

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第278回) 議事録

1. 日時 令和8年6月24日（水） 14:03～16:27

2. 場所 食品安全委員会第二会議室（虎ノ門アルセアタワー13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

- ・ JPAN010株を利用して生産されたグルコアミラーゼ
- ・ JPBL014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、伊藤専門委員、小野専門委員、角田専門委員、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

（食品安全委員会）

祖父江委員長、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間次長、國保評価第二課長、刈岡評価情報分析官、飯塚課長補佐、
渡邊評価専門官、山川係長、今村技術参与、坂本技術参与

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料

- ① JPAN010株を利用して生産されたグルコアミラーゼ
- ② JPBL014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、皆さん、お待たせいたしました。ただいまから第278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。〇〇〇はもうじき入られるかと思います。
また、本日はWeb会議システムを併用して行います。

本日の議題は、新規品目である「JPAN010株を利用して生産されたグルコアミラーゼ」、
継続審議となっていた「JPBL014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1として「食品健康影響評価に関する資料」及び机上配付資料となります。

資料の不足等はありませんでしょうか。

また、本日は、申請者であるノボザイムズジャパン株式会社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説明をお願いします。

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、事務局までお電話をください。

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。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、新規品目である「JPAN010株を利用して生産されたグルコアミラーゼ」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、申請書について御説明いたします。

会場にお越しの方は、透明のクリアファイルを御覧ください。オンラインの先生方におかれましては、昨日御連絡しておりますファイル内の2026年6月23日付の資料を御覧ください。

資料の2ページをお願いいたします。第1-1、従来の添加物の性質及び用途等についてです。

12行目から、有効成分はグルコアミラーゼです。

反応特異性ですが、デンプン等のグルコシド結合を加水分解して、グルコースを生成する酵素です。

(2) 製造方法です。生産菌の培養液から抽出、除菌及び精製などの工程を経て製造されるということです。

(3) 用途及び使用形態ですが、既存のグルコアミラーゼは3つの用途がありまして、まず1つ目、製パンの用途ですが、使用形態としては、原料である小麦粉などに直接添加する方法が一般的ということです。また、その下、ビール醸造の用途ですが、糖化（仕込み）の工程で用いられるということです。

3ページ目に進みまして、グルコアミラーゼは糖化工程で添加され、液化工程で生成したデキストリンをグルコースにまで分解するために用いられるということです。

(4) 摂取量です。これらの3つの用途から推定しておりまして、次の4ページ目をお願いいたします。最大で270 µg TOS/kg体重/日が算出されております。

続きまして、第1-2、宿主及び導入DNAの項目です。11行目からありますとおり、宿主であるBO-1株は、自然界からグルコアミラーゼ生産菌として分離された*A. niger*の突然変異体で、グルコアミラーゼ生産性が向上し、夾雑酵素である α -1,6トランスグルコシダーゼ生産能を欠失しているということです。

その下(2) DNA供与体の名称、由来等です。5ページの表1にありますとおりでございます。

6ページ目をお願いいたします。第1-2-(3) 挿入DNAの性質及び導入方法です。生産菌であるJPAN010株の作製工程の略図は図1に示されておりますが、JPAN010株の作製には、DNA挿入だけではなく、DNA置換及び欠失も伴うということです。

7ページ目をお願いいたします。中ほどから(2) DNA挿入方法について記載がございます。概略は8ページ目の図3に示されております。8ページ目をお願いいたします。5行目からありますが、生産菌の選抜については、候補組換え体の中から最もamgJPO172の活性が高いものを選抜し、生産菌としたとのございます。

10ページをお願いいたします。22行目から第1-3、宿主の添加物製造への利用経験又は食経験についてです。*A. niger*は、食品用酵素や有機酸の生産菌として、長年安全に使用されてきた実績があるということです。日本でも、*A. niger*が生産する α -アミラーゼ等の酵素は、既存添加物として食品に使用されているということです。

その下、第1-4、宿主の構成成分等についてです。*A. niger*は、自然界に広く存在しており、他の糸状菌と比べて特にアレルギー誘発性や病原性で問題となる菌種ではないとされております。*A. niger*のマイコトキシン産生能については、アフラトキシン類産生能を有していないことは明らかにされていますが、オクラトキシンAを産生するという報告がございます。

また、11ページ、3行目からになりますが、*A. niger*の全ゲノム配列が解析された結果、フモニシンの合成遺伝子クラスターが発見されておりますが、JPAN010株がこれらのマイコトキシンを産生しないことは確認されているとのことです。

その下、第1-5、遺伝子組換え添加物の性質及び用途等についてです。

(1) 製品名につきましては、amgJPO172です。

その下、(2) 製造方法ですが、製造方法の略図は12ページの図5に示されております。培養液は数段階の工程を経て製品化され、生産菌は除菌ろ過により、生産物から分離除去されます。なお、社内規定として「生産菌が検出されない」ことを定め、製品中に生産菌の混入がないことを確認しているとのことです。

その下、(3) 用途及び使用形態です。amgJPO172製品は、現時点では製パン用途で販売するとのことですが、将来的に使用される可能性がある用途として、ビール醸造及びデンプン糖製造が考えられるとのことです。これらの用途を含め、使用形態は既存のグルコアミラーゼ製品と変わらないとのことです。

(4) 推定摂取量です。推定摂取量の結果は、13ページ目になりますが、これらの3つの用途から、26行目後半からになりますが、最大で211 µg TOS/kg体重/日が算出されております。

14ページをお願いいたします。(5) 有効成分の性質及び従来の添加物との比較です。amgJPO172は、既に安全性審査の手続を経たグルコアミラーゼamgPOPE001を改変したものとのことです。

その下、第1-6- (1) 遺伝子組換え添加物と従来の添加物の相違点です。表4にありますとおり、アミノ酸残基数や至適pH、至適温度に違いがあります。

15ページ目をお願いいたします。(2) 組換え体と宿主の相違点です。JPAN010株とBO-1株の違いは表5に示されておりますが、amgJPO172遺伝子及びamdS遺伝子が導入されていること及び*pyrG*遺伝子のコピー数が異なること、最後に、複数遺伝子が欠損している点が異なります。

第2、宿主に関する事項です。

分類学上の位置付けについては、記載のとおりです。

17ページ目をお願いいたします。第2-2、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。BO-1株の病原性についてですが、*A. niger*はごくまれに肺感染症などの疾患を引き起こすという報告が見られますが、国立感染症研究所の「病原体等のBSL分類等」において2及び3には分類されていないとのことです。また、*A. niger*はヒトあるいは動物

に疾病を起こす見込みがないものと考えられ、病原体のリスク分類のリスク群1に分類されるとされております。

その下、20行目からBO-1株の有害生理活性物質についてです。*A. niger*は適切な管理条件下において使用される限り、特にアレルギー誘発性や病原性で問題となる菌種ではないとされております。また、オクラトキシンAを生産するという報告はありまして、さらに、29行目からですが、*A. niger*の全ゲノム塩基配列が解析された結果、フモニシン合成遺伝子クラスターが発見されていることです。しかしながら、JPAN010株がこれらのマイコトキシンを生産しないことは確認されております。

その下、*A. niger*のアレルギー誘発性についてです。37行目後半からになりますが、*A. niger*由来の酵素として3つのアレルゲンがデータベースに登録されているとのことです。これらは全て吸入性アレルゲンとして報告されております。

18ページ目をお願いいたします。*A. niger*由来のタンパク質によるアレルギー誘発性は、基本的に特定職種での高頻度ばく露によりもたらされるものと考えられているとのことです。

10行目からありますように、適切な環境下で扱われている限り、BO-1株によるアレルギー誘発性の可能性は低いと考えられるとされております。

第2-3、寄生性及び定着性に関する事項です。*A. niger*は、腸管内に寄生したり定着することは知られていないとのことです。

その下、2-4、病原性の外来因子に汚染されていないことにつきましては、*A. niger*は、ヒトに対して病原性を示すような外来因子は知られていないとのことです。

第2-5、*A. niger*の近縁種の病原性については、*Aspergillus fumigatus*が日和見感染症により肺炎の原因菌となることが知られているとのことです。

20ページ目をお願いいたします。第3、ベクターに関する事項です。

名称及び由来に関する事項は記載のとおりですが、遺伝子導入ベクターpJPV061の構築に用いたベクターは、pBluescript SK(-)プラスミドです。

21ページをお願いいたします。3-2-(3)ですが、pBluescript SK(-)のDNA塩基配列、機能及び性質は明らかであり、既知の有害塩基配列は含まれていないとのことです。

(4) pBluescript SK(-)プラスミドには薬剤耐性遺伝子としてアンピシリン耐性遺伝子が存在します。

(5) pBluescript SK(-)プラスミドが伝達性を有するという報告はないとのことです。

その下(6)宿主依存性に関する事項ですが、pBluescript SK(-)プラスミドの複製が可能な生物種は*E. coli*のみとされております。

22ページをお願いいたします。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す。

第4-1、挿入DNAの供与体について、その下の(1)に名称等が記載されており、記載のとおりです。

その下（２）安全性に関する事項です。*Penicillium oxalicum*は、農業やバイオ技術等の分野で広く利用されており、マイコトキシンであるセカロニン酸を産生することが知られているとのことです。しかしながら、37行目からになりますが、供与体である*P. oxalicum*により導入される遺伝子はグルコアミラーゼ遺伝子のみであって、セカロニン酸がJPAN010株で産生されるとは考え難く、JPAN010株の安全性には問題がないとされております。

その下ですが、*A. nidulans*の食経験は特に知られていないとのことです。

*P. oxalicum*及び*A. nidulans*は、国立感染症研究所のバイオセーフティレベル2及び3に分類されていないこと、ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないものと考えられるとされております。

23ページ、第4-2-（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ございます。

amgJPO172遺伝子は、*P. oxalicum* LCT23株のゲノムDNAを鋳型として用い、グルコアミラーゼamgPOをコードするamgPO遺伝子をPCRで増幅し、野生配列を得ております。また、PCRを用いた位置特異的変異導入法によってamgPO遺伝子に改変を加えることで得ております。なお、分泌シグナル配列はamgJPO172遺伝子が元来有するものとのことです。

マーカー遺伝子のamdS遺伝子とpyrG遺伝子については、記載のとおりです。

その下、（２）塩基配列等についてです。挿入遺伝子の塩基数、塩基配列及び制限酵素部位は明らかとなっているとのことです。

（３）挿入遺伝子の機能に関する事項です。42行目の中ほどからになりますが、amgJPO172は、熱安定性向上の目的でJPAN003株を利用して生産されたグルコアミラーゼ（amgPOPE001）に改変を加えているとのことです。

24ページ目をお願いいたします。3行目後半からになりますが、そのうち、●●●アミノ酸置換は糖鎖結合サイトを増やし、当該タンパク質の熱安定性を向上させているとのことです。

26ページ目をお願いいたします。アレルギー誘発性に関する事項となります。

1) 挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性に関する知見です。5行目からになりますが、*P. oxalicum*の食物アレルギー誘発性の可能性を調べるために文献検索を行った結果、ヒットする文献は得られなかったとのことです。

2) 遺伝子産物についてそのアレルギー誘発性に関する知見です。遺伝子産物であるamgJPO172を有効成分とする酵素製品について、食物アレルギー誘発性を示唆する報告はないとのことです。また、*P. oxalicum*由来のグルコアミラーゼの食物アレルギー誘発性の可能性を調べるために文献検索を行った結果、ヒットする文献は得られなかったとのことです。

3) 遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性についてです。①人工胃液に対する感受性につきまして、中ほどからになりますが、人工胃液に加え、3時間処理を行った結果、

amgJPO172は消化されないことが分かったとのことです。

27ページをお願いいたします。amgJPO172の用途を考慮した加熱工程を加えた条件での消化試験が行われております。5行目からになりますが、95℃5分の処理を行った後、人工胃液中におけるamgJPO172の消化性が調べられております。結果ですが、加熱処理したamgJPO172は反応開始から30秒以内に全て消化されたとのことです。また、●●●kDa付近に加熱処理したamgJPO172の消化断片と考えられるバンドが検出されておりますが、当該バンドは、反応開始から10分以内に全て消化されたとのことです。

28ページをお願いいたします。②人工腸液に対する感受性です。5行目からになりますが、人工腸液に加え、6時間処理を行った結果、ほとんど消化されないことが示されたとなっております。

14行目からになりますが、人工胃液と同様に加熱条件での消化性試験が行われております。95℃5分の処理を行った後、人工腸液中における消化性を調べた結果、加熱処理したamgJPO172は反応開始から30分以内に全て消化されたとのことです。

29ページをお願いいたします。③加熱処理に対する感受性です。10行目からになりますが、pH 5の各温度帯で30分処理した後、活性が測定されております。結果ですが、pH 5、80℃では全ての活性が保たれていたとのことです。また、amgJPO172は85℃付近で50%の活性となり、90℃以上では完全に失活することが明らかになったとのことです。

ここで、机上配付資料を説明させていただきたいと思います。机上配付資料の1枚紙を御用意ください。消化性に関して補足の御説明です。今般、製パン用途における加熱条件での消化性が確認されておりますが、その他の用途における加熱条件等について、机上配付資料で補足させていただきます。

机上配付資料の2ページ目をお願いいたします。まず、ビール醸造の用途についてです。上から5行目辺りにございますが、グルコアミラーゼは糖化（仕込み）の工程で用いられます。糖化の後の煮沸では、1～2時間程度高温（90℃以上）で処理されるため、添加されたグルコアミラーゼは変性・失活すると考えられております。

次に、デンプン糖製造の用途です。このパラグラフの3行目からになりますが、グルコアミラーゼは糖化工程で添加され、糖化工程後の生産物は最終的に加熱濃縮処理に加えて、精製工程を経て製品化されるため、添加されたグルコアミラーゼは最終製品であるデンプン糖製品には残存しないと考えられるとされております。

申請書にお戻りください。30ページ目をお願いいたします。4) 遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する知見です。

①80アミノ酸残基で35%以上一致するアレルゲン検索について、11行目からになりますが、既知アレルゲンとの相同性検索の結果、amgJPO172は既知のアレルゲンであるSch c 1と相同性を示したとのことです。

その下、②連続した8アミノ酸配列が完全に一致するアレルゲンの検索についてです。22行目から結果が示されておりますが、80アミノ酸残基で35%以上一致するアレルゲンの検

索結果と同様に、amgJPO172とSch c 1の間で連続する8アミノ酸の一致が検出されたとのこと。

さらに、amgJPO172とSch c 1のアミノ酸配列を比較した結果では、両者の配列は全域にわたって類似性が高く、その相同性は44.7%であり、また連続した8アミノ酸配列の一致は複数箇所に見られたとのこと。

このSch c 1は、アレルギー性気管支肺真菌症等の特定のアレルギー疾患原因菌として知られておりまして、スエヒロタケ由来のグルコアミラーゼです。

スエヒロタケは、日本では食用キノコとは考えられていないが、メキシコ及びインドなどでは食用とされており、食経験があると考えられるとされておりますが、Sch c 1は食物アレルギーに関する安全性評価研究のためのアレルゲンデータベースにおいて、菌由来の吸引力アレルギーにされているとのこと。また、別のアレルゲンデータベースでは、ばく露経路が吸入に分類されていること、さきに御説明した加熱処理したamgJPO172は、人工胃液処理において反応から10分以内に消化され、食物アレルギーのような人工胃液処理に対する消化耐性が示されなかったことから、Sch c 1が食物アレルギー誘発性を有するとは考え難いと結論されております。

33ページをお願いいたします。5) 遺伝子産物と食経験のあるグルコアミラーゼとの構造相同性に関する知見です。

7行目からになりますが、食経験のあるグルコアミラーゼと立体構造の比較を行っております。比較対象として既存のグルコアミラーゼに加え、既評価のNZYM-BE株を利用して生産されたグルコアミラーゼ（AMG-T）を選定し、amgJPO172と比較しております。

アミノ酸配列から予測される立体構造の比較のため、これらのグルコアミラーゼ間でTMスコアが算出されております。結果は表7に示されておりますが、ともに●●●程度の値を示したとのこと。

22行目からになりますが、さらに、各ドメインの立体構造の比較もされております。表8、表9にその結果が示されておりますが、いずれもTMスコアは●●●以上を示し、amgJPO172は既存のグルコアミラーゼ及びAMG-Tと極めて高い構造類似性を有すると考えられたとされております。

35ページをお願いいたします。11行目の「しかしながら」から記載がありますが、加熱処理したamgJPO172を使用した消化性試験では人工胃液でも、人工腸液でも速やかに消化されることが確認されています。

16行目からになりますが、amgJPO172のアレルギー誘発性の可能性を調べるために行った既知のアレルゲンとの相同性検索では、設定した条件で既知の食物アレルギーとの相同性は認められなかったとされております。加えて、アミノ酸配列から予測される立体構造を食経験のある既存のグルコアミラーゼ及びAMG-Tと比較したところ、極めて高い構造類似性を有することが示されたことから、amgJPO172の食物アレルギー誘発性についての懸念は低いと結論されております。

その下から *amdS* 遺伝子に関しての記載です。

36ページをお願いいたします。1) 挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性に関する知見及び2) 遺伝子産物についてそのアレルギー誘発性に関する知見につきましては、検索の結果、該当するものはなかったとのことです。

3) 物理化学的処理に対する感受性につきましては、既に食品健康影響評価を終了し、安全性が確認された複数の遺伝子産物とアミノ酸配列が同一であることが確認されており、十分な食経験があると考えられることから、試験は実施しなかったとのことです。

4) 遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する知見につきましては、相同性検索の結果、設定された閾値を超えてアセトアミダーゼと相同性を示す既知のアレルゲンは検出されなかったとのことです。

37ページ目から *pyrG* 遺伝子に関してです。

1) 挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性及び2) 遺伝子産物についてのアレルギー誘発性に関する知見につきましては、文献検索を行った結果、ヒットする文献は得られなかったとのことです。

3) 物理化学的処理に対する感受性につきましては、*amdS* 遺伝子と同様の理由で実施しなかったとのことです。

4) 遺伝子産物と既知アレルゲンとの構造相同性に関する知見につきましては、結果は38ページ目からになりますが、設定された閾値を超えて、オロチジン5'-リン酸デカルボキシラーゼと相同性を示す既知のアレルゲンは検出されなかったとのことです。

その下、第4-3- (1) プロモーターに関する事項及び (2) ターミネーターに関する事項は、記載のとおりです。

少しページを飛ばしまして、42ページをお願いいたします。第5、組換え体に関する事項です。

第5-1、宿主との差異に関する事項です。JPAN010株とBO-1株との差異は、*amgJPO172/amdS* 遺伝子発現カセットが挿入されている点と種々の遺伝子を欠失している点です。これらの遺伝子は病原性及び有害生理活性物質に関するものではなく、宿主の非病原性及び非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されており。

その下、第5-2、遺伝子導入に関する事項、(1) 制限酵素による切断地図に関する事項につきましては、JPAN010株の挿入領域の塩基配列は、次世代シーケンス解析を実施した結果、*amgJPO172/amdS* 遺伝子発現カセットは設計のとおり目的の●●●遺伝子座に挿入されていることが確認されております。

その下、JPAN010株中の *amgJPO172* 遺伝子コピー数の推定です。シーケンス解析などにより、28行目後半からになりますが、●●●コピーと推定されております。

47ページをお願いいたします。第5-2- (2) オープンリーディングフレーム (ORF) の有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項です。

JPAN010株のORFの確認には、●●●遺伝子座に挿入された*amgJPO172/amdS*遺伝子発現カセット及びその接合領域を含む近接する近傍配列を6通りの読み枠で終止コドンと終止コドンに挟まれた長さ30アミノ酸以上の領域をORFと定義して検索が行われております。

結果につきましては、48ページにありますとおり、各遺伝子座のORFが記載のとおり確認されております。

15行目からになりますが、1) 検出されたORFと既知アレルゲンとの相同性検索です。

①80アミノ酸残基で35%以上一致するアレルゲンの検索の結果、どの遺伝子座においても、*amgJPO172*とSch c 1との相同性以外で、宿主ゲノムと挿入配列をまたぐORFと80アミノ酸残基で35%以上が一致するアレルゲンは検出されなかったとのことです。

その下、②連続した8アミノ酸配列が完全に一致するアレルゲン検索です。検索の結果、*fum*遺伝子クラスター内の*pyrG*遺伝子のプロモーター配列から検出されたORFである●●●において、アレルゲンとしてACT37323.1が検出されたとのことです。

49ページをお願いいたします。このアレルゲンは、クロカビの機能不明なタンパク質であり、ヒトやヤギ、マウスに抗原性を持ち、本タンパク質のモノクローナル抗体はクロカビの胞子と反応するとのことです。本タンパク質の機能やばく露経路が不明であるため、食物アレルギーに関する安全性研究のためのアレルゲンデータベースで8アミノ酸をエピートープ検索したが、ヒットしなかったとのことです。

また、前述した80アミノ酸残基で35%以上一致するアレルゲン検索においてもヒットされなかったとされております。このことから、ACT37323.1が食物アレルゲンであるとは考え難いと結論されております。

15行目から2) 検出されたORFと既知の毒性タンパク質との相同性検索の結果です。各遺伝子座について、いずれも閾値を超えてヒットしたORFはなかったとされております。

50ページ目をお願いいたします。31行目からになりますが、以上の検索及び考察から、遺伝子導入によって生じたORFが発現したとしても、本酵素製品中にアレルギー誘発性または毒性を有するタンパク質が含まれる可能性は低いと考えられるとされております。

51ページをお願いいたします。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については、記載のとおりです。

52ページをお願いいたします。第7-1、諸外国における認可、食用等に関する事項です。*amgJPO172*製品は2023年から欧米を中心に販売が開始されているとのことです。

その下、第7-2、組換え体の残存に関する事項です。PCR解析の結果、*amgJPO172*製品にはJPAN010株の染色体DNAが残存しないことが確認されております。

53ページをお願いいたします。第7-3、製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項です。

結果は、表16に分析値がまとめられております。日本の食品、添加物等の規格基準を満たしているとのことです。

その下、第7-4、精製方法及びその効果に関する事項です。

試験バッチにおけるamgJPO172のタンパク質の純度は●●●%以上であるとされております。

申請書の説明は以上です。

○○○ ありがとうございます。

それでは、申請資料について審議に入りたいと思います。

まず、申請書の2ページから18ページ、第1から第3、ベクターに関する事項までで、何かコメントや御意見、質問がありましたら、お願いいたします。欠失と挿入が行われていまいずれども、微生物を専門とされる先生方、何かコメントありますでしょうか。

○○○ ○○○でございます。

よくある方法ですし、*Aspergillus niger*、また、これにカセットで●●●遺伝子座に導入する方法など既存で何度も審議されておりますし、ここでも特に変わった方法などは使われておりませんので、宿主及び組み込みの方法については問題ないかと思います。

以上でございます。

○○○ ○○○、○○○、いかがでしょうか。

○○○ 私のほうからも、先ほど○○○がおっしゃったように、組換えは*Aspergillus*等で行われている常法でして、FRT-FとF3という配列を変えることによって、戻らないようにちゃんと安全が保証されているような組換えなので、特に問題ないと思います。

以上です。

○○○ 私からも、お二人の先生以上に付け加えることはないかと思います。一般的なよく使われる方法だと見受けます。

以上です。

○○○ ありがとうございます。

それでは、申請書の19ページから39ページ、第4の挿入DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターまたは導入用ベクターの構築に関する事項について、何かコメントや意見がありましたら、お願いいたします。

皆さんも人工胃腸液試験を御覧になってお分かりかと思いますが、今回はペプシンでもパンクレアチンでも切れないと。いつかはこういうのが来るのだろうなと思っていましたが、切れないということになっております。

この1個前の改変する前のものは承認済みなのですが、そちらはきれいに切れることになっていまして、アミノ酸置換が入ったのと糖鎖の数が増えたことで安定性が格段に増しているという状態になっております。以前から熱安定性をどんどん高めていくと、そのうち切れなくなるのではないかという議論はされていまして、まさにそういう状態になったということになります。

過去には消化性試験でパスしなかったことをもって承認されなかった事例もなくはないので、この点については慎重に審議する必要があるかと思っております。

改めて評価指針を見ると、第1章の第4-3のところでWeight of Evidenceで審議してくださいと、証拠の積み重ねで審議するということになっていますのと、第2章の第3-4で使用形態を鑑みて審議に当たってくださいということになっております。ですので、この委員会としては、想定される使用方法を全て、申請者はこれにしか使わないと言っていますけれども、グルコアミラーゼとして想定される使用方法について全て検討して、その上で総合的にWeight of Evidenceで証拠の積み重ねとして最終的な安全性を確認できるかどうかというようなスタンスで臨みたいと思っております。

まずこの点について、委員の先生から何かコメントがもしありましたら、お願いいたします。

よろしいですか。一応そういう方針で、指針に従って、ある意味、淡々とやっていくというスタンスで臨みたいと思っております。

過去には、ネイティブなタンパク質で切れなかった場合に、熱変性等を入れてから切れるということかどうかということを書いてきた事例は、多分、私の記憶ではほとんどないかと思っておりますので、その点も鑑みて、皆さんからのコメントをいただきたいと思っております。

そのペプシンとパンクレアチン両方切れませんので、ネイティブなタンパク質を取り込んだ場合には確実に小腸までは届くだろうと思われそうですが、まずこの点について、アレルギーを専門とされる〇〇〇、〇〇〇、もし何かコメントがありましたら、お願いいたします。

〇〇〇 では、私、〇〇〇からコメントいたしますけれども、まさしくおっしゃるとおりでして、もしこれがネイティブのまま経口摂取された場合には、十分消化管にも届くでしょうし、相同性のあるアレルゲンとして、今、スエヒロタケのSch c 1というタンパク質があるということで、これは吸入性アレルゲンなので問題ないと申請者は言っていますが、吸入性アレルゲンだとしても十分消化される前であれば口の中で反応を起こすということも周知の事実ですし、ましてや今回のように切れにくいということが明らかになっているのであれば、口の中ではなくて、消化管を通じての反応が起こっても不思議ではないというのはやはり懸念があります。これは分解されなかった場合という前提ですが、分解されなかったものは、基本的には潜在的なアレルゲンとして考えておくべきなのではないかなというのが私の考えです。

以上です。

〇〇〇 続けて、〇〇〇のほうからもコメントさせていただきます。

私としましても、お二方の先生方と同じ意見でございまして、現在のところネイティブな状態で体に摂取された場合だとアレルギーを起こす可能性がある。懸念点としては、今後の用途拡大といったところがあれば、そこが一番、今想定されているものに対しての試験だけでよいのかというところは付随してきますけれども、現状において3つの方法でしか使われない。1つの方法は精製段階でほとんど除かれるということでしたら、少なくともその3つの方法については熱安定性における消化性試験を実施していただきたいと考えて

おります。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

先ほど述べましたように、証拠の積み重ねという観点でいくと、使わないだろうとおっしゃっていますが、グルコアミラーゼとして可能性のある使い方として全部潰しておく必要があるかと思います。ビール製造で90℃1時間、デンプン糖製造で85℃45分という数字が上がっておりますので、こういった熱処理を経た段階で安定性がどうかというのを見る必要はあろうかと思います。

また、製パンですけれども、95℃5分というのは、私もネットで調べた範囲ですけれども、製パンの内部の温度としては妥当かなという熱処理になっているようですけれども、80℃ぐらいまでは結構活性がきちんとありますので、生焼けのパンだったりすると、ちょっと不安なところはあろうかなと思っております。なので、例えば短かった場合、95℃1分とか、それからちょっと温度が上がり切らなかった場合、90℃とか80℃の5分とか、そういった温度で熱処理をかけた場合に切れるかどうかみたいなデータは必要になるかと思っております。今言ったような熱処理の条件でよろしいか、ほかにコメントがございましたら、お願いいたします。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 それに関連するのか分かりかねますが、35ページに加熱処理に関する感受性、これは活性のほうを見ている図ではあるのですが、申請者のコメントとして85℃付近で50%の活性となりという文言は書いているのですが、図を見ると、85℃というタイムポイントがないので、個人的には、さっき〇〇〇がおっしゃっていた何度にするのかというところに関しては、85℃の点でもいいですし、90℃以上の点でもいいのですが、やや厳しめにきちんと取った上で、消化性がどうなっているのかを確認されたほうがいいのかと、今データを眺めながら考えました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

まさにおっしゃるとおりで、85℃は点としては存在していませんので、一体何度ですばっと落ちてくるのかというところがデータとしては示されていない状態になっています。その点はもう少しきちんとデータを詰めてもらって、その前後で熱安定性を見てもらって、消化性をその前後で見てもらうみたいな、ちょっと詳しい消化性試験をやっていただいたほうがよろしいかなと思いました。

そのほかございますでしょうか。なかなかこういう試験は過去に求めたケースがないので、今回、この委員会としては初めて求めるケースになろうかと思います。

では、その次のポイントです。切れないだけでしたらまだいいのですが、厄介なことに、スエヒロタケと似ているということに。

先生、コメントはありますか。

〇〇〇、コメントをどうぞ。

〇〇〇 相同性試験のところで、アレルゲンとの比較の試験のところでちょっとコメントがあるのですけれども、申請書の30ページの脚注にあります社内文書を確認させていただいたのですが、例えば社内文書10をお開きください。そこの2ページ目に毒性物質との相同性比較の検討結果があるのですが、そちらは最大で44.7%の相同性があるという記載があるのですけれども、そちらの記載がなくて、今、アレルゲン性との相同性があると言われているSch c 1について44%とお伝えしているのは、そちらの数字が引用されているのではないのかなと感じました。

そのまま先に進んでいただきますと、Sch c 1の相同性のことについても解析してあるのですけれども、中身の文章を読むと、おそらく●●●ぐらい相同性が一致しているのではないかという状況でして、社内文書10～13の記載内容と申請書の申請内容が一致していない部分が散見される気がしております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。その点は非常に重要なところですので、申請者をお呼びすることになるかと思いますので、〇〇〇のほうから御指摘いただけますでしょうか。

〇〇〇 承知いたしました。

〇〇〇 〇〇〇。

〇〇〇 追加で申し訳ありません。これからお話しになるかもしれませんが、相同性のお話も今出ましたので、申請者のロジックそのものが気になるという話なのですが、今回、グルコアミラーゼが3種類出てきて、申請タンパクであるところのamgJPO172と、あとはスエヒロタケのSch c 1、そしてあと先行品のAMG-T、この3種類のグルコアミラーゼが出てきていて、Sch c 1と配列の相同性があるというお話をして、AMG-Tと予測構造が重なるという話をしている、Sch c 1のほうはアレルゲンだけれども、AMG-Tのほうは既に承認されているものだから、こちらと相同性があるので大丈夫だというロジックですね。ここが全く理解できなくて、結局3つとも同じ構造なのに、承認のほうとだけ構造を比べて、だから安全だというふうに言っているように思えるのです。やるのだったら、アレルゲン、Sch c 1とも同じことをやるべきで、構造を調べたら、3者で共通しているという話におそらくなると思うのです。それを都合の悪いほうを出さずに、既承認のほうとだけ構造が似ているという話をして、それを安全だという根拠としている、そのロジックが僕にはよく理解できなかったという気がします。

以上です。

〇〇〇 まさにおっしゃるとおりですので、〇〇〇のほうから厳しめにコメントしていただけますでしょうか。

〇〇〇 分かりました。〇〇〇も。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今の〇〇〇の御指摘は、本当にごもつともだと思っております、あと、既承認

の酵素との比較において構造が一致しているのに、熱安定性が変わっているというところのロジックともかけ離れているかと思いますし、その辺り、糖鎖の観点も含めて、ちょっといろいろ齟齬があるかなと思っています。

以上です。

〇〇〇 分かりました。その点に関しても、〇〇〇と〇〇〇と両方同じタイミングで御指摘いただけたらと思います。

Sch c 1ですけれども、スエヒロタケというのは皆さんも多分、一時期話題になったなと思いますので、どういう内容だったか覚えていないのですが、日本でも一時期かなりテレビとかにも出た記憶がございます。スエヒロタケのアレルギーに関しまして、〇〇〇や〇〇〇から、日本における状況について、もし御存じのことがありましたら、お話しただけましたらありがたいと思いますけれども、何かありませんでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇がこの間、千葉大での話でそこをされていたような気がするのですけれども、あれを参考に教えていただけないでしょうか。

〇〇〇 日本ではそれなりに臨床報告例がありまして、世界で報告されている半分ぐらいは日本からの報告というような状況になっているかと思います。そのほとんどが千葉大学の医学部のセンターのほうからの報告になっているのですけれども、吸入して、肺の中にキノコができる。キノコの形みたいに増殖していってしまうような真菌症なののですけれども、その辺り、実際に検査ができるのは日本国内でも千葉大学しかないというところで、これまでに30例以上の症例報告があるのですけれども、全国的に見るとすごく人数が多くなっているかもしれないという状況のようです。そのため、国内の実際のアレルギーを引き起こす可能性のある患者数を見積もることはなかなか難しいのですけれども、ある一定数が世の中に、少なくとも日本国内ではいらっしゃるということを考えて、こちらの評価を進めなければいけないのではないかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そういう状況下であることと、胃腸液でネイティブな状態では分解されないということを鑑みますと、指針上はIgE結合試験をやってくださいという形になります。そういう流れで指針が書かれていますので、指針上そうなるということになります。

多分それを言ったとき、申請者のほうから、そのIgE抗体は手に入るのですかという話が出てくるかと思うのですけれども、千葉大とかは持っているのですかね。どうでしょうか。

〇〇〇 私のほうではちょっと、千葉大で現在持っているかどうかは分からないのですけれども、千葉大のほうから、このアレルゲンに関する研究をした際に、患者検体を使ってアレルゲンであるということを確認しておりますので、報告された研究室に保存されているものと思います。

〇〇〇 では、できるのですかという質問が出たときには、そのように〇〇〇から御説明

いただけますか。

〇〇〇 あと、ちょっと調べてみると、群馬大学とかでも研究されているようなので、割と真面目にスエヒロタケ真菌症の話をやられているところは結構多いだろうと思いますので、その気になって調べたら絶対に臨床家に当たることはできるだろうなと思いますので、最後は「自分で探してよ」でいいのではないかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、そういう状態になっているということで、指針上は第4-4-5というところに相当するのですが、供与体のアレルギー誘発性、遺伝子産物のアレルギー誘発性、遺伝子産物の物理化学的処理、遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性の1~4でヒトの健康を損なうおそれはないと判断できないときは、遺伝子産物のIgE結合能を確認することとなっておりますので、1~4では今のところ判断できないと考えられますので、指針のとおりIgE結合能を確認することというふうに、この委員会としては求めたいと考えたいと思います。過去の例を振り返っても2例目ぐらいだと思うので、ちょっと重い判断かとは思いますが、しょうがないかなと思っています。

この判断につきまして、何かコメントがもしございましたら、お願いいたします。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 IgEでクロスチェックをお願いして、どういう結果が予想されるかの判断で、マイナスであればいいのですが、ネイティブだと若干反応する。だけれども、熱処理したら反応しないという結果が出たときに、それが一番ありそうな気がするのですが、彼らとしては、市場に出すときは必ず熱処理する、予想される販路としても熱処理する場合しか想定されないとやってきたときに、我々としては最終判断をどうするかというのを今のうちに考えておかないと、詰むような気がします。

〇〇〇 貴重な御意見をありがとうございます。

実はこの先行品がありまして、先行品も、私の考えでは、おそらく同じ挙動をすると思っています。ただ、先行品は基本的に最終の食品中で残存しないという使用形態で申請されていることと、あと、物理化学処理できれいに分解されるということをもって承認されていますので、先ほど言いましたように、IgE結合能は確認して、くつつかなければ非常に安心なのですが、くつついてしまった場合は、総合的に考えて、全ての使用用途で分解されるというのを確認できた場合にどうするかということになりますので、その場合はどうでしょうか。私としては、承認してもよろしいのではないかなと思うのですが、アレルギーの先生方からコメントをいただきましたらありがたいと思います。

〇〇〇 〇〇〇からですが、ここは非常に難しいところなのですが、アレルゲン性としては確かにおっしゃるとおりで、おそらく加熱したら随分下がるのではないかなという気は私もしています。先行品では、そもそももっと弱いという話で、違いが出てきたらありがたいのですが、要は、使用用途をどこまで守れるのかということに関わってくる問題かなと思っています。多分そこは踏み込まない領域なのかなとずっと私は思っていた

のですけれども、必ず加熱すると。その加熱条件においては、必ず失活しているということが本当に保証できるなら、承認してもいいのかなという気は確かにいたしますけれども、そこを果たしてこの委員会で求めることができるのか、そこは皆様方と議論する必要があるところかなと思っております。回答にならなくて申し訳ないですけれども、とても重要な点だと思っております。

〇〇〇 私のほうからも。実際に測定していただいても、大丈夫だというような結果が出てしまったということになると、先行品のことも踏まえて、承認するという方向性になるのかなという気はしております。

ただ、今、〇〇〇から御指摘がありましたとおり、用途の問題がやはりずっとついてくるようなところですので、今後の評価書の在り方として、用途を限定することができるのかどうかということも含めて、委員会のほうでも検討いただけたらいいのかなと考えております。

以上です。

〇〇〇 一応、添加物的には、一旦添加物として承認した場合は、用途は縛れないということになっていますので、基本的には想定される用途全てで確認するという道しか残されていないかと思います。これしか使っちゃ駄目よという形になっていませんので、そこは考えられるものについては全部検討しましたという形にしないと、判断としてはできないかなと考えております。

それと、もう一つあるのは、スエヒロタケが吸入アレルゲンという形になっていますので、実際にそれを研究されている、そういうシチュエーションになった場合、もう一回申請書が上がってきて、この委員会でやるというときには、スエヒロタケの先生をお呼びするなりして、スエヒロタケのアレルギーの危険性についても少し検討した上で、最終的な判断をする必要があろうかと思っております。群馬大なのか、千葉大なのか、どういう先生が適任かは、そのときに少し検討したいと思っておりますけれども、そういったところを全て鑑みて、アレルギーの専門家の先生が危険性は残りますという形になると、なかなか難しいかなと。吸入アレルゲンとして、食品としての用途を考えると、そこまで心配することはないのではないだろうかみたいなコメントがいただけるようであれば、総合的に判断してどうかということになろうかなと私としては考えていますけれども、いかがでしょうかね、〇〇〇。

〇〇〇 私が座長でも、多分そういうふうにするだろうなと思います。アミラーゼ、こういうのを加熱しないで使う用途があり得るかということなのだけれども、例えばおまんじゅうが硬くなるのを防ぐためにアミラーゼを入れるケースがございます。でも、それはエンド型の α -アミラーゼの場合でして、こういうグルコアミラーゼでそれをやっても、別におまんじゅうが硬くなるのを防げるわけではないので、そちらの目的に流用されることはないと考えます。それ以外で、食品に直接生のまま、活性のある形のまま添加される例を私は思い当たらないので、彼らがビールなり何なり考えられる用途で出してきたものに、

私は現時点では漏れはないと考えています。そのように考えると、最後はスエヒロタケの先生の御意見をお伺いして、悩むしかないかなと考えます。座長のお考えに同意でございます。

以上です。

〇〇〇 おまんじゅうしかないなと思ってはいたのですけれども、おまんじゅうには使っても意味がないというお話でしたので、その点は考慮しなくていいのかなと思った次第です。私も酵素学の授業をやっていますので、この手のところは調べたことがありますけれども、そのぐらいかなと私も思っていましたので、その点ではよかったかなと思います。

そのほか、この点に関しまして、ほかに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 ちょっと違う視点になってしまうのですけれども、この商品、欧米では販売されているということですが、欧米ではどんなロジックでこれが通っているのか、若干気にはなるのですが、その辺は、この申請者にもう少し調べてくれと言うことは可能でしょうか。

〇〇〇 お聞きするのは全然構わないかと思います。基本的に、一応、欧米の状況を簡単にかいつまんで説明しますと、人工胃腸液試験を課しているのは日本ぐらいですので、まずその点の評価項目がございません。あと、この手の食品用の酵素は加工助剂的な扱いになっていまして、最終産物に活性のある状態で残らないよねということで、評価されるのが基本で、あと、ORF検索とか相同性検索は十分されるかと思うのですけれども、そこら辺を総合的に判断しているというのが状況かと思います。

動物試験をやっているかどうかというのは、私もケース・バイ・ケースであろうかなと思っておりますけれども、アレルギーは動物試験をやっても分からないので、その点での評価は基本的にはない。毒性としてはありますけれども、アレルギーの評価という点では、欧米の評価基準には多分、ORF検索、相同性検索を除いてはないのではないかなと思っております。一応、お聞きになってみていただけたらと思います。

〇〇〇 はい。

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。

では、先に進みまして、申請書の第5から第8、最後まで項目ですけれども、こちらについて、何か質問とかコメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいですかね。

それでは、〇〇〇のほうから熱処理のところをもうちょっと細かくという御意見と、〇〇〇が社内文書と合わない、それから、〇〇〇が立体構造について比較検討がおかしいのではないかなという点と、同時にSch c 1については〇〇〇、〇〇〇のほうから日本の状況について少し御説明いただいて、欧米では問題にならないかもしれないけれども、日本ではちょっと事情が違いますよというのを理解していただく必要があらうかと思いますので、その点を説明していただいて、あと、〇〇〇のほうから海外の状況について少しどうなっ

ているのか教えてくれという点が争点かと思います。

申請者をお呼びしたいと思いますので、15時21分まで休憩とさせていただきたいと思います。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、質疑応答に入りたいと思います。

説明者の方は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 ノボザイムズジャパンの〇〇〇と申します。よろしくお願いします。

〇〇〇 ノボザイムズジャパンの〇〇〇と申します。よろしくお願いします。

〇〇〇 ノボザイムズジャパンの〇〇〇と申します。よろしくお願いします。

〇〇〇 それでは、質疑応答に入りたいと思います。今回はなかなか難しい案件ですので、質問もちょっと多いのですけれども、よろしくお願いします。

まず、〇〇〇のほうから加熱条件についてコメントがございます。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

29ページの図12のデータについてなのですが、本製品は熱安定性を確認されているところかと思います。11行目の文章中には、本製品は85℃付近で50%の活性となりと書かれているのですけれども、図12のデータを見る限り、85℃というタイムポイントがないようですので、まず、この85℃の点を取っていらっしゃるのでしょうか。これは取っていないですね。

〇〇〇 ちょっと確認させていただきます。

〇〇〇 では、仮に取っていないのだとしたら、その辺はもう少しファインに御覧になったほうがよいでしょうし、おそらく、その後、消化性試験の問題もございますので、温度についてもう少し、何度だったらきちんと壊れるのか、あるいは活性がなくなるのかという点を明らかにすることがまずは重要なのかなと考えております。

私からは以上です。

〇〇〇 承知しました。

〇〇〇 補足しますと、今回、熱処理は非常に重要なキーポイントになっておりまして、一体何度で本当に活性が落ちてくるのかというところの落ちる点ですね。そこがこの図12からは見えないということで、もう少し細かく、本当に何度から活性が落ちてくるのかというところを突き詰めていただきたいということでございます。その点はよろしいでしょうか。

〇〇〇 図12なのですが、90℃では完全に失活することが明らかになったと書いてありまして、実際に点もあるということです。

〇〇〇 80℃と90℃の間がない。

〇〇〇 ポイントとして85℃のところで取ってはどうかということですね。一応、90℃で

は完全に失活しているというところでした。85℃でちゃんと取っているかどうかは一応確認させていただきますが、90℃では失活をしているという。

〇〇〇 座長、補足をいいですか。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 机上配付資料ですけれども、申請者の方から追加で頂いた資料によりますと、本製品の使用用途の一例としてデンプン糖製造があるかと思えます。そこでは加熱濃縮処理で85℃以上45分以上と書かれておりまして、現状で考えると、85℃のデータで50%残っているというデータがもし事実であるならば、そのままではこれは残ってしまうのではないかとと思われるのですけれども、それでよろしいですか。

〇〇〇 ただ、デンプン糖は熱失活だけではなくて、タンパクそのものを除去する工程がありまして、85℃で熱をかけた後に活性炭処理とイオン交換樹脂でタンパクを除去ということで、ほぼほぼタンパク自体はデンプン糖の最終製品には残らないという用途になっています。

〇〇〇 その点は重々承知しております。ただ、後ほど総括しますけれども、今回、熱処理は非常にキーポイントになっていますので、少し細かくデータをいただきたいということでございます。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 続きまして、〇〇〇のほうから、社内文書とちょっとデータが合わないのではないかという点についてでございます。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

その次の30ページを御覧ください。amgJPO172の相同性検索をしているということが記載されているのですけれども、その脚注で社内文書10～13に関するデータを基にこちらが記載されているかと思えます。まず1点、こちらの注釈に入っている●●●とかと言っている場所についても、おそらくいろいろなものが該当するかと思うのですけれども、これに該当するものよりかは、●●●に該当すると言ったほうがよろしいかと思えますし、ここにここまで記載する必要はないかなと思えます。

本質はちょっとそちらとは違ひまして、社内文書10を御覧いただいてよろしいでしょうか。そちらの2ページ目を御覧いただきますと、毒性物質との相同性比較という欄が2.2にございます。結果として、●●●、●●●、●●●が相同性としてヒットしたということを書かれているのですけれども、こちらに関する記載が本文にあまり書かれていないような気がいたします。

プラス、こちらは44.7%という記載になっておりますが、この値がそのままアレルゲンとの相同性比較のデータの結果として引用されているのではないかと思います。その根拠としては、ずっと下のほうに行くと、●●●と比較しているものがあるかと思うのですけれども、ここではないのですね。その範囲ですと、ほかのサイトで比較したときに、相同性は●●●ぐらいありましたので、おそらくデータとして違うものが入っているのかなとい

う気がしております。

また、社内文書11を見ていただきますと、8アミノ酸の一致はSch c 1だけではなくて、●●●とかともアミノ酸一致があるという結果となっているのですが、そちらが本文中に見当たらなかったような気がいたしますので、その辺りを教えていただけないでしょうかというところです。

以上です。確認して、修正していただければよろしいかと思いますので。

〇〇〇 確認して修正させていただきます。

〇〇〇 それはお願いいたします。

次は、〇〇〇から、グルコアミラーゼの立体構造に基づくディスカッションの部分についてコメントがございます。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

グルコアミラーゼの立体構造の解析というものを33ページ付近で述べられているのですが、すけれども、こちらのロジックそのものに関する御質問とお考えいただきたいのですが、これは一次配列から予測された構造同士で比較されているという理解でまずよろしいですか。多分そういうことなのかなと思ったのですがすけれども、そこはよろしいですね。

既存のグルコアミラーゼの一次配列が分かっているもの同士で予測構造がよく似ているということをもって、だから安全だというような結論をされていると思うのですが、一方で、Sch c 1もグルコアミラーゼですね。これとも配列相同性があるわけですね。ということは、Sch c 1とも同じ解析ができるのではないかと思います。同じ解析というのは、立体構造が重なるかどうかという解析ができるはずではないかと思いますのですが、これをされなかった理由は何なのですかということがまず1つ、一番の疑問です。

また、これで、多分ですけれども、配列がこれだけ似ていたら、立体構造もSch c 1と似ているという結論が出そうな気がするのですが、その場合、結論はどうなるのですか。

〇〇〇 そもそもSch c 1との構造比較をやっていなかった理由は、単純に既存の売られているものとの比較というか、今まで既存の添加物として認められているものとの比較ということでやっていたので、Sch c 1との比較をやっていなかったということです。

Sch c 1自体、グルコアミラーゼなわけですね。かび由来のグルコアミラーゼなので、Sch c 1ともある程度の構造相同性はあると我々も考えていますけれども、Sch c 1は食品アレルゲンというよりは、呼吸器感作性のアレルゲンで、特にある特定の疾患にかかった患者さんで現れる呼吸器感作性アレルゲンということで、食品としての安全性という観点では、Sch c 1と相同性があっても、食品という観点で言うと安全性に懸念を生じるようなおそれはないという結論になるかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。まさしくその点につながっていく話かと思っていたのですが、すけれども、まずその前に、構造的に言うのと、例えばですけれども、既知のアレルゲンの話で言うと、トロポミオシンなどがいい例だと思うのですが、トロポミオシンのような場合は広く生物界に保存されたタンパク質なので、ほとんど同じ構造をしています。

だけれども、脊椎動物のトロポミオシンはアレルゲンにならないのに、虫、ダニとかエビとか甲殻類のものはアレルゲンになるということが分かっているので、フォーメーションが同じだからといって、アレルゲン性がある、ないというのは、全部がまとまって、アレルゲン性がないというふうにはならず、物によって違うというのが私の理解なので、今回お示しいただいた既存のグルコアミラーゼの中には、当然、構造は一致するでしょうけれども、その中にはアレルゲン性があるものとないものと両方あるというのが普通だと思うのです。

今回お示しいただいた3つは、確かに似ていますけれども、アレルゲン性がないもので相同性があるものがある。その事実はいいのですが、だからといって、ほかの構造が似ているものにアレルゲン性が全くないという一般化はできないですよということを御注意いただきたいと思います。

〇〇〇 その点、おっしゃるとおりかと思います。ちょっと書き方のところもありますが、結論としては、いろいろなところを総合的に検討した結果ということで、必ずしもこれだけを見てということではないのですけれども、おっしゃるように、もう少しこの結論とかそこら辺のロジックは丁寧に書きたいと思います。御指摘ありがとうございます。

〇〇〇 構造のことはそれでいいのですけれども、もう一点が、まさしく今おっしゃったところでして、既存のスエヒロタケに含まれるというこのアレルゲンなのですが、確かに吸入アレルゲンではあるのですけれども、それは呼吸器感作性があるかどうかという話だと思うのです。今回のタンパク質に呼吸器感作性があるかどうかというのは、正直分かりません。それは分かりませんが、私が一番気になるのは、スエヒロタケに既に感作されている患者さんというのは、日本にかなり多くいらっしゃるのですね。こういう人たちが食べても本当に安全なのかというところが一番気になるところです。この点に関しては、何かお考えはありますでしょうか。

〇〇〇 弊社は過去、この申請をしておいて、Sch c 1に相同性を示したグルコアミラーゼは今回が初めてではございませんで、過去複数のグルコアミラーゼに関して言うと、ほぼほぼSch c 1と相同性を示しています。理由としては、Sch c 1自体がグルコアミラーゼなので、どうしてもグルコアミラーゼ製品を開発すると、かなりの頻度でSch c 1と相同性を示しているということです。ただし、既に認可いただいて市販されている弊社のグルコアミラーゼ製品の中で、Sch c 1に関わるような健康被害は特に認められていませんし、今回の品目に関して言うと、以前の品目とかと比べてみて、何が違う点なのかというと、消化性がちょっと違うというところで、その点はあるかと思います。消化性のところに関しては、要旨のほうでお示ししているようなデータで安全性をいろいろお話ししているところでございます。

〇〇〇 ありがとうございます。まさしくそこが次の議論になるのかなと思っておりまして、これまで消化性に優れるものの中には相同性があるものもあったけれども、問題がないということですね。分かりました。では、今回は消化性が悪いと、難分解性、抵抗性が

あるこちらの新しいタンパク質が、果たして既にスエヒロタケに感作されている患者さんでどうかというところが多分、最後のクリアすべき問題かなと思っております。その辺に関して、これからまた議論があるかと思いますので、よろしくお願いします。ありがとうございました。

〇〇〇 よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、Sch c 1の日本での現状について、〇〇〇から少し説明があるかと思しますので、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

私がスエヒロタケの真菌症に関して実際に携わっているわけではないのですが、日本では少なくとも30例以上の症例報告があって、国際的に見ても、国際的に症例報告されているものの半数ぐらいは日本というようにお話ししたいです。その症例については、日本の中でもいろいろな大学で今、研究等が進められている状況であるようでして、この近くでしたら千葉大学がすごく有名なところみたいです。そのような方々が日本の国民の中である一定数の患者さんがいるかもしれないという状況が、今現在のところ、日本の中ではあることを踏まえると、安定性が高くなっているような酵素が最終的に残留する可能性があるとするれば、そちらについて実際の患者さんに対する影響をしっかりと検討しなければいけないような状況になるかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

スエヒロタケの真菌症の症例は、日本で非常に多いという現状で、今回はタンパク質の安定性が、ネイティブなタンパク質ですが、安定性が非常に高いという状況になっていますので、後ほど総括いたしますけれども、そういう状態になっていることを御理解いただきたいと思います。

あと、最後ですが、〇〇〇のほうから。

〇〇〇 たびたびで申し訳ございませんが、今回、ネイティブな状態での消化性に関して疑義が生じているところかと思うのですが、本製品に関して、52ページでしたか、既に欧米では承認されて、売られているよということが書かれていたかと思えます。ただ、当然、承認されるに当たっての審査項目ですとか、使われ方というのは日本とは違うのでしようけれども、ただ、日本での申請において参考になる検討内容ですとかがもしございましたら、そういったことも教えていただけるとありがたいかなと思って質問させていただきました。

〇〇〇 海外では、日本の法律と立てつけが違って、食品添加物というよりは加工助剤ということで、用途が最終製品に残らないというようなことで審査されているところがありまして、そもそも消化性とかが求められていないところもあります。なので、基本的には製パンで使われるとか、例えばデンプン糖、醸造でもそうですけれども、そのような加工で使われる場合は、基本的にはネイティブな状態で最終食品に残ることはないということ

が前提として審査が行われているところです。

弊社の今回の申請に関しましては、事前の御質問でもいただきましたけれども、将来的に見ても、使われる用途を最大限に考えたとしても、製パン用途は現状でまず必ず使われると思いますが、例えばビール醸造であったり、デンプン糖の製造であったり、基本的にネイティブな状態で最終食品に残るというような使い方では使われないということで御説明させていただいております。おそらくグルコアミラーゼ製剤自体、日本国内でネイティブな状態で残るような用途で使われているものは、現時点で存在しないというふうに考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

質問は大体以上なのですが、総括という形に入りたいと思いますが。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 すみません。1点、今御説明を聞きながら思い出したことがあったのですが、昨日、某番組で紹介されていたのが、今後、冷凍のパンとかいうものがすごく売られるものが多くなってくるだろうというようなことがございましたので、そういったものに含まれる場合もあるのかなと思いながら御説明をお伺いしておりました。そういった観点も踏まえて議論が必要なのかなと。この後、座長のほうからも御説明があるかもしれないのですが、焼きむらとか焼き具合というところも影響してくるような気がいたしましたので、ちょっと発言させていただきました。

以上です。

〇〇〇 すみません。総括の前にお聞きしたいことがございまして、先ほどSch c 1の症例が増えているというところの観点で、30報ほどあるという話をお伺いしたのですが、これは弊社のほうもいろいろ調べてはいるのですが、Sch c 1に関してアレルゲンの報告が多くあるというのは、弊社のほうではあまり存じ上げなくて、我々のほうでもいろいろと情報収集したのですが、Sch c 1に関しては1報しかなくて、これも結局、呼吸器感作性というよりは、真菌症患者さんの血清を調べてみて、血清の反応を見て、ちょっとそれは呼吸器感作性アレルゲンではないかというふうに、ある意味、ラボスケールでやられたようなものなのなのですが、30報以上あるというのは、Sch c 1に関してスエヒロタケの呼吸器感作性がかなり増えているというお話なのでしょうか。

〇〇〇 私が先ほど発言いたしましたので、お答えさせていただきますと、アレルゲンに関する報告の中でも症例数というのは、ただ1例の患者さんを使って調べられているわけではなかったと思いますので、その中で幾つかの症例が含まれているかと思います。アレルゲンに関して症例報告はそれだけかもしれないのですが、実際のスエヒロタケに感染している患者さんは、症例数が30報以上あるということだと思います。千葉大学のホームページを御覧いただけると、それだけでも、そこから情報が読み取れるかなと思います。

あと、感作原、感作経路の問題もございましたが、いわゆるPFASという花粉と果物の交

差反応性からも分かるように、花粉症に罹患した方が果物を食べてもアレルギーの症状を引き起こすことがある。この場合、真菌症にかかっておりますので、経皮ばく露ではなくて気道ばく露によってアレルギーを発症している可能性があるのですけれども、感作されて体内にIgEが増加してしまうと、経食道とか消化管経由でばく露された場合にアレルギー症状を起こす可能性があるといったようなことになるかと思います。

〇〇〇 我々も実は千葉大学のほうのこの実験を行った元千葉大の先生にお話を聞いていたのですけれども、これは真菌症を患って、結構肺のほうに真菌が感染をして、直接血管のほうにいろいろ孢子であったりをしたときに感作したという話でして、一般的な花粉症とはまたちょっと違うばく露経路かなというふうに弊社のほうでは認識していたところでございます。

〇〇〇 ばく露経路は別にどこでもいいと思います。感作するところが経皮であっても、経気道であっても、経食道であっても、体内に入って、それがアレルゲンと認識されるようなIgEが増えている状態が起こると、また違う経路から入ってきたときにアレルギー症状を発症してしまうというような状況になるかと思います。

ですので、真菌症の方々の重症度がどれぐらいかによって、実際にアレルギーが引き起こされるかというところは、また別問題の話ではあるかと思いますが、孢子が血液の中に入って、体内でばく露されてしまった場合にアレルゲンとしての認識をされてしまって、感作されてしまって、それでSch c 1に関するIgEが高めになるというような状況が生じた場合のみ起こるかもしれないのですけれども、そういった状況が起こり得るということは、千葉大学の先生のレポートからも分かるように、実際に起こっているということだと思います。これが実際にファクトベースで起こり得る状況にあるということです。

それが今、千葉大学の中だけで研究されているわけではなくて、ほかの国立大学の中でも検討されているようですので、それなりに日本国内にも症例数があるのではないかと考えられるところかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 よろしいでしょうか。ほかの先生方でコメントのある方はいらっしゃいますか。

では、この申請についてどうするかということになるのですけれども、結論からいいますと、現在の食品健康影響評価指針に準じて判断することになろうかと思います。評価指針のほうにはWoEの考えに基づいてリスク評価をしましょうということが書かれてございます。それから、第2章の第3-4に使用形態を鑑みて評価するということも書かれてございます。一方で、第4-4ですけれども、1から4まで項目がありまして、タンパク質の遺伝子供与体とかタンパク質のアレルギー誘発性の知見とか人工胃腸液試験、物理化学的試験と既知のアレルゲンとの構造相同性の4点で判断してくださいということが書かれていまして、今回、我々としては、この4点で判断できないと考えております。

Sch c 1は、確かに経皮ばく露とか吸入ばく露ということなのですから、基本的には

スエヒロタケを食さないので、食物アレルギーになっていないだけという可能性もなくはないかなと考えたところもございます。ですので、第一義的には判断できなかったのも、指針にありますように、IgEの結合能を確認してくださいということになろうかと思っております。ただ、IgEの結合能のところ、仮に交差しても、Weight of Evidenceの観点で、実際には大丈夫でしょうという判断ができるようであれば承認するという事は、その段階で全て駄目ということになるとも考えてはおりません。そのときにはスエヒロタケの研究者等の意見も十分考慮したいと考えております。

その上で、実際に使用される温度のところ、ビール醸造とかデンプン糖製造とかパンのところですが、そういった加熱条件での消化性について、もう少し深く検討していただきたいということです。それぞれの想定される温度で実際に消化性が非常に上がりまして、分解されるので、それぞれの想定される使用形態において実際に消化されない状態で腸管まで届くことはないということをお示しいただきたいと考えております。

特に、先ほど〇〇〇からもありましたが、生焼けとかそういうことを鑑みますと、一体何度で本当に活性がなくなって、消化性が上がってくるのかというところは、もう少しきちんと見ていただきたいと考えております。そういったところを全て考慮して、総合的に判断して、実際の使用形態において活性のある状態では残らないし、そのときの消化性は非常にいいということが判断できるようであれば、その段階でこちらとしては最終判断を行いたいと委員会としては今考えているところです。

そういう考えなのですが、申請者としてはいかがでしょうか。

〇〇〇 総括の御説明をありがとうございます。1点、用途であったり、熱の条件をもうちょっと明確にして、各用途でちゃんと失活しているのか、ネイティブに起こらないような状態で最終食品に届くのかというところを確認しまして、またいろいろ資料を提出させていただきたいと思います。

1点、血清試験に関しまして、弊社、既にいろいろ検討をさせていただいております。特にSch c 1との血清の反応を見るというところなのですが、これは我々、先ほどお話しした千葉大学のほうにも行って、いろいろお話を聞いたところでして、血清の入手が非常に困難であるという点があります。これはほとんど病院でしか行われていない試験でして、基本的に患者さんからいろいろな倫理規定を経て入手されて、研究をされているというものでして、弊社もいろいろな業者さんにも確認をしたのですが、弊社の申請用の目的でSch c 1にアレルギー反応を持った方の血清というのは入手が困難であるという点がありまして、その点が血清試験を行う上でのハードルになっております。

指針のほうもいろいろ読ませていただきまして、適当な血清がない場合、できない場合はというところもあるのですが、その点だけ、やらないというわけではないのですが、現実的にできる試験を検討させていただきたいと考えております。

〇〇〇 患者さんの血清を使うのには非常にルールが厳しくて、クリアするのに結構大変だというのは、〇〇〇非常によく分かります。その点について、できる範囲でということ

になろうかと思うのですけれども、群馬大にも研究者がおられるというお話もありましたので、ほかのところを当たってみていただくこともありますでしょうし、もう一つあるのは、実際の研究者の方の今回のこういった事例についてのコメント等も結構重要な意見になろうかなと思っております。

〇〇〇、〇〇〇、何か追加でコメントはございますでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇でございますが、おそらくおっしゃっているのは、Sch c 1に対するIgE陽性の患者さんの血清が入手できないということかと思うのですが、それに準ずる試験としては、スエヒロタケの真菌症の患者さんの血清ということになろうかと思います。その中でSch c 1への陽性患者さんが何割ぐらいいるのか、私もデータが手元にないので分かりませんが、その辺を、千葉大の先生ともしお親しいのであれば御意見を伺ってみるとか、スエヒロタケの真菌症の患者さんは何例ぐらい手に入りそうかとか、その辺りのディスカッションから入るべきかと考えております。

〇〇〇 基本的にやはり患者さんの血清を使った試験が求められているという認識でよいのでしょうか。

〇〇〇 今の本委員会の結論としては、指針どおりにいけば、それを求めるしかないという結論になっているというところですか。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 そのほか何か追加で聞いておきたいこととかはありますか。よろしいですか。

委員の先生方で、この際なので、コメントしておきたい方がおられましたら、よろしく願います。よろしいですかね。

以上となります。指摘事項等については、事務局で取りまとめて、後ほど発出したいと思しますので、場合によっては、できる、できないについて少し相談があるということであれば、相談していただけたと思います。

〇〇〇 はい。よろしくお願いします。

〇〇〇 どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、これから審議に戻りたいと思いますので、一旦御退室をよろしくお願いいたします。

(説明者退室)

〇〇〇 それでは、審議に戻りたいと思います。

全体を通してコメント等がありましたら、お願いいたします。IgE試験ができませんと言ってきたときにどうするかというところはございますけれども、〇〇〇、どうでしょう。

〇〇〇 先ほど事業者さんの前では言わなかったのですけれども、論文で報告されている中のデータとしては15名の患者さんの血清を使っていて、強弱はあるのですけれども、そのうちの12～13名の方はアレルギーに対して陽性という反応が出ています。なので、結構な確率で反応する方がいらっしゃるの、入手は可能なのですけれども、ただ、倫理審査を通るのが難しいとか、そのハードルがあるということかと思っています。

ただ、一方で、こういった血清については、中間業者が前向きに資料を集めてくれるというような事業もありますので、そういったところを通して実際に患者検体を入手することも可能ではあると思っています。

以上です。

〇〇〇 学内の倫理規定は結構厳しいので、そこら辺は非常にハードルが高いかもしれませんが、取りあえず、やれるだけやっていただいましょうかねというところかと思っております。基本的には、今、総括で述べたような流れで指摘事項を取りまとめて、申請者のほうに事務局を通じてお伝えしていきたいと思っております。その点は消費者庁を通じて、最終的には申請者にしていきたいと思っております。

ということで、「JPAN010株を利用して生産されたグルコアミラーゼ」については、一旦審議終了ということにしたいと思います。

非常になかなかの議論でしたので、お疲れかと思いますが、時間がありませんので、続きまして、継続審議品目である「JPBL014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います。

事務局から説明をお願いします。

〇〇〇 会場にいらっしゃる方、青色のファイルを御用意ください。Webで参加の先生方は、申請要旨フォルダのキシラナーゼの260617差し替えフォルダの中の回答書を御準備ください。

こちらのキシラナーゼにつきましては、本年1月の専門調査会で御審議いただいた際に指摘事項が出されておりますので、その回答書の説明をさせていただきます。

回答書を御覧いただきまして、指摘事項1ですけれども、遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する知見及び検出されたORFと既知のアレルゲンとの相同性検索、Phl p 4との相同性について、本添加物の安全性に問題がないとする根拠を補足することという指摘でございます。

回答の4段落目になりますが、Phl p 4は61.3 kDaの塩基性の糖タンパク質でありまして、 α ヘリックスと β シートが混在する二次構造を持つことが分かっております。また、融解温度は約52℃でありまして、70℃～80℃に加熱すると不可逆的に凝集・変性し、冷却後ももとの構造に回復しないことが示されております。このような熱不安定性から、調理によって変性し、IgEとの結合性を失うことが知られている食物アレルゲンと同様に、加熱によりPhl p 4はIgEとの結合性を失い、そのアレルゲン性は低減すると考えられますということでございます。

次のページに行きまして、以上のことから、仮に改変xylCBがPhl p 4と同様のアレルゲン性を有するとしても、改変xylCBが加熱工程のある液化・糖化工程で使用されることを考慮すると、Phl p 4と同様に改変xylCBは、その工程中の加熱処理により失活・変性し、アレルゲン性は低減すると予想されます。したがって、改変xylCBは加熱を伴う工程で使用された場合、改変xylCBが食物アレルギーを誘発する可能性は低いと考えられましたと

いう回答でございます。

続きまして、指摘事項2ですが、改変xylCB製品の改変xylCBのタンパク質純度について、再計算を行うことという指摘でございます。

回答の2行目ですが、以前、「改変xylCB製品の改変xylCBのタンパク質純度は少なくとも約●●●%であることが確認されている」と記載しておりました。このうち、●●● kDaのバンドは宿主由来のタンパク質の寄与が大きいことが確認されています。そのため、純度計算から除き、●●● kDaから●●● kDaを改変xylCBとして再計算しました。その結果、レーン2では●●●%、レーン3では●●●%、レーン4では●●●%、そしてレーン5では●●●%といった純度が得られましたという回答でございます。

指摘事項ではありませんけれども、次のページに、専門調査会前にコメントを出しておりまして、その回答が来ております。コメントとしましては、従来品との相同性が●●●%で、少し、ドメイン構造等からキシラナーゼであることを考察追記してほしいというコメントでございます。

回答としましては、XYNTLと改変xylCBは、N末端側にキシラナーゼドメイン、C末端側に糖質結合ドメインという共通するドメイン構造を持っております。

CAZyデータベースではアミノ酸配列情報に基づいて分類がなされておりました、同じような作用を持つ酵素でも複数のファミリーに分かれて存在しているものがあるということで、XYNTLは●●●に分類されておまして、●●●のキシラナーゼは(β/α) 8-バレル構造を持ち、 β -バレルの●●●の β -ストランドのC末端側の●●●側鎖が基本的にアノマー保持型の酸塩基触媒基、求核基として反応に関与します。

XYNTLでは●●●が酸塩基触媒基で、●●●が求核基となっております。一方、改変xylCBは●●●キシラナーゼであり、●●●同様(β/α) 8-バレル構造を持ち、触媒アミノ酸は●●●ということです。改変xylCBでは●●●番目の●●●が酸塩基触媒基でありまして、●●●番目の●●●が求核基であることが明らかになっておりますという回答でございます。

回答書の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、各回答について確認をしていきたいと思います。

指摘事項1は、〇〇〇と〇〇〇からの御指摘だったかと思います。いかがでございましょうか。

〇〇〇 私のほうからお答えさせていただきますと、もともと35%付近というようなところで、それほど相同性は高くなかったというところなのですが、説明の仕方というところについて、もう少しアレルギー性がないということを示していただきたいところもあって、コメントしたような気がします。

こちらに回答いただいております内容としましては、熱安定性が低くて、ある一定温度においては不可逆的に変性してしまうということですので、こういったところからアレルギー性を示すことはないということがある程度示されているのではないのかなと思いまし

た。なので、私はこれでよいのではないかと考えております。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 私も〇〇〇と基本的に同じでして、念のため考察と説明を加えていただいたということだったと経緯は理解しております。Phl p 4は確かに相同性があるということなのですけれども、今回は、先ほどのグルコアミラーゼの場合と違って、精製の過程も含まれるということだと思いますし、パンのように生焼けで混入することも多分ないだろうということもよく理解できますので、この程度の説明で十分、最終製品として安全性が担保されたかなというふうに理解ができます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、指摘事項2ですけれども、こちらは〇〇〇からの指摘事項となっています。

〇〇〇 この説明でもっともでございまして、私はこれで納得いたしました。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかのコメントは、たしか私が出したような気もしますが、この回答で私としては納得しておりますので、よろしいかと考えております。

そのほかこの申請についてコメントはございますでしょうか。あるという方がおられましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、安全性上の問題はクリアされたかと思しますので、皆様の御判断について伺いしたいと思います。そういう判断でよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 全員ですね。ありがとうございます。

それでは、本件については、安全性上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います。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 資料1「食品健康影響評価に関する資料」の②がキシラナーゼでございます。

②の5ページをお願いします。評価対象添加物の概要は記載のとおりですけれども、本添加物は、*Bacillus licheniformis* Ca63株を宿主として、*Chryseobacterium* sp-10696株に由来する改変キシラナーゼ遺伝子を導入して作製したJPBL014株を利用して生産されたキシラナーゼとなっております。本添加物は、キシラン中の1,4-β-D結合を特異的に切断する酵素であり、トウモロコシ等の植物細胞壁成分のキシランを分解してデンプン成分を遊離させることからデンプン糖製造に用いられるものです。

Ⅱ. 食品健康影響評価、第1. の1. 従来の添加物の性質は記載のとおりでございます。製造方法は、培養、ろ過等の工程を経て製造されます。

用途、使用形態ですが、キシランを分解する酵素でありまして、トウモロコシ等の植物

細胞壁成分のキシランを分解してデンプン成分を遊離させることからデンプン糖製造の目的で使用されるものでございます。

摂取量ですが、XYNTLが全てのデンプン糖製造に用いられ、最終製品中に100%残存すると仮定した場合、デンプン糖を通した最大一日摂取量は4.1 µg TOS/kg体重/日となっております。

宿主に関する事項です。6ページに行きまして、宿主は、*B. licheniformis* Ca63株。本菌株は、自然界から分離された菌株で、食品中にも存在していきまして、ドイツ微生物細胞培養コレクションに保存されているものです。

(2) ですが、*B. licheniformis*は、長年にわたって食品や食品用酵素の製造への安全な利用経験があります。*B. licheniformis* Ca63株はノボザイムズ社において1972年以来食品用酵素の生産菌として使用されてきております。安全性に懸念を生じるような報告はこれまでにないということでございます。

(3) *B. licheniformis*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に分類されておらず、有害な影響を及ぼす生理活性物質等の産出は知られていないということでございます。

3. 挿入DNAに関する事項です。(1) ですが、キシラナーゼ（改変xylCB）をコードする改変xylCB遺伝子の供与体は、*Chryseobacterium* sp-10696株でございます。

(2) 改変xylCB遺伝子は、*Chryseobacterium* sp-10696株の野生型キシラナーゼに弱酸性領域における安定性の向上を目的として改変を施した改変xylCBをコードいたします。

生産菌作製過程で宿主染色体の各遺伝子座に一時的に挿入されたマーカー遺伝子は、その後の過程で欠失導入用ベクターにより除去されて中間株が作製されております。当該中間株の複数の遺伝子座に、FRT-F/FRT-F3配列を含むマーカー遺伝子発現カセットが挿入されて最終中間株が作製されております。

最終中間株に遺伝子導入用ベクターが導入され、菌体内で当該ベクターにコードされているFlpインテグラーゼが発現し、Flpインテグラーゼが当該ベクター及び染色体上のFRT-F/FRT-F3配列を認識し、その配列で挟まれた領域同士を組み換えることにより、改変xylCB遺伝子が染色体に挿入されるというものでございます。マーカー遺伝子が除去された菌体を選択することにより、改変xylCB遺伝子が導入された生産菌であるJPBL014株が選択されております。

なお、遺伝子導入用ベクターは宿主菌体内で複製できないため菌体内から脱落し、生産菌には残存していません。

4. の(1) 製品名及び有効成分は記載のとおりでございます。

製造方法、用途についても、記載のとおりでございます。

摂取量ですが、改変xylCBが全てのデンプン糖製造に用いられ、最終製品中に100%残存すると仮定した場合、最大一日摂取量は64.2 ng TOS/kg体重/日となっております。

(5) の有効成分におきましては、XYNTLと同様に、キシランを分解する酵素ですけれ

ども、弱酸性領域における安定性が向上しているものでございます。

8ページ、5. につきましては、記載のとおりでございます。

第2. の1. ベクターの名称及び由来ですが、遺伝子導入用ベクターpJPV052の作製には、*Staphylococcus aureus*由来のプラスミドpE194が用いられております。

2. ベクターの性質に関する事項につきまして、(1) から (5) までは記載のとおりでございます。

9ページに参りまして、3. 挿入DNAの供与体に関する事項です。

改変xylCB遺伝子の供与体は、*Chryseobacterium* sp-10696株となっております。

Chryseobacterium sp-10696株の毒素産生性の可能性を調べるために文献検索を行った結果、*Chryseobacterium* sp-10696株の毒素産生性に関する報告はありませんでした。食物アレルギー誘発性の可能性を調べるために文献検索を行った結果、ヒットする文献は得られなかったということでございます。

その下、4. と5. につきましては、こちらに記載のとおりでございます。

10ページに行きまして、6. (1) ですが、改変xylCB遺伝子は、初めに *Chryseobacterium* sp-10696株由来のxylCB遺伝子をPCRで増幅することにより取得し、その後弱酸性領域における安定性の向上を目的として複数のアミノ酸残基の置換をコードする変異を導入した改変xylCB遺伝子をPCRを用いて作製しております。

(2) ですが、遺伝子導入用ベクターpJPV052は、プラスミドpE194に *B. amyloliquefaciens* DSM7株由来の *aprQ* 遺伝子のRBS配列、改変xylCB遺伝子並びにFlpインテグラーゼの認識配列であるFRT-F及びFRT-F3配列断片等を挿入することにより作製されております。

7. 構築されたコンストラクトに関する事項は、記載のとおりでございます。

第3. の2. 遺伝子導入に関する事項、(1) ですが、改変xylCB遺伝子発現カセットはJPBL014株の複数の遺伝子座にそれぞれ導入されております。挿入領域の塩基配列はシーケンス解析により確かめられておりまして、制限酵素切断部位も明らかになっております。JPBL014株では複数の遺伝子座において標的の遺伝子配列が欠失していることが確認されております。また、これらの遺伝子座に異種遺伝子断片が残存していることが確認されております。

(2) ですが、JPBL014株の複数の挿入領域並びにこれらに隣接する上流側、下流側それぞれ約1 kbp長の宿主内在性配列において、オープンリーディングフレームの有無を確認するため、6つの読み枠において、終止コドンと終止コドンに挟まれた連続する30アミノ酸以上のORFを検索しております。また、遺伝子を欠失した遺伝子座のうち、異種遺伝子断片が残存した複数の遺伝子座についても、改変xylCB遺伝子発現カセットを挿入した遺伝子座と同様にORF検索を行った結果、計295個のORFが検出されております。検出されたORFについて、アレルゲンデータベースを用いて相同性検索を行った結果、80アミノ酸配列で35%以上の相同性を示すORFとして、複数の遺伝子座において改変xylCBを含む

ORFがPhl p 4.0201等との相同性を示しております。Phl p 4はチモシーグラス由来の花粉アレルゲンであり、食物アレルゲンとしては収載されておらず、吸入をばく露経路とするアレルゲンとして収載されております。しかしながら、改変xylCBが加熱工程のある液化・糖化工程で使用されることを考慮しますと、Phl p 4と同様に改変xylCBは、その工程中の加熱処理により失活・変性し、アレルゲン性は低減すると考えられました。また、連続する8アミノ酸配列が一致するORFは確認されていません。

さらに、検出されたORFについて、NCBIデータベースを用いてE-value $<1\times 10^{-5}$ を指標としてBLAST解析を行った結果、3つのORFが既知の毒性タンパク質との相同性を示しましたが、いずれも本来の読み枠で、改変xylCBをコードする配列または宿主の配列に含まれるものであったことからいずれも毒性を示す可能性は低いと考えられました。

以上のことから、改変xylCB中にアレルギー誘発性または毒性を有するタンパク質が含まれる可能性は低いと考えられております。

その下の3. と4. につきましては、記載のとおりでございます。

(3) 遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性ですが、①改変xylCBを人工胃液に加え、消化処理を行った後、SDS-PAGE及びウェスタンブロットで分析しております。人工胃液処理では、試験開始30秒後までに、改変xylCBの全長タンパク質は消化されております。また試験開始30秒後には複数のタンパク質断片が生じ、より低分子量のバンドは宿主由来のタンパク質の寄与が大きいと考えられますが、3時間後まで残存しております。

人工腸液に関する感受性ですが、改変xylCBを人工腸液に加え、消化処理を行った後、SDS-PAGE及びウェスタンブロットで分析しております。人工腸液処理では、試験開始後3時間を経過しても、改変xylCBの全長タンパク質は完全に消化されず残存しました。なお、人工胃液処理で見られた分解されないより低分子量のバンドは30分以内に消化されることが確認されております。

加熱処理に対する感受性ですが、改変xylCBの加熱処理に関する感受性を、pH 4.0、30分の条件で調べた結果、50℃以上の処理で残存の急激な低下が見られたということでございます。

次の(4)、改変xylCBと既知のアレルゲンとの構造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性検索を行った結果、連続する80アミノ酸配列で35%以上の相同性を示す既知のアレルゲンとしてPhl p 4と相同性を示しております。Phl p 4はチモシーグラス由来の花粉であり、食物アレルゲンとしては収載されておらず、吸入をばく露経路とするアレルゲンとして収載されております。しかしながら、改変xylCBが加熱工程のある液化・糖化工程で使用されることを考慮すると、Phl p 4と同様に、改変xylCBはその工程中の加熱処理により失活・変性し、アレルゲン性は低減すると考えられるとしております。

また、8アミノ酸配列が一致する既知のアレルゲンは認められなかったということでございます。

第4. の1. と2. につきましては、記載のとおりでございます。

第5. 1. 諸外国における状況ですが、改変xylCB製品は、2022年以降に欧米で販売が開始されております。デンマーク及びフランスでは食品用加工助剤として承認されております。米国ではGRASの自己承認済みということでございます。

2. で、改変xylCB製品中に遺伝子組換え体由来のDNAの残存がないことをPCR法により確認しております。

3. ですが、改変xylCB製品は、食品及び添加物等の規格基準に定める規格値に適合しているということでございます。

その下の4. と5. につきましては、記載のとおりでございます。

評価書案の説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございました。

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。全体を通してコメント等がありましたら、よろしくお願いいたします。

よろしいでしょうか。一応、意思表示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した。

それでは、この評価書案をもって、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「JPBL014株を利用して生産されたキシラナーゼ」の審議は終了となります。

それでは、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」ですが、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した。

本日の議題についてはこれで終了となります。

近年まれに見る、なかなかの議論でございましたけれども、以上をもちまして、第278回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。

皆様、ありがとうございました。適宜御退室ください。