

○事務局 本日は御多忙のところ御参集いただき、誠にありがとうございます。本日は全員の委員の先生方に御出席いただいておりますので、調査会が成立することを報告します。本日の会議は企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益、若しくは不利益を与えるおそれがあるため、非公開で行っております。また、本日の議題は、事業者の要望を対象としていることから、利益相反の確認の対象となります。

食品衛生分科会審議参加規程に基づき、要望した企業について過去3年間における寄附金の受取りについて、委員、参考人より御申告いただきました。その結果、本日、御出席の委員、参考人において退席等の必要な委員はいないことを確認しております。

それでは、本日、御出席の先生方を50音順に御紹介いたします。国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第三室長の岡田由美子委員、東京農工大学大学院工学研究院生命機能科学部門教授の小関良宏委員、国立医薬品食品衛生研究所生化学部長の近藤一成委員、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構生物機能利用研究部門 遺伝子利用基盤研究領域長の田部井豊委員、明治大学農学部農芸化学科教授の中島春紫委員、国立研究開発法人水産研究・教育機構増養殖研究所育種研究センター主幹研究員の名古屋博之委員です。

また、本日は組換えDNA技術応用食品及び添加物の製造基準の平成24年の告示改正に携わっていただきました東海大学海洋学部水産学科食品科学専攻客員教授の荒木恵美子先生、日本医療研究開発機構のプログラムスーパーバイザーの神田忠仁先生に参考人として御出席していただいております。よろしくお願いいたします。

それでは、議事に入ります。座長の選出までは事務局で議事を進めます。議題(1)座長の選出です。本調査会の座長は所属する委員の互選により選出することとされております。どなたか御推薦はございますか。

○田部井委員 本調査会の趣旨や内容から考えて、研究の背景から近藤先生に座長をお引き受けいただければ有り難いかなと思います。御検討いただければと思います。

○事務局 田部井委員、ありがとうございます。では、近藤先生いかがでしょうか。

○近藤委員 はい。

○事務局 ありがとうございます。田部井委員より近藤委員を御推薦いただきましたが、ほかに御推薦等はございますか。それでは、近藤委員に座長をお願いすることについて御異論がないようですので、近藤委員、調査会座長をお引き受けいただけますか。

○近藤委員 はい。

○事務局 ありがとうございます。それでは、近藤委員に調査会座長の席へお移りいただき、以降の議事進行をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○近藤座長 ただいま座長を仰せつかりました近藤です。私は、国立医薬品食品衛生研究所で、普段から遺伝子組換え食品の検査法の開発などの仕事をしております。ほかに、委員会としては、内閣府の食品安全委員会などに参画しております。また、最近までは消費者庁の組換え表示の検討会に参加しております。今日は、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、早速始めたいと思います。配布資料について事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、配布資料の確認をいたします。議事次第、委員名簿、座席表、調査会設置要綱のほか、資料1が、申請書(OYC-GM1株を利用して生産された酸性ホスファターゼ)、参考

資料1～4として、組換えDNA技術応用食品及び添加物の製造基準及びその留意事項について、食品健康影響評価の結果の通知について、そして参照条文が付いております。また、机上配布資料が2点です。資料の不足や落丁等がある場合は、会議の途中でも結構ですので事務局までお申し付けください。

○近藤座長 それでは、早速、議事に入ります。本日の議題(2)の組換えDNA技術応用添加物の製造基準の適合確認について、事務局から資料の説明をお願いします。

○事務局 資料1の1ページから御覧ください。今回、御審議いただくOYC-GM1株を利用して生産された酸性ホスファターゼは、酸性ホスファターゼの生産能を保有させるために、*Escherichia coli* BL21(DE3)株を宿主として、*Haemophilus influenzae* 由来の酸性ホスファターゼ遺伝子を含む発現ベクターを導入して作成したものです。本添加物は、リン酸モノエステルを加水分解するほか、特定の基質に対して高い反応特異性を有する酵素であり、サプリメント原料の製造に使用されます。こちらの添加物については、昨年11月に遺伝子組換え添加物の安全性審査済みの公表が行われております。

また、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、通称カルタヘナ法ですが、こちらの法に基づく手続については、平成26年9月に第二種使用に当たって取るべき拡散防止措置の確認を経済産業大臣から受けております。

なお、第二種使用に当たって取るべき拡散防止措置については、参考資料4を御覧ください。第二種使用に当たって取るべき拡散防止措置の具体的な内容を記載しております。省令第3条に、作業区域の区別等、生産工程中における使用等に当たって執るべき拡散防止措置について、第4条に、漏出しない容器の使用等、保管に当たって執るべき措置、第5条に、運搬に当たって執るべき措置が規定されております。

今回の申請品目について、この部分については、既にカルタヘナ法に基づき確認がなされているということです。

それでは、申請品目の製造施設及び製造工程の概要を説明します。資料1の参照12、13を御用意ください。私からは参照13に沿って説明しますが、製造機器やその工程については参照12に詳細が記載されておりますので、適宜、御参照いただければと思います。

参照13の①に示されたとおり、この工場には5つの建物があり、今回の申請の対象は3号館1階の培養室、3号館1階の精製室、そして、次のページの参照13の②に示されている3号館2階の一般実験室及び3号館2階の分析室、この4つの室です。

参照13の⑤を御覧ください。それぞれの作業区域内の人や物の動線について、参照13の⑤以降に説明されております。まず、作業者は通路から培養室に入る際に、手洗い、白衣の着用等を行い、エアシャワーを通過して入ります。培養室は、培養室-1と培養室-2に区画されており、製造作業は培養室-1から始まります。培養室-1の超低温フリーザーに保存されている組換え体を安全キャビネットでフラスコに入れた液体培地に接種し、それを恒温フラスコ振とう器で培養します。これが1回目の種培養の工程です。

その後、培養室-2に移動して培養タンクにて2回目の種培養、本培養と進みます。本培養後は遠心分離機により菌体を分離します。参照13の⑥を御覧ください。遠心分離後の菌体は、容器に入れられ培養室-1の安全キャビネット内で菌体破砕が行われます。菌体破砕後は

精製室に移動します。このとき、一度、通路に出て移動しますが、菌体破碎液は密封容器に入れて移動するとのことです。

次に、精製室内での工程に移ります。参照 13 の⑦を御覧ください。菌体破碎液は、まず、冷却高速遠心分離機にかけられます。これは、参照 13 の⑦の図で言うと、「抽出液分離」と記載されている所にその機械があります。その後、廊下側のクロマトチャンバー内で精製、濃縮、脱塩が行われ、その後、ディスポーザブルのフィルターろ過器を用いて、ろ過が行われたものが申請品目の酸性ホスファターゼです。酸性ホスファターゼは、精製室内の冷蔵庫にて保管され、必要に応じて 2 階の一般実験室、分析室にて品質確認等が実施されます。

次に、製造基準告示への適合性について説明します。資料 1 の 7 ページを御覧ください。ここから先は、製造基準の告示に示された確認が必要な項目ごとに説明が記載されております。

まず、「一 施設、設備及び装置の基準」についてです。「1. 作業区域を有しており、他の区域と区分されていること」については、先ほど説明したとおり、室ごとに区分されております。

2. の必要な設備についてですが、「(1)組換え体の生物学的性状及び製品の管理規格の試験検査をすることができる設備」については記載のとおりです。「(2)組換え体を他のものと区別して保管することができる設備」について、組換え体は、組換え体専用の超低温フリーザー内に、参照 13 の⑩に示すようにラベリングされて保管されるとのことです。「(3)組換え体が意図せず製品に混入しないように製品を製造することができる設備」については、遠心分離機、クロマトグラフィー、フィルターろ過器によって組換え体が除去できると説明されています。

「(4)培地等を衛生的に調製することができる設備」については記載のとおりです。「(5)製造又は試験検査に使用する器具機械、容器等を洗浄し、かつ、滅菌することができる設備」については、参照 14 を御覧ください。参照 14 には、各装置の殺菌方法が説明されております。殺菌方法として挙げられているのは、蒸気滅菌又は 70%エタノールによる消毒の 2 つの方法が利用されると説明されております。立入検査の際に、これらの必要な設備があることについては確認ができております。申請書類の 8 ページに戻ります。「(6)製造に由来する不純物であって、かつ、安全でないものが生じないようにすること又は製品に含まれないようにすることができる設備」については、菌体破碎、精製、濃縮、脱塩、ろ過等の工程を経ることで、安全性に問題がある物質の混入は防がれるとのことです。その後の 3 と 4 の項目については、先ほど説明したとおりです。

次に、「二 設備及び装置の管理の基準」についてです。1 の洗浄と滅菌については、先ほど説明したとおりです。「2. 設備又は装置の漏出防止機能に係る部分の改造時又は交換時は、その都度、当該設備又は装置の密閉度及び性能の検査を行うこと」については、参照 15 を御覧ください。設備管理台帳です。設備ごとに設備管理台帳を作成し、必要な検査、点検を実施した際に、その記録も、こちらの台帳に行われております。申請資料の 8 ページに戻りまして、

「3. 培養装置、除菌装置等は、設置直後及び定期的に、密閉度及び性能の検査を行うこと」についても、参照 15 の設備管理台帳に記載されているとおり、培養装置は 1 年に 1 回の法定点検を実施している、除菌に使用するフィルターはディスポーザブルの製品を使用しているということです。培養装置で行う法定点検というのは、労働安全衛生法のボイラー及び圧力容器

安全規則に基づくものとのことです。「4. 除菌装置は、交換時、定期検査時及び製造品目の変更時に、あらかじめ有効性を確認した方法で滅菌すること」とされておりますが、こちらも、ディスポーザブルのフィルターを使用しているため、既に有効性は確認されたものであるということです。

続いて、「三 組換え体の取扱いの基準」についてです。「1. 保管」については、保管庫に「組換え体在中」と明示しているとのことです。「2. 生物学的性状の試験検査」についてですが、「(1)組換えDNA技術により付与された組換え体の性質の保持に関する項目」の検査としては、マスターセルバンクから任意に選んだサンプルをアンピシリンを含む液体LB培地で振盪培養を行い、培地に濁りが発生することを確認する方法を取っております。「(2)組換え体の保持しているベクター及び挿入DNAの基本構造の維持に関する項目」の検査としては、プラスミドを制限酵素で処理し、アガロースゲル電気泳動により所定のサイズのDNA断片を確認する方法を取っております。「(3)組換え体の同一性及び均一性の確認に関する事項」の検査としては、マスターセルバンクから任意に選んだ3サンプルをアンピシリンを含む液体LB培地で振盪培養を行い、培地に濁りが発生することを確認する方法を取っております。「3. 製品の取扱い」についてですが、「(1)製品の管理規格」については、記載のとおり自社規格を定めております。「(2)製造ごとに試験検査を行い製品の管理規格に適合していることを確認すること」については、製造ロットごとに検査を実施するとのことです。「(3)試験検査により、管理規格に適合していない製品が発見された場合には、直ちに製造を中止し、必要な措置を講ずること」については、参照17の社内規定に基づき、是正処置や原因究明を行うとのことです。参照17を御覧ください。参照17は、是正処置管理規定という社内文書です。こちらは不適合品を発見した際に、どのような担当者が、何を、いつするのかということが記載されているマニュアルのようなものになっております。

申請資料の10ページにお戻りいただきまして、「四 職員及び組織の基準」についてです。申請されている工場における管理体制及び構成員、また、それに関する規定は、参照18、19、20の3つの参照資料を御覧ください。まず、参照18の組織図を御覧ください。告示で使用されている用語と申請者の社内で使用されている用語が異なっておりますので、ここで整理します。この組織図で言うところの生産業務安全委員会が、告示で言うところの製造安全委員会に当たります。また、中心にある生産業務管理者と記載されているものが、告示で言うところの製造管理者に当たります。右下の生産業務安全主任者と記載されているものが、告示で言うところの製造衛生責任者です。左下の生産業務従事者とされているものが、告示で言うところの製造従事者です。こちらを留意いただきながら資料の御確認を進めていただければと思います。参照19、参照20が、生産業務に関する社内の規定文書です。製造基準の告示で求められている概要も、こちらの文書に規定がされております。

製造基準告示で求められている「1 製造所の設置者又は製造所の長」の任務については、参照19の第6条に規定されております。参照19の第6条を御覧ください。こちらに書かれている「工場長の任務」という内容が、製造基準告示で求めている製造所の長に求められている任務と適合しております。

「2. 製造管理者」の任務については、参照19の第9条に記載されております。

製造管理者の任務のうち、「(3)次の事項を記録し、その記録は、当該食品又は添加物の製造終了の日から5年間保存すること」について、参照19の第18条において、原則5年間保存すると規定されております。なお、記録文書の様式について、申請資料中では、参照22の様式を使うとして提出されておりますが、告示に示された事項を記録するには不十分ではないかと、こちらの申請資料の提出を受けた後に申請者に指摘しましたところ、回答を頂きましたので、その内容を机上配付資料から御紹介させていただきます。回答の内容は、告示の「イ」の設備及び装置の定期点検記録については、参照15の設備管理台帳に記録する、また、製造記録については、参照22の製造記録台帳及び新たに作成した作業指示記録書の様式に記録することです。また、告示の「ロ」「ハ」の項目についても、新たに作成した「組換え体管理台帳」に記録することです。告示の「ニ」「ホ」の項目についても、「作業指示記録書」の様式に記録します。また、告示で求められている「ヘ」の項目についても、参照21の「教育訓練記録」や新たに提出された追加資料の「個人カード」に記録することです。また、告示で求められている「ト」の項目については、生産業務安全委員会の議事録として記録することです。

申請資料の12ページに戻り、「3. 製造衛生責任者」についての確認にまいります。こちらでも参照19の社内規定文書に規定がなされております。具体的に申し上げますと、参照19の第7条(安全主任者)に規定されております。

申請資料の13ページの「4. 製造従事者」についても、参照19の社内規定文書の第10条に規定がされております。

また、「5. 製造安全委員会」についても、参照19の第8条に規定がなされています。申請資料の説明は以上です。

○近藤座長 ありがとうございます。では、項目毎に区切って。最初に、「一 施設、設備及び装置の基準」と、「二 設備及び装置の管理の基準」について、委員の皆様から御指摘、御質問等がありますか。いかがでしょうか。

○事務局 特に、今お気付きの点がないようでしたら、立入り検査の際に、事務局で気付いた部分をお伺いしたいのですが、よろしいでしょうか。

資料の参照13の工場の図面を御覧ください。3号館の1階が培養室と精製室に分かれており、この間の行き来は一度通路に出る必要があります。通常の製造工程では、先ほど御説明しましたとおり、菌体破砕まで培養室で行い、その後の工程を精製室でという流れになるのですが、菌体破砕が手作業で行うものになりますので、1日のうちに全て終了しなかった場合には、破砕前の菌体破砕を精製室のチャンバーで保管する可能性があるとのこと。実際にそうするかどうかは、まだ製造ラインが稼働していませんので、工場の方もまだ分からないということではあったのですが、このように破砕前の菌体を一度通路を通過して移動させることについて、どの程度のリスクがあるのか、御意見を伺えればと思います。いかがですか。

○近藤座長 ただいまの件について、いかがですか。

○中島委員 この場合は、組換え体ですので、組換え体を運ぶための専用の容器があるかどうかというところ。そこは御確認いただいたようなので、ちゃんと蓋をしてあれば、倒しても中は漏れないようにはなっていたのかと。それであれば通常は、まず大丈夫だろうと思います。

この製造基準で作るものが大腸菌ですので、これは駆除するのは比較的簡単ですので、これが万が一漏れたらという場合も、それが直ちに環境に漏れるかというか、そういった心配はほとんどなくて、漏れたところで、直ちに報告して措置をとってもらえると、先ほどのお話を聞いていても体制はできているようですので、リスクとしてはそれほどないだろうと考えます。

○近藤座長 ほかの委員の皆さん、どうですか。そのような考えでよろしいですか。

○田部井委員 よく言われるのは、組換え体の搬送の場合は、要するに、二重容器に入れて、万が一中の容器が破損しても、そのまま遺漏もしないという条件をつけるということです。また万が一、漏れたとしても、これは通路で、外に漏れないようで、その場で全部回収して処理ができるということであれば、安全性は十分保たれるのではないかと思います。ということで、そういう条件が整えば、廊下を行き来することは、さほど問題ではないと思われま。

○荒木参考人 2日にわたるような作業も含めて、全て作業が終わったら関係の部屋が施錠されるとか、鍵はきちんと管理されているとかという点はどうだったのでしょうか。

○事務局 立入り検査の際に、施錠の事を確認しておりませんので、申請者への指摘事項として調査後に確認を取りたいと思います。

○近藤座長 ほかに、よろしいですか。

○荒木参考人 今、中島先生が大腸菌だからということを書いてくださったので、いいかなと思うのですが、滅菌と言っているのに、70%エタノールと言われると、先ほど事務局がおっしゃったように、消毒ですね。70%エタノールで、「滅菌です」と言われると、少し違うのではないかなと思って、その用語に対するセンスで、一抹の不安を感じました。そこは、対象が大腸菌だということで大丈夫と言えれば問題はないとは思いますが、少し気になった点です。

○近藤座長 ほかの御意見はよろしいですか。一番と二番の項目について、何か御質問、御指摘事項とかはありますか。後で御指摘いただいても結構ですので、ないようでしたら、次の「三 組換えの取り扱いの基準」と、「四 職員及び組織の基準」について、委員の皆様、御質疑等、御指摘事項がありましたら、お願いします。

○田部井委員 少し気になったのは、「2. 生物学的性状の試験検査」の所で、(1)で任意に選んだものを培養して濁りが発生して、これはプラスミドが残っていることを確認するわけです。(3)でも、今度は3サンプルをやるのですが、同じことをやって、(1)が3反復になっているだけの様な気もするのです。わざわざこれを分けてやる必要があるのかどうか。これは(1)がなくて(3)をまとめてやっても同じように思うのですが、何か意味があればいいですし、これを別にやっても1つにまとめても安全性には何の問題もないのですが、読んでいて何か重複しているような違和感を感じたところです。

○近藤座長 それは私も読んでいて、そう思いました。今の話は、(3)をやっておけば(1)は含まれるという考えだと思いますし、もし(1)だと、(3)を独立してやるのであれば、例えば、3サンプルの濁度の比較とか、そういうのがあれば、均一性は少し違うかという気もしますが、今の項目の書き方だと、(3)があれば(1)を兼ねているということで、分ける必要はないかというのは、確かに御指摘のとおりかと思えます。

ほかはよろしいですか。私のほうからですが、「2. 生物学的性状の試験検査」の所で、(2)の所定のサイズの確認で、2本のバンド、4.5kbp と 2.7kbp について、制限酵素で切ったとい

うところですが、これが本当に 4.5kbp か 2.7kbp で正しいかというのは、私は確認できなかったのですが、これはどこかに書いてありましたか。制限酵素とサイズが、マップと配列の中に情報がなかったかなという気はしたのですが。配列だと、参照5に配列がありますが、私はここから確認ができなかったのですが。

○事務局 それでは、バンドサイズについては、また申請者に確認をいたします。

○近藤座長 その記録の途中で変わっていったときに、そういうのがないと確認できないからと思いますので。

ほかはいかがですか。よろしいですか。そうしましたら、今まで意見が少しあったかと思いますが、事務局のほうで整理をお願いしてよろしいですか。

○事務局 それでは、本日頂いた御指摘について整理をいたします。

まず、作業室や保管庫の施錠や鍵はどのようになっているのかという点について、また、生物学的性状の試験については、(3)の項目をやれば(1)の部分は十分に含まれるのではないかという御指摘がありましたので、その部分も申請者にお伝えしたいと思います。最後にもう1点として、性状の試験のところのバンドサイズについては、何が根拠になっているのかという資料を求めたいと思います。あと、70%エタノールを滅菌と書いている点についても、申請者に滅菌と消毒の考え方を整理するようにとお伝えしたいと思います。以上4点でお間違いないでしょうか。

○神田参考人 中身よりも書式のことですが、GILSPは、組換え生物の使用において執るべき拡散防止措置なので、申請書の、(1)「宿主」欄に記載するのではなく、後段の組換え体の性質のところを書くべきです。組換え生物の性質欄に「この遺伝子組換え大腸菌の使用において執るべき拡散防止措置はGILSPである」と記載して下さい。

○事務局 ありがとうございます。GILSPの考え方について、申請書類の修正も含めて申請者にお伝えしたいと思います。そうしましたら、以上、頂いた指摘事項5点について、内容としては軽微な内容かと思いますが、今後の調査会での取扱いは、どのようにいたしましょうか。

○近藤座長 メールで、委員の皆さんに確認という方法もよろしいかと思いますが、いかがですか。そのような方向でよろしいですか。

○事務局 では、申請者にお伝えしまして、回答と修正された申請書類については、また先生方に御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

○近藤座長 ほかに特になければ、本日の調査会はこれで終了します。どうもありがとうございました。