

# 食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

## (第191回) 議事録

1. 日時 令和元年8月9日(金) 14:00～16:18

2. 場所 食品安全委員会大会議室(赤坂パークビル22階)

### 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

- ・LG-108株を利用して生産されたL-ロイシン
- ・SCM2034株を利用して生産されたシアノコバラミン
- ・K12 KCCM11252P株およびK12 KCCM11340P株を利用して生産されたL-メチオニン

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

中島座長、飯島専門委員、岡田専門委員、小関専門委員、橘田専門委員、  
児玉専門委員、柘植専門委員、手島専門委員、山川専門委員、吉川専門委員

(食品安全委員会)

川西委員

(事務局)

小平事務局次長、箴島評価第二課長、池田評価情報分析官、飯塚課長補佐、  
森山評価専門官、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

- ①LG-108株を利用して生産されたL-ロイシン
- ②SCM2034株を利用して生産されたシアノコバラミン
- ③K12 KCCM11252P株およびK12 KCCM11340P株を利用して生産されたL-メチオニン

### 6. 議事内容

○中島座長 定刻ですので、ただいまから第191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。

本日、所用により、近藤専門委員、樋口専門委員が御欠席です。

本日の議題ですが、新規品目であるLG-108株を利用して生産されたL-ロイシン、SCM2034株を利用して生産されたシアノコバラミン、K12 KCCM11252P株及びK12 KCCM11340P株を利用して生産されたL-メチオニンの安全性についての審議です。

では、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。

○飯塚課長補佐 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、座席表、専門委員名簿、食品健康評価に関する資料となっております。

なお、これら以外の参考資料については、ファイルに綴じまして、委員の皆様の机の上に置かせていただいております。本ファイルについては、調査会終了後、回収させていただきます、次回また配付いたします。

不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

○中島座長 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いたします。

○飯塚課長補佐 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日委員会決定の2（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○中島座長 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。

(委員首肯)

○中島座長 ありがとうございます。

それでは、早速、新規品目であるLG-108株を利用して生産されたL-ロイシンについて審議を行いたいと思います。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

○飯塚課長補佐 それでは、申請者から提出されている申請書を説明させていただきます。ピンクのファイルを御用意ください。

3ページをお願いいたします。本申請品のL-ロイシンは、第9版食品添加物公定書に記載された既存添加物に該当いたしまして、その概要は下の表1のとおりとなっております。

4ページをお願いします。用途です。栄養補給を目的としたスポーツ栄養食品、健康食



22ページをお願いします。タンパク質残存試験結果ですけれども、非有効成分の残存を確認するために、タンパク質の残存をドットプロット法により分析したということです。非有効成分である残留タンパク質は検出されないということを確認しております。

23ページをお願いします。不純物プロファイル比較結果ですけれども、アミノ酸アナライザーによる比較が行われておりまして、検出限界以上の既知の不純物のうち、●●●については、現行製品と同等レベルもしくはそれ以下だったということです。メチオニンにつきましては、申請品目でのみ検出されておりますけれども、●●●ということで、安全上の問題はないものと考えたというものです。

未知の不純物であるUnk-1及びUnk-2について考察されております。Unk-1については、申請品目では3ロットとも定量限界未満で検出されております。一方、比較対象の現行製品については、検出限界未満であるもののピークが確認されておりまして、既存の非有効成分であったというものです。申請品目の製造に当たりましては、原料や製造工程は現行製品と同様であるとしております。現行製品に比べ、申請品目で高値を示しているものの、定量限界未満であり、安全上問題ないと考えたという考察になっております。

次に、Unk-2につきましては、現行品3ロットにおいて検出限界未満であるけれどもピークが確認されたというものです。過去に製造された現行製品の検出実績を調査したところ、検出限界未満から定量限界未満の範囲で検出されておりまして、既存の非有効成分である可能性が示唆されたというものです。

26ページをお願いします。HPLC法-1によりまして親水性の不純物について分析が行われております。HPLC法-1において、本申請品目中には現行製品と比較して新規となる不純物は検出されなかったというものです。既存不純物については、現行製品と比べ同等以下であると判断したということです。

27ページにつきましては、HPLC法-2によりまして疎水性の不純物の比較が行われております。HPLC法-2において、申請品目中には、既存品と比較して新規不純物は検出されなかったということです。既存の不純物についても同等以下であったという結果となっております。

申請書の説明は以上でございます。

○中島座長 ありがとうございます。

それでは、この申請書につきまして、先生方から御意見いただきたいと思えます。

まず、20ページ、製造方法の概要のところまでで、ございますでしょうか。

どうぞ。

○児玉専門委員 7ページの挿入遺伝子のところで一応念のための確認ですけれども、これらは全て大腸菌由来の遺伝子ですか。多分そうだったと思うのですけれども、何由来か書かれていないので、1行でいいので、何々由来であるぐらいは書いておいていただいたほうがよろしいのではないかと思います。

○飯塚課長補佐 わかりました。

○中島座長 ほかにございますでしょうか。

確かに、全て大腸菌由来だと思っておりますが、やはり書いておいていただくように。一度そのように言うておけば、次からの申請書も書いていただけたらと思いますので、お願いします。

19ページと20ページにフローチャートがあって、製造方法について簡単に説明があります。製造方法について、あとは24ページに原料や製造工程は現行品と同様であると言っただけしか書いていないのですが、これでいいだろうかと思局のほうから質問がございました。私はこれでいいのではないかと思局のほうから先生方から御意見いただければと思います。よろしいでしょうか。それとも、もう少し詳しい記述を求めべきだと思局のほうからえでいらっしゃらないですか。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 事務局のほうから申し上げた背景を補足させていただいたほうがいいかなと思局のほうから。他品目で、不純物の関係で現行品にないものが検出されていたときの扱いとして、宿主が今まで評価が済んでいて安全なものということと、製造方法が同じであるということと、不純物の量が非常に少ないという3つほどの条件を重ね合わせて、それであればいいのではないかということオーケーにしたものが割合最近あったかと思局のほうから。

その関係で、不純物のところで今回少し未知不純物というものが出ているのと、その不純物について現行品と申請品を比べたときに、現行品よりも申請品のほうが多いのではないかと思局のほうから。そのときにオーケーにするかどうかということの条件の一つとして、製造方法が同様であるというときにどの程度同様であればいいのかということを確認させていただきたいというところがあります。その割に、製造工程が同様であるというのは、どこが同様か書かれていないので、そのようなことを事務局のほうから質問させていただいたということでございます。

○中島座長 それはたしか新規の不純物があらわれた場合だったようにも思局のほうから。けれども、今回は既存品にもある不純物がここにも出ているわけで、それはUnknownではあるけれども、量的には検出限界未満で、ピークの形をよく見ると、もしかするとふえているようにも見えるという程度であるように思局のほうから。

また、フローチャートを見ればこの概略というのはわかりまして、この中で確実に●●●という点は確認できますので、そういう点を考えると、基本のところは変わっていないと考えてもいいのではないかと私は考えるのですが、先生方、もう少しきちんとした記述を求めべきという御意見があれば伝えたいと思局のほうから。いかがでしょうか。

○児玉専門委員 製造方法のところはどのぐらい同じかというのは、基本的には、例えば●●●のステップを1ステップ簡略化しましたとなられると非常に問題になる可能性が出てくると思局のほうから。細かい内容を開示する必要はないと思局のほうから。既存と同じステップは踏んでいますよということを確認していただければ、それでいいのかなと思局のほうから。

思います。

○中島座長 おおむね妥当だと思いますので、今回はこれはこれでいいのだけれども、もう少し丁寧に書いていただけるとありがたいと伝えていただけますでしょうか。

今回はこれでよろしいですか。

どうぞ。

○川西委員 これはもっとうるさく、各精製段階で何が除かれていくかというようなことなど、いろいろ問いかけはできると思うのです。●●●ときに、どこの段階で何がきれいになっているか。どこのステップが非常に精製ではキーになるのか等々。ただ、これは従来そのようなことまでは言っていないし、それからロイシンという申請者にとって非常に扱いなれたものなので、私自身はそんなにうるさく言う必要はない。

ただ、例えば旧来の製法を変えた段階があったら言ってくださいというようなことは聞いてもいいのかなと思わないわけでもありません。

○中島座長 HPLCのチャートを見れば、やり方を変えれば細かい不純物のパターンが変わるので、それはまたわかるのでということもありますけれども、今回はこれでよろしいようですが、もう少し詳しく書いていただければと事業者に伝えていただけますでしょうか。そのほうがこちら余計なことに気を回さずに済むと思いますので。

今回はこういう措置でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、不純物について、最後の同等性の確認まで、申請書全てについて御意見いただきたいと思います。先ほどの説明にもありましたとおり、同定されていない不純物が2つございまして、どちらも既存品にはあるものです。そのうちの1つは、よく見ると、いずれにしても定量限界以下の数字なので、その量的なものが当てになるかどうかはまた別問題なのですが、既存品に比べてふえているようにも見えるということで、その辺が厚労省のほうでも結構問題になったようなのですが、この点についてはいかがでしょうか。私はどこが問題なのかと実は思っているのですけれども。

どうぞ。

○川西委員 ちょっと私は斜め読みみたいな状態になってしまっていて、見逃しているかもしれないのですけれども、23ページの最後の行に、既存の非有効成分であったと書いてあるのだったら、物をちゃんと書いていただきたいなとは思いました。これはどうこうではなくて、こういう資料にはやはり既存のものだと言ったら、何だというのはやはり書いてほしいなと思います。感想です。

○中島座長 これは既知の不純物として同定されているものが●●●だの何だので、同定できなかったものが2つあって、これはそういうことだと思います。Unknownはそういうことで、同じUnknownは以前の比較品にもあったと。技術的にはこれだけ微量だと同定できないとも聞いておりますので、仕方がないのかなと思うのですが。

○川西委員 要するに、物はわかっていないけれども、既存のものと多分同じだと。わか

っていないのだから、同じだというのはピークの位置でしか言えないわけで、余りいいことではないなと私は思います。

○中島座長 技術的には限度かなと思います。

○山川専門委員 言い方の問題で、未確認、Unknownと言いながら、Unknownと同じものですよと言っているのは論理的におかしいということですね。

○川西委員 書き方として、ここでわかりましたと言っているのか、先生がおっしゃるように、構造はわかっていないけれども、ピークの位置から見て既存のものだったよねという言い方なのかということで、もしわかっていたら書くべきだと思いましたけれども、そういうことだったら強いこだわりはありません。

○中島座長 その辺は誤解のない書き方をお願いできればと、伝えていただければと思います。確かにUnknownとUnknownで同定したと、その言葉自体が矛盾していると言われればおっしゃるとおりだと思いますので。だからといって、どう書けばいいのかというと、また話も厄介なのですけれども、そういうことだろうと思いますので、よろしく願いいたします。

先生方、この件に関してほかに御質問はございますでしょうか。

どうぞ。

○橋田専門委員 書き方の問題だけなのですけれども、表5を拝見しますと、イソロイシン、申請品目では定量限界未満、現行製品では検出限界未満で、現行製品実績というところで定量限界未満と書いてあるのですけれども、一応両方とも同じというふうに扱われています。定量限界未満も検出限界未満も微量ですので、そんなに変わらないと言えば変わらないのですが、Unknownのところ、やはりそのところはちょっと違う言いぶりになっているので、一応そのところはきちんと書いていただいてもよろしいのかなと思うのです。

○中島座長 おっしゃることはわかるのですけれども、どういうふうにかいたら。

○橋田専門委員 23ページのところで既知不純物のうち、イソロイシン等については現行製品と同等レベルもしくはそれ以下であったと書いてあるのですけれども、そこは逆転しているので、イソロイシンに関しては、現行製品は検出限界未満で、申請品目については定量限界未満であったけれども、イソロイシンということで既存のわかったものであるし、安全性も問題ないという形で書いていただくとか、内容的に必ずしも正確ではないので、安全性上の問題があるわけでは全然ないのですけれども、記載の問題としてこのままでいいのかなと思ったので。

○中島座長 そういうことであれば、23ページと26ページでそもそも定量限界と検出限界の値が違いますので、使うマシンによって定量限界が変わる、それから検出限界も動くということはあろうかと思うのです。でも、その辺、整合性のとれる書き方にさせていただきたいということでよろしいですね。なので、その辺を後から見て何ぞと思わないようにしていただければと思います。

ほかによろしいでしょうか。

どうぞ。

○児玉専門委員 ちょっと戻ってしまうのですけれども、11ページ目の組換えユニット10の最後のところに●●●と出てくるのですけれども、「この結果生じた」の「この結果」とは何を指すのかなと思って、●●●ということなのですかね。そこがよくわからなくて、そもそも●●●は要らないので、もうこの文章は取ってしまったほうがいいのではないかと。気が向いたときだけ●●●の話が出てきているように見えて、統一性もないので、もう●●●の話は取ってしまったほうがいいのではないかと。

○飯塚課長補佐 わかりました。

○中島座長 この2行、はっきり言って意味不明ですね。おっしゃるとおりだと思いますので、よろしく願いいたします。

ほかにも御意見ございますでしょうか。

では、細かい書きぶり等の問題でありまして、全体としては、安全性には懸念がないと判定してよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、評価書案の審議に入りたいと思います。よろしく願いいたします。

○飯塚課長補佐 それでは、評価書案の説明をさせていただきます。

資料の4ページをお願いいたします。「Ⅰ. 評価対象添加物の概要」でございます。本添加物は、*Escherichia coli* KY8227株を宿主として、L-ロイシンの生合成に関与する遺伝子の導入及び変異導入、プロモーター配列の挿入並びにL-ロイシンの代謝に関与する遺伝子の欠失を行って作製したLG-108株を用いて生産されたL-ロイシンでございます。

L-ロイシンは、食品添加物としての使用が認められておりまして、成分規格が食品添加物公定書に記載されております。

LG-108株の宿主に由来する株は、ATCCにおいてバイオセーフティレベル1に分類されておりまして、有害な影響を及ぼす毒素の産生性や病原性は知られておりません。

なお、LG-108株は抗生物質耐性マーカー遺伝子は有しておりません。

「Ⅱ. 食品健康影響評価」です。本添加物は、製造工程において使用微生物及び副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製されており、食品添加物公定書の含量規格を満たしております。

本添加物の非有効成分について、最終製品において、タンパク質は検出限界未満である。食品添加物公定書規格の成分規格を満たしている。アミノ酸分析及びHPLC法による分析の結果、アミノ酸分析において、従来品には検出されない3つの不純物ピークが認められております。しかしながら、いずれも定量限界未満であり、また、安全性が確認され食品添加物製造への安全な利用経験がある宿主を利用していることや、従来品と同様の工程により本添加物を製造することも考慮すると、安全性に懸念をもたらす量ではないと考えられる。

(1)～(3)の結果から、従来品と比較して既存の非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

1及び2の結果から、本添加物については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方」に基づき、安全性が確認されたと判断したとしております。

したがって、本添加物については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（本則）による評価は必要ないと判断したとしております。

以上でございます。

○中島座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案について、御意見、コメントを承りたいと思います。

どうぞ。

○児玉専門委員 先ほどの件と同じなのですけれども、従来品には検出されない3つの不純物ピークのところの書きぶりなのですが、評価書なので、3つも検出されない不純物があるのに大丈夫なのかというパブコメが来る可能性が高いし、先ほどの考え方からいうと、Unknownだけれども、一応既存のところにもピークとしては検出されているので、何かしら少し書きぶりを変えたほうがいいのではないかと思うのです。書きぶりが難し過ぎてよくわかりませんが、このままだとちょっと、量が少なければそれでいいのかという感じにとられなくもないので、何かしら考えたほうがいいかなと。

○中島座長 言われてみればおっしゃるとおりで、何か人聞きが悪そうな記述に見えますので、後ほど相談させていただくということでもよろしいでしょうか。確かにもうちょっと誤解を生まない書き方がいいかなとも思います。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 事務局のほうでも書き方に困ったというのがありまして、認められてはいるけれども、検出限界未満と書いてあるので、検出されたとも書けないし、認められたと言っているのかどうかすらわからなかったというところがあるのです。認められたと言わないまでも、少しは従来品に存在していたということがわかるように書いたほうがいいのかというような趣旨で受け取らせていただいて、少し文案を考えるということでもよろしいでしょうか。

○中島座長 新規の不純物は生じていないというような言い方でも、とにかくそういうことが伝わるような書き方でお願いできればと思うのです。後で私のほうでまた確認したいと思いますので、その辺、お任せいただけますでしょうか。

短い評価書ですので、ほかにもございますでしょうか。

どうぞ。

○川西委員 私、実はこの部会の評価書の要約を食安委のホームページに英語版を載せるときのチェック役になっていて、この辺の書きぶりの中で、先ほど児玉先生が、導入遺伝

子の由来はどうかのだというお話をされて、もしL-ロイシンの生合成に関与する遺伝子が *E.coli* KY8227株であったとして、どういう株かとわかったときには、やはりここで入れるべきとも思います。もし *E.coli* で同じ株だったら、入れなくて読めますかね。

その辺が、実は初訳する方が時々わからなかったりして変な訳になっていたりするのをこちらが直すときに、さてどうかというので、もともとの日本語に立ち戻って、もともとの日本語がよくなかったぞというふうに思うときがよくあるのですが、今回、このまま書いてあると、これは *E.coli* KY8227株のL-ロイシン生合成に関与する遺伝子と読むのか、それとも繰り返したほうがいいのか。その辺はこういう場合にどうしたらいいのかなと悩むことがときたまあるということで、確認をお願いしたいのです。

これはまだ結末は出ていないわけで、先ほど児玉先生が確認してくださいと言った、確認した結果がどう出るかということでしょうか。

○中島座長 ●●●大腸菌の遺伝子ですので、厳密には組換え体にも当たらないものではあるのですね。大腸菌の遺伝子を大腸菌に入れても組換えとは言わないというルールがありますので、本来はここで審議する必要があるのかという、実はそういうレベルの話でもあります。

なので、当たり前過ぎて書いていないのしょうけれども、そこはやはりわかりやすく書いていただくようにと伝えていただければと思います。答えはわかっていますけれども、念のため問い合わせしてみてください。

○松井技術参与 遺伝子の由来につきましては、iPadにあります添付資料1の。

○中島座長 全く同じKYではないかもしれないけれども、大腸菌K12由来でしょう、多分。

○松井技術参与 3ページの頭のところに *E.coli* KY8227株で、全く同じであります。

○中島座長 では、そういうのを概要書にも書いていただくように以降していただければよろしいわけですね。

○川西委員 そうしたら、もうこのときはわざわざ書かないで、このままでいいということですね。

○中島座長 同じだったから書かなかったということで、問い合わせる必要ないです。

では、評価書もこれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、食品安全委員会に報告してパブリックコメントの手続に入りたいと思います。また、字句の修正につきましては、私どものほうで再度確認させていただきます。

ついでなのですが、この私からの提案なのですが、このような案件、既存品や新しいピークは出ていない、また、検出限界以下もしくは定量限界以下であり、宿主等も変わっていないければ、製造方法も特に変わっていない。このような案件は業者側の自主判断でいいのではないかと思うのですけれども、先生方の同意がいただければ、そういう意見もつけて返したいと思うのです。それは現時点では言い過ぎでしょうか。それとも、そのぐらい意見をつけてもよろしいと賛同いただけますでしょうか。そこをちょっと御意見いただき

たいのですが。

○児玉専門委員 たしか高度精製で遺伝子を少しずつ改変してたくさん出てきたので、2回目以降は自主判断でというのがあったかと思えますけれども、座長の今の御意見は、一発目から自主判断でという。

○中島座長 こういうものも将来的には自主判断にしていったいいのではないかというふうに意見をつけたいと思うのですが、それはやはり行き過ぎでしょうか。

○池田評価情報分析官 少し今使っている枠組みとはまた別の枠組みになるかなとは思いますが、将来的なお話として考えてはということであれば。

○中島座長 そういうことで、次から自主判断にすべきとまで言っているわけではなくて、こういったものも自主判断というふうにしていったらいいのではないかということですが。

○池田評価情報分析官 多分、今の枠組みの中でもう少し緩くという話とは、また違うものになるとは思いますが。将来的な話としてということであれば。ただ、かなり枠組みが、児玉先生がおっしゃるように、一発目がないものについてというのは、今の枠組みとは飛躍があるかなという気はしております。

○小関専門委員 今のことを言ったときに、附帯したい意見を言う相手は、この申請者ではなくてリスク管理側への御意見になるので、そうするとリスク管理側としてどうするかということをお判断いただくというようなことで、そろそろこういうのは一般的にというところをささやく感じでしか、ここは言えないと思うのです。

○中島座長 おっしゃるとおりです。こちらが一度判断を示してでも、彼らのほうとしては、こういうケースはどうだ、こういうケースはどうだと、こちらが一度判断を示したケースについても似たようなものを2つ、3つ持ってくると思われれます。それで事例が積み重なって、ようやく彼らのほうでもというふうに考えておるようなので、こちらとしても、こういうものは一回判断を示したでしょうというものはしつこく言っていけないと。どうやらそのような関係性にあるということが最近見えてきましたので、私はこのようなことを言っているということでございます。先生方、忘れてください。

きょうのところはこのぐらいで、次の案件に行きたいと思えます。

それでは、新規品目でありますSCM2034株を利用して生産されたシアノコバラミンについて、審議を行いたいと思えます。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

○山口係長 それでは、御説明させていただきます。

SCM2034株を利用して生産されたシアノコバラミン、透明なファイルを御用意ください。

まず、4ページをお願いいたします。「1. 食品添加物としての概要」です。シアノコバラミン、別名ビタミンB12でございますが、こちらは食品添加物公定書第9版に収載されている既存添加物でございます。4ページから5ページにかけて、その規格が記載されております。

5ページ、下に行きまして、用途は栄養強化剤でございます。

続いて6ページをお願いいたします。「2. 製造方法の概要」です。宿主は*Agrobacterium radiobacter*で、日本を含め食品製造における利用経験が長く認められている*Agrobacterium*属の細菌で、非病原性であることが報告されております。また、ATCCではバイオセーフティレベル1に分類されております。SCM2034株は、野生株の●●●から自然変異や人為的変異処理を経て得られた非組換え体のSC45株を宿主としております。

続いて、6ページの下、挿入遺伝子の項目です。組換え体SCM2034株の構築に使用した挿入遺伝子は、4つの各遺伝子断片でございまして、いずれもSC510株、上の図の右側の矢印になりますが、こちらに由来し、シアノコバラミンの生合成に必要な酵素をコードする●●●遺伝子を含む断片でございまして、この4つの遺伝子断片については、7ページから9ページの上にかけて記載がございまして、

続いて9ページの「2.2.3. プラスミドベクター」の項目でございまして、●●●プラスミドベクターのマルチクローニングサイトに4つの遺伝子断片を挿入し、pXL2034プラスミドベクターを作製してしております。その構造は10ページに記載がされておりました。

続いて、10ページの下、「2.3. シアノコバラミンの製造方法」になります。製造工程は、大きく発酵、抽出・精製の2つの工程から成っております。●●●が得られます。この●●●を、●●●シアノコバラミンを得ております。なお、生産菌は分離精製工程により除去されるため、最終製品には残存しないということでございまして、

続いて、12ページをお願いいたします。「申請品と現行品の実質的同等性の確認」の項目でございまして、現行品は、非組換え体の*Propionibacterium shermanii*を用いた発酵により製造されたもので、日本においても20年以上の食品への使用実績があるものを用いております。申請品及び現行品はいずれもサノフィ社によって製造されておりました、食品添加物規格以外にも、日本薬局方、米国薬局方、ヨーロッパ薬局方への適合が確認されているものでございまして、

「3.1. 食品添加物公定書規格」ですが、申請品、現行品、いずれも実質的に同等と考えられるとしております。

続いて、13ページに行きまして「3.2. 残存タンパク質」でございまして、精製工程において、●●●申請品中にタンパク質の残存はほぼないと考えられるとしております。

その解析が下の3.2.1.にありまして、ドットブロット法による解析をしております。

結果でございまして、13ページの図と14ページの上にある図もあわせて御参照いただきたいのですが、残存タンパク質レベルが0.2 ppm以上であれば検出可能であり、申請品中の残存タンパク質レベルは検出限界以下であると考えられるとしております。

続いて、15ページに行きまして「3.3. 不純物プロファイル」についてです。現行品と申請品の不純物分析は、逆相クロマトグラフィーを行っております、類縁物質についての分析を行っております。結果は16ページの表と、クロマトグラムについては後ろのほうの19～22ページに記載されております。

15ページに戻りまして、検出限界が●●●、定量限界が●●●でございまして、ヨーロ

ツパ薬局方、そして米国薬局方では分析のDisregard Limitを0.1%と規定しております。クロマトグラムの各類縁物質を比較した結果ですが、表3.3にあるとおりでございまして、現行品ではほとんど検出されていなかった●●●、表3.3のほうでは●●●と書かれているものですが、これが申請品のみを検出されております。この●●●は米国薬局方では規格2.0%以下と定められている既知の類縁物質であり、1バッチのみに検出され、その含量は●●●ということでした。申請者は、この測定された含量は米国薬局方の上限値よりはるかに低く、安全性の確認されている既知の類縁物質であることから、安全上問題はないと考えるとしております。

また、●●●、表のほうでは●●●というものですが、こちらは申請品3バッチ中1バッチの含量が●●●ということで、現行品4バッチの最高値より高かったことから、表3.4にあるとおりで、追加で現行品のバッチを分析しております。その結果、●●●含まれるバッチが複数確認されたということから、●●●の含量については、申請品と現行品で同等であるとしております。

15ページの下から2つ目のパラグラフに行きまして、全類縁物質の割合は、現行品では●●●程度であるのに対しまして、申請品には●●●の類縁物質しか含まれておらず、申請品の不純物は顕著に少なく、また、申請品及び現行品ともに米国薬局方で規定されている5つの類縁物質以外のDisregard Limit 0.1%以下の未同定の類縁物質の合計割合を比較すると、申請品は●●●程度と少なく、申請品に安全性に問題となる類縁物質は合成されないと考えられたということでございます。

また、シアノコバラミンは有機溶媒中の溶解度が低く、順相クロマトグラフィーでの分析には適さないため、こちらは行わなかったということでございます。

最後に22ページ「3.4. まとめ」でございますが、こちらは記載の①、②の2つの要件を満たしまして、したがって、申請品は遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物に該当すると思っております。

説明は以上でございます。

○中島座長 ありがとうございます。

それでは、申請書につきまして、先生方から御意見いただきたいと思っております。まずは11ページの製造方法まででございますでしょうか。*Agrobacterium radiobacter*というところちょっとわかりにくいのですが、これが同じ名前、*tumefaciens*というとてもよく出てくる植物への遺伝子導入に用いられる株で、なので、今回も非常に大きなプラスミドにこれらの4個の遺伝子のユニットをまとめて突っ込んで、それでぼんと入れている。大腸菌ではとても不可能なのですが、この株ですとこういう宿主ベクターの使い方があるということなんです。

それでは、先生方から御意見を、そんなに長くないので最後まで含めてもよろしいかと思っておりますが、特に不純物のところについては、この扱いについてこれでいいのかとかいっ

たところ、少々議論もしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

どうぞ。

○児玉専門委員 1点よろしいですか。細かいところですが、9ページ目の「2.2.3. プラスミドベクター」ですが、これを入れたということが書いていないのです。要するにプラスミドとして入れたのか、DNA断片で相同組換えみたいな形で入れたのか。プラスミドをつくりまして終わり、入れたことが書かれていないので、入れたことは書いてほしい。多分、プラスミドのまま入れているのだと思うのですけれども、座長のおっしゃるとおり非常に大きなものが入るので、多分そのまま入れているのだと思うのですが、そこが書かれていないので、よろしく願いします。

○中島座長 おっしゃるとおりかと思えます。何をつくったのかは明確なので、誤解の余地はないのですけれども、確かに文章として成り立っているかどうかという問題ですので、そこは修正をお願いできればと思います。

どうぞ。

○児玉専門委員 もう一点よろしいですか。14ページ目のナチュラルオカレンスについての文章はどうせ違うので、丸ごと要らないのではないかと思うのです。わざわざこれをここで議論する意味がほとんど理解できないので、抜いてもらったほうがいいのではないかと。

○中島座長 これがナチュラルオカレンスであるから外来の遺伝子を入れた、遺伝子組換えではないという扱いを求めるとか、それなら話は別なのですから、この場合はそうではないので、私もここはなくてもいいかなと。ここでは通常の遺伝子組換えとして審議したほうがいいと思えますので、ここは削っていただければと思うのですが、よろしいでしょうか。私もそれは賛同いたします。

それでは、15ページから不純物のプロファイルについて、HPLC分析で検出された不純物のうち、0.1%未満のものは問題ないといって、ここでは無視しております。その根拠はアメリカの薬局方で示された基準で、0.1%未満のものはいいと。このような議論は以前に、たしか協和発酵さんから出てきたアミノ酸のところでもありまして、安全な宿主でつくっていて、それで0.1%というアメリカの基準もあるので、たとえ未同定のものであっても、0.1%が妥当かどうかはともかく、これよりもずっと低いレベルのものであれば安全と考えるのもいいのではないかということ一度は議論したようにも思います。今回、0.1%未満のものを無視しておるのですが、これでよろしいかと。

それから、これはアメリカの薬局方で薬の基準なのですが、ここでは薬ではなくて食品なので、普通の人も当然食べるものであると。これにそのまま適用して安全と判断しているのかどうかという点についても議論したいと思えます。

また、実際にシアノコバラミンはビタミンB12で、アミノ酸等と比べれば摂取量は非常にわずかなので、その点を考えれば、少なくとも本品に関しては安全性については別の観点から評価して、これはこれで安全と判断するのは別問題で、それはそれでいいかと思う

のですけれども、それでも0.1%未満のものを無視していいのかと。これがいいのであったら先ほどまでの議論は一体何だったのかと、そのような点についても我々としてはきちんと整合性のある議論をする必要があると思いますので、御意見等がございましたら、ぜひお願いいたします。

どうぞ。

○川西委員 食品の場合は、健康食品的なものに入っているとがぶ飲みする人がいたりして、実際にとんでもない使い方をされる可能性も頭に入れて摂取量を考える必要もあるので、余り一律に考えるわけにもいかない。ただ、今、先生がおっしゃったように、これに関しては、恐らくこのもの自体がマイクログラムオーダーぐらいの使用量。薬として使ったときに、それでもミリグラム以下というオーダーなのではないかと思います。これの1000分の1という話になると非常に量が少ない。

私が想像するに、米国薬局方、ヨーロッパ薬局方のDisregardの0.1%は、恐らくICHの医薬品のQ3Aというガイダンスの数値を使っているのではと思います。薬局方というものはそういう形で設定する共通規格なので、そのように思います。私がちょっと前までかかわっていた日本薬局方はその辺をまだ入れていないので、個別の規格にこのような数字は謳っていないのですけれども、多分これから謳うような話になってくると思っています。

もう一つは、それがどういう基準から得られたかということ、もともと今までの安全性確認の実績があって、安全性のデータに支えられた数値として一応は求められてきている。ただ、食品の場合はもちろん摂取量のことを考えなくてはならないので、大量に飲むようなものの場合、アミノ酸などの場合はグラム単位で摂取しますから、これは同じパーセントでも個別の判断になるかもしれません。いずれにしても本製品に関してはそういう背景がありますし、それからもう一つは、この製品が使われている日本で市販されている食品がどのメーカーのどれかというのは、私、調べてもはっきりわからなかったのですけれども、長年使われているのは確かだと思うので、少なくとも今回に限っては、余り議論しなくてもいいのではないかと個人的には思っています。ただ。評価書にどうやって書くのかなというのは、先ほどのもの以上にその辺をどう判断したか、量というものを考えて判断したのですよということをきちんと書くのか、それとも曖昧にして書くのかというのはちょっと考えなくてはならないと思います。いずれにしても今回のものに関しては先生と同じ考えです。

ちょっと長くなりましたけれども、以上です。

○中島座長 ありがとうございます。

実はまさしくこの点を議論したかったので、要約していただけてありがとうございます。多分、これで先生方皆さん問題点を共有できたと思います。おっしゃるとおり、推奨摂取量は一日 $2.4 \mu\text{g/day}$ なので、アミノ酸とかに比べてオーダーとしては3つどころか4つ、5つくらい小さい。既に粉ミルク等にも配合されて使われているということなので、同じ食品添加物ではあっても、使用方法、また使用量が格段に違うという点を考えて、まず、判

断の基準としてはどうするべきかと。それから、このものの安全性とはまた別に考えて、これは量的なことを考えると0.1%以下は無視して、それが問題になるのかということの評価すると、こういうことなので0.1%以下は無視しましたというのでも、健康被害を起こすようなことはないだろうと評価することは可能かと思えます。

ただ、そうすると、ただ単に不純物として何%という数字だけがひとり歩きされると、後々とても面倒なことになりますので、評価の基準を考えるときにその点を明記した形にしないとまずいことになるだろうと考えるわけです。

先生方、御意見ございますでしょうか。というか、ぜひ御意見をお願いしたいのですけれども。

○小関専門委員 まさしくそのところで、量の問題というところが薬と食品の上で大きく違っているところで、それで私、この申請書を読んで一番ひっかかったのは23ページの最後の3行なのです。医薬品用途に使用されており、特に安全性が問題になったことはないというのは、用量・用法をお医者さんが指定して、特に安全性に問題がないというふうに本当は書いてもらわないと、食品としての話をごっちゃにされている書き方なので、ここは削除してほしいなとすごく思ったところです。

○中島座長 確かに、この辺の書き方が所々気になっておりまして、これで通ったということになると、さすがにまずいと思いますので、ここは確かに削除を要求したいと私も思います。先生方はいかがですか。

では、ここは、そういう書き方は困ると言っていたらと思います。

そういう量のことを言うと、この中でまた●●●というものの、これは現行品を超える濃度でということになるのですが、その点も問題ないかと。0.1%以下無視という点と比べれば大きい問題ではないように思うのですが、御意見いただければと思います。

どうぞ。

○手島専門委員 最後のところは、逆相ではやったのですけれども、順相クロマトグラフィーでの分析には適さないので行わなかったということで、これは分析法は1つしかやっていないということになりますね。そうすると、普通は複数の分析法で調べて不純物がということを言っているのですけれども、その点、今まで1つで認めていたケースはありませんでしょうか。

○中島座長 これはたしか最適なもの、適当なもの1つでよかったように思うのですが、確かに構造式から見て順相だと多分全然だめだろうなという見当はつくのですけれども。

○手島専門委員 ただ、バッファーを変えれば何かの方法でできるもの。逆相でわかるとか何か。

○中島座長 逆相でやるとしたら溶媒系を変えて見てみるというのはあろうかと思いますが、そういうのは要求していましたか。

○池田評価情報分析官 明確に何でやってくるという話は示してはなくて、ただ、従来から高度精製に出してくるときは複数のやり方でやっているものばかりだったということ

かなと思います。

○中島座長 これだけ細かいものがたくさんあると、メインピークと重なっているものが何かある可能性が払拭できないですね。多分、先生が気にされているのはそういうことなのではないかと思うのですが。

○池田評価情報分析官 ほかの方法でやらないと心配だなというところが今のお話であるようでしたらということかもしれません。明確にこの方法とこの方法とかいうことは言っていないとは思いますが。

○中島座長 ただ、こういう構造式のものを逆相で調べるのはごく一般的で、ピークのパターンからいって、きれいなチャートが得られているとは思うのですが、そうすると、こういう細かいものが着々出ていてという点がありますね。

さて、いかがでしょうか。そろそろ結論を出したいと思うのですが、これはあくまでも非常に少ない量で使用する添加物であるという点を勘案すると、**impurity**については細かいことを言うと0.1%無視しているとかそういったものもありますが、そもそもトータルとして非常に微量で使用するものであるということを考えると、添加物としての使用法を遵守していただく限り、健康被害を生じるおそれは、私はないのではと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。この点はよろしいでしょうか。

吉川先生、よろしいですか。

○吉川専門委員 基準が幾つか、ダブルスタンダードでやるということになりますよね、その不純物を。

○中島座長 なので、どういう基準で判断を下したかと、多分この評価書の案を書くときにもう少し工夫しないといけないと思うのですが、例えばこれが一日数グラム単位で摂取する可能性のある糖とかアミノ酸であったらこの不純物は問題にもなり得るかと思うのですが、ミリグラムどころかこれはマイクログラムオーダーですので、それを考えると、この程度の不純物は、しかも諸外国でかなり長期間にわたって既に使用されておるということを考えれば、問題ないのではないかと思うのですが、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本申請については、特に安全上の問題はないということですので、評価書案の審議に入りたいと思います。最初からなのですが、量的な点を勘案して、安全上の問題がないと判断したということが読める文章にする必要がありますので、後から文章を足す必要があるかと思いますが、現状の案のところでお説明をお願いいたします。

○山口係長 それでは、御説明させていただきます。

評価書案を束ねた冊子の10ページをお願いいたします。「I. 評価対象添加物の概要」ということですが、本添加物は、*Agrobacterium radiobacter* SC45株を宿主として、シアノコバラミン生合成に関与する遺伝子の導入を行って作製したSCM2034株を用いて生産されたシアノコバラミンでございます。シアノコバラミンは、食品添加物としての使用が認められており、成分規格が食品添加物公定書に記載されております。

SCM2034株の宿主であるSC45株は、ATCCにおいてバイオセーフティレベル1に分類されており、非病原性でございます。

また、SCM2034株はテトラサイクリン耐性遺伝子を有しますが、その有害性は知られておりません。

「Ⅱ．食品健康影響評価」についてです。1. 本添加物は、製造工程において使用微生物及び副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製されており、食品添加物公定書の含量規格を満たしております。

2. 非有効成分について、最終製品において、タンパク質は検出限界未満である。食品添加物公定書規格の成分規格を満たしている。

(3) はHPLCの分析ですが、認められた非有効成分はいずれも米国薬局方でシアノコバラミンの不純物として含量の上限が規定されている既知の類縁物質であった。このうち1成分は従来品に検出されない不純物であったが、含有量は●●●であり、当該物質の米国薬局方における規格上限値2.0%よりも低い。

また、認められた他の非有効成分についても、従来品の最大量を超えておらず、類縁物質の総量は従来品よりも低い。これらを考慮すると非有効成分の量は安全性に懸念をもたらす量ではないと考えられる。

以上の結果から、従来品と比較して既存の非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

これら1、2の結果から、本添加物については、記載の考え方にに基づき安全性が確認されたと判断した。したがって、本則による評価は必要ないと判断したとさせていただきます。

最後に、47行目なのですが、含有量は●●●というところが、実は申請者のほうからここは非開示してほしいという要望が来ております。必要であれば申請者にこの数値も具体的に開示していただきたいと思っておりますので、その部分についても御検討いただければと思います。

○中島座長 ありがとうございます。

御意見いただければと思います。

●●●、これは●●●ではないので、●●●が生きる場合でも「●●●」は削っていたらと思います。

それで(4)を入れて、これは非常に微量で使用するものであって、添加物としての摂取量のデータなども入れて、それを勘案した上で有効成分の量は安全性に懸念をもたらさないという結論にしていきたいと思っておりますので、その辺、よろしく願いいたします。

あとほかにございますでしょうか。これに関しては訂正版の修正案を全先生方にお返しいたしますので、先生方、チェックして意見をお返しいただければと思います。

○小関専門委員 今おっしゃったことは、ある意味でいくと、初めてのケースに近い話なのですね。要するに、今までは量的なものがこれだから、それをもって安全性を評価しま

したという言い方をしてこなかったはずで、今のお話ですと、一日最大摂取量がこれであるということから、その範囲で安全であると評価したという書き方をすると2つ問題点が発生して、1つはこれから新たに出てくるものもあるだろうし、例えばリボフラビンのときも似たようなことがあったはずなのです。そのときにはセルフ・ナチュラルで申請者側が切ってきたはずなのです。だから、そこのところはたしかいじらないで、何も言わないで済んだかなという記憶があるのですけれども、要するに摂取量がこれ以下であるということで安全として評価しますということが次の他の申請者にとっても大きな一つのポイントになると同時に、逆に言うと、管理機関に対して、こういう摂取量だったときは認めますけれども、それを超えた場合には知りませんというのを、裏を返せば、行の裏側にそれを書いて出すという形になると思うのです。それでいいかどうかというのは、ここでしっかりコンセンサスをとっておかないと管理側のほうも困るのではないかなと思うのです。

○中島座長 おっしゃるとおりかと思しますので、御意見いただければと思います。

そういえば以前も似たようなケースがあったような、たしかそのときはこういう判断には追い込まれなかったのですね。でも、いつかはこういう判断をしなければならないところではありますので、ちょうどいい機会ですので、ここで少々議論して、共通認識を持つておきたいと思えます。こういうケースは、いずれにしても摂取量の問題は、トータルとしてどのぐらいの量を摂取し得るかという議論と結びつけて考えるべきだと思います。添加物には添加物としてのどのぐらいの量を使うとか、そういった点も公定書には書いてありますので、当然のことながら、公定書をはるかに超えるような使い方をした場合は知らないという言い方はありかと思えます。

なので、今の言い方はあんまりにしても、当然、公定書どおりの使用方法をしていただけるというのを前提に考えていいと思うのですが、それでよろしいのですか。

○池田評価情報分析官 公定書には使う量までは書いていないですね。

○中島座長 添加物だから、たしか使用基準というものがあつたはずなのだけれども。

○池田評価情報分析官 使用基準はないものがありまして、これはないです。

○中島座長 ない。幾らでも使つていい。なるほど。

それだと、これをミルクにグラム単位で入れるということはないと思うのですが、どうなのでしょうね。

○児玉専門委員 一つの書き方として、あり得そうな書き方としては、ビタミンとしての使用なので、ビタミンは微量というのは暗黙の了解というのが後ろにあると思えますので、ビタミンとして使う限りにおいては量的な問題を考えても大丈夫であろうみたいな書き方はあるかもしれない。

○中島座長 もう一つは、欧米でこれまでにかなり使用経験があるようですので、この使用量のレベルで使う分にはと、それが前提にもなりますね。なので、摂取量と欧米での使用経験を総合して、今回もオーケーという判断なので、それが反映されるような書き方を工夫していただく必要があるかと思うのです。

○池田評価情報分析官 よろしければなのですけれども、ビタミンというのがありますが、ビタミンの中でも特にB12は推奨量を含めてマイクログラムオーダーで非常に低いというのがありますので、先ほどちょっと小関先生がおっしゃったように、こういう判断をしていくと、多分どこで線を引くのさという話にどうしてもなってくるのですが、今回、線を引くというのは恐らく難しいので、今回に限っては特にマイクログラムオーダーで非常に一般的に使われる量が微量であるということを勘案したことがわかるように書かせていただければと思ったのですが、いかがでしょうか。

○中島座長 いいアイデアだと思います。ここにはせつかく推奨摂取量というものが定められておりますので、この数字を挙げて、これをもって判断したということが文章の上で明らかになればいいのかなと思うのですが、先生、そういう書き方でよろしいでしょうか。何かいいアイデアでもあれば出していただくと事務局も助かると思うのですが。

○川西委員 具体的なアイデアということでもないのですけれども、お役所が出している数字としては、消費者庁が栄養機能食品で使った場合という数字が下限値0.6 $\mu$ g、上限値が60 $\mu$ gで、ちょっとまずいなと思ったのは、栄養機能食品として使用する限りにおいてはという言い方がどうもうまくないなと。添加物として使用する限りにおいてはという言い方ができるとうまくくれるのだけれども、そういうふうに書いてしまうわけにもいかないですね。この辺がちょっと、私もさっきから名案が出なくて。

○池田評価情報分析官 恐らく一般的に栄養強化剤として使う場合にマイクログラムオーダーであるということは間違いがないと思うので、もしよろしければそのような形にさせていただいて、先ほど川西先生がおっしゃっていただいた推奨用量を例えば脚注でくっつけるとかいう感じで、オーダーがわかるように書かせていただくというのはいかがかと思ったのですが。

○小関専門委員 1点よろしいでしょうか。企業さん側が出してきている3ページの文章であるのですけれども、これもある意味で食品安全委員会的な判断でいくと、今言われた2.4 $\mu$ g/dayという判断は成人だけなのですね。ですから、余りこの数字は2.4が推奨だというふうに書いてしまうと、その後ろにはミルク用にと書いてあって、それはそうなのと言いたくなくなってしまうところがあるので、そこは上手に書かないと、大人の推奨値でここは判断しているのですかと言われてしまう可能性があるもので、そこは上手にやっていただきたい。

要するに、ここの判断は成人だけではなくて乳幼児も、さらには胎児までも考えてやるというスタンスでいるはずなので、そこは上手にさせていただかないと、特にビタミンAや何かのときには胎児のこととかがいろいろ問題になってくるはずですから、気をつけて書いていただければと思います。

○池田評価情報分析官 恐らくこの2.4という成人の推奨摂取量のみを考えたということではなくて、例えばこの範囲にあるようなものさだということが考慮されたということがわかるようにさせていただくということで。

○小関専門委員 お願いします。

○中島座長 ほかにございますでしょうか。

では、評価書については、また評価書案を回させていただきますので、それを見て最終評価書案にしたいと思います。ということで、きょうこの場で文章まで全部つくるわけにはいかないと思いますので、この点を含んでと思います。

それでは、その辺の修正が全部済んだところで、そして、先生方の御了解をいただけたところで食品安全委員会に報告して、パブリックコメント等の手続に入りたいと思います。ありがとうございました。ちょうどいい機会で、いい議論ができたと思います。

それでは、今日の3件目、K12 KCCM11252P株及びK12 KCCM11340P株を利用して生産されたL-メチオニンということで、この新規品目について審議を行いたいと思います。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

○山口係長 それでは、御説明させていただきます。本品目は飼料添加物でございます。青色のファイルの御準備をお願いいたします。

まず、2ページをお願いいたします。本申請品目はL-メチオニンということでございますが、1. (3) 成分規格というところをごらんください。メチオニンについては、DL-メチオニンが飼料添加物として指定されており、成分規格が設定されている。L-メチオニンの成分規格は既存のDL-メチオニンの成分規格を準用する形で設定される予定となっており、双方の規格は表1に示したとおりであるとうございます。

3ページには、L-メチオニンのほうは案となっておりますが、比旋光度以外の部分は大体同じような記載となっております。

続いて、4ページをお願いいたします。「2. 製造方法の概要」です。

(1) 製造方法でございますが、遺伝子組換え大腸菌、11252P株の培養によって●●●●を生成させた後、11340P株の培養によって製造した酵素、●●●●を添加して、●●●●とメチルメルカプタンを反応させ、L-メチオニンを得ております。その後、不純物をろ過等により除去したものからL-メチオニン製造用原体を得ております。

4ページから5ページがその細かい記載で、6ページがフロー図となっております。

ここで事前に中島先生からいただいた御意見で、3) の部分について申請者にもう少し詳細な情報について問い合わせたところ、こちらについては回答がございませんでした。

さらに、5ページの4) 酵素的変換、●●●●でございました。

また、申請書に書いていない追加情報になるのですけれども、●●●●という情報も先日いただいたところです。

続きまして、7ページをお願いいたします。まず、1) 生産菌、11252P株についてでございますが、*E. coli* K-12を宿主として、「2. 作成過程」のa. にあります●●●●作成しております。

13ページのその遺伝子一覧があるのでございますけれども、●●●●が表として整理されております。

10ページに一度戻っていただきまして、こちらは宿主の情報になります。*E.coli* K-12でございますが、公知の菌株でございますが、微生物学、生理学及び遺伝学等の分野で広範囲に研究に供され、種々の産業用途のために商業的に開発され、これまで安全に使用されてきたものでございます。

下から2つ目のパラグラフでございますが、OECDではGILSP微生物として登録されており、世界各国の研究機関で何十年にもわたって培養されてきた菌株でございます。

続いて、16ページをお願いいたします。ここからが生産菌11340P株でございます。これは11252P株により製造されたL-メチオニン前駆体である●●●を、L-メチオニンに変換するための酵素を製造するために創出された遺伝子組換え微生物ということでございます。

*E.coli* K-12は●●●を生成する遺伝子を有していないということから、●●●するため、この●●●を●●●から導入することで作成しております。なお、この●●●は、飼料用アミノ酸であるリジンの生産菌株として長年にわたって使用されてきた実績があるということでございます。

続きまして、少し飛びますが、24ページをお願いいたします。「3. 製品の精製度に関する資料」でございます。発酵-酵素法により製造されたL-メチオニンの安全性を実証するために、ほかの方法で製造されたL-メチオニン、こちらは食品添加物でDL-メチオニンを光学分割したものです。それから、DL-メチオニン、飼料添加物、化学合成法ということで、こちらとの比較を行っております。

その結果でございますが、26ページも御参照ください。一番上が今回の申請品目、真ん中が食品添加物のL-メチオニン、一番下が飼料添加物のDL-メチオニンとなっておりますが、今回の申請品目はメチオニン含有量は平均で99.2%ということで、規格案の規格値は上回っております。

また、逆相HPLCによる分析では、この申請品目のみに、ほかのメチオニンで検出されないピークが検出されております。これは27ページの一番上の表9でございますが、こちらの物質は●●●と同定されております。

24ページに戻りまして、順相HPLCによる分析では、ほかのメチオニンと異なるピークは認められなかったということでございます。

続いて、アミノ酸自動分析による分析結果ですが、申請品のみにL-メチオニン以外のピークが検出されまして、それぞれL-バリン、L-フェニルアラニン●●●と同定されました。

結果が27ページの表10にございます。資料の本文にはクロマトグラムはないのですけれども、内部資料11、後ろのほうにあります。こちらにはそのクロマトグラムの結果もあわせて掲載されております。

続いて、この●●●不純物についてでございますが、これらの非有効成分は、微生物の発酵過程で生じるということでございます。

一番下のパラグラフに行きまして、申請品の想定摂取量は添加率等から計算すると最大●●●とされております。

25ページをお願いいたします。それぞれの非有効成分の●●●しております。

これらの考察ですが、これらの成分は安全であると考えられるというふうに申請者のほうは記載してきております。

また、●●●についても、製品の安全性に影響はしないと考えております。

2つ下のパラグラフに行きまして、製品中に残存するタンパク質の有無について確認をしております。定量を試みたところ、いずれのサンプルもタンパク質は定量限界値5 ppb以下であったということでございます。

最後に28ページからが結論でございます。今回の11252P株及び11340P株を用いて生産されたL-メチオニン、合成法により製造された既存の飼料添加物であるDL-メチオニン及び、同様に合成法で製造されたDL-メチオニンを光学分割して得られた既存の食品添加物であるL-メチオニンと同等の高度な精製度を有すること、また、非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで増加しておらず、かつ、有害性が示唆される新たな非有効成分を含有しないということから、記載の安全性評価基準の附則の条件を満たす、高度に精製された非タンパク質性の添加物であると考えられるとしております。

申請書の説明は以上でございます。

○中島座長 ありがとうございます。

それでは、この申請書について先生方から御意見いただきたいと思っております。

本申請は少々トリッキーなことをやっております、菌株を2つ使って、11252P株を使って●●●までつくる。もう一つ、11340P株を使って酵素をつくって●●●をつくって、これをまぜてメチルメルカプタンを加えて、これで最後のステップの反応を行ってメチオニンに変換するというものでございます。

全体としては少々粗っぽい感じなのですが、本申請はあくまでも飼料添加物としての安全性として評価していただければよくて、食品添加物ではないということで御意見いただければと思います。

早速なのですが、本件、この中には●●●と書いてあるのですが、これは日本の生化学事典とかそういうものには全て●●●とありまして、この片仮名は訳としてはおかしいので、それに合わせていただければと思います。通常はこのような酵素は日本語では●●●と申します。

まず、前提となるところで先生方の御意見というか御了解を得たいところなのですが、飼料添加物としてはなぜかDL-メチオニンが飼料添加物として認められていて、L-メチオニンとしてはその規格がないのだそうです。今回は食品添加物のL-メチオニンを比較対象として行っておるという状況なのですが、これでいいかどうか。感覚的には、飼料添加物はDLでいいというものを、これはL-メチオニンを使っておるわけなので、いけない理由が見当たらないと思うのですが、これは問題なしとして認めてよろしいでしょうか。

御異論はないようなので、その点については問題ないということで審議を進めたいと思っております。

では、全体を通して御意見をお願いいたします。

多分、今の点にも関係するのですが、26ページにHPLCの分析結果が表になっておりまして、比較対象のL-MET 1、それからDL-MET 2、これは本品には●●●バリン、フェニルアラニン●●●などが検出されております。比較対象には検出されておられません。比較対象は食品添加物のものを使っているとかそういった事情がありますが、本申請品には比較対象品に含まれていない不純物であるバリンとかフェニルアラニン●●●が含まれております。なので、これが比較対象品として本当に適切なのかということにもなるのですが、今まで規格のなかった飼料についてのものが今回新しく、本品は飼料でありまして、ほかにはないので食品のものを流用している。比較対象品として、もしくは化学合成で分割したものを利用しているという事情がございます。

そういった点を踏まえると、また、この不純物が物としては同定されていて、量的にもさほど問題のあるレベルではないと思いますし、あくまでも飼料として使うものであるということを考えれば、私はこの点は大きな問題ではないと考えるのですが、この点についても建前上、比較対象品にない不純物が含まれているというのは、これまでの我々の判断の上では大問題であったのですが、今回は、こういうケースであればいいのではないかと思うのですが、これについて先生方、御意見いただければと思います。

○児玉専門委員 ●●●でして、そのときに聞いた話ですと、●●●非常に、ある意味しよがないのかなということでした。

○中島座長 事情としては納得のいくものだとは思いますが、日本のメーカーでは実は随分前からメチオニンは普通に発酵法でつくれているのですけれども、これは外国のメーカーだということもあるので、こういった事情かなと思います。

私は、飼料として使う分には大きな問題ではないと考えるのですが、ぜひ先生方、御意見いただきたいと思います。

○小関専門委員 日本語だけの問題なのですけれども、申請者側は、最後の結論のところで附則の条件を満たしたと言っているのですが、これがこのままだと、高度精製の人が食べる添加物の条件を満たしたというふうに読まれてしまうとすごく困るのです。評価書のほうにはきちんと、準じて評価した結果と書いてあるので、このところは「附則に準じ」というふうに条件を満たしていないということ、「条件を満たした」というのは消してほしいなと思いました。

○中島座長 おっしゃるとおりかと思うので、そこは指摘して、お願いいたします。あくまでも比較対象品にない不純物を認めているわけなので、これは事情を勘案してオーケーと認めたということなので、附則の条件を満たしては確かにいないと思います。準じて考えて、総合的にオーケーであると判断したということが伝わるような評価書にしていきたいと私も思います。

ほかに先生方、ございますでしょうか。

どうぞ。

○川西委員 質問なのですけれども、実は私、ちゃんと読めていない部分が多くて、25ページのこの申請者からの文章を見ると、最後のほうで「また、眼の刺激、皮膚のかぶれ、皮膚過敏症、経口急性毒性、吸入毒性に関する安全性試験も実施されたが問題となる結果は示されておらず、その安全性が証明されている」と書いてあるのですが、これはデータはないように思います。だから、データを出していないものは削除か、さもなくばデータを出していただきたい。

これが私は必須だとは思っていないのですけれども、一応こういう資料で出していて、その上に●●●があるのですが、これは●●●ですかね。だけれども、これは別段、●●●という結果ではない。なので、そこは資料として整理してもらわないと困る。これを見ないとだめだよと言う気は余りないのだけれども、ちょっとまずいなと思いました。

○中島座長 おっしゃるとおりだと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。おっしゃるとおりかと思えますし、ここははっきり削除を要求するのが妥当かなと思います。

○小関専門委員 むしろこれは児玉先生にお伺いしたいのですけれども、この記載は、私も読んでいて、これは餌にまぜてつくっている畜産農家さんの健康問題ということではないかと思ったのですが、そういうものは飼料のときにやられるのですか。飼料のほうではデータが出ているのかもれないのですけれども、どうなのでしょう。

○児玉専門委員 飼料のほうではこういうデータは出てこないです。あくまでも動物中心なので、人への影響は基本的には考慮しない。

○小関専門委員 農家さんがセメント袋でざっとかけたときに、ふっと。

○川西委員 労働環境みたいな。

○小関専門委員 そうなのです。

○児玉専門委員 人への暴露とか人への影響は、基本的には評価対象ではないので。

○小関専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○中島座長 私が事務局を通じて事業者に質問していただいたのは4ページの下、反応酵素の生産について。●●●にしていきたいと思うのですが、これを遺伝子組換え大腸菌を発酵法で生産する。これは●●●という気がするのですが、これで●●●と。これで●●●と思ったので、もうちょっと反応酵素の生産の条件について問い合わせてくれとお願いしたのですが、反応が返ってこないのですね。なので、それならそれでこのまま読み取るしかないかなと思うのですが、私が要求したのはその点です。普通に考えて、これで●●●もするのですが。

○児玉専門委員 ●●●でした。

○中島座長 やはり同じことを疑問に思う人がいるのですね。

○児玉専門委員 私が質問したのですけれども、●●●です。ただ、●●●かどうか、私はよく知らないのですけれども、●●●はありますので、●●●というお答えでした。

○中島座長 ありがとうございます。

例えばこれが枯草菌とかだったら●●●、いいのですけれども、そういうお答えだった

のですね。ありがとうございます。

どうぞ。

○小平事務局次長 1点、事務局のほうに聞くような話になってしまうかもしれないのですが、発言よろしいでしょうか。先ほどもそうなのですが、どうしても不純物とかそういったところをどう考えたらいいかというのが出てきていて、仮に推定摂取量とかが試算できているのであれば、例えば香料だったらTTCの考え方とかを入れて、これ以下だったらみたいなものがあるではないですか。そういう水準を念頭に置いた考え方をするとかというのはできないのですか。

○池田評価情報分析官 恐らく香料の場合は、香料自体が比較的単純な化合物だとかいうような化合物の特徴も含めて考えていたような気がしますので。

○小平事務局次長 この場合は単純ではない。

○池田評価情報分析官 単純ではないかもしれないです。もとはTTCの考え方ですので、適用できる部分もあるのかなと思います。物によってになるのかもしれないなと思いつつ、今、伺っておりました。

○小平事務局次長 わかりました。

何か基準があると、これより少ないからいいとかいうのが一言言えるとすっきりするかなと思っただけです。済みません。

○中島座長 確かにね。どうぞ。

○川西委員 今の話は、私はむしろ、先ほどのシアノコバラミンなどはある条件では香料的な評価も、不純物に対する評価の仕方としてはあるかなと思うのですが、これは飼料添加物なので、そもそもそれが動物に行って、それで人にどうなのかなという話なので、多分そこは難しい。

○小平事務局次長 そうですね。

○中島座長 どこかで基準は欲しいと思うのですが、今回はあくまでも飼料ですし、メジャーな不純物が大体同定されていて、こういうものなのでということで、今回、判断には影響しないように思います。

○小平事務局次長 失礼しました。

○中島座長 ただ、おっしゃるとおり、確かにどこかに不純物についての統一した考え方を持っておいて、判断に迷わないようにとか、矛盾した判断をしないようにしたいなと、その点についてはおっしゃるとおりかと思えます。ありがとうございました。

どうぞ。

○山川専門委員 飼料添加物の安全性の要求性は結論のところ已全部書いてありますか。28ページですか。

○中島座長 これは人に移行するおそれがないとか、そういう記述が必ず必要であったように思うのですが、それが欠けているように見えますね。

でも、その辺は評価書に書いてあれば、この申請書をもって我々がそこを読み取ってオ

オーケーと判断したというふうに評価書で読み取れば、まあいいかなと。本来はこの結論のところは附則オーケーであるのだったら、これが人に移行するおそれはないとかそういった記述がぜひあるべきだと思うのです。なので、その辺の意向が伝わるように言っていたらと思います。

○児玉専門委員 最後書いてもらえばいいですね。

○中島座長 そういう点、最後につけ足していただくように申請者に要請することはできますか。その辺、飼料の場合の定番の書き方があったはずで、本申請書を見る限り、それは満たしているように思いますので、そのようにきっちり書いていただくように要請していただければと思います。

○森山評価専門官 先生がおっしゃったのは、移行しないとか残らないという、あの3つ書くものですね。

○中島座長 そうです。

○森山評価専門官 評価書もそうですけれども、多分その考え方というより、今は高度精製の考え方で書いているのかなと思います。

○中島座長 そうなのだけれども、結論のところをそれを書いていただきたいのと、そういうことなので。

どうぞ。

○児玉専門委員 これは●●●されていて、ここでは●●●いるので、最後に●●●MMEの考え方をちらっと書いてもらえばいいのかなと。要するに、●●●に合った記述を最後にしてもらえばいいのかなと。

○中島座長 まさしくそういうことだと思いますので、事務局、よろしいですか。

○池田評価情報分析官 一応承りましたので、もし何か問題があるようであれば、また御相談させていただきます。

○中島座長 ありがとうございます。

それでは、そろそろ結論を出したいと思うのですが、本申請について、あくまで飼料ということを見ると、安全性についての懸念の御意見はないようなのですが、飼料添加物として安全と認めてよろしいでしょうか。

御異論ないようなので、ありがとうございます。

それでは、本件については、特に安全上の問題がないということですので、引き続き評価書案の審議に入りたいと思います。

評価書案については、本要件を準じて考えるということを書き加えていただくという宿題が残っていますが、現評価案について御説明をお願いいたします。

○山口係長 それでは、評価書案のほうについて御説明させていただきます。

評価書案の束の16ページをお願いいたします。最初に御説明いたしますが、何カ所か取り消し線を引いてあるところがございます、こちらは先生方にお送りしたのから修正した箇所になります。この理由としましては、この部分が申請書上では非開示の対象とな

っておりまして、申請者のほうでは書いてほしくない、開示してほしくない情報だということの連絡がありましたので、それを踏まえて事務局のほうで修正案をつくっております。

まず「Ⅰ．評価対象添加物の概要」でございます、本添加物は、*Escherichia coli* K-12株を宿主としまして、L-メチオニン前駆体の生合成に関与する遺伝子の欠失及び導入等を行って作製したK12 KCCM11252P株と、*E.coli* K-12を宿主として、L-メチオニンへの変換酵素をコードする遺伝子を導入して作製したK-12 KCCM11340P株を用いて生産したL-メチオニンでございます。

L-メチオニンは11252P株が産生するL-メチオニン前駆体とメチルメルカプタンに11340P株が産生する変換酵素を反応させることにより生成されます。飼料添加物としてはDL-メチオニンの使用が認められており、成分規格が飼料添加物成分規格収載書に収載されております。

L-メチオニンについては、DL-メチオニンの成分規格を準用した規格案が提出されております。

宿主である*E.coli* K-12株は、有害な影響を及ぼす毒素の産生性や病原性は知られておらず、OECDではGILSPが適用できる宿主微生物として認定されております。

続いて「Ⅱ．食品健康影響評価」でございます。

1. 本飼料添加物は、製造工程において使用微生物及び副生成物が除去され、晶析により結晶として高度に精製されており、飼料添加物成分規格収載書に収載されているDL-メチオニンの成分規格に準じて設定されたL-メチオニンの成分規格案を満たしている。

2. 非有効成分について、最終製品において、タンパク質は検出限界以下である。飼料添加物成分規格収載書に収載されているDL-メチオニンの成分規格及びこれに準じて設定されたL-メチオニンの成分規格案を満たしている。HPLC法による分析の結果、HPLC法（疎水性）において比較対象とした食品添加物のL-メチオニン、飼料添加物のDL-メチオニンでは検出されなかったL-メチオニン前駆体が検出された。また、アミノ酸分析の結果、本飼料添加物のみL-メチオニン前駆体、L-バリン、L-フェニルアラニン等が検出された。これらは発酵工程で生じるものであり、いずれも安全性に懸念をもたらす量ではないと考えられる。

以上、(1)～(3)の結果から、従来品と比較して既存の非有効成分の含有量が安全上問題となる程度にまで増加しておらず、かつ有害性が示唆される新たな非有効成分を含有していないと考えられる。

108行目以降からが結論になりますが、本飼料添加物については、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」に基づき、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物のうち、アミノ酸等の最終産物が高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方に準じて評価した結果、当該飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物の安全上の問題はないと判断した。

最後に、114行目からになりますが、本品目について、L-メチオニンは今、農林水産省

で規格が定められていないということから、114から118行目を追記いたしました。本飼料添加物については、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」に基づく飼料添加物の基準及び規格等の改正が必要であることから、農林水産省から別途同改正に係る食品健康影響評価の要請もなされており、農林水産省における本飼料添加物の取り扱いについては、飼料添加物としての食品健康影響評価の結果も踏まえる必要があるとしております。

評価書案の説明は以上でございます。

○中島座長 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、コメントを承りたいと思います。

○児玉専門委員 この場合はいつもの3条件が書かれていないので、これは書かれていないだけですか。

○山口係長 いつもの3条件なのですけれども、過去に高度精製の飼料添加物として評価した直近の例が一昨年のL-トリプトファンなのですが、そのときも今回の108行目から113行目のような書き方で、特に3条件は書いていなかったのですけれども、今後は書いたほうが。

○児玉専門委員 基本的なスタンスとして、MMEの考え方でやっているのか、これだといわゆる高度精製っぽい考え方でそれに準じてやったから安全だよという考え方なのか、ちょっとわからないなど。どちらなのでしょうね。

○池田評価情報分析官 一応、今回、高度精製の考え方でできると思いますという話で来ていると思います。

○山川専門委員 この結論部分を読んで、高度精製として確認したということがわかる一言が必要だということですね。違いますか。

○中島座長 そういうことですね。

○児玉専門委員 高度精製品を食べた家畜の生産物の安全性を確認したということのスタンスになるのですか。

○池田評価情報分析官 今の書き方も、準じて評価した結果、摂取した家畜に由来する畜産物の安全上の問題はないというのは、一応そういう意図で書いていると思います。これを人が直接食べるのではなくて、これを食べた家畜を通して人がとった場合の安全上の問題ですよという書き方にはなっています。

○中島座長 いずれにしても、安全上は懸念がないにしても、高度精製だからといってそれを家畜が食べて人に移行しないという保証はないわけなので、飼料添加物なら3点セットがあったほうがわかりやすいといえればわかりやすいのですが、ただ、高度精製でいけないというわけでもないと思いますので、この辺は先生方、同意が得られればどちらでもいいのかなという気もするのですが、事務局サイドとしてはどちらに。

○飯塚課長補佐 今回の評価書に書かせていただいているのは、高度に精製された非タンパク質性添加物の安全性評価の考え方に準じて評価しているのですけれども、結局、その

考え方の中には2つの条件があって、それをクリアしていれば一般に安全性が確認されたと判断されるとしていますので、結局それであれば、もうその時点で安全性は確認されているという判断なのかなと思います。

○中島座長 今の考え方でもよろしいかなと思うのですけれども。

どうぞ。

○山川専門委員 今のこれを見ると、そういうふうに読めますね。

○飯塚課長補佐 その考え方で過去の飼料添加物の高度精製も行われたものかと理解します。

○中島座長 なので、できればこの辺で決着をつけておいて、以後、もう迷わずこういうふうにいけるようにしたいと思いますので、それでは、通常の飼料等であれば人に移行しないとかその3点セットで、高度精製であればこのような書き方ということで、以後迷わずにそのようにしたいと思いますのですが、先生方、それでよろしいでしょうか。

では、以後、迷わずにこの書き方でいっていただければと思います。

○児玉専門委員 もう一点だけ、確認だけなのですけれども、表紙に（飼料添加物）とかそういうのは書かないのですか。（飼料）とか（食品）とか。

○山口係長 そうですね。前に一度、食品添加物と飼料添加物をセットでアルカリ性プロテアーゼが来たときは、調査会のときは便宜的に書いていたのですけれども、最終的には農水省と厚労省の諮問文のタイトルに合わせてつくることになるので、それはたしかなかったと記憶しているので、今回も書かないことになります。

○児玉専門委員 それは確認だけです。

○飯塚課長補佐 表紙には書かないのですけれども、要約の頭に「飼料添加物である」と、ここだけは入れています。

○中島座長 わかりやすいところに、そういう初っ端のところに書いてあればよろしいかなと思いますので、いいですね。

それでは、評価書案はよろしいでしょうか。

どうぞ。

○川西委員 1点、細かな表現上のことを今読んでいて気がついたのですけれども、77行目から79行目にかけてなのですが、L-メチオニンとは、何とかから産生するL-メチオニン前駆体とメチルメルカプタンに変換酵素を反応させるのではなくて、日本語としては、K-12何とか株が産生する変換酵素を用いて反応させることによりという感じではないのだろうか。もうちょっとうまい順序があるなと思いつつ、今のところそこまでしか考えられなかったのですけれども、酵素反応とはそういうことではないかと思いました。

○中島座長 このままでも意味は通ると思うのですが、言われてみればもっともという気がしますので、微細な修正ですが、お願いできますか。

小関先生。

○小関専門委員 このところで101行目に●●●「等」とされているのですけれども、

これは「等」とすると何が入っているのと、評価書的にはちょっと格好悪いなという気がするのです。●●●からいいのではないかなと思うので、これは「等」を取っておいたほうがいような気がするのです。こういうもので「等」を入れてしまうと、この後も引きずってしまうような嫌な感じがするのです。

○中島座長 先生方、いかがでしょうか。確かに●●●でもあるので、いいかなと思うのですが、メルカプタンみたいなものも加えているわけですね。やはり「等」という曖昧性を消すほうが重要に私も思います。

事務局としてはいかがですか。

○山口係長 ここは申請者のほうはマスキングを希望ということでこのように修正したのですが、調査会としては、ここは開示をしてもらおうと。

○中島座長 開示ではなくて「等」を消してしまっただけ。

○山口係長 失礼しました。そういう意味ですね。

○中島座長 そういう意味です。●●●なら別によからうということですか。

○山口係長 わかりました。ありがとうございます。

○山川専門委員 消すと、これはアミノ酸分析の結果、何が検出されたかだと、出てこなかったことになるから、アミノ酸は何々が検出されたとすればおかしくないと思うのです。

○中島座長 なるほど。でも、L-メチオニンの前駆体は●●●なので、これは●●●ではないので、要するに、このままさわらないほうがいような気がします。

先生方、ほかによろしいでしょうか。このぐらい細かいことになっているということは、よろしいと思いますので、それでは、微細なところは私と最後に確認して、その後、食品安全委員会に報告してパブリックコメント等の手続に入りたいと思います。ありがとうございました。

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）その他ですが、事務局のほうからございますでしょうか。

○飯塚課長補佐 特にございません。

○中島座長 ありがとうございました。

本日の議題については、これで終了です。

以上をもちまして、第191回「遺伝子組換え食品等専門調査会」を閉会いたします。ありがとうございました。