

(参考資料 1)

「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」案に対して寄せられた御意見等

内閣府食品安全委員会事務局評価課内

「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」案意見募集担当 殿

「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」案についての意見

2004年3月9日

ノボザイムズ ジャパン株式会社

代表取締役 ヘニング L. アンデルセン

貴委員会より募集された標記の件について、下記の意見を提出致します。安全性評価基準の作成に際し、これらの事項をご配慮下さるよう、お願い申し上げます。

### 1. 概観

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を遺伝子組換え食品の基準と分けられたこと、カルタヘナ議定書に関連したいくつかの事項を基準からはずされたこと、また、基準そのものがいくつかの点で明確になったことを非常に評価しております。この基準により、新しい酵素製品が迅速かつスムーズに認可され、それによって日本の食品産業における酵素利用が他の国々と同調していくことを期待致します。

### 2. 第1章 第3について

本項において、

「原則として、『組換えDNA技術によって最終的に宿主に導入されたDNAが、当該微生物と分類学上の同一の種に属する微生物のDNAのみである場合』、又は『組換え体と同等の遺伝子構成を持つ生細胞が自然界に存在する場合』に該当する微生物を利用して製造されたものは含めない」とあります。このように、本基準の対象とならないケースを明示することを評価致します。特に、前者のケースは非常にわかりやすくなりましたが、後者の場合はもう少し具体的な事例を示す必要があるかと思われます。

### 3. 第1章 第4について

本項において、

「遺伝子組換え添加物に関しては、一般に、組換え体そのままを食する遺伝子組換え食品と異なり、最終産物としての添加物製品の安全性評価を行うことが適切である」、また、「添加物は、その性質、用途、製法等の点において、極めて多岐に亘っているものである(中略)特に食品用酵素に関しては(中略)ケースバイケースで安全評価を行う必要がある」とあります。しかしながら、第2章以降の記載では、ベクター等の組換え体の遺伝子構成に関する、極めて詳細なデータが依然として要求されています。今後、貴委員会が酵素の生産菌に関する文書を審査する際、本項の記述通り、最終産物としての添加物製品の安全性評価を行い、遺伝子の構築過程ではなく、最終的な遺伝子構成を審査の対象にして下さるよう、希望致します。

これは、現在の国際的動向を踏まえており、また、貴委員会が「安全性評価基準の比較表」で引用されている「JECFA's General Specifications and considerations for enzyme preparations used in

food processing<sup>22</sup>の原則に基づいています。

#### 4. 第2章 第3について

本項 2(5)、2(6)において、

「ベクターの伝達性、及び宿主依存性に関する文書が要求される」

とあります。しかし、酵素の安全評価において以下のことが示されている場合には、これらの文書は特に必要がないと考えます。

- 生産菌(宿主)が最終酵素製品に残存しない場合
- 最終酵素製品が生産菌(宿主)由来の形質転換可能な r-DNA を含まない場合

#### 5. 第2章 第4について

本項 2(3)において、

「特に、当該遺伝子産物(タンパク質)がアミノ酸置換等を伴い、食品用酵素としてそのまま使用されるような場合には、必要に応じ、食品製造工程での使用形態や最終食品における推定残存量等を考慮した上で、当該遺伝子産物(タンパク質)のアレルギー誘発性等の有害作用について、安全性上の問題がないと判断できる合理的な理由」が要求されています。我々は、アレルギー誘発性に関する安全評価は上記のようなケース、すなわち、「アミノ酸置換等を伴い、食品用酵素としてそのまま使用されるような場合」に限るべきであると考えます。

これは JECFA's 57<sup>th</sup> meeting で定められた規定に沿ったものです。この会議において、酵素に関する規定<sup>2</sup>を以下のように改定することで合意が得られました<sup>3</sup>。

“挿入遺伝子から産生される遺伝子産物について、そのアレルギー誘発性評価の必要性を査定する必要があるが、本委員会において以下のような内容で合意が得られた：すなわち、遺伝子組換え宿主由来の酵素の遺伝子配列が、長年に亘る食経験から安全とされる食品に使われてきた酵素の遺伝子配列に相当するものであれば、当該酵素に関して、アレルギー誘発性評価を行う必要がない。”

アレルギー誘発性の安全評価が必要と考えられる場合でも、当該酵素と既に知られているアレルゲンのアミノ酸配列との間に相同性がないことを示せば十分であると考えております。このことが示せない場合に限り、胃液による分解性試験の結果が要求されるべきでしょう。

#### 6. 第2章 第8について

本項において、第2～第7の事項により安全性の知見が得られない場合に用いられ得る、さまざまな安全試験が列挙してあります。

これに関して、国際的に認められている酵素製品の安全試験として以下のものがあることを指摘させていただきたいと思います。

- 90 日間の経口投与による毒性試験(齧歯動物)
- 短期間の試験として、
  - 細菌による変異原性試験
  - 染色体異常誘発性の試験(in vitro が望ましい)

しかしながら、当該酵素が長年にわたる食経験から安全とみなされている微生物によって生産されている場合には、広範囲に渡る試験を行わずに認可されております<sup>4</sup>。

References:

<sup>1</sup> 第5回遺伝子組換え食品等専門調査会(平成16年2月6日(金))、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(起草委員修正案)の比較表

<sup>2</sup> General Specifications and considerations for enzyme preparations used in food processing, FAO Food and Nutrition Paper 52, add 9.

<sup>3</sup> General Specifications and considerations for enzyme preparations used in food processing, FAO Food and Nutrition Paper 52 add 9 in Section C, page 192

<sup>4</sup> Pariza, M.W. and Johnson, E.A. "Evaluating the Safety of Microbial Enzyme Preparations Used in Food Processing": Update for a New Century, Regulation Toxicology and Pharmacology, 33: 173-186, 2001

---

差出人: 遺伝子組換え食品の安全評価基準案についての御意見・情報  
送信日時: 2004年3月10日水曜日 12:13  
宛先: 遺伝子組換え食品の安全評価基準案についての御意見・情報  
件名: WWW response

2004/03/10,12:12

Subject=「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」案について  
01-Name=天野エンザイム株式会社 名古屋工場

09-Opinion=第7の2項 組換え体の残存に関する事項について

ドットプロットで調べるとプローブと同様の配列を有するDNA又はRNAを検出する事が出来ます。ですから、必ずしも生きた組換え体を検出する事にはならないと考えられます。生きた組換え体の有無を検出する事が目的であれば製品中から組換え体を分離できるか否かで判定すべきと考えます。

「適切な試験」と書いてありますから、方法はこだわらなくても良いのかもしれませんが、本文記載の方法ですと死菌やDNAも検出しますので、組換え体の残存を調べる方法としては適切ではないと考えます。

以上

差出人: 遺伝子組換え食品の安全評価基準案についての御意見・情報  
送信日時: 2004年3月10日水曜日 14:26  
宛先: 遺伝子組換え食品の安全評価基準案についての御意見・情報  
件名: WWW response

2004/03/10,14:25

Subject=「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」案について  
01-Name=日本国際生命科学協会 バイオテクノロジー研究部会

09-Opinion=「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」案についての意見

東京都千代田区麹町2-6-7 麹町R-Kビル1階  
特定非営利活動法人 日本国際生命科学協会  
バイオテクノロジー研究部会

表記基準案策定の過程では、私どもに意見陳述の機会を与えていただきありがとうございました。また、丹生谷委員のご質問にこたえる形で提供させていただきました諸外国の安全性評価の現状も参考にいただきありがとうございました。

さて、今回の基準案を拝見いたしまして、以下の点について疑問等を感じましたので、意見を提出させていただきます。

#### 1. 食品添加物の安全性評価との整合性について

まず最初に、諸外国では、遺伝子組換え微生物により製造された食品添加物の安全性評価は、従来の食品添加物の安全性評価法の枠内で行われ、我が国のように、遺伝子組換え技術を利用して製造された食品添加物に特化した安全性評価基準を持っている例は、欧米諸国には見られないことをお知らせいたします。

わが国を含めた各国における食品添加物の安全性評価の方法は、通常、基原・製法・使用法・摂取量を考慮したうえで、必要に応じた毒性試験を行うものであり、諸外国ならびにCODEX委員会の諮問機関であるJECFA(FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会)においては、遺伝子組換え技術利用添加物の安全性評価も、この食品添加物の安全性評価法に準じて行われています。すでに欧州をはじめとする諸外国ではこのような安全性評価のもとで、多くの遺伝子組換え微生物により製造された食品添加物が上市されています。貴委員会においても、当該添加物の安全性評価については、諸外国との整合性ならびに国内における食品添加物の安全性評価法との整合性を取ることを検討いただきたいと思います。

#### 2. 「遺伝子組換え添加物」という用語について

基準名を「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物」と変更したことは評価できますが、文中には「遺伝子組換え添加物」という用語が使用されています。用語は国民に対するリスクコミュニケーションの観点から、正しく用いるべきであると考えますが、「遺伝子組換え添加物」という表現は、あたかも添加物自体が遺伝子組換えを受けているものと誤解される可能性が高く、国民の間に混乱を生じやすいといえます。したがって、より正確な表現として、「組換え技術利用添加物」に変更することを提案いたします。

#### 3. 毒性試験について

本基準案では、最終項目(第2章第8)に、他の事項により安全性の知見が得られていない場合に必要な事項として、毒性試験が挙げられていますが、これは、「非意図的に混入のおそれのある夾雑物」を含めた添加物の安全性を確認する上で大変有用であり、かつ従来の食品添加物の安全性評価に最も重要な項目の一つです。しかしながら、当項目には、微生物を用いて製造される食品添加物(天然添加物)の安全性試験としては必要以上のものが含まれており、この点検討が必要であると考えます。

平成8年3月に厚生省から出された食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針では、「食品添加物が食品常在成分であるか又は食品内もしくは消化管内で分解して食品常在成分になる」場合に望ましい毒性試験として、げっ歯類による28日間反復投与試験と変異原性試験があげられています。当項目の毒性試験は、この指針と整合性をとるべきではないでしょうか。

また、諸外国による微生物由来食品添加物の安全性評価においても、一般に必要とされる毒性試験は短期(14~91日間)経口毒性試験と急性毒性試験であり、場合によっては、変異原性試験として、細菌による復帰突然変異試験と哺乳類培養細

胞による染色体異常試験を加えるところもあります。前述のように、遺伝子組換え微生物を利用して製造される食品添加物に関しても、この点は変わりません。JECFAでは、製造に用いる微生物が非常にまれで安全性に関する知見が全くない場合には、長期の毒性試験が必要としています。本基準で規定しているように、食品用途に利用された歴史のある微生物に遺伝子組換え技術を応用した場合には、そのような長期の毒性試験は必要とされていません。

以上のことから、本基準の対象に該当する食品添加物の安全性確保のために一般的に必要な試験項目は、短期の経口毒性試験(亜急性毒性試験)、急性毒性試験、変異原性試験で充分と考えられるため、それ以外は不要として、削除することを検討していただきたいと思います。

#### 4. アレルギー誘発性について

まず、本基準案では、添加物が食品用酵素の場合で、特にアミノ酸置換を伴う場合は、必要に応じてアレルギー誘発性の評価を行うとしていますが、これは、組換え技術を利用しない長年安全に使用されている既存の食品用酵素において、アミノ酸配列が多様である現状と整合性が取れないと考えます。科学的には、このようなアミノ酸置換を伴う食品用酵素は、自然界に存在する酵素の多様性の範囲であるとされ、アレルギー誘発性に影響を及ぼすものではないと考えられています。基準の再考を願います。

参考までに、JECFAでは、組換え技術を用いた食品用酵素の場合、そのDNA配列が食品用途に安全に使用された歴史のある酵素に相当する場合は、これ以上のアレルギー誘発性の評価は不要としており(第57回レポート、2002年)、アミノ酸置換を伴う食品用酵素もこれに準じて評価が行われました(第61回会議、2003年)。すなわち、このようなアミノ酸置換を伴う食品用酵素に関しては、配列によるホモロジー評価で充分と言うことです。

#### 5. プラスミドの構築の過程について

ベクターへの挿入DNAの組込み方法に関する事項で、各遺伝子を導入した順序ならびに方法を記載することとなっていますが、宿主微生物に導入する発現ベクター等の挿入遺伝子の全塩基配列が明らかである場合は、構築の過程を問うのは意味がないと考えます。その旨、明記することの検討を願います。

#### 6. 対象となる添加物について

この基準の範囲外となる場合として、いわゆるセルフクローニングとナチュラルオカレンスがあげられているが、ここに示された場合に該当するか否かの判断は、どの機関により、どのように行われるのか明示するべきではないでしょうか。ご検討を願います。

(以上)