

# 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

## (第271回) 議事録

1. 日時 令和7年11月20日(木) 14:00~16:10
2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)  
(Web会議システムを併用)
3. 議事
  - (1) 遺伝子組換え食品等に係る食品健康影響評価について
    - ・ SGR5株を利用して生産された2'-フコシルラクトース
    - ・ STC2208株を利用して生産された $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチド
    - ・ *Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼ
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
児玉座長、小野専門委員、古園専門委員、佐々木専門委員、柴田専門委員、  
爲廣専門委員、中島専門委員、中村専門委員、藤原専門委員
  - (専門参考人)  
杉本専門参考人
  - (食品安全委員会)  
頭金委員、祖父江委員
  - (事務局)  
前間事務局次長、古田評価第二課長、澁岡評価情報分析官、  
飯塚課長補佐、岩瀬評価専門職、山口係長、今村技術参与、坂本技術参与
5. 配布資料  
資料 食品健康影響評価に関する資料
  - ① SGR5株を利用して生産された2'-フコシルラクトース
  - ② STC2208株を利用して生産された $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチド
  - ③ *Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼ
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271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」に基づいて、非公開で行います。

本日は、所用により〇〇〇は御欠席です。

また、専門参考人として〇〇〇に御出席いただいております。ありがとうございます。

また、本日はWeb会議システムを併用して行います。

先月は、10月の専門委員改選後の初めての個別品目の審議であったことから、専門委員の皆様の専門分野を共有するため、簡単な自己紹介をお願いしておりました。先月御欠席だった〇〇〇にも、専門分野を含め、自己紹介をいただきたいと思っております。〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇から来ました〇〇〇と申します。このたび初めての着任となります。専門は微生物、特に細菌を対象とした微生物学一般でありまして、研究内容としましては、代謝酵素の調節あるいは代謝制御を専門としております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、議事に戻ります。

本日の議題は、新規品目である「SGR5株を利用して生産された2'-フコシルラクトース」及び「STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド」、「*Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼ」の安全性についての審議です。

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

〇〇〇 配付資料を確認いたします。

配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料として「食品健康影響評価に関する資料」となっております。

資料の不足等はございませんでしょうか。不足等がございましたら、事務局まで御連絡ください。

また、本日は「SGR5株を利用して生産された2'-フコシルラクトース」の申請者である協和発酵バイオ株式会社の方、「STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド」の申請者である株式会社シンアートの方、「*Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼ」の申請者であるAB Agri Limitedの方及びその申請代行者である株式会社食環境衛生研究所の方をお呼びしております。申請品目の審議の際に、質疑応答に対応していただく予定としております。

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報告をお願いいたします。

〇〇〇 事務局において専門委員の皆様にご提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日付委員会決定の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。

〇〇〇 本日はWebで会議に参加される専門委員もいらっしゃいますので、審議に入る前に、Web会議における注意事項について事務局からお願いします。

〇〇〇 Web会議形式の注意事項をお伝えします。

1点目、発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフにしてください。

2点目、発言の際は赤い挙手カードを提示いただくか、Web会議画面の挙手ボタンを押してください。座長よりお呼びしますので、マイクをオンにして、お名前を発言いただいた上で御発言をお願いします。座長より指名がない場合は直接マイクから呼びかけてください。発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにしてください。

3点目、音声接続不良時や通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにしたり再入室することにより改善する場合があります。マイクが使えない場合はWeb会議システムのメッセージ機能によりお知らせください。万が一全く入室できなくなった場合は、事務局までお電話ください。

4点目、議事中、意思確認をお願いすることがございますが、青い同意カードを挙げていただくか、手で丸をつくるなど意思表示をお願いします。

以上がWeb会議における注意事項となります。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 それでは、新規品目である「SGR5株を利用して生産された2'-フコシルラクトース」について審議を行いたいと思います。

事務局から説明をお願いします。

〇〇〇 それでは、申請品目につきまして、申請書類を基に説明させていただきます。

Web会議システムで御出席の先生方につきましては、事前に配付しております申請資料のファイルをお開きいただきますようお願いいたします。会場にお越しいただいております先生方につきましては、青色のプラスチックファイルのものの御準備をお願いいたします。

それでは、中身につきまして説明をさせていただきます。

資料をめくっていただきまして、5ページをお願いいたします。2'-フコシルラクトースの食品としての概要でございます。ヒトミルクオリゴ糖につきましては、200種類にも数えられるオリゴ糖の総称ということでございまして、大半のミルクオリゴ糖につきましては吸収されずに大腸に到達し、有用腸内細菌の増殖促進や定着に係わるプレバイオティクスとして働くことが知られているということでございまして、今回のヒトミルクオリゴ糖(HMO)につきましても、プレバイオティクス素材として、有害細菌やウイルスの感染を防御する作用ですとか乳児の腸管免疫を調整する作用を有することが報告されているものであるということでございます。

続きまして、6ページをお願いいたします。2'-フコシルラクトースについてでございま

す。この2'-フコシルラクトースにつきましては、ヒトミルクオリゴ糖（HMO）の一種でございます。L-フコース、D-ガラクトース、D-グルコースの3つの単糖から成るフコシル化オリゴ糖でありまして、ヒト乳汁中では乳糖に次いで2番目に多い遊離可溶性糖鎖でございます。現在では、2'-FL、2'-フコシルラクトースを含有する様々な製品が世界中で販売されているということでございます。

そして、本申請品目である2'-フコシルラクトースでございますけれども、遺伝子組換え体を用いた微生物発酵により製造されるものということで、本申請品目は高度に精製されており、製品中には遺伝子組換え体由来のタンパク質やDNAを含まないものであるとして、今般、申請が来ているものでございます。

続きまして、9ページをお願いいたします。遺伝子組換え微生物（組換え体）に関する安全性評価の項でございます。まず、宿主についてでございます。宿主は*Escherichia coli* KY8227株でございます。

続いて、DNA供与体につきましては、●●●の遺伝子が挿入されておりまして、それぞれ●●●、この●●●つにつきましては、●●●ということでございます。●●●遺伝子につきましては、*Helicobacter mustelae* ATCC43772株、そして、●●●遺伝子につきましては、●●●を用いたということでございます。

その下でございますけれども、宿主である大腸菌KY8227株の派生株につきましては、40年近くにわたり、食品用、飼料用、医療用、工業用のアミノ酸の工業生産に使用されている菌株であるということでございます。

次のページをお願いいたします。当該宿主につきましては、有害な生理活性物質や栄養阻害物質を産生するなどの報告はないということでございます。

同ページ下のほうでございますが、摂取量について、先行して実施されております本品の海外申請におけるそれぞれの用途及び使用量につきまして、11ページの上のほうに記載がされておりまして、調製粉乳用途としまして0.7 g/Lの添加から3.0 g/Lの添加の幅で使用されるものということでございます。また、サプリメントとしては3.0 g/日で用いられるものということでございます。

続きまして、13ページをお願いいたします。挿入DNAの供与体に関する事項でございます。挿入DNAの名称、そして供与体、分類等につきましては、(1)に記載がございます表のとおりでございます。それぞれの供与体の安全性につきましては(2)でございますけれども、まず、*Helicobacter mustelae*につきましては、フェレットの胃潰瘍の原因菌となるBSL2の菌であるということでございますけれども、本菌につきましては、ヒトに対して非病原性であるということでございます。また、他社先行品の多くにつきましては、本品と同じように*Helicobacter*属由来の $\alpha$ -1,2-fucosyltransferaseを挿入DNA供与体として使用していることも併せて鑑み、問題はないと考えるところでございます。

続きまして、14ページをお願いいたします。挿入DNAの機能に関する事項でございます。今回導入された各遺伝子の機能につきましては、それぞれがコードする酵素が、それぞれ

2'-フコシルラクトースの生合成に関与するものとして記載がされておりまして、その概略図につきましては、次の15ページ、図1に記載のとおりでございます。なお、●●●遺伝子によりコードされる●●●につきましては、●●●ということでございますけれども、●●●であるということの説明がされております。

続きまして、18ページをお願いいたします。組換え体に関する事項でございます。組換え体に関する事項のうち、オープンリーディングフレームの有無に関して(2)として記載がされております。オープンリーディングフレームの有無について確認が行われまして、確認がされた新規のオープンリーディングフレームは計306個あったということでございますけれども、そのいずれもが、既知の有害タンパク質との相同性は認められず、アレルギー予測解析においてもネガティブであったということでございます。

続きまして、21ページをお願いいたします。生きた組換え体を含まない遺伝子組換え食品(微生物)として扱う根拠に関する事項でございます。そのうち、まず最終製品に生きた組換え体が含まれないことの確認に関する事項でございますけれども、さらにそのうち、生産菌不在試験を行っております。VRBDアガープレートに播種して培養を行うという試験を行っておりますけれども、菌の生育は確認されなかったということでございます。

続いて、生産菌由来のDNAについてでございますけれども、こちらはqPCR法によりDNAを確認しているのですけれども、いずれのロットからもDNAが検出されていないということでございます。

そして、その下、比較対象となる従来食品に関する事項でございますけれども、この2'-FLにつきましては、国外では複数社が遺伝子組換え体を用いた発酵法による2'-FL含有食品を工業生産していて、これを含む乳児用粉乳が多数流通しているということでございますけれども、日本国内においては、現時点では流通していないということでございます。

そして、従来食品の製造方法につきまして、海外他社製品においても本品とおおむね同等の製造方法を持っているということでございます。

続きまして、従来食品の有害生理活性物質でございますけれども、海外流通品につきまして、有害生理活性物質の有無が報告されていないということでございます。また、アレルギー誘発性や健康被害の報告もないということでございます。

続きまして、22ページ、製造方法に関する事項でございます。こちらは本品の製造フローが図3として記載されておりまして、精製工程においては、菌体分離、レジソ工程、●●●●という形で製造されているということでございます。

続きまして、23ページをお願いいたします。製造に由来する成分の安全性に関する事項でございます。本申請品目につきましては、従来品の入手が困難であったということございまして、比較分析が不可能であったことから、国外で流通している従来品の規格を比較対象としたと説明されております。

当該非有効成分の分析結果につきましては、次のページ以降の表2にそれぞれ結果が記載されているところでございますけれども、本品のような2'-FLにつきましては、化学構造

が類似した類縁物質である糖類も同時に検出されるということをごさいます、この食品につきましては、こちらの表のとおり、D-ラクトースやL-フコースなどの糖類が実際に検出されているところをごさいます。

また、24ページの中ほどを御覧いただければと思うのですけれども、残存するタンパク質につきましても、ドットプロット法を用いて分析がされておまして、その結果、いずれも不検出であったということで記載がされているところをごさいます。

続きまして、27ページをお願いいたします。諸外国における認可、食用等に関する事項でございます。まず①米国でございます。米国におきましては、本品、FDA-GRASの通知手続が完了しているということをごさいます、この後、流通させているということをごさいます。

続きまして、②欧州でございますけれども、本品につきましては、EFSAによる安全性審査が行われ、見解書が出版済みであるということをごさいます。次いで、欧州委員会において新規食品 Novel Foodとして承認がされているということをごさいます。

本品の概要につきまして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、申請資料の審議に入りたいと思います。

本品は、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」という別添がありますけれども、まずはこちらに従って審議をしたいと思います。添加物ではなくて食品ということになりますので、その点も御考慮いただいて、一応非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方に準拠して、まずは審議を行うことにしたいと思います。

それでは、申請資料の審議ですけれども、あまり長くないので、2'-Fコシルラクトースの食品としての概要、申請書の5ページから、ベクターに関する事項、申請書の13ページまでについて、コメントや質問等がある方はお願いいたします。

従来このような高度精製添加物及びそれに準拠する食品の場合は、比較対象を置きまして、その比較対象と比べて不純物が増えているか減っているかというところを主に見るという形を取っております。ただ、今回は、海外流通品も含め、比較対象となるものを用意できなかったということで、まずその点が従来の添加物の安全性確認の考え方に沿っていないところをごさいます。これは恐らく、販売されるときには、これ単品としてはほとんど売られることがなくて、いわゆる人工乳に含まれた形で売られてしまっているために分離することができないということではないかと想像はしておりますけれども、まずその点について、御意見がもしある方がおられましたら、よろしくお願ひします。

〇〇〇、お願ひします。

〇〇〇 高度精製については、どういうふうに審議するかが結構細かく決まっていますか、あまり融通が利かないルールになっておりますので、比較対象がないとなると、高度精製の考え方を直接適用するのは少々難しいのではないかと思います。

〇〇〇 まさにおっしゃるとおりで、高度精製は、この考え方ができた当時の議論から、非常にぎちぎちにつくってあるところがございます、いろいろな幅広いものを相手にすることを当初から念頭に置いていないつくり方になっております。ただ、今後こういった案件が増える可能性は非常に高うございますけれども、今回は、取りあえずこの物としての安全性について、まず皆さんに申請者へ指摘事項を出していただく必要がございますので、安全性を見るためにこういったものが必要ではないかというものがございましたら、遠慮なく指摘していただきたいと思います。

従来、比較対象品としては、高度精製の考え方がまとめられた当時、一応議論がありまして、海外流通品まで含めると相当不純物の多い商品も多いので、できれば国内流通品を比較対象に置いてほしいとか、そういった議論がございました。

また、もう一つは規格がありまして、もともと高度精製に関しては、お手元に別添がある方は別添を見ていただきたいのですが、アミノ酸、ヌクレオチド、ビタミン、単糖類というふうに書いてありまして、いわゆる添加物の公定書に載っているような化合物に準じるものを念頭に置いています。アミノ酸の中でも添加物に指定されるものと指定されないものがございますが、それはアミノ酸としてみれば、添加物に指定されているような規格に準じて審議をすることができるのではないですかというところから始まっております。今回、その意味では規格がございませんので、その点でも、高度精製の考え方には少し合わないところがございます。今回は、海外で審査してもらうときに使った規格を載せてはあるようではありますが、その点について、今後ちょっと検討しなければいけないところがあるかなと思います。

以上、一応関係するようなところで、こちらから議論しておいたほうがいいところは少し述べましたけれども、そのほかコメント等がある方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

では、戻ってもよろしいですので、申請書の13ページから20ページまで、挿入DNAのところから組換え体に関する事項までのところで質問やコメントのある方がおられましたら、お願いいたします。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 製造方法に関することなのですが、幾つか遺伝子を入れて、基本的には大腸菌1個でつくっています。●●●ているのですが、出来上がった2'-フコシルラクトースがどうやって大腸菌から出てくるのかというところが、これだけだと少々分かりにくくて、普通にはそんなに出来きそうに思えないので、そこはちょっと聞いてみたいなど。また、出させるために、培養上の工夫だけだったらいいのだけれども、何らかの薬剤なり何なりを入れているのであれば、その残存等についても見ないといけなくなりますので、その辺のところを申請者に直接聞いてみたいかなと思います。

〇〇〇 事務局からよろしいでしょうか。

先ほどいただいた御質問につきまして、実は事前に申請者のほうには確認といたしますか、

質問をさせていただいておりました。その回答につきまして、一昨日、皆様に配付させていただいた回答の中にも実は含まれていたものでございまして、加えて、本日、本会場にいらしていただいている先生方には、資料として配付させていただいているものの一番最後に実はございます。回答を読み上げさせていただきますと、今回、SGR5株の培養工程において、目的物質の分離のために添加しているものはございませんということでございます。このSGR5株の菌体内で合成された2'-フコシルラクトースについては、大腸菌がもともと保有している何らかのオリゴ糖排出タンパク質の働きによって、培地中に分泌・蓄積されているものと推測されるということでございます。当該大腸菌のオリゴ糖排出タンパク質としては、SetA、SetB、SetC、YdeA、Cmr等が知られているということでございます。

以上、御紹介でございました。

〇〇〇 ありがとうございます。

やはりよく分からないけれども、とにかく出てくるということで、でも、危ないものは使っていないという回答は得られているわけですね。ありがとうございます。

〇〇〇 では、申請者に直接は聞かなくてもよろしいですか。

〇〇〇 よろしいと思います。

〇〇〇 そのほかございますでしょうか。

それでは、戻っても構いませんので、第3章、遺伝子組換え食品（微生物）に関する安全性評価の申請書の21ページから最後までのところコメントや質問がある方は、よろしくお願いいたします。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 多分、成分とかその辺りは十分見ないといけないと思うのですが、24ページの表2、本申請品目自主規格と規格分析結果です。事務局からも説明があったと思うのですが、残留タンパク質のところ、測定はしているのですが、SpecificationのほうがNAになっていて、何でNAにしているのかなというのはちょっと疑問ではあるかなと。それ以外の分析データの添付資料とかを見てみると、問題はなさそうだし、物としてはきれいな物なのだなということが分かるのですが、規格の中でだけこの残留タンパクをNAにしているのは何でだろうというのは疑問に思っています。

添付資料15に、たしか申請品目と他社規格との比較が載っているのですが、やはり自社の品質規格で残留タンパクがNAというのは、ちょっと疑問だなと思います。一緒に基準値を決めておけばいいのに、何でわざわざ決めていないのだろうということです。

以上です。

〇〇〇 分かりました。〇〇〇、申請者をお呼びしますので、直接お聞きいただくことでよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 そのほかございますでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 同じページで、製品の2'-フコシルラクトースの純度が92%くらいで、残りはラクトース、フルクトース、グルコース、ガラクトース、フコシルガラクトース、ジフコシルラクトースなどで、これでそれぞれ0.8%以下とか、2.5%以下とかがあります。これでここに含まれているものはほぼ全て説明できるのかどうか。つまり、わけの分からないものは、これで残っていないのかどうかという点について、ちょっと聞いてみたいと思います。これでほぼ全て説明できるのであれば、全て既知物質なので安全と考えられるのだけれども、実はこれだけで説明できないものがまだ残っているということであると、ちょっとそれは何なのか考えないといけないかなと思いますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 同じような質問は私のほうも事前にさせていただいて、回答書のほうに一応先方が用意した表が11月14日付の回答書に表2というものが用意されております。先方の答えとしてはこのような形になっていまして、全部足すと100にならないのですね。残りは水分かなと思ってみただけですけども、残り水分という解釈でいいのかは私もよく分からなくて、聞くだけ聞いてみたいと思います。〇〇〇のほうから質問していただけますか。

〇〇〇 では、私のほうから聞かせていただきます。

〇〇〇 そのほかございますでしょうか。

従来のこのような高度精製の場合、アミノ酸やヌクレオチドの場合は、親水性HPLCと疎水性HPLCという形で、いわゆる不純物を検出するようなHPLCをしていただいて、もしピークが出た場合はそれについて少し議論していただくということを手順としては踏んでおります。今回、精製過程を見ると、結晶化を踏んでいないので、精製はレジンのところでしているという回答のようなのですけれども、レジンの説明がきちんとされていないので、それもしていただきたいとは思っているのですが、一応そういった不純物を検出するようなHPLCは、できればやっていただきたいなと思っております。それは私のほうから少し聞いてみたいと思います。

そのほかございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、申請者の方をお呼びして、質疑応答をしたいと思いますので、38分まで一旦休憩とさせていただきます。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、説明者の方、自己紹介をお願いいたします。会社名と名前が結構です。

〇〇〇 協和発酵バイオ株式会社の〇〇〇と申します。よろしく願いいたします。

〇〇〇 協和発酵バイオ株式会社の〇〇〇と申します。本日はよろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、質疑応答に入ります。

何点かございまして、それぞれ質問を提出した方から質問させていただきます。

まず、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 資料で言うと24ページの表2に当たるのですけれども、表2の自社品質規格中で残留タンパク質の部分がNAになっていて、あと、添付資料15のところ申請品目と他社の品質規格の値の比較があるのですけれども、申請品目の自社品質規格は何でNAになっているのかなというのがちょっと疑問なので、その理由を教えてください。他社の品質規格が大体100  $\mu$  g/gの値を入れているので、それと一緒にできなかったということなのですかね。その辺りを教えてください。

〇〇〇 発言者代わりまして、協和発酵バイオの〇〇〇からお答えさせていただきます。

御指摘ありがとうございます。表2に載せているNAという表記になりますけれども、これは国内で今回の精製に当たって残留タンパク質を規格化していないというふうな表記になっております。一方で、分析結果としましては、ドットプロットの結果をもって1 ppm未満であることを保証させていただいているところなので、仰せのとおり規格表のほうを変更することはできるのですけれども、これでお話を理解いただけますでしょうか。

〇〇〇 それであれば、わざわざこの自社品質規格を落とす理由がないのであれば、入れたほうがよいように思うのですけれども。

〇〇〇 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。私どもも欧米のほうの規格では規格化して、他社さんと同様の値を入れておりますので、そちらのほうを100 mg/kgとさせていただくことでよろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 続きまして、同じところですが、〇〇〇から質問があります。

〇〇〇 本品、製品の2'-フコシルラクトースが92%で、あと不純物、フコシルガラクトースとかで分析結果をいただいております。これで全部説明できるのかどうかということで、追加の回答もいただいて、数字を見させていただいているのですけれども、これでこの製品の中身はほぼ全て説明できるのでしょうか。つまり、数字を並べて詳しく報告していただきましたけれども、それでもまだ由来不明というか、分からないものが残っていたりするのか、それともこの既知物質でほぼ全て説明できる形になったと言えるのか、そこを確認したくて、よろしく願いいたします。

〇〇〇 少しおまちいただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 協和発酵バイオの〇〇〇です。

規格に関しましては、また我々のほうから答えます。最終製品に何も入っていないよということに関しては、研究所のほうにお答えいただきたいと思っております。

まず、規格の話について答えさせていただきます。規格に関しては、規格化されている糖類は糖分析によって分析されているものになっておりますが、それ以外の糖に関しては、糖分析計のチャート上にノイズとして入っているものに関しては、分析として同定しているものではありませんけれども、全て糖類がそこに検出されているものと思っております。

精製工程において、糖類以外のものは除かれているということで説明させていただいて

おりますが、その部分については、研究所の方から補足いただければと思います。よろしく申し上げます。

〇〇〇 協和発酵バイオの〇〇〇です。製造工程の精製を担当させていただいておりますので、こちらからお答えさせていただきます。

残っている不純物に関しては、この精製の工程において中性のイオン類以外はレジン工程で除去されますので、残っているものとしては、ヒドロキシル基がたくさんついたようなものが残っていると考えられておりました、それらの不純物に関しては、現在使用している分析計で検出が可能と考えております。

〇〇〇 レジンを使って精製しているようですけれども、これの効率はほぼ100%で、いわゆる糖以外のものは最終製品に残ってこないと考えてよろしいですか。

〇〇〇 そうですね。製造している品、何をつくっているかを考えましても、残っているものに関してはほとんどが糖類であることが想定されております。

〇〇〇 それでは、製品と副産物の糖で極微量のものがあるとしても、これは基本的には全て大腸菌がつくる糖であると、こう考えてよろしいわけですか。

〇〇〇 そのように考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 それから、私のほうからですけれども、今回、高度精製という形で申請書をつくられておりますので、従来この委員会では、高度精製添加物並びにそれに準じる食品の場合は、不純物を検出するようなHPLCをお願いしております。親水性HPLCと疎水性HPLCというのをやっていただいて、不純物のピークが出るのか出ないのか、出た場合には、量的なものもごございますけれども、どういったものなのかを説明いただくということをお願いしております。今回、糖分析計では非常にきれいなものに見えますけれども、そういったデータが用意されていないようなのですが、御用意いただくことは可能でしょうか。

〇〇〇 協和発酵バイオの〇〇〇です。

こちらに関しては、研究所の〇〇〇から回答いたします。よろしく申し上げます。

〇〇〇 研究所の〇〇〇からまた回答させていただきます。

今のところ対象の品目がオリゴ糖であることから、親水・疎水のUV計を用いたような検出器で分析したことは今のところありません。ただ、アミノ酸分析計とか、あとはCADといったコロナ荷電とかを使った検出器で、別の分析で分析した実績はあります。こういう回答でいいでしょうか。

〇〇〇 いわゆる親水性化合物系の不純物、それから疎水性。今回のものは疎水性はないのかもしれませんが、できれば疎水性っぽい化合物を検出するようなHPLCか、もしくはそれに準じるような分析を通常出していただいておりますので、それに見合うデータをもし出していただけるようであれば、出していただきたいというのがこの委員会としての、高度精製なので、そういった不純物を見るということに重きを置いた審議方法になっておりますので、そこはお願いしたいなと思っておりますが、どうでしょうかね。

〇〇〇 協和発酵バイオの〇〇〇でございます。

我々が通常行っております親水・疎水の液クロに関しましてはUV検出ですので、今回のような2'-フコシルラクトース、あるいはその他の糖類に関しては検出できませんけれども、そういう系でもよろしいのでしょうか。それであれば可能だと思いますが。

〇〇〇 不純物を検出するのが目的ですので、糖類は検出されなくても、こちらの糖分析計のほうでデータが出ていますので、それはそれで結構です。

〇〇〇 かしこまりました。では、そのように、通常我々がやっている親水・疎水の液クロで一回はかってみるといのは可能でございます。

〇〇〇 それから、通常、高度精製の場合は、結晶化とか晶析をしているケースがほとんどでありまして、今回それに見合うステップがないのですけれども、それだとなかなか高度精製という形に言えないかなと思ったりもしていたのです。お話を聞くと、レジンで糖のところを集中的に採ってきていますという御回答でしたので、レジン処理のところを、通常あまり我々はそこに踏み込まないのですけれども、今回のケースにおいては、高度に精製されていますよということを担保していただきたいので、レジン処理でこういったものが取れてきて、今回はこういったものが取れてきていますとか、こういったものが排除されますとか、そういった情報を少し付け足していただきたいのです。当然これは社外秘になるかと思いますが、そういった情報は、我々は守秘義務がございますので、外には漏れないと思いますので、できれば少し情報を開示していただきたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 情報の開示は可能です。また、工程分析になりますので、今までの糖分析といったような分析計、今製品で用いているような分析計をお渡しすることになるかと思いますが、問題ないでしょうか。

〇〇〇 レジン処理のところなので、クロマトではないかなと思うのですけれども。

〇〇〇 工程のというか、レジン処理前後の液クロのクロマトグラフということで間違いないでしょうか。

〇〇〇 どういった担体を使って、その担体はこういったものが採れてきますみたいな説明でも結構かなと思っているのですが。

〇〇〇 それは可能。もちろん守秘義務の範囲内ということであれば、担体はもう既に分かっていますし、原理上こういうものが採れるということも分かっていますので、そのような形で、原理上これが排除されるという御説明は可能でございますので、こちらで資料をつくって御提出申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか委員の先生方で、質問やコメントのある方はいらっしゃいますでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 先ほど糖分析なので液クロでという話だったのですけれども、資料を十分に見れていなくて申し訳ないのですが、糖分析で使っている検出器は何を使っているのですか。

〇〇〇 協和発酵バイオの〇〇〇です。

こちら〇〇〇のほうから回答をお願いいたします。

〇〇〇 検出器としては、電気化学検出器で金電極のほうを使用しております。

〇〇〇 そうすると大体引っかかるというか、すべてが検出できている、そういうものですよ。

〇〇〇 そうですね。酸化還元反応が可能なものであれば、全て検出できるものになっております。

〇〇〇 では、コロナと例えばELSD（蒸発光散乱検出器）とかいろいろあると思うのですけれども、何でも引っかかるというものは、ほかには使っていないのですか。

〇〇〇 ほかと申しますと。

〇〇〇 今言った検出器以外のものでは、UVは当然やっていないでしょうし。

〇〇〇 UV検出は検出ができませんので実施していません。過去に検討したものに関しては、コロナ荷電の検出器は使用実績があります。

〇〇〇 コロナ荷電だとどうなるのですか。やはり検出できる。

〇〇〇 それでも検出が可能です。

〇〇〇 そうですね。そうしたら、UVもデータとしてはあったほうがいいのだけれども、コロナ荷電のほうも、あるのだったらあったほうがよいのかもしれないですね。

〇〇〇 では、先ほどの親水・疎水の液クロでUVで検出するというのは既に系がありますので可能ですが、それとは別に、コロナ荷電の検出器で、今の糖分析の液クロの検出器をECD（電子捕獲型検出器）からCAD（荷電化粒子検出器）に換えた、そういうクロマト的なものを提出すればよろしいということで、そういう理解でよろしいですか。

〇〇〇 そうですね。多分、今の分析法で大体、物は見えていると思うのですけれども、念のために、あるのだったらあったほうがいいかなとは思うのです。それは座長のほうにお任せします。

〇〇〇 承知いたしました。

〇〇〇 協和発酵バイオの〇〇〇です。

1つ質問させていただいてもよろしいでしょうか。今のコロナ荷電の検出に関しまして、必要なデータの結果についてなのですけれども、例えばロット数であったりとか、どのロットである必要があるかみたいなことの指定などはありますか。今提出しているほかのPADの結果と同じものである必要があるのか、もしくは別のロットでも構わないのかといった意図になります。

〇〇〇 これは私から回答していいですか。

〇〇〇 〇〇〇からでもいいですよ。

〇〇〇 市場に卸すものとして想定しているものであれば、別に同じものである必要はないと思っています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 そのほかございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、質疑応答は以上になります。これから議事に戻りますので、申請者の方は御退室をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

(申請者退室)

〇〇〇 それでは、審議に戻りたいと思います。

以上の説明者からの回答を踏まえた上で、御意見、コメント等ございますでしょうか。

今回、幾つか追加の分析をしていただくようお願いをいたしましたので、そちらの分析結果をもって、もう一度審議することになるかと思えます。そのほか特にコメントがなければ、今言った追加の分析をしていただくということを指摘事項案として取りまとめて、各専門委員の先生に御確認いただいた上で、消費者庁を通じて申請者に対して指摘することにしたと思います。

問題はこの後にございまして、先ほど冒頭に言いましたけれども、今回の案件、申請品目ですが、現在、食品安全委員会のほうで用意している別添にあります非タンパク質性添加物の安全性確認の考え方に、実は沿いません。厳密に言うとそのに合わないということになっております。ただ、この製品に類似したものも含め、今後こういった案件が非常に増える可能性が高うございます。したがって、今回、改めて評価の考え方について整理を行う必要があるというふうに私としては考えております。このことについて、今後の専門調査会について議論していきたいと思えますけれども、何か皆様からコメントや意見はございますでしょうか。

〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 今後いろいろ出てくると、それから、それぞれ想定して一通り通用するルールを考えないといけないということなので、結構な大仕事になるかと思えますが、やらないわけにいかないだろうなと考えます。

以上です。

〇〇〇 今、〇〇〇からもお話がありましたけれども、この言葉を使うのがいいのかどうか分かりませんが、いわゆる精密発酵食品といったものは、今回はタンパク質性ではございませんけれども、非タンパク質性のもので、いわゆる精密発酵食品といったものの開発が世界中で進んでおりまして、それに対して申請がぼちぼち出始めてきているという状況にございますので、非タンパク質性添加物の安全性確認の考え方をまとめた当時から予言はされていたのです。将来非常にそういうことが起きて、非常に苦勞するであろうみたいな予言はあったのですけれども、その予言が現実になりつつあるということで、非常に大変な作業になるかもしれませんが、この専門調査会において議論して、ある程度そういったものに対する考え方をまとめる時期に来たかなと思えます。

これについて、そういった考え方をこれから議論していくことについて、皆様、よろしいでしょうか。一応これについては賛同かどうか聞いてくれということなので、意思表示

をお願いしたいと思います。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 では、皆様、御同意いただいたということで、同意していただいたということは、これから議論をしていただくということになりますので、どうぞよろしくをお願いしたいと思います。

それでは、指摘事項を発出するということになりましたので、2'-フコシルラクトースについての審議は終了とさせていただきます。

それでは、新規品目である「STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド」について審議を行いたいと思います。

事務局から説明をお願いします。

〇〇〇 お手元に「STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド」の申請要旨を御用意ください。Webで御出席いただいている先生方は、13日にお送りしております申請資料差し替えのフォルダ内の資料を御展開ください。登庁で御出席いただいている先生方は、透明なプラスチックファイルをお手元に御用意ください。

では、4ページをお開きください。第1章の第1、β-ニコチンアミドモノヌクレオチドの食品としての概要でございます。β-ニコチンアミドモノヌクレオチドは、ここに記載されている化学構造、分子式、分子量を有するヌクレオチドであり、一般食品に該当いたしません。

第2、β-ニコチンアミドモノヌクレオチドの用途、規格の妥当性を御覧ください。β-ニコチンアミドモノヌクレオチドは、ヒト体内でも生成される非タンパク質性の天然のヌクレオチドであり、サプリメント等の形態で用いられます。サプリメントとして販売されている従来品の摂取量は250 mg/day程度であり、本菌株を利用して生産されるβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドの用途及び使用形態、摂取量も同様とのことでございます。β-ニコチンアミドモノヌクレオチドは添加物ではないことから、添加物公定書による公定規格はございませんので、申請者が品質規格を自主的に定めてございます。この品質規格は、ヌクレオチド構造を有し、構造類似性が高く、かつ発酵生産が行われている食品添加物公定書に収載済みの食品添加物である5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸二ナトリウムの規格基準を参考に、次のページの表2のとおり定めてございます。STC2208株を利用して生産されるβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドがその品質規格を満たしていることを確認しております。

6ページ目を御覧ください。第2章、遺伝子組換え微生物（組換え体）に関する安全性評価についてでございます。

1の(1) 宿主は*Escherichia coli* B株の誘導體である*E. coli* BL21 (DE3) 株です。

(2) のDNA供与体についてです。2つの遺伝子を欠損させるために用いた挿入DNAの供与体は、*E. coli* BL21 (DE3) 株です。目的遺伝子である●●●の供与体は、●●●、●●●●の供与体は、●●●、●●●●の供与体は、●●●●です。ほか●●●●個の導入遺伝子の供

与体は●●●です。

7ページの4、宿主と組換え体の相違を御覧ください。菌株の貯蔵方法、使用形態は、宿主と組換え体で相違はございません。

(3)と(4)の $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチドの摂取量、調理・加工方法等ですが、4ページで御説明しましたとおり、従来品も本菌株から産生される $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチドもサプリメント等に使用され、摂取量も250 mg/day程度で相違はございません。また、本申請における $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチドは高度に精製された製品であり、組換え体が製品に混入して摂取されることはないとのことでございます。

10ページ目の第4の1、挿入DNAの供与体に関する事項でございますが、こちらは○○○から事前にオーダーがございまして、挿入遺伝子とその供与体をまとめて記載いただいたものが表3でございます。

1枚めくっていただきまして、11ページの第4の2の(3)挿入遺伝子の機能に関する事項です。●●●がコードする●●●は、原料である●●●から●●●を合成する酵素を発現いたします。●●●がコードする●●●は、●●●を担うタンパク質を発現します。●●●がコードする●●●は、●●●を担うタンパク質を発現します。ほか●●●個の挿入遺伝子は、●●●経路上の酵素群を発現します。加えて、全ての挿入DNAにおいて、アミノ酸配列は供与体由来の配列から変更されていないとのことでございます。

その下の黄色マーカーになっている箇所でございますが、導入遺伝子と欠失遺伝子の遺伝子産物が代謝系のどこに当たるのか図示してほしいということで○○○から事前にオーダーがございまして、図1のとおり追記いただいております。

少し進みまして、16ページまでお進みください。4、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。今回の遺伝子組換え体は、導入用ベクターの骨格領域由来のカナマイシン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン耐性遺伝子を含むプラスミドを導入しておりますが、それぞれの遺伝子産物の構造及び機能は明らかになっており、食品の製造工程において遺伝子及びその産物は完全に除去されているとのことでございます。

18ページにお進みください。最終製品について、生きた組換え体が残存していないことを確認しております。

21ページ、培養工程の詳述を御覧ください。20ページの図4の製造工程表にも記載がございまして、製造工程で発酵終了後に酸を添加することで、主として $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチド代謝活性を不活化し、精製工程へ移行するというところでございます。

また、21ページの上から10行目辺りに記載がされてございますが、全ての培養工程において、抗生物質は一切使用していないということでございます。

24ページを御覧ください。不純物の確認結果でございます。まず1件目として、HPLC第一法による比較の結果でございます。28ページの表4が結果となっておりますが、申請品は $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチド以外に既存不純物であるNAM、ニコチンアミドのピークが確認されています。ニコチンアミドのピークは現行食品と比較して増えていない

ことが確認できます。また、従来食品に存在する不純物は検出限界未満でございました。

29ページを御覧ください。こちらはHPLC第二法による親水性不純物の確認結果を表5で示してございます。こちら申請品はβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドのピーク以外に既存不純物であるNAM、ニコチンアミドのピークが確認されています。ニコチンアミドのピークは現行食品と比較して増えていないことが確認できます。また、従来食品に存在する不純物は検出限界未満でございました。

少しお戻りいただきまして、26ページの中ほどから分析結果の考察がございまして。HPLC第一法、第二法の結果から、申請品中には、従来食品に存在しない不純物及び従来食品に存在する不純物は検出限界未満であることが確認できました。

27ページに記載が続きますが、検出された不純物であるニコチンアミドの量は安全上問題ないと考えられると考察がされてございます。

31ページを御覧ください。3.3、残存タンパク質についての記載でございまして。最終製品におけるタンパク質の残存をブラッドフォード法により測定しており、検出限界が1 ppmで、検出限界未満という結果になっております。

同じページの下段、3.5、β-ニコチンアミドモノヌクレオチドの品質確認試験結果でございまして。32ページの表9に示すとおり、全ての自主規格に適合していることを確認しております。また、33ページの表10に示すとおり、従来品3ロットと比較をしても、同等の品質を有していることを確認したとのこととございまして。

34ページ目を御覧ください。5、諸外国における認可でございまして。まず、日本においてβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドは「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」に記載されており、食品として扱われているところです。一方、米国においては、β-ニコチンアミドモノヌクレオチドが新薬として研究開発されていることから、サプリメントとしての使用は禁止されており、EUにおいては、Novel Foodに該当するという情報がございまして。

申請要旨の説明は以上となります。よろしくお願いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。

まず、申請書の第1章から、短いから第2章、遺伝子組換え微生物（組換え体）に関する安全性評価のところまでで質問やコメントがある方がおられましたら、お願いたします。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 この菌は3つのプラスミドを同時に入れて、これで物をつくっているわけですが、培養中に抗生物質を入れていないわけなので、このプラスミドを縛っていないのですが、プラスミドは安定なのか。それから、3つあるうち1つ落ちたりしたときに代謝的に不都合なことが起こったりはしないのか。その辺、ちょっと申請者に尋ねてみたいかなと思います。

〇〇〇 では、〇〇〇、後でお呼びしたときに直接お願いたします。

〇〇〇 よろしくお願ひします。

〇〇〇 そのほかございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、申請書の第4、挿入DNAのところから第5の組換え体に関する事項までに関し  
て質問やコメントがある方がおられましたら、お願ひいたします。

それでは、戻っても構いませんので、申請書の最後まで、遺伝子組換え食品に関する安  
全性評価のところまでで質問やコメントがありましたら、お願ひいたします。

〇〇〇、お願ひします。

〇〇〇 やはり規格の部分なのですけれども、表2のところにNMNの品質規格が書いてあ  
って、そのちょっと前のところに5'-イノシン酸、これは二ナトリウムのほうだと思ひので  
すけれども、添加物のイノシン酸二ナトリウムの規格を参考に規格設定をしたという話な  
のですが、添加物のイノシン酸二ナトリウムの成分規格には核酸分解物の確認が入ってい  
ます。一方、NMNの品質規格を見ていくと、含量のほうはNMNについて電位差滴定では  
かることにはなっているのだけれども、不純物の確認というのがどこにもないのです。と  
いうことは、電位差滴定で全部引っかかるというか、定量されてしまうものの合算がNMN  
になってしまう可能性があつて、せめて何か別のものは入っていないというような確認試  
験を入れておくべきだと思ひのです。

というのも、これは添加物でもないのひ、自主規格で多分運用されると思ひのだけれど  
も、そのときに成分品質規格の中に電位差滴定だけで不純物の確認試験がないと、不純物  
が入つていても検知できないという状態になつておると思ひます。なので、この辺りはち  
よつと聞いてみたいなと思ひておるひます。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、後ほどお呼びしますのひ、直接お聞きいただけたらと思ひます。

そのほかございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、〇〇〇のほうから質問があるということですので、直接お聞きいただきた  
いと思ひます。

22分まで休憩とさせていただきます。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、質疑応答に入りたいと思ひます。

説明者の方、自己紹介をお願いします。会社名とお名前が結構です。

〇〇〇 株式会社シンアートの〇〇〇と申します。このたびは審議いただきまして、あり  
がとうございます。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 それでは、質疑応答に入りたいと思ひます。2点質問が取りあえずは出てお  
りまして、まず〇〇〇のほうから。

〇〇〇 本品、大腸菌に3つのプラスミドを同時に入れて生産しておりまして、それぞれ抗

生物質耐性マーカーがついているのですけれども、培養中には抗生物質は使っていないということでしたね。

〇〇〇 はい。使っておりません。

〇〇〇 そうしたら、この3つのプラスミド、三者三様に十分に安定なのでしょうか。それから、たまたま1つ落ちたとかそういうことが起こった場合、代謝的に、また発酵に不都合が起こったりしないものなのでしょうか。その辺の御見解をお聞かせいただければと思います。〇〇〇〇〇〇 ありがとうございます。

今回のSTC2208株につきましては、おっしゃっていただいたように3つのプラスミドを保持しておるのですけれども、基本的には抗生物質を使わず、実際に使用しておらず生産しておりまして、複数回の継代培養によってもプラスミドが保持されて、なおかつ生産量が維持されるというところを事前に複数回確認しておりまして、今回の製造においても種培養を含めて3段階の培養を行っておるのですけれども、いずれも安定に保持して、生産量を維持したという結果を得ております。

〇〇〇 つまり、実用上十分に安定であったということによろしいわけですね。

〇〇〇 おっしゃるとおりです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 もう一つは〇〇〇のほうから出ておりますので、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私からは、品質規格の部分で、資料で言うところの表2なのですけれども、ここにNMNの品質管理するための規格が書かれていると思うのですが、これを見てみると、そのちょっと前のところに添加物として使用が認められている5'-イノシン酸二ナトリウムの成分規格を参考にこういう規格を定めましたということが書いてあります。添加物のイノシン酸二ナトリウムの規格は確かに滴定法で含量を決めているし、あと、ほかの項目についても大体同じになっているのですけれども、1つ、添加物のイノシン酸二ナトリウムのほうには核酸分解物の確認の部分が入っていて、一方で、表2のNMNの品質規格のほうには不純物を確認する項が全くないのと思います。資料を見てみると、HPLCとかでNMN以外のものが見えていないというか、入っていないことは確認できているので、この品質をちゃんと確保するという意味でいえば、HPLCとかの確認試験をこの自主規格の中に入れておくべきなのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 どうもありがとうございます。

御指摘いただいた部分、まずは検討させていただきたいと思います。品質規格につきましては、御指摘いただいたとおり、そのもののこれまでの申請がないということもございまして、添加物で同じヌクレオチドのイノシン酸等を参考にさせていただいておるのですけれども、御指摘の部分、不純物のところは規格上に盛り込めていないところもございしますので、そちらはおっしゃっていただいたところを参考に検討させていただきたいと思います。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 そうすると、自主規格のところをそういった項目を少し入れていただくことになろうかと思うのですが、そちらは修正といいますか、自主規格をつくり直していただいた後、もう一度こちらで確認する形になろうかと思うのですが、出していただけるという理解でよろしいのですね。

〇〇〇 データ自体は取得しておりますので、それを基に少し規格のほうをまず落とし込んでみたいと思いますので、そちらを御確認いただくような流れで進めさせていただければと思います。

〇〇〇 了解しました。

そのほか全体を通して委員の先生方から、何かこの際、聞いておきたいことがありましたら、よろしく願いいたします。よろしいですか。

それでは、質疑応答は以上になります。これから審議に戻りますので、説明者の方は退室をお願いいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございます。引き続きお願いいたします。失礼いたします。

(申請者退室)

〇〇〇 それでは、審議に戻りたいと思います。

説明者からの回答を踏まえてということになりますが、物としてはかなりきれいなのではないかと思うのですが、〇〇〇、やはり自主規格を確認してからでないとなし安全性確認は難しいということになりますでしょうか。

〇〇〇 安全性確認が難しいというよりも、この資料としてはHPLCとかで全部不純物がないことが確認されているので、これはきれいだなということは分かるのですが、添加物ではなく、今後食品として販売して品質管理をしていくという意味では、規格の中には不純物の確認をするという項を入れておいたほうが安全だろうというふうに思っています。滴定による定量分析で純度が高いといっても、やはり何か混ざっていたら分かるように確認試験を設定しておくのが品質規格なのではないのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、一応回答が戻ってまいりましたら、それを〇〇〇と事務局と私のほうで確認するという形で、それで確認が終わった後であれば、いわゆる安全性の確認が取れたという形にしたいと思うのですが、〇〇〇、それでよろしいでしょうか。

〇〇〇 そうですね。今の資料の中でHPLCとかが入っているわけだから、恐らくHPLCの面積百分率でほかのシグナル、ほかのピークが見えていないよというような確認試験を成分規格の中に立ててくるか、それかイノシン酸ナトリウムと同じようにTLCか何かで見たときに不純物が存在しないという確認試験を立ててくると思うのです。多分食品である以上、それぐらいのことはやっておいたほうがよいと思うので、それが出てきたら十分だと考えています。

〇〇〇 ありがとうございます。

そういうことですので、その点については先方からの回答を待って確認をするというこ

とにしたいと思います。全体としては、非常にきれいな化合物だと思われるので、安全上の問題はないのかなと思いますけれども、その点について皆様の御意見を、賛同するか賛同しないかという形で意思表示をお願いいたしたいと思います。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 それでは、一応、安全性上の問題はないということですので、後日、確認事項はございますけれども、その確認事項が終わった後、評価書を上のほうの委員会に上げるという形にしたいと思います。

ですので、引き続き、この後、評価書案の審議に入りたいと思います。事務局、お願いいたします。

〇〇〇 評価書案の御説明をいたします。右上に資料と記載されました食品健康影響評価に関する資料をお手元に御準備ください。Web出席の先生方は、先日お送りしております再送版のものを御準備ください。7ページ目からが本品目の評価書案となっております。

では、10ページ目を御覧ください。Ⅰ. 評価対象食品の概要です。31行目から、本食品は、*Escherichia coli* B株の誘導体である *E. coli* BL21 (DE3) 株を宿主として、β-ニコチンアミドモノヌクレオチドの生合成に関与する遺伝子等の導入を行って作製された STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドです。

STC2208株の宿主の親株である *E. coli* BL21 (DE3) 株は、有害な影響を及ぼす毒素の産生性や病原性は知られておらず、国立感染症研究所病原体等安全管理規程におけるバイオセーフティレベル2及び3に分類されておりません。また、*E. coli* BL21 (DE3) 株に組み込まれたλファージDE3は、*E. coli*を宿主とするバクテリオファージであるため、ヒトの細胞に感染することはなく、病原性は低いと考えられております。

なお、STC2208株の作製に用いられた挿入DNA及びその遺伝子産物、作製工程等は明らかにされています。

45行目からⅡ. 食品健康影響評価です。本食品は、最終的に遺伝子組換え微生物が除去され、高度に精製された非タンパク質性の食品であるヌクレオチドであることから、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」の基本的な考え方に従って、最終産物について、従来食品との比較により安全性評価を行うことが適切であると考えております。

評価に当たっては、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性確認の考え方」を準用することが可能であると判断しております。

58行目から第1. 比較対象とした従来食品との相違についてでございます。

1. 製造方法は、比較対象のβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドは市場流通品でございます。市場流通品は、申請品とは異なり、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの酵素分解反応で製造されています。なお、今回の申請品は自主規格により管理されています。

11ページの66行目から2. 用途及び使用形態でございます。β-ニコチンアミドモノヌクレオチドは、ヒト体内でも生成される天然のヌクレオチドであり、タンパク質ではござい

ません。β-ニコチンアミドモノヌクレオチドは、栄養補助目的のサプリメント等で用いられ、申請品の用途、使用形態も同様であるとしております。

3. 摂取量でございますが、従来のβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドの一日摂取量は250 mg/day程度であり、申請品も同様であるという記載にしております。

79行目から第2. 最終産物の精製度及び非有効成分等の評価についてです。1. の申請品のβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドは、製造工程において生産菌、副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製されているとしております。

2. 非有効成分については、(1) タンパク質は検出限界未満である。(2) 食品添加物とされている5'-イノシン酸ナトリウム及び5'-グアニル酸二ナトリウムと構造類似性が高く、これらの食品添加物公定書の規格に準じて設定された自主規格に適合している。

(3) HPLC分析の結果、従来食品に存在しない非有効成分は検出されず、従来食品に存在する非有効成分であるニコチンアミドについても、含有量が有意に増加するものではなかったとしております。

101行目からの記載ですが、これらのことから、既存の非有効成分の含有量が問題となる程度にまで増加しておらず、有害性が示唆された新たな非有効成分も含有していないと考えられるとしてございます。

12ページの3. その他でございますが、STC2208株は、導入されたコンストラクトに含まれるカナマイシン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン耐性遺伝子を有しておりますが、それぞれの遺伝子から発現する遺伝子産物に有害性は知られておらず、β-ニコチンアミドモノヌクレオチドの製造工程において、培地に当該抗生物質は添加されておられません。

上記並びに1. 及び2. から、最終産物であるβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドの安全性評価に必要な知見は得られており、組換え体であるSTC2208株についても、提出された資料から安全性に懸念がある事項は認められなかったとしております。

最後に、121行目からの記載となりますけれども、Ⅲ. 食品健康影響評価結果についてですが、「STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド」については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性確認の考え方」を準用して評価を行った結果、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」による評価を行う必要はないと判断したと記載したいと考えてございます。

また、使用形態が現行と同等である場合に限り、比較対象とした従来品と同等の安全性が確認されたと判断したと記載したいと考えております。

最後のただし書きですが、ただし、本評価は「STC2208株を利用して生産されたβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド」のリスクが従来食品に比較して増加しないことを確認したものであり、本食品に関するリスク管理措置を講じる際は、リスク管理機関において事業者に対し、設定した製品規格の適合遵守に加え、消費者の健康被害事例の収集等について、

指導を徹底することが必要であるとしてございます。

評価書案の説明は以上となります。

〇〇〇 それでは、評価書案について、御意見、コメントを賜りたいと思います。なお、細かい字句の修正等については、後ほど修正箇所を事務局までお伝えいただきたいと思っております。コメント等はございますでしょうか。

89行目から95行目にかけての自主規格のところの記載ぶりについては、後ほど回答が参った後で、もしかすると少し表現が変わるかもしれませんね。

〇〇〇 さようございます。失礼いたしました。

〇〇〇 その確認を〇〇〇と私のほうで行って、こちらの評価書については、私と事務局のほうでさらに書きぶりについて確認したいと思っておりますので、その点については御一任いただきたいと思っております。

そのほかのところでございますでしょうか。よろしいですかね。

それでは、皆様の御意思を確認したいと思っておりますので、問題なければ、同意カードをよろしく願いたします。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、もしかすると修正が入るかもしれませんが、そちらの修正については私と事務局のほうで確認し、回答書が参って確認してからになりますけれども、その後で食品安全委員会に報告し、パブリックコメント等の手続に入りたいと思っております。

以上で、STC2208株のニコチンアミドモノヌクレオチドについての審議は終了となります。

〇〇〇はここまでですね。〇〇〇、ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。お先に退室します。失礼します。

(〇〇〇退室)

〇〇〇 それでは、引き続き、次の3品目めに入りたいと思っております。新規品目であります「*Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼ」について審議を行いたいと思っております。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 申請要旨の説明に入ります前に、本品目の飼料添加物の評価方法について御説明をしたいと思います。

会場の先生方は、お配りしております「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」を御用意いただきまして、Webで御参加の先生方は、食品安全委員会マニュアル第3版、青本というものがございまして、そちらの青本の257ページ目からになります。

4ページの「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」を御覧ください。

1. として背景がございまして。遺伝子組換え技術を利用して製造された飼料及び飼料添加物については、農林水産省において、有害畜産物の生産防止、家畜に被害が生じることに

よる畜産物の生産阻害の防止の観点から、安全性確認が行われてきたところです。このうち、遺伝子組換え飼料または飼料添加物を家畜が摂取することに係る畜産物のヒトへの健康影響の評価については、平成15年7月1日以降、食品安全委員会において行われることとなっております。

2. 基本的な考え方ですけれども、一般的に、飼料に係る食品健康影響に関しては、当該飼料中に含まれる有害成分が、家畜への給餌を介して、肉、乳、卵等の畜産物中に移行したり、飼料中の成分が家畜の体内で代謝され有害物質に変換・蓄積される可能性等を考慮し、当該飼料及び畜産物の安全性を評価することが合理的であるとしております。

また、飼料添加物に係る食品健康影響に関しても、当該飼料添加物中に含まれる有害成分の肉、乳、卵等の畜産物中への移行等を考慮し、当該飼料添加物及び畜産物の安全性を評価することが合理的であるとされております。

3. 安全性評価の方法でございますが、遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価を行うに当たりましては、①当該遺伝子組換え飼料もしくは飼料添加物中に組換え体由来の新たな有害物質が生成され、これが肉、乳、卵等の畜産物中に移行する可能性、②当該遺伝子組換え飼料もしくは飼料添加物中の遺伝子組換えに由来する成分が畜産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性、③当該遺伝子組換え飼料もしくは飼料添加物中の遺伝子組換えに起因する成分が家畜の代謝系に作用し、新たな有害物質を産生する可能性、これらがあるかどうかを考慮し、そのような可能性が想定される場合に、当該飼料もしくは飼料添加物に由来する畜産物を摂食することにより、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性がないかどうかについて評価するということになっております。

以上が評価方法の説明となります。

それでは、申請要旨の説明に入りたいと思います。会場にお越しの先生方は、緑の紙ファイルを御用意いただきまして、Webで御参加の先生方は、おととい18日にお送りしている差し替えのファイルを御用意ください。

1ページ目をお願いいたします。従来の添加物に関する事項でございます。第1の1ですが、従来の添加物の名称はキシラナーゼ、有効成分もキシラナーゼです。

2ページ目をお願いいたします。用途及び使用形態ですが、飼料として使用される穀類には、単胃動物では消化しにくい非でんぷん性多糖類が多く含まれており、キシラナーゼはこれらの消化を促進し、エネルギー効率を高めるため、飼料添加物として、家畜、家きん用の飼料に添加されるということです。

2、宿主及び導入DNAですが、宿主は *Trichoderma reesei* RH7004/RF4847株となっております。

挿入DNAは、放線菌の *Nonomuraea flexuosa* 由来のキシラナーゼ遺伝子を改変した *am24* 遺伝子となっております。*am24* 遺伝子は *xyn11A* 遺伝子がコードする●●●番目から●●●番目までの●●●個のアミノ酸のうち、●●●からロ●●●までをコードしているものになります。放線菌由来遺伝子の真菌への導入であるため、アミノ酸配列に影響し

ないように遺伝子の最適化を行った *am24* 遺伝子と、選択マーカーとしてアセトアミダーゼをコードした *amdS* 遺伝子を含む発現カセットを、宿主ゲノムの遺伝子座へ、コンピテントセルを用いた形質転換によって導入しております。

4ですけれども、*T. reesei* が有害生理活性物質を産生するという報告はなく、国立感染症研究所病原体等安全管理規程においてBSL2あるいは3に相当する病原体等のリストには含まれておりません。

5、遺伝子組換え添加物に関する事項となります。製品名はエコナーゼXT、有効成分はAM24キシラナーゼとなっております。

製造方法ですが、生産菌株を培養し、培養物をろ過して菌体を除去し、ろ液を濃縮して製造されております。

用途、使用形態になりますが、5ページ目の3行目になります。従来の添加物のキシラナーゼと同様の目的と使用形態ということでございます。

10ページ目をお願いいたします。組換え体と宿主の相違点になりますが、組換え体には挿入遺伝子として●●●AM24キシラナーゼ発現カセットがクロモソーム1に挿入されていることのみということでございます。

13ページをお願いいたします。ベクターに関する事項ですが、発現プラスミドのpALK1502は、*E. coli* 由来のプラスミドpUC19を基に作製されております。

14ページをお願いします。第4の1になりますが、AM24キシラナーゼを生産する *am24* 遺伝子の供与体は放線菌の *Nonomuraea flexuosa* で、マーカー遺伝子である *amdS* 遺伝子の供与体は、*Aspergillus nidulans* となります。

15ページの10行目になりますが、*Nonomuraea* 属の放線菌について病原性の報告は確認されておらず、感染研の病原体安全管理規程においてBSL2または3に相当する病原体等のリストには含まれていないということでございます。

続きまして、22ページをお願いします。5番目になりますが、発現プラスミドに含まれる発現カセットは効率よく *am24* 遺伝子が発現するように設計されておまして、宿主ゲノムの●●●に相同組換えで取り込まれるような設計で、マーカーの *amdS* 遺伝子をコードしております。発現プラスミドは精製されたものが用いられておまして、目的外の遺伝子の混入がないように純化されているということです。

7番目ですが、挿入された発現カセットに抗生物質マーカー遺伝子は含まれていないということです。また、ベクターのpUC19の遺伝子が残存していないことを確認しております。

24ページをお願いします。第5、組換え体に関する事項です。宿主と比較して組換え体AM24キシラナーゼ生産株が新たに獲得したのは、AM24キシラナーゼの生産能と、アセトアミダーゼ産生能のみとなっております。これらは病原体等を付与するものではなく、宿主の非病原性及び有害生理活性物質の非産生性に影響することはないと考えられるとしております。

続きまして、27ページをお願いします。ORFに関する事項になっております。検索は3回されておりますけれども、28ページの7行目からになります。こちらは3回目になりますが、発現カセット及び発現カセット挿入部の終止コドンから終止コドンの核酸30以上のORF検索を実施しております。発現カセットについて検出されたのは410か所となっております。このうち181か所についてはBLASTpで相同性のあるアミノ酸配列は確認されていません。その他の229か所について確認したところ、アミノ酸30以上の配列でE-valueが $10^{-4}$ 未満と判定されたものは7か所ございまして、そのうち6か所は+鎖に位置し、1回目の開始コドンから終止コドンの検索時に発現カセットに意図的に導入された配列に一致する部分が含まれているということを確認しております。残りの1か所は-鎖に位置しております。●●●の配列に42%の相同率を示しております。検出された全長42アミノ酸の配列で1番目がアルギニンであり、メチオニンは33番目に1つ存在するのみということでございます。検出されたアミノ酸30以下の68か所には、E-valueが $10^{-4}$ 未満の相同性のあるアミノ酸配列は確認されず、また、境界部については、開始部に5か所、終止部に6か所検出されておりますが、E-valueが $10^{-4}$ 未満の相同性のあるアミノ酸配列は確認されなかったことから、いずれの条件のORF検索でも有害作用をもたらすようなアミノ酸配列は認められないと判断したとしております。

29ページをお願いいたします。第7、遺伝子組換え添加物に関する事項になります。本品は、EU、米国、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドにおきましては、31ページの(2)の表にございますが、その国の規制に基づいて流通しております。

32ページをお願いします。2番目、組換え体の残存に関する事項ですが、AM24キシラナーゼ生産株が含まれていないことが確認されております。また、いずれの製品からも、*am24*遺伝子及び*amdS*遺伝子は確認されておられません。

3番目ですが、重金属及びカビ毒について、成分規格に適合していることを確認しております。

36ページをお願いします。18行目から、AM24キシラナーゼについて、文献検索の結果、肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されていないということで、キシラナーゼは、長年、飼料添加物として用いられてきておりますけれども、摂取した家畜等由来の畜産物を摂取したヒトの健康に悪影響を及ぼしたということは報告されていないということでございます。

説明は以上となります。

○○○ ありがとうございます。

それでは、今回は遺伝子組換え飼料添加物ということで、食品ではなくて飼料添加物の審査ということになります。新しく委員になられた先生方は、全てがなじみないのでしょけれども、特にこちらについてはよく分からないという方もいらっしゃるかと思われましたので、先ほど○○○のほうから説明があったとおりで、よく我々はMMEと言いまして、Meat、Milk、Eggの安全性を見るということでは言っているものです。要するに、それを食

べてつくられた肉とミルクと卵等の畜産物の安全性を確認するといったものになります。

それでは、審議に入りたいと思います。申請資料の1ページから14ページ、比較対象からベクターに関する事項までで質問やコメントがある方はお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、後で戻っても構いませんので、続きまして、第4、挿入DNAからベクターの構築までのところで、14ページから23ページで質問がありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、申請書の24ページ、組換え体のところから最後のところまでで質問やコメントがありましたらお願いいたします。

今回、申請資料の35ページに●●●がございませけれども、●●●となっておりますが、今回は対象の家畜が、家きんとか豚などの畜種でございまして、魚が入っていませんので、今回は●●●、一応この調査会としては問題ないという判断になろうかと思ひます。

ちなみに、魚が入っていた場合は、魚はわたごと全部食べるケースがあるということで、少しアレルギー性の観点から分解性のところが問題になるケースもなくはないかと思ひますけれども、一応今回は魚が対象になっていないということで、●●●ですが、問題ないということにしたいと思ひます。

ちなみに、もともと飼料添加物のほうの農水省の審議では、今こういった試験を実は求めていないという状態になっております。申請者は出してきてはいますが。

全体を通してよろしいでしょうか。よろしいですかね。

それでは、本件については、安全性上の問題がないという判断でよろしいでしょうか。同意いただける方は、同意カードをお願いいたします。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、本件については、特に安全性上の問題がないということになりましたので、引き続き、評価書案の審議に入りたいと思ひます。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 食品健康影響評価に関する資料の13ページ、右上に③と書かれているところからが本品目の評価書案になります。

16ページからお願いいたします。I. 評価対象飼料添加物の概要ですけれども、品目、用途、申請者、開発者は記載のとおりでございます。

本飼料添加物は、*Trichoderma reesei* RH7004/RF4847株を宿主としまして、放線菌の *Nonomuraea flexuosa* に由来する改変キシラナーゼ遺伝子である *am24* 遺伝子を導入して作製した RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼでございます。また、比較対象とした従来の飼料添加物は、*Trichoderma longibrachiatum* のキシラナーゼ生産株を培養して得たキシラナーゼ等であり、「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」によりその成分規格が設定されております。

本飼料添加物は、ヘミセルロースの一種であるキシランの主鎖を分解する酵素であり、穀類に多く含まれる非でんぷん性多糖類（NSP）の消化促進及びエネルギー効率向上を目的に、単胃動物の家畜及び家きんの飼料に添加されるものでございます。

II. 食品健康影響評価ですが、1. の（1）宿主である *T. reesei* RH7004/RF4847株は、野生型 *T. reesei* QM6a株からN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン及び紫外線処理を行って得られた派生株RUT-C30株から、同様の処理を行い継代して得られた株である。*T. reesei*は、国立感染症研究所病原体等安全管理規程におけるバイオセーフティレベル2及び3の病原体等に分類されていないとしております。

（2）*am24*遺伝子の供与体である *Nonomuraea flexuosa*は、病原性の報告はなく、感染研の病原体等安全管理規程におけるBSL2及び3の病原体等に分類されていない。*am24*遺伝子は、*Nonomuraea flexuosa*に由来するキシラナーゼをコードする *xyn11A*遺伝子の部分配列から成り、コドンの最適化を行った改変遺伝子であるとしております。

（3）宿主ゲノムに組み込まれた *am24*遺伝子発現コンストラクトは、AM24キシラナーゼをコードする *am24*遺伝子、*T. reesei*に由来するセロビオハイドrolラーゼ1遺伝子のプロモーター及び *cbh1*遺伝子のターミネーターを含む *am24*遺伝子発現カセットと、選択マーカーとして機能する *Aspergillus nidulans*に由来するアセトアミダーゼ遺伝子、同遺伝子のプロモーター及びターミネーターから成る *amdS*遺伝子発現カセットを含んでおります。これらの導入領域には抗生物質耐性遺伝子が存在しないということが確認されております。

17ページの（4）AM24キシラナーゼ製品には生産菌は含まれていないということが培養法により確認されております。「AM24キシラナーゼ製品」以降は記載のとおりでございます。

2. RF5427株の遺伝子導入領域の塩基配列はシーケンス解析により確かめられ、*am24*遺伝子の宿主ゲノムへの導入部位は明らかになっております。また、挿入DNA及び接合領域においてオープンリーディングフレーム（6通りの読み枠について終止コドンから終止コドンに挟まれた領域）と既知の毒性タンパク質との構造相同性についてNCBIデータベースを用いて検索した結果から、新たな有害物質が生産される可能性は低いと考えられるとしております。

3. 一般的に、導入された遺伝子または導入遺伝子によって産生されるタンパク質が肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されておられません。また、キシラナーゼは、長年、飼料添加物として用いられてきましたが、摂取した家畜等由来の畜産物を摂食したヒトの健康に悪影響を及ぼしたということは報告されておられません。さらに、AM24キシラナーゼについて、文献検索の結果、肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されておられません。このため、本飼料添加物が肉、乳、卵等の畜産物中に移行し、有害物質に変換・蓄積されることは想定されず、家畜の代謝系に作用し新たな有害物質が生成される可能性は考えられないとしております。

以上のように、本飼料添加物については、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性

評価の考え方」に基づき食品健康影響評価を実施した結果、組換え体由来の新たな有害物質が生成され、肉、乳、卵等の畜産物中に移行する可能性、遺伝子組換えに由来する成分が畜産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性及び当該成分が家畜の代謝系に作用し、新たな有害物質を産生する可能性はないと考えられることから、改めて「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する食品健康影響評価指針」に準じて評価する必要はなく、当該飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物については、人の健康を損なうおそれはないと判断したとしたいと思います。

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、評価書案について御意見、コメントを賜りたいと思います。なお、細かい字句等の修正については、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。ある方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですかね。

では、この評価書案でよろしいという方は、同意のカードをお願いいたします。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、この評価書案をもってして、食品安全委員会に報告し、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。

以上で、RF5427株キシラナーゼの審議は終了となります。

以上で議題(1)については終わりたいと思います。

議題(2)の「その他」ですけれども、事務局から何かございますでしょうか。

〇〇〇 特にございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

本日の議題についてはこれで終了となります。

以上をもちまして、第271回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。適宜御退室をお願いいたします。