

食 品 安 全 委 員 会 遺 伝 子 組 換 え 食 品 等

専 門 調 査 会 第 41 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 10 月 17 日（火） 14:00 ～17:11

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

・ S P E Z Y M E F R E D

・ S P 9 9 0 （リパーゼ）

・ 高リシントウモロコシ LY038 系統

※高リシントウモロコシ LY038 系統については、次回以降に審議することとされた。

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

早川座長、五十君専門委員、池上専門委員、今井田専門委員、

宇理須専門委員、小関専門委員、澤田専門委員、澁谷専門委員、

手島専門委員、丹生谷専門委員、山川専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員、長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

（事務局）

國枝評価課長、中山評価調整官、吉富課長補佐、浦野係長

5. 配布資料

参考資料 1 安全性評価に係る指摘事項について

・ S P E Z Y M E F R E D

参考資料 2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○早川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 41 回「食品安全委員会 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、非公開で行います。

本日は、所用により、室伏専門委員が御欠席でございます。また、山川専門委員は所用により遅れるという御連絡が入っております。

食品安全委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。審議の状況によりましては、発言をいただくこともあるかと思いますので、御了承いただきますようお願い申し上げます。

ここで、事務局よりお知らせがあるようですので、どうぞよろしくお願いいたします。

○中山評価調整官 このたび、委員会そして専門調査会の議論を活性化して、親委員会と専門調査会との連携を強化する趣旨で、13 の評価グループの専門調査会につきましても、企画、リスコミ、緊急時の専門調査会と同様に、委員長以外の常勤の委員が担当を持たれることになりました。

遺伝子組換え食品等専門調査会につきましては、常勤委員では、長尾委員が主担当、見上委員が担当ということになっております。その他の委員につきましては、御出席が可能であれば、これまでと同様に御参加いただくことになっております。

また、この専門調査会の専門委員でありました日野専門委員が、8 月 1 日付けの人事異動で、一色次長の後任としまして、食品安全委員会の事務局次長になられたこと。そして、これに伴いまして、専門調査会の専門委員を退任されました。後任としては、10 月 1 日付けで、本日、御欠席されておるんですが、橘田専門委員が新たに就任されましたことを申し添えさせていただきます。

○早川座長 ありがとうございます。

それでは、今回、当専門調査会の担当となられました、長尾委員及び見上委員におかれましては、何か御発言いただけますでしょうか。

○長尾委員 今、紹介にありましたように、親委員会と専門調査会の間の意思疎通がより円滑に進みますように、親委員会としては委員同士で話し合っ、常勤の委員が担当専門調査会を持つことになりました。

この委員会で、いろんなことでお役に立てればと思います。よろしくお願いします。

○早川座長 見上委員、お願いします。

○見上委員 担当をすることになりました、見上です。今後ともよろしくお願いいたします。

○早川座長 長尾委員及び見上委員、どうもありがとうございました。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議題でございますが、議題 1 として、継続審査品目であります、SPEZYME FRED 及び高リシントウモロコシ LY038 系統、新規審査品目であります SP990（リパーゼ）について、安全性の審査を行いたいと思います。

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

○中山評価調整官 資料の確認をさせていただきます。

配付資料ですが、まず議事次第がございまして、座席表、専門委員の名簿。

参考資料 1 としまして「安全性評価に係る指摘事項について」が 6 ページまでございます。

参考資料 2 としまして「専門委員からのコメント」が 2 ページまでございます。

これ以外に、紙ファイルにとじて先生方の机の上に置かせていただいております「遺伝子組換え食品等専門調査会参考資料」というものがあるかと思います。この紙ファイルにつきましては、調査会終了後回収させていただき、次回また配付させていただければと思います。乱丁、落丁等ございましたら、事務局までお知らせいただければと思います。

お手元の資料のほかに、委員の先生方には、本日、御審議いただく予定の品目につきまして、申請者作成の審査資料等を事前に送付させていただいております。

なお、本日、審査を行う品目につきましては「食品安全委員会の公開について」に基づいて、座長に資料内容の確認をいただき、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所が含まれているということで、非公開で審査を行うこととなっております。

また、会議は非公開となりますが、国民への説明責任や透明性の確保の観点から、開催予定日時等は公開し、会議が非公開であることを明示しておりまして、今後の情報提供として議事録を作成し、企業の知的財産を侵害するおそれのある箇所などを削除した上で、速やかに公開する予定となっております。

また、審議に用いた各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を作成し、食品安全委員会へ報告して、公開していく予定としております。

以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。お手元の資料はよろしゅうございますか。

早速ですが、SPEZYME FRED の安全性に関する審査に入りたいと思います。

本品目は、継続品目であります。調査会での指摘事項に対する回答書が提出されておりますので、回答書に基づきまして安全性を確認したいと思っております。

その結果、安全性について問題が残る場合には、指摘事項を確定させる。

安全性に問題がないとされた場合には、次回以降の調査会で、評価書（案）の審査を行いたいと思います。

それでは、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○浦野係長 それでは、申請者でございます、ジェネンコア協和から提出されております回答書に基づきまして説明させていただきます。

回答書といたしましては、お手元に「平成 18 年 9 月 28 日 再々提出 *Bacillus licheniformis* BML730 が生産する α -アミラーゼ（SPEZYME FRED）の安全性に関する資料」という、白い資料を御用意いただければと思います。

まず、緑色の紙の次でございますが、回答書ということございまして、これまでの経緯をまとめさせてもらっております。

本品目につきましては、平成 16 年 9 月 17 日の第 17 回遺伝子組換え食品等専門調査会で御審議をいただきまして、それに基づきまして、平成 16 年 10 月 15 日に申請者が指摘事項を受領いたしまして、それに基づく回答が、今回の平成 18 年 9 月 28 日に提出されたということでございます。

また、第 2 回目の指摘事項を受領してからかなり日も経っており、概要書が読みづらかったということもございますので、概要書の本文及び図表を見やすくしたということでございます。

では、回答に基づきまして、御説明をさせていただきます。

まず、旧概要書の 5 ページのステップ 1 でございます。リゾチームが添加されているけれども、このことによって菌体が処理されていると考えていいかということでございます。

申請者といたしましては、リゾチームによりほとんどの菌体が溶解されており、その溶菌により菌体内のタンパク質が溶出します。

しかしながら、1) 本酵素の発現量は〇〇〇と多く、処理液中のタンパク質のほとんどを占める。

2) 溶菌により菌体内のプロテアーゼも溶出し、菌体由来のタンパク質を分解するが、

本酵素は〇〇〇分解されにくいこと。

これらの理由によりまして、本酵素は図 6 に示されるように、染色すると、ほぼ単一のバンドに見えるということでございます。

また、概要書 6 ページにありますとおり、通常の食品用酵素製剤と同様の製造工程があることから、生菌が本酵素に混入することはないということでございます。

次、②の指摘でございます。

ステップ 6 について、本酵素のろ過工程があり、57 ページの説明でもろ過工程があるけれども、これについて精製の程度はどのぐらいになるか。製造工程の詳細について明らかにされたいということでございまして、そこにステップ 2 ～ 6 と製造工程が書かれております。

以上のうち「UF 濃縮」の段階で本酵素は 5 ～ 15 倍に濃縮されますけれども、酵素タンパクのみを精製する過程（カラムクロマトグラフィーなど）はないということであります。

③の指摘でございます。

本酵素が仮に食品中に残存した場合の安全性も考慮しておく必要があることから、アレルギー性を生み出すようなことがないか、最新のデータベースを用いた相同検索を実施し、その結果を提出されたいということでございます。

最新のデータベースで検索した結果を、後ろにございます概要書の本文の 42 ～ 44 ページに追加いたしております。結果としては、アレルギー性に関しては天然の α -アミラーゼと同じになりますということでございます。

④の指摘といたしましては、提出された回答書では、変異しているアミノ酸の箇所と同じアミノ酸が *Bacillus* 属の別の種においてあるのかどうかをわかりやすくするために、図 6-1 に書き込んで示されたいということでございます。

回答といたしましては、SPEZYME FRED と近縁 4 種のバチルス属の α -アミラーゼのアミノ酸配列比較表を概要書の 16、17 ページの図 8 に示しております。

概要書の 14 ページに示しているとおり、4 種類のバチルス属が生産する α -アミラーゼのアミノ酸配列を比較すると、*B. subtilis* を除いた 3 種でよく保存されているということでございます。

しかしながら、3 種で保存されている領域においても、SPEZYME FRED で変異を導入した 4 つの箇所ではアミノ酸配列に多様性があり、分子として完成された部分ではないということが示唆されております。

このとき多様性が許される箇所に変異が入っていたとしても、これは自然界における現

象でありまして、他種由来分子の相同な箇所にもアミノ酸残基が存在するならば、同じ変異が入る可能性は更に高くなり、天然に存在する配列と同等であると考察しております。

SPEZYME FRED に導入された 4 か所の変異というのは、他種に存在するアミノ酸残基に一致することが示されているということでございます。

また、諸外国においては、これらについては特段の議論がなく、セルフクローニング株に認定された理由といたしましては、4 か所の変異はいずれも他種の対応する箇所にもアミノ酸があるということと推測しております。

⑤の指摘といたしましては、これらをつくった際のベクターについて、何由来のベクターかを明らかにされたいということでございます。

基本的に、ベクターとしては a)、b)、c) の 3 つのベクターを用いているということでございます。

まず、①といたしましては、①、②、③のベクターを使って、そこに書いてありますとおり、deltaAmy/TsJM103Kan、②、③及び pAmyAmp となるということでございます。

これらのベクターについては、使用したベクターの基本骨格となる由来の配列を持たないということが証明されております。

続きまして、⑥の指摘事項でございます。10 か所の塩基変異が自然界で起こり得るかにについて、データ等を基に示すことということでございます。

これらについては、概要書の 14、15 ページの本文で説明がされております。

⑦の指摘事項ですが、諸外国におけるセルフクローニングとしての認可状況、また米国での GRAS 認定に係る検討結果の詳細についても明らかにされたいということでございます。

まず初めに、EU の「セルフクローニング」の定義が書かれております。

続きまして、ここで審査を申請したベルギー、フランスにおきまして、そのセルフクローニングで認定された理由としては、*B. licheniformis* の α -アミラーゼに導入された変異は、*B. amyloliquefaciens* の α -アミラーゼに対応する位置に天然に存在していることからと推察しております。

次のページでございます。

EU の次の第 2 段落目に、ベルギー、フランスのことが書かれております。ベルギーでは、遺伝子組換え製品の製造を行う場合、フランスでは遺伝子組換えであるなしに関わらず、酵素剤の製造・販売を行う場合、デンマークでは酵素剤の販売を行う場合に、公的許可が必要となっていることから、ベルギーでは製造許可申請をし、フランスでは販売活動

を行うための販売許可申請を行っているということでもあります。

ベルギーの認定書が添付されておりますけれども、そこでも一応セルフクローニングで認められており、フランスでも、判断基準の記載はなく、議事録も手に入らなかったということでございます。

米国の状況ですが、米国におきましては資料 6 ということで、GRAS letter を受領しているということでございます。

米国では、一応、宿主も食品酵素業界で安全に使用されている歴史があるということ等により、これらは GRAS として認定がされているということが示唆されております。

その他といたしましては、諸外国における使用が認められており、これら各国の状況を資料 7 にまとめたということでございます。

次からは概要書の修正でございます。文言等とかを修正をされたいということで、きちんと指摘を踏まえて修正がされております。

修正した概要書が次のページから付いておりまして、次に今回用いたそれぞれの資料が資料 1 ～ 9 までと、文献 1 ～ 7 ということで回答が来ております。

以上でございます。

○早川座長　ありがとうございました。

それでは、回答書につきまして、順次、検討を進めてまいりたいと思います。

まず、①の指摘事項に対する回答でございます。

リゾチームで溶菌されているという答えではありますが、いかがでございましょうか。これは、記憶が定かではないですが、山崎先生、あるいは澁谷先生辺りからご指摘頂いたようにも思います。

山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員　回答 1 と 2 に関しては、製造方法の過程としては一応了解して、これならば生菌が入る可能性はないと判断をしました。

○早川座長　ありがとうございました。

ほかにどなたか御意見ございますでしょうか。よろしゅうございますか。

結果的にリゾチームが効いて生菌をほとんど溶かしてしまった。代わりに菌体からのタンパクも出てくるということですが、目的物の生産量が非常に高いのでという説明になっているかと思えます。

それでは、①、それから②については、この回答でよろしいということではよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○早川座長 それでは、③アレルギー性の考察についてでございます。

これは、たしか手島先生からコメントが出ていたと思います。

○手島専門委員 アレルギー性の検索をするということで、43 ページに Allermatch というソフトを使いまして、6 アミノ酸の連続配列が既存のアレルギーと一致するかどうかという相同性を調べています。

その結果、ワイルドタイプのアミラーゼにおいても、既存のアレルギーとの6 残基連続配列検索で、同じような一致する箇所があり、FRED に導入した部位特異的変異による部分に6 残基連続配列の一致している部分はないということで、部分配列の検索に関しては、このデータでよろしいかと思うんですが、もう一点、6 アミノ酸の連続配列を調べると同時に、より広い範囲での相同性を調べるために、80 残基またはそれより広い領域の相同性での検索も行う必要があると思いますので、その部分のデータを付けて加えていただければと思います。

それから、アレルギー性の表現なんですけれども、野生株の α -アミラーゼと同じ程度のアレルギー性という表現なんです、*B. licheniformis* の α -アミラーゼは、アレルギー性があるとは知られていませんので、アレルギー性が同等という表現ではなくて、相同性検索の結果、アレルギーを誘発する可能性は低いと判断されるという表現の方が適切だと思います。

以上です。

○早川座長 ありがとうございます。

80 残基またはそれより広い領域の相同性検索で、35% 一致する配列がないかどうかもある必要があるのでないかというコメントでございます。

ほかによろしゅうございますか。

今の追加の御指摘の取扱いなんです、これを再度指摘事項にするかどうかという判断があるかと思うんです。これは、もともとでん粉加工でしたか。

○手島専門委員 はい。

○早川座長 それにしか使わないので、食品中には残存しないだろうということが主な理由で、アレルギー性の検討は考察を行っていなかったということです。

それに対する答えとしては、6 アミノ酸の連続配列の一致というクライテリアでは調べて、それに関しては既知のアレルギーとの相同性に関しては、OK であったということです。

あとは、その前に①～④の理由からというものがございますね。この①～④の理由というのは、2年も前の回答書の話なので、ちょっとお忘れかと思うんですが、1つ目の理由は、パンに使用するとパンの品質を劣化させるために使用されない。

2つ目の理由は、ビール製造の酵素には、麦芽由来の酵素が使用されており、それ以外の酵素は使用されない。

3つ目の理由は、お酒には今回、申請されている酵素より耐熱性の低い酵素が主流である。

4つ目の理由は、新しい製品は培養液を濃縮したものであって、においも特殊な発酵種であるということから、パン等への直接添加はされることはない。

こういう4つの理由が挙げられていて、要するに、用途からでん粉加工以外にはないでしょうということに対して、それはビール製造、あるいはお酒の使用にもしかしたら使われるのではないかな。そのときのアレルギー性という懸念も、もしかしたらあるかもしれないというお話だった。復習でございます。

今、御指摘はあったんですが、今の①～④までの理由もございますし、6アミノ酸の連続配列の相同性での検索もある。もともとの宿主の α -アミラーゼ自体に問題となるようなアレルギー性は知られていないということ。

それから、実際にこれは製剤としては液体品ということで、パンに使われてアレルギー性が一番大きく問題になっているのは〇〇〇由来の粉末ですかね。ですから、そういう意味で使用形態としての、もし仮にあったとする問題も少ないだろう。こういう幾つかの点を全体としてきちっと概要書に書いていただければいいのではないかと思います。

あと、今、手島先生から御指摘のあった80残基以上での相同性検索ということについては、調べていただいて、できれば後日報告という扱いでよろしいですか。

○手島専門委員 結構でございます。

○早川座長 澁谷先生、どうぞ。

○澁谷専門委員 ちょっと気になったんですが、アレルギー性の概要書の方を見ても、少なくともある種の α -アミラーゼがぜんそくのアレルギーになっているということが前提になっていますね。

それから、6アミノ酸でやるとダニ抗原とか引っかかってくるものが出ますね。ただ、出てくるけれども、ほかのアミラーゼにも共通しているという評価になる。

そうすると、手島先生が書かれたように、誘発する可能性は低いというのは、これからするとちょっと書きにくいんじゃないでしょうか。そこはどういうふうに考えたらいいで

しょうか。

○早川座長 手島先生、どうぞ。

○手島専門委員 アミラーゼといたしましては、1つの *Aspergillus oryzae* のアミラーゼがアレルゲンとして知られているんですが、そのアミラーゼとこの *licheniformis* が相同性が低ければいいかと思ひまして、そういう意味では、*Aspergillus oryzae* との比較といったことも表記していただければ、よりわかりやすいような説明になるかと思うんです。

○早川座長 どうぞ。

○宇理須専門委員 はっきり覚えていないのですけれども、私が読んだ文献で、今取り上げられている *Bacillus* と *Aspergillus oryzae* がヨーロッパで問題になっています。

両者を比較した人がおられまして、皮膚テストをやると、やはり *Aspergillus oryzae* 由来のものが強くて、ほかのものは弱い。ただ、陽性率で比べています。何人やって、何人の人が皮膚テストが陽性になったかというデータなんです。その頻度が少ないということから、*Bacillus* 由来のアミラーゼの方が弱いという論文を見たことがあります。

そういう意味で、私はむしろこの論理は、ほかの種々のアミラーゼには類似構造があるので、アレルゲン性はあってもそれと同じぐらいだろうと推測しています。つまり、天然のものと、もしもあっても同じぐらいだろうという論理です。

報告者はアレルゲン性が一緒だと書いていますけれども、一緒かどうかはやはり正確にアレルゲン性をスキントテストや IgE 結合能などで評価しないと何とも言えません。そこで、「アレルゲン性はあっても天然のアミラーゼと同じ程度であると推測される」といった表現の方がいいのではないかと思います。

○早川座長 いろんな角度から考察していただくと。今の宿主由来の α -アミラーゼとの関係、オリジナルとの関係。あとは用途だとか、いろんな理由はそれなりにありますし、使用形態も限定されているということ、残存する可能性も考えにくいということも併せて。総合的に考えると、きちんと考察していただければ、特に現時点で問題とするということではないだろうという結論でよろしゅうございますか。

○澁谷専門委員 はい。

○早川座長 今のところでほかにどなたか、よろしゅうございますか。

それでは、④でございます。アミノ酸変異箇所が自然に発生するかどうかに関する論点のところでは。

これは、たしか小関先生、あるいは澤田先生辺りが御指摘されたかもしれません。御意見をいただければと思います。

○澤田専門委員 違いはよくわかりました。ただ、セルフ、ナチュラル絡みの議論は後でまたやらないといけないと思います。

○小関専門委員 結局この後のところに続いていくわけです。⑤、⑥とまとめて⑦まで行ってしまうと思うんです。

○早川座長 そうですね。⑤から、⑥、⑦ぐらいまでまとめて総合的に議論していただければと思います。

○小関専門委員 最初に出たものは、たしか、ここの書きぶりもそうなんですけど、この後に出てくるもう一つの品目もそうなんですけれども、宿主とは何かという定義から1つ考えていかなければいけない話で、両者ともに最終的な遺伝子を入れるところが遺伝子組換えで、その前までのところ、例えばいろんな欠失をしたところは宿主の中に書かれているんです。

恐らくそれは何かというと、ここで使ったプラスミドによって得られたものはセルフクロニングだからと、御本人たちが認識しているから問題であって、これはやはり途中でループアウトする前のものというのは、遺伝子組換え微生物です。やはり遺伝子組換えということなので、宿主としてはそこを入れる前からではないと議論にならないだろうと思います。要するに、そこをどう統一するかをしておかなければならないんじゃないかと思っています。

たしか、前のときには⑤のプラスミドについて何も書いていなかった。要するに、人為的に欠失させたものというので、それでどうやってやったんだと言ったら、これは間違いなく途中ループアウトで入れているわけですから、途中に出てくる生き物は遺伝子組換え微生物なので、これはセルフかナチュラルかだれが判断するかが非常に大きな問題であって、企業の方々がそういうふうに認識して出して来られているんだけど、それはやはり我々がやるべきことなのではないかと、まず第1点思います。

その次の議論が、この4つだと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○早川座長 澤田先生、いかがですか。

○澤田専門委員 今、おっしゃったように問題は2つあって、最終的なものがセルフかという問題と、途中の過程はもうセルフで問題ないかという話に分けた方がいいのではと。

○小関専門委員 というか、宿主は何かです。

○早川座長 宿主からの問題としてとらえて、途中も最後もどうなのかということですね。

○小関専門委員 そうですね。

○早川座長 いかがですか。順番に、途中のものはどうかとかね。

○小関専門委員　やはり天然に存在しないものということであれば、要するにこの遺伝子実験をやるとなったとしたら、例えばこれと同じことを我々がやろうとしたら、遺伝子組換えですから、やはり大学とか研究所でも、各研究所の安全委員会にかけなければいけないわけです。それでできたものが生物体として天然に存在し得るというのは、また別の話になってくる。

そうすると、やはり安全委員会にかけているようなものであった場合には、まず天然に存在し得ないものができてくるので、大変は大変かもしれないですけども、そこからきちんと見ていく方が論理的ではないかと私は思うんです。

○早川座長　これは、論点が2つあるんでしょうけれども、最後のものは添加物であって、その添加物を評価しましょうということだから、添加物を産生する微生物を最終的にそれをどうとらえるかというのは、まず一番大きな視点です。それと、その歴史をさかのぼっていくともとの微生物がどうかという考え方でよろしいですか。

○小関専門委員　ですから、宿主の定義を1回しっかりしましょうという、それだけの話です。

そうではないと、書きぶりが各会社によってめちゃくちゃになってしまうんです。

○早川座長　最終生産菌がナチュラルというのか、セルフというのかというとき、何と比較してという意味ですか。

○小関専門委員　そういう意味ではなくて、これはナチュラルであろうが、セルフであろうが、その問題とは関係ない。

要するに、例えばいろいろ改変していったものを宿主にして、全く違う生物から取ってきた遺伝子を入れた遺伝子組換え微生物についてはいかがかという話も出てくるわけです。

ですから、宿主とは何かというところを、今までは天然に存在するものからスタートしているんです。そここのところを統一しておかないと、今後、物すごい混乱を起こしてしまうということです。そこを統一できればということです。

○早川座長　仮定の話ですが、例えば一旦ナチュラルあるいはセルフクローニングと認定された組換え体を宿主とした場合は、その宿主は天然並みとみなしていいかどうかということですね。それをこの場で、一応ある合意を得ておく必要があるだろうと思います。

それについてはいかがですか。

○澤田専門委員　今までの審査ですと、その段階までがここに出てきてお伺いを立てられたという状況にあります。そうすると2つ同時に結論を出さないと、もう一回出し直せということになりますので、ここで結論を出した方がいいと思います。

○早川座長 丹生谷先生、どうぞ。

○丹生谷専門委員 微生物を利用した食品添加物の評価基準を、今、手元にある資料で読み直して見ているんです。当時、評価基準を定めたときに、セルフクローニングとかナチュラルオカレンスを考慮して、そういうものはよろしいんだということにしたということは、皆さん記憶にあると思います。

文章としてどう書いてあるかと言いますと、本基準において対象とする遺伝子組換え添加物は、食品衛生法で認められている添加物の範囲内であるものとし、そこまではいいんです。原則として「組換えDNA技術によって最終的に宿主に導入されたDNAが当該微生物と分類学上の同一の種に属する微生物のDNAのみである場合」とあります。

この評価基準には「セルフクローニング」という片仮名の言葉は使わなかったんですけれども、この表現が、最終的に宿主に導入されたDNAがどうのこうのとかになっている。

このときに、この評価基準を作成した「最終的に」という言葉を入れた意図がどうであったかというのは、私はこの基準の策定には関わらなかったのであまり覚えていないんですけれども、文字どおり読みますと、読み方によっては、最終的に入っているもので評価するということであれば、小関委員の主張とは異なるんですけれども、最終的に抜けていればいいんじゃないかという考え方も成り立つと思うんです。ここの読み方がちょっと難しいと思いました。

以上です。

○小関専門委員 最終的に抜けているというのを確認するのは、だれが確認するわけですか。それだけの問題です。

○早川座長 ここが確認する。

○小関専門委員 だとすると、今回のケースのようにもので、宿主の天然に存在するもので、そこから今回、抜いて潰していったもの。最後のものを入れる前段階を宿主という言葉できていくわけです。だれがそれをセルフだと判断するかというと、彼らが判断してきたわけです。ですから、要するに書きぶりとして、宿主に対してこういう変異を入れていって、それで改変していった微生物に最後に本当に自分が入れたいものを入れたという一連の手順ですね。一連の手順自身が終わったところですべてが抜けているということを確認するというのがこの文章の書き方だと思うんです。

○丹生谷専門委員 それはよろしいと思いますし、この申請もその辺の一連の経緯を含めて申請しているのではないのでしょうか。

○小関専門委員 見ていただければわかるんですけれども、宿主としての記載のところに

途中が書いてあるんです。これをよく見てください。そうになっています。宿主となる者のところに、最初に3つの組換えが出ているんです。

○早川座長 何をどういうふうに判断するかということで、まず宿主が最初の野生型のものから出発しました。途中、イベントはいろんなことがあるけれども、しかしそれは最後に至る一連の組換え作業の1つであるという見方はあると思います。

ただ、この申請者は途中のものを宿主としてスタートしてやっているの、それをどう考えますかという問題提起をされているわけです。

いずれにしても、最終的な組換え体は何であって、それが天然との関係においてどうであって、入っている遺伝子が同種のものかどうかというか、そういうところが issue であるんだけど、その考え方の筋として、まずこの申請者に宿主をはっきりさせてほしいということをおっしゃっている。

○小関専門委員 そうではなくて、私たちが宿主というものはどう考えるのかというスタンスを出さないと、例えば次の SP も同じなんです。潰しているんです。潰しておいて全然違う生き物を必ず入れているわけです。ですから、潰したものを彼らは宿主と言っている。はっきり言ってすごくいい練習問題が2つあるんです。ですから、そこをどう我々として考えて、どういうふうにやっていくのかというコンセンサスを得ておかないと混乱するという、それだけの話なんです。

ですから、例えば今まで遺伝子組換えでセルフ、ナチュラルと認定されたものがありますね。それは、ここでもうセルフ、ナチュラルだということを認定したわけで、それを宿主としてスタートするときには、それは天然に存在し得る宿主という定義だったと思うんです。だから、それに対して入れるとなると、宿主はそこからのスタートになると思う。

ただし、これに関しては、その潰していった過程について生産菌を改変していついていまずね。生産菌を改変していく途上で、やはり遺伝子組換えをやっているわけです。その直前のものを宿主と呼んでいるわけですけども、そういう考えでいつたときに、その菌を人為的に改変していつた部分に関しては、セルフと見られるのであれば、我々は感知しないという考え方であれば、この書き方でもいい。

それはおかしい、天然に存在しているものに対して、遺伝子を人為的に改変しているのであれば、やはりそこは食品安全委員会の専門調査会としては見ていくべきだ。そういうのであれば、その改変自身からが遺伝子組換えということになると思うんです。

ですから、どちらのスタンスで行くのかははっきりしないと混乱するのではないですかということです。

○早川座長 丹生谷先生、どうぞ。

○丹生谷専門委員 私は、今おっしゃったスタンスに関しては全く問題なく、この委員会に対して、あるいは厚生労働省に対してこれをセルフクロニングまたは、ナチュラルオカレンスということとして申請したいがいかかというのは、提出するべきである。申請者側が勝手にこれはそうだと判断して、そこを省略することはないとずっと理解しております。

私、この申請書を読み落としていたかもしれませんが、そういうところを省略しているんでしたら、それはいけないことであって、まずは前提として、こういうことをやったとか、この部分についてはセルフクロニングとしてその実態を書いていただく。まず第一段階としてセルフクロニングをこの食品安全委員会で認めた上で、その次に最終的なものの評価をすればいいと思います。

ですから、そのところは小関先生の2つのうちのどちらかかというよりは、むしろそれはセルフクロニング自体もここで判断するということによろしいんじゃないでしょうか。

○早川座長 最終的な組換え体をセルフクロニングと判断する判断しないという話と、宿主をどこからスタートポイントにするかという話と、もしかして途中の段階をスタートポイントにするという話であれば、野生型から宿主とされている組換え体に至る過程について、その組換えの有様も含めて、セルフかナチュラルかということ、その途中の段階を宿主とするのであれば、はっきりさせなければいけない。

おっしゃっているのはそういうことですね。

○小関専門委員 そうです。

○早川座長 そのいずれの書きぶりにも、必ずしもここは沿っていないということですね。まずは、途中の段階を宿主と称して、そこからスタートして最終に至っている。

そうすると、その途中の段階が果たしてセルフかナチュラルかということに関する評価は、この安全委員会ではしていないということが、もしそうであれば問題である。

○小関専門委員 問題であるというよりも、そこをはっきり我々が提示していないんで、混乱しているんだと思うんです。

これは、例えば SP990 だと、26 ページを見るとわかるんです。宿主と書いてあるんですけども、実はそのところで基のオリジナルの非組換えのものを入れる前に改変しているんです。書いてある場所が違うんですけども、全く同じなんです。

改変したものについて、だあって書いてあるだけで、こちらの FRED の最初のとおりと同じ

で、何をどういうプラスミドに入れて潰していったかということは一切書いていないんです。

したがって、そこのところをはっきりとこちらが、これはこういう宿主として天然に存在する菌を遺伝子組換え技術を使って生産菌として改変していくわけです。生産菌として遺伝子組換え技術を使って改変を行ったものが、ワンステップではなくて何ステップかあっていろいろ潰していきます。それで最終的に生き物としてできてきます。それが生産菌を生む一番最初の非組換えのものが宿主ではなくて、そこから生産菌を遺伝子組換えを使って変えていくという第一段階からが、組換えをここで評価すべき問題であると定義すれば、宿主というものは遺伝子組換えをする前のものであって、その他導入する遺伝子のところで宿主菌の改変をし、最終的な遺伝子の導入ということで書く形で収まると思うんです。

そこが明記されていないんで、多分書かれる企業の方も困ったんだと思うんです。リパーゼの場合には、もともとの宿主菌を潰していったんです。それでほかのものを入れたということをしている。ですから、宿主菌の改変ということで途中までのステップは両方とも同じなんです。ですから、そこのところが混乱してしまったんだと思います。

○早川座長 幾つかのパターンを想定しておかないといけないんじゃないかと思うんです。

例えばメーカーが、途中の過程はどうあれ、いずれにしても野生型というものを宿主と称して、そこからスタートして、その途中については全部ディテールを述べて、最終の組換え体に至る。

その場合には、問題は非常に明快で、最初のワイルドが宿主で、我々は途中の組換えがそのとおり行われているということは見るにしても、最終的に得られた組換え体の有様がどうであって、それがワイルドのものから見たときに、ナチュラルオカレンスと言えるのか、セルフクロニングと言えるのかという判断をすればよろしい。途中がどんな経緯をしていようが、これが第一のパターンですね。

ですから、今回のケースも、例えばメーカーが宿主を実はワイルドから始めますと言ってくれば、ワイルドとの対比関係において最後のものを評価する。その場合、これは途中の組換え体から出発していますから、それに至ることに关しては、我々にわかるようにつまびらかにしてくださいというリクエストになりますね。

次のパターンは、ワイルドを宿主としないで、組換え体を宿主にする。しかし、その組換え体は、既にナチュラルあるいはセルフとして評価されているものである。その場合も、これは多分問題なく、そこをスタートポイントにしてやれる。

○小関専門委員 今回のケースの場合には、セルフ、ナチュラルとかにプラスアルファで、遺伝子組換えだけれども、安全性が評価されたもの、これは植物でも同じで、植物で既に宿主として遺伝子組換えのものに更に遺伝子組換えをしたというケースがありますのでね。

○早川座長 そういう意味です。

○小関専門委員 ですから、安全性の評価が済んだ微生物を宿主とする。

○早川座長 そうです。ガイドライン的に言えば、常に宿主というのは、一応それについての安全性が評価されているということが1つの条件。

もう一つは、既存の添加物であるということが次の条件ですので、当然、途中の段階のものは、組換え体でナチュラルあるいはセルフと言われているけれども、安全性が生産菌としては評価されているものというパターンでよろしいですね。そのときは、本当のワイルドはもうよろしいということですね。整理してみると、その2つのパターンですかね。

○小関専門委員 そうです。

○早川座長 今回のケースは、そういう意味での整理が十分なされていないということですね。

あとはメーカーの選択肢ですけれども、今のところは、途中のものはどう考えてみても、組換え体の生産菌としての安全性の評価は出されていないものを宿主と称しているわけですね。ですから、そこに至るのには、もう一度、我々はそこを評価しなければならないので大変です。

そこで、ロジックをワイルドから最終組換え体生産菌に至るというロジックにしてもらって、その評価要件にきちんと応えられるような、プレゼンテーションにしてください。ここの調査会のコメントとしては、こういうことでよろしいですか。

○小関専門委員 はい。

○早川座長 五十君先生、どうぞ。

○五十君専門委員 以前、セルフ、ナチュラルの議論に関連して、コーデックスの微生物ガイドラインで「中間体」という言葉が出てきたんです。それで言うと、一番最初の野生株から、何らかの形で遺伝子操作した途中の中間体をつくり、その後最終的な微生物ができて上がる。そのような場合は、最終的な微生物に対してどういう配列かという評価を入れるということで整理される。今の話は、基本的には中間体で評価が入ってこなければ野生株まで戻って同等性を見ていくということになり、筋が通るのではないかと思います。

○早川座長 丹生谷先生、どうぞ。

○丹生谷専門委員 そのような座長の整理の仕方は、私は別に反対ではありません。いい

と思うんです。

これは、2年以上前の平成16年5月に第13回の調査会でセルフクローニング株に該当する可能性の指摘を受けたというところで経緯が始まっているんです。その当時、私どもも忘れておりまして申し訳ないんですけども、今のような認識が我々の中になかったのか、その辺、なぜこんなことになってしまったのか。つまり、申請者側としては、なぜ今ごろまたその整理のし直しをされなくてはいけないかと思われたとしても当然かという気はいたしますが、いかがなんでしょうか。

○早川座長 これは、多分当時はデータが全体的に極めて不足していたんではないですかね。だから、きちんとした指摘をしようにも、そこまでのもともとの書類整備がなされていないなかった。

今の段階でここまで資料が出てきて、ナチュラルかセルフかの比較の議論を始めたときに、では宿主は何なのという話が初めて問題点として浮かび上がってきた。こういうことです。

○小関専門委員 そうです。

○早川座長 こういう認識ではないかと思うんです。

○小関専門委員 たしか、当初は23ページ以降のところで、全然プラスミドにも何も書いていなかったんです。それで宿主はセルフナチュラルでできたもので安全だというような非常に簡単な書き方で来ていたので、それでえっということではなかったかと思います。

それで、実際出してもらおうと、結局、これは途中、入れてループアウトさせてということですから、ダイレクトにやっているわけではないということをはっきりしたというのが現在ではないかと思います。

○澁谷専門委員 よく覚えていませんけれども、最初の申請のときはセルフとかナチュラルとかということではなくて出してきたものではありませんでしたか。これはむしろ、セルフとかナチュラルに位置づけられればはるかに審査は簡単だというのは、この案件ではありませんでしたか。何かそういうものがあったような気がします。

最初から、あそこで出てきましたか。

○澤田専門委員 セルフナチュラルの表現があったので、こちらでも行けるのかどうか、可能性をコメントしていたんです。

○早川座長 事務局、何か資料的に経緯について御説明いただけますか。

○浦野係長 前の専門調査会の際の概要書を後ろに何部か御用意させていただいているんですが、その際には「第2 宿主に関する事項」、今回のところと同じですが、今回の

場合は宿主を最後に pAmy を入れた BML612 を宿主としているんですけども、このときは BRA7、今回の申請書で言いますと 7 ページの図を見ていただけると御理解いただけるかと思えます。

今回の場合は、この「ステップ 4」にある BML612 というものが、結局、この 23 ページにおける宿主ということになっているんですけども、前回の専門調査会で出されている概要書では、宿主に関する事項といたしましては、今回の申請書の「ステップ 1」の BRA7 というものを一応宿主ということで申請が出されております。

○小関専門委員 そうすると、きっと悩んだ末にこうなってしまったんですね。

SP990 も、読んでみるとわかるんですけども、途中、菌の、言ってみれば生産機能のバックグラウンドの部分の遺伝子を破壊することに関しては後の方に文章的に書いてあるんですけども、それで何も書いていない、はっきりしていませんから、こちらの FRED の場合も、最初に BRA7 ということで行ったんですけども、今回、出すときに、どこにどれを宿主としていいのか。

逆に行ったときに、生産菌をこういうふうに変更していくところがありますね。そこをどう書くべきなのか。そういうひな形と言っては変ですけども、そういう先例がない形だったので、それで両者ともに前回はあいまいで、今回は書いたんですけども、悩んで宿主のところに入れられてしまったのではないのでしょうか。

○早川座長 これは、本来の筋に立ち返って、先ほど整理しましたけれども、組換え体を宿主としてもいいけれども、その宿主とされた組換え体というのは、既に安全性が評価された組換え体であれば、組換え体でも宿主としてもよろしいということだと思います。

○澤田専門委員 コーデックスの種子植物ガイドラインでは、組換え体は当面比較対象にしないという了解がありますので、セルフナチュラルに限ってのみ OK ということにしていただきたいと思います。

○早川座長 勿論、そういう意味で、中間の組換え体がセルフナチュラルと野生型との比較において認定された場合には、それを宿主としてもよろしい。しかも、それは、先ほど小関先生がおっしゃったように、そこから既存の何かをつくった、安全性評価がなされたということの前提が要るんだろうと思いますが、そういう場合はよろしい。

ただ、今回のケースは、少なくともそういう中間体ではないので、この BML612 というものを、今一応、宿主にしているんです。それをベースに議論をしているので、これは BRA7 をベースに考えてくださいということによろしいですか。

何か追加的に御意見はございますか。よろしいですか。

○渡邊専門委員 前回のをちょっと見ていましたけれども、やはりロジックの組み方が違って、宿主の遺伝子破壊に関してはベクターの方で記述があつてということで、かなり悩んだ末の今回の提出ということで、今の議論で立ち返った見方の整理でいいと思いますので、改めて我々が認識すればいいと思います。

○早川座長 これに関しては、いずれにしても BRA7 を宿主として位置づけて、そこからロジックを組み立てて説明をしていただくということで、なおかつセルフナチュラルと最終的な組換え体が主張できるのであれば、していただく。そうでなければ、この概要に沿ってといいますか、BRA7 を宿主として、いつものように各論に入って淡々と評価をしていくという扱いでよろしいですか。

事務局、そういう扱いでよろしいですか。

○吉富課長補佐 指摘事項として、現在、宿主が BML612 になっているが、端的に BRA7 を宿主として資料を書き直していただくということですね。

○早川座長 多分、先生方がこの資料をずっとつぶさに読めば、いろんなことがしんしゃくできて、ある種の結論も出るのかもしれませんが、一応、申請資料ということの関係で言えば、やはりそこはメーカーの方で整理して出してきていただいて、それを基に評価するという形を取りたいとは思いますが、いかがでしょうか。

小関先生、そんな感じでよろしゅうございますか。

○小関専門委員 はい。

○早川座長 澤田先生、よろしゅうございますか。

○澤田専門委員 今のでよろしいと思いますけれども、ただ、最終的にセルフナチュラルかどうかという判断は、現段階でできるわけです。事情は変わらないわけで、それは決めて、それも込みで直していただいた方がいいような気がします。

○早川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 ホストのところに説明されている遺伝子組換え操作に関しても、ある程度データがあるので、このデータで十分なのか不十分なのかというのも今回の指摘に加えておいた方がいいと思います。ですから、この部分も私はコメントをした方がいいと思っています。個人的にはデータが足りないかなと思っています。

○早川座長 それでは、また今度、2 度も 3 度も書類を出してきて、これではまたデータが不足だということもお互いにあまり効率がいいとは申せませんので、今、お気づきのところで、全体として御覧になっていただいた中で、ここら辺はもう少し、言わば整備・充実を図ってほしいというところがございますたら、この際、御指摘をいただければと思いま

す。

一応、今回は回答に対する見方ということで御検討いただいているので、今のような観点で全体を見渡して、極めて詳細に検討していただいたかどうかはわかりませんが、後に付いている概要書の中でお気づきになった、言わば必要な事項のところですが、山崎先生いかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 ホストのところの資料を読んで、いろんな操作をしていて、操作法の説明があるんですが、これが本当にきちんとできているのかどうかという、その証拠になるデータがないんです。ですから、ポイントのところは実際の裏づけデータを付けていただいた方がいいと思っています。全部を付ける必要はないと思いますが、ポイントのところだけは必要ではないかと思います。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。

五十君先生、どうぞ。

○五十君専門委員 今の7ページのBRA7を宿主とするということにしますと、多分、これがベースになると思いますので、ここで表現型として書いてあるものがきいてくると思います。

それでおして見ますと、○○○になっていまして、最後の組換え体を見ますと、違う遺伝子が出てきたり、○○○と変わっていたりするわけです。ですから、ベースになるものと、この間のところのずれがないように統一していただくというのは重要であると思います。

○早川座長 これは、○○○辺りから変わってきているわけですね。もう少し前でしょうか。これはいろいろな変わり方をしているんですね。

どうぞ。

○小関専門委員 結局、彼らは51ページのサザンブロット法のところで、ステップ1～3の部分がうまくいっているということを、このデータを使って述べているんです。すなわち、ループアウトされているということは、言っているのは確かなんですけども、それだけでは不足だというのが五十君先生のお考えでよろしいのでしょうか。

○五十君専門委員 1つは、先ほど出てきました証明を付けていただくということです。余分な配列、途中プラスミドなどを使っていますから、それらが残っていない証明を付けていただきたいということです。

表現型については、それを除いているなら除いたということで、それは構わないという

意味です。

○早川座長 ほかにいかがですか。

それでは、全体的な見直しについては、今、急に言っても全部カバーし切れない部分はあるかもしれませんが、誠に申し訳ありませんが、先生方にもうちょっと念入りに読んでいただいて、ここは欠けているということを事務局にお寄せいただいて、先ほどの BRA7 を宿主とするということから始まって、BML730 に至る、この間のそういうロジックで安全性評価を、あるいはセルフナチュラルの評価をするというロジックで考えたときに必要なデータについてお気づきの点を事務局にお寄せいただいて、事務局の方でそれを整理していただいて、一度、先生方にお返ししていただいて、確定して、それを指摘事項とするというやり方でいかがでしょうか。

そういうことでよろしいですか。今、御発言いただければ、それはそれとしてよろしいのですが、いかがでしょうか。

澤田先生、大体そんな方向でいいですか。

○澤田専門委員 セルフについてはどうしますか。今日、セルフナチュラルの認定ができるかどうかということです。

○早川座長 つまり、それだけのデータはあるかということですね。

もし、今の段階でも、そのところはおおむね言えるのではないかということであれば、その意見をいただいてもよろしいと思います。塩基を 10 個改変していますけれども、5 つはアミノ酸は同じで、生産効率とかそういうことを考慮した単なる塩基を変えたものだと思います。

ミューテーションは 5 つですか。4 つですか。

○手島専門委員 4 つです。

○早川座長 しかし、それがほかのものにも出現している多様性のあるところの中の一部である。結論を言えば、そういう説明ぶりをしていると思います。

まず、澤田先生から御見解があればお願いいたします。

○澤田専門委員 これは、昔から議論をずっと続けてきたところで、ヌクレオチドが何個変わったらセルフにするか、セルフとして認めないかという判断は非常に線引きが難しく、議論がずっと続いてきたわけなんです。

だから、どこかでクリアーにしないとしようがないかなと割り切るしかないような気がしています。最近のカルタヘナ法の解釈は大分厳しくなっている方向にありますので、あまりに人工的なものは、一応、ナチュラルに容認しない方がいいのではないかと、最近、

個人的にそう思っています。

○早川座長 それは、一般論としてはそうなわけですが、このケースはどうかという、それを議論してはというのが先生の御提言ですので、それに対する御意見をうかがいたいということです。

○澤田専門委員 確率論的には、非常に天然に起こりにくい確率なので、ちょっと難があるかなというのが個人的な意見です。

○早川座長 ほかの先生方、いかがですか。

これは、ほかの国では通っているという、相当の国がセルフという中で処理をしているということです。

どうぞ。

○五十君専門委員 恐らく、幾つ以上のミューテーションが入ったから組換えという論法だと難しいと思います。安全性の審査という面で見ますと、例えば先ほどアレルギーの評価をしたように、変化した部分についてもとの野生株と比較して、例えばミューテーションが幾つ入っているんだけれども、アレルギー性の面ではもとのものとほとんど同等のレベルなんだというのを組み合わせていけば、かなり変わったものについても、これだったら天然に起こったものとそれほど変わらないだろうという議論はできると思います。

ただ、今回の場合少し気にかかるのは、耐熱性が上がっているということがどれぐらい安全性評価に影響を与えるかという判断がまだ私も見えていなくて、その部分がそんなに本質的な変化ではないんだというところと言えれば、この場合は、私はセルフナチュラルのカテゴリーで処理してかまわないと思います。勿論、プラスミドの部分的な配列が残っているとかそういうことになりますと無理だとは思いますが、それらがうまく取り除かれていれば、そのような結論の方針を出してもいいのではないかと思います。

○早川座長 この幾つ変わったかというのは、例えばバチルス属の中でどれぐらい天然にも多様にバリエーションするようにするのかという、菌種といいますか、私は詳しいことはわかりませんが、そのものが持っている何か変化の仕方もカウントしてもいいんだろうと思います。

だから、ここに出されているように、それぞれ、比較に出ているのが4つでしたか、それなりにバリエートしていますけれども、これは天然に存在しているものであるということで、一律に何個というよりは、確かにいろんな要素を加味して考えた方がいいだろうと思います。そうすると、議論は複雑にはなりますけれども、そこが総合的判断ということで考えなければいけないところですし、もともと、このガイドラインも、1つは明らかに

セルフナチュラルと言えれば、それはそれで結構ですと。言えなくても、少し安全性評価に入って、そこがある程度満たされれば、言わば総合的な判断で安全と評価してもいいという、フレキシビリティがある宿主と生産菌でどういう遺伝子レベルでの変化があったかということと、実際にできた添加物の安全性とを総合的に見て評価してもいいというふうに私は解釈しています。

今、五十君先生がおっしゃったようなアレルギー性については、一応は今の段階では否定されていると、改変されたことによって生じた新しい添加物に関する安全性上の最大の懸念事項が、専門的な立場で問題ないと評価されれば、組換え体の評価と合わせ技でいいですか、安全という評価を下してもいいということですね。

○五十君専門委員 はい。

○早川座長 小関先生、何かコメントはございますか。

○小関専門委員 別に、このセルフナチュラルということではなくて、やはり先生が、また五十君先生がおっしゃられたように、全体で見たときにちゃんと調べていますし、安全性試験も経口投与もやっていますので、ですから、そういう意味で言ったときに、セルフナチュラルの問題とかそういうものと全く関係なしに、これは食品添加物として安全性上問題がないという評価の方が一番妥当な解釈ではないかと思います。

○早川座長 順次、ひととおり聞いてまいりたいと思います。五十君先生はもうよろしいですか。

○五十君専門委員 はい。

○早川座長 池上先生、いかがでしょうか。

○池上専門委員 私は、今のところはこういうふうに判断していいかわかりません。

○早川座長 今井田先生、いかがでしょうか。

○今井田専門委員 私も同様です。どう判断していいかわかりません。

以上です。

○早川座長 安全性試験も、すべてをやっているわけではありませんが、59 ページでしたか、多少はやってはいます。だから、すべてセルフナチュラルで終わらせようという雰囲気ではなくて、一応、そのものについての評価もしているようではございます。

宇理須先生、いかがでしょうか。

○宇理須専門委員 セルフだとか、ナチュラルという議論は、なかなかこの専門調査会でも答えが出ません。恐らく文科省のセルフ・ナチュラルの定義と、食品の安全性という観点でのセルフ・ナチュラルと違うのではないかと思います。

そのため、結論が出ないと評価できないとしますと、みんな先送りになってしまいます。そういった議論を今後もするべきだとは思いますが、今回のものに関してはそういった議論なしでも安全性がもしも評価ができるなら、そういった方法もあるのではないかと었습니다。

○早川座長 小関先生はよろしいですか。

○小関専門委員 はい。

○早川座長 それでは、澁谷先生いかがでしょうか。

○澁谷専門委員 やはりナチュラルとかセルフというのは、確かに結構難しいところがありまして、1点ずつの変異が自然界にあるといっても、それが集積されたものが本当に起こり得るかといったら、また別の問題が出てきてしまうところがありますし、これで言いますと、バックグラウンドも相当、相同組換えとはいいいながら、胞子でいいんだとか、いろいろやっていますね。

だから、これだけ積み重なっているものをセルフナチュラルというところでやっていくといえますと、問題が複雑なので、やはり最初からそれでいくという感じで申請が出ていたとも思えませんので、正攻法といえますか、通常のルートの上での申請にしてもらった方がすっきりするのではないかという気がします。

以上です。

○早川座長 手島先生、お願いします。

○手島専門委員 私も、セルフナチュラルということでの議論はなかなか難しい問題があると思いますので、安全性の上で評価するというふうなことでよろしいかと存じます。

○早川座長 丹生谷先生、いかがですか。

○丹生谷専門委員 セルフクローニングというのは、あくまでも人工的なものを含めてセルフクローニングですから、結果的に評価書に書いてあったとおり、結果的に異種由来のものが抜けていればそれでよしとしますので、私はよろしいかと思ひます。

それで、この4アミノ酸ですけれども、全体が〇〇〇のうちの4アミノ酸が違ふということ、99%が同じ。セルフというのは異種でないという意味ですから、異種の微生物がいて、仮に99%のものが同じかといひますと、それも逆に考えにくいのではないかと思ひますので、この例に関しては少なくともセルフクローニングでよろしいかと思ひます。

○早川座長 山川先生、いかがでしょうか。

○山川専門委員 私、随分悩んだんですが、今、丹生谷先生がおっしゃったように、セルフクローニングとしてはいいと思ひますけれども、ナチュラルオカレンスかといひますと、

やはり違うという気がします。

ですから、そういう意味で言いますと、実際にあり得るかと考えたときに、ナチュラルオカレンスやセルフクローニングの概念もだんだん変わってくると思いますが、現在の段階でのセルフクローニングというのはこういうものだ、ナチュラルオカレンスというのはこういうものだという理解の下では、セルフクローニングだから構わないと思います。

ただ、セルフクローニングがいつまで経ってもこれでいいかと言いますと、やはり世の中の流れとともに変わるので、そういうときは困って、そういうものをすっきりさせるには、さっきおっしゃったように、普通の組換えと同じような安全性確認をしていけばすっきりするとは思いますが。

ただ、今の段階でのセルフクローニングはこういうものだという理解の下にやっていくんだったら、これは通ってしまうという感じです。

○早川座長 山崎先生、いかがですか。

○山崎専門委員 私は、これはセルフナチュラルのカテゴリーで判断するのは、どちらかと言いますと反対なんです。どうしてかと言いますと、何らかの改変をされた酵素である場合に、その酵素が天然型の酵素と比較して酵素特性がかなり変わってきた場合は、これは新たな酵素タンパクとして通常の安全性評価をした方がいいと思っています。ですから、そうした場合は、アミノ酸が何個変わった、あるいは塩基が何個変わったという、その数で組換え体として評価するか否かの区分をするという考えをとらない方がいいと思っています。

ただし、その酵素の発現自体をつぶしてしまって全く発現しないという場合は、セルフクローニングという概念で考えていい場合が十分にあると思います。

○早川座長 渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 まず、安全か否かに関しては、ナチュラルオカレンスであるか否かは別として、やはり正攻法で判断すべき案件だと思います。

それで、ナチュラルオカレンスかどうかという点に関しても、何個でという基準はやはり難しいと思いますので、今回の場合は、先送りになるのかもしれませんが、また別の機会にそういう議論をという感じを持っています。

とにかく、この案件に関しては、小関先生もおっしゃいましたが、最後の動物実験などがありますので、そちらでOKということではないかと私は思います。

○早川座長 いろいろな説があるわけでありまして、そうしますと、やるべきことは、この酵素についての安全性評価ということで、もともとセルフナチュラルというのは天然に

存在するであろうから、この生産物というのは安全であろうという仮定に基づいてやっているということですから、正攻法で言えば、勿論、組換え添加物そのものの安全性評価をして悪いことはない。しかも、これはデータがかなりそろって出ておりますので、セルフ的なものであるということを経験の片隅に置きながら、しかし、この資料概要に書かれたデータをベースに、このものについては安全性評価をするという方向でいきたいと思います。セルフの方でいくというのは、今、伺ったところ、一致しておりませんので、やはりそういう場合には安全性ということを経験に評価した方がいいのではないかと思います。

そういう観点で見た場合に、今、出ているデータで、更にもう少し知りたいという追加データがございましたら、先ほど申し上げましたように、事務局の方にお寄せいただければという扱いで、この件に関してはよろしいですか。事務局も大変でしょうけれども、申し訳ありませんが、集約していただいて、各先生方にお渡ししていただいて、そこで整理された資料、特に宿主に関しては先ほどのようなことですので、野生型をスタートラインにしたロジックとして、一応、書類の整備はしていただくということです。

これに関して、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

先生、どうぞ。

○五十君専門委員 ちょっと確認したいのですが、今の安全性を審査するということは、これを組換え体として評価するという意味でしょうか。

○早川座長 これはグレーゾーンで、常にすばっとセルフナチュラルと割り切れないケースなんです。非常にそれらしいんですけども、その場合には、先ほども申しましたけれども、少し安全性評価の方に入って、それはそれとして見てみるというのもありだと思いますので、一応、グレーゾーンではありますけれども、組換え体として評価することです。

もし、組換え体として評価することになれば、ロジックとして組換え体ではないという、つまりセルフであるということにしないといけませんので、そういう問われ方をしますと、組換え体として評価することになるということです。

○五十君専門委員 そうすると、組換え体として評価すると、安全性という面では問題ありという結論が出るかと思いますが、結果としてはかなり違うような気がします。

○早川座長 そこは程度の問題であって、例えば宿主以降を評価していくわけですけども、組換え体とみなさないのであれば、例えばセルフというふうな結論を下されば、評価する必要はないわけです。ただ、先生方の御意見を伺っていますと、そこまでは言い切れないのではないかと思います。むしろ、少し添加物の安全性の方に立ち入って評価した方が、

この場としてはよろしいのではないかという御意見ですので、そういう方向で処理をしようということだと私は理解しています。

線引きとしてきれいに分けられないけれども、なぜ評価しているんですかと言われると、それは組換え体由来添加物だからと言うしかありません。その組換え体という組換え体の字は、非常に細い字かもしれませんが、黒々とした組換え体という意味ではないかもしれませんが、多少、グレーな感じです。

どうぞ。

○澁谷専門委員 こういうふうに考えられませんか。澤田先生も言われたように、グレーゾーンといいますか、結論を出しにくい、幾つまでならいいかというのが、つまり、国際的に見ても、今、ちょっと流動的といいますか、判断に難しいところがあるような状況なので、これが組換え体であるか、ないかをはっきりどちらかに決めるというよりも、組換え体という前提で評価しても問題がないというようなやり方ですか、そういう境界が、判断が難しい状況の中で暫定的に組換え体だったとして評価して問題がなければ、これは全く問題ないわけです。

だから、そういう考え方ではまずいんですか。やはり、そうでなければどちらかに白黒を付けざるを得ません。

○早川座長 セルフかナチュラルかというのは、一種の技術論であって、ここの本当のテーマは添加物の安全性の評価であるので、生産菌について安全性上すばっと割り切れない状況があれば、そこはどの程度踏み込んでやるかは別にして、安全性上評価できますというところまで一応検討しましょうということで御理解いただければと思います。

○五十君専門委員 わかりました。

○早川座長 どうも、いろんな御議論をいただきましてありがとうございます。それでは、次の議題に移らせていただきたいと思います。

次は、ノボザイムジャパンから申請のありました SP990（リパーゼ）の安全性に関する審査ということでございます。

本日、初めての審査ということでございますので、安全性を評価する上で申請者から提出されました審査資料の確認、それから、安全性を審査する上で追加、あるいは要求すべき事項を中心に御審議をいただきたいと思います。

それでは、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○吉富課長補佐 それでは、ノボザイムジャパン株式会社から提出されております SP990 安全性審査資料をお手元に御用意いただけますでしょうか。このピンクのファイルのもの

です。

まず、5 ページに、この SP990 がどういうものであるかが簡単に書かれておりまして、まずリパーゼであるということと、加工助剤として製パンと油脂の加工に用いられるということでもあります。

特徴といたしまして、グリセリドと脂肪酸間の加水分解のみならず、リン脂質を加水分解するという特徴も有するリパーゼであるということです。

次に、6 ページから説明させていただきます。まず第 1 といたしまして、比較対象として用いる添加物について書かれております。

(1) の「②製造方法」を参照していただければと思いますが、まず比較対象といたしましては、NOVOZYM677 というものを使用しておりまして、これは平成 15 年 6 月 30 日に認可されたものであり、*Aspergillus oryzae* を生産菌といたしまして、*Thermomyces lanuginosus* のリパーゼ遺伝子を導入したものであるということです。

この NOVOZYM677 の用途及び使用形態等につきまして、7 ページの③に書かれておりますが「パン生地の安定化また、油脂のエステル交換に使用される」ということで、その摂取量については試算をしておりますが、詳細なデータがなかったので、パン及び油脂に使われる際に推奨される最大量を用いて試算がされております。

次に、9 ページを御覧ください。こちらの方に宿主及び導入 DNA の説明が、この SP990 に関しまして記載されております。

まず、SP990 の宿主は *Aspergillus oryzae* であるということで、DNA 供与体といたしましては、*Fusarium oxysporum* のリパーゼ遺伝子でございます。

導入方法は、プロトプラスト法ということです。

「(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」ですが、*Aspergillus oryzae* については製造工程に用いられてきた長い歴史があるということで、安全に使用されているものということです。

また、バイオセーフティーレベルで、N I H では Risk Group 1、国立感染症研究所の「病原体等安全管理規程」でも「レベル 2」または「レベル 3」には該当していないということです。

「(4) 宿主の構成成分等に関する資料」ですが、今回の宿主に関しては有害生理活性物質を生産する報告はないということです。

「(5) 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料」ということで、製品名と有効成分に関しては記載されているとおりでございます。

反応特異性といったしまして、トリグリセリドのエステル結合をグリセリンと脂肪酸に加水分解する等の性質がございますことから、油脂加工等におきまして、先ほど申し上げたような形で触媒する目的で使用されております。

11 ページに、この SP990 での製造工程が図で示されております。

12 ページを御覧ください。「(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宿主等の相違点」ですが、まず、比較対象となるものとしての NOV0ZYM677 のリパーゼの由来は、先ほど申し上げました *Thermomyces lanuginosus* でありまして、SP990 の方は *Fusarium oxysporum* で、由来が異なるということです。また、SP990 はトリグリセリドだけではなくリン脂質にも反応する特異性を持つという点が異なるというところです。

13 ページの方に「第2 宿主に関する事項」が書かれておりまして、まず「(2) 病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項」といたしましては、先ほどもありましたが、まず宿主である *Aspergillus oryzae* は古くから製造等に使われてきたものであるということや、J E C F A の評価結果と F D A の評価結果等が記載されております。

また、*Aspergillus oryzae* は病原体ではない安全な微生物で、寄生性はないとみなされておるということです。また、腸管等への害を及ぼすような報告もないということです。

14 ページで「(4) 病原性の外来因子(ウイルス等)に汚染されていないことに関する事項」ですが、こちらにつきましても長期にわたって安全に使用してきたものであるということで、この使用経歴が安全なもので、危害を及ぼす外来因子を持たないことを証明しているということでございます。

「(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」ですが、*Aspergillus oryzae* は *Aspergillus flavus* と同じグループに属するが、ヒトにより何千年もの間の食品の発酵に適した菌の選択、発酵を繰り返すことによって形態学的に変化して、アフラトキシンは産生しないものとして確立されているということでございます。

次に、15 ページで「第3 ベクターに関する事項」です。

まず「(1) 名称及び由来に関する事項」で、ベクターの由来は *E. coli* K-12 で、名称は pUC19 ということです。

(2) の①に、DNA の塩基数や塩基配列について示されております。

また、制限酵素の切断地図は、後ろに添付されております参考文献 5 に示されております。

「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、pUC19 の機能、構造及

び性質が明らかであるということと、*E. coli* K-12 は N I H ガイドライン等で Risk Group 1 ということで、有害塩基配列を含むという報告はこれまでにないということです。

16 ページの「④薬剤耐性に関する事項」といたしまして、pUC19 の中には、アンピシリン耐性を与える β -ラクタマーゼ遺伝子が入っていますが、生産菌には、その前の段階で取り除かれて、生産菌には導入されておられません。

「⑤伝達性」については、そこに書かれておりますとおり、pUC19 はイギリス衛生安全委員会ガイドラインでは非可動性のベクターで、伝達性のリスクは全く持っていないということでございます。

「⑥宿主依存性に関する事項」で、*E. Coli* 内での機能が知られておりまして、それ以外の菌で機能することは知られていないということです。

17 ページの「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」でございます。

まず「(1) 挿入 DNA の供与体に関する事項」として、名称等でございますが、まず、この供与体については *Fusarium oxysporum* で、土壌から分離されたものであるということです。

「②安全性に関する事項」としては、*Fusarium* は一般的にヒトに対して病原性を持つとみなされていないということで、この *Fusarium* は多くは植物寄生菌であるということと、ヒトの皮膚に付着または体内に入った場合でも、それ以上生育することはできないと記載されております。

「(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」ですが、そちらに記載されているとおりの方法でつくられまして、生成されております。

「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」で、構築いたしましたベクター pMStr20 については、18 ページにその図と「表 1 宿主に挿入した発現カセットの構成」、19 ページに「図 2 宿主に挿入した発現カセットの塩基配列」が 19 ページの下から 22 ページまで記載されております。

22 ページで「③挿入遺伝子の機能に関する事項」といたしましては、リン脂質を加水分解するリパーゼを産生させるものということでございます。

「(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」ということで、プロモーター、ターミネーター、選択マーカー遺伝子とそのほかのものに

ついて記載されておりました、プロモーター等の由来と配列等が書かれております。表 1 と参考文献の方を参照していただければと思います。

23 ページにあります、ターミネーターとプロモーターは、発現制御に関わる新たな塩基配列は組み込んでいないということです。

23 ページの「(4) ベクターへの挿入 DNA の組込方法に関する事項」ですが、①から⑦までの構築過程がそちらに記載されているとおりに行われております。

その次に、発現ベクターの構成について、詳細が表 2 に書かれております。

24 ページの「(5) 構築された発現ベクターに関する事項」といたしまして、挿入 DNA の塩基数、塩基配列等については明らかにされているということでございます。

25 ページの「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、この発現カセットには *Fusarium oxysporum* リパーゼのオープンリーディングフレームと、amds の ORF しか存在しないので、SP990 の生産菌には目的以外のタンパク質を発現しないということです。

「④挿入遺伝子の純化に関する事項」で、ベクターの構築に用いた DNA 断片についてはすべて精製されており、配列は明らかということであります。それで、目的遺伝子以外に、機能や由来が不明な遺伝子の混入はないということです。

「(7) 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項」ですが、記載されておりますとおり、形質転換に用いた発現カセットには抗生物質耐性遺伝子は含まれておらず、宿主には導入されていないということで、それを確認するために pUC19 プラスミドをプローブとして用いて、サザンブロット解析を行って確認しております。

サザンブロットの解析結果については、添付資料 4 を御覧いただければと思います。

サザンブロットの方法と、結果と、解析の図が付いております。

次に 26 ページです。「第 5 組換え体に関する事項」「(1) 宿主との差異に関する事項」ですが、SP990 の生産菌はリパーゼの生産性を獲得したということで、リパーゼ生産性を向上する目的で、リパーゼ遺伝子を導入する前に、A1560 株からこちらに記載されている遺伝子を欠失させて宿主の改良を下に書かれている工程の中で行っているということでございます。

27 ページでございます。「(2) 遺伝子導入に関する事項」ということですが、まず、導入された DNA 断片と制限酵素による地図は別ページに記載されているということです。

また、発現カセットには、オープンリーディングフレームについては、そちらに書かれている amds のオープンリーディングフレームと *oryzae* のオープンリーディングフレーム

があるということですが、これ以外のものはないということです。

28 ページですが「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」ということで「(1) 添加物の製造原料又は製造器材としての使用実績に関する事項」で、これは SP990 の製造に用いられている発酵原料等については、従来の食品用酵素剤の製造に安全に用いられているものであるということです。また、安全性についても食品への使用が認められた品質のものをを用いている等が記載されております。

29 ページでございます。「第 7 遺伝子組換え添加物に関する事項」ということで、まず「(1) 諸外国における認可、食用等に関する事項」が記載されておまして、安全性が確認された上で販売許可化されている国はオーストラリア、中国等ということでございます。

次に「(2) 組換え体の残存に関する事項」ですが、組換え体の生産プロセスには、生産株が取り除かれることを確実にするために、細菌のろ過ステップが使用されているということで、生産菌は最終の添加物には含まれていないということでございます。

また、それを確認するために、組換え DNA の混入がないことを確認するために、サザンブロット解析を行っておりまして、その詳細については、添付資料 5 に記載されております。

「(3) 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項」については、J E C F A と F C C の要求事項を満たしているということでございます。

次に 31 ページでございます。「第 8 毒性学的試験成績」でございます。

本添加物に関しましては、サンプルによりまして、変異原性試験と染色体異常試験、ラットを用いた 13 週間経口毒性試験が行われておりまして、変異原性試験、染色体異常試験につきましては、特に構造異常や誘発作用は見られていないということと、ラットの毒性試験では N O A E L が 0.83gTOS/kg 体重/日であったということでございます。詳細については、別添 A に書かれております。

以上が概要という形になっておりまして、添付資料がその次に 1～14 までと、その後に別添 A、あと参考文献が添付されております。

以上でございます。

○早川座長 ありがとうございます。それでは、申請書資料に基づきまして、各先生方から御意見をいただきたいと思っております。

まず、第 1 の組換え体との相違というところがございますが、12 ページ辺りまでございますが、ここで何かございますでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 従来の添加物との比較があるんですが、ここで挙げているものが、比較対象になるかどうかというのが、私はちょっと疑問なので、委員の先生方の御意見を是非伺いたいと思います。

どうしてかという、今回、導入する遺伝子は、*Fusarium* 由来のリパーゼの遺伝子です。私の認識では、*Fusarium* 由来の従来製法で生産されたリパーゼが市販されていないと思うので、厳密な意味での比較対象がないと思ったんです。

もう一点は、比較対象として挙げる酵素は、組換えであっても何でもいいんですが、比較対象として挙げているリパーゼの酵素としての性質が、今回申請している酵素特性とかなり違うものであると思うんです。そうした場合に、比較対象になるのかというのが、やはり疑問に思いました。ただ、厳密にすると、比較対象がないので門前払いになってしまいますから、委員の先生方はどうお考えになるかを伺いたいと思います。

○早川座長 ただいまの御意見に対して、何かコメント、御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○澤田専門委員 山崎先生のおっしゃった問題を多分皆さんお感じになっているかと思うんですけれども、まず、食品添加物としてリパーゼという名前がある場合には、リパーゼだったら法的には、そういう食品添加物を使ってもいいだろうとするのが、従来から法的な解釈はそうだと思うんです。

ただ、問題は比較対象がないと、組換えの審査は門前払いになる。これはかなりポイントなので、皆さんの意見をよくお聞きした方がいいのかなと、私もそう思います。

○早川座長 ほかにいかがですか。ございませんか。

今、おっしゃったように、*Fusarium* 由来というのは、従来にないということなんですが、ガイドライン上、あるいは今の食品添加物の分類によると、リパーゼという酵素であれば、それは出生を問わずOKなわけです。

ガイドラインで言っているのも、そういう既存添加物の範囲であることということしか言っていないくて、それが何々由来であるかということは、必ずしも制限的な理由にはなっていないです。

ですから、そういうルールからすれば、これは門前払いをするという論拠は極めて乏しいだろう。むしろ、ここでは出されてきたものについて評価するというのが本来の役割なので、入口論としてのリパーゼが、こういうものの由来がよろしいかということは、最初の結論としては、それはそれとしてできたものの詳細な安全性評価、組換え体の是非、ある

いは組換え体から何か健康に影響するようなものが出てくるか、そういう見方で評価していかざるを得ないのではないかという気がしますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○池上専門委員 私も添加物のことはあまり詳しく知りませんので、質問をいたします。一般の添加物で、例えばアミノ酸とかビタミンでしたら何でつくろうと同じものができてくるわけですから、これは、今、先生がおっしゃったような基準で判断して特に大きな問題は生じないと思うんですが、こういう高分子のタンパク質の場合ですと、何でつくったかということによって、酵素としての性質が変わってくる可能性はありますね。反応そのもののメカニズムは同じでも、酵素としての特性が異なってくる場合がありますけれども、一般の添加物の場合に、どういう方法でつくられたリパーゼであるかということは、添加物としては問わないのでしょうか。反応のメカニズムが、要するにトリグリセライドを分解することができれば、どんなものでつくろうと食品添加物としては同一に扱うということになるのかどうかという点をお伺いしたいんですが。

そのところが、今回の議論にも影響してくるのではないかと考えております。

○早川座長 先ほど丹生谷先生が添加物のところを、もともとのガイドラインを読み上げておられましたけれども、説明していただけますか。

○丹生谷専門委員 今、御質問のような添加物自体の法的な扱いについては、私は詳しくありませんが、早川座長が、先ほどリパーゼはリパーゼだというお考えを示されたと思うんですが、遺伝子組換えの安全性の評価基準のところには、具体的には評価基準の3ページには、宿主に関しては食経験のある非病原性の宿主に由来する組換え体の利用に限るのが原則だと書いてあるんです。今回の場合は、宿主は問題ないと思いますけれどもね。

導入遺伝子についてはどうかといいますと、基準書の6ページの下の方に第4の1の(2)の終わりの方に「挿入遺伝子の供与体に関して、安全な摂取の経験の有無が明らかにされていること」とありまして、食経験があるのか、ないのかを記載しなさいということであって、ないものはいかぬという趣旨では必ずしもないと理解できると思うんです。私は、この基準書から読み取れることは、それだけです。

○早川座長 一番最初に私がリパーゼはリパーゼだと申し上げたのは、もう少しさかのぼったところに対象となる添加物及び目的というのがガイドラインに書いてございまして、本基準は遺伝子組換え添加物の安全性評価を行うに当たって必要とされる評価基準を定めることを目的とすると。

続いて本基準の対象となる遺伝子組換え添加物は食品衛生法で認められている添加物の範囲内であるものとする書かれています。

その言葉どおり読むと、リパーゼの場合、その種類を問わず、食品添加物、食品衛生法で添加物として認められている範囲のものとされますので、この要件は満たしているということだと思います。

○池上専門委員 私の質問は、リパーゼをどういう種類のリパーゼであるか、多分発酵法みたいなものでつくるんだと思いますが、そのときに使う微生物の種類が違うことによって、リパーゼの酵素特性みたいなものが異なる場合でも、それは全部リパーゼとして一括して認めていくというのが、今の食品添加物の方法なのかどうかというところです。

○早川座長 そうだと、私は理解しておりますが、山崎先生どうぞ。

○山崎専門委員 法的には、座長のおっしゃるとおりです。リパーゼという総称として使っているので、その範疇に入るものであれば、オリジンが何であって一応リパーゼです。ですから、ホスホリパーゼ（phospholipase）もトリグリセリドリパーゼ（triglyceride-lipase）もすべて広い意味でのリパーゼに入りますので、全部既存添加物のリパーゼの範疇に入ります。

○早川座長 ということで、先ほど来御懸念があったことの、問題のポイントは組換え体由来ということなので、それにまつわる安全性評価をしていきたいと思います。その過程で、酵素の構造や活性が従来のものとは非常に異なっていたりすると、場合によってはアレルギー性の問題とか、もろもろの問題が出てくるかもしれないので、それはそれとしてここで評価していけばいい、組換え体由来という観点から評価していけばよろしいのではないかと思います。

ほかに、第1のところでは何かございますでしょうか。

どうぞ。

○小関専門委員 結局、ここの一番のポイントは何かというと、ある意味パンドラの箱を開けていて、今までに食べたことのない遺伝子、何を入れてもいいということになりつつある。ただし、入れてはいけないというものは、ちゃんと書いてあるんです。要するに病原性があるものはいけない。タンパクに病原性があるのはいけない。安全の摂取の経験の有無ということがなければいけないと書いてあるわけです。

一応 *Fusarium* だから人間は食べているということでもいいという形で、例えば Bt にしても EPSPS にしても、アグロのものを植物に入れて食べているわけで、それと同じみなしだということで、今後行くというふうに意思を統一していかないと、後になって引っくり返

ってしまうことがあり得ると思うので、それはそこで確認ということによろしいですか。

○早川座長 先生方いかがですか。

どうぞ。

○丹生谷専門委員 それはそのように解釈せざるを得ないんじゃないでしょうか。つまり、今後どのような申請が出てくるか、全く予想はつきませんけれども、それを食経験のないものから取ってきた遺伝子を入れてはいかぬということであれば、かなり制限は強過ぎるように私は思います。

○小関専門委員 食経験というか、要するに口にすることがあり得るわけですね。植物のものでも、それでいいという形になっているわけですか。

○丹生谷専門委員 現在も安全基準書に書かれてある表現どおり、食経験の有無を明らかにしなさい、なければならない、あるならあるということで、その先の議論は個別に幾らでもやっていいと思うんですけれども、最初からないものはだめというのは言えないんじゃないでしょうか。

○澤田専門委員 第1の関門はいいんですけれども、第2の関門は比較対象として、これが適当かどうかという判断は、いつやればいいんですか。

○早川座長 比較対象として、これでいいか、ザイム 677 ですね。これは比較対象として安全性評価上どの時点で、どういうポイントで比較対象としていて、それが適切か不適切かという観点で評価すればいいんだろうと私は思うんです。

○澤田専門委員 まず、実質的同等性の根本的な概念は比較対象がないとだめだという基本的な原則がありまして、比較対象が本当になかったら、それこそ第2の段階でだめということが起きる訳です。

○早川座長 実質的同等性というのは、例えば。

○澤田専門委員 安全性を評価する上で、基準になる比較対象があるかないか。

○早川座長 そうなんです、この場合は、できたリパーゼですね。リパーゼとしての比較対象ですね。先ほど来の議論からすると、そのリパーゼというのは、普通の植物種子の場合と違って、何でもありでよろしいという。リパーゼであればね。

○澤田専門委員 法律的にはそうなんですけれども、安全性を評価する上での比較対象が次の段階で。

○早川座長 ただ、今までは添加物の酵素自体の比較対象の酵素がどうあるべきかということで、その資格を問うという議論はなかったと思うんですが、いかがですか。そういう議論は今までありましたか。それは極めて単純に食品衛生法の範囲内で、例えば酵素で言

えば、ファンクションからみてある酵素として総称されている酵素の範囲内であればいいということしか結局はないんですね。

○山崎専門委員　今までの例でいうと、例えば、ワイルドタイプの酵素があって、それに対して改変型の酵素を遺伝子組換え技術でつくりましたという場合、あるいは、従来の組換え技術を使わない方法で樹立した生産菌株を使って抽出法でつくった酵素と組換え体でつくった酵素を比較しましたという場合が、多分ほとんどだったと思うんです。

今回は、そのどちらでもない。今まで生産されたことのないタイプの酵素を組換え技術で初めてつくりましたという、多分最初の例じゃないかと思うんですが、そういう意味で、今までの例と違うと私は思っています。

○早川座長　ただ、それで比較対象がないから、もうそれでできないという話なんですか。

○山崎専門委員　それは、解釈の仕方だと思います。比較対象として、もう少し別のものを考えれば、それで比較ができるのであれば、一応解釈上は審議ができますし、あるいはそこは今まで想定していなかった問題なので、少し広義に解釈をして、導入遺伝子そのものの安全性あるいは導入遺伝子によってつくられる酵素そのものの安全性がどうかという評価をすると解釈する余地はあると思います。

○早川座長　どうぞ。

○澁谷専門委員　私は、今、山崎先生が言われた後ろの方じゃないかという気がするんです。

というのは、結局ミューテーションで改変したとかいうのはまさに比較の問題ですけれども、これは比較ではなくて、つまりつくったタンパクの安全性を評価すればいいのであって、普通の高等植物や何かでも、比較というのは、もともとあった植物に1つ新しいタンパクを組み込んでいるわけです。それで全体としてどうか。だから比較なんですけれども、このときも、タンパクそのものは比較対象ではないんです。全然なかったものを入れているわけだから、そのために導入した遺伝子がつくるタンパク質が安全かどうかということを一いちいちチェックするということになっているので、そういう意味では全く同じではないか。だから、全部をすべて比較で考えるというのは、ちょっと違う。

○澤田専門委員　比較できない場合は、新規の食品添加物に本来なるべきだと思うんです。ですから組換えの安全性審査をすると同時に、食品添加物の安全性はみんなクリアーしないと本当はいけないんです。

○早川座長　ただ、そうしますと、今の食品衛生法を変えなければいけない。つまり、これはリパーゼと称しているのに、リパーゼについてこれだから新しい新規リパーゼとして、

どういう名前を付けるのか知りませんが、評価しなさいと言っているのと同じで、そもそも論が食品衛生法で機能としてリパーゼを称することができる酵素はそれによろしいという枠があるわけですから、そこから話がスタートしている話なので、そこにまた新たな概念をここで持ち込むというのは、このガイドライン上は私はちょっと違うんじゃないかと思います。

先ほど澁谷先生がおっしゃったように、普通の種子植物の場合には、既存の食経験のあるものそのものにある遺伝子を付加的に入れたことによって、実質同等性なのかどうかということを評価したいというわけです。

リパーゼの場合には、天然の場合には何でもあり、その範囲に入っていればいいですよということで話を始めていますから、その話を切ってしまうと、次に進まない。

組換えで出てきたリパーゼというのは、組換え体由来ということである意味では特別の審査を受けさせられているわけです。組換え体から何か有害な何かが出てくるのか、もとの生産菌に病原性などが言われているのか等々も含めて、言わば付加的に安全性評価をしているわけです。足りなければ、その添加物について動物実験までしなさいということを行っているわけですから。これはこのまま淡々と評価を進めていっていいんじゃないかという気がずっとしているんですが、なぜそういう問題を出されているのかが、よくわからない。組換え体でつくるというのは、いろんな意味で改変を加えていっているわけだから、既存のものと違うわけで、どこでそれは既存のものと比較対象になれるか、なれないかみたいなことを、どこでどういうクライテリアで判断するのかというのが、私には理解できない部分があります。

○山崎専門委員 基本的には、早川先生がおっしゃるとおりなんですが、既存添加物だから、安全性評価は全く必要ないと考えるのは違うんです。安全性に問題があると疑われる場合は、既存添加物であっても、やはり安全性評価あるいは安全性確認をします。既存添加物で行わないのは、いわゆる指定添加物としてフルスペックで食品安全委員会あるいは薬食審で審議をする過程を経ないというだけです。

ですから、もし、今回審議するリパーゼが安全性上問題があると思えば、どのレベルまでの安全性データを求めて深く審議するかを、ここで考えればいいと思うんです。それなりの安全性確認をすることは多分法的にも認められると思います。そこは私は考えていたきたいと思います。

○早川座長 ですから、出てきたものについて、これから淡々と安全性評価をしていきたいと思いますという話をしていると私は思っています。ここで提出された資料で、それに関して

不足する部分があれば、それは当然のことながらデータを求めて、この場で組換え体でつくられたリパーゼについての安全性評価を完結していくという話だと思います。

○山崎専門委員 そうした場合は、厳密な意味での比較対象はないという前提も認めた上で、新しく組換え技術でできるリパーゼを評価するという考えになっていくのではないかと思います。

○早川座長 厳密な意味での比較対象という議論は、出ていましたか。

○澤田専門委員 あります。それは今までまさにそうです。厳密な意味での比較対象です。

○早川座長 それはどういうクライテリアですか。

○澤田専門委員 比較がきちんとできるということです。

○早川座長 それはどういうクライテリアで比較がきちんとできるということですか。

○澤田専門委員 違いが明瞭であるということです。ですから、安全性評価の第一段階でクリアすべき項目がありますね。それは、安全性評価をする上で比較対象がきちんとあって、それで上乗せで評価すべきところがどこかきちんと明らかにして、それから初めて安全性評価をしましょうということで、それが組換え食品の安全性評価の基本なんです。

○早川座長 これは、既に先ほど来出ている NOVOZYM677 というのは、リパーゼ遺伝子を導入した *Aspergillus oryzae* 由来の生産菌として、平成 15 年 6 月 30 日に認可されたということは、ここで認可されているわけですか。ちょっと確認したいんです。これの中身については明確なわけですね。

○吉富課長補佐 最初に、15 年のところをもう一回言っていただけますか。今、ちょっと聞き取れませんでした。

○早川座長 申請書の 6 ページの第 1 の (1) の「②製造方法」のところに、比較対象として、NOVOZYM677 が使用された。これは認可されたものであって、かくかくしかじかのものであるということが書いてありますね。これは内容は明らかなわけですね。わけのわからないものというわけではない。

○吉富課長補佐 結局、ここができる前の話なんです、厚労省の審議会の時代に遺伝子組換え微生物由来添加物として評価がされたということです。

○早川座長 ですから、そこは一応それ自体としては明らかで、正体不明のものではない。それはたしかですね。

○吉富課長補佐 はい。

○早川座長 ずっとおっしゃっている比較対象の資格ということに関して、今までどういう資格でなければならないかというのは、ガイドラインのどこにどういうふうに、どうい

うクライテリアで書いているのでしょうか。

○吉富課長補佐 比較対象ということになると、参考資料としてお配りしておりますもので、その中に更に参考資料というタグが入っているところの3番のところに、いわゆる添加物安全性評価基準と呼んでいるものがありますが、ここの中の4ページで該当するところが第2章の第1として挙げられております。

○池上専門委員 5ページの方に、対象となる添加物及び目的の方が該当するのではないかなと思うんですけれども、違いますか。

○吉富課長補佐 対象となる添加物であれば、こちらになるんですが、更に、今、論点となっている比較対象に関して、どういう情報が必要かということは、4ページの第2章の第1が該当するのではないのでしょうか。第1の1～5の事項を示した上で、5ページの上から5行目にある6のところにありますとおり、比較対象となり得る従来の添加物及び宿主等があると判断されれば、それらとの比較において第2以降の項目に沿って審査を行うことかと思えます。

○早川座長 ですから、ここの比較対象となり得る従来の添加物及び宿主等があると判断されればと、宿主等は明らかなわけですが、従来の添加物に、今の挙げられているものがあるという意味ではあるわけです。

○吉富課長補佐 資料としては、あるわけですね。

○早川座長 今度は、判断されればということですので、あることはあるわけです。それで例えば違いが随分ありますので、その違いを考慮した上で安全性評価を行うという方法もあれば、違いがほとんどない中で安全性評価を行うという考えもあるんだろうと、私は解釈しているんですが、それ以外の解釈があるのでしょうか。

○小関専門委員 これも新しいステップに乗り上がっているところで、どう決心しましょうかというのが、澤田先生の投げかけだと思うんですけれども、今までののは、とにかく基のものがあって、それを改変した、あるいは違うものに入れた、そういうわけだったわけです。

今回、NOVOZYMを出してきているのは何かというと、比較するに当たって、新しいわけですから彼らも考えたと思うんです。そうすると、比較するといったときに、今までの起源になるタイプのものでは比較にならなくて、一番生産使用形態等が近いものを比較形態として出していきましょうということで、ただ、そのところで出ているものとしては、リパーゼという活性だけでしかないわけですね。

結局、その中で見ていく、これはアミラーゼになったって、何をしたって、ほかのもの

だってこれからぞろぞろ出てくるわけなので、結局、今までの考え方とは異なった形で扱っていくしかないだろうという決心をしましょうということなんではないでしょうか。

○早川座長 例えばリパーゼと総称されるけれども、ここで比較対象としているのは、今回提出されたものと、リパーゼの範囲の中では、いろんな性質の差があるということを認識した上で、安全性評価をしていけばよろしいんじゃないかという気がするんです。

申請者が、製造方法が非常に似ているので、したがって、その部分は比較対象としている組換え体由来のものと、今、比較しようとしているものとが似ているとしたとする。それについて言えば、生産菌や精製工程等に共通点があるので最終製品に混入してくる組換え体由来のものに関しては似たようなものが存在しているということを念頭に置きながら評価するという考え方もできるんじゃないか。そのような場合に比較するというときには、酵素分子自体としての差がどれだけあるのか、ないのかというのが主な問題であるのとらえて検討するという話が1つ。

製法という面から見たときに、今までにない新しい概念、そういうことをこの申請者は何となく暗示しながら比較対象という言葉を使ったように思います。

いずれにしても、我々がそれを認識して、安全性評価していけばいいのであって、ここでこれ以上議論をしても、多分比較対象とする添加物がいい、悪いという判断を、どういうクライテリアでどういうふうにするのかというのは、私にはよくわからないので、もしあれば、淡々と違いは違いとして認めた上で必要な安全性評価をしていきたいと思うんですが、いかがですか。

○小関専門委員 1つよろしいですか。ちょっと仕分けのところで、まさしく先生のおっしゃるとおりだと思うんです。ちょっと仕分けのところがわかりづらいのが何かというと、リパーゼというタンパク質として、それで安全性の評価ということはやっていけると思うんです。アレルギー性などはやっていませんけれども、どうなのかとか、あとは分解性とか必要があればそういうことをやっていけば、今どおりで行けると思うんですけれども、その部分は、こちらのマターだと確かに思うんです。

ところが、リパーゼとして基質特異性が違う。それをいろんな食品にやったときに、できた食品についての安全性の上での問題については、ここでは扱わない。それは、添加物の専門調査会のマターだという考え方でよろしいんですか。そこをはっきりしないと、非常に苦しくなる。

○早川座長 例えば酵素を使って、いろんなものをつくるわけですが、そこでできた食品の安全性の問題をどうするかということ。酵素が今おっしゃるように、リパーゼの範疇だ

けれども機能にバラエティーがあるとして、従来型の酵素の基質であった食品材料が機能特性の異なるリパーゼによって従来とは異なる反応で変化して、それである食品というものになった。その安全性について、だれが評価するんですかという問いかけですね。

この場合に、それはかなり食品的に問題になりますか。

○小関専門委員 わかりませんが、その辺をどこかではっきりしておかないといけません。

○早川座長 添加物のもう一つの専門調査会というのは、そんなことはやっていないと私は思うんですが。やるとすれば、少なくとも組換え添加物はここで始まり、ここで終わる話ですね。

○吉富課長補佐 おっしゃるとおりです。遺伝子組換え添加物となったときには、ここで早川座長がおっしゃるとおり、最初から最後まで見るということでございます。

○早川座長 どうぞ。

○澁谷専門委員 今、小関先生が言われたことに非常に関わっていて、これは将来こういう形とは別にしても、例えば酵素の基質特異性、いろんなものを操作したようなものが出てくると、遺伝子組換えによってつくるものが違ってきますね。遺伝子組換えに起因していろんなことが変わってくるわけで、その評価は全然やらないということになると、やはりおかしくなってしまう。かといって、どこまでやるか。

だから、この例で言えば、本当は比較対象の今の食品添加物の中にある酵素で、似たような基質特異性を持っているものがあると助かるんです。そこのところをクリアーできるか、非常に気になるところです。

○早川座長 似たような性質で、似たような用途に使っていればという意味ですね。そうでなければ基質が従来のもとは違うものになってしまうかもしれない。

○小関専門委員 ですから、そうなってくると、例えば先ほどのお話で行くと、これを使ってつくったパンの安全性も、ここで見ていかなければいけないということになって、それはそれ恐ろしい話になる。

○早川座長 今回は、結局、リパーゼを働かせて、何か有害なものができるような、そういうケースがありますかということ。考えにくい、もう少し率直に言えばね。

○小関専門委員 今後のことがどうかということです。

○早川座長 少なくとも、今、想定される範囲の用途でもって、そういうことが考えられないのであれば良いと思います。そうしないと、議論が前に進んで行かないと思います。

○國枝評価課長 添加物の担当を呼んできましたので、お願いします。

○蛭田課長補佐 添加物の担当をしております補佐の蛭田と申します。よろしくお願いします。

ただいま、既存添加物の関係で、今のディスカッションをされているかと思うんですが、こちらの所管ではないんですが、既存添加物たるリパーゼと同等であるということで、ただ、遺伝子組換えを行ったことによるリスクについて、こちらに評価をしていただくという流れになっているかと思います。

○早川座長 厚生労働省が、この諮問を持ってきたというのは、既存の添加物の範疇に入ると判断で持ってきたんだと私は解釈するんですが、そうではないんでしょうか。

○厚生労働省 厚生労働省としては、既存の添加物と同等のものをつくっているという認識だったので、GM添加物としての安全性の評価を依頼しました。

○澤田専門委員 1つだけ基本的な問題として、基質特異性が違うんですが、それはホスホライペースの活性があるか、ないかだけなんです。

ライペースの範疇の中に、ホスホライペースは入っていていいというのなら、法律的にはライペースです。それでよろしいんじゃないですか。

○早川座長 山崎先生どうぞ。

○山崎専門委員 ホスホリパーゼもトリグリセリドリパーゼも両方とも既存添加物のリパーゼの中に入ります。

○澤田専門委員 あと1つの問題は、天然ではなくて組換えのものを比較対象にしても食品添加物の場合は構わないと、そういう認識で行けるんでしたら、ある程度問題はクリアできると思います。

○早川座長 それは行けるんだと思います。このケースは安全性が評価されているという前提に立っている。いわゆる未承認というか、未評価の組換えリパーゼを持ってきましたという話だと話は別だと思えますけれども、それが承認されているということであれば、それは比較対象にできるという扱いでいいんだろうと思います。

どうぞ。

○池上専門委員 今の比較対象に使っているライペースなんですけれども、いずれこの申請書に関しては追加とか訂正とか、そういう可能性はあると思います。

その際に、企業として申請者がなぜこのライペースを選んできたのかというところをもう少し明確にしてもらった方がいいのではないかと思います。

その際に、論点としては既存の添加物と類似品であるということ。それから、今回申請してきたライペースと非常に近いという条件を持った比較対象であるということを明確に

しておいてもらう必要があるんじゃないかと思うんです。

○早川座長 これは既存に対する情報をきちんとしていただいて、もう既にそれは存在しているわけですから、それと新しい組換えリパーゼが、構造上いろんな基質特異性を含めて、どの点でどういうふうに違うのか、違わないのかということをはっきりと明らかにしていただいて、それを念頭に入れながら評価をしていくということです。そこは追加的な資料として対比表というか、そういう形でよろしいんじゃないかと思います。

第1のところは、大体そんなところでよろしいでしょうか。それでは、時間もあまりございませんが、第2の宿主に関する事項が13ページと14ページにございますが、ここで何か更に追加的に問いかけるべきものはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、第3のベクターに関する事項ということで、15ページ、16ページにございますが、これはいかがですか。よろしいですか。

それでは、第4の挿入DNA、遺伝子産物、発現ベクターの構築、このところではいかがでしょうか。

どうぞ。

○澤田専門委員 ここは新規のタンパクの場合なので、種子植物並みにきちんと安全性のデータを出してもらわないと、恐らく通らないんじゃないかという気がします。食品添加物で、食品中に全く残らないという前提があればちょっと話が違いますが。

○小関専門委員 入れる場所の問題なんですけれども、最初に入れるのか、植物ですと後ろの方で入れていますね。それにそろえるのであれば、ここではなくて、後ろかなと思って、私は何も言わなかったんです。

○早川座長 では、今の話は第5のところに入れていただくということで、第5に行ってください。

どうぞ。

○山崎専門委員 選択マーカーとして、アセトアミダーゼを使っているんですが、アセトアミダーゼが結局酵素として、この生産物に入っているのか、いないのかというのが全くわからないんです。もし入っているのであれば、この挿入DNAのところを選択マーカーとして使ったアセトアミダーゼに関しても十分な記載をしておいていただく必要があると思います。

○早川座長 これは、最後の発現ベクターに入っているのですか。最後の組換え体と言った方がいいかもしれないですが。

○山崎専門委員 すみません、ひょっとすると抜いたかもしれないので、もう一度再確認

します。今の発言は一度全部撤回していただけますか。

○早川座長 撤回ですが、ちょっと頭の片隅に置いていただいて、もしかしたら復活するかもしれない。

ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、第5の組換え体に関する事項、先ほど澤田先生が御指摘されたことです。

どうぞ。

○小関専門委員 最初に宿主の差異に関する事項ということで、宿主菌はやはり改変しているんです。彼らも入れるところを悩んだと思うんです。要するに効果を発する遺伝子というのはリパーゼなんですけれども、その他をつぶしたコンストラクトや何かの記載をどこでしていくのか。これは前のFREDのところは宿主の中に入れていたわけなんですけれども、それをどこに入れるのがいいんでしょう。ここに入れるのか、それともその前の(6)のDNAの宿主の導入方法に関する事項とか、その辺のところで、導入する前に宿主はこうしたと、そこをふくらませて書いてもらった方がいいのかもしれない。その辺の入れどころは事務局の方の御意見も聞きたいと思うんです。

○早川座長 それは、小関先生がここに入れろとおっしゃった方がよろしいんじゃないでしょうか。

○小関専門委員 皆さんの御意見も聞きたい。要するに、さっきも言いましたけれども、要するに野生型が宿主であって、そこから先に改変していくと、ここから先は組換え体に関する事項なんです。だから、そのところで宿主の差異に関する事項のところで、ここにあるように書いていくのが好ましいのかと思います。これはそこに入れた後の話なんです。ちょっと入れどころが難しいんです。

○早川座長 第4には無理ですか。

○小関専門委員 第4で、一応入れ方を書いていただいて、差異に関する事項で、宿主自身をこう変えていったことに関して、各ステップ・バイ・ステップで問題がないということに記載していただいて、それでラストステップに、例えばここだったらリパーゼを入れたと、それでどういう差異があるかという書きぶりでしょうか。そういうことでしてもらえないんでしょうか。

○早川座長 事務局よろしいですか。大体そんな扱いで、今の小関先生のコンサーンはお願いたします。

第5に関しては、更にいかがでしょうか。

○小関専門委員 27ページの「(2) 遺伝子導入に関する事項」というのは、完全に考え

方が間違っていて、遺伝子組換えが入れられた生物体において、どういうふうに制限酵素で切ったときに、サザンが出るとか、あるいはオープンリーディングフレームが入ったときにどう入っているのか、これは特にランダムに入っていく可能性が出てくる。どういう形で入っているのかとか、ちぎれて入っていないのか、その辺をきちんとしてもらわないと、そこは全然これでは話にならない。

○早川座長 組換え体の中の遺伝子の状態の実態をきちんと書いてくださいということで、よろしいですか。ほかにございますか。

それでは「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」。これは28ページですが、何かございますか。

よろしければ「第7 遺伝子組換え添加物に関する事項」ということで、2ページほど書かれておりますが、これに関してコメントがございましたら、お願いします。

よろしいですか。

特に御発言がなければ「第8 毒性学的試験成績」のところ、何かございますか。

○小関専門委員 結局、これは毒性学的試験成績と書いてあるんです。第8は本当は違うんです。第2～第7までの事項により、安全性の知見が得られたような場合に、必要な事項があったときに記載すべきことはここに記載しなさいということなので、先ほどの植物並みのフルスペックでとした場合には、アレルギー性のことや何か、新規のことですからここに書く、あるいは安定性の話、そういうことをこの添加物についてのことをここに入れるんですかね。どう思われますか。難しいんです。

○早川座長 もっと前ですね。アレルギー性に関する話は、どこにも出てきていないと思います。最終のものが残るという前提で考えればね。

○手島専門委員 評価基準ですと、たしか第4の3に相当するところですが、これだけ22ページの「(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項」というところに、もし何かタンパクが、例えばアミノ酸の置換を伴うような場合に、アレルギー性とか毒性の試験結果を入れるよ、うにということが書いてあるんですけれども、今回未知のものということで、それに相当するということでそこに入れる。

そうすると、22ページの「(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項」というところに入るのではないかなと思うんですけれども、ここではリパーゼの酵素活性だけしか書いていないんですが、そこにアレルギー性とか、毒性とかを含めたことが入るかと思います。

○早川座長 いつも添加物、特に酵素に関してはアレルギー性が問題になるんですが、通常は、今おっしゃられたところに書いてあります。いずれにしても、情報が必要なので、

それについては小関先生あるいは手島先生に御指摘をいただいたようなコンサーンに関して、必要なデータを出していただく、そういうことでよろしいですか。それで、第8のところはこのままで。実は第2～第7までで申請者が安全性上の知見が得られていないと判断したのか、念のためなのか、どういうことかわからないけれども、一応こういう毒性試験をやりましたということでもあります。評価如何によっては更に重ねて聞くこともあるのかもしれませんが、今の時点では、そうですかと受け止める感じですかね。

ただ、変異原性試験、A m e s テストというのをやっているんですが、私はこれを何でやっているのかわからないんです。つまり、相手はタンパクでA m e s のテストをして、何か低分子のA m e s に引っかかるようなものを見ているという趣旨であればとは思いますが、組換え体から特別にそういうものが出てくるのかなということで、試験の意義がもう一つよくわかりません。

今井田先生、何かございますか。

○今井田専門委員 さっきから御指摘の第8のところの表題の書き方は「毒性学的試験成績」ではなくて、ガイドラインに載っているような表記の方がいいと思います。

それから、英文のオリジナルを見ますと、正確な翻訳がなされていません。それで、細かい点ですが指摘していいですか。

○早川座長 どうぞお願いいたします。

○今井田専門委員 まず、3段落目にO E D Cとあるんですけども、これはO E C Dの間違いです。

それから、それはミスタイプがあります。2行目後から「10%W/V、30%W/V および 100 %W/V の濃度で飼料中に混合し」とあるんですが、これは正確ではありません。オリジナルでは飲料水を溶媒としまして、ラットに 10L/kg 体重/ 日で、強制胃内投与しているんです。ですので「濃度で飼料中に混合し」というのは間違っています。

それから、報告書では、13週間の経口毒性試験で、無毒性量をNOAELとして0.83g TOSとしていますが、オリジナルの論文は、NOELと表現しています。なぜここをNOAELとしたのかわかりませんが、これはオリジナルの論文で使っているNOELを使うべきではないかと思います。

次の行の「変異原生試験」の「生」の字が違います。その他もありますが、少なくとも間違った記載は直していかないといけないと思います。

○早川座長 いろいろ原文との乖離の訂正、正確な言葉遣いをさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○池上専門委員 この申請書類を見ましたら、今までの申請書類に比べると、非常に書き方が不親切だと思うんです。全部資料に当たらなければ分からない。非常に見にくいですし、やはり必要なデータ類は、きちんと本文中に引用して、表なり、図なりにして示すというのが、今までの申請書類のつくり方ではなかったかと思います。その辺が気になりましたので、もし書き直すということであれば、そういうところも気をつけて直してもらった方がいいのではないかと思います。

○吉富課長補佐 事務局からも実は言っておりますが、改善されなかったということでございます。

さっき今井田先生の方から御指摘の31ページの表題を変えるということなんですが、そうしますと理由も書くということでしょうか。

31ページの第8の表題をガイドラインに合わせて書くということになりますと、安全性の知見が得られていない場合ということを申請者が判断したかということになるんですか。

○今井田専門委員 これは従来からあって、一応、安全性が担保されるけれども、念のために以下の試験を行ったというようなものがありましたね。その表現でよろしいのではないかと思います。

○吉富課長補佐 そうしますと、あと英文云々ということであれば、事務局の方でも気づいた点があるので、英文と資料と一致していないというところはありますので、それは全体を総じて資料にということですね。

○早川座長 再整理をしてくださいというのが、ここの専門調査会としての意向であるとお伝えいただければと思います。

○吉富課長補佐 わかりました。

○早川座長 ほかにいかがですか。全体をとおしてでも結構ですから、追加的にどうぞ。

○山崎専門委員 これは、第1の最初のところになるんですが、この酵素は、ホスホリパーゼの活性も十分にあるので、酵素の活性の説明の冒頭のところ、最初からホスホリパーゼとトリグリセリドリパーゼと両方の活性を併記の状態を書いていただく方が妥当だと思うんですが。この申請書ではトリグリセリドリパーゼの話がまず冒頭にあって、後の方でホスホリパーゼの活性もありますという書き方になっているみたいです。

○早川座長 ほかにいかがでしょうか。よろしければ、ただいま各先生方からいただきました御意見あるいは確認事項、それから記載の全面的整理と申しましょうか、それを指摘事項案としてとりまとめて、もう一度各先生方に御確認をいただいた上で、厚生労働省を

通して申請者に対して指摘したいと思いますが、そういうことで追加はございませんか。
よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○早川座長 どうもありがとうございました。それでは、予定されておりました議題が1
題残ってしまいましたけれども、時間もまいりましたし、なかなかハードな議論でしたの
で、申し訳ありませんけれども、第3番目の議題は次回ということでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○早川座長 それでは、議題1については終わりにいたしまして、議題2のその他とい
うのがございますが、何か事務局でございますか。

○浦野係長 特にございません。

○早川座長 それでは、本日は2題につきまして指摘事項がそれぞれ出ましたけれども、
これで終了したいと思います。

今後の予定について、事務局の方からお願いいたします。

○浦野係長 先生方の御予定を調整させていただいた結果、次回につきましては、11月2
1日火曜日の午後2時から各先生方の御都合が一番よろしいということですので、先生
方にもお忙しいところ、誠に恐縮ですが、この日程で進めさせていただきたいと思いま
すので、日程の確保の方、よろしくお願いいたします。

○早川座長 次回の11月21日火曜日の会議につきましては、今日、積み残しになりまし
た品目について審議を行います。

それから、継続審査品目についても、もし指摘に対する回答書というのが提出されてい
れば、それについての審査も行う。それで、問題がないという結論が出れば、評価書の精
査等が行われればよいと思っております。

全般を通じてで結構でございますが、何か御意見、御質問等はございますでしょうか。
よろしいでしょうか。

ないようですので、以上をもちまして、第41回食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門
調査会を閉会いたしたいと思います。熱心な御討議をいただきまして誠にありがとうございました。
どうもお疲れ様でございました。