

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第207回) 議事録

1. 日時 令和3年1月28日(木) 14:00~16:57
2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)
(Web会議システムを利用)
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
 - ・ JPAo004株を利用して生産されたキシナラーゼ
 - ・ Morph TG#626株を利用して生産された α -グルコシダーゼ
 - ・ 線虫抵抗性及び4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤耐性ダイズGMB151(食品・飼料)
 - (2) その他
4. 出席者
(専門委員)
中島座長、安達専門委員、飯島専門委員、岡田専門委員、小関専門委員、
小野専門委員、橘田専門委員、児玉専門委員、近藤専門委員、手島専門委員、
樋口専門委員、山川専門委員、吉川専門委員
(食品安全委員会)
佐藤委員長
(事務局)
小川事務局長、鋤柄事務局次長、石岡評価第二課長、蛭田評価情報分析官、
松原課長補佐、山口係長、松井技術参与
5. 配布資料
資料 食品健康影響評価に関する資料
 - ① JPAo004株を利用して生産されたキシナラーゼ
 - ② Morph TG#626株を利用して生産された α -グルコシダーゼ
 - ③ 線虫抵抗性及び4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤耐性ダイズGMB151(食品)

④線虫抵抗性及び4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤耐性ダイズGMB151（飼料）

6. 議事内容

〇〇〇 皆さん、お待たせいたしました。

では、ただいまから第207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」に基づいて非公開で行います。

また「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づいて、Web会議システムを利用して行います。

本日の議題ですが、継続品目であるJPAo004株を利用して生産されたキシナラーゼ、Morph TG#626株を利用して生産された α -グルコシダーゼ、及び新規品目である線虫抵抗性及び4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤耐性ダイズGMB151の安全性についての審議です。

お手元の資料を確認いたします。事務局のほうからお願いいたします。

〇〇〇 それでは、議事次第に基づき、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料は、議事次第、専門委員名簿、「食品健康影響評価に関する資料」と机上配布資料1～3となっております。

また、本日は継続品目であるJPAo004株を利用して生産されたキシナラーゼの申請者であるノボザイムズジャパン株式会社、及び新規品目である線虫抵抗性及び4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤耐性ダイズGMB151の申請者であるBASFジャパン株式会社の方をそれぞれ呼びしております。申請品目の審議の際に質疑応答に対応していただくことを予定しております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づきまして、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お願いいたします。

〇〇〇 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、専門委員の先生方から頂きました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の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でした。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

既に御提出いただいております確認書について、その後、相違等ございませんでしょうか。

Web会議について事務局のほうから説明があるとのことですので、よろしくお願いします。

〇〇〇 前回は御説明させていただきましたが、改めて御説明いたします。

本日はWeb会議形式で行いますので、その際の注意事項を申し上げます。

1点目、発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフにするようお願いいたします。

2点目、事前にメールでお知らせいたしました「挙手」、「同意」のカードがございます。発言の際は赤の「挙手」カードの提示をお願いいたします。その際、座長よりお呼びしますので、マイクをオンにしてお名前を発言していただきました後、御発言をお願いいたします。座長より指名がない場合は、直接マイクから呼びかけてくださいますようお願いいたします。発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにしてください。

3点目、音声接続不良など通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにすることや再入室をすることにより改善がする場合もございます。マイクが使えない場合はWeb会議システムのメッセージ機能によりお知らせください。また、万が一、全く入室できなくなった場合は、事務局までお電話をお願いいたします。

最後に、議事中、意思確認をお願いすることがございます。その際は青い「同意」カードを挙げる、もしくは手で丸をつくるなど意思が伝わるようお願いいたします。

以上がWeb会議における注意事項となります。どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 皆さん、何とぞよろしくお願いいたします。

こちらから意外に皆さんの意思表示が見えないので、ぜひお願いいたします。

それでは、初めに、継続品目であるJPAo004株を利用して生産されたキシナラーゼについて審議を行いたいと思います。

本品目は令和2年1月の第197回専門調査会において審議を行ったものです。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

〇〇〇 よろしくお願いいたします。

資料は、JPAo004株を利用して生産されたキシラナーゼの安全性審査資料、回答書及び修正版要旨等の御準備をお願いいたします。

まず、具体的などころに入ります前に、簡単に経緯を説明します。

本品目につきましては、令和2年1月の第197回専門調査会で御審議いただいた際、評価書案を一部修正の上、食品安全委員会に報告するということになりました。しかしながら、その修正過程において、申請者が改めて人工胃腸液試験を行ったところ、当専門調査会で用いた提出資料と異なる結果となったことが判明いたしました。そこで、専門委員の先生方にも御相談させていただき、そのような状況に至った原因や再発防止策等について、申請者に指摘事項を発出し、その間、委員会への報告手続を中断することとしました。この指摘事項につきましては、令和2年4月及び令和2年10月と2度発出しております。今般、申

請者より指摘事項に対する回答の提出とともに、要旨の修正がされております。

本日の審議の進め方でございますが、本日は説明者としてノボザイムズジャパンの方をお呼びしております。私から回答書の説明の後に御審議いただき、申請者に対する質問事項等あれば整理していただきたいと思っております。その後、説明者に入室いただき、本件に関する経緯や対応の説明及び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、審議を再開することとしております。

では、まず当職から申請者からの指摘事項に対する回答のポイントと要旨の修正について説明をいたします。

資料の最初のページを御覧ください。

指摘事項は3つございます。

まず指摘事項①「人工胃腸液試験において、当初提出資料と異なる結果を提出するに至ったのは、試験の信頼性を確保する観点から、どのような問題があったからなのか」につきましてでございます。

こちらの回答につきましては、3ページ目の3ポツを御覧ください。

回答のポイントとしては2つございまして、矢印の1つ目、査読基準・ルール未整備ということで、査読時にチェックすべき具体的な基準・ルールが定められておらず、2名で査読を行うものの、データの取り違えに気づけなかったといったことがございます。

2つ目はもう一つの矢印の、分析結果画面の編集ルールが未整備であったということです。つまり、分析結果の画像は識別ラベルとともに撮影することにより、画像と試験品をひもづけていたところですが、手順書等には具体的な作業手順として定めておらず、今回の試験では識別ラベルが取り除かれてしまったため、取り違えが生じたといったものでございました。

続きまして、2つ目の指摘事項です。4ページを御覧ください。

「1回目の回答では、再発防止策として、試験レポートの査読担当者を追加するとあるが、改善後の体制や手順等はどのようになるのか、また、その実効性をどのように担保するのか」ということでございます。

これに対する回答は、この4ページの中ほどにございますが、査読基準につきましては具体的項目を定め、チェックリストを導入することにより漏れを防ぐルールを導入したといったこと、また、試験者については、ラベルを含む状態で切り取った画像を用いるよう、分析結果の画像編集ルールを整備したといったことで、これらについてSOPに明記しましたということでございます。

また、中ほどですが、今回誤りが認められた試験レポートを含め、既に食品安全委員会に提出している試験レポートについては、これら再発防止策に基づきもう一度見直しを行った結果、データに誤りがないことを確認したということでございます。

さらに、4ページの最後2行のところ、今回の事例につきましては教育訓練などの際に取り上げ、さらなるノボザイムズ社の改善のため、議論をしていくと回答されています。

指摘事項③につきまして、5ページ目でございます。

「指摘事項①を踏まえ、上記指摘事項②以外の再発防止策についても整理し、その実効性をどのように担保するのか回答されたい」といったことでございます。

こちらにつきましては、試験を実施している部門から独立した品質関連部門が試験全体の信頼性を確認するステップとして6ページの図2の(7)の手順を追加しましたということでございます。こちらにつきましてもSOPに明記をするといったことでございます。

信頼性の確保については以上でございます。後ほど申請者にも説明をしていただきたいと思いますと思っております。

続きまして、昨年1月、当初の申請者宛てに求めた要旨の修正等について説明させていただきます。

指摘事項の回答書3月19日の資料を御覧ください。

人工胃腸液試験のところと、軽微な修正については割愛いたします。

御説明いたします場所につきましては、6ページ目の4番目の指摘からになります。

36ページ、ドットプロット解析によるコピー数の推定に関すること。こちらは、挿入遺伝子のコピー数は、JPAo004株の値と●●●の値と標準化するための値1.1189により、33行目の計算式により算出したと説明されています。

続きまして、7ページ目の1つ目の指摘、「宿主内在性の●●●あり、これらはJPAo004株では欠失されているにもかかわらず、4コピー存在するコントロールとして用いられているが、どのように理解したらよいか」といった指摘でございます。こちらにつきましては、●●●遺伝子は完全に欠失しており、●●●及び*amyC*は重複した断片が2つずつ残存し、この4つの断片に結合しているため4コピー存在するということでございます。

最後、この2つ目、42ページ、第7-3、表8の生産菌の開発時期や分析時期について注釈などで補足を求めるということで、分析をしたコウジ酸の分析値が004株と同時に審議をいたしました005株と大きく値が異なっているといったところがございましたので、それについて説明してくださいということでございました。これにつきましては、004株については2012年に分析し、005株は2015年に分析を行ったため、それぞれの検出限界が異なっていたということでございます。それぞれの要旨のほうの修正では分析時期を追記することといたしますと回答されています。

以上です。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございました。

本件につきましては、データ取り違い問題に関しては指摘事項になっているもので、これはその経過の説明、それから、再発防止策、この実効性をどうやって担保するか。これについてはノボザイムズ社からしかるべき立場にある方に本日来ていただいておりまして、そちらから直接この説明をいただいた上でということにしたいと思っております。なので、この指摘の内容そのものとSDS-PAGEのデータなど、内容の指摘についての回答が来ておりますので、先にこちらを審議したいと思います。そうしますと、当事者を呼ぶのが1回

で済むということです。

ということで、指摘事項①、人工胃液、人工腸液のデータで、これはデータが差し替えられて、実験を新しくやり直したと聞いておりますけれども、そのデータが来ております。人工胃液だと30秒で分解、人工腸液だと6時間で残存ということ。それから、そのほか、細かい点幾つかについて回答が来ております。

この点について、先生方、いかがでしょうか。人工胃腸液を最初に言い出したのはたしか〇〇〇だったかな。いかがですか。

〇〇〇 この内容でウェスタンの結果とSDS-PAGEのCBB染色の結果の照合ができていますので、このデータで特に問題はないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、ほかにいかがですか。

その他の点、あとは割と細かいことになりますが、ドットプロットによるコピー数の推定とか内在遺伝子について等ですが、この辺はたしか私が言ったのかな。コピー数は〇〇〇だったように記録されています。〇〇〇、本件はいかがでしょうか。

〇〇〇 コピー数ですけれども、厳密に言うと正しいやり方ではないように思うのですが、そのように計算したということであれば、それはそれで受け入れるしかないかなと思います。私としてはこれで一応納得したということにさせていただきたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

実は私もほぼ同感なのですが、先生方、この件はいかがでしょうか。

その他の点についても細かく修正されております。この修正版の要旨について、全体としていかがでしょうか。

それでは、この修正の回答をもちまして、本件は安全性については問題ないと判定してよろしいでしょうか。御意思の表示をお願いいたします。

(同意する委員あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、安全性については後ほど評価書案の検討に入りますが、その前に片づけておかないといけないのが取り違えの件についてです。しかるべき立場の方と聞いておりますが、別室に待機しておるそうなので、入っていただいて、一通り説明をしていただこうと思います。

これについて、先に私の意見を言うてしまうのがいいのか悪いのか分かりませんが、内容についてはそれなりに真摯に対応しておると思うのですが、それをノボザイムズ社としてきっちり遂行する意思があるかどうかという点を確認したいと思います。そのような言質をきっちり取って、議事録に残したいと考えておるのですが、実際に来ていただいて説明していただきますので、先生方、そこで御質問等していただければと思います。

それでは、来ていただいでください。

(ノボザイムズジャパン株式会社関係者入室)

〇〇〇 本日はお忙しいところ、また、新型コロナの対応でウェブ会議が原則とされているところ、お越しいたきましてありがとうございます。

自己紹介をお願いいたします。通常は会社名とお名前だけで結構なのですが、本件については、役職及び本件への関わりについても一言ずつ御紹介をお願いいたします。

〇〇〇 ノボザイムズジャパンの〇〇〇と申します。日本法人の代表取締役社長をしております。本件に関しては、問題が起きたときに弊社の〇〇〇のほうから随時レポートを受けておりました。

〇〇〇 ノボザイムズジャパン法規部のレギュラトリーアフェアーズマネージャーの〇〇〇と申します。本件を担当しております。

〇〇〇 同じく、ノボザイムズジャパンの法規部の〇〇〇と申します。よろしく申し上げます。この件を担当しております。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、指摘事項に関する回答について御説明いただけますでしょうか。

〇〇〇 まず、本日はお忙しい中、お時間を頂戴してありがとうございます。また、このような御説明の機会を頂戴したことに大変感謝しております。

最初に、今回食品という安全性が非常に重要視されるような分野に携わる者として、今回のようなことが起きたことをまずお詫びいたします。大変申し訳ありませんでした。

私ども食品に関わる分野に携わる者として、このような問題を起こしてしまったことに関しては、私ども日本人だけでなくデンマーク本社としても非常に深刻に捉えております。既に〇〇〇のほうから今後の予防策としてレポートは差し上げておりますが、プロセスに関しても、人員を増やすであるとか、あとは公平性の判断でプロセスをチェックできる者であるといった投資を行うことによって、このような問題が起きないような体制を整えております。また、プロセスとは申し上げましたが、今回、御承知のとおり、人的ミスによるミスとなっております。ですので、プロセスだけではなく、社員のマインドセットといえますか、安全への考え方といったところに関しても教育、また、その徹底を今後行うことによって、このような問題が起きないような体制を整えていきたいと思っております。

繰り返しではございますが、このたび、御心配、御迷惑をおかけしたことをここにお詫びいたします。申し訳ありませんでした。

〇〇〇 それでは、私のほうから御指摘事項への回答ということで、お手元にご置きます回答書の1ページを御覧ください。

御指摘事項①としまして、人工胃腸液試験において当初提出資料と異なる結果を提出するに至ったのは、試験の信頼性を確保する観点からどのような点に問題があったのかという御指摘をいただきました。

まず、この回答を差し上げるに当たり、Novozymes A/S、デンマークの本社でございます。そして、私どもノボザイムズジャパン株式会社における提出データ等の信頼性を確保

するための体制から御説明させていただきます。

1ページの38行目からの文面でございます。ノボザイムズ社は130か国以上の企業へ産業用酵素及び微生物製剤などの製品を提供し、6,000以上の特許を持ち、世界25か国52拠点に5,500人の人員を擁しています。研究拠点はデンマーク、アメリカ、中国及び日本にあり、総勢600名の研究者が研究開発に携わっております。ノボザイムズ社は品質マネジメントシステムの国際規格ISO9001:2015の認証を取得しており、研究開発部門を含むノボザイムズ社全体でISO9001:2015に基づくQMSに沿った組織・体制の下、日々の業務を遂行しております。

ISOに関しましては、詳しいところは割愛させていただきますけれども、まずは業務をISO9001:2015に基づいて品質を担保しつつ行っているということが我々の一つの原点というか、土台となっている品質保証制度となっております。

さらに、2ページの19行目からになります。ノボザイムズ社は日本、中国、欧州、カナダ、米国、オーストラリア・ニュージーランドなど、世界各国において規制官庁による製品の安全性評価及び登録認可のための申請を行っております。その申請業務を担当している部署が法規部（Regulatory Affairs）となっております。

日本を含め、各国の規制当局に提出しているデータには、GLPに従って計画・実施されている試験から得られたものもございます。特に毒性に関連するデータ等に関しては、GLPに適合した試験を社内または外部の試験機関で行っており、社内で実施する試験のためにノボザイムズ社の該当する部門及び施設は第三者機関からの監査、認証を受けております。

それらGLPに適合した試験以外の試験、今回実際に誤りが認められた試験に関しましては、GLPを適用していない試験でした。しかしながら、品質、いわゆる信頼性を確保するために、それらの試験につきましても先ほど御説明いたしましたようにノボザイムズ社のQMS、品質保証システムの下で実施しております。GLPの要素を多く取り入れた体制で試験を実施していると弊社は考えております。GLPではないのですけれども、QMSというシステムの下で行った試験で品質を担保しつつ提出データを作成しております。

これ以降の詳細は省かせていただきますけれども、そのようなQMS、品質保証システムの中でなぜ問題が出てしまったのか、誤りが認められてしまったかという点で、どういう問題があったのかという御指摘でしたので、次の3ページ19行目から、ざっくりとですが説明させていただきます。

前回の回答書にも記載させていただきましたが、今回のデータの誤りに関して、根本的な原因が何であったのかということ詳しく分析しております。結果、誤りの原因につきましては、やはりヒューマンエラーというところが発端でしたが、説明させていただきました品質保証システムの下での業務という観点からは、レポートの草案の査読が不十分だったことに問題があると弊社は考えております。

問題の具体的なものに関しましては、26行目以降で記載しておりますが、まずは査読基

準・ルールの不整備というものがございました。また、分析結果はローデータでございますが、このローデータの編集ルールの不整備というものもこういうデータの誤りを招いてしまった一因だと考えております。

これらの問題点に加えて、39行目からありますように、適切な供試サンプルの使用、また、次のページですと2行目からで、複数の場所で行われている試験ということで、今回の誤りが認められた試験ですけれども、複数の場所で行われている試験でデータのやり取り等が煩雑になってしまった。それも原因としては考えられると弊社は考えております。

以上、ここに記載しておりますように、これらの問題点が弊社が業務を行う上での品質保証システム上の問題点として挙げられました。

続いて、指摘事項②も説明させていただきます。

4ページ目の8行目からございます確認事項というところですが、6月19日の回答では、再発防止策として試験レポートの査読者を追加するとあるが、改善後の体制や手順はどのようになるのか、また、その実効性をどのように担保するのか」という確認事項をいただきました。

14行目にございますように、前回の回答書に記載の再発防止策は、指摘事項①にも記載しました根本的な原因であるプロセス上の問題点を改善するために検討・立案しております。再発防止策の詳細は18行目以降に書いておりますけれども、特に先ほど御説明させていただきました査読要点・ルールの不整備に関しましては、ルールの整備をする。さらには、査読におけるより厳しい基準及びチェックリストの導入ということをまず第1点の再発防止策として挙げております。

その次に、査読者の追加ということで、以前は誤りが認められたレポートを作成した際には2名で査読を行っていましたが、今後査読者を追加することで、研究開発部門から研究者を1名、ノボザイムズデンマーク本社の法規部の担当部署から1名を加えて、合計4名で査読を行うことといたしました。

加えまして、分析結果の画像編集ルールの整備ということで、問題点の一つとしてローデータである分析画像の編集ルールというものを整備いたしました。誤りが認められた際に、間違った画像を用いてしまったというところで、実際はローデータにはちゃんとラベル、アイデンティファイというか、製品にひもづいた記号が記載してあったにもかかわらず、編集ルールがないために、画像を編集する際にラベルを切り取った状態で画像を保存していたということがございました。ですので、今後はローデータに関しましてはラベルと一緒に、査読者がそのローデータがどの製品にあるものかということを知りやすくできるようなルールの整備を徹底しております。

これらの再発防止策、ルールの整備、チェックリストの導入等は、実効性を担保するために標準手順書、SOPに明記させていただきました。そのSOPに関しましては添付資料として提出させていただいております。

32行目以降なのでございますけれども、これらの再発防止策は既に昨年6月1日に導入しております。

す。これらに加えまして、下記35行目以降の改善または検討も行っております。1点が適切な供試サンプルの使用ということで、以前は製品ごとの安全性審査ということで、食品素材を含むサンプルを使って試験をしていて、結果がなかなか見づらい、食品素材による結果の影響もありました。その影響を排除するために、より明確な分析結果を得られるように、査読がしやすいようにということで、かなり純粋な酵素が入っている試験バッチサンプルを今後は供試するよういたしました。これも昨年6月1日以降の試験では全て実施しております。

また、39行目にあります、将来的に試験施設を1か所に集約するということを検討ということですが、これに関しましては、先ほど御説明いたしましたように、複数の場所で試験を行っていて、その中で担当者間でデータのやり取りやコミュニケーションが少し煩雑になってしまっていて今回の誤りの遠因になったということがございましたので、ノボザイムズ社において1か所の試験施設で試験の実施の可能性を検討しております。かなり近い将来的には、1か所で一括して品質保証システムの中で試験が行えるようにと考えております。

これらの改善点、再発防止策に加えて、34行目以降にも書いてありますけれども、ノボザイムズ社のQMSでは定期的な教育訓練及び監査が要求項目として求められていますので、今回の誤りの事例は社内の教育訓練時、監査時に不適切な試験の実例として取り上げて、今後、さらなる改善のために何ができるのかということも社内でも引き続き議論して、品質の向上に努めていきたいと思っております。

また、5ページ、確認事項③になります。「指摘事項①を踏まえて、上記指摘事項②以外の再発防止策についても整理し、その実効性をどのように担保するのか回答されたい」という御指摘事項をいただいております。

17行目以降になりますけれども、指摘事項①の回答で御説明したように、ノボザイムズ社ではGLPが求められる試験、特に毒性試験ですけれども、GLPを遵守して行っているもの、または、ISO9001:2015に基づくQMSに沿った組織・体制で安全性評価に必要な情報及びデータを得るための試験を実施しております。

指摘事項②では、再発防止策として査読プロセスの改善を御説明させていただきましたけれども、これらの再発防止策、改善点に加えて、試験を実施している部門などから独立した品質関連部門、これはこのページの図1にも記載がありますように、我々申請業務を行っている法規部であったり、研究開発部門とはまた独立した社内の品質関連部門が試験ごとに客観的に試験全般にわたって信頼性の確認を行うステップを追加いたしました。この点も提出させていただいているSOP、標準手順書に明記させていただきまして、実効性を担保するために今後やっていきたいということでございます。

また、25行目になりますけれども、今回の誤りは、同様の誤りがほかの試験でも起きないように、ノボザイムズ社内ではほかの試験を担当する部署にも共有し、同様のリスクがある場合にはSOPに反映するなどの処置を講じていきたいと思っております。

前回の回答書及び本回答書の提出に伴い、ノボザイムズ社は今後再発防止を徹底し、安全性審査資料の品質改善に取り組んでいくことを重ねてお約束いたします。

以上で説明を終わります。

〇〇〇 ありがとうございます。

ヒューマンエラーというものは時として起こるもので、それでも支障を来さないようにという新しいルールですね。だからといって、今度はあまりにもチェックを厳しく煩雑にすると、今度はそこがルーチン化して緊張感がなくなったりするので、かえって実効性を担保するのは難しくなったりするので、そこはなかなか難しいところかとも思いますけれども、今年の6月からということ、もう半年くらい新しいルールで動いていることだと思いますが、新しいルールは順調に稼働しておりますでしょうか。

〇〇〇 6月から既に実施しているということで、新しいプロセスに沿って試験を今実施しております。実際、ステップごとに、以前よりはチェック項目が多くなったということで、時間を要する試験は実施期間が少し長めにはなっておりますけれども、着実にプロセス、いわゆるQMSのドキュメントに沿った試験の実行をしております。

加えて、もちろん委員の御指摘のように、やはり煩雑になってまたどんどんルーチン化してしまわないように、その点、このQMSというかSOPというドキュメントに関しては毎年、1年に1回再確認をして教育実習をするということになっておりますので、その訓練時にもう一度プロセス等を検討し、改善点がないか議論して、それを報告書にまとめるようにしております。それが形骸化、形式化しないように、ルーチン化しないようにというふうに、日々、今回の事例があったということに関わった社員全員が忘れないようにということで、今後も継続してそういう議論を社内でどんどんやっていきたいと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、ただいまの回答について質問はございますでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 1つお聞きしたいのですが、6ページの図2のノボザイムズ社での人工胃腸液試験の流れの(4)ですが、ここは通常、メンブレンへの転写を行って、そのまま抗体反応を追ってすぐ行えばいいと思うのですが、わざわざ国内で行って、さらにそれをデンマークに送るというのは何か意図があるのでしょうか。

〇〇〇 前回の回答書にもその点を書かせていただいたのですが、抗体の生産というのはデンマークでやっております、その抗体を日本に輸入する際にかなり検疫等の煩雑な手続がありまして、一時期抗体が輸入できないという状況がございまして、それで日本でSDS-PAGEをやって、そのメンブレンをデンマークに送って、抗体を持っているデンマークの製品安全部門で行うというようなプロセスでやっておりました。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 よろしいですか。

そんなことが書いてあって、そんなことをやっているからとちょっと思ったりもしたの

ですけれども、よろしいですか。

私から本当に尋ねたいことは1つだけです。代表取締役社長自らが説明にお越しになっているということからも、御社として真摯に対応しているのだなど、報告書からも感じ取れます。仏作って魂入れずという言葉もございまして、魂が入らなければ仏として成り立ちません。この新たな改善案、新しいシステムは、あなたの責任においてこれを遂行し、また、何かあったら必ずあなたの責任において対応すると約束していただけますでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

もちろん私の責任でしっかり実施し、今後このような問題が起こらないことを約束させていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。聞きたかったのはその一言です。

私としてはこれで納得したのですが、先生方、いかがでしょうか。

社長のこの一言をもって本件については整理できたのかと思うのですが、御賛同いただけますでしょうか。御意思の確認をしたいのでお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆さんオーケーということですので、本件についてはこれで終了ということで、今後、再発防止策に基づきよろしくお願いいたします。

〇〇〇 本日はありがとうございました。

(ノボザイムズジャパン株式会社関係者退室)

〇〇〇 では、評価書案の審議を。

〇〇〇 それでは、評価書案の検討に参りたいと思います。

評価書案自体につきましては、昨年1月の段階で一通り確認はしておりますので、今回は修正箇所の説明させていただきたいと思います。

それでは、食品健康影響評価に関する資料を御覧ください。場所は①でございます。

修正のあった箇所の説明でございますので、まず12ページを御覧いただければと思います。

12ページの256行目からのcのポツですが、人工胃液、腸液の試験に関するところがございます。修正部分は下線を引かせていただいております。新たに実施した試験に合わせた修正でございます。修正の部分は人工腸液に関する試験ということで、266行目から269行目でございます。266行目の最後から読み上げます。「ウェスタンブロット分析では試験開始後30分以内に完全長のバンドに加えて約42kDaの分解物が認められ、試験開始後6時間においても両バンドは消失しないため、分解されないことが示された」と修正をしております。

続きまして、あとは簡単な修正のところですが、14ページ目の334行目から336行目のところがございます。334行目から335行目について削除して、その代わり336行目に「本製剤の純度は高いため」と書き直させていただいております。

そのほか、15ページ目の394行目でございます。「製品」、「製剤」と単語が評価書内で混在していましたので、全部「製品」と直しております。

あと、399行目から402行目につきましても文章を整理し、「有害性はないと考えられる」ということは統一しております。

16ページ目でございます。3ポツから5ポツにつきまして、言葉の修正ということと、3ポツから5ポツ目まで「適切な製造管理の下で製造が行われているならば」という言葉をつけ、そうであれば安全性に問題のある成分が含まれるとは考えにくいという修正を加えております。

修正点については以上でございます。よろしく申し上げます。

〇〇〇 それでは、評価書案の修正について御意見等ございますでしょうか。細かい字句等につきましては、後からでも事務局にお伝えいただければと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、食品安全委員会に報告し、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。

事務局のほうから。

〇〇〇 また、現在申請中のノボザイムズジャパン株式会社のほかの品目につきましても、今回の指摘は影響することから、本回答が得られるまで審議及び手続を中断しておりましたが、回答において、既に提出している試験レポートについては再発防止策に基づき見直しを行っており、データに誤り等がないことを確認した旨得られましたので、調査会審議、委員会の報告等の手続を順次再開したいと思います。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明のとおり、これは信頼性の問題でしたので、これまでの提出データについても本当にそれで合っているかどうかの確認を求めたわけです。全て間違いはないと回答をいただいているということで、実はこちらで評価書案の審議まで終わったものについても、パブリックコメント等には進ませずに、こちらで手続きを中断しておりました。今回、先生方の御賛同も得られたことから、今後、粛々と食品安全委員会の報告、パブリックコメント等の手続を進めたいということでございます。よろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、次に行きたいと思います。

次に、継続品目でありますMorph TG#626株を利用して生産された α -グルコシダーゼについて審議を行いたいと思います。

本品目は昨年2月の第198回専門調査会において審議を行ったものです。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、御説明させていただきます。

本品目については、昨年の専門調査会で御審議いただいた際に、申請者に対しまして先生方から幾つか質問や指摘をいただいたところですが、今般、その内容を踏まえまして、申請資料の修正がなされておりますので、該当部分について御説明させていただきます。

それでは、黄色のファイル、 α -グルコシダーゼの回答書の1ページをお願いいたします。

今回、指摘事項が1から5まで5つございます。

まず1つ目ですが、「 α -グルコシダーゼは、イソマルトオリゴ糖の生産のほか、ビール製造においても糖転移反応を利用して用いられている。ついては、糖転移反応についても基質や反応特性を追記すること」という内容でございます。

回答としましては、ビール製造における糖転移反応の利用時の基質が麦芽デンプンであること、反応特性として、1,4- α -D-グルカン鎖中のグルコシル基をグルコースまたはマルトオリゴ糖の6-OH基に転移することを書き加えたということでございます。

続きまして、3ページ、指摘事項2をお願いいたします。

物理化学的処理の項目において、記載の①から④の指摘事項が出されました。

まず、①につきましては、事実関係を確認した上で、サンプルはTrTGの酵素原体ではなく、同酵素原体を使って調合した液体製剤であることが確認された。すなわち、このサンプルは要旨の図1の全ての製造工程を経て製造した最終的な液体製剤製品であったということでございます。

②ですが、質量分析法を用いたプロテオーム解析によって、このバンドのタンパク質がTrTGの分解物であったと推定できたということでございます。

③でございます。●●●のバンドに関しましては、●●●のバンドのタンパク質はTrTGであり、●●●のバンドのタンパク質は欠失したTrTGと *T.reesei* が生産する繊維分解酵素に属するキシログルカナーゼ及び β -キシロシダーゼの混合物であると推定したということでございます。●●●と考え、この実験結果からこれまで考えていた●●●に関する記載は削除されております。

続いて、指摘事項3です。こちらは12ページをお願いいたします。

最終食品における推定残存量についてですが、「ビールの製造工程でろ過助剤やフィルターを使用してタンパク質を取り除いているか否か事実関係を確認し、除去が困難ということであれば、TrTGがビールの醸造において煮沸等の工程により失活されうるかどうか確認して説明すること」という内容でございます。

回答としては、ビール製造時の主発酵の段階でTrTGを添加する方法は現在使われていないということが判明し、したがって、現在のビール製造時の使用方法に合わせて、主発酵で添加する使用方法を削除してきております。

続きまして、14ページ、指摘事項4でございます。

「有害タンパク質との相同性について、既知の毒性タンパク質と相同性を示した4つのORFのうち内容を記載しているのは1つのORFに相同性が検出されたタンパク質のみであることから、全てについて詳細を記載すること」という内容です。

4つのORF●●●●に対しまして、データベースとの相同性が認められる結果となり、回答としては相同性が認められた毒性タンパク質について、タンパク質の全長、相同性が認められたアミノ酸領域長及びその相同性をここに記載しております。全長に対する短い領域のみに相同性が見られたにすぎず、その相同性は低かったということから、仮に発現しても有害タンパク質として機能する可能性は低いということでございます。

隣の15ページに行きまして、指摘事項5でございます。

①、②の2つの指摘がございまして、①が●●●●について、図1の製造工程概要に基づき修正・説明し、バンドパターンの差異について考察すること。②が分子量マーカーから想定されるTrTGの分子量が、SDS-PAGE分析における分子量マーカーから想定されるTrTGの分子量と乖離があることから説明することという内容でございました。

まず、①のほうでございますが、●●●●については、製造方法に違いがあることを確認したということでございます。●●●●ということ、違いを書き添えております。

結論は15ページの下3行になりますが、●●●●が観察されたと考えられるということでございます。

16ページに行きまして、②分子量マーカーから想定されるTrTGの分子量の違いについてでございます。TrTGの分子量をアミノ酸配列の計算値から確認したところ、●●●●であったということでございます。

18ページをお願いいたします。

こちらに図19のTrTGのSDS-PAGEでの純度評価というところがございまして。ここで18ページ目の5行目からになりますが、TrTGはチャート上の枠で囲んだバンドとして検出されるが、枠内上方のバンドがTrTGのバンドであるのに対しまして、下方のバンドは欠失したTrTGとMorph TG#626株が生産するキシログルカナーゼ及びβ-キシロシダーゼの混合物を検出したものと考えられるということでございます。

これらの点を踏まえまして、●●●●であったということから、酵素原体におけるTrTG純度は●●●●であると記載してきております。

回答書の説明としては以上でございます。

○○○ ありがとうございます。

それでは、申請資料の修正箇所につきまして、先生方から御意見をいただきたいと思っております。

指摘事項1は、糖転移反応、基質反応特性に関して追記せよということで、○○○の御指摘であったと記録がありますが、先生、いかがでしょうか。

○○○ 指摘に合わせて修正していただいていると思いますので、私はこれでよろしいかと思っております。

○○○ ほか、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

指摘事項2は、SDS-PAGEと人工胃液、人工腸液のバンドについていろいろとおかしい

だろうということで皆さんから突っ込みが入ってしまっていて、かなり書き直されております。
●●●、結論は少々変わってもおりますが、これを読むと、こちらならいいかなと私には見えるのですけれども、質問されたのは○○○、○○○、○○○ですね。

○○○、いかがでしょうか。

○○○ 結局、これを書いた人は最初のところでは本当のことを理解せずに書いて、もう一度考え直してみたらこうだったということで、ちょっとお粗末だなどと思えないでもないですが、この説明で分かりました。結構です。

○○○ ありがとうございます。

○○○、いかがでしょうか。

○○○ 当初の説明とはちょっと異なっておりますけれども、適時実験を追記してもらってやっていただいたということで、これはこれでよろしいかと思えます。

○○○ ありがとうございます。

○○○、いかがでしょうか。

○○○ 私のほうも、当初の説明のように糖鎖がついていたものであるということとは変わってきたのですけれども、プロテオーム解析とかをした形ではっきりしたバンドのキャラクター化をしてもらっているのです、この段階でよろしいかと思えます。

○○○ ありがとうございます。

結構いろいろ突っ込みどころがあったようなので、当日発言されなくても何か言いたかった先生もおられるのではないかなとも思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

よさそうですね。ありがとうございます。

それでは、指摘事項3、使用形態、最終食品における推定残存量についてです。これは○○○からの指摘で、これを聞くと、私もその場にいたらビールの製造工程でこんな工程はないだろうと突っ込んだらと思うのですけれども、先生、いかがでしょうか。

○○○ こちらも今はそんなことはやっていないというお話ですので、回答はこれでよろしいのですけれども、もうちょっと現状に即して書いていただければ、最初からこんなことは起きないので、売ってしまうとどう使われているかは分からないというのは理解はできるのですが、申請書に書く内容ですので、もうちょっと調べてから書いてほしいなとは思いました。

それから、申請書本体のほう、送られてきたものの19ページですけれども、私が持っているものには用途及び使用形態のところ古い文章が残っているみたいなので、それは削除していただければと思います。

○○○ 今確認しますので、ちょっとだけお待ちください。

○○○ 事務局です。

おっしゃっているのは要旨の19ページの用途及び使用形態のところでしょうか。

○○○ そうです。「まるやかな味わい」というのが2回出てくるのですけれども。

〇〇〇 分かりました。どちらかを削除するようにいたします。

〇〇〇 よろしくお願ひします。

〇〇〇 この件も含めて、申請者にはもうちょっとしゃきとした申請書を提出するよう委員の意向を伝えていただけるとありがたいです。

それでは、先生方、ほかにこの点はよろしいでしょうか。

指摘事項の4番目、オープンリーディングフレームの有無、その発現の可能性について。これは1つだけしか言っていなかったけれども、それは何なのだという突っ込みで、今度は4つヒットしたものを全部きっちり書いてきましたということです。

これも御指摘は〇〇〇ですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 きちんと書いていただいているので、これでよろしいかと思ひます。

〇〇〇 先生方、ほかにこの点はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

最後の指摘事項ですが、精製方法、その効果に関するもので、純度検定、SDS-PAGE等についてでございます。これは説明が不足ということで、これで分子量、精製度についての記述が付加あるいは修正されております。

これは〇〇〇と〇〇〇で、まず〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 タンパク質の泳動で●●●はよくあることなので、この説明で納得いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も見させていただきましたが、これぐらいの記述ならいいかなと思ひますが、先生方、この点、いかがでしょうか。よろしいですか。

全体を通しまして、これ以外の点について何か御指摘の点、御意見等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

最初からもうちょっときっちり書いておいてくれれば手間も減ったなと思ひますが、それなりにきちんと対応していただけているように思ひます。

安全上問題がないと判定してよろしいでしょうか。御意思の確認をしたいので、札をお願ひいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆さん同意いただきましたので、安全上問題がないということで引き続き評価書案の審議に入りたいと思ひます。よろしくお願ひします。

〇〇〇 評価書案のほうの御説明をさせていただきます。

評価書案の束の19ページから α -グルコシダーゼになりまして、まず24ページをお願ひいたします。

I. 評価対象添加物の概要でございます。本添加物は、*Trichoderma reesei* RL-P37株を宿主として、*Aspergillus niger* AGME 9株由来の α -グルコシダーゼ遺伝子を導入して作成されたMorph TG#626株を利用して生産された α -グルコシダーゼでございます。本添加物は α -グルコシド結合を非還元末端からエキソ型に加水分解し、 α -グルコースを遊離

させ、また、糖転移反応を触媒し、イソマルトオリゴ糖及びビールの製造に使用されます。
続きまして、Ⅱ．食品健康影響評価に関する事項です。

まず第1の1の(1)でございます。名称は α -グルコシダーゼ、基原は*Aspergillus niger*です。

(2) 製造方法ですが、培養、ろ過、製剤化等の工程を経て製造されます。生産菌は除菌ろ過により除去されます。

(3) 用途及び使用形態ですが、 α -グルコシド結合を有する基質に作用して、非還元末端からエキソ型に加水分解する酵素でございます。イソマルトオリゴ糖の製造時に糖転移酵素として使用され、また、ビールの醸造工程で添加すると非発酵性オリゴ糖が生成されてまろやかな味わいを付与いたします。

(4) 摂取量です。 α -グルコシダーゼが全てのイソマルトオリゴ糖の製造に使用され、最終製品中に100%残存すると仮定した場合の最大一日摂取量は0.048mg TOS/人/日とされ、また、 α -グルコシダーゼが全てのビール製造に使用され、最終製品中に100%残存すると仮定した場合の最大一人摂取量は8.2mg TOS/人/日とされております。したがって、推定される α -グルコシダーゼの最大一日摂取量の合計値は0.15mg/kg 体重/日となります。

2の(1) 宿主の種名ですが、宿主は*T.reesei* RL-P37株でございます。

(2) DNAの供与体の種名ですが、 α -グルコシダーゼ遺伝子の供与体は*A.niger* AGME9株、*amdS*遺伝子の供与体は*A.nidulans*でございます。

(3) 挿入DNAの性質ですが、*TrTG*遺伝子はTrTGをコードします。*amdS*遺伝子を含むTrTG遺伝子発現カセットを電気穿孔法にて導入しました。なお、 α -グルコシダーゼの生産性を高めるため、複数の遺伝子を相同組換えにより欠失させております。

3.食経験等に関する事項ですが、*T.reesei*は長期にわたり食品用酵素の製造に安全に使用されてきた経験がございます。

4.宿主の構成成分ですが、*T.reesei*が有害生理活性物質を生産するという報告はなく、国立感染症研究所病原体等安全管理規定においてバイオセーフティーレベル1に相当します。

5.組換え体の性質です。製品名は未定、有効成分は α -グルコシダーゼでございます。

(2) から(4) は記載のとおりでございます。

続いて、6の(1) としまして、TrTGと従来の α -グルコシダーゼの相違点はございません。

(2) Morph TG#626株と宿主との相違点は、Morph TG#626株には*TrTG*が導入され、TrTG生産能を獲得している点。*amdS*遺伝子の導入並びにセロビオヒドロラーゼ1生産能、セロビオヒドロラーゼ2生産能、エンドグルカナーゼ1生産能、エンドグルカナーゼ2生産能及びエンドグルカナーゼ3生産能を欠失している点でございます。

以上から、本添加物及び本添加物の生産菌の比較対象となり得る従来の添加物及び宿主

があると判断しております。

続いて、第2 宿主に関する事項ですが、項目の2として、病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項ですが、*T.reesei* RL-P37株がマイコトキシンを産生しないことを確認している。*T.reesei*が病原性及び有害生理活性物質を生産するという報告はなく、バイオセーフティーレベル1に該当するという旨を記載しております。

次のページに行って、第3.ベクターに関する事項をお願いします。

遺伝子導入用ベクターの作成にはpTrex3が用いられております。pTrex3の構築には*Escherichia coli*由来のプラスミドpUC118が用いられております。

2.性質に関する事項は記載のとおりです。

続いて、第4の項目でございます。

1の(1)は記載のとおりです。

28ページに行きまして、(2)をお願いします。安全性に関する事項ですが、*A.niger*は食品用酵素の生産菌として長年の使用経験がございます。*A.nidulans*は食経験は知られておりませんが、アセトアミダーゼをコードする*amdS*遺伝子は選抜マーカーとして長年利用されてきた実績がございます。どちらも国立感染症研究所病原体等安全管理規定のバイオセーフティーレベル1に相当します。

2の(1)、(2)は記載のとおりでございます。

(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項です。*TrTG*遺伝子がコードするTrTGは α -グルコシド結合を非還元末端からエキソ型に加水分解します。

a.挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性に関する知見ですが、*A.niger*を菌体として用いる特定職種での吸入暴露によるアレルギー誘発の報告はございますが、液体培養を用いることでリスクを最小化できるとしております。また、*A.niger*のアレルギー誘発性の可能性を調べるためにデータベース検索を行った結果、アレルギー誘発性を示唆する報告はございません。

bでございます。TrTGを有効成分とする酵素製剤について、アレルギー誘発性を示唆する報告はございません。

c.物理化学的処理でございます。まず、(a)人工胃液に対する感受性ですが、TrTGの人工胃液中での消化性について確認するため、SDS-PAGE分析を行った結果、試験開始後30秒以内にバンドが消失したため、分解されることが示されました。

続いて、(b)人工腸液です。SDS-PAGE分析を行った結果、試験開始後2分にTrTGに相当する2種類のバンドのうち、分子量の大きいバンドは消失し、もう一方のバンドは試験開始6時間以内に消失いたしました。

続いて、加熱処理に対する感受性です。TrTGの加熱処理に対する感受性を確認した結果、70°C30分の処理で失活することが示されました。イソマルトオリゴ糖の製造では、75°Cの加熱工程があること、ビール製造では、糖化工程に使用された後に、煮沸工程があることから、いずれも最終製品においては失活すると考えられます。

② *amdS*については記載のとおりです。

続きまして、3から5については記載のとおりなので、説明は割愛させていただきます。

30ページの下に行きまして、6.導入方法です。宿主ゲノムから *cbh1* 遺伝子等を欠失した中間株の栄養胞子に電気穿孔法を用いて遺伝子発現カセットを導入後、アセトアミド含有培地にて選抜を行い、生産菌株を得ております。

7については記載のとおりです。

続いて、第5でございます。

1は記載のとおりです。

2の(1)ですが、*TrTG* 遺伝子発現カセットの導入位置を確認するためにシーケンス解析を行った結果、1か所に挿入されていることを確認しました。また、*TrTG* 遺伝子発現カセット挿入部位上流に遺伝子導入用ベクター由来の意図しない領域の混入が確認されております。

(2) ORFの有無の項目ですが、挿入DNAの5'近傍配列を含む領域、3'近傍配列を含む領域におけるORF検索を行った結果、6つの読み枠において終止コドンから終止コドンで終結する連続する30アミノ酸以上のORFが合計で137個検出されております。これらと既知のアレルゲンとの相同性の有無を確認するためにデータベースを用いて相同性検索を行った結果、連続する80アミノ酸配列以上で35%以上の相同性を示す既知のアレルゲン、及び連続する8アミノ酸配列が一致する既知アレルゲンは検出されませんでした。

さらに、既知の毒性タンパク質との相同性の有無を確認するために検索を行った結果、4個のORFがデータベース中のタンパク質と相同性を示しましたが、いずれのタンパク質も毒性を有する可能性は低いと考えられたとしております。

第6については記載のとおりでございます。

続きまして、第7です。諸外国における認可の状況ですが、米国では2017年にGRASとして認証されております。デンマーク、フランスにおいては食品加工助剤としてポジティブリストに収載されております。

2ですが、*TrTG* に生産菌の残存のないことが培養を用いた手法により確認されております。また、PCR法により確認した結果、*TrTG* 製剤からは生産菌に由来するDNA断片は検出されませんでした。

3から5については記載のとおりでございますが、前回の調査会のときに作成したものと比較しまして、今回、下線部の部分を修正させていただいております。

第8については記載のとおりです。

評価書案の説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、評価書案につきまして御意見、コメント等ございますでしょうか。細かい字句の修正等につきましては、後ほど事務局のほうへ直接お伝えいただければとも思います。

よろしいでしょうか。特に御意見等なさそうなので、食品安全委員会に報告いたしました。

て、パブリックコメント等の手続へ進んでいきたいと思っております。ありがとうございました。

それでは、最後3番目、新規の品目、線虫抵抗性及び4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤耐性ダイズGMB151、食品と飼料とありますが、まず食品のほうから審議を行いたいと思っております。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、説明させていただきます。

申請書の説明に入ります前に、審議の進め方について御説明いたします。

冒頭で御紹介いたしました、本日はBASFジャパン株式会社の方をお呼びしております。申請書の御審議をいただいた後に、申請者に対する質問事項等があれば整理していただきたいと思っております。その後に、説明者には今回Web上で入室していただきまして、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。

それでは、灰色の食品のほうのファイルを御用意ください。

まず1ページをお願いいたします。

1の(1)としまして、宿主はマメ科ダイズ属*Soja*亜属に属するダイズの商業品種Thorneでございます。

(2)でございますが、GMB151には*Bacillus thuringiensis* ●●●由来の*cry14Ab-1.b* 遺伝子及び*Pseudomonas fluorescens* ●●●由来の*hppdPf-4Pa* 遺伝子が導入されております。

(3)です。*cry14Ab-1.b* 遺伝子産物であるCry14Ab-1タンパク質は、ダイズに寄生する線虫であるダイズシストセンチュウ及びネグサレセンチュウ類に対する抵抗性を付与します。また、*hppdPf-4Pa* 遺伝子産物である改変4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼは、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害型除草剤に対する活性阻害を受けないため、植物にHPPD阻害型除草剤耐性を付与します。なお、同様のHPPD阻害型除草剤耐性を持ち、HPPD-4タンパク質と3アミノ酸異なるHPPD W336タンパク質を発現させた遺伝子組換え植物が、申請書に記載のとおり、安全性審査の手続を経た旨の記載がございます。T-DNA領域はアグロバクテリウム法により宿主へ導入されております。

2.食経験、3.構成成分、そして、4、5、6については記載のとおりでございます。

これらのことから、GMB151の評価において、既存のダイズとの比較が可能であると判断しております。

続いて、第2の項目です。4ページをお願いいたします。

GMB151は導入された*cry14Ab-1.b* 遺伝子産物であるCry14Ab-1タンパク質により、ダイズに寄生する線虫であるダイズシストセンチュウ及びネグサレセンチュウ類に対して抵抗性を示すため、当該線虫による被害を抑えることが期待されます。

また、導入された*hppdPf-4Pa* 遺伝子産物であるHPPD-4タンパク質により、HPPD阻害型除草剤耐性が付与されており、HPPD阻害型除草剤を散布されてもその影響を受けずに

生育することができます。

第3、第4については記載のとおりでございます。

少し飛びまして、8ページ、第5の項目をお願いいたします。

1の(1) 供与体については記載のとおりです。

(2) 安全性ですが、*B.thuringiensis*は、ヒトによる直接的な食経験はありませんが、生物農薬として長期にわたり安全に利用されております。

*P.fluorescens*は自然界に広く存在し、ウマ、ニワトリ、ウミガメ、多くの魚類、無脊椎動物に感染します。しかしながら、至適生育温度は25～30℃でありまして、これより高い体温を維持するヒトの体内では日和見病原体を超えるほどの病原性は持たないとされております。また、米国において生物農薬として認可・販売されており、幅広く安全に使用されております。

2の(1) クローニング等に関する事項ですが、*cry14Ab-1.b*遺伝子は*B.thuringiensis* ●●●からクローニングされた δ -エンドトキシンをコードする遺伝子でございます。

また、*hppdPf-4Pa*遺伝子は*P.fluorescens* ●●●からクローニングされた*hppd*遺伝子がコードするHPPDタンパク質の4アミノ酸が置換されております。

隣のページに行きまして、(2) は記載のとおりです。

(3) 挿入遺伝子の機能でございます。まず①の遺伝子の機能ですが、ここから発現する遺伝子産物のCry14Ab-1タンパク質は標的とするダイズシストセンチュウ及びネグサレセンチュウ類に対して殺線虫活性を示します。これまでのCryタンパク質の作用機序と類似しているかどうかについて、モデル生物を用いてバイオアッセイを行いました。

この結果から、これまでのCryタンパク質の作用機序と同様に、Cry14Ab-1タンパク質も感受性線虫に摂食されると消化管内のプロテアーゼにより可溶化され、 δ -エンドトキシンとなり、中腸上皮の特異的受容体と結合して細胞膜に小孔を形成することが示唆されました。この特異的受容体は鳥類やほかの哺乳類といった非標的生物には存在しないため、Cryタンパク質がほかの生物に対して影響を及ぼすことはなく、Cry14Ab-1タンパク質も哺乳類等の標的生物に対して影響を及ぼすとは考え難いとしております。

さらに、●●●と考えられるとしております。

②既知の毒性タンパク質との構造相同性ですが、相同性は認められないという結果でございます。

③*hppdPf-4Pa*遺伝子の機能です。HPPDタンパク質は、微生物、植物及び哺乳類に存在する酵素でございます。HPPDタンパク質はチロシン代謝経路において4-ヒドロキシフェニルピルビン酸(4-HPP)からホモゲンチジン酸(HGA)を生じる反応を触媒し、生成されたHGAは植物ではフマル酸及びアセト酢酸への代謝やトコトリエノールなどの合成に利用され、これらは光合成電子伝達系や抗酸化反応に必須な化合物でございます。除草剤イソキサフルトールは植物に吸収されると速やかにジケトニトリル構造物(DKN)へと代謝されまして、生じたDKNが4-HPPと競合してHPPDタンパク質の活性部位に結合することによ

り、HPPDタンパク質の活性を阻害し、その結果、植物体内ではHGAの生産ができなくなり、光合成が不安定となり枯死いたします。

*hppdPf-4Pa*遺伝子産物であるHPPD-4タンパク質は、HPPDタンパク質のアミノ酸配列の4か所に部位特異的に変異を導入して作成されましたが、その変異により、DKNへの結合親和性を低下させており、その結果、HPPD-4タンパク質はDKNによる活性阻害を受けず、正常な代謝が行えるため、植物のHPPD阻害型除草剤存在下での生育が可能となります。

続きまして、13ページをお願いいたします。

④既知の毒性タンパク質との相同性ですが、相同性検索の結果、既知の毒性タンパク質との相同性は認められなかったという結論でございました。

(4) 抗生物質耐性マーカー遺伝子、そして、3、4、5の1までは記載のとおりでございますので、説明を割愛させていただきます。

続いて、18ページをお願いいたします。

目的外のORFの検索ですが、詳細については第6のほうに記載されておりますので、こちらで説明いたします。

(3)、(4)及び6については記載のとおりでございます。

続きまして、20ページをお願いいたします。

第6の1の(1)の項目です。コピー数及び外骨格領域の有無の確認として、NGS解析の試料調整はGMB151及び宿主品種Thorneを用いております。陽性対照として導入用プラスミドpZS8832を使用し、次世代シーケンサーを用いて解析した結果、得られた塩基配列のうち、導入用プラスミドと相同性があるDNA断片を選び、外骨格領域と相同性がある配列の有無を確認した結果、外骨格領域とは相同性が認められませんでした。さらに接合領域を特定する解析を行った結果、GMB151では導入用プラスミドpSZ8832のT-DNA領域の5'末端配列及びP2X35Sプロモーター配列の一部との一致が認められ、2つの接合領域が特定されました。一方、宿主品種Thorneでは接合領域は特定されませんでした。

続いて、20ページ下のパラグラフに行きまして、シーケンス解析ですが、GMB151において検出された接合領域及びT-DNA領域を含む配列をPCRにより増幅し配列を決定した結果、T-DNA領域の5'側の近傍配列は宿主品種Thorneの挿入位置に隣接する配列と一致しまして、3'側の近傍配列は宿主品種Thorneと比較して1bpの相違が認められました。また、挿入位置においては63bpの欠失が確認されております。GMB151に導入された1コピーには、*cry14Ab-1.b*遺伝子発現カセット、及びプロモーターであるP2X35Sの5'側の482bpを欠いた*hppdPf-4Pa*遺伝子発現カセットが含まれていることを確認しまして、さらにT-DNA領域の5'側のRB及び3'側のLB及び合成ポリリンカー配列が欠失しておりました。

隣のページに行きまして、T-DNA領域と3'近傍配列の間において、39bpのフィラーDNAが認められ、フィラーDNAの21bpが導入用プラスミドの外骨格領域であるOR1pVS1の配列と一致し、残りの17bpは3'側近傍配列と一致しました。

以上より、GMB151のゲノム中の1か所に1コピーのT-DNA領域が組み込まれており、NGS解析においては外骨格領域が見つからなかったものの、シーケンス解析によりGMB151のゲノムDNAの配列を解析した結果、21bpのベクターの外骨格領域が含まれていることが確認されました。なお、この21bpを含めた配列を用いて新たにつくられる可能性のあるORFを検出し、アレルゲン、毒性タンパク質との相同性検索を行いました。これらのタンパク質との一致は認められない結果となりました。

21ページの下をお願いいたします。

内在性遺伝子への影響を検討するため、5'側近傍配列、63bpの欠失及び3'側近傍配列を含む合計2,063bpについてデータベースとの相同性検索を行った結果、BON関連タンパク質1様タンパク質として登録されている推定遺伝子の3'側非翻訳領域の一部との相同性が確認されました。BON1関連タンパク質1は*A. thaliana*の防御反応の抑制及び細胞死の制御に関わるシグナル伝達において機能しているという報告がございますが、ダイズにおける生物学的機能の報告はございません。これらのことから、移入された核酸の導入によりダイズ内在性遺伝子が影響を受けた可能性は低いと考えられるとしております。

続きまして、24ページをお願いいたします。

ORFの有無等の項目です。こちらは申請書に記載の条件でORFを検索したところ、合計で115個のORFが確認されました。80アミノ酸の読み枠をスライドさせて、包括的相同性検索を行ったところ、アレルゲンデータベースに登録されているアレルゲンと35%以上の相同性を示すものはなかったということです。また、連続する8アミノ酸の読み枠をスライドさせてエピトープ検索を行ったところ、アレルゲンのCas s 5タンパク質と100%一致する配列が1つ認められたものの、このアミノ酸配列はエピトープとして発現するために必須のスタートコドンやRNAスプライシングサイトがなく、構造上発現する可能性は低いと考えられたということです。毒性タンパク質との相同性検索では認められるものはございませんでした。

隣のページに行きまして、2.遺伝子産物の組換え体内における発現部位、発現時期、発現量に関する事項ですが、こちらは表6.1にまとめられているとおりでございます。

3、4の(1)、(2)については記載のとおりです。

(3)からが物理化学的処理に関する項目ですが、28ページをお願いいたします。

まずCryタンパク質の人工胃液です。SDS-PAGE、ウェスタンブロット分析の結果、0.5分以内にほとんど分解されることが確認されました。

人工腸液が31ページからになります。SDS-PAGE、ウェスタンブロット分析の結果、反応開始から60分間では部分的に消化されることが示される結果となりました。

続いて、34ページからが加熱処理です。

まずa:熱処理による影響ですが、75℃以上では検出されず、その下、b:酵素活性に対する温度の影響では、75℃以上においては活性が測定されない結果となりました。

続いて、35ページからがHPPD-4タンパク質です。SDS-PAGE分析、ウェスタンブロッ

ト分析の結果、0.5分以内にほとんど分解されることが確認されました。

38ページからが人工腸液ですが、SDS-PAGEではHPPD-4タンパク質のバンドはパンクレアチンのバンドと同じ分子量に位置していたため、消化されたかを確認することはできなかったということです。ウェスタンブロット分析の結果では10分以内にバンドが消失することが確認されました。

続いて、41ページですが、加熱処理の項目です。

まずa:熱処理による影響では、75℃以上では検出されず、その下、b:酵素活性に対する影響では、55℃以上において活性が測定されない結果となりました。

続きまして、42ページに移ります前に、事務局のほうから事前にお送りした机上配布資料1を御覧ください。

この間に抜け落ちている項目がございましたので、追加で申請者に作成してもらい提出していただきました。

机上配布資料1の(4) 遺伝子産物と既知のアレルゲンとの構造相同性に関する事項というところですが、包括的相同性評価、エピトープ検索ということで、2つの条件でアレルゲンデータベースを用いて相同性検索を行っておりますが、既知のアレルゲンとの相同性は認められなかったということでございます。

それでは、紙のファイル、本文の42ページのほうにお戻りください。

こちらの42ページの上からが遺伝子の安定性に関する事項でございます。複数世代にわたる安定性を確認するために、4世代についてNGS解析及びJSA解析により評価した結果、供試した全ての世代においてT-DNA領域は安定して後代に遺伝していることが確認されております。

続いて、6.代謝経路への影響です。まずCryタンパク質ですが、*B.thuringiensis*由来Cryタンパク質ファミリーの一つであり、完全に保存された3つのドメイン構造を有しております。*B.thuringiensis*はほかの細菌由来の殺虫タンパク質を含むBt Toxin Nomenclatureによりますと、Cry14Ab-1タンパク質は殺虫タンパク質に共通の3ドメインを持つ δ -エンドトキシンクラスに属していることが示されております。さらに、Cryタンパク質が酵素活性を持つという報告はなく、宿主の代謝系から独立で機能するため、このCryタンパク質が宿主の代謝系に影響し、新たに有害生理活性物質を産生するおそれはないと考えられるとしております。

続いて、HPPD-4タンパク質です。こちら、チロシン代謝ですが、フィードバック阻害によって厳密に制御されておまして、チロシン含量の上昇はHPPD阻害型除草剤の植物に対する毒性の理由の一つとして考えられております。しかし、HGAの上流に位置するチロシンの含量はGMB151と宿主品種Thorneとの間に統計学的有意差は認められなかったことから、GMB151においてチロシン含量の上昇は見られず、さらにチロシンが前駆体となっているほかの経路への影響もないと考えられるとしております。

HPPD-4タンパク質はHGAを触媒とする酵素であることから、GMB151における

HPPD-4タンパク質の影響を確認するため、GMB151及び宿主品種ThorneにおけるHGA含量を測定したところ、いずれもLOQ以下とわずかであり、よって、HPPD-4タンパク質を過剰発現させても宿主品種とHGA量に差はなかったということでございます。

続きまして、43ページの下、基質特異性の項目でございます。

HPPDタンパク質の基質である4-HPPのほかにも潜在的な基質が存在する可能性を文献検索にて検討し、その結果、4つが候補として示唆されました。これらは植物体内にも存在する物質であるため、試験対象としてHPPD-4タンパク質と反応させ、活性を調べた結果、活性は低い値となっております。これらの4つがHPPD-4タンパク質の基質となる可能性は極めて低く、植物体内において4-HPP以外に基質のあるものはないと考えられるとしております。

44ページのまとめ、「以上のことから」というところですが、既存のHPPD-4タンパク質と同様の基質特異性を有していると考えられ、さらに4-HPP以外に植物体内において基質となる化合物は存在しないと考えられるとしております。また、HPPD-4タンパク質の産生により、HPPDタンパク質活性が増加しても、単独ではチロシン異化経路の代謝量に影響を及ぼさず、アミノ酸組成、HGA、トコフェロール及びその他の代謝産物への影響は低いことから、HPPD-4タンパク質が宿主の代謝経路に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるとしております。

続いて、45ページ、宿主との差異でございます。分析項目は次の46ページにまとめられているとおりでございますが、GMB151及び宿主品種を2017年に米国の8試験地で栽培し種子を収穫しております。GMB151にはHPPD阻害型除草剤の一つでありますイソキサフルトールの散布を行った処理区及び散布を行わなかった無処理区を設定し、また、同時に延べ9系統の商業品種を栽培し、栄養成分及び有害物質の測定を行い、商業品種の変動範囲を決定しております。

これらの分析結果の結論ですが、いずれの項目においても宿主品種のThorne区とGMB151処理区との間に統計学的有意差が認められないか、または認められたとしても分析の平均値はいずれも同条件で栽培した商業品種の許容区間内であったことから、従来品種の変動の範囲内であると判断されております。

50ページを御覧ください。

50ページでは、表6.8として下から2つ目にチロシンの項目がありますが、ns:有意差なしという結果になっております。

さらに、53ページを御覧ください。

53ページでは、一番下の行にホモゲンチジン酸、その上にトコトリエノール、同じページの上の行にトコフェロールがありますが、LOQ未満であるものについては解析ができずに、解析ができたものについても有意差がないか、あったとしても商業品種の範囲内ということございました。

57ページをお願いいたします。

8.諸外国における認可の状況でございますが、米国とカナダでは申請中でございます。FSANZでは2020年12月に承認を得ております。

9、10については記載のとおりです。

申請書の説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

*B. thuringiensis*がつくるCryタンパク質は1ダース以上調べているのだそうで、そのうち、よく出てくるのがCry1、2、3でCry1と2はチョウ目害虫ですからアワノメイガみたいなものに行くもの、Cry3はたしかコウチュウ目抵抗性ですね。今回はCry14Abということで、その点が新しいタンパク質ということになります。

もう一つ、HPPD-4遺伝子ですが、以前にHPPD遺伝子については評価したことがございまして、今回のものはこれについて4か所アミノ酸を変えている。HPPD-4というものについて審議したいということでございます。

それでは、少々大部ですので、少しずつ分けながら。評価書1ページから7ページ、ベクターに関する事項までのところで、先生方、何かございますでしょうか。

これは今まで知られているCry1、2、3との相同性とか、分かっている限りの三次元の構造というものが欲しいなと私は思っております。というのも、これの作用機作については後で腸管損傷はこれが想定されると言っているだけで、ほかの研究が進んでいるものについてはその辺はかなり証明されているのですけれども、今回のものについては、その点まできっちり調べているわけではない。だけれども、今まで知られているCry1、2、3との相同性といったデータをもう少し開示していただけると、作用機作とかその辺、少し抜けているところの信頼性が高まるのではないかなと私は思うのですが、先生方、いかがですか。

今日は申請者が後でWebで来るということなので、直接質問できるということですので、新規のタンパク質を含むものですので、慎重に審議したいと思います。

それから、この手のタンパク質はどの程度宿主特異性があるかということが重要で、彼らなりに結構やっていて、●●●と書いてあります。また後で専門の先生方に御意見をいただきたいなと思うのですけれども、この辺について考えていきたいかなと思います。

挿入DNA、遺伝子産物並び発現ベクターの構築に関すること、19ページくらいまででございますでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 安全性に関わるのではなく、単に書き方の問題なのですけれども、よろしいでしょうか。16ページの表5.1で、その他に含まれています7400-7405の合成ポリリンカー配列が、その上にある遺伝子発現カセットの中に入っているものかと思うのですけれども、特に削れている部分でもないようでして、なぜその他のほうに入っているのか分からないので、その辺について教えていただければなと思っております。

〇〇〇 これは後で担当者に直接聞いていただけますか。

〇〇〇 分かりました。

もう一点よろしいでしょうか。19ページなのですけれども、育種過程の図におきまして、●●●御確認いただければなと思います。

以上です。

○○○ ありがとうございます。

育種過程については、○○○、いかがですか。

○○○ この部分は、●●●、確かに上のほうでNGS解析をやって、広げていって畑で大きく置いて構成成分ということで、それじゃないとできこないの、これでしょうがないのではないかなと私は思います。

以上です。

○○○ ありがとうございます。これでも納得がいかなかったら、後ほど申請者に直接御質問ください。

○○○ 納得がいくいかないではなくて、●●●でやっていないにもかかわらずやっていると記載されているので、その部分について、そうではないのだったら訂正していただきたいというだけです。

○○○ 確認します。ちょっとお待ちください。

19ページで●●●だけれども、下の●●●、矛盾しているのではないかということですよ。

○○○ はい。データのほうを見ても●●●なので、ここはちょっとした修正だと思えますけれども、間違いだったら直していただければと思っています。

○○○ ようやく分かりました。失礼いたしました。こういうのはちゃんと指摘して修正していただくべきだと私は思います。ありがとうございます。

先生方、ほかにいかがでしょうか。

○○○、どうぞ。

○○○ これは新規のCryタンパク質で、今まで昆虫に対するCryタンパク質はずっと審査してきたわけですが、今回、昆虫の枠を外れて線虫に活性があるものが出てきたので、ちょっと慎重に審査をしたほうがいいのかと思うなどと思っています。

実は、これは餌のほうで先に審査をしまして、●●●したのです。

一番のポイントは、Cryタンパク質なのでレセプターにとっついて作用が出てきますので、そのレセプターの情報があまり分かっていないようなのですけれども、OECD2007というものを読むと、Cry14は糖脂質を認識してくっついてというようなことがちゃんと書いてあるようにも読めるのですけれども、そこら辺の情報とか、先ほどの座長の立体構造の話もありますけれども、そこら辺も併せて、分かっている範囲でどういう作用機序でどのぐらいの範囲の生物種に対して影響が出るのかということをもう少し突っ込んで記載していただいたほうがよろしいかなと思いました。

○○○ ありがとうございます。

私も何となく似たような印象を持っておったのですが、これは申請者にも直接ディスカ

ッションしてみようと思うのですけれども、先生方、この周辺に関することをございますでしょうか。

いつでもどこで聞いていただいても結構なのですが、21ページから41ページまでのアレルギー誘発性に関するところをございますでしょうか。

Cryタンパク質は大体そうだったと思うのですが、人工胃液では分解するけれども人工腸液ではなかなか分解しないということですが、このタンパク質も御多分に漏れずというふうに見えるのですけれども、〇〇〇、この辺のデータについてはいかがですか。

〇〇〇 他のCryタンパク質とほぼ同じようなパターンだと思ひまして、特に不足しているデータはないかと思ひました。ただ、もしあれでしたら、ここで言う人工胃液とか腸液に用いているタンパク質の純度などが分かれば示していただければと思ひました。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 はいかがですか。

〇〇〇 私のほうから、今、〇〇〇がおっしゃったことに特に追加等はございませぬ。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 はいかがですか。

〇〇〇 私も特に追加はございませぬ。

〇〇〇 ありがとうございます。

最後の組換え体に関する事項まで含めてで、どこでも結構ですので、お気づきの点等ございましたら御質問、御指摘等お願いいたします。

どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇です。

単なる誤記載なのですけれども、51ページの表69なのですが、脂肪酸の4つ目と5つ目が両方ともマルガリン酸になっていて、5つ目は、慣用名は知らないのですけれどもヘプタデセン酸だと思ひますので、こちらは修正をお願いします。

〇〇〇 マルガリン酸C17:0と17:1が異なっていて、その辺をきちんと確認していただきたいということによろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 あと、ついでなのですけれども、これは本当に完全にただの誤植だと思ひのですが、表6.8の一番最後のバリンの商業品種の許容区間が 1.52 ± 2.23 になっていますけれども、これは範囲だと思ひますので、こちらは直していただければと思ひます。

〇〇〇 バリンのところは、何ページでしたか。

〇〇〇 50ページですけれども。

〇〇〇 一番右下の数字ね。確かにこれはあり得ないですね。ありがとうございます。

21ページだったか、これは遺伝子の導入のところ多少のことが起こっておりまして、フィラー配列が挟まっている。それから、内在性の遺伝子が63bp欠失しているとあって、

それが直ちに問題なわけではありませんが、63bp欠失しているところには推定タンパク質があって、BON1様のプロテインである。その機能の報告がないから大丈夫だろうという感じの考察だったのですが、これでよろしいものでしょうか。御意見をいただければと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 最近では次世代がはっきり使えるようになって、しかも、ゲノムで分かるようになったので、こういうふうには明確になったということがあるのですけれども、一番最初、MON801のときに遺伝子が破壊されている格好になっているということが分かったときの議論では、追加でORFの間に入ることによって、新しい欠失ができるとかというようなことがあるかどうか。それがなければ、破壊されているのであればいいだろうと。ただ、その破壊によって、例えば栄養成分等の代謝系の遺伝子の破壊が起こって変動が出るようになったとすると、構成成分のところで見えてくるはずなので、そこを注意しましょうという議論を相当昔ですけれどもしました。

それにならうということであれば、今回も破壊という格好で、しかも代謝系には関係ないだろうということがアノテーションの上からも言えるので、挿入によって生じるORFによって、アレルゲン性、毒性において問題のあるようなものはできるかということで評価していくというスタンスを取るのが私は一番いいように思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。分かりやすい説明で感謝いたします。

遺伝子が欠けるということは自然界でも起こることですし、今、ゲノム編集でも遺伝子を破壊するというので、それで特に天然交配種を超える危険性は現れないということですので、今回のも次世代をやってくれたから判明しているけれども、成分変化等は現れていないから大丈夫という感じで考えていいかなと私も思うのですが、先生方、この点についてはいかがでしょうか。

〇〇〇はいかがですか。

〇〇〇 今、〇〇〇が言われたことでいいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇はいかがですか。

〇〇〇 私も、この遺伝子は代謝成分にはあまり関係ないと思いますので、これはこれでよろしいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ついでに、フィラー39bpが加わっているという点について、その周辺についてはそれなりに解析もしておるのですが、私はこれくらいでもいいかなと思うのですが、これについてはいかがでしょうか。ついでですから、〇〇〇。

〇〇〇 フィラー遺伝子も含めて解析されているので、これはこれでいいかなと私は思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、フィラーについてはいかがですか。

〇〇〇 私もこの解析でよろしいかと思えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、この●●●と思うのですけれども、この辺の感覚については、例えば〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 拝見した限りでよろしいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

もう一つ、今度はHPPD-4について、この手のタンパク質の場合は必ず基質特異性が問題になっていて、HPPDについては以前も評価はされておって、今回はアミノ酸が4つ加わっているだけで、ウエスタンブロッティングのときは●●●、アミノ酸を4個変えた今回の新しいものについては●●●ということなのですが、別に4個ぐらい変えたのなら私はそれでいいかなと思うのですが、この点は問題ないでしょうか。

〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 ウェスタンで解析できていますので、反応性があるからということで問題ないと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、基質特異性については、文献で6種類だけ洗い出していて、それについてこの試験をやっているということで、やれることはやっているのかなと思うのですけれども、この程度でよしとしていいものなのか、例えば〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 特にこの程度でよろしいかなと思うのですけれども、ちょっと違うことなのですか、よろしいでしょうか。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 今回、新規のBtタンパク質なので、将来、スタックのことを考えると、ほかのBtタンパク質との相互作用がないと思うのですが、その点の記述をどこかに入れておいていただくとスタックの簡略化のときに非常に助かるので、考察なり記述なりをどこかに入れていただきたいなと思っております。

〇〇〇 確かにこれのスタックは近々に出てきそうな気がしますね。これは事務局のほうから伝えていただければと思います。

先生方、ほかに。

〇〇〇。

〇〇〇 私はよく理解できないというか、31ページの人工腸液の処理と、32、33ですけれども、「パンクレアチンを含まない人工腸液で確認された3つのタンパク質とし」とあるのです。そこにたしか矢印であるのですけれども、これは私、何のことなのか。3番と4レーンは太いバンドが1本出てきている。これはどういうことなのでしょう。これとその

隣の図6.5のウェスタンとの関係もよく理解できないところなのですけれども。

それから、31ページの文章のことなのですけれども、「人工腸液で確認された3つのタンパク質として」という文章があって、その後1～2行下でまた同じ文章が繰り返されている。これについて教えていただきたいです。

〇〇〇 確かに、Cry14タンパク質が3種類あるのかとこのままでは取れかねませんので、これは直接担当者に問い合わせていただければと思います。

先生方、ほかに。適当なところで申請者をお呼びしたいと思うのですけれども、今のうちに洗い出したいことはございますでしょうか。

〇〇〇、気がつきませんすみません。

〇〇〇 38ページのHPPD-4タンパクの人工腸液処理についての記載、文章のところなのですけれども、2段落目の2行目に「人工腸液中で反応させたHPPD-4タンパク質のバンドは、陽性対照よりはバンド強度が弱いものの全ての処理時間により確認された」と書いてあるのですが、その次の行には、「HPPD-4タンパクのバンドはパンクレアチンのバンドと同じ分子量に位置していたため、消化されたかを確認することはできなかった」と書いてありまして、これは書いてある内容が矛盾しているのではないかと思うのです。多分、重なっていたので消化を確認できなかったというところがメインで言いたいのではないかと思うのですが、ここは申請者のほうに確認したほうがいいのかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。改めて読み直すと、確かにおかしいですね。これは直接聞いて、ちゃんと分かりやすい表現に改めていただかないとなど私も思います。

ほかに。

では、申請者をお呼びしようと思いますので、先生方、その場で思いついたことでも御質問をしていただければと思います。

準備が整うまで5分ほど休憩したいと思います。

〇〇〇 申請者も今待機しておるようなので、そろそろ再開したいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、申請者の方、お入りください。

(BASFジャパン株式会社関係者入室)

〇〇〇 本日はお忙しいところ、ありがとうございます。

自己紹介をお願いいたします。お名前と会社名だけで結構です。

〇〇〇 本日はありがとうございます。BASFジャパンの〇〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 本日はありがとうございます。BASFジャパン、〇〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 同じくBASFジャパンの〇〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 それでは、質疑応答に入りたいと思います。

今回、新しいタンパク質、*cry14Ab-1.b*遺伝子ということで、今まで実用化されている

例は昆虫の例が多かったのですが、今回は線虫ということで、どうやら線虫全てに効くわけではなくて、この手のタンパク質は基質特異性といいますか、スペクトラムが結構重要でして、どの程度の範囲の動物に効いて、何に効いて何に効かないのかということが重要です。本申請書にも細かく書いてあるようですけれども、これについて、それから、これの作用機作に関するレセプターがどの程度分かっているのかについて御説明をお願いできますでしょうか。

〇〇〇 BASF、〇〇〇でございます。

本線虫抵抗性を付与するCry14Ab-1タンパク質の機能については、要旨の9ページのほうに記載させていただいております。標的とするダイズに寄生する線虫であるダイズシストセンチュウ及びネグサレセンチュウ類に殺線虫活性を示します。ほかの線虫につきましては、センチュウを用いたバイオアッセイ等をするのが難しいので、かなり限定されたデータでお示ししているのですけれども、広くモデル生物としている*C.elegans*を用いたバイオアッセイは行っております。しかしながら、*C.elegans*は標的ではありませんし、また、ラボで行っている試験ということでかなり影響はあったのですけれども、かなり過剰な量を用いているということになっています。

もう一つは、ダイズに寄生する、害を及ぼす線虫ということで、ダイズシストセンチュウとネグサレセンチュウ類と同じ茎線虫目については試験を行っておりまして、ほかにネコブセンチュウ、ナミラセンセンチュウ類、ニセフクロセンチュウ類を含めた5つの植物寄生性線虫、で行っているのですけれども、効果があったのは今回標的とするダイズシストセンチュウ及びネグサレセンチュウ類となっております。

ほかには、非標的線虫である生物、農業的に被害を及ぼすとされている菌類などを含めたものを使ったバイオアッセイを行っております。あとは、●●●ということになります。

また、作用機作としては、ほかの昆虫に効くCryと同じような作用機作を持っているということになるのですけれども、対象とするレセプター等に関する情報は今のところございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

この手のものについては、標的のものについてちゃんと効かないとそれは商品にならない。けれども、標的ではないものにはこれは効かないということの実際の実験データと、それから、理論的にもこういうものは安全であると考え、実際にヒトで実験しているわけではないので、その辺の考察は必要と考えます。

だからといって、全部のデータをきっちりそろえ切れるかということ、それもなかなか難しいと思うのですが、現時点で分かっている限りのレセプターの情報、それから、今まで知られていて実用化されているCry1、2、3との相同性とか三次元構造などで比較して、それでこの辺が非常によく似ているからとか、そういう補強するデータなどがあるところからも評価しやすくなるのですが、そういったデータはお持ちでしょうか。

〇〇〇 事前コメントとしてもいただいているのですけれども、そういった既に評価済

みのCryタンパク質とどれぐらい似ているかどうかということに関しましても、43ページにも少し記載はしたのですけれども、配列ベースでどれぐらい似ているかということは、弊社は既に評価済みのタンパク質を持っておりまして、Cry1Ab及びCry2Abタンパク質とあるのですけれども、配列ベースでの相同性検索は行っておりません。

しかしながら、殺虫作用を持つタンパク質のデータベースというのがBPPRCというところがデータベースとして持っております。そこで命名法というものを設定しておりまして、Cryの命名法がCryの名前を見ると分かるのですけれども、評価済みのCryタンパク質と相同性はそういった命名法を基準とすると44%未満であるということと言えます。しかしながら、それだけでは不十分ですので、機能としてどうかといいますと、Cry14Ab-1タンパク質はCryタンパク質が持っている3つのドメイン構造を同様に保持しております。エンドトキシンのC末端ドメインとN末端ドメイン、真ん中のエンドトキシンNドメインというドメインを保有していることから、ほかのCryタンパク質とタンパク質の機能として類似性が高いということと言えます。

〇〇〇 アミノ酸の構成を比較するぐらいは一瞬でできますので、そういう比較と、それから、ドメイン解析などのパソコンの前にちょっと座っていればできるぐらいのことはやはりやっていただきたいなと思います。ドメインとかそういったもので、アミノ酸配列を相同性以上にドメイン解析等をやれば類似性は出てくると思いますので、これをもって機能的にもほぼ同じと推定されるとか、もう少し補強データを持ってディスカッションをしていただきたいと思いますが、それは可能ですよね。

〇〇〇 分かりました。本社と確認いたしまして調整いたしたいと思います。

〇〇〇 16ページ、表5.1、合成ポリリンカー配列がなぜその他のところに入っているのかなということなのですが、これは〇〇〇のほうから直接言っていただいたほうが伝わるかな。

〇〇〇 書き方の問題だけかと思うのですけれども、その他のところに合成ポリリンカー配列が幾つか記載してあって、特に2つ目はライトボーダーの近傍で、3つ目はそれぞれの遺伝子カセットの間にあるものかと思うのですが、7400-7405はHPPDの遺伝子発現カセットの中に入って特に削れている部分でもないかと思うのですけれども、ほかのものが合成ポリリンカー配列、カセット内に入っているものは入っているのに、なぜこれだけその他に抜き出されているのか分からなかったもので、何か理由があるのでしたら教えていただければと思います。

以上です。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

こちら、レポートのほうと整合性を合わせていたのですけれども、もう一度確認いたしまして修正させていただきたいと思います。

〇〇〇 それから、19ページ、育種の過程のところ、●●●と書いてありますが、下の説明のところでは●●●だけになっている。説明として少々矛盾が感じられるのですがとい

う指摘がございます。つまり、どの世代のどれについてどの試験を行ったのかというところをきっちり確認して、本当にこれでよければそれでいいのですが、御確認いただきたいです。

〇〇〇 承知いたしました。再度確認させていただきます。

〇〇〇 少々細かくなりますが、50ページ、表6.8のアミノ酸の組成表のところ、このアミノ酸の組成で一番下のバリンで商業種の許容範囲というところが 1.52 ± 2.23 とすごくプラスマイナスが大きいのですが、これはミスではないのですか。

〇〇〇 こちらもレポートを再度確認させていただきます。

〇〇〇 その次のページ、脂肪酸の組成のところ、C17:0、C17:1、どちらもマルガリン酸になっていて、これは正しいですか。

〇〇〇 こちらも再度レポートを確認させていただきます。大変申し訳ございません。

〇〇〇 ということなので、表6.8、表6.9、指摘事項以外のところも徹底的に精査して、ミスのないようにお願いできますでしょうか。

〇〇〇 承知いたしました。御指摘ありがとうございます。

〇〇〇 31ページ、32ページの人工腸液の試験のところ、31ページの記述には「人工腸液で確認された3つのタンパク質として」とありまして、この文章をそのまま読みますと、Cry14Ab-1タンパク質が3つあるのかというふうにも読めるのですけれども、真意はいかがなのでしょうか。バンドが3つ見えてということなのか、でも、本物のタンパク質はそのうちの1つだろうと思うので、だとしたら残りの2つは何なのかとか、その辺のところがこの記述だと何が何やらなのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 こちらの点なのですけれども、1つのメインのバンドがあって、処理後に3つのバンドに分かれたという記載になっております。現在、こちらは●●●、本社に確認をしておりますので、その確認ができ次第こちらも修正をさせていただきたいと考えております。

〇〇〇 記述があれっと思うところ、それから、38ページの人工腸液のパンクレアチンのところ、これは〇〇〇のほうから説明してもらえますか。

〇〇〇 38ページの2段落目なのですけれども、2行目から3行目にかけてはHPPD-4タンパクが全ての処理時間において確認されたと書いてあるのですが、4行目から5行目にかけてはパンクレアチンのバンドと重なっていたために消化を確認することができなかったと書かれていて、これは内容的に矛盾があるのではないかと思います。いかがでしょうか。

〇〇〇 確認されたのにパンクレアチンのバンドと重なっているというところが確認されていないというところだと思うのですけれども、こちらも記述の仕方に修正が必要と考えますので、再度こちらも修正をさせていただきたいと考えます。

〇〇〇 元が英文だったのを直したときとか、そういうことも考えられるのですが、その辺、精査をしてきちんと誤解のないような記述に改めていただければと思います。

どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇ですけれども、よろしいでしょうか。

先ほどの文章のところは確かにちょっとおかしいなと思うのです。実は32ページと33ページのSDSとウェスタンの写真もどうも理解できなくて、例えば32ページの図6.4、レーン3と4というのはパンクレアチン抜き的人工腸液で、これはかなり明確なバンドが1本出ています。これがレーン5、6、7といくと3本に分かれるのですけれども、1本のバンドが消えている。これはどういうふうに整合性を取ったらいいか、よく分からないところがあります。

以上です。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。再度確認させていただいて、文章とゲルのイメージと再度整合性が取れるように修正をしたいと考えます。

〇〇〇 よろしくお祈いします。全般的に文章が少々読みづらくて、ちゃんと書いてあるにもかかわらずこちらが誤解している可能性もあるので、誤解のないように書いていただけるとありがたいと思います。

それから、ほかのCryとの相互作用の件は、〇〇〇のほうから直接言っていたほうが伝わるかな。

〇〇〇 今回のCry14は新しいタンパク質ですので、今後スタックとかのことを考えると、どこに記述を入れるかというのは事務局とも相談してほしいのですけれども、ほかのBtタンパク質との相互作用についての記述が欲しい。多分相互作用はしないのが前提だと思のですが、新規のB.tタンパク質で今までに相互作用に関しては評価したことがありませんので、何かしらの記述をどこかに入れてほしいと思います。

以上です。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。こちらも今、本社に情報をもらうように依頼をしておりますので、先ほどの構造等の類似性などと併せて記載をしたいと考えております。

〇〇〇 よろしくお祈いします。御社も将来この遺伝子を使ってスタック株などを開発したりとかということも考えられますので、相互作用の可能性については早めに詰めておけると後が楽になるかとこちらでも考えますので、その辺、今のうちに精査していただければありがたいと思います。

先ほどのやり取りの間でのことは私、大体聞いたと思うのですが、先生方、この場で御意見等ございましたら今のうちにどうぞ。

どうぞ。

〇〇〇 先ほどレセプター情報があまりないというお話でしたけれども、この申請書のほうにはOECD2007という文献があつて、そのCry14の部分を読むと糖脂質ではないかみたいなのがちらっと書いてあるのですけれども、そういう文献を引用されていますので、現時点でどこまで進展しているかはよく分かりませんが、何かしらレセプターについては検討していただいて、文献調査が中心になると思いますが、何かしら記載いただくようによろしくお祈いいたします。

〇〇〇 コメントありがとうございます。文献等の調査をすることになると思うのですが、確認させていただきたいと思います。

〇〇〇 日進月歩で常に新しい文献が出ますので、調査も大変ですが、何とぞよろしくお願ひいたします。

先生方、ほかにございますでしょうか。

では、よろしいですね。お疲れさまでした。申請者の方、ありがとうございます。退室していただいて結構です。

〇〇〇 本日はお時間をいただきまして、ありがとうございます。失礼いたします。

(BASFジャパン株式会社関係者退室)

〇〇〇 それでは、審議を再開したいと思います。

いろいろ宿題が出ましたので、今回、これで評価書とかそういうところは無理かなと思うのですが、先生方、継続審議ということによろしいですよ。

ぜひここで付け加えておきたいとか、お気づきの点などございますでしょうか。

よろしいですかね。それでは、先生方からいただきました意見、確認事項を指摘事項案として取りまとめまして、御質問された専門委員の先生と私のほうで確認させていただいた上で、厚生労働省を通じて申請者に対して指摘したいと思います。今、直接話をしましたので、真意のところは伝わっているかと思いますが、指摘事項案は案としてまたきちんとやる必要がありますので、よろしくお願ひいたします。

先に飼料だけやっても仕方がないと思いますので、飼料についてはスキップしたいと思います。

それでは、議題1については終わりたいと思います。

議題「(2) その他」ですが、事務局からございますでしょうか。

〇〇〇 昨年10月の第204回専門調査会で審議いたしました除草剤グリホサート誘発性雄性不稔並びに除草剤ジカンバ、グルホシネート、アリルオキシアルカノエート系及びグリホサート耐性トウモロコシMON87429系統について、事務局より報告させていただきます。

本品目につきましては、調査会での審議の結果、食品安全委員会へ報告することとなりましたが、一部申請者への確認事項がございました。今般、申請者より回答が提出されましたので、その内容に基づき評価書案を修正いたしましたので、説明申し上げます。

机上配布資料2を御覧ください。

1つ目、第3-4、アレルギー誘発性に関する事項でございます。「トウモロコシ中に含まれるアレルゲンは、9kDa及び50kDaのタンパク質以外のタンパク質も確認されていることから、最新知見に基づき記載を修正すること」でございます。

これにつきましては、申請者から、御指摘のとおり、9kDa及び50kDaのタンパク質のほかに、キチナーゼ、トリプシンインヒビター、 α -ゼイン前駆体が食物アレルゲンとして報告されておりました。この知見に基づき、改訂版要旨第3-4 (P8~9) の記載を修正いたしましたと回答され、要旨の修正といたしましては、9kDa、50kDaのあとに30kDaのキチナ

一ゼ、16kDaのトリプシンインヒビター、26kDaの α -ゼイン前駆体が食物アレルギーとして報告されている旨修正されております。これに基づき、後ほど説明させていただきますが、評価書のほうも修正をしたいと考えております。

続きまして、2つ目です。3ページ目をお開きください。

「図21 Aに示されたSDS-PAGEの分子量マーカーとBに示されたウェスタンブロットの分子量マーカーが異なる。ウェスタンブロットの分子量マーカーが一番下の分子量が10kDaになっており、SDS-PAGEで認められた4kDaのバンドが認められない。オーバーランの可能性または、当該バンドが検出されない可能性が考えられることから、確認を行い、要旨を適切に修正すること」ということにつきまして、申請者より、御指摘の図21-Bに該当する連続処理後のウェスタンブロット分析に関してですが、ウェスタンブロット分析に供したメンブレンをクマシー染色し、4kDaのフラグメントがメンブレンに転写されていることを確認していることから、オーバーランの可能性はありません。

ただし、消化性試験におけるウェスタンブロット分析はいずれも同じ抗FT₂Tタンパク質ポリクローナル抗体を使用しておりますが、人工胃液処理後に行ったウェスタンブロット分析においてSDS-PAGEの結果、確認された約4kDaのフラグメントは検出されておられません。これはSDS-PAGEで確認された4kDaの小さなペプチドはポリクローナル抗体により認識されるエピトープが存在していないためだと考えられます。

しかしながら、連続処理のSDS-PAGEの結果から、4kDaのフラグメントは人工腸液処理から約0.5分以内に消化されることが確認されておりますので、約4kDaのフラグメントは人工胃液と人工腸液による連続処理により分解されると結論いたしました。

なお、完全長とフラグメントの結果がより分かりやすくなるように、第6-4-(3)-①の記載を修正いたしましたという回答をいただいております。

こちらも、これを踏まえて、後ほど評価書を修正したいということを説明させていただきます。

確認事項は以上でございますが、その確認を取っている間に他国での認可状況が更新された情報がありましたので、それも説明させていただきたいと思っております。

次の4ページの35行目からでございます。カナダ保健省、カナダ食品検査庁、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関から認可を受けましたので、その情報を追加いたしましたということで、2020年8月にカナダ保健省、カナダ食品検査庁から認可を受けたということ。次のページ、2020年12月、FSANZから食品としての安全性認可を受けたといった報告が来ております。これも評価書案に記載したいと思っております。

以上です。

〇〇〇 よろしいですね。

評価書案は一度は審議済みなのですが、それを修正したいということなので、説明をお願いします。

〇〇〇 評価書案につきましては、机上配布資料3をお開きください。

トウモロコシのアレルギー誘発性につきましては、183行目、9kDaと50kDaの後に、16kDaと26kDa等修正をしております。

続きまして、537行目でございます。537行目から538行目の間に、約4kDaのフラグメントは検出されず、完全長のFT_Tタンパク質は試験開始後0.5分以内に消化されることが確認されたと修正しております。

最後、諸外国における認可に関する事項について、677行目、カナダにおいてはカナダ保健省及びカナダ食品検査庁に対し、食品及び飼料・環境の安全性審査が行われ、いずれも2020年8月に安全性が確認されたとしております。

また、次のページ、685行目、オーストラリア及びニュージーランドにおいては、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関に対して食品としての安全性審査の申請が行われ、2020年12月に安全性が確認されたと修正しております。

以上でございます。

〇〇〇 これでは評価書の作成の日は、この前確認した日ではなくて今日になるのね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ということです。これで承認いただければと思います。よろしいですよ。

ありがとうございます。では、しかるべく進めてください。

本日の議題についてはこれで終了しました。

以上をもちまして、第207回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。お疲れさまでした。