

(案)

遺伝子組換え食品等評価書

Ra α 3114株を利用して生産された
プロテアーゼ

令和5年（2023年）11月

食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	5
I. 評価対象添加物の概要	6
II. 食品健康影響評価	6
第1. 安全性評価において比較対象として用いる添加物及び宿主等の性質並びに遺 伝子組換え添加物及び組換え体との相違	6
1. 従来 of 添加物の性質及び用途等に関する資料	6
2. 宿主及び導入 DNA	6
3. 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する資料	7
4. 宿主の構成成分等に関する資料	7
5. 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料	7
6. 安全性評価において検討が必要とされる遺伝子組換え添加物と従来 of 添加物 及び組換え体と宿主等の相違点	8
第2. 宿主に関する事項	8
1. 分類学上の位置付け（種名（学名）・株名等）に関する事項	8
2. 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項	8
3. 寄生性及び定着性に関する事項	8
4. 病原性の外来因子（ウイルス等）に汚染されていないことに関する事項	8
5. 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項	8
第3. ベクターに関する事項	9
第4. 挿入 DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項	9
1. 挿入 DNA の供与体に関する事項	9
2. 挿入 DNA 又は遺伝子（抗生物質耐性マーカーを含む。）及びその遺伝子産物 の性質に関する事項	9
3. 挿入遺伝子及び抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現に関わる領域に関する事 項	10
4. ベクターへの挿入 DNA の組込方法に関する事項	11
5. 構築された発現ベクターに関する事項	11
6. DNA の宿主への導入方法に関する事項	11
7. 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項	12
第5. 組換え体に関する事項	12
1. 宿主との差異に関する事項	12
2. 遺伝子導入に関する事項	12
第6. 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項	13
1. 添加物の製造原料又は製造器材としての使用実績があること	13

2. 添加物の製造原料又は製造器材としての安全性について知見が得られていること	13
第7. 遺伝子組換え添加物に関する事項	13
1. 諸外国における認可、食用等に関する事項	13
2. 組換え体の残存に関する事項	13
3. 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項	13
4. 精製方法及びその効果に関する事項	13
5. 含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する事項	14
第8. 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ない場合に必要事項	14
Ⅲ. 食品健康影響評価結果	14
<参照>	15

<審議の経緯>

2020年9月28日 厚生労働大臣から遺伝子組換え食品等の安全性に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0924第3号）、関係書類の接受

2020年10月13日 第793回食品安全委員会（要請事項説明）

2020年10月26日 第204回遺伝子組換え食品等専門調査会

2021年11月19日 第219回遺伝子組換え食品等専門調査会

2023年6月19日 第237回遺伝子組換え食品等専門調査会

2023年11月14日 第920回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

2021年6月30日まで

佐藤 洋（委員長）

山本 茂貴（委員長代理）

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

2021年7月1日から

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>

2021年9月30日まで

中島 春紫（座長）

児玉 浩明（座長代理）

安達 玲子 近藤 一成

飯島 陽子 手島 玲子

岡田 由美子 樋口 恭子

小関 良宏 山川 隆

小野 竜一 吉川 信幸

橘田和美

2022年3月31日まで

中島 春紫（座長）

山川 隆（座長代理）

安達 玲子 小野 竜一

岡田 由美子 近藤 一成

小関 良宏 樋口 恭子

小野 道之 藤原 すみれ

2023年9月30日まで

中島 春紫 (座長)

山川 隆 (座長代理)

安達 玲子

近藤 一成

岡田 由美子

佐々木 伸大

小野 道之

樋口 恭子

小野 竜一

藤原 すみれ

2023年10月1日から

児玉 浩明 (座長)

佐々木 伸大 (座長代理)

伊藤 政博

柴田 識人

岡田 由美子

手島 玲子

小野 道之

樋口 恭子

小野 竜一

藤原 すみれ

<第219回遺伝子組換え食品等専門調査会専門参考人名簿>

児玉 浩明 (千葉大学大学院園芸学研究科教授)

手島 玲子 (岡山理科大学獣医学部教授)

<第237回遺伝子組換え食品等専門調査会専門参考人名簿>

児玉 浩明 (千葉大学大学院園芸学研究科教授)

要 約

「Rao3114 株を利用して生産されたプロテアーゼ」について、食品健康影響評価を実施した。

本添加物は、*Bacillus subtilis* Marburg 168 株を宿主として、*Thermus aquaticus* YT1 株由来のプロテアーゼ遺伝子を導入して作製された Rao3114 株を利用して生産されたプロテアーゼである。本添加物は、グルテンを分解する酵素であり、製パン・製菓の生地品質向上を目的として使用される。

「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」（平成 16 年 3 月 25 日食品安全委員会決定）に基づき、挿入遺伝子の安全性、挿入遺伝子から産生されるタンパク質の毒性及びアレルギー誘発性等について確認した結果、従来の添加物と比較して新たに安全性を損なうおそれのある要因は認められなかった。

したがって、「Rao3114 株を利用して生産されたプロテアーゼ」については、人の健康を損なうおそれはないと判断した。

I. 評価対象添加物の概要

名 称：Raa3114 株を利用して生産されたプロテアーゼ
用 途：製パン・製菓の生地品質向上
申請者：ピュラトスジャパン株式会社
開発者：PURATOS NV (ベルギー)

本添加物は、*Bacillus subtilis* Marburg 168 株を宿主として、*Thermus aquaticus* YT1 株由来のプロテアーゼ遺伝子を導入して作製した Raa3114 株を利用して生産されたプロテアーゼである。本添加物は、グルテンを分解する酵素であり、製パン・製菓の生地品質向上を目的として使用される。

II. 食品健康影響評価

第 1. 安全性評価において比較対象として用いる添加物及び宿主等の性質並びに遺伝子組換え添加物及び組換え体との相違

1. 従来の添加物の性質及び用途等に関する資料

(1) 名称、基原及び有効成分

従来の添加物の名称、基原及び有効成分は、以下のとおりである。

名 称：プロテアーゼ
生 産 菌：*Aspergillus oryzae*
有効成分：プロテアーゼ
EC No.：EC 3.4.21.63
CAS No.：9074-07-1

(2) 製造方法

プロテアーゼは、培養工程、ろ過等の製造工程を経た上で、製剤化される。なお、生産菌及び菌体成分は、ろ過等の精製工程を経て除去される。

(3) 用途及び使用形態

プロテアーゼは、製パン・製菓において、生地混捏時に生成されるグルテンを分解することで、生地の品質向上を目的として使用される。

(4) 摂取量

プロテアーゼがパン類（菓子パンを除く）、菓子パン類、和菓子類、ケーキ・ペストリー類、ビスケット類に使用され（参照 1）、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、0.033 mg TOS (Total Organic Solids) / kg 体重/日である。

2. 宿主及び導入 DNA

(1) 宿主の種名（学名）、株名等及び由来

宿主は、*B. subtilis* Marburg 168 株である。これは米国オハイオ州立大学

Bacillus Genetic Stock Center から入手した。

(2) DNA 供与体の種名、株名又は系統名等及び由来

プロテアーゼ (*aq1*) 遺伝子の供与体は、*T. aquaticus* YT1 株である。

(3) 挿入 DNA の性質及び導入方法

aq1 遺伝子は、*T. aquaticus* YT1 株由来のプロテアーゼ (Aqualysin 1) をコードする。

aq1 遺伝子導入用ベクターを、Aqualysin 1 の生産性及び遺伝子組換え効率を高めるために宿主由来で種々の遺伝子の欠失及び変異導入を行った *B. subtilis* 株に形質転換法にて導入し、*aq1* 遺伝子発現カセットを宿主の複数の標的遺伝子座に相同組換えにより挿入した。その後、株の選択により、抗生物質耐性遺伝子は生産菌に残存していない。

3. 宿主の添加物製造への利用経験又は食経験に関する資料

B. subtilis は、食品製造用酵素の製造において、長年にわたり安全に使用されている。

4. 宿主の構成成分等に関する資料

B. subtilis が有害生理活性物質を生産するという報告はない。国立感染症研究所病原体等安全管理規程においてバイオセーフティレベル (BSL) 1 に相当する (参照 2)。

5. 遺伝子組換え添加物の性質及び用途等に関する資料

(1) 製品名及び有効成分

本添加物の製品名及び有効成分は、以下のとおりである。

製品名：AQ1

有効成分：プロテアーゼ (セリンエンドペプチダーゼ)

EC No. : EC3.4.21.111

CAS No. : 88747-68-6

(2) 製造方法

AQ1 は、Rac3114 株を生産菌として、培養工程の後、加熱、ろ過、限外ろ過、除菌ろ過、粉末化などの工程を経て製造される。生産菌は、除菌ろ過により分離・除去される。

(3) 用途及び使用形態

AQ1 は、粉末製剤として製パン・製菓用の原料に添加し、生地品質向上・焼成後製品の食感改良の目的で使用される。

(4) 有効成分の性質及び従来の添加物との比較

AQ1 は、従来のプロテアーゼと同様に、セリンエンドペプチダーゼに分類される。AQ1 は従来のプロテアーゼと比較して至適温度が高い。

6. 安全性評価において検討が必要とされる遺伝子組換え添加物と従来の添加物及び組換え体と宿主等の相違点

(1) 遺伝子組換え添加物と従来の添加物

AQ1 と従来のプロテアーゼとの相違点は、基原、至適温度、IUB No.が異なる点である。AQ1 と従来のプロテアーゼ は IUB No.の末番が異なる酵素に分類されるが、両者は共にセリンエンドペプチダーゼ (IUB No. : EC3.4.21)に属し、サブチリシン様セリンプロテアーゼの Family S8 に分類されており、アミノ酸配列や立体構造が類似している。

(2) 組換え体と宿主

Raa3114 株と宿主との相違点は、Raa3114 株には *aq1* 遺伝子が複数コピー導入されプロテアーゼ生産能を獲得している点並びに生産性及び遺伝子組換え効率の向上のために複数の遺伝子を欠失及び変異導入している点である。

以上 1 から 6 までから、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、以下の各事項について評価を行った。

第 2. 宿主に関する事項

1. 分類学上の位置付け (種名 (学名) ・株名等) に関する事項

宿主は、*B. subtilis* Marburg 168 株である。

2. 病原性及び有害生理活性物質等の生産に関する事項

B. subtilis 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程における BSL1 に相当するなど病原性がないことが確認されている (参照 2)。

3. 寄生性及び定着性に関する事項

B. subtilis には、ヒト腸管内への寄生性及び定着性の報告はない。

4. 病原性の外来因子 (ウイルス等) に汚染されていないことに関する事項

B. subtilis には、ヒトに対して病原性を有する外来因子の存在を示唆する報告はない。

5. 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項

B. subtilis は、ヒトに対して病原性を有することが知られている *B. cereus* や *B. anthracis* とは明確に区別されている。

第3. ベクターに関する事項

目的遺伝子の導入にプラスミドなどのベクターは用いていないため、第3の事項を省略する。

第4. 挿入 DNA、遺伝子産物、並びに発現ベクターの構築に関する事項

1. 挿入 DNA の供与体に関する事項

(1) 名称、由来及び分類に関する事項

aq1 遺伝子の供与体は、*T. aquaticus* YT1 株である。

(2) 安全性に関する事項

T. aquaticus は、熱水泉に生育し、食経験についての報告は知られていない。

T. aquaticus は、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、国立感染症研究所病原体等安全管理規程の BSL1 に相当する（参照 2）。

2. 挿入 DNA 又は遺伝子（抗生物質耐性マーカを含む。）及びその遺伝子産物の性質に関する事項

(1) 挿入遺伝子のクローニング又は合成方法に関する事項

aq1 遺伝子は、*T. aquaticus* YT1 株由来のプロテアーゼ遺伝子を PCR にて得た。

(2) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項

aq1 遺伝子の塩基数、塩基配列及び制限酵素による切断地図は明らかになっている。

(3) 挿入遺伝子の機能に関する事項

aq1 遺伝子がコードする AQ1 は、サブチリシン様セリンエンドペプチダーゼ、Family S8 に分類される（参照 3）。

① 挿入遺伝子の供与体のアレルギー誘発性に関する知見

T. aquaticus 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^aを用いて検索した。その結果、アレルギー誘発性を示唆する報告はなかった。

② 遺伝子産物のアレルギー誘発性に関する知見

AQ1 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^aを用いて検索した。その結果、アレルギー誘発性を示唆する報告はなかった。

^a PubMed、検索時期：2023 年 6 月。

③ 遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性に関する知見

a. 人工胃液に対する感受性

AQ1 の人工胃液中での消化性を調べる目的で、ウェスタンブロット分析を行った。その結果、試験開始後 60 分以内に消化されることが示された（参照 4）。

b. 人工腸液に対する感受性

AQ1 の人工腸液中での消化性を調べる目的で、ウェスタンブロット分析を行った。その結果、試験開始後 120 分においても分解されないことが示された（参照 4）。

c. 加熱処理に対する感受性

AQ1 の加熱処理に対する感受性を調べる目的で、酵素残存活性測定及びウェスタンブロット分析を行った。その結果、100℃・15 分で失活すること及び抗体反応性が消失することが示された（参照 4）。

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知見

AQ1 と既知のアレルゲンとの相同性の有無を確認するため、アレルゲンデータベース^bを用いて相同性検索を行った。その結果、連続する 80 アミノ酸に対して 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として、30 個が検出された。これらは、呼吸器系アレルゲンとして報告されている 25 個、皮膚系アレルゲンとして報告されている 4 個及び未分類アレルゲン 1 個であった。AQ1 はサブチリシン様セリンプロテアーゼに分類されることからサブチリシンについて同様の条件にて既知のアレルゲンとの相同性検索を行った結果、AQ1 で検出された 30 個の既知のアレルゲンが全て含まれて検出された。洗剤用酵素であるサブチリシンは呼吸器感作性物質であるが、洗剤用酵素は全て粉塵にならないような顆粒及び非揮発型液体となっており消費者の安全を脅かすものではないと考えられている（参照 5）。AQ1 においても顆粒状に製造されていること及び海外の使用でアレルギー反応誘発の報告はないことから、パン等製造現場において通常の防塵措置をとる限り安全性への懸念は低いと考えられた。

以上のことから、AQ1 がアレルギー誘発性を有する可能性は低いと考えられた。

3. 挿入遺伝子及び抗生物質耐性マーカー遺伝子の発現に関わる領域に関する事項

(1) プロモーターに関する事項

aq1 遺伝子のプロモーターは、*B. subtilis* 由来のグリコシドヒドロラーゼ遺伝子のプロモーターである。

^b AllergenOnline v22 検索時期：2023 年 6 月

(2) ターミネーターに関する事項

aq1 遺伝子のターミネーターは、自身のターミネーターである。

(3) その他、挿入遺伝子の発現制御に関わる塩基配列を組み込んだ場合には、その由来、性質等が明らかであること

aq1 遺伝子に *B. subtilis* 由来のシグナルペプチド配列を付加した。

4. ベクターへの挿入 DNA の組込方法に関する事項

aq1 遺伝子発現カセットの両端を *B. subtilis* の染色体への複数の導入部位であるそれぞれの標的遺伝子配列で挟み込む構造の非プラスミドの遺伝子導入用ベクターを構築した。

5. 構築された発現ベクターに関する事項

(1) 塩基数及び塩基配列と制限酵素による切断地図に関する事項

遺伝子導入用ベクターの塩基数、塩基配列及び制限酵素による切断地図は、明らかになっている（参照 6）。

(2) 原則として、最終的に宿主に導入されると考えられる発現ベクター内の配列には、目的以外のタンパク質を組換え体内で発現するオープンリーディングフレームが含まれていないこと

第 5-2-(2) に記載のとおりである。

(3) 宿主に対して用いる導入方法において、意図する挿入領域が発現ベクター上で明らかであること

遺伝子導入用ベクターの上の意図する挿入領域は、*aq1* 遺伝子発現カセットである。

(4) 導入しようとする発現ベクターは、目的外の遺伝子の混入がないよう純化されていること

遺伝子導入用ベクターは、目的外の遺伝子の混入がないように純化されている。

6. DNA の宿主への導入方法に関する事項

宿主 *B. subtilis* 168 株の由来株に形質転換法により目的遺伝子導入用ベクターを導入し、目的遺伝子を相同組換えにより複数の標的部位に挿入した。生産株の染色体に目的遺伝子が安定して保持されていることをサザンブロット分析により確認した。

7. 抗生物質耐性マーカー遺伝子の安全性に関する事項

遺伝子導入用ベクターに含まれる、クロラムフェニコール耐性遺伝子、カナマイシン耐性遺伝子が一旦ゲノムに導入されるが、最終的にこれらの抗生物質耐性を示さない株を生産株として選択している。生産株ゲノムに抗生物質耐性遺伝子がないことを、PCR とサザンブロット分析により確認している。

第5. 組換え体に関する事項

1. 宿主との差異に関する事項

Raa3114 株は、*aq1* 遺伝子発現カセットが導入され、AQ1 産生能を付与されている点、また、AQ1 の生産性を高め、遺伝子組換え効率を上げるために複数の遺伝子を欠失し、また、変異導入をしている点で宿主と異なる。

2. 遺伝子導入に関する事項

(1) 制限酵素による切断地図に関する事項

Raa3114 株に導入された *aq1* 遺伝子発現カセットの制限酵素による切断地図は、明らかになっている。

(2) オープンリーディングフレームの有無並びにその転写及び発現の可能性に関する事項

aq1 遺伝子発現カセット領域におけるオープンリーディングフレーム（以下「ORF」という。）の有無を確認するために、ORF検索を行った。その結果、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ORFが33個検出された。AQ1以外の32個のORFと既知のアレルゲンとの相同性の有無を確認するため、アレルゲンデータベース^bを用いて相同性検索を行った。その結果、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として2個の呼吸器系アレルゲンが検出されたが、通常の防塵措置を取る限り安全性への懸念は低いと考えられた（参照7）。

また、これらORFと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、データベース^cを用いて $E\text{-value} < 1 \times 10^{-5}$ を指標として検索を行った。その結果、相同性を示す既知の毒性タンパク質は認められなかった（参照7）。

次に、ゲノム上のそれぞれの標的部位に導入された *aq1* 遺伝子発現カセットと宿主ゲノムとの接合領域に生じる ORF の有無を確認するために、挿入 DNA の 5'近傍配列及び 3'近傍配列を含む領域における ORF 検索を行った。その結果、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 ORF が合計 22 個検出された（参照7）。

次いで、上記のORFと既知のアレルゲンとの相同性の有無を調べる目的で、アレルゲンデータベース^bを用いて相同性検索を行った。その結果、連続する80

^c Toxin and Toxin Target Database (Version 2.0) 検索時期：2023年6月

アミノ酸配列に対して 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のアレルゲンが検出されたが、宿主ゲノム領域のORFであった（参照 7）。

また、これらORFと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、データベース^cを用いて $E\text{-value} < 1 \times 10^{-5}$ を指標として検索を行った。その結果、データベース中の既知の毒性タンパク質と相同性を示すORFが認められたが、これは宿主ゲノム領域のORFであった（参照 7）。

第 6. 組換え体以外の製造原料及び製造器材に関する事項

1. 添加物の製造原料又は製造器材としての使用実績があること

AQ1 の製造原料及び製造器材は、食品用酵素の製造において長年安全に使用されてきた実績がある。

2. 添加物の製造原料又は製造器材としての安全性について知見が得られていること

AQ1 の製造原料及び製造器材は、食品用酵素の製造において長年安全に使用されてきた実績を有していることから、有害性はないと考えられる。

第 7. 遺伝子組換え添加物に関する事項

1. 諸外国における認可、食用等に関する事項

AQ1 を含むプロテアーゼは、米国で 2009 年に GRAS として自己認証されており、フランス及びメキシコにおいて、認可を受けている。また、欧州において申請が行われている。

AQ1 を含む酵素製剤は、メキシコ、フランス、アメリカ、オランダで使用実績があり、いずれの国でも今までに安全性に懸念が示された報告はない。

2. 組換え体の残存に関する事項

本酵素原体に生産菌の残存がないことを、プレートカウント法により確認した。

3. 製造に由来する非有効成分の安全性に関する事項

AQ1 を有効成分とする酵素製剤は、食品添加物公定書の規格値を満たしている（参照 8）。

また、製造原料は食品用酵素への使用が認められた品質のものが用いられ、適切な製造管理の下で製造が行われるならば、安全性に問題のある非有効成分が含まれるとは考えにくい。

4. 精製方法及びその効果に関する事項

AQ1 は、生産菌の培養液を精密ろ過、限外ろ過、除菌ろ過、粉末化等の工程を経て製造されるものであり、また製造工程全体を HACCP による管理を行うこととしていることから、適切な製造管理の下で製造が行われるならば、これらの工

程において、安全性に問題のある物質が混入することはないと考えられる。

5. 含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動に関する事項

AQ1 の製造原料及び製造器材は、従来の食品用酵素の製造に使用されているものであり、また製造は HACCP による管理を行うこととしていることから、適切な製造管理の下で製造が行われるならば、含有量の変動により有害性が示唆される常成分の変動はないと考えられる。

第8. 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ない場合に必要な事項

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。

Ⅲ. 食品健康影響評価結果

「Rac3114 株を利用して生産されたプロテアーゼ」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」（平成 16 年 3 月 25 日食品安全委員会決定）に基づき、挿入遺伝子の安全性、挿入遺伝子から産生されるタンパク質の毒性、アレルギー誘発性等について確認した結果、従来の添加物と比較して新たに安全性を損なうおそれのある要因は認められなかった。

以上のことから、「Rac3114 株を利用して生産されたプロテアーゼ」は、人の健康を損なうおそれはないと判断した。

<参照>

1. 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査 食品群別摂取量
2. GILSP 遺伝子組換え微生物経済産業省告示の見直しについて
3. Confidential - SDS RA (社内文書)
4. 遺伝子産物の物理化学的処理に対する感受性 (社内文書)
5. SUBTILISIN- HERA Report (2007)
6. 遺伝子導入ベクターの全DNA 配列 (社内文書)
7. ORF アレルゲン検索 (社内文書)
8. COA Aqualysin 1 (社内文書)