

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第60回会合議事録

1. 日時 平成20年7月18日(金) 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) プロテイングルタミナ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

(専門委員)

福島座長、今井田専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、  
久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、中島専門委員、  
林専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(専門参考人)

鎌田参考人、森田参考人

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、蛭田課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

- 資料1 食品添加物の指定要請添付資料 プロテイングルタミナーゼ
- 資料2 わが国における酵素の安全性評価についての基本的な考え方(案)
- 資料3 添加物評価書「プロテイングルタミナーゼ」(案)
- 資料4 亜塩素酸水の食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料
- 資料5 L-アスコルビン酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係

る資料

資料 6 ステアロイル乳酸ナトリウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

参考資料 1 食品用酵素の安全性試験要求データ比較表

参考資料 2 JECFA 食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針（邦訳）

参考資料 3 SCF 食品用酵素提案のための資料に関する指針（邦訳）

参考資料 4 Pariza and Johnson による食品用酵素の安全性評価に関する文献（邦訳）

参考資料 5 遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準（平成 16 年 1 月 29 日食品安全委員会決定）

## 6. 議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 60 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、11 名の専門委員に御出席いただいております。

また、専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長の鎌田洋一先生、独立行政法人国立健康・栄養研究所の森田明美先生に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

本日は、石塚専門委員、井上専門委員、三森専門委員の 3 専門委員は、都合により欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも委員の先生方に出席していただいております。よろしく願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 60 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1 「食品添加物の指定要請添付資料 プロテイングルタミナーゼ」。

資料 2 「わが国における酵素の安全性評価についての基本的な考え方（案）」。

資料 3 「添加物評価書『プロテイングルタミナーゼ』（案）」。

参考資料 1 「食品用酵素の安全性試験要求データ比較表」。

参考資料 2 「JECFA 食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針（邦訳）」。

参考資料 3 「SCF 食品用酵素提案のための資料に関する指針（邦訳）」。

参考資料 4 「Pariza and Johnson による食品用酵素の安全性評価に関する文献（邦訳）」。

参考資料 5 「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準（平成 16 年 1 月 29 日食品安全委員会決定）」。

資料 4 「亜塩素酸水の食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」。

資料 5 「L-アスコルビン酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」。

資料 6 「ステアロイル乳酸ナトリウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。

なお、資料 1 の添付資料につきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は、この会議終了後、事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。

○今井田専門委員 済みません、参考資料の 2～4 をもう一度言っていただけますか。

○蛭田課長補佐 参考資料 2 「JECFA 食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針（邦訳）」。

参考資料 3 でございますが、今、こちらで御説明したのは、平成 14 年度云々という記載がございますが、これを読み上げると長いものですので、1 枚めくっていただきまして「食品用酵素提案のための資料に関する指針」ということで、この参考資料の頭紙の中の部分について御説明をしております。よろしくお願いたします。

○福島座長 よろしいですか。そこまで察してもらえると非常によかったです。

それでは、議題（1）に入ります。「プロテイングルタミナーゼに係る食品健康影響評価について」であります。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 本日御審議いただきますプロテイングルタミナーゼでございますが、酵素でございます、食品安全委員会としての評価は初めてのケースでございますので、まず、厚生労働省の平成 8 年のガイドラインでどのように考えられているのか、JECFA などどのように評価されているのかについて御紹介させていただきます、我が国としての酵素の評価の進め方についてまとめておりますので、引き続き御説明させていただきます。資料 2、参考資料 1～4 が関連資料でございます。

まず、参考資料 1 を御覧ください。我が国及び諸外国での酵素の安全性を評価するに当

たつてのデータセットの比較表でございます。

「資料の種類」のところに、日本、JECFA、SCF、Pariza & Johnsonと書いてございますが、まず最初に、厚生労働省が平成8年に出したガイドライン上の整理でございます。

通常、添加物の指定には、そこに記載されております原則のところに○をたくさん書いておりますけれども、そこに記載されているデータが必要とされております。ただし、当該食品添加物が食品常在成分であるかまた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ことが科学的に明らかな場合には、毒性に関する資料の添付を省略できるという規定がございます。ただし、げっ歯類の28日試験及び変異原性試験は、添付することが望ましいという規定になっております。

次に、JECFAでございます。JECFAでは、酵素の評価に必要なデータセットは示しておりません。ただ、参考資料2を御覧になっていただけますでしょうか。こちらのよう評価の考え方を示すという形になっております。

まず、1997年のJECFA会合においてまとめられたものでございますけれども、1ページに「(a) 毒性評価」がございますが、ここに数字がi～vまで、1ページの中盤から後半、更に2ページの頭にvまでございますけれども、酵素の由来に応じて5つに分類しております。それぞれ必要な条件を提示するという形になっておりますが、ここでは、まずi～iiiについては、動物もしくは植物の可食部分等から得られる酵素について言っておりまして、それらは食品とみなされる。満足すべき規格が作成されるのであれば容認できるという整理をしています。

一方、その下のivでございますけれども、通常、食品中に混在して見出される非病原性微生物から得られる酵素ということでございまして、これについては食品とは考えられないとしております。規格を作成し、毒性のない確証を得るため、短期毒性試験を行う必要があるとされております。

2ページのvでございますけれども、よく知られていない微生物から得られた酵素ということで、規格を作成し、げっ歯類の長期毒性試験を含むより広範囲な毒性試験が必要と言われております。

次に、その下の記載でございますけれども、これは1985年の会合でございますが、この分類のiv及びvにつきまして、これらが酵素としてどのように使われるかによって区別して、評価をするべきという考え方を示しておりまして、2ページの真ん中辺りのiでございますけれども、酵素を直接食品に使用して取り除かない場合ということで、このような使用をする酵素についてはADIを設定すべきとっております。

その次の ii でございますけれども、適切に使用し、最終食品から取り除かれる酵素製剤ということで、いわゆる加工助剤が念頭にあるかと思えます。このような場合には、推定摂取量と許容できる量との間に大きな余裕があれば、ADI を特定せずということになるということでございます。

iii につきましては、酵素を固定化して使用する場合であって、ADI を定める必要はないということでございます。

それ以降でございますが、参考資料 2 の中には記載がされておりませんが、1999 年の JECFA 会合において、食品に使用される酵素製剤の製造に用いる基原微生物は、非病原性、非毒素産生性であることという明記がされております。

更に、アレルギーの関係でございますけれども、これにつきましては 2006 年の会合においてアレルギー誘発性について考察することという規定がございます。ただし、現時点で具体的な評価の中身、こういったデータが必要かということとは示されておられません。

JECFA においては、このような評価の考え方を示した上で、実行上は SCF であるとか、酵素の安全性について記載された文献等に従って評価を進めているようでございます。

参考資料 1 に戻っていただきたいと思えます。SCF でございますけれども、こちらにつきましては、評価の考え方及び基本的な毒性のデータセットを示してありまして、微生物由来酵素製剤に関しましては、げっ歯類での 90 日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験として細菌を用いた試験でありますとか、染色体異常試験を求めています。

なお、SCF におきましても、一般原則といたしまして、病原菌は食品用の酵素の生産に使用するべきではないという規定がなされております。

その次の Pariza and Johnson でございますけれども、JECFA でありますとか、欧州での酵素製剤の評価に基本的な考え方として用いられている論文ということで、添付させていただいております。

なお、米国につきましては、ここに記載しておりませんが、食品添加物及び GRAS 申請のための科学的勧告という文書が公表されております。この文書には、規格に関するものが主な記載としてなされてありまして、毒性学的なデータの必要性については言及していないということで、実際には Pariza and Johnson でありますとか、そういった考え方を基に評価をしているようでございます。

これらの海外での評価の情報を踏まえまして、食品安全委員会として、この酵素をどういうふうに評価するかということでございますが、資料 2 を御覧になっていただけますでしょうか。

資料 2 といたしまして「わが国における酵素の安全性評価についての基本的な考え方（案）」を作成させていただきました。

酵素のリスク評価につきましては、国際的にも評価実績の豊富である JECFA の評価の考え方を基本として、我が国の厚生労働省のガイドラインの考え方も考慮しながら、以下の原則に沿って行うこととするということで、大きく 1 と 2 で分けております。

1. につきましては、JECFA、SCF 等でも言うておりますが、この生産菌株の安全性についての記載でございます。酵素の安全性を評価する際には考慮すべきということで、JECFA と同様に、原則として病原性のあるもしくは毒素を産生する生産菌を酵素の生産に使用するべきではない。

生産菌株の安全性について明確でない場合には、適切な試験を行って、その安全性について評価する必要があるということでございます。

2. につきましては、酵素の安全性ということで、今回添加物として御評価をいただく部分でございますが、厚労省のガイドラインに基づきまして、酵素が消化管内で分解して、食品常在成分になることが科学的に明らかである場合には、通常の添加物の評価に必要な資料の添付を省略することができる。ただし、げっ歯類の 90 日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験は添付すべきである。

更に酵素ということで、タンパク質のものでございまして、かつ食経験もこれまでなかったものでございますから、アレルギーの誘発性について、JECFA 等の評価の考え方も踏まえ、我が国でも検討する必要がある。ただし、JECFA においてもどういうふうに評価するかというのは示されておられませんので、当面、食品安全委員会で遺伝子組換え微生物を用いたものでございますが、同じ酵素タンパクを評価する基準として示されておりますので、それに準じて評価を行うこととするということでございます。

裏のページを御覧になっていただきますと、図として示しております。

「1. 基原微生物の安全性」ということで必要と書いておりますが、これについては、よく知られている微生物であれば、特段データを取ってということではなくて、考察で済むのかもしれませんが、よくわかっていないものについては、何らかの試験が必要ということですが。

更に「2. 酵素の安全性」でございますが、備考に書いてありますように、こういった特徴がこういったことが証明できると言えるのであれば、この省略されたデータセットで評価を行うということですが。

アレルギー誘発性の考察については、先ほどもお話ししましたとおり、食安委のガイド

ラインに準じて行うということでございます。

以上でございます。調査会として、このような考え方で評価をしてはどうかと考えておりますので、御確認いただければと思います。

○福島座長 ありがとうございます。本日の案件は、先ほど説明がありましたように、酵素ということでは初めてのものです。それについて、参考資料1には、厚労省のガイドライン、JECFAのガイドライン、SCF、Pariza and Johnsonのもの等が記載されております。

資料2におきましては、その評価の指針ということで、ずっと書かれております。

今日、まず最初にディスカッションしたいのは、参考資料1、2を見ていただいて、資料2として「わが国における酵素の安全性評価についての基本的な考え方（案）」を事務局でつくってもらいました。こういう考え方でこれから評価をしていって良いかどうかであります。

何か参考資料1、2を見ていただいて、質問がありましたら、どうぞ。我が国の平成8年の厚労省のガイドラインでは、原則としてという形で、28日から変異原性試験のところまで、一連のものに○が付いて、要するにすべきだということになっております。

その右を見ますと、消化管内で分解して食品常在成分になる場合には、28日、変異原性試験を行うという形になっております。

SCFの方では、90日と変異原性試験。しかし、その間でも小核試験は入っておりません。

JECFAの方は、全く決めていないという状況であります。

これらから、資料2の裏側を見ていただきますと、これは原則ですけれども、資料としまして、基原微生物の安全性、酵素の安全性試験データとしてげっ歯類を用いた90日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験は通常の3種を求める。それから、アレルギー誘発性の考察。この場合の考察というのは、場合によっては試験も含むかもわかりませんが、そういうものが必要であるということでもあります。

このようなものについて、これから審議していいかどうか。もっとほかに最初からここの辺りも含めるべきではないかという御意見があったらいただきたいと思います。それから、資料2の試験の種類等についても、また御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 教えていただきたいのですが、平成8年の通知のときには、28日の反復投与試験を行うことが望ましいということになっていたのですが、今回は90日となっ

ていると思います。その経緯のようなものがもしあれば、お願いします。

○蛭田課長補佐 今回の酵素については、JECFAの先ほどの5分類でいくと、よくわからない菌株から産生されているということなので、事務局としては、恐らく5に当たるのではないかなと考えているところです。JECFAの分類では、より長期の毒性試験を含めて評価をすべきとなっておりますが、JECFA等を見ましても、まずは90日程度の試験をやっているということでもございますので、そういう国際的な評価の流れに準じて、90日のデータを提案しているところです。

○福島座長 よろしいですか。

○林専門委員 はい。もしそういうふうに関外との整合性のようなものも考えるのであれば、この小核試験というのは日本だけですね。この点はどうなのでしょう。

○蛭田課長補佐 ここのところはなかなか難しく、先生の御意見をいただきたいのですが、そこは厚生労働省のガイドラインに準じて、3点セットを提出しております。

一方、国際的な評価の考え方も踏まえて、まずは *vitro* のところでデータを見ることによって、ある程度評価ができるという考え方ができるのであれば、小核試験については、省略ということもあり得るのかなと思っております。

○福島座長 林先生、この変異原性試験のところは、一般の3種をやるということで良いのではないですか。

○林専門委員 特にそれに異論はないです。

○福島座長 わかりました。ほかにもございますか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今の林先生の質問で、私もちょっと疑問に思ったものですが、28日間試験と90日間試験があります。厚労省の方から平成8年通達の添加物一般指針として28日間試験というのがありますね。そうすると、今後90日間試験を要求するとなると、平成8年の厚労省の通達というの、もう有効ではなくなるのですか。

○蛭田課長補佐 厚生労働省のガイドラインを参考に、これまで評価を行っておりますけれども、今後、食品安全委員会としてどうするのだというのは、今後ガイドラインを検討して決めることになるかと思っております。今後、食品安全委員会のガイドラインを検討する上でも、90日間は適当ではなく、28日間で十分だということであれば、28日間で評価するところになると思っております。一応、今回、事業者は、初めてということでもございますので、90日間のデータと先ほどの遺伝毒性の小核試験についても、データとして提出してきているということでもございます。



○福島座長 よろしいですか。

○今井田専門委員 反論するわけではないのですけれども、28日間か90日間かという問題で、90日間の方が長い期間投与を続けているわけですから、より毒性としては検出しやすくなるし、より行政側の安全側に立った評価ができると思うから良いと思うのですけれども、例えば私が申請者側になった場合に、厚労省の平成8年の通達があって、これが生きていますね。そして食品安全委員会の方から今度ガイドラインが出てきたとする。では、どちらに従ったら良いですかという疑問は出ないのでしょうか。

○蛭田課長補佐 食品安全委員会がリスク評価を行いますので、安全性の部分については、食品安全委員会が当然優先します。

○福島座長 資料2にありますように、あくまでも、食品安全委員会の専門調査会としての基本的な考え方ということになります。今井田先生も、28日よりかは90日の方が安全性を担保することからするといい。そういうことから、毒性の先生方はすべて納得されると思うのですね。

したがって、食品安全委員会の添加物専門調査会としては、90日なら90日の方を採りましょうということになります。勿論、ここに「必要性」として○が打ってありますが、審議過程で何か問題が出てくれば、追加試験を要求することはあり得ることなのです。これはあくまでも、これだけが、言ってみると基本の試験であると私は理解しております。

ですから、これから評価におきましても、これだけやっているから良いというわけではなくて、この試験を通しまして、もう少し疑問を解決すべきというところが出てきたら、それはそれに対して、また試験を要求するということになります。そういう考え方でいきたいと思います。

ほかによろしいでしょうか。江馬専門委員、どうぞ。

○江馬専門委員 理解ができないというか、よくわからないのですが、資料2の「2. 酵素の安全性」のところに、酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが明らか場合は、省略することができると思いますが、これの論旨からいうと、何も毒性試験は要らないのではないかと思います。

○蛭田課長補佐 厚生労働省のガイドラインでは、省略できるという形になっていますから、先生がおっしゃるとおりです。ただし、28日間及び遺伝毒性については、添付することが望ましいという形です。

今回、酵素の評価を行うに当たっては、食品安全委員会の中でそういう議論を行ってこなかったということもございますので、厚生労働省のガイドラインと JECFA 及び SCF、外

国の考え方を総合的に見た上で、この評価の考え方を整理しております。

したがって、国際的には、その酵素の評価に当たっては、90日間及び遺伝毒性試験が求められているところでもございますから、かつ厚生労働省のガイドラインでも、添付することが望ましいという形になっておりますので、そういう消化管内で消化されることが明らかな場合によっては、国際的にも評価されているレベルの資料を基に評価を行う形にしております。

○江馬専門委員 整理はわかるのですが、ただし添付することが望ましいというのは、その根拠が何かわからない。毒性というのは、突き詰めれば、やってみないとわからないというのが原則だと思うのです。この平成8年の通達で見ると、漏れているのは催奇形性試験、発がん性試験が多分90日間反復投与試験では予測できないことだと思うのです。それを実施しない理由をどう理解すればよろしいでしょうか。

要するに、整理されたような点が妥協点だとは思いますが、自分の中でどう消化したら良いのかというのがよくわからないのです。

○蛭田課長補佐 申し訳ございませんが、平成8年の厚労省のガイドラインの経緯につきましては、厚労省に確認しましても、明確な情報をいただけませんでしたので、これについては、そういうものがあるということで御了解いただきたいのです。恐らく、すべてにわたって90日のデータを見ることによって、ある程度この毒性があるのであれば、そこで把握ができるのではないかとこの考え方で、データの省略という考え方が示されたのではないかなと想像しているところでございます。平成8年の厚労省のガイドラインの議論の経緯は、当時は現時点とは違いまして、議事録等も公表されておられませんので、申し訳ございませんが、現時点では確認のしようがないという状況でございます。

○福島座長 江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 専門委員としての責任として、催奇形性試験は、多分どんな試験をやっても、催奇形性を予知できるような結果というのは出てこないのです。発がん性も90日間反復投与試験では、多分予知できないと思うのですけれども、そういう意味で言うと、そういう試験が抜けているというのは、そこの担当分野の専門委員としては、非常プレッシャーを感じるわけです。

ところが、それを要求するというのは、国際的な色々な情勢から見て、非常に無理があるところだと思うのです。その辺を合理的に説明していただけると、非常にありがたいというのが私の心持ちです。

ですから、1つは、座長が言われたように、ケース・バイ・ケースで考えるということ

だと思うのです。

○福島座長 今、私が申し上げようと思ったのですけれども、JECFA から SCF 全体の流れを見ると入っていない。そうすると、食品安全委員会の我々の専門調査会のところだけ、それを入れるのかどうかという議論がまた必要になってくると思うのですね。それに対して、全体の委員会として、きちっとした根拠を出せば良いと思うのですが、今のところ出せないと思うのです。

そうすると、今、備考欄に云々書いてありますけれども、一応これだけはやってみる。そして、そのところで催奇形性とかが必要であるということになれば、それは要求していくというのが、現実的にとれる方法ではないかなと思うのです。

確かに、江馬先生が言われる、私たちも発がんをやっているもそうですけれども、原則論としてサイエンティフィックではないですけれども、ある程度構造活性相関というものがあるにしても、とにかくやらなければわからないというのが現実論なのです。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ただ、この原則は全部やるけれども、食品常在成分であるということが証明された場合ということが注釈に付いているので、例えば JECFA の場合などは、アレルギー以外は一切やらないということであれば、つまり食品常在成分であるから、安全であろうということが前提条件でこの試験を確認のつもりで付け加えるという意味なのではないかなと私は理解していたのです。

○福島座長 どうぞ。

○蛭田課長補佐 今の御意見について少し修正なのですが、JECFA も 90 日程度のデータは評価をしていると聞いておりますので、こここのところで○が付いていないのですが、SCF、Pariza and Johnson 等を引用ということで、ヨーロッパでやられているような試験については評価をされていると聞いております。

ですので、JECFA は評価の考え方を示した上で、実行上は、そういった既にヨーロッパでやられているような評価の考え方を引用してやっていると聞いております。

○福島座長 梅村先生、よろしいですか。

○梅村専門委員 はい。

○福島座長 ほかにございますか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 2つほど質問がございます。

1つは今の話と絡むのですけれども、消化管で食品の常在成分になる場合ということなのですが、これには量的な問題が関係ないのでしょうか。

○蛭田課長補佐 この消化管内で常在成分になるというところについては、どういう項目について考察をなさいたいというのが厚労省のガイドラインにございまして、それについて考察をして、それを基に専門家が判断するという形になっておりますので、量的なものについては、規定はございません。

○中江専門委員 ということは、極端な話、莫大な量が出てきても良いということですか。

○蛭田課長補佐 莫大な量ですか。

○中江専門委員 あくまでも極端な例です。

○蛭田課長補佐 通常の酵素の使用条件ということが載っていますので、そもそもそういう莫大な使用は想定されておりません。

○中江専門委員 莫大という単語がよくなかったのかもしれませんが、ある程度大量であっても、それは、酵素の使用量のレベルだから別に構わないでしょうということですか。

○蛭田課長補佐 おっしゃるとおりです。要は、健康食品であるとか、別の用途で大量に使うことを想定しているのではなくて、通常の食品の製造工程で使うレベルを想定して、そういう条項が規定されております。

○中江専門委員 もう一つは、資料2の「2. 酵素の安全性」の第1段落の表現と、裏の表の備考欄の表現が微妙に統一されていないような印象があるのです。こちらの文章の方では厚労省のガイドラインと同様に添付が「望ましい」という表現だったのが、ここでは「すべき」となっていて、要求しているわけですね。

○蛭田課長補佐 おっしゃるとおりです。食品安全委員会として、そういうものを要求すべきとしております。

○中江専門委員 先ほど梅村先生がおっしゃったけれども、一般論としては全部要求するのだけれども、この条件の場合は、90日と遺伝毒性だけを添付しなさいという考え方なのですね。

○蛭田課長補佐 おっしゃるとおりで、このデータセットで評価ができるのは、少なくとも、現時点で公表されている厚労省のガイドラインに従うと、こういう条件下ではこういうデータセットで評価に入るのはできるのではないかということでございます。

○中江専門委員 わかるのだけれども、下手をすると、横に4つ90日間反復投与毒性試験と遺伝毒性試験がありますね。本文を読まないでこちらだけを読めば、これを省略することができると読めてしまいかねないのではないかなと思います。

○福島座長 表の方を見るのですか。

○中江専門委員 表の方だけを見た場合に、必要性はあるけれども、この条件を満たす場

合には、それを省略することができるのとられかねないのではないかと、ちょっと危惧をいたしております。

○蛭田課長補佐 それは記載をもう少し検討させていただきます。ここで言っているのは、江馬先生もおっしゃっていましたが、通常言われている繁殖毒性であるとか、発がん性であるとか、そういったものについて省略できるという意図でございますので、誤解のないように整理したいと思います。

○福島座長 考えてもらいたいのですけれども、表の備考欄を白紙にしてしまうのも1つの方法かもわからないですね。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 これは議事録に残していただくつもりで発言するのですけれども、これまでいろいろ酵素製品の変異原性をやってきた経験から、酵素の場合には、混在物としてアミノ酸等がある場合があつて、Ames 試験でフォールス・ポジティブを出す場合がかなりあります。ですから、今後はこういうものを審査するときに、その辺を十分考えるようにしていただきたいと思います。

以上、情報です。

○福島座長 それは今回の場合はこのままでいって、次回からという意味ですか。

○林専門委員 一般的な話としてです。ですから、今回の場合はネガティブなので、全く問題ないのですけれども、陽性という結果が出されたような場合にも、それが本当に陽性なのか、そういうフォールス・ポジティブなのかを専門委員の方は十分評価していただきたいということです。

○福島座長 わかりました。ほかにいかがでしょうか。

そうすると、先ほど中江先生から、文章の整合性について質問がありましたけれども、基本的には、資料2の裏側の表になっている試験について討議していくという形。そして追加があれば、またその追加の試験についても審議するという形にしたいと思います。

そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから本日の出ておりますプロテイングルタミンナーゼについて、事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料1及び資料3が関連いたします。資料3に基づいて御説明します。

まず、5ページを御覧になっていただけますでしょうか。

用途から分子量につきましては、そこに記載のとおりでございます。

構造式を見ていただきますと、プロテイングルタミナーゼは 185 のアミノ酸から成る酵素でございます。

製造方法でございますけれども、*Chryseobacterium proteolyticum* の培養液を、イオン交換クロマトグラフィー等を用いて精製した酵素でございます。この微生物につきましては、後ほどまた触れさせていただきます。

本酵素でございますが、タンパク質のグルタミン残基に作用して、脱アミノ化いたしまして、グルタミン酸残基に変換する酵素でございます。

6 ページの 10 行目からは、生産菌の情報でございます。

本酵素の生産菌でございますが、2000 年に土壌から分離されたということで、比較的新しい新種の細菌でございます。そういうものについて、要請者としては、そこに DSMZ 分類ということで記載しておりますけれども、ドイツの基準に基づいてリスクグループが 1 になるということでお話をしているところでございます。

ちなみに、下の脚注等にもございますけれども、分類 3 と 4 に該当する微生物は、高い病原性があるとされているものでございます。

現在、この判断基準が公表されていないということで、この妥当性については、判断することができませんので、御参考としてお考えいただければと思います。

25 行目以降は、継代維持の状況でございます。1997 年に土壌からこの細菌が単離されて以来、現在まで継続して培養されていること。本菌の取扱いに従事していた研究者に健康上の問題は出ていないという情報でございます。

7 ページの 7 行目から、この生産菌は製造工程中で除菌ろ過されるということで、本菌株が酵素原体中に残存することはないと聞いております。

その下の (4) でございますけれども、同じ属に属する菌から得られた酵素についての使用実績でございます。こういう例で使用された例があるということでございますが、広く使用されているものではないと聞いております。

15 行目からは、評価要請の経緯でございます。現在、タンパク質素材がさまざまな食品に使われておりますけれども、一部のタンパク質が乳化剤の特性でございますとか、溶解性の問題があって、使用範囲が限られているということで、その特性を変えるために、タンパク質中のグルタミンやアスパラギンのアミノ基を加水分解するという方法がよく知られているということでございます。

工業的には塩酸加水分解という方法がとられているようでございますが、不純物等の問

題もあって、今回の酵素というものを見出したということでございます。

8 ページの添加物指定の概要でございますが、そこに記載のとおりでございます。2 種類の使い方がありますが、後ほど、一日摂取量の推定で御説明させていただきます。

8 行目からは、安全性に係る知見の概要ということで、まず、生産菌の安全性ということで記載をしております。今回の生産菌については、新種のものでございますので、病原性や毒素産生性について明確になっていないということで、要請者は農水省のいわゆるガイドラインでございますが、それに従って試験を行ったということでございます。

13 行目でございますが、生菌の懸濁液を静脈等に投与した試験、更にもその場合、上清液及び破碎した上清液をマウスに投与した試験を行っておりまして、いずれも何ら影響が出ていないということで、非病原性及び非毒素産生性というところについては、後ほど出ておりますけれども、そういう性質はないということで事業者は言っております。

25 行目以下でございますけれども、文献検索を行っておりまして、この属ではなくて、Family というところで一部文献が引っかけたということで考察がなされております。

9 ページの 2、3 行目辺りでございますけれども、必ずしも本菌株の毒素産生性を懸念するものではないということで整理しておりますが、専門家の先生に御確認いただければと思います。

8 行目から、消化管内での分解性ということでございまして、9 ページの (1) (2)、10 ページの (3) ~ (5) が厚生労働省のガイドラインで規定されているものでございまして、それに従って整理しております。

ちなみに (1) のところで分解性を見ておりますけれども、速やかに分解されるということが確認されております。

次に、10 ページの 28 行目からでございますが、毒性の記載がございます。今回、先ほどの資料 2 にもございましたけれども、そこで記載するようなデータについて提出されております。

11 ページを御覧になっていただきますと、反復投与毒性が行われております。これについては、我が国で実施されたものでございまして、最高用量群の尿検査で、一部所見が出ておりますけれども、毒性学的に意義がないという整理がなされており、NOAEL は最高用量群を上回ると判断されております。

19 行目から遺伝毒性 3 点セットが行われておりますが、何も出ていないということでございます。

12 ページのアレルギー誘発性でございますが、次回、専門参考人をお呼びして御議論い

ただくことを予定しておりますけれども、今回、このアレルギー誘発性につきましては、JECFA 等でも特段指定をしていないということで、我が国のガイドラインに基づいて整理をしております。

そこで5行目にありますけれども、既知のアレルゲンとの一次配列の相同性の比較であるとか、人工胃液、腸液での分解試験というのが行われております。中身につきましては、また次回、御説明させていただければと思っております。

飛びまして、14 ページの9行目、一日摂取量の推計でございまして、今回二通りの使用方法が考えられております。

①といたしまして、脱アミド化したタンパク質素材を各種加工食品に添加する場合ということで、16 ページを御覧になっていただけますでしょうか。

このように日本で流通しているタンパク質素材の全てに使用されたと仮定しまして、それぞれのタンパク質に一般に添加される酵素量から一日摂取量を算出したということで、言わば間接的に使用される場合を想定しております。

②の場合でございしますが、17 ページを御覧になっていただけますでしょうか。その左側に各種加工食品が出ておりますけれども、これらの食品の製造過程で直接酵素を添加することを想定しております。

このような想定をしますと、①、②を合わせますと、大体一日当たりの推定摂取量は、kg 体重当たり 0.632 mg ということが推定されております。

14 ページの最後から、国際機関等における評価でございしますが、JECFA においては評価がなされておられません。

15 ページに移っていただいて、FDA において、GRAS 申請準備中ということでございます。

EU においては、加工助剤ということで、現在、添加物規制はなされておらず、そういう中で一部の国においては、使用の実績があると聞いております。

我が国においては、類似の酵素として、そこに記載されている酵素がいわゆる既存添加物として使用されている状況でございします。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思います。

まず初めに、5 ページの「I. 評価対象品目の概要」につきまして、久保田先生お願いできますか。

○久保田専門委員 それでは、初めてということですので、簡単に製品の概要を説明させていただきます。



「1. 用途」は、先ほどもおっしゃいましたように酵素でございます。

「2. 名称」は、プロテイングルタミナーゼ、EC3.5.1 というように命名されておりますけれども、これは鎖上のペプチド結合以外のC-N結合に作用する、いわゆる脱アミド化に対する命名ということで、プロテイングルタミナーゼと命名されております。

「3. 分子量」は、約 20 kDa でございます。

「4. 構造式」は、そこに示してありますように、185 のアミノ酸残基ででき上がっております。

「5. 酵素活性規格」は、500 単位以上ということですが、これはアンモニアが 1 分間にどのくらい遊離するかということの活性で単位が決められております。

「6. 製造方法等」は、御説明のとおり、新しい菌株からの培養液から精製されているということで、液体または粉末化するために、デキストリンやグリセリン等と一緒に加わっているということでございます。

「7. 反応様式」は、御説明のとおり、残基のグルタミンのところから、脱アミド化ということで、これはそのとおりでございます。タンパク質の残基に作用して、架橋反応が起こらない。ですから、グルタミナーゼとは異なるということと、プロテアーゼではなくタンパク質を分解しないということでございます。

「8. 性状等」は、いわゆる無色に近いもので、粉末あるいは液状で、においもほとんどないというものでございます。

「9. 性質」は、タンパク質の代表的な性質だと思いますが、至適温度が 50~60℃ ということで、50℃、1 時間処理で安定で、70℃では、1 時間処理すれば完全に失活するタイプです。等電点は pH10.0、至適 pH は 5~6、安定 pH は 5~9 まで安定だということでございます。銀、亜鉛、銅イオンあるいはヨードアセトアミドにより阻害されます。

「10. 生産菌」につきましては、分類等いろいろございますが、今日は鎌田先生がいらっしゃるということで、私はあまり専門ではございませんので、先生に後で御説明していただければと思います。ということで、お任せしたいと思います。

7 ページの「11. 評価要請の経緯」は、先ほど御説明のとおりで、そういう小麦グルテンとかトウモロコシタンパク質などは、そのまま使いますと、溶解性とか乳化特性、泡沫特性、ゲル化特性等が低く、用途が限られてしまいます。そこで、タンパク質の特性を向上させる方法として、いわゆる脱アミド化をすることが求められ、かつ、残基を特異的に脱アミドするものが求められているということで、このものが見つけられたということでございます。従来の化学的な塩酸加水分解等よりも、これが特異的であるという点で非常

に優れているということで、要請されたという経緯が示されております。

これも先ほどから説明されているとおりで、31行目ですけれども、*Chryseobacterium proteolyticum*から生産されるプロテイングルタミナーゼというのは、諸外国ではまだ評価されていないということで、今回、食品安全委員会において依頼がなされたというものです。

「12. 添加物指定の概要」は、今回は、この酵素を使って、脱アミド化された食品タンパク質素材が各種加工食品に添加されるという、製品が添加されるという場合と、これが加工助剤として加工食品の製造工程で直接添加される場合の2種があるということで評価される必要があるということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、もう一度5ページに戻っていただきまして、御質問を受けたいと思います。

「1. 用途」から、2～5の辺りはいかがでしょうか。よろしいですか。構造式としては、185のアミノ酸残基から成っているということでもあります。

「6. 製造方法等」は、菌株というのは、私はちょっと舌がもつれるので言いませんけれども、こういうものにしたということでもあります。何かこのあたりはよろしいですか。

7番はいかがでしょう。よろしいですね。何かありましたらどうぞ。

6ページの8、9番の辺りはいかがですか。

10番のところは、また後で議論してもらいますので、飛ばします。

7ページに行きまして、「11. 評価要請の経緯」は、非常にたくさんの食品に使われるということでもあります。

「12. 添加物指定の概要」。

以上のところまでで、何かございますか。よろしいですか。

そうしましたら、6ページの10行目「10. 生産菌」に関しまして、後で、今日出席していただいております鎌田先生から意見を伺いますが、その前に、毒性の方を担当している今井田先生、梅村先生、ここの生産菌のところでは何か御意見ありますか。

もしないようでしたら、鎌田先生、ここを説明していただけますか。6ページの10行目「10. 生産菌」の(1)分類から(2)(3)(4)のところをお願いしたいと思います。

○鎌田参考人 国立衛生研究所の鎌田と申します。よろしくお願ひいたします。

この*Chryseobacterium*ですけれども、非常に珍しい新しい菌です。ドイツのデータベースしか載っていないくて、日本では記載がない。ただ、そのデータベースなのですが、各

国が独自につくり上げて、各国それぞれ自分たちの基準は中で持っているのでしょうかけれども、基本的には独自につくり上げていて、それを周りの研究者が参考にするというレベルになっていまして、オーソライズして世界中で比べ合う。データベースの信頼性を取り合うとかいう状況には今はなっておりません。事務局が申しましたように、参考程度と考えた方がよろしいかと思えます。実際の投与実験、摂取実験をしておりますので、それを評価した方が良いと私は考えます。

継代維持の状況ですけれども、安定的に酵素を産生させるためには、その性質がずっと保持しなければならない。それはもともとの性状が分離したときから、現在使っているところまで全然変わらない。酵素の産生性を常にチェックしておいて、酵素が順次生成できているということで、オリジナルの性格がそのまま維持されているということを示していただき、残念ですけれども、ここは病原性がどうなっているのかを示している内容ではありません。病原性がこのために上がったとか、下がったとか、なくなったとかいうことではないのです。実際の酵素の生成に使った菌株が過去から今まで、特にその酵素の産生性、性格について変化を及ぼすものではないということを示しています。

7ページの(3)です。私は今回のこの酵素の評価ですが、ポイントになるところであると考えます。それは標品として非常に珍しい菌ですけれども、その菌が完全にろ過されて除菌されて、最終的酵素の標品の中に含まれていないことがここで明確に示されていることです。

後ほど申し上げることになりますけれども、類縁菌が若干病気を起こしたという報告が散見はされるのです。それは言ってしまうと病原性なのですけれども、非常に特殊なケースで、実は一般の我々健康な人間に適用できるものではないのです。それも必ず生きた菌が必要でありますので、製造工程中で除菌、ろ過がなされているということで、感染力を持ったものが標品の中には入らないということを明らかに示していることになります。

(4)ですけれども、ただ単に属の性格を示していることで、このプロテアーゼタンパク質分解酵素をよく出すとかいう意味で、大きく安全性に対して何か指示するものという内容ではありません。(1)～(4)までで、私が考えることはこれくらいですけれども、御質問はありますでしょうか。

○福島座長 ありがとうございます。御質問はいかがですか。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 鎌田先生の説明の中で、(2)のところ、培養を続けて物が変わらないというのは、その酵素の生産という点で見て、変わっていないという御説明だったと思いますけれども、一般論として、例えば病原性が途中で獲得するとかいうケースはあるの

でしょうか。

○鎌田参考人 私は25年ほどバクテリア系の毒素とバクテリアそのものをいじっていましたが、むしろ病原性を失うことの方がはるかに多いです。非常に長い期間継代する、あるいは保管しておく。そうしますと、増殖能力が下がり、更に毒素産生が減少してくる。場合によってはなくなる。

往々に言われておりますのは、プラスミドとかファージです。毒素の遺伝子が載っていて、それが保管中や継代中にそのファージ、プラスミドが脱落していく。そのために菌体の中に毒素遺伝子がなくなってしまうために、病原性が必然的になくなったということの方がケースは多いです。継代の最中で何かアクシデントが起こって、突然毒性を出すようになった、急激に感染性が増えたという確率は、多分天文学的数字分の1くらいの数字になると思います。

○福島座長 6ページのこのドイツの分類で、リスクグループ1に入っていると。それから「(2)継代維持における状況」。こういうことから見ると、やはりこのものについては毒性の面からは心配する必要はない。毒性の面からという言い方はおかしいですけども、重篤であるかないかにかかわらず、疾患を起こすような作用はないだろうと考えて良いわけですか。

○鎌田参考人 結論はそうです。ただ、どうしても一般的結論にはなってしまいますけれども、日和見感染系の話ですけども、今お話しした方がよろしいですか。

○蛭田課長補佐 後ほど生産菌の安全性がございますので、そこで安全性試験と併せて御説明いただいた方が良いかと思えます。

○鎌田参考人 現時点の科学的根拠から乗っかって、この標品は菌体がすべて取り除かれていて、感染性のものは除去されていること。毒素産生をチェックするような評価試験をしていて、それが実験結果として毒素を産生していることは、その結果からは見受けられないという結論で、安全性は非常に高いということです。

○福島座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 2点ありまして、1つは先ほど分類のところ、ドイツの分類ですか。これは一般的に使われているような分類ではないということだったのでですけども、このところで、要請者はこのリスクグループ1に入っているということを言っている。これはグループ1に入っているということは、毒性が極めて低いということになるわけですけども、こういう一般的でない分類を今回のようなリスク評価書のところに書いていくことはどのように思われますか。あまり危険でない、という意味を示すという意味では良い

かもしれないのですけれども、そういう点はいかがでしょうか。

○鎌田参考人 想像の部分がありますけれども、少しでも私たちのこの菌と酵素は安全なのだ。世界中を調べてみたら、ドイツでたまたま *Chryseobacterium* のデータが載っていた。それを見るとリスクが非常に低いところに分類されている。それで安全性はより担保できる科学的根拠を匂わせたいというか、それに近づけたいという意味で記載されていると考えています。

○今井田専門委員 それに関連してなんですけれども、先ほど7ページの「(3)本品における残留性」ということで、本品がろ過されるという話もあったのですけれども、残存することはないとされているという言葉ですね。先ほどの説明ですと、それが大前提だというような説明があったと思うのですけれども、このろ過されて残存していないということ担保する必要はないのでしょうか。

○鎌田参考人 最終標品を培養して、その菌に至適な培地に接種して、その菌が増殖してこなければ、ろ過されているという証明になります。

○福島座長 今井田先生としては、そういうデータが必要ではないですかという意味ですか。

○今井田専門委員 そうです。最終的にこれを申請する場合において、残存していないことを証明するようなことを求めなくても良いかということです。

○鎌田参考人 ろ過の具体的な条件は、多分高性能フィルターを使っていると思いますが、今はすごく発達しておりまして、バクテリアは通過できなくて、液体を通過させるのです。タンパク質はこの酵素は溶けていますので、小さな穴が開いていて、そこを液体は通る。バクテリアは穴が小さいためにトラップしてしまうという工程が入っていると思います。

私が資料を見た記憶だと、そのフィルターの条件までは記憶にないので、事務局が新たに問い合わせ、酵素標品に本品は含まれていないという確信を得ていると私は聞きましたけれども、事務局はいかがですか。

○蛭田課長補佐 事業者の方から残存することはないと聞いております。我々の評価は残存しないことを前提にしておりますので、当然事業者は、今後、この添加物が指定をされて、使用が認められていく段階で、品質管理の担保の中で当然それは担保されていくものと考えております。これについて確認をした方が良いということであれば、データは取れますけれども、恐らく出ていないデータが来ますので、それは金輪際全部そうなのかという、全部データは取れませんから、そのデータを取った上で、今後ともきちんと管理してくださいということになると考えております。

○福島座長 ですから、我々この調査会では、残存することがないとされていると。このされているというのをどう解釈するかですけれども。

○蛭田課長補佐 書きぶりがいまいになっておりますけれども、残留することはないと言っていただいております。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 同じような話になってしまいますけれども、6 ページの 12～23 行目に関する話で、21～22 行目にかけて「要請者は、本菌株がリスクグループ 1 とされる可能性が極めて高いとしている」と記載されています。ということは、ドイツの方にこの菌株は載っていないのですか。

*Chryseobacterium* は載っているかもしれないけれども、この菌株は載っていないのですね。

○鎌田参考人 そうです。*Chryseobacterium* 云々というのは十幾つくらい載ってまして、*Chryseobacterium* がリスク幾ら、1～2 というところがまだないのです。分類上の系列は出ています。リスクとして、どのリスク段階になるのかはまだない。このオーガナイズしている機関がそれぞれの菌についてリスク 1～3 として、グレーディングします。それがまだなされていない。

○中江専門委員 しかも、この菌株は含まれていないのですね。

○蛭田課長補佐 これはございません。要は今回のものについては、商用目的を考えているということで、今後もこういう機関に寄託するという事はないと聞いております。あくまで商用目的を考えているということで、そういうことになっていると聞いております。

○中江専門委員 だとすれば、これは単なる推測にしかならないし、そもそもインターナショナルにオーソライズされたものではない、単なる参考意見なのであるなら、わざわざ推測を書く必要がありますか。

○蛭田課長補佐 それは専門調査会の判断だと思います。

○中江専門委員 私個人としては、書く必要がないと思うので、削除していただきたいです。

それともう一つ、これはよくわからないのですけれども、7 ページの 4～5 行目「それに携わった従事者が」から「異常所見はみられていない」というこの文章は、ここの場所に必要ですか。これは、単に継代培養を恐らくはきちんとした手順でやっても、異常所見が何もなかったということですね。こういう企業できちんとした継代培養をきちんとした手順でやる場合に、たとえ極端に病原性の高い菌の場合であっても、本来、異常所見が出てはまずいですね。ですから、こんなことは当たり前のことであって、殊更に記載す

る必要ないのではないですか。

○蛭田課長補佐 今のところにつきましては、そういう御判断をいただけるのであれば、それは削除しますし、更に例えばヒトでの知見であるとか、そういったところに移すことも可能かと考えております。

○福島座長 今2つ質問がありまして、1つの方は6ページの21~22行目のところで、中江先生としては、これは削除すべきであるというようなことですがけれども、ここの辺りの表現は専門の立場から見て、どういうふうにしたらよろしいですか。

○鎌田参考人 私が業界の人間でしたら。

○福島座長 業界ではなくて、あくまで参考人としてです。この調査会のメンバーとしてです。

○鎌田参考人 科学的根拠という観点から考えまして、削除が望ましいです。

○福島座長 そうすると、21行目までの「非病原性であることが報告されている」までは良いですか。

○中江専門委員 14行目の「*proteolyticum*と命名された（参照8）。」で止めないといけないのではないですか。

○福島座長 ドイツの分類ではこういうということで、これは良いのではないですか。

○蛭田課長補佐 事実といたしましては、19行目の1あるいは2に分類されているというところまでは確かです。その先は要請者の推測ということになります。

○鎌田参考人 *Chryseobacterium*を説明するという意味で書いている部分はよろしいと。ただ、推測は載るのはよくない。

○福島座長 19行目の1あるいは2に分類されている。そこから下が削除で良いですか。

○鎌田参考人 そうですね。

○福島座長 中江先生、納得ですか。

○中江専門委員 結構です。

○久保田専門委員 ちょっと教えていただきたいのです。この資料1の22ページにクラスター分析がしてあって、これを読んだときに、こういうふうに解釈して良いかどうかを教えてくださいたいと思います。

22ページの図表6で、こちらはリポソームの系統図ができておりますね。ここのところの四角で囲んであるものが本菌株ですが、今、説明していらっしゃるところは、こういうクラスターなので、その周辺が1とか2とかに分類されているので、ここに書いてある1に分類される可能性が高いとっていると受け取ってOKということですね。

○鎌田参考人　そうです。

○久保田専門委員　そうすると、今の 19～22 行までについては、決め付けているのではなくて、単なる想定でもなくて、これからこういうことが言えるのではないかという表現というふうにも取れますね。

○鎌田参考人　彼らにしては可能性が高いと、私たちの安全だということを強調したいのです。

○久保田専門委員　それは科学的ではないから、そこまでは言えないということですね。

○鎌田参考人　つまりリスクグループ 1 であればよろしいのですけれども、そこは勝手に考えているだけですので、まだ出ておりませんから、よろしくない。

○久保田専門委員　わかりました。

○福島座長　少なくともリスクグループ 1 ないし 2 に分類されている。そこまでは間違いないということで良いですね。

○鎌田参考人　それは確かです。

○福島座長　後のことについては推測であろうということになるということです。よろしいでしょうか。では、そこは削除します。

○見上委員長　これは 16S rRNA の遺伝子配列を多分比較してやっていることだから、推測というか、その 1 ということはできないにしても、学問的には相当正しいのではないですか。推測だけではなくて、遺伝子を比較しているのですから。

○鎌田参考人　推測を書いて良い資料でしたら、それでよろしいかと思います。明らかに今までのリスクはこれですと書いてあって、本菌はまだ出ていないということですね。ドイツのデータベースはまだリスクのランキングはしていませんと。してあれば説得力があると。科学的根拠につながると。ここに 1 が入る確率が高いでしょうけれども、入っていないので、それは不確定の要素があるので、削除した方がよろしいのではないかと思います。

○見上委員長　構造式の中に 185 のアミノ酸は公表していないのですか。ただ、このドイツのクラスター分類ではこれの方が新しいので、新しいというのは年代的にたまたま今回の製品のアミノ酸配列は後から出たのでやっていないだけだけれども、これは公表してあげばね。

○鎌田参考人　RNA での分類と酵素のシーケンスからの分類はまた違いますのでね。

○見上委員長　RNA の分類でも良いのだけれども、この 8 番の公表論文でどこまで公表されているかがわかれば。19 ページの 13 行目の文献 8 にこのバクテリアのことを書いてあ



るのではないのですか。

○鎌田参考人 この *Chryseobacterium proteolyticum* から酵素を取った、その酵素についてですね。そこに出ていますね。

○見上委員長 だけれども、この 16S rRNA のものは、ここには出ていないと。

○鎌田参考人 出ていないです。

○見上委員長 わかりました。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 このプロテイングルタミナーゼの製品について、生合成されることを考えると、実際の純度ということがあって、当然のことながら、タンパクというのは完全に純品にはできないですね。

今のところはそれでしか考えようがないから、そうしているわけですがけれども、実際に使われるものが酵素としての純度をどこかで評価しておく必要はないのですか。

○蛭田課長補佐 酵素については規格が設定されますので、実際に市販されるものについては、当然一定の規格のもので生産はされるかと思えます。今回のものについては、市販品と同じ純度、同じ製品を使って 90 日の試験及び遺伝毒性試験を行ったと聞いております。

○山添専門委員 生産単位で書かれているので、実際にはその 1 g の中に含まれるこの酵素のタンパク量は何%含まれているかは評価できないのです。結局ほかの何らかの酵素活性を持っているものがないということは、どこかで保証されるのですかということなのです。

○蛭田課長補佐 済みません。そこはこちらの方も確認をしておりますので、確認しておきます。

○山添専門委員 基本的には後のところで、この製品を使って、毒性で問題がないからということで、一応は評価できると思うのですけれども、例えばその酵素の標品が活性ではなく、物体としてどれだけを占めているということがわかれば、非常に評価をしやすいかと思ったので、質問しました。

○福島座長 そこは申請者側に聞いてください。

○蛭田課長補佐 確認します。

○福島座長 今の 8 ページの 6 行目までのところをもう一度確認しますが、もうほかによろしいですか。中島先生、どうぞ。

○中島専門委員 戻って申し訳ないのですけれども、5 ページの 33 行目「7. 反応様式」です。タンパク質、ペプチド中のグルタミン残基に作用するというので、反応式が書いて

あります。「Protein-bound Gln+H<sub>2</sub>O→Protein-bound Glu+NH<sub>3</sub>」と書いてあるのですが、資料1の3ページでは、この反応式を「Peptidyl glutamine+H<sub>2</sub>O→Peptidylglutamate」と書いてあります。同じ資料1の4ページの真ん中ぐらいには、反応様式が「Protein-bound Gln」と書かれています。

どちらがよいかと思ったのですが、このプロテイングルタミナーゼの場合は、ペプチジルグルタミンを加水分解して、ペプチジルグルタメートにするという方が正確なのではないかとも言いましたので、こちらの方がよろしいのではないかと御提案をしたいと思いましたが、いかがでしょうか。

7番目のプロテインバウンドグルタミンという反応式とペプチジルグルタミンの反応式で、正確にわかりやすいものがどちらかということなのですが、御意見をいただきたいと思えます。

○福島座長 いかがですか。中島先生はペプチジルグルタミンの方が良いのではないかといいことですね。

○中島専門委員 はい。

○本間委員 それは基質の大きさを言っているのではないですか。例えば小麦のタンパクを相手にしている場合は、かなり小さな単位ですね。どちらも可能かという意味ではないでしょうか。

○蛭田課長補佐 今の本間委員のお話のとおりで、これは作用する基質がタンパク質とペプチドのどちらにも反応することが書いてありますので、プロテインでもペプチドでもどちらも正しいのですが、一応事業者としてはタンパク質により作用するということが、資料には記載されております。

○中島専門委員 バウンドという言葉が共有結合と、あと水素結合がございますね。

○本間委員 先生はこのバウンドに違和感を覚えたのですね。そのとおりかもしれません。

○福島座長 事務局はもう一度しっかり確認してください。それで代謝の先生と話をさせていただきますか。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 ほかによろしいですか。今の点については、また代謝の先生とディスカッションしておいていただくということで、8ページ。

○中江専門委員 7ページの4～5行目のところはどうなったのでしょうか。

○福島座長 これは異常所見は認められていないと。これはヒトでの毒性をそちらに入れたらどうですか。そうしましょう。

○鎌田参考人 わかりました。

○福島座長 中江先生、それで良いですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 ほかは良いですね。

次に、8ページ「II. 安全性に係る知見の概要」に入ります。まずこのところについては、鎌田先生の方からお願いできますか。

○鎌田参考人 わかりました。「1. 生産菌の安全性」ということで、農水省の方法を使って検定をしているわけです。菌体を懸濁した液体をマウスの血液中内、あるいは経口投与したというもの、菌を培養した培養液、菌体に圧力をかけたり試薬で壊したりしまして、菌の中身ですね。いわゆる細胞では細胞質に当たる部分。その細胞質に当たる部分をマウスの血液中に接種をしたという試験を彼らはしています。

1番の生菌は菌の感染性を試験するものであります。生きた菌がマウスの体のどこかに定着をして、そこで増殖をして、マウスを死なしてしまうという試験の内容です。

2番目の菌体培養上清ですが、バクテリアは毒素を分泌いたします。菌体中で毒素が合成されて、菌体壁から離れて、培養液中に存在するようになります。したがって、この培養上清を接種しますと、毒素を見ることができます。

破碎上清液なのですが、これはバクテリアの主流によりますが、毒素は合成するのだけでも、菌の内部にとどめておいてしまう。菌を単に溶かして分離した場合に、合成しているにもかかわらず、菌体の中にとどまってしまう。それが例えば色々な人間の体の中からの菌を壊すような攻撃ですね。もろもろの刺激なり薬物なりを受けて、菌体が壊れたときに、菌体の中からたまっていた毒素が出てくるという可能性があります。実際に大腸菌などは典型例であります。

総括としまして、1番の方は感染性、2番の方は毒素産生性を見た試験であります。いずれの試験においても、マウスを死なすようなことはなかったという結果を出しております。この2つをもって、病原性はないという結論を彼らは出しています。それが非病原性の確認ということになります。

2番目の非毒素産生性の確認です。私が先ほど御説明しました毒素以外に、毒素がもう一種類存在いたします。それはここに書いてありますエンドトキシンと言いまして、これは菌体壁の成分の一部なのです。医薬品の中にこのリポポリサッカライド、エンドトキシンが入っておりますと、薬の効果ではなくて、大腸菌が典型的なのですけれども、グラム陰性菌の菌体壁が薬品の中に含まれておりますと、発熱を起こしたり、ひどい場合にはシ

ショックを起こしたりいたします。

それはやはり生きた体に障害を与えますので、毒素という名前を付けているのですが、分泌されるものではありません。非菌体壁構成成分で科学的にはリポポリサッカライドと申します。そのリポポリサッカライド成分も検出されなかったので、菌体壁も混入していない。それはいわゆる毒素と呼ばれているけれども、その毒素はないということを言っております。

この2つから、この *Chryseobacterium proteolyticum* というのは、病原性はないのだよというのを強調していることになりまして、実際に妥当と判断をいたします。

25行目以降は、申請者は自分たちの菌が非常に安全だということのをできるだけ強調したいために、文献検索を行っています。その文献検索も *Chryseobacterium* より更にもっと広範囲なところをターゲットにしまして文献検索をしましたら、生きた動物もろもろに障害を出すような因子を出す報告が2つ見つかったと言っております。

1つは、アヒルの赤血球を溶血させる因子。もう一つは、培養細胞でありますとかマクロファージですね。これは培養細胞が入るところで増殖する場所ですけれども、そこから離れていってしまっていて、普通ならば密着している細胞が離れてしまうので、培養細胞に細胞毒性を若干与えるというものが2〜3つ見つかった。

ただし、非常に大きな検索をしておりますので、実を言いますと *Chryseobacterium* を強調するのであれば、ここの部分はむしろ必要はなかったのではないかと私は思います。先ほどの類推云々につながる場所です。今の類推云々が9ページの4行目まで続きます。

私の方でこの *Chryseobacterium* のみについて文献検索いたしました。1997年にこの菌株は取られているのですけれども、PubMedで検索をいたしますと、*Chryseobacterium* で197件しか出てまいりません。この *Chryseobacterium* にトキシンと引っかけまして分析しますと、わずかに2件がヒットするだけです。それがリポポリサッカライドについての話でありまして、グラム陰性菌なのでリポポリサッカライドは持っているのは当然ですというお話です。

それと別な角度から、*Chryseobacterium* とパソジェネシティーですね。病原性、病気を起こす能力という意味ですが、それで文献検索をしますと19ばかり引っかかってまいります。その中にはすべて人間以外の動物にも若干病原性を発揮する *Chryseobacterium* の非常に類縁性から離れたところのスピーシージですけれども、それは引っかかってきたりしますが、人間に対しては11〜12件引っかかってきております。

そこで中身を見てみますと、すべての文献に病気を起こしているとは書いてあるのです

が、それは病的な状態に既にある人、つまり免疫機能が非常に落ちている、体力が非常に落ちているというので、一般の健康な人とは全く区別して考える人に病気を起こしている。俗に言いますと、日和見感染を起こす菌であるということです。

日和見感染は見上先生の方がはるかに良い講義をしてくださいますけれども、糖尿病の患者さんですとか、人工透析を長く受けている方ですとか、がんを取り除いた後に制がん剤を更に投与されている方ですとか、免疫能力、抵抗性が非常に落ちている方々がたまたま関節炎を起こした、白血症を起こした。

もう一つは、食品とはあまり関係ないのですけれども、新生児ですね。お母さんから母乳しかもらわない人間集団です。食物を食べる以外のグループになりますけれども、その新生児に日和見感染を起こしている。大きく2つのグループだけです。それが文献上12ばかり出てまいりました。

今のことを紹介しました理由は、この菌が199くらいの論文報告しかないということで、やはり非常に知られていない。どうしてもそこに未知なるものに対する漠然とした不安が絶対に生じてまいります。どういう状態の人に病気を起こすのかというのが知りたかったのです。これが健康体の人から分離されたということになりますと、非常にシビアに考えないといけませんけれども、特定の一般人ではない方々にたまたまに発病しているという状況の報告ばかりでしたので、このところから考えてみましても、病原性がないというところは担保できていると私は判断いたします。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ここの記述で確認しますが、8ページの23行目で「エンドトキシン活性は検出されなかった」という、ここの参照添付資料1というのがありますけれども、このことについてはこの調査会としても認めて良いという解釈をしてよろしいですか。

○鎌田参考人 はい。

○福島座長 「(1)非病原性の確認」もマウス静脈内接種及び経口接種試験による死亡例云々は認められなかったというところもよろしいですね。これは私は文献を見ていないのですけれども、実験はマウスを何匹くらい使うのですか。

○鎌田参考人 結構な数を使います。1群で10匹です。

○福島座長 そうすると、評価に値する試験と見てよろしいですね。

○鎌田参考人 はい。

○中江専門委員 実はその添付資料1を見ていたのですけれども、この試験では組織学的

検索までやっているのです。よくわからないのは、生菌を投与した群の、10匹中4匹の肝にフォーカルネクロシスが出ているという結果があって、そのディスカッションの方では、それが出ているのだけれども、陽性対照の菌の場合のように強い炎症が併存していないので、恐らくこの菌に対するマウスのディフェンスメカニズムが十分有効に働いていると考えるとしてあるのです。

組織写真とかが提示されていないので、実際の変化がよくわからないのですけれども、事実として10匹中4匹の肝にフォーカルネクロシスがあったと書いてあるだけで、それがどの程度のものだとか、そういうことは何も書いていないのですが、こういう場合は、強い炎症が併存していなかったから、フォーカルネクロシスがあっても、マウスのディフェンスシステムを凌駕しない、今原文のとおりを読んだのですけれども、そういうふうに評価するものなのでしょうか。

○鎌田参考人 何番ですか。

○中江専門委員 添付資料1の結果は13~14ページにかけて書いてあって、ディスカッションは15ページに載っております。ちなみにテーブル6と7にも一応ちゃんとネクロシスがあると書いてあります。菌数の多い方の群で出ています。

私は、こういう変化が出てはいけないと言っているわけではなくて、繰り返しになりますけれども、細菌の場合、肝でフォーカルネクロシスが出ていても、それが陽性対象の菌の場合のように強い炎症を併存しているのでなければ、大丈夫だと判断するものなのではないかという質問なのです。細菌の場合の評価の仕方がよくわからないのです。

○鎌田参考人 病理をわかる先生はいらっしゃいませんか。明らかにこの緑膿菌に比べましたら、症状は弱いですね。実験系自身については、若干欠点はあるのです。全くの無投与の状態もつくってほしいし、もっと中間程度の病原性を示すような菌でドーズレスポンスという形でこのデータを見せてもらえたら、もっとありがたかったというのを実は思っているのです。

これを見させていただいて、マウスに対して致死活性が全然発揮されておられませんので、投与実験といたしましては、この程度のことは起こるかもしれないと考えて、このデータを見たのです。そのワンプラスがどれほどの意義があるのかなんですけれども、病理の先生と申し上げたのは、その辺なのです。

○福島座長 ただ、この場合、量的な単位が違いますけれども、緑膿菌と同じような感じの出方ですね。

○鎌田参考人 両方ともグラム陰性菌ですので、先ほど申し上げました毒素を投与してで

いるわけですので、若干の何がしかが起こってくることはあると思います。

○福島座長 一般的にこれと同じように、ほかの非病原性のものでも、一般論として投与すると、肝臓のネクロシスなどは起こるものなのですか。

○鎌田参考人 私としては、それをデータの中に入れてほしかったのです。全く健康体の人から取ってきた乳酸菌ですよ。それを同じ実験系で投与する。実験上マウスも生き物ですので、全く同じ反応を示してくれるわけではありませんので、この試験結果を出してもらえると、もっと説得力があったなと思っております。

もっと中間程度の病原性を示すものでは、ネクロシスはこれくらい、死亡率はこれくらい。そういうのが出てきますと、この菌の病原性がどれくらい小さいのかというのは、今ここではほとんどオール・オア・ナッシングに近いようなデータの出し方になっていきますので、そこが実験の方法としては残念だったという気はしています。

○福島座長 しかし、それはそうしますと、残念だったなということでは済ませようのか。これは14日間の試験ですね。2週間の試験ということになると、やはりその辺りをしっかりと確かめる必要があるという考え方がもう一度出ると思うのです。

その辺りはどうなのでしょう。実際に例えば追加試験をやらせたら、もう少しその辺りをクリアーに言うことができるのか。追加試験をやらせてもあいまいで終わるのか。

○鎌田参考人 *in vivo*の実験ですので、相当程度にばらつきは出ると思います。ただ、私が先ほど申し上げた非病原性のものでも、こんなに大量の菌体を投与すれば、肝臓にその菌体を処理するというだけで多少の反応は出るということはあると思います。

○福島座長 それはもしくは非病原性のものをもう少し別の非病原性のものを投与して、やはり同じように肝臓のネクロシスが起こるという事実をつかむだけでも、大きな安全性を担保するではないか。

○鎌田参考人 科学的根拠としては、その根拠の質ははるかに上がっていきますね。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 この試験の菌数は何を根拠に選ばれているのですか。農水省の評価の手法の中に、最低この菌数だけ投与するとかいう規定とか、どういう設定根拠になっているのでしょうか。

○鎌田参考人 それも残念と言って良いのかどうか、用量依存性を普通は取りますので、10の何乗個を接種したら幾らの成績、それより10倍多い量を接種すれば、何匹生き残った、死んだという成績があると、更に説得力が増すのです。

○梅村専門委員 例えばワンドーズだったとして、一番上のこれ以上はやらなくても良いとかいうような規定はないのですか。

○鎌田参考人 それは普通はないと思います。

○梅村専門委員 今回の試験の菌数は。

○鎌田参考人 緑膿菌に比べて高い濃度を投与しているので大丈夫という根拠になろうかと思います。

○福島座長 緑膿菌に比べて多いけれども、用量は2ドーズ。一般的に用量相関を見る場合は3ドーズを取りますね。コントロールを入れて4ドーズ。こういう実験の場合、それが2ドーズ。コントロールを入れて3ドーズで良いのかどうかということもありますけれどもね。

○山添専門委員 今回の議論はIVで菌をそのまま体内に入れたときの話ですね。この今のデータの表のところで、テーブル6の一番下のところに、経口で入れたデータがありますね。そこでは出ていない。だから、経口で入れたときに出ていないのであれば、今回の使用の形態を考えれば、問題はないと判断すべきなのではないでしょうか。

先生のおっしゃるように、確かに菌体の中に入れたときには、多少の何かのダメージが起きているのは確かなのだけれども、経口と同じシチュエーションで、経口ではいったときに10の9乗を入れて何も起きていないのだから、今回の使用形態に関する限り、問題はないと判断して良いのではないかと思います。

○中江専門委員 私が言ったことでこんなに話が大きくなるとは思っていなかったのですが、今、山添先生のおっしゃった経口投与の方で変化が出ていないというのは、もちろん承知していました。

ただ、投与方法がどうあれ、結果の項で肝にフォーカルネクロシスが出ていると書いているにもかかわらず、ディスカッションの項では、繰り返しになりますけれども、シェードモナスの場合のような強い炎症が付随していないから、マウスの生体防御システムを凌駕していないと1行書いてあるので、こういう感染症実験の場合、そういうふうに評価するのが一般的なのかどうか分からないので、そういうものなのですかということをお聞きしたかっただけなのです。

○福島座長 鎌田先生、どうですか。

○鎌田参考人 経口投与の議論のところは一番正道だと私も考えます。

○福島座長 そうしますと、静注してある方では肝臓の巣状壊死が出ているけれども、経口投与で出ていないということから、「(1)非病原性の確認」は我々としては、このま



ま認めるということによろしいですか。どうぞ。

○今井田専門委員 話を蒸し返すようで申し訳ないのですが、9ページの6行目の「以上から、要請者は、本生産菌株は非病原性・非毒性産生性であるとしている」という1文があるのです。今の議論は勿論、添加物として使用している場合、経口投与ですから、それで良いと思うのですけれども、この表現から言うと、非病原性であるということを行っていることになりますので、この文章を何とかした方が良いと思います。経口においては非病原性というのでも良いかと思えます。

この資料のところに、要請者は云々という表現がばらばら出てくるのですけれども、要請者の希望的な表現とかが入っていると思うのです。

○蛭田課長補佐 それは要は専門調査会の判断はここでいただきますので、それをいただければ、「要請者」との記載は取れます。現時点では要請者しか言っておりませんので、そういう整理になっております。

○今井田専門委員 我々が判断しなければいけないのですね。我々の判断としては、経口投与における病原性とかはなかったという表現なら良いかと思えます。

○梅村専門委員 病原性とかは菌の整理ですね。だから、経口投与なら毒性が出なかったというのはわかりますけれども、菌の病原性があるのかないのか。実際にこの試験で菌が病原性がなかったとは結論できないのですか。

○中江専門委員 そうすると、さっきのIVのときの議論に戻ってしまいます。

○梅村専門委員 さっきの成績で、この菌が病原性がないとは結論できないのかどうかということですか。

○福島座長 静脈内注射も含めて、トータルと見てですね。例えば静脈内注射で肝臓の巣状壊死が出ていたと。出ていても、それはやはり非病原性というふうにトータルとして見たときには言うて良いのだという。そこは先ほどと同じで、コントロールの持ち方によって変わってくるということですね。

○鎌田参考人 わかっていただけるとは思いますけれども、科学的に答えようと思えば思うほど、そこはあいまいになってしまう。断言はできなくなってしまうのです。

○福島座長 どうぞ。

○見上委員長 普通、病原性のバクテリアでマウスに静脈注射をすると、こんな量でないのです。もっとずっと少ない量で、それが10の8乗だとか7乗で、当然のことながら、静脈内注射をすると、肝臓に行って解毒するわけです。当然出てくるのは当たり前で、病原性の定義は普通の病原性のある細菌をイメージして、こういう細菌をあれすると、非常に

定義の仕方を考えてやらないと、これはもうディスカッションが永遠と続きますよ。

私はこの表を見て全体的に考えて、本当に病原性がないと思えるのです。全然問題にならないほど少ない量で、その辺は言い出した先生がどういうところが心配でそうおっしゃったのかがよく読めないのですね。

○福島座長 結局それはネクロシスというものがあつたものですから、細菌学者でないから、このネクロシスをどう考えるのですかということになったのです。

○見上委員長 当然これだけの10の9乗とか8乗を入れるとね。

○福島座長 起こって当たり前なのです。

○中江専門委員 それがわからなかったのです。

○福島座長 そうしますと、もっと細かいことに入りますけれども、8ページの17～18ページの記載のところに「死亡例、体重推移の異常、生残菌は認めなかった」という、これだけの記載で良いですね。先ほどの中江先生から指摘のあつた肝臓の巣状壊死が認められた云々という記載をしなくて良いということですね。

○鎌田参考人 このままで良いです。

○福島座長 見上委員長から、起こっても当たり前だということですがけれども、私はそうですかとしか言えないのですけれども、鎌田先生、その辺りはどうなのですか。ジャッジをしていただきたいのです。

○鎌田参考人 そのとおりです。

○福島座長 そうすると、あえて先ほどの議論ではないですがけれども、先生が言われたように、もう少し比較する必要があるとか、それはあくまでベターだったなということで良いですか。

○鎌田参考人 記載はこのままで良いです。

○福島座長 ほかによろしいですか。それから、9ページの6行目「以上から、要請者は」というのは、以上から、本委員会はこれであると考えられるとか、そういう形で修正するというので良いですね。そういうふういたします。

時間が4時を過ぎましたので、この案件に関しましては、ここで打ち切りたいと思います。また次回以降に審査したいと思います。

事務局、それでよろしいですか。次に何かありましたら、どうぞ。

○蛭田課長補佐 報告事項が3点ございます。

1点目でございますが、資料4でございまして、亜塩素酸水でございます。国民からの意見の募集を行いましたところ、2通の御意見をいただきまして、本案件につきましては、

食品安全委員会に報告して、厚生労働省に通知を返しております。

また、この評価に伴いまして、過去に評価を行いました亜塩素酸ナトリウムの評価書も改訂いたしましたので、併せて通知しております。

2点目でございます。資料5でございます。過去に御評価いただきましたL-アスコルビン酸カルシウムの評価書でございます。飼料添加物であるアスコルビン酸の評価において参考とされておりましたので、その際このL-アスコルビン酸カルシウムの評価書を一部字句の修正をしておりますので、そちらについても食品安全委員会に報告して、厚生労働省に通知しております。

最後でございますが、資料6でございます。ステアロイル酸ナトリウムについて、国民からの御意見を1通いただいておりますけれども、食品健康影響評価に御報告し、こちらも厚生労働省に通知したところでございます。

以上でございます。

○福島座長 今のことに关しまして、よろしいですか。

それでは、全般について何かございますか。なければ、本日の調査会の議事を終了いたします。次回の予定について。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、8月29日金曜日午後2時からを予定しております。よろしく願いいたします。

○福島座長 それでは、以上をもちまして、第60回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。