

(案)

## 対象外物質※評価書

# ビール酵母抽出グルカン

2018年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかなものとして厚生労働大臣が定める物質

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	2
○ 要 約 .....	4
I. 評価対象農薬の概要 .....	5
1. 主な用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 構造式 .....	5
6. 開発の経緯等 .....	5
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄 .....	7
2. 毒性に関する知見 .....	7
(1) ビール酵母抽出グルカン .....	7
(2) ビール酵母細胞壁<参考資料> .....	8
(3) グルカン<参考資料> .....	9
3. 残留性について .....	9
III. 食品健康影響評価 .....	11
・ 参照 .....	12

## ＜審議の経緯＞

2017年	3月	10日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：いちご）
2017年	7月	21日	厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食第0721第2号）、関係書類の接受（参照1～14）
2017年	7月	25日	第659回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年	2月	23日	追加資料受理（参照15）
2018年	3月	19日	第158回農薬専門調査会幹事会
2018年	3月	27日	第690回食品安全委員会（報告）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
吉田 緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

## ＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2016年4月1日から）

### ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

### ・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
----------	------	------

小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

**<第 158 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

## 要 約

病害抵抗性誘導剤「ビール酵母抽出グルカン」について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、ビール酵母抽出グルカンの投与により、ラットを用いた急性毒性試験における LD<sub>50</sub> 値は 2,000 mg/kg 体重超、90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であり、染色体異常試験の結果は陰性であった。

ビール酵母抽出グルカンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取している酵母エキス中の成分であるビール酵母抽出グルカンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ビール酵母抽出グルカンは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 主な用途

病害抵抗性誘導剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ビール酵母抽出グルカン

英名：glucan extracted from brewing yeast

### 3. 化学名

和名：グルカン

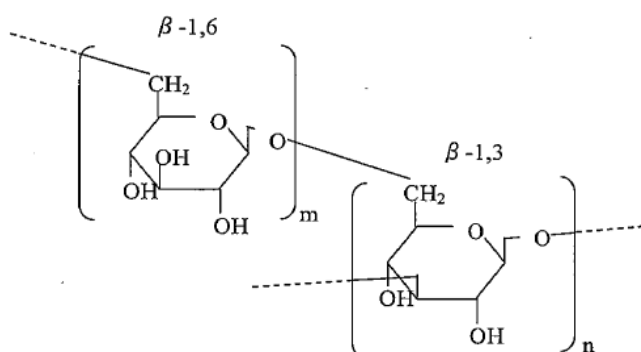
英名：glucan

### 4. 分子式



### 5. 構造式

グルコースが $\beta$ -1,3 型の結合（主鎖）、又は $\beta$ -1,6 型の結合（側鎖）で連なったオリゴ糖及び多糖



### 6. 開発の経緯等

ビール酵母抽出グルカンは、アサヒビール株式会社によって開発された、酵母から抽出した細胞壁を酵素分解・濃縮<sup>1</sup>することにより得られる $\beta$ -1,3 結合を主鎖、 $\beta$ -1,6 結合を側鎖に持つ低分子グルカン<sup>2</sup>であり、植物の病害応答系を活性化することにより菌に抵抗反応を示す病害抵抗性誘導剤である。本剤は、遺伝子解析等の結果から、グルカンをエリシターとして植物の全身獲得抵抗性及び誘導全身抵抗性の両病害応答系

<sup>1</sup> ビール酵母抽出グルカンの製造方法は、①麦汁、コーンスターチ等の混合液に酵母 (*Saccharomyces pastorianus* 318 号) を添加して発酵、②発酵液から遠心分離によって酵母を取り出し、pH を調整後、自己消化によって分解、③得られた酵母細胞壁を酵母細胞壁溶解酵素 (YL-15 ; 食品添加物) で分解・乾燥させてグルカン原体とする。

<sup>2</sup> 分子量は、直鎖のみのグルカンは 342 (グルコース 2 個) ~4,230 (グルコース 26 個)、側鎖を有するグルカンは 990 以上と考えられている。

を活性化する病害抵抗性を誘導することにより、トマトうどんこ病、トマト根腐萎縮病等に高い防除効果を示すと考えられている。

同社からビール酵母抽出グルカンを含む酵母エキス<sup>3</sup>が 1991 年から製造販売されているが、現在のところ健康被害の報告は無い。

「グルカン」とは D-グルコースから構成される多糖の総称であるが、このうち本剤と構造が類似しているアウレオバシジウム培養液<sup>4</sup>及びカードラン<sup>5</sup>は厚生労働省の既存添加物名簿に掲載されており、その使用量についての基準は設定されていないが、厚生労働省が実施した「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」（以下「調査研究」という。）において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされている。

また、本剤は酵母を原材料とするが、酵母細胞壁についても同様に既存添加物名簿に掲載されており、調査研究において、酵母の一部として、現時点において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされている。

海外においては、酵母由来のグルカンとしての農薬登録はないが、海藻由来の $\beta$ -1,3 グルカンのオリゴ糖であるラミナリンは、米国、ドイツ、オーストリア等で農薬として登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：いちご）がなされ、また、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、ビール酵母抽出グルカンを人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

---

<sup>3</sup> ビール酵母抽出グルカンを 8.1%含む。

<sup>4</sup> アウレオバシジウムの培養液から得られた $\beta$ -1,3-1,6 グルカンを主成分とするものをいう。

<sup>5</sup> アウレオバクテリウム又はアルカリゲネスの培養液から得られた $\beta$ -1,3 グルカンを主成分とするものをいう。

## II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、ビール酵母抽出グルカンに関する科学的知見を整理した。

### 1. 吸収・分布・代謝・排泄

ビール酵母抽出グルカンは、ビール類酵母を自己消化及びプロテアーゼにより分解したもので、酵母エキス中にも含まれる成分である。酵母エキスは食品として、広く一般に利用されていることから、吸収、分布、代謝及び排泄の試験は実施されていない。

### 2. 毒性に関する知見

#### (1) ビール酵母抽出グルカン

##### ① 急性毒性試験

ビール酵母抽出グルカン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2～5）

表 1 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 a)、b)	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 b)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.42	>5.42	

/ : 実施せず

a) : 毒性等級法による評価

b) : 溶媒として注射用水が用いられた。

##### ② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ビール酵母抽出グルカン（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対してごく軽度の刺激性（結膜発赤及び分泌物）が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、6～8）

##### ③ 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、9）



#### ④ 遺伝毒性試験

ビール酵母抽出グルカン（原体）のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 2 に示されているとおり、陰性であった。（参照 2、10）

表 2 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)	67.5～270 µg/mL(-S9) (6 時間処理、18 時間培養) 3.75～15 µg/mL(+S9) (6 時間処理、18 時間培養) 16.25～65 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### (2) ビール酵母細胞壁<参考資料<sup>6</sup>>

##### ① 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ビール酵母細胞壁<sup>7</sup>の SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（6%、平均検体摂取量：雄：8,120 mg/kg 体重/日、雌：6,690 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群には 6%セルロースを混餌投与した。

検体投与群の雄において、有意な体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。一般状態観察、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、11）

##### ② 28 日間反復経口投与試験①（ヒト）

ビール酵母細胞壁のヒト（男 3 名、女 6 名）における 28 日間反復経口投与（8 g/日）試験が実施された。試験開始後 3 日間は対照期間としてセルロースが、4 日目以降は 28 日間連続で検体が投与された。

一般状態観察、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び免疫学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、12）

##### ③ 28 日間反復経口投与試験②（ヒト）

ビール酵母細胞壁のヒト（男 42 名、女 47 名）における 28 日間反復経口投与（6 g/日）試験が実施された。検体はヨーグルトに混合して摂取させた。被験者をグルー

<sup>6</sup> ビール酵母細胞壁を検体として用いた試験であるため、参考資料とした。

<sup>7</sup> ビール酵母を脱苦味後、酵素処理を行いアミノ酸、核酸を抽出し、残渣である酵母細胞壁を高圧分散処理したもの。（以下同じ。）

プ A (45 名) 及びグループ B (44 名) に分け、グループ A にはヨーグルトのみを 28 日間摂取させた後、28 日間空けて、検体入りヨーグルトを 28 日間摂取させた。グループ B には検体入りヨーグルトを 28 日間摂取させた後、28 日間空けて、ヨーグルトのみを 28 日間摂取させた。

一般状態観察及び血液生化学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、13)

### (3) グルカン<参考資料<sup>8</sup>>

#### ① 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

グルカン<sup>9</sup>の SD ラット (1 年間投与群 : 一群雌雄各 15 匹、4 週間回復群 : 一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、いずれの投与群とも 52 週間の投与後に 4 週間の回復期間が設けられた。

200 mg/kg 体重/日投与群において、下痢、軟便及び結腸粘膜の過形成による盲腸の膨満が認められた。これらの症状及び病理組織学的変化は、回復期間中及び回復期間終了後には認められなかった。体重、摂餌量、飲水量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量において、検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、14)

### 3. 残留性について

ビール酵母抽出グルカン (製剤 : 28%水和剤) の 500 倍希釈液を用いて、いちごを浸漬処理した場合の平均付着量はいちご重量の 1.26%であった。いちごへの散布回数を 2 回、いちごの一人当たりの年間購入量 840 g として算出すると、ビール酵母抽出グルカンの一日推定摂取量は 0.032 mg/人/日<sup>10</sup> と推定される。

一方、ビール酵母抽出グルカンを含む酵母エキス中に、ビール酵母抽出グルカンは 8.1%含まれており、当該酵母エキスの年間生産量が 100 トンであることを考慮すると、ビール酵母抽出グルカンの通常の食生活における推定摂取量は、平均すると 0.175 mg/人/日<sup>11</sup> であると算出されている。また、酵母は、味噌、パンなどの多くの発酵食品に含有されている。さらに、酵母から製造される酵母細胞壁は、増粘安定剤として厚生労働省の既存添加物名簿に掲載されており、酵母細胞壁もビール酵母抽出グルカン及び同様にβ-1,3 を主鎖、β-1,6 結合を側鎖に持つグルカンを含有する。

これらを考慮すると、農薬として使用されるビール酵母抽出グルカンに起因する作

<sup>8</sup> *Candida albicans* 由来の酵母細胞壁抽出グルカンを検体として用いた試験であるため、参考資料とした。

<sup>9</sup> *Candida albicans* 由来の酵母細胞壁から酸・アルカリ処理を経て抽出したものであり、タンパク質等が除去されてグルカン部分が濃縮されたもの。グルカン 99.4%、タンパク質 0.46%のものを供試。

<sup>10</sup> いちごの一人当たりの年間購入量(840 g)×平均付着量(1.26%)×希釈率(1/500)×製剤濃度(28%)×散布回数(2 回)÷365 日

<sup>11</sup> ビール酵母抽出グルカンを含む酵母エキスの生産量(100 トン/年)×当該酵母エキスに含まれるビール酵母抽出グルカンの割合(8.1%)÷日本の総人口÷365 日

物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているビール酵母抽出グルカンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。（参照 2、15）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、対象外物質「ビール酵母抽出グルカン」の食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、ビール酵母抽出グルカンの投与により、ラットを用いた急性毒性試験における LD<sub>50</sub> 値は 2,000 mg/kg 体重超、90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であり、染色体異常試験の結果は陰性であった。

ビール酵母抽出グルカンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取している酵母エキス中に含まれるビール酵母抽出グルカンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ビール酵母抽出グルカンは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 29 年 7 月 21 日付け厚生労働省発生食 0721 第 2 号）
- 2 農薬抄録 ビール酵母抽出グルカン水和剤(殺菌剤)（平成 28 年 11 月 7 日改定）：アサヒグループホールディングス株式会社、一部公表
- 3 酵母細胞壁分解物 E-15 のラットにおける急性経口毒性試験（限度試験）（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2006 年、未公表
- 4 酵母細胞壁分解物 E-15 のラットを用いる急性経皮投与毒性試験（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2010 年、未公表
- 5 酵母細胞壁分解物：ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 6 酵母細胞壁分解物 E-15 のウサギにおける眼刺激性試験（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2006 年、未公表
- 7 酵母細胞壁分解物 E-15 のウサギにおける皮膚刺激性試験（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2006 年、未公表
- 8 酵母細胞壁分解物 E-15 のモルモットにおける皮膚感作性試験(Maximization 法)（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2006 年、未公表
- 9 酵母細胞壁分解物 E-15 のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2006 年、未公表
- 10 酵母細胞壁分解物 E-15 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（GLP 対応）：バイオトックステック（韓国）、2006 年、未公表
- 11 T. Nakamura and Y. Shirasu: Evaluation of Feeding Study with Brewer's Yeast Cell Wall in Rats. 薬理と治療 28 (8): 669-679 (2000).
- 12 T. Nakamura and Y. Shirasu: Evaluation of Feeding Study with Brewer's Yeast Cell Wall in Humans. 新薬と臨床 49 (7): 648-655 (2000).
- 13 T. Nakamura, M. Hitomi, M. Yoshida, Y. Shirasu, T. Tsukui and H. Shimasaki: Effect of Yogurt Supplemented with Brewer's Yeast Cell Wall on Levels of Blood Lipids in Normal and Hypercholesterolemic Adults. J. Oleo. Sci., 51 (5): 323-333 (2002).
- 14 F. Feletti, M. De Bernardi di Valserra, S. Contos, P. Mattaboni and R. Germogli: Chronic Toxicity Study on a New Glucan Extracted from Candida albicans in Rats. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 42 (II) No.11: 1363-1367 (1992).
- 15 ビール酵母抽出グルカンの提出資料に関する確認事項に対する回答書：アサヒバイオサイクル株式会社、2018 年 2 月 16 日、未公表