

专家述评

食品工业用遗传修饰微生物及相关产品的安全性管理现状

韩小敏,白莉,罗雪云,张霁月,宋雁,刘兆平,李宁

(国家食品安全风险评估中心 国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室,
中国医学科学院创新单元(2019RU014),北京 100021)

摘要:遗传修饰微生物(GMM)或称转基因微生物,又称重组DNA微生物,是指通过天然方式(如杂交和/或自然重组)以外的方式而发生遗传物质改变的微生物。国际组织和各国对食品工业用GMM及相关产品的安全性管理要求各不相同,并制定了不同的管理法规。我国对食品工业用GMM及相关产品的安全性管理工作十分重视,已陆续出台了一系列法律法规和部门规章、公告和标准等。本文系统梳理国际组织和欧美等国家对于食品工业用GMM及相关产品的安全性管理要求,为我国相关风险的管理提供参考和借鉴。

关键词:食品工业;遗传修饰微生物;食品安全;监督管理;建议

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2024)03-0239-07

DOI:10.13590/j.cjfh.2024.03.001

Safety management status for genetically modified microorganism and related products used for food industry

HAN Xiaomin, BAI Li, LUO Xueyun, ZHANG Jiyue, SONG Yan, LIU Zhaoping, LI Ning

(NHC Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, Chinese Academy of Medical Science Research
Unit (2019RU014), China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Genetically modified microorganism (GMM), also known as recombinant DNA microorganism, means a micro-organism in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination. Given the fact that the safety management requirements for GMM and related products used in food industry differ among countries, different countries adopt different regulations. Chinese government attaches great importance to the management of GMM and related products used in food industry, and has successively issued a series of administrative regulations, departmental rules, announcements, and standards. This study systematically reviews the safety management requirements from international organizations and Western countries for GMM and related products used in food industry, and provides reference and experience for the management of relevant risks in China.

Key words: Food industry; genetically modified microorganism; food safety; supervision and management; suggestions

习近平总书记在“大食物观”中强调“向耕地草原森林海洋、向植物动物微生物要热量、要蛋白,全方位多途径开发食物资源”。“大食物观”极大拓展和丰富了传统食物观的内涵和外延^[1],被誉为“第三

次生物技术革命”的合成生物学具有能耗低、环保、高效及精准等优点,也为全面发展和落实“大食物观”带来新的选择。遗传修饰微生物(Genetically modified microorganism, GMM)作为一类可精准遗传改造的微生物,也是目前合成生物学领域研究和应用的热点。GMM或称转基因微生物,又称重组DNA微生物(Recombinant-DNA microorganism),是指通过天然方式(如杂交和/或自然重组)以外的方式而发生遗传物质改变的微生物^[2-3]。GMM在现代生物技术领域具有良好应用前景,已成功用于食品添加剂等的生产^[2-3]。与转基因技术一样,GMM自诞生以来其潜在的安全风险就备受社会各界的广泛关注。

联合国粮农组织和世界卫生组织(Food and

收稿日期:2023-10-09

基金项目:科技部重点研发计划(2023YFF1104100);2023高层次人才3.8专业技术团队能力提升专项-微生物实验室(高层次20230308)

作者简介:韩小敏 女 研究员 研究方向为食品微生物

E-mail:hanxiaomin@cfsa.net.cn

白莉 女 研究员 研究方向为食品微生物

E-mail:baili@cfsa.net.cn

韩小敏和白莉为并列第一作者

通信作者:李宁 女 研究员 研究方向为食品安全

E-mail:lining@cfsa.net.cn

Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, FAO/WHO)和国际食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission, CAC)等都非常重视 GMM 及相关产品的研究及应用,出台了一系列指南^[4-13]。随着技术发展,食品工业用 GMM 及相关产品越来越多,美国和欧盟等也发布了一系列法规和文件,在安全性评价和风险评估的基础上也批准了很多 GMM 来源的食品工业用酶制剂和食品添加剂等^[4-13]。我国对食品工业用 GMM 及相关产品的审批与监管十分重视,近年来也在不断地完善相应的评审方法和流程。2023年10月8日,国家卫生健康委员会发布了两个母乳低聚糖产品 2'-岩藻糖基乳糖(2'-fucosyllactose, 2'-FL)和乳糖-N-新四糖(Lacto-N-neotetraose, LNnT)审查通过的公告,标志着我国 GMM 来源的食品添加剂新品种的安全性审查管理取得了重大突破,也迎来了产业化发展的春天^[14]。本文梳理了代表性的国际组织和国家在食品工业用 GMM 及相关产品的安全性管理方面的相关规定,为我国的安全性管理提供参考和借鉴。

1 国际管理现状

1.1 FAO/WHO

1990年,FAO/WHO 组织召开了第一届生物技术与食品安全专家咨询会,讨论了生物技术食品在生产和加工过程中的安全性问题,认为生物技术生产的食品的安全性不一定比传统食品的安全性低,并出版了《生物技术食品安全性分析策略》^[15]。1993年,经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)提出实质等同原则^[16]。1995年,WHO 将此原则应用于现代生物技术产生的植物食品的安全性评价^[17]。1996年,FAO/WHO 召开的第二届专家咨询会采纳了实质等同原则,并建议考虑 GMM 的致病性等安全性问题^[18]。同年,国际食品生物技术委员会(International Food Biotechnology Council, IFBC)会同国际生命科学学会(International Life Sciences Institute, ILSI)即 IFBC/ILSI 提出了基于决策树的转基因食品致敏性评价方法^[19]。2001年,FAO/WHO 组织完善了决策树方法,发布了《生物技术食品致敏性评价》^[20],随后举办了生物技术协调会讨论了 GMM 生产食品的安全性,并发布了《遗传修饰微生物生产的食品的安全性评估》^[21]。至此,国际上基本对 GMM 及相关产品的安全性评价的原则形成了共识,并为 CAC 制定国际的转基因生物安全评价指南奠定了基础。

1.2 CAC

2003年,CAC 在 FAO/WHO 前期工作的基础上,发布了《CAC/GL 44—2003 现代生物技术食品的安全风险分析原则》和《CAC/GL 46—2003 重组 DNA 微生物生产食品的安全性评估指南》等 4 项与转基因技术生产的食品的食用安全评估相关的文件^[5,22-24]。CAC/GL 44—2003 提出了现代生物技术食品的风险分析框架^[5]。CAC/GL 46—2003 明确了 GMM 的定义和安全性评估框架,包括:(1)GMM 描述;(2)受体微生物及其在食品中使用情况描述;(3)供体生物描述;(4)遗传修饰的描述:包括载体和 GMM;(5)遗传修饰特征;(6)安全性评估,包括表达物质的潜在毒性和致病性评估、关键组分分析、代谢物评估、加工过程的影响、免疫学效应评估、人体肠道微生物、抗生素抗性与基因转移和营养修饰等。

1.3 欧盟

欧盟对食品工业用 GMM 及相关产品制定了全面和系统的审批和监管体系包括安全性评估。1986年,欧盟前身欧共体发布了《共同体生物技术管制框架》,随后制定了《关于转基因微生物在封闭环境使用的指令》(90/219/EEC,现为 2009/41/EC)、《关于转基因生物向环境有意释放的指令》(90/220/EEC,现为 2001/18/EC)、《关于转基因食品和饲料的条例》((EC)No 1829/2003)、《关于转基因生物的可追溯性和标识及由转基因生物生产的食品和饲料的可追溯性条例》((EC)No 1830/2003)和《拟用于食品和饲料的 GMM 及其产物的风险评估指南》等,其核心是根据风险大小开展分级分类管理^[10,25-33]。

欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)按分级分类原则开展 GMM 及相关产品的评估,见表 1^[3]。其中,Ⅲ类(利用 GMM 生产的产品,特点为该类产品中不存在能够增殖或转移基因的 GMM,但仍存在新引入的基因,如热灭活的发酵剂培养物)和Ⅳ类(由能够增殖或可转移基因的 GMM 构成的产品,如用于发酵食品和饲料的活发酵剂)产品需按(EC)No 1829/2003 进行申报;Ⅰ类(利用 GMM 生产的化学组成明确的、纯化的化合物及其混合物,其特点为同时去除了 GMM 和新引入的基因,如氨基酸和维生素)和Ⅱ类(利用 GMM 生产的、但不含有 GMM 和新引入基因的复合产品,如细胞提取物和大多数酶制剂)产品不需按(EC)No 1829/2003 进行申报,可直接根据使用目的按食品酶((EC)No 1332/2008)和新资源食品((EU)No 2015/2283)等法规申报^[3,29-32]。按四类分类标准,欧盟目

表1 欧盟拟用于食品和饲料的GMM及其相关产品的分类、安全性管理法规

Table 1 Category and safety management regulations about the genetically modified microorganism and their products intended for food and feed use

分类	定义	区别	关键特点	是否需要单独的转基因产品批准	通用申报法规
I类	利用GMM生产的化学组成明确的、纯化的化合物及其混合物,其中同时去除了GMM和新引入的基因,如氨基酸和维生素	产品组成及含量明确,且不含有GMM和新引入基因	不含有GMM(包括死菌和活菌)和新引入基因	否	欧盟FIAP法规((EC) No 1331/2008)、新资源食品法规((EU) 2015/2283)等 ^[31-32]
II类	利用GMM生产的、但不含有GMM和新引入基因的复合产品,如细胞提取物和大多数酶制剂	产品组成和含量未完全明确,且产品中不含有GMM及新引入基因			
III类	利用GMM生产的产品,其中不存在能够增殖或转移基因的GMM,但仍存在新引入的基因,如热灭活的发酵剂培养物	产品组成和含量未完全明确,产品中不含有可增殖或导致基因转移的GMM,但含有新引入的基因	不含活的GMM,但有新引入基因的残留	是	转基因食品和饲料法规(EC)No 1829/2003 ^[29]
IV类	产品由能够增殖或可转移基因的GMM构成,如用于发酵食品和饲料的活发酵剂	产品组成和含量未完全明确,且产品中含有可增殖的GMM	含有能够增殖的GMM		

前仅有I类(如维生素)和II类(如酶制剂)产品获得批准的案例,III类产品如GMM生产的大豆血红蛋白尚在评审中^[33-34]。

自2005年起,EFSA基于前期已完成评估结果引入菌种的安全资格认定(Qualified Presumption of Safety, QPS)评价程序,名单内的菌种可根据具体情况简化上市前的安全性评估^[35]。此外,EFSA作为独立的科学风险评估机构陆续出台了若干指南文件^[36-37],进一步明确了不同类型食品需要提交的材料和数据,并将全基因组测序技术等下一代风险评估技术用于菌种的风险评估^[38]。

1.4 美国

美国是世界上最早开展转基因生物安全研究并立法的国家,早在1986年就制定了《生物技术协调管理框架》^[39],并于2017年进行修订^[40]。该框架建议各机构以综合协调的方式开展工作,如规定由FDA下属的食品安全与应用营养中心(Center for Food Safety and Applied Nutrition, CFSAN)负责食品工业用GMM及相关产品的安全管理。美国FDA对GMM来源的食品并没有发布专门的技术导则和增加新的行政审批程序,仍然按照“联邦食品、药品和化妆品法”的要求进行管理^[41]。“普遍认为是安全的”(Generally Recognized as Safe, GRAS)是常见的产品上市程序,该程序不是由FDA主动开展,而由申请者(如生产者和经营者)依照自愿咨询程序(Voluntary counseling)自行组织认定。GRAS程序又包括自我确认(Self-affirmed)和向FDA进行GRAS通报(Notification)两种方式,完成自我确认后即可合法上市。FDA会向公众发布其收到的GRAS通报,包括GRAS通报文件的非保密部分和FDA意

见,形成GRAS清单^[42-43]。

美国对GMM来源食品遵循基于产品用途进行评估的原则,申报时根据食品的性质和具体用途等,选择不同的申报程序。如某种物质作为膳食补充剂使用时需遵循新膳食成分(New dietary ingredient, NDI)的具体要求,作为食品添加剂等使用时需遵循食品添加剂相关法规等的具体要求开展安全性评审^[44-45]。美国认为现有的管理和评估体系依然有效,遵循实质等同原则,同时重点评估终产品及其在特定用途上的安全,而不强调是否采用了转基因技术。与传统食品一样,GMM及相关产品都只有在有科学证据表明其存在安全问题并可能产生危害时才采取管制措施。套用欧盟EFSA的分类标准,4类产品在美国均有完成上市合规程序的案例,I类产品如莱鲍迪苷M、II类产品如牛凝乳酶、III类产品如大豆血红蛋白、IV类产品如减少丙烯酰胺生成的酿酒酵母。但总体来看,产品以I类和II类为主,III类和IV产品相对较少,尤其是IV类产品^[46-49]。

2018年,美国发布的强制性《国家生物工程食品信息披露标准》中将转基因食品称为生物工程食品。规定转基因食品的标注阈值是5%,转基因成分含量不高于5%,就不必标注;转基因成分含量高于5%的食品,就必须向消费者披露转基因信息,该标准从2020年1月1日起实施^[50]。

1.5 日本

日本的转基因食品安全管理主要由农林水产省(Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, MAFF)和厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)等4个部门共同参与,其中MAFF和MHLW分别负责GMM向环境的释放风险,食品

及食品添加剂的审批以及涉及的转基因安全问题^[51]。

1991年,MHLW颁布了《通过重组DNA技术生产的食品和食品添加剂的安全性评估指南》,1994年首次对利用重组DNA技术生产的食品添加剂开展安全性评估^[11]。2001年发布了《转基因食品检验法》和《转基因食品标识法》,要求对转基因食品必须进行检测。2003年起食品安全委员会(Food Safety Commission, FSC)负责对包括转基因食品添加剂在内的食品开展安全性评估。2004年FSC审议通过了《利用转基因微生物生产的食品添加剂的安全性评估标准》^[52],规定GMM生产的添加剂开展安全性评估的原则和注意事项。2005年,该标准明确了利用GMM生产的氨基酸和维生素等高纯、非蛋白质添加剂是安全的,无需按该标准进行安全性评估。2020年,MHLW发布了新的《基因组编辑食品和食品添加剂的食品卫生管理指南》,该指南中将基因编辑食品分为两类:第一类是利用基因编辑技术引入外源基因的食品属于转基因食品,必须进行相应的安全性审查并按照现行法规进行监管;第二类是通过基因编辑技术使生物失去原有基因功能,且该改变在自然界中也可能自然发生,则此类基因编辑技术不属于转基因技术,应视为与利用传统育种技术获得的食品同等安全,只需要提供相关信息即可^[53]。套用欧盟EFSA的分类标准,日本已经审批通过了部分I类和II类产品,其中I类产品如L-组氨酸、II类产品如阿洛酮糖异构酶^[54]。

1.6 安全性管理模式的异同分析

上述分析可知,各国对食品工业用GMM及相关产品的安全性管理基本都遵循CAC指南中提出的风险评估准则,且对其开展安全性评估的程序和数据要求基本类似,均要求提供受体微生物及其在食品生产中使用情况的描述、供体生物特征描述、遗传修饰方法和相关产品的安全性和营养信息等。目前,全球一致认同的安全性评估原则包括实质等同(Substantial equivalence)、个案分析(Case by case)和逐步完善(Step by step)等,但国际上尚无统一的法规、程序或标准。

各国对GMM及相关产品的分类及安全性认识的不同,产生不同的安全性管理要求,下面以美国和欧盟为代表进行阐述。美国在可靠科学原则和实质等同原则的基础上,认为转基因产品和常规产品没有本质区别。因此,美国实施上市前的自愿咨询程序,弱化了其管理。尽管已发布了《生物技术协调管理框架》《国家生物工程食品信息披露标准》和《国家生物经济蓝图》等,但这些法规并不是主要

针对转基因生物的安全管理建立的。

与美国不同,欧盟的管理最为严格,以单独立法的形式建立了目前全球最为完善的法规体系。欧盟在预防原则和实质等同原则的基础上,制定了针对研发、生产和销售等各环节的配套法规,用于GMM及相关产品的转基因成分含量测定、活菌检测、追踪与标识等。此外,欧盟在风险评估的过程中主要考虑了以下两个方面:(1)GMM的特点及遗传修饰带来的潜在风险;(2)产品本身的安全性,同时结合产品的纯度、化学组成、是否存在GMM成分和含有活菌等,制定了基于分级分类的风险评估指南和安全性管理措施。

2 我国对GMM及相关产品的安全管理概况

我国持续加强食品工业用GMM及相关产品的安全管理。早在1993年,国家科学技术委员会发布《基因工程安全管理办法》^[55]。1996年,农业部发布《农业生物基因工程安全管理实施办法》^[56]。2001年,国务院发布《农业转基因生物安全管理条例》^[57]。2002年卫生部颁布《转基因食品卫生管理办法》^[58]。该办法随后被2007年颁布的《新资源食品管理办法》^[59]废止。2013年,国家卫生和计划生育委员会发布了《新食品原料安全性审查管理办法》,明确规定“本办法所称的新食品原料不包括转基因食品、保健食品、食品添加剂新品种。转基因食品、保健食品、食品添加剂新品种的管理依照国家有关法律法规执行”^[60]。根据上述法规,当前我国涉及转基因来源的“三新食品”审查工作,由农业农村部和国家卫生健康委员会联合审查。2017年至今,经两部合作共有18类、50余种GMM来源的食品工业用酶制剂获批,通过制度创新,突破了此前困扰GMM来源酶制剂的审批难题^[61]。此外,除了微生物来源的食品工业用酶制剂外,微生物来源的食品添加剂新品种的审查工作也在不断推进。2023年10月7日,国家卫生健康委员会在官网发布了2个母乳低聚糖产品2'-FL和LNnT通过审查的通告^[4,14]。这些进展都显示了有关部门为积极促进合成生物学食品产业高质量发展的决心。

3 对我国食品工业用遗传修饰微生物及相关产品的管理建议

3.1 实施分级分类管理措施

参考欧盟基于QPS的菌种名单等菌种清单中允许使用的微生物种类,梳理形成中国的食品工业用GMM菌种清单。同时参考CAC相关准则,结合欧盟GMM及相关产品的分级分类管理措施,提出

适合我国国情的 GMM 及相关产品的分级分类管理建议。

3.2 构建定性定量检测技术体系

建立 GMM 及相关产品的研发、生产和销售全链条的质量安全控制标准与检验方法,如外源 DNA 片段残留、活菌残留及致敏原测定等安全性指标,以及纯度、活性等质量指标。方法建立的同时,应当储备快速、精准检验方法,并与国际协调一致。

3.3 加强准入前后的跟踪评估制度

参考欧盟《关于转基因生物的可追溯性和标识以及由转基因生物生产的食品饲料的可追溯性》((EC)No 1830/2003)对食品工业用 GMM 及相关产品开展全链条监控与评估,制定相应的标识、追溯和跟踪评估制度。重点监控和跟踪评估实验研究、生产、加工、经营和进出口活动等环节。

3.4 增强科普宣传和舆情应对

加大科普宣传工作的力度,同时兼顾运用多元化的网络媒体传播手段,形成全方位、多层级的科普宣传格局。针对可能出现的舆情风险,尤其是自媒体、新媒体、短视频平台,强化舆情监测和预警,形成一套舆情处置工作预案。

3.5 引入下一代风险评估技术

建议在现有风险评估框架的基础上,引入生物信息学、系统生物学、全基因组测序技术和机器学习等下一代风险评估方法来开展风险评估。在分级分类管理措施的基础上,完善我国 GMM 及相关产品的安全性风险评估体系。

参考文献

- [1] 中共中央党校(国家行政学院). 习近平看望参加政协会议的农业界社会福利和社会保障界委员[EB/OL]. 2022-03-06. https://www.ccps.gov.cn/xtt/202203/t20220306_153155.shtml. Party School of the Central Committee of C.P.C. National Academy of Governance). Xi Jinping visits members of the agricultural social welfare and social security sector who attend the Chinese People's Political Consultative Conference (CPPCC) meeting [EB/OL]. 2022-03-06. https://www.ccps.gov.cn/xtt/202203/t20220306_153155.shtml.
- [2] 张先恩. 中国合成生物学发展回顾与展望[J]. 中国科学(生命科学), 2019, 49(12): 1543-1572. ZHANG X E. Review and prospect of synthetic biology in China [J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2019, 49(12): 1543-1572.
- [3] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use [J]. *EFSA Journal*, 2011, 9(6): 2193.
- [4] 国家食品安全风险评估中心. 关于公开征求聚天冬氨酸等 10 种食品添加剂新品种意见[EB/OL]. 2022-10-28. <https://www.cfsa.net.cn/Article/News.aspx?id=97005957CF1E064A8A5727>

F78691F9A9644CB2A87894BA02.

National Center for Food Safety Risk Assessment. On the public solicitation of opinions on ten new varieties of food additives such as polyspartic acid [EB/OL]. 2022-10-28. <https://www.cfsa.net.cn/Article/News.aspx?id=97005957CF1E064A8A5727F78691F9A9644CB2A87894BA02>.

- [5] CAC Codex Alimentarius. CAC/GL 46-2003 Guideline for the conduct of food safety assessment of foods produced using recombinant-DNA microorganisms [A/OL]. 2023-10-26. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/guidelines/en/>.
- [6] UK Statutory Instruments. Health and Safety (Genetic Manipulation) Regulations [A/OL]. 1978-08-01. <https://www.legislation.gov.uk/ukSI/1978/752/made>.
- [7] U.S. National Institutes of Health. Guidelines for research involving recombinant DNA molecules [J]. *Federal Register*, 1984, 49(227): 46266-46291.
- [8] Department of health and human services National institutes of health. NIH guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules (NIH guidelines) [A/OL]2024-4-5. https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf.
- [9] FDA. Guidance for industry: recommendations for submission of chemical and technological data for food additive petitions and GRAS notice for enzyme preparations [A/OL]. 2018-9-20. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-recommendations-submission-chemical-and-technological-data-food-additive-petitions>.
- [10] The European Parliament and the council of the European Union. Directives 2009/41/EC of the European Parliament and of the council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms [J]. *Official Journal of the European Union*, 2009, L125: 75-97.
- [11] 日本食品安全委员会. 利用遗传修饰微生物生产的食品添加剂的安全性评估指南[A/OL]. 2023-10-26. [https://www.fsc.go.jp/](https://www.fsc.go.jp/Food Safety Commission of Japan. Standard for the safety assessment of food additives produced by genetically modified microorganisms [A/OL]. 2023-10-26. https://www.fsc.go.jp/).
- [12] 国务院. 农业转基因生物安全管理条例[A]. 2018-01-08. State Council of the People's Republic of China. Regulations on the safety management of agricultural genetically modified organisms[A]. 2018-01-08.
- [13] 国务院. 农业转基因生物安全评价管理办法[A]. 2022-04-01. State Council of the People's Republic of China. Measures for the management of safety assessment of agricultural genetically modified organisms[A]. 2022-04-01.
- [14] 国家卫生健康委员会. 关于桃胶等 15 种“三新食品”的公告[EB/OL]. 2023-10-7. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7892/202310/db51a70c84ce46f684ffe7be226dcdcf1.shtml>. National Health Commission. Announcement on 15 kinds of “three novel foods” such as peach gum [EB/OL]. 2023-10-7. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7892/202310/db51a70c84ce46f684ffe7be226dcdcf1.shtml>.
- [15] FAO/WHO. Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology[R]. Geneva: FAO/WHO, 1990.
- [16] OECD. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology:

- concepts and principles[R]. Paris: OECD, 1993.
- [17] FAO/WHO. Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology [R]. Geneva: FAO/WHO, 1995.
- [18] FAO/WHO Biotechnology and food safety. Report of second joint FAO/WHO consultation[R]. Rome: FAO/WHO, 1996.
- [19] METCALFE D D, ASTWOOD J D, TOWNSEND R, et al. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1996, 36(sup001): 165-186.
- [20] FAO/WHO. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods[R]. Rome: FAO/WHO, 2001.
- [21] FAO/WHO. Safety assessment of foods derived from genetically modified microorganisms[R]. Geneva: FAO/WHO, 2001.
- [22] CAC Codex Alimentarius. CAC/GL 44-2003 Principles for the risk analysis of foods derived from modern biotechnology [A/OL]. 2023-10-26. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/guidelines/en/>
- [23] CAC Codex Alimentarius. CAC/GL 45-2003 Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants [A/OL]. 2023-10-26. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/guidelines/en/>.
- [24] CAC Codex Alimentarius. CAC/GL 47-2003 Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA animals [A/OL]. 2023-10-26. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/guidelines/en/>.
- [25] Council of the European communities. Council Directive 86/653/EEC of 18 December 1986 on the coordination of the laws of the Member States relating to self-employed commercial agents [J]. *Official Journal of the European Union*, 1986, L382: 17-21.
- [26] Council Directive 90/219/EEC of 23 April 1990 on the contained use of genetically modified micro-organisms [J]. *Official Journal of the European Union*, 1990, L117: 1-14.
- [27] Council Directive 90/220/EEC of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms [J]. *Official Journal of the European Union*, 1990, L117: 15-27.
- [28] European Parliament and the council of the European Union. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing council directive 90/220/EEC [J]. *Official Journal of the European Communities*, 2001, L106: 1-38.
- [29] European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed [J]. *Official Journal of the European Communities*, 2003, L268: 1-23.
- [30] European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1332/2008 of the European parliament and of the council of 16 December 2008 on food enzymes and amending council Directive 83/417/EEC, council Regulation (EC) No 1493/1999, Directive 2000/13/EC, council Directive 2001/112/EC and Regulation (EC) No 258/97 (Text with EEA relevance) [J]. *Official Journal of the European Union*, 2008, L354: 7-15.
- [31] European Parliament, Council. Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the council of 25 November 2015 on novel foods. *Journal of the European Union*, 2015, L327: 1-22.
- [32] The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1331/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on establishing a common authorization procedure for food additives, food enzymes and food flavourings [J]. *Official Journal of the European Communities*, 2008, L354: 1-6.
- [33] European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1830/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 concerning the traceability and labelling of genetically organisms and the traceability of food and feed products produced from genetically modified organisms and amending Directive 2001/18/EC [J]. *Official Journal of the European Union*, 2003, L268/24: 1-5.
- [34] European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1332/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food enzymes and amending Council Directive 83/417/EEC, Council Regulation (EC) No 1493/1999, Directive 2003/13/EC, Council Directive 2001/112/EC and Regulation (EC) No 258/97 [J]. *Official Journal of the European Union*, 2003, L354/7: 1-9.
- [35] EFSA Pane on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Acids (CEP), et al. Safety evaluation of the food enzyme gulucan-1, 4- α -maltohydrolase from the genetically modified *Bacillus subtilis* strain AR-453 [J]. *EFSA Journal*, 2023, 21(7): 8089.
- [36] EFSA FEEDAP Panel, RYCHEN G, AQUILINA G, et al. Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms [J]. *EFSA Journal*, 2018, 16(3): 5206.
- [37] AUTHORITY E F S, AGUILERA J, Aguilera-Gomez M, et al. EFSA Scientific Colloquium 24 - 'omics in risk assessment: State of the art and next steps [J]. *EFSA Supporting Publications*, 2018: EN-1512.
- [38] European Food Safety Authority. EFSA statement on the requirements for whole genome sequence analysis of microorganisms intentionally used in the food chain [J]. *EFSA Journal*, 2021, 19(7): 6506.
- [39] U. S Office of Science and Technology Policy. Coordinated framework for regulation of biotechnology; announcement of policy; notice for public comment [J]. *Federal Register*, 1986, 51(123): 23302.
- [40] United States Environmental Protection Agency. Modernizing the regulatory system for biotechnology products: final version of the 2017 update to the coordinated framework for the regulation of biotechnology [A/OL]. 2023-10-26. https://usbiotechnologyregulation.mrp.usda.gov/2017_coordinated_framework_update.pdf.
- [41] FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [A/OL]. 2018-03-29. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>.

- [42] US Food and Drug Administration. GRAS Notices[A/OL]. 2020-07-16. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=151&type=basic&search=.
- [43] US Food and Drug Administration. Generally Recognized as Safe (GRAS) [A/OL]. 2020-07-16. <https://www.fda.gov/food/foodingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.
- [44] US Food and Drug Administration. Food Additives & Petitions [A/OL]. 2020-07-16. <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/food-additives-petitions>.
- [45] US Food and Drug Administration. New Dietary Ingredient (NDI) Notification Process [A/OL]. 2023-09-26. <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/new-dietary-ingredient-ndi-notification-process>.
- [46] US Food and Drug Administration. GRN No. 882 Rebaudioside M [A/OL]. 2020-02-02. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=882&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=rebau.
- [47] US Food and Drug Administration. GRN No.230 Chymosin enzyme from *Trichoderma reesei* expressing the bovine prochymosin B gene [A/OL]. 2008-04-30. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=230&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=chym.
- [48] US Food and Drug Administration. GRN No. 737 Soy leghemoglobin preparation from a strain of *Pichia pastoris* [A/OL]. 2018-07-23. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=737&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=legh.
- [49] US Food and Drug Administration. GRN No.604 Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) expressing asparaginase II [A/OL]. 2016-04-27. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=604&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=Yeast.
- [50] U. S. Department of Agriculture. Establishing the National Bioengineered Food Disclosure Standard [A/OL]. 2018-12-20. <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/12/20/establishing-national-bioengineered-food-disclosure-standard>.
- [51] 刘旭霞, 欧阳邓亚. 日本转基因食品安全法律制度对我国的启示[J]. 华中农业大学学报(社会科学版), 2010, 86(2):23-28. LIU X X, OUYANG D Y. The Enlightenment of Japan's Genetically Modified Food Safety Legal System to China [J]. 2010, 86(2): 23-28.
- [52] 陈俊红. 日本转基因食品安全管理体系[J]. 中国食物与营养, 2004, 1: 20-22. CHEN J H. Genetically Modified Organism Food Safety Management System in Japan[J]. Chinese Food and Nutrition, 2004, 1: 20-22.
- [53] 厚生劳动省. 基因编辑食品和食品添加剂的食品卫生管理指南[A/OL]. 2020-12-23. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/idenshi/index_00002.html. Minister of Health, Labour and Welfare. Guidelines for the Safe Handling of Gene-edited Foods and Food Additives [A/OL]. 2020-12-23. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/idenshi/index_00002.html.
- [54] 李德茂, 曾艳, 周桔, 等. 生物制造食品原料市场准入政策比较及对我国的建议[J]. 中国科学院院刊, 2020, 35(8): 1041-1051. LI D M, ZENG Y, ZHOU J, et al. Regulation and Guidance for Marketing of Food Ingredients from Biomanufacturing and Policy Suggestions for China[J]. Chinese Academy of Sciences, 2020, 35(8): 1041-1051.
- [55] 中华人民共和国国家科学技术委员会. 基因工程安全管理办法 [A/OL]. (1993-12-24). https://www.most.gov.cn/xgk/xinxifenlei/zc/gz/202112/t20211210_178512.html. State Science and Technology Commission of the People's Republic of China. Measures for the Safety Management of Genetic Engineering [A/OL]. (1993-12-24). https://www.most.gov.cn/xgk/xinxifenlei/zc/gz/202112/t20211210_178512.html.
- [56] 中华人民共和国农业部. 农业生物基因工程安全管理实施办法 [A]. 1996-07-10. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5174526.htm. Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Implementation Measures for the Safety Management of Agriculture Biological Genetic Engineering [A]. 1996-07-10. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5174526.htm.
- [57] 中华人民共和国国务院. 农业转基因生物安全管理条例[A]. 2001-05-23. https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5468924.htm?eqid=ae63bd9f000bb2fa00000004647f2c9c. State Council of the People's Republic of China. Regulations on the Safety Management of Agricultural Genetically Modified Organisms [A]. (2001-05-23). https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5468924.htm?eqid=ae63bd9f000bb2fa00000004647f2c9c.
- [58] 中华人民共和国卫生部. 转基因食品卫生管理办法[A]. 2002-04-08. <http://law.foodmate.net/show-163993.html>. Ministry of Health of the People's Republic of China. Measures for the Hygiene Management of Genetically Modified Foods [A]. 2002-04-08. <http://law.foodmate.net/show-163993.html>.
- [59] 中华人民共和国卫生部. 新资源食品管理办法[A]. 2007-12-01. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10709/200709/70746b9d0e3644ccb0fb64911694fa79.shtml>. Ministry of Health of the People's Republic of China. New Resource Food Management Measures [A]. 2007-12-01. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10709/200709/70746b9d0e3644ccb0fb64911694fa79.shtml>.
- [60] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 新食品原料安全性审查管理办法 [A]. 2013-05-31. https://www.gov.cn/zhengce/2013-05/31/content_5713799.htm. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Measures for the Administration of Safety Review of Novel Food Raw Materials [A]. 2013-05-31. https://www.gov.cn/zhengce/2013-05/31/content_5713799.htm.
- [61] 中华人民共和国卫生部. 食品添加剂新品种管理办法[A]. 2010-03-30. https://www.gov.cn/zhengce/2010-03/30/content_5713789.htm. Ministry of Health of the People's Republic of China. Measures for the Management of New Varieties of Food Additives [A]. 2010-03-30. https://www.gov.cn/zhengce/2010-03/30/content_5713789.htm.