

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 146 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年8月31日（水） 9:59～11:29

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) 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、伊藤専門委員、今井田専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員、祖父江専門委員、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、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、高崎評価調整官、高橋課長補佐、鹿田係長、武内係長、新井参与

5. 配布資料

資料 1 - 1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について (*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ)

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 酵素の評価に関する考え方 (事務局作成資料)

参考資料 遺伝子組換え食品等評価書 (案)「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」

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146回「添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は14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、国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席いただいております。

また、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」において、岩手大学の鎌田洋一先生に今回の評価書案を御確認いただいておりますので、本日、御都合により御出席いただいておりますが、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

なお、石塚専門委員、高橋専門委員、森田専門委員は、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146回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

まず事務局から配付資料の確認と、食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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、平成27年7月24日付の食品健康影響評価に係る補足資料の提出についてでございます。

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

資料1-3「酵素の安全性評価についての考え方」でございます。

それから、机上配付資料といたしまして、森田専門委員からいただいた意見をお配りさせていただきます。

参考資料や文献集につきましては、タブレット端末にございますので、適宜御参照いただければと思います。

資料に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日委員会決定の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、議事に入ります。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です。前回の調査会の続きを審議したいと思います。評価書(案)について事務局から説明してください。

○鹿田係長 よろしく願いいたします。

まず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いて、ファイル1枚目右肩にマスキングとの記載があるものにつきましては、要請者等の知的財産等に係る情報であり、グレーでマスキングされた箇所が一般には非開示となっております。

なお、指定等要請者より、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、言及また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(案)への知見の記載は可能でございます。

では、評価書(案)について御説明をさせていただきます。資料1-2、添加物評価書(案)をお願いいたします。

まず、審議の経緯について御説明いたします。8ページをごらんください。6行目、2014年11月に一度添加物専門調査会において御審議をいただきまして、その審議の結果、補足資料の提出を依頼することとなりました。今般、補足資料への回答が寄せられたことから、審議を再開いただくものでございます。

補足資料の回答書につきましては資料1-1を御参照ください。それでは御説明させていただきます。

まず品目の概要でございます。6ページ33行目、図1 *Aspergillus oryzae* NZYM-SP株の作製の概略について、作製図を追加いただいております。

7ページ(2)製造方法の欄につきまして、鎌田専門参考人より御意見を頂戴しておりますので御紹介させていただきます。8ページの5行目をお願いいたします。8ページから9ページにかけての製造方法の概略につきまして、「生産菌は最終製品に残存することはない」ことの根拠が微生物除去専用の濾過によるとされております。

評価書(案)図2のアスパラギナーゼ製造方法の概略における除菌ろ過に当たると理解します。ろ過用の支持体を使用されたと推察されますが、このときの支持体の菌体を捕捉する能力を記載されると、支持体を通過した溶液に菌体が含まれない状態を証することになると考えますとの御意見を頂戴しております。

こちらにつきまして穂山先生よりコメントを頂戴しまして、鎌田専門参考人からも御了解をいただいております。

品目の概要につきまして、以降に関しましては先生より御指摘のあった修正を反映させていただいたものでございます。内容の変更等は特にございませぬ。

続きまして、一日摂取量の推計等でございます。15ページの8行目をお願いいたします。まず前回の審議を踏まえまして、項目立て等を修正させていただいております。(1)にJECFAによる推計、(2)に我が国における推計を記載いただいております。また、先ほど御紹介のとおり評価書(案)に反映が間に合っておりませんが、森田専門委員より推計に係る御意見を頂戴しておりますので、机上配付資料として配付させていただいております。

続きまして、安全性に係る知見の概要でございます。16ページの12行目以降でございます。こちらにつきましては前回の審議を受け、補足資料の内容を踏まえ修正させていただきました。

まず13行目、生産菌株の安全性でございます。17行目以降、指定等要請者によれば、先ほど御説明しました製造法のとおり、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。また、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。

まずは非病原性の確認でございますが、22行目以降で内容がございます。17ページの10行目から追記をさせていただいておりますが、指定等要請者からは本品目の生産菌株である*A. oryzae* NZYM-SP株に関して、病原性に関する知見は提示されておられません。

続きまして、非毒素産生性の確認でございます。13行目をお願いいたします。まずアフラトキシン類産生性に関しまして文献の知見が2つございまして、これらにつきましては前回も御審議いただいたものですが、本品目の生産菌株と異なる旨を追記いただいております。

18ページ15行目でございますが、*A. oryzae* NZYM-SP株のアフラトキシン産生能試験に関する知見が提出されましたので、その結果を記載いただいております。22行目以降ですが、「*A. oryzae* NZYM-SP株の培養液を除菌ろ過、濃縮した溶液及び本品目(液状品及び顆粒品)について、総アフラトキシン量(アフラトキシンB₁、B₂、G₁及びG₂の総和)は定量限界である1 µg/kg以下であったとされている」とされております。

こちらにつきましても鎌田専門参考人より御意見を頂戴しております。御紹介させていただきます。一般的にγ線照射による突然変異誘導は、対象遺伝子特異的ではないと考えます。γ線照射後の菌株について、どのような検査法で当該遺伝子及び遺伝子クラスターが欠失したのか。その方法を記載することがよいと考えます。対象遺伝子の有無や変化を調べる検査方法と、その実施結果の記載があることが望ましいと考え、その旨を脚注に記載いただいております。

この試験につきまして19ページの2行目から考察がございまして、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ホモログクラスターを欠失しております。それにつきまして確認方法を脚注として記載いただいておりますが、アフラトキシン非産生性であるとしております。したがって、本結果はこのことを裏づけるものであると考察しております。

続きまして、CPA産生性については前回御議論いただいたとおりでございます。

3-β-ニトロプロピオン酸産生性につきまして、指定等要請者より3-β-ニトロプロピオン酸の産生能に関する原著が提出されましたので、評価書に追記いただいております。

20ページの17行目以降でございますが、3-β-ニトロプロピオン酸の産生量の分析が行われておりまして、3-β-ニトロプロピオン酸は検出限界未満であることが示されたとされております。

コウジ酸産生性についても同様の原著が提出されましたので、その旨を追記いただいております。21ページの8行目でございます。

鎌田専門参考人より御意見を頂戴しておりまして、UV照射に関してもγ線同様、その障害が遺伝子特異的ではないということございまして、UV照射で誘導された突然変異によりコウジ酸産生能が低減した部分について、文献の引用が直接的でないように見受けられるなどの趣旨のコメントがございましたので、原著の提出がなされたものでございます。

まとめといたしまして22ページの7行目以降に記載いただいております。

続きまして、本品目の安全性でございます。まず(1)としまして、消化管内での分解性等についてでございます。

22ページの23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または消化管内で分解して食品常在成分と同一になることに関しまして、指定等要請者より試験の提出がございましたので、評価書に記載いただいております。

23ページの2行目でございます。前回の審議につきましては23ページの脚注10に記載がありますとおり、本品目の有効成分を人工胃液で、本品目を人工腸液で処理した試料をSDS-PAGEに供する試験を実施しておりますが、検出限界分子量が14,400 Daと比較的大きいため、分解性試験としては適切でないと判断し、記載していないといただいております。分子量を小さくした試験系による試験を指定等要請者が行っております。

方法につきましては3行目以降に記載がございまして、結果といたしましては11行目以降に記載がございまして、SDS-PAGE及びウエスタンブロットの解析から、人工胃液処理0.5分のサンプルにおいてアスパラギナーゼのバンドが消失し、人工胃液由来のペプシンのバンドのみ確認されました。指定等要請者によれば、本品目は人工胃液処理によりSDS-PAGEの最小分子量のマーカサイズである2 kDaより小さなペプチドまたはアミノ酸レベルまで分解されたと考えられているとのことです。

また、20行目でございますが、なお、本品は加熱処理の有無にかかわらず、人工胃液における分解が確認されたため、人工腸液を用いた処理による試験は行っておりません。

続きまして23ページの27行目でございますが、ペプチドカッターによる*in silico*消化シミュレーションでございます。

ウェブサーバExPASyにおいて提供されている分析ツールであるペプチドカッターを用いてペプシン、トリプシン及びキモトリプシンで分解されるシミュレーションを行ったところ、表2に分解される結果が示唆されたとされております。指定等要請者によれば、この結果、本品目は胃における初回の酵素反応において、既に1~40アミノ酸程度のオリゴ

ペプチドまで分解されることを示唆しているとされているとのことです。

以下、②～④に関しましては、前回の調査会におきまして、①を仮定した上で御審議いただきましたので、②～④につきましては今回の補足通知を受けての修正をいただいております。

まとめでございますが、25ページの34行目、本専門調査会としましては、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。

続きまして、毒性試験でございます。26ページの2行目以降でございます。

9行目、遺伝毒性試験でございますが、戸塚専門委員、山田専門委員より、まとめの文言の修正を15行目のようにいただいております。

19行目の反復投与毒性試験でございますが、主担当の石塚専門委員は御欠席でございますが、この案で問題ありませんとのコメントを頂戴しております。

27ページ10行目、前回の審議において雌の所見である「Prominent Numbers of Alveolar Macrophages」に係る毒性所見の考察の判断を指定等要請者に確認したところ、14行目のような回答が寄せられましたので、その旨、記載いただいております。

まとめといたしましては28ページの1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、TOS換算で880 mg TOS/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、アレルギー性でございます。28ページの6行目でございます。

本品目のアレルギー性につきましては、食品安全委員会の遺伝子組換え食品等評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」において、9行目以下のような評価がなされておりますので、その旨を評価書に記載いただき、穂山専門委員に御確認いただきまして、29ページの4行目、本専門調査会としても遺伝子組換え食品等評価書（案）を是認し、添加物として適切に使用される場合、本品目のアレルギー性の懸念は極めて低いと判断したといただいております。

なお、この案につきましては、食品安全委員会としての正式な評価結果ではございませんが、原案の内容を記載しております。正式に評価書が発出された後、適宜表現等を修正することとさせていただきます。

続きまして、ヒトにおける知見を前回御審議いただいたところでございますが、前回の審議を踏まえまして再確認した結果、本知見はアスパラギナーゼそのものの知見ではなく、生産菌株の知見であることから、生産菌株の項目にのみ記載を移させていただきました。

補足資料を受けまして、評価書（案）の修正を頂いた分につきまして全体を御説明させていただきます。御審議よろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、各担当の先生にコメント等をいただければと思いますが、まずは品目の概要について穂山先生、お願いします。

○穂山専門委員 概要の部分に関しましては、鎌田専門委員からの御質問、コメントで生

産菌の残存が懸念される可能性があるということだったのですが、*Aspergillus oryzae*が食用で使われているということもありますし、後に非病原性、マイコトキシン産生性が認められていないということを示しておりますので問題はないと思いますけれども、一応、成分規格案として微生物限度の生菌数を50,000以下にすれば、規格案を設ければ、それでよろしいかなと思っております。

あとは特にコメントはありません。

○梅村座長 久保田先生、いかがでしょうか。

○久保田専門委員 図1が適正に修正されているということで、コメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他、御意見いただいた先生で山田先生。

○山田専門委員 図1の文言についてコメントさせていただきましたけれども、修正されていますので、特に何もありません。

○梅村座長 生産菌と宿主株の関係がよくわからなかったということで、たしかこの図1を新たに入れたということだと思いますが、よろしいでしょうか。

あと、残存については図2として製造方法の概略図を新たに加えて説明していただいたということですが、今の穂山先生からの御回答について何かコメントございますか。

○中江専門委員 8ページに載っている鎌田先生と穂山先生のやりとりが、やりとりになっていない気がするのです。今の御説明を聞いてもそうだと思うのです。鎌田先生は「8ページの4行目にこう書いてあるから、その書いてあることを担保するために、支持体を通過した溶液に菌体が含まれないことを証明する必要があります」ということを書いておられるわけで、それに対する答えが「残っていても大丈夫ですからこの規格ならいいです」というのなら、それはお返事になっていないです。それでいいですかというのが質問です。

○梅村座長 そのあたり穂山先生、つまり8ページの4行目では残存することはないという前提になっているけれども、先生のお話では、もし残存していても安全性に問題がないという書きぶりかと思うのですが、そのあたりどうなのでしょう。

○穂山専門委員 確かに限外ろ過の保持能力、ろ過のときの捕捉能力が書かれていないということですね。ただ、そこは多分、新たに実験するかどうか、しなければいけないかなとは思っています。だからもし書けということであれば、そこはそうなるかなと思いますけれども、たとえ若干残っていたとしても特に問題はないのではないかと。安全性に問題はない。もし心配なら成分規格案で残存を制限すればいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 だから、鎌田先生がこうしたらどうですかとおっしゃっているのは一つの例であって、そういうやり方で担保もできるかもしれませんねと言っておられるだけです。先生のお答えは先生のお答えでいいのだけれども、それは8ページの4行目に対する鎌田先生の御心配に対するお答えになっていないので、先生のお答えで処理するのなら、ここにその旨を追記するか何かしないと。

支持体について明示して、だから4行目のないというのが証明されますよということにしたらどうですかというのが鎌田先生の御提案であって、それは1つのやり方。

もう一つの先生が言われたやり方は、それでもいいのだけれども、そう処理したことをここに書かないと。この四角の中に書いてあるものは評価書からなくなってしまうので、鎌田先生はそれを御懸念なさっている。私が会話になっていないと言ったのは、そういう意味です。どちらかで処理してほしいということを多分鎌田先生はおっしゃっている。どちらかというか、どうにか処理してねとおっしゃっているのだから、どうにか処理したほうがいいと思います。

○梅村座長 事務局からは何かアイデアは。

○高橋課長補佐 鎌田先生は、当初、懸念があたりだったと思うのですが、穂山先生の御回答をご覧になった結果、修正せよとの御指示はございませんでした。したがって、現在の評価書案は修正しておりませんが、何らかの追記をすべきかどうかにつきまして、もう一度確認させていただくのは可能かと思えます。

○梅村座長 こういう食品添加物の場合は、生産菌が最終製品に残存することがないというのは前提になっているわけですね。ただ、その担保の精度がそれほど高くなくてもいいという意味なのですか。穂山先生がおっしゃったのは。つまり、それはもともともし入っていても安全なので、入らないという担保はそれほど精度を上げなくてもいいという意味なのでしょうか。

○穂山専門委員 そうですね。一応、書かれていることの証明は、もう少しデータが必要なのではないかという鎌田先生の御意見だと思うのですが、そこは。

○梅村座長 意外と難しいかなと思うのです。

○中江専門委員 7ページの6行目からの文章は、指定等要請者がこう書いているよ、こうしているよということなので、調査会として、例えば、繰り返しになりますけれども、図2のこの支持体がこうだからそのとおりだねと思いますとか、あるいは穂山先生おっしゃるように、そこはわからないけれども四角の中に書いてあるようなことで大丈夫だと思いますとか。それは本文に書くか脚注に書くかどこに書くかはどちらでもいいけれども、このことについて調査会としてもちゃんと処理しましたよということをどこかに書かないと、それは大丈夫かと思えますよねということです。

○梅村座長 そうなると例えば支持体のろ過能力の証明が必要ですか。となると証明をつけていないけれどもとは言えないですね。でも証明をつけさせなくても大丈夫だというのが穂山先生の御意見なのですね。何か言葉が結構難しいか。大丈夫ですか。

○中江専門委員 それを脚注に書いてしまえばいいのではないですか。

○梅村座長 そうやって書きますか。

○高橋課長補佐 この点につきましても、鎌田先生の意見も伺いたいと思います。

○梅村座長 鎌田先生もそれであればいいだろうという御意見になっているので、脚注か何かで説明するのですかね。どうなのでしょうね。ないと言っておいて、もしあっても大

丈夫だというのは変だという気はします。

○中江専門委員 ないと言っているのはあくまでも要請者だから。調査会は、なかろうが、あってもよからうが、どちらでもいいのです。要は、結果的に安全ですよと調査会が見ましたよということがわかっていれば、つまり、調査会がそこをちゃんと見ていますよということが評価書に何かの形で書いておけばいいのです。ないと言っているのは要請者だから。

○梅村座長 でも生産菌は残ってはいけないのでしょうか。そもそも定義として。

○穂山専門委員 多分残ることはあると思います。量によりますけれども、だからどこまで線引きするかというのはまた難しいところだと思うのです。

○梅村座長 残存していないと要請者は言っているけれども、専門調査会としては残存の可能性も含めて、安全性に懸念はないみたいな形でおさめられるということですね。

○穂山専門委員 そうですね。

○梅村座長 少しそのあたりは追記していただく形で。

○穂山専門委員 これが例えば病原性があったり、アフラトキシン産生性があるようなものであれば、そこはきちんと証明する必要があるかなと思います。

○梅村座長 この下に専門調査会としてはとして、先生の御意見を少し短めにまとめていただいて、何行か足して、今の先生のお考えをここに書き加えるという形でよろしいですか。

○穂山専門委員 はい。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

ほかに概要について何かコメントございますか。よろしいですか。

引き続きまして、一日摂取量の推計等なのですが、森田先生御欠席ですけれども。

○高橋課長補佐 先ほど事務局からの説明の際に、森田先生の意見を御説明しておりませんので、ここでご説明させていただきます。

○鹿田係長 それでは、森田専門委員から寄せられました御意見につきまして、御説明させていただきます。机上配付資料を御参照ください。

計算そのものは問題ありませんが、最大添加量の根拠が不明瞭になってしまっています。使用基準がないので、食品安全委員会が評価でいう「適切に使用される場合」の目安となる使用料は、評価書内に示されたほうがよいと考えます。

*A. niger*のときは添加量と残存量の表を載せ、JECFAでも同様の数値からの計算だと書きましたが、今回もJECFA文献などから添加量の表をつくれませんか。

あと、JECFAの摂取量推計についても、*A. niger*ではもう少し丁寧に書いていました。

いずれにせよ、今の表1の書き方では小麦やケーキなどは推奨最大添加量ではないのか、の説明もありませんし、何らかの補足が必要ではないでしょうか。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この森田先生のコメントに穂山先生から回答いただけるのでしょうか。

○穂山専門委員 評価書の15ページと16ページにまたがっている表1が多分推定摂取量の表でありますけれども、文献5を参照してこの表を作成されていると思いますが、本品最大添加量のところ、表1のbのところの根拠が多分文献5による表だと思います。文献5の3ページの表1が推奨添加量の根拠の添加量だと思います。評価書の表1と文献5の表1を見比べていただきたいのですけれども。

○穂山専門委員 食品の包装2009の3ページです。右の真ん中辺に表1というものがあるかと思いますが、この推奨添加量の最大値を本品最大添加量、評価書の15ページの表1のbに入れて推定摂取量を求めているのですが、ビスケットがこの表に、文献5の表を見ますと290 ppmが最大になっています。この中で一番高いのは成形ポテトチップスの715 ppmで、これは一応715 ppmにしてありますが、ビスケットは290 ppm、この表のセミスイートビスケットの最大を290 ppmとしていますが、ここはその上のジンジャークッキーが570 ppmなので、ここは少し保守的に考えて570 ppmにしたほうがいいのではないかと考えています。ビスケットもプレッツェルか、ビスケットあるいはクラッカーを290 ppmにしていますけれども、ここを570 ppmにして推定摂取量を出したほうがよろしいかなと思っております。

○梅村座長 そうすると、具体的にこの表1は文献5に従って少し数値を入れかえるということですか。

○穂山専門委員 そうですね。森田先生が御懸念のところJECFAの文献16の資料では一律700 ppmで計算しているのですけれども、この700 ppmの根拠がよくわからないところがあります。一応、文献5の推奨添加量の根拠がありますので、これをもとに摂取量推計をしたほうがよろしいかなと思っております。

○梅村座長 そうすると、森田先生御懸念の表1の書き方で、これが推奨最大添加量なのかどうかの説明もない等々の点は、今のままでよろしいのですか。

○穂山専門委員 森田先生が文献5をごらんになっているのかどうかわからないのですけれども、一応、最大添加量を、文献5をもとに摂取量を推計されているようなので、そこは森田先生に御説明いただいて、ただ、心配なのがビスケットのところ290 ppmと過小評価かもしれないので、そこは570 ppmにするのはいいのかなと思ってます。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○中江専門委員 森田先生の御意見は、例えば小麦・加工品が290 ppmになっているのが根拠なのですか。ビスケットの類は今おっしゃったけれども、ケーキ、ペストリー類が290 ppmになっている根拠は何ですか。要は、ビスケットを合わせたこの3つにアスタリスク4がついていなかったの、それらの根拠がわからない。今、ビスケット類については穂山先生おっしゃいましたけれども、そのほかの2つはあるのですか。

○穂山専門委員 つまり文献5の表1のセミスイートビスケットが290 ppmで、クラッカー

が290 ppmとなっていますから、多分これを根拠に、これはアスタリスクがついていないのでここがわからなかったのだと思います。

○高橋課長補佐 穂山先生がおっしゃるように、数値を570 ppmとさせていただき、脚注で、文献5のこの値を用いたということを記載させていただき、森田先生にご確認をお願いするということがよろしいでしょうか。

○梅村座長 はい。よろしいですか。

○中江専門委員 小麦・加工品というのは、パンを推奨しているということですね。小麦・加工品（パン類等）というのは、文献5の表1のパンが290 ppmだからということですね。

○高橋課長補佐 ただ、その下にクリスピーブレッドの数値として570 ppmがございしますので、こちらを用いたほうが良いとおっしゃるかもしれません。

○中江専門委員 ケーキは？ だからどちらでもいいのです。多分根拠をつけてねという意味だと思うから。今のでビスケットはわかったし、パンはどちらをとるか知らないけれども、どちらかをとればいいし、ケーキ・ペストリー類はどれをとるとか、それがわかればいいということです。

○高橋課長補佐 それでは、穂山先生の御意見を踏まえて、森田先生とも相談しながら、根拠を明確にしていきたいと思います。

○梅村座長 根拠を確認してください。よろしいですか。

そうすると、推定一日摂取量の数字も変わる。

○高橋課長補佐 現在、290 ppmとされている3か所を570 ppmに修正した場合、摂取量の合計につきましては、現在は90.2 $\mu\text{gTOS}/\text{kg}$ 体重/日となっておりますが、修正後は112～113 $\mu\text{gTOS}/\text{kg}$ 体重/日程度になるものと思われまます。

○梅村座長 ここは表をまず書いて計算し直して、推定一日摂取量を出すという形でよろしいですか。

ほかに一日摂取量の推計等のところで御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き生産菌株の安全性についてですけれども、鎌田先生からいろいろ御意見いただいておりますが、御欠席で、その他、御意見をいただいた先生、穂山先生いかがでしょうか。

○穂山専門委員 アフラトキシン産生性に関しましては実験をされて、生産されていないということが証明されておりますし、3- β -ニトロプロピオン酸に関して、あるいはコウジ酸に関しても高速液体クロマトグラフィーで分析して産生していないことを確認しておりますので、ここは問題ないかと思えます。

○梅村座長 鎌田先生の御指摘は、例えば γ 線で照射して欠失された部分が具体的にわからないのではないかという話で、その辺は修正されたと考えて。

○穂山専門委員 アフラトキシンは遺伝子解析でクラスタが欠損していることを確認しているということで、この表記でよろしいかと思えますけれども、もう一つの3- β -ニトロプロピオン酸あるいはコウジ酸に関しては、産生菌が産生していないことを確認しているの

で、それでよろしいかなと思っています。

○梅村座長 この点、生産菌株の安全性について何かほかにコメントございますか。どうぞ。

○中江専門委員 2つあって、1つは表記上の問題です。

19ページ10行目、いきなりCPAと書いてあって、13～14行目に関してシクロピアゾン酸(CPA)と出てくるので、これは逆のほうがいいと思います。

もう一つは、16ページの17～20行目の文章は、先ほどの議論を反映してください。

○梅村座長 そうですね。残存性のところですね。よろしいですか。

○中江専門委員 16ページの17～20行目について、生産菌がないと指定等要請者が言っている。「さらに」というものがある、文章そのものはそれでいいのだけれども、先ほどの8ページに関する議論の修正結果を反映してくださいということです。

○樋山専門委員 わかりました。

○梅村座長 よろしいですか。

ほかにごございますか。

○高橋課長補佐 先ほどの項目の表記につきましては、前例も確認させていただきます。

○梅村座長 よろしくお願ひします。

ほかにごございますか。よろしいでしょうか。

続いて、消化管内での分解性等でしょうか。頭金先生、よろしくお願ひします。

○頭金専門委員 22ページをごらんください。消化管内での分解につきましては、資料1-3で配付されております「酵素の安全性評価についての考え方」の中で、添加物の通常の使用条件下で当該物質が容易に食品内または消化管内で分解して、食品常在成分と同一になることが求められています。

次の23ページでは、人工胃液あるいは人工腸液による*in vitro*の消化試験が行われております。分解したものをSDS-PAGEで確認しているのですけれども、前回提出されたデータから、本品目自体は人工胃液あるいは人工腸液で速やかに分解されていることが示されていたのですが、そのときのSDS-PAGE上の分子量のマーカーの最低が14.4 kDaという比較的大きなサイズまでしか確認されていなかったということなのですが、今回新たな提出されたデータによりますと、分子量のマーカーが最も小さいものでは2 kDaまで確認されています。今回提出されたデータによりますと、2 kDa以上の分解物は検出されなかったということが示されておりました。以上の結果から当該物質が容易に食品内また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満たしていると判断いたしました。

それから、23ページの27行目から、いわゆる*in silico*での消化シミュレーションというのも実施されておまして、これによりまして細かく分解されることが示唆されているということです、先ほどの結論を支持していると考えております。

それ以外にも常在成分であることの証明には②～⑤があるわけですが、これは前回と変わりませんので、本品目が消化管内で分解して食品常在成分となることと考えてい

いのではないかと判断いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、何か追加はございますか。

○石井専門委員 本品が人工胃液あるいは人工腸液で容易に分解されるという点は、そのとおりだと思います。今回、2 kDaが最小の分子量マーカになっているのですけれども、この評価書の記述としてはこれでいいと思うのですが、個人的な興味と申しますか、最終的にどこまで分解されたのかというのが示されていないので、食品常在成分の定義ということにもかかわってくると思うのですけれども、果たしてそのように言っているのかなというところに引っかかりを感じると言えば感じます。

2 kDaというとアミノ酸で言うと12~13はあるだろうと思いますので、それが特異的な配列を持っているとすると、もしかしたら生理活性を持っている物質になる可能性も全くないとは言えないので、そこら辺が最終的にどうなったかというデータが示されていませんが、ただ、それまで求めると大変な実験になると思いますので、今回の評価書についてはこれで結構だと思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この前、最初に提出された同様の試験が14.4 kDaまでしか見ていなかったということで、それを今回は脚注に記載して、新たに今まだ2 kDaで十分かどうかの科学的な議論はあるにせよ、大分小さい分子量まで分解していくことを証明して、新たな試験として「a.」が加えられたということです。「b.」も新しいのですか。

○頭金専門委員 はい。ペプチドカッターの部分も今回追記された部分ですね。

○鹿田係長 その通りでございます。

○梅村座長 わかりました。

ということで、「a.」と「b.」、そのほかは審議済みですけれども、②~⑤とあって、最終的に25ページの34行目に本専門調査会として、この酵素がという判断を記載していただいたということなのですが、ここの部分について何か御質問等ございますか。

○宇佐見専門委員 泳動図を見ていて気になった点についてですが、アスパラギナーゼのバンド幅がとても広く、ウエスタンのデータではバンドがはっきりと2本以上あるので、アスパラギナーゼが均一ではないのかというのが1つと、分子量について、文献23、24のゲルとウエスタンの分子量は全然違うということです。文献23、24では45 kDaぐらいのバンドなのですけれども、ウエスタンのほうは…。

○梅村座長 先生はどれを見ておっしゃっているのですか。

○宇佐見専門委員 今、文献23のFigure 1では、アスパラギナーゼの幅がすごく広いですね。ここで見ておいてほしいのは、その幅が広いのと、45 kDaあたりにアスパラギナーゼがあるということです。次に、補足文献の2でウエスタンの図があるのですが、ゲルのも

ありますが、37 kDaあたりにアスパラギナーゼのバンドが出ています。なぜこんなに違うのか。同じラボでやっているのにもかかわらずです。ウエスタンのほうだとAoASPと書いてあるところのバンドが3本ぐらいあります。真ん中に太いものがあって、上下に小さいものが一つずつあります。純度が高くない気がします。

ウエスタンの実験において、アスパラギナーゼのバンドの消失は抗原性が消失していることを示すだけであって、分解しているという証明にはならないと思います。さらに、細かいことを言うとペプシンだけのレーン、どのゲルを見てもそうなのですが、よく見るとペプシンより下のほうのところに薄いバンドが幾つか見えます。これはペプシンに不純物が入っていることを示唆しているので、本当にペプシンが分解しているのかどうかという話にもなります。この実験はそういうところで精密さに欠けるなという気がします。きちんとした実験を求めないということで、とにかく大きいバンドがなくなっていればいいという話なのですか。

また、24の文献のゲルですと1万4,000 Daあたりが泳動の先端として出ているのですが、そのほかの文献などでは先端が切られてしまっているのが分解物が染まっています。分解してなくなっているのかというのを見るのが目的であれば泳動の先端を残しておくべきだと思います。基本的には、酵素で分解するのであれば、酵素の量を少なくして解析するときの邪魔にならないようにするとか、Coomassieではなくてもっと感度のいい染色をして、分解物をしっかりと捉えるということをするべきではないかと思うのですが、その辺は問題にならないのですか。

○梅村座長 そのあたりどうでしょう。マスキングしてあるものを言っているのですか。

○高橋課長補佐 はい。御発言いただいて結構でございます。

○頭金専門委員 まず宇佐見先生御懸念のウエスタンブロッティングをやったときに、高分子側に幾つかバンドが出ているという御指摘ですか。

○宇佐見専門委員 はい。

○頭金専門委員 分解物がフロントのところを切ってしまっていて出ていないということですか。

○宇佐見専門委員 はい。あと分子量がウエスタンでの分子量と他の実験の分子量が違うということです。

○頭金専門委員 ウエスタンの分子量が違うというのは、どういうことでしょうか。

○宇佐見専門委員 マーカーが違うと思うのですけれども、なぜマーカーが違うのかなということです。マーカー自体が違っていると、本当にこの分子量は合っているのかという話になってしまうと思います。

○頭金専門委員 補足文献2のSDS-PAGEとウエスタンブロッティングのマーカーは一致していますね。

○宇佐見専門委員 ええ、文献23、24のものと補足の文献との間で違うという話で、補足のほうだと37 kDaあたりからバンドが出ていますね。それが文献23、24だと45 kDaぐら

いのところでアスパラギナーゼのバンドが出ているのです。

○頭金専門委員 37 kDaというか、かなり大きなバンドになっているので、多分、大過剰の試験物質を載せたためではないですか。

○宇佐見専門委員 ペプシンの位置と比べても違います。

○頭金専門委員 補足文献2だと37 kDaより少し下に出ていますね。

○宇佐見専門委員 文献23、24になると45 kDaのあたりにたしか出ているのではないかと。

○頭金専門委員 もともとSDS-PAGEのゲルの濃度自体が違うので、ここら辺の高分子というのは、正直、それほど正確には出ないのではないかと思うのですけれども、どうですか。私の経験だとそんな印象もあるのです。

○石井専門委員 私もそういう気がします。

○頭金専門委員 ゲル電気泳動をやるときには、真ん中あたりに目的の物質が出るゲルの濃度を選択しなさいというのが原則でよく言われますけれども、今回のデータを見るとかなり高分子側に出てしまっているのです、ここら辺の分子量というのは余りあてにならないのかなと思うのです。

○宇佐見専門委員 というか、なぜ変わっているのかなと。マーカーが違うのです。

○頭金専門委員 マーカー自体も多分違うのではないですか。今回は低分子量の2 kDaぐらいまでは検出できるマーカーを使いなさいという指示はたしかしたと思うのです。

○宇佐見専門委員 それで変えたからという話ですか。

○高橋課長補佐 経緯をご説明させていただきます。宇佐見先生御指摘の文献23、24の文献は当初実施された試験でございまして、分子量マーカーが最小で14.4 kDaでございました。前回のご審議において、これでは不十分であることから、分子量マーカーを小さくして再試験をしていただくよう指示を出しまして、これに基づいて提出されたのが補足文献でございます。したがって、試験も違いますし、調査会の指示で分子量が小さいもので実施されています。この点につきましては、説明が不足しておりましたので補足させていただきます。

○梅村座長 よろしいですか。

○宇佐見専門委員 分子量の件はそのとき変えたからということですか。

○頭金専門委員 変えたのだと思います。

○宇佐見専門委員 アスパラギナーゼのバンドが複数あるという話はどうですか。

○山添委員 これは多分、processingを受けていないものが一部残っていて、完全に切れていて、それが出ているのではないですか。

○宇佐見専門委員 あと、非常に幅が広い。それがどこで切れているのか。いろいろなところで切れている可能性があるということなのですか。

○山添委員 そうではなくて、これは先ほど頭金先生おっしゃったように、乗せている量が大過剰乗せているので広がっているのだと思うのです。多分、上のところはメチオニン

から10個か12個かのところでprocessingを受けていますから、それが一部切れないうで残って大量に乗せている可能性も、このサンプルについてはあると考えれば。というのは、ウェスタンブロットで同じような反応性を示していますので、つまり共通の構造の部分は保持されているのだらうと思います。

○宇佐見専門委員　そういう解釈もできると思うのですけれども、23の文献ではペプシンのバンドの濃さと比べても、それほど大量にアプライしているとは思えませんし、このバンドの広がり方が大量にアプライしたときのものとは違うような気がします。大量にアプライしてもきれいに丸くなって幅が広がるというのは普通だと思うのですが、引きずったようになっています。

○梅村座長　今回は補足の文献データだけで評価するということです。

○頭金専門委員　最終的な評価書は、補足で出されたデータだけが残るとのこと。

○宇佐見専門委員　先ほどの切られなかったものが残っているという話は、よろしいのですか。先ほどの製造のところで、ここで切れたものが分泌されて何とかというのは、切れたものが分泌されるのではなかったでしょうか。長さが違うものが入っているという話ですね。ペプチドカッターで分析するのは短いから構わないだらうと思うのですけれども、切れたものについて解析したということですね。

○山添委員　そうではなくて、まじっていたとしても仮に切れて小さくなってしまっているということですか。

○宇佐見専門委員　それで問題ない。わかりました。

○梅村座長　小さく切れるかどうかだけが問題ということは、そういう意味なのですね。実際のところは、それが2 kDaでいいのかどうかというのは今後の検討課題ではあるかもしれないですが、今のところの酵素の評価条件として、速やかに常在成分になるという点での低分子にまで速やかに分解されるという範囲では、一応このデータで受け付けているというのが現状で、科学的にもう少しそのあたりは将来的には詰めていかなければいけないというのが石井先生の御意見だったのですけれども、そのあたりは今後の検討課題となっているかと思いますが、よろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員　ペプチドカッターでの分析についてですが、これは完全に切れると仮定してやっているのですか。その部位があれば、結構切れないう部分はあると思うのですが、その辺の検討はしなくても大丈夫だらうということなのですか。

○頭金専門委員　ペプチドカッターは*in silico*で分解酵素が認識するアミノ酸配列だけで基づいて、完全に切断されると仮定していますので、実際に実験をやったときに本当にそれが切れるかどうかというのは、これは正直、別な問題になると思います。しかし、可能性としてはここまで分解されるアミノ酸配列、酵素が認識するような配列があるということ、ペプチドカッターのデータは示唆しているのではないかと思います。

○宇佐見専門委員　それで評価の上で問題ないと考えているということですのでよろしいのですか。

○頭金専門委員　別の品目での評価のときにもあったのですけれども、ペプチドカッター

だけでのデータで常在成分になるというのは、この調査会では認めてこなかったと思うのです。だから *in vitro* の実際の実験のデータと *in silico* のデータ両方合わせて矛盾はしていないから、ここまで小さく分解される可能性があるという結論に持っていったということです。先ほどの2 kDaで十分かという議論もそこにかかってくると思うのですけれども、*in vitro* の実験的には2 kDaまでしか担保できないわけですが、それをペプチドカッターというのを見たときに、それ以上に小さくなっていくということも考えられるというような、2つのデータを合わせて常在成分になるというように、現状ではこの調査会で認めてきているということだと思のです。

○宇佐見専門委員 わかりました。

もう少しだけいいですか。ペプシンだけのレーンに他のバンドがあるという話なのですが、余り実験条件が詳しく書かれておらず、ペプシンが何の由来なのかわからなくて、本当にペプシンだけなのですか。胃液に含まれているペプシン以外のものはあるのですか。

○頭金専門委員 ペプシンは試薬として市販されているものを使用していると思います。

○宇佐見専門委員 ペプシンに含まれる不純物は問題視しなくていいのですかという話です。感度の悪いCoomassie染色でも薄く染まるぐらい不純物が入っているということです。

○梅村座長 人工胃液の実験系で用いられるペプシンの純度というのは、試薬レベルならいいという話になっているわけですか。

○頭金専門委員 実験条件を見ると、ペプシンはporcineのgastric mucosaというSigmaの試薬を使っています。豚の小腸から取ってきたのですかね。これ以上、もっと純度の高い試薬を使用するという要求は難しいと思います。

○宇佐見専門委員 それで問題ないというのならいいです。

○梅村座長 よろしいですか。この部分、何かほかに。常在成分になるという結論になりましたけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き遺伝毒性に入りますが、戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 前回から本当に簡単な文言の修正だけですので、特に追加のコメント等はございません。

○梅村座長 山田先生は。

○山田専門委員 私からもこの修正で結構です。

○梅村座長 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というのは、どういう意味で入っているのですか。

○山田専門委員 *in vitro* の試験しかしていないことについてのフォローということだと思います。

○梅村座長 そのあたりはこの文章でいいですか。

○山田専門委員 これでいいと思います。

○梅村座長 ほかに遺伝毒性のところ、大丈夫ですか。ありがとうございます。

それでは、引き続き反復投与毒性です。石塚先生ご欠席ですので、高須先生、お願いし

ます。

○高須専門委員 前回の審議の中で、前回出された資料で反復投与毒性の肺の所見のところで「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」という病変が雌の最高用量群で統計学的に有意に上昇していたのだけれども、それを偶発的な変化だとそこでは述べていたのですが、それに対して考察を何かということで、赤字で書かれてあるところの補足の資料が出たということで。内容としては重篤度が低いことと、背景データの範囲にあるコントロールでも出るような病変であって、ほかに関連するような所見もないということで、毒性学的に意義はないと判断したという補足があり、そういうことでしたらいいかと思えますので、最終的なNOAEL判断は表記のとおりということでよろしいかと思えます。

○梅村座長 今井田先生、コメントをいただいていると聞いていますけれども。

○今井田専門委員 まずこの「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」の件で、補足資料3、補足資料の下の方です。補足資料3のTable 1が問題になったものだと思うのですが、この2段目のところで「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」があって、一番右のカラム、雌の最高用量10.0 mL/kg体重/日のところでN数は10ですけれども、10分の4ということで有意だということです。この件です。

それで、その下のところでFoamy alveolar macrophagesというものがあって、前回のこの調査会のときに議論があったことですが、その表で見てもらえるとわかるのですけれども、minimal changeだけだということです。minimalという言葉があって、minimalのところでは病変の程度としては低い病変だということです。

もう一個、historical controlだということで、これは2ページ後にAppendixがあると思えます。Appendix 1でこの施設の今までの対照群で出てきたところの「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」が出ているのですけれども、一番下の段を見ていただければわかるのですが、10、10、20、40%というものがあって、40、40%というものが2回出てきているのです。その次にもう一ページあるのですけれども、まず最高が40%というのが2回ぐらいあるというので、一応その範囲にあるということになっているのですが、施設のところの最高の数字ということです。

結論としては、私の意見はここにあるような形でいいと思うのです。重篤な病変ではないと思えますし、こういう判断をしましたということでいいと思えます。あと、評価書に戻りまして書き方のことで、順番が27ページの6行目のところでカリウムのデータが書いてあって、そして10行目のところからこの形になってしまうのです。6行目のところでカリウムの上昇があった、と記載があります。そして、それに続けて、肺の所見として「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」があったということは書いたほうがいいと思うのです。そして、その下のところで25行目、その他の電解質に変化はなかったため云々とあるのですが、これはカリウムのことに対する判断です。だから、そのこととAlveolar Macrophagesはこうだったということを両方順番がわかるように書いて、そしてそういう毒性学的に変化はないものと評価した、という書き方をしたほうがいいと思

います。

さらに、28ページの最後のところで、「本調査会としては」という結論を出しているのですけれども、ここまではずっと指定等要請者の意見ですので、28ページ、「本調査会としてはこれらの意見を調査して、妥当だと判断」して云々という文言があったほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

ほかに、どうぞ。

○中江専門委員 これは吉田先生にお聞きしたほうがいいのかもかもしれませんが、前にもこの件に関してお話したのですけれども、**prominent**な変化の重篤度が**minimal**であるというのが私は意味がわからないと前にも言ったのです。補足資料3で、**Huntingdon**ではそう言っているとされてしまえばそれで終わってしまうのだけれども、そういう英語の意味としてそれはいいのですか。

○吉田委員 済みません。私はこの物質の評価は今回初めてで。

○中江専門委員 物質の評価ではなくて、病情報として**prominent**な変化の重篤度が**minimal**であるという書き方をしても大丈夫ですかと。

○吉田委員 この組織学的な**definition**は何か報告書の中で記載があるのですか。

○梅村座長 それがよくわからなかったのです。

○吉田委員 多分、私はどこか1カ所にごそっと固まっているのではないかと思います。これは強制経口ですね。水の強制経口でも**Foamy cell**は出るので。なので私はその違いかなと思っています。今それを探していたのですけれども、わからない。マクロファージはよく探していると多分100%顕微鏡下ではありますね。でもごそっと固まってしまうのは恐らく強制経口のせいかなというのを私の失敗してしまった強制経口投与の実験の結果からは思っています。

○今井田専門委員 言いかけてとまってしまったのですけれども、表のところの2段目のところで**Foamy alveolar macrophages**という項目があるのです。それと「**Prominent Numbers of Alveolar Macrophages**」この両方はどう分け書いているのか確認したほうがいいですね、ということが前回の調査会で議論されたことだったと思うのですけれども、残念ながら、その点について何も回答を述べていないのでわからないのですが、吉田先生が言われた言われたようなことだろうと思うし、まあいいのではないかと。

○梅村座長 わからないのです。集簇していないみたいにも思えるのです。その下の所見と考えると、集簇しているのではなくて、散在性に**slight**にあったのかもしれないのだけれども、そのあたりこの言葉から病変は想像しにくいという点はありましたが、いずれにしても数字的に問題ないだろう、あるいはその程度も低いものだということで、毒性学的影響はないという結論を毒性の担当の先生方にしていただいたということですので、いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 私は先生方が書かれた、それだけではなくて、ほかの炎症とかそういったものもないですねということをととても丁寧に書かれているので、よい御議論をしていただいたのではないかと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。

続きましてアレルギー性のところ、28ページ5行目、遺伝子組換え食品等評価書の転記ということなのですが、穠山先生、何かございますでしょうか。

○穠山専門委員 遺伝子組換え食品の調査会の評価書どおりに書かれていますので、特に問題ないかと思います。

○梅村座長 こちらの評価書と何か矛盾する記載があるということもないですか。

○穠山専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 このアレルギー性について何か御質問ございますでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 今までの評価書の書き方とか、私が担当だったものも含めて、全部覚えているわけではないのですが、28ページの1、2行目の書き方に関して、先ほど今井田先生がおっしゃった件がございましたね。私はそれを言いたかったのですが、例えば29ページの4～6行目では、なぜ調査会がこう判断したかが書いてあるのです。是認したと。それから、26ページの14行目からの遺伝毒性に関するところは、上記の結果を踏まえて判断したと書いてあるのです。16ページの8行目、9行目のところも、これは要請者の推計が適切であるからと書いてあるのです。書いていないのが幾つかあって、例えば22ページの8～10行目は単に「以上より」と書いてあるのです。遺伝毒性のところではわざわざ「以上より」を「以上を踏まえて」と直されたのは適切な直し方だと私は思ったのです。ここまでは全部要請者がこうしているとずっと書いてきているので、ここで「以上より」と言われても、それは要請者が書いていますよということだけで、調査会が懸念はないと判断したという根拠に関する記載がないのです。

例えば細かい直し方だけでも、遺伝毒性のように「以上を踏まえ」というのは非常にいい直し方だと思いますし、あるいは「これこれをもって」とか、「これこれの内容を是認し」というのもどこかにありましたけれども、そういう書き方が必要だと思うのです。そのようなことがもう一個どこかにあったのですが、要は「こうでありましたよ」というところ、「本調査会は」というところに何か判断根拠に関する記載がないといけないと思います。「以上より」と書かれてしまっても、それは何も判断していないことになるので、あるいはそのようにとられるので、そこを考えていただければと思います。

○梅村座長 要請者の意見を丸ごと了としてしまう場合とか、それに加えて何かを考慮に加える場合と、いろいろなケースがあるのだらうと思うのですが、そのあたり少し言葉を整理してみます。

○中江専門委員 丸ごとなら丸ごとでいいのですが、今、私が幾つか指摘をしたよ

うに「以上を踏まえ」にしたとか、あるいは「要請者の判断を是認し」と書いてあるのがこの評価書の中でもあるので、そういう一言なり何なりがないと。「ちゃんと見て判断しました」とわかることが必要です。丸ごとでオーケーならオーケーで、これこれの理由でそうだと判断したということがないと、何をしているのという感じを受けてしまうので、そこは自分のことも含めて。

○梅村座長 そうですね。そのあたりは言葉づかいなので統一して、こういうケースの場合はこう、いろいろ事務局も基準を持っているのだらうと思いますが、もう一度そのあたりは再確認して、書き方について検討させていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○高橋課長補佐 わかりました。

○梅村座長 とりあえず反復投与毒性、アレルギー性までいきましたが、よろしいですか。

それでは、最後にヒトにおける知見ですけれども、祖父江先生、何かございますか。

○祖父江専門委員 項目自体がなくなってしまいましたので、特にありません。

○梅村座長 これはアスパラギナーゼそのものではなかったということなののでしょうか。

○祖父江専門委員 そうですね。生産菌株の記載だったので、なしということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

ヒトにおける試験がないのに意見を聞くのもあれですけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、その他評価書（案）全体について何か御意見ございますでしょうか。

○久保田専門委員 戻って申しわけないのですけれども、概要のところの8ページの、先ほどから問題になっています菌体が除去されるというところなのですが、参照2の文献で11ページ。

○頭金専門委員 文献番号は何番ですか。

○高橋課長補佐 指定等要請者から提出された資料で、概要書と書いてあるものです。

○久保田専門委員 概要のところの11ページに、このつくり方としてISO 22000認証取得品質システムによってと書かれているので、その場合にはこのISO 22000によって除菌ろ過の方法として、これが担保されるということはないのかどうかというのが私はわからないのですけれども、質問させていただきたい。

○梅村座長 概要書の11ページですか。

○久保田専門委員 11ページに3番の製造方法、6番目に食品GMPにのっとなってなされて、ISO 22000認証取得品質システムというものに沿ってやっているということは、これがろ過をしたときにそういうものが担保されるのかどうかという、そこまでこれが期待されているのかどうかかわからないのですけれども、その辺でここを担保することができないかということを質問させていただきたい。

○梅村座長 ありがとうございます。もしこれで担保できるのであれば、この記載を入れればいいのだらうという御提案だと思うのですが、そのあたりはどうなのですか。

○高橋課長補佐 今、概要書に記載されている以上のことがわかりませんので、ISO 22000について確認いたしまして、評価書案に追加できるようであれば記載を追加させていただきます。

○梅村座長 ISOに関するだけでなく、もし可能であればこのシステムで完全に菌が残らないということに関して数値的な担保が入れられるのであれば、そういうものも加えていただければ一番いいかなと思いますので、そのあたりも含めて要請者に質問してみるという形にさせていただければと思います。

よろしいでしょうか。ほかに何かございますか。

それでは、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」に係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。

厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められた添加物「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」については、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ました。

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から、本品目の毒性について同指針に基づき遺伝毒性、反復投与毒性及びアレルギー性等に係る試験成績を用いて評価を行うこととしました。

本品目は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

ADIを設定できると判断いただきましたが、次にADIの特定の必要性を検討したいと思います。

ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験における最高用量から得られたNOAEL 10.0 mL/kg体重/日、TOS換算で880 mg TOS/kg体重/日と、我が国において本品目の使用が認められた場合の国民の平均推定一日摂取量、ここは先ほどの御議論で少し数字が変わる可能性があります。

評価書の案では90.2 µg TOS/kg体重/日となっておりますが、概算ですけれども、それが100ぐらいにはなる可能性はありますが、それを比較して得られる安全マージンが十分であること及び本品目が食経験のある基原微生物である*A. oryzae*を用いて生産されることを勘案して、本品目について添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと考えられますが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 以上を踏まえますと、本専門調査会としては添加物「*Aspergillus oryzae*

NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」は、添加物として適正に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、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」に関して、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。

事務局から食品健康影響評価案を説明してください。

○鹿田係長 御審議ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価を御説明させていただきます。29ページの19行目でございます。

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。

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ことから、本品目の毒性について、同指針に基づき、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こととした。

本専門調査会としては、本品目の毒性に係る知見を検討した結果、本品目については、遺伝毒性、反復投与毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、本品目のアレルギー性の懸念はきわめて低いと判断した。

以上を踏まえ、本専門調査会としては、ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験における最高用量から得られたNOAEL 10.0 mL/kg体重/日、TOS換算で880 mg TOS/kg体重/日と、本品目の推定一日摂取量、こちらは変更となる可能性がございますが、それと比較して得られる安全マージンが十分であること及び本品目が食経験のある基原微生物である*A. oryzae*を用いて生産されることを勘案して、本品目について添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断したといたしております。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、事務局から説明いただいた案について、御意見はございますでしょうか。

ありがとうございます。ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することにします。

評価書（案）の取りまとめは、座長に御一任いただきたいと思います。

また、本日の審議を踏まえ、評価書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

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。

○鹿田係長 御審議ありがとうございます。

先生方には、評価書（案）ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。

取りまとめいただいた評価書（案）につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告とさせていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらどうぞお願いいたします。

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でしょうか。

○高橋課長補佐 次回は9月9日水曜日、14時からの予定でございます。よろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第146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。