

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

第154回会合議事録

1. 日時 平成28年10月19日（水） 13:59～16:26

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 食品健康影響評価について意見を求められた遺伝子組換え食品等の安全性評価について

- ・ 除草剤ジカンバ及びグルホシネート耐性トウモロコシMON87419系統（食品）
- ・ JPAo001株を利用して生産されたリパーゼ

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

澤田座長、岡田専門委員、小関専門委員、橘田専門委員、児玉専門委員、
近藤専門委員、柘植専門委員、中島専門委員、飯専門委員、山川専門委員、
和久井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、井上課長補佐、勝田係員、
松井技術参与

5. 配布資料

資料1 遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価における構成成分分析の評価
対象世代について（報告）

資料2 食品健康影響評価に関する資料

- ①除草剤ジカンバ及びグルホシネート耐性トウモロコシMON87419系統（食品）
- ②JPAo001株を利用して生産されたリパーゼ

6. 議事内容

○澤田座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第154回「遺伝子組換え食

品等専門調査会」を開催いたします。

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

本日は所用によりまして、手島専門委員、樋口専門委員は御欠席とのことです。

本日の議題であります、継続の品目である「除草剤ジカンバ及びグルホシネート耐性トウモロコシMON87419系統（食品）」及び新規の審議品目である「JPAo001株を利用して生産されたリパーゼ」の安全性についての審議となります。

それでは、お手元の資料の確認をいたしたいと思います。事務局からお願いします。

○井上課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして、配布資料の確認をさせていただきます。

配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価における構成成分分析の評価対象世代について（報告）」。

資料2「食品健康影響評価に関する資料」。

机上配布資料1、資料1の別添資料。

机上配布資料2、専門委員からのコメントとなっております。

なお、これら以外の参考資料についてはファイルにとじまして、委員の皆様の机の上に置かせていただいております。本ファイル及び机上配布資料については調査会終了後に回収させていただき、次回また配布いたします。不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

また、本日は新規の審議品目の申請企業でありますノボザイムズ ジャパン株式会社をお呼びしており、審議の際には質疑応答に対応していただくことと予定をしております。

以上です。

○澤田座長 それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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御報告をお願いします。

○井上課長補佐 本日の議事に関す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御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○澤田座長 既に御提出いただいております確認書につきまして、その後、相違等はないでしょうか。

それでは、議題（1）の審議に入らせていただきたいと思います。「除草剤ジカンバ及びグルホシネート耐性トウモロコシMON87419系統」についての審議を行いたいと思いま

す。この品目は先月の専門調査会において審議を行いまして、申請者及び事務局に対する確認事項が出されていたものであります。事務局から御説明をお願いします。

○勝田係員 それでは、申請者及び事務局に出されておりました確認事項について御説明をさせていただきます。

まず、申請者へ出されていた確認事項について御説明をいたします。お手元に「除草剤ジカンバ及びグルホシネート耐性トウモロコシMON87419系統」の資料を御準備いただければと思います。もしお持ちでない方がいらしたら余部がありますので、お声がけいただければ幸いです。

それでは、まず申請資料の3ページをお願いします。こちらに「(2) 宿主に含まれる毒性物質・栄養阻害物質等の種類及びその量の概要」という項目がございます。前回この審議をしていただいた際に、こちらの最終行になるのですが、ラフィノースの含量につきまして、当該記載では0.020～0.443%DWと記載しておるのですが、こちらの値が後ろに掲載されている構成成分分析の値と異なるという御指摘をいただきまして、確認をすることといったコメントをいただいております。

申請者に確認いたしましたところ、3ページで引用しているデータはこちらに記載されているILSIの2014というものですが、65ページ以降の構成成分分析の項目で引用しているILSIの値は2014ではなく2011年の値を使用しているとのことです。この理由は、先ほど御説明した3ページのところは最新のものを引用するような形といたしまして、後ろの構成成分のほうはアメリカ本国に申請を出した際のILSIの最新のデータベースの年次が2011年だったということなので、後半のほうは本国の申請書を作成した際に用いたデータである2011年を使っている、というような回答でした。

二点目が申請資料の82ページに「8 諸外国における認可、食用等に関する事項」がございまして、一番上の2015年8月に「オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関(FSANTZ)に食品としての安全性評価のための申請を行った」とありますが、認可を受けたという記載がないので、まだ認可を受けていないのか事実関係を調べるように、というようなコメントをいただいております。

申請者に確認しましたところ、FSANTZのほうでは2016年9月に承認を得ているという回答でしたので、最終的な資料においてはこのような記載に修正させていただければと考えております。

最後にページが戻ってしまうのですが、申請資料の26ページをお願いいたします。こちらの図7に関しまして、育成図に該当する部分なのですが、今回、申請者のほうから安全性評価を依頼する世代については●●●となっておるのですが、この●●●が●●●か否かを確認してほしいというようなコメントをいただいております。

申請者に本国に問い合わせいただきましたところ、回答といたしましては、ご覧頂いている育成図について、●●●であるということが本国に確認をとってわかりましたということでしたので、●●●であるということが事実ということだそうです。

申請者への確認事項については以上になります。

続きまして、事務局へ確認事項が出されていた案件について御報告をさせていただきますので、お手元に資料1という2枚紙があると思いますが、そちらを御準備いただければと思います。よろしいでしょうか。

前回の調査会のときに事務局が受けた確認事項の内容なのですが、こちらに【経緯】と記載しておりまして、そちらの内容を読み上げさせていただきます。前回開催いたしました第153回遺伝子組換え食品等専門調査会においては、今、申請書をごらんいただいているMON87419系統を御審議いただいたのですが、その際に、先ほど最後に御説明した26ページの図7の育成図に関しまして、安全性評価を行ってほしい対象範囲及びその提出データが一致していないという御指摘がありました。そのため、本食品については継続といたしまして、事務局のほうで過去、食品の評価を行った際、安全性評価の対象と提出データを確認した上で再度御報告するという事になっていた品目でございます。この御指摘を受けまして、前回の調査会以降、事務局で過去の品目を何例か確認をいたしました。

具体的には、以降に記載してある内容ですが、今回審議の議論の対象になったのがモンサント社のトウモロコシでしたので、まずモンサント社のトウモロコシを4つ、同じトウモロコシで他社の品目を3つ、また、その他の植物、具体的にはダイズ、ナタネ、ワタになりますが、それぞれを申請企業にこだわらずに2品目ずつ、どのような世代で安全性を確認しているかというのを整理いたしました。合計13品目の内容を確認したのですが、確認した品目の実際の育成図につきましては、机上配布資料1といたしまして「過去の品目における育成図」というものを今回資料で置かせていただいております。こちらのほうに過去の育成図を全てつけております。

まず結論から申し上げますと、資料1のほうに戻っていただきたいのですが、資料1の3ページ目に【まとめ】がございまして、事務局で確認をいたしましたところ、過去5年以内のモンサント社のトウモロコシ、他社のトウモロコシ及びその他の植物について確認をしましたところ、今回議論に挙げりました構成成分の確認につきましては、申請企業や申請作物種に限らず、●●●、しかも●●●で検討が行われておりまして、確認が行われているのは実際に●●●である例がほとんどでありました。●●●というのが過去の事例でした。

なお、今回議論に挙げりましたMON87419系統につきましても、これまで評価していただいた項目と同じく、構成成分分析は育成図中の●●●であったということを最後に申し添えておいてあります。

事務局のほうで確認をした内容は以上になりますが、幾つか品目を調べた例を踏まえまして、今回の品目について、さらに追加の情報が必要かどうかという点について、先生方から御意見をいただければと思っております。

事務局からの説明は以上になります。

○澤田座長　ありがとうございました。

ただいまの事務局からの説明の内容につきまして、先生方から御意見、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

○小関専門委員 事務局のほうでこれだけの資料を集めていただいて、本当にどうもありがとうございました。私もいろいろと物忘れをしてしまって覚えていないことがいっぱい出ていて、このおまとめいただいた【まとめ】の文章ですね。これで私はいいのではないかと納得いたしました。

また今後も物忘れをしそうなので、この緑のファイルの中にせっかくなら、この資料を入れると厚くなるかもしれませんが、これは書類等一覧ということで1～7番まで基準についての取り集めですから、あくまでもこの表紙は参考資料ということなので、これを一緒にどこかに入れておいてもらえると、また何かのときに忘れずにすぐに見られると思うので、それが可能であれば、そうしていただければと思います。

以上です。

○澤田座長 これは非公開の資料だそうですが、ここだけで見る場合には問題ないですか。ここにとじてしまったら何か問題はありますか。

○勝田係員 今、先生方のお手元にお配りしている緑のファイルで参考資料と書いてあるものは、調査会の冒頭で井上のほうから御説明いたしましたように、その都度渡してその都度回収しているというもので、一応この調査会の外には出ない扱いになっていますので、そういった意味では、こういった資料を追加することは問題となるような事項ではないと思います。

○澤田座長 手元にこれがあると大変便利かと思いますので、できたらお願いしたいと思います。

○勝田係員 今回は報告という形の様式にしかなくてないので、様式はもうちょっとブラッシュアップをした上で検討させていただければと思います。どうもありがとうございます。

○澤田座長 ほかに、ただいまいただいた御説明で何か確認等を追加したい点がありますでしょうか。

それでは、事務局からお願いします。

○勝田係員 1点よろしいでしょうか。前回この品目につきましては評価書案まで一度ご覧いただいているところですが、調査会が終わりました後に事務局内でMON87419系統の食品につきまして再度評価書を見直したところ、次世代シークエンス技術を用いた記載について、その主語と述語が曖昧で読みづらいといった意見がありました。そのため、その御意見を踏まえまして、当該部分の記載を修正させていただいております。

具体的には、お手元に右上に資料2と書いてある評価書一覧を御準備いただきたいと思います。こちらの14ページをお願いいたします。307行目以降「(1) コピー数及び挿入近傍配列に関する事項」でして、こちらの記載を事務局のほうで改めさせていただきました。

内容といたしましては、先ほど御説明した通り、主語と述語を明確にするということと、

前回までの記載ですと、結果を書く評価書の項目の中において、次世代シーケンス技術の説明が途中で入ってきたり、どこが結果なのかがよくわからないというような内容でしたので、これらの箇所について事務局のほうで修正させていただきました。こちらの修正案として事前に先生方に評価書案をお送りしていたところなのですが、一部、児玉先生のほうから、このようにしたほうがもうちょっとわかりやすいのではないかといった御意見もありましたので、そこも含めて、改めて御説明をさせていただければと思っています。

308行目以降の1パラ目ですけれども、こちらについては前回の記載とほぼ変わっておりません。こちらにつきまして、311行目「並びに」の後に「PCR分析及び塩基配列解析を行った」と記載しておるのですが、こちらについては児玉先生のほうから「PCR分析及びPCR産物の塩基配列解析」ではいかがですかといったコメントをいただいております。こちらのほうが明確になりますので、事務局としてはそちらの案のほうが最適かと考えておりますが、もし御意見等があれば、いただければと思っております。

続いて、2パラ目をお願いいたします。「トウモロコシMON87419系統」で始まる文章になっております。こちらについては、前回までの記載ですと冗長度に関する内容を本文中に書き込んでおったのですが、冗長度に関する概念とか説明については脚注のほうに全て落とさせていただいております。こちらの内容には結果だけを端的に書くような記載としております。NGS/JSAを行った結果、冗長度は135及び118であったという事実関係とともに、この冗長度によって得られた配列をどのように分析したかというのを次以降に記載しておるのですが、こちらについても児玉先生から修正の御意見をいただいております。

内容といたしましては、315行目の「この解析を基に」という文章から、15ページの318行目の冒頭までに該当する部分につきまして修正をいただいております。具体的には「NGSで得た塩基配列（リード）全てを、導入用プラスミドPV-ZMHT507801と照合いたしまして、導入用プラスミドと相同性がある配列と相同性がない配列の両方をもつリードを導入遺伝子との接合領域として検出し、重複を確認することで、」という表現のほうがわかりやすいといった御意見をいただいております。

それ以外につきましては、329行目をごらんいただきたいのですが、中盤以降「さらに」で始まる文章になっておるのですが、現在の記載では「さらに、トウモロコシMON87419の挿入DNAをPCR分析及び塩基配列解析し、」と記載しておりますが、こちらについて、「MON87419の挿入領域をPCR分析及びPCR産物の塩基配列解析をし、」と修正をされてはどうかといった御意見をいただいております。

332行目以降の「次に」で始まる文章につきましては、前回の記載から内容は変わっておりませんので、こちらの説明については割愛させていただければと思います。

今、御説明しましたように、14ページの308行目から15ページの331行目までを児玉先生からいただいた御指摘も踏まえて修正させていただければと考えておるのですが、もし

御意見等があれば、事務局のほうにお伝えいただければと思います。

○澤田座長 大体、児玉先生からいただいた御意見に沿って直していただくことで構わないと思うのですが、ほかにまだ追加でございましたらお願いしたいと思います。細かい字句の修正等につきましては、また後ほど修正箇所を事務局までお伝えいただければと思います。ほかに御意見、コメントはいかがでしょうか。

それでは、1回修正した案をもう一回送っていただいたほうがよろしいですか。それで確認をいただくということで、恐らく大きな修正は、これ以上はないかと思えますけれども、ほかはよろしいでしょうか。

それでは、記載整備的な修正を事務局のほうで行っていただきまして、メールで先生方にも確認をしていただいて、私のほうでも確認しまして。

○井上課長補佐 済みません、よろしいですか。先ほど申し忘れていた部分で評価書案の御検討をお願いしたい点があと2点ありますので、事務局のほうから説明いたします。

まず、9ページの「第4. ベクターに関する事項」でございます。前回の調査会で、青文字で囲ってある部分ですが、プラスミドという表現に修正させていただいたのですけれども、この点についてはこれでよろしければ、同じように修正を反映したものを作成したいと考えております。

もう一点が、14ページの「6. DNAの宿主への導入方法及び交配に関する事項」も青文字で表記しております「自殖及び既存の品種との交配又は戻し交配を行い」という、これも前回調査会の御審議のときに修正をしてはどうかという先生方のコメントを踏まえまして、修正した部分です。

この9ページと14ページの部分についても、もし今回これでよろしければ、修正を反映したいと思います。

以上です。

○澤田座長 多分問題ないかと思うのですが、もし何か後でお気づきの点がありましたら、また御指摘をいただければと思います。

○井上課長補佐 では、よろしくお願いします。

○澤田座長 それでは、最終的に確認した後で食品安全委員会のほうに御報告したいと思います。

それでは、次に「JPAo001株を利用して生産されたリパーゼ」の審議を行いたいと思います。事務局から御説明をお願いします。

○井上課長補佐 それでは、申請書の説明に入ります前に、冒頭で御紹介いたしましたが、本日、申請者のノボザイムズ ジャパン株式会社をお呼びしております。具体的な対応ですが、申請品目の御審議をいただいた後、申請者に対する質問事項等がありましたら、整理していただきたいと思います。その後、説明者に入室していただき、質疑応答を行います。質疑応答終了後、説明者には退室していただき、審議を再開していただくこととしております。

○勝田係員 それでは、申請者から提出されている申請資料について御説明いたしますが、まず本件の諮問の経緯について簡単に御説明をいたします。既に厚生労働省より本年9月16日にプレスリリースが出されているところではありますが、先日、食品衛生法に基づく安全性審査手続を経ていなかった添加物を製造工程に使用いたしました植物性原料油脂の輸入及び流通事案が公表されております。具体的にはリパーゼとホスホリパーゼの2つの酵素が該当しておるのですが、このうちリパーゼにつきまして、安全性審査のためのデータが整ったため、今般、厚生労働省より諮問があったところでございます。

それでは、続きまして、申請者から提出されている申請資料について御説明をいたします。お手元に「JPAo001株を利用して生産されたリパーゼ」の青色の紙ファイルをよろしく願います。

1ページ、第1-1といたしまして、従来添加物の性質等に関する内容です。従来の添加物といたしましては、厚生労働省が評価を担当していたころの品目とはなりますが、GM添加物であるリパーゼのNOVOZYM677がございます。

(2) 製造方法ですが、数段階の培養工程を経て製剤化されまして、生産菌は除菌濾過によって取り除かれるということです。

(3) といたしまして、その用途ですが、当該酵素は製パンの工程において乳化剤の代替品として使用され、パン生地に添加されることでパン生地に強度と弾性を付加する効果があるということです。

3ページ、第1-2といたしまして、本申請品目における宿主等の情報になります。

(1) 宿主等の由来ですが、宿主は*Aspergillus oryzae*でありまして、本株は酒蔵から分離された野生株となっております。

(2) DNA供与体等の由来につきましては、表1に記載がございますが、*Thermomyces lanuginosus*、*Fusarium oxysporum*、*A. nidulans*、*A. niger*及び*Saccharomyces cerevisiae*など、さまざまな菌に由来をしております。

(3) 挿入DNAの性質等ですが、生産菌であるJPAo001株の作製に当たり、DNAの挿入とともにDNAに欠失が生じておりまして、それぞれが有する性質が4ページ、5ページの表2及び表3に記載のとおりとなっております。なお、DNAの挿入につきまして、本品目ではプロトプラスト形質転換法を用いております。

7ページ、こちらに記載のある第1-3及び第1-4については記載のとおりです。

第1-5には、当該GM添加物の性質等が記載されております。

(1) 有効成分等はリパーゼとなっております、以降はこれをHL1232と記載しております。

(2) 製造方法の詳細につきましては、2ページの図1及び8ページの図4に記載のとおりで、生産菌は2度の除菌濾過により生産物である酵素から除去されているということです。

(3) 用途につきましては、従来のリパーゼとしての用途、先ほど申し上げました製パンの用途に加えまして、遺伝子組換えに起因いたしまして、リン脂質を加水分解するホス

ホリパーゼとしての効果も有するという事ですので、植物油精製工程の一つである脱ガム工程にも使用されるということです。

(4) 有効成分等の比較につきましては、先のとおり、リパーゼとしての成分は同一で、それに追加してホスホリパーゼとしての効果も有することが大きな違いとなっております。

10ページ、第1-6といたしまして、従来品との比較についてでございます。

(1) として、従来添加物との比較については反応特異性及び至適温度は異なると記載がされております。

12ページ、(2) といたしまして、宿主との相違点につきましては、HL1232を発現させるため、*lipHL1232*遺伝子を導入したことに加え、マーカー遺伝子も導入し、幾つかの遺伝子及び遺伝子クラスターを欠失させているとなっております。

13ページ、第2の項目といたしまして、宿主に関する事項が記載されております。第2-1については記載のとおりです。

14ページ、第2-2といたしまして、病原性等に関する事項については宿主である*A. oryzae* IFO4177株には病原性及び有害生理活性物質は知られておりません。ただし、*A. oryzae* そのものにはアレルギー性があることが知られておりまして、アルカリ性セリンプロテアーゼ及びTAKAアミラーゼの2つが該当しておりますが、それぞれ本菌が適切な環境で扱われている限りにおいては問題にはならないというような記載がされております。

続く、第2-3及び第2-4については記載のとおりです。

16ページ、第2-5といたしまして、近縁株の有害生理活性物質の生産についてですが、宿主菌の近縁種は有害生理活性物質であるアフラトキシンの産生能を有すると記載がされております。

同じページの第3、ベクターに関する事項ですが、第3-1及び第3-2の(1)、(2)については記載のとおりです。

17ページ、(3) といたしまして、既知の有害塩基配列については含まれていないこと。

(4) 薬剤耐性についてはアンピシリン耐性遺伝子が存在することが記載されております。

続く、(5) 及び(6) については記載のとおりです。

18ページ、第4、挿入DNA等に関する事項です。

1-(2) 安全性に関してでございますが、リパーゼ産生遺伝子の供与体である*T. lanuginosus*は食経験がないものの、自然界に広く存在する高温菌であり、病原性等は特に知られていないとのことです。なお、本株につきましては、比較対象に用いたNOVOZYME677の供与体として既に使用された実績があるものということです。

同じく、リパーゼ産生遺伝子の供与体である*F. oxysporum*につきましては、土壤中に普遍的に存在している菌ではございますが、この菌は植物病原菌としても知られております。病原性を示すのはこのうちの一部ということではございますが、申請書中で引用されている文献からは食経験の有無はわからず、かつ、本菌から遺伝子をクローニングしている例

はこれまでないものと把握しております。別の文献では、*F. oxysporum*につきましては、マイコトキシン産生性があると知られているといった報告もあることから、本菌に関する記載が現状の内容のみで十分か、後ほど御意見をいただけますと幸いです。このほか選択マーカーの供与体として*S. cerevisiae*及び*A. nidulans*が用いられておりますが、両供与体に関する知見はこれまで別の品目でも何度か御確認いただいておりますので、ここでの再度の説明は割愛させていただきます。

20ページ、第4-2-（1）といたしまして、挿入遺伝子の合成方法ですが、リパーゼ産生遺伝子である*lipHL1232*遺伝子は*T. lanuginosus*及び*F. oxysporum*のリパーゼ産生遺伝子の配列をもとに作製されております。マーカー遺伝子である*amdS*遺伝子及び*URA3*遺伝子はともに供与体からPCRによってクローニングがされております。

（2）については記載のとおりです。

（3）挿入遺伝子の機能につきましては、21ページになりますが、ここではまず*lipHL1232*遺伝子について検討を行っております。1）供与体のアレルギー誘発性については両供与体の*Thermomyces*及び*Fusarium*とも問題となる可能性は低いこと。2）遺伝子産物のアレルギー誘発性についてはそういった報告はない旨が記載されております。

22ページに続きまして、3）遺伝子産物の物理化学的処理に関する項目をお願いいたします。

①人工胃液処理についてでございますが、こちらについては30秒以内に分解されることを確認しております。

②人工腸液処理についてでございますが、こちらについては処理後6時間でも消化されない旨が記載されております。

なお、本申請品目につきましては、●●●ことから、加熱処理試験については実施していません。

23ページ、4）遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関してですが、検索の結果、相同性を示す既知のアレルゲンはなかったということです。

24ページ、続いて、残りの挿入遺伝子である*amdS*遺伝子及び*URA3*遺伝子についてですが、それぞれについて、これまでにアレルギー誘発性等の報告はなく、かつ、ORFに関しても問題がないことから、ともに問題はないと考えている旨が記載されております。

第4-3においては、遺伝子発現に関する事項が記載されております。

（1）プロモーターにつきましては、*A. niger*由来の*amyB*遺伝子プロモーター断片に*A. nidulans*由来のトリオースリン酸異性化酵素遺伝子のプロモーター断片を連結したものを使用しております。当該プロモーターは本申請品目の申請企業のほうで長年にわたり使用されているものということです。

（2）ターミネーター及び（3）その他の配列については記載のとおりです。

第4-4及び第4-5-（1）については記載のとおりです。

27ページ、（2）といたしまして、目的外ORFの有無についてでございますが、stop to stop

の30アミノ酸以上の条件で導入用プラスミド、pJPV004について検索を行った結果、153個のORFが検出されたものの、これらは既知のアレルゲンと比較して問題となる結果はなかったと記載がされております。

2) といったしまして、毒性タンパクとの比較ですが、その相同性については大きく分けて2つに分類される結果が得られておりますが、そのいずれにしても単独で毒性を持つ報告がないことから、問題がないと説明がされております。

28ページの第4-5-（3）及び29ページの第4-5-（4）については記載のとおりです。

29ページの第4-6といったしまして、DNAの宿主への導入方法についてでございますが、導入用プラスミドをプロトプラスト形質転換法により導入をしております。なお、本品目における宿主は*A. oryzae*でありまして、この宿主の特性上、導入用プラスミドが染色体の任意の位置に多コピーでタンデムに導入されるということがございますが、本品目についてもその特性どおりに、宿主には多コピー導入がされております。

第4-7といったしまして、抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性ですが、導入用プラスミドには抗生物質耐性マーカー遺伝子が含まれていないため、生産菌であるJPAo001株についても含まれていないということです。

30ページ、第5、組換え体に関する事項についてですが、第5-1の宿主との差異に関しては記載のとおりです。

第5-2といったしまして、遺伝子導入に関してでございますが、導入用プラスミドのpJPV004株が宿主に多コピー導入されていること。タンデムに複数コピーが導入されている配列については現在のシーケンス技術では解読することができず、そのために正確なコピー数や導入配列の確定ができなかったこと。挿入箇所は機能未知の遺伝子の間の1箇所のみであることがそれぞれ記載されております。

32ページ、第5-2-（2）といったしましては、遺伝子導入におけるORFの有無について記載がされておりますが、検索の結果、合計で219個のORFが確認されたものの、既知のアレルゲンについては相同性がなく、既知の毒性タンパク質についてはデータベースにヒットはしたものの、内容を精査したところ、問題となるような結果ではなかった旨が記載されております。

38ページ、こちらには第6といったしまして、製造原料等に関する事項が記載されております。HL1232の製造原料等は全て長年安全に使用された実績があると記載がされております。

39ページ、第7、組換え添加物に関する事項についてですが、本品は第7-1にありますように、既に諸外国で販売実績があること。第7-2にありますように、製品中に組換え体DNAが残存していないことを確認しております。

次のページに記載の第7-3～第7-5については記載のとおりです。

42ページ、こちらには先ほどの第5の項目でも御説明したとおり、本品目におきましては宿主の特性上、導入用プラスミドが複数入っておりますが、このために目的遺伝子のコ

ピー数及び導入部分全体のゲノム配列が確認できないような状況となっております。そのために申請者のほうでは、この結果をもって本申請のリパーゼの安全性が確認し切れないと判断をしたため、第8の項目において毒性試験を実施しております。

具体的には、遺伝毒性試験として微生物を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*小核試験を、反復投与毒性試験といたしまして、13週間反復投与毒性試験を実施しております。結果としましては、いずれの試験についても問題となるような所見がなかったこと、NOAELについては最高用量である1.020 g TOS/kg体重/日であるとともに、この値をもとに算出した安全マージンは927,300と基準である100を大きく超える値であったことから、問題ないとの考察が記載されております。

なお、ここまで申請書の記載に基づき御説明をいたしました。第8の項目がなくとも安全性上の問題がないと言い切れるのであれば、第8につきましては参考としての扱いでも問題ないかと考えておりますが、この点についても後ほど御意見をいただけますと大変幸いです。

以上の結果をもちまして、47ページの結論となりますが、本品目については安全であると申請者が考えている旨、記載がされております。

説明は以上になります。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして、御意見、コメントをいただきたいと思います。まず第1～第3、申請書の1～17ページにかけまして、コメント、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○児玉専門委員 細かいことではありますけれども、11ページの図7のアミノ酸の相同性を見た図があるのですが、●●●は何か意味があるのかないのかがよくわからなかったもので、わかれば教えていただきたいです。

○勝田係員 事務局のほうでも、そこを把握しておりませんでした。本日、申請者をお呼びしていますので、その際に聞いていただければ幸いです。

○澤田座長 ほかはいかがでしょうか。

○児玉専門委員 確認だけですが、13ページで●●●を欠失させているのですが、これは15ページにあるアレルギー性に係るAsp o 13のアルカリ性セリンプロテアーゼとは違うのですよね。

○勝田係員 事務局のほうで把握しておりませんでしたので、申請者に来ていただいた際に聞くか、それでもわからない場合は事務局のほうでもう一度、確認をしてみたいと思います。

○澤田座長 どうぞ。

○中島専門委員 今回のリパーゼはハイブリッドになっていて、●●●だかを足して、もとのネイティブのものはトリアシルグリセロールの1位と3位を切る活性しかないのだけれども、ハイブリッドにすると、このリン脂質の1位のほうも切り落とす、こういう活性

が付与されているということなのだけれども、この●●●だけを足せば、そのリン脂質の基質特異性が若干なり何なり変わるという実例か文献等は照会されているのかなと。

○勝田係員 こちらについて、申請者のほうに事前に確認をしましたところ、●●●ということだったので、●●●と伺っております。

○中島専門委員 それでも、一応アレルゲンとか、その辺について精査してくれているのであれば、安全性については問題はないかなと考えますが、結構です。

○澤田座長 ほかはよろしいですか。

それでは、続きまして、第4の29ページまでで御意見がございましたらお願いしたいと思います。

○橘田専門委員 22ページ、23ページの消化性試験のところでは●●●について、社内資料では幾つか記述があるのですけれども、こちらのほうではきちんとその辺の記述がされていないということは若干気になります。ただ、参考資料のほうを見てみますと、これは●●●とか、あるいは●●●という、あくまで推定でしかないことを根拠として言っている、そのこのところをそのまま書き込むのはいかなものかなとは思いますが。

ただ、22ページのウエスタンブロットの結果を見てみると、●●●と見えます。23ページの人工腸液のほうでは●●●のでしたら、人工胃液によって消化が確認されていると、その旨を記載して頂きたいと思います。ただ、●●●、いまひとつよくわからないので、この辺をきちんとなくなっていることが確認されているかどうかをもし可能でしたら、御確認いただければと思います。

○澤田座長 これは手島先生からも懸念が出ていましたね。

○勝田係員 今回欠席されている手島先生からも、今、橘田先生から御説明いただいた部分についてコメントを事前にいただいておりますので、あわせて紹介をさせていただきます。お手元に机上配布資料2と書いてあります1枚紙を御準備いただければと思います。手島先生のコメントを読み上げさせていただきます。

3) ①人工胃液に対する感受性についてでございます。

人工胃液中で、●●●につきましては図12で確認できるのですが、●●●の結果、●●●が気になります。このタンパク質につきましては、人工腸液では、●●●ので、このタンパク質に関する説明をもう少し本文中に言及したほうがよいと考えております。このタンパク質について、添付資料の社内文書7の中では、●●●と説明がされております。同様の説明を安全性審査資料の本文にも記載されたほうがよいと考えます、というような御意見をいただいております。

○澤田座長 これは説明を入れないほうがいいのかとも思うので、それは後で判断したほうがいいのかと思います。この点は後でまた質問をして確認したいと思います。不思議なことに、●●●います。

○橘田専門委員 それに関しては●●●という一応考察だけはされていますが。

○澤田座長 ただ、こういう現象は滅多にないですね。

○橘田専門委員 それですね。ちょっと厳しいかなという気がしなくはないです。

○小関専門委員 ●●●なのではないかと。何かすごく変だなと思います。

○澤田座長 ●●●という説明はあり得るかと思いますがけれども、そもそも●●●だったら、説明は難しいかもしれません。

○小関専門委員 それを厳しく言うのだったら、実は●●●がありますよね。それよりも●●●です。私の見た感じでいくと●●●と言われても、そうではありませんと言いがたいなと私は思えてしまいます。

○橘田専門委員 ●●●しているので、そこはちょっとわからない。

○小関専門委員 ●●●するのだったら、●●●のではないかと。●●●と、それだったらわかるのだけれども、これは明らかに●●●のです。だから、これはおかしいと私はすごく思いました。

○澤田座長 最終的に胃液で壊れているので、腸液では壊れないという結論であっても、安全性上の問題はそれほどないと言われると、そうなるのですけれども。

○小関専門委員 そのとおりだと思うのですけれども、●●●というのは、●●●以外の現象があるのではないかとと言われてしまうと思います。胃液で壊れるということはいいいです。それは間違いないと思うのですけれども、ここは何かこのデータが妙だと思います。

○澤田座長 これは一応説明をしていただくことにしたいと思います。ただ、彼らの説明だと、よくわからないというような結論らしいです。これは説明を聞いた後に、もう一回ディスカッションをしたいと思います。ほかはよろしいでしょうか。

それでは、続きまして、5、6、7、8で46ページの最後まででコメント、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○和久井専門委員 44ページの2パラ目に「最高用量投与群の雌1例が7週時に誤投与により死亡したが、検体投与による死亡は認められなかった」と書いてあるのですが、日本語として、ちょっとおかしいですね。この日本語は変えていただければと考えます。

○澤田座長 日本語を変えればいいということですね。

○和久井専門委員 そうですね。あと、もしできれば、英語のほうも見て、そのままなのですね。英語をそのまま日本語に直訳しているのですが、これは17年前の動物実験なものですから、動物愛護に関しての考え方が全く書かれていなくて、できれば、この剖検の前に動物は安楽死させたと入れていただければ、今後のためにもいいのではないかと思います。もとデータ17年前は余りそれほど動物実験に対しての社会的な意識が今よりも少々低うございましたので、いいのですけれども、今後はその辺は注意をしたほうがいいのではないかと考えます。

以上です。

○澤田座長 17年前ですか。多分その当時でも一応は安楽死をさせていますよね。普通は20年くらい前だったら。

○和久井専門委員 確かに普通はそうですね。どういうふうやって、安楽死させたこと

を示すような方法で行ったか一文入れておくのですけれども、入っていないのです。

○澤田座長 最近はそれを必ず書くように指導されているのですか。

○和久井専門委員 必ずというわけではありませんが、現在では暗黙の常識となっていると考えます。どういう化学物質を使って安楽死をさせたかということは通常入れます。

○澤田座長 では、それは聞いて、書ける場合には入れることで。

ほかはよろしいでしょうか。それでは、大体コメントをいただきまして、説明者に幾つか質問をしたいと思います。まず、11ページと15ページのところですか。ここと関係しますけれども、●●●というのは一応聞いてみましょうか。

○中島専門委員 できれば。

○澤田座長 あとは消化のところと安楽死のところ。以上になるかと思います。よろしいでしょうか。

それでは、説明する方がいらっしゃっているので入室していただきたいと思います。しばらくお時間をいただきたいと思います。

(説明者入室)

○澤田座長 それでは、続けたいと思います。まず、説明者の方に自己紹介をお願いしたいと思います。会社の名前とお名前だけで結構です。

○説明者 ノボザイムズ ジャパンの橋田と申します。よろしくお願いいたします。

○説明者 ノボザイムズ ジャパンの村戸と申します。よろしくお願いいたします。

○澤田座長 それでは、質疑応答に入りたいと思います。順番にいきますと、資料の11ページの図7でアミノ酸の配列があるところですが、単純な質問です。●●●がありますが、これは何か意味があって●●●になっているのですか。

○説明者 ●●●をした部分につきましては、●●●で記しております。

○澤田座長 むしろ似ているという意味なのですか。違うという意味なのですか。

○説明者 ●●●で、ほかの●●●で、●●●ということなので、●●●があるという形で表記させていただいた次第です。

○澤田座長 よろしいですか。もう一点、●●●ということで、これが別の*Fusarium*由来ということなのですから、これが変わったがゆえに基質の特異性が変わっているというお話で、その作用的な、または理論的なことは何かわかっているのでしょうか。

○説明者 理論的にわかっているかという点、●●●ということで、まだ後づけの理論はきちんと整理されていないと思うのですけれども、●●●で、恐らく●●●という類推はしておりますが、きちんとした現象は申しわけありませんけれども、まだできておりません。

○澤田座長 先生、追加でありますか。

○中島専門委員 純粋に学術的に興味があって、お聞きしただけなので、安全性について

は後で動物の試験もやっていただいていますし、アレルゲンの試験もやっていただいておりますので、安全性について懸念があるという質問ではないので、ありがとうございます。

○澤田座長 ほかはよろしいでしょうか。続きまして、15ページの*oryzae*のアレルギー性のところですが、このAsp o 13とAsp o 21、これはアレルゲン性の命名で、これは物がアミラーゼとALPですね。そうしますと実際には●●●ですか。

○児玉専門委員 補足的に言いますと、15ページのアルカリ性セリンプロテアーゼと13ページにある欠失させて●●●のコードするアルカリプロテアーゼは、物としては違うものかどうかということだけ確認したいというか、わかれば確認してほしいということです。

○説明者 15ページのアレルゲンのほうで引用した原著論文を確認しますと、基本的には患者さんの抗血清からスクリーニングしていったアルカリ性のプロテアーゼが引っかかってきたということになっていますので、結論としては13ページに記載の●●●の産物であるかどうかというのは、これだけの情報ではまだわかりませんので、もしこの*Aspergillus oryzae*でアルカリ性セリンプロテアーゼが1種類しかなければ同一という類推はできるのですが、恐らくそういうことはありませんので、繰り返しになるのですが、答えとしては同じものかどうかはわかりません。

○澤田座長 私も理解できましたけれども、ただ、ALPは遺伝子としては違う命名がついているのですね。この宿主を改変する途中でアミラーゼとALPは除いたという記述があるのですが、それと同じものではないのですか。5ページに書いてある遺伝子のTAKAアミラーゼが●●●と書いてありますね。これは同じものですか。TAKAアミラーゼの遺伝子なのですか。

○説明者 まず欠失したDNAのリストに入っている●●●というのは総称してTAKAアミラーゼという形で。

○澤田座長 TAKAアミラーゼというのは複数のエンザイムの総称なのですか。

○説明者 総称です。総称というか通称のような呼び方になっています。

○澤田座長 それで●●●はセリンプロテアーゼとは違うかもしれないということですか。

○説明者 アルカリ性のセリンプロテアーゼであることは恐らく確かだと思います。ただ、遺伝子として、例えば●●●とか●●●とかがある可能性もありますので、似たものであるという予想はできるのですが、この場で同じものかということはわかりかねます。

○澤田座長 わかりました。ありがとうございました。

次は胃液と腸液の分解のところで、22ページと23ページです。ここでまず基本的な疑問というのは、●●●についてですが、まず、これが何であるかという情報がわからないということで、●●●のですね。それが1つ疑問としてあるわけですが、今度は腸液のほうは、●●●と。逆に●●●というのもわかにくいということで、一応何か添付の資料には考察が書いてあるようなのですが、もう一度御説明をいただけますか。

○説明者 まず●●●についての考察ですが、●●●ので、●●●と考えています。ただ、●●●ので、恐らく●●●であろうという形で予想はしております。

結果として、●●●という性質も持っているようであって、かつ、●●●性質を持っているという形で、このものが何かという特定はできないのですが、性質だけから申し上げますと、●●●であろうと。かつ、●●●ですね。具体的には●●●性質を持っているようであるという形で推測しています。

ただ、●●●ので、●●●という形で考えておりますので、その●●●な理由と、あとは●●●の結果をもって、安全上、大きな問題を持つようなタンパク質ではないと類推しています。

2つ目の御質問に関してですが、図13で●●●ということですが、2つの理由を考えておまして、1つは●●●である可能性が一つ考えられます。

2つ目は、●●●というような類推もできるかと思います。ただ、どちらが理由かというのは、この結果からだけではわかりませんでした。

以上です。

○澤田座長 1つ確認したいのですが、●●●ですか。●●●、わかりませんか。

○説明者 データがありませんので、●●●かどうかというのは、このデータだけでは類推できません。

○澤田座長 多分これは●●●とは思われるのですが、ちょっと懸念があるのは●●●とか、そういう懸念があるかなと思いますが。それはまずシーケンスのデータからは、それはあり得ないという何か証拠みたいなものはあるのでしょうか。

○説明者 シーケンスのほうではインテグレーションサイトの内側の配列は全て解析はできませんでした。宿主ゲノム側との接合部位に割と近いところまでしか読めなかったということがありますので、今、御指摘いただいたような可能性がないということを直接的に示すデータというのは持ち合わせておりません。ただ、万が一、今、御指摘いただいたような●●●ができていたとしても、この胃のデータと第8章の毒性のデータから類推して、最終的な製剤としては安全性が担保されているという形で考えておりますので、正体はわからないのですが、安全上の懸念はないのではないかと考察をしております。

○澤田座長 たしか精製の過程がいくつかありますね。それで分子量で分ける操作が含まれているということで、分子の大きいのは一応除かれていると考えてよろしいですか。

○説明者 要旨で言うと、2ページの図1に既存品も含めた製剤の製造の概略を書かせていただいたのですが、精製というところではステップ6の限外濾過が中心になるのですが、これでは基本的には塩とか低分子で過剰なものを取り除くステップですので、この●●●のものと●●●くらいのものを分けるという効果はないです。結果として製剤に入ってきてしまっているのですが、

○澤田座長 大体わかりましたけれども、ほかに追加で先生方から御質問がありましたらお願いしたいと思います。

○小関専門委員 今の図13のところで、●●●について2つ言われたのですが、前者のことで●●●でということは、この実験の信頼性がないということを明言されている

のに近いと思うのですが、そうすると要するに再現性がないとすると、ほかのデータについての信頼性もどこまであるのかと聞きたくなってしまうのですが、これは要するにこれの信頼性を否定されていることに直結される。すなわち、この申請書自身の全体のデータの信頼性まで否定されることになってしまうのですが、それでいいのですか。

○説明者 この結果自体は、再現はされています。ただ、何回やれば再現性があるかというところはこちらでは判断いたしかねますので、その可能性というレベルでは否定はできないという形で述べさせていただいた次第です。

○小関専門委員 先ほど言われたときには●●●という言葉がすごく引っかかったのです。●●●という、これは再現性があるという断言でよろしいのですね。そこはすごく全然、言っているサイエンティフィックに違う表現だと思います。

○説明者 誤解がある表現を使ってしまったようで、そこはまず申しわけないと思うのですが、●●●というか、●●●にとか、そういうことを申し上げたわけではなくて、考えられ得ることとしては実験の中における●●●というのが影響した可能性が否定は100%はできないという形ということをお伝えしたかったので、●●●という表現について、今、申し上げた以上の御懸念を生じたようでしたら、それは訂正をさせていただきます。

○小関専門委員 今の御発言も、●●●というようなことのお話をされたこと自身が問題で、でも、再現性がありますよというのは何かおかしくありませんか。普通は再現性を見るのであれば、要するに私たちも学生さんをやってもらうときには3度なり4度なりをやってもらって、そういうようなことが3～4回に一度はあるかもしれませんが、残りの3回はそういうことがなくデータがそろいますねということと言うと思うのですが、それは何か今お話しされたことは議事録にしっかり残りますが、物すごく自己矛盾をされていませんか。

○澤田座長 結論から言うと、再現性があると断言できるのであれば、それはそれでよろしいのですね。

○説明者 まず、改めて御説明させていただきますと、●●●に見られる傾向は実験として再現性がある結果です。さきに申し上げた2つの可能性のうち、●●●を類推した以外の予測につきましては、ゼロではないというレベルでの意味合いで申し上げましたので、それが等価に解釈されるような説明の仕方になっていたようで大変申しわけありません。基本的に私の御説明の意図としては●●●であって、これは再現される結果であるということを変更して申し上げます。

○小関専門委員 ●●●であればということだと、先ほど図12について座長もおっしゃられたのですが、この実験は●●●。非常に簡単な話で、先ほど座長がおっしゃられましたけれども、図12においては要するに●●●というのであれば、●●●。もしも●●●●というのであれば、●●●する。これがコントロールになりますよね。その実験をするのが常道である。そうおっしゃられるのだったら、これについてはやるべきではないので

すか。

○澤田座長 1つ質問してよろしいですか。この実験は本国でやられたのですか。デンマークがやられたのですか。日本サイドですか。

○説明者 日本で行っております。

○山添委員 もう一つ、少し確認だけしたいのですけれども、先ほどの●●●というのは、●●●という可能性は否定できるのですか。

○説明者 否定はできません。その裏をとっていないといいますか、可能性は十分にあると思っております。

○山添委員 そうすると、人工胃液中で瞬時に消失するとおっしゃったのですけれども、実は●●●ということではないですか。●●●。その可能性をどうやって否定をされますか。

○説明者 ●●●で、このデータだけから言えることは、●●●けれども、●●●ので、確かに恐らく●●●が正しい表現で、私が瞬時にと申し上げたのは語弊があったかと思しますので、●●●を持っているというのが適切な表現かと思います。訂正いたします。

○山添委員 それはそれでいいと思います。それで人工腸液のところについて、●●●という可能性の一つとして、●●●とかもあるのだと思いますけれども、それで●●●よね。そうすると、●●●こうなってしまったという可能性はあるのですか。

○説明者 御指摘のとおり、仮に●●●とすれば、●●●という可能性もまた確かに否定はできないと思います。ただ、裏づける結果は●●●はあくまで類推の域を出ません。

○山添委員 実質的には、その製品の中に●●●のだと思うのですけれども、その辺のところは●●●とか、そういう操作をしたから、こうなったのか。その辺の可能性はあるのでしょうか。

○説明者 まず、この人工胃液と人工腸液の実験に用いた材料は製剤そのままですね。それを適切に希釈をして使用しておりますので、可能性としては製剤中に実際に含まれるということは否定はできません。●●●という表現なのですけれども、実際に●●●ということで御指摘だと思うのですが、それは安定剤ですとかpHとか塩濃度によって生じ得る範囲のものであるとは考えています。

○澤田座長 2ページの工程がありますね。賦形剤で小麦粉を入れているわけですが、実際に小麦粉が入っている製剤を使っているということになりますか。

○説明者 御説明いたしますと、本実験に使用したHL1232製剤というのは液剤であって、小麦を含みません。

○澤田座長 677は含まないですか。

○説明者 677というのは顆粒化した後に賦形剤として小麦粉を添加しておりますので、図1の製造の概略のタイトルが677も1232も同じような形で理解されたかと思うのですが、実際は1232製剤のほうは小麦は。

○説明者 これは製パン用の酵素と油の精製用の酵素の2種類がありまして、677は製パン

用だけで使っています。このHL1232も製パン用にも使う場合には小麦粉を入れた顆粒化を行いますけれども、脱ガムに使う場合は液状品を用いまして、本実験では液状品のほうを用いております。ですから、小麦粉は入ってはおりません。ただ、ソルビトールとか、そういったほかの安定化剤は入っております。

○澤田座長 何か賦形剤が入っていて、その影響が出ているという可能性は否定はできないわけですか。

○説明者 液状品に関しましても、たしかソルビトールだったと思うのですけれども、図4ですね。安定化剤にソルビトールが入っていて、かなりのパーセントが入っておりますので、結構粘性があったりとか、その影響は否定できないといえますか、あり得ると思います。

○澤田座長 ほかに追加で御質問はありますか。

○小関専門委員 もう一つお伺いしたいのですけれども、●●●で●●●のですね。●●●。これは●●●と思うのですけれども、これは同じなのでしょうか。要するに再現性も含めてです。たまたまこの写真を撮ったときの●●●と思うのだけれども、それでおかしくなってしまったのか。特に●●●しているので、そういうことなのか。それとも●●●のか。●●●。そのところに●●●ので、そこについて教えていただけませんか。

○説明者 まず確認させていただきたいのですけれども、●●●という御質問でしょうか。

○小関専門委員 違います。●●●がありますね。これに対して、●●●がありますよね。このほうが●●●と思います。●●●のですけれども、これは●●●なのか。それとも、やはり●●●のかを教えてくださいたいと思います。

○説明者 ●●●の結果についてですね。

○小関専門委員 そうです。

○説明者 この●●●についても、少なくとも繰り返した実験を見る限りは、完全に同じということは申し上げられませんが、同じような傾向にあると思います。その理由についても考察したほうがよろしいでしょうか。

○小関専門委員 お願いします。

○説明者 タンパク質の電気泳動は●●●に影響することとして、塩濃度等のバッファーによる影響というのが考えられますので、基本的には同じ組成のものを使用はしているのですけれども、こちらで認識できていない事由によって若干のゲル中での●●●ではないかと思います。あと、●●●というのは行っていません。●●●がそういうプロトコルになっておりますので、手技としては●●●はやっておりません。

○小関専門委員 それは●●●ではなくて、これは●●●をしていると思うのですけれども、そのときに多分●●●くらいたしか入れていませんでしたか。●●●ではなくて、そういう意味で私は言ったのです。

○説明者 トランスファーのバッファーに入っているのではないかという御指摘でしょうか。

○小関専門委員　そうです。

○説明者　今、手元に資料がないので、戻ってから確認させていただきます。可能性は否定はできません。

○小関専門委員　結論として●●●ということは、これは要するにさっき最初に言われたバッファの塩濃度の違いとか、そういうようなことはいわゆる●●●から考えると、多分その影響ということよりも何らかの理由がわからないけれども、●●●ということしか言えないということでもいいですね。

○説明者　御指摘のとおりです。

○澤田座長　この人工腸液を加えることによってイオン強度がちょっとずれるとか、そういうことはあり得るのですか。

○説明者　このコントロールの例のサンプルと実際の消化サンプルのほうはバックグラウンドをそろえて実施をしておりますので、そこについては認識できる限りは差がないかと思われま。

○澤田座長　何か●●●を先ほど想定されていました。実際に泳動した後だとすると、それは●●●には説明が難しくないですか。●●●というお話かと理解したのですけれども、むしろ●●●が変わっていたりとか、そういうことの影響が出ている可能性があるのかなと思ったのですが、それはないですか。

○説明者　先ほどの説明もあったのですが、山添先生がおっしゃったような影響がよりあり得るのではないかと思います、●●●をしたものがあって、●●●と言ったほうが説明しやすいのではないかと理解いたします。

○澤田座長　ほかに何か追加でございますか。

それでは、これ以上は議論しても余り新しいことは出てこないと思いますので、ありがとうございました。

○井上課長補佐　和久井先生、何かよろしいですか。

○和久井専門委員　忘れていました。

○澤田座長　一つ忘れていました。安楽死の問題ですね。44ページの動物の剖検後の各臓器の質重量を測定した上でということで、これは大分古いのですけれども、動物に関しては安楽死をしているかどうかという御質問が出ています。先生、追加で何か。

○和久井専門委員　これは結果だけをいただいて、日本でやったものではないですよ。17年前の試験ですので動物愛護に関しての考え方もかなり動いている現状から、単に完璧な剖検を行ったというだけですと、現在は少々言葉が足らないような時代ですので、動物は定法にちゃんと従って安楽死を行ったという、それは入れるようにしていただきたいということです。

○説明者　承知いたしました。OECDのTG408に基づいているということしか書いていないのですけれども、これは実際にイギリスの会社に委託してやっていただいています、恐らくヨーロッパではそのころからそうやっているとは思いますが、確認して、

記載に盛り込むようにいたしたいと思います。

○和久井専門委員 実際に読ませてもらいましたが、英語のほうには入っていないです。ですから、やっている会社自体は結構ラフな書き方をするところですので、少なくともコピペするような形が正しいというわけではなくて、ちゃんとそこは追記するようにしてください。

○説明者 承知いたしました。

○澤田座長 ほかに追加でよろしいでしょうか。よろしいですね。どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○澤田座長 それでは、再開したいと思います。

胃液と腸液の問題をどうするかというのは一番問題かと思いますが、これは再現性があるとおっしゃっているのですね。

○和久井専門委員 この●●●はもう一度、日本でやっていると言っていますから、私も●●●ので、それでこれを出されたら、はっきり言って危険で出さないですし、少なくとも1回だけではなくて、これは数回実験して、その中から選んで、これというのをからしても、ちょっと怖いという気がします、もう一度いかがでしょうか。

○澤田座長 本件は大分時間的に急ぐ理由がありますか。

○勝田係員 早いに越したことはもちろんないのですが、科学的に安全と言い切れるデータが足りない以上は、我々としては前に進めることはできませんので、もし先生方のほうで必要と判断をされれば、厚生労働省にはその旨を伝えた上で説明をしたいと思います。

○澤田座長 それでは、●●●をもう一度確認してもらおうということにしますか。

○橋田専門委員 ●●●ですか。

○澤田座長 ●●●ができないのですね。

○小関専門委員 ●●●というのは製剤をやっているもので、要するに●●●ではないので、それはかなり厳しいでしょうね。ですから、そこはしょうがないかなとは思っています。ただ、理由として、そういうふうに言われてしまうと●●●なしで許していいのだろうかどうしても思ってしまうというのが、要するにできない理由も含めて言っていただければなと思いました。

○澤田座長 この実験をもう一度再確認してくださいということでしょうか。ただ、これは安全性の問題は向こうで20年くらい使っているという実績が一応ありますので、それは余り問題ないのかなと私自身は思っています。その追加データを1点と説明と、動物実験は参考にしていいかというところが議論になるかと思いますが、この点はいかがでしょう。いろいろ懸念がたくさんあるから最終的に動物実験も追加でやったということにするか、今あるデータで必ずしも動物実験は要らなくても安全性は担保できているかというのが、一応これからどの方向でいくかは決めておかないといけないと思いま

す。この点は御意見はいかがでしょうか。

○中島専門委員 この件に関して言うと、まず●●●をつけて新しい形質を付与していますので、基質特異性を付与していますので、新規の酵素と考えることもできます。それから、この製剤には普通に考えたら、多分この製剤化をするときに●●●になっているのだろうと私も思うのですけれども、だからこそ、この製剤を使った動物試験があるからオーケーと言えるので、今回はこの動物試験があるからオーケーというのなら、私もいいのではないかと思います。今回こういうケースですので、似たようなケースの場合、毎回動物試験が必要かという、それはまた別の次元の問題だと思いますが、今回のこのデータで判断してくれと言われたら、この動物試験のデータを外すわけにはいかないと私は考えます。

○澤田座長 ほかの先生はいかがでしょうか。

○中島専門委員 もう一つ。この場合、コピー数が幾つかわからなくてということで、麹菌で遺伝子を入れるとタンデムコピーになると言いますが、別にそういうことはないです。どちらかと言うと、そんなタンデムコピーでいっぱい入るのはレアです。ただ、麹菌でこういう実験をやると、そうすると染色体はどこに入るかもわからないし、まれにというわけではないのですが、それなりの頻度でタンデムに入ります。ということは形質転換体ごとで生産物の量が違うので、普通は数十株とか形質転換体をとって、その中で生産性の一番いいものをしゃかりきで選ぶはずですよ。そうしたら、恐らくこういうたくさんタンデムコピーが入っているのが選ばれてくるというのが多分実情だと思います。私でもそうしますと、普通はそうしますから。

そういう場合、必ず本当にタンデムコピーになっているとは限らなくて、途中で欠けているとか、そういう遺伝子ができてくる場合もあり得ますので、タンデムコピーの中身はきちんと本当にタンデムコピーは何コピーになっているという情報が明らかになっていない以上、こういう場合は動物試験なり何なりで、その製剤を使った試験が必要。3番目の根拠ですけれども、この場合は必要と考えます。

また、先ほどと余り関係ありませんが、●●●は実は●●●で、●●●けれども、●●●●です。●●●●けれども、これも●●●●で、もともと●●●●ものと考えられています。また、プロテアーゼについては●●●●と言って、彼らの言い方が正しくて、あれで仕方がないと認めてよろしいと私は考えます。

○澤田座長 タンデムの問題は今までタンデムだからだめだということにはしていないですね。動物実験が必ず要るということにはしていないです。今回の場合はついでにという話ではあります。

ほかに。

○児玉専門委員 先ほどから●●●●でないということで、一応消化されるということにはなっているのですけれども、きょうは手島先生がいらっしゃらないのでわからないのですが、胃にそもそも●●●●というのは、それで消化されると判定していいものかどうか私

にはわからなくて、そうすると、もし胃の通過時間を考えると●●●消化されなければ結局は腸に行ってしまうよということになると、腸に行ってしまうともう消化されないということになってしまいますので、その点は確認をしておいたほうがよいのではないかと었습니다。

○澤田座長 前例で●●●というのはたしか最長であったかもしれませんが、ただ、その場合は腸液も全然効かないと言われると、そこは覚えていないです。

○山添委員 胃内容の通過時間、ガストリックエンプティングレートで大体評価するのですけれども、●●●で、実際には胃から通過しても結局すい液とぶつからない限りpHは保持されていますので、通常の場合はそこまでの期間であれば、●●●はヒトの場合には実際にかかってしまいますので、その辺のところは大丈夫だと思います。

○児玉専門委員 それであれば、問題はないかと思います。

○柘植専門委員 今の消化に関することですけれども、実際に臨床では食べて●●●で症状が出てくることは幾らでもあるわけですし、やはり●●●ということだと、安全性が心配になると考えざるを得ない。もしそれが●●●けれども、それは●●●ではどうなのかということもありますし、ここはもう少し詰めたほうがいいのではないかと思います。

○澤田座長 胃の問題は昔から議論がありまして、●●●ですね。ただ、胃のない人もいますので。

○柘植専門委員 胃があっても早く行く人もあると思います。

○勝田係員 今の質問なのですけれども、人工胃液のほうが●●●なので、今の議論を聞いていると●●●もやったほうがいい。それであれば、人工胃液もやり直してと言ったほうがいいのかと思うのですが、その辺の御意見をいただけますでしょうか。

○柘植専門委員 もしウエスタンとかをやり直していただくのであれば、それも兼ねていただくと、もうちょっとはつきりするのではないかと思いますし、●●●が製品の中にあるのかないのかとか、その辺が知りたいところではありますよね。

○澤田座長 もしやり直すのだったら、●●●はあったほうがいいですね。●●●で大分違うかなと思います。あとは量的な問題で非常にレベルが低いからという話はあるかもしれませんが、アレルゲンだとすると微量でも出てしまうので、量が少ないからオーケーだとは言えないかと思います。

○飯専門委員 今お話を聞いていると、結局、●●●が何なのかという、それに尽きるような気もするので、やり直すのであれば、できるだけそれが説明できるように努力していただけたらと思うのと、これは今回ここで使っているサンプルは液体のものだと言われましたけれども、ここで評価が終わると個体のものも今後輸入することが許可される形になってくるわけですよ。そうすると、製パン用のものが入ってくるという前提で今は考えておいたほうがいいということよろしいですね。そうすると、やはりちゃんとチェックをしておいたほうがいいのかと。

○澤田座長 製パンのほうは、逆に加熱過程があり、高熱でなくなるという議論が出てく

るので、微妙なところがあります。

○飯専門委員 やり直すのであれば、先ほどの●●●というお話もありましたけれども、●●●と言いましたか。その菌がもしあれば、●●●を一度あちらで確認されると、この●●●というようなことも含めて参考にはなるかなと。その辺も考えた上で、時間をもう少し細かくとるといろいろあると思いますけれども、やってみられたらどうかと感じたところです。

○澤田座長 事務局のほうで何か方針として提案はありますか。

○勝田係員 今のお話を総じさせていただくと、やはり人工胃液・腸液はもう一度やり直したほうがいいのかと考えております。今、柘植先生がおっしゃられたように、●●●なのですけれども、仮に●●●ということになった場合には、胃液・腸液の連続試験も必要になってくるのかなと考えているのですけれども、そちらはまず●●●、あわせて連続試験もやってもらうというような整理にさせていただければと思っております。まずは胃液・腸液をやり直して、その結果によっては連続試験もやり直すという方向で指摘を出すというようなラインで考えているのですが、よろしいでしょうか。

○児玉専門委員 ただ、連続試験は大概是胃液で部分分解で、それが腸液で完全分解になるかという見方をするので、この場合は腸液で分解されないの、余り連続試験をやっても意味が出ないかなという予測は最初からできてしまうのではないかと思います。

○井上課長補佐 では、申請者のほうに、人工胃液は今の時間調整では●●●なのですけれども、そこを●●●をもう一度、再試験を求めるという方向性でよろしいでしょうか。

○澤田座長 よろしいかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○池田評価情報分析官 今の試験を仮に求めるとした場合ですけれども、方針ということで少しお伺いしておきたいと思ったのですが、その結果で安全性が確認できなかった場合、例えば、それが動物試験でカバーできると考えるのか。あるいは、結果からは例えばアレルギー性の問題などがクリアされないという場合に、次の手としては何が必要になると考えたらいいか、そのあたりを御議論いただければと思います。

○澤田座長 基本的には、実験上の手技的な再現性が一番問題なのかなと思ってまして、このままデータを出すと委員会としても納得できないデータであるから、それはもう一回再現性をとってもらう。また同じようなデータが出てきても、その場合には毒性試験でカバーするという方針になるのかなと思っていますが、先生方は何かございますか。

○柘植専門委員 アレルギー性に関して言えば、次のステップはIgE結合能ということになると思うのですけれども、どの血清を使うのかというのは浮かばないので非現実的なかもしれませんが、言いわけになってしまうかもしれませんが、*Aspergillus*に対する抗体を持っているみたいな型になるのでしょうか。やっていただくのが筋と言えば筋だと思いますが、今までの経緯で、●●●で今までは許しておったということですから、それから突然逸脱する必要はないのかもしれませんが、理論的にはそうなるかなと思います。

○澤田座長 ただ、使用実績がありまして、海外で使用実績がかなり長くありますので、

そこまで要求はできないのかなという気がします。

○児玉専門委員 量的に少ないので、できるかどうかはわかりませんが、どうしてもこの再現性がこうなってしまって、にっちもさっちもいなくなるくらいだったら、マス分析をかけてもらって、少し読んでしまったほうが早いのかなという気もちょっとします。

○澤田座長 このSDSのパターンでいくと量的に非常に少ないです。

○児玉専門委員 量的に少ないですね。厳しいのは厳しいです。

○澤田座長 技術的に難しいです。

○山添委員 多分やり直せば、ちゃんとした答えが出ると思います。

○澤田座長 とりあえずはもう一度、再現性を見てもらうことでいかかでしょうか。

○児玉専門委員 これはゲルに入らないところにべとっとシグナルが出ているとかいうことはないですかね。

○小関専門委員 ●●●。私は学生には絶対に外させない。

○児玉専門委員 外させないでウエスタンをやればいいのかね。

○小関専門委員 そうです。ただ、ベロツとくつつくけれども、それを上手にはがさなければいけない。そこが難しい。

○澤田座長 ただいまのような方針でよろしいでしょうか。それでは、再現性を確かめるために実験を追加していただくという方針でいきたいと思います。この点に関しまして、指摘事項案を取りまとめまして、先生方に確認をいただいた上で厚生労働省を通じて申請者に対して指摘を出したいと思います。

それでは、議題（1）についてはこれで終わりたいと思います。

議題（2）の「その他」ですけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○井上課長補佐 特にございません。

○澤田座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議題についてはこれで終了します。

○飯専門委員 済みません、1ついいですか。順序が逆になってしまって申し訳ないのですが、先ほど休憩のときに育成図をもう一度しげしげと眺めていて、これは1つ追加で確認しておいたらどうかと感じたことがあります。トウモロコシの場合、●●●をしていますが、口に入れるのは種のほうになってくるので、基本的には●●●を使って穀物の分析をするというのを原則にしておくぐらいのほうがいいのかなと感じたのです。少なくとも●●●で、とってくるのは●●●ですから、ヘテロとホモが混在したものになるはずで、それを一応分析しておくというのが一番いいのかなと。そうでないと、ほかの理由で大丈夫ですよという裏づけ理屈を用意せざるを得なくなるのかなと感じたので、申し合わせ的にどうでしょうか。

○山添委員 先生、サンプルを集めるときに実際に●●●のものと、実際に●●●でとってきたものと、分析にある程度の量が要るわけですね。

○飯専門委員 トウモロコシの場合は普通、●●●の種はたくさん用意できるので、それをまいて育ったものを、●●●だとトウモロコシの中にはいろいろなものが混じっていて、普通はそれを調べていると思います。原則はそうしておいてもらいたい。

○山添委員 要するに、ばらつきのある範囲のところのもののデータを見たほうがよいということですか。

○飯専門委員 普通を調べるということです。

○山添委員 結局、個々によって違っているものの集団ということですよ。

○飯専門委員 そうです。児玉先生でしたか、前回、●●●であるかどうかを気にされたかと思うのだけれども。

○澤田座長 確認してよろしいですか。先生のおっしゃりたいのは、実質的には普通に見ているという認識で。

○飯専門委員 ●●●で穀粒に関しては●●●に当たる。

○澤田座長 ということを確認しているだけなのですね。今までと同じで。

○飯専門委員 これを見ていたら、ちょっと違うのが1つあったのです。それで原則は一応そういう形でとってもらいたいという指導を入れるかどうか。

○児玉専門委員 事務局にはコメントで出したことがあるのですが、成分分析は結局、ヒトの口に入るものに即した形のものをするべきだと思うので、それが育成図のどこに当たるかというのは、その時その時で多分違うだろうと。だから、今度、一言書いてもらえばいいのではないかと思ったのは、成分分析をしたその組み合わせはヒトの口に入るものに即したものに近いとか、即したものであるとか、そういう文章が一文あれば、それを成分分析にしたということで納得できる部分はあるかなとは思いました。それだとホモやヘテロは余り関係なくて、ヒトの口に入るのに近いものをやりましたという形の分析法であれば、この委員会としてはオーケーなのではないかとは思ったのです。

○飯専門委員 言いかえれば、そういうことです。

○児玉専門委員 飯先生のおっしゃることと同じことを形を変えて言っているだけなのだけれども、今までそういう視点の文章がなかったので、もし求めることができるのであれば、そういう感じの文章が一文入るような、これからメーカーに言っておかないと、そんなことは聞いていませんという話になってしまうかもしれませんけれども、それが本当なのかなとは思っています。

○澤田座長 これは後でもう一回頭の整理をして確認した方がよいと思いますけれども。草木のほうは●●●。

○飯専門委員 今回の事例で言えば、●●●は●●●でやって、そこで出てきた●●●を使っているので、少なくとも種の●●●はトランスジーンホモのものが混じっている。

○澤田座長 実際に種を売る場合には、●●●を売っているわけですね。それを生やして、そこになる実を見ればよいということではよろしいですか。

○飯専門委員 そこが食べるものに入ってくるものに当たるということです。もう一つ言

うと、●●●なのはできる限り避けてほしい。

○児玉専門委員 ●●●となってしまうと、現実とはややずれてしまうということですね。

○飯専門委員 はい。

○小関専門委員 この問題については、後ろにナタネがいます。ナタネが一番問題です。ナタネも可食部分が種子ですよね。一番後ろから2番目のところです。●●●のですが、●●●でやっています。そうでないと無理です。それは好ましくはとか、その程度にしておかないと、トウモロコシはまだ楽なのですよ。

○飯専門委員 トウモロコシについてはという言い方で、私はお話をしました。

○小関専門委員 わかりました。

○澤田座長 いずれにしても、ここに残すものは事務局でアレンジしたものを残すとおっしゃっていましたね。そのときにもう一度確認をしていただきたいと思います。

ほかはよろしいでしょうか。それでは、議題についてはこれで終了ということで、以上をもちまして、第154回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会します。どうもありがとうございました。