

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 136 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年11月17日（月） 14:00～17:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) *Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価について
- (2) 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、
今井田専門委員、宇佐見専門委員、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、北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

鎌田専門参考人、高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、鹿田係長、武内係員、山中参与

5. 配布資料

資料1-1 食品添加物の指定要請資料

(*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株由来のアスパラギナーゼ)

資料1-2 添加物評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」(案)

資料1-3 酵素の安全性評価についての考え方

- 資料 2-1 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質の食品健康影響評価に係る補足資料（2014年1月14日提出依頼分）
- 資料 2-2 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質の食品健康影響評価に係る補足資料（2014年3月20日提出依頼分）
- 資料 2-3 添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第136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をいただきまして、まことにありがとうございます。本日は15名の専門委員に御出席いただいております。

また、本日は専門参考人として、岩手大学の鎌田洋一先生及び国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席をいただいております。

なお、久保田専門委員、祖父江専門委員は御都合により御欠席との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136回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

まず事務局から配布資料の確認と「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。

○高橋課長補佐 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、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「食品添加物の指定要請資料（*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株由来のアスパラギナーゼ）」。

資料1-2、添加物評価書（案）、「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株由来のアスパラギナーゼ」。

資料1-3、「酵素の安全性評価についての考え方」。

資料2-1、食品健康影響評価に係る補足資料の提出について、平成26年11月5日付のものでございます。

資料2-2、同じく、食品健康影響評価に係る補足資料の提出について、同じ日付のものでございますが、右上の番号が第2号となっているものでございます。

資料2-3、添加物評価書（案）「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質」でございます。

資料は以上でございます。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。

本日の議事について、平成15年10月2日委員会決定2（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。

以上でございます。

○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）に進みます。「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○鹿田係長 よろしく願いいたします。

資料の取り扱いについて御説明いたします。お手元の参考文献につきまして、文献番号7、20、23、24、29、31、32、33、36、37、47については、要請者等の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっております。

なお、申請者より、この非開示部分に関しては、「専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及又は資料中に記載することを妨げるものではありません。」との申し出がありましたので、本専門調査会において、安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについての御発言、評価書への知見の記載は可能でございます。

それでは、内容について説明いたします。

資料1-1、指定等要請者より提出のあった指定要請資料でございます。

資料1-2、評価書（案）につきましては、後ほど説明いたします。

まず、資料1-3でございます。「酵素の安全性評価についての考え方」として、事務局で作成させていただきました。

1番、添加物に関する食品健康影響評価指針では、酵素の評価について、以下のとおりまとめてございます。

四角囲みの2段落目でございますが、酵素が消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかである場合には、原則として、別表1のうち毒性に関する資料の添付を省略することができるが、別表2に掲げる毒性に関する資料は添付するということとされております。

裏面には、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を判断する際に検討されております平成8年厚生省ガイドライン表2は、以下のとおりでございます。

それでは、評価書の中身について御説明させていただきます。

資料1-2、添加物評価書の3ページをごらんください。審議の経緯でございます。

3行目、2014年10月17日、厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価につ

いての要請がございまして、関係書類の接受を行いました。10月21日に、食品安全委員会において要請事項の説明がなされたものでございます。

続きまして、概要でございます。資料の5ページをごらんください。

3行目、用途でございます。本品目は加工助剤として用いるものでございます。

13行目、基原、製造方法、成分、性状等及び使用方法でございます。

基原につきましては、添加物「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」の生産菌株の宿主である*A. oryzae*は食品用酵素の産生菌として安全な工業的利用実績があり、製パンやみそなどの醸造食品分野で長年広く使用されてきた歴史を有するとされております。

今般、指定等要請者及びJECFAのCTAによれば、本品目の生産菌株*A. oryzae* NZYM-SP株は、清酒麴から分離された野生株である*A. oryzae* IFO4177の夾雑酵素活性(α -アミラーゼ、アルカリプロテアーゼ、中性メタロプロテアーゼ)及びシクロピアゾン酸の産生能を欠損させ、コウジ酸の産生能を低減させた改良株(*A. oryzae* BECh2)を宿主とし、*A. oryzae* IFO4177が菌体外に産生するアスパラギナーゼ遺伝子を導入して作製されたものであるとされております。

続きまして、製造方法でございます。指定等要請者によれば、本品目の製造方法については、次のページの図1のとおりとされております。この製造方法においては、*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株液体培養した後、ステップ4以降に示す複数回の微生物分離除去専用の濾過によって、生産菌は生産物より分離除去されまして、その後に製剤化されることから、生産菌は最終製品に残存することはないとされております。

6ページの36行目、「(3)成分」でございます。指定等要請者によれば、本品目の有効成分は、生産菌株により産生される359アミノ酸からなるタンパク質でありまして、当該359アミノ酸の一次配列は、次のページの図2のとおりとされております。

当該品目の質量は、計算では約37 kDaであるとされております。その等電点につきましては、4.9であるとされております。

なお、鎌田専門参考人より、kDaという単位につきまして、以下の四角囲みのような御指摘がございました。資料への記載が間に合っていないとございますが、穂山専門委員より後ほどコメントをいただければと思います。

なお、本年1月に評価済の*Aspergillus niger*由来のアスパラギナーゼの評価書ではSDS-PAGEによる測定では40~42 kDaというような表記がなされております。また、まだ正式な評価結果としては発出しておりませんが、プロテイングルタミナーゼの評価書につきましては、アミノ酸組成からの計算では19,860、SDS-PAGEによる測定では20 kDaであるとされているというように記載いただいております。

7ページのアミノ酸配列でございます。こちらにつきまして、鎌田専門参考人より、アミノ酸配列の最初がセリンとなっているとの御指摘がございまして、この御指摘につきまして、指定等要請者に確認したところ、以下のような回答が寄せられました。13行目以降

の四角囲みに記載してございます。

四角囲みの2段落目でございますが、本品は菌体外に分泌された成熟型アスパラギナーゼを有効成分としておりますので、本要請資料には成熟型アスパラギナーゼのアミノ酸配列を記載し、その性質について説明しております。以下に、菌体外分泌シグナル配列が切断される前のアミノ酸配列を示し、切断箇所を矢印で示しますと回答をいただいております。図2は、この矢印以降のアミノ酸配列を記載したものでございます。

8ページの14行目、「(4) 性状等」でございます。本品目の性状については、液状品については淡褐色液状、顆粒品については白色～灰白色顆粒とされております。

19行目以降、「(5) 使用方法」でございます。指定等要請者等によれば、本品目は、食品の加工の際に原材料に添加し、原材料に含まれるアスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解することにより、当該加工食品について、味、色等に影響を与えずに、アクリルアミド生成を低減させるものであるとされている。

指定等要請者によれば、本品目は、本品の有効成分の至適温度は、pH7において50℃であり、80℃で失活するとされております。本品目の使用方法では、全て120℃を超える加熱を伴うものであり、最終食品において本品目の活性が残存することはないとされております。

30行目以降、「4. 起源又は発見の経緯等」でございます。2002年4月、スウェーデン政府は、じゃがいも等炭水化物を多く含む材料を高温で加熱して作った食品中に、アクリルアミドが生成されることを発表しました。その後の研究の結果、高温により食品中のアスパラギンが、ブドウ糖、果糖等の還元糖と反応して、アクリルアミドが生成されることが明らかにされております。国際がん研究機関は、アクリルアミドについて、発がん性を「2A」、ヒトに対して恐らく発がん性があると分類しております。

2009年、コーデックス委員会において、食品中のアクリルアミドの低減に関する実施規範が採択されております。アクリルアミド生成原因物質であるアスパラギンをアスパラギナーゼによって特異的に分解することがアクリルアミド低減の方法の一つとして挙げられております。

44行目以降、「5. 我が国及び諸外国における使用状況」でございます。

「(1) コーデックス委員会」につきましては、コーデックス委員会の作成したコーデックス食品添加物一般基準では、加工助剤（酵素）は対象とされておられません。

なお、申請者の提出資料にはコーデックスの記載はありませんが、食品用酵素についてはGSFAの対象ではない旨を記載いたしました。

9ページの5行目、「(2) 米国における使用状況」でございます。2006年、アメリカ食品医薬品局は、本品目が一般に安全とみなされる物質としての届出に関して、異議のない旨の回答がなされております。

10行目、「(3) EUにおける使用状況」でございます。欧州連合では、加工助剤たる酵素を添加物として規制していなかったが、2008年に公布された新たな欧州議会・欧州理事会

規則により、加工助剤たる酵素についても添加物としての規制の対象となる見込みでございます。

「(4) その他の国における使用状況」。Food Standards Australia New Zealandは、本品目について加工助剤としての使用を認めるとされております。

「(5) 我が国における使用状況」でございますが、我が国では、本品目の添加物としての使用は認められておりません。

23行目、「6. 評価要請等の経緯」でございます。今般、本品目について、指定等要請者から厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものでございます。

なお、厚生労働省は、本品目における組換えDNA技術に関する安全性審査について、食品安全基本法第24条第1項第14号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請を行っているところでございます。

なお、組換えDNA技術の安全性審査につきましては、遺伝子組換え専門調査会にて審議される予定でございます。

35行目、「7. 添加物指定の概要」でございます。厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、本品目の添加物としての指定及びそれに関連した規格基準の設定の可否等について検討することとしております。なお、使用基準は設けないこととしているとのことです。

10ページの3行目、「8. 国際機関等における評価」でございます。

「(1) JECFAにおける評価」です。2007年の第68回会合において、JECFAは、適正使用規範に基づき特定の目的で使用される限りにおいては、ADIを特定しないとしております。

「(2) 米国における評価」でございます。先ほどの使用方法で述べたとおり、GRAS物質とする指定等要請者からの届出に対して、異論のない旨の回答をしております。

「(3) EUにおける評価」も先ほどの使用方法で述べたものと同様でございますが、現在のところ、本品目についての安全性評価は行われておりません。

なお、フランスにおいては、AFSSAが、NOAELと安全マージンの比較から、安全性に懸念がないと評価をしております。

27行目、「(4) その他の機関における評価」でございます。2008年、FSANZは、本品目に係る安全性評価を行った結果、安全性に懸念がないと評価をしております。

「(5) 我が国における評価等」です。我が国では、本品目の食品健康影響評価はまだ行われておりません。

続きまして、審議の都合上、生産菌株の安全性のほうを御説明させていただきます。12ページをごらんください。

12ページの15行目、「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 生産菌株の安全性」でござ

います。先ほど御説明のとおり、本品目の生産菌株の宿主及び導入遺伝子の供与体は、ともに *A. oryzae* であるとされております。

指定等要請者は、生産菌株が最終製品に残存することがないことを確認し、さらに以下のように生産菌株の非病原性及び非毒素産生性を確認しております。

「(1) 非病原性の確認」でございます。後述のとおり、Barbesgaardらの報告によれば、*A. oryzae*がアスペルギルス症に関連する可能性がある事例があるとされております。しかし、これは非常にまれな場合であり、*A. oryzae*は一般的に非病原性の微生物であるとされております。

13ページ、*A. oryzae*は、国立感染症研究所病原体等安全管理規程別冊1「病原体等のBSL分類等」におけるバイオセーフティーレベル1、米国NIHのGuidelines for Research Involving Recombinant DNA Moleculesの定義ではRisk Group1に分類され、非病原性の微生物とみさなれております。

7行目、「(2) 非毒素産生性の確認」でございます。

「① アフラトキシン類産生性」でございます。

9行目、「a. アフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログの解析」でございます。

A. oryzae ATCC14895は、アフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログと調節遺伝子を有するが、アフラトキシンの発現は見られないとされております。

ここの項目につきまして、鎌田専門参考人より四角囲みにあるようなコメントを頂戴しておりますので、後ほど鎌田専門参考人より詳細を御説明いただければと思います。

16行目、「b. マイコトキシン産生能試験」でございます。*A. oryzae* NRC-MCCU-1株がアフラトキシン類などのマイコトキシンを産生するとされております。

指定等要請者によれば、本生産菌である*A. oryzae* NZYM-SP株は、宿主である*A. oryzae* BECh2株を作製する際に、 γ 線照射を用いた突然変異により、アフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログが欠失されたため、アフラトキシン類を産生することができないとされております。

「② CPA産生性」でございます。

「a. CPA生合成遺伝子クラスターの同定およびCPA産生能試験」でございます。

14ページ、発酵食品から単離された18株の*A. oryzae*において、シクロピアゾン酸生合成遺伝子クラスターの存在及びCPAの産生性を調べました。その結果、12株の*A. oryzae*にその遺伝子クラスターが存在することが示されたが、その中でCPAを産生するものは7株であったとされております。

7行目、「b. CPA生合成遺伝子クラスターの同定およびCPA産生能試験」でございます。

A. oryzae NBRC4177 (=IFO4177) 株はアフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログ近隣にCPA生合成遺伝子クラスターを有し、CPAを産生するとしております。

指定等要請者によると、本生産菌の親株である*A. oryzae* IFO4177株はCPAを産出するが、宿主である*A. oryzae* BECh2株を作製する際に、 γ 線照射を用いた突然変異により、ア

フラトキシシン生合成遺伝子クラスターホモログとともにCPA生合成遺伝子クラスターが欠失されたため、*A. oryzae* NZYM-SP株はCPA産生能を失っているとされており。

20行目、「③ 3-β-ニトロプロピオン酸産生性」でございます。

「a. 毒素産生能試験 レビュー」の報告がございまして、3-β-ニトロプロピオン酸は*A. oryzae*から産出されるマイコトキシンの1つであり、*A. oryzae*より食品用酵素を産生する際に、その産生を確認すべきであるとされており。

また、6種類の*A. oryzae*のうち、4種類に3-β-ニトロプロピオン酸の産生が見られたとされており。

28行目、「b. 3-β-ニトロプロピオン酸産生能試験」でございます。*A. oryzae* NZYM-SP株について、任意の製造バッチにおけるコウジ酸と3-β-ニトロプロピオン酸の発現量の分析が行われております。その結果、3-β-ニトロプロピオン酸は検出限界以下であることが示されたとされており。

「④ コウジ酸産生性」でございます。

35行目、「a. 毒素産生能試験 レビュー」。*Blumenthal*は、通常の食品摂取においては、コウジ酸が安全性の懸念を生じさせる懸念はないと評価しております。

一方、47種類の*A. oryzae*のうち、19種類にコウジ酸の産生が見られたとされております。

41行目、「b. コウジ酸産生能試験」でございます。上述のとおり、*A. oryzae* NZYM-SP株について、任意の製造バッチにおけるコウジ酸と3-β-ニトロプロピオン酸の発現量の分析が行われております。その結果、コウジ酸は検出限界（1.4 mg/kg）以下であることが示されました。

15ページ、指定等要請者によると、*A. oryzae* NZYM-SP株において、*A. oryzae* BECh2株を作製する際に、紫外線照射を用いた突然変異により、コウジ酸産生能を低減させたとされており。

なお、3-β-ニトロプロピオン酸及びコウジ酸のLD₅₀についての記載がありましたが、評価書には記載を省略させていただいております。

7行目、「(3) その他」でございます。「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」別添1「既存添加物名簿収載品目リスト」においては、*A. oryzae*を基原とする添加物としてα-アミラーゼ等が挙げられており、既に*A. oryzae*を基原とする添加物が我が国において使用されております。

13行目、以上より、本専門調査会としては、本品目の製造を目的として適切に管理された本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病原性及び毒素産生性の懸念はないと判断したといただいております。

説明につきましては、以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、今、説明のありました評価書（案）について、担当の先生にコメントをいただければと思います。

まず、「I. 評価対象品目の概要」についてですが、穠山先生、お願いいたします。

○穠山専門委員 事務局にお伝えするのが遅れてしまいまして、口頭でお話しさせていただきます。

6 ページの「(3) 成分」ですが、鎌田先生の御指摘と関係するのですけれども、「当該有効成分の分子量は、アミノ酸組成からの計算では約30 kDaであるとされている」という記述がありますけれども、通常、分子量は相対質量なので単位はあり得ない。単位がないですから、kDaはおかしい。質量にするならkDaはオーケーですけれども、分子量と書くなら単位なしの数字を書くべきであると思います。

そうしますと、アミノ酸組成からということで記述を残すのであれば、鎌田先生の御指摘のように、正確な数字、3万7千幾つという数字を書くか、このアミノ酸組成からの計算をとって、当該有効成分の質量は約37 kDaであると書くか、どちらかだと思います。

○梅村座長 どちらがよろしいですか。

○穠山専門委員 有効成分の質量は、アミノ酸組成からの計算で、3万7千幾つとか、正確な数字を書くのがよろしいかなと思います。

○梅村座長 鎌田先生、そのあたりはいかがですか。

○鎌田専門参考人 穠山先生のおっしゃるとおりです。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点、ほかに何かございますか。どうぞ。

○高橋課長補佐 分子量につきましては、今のところ申請資料としては記載がないと思うのですが、これは先生のほうで値を記載いただくということでよろしいですか。

○穠山専門委員 このアミノ酸組成から計算することはできますので、私が求めてもいいですけれども。

○梅村座長 手続的には、申請者から出してもらったほうがいいですか。

○高橋課長補佐 または、質量は37 kDaである、との書き方はいかがでしょうか。

○穠山専門委員 kDaを残すなら、質量でいいです。ただ、質量はアミノ酸組成からではなくて、とってしまっ、質量は約37 kDaだったら構わないと思います。

○高橋課長補佐 そのような記載でもよろしいでしょうか。

○梅村座長 細かい数字になるので、申請者に一回投げて出してもらわないと、手続的には問題なのかもしれないですね。この申請資料の中だけで判断すると、後者のほうの場合であれば、このままの記載というか、アミノ酸組成というところを外せばいいということですね。

○穠山専門委員 そう思います。

○鎌田専門参考人 一番簡単に済ませようと思えば、アミノ酸組成をとってしまえば、この文章は正しいです。

○穠山専門委員 分子量を質量に直していただければと思います。

○高橋課長補佐 それでは、分子量を質量に直しまして、「アミノ酸組成からの計算では」

を削除させていただきたいと思います。

○梅村座長 穂山先生、引き続きお願いします。

○穂山専門委員 次は9ページの一番上にコーデックス委員会でのことが書かれていますが、加工助剤は酵素だけではないので、ここは「加工助剤（酵素を含む）」という記載がいいのではないかと思います。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 はい。では、2行目の括弧書きを追加し、「酵素を含む」とさせていただきます。

○穂山専門委員 9ページの11行目で、EUでは食品用酵素と言っていますので、同じのが13行目にもありますけれども、「加工助剤たる食品用酵素」に直していただければと思います。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○穂山専門委員 9ページの29行目の「組み換え」の「み」をとっていただければと思います。

10ページの18行目のEUの評価で、「加工助剤たる食品用酵素」。

10ページの28行目、「組み換え」の「み」をとっていただければと思います。

10ページの「(5) 我が国における評価等」ですけれども、「我が国において、本品目の食品健康影響評価は行われていない」と書かれていますが、以前に1回、**natural occurrence**か**self cloning**の*Aspergillus niger*のものはやられていますね。ここの記述は必要ないのでしょうか。

○高橋課長補佐 由来の生産菌、生産菌株まで含めて異なりますので、本品目が評価済みと記載するのではなく、脚注等で生産菌が異なる*niger*由来のものとの評価が行われているといったような記載をさせていただくことでいかがでしょうか。

○梅村座長 よろしいですか。

○穂山専門委員 はい。

○梅村座長 アミノ酸配列のところの記載方法ですけれども、後ろの19アミノ酸がくっついているのいいのか、悪いのかという話です。

アミノ酸配列の一次配列の7ページの図2の記載の仕方についてはいかがでしょうか。

○穂山専門委員 これは申請者から、分泌タンパク質でN末がとれたタンパク質だから、多分こう書かれているのだと思いますけれども、鎌田先生の御質問に対する何らかの記載を書いておけば、よろしいかなと思います。ここに書かれた事務局の内容を書かれておいたほうがいいのではないかと思います。

○高橋課長補佐 図2はそのまま、脚注に追記させていただくことでよろしいでしょうか。

○梅村座長 そのあたりも含めて、鎌田先生、この概要の部分に関してですけれども、幾つかコメントを出していただいているのですが、その辺も含めて説明いただけますか。

○鎌田専門参考人 概要のところは直接、私に与えられた毒性のところではないのですが、私も、私は普段、遺伝子工学をやったり、タンパク質工学をやっているものですから、コメントをさせていただきました。より正確な内容のものが出てくるだろうと思います。

全て適切に穂山先生は御反応くださいます、特に最後のところですが、これだけ大きな文言をとるだけの必然性はなく、課長補佐さんがおっしゃったように、N末端の19アミノ酸があって、そもそも合成されていると。それで実際の働くものとしては成熟体の酵素であるから、セリンから始まっているといいと。分泌型の酵素だという記載で、脚注に入れていただければ十分です。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、何かコメントをいただければ。

○山田専門委員 図があって、その図が何かわかりにくかったんです。どこだったかな。図1だったのですけれども。

○高橋課長補佐 山田先生から御意見をいただいておりますのは、資料1-1、17ページの生産菌を作製する図に関して、でございます。

○山田専門委員 資料1-1の17ページに図9がありまして、この図を載せるかどうかという話です。この図では、実際の内容と、この図から理解する内容がずれていたものですから、そこを久保田先生、穂山先生とも相談させていただいて、記述はあるので、この図がなくてもいいのではないかとということで、図はこれには載せないということになりました。したがって、もうそれは結構です。

○梅村座長 わかりました。

概要について、ほかにコメントをいただけますか。中江先生。

○中江専門委員 私が気にしていたのは5ページの鎌田先生の御質問で、事務局が一応コメントを返してあるわけですが、このところはいいのですかというのが気になっていた。

もう一つ、これはよくわからなかったのだけれども、もともとのIFO4177から幾つかの夾雑酵素活性の産生能を欠損させたBECh2を作って、それにもう一回IFO4177の遺伝子を入れていたというのは、どういう意味なのでしょう。その2つがよくわからなかったです。

○梅村座長 まず1つ目は、鎌田先生の5ページの四角囲みの中に入っているところだと思いますけれども、このあたりをもしよろしければ、詳しくコメントしていただければと思います。

○鎌田専門参考人 今、先生がおっしゃいましたように、欲しいのはこの*asnAO*遺伝子の産生物ですね。通常こういう遺伝子操作をするときには、本来、もとの塩基配列がしっかりわかったものがあって、それをプラスミドに組み込んで、*oryzae*なら*oryzae*、大腸菌なら大腸菌に導入するという流れがあります。つまり、出発の情報が遺伝子の塩基配列であるべきです。その遺伝子塩基配列が評価書(案)のほうには記載がない。

それでデータベースを調べましても、この遺伝子名で出てこない。もとは全くブラックの状態でタンパク質アミノ酸の配列だけが出ているというのは、通常、遺伝子工学をやっている人間にとっては非常に奇異なので、事務局に申しあげましたけれども、Cが幾つ、Hが幾つ、Nが幾つというような化学式だけ見せられて、構造式がないのは、低分子をやっている先生方はとても違和感があると思います。そういう違和感を感じますので、そもそも遺伝子の情報をしっかり出して、さらにもう一回入れているところの評価ですね。最終的なところをちゃんと評価されてからのほうがよろしいのではないかということです。

○梅村座長 事務局からは、詳しい遺伝子配列等々は遺伝子組換え専門調査会のほうで行うということなのですか。

○高橋課長補佐 諮問時には2種類の諮問がありまして、添加物として指定し、規格基準を定める場合については添加物専門調査会で審議いただいているのですが、もう一種類、遺伝子組換えとしての安全性審査については、遺伝子組換え専門調査会で非公開で御審議いただくということになっています。

その中で、今、鎌田先生の御指摘がありました、遺伝子の配列も含めて御審議いただくということですので、添加物専門調査会のほうでは、遺伝子配列というよりも、むしろ産物のほうの毒性を主に御確認いただければと考えております。

○梅村座長 先生、それでよろしいですか。

○鎌田専門参考人 承知しました。問題ありません。

○梅村座長 中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 それは、手続上それでいいのなら、いいですけども。専門外の人間の考え方として、鎌田先生のコメントを見たら、こういう場合はそうすべきだと、そう言われればそうかなという気もするので、今の話について、例えば、そういうことはほかの調査会でやっていますよ、みたいなことをどこかに書かなくていいのかなと思います。

○梅村座長 つまり、並行で審議を行ったときに、遺伝子組換え専門調査会での結論なり審議内容がどうやって、こちらの専門調査会の評価書（案）のほうに反映されるのかというあたりがいまいちわからないところです。

○高橋課長補佐 遺伝子組換え専門調査会での結果は、遺伝子組換え専門調査会の評価書という形で最終的にはまとめていただき、添加物専門調査会の評価書には、遺伝子組換えの安全性が確認されたといったような簡潔な書き方になるかと思います。詳細な内容は遺伝子組換えの評価書を見ていただくということですのでございます。

○中江専門委員 結局、鎌田先生が、これを見られたとき、つまり、そういう別の調査会に関わる話をお聞きになっていないときに、専門家としては奇異な感じを持つとおっしゃったので、あるいは、これを読んだときに組換えのほうの結論が既に出ていれば、出ていましたよと書くとおっしゃったので、別の調査会に関する説明が書かれてあるのならいいのだろうけれども、それがもしもない状態で公表をされてしまうと、同じような疑問を持

たれる方はいっぱいいると思うのです。この段階では云々という話があるということなら、例えば、これの安全性については遺伝子組換え専門調査会で別途審議されているとかいうような脚注があれば、ああ、そうかと思うのかなと思いました。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。

○高橋課長補佐 この*asnA0*遺伝子以外も、遺伝子組換え専門調査会で審議される部分がありますので、個別に審議状況を記載するのは少し難しいかなと思います。

○梅村座長 その内容ではなくて、審議中であるというようなものが記載されればいいということです。その部分はこちらでやるのだということを添加物の評価書のほうで明記しておけば、そういう危惧が生まれ不会ではないかという話です。

○高橋課長補佐 例えば、この部分については審議中ですというように四角囲み等で記載させていただくことでよろしいでしょうか。

○梅村座長 そちらで審査をするというような内容。

○山添委員 審議の予定になっていますということだけ伝えてほしいということですね。

○中江専門委員 鎌田先生のような専門家の方が見たときに疑問があれば、困るのではないかということです。

○姫田事務局長 当然ホームページ等で公開になりますので、おっしゃるように、現時点での情報を書いておいて、最終的には、その時点で修正すればいいと思っています。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今まさに私が言おうとしたことを言われたのですが、要するに現在のこの時点の日にちを書いてもいいと思いますが、この時点では遺伝子組換え専門調査会において審議中であるという文面がどこかにあれば、それを見ればわかるかなと思うので、ぜひそうしていただきたいと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○石塚専門委員 9ページの評価要請のところを書いてあること以外にも、遺伝子組換え専門調査会のほうでやっていますということを別のところにも記載するということですか。

○梅村座長 どの部分なのかが明確でないというか、評価書を見たときに先ほど例に挙げられていたけれども、例えば構造式が出ていないことに対する違和感と同じようなことを専門家が見ると感じるということだったので、そういう部分、部分のところに対しての記載なのかなと思います。

どうぞ。

○山添委員 日本語の問題だけです。5ページの30行目ですが、その前の行のところ「*A. oryzae* IFO4177が菌体外に産生するアスパラギナーゼ遺伝子」と日本語で書いてしまっています。遺伝子は菌体外に産生しないので、「産生するアスパラギナーゼの」と最低限「の」を入れてください。アスパラギナーゼは出るのだけれども、遺伝子は中です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 私は、さっきそれについて聞いたのですが。全然専門外なのでよくわからないのだけれども、これは、もともと持っていた遺伝子を外して、また入れるということなのですか。

○梅村座長 鎌田先生、どうぞ。

○鎌田専門参考人 そのとおりです。一旦、1つ前のものが遺伝子操作を受けて、毒性が非常に少なくなるような操作をしている菌株があります。それにこの有用な遺伝子をもう一度入れたということです。最初のほうのものを使いますと毒素を出しておりますので、よろしくない。

○梅村座長 この概要のところについて、ほかにコメントがございましたら。よろしいですか。

それでは、引き続き、生産菌株の安全性のところ、飛びまして、12ページの14行目以降です。鎌田先生、申しわけないのですが、もう一度この部分について御説明いただけますか。

○鎌田専門参考人 事前にいただきました資料に基づきまして、この評価書（案）と文献を照らし合わせて、見ていきました。申請資料が書き過ぎといたしますか、そもそもの引用している文献の中には記載のないことまで書いてありましたので、それを指摘させていただきました。

13ページですけれども、申請資料については3つの文献を引用してありまして、そのときに「アフラトキシン生合成遺伝子が転写機能を失っている」という文言が入ってありました。もともと遺伝子クラスターが欠損しているというところまでだったのですけれども、さらに転写機能を失っているという文言がありまして、作用としては毒素を出さないようにするためには非常にいい状況になっているわけで、この文章をそのままですと大変説得力があることとなりますので、その点を3つの文献で確認しましたところ、転写に関する記載がなかったのです。それで、この記載の文章を修正していただいたほうがよろしいということです。

この*A. oryzae*の安全性を非常に明確に出すために、安全性が担保されている毒素産生性がないところに分子系統樹的にこの*A. oryzae*が入るという文献を引用してありました。それを中身の詳細を見ましたところ、確かに*A. oryzae*は毒素産生性がないというグループの中に入っているのですが、検討したのがわずかに1つの株でありまして、その株自身、アスペルギナーゼを出させる菌株とは関連性が全然読みとれないような菌株名でありました。

13ページにあります四角囲みの初めのほうは、転写機能を失っているという記載がないということ。もう一つは、たった1株だけが安全性が担保されているグループに入っているよということですので、根拠が脆弱だというコメントをいたしました。おわかりいただけますでしょうか。

○梅村座長 アフラトキシンのところで1回止めて、少しコメントをいただければと思います。

穂山先生、どうぞ。

○穂山専門委員 今、鎌田先生の御指摘の訂正ですっきりはしたと思います。ところが、この「① アフラトキシシ類産生性」の「b. マイコトキシシ産生能試験」の文献46を見ますと、*A. oryzae* NRC-MCCU-1株を用いているのですが、これは小麦を湿度が高い状況で保存したら、アフラトキシシとゼアラレノン、DONとT-2が高く産生していると記載されております。したがって、これで γ 線照射の突然変異で欠損させていると言っていますから、ここは記述として非常に重要な記述であると思います。この記述がさっきの評価概要のところに何も書いていないです。

5ページの「I. 評価対象品目の概要」の28行目付近ですけれども、シクロピアゾン酸の産生能とコウジ酸の産生能のことは書いてあるのですが、アフラトキシシのこと、あるいは次に関係しているニトロプロピオン酸のことも書かれていないので、ここは概要に入れるべきかなと思いました。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。起源のところに、ということですね。

○穂山専門委員 そうです。これは*oryzae*が産生しないかなと思ったのですが、条件によってはアフラトキシシが産生するという文献がありますので、それは重要な記述ではないかと思います。

○梅村座長 起源のところは、申請者が出してきているのですね。

○高橋課長補佐 起源の部分は、基本的には申請資料に基づいて整理させていただいています。穂山先生の御指摘は、最初の概要のところに記載がないけれども、生産菌の安全性の項目にはこの記載があるということかと思しますので、概要をどういうふうを書くかをまた御相談させていただいて、修正する方向で検討させていただくということでしょうか。

○梅村座長 そうすると、先ほど鎌田先生の御指摘の13ページですけれども、この四角囲みの指摘を踏まえて、11行目からのこの3行の文章ができていますか。

○高橋課長補佐 申請資料には、Watson、Kusumoto、Kimの文献を引用して、転写機能を失っていると記載されていたのですが、鎌田先生から、文献には、転写機能を失っているとは書いておらず、Watsonにこのような記載があるということでございましたので、座長の御指摘のとおり、四角囲みの上のほうの御指摘をもとに、Watsonに基づく記載がされております。

鎌田先生の下の方の千葉らの報告については、また別の点での御指摘でございます。これは申請書には引用された文献ですが、評価書には載せなくてもよいという御指摘を頂いております。申請者からは、当該株に関する文献以外にも、*oryzae*に関するアフラトキシシ関係の文献をいくつか提出いただいていたので、整理をしていただいたということでございます。

○梅村座長 この11行目からの3行の文章は、鎌田先生はこれで結構ということでしょうか。

○鎌田専門参考人 そうです。

○梅村座長 ここの記載、アフラトキシンのところで一回切らせていただきましたけれども、アフラトキシンのaとbについての部分で、何かほかにコメントはございますか。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 本当に素人なのですけれども、もともとの要請資料には、アフラトキシンの産生能のクラスターホモログを有するが、ほとんどの菌株において転写機能を失っていると書いて、その安全性を言っているのですけれども、今回の記載ですと、「ATCC14895は」と書いてあるので、これでは今回の菌株の安全性がどうだとは全く読みとれなくなってしまうたりはしないのでしょうか。

○梅村座長 恐らくこれは文献をそのまま忠実に訳したということなのだろうと思いますけれども、そのあたりはどうなのでしょう。鎌田先生、これで担保できたのでしょうか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 先ほど申し上げたとおり、*oryzae* NZYM-SP株に限らず、*oryzae*の情報をいただいた中でaとbの記載がございます。18行目と19行目の間に1行空けなければいけないのかもしれないのですが、つまり、ほかの株のこういった情報はあるけれども、19行目以降のとおり、今回の株は欠失されている、とおまとめいただいたと理解しています。

○梅村座長 18行目までが一応その文献情報としての情報を記載して、19行目から、それに対する指定要請者からの解釈が出ていますけれども、森田先生、どうですか。

○森田専門委員 それでしたら、aのところに調節遺伝子を有するが、ホモログが欠失されたため、アフラトキシンの発現は見られないというのが、そのaの文献の解釈になるのでしょうか。

aのWatsonらの文献は、アフラトキシ生合成遺伝子クラスターホモログと調節遺伝子を有するが、それが欠失されたため、というようなものですか。

○鎌田専門参考人 Watsonの文献は、そういう内容です。

○森田専門委員 わかりました。

○鎌田専門参考人 このATCCもろもろのアフラトキシ生合成遺伝子クラスターを持っていたというのは、*A. oryzae*の研究歴にとっては非常に大きなイベントでして、何百年も使われてきたお酒をつくる時のコウジ菌の中に、今まで信じてきた無毒性ですね。毒性がないというふうにして、現実にはそんなのですけれども、それが毒素に関する遺伝子群を持っていたというのが大変衝撃なことではあったのです。

そういう意味で、この申請者のほうもちゃんと正しいことを記載するというので書いていたというのが、*A. oryzae*全般に対するアフラトキシンの関係性をまず言っている。それがあって実際に、補佐が言いましたけれども、19行目からの記載が今回のこの菌株についての話だという流れで御理解ください。

○梅村座長 そうすると、11～13行目までは文献の情報ですが、その中に遺伝子クラスターとして持っているけれども、発現しない理由をここに入れたほうがいいのではないかと
いうことです。

○鎌田専門参考人 そうですね。

○梅村座長 では、それはここに追記ということによろしいですか。

○鎌田専門参考人 欠失しているという表現でいいと思います。

○高橋課長補佐 11～13行目の書き方について再度、鎌田先生と相談させていただきます。

○梅村座長 そこにそう書いてあれば、19行目以下の類推も成り立つということですね。

○鎌田専門参考人 そうです。

○梅村座長 この部分、 γ 線照射で欠失したということで、産生することはないという結論、このこと自体は特に穠山先生、よろしいですね。

○穠山専門委員 ただ、47の論文は、ホモログが欠損したことのエビデンスですけれども、決してアフラトキシンをはかっているわけではないですね。そこをどう考えるかなのですが、難しいですね。

○梅村座長 結局は、そのあたりですね。

○穠山専門委員 3- β -ニトロプロピオン酸とコウジ酸は実際に産生をはかっているのですね。なぜこれはアフラトキシンだけをはかっていないのかがよくわからない。

○梅村座長 鎌田先生、御意見はございますか。

○鎌田専門参考人 ここは、1つ前の状態でもって、BECh2株の動態でアフラトキシン産生性がないという前提のもとで遺伝子操作をして、CPAとコウジ菌を最終産物で調べたという論理になっていますね。

○梅村座長 そうであれば、アフラトキシンに関しては実際に測定してはいないけれども、これで十分だというのが鎌田先生の御意見ですか。

○鎌田専門参考人 より安心をするためには、我々は本当はその立場に立ちたいのですが、穠山先生の立場ですね。最終産物についても気になる毒素については測定し、検出限界以下であるという表現が望ましいのは事実ではありますが、申請者のほうが提出してきていないこの状態で考えると、菌のつくり方から考えれば、そこで担保はされているだろうと考えます。

○梅村座長 この点について、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 混乱をしてきたので、もとに戻ってしまうかもしれないけれども、13ページの a の Watson らの 11～13 行目の件ですが、これは ATCC14895 の話ですね。ATCC14895 はアフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログと調節遺伝子を持っている。でも、アフラトキシンは見られない。その理由はさっき欠失したという話があったのですが、ATCC14895 で持っているのに欠失したというのは、どういう意味ですか。

○鎌田専門参考人 欠失しているのは、先生、これは ATCC については *oryzae* についての一般的な情報提供というふうには。

○中江専門委員 それならそれでいいのですけれども、この文章の話として、aの11～13行目のこの文章は、あくまでもATCC14895についてお話しなさっているわけでしょう。このものはクラスターホモログと調節遺伝子を両方とも持っているわけですね。それでアフラトキシンの発現が見られないというのは、なぜ見られないのですか。

○鎌田専門参考人 それは、今回この申請者が提出してきている菌株については見られないということです。

○中江専門委員 ここは、そうは書いていないです。ATCC14895はアフラトキシシン生合成に関するこれこれの遺伝子群を有するが、アフラトキシシンの発現は見られないと書いてあるだけです。あくまで11～13行目の文章について言えば、このアフラトキシシンの発現が見られないと言っているのは、何のアフラトキシシンの発現が見られないのですか。NZYM-SP株のことを言っているのですか。違うのですね。

○高橋課長補佐 今、中江先生が御指摘の11～13行目の部分は、Watsonの論文の概要として記載したものでございます。

○中江専門委員 だとしたら、持っているのに何で出ないのですか。

○梅村座長 出ないと言っているのは、このATCCの株から出ないと言っているのですか。

○高橋課長補佐 そうです。

○梅村座長 では、なぜ出ないのですか。

○中江専門委員 もっと言えば、何で出ないのかがわからないし、これが出ていないからと言って何の意味があるのですか。このATCC14895株で出ていなくても、これとNZYM-SP株は必ずしも一緒ではないわけでしょう。

○高橋課長補佐 先ほど申し上げたとおり、申請者からはNZYM-SP株に限らない複数の論文を提出していただいたので、参考情報に近いとは思いますが、Watsonの論文やbの論文なども評価書に記載させていただいたということです。ただ、このNZYM-SP株として重要なのは19行目以降の情報かと存じます。

○梅村座長 そうなのだけれども、文献情報として*oryzae*の一部の菌にはそういうクラスターがあって、この菌は発現しているのでしょうか。していないのですね。

○山田専門委員 42番の文献で、発現していないと書いてあります。

○中江専門委員 理由は書いていないですか。遺伝子があるのに産物が無い理由。

○山田専門委員 ノーザンブロットィングをしていて、RNAが出ていないみたいです。

○梅村座長 それはなぜ、調節遺伝子もあって発現していないとなると。

○中江専門委員 そう書いてあるのですね。

○頭金専門委員 遺伝子があっても、必ずしもmRNAが発現するとは限りませんので、おそらく、そういうのに該当するのではないかと思います。

○中江専門委員 書いてあるなら書いてあるでいいのですけれども、ここにもそう書いてもらわないと、これを読んだ人はわからないです。読んでいる人が全部、遺伝子の専門家とは限らないので、遺伝子があるけれども発現がないというのは何で？と、普通に考えれ

ば、そう思います。それはtruncationがあるからですと論文に書いてあるなら、ここにもそう書いておいてあげれば、ああそうか、と思う。さらに、そのこととNZYM-SP株との関係について、おっしゃることはわかりますけれども、これだけばさばさとやられると、結局よくわからなくなるような気はします。

話がかわってしまって申しわけないのだけれども、例えば、12ページの病原性の話でも、これはoryzaeの話なのでNZYM-SP株とは全然関係ないと言えば関係ないのですが、この説明も病気が出てしまうけれども、まれだから安全だという、よくわからない説明になっていて、それがさっきから気になっていました。

全部oryzaeの一般の話をしているということなのですが、oryzaeの一般の話と今回のものの話が行ったり来たりになっているので、よくわからない。oryzaeの問題の何が残っていて、何が残っていないのかが読んでいるとごちゃごちゃになってくるのです。そこは考えていただいたほうがいいかなと思います。

○梅村座長 oryzaeのいろいろな種類の中には、そういう遺伝子を持っているものもあるけれども、今回はそれらが γ 線照射によって欠失しているというのを本当は言いたいわけですね。

○塚本専門委員 中江先生の御質問に補足する形になりますけれども、16行目からを読むと、「 γ 線照射を用いた突然変異により、アフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログが欠失されたため、アフラトキシンを産生することができない」と書いてあるので、そうすると、BECh2株をつくる元のIFO4177株にはアフラトキシン生合成遺伝子クラスターホモログがあって、アフラトキシンを産生するということなのですか。

○山添委員 クラスターのあるところまではいいのだと思います。ただ、アフラトキシンを産生するかどうかはわかりません。

○塚本専門委員 資料1-1の17ページの図9のところには、アフラトキシンの遺伝子のことについては欠失したとか何も書いていないですけれども、ほかの遺伝子については記載があります。

○梅村座長 穂山先生、どうぞ。

○穂山専門委員 そこは山田先生と久保田先生と議論があったところですね。だから、株作製に関する図を外したのです。ここでもし図を入れるのであれば、シクロピアゾン酸産生能とコウジ酸産生能を低減と書いてありますが、そこにアフラトキシンも入れるべきだと私は思いました。そういうことがあったので、こちらに書いてあるからいいのではないかと久保田先生の御指摘だったので、図を外したということになります。

○梅村座長 今の議論だと、この図をより正確にして記載したほうがいいのではないかと。

○穂山専門委員 そうです。それが山田先生の御意見でした。

○山田専門委員 遺伝毒性のところではないのですが、ただ疑問に思ったのでコメントしました。書くのなら、ちゃんと書いたほうがいいのではないかとということをお願いしました。ただ、ちゃんと書くと、どうしても詳しくなってしまうので、しかも文章があるのだ

から、そこまで詳しい図を載せるのは重複することになります。今までそういう図は余り評価書に載せていないのではないかとということがあって、私は載せるのなら正確なほうが良いということだったのですが、載せないという判断でしたら、その図が必要だとは必ずしも思わないという意見です。

○梅村座長 今回の記載の方法だと、これらの菌株群はこれを持っている。この菌株もこれを持っている。でも、今回の菌株はそれを発言しませんとなっているので、非常にわかりにくいということですね。

○中江専門委員 今、塚本先生のおっしゃったことについては、評価要請者の資料の19ページのところに評価書と一緒に書いてあるのだけれども、BECh2株でどうなのかというのがよくわからないのです。WatsonでもKusumotoでも千葉でもBECh2株の話はしていないので、あるいはその前のISOとか、そこでもしていないので、その流れがわからない。ATCC14895株とIFO4177株やBECh2株などが遠いのか、遠くないのか、どう分かれているのかわからないから、わからない。

○梅村座長 そういう意味では、申請資料の図があったほうがわかりやすいと言えば、わかりやすい。これを正確に書けるのかどうかということもある。

穂山先生、どうぞ。

○穂山専門委員 中江先生の御指摘のように、11～14行目はわかりにくいので、文献の47で、*A. oryzae*のアフラトキシン生合成遺伝子クラスターという2パラグラフ目があるかと思えます。ここの記載が比較的素人の方でもわかりやすい書き方をしていると思えます。つまり今まではこの*oryzae*がアフラトキシンが産生するとはわかっていなかったけれども、クラスターが近年、発見されたと。遺伝子解析によりホモログを保有することが明らかになったと。その後、IFO4177株はこのGroup1に属するとかいう書き方があるので、これは詳しく読んでいないのですが、そういう流れで、これはクラスターがあるけれども、その後をどう書くかです。そういった流れを書く必要があるのではないかと思います。

○梅村座長 むしろ表を入れるよりは、文章で入れたほうが良いということでしょうか。

○穂山専門委員 株作製の図も入れるともっとわかりやすいかと思えます。図プラス、11～14行目にこの説明を入れないと、よくわかりにくいのではないかと思います。

○梅村座長 鎌田先生、何かございますか。

○鎌田専門参考人 好意的な解釈になりますけれども、アフラトキシン産生性のことについて、*oryzae*について言及しないと、危険性があつたではないかというようなことを情報提供していないと意味がありますね。それでアフラトキシン生合成遺伝子クラスターを持っている菌株がありますよという記載があつて、それから後は穂山先生がおっしゃるように、このBECh2株の性状を文献47に従って書いて、それにさらに遺伝子操作をして、より安全性を担保しているという流れがよろしいですね。

17ページの図9は、私はこれを読んだときに、これは入れてほしいなと思ったのです。評価書（案）のほうに書いていなかったの御意見を申し上げなかったのですけれども、

図9をもう少し正確に、アフラトキシン生合成遺伝子クラスターのことも書き込んでいただいで載せるというのがよろしいかと思えます。

○梅村座長 よろしいですか。

○穠山専門委員 私も図9を入れたほうが良いと思えます。

○梅村座長 より正確にして、入れたほうが良いということですね。

事務局、それでいいですか。

○高橋課長補佐 図9に関しては、生産菌株の安全性の項目か、品目の概要の項目のいずれに書かせていただいたほうがよろしいでしょうか。今後、先生方と相談したらいいのかもしれないかもしれませんけれども。

○梅村座長 でも、決めてしまうなら、決めてしまったほうが。入れる場所はどうでしょうね。

○高橋課長補佐 申請者は生産菌の安全性の方に入れています。

○梅村座長 でも、概要のほうも少し変えるのですね。

○高橋課長補佐 概要の方で全部一括整理という方法もあるかと思えますので、細かい文言も含め、先生方と相談させていただいて、図9を入れさせていただくということにしたいと思えます。

○梅村座長 よろしくお願ひします。

アフラトキシンのところで止まってしまいましたけれども、ここの部分について、何かよろしいですか。

穠山先生、どうぞ。

○穠山専門委員 11~14行目の文章ですけれども、「アフラトキシンの発現が見られない」とされている」というのはおかしいので、「アフラトキシンの産生は見られない」のようにしたほうがよろしいかと思えますが、いかがでしょうか。

○山田専門委員 この42の文献はRNAを見ているので。

○穠山専門委員 HPLCでアフラトキシンを分析しています。

○山田専門委員 そうですか。

○中江専門委員 いずれにせよ、その辺は今の図9を入れるときに、先生方と事務局で御相談なさって、とにかくある程度の素人が見ても意味がわかるように、全体的に直していただければいいのではないのでしょうか。例えば、11~13行目だけの話をするとぐちゃぐちゃになるけれども、要は、*oryzae*とはこういうものであって、今回のものはこうであるということが順番にわかれば、わかりやすいので、その辺も含めて直していただいたらいかがでしょうか。

○梅村座長 どうでしょうか。それでよろしいですか。

これはそのままCPAとか3-β-ニトロプロピオンも同じことでいいですか。含まれていますか。ここのところをもう一度、鎌田先生に説明していただけますか。ここのところは何かありますか。

○鎌田専門参考人 先生のおっしゃるとおりで、このままでよろしいかと思いますが、一緒ですか。

○高橋課長補佐 CPAはクラスター欠失とされておりますが、ニトロプロピオン酸とコウジ酸は測っているので、それらを分けまして、CPAまでについては、クラスター欠失として整理させていただきたいと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○塚本専門委員 1-1の図9を入れるというお話になっていると思いますがけれども、ホストの*Aspergillus*のほうの毒性はいろいろ書いてあるのですが、導入ベクターに入っているURA3とかAMDSというような遺伝子産物に関しては、もうこれは組換えDNAのほうでやるから全く触れないということでもいいのか。この1-1に書いてありますけれども、安全性は確認されているとか何とか、そういうようなことは入れたほうがいいのか。その点はどうでしょうか。

○高橋課長補佐 ほかの導入遺伝子につきましても、遺伝子組換え専門調査会のほうで確認されると思いますので、それがわかるように記載したいと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。その記載の方法は調整して、新たに図を入れて、わかりやすくしていくというところまではいいですか。

○穂山専門委員 私は先ほどの意見を訂正させていただきたいのですが、ここは山田先生の言われたように、42番は遺伝子が発現しているのはマイナスなので、これはアフラトキシン産生遺伝子の発現が見られないとされていると直したほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいですか。

今の議論は記載方法がわかりにくいということではあったのですが、その議論は置いておいて、この品目が適切に管理されたときに、その生産菌株について、病原性とか毒素産生性について懸念がないかというところについては、皆さん、いかがですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 安全性についてはここの内容を見れば大丈夫だと思いますけれども、さっきも少し言いましたが、病原性に関して現時点では12ページの非病原性の確認のところと、それに関連した20ページで症例報告が出てくるわけです。そこだけだと思うのですが、もしそれが間違っていないとしたら、確かに症例報告は*oryzae*の話なのでこの菌株でないのかわかりますけれども、この菌株の病原性がないということはどこに書いてあるのでしょうか。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 この添加物の班と遺伝子組換えのところの住み分けに関係してくると思うのですがけれども、遺伝子組換えのほうでは基本的に配列全ゲノムのところを一応見て、これまでにどの程度、食用のタンパクの産生等に菌株関連のものが使われてきたとか、そういう点も踏まえて、遺伝子組換えのほうで判断いただけるのだと考えています。ですから、この株そのものの特性については、そちらの遺伝子組換えのほうでももう少し詳しくやって

いただくと考えていただければいいのではないかと思います。

○中江専門委員 それはそれならいいのですけれども、書き換えるのも含めて、12～15ページの生産菌株の安全性は削除するということですか。

○穂山専門委員 山添先生もお話しされていましたが、遺伝子組換えのほうではもう既に産生菌が認められている菌であれば、比較的その安全性のところでは認められるところがあるのですが、そういったところは病原性の部分、産生菌をつくったところは遺伝子組換えのほうでもう一度議論されると思いますが、中江先生のお答えになるかどうかわかりませんが、5ページと6ページに製造方法が書かれていまして、そこでステップ4以降を繰り返して、「微生物分離除去専用の濾過によって、生産菌は生産物より分離除去され、その後に製剤化されることから、生産菌は最終製品に残存することはないとされている」と書かれています。ここの記述をさっきの安全性のところ少し書いて、病原性の菌が残ることはないとするようにするか。

○梅村座長 残らないのは、残らない過程で病原性もないことを証明しないといけないのですね。

○中江専門委員 前の*niger*のときもそうでしたけれども、この評価書で言えば、15ページの「2. 本品目の安全性」以降の話は、今、先生がおっしゃったとおりです。さっき私が聞いたことに関して言うと、*niger*のときも生産菌株の安全性という、今回の評価書の12～15ページにあたる部分がありました。そのときに議論もしたし、書いてもいた。今もここに書いてある。けれども、書く以上は、例えば、これこれ以上のところについて組換え遺伝子専門調査会がやるから、さっきの話で、今の段階で別途のことですか。これが出るときにそちらの評価書も出ていれば、それを参照してくださいでもいいのだけれども、ここに書くものについては、書きものとして意味が通っていないと、わけがわからない。逆に書いてあることが有害になってしまいます。生産菌株の安全性についてはもう組換えのほうでやりますということであれば、この評価書からは省くべきです。中途半端なことを書くと、よけいにややこしくなる。

そういう条件の上で私が質問しているのは、生産性のところについて先ほど来の議論で皆さん納得もしたと思うのだけれども、病原性に関しての記述の意味がわからないということです。どこに、病原性がこの菌によるものではないと書いてあるのかわからない。それは組換えでやるということであれば、少なくとも12ページの22行目から13ページの5行目に関して、それは組換えでやりますとか書くのなら、意味はわかります。

13ページの説明も *oryzae* の話なので、*oryzae* だから大丈夫と書いてあるのだけれども、その場合に、まれとはいえ症例報告があるのなら、100%大丈夫とは言えないということになってしまうのです。*oryzae* はそうであっても、この菌株は大丈夫だよというのならいいのですけれども、そういうようなことがどこにも書いていないので、困るということを言っています。

○梅村座長 森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 先生がおっしゃるように、遺伝子組換えのほうでも、これは病原性のことについて書いて出しているのが、この本体から出している論文なので、これ以上の情報が出てくるとは恐らく考えられないと思います。実際の菌株でこんな病気が起こったとかが出てくるわけではないので、それでしたら「*oryzae*に関してはこうだ。ただし、この菌株に関しては病原性に関する情報はない」とはっきり書いてしまえばよろしいのではないのでしょうか。そう書くことは別にこちらのほうでも可能だと思います。

○梅村座長 どうですか。

○高橋課長補佐 森田先生が御指摘のように、この論文は後のヒトの知見の項目でも確認していただいているのですが、NZYM-SP株の症例ではございません。森田先生のご指摘を踏まえ書きぶりについて検討させていただきたいと思います。

○梅村座長 今、毒素産生性については皆さんの御意見が一致して、病原性については何も話していないではないかというところだったのですか、そのあたりを少し詳細に記載して、わからないのであれば、わからないと書くということを今、御提案いただきましたが、それでよろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 それをしていただければ、ありがたいです。ただ、それはそれとして、*oryzae*の話で24～26行目の「しかし」以降に関しては何の根拠があるのかがよくわからないのです。ここはあくまでも症例報告の話をしているので、ありましたよという話しかないはずです。

13ページの上のほうの話は、BSL1とかRisk Group1とかというところで、恐らく *oryzae* 自身の病原性自体もほぼないと言いたいのでしょうか。安全であるということはこちらで言えるけれども、ここの文章はよくわからないので、そこも考えていただければ、ありがたいです。

○梅村座長 よろしいですか。ここまで何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

とりあえず本品目の添加物についての摂取において問題となるような毒素産生性の懸念はないし、病原性についてはわからないということになるのだらうと思いますが、そこまではよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。専門参考人の鎌田先生におかれましては、ここで御退席いただいても結構でございます。ありがとうございます。

穠山先生、どうぞ。

○穠山専門委員 14ページの30行目、3-β-ニトロプロピオン酸の「発現量」と書いてありますが、これは産生量にされたほうがよろしいかと思います。その下のコウジ酸産生能の43行目の3-β-ニトロプロピオン酸の「発現量」も産生量にしたほうがよろしいかと思います。

○鹿田係長 御指摘のとおり、修正させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き、内容について説明をお願いします。

○鹿田係長 それでは、引き続き、御説明させていただきます。

続きまして、「Ⅱ．一日摂取量の推計等」でございます。資料の11ページをごらんください。

11ページの4行目以降でございます。指定等要請者によれば、本品目は、小麦・加工品等、次のページの表1の一番左の列に記載のある食品群に直接使用されるものであるとされております。指定等要請者は、当該食品群又はそれらの原材料の全てに本品目が表1の最大添加量で添加され、全量がそのまま最終食品に移行して、消費されるとした場合を想定し、平成24年国民健康・栄養調査から得られる食品群の一日摂取量から、本品目の一日摂取量を4.97 mgTOS/人/日と推定しております。この値を体重55.1 kgで除すと、90.2 µgTOS/kg体重/日と算出されるとしております。

本専門調査会のまとめでございますが、12ページの10行目、「本専門調査会としては、指定等要請者による推計は適切であると判断し、本品目の推定一日摂取量を90.2 µgTOS/kg体重/日と判断した。」といただいております。

続きまして、体内動態、消化管内の分解性について御説明させていただきます。飛びますが、15ページをごらんください。

15ページの17行目以降、「2．本品目の安全性」でございます。

「(1) 消化管内での分解性等」でございます。本品目は、359のアミノ酸からなるタンパク質を主たる成分とするものであるとされていることから、消化管内で速やかに分解し、その結果、生じるペプチド又はアミノ酸は、ほかの食品由来のタンパク質の場合と同様に体内へ吸収されると考えられる。このことをより明確にするために、「添加物に関する食品健康影響評価指針」における「消化管内で分解して食品常在成分によることが科学的に明らかである場合」に該当するか否かについて、以下のとおり整理したといただいております。

27行目、「① 添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。」に関してでございます。指定等要請者委託試験によりますと、本品目に有効成分を人工胃液、またアスパラギナーゼを人工腸液に添加し、その後にかかっているような条件でインキュベーションを行った後、SDS-PAGEに供する試験が実施されております。

36行目、その結果、本品目の有効成分は、pH2以下のSGFでは0.25分後に、pH6.8のSIF中では2.5分後に検出限界である14,400 Da以下のペプチド又はアミノ酸まで分解したとされております。

この結果に関しまして、頭金専門委員より御指摘をいただいております。16ページの3行目の四角囲みに記載しておりますが、14,000 Daと少し大きいということについての御指摘をいただいております。詳細につきましては後ほど、頭金専門委員より御説明いた

だければと思います。

この御指摘に関しまして、事務局より申請者に確認いたしましたところ、以下のような回答がございましたので、御紹介させていただきます。

4行目以降の四角囲みでございます。2段落目でございますが、アスパラギナーゼの消化酵素による分解を見るためには、14,400～97,000のゲルを用いるのが適切と考えたという回答が寄せられております。

新しい実験データでございますが、ExPASyにおいてペプチドカッター上でアスパラギナーゼを酵素で分解するシミュレーションを行ったとの報告がありまして、消化酵素に該当するペプシン、トリプシン、キモトリプシンによる酵素による当該アスパラギナーゼの分解によってできるオリゴペプチドのアミノ酸残基数は以下に示すとおりであることが示唆されたとの報告を得ております。

なお、こちらの資料につきましては、申請時には申請資料として提出していないため、今後提出する追加資料として正式に提出させていただきます。また、この知見に関しましても頭金専門委員、石井専門委員より御意見を頂戴しておりますので、後ほど詳細につきましては、専門委員より御説明いただければと思います。

17ページの4行目、「② 食品内又は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。」でございます。①の試験結果を踏まえまして、SGFについてはpH1.2～2.0及びペプシン、SIFに関してはpH6.7～6.9及びパンクレアチン（トリプシン）であるとされております。

11行目、「③ 添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該添加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。」でございます。上述の試験のとおり、本品目の有効成分は消化管内で容易に分解し、そのほかの食品由来のペプチド等と同様に体内で分解されること、また本品目が食品中に含まれる量は微量であることから、糖質、ミネラル、ビタミン等そのほかの栄養成分の吸収を阻害する懸念はないとされております。

19行目、「④ 摂取された添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。さらに、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。」でございます。上述の試験のとおり、本品目の有効成分は消化管内で速やかに分解したとされております。①の試験においてはpH2以下のSGF中では0.25分間で14,400 Da以下のペプチド又はアミノ酸まで分解し、未加水分解物、部分加水分解物は確認されなかったとされております。そのため、④のような懸念はないと考えられるとしております。

30行目、「⑤ 添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。」でございます。指定等要請者によれば、本品目のタンパク質としての一日摂取量は最大で4.97 mg/人/日と推定され、日本人のタンパク質の平均一日摂取量68.0 gの約0.07%に過ぎず、本品目の主成分の過剰摂取の問題が起こることはないとされております。指定等要請者によれば、本品目は食品中のアスパラギンをアスパラギン酸へ変換す

るものであるとされております。一般的に通常の食品中のアスパラギンの大部分は、摂取後に胃酸存在下でアスパラギン酸に変化していると考えられます。したがって、本品目により処理された食品又は本品目により処理された食品タンパク質素材を用いた食品を摂取した場合と、通常の食品を摂取した場合との間で栄養学的な大差はなく、本品目を新たに使用することによって食品の主成分の過剰摂取の問題は起こらないと考えられるとされております。

まとめでございますが、18ページの12行目、「以上より、本専門調査会としては、本品目が『添加物に関する食品健康影響評価指針』における『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』に該当すると判断した。」といただいております。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、「Ⅱ．一日摂取量の推計等」のところ、森田先生、何か追加のコメントはございますか。

○森田専門委員 今回、実は使用方法のところにも量に関する記載が全くありませんで、こういった新規物質の場合はある程度このような形で使われるという資料もつけていただいているのですが、今回そういったものが全くありません。引いている文献も要請者本体が実験をされて、このくらいの量でやったというような形でありますので、摂取量の計算自体はこういう形しか仕方がないと思います。一日摂取量の推計の1番として、JECFAの評価がありますが、一日推計摂取量が0.4 mgとなっております、日本の推計とかなり違います。

これはこの添加物が使用される、ポテトとかシリアルとかを食べる量の平均値から計算しておりますので、日本より多くなるというのは当然なのですが、1日1 kgくらい、こういったものが含まれている製品を摂ると27 mgTOSになるということです。大体日本国内の製品摂取量の平均の6～7倍程度というような結果がありまして、JECFAではそういう推計をしておりますので、その部分も一応載せていただいたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 先生のおっしゃっているのは。

○森田専門委員 10ページの6行目です。JECFAは、最も保守的な推定を行った場合の一日摂取量を0.4 mgとしている。この部分を（1）か何かに載せていただいて、我が国での一日摂取量推計という形で、このように載せていただければいいのではないかと考えます。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。前のnigerの評価書も摂取量の項目にJECFAの方法と国内の方法と両方書かせていただきましたので、同じような形にさせていただきたいと思っております。

○梅村座長 この「Ⅱ．一日摂取量の推計等」について、ほかの委員の先生から何か御質問等はございますでしょうか。

ないようでしたら、引き続き、体内動態のほうに移りたいと思います。主担当の頭金先生、お願いいたします。

○頭金専門委員 この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の条件が、資料1-3の裏面に書いてある表2ですけれども、1～5の条件を満たす必要があるということです。そこで、それぞれの項目について検討をしているということになります。

15ページの27行目の①ですけれども、この物質が容易に食品又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になることを示すことが求められています。そこで人工胃液とか人工腸液を用いた*in vitro*での分解する試験が行われているということですので、その結果、酵素本体が非常に速やかに分解されるということは示されているのですが、分解産物が14,400 Da以下のものまで分解したということになっております。

これは指定要請者からの回答によりますと、実験上の問題でそうなっているということです。データとしては14,400 Da以下としか書きようがないのですが、この数字をどう評価するかという点が問題になります。37 kDaの酵素が、14.4 kDaまで分解されたというと、非常に細かく分解されたというのは難しいのではないかとコメントいたしました。

一方、ペプチドカッターという解析ツールでシミュレーションをしたところ、これは*niger*のときも使われたシミュレーションなのですが、1～40アミノ酸残基くらいまでに分解されるというデータが提出され、細かく分解されるのかということが示されたと考え、追加のコメントをいたしました。

また、石井先生からコメントをいただきまして、それでもまだ10,000 Daくらいあるとのご指摘です。このサイズで食品常在成分と同一であると言って良いのかということです。ここは議論の余地があるのではないかと考えております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、御追加をお願いします。

○石井専門委員 今、頭金先生から御説明があったとおりです。申請者からの回答が16ページの大きい四角の囲みの中に書いてあります。それによりますとペプチドカッターという分析ツールでシミュレーションを行った結果が出ておりまして、胃液、ここではペプシンが主に働くということですが、それにさらされた場合に、このものは、アミノ酸残基数が1～40個と非常に幅広い範囲の大きさのポリペプチドに分解されるだろうと言っております。

その結果を見ますと、胃を通過するときにはペプシンによって分解を受けて、アミノ酸残基数が40個のペプチドですので、平均分子量を140くらいとすると、これは5,000くらいの分子量になりますかね。そのくらいのサイズです。その先で腸管を通過して、さらに分解されていくわけですけれども、そこではトリプシンが主な分解酵素になるだろうということですが、そこでも、アミノ酸残基数2～51個という範囲で分解が起こるだろうということ

ですね。

ですから、これを見ると胃の中で、アミノ酸残基数40個以下くらいに分解されるだろうというシミュレーションですけれども、さらに腸に行って、さらに細かく分解されるかどうかはよくわからないわけです。もしも分子量が一番大きい範囲までしか分解が進まないとすると、もともと37 kDaくらいの分子量のものがせいぜい5～6 kDaくらいまでしか分解されない。つまり、結構大きいわけですね。インシュリンなどは6,000 くらいの分子量があるわけですし、例えば、そういったサイズのオリゴペプチドが食品常在成分と同一とみなしていいのかということが問題になるだろうと思います。やはり本当はもっと細かい分子量のところまで実際に分析していただけるとよかったですけれども、そういったデータがない現状をどうするかということです。よろしく願いいたします。

○梅村座長 この点について、他の委員の先生から何かコメントはございますか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 *niger*のときにも同じくらいのペプチドまで行って、その後、ペプチダーゼで分解されるということで、文献で常在成分という結論になったと思います。

○梅村座長 あのとときは3,500 Daまで出たと聞いています。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 15ページには人工胃液が本品目の有効成分、人工腸液はアスパラギナーゼで、別のものを使っています。まず表記上の問題として、36行目から16ページの最初の2行目までは、本当のことと違う。SIFのほうは、有効成分でない。それは表記上の問題ですけれども、それよりも、本質的な問題があり、今のお話にも出ましたが、普通胃液でまず分解されて、次に腸液に行くわけです。

この実験は今、言ったように本品目の有効成分でなくアスパラギナーゼを使っていますが、いきなり人工腸液を使っているわけです。その後のペプチドカッターのものも同じようなやり方をやっているのだから、胃液でペプチドカッターの話まですれば40アミノ酸くらいまでなっているものが、その後に腸液に曝されるとどうなるという、そういうシミュレーションをしていないのです。腸のキモトリプシンあるいはトリプシンでのペプチドカッターの51アミノ酸とか75アミノ酸とかいうのは、あくまでも、もとのものが腸液に曝されるとどうなるのかという話です。だから、胃液で40アミノ酸まではいいとしても、その下のことは何もわかりません。

石塚先生がおっしゃったように、*niger*のときは、その後のペプチダーゼが働くだろうという話をしていたので、話がかわってしまうわけです。胃液で変わったものをもう一回、腸液で処理した場合は、もっと小さくなるかもしれないというようなシミュレーションができないものですか。

○梅村座長 そのあたりはどうなのですかね。

○頭金専門委員 私自身、このペプチドカッターを使ってはいないのでわかりませんが、確かに中江先生のおっしゃるような、実際の生体内反応を模したような、いいシミ

ュレーションをできるのであれば、その方がよいと思います。さらに細かいペプチドに分解される可能性があるわけですから、あえて大きな分解でとどめておく必要はないと思います。

○中江専門委員 もしも人工胃液で全然変わらなかった場合はこの条件での実験の意味もあるけれども、実際は人工胃液で分解されているから、余り腸液のこの実験は実際の状況にも即していないのです。恐らくは胃液で分解されたものがさらに胃液だけでもっと小さくなるかもしれないし、さらに腸液あるいはペプチダーゼでもっと小さくなるのだらうというのは、胃液で40アミノ酸まで落ちていたら、むしろ予測されます。

○頭金専門委員 例えば人工胃液とか人工腸液のみでも十分細かくなっているというデータが出れば、それはそれでいいと思うのですけれども、現状では、ないというところもあります。一方で、食品常在成分と同一物質になるかというところですが、これは結局、分解産物の大きさのことは議論をしているのですが、恐らく一番問題になるのはアレルギー性の評価のときに残っているペプチドの大きさが問題になってくるのではないかと思います。

先ほど議論がありましたけれども、アレルギー性の点に関しては遺伝子組換え専門調査会のほうで議論されると聞いていますので、そちらの遺伝子組換え専門調査会のアレルギー性の議論も踏まえて、この分解産物についての議論をしたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 一方で、その食品常在成分となるという定義をクリアしないことには、先に進めないというところはありますね。このあたりを今このデータで先へ進んでいいのかどうかというところでは。

石井先生、何かございますか。

○石井専門委員 何をもって食品常在成分と言うか、それが問題だと思いますけれども、ただ、幾ら細かくペプチドが小さくなったとしても、生理活性物質は5つや6つのペプチドで強力な活性を持っているものは幾らもありますね。そういったことを考えると、切り出されることによって、小さくなることによって活性を持つようになるという可能性もあり得るわけです。そういったことを考えると、どうなのでしょうね。この段階で食品常在成分と言ってしまっているのかどうかは非常に疑問です。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 *niger*の評価要請の際には、ペプチドカッターのデータのみが提出されておりました。ご審議において、アレルギー性に関する参考人として来ていただいた先生からも、速やかに分解されるかどうかについては人工消化液に関する試験で確認すべきというご指摘がございました。したがって、アレルギー性の御議論もあった上で、そういったwetな試験を要求して、提出していただいたという経緯がございました。

事務局としては、先ほど頭金先生が御指摘のように、アレルギー性についても分子量マーカーに関するご議論があるかもしれないと思いますので、遺伝子組換え専門調査会での審

議結果を先生方にお伝えした上で、アレルギー性の審議を含めて、もう少し小さな分子量マーカーでやっていただく必要があるのかどうか、その辺をもう一度御相談させていただければと思います。

ペプチドカッターはペプシンとキモトリプシンを別々にやっているのですが、そういう意味では連続したシミュレーションをされていないということもありますが、いずれにしても、次のステップとして何が必要かということをもう一度、メール等になるかもしれませんが、遺伝子組換え専門調査会の審議結果も踏まえて、御相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 「食品常在成分となる」という定義のところは、どこかではっきりさせないと、いつまでたっても曖昧なままで、そちらを変えるのなら別だけれども、アレルギー性との関連性について考察することとなっているのだったら、それはそれでいいのだけれども、今の評価書をそのまま読めば、食品常在成分であることということからスタートしているのですが、食品常在成分であるとは何のことを言っているのかが、この時点ではっきりできないのであれば、仕方がないのですけれども、「食品常在成分となる」ことを要求している1つの背景として、アレルギー性の問題があるというのはよくわかるのですが、一方で食品常在成分であることと書いてあって、それを仮定して、その先に毒性とか進むのに、その定義があいまいだと、なかなか難しいところもあると思います。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 今の問題で、14,400 Daと言っているけれども、実際はこれはゲルの電気泳動の端っこの数字を読んでいるだけで、実際はゲルの濃度のパーセンテージに変えれば、もっと小さいところが出てくるわけです。実際にサンプルはあるわけですね。だから、ゲルの濃度のパーセンテージ、アクリルアミドのパーセンテージだけを変えて、もう一回やってもらえれば、実際にどこまで下がっているかが確認できるわけですね。

○梅村座長 そのときに幾つくらいになったら、もう食品常在成分であるとするのかというところが。

○山添委員 それで結局、先ほどの議論で、胃である程度の大きさに切れた後、それから実際に腸管のところで切れるわけですが、大体のサイズのところを通常のもので、例えば3,500 Daだったら、その辺から1,000 Daくらいの間のところ切れていけば、もうそれでいいわけですね。今は少し高過ぎるのではないかというのが、先生方の御意見ではないでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 座長のおっしゃっているように、明確な基準は難しいかなと思います。常在成分という記述自体がかなり幅広い意味を含んでいると思いますので、余りにも大きいのは困るところだと思います。

先ほど石井先生がおっしゃった、短くなったペプチドでも活性物質があるということに関しては、それは以前の別の調査会でも調査をして、生成するペプチドの配列を見て、活性物質と比較したようなこともあったと思います。

○梅村座長 今、山添先生がおっしゃったゲルの濃度を変えて、少し下までもう一回調べてもらうということは可能なのですか。

○梅村座長 *niger*は3-5,000 Daくらいまでは見られたということだったので、多分そこくらいまでが出ていれば、とりあえず食品常在成分であろうと。

○高橋課長補佐 食品常在成分に関連して追加資料を要求するということでしょうか。

○梅村座長 そのあたりの必要性はありますか。

○高橋課長補佐 アレルゲン性の議論も含めてご判断という方法もあるかと思えます。

○山添委員 実際に実験をしたのだけれども、提出していない場合もあるので、結局サイズの問題ですね。上限がもう少し下の20,000 Daくらいのところで3,500 Daくらいのゲルの濃度が違ったデータがあるのかないのか、問い合わせをすればいいのではないですか。

○高橋課長補佐 少なくとも今は違ったデータは提出されておられません。また、今回のペプチドカッターのシミュレーションに関しても、まだ正式にいただいた資料ではなくて、ご指摘に対する回答としていただいているだけでございますので、それも含めて、追加データがあるのかどうかをまずは確認させていただくということによろしいでしょうか。

○梅村座長 わかりました。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 もし追加してくれるかもしれないということであれば、どうせお願いをするのならという話で、先ほども言いましたけれども、今、書いてあることは、ペプシンはペプシン、キモトリプシンはキモトリプシン、つまり腸液は腸液でやっているのです。それで、胃液のほうで少なくともある程度つぶれているのがわかっているの、余り腸液のほうは意味がないわけです。

もし追加をやってもらえるのなら、例えば胃液のものをゲルの濃度を変えてやって、それだけでものすごく小さくなってしまえば、それでザッツオールでいいのだけれども、それが6,000とか7,000 Daくらいまで行かないのなら、それをもう一回抽出して、それにトリプシンをかけるというやり方について、やるかどうかは知りませんが、どうせなら、そういうやり方がやれますかというのもついでに聞いておいてもらったほうがいいのではないですか。それもついでにやってくれますかと聞いて、やってくれると言えばやってもらえばいいし、だめだと言われたら、しょうがないです。

○梅村座長 頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 山添先生のおっしゃるように、今あるデータを出してくれというのはいいと思いますけれども、新しい実験をやって下さいというのは、アレルゲン性の問題もあると思うので、遺伝子組換え専門調査会の意向も踏まえた上で、結論を出すのがよいと思います。

○梅村座長 いずれにしても結論的な話は、遺伝子組換え専門調査会のほうの審議の状況を見ながらということになるのだろうとは思いますが。

○高橋課長補佐 この点につきましては事務局で一回引き取らせていただき、もし可能で

ございましたら、消化管内で分解して常在成分となるという仮定のもとで、毒性の試験結果を確認いただくということは可能でしょうか。

○梅村座長 この先、一応予定としては、ここを仮定して、次に毒性の評価を進めたいとは思っていますが、そういうことが可能かどうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

体内動態は途中までなのですが、一度ここで休憩を入れさせていただければと思います。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、再開したいと思います。

頭金先生、今、常在成分のところまで御説明いただいたと思いますので、それ以降のところをお願いできますか。

○頭金専門委員 常在成分に関しては①～⑤まであるのですけれども、②～⑤については①が解決すれば、その流れで問題ないのではないかと考えております。

○梅村座長 石井先生、17ページの②の4行目のところから。

○石井専門委員 ②以降は特に問題ございません。結構です。

○梅村座長 それらを踏まえて、これは18ページの12行目に専門調査会としての意見が書いてありますが、ここは「該当すると判断した」と書いてあるけれども、ここは一応それを仮定してということでもいいですか。

○高橋課長補佐 これはペンディングですが、仮定して、次を御審議いただければと思います。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 それはそれでいいのですけれども、教えてほしいのですが、18ページの4～6行目くらいまでに、通常の食品中のアスパラギンの大部分はアスパラギン酸になると書いてありますが、それだったら別にこのものは必要ないのではないかと読めます。本当に言っている意味はわかりますが、この文章がここにあると、そういうふうに読めてしまうのだけれども、そこはいいのですか。

○高橋課長補佐 確認させていただきます。

○森田専門委員 この酵素を加工助剤として入れると、食品中のアスパラギンもなくなってしまうということですね。アクリルアミドになる前というようなことなので、入っていないわけですから別に書かなくても、という感じはします。

○中江専門委員 これがあることによって、普通になるのなら、別に要らないではないかという話になるので、今おっしゃったように、書かないほうが誤解を招かないと思います。

○梅村座長 何かこれを書かれた意図はあったのでしょうか。

○高橋課長補佐 確認させていただきます。

○梅村座長 確認してください。ほかにございますか。

では、ないようでしたら、本品目が添加物に関する食品健康影響評価指針における酵素

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該当すると判断したことにして、その先に少し進めさせていただければと思います。

本専門調査会では、本品目の毒性について、添加物に関する食品健康影響評価指針、資料1-3になりますけれども、これで遺伝毒性、反復投与毒性及びアレルギー性に係る試験成績を用いて評価を行うということになっております。

それでは、事務局より続けて説明をお願いします。

○鹿田係長 それでは、御説明させていただきます。

18ページ、「(2) 毒性」の部分でございます。

23行目以降の「① 遺伝毒性」でございます。表2のように、遺伝子突然変異試験と染色体異常試験が実施されておまして、どちらも代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性という結果が得られております。

まとめでございますが、29行目、「以上の結果から、本専門調査会としては、本品目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であることから、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。」といただいております。

33行目以降、「② 反復投与毒性」について説明させていただきます。

19ページの1行目、「a. ラットを用いた13週間経口投与試験」でございます。CDラットに、本品目の有効成分を表3のような投与群を設定して、13週間強制経口投与する試験が実施されております。

結果でございますが、9行目、以下のような所見が認められたとされております。なお、腎機能への影響を示唆する血液及び組織病理学的所見は認められなかったとされております。

所見に関しましては、12行目、3.3 mL/kg体重/日投与群の雄と10.0 mL/kg体重/日投与群の雌雄で血漿カリウム濃度の有意な上昇。その他の電解質に変化はなかったため、試験実施者は、血漿カリウム濃度の変化に毒性学的な意義はないとしております。

以上の結果より、試験実施者は本試験におけるNOAELを最高用量である10.0 mL/kg体重/日としております。

まとめでございますが、20行目、「本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを最高用量である10.0 mL/kg体重/日と判断した。」といただいております。

「③ アレルギー性」の試験でございます。事務局より記載させていただいておりますが、20ページの3行目、「本品目は遺伝子組換え調査会と同時に審議される予定の品目です。アレルギー性に関しましてはまず遺伝子組換え調査会で審議することとしておりますので、現段階では記載しておりません。」

5行目、「④ ヒトにおける知見」でございます。

7行目以降、*A. oryzae*のヒトへの症例報告であったため記載しておりますが、本品目と株が異なるため、参考資料として記載いただいております。

12行目から、衰弱した患者や外傷を負った患者にアスペルギルス症など*A. oryzae*に由来

する可能性のある感染症の事例が報告されているという症例報告の知見がございました。

以上でございます。御審議をよろしく願いいたします。

○梅村座長 それでは、今、説明がありました評価書（案）の担当の先生にコメントをいただければと思います。

まず、遺伝毒性は戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 今、事務局から御説明いただきましたとおり、遺伝毒性試験及び染色体異常試験、両方とも *in vitro* の試験ですけれども、陰性と出ていることに加えまして、本品目は今のところ、まだペンディングにはなっておりますが、消化管内で分解して食品常在成分になるということが科学的に明らかになっているというようなことから、こういったことを踏まえまして、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断いたしました。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、御追加のコメントはございますか。

○山田専門委員 結論はそれで結構なのですが、文章が「以上の結果から」、「明らかであることから」となっているので、修正させていただきます。29行目のまとめの文章は、「以上の結果を踏まえ」としていただいて、「食品常在成分になることが科学的に明らかであることも勘案し、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。」とさせていただきます。いただければと思います。

もとの文章だと、常在成分になることが科学的に明らかであるということを根拠に遺伝毒性を判断したような文章にとられるかもしれませんので、これも考えて、両方でこの結果とあわせて、という書きぶりを変えたいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、山田先生から少し修文が入りましたけれども、遺伝毒性の部分は特にコメントはございませんか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続いて、反復投与毒性ですけれども、石塚先生、よろしくお願いします。

○石塚専門委員 反復投与毒性のほうですけれども、こちらのほうに書かれてある所見は、血漿カリウム濃度について書かれてあるのですが、これ以外にも実は幾つか所見のほうに記載されていまして、お手元のピンクのファイルの文献の29になります。

こちらの28ページと29ページになりまして、握力や白血球数、ヘマトクリット、あるいはAPT値等々が一応有意差がついたような変化があるという結果にはなっています。データのほうを見まして、その変化が非常に軽微であるということと、それに伴うようなほかのパラメータの変動がなかったということで、毒性学的な意義はないのではないかとということ、幾つかについては背景内であるということが記載されていまして、今回こちらのほうに所見として書いたのは、血漿カリウム濃度だけにとどめているのですが、もし必要があれば、こちらの記載のほうを全部書いた上で毒性学的な意義はないというような書き方もできるかなとは考えています。

○梅村座長 高須先生、追加の御説明をお願いします。

○高須専門参考人 基本的には、今の石塚先生の発言と同じなのですが、コメントさせていただいている点も同じになるのですが、**Histopathology**のところでも有意差がついている項目とかがあって、そういったものをあえて上のように本文中に記載するかというところですか。

○梅村座長 そこを議論したいということでしょうか。そのあたりはどうでしょうか。つまり、統計学的に有意な変化は記載があるのだけれども、毒性学的な意義は低いと考えられるような所見について、現在はどこにもそれが見えない状態にしてあるけれども、それを文章として記載するかどうかということでしょうか。これまで表の記載とそれ以外の文章の記載は、どういうふうに区分けしてましたか。

○高橋課長補佐 例えば、論文等の試験をもとに整理いただく場合、論文では有意差があるとされているのに評価書に何も書いていない所見がありますと、この所見について審議されていないように誤解を与える可能性もありますので、基本的には、有意差があった所見は、こういう所見があったけれども、この判断により毒性と判断しなかった、と書いていただいています。

○梅村座長 そういうスタイルで今まで行っていたと思うのですが、どうですか。それでよろしいでしょうか。毒性判断をしたところは記載したほうが良いだろうとは思いますが。つまり、こちらの調査会として、この辺は毒性ととらなかったということが明確になっていたほうが良いので、文章に残しておいたほうが良いのだらうと思います。

○高橋課長補佐 項目が大部であれば、生化学検査としてまとめていただくとか、いろいろな書き方があると思いますので、担当の先生と相談して、工夫させていただければと思います。

○梅村座長 石塚先生、よろしくをお願いします。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 反復投与毒性のところまで、何か御質問はございますでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 高須先生が御指摘の件ですが、肺の有意差が認められたという、その病変を、見させてもらいました。72ページです。table 2 に載っておりますが、雌の最高用量で肺を見ていただくと、2行目、「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」が有意差がついて、最高用量だけふえているのです。なぜこの報告書では無視したのでしょうか。

その下の行には、「**Foamy Alveolar Macrophages**」と書いていますので、**origin**は同じです。泡沫細胞が見られたのは雌の**control**が4例で最高用量が4例なので、これは有意差がつきませんが、「**Prominent Numbers**」ですので、マクロファージがたくさん見られるものが最高用量群の雌で4例発現して有意差がついているわけです。当然、毒性試験としては記載せざるを得ない内容なのですが、最初の報告書を見る限りは、何も書かれていません。これについては御議論しておいていただいたほうがよろしいと思います。

○梅村座長 今回はその件もありまして、書いておいていただいたほうがいいというのは、そういう意味もあるとは思いますが。それはそれとして、では、今回、毒性としての異議がないと判断された肺の所見について、もし先生方、これを毒性ととらなかった根拠があれば、御説明いただければと思います。

○高須専門参考人 肺胞のマクロファージがふえるということですがけれども、そうであると例えば、ほかの相関するような所見とかが、ほかにも変わってきてもいいのではないのかなというところがありまして、これだけがふえるというのもなかなか、ほかの所見とリンクしないところもあるので、マクロファージは普段いるようなものなので、偶発的変動の範囲内なのかなと私は考えていました。

○梅村座長 下に書いてある「Foamy Alveolar Macrophages」の所見と何かかぶっているみたいに見えるのですけれども、これは。

○高須専門参考人 私も正確な違いをこの原著だけで読みとれなかったところが確かにあります。

○梅村座長 そちらで言えば、対照群にも4例出ていて、ときどき見られる病変ですね。

○高須専門参考人 そうですね。対照群でも出るような変化であるとは思いますが。

○梅村座長 この点について、何か御意見はございますか。担当の先生方は毒性とはとらないという御意見ですがけれども、もし異なる意見がございましたら、よろしいでしょうか。

今井田先生、いいですか。

○今井田専門委員 多分、言われたように、余り大きな変化ではないと思います。ただ、これはあくまでもこの委員会の推測ですね。言いたかったことは、もし可能でしたら、なぜこれを毒性学的な変化としなかったのか確認できないかと思ったのですが、難しいですかね。

○梅村座長 どうですかね。ただ、対照群にも認められる病変であるということは、毒性影響ではないということではないのでしょうか。

○今井田専門委員 要するに、これは表だけを見ると、三森先生が言われたように、最高用量だけで有意差がある。これは少なくとも議論する必要がありますね。ただ、座長も言われましたけれども、下にある「Foamy Alveolar Macrophages」という所見もあって、それとの違いが、よくわからないところがあります。ですので、ここで推測するよりは、申請者に確認した方が早いような気はします。

○梅村座長 事務局、どうですか。聞けますか。

○高橋課長補佐 申請者に確認をさせていただきたいと思います。

○今井田専門委員 それでよろしいのではないですか。難しければ、こちらで推測というのは可能だとは思いますがけれども、一応そのステップは踏んだほうがよろしいのではないのでしょうか。

○梅村座長 では、よろしくをお願いします。

その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 アレルゲン性のことも含めてですけれども、これは前回の*niger*のときのことを思い出しているのですが、あのときはアレルゲン性の議論をしなければいけないということで、たしか国立衛研の手島先生を呼んで、添加物専門調査会でアレルゲン性の議論をしたと記憶しています。

今回、これはアレルゲン性のほうは遺伝子組換え専門調査会のほうでやりますよということなので、そうすると、ここにどういうふうに記載するかを悩まなければいけない。先ほど遺伝子組換え専門調査会のほうでどうやっているかを、現在進行形であるということを書こうという議論があったと思います。今回はこれでいいと思いますが、こういうような申請があった場合、これは遺伝子組換え専門調査会と添加物専門調査会の合同でこの部分だけを議論できないでしょうか。そうすれば、評価書のところにきれいに悩まずに書くことができる。そういうことはどうなのでしょう。

○高橋課長補佐 前回の*niger*由来の場合は、遺伝子組換え専門調査会の判断としては、遺伝子組換えに該当しないということでしたが、今回は違いまして、今回は遺伝子組換え添加物の安全性の審議をアレルゲン性も含めてやっていただくということでございます。

したがって、このような事例は初めてでございまして、この先に同様の事例があるかどうかはわからないのですが、アレルゲン性については、今回は遺伝子組換え専門調査会のほうで先にやっていただくということにさせて頂いている状況でございます。

合同専門調査会の開催については、可能性の一つとしてはあるかもしれないのですが、先生方が非常にお忙しいことから日程などの問題が一番難しく、今後、必要であれば、同様の事例があったときに検討させていただければと思います。

○今井田専門委員 わかりました。例えば、これは遺伝子組換えのほうの評価が先に進んでいて、こちらに上がってきていけば、アレルギーも含めて、非常に議論がスムーズですね。もちろん時間がそれにかかってしまうということはあるのですが、そういうやり方も一つかなとは思いました。

別にみんなが集まらなくても、評価書としてまとめて、添加物だけの評価書としなくても、添加物と遺伝子組換えの両方の評価書という形で出すような形がとれば、評価書としてはすっきりするかなという気はしました。提案です。

○梅村座長 その毒性も今は全て仮定して議論しているので、常在成分として皆さんに承認していただいたことを仮定して審議しているというのも非常に不自然な部分は感じるのですね。やはりタイミングももちろんあるのでしょうけれども、できれば、今井田先生が御提案されたような、こちらで問題視されるような部分がクリアされている段階からスタートしてもらおうと非常にやりやすいということはありません。

同時進行していると何のために審議しているのだからよくわからないようなところがあるので、食品常在成分であり、病原性あるいは毒素産生がないようなところを全て仮定として先に進むようなことになってしまうので、そのあたりはいろいろタイムスケジュール

もあるのでしょうかけれども、何とか工夫して、少し改善の方向でやっていただければと思います。

○池田評価情報分析官 やり方の問題での御指摘はごもっともなところがあるかと思いますが、ただ、今回初めてだったということもありますし、2つの調査会の日程的なところが、本当はおっしゃるように先に遺伝子組換え専門調査会があればよかったですのですが、なかなかそういうふうに進めなかったところもあるので、御指摘は頭に置いておいて、今後、類似の事例があったときは気をつけて考えたいと思います。

○梅村座長 よろしくお願いたします。

今井田先生、よろしいですか。

○今井田専門委員 はい。

○梅村座長 それでは、アレルゲン性は終わったので、ヒトにおける知見は祖父江先生が御欠席なので、森田先生、何かございますか。

○森田専門委員 祖父江先生のほうから、株が異なるというのがどれだけ意味があるのかという御質問がありまして、今回、株に関してはヒト影響の症例報告でも、多分どの株かまでは書いていないです。*oryzae*と言ってもいろいろあって、実際に日本の症例が挙げられていて、酒造とかだとある程度変異とかがあったり、野生株でも、これのもとになっているような野生株もあるわけです。したがって、株が異なるから参照資料とするのではなくて、*oryzae*そのものの症例報告であって、このアスパラギナーゼ株の症例報告ではなく、本アスパラギナーゼ株の健康影響評価ではないので、参考資料にとどめる、という書き方のほうがよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これはさっき私がコメントをしたことにも関係するのだけれども、そもそもこの症例報告は病原性の問題のところと同じものですね。今、森田先生がおっしゃったように、これはそもそもこの株のものではないので、あちらで既に議論をする中に入っているのなら、ここをわざわざ参考としてまで再掲する必要がありますか。

このデータについて病原性云々のところでどうせ言及するのであれば、ヒトにおける知見については、この株におけるヒトにおける影響について報告がないで終わりでいいのではないですか。

○梅村座長 どうですか。

○高橋課長補佐 御指摘のとおりで、これはアスパラギナーゼそのものによる症例報告ではございませんし、むしろ菌に関係する報告でございますので、掲載場所については、祖父江先生、森田先生、鎌田先生とも相談して、修正させていただきたいと思います。

○梅村座長 よろしくお願いたします。よろしいですか。

ここまでで評価書（案）全体についてですけれども、何か御意見はございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 私は*niger*のときの話を知らないのですけれども、ペプチド分解物の件

について、アミノ酸配列までわかっているのであれば、*niger*アスパラギナーゼのアミノ酸配列との違いから、共通性がないところだけを評価すればいいのではないかと思います。アスパラギナーゼとしては全然違うものなのですか。その辺がわからないので、教えていただきたいです。

○高橋課長補佐 アミノ酸配列についてはそれぞれ記載がありますが、ある程度相同性がみられるように感じております。ただ、酵素についてご審議いただく項目のうち、生産菌株の安全性などは異なりますので、今回は*niger*との比較というよりも、新しく評価書をつくらせていただいたということでございます。

○宇佐見専門委員 評価のときに参考にできないかという話です。

○梅村座長 さっきの常在成分のときのアミノ酸の切れ方あたりは、参考にしていくかというような議論にはなっていますね。

○宇佐見専門委員 以前に評価しているペプチド分解物については、安全であるということが判断できるのではないかという話です。

それから、ペプチド分解物の分析方法として、SDS-PAGEというのは適切でないのではないかと思います。ペプチドの分析であれば、液体クロマトグラフィーとかLC/MSで調べるのが適切だと思います。そもそもSDS-PAGEでは、分析する前から14,400 Da以下はわからないというのははっきりしていると思いますが、その辺は申請者からの提出資料に関する基準のようなものがないために、提出された資料を評価するしかないということなのでしょう。

○高橋課長補佐 冒頭に、鹿田から申し上げたとおり、これまでに酵素としては2品目の評価をいただいて、1つはまだ評価結果としては最終的には出ていないものでございますが、いずれも食品常在成分かどうかについてはSDS-PAGEで確認していただいておりますので、今回の品目は、多分それらを参照されたのかなとは思いますが。なお、先生の御指摘のように、試験方法の細かいガイドラインは出しておりませんので、恐らく前例にならってSDS-PAGEで実施されたのではないかと考えられます。

○梅村座長 亀山先生、何かこの辺で情報を持っていらっしゃいますか。

○亀山専門委員 たしか遺伝子組換え専門調査会ではSDS-PAGEで分解のところを見ていたような気がしますので、SDS-PAGEは一般的ではないかと思います。

○宇佐見専門委員 ペプチドの分析については、SDS-PAGEで通常用いられるグリシンバッファーでは、10,000 Daくらいまでしか分離されず、トリシンバッファーでは3,000 Daくらいまで分離されるのですが、SDS-PAGEを用いた10,000 Da以下のペプチド分析には技術的な工夫が必要であり、ペプチド分解物の一般的な分析方法としては適していないのではないかと思います。

○梅村座長 添加物の加工助剤のガイドラインは、まだ今もできていない状態なので、そのときにはそういうような御意見も参考にさせていただきながらということよろしいですか。ありがとうございました。

ほかにございますか。ないようでしたら、アレルギー性に関してはたびたびお話しさせていただきましたが、遺伝子組換えのほうで審議するということでしたので、今回は *Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼについての調査審議は、これまでにしたいと思います。必要な資料を整えまして、次回以降、引き続き調査審議することといたします。ありがとうございます。

そうしたら、事務局から今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

まだ少し時間がありますので、進めさせていただきたいと思います。

議事の2ですけれども、「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジオスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価について」です。

これまでに審議していた部分で評価書（案）の修正のあった箇所について審議したいと思います。事務局から説明してください。

○武内係員 よろしく申し上げます。まず、資料の取り扱いについて御説明いたします。補足文献の1、2、3、4-1、4-2、5、6、8、9、15、文献集1に入っております当初文献の28、29、30につきましては、要請者等の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっておりますので、これらの情報については取り扱いに注意いただくとともに、調査会ではこれらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開につながるおそれのある発言を控えていただきますようお願いいたします。

それでは、資料2-3の評価書（案）に基づいて御説明をいたします。時間もございませんので、簡潔に説明させていただきます。

51ページからの過酸化水素の反復投与毒性、発がん性のところを御説明いたします。

51ページの2行目、「③ 反復投与毒性」です。反復投与毒性、発がん性全般に係るものですが、事務局のほうでNOAELを得られない試験について、毒性の所見を表形式としないということで一旦整理させていただいております。

それに対して、石塚専門委員、中江専門委員から、表形式とするかどうかについては、NOAELをとれる、とれないという判断ではなくて、その所見を毒性と判断するかどうかで決めたほうがよいのでは、という御意見をいただいておりますので、この点を御審議いただければと思います。

56ページの16行目から「g. ラット10週間飲水投与試験」です。このTakayamaらの原著に関しまして、資料2-2として厚生労働省より補足資料の提出がございました。原著の提出がございましたので、それに基づいて、中江先生、石塚先生と御相談しまして、ラットの週齢や用量設定、毒性所見のところを修正させていただいております。

現時点では、57ページの7行目から、結論として、「本専門調査会としては、試験方法に問題があり、統計学的解析がなされていないことから、本試験におけるNOAELは得られな

いと判断した。」と書かせていただいておりますが、その下から58ページにかけて、担当の先生より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。

61ページ、「④ 反復投与毒性」です。もともと「カタラーゼ欠損」と書いてあったところですが、欠損という言葉はロックアウトマウスと勘違いをしてしまう可能性があるというご意見をいただきましたので、「低カタラーゼ活性」という文言に修正させていただいております。

62ページの16行目から、「⑤ 発がん性」に移ります。

1つ目の「a. マウス30～740日間飲水投与試験」に関してですが、その最後の結論のところ、64ページの2行目からですが、以前の調査会で議論がございまして、この書きぶりについては器具・容器のフタル酸ジブチルの評価書の書き方を参照いたしまして、「マウスの自然発症がまれな十二指腸腫瘍の発生が認められたが」という書き方を追記させていただいております。

65ページ20行目から、「b. ラット18か月間飲水投与試験」です。これは先ほどの反復投与試験と同じくTakayamaらの同じ論文の原著の提出がございましたので、それに基づいて記載整備を行っております。

66ページの12行目から、調査会としての結論を書かせていただいておりますが、「本試験で過酸化水素に発がん性が認められなかったことに留意するが、本試験が現在の一般的な発がん性試験と異なる方法で行われていることから、本試験の結果によって過酸化水素の発がん性の有無を判断することができないと考えた」と判断いただいております。

67ページのdの試験については、以前の調査会での審議を踏まえ、削除ということにさせていただきます。

68ページの11行目から、「c. ラットMNNG併用二段階胃発がん試験」に関しては、文言の修正を行っております。

70ページの30行目から、「⑤ 発がん性（低カタラーゼ活性マウスによる試験）」です。これも先ほどの反復投与毒性と同じような文言の修正を行っております。

73ページの6行目から、「b. マウス6か月間飲水投与試験」を加えていますが、これは発がん性の普通のマウスのところから低カタラーゼ活性マウスのところに記載を移しただけですので、内容に関しては特に変更はございません。

以上で反復投与毒性、発がん性の御説明になります。御審議をお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、御担当は石塚先生、よろしく申し上げます。

○石塚専門委員 飛び飛びで、前回から見て修正があった部分の議論でいいですか。

○梅村座長 お願いします。

○石塚専門委員 今、事務局から御説明をいただいたとおりですが、まず最初に毒性所見の表記をどうするかを議論していただければと思います。

○梅村座長 先生の御意見は。

○石塚専門委員 個人的には、NOAELが云々というよりは全部書いたほうが、読むほうとしてはわかりやすいのかなとは思っています。

○梅村座長 毒性学的意義のある所見については表にまとめるということで、中江先生もそのような御意見でしたか。

○中江専門委員 そもそもそういうルールだったので、ルールを改変するなら、それなりの理由が要るけれども、その理由はないだろうと判断したということです。

○梅村座長 先ほどの議題のところにも出てきましたけれども、原則的に表に載せるのは毒性学的意義のある所見で、それ以外で有意差があったようなものについては、原則記載して、調査会として、毒性学的意義はないものと考えたとかというような判断を加えていくということですか。

○高橋課長補佐 試験によっては、いろいろな理由でNOAELがとれないと判断したとされることがありましたので、そういったものを一律、表形式をやめる方向で整理させていただいております。ただ、そのようなNOAELが取れない試験の表記に関しては、まだ調査会の場での御議論はいただいておりますので、今回のご議論で、毒性であることをもって判断すべきというご判断であれば、今後はそのようにさせていただきます。

○梅村座長 ほかの毒性に関連する先生、どうぞ。

○今井田専門委員 NOAELをとれるかどうかは調査会で判断することなので、判断をあらかじめやってしまうというのは、おかしい話ではないかと思えます。

○高橋課長補佐 あらかじめ事務局が判断をさせていただくものではございません。例えば、継続審議の場合など、前回の審議でNOAELはとらないと判断された試験については、次のご審議の際には表形式をやめるということでございます。

○今井田専門委員 最終的にNOAELをとったものだけは表が残るということですか。

○高橋課長補佐 例えば、表16-2など、毒性所見の表でございます。

○梅村座長 それはもとに戻すというのは変だけれども。

○高橋課長補佐 先生方の御判断のとおりにさせていただければと存じます。

○梅村座長 今回毒性を担当されている先生の提案はそうではなくて、NOAELの判断とは関係なく、表中には毒性学的意義のある所見は書きましょうということですね。

○今井田専門委員 従来の方でいいと思えます。

○梅村座長 その辺は意識がずれてしまったのかもしれないです。

○高橋課長補佐 今後は、個別の試験ごとに表記方法を御相談して、改めるものは改めていきたいと思えます。

○梅村座長 それは、そのときの担当の先生の判断ですね。

○高橋課長補佐 担当の先生の指示に従って表記させていただきたいと思えます。

○梅村座長 それでよいかと思えますが、いいですか。

それでは、それ以降の記載方法というか、今回いろいろとその辺が統一されていなくなってしまったのかもしれないですが、そのあたりは今、結論された方法で統一して記載し

ていきたいと思えます。

そのほかで石塚先生、何かございますか。

○石塚専門委員 幾つかの原著を確認して、それで記載が変更になったところが56ページのgの試験です。こちらは結論としては57ページの7～8行目に書いてありまして、試験方法あるいはデータの取り扱いが適切ではないだろうということで、NOAELは得られないというような判断をしております。

○梅村座長 ここをNOAELが得られないと判断したというところも議論をしなければいけないのではしたか。

○高橋課長補佐 今回、原著が提出された試験は、反復投与毒性試験のgと発がん性の65ページのbでございますので、特にその2つを先生方に御確認いただいております。g以外の表記方法につきましては、さきほどのご議論に従って相談させていただければと存じます。

○梅村座長 では、gのほうを行きましょう。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 gは57～58ページにかけて私のコメントが載っておりますけれども、問題になるのは58ページの「現在の状態のように」以降のものであります。石塚先生もおっしゃったように、今回の場合は試験方法に問題があると私も思いますが、それを理由にNOAELが得られないという結論に現在はなっているわけです。

そうすると、そこに書いていますけれども、評価書から省くか、参考データとするか、もしくは表形式ではなくて所見だけ書いて、この論文は評価できないとするかのいずれか。あるいは、そういう問題があるけれども内容については評価するというのであれば、鼻出血とかびらんとか潰瘍があつて、これらについては統計学的解析が為されていないのですが、体重についてはだめだけれども、そういう所見がいっぱいありますよということは統計学的に解析しようがしまいが同じですので、今度はそれを毒性所見としてとらなければならなくなってしまうので、NOAELがとれることになるかもしれないです。

その4つの可能性があるのですが、どれがいいでしょうかというのをここで議論してほしい、ちなみに私自身は(3)がいいのではないかと考えているというのが私のコメントです。

○梅村座長 今、中江先生が言っているのは、NOAELがとれないのではなくて、その試験自体に問題があると。

○中江専門委員 NOAELがとれる、とれないは関係ないのだけれども、この場合のNOAELをとらない理由が、今は試験方法に問題があるという理由になっているので、一般論として、試験方法に問題があるようなもののデータはだめだろうと。信頼性が低いということになりますから。そうすると、3つのうちのどれかのやり方で処理するのが、今までやってきた方法であると。そうではなくて、問題はあるけれども、やはり一応意味はあるのだという考え方をするならば、今度はNOAELをとるかという議論をしないといけないという意味です。

○梅村座長 表をやめて記述をする場合でも、一応この鼻出血とか、胃のびらんとか、出てきている所見は中に入れておくと。

○中江専門委員 ですから、繰り返し申し上げているように、試験方法に問題があるというのなら、そもそも試験の信頼性がないわけだから、毒性学的にどうこう言えないのだけれども、ただそういう所見が出ているので書くのなら書いてもいいですよということです。あるいは、さっきから申し上げているように、そもそも意味がないからとってしまうという処理をやったこともありますし、参考にしたこともあるし、参考にはしないけれども試験方法に問題があるからNOAELはとりませんという、つまり信頼性が低いという判断をする場合もありますから、この4つのどれかに落としていただければということです。

○梅村座長 どうでしょうか。

○高橋課長補佐 過酸化水素の場合、被験物質が不安定であるという試験も基本的には載せていただいているので、載せるかどうかにつきましては、ほかとの並びもご考慮いただければと思います。表記方法につきましては、試験が成立していなければ毒性とも判断できないということになるかと思しますので、所見については表形式ではなく、中江先生の御指摘のように(3)の整理とさせていただければと思います。

○梅村座長 それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、そういう形の整理をさせていただいて、つまり、これはNOAELの判断ができなかったから、表にしていないのではないかというところだけは誤解をしないでいただければと思います。

それでは、次はマウスの発がん性、65ページのbですね。Takayamaらのですけれども、石塚先生。

○石塚専門委員 bについては、こちらも原著を確認させていただいて、これはEUの評価で、66ページにコメントを書かせていただいたのですが、試験自体は適切に行われているけれども、報告が不完全であるということで、発がん性に関する確かな結論は得られないというようなコメントがEUのレポートでは書かれてありました。この不完全な報告の意味が何度読んでもわからなかったのですけれども、とりあえずEUのほうでは結論が出せないということでした。

調査会としての判断は66ページの12行目から書かせていただいているのですが、最終的には有無を判断することができないというような記載をさせていただいています。

○梅村座長 中江先生、何か御追加はございますか。

○中江専門委員 同じです。67ページに、その辺に関する私のコメントが書いてありますけれども、この試験は、今、調査会の判断のところに書いてあるように、現在のコンテンポラリーな発がん性試験の情報に全く従っていないというのが、現代から見ると問題なことなのでありまして、そのほかにも統計学的に解析していないとか、そういう不備が確かにあるわけですけれども、一番肝になる問題点が方法論の問題です。

○梅村座長 投与期間が短いということですか。

○中江専門委員 短いではなくて、18カ月やって、その後を回復期間にしているという問題です。いわゆる一般的な方法でないということが問題なのであります。EUがそのことを言っているのかどうかは、今、石塚先生がおっしゃったように、我々として見えない、わからない。ただ、そうなのだろうなど。

66ページの7～10行のEUの話の消しているところは、試験を適切にやっていると言っているのに報告内容が不完全という記載の意味がわからないからです。多分、EUは、そう思っていないのでしょうか。ただ、結局、EUがなぜ発がん性がわからないとしたかは、わからないわけです。多分そういう方法論的なことを言っているのだろうなどという、これは推測にすぎないです。

ただ、それはそれとして、我々としてはそこが問題ですねということです。ただし、一応18カ月やって、その後回復期間を置いているのがいかななものかという話で、がんですからそもそも回復期という意味もよくわからないのですが、一応18カ月やった結果として発がん性はないよと著者の高山先生たちがおっしゃっているわけなので、そのこと自体は情報として伝えておく、留意しておくべきでしょうというのが現在の書き方です。

○梅村座長 66ページの12行目からの本専門調査会としての意見がここに記載されているのですが、この点について何かコメントはございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 内容は理解したのですが、66ページの13行目から、「本試験が現在の一般的な発がん性試験と異なる方法で行われていることから」という具体的な内容がわかりません。中江先生が、説明していただいたことによると、18カ月間投与をして、その後6カ月間の回復を置いているという、これは現在のガイドラインにはないわけですので、その辺のことを本文に入れたほうがよいと思います。なぜだめなのかということをもう少し追記したほうがよいのではないのでしょうか。

○梅村座長 石塚先生、どうですか。

○石塚専門委員 65ページのほうに試験方法は記載しているのですが、これでは不十分ということで、理由のほうに根拠として書くべきということですか。

○三森委員 最終的な結論はこのままだと何がいけないのでしょうかということになります。読まれた皆さんが全て専門家ではないので、理由が明確ではないと感じられるのではないのでしょうか。

○梅村座長 今のガイドラインから比べると、投与期間が足りていないということですね。

○中江専門委員 足りていなくて、回復期間がある。必要であれば、66ページの13行目、「本試験が」の後に、方法論的な問題があつて、現在のそれとは違いますという書き方にいただければ、それで結構かと思います。

○梅村座長 そのほうが、18カ月間やって一応腫瘍が出ていないということもある程度、この中に含まれるかなとは思いますが、そのような書きぶりになっていただけますか。

そのほかにこの書きぶりについて、どうぞ。

○森田専門委員 戻って申しわけないのですが、先ほどのgのところも、そのように全体的に書き直されるということですか。表形式はやめて、毒性所見は書いて、試験方法のどこに問題があって、というようなことも。これだと、ここだけ読んでも試験方法のどこに問題があるというところまではわかりませんので、同じようにするのでしたら、結論のところには、どういう点が問題点ということも含めて書いていただけたら。

○梅村座長 そのほうが親切ではありますね。石塚先生、大丈夫でしょうか。

ほかにございますか。どうぞ。

○中江専門委員 こちらは、結構いっぱい書かなければいけませんけれども、大丈夫ですか。さっきのは本当に試験方法が問題だったのですが、こちらは57ページの下の脚注のところに書いてあるように、問題がいっぱいあります。これを書くとなすごく長くなりますけれども、それでもよろしければ。

○梅村座長 どうですか。

○高橋課長補佐 反復投与毒性試験については、他の試験では、例えば、詳細が不明とまとめていただいていたこともございます。

○梅村座長 でも、詳細が不明というのは、詳細は不明でも評価に用いる場合もあるので、何か書いたら良いのでは。

○森田専門委員 何か書いていないと、ここだけを読むと、どこが問題だ、という感じになるのではないかと思います。一番問題になったところを書いていただいて、たくさん問題があるのだとは思いますが、まとめるような形で。

○中江専門委員 例えば、57ページの7行目の「試験方法に問題があり」の後に、16、17、18の上つき文字をもう一回つけるという方法があります。

○梅村座長 脚注に書いてあるわけだからね。

○中江専門委員 この脚注は毒性所見のところのために書いているのですけれども、これは表でなくなるということもあるので、それは別として、もう一回ここに16、17、18と書いてやるという方法のほうが、スマートと言えば、スマートです。

○梅村座長 そうですね。表がなくなるのだから、16、17、18の脚注はなくなってしまいうのですね。

○中江専門委員 なくならないです。

○梅村座長 本文に残るのですね。

○高橋課長補佐 57ページのほうは表形式をやめまして、また、脚注ではなく本文に記載させていただくほうがいい部分もあるかもしれませんので、その点をご相談させていただきます。

○梅村座長 これが本文に挙がってしまえば。

○高橋課長補佐 そうするとわかりやすいかと思いますので、そこは担当の先生と御相談をさせていただきます。

○梅村座長 森田先生、そんな感じでよろしいですか。ありがとうございます。

ほかにございますか。すみません、少し不手際で時間が延長してしまいましたが、時間も来ておりますので、過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質についての調査審議はこれまでにしたいと思えます。次回以降、引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

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。

○武内係員 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 それでは、全体を通じてでも結構ですけれども、何かございましたら、お願いいたします。

特になければ、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。

○高橋課長補佐 次回の予定の前に御報告をさせていただきます。

本専門調査会で審議いただきました添加物「カンタキサンチン」につきまして、平成26年10月14日付で食品健康影響評価を食品安全委員会から厚生労働大臣宛てに通知いたしましたので、御報告いたします。ありがとうございました。

次回の会合でござりますが、12月12日金曜日14時からの予定でござります。よろしくお願ひいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第136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。