムな統合を生じさせていた。そのゲノムが rDNA 技術によっ

¹ FDA used the term “genetically engineered” (GE) to describe the animals within the scope of current Guidance for Industry #187. The term “GE” does not suit the discussion in this revised draft guidance because this draft guidance’s scope includes animals whose genomes have been intentionally altered with new technologies. The term “transgenic” is also not used for the same reason, except for citation of earlier documents.

² In Draft Guidance for Industry #236, “Regulation of Mosquito-Related Products,” FDA has proposed to clarify that the phrase “articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals” does not include articles intended to prevent, destroy, repel, or mitigate mosquitoes for population control purposes. Instead, such products are pesticides regulated by the Environmental Protection Agency (EPA) (<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM533600.pdf>).

³ The term “modern molecular technologies” does not include selective breeding or other assisted reproductive technologies, including random mutagenesis followed by phenotypic selection.

⁴ For purposes of this guidance, “animals” refers to non-human animals.

て故意に変更された動物は、Brinster 及びその他(1981)⁵と Palmiter その他(1982)⁶がこの方法で変更されたハツカネズミの開発について報告したことにより、1980 年代初頭から作られてきた。その後間もなく、Hammer その他(1985)⁷がウサギとブタのゲノムを故意に変更するのに rDNA 技術が使えることを実証した。

より最近になって、動物を含む各種生物のゲノムを変更させることを意図した新しい技術が出てきた。これらの技術の中には、ジンク・フィンガー・ヌクレアーゼ(ZFN)、transcription activator-like effector nucleases (TALENs)、及び clustered regulatory interspersed short palindromic repeats (CRISPR)に関連したシステム⁸など、組換えヌクレアーゼ/ヌクレオチド錯体を含む「ヌクレアーゼ」又は「ゲノム編集技術」を使用するものが含まれている。これらのヌクレアーゼは、rDNA 技術に伴うよりランダムな変更ではなく、ゲノムの特定のサイトに変更を導入することを意図している。これら標的となる DNA 配列の変更を起こすプロセスは、しばしば「ゲノム編集」と呼ばれている。ゲノム DNA を改変することを意図した他の技術がやがて出てくるものと考えている。

意図的な遺伝子の改変は遺伝性があるかもしれないし、無いかもしれない（例：遺伝子治療として使用することが意図された改変）。この指針の大部分は非遺伝性の故意に改変されたゲノム DNA に関するものであり、この指針は主として遺伝性の故意に改変されたゲノム DNA を扱っている。非遺伝性のゲノム変更については、スポンサーが直接本庁に連絡して情報を得ることを推奨する。

この指針は、故意に改変させたゲノム DNA を持った動物の生産者と開発者（「スポンサー」「貴方」）を対象にして我々の要件と勧告を明確にすることを意図している。そのような動物の規制される対象(article)は、動物の故意に改変させられたゲノム DNA であることに我々は留意している。この指針文書の中で簡略化して、時にそのような動物の対象物の規制（即ち、変更されたゲノム DNA）のことを「変更された動物の規制」と言うことがある。

そのゲノムが変更させられた動物のあるものは、他の FDA センターによる規制の対象であるヒトの薬物又は医療機器など、医療及びその他の製品を作ることを意図されている。スポンサーが、FDA の医薬品評価センター(CDER)、生物製剤評価センター(CBER)、又は医

⁵ Brinster, R.L., et al. (1981) Somatic expression of herpes thymidine kinase in mice following injection of a fusion gene into eggs. *Cell* 27: 223-231

⁶ Palmiter, R.D., et al. (1982) Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein growth hormone fusion genes. *Nature* 300: 611-615.

⁷ Hammer, R. E. et al. (1985) Production of transgenic rabbits, sheep, and pigs by microinjection. *Nature* 315: 680-683.

⁸ For a more complete description of genome editing techniques, see *Nature Special Supplement* Vol. 528, 2 December 2015.

療機器・放射線保健センター(CDRH)によって別途規制されているヒト用の医療製品を作ることを意図された動物、又は FDA の食品安全応用栄養センターによって規制されているヒトの食品添加物を開発した場合、我々の監視が補完的なものであり不必要に重複するものではないことを確実にするため、動物用医薬品センター(CVM)はそれらの動物に由来するそれら製品を規制する他の FDA のセンターと密接に協力する。

この指針に加えて、以下の通り意図的にゲノムを変更させた動物に適用される他の指針及び法律がある。

- ・ 既存の指針及び「形質転換動物に由来するヒト用の治療薬の製造及び試験において考慮すべき点(1995)」を含み、他の FDA センターによって作成された他の文書。

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM153306.pdf>, 及び

- ・ ヒトに異種移植製品に使用することに関する動物源、製品、臨床前及び臨床上の課題(2003)。

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Xenotransplantation/ucm092707.pdf>.

- ・ 動物源に由来する素材を含む医療機器（インビトロ診断機器を除く） - 産業界及び FDA 職員向け指針案(2014)。

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm381379.htm>

- ・ 人道的介護、動物の取扱い及び処理のための連邦法、規則及び指針、並びに貴方の所属する公共施設又は機関で実施されている指針。

- ・ 貴方の所属する公共施設又は機関に適用される国立衛生研究所(NIH)の指針を含み、環境の安全性に関して該当する連邦法、州法、現地法及び種族法、規制及び指針。

- ・ 野生生物の輸入、州間移動又は放出に関して該当する連邦法、州法、現地法及び種族法、規制及び指針。

- ・ 合衆国の国境を越えての動物の輸出入を管理する連邦法、規則及び指針。及び

- ・ その他の該当する連邦、州又は現地の法律、規則及び指針。

一般的に言って、FDAの指針文書は法的に強制出来る責任は定めない。その代わりに、指針文書はその件に関する本庁の現在の考え方を説明したものであり、具体的な規制上の又は法的な要件に言及されていない限り、推奨としてのみ扱われるべきものである。本庁の指針書で使われる「should～ねばならない」という言葉は、何かを提案又は推奨するという意味であり、義務付けではない。

II. 法的及び規制上の権限

A. 規制対象品

新しい動物用薬物(drug)に関するFDAの権限は連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C Act)(21 U.S.C. 321 他)に基づいている。FD&C Actのセクション201(g)で、薬物(drug)の定義では「ヒト又は他の動物に対する疾病の診断、治療、緩和、処置又は予防に使用することを意図したもの」及び「ヒト又は他の動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことを意図した(食品以外の)もの」を含む。FD&CAのセクション201(v)での「新しい動物用薬物」の定義は、「薬物のラベルで指示され、推奨され又は提案された状況での使用は安全で有効であると一般的に認識されていない、又はそのように認識はされているが十分な範囲で十分な時間使用されたことが無い動物への使用を意図した全ての薬物」を含んでいる。

一般的にFD&C Actの下では、新しい動物用薬物は、FDAがその意図した用途への「新しい動物用薬物の申請」(New Animal Drug Application=NADA)を承認しない限り、その薬物が研究のためのみであり「試験中の新動物薬物」(Investigational New Animal Drug=INAD)除外(21 U.S.C. 360b(a)(1), (a)(3))の下でそのような用途についての指定除外に合致しない限り、又はその薬物がFD&C Actのセクション512(a)(4)又は(5)によって公布された規則に従って使用されたのでない限り、セクション512(a)(1)により「安全ではないと見做される」のである。安全ではない新しい動物用薬物は、FD&CAのセクション501(a)(5)の下で不良医薬品とされた。

この指針の目的上、「改変させたゲノムDNA」は故意に改変させられた動物のゲノムの一部を意味する。別途除外されない限り、例えば特定の蚊に関連した製品⁹であるが、動

⁹ In Draft Guidance for Industry #236, “Regulation of Mosquito-Related Products,” FDA has proposed to clarify that the phrase “articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals” does not include articles intended to prevent, destroy, repel, or mitigate mosquitoes for population control purposes. Instead, such products are pesticides regulated by the Environmental Protection Agency (EPA) (<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM533600.pdf>)

物の中の改変させたゲノム DNA は FD&C Act のセクション 201(g)の意味で薬物である。何故なら、そのように変更させた DNA は、動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことを意図したもの、そして場合によっては、動物の疾病の診断、治療、緩和、処置又は予防への使用を意図したものであるからだ。¹⁰改変させたゲノム DNA は、ヌクレオチド挿入、置換、又は削除を含むランダムな又は標的を決めた DNA 配列変更から、又は動物のゲノムに特定の変更をもたらす他の技術から生じるかもしれない。動物の構造又は機能に影響を及ぼすことを意図した、又は動物の疾病を治療、緩和、又は処置することを意図した遺伝性でない改変させたゲノム DNA も薬物の定義にあてはまる。前述のとおり、この指針は主として遺伝性のゲノム変更を扱っている。

特定の DNA 変更は、変更（挿入、置換又は削除）が起きるゲノムの中の各サイトでの新動物用薬物の定義を満足する対象物である。特定の変更の順番と変更の起きるサイトは、系統内の動物の健康と変更させた順番の発現のレベルと制御の双方に影響を及ぼすことが出来、それが系統内での有効性に影響を与える。¹¹従って、一般的に、各特定のゲノム変更は新動物用薬物の承認要件の対象である別個の新しい動物用薬物であると考えられる。もしスポンサーが複数のゲノム変更を最終的に一つの動物系統内に導入することを希望するのであれば、規制上のオプション（可能性）と申請時に対応されるべき科学的質問の種類について協議するためにスポンサーが本庁に連絡することを我々は推奨する。研究段階で、商業化を意図した故意に変更させたゲノムを持つ動物の系統を選択する前に、複数のゲノム変更に対してひとつの INAD ファイルを設定でき、そのファイルにはゲノムの異なる場所で起きるものを含み、異なる数又は種類の意図的ゲノム変更を含む研究対象動物に関する情報を含んでいるかもしれない。

それぞれの動物用薬物の承認は、同じ変更事象に由来する同じゲノム変更（規制対象品又は新しい動物用薬物）を含む全ての動物を包含する。故意に変更させた動物と非意図的変更の同等の動物の間の繁殖の結果としてのゲノム変更を含む動物は、新たな動物用薬物に対する承認の対象である。

¹⁰ FDA does not intend to regulate altered genomic DNA that meets the definition of a veterinary biologic and is regulated by the Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) of the United States Department of Agriculture (USDA). 21 CFR 510.4.

¹¹ Because animals with intentionally altered genomes being used for commercial purposes are likely to be descendants of the initially altered animal, rather than the initially altered animal itself, the NADA safety and effectiveness evaluations should be focused on a generation as close to those animals to be used for commercial purposes as possible. Sponsors will need to demonstrate that following approval and use in commerce, the altered genotype and/or phenotype are stably maintained in a representative sample of animals. 21 CFR 514.1(b)(5).

B. 故意に改変させたゲノム DNA を持つ特定の動物の INAD 又は NADA 要件の執行裁量

別途除外されない限り¹²、故意に改変させたゲノムを持つ動物は販売前承認要件の対象であるが、特定の状況では、それが課すリスクに基づき、我々は特定の動物については INAD 及び NADA 要件に関して執行裁量を行行使するつもりである（即ち、特定の状況では、この指針に記載されたものを含め、INAD 及び NADA 要件を強制するつもりはない）。例えば、以下について FDA は INAD 及び NADA 要件を強制してこなかったし、強制する考えはない。（1）そのゲノムが故意に変更された非食料生産動物種で他の政府機関又は団体によって規制されているもの。例えばそのゲノムが故意に変更されて動植物衛生検査部

(APHIS)の監督下にある昆虫。そして（2）そのゲノムが故意に変更された非食料生産動物種で、研究所で使用される故意に変更させられたゲノムを持つ実験動物など、封じ込められ管理された条件下で育てられ使用されているもの。通常我々はそのような動物に関しては INAD 及び NADA 要件について執行裁量権を行行使しようとするが、それらに関して安全性の危惧があることを知れば執行行動を起こすことについて裁量を維持する。

リスク要素の評価に基づき、暗闇で蛍光を発するように遺伝子組換えが行われた観賞魚であるゼブラダニオ(GloFish)に関する情報を審査した後に我々が行ったように、このような動物の非食料生産種の追加の種類又は用途に関する INAD 及び NADA 要件について我々は執行裁量権を行行使するかもしれない。

(<http://www.fda.gov/animalveterinary/developmentapprovalprocess/geneticengineering/geneticallyengineeredanimals/ucm413959.htm>) and *Int'l Ctr. for Tech. Assessment v. Thompson*, 421 F. Supp. 2d 1 (D.D.C. 2006))。我々はリスク要素の評価に基づき、動物の他の種類又は用途に関する INAD 及び NADA 要件についての取組み方を変更するかもしれない。

FDA が INAD 又は NADA を審査して承認した場合、環境リスクがある場合は必要であればその審査も含めて、その承認は国家環境政策法(NEPA)の要件は満足している。FDA が INAD 及び NADA 要件について執行裁量権を行行使する場合、NEPA に関する審査は行われない。その結果、環境リスクの可能性は、執行裁量権を行行使するか否かを判断する際に考慮するつもりのものである。

執行裁量権を行行使するか否かを判断する際に考慮するつもりのものである。以下の課題の中には以下に関する可否が含まれる。

- ・対象物自身にヒト、動物又は環境にリスクをもたらす何かがあるかどうか。例えば、変更させたゲノム DNA がヒト又は動物の疾病を生じさせる配列を、本来的に又は組換えの

¹² See footnote 9 regarding mosquito-related products.

結果、含んでいるか。

- ・環境放出について、故意に変更させたゲノム DNA を持つ動物は、その同等のものに比べてより高い環境リスクをもたらすか。
- ・ヒト、動物又は環境にリスクをもたらすかもしれない故意に変更させたゲノム DNA を持つ動物の処分について懸念があるか。
- ・スポンサーが十分に検討していないその他の安全性の問題はあるか。

貴方の動物の中の故意に変更させたゲノム DNA について何らかの形の執行裁量権が保証されるかについて CVM に問い合わせると良いだろう。潜在的リスクに関する情報を審査した後に、故意に変更させたゲノム DNA を持つ特定の動物に関する規制要件について執行裁量権を行使することを我々は決定するかもしれないが、もし動物のリスク状況に変更があることが分かった場合には、この決定は再考されることがある。再考の結果、それら動物の中の故意に変更させたゲノム DNA が、NADA が完全に承認されるまで FDA の強制行為に従うべきであると結論付けることになるかもしれない。

III.故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物の研究用途使用

先に指摘したように、FD&C Act の下では、一般的に新しい動物は FDA がその特定用途(21 USC 360b)についての申請を承認したのでない限り、それが研究用途であり FDA 規則を満足する承認要件からの免除対象でない限り、又は FD&C Act 21 USC 360b(a)(3)、(4)、(5)、(j)のセクション 512(a)(4)及び(5)の下で公布された規則に沿って使用されない限り、「安全ではないと見做される」。

新しい動物用薬物の研究用使用に関する FDA の規則は、連邦規制基準(21 CFR 511.1)のタイトル 21 のセクション 511.1 に成文化されている。これらの規則は、体外及び実験研究用動物での試験(21 CFR 511.1(a))及び動物の臨床試験(21 CFR 511.1 (b))のために新しい動物用薬物を州を越えて輸送することを想定している。21 CFR 511.1 (b)における INAD 要件はゲノムが故意に変更された研究用動物に適用される。更に、そのような動物の開発は臨床実験ということになる。何故なら、それを含む動物での発現製品があるとすればそれを含み、それは標的種における薬物の有効性及び故意に変更されたゲノム DNA の効果の研究が含まれるからである。

一般的に、INAD 規制はラベル付けと記録の要件、動物の処分及びセクション 511.1(b)の下で臨床実験に使われる動物からの食品¹³が食料供給に導入できる条件を規定している。セクション 511.1(b)はまた、新しい動物用薬物を臨床試験のために出荷する前に、スポンサーは

¹³ The term “food” includes food for humans and animals.

指定された情報を含む「新動物用薬物治験届(=INAD 通知)」を提出しなければならない。

CVM にどのような情報が提出されるべきか、そして使用すべき適切なファイルの種類を理解するために、開発手順の早い段階に CVM に連絡することを強く推奨する。早期情報のあるものは INAD ファイルを設定しなくても提出することが出来、FDA はそのような情報を秘密扱いにするだろう。貴方に免除の資格がない限り、INAD ファイルの設定は年間スポンサーユーザー手数料がかかることを指摘しておく。産業界向け指針改定案 # 170「動物用薬物ユーザー手数料及び手数料免除及び減額」を参照。

<https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052494.pdf> CVM は、INAD ファイルを開発する適切なスケジュール、NADA に必要なデータと情報をどのように準備すればよいか、そしてそのようなデータと情報を評価とコメントのため CVM にどのように提出すればよいか、について相談に乗ってくれる。貴方が CVM に提出する早期情報には、作られるかもしれない遺伝子製品を含み、研究対象の動物種を含め意図的にゲノムが変更された動物をどのように開発しようとしているか、変更した遺伝子又はゲノム領域、及びゲノム変更の意図が含まれることを推奨する。

ほとんどの場合、故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物を出荷する前に INAD 通知を提出する必要がある。また、実験動物に由来する食品を食料として供給しようとするのであれば、INAD 手順を経て事前に FDA の承認を得なければならない。21 CFR 511.1(b)(5)。そのような承認を申請する前に、食品用途としてどのクラスの実験動物が検討対象として適当であるかを当方が判断するため、当方と電話会議又は面談を予定することを推奨する。

INAD ファイルの設定を申請することについて質問があれば CVM に連絡することを我々は勧める。一旦 INAD ファイルが設定されれば、そのファイルに割り当てられた INAD 番号を受領することになる。この識別番号（ファイル番号と呼んでいるが）を INAD ファイルに関する今後の我々とのやり取りには用いること。前にも言ったが、INAD は通常一つの変更事象に由来する動物のみを対象とするが、INAD ファイルは複数の変更事象に由来する動物を包含することが出来る。

INAD ファイルが設定される前か直後に、貴方が当方と打ち合わせ（面談又は電話会議）を計画されることを推奨する。その打ち合わせで、開発中の動物の特性と意図する用途について教えてもらいたい。そうすれば、当方は INAD の下で貴方に該当する可能性のある規制の種類についてのより具体的な情報、及び以下を含み、研究の調査段階で可能になる規制上の決定に関する情報を提供することが出来る。

A. 研究用動物とその製品の出荷とラベル付け

故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物の系統の開発の調査段階で、その動物は当初の実験室又は家畜小屋からスポンサーの施設内の別の場所、又は同じ施設内の又は別の場所の他の調査者の下に移動しなければならないかもしれない。もし実験動物又はそれに由来する製品が他の調査者に出荷される場合、その実験動物又は製品を受けとる個人・団体がそれらを研究目的のためのみに使用することを保証することが大事である。全ての出荷には、実験用動物に由来する食用に適する製品は事前の FDA の承認無しには食品としては使用しないと明確に表示したラベルが付いていなくてはならない。21 CFR 511.1(b)(1)-(5)。特定の実験用動物又はその製品についての適切なラベル付けを決めるため貴方が当方に連絡されることを推奨する。

B. 動物の処分

故意に変更されたゲノムを持つ動物の開発の調査段階での主要な目標は、これら実験用動物に由来する食用に適する製品が FDA による事前の承認無しには食品として供給されないことを保証することである。食用に適する製品とは、ミルク、はちみつ、卵、筋肉組織、及び肝臓、腎臓、皮及び脂肪など他の組織を含みそれに限るものではない。当方は、実験用動物と動物製品の全ての種類について処分案を提出することを推奨する。当方としては全ての余剰の実験動物とそれらの生物学的製剤は焼却、埋葬、又は堆肥化によって処分され、動物の識別と処分について適切な記録が保管されることを推奨する。特殊なケースによっては、当方の安全性に関する懸念が解決されることを条件に他の処分の方が適切なこともある（セクション III.C 参照）21 CFR 511.1(b)(5)。

C. 研究用食品の使用に関する承認

もし貴方が実験用動物又は動物製品を食品として提供することを希望する場合、実験用食品の使用に関する承認(21 CFR 511.1(b)(5))を申請しなければならない。合衆国の農務省食品安全検査局(FSIS)によると殺検査の対象である動物については、当方が FSIS に当方の安全性懸念が解決されるか否かを尋ね、当方が貴方に対して実験用食品使用承認を与える。

FSIS は肉、鶏、ナマズ及び卵製品、及び許容レベル（最大許容量）を超える動物用薬物の残留物に関する試験について監督している。FDA と FSIS は薬物承認手順において長年に渡る開かれた会話をしてきており、食品として提供されようとする故意に変更されたゲノムを持つ動物の取り扱いにおいて両省庁の必要性を完全に満足させるために既存の手順をいかに適応させ改善するかについて協議してきた。

食品としての使用承認を申請する前に、どの実験用動物のクラスが食品としての使用を検討するについて適切であるか、そしてその判断をするために提供してもらいたいデータの性質と範囲を判断するために、貴方が当方との電話会議又は面談を計画することを推奨する。

D. 環境への配慮

INAD に関する行為は NEPA（環境政策法）の下での主要な連邦政府による行動と見做され、従って環境アセスメント(Environmental Assessment=EA)、「重要な影響無し」(FONSI=finding of no significant impact)(21 CFR 511.1(b)(10)、21 CFR 25.15)又は「環境影響評価報告書」(EIS=Environmental Impact Statement)(21 CFR 25.22)の作成が必要であるかもしれない。

EA/FONSI 又は EIS の準備を通じて、故意に変更したゲノムを含む動物及び・又はその製品を環境に不注意に放出又は逃がす可能性を含め、FDA は環境への影響の可能性、そして特定の方法が人間環境に悪影響を与える潜在的に重要な影響を緩和する可能性を調査する。更に、スポンサーは動物生産施設からの流出及び水質汚染防止法 33 U.S.C. 1251 他の下で動物の排泄物が堆積する地面に関して該当する環境要件の対象となるかもしれない。

貴方の実験用動物がもたらす可能性のある環境リスクの可能性の性質と大きさを測るため、当方がこの環境アセスメントの範囲を決めることが出来るよう、貴方が故意に変更したゲノムを持つ動物の開発の早期に当方に連絡してくれることを推奨する。早期の対話は、NADA の要素の下で貴方の環境アセスメントの焦点を絞る手助けともなる。

もし貴方が十分な情報を提供してくれて当方が異常な状況は起きないと結論付けることができれば、特定の動物についての実験的研究に関する 21 CFR 25.33(e)により、EA 作成の要件から分類として除外することが出来るかもしれない。このためには、実験動物又はその製品の使用又は処分は人間環境に重要な影響は与えないだろうと当方が結論づけられるよう、ゲノムが故意に変更された動物及びその封じ込めに関する十分な情報が含まれていなければならない。貴方の INAD が 21 CFR 25.33 により分類として除外できるか、又は EA/FONSI 又は EIS を要するような異常な状況が存在するか否かを協議するために、貴方が早期に当方に連絡することを推奨する。

IV. 故意に改変されたゲノム DNA を持つ動物の FDA 承認

A. 概要

実験的用途以外の場合、FD&C Act (21 U.S.C. 360b(a)(1)) のセクション 512(a)(1)は、新しい動物用薬物はその意図した使用について安全であり有効であることの実証に基づき、承認された NADA の対象であることを求めている。

NADA を申請する場合、貴方は INAD の下で行った全ての調査の結果を含めなければならない。貴方が新しい動物用薬物とその意図した用途について安全で有効であることを実証したか否かを判定するために、当方は NADA を評価する。抽出可能なタンパク質を発現することを意図した物の有効性を実証するため（例：ヒトの生物学的製剤としての使用）、通常貴方は発現産物が実際動物の中に発現していることを示せば良い。結果としての動物の特性を変更することを意図した対象物の有効性を実証するためには、通常貴方はゲノム DNA が故意に変更された動物が主張した通りの変更された特性を持っていることを示せば良い。（例：成長率が主張通りだった、又は実際に疾病に対して耐性を持っていた。）

本庁は熟慮と行動の透明性を増すことに関心を持っている。特に、ある問題について市民が大いに関心を持っている場合、当方は専門家と市民から情報を得たいと思っており、FDA は市民が貢献できる関連データ又は情報を持っているものと信じている。

その上、全ての NADA に言えることであるが、NADA の完了後、本庁は NADA ファイルに、(必要に応じて動物と食品としての消費の) 安全性を評価するのに使用し、スポンサーの主張の裏付けとしての情報を含み、情報の要旨を掲載する。21 CFR 514.11(e)

B. 新動物用薬物の申請要件

FD&C Act のセクション 512(b)(1)は NADA の一部として FDA に提出すべき情報について記述している。これらの法的要件は新動物用薬物申請に関する規則の中で更に説明され展開されている。21 CFR 514.1

新動物用薬物申請に関する法的及び規制上の要件を故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物に適用することは明確ではないかもしれない。例えば、FD&C Act の 512(b)(1)(B)及び NADA 規則の 21 CFR 514.1(b)(4)に記載されている薬物の成分として使用されている全ての表を提供するという要件がそのような動物にどのように適用されるかが明確ではない。従って、指針文書のこのセクションが 21 CFR 514.1 に NADA 要件の要約を提供しており、これらの要件について故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物について提出される申請書でどのように対応すべきかの方法を説明している。セクション IV.C は、安全性と有効性

に関する規制上の要件と法的要件を満足するために、NADA 提出物の構成の中でこの情報をどのように表すかの当方の推奨を記載している。

1. 識別(21 CFR 514.1(b)(1))

セクション 514.1(b)(1)は、申請の性格（即ち、原申請か補足申請か）、申請者の名称と住所、申請日、及び新動物用薬物の商品名及び・又は化学名を含むある程度の識別情報を提供することを求めている。

故意に変更されたゲノムを持つ動物の系統についての申請に関するこの要件を満足するために提供すべき情報は、従来の新動物用薬物について提供されたものと似ている。このような申請では、「新動物用薬物の商品名及び・又は化学名」はその動物、その倍数性及び接合性、変更されたゲノム DNA の名称と意図された機能、そして意図しない変更（例：目標を外れた=off-target）及び動物の結果としての系統の意図した使用も含めて変更のサイト¹⁴の数と特性を明確にすることによって説明されなければならない。NADA 提出において貴方がどのようにこの情報を提出するかについての我々の推奨に関するより完全な記述はセクション IV.C、ステップ 1、2 及び 3 を参照のこと。

我々はこの部分が NADA 提出の構成と内容にとって重要と考えているので、本件についてこれら動物の開発の出来るだけ早い時期に、例えば INAD プロセスの初期に、我々に相談してくれることを推奨する。

2. 目次と要旨(21 CFR 514.1(b)(2))

セクション 514.1(b)(2)は、提出されるデータとその他の資料の目次、(1) 新動物用薬物の化学的特性を説明する、そして (2) 臨床目的を説明し実験室と臨床研究の概要を提供する情報の整理された要旨が NADA に含まれていることを要求している。

NADA 提出において貴方がどのようにこの情報を提出するかについての我々の推奨に関してはセクション IV.C、ステップ 1、2 及び 3 を参照のこと。

3. ラベル付け(21 CFR 514.1(b)(3))

¹⁴ The term “site of alteration” in this document refers to the genomic location in the animal with the altered genomic DNA either chromosomally integrated or maintained as an extrachromosomal element. In general, we are most interested in characterizations that are performed in animals close to commercialization.

セクション 514.1(b)(3)は、新動物用薬物に使う各ラベルのコピー3部が NADA に含まれていることを要求している。¹⁵

故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物という観点からは、これは動物に添えられるラベルとその他の書面の印刷された情報（即ちラベル付け）を含むことになる。ラベル付けには対象物の概要、対象物が導入された動物（例：一般名、種類、系統、属と種。）、結果としての動物系統の名称、そして対象物を含む動物の意図した用途が含まれていなくてはならない。そのゲノムが故意に変更された動物のラベルが動物の世話又は安全性に関する情報（例：畜産又は封じ込め）を含んでいる場合、そのラベルがその動物のライフサイクルの全ての段階に動物に添えられることを我々は推奨する。そのような動物のラベル付けに関する更なる情報は CVM から取得することを我々は推奨する。

4. 成分と組成(21 CFR 514.1(b)(4))

セクション 21 CFR 514.1(b)(4)は、NADA に（1）薬物製品の成分として使用されている全ての対象物の一覧表、（2）薬物製品の組成に関する記述、そして（3）抗生物質の発酵に関する説明一式が含まれることを要求している。

そのゲノムが故意に変更された動物にとって上記（3）は関係ない。（1）と（2）の情報が対象物の分子特性を包含しているはずである。その情報で我々は、対象物が潜在的に可動性のある DNA 配列を有しているか、そして明確なデザインによる場合を除き、病原体、毒性物質、アレルゲン、又は細胞、組織又は器官の生育調節を異常調節する可能性のある物質をコード化する配列があるか、を判断出来るはずだ。そのような情報が導入された対象物の源、身元、純度及び機能性を説明してくれるものと我々は期待する。NADA 提出において貴方がどのようにこの情報を提出するかについての我々の推奨に関するより完全な記述はセクション IV.C、ステップ 2 及び 3 を参照のこと。

5. 製造方法、施設及び制御(21 CFR 514.1(b)(5))

セクション 514.1(b)(5)は、NADA に新動物用薬物の製造、処理及び包装に用いられた

¹⁵ This discussion pertains to new animal drug labeling requirements, not labeling requirements for food derived from animals whose genomes have been intentionally altered.

方法、施設及び制御に関する詳細な記述を含むことを要求している。

故意に変更されたゲノムを持つ動物については、この情報は以下を包含するべきである。

- そのゲノムが故意に変更された最初の動物がキメラであったか否かを含み、最初の動物に変更が導入された方法。
- 系統の開祖を作る上で用いられた繁殖戦略。（系統の開祖とは、そのゲノムが故意に変更された動物であり、商業用途に使用されたその後の動物が由来したところのものである。）そして
- 故意の変更のサイトの特性描写、全ての故意でない変更（例：目標を外れた変更、予期せぬ挿入、置換、又は削除）そして該当する場合導入された DNA 配列の数と方向を含み、商業化される動物の系統に貢献するゲノムが動物の中で一旦安定した後持続する変更。特に、故意でないコード化の中断又は調節領域の存在について評価することを我々は推奨する。

完成品の分析管理と安定性プログラムについての要件を満足するために提出される情報は、遺伝子型と表現型の耐久性を実証する情報を含まなければならない。即ち、対象物は安定性を引き継いでいるか、そして表現型は一貫性を持ち予測可能であるか。これにはサンプリング計画の作成が含まなければならない。

遺伝子型の耐久性について、変更されたゲノム DNA は安定性を引き継いでいることを実証する研究の結果を貴方が使用することを我々は推奨する。計画の表現型の耐久性の部分については、複数代に渡る（意図した用途に基づく）発現形質の一貫性に関するデータを貴方が提出することを我々は推奨する。実行可能な場合、貴方が少なくとも 2 世代、出来ればそれ以上、の遺伝的形質に関するデータを集めることを我々は推奨し、少なくともサンプリングポイントのうち 2 つは不連続な世代からのものであることを推奨する。（例：F1 と F3）

貴方の計画は（1）与えられた動物が変更されたゲノム DNA を含んでいるか、そして（2）変更されたゲノム DNA が NADA で評価されたものから著しく変わっているか（即ち、貴方の動物と規制対象品の検知方法）を判断するため十分区別出来る識別の方法を含んでいるべきである。NADA 提出において貴方がどのようにこの情報を提出するかについての我々の推奨に関するより完全な記述はセクション IV.C、ステップ 2、3 及び 5 を参照のこと。

これらの計画を作成するに際して貴方が我々に相談することを推奨する。

6. サンプル(21 CFR 514.1(b)(6))

セクション 514.1(b)(6)は、新動物用薬物のサンプルと成分として使用した対象物及びそれらに関する情報を、要求されれば、CVM に提出することを要求している。

この要件は、従来の新動物用薬物の申請に適用されるのと同様、ゲノムが故意に変更された動物に関する NADA にも適用される。スポンサーはどのサンプル（対象物を含むゲノムサンプルなど）を提供すべきかを定めるために CVM に連絡することを推奨する。

もし FDA が新動物用薬物について許容範囲を定めた場合、FDA は FSIS に通知し、その許容範囲が基づいているところの情報と評価の概要、そして許容範囲を執行するために使用される解析方法を提供する。ゲノムが故意に変更され食品として供給されることになっている動物に対応する上で両省庁の必要性を満足するよう FDA と FSIS は、現在のコミュニケーション手順をどのように適用し改善するかを協議している。

7. 残留物の分析方法(21 CFR 514.1(b)(7))

セクション 514.1(b)(7)は、食品となる動物の中の新動物用薬物の残留物の判定を可能にする方法とデータが NADA に含まれていることを要求している。但し、データ又は他の十分な情報によって新動物用薬物が安全でないと判断される濃度で食品の成分となることを予想することは合理的でないとして証明された場合は除く。

ゲノムが故意に変更された動物の申請に関するこの要件を満たすために提供すべき情報には、結果としての動物の中の変更されたゲノム DNA を見つけるために使用することの出来る検知方法が含まれる。

8. 安全性と有効性を証明する証拠 (21 CFR 514.1(b)(8))

セクション 514.1(b)(8)は、提案されたラベルに記載されている用途に新動物用薬物を使用することの安全性と有効性を評価出来るデータと情報が NADA に含まれていることを求めている。セクション 514.1(b)(8)(iv)はまた、スポンサーが新動物用薬物の安全性と有効性に関する全ての情報を、良いものも悪いものも含めて、提供することを求めている。

(1) NADA の標的動物の安全性に関する情報は更にセクション IV.C のステップ 4 に記

載されている。(2) NADA の食品安全性に関する情報は更にセクション IV.C のステップ 6 に記載されている。そして (3) 有効性の証明に関する情報はセクション C のステップ 7 に記載されている。

上記の全ての情報を提出する最も効率の良い方法を見つけるために貴方がセンターに連絡することを勧める。

9. 獣医の飼料指令(21 CFR 514.1(b)(9))

セクション 514.1(b)(9)は、獣医の飼料指令(Veterinary Feed Directive=VFD)薬物に関する NADA の場合、申請書は 21 CFR 558.6(a)(4)に記載されたフォーマットでの VFD のコピー 3 部を含めることを求めている。

この要件はゲノムが故意に変更された動物には適用されない。

10. 補足申請 (21 CFR 514.1(b)(10))

セクション 514.1(b)(10)は、NADA が補足申請である場合、その申請は以前承認された申請の中の表明に関する各変更提案について全ての情報を含まなければならないことを求めている。

この要件は従来の新動物用薬物の申請に適用されたのと同様、そのゲノムが故意に変更された動物に関する NADA にも適用される。そのような動物の補足申請をするスポンサーは、その申請書をどのように作成するかを見極めるため CVM に連絡すること。

11. 申請者の約束 (21 CFR 514.1(b)(11))

セクション 514.1(b)(11)は、新動物用薬物に関するラベルと広告が申請書の一部であるラベル付けに記載されている条件と一致している旨の申請者の誓約が NADA に含まれていることを求めている。

この要件は従来の新動物用薬物の申請に適用されたのと同様、そのゲノムが故意に変更された動物に関する NADA にも適用される。スポンサーは、この誓約の条件に関する完全な記述について 21 CFR 514.1(b)(11)を参照すること。

12. 追加の誓約(21 CFR 514.1(b)(12))

セクション 21 CFR 514.1(b)(12)は、そのゲノムが故意に変更された動物の NADA に関連する要件には申請者の以下の誓約が含まれていることを求めている。

- i) セクション 514.1(b)(5)に記載された方法、施設及び制御は 21 CFR 211 記載の現行の適正製造基準(Good Manufacturing Practice=GMP)を満足している。そして
- ii) 申請書に含まれている非臨床検査は適正試験実施基準(Good Laboratory Practice=GLP) (21 CFR 58)に従って実施されている。又はもしその規則に従って実施されていない場合は、不履行の理由に関する簡単な表明。

遵守又は非遵守に関する表明を含め、GLP 規則を遵守するという要件は、従来の新動物用薬物の申請に適用されたように、故意に変更されたゲノムを持つ動物の NADA にも適用される。

1 3. 環境アセスメント(21 CFR 514.1(b)(14))

セクション 514.1(b)(14)は、NADA にカテゴリ除外又は環境アセスメント(EA)のいずれかが含まれていることを求めている。ある省庁の行為が 21 CFR 25.30-34 によってカテゴリとして除外されていて異常な状況が存在しない(21 CFR 25.21)場合を除き、EA は省庁のそれぞれの行為について作成されなければならない。EA は、FDA が EIS(Environmental Impact Statement=環境影響報告書)を作成するか FONSI(Finding Of No Significant Impact=重要な影響無し)を発行することが出来るよう十分な情報を提供する公文書である。EA に必要な具体的な情報は 21 CFR 25.40 に記載されている。この要件は、従来の新動物用薬物の申請に適用されたように、故意に変更されたゲノムを持つ動物の NADA にも適用される。

ゲノムが故意に変更された動物が人間環境の質に大きな影響を与えないことを実証する EA は FONSI (重要な影響無し) に繋がる。我々は、関連するのであれば、EA が動物とその最終製品の使用と処分に関連する環境問題と潜在的な影響に重点的に取り組むことを推奨する。EA の適切な範囲と内容は動物製品、請求及び使用条件によって大きく変わる可能性がある。従って、貴方が EA の作成に取り掛かる前にこれらの問題について我々と密接に協力すべく我々に連絡することを推奨する。そのことはセクション C のステップ 6 により詳細に説明してある。

1 4. 申請書の組み立てと綴じ方(21 CFR 514.1(b)(15))

セクション 514.1(b)(15)は、FDA に NADA を提出する際の事務的な要件を説明している。これらの要件は、従来の新動物用薬物の申請に適用されるように、ゲノムが故意に変更された動物に関する NADA にも適用される。NADA の作成について貴方が CVM に連絡して指示を受けることを推奨する。

C. 故意に変更されたゲノム DNA を持つ動物について承認前評価を完了させるための推奨する手順

ゲノムが故意に変更された動物を新動物用薬物に関する現行の規制枠組みの下で評価することを容易にするため、我々は NADA のためにデータを提出するための以下の方法を開発した。それは前セクションで説明した規制要件を満足し、スポンサーが規制に関する彼らの提出物戦略を策定する指針となるものである。

この方法は累積的でリスクに基づいている。評価の各部分が次のステップが評価される基礎を形成する。この方法はリスクに基づいている。何故ならそれは過程の各ステップで見つけられた *潜在的な危険*（それは悪い結果を招きかねない部分）とレセプター群の中での *損害の可能性*（ゲノムが故意に変更された動物及びそれらの動物に曝される個人又は群）の両方を調査するからである。それはまたケースバイケースで行われる。何故なら、潜在的な危険とリスクは各申請について独特である可能性があるからである。

プロセスが出来るだけ効率的であり貴方が提出するデータと情報が我々が審査をやり易いような形式になっていることを確実にするため、貴方が以下の要素を満足するためにデータを準備する過程で我々に相談することを推奨する。

ステップ1：製品の識別

多くの分子生物学者が「製品の定義」と言うところの製品の識別（21 CFR 514.1(b)(1)）は評価プロセスの基礎を形成し、以降のデータ生成と審査を推進するのである。それはゲノムが故意に変更された動物（即ち、変更されたゲノム DNA 及びそれを含む動物）の特定の系統と NADA の主題である変更されたゲノム DNA の目的（即ち、意図した用途）を包含している。我々は製品の識別の概念は NADA 提出の構成と内容にとって極めて重要であると考えているので、開発プロセスの出来るだけ早い段階、例えば INAD プロセスの早い段階、で我々に相談することを勧める。

製品の識別はそのゲノムが故意に変更された動物を特徴付ける。従って、セクション IV.B.1 に示したように、提出にとって必要であれば、製品の識別に以下の情報が含まれているこ

とを推奨する。

- ・ 倍数性
- ・ 接合性
- ・ 動物についての記述（例：一般名称、種族、系統、属と種）
- ・ ゲノム DNA の変更の特徴付け（例：変更されたゲノム DNA のスポンサーの名称（例：ガンマウイルスレセプターナンセンス変異、挿入された[新遺伝子]例：脂肪酸不飽和化酵素）を含み、変更のサイト、変更の性質（削除、置換、追加、そうであるならコピー数など）
- ・ 結果としての動物系統の名称、そして
- ・ そのゲノムが故意に変更された動物の系統の意図した用途又は主張されている内容。

ステップ2：変更されたゲノム DNA の分子特性化

プロセスのこのステップは、対象物の成分と組成を説明するのに役立つ。(21 CFR 514.1(b)(4))このステップについては、販売を予定している動物の開祖に導入される変更されたゲノム DNA を識別して特徴づける情報を貴方が提供することを我々は推奨する。プロセスの中でのこのステップと次のステップは NADA の安全性審査の危険確認部分の一部である。(21 CFR 514.1(b)(8)) 通常、情報は、以下のものに限らないが、変更されたゲノム DNA の特定のタイプ（例：挿入された DNA 配列、交換された DNA/ヌクレオチド、又はヌクレオチド又は配列の削除）に適用される場合、含んでいなければならない。

- ・ ゲノム変更がどのように達成されたかの詳細。
- ・ 必要であれば、変更されたゲノム DNA の各種機能成分の源の説明。
- ・ 変更されたゲノム DNA の配列、又は変更がそれと識別出来るような（例：特に削除変更の場合）、それを取り巻くヌクレオチドの十分な数の配列。
- ・ 変更の目的
- ・ ゲノム変更の意図した機能、そして
- ・ 受容動物又は細胞に導入する前にゲノム変更に影響を与えるために使用される素材を含む準備の純度。

製品を安全でなくするようリスクがあるか否かを判断するため、我々は改変されたゲノム DNA が潜在的に可動性のある DNA 配列を含んでいるか否か、又は明確なデザインによる場合を除き、病原体、毒（アレルゲンを含む）又は細胞、組織、又は器官の生育調節を異常調節する可能性のある物質の追加又は削除をコード化する配列が存在するか否かを我々は評価することを期待している。

ステップ3：そのゲノムが故意に改変された動物の系統の分子特性化

このステップでは故意に変更されたゲノム DNA 及び結果としての動物の中のゲノム変更の場所、及び商業的使用が意図された動物の生産及び生産の一部としてそれら動物に導入されるかもしれない潜在的な危険の分析を継続される。そのようにして、このステップは貴方の NADA の識別といくつかの製造要件を取り扱う。21 CFR 514.1(b)(1)及び(b)(5)。我々は貴方が、最初の動物がキメラであったか否かを含め、最初の動物の中でゲノム DNA に変更を起こさせた方法を説明するデータと情報を提供することを推奨する。更に、貴方が系統の開祖（最初の出来事が最終的に安定化したバージョンとなって含まれる動物で、商業目的に使用される動物が由来する動物）を作るために用いた繁殖戦略を説明することを推奨する。貴方は動物の中の最終的に安定化した変更されたゲノム DNA を十分に説明するべきである。

ステップ4：そのゲノムが故意に変更された動物の表現型の特徴付け

審査プロセスの前のステップは、結果としての動物の中の変更されたゲノム DNA を確定して特徴付けすることに専念してきた。このステップと次のステップの情報は、ゲノム変更がヒトへのリスク、動物の健康へのリスク、又は環境へのリスクに影響を及ぼすか否かをはっきりさせることに役立つ。

21 CFR 514.1(b)(8)の標的動物の安全性要件を含め、そのゲノムが故意に変更された動物の健康について、貴方がゲノム変更又はその発現製品が直接又は間接の毒性をもたらすかに関するデータを提出することを推奨する。一般的に言って、我々は貴方が獣医学及び処置の記録、成長率、生殖機能、及び行動を含む、動物の健康に関するデータと情報をまとめて提出することを推奨する。それに加えて、ゲノムが故意に変更された動物の臨床化学、血液学、組織病理学及び死後の結果を含む、生理学的状態に関するデータを貴方が提出することを我々は推奨する。商業的に使用することを意図したものと出来るだけ近い世代の動物のデータを貴方が収集することを我々は推奨する。

ステップ5：遺伝子型及び表現型耐久性の評価

ステップ3と同様、このステップも 21 CFR 514.1(b)(5)で成文化された製造要件の中のいくつかの追加要素を扱っている。それは特定の変更事象の結果としての動物の中の変更されたゲノム DNA と評価対象の動物を定義（特定）することは耐久性があること - 即ち変更されたゲノム DNA は安定して引き継がれ、表現型は一貫性があり予測可能であるという合理的な期待がある - ことを確実にする情報を提供することを意図している。これにはサンプル

リング計画の作成が含まれる。

遺伝子型の安定性について、変更されたゲノム DNA は安定して引き継がれていることを実証する研究の結果を貴方が使用することを我々は推奨する。計画の表現型耐久性の部分については、我々は貴方が発現した形質の何世代にもわたる一貫性（意図した用途に基づき）に関するデータを提出することを推奨する。実行可能な場合、貴方が少なくとも 2 世代、出来ればそれ以上、の遺伝的形質に関するデータを集めることを我々は推奨し、少なくともサンプリングポイントのうち 2 つは不連続な世代からのものであることを推奨する。

（例：F2 と F4）

貴方の計画は（1）与えられた動物が変更されたゲノム DNA を含んでいるか、そして（2）変更されたゲノム DNA が安全で効果的であると（過去に）評価されたものから著しく変わっているか（即ち、ゲノムが故意に変更された動物の中の最終の安定したゲノム位置の中でのゲノム変更の検知方法）を判断するための十分な区別を伴うアイデンティティの方法を含んでいるべきである。これらの計画を作成するに際して貴方が我々に相談することを推奨する。

ステップ 6：食品安全性と環境安全性の評価

食品の安全性

ステップ 6 のこの部分は 21 CFR 514.1(b)(8) の食品の安全性要件を扱っている。それは、そのゲノムが故意に変更された動物に由来する食品がその動物から作られた食用製品を消費するヒト又は動物にとって安全か否かという課題に焦点を絞っている。

食品の安全性を判断することに関わるリスク課題は 2 つの全体的なカテゴリーに分けることが出来る。一つ目は、対象物の発現製品を食品として消費して、アレルギー誘発性を含め直接の毒性がないかという点である。二つ目は、その対象物とその発現製品の双方に関連して潜在的な間接的毒性の問題である。（例：対象物の位置又は発現が、意図しない食品消費の危険が生じる、又は既存の食品消費のリスクが増す、など結果としての動物の中の生理学的プロセスに影響を及ぼすか否か。）食品に曝されることによる潜在的悪影響は、（1）動物の生理に（ステップ 3：「表現型の特徴」で部分的に評価）、そして（2）適切な比較対象と比べて毒に関する懸念を提起する理由となるようなゲノムが故意に改変された動物からの食用組織の組成に、生物学的に関連する変更があったか否かを判断して特定しなければならない。

結局、発現最終製品が安全であることが判明し、ゲノムが故意に変更された動物の食用組織の組成が普通に安全に消費されている同じ又は同等の種類動物からのものと同じように安全であることが判明すれば、ゲノムが故意に変更された動物に由来する食品が安全である証拠と見て良いだろう。(即ち、その食品の消費は害が無いという合理的な確かさがある。)

FDA は rDNA 動物からの食品の安全性を評価するガイドラインを作成した「バイオテクノロジーに由来する食品に関するコーデックス特別政府間タスクフォースとワーキンググループ」に参加した。(Codex Alimentarius Commission 国際食品規格委員会: 組換え型動物に由来する食品の安全性を評価するためのガイドライン) ALINORM 08/31/34 Appendix II (http://www.codexalimentarius.org/download/standards/11023/CGX_068e.pdf)

NADA の下でゲノムが故意に変更された動物に由来する食品の安全性を確立するために必要な情報は、コーデックス・ガイドラインに記載されたものと一致している。

環境の安全性

ステップ6のこの部分は貴方の NADA の環境に関する部分を扱っている。21 CFR 514.1 (b)(14).少なくとも我々がもっと経験を積むまで、ゲノムが故意に変更された動物に関する申請のほとんどは、承認が個別に又は累積的に重要な環境への影響をもたらすか否かを判断するために評価することになるだろう。(即ち、異常な状況が存在するか否か) 21 CFR 25.21.

そのゲノムが故意に変更された動物が人間環境の質に大きな影響は及ぼさないことを実証する EA(environmental assessment)は FONSI (finding of no significant impact=大きな影響無し)へと繋がる。

貴方が動物の開発の早い段階で我々に連絡してくれることを推奨する。そうすれば、我々は EA を環境問題と貴方の動物とその最終製品(もし関係していれば)の使用と処分に関する大きな影響の可能性に集中させることが出来る。EA の適切な範囲と内容は動物製品、主張内容、及び使用条件(例:水中動物対陸上動物)によって大きく異なることがある。従って、貴方が EA の作成を進める前に我々に連絡してこれらの問題について我々と密接に協力することを推奨する。

ステップ7: 有効性/主張の確認

審査プロセスの前のステップは主としてアイデンティティと安全性の問題を扱ってきた。この販売前の最後のステップは、有効性を扱っている。即ち、故意にゲノムが変更された

動物が示すことを意図した特性についての主張内容を貴方は確認したか、ということ。21 CFR 514.1(b)(8). 例えば、そのゲノムが故意に変更された動物で疾病に抵抗力を持つことが意図されている場合、貴方はそれらの動物が真にその疾病に対して抵抗力があることを実証しなければならない。そのゲノムが故意に変更された動物で非食品製品を作ることが意図されている場合、貴方はそれらの動物が真に主張通りの製品を作ることを実証しなければならない。例えばその製品がヒトへの使用を意図した薬物又は薬物の成分である場合、その薬物の安全性と有効性は FDA 医薬品評価センター(CDER)で別途評価されることになる。これらの要件を満足するためのデータの性格と範囲を見極めるため、そして必要に応じて CDER (FDA 医薬品評価センター)、CDRH (医療機器・放射線保健センター)、CFSAN (食品安全応用栄養センター) 又は CBER (FDA 生物製剤評価センター) と調整するため、貴方が我々と密接に協力することを推奨する。

V. 承認後の責任

そのゲノムが故意に変更された動物が一旦承認されると、スポンサーには登録及び薬物としての届け出、記録管理、ファイルの補足、及び定期的報告を含む継続的な責任がある。(21 USC 360, 21 USC 356a, 21 CFR 514.80, 21 CFR 514.8) 貴方がそれらの要件を満足するために以下の一般的な方法をとることを我々は推奨するが、同時に提出すべき具体的なデータと情報の内容を見極めるために貴方が動物の開発段階に我々と密接に協力することを推奨する。

A. 法的登録と薬物届出要件

21 USC 360 の要件の一部として、貴方は氏名と事業の場所を登録し、故意にゲノムが変更された動物の生産または試験を行っている施設を明確にする必要がある。CFR Part 207 参照。貴方の届け出義務の一部として、貴方は全ての規制対象品を列記しなければならず、21 CFR 207.22(a)(1)、そのリストには貴方が生産した故意にゲノムが変更された動物の全ての系統が列記されなければならない。

B. 記録管理

貴方は、そのゲノムが故意に変更された動物であって NADA の一部として以前に提出されていないものの安全性と有効性に関連する全ての情報を含む、インデックス付きのファイル一式を作成して維持しなければならない。21 CFR 514.80(a)(1). これには通常有害事象報告又は出版物など国の内外からの情報が含まれる。

C. 年次報告、補足、及び承認済み申請についてのその他の変更

ゲノムが故意に変更された動物で承認されていて販売されているもののサブセットから毎年遺伝子として表現としての耐久性を実証する情報を収集することを推奨する。INAD プロセス中に貴方は我々に収集すべき情報の性格について相談することを推奨する。何故なら、収集すべき情報の性格はケースバイケースで異なるからである。貴方が実施している各試験方法についての現行の標準作業手順(standard operating procedure=SOP)を維持し、これら動物（例：生物学的封じ込めの結果のもの）の畜産で使用されている他の手順についての SOP を維持することを我々は推奨する。

貴方はそのゲノムが故意に変更された動物について貴方が実施した全ての変更又は変更しようとしているものに関する情報を提出しなければならない。(21 CFR 514.8(b))その変更によってもたらされるリスクによっては、報告の性格と時期は異なることがある。変更の種類及びどのような報告が必要であるかに関する情報は 21 CFR 514.8 に記載されている。貴方が行おうとする変更がどのカテゴリーに該当するかについて質問があれば我々に連絡して欲しい。

D. 承認済製品での経験に関する記録と報告

貴方はそのゲノムが故意に変更された動物の経験についてのデータ、研究及びその他の情報に関する報告書を提出することが求められている。21 CFR 514.80(a)(2). これらの経験に関する報告書は承認から 2 年間は半年毎に、その後は年に一回、当方の監視部(Division of Surveillance)に提出されなければならない。

そのゲノムが故意に変更された動物のラベル付けには承認の一部として提出されたラベルの中に承認された条件下での使用を指示、推奨又は提案のみを行って良いことを忘れないように言っておきたい。21 USC 360(a)(1). このラベル付けには、関連する危険と注意事項を含み、承認されたものと同じ言葉を用い同じ点を強調しなければならない。

VI. 輸入に関する許容範囲

FD&C Act のセクション 512(a)(6)は、それら薬物が合衆国での使用について今まで承認されていない場合、合衆国に輸入される動物の食用部分（即ち食品）に含まれる新動物用薬物及び薬物の残余物の安全性レベルを FDA が設定する（輸入の許容範囲）ことを可能にしている。スポンサーがそのゲノムが故意に変更された動物の系統について NADA の承認を求めるか、そのような動物から出来ている食品の輸入の許容範囲の設定を求めかのいずれ

れであっても、食品の安全性基準は基本的に同じである。¹⁶輸入についての許容範囲に関する情報は、ゲノムが故意に変更された動物から作られた食品であって合衆国外で開発されたものの輸入を可能にするが、その許容範囲は、食品の安全性を評価することに関するこの指針に書いてあり、コーデックスの「遺伝子組換え DNA を持つ動物に由来する食品の安全性評価実施のためのガイドライン」の中での推奨と一致している。輸入の許容範囲を設定することについて貴方が我々に相談することを我々は推奨する。

¹⁶ To establish an import tolerance, FDA must review data showing that the tolerance is safe based on food safety criteria similar to those used for a full NADA approval.