

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 169 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成30年11月12日（月） 14:00～17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(添加物専門調査会専門委員)

梅村座長、石塚専門委員、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、佐藤専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、西専門委員、北條専門委員、松井専門委員、森田専門委員

(遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員)

児玉専門委員、手島専門委員、中島専門委員

(食品安全委員会委員)

川西委員、吉田緑委員、吉田充委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、池田評価情報分析官、本堂課長補佐、飯塚課長補佐、三宅係長、治田係長、山口係長、新井参与

5. 配布資料

資料1 添加物「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」概要書

資料2 遺伝子組換え食品等「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」申請書

資料3 添加物・遺伝子組換え食品等評価書「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」(案)

参考資料1 添加物(酵素)に関する食品健康影響評価指針(平成29年7月18日食品安全

委員会決定)

参考資料2 遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（平成16年3月25日食品安全委員会決定）

参考資料3 遺伝子組換え微生物を利用して製造された酵素を新たに添加物として指定すること等について、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成30年10月16日食品安全委員会決定）

参考資料4 食品健康影響評価に係る諮問・答申関係資料（アルゴン、次亜臭素酸水）

## 6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第169回「添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

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

本日は、添加物専門調査会から18名の専門委員に御出席いただいております。

また、本日は遺伝子組換え微生物を利用して製造された酵素についての審議を行うために、遺伝子組換え食品等専門調査会の児玉浩明専門委員、手島玲子専門委員、中島春紫専門委員に御出席いただいております。

なお、石井専門委員、山田専門委員は、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第169回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、御覧いただきたいと思います。

まず事務局から配付資料の確認と、食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）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行ってください。

○本堂課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表。

資料1、「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」概要書。

資料2、遺伝子組換え食品等「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」申請書。

資料3、添加物・遺伝子組換え食品等評価書「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼ」（案）

参考資料1、添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針（平成29年7月18日食品安全委員会決定）。

参考資料2、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（平成16年3月25日食品安全委員会決定）。

参考資料3、遺伝子組換え微生物を利用して製造された酵素を新たに添加物として指定すること等について、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成30年10月16日食品安全委員会決定）。

参考資料4、食品健康影響評価に係る諮問・答申関係資料（アルゴン、次亜臭素酸水）。

その他、机上配付資料といたしまして、「児玉専門委員からのコメント」と「伊藤裕才専門委員からのコメント」を配付しております。

その他、参考資料、参考文献等につきましては、タブレット端末を御参照いただければと存じます。

なお、確認時の注意事項が端末の内側に貼ってございますので、適宜御参照いただければと思います。

以上でございます。資料の不足等はございませんでしょうか。

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

議事1、「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼに係る食品健康影響評価について」に関する審議につきまして御報告いたします。

本品目の特定企業は、松谷化学工業株式会社です。

本日の議事について、平成15年10月2日委員会決定の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。

報告は以上です。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、議事1「*Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたプシコースエピメラーゼに係る食品健康影響評価について」です。

評価書案について、事務局から説明してください。

○治田係長 まず資料の取り扱いについて御説明いたします。

本品目については、一般には非開示となる情報が含まれている文献が複数ございます。本専門調査会会合は非公開ですので、非公開の情報についても言及していただくことは可能です。なお、そのような箇所についての御発言は、議事録では伏せた形で公開いたします。また、非開示となる情報は評価書への記載ができませんので御了承ください。よろしく願いいたします。

それでは、右肩に資料3とございます評価書案について御説明いたします。

6ページ、1行目から評価対象品目の概要です。2行目に「1. 用途」として製造用剤と記載してございます。5行目から「2. 名称等」ですが、記載のとおりでございます。15行目から「3. 基原、製造方法、成分、性状等及び使用方法」ですが、そちらに記載のとおり

でございます。

28行目の下のところに記載のとおり、伊藤裕才専門委員から御意見をいただいております。対応するのが20行目ですけれども、*Arthrobacter globiformis*というところを、初回なので略称を使わないで書くということで、対応済みでございます。

29行目の下の「事務局より」というところですが、ここは「基原」という言葉の使い方について補足の御説明でございます。

7ページ、まず2行目から(2)製造方法です。図1にあるとおりでございますけれども、10行目の下に手島先生から御意見をいただいております。この箇所については、要請者に確認することは可能ですけれども、企業の情報の非開示の関係で、評価書に書けるかどうかということは今の時点ではわからないので、その点も踏まえて御議論いただければと思います。

続きまして、12行目から(3)成分で、8ページの2行目以降に記載のとおり、松井先生から、サブユニットの分子量のDaという記載ぶりについて御指摘いただいております。御指摘を基に事務局が修正したのですが、さらに御意見をいただいておりますので、どのように記載するか御議論いただければと思います。

8ページ9行目の下のところで、手島先生から純度に関して御意見をいただいております。ここは、その下の「事務局より」として記載のとおり、要請者の提出した文献38に記述がございましたので、評価書の中でも記載すべきかどうか御議論いただければと思います。

9ページ1行目から(4)性状等ですが、記載のとおりでございます。

その下、(5)使用方法というところで、こちらも記載のとおりですが、14行目の下に記載のとおり伊藤裕才先生から御意見をいただいております。その次の「事務局より」についてですが、後ほど御説明いたしますとおり、Yoshiharaらという文献に表としてほかの糖との反応に関する相対活性の言及がございました。それに関係して児玉先生からも御意見をいただいております。さらに、伊藤裕才先生からは、机上配付資料2として配っておりますけれども、追加の御意見もいただいておりますので、評価書でどういうふうに記載したほうがよいか、後ほど御説明いただき御議論いただければと思います。

9ページ16行目の「起源又は発見の経緯等」は、記載のとおりでございます。

10ページ5行目の下のところですが、松井先生からの御意見を受けて、記載ぶりを修正しております。

10ページ8行目のところに、本酵素が触媒する反応の図がございます。

その下のところ、児玉先生から御意見をいただいております。その続きで「事務局より」という箇所がございます。これは、先ほど「後ほど」と申しましたが、そちらに記載の表のとおり、ほかの糖類との相対活性について文献67の中に表15として情報がございました。これを評価書でも書いたほうがよいかどうか、書く場合はどこに書くかということも含めて御議論いただければと思います。

11ページの2行目から、我が国及び諸外国における使用状況です。我が国において使用

は認められておりません。以降、コーデックスでも酵素を含む加工助剤は対象とされていないということ、その下、米国では本品目はGRASになっているということ、さらに続けて、EUやオーストラリア及びニュージーランドにおいて使用状況はないということが記載されてございます。

12ページ4行目から、国際機関等における評価です。まず、我が国において評価は行われていないということが記載されています。その下、JECFAにおいて、まだ評価は行われていないのですが、要請者によれば2016年のコーデックスの会議においてJECFAに対して安全性の評価を依頼することが決定されたとありましたので、評価書にその情報を記載したほうがいいかどうか、御意見をいただければと思います。

続きまして12行目から、米国において本品目はGRASとしての届け出がなされて、異議がないという回答がFDAから出ています。EFSAとFSANZにおいては評価の実績はないということです。

事務局からは以上になります。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、戻りまして6ページです。評価対象品目の概要の中で、伊藤裕才先生から御指摘いただいた部分は事務局が対応したということですが、よろしいですか。

○伊藤裕才専門委員 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。

その後、「基原」のここでの使い方についての説明があり、ここまではよろしいですね。

その後、7ページの製造方法のところですが、ここに除菌ろ過が出てくるのですが、手島先生、このあたりはいかがですか。

○手島専門委員 除菌ろ過するという点に関しては、ポアサイズを書いたほうが粒子を除去するという意味ではより正確に情報が得られるかと思ったのですが、特にそこまで求めていないということであれば、よろしいかと思います。

○梅村座長 いかがですか。よろしいでしょうか。ポアサイズの追記についてですが、そこが非開示情報の可能性があるということを考えると、あえて追記の必要はないかなという御意見をいただきましたが、よろしいですか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

引き続き、7ページから8ページにかけてですが、Daのところですが、松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 ここに書いてありますように、分子量の単位はないはずなのです。Daというのは質量の単位ですから、一番下に書いてありますように、サブユニットは32kDaというような表現にしたら問題はないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

児玉先生、いかがですか。慣例的にはこう言うというお話のようですけれども。

○児玉専門委員 タンパク質の場合は、純粋にアミノ酸の分子量を足してタンパク質全体の分子量に置きかえてしまっていますので、それでDaというのを慣例的に使うようになっていますので、この表現でよろしいかと思います。

○梅村座長 「分子量」を抜いた形でいいということではよろしいですか。そうではなくて。

○児玉専門委員 慣例的には「分子量」と言うのですけれども。

○梅村座長 松井先生的には慣例的ではないですか。

○松井専門委員 これは、実はよく論文等にある間違いとして私は指摘しているところなのです。Daは分子量でなくて、分子量だったら、この場合はキロだから分子量3万2000という表現はすると思いますけれども、Daという単位は使わないと私は理解しております。

○梅村座長 より厳密な表現方法ということなので、よろしいでしょうか。

○児玉専門委員 はい。

○梅村座長 それでは、「分子量」の部分を除いてもらって、「サブユニットは32kDa」という形の記載に変えさせていただければと思います。

引き続き純度のところですが、回答済みですが、手島先生、これでよろしいですか。要請者からの文献の中に。

○手島専門委員 要請者の提出した文献38に書かれているのは私も確認したのですけれども、この評価書の中には特に純度のことが出てこなかったもので、その部分をどこかに記載したほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 記載が可能だということですね。

○手島専門委員 はい。

○梅村座長 そうすると、どこに入るのでしょうか。名称のところでしょうか。

○手島専門委員 成分のところ、アミノ酸配列の後でよろしいかと思います。

○梅村座長 わかりました。事務局、よろしいですか。

○治田係長 承知いたしました。

○梅村座長 次の9ページに行きまして、副反応のところですね。伊藤先生、お願いします。

○伊藤裕才専門委員 机上配布資料2ですけれども、私が書いているものです。まず、文字を間違えていまして、タガトースです。

異性化酵素におきましてほかの糖を作ってしまうというようなエピメラーゼもありまして、今回のブシコースエピメラーゼがフルクトースとブシコースだけの往復反応ではなくて、何かほかの糖を作っているかどうかということは書く必要があるのではなかろうかと思ったもので、そういうものを論文で「side reaction」と書いてあったので意見を言ったのですけれども、もしもこの2つの中で平衡して起こるのだということであれば書く必要もないし、もしくは副反応はないと書いたほうがいいと思いました。

○梅村座長 実際は副反応はあるわけですね。そういうことではないのですか。

○伊藤裕才専門委員 今回のプシコースエピメラーゼは副反応をするかどうかは、概要には書いていないのです。フルクトースとプシコースだけを往復するように書いてあるのです。

○梅村座長 実際のところは。

○伊藤裕才専門委員 実際のところはわからない。概要を読む限りはそうしか書いていないので。

○梅村座長 事務局。

○治田係長 伊藤裕才先生がおっしゃっている、フルクトースからプシコース以外のほかの糖類ができるかどうかということについては、今回、要請者から出てきた資料では特に何も言及がないかと思います。なお、厚労省を経由して要請者に聞いたところ、ほかの糖類の生成はないという回答はいただいております。

○梅村座長 それは何か根拠を持って。

○治田係長 ちゃんとした根拠が出てくるのかどうかかわからないですけども、要請者によれば、ないということです。

○梅村座長 そうすると、言ってしまっていていいですか。

○伊藤裕才専門委員 副反応はないと書くべきか、あるとまずいから、何も述べずにこのままでいいか。

○梅村座長 そのあたり、いかがでしょうか。何か御意見はございますか。  
どうぞ。

○治田係長 「指定等要請者によれば」という書き方を9ページの6行目でしているので、「指定等要請者によれば、副反応は知られていない」ぐらいであれば、誤解のない範囲で書けるかなと考えます。

○梅村座長 裕才先生、それでいかがですか。

○伊藤裕才専門委員 それで結構だと思います。

○梅村座長 わかりました。では、そこはこれでよろしいですかね。

それで、児玉先生のお話はまた少し違うのですよね。児玉先生がおっしゃっているのは、ほかの糖にも働くということですよ。

○児玉専門委員 酵素本体としては、フルクトースとプシコースだけをやるわけではないので、ただ使用方法においてはフルクトースしか基質として入れないからほかの糖はできないという、そこら辺が少しわかるような書きぶりのほうがよろしいかなということです。

○梅村座長 それは、11ページの一番上の表15で、その他の糖に対してもそれなりの活性があるということは事実なのです。一方で、使用方法を考えると、フルクトースとプシコースへの反応だけに実際問題は限定されるわけですけども、酵素の化学反応的にはその他の糖にもあるということですよ。そのあたりをどこまで書き込むかということです。

○児玉専門委員 これは添加物として認められた場合に、今回はフルクトースとプシコー

スだけですけれども、ほかの希少糖もやってしまえという形になった場合に、それは認めた使用範囲になるのですか、ならないのですか、そういうところです。

○梅村座長 いかがでしょうか。縛るかどうかということですか。

○児玉専門委員 この辺の反応については中島先生が結構詳しいので。

○中島専門委員 フルクトースから作る分にはプシコースしか作りませんので、このやり方だけであれば、申請のとおりであればこれ以上余計なことを書く必要はないかと思えます。ただ、その気になれば、ソルボースなりなんなり希少糖を一通りみんな作ることが可能ですので、将来的にそれが想定されるのであれば。ただ、彼らの申請書でこの使い方のみしか記載されていないのであれば、余計なことを書かなくてもよろしいと私は考えます。

○梅村座長 その使用方法が規定されてしまうわけですね。ここの調査会で評価して認可されたら、この使い方だけに限定される、縛られているのですか。

○池田評価情報分析官 必ずしも使用基準とかで縛るということは想定していないようです。そうすると、使おうと思えば使えるということかと思えます。

○梅村座長 そのあたりはいかがなのでしょう。何かこの評価書の中で記載を。つまり、他の糖でも反応が起きるようなことにまで言及する必要があるかどうかということです。

○池田評価情報分析官 こちらの評価自体は、プシコースに使った場合の摂取量推計などを行っていますので、その範囲での評価であるということは読めばわかるようになっていますので、ほかの糖を作るのに使われることをどの程度気にするかというところはありませんけれども、評価自体には直接かかわりがないと考えてよいのではないかと思います。

○梅村座長 使用可能になってしまうわけですか。中島先生がおっしゃったのは、可能性としては希少糖を作ってということに応用できることに少し懸念を。

○中島専門委員 そもそも希少糖を一通り作る技術は、この香川大学の何森先生が20年くらい前にまとめて全部作れるようにした恐るべき技術でして、ただ、希少糖の中でも実際に使い道があるものが非常に限られていて、今回のプシコースは数少ない使い道のあるものですので、安価なフルクトースからプシコースを作るこの酵素が上がってきていると考えます。

でも、ここで認めるものがこの方法で作ったプシコースという話であれば、余計なことを考える必要はないのですけれども、今回はこの酵素そのものが審査の対象になっておりますので、そうすると認可になれば、この酵素を使って希少糖を作ることがオーケーになるということである。食品安全委員会がオーケーになれば、今度は厚生労働省のほうの添加物部会で使用基準を定めるという運びになるだろうと思うのです。そこでフルクトースからプシコースを作る場合にのみ使っていいというふうに縛ることができるのか、それとも今回のエピメラーゼを認可するのか、そういう問題になります。

エピメラーゼとして認可するのであれば、ある程度基質特異性でタガトースなり、ソルボースなりにきくということを記載しておく必要があろうかと思えます。

○梅村座長 いかがですか。

○池田評価情報分析官 そこをきちんと縛ったほうがいいということであれば、実際に使用基準を作るのは厚生労働省になりますので、そのことを付記した形で返すということはあるかと思えます。

○梅村座長 中島先生は、そこはちゃんとこの委員会で限定させておいたほうがいいという御意見ですか。

○中島専門委員 せっかくオーケーになったものはいろいろと使いたいであろうということも考えますと、また、この酵素は6単糖の3位のところだけにしかきかないわけですので、基質特異性と使える応用の範囲についてもここできちんと議論しておいて、その後、厚生労働省のほうで実際に使用基準を作るときに縛るかどうかはまた向こうの判断ですので、我々としてはほかのタガトースなりなんなりについてここでも見ておいて、それで先生方の御同意が得られるのであれば、これ全体をオーケーというふうにしておくほうが合理的なのではないかと考えます。

○梅村座長 結局、児玉先生からの御指摘もありましたけれども、基質特異性が高いという表現は変えたほうがいいのではないかとということにつながるわけですね。

○中島専門委員 そもそもこの酵素は基質特異性は高くないのです。フルクトースを原料にした場合は必ずプシコースにしかならないということでございまして、原料を変えればということなので、そういうものは基質特異性が高いとは言いません。

○梅村座長 ですから、この言葉自体は変える必要はあるわけですがけれども、その流れで11ページの表15ですがけれども、こんな情報を入れておいたほうがいいということになりますか。

○児玉専門委員 実際にその表は具体的な数字が書かれていますので、恐らく企業さん側からすればちょっとやめてくれという話になるだろうと思うのですがけれども、先ほど言ったように、酵素として認めてしまった以上は、その酵素を使ったいろいろな糖を生産してもいいですよということにしておいたほうが後々問題を起こさないように思いますので、可能性のあるエピメラーゼ反応の組み合わせについてはどこかで記載をした上で、今回の使用事例ではフルクトースとプシコースエピメラーゼが主となるみたいな書きぶりのほうがよろしいのではないかなと思います。

○梅村座長 事務局、大丈夫ですか。

○本堂課長補佐 先生方の御意見を伺った上ですがけれども、現状、指定等要請者から提出されている成分規格案を見ますと、資料1の添加物の概要書の8ページ目に成分規格案が提示されています。我々として評価を終えた後にまた検討されるのですがけれども、今回我々がする評価の前提として、⑧の定義にはフルクトースとプシコースを相互に異性化する酵素であると書かれていて、我々の評価として想定しているところはあくまでフルクトースを原料とした場合であるというところは明確にしておいたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 そうすると、このあたりの書きぶりで、基質特異性が高いという表現はなく

したとして、その他の糖との反応については一切触れないほうがいいですか。

○本堂課長補佐 成分規格案もありますが、資料1の18ページ目などにも、本品はフルクトースとプシコースを相互に異性化することしか書いていないので、あくまでこれを我々が受け取って評価するわけですから、余り幅広に想定しうることを書くことには違和感があるというか、抵抗を感じるころはございます。

○梅村座長 わかりました。ただ、一方でフルクトースにプシコースエピメラーゼを作用させるとプシコースになるところは、1対1になっているわけですよね。むしろそっちを言いたいのではないですか。そっちを書いておくというのはどうなのですか。それも要らないですか。

つまり、この基質特異性が高いという表現をここに入れたのは、そういう意味を言いたかったのではないのでしょうか。きっと、フルクトースに対してプシコースエピメラーゼを反応させるとプシコースになるのだというところに特異性があるということなのですよね。そんな表現にするというのはいかがですか。それで終わり、それ以外には触れない。

○中島専門委員 よろしいかと思います。

要するに、副反応がないということが重要ですので、書き方としては基質特異性というよりも副反応はなくプシコースとフルクトースの変換反応を触媒するという言い方にしておいて、あとは余計なことを言わないというのもよろしいかと思います。

○梅村座長 ほかの先生方、御意見はございますか。よろしいですか。

では、今のところはそんな形で対応していきたいと思います。

引き続き、我が国、諸外国による使用状況ですけれども、もちろん我が国では使用状況はないわけですが、EUでもない。アメリカでGRASになっています。そのほか国際機関では、JECFAでまだ評価されていないのですけれども、16年のコーデックスで、JECFAに今後評価の依頼をする予定というようなことを、実際にこれに記載するかどうかというあたりはいかがでしょうか。

これは具体的に何年に上がってくるかはわからないのですか。

○治田係長 今のところ、そのような情報はありません。

○梅村座長 来年かな。どうなのかな。

記載したほうがいいですか。しないほうがいいか。JECFAでもまだ評価はされていないので、やめておきましょうか。実際、リストにまだ上がっていない状況の中では、いつになるかわからないし。

では、このまま「JECFAでもまだ評価されていない。」にしようかと思いますが、よろしいですか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 それでは、引き続き事務局からの説明になりますか。これからは遺伝子組換えのほうの説明になると思います。

○山口係長 12ページの25行目からになりますが、遺伝子組換えの部分について御説明さ

させていただきます。

こちらは参考資料2をつけておりますが、通常、遺伝子組換え食品等専門調査会の審議のときに用いております「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」の各項目について記載をしております。

まず、27行目からの(1)でございますが、「従来の添加物の性質及び用途等に関する資料」でございます。今回、我が国において比較対象とされる従来の添加物がないということから、米国においてGRAS認定されておりますプシコースエピメラーゼを比較対象としております。

13ページ、名称等は記載のとおりで、基原は*Arthrobacter globiformis*でございます。

②製造方法でございますが、こちらは組換え体のほうとは異なりまして、培養液より菌体を回収し、ビーズミルを用いて細胞破碎後、遠心分離して、上清を採取するというところでございます。

③用途及び使用形態、④摂取量については、記載のとおりでございます。

続いて、(2)宿主及び導入DNAに移ります。①宿主の種名等については、「*E.coli* K-12 W3110株」でございます。②DNA供与体については、記載のとおりです。

③挿入DNAの性質及び導入方法ですが、プシコースエピメラーゼ遺伝子はプシコースエピメラーゼをコードし、フルクトースをプシコースに変換する反応を触媒する酵素を発現させます。発現ベクターpWKLPを塩化カルシウム法により*E.coli* K-12 W3110株に導入し、形質転換を行っております。

14ページ、(3)については記載のとおりです。

(4)宿主の構成成分等についてですが、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Biosafety level 1に相当します。

(5)遺伝子組換え添加物の性質及び用途に関する記載ですが、①、②、③は記載のとおりでございます。④有効成分の性質及び従来の添加物との比較ですが、有効成分は同一でございますが、生産性に関しては数百倍異なるということでございます。

(6)に移りまして、まず①遺伝子組換え添加物と従来の添加物の相違点でございますが、生産菌が異なるということでございます。なお書きで、下の児玉専門委員のほうからコメントをいただきましたところにも対応させていただいたのですが、アミノ酸配列は同一であることを記載させていただいております。

15ページをお願いいたします。2行目からですが、組換え体と宿主の相違点ですが、*E.coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株のほうには発現プラスミドpWKLPが導入されて、プシコースエピメラーゼ産生能を有するというのが相違点でございます。

続いて、「8. 評価要請等の経緯、指定の概要」でございますが、指定等要請者から、関係書類が取りまとめられたことから、こちらに記載しております根拠法令に基づきまして要請がなされております。

「9. 評価に適用されるべき指針等」ですが、酵素指針に基づき評価を行うとともに、

また、必要に応じて、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」に基づき評価を行った旨を記載しております。

続いて、21行目からですが、まず「1. 遺伝子組換えに係る安全性」ということで、(1) 宿主に関する事項につきましては記載のとおりでございます。

27行目、②では、ヒトに対する病原性及び毒素産生性は知られておらず、Biosafety level 1 に相当します。③では定着性に関する記載、④では病原性の外来因子の存在を示唆する報告はない旨を記載しております。

16ページに移りまして、(2) ベクターに関する事項ですが、今回の発現ベクターpWKLPの作製にはpBR322由来のプラスミドpKK223-3が用いられております。性質については、aでは塩基数、塩基配列、bでは切断地図、cでは有害塩基配列、dで薬剤耐性、eで伝達性、fで宿主依存性について記載しておりますが、いずれも記載のとおりでございます。

続いて、(3) 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が、①挿入DNAの供与体に関する事項で、名称は、プシコースエピメラーゼ遺伝子の供与体は*Arthrobacter globiformis*M30株でございます。

ここで、16ページの下から17ページにかけて、手島専門委員と児玉専門委員のほうから、「自然界から単離された」という部分の記載についてコメントをいただいております。

17ページ2行目、安全性に関する事項ですが、Biosafety level 1 に相当します。

続いて7行目からですが、まずaのクローニングもしくは合成方法に関する事項でございます。こちらはPCRによって得ております。b、cについては記載のとおりでございます。

続いて③ですが、aではプロモーター、bではターミネーターに関する記載をしております。cとしてその他の配列でございますが、まず、翻訳効率を向上させるためにシャイン・ダルガノ配列を挿入しております。また、プシコースエピメラーゼ遺伝子の転写を適切に制御することを目的として、改変*lacI*遺伝子を導入しております。

④組み込み方法については、記載のとおりです。

⑤構築された発現ベクターに関する事項です。24行目からオープンリーディングフレームに関する事項の記載をしておりますが、発現ベクターpWKLPについて6つの読み枠において検索を行っております。その結果、開始コドンから終止コドンで終結する連続する30アミノ酸以上のORFが合計で105個見出される結果となりました。

これらに対しまして、まず、既知のアレルゲンとの相同性を検索しておりまして、80アミノ酸配列で35%以上の相同性を示すもの、そして連続する8アミノ酸配列が一致する既知のアレルゲンは検出されない結果となりました。

続いて、タンパク質のデータベースを用いて検索を行ったところ、相同性を示すものとして14個検出されましたが、いずれも毒性のタンパク質との報告はございませんでした。

cについては、記載のとおりです。

続いて、19ページをお願いいたします。5行目から、宿主への導入方法に関する事項で

すが、発現ベクターを用いまして、塩化カルシウム法により形質転換をした後、アンピシリンを含む寒天培地で選抜をしております。

⑦抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性については、記載のとおりでございます。

(4) 組換え体ですが、こちらは記載のとおりでございます。

(5) 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項ですが、①では使用実績について、②では安全性について記載をしております、いずれも記載のとおりでございます。

(6) 遺伝子組換え添加物に関する事項ですが、①については記載のとおりです。②組換え体の残存ですが、定量PCR法により解析した結果、検出されたDNA量は約10ppbと低い結果であったということでございます。③非有効成分の安全性ですが、問題のある非有効成分が含まれるとは考えにくい旨を記載しております。④、⑤については、記載のとおりでございます。

ここで机上配付資料の御用意をお願いいたします。こちらは事前に児玉専門委員からいただいたものでございまして、事務局のほうで内容に応じて3つに整理させていただきました。Ⅰが評価書案の記載に係るコメント、Ⅱが遺伝子組換え食品等申請書の修正に係るコメント、Ⅲがその他としております。

この中で、Ⅱの遺伝子組換え食品等申請書の修正に係るコメントですけれども、通常、遺伝子組換え食品等調査会では、申請書について修正を申請者に求めることを行っておりまして、今回もそのように事務局のほうで対応し、その後、児玉先生のほうに確認いただければと考えております。その他のコメントにつきましては、御議論いただければと思います。

なお、消化性試験の部分については、後ほど事務局のほうから説明させていただきます。

事務局からの説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここからは「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」にのっとっての評価になります。記載方法等もそちらの調査会での記載の方法をとっていますので、添加物の今までの評価書案とは形式的には少し違うのですけれども、こういうやり方で書かれているということで、フォームが違うことは御容赦いただきたいと思います。

そのほかに、今も事務局から説明がありましたように、申請書についての修正を行っていくということでしたので、その部分については児玉専門委員からそれに係るコメントをいただいております、これに基づいて申請者に変更の要請をして、改めて児玉先生に見ていただくような形をとらせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 それでは、この14ページからの「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」という(6)から始めたいと思います。

最初に、児玉先生から御指摘いただいた部分是对应したと事務局からは回答いただいて

いますが、児玉先生、これでよろしいでしょうか。

○児玉専門委員 これではよろしいと思います。

○梅村座長 15ページ、16ページの31行目までのところで、何か御質問はありますか。特にコメントはいただいているのですが、よろしいでしょうか。

そうすると、16ページの一番下のところにある手島先生からの御指摘はいかがですか。手島先生。

○手島専門委員 ここで初めて「*A.globiformis* M30株」という言葉が出てくるので、その由来を、申請書に書いてあるところは評価書のほうにも入れたほうがよいのではないかと思います。

○梅村座長 その点について御異論のある方はいらっしゃいませんよね。大丈夫でしょうか。

では、そのような形で、由来についての説明を入れるということになります。

その後、児玉先生は、そのの。

○児玉専門委員 今、手島先生のほうで調整される部分に含まれますので、それに合わせて直していただければと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここはよろしいですか。

その後、安全性に関する事項がありますが、20ページの最後まで、コメントはどの先生からもいただいているのですが、改めて何かございますか。

ないようでしたら、この児玉先生のコメントについての議論を個々にしていくということですか。

○吉田充委員 一つ確認させていただいてよろしいでしょうか。参考資料2の4ページですが、けれども、「遺伝子組換え添加物の安全性評価基準」のところに、既に食品衛生法で認められている添加物が存在することとあるのですけれども、この場合は食品衛生法で認められている添加物が存在しないわけですね。なので、アメリカでのGRASの酵素を持ち出しているのですけれども、そのやり方でよろしいのでしょうか。ちょっとここだけ確認させてください。

○梅村座長 事務局、そのあたりはどうなっているのですか。

○池田評価情報分析官 通常、遺伝子組換えのみで評価する場合は、先生がおっしゃったように、もともになる既に認められた添加物があって、それと比べて特に問題となるような、例えば毒性のあるものができていないかという観点でやりますけれども、今回の場合はプシコースエピメラーゼそのものがないということで、プシコースエピメラーゼそのものの安全性を評価するための動物試験等も提出されておりますので、それと合わせて添加物としての安全性と遺伝子組換えに由来する部分の安全性を総合的にここで御評価いただくことで問題ないかなと考えております。

○吉田充委員 そういう手順をとっているというのは、どこかに特段書く必要もないです

かね。これからこういうものはいろいろ出てくるのではないかと思います。もともとの酵素が添加物として使用されていないけれども、遺伝子組換えで最初に出てくるというものの手順はこれでよろしい、だからこうするのだみたいなもの。ちょっと規則的な問題ですけども、後で混乱しないように、最初にこういうことで既存の添加物が比較対象としてないのだけれども、まず酵素も含めて安全性評価をここでは行うのだということを書いておいたほうがいいのかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは、12ページの「比較対象とされる従来の添加物がないため」という簡単な表現をもう少しちゃんと説明しろということですよ。

○吉田充委員 そうですね。それで、外国で評価されているものを持ち込んで評価対象にしてしまうのも変な話だなと。食品安全委員会は日本の独立したもので、GRAS物質だからということに引きずられるわけではないので。

これは引きずられているわけではないという御意見もあって、確かにそうなのです。外国における評価としてそうなっているということで、これを評価対象物質としては書いていないわけですけども、その辺が何を対象としているのかがよくわからなくて、対象がないから、それもあわせて評価するというようなことは、もう皆さん合意されているならば、新米の委員が文句を言うところではないのですけれども、ちょっとわかりにくかったもので。すみません。

○池田評価情報分析官 もしその辺をもう少しはっきりさせたほうが良いということであれば、今、先生がおっしゃっていただいた比較対象を書くあたりに、今回は評価対象になるものはないけれども、今申し上げたようなことで評価を行ったということは何らかの文章で書くようにさせていただきます。文案については、少し検討させていただければと思います。

○吉田充委員 どうもありがとうございます。そうすると、ちゃんとした手順を踏んでいないのではないかなというような疑問が出てくるのを払拭できると思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

私、初めにスタートの場所を間違えてしまいました。12ページの7番、25行目から今審議を開始しているところですけども、ここで今お話しされていた「比較対象とされる従来の添加物がないため」のあたりを、事務局が今説明してくれたような手順で考えていったのだということを明確に記載する。今後もこの種の添加物の申請が増えるということも予想される中で、はっきりさせておいたほうが良いというような委員からの御意見だったと思いますので、そのあたりはある程度詳しい記載といいますか、評価の流れを記載するという形にしたいと思います。

ほかにございますか。

事務局、コメントは。

○山口係長 児玉専門委員からのコメントですが、まずⅠの(1)の基質特異性の部分については、先ほど御審議いただいたところでもあるのでよろしいかと思います。

(2) の人工胃腸液の話ですが、今後、また事務局のほうから御説明しますので、そのときに御審議いただければと思います。

Ⅱの修正に係るコメントについては、児玉専門委員と後ほど御相談させていただければと思います。

最後のⅢ、その他の部分で、摂取量のところのみ御審議いただければと思います。

○梅村座長 わかりました。

児玉先生、ここを説明いただけますか。

○児玉専門委員 これは調査会が違うので、流儀に従ってもらえばいい。ただ、遺伝子組換え食品等専門調査会では全量を食うという計算はしていないので、全量を食うと、長期摂取から見るとやや高いかなという数字になったので、ちょっと懸念を示しただけで、そういう計算をするというのはそちらの調査会のやり方だということです、特別にはないです。

○梅村座長 わかりました。また、摂取量のところになりましたら、コメントをいただければと思います。

では、ここまではよろしいですか。どうぞ。

○児玉専門委員 1点だけ確認ですけれども、19ページの製造原料のところですが、●●●というプロモーターを使っているのか、IPTGを使っているのではないかと、すけれども、IPTGを使っているかどうかというのは。

○山口係長 こちらは申請書の中には記載がなかったので、申請者のほうに確認をとりたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。では、確認して、必要であれば記載を加えるということではよろしいですかね。

今、20ページの最後のところまで、遺伝子組換えの部分の議論ですけれども、ほかにございます。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いします。

○治田係長 それでは、評価書案の21ページから続きを御説明いたします。

21ページの冒頭に、まず「事務局より」ということで四角がございます。これは、酵素指針に基づきますと「基原生物の安全性」という項目があるのですが、それに相当する内容は既に評価書の中で出てきているので、この評価書案では「基原生物の安全性」の項目を省略しているということの御説明でございます。

21ページの2行目から、「2. 酵素の消化管内での分解性に関連する事項」ということで、酵素指針に基づいて以降の(1)から(5)を満たすかどうかを検討したとございます。

まず、最初が「消化管内で容易に分解されること」です。6行目から、人工胃腸液の消化試験についての記載がございます。「指定等要請者によれば」として試験の内容が書いてございますけれども、その結果として、12～13行目にありますとおり、人工胃液の処理では、10kDa以下に低分子のペプチドのバンドが認められた、一方で、人工腸液の処理で

は当該酵素バンドは完全に消失し、かつ低分子ペプチドのバンドが認められなかったという結果でございます。

この試験につきまして、手島先生から御意見をいただいております。また、22ページの四角囲みの中に御参考として、今回の試験のSDS-PAGEの結果の写真をそちらに掲載してございます。

また、23ページには児玉先生からも御意見をいただいておりますので、後ほど御説明いただいて、御議論いただければと思います。

続きまして、23ページの2行目から「指定等要請者によれば」というところですが、人工胃液の処理で低分子のバンドが見えたということで、易消化性であることがよく知られているRubiscoというタンパク質で同様の人工胃液処理をしたところ、やはり低分子のバンドが認められたという記載でございます。

ここについては、手島先生、児玉先生から、この文章は必要ないという御意見もいただいておりますけれども、御議論いただいた上で、必要なければ削除することとしたいと考えております。

23ページ11行目からです。「以上より、指定等要請者は、本品目は消化管内で速やかに分解されると考えられた」ということです。この判断については、後ほど御議論いただければと思います。

23ページ14行目から、今度は*in silico*のシミュレーションということで、概要書にこれらの記載がありました。酵素指針では特に*in silico*のシミュレーションを必須とはしておりませんので、評価書の中で記載するか、しないか、あるいは記載する場合に通常どおりの記載とするか、参考扱いとするか、御検討くださいということで投げかけさせていただきました。これに対しては複数の先生方から御意見をいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

以降、24ページ2行目からが*in silico*のシミュレーションの内容についての記載です。

25ページに、頭金先生、本日御欠席の石井先生、松井先生から御意見をいただいております。この部分の記載をするならばということになるかと思いますが、御意見を基に書きぶりについて対応してございます。

25ページ3行目から、(2)として、「消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること」です。これについては、指定等要請者からの説明として、前述の分解試験において分解にかかわる主要な因子がペプシンやパンクレアチンであったとか、そのpHがどのくらいであったという説明がございます。

26ページ、(3)として、「酵素の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該酵素又はその分解物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと」です。ここについても、指定等要請者から以下6行目からの2点の考察が提示されておまして、1つが消化管内で速やかに食品常在成分に分解され、他の食品由来のタンパク質と同様に吸収されること。もう1つは、本品目がプシコースの生産に利用

される酵素であり、途中の精製工程で除去されるので、最終食品に含まれる可能性はほぼないことです。

これについて、松井先生から「食品常在成分」という言葉を酵素指針では使わなかったはずですよという御意見をいただきました。事務局としては、例えば「食品常在成分」の言葉を削除しても意味は通じるかなと考えておりますが、どのように記載するか、御議論いただければと思います。

また、この箇所に限らないですけれども、このあたりの「指定等要請者によれば」で始まっている記述について、専門調査会で御審議いただいた結果、文章を修正することになった場合は、例えば26ページの4行目であれば、「指定等要請者の考察をもとに本専門調査会としては次のように考えた」というような書きぶりに修正することになろうと考えてございます。

続きまして、26ページ12行目から、(4)の「酵素を使用した食品を摂取したときに、当該酵素及びその分解物が当該酵素の主要な成分の過剰摂取の問題を起こさないこと」ですけれども、これについては評価書案では後ろに記載のある一日摂取量の推計をもとに、過剰摂取の懸念がないという指定等要請者の考察を記載しております。

続きまして、22行目から(5)として、「摂取された酵素が消化管内で分解されないまま、未分解物又は部分分解物として大量に糞便中に排泄されないこと。また、未分解物又は部分分解物が生体組織中に蓄積しないこと」です。

こちら「指定等要請者によれば」として、27ページに記載の2点の見解を記載しております。先ほどと同様ですが、1つが、消化管の分解試験で分解されるということ。もう1つが、最終食品中にはほとんど残らないということです。

これについては、松井先生、石井先生から御意見をいただいておりますので、どのように記載すべきか御議論いただければと思います。特に、「事務局より」として、四角囲みの中ほどに記載しておりますが、「人工胃液では10kDa以下にまで分解され、人工腸液では未分解物や部分分解物は確認されていない」といったように詳しく書き分けたほうがいかどうかということも含めて御議論いただければと思います。

27ページ7行目から、以上を踏まえ、本専門調査会としては酵素指針に書いてある(1)から(5)までの事項を満たすと判断したという記載がございます。このような結論でいかどうかということを御議論いただければと思います。なお、本日御欠席ですけれども、石井先生からはこの判断でよろしいと思いますという御意見をいただいております、28ページの最初に記載しております。

事務局からは以上です。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございました。

21ページからになりますけれども、最初に21ページの頭のところにあります事務局からの説明ですけれども、このあたりはよろしいですか。「基原生物の安全性」を実は酵素指針のほうでは項目として挙げることはなっているのですけれども、今回は先に議論しま

した遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準に基づく「宿主に関する事項」の中で、既にもうこの部分については記述が入っていますので、重複しないようにということで、ここでは省略するということになりますが、よろしいでしょうか。

この件、何かありますか。

それでは、続いて酵素の消化管内での分解性に関する事項についてです。消化管内で容易に分解されることというのが酵素指針の中の最初の条件になっていますが、人工胃液及び人工腸液による消化試験ということになっています。提出されたのが、22ページにあるデータということになるのですけれども、手島先生、この点について。

○手島専門委員 この図を見ましたときに、人工胃液のほうで5分から30分ぐらいにかけて1万以下のペプチドが見られるという表現がありまして、通常は3kDa以下ということで、それ以下であれば大丈夫というふうな考え方で来ているので、分子量とかをもう少し低分子のところまで記入してもらえないかと思ったのです。スタンダードの流し方だと思うのですけれども。

あとは、より正確なデータという意味では、ウェスタンブロットのデータがあればと思いました。

さらに、人工胃液で残った部分が人工腸液でやればそれが残らないというふうなデータがあればと思ったのですが、これ以上のデータは難しいというコメントでございますので、人工腸液のほうでほぼ完全に分解されるということで、消化液のデータというのは、人工胃液と人工腸液のデータを併記するということがよろしいかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

児玉先生は、御意見をいただいていますけれども。

○児玉専門委員 遺伝子組換え作物等ですと、手島先生がおっしゃったように、胃液の後、腸液の連続した分解試験を要求するのですけれども、添加物で、摂取量も非常に限られているということを考えますと、腸液でほぼ完全に分解されているようですので、問題はないのではないかと思います。

○梅村座長 このあたり、ほかの添加物の先生方はいかがでしょう。

どうぞ。

○頭金専門委員 手島先生がおっしゃったように、今回の評価書案では10kDaというところが明記されているわけですね。これは実験に用いられた分子量マーカーが10kDaまでしかないで、そのように書いているのですけれども、人工腸液のところを見ますと、分子量はわかりませんが、検出されていないということです。これまで3kDaというところが一つの分解性の指標になっているということであれば、腸液のほうでは分解物も認められないということの評価書に、手島先生が今おっしゃったような文章を追記をしてはどうかと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○川西委員 私がよく知らないのですが、参考までに今の議論を確認させていただきたいのですけれども、児玉先生が遺伝子組換え作物の場合は酸性でやった後、残った場合に腸液に相当するものでやるものだと。添加物はそこまではという話は、量的なことと考えてよろしいのでしょうか。

○児玉専門委員 まさにおっしゃるとおりで、組換え作物の場合は、極端な話、組換えトウモロコシをそのまま生で食べるみたいなことまで含めて検討しますので、一度に摂取する量が結構多いというケースも考えられますので、完全に消化されるというのを求めるのですけれども、添加物の場合はそもそもほとんど製品に残らないケースが非常に多いので、その点も含めて合わせると、そういう判断でよろしいのではないかとということです。

○川西委員 ありがとうございます。

○梅村座長 今の評価は、胃液のほうだと10kDa以下が見られるのだけれども、腸液では完全に消失しているので、容易かどうかはわからないけれども、消化管内で分解されるという結論については、これでよろしいのですか。書きぶりはもう一度議論しないといけないのですけれども、胃液で少し残るけれども、腸液で完全に消えたという事実で、消化管内で分解されたこととできるという判断についてはいかがでしょうか。それでいいですか。どうぞ。

○中江専門委員 よくわからないので、どなたか教えていただければありがたいのですが、今回、人工胃液では10kDa以下のものが少し残り、腸液ではなくなると。本来は、最初に胃液で消化されて、それから腸液が来てミックスされるわけですね。何も処理していない状態でぽんと腸液をやったら全部なくなるという場合は、胃液処理で残っているものを腸液で処理してもやはりなくなると考えていいのですか。

○梅村座長 そこは手島先生が御提案の胃液の後に腸液でということですからけれども、この酵素の指針のほうではそれを求めているという事実もありまして、そのあたりをどう判断するか、その辺を御専門の先生に御意見を聞きたいところですからけれども、どうでしょうか。どなたか。

○手島専門委員 恐らく胃で残った部分についても、腸液に行けば分解されると思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうであれば、この2つの試験を足すことで、消化されると結論してもいいということにはなりますけれども、そこのところはよろしいですか。もちろんデータを積み重ねていけば、もっとエビデンスとしてはしっかりしたものになるのだろうけれども、今、この現状の中でそういう判断をした。一応指針に沿ったデータを出してくれているということなので、この時点で判断をできればいただきたいというところはあるのですけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○伊藤裕才専門委員 1点、これが生データではないのですけれども、ちょっと愚かな質問かもしれませんが、腸液で処理したときに、このSDS-PAGEを信じると、確かに酵素は

消えるのですけれども、えらく高分子のところに黒いバンドが増えてくるのですけれども、こういうのは気にしなくていいのですか。専門ではないので、わからないのですけれども。

○梅村座長 専門の先生、お願いします。裕才先生の素朴な疑問にどなたかお答えいただきたいと思います。頭を抱えてしまいますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 そのゲルの一番左のレーン1の人工腸液のところでもうそのバンドが出ています。人口腸液の成分である5万のバンドがだんだん薄くなってくるのです。それにつれてバンドがこくなっているのも、人工腸液の成分が位置を変えてでてきているのだと思います。

○頭金専門委員 25kDaのところに見えている3本のバンドは人工腸液由来のバンドですね。

○宇佐見専門委員 5万のところもそうなのではないですか。

○頭金専門委員 そうです。これも人工腸液由来のバンドなので、これは関係ないと思います。

○宇佐見専門委員 それは関係なくて、今言っているのは上のほうのところ。濃いところ。

○頭金専門委員 すみません。誤解していました。

○宇佐見専門委員 ところで、私が気になるのは、この図ではなくて上の図です。申請者が出した資料の16ページに、ほかの酵素と比較して似ているという泳動像がA、B、Cとあります。Aが今の評価品目で、それがBのハウレンソウと似ているから同じような構造だと言うのですけれども、私には似ているようには見えません。

Aのほうは分解物のバンドがレーン6、7の辺だと2本になってきている。少なくともAとBを比較したときに、同じような構造だというのが示唆される、というのは言い過ぎではないかと思います。

○梅村座長 先生は今、どのデータを見ながらしゃべっているのですか。

○宇佐見専門委員 資料2（GM申請書）の16ページです。評価書案の22ページには、その16ページからAとCだけを載せているのですけれども、評価書の23ページでは、ハウレンソウ由来の酵素を入れた反応と似ていると記載しています。資料2の16ページのAとBを比較しても似ていないと思います。似ているという記載は入れないほうがいいと思います。。

○梅村座長 そこはまた一回戻ってもう一回議論しますので、今、とりあえずは分解のところをまず結論してしまって、改めてお伺いします。

分解するところはこれでよろしいですか。胃液、少し残る、腸液、きれいになるというこの2つのデータで。

どうぞ。

○塚本専門委員 胃液で残って腸液では消えるといっても、反応時間が違うのですけれども、この反応時間は胃液は30分まで、腸液は180分までと決まっているのですか。

○梅村座長 評価指針はどうでしたか。

○頭金専門委員 決まっていない。

○梅村座長 決まっていないですよ。これは指定等要請者が選んだ時間ということになりますかね。先生がおっしゃっているのは、その原因で胃液の場合はまだ残っている可能性もあるということですね。そうではなくて、腸液のほうがおかしいと言っているのですか。

○塚本専門委員 胃液は残っていて腸液はなくなると、このデータはそうなのですからけれども、胃の中には短時間しかないので30分でやると決まっているのか。そんなことはないですか。

○梅村座長 いや、決まっていないですね。ただ、それがあある意味原因で胃液のほうは少しまだ残っていると考えていいと、先生は今おっしゃっているのですか。

どうぞ。

○手島専門委員 胃液の場合は、早いのはもう1分とか5分ぐらいで分解されるので、30分ぐらいで終わらせていることが多いのです。確かに貯留する時間がそのぐらいということもあって。

○梅村座長 そんな背景の中で、このデータで一応分解したと結論するという、今のところ強い異論はないように思います。

○児玉専門委員 先ほどの高分子のところですけども、通常、上のほうに分子量の高いところに後からバンドが出てくる場合、凝集したタンパク質が見えているケースは例としてはなくはないのですけれども、その場合は割とそれなりにバンドっぽい形になるケースが多くて、そもそもゲルに入らない。上のほうに、コームのところにとどまってしまうケースのほうが多いのですけれども、これは見えているもやもやとしたのはゲルの部分にあります。あと、原本を見ると解像度がいい写真が載っているのですけれども、サンプルを乗せるコームとコームの間のスペースのところも染まっていますので、染色の何かの加減でその部分がちょっと濃く見えてしまったようなものだと思います。

○梅村座長 松井先生。

○松井専門委員 結論自体はよろしいのですが、23ページの11行目から12行目にかけてですけども、腸液の場合は1時間かけないと完全に分解しませんよね。これを「速やか」と言っているのかというのは議論しておいたほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 この書きぶりについては、この後。一応御意見としては、この胃液と腸液の結果を合わせて判断して、速やかかどうかはこれからの議論だし、容易とかいろいろな言い方がくっついていましたけれども、それをとる、とらないは別にして、分解されると考えられたということは皆さんの同意が得られたと考えてよろしいですよ。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 大変しつこいように申し訳ないですが、さっきの私の素朴な質問に対す

るお答えは、科学的に正しい、根拠を持って正しいという判断でよろしいのですね。つまり、胃液と腸液を一緒にやらなくても大丈夫ですよというご見解には、科学的根拠があるのですね。

○梅村座長 指針に基づいた。

○中江専門委員 いや、指針ではなくて。

○梅村座長 ですから、この指針の評価方法の中で評価していただきたいのです。もっとデータを出してくれとなってしまうと、それは幾らでもできるというか、要求することはできるのですけれども、一応酵素の指針で。もしそれがどうしても科学的に問題があるということになれば、また指針の変更をしないといけなくなってしまうので。もちろんそうしてはいけないことはないのですけれども、そのあたりの議論を今時間をかけてこれによろしいですかという話です。

一応多くの先生方からはよいでしょうと意見をいただいたと私は思っているのですが、よろしいでしょうか。

そうだとすると、書きぶりになるのですけれども、今、松井先生から、これはどう見たって速やかではないでしょうという話ですけれども、一つの案としてはちゃんと書いてしまう。胃液では10kDa以下までは行ったけれども、腸液では完全に消失したみたいな文章をどこかに書いてありますか、そんな例も挙げられているのですが、そのあたりはいかがでしょうか。そんな例はなかったでしたか。

○治田係長 27ページに記載しています。

○梅村座長 そうですね。事務局から提案されている、「10kDa以下にまで分解された」という言葉を、人工胃液の場合はそうだったし、腸液の場合は未分解物や部分分解物は確認されていないというような表現にしたほうがいいかというあたりはいかがでしょうか。

松井先生はどのような御意見ですか。

○松井専門委員 先ほど議論がありましたように、人工胃液の反応と人工腸液の反応というのはかなり違ってきて、総合的に考えて非常に小さい分子まで分解されるということで、そこは明瞭に記述しておいたほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 そのような御意見をいただいたのですけれども、人工胃液ではこれ以下のもの、腸液ではこうだったというような記載で、その2つの事実から分解されるという結論になったという論旨になるのですけれども、記載する点については御異論はございませんか。

松井先生、3kDaという数字を指針のほうでも見たのですが、そこがある中で10kDa以下というあたりは、そのまま記載でよろしいですか。

○松井専門委員 ですから、先ほどから議論がありましたように、人工腸液で低分子量のペプチドまで認められなくなったというのが重要なポイントですので、それを絶対書かないといけないと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

それでは、その書きぶりについては、27ページの事務局案のような書きぶりでいきたいと思います。

ここまではよろしいですか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 23ページの記載ですけれども、3行目から、ハウレンソウ由来の酵素と比較して似ているという話が9行目にわたって書いてあるのですけれども、申請者の資料2（GM申請書）の16ページの図のAとBを見ると、よく似ているようには見えないという話です。

○梅村座長 先生はさっきそれをおっしゃったのですか。

○宇佐見専門委員 はい。でも、これは評価書では出てこないですか。

○梅村座長 そうです。ここの部分は、今、先生がおっしゃったように、23ページの2行目から9行目まで、指定等要請者は、人工胃液処理で完全に消えなかった部分について、別のすごく分解しやすいものを持ってきて、それでもというような話をしていたのですが、ここは手島先生も必要ないのではないかというお話ですよね。児玉先生も削除がいいというお話を伺っているので、これは削除でどうでしょうかという提案をさせていただこうと思っていますところなんです。

○宇佐見専門委員 削除ならいいです。

○梅村座長 そうです。

23ページの2行目から9行目、指定等要請者が、人工胃液で低分子ではあるけれども少し残ってしまっているということに対する説明のために別の物質を持ってきて、それでも出ているという話をしたのですが、多くの専門委員の先生方はこれは不要ではないかということですが、削除でいいでしょうか。

（首肯する専門委員あり）

○梅村座長 では、ここは削除ということにさせていただきます。

どうぞ。

○治田係長 先ほどの御議論を踏まえまして、23ページの11行目、12行目で、「指定等要請者は、本品目は消化管内で速やかに分解されると考えられたとしている」という記載ですけれども、ここは削除した上で、専門調査会としての考え方を書くということによろしいですか。

○梅村座長 そうです。

○治田係長 承知いたしました。

○梅村座長 *in silico*のほうですが、このデータについて手島先生、御意見をいただいていると思いますが。

○手島専門委員 GMの調査会のほうでは、*in silico*のデータは特に評価書の中に入れてはいないのでけれども、参考のデータということでつけるということであれば、参考のデータとしてこの添加物の調査会の中でつけられることはいいかとは思いますが。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生。

○頭金専門委員 確かに指針のほうでも *in silico* の評価をするとは書いていないですし、これはあくまでも予測ということなのですからけれども、一方で、これから議論になるのですけれども、アレルギー性のところの議論で必要になるのではないかと思います。具体的には32ページの20行目からアレルギー性についての記載があるのですけれども、その中で33ページの15行目、アレルギー性に関する考察の中で、この *in silico* のペプチドカッターを用いたデータも根拠にしてアレルギー性についての記載があります。そうしますと、この *in silico* のペプチドカッターの結果をここで出しておかないと、33ページのアレルギー性のほうの根拠にならないと思います。もし削るというのならば、このアレルギー性のところも削らないといけないのではないかと思います。従って、私としてはこの記載は残しておいたらいと考えております。

○梅村座長 手島先生は、参考資料に落とすのも一つの方法だという御提案だったのですけれども、頭金先生、これは例えば参考にすると、ここにそれを使った考察は入らないですよ。そうすると、そのままこの項目で残したほうが良いという御意見でしょうか。

○頭金専門委員 アレルギー性のほうでこれをとるのであれば、このまま残したほうが良いと思います。

○梅村座長 ほかに御意見をいただいているのは伊藤清美先生。

○伊藤清美専門委員 余り専門ではないのでわからないのですけれども、*in silico* の方法の扱い方として、ほかの評価書と統一したらどうかと思ったのですが、もし先ほどの人工胃液の後、人工腸液を通した場合の予測みたいなこともこのペプチドカッターでできるのであれば、それはもしかしたら有用なのかなと思いました。

○梅村座長 ほかの調査会という意味では、児玉先生は遺伝子組換え食品等専門調査会ではこのような対応をされていないということなのではないでしょうか。

○児玉専門委員 実際には、タンパク質がどういう高次構造をとるかで切れ方が大きく変わってきますので、*in silico* で計算したのと必ずしも実際のデータは合わないケースも多々あるということと、実際に消化性テストをやっていますので、そちらを見たほうが重要でしょうという意味合いで遺伝子組換え食品等専門調査会では採用していないのですけれども、アレルギー性のほうのこちらの調査会で論旨展開の上で必要であれば、書くこと自体については特段異論を挟むものではないということです。

○梅村座長 アレルギーの議論を続けたときに、33ページ、頭金先生が御指摘いただいて、2つの事実からということで、1つは分解されるということと、1つはペプチドカッターでのデータですから、今、児玉先生は、分解しているのだから、この1個目の事実でアレルギー性を否定する根拠になるというふうに考えられると仰っていますけれども、頭金先生、やはりこれは上の文章だけではというか、下のペプチドカッターのデータもあったほうがより強く言えるということなのですか。

○頭金専門委員 最初の点だけでアレルギー性についての結論が出るのであればいいので

すけれども、今回も分解産物の配列というのは、実験系のほうからもできていないですよ。その後、アレルギー性のところで、分解産物の配列の相同性についても議論がなされているので、人工胃液と人工腸液を使った実験でのSDS-PAGEの結果だけではどういうものが途中で分解物が生成しているのかということは全くわからないものですから、最初の点だけでアレルギー性の議論は大丈夫かと心配しています。

○梅村座長　むしろそうですね。

手島先生、そのあたりはいかがでしょう。

○手島専門委員　確かに今回の場合、人工胃液のほうでペプチドは少し残るといいますので、併記されるということでよろしいかと思います。

○梅村座長　参考資料ではなくて、この項目の形でと。

○手島専門委員　はい。

○梅村座長　どうぞ。

○石塚専門委員　以前にアスパラギナーゼをやったときにも、ペプチドカッターの置き方をしていたと思うので、今回も出してもいいのかなと思いました。

○梅村座長　中江先生。

○中江専門委員　私も今、石塚先生がおっしゃったことと同じことを言おうと思っていたのですが、先ほど児玉先生がおっしゃったことがちょっと気になってしまって。ペプチドカッターが蛋白の高次構造を必ずしも反映しないと。したがって、ペプチドカッターの結果が実際の結果を同じく、必ずしも反映しないというような御趣旨だったと思うのですけれども、そうだとしたら逆にそれを使うことは誤解を生むというか、ひょっとしたら、ないものをあると言ったり、あるものをないと言ってしまう可能性がある。児玉先生の御懸念がそういう意味なのであれば、ペプチドカッターを使うのはやめたほうがいいです。

○梅村座長　たしか前もペプチドカッターの信頼性の議論を、今、石塚先生がおっしゃったようにお話ししたような気がするのですが、これは一体どうなのですか。どの程度。ほぼいいのだけれども、そうではない場合もあるという程度のものなのか。高次構造を全然考慮していないで全く意味がないものなのか。全く意味はないのかどうかはわかりませんが、かなり評価に対する信頼性が薄いのであれば、中江先生がおっしゃるように、そのようなデータを使って論旨を組み立てたほうがよっぽど危なくなるということだと思いますが、そのあたり、またペプチドカッターの話になってしまいますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中島専門委員　どちらかというと、中江先生の御意見に賛成でして、実際に切れたか切れないかということで議論すべきであって、それで胃液のデータと腸液のデータで全体として切れていると評価してよろしい。

評価書案というのは公開されるわけなので、評価書案でペプチドカッターの話でこうやったというのが出てくると、これを見た業者の方々はペプチドカッターの解析を毎回やら

なければいけないのではないかと、私が担当者ならそう思いますので、そういうデータがくつついてくる申請書が毎回出てくる。しかも、そのデータも参照するという前例ができれば、実際のところとどの程度整合性があるかどうかは不明のまま、そいつが歩くということになります。

私も実は、ペプチドカッターのこれはあくまでも*in silico*のものであって、どこまで反映しているかという点はいささか疑問に思いますので、この場合は人工胃液と人工腸液で一応切れていて分解されているというデータが得られておりますので、*in silico*のデータを丸ごとカットしてしまうほうが私はいいと考えます。

○梅村座長　ありがとうございます。

私もそのように思うのですが、いかがですか。

どうぞ。

○頭金専門委員　確かに高次構造で、プロテアーゼの活性が随分違ってくることはあるだろうと思いますので、この方法がベストな方法とは思っていないのですが、先ほど申し上げたように、これからのアレルゲン性の審議のところで、分解産物の配列がわからなくても支障が出ないのでしょうか。なければ、カットで結構だと思います。

○梅村座長　そうすると、また酵素の指針の組み立て方に問題がある話になっていってしまいませんか。人工胃液と腸液で分解されるという結論になったという前提で話を進めているのですが、それでもなお、もっとデータがないとアレルゲン性について議論できないということになってしまうと。先生が懸念されているのは。

○頭金専門委員　例えば分解産物の相同性というか類似性についての議論があるのですが、もとの配列に基づいて議論すればいいということであれば、どこで切れるという話をする必要はないので、ペプチドカッターのところは除いてもいいと思います。

○梅村座長　この順序で言えば、④の酵素と既知のアレルゲン性の構造相同性というのは、並んでいる順序をただこうやって見ているだけですよね。だけど、こういう形にこの酵素の評価指針はなっているわけですよね。

酵素の評価指針というのは、今回、初お目見えなので、別にそこに固執しなくてもいいと言えば、さっき中江先生からも御指摘いただきましたけれども、まだまだ変更する余地があるのかもしれないのですが、その議論は置いておけるかどうかかわからないのですが、少なくとも今はこの指針に沿ってデータがそろって出てきて、その中で判断ができるものであればしてもらいたいというところです。

だから、アミノ酸配列の相同性のところを、それでしか記載していないので、そこで相同性を見てということ以外にアレルゲンの可能性を追求する方法を示していないので、指針になっている以外のところがないというのを指摘するわけにはいかないと思うのです。サイエンスとして本当にそこはだめであるのであれば、それはそれなのですが、指針はこの添加物専門調査会で承認を受けた指針でもあるわけなので、そのあたりには今の時点では戻れないかなと思いますが、いかがでしょうか。

つまり、ここのペプチドカッターというか、頭金先生が御指摘のように、これはアレルゲンのところにもつながっていくのですけれども、今の情報だと胃液、腸液で分解されるということをもってアレルゲンを否定するという流れにはなっているわけです。

いかがでしょうか。

○頭金専門委員 アレルゲンのところでもう一度御議論していただいて、必要なければ、削除で結構かと思っています。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

もう少しだけ行って休憩に入りたいと思うのですけれども、ペプチドカッターの部分を入れるか入れないかは次のアレルゲンのところにもつながるのですけれども、その前に、26ページで松井先生から食品常在成分の話が出ていますよね。この言葉は酵素指針では使わないと確かに決めた、そのあたりですかね。

松井先生、よろしいですか。

○松井専門委員 そのとおりです。食品常在成分というものの定義ができないので、実際にこれを分析しようと思うととんでもなく大変な話になって、先ほどのペプチドの話になりますけれども、それを全部ペプチドームみたいな形で分析しないといけないようなことになりますので、これは使わないということになったはずです。

そこで、ここでは「良いと思います」と書いたのですが、「速やかに」という言葉で、合わせるとそういうようなイメージにはなるのですけれども、人工腸液の場合、完全分解までにはかなり時間がかかる。1時間後を「速やか」と言っているのかどうかというのは、前に戻りますけれども、議論していただいたほうがよろしいかなと思います。

実際には原体自体は胃液でほとんど分単位で分解されてしまいますので、問題はないと思うのですけれども、その確認をとっておくと、ここで「速やかに」という言葉が使いやすくなるということです。

○梅村座長 ここにも「速やか」が出てきたのですね。ここは速やかではないのですね。ですから、「消化管内で分解され」ではだめなのですか。そんなものではないのでしょうか。やはり「速やか」というのは問題があるということですか。

松井先生、これはただ単純に「速やか」を取ってしまえば済みますか。

○松井専門委員 ちょっと考えたほうがよろしいかもしれません。結局、人工消化法というのは基本的にはバッチですよね。実際の消化管の流れを考えると、余り時間が遅い場合は下手をすると糞に出てくるという話にもなりかねませんので、その辺を、先ほど申しましたように、今回は人工胃液の消化と人工腸液の消化をうまくまとめて、「容易に」とか、そういう言葉を使えたら一番いいのかなと思います。ですから、それが先ほど申しましたまとめの23ページの11行目で「消化管内で速やかに分解される」、ここです。ここが当専門調査会としての文章になるのですよね。

○梅村座長 そうです。

○松井専門委員 ですから、ここの文章をちょっと練っていただいたほうがよろしいかと

思います。

○梅村座長 わかりました。「容易に」でもいいかもしれないというお話も伺っていますので。

○本堂課長補佐 評価指針上は、「容易に分解されることを確認する」となっています。

○梅村座長 「容易」ですか。

○手島専門委員 「容易」でもよろしいかと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

では、一応「容易」でいきます。

それで、27ページの真ん中あたりに事務局からの提案の文章がありますけれども、この形で少し細かく書くということにはいたしました。ここまですで何かコメントはございますか。つまり、酵素の毒性の手前までです。

どうぞ。

○石塚専門委員 細かいかもしれないのですが、加熱処理をしたか、していないかというので、今回の品目は加熱処理の過程もないし、想定もしていないというのが概要書に書かれてあったので不要かと思うのですが、それは一言書かなくても大丈夫でしょうか。分解性のところですか。

○梅村座長 何ページですか。

○石塚専門委員 今回書かれていないのですが、概要書のほうには。

○梅村座長 指針に書いてあるということですよ。

○石塚専門委員 いえ、指針ではなくて概要書のほうに。概要書の22ページの最後のパラグラフ、「なお、加熱処理による本品の分解性については」というところで、加熱過程がないし、ヒトが経口摂取する際にも加熱の過程がないということが書いてあるのですが、分解性のときに、前、アスパラギナーゼのときにはたしかそれが書いてあったので、今回は要らないのかなと思って確認しました。

○梅村座長 指針のほうで加熱処理についても言及しているのですよね。なので、申請者はそのところについての考察といいますか、記述を加えてきたのだと思うのですが、今回は加熱することを想定していない中で、記載の必要があるかどうかというのが石塚先生の御質問ですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○児玉専門委員 後ろのほうにある指摘事項に触れてはいるのですが、もともとタンパク質の加熱は、熱安定性の求めている趣旨が私の回答とはずれていまして、手島先生のほうがお詳しいのですが、熱安定性の高いタンパク質はアレルギー性の可能性が少し高いということが趣旨だと思うのです。ですから、製造過程とか、実際に食べるまでに熱処理がないからやらなくていいというのは、私は書き方としては文章を間違えていると思っているのですが、その点はいかがでしょうということですか。

○梅村座長 でも、一方で胃液、腸液が大丈夫なら、ここの部分はなくてもというのは。

○児玉専門委員 遺伝子組換え食品等専門調査会では、通常、添加物の場合だとそちらで分解される場合はなくてもいいのではないですかみたいなケースは幾つかあったような気がするのですが、それはそれでこちらとしてはいいのかなと思った次第です。ただ、こちらのガイドラインのほうには、することになっているのです。ですから、厳密に言うと、そこはやらないといけないのではないかと思います。

○梅村座長 申請者が指針のこの部分を誤解してしまったということですよ。

いかがでしょうか。

○手島専門委員 この場合、アレルギー性の評価のための熱安定性をやっているのですけれども、胃腸液での分解が比較的容易に起きる、あと、相同性のところから言って、両者がひっかからないということで加熱処理は行わないというのは、添加物の場合はそのようなこともあり得るかと思います。

○梅村座長 そのあたりをあえて記載するかどうかです。今後、申請する際にみんな誤解されてくるのも問題だし、今回はこういう理由でアレルギーの懸念はないので、加熱処理による説明は加えなかったみたいなことを。それはこっちが書くことではないですか。

どうぞ。

○本堂課長補佐 酵素の指針のほうに、加熱処理を用いて分解性を確認するということが規定されています。確かに要請者が今出している回答をそのまま受け入れるわけにはいかないと思うのですが、人工胃液と腸液の分解データでの予測を活用して説明がつくのであれば、それを本調査会の考えとして記載することで、特に試験を新たに求めるということとはしなくても、対処はできるかと思います。いかがでしょうか。

○梅村座長 それはそうだと思います。それはそれでいいのですけどね。

○池田評価情報分析官 それと、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準ではそういう意味で書いてあるのかもしれないのですが、酵素の指針が参考資料1としてお手元にあると思うのですが、11ページに4としてアレルギー性に係る試験の項目がありまして、ここを見ますと、(3)のところに加熱処理の説明として、括弧書きの中に「加熱条件はヒトが経口摂取する際に処理される場合と同等の条件で行う」と書いてあるので、この場合は経口摂取するときの加熱条件を頭に置いているということになってしまうので、少し趣旨が違うのかなと思います。

○梅村座長 わかりました。GMのほうで求めていた加熱処理の考え方と、添加物の酵素指針の加熱処理の考え方は、食品を摂取する際とか製造過程の加熱処理を念頭に置いているので、申請者はこんな形で説明してきたということになりますね。

アレルギーのほうは少なくとも先ほど来の議論で何とか通ると考えたときに、今度はこの加熱処理に関する記述を入れるか、入れないか、石塚先生からの御意見はそのあたりをどうするのだということですよ。いかがでしょうか。このまま知らん顔をしてそのまま書かないということではいくのかですけれどもね。どうですか。あえて書く必要はありますか。

ただ、指針で求めているスタンスだと、それは。そうしたら、さっき事務局が言っていたけれども、この申請者の答えでいいわけでしょう。

○池田評価情報分析官 酵素指針の観点からはよろしいかと思います。ただ、これは両方の指針に沿うことになるので、GMのほうでは、先ほどおっしゃっていただいたような形で問題ないということなので、今回は問題ないのかなと思います。

○梅村座長 だから、加熱処理に関する2つの理由があって、GM側では熱安定性がアレルゲンの危険性を予想させる一つのファクターがあって、それを求めているし、添加物のほうは摂取の形態の中での加熱処理の可能性を求めているということです。

添加物側から見ると、この剤はその可能性がないというのが申請者からの回答だったということになります。一方で、GM側から見たときの懸念は、別のエビデンスで否定できるだろうということにはなったわけです。そういったときに、このことについて評価書案に残すかどうかということです。いかがでしょうか。ちゃんと理由があるのだから残しましょうか。最初の指針の適用ですし、今後の人たちへの指針になると思いますので。

場所は考えさせていただきますけれども、2つの面があって、1つの面は別のエビデンス、1つの面は実際の剤の特徴から加熱処理に関するデータは出さなかったというような論旨になりますけれども、よろしいですか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 ありがとうございます。そうすると、酵素の毒性の手前、28ページ、石井専門委員の「この判断でよろしいと思います」をいただいたところまで行きましたけれども、ここまでで何かありますか。

なければ、少し休憩を入れたいと思います。ちょっと短くて恐縮ですがけれども、あの時計で4時5分まで休憩を入れたいと思いますので、一時中断させてください。

(休憩)

○梅村座長 それでは、事務局、引き続きお願いいたします。

○治田係長 28ページの2行目から「酵素の毒性」です。先ほどまで御議論いただいた消化管の分解性に関する(1)～(5)までの事項を満たしている場合、酵素指針に基づけば遺伝毒性と90日の反復毒性とアレルゲン性の試験データが必要になります。

最初が遺伝毒性でして、表2として試験成績がございまして、2つの試験で陰性という結果が得られております。

28ページの下の方角囲みですがけれども、細胞毒性が見られた高用量をどのように表の中で記載するかについて、山田先生と戸塚先生から御意見をいただいております。評価書に細胞毒性に関する補足説明を加えたほうがよいかという事務局からの問いかけに対して、本日、御欠席の山田先生からは「本品目が細胞の中に作用している事を示すので、細胞毒性が認められたことは記載の必要があります。用量の項に実験を行った最

高用量を書き、カッコ内で観察対象とした最高用量を記載してはいかがでしょうか」という御意見でして、そのように対応してございます。

29ページ2行目からですが、*「以上の結果に加え」*に続き、*「本品目は消化管内で速やかに分解され、他の食品由来のタンパク質と同じように体内へ吸収される」*という事で、*「in vivoの試験成績はないものの、本専門調査会としては本品目には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した」*という記載ぶりです。なお、ここにも「速やかに分解」とございますが、この表現は先ほどのご議論を踏まえて修正することになると考えています。

その下の四角囲みにこのような記載ぶりとなった経緯が書かれています。*in vivo*の試験がないが、調査会としての判断をどう書くのがいかということについて山田先生と戸塚先生から御意見をいただいております。山田先生からは「*in vivo*のデータはないけどOKと書く必要があり、その根拠としては、消化されるという事になると思うので、そのように修文しました」というコメントで、先ほど御説明したのは山田先生の修文が反映された文案でございます。

続きまして、7行目からが反復投与毒性です。ラットの13週間試験でして、表3にあるような用量設定で投与しております。

下の四角囲みの北條先生からの御意見ですが、言葉の使い方についてでございます。対応済みです。

30ページの2行目からになりますけれども、4つ所見が認められたとされております。石塚先生と高須先生と塚本先生から御意見をいただいているので、これらの所見の解釈について御議論いただければと思います。なお、石塚先生からは、特に3つ目の卵巣の重量について議論が必要かと思ひますとの御意見でしたので、31ページに御参考までということで文献から対応する卵巣の重量だけを抜粋して表を載せてございます。

32ページですが、2行目からが試験実施者が所見についてどのように考察したかということで、いずれも偶発的なものだという見解です。

北條先生から4つ目について修文の御意見をいただいておりますけれども、その下に「事務局より」として「高用量群に限らずすべての群において、病理組織学的検査で異常が認められていないのであれば、そのように書くのも一案かと存じます」と記載しておりますけれども、どのように記載するか御議論いただければと思います。

結論としまして、試験実施者は最高用量がNOAELだとしておりまして、今のところ本専門調査会としてもその判断が妥当だという文案を載せていますが、それでよいか御議論いただければと思います。

32ページの最後からアレルギー性です。内容は33ページです。最初の四角囲みは、酵素指針の項目名では「基原生物のアレルギー性」という書き方ですが、今回は「宿主」という言葉を使っていますという御説明です。1行目に記載のとおり、宿主のアレルギー性は特に報告がない、4行目は酵素のアレルギー性に関する事項ですが、やはり特

に知見は知られていないということです。

③が先ほど御議論のあった、酵素自体が分解されてアレルギー誘発性の懸念がなくなるかどうかということですので、ここはこれまでの御議論を踏まえて、最初の13行目については記載が連動して修正されることになろうかと思います。

15行目はペプチドカッターの関する記載なので、ペプチドカッターの結果がなくても判断できるのかどうかを改めて御議論いただければと思います。

18行目の下の四角ですけれども、酵素指針の脚注において、アレルゲン性の懸念がない質量がおおよそ3kDa以下とされていることが書いているのですが、この評価書でもそういった旨を脚注で書いたほうがいいのかどうかということをお議論いただければと思います。

33ページの20行目からが既知のアレルゲンとの構造相同性です。33ページの最後から34ページにかけてですけれども、そちらに記載のような条件で検索して、特に相同性が検出されなかったとのこと。なお、これは酵素指針に書かれている条件で検索しております。

指定等要請者は、以上を踏まえてアレルギーを誘発する可能性は非常に低いと考察しておりまして、本専門調査会としてもそれでよいかどうか御議論いただければと思います。手島先生から御意見をいただいております。

その下の10行目の下の四角囲みはヒトにおける知見に関するものです。酵素指針では特にヒトにおける知見が評価に必要とはされていませんが、概要書には要請者によるヒトにおける知見の考察が記載されておりました。その内容は、本酵素が既知のタンパク質との相同性が知られていないので、本酵素に関するヒトにおける安全性の知見は特にないが、消化管で分解される、最終食品に残らないので特に問題ないだろうというものですけれども、新しい情報が特にないことから評価書には書いていませんが、それでよろしいのでしょうかということです。これについては特に御異論はいただいております。

事務局からの説明は以上です。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、酵素の毒性について28ページです。まず遺伝毒性なのですから、山田先生、戸塚先生から御意見をいただいているのですが、今日山田先生は御欠席ということで、戸塚先生、いかがでしょう。

○戸塚専門委員 ただいま事務局から御説明があったとおりですので、特に追加の意見等はありません。

○梅村座長 29ページの2行目～5行目までですけれども、これでよろしいですか。

○戸塚専門委員 よろしいと思います。あえて追加するとすると、最終的に人の口に入るような状態にはほとんど残らないこともありますのでというところだと思います。

○梅村座長 そこは入れたほうがいいですか。

○戸塚専門委員 いや、特に。

○梅村座長 大丈夫ですか。

杉山先生、いかがでしょう。

○杉山専門委員 私からも特にコメントはございません。細かいことを申し上げますと、遺伝子突然変異の表に「細菌 (*Salmonella typhimurium*)」、その後「*E.coli*」と書いていますが、「E」は正式に「*Escherichia*」というのを入れたほうがよろしいかなと。それくらいです。

○梅村座長 大丈夫ですか。事務局、わかりましたか。

○治田係長 大腸菌の学名はこの酵素のタイトル等、評価書内のいろいろなところでこれまでに出てきているので、二回目以降にあたるここでは「E」と書くという整理です。

○杉山専門委員 そういうことであればこのままで、サルモネラは初ということですね。

○治田係長 そのとおりです。

○杉山専門委員 承知しました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにこの遺伝毒性のところでは御質問はございますか。特段問題となる遺伝毒性はないと判断したということになります。よろしいでしょうか。

引き続いて反復投与毒性ですけれども、まず最初に北條先生から御指摘をいただいた点は一応事務局が対応したとなっていますが、北條先生、いかがですか。

○北條専門委員 事務局にお任せということではよろしいかと思います。書式だけ、書きぶりだけの問題です。

○梅村座長 ありがとうございます。

毒性データの解釈ですけれども、石塚先生、まず御説明いただけますか。

○石塚専門委員 30ページの四角囲みの中なのですが、申請者からこちらの黒ポツ4点について所見が認められたというところで一つ一つ見てみたのですが、最初の赤血球数と尿のpHについては用量依存性がなくて、ほかのパラメータの変化もないので、毒性としてとらないということでよいかと思いました。

その次の摂水量の減少なのですが、39日と40日の部分だけが下がっておりまして、対照群がこの日だけSDが異常に小さくて、それで統計上有意がついたのかなと考えておりまして、偶発的なものとして捉えております。

3つ目の卵巣なのですが、こちらは次の31ページに事務局がまとめてくださっていたのですが、上が絶対重量、下が比較比重量になりますが、31ページの比重量の1.0%、これは0.04257 g/kg body wgtと書いてありますけれども、多分0.4257 g/kg body wgtだったと思います。対照群に比べると、0.5、1.0、2.0%いずれも低い傾向にあるのですが、実はこれは卵巣に限ったところではなくて、ほかの臓器についても幾つかこういう傾向が見られることがあったのが1つと、これを用量依存性として捉えるにはちょっと苦しいかなと思っていること、それから組織上の変化がないということで、一応絶対と比重量がともに減少する場合には慣例といいますか、通常毒性ととるというふうに考えられると思うのですが、今回はそのほかの状況も考えますと、毒性としてとらなくてもよいであろうと考えました。

それ以外の0.5%の摂水量の減少についても偶発的と考えております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、いかがでしょう。

○高須専門委員 今の石塚先生の考え方と同じで、僕も毒性所見とはしなくてもいいかなと思います。

○梅村座長 塚本先生は。

○塚本専門委員 僕も特に異存はありません。

○梅村座長 そうなると32ページからの記載といいますか、2行目～11行目、さらには13行目と14行目までの一連の書きぶりはこれで結構でしょうか。何かありますか。

どうぞ。

○石塚専門委員 32ページの14行目までは試験実施者の意見なので、このままでいいかと思います。調査会としての意見は16、17、18行目なのですが、この結論でよいかなと思いました。

○梅村座長 高須先生もいいですか。

○高須専門委員 特にございません。

○梅村座長 塚本先生も結構でしょうか。

○塚本専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 その他この部分まで、毒性の先生方で何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。最高用量があるということで、どの変化も毒性影響とは考えられないという結論にはなっているわけですが、よろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 29ページの下脚注にTOS換算が89.4%とあるのですが、純度が8ページに記載のように65%～71.7%に相当するということについて、実際の酵素の量はこれの3分の2くらいになるということですが、投与量の記載として適切なのかということです。

○梅村座長 このあたりはいかがですか。

○宇佐見専門委員 これを換算したりする必要はないのですか。

○梅村座長 いかがでしょう。これは北條先生の御意見に沿っての記載ですね。北條先生、御意見はございますか。

○北條専門委員 私はそちらのほうはそんなに専門ではなかったのですが、評価書に書かれていたのがそういった値でしたので、表記を変えたらどうかというだけのコメントでした。

○梅村座長 ここの部分についてどうなのですかね。こういう場合は通常どうしますか。純度が比較的低い場合はこれまでどうしていますか。酵素をやるとき、今までどうでしたか。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 今回のTOS換算等は今までどおりの記載なので、このほかにさらに純度を勘案したような形では書いてきていないと思います。

○梅村座長 それで特に問題ないのですか。TOS換算するのは通常のやり方なのですね。そうするとグラム数で書いても本当かという話になってしまうけれども、一応問題なければ従来どおりの書き方でということになりますけれども、よろしいですか。どこかにもう一回純度を書いていたほうがいいのか。

○宇佐見専門委員 その辺を気にしないならいいですけども、実際のこの酵素の投与量としては3分の2くらいなのがいいのですかという疑問を感じただけです。今までそうしてきているというなら、それでいいのかなと思います。

○梅村座長 それとも投与毒性試験のところの経口投与試験の中の本品目、例えば29ページの9行目にLot番号が書いてありますけれども、ここにもう少し情報を入れたほうがいいのか。

○宇佐見専門委員 この酵素の毒性をどう評価するかということで、不純物を含めて毒性試験をやるというならこのままでいいと思います。酵素だけの毒性を考えるのであれば純度を考えないといけないという話ですが、今までこれで特に問題なかったならばいいと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中島専門委員 これは純品とみなして100%であった場合のTOSで、これで計算しているわけなので、これを超えないということで当然込みで、実際にマウスに打つときなども本製品ということだから70%純度ぐらいのやつをそのまま与えて実験しておるはずだというつもりで評価すればいいのだと思っていたのです。

○梅村座長 その際にTOS換算ではそれを超えない量という意味に読み取れるということですか。

○中島専門委員 GMのほうに来る場合は大体96%はそういう感じの数字なので、今回のものは少々純度が低いなと思って見ていたのですが、確かにこういう点にはなるのかもしれないけれども、でもこういうときには100%で換算しておいて、これを超えないで安全かどうかを見るということではよろしいかと思うのです。

○梅村座長 あえて脚注に説明は要りませんか。

○中島専門委員 それを入れてしまうと、では純度が毎回本当にこのレベルで、市販になったときもこれでいくのかどうか、これがまたさらに純度が上がった場合はTOSが上がることになりますので、そうしたら当然この実験をやり直さないといけなくなるのかということになりますね。

○梅村座長 このTOS換算は100%を。

○中島専門委員 100%で言っておけばこれを超えることはないわけですけども、例えばこれが70%TOSでやっておいて、実際に市販になったときにさらに生産工程を改善してこれが90%になったりしたときには、この数字よりもっと上の数字ということになり。

○梅村座長 私はTOS換算を下げるという意味ではなくて、このTOS換算は100%を仮定しての数字ですみたいなことを書いておかなくていいのかということなのです。あえて純度を下げるという意味ではなくて。

○中島専門委員 余計なことは書かないほうがと思うのです。

○梅村座長 わかりました。

いいですか。

○宇佐見専門委員 よくわからなかったのですが、純度が低いということは投与量が低いということです。100%だとしてしまうと、毒性発現量について、低い投与量でしか調べておらず、過小評価にならないかということです。

○梅村座長 いや、現実、実際使われている物質そのものがその純度で、その他は知りませんが、それをそのまま使って試験をしているのでそれはいいのだと思うのですが、TOS換算したときにその数字がというのを懸念されたのかなと思ったのです。

○宇佐見専門委員 その酵素を評価した投与量がわからないのが問題ではないかということです。100%換算と書けるなら書いたほうがすっきりするということです。純度が下がったときにどう計算すればいいのか判断ができるわけですから。

○梅村座長 ここの脚注があり、TOS値が89.4%だから。

○宇佐見専門委員 この89.4%の中の65～71.7%が酵素なわけですね。

○梅村座長 だからこのTOS換算で一体何を使って換算しているのかというあたり、ただどうなのですか、必要なかなと思ったのですけれども、そうでもないという。専門の。

○宇佐見専門委員 だからこれは有機物として89.4%だから、それを補正しましたというだけの話です。100%で換算しているならそれを書いたほうがいいと思います。

○梅村座長 そのあたりは御意見をいただければと思うのです。

どうぞ。

○川西委員 宇佐見先生の懸念はわからないわけではないのだけれども、この辺は、毒性試験はこの製品というか、このもの自体に関する結果だから、純品ということを前提にしたデータではないです。この製品に関する評価です。だから分析のほうはいろいろな処理の仕方があるかと思うけれども、少なくとも*in vivo*の安全性評価試験データなどのそれをわざわざ換算するというのはかえって誤解を与えてしまうような気がします。結局この後、例えばもっと純度が高いものが出たら、そもそも規格そのものが変わってきて、多分これと同じ評価にならないだろうし、そのあたりは今回の評価書でいえばやはり下手に換算はしない、この製品に関してというか、本製品に関してということでもいいのではないかと私は思います。

○梅村座長 毒性試験はもちろんそれが基本なのでそれはよろしいのですけれども、TOS換算という数値を入れることになったときに、これは100%として計算しているのですよねというのを私は聞いているのです。違いますか。

○宇佐見専門委員 そういうことで、今のようにこの製品で何とかというのとは逆に、Lot

番号何とかと入れてあるのがちょっと矛盾するのではないかなと。Lot番号が書いてあるというのは、このLotについてだけやっていると考ええるということですか。

○梅村座長 毒性試験の場合に材料に対してLot番号をつけるのは別にそれほど不思議なことでは、このLot番号のこの製品でやったということなので、それはそれで問題ないのだと思うのです。

○宇佐見専門委員 だからそのときの条件として100%で換算してやりましたということを書いたほうがいいのかなどというだけであって。

○梅村座長 そこなのです。それを書くかどうかという。TOS換算値は何をもとにしていくかを書かなくていいか。今、中島先生がおっしゃったのは、それ以上超えることはないという数値になるということですね。

○中島専門委員 この製品について調べているということなので、換算値とかそういうものは書いたらだめだと思うのです。

○梅村座長 換算値を書くことが。

○中島専門委員 書かないほうが良いと思います。

○梅村座長 TOS換算値を書かないほうが良いということですね。

○中島専門委員 TOS換算値のうち純品のこの酵素が何ぼだなんていうことは書かないで、このままのほうが良いと思うのです。

○梅村座長 「酵素原末のTOS値89.4%から、指定等要請者が換算したとされている」というこの文章でいいということですね。

○中島専門委員 それ以上書かないほうが良いと思います。

○宇佐見専門委員 それでいいというならいいのですけれども、この純度とどういう関係があるのかを考えたときに、記載がなければ疑問が残るという話です。

○梅村座長 先生、御提案は脚注にもっと純度のことを書けということですか。

○宇佐見専門委員 そうですね、純度をどう計算したかということです。

○梅村座長 数値は書かなくていいですね。

○宇佐見専門委員 どのような評価をしたかがわかるように記載するべきだという話です。

○梅村座長 それでは、脚注のところをもうちょっと考えてみますか。話がかみ合っていないですか。

石塚先生。

○石塚専門委員 投与用量とTOS値を両方書くのは多分過去にも何度もやっていると思うのです。なので個人的には全然違和感なく、このままでいいのかなと思っていますが、TOS値、今回換算値が89。

○宇佐見専門委員 TOS値のことを言っているのではなくて、評価するときに純度の低さを考慮するべきではないかということですよ。

○石塚専門委員 過去にやったものでアスパラギナーゼとかは純度4%で。

○梅村座長 そこはいいと思うのです。純度が低いものはそのために純度を書いたので。

そのもの純品で試験をするとは限らないですね。だから製品そのものを投与しているので。

これはここまでということにさせていただいて、大体多くの先生がこのままでよいという御意見だったと思いますので、脚注も含めて一応このままにさせていただきたいと思います。よろしいですか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 その後は毒性所見の解釈ですが、大丈夫ですか、よろしいですか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 それでは、続いてアレルゲン性に移ります。

どうぞ。

○治田係長 32ページの中ほどに北條先生から御意見をいただいておりますけれども、これはいかがでしょうか。

○梅村座長 先生、これは。

○北條専門委員 コメントをつけたのは、実際のデータを見たら、病理組織検査をしているのが対照群と高用量群だけでしたのに、卵巢重量が動いていたのは低用量群と中間用量群だけだったので、その事実をはっきり書いたほうがいいかなと思った程度なのですけれども、実際に申請者が書いたことは上に書いてあるとおりなので、私の意見はそのとおりではなくてもいいかなと、今、思っています。

○梅村座長 そうですね、32ページの16行目から本専門調査会としての意見を書かせていただいておりますけれども、「実施者の判断を妥当と考え」云々ということなのですが、皆さん、一応同意していただけましたか。

どうぞ。

○松井専門委員 30ページの所見の説明がありますね。赤血球、飲水量、卵巢重量、脾臓重量、次に32ページに先ほど御説明になりました組織学的な変化という記述がありますね。やはり所見欄に組織学的な変化の記述をしておかないとまずいと思います。所見で北條先生のおっしゃったようなこの文章を入れておいて、ここでは異常がなかったというような形にしておかないと。所見だから正常なものは入れないですね。申し訳ありません。でも、やはりここで急に組織学的な変化によって裏づけられていないということを言うのでしたら、前もって組織学的なことに言及しておいたほうがいいのかもしれない。申し訳ありません。

○梅村座長 ないときはいつも書かなかったように思いますので、30ページのところには入れ込めないかもしれないです。このまま試験実施者のコメントといいますか、解釈を32ページの2行目～11行目まで記載してありますので、この事実には御異論がなければこのままとさせていただければ。

○松井専門委員 申し訳ございません。

○梅村座長 ほかにございますか、大丈夫でしょうか。

引き続きアレルゲン性のところなのですけれども、アレルゲン性については先ほど来ず

っと議論を続けていたところではあるわけで、先ほどのところは33ページの③ですね。ここはペプチドカッターの結果も含めてアレルゲンの可能性を否定する論旨になっているわけですが、先ほどの議論ですと、人工胃液及び腸液による消化性試験でアレルゲン性を否定する筋でいいのではないかというお話ではあったのですが、もう一回戻って、頭金先生、このあたりはどうでしょうか。

○頭金専門委員 先ほど申しあげましたように、③の分解性のところはこれでよいと思いますが、先回りして④の20行目の酵素と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する事項はアレルゲンのデータベースの検索サイトで検索しているようなのですが、これは先ほど私のほうからお話ししましたように、一次アミノ酸配列構造だけを入れて、どこで消えるかというところは使わないということによろしいのですか。すみません、私は使ったことがないのでそこを誤解したのかなと思って、これを読むと使わないのだろうなと思ったのですが、使わないのであれば先ほどのペプチドカッターでどこが切れる可能性があるのかは、アレルゲン性のところでもあえて述べる必要はないのかなとは考えております。

○梅村座長 手島先生、これはそういう形なのですね。

○手島専門委員 はい。

○梅村座長 それでただの並び順で見ていくということですね。なので頭金先生、よろしいですか。

そうすると、ちょっと戻るといえるか、ペプチドカッターの扱いなのですが、削除でよろしいですか。頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門委員 削除で結構です。

○梅村座長 ほかに御意見はございますか。

○頭金専門委員 先ほど石塚先生がおっしゃったところが、アスパラギナーゼのときにこれを使った評価書を添加物の調査会で使っているの、申請者も多分こういうものを使ったのかなとは思いますが。

○梅村座長 旧指針というか、新指針になってからではないとは思いますが。以前の。危惧しているのは、これで載せてしまうとという、さっきも議論に出ましたが、これは必要なかということになってしまふことがあるわけです。だから参考資料に落とすのも1つのやり方かなと思うのですが、そのあたりはどちらがよろしいですか。

○頭金専門委員 新しい指針に従って書いていないから新しい方針でということなら、それでいいと思います。

○梅村座長 この点はよろしいですか。

○塚本専門委員 アスパラギナーゼのときは、評価書を見ると2kDaの最初のマーカーより小さいものはSDS-PAGEで評価できないのでペプチドカッターのデータを入れたと書いてあるのですが、それもなしでいいということですか。

○梅村座長 今の指針ではそういうことになっているわけですね。あのときもそれが問題

だったのです。だから以前ペプチドカッターを完全に使っていないということではなかったのですけれども、新指針になってそういう記載が入っていないので、ここで入れるのはどうかというところです。ペプチドカッターのデータを使わないデータセットで何とか結論できるというお話ですので、今回はカットすることに、削除することにさせていただきますと思います。

それでいきますと、手島先生、34ページも以前議論にはなっているのですが。

○手島専門委員 先ほど議論があったので、人工胃腸液で容易に消化されるということでアレルギー性の懸念は極めて低いと判断してよいということで。

○梅村座長 ありがとうございます。

アレルギー性のところまで来ましたが、ここまではよろしいですか。

どうぞ。

○治田係長 33ページの18行目の下にある、アレルギー性の懸念がない質量は3kDa以下ということを脚注で補足したほうがいいかどうかという点はいかがでしょうか。あと、34ページの7行目に「指定等要請者の考察を妥当と考え」とありますがけれども、ここは先ほど御議論があったように加熱処理のデータはないけれども、ほかのデータを基に判断したというようなことを文章できちんと補ったほうがいいかを確認できればと思います。

○梅村座長 そこはちょうどいいですか。いいと思いますけれども、どうでしょう、よろしいですか。

○頭金専門委員 修正するということですか。

○梅村座長 修正するほうがいいと考えます。ちょうど加熱の部分に対して調査会の不要であるという解釈をここに入れるということです。よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 それから、もちろん指針にはないのですが、ヒトにおける知見についても指定等要請者は記載してきたのですが、これが要るか要らないかです。34ページにある下の四角囲みの中の文章になりますけれども、いかがでしょうか。これは不要ではないかという意見ではあるわけなのですが、先生方からここにはコメントが出ていませんけれども、これを削除することに御異論のある先生がいればまたそこで議論したいのですが、どうでしょう、皆さん、それでよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 特段ないようでしたら、ここの部分は削除するというか、もともと入れていないのですけれども、改めて入れる必要はないということでよろしいでしょうか。

では、事務局、引き続きお願いします。

○治田係長 それでは、最後35ページ2行目から摂取量の推計です。8行目の下の四角にあるとおり、この記載は指定等要請者の推計手法をもとにしております。

まず表4にありますけれども、プシコースの推定一日摂取量の推計がされております。表4にあるようなパン類や菓子パン類といったものの国民全体と小児の摂取量に、プシコ

ースの最大添加率を掛け算してから、食品ごとの値の総和を求め、プシコースの一日摂取量を出しております。

37ページに「事務局より」として長い四角囲みがございます。まず①は、今回パン等の食品は要請者がこれらに使うとしたものですが、それらが妥当かどうかです。②は、アメリカでGRASの届出を行った際のデータをもとに最大添加率を決めているのですが、妥当かどうかということです。なお、35ページの脚注11や36ページの脚注12にあるとおり、一部の食品はアメリカの届出の中に対応するものがないので、申請者が今回独自に考えた値を使っているということです。

また、36ページの上から2つ目のところに砂糖・甘味料類10%とありまして、こちらについて砂糖の代替で使うのであれば、米国の届出の中の37ページの下から2つ目にあるとおり「Sugar substitutes」の100%を用いるべきなのではないかと考えまして、要請者は10%を用いているのですが、どのように考えればよいのでしょうかということで最初は投げかけさせていただきました。38ページの真ん中下のあたりですが、森田先生からの砂糖・甘味料類で100%を用いた推計も併記してはいかがでしょうかという御意見を受けて、「事務局より」として計算した値を併記もしています。ただ、厚労省経由で要請者に詳しいことを聞いてみると、要請者の10%というのは、液体のシロップのようなものに10%の比率で添加して使うということで、粉の砂糖に混ぜる、あるいはプシコース100%の製品を流通させる予定はないということでした。そのような使用方法の中で10%でよいかどうかを御検討いただければと思います。

また、38ページの真ん中のあたりに③とありますが、これは要請者の説明によればアメリカではプシコースのとり過ぎにならないよう気をつけて最大添加量を考えたということのようで、ご参考まで記載しております。

次に39ページ4行目から表5とございますけれども、これはプシコースにプシコースエピメラゼの酵素がどのくらい残るかという割合を計算したもので、0.090%となっております。これは要請者が測定した値をもとにしております。実際は途中の生成過程で除かれるということですが、全く除かれなかった場合にこれくらい残るということでございます。

39ページの13行目です。表6とございますが、これは先ほど表4のプシコースの摂取量に表5の割合を掛けて酵素の摂取量を計算したものです。これを食品ごとに足し合わせていくと40ページの真ん中下あたりにある「合計」という値になります。

40ページ以降、下の四角は「事務局より」として、砂糖・甘味料類で100%とした場合の値を御参考までに書いております。

41ページですが、4行目～6行目にかけて文章で国民全体と小児の摂取量を書いてございます。

6行目の下の四角は、参考までということで砂糖・甘味料で100%を用いた場合の値が0.427 mgTOS/kg体重/日とか1.095 mgTOS/kg体重/日ということで記載してございます。

事務局からの説明は以上です。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 一日摂取量ですけれども、森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 まず確認なのですけれども、39ページの表5の本品目割合は要請者から出された資料のGM申請書のところの本品目の割合とは値が違ってくるのですけれども、これはこのように変わったという理解でよろしいのですか。すみません、私は突き詰めて見ていなかったのですけれども、資料2の7ページの表2と今回の評価書の39ページの表5が違う値なのですけれども、この点に関してこのようにに変わったという点をお教えいただければと思います。

○治田係長 GMの申請書は、最初のご議論にあったとおり比較対象とする、大腸菌に組み込む前の品目の値です。一方でこの表5に載っているのは大腸菌に組み込んで発現させた場合の値です。ですので、数値が違っていても不自然ではないということです。

○森田専門委員 ありがとうございます。

TOSの計算に関してはこれで問題ないと思うのですけれども、表4はプシコースそのものの摂取量を求めています。今、言われましたように、プシコースそのものは添加物ではありませんし、一般食品にも希少糖として含まれるということで、特に摂取量に対して、もともと用量が、どれくらいとればいいかが、規定されていないものなのです。しかしながら、2015年に特定保健用食品（特保）の申請をしたときに食品安全委員会の調査会で検討されておりまして、その中では1日の特保としての目安量が5gであって、それを超えて2倍量3倍量になるとLDLコレステロールが増えるので、それ以上はとらないことを推奨する、一般食品にプシコースが含まれている場合は、この特保以外にはもうとらないようにしてほしい、特保の量を減らせとまで注意書きがあるものでございます。

今回はこの要請者よりの規定に沿って特に添加量に関しては、今、言われたようにプシコースのシロップといって例えば普通のフルクトースなりスクロースなりに混ぜて使った場合のことを考えての計算であります。実際問題、これが許可された場合に、ここで問題になるのは酵素なので、酵素の量としては全然違う量になるのですけれども。プシコースそのものの摂取量は、要請者の出したこのような割合になるかどうかは疑問でございまして、実はもう少しコメントを細かく出しております。米国の場合は食品の分類が日本と全然違って、いわゆるシュガーレスのものにシュガーを添加する場合はという計算で、そういうものをピックアップして、全部出してきているのです。日本の場合、この表にあるそれぞれの加工品にいわゆる砂糖分がどれくらい含まれているのかは細かくは出ません。少し申し上げたのですけれども、例えばケーキ類に含まれる砂糖の量は、一般的な甘いケーキであれば100gに対して30g、30%くらいあるのですけれども、この表にある国民健康・栄養調査の砂糖の量というのは、それぞれの加工品にどのくらい含まれているのか割合をすべて出して、それを足し合わせて、といった計算はしておりません。

厚労省に確認していただいたところ、プシコース100%の製品を流通させる予定はないとのことですし、特保でも取りすぎへの注意書きがありますので、砂糖の代わりにすべて

ブシコースを用いるといった使い方はないと思います。が、もし砂糖の代替甘味料としてすべてにブシコースを使ったとすると、ここに書いてある16gとかではなく、38ページの括弧書きのちょうど真ん中あたりです、「2017／18年度の日本及びアメリカにおける1人当たり砂糖消費量はそれぞれ16.2kg及び34.2kg」なので、この砂糖の分量に対して代替甘味料としてブシコースが使われたと考えます。すると、1人当たりの摂取量、しかもブシコースは甘みが砂糖の7割しかないと書いてありますので、0.7で割って、365日で割ったら1日50gを超えます( $16.2\text{kg}/0.7/365=63.4\text{g}$ )。したがって、計算上は砂糖の代替としてブシコースが使われた場合は50g/day以上という値になってまいります。要請者に沿って全部は代替されないと仮定して計算した場合が35ページにありますように全体では20.34g/人/日、小児では16.84g/人/日、そこから計算されたTOSがそれぞれ39ページに書かれていますように全体では18.29mg TOS/人/日、小児では15.15mg TOS/人/日とご理解いただければいいのではないかと思います。

すみません、これはさっきのコメントで言えばよかったのですが、ですからもし可能であれば、「ブシコースそのものは特保としてこれこれこういうようにもう検討されていて、多量摂取はよくないと書いてある」ということを脚注なり参考文献に少し入れておくのも1つかなと思います。だから単品としてそんなに大量に使われることはないだろうという。

以上でございます。

○梅村座長 最後のコメントのところは38ページの概要書の中にあるアメリカでも使い過ぎに警告しているというような形の文章を入れたほうがいいということですか。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 それは最終的な食品健康影響評価のところで入るということですか。

○森田専門委員 今回の評価品目は酵素で、酵素自体の問題ではないので、摂取量計算のところで、ブシコースに関してはこういう注意がされているというような記載でいいのではないかと考えています。

○梅村座長 今、2パターン出ているわけなのですが、先生がおっしゃっていたのは、つまり申請者が行った砂糖・甘味料類に関しては10%という計算よりは、むしろ100%にして第2案のほうがいいということですね。

○森田専門委員 第2案も載せておいてもいいと思います。

○梅村座長 最終的な摂取量推計は第2案からとっているということですか。

○森田専門委員 今回はもともとの第1案で、シュガーそのものも全部は代替されないと考えているのですが、シュガーそのものに関しては全部が代替される可能性を含めてもそれほど上がらないですので、第1案でもよろしいのではないのでしょうか。本当に全部代替されると50gという倍の量になりますので。

○梅村座長 西先生、何か御意見はございますか。

○西専門委員 今回の資料の計算方法は事務局が整理されたものと要請者からの計算で問

題ないと思うのですけれども、特保の話は今日初めて森田先生から伺いましたので、追加の情報として脚注などに入れることは必要かなと思います。

あとは砂糖・甘味料のところの最大添加率10%、100%とした推計の併記は、事務局から先ほど御説明があったように、液体としてのものに追加するというので、100%ということが基本的にないのであれば、こちらはなくてもいいのかなとも考えます。私はまだ判断がつかないので、どちらがいいかなと思っていますところでは。

○梅村座長 佐藤先生、御意見はございますか。

○佐藤専門委員 私も西先生と同じです。要請者のほうで10%という値で今後やっていくということですので、10%でもいいのかなと。やはり特保というのをどこかに入れておくのは必要かなと思います。

○梅村座長 表も要りませんか。100%で作っておく表、今回のような表は。

○佐藤専門委員 アメリカと比べてということ。

○森田専門委員 アメリカではこれはオーケーが出ているということなのだと思うのです。現状恐らく生産者としてはシロップ系のものを考えているということですが、製造としてはプシコースそのものの製造もしています。100%で使われることは基本的にないのであればいいのですけれども、GMで100%使用でオーケーをとってわざわざそれを書いているので気になっているだけです。

○梅村座長 ほかに御意見はございますか。

西先生も100%は要らないというお話ですか。

○西専門委員 はい。

○梅村座長 100%を外しておいてもよろしいですか。要請者がこの換算でということであれば。森田先生、これで何か危惧されるようなものがもしあれば、例えば文章で補うことも可能かなと思うのです。

○森田専門委員 それでしたら、脚注で、例えば代替甘味料の場合は米国では100%という表記をなされているとかをつけるのでいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 事務局、そんな形でいいですか。脚注で、表をわざわざ2パターンにしないで。

○本堂課長補佐 その点はわかりました。今の特保の注意書きの話なのですけれども、まだ市場には出ていないというか、消費者庁での審査が終わっていない、こちらでの評価書は出ているということなので、評価書の範囲で書くことになると思うのですけれども、その書き方は評価書を確認しながら検討した上で、また御相談することになろうかと思っています。

○梅村座長 それでよろしいですか。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 すみません、もう時間が押し迫っているのですが、ここでやめてしまうわけにもいかないので、一日摂取量のところで何か追加のコメント等がありますでしょうか。

まさか食品健康影響評価だけでもう一回集まっていただくのは何なので、遅くなっていますが、最後まで行きたいと思うのですけれども、もしここまでで御異論がなければ、よろしいですか。

事務局、次に行っていいですか。

では、一応一日摂取量の推計等まで議論を進めさせていただきまして、今までの議論の中で特段御異論はないと思いますが、よろしいですか。全体についてでもよろしいのですが、何か御意見はございますか。

○吉田充委員 確認したいのですけれども、私がもしかすると聞き漏らしているのかもしれないですが、16ページが一番下～17ページの上にかけて手島先生、児玉先生のコメントがあるのですけれども、これは対応ということになりましたか。

○梅村座長 はい。

○吉田充委員 「自然界から単離された」は除いてというような。

○治田係長 「自然界から単離された」ではなくて、もう少し詳しく記載いたします。

○吉田充委員 それは事務局のほうで考えていただけると。

○治田係長 担当の先生と御相談して対応いたします。

○吉田充委員 どうもありがとうございます。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、添加物 *Escherichia coli* K-12 W3110 (pWKLP) 株を用いて生産されたブシコースエピメラゼに係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。

それでは、事務局から食品健康影響評価案を説明してください。

○治田係長 41ページの8行目からでございます。

まず9行目から「本専門調査会としては」に続く文章で、遺伝子組換え部分の食品健康影響評価については遺伝子組換えの評価基準に基づき評価した結果、ヒトの健康を損なう恐れはないと判断したという文章でございます。

14行目から「本専門調査会としては」に続く文章で、添加物部分については以下のように考えたとの記載です。

16行目からですけれども、まず「本品目の製造を目的として適切に管理された生産菌株については、本品目の添加物としての摂取において問題となるような安全性の懸念はない」。

19行目から「本品目について、酵素指針における『酵素の消化管内での分解性に関連する事項』」、この事項は先ほど御審議いただいた(1)～(5)ですけれども、それについて「検討した結果、本品目の毒性については、同指針に基づき、遺伝毒性、反復投与による毒性及びアレルギー性に係る知見を用いて評価を行う」という記載です。

42ページに移っていただきまして、2行目からまず毒性についてですけれども、「遺伝毒性、反復投与による毒性の懸念はない」、4行目ですが、「アレルギー性の懸念は極めて低い」という記載です。

5行目から「以上を踏まえ、本専門調査会としては、ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験における最高用量から得られたNOAEL 2.0%と、本品目の推定一日摂取量とを比較して得られる安全マージンが十分であることから」、以降はいつもの記載ぶりですが、**「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はない」**という文章でございます。

その下に「事務局より」ということで、ラットのNOAELと推定摂取量との間の安全マージンの値を計算したので、御参考までということで記載しております。

説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、説明いただいたこの食品健康影響評価について御意見はございますでしょうか。

森田先生、10%の数値でいくというのはよろしいですね。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 それで脚注で書くと。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 了解です。

ほかにもございますか。よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することにいたします。

評価書案の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じますけれども、また本日の審議を踏まえて評価書案に盛り込むべきとお考えの事項については事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○梅村座長 それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○治田係長 御審議ありがとうございました。

先生方には御審議を踏まえた評価書案ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告取りまとめをお願いいたします。おまとめをいただいた評価書案につきましては本専門調査会の審議結果として委員会に報告させていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメントの募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○梅村座長 それでは、まだ議事2がある。議事2「その他」について事務局より報告があると聞いておりますので、説明をお願いします。

○本堂課長補佐 時間が過ぎていますが、申し訳ありません。参考資料4を御用意ください。

添加物専門調査会の調査・審議を経ることなく、委員会において審議し、答申した案件

が今年に入り2件ございました。遅ればせながらなのですけれども、簡単ではございますが、御報告いたします。

1件目は、アルゴンに係る食品健康影響評価についてでございます。1ページ目です。本年6月7日、厚生労働大臣からアルゴンを添加物として新規指定することについて食品安全委員会に対して意見を求められました。

2ページ目を御参照いただければと思いますが、厚生労働省からの説明資料になりますが、中ほどにありますように、本品目は食品の酸化を防ぐ目的で食品包装の充填ガスとして使用されるものです。

飛びますが、4ページを御覧いただければと思います。本件については、本年6月12日の委員会において記に示す1～3の理由から、人の健康に影響を及ぼす恐れはなく、食品安全基本法第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められました。

その結果、同日付で、厚生労働大臣宛て食品健康影響評価の結果の通知がなされました。

2件目ですけれども、6ページを御覧いただければと思います。次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価についてでございます。

本年8月22日、厚生労働大臣から次亜臭素酸水の規格基準を改正することについて食品安全委員会に対して意見を求められました。

7ページ中ほどにありますけれども、本品目は食肉表面の殺菌料でございます。

本件は9ページの反応式のとおり、臭化水素と、1行目の次亜塩素酸ナトリウム、2行目の次亜塩素酸カリウム、もしくは3行目の次亜塩素酸カルシウムを混合するという、これまでとは異なる製造方法由来のものを使用可能とする改正になります。

本年8月28日の委員会において、この追加された方法で生じる副生成物は食事から日常的に摂取している塩化物であり、その推定摂取量は食事からの摂取量と比較してわずかであること、また使用基準の変更を伴わず、既存の評価結果に影響を与える新しい知見も提出されていないと考えられることが確認されました。それらのことから、次亜臭素酸水について添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないという既存の評価結果を変更する必要はないと判断されました。

その結果、専門調査会の調査・審議を経ることなく、委員会において審議し、必要に応じて評価書を改正することとされました。

本件については、10ページを御覧いただければと思います。本年10月2日、食品安全委員会において審議して、製造方法の追加に伴い、摂取量の推計について評価書が一部修正はされましたけれども、既存の評価結果は変更されることなく、厚生労働大臣宛てに評価の結果の通知がなされました。なお、今回、別添の評価書については添付を省略しております。

このように添加物専門調査会の調査・審議を経ることなく、委員会において答申した案件につきまして、今後とも該当するものがあれば、必要に応じ御報告さしあげたいと思い

ます。

御報告は以上です。

○梅村座長 この件について何かコメントはございますでしょうか。一応報告事項ということにはなってしまうのですけれども、よろしいでしょうか。

特になければ、大変時間を超過してしまいまして御迷惑をおかけしましたけれども、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○本堂課長補佐 次回会合につきましては、お願いする品目、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第169回添加物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。