

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第 99 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 7 月 30 日（水） 10:00～12:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

### 3. 議事

（1）特定保健用食品の食品健康影響評価について

・朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX

・キシリトール オーラテクトガム＜クリアミント＞＜スペアミント＞

（2）その他

### 4. 出席者

（専門委員）

清水座長、石見専門委員、磯専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、  
奥田専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、佐藤専門委員、酒々井専門委員、  
林専門委員、平井専門委員、本間専門委員、山本専門委員、脇専門委員

（専門参考人）

五十君専門参考人

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員

（事務局）

東條事務局次長、関野評価第一課長、山本評価第二課長、池田評価情報分析官、  
高崎評価調整官、北村課長補佐、後藤評価専門官、佐伯技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 食品健康影響評価に関する資料（朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX）

資料 2 食品健康影響評価に関する資料

（キシリトールオーラテクトガム＜クリアミント＞＜スペアミント＞）

資料 3 専門家からのコメント

参考資料 「安全性評価に係る指摘事項」

## 6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第 99 回「新開発食品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。

本日は、専門委員は全員御出席でございます。磯先生が 30 分ほど遅れるということでございます。

そして、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部長の五十君先生に御出席をいただいております。

本日の議題ですが、消費者庁から特定保健用食品としての安全性に関する評価の依頼があった、継続審査品目の「朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX」と、「キシリトールオーラテクトガム<クリアミント><スペアミント>」についての 2 件でございます。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○北村課長補佐 資料の確認を行います前に、事務局の人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

7 月 11 日付で磯部評価第一課長の後任といたしまして、関野評価第一課長が着任しております。

○関野評価第一課長 関野と申します。よろしくお願いいたします。

○北村課長補佐 また、7 月 15 日付で、前田上席評価調整官の後任として、高崎評価調整官が着任しております。

○高崎評価調整官 高崎と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○北村課長補佐 また、7 月 1 日付で佐伯技術参与が着任しております。

○佐伯技術参与 佐伯です。よろしくお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料 1「食品健康影響評価に関する資料(朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX)」。

資料 2「食品健康影響評価に関する資料(キシリトールオーラテクトガム<クリアミント><スペアミント>)」。

資料 3「専門家からのコメント」。こちらはオーラテクトガムの関係でございます。

参考資料といたしまして「安全性評価に係る指摘事項」となっております。

これら以外の参考資料については、ファイルにとじまして専門委員の皆様の机の上に置かせていただいております。不足の資料等はございませんでしょうか。不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○池田評価情報分析官 御確認いただいている間に補足でございますが、机上配布資料として「新開発食品専門調査会における審議状況」を配付しております。4 枚紙を配付して

おります。おかげ様でその中のサラシア 100 とコタラエキスについては今、パブリックコメントを実施中でございます。

また、若干関連する周辺状況として、御参考までにですが、御案内の先生もいらっしゃるかと思いますが、現在消費者庁で食品の新たな機能性表示制度の検討がされております。検討会が消費者庁で平成 25 年 12 月から行われておりまして、8 回ほど行われたところですけれども、先日の 8 回目の検討会におきまして報告書案が取りまとめられておりまして、近日公表予定と聞いておりますので、御報告いたします。今後、消費者庁を中心にしまして制度設計やガイドラインの策定を行うことになってございます。

○北村課長補佐 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 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。

以上でございます。

○清水座長 既に御提出いただいている確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。「朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX」についてであります。

本食品については、平成 26 年 5 月の調査会において審議が行われておりまして、先生方から出された指摘事項について、消費者庁を通じて申請者に回答を求めているところでございますけれども、今般、申請者から回答書の提出がございました。

それでは、事務局より申請者からの回答書の説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、申請者が作成しました回答書に基づき、御説明させていただきます。

こちらの透明なクリアファイル、薄いファイルですけれども、こちらを御覧ください。

指摘事項 1、2 とございまして、続けて御説明させていただきます。

指摘事項 1 ですけれども、単回経口投与毒性試験（資料 No.2-5）、4 週間反復経口投与毒性試験（資料 No.2-6）、これら両試験での試験開始時の体重に差がみられた原因を説明すること。また、同じ飼育室を使用しているにも関わらず、両試験で温度の下限と湿度の上限値に差がある原因について説明をすることという指摘を出しております。

2 ページ、回答になります。これが体重の差についてですけれども、両試験間での差は絶食による影響であると判断しておりますという回答になっております。それから、試験室の温度と相対湿度、こちらは一定の温度で管理されています。それらの実測値というのは、いずれも基準値の範囲内でしたという回答になっております。

指摘事項 2 ですが、3 ページ目です。摂取目安量について、ヒト試験で 4 週間連続 4.5 倍過剰摂取試験の設定が妥当であったかどうか考察すること。また、1 日当たりの摂取目

安量が 100g であることを適切に消費者に周知させる方法を説明することという指摘をしております。

回答です。平成 24 年度牛乳・乳製品の消費動向に関する調査というアンケート調査を行っておりまして、それから、本食品の 1 日当たりの摂取量を 100g 程度と想定しております。毎食後摂取するような想定外についても、4.5 倍過剰摂取試験で危害等のないことは確認できていると判断しています、としております。

続いて、本食品の 1 日当たりの摂取目安量が 100g であることを適切に消費者に周知させる方法については、当該特定保健用食品の包材表示やホームページ上の特定保健用食品のページにて最大限の周知を図ります、という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

指摘事項 1 と 2 の回答の御説明がございましたけれども、1 に関して御指摘いただいたのが〇〇〇と〇〇〇でございました。両先生からこの回答書に関しての御意見を伺いたいと思うのですが、まず〇〇〇。

○奥田専門委員 実は私の資料の確認不足が招いた指摘事項でして、より詳細に検討して見ておれば、指摘自体が私は必要なかったかなと思いますので、回答そのものは適切な回答でしたので、これで承認したいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

○酒々井専門委員 私も資料 No.2-5 と資料 No.2-6 の所見と提出された回答書を確認しました。それで 16 時間の絶食の影響ということですが、実際に 16 時間の餌の摂取量を計算して考えると、この回答は妥当であると考えています。

以上です。

○清水座長 ほかの先生方、何か御意見ございますか。

特にないようでしたら、今回の指摘事項 1、2 に関する回答は、これでお認めする。特に問題ないということで進めさせていただきたいと思います。

このヨーグルトに関しては、これまでも議論しましたように、これを食べたときに腸内で実際に増殖して、数がかなり増えるということが明確にされている製品であるということで、その安全性についてもう少しきちんと考えておく必要があるのではないかということがございました。

実際には腸管への定着性はないということが明らかになっているので、まず問題はないだろうとは判断したわけですが、今回のこの調査会のメンバーには、必ずしも腸内細菌のエキスパートという方がおられないことを考えまして、ここは専門家の御意見を確認のために聞いておく必要があるであろうということを、前回決めたわけでございます。

今日は専門参考人としてしまして、国立医薬品食品衛生研究所の五十君先生に御出席いただきましたので、バクテリアルトランスロケーションの問題あるいは抗生物質耐性遺伝

子の伝播について、御意見を伺いたいと思います。よろしくお願いいたします。

○五十君専門参考人 ○○○。

今回の資料を拝見させていただきました。プロバイオティクスの安全性に関しましては、EU のガイドラインが出ておりまして、その中でいろいろな安全性に関するチェック項目等々が示されている中で、重要と思われる箇所に相当するものについて、ここの報告に挙げていただいているものと理解して拝見させていただきました。

まず、大量に腸内に入ってくるプロバイオティクス関係の菌なのですが、どうしても大量に摂取した場合、例えばマウス等の実験でバクテリアルトランスロケーションが起こることがよく知られております。実験的にもこういった現象を起こした場合に血中に生きた菌が流れるわけですが、多くの場合、プロバイオティクスの場合はクリアランスが非常に早い。今回も恐らくこちらで検討されている中では、十分に高い菌数で動物を使った実験で評価されていまして、特に問題がないという結果が得られていると拝見させていただきました。この点については特に問題はないと思います。

もう一方、安全性の中で重要とされているのが、抗菌性物質に対する耐性獲得の問題です。これにつきましては耐性因子を持っていれば、その菌が使えないというような考え方ではございませんでして、耐性を付与するような遺伝子が可動性のある状態で存在する場合は、そういったものは排除するべきであろうという考え方が基本になっていると思います。したがって、この報告書の中には、プラスミド性の耐性因子がある場合は検討しないといけないということで、プラスミドの保有状況について実際の検証データを出されていると思います。

ここから先は恐らくどういう考え方をもって、どこまで安全性をデータとして検証していくかという問題になると思います。今回確認させていただきました中で、前半の議論につきましては、特に問題はないと読ませていただきました。といいますのは、ビフィドバクテリウムは幾つかの抗生物質に対して自然耐性を持っているということはよく知られておりまして、それについては詳しく解析されておりまして、当該の菌もやはり幾つか抗生物質に対する耐性が、MIC の値で評価されております。

その次に、幾つかの耐性があるということで、その耐性が可動性のものであるかどうかという評価を検証しているデータがここに示されております。このデータは菌体から DNA を抽出いたしまして、プラスミド系の遺伝子があるかどうか評価を行っている実験でございますが、ビフィズス菌は基本的にはプラスミドをほとんど保有していないということがよく知られておりまして、非常にまれにしか持っていないません。*B.longum* は非常にコピー数の多いプラスミドを持っている、非常にまれな菌の 1 つです。ここでは、○○○を、コントロールにされて実験をされています。

実験のプロトコール等を確認しましたところ、このプロトコールではコピー数の多いプラスミドの評価はできる実験系を使っておられるようですが、コピー数の少ないプラスミドについては、恐らくこの系では十分に評価されていないという印象を受けました。

といいますのは、ビフィズス菌の場合は菌体が非常に固い菌でありまして、抽出の段階で使っている酵素では十分に溶菌が起こらないので、プラスミドを評価するに当たってはかなり感度の鈍い評価系が使われているものと思われます。したがって、コントロールに用いた〇〇〇のように小型で比較的コピー数が多いと思われるプラスミドに関しては、陽性のデータは出るのですが、耐性因子などの伝達性に係ると思われる一般的に大型でコピー数の少ないプラスミドについては、必ずしもこの検証では評価できないと言わざるを得ないと思います。また、〇〇〇薄いバンドはゲノムの混入だとしている点についてですが、この泳動像のみでプラスミドの可能性の否定はできないと思われます。

対応についてですが、1つの方法といたしましては、データを拝見させていただきました範囲では、ビフィズス菌のほかの菌株の耐性レベルのデータがございますので、その比較データで十分として、あえてプラスミドの有無を検証する必要があるかどうかを皆さんから御意見をいただいて、もし必要ないということになれば、今回の検証データの部分は削除していただいたほうが、良いと思います。科学的にこういう方法で、こういう結果でしたと言われてしまいますと、プラスミドを持っていないネガティブの証明ですので、非常に精度の高い試験をして持っていなかったと言えれば説得力はあるのですが、それほど感度のよくない方法で示した場合に、そのデータをもってプラスミドを持っていないという結論とするのは、余り科学的ではないという判断をせざるを得なくなってしまうと思います。この部分を削除して、ほかのビフィドバクテリウムと同じレベルの耐性状況である。それから、ビフィズス菌は一般的にはほとんどプラスミドを保有していないという、そういった議論をしていただいて結論とするという方法があると思います。

もしやはり検証データが必要であるということでしたら、酵素を用いたビフィズス菌用の DNA 抽出プロトコールがございますので、そちらの方法でもってプラスミドは保有していないというデータをつけて出していただくことになると思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

まずバクテリアルトランスロケーションに関しては、問題はないだろう。動物実験の結果もあるし、いろいろな状況を考えてもこれは問題ないだろうということですが、抗菌性獲得の問題では、プラスミドがあるかないかということの評価が余り感度のよくない方法でやっているの、厳密にここからプラスミドはないということを引き出すのには問題があるということでございます。

ただ、それをどのくらい重く見るかということで、その評価の考え方についても最後にちょっとお話いただいたわけですが、先生方、何かこの件に関して特に御意見、御質問はございますでしょうか。せっかく〇〇〇が来ておられるので、何か御質問、御確認されたいことがあればお願いいたします。

最後に御説明があったように、これまでのビフィズス菌はかなりいろいろな製品に使われておりますし、基本的にはプラスミドを持っていないということなので、あえてここで

プラスミドの有無を厳密な方法でさらに確認をして、それを評価書に記載する必要はないとも思われますが。〇〇〇、お願いします。

○山添委員 先生が今お話をくださったことである程度理解したつもりなのですが、感度の高い方法をとったとしても、実際にそれは相対的な強さの問題ですね。そうすると、それであったなかった、トランスファーが実際にプラスミドで移る移らないということと、それが実際の使用条件でどういうふうになるかというのは、やはりまた推論になるのかなという気もするのです。そういう場合に *in vitro* でというか、実際の試験系のものが実際の使用状況との関連性があるというデータというのは過去に存在しているのかどうか、その辺のところをお話ください。

○五十君専門参考人 まさに相対的なお話です。

それで今回の耐性因子が移るかにつきまして、最もわかりやすい議論は、ゲノムと別に持っているプラスミドのような DNA、言ってみると比較的単独で動きやすい状態で存在する場合を動きやすいと見る。そのプラスミドにさらに可動性の遺伝子がのっている場合は、これは排除するべきであろうという議論があります。

もう一方では、耐性の因子は動かないと言えるかということになりますと、当然クロモソーム上に存在するものに関しても切り出されて、動かされるということで、耐性因子がある限りにおいては何らかの方法で、非常に低い頻度では移るというのが一般的な考え方になっています。

したがって、製品化する場合は販売する側の業者の考え方も分かれておりまして、製品化に伴って耐性の状況をどこまでリスクと判断するかというのも、各社温度差があると思います。今あるベストの方法で判断するという場合は、やはり当該菌のフルゲノムを読んで解釈をするというところもございますし、そこまでやる必要はないという、例えばプラスミド系のものであると非常に可動性が高いので、その評価はしましょうという考え方もあると思います。

恐らく今回の報告では、プラスミド系のものであるかどうかの評価まではやっておきましょうという考え方にのっとして、データを出されているのではないかと思います。

○山添委員 もう1ついいですか。今回の菌は一時的に定着するけれども、1週間後にはもうないというふうにされているみたいなのです。そうすると、仮に非常に少ないチャンスであっても、プラスミドが移ってきた場合に、それが入ったものがさらにもう一度別の菌などに移るチャンスは、素人目には非常に低いのかなと思うのですが、その辺はいかがですか。

○五十君専門参考人 耐性の問題で一番問題となるのは、非常に低い頻度で遺伝子の伝達が起こった場合に、一般的にはそこに選択圧がかからなければほとんど問題にならない、消えていくという運命になるのですが、実際には抗生物質治療等を行っている選択圧がかかりやすいという特色がありまして、選択圧がかかりますと非常に低い頻度で1回起こった現象が、耐性菌の割合が増えてきて問題になる。実際には抗生物質治療に影響を与え

てしまうという実害が出るので、安全性の面では耐性の因子については検討を加えるのが重要であるという考え方になっているのだと思います。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。御質問のある先生いらっしゃいますか。

○奥田専門委員 基礎的なことを教えてほしいのですけれども、実験動物にトランスロケーションの試験をするときに、基本的に動物とヒトでの腸内細菌叢、実験動物は特に違うかと思うのですが、その結果をもってしてヒトへの外挿として、この試験をやったから大丈夫と言い切るための判断材料は、どういうものがあるのですか。

○五十君専門参考人 実際、それにつきましても、これをやれば確実に大丈夫ということはないと思います。ただ、バクテリアルトランスロケーションに関して言うと、ヒトの腸管よりもマウスのほうが、頻度が高く起こるということが既にある程度わかっております。

もう1つは、従来のプロバイオティクスで、臨床的にヒトの心内膜炎から分離されたというレポートが文献的に数報出されておりました、こちらを解析したグループがあります。そのグループの検討では、マウスを使った実験でなぜ心膜炎に関わったという評価をやっておりました、最終的にはマウスの系でバクテリアルトランスロケーションを起こしまして、そしてどうやら心内膜のある部分に結合性の高いタンパクを作っていることによって、菌が付着する可能性が上がったんだという結論まで至っているというレポートがございます。そういったことを参考にしますと、マウスを使った評価系である程度バクテリアルトランスロケーションを起こして、免疫系でのクリアランスが十分にあるかどうかを評価するというのは、信頼性のあるデータの1つであると読んでいただいてもよろしいと思います。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。

そうすることでして、最終的にはわからない部分がどうしても残るわけですが、これまで多くのビフィズス菌に関してこういったデータが示されていて、リスクは極めて低いということがあって利用されているということ等を考えますと、ここであえてより詳しいプラスミドの有無に関する検査をやらなくても、ほぼ安全だと判断してもいいのではないかという考え方もできると思うのですが、いかがでしょう。〇〇〇も先ほどそういうふうな、最後にコメントをくださいましたけれども、この程度のデータで特に新たな試験を要求するほどの問題点かどうかというのが我々にもわからないところもあるのですが、先生、もう一度その辺、御意見をいただければ。

○五十君専門参考人 1つは、ここの書きぶりの問題があると思います。*Bifidobacterium*の従来商品を含めて使われている菌との耐性レベルが変わっていないということ、また、一般的に *Bifidobacterium* の菌株のほとんどがプラスミドによる耐性を持っているわけではないという情報があるということから、今回はほかの *Bifidobacterium*、特に *lactis* のグループの株と耐性レベルが変わっていないので、付与されるような耐性因子を保持する可能性は非常に低い、あるいはほとんどないと思われるというところで終えていただければよろしいと思います。

その後にプラスミドの確認を述べたブロックがあるのですが、これを始めてしまいます



と、ここの確認作業がどれだけ科学的に行われているかという目で見ることになるので、ビフィズス菌を扱った方ですと、これではほとんど溶菌が起こっていないだろうということがわかってしまいますので、この部分は削除していただいたほうが、すっきりした議論になると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ということで、総合的に判断すると、ここでこれのリスクを大きく取り上げるのも不自然な気もいたしますので、ちょっと書きぶりを修正していただいて、ロジックがきちんとなるような形で書き直していただく。そういうことでお認めする方向でよろしいでしょうか。

○協専門委員 その御意見でよろしいかと思うのですが、本論から外れるかもしれないのですが、お教えいただきたいのですけれども、こういう自然耐性としての抗生剤の耐性というのは、病的なときには自然にほかに伝播することはあり得るのでしょうか。大量のビフィズス菌を体調が悪いときに余計に摂る方もいらっしゃるかと思うのですけれども、そういうときに自然獲得の耐性というのは、ほかの菌に移る可能性があるのか教えていただきたいと思います。

○五十君専門参考人 遺伝子レベルでいろいろデータベース化が進んでいますと、基本的には耐性の遺伝子というのは、何らかの形で切り出されたりして移る可能性はゼロではないと一般的に考えられています。ただ、それが自然界で普通に起こるかどうかが、恐らく重要なところになるかと思います。

腸内フローラで個別の菌をずっと調べますと、自然耐性あるいは耐性の遺伝子として機能するような遺伝子を持った、常在フローラの菌というのは多数存在しておりまして、これを一々問題にしていくことに意味があるかといいますと、これは余り意味がないと思います。

ビフィズス菌は常在フローラとして非常に高いポピュレーションで、フローラの 10%、20% ぐらい一般的にいる菌ですので、耐性を持っていると問題を起こすのではないかと、いうふうにお考えになるかと思うのですが、逆に腸内にそれぐらいのポピュレーションで常にビフィドバクテリウムはいるわけですし、それも分離して調べますと耐性の遺伝子を持っているわけですので、食品として、同じレベルの耐性を持っている菌を摂ったときに、それによってリスクが上がってくるかを考え、どう捉えるか見ていただければよろしいと思います。

○清水座長 ○○○、どうぞ。

○平井専門委員 それに関連して教えていただきたいのですけれども、選択圧がかかると耐性のものがふえるということになりますと、例えば抗菌薬なんかを飲んでいいるようなときに、なるべくなら食べないようにしたほうがいいのかどうか。それとも、そういうことを全く気にしなくていいのか。実際に使うときの注意事項として確認したいと思うのですけれども、教えていただけますでしょうか。

○五十君専門参考人 どのくらい一般的に起こるかという、先ほちょっと触れた部分になると思います。

プラスミドの中には、接合伝達性を持ち、積極的に自らを移して耐性因子を移していくというプラスミドがあり、臨床で非常に問題になっているのですが、そういったものは明らかに治療の段階でも影響が出てくるかと思います。

今回のようにゲノムの中に、組み込まれているようなものに関しましては、そこから切り出されるというステップがまず起こるかどうかが減多に起こらないと思うのですが、さらにそれから病原菌に移って、それで選択圧がかかるかという問題ですから、確率的に言ったら非常に低いというのが現実的な問題だと思います。例えば1週間とか3日の抗生物質治療中にそれが起こって問題になるとは、一般的には考えられていないと思います。

○清水座長 よろしいでしょうか。

それでは、一応、本食品については安全性に特に問題はないと考えてよろしいかと思しますので、評価書案についての確認に移りたいと思います。事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、配付資料の資料1を御覧ください。

5 ページ、I. 評価対象品目の概要、1. 製品としまして、(1) ～ (5) を記載しております。御覧のとおりです。

続いて2. 関与成分についても、こちらに記載のあるとおりです。

3. 作用機序等も記載されているとおりです。

II. 安全性に係る試験等の概要、1. 食経験こちらも記載にあるとおりです。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の「(1) 復帰突然変異試験」、こちら結果は全て陰性でしたとしております。

(2) 単回強制経口投与試験につきましては、6 ページ目の3行目ですけれども、その結果、死亡例はなく、一般状態、体重及び剖検所見に被験物質投与による異常は認められなかったと記載しております。

(3) 28 日間反復強制経口投与試験については血液検査で有意な変動がみられておりますが、用量に関連した変化ではなく、軽微な変化であり、正常値の範囲内であったことから、毒性学的意義の乏しい変化であると考えられたとまとめております。

3. ヒト試験の(1) 12 週間連続摂取試験、こちらの結果ですけれども、有意な変動が散見されておりますが、生理的変動の範囲、基準値内の変動ということで特段問題となるものはなかった。7 ページ1 行目、有害事象として、本食品との因果関係はめまい、吐き気のみ「多分関連なし」としてありますが、その他の事象は「関連なし」としております。

(2) 4 週間連続 4.5 倍過剰摂取試験の結果ですが、有意な変動は散見されているのですけれども、先ほど同様に、いずれも生理的変動の範囲内ということと、いずれも基準値内の変動であったとしております。

17 行目の有害事象ですけれども、本食品との因果関係は軟便のみ「多分関連なし」として、その他の事象は「関連なし」となっております。

4. その他 (1) *B.lactis* GCL2505 の腸管定着性は、一過性であることが示唆されたとしております。

(2) は 8 ページ 8 行目です。*B.lactis* GCL2505 のバクテリアルトランスロケーションの可能性は、極めて低いと考えられるとしております。

(3) の抗生物質耐性遺伝子の存在及びその伝播の可能性については、本日の議論をもとに修正を加えまして、また御相談させていただきたいと思います。

まずここまででお願いいたします。

○清水座長 本日は 2 件抱えているので、事務局がちょっと急いで、ほとんど飛んでいってしまいましたけれども、一応、事前にこれは委員の先生方御覧になっていると思いますので、お気づきの点がございましたらコメント等をいただきたいと思います。

まず 5 ページの製品対象品目の概要でございますが、この部分、製品、関与成分、作用機序等に関して何か御意見、コメントございますでしょうか。特に問題はないでしょうか。

○佐藤専門委員 *B.lactis* はビフィズス菌の中で他の菌種に比べて有意に高い胃酸耐性を有しているというのは、*B.lactis* 全てが胃酸耐性を有しているという理解でよろしいですか。この菌株 *B.lactis* GCL2505 だけではなくて、全体が胃酸耐性を持っているという書き方でこの場合はよろしいですか。

○清水座長 これは基本的に一般的な表現のような気がいたしますけれども。

○北村課長補佐 資料 1-3 を引いておりますが、この菌株特定ではなく、*B.lactis* 一般的にということです。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。作用機序等もほかの製品と同様に、腸に到達して善玉菌が増えて排便改善というメカニズムとなっています。よろしいでしょうか。

それでは、次のⅡ．安全性に関する試験の概要。まず 1. 食経験と 2. *in vitro* 試験、動物試験に関してコメント、御意見をお願いしたいと思います。いかがでしょう。食経験はこれまでも、前回も議論いたしましたように、2008 年から使用されているという、4 億食の販売実績があるということが記載されております。

*in vitro* に関しても、動物試験に関しても特段問題はないという結論になっておりますが、いかがでしょうか。

それでは、これも特に御意見がなければ、6 ページ 3. ヒト試験でございます。12 週間連続摂取、4 週間連続 4.5 倍過剰摂取という 2 つの試験の結果が書いてございまして、これも特段問題はなさそうであるという結論になっておりますが、何か御意見ございますでしょうか。

それでは、4 番目の今日議論いたしましたような定着性、バクテリアルトランスロケーション、抗生物質耐性の問題についてはいかがでしょうか。抗生物質耐性に関しては先ほ

ど事務局から御説明がありましたように、最後のプラスミドに関するところは少し文言の修正をして、これについてはプラスミドの部分削除する方向性で修正することに先ほどの議論では出ておりますけれども、何か御意見がございましたらお願いします。

○三森委員 8 ページ 11 行目からの抗生物質耐性遺伝子のところですが、先ほどの御議論でいくと 18～19 行目の、このプラスミドを保有するかどうかということについては、〇〇〇が御指摘のように、データとしては不十分であることから削除することになると思うのです。そうするとこの評価書を読んだ方たちは、プラスミドについてそういうデータがなかったのかという形でとられる可能性はないでしょうか。一応そういうデータはあったのだけでも、当専門調査会としては、これこれこういう理由でデータが不十分とか、さらにビフィドバクテリウムが今までの経緯を考慮した上で、そのようなものはないという文章をつけていくのか。その辺のことについてももう少し具体的に御議論をいただけたらと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○山本評価第二課長 事務局からは 2 通りあると思ひまして、まず申請書のほうはプラスミドの試験結果は参考として扱って、一般にビフィドバクテリウムがプラスミドを持っていないという知見がある。あと、ここにあるように獲得耐性遺伝子を持たないであろうということを申請書のほうは整理して、そこは〇〇〇に相談して整理する。このところは今おっしゃるように 18～19 行目を単に削除するというので、耐性獲得遺伝子を持たないという結論のところをもってして OK とするというのが案の 1 つ。

もう 1 つは、ここでは 19 行目にプラスミドを保有しないことが示されたということですが、一般に保有しないことが知られているとか、そういうようなことを書いて残しておくというのもあるので、どちらでもいいかなと事務局は思ひて、どうしましょう。

○三森委員 御専門の〇〇〇の意見はかなり大事と思ひますので、お聞かせいただけたら。

○五十君専門参考人 大した実験ではないので、並行してやっていただくというのも方法なのですが、もしそれをあえてやっていただいても多分ネガティブのデータが出ると思ひます。もしそれをやる必要はないということでしたら、書きぶりで対応して、ここに情報としてビフィドバクテリウム、特にラクティスは高い耐性を持っているのだけでも、性状フローラから分離される菌と同様なレベルであり、伝達性のプラスミドの保持等のレポートはないというような文献データをつけて、この文章を少し修文することでも対応できると思ひます。

○三森委員 私はそのような形でよろしいと思ひます。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。細かい文言に関しては後でメール等でお知らせいただいて、

修正に加えることになると思いますが、大枠はよろしければ次の食品健康影響評価にまいりますが、よろしいでしょうか。

それでは、最後にⅢ．食品健康影響評価（案）を事務局から説明をお願いいたします。  
○後藤評価専門官 評価書の 8 ページ目 27 行目からですけれども、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 28 日間反復強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。また、ヒト試験（健常者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 4.5 倍過剰摂取試験）において、問題は認められなかった。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。とさせていただきますよろしいでしょうか。

○清水座長 それでは、今の内容につきまして御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○漆谷専門委員 先ほどの〇〇〇の話と関連するのですけれども、臨床的に抗生物質、抗菌薬の治療時に、乳酸菌製剤の耐性もしくは非耐性のものを使うのが一般的だと思うのですが、私はその前に出ているビフィズス菌の議論にそろえないといけないと思うのですが、つまりこういったものを医療用として使っているものとかぶるわけです。そのときに、別に気にする必要はないのか、それともそういった場合に、両方いいものだから積極的に併用していいのか、かぶるからどちらか止めるのかというのを臨床の先生にお伺いしたいのですけれども。

○清水座長 これはちょっとこの品目とは違う話で、もっと重要な一般的な話になってくるわけですが、何かございましたら。

○脇専門委員 専門外で余りわからないのですけれども、抗菌剤に長期に使うときにはビオフェルミン S とかが一緒に投与されているかと思うのですが、菌量は経口でヨーグルトでとるよりも薬でとるほうが多いのでしょうか。だから、それをとっていたらヨーグルトを食べるぐらい大したことはないということでしょうか、どうでしょうか。

○漆谷専門委員 前例はどうなのでしょう。

○北村課長補佐 ヨーグルトの前例ということですか。

○漆谷専門委員 一般にビフィズス菌は結構出ていますけれども。

○北村課長補佐 今までに 3 件ほどヨーグルトで事例がありますが、その際には特段そういったことには触れておりません。

○清水座長 ほかに御意見ございますでしょうか。ヨーグルトの医学的な利用というのは非常に興味深い部分で、ただ、わからないこともいろいろあるかと思いますが、その辺は〇〇〇なども今後いろいろとデータを出していただけないかと思います。

〇〇〇、どうぞ。

○石見専門委員 健康影響評価のところで、先ほど〇〇〇がトランスロケーションとプラ

スミドの活性化のところで、このようなビフィズス菌の安全性の評価では重要な点であるという御指摘がありましたので、その文言はここには入れなくてもいいのかなと考えました。

○清水座長 いかがでしょうか。入れるとしたら一番最後のあたりの提出された資料に基づく限りというあたりに何かちょっとつけ加えるということかもしれませんが、ほかの過去の製品の評価の場合は、そういうことまで記載していますでしょうか。

○北村課長補佐 過去で一番新しいものが平成 16 年になってしまいまして、今と健康影響評価のところの書きぶりが変わっていきまして、過去は 33 行目からの 3 行までしか結果としては書いておりませんでした。

○清水座長 下の 3 行だけが書かれていたということですか。

○北村課長補佐 今、先生方にお配りしているファイルがございますが、評価書という仕切りが 2 つ目にありまして、その青いタグの 18 が最新のヨーグルトの評価書になります。様式が今と若干変わっておりまして、2 ページ目の 4 が審査結果ということになっておりまして、このような書きぶりになっております。

○清水座長 丁寧なのはいいことなので、ヒト試験及びその他の試験においてとか、一言入れましょうか。31 行目にヒト試験で、括弧があって、括弧閉じるの後に「及びその他の試験において」と。

○北村課長補佐 文章については事務局で過去の例も参考に考えさせていただいて、また御相談させていただきます。

○清水座長 それでは、今、いただいた御意見をもとに事務局で修正を行いまして、私のほうで確認をして、そして、それを食品安全委員会に報告をするというプロセスで進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○清水座長 それでは、これで「朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX」については終わりたいと思います。五十君先生におかれましては、いろいろと貴重な情報をお教えいただきまして、大変参考になりました。ありがとうございました。

(五十君専門参考人退室)

○清水座長 それでは、引き続きまして「キシリトールオーラテクトガム<クリアミント><スペアミント>」の審議に入りたいと思います。

本食品については、これまで 3 回の調査会で審議を行っておりまして、関与成分の特定、動物試験における血液検査に関する事、ヒト試験での腹部症状に関する事、糖アルコールに関する事などの指摘をして、回答を得てまいりました。

今般、平成 25 年 1 月ですから、もう大分前になってしまうのですが、25 年 1 月の調査会で先生方から出された指摘事項について、消費者庁を通じて申請者に回答を求めている口腔内細菌叢への影響について、関与成分の体内動態について、この 2 点についての回答が申請者から提出されてまいりました。

また、口腔内細菌に関しては、〇〇〇からのコメントをいただいております。

それでは、事務局より申請者からの回答書の説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、机にあります黄色い紙ファイルの回答書を御覧ください。こちらの回答書の1ページ、「1. 関与成分の記述について」ということで、本食品の関与成分は、ユーカリ抽出物（マクロカルパール C として）0.48mg と修正されたことから、申請資料における関連する記述を修正することという指摘を出しております。

回答ですが、申請資料を修正しましたとされております。この紙の緑色のファイルへの修正を行います、という回答になっております。

1 については以上です。

○清水座長 今回の関与成分の記述に関する点について、何か御意見ございますでしょうか。修正したというのは、どこを見ればいいのですか。

○後藤評価専門官 赤で見え消しになっております。緑のファイル全てが修正該当部分となっております。

○池田評価情報分析官 かなり多岐にわたっているので全部申し上げるのは難しいのですが、一応、事務局では該当部分が直っているかという確認はしております。

○清水座長 ということでございますが、よろしいでしょうか。これは〇〇〇が御指摘ということですが。

○北村課長補佐 補足いたしますと、最初の申請書では、関与成分がマクロカルパール C（ユーカリ抽出物由来）という書きぶりだったものを、ユーカリ抽出物（マクロカルパール C）という書きぶりに変更したということです。

○清水座長 では、これは修正を確認してあるということでよろしいかと思います。

次に行かせていただきます。指摘事項 2 でございますが、口腔内細菌叢への影響について、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の2ページになります。「2. 口腔内細菌叢への影響に対する回答について」、(1) 抗菌活性の解析データ、抗菌成分組成分析結果などをもとに、ユーカリ抽出物と資料 1-5、こちらもとの申請書の分厚い資料なのですけれども、資料 1-5 及び資料 1-7 で用いたユーカリ抽出物の抗菌作用の同等性を示すことという指摘を出しております。

3 ページから回答が始まりまして、本食品のユーカリ抽出物と資料 1-5 及び資料 1-7 のユーカリ抽出物の同等性を検討するため、同じロットの脱精油ユーカリ葉より調整された本食品の関与成分に使用しているユーカリ抽出物の賦形剤無添加品と、資料 1-5 及び資料 1-7 の方法に準じたユーカリ抽出物の各抽出物の組成分析（HPLC）と抗菌活性の測定を行った。

こちら HPLC の結果、分析なのですけれども、回答書についております別添資料①になりまして、抗菌活性の測定が別添資料②になっております。

回答書の4ページの最後のパラグラフですが、ユーカリ抽出物（賦形剤無添加）は、資

料 1-5 及び資料 1-7 で用いたユーカリ 60%エタノール抽出物と比較して、水抽出工程があることにより、水溶性成分の多くは除去されるが、それぞれの抽出物のクロマトグラムは類似していた。抗菌活性については評価を行った菌種における抗菌活性の強弱は類似しており、抗菌作用の特性としては同等と判断される。以上より、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物と、資料 1-5 及び資料 1-7 で用いたユーカリ抽出物の抗菌作用は同等であると判断した、という回答になっております。

こちらの回答について、専門家の先生からコメントをいただいたものが、お配りしております資料 3 の「専門家からのコメント」という紙になります。2 ページ「(4) 抗菌作用の同等性について」で、別添資料①の図 1 及び図 2 のクロマトグラムより、各抽出物のピークの出現時間は同等と思われる。別添資料②の表 1 及び表 2 より、各抽出物の抗菌スペクトルの範囲も試験に用いた菌においては同等と思われる。

以上より、各抽出物の抗菌作用の特性としては同等と思われる、というコメントをいただいております。

同じ 2 ページの「(3) 試験に用いた菌種について」で、別添資料②の試験に用いた種類は常在菌として完全ではないが、比較的妥当と思われる。また、このデータから口腔内細菌叢に影響を与えるような強い効果を持つものではないことはある程度わかる、というコメントをいただいております。

まずはここまででお願いします。

○清水座長 口腔内細菌叢への影響ということで、まずは 60%エタノール抽出物と抽出物の両方が出てくるのですけれども、内容物がどのくらい違うのかという点に関する同等性の問題、それから、口腔内細菌への影響という 2 点について〇〇〇のコメントとともに御説明を今いただいたわけですが、何か御意見ございますでしょうか。

まず同等性の問題ですが、これも〇〇〇から御指摘があったものですが、いかがでしょうか。

○梅垣専門委員 この回答でよろしいと思います。

○清水座長 一応同等とまとめられる。HPLC のパターンを見ると非常に似ていますので問題はないかなと思います。これはよろしいですね。

次の口腔内細菌の影響についての回答に関してはいかがでしょうか。

○後藤評価専門官 そちらの説明はこれからです。

回答書の 6 ページを御覧ください。指摘事項 2 の口腔内細菌叢への影響に対する回答についての (2) です。本食品を継続摂取しても耐性菌の発生あるいは菌交代症の発症を起こす可能性は極めて低いと考えているという回答が、以前の回答書であったのですが、科学的根拠が不十分なため了承できない、再度考察することという指摘を出しております。

回答が次の 7 ページになります。7 ページの初めのところですが、本食品の関与成分に使用しているユーカリ抽出物の賦形剤無添加品の口腔内細菌に対する最小発育阻止濃度並びに最小殺菌濃度を、〇〇〇しました。こちらの結果が別添資料②になっております。



その結果ですけれども、回答書 7 ページの下から 8 行目ですが、ユーカリ抽出物（賦形剤無添加）は、〇〇〇と考えられる。

続いて同じページの下から 2 行目なのですが、評価した微生物に対してユーカリ抽出物（賦形剤無添加）は、〇〇〇と考えられる。それから、ヒトを対象とした調査では、12 週間の長期摂取安全性ヒト試験（資料 2-33）を行った際に、〇〇〇。こちらは添付されています別添資料③です。〇〇〇。

回答書 8 ページの下から 6 行目になりますが、また、12 週間の長期摂取安全性ヒト試験（資料 2-33）及び 4 週間の過剰摂取安全性ヒト試験（資料 2-34）で、歯科医師により口腔内所見、問診に異常は認められないことを確認している。

以上より、ユーカリ抽出物の抗菌活性を評価した結果、ヒト試験における口腔内細菌叢の変化から本食品を継続的に摂取しても耐性菌の発生あるいは菌交代症を起こす可能性は極めて低いと考えられる、という回答になっております。

こちらについても専門家からのコメントをいただいております、また資料 3 を御覧いただきたいのですが、1 ページ「(2) 静菌作用の確認方法について」で、別添資料③の表 5 において、処理後に菌がゼロになっていないことで静菌作用であることがわかる。その最後の行ですが、資料を見る限り、口腔内細菌叢に対して静菌的に作用していると思われるというコメントをいただいております。

続いて同じページの (1) の上から 3 個目の黒ポツですが、最後の行で、ユーカリ抽出物は口腔内細菌叢に影響を与えて、菌交代症を起こすレベルとは考えられない。

続いての黒ポツで、耐性菌については口腔内では耐性が発生しやすいことは確かである。ユーカリ抽出物で耐性菌が発生するかどうかは、データが不十分で明確なことは言えないが、最後の行ですけれども、この製品の場合は仮に耐性菌が出現したとしても、製品の効果が低減するだけなので、抗生物質の耐性菌の問題とは違う、というコメントをいただいております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、今の口腔内細菌に関する回答に関して議論をいただきたいと思います。これは御指摘いただいたものが〇〇〇と〇〇〇だったのですけれども、〇〇〇からまず御意見をいただけますでしょうか。

○漆谷専門委員 回答書にも少し出ているのですが、一般的に歯みがきとか口腔内消毒薬の宣伝といいますか、パンフレットを見ますと、菌交代症とか耐性があの製品は出るからよくなくて、うちのはいいみたいな宣伝文句をよく見るので、そうかなと思っていたのですが、この専門家の先生からのお話ですと、そもそも口腔内細菌に関しては、そういう耐性菌とか菌交代症という問題自体がほとんど問題になっていないのかなという感じがいたしまして、そうしますと、この部分を余り議論しても意味がないかなという感じがします。

ただ、印象を持ったのは、これは効いているのかと思ったのですが、安全性に関しては

問題ないだろうというふうに思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

○○○はいかがでしょう。

○協専門委員 適正にいろいろ実験と考察をされているので、この回答でよろしいかと思います。前は文献がないから OK みたいな安易な考察だったのですが、今回は慎重に再検討されているのでよろしいかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方いかがでしょう。○○○からコメントいただいて、私も口腔内のことを余りよく知らなかったのですが、いろいろと御説明をいただいて明らかになった部分も多いと思いますが、ほかに御意見ございますか。

もし何かあったら、後ほどでも御指摘いただければ結構ですが、次の体内動態のほうに移っていきたいと思います。

それでは、体内動態、指摘事項 3 になりますが、事務局から御説明お願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、黄色の回答書ですけれども、9 ページを御覧ください。「3. 体内動態について」は (1) と (2) という 2 つの指摘があります。続けて御説明させていただきます。

(1) マクロカルパール A 及びマクロカルパール C は生体内の高分子化合物と結合することが懸念されるが、ラットを用いた体内動態に関する試験（資料 2-32）では、この点が考慮されておらず、代謝産物や排泄量（割合）が不明である。についてはユーカリ抽出物の体内動態について考察すること、という指摘を出しております。

回答が 10 ページになります。上から 7 行目あたりですけれども、まずマクロカルパール C についてですが、○○○とされております。

そして、今回新たに別添資料⑤で、ラットを用いたユーカリ抽出物の体内動態に関する試験を行っておりまして、その結果、マクロカルパール C○○○、とされております。

続いて、マクロカルパール A についてですけれども、先ほどのマクロカルパール C と同様の検討、それから、○○○。こちらについては、○○○としております。

○○○、代謝活性化を受ける微生物試験、細胞試験の結果から、ユーカリ抽出物の代謝産物についても安全性が高いことが推測された。動物試験やヒト試験の結果からも、代謝産物を含めユーカリ抽出物の安全性に問題がないと考えておりますという回答になっております。

続きまして回答書 12 ページの、体内動態についての 2 つ目の指摘です。(2) ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験（資料 2-31）において認められた膀胱のびまん性過形成について、アルデヒドに起因する炎症に伴う増殖性病変の可能性も考えられる。このため、当該試験対象各器官/組織における炎症の有無を確認し、ユーカリ抽出物の影響について考察すること、という指摘を出しております。

回答が 13 ページになります。資料 2-31 の試験対象各器官/組織における炎症の有無につ

いて、試験実施機関において再検査を行った結果、〇〇〇。〇〇〇、ユーカリ抽出物投与と関連性を示唆する炎症はみられませんでした。

資料 2-31 と同じ標本を別の病理学者が再度鏡検を行ったところ、いずれの動物の膀胱にも炎症性変化は認められませんでした。〇〇〇 これらについて申請者の考察ですが、当試験での変化はユーカリ抽出物の投与に伴って何らかの刺激性物質が尿中に生じ、その障害性が軽微であったがゆえに上皮表層のみの障害にとまり、炎症や出血を伴わずに、上皮のびまん性過形成に至ったものと推察される。

それから、ヒトを対象とした試験でこちらデータは未発表ということですが、尿沈査を含む尿検査を行っており、臨床上、問題となる異常所見は認められず、また、問診においても異常は認められないことを確認しております。

それらのことをまとめまして、最後 14 ページですが、本食品を 1 日の摂取目安量である 10 粒を摂取した場合、ユーカリ抽出物が原因となる炎症が起こる可能性は低いと判断される、という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この問題は、ちょっとまだすっきりしない感じかもしれませんが、まず体内動態ですけれども、これは〇〇〇御専門なので、〇〇〇から御指摘があったということですが、まず先生から御意見いただければと思います。

○山添委員 この主要成分のマクロカルパール C と A について、吸収、排泄を〇〇〇という方法で行っています。

その結果から、マクロカルパール C については〇〇〇ということが考えられます。

一方、マクロカルパール A については〇〇〇という気がいたします。

ということで、マクロカルパール C については〇〇〇、マクロカルパール A については〇〇〇という気がしています。

○清水座長 ありがとうございます。

今の体内動態の問題で、マクロカルパール C は〇〇〇、A は〇〇〇ということでございますが、ほかの先生方、御意見ございますでしょうか。

マクロカルパール A と C は構造が極めて似ているのですが、〇〇〇のですか。

○山添委員 どちらかと言えば、極性が高いのがマクロカルパール A で、C のほうが脂溶性が高いのです。通常、異物が吸収される場合は脂溶性に比例して吸収されると考えると、マクロカルパール C のほうが吸収されやすいと考えるのですけれども、〇〇〇。マクロカルパール A については〇〇〇。

通常の場合には腸内細菌等で何らかの物質に変化をしてしまって、構造が特定できなかった可能性も考えられると思います。その場合には吸収されていないと判断するのかなと考えます。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。

〇〇〇、こういう場合、マクロカルパール C は〇〇〇、A は腸内細菌で代謝されて吸収されるかされないかわかりませんが、〇〇〇になってしまっている可能性があるわけですね。こういう場合、安全性評価はどういうふうに考えたらいいのでしょうか。

〇山添委員 毒性の先生方の御意見にもよると思いますけれども、もしも吸収量が非常にわずかであるとした場合、その吸収された量でそれが腎を通過して膀胱に行ったときに、この動物実験で示されたような反応が起き得るのかどうか。それに十分な量がいつているかどうかという判断になるかと思うのですが、〇〇〇。構造がかなり変わったものしか、行くとすれば行っていない可能性が高いですね。そうすると、このアルデヒドに由来をして何らかの毒性を起こした可能性は、それほど高くないのかなという気がします。

〇清水座長 ありがとうございます。

それでは、その膀胱での問題等も関わる話ですので、2 番目の反復混餌投与試験で認められた膀胱のびまん性過形成の問題に対する回答についても、先生方の御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。何かお気づきの点があったらお願いいたします。

これは〇〇〇が最初御指摘をしてくださいました。〇〇〇、御意見があればお願いいたします。

〇酒々井専門委員 申請者の回答は、資料 2-31 の Table 12-4 の膀胱粘膜上皮の過形成に関するものになっています。

同じ標本を別の病理学者が鏡検をして所見を述べている。これは別添資料⑧にそのコメントを載せております。雄の 1% 及び 2% 投与群で 10 例中 3 及び 4 例で過形成の所見ありという結果です。この結果は前回と同じものです。回答書では、いずれの個体にも炎症所見は認めず、移行上皮細胞の増加による膀胱粘膜の肥厚と、膀胱粘膜全周にわたる比較的均一で単純な過形成の所見を認めたというコメントです。

これらの所見を考えると、炎症所見なしという所見からは持続的な粘膜上皮への刺激は否定的であると考えられます。何らかの刺激物というのは不明ですが、回答書にあるように動物の他臓器の所見とのリンクがないということと、ヒト試験結果等を考慮すると、一日摂取目安量を摂取した場合に炎症惹起の可能性は低いとする申請者の回答は、おおむね妥当であると考えられます。

以上です。

〇清水座長 ありがとうございます。

そういう御意見でございますが、ほかの先生方いかがでしょうか。

未知の部分が残っておりますけれども、実際にこれを定められた量で摂取をした場合に何かが起こる、炎症、有害事象が起こる可能性は低いという判断でよいのではないのかというのが今の御意見でしたが、ほかの先生何かございますでしょうか。〇〇〇、お願いします。

〇磯専門委員 ここでは効果に関して議論しないことは承知しておりますが、効能のどこ

ろに歯茎を健康にすると書いてある点に関するコメントです。歯周病でポケットがある人が歯茎を健康にするということで、これに頼って歯みがきや歯間ブラシを怠ったり、歯医者さんに行かない、定期健診もしないということになったら、広い意味での安全性に関わってきますので、商品の効能のコメントについては、検討が必要と思われます。

○清水座長 ありがとうございます。

多分、今のような御意見は消費者庁にお伝えして、部会で議論をしていただくことになると思います。

○磯専門委員 ポケットができた段階では、これを噛んでもよくなりませんと思います。歯科の専門家に聞いていただければわかると思います。

○清水座長 もしこれが出るとしても、注意喚起的なものをもう少し工夫する必要があるということですね。ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。いかがでしょう。これも随分長いことかけて審議をやってきて、山添先生が座長のころからです。新しい物質だということでもよくわからないこともあったのですが、大分明らかになってきて、それでもわからないところもあるのですが、総合的に判断すると、特にこれで有害な事象が起こるということも考えにくい。効くかどうかということもございますし、今、〇〇〇が言われたような問題点もあるかと思いますが、いわゆる一般的な安全性評価という点ではかなり煮詰まってきたかなと思います。

何か御意見ほかにございますでしょうか。よろしいでしょうか。特にこれ以上御意見がなければ、次に評価書案に入っていくことになりますが、よろしいでしょうか。

それでは、本食品については、幾つかのお話が出ましたけれども、安全性には特に問題はないということで、評価書案についての確認に進んでいきたいと思います。

では、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 配付しております資料 2 を御覧ください。こちらキシリトール オーラテクトガムの評価書案です。

5 ページ I. 評価対象品目の概要、1. 製品で、こちらも (1) ～ (6) で御覧のように示してございます。

2. 関与成分、こちらの最後の部分ですが、ユーカリ抽出物製剤が用いられておりまして、2 で注釈が出ております。この注釈は下のところですが、本食品の 1 日摂取目安量には、ユーカリ抽出物製剤 60mg が配合されているとしています。

3. 作用機序等、こちら 24、25 行目ですが、今回の回答書などを踏まえまして、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物において、う蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制は、静菌的であるという記載もしております。

II. 安全性に係る試験等の概要、1. 食経験も記載されているとおりでございます。

6 ページ 2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の (1) 復帰突然変異試験、こちらの結果は全て陰性でした。

(2) 染色体異常試験、13 行目からですが、その結果、短時間処理（-S9Mix）及び連続処理では全て陰性であったが、短時間処理（+S9Mix）において擬陽性と判断された。また、確認試験において陽性反応が観察されたが、全て被験物質が析出する条件下で観察されたとしております。

食品安全委員会新開発食品専門調査会としては、染色体異常試験における代謝活性化系での陽性反応は、こちらは事前にお配りした資料から〇〇〇に修文をいただいての記載になっております。陽性反応は極めて弱く、また、全て被験物質が析出する条件下で観察されていることから、真の染色体異常誘発性との関連は低いと判断したとしております。

(3) 小核試験の結果は全て陰性であったとしております。

28 行目、以上より食品安全委員会新開発食品専門調査会としては、ユーカリ抽出物製剤は染色体異常試験で擬陽性であったが、小核試験においては陰性であることから、生体での染色体異常誘発性の懸念はないと判断した、としております。

(4) 単回強制経口投与試験（ラット）の結果ですけれども、死亡例はなく、剖検所見に異常は認められなかった。被験物質投与 6 時間後に下痢が散見されたが翌日消失し、その後の異常は認められなかった、という記載になっております。

7 ページ (5) 90 日間反復混餌投与試験（ラット）、こちら混餌投与ですが、ユーカリ抽出物製剤：0（対照）、0.5、1、2%による 90 日反復混餌投与試験が実施された。その結果、いずれの群においても死亡例はなく、一般状態、眼科学検査、尿検査及び剖検では、ユーカリ抽出物製剤投与の影響は認められなかったとしております。

こちらですが、1%及び 2%群において血液検査等で変動が散見されているということから、23 行目、したがって無毒性量は雌雄ともに 0.5%、雄で 310mg/kg 体重/日、雌で 350mg/kg 体重/日としている、と記載しております。

3. ヒト試験、(1) 12 週間連続摂取試験（対象者：歯肉に炎症を有する人）、こちらの結果、臨床的に問題となる異常所見は認められなかったとしております。試験期間中の有害事象として腹部症状が認められておりますが、8 ページ 2 行目ですが、これらの事象の発生とユーカリ抽出物製剤の用量依存的な関係が認められないことから、ユーカリ抽出物製剤に起因するものではなく、いずれのガムにも配合されている糖アルコールの関与や、ガム咀嚼時の唾液及び空気の飲み込みによる腸内空気の増加などによるものと考察されている、としております。

(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（対象者：健常者及び歯肉炎罹患患者）も先ほどのヒト試験と同様の内容が記載されております。

24 行目 4. その他ですが、糖アルコール摂取における緩下作用について。30 行目ですが、一日摂取目安量である 10 粒を複数回に分けて摂取すること、申請者が製造する既許可の特定保健用食品の一日摂取目安量に含まれる糖アルコール量より少ない含有量であることから、申請者は本食品を摂取しても、緩下作用については問題ないと推察している、としております。

9 ページ 2 行目、本食品の継続摂取における口腔内細菌叢への影響について。今回の回答書の議論などを踏まえまして、6 行目ですけれども、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物のう蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制作用は、静菌的であること、また、本食品のヒト試験において口腔内所見及び問診に異常は認められなかったことから、申請者は本食品を継続摂取しても耐性菌の発生あるいは菌交代症を起こす可能性は極めて低いと考えている、という記載になっております。

まずはここまでお願いします。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、まず 5 ページ I. 評価対象品目の概要の関与成分、作用機序の部分について御意見をいただきたいと思います。何か御意見、コメントございますか。〇〇〇、お願いします。

○協専門委員 最初の製品の説明のところの (3) 関与成分の書き方なのですが、申請者は改訂されているのですが、ユーカリ抽出（マクロカルパール C として）0.48mg という書き方だと、ユーカリ抽出物が 0.48mg という意味になるかと思imasので、ここはユーカリ抽出物 60mg（マクロカルパールCとして 0.48mg）という書き方が正しいのではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

これはいつも書き方で少し日本語としておかしいということで問題になるところですが、これは今までの書き方がこうなっているのですか。

○北村課長補佐 消費者庁からの諮問の書き方がこうなっているという整理です。

○清水座長 〇〇〇のおっしゃるのは正しいと私は思うのですが。

○北村課長補佐 ほかとの並びと、あと消費者庁と相談して、必要であれば修正いたします。

○清水座長 では、そういうことで。

ほかには御意見ございますでしょうか。製品、関与成分、作用機序はこれでよろしいでしょうか。マイナーな文言の修正等は、後ほどメール等で御連絡をいただければ修正いたします。

それでは、一応、次の II. 安全性に関する試験等の概要へ移りたいと思います。1. 食経験、2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験に関する御意見、コメントをお願いしたいと思います。

○本間専門委員 染色体異常試験ですけれども、擬陽性という書きぶりが、一般的には擬陽性というのは疑わしいということですから、最初の試験で擬陽性が出て、それで確認試験で問題がなければ問題ないのですけれども、そういった意味で擬陽性と判断することを避けるために、こういった書きぶりにさせていただきました。

私としては、弱い染色体異常が誘発されていますけれども、沈殿が出る濃度ですし、極めて限られた範囲でしか出ていませんので、染色体異常誘発性との関連は低いと判断した

という形にさせていただきました。

それに関連して、28 行目からの 3 行の部分は、染色体異常のことが書いてありますので、この 3 行は削除していただければと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

この点に関して〇〇〇から既に修文をしていただきましたが、最後の 3 行を削除ということでよろしいでしょうか。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにこの部分で御意見ございますでしょうか。

○奥田専門委員 動物実験で、90 日間混餌投与試験の書きぶりなのですけれども、7 ページの例えば 9 行目以降なのですが、高値、低値、対照群と比較して認められた。基本的に恐らく有意差のあるものだけがピックアップされていると思うのですけれども、今までは有意な低値、有意な高値という書き方がされていたと思うのです。申請書類を見たら申請書類の要約自体が統計学的な有意差のことを書いていなかったもので、そのまま使われたかと思います。ですから、ところどころにちゃんと有意な低値、高値という言葉にしたほうがいいのかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。〇〇〇、どうぞ。

○三森委員 7 ページのところに 90 日試験の要約が載っております。2%と 1%の雄で膀胱のびまん性過形成が増えております。これについてはオリジナルレポートでは投与との関連性を初めは否定していたわけですが、今回のこちらからのコメントに対しての回答では、再度第三者に膀胱病変を見直ししていただいた結果、ユーカリ抽出物の投与に伴って何らかの刺激性物質が尿中に生じてこのような変化を引き起こしたと申請者も認めてきておりますので、これについて何らかの記述を評価書に入れておいたほうがよろしいのではないかと思います。例えば 7 ページ 22 行目と 23 行目の間あたりに、膀胱の変化は投与との関連性がある、関与成分の何がというのはわからないわけですが、刺激性の物質が尿中に生じたことによって生じているということを記述しておいたほうがよろしいのではないかと思います。御専門の〇〇〇、〇〇〇の御意見を聞かせていただけたら幸いです。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、〇〇〇、お願いします。

○酒々井専門委員 私も〇〇〇の御意見に異論ありません。そのほうが良いと思います。

○清水座長 〇〇〇はいかがでしょう。

○奥田専門委員 同様です。

○清水座長 それでは、そういった文章をこのところに追加することで進めたいと思います。

事務局はよろしいでしょうか。

○池田評価情報分析官 そうしましたら、文案については御担当の先生に御相談をさせて



いただくということで進めさせていただきます。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。

○協専門委員 ちょっと戻ってよろしいでしょうか。5 ページ 3. 作用機序等の 24 行目の部分なのですが、「また、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物において、う蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制は静菌的であるとされている」の文章ですが、これを「また、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物のう蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制作用あるいは効果は静菌的である」というほうが日本語として正しいかなと思います。

○清水座長 ありがとうございました。

日本語としてはそちらのほうが自然かなと思います。では、それも修正いたしましょう。

それでは、*in vitro* および動物実験はよろしいでしょうか。

では、次のヒト試験についての御意見をいただきたいと思います。12 週間連続摂取と 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験がございますが、御意見ありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。有害事象の例数など以外は同じようなことが書いてありますけれども、これでよろしいでしょうか。

それでは、ひとまずその次、8 ページ、4. その他についての御意見を伺いたいと思います。これは緩下作用、口腔内細菌への影響という 2 点でございます。何か御意見ございますか。いかがでしょう。

糖アルコール摂取による緩下作用は、今までたくさんこういうものが出てきている話でございまして、口腔内のほうは先ほどの専門家のコメントで大体内容は我々も理解していると思いますが、こういう内容、記述でよろしいかどうかということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、一応ここまではよろしいということで、最後に 9 ページの食品健康影響評価について事務局からお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、評価結果について評価書案 9 ページ 17 行目からです、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物は、ユーカリの葉（グロブラス種：*Eucalyptus globulus*）に含まれるものである。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験において、ユーカリ抽出物製剤の無毒性量は雄で 310mg/kg 体重/日、雌で 350mg/kg 体重/日とされたが、ヒトにおいて適切に摂取される限り、安全性の懸念はないと考えられた。

ヒト試験（健常者及び保健の用途を踏まえた被験者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）の結果、問題は認められなかった。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「キシリトールオーラテクトガム＜クリアミント＞」及び「キシリトールオーラテクトガム＜スペアミント＞」については、提出された資

料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した、とさせていただいてよろしいでしょうか。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、これに関して先生方のコメント、御意見ございましたらお願いいたします。

○脇専門委員 また日本語の問題ですけれども、21～23行目の文章ですが、ラットにおける無毒性量の評価をしたのが前半で、後半のヒトにおいて適切に摂取される限りというのが何を意味するのかよくわからない。その前半の文章の摂取量の問題として適切にということなのか、文章を区切って少し追加するなりでわかりやすくしていただければと思います。

○清水座長 おっしゃるとおりです。「何々とされたが」という前段と後半の間の関係が明確でないというか、あえてつなぐ必要はないかもしれませんが、これも事務局で少し文言を修正していただきたいと思います。

ほかには御意見ございますか。〇〇〇、どうぞ。

○三森委員 今の御指摘のことですが、初めのほうのラットの試験と、後ろのヒトにおけるものについては、ラットのほうはユーカリ抽出物製剤ですが、ヒトのほうはユーカリ抽出物ですので、ここで文章を切らないといけないと思うのです。無毒性量が出ている。しかし、それがヒトでどうなのかということについては、ここにもう一言何か追記しないと、わからないですね。

○清水座長 では、事務局はそういうことも御考慮されて修文をお願いいたします。

ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、評価書案の修正につきましては事務局と相談しながら修正をしてまいりたいと思います。そして、修正案を食品安全委員会に報告するというプロセスを進めていきたいと思います。

それでは、大分長いことかかった案件でございましたが、一応、決着がついたということで、では、本日の2件の審査が終了いたしました。

議題2のその他ですけれども、事務局から何かございますか。

○北村課長補佐 特にございません。

○清水座長 それでは、以上をもちまして第99回「新開発食品専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。