

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

(第235回) 議事録

1. 日時 令和5年3月23日(木) 14:40～16:16

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) 遺伝子組換え食品等に係る食品健康影響評価について

- ・ *Trichoderma reesei* RF6197株を利用して生産されたペクチナーゼ
- ・ *Trichoderma reesei* RF6201株を利用して生産されたペクチナーゼ

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

中島座長、小野道之専門委員、小野竜一専門委員、佐々木専門委員、
樋口専門委員、藤原専門委員、山川専門委員

(専門参考人)

児玉専門参考人、手島専門参考人

(食品安全委員会)

川西委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、前間評価第二課長、井上評価情報分析官、
松原課長補佐、奥藤評価専門官、山口係長、今村技術参与、松田技術参与

5. 配布資料

資料 食品健康影響評価に関する資料

- ① *Trichoderma reesei* RF6197株を利用して生産されたペクチナーゼ
- ② *Trichoderma reesei* RF6201株を利用して生産されたペクチナーゼ

6. 議事内容

〇〇〇 定刻になりましたので、それでは、ただいまから第235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「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、所用によりまして、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇は御欠席です。

また、専門参考人といたしまして、〇〇〇、〇〇〇に御出席いただいております。

本日は、「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」に基づきまして、Web会議システムを使用しております。

本日の議題ですが、新規品目である「*Trichoderma reesei* RF6197株を利用して生産されたペクチナーゼ」「*Trichoderma reesei* RF6201株を利用して生産されたペクチナーゼ」の安全性についての議論です。

お手元の資料を確認いたします。

事務局からお願いいたします。

〇〇〇 それでは、配付資料の確認をいたします。

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なります。

また、本日は審議品目である「*Trichoderma reesei* RF6197株を利用して生産されたペクチナーゼ」「*Trichoderma reesei* RF6201株を利用して生産されたペクチナーゼ」の申請者の代理であるインターテックジャパン株式会社の方をお呼びしております。申請品目の審議の際に質疑応答等に対応していただく予定としております。

以上でございます。

〇〇〇 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」に基づきまして、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 事務局において、専門委員の皆様にご提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日付委員会決定の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。

それでは、審議に入る前に、例によってWeb会議における注意事項について、事務局から説明がございます。よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項をお伝えいたします。

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してください。

2点目、発言の際は赤い挙手カードを提示いただくか、Web会議画面の挙手ボタンを押してください。

座長よりお呼びいたしますので、マイクをオンにして、お名前を発言いただいた上で、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。

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、音声接続不良時や通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにしたり、再入室

することにより改善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。

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。

4点目、議事中、意思確認をお願いすることがございますが、青い同意カードを挙げていただくか、手で丸をつくるなど、意思表示をお願いいたします。

以上がWeb会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

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、新規品目である「*Trichoderma reesei* RF6197株を利用して生産されたペクチナーゼ」について、審議を行いたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

申請書の説明に入ります前に、本日の審議の進め方について、事務局から御提案させていただきたいことがございます。

机上配布資料の1をお手元に御準備ください。

本日審議いただきますペクチナーゼ2件につきましては、宿主や組込み方法等の共通点が多く、並行して審議を行うことで2品目の違いが分かりやすくなり、審議のポイントが明確になるのではないかと事務局では考えております。

そこで、2品目の申請書を続けて説明させていただき、その後、御審議いただいておりますかと考えておりますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

実に全くもってごもつともでございますして、本日の品目、宿主は同じ、申請者も同じ、導入方法も同じで、それから、基原になる遺伝子の供給元も同一でございます。どちらもペクチナーゼに分類される酵素でございますして、片方はペクチンエステラーゼ、もう一つはポリガラクトンナーゼで、同様に使用されるものということなので、御提案どおり、続けて説明していただいて、まとめて審議するのが効率がよいと私も考えます。

先生方、それでよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

〇〇〇 ということですので、では、事務局からよろしくをお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それではまず、RF6197株から御説明いたします。お手元にピンク色の紙ファイルを御準備ください。

1ページ目を御覧ください。

第1-1- (1) 名称はペクチナーゼの一種であるポリガラクトンナーゼです。

反応特異性は、ペクチンの主鎖であるポリガラクトン酸の α 1,4結合をエンド型で加水分解します。

2ページ目の第1-1・(2) 製造方法ですが、生産菌株を培養後、分離除去し、ろ過、製剤化などの工程を経て製造されます。

(3) 用途及び使用形態です。ポリガラクトツロナーゼは、ジュースやピューレ、ワイン、コーヒーの粘度低下や清澄作用、抽出率の向上、小麦加工の際の生産性向上、香料製造の際の抽出率向上のために使用されます。

(4) 摂取量は、4ページ目の上から記載されてございますが、可能性のある食品製造に当該添加物が使用され、最終製品中に100%残存すると仮定した場合、0.009mgTOS/kg体重/日と算出してございます。

第1-2を御覧ください。

宿主は、*Trichoderma reesei* QM6a株です。

(2) 挿入DNAの供与体は、ポリガラクトツロナーゼ遺伝子が *Aspergillus tubingensis* で、選択マーカーとして導入しているアセトアミダーゼ遺伝子が *Aspergillus nidulans* になっております。

(3) 挿入DNAの性質は表2にまとめて記載されておりますので、5ページ目を御覧ください。ポリガラクトツロナーゼ遺伝子はポリガラクトツロナーゼをコードします。*amdS* 遺伝子はアセトアミダーゼをコードし、選択マーカーとして用いられています。この2つの遺伝子を含む発現カセットをプロトプラスト法により宿主ゲノムに導入しています。

第1-3、第1-4については記載のとおりでございます。

8ページ目を御覧ください。

第1-5、遺伝子組換え添加物の性質及び用途についてです。

(1) 有効成分はポリガラクトツロナーゼです。反応特異性は記載のとおりでございます。

(2) 製造方法の概略は図4のとおりでございます。

(3) 用途については、従来のもので変わりません。8ページの下から3行目から記載されておりますが、この酵素は85℃7分の加熱で失活することから、加熱工程のある製品では、最終製品で失活していると考えられます。

また、9ページ目の上から2行目、後半からの記載になりますが、ワインのような加熱工程のない製品においては、清澄工程のベントナイト処理により吸着・除去されるものでございます。

(4) 有効成分は従来のものでポリガラクトツロナーゼと同様です。

続きまして、第1-6・(1) です。本遺伝子組換え添加物と従来のもので添加物との相違点です。

表5について、事前に申請者から修正がございましたので、机上配布資料3をお手元に御準備ください。

机上配布資料3の10ページ目を御覧ください。

まず、基原の欄にございますとおり、従来のものでポリガラクトツロナーゼの生産菌は *A.niger* であり、その点が異なっております。参考資料15によりますと、●●●、今回申請者から修正がございまして、後述いたします既知のアレルゲンとの相同性検索での比較に使いま

した添加物に限定した記載にしたいということで、アミノ酸数もこちらの赤字で修正したとおりにさせていただきます。

この比較対象とした従来の添加物と、今回の申請品目のアミノ酸配列等の相同性データや、比較対象とした従来の添加物が、安全性が確認されているものであるかどうかの情報については、事前に事務局から申請者に提出を求めていたのですが、現時点では提出されてございません。

また、RF6197の至適温度を50℃という記載で書いてございましたが、参考資料17では、酵素活性は50℃までしか調べられておらず、その50℃までが右肩上がりの状態でデータが終了しておりましたことから、事前の確認で〇〇〇から御意見をいただきまして、至適温度は「50℃まで酵素活性を調べた結果、温度が高くなるにつれて活性も上昇した」という記載に修正させていただきます。

それでは、ピンク色の紙ファイル、申請要旨の10ページ目にお戻りください。

下から4行目からの記載になります。(2)組換え体と宿主の相違点ですが、ポリガラクトツロナーゼ遺伝子発現カセットが挿入され、ポリガラクトツロナーゼ生産能を獲得している点、また、*amdS*遺伝子が導入されている点、そして、複数の遺伝子を欠失させている点、これが相違点でございます。

11ページ目、第2、第3は記載のとおりでございます。

続きまして、13ページ目、第4を御覧ください。

1- (1) は記載のとおりでございます。

第4-1- (2) 安全性に関する事項でございます。*A.tubingensis*はオクラトキシンやフモニシンを生産しないと報告されております。また、*amdS*遺伝子の供与体である*A.nidulans*について、この項目に記載がありませんでしたので、事前に追加修正を求めておりまして、机上配布資料3の15ページ目を御覧ください。

上から4行目からの赤字の記載になりますが、*A.nidulans*は、酵素の製造等に広く使用されており、国立感染症研究所の病原体等安全管理規程におけるバイオセーフティレベルは1に相当するという記載がなされてございます。

また、その下のパラグラフの記載で、JECFAでは、その種によっては、産生される可能性のある二次代謝産物について試験することが推奨されているということで、最終製品ロットでカビ毒の検査を実施しておりますが、ここについて〇〇〇から詳しい説明を追記するようにと御意見をいただき、申請者から検査したカビ毒の種類が追加されております。

続きまして、ピンク色の紙ファイルの申請書に戻っていただきまして、14ページ目、第4-2を御覧ください。

まず(1)挿入遺伝子のクローニング合成方法に関する事項です。ポリガラクトツロナーゼ遺伝子は●●●プラスミドから、●●●PCR法で増幅することにより取得しており、*amdS*遺伝子は本遺伝子を含むプラスミドを制限酵素で切断して得られております。

(2) は記載のとおりでございます。

続きまして、15ページ目の(3)挿入遺伝子の機能を御覧ください。

まず、①ポリガラクトナーゼ遺伝子です。a. 供与体である*A.tubingensis*のアレルギー誘発性について文献検索を行った結果、アレルギー性真菌性副鼻腔炎を引き起こす可能性に関する論文が確認されたが、吸入をばく露経路とするアレルゲンであり、食物アレルギー誘発性の懸念は小さいと考えるとしております。

次に、b. 遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する知見です。RF6197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ないとしております。

続きまして、c. 遺伝子産物の物理化学的処理に関する感受性についてです。人工胃液中での消化性について、SDS-PAGEを行ったところ、図8のB)を御覧ください。●●●付近にあるバンドがRF6197、ポリガラクトナーゼになりますが、ペプシンとの反応開始0分である●●●で既に消失しております。このことから、胃液処理において迅速な分解が確認されるとしており、これを理由に申請者は人工腸液試験を行っておりません。

続きまして、15ページの下から3行目からの加熱処理に関する感受性です。16ページの図9のとおり、pH4~5で、85°C7分で失活することが確認できたとしております。

続きまして、d. 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知見です。

まず、1)の参考資料31について、○○○からアライメントがずれているとの御指摘をいただきまして、正しいものの再提出を求めています。現時点で正しい資料が提出されておられません。

次に、2)のアレルギーの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アミノ酸配列で35%以上の相同性を示す既知のアレルゲンが38個確認されております。16ページの下からの記載にございますとおり、これらのうち33個は花粉アレルゲンや吸入をばく露経路とするアレルゲンであり、食物アレルゲンではありませんでした。また、5個は食物アレルゲンでしたが、そのうち1つはアレルゲンの前駆体である活性部位を欠失しており、残りは全長で30%程度の一致であり、これらのアレルゲンが交差反応を示す可能性は低いと考えられたと考察をさせていただきます。また、胃液処理ですぐに消化されるということからも、アレルゲン性を示す可能性は低いと考えられたとしております。

こちらの記載につきまして、事前の確認で○○○から、安全性の説明としては不十分ではないかという御意見をいただいております。

机上配布資料3の20ページ目を御覧ください。

この御意見に対しまして、申請者からは、従来のポリガラクトナーゼと既知のアレルゲンとの構造相同性の有無を確認するため、データベース検索を行った結果を記載しております。その結果が、RF6197で確認された既知のアレルゲンと同一のアレルゲンが検出されたという内容で追記をさせていただきます。

ピンク色の紙ファイルにお戻りいただきまして、申請書の18ページ目を御覧ください。

上から4行目からの記載になりますが、3)として、連続する8アミノ酸配列の一致は検出されなかったことを確認しているという記載がございます。

続きまして、② *amdS* 遺伝子ですが、これはアセトアミダーゼをコードする遺伝子で、長年選択マーカーとして安全に使用されています。 *amdS* 遺伝子は *A.nidulans* から単離されたものであり、有害性や毒性は認められない。このアセトアミダーゼは、30年以上、真菌の形質転換において選択マーカーとして広く使用されているという考察が書かれてございます。

続きまして、第4-3、第4-4、第4-5-（1）までは記載のとおりでございます。

19ページ目を御覧ください。

第4-5-（2） ORFについては、後ほど第5で御説明させていただきます。

（3）、（4）は記載のとおりでございます。

続きまして、第4-6、DNAの宿主への導入方法でございます。こちらについては、●●●がありますが、調査会でそのことを判断できるよう、詳細な記載を追記してほしいと○○○から事前に御意見をいただきまして、修正をされておりますので、机上配布資料3の22ページ目を御覧ください。

23ページ目の図13に流れが記載されておりますが、宿主である *Trichoderma reesei* QM6a株に●●●。

23ページの図13の下から記載されておりますが、ポリガラクトナーゼ遺伝子及び *amdS* 遺伝子を含んだ遺伝子発現カセットを組み込んだベクターを用いて、プロトプラスト法で導入をし、形質転換体を得ているという説明になってございます。

続きまして、第4-7ですが、本生産菌株の製造には抗生物質耐性マーカーは使用しておりません。

続いて、第5、組換え体に関する事項です。宿主との差異は、ポリガラクトナーゼ生産能を有している点、 *amdS* 遺伝子が導入されている点、複数の遺伝子を欠失している点でございます。

続きまして、ピンク色の紙ファイルの申請資料の21ページ目を御覧ください。

第5-2-（1）制限酵素による切断地図に関する事項になります。当初、図11のサザンプロット分析の結果を載せていましたが、こちらについて、事前の確認で○○○から、本項の説明になっていないのではないかと御意見をいただいております。

申請者にそちらを伝えたところ、修正が入っておりまして、机上配布資料3の25ページ目を御覧ください。

サザンの結果は削除されておりまして、説明として、遺伝子発現カセットを挿入後、生産菌のゲノムDNAについて、●●●シーケンシングを行った結果、●●●という記載が追記されてございます。

続きまして、その下の（2） ORFの有無についてです。接合領域を含む領域について、6つの読み枠で、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を検索した結果、247個のORFが検出されております。これらのORFについて、既知のアレルゲン及び毒性タンパク質の相同性検索を行っております。

机上配布資料3の26ページ目からが、既知のアレルゲンとの相同性検索の結果になっております。連続する8アミノ酸配列が完全に一致するORFが1つ確認されましたが、接合領域ではなくゲノム上の配列であることから、安全性の懸念はないと考察をしております。また、連続する80アミノ酸配列で35%以上の相同性を示すORFが3つ確認されていますが、これは第4-2-(3)で説明した挿入遺伝子の遺伝子産物のアレルゲンと同じものでございます。また、2つは逆方向であり、タンパク質発現の可能性が低いという考察になっております。

こちらの26ページの上から6行目の後半からの記載になるのですが、「うち1つはORFの一部が遺伝子産物のエクソンと一致していた」と記載がございました。この一致について、人の健康に及ぼす影響がないことを追記するように求めておりましたが、本日、現時点までに追記修正の連絡はございませんでした。

続きまして、既知の毒性タンパク質との相同性検索の結果になります。E-valueが0.1未満を指標とした場合、5つのORFについて一致が認められましたが、一致率が低く、E-valueが0.01未満を指標とした場合では、相同性を示す既知の毒性タンパク質は認められていないことから、毒性を示す可能性は低いと考えるという考察になってございます。

それでは、ピンク色の紙ファイルの申請要旨の22ページ目にお戻りください。

中ほどからの記載になります。第6、製造原料に関する事項になります。製造原料等は、CodexやEC regulationの規格に適合し、食品品質のものを使用していると記載されてございます。

第7-1、諸外国における認可の状況ですが、米国でGRASを取得しておりまして、デンマーク、フランス、カナダ、メキシコ、中国、ブラジルでは酵素製剤として認可されてございます。

23ページを御覧ください。

第7-2、組換え体の残存ですが、サザンブロット分析、PCR法を用いて残存がないことを確認しております。

第7-3、非有効成分については、24ページの表6のとおり、製品バッチの分析値と我が国の食品添加物等の規格基準に定める規格値を記載してございます。

続きまして、25ページの第7-4、精製方法及びその効果に関する事項ですが、SDS-PAGEの結果、ペクチナーゼが●●●と考えられたということでございます。

第7-5については記載のとおりでございます。

第8ですが、第2から第7までの事項により、安全性の知見が得られていると考察してございます。

RF6197株の説明は以上になります。

続きまして、RF6201株について御説明いたします。お手元に水色の紙ファイルを御準備ください。

まず、1ページ目を御覧ください。

第1-1・(1) 従来の添加物の名称は、ペクチンエステラーゼです。反応特異性は、ペクチンの主鎖を構成するメチルエステル化したポリガラクトuron酸を脱メチル化するものでございます。

用途及び使用形態、摂取量は、先ほどのポリガラクトuronナーゼと同様でございます。

4ページ目を御覧ください。

宿主、DNA供与体も先ほどと同様で、5ページ目の表2を御覧ください。上から3行目ですが、*A.tubingensis*由来のペクチンエステラーゼをコードする遺伝子を挿入しております。

8ページ目を御覧ください。

第1-5、遺伝子組換え添加物の性質及び用途についてです。

(1) 有効成分はペクチンエステラーゼで、反応特異性は記載のとおりでございます。

(2) 製造方法の概要は、図4のとおりでございます。

(3) 用途については、従来のものと変わりません。

8ページの下から3行目からの記載になりますけれども、この酵素は85℃2分の加熱で失活することから、加熱工程のある製品では最終製品で失活していると考えられております。

また、9ページの上から2行目の後半からの記載になりますが、ワインのような加熱工程のない製品においては、清澄工程のベントナイト処理により除去されるとしております。

(4) 有効成分は従来のペクチンエステラーゼと同様です。

続きまして、9ページの第1-6・(1) です。本遺伝子組換え添加物と従来の添加物の相違点は、基原の欄にございますとおり、従来のペクチンエステラーゼは、生産菌が*A.niger*であり、その点が異なっております。

この表5の従来のペクチンエステラーゼのアミノ酸数についても、申請者から事前に修正がございました。お手元に机上配布資料4を御準備ください。

机上配布資料4の10ページ目になります。

後述する既知のアレルゲンとの同一性検索で比較した添加物が同じアミノ酸数のものがありますことから、こちらのアミノ酸数も修正してございます。また、この比較対象とした従来の添加物と今回の申請品目のアミノ酸配列の同一性のデータでありますとか、比較対象とした従来の添加物が、安全性が確認されたものであるか等の情報について、先ほどと同様、事前に求めておりましたが、現時点ではまだ提出されてございません。

水色の紙ファイルの申請要旨の10ページ目にお戻りください。

下から4行目からの記載になります。(2) 組換え体と宿主の相違点は、ペクチンエステラーゼ遺伝子発現カセットが挿入され、ペクチンエステラーゼ生産能を獲得している点、*amdS*遺伝子が導入されている点、そして、複数の遺伝子を欠失させている点でございます。

続きまして、13ページから第4-1、供与体に関する事項、14ページ目の第4-2・(1) 挿入遺伝子のクローニング、合成方法に関する事項は、先ほどのRF6197株と同じでございます。

続きまして、15ページの(3)挿入遺伝子の機能を御覧ください。

まず、①ペクチンエステラーゼ遺伝子です。

a. 供与体のアレルギー誘発性については、先ほどのRF6197株と同じです。

bの遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する知見ですが、本申請酵素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の遺伝子産物の物理化学的処理に関する感受性についてでございます。こちらは修正が入っておりますので、机上配布資料4の17ページを御覧ください。

人工胃液中での消化性について、SDS-PAGEを行っております。また、●●●というところで、こちらについてはウェスタンブロットィングも実施してございます。

まず、図8のA)、B)がSDS-PAGEの結果になりますが、●●●付近に見られる本申請酵素のバンドが●●●の反応開始10分ではかなり薄くなっており、●●●の反応開始30分では消失しているように見えます。

続きまして、図8のC)を御覧ください。少し黒い表示になっておりますこちらでございますが、ウェスタンブロットィングの結果になります。こちらで●●●の試験開始10分後まではバンドが確認されているということから、申請者のほうでは、胃液処理において10分以降で分解が確認されていると修正がされております。申請者は、この胃液処理において10分以降での分解が確認されているということを理由に、人工腸液試験を行っておりません。

このまま机上配布資料4で御説明させていただきたいと思っております。18ページ目を御覧ください。

加熱処理に対する感受性です。18ページの図11のとおり、pH4~5で、85℃2分で失活するということが確認できたとしております。

図11の下からがd. 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知見になりますが、アレルゲン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アミノ酸で35%以上の相同性を示す既知のアレルゲンが6個確認されてございます。2)で記載されていますが、そのうち3個は花粉アレルゲンであり、食物アレルゲンではありませんでした。残りのうち2個はドメイン領域を一部欠失しており、もう一つはペプシンメチルトランスフェラーゼの前駆体ですが、プロモーターやスタートコドンの有していなかったと説明がされております。

こちらについても、○○○から安全性の説明としては不十分ではないかという御意見をいただいております。申請者から、19ページの赤字のとおり、従来のペクチンエステラーゼと既知のアレルギーの構造相同性の有無を確認するためにデータベース検索を行った結果、RF6201で確認された既知のアレルゲンと同一のアレルゲンが検出されたという内容が追記されております。

また、赤字の上のところの記載、3)ですが、こちらに連続する8アミノ酸配列の一致は検出されなかったという内容が記載されてございます。

②の *amdS* 遺伝子は、先ほどと同じ内容になっております。

21ページ目を御覧ください。

第4-6、DNAの宿主への導入方法は、先ほどのRF6197株と同じで、記載も同じ修正が行われております。

23ページ目、第4-7を御覧ください。本生産菌株の製造には抗生物質耐性マーカーは使用されておられません。

続きまして第5、組換え体に関する事項です。宿主との差異は、ペクチンエステラーゼ生産能を有している点、*amdS* 遺伝子が導入されている点、複数の遺伝子を欠失している点でございます。

第5-2・(1)を御覧ください。こちら、サザンブロット分析の結果については、事前の確認で本項の説明になっていないのではないかと御意見をいただきましたので、修正がされてございます。サザンの結果は削除されておまして、24ページに記載された説明として、遺伝子発現カセットを挿入後の生産菌のゲノムDNAについて、●●●シーケンシングを行った結果、●●●導入され、●●●となっております。

続きまして、(2)のORFの有無についてです。先ほどと同様の条件でORFを検索した結果、374個のORFが検出されてございます。これらのORFについて、既知のアレルゲン及び毒性タンパク質の相同性検索を行っております。

24ページの下から4行目からが既知のアレルゲンとの相同性検索の結果です。連続する8アミノ酸が完全に一致するORFは確認されませんでした。また、連続する80アミノ酸配列で35%以上の相同性を示すORFが1つ確認されていますが、これは挿入遺伝子と一致しており、接合領域でのORFとは考えられないと考察をしております。

続きまして、25ページの上から3行目からの記載になりますが、既知の毒性タンパク質との相同性検索の結果、E-value0.01未満を指標とした場合、1つの既知の毒性タンパク質と相同性を示しましたが、これはプロモーター由来のORFであり、HicA毒素タンパク質と一致するかをInter Proを用いて改めて確認したところ、一致するタンパク質は認められませんでした。このことから、毒性を示す可能性は低いと考えると考察をしております。

第6、製造原料等に関する事項、第7-1、諸外国における認可の状況も先ほどと同じでございます。

水色の紙ファイルの申請要旨、22ページ目にお戻りください。

第7-2からの記載になります。第7-2、組換え体の残存ですが、サザンブロット分析、PCR法を用いて残存がないことを確認しております。

第7-3、非有効成分については、23ページの表6のとおり、製品バッチの分析値と我が国の食品添加物等の規格基準に定める規格値を記載してございます。

続きまして24ページ目、第7-4、精製方法及びその効果に関する事項ですが、SDS-PAGEの結果、ペクチナーゼが●●●と考えられたと記載されております。

第2から第7までの事項によりまして、安全性の知見が得られていると考察をしております。

ます。

RF6201株の説明は以上になります。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして、先生方から御意見をいただきたいと思えます。

説明をお聞きになっていただければお分かりになったと思えますけれども、これは事前に申請者と結構やり取りをしておるのですが、また、それで机上配布するような形で修正もできてきておるのですけれども、それでもまだ返ってきていない答えも結構残っていて、割と突っ込みどころが多いかなと感じてございます。

どちらも似たような申請でございますので、どこからでも御意見をいただければと思えます。

特にアレルゲンに関するところがまた一番問題としては大きいところでございます、ここはこの分野の専門である〇〇〇と〇〇〇に事前に御意見をお伺いしております。

〇〇〇は本日欠席ですので、〇〇〇の御意見は事務局から御紹介いただけますでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

本日、〇〇〇が御欠席ということで、事前に確認していただきまして、御意見をいただいておりますので、紹介させていただきます。

まず1つ目ですが、人工胃腸液試験の実施について御意見をいただいております。申請者は、比較対象の従来のポリガラクトナーゼ及びペクチンエステラーゼとして、アミノ酸数が同じものを示してきてはいますが、アミノ酸の配列の相同性や、この従来の添加物が既に審査済みであったり、食経験があったりするなどの情報が出されてきていないということから、こういう状況であれば、遺伝子産物の物理化学的処理に関する感受性に関する検討として、人工胃液試験及び人工腸液試験の両方を実施すべきと考えるという御意見でございます。

2つ目に、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知見の考察についてでございます。こちらについては4点御意見をいただいております。

まず1点目ですが、**Full length**で30%程度の一致なので、交差反応を示す可能性は低いと考えるという記載になっているのですが、このように記載するのであれば、根拠となる論文等の資料を明確に示すべきであり、明確な根拠がないのであれば記載すべきではないと考えるという御意見でございます。

次に2点目、●●●に関しまして、花粉アレルゲンであるかどうか等、考察を追記すべきという御意見でございます。

3点目、従来の添加物でも同様の相同性を示しているとのことですが、従来の添加物のアレルゲン性に関する知見、情報を併せて記載して考察をするべきと考えますという御意見でございます。

最後、4点目ですけれども、従来の添加物に関して、**Allergen Online**での検索日が2023

年3月15日となっておりますが、このAllergen Onlineは毎年2月頃にデータ更新が行われていたのですが、2021年2月を最後に現在までデータ更新が行われていない状況というところらしいです。ですので、こういった状況を踏まえたと、他のアレルギーデータベースで検索を実施すべきではないかという御意見をいただいております。

以上になります。

〇〇〇 ありがとうございます。

なかなか手厳しい意見ですが、ごもっともかと思えます。これまでに人工胃液、人工腸液の試験については、必ずしも両方そろっていない場合もございましたが、それはそれがなくても判定できると判断できるような場合でございまして、今回はそれには当たらないので両方必要ではないかという意見でございました。また、個々のアレルギーについても御紹介いただいたとおりです。

〇〇〇は御出席いただいておりますので、〇〇〇にもこれはぜひ御意見をお願いしたいとお願いしたのですが、お願いできますか。

〇〇〇 人工腸液試験を行うべきかどうかの判断に際して、今回のRF6197と従来のポリガラクトナーゼとの関係がわかりにくかったので、その点を整理してみました。例えば赤の申請書ですと、9ページに従来のポリガラクトナーゼと書いてある文があるのですが、そこが今回直ってきて●●●となっているのですが、これは、前は文献として15についていて、●●●に相当する文なのですが、これは今回のRF6197というものとアミノ酸配列が全く同じものということが分かりました。それで、今回、申請者がつけている追加2というconventional enzyme 80mer searchに、新たに従来のポリガラクトナーゼの配列を入れて審査をしましたということが出ているのですけれども、その中の配列というのがこのRF6197、今回の申請のものと同じで、ということで、従来のポリガラクトナーゼとRF6197はアミノ酸配列を持っているということを言いたいのだということが分かりました。なので、ここで言う従来のポリガラクトナーゼと申請者が言っているのは、今回と同じ配列を持っているということと思いました。

そうすると、アミノ酸配列は変わっていないと理解できるのかと思えますが、9ページのところに、安全性のデータがないという記載されています。第1番目の質問の、人工腸液試験を行うべきかどうかに関してですが、この酵素で、アミノ酸配列が変わらないときは、安全性試験は行わなくてもよいと思えますので、この場合、人工腸液実験までもとめなくてよいと思えます。さらに、この酵素は、加工の段階で大部分が失活するのに加えて、ワインの場合にはベントナイトというのをを使ってタンパクを除去しているとありますので、このベントナイトでタンパクが十分除去できればほとんど製品に残らないという点でも、人工腸液のデータというのは、省いてもよいと思いました。

2番目の質問の、相同性検索のところなのですが、新たに出された20ページ目のところで、最初、赤で書かれていた回答の意味がよく分からなかったのですが、この回答の下から3行目のところは、連続する80アミノ酸配列で35%以上の相同性を示す既

知のアレルゲンが38個認められたが、いずれもRF6197とという表現がありますが、このRF6197というのが今回の申請品ですね。申請品と従来のポリガラクトナーゼの検索を行ったら同じであったということなのですが、同じ配列を入れているので、同じ結果になるのはそうかなとは思うのですが、これは同じ配列での結果ということですので、そうではなくて、結果としては80残基で35%以上の相同性があったものが見られたけれども、花粉のアレルゲンとかであるというような説明、あるいは、ここで〇〇〇がおっしゃっているのですが、フルレングスでは30%程度の一致となった場合の、交差反応の可能性について根拠をあげて説明すべきだと思います。例えば、追加の表2の中に書かれていますが、Allergen Onlineの検索の3つのうちの1つの全長で比較するという方法で、35%を超えていない場合、参考文書では31番のブートワンらの報告にアレルゲン性は低いということが書かれています。それらを引用して説明するというのも一つのやり方ではあると思います。

それから、3番目のデータベースの更新です。今回の新しい20ページの赤で書かれた一番下の検索日2023年3月15日、これは2021年3月15日の間違いですね。新たに検索をしてはいないのではないかと思いますのですが、2021年のバージョンでやっているということの間違いかと思えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

人工胃腸液試験については、これまでに既知のもので流通していた安全性が確認されているものとアミノ酸配列が同じであることが確認できているのであれば、特になくてもいいということですよ。

これは、私には確認できなかったのだけれども、事務局ではどうでしたか。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局でも、追加でいただいた追加資料1、追加資料2から、アミノ酸配列が100%同じかどうかというところが読み取れませんでしたので、申請者にその説明を求めていたのですが、申請者からも確認に時間がかかるということで、正式な回答が来ておりません。アミノ酸数は同じということで出ているのですが、配列が100%一致かどうか分からないというのがまず一点。

それで、もし100%一致だったとして、比較対象としている従来の添加物が、例えば既に安全性審査を経ているものであるとか、十分に食経験があって安全性が確認されたものであるといった説明も申請者に併せて求めているのですが、その説明も得られていないという状況でございます。

〇〇〇 〇〇〇、そういうことなので、アミノ酸の数は一致しているけれども、配列が一致しているかどうかは、実はそういう状況なのでございます。アミノ酸配列が一致していれば省略してもいいという御意見ですよ。

〇〇〇 前の15番の論文というので、今、2回目で落ちているのですが、最初の申請

書の中で15番という論文が出されていたのですが、そこの中のテーブルの2に*A.niger*の Swiss-Protの番号がありまして、そこでは一致しているというのが分かるのですけれども。

〇〇〇 ありがとうございます。今、こちらでも確認いたします。

〇〇〇 同じこと、もう一つの6201もそうなのですから、15番の論文に書かれている配列と一致しています。

〇〇〇 今、事務局で確認しておりますので、それが確認できれば特に人工腸液まではやらなくてもいいという根拠になり得るとそういう御意見で。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、もう一つ、データベースの検索で、Allergen Online、彼らとしては今年の3月に検索はしているのだけれども、このデータベースそのものの更新が滞っているのではないかという御指摘もあるのですが、先生はこの点についてはいかがですか。やはり別のもっと新しいものでやるべきと考えるか、それともこれで今年の3月に検索しているのであれば、一応必要な義務は果たしているとお考えなのか、ここは先生の御意見をいただきたいです。

〇〇〇 Allergen Onlineはベーシックなので、今年3月に検索したということではないかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、私、個人的には、これで個々のアレルゲンで引っかかったものについての説明で、これは食物アレルゲンではないと結構はっきり切っているのですけれども、この考察の仕方は受け入れられるものなのでしょうか。

〇〇〇 今までですと。

〇〇〇 もうちょっと丁寧な説明を要求していたような気がするのです。

〇〇〇 そうなのです。感作されている人の場合は、花粉アレルゲンを持っていた場合でも、食したときに交差反応性があれば症状が出るかもしれないということがありまして、ただ花粉アレルゲンであるという事実だけ書いてもらうというような形で、特に種子植物などの場合はそういうふうにしていただきたいと思います。

〇〇〇 これまではそれに加えて読み枠なり等で発現の可能性は低いとかといった考察を併せていただいて、それでそういうことならとしていたと思うのですが、ただ、花粉アレルゲンではないとだけで受け入れられるものかなと私としては少々引っかかったのですけれども。

〇〇〇 発現の頻度とかを少し丁寧に書いていただいたほうがいいと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

この辺につきましては、〇〇〇、いかが。まずは、今、アミノ酸配列が一致しているかどうか確認してもらっているところですから、一致しているのであれば、それで、さらに従来品のほうが食経験なり安全性審査を経ているという条件をクリアしているのでは

れば、人工腸液試験は必要とお考えになるのか、それとも、そういう状況だったらなくても必須ではないとお考えなのか、その御意見をお願いできますか。

〇〇〇 例えば一般に何か修飾を受けているようなタンパク質であるということであれば、アミノ酸配列の一致だけではということになるのですけれども、私自身はこの酵素自体そんなに詳しく知りませんので、もし修飾等をあまり受けないということでしたら、アミノ酸配列が完全に一致しているのであれば、以前の情報が参考になるということで、新たに実験はしなくてもいいのではないかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、どう。

〇〇〇 一致しているのであればいいと思うのですけれども、先ほど先生もおっしゃられていましたけれども、花粉のほうで相同性があるということで、それを認めてどうなのかというところに関しては、少し気になるところでございます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、もう一つ、アレルゲンデータベースの検索で、彼らとしては今年の3月に検索しているのだけれども、このデータベースそのものの更新は滞っているのではないかとこの御意見に対してなのですが、これについては、先生、いかがお考えでしょうか。

〇〇〇 今まで結構こういうケースはあったと思うのですけれども、さらに3年とか4年とかやっていないようなものも見受けられたので、その中ではまだアクセプタブルなのかなと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

実は私もそういう印象だったのですけれども、この点について、〇〇〇、いかが。

〇〇〇 複数のデータベースを当たって、一番最近に更新されているものを使用していたことが言えるならば、それ以上はやりようがないのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

この人工胃液、人工腸液の問題とアレルゲンのデータベースの検索について、ほかの先生方、まずここについてどなたか御意見はございますでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 よくアミラーゼでアレルゲンに引っかかるものがある、そのときによくやる、問題ないよというときの書き方みたいなものは一応あって、従来の流通しているものとアミノ酸相同性を比べた上で、同じようなものであれば従来品も引っかかるはずなので、そちらと比べて特にアレルゲン性上問題なるほどアレルゲンとの相同性が増えていませんよという説明を丁寧にしてもらって、その上で、アレルゲンと相同性はあるけれども、これならいいよね、従来品とそんなに危険性、リスクの上昇度は少ないよねという判断を今までしてきているケースが何例かあったかと思うので、今回もアレルゲンデータベースにペクチンエステラーゼとかポリガラクトナーゼとかはあるようなので、そうすると、引

っかかってしまうのは当然と言えば当然ですので、そういった論旨構成でリスク評価を行うのがいいのではないかと思っ、一応事務局に言ったのですけれども、従来品が今回のものとアミノ酸配列が100%だったら、そもそも最初にそれを書いてしまえば、流通している、リスク評価上危険度は上がっていませんと言え、済む話でもあるので、そこら辺のところはまだどうもはっきりしていないようなので、そこら辺をはっきりさせたいかなと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、確認できましたでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局で参考資料15等を確認したのですけれども、参考資料15がそもそも11ページまでと途中で切られている資料で、そこまで書かれている内容で、テーブル2にアミノ酸数の記載はあるのですが、これの配列とか、今回のものとの相同性の記載というのは確認ができておりません。申請者もそのところをきちんと認識できていないというのも一つの問題ではないかという懸念もございます。

〇〇〇 もう一点だけいいですか。

11ページのほうのテーブル2にSwiss-Protのナンバーで*A.niger*とあって、そこに、4列目ですか。Swiss-Protの番号が入っているのですが、そこに入ると配列が見えてくるので、でも、申請者がそれをしなければいけないと思うのですけれども、そこで見ることはできます。

〇〇〇 今、それを事務局に確認していただいています。この点は決定的に重要ですので、これが位置しているということが確認できたら、後も突っ込みどころがないわけではないのですけれども、安全性についてかなり見える気もするのですが、今、確認していただいております。

それから、遺伝子の挿入状況について、サザンハイブリダイゼーションで確認するというのは、従来はよく行われていた方法で、緑色のほうの21ページだったかな。サザンのデータがございます。

従来はサザンのデータと言ったら何を求めていたかという、挿入する遺伝子の全領域について幾つかに分割して、それぞれでプローブをつくって、だから、そのプローブが全領域をカバーする必要がございます。それぞれでサザンハイブリダイゼーションを行って、矛盾なくバンドが出るというのは確認しておったのですが、やたらめったらいっぱいバンドが出ているこの状況を見ますと、結構長い挿入を全部まとめてプローブにして、それでいきなりサザンをやったのだと思われ、これでは何のことだかさすがに分かりません。

というので、〇〇〇の御指摘もそんなところだったと思うのですが、これで通用させるのであれば、まず詳細な制限酵素マップとプローブに使った領域の詳細な図とそこの説明

が必要なのですけれども、これがついておりませんので、挿入の条件を確認するには不適切と私も考えます。

同じように、サザンをせっかくやってくれてはいるのですけれども、サザンの必要な条件というのは全てのバンドが説明できるということが必要ですので、このバンドがこれに当たるとだけ書いていて、そうではなくて、バンドがいっぱい出ているということだと、説明のつかないバンドが出ているということは、つまり、染色体のどこかに余計な断片が入っているということを意味してしまいますので、だから、サザンの場合は全てのバンドにきちんと説明がついていないと、これをもって遺伝子の導入状況は確認できたとは言えないわけです。だから、このサザンのデータは削除すべきではないかと考えるのですけれども、〇〇〇、多分同じようなことの指摘ですよ。

〇〇〇 全く今の座長のおっしゃるとおりで、そもそもスター活性とかという言葉が出てきた段階で試験としてアウトなので、スター活性が出るような試験をしないでよという感じになってしまうので、次世代シーケンシングもやっていらっしゃるんで、次世代シーケンシングですっきり説明されたほうが申請書としては非常にいいのではないかと考えて、サザンのデータは削除されたらどうですかという提案を事務局に出した次第です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も全く同意見なのですが、先生方、この点につきましては。

それから、これは少々細かいことなのですが、ペクチナーゼのほうの酵素の説明で、1ページ目には α 1,4結合でこの酵素の活性について説明がございまして、そのまま読みますと、酵素の活性の説明の仕方が食い違ってございまして、ピンク色の表紙のほうの「はじめに」の最初の段落の最後のところ、「本申請品は、 α 1,4結合で連結するガラクトロン酸を加水分解するポリガラクトナーゼである」と書いてありまして、これを見るとガラクトロン酸を分解するように見えます。だけれども、そうではなくて、これはガラクトロン酸が α 1,4結合でつながっていて、その α 1,4結合を加水分解する酵素ですので、修正の資料にはそう書いてあるところと間違っているところと両方混在してございまして、こういうところは少々不備がございまして、これは指摘して直してもらえば済むことかなと思うのですが、このところが気になりました。

それから、宿主の *Trichoderma reesei* なのですが、●●●遺伝子、●●●遺伝子を欠失させていまして、●●●は●●●と説明がありますが、●●●は説明がどこを見ても書いていない。これは●●●として、*Trichoderma reesei* というのはもともとすごい勢いでセルラーゼを生産する菌でして、条件にもよりますが、生産する菌体のタンパク質の9割以上がセルラーゼになるようなものです。で、なので、●●●ということなのですが、その辺の説明が全然ない。

それから、●●●遺伝子は●●●なのですけれども、これは●●●の遺伝子を潰しながら、最後の段階では●●●の●●●の遺伝子を破壊するところではこの●●●の遺伝

子を置換する形になっている。これがなぜなのか。理由としては、この遺伝子は●●●の変異が入っていると●●●になりますので、これで●●●の双方で形質転換と実験を行うのだけれども、一番最後の遺伝子を潰したところでは、この●●●の遺伝子を復活させておかないと、この株がいつまでたっても●●●を入れないと生育しなくなるので、それを防ぐためなのですが、そういうことを説明してよねと。私なら知っているから分かるのですけれども、先生方、その辺、何でもかこういふことをしているのかなと思った方はいらっしゃるかと思います。その点についても、もう少しきちんとした何のために何を行っているのかの説明は付記していただきたいなと私は思いました。この辺は、申請者を呼ぼうと思いますので、そのときに質問したいと思います。

事務局、アミノ酸配列について調べはつきましたでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局で先ほどから確認をさせていただいているのですけれども、今回挿入しておりますポリガラクトナーゼ遺伝子、ペクチンエステラーゼ遺伝子のアクセションナンバーというものの自体が分からないので、参考資料15のテーブル2にある比較対象としている*A.niger*のアクセションナンバーと同じかどうかを確認できないのではないかと考えます。今回のポリガラクトナーゼ遺伝子、ペクチンエステラーゼ遺伝子のアクセションナンバーをきちんと申請者から提出していただかなければ、確認できないのではないかという結論なのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も実はそう思いまして、それが一致していれば、この問題は申請者のほうにも数日前に投げておりまして、これは一致しているのだったらそれをちゃんと言っているのだけれども、その返事が来ないのは、彼らもそこがすぐに確認できないからだと思います。今日これから呼んだら、そこは確認しようと思うのですけれども、これが一致していることは確認できるかできないかというのがかなり大きい問題で、確認できるのであれば、現状でおおむね安全性は確認できるのではないかと思うのですけれども、そうではないと、ここはきちんとやっていただかないといけないというかなり大きな分岐点になろうかと思えます。

先生方、ほかにお気づきの点等はございますでしょうか。そろそろ申請者を呼んで直接お話を聞きたいとは思っているのですけれども、よろしいでしょうか。

では、申請者はお待ちかねだと思いますので、入れていただけますか。

(申請者入室)

〇〇〇 お待たせいたしました。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。簡単に会社名とお名前だけで結構です。

〇〇〇 申請者の代理で本日参加させていただいております、インターテックジャパンの〇〇〇といたします。よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、まず簡単などころから。6197株のほう、ピンク色の表紙のほうです。「はじめに」のところペクチナーゼの説明があります。この最初の段落の一番最後の行

に「本申請品は、 α 1,4結合で連結するガラクトツロン酸を加水分解するポリガラクトツロナーゼである」と書いてありまして、これをそのまま読むと、この酵素はガラクトツロン酸を分解すると読めます。この酵素はガラクトツロン酸ではなくて α 1,4結合を分解するものでして、この申請書、それから、修正版では、そこが正しく直っているところとこのままになっているところが混在しています。この辺、正確に修正していただければと思います。

よろしいですか。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 この宿主について、*Trichoderma reesei*株を幾つか遺伝子をいじって宿主に使っております。ここでは●●●という遺伝子を破壊、それから●●●遺伝子を破壊、●●●の遺伝子で置換していると説明がございます。20ページになりますでしょうか。ここにあります。先にこれを言えばよかったですね。失礼しました。*Trichoderma reesei*株を宿主にして、それで何段階か変異させて、これで、●●●遺伝子は●●●の遺伝子で、●●●と●●●で、●●●については●●●と説明がありますけれども、●●●については説明がない。それから、●●●遺伝子の破壊株で●●●の変異を取っていますけれども、最後は●●●と野生型の●●●遺伝子と置き換える形で形質転換を行っています。なぜこのような宿主になったか、その目的についてももう少し分かりやすく、詳しく説明していただければと思います。●●●は恐らくは●●●で、*Trichoderma reesei*は物すごい量のセルラーゼを作る生産菌ですので、●●●、●●●を最後に戻すのは、そうやっておいて、●●●●を入れなくても生育するように戻しているのかとは思いますが、そういう点はきちんと説明していただかないと分かりませんので、この辺、説明をお願いできればと思います。よろしいですか。御不明な点はあったかな。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 それでは、決定的に重要な質問をいたします。今の2つは、従来品と本株について、比較の表、後から載せていただいたものでも比較の評価の表を作っていたいただいたものがあります。例えば表6でRF6197、それから、従来のポリガラクトツロナーゼ、基原が違いますが、アミノ酸の数は一致している。●●●。それから、もう一つのペクチンエステラーゼのほうも●●●で一致している。今回の安全性の確認のところでも問題になっている点は、人工胃液試験はやっているけれども、人工腸液試験はやっていない。それから、アレルギーの検索、その考察についても少々甘いところがございます。重要なポイントは、アミノ酸の数は一致しているけれども、アミノ酸の配列はぴったり一致しているかどうかです。アミノ酸の配列が1アミノ酸も変わらずにぴったり一致していて、かつ従来品がそれなりの期間事故なく製造販売されていたか、それともどこかで安全性がきちんと評価されたものであるのか。ここが確認できれば、人工腸液試験は改めてやらなくても安全性は確認できるかなと思うのですが、頂いた資料を精査してみましたが、アミノ酸の数は一致している、アミノ酸の配列がぴったり一致しているかどうか確認できません。この点、いかがなんでしょうか。

〇〇〇 また申請者のほうには確認させていただきますが、アミノ酸の配列が一致していないかもしれませんので、その場合であれば腸液試験なりの必要性が出てくるというところでしょうか。

〇〇〇 アミノ酸が一致していないのであれば、人工腸液試験をやらなくて安全性が確認できるとは言えませんので、人工腸液試験をやってくださいと事務局のほうからも要請が行っていると思いますけれども、これを見させていただかないと我々も安全性は確認できません。アミノ酸の配列がぴったり一致しているというのであれば、それをもって既に確認済みという言い方も成り立つとは思うのですけれども、なので、アミノ酸の数は一致していても、配列がぴったり一致しているかの情報は決定的に重要です。この点、根拠を示して、特に一致していると主張されるのであれば、明確な根拠と、それから、従来品とアミノ酸の配列を並べたデータなどを添えて御提出いただきたいと思います。よろしいですか。

〇〇〇 分かりました。確認させていただきます。

〇〇〇 それから、アレルギーについて幾つかチェックされていて、一つ一つについて考察されておられます。大部分がこれは食物アレルギーではないとばっさり言っているのですけれども、ここはもう少し丁寧な御説明をいただきたいと思います。例えば発現の可能性は非常に低いなりなんなり、それから、これが従来から使われている、既に製造販売されて事故なく、特にアレルギーの報告とかはなくて使われているものと同一であるとか、そういった情報もつけていただければ、我々としても判断できるのですけれども、これだけで別に食物アレルギーではないと言ったって、それはアレルギーとして報告されているもので、それを食べたら初めての食物アレルギーになってしまうとも考えられますので、ここはもう少し丁寧に説明していただきたいと思います。よろしいですか。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 先生方、ほかに御質問、ここで指摘したいこと等ございましたら、忌憚なくお願いいたします。

〇〇〇、よろしく申し上げます。

〇〇〇 6201のほうで、青いほうの15ページなのですけれども、人工胃液のほうの実験で抗体を使っているところがあるのですが、これはバンドが2つ見えるのですけれども、どちらもこの酵素を示しているのかということとか、抗体の作り方とかを教えてもらえればと思いました。

〇〇〇 胃液処理のSDS-PAGEとウェスタンブロットのデータのところでよろしいですよ。

〇〇〇 ウェスタンのところですか。cのところですか。

〇〇〇 分かりました。この（抗体を作った）抗原のところですね。

〇〇〇 ほかの先生方、よろしいですか。

よろしいですね。

お疲れさまでした。以上でございます。

〇〇〇 申請者のほうに確認させていただきます。

私はこのまま退室させていただいてもいいのですよね。

〇〇〇 どうぞ御退室ください。お疲れさまでした。

〇〇〇 ありがとうございます。失礼します。

(申請者退室)

〇〇〇 それでは、議論を再開したいと思います。

とにかくアミノ酸配列が完全一致していたかどうか、そこをいただかないと、それで大きく分けられると思いますが、改めて、さらにこういう点に問題があるかと、そういう点とかはございますでしょうか。というのも、ここが確認できたらというものすごい前提がつかれますが、そうしたら、現状で安全性については一応確認できるかと私は思うのですが、この点、先生方に御同意いただければ、そこが確認できたらということなのですが、できなかつたらはなからやり直しになりますけれども、そこが大きく分岐になりますが、できた場合は安全性については問題ないと会議の効率を考えて判定したいと思うのですが、この点について、先生方、御意見はございますでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 もちろんできたらいいと思うのですが、そもそもこの申請を上げるに当たって、配列が分からないというのは問題なのではないかと思うところがありますので、そのところはきちんとっておかなくてはいけないのではないかなと思います。

〇〇〇 その辺については、当初からこのようなデータをきちんと完備してから申請いただきたいと申し伝えようとは思いますが、それは多分みんな同じことを持っていると思いますので、事務局、テイクノートしてください。

ほかによろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 私の記憶では、この調査会で今までアミノ酸配列が一致すれば、とにかく分かっていたらもちろんいいのですが、必ずしもアミノ酸配列が同じであるということとか、アミノ酸配列を必ずしも求めてきていないと記憶していますけれども、どうなのでしょう。

〇〇〇 そんなケースはあったかなと。私の記憶ではないように思います。

〇〇〇 そもそも既存酵素添加物を比較に置いたものは旧来ありますから、そのときは、アミノ酸配列は問題にできなかったはずで。

〇〇〇 ありがとうございます。事務局からお答えさせていただきます。

通常、人工胃腸液試験を申請者が両方やっている場合につきましては、特段アミノ酸配列の一致率等、100%一致しているかとか、そういうところは関係なく、人工胃腸液試験によって確認できるので、審議が進んでいるというものがございます。ただ、人工胃腸液試験のどちらかをやらない、もしくは両方やっていないものにつきましては、その理由とし

て既に安全性が確認されているものとアミノ酸配列が100%一致だから、人工胃腸液試験はそこで確認できているということといいよねという判断で進んでいるという理解でございます。

〇〇〇 よろしいですか。

どうぞ。

〇〇〇 私、その辺りの問題は、今、指針の改定もしているときなので、技術的文書等でみんな頭の整理をして、それでネクストステップと考えたらいいと思うし、今回の場合は申請者がアミノ酸配列を主張しているから、これはこれで粛々とやっていけばというような印象を持っています。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

たしか前回調査会のときも人工胃液、腸液試験をやらなくていい場合というのもちろんと明記しようという話になっていたと思いますので、先生のおっしゃる方向に進むかと思えます。

それでは、アミノ酸配列の一致が確認できた場合ならば、本申請品について両方とも安全性について問題ないと判定してよろしいでしょうか。先生方、御意思の表示をお願いいたします。

(専門委員同意)

〇〇〇 ありがとうございます。皆さん御同意いただけましたので、それでは、安全性が確認できた場合はオーケーにしようと思えます。

また、できなかった場合は、改めて人工胃液試験、人工腸液試験、双方とも求めることと、それから、アレルギーについてのもっと詳しいきちんとした考察を求める。この2点でいいかと思うのですが、これ以外にも何かアミノ酸配列が一致しなかった場合に求めるべきことございますでしょうか。お願いいたします。

では、この2点でよろしいですね。

ということで、こういう展開だと評価書が現状では用意できないということでございますので、本日はこれまでですね。

それでは、これで議題(1)は終わりにしたいと思います。我々の議論としてはこれで尽きていますので、あとは割と事務的に、もう一度調査会は必要ではあっても、淡々と進むかと存じます。

それでは、議題(2)その他になりますが、事務局から何かございますでしょうか。

〇〇〇 特にございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

本日の議題についてはこれで終了でございます。

以上をもちまして、第235回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。先生方、お疲れさまでした。