

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

第155回会合議事録

1. 日時 平成28年11月16日（水） 14:00～15:44

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 食品健康影響評価について意見を求められた遺伝子組換え食品等の安全性評価について

- ・ 除草剤グリホサート耐性セイヨウナタネDP-073496-4並びに除草剤グルホシネート耐性及び稔性回復性セイヨウナタネRF3を掛け合わせた品種
- ・ PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼC

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

澤田座長、岡田専門委員、小関専門委員、橘田専門委員、児玉専門委員、近藤専門委員、中島専門委員、飯専門委員、山川専門委員、和久井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、井上課長補佐、勝田係員、松井技術参与

5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

- ① 除草剤グリホサート耐性セイヨウナタネDP-073496-4並びに除草剤グルホシネート耐性及び稔性回復性セイヨウナタネRF3を掛け合わせた品種
- ② PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼC

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第155回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を開催いたします。

本調査会は議事次第にありますように、「食品安全委員会の公開について」に基づきまして非公開で行います。

本日は所用により、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇は御欠席とのことです。

本日の議題であります、新規の品目であります「除草剤グリホサート耐性セイヨウナタネDP-073496-4並びに除草剤グルホシネート耐性及び稔性回復性セイヨウナタネRF3を掛け合わせた品種」、「PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼC」の安全性についての審議となります。

それでは、お手元の資料の確認をいたしたいと思います。事務局からお願いします。

〇〇〇 それでは、議事次第に基づきまして配布資料の確認をさせていただきます。

配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料としては「食品健康影響評価に関する資料」となっております。

なお、これら以外の参考資料につきましてはファイルにとじまして、委員の皆様の上の机に置かせていただいております。本ファイル及び机上配布資料につきましては調査会終了後に回収させていただき、次回また配布いたします。不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

〇〇〇 それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。

〇〇〇 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定2の(1)に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

〇〇〇 既に御提出いただいております確認書につきまして、その後、相違等はございませんでしょうか。

それでは、議題(1)の審議に入らせていただきたいと思います。「除草剤グリホサート耐性セイヨウナタネDP-073496-4並びに除草剤グルホシネート耐性及び稔性回復性セイヨウナタネRF3を掛け合わせた品種」についての審議を行いたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

〇〇〇 それでは、申請者から提出されている申請資料について御説明をいたします。お手元に「除草剤グリホサート耐性セイヨウナタネDP-073496-4並びに除草剤グルホシネート耐性及び稔性回復性セイヨウナタネRF3を掛け合わせた品種」のピンク色の紙ファイルをよろしくお願いたします。

本品目について初めに補足をいたしますと、本品目は掛け合わせに用いられた親系統のうち、前者のDP-073496-4につきまして、シングル系統の評価の際に、*N*-アセチルアミノ

酸というものの含有量が有意に増加しているため、掛け合わせに用いる際は詳細な審議が必要とされていたものになります。

ただし、本系統は宿主の代謝系の影響があるものではないため、お手元に緑の冊子で考え方一覧が載っていると思うのですが、こちらの2番目のタブのほうに「遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方」がございますが、こちらで規定しているところの①と②の間の形質、いわゆる①'ですとか1.5と呼ばれるものでありますが、そういったものに分類されるような形質となっております。ご覧いただいている考え方の中におかれましては、明示的にこの①'ですとか1.5というのを規定しているわけではないのですが、シングル系統の評価の際は、いわゆる①×①以外は評価が必要とされているところですので、今般、厚生労働省より諮問の要請があったといった品目になっております。

それでは、申請書のほうに戻っていただきまして、こちらの内容について御説明をいたします。申請資料の1ページ目をお願いいたします。

第1の1といたしまして、(1)の宿主につきましては、セイヨウナタネのうちカノーラ品種となっております。

(2) DNA供与体につきましては、DP-073496-4系統、以降、これを申請書に倣い73496系統と呼びますが、こちらに導入されている *gat4621* 遺伝子の供与体は、*Bacillus licheniformis* の ST401 株、B6 株及び DS3 株に由来します。RF3 系統には改変 *bar* 遺伝子及び *barstar* 遺伝子が導入されておりますが、これらはそれぞれ *Streptomyces hygroscopicus* 及び *B. amyloliquefaciens* に由来いたします。

(3) 挿入 DNA の性質等につきましては、*gat4624* 遺伝子が除草剤グリホサート耐性を、改変 *bar* 遺伝子が除草剤グルホシネート耐性を、*barstar* 遺伝子が稔性回復性をもたらします。*gat4621* 遺伝子はパーティクルガン法、その他の遺伝子はアグロバクテリウム法により、それぞれ導入がされております。なお、*barstar* 遺伝子がもたらす稔性回復性につきましては、今回の掛け合わせ品種では目的の形質とはなっておりません。

4 ページの 2～5 までについては記載のとおりです。

6 といたしまして、検討が必要とされる相違点でございますが、導入遺伝子により、除草剤グリホサート耐性、除草剤グルホシネート耐性及び稔性回復性の形質が付与されたこと以外は、従来のセイヨウナタネと相違はないため、本掛け合わせ品種は比較対象となり得る既存の品種があるとしております。

5 ページ、第 2 といたしまして、利用目的等の項目ですが、セイヨウナタネの生育期間に 2 種類の除草剤を用いることができ、効率的に雑草管理を行うことができるとしております。

6 ページ、第 3 の宿主に関する事項についてですが、1～3 については記載のとおりです。

4 といたしまして、アレルギー誘発性に関する事項ですが、摂食形態である種子由来の油につきましては、これまでにそういった報告はないということです。

7ページ、5の項目についてですが、セイヨウナタネに感染する可能性のある病原菌等がヒト等に感染することは知られておりません。

6及び7については記載のとおりです。

8ページ、第4のベクターの項目についてですが、本掛け合わせ品種は既に評価済みの親系統を従来の交配手法で掛け合わせたものであり、そのため、当該項目につきましては親系統の審議の際に御審議いただいている内容と同一であるとのことです。

9ページ、第5の挿入DNA等に関する事項でございます。こちらについても先ほどの第4の項目と同様、親系統の審議の際に既に評価済みであり、その内容と同一であるとのことです。発現ベクターの構成要素等につきましては、図1、図2及び10ページの表4、表5を御参照ください。

11ページ、第5の6についてですが、本掛け合わせ品種は両親系統を掛け合わせたことによりて作出され、安全性評価の対象はF₁世代以降となっております。

12ページ、以降の項目には第6といたしまして、組換え体に関する事項が記載されております。

1については記載のとおりです。

2の発現部位等に関する事項ですが、本系統における目的タンパク質のGAT4621タンパク質及び改変PATタンパク質のほか、目的のタンパク質ではありませんが、BARSTARタンパク質につきまして、その発現を親系統と比較しております。結果につきましては、隣の13ページの表6のとおりとなっておりますが、全てのタンパク質について、親系統の発現量の範囲内であったとのことです。なお、改変PATタンパク質の根における発現量につきましては、本掛け合わせ品種が親系統と比較して3倍近い値となっております。こちらについては申請者に確認したところ、個体差によるものであって、問題ないと申請者は考えているようですが、このような考察で問題ないかについても御意見がありましたら、後ほど伺えますと幸いです。

14ページ、第6の3～5については記載のとおりです。

第6の6、遺伝子産物の代謝経路への影響ですが、GAT4621タンパク質に由来して4つのN-アセチルアミノ酸が有意に増加していたものの、この増分に由来するアミノ酸及び遊離アミノ酸の組成への影響は確認されず、かつ、このことによるヒトの健康への影響はない旨が記載されております。

15ページに行きまして、改変PATタンパク質及びBARSTARタンパク質については記載のとおりで、以上の代謝系は独立していると考えられるため、掛け合わせたことによる宿主の代謝経路への影響はないと申請者のほうでは考えている旨が記載されております。

16ページ、こちらには第6の7といたしまして、宿主との差異についての事項が記載されております。結果といたしましては、本掛け合わせ系統と比較対象としているnonGM品種との間には有意差がないか、あったとしても全て商業品種あるいは文献値の範囲内であったことが記載されております。

ページが飛んでしまうのですが、32ページをお願いいたします。こちらには、親系統において有意に増加していた*N*-アセチルアミノ酸について、本掛け合わせ品種と親系統とで比較をしておりますが、全ての項目について統計学的な有意差はなかったということが記載されております。

33ページの8~10の項目については記載のとおりで、以上から34ページ以降の結論になりますが、安全性は確認できたと結論づけられております。

説明は以上になります。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして御意見をいただきたいと思います。短めなので、まず第1~第5の11ページまでで御意見、コメントがありましたらお願いしたいと思います。よろしいですか。

それでは、続きまして、第6の組換え体で、最後の34ページまででコメント、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

〇〇〇 32ページの*N*-アセチルアミノ酸の分析のところですが、この表14をずっと眺めていると、数字だけを見ると、何かどうしても73496系統に比べて、掛け合わせのほうが値が大きいのに見えてしまうのです。評価書案のほうを見ると、平均値と最大値と最小値だけを抜き取った表になっていると思うのですけれども、それだけを見るとなおさら、本当にこの値で有意差がないと言えるのでしょうかというような気持ちにさせるところがあって、統計のほうにそんなに強いわけではないので、本当にこういう書き方でいいのか、教えていただけたらと思うところもあります。

〇〇〇 補正のP値というのは最近ずっと使っていましたか。FDRで統計学的に多重検定をやるときに検体数が多いときに使う手法で、要するにP値を上げる、カットオフ値みたいなものを上げる手段があるので、これはここ数回FDRでやっていましたか。

〇〇〇 申請者の全ての品目について把握しているわけではないのですが、最近の品目でも、このFDRで処理したものが扱われていたものは幾つかあったと記憶しております。

〇〇〇 何か感覚的に、余り有意でないものを落としたい場合にはFDRはよく使うのですけれども、危ないものを見たいときに、この補正をあえてかける必要はないのではないかという気がしまして。だから、補正のP値でわざわざ見ないで、P値で見てもいいような気がします。統計学的には差はあるのですけれども、絶対値として、それほど問題にならないといつも書いていますように、結論としては変わらないと思います。

〇〇〇 それで私も前の資料とかを見比べていたのですけれども、この73496という系統の申請書を見ると、そのときに出ているアミノ酸に比べて、今回出している量は全体にかなり多くなっているのは間違いはないですね。

〇〇〇 73496が多くなっているのですか。

〇〇〇 というのが前に評価済みのほうですが、そのときに出されている数値に比べると今回はかなり、73496も含めて全体の数値が大きくなっていて、前の審査のときに

は自社商業品種の非組換えの中での*N*-アセチルアミノ酸の変動範囲というようなところに収まっているということで一つの理由づけをしていたのですが、今回は多分もうそれはつけられなくなったかなと。これは何でこういう補正P値でこうなるのかが、生データのほうを見てはいるのですけれども、分散の値とか、そういうのが出ていないので、よくわからなかったのですが、6カ所で栽培しているのですが、●●●ように見えます。

もう一つ、この*N*-アセチルアミノ酸ではない、ほかの成分分析のほうは比較対象に親の品種のバックグラウンドの品種の掛け合わせのF₁をコントロールに使っているのですけれども、これは掛け合わせ品種と73496で半分の遺伝子の由来となる品種が違うみたいなのところもあって、原因はそういうところに行き着くのかなと想像はしたのですけれども、数字だけが出てくると、ちょっとこれで本当に有意差がないと言っているのかなという感じを受ける数字なもので、ちょっとひっかかってしまう。特に33ページの4行目、5行目のような「同等であった」と断言するのは、私としては抵抗を感じる数字だということです。

〇〇〇 これは多分、普通の分散分析をやってP値を見れば、有意だと言うのかと。

〇〇〇 私にもそういう値に見えるのです。

〇〇〇 ですから、補正のP値は参考にしないでいいのかなと。*N*-アセチルアミノ酸の絶対的な量は、わずかにふえる傾向があるのですけれども、絶対量自身の差はそんなに大きなものではないと思うのですが、いかがですか。

〇〇〇 全てはチェックしていないのですけれども、毒性の値から見れば、多分問題になるような量ではない、はるかに低いとは思いますが、どちらかと言うと有意差を認めた上で、そういう部分を根拠にして議論をしたほうが良いような気がします。たしかこれは前のときも。

〇〇〇 たしかこれは前にも議論がありまして、食品中にも含まれていたり、生体の中にも実際にはあったりとか、そういうのをいろいろ考えると、前回と前々回くらいの量では大したことはないという結論だったと思います。それに比較しまして、今回の量もほぼ同等であれば、問題ないのかなと。

〇〇〇 そのこのところに根拠を持っていくのだったら、いいかなと思うのです。

〇〇〇 ほかはいかがでしょうか。では、評価書の書き方は検討していただくということで、ほかに御意見、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

先ほどの根のところは2~3倍ふえていますけれども、これは許せる範囲なのかどうかという御質問がありましたが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、本件につきましては、特に安全上の問題はないということでありますので、評価書案の審議に入りたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

〇〇〇 それでは、引き続きまして、評価書案の説明に移らせていただきます。評価書案を束ねた冊子の1ページ目以降が本申請品目の評価書案になっておりますので、お手元に御準備をよろしくお願いいたします。

6ページ、Iといたしまして、本申請品目の概要です。DP-073496-4系統由来の*gat4621*遺伝子、RF3系統由来の改変*bar*遺伝子及び*barstar*遺伝子が発現することで、除草剤グリホサート、除草剤グルホシネート、稔性回復性が付与されると記載しております。なお、本系統は両親系統とも代謝系への影響が生じていない品目ではございますが、73496系統が*N*-アセチルアミノ酸の含量が有意に増加しておりまして、本系統を用いた掛け合わせ品種につきましては、詳細な審議が必要とされておいたため、評価を行った旨を記載しております。

II以降には、食品健康影響評価に係る個別の項目を記載しております。

7ページの1の(1)及び(2)については記載のとおりです。

(3)として、挿入DNAの性質等についてですが、*gat4621*遺伝子は除草剤グリホサート耐性を付与するGAT4621タンパク質をコードし、本遺伝子はパーティクルガン法により導入がされております。改変*bar*遺伝子は除草剤グルホシネート耐性を付与する改変PATタンパク質を、*barstar*遺伝子は稔性回復性を付与するBARSTARタンパク質をそれぞれコードし、両遺伝子はアグロバクテリウム法により導入がされております。

続く、2～5については記載のとおりです。

8ページ、6といたしまして、相違点に関する項目ですが、組換え由来の遺伝子の発現によりGAT4621タンパク質、改変PATタンパク質及びBARSTARタンパク質を発現すること、及び*N*-アセチルアミノ酸の含有量が有意に増加していることが宿主との相違点であり、以上から、本系統においては既存のセイヨウナタネとの比較が可能であるとしております。

第2の利用方法、第3の1～3については記載のとおりです。

9ページ、4としてアレルギー誘発性についてでございますが、セイヨウナタネの種子から得られた油について、アレルギー誘発の報告はないこと、5として病原性の外来因子に汚染されていないことに関してですが、セイヨウナタネには各種病原が知られているものの、これらはヒトに対して病原性を示したことは知られていないとしております。

6及び7の項目については記載のとおりです。

次に、第4のベクターに関する事項以降の項目につきましては、親系統の際に評価済みでありまして、本申請資料においてもそのときの内容を再掲している部分であることから、本評価書においても、そのような記載としております。そのため、第4以降につきましては、特筆すべき内容のみを特出しして説明させていただきます。

12ページ、348行目以降の第5の6として、導入及び交配に関する項目についてですが、本系統については両親系統を交配育種によって掛けあわせることで得られていると記載しております。

13ページの第6の2の発現部位に関してですが、全てのタンパク質について、親系統と同等に発現していることをELISA法により確認している旨を記載しております。

14ページ、第6の6、遺伝子産物の代謝経路への影響ですが、GAT4621タンパク質の影響で4つの*N*-アセチルアミノ酸の含量が有意に増加しておりますが、増加の程度は親系統

と変わりなく、安全性上の問題はない旨を記載しております。改変PATタンパク質及びBARSTARタンパク質については記載のとおりです。

最後に15ページの第6の7といたしまして、宿主との差異に関する事項につきましては、本掛け合わせ品種と比較対象のnonGMとの間には統計学的な有意差がないか、あっても商業品種の変動または文献値の範囲内であった旨を記載しております。

16ページの468行目以降、*N*-アセチルアミノ酸をごらんいただきたいのですが、先ほども御議論をいただきましたように、*N*-アセチルアミノ酸につきましては、親系統の審議の際にヒトの健康に及ぼす影響を確認しており、同じく16ページの472行目以降に、その内容を追記するような形とさせていただいております。なお、こちらの内容につきましては、先ほどの議論も踏まえて修正する必要もあるかと考えておりますので、後ほど御意見をいただければと思います。

最後に17ページをお願いします。8の諸外国における認可状況、9の栽培方法及び10の種子の管理方法等については記載のとおりで、第7としては、以上、第6までの結果から、安全性は確認できていると結論づけております。

説明は以上になります。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、評価書案につきまして、御意見、コメントをいただきたいと思います。なお、細かい字句の修正等につきましては、後ほど修正箇所を事務局までお伝えいただきたいと思います。

それでは、一括で全編を通しまして、コメント、御意見がありましたらお願いしたいと思います。先ほど御指摘いただいた点は直し方を検討させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、多分微修正になると思いますけれども、修正をして先生と私のほうで確認して食品安全委員会に御報告したいと思います。

〇〇〇 1点確認させていただきたいのですけれども、先ほど〇〇〇からコメントをいただきました点については、申請者のほうに申請資料をそのように修正させまして、その内容にあわせて評価書も修正させていただきますので、そちらの内容を申請者からの回答と一緒に、また先生たちにメールで照会するというようなやり方でよろしいでしょうか。

〇〇〇 結構だと思います。よろしくお願いします。

一応これは終わりなのですけれども、これは雄性不稔で片割れといずれまた交配の問題が出てくるのが予想されるわけですか。〇〇〇はいかがでしょうか。

〇〇〇 これはかなり古いのですね。厚生省時代で、何とか。

〇〇〇 BARNASEとその阻害剤の組み合わせで。

〇〇〇 BARSTARとの組み合わせでやるのですけれども、実際に出てくるかどうか。

〇〇〇 もしその掛け合わせが、また、さらに続く掛け合わせが出てきた場合に、この種のもはもう一回フルに近い形でやる必要があるかという問題が将来出てくるのかなと思

いました。

〇〇〇 ですから、今まで全て出てきたものは認められたものかける認められたものの掛け合わせであって、この雄性不稔系が出てくるとすると、認められたものと認められたものをかけて、さらに認められたものをかけて、もう一つかけるとか、こいつはいいですかという、直接の子供ではなくて、孫とかひ孫のことが出てくる可能性はあるのですけれども、それはそのときに議論をするしかないかなとは思いますが、今までそういう例はなかったですね。そういうときにどうするかというのは、具体例を見て判断しましょうということですか、今のところは言えないような気がしますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 わかりました。もう一点は、この①×①'の問題はアセチル化のレベルで懸念があるので、一応引き続いて審議したほうがよろしいかなと思っています。要するに、さらに簡略化する方向もあり得ますけれども、とりあえずこの方向は保持していくということでよろしいでしょうか。

〇〇〇 1点よろしいでしょうか。ですから、調査会のほうで審議するのか、それとも、親委員会のほうで、そここのところで大きな差がないと言うのであれば、親委員会の段階でご審議ただいて、一度で終わりにしていただくというのが、今回の事例があるので、その旨を親委員会のほうにお伝えいただけるのであれば、それは時間的にも早くなるような気がするのですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 問題がなければ、その方向もありかなと思ったのですけれども、今回はアセチル化の量がふえているので、今後ももう一回くらいは見たほうがいいのかと思ったのです。いかがでしょうか。

〇〇〇 座長のおっしゃるとおりかとは思いますが、それも含めて親委員会のほうで、我々のほうに出すべきかどうかという御判断をいただいているものかとは思っています。

〇〇〇 それでは、次の議題に移らせていただきます。次は「PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼC」の審議に移りたいと思います。事務局のほうから御説明をお願いします。

〇〇〇 では、申請資料の説明に入ります前に、本品目の諮問の経緯について簡単に御説明させていただきます。ことし9月16日に厚生労働省よりプレスリリースが出されているところですが、このプレスの概要を簡単に申しますと、食品衛生法に基づく安全性審査手続を経ていなかった添加物が植物性原料油脂の製造工程に使用されていたことが確認され、油脂の輸入販売の取りやめの指示が出されたものでございます。この植物性油脂の精製に使用されていました添加物がリパーゼと今回審議をお願いしますホスホリパーゼCとなっております。安全性審査の資料が整いましたので、今般、厚生労働省より諮問を受けた経緯でございます。

それでは、申請資料の説明に入らせていただきます。透明の表紙のファイル、「PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼC」の申請資料をお願いします。

申請資料の5ページ、「第1. 安全性評価において比較対象として用いる添加物及び宿主

等の性質並びに遺伝子組換え添加物及び組換え体との相違」でございます。

「1. 従来の添加物の性質及び用途等に関する資料」でございます。今回申請しますホスホリパーゼCは国内流通品の情報がないことから、従来の添加物をホスホリパーゼA2と設定しております。

「(1) 名称、基原及び有効成分」です。名称はホスホリパーゼ、基原は*Aspergillus niger* PLA-54株になっております。有効成分はホスホリパーゼA2。

「(2) 製造方法」。 *Aspergillus niger* PLA-54株の培養液から抽出、除菌、精製して製剤化としたものでございます。

「(3) 用途及び使用形態」。ホスホリパーゼは食品中のリン脂質を加水分解する酵素であり、ホスホリパーゼA2は主に小麦粉や卵黄中のレシチンを分解することを目的に使用されており、また、ホスホリパーゼCは油脂の精製（脱ガム）のための目的に使用されています。

「(4) 摂取量」。パン・めん類、ケーキ類、油脂及びマヨネーズなど、これらの食品の素材にホスホリパーゼA2を推奨添加量をもとにして最終製品に残存する酵素量を、6ページの表1にあります、こちらに最終製品中の残存酵素量をまとめてございます。この値をもとにして、次に最終製品に残存するホスホリパーゼA2の推定最大摂取量を算出したところ、0.9324 mg/人/日となっております。

一方、食品添加物としてのホスホリパーゼCは、現在、工業的植物油精製の初期工程であります、脱ガムのためだけに使用されており、この原油精製工程後に原油中に含まれますホスホリパーゼCの残存量は検出限界1 ppb以下となっております。

参考のためにホスホリパーゼCの脱ガム推奨量（純酵素量として10 ppm）とした場合を含む、原油を食した場合に推定最大摂取量を算出したところ、0.083 mg/人/日となっております。これは先ほどのホスホリパーゼA2、推定最大摂取量0.9324の約10の1以下となっております。

7ページ、「2. 宿主及び導入DNA」でございます。

「(1) 宿主の種名（学名）、株名及び由来」です。宿主は*P. pastoris* SMD1168株であります。この株は、野生株NRRL Y-11430のヒスチジン生合成関与酵素遺伝子とプロテイナーゼA遺伝子を不活化した株でございます。

「(2) DNA供与体の種名、株名又は系統名及び由来」です。これは表3に挿入DNAと供与体をまとめた表がございます。この中でホスホリパーゼCの供与体ですけれども、土壌からDNAを採取したということから、同定は不可能という結果が得られています。そのほかの遺伝子の供与体につきましては、*S. cerevisiae*、*P. pastoris*になってございます。

「(3) 挿入DNAの性質および導入方法」です。表4に挿入DNAについてのリストと性質をまとめてございます。この表4にまとめていますDNAと*P. pastoris*由来のアルコールオキシダーゼ遺伝子の3'下流配列を含むPLC挿入配列を●●●により、宿主SMD1168株に導入したものが今回の剤でございます。

9ページ、「3. 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する資料」。 *P. pastoris* は医薬品及び飼料添加物等の生産に広く使用され、また、アメリカでは乾燥ピキア酵母が飼料用タンパク質源として認可されており、ブロイラー用飼料に10%までの使用が認められております。

「4. 宿主の構成成分等に関する資料」。 *P. pastoris*が有害生理活性物質を生産するという報告はございません。また、バイオセーフティレベル1に相当すること。2016年の欧州食品安全機関（EFSA）による安全性適格推定リストに掲載され、食品、飼料用酵素生産菌として安全であるという評価が得られています。

「5. 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料」。

(1) は申請書の記載どおりでございます。

「(2) 製造方法」。ホスホリパーゼCは *P. pastoris*株を生産菌として、培養、濃縮、ろ過等の工程を経て製造されており、10ページの図3に製造法のフローチャートが示されております。

「(3) 用途及び使用形態」。ホスホリパーゼCを用いた植物性油脂の工業的精製における脱ガム工程は、比較的新しい技術とされております。このホスホリパーゼCによる脱ガム工程は、非水溶性リン脂質を水溶性リン脂質にのみ変換するホスホリパーゼAによる脱ガム工程に比べて、原油中のジアシルグリセリド量を増加させ、その結果、油の収率を向上させることができるとなっております。

「(4) 有効成分の性質及び従来の添加物との比較」。ホスホリパーゼCとホスホリパーゼA2はともにリン脂質を分解する酵素であります。その作用部位が異なっております。11ページの図4にA2とCの作用部位の違いが示されています。ホスホリパーゼCはリン酸のジエステル結合を加水分解し、ホスホリパーゼA2はリン脂質の2位のエステル結合を加水分解するとされています。

「6. 安全性評価において検討が必要とされる遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び組換え体との宿主等の相違点」です。

(1) は申請書の記載どおりで、反応特異性が異なるということです。

(2) 組換え体と宿主との相違点でございますが、PRF株には *PLC* 遺伝子を含む *PLC* 発現カセットが複数コピー挿入され、ホスホリパーゼCの高生産性を獲得していること。また、ヒスチジン遺伝子が挿入されている点が挙げられています。

「第2. 宿主に関する事項」の1の分類学上の位置づけですが、こちらは申請書どおりとなっております。

「2. 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項」です。 *P. pastoris* は病原性及び有害生理活性物質を生産するという報告例はなく、バイオセーフティレベル1に相当すること。また、EFSAによるQPSリストに掲載されており、食品または飼料用酵素生産菌として認められております。

3と4につきましては申請書のとおりでございます。

「5. 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項」。 *P. pastoris* が属します *Komagataella* 属に、病原性及び有害生理活性物質を生産するという報告例はありません。

「第3. ベクターに関する事項」の1の名称由来は、こちらに記載しております。

「2. 性質に関する事項」ですが、(1) と13ページの(2) は申請書の記載しております。

「(3) 既知の有害塩基配列を含まないことに関する事項」ですが、本ベクターでは、既知の有害塩基配列を含むという報告例はありません。

(4)、(5)、(6) は申請書どおりの記載でございます。

14ページ、「第4. 挿入DNA遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項」。

「1. 挿入DNAの供与体に関する事項」で、(1) は申請書の記載しております。

「(2) 安全性に関する事項」です。 *P. pastoris* はEFSAの評価でQPSリストに掲載されており、 *S. cerevisiae* につきましては、長期にわたり食品の製造に安全に使用されてきた経験があること。また、 *P. pastoris* と *S. cerevisiae* は、いずれもセーフティレベル1に該当するという報告があります。

15ページ、「2. 挿入DNA又は遺伝子（抗生物質耐性マーカー遺伝子を含む。）及びその遺伝子産物の性質に関する事項」でございます。

「(1) 挿入遺伝子のクローニング若しくは合成方法に関する事項」です。 *PLC* 遺伝子の単離方法について記載がございます。米国テキサス州から採取した土壌からDNAを精製して、このベクターに挿入してライブラリーを構築されております。このライブラリーから *E. coli* に形質転換し、ホスホリパーゼC活性及び非溶血活性を指標にしてスクリーニングした結果、ホスホリパーゼC遺伝子を含むDNA断片を取得しています。このDNA断片の塩基配列を決定し、 *PLC* 遺伝子のオープンリーディングフレームに相当する配列を推定し、PCRを行った結果、 *PLC* 遺伝子を取得しています。そのほか、 α 接合因子分泌シグナルなどヒスチジン遺伝子につきましては、申請書の記載しております。

「(2) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項」は、申請書の記載しております。

「(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項」です。こちらは5つの遺伝子の機能について記載がございます。

まず1つ目、 *PLC* 遺伝子ですが、 *PLC* 遺伝子がコードするホスホリパーゼCは、リン脂質のリン酸ジエステル結合を加水分解すること。また、 *PLC* 遺伝子がコードするホスホリパーゼCは既知のアレルゲンに相同性を示すものがないということのアレルゲンデータベースにおいて検索し、確認がされております。

α 接合因子分泌シグナルについてです。この α 接合因子の分泌シグナルとリーダー配列をコードするという。また、本配列はホスホリパーゼCの●●●に付加されており、ホスホリパーゼCを菌体外に分布させるために使用されております。

3つ目、5´アルコールオキシダーゼについてです。このアルコールオキシダーゼ遺伝子のプロモーターを含みます5´側の上流配列がありまして、この α 接合因子の分泌シグナルとリーダー配列との融合タンパク質の発現効率を向上させるために使用されております。

アルコールオキシダーゼTです。アルコールオキシダーゼ遺伝子のターミネーターとして使用され、先ほどの融合タンパク質の効率的な転写終結のために使用されています。

最後にヒスチジン遺伝子。こちらはヒスチジン生合成関与酵素をコードします。選択マーカーとしても使用されています。

上記のこれらの挿入遺伝子から産生されるタンパク質であるホスホリパーゼCは、原油の工業的精製の初期工程に使用され、原油の精製工程後の原油中残存量は検出限界以下であったとされています。また、最終製品に残りますホスホリパーゼCの推定残存量は、算出は困難であります。また、実質的には残存しないと考えられます。一方、発現したタンパク質の有害作用を確認するため、動物を用いた90日間反復経口投与毒性試験を行った結果、投与による毒性は認められませんでした。さらに*in vitro*の変異原性試験結果からも変異原性は認められませんでした。以上のことから、食品を介した暴露は無視できること。また、上記の挿入遺伝子から産生されていますタンパク質の毒性は極めて低いということから、食品を介してヒトに健康影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられているという申請者からの記載となっております。

「3. 挿入遺伝子及び抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現に関わる領域に関する事項」でございます。

「(1) プロモーターに関する事項」ですが、*P. pastoris*由来のアルコールオキシダーゼ遺伝子のプロモーターを含みます5´側の上流配列を挿入遺伝子のプロモーターとして使用されています。

「(2) ターミネーターに関する事項」ですが、*P. pastoris*のアルコールオキシダーゼ遺伝子のターミネーターを挿入遺伝子のターミネーターとして使用されています。

(3) は申請書の記載どおりでございます。

「4. ベクターの挿入DNAの組込方法に関する事項」でございますが、プラスミドの構築概略図が18ページの図6に示されております。最終的には、このプラスミドにはPLC発現カセットが●●●追加で挿入され、合計●●●に多重化されましたプラスミドが構築されております。

18ページの「5. 構築された発現ベクターに関する事項」です。

(1) は記載どおりでございます。

19ページの一番上、「(2) 目的以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレームに関する事項」ですが、こちらはオープンリーディングフレーム検索は、第5の2の(2)の記載どおりとなっております。申請者にベクターの目的外ORF検索のデータを求めましたところ、次のページの挿入DNAのORF検索と同じだということでしたので、こちらはそのまま記載をさせていただきました。

(3)、(4)につきましては、申請書の記載どおりでございます。

「6. DNAの宿主への導入方法に関する事項」についてです。

まず、ステップ1では、野生株の菌株から宿主SMD1168株の構築についての記載となっております。 *P. pastoris*の野生株でありますNRRL Y-11430株から、化学的変異処理によって、ヒスチジン要求性株でありますGS115株が構築されております。このGS115株からタンパク質分解酵素でありますプロテイナーゼAを失活させた株が宿主でありますSMD1168株であります。このプロテイナーゼA失活の方法としましては、まずGS115株を5-フルオロオロチン酸によりウラシル要求性の自然変異株を選抜し、次にプロテイナーゼAのコード領域にウラシル生合成関与酵素遺伝子を挿入させ、ウラシル非要求性を選択マーカーとして選抜を行い、SMD1168株が構築されております。

次にステップ2としましては、この宿主SMD1168株から生産菌でありますPRF株の構築についての記載です。 *PLC*発現カセット、ヒスチジン遺伝子及び3´アルコールオキシダーゼを含みます *PLC*挿入配列をプラスミドから切り出して、ゲルの電気泳動で単離しております。単離しました本DNA断片を●●●を用いて形質転換法を行いまして、SMD1168株に導入しております。形質転換体をヒスチジン非要求性で選択し、生産菌でありますPRF株を取得しております。この生産菌のサザンブロット及びゲノムシーケンスの結果から、オキシダーゼ遺伝子座の下流に●●●の *PLC*発現カセットが挿入されているということが推察されております。

20ページの「7. 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項」です。ベクターにはアンピシリン耐性遺伝子が含まれておりますが、形質転換の際に制限酵素処理した後、ゲル電気泳動によりアンピシリン耐性遺伝子を含むベクター部分を分離・除去しているということ。また、アンピシリン耐性遺伝子が生産菌PRF株に挿入されていないことは、ゲノムシーケンス等で確認をされています。

「第5. 組換え体に関する事項」です。

「1. 宿主との差異に関する事項」ですが、こちらは申請書の記載のとおりでございます。

「2. 遺伝子導入に関する事項」の(1)も記載どおりでございます。

「(2) オープンリーディングフレームの有無ならびにその転写及び発現の可能性に関する事項」でございます。推定の挿入配列と宿主ゲノムとの接合部位に新たに生じるオープンリーディングフレームの有無を調べるため、ORF検索を行った結果、終止コドンから終止コドンで終結する連続する30アミノ酸以上のORFが合計155個見出されていますが、そのうち宿主ゲノム中に新たにつくられる境界域にかかるORFは合計17個となっております。

この境界域にかかる17個のORFと既知のアレルゲンとの相同性の有無を確認するため、アレルゲンデータベースを用いて相同検索を行った結果、80アミノ酸残基で35%以上及び連続した8アミノ酸配列が完全に一致する既知のアレルゲンは検出されておられません。

さらに、これらのORFと既知の毒性の可能性のあるタンパク質との相同性の有無を確認するため、データベースを用いまして、BLASTP検索を行った結果、テトラサイクリン耐性タンパク質と *Bacillus cereus* 由来のホスホリパーゼCとの高い相同性が得られております。

まず、テトラサイクリン耐性タンパク質につきましてはベクター由来のものであり、相同領域は49%。また、このタンパク質自体、毒性を有するものではないと考察されております。

もう一方の *B. cereus* 由来のホスホリパーゼCにつきましては、細胞膜のリン脂質を分解することから溶血活性が示唆されております。しかし、この●●●ORF_15における *B. cereus* との相同領域は境界にまたがるものでもなく、PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼC配列の内部であります。PRF株を利用して生産されたホスホリパーゼCには溶血活性はなく、油脂の精製工程でホスホリパーゼCは除去され、最終製品からは取り除かれていることが確認されているとなっております。

「第6. 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項」です。

1と2につきましては、申請書の記載どおりでございます。

22ページ、「第7. 遺伝子組換え添加物に関する事項」です。

「1. 諸外国における認可、食用等に関する事項」です。PRF株を利用して生産されましたホスホリパーゼCの諸外国での許可状況は表5にまとめてあります。また、JECFAにおいても2008年に安全性評価が得られており、添加物としての規格が決定しております。また、現在、欧州では、EFSAにおける食品酵素としての安全性審査の申請中であるということがわかっております。

「2. 組換え体の残存に関する事項」です。定量PCRにより確認したところ、組換えDNAは検出されなかったとされています。

「3. 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項」です。ホスホリパーゼCの製剤前のサンプルは、製造に由来する有害成分について規格値が定められているJECFAの食品用酵素の規格値に適合していることを定期的に確認していること。また、製造原料は食品原料あるいは食品への使用が認められた品質のものが使用されており、安全性に問題のある非有効成分が含まれているとは考えられないとされています。

23ページ、「4. 精製方法及びその効果に関する事項」ですが、こちらは申請書の記載どおりとなっております。

「5. 含有量の変動と有害性が示唆される常成分の変動に関する事項」ですが、こちらも申請書の記載どおりとなっております。

「第8. 第2から第7までの事項により安全性の知見が得られていない場合に必要な事項」として、挿入DNAのうち、*PLC*遺伝子は土壌から単離したため供与体の生物は同定できていないこと。本申請資料概要第4の事項、こちらは14ページの挿入DNAの安全性についての事項ですが、安全性に関する考察が困難であることから、PRF株を利用して生産された

ホスホリパーゼCの安全性を確認するために申請者からはホスホリパーゼCを被験物質とした反復投与毒性試験及び変異原性試験成績が提出されております。

24ページから毒性試験の結果でございます。

「(1) 亜急性毒性に関する試験(90日間反復経口投与毒性(ラット))」でございます。SD系ラット1群雌雄各20匹に、0、500、1,000、2,000mg/kg体重/日で被験物質を90日間強制経口投与した結果があります。こちらは3匹の動物の死亡が確認されていますが、いずれも投与過誤によるものであり、被験物質投与に起因した一般状態の変化は観察されなかったとされています。一過性の体重増加量低値についても、被験物質投与の毒性影響ではないこと。摂餌量につきましても、有意な低値が散見されており、用量相関性はなく、被験物質投与との毒性影響ではないと考えられています。ほかにも検査が行われているのですが、いずれも被験物質の投与に起因したと考えられる毒性影響は認められなかったとしています。したがって、この試験での無毒性量(NOAEL)につきましては、雌雄ともに最高用量の2,000 mg/kg 体重/日であったと設定されています。

「(2) 変異原性に関する試験(復帰突然変異)」です。細菌を用いた復帰突然変異試験で、サルモネラ菌及び*E. coli*菌を用いて実施されておりますが、いずれの検査においても復帰変異コロニー数/プレートに有意な上昇、用量相関性は認められませんでしたので、代謝活性系の存在下及び非存在下にかかわらず、変異原性は示さないと結論づけられています。

25ページ、「(3) 変異原性に関する試験(*in vitro*染色体異常試験)」でございます。哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験では、*in vitro*ヒトリンパ球細胞を用いまして、最高用量を5,000 µg/mLとして数濃度、設定した後、代謝活性下の存在下(3時間処理)及び非存在下(3時間あるいは22時間処理)で実験を行っております。その結果、*in vitro*ヒトリンパ球細胞においては、染色体異常または倍数体の誘発に関して陰性であったという結果が得られております。

説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、御説明いただきました申請書につきまして、御意見をいただきたいと思えます。まず、第1～第3のベクターに関する事項までで、13ページまででコメント、御意見がございましたらお願いしたいと思います。

まず、4ページの図1を見ていただくとわかりやすいと思えますけれども、この宿主がSMD1168でいいかどうかという問題があるのですが、GS115はケミカルで遺伝子変異をさせています。GS115からSMD1168で*PEP4*の不活化と*URA3*をもう一回入れた経緯が余りはっきりしていないので、これがセルフなのか、例えば、*URA3*が宿主由来でイースト由来でないこと等は、確認したほうがいいのかと思います。

〇〇〇 では、それについては申請者のほうに一度確認をしたいと思えます。

〇〇〇 さらに、セルフ・ナチュラルといえますか、全部*PEP4*遺伝子由来の配列だった

らSMD1168を宿主にしても問題はないと思います。GS115も割と有名な株ですけれども、SMD1168も調べたら市販されていて、組換え体という記載がないのでおそらく大丈夫だと思うのですが、一応確認していただけたらと思います。

〇〇〇 わかりました。確認いたします。

〇〇〇 それから、いつも問題になる比較対象の既存添加物の話があります。リパーゼの場合はいつも適当な対象がないので、大ざっぱな書きぶりで今まで通してきたという経緯はあるのですけれども、今回この対象をホスホリパーゼA2とすることでよろしいかどうかだけ御意見をいただいたほうがいいかと思いますが、いかがでしょうか。たしか既存添加物のリストにホスホリパーゼとリパーゼと2種類ありまして、どちらにしても、ほかにいい対象がない点では致し方ないという話にはなると思うのですけれども。

ここに対象となり得るものを載せるのですけれども、多くの添加物の場合、以降の安全性評価に比較対象をほとんど使わないのですね。その場合、比較対象の意味が余り大きくないと言えなくもない。ただ、最も近縁な比較対象を選んでおく必要はあります。リパーゼでもいいのですけれども、ホスホリパーゼに分類すると、ホスホリパーゼA2しか今は用いられていなかったというので、これを対象にしたという事情があるようでも、よろしいですか。

また、比較対象としてのホスホリパーゼの情報の中で役に立たないことが大分書いてありまして、この余り要らない部分はむしろないほうがいいのかと思われそうですが、いかがでしょうか。

これは後でいろいろと御意見があろうかと思しますので、また、いただければと思います。

〇〇〇 では、よろしく申し上げます。

〇〇〇 ほかに13ページまでで御意見はありますでしょうか。*P. pastoris*は食品としては余り使われていないのですけれども、医薬品の分野ではかなり使われていまして。この株の分類が今は確定していないようで、昔は*Pichia*と呼んでいまして、途中で*Komagataella*に再分類されるという論文が出たのですけれども、その後やはり別の名前をつけるべきという論文もあります。申請書に*phaffii*または*pastoris*と書いてありますように、いずれかには相当するらしいという事情があるそうです。

あと、食経験が余り十分でないことは確かで、チーズとか、そういうのに混じっていることがあるとか、サケの飯寿司というのがありまして、それをつくる過程で一時的にふえるという論文がある。ただ、最終的には減ってしまって、それを余り食べているわけではない。ですから、知らずに微量は食べている可能性がありますけれども、非常に慣れ親しんで食経験が豊富というわけではないようです。ほかはよろしいでしょうか。

それでは、14～25ページまでで御意見、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

〇〇〇 15ページ目の「(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項」ですけれども、「ホスホ

リパーゼCは、「リン脂質のリン酸ジエステルのグリセロール側のリン酸ジエステル」と書いてあるのですが、こちらは最初のジエステルはいいのですけれども、リンの原子を挟んで2つのジエステルなので、グリセロールのほうは、ただのリン酸エステルのほうが表現的には正しいのかなと。

〇〇〇 「ジ」をとる。

〇〇〇 「リン脂質のリン酸ジエステルのグリセロール側のリン酸エステル」でいいのではないかと思います。

〇〇〇 切れてしまうから。

〇〇〇 両側を切るわけではないので、片側しか切らないので、リン脂質のリン酸ジエステルのグリセロール側のリン酸エステルを切るほうがいいのかなと思いました。

〇〇〇 それは後のほうの「ジ」をとっていただければいいですね。

〇〇〇 これは後ろのところとも関係するのかもしれないのですけれども、これはシークエンスがわかっているのであれば、●●●のか、ほかのリン酸エステルを切る活性がないのか、あるのかというのは、本来はシークエンスからわかるはずですよ。その情報は一切記載されていないのです。シークエンスがわかれば、●●●のリン酸エステルの切る酵素系との間で、ホスホリパーゼCで活性部位もわかっているわけだから、本当はほかの活性はないかどうかはわかるのではないかと思うのですけれども、その辺は記載する必要はないのですか。

〇〇〇 それは私も何か一抹の不安があるところだと思うのですけれども、これは土壌菌からとって、ただ活性で拾っただけで、それ以外の性質は一応見ているのかもしれないのですが、ここには書いていないですね。

〇〇〇 15ページの(1)のところ、私も自分で一応BLASTをかけたのですけれども、そうすると●●●。それで同定できなかつたと彼らは言っているのだと思うのです。ただ、何も情報がないのは、こういう時代ですので、何かしらは書いていただきたいなと思っただけで、塩基配列とアミノ酸配列を両方やりましたけれども、書くのであれば、●●●はわからないので、そこまで私はチェックできなかったのですが、類似性が見られたけれども、一致する配列はなかつたとか、そういう情報は書いてもらってもいいのかなと思います。

〇〇〇 一応、ホスホリパーゼまではわかっているのですか。

〇〇〇 そこまでは。

〇〇〇 そうするとPLCではなくて、PLAとかPLBの活性がないことは見ておいたほうがいいですか。それとも、いりませんか。

〇〇〇 ただ、製品で売っているもので、AかCかというのが彼らのほうで情報を持っているのではないかと思うのですけれども。酵素として、アシル基2つは外さないと書いてありますので、普通に考えれば、Cと考えていいのではないかと思います。

〇〇〇 では、そこら辺の追加の情報を書いていただくということにしたいと思います。

ほかに最後までで、どうぞ。

〇〇〇 参考文献を見させていただきますと、試験実施は2005年となっています。非常に古いです。その当時、現在のOECDのTGに従って試験を実施したか疑問を感じます。それで24ページの2段目のパラグラフの「(1) 亜急性毒性に関する試験」で、これは2005年だったら、この名称を使うべきだと私は思います。この後の90日間反復経口投与試験というのは、現在OECDでテストングガイドライン408というもので規定されている、その日本語訳と全く同じです。ですので、これをここに書いてしまいますと、この試験はこのテストングガイドラインの408にのっとって行われたと誤解が出てきてしまうのではないかとこのところでは。

一番下の「従って、無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに2,000 mg/kg体重/日であった」の一文は、もしこれが先ほど言った90日間反復経口投与毒性試験で、この2,000mgを90日間投与するということは、今はあり得ないです。試験の規定では1,000だったらですね。ですので、これはあくまでも誤解がないように「本試験では」という言葉を入れていただかないと、今後ほかの方が見た場合にも誤解を生じるどころだなと思いました。

もう一つが、本文の3行目「3匹の動物の死亡が確認された」。要するに投与するときに胃に入れないで肺に入ってしまったのですね。これだけですと一体全体どこの群の動物なのだろうと思って見たらば、500、1,000、2,000の各群それぞれ1匹ずつです。ですから、「各群の」というような言葉を入れていただかないと、これは仮に1つの群で3匹死んでしまったら、統計検査などのときに狂って出てきますから、そこが不明だなと思ったのと、もし時間があるのであれば、7行目「一過性の体重増加量低値」ということが書いてあって、「毒性影響ではないと考えられた」と。なぜそう考えたのかを入れていただきたいなと思います。

そうすると、どこに波及してしまうかという、16ページの真ん中あたりに、やはり「動物を用いた90日間反復経口投与毒性試験を行った」。この1文だけをここに書いて、これを現代、今の時代の方がこれを読んだら、TGの408 OECDにのっとって行ったのだろうと必ず誤解するので、ここは変えるなりしていただいたほうがいいと思います。誤解が生じないようにしていただきたいのと、今、EFSAで審査中ということなのですが、EFSAでも2005年のかなり古い結果で評価しているのか、というのが私には疑問です。

〇〇〇 そうしますと、記載を追加してもらう際に、90日間反復経口投与毒性試験にかわる旧時代の毒性試験みたいな言葉はあるのですか。

〇〇〇 反復経口90日間投与試験。

〇〇〇 とすると、違うものだというふうになりますか。

〇〇〇 違うなというのがあります。

〇〇〇 それはまた後で直していただければと思います。そうすると、16ページもその書きぶりで大体わかりますか。

〇〇〇 そうですね。または亜急性毒性という古い言葉を使ってもいいのではないかと思います。

います。

〇〇〇 亜急性毒性試験という古い言葉を使ったほうがいいですか。今は使わないですか。

〇〇〇 今は農薬以外で使わないですね。

〇〇〇 では、その言葉遣いは一番いい言葉を教えていただけますか。

〇〇〇 まさかこんな古い結果を引用しているとは思っていなかった。

〇〇〇 それは直していただくことでよろしいと思いますけれども、EFSAで今やっている理由はちょっと引かかるのですが、日本でやっているのと同じ理由ではないですか。

〇〇〇 済みません。今、事務局のほうでは、そのあたりの情報は入手しておりません。

〇〇〇 正確なところはあれですけれども、EFSAのほうでは、酵素の評価は以前はやっていなかったのです。新しく、2009年にEUの規則ができて、酵素も評価するということになった。その評価の指針ができて、今、古いのも含めて、やり始めているところだと思います。それで、この件もやっているのではないかと思います。正確には、きちんと整理してお伝えしたいと思います。

〇〇〇 わかりました。ただ、時間がかかっているかもしれないということですか。

〇〇〇 そこまではわかりませんが、以前は2カ国しか国の審査はしておらず、EU全体ではなかった。それが2009年に規則ができて全部やるようになってきたということです。この件について、どれだけ時間がかかっているかという情報は持ち合わせていません。

〇〇〇 ほかに御意見、コメントはいかがでしょうか。

〇〇〇 このタンパク質は α MF配列がついていて、切断されて培地に出てくるということで、タンパク質の分子量とか知見等が余りきちんと書かれていないのですけれども、添付資料を見ると、●●●。

〇〇〇 言われると、そのとおりです。●●●とすると、そのアレルギーの問題もあり得るのですけれども、懸念はありますが、これの使い方で残らないから問題なしとしていいかどうかですね。この点はよろしいでしょうか。先生、いかがですか。

〇〇〇 安全上に懸念がないと言いましたのは、残らないからだということなので、それで消化性もきっとパスしているのだろうということなので、そこはいいのではないかなとは、実質上は検出限界値以下くらいまでになりますということですので、そこは求めなくてもよろしいのかなとは思いますが、ただ、評価はきちんとしましたよということであれば、●●●とか●●●のところとか、そういうところの確認を求めることはお願いしたほうがよろしいかなと。

〇〇〇 そうしましたら、やはり追加情報を一応いただいしておくということで。

〇〇〇 よろしいでしょうか。まず、申請資料のほうですけれども、こちらは今回の申請者には、物理化学的処理試験を一度実施しているかどうかを確認したのですが、実施していないと。ですので、人工胃腸液と加熱処理試験というものが今回提出されていないのですが、それについては調査会としては要求をすべきかどうか、そのあたりの議論をお願いしたいと思っております。

〇〇〇 補足をいたしますと、これまでの遺伝子組換え微生物を用いて生産された添加物の審議においても最終製品とか実際にヒトが食べるような形態では、もうその製品中にはこの酵素は残っていないといったものも幾つかあったのですが、さはさりながら、そのまま食べる可能性が万に一つなくはないということなので、一応安全性上の懸念がある場合には、人工胃腸液というのはすべからず求めていたと。ただ、加熱処理については、例えば耐熱性を上げるようなアミノ酸の変異を加えている場合には加熱処理もやってもらっていたという経緯があったと思うのですけれども、今の〇〇〇の御意見ですと、最終製品に残らないから要らないのではないかとといった御意見もちろんあるかとは思いますが、これまでの経緯の整合性もありますので、先生たちのその辺の御意見を伺えればと思っています。また、アレルギーのご専門の先生方が本日ご欠席ですので、後ほどご意見を伺えればと思っています。

〇〇〇 先生方、いかがでしょうか。懸念は●●●にもありますが、●●●は見るのが大変ですね。普通のアレルゲン性の試験はアミノ酸レベルでしか考えていない。それで最終的に血清を持ってきて云々というのも無理と言えは無理なので、余り性質はわかっていないということがありますので、アミノ酸レベルの8つのペプチドですか。それくらいはデータを出してもらったほうがいいのでしょうか。アレルゲン性の話は何もやっていませんで、油と水相に分かれて、水相に行くので油相にほとんど入ってこないという書きぶりなのですけれども、ごく微量が入ってくる可能性はなきにしもあらずということで、いかがでしょうか。やる意味が余りないという御意見があれば、やらなくてもいいかなと思うのですが。

〇〇〇 アミノ酸配列をデータベースにぶつけるくらいは要求しても、ばちが当たらないように私も思います。新たにこの実験を要求するかとか、そこまでは、検出限界以下で残らないという、そこをきっちり確認していただければ、私もいいように思いますけれども、*in silico*でできることくらいは要求したほうがいいように思います。

〇〇〇 それでは、一応やっていただくということにしたいと思います。

ほかはいかがでしょう。

〇〇〇 もう一点、ゲノム配列の4で挿入配列を推定しているのですけれども、これはかなり●●●ということになっています。●●●で、彼らは●●●と言っているのですが、その根拠の資料を見ても本当にそうと言い切れるのかなというのはありまして、ただ、これも安全性には余り関係がないので、これ以上はデータを求めてもしょうがないかなというところはあるのですけれども、彼らが本当に●●●だと思っている根拠について、もうちょっと説明していただいたほうが、もう一回説明をしていただくのであれば、追加でお願いしていただいたほうがいいかなと思います。

〇〇〇 では、確認は申請者のほうにしてみようと思っています。

〇〇〇 多分、●●●のですけれども、それは●●●のか、●●●のかという情報もないですね。

〇〇〇 ●●●、ということが根拠のように読めるのですけれども、●●●のかなとは想定したのですけれども。

〇〇〇 では、一度、申請者のほうには追加情報とともに要求してみます。

〇〇〇 あと、ついででしたら、純度も気になったのですが、書いてありましたか。

〇〇〇 純度ですが、こちらは確認をしたところ、●●●という情報を得ています。

〇〇〇 それは●●●ですか。

〇〇〇 一応そのように伺っています。

〇〇〇 分泌型で外に出てくるものをとっているはずなのですけれども、●●●。逆に言うと、そういうことになるのでしょうかね。●●●。普通これはもろに食べる場合はかなり問題になるかと思えますけれども、油のほうには余り来ないということで、許されるというふうにやるしかないかなと思います。

ほかはよろしいでしょうか。それでは、追加の情報を何点か御意見をいただきましたので、指摘事項を確認事項として取りまとめまして、先生方に御確認いただいた上で厚生労働省を通じて、申請者に対して指摘したいと思えます。議題（1）につきましては、これで終わりたいと思えます。

議題（2）の「その他」ですけれども、事務局から何かありますでしょうか。

〇〇〇 特にございませぬ。

〇〇〇 ありがとうございます。

本日の議題はこれで終了ということで、以上をもちまして、第155回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。本日もありがとうございました。