

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第110回会合議事録

1. 日時 平成28年6月9日（木） 14:00～15:59

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

・ガセリ菌SP株ヨーグルト

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長、梅垣専門委員、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

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、
井上課長補佐、後藤評価専門官、佐伯技術参与

5. 配布資料

資料1 平成28年度食品安全委員会運営計画

資料2 食品健康影響評価に関する資料（ガセリ菌SP株ヨーグルト）

資料3 専門委員等からのコメント

資料4 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間となりましたので、ただいまから第110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、所用により、石見専門委員、磯専門委員、漆谷専門委員、脇専門委員、五十君専門参考人が御欠席でございます。

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、新規品目の「ガセリ菌SP株ヨーグルト」についてです。

それでは、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○後藤評価専門官 資料の確認をさせていただく前に、4月1日付で専門委員の一部改選が行われましたので、その御紹介をさせていただきます。引き続き審議に加わっていただきます山本専門委員でございます。

○山本専門委員 山本です。よろしくお願いいたします。

○後藤評価専門官 次に、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。4月1日付で北村課長補佐の後任として井上が着任しております。

○井上課長補佐 井上です。よろしくお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、議事次第に基づき、配布資料について確認させていただきます。

本日は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1「平成28年度食品安全委員会運営計画」。

資料2「食品健康影響評価に関する資料（ガセリ菌SP株ヨーグルト）」。

資料3「専門委員等からのコメント」。

資料4「『食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）』に係る確認書について」。

また、机上配布資料がございます。

なお、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。

資料の不足等はありませんでしょうか。不足等がございましたらお知らせください。

○清水座長 ありがとうございます。

次に、事務局から今年度の運営計画についての御説明があると伺っておりますので、説明をお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、今年度初めの専門調査会となりますので、資料1を御覧いただいて、こちらに基づきまして、今年度の運営計画について御説明をいたします。

まず、2ページと打ってあるページがございます。第1という項目がございます、重点事項でございますが、27年度と同様に5つの柱を立てております。このうち、①食品健康

影響評価の着実な実施におきましては、平成28年のこの4月から新たにワーキンググループを立ち上げまして、海外の評価機関の動向等も踏まえつつ、新たな評価方法の検討を開始すること等を踏まえて、追記をしております。

②リスクコミュニケーションの戦略的な実施でございますが、昨年5月に企画等専門調査会でリスクコミュニケーションのあり方について報告書を取りまとめましたことを踏まえて修正をしております。

④海外への情報発信及び関係機関との連携強化の項目でございますけれども、海外の政府機関との国際協力の進捗を踏まえまして、27年度以前に協力文書を締結した機関と定期的な会合等を行うということと、新たな協力文書の締結について協議を行うということについて追記をしております。

同じページの一番下から第2の項目がございます。委員会の運営全般でございます。

次のページの（3）食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という項目ですけれども、昨年の10月1日から、薬剤耐性菌に関するワーキンググループ等各種ワーキンググループ、それまで専門調査会の下に設置していたところ、委員会の直下に設置することとしたしまして、専門調査会と同等の位置づけとしたことを受けまして、修正をしております。

第3でございますが、食品健康影響評価の実施では、4ページに評価ガイドライン等の策定という項目がございますけれども、先ほど最初の重点事項の5つの柱のところの1つ目で御説明させていただきました新たなワーキンググループの立ち上げのことに関連しまして、この立ち上げによる新たな評価方法の検討のことと、遺伝毒性発がん物質の評価に関するガイドライン作成の検討を開始するということを踏まえて追記をしております。

3の（2）に「自ら評価」の実施という項目がございます。「自ら評価」案件は、リスク管理機関からの要請に基づいて行っている評価案件とは異なりまして、選定の時点で評価に十分な科学的知見が蓄積されていない場合もあるということで、専門調査会等で御審議をいただくまでに時間を要するものもございます。この点も踏まえまして、28年度の計画では「自ら評価」案件のうち、28年度に専門調査会等で調査審議を行う見込みのあるものに絞って記載するという形に修正をしております。

その間の修正は余りございませんので6ページに行ってくださいまして、第6のリスクコミュニケーションの促進につきましては、昨年の5月に企画等専門調査会で取りまとめました報告書の内容も踏まえまして、次のページにかかりますけれども、オフィシャルブログの取り組み、意見交換会について、特に次世代を担う若い世代に対する波及効果等の観点から学校関係者を重点対象として実施する旨の追記をしております。

第7、第8は大きな変更はございません。

10ページ目からの国際協調の推進では、現時点で想定されている国際会議等の予定を記載させていただいております。

説明は以上でございます。

○清水座長　ありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして何か御質問等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、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」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）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。

○井上課長補佐 では、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の先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

既に御提出いただいた確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

○清水座長 相違はないということですので、議事のほうに入っていきたいと思います。

本日は1件だけでございますが、先ほど申しました「ガセリ菌SP株ヨーグルト」についてです。

まず、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、申請者が作成しました資料に基づき、御説明させていただきます。机の上に載っている申請書を御覧ください。

まずは、タグの2. 表示見本というところの一番最後のページになります。上のところに一括表示とされておりまして、上から商品名、「ガセリ菌SP株ヨーグルト」。種類別名称、はっ酵乳。

許可表示「ガセリ菌SP株（*Lactobacillus gasseri* SBT2055）の働きにより、食事とともに召し上がることで脂肪の吸収を抑え、内臓脂肪を減らすのを助けるので、内臓脂肪が気になる方や肥満気味の方の食生活の改善に役立ちます」。

1日摂取目安量「1日1個（100 g）を目安にお召し上がりください」。

成分分析表、こちら1個100 g当たりですが、下の関与成分、ガセリ菌SP株10億となっております。

続いて、こちらの関与成分の説明になるのですが、タグ10の資料1・2を御覧ください。引用文献解説表ですが、一番下のまとめのところ、健常成人の糞便から検出される *Lactobacillus* の中では、*L. gasseri* が優勢であったとされております。こちらのデータにつきましては、この1・2の文献の中の72ページのテーブル3を御覧ください。上から見ますと、Total *Lactobacillus*、右側のほうを見ていきますと42人中40人から検出されている。その下の *L. acidophilus* group、I というもの、こちらが *L. gasseri* に該当するのですが、右側を見ますと42人中14人から出ていると。そこから縦に下に見ていきますと、これが14

名ということで、一番多く出ている菌になっており、先ほどのような記載がされております。

続いてまた関与成分の説明ですが、資料1-5を御覧ください。引用文献解説表をめくっていただいて、文献の一番最初の要旨の部分です。下線が引いてあるところです、アシドフィルスグループの3株は、人工胃液及び人工腸液に耐性を示した。特に、アシドフィルス LG株、このLG株というのが今回の関与成分と同じものになります。このLG株はpH2.5の人工胃液中で3時間保持しても生残し、最も高い耐性を示した。これらは、人工腸液（胆汁末を0.1～1.0%含むMRS培地）の中で生菌数が増加したことから、摂取後も生きて腸内に到達し、そこで増殖すると思われるということが記載されております。

続いて、作用機序の説明になります。資料1-25を御覧ください。引用文献解説表の2枚目を御覧いただきたいのですが、結果の要約として表になっております。上から説明していきますと、対象、*in vitro*というところで、試験を2つ行っています。1つがリパーゼ活性についての試験です。こちらは脂質エマルジョン懸濁液を作製し、さらにガセリ菌SP株菌体懸濁液及びリパーゼ酵素液を加え反応させまして、リパーゼによって遊離する脂肪酸を測定するというもの。

続きまして、脂質エマルジョンサイズについての試験、ガセリ菌SP株菌体懸濁液を上記の脂質エマルジョン懸濁液に添加しまして、脂質エマルジョンの粒子径を測定するというものです。その結果が右に記載されております。リパーゼ活性につきましては、脂質エマルジョンからの脂肪酸遊離が濃度依存的に抑制されたとなっております。脂質エマルジョンサイズにつきましては、脂質エマルジョンの粒子径が濃度依存的に増加したとされております。

続いて、下の成人健康被験者を用いた試験についてです。二重盲検並行群間比較試験により、糞便中の脂肪量を測定するという試験です。結果がその右に記載されておまして、前観察期間とはっ酵乳摂取期間との間で比較すると、被験食品摂取群では摂取後の糞便中脂肪割合が有意に高値を示した。一方、対照食品群では摂取前後で有意差は認められなかった。また、前観察期間とはっ酵乳摂取後の間の糞便中脂肪割合の変化量を群間で比較すると、被験食品群で高値の傾向が認められたとされております。

これらの結果を踏まえて、申請者の考察が書いてあるページがありまして、それが前に戻っていただくのですが、タグ3の2ページ目を御覧ください。下から5行目のところです。

「以上の理由から」の次からですが、ガセリ菌SP株を摂取することは、食事由来の脂肪の吸収を抑制し、吸収されなかった脂肪は、体外へ排出されることで、内臓脂肪低減の効果を発揮すると考えると申請者の考察が記載されております。

続いて、食経験についての説明になります。同じタグ3の5ページ目を御覧ください。下のところです。3) ①安全性と書いてあるところの次からです。はっ酵乳に広く利用されている乳酸菌である *Lactobacillus acidophilus* 菌は、近年、ヒト腸内のアシドフィルス菌種の中では優勢な菌種である *L. gasseri* として分類され、日本国内ではっ酵乳や乳酸菌飲

料、乳酸菌製剤に広く使用されている。そこから5行下がりにして、後ろのほうですが、本製品の関与成分であるガセリ菌SP株も*L. gasseri*に属する。ガセリ菌SP株を腸内環境改善の関与成分として1日摂取目安量100 g中5億個以上含む当社既許可製品「ナチュレ恵」は●●●。また、本製品の現行品であり、ガセリ菌SP株を100 g中10億個以上含む「恵megumi 長くとどまるガセリ菌ヨーグルト」は、●●●、健康被害の報告もないとされております。

それでは、次から試験等の説明に入ります。まずは復帰突然変異試験についてですが、また後ろのほうに行きまして、資料2-6の引用文献解説表の要旨を御覧ください。*Lactobacillus gasseri* SBT2055株の細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。被験物質には、菌体構成成分の調査を目的に超音波破碎物濾液を、菌体生成物質の調査を目的に脱脂乳培養物上清をそれぞれ用いた。結果が、その4行下になります。いずれの試験菌株に対しても、代謝活性化系の有無にかかわらず、プレートあたりの復帰変異コロニー数を増加させなかった。以上のことから、*Lactobacillus gasseri* SBT2055株の超音波破碎物濾液と培養上清には復帰変異誘発能はないと結論したとされております。

続いて、ラットにおける経口投与試験に移ります。

資料2-7を御覧ください。こちらにも引用文献解説表で御説明いたします。真ん中のちょっと下にあります結果の要約というところを御覧ください。こちらは雌雄ラットに単回、4週間及び13週間、それぞれ経口投与しております。13週間反復経口投与毒性試験では4週間の回復性試験も実施されております。その結果が表の右側にありまして、全ての期間、全ての項目で、雌雄いずれの用量群にも投与に起因する毒性変化は認められなかったとされております。

続いて、ヒト試験についてです。まず、12週間の長期摂取試験ですが、前に戻っていただきまして、赤字で1-23と書かれているタグを御覧ください。この引用文献解説表の2枚目をお願いします。こちらにも結果が表になっております。対象ですが、肥満傾向成人101名に対して、本製品またはプラセボ食品100 gを1日1回12週間摂取させる試験を行っております。有効性についてもこちらの試験で見ているようです。安全性についての結果ですが、右側の結果の下から7行目です。いくつかの血液検査項目にて摂取開始時と比較して有意な変動が被験食品群、プラセボ群ともに認められたが、いずれの項目も基準値以内の変動であり、臨床上問題となる大きな変化ではなかった。重篤な有害事象も認められなかったとされております。

続いて、ヒトでの4週間3倍過剰摂取試験です。こちらにも赤字のタグですが、赤で2-9と書かれている資料を御覧ください。引用文献解説表を御覧いただきたいのですが、こちらの下の結果の要約というところですが、対象、健康成人34名に毎日3個を一度に4週間摂取させる試験を行っております。結果が右に書いてありまして、被験食品群において、体重、BMI、バイタルサイン及び尿検査について、摂取期間を通じて変化は認められなかった。被験食品群において、摂取4週間後の3-ヒドロキシ酪酸、総ケトン体、尿酸、カリウムにつ

いて、摂取前と比較して有意な変化が、また、摂取4週間後のカルシウムについて試験食品群間で有意な差が認められたが、これらの変化は臨床的に問題となる変化ではなかった。また、いずれの試験食品群においても有害事象は摂取期間中に観察されなかったとされております。

続きまして、この関与成分の腸内での定着性についての説明をさせていただきたいと思っております。資料1-8を御覧ください。引用文献解説表です。まず、要旨のところですが、*Lactobacillus gasseri* SBT2055株のストレプトマイシン及びリファンピシン耐性変異株（*Lactobacillus gasseri* SBT2055SR株）を健常成人に摂取させ、当該菌株の腸管内での消長、腸内細菌叢への影響、腸内の代謝への影響について検討したとされております。その結果が下の結果の要約という表になっているのですが、結果の部分です。摂取終了後90日目でも、高用量群が8名中4名で、中用量群が10名中5名で、低用量群が16名中7名で、摂取したSR株が検出され、長期間の腸管定着性が示唆されたとされております。

その下のまとめのところですが、このSR株の長期間の腸管定着性が示唆され、また、当該菌で腸内環境の改善傾向が認められたことから、基本的な性状に差のない親株 *Lactobacillus gasseri* SBT2055株（今回の関与成分）とともにプロバイオティクスとして有用であるという記載がされております。

最後になりますが、●●●●についての資料を説明させていただきます。資料番号が1-11を御覧ください。1-11/2-3となっておりますが、その資料の後ろに1-11/2-3参考資料と書かれているタグがありまして、その参考資料を御覧ください。タグのついているページをめくりますと、後ろに文字のあるページなのですが、表の説明とされているところについて説明させていただきます。この上から3行目ですが、●●●●とされております。

説明は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

全般にわたって御説明をいただきましたけれども、またいつものように幾つかに区切って議論、意見交換をしてまいりたいと思っております。

まず最初は関与成分、そして作用機序というところについて御意見をいただきたいと思います。今の御説明をサマライズしてみますと、関与成分はガセリ菌SP株、この菌は消化液への耐性がある、生存したまま腸に到達し、定着性がある、増殖するということが示唆されているという菌であります。作用機序は、脂肪の腸管吸収を抑制し、吸収されなかった分は体外へ排出されている。それによって、内臓脂肪低減の効果を発揮すると考えられるということになっております。メカニズム等に関しては消費者委員会の調査部会で議論は済んでいるということですので、基本的には安全性の立場から何か御意見、御質問があればお願いしたいと思いますが、何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

特にこの点に関して御質問がなければ、次に移らせていただきますが、よろしいでしょうか。

それでは、何かありましたらまた後ほどでも結構ですので、次に移らせていただきます。

次は食経験の問題です。食経験につきましても、先ほど御説明のあったように、*Lactobacillus gasseri*という菌は日本国内では発酵乳酸菌飲料、あるいは乳酸菌製剤として広く利用されておりまして、ガセリ菌SP株を含むはち酵乳も●●●。これまでのところ健康被害の報告はないという株であるということでございます。何か御意見はございますでしょうか。

●●●、こういうものは食経験として説明になるかどうかというのはいつも議論になるところで、余りその辺だけで判断することはできないという共通認識は一応あるわけですが、それ以外にもこれまでずっといろいろな形で使われているということです。それから、先ほどもございましたように、我々の腸管にいる菌の中には、ガセリがかなりの頻度にいるということもあるという事実がございますが、いかがでしょうか。これもよろしいですか。

奥田専門委員、どうぞ。

○奥田専門委員 この部分だけ、株の数の書き方が5億とか9,000万個と書いてあるのですが、基本的にほかは全部掛け算の何乗という形を書いてあって、比較するときに5億というのは何乗になるか頭の中ですぐ動かないので、できれば併記をしてもらうかどちらかに統一するようにしてほしいのです。

○清水座長 こういうときはどうするのですか。申請書を書き直すということになるのですか。そうではなくて。

○後藤評価専門官 申請書では、億と漢字で書かれているので。

○清水座長 わかりにくいのはわかりにくいので、あとでこちらのほうで評価書を書くときに何乗という表現を併記するというところぐらいはできると思いますけれども。5億というのは幾つになるの。5掛ける10の8乗ですか。

○池田評価情報分析官 では、そこは評価書を書くときに工夫させていただきます。

○清水座長 ほかにいかがでしょうか。

それでは、食経験もそういうことで、特に問題はないということだと、次は*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験について御意見を伺いたいと思います。

奥田専門委員、どうぞ。

○奥田専門委員 では、動物実験のほうから。実は、4週試験、13週試験で、動物に例えばまずタグの2-7の応用薬理の文献の133ページ、右側の一番下の剖検のところで、この場合は誤投与が原因と考える一過性の変化というものが肺の癒着というもので見られています。これはちゃんと正確に書かれているので、これは問題にはしません。それと同じではないのですが、同じペーパーの136ページ、右側の病理組織変化、これは肺に限局性の肺炎症巣並びに1例の出血が認められた、いずれも軽度であったというものが一つと、もう一つ150ページの左側の上のところに、病理学的に散見された肺病変は、強制投与時の飛沫吸引等によると考えられる偶発的な所見であるという考察がされている。誤投与で

肺の癒着があつてというところはよろしいのですけれども、炎症に関して、強制経口投与時の飛沫吸引で偶発的に出てきたというのが、前のページのTABLE17に出てきているFocal inflammationで、雄しか出ていない、雌は出ていないから偶発的という見方をしているのですが、基本的に異物が肺に入つての炎症であれば、誤投与あるいは少し気管の中に入れてしまつたりということでもあるかもしれないのですけれども、これはもともと耐性というか、体内で乳酸菌として生き延びやすいものですので、これが肺に入つたときにどういう結果を及ぼすのかが気になりました。

吉田先生にお伺いしたいのですけれども、異物が入つたものと、例えばこういう生菌が入つたものと、組織を見れば恐らく染色にもよるのでしょうかけれども、その違いは見えてくるのでしょうか。そうでないと、これが本当に飛沫吸引して出てきたものといつても、それが例えばヒトが誤飲したときに同じように肺炎を起こすことがあり得るのかどうかというところが疑問に思います。

以上です。

○清水座長 吉田委員、よろしくお願いします。

○吉田委員 きちんとお答えになっているかはわからないのですが、まず大きな違いは、ヒトは自分ですくって食べますね。というところと、これは強制経口投与なので、例えば水だろうが何だろうが、ネズミの実験の強制経口投与では、詳細を見ますと必ずどこかしらに泡沫細胞集簇とか、泡沫細胞集簇というのはいわゆる肺にあるマクロファージが集積したものですので、炎症の発端、何らかの外的な刺激に対する反応になることがあります。お尋ねのこれは餌によるものなのか、餌等でももちろん私たちはアスピレーションニューモニア等という名称でも使うときがあるのですけれども、そういうときは、例えば餌がセルロースだったりすると、セルロースの成分が顕微鏡的には認められます。ただ、私は菌をそのまま強制経口、わざと肺に入れたというものを見たことがございませんので、通常のヘマトキシリン・エオシン染色でどのように染まるかというのはわかりませんけれども、いわゆる昔の細菌感染したような肺炎であれば、それは菌だということがかなり明らかにわかんと思います。というのが私のお答えで、恐らくもし菌によってそれが何か増悪化するようなことがあれば、それは見えてくるのではないかとはい実験動物で思います。

ただ、この所見を拝見する限り、2+というのはそう多くはなくて、雌ではなくて、雄で1例ありまして、これもFocalなのです。Focalということは、恐らく何らかがそこにあつて、そこでとどまっているということを示しているのかなとは思いますが、そう重篤なものがこの表から出ているとは思いいくいのです。その程度のお答えですが、そういうように毒性病理学的には考えます。

○奥田専門委員 そうすれば、この菌特有の所見として見なくてもいいと判断してもよろしいですか。

○吉田委員 以前、経気道的にいろいろな化学物質を投与いたしますと、激しい場合は、いわゆる私たちは腺腫様過形成と言うのですけれども、気管支やあるいは肺胞の上皮細胞

の増生を伴うような激しい肉芽腫性炎が出ますので、そういうものは今回は出ていないだろうとは思いますが。また、昔よくはやったような細菌、ウイルスで出るような化膿性の肺炎ともども組織像は大分違うだろうとは思いますが。

○奥田専門委員 わかりました。

○清水座長 よろしいでしょうか。ありがとうございました。

今のお話だと、ラット等の強制投与では、こういう肺へ入ることはしばしば起こり得るということと、入っても本当の肺炎のようなものになってくる場合は組織像が変わってきてわかるので、今回は限局的な炎症がたまに見られるという程度のものなので、余り問題にはならないだろうという理解でよろしいですか。

それでは、この件は今の幾つかの御意見をいただいて、特に問題視することはないだろうということにさせていただきたいと思います。

ほかには何かございますでしょうか。

尾崎専門委員、どうぞ。

○尾崎専門委員 この6ページの32行目の誤投与のときというのは、飛沫吸引と言っているのでしょうか。飛沫でしょうか。

○奥田専門委員 この誤投与の動物と先ほどの飛沫とは違う個体でのことが書いてありまして、誤投与のほうに関してはこの1匹はかなりひどい状態で、病理学的にも癒着が起っていたというものだったので、それを外してほかのところで出ていた先ほど言いました炎症に関しては、飛沫の吸引によるものと理解したのですけれども。

○尾崎専門委員 飛沫というと、何か空気中に小さい粒子として分散したものをとるという感じがしますので、こういう表現でいいのかというのが素朴な疑問だったのです。これがよく使う用語であれば、それは構わないですが。

○奥田専門委員 32行ですね。

○尾崎専門委員 6ページの32行、この本文にも出てくるのですけれども。

○奥田専門委員 この1例は確実に誤投与と書いてありましたので、胃ゾンデを食道に入れるのを間違っ、肺のほうに入れてショットしたというそのための誤投与で。

○尾崎専門委員 それはわかるのですけれども、それを飛沫と言っているのかということですね。

○後藤評価専門官 この誤投与という試験は、4週間強制経口投与で出ているものでして、飛沫と書いてあるのは13週間のほうの試験でして、尾崎先生が言われているのは、13週間の病理のところ飛沫吸引による偶発的な所見という飛沫という言葉が正しいのかどうかということでしょうか。

○尾崎専門委員 はい。単に偶発的な気道への吸引とか、そういうように表現すべきではないかと思ったのです。

○清水座長 その辺は、評価書を書くときの文言のところで議論をして調整をするということでしょうか。

in vivo、*in vitro*、ほかに何か御意見はございますか。

ないようですので、それではヒト試験のほうに行きたいと思います。ヒト試験について御意見を伺いますが、まず、脇先生からコメントが届いているので、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、資料3を御覧ください。

「専門委員等からのコメント」としている資料になります。そちらの1ページ目に脇先生からのコメントを載せております。ヒト安全性試験、12週間連続摂取試験長期試験（資料1-23/2-8）と4週間連続3倍過剰摂取試験（資料2-9）についてということで、1）全体を通して、臨床データ及び臨床検査値には、全体的には問題ないとしてよいと思います。ケトン体の変化等も正常域であること、12週間長期摂取試験ではアセト酢酸、3倍過剰摂取試験では3-ヒドロキシ酪酸と、増加している分画も異なり一定の変化ではない等から、特に問題とは考えにくいと思います、とされております。

続いて、2）Lp (a) の値についてということで、こちらはまず赤いタグのついた資料1-23についてなのですが、この1-23のすぐ後ろに参考資料（1）とありまして、各個人のデータが載っている資料になります。それについて、脇先生はおっしゃっておりまして、こちらは、この参考資料（1）の25/52というページを御覧いただきたいのですが、後ろのほうにリポプロテイン（a）とありまして、そのデータを見ますと、ところどころ1以下と書いてあるところがあると。脇先生のコメントに戻ります。1 mg/dLの測定感度未満の症例が多いにもかかわらず、それらを1 mg/dLと置きかえて平均値や変化値を算出し検定していることは、統計学的に正しい扱いではないと思われます、というコメントがまず一つです。

また、この1-23の資料の今、見ていただいていますところから1ページめくっていただいたところの26/52の被験者番号42という被験者がいるのですが、群はSとなっておりまして、試験食摂取群の男性の今と同じリポプロテイン（a）の値です。こちらは0wから見ていきますと24、27、28、4、4となっておりまして、0wから8wまででは24から28 mg/dLですが、12週目と後観察の期間では4になっている。こちらのLp (a) という値は遺伝的要素でおおむね決まっていまして、生活習慣等では余り変化しないのが特徴です。本研究のほかの症例でもせいぜい±10 mg/dLの変化ですので、この症例の変化が大変奇異に思われます。本例ではγ-GTP、ALP、LDH、この値というのは、同じ資料の34/52というところを見ますと、42の被験者というのはγ-GTP、ALP、LDH、こちらは12週と後観察期間で値が減っているように見える。それからUA、尿酸値ですけれども、尿酸値については38/52ページになりますが、42番の被験者を見ますと12週、後観察で少し値が上がっているように見える。こういったγ-GTP、ALP、LDH、UA値等も、この12週と後観察の時点で変化があるようだ。試験食品摂取群の症例ですので、何か特別の条件が加わったのかを確認できることが望ましいと思っています、というコメントをいただいております。

また、最後に評価書案についてですけれども、内容の概要に意見はございませんという

意見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。

脇先生からのコメントですと、全体を通しては特に問題はなさそうだけれども、このリポタン、Lp (a) の値で、まずは、1 mg/dLの測定感度未満の症例が多いにもかかわらず1として計算をして検定しているのが統計学的には正しい扱いではないのではないのかというのが1つ目のコメントで、これについては山本先生から何か御意見をいただけると。

○山本専門委員 山本です。

その点について、統計学的に正しいか正しくないかといえば、正しくはないと思います。脇先生のおっしゃるとおりだと思います。より適切な方法として、有効性を見る場合と安全性を見る場合で異なってくるのですけれども、例えば我々の関心である安全性を見る場合であれば、極端な方法としては、例えばプラセボを0にしてS群を1として、それでも極端に損をする形でやっても差がなかったと見るのか、あるいは何らかの基準値、正常基準値みたいなものを設けて、それ以下を0、それ以上を1等として限定して見るということをするのがより適切だとは思いますが、私は余り詳しくないのですけれども、非常に低い値のところなので、全体の安全性について、中身については結果としては問題ないのではないかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

統計学的には必ずしも正しくはないけれども、実際的には恐らく余り問題にすることではないだろうということでしたが、ほかに何か御意見はございますでしょうか。

山本先生が御専門ですので、そういうことであれば、この点は特段問題視しないでもよろしいかなと思います。

もう一つのコメントは、ナンバー42のヒトのLP (a) の値が、挙動が不審であるということで、これについては何か特別な条件が加わったのか確認できることが望ましいというのが脇先生のコメントでございますが、この点については何か御意見はございますか。

いかがでしょうか。この方は γ -GTPの値もほかの方と違う動きをしている部分もあるので、どういうことか何かほかの条件がかかわっていないかを聞いてみるということはしてもよろしいかなと思いますが、それは必要ないという方がおられれば考えます。

では、これは質問してみるということでもよろしいですか。

それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

脇先生はそれだけです。

それ以外に何かお気づきの点はございますでしょうか。ほかには余り気がつくような大きな変化はないように思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、ヒト試験の関連はそこまでいたしまして、もう一点、その他としてガセリ

菌SP株の定着性について、それから、抗生物質耐性遺伝子の存在及び伝播の可能性についてという関与成分の特性に関する問題であります。これはまだ御記憶にあると思いますが、少し前に「朝食プロバイオティクスヨーグルトBifiX」の審議をいたしましたときに、これはビフィズス菌だったと思いますが、これが腸内でかなり明確に増殖をするということがあって、その安全性を明確にするためには、バクテリアトランスロケーションの可能性があるかどうかとか、抗生物質耐性遺伝子等が伝播する可能性があるかどうかということ、をきちんと考えたほうがいいだろうということで、五十君先生を専門参考人にして呼び出して御意見を伺ったという経緯がございました。そこで、菌の挙動等は違うのですけれども、今回は定着性がある、特に90日間たってもまだ糞便中に出てくるというかなり長いこと腸管内に存在する菌なものですから、これについても同じような議論をしたほうがいいだろうということで、それで事前に五十君先生にこの件に関しても少し御質問をするということをしていただきました。書面でコメントが届いておりますので、これを御紹介させていただきますと思います。

事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、先ほどと同じ資料3を御覧ください。 2ページ目になります。五十君先生からのコメントということで、こちらの1つ目については、先ほど御説明しました資料1-8において、使われている菌が*Lactobacillus gasseri* SBT2055株の関与成分のストレプトマイシン、リファンピシン耐性変異株、いわゆるSR株を使っているということについてコメントをいただいております。

コメントですが、抗生物質耐性の変異株を用いて微生物の挙動を見ることは普通に行う。用いた変異株が問題となっている菌と同じ菌株由来であれば、その挙動は親株と基本的には同一と考えられるというコメントをいただいております。

(2) ですが、ガセリ菌についてのお話をいただいております。ガセリ菌は既に長年の食経験ありとみなされている菌である。また、ヒト消化管内での定着性がよいということも知られている菌であるが、それによって何らかの健康影響があったという報告はこれまでにないとしております。

続いて(3)ですが、*Lactobacillus gasseri*は、国際酪農連盟の発行するIDF Bulletin 377 (2002) に食品に利用されてきた微生物リストに掲載されている。また、EFFCAのウェブサイトから*Lactobacillus gasseri*は1980年から、主にはっ酵乳やプロバイオティクスに使用されていることを確認できるとされております。

こちらの紙の後ろにそのリストをつけておりまして、3ページ目を御覧ください。真ん中より下のところに矢印をつけさせていただいておりますが、ここで*Lactobacillus gasseri*について1980年からはっ酵乳やプロバイオティクスに使われるということが記載されているというものになっております。

コメントに戻っていただきまして、続いて(4)プラスミド上に抗生物質耐性にかかわる配列がないということであれば、抗生物質耐性遺伝子の伝達に関しての検討は不要と思

われる。

最後（5）ですが、（3）に示されている乳酸菌に関しては、バクテリアルトランスロケーションの議論をする必要はないと思われる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　そういうコメントでございました。バクテリアルトランスロケーションやプラスミドの問題をここで詳細に議論をする必要はあるかと最初は考えておりましたけれども、このようなコメントが来ておりますので、余り危惧する心配はないかなと思っておりますが、先生方の御意見はいかがでしょうか。

先ほどの食経験の話も、ここではインターナショナルにオーソライズされた形で1980年から使われているという形になってリストに載っているということもあって、ここで余り細かい議論をする必要もないかとも思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、特に御意見がなければ、このバクテリアルトランスロケーションやプラスミド伝播の問題は特に心配がないということで、そういう形にさせていただきたいと思えます。

これで全般的に眺めてまいりましたけれども、余り大きな問題は今回は出てきていないかなと。先ほどの誤嚥の問題が出たのと、脇先生のリポタンパク質の挙動のところぐらいかと思うので、リポプロテインに関しては何があったかもう一度聞いてみるという対応で、ほかは特によろしいかなという気がします。

○後藤評価専門官　酒々井先生が遅れてこられたので、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○清水座長　何かございましたら、お願いします。

○酒々井専門委員　ラットの試験について、少しコメントさせていただきます。

資料2-7です。1カ所気になるのは、TABLE3関係です。先ほど議論になったかもしれませんが、尿中の電解質を定量した結果ですが、雌のNaとClの値にドーズエフェクトがあるということです。最高用量の投与群で有意差があるという結果になっています。この点に関して被験物質投与に伴う影響の可能性について考察していただくといいと思えます。例えば性差とかホルモンの影響等、文献を示して考察していただくとういと思えます。TABLE5関係でクレアチニン、血清電解質は特段の異常値がないので、明らかな腎不全等の病態は否定的と思えます。もし個体別の腎の組織学的検査の結果があれば、そういうものを提示していただくとう毒性の判定に確実と思えます。

大体以上です。ありがとうございます。

○清水座長　ありがとうございます。その点は先ほど議論しておりませんでしたので、ありがとうございます。先生に伺ってよかったです。

それでは、先生の指摘の中に今のNaやClのドーズエフェクトがあるという点と、腎臓に何か問題があるかないかも組織写真のようなものがあれば出していただくとか、それを指摘事項に加えていただくとうことよろしいでしょうか。

ほかには何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ただいま特に2人の委員の方から提出されました御意見、あるいは確認事項を指摘事項として取りまとめ、先生方に御確認をいただいた上で消費者庁を通じて申請者に対して指摘を行いたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、議題（1）についてはこれで終わりにしたいと思います。

議題（2）はその他ですが、何かございますでしょうか。

○後藤評価専門官 済みません。時間がまだ大分あるので、できる範囲で評価書案の記載等を確認できればと思います。

○清水座長 今日は3時間ぐらい時間をとってあるので、1時間しかたっていないので確かに済ませておくのが楽ですね。それでは、大幅に変わることはないと思いますので、残った時間で少し評価書案を検討することにいたしましょう。

資料2ですね。

○後藤評価専門官 では、資料2を御覧ください。

まず、5ページ目ですが、評価対象品目の概要ということで、こちらは御覧のとおりなのですが、先ほどのお話からしますと（3）のところの関与成分、ここでも億という漢字を使っているのですが、ここはまた検討させていただいて、記載を考えようと思います。

あとは、もともとcfuと入れていなかったのですが、佐藤先生から御意見をいただいたので、こちらはcfuを入れることにしようと思います。申請書はもともとなかったのも何もつけていなかったところですね。

こちらについては特にこれで御覧のとおりということで、続いて2の関与成分のところですが、*L. gasseri*は、複数のヒトの糞便中の乳酸菌を調べた試験において、最も多くのヒトの糞便から確認されたことが報告されている。ガセリ菌SP株は、人工消化液耐性試験において、pH2.5の人工胃液中で3時間生残し、胆汁末濃度1.0%の人工腸液中で増殖したことが報告されている。このことから、申請者は、ガセリ菌SP株には消化液耐性があり、生存したまま腸管に到達し、増殖することが示唆されたとしている、としております。

○清水座長 では、1番の製品はよろしいですね。1番のところは関与成分の数のところを10億というところを 10^9 という形を入れるかどうか御検討いただくとして、cfuを入れるということですね。2番ですが、ただいま御説明いただいた文章で関与成分の記述に問題はございませんでしょうか。特に御意見はないですか。よろしいでしょうか。

それでは、御意見はないようですので、3番の作用機序をお願いします。

○後藤評価専門官 3番のところですね。いろいろ赤で追記等をさせていただいておりますが「申請者は」というところを強調するような形での修正を加えております。内容ですが、申請者は、*in vitro*試験において、ガセリ菌SP株は脂質エマルジョンの粒子径を濃度依存的に増大させること及び脂質エマルジョンからの脂肪酸遊離を濃度依存的に抑制することが示され、また、ヒト試験において、本食品摂取により糞便への脂肪排泄が促進されたとしている。これらのことから、申請者は、ガセリ菌SP株は食事由来の脂肪の吸収

を抑制し、吸収されなかった脂肪は体外へ排泄されることにより、内臓脂肪が低減するとしている、としております。

○清水座長　いかがでしょうか。何か気になった点はございますか。

私のほうから、終わりのほうに「脂質エマルジョン」とありますけれども、今は「脂質エマルション」と濁点をつけないのが普通かなと。申請書には「脂質エマルジョン」と書いてあったのか記憶にないのですけれども「脂質エマルション」にさせていただいたほうがいいかと思います。ほかの部分はよろしいでしょうか。

よろしいようでしたら、次の安全性のほうへ移りたいと思います。

では、安全性に係る試験等の概要のほうで、まず食経験からお願いいたします。

○後藤評価専門官　食経験のところで、こちらは先日申請者から企業秘密部分のマスキングの希望の部分という書類をいただいているのですけれども、それに該当する部分が幾つかありまして、販売実績等なののですけれども、そこはまだ申請者と詰めていないので、後ほどまた修正が入るかもしれないですが、現行のもので説明させていただきます。

*L. gasserii*は、日本国内では、ヨーグルト、乳酸菌飲料及び乳酸菌製剤に広く利用されている。ガセリ菌SP株を5億、この億もまた検討させてください。5億cfu/100 g以上含むは、ヨーグルトは●●●である。また、ガセリ菌SP株を10億、こちらでも検討させてください。10億cfu/100 g以上を含むは、ヨーグルトは●●●、その間に健康被害の報告はないとしている、としております。

○清水座長　ありがとうございます。

食経験の記載はいかがでしょう。ここも一応問題はないでしょうね。

それでは、次の6ページの*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*、お願いします。

○後藤評価専門官　では、まず(1)の部分です。復帰突然変異試験、ガセリ菌SP株の菌体構成成分及び菌体生成物質の変異原性を調べる目的で、超音波破碎物濾液及び脱脂乳培養物上清について、復帰突然変異試験が実施されたとしておりまして、試験の方法等がその下書いております。18行目になりますが、結果は全て陰性であったという締めにしております。

○清水座長　大分途中を略しておられましたけれども、今日が最後のきちんとした評価書を完成させる段階ではないので、大体書かれている内容がこれでよろしいかということを見ればいいだけかもしれませんが、この復帰突然変異試験の記述についてはよろしいでしょうか。

本間先生、特によろしいですか。

○本間専門委員　十分な記載だと思います。

○清水座長　それでは、次の(2)単回強制経口投与試験をお願いします。

○後藤評価専門官　(2)ですけれども、CD (SD) ラット（一群雌雄各10匹）を用いた強制経口投与（ガセリ菌SP株：0（対照群）、 0.1×10^{11} 、 0.4×10^{11} 、 1.0×10^{11} cfu/kg 体重）による単回投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、一般状態、体重及び剖検所

見に被験物質の毒性を示唆する変化は認められなかった、としております。

○清水座長 これはいかがでしょうか。

ここも特に問題はないですね。

それでは、次の（3）をお願いします。

○後藤評価専門官 （3）の4週間の反復強制経口投与試験です。こちらはCD（SD）ラット（一群雌雄各8匹）を用いた強制経口投与を行っています。0、 0.1×10^{11} 、 0.4×10^{11} 、 1.0×10^{11} cfu/kg 体重/日による試験が実施されております。

その結果、死亡例はなく、体重及び眼科学的検査に異常は認められなかった。一般状態では 0.4×10^{11} cfu/kg群の雌1例で誤投与に起因するとされた消瘦、呼吸深大及び自発運動の低下が一過性に認められたとされております。摂餌量については、 0.1×10^{11} cfu/kg群の雄で投与4日後に対照群と比較して有意な増加が認められていますが、一過性であり、体重への影響がないことから、被験物質とは関連のない変化であるとしております。尿検査について、こちらは先ほど酒々井先生から御指摘があったのでまた記載は変わるかもしれませんが、今の段階ですが、 1.0×10^{11} cfu/kg群の雌のNa及びClに対照群と比較して有意な上昇が認められたが、同群の雄で認められていないこと等から被験物質投与とは関連のない変化であるとしている、としています。

次の血液検査についてですけれども、 1.0×10^{11} cfu/kg群の雌のAPTTに対照群と比較して有意な短縮が認められたが、PTに変動はなく、同群の雄ではAPTT及びPTに関連した変化が認められていないということから、被験物質投与との関連性は低いものと推察している。その他の血液検査項目においても対照群と比較して有意な変動が散見されたが、軽微な変動であり生理的変動の範囲であるとしている。

続いて剖検所見について、一般状態で誤投与に起因すると考えられる一過性の変化が認められた雌1例の肺に癒着及び同中間葉の黄褐色化が認められ、同個体の病理組織学的検査では胸膜の肥厚及び細胞浸潤が認められた。器官重量の相対重量において、 0.4×10^{11} cfu/kg群の雄の下垂体に対照群と比較して有意な低値、雌の肺及び脳に対照群と比較して有意な高値が認められたが、病理組織学的検査において変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いとしている、としております。

○清水座長 ありがとうございます。

こちらのほうはいかがでしょう。尿検査のところは回答があって内容が変わるかもしれないということですが、その他の部分は酒々井先生、この文章はいかがですか。

○酒々井専門委員 特段の異論はありません。

○清水座長 よろしいでしょうか。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

それでは、（4）のほうをお願いいたします。

○後藤評価専門官 （4）の13週間反復強制経口投与・4週間回復性試験ですけれども、CD（SD）ラット（一群雌雄各16匹）を用いた試験を行っている。投与は0、 0.1×10^{11} 、 0.4

×10¹¹、1.0×10¹¹ cfu/kg 体重/日による投与を13週間実施している。また、一群雌雄各16匹中の6匹を4週間の回復性試験用とした、としております。

その結果ですが、死亡例はなく、一般状態、体重、眼科学的検査及び剖検所見に異常は認められなかった。摂餌量において、1.0×10¹¹ cfu/kg群の雄で投与28日後に対照群と比較して有意な高値が認められたが一過性の増加であり、用量依存性がないことから偶発的な変化としている。こちらなのですけれども、事前にお送りした評価書の案のところでもコメントを入れさせていただいたのですが、この用量依存性がないということについて、申請書にそのまま書いてあったのでこのような記載をしたのですけれども、資料を見ますと、最高用量のみで陽性であり、用量依存性がないと言えるかどうかは疑問でしたので、この記載について教えていただきたいと思っておりました。

続けます。19行目真ん中のところですが、尿検査において回復期間中に0.4×10¹¹ cfu/kg群の雌のClに対照群と比較して有意な低値が認められたが、用量との関連性は認められなかったとしております。血液検査において、投与13週間後で0.1×10¹¹ cfu/kg群、1.0×10¹¹ cfu/kg群の雄のCl並びに1.0×10¹¹ cfu/kg群の雄のγ-グロブリンが対照群と比較して有意な低値を示し、1.0×10¹¹群の雌のClが対照群と比較して有意な高値を示したが、軽微であること等から毒性変化ではないとしている。また、回復期間終了時点の血液検査においても対照群と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも用量との関連が認められず、被験物質の影響ではないとしている。器官重量において、投与13週間後の0.4×10¹¹ cfu/kg群の雄の肝臓の絶対重量及び雌の左腎臓の相対重量、回復期間終了時の0.1×10¹¹ cfu/kg群の雌の心臓の相対重量が対照群と比較して有意な高値を示したが、用量と関連がないこと等から毒性学的意義はないとしている。病理組織学的検査において、投与13週間後の1.0×10¹¹ cfu/kg群の雄の肺に2例の軽度の限局性炎症巣及び1例の出血が認められ、0.4×10¹¹ cfu/kg群の雄の肺に1例の中等度の限局性炎症巣及び軽度の細胞集簇が認められたが、これらの肺病変は強制投与時の飛沫吸引、こちらの記載も検討ということで、飛沫吸引等による偶発的な所見であるとしている、としております。

○清水座長 ありがとうございます。

ここの部分はどうでしょうか。先ほど2つ目のパラグラフの3行目ぐらいの「用量依存性」云々というところに関して御意見をいただきたいということですね。

○後藤評価専門官 はい。こちらは資料を見ていただきますと、2-7の141ページになります。摂餌量で、上のところで雄の1.0×10¹¹ cfu/kg群の28日のところなのですが、ここだけマークがついております。コントロール群と比べて有意だと。この最高用量のところではマークがついていないのですけれども、用量依存性がないという記載がこの報告書の中にあったのですが、このような記載が正しいかどうか。

○清水座長 いかがでしょうか。これはどのように理解すればいいか。

吉田委員、お願いします。

○吉田委員 一般的に、毒性の場合は摂餌量が減ります。よっぽど何か物すごく特殊な事

態が起きれば増えるということはあると思うのですが、一過性の増加については、普通は余り考慮しなくてもよいのではないかと思います。

奥田先生、いかがですか。

○奥田専門委員 同感です。数値を見てもそんなに動いていないですし、有意差がたまたまついただけだと思います。

気にされているのは、用量依存性という言葉が正しいかどうかなのですね。一番上で1つだけ数値が上がっているのも用量依存という見方もできなくはないのですが、たまたまこういう表現にされただけで、打ち消すためのものとは考えなくて、その後の偶発的な変化というところだけで決着されていけばいいかなと思いましたので、私はこれは気にはしていませんでした。

○清水座長 ありがとうございます。

では、単に偶発的な変化と書いてしまえばいいということでしょうか。

酒々井先生、お願いします。

○酒々井専門委員 今、奥田先生が言われたように、数字を見ると明らかな用量依存性という印象ではないです。偶発的なものに見えます。非常に軽微な変化だと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

では、事務局、これはよろしいですね。

ほかの部分でお気づきの点はございますか。

○後藤評価専門官 あと、34行目の飛沫吸引というところです。

○清水座長 これは先ほど尾崎先生が言われたものですね。この表現を何か修正すべきかどうかですか。

酒々井専門委員、お願いします。

○酒々井専門委員 これは恐らく被験物質を吸引して、それが原因で炎症が起きたという考察だと思います。被験物質が飛沫状、パウダー状になっていて、そういう状況なら必ずしも間違いではないと思います。あるいは飛沫物質吸引等ということでもいいと思います。この飛沫物質が何を指しているのかというのが明らかではないのですが、この所見とこの実験を考慮するに被験物質だと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員 添付された病理所見の表を見る限り、最初に無処置の群があつて、次にコントロール、溶媒投与群で3用量なのですがけれども、何もしていない群にも、例えば雄雌でしたら局所の炎症というものがばらばらと出ておりますので、確かに尾崎先生の御懸念は、私もどうして飛沫とっていて不思議だと思っていたのですがけれども、恐らく丹念に見ていくとそういう自然発生のものであるでしょうし、あとは今、酒々井先生がおっしゃったように、投与によってというものもあるかもしれませんが、余りこれが投与によって何か

増強するということがあるようには思えないようには思います。

ただ、全てここで見られたものが自然発生で出てきた偶発的なものかと言われると、回復群には比較的何もないというものが多いので、4週間休薬すると若干おさまっている傾向が見られるということは、そういった何か強制経口をすることによって起きたものもこの投与期間中にはあるのかなとは思っておりますけれども、特にそれが用量依存性を増強しているということは見られないように思います。

○清水座長 そうすると、この飛沫というものがよくわからないけれども、こういう表現のほうがいいですか。ピークルでも起こってしまうケースがあるとなると、被験物質と書くのも必ずしも正しくないかもしれないということですね。

酒々井専門委員、どうぞ。

○酒々井専門委員 131ページの材料と方法のところを読むと、対照物質には分散剤である10%還元脱脂乳を用いたと。これが液体なのかパウダー状なのかがよくわからないので、飛沫物質が何を指しているか、被験物質に起因するものか、あるいはそれ以外の何らかのものかというのははっきりしません。したがって、申請者に聞くのがよろしいかと思います。どういう状況が考えられるか、その実験室の環境による影響なのか、あるいはこの実験のシステム上の問題なのか、そこを明らかにするとこの答えが出るかと思います。

○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か。

では、これもあわせて実際にどういうことが起こっていきそうかというのを、実験の環境等も含めて聞くと。それを見て最も適切な文言を考えるということにしたいと思います。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、次のページのヒト試験、お願いいたします。

○後藤評価専門官 では、8ページ目のヒト試験の(1) 12週間連続摂取試験、BMIが25以上30未満の成人108名を対象に、本食品または対照食を12週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、試験途中で自己都合により試験を中止した3名及びデータ欠損等があった4名を除いた101名を有効解析対象者とした。

その結果、体重、血圧及び脈拍数について、摂取開始時と比較して有意な変動は認められなかった。血液検査について、摂取開始時または対照食群との比較において有意な変動が散見されたが、いずれも基準値内の変動であり、臨床上問題となる変化は認められなかった。尿検査について、臨床上問題となる変化は認められなかった。

有害事象として、本食品群で咳、発熱、下痢、頭痛等が認められたが、いずれも一過性であり、医師により本食品との因果関係はないと判断されている、としております。ただ、脇先生からの指摘もこの試験で出ていますので、また記載は変わる可能性があります。

○清水座長 ありがとうございます。

ここの部分の御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次の4週間連続3倍過剰試験、お願いします。

○後藤評価専門官 17行目の(2)です。こちらは健常成人男女34名を対象に、本食品を一日摂取目安量の3倍、又は対照食を4週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施されたとしております。

その結果、体重、血圧、脈拍数及び尿検査について、摂取開始時または対照食品群との比較において有意な変動は認められなかった。血液検査において、本食品群の、摂取4週間後の3-ヒドロキシ酪酸、総ケトン体、尿酸及びカリウム、摂取終了2週間後のMCV及びクレアチニンで摂取開始時と比較して有意な高値が認められ、摂取4週間後及び摂取終了2週間後のカルシウムで対照食群と比較して有意な高値が認められたが、いずれも基準値内の変動であった。また、摂取期間中、有害事象の発現は認められなかった、としております。

○清水座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。お気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

では、4番のその他に参りましょう。

○後藤評価専門官 (1) ガセリ菌SP株の腸内での定着性についてというところです。健常成人男女34名を対象に、ガセリ菌SP株のストレプトマイシン及びリファンピシン耐性変異株(以下、LG2055SR株とする)を含有する牛乳200 mL(LG2055SR株: 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} cfu/200 mL)を1週間摂取させ、摂取前から摂取終了後90日目までに15回糞便を採取し、糞便中のLG2055SR株の生菌数を測定した。

その結果、 10^{11} 群において、摂取前に採取した糞便からはLG2055SR株は検出されなかったが、摂取3日後から糞便中にLG2055SR株が出現し、平均菌数は摂取3日後で 10^7 以上及び摂取終了後5日目で $10^{3.025}$ であった。その後、摂取終了後31日目まで8人中5人の糞便からLG2055SR株が 10^{2-4} cfu/gの菌数で検出され、その5人について、摂取終了後90日目に1人を除く4人から糞便を採取したところ、全ての糞便からLG2055SR株が検出され、菌数は $10^{3.00-3.89}$ cfu/gであった。 10^9 cfu及び 10^{10} cfu群においては、摂取期間中の糞便中のLG2055SR株の菌数はそれぞれ最大 $10^{4.30}$ 及び $10^{6.67}$ cfu/gであり、摂取終了後90日目においては、各群何名から糞便を採取したか不明だが、 10^9 cfu群は7人、 10^{10} cfu群は5人からLG2055SR株が検出され、平均菌数はそれぞれ $10^{0.762}$ 及び $10^{2.44}$ cfu/gであり、LG2055SR株の腸管定着性が確認された。

以上の結果より、申請者は、親株であるガセリ菌SP株も同様の挙動を示すことが示唆されたとしている、としております。

○清水座長 ありがとうございます。

ここはいかがですか。菌数の変化が書いてございますが、これは申請書にこう書いてあるのでしょうかないのでしょうかけれども、10の何とか乗と、 $10^{0.762}$ は何個のことを言っているのですか。でも、こう書くものなのですかね。淡々と客観的に出てきた数字を書いてあって、安全性を評価する場合には、別にだからどうということはないですけどもね。

いかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。

それでは、こういう形で内容はよろしいだろうということにさせていただきます。

次に（２）バクテリアルトランスロケーションの可能性についてということで、ここには赤字で調査会で記載が必要か検討するとありますが、ここはどのようにしますか。五十君先生のコメント等をここに含めて書き直すという形ですか。

○池田評価情報分析官 あるいは御議論いただいた内容が残りますので、ここで御議論いただいたということでここからは外すという扱いも可能かと思います。

○清水座長 わかりました。では、それをまとめていただくということにいたします。

次の抗生物質はこういう表現で、事務局、これも説明をお願いします。

○後藤評価専門官 16行目の（３）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です。申請者は、ガセリ菌SP株はプラスミドを1つ保有しているが、塩基配列解析の結果、タンパク質コード領域と推定される配列28部位の中には、抗生物質耐性遺伝子に類似する配列はなく、薬剤耐性遺伝子が他の菌株に転移することはないとしている、としております。

○清水座長 いかがですか。ここはよろしいでしょうか。

さっきは病原性の話もちよっと出ていたような気がしますけれども、それも書いておいてもよろしいのではないのでしょうか。

○後藤評価専門官 はい。1-11の資料の後ろについております参考資料、そちらの先ほど御説明したページにも病原性因子という言葉も入っておりますので、それも追記することです。

○清水座長 それでは、これで内容をまとめていただいたということを確認いたしました。あとは回答等に応じて若干の修正をする、それから、今回の議論の内容を追記するという形にして、次回大体よろしいという形になったら最後の健康影響評価の文言を完成していただくという形でよろしいですか。

何か御意見はございますでしょうか。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 山本ですけれども、さっき迷っていて言わなかったのですが、2点です。

今の評価書のヒト試験の8ページの（１）の6行目の「試験途中で自己都合により試験を中止した3名及びデータの欠損等があった4名を除いた101名を有効解析対象者とした」というところがあるのですが、この有効という意味ではなくて、効いているかどうかを見る有効性の解析のときにはこういうことがあるかもしれないのですが、安全性の解析のときに、通常は1回でも投与したヒトが自己都合でやめようが、含めて見るということが安全側に立った解析なのですから、今回その論文を見ると1名が被験者で2名がプラセボということで、自己都合ということだからこのとおり信じれば大丈夫だとは思うので再解析するほどではないと思うのですが、自己都合が何だったのかというのを聞いてもらってもいいですか。

○井上課長補佐 わかりました。その点も踏まえて確認したいと思います。

○山本専門委員 あともう一つなのですけれども、評価書の5ページの一番最初の評価対象品目の概要のところの(5)の用途なのですが「内臓脂肪が気になる方や肥満気味の方の食生活の改善に役立つ」となっていて、これは我々の担当でないことはわかっているのですが、今回先ほどの事務局の方の説明だと1-23というものが有効性のもとになったデータだということだったのですが、そこにあったのが内臓脂肪が減っていたというだけで、体重が減っていたわけでもBMIが減っていたわけでもないのですけれども、それでも肥満気味の方の食生活の改善と書いていいのか。肥満気味でも内臓脂肪が下がれば健康によいというエビデンスがあるのでこう書くということであればいいのですけれども、何となく肥満気味の方の食生活の改善に役立つと書くのであれば、本当はそういうことはこのデータ自体では証明されていないので、どうかと思ったのです。

○後藤評価専門官 そのような議論が消費者委員会でも行われていまして、●●●。

○山本専門委員 別に体重が必ずしも内臓脂肪が減ったからといって減らないことはそのとおりだと思うのですけれども、そういうものに対して、肥満気味の方の食生活改善と書いていいのかという疑問だったのです。

○清水座長 そうですね。表示の問題としてどうかということですね。体重が減らないのは別に構わないけれどもと。

○山本専門委員 この表示も、メインの表示のところは「内臓脂肪が気になる方へ」となっているのですが、小さい字のところでは「内臓脂肪を減らす」が大きく出ているのでいいのかなと思うのですけれども。ちょっと気になったので、消費者庁のほうにこういう意見があったと言っただけだと思います。

○清水座長 多分許可表示の中にこの実際のデータがない「肥満が気になる方」というのを書くということに関しては議論になるだろうと思うので、それは消費者庁へ返った後の部会のところで出てくる可能性があるということだと思います。

第一調査会は梅垣先生等が出ておられるのですよね。佐藤先生もですね。何かその辺の議論はあったのですか。

○梅垣専門委員 ここの製品表示のところを見ていただくと「内臓脂肪を減らすのを助けるので、内臓脂肪が気になる方や肥満気味の方の食生活の改善に役立ちます」と書いてあるので、説明を受けて了承したという記憶があります。

この保健の用途のところは実際にはこの製品とは違いますね。もう少し長い。このままなのですか。

○後藤評価専門官 許可表示はタグ2の一番最後の紙にあります。

○梅垣専門委員 私は違うところを見ていました。

○後藤評価専門官 タグ2の一番最後に一括表示という文字だけのページがありまして、上から3個目、許可表示と書かれているところの後ろの部分です。「内臓脂肪が気になる方や肥満気味の方の食生活の改善に役立ちます」という部分をこちらで抜き出して、特定の保健の用途というところに評価書には記載しています。

○清水座長 こちらで書いたこれは、許可表示全体を書いているわけではなくて、エッセンスのところを引いているということです。

○後藤評価専門官 はい。

○山本専門委員 山本です。

今の梅垣先生の御説明で判断されたのであれば、抜き出さないで前半部分も書いたほうがいいのではないかと思います。内臓脂肪を減らすのを助けるのでということで許容範囲ではないかと思われた方がいらっしゃるのであれば、その部分を書いてあったほうがいいのではないかと思います。細かい話ですけども、済みません。

○後藤評価専門官 では、許可表示の部分を全て特定の保健の用途のところに記載すると。

○山本専門委員 いつもはまとめて。

○後藤評価専門官 いつもはこれぐらいです。

○清水座長 安全委員会のほうはこれでいいということで、いつものように若干ダイジェスト版で書くということのようです。

それでは、ほかにお気づきの点、御意見はございますでしょうか。

ないようでしたら、指摘事項が1つ増えましたけれども、その回答を待って、また最終的な議論をさせていただきたいと思います。

それでは、これで終わりにしてよろしいでしょうか。

○後藤評価専門官 1点だけ確認で、山本先生が最後に出された指摘事項で、ヒト試験の評価書の8ページの上から6行目、自己都合により中止した3名の状況だけでよろしいでしょうか。データ欠損等のあった4名分もあわせてのほうがよろしいでしょうか。

○山本専門委員 厳密に言うと、そのとおりなので、お尋ねするのであれば、そちらについても理由を聞きましょうか。お願いします。

○後藤評価専門官 はい。

○清水座長 ほかには何かございますか。

それでは、以上をもちまして、第110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。