

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第121回会合議事録

1. 日時 令和元年7月25日（木） 14:00～16:50

2. 場所 食品安全委員会大会議室（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

・ピルクル400

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

清水座長、石見専門委員、梅垣専門委員、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、本間専門委員、和田専門委員

(食品安全委員会)

川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小平事務局次長、箆島評価第二課長、池田評価情報分析官、
飯塚課長補佐、森山評価専門官、松田技術参与

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料（ピルクル400）

資料2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○清水座長 時間となりましたので、ただいまから第121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、所用により奥田専門委員、玉腰専門委員、平井専門委員、山本専門委員、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、新規審議品目の「ピルクル400」についてです。

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。

○飯塚課長補佐 それでは、議事次第に基づき、配付資料について、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として「食品健康影響評価に関する資料（ピルクル400）」。

資料2として「専門委員からのコメント」。

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。

不足の資料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。

○清水座長 それでは、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」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、報告をお願いいたします。

○飯塚課長補佐 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日委員会決定の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。

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

ないようですので、それでは、新規審議品目である「ピルクル400」についての審議に入りたいと思います。

事務局から御説明をお願いいたします。

○森山評価専門官 申請者から提出されている申請書を説明させていただきます。

青いドッジファイルをごらんください。

まずピンクのタグの3の1ページのところになりますが、今回の製品はピルクル400になります。1ページの下にあります、*Lactobacillus casei* NY1301を関与成分としており、既に売られている物として、「ピルクル」がありますが、これは平成13年のときに申請されたもので、*Lactobacillus casei* NY1301という名称を使用しておりました。

NY1301株は、もともと*L.paracasei*であったが、当時は、*L.casei*と*L.paracasei*との分類基準が明確ではなく、*L.paracasei*も*L.casei*と分類されていたため、*L.casei*として申請がなされたものになっています。

ただ、2008年に国際細菌分類委員会の出した見解により、両者が明確に再分類されたため、その方針に準じ、今回の申請においては、*Lactobacillus paracasei* NY1301を関与成

分としております。

次のページになりますが、*Lactobacillus casei* NY1301は、同一の菌株であるということで、今、売られている「ピルクル」と同じ菌株であることは確認されております。

タグ4の7ページのところに、資料でいくと、資料4-1から資料4-3のところになりますが、NY1301株について、16S rDNAの部分塩基配列解析、形態観察、生理・生化学性状を行った結果、同定をされていることが確認されております。

ピンクのタグ3の2ページに戻っていただきまして「(2) 本製品開発の意図」というところがあります。その中の最後の後半のパラグラフになりますが、今、売られている「ピルクル」ですが、発売以来、●●●。よって、この菌数を高めることは、副作用を起こすことなく、腸内環境を改善することに一層寄与することが期待されたため、特保としての商品化を目指すこととしたとなっているものになっております。

「(3) 本製品に関する科学的根拠」としまして「1) 関与成分の設定根拠」のところになりますが、一般の乳酸菌と比べると、今回の株は、強い酸耐性及び胆汁の耐性を有し、摂取後の腸内への到達性が高いことが示された。また、腸内有用菌の増殖を促進し、腸内有害菌の増殖を抑制することが明らかとなった。よって、腸内環境を改善する効果があるとされております。

3ページのところになりますが、関与成分の「①有効性」のところになります。簡単に説明させていただきます。

関与成分の摂取量の設定としまして、資料1-9のところになりますが、*Lactobacillus paracasei* NY1301を400億及び800億含有する乳酸菌飲料を、便秘傾向者40例を対象に用量設定試験が行われています。被験者を400億個と800億個、プラセボの3群に分けて、2週間の休止期間を挟み、順序を変えて、それぞれ2週間連続摂取するクロスオーバー試験が行われております。

後ほど菌数のところに関係するので、そこだけ説明させていただきますが、結果として書かれていますが、ビフィドバクテリウム属菌が増加する傾向、また、有害性のバクテロイデス属菌の有意な減少が認められております。

安全性のところでは、有害事象について認められたものは、全て試験責任医師により、因果関係は「おそろくなし」と判断がされております。

資料1-10のところになりますが、*L. paracasei* NY1301株を400億個含有する被験食品、または、乳酸菌を含まない対照食品をダブルブラインド下で2週間、1日1本、便秘傾向者に対して、連続摂取させております。

解析の結果としまして、*Lactobacillus*属の糞便内の占有率は、被験食品では、摂取前と比べて、摂取後に有意な増加が認められた。*Bifidobacterium longum*の糞便内占有率は、被験食品で摂取前と比較して、摂取後に有意な増加が認められたとしております。

有害事象としましては、被験食品群で、5例7件、対照食品では、6例9件の症状が認められておりますが、いずれも開始前から認められた症状、一過性の症状等であり、被験食品

との因果関係は、「おそらくなし」との試験医師により判断がされております。

理化学的検査、血液検査、尿検査等で問題となる異常変動は、認められておりません。

続きまして、ピンクのタグ3の4ページのところに食経験の記載があります。既にお話ししていますように、すでに売られている「ピルクル」は、150億個の乳酸菌を有しているものになります。

これが特保の許可を受けて以降、17年間において、健康被害に関する消費者からの指摘件数は46件、内訳は4ページのところに記載がありますが、試験を受けた商品について、現物の回収品や同一ロット社内保存品の検査を実施し、いずれも異常がないことを確認しております。また、健康被害の発生頻度が低いこと及びその被害が広がっていない点を踏まえると、お客様の一時的な体調不良であると考えられ、健康被害の原因ではないと判断したと記載がされております。

次に、文献でいうと、資料2-4のラット試験のところを先に説明させていただきたいと思っております。グレーのタグ4でいくと、4ページに概要が書かれてありますが、データ自体は、資料2-4のところです。乳酸菌の飲料を用いて、ラットに対して1か月間の反復経口投与毒性試験を行った試験があります。各群雌雄14匹のラットに1日1回、1か月間の経口投与をし、安全性を検討しております。

投与量としては、10、20、50mL/kgになりますが、先にお手元にある評価書のところに、それぞれの菌数の量を算出したものを書かせていただいておりますが、評価書の5ページ、6ページのところになります。資料2-4には、菌数の記載がなかったので、それぞれの投与量と雌雄の体重などから、1日当たりのラットに摂取投与した菌数を算出しております。評価書の5ページ、6ページの表にまたがっているところになりますが、ここに記載のあるように、ラットに対しての投与量は、最小のもので $5\sim 9\times 10^8\text{cfu}$ から、最大で $2.5\sim 4.3\times 10^9\text{cfu}$ となっております。

今回の400億個は、 4×10^{10} になるので、それに比べて、1オーダー低い用量となっているので、記載するかどうかというところと、この試験自体は、2000年に行ったもので、今、売られている150億個の特保の「ピルクル」を申請したときの資料と同じ物になっております。

資料2-4の結果になりますが、引用文献解説表からお話しさせていただきます。結果としては、投与に起因する死亡は認められず、一般状態、体重における変化も認められなかった。尿検査、血液学的検査、血液化学検査においても、投与に起因する変化は認められなかった。

摂餌量において、雌雄の50mL/kg投与群で有意に減少し、摂水量において、雌雄の20、50mL/kg投与群で有意に減少した。摂餌量の添加は、乳酸菌飲料の投与による糖の過剰摂取による生理的適応と考えられ、摂水量の低下は、消化管による水吸収が増大したことが原因として推測されると思っております。

投与終了時の臓器重量において記載がありますが、雄の精巣の相対重量で、対照群に比

べて有意な増加、副腎の相対重量で有意な減少が認められたが、病理組織学的検査では、変化は認められておりません。

ここで奥田先生からのコメントを説明させていただきたいと思います。資料2のところに、奥田先生からのコメントを1ページのところに記載をしております。

奥田先生のコメントの二つ目のところになりますが、「ラット試験について、評価書案の先ほどの表にありましたように、既製品の資料で参考として記載とあります。また、摂取された菌数も少ないと推定されます。さらにnon-GLP試験のHouse Dataであり、試験結果の修正もあることから、申請製品の安全性評価には使用しがたい試験と考えます。

これらの理由で、動物試験を安全性試験として評価に使用しない場合、まず申請者から既製品の食経験とヒト試験で十分に安全性が担保できると判断するか否かの議論が必要と考えます。一方、評価書でも、当該試験の取り扱いの判断が必要と思われる」という記載があります。

「なお、動物試験のデータを検討したところ、毒性は低いと考えられますが、糖質の過剰摂取による摂餌量の低下が認められ、摂餌量に対応し、摂水量も低下したと考えられます。製品の過剰摂取への注意喚起が必要と考えます」と記載がされております。

過剰摂取の注意喚起というところなのですが、先週、消費者委員会で行われた調査会でも同様に、過剰摂取のところを懸念するというお話が先生から出ていまして、その件は、部会へ伝えるという結論にはなっていましたので、一応その旨をお知らせしておきます。

また、奥田先生から追加の情報として書かれてありますが、●●●と推察されますというところで、奥田先生からコメントをいただいております。

ヒト試験のところの説明をさせていただきます。ピンクのタグ3の4ページのところに概要が記載されておりますが、まず過剰摂取試験は、資料2-2のところに実際のデータが添付されております。

資料2-2のところで過剰摂取試験、被験者を2群に分け、被験食品、または、対照食品を1日に3本、4週間連続摂取する過剰摂取試験を行っております。

有害事象としては、被験食品群では、4例5件の頭痛、月経痛、腹痛、風邪の症状が認められ、対照食品では、1例1件の頭痛の症状が認められたが、いずれも一過性の症状で因果関係は「なし」と、試験責任医師により判断がされております。また、臨床検査時の異常変動を示す症例は、認められておりません。

理化学検査項目、尿検査、食事記録において、被験食品による影響は認められておりません。

女性の赤血球数やヘマトクリット値、血小板数に交互作用は認められておりますが、いずれも基準値内の変動であり、臨床的意義は認められないものであったとしております。

長期摂取試験は、資料でいくと、資料2-3のところにデータがつけられております。資料2-3の長期試験ですが、被験者を2群に分け、被験食品、または、対照食品を1日に1本65mL、12週間の連続摂取をさせていただきます。

有害事象としては、被験食品で、7例10件の感冒、頭痛等の症状が、対照食群では、3例6件の右手橈骨遠位端骨折、頭痛等の症状が認められたが、いずれも試験開始前からの認められた症状、もしくは一過性の症状で、試験食品との因果関係はなしとして、試験責任医師により判断がされております。また、臨床検査値の異常変動を示す症例は認められておりません。

理化学検査項目や血液検査項目、尿検査、食事記録項目においても、影響は認められておりません。

ここで、脇先生のコメントを紹介させていただきますが、資料2の2ページのところに、脇先生からのコメントが来ております。

先に2番目のところの説明をしますが、「3倍過剰と長期投与試験についてですが、被験食品群における総コレステロールや総ビリルビン、総たんぱく質、アルブミン、女性における赤血球数や血色素、ヘマトクリット、血小板数等に有意な変動や、対象食品群でも変動があり、それとの差が見られるものもありますが、いずれも正常の範囲内の軽微な変動で病的な意義は乏しく、健康上の問題はないと考えられます」とのコメントをいただいております。

次に、1番目のところの脇先生のコメントの説明をさせていただきますが、「資料1-10、資料1-11の試験についてというところで、便のかたさ、形状を7段階にスコア化していますが、資料1-10、資料1-11のデータなのですが、資料1-10と資料1-11は、試験は同じで、資料1-10が生データで、資料1-11が公表している論文になっております。資料1-10の中にあるのですが、試験食品と対照食品の摂取前後の平均値の変化が評価されているということで、資料1-10だと、200ページのところに記載があります。分析データは、229ページに表3-1ということで、平均値の結果が書かれてあります。

有害事象としては、対照食品群において、1例、下痢というのがあるのですけれども、有害事象は、255ページに一覧があります。255ページのところに、対照食品群で下痢が1とあるのですけれども、こういう記載があるというところで、被験食品群において、スコアが6の泥状や、7の水様がゼロであったかどうかを確認させていただければ、安全性をより確かめられると思います」ということで、コメントが来ております。

今、表をお配りします。先生からのコメントがあったので、平均値ではなくて、各個別データとして、それぞれの個人の記録をしたものをお渡ししております。上が対照食群の方で、下が被験食群の方になります。これで摂取期間と前観察期間の2つに分けていますけれども、この中で脇先生が懸念されていたので、6と7の便性があった人を黄色のマークにしています。

有害事象があったのは、●●●の方で、●●●の方になるのですけれども、一応この方は、スコア●●●が●●●回あったというデータにはなっております。●●●でも、●●●というスコアが見られている方はいらっしゃるもので、このあたり、脇先生のコメントもあります。個別データを見て、先生方の御意見、コメントをいただければと思います。

申請書の説明としては、以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ただいま御説明いただいた事項について、これから先生方から御質問、御意見をいただきたいと思えます。

今、御説明があったように、この製品は2001年でしたか、20年近く前に一応許可されて、販売されているものでありまして、今回、同じ菌を使って、ただ、菌数だけ増やして、新しい製品として出してきたと、それを審査することになっております。

菌数が増えただけで、しかも、2倍から3倍という、菌の世界では余り大きな差ではない菌数の上昇に対して、どこまで食品安全委員会で議論をする必要があるのだろうか、個人的には思ったりもしたのですが、一応その菌が増えたということを中心に考えて評価をしようということになったわけでありまして。

それと同時に、過去の審査の時に用いられた20年ほど前のデータの中に、この間、幾つか問題が見出されたので、今回は、それについてもあわせて議論していただこうということでございますので、よろしく申し上げます。

まずいつものように、関与成分、作用機序についてというところから、御意見をいただきたいと思えます。

今、御説明いただいたことを極めて簡単にまとめると、本成分の関与成分は、*Lactobacillus paracasei* NY1301株というものです。耐酸性、あるいは胆汁酸に対する耐性を有しているので、生きたまま腸管に到達する可能性が高い、そういう菌であります。

前回の製品と同じ菌であります。前回、関与成分の量が150億個だったのが、今回、400億個になっているというものであります。

作用機序は、他の整腸特保と同じように、有害菌の増殖を抑制し、有用菌の増殖を促進し、そして、腸内環境を改善することで、排便が促進されるという、ごく普通のものであります。

これらの点に関して、特段の御意見はございますでしょうか。

前回と同じ菌ということですので、そして、作用機序に関しても、特段、新規なことを言っているわけではないということですので、この点は、一応このままでよろしいでしょうか。

菌の詳細については、後で議論をさせていただくことになると思えます。

それでは、この点は一応いいということで、次の食経験について。タグ3では4ページのところ、タグ4では4ページのところの、食経験についてですけれども、NY1301株を含むピルクルは、1993年から発売されていて、その後の健康被害情報を確認したところ、一時的な体調不良などあったものの、当該食品によるものではないと判断したとしております。

食経験の場合、どういうデータをもって食経験ありとするかというのは、しばしば議論してきたことで、梅垣先生等も10年、20年では食経験ありとは言えないとか、いろいろな御意見がありました。今回の*L.paracasei*という菌自体は、長いこと食べてきたものでもあ

り、そして、我々の腸管内にもそもそも存在する菌でありますけれども、NY1301という菌株についてどうかということになると、それはちょっと別の話になるかもしれません。しかし、一般的な乳酸菌、あるいはビフィズス菌の取り扱いのときは、菌株の細かいところで食経験の議論をすることは、余りしていないように思います。

今回、データとしては、ピルクルが20年間売られて特に問題がなかったということだけが主張されているわけですがけれども、この点に関してはいかがでしょうか。御意見はございますか。これはよろしいでしょうか。

それでは、そういうことで、次の問題です。次は動物試験のデータになります。タグ4の4ページ。基本的なデータが記載されているもとの論文は資料2-4にあります。ラットを用いた反復経口投与試験です。これは前回の製品を出すに当たって行われた、2000年に行われた実験データをそのままここにも出てきておまして、新たにつけ加えられたデータではありません。前回のときは、このデータをもって、一応ラットの4週間反復経口投与試験は、特に問題なしという結論を出したのだらうと思います。

これについては、先ほど事務局から説明がありました動物試験の問題、奥田専門委員からのコメントがあります。先ほどの資料2のコメントの1ページ目、奥田専門委員からのコメントの中ほどのところに、いささかちょっと難しい問題が出てきているわけです。今回はこれで通っているわけですがけれども、今回、改めて実験データを見ていただいたところ、奥田専門委員から、ここでやっている実験は、non-GLP試験のHouse Dataで、試験結果の修正もあることから安全性評価に使用し難いというコメントがあったということです。この修正とは、どういう意味でしたか。

○森山評価専門官 これは事務局で気づいて修正したところですがけれども、もともとのところから赤字で修正されているところが、資料2-4の8ページ、臓器重量のところになるのですけれども、事務局で事前に確認している段階で、記載が誤りではないかというところで、こちらが正しいのではないですかというお話しをしたら、こういうふうに差しかわってきたというところになります。

○清水座長 厳密に言うと、この修正に関しては、委員会では議論していないということですね。

○森山評価専門官 そうです。記載事項の誤りというところでした。

○清水座長 わかりました。

いずれにせよ、前回、認めたから、これでデータとしていいのではないかというのは、今の視点から見ると、ちょっと問題かもしれないということが一つです。

もう一つは、これはちょっと違うレベルの話になりますけれども、先ほど御説明いただいたように、●●●状況がございます。

今、そういう状況がありまして、特保における動物実験データをこれから求めることができるのかという、そういう議論にもなってしまうわけです。ここで議論をする話ではないのですけれども、そういうこともあって、この動物実験のデータを今回の安全性評価の

材料として、参考データとして使うかどうかということ、ここで相談する必要があるのではないかという話が出ています。

論点の1番目は、これが今から見ると、ふさわしくない実験データであって、これをもって安全であるということは難しいかもしれないということと、2番目は、今回出す特保で、この動物実験データを使うということは、いささか申請企業にとって難しいことがあるのではということです。これらをどうしましょうかということなのですが、先生方、御意見があれば、承りたいと思いますが、いかがでしょうか。吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員 ●●●であって、この申請資料には、何らそういうことは一切記載されていないことについて、ここでまず先生方にそういうことを御議論いただくというのは、私はちょっと違うのではないかと考えております。ただ、こういうことがあるということは、今後もありますし、我々は3Rに努めていくことは、いろいろな面でっております。

ただ、今回の申請に限っては、前回と同じ内容で、動物を用いて、何か有用な情報が得られますかということ、我々がすればよろしいのではないのでしょうかと、私は思うのですけれども、清水先生、御厄介をかけて申しわけございません。

○清水座長 とんでもないです。

おっしゃるとおりだと思うのですが、いろいろな立場を考えて、どうするのが適切かどうかをここで先生方に御意見を伺いたいということでございますので、吉田先生のような考え方で行くことも当然あり得ると思うのです。

それに新たに実験をやったわけではなくて、昔のデータを出しているわけだから、ここでこの実験データを使って評価書をつくっても、●●●という気もするのです。

お願いします。

○川西委員 結局、今、動物の試験をしなくていいというようなことというのは、基本的には、新たな製品の場合はないと思います。

もう一つは、経口のもので、動物のデータはなくてもいいという立場を我々がとる必要は全くなくて、それは粛々と審査をする。

ここでこれを今回の申請に一つのデータとして使うのか、参考のデータとして使って、それで評価するというのは、ここの調査会で決めることだろうと思いますが、基本的に動物試験データが必要ないという話は、全く別の話で、そこはそれもプラスして、総合的に判断していくことなのではないかと思えます。

○森山評価専門官 今回は、この試験が前回と同じもので、今回、新しくやっているわけではないので、今回、この動物試験を評価に落としても参考だと思うのですが、参考とした上で、もしこれを考えないとするならば、食経験とヒト試験だけで評価をすることになるので、それでいいかということも含めて、御意見があればと思います。

○清水座長 今後の評価のあり方にかかわることなので、ここで動物実験はなくてもいいのではないかと、このレベルで軽々に決めることはできませんが、先生方の御意見は、非常に重要になると思います。

どうぞ。

○吉田（緑）委員 この試験に限っては、試験の結果とかではなくて、方法論として、試験というのは、確かにin houseのデータかもしれませんが、一応OECDのテストガイドラインに準じたような形になっておりまして、OECDの反復投与のテストガイドラインですと、強制経口量は決まっていますのですが、実を申しますと、この試験において、最高用量は、OECDで推奨されているのは、低用量での投与量で、多い場合は、次の中間用量でもいいけれどもというぐらいのことで、少なくとも実験系として、若干高用量の投与量は、OECDのテストガイドラインからも外れているような系ではございますので、先ほど事務局が言ったように、確かに動物実験は前回のものが提出されているけれども、この段階において、これを同じようなレベルのデータとして評価に扱うのか、それとも、これは先ほど事務局が言ったように、参考資料、あるいはデリートするという御判断いただければ、今回はいかかでしょうかというのが、私からの御提案でございます。

○清水座長 ありがとうございます。

そのお言葉を待っていたところもあるのですけれども、それしかないのです。どのレベルでこれを扱うかということで、デリートしてしまってもいいものか、それとも、参考という形で考慮したのですという形で評価書に盛り込むのか、その辺をどうしたらいいかということで、御意見を伺っています。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 今回の動物試験につきましては、今回の申請の目的が前回の商品より2倍ちょっと菌数が多いということなので、前回の試験をそのまま用いるのは、適切ではないと思います。しかも、前回は、400億個をワンオーダー下ということなので、量を増やそうとしているのに、その前の少ないものを参考のデータとして出しているということで、このデータを用いるなら、参考資料しかないと思います。

動物試験をする、しないの社会的な意義は、先ほど吉田先生がおっしゃったように、この評価とは別の次元なので、それは食品安全委員会の安全性評価の方針のところ、平成16年に食品安全委員会が出している動物試験で、そのメカニズム、代謝を全てチェックすることと書いてありますので、現在は、その規則に沿ってやっているのです、その規則を変えることはできないと思うので、確かにちょっと古い規則にはなっているので、今後、それを改めていく必要はあると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○梅垣専門委員 企業の動物の試験について、私も話を聞いたのですが、企業が外国から結構言われている。それは動物試験が必要だということが行政書類のどこにも英文で書いていないのが一つの問題のようです。それをきっちり書けば、企業はここに書いてあるから、必要だと言えるという話を聞いたことはあります。

この試験に関しては、動物試験は参考にしていいと思います。菌数は若干違うのですが、

新たに動物試験をする意味はあまりない。ヒトのデータがある程度あるわけです。それを無視して、新たに動物試験をするのは、実験動物実施上での問題になります。種差があること、ヒトのデータを重要視するということで、既に売っている製品があるので、私は動物実験を新たに実施する必要はないと思います。動物試験は過去にやってあるので、それを参考にする。全く動物実験をやらないというのは、評価の方針と合わなくなるので、動物実験のデータは参考に入れるのがよいと思います。今回のものは、ヒトの摂取経験が何年かという問題がありますけれども、実際に有害事象はそれほどないということを考えて評価する。今回はヒトのデータで評価することが重要だと思います。

ただ、1点、ちょっと長くなります。この表示が何個以上となっているのです。これがちょっと悩ましいところで、先ほどちょっと言おうかと思ったのですが、実際に前に売っていたのは150億個でしたか。

○森山評価専門官 そうです。

○梅垣専門委員 でも、これは150億個以上なのです。特保の場合は下限保証なので、実際の菌数はもっと多い。それを変えてもらったほうがいいのではないかと思います。実際に150億個とここには書いてあるけれども、製品として流通しているのは、もう少し多いと思います。

この製品も400億個と書いてあるのですけれども、実験の分析データを見ると、資料7のところですが、●●●個です。表示は400億個です。これをどうするか、何個以上というのは、うそではないのですけれども、限りなく高くなってしまふ。そこのところをどう判断するか私もわかりませんが、気をつけたほうがよいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 あるメーカーの方から聞いたことがあるのですけれども、こういったプロバイオティクスは店頭にある場合、古いものほど菌数が多くなっている、したがって、私はかえって古いものを買う、そんな話を聞いたことがあります。

○清水座長 逆に減る場合も多いと思うのですけれども、いろいろな流通の過程で減ってくることも多くて、企業はそれを考えて多めにつくっているというケースが多いのではないかと思います。

お願いします。

○飯塚課長補佐 マウスの試験についてなのですが、実際、参考というお話しがありました、必ず評価書に掲載しなければいけないというわけではありませんで、実際に申請書の中には試験結果も書かれておまして、一応それを考慮して評価としたということとも言えると思いますので、ヒト試験のほうが重要という御発言もありましたので、評価書からは削除するという選択肢もあろうかと思います。

○清水座長 削除するか、一応データとして残すかということですね。

ほかの先生方、特段の御意見はございますか。お願いします。

○酒々井専門委員 例えばこの製品ではなくて、ほかの製品で同じようなケースがあるかどうか、要するに前例ついてはいかがでしょうか。過去のデータで評価したとか、動物試験の取り扱いが問題になって、それをどう扱ったのかという類似のケースがあるかどうか、それは参考になると思います。

○池田評価情報分析官 それについては、類似のものがあるかどうかは、はっきりわからないのですが、たしか動物試験が食経験に基づいて、なしでやっているものがあります。

○森山評価専門官 キリンのブナハリタケというものは、平成19年のもので、遺伝毒性は、厚労省が審議している時代にすでに試験があるということで、やっていませんし、動物試験については、全くやっていません。ヒト試験の長期摂取と過剰摂取だけをやっていて、それで評価をしているというものがあります。

○酒々井専門委員 そのときも動物試験をやらなかった特段の理由は、明らかになっているのでしょうか。

○森山評価専門官 議事録を見ていないので、今は、評価書にはないということしかわからないです。

○清水座長 今は動物実験が必ずしも必要ではないという理解でいいのですか。

○森山評価専門官 「原則として遺伝毒性、急性毒性試験、ヒト試験」という書き方なので、原則としてなので、必須とまでは言っていません。これまでの評価書も、何かがないものは確かにあるとは思うのです。ただ、食経験で見たりとか、ヒト試験で見たりというのはあるとは思うのです。今回は、確かに遺伝毒性はないのですけれども、過去に既に特保であるものと食経験があることと、今回の商品で、一応3倍と長期をやっているのも、その辺をもって評価いただけるか、足りないと言われれば、足りないとなるかもしれません。

○清水座長 どうぞ。

○川西委員 私はまだ1年の経験しかないのですが、間違っていればご指摘いただいたのですが、先ほど石見先生がおっしゃったように、平成16年に出された考え方では、「審査の基本的な考え方」の中の「*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験等」に関するところでは、安全性にかかわる用量反応関係とか、毒性所見等の幅広い情報を得ることによって、ヒトにおける影響をある程度まで推察することが可能となることから、*in vitro*の試験とか、動物の*in vivo*試験は、安全性を確認しておく上で重要、とされています。

その後、「特にこれまでヒトによる十分な食経験がないか、または、乏しいと判断される場合には、当該試験、つまり*in vitro*試験とか、動物を用いた*in vivo*試験によって、安全性について十分に評価することが必要である」と書かれているので、これを私なりに普通目で見ると、動物の*in vivo*試験は必須ではない。要するに食経験とヒトの試験データで、安全性を担保できるだけのものがあれば、少なくとも動物の*in vivo*試験が必須だという言い方にはなっていません。

○清水座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○本間専門委員 この調査会は新開発食品で、ほかの食品安全委員会の部会のように特定の化学物質を審査することはあまりありませんが、時々ここでも遺伝毒性を評価することがあります。けれども、私としてはほとんど意味がない、やる必要がないものは結構あるのではないかといつも思っていました。

これに関しても、この場に毒性の先生が多くいらっしゃいますが、本当にこの品目を科学的に見て、動物試験が必要かどうかを考えてみれば、おのずとわかるのではないのでしょうか。規則に従って動物試験を行うことになっているからというのではなくて、どう考えてもこの品目に関しては食経験があるし、動物試験をさらにやる意味はありますか。

○清水座長 重要な議論が始まりましたが、いつも私たちが頭を悩めている問題だと思うのです。

尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 用量関係に関してですが、こういうプロバイオティクスというのは、生菌だけではなくて、死菌も薬効をあらわすことがあります。それから、このものの作用は、全て間接的なものです。ですから、用量関係はそれほど厳密に考えていなくてもいいのではないかと思います。

○清水座長 いずれにせよ、機能性食品でもたまたま化学物質的な、薬物に近いものが関与物質として出てくるのがあって、それが新規のものであれば、気持ちとしてはなるべく深く安全性評価をやる必要がある。それには、先ほど御紹介いただいたように、動物試験をやるのが重要であるということになると思うのです。

我々としては、まずかなり包括的に、そこで我々が議論している食品成分はどんなものであるかということ、一度、心の中で確認した上で、この成分はこういうレベルで評価をしていかななくてはいけないということ、常に整理していかななくてはいけないということですね。

今回の場合については、かなり安全性が高いと思われる乳酸菌であって、しかも、機能性としてもこれまでたくさんの製品がある通常の整腸機能、メカニズムのもとで出てきているものであって、新規の化学物質とはわけが違うし、あえて過重な動物試験などはやらなくてもいいのではないかとということですか。

お願いします。

○吉田（緑）委員 つけ加えまして、先ほど用量のことを申し上げたのですけれども、例えばヒトだと10ccというのは大した量ではないのですが、たかだか300gしか体重がないネズミの胃をごらんになった方は、ここに10cc入るというのは、どのぐらいのことだろうかと、恐らく餌で胃が満たされていた場合は、10ccなどを強制経口で投与することができないので、そういうことを思いますと、今回のケースにおいては、もしこれ以上求めるとしても、ヒトでの食経験の不足を補うような有益な情報が出てくるとは思いにくいというのが、私の意見でございます。

○清水座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○梅垣専門委員 これについては、私も動物試験をやらなくてもいいとは思うのですけれども、ただ、全てプロバイオティクスをしなくてもいいということではない。一つの問題は、これは食品なのです。そうすると、ピュアなものではないものがいっぱい入っているわけです。ですから、菌体だけだったら問題ないかもしれないけれども、別の成分が培養して生じている場合、化学物質が出ている場合は、安全性の試験はしなければいけないと思います。何でもかんでもしなくてもいいという議論は、私は言い過ぎだと思うのです。

この場合は、その菌体が入った原料が流通して、ヒトが摂取しているわけですから、新たに動物実験をやるというのは、動物実験をすることの倫理的問題を生ずるので、実際にはできないと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

こういうときの審査の目のつけどころは、どういうところかということがだんだん整理されてきて、そういう意味では、非常に実り多い議論だと思います。

それでは、評価書の中にどういうふうに載せるかは別にして、場合によっては書かないということも出てくるかもしれませんが、そういう状況を判断するために、ここではどれだけ信頼できるヒト試験データがあるかということをも議論する必要があるということになるかと思います。動物の議論は、ここで一旦閉じさせていただいて、ヒト試験に移らせていただきたいと思います。

まずヒト試験は、今回、新しく菌数が3倍量というか、2.5倍量の製品で実験をしたヒト試験がごございます。便秘傾向のヒトを対象とした2週間連続試験、健常者を対象とした12週間の連続摂取試験、そして3倍過剰摂取試験、これは製品を1日に1本のところを3本飲むという、余り負担のかからない過剰摂取試験だと思いますが、そのデータが出ております。いずれの試験食による影響も認められていないということになっておりますが、気になる所見などがございましたら、よろしくお願ひいたします。

先ほどのコメントで、脇先生の下痢の症状に関するものもありますが、それ以外にお気づきの点はございますでしょうか。

脇先生のコメントの2番目に関しては、先ほど事務局から御説明いただきましたけれども、総コレステロール、総ビリルビンなど、幾つかの変動については差があるけれども、病的意義は乏しくて、健康上、問題にはならないと考えるというコメントをいただいております。今、問題として取り上げているのは、下痢の問題、脇先生のコメントの1です。

ほかの先生方も、安全性の視点からのコメント、特段ないようにも思いますが、何かございますでしょうか。

それでは、なければ、脇先生の下痢の話についての議論をしておこうと思います。

新たに机上配付資料として、A3の縦書きのものが 있습니다。それぞれの被験者の方の便性状はどうであったかということ、全て個別のスコアで出したものを事務局で整理して

いただきました。この7段階の評価は、ブリストルの排便スコアというもので、この分野では一般的に使われているものです。1がコロコロ便で、7は水様性ということで、4が正常ということになっています。

6、7が比較的出ているので、その辺はどうでしょうかということなのですが、この辺に関して、お気づきの点はございますでしょうか。

もともと被験者は便秘気味の方でしたか。

○森山評価専門官 そうです。便秘傾向で、1週間の排便回数が2~4回の方を対象としています。

○清水座長 そういう方がこういう製品を飲んで、何らかの変化が起きたということで、対象者に比べると、被験食群では、黄色く塗っていただいた6、7というスコアの方が倍ぐらいいると言えば、いるのですけれども、これをどの程度問題にするかというのは、我々では判断がつかないですか。

○本間専門委員 右側の白い部分は、前観察期間と書いてありますけれども、摂取前ということですか。

○森山評価専門官 摂取前です。

○本間専門委員 これも高いですね。

○清水座長 被験食群のほうももともと6という値が出ている方が多いような感じもあって、いずれにせよ、余り状態がよくない方々のところで起こったことなので、正確に判断することは難しいという気もいたします。

これはよろしいですか。一応排便回数とか、そういう数値が改善しているという全体としてのデータはございます。どうぞ。

○梅垣専門委員 いろんな食品による下痢の症状を調べたことがあるのですけれども、痛みを伴うような下痢は、少し問題だけれども、水様性の便とか、それぐらいだったらいいだろうという話を聞いたことがあります。

この場合の下痢をするというのは、実は副作用ではなくて、主作用の延長だと理解してもいいのではないかと思います。ですから、この場合は、この程度だと問題にする必要はないと個人的には思います。

○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。よろしいでしょうか。どうぞ。

○川西委員 これは脇先生にお見せはまだしていませんか。

○森山評価専門官 きょうのお昼に生データをもらって、昼前にでき上がったものなので、脇先生には見せていないのです。

○川西委員 事後にはなるけれども、脇先生にもごらんになっていただく必要がありますが、脇先生は、これでは問題とは多分おっしゃらないと思います。

○清水座長 下痢などにどのくらいかわかってこられているかわからないのですけれども、林先生はいかがですか。

○林専門委員 先ほどあった「副作用ではなくて、主作用だ」ということは、そのとおりでと思います。

それから、私は臨床医なので、その立場からの発言ですが、下痢と便秘は、相反する概念ではなくて、しばらく便秘して、しばらく下痢してということを繰り返す人も非常に多くいらっしゃるの、下痢と便秘が相反する、相入れない概念でこの人はどちらだというのは、余り意味がないように思います。

先ほども御指摘のあった、前観察期間からもともと便秘するといいいながら、結構下痢っぽいときもあるのではないかと、というのは、実際に患者さんを診ている立場からすると、そうだと思う感じなので、もともと便秘不調の人で、どちらかということ、これは憶測ですが、便秘のほうがつらいから、私は便秘なのですということのエントリーされてきて、そういう状況なのではないか。

繰り返しですけれども、排便回数なり、便性状が水様性のほうが多いというのは、副作用ではなくて、主作用として捉えればよいので、よく特保にあるものだと思いますが、使い過ぎるとお腹が緩くなったりしますみたいなことをわかった上で食べてくれば、そう問題はないのではないかと印象を持っています。

○清水座長 ありがとうございます。

最近に多いIBS、ストレス性腸症候群というものですが、あれの定義も「便秘、あるいは下痢」と両方が対象なのです。不調というのはどちらにあらわれるかわからないけれども、不調は不調ということで、理想的にいうと、整腸特保は、両方に振れているところを真ん中辺に持っていくというイメージとっております。

それでは、この表は脇先生に一応見ていただいて、御意見を伺うということにし、ここでは一応これはこんなものでいいのではということにしたいと思います。

最後の項目ですが、菌自体の性質に関するものです。これはもともと特保として使ってきた菌なので、今さらという気はするのですが、菌数を多めに摂取することもあるので、もう一度、菌の特性を眺めてみてはどうかということで、特性についても議論しようということです。

乳酸菌、あるいはビフィズス菌の製品に関しては、菌のある意味での有害性に着目してこここのところ常に議論してきました。それは例えば抗生物質耐性のようなものを持つプラスミドがあって、それがどこかへ移ってしまったりするリスクがないかという問題です。また、その菌がバクテリアルトランスロケーションというか、腸管から体内へ移行して、どこかほかの組織に行って問題を引き起こす、そういうリスクが高いか、低いかという問題です。さらに、腸内での定着性とか、増殖性など、そういうものは一応見て、安全性を評価してきたという過程があります。

20年前は、どこまで議論をしていたかはちょっとよくわからないので、今回は、最近のやり方にもとづいて、もう一回、これを見ていきたいと思いますということで、本日の議論になっているわけです。

それについて、この調査会には、腸内細菌の専門家が必ずしもいないので、前にも専門参考人として来ていただいた、五十君先生に御意見を伺いました。それが資料2の一番最後のページ、裏側に書いてございます。事務局から説明していただけますか。

○森山評価専門官 専門参考人の五十君先生からコメントをいただいております。資料2の最後の3ページになりますが、(1) *Lactobacillus paracasei*は、既に長年の食経験がありとみなされている菌であること。

(2) *Lactobacillus paracasei*の今回のNY1301は、ヒト試験の結果から、ヒト消化管内の定着性はあると思われるが、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いうところです。

ここで説明させていただきますが、腸管内の定着性というポイントで、過去の「ガセリ菌SP株」のときなどは、資料に記載がされていると思うのですが、今回、一切記載はなかったのですが、例えば資料1-7のところで、糞便中の菌数をはかっているところがあります。

簡単に説明させていただきます。一応評価書にも概要を書いています、まず資料1-7のところになりますが、健常の成人の男性に*L.gasseri*と*L.paracasei* NY1301の両方を含有する乳酸菌飲料を、まず65mLを11日間摂取した後に、3倍量に当たる195mLを9日間連続摂取して、終了後の糞便中の菌数を測定しております。

結果としまして、資料1-7の60ページ、テーブル2のところに菌数の増減の数値が書かれてあります。ログ換算になっているので、わかりづらいところがあるかもしれませんが、テーブル2の*Lactobacillus casei*は、195mL摂取後、摂取前はNDだったのですが、摂取後は5.5になるので、cfuで換算すると 3.2×10^5 cfu、摂取終了後の42日目には、 3.2×10^4 cfuが検出され、認められたとなっております。

63ページの考察のところに一応記載がされていますが、右の文章の中の2パラグラフぐらいにあるのですが、乳酸菌飲料摂取期間中は、*L.gasseri*の増加が認められ、*L.casei*の検出も認められた。検出された*L.casei*は、糖分解性状及び乳酸菌飲料摂取前に*L.casei*が検出されなかったことから、全てスターター株である*L.casei*のNY1301と判断された。検出されたことにより、ヒト腸管内で一定期間定着、増殖したことが示唆され、本菌株のプロバイオティクスとして機能する可能性が考えられると記載がされております。

また、資料1-10、資料1-11のデータ、ヒト試験のところになりますが、これは有効性試験のところになりますが、これも便秘傾向の成人男女119名を対象に、本食品を2週間摂取させるランダム二重盲検並行群間比較試験が実施されております。

便中の*Lactobacillus*属の菌数が資料1-10の231ページ、表3-3のところに、*Lactobacillus*属が摂取前に 1.9×10^9 から、摂取後は 1.4×10^9 です。菌数自体は減ってはいるのですが、占有率として235ページの表3-5のところに、*Lactobacillus*属の占有率が0.5%から0.76%に増加したということで、記載がされています。

239ページの表3-7のところに、*Lactobacillus*属は、摂取前の検出した件数は、47件中41から検出されていますが、摂取後は、47分の47で、全てから検出されたというところで、

このあたりから定着性が言えると思われました。

五十君先生のコメントに戻りますが、(3) としまして、*Lactobacillus casei*は、国際酪農連盟の発行するIDF Bulletinの2018年に、食品に利用されてきた微生物リストに掲載されていることから、バクテリアトランスロケーションの議論は不要と思われるとされています。おそらく2年前の「ガセリ菌SP株」のときには、2002年バージョンだったと思うのですが、新しくリバイスされて、2018年があります。

一応資料自体は、iPadの中には入っていますが、補足で五十君先生から説明を受けたことを御説明しますが、IDFが、食経験ありとみなせる微生物リストを作成したのは、食品として安全と考える有用微生物を示すという目的でつくられたということです。当初、2002年のときは、菌種レベルだったのですが、プロバイオティクスの機能は、菌株レベルの相違が大きいことから、菌株レベルを整理する必要があるという話になり、2018年のバージョンでは、菌株の名前でリストがされております。ただ、あくまでもこれは当該菌種の代表として株が掲載されているので、リストにあるもののみが安全という意味ではないということで、コメントをいただいております。今回のものは、既に製品として実績のある菌株ですので、菌種レベルで該当していれば、定着性のところの議論等は行う必要がないと思っておりますということで、コメントをいただいております。

五十君先生のコメントで(4) になりますが、プラスミドを有しているかについては不明であるが、プラスミド上に、抗生物質耐性にかかわる配列がなければ、抗生物質耐性遺伝子の伝達に関する検討は、不要と思われるということです。

これも補足で聞いたのですが、最近の傾向なのでしょうか、one healthという、ヒト、動物、環境における総合的な健全性を示すという考えから、この辺のところは厳しくなっており、食品はこれまで伝達可能な耐性遺伝子を保有しているかどうか、安全性の評価としてきたということで、過去のうちの評価書においても、「ガセリ菌SP株」のときだったり、昔になりますが、「LC1ヨーグルト」のときに、そのあたりのところは確認して、評価書には記載がされているところになっております。

きのう、申請者にプラスミドの有無とか、耐性遺伝子のデータがあるのかと聞いたのですが、現時点では持ち合わせていないというお話しでした。参考までに「ガセリ菌SP株」のときには、同じような議論がされていたと思うのですけれども、●●●そういった抗生物質耐性遺伝子がないかという確認をされていたようでした。

以上、参考までにお知らせをしておきます。

○清水座長 ありがとうございます。

五十君先生のコメントからわかるように、長年の食経験がある菌であるということ、それから、これまで何らかの健康影響があったという報告が*L.paracasei*についてはないということ、新しくリニューアルされたIDF Bulletin 495、2018年バージョンで、食品に利用されてきた微生物リストに掲載されているということで、バクテリアトランスロケーションの議論も不要であろうということで、(1) から (3) に関しては、気にしなくていい

だろうと思います。

最後のプラスミドですが、これに関しては、今、データがないということで、最近の流れからいうと、データがないままで結構ですということもおかしいという気がします。前にも「LC1」のときには、データがついてきたとおっしゃいましたか。

○森山評価専門官 LC1のときは、プラスミドを有していないことが明らかになっておりということで、一応評価書には記載はされています。

○清水座長 だから、簡単に調べられるものならば、調べていただいて、プラスミドがないとか、あっても抗生物質耐性の遺伝子がのっかっていないことを確認していただくことが一番すっきりすると思いますが、いかがでしょうか。

先ほどのone healthは、ヒトと動物でかなり共通のものがあるから、気をつけたほうが良いという視点からということでしょうか。one healthは、尾崎先生に聞いたほうが良いですか。

前、獣医のほうでやっておられましたね。

○尾崎専門委員 one healthについてはやっていたけれども、五十君先生が何を意図してそう書かれているのか、私もわかりません。

○清水座長 それでは、これに関しては、申請者に一応プラスミドの件だけ御確認してくださいと持ちかけるのがよろしいでしょうか。

それで特に危惧するものがないと出て、またヒト試験の下痢のことを脇先生に聞いて、特に問題ないのではないかという確認が得られれば、ヒト試験と菌の性質に関する点は、クリアできたと考えられると思います。そうなった上で、先ほどの古い動物実験データをどう扱うかということになるかと思いますが、せっかくやったので、幾つか欠陥はあるけれども、参考データとしてこれも検討した上で、問題なしと考えたという形で、評価書をつくるということでいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局、何かございますか。

○飯塚課長補佐 参考ということで、載せるということでしょうか。

○清水座長 そうですね。

○飯塚課長補佐 評価に用いたということであれば、参考ではなくて、掲載するというところでもよろしいのではないのでしょうか。

○清水座長 その辺のさじかげんは、私もよくわかりません。

○池田評価情報分析官 載せるのはもちろん構わないのですが、参考という場合は、評価に用いたという位置づけにはならないので、普通は書かないという扱いだと思います。それだけです。書き方の問題です。

○清水座長 どうぞ。

○吉田（緑）委員 事務局に確認しますが、参考資料というのは、最終決定には用いないということですね。

○池田評価情報分析官 はい。

○清水座長 それでは、まだ幾つかの不確定要素はございますけれども、もしよろしければ、せっかく先生方がお集まりなので、評価書の文章も見たいと思います。これからどんでん返しで、なくなることはないと思うので、案を見ていきたいと思います。

まだ1時間半しか経っていませんが、ちょっと休憩を入れましょうか。それで時間が許す限りというか、そんなに長引かないと思いますけれども、評価書もある程度検討しておく、あとは向こうから来た御意見を参考にして、座長預かりで決めてしまっただけ出すということもできるかもしれません。お集まりいただくのは、今回の1回で済むかもしれません。そういう形でよろしいでしょうか。

それでは、5分、10分休憩して、15時40分から開始ということで、よろしいでしょうか。

(休 憩)

○清水座長 それでは、評価書の議論を始めたいと思いますので、事務局、お願いできますでしょうか。

○森山評価専門官 評価書の説明をいたします。

資料1の評価書の3ページの「要約」をごらんください。

先ほど資料2の先生からのコメントの中で、佐藤先生からのコメントがありますが、その中で、要約のところ、今、下線部と取り消し線を引いていますが、特定の保健の用途とする目的のところになります。この要約に記載していることと、4ページの「I.評価対象品目の概要」の「1.製品」の(5)に書いてあることが違うということで、なぜでしょうということで、コメントをいただいております。

基本的に消費者庁から来ている製品概要をもとに記載しているもので、ここは「おなかの調子を良好に保つ」が正しいので、こちらのほうに修正をしております。評価書をつくっている段階で、事前にラベルなどのところを参考に事務局でつくっていったら、誤ってそのまま残っていたものになりますので、正しい記載に修正をしております。

4ページから「I.評価対象品目の概要」ということで、説明をさせていただきます。

「1.製品」につきましては「(1)商品名」ピルクル400ということで、ここに記載してある事項としましては、先ほど申し上げました、消費者庁からの諮問の際の製品概要に書かれている記載と合わせております。

「2.関与成分」になりますが、本食品の関与成分は、*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301であり、同じ関与成分を150億含有する乳酸菌飲料が2001年に特定保健用食品として許可されている。なお、既許可品の特定保健用食品の関与成分は、*L.casei* NY1301としていたが、2008年に国際細菌分類命名委員会が出した見解により、*L.paracasei subsp.paracasei* に分類がされております。

「3.作用機序等」としまして、*in vitro*試験において、*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301は、酸耐性及び胆汁耐性を有していることから、生菌の状態で腸管に到達するこ

と、有害菌の増殖を抑制及び有用菌の増殖を促進することが示唆された。また、ヒト試験において、腸内の *Lactobacillus* 属及び *Bifidobacterium* 属の菌数の占有率が増加し、腸内環境を改善することで、排便が促進されることが示唆されたことを記載しております。

「Ⅱ.安全性に係る試験等の概要」になりますが「1.食経験」。繰り返しになりますが、*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301を150億含有する既許可食品は、1993年から販売され、2001年に特定保健用食品としての許可がされております。それ以降の販売液量としては、約40万kLで、その間の健康被害に関する情報、46件は認められていますが、現物回収品や社内保管品の検査をしたところ、いずれも異常はなく、既許可製品が原因ではない一時的な体調不良であるとしている旨、記載をしております。

5ページになります。ここは先ほどの議論からすると、書くか、書かないかという話にはなると思うのですけれども、一応書いてあることで、簡単に説明をさせていただきます。

SDラット、一群雌雄各14匹を用いた *L.paracasei subsp.paracasei* NY1301含有乳酸菌飲料の強制経口投与による、4週間反復投与試験が実施されたとしております。

その結果、投与に起因する死亡はなく、一般状態及び体重に異常は認められなかった。雌雄の投与群での摂餌量とか、摂水量の有意な低値について、申請者としては、摂餌量の低下は、乳酸菌飲料の投与による糖の過剰摂取に対する生理的適応のためであり、摂水量の低下は、消化管による水吸収が増大したためであると考察をしております。

後でコメントをいただければと思いますが、奥田先生からのコメントの中身としましては、糖質の過剰摂取による摂餌量の低下が認められ、摂餌量に対応して摂水量が低下したと考えられますという記載がありますので、この辺の記載ぶりを変えるべきか、調査会としてということ、最後のまとめを書くかということになるかと思いますが、後ほどコメントをいただければと思います。

血液生化学的検査では、投与期間終了時で、雄の20mL/kg体重/日投与群において、クレアチニンが対照群と比べて有意な低値を示した。

臓器重量では、雄の精巣の相対重量で対照群と比べて有意な増加が、副腎の相対重量で有意な減少が認められたが、病理組織学的検査では変化は認めなかった旨、記載をしております。

ここでも、投与量10mL/kg体重/日、20mL/kg体重/日、50mL/kg体重/日という記載があって、菌数の記載がないので、菌数の記載のほうが多分わかりやすいと思うので、後ほど書くのであれば、そちらに修正をしたいと思います。

6ページから「3.ヒト試験」として、本食品を用いたヒト試験の記載をさせていただいております。有効試験のところでも、安全性にかかわるところだけを抜粋して、ヒト試験のところに書いております。

(1) としまして、便秘傾向の人の2週間連続摂取試験。

①は、*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301を便秘傾向の成人男女39名を対象に、800億個以上を含有する乳酸菌飲料、400億個以上を含有する乳酸菌飲料及び含有しないもの

について、2週間のクロスオーバーによる試験が実施されております。

有害事象として、ここに書かれておりますが、それぞれ7例11件、4例6件、対照群では3例4件認められたが、いずれも試験食との因果関係はなしと判断がされております。

②としまして、95行目からになります。同じく便秘傾向の方を対象に、400億個以上を含有する乳酸菌飲料、または含有しないものを2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ております。

血液検査及び尿検査では、摂取開始時と比べて、400億個の摂取群において中性脂肪、平均赤血球ヘモグロビン濃度が有意な高値を、尿素窒素や平均赤血球容積及び比重が有意な低値を示したが、基準値内の変動であった。また、400億以上含有飲料群でのAST (GOT) が対照食群と比べて有意な低値を示したが、基準値内であった旨を記載しております。

有害事象としても、それぞれ400億個摂取群で5例7件、プラセボで6例9件認められたが、いずれも因果関係はなしと、試験責任医師により判断がされております。

114行目から「(3) 12週間連続摂取試験」についてですが、健常者の成人男女を対象に、本食品400億個以上またはプラセボを12週間摂取する、ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施されております。

血液検査では、一部有意差を示すものが認められたが、いずれも基準値内の変動であり、試験食による影響は認められていません。

有害事象として、乳酸菌飲料群で7例10件、対照食群で3例6件認められたが、試験食品との因果関係はなしと判断がされております。

8ページになりますが「(4) 4週間連続3倍過剰摂取試験」です。これは健常者の成人男女32名を対象に、*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301を400億個以上含有する乳酸菌飲料または含有しない飲料を1日3本、4週間摂取するランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施されております。

血液検査では、一部有意差を示す項目が認められたが、いずれも基準値内の変動であり、試験食による影響は認められなかった。

有害事象として、乳酸菌飲料群で4例5件、プラセボで1例1件がありますが、試験食との因果関係はなしと判断されたと記載をしております。

141行目から「4.その他」としておまして「(1) *L.paracasei subsp.paracasei* NY1301の定着性について」ということで、事前にお渡ししたものではありませんでしたが、提出された資料の中から、関係するところを抜粋して記載しております。先ほども申し上げましたが、資料1-7のところ、健常成人男性6名を対象に、*L.gaseri*と*L.paracasei*を含有する飲料をそれぞれ11日間、その後に3倍過剰を9日間連続摂取して、糞便中の生菌数測定が行われました。摂取後、それぞれの菌数は増加しております。また、摂取前に検出されなかった*L.paracasei*が3倍過剰摂取後27日目に 3.2×10^5 cfu/g、終了後42日目には 3.2×10^4 cfu/g検出された被験者が認められ、これらは*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301だと推測されております。

また、これは資料1-10のところになりますが、便秘傾向の成人男女119名を対象に、400億個以上を含有する乳酸菌飲料、または含有しない飲料を2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ております。その結果、*Lactobacillus*属の菌数は、摂取前は 2.0×10^9 copies/gから 1.5×10^9 copies/gと有意に減少したが、占有率自体は0.52%から0.76%に増加が認められております。

また、摂取前には、*Lactobacillus*属が検出されない被験者がいましたが、摂取後、全ての被験者から*Lactobacillus*属が検出されております。

これらの結果より、*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301の腸管定着性が確認されたとしております。

(2) としましては、先ほどのように、申請者にプラスミドの有無等を確認して、過去の例を参考に記載したいと思っております。

説明は、以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、いつものように一つずつチェックをしていきたいと思っておりますが、4ページからでいいですね。

4ページ「I.評価対象品目の概要」の「1.製品」は、消費者庁から来た情報をそのまま書いてあるということで、これはこれでよろしいと思っております。

「2.関与成分」ですが、これも既に議論してきたように、*L.paracasei* NY1301株ということで、新しく同定、確認されたということです。

「3.作用機序」も先ほど申し上げたように、酸と胆汁に対して耐性がある、生菌の状態です。腸管にたどり着いて、菌数を変える、排便が促進されるという作用機序であるということです。

Iの1、2、3に関しては、余り問題はないと思っておりますが、いかがでしょうか。お願いします。

○梅垣専門委員 1の「(3) 関与成分」ですけれども、最後に「以上」がついているのです。製品見本の2の8ページの実際の製品のところを見ると、関与成分で400億個以上と書いてありますから、製品の表示とちょっと違います。これをどうするかです。

○森山評価専門官 恐らく「1.製品」のところは、消費者庁から出されたものとお書きになっているので、ここは変えられない気もするのですが、確かに先ほどおっしゃったように、400億個以上になるように、●●●でコントロールされていると思うので、その辺がわかるように、どこかに書いたほうがいいと思っております。

○梅垣専門委員 実際、8ページの製品のところに、関与成分と書いてあります。2-8です。栄養成分の下に関与成分があって、400億個以上と書いてあります。これと合わせたほうがいいのでしょうか。どちらが正しいのかはわかりませんが、製品に書いてあるのと書類に書いてあるものは違う。合わせたほうがいいと思っております。

○森山評価専門官 「1.製品」のところに書けるか、書けないか、ちょっと消費者庁と相

談します。

○清水座長 私もわからないので、そちらは事務局で御相談ください。ほかには何かございますか。どうぞ。

○梅垣専門委員 同じようなところなのですけれども、先ほども話したのですが、4ページの「1.食経験」のところの前の製品が150億個と書いてありますけれども、実際はもう少し多いので、括弧をして、実際これぐらいの範囲と書いておいたほうが良いと思います。

○清水座長 今のことは「1.食経験」のところですか。

○梅垣専門委員 「1.食経験」の1行目に「150億」と書いてあるのですけれども、実際はこれも「以上」です。

○清水座長 この議論は今からやります。

「3.作用機序等」までのところは、よろしいでしょうか。

それでは、今、御指摘があった「Ⅱ.安全性に係る試験等の概要」の「1.食経験」からです。

「1.食経験」はこのとおりですが、今、おっしゃったのは、実際の菌数を書いたほうが良いということでしたね。

○梅垣専門委員 「150億含有する」というのは、ここも「以上」をつけたほうが良いので、括弧をして、実際は幾つと書いておいたら、参考になると思います。多く入れているはずです。

○清水座長 どうぞ。

○川西委員 今の御指摘で、これを見ると、黄色の7番のところに、例えば●●●と書いてあって、これはどうすればいいのでしょうか。製品規格は400億個以上になっています。表示の問題とか、またいろいろ微妙だけれども、今、先生がおっしゃった要望に応えるとすると、どの数字を書けというのは、なかなか難しいかもしれません。

○梅垣専門委員 今回と同じように、前のものは分析値があるはずなのです。150億個と書いてあるのです。

○川西委員 前のものですね。

○梅垣専門委員 前のものです。これは前のものですから、前のところに分析値があるわけですから。それを入れておけば、多分かなり多いと思いますので、参考にするには良いと思います。

○川西委員 「くらい」みたいな感じですかね。難しいです。

○梅垣専門委員 これは難しいのです。

○川西委員 先ほどのお話を聞いていると、お店に置いている間でも変わってしまうみたいな話で、その数字をどこに合わせるか。

○清水座長 生菌を使ったこの類いのものは、ほかと区別して考えないといけないと思います。ほかのものは、「何ミリグラム／〇〇で含有」と書けますけれども、生菌数は変化し得るものです。それから、これを培養してつくる時にも、菌数をぴったりに合わせると

いうことは、おそらく難しく、数倍の変化というのは当然あり得るということになるので、しょうがないという気がします。今までの同様の乳酸菌飲料なども、結局それで来たと思うので、今、変えるための根拠も弱いというか、難しいという気がします。

○池田評価分析情報官 ●●●ぐらいを測った値を書くかどうかという問題もあったりしますし、値自体がマスキングだと思imasるので、もしよろしければ、例えば今の御趣旨を踏まえて、150億以上を含むように調整されているということ、脚注なり何なりで書くとか、そういう形で対応させていただければと思imasすけれども、よろしいですか。

○梅垣専門委員 わかります。特保は下限保証なので、それ以上入っていないとアウトになるのです。ですから、こういう書き方しかないのです。ただ、今、多く入れるというのが、ここの中での趣旨としてあるので、実際これぐらいとって入れましたと入れたほうがいいと思ったのですが、いろいろなカウントの仕方とか、製品の製造のところがあれば、少なくとも150億個以上、含有するのではなくて「以上」をここに入れば、今はいいのではないかと思imasす。

○清水座長 ありがとうございます。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 先ほどの「(3) 関与成分」ですけれども、今までの特保ですと、関与成分が書いてあって、例えば3.5 μ gとか、用量が書いてあるので、ここは400億個以上と書くべきだと思imasました。

それから「(4) 一日摂取目安量」は、通常ですと1本(65mL)とか、単位で書いてあったと思うので、ここだったら1本(65mL)という書き方のほうがわかりやすいと思imasす。それは事務局にお願いします。

○森山評価専門官 これももともと消費者庁の中には書いてありませんでした。それと、今回、形態が幾つかあるので、紙パックタイプなどがあるので、1本とか、何本とは書けないので、液量で書かざるを得ないと思imasす。

○清水座長 細かく見ると、いろいろとありますね。

○森山評価専門官 いわゆる65mLタイプ、500mLタイプ、紙パックの900mLぐらいのものがあります。

○清水座長 それは過剰摂取のリスクをどう考えるかというときに、消費者委員会の部会で議論になると思imasす。

ほかはよろしいですか。

「1.食経験」ですが、先ほどの数の書きぶりは、改良できれば改良するというので、これでいいということにいたしましょう。

それでは、続きまして、5ページに行きまして、動物なのですけれども、これは後回しにしたほうがいいと思imasす。

先に6ページの「3.ヒト試験」をやらせていただきます。ヒト試験の書き方に関して、御意見をいただきたいと思imasす。

「(1) 2週間連続摂取試験 (対象者: 便秘傾向の人) ①」ですが、ここの書き方で、何か気になることはございますか。最終的には因果関係なし、問題なしということになっております。

事務局から、「一日摂取目安量を設定する目的で実施されている試験であるため、安全性に関してのみ記載していますが、御意見があればよろしく申し上げます」とのコメントありますが、もうちょっとほかのことを書いたほうがいいのかということですか。

○森山評価専門官 ほかのこととか、関係するのはここだけだったので、有効性のことは書いていないですということだけです。有害事象だけ書いてあるので、これでいいとは思いますが。

○清水座長 よろしいでしょうか。

それでは、次の「(2) 2週間連続摂取試験 (対象者: 便秘傾向の人) ②」です。

これも事務局より注がついていて、有意差が認められる安全性の項目について記載しておりますということと、もう一つ、「食事記録において、一部有意差が認められた項目、エネルギー量、たんぱく質量、コレステロール量がありますが、この点について、御意見あるいは評価書案への記載の要否について御検討願います」とありますので、先生方の御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○川西委員 血液検査と尿検査のところで、基準値内ではあるのですが、GOTは有意に低いとなっているのです。ただ、これは開始時点でもともと群の間に差があって、いろいろとその違いを説明してあるのだけれども、結局、GOTの話はそもそも摂取開始前も後も、摂食群、対照群と比べて、摂食群のほうがちょっと平均が低いのです。一方、(3) とか

(4) の摂食試験に関しては、血液検査の結果というのは、「一部有意差を示す項目が認められたが、いずれも基準値内の変動であり、試験食による影響は認められなかった」と

(3) と (4) ではそうまとめているので、(2) についても、(3) と (4) と同じ形の書き方でいいのではないかと思います。

「(1) 2週間連続摂取試験」では、データを見ると血液と尿の結果では、有意差が出ている群もあるのですが、基準値内ということであれば、あえて、書く必要はないと思えました。

○清水座長 ありがとうございます。

○森山評価専門官 おっしゃるように、3倍などと比べると、ちょっとこれが目立ってしまうので、合わせたほうが良いと思います。

○川西委員 意図はないのですね。

○森山評価専門官 ないです。むしろ3倍とか、長期のものでいろいろ有意差があったので、まとめざるを得なかったというだけだったと思うのです。

○川西委員 GOTの変化は、ぱっと見たら、上がっていると思ったので、特定の人で上がるというような問題だったら、それは個別のデータが必要なのだろうと思ったのだけれども、数値を見ると下がっている。下がっているといつて、よく見ると、摂取前も低かった

という数値です。

○森山評価専門官　まとめて、さらりと記載するようにします。

○清水座長　お願いいたします。

ほかにお気づきの点はございますでしょうか。

よろしいようでしたら、7ページの「(3) 12週間連続摂取試験（対象者：健常者）」にまいります。

これも事務局から注がついております。「血液検査において、分散分析の結果で交互作用が認められ、変化量の有意さが認められている項目がありますが、いずれも基準値内の変動であり、変化量については、高値や低値と記載が難しいことから、まとめた記載をしております。交互作用について記載したほうがよいか、また「12週目のCI（対照食群▲▲に対して乳酸菌含有飲料群で△△）で有意な差」という詳細な記載をしたほうがよいか、御意見があれば」ということでございます。御意見はございますか。

交互作用について記載したほうがよいか、私にはよくわかりません。

○森山評価専門官　いずれも基準値内の変動というところなので、そこまで書かなくていいというところで、事務局的にはこれぐらいにしています。先生方によっては、あるかもしれないというぐらいだったので。ただ、脇先生からは特段問題ないというお話しもあったので、いいという気はしています。

○清水座長　よろしいですか。どうぞ。

○川西委員　こういう変動で気になるのは、例えばヒトの問題は、ジェネティックな問題によって、特定のヒトに出るかもしれない可能性がある事象だったら、注意しておく必要があるかもしれないけれども、これはそういう話の可能性はまずないです。これは平均値で物を言っているのだから、そこは注意しなければならないのだけれども、これは多分問題ないと個人的には思いました。

○清水座長　ありがとうございます。

今の件について、特につけ加えることはございますか。

それでは、特にないようですので、12週間のものもこれでよいということにさせていただきます。

8ページにまいります。今度は3倍過剰摂取試験のデータです。

これも事務局から、「長期試験と同様な記載にしております。交互作用や有意差が認められる項目について、記載したほうがよい箇所、気になる所見等はございますか」というコメントが付いていますが、いかがでしょうか。お気づきのことはございますでしょうか。よろしいですか。

特に有害事象を示唆するようなことはないように思いますので、これもこれでよいということにさせていただきます。

最後の「4.その他」で、まず(1)として、「*L.paracasei subsp.paracasei* NY1301」の記載ですが、subsupの後ろの「u」は要らないのではないですか。

○森山評価専門官 すみません。要らないです。

○清水座長 この定着性については、私、これだけ詳細に書く必要があるのかと思ったのです。菌がどのぐらい腸内にとどまるかというのは、機能性を評価するときには重要なポイントなのですが、安全性評価のときに、定着性を同様な位置づけで詳細に書くかということは、ちょっと疑問に感じました。あえて定着性について書くとすれば、むしろ菌がずっとそこに定着するという一方で、有害なことを引き起こすリスクが高まるという観点からの記載ということになります。腸内に定着すると、それこそバクテリアルトランスロケーションのチャンスも増える。機能性におけるメリットの一方で、菌はさっさと出ていってくれたほうが、安全性の観点からはいいという、非常に矛盾に満ちた世界なのですけれども、過去に審査したものの書き方はどうでしたか。

○森山評価専門官 定着性を書いているのは、91番の「ガセリ菌SPヨーグルト」、89番の「朝食プロバイオティクスヨーグルトのBifiX」というものになっています。

○清水座長 そのときには、菌数がオーダーを変えて増えたので、増殖が高まったのではないかと、そういうことがあったりしました。

○森山評価専門官 「BifiX」のときには、増殖していると思われるというところがありました。それを読みますが、「*B.lactis*を保有していないことを確認した健常成人男性17名を対象に、関与成分である菌を含有する飲料を単回摂取させ、便中の菌数を測定した結果、摂取1日後、2日後に最大となるが、その後、減少」と書かれています。以上より、腸管定着性は一過性であることが示された。このときは、増殖することが問題になっていたと思うので、増殖したとしても、定着は一過性であるということで、多分書かれていると思います。

その後の「ガセリ菌SP株」のときには、幾つかの文献の中で、そういった試験をやって、便中の菌が検出され、定着性が確認されたとしか書かれてはいません。ただ、「ガセリ菌SP株」のときに増殖してはいないので、定着性だけを淡々と書かれています。

○清水座長 最初のほうの例では、定着はある程度しないということ、するにしても、時間がたつと出ていって、一過性であるということから、むしろ安全性を担保する一つの性質として捉えていたみたいなところがあると思います。今回も定着性を見ているのだけれども、ある程度たつと菌は減っています。

○森山評価専門官 ワンオーダー減ったりしているので、そういう視点で書き直したほうがよろしいですか。もうちょっと簡単にとのことですね。

○清水座長 そのほうが合うと思いました。あえて定着性が高いとってしまうと、抗生物質耐性遺伝子を持つものが仮にあったときには、そこで問題になってしまいます。その辺で(1)と(2)を連結して、何か議論することはあるかもしれないのですが、いずれにせよ、「ある程度定着するけれども、一過性である」的な形で書かれたほうが、全体とフィットするという気がします。

ほかの先生からございますか。尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 プロバイオティクスというのは、生菌のまま到達するのがよいという考え方もあると思うのですが、先ほども言いましたように、死菌、つまり菌体成分でも十分にさまざまな効果をもたらすことがあります。この菌がどういう形で効果を示しているのかということがもしわかっているならば、このあたりの議論も進む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。

定着することによって、こういう機能が発現しやすくなるとか、そういうところまでは、多分きちんと解明されていないのではないかと思います。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 定着性については、あるというところまでは聞いているのですが、一過性ということが書けるほどのデータがなくて、ただ、五十君先生のコメントでは、それで健康影響があったという報告はこれまでないということで、特にそれで問題になることはないだろうというお話しはあるので、その点を書いたほうがいいのかどうかということだと思ったのですが、いかがでしょうか。

○清水座長 定着性の事実を記載した後、だけれども、それが危害要因になることは考えられないという書き方をしたほうがよろしいかもしれません。

○池田評価情報分析官 よろしければ、そのような書き方にさせていただきます。

○清水座長 最後の抗生物質耐性は、やっていただいて、データを出していただくということにいたしましょう。

どうぞ。

○石見専門委員 五十君先生のコメントで、バクテリアルトランスロケーションの議論は不要だと思われるということで、このことも記載する必要があると思いました。IDF Bulletinに食品に利用されてきた微生物リストに掲載されていて、バクテリアルトランスロケーションの可能性は低いとか、そのような文言があったほうが良いと思いました。先ほどの動物試験のところにもありましたけれども、大量の乳酸菌で、例えば体調不良の人の肺から乳酸菌が見つかって、肺炎になっているとか、そういう事例もかなりあるので、動物試験で大量の菌で調べていないということも考慮して、こういうことは心配する必要はないという記載があったほうが良いと思いました。

○清水座長 今までは、そういうところに踏み込んだ御意見はないですね。

○森山評価専門官 そこまで踏み込んだ書き方はしていませんでした。

○清水座長 IDFでつくられたリストが、徐々にレベルの高い情報源になってきているという事実を考えると、そういうものも一つの判断材料として、これから使っていくということをやってもいいような気がします。

菌の性質に関して、ほかに御意見、お気づきの点はございますでしょうか。

それで大体よろしいかと思うので、最後に問題の動物試験をどう取り扱うか、まだちょっとだけ時間がありますので、少し議論させていただきたいと思います。

「2.4週間反復経口投与（ラット）」という、昔やった実験のデータを、評価書の5ペー

ジのように書いて出すかどうかです。評価書の該当部分の最後には、本試験の参照データとして「日清食品（株）研究報告書（2000）」と書いてあるから、これは昔やった実験ですということで、エクスキューズできると思います。その点は余り心配しないで出せばいいと思います。

いかがでしょうか。

ほかに、奥田先生からのコメントで、摂餌量の低下が起こったために、変化が起こったということがありました。

○森山評価専門官 考察のポイントが、申請者の説明と奥田先生の説明で違います。

○清水座長 解釈がちょっと違います。

○森山評価専門官 申請者としての考え方を書いた上で、調査会として意見を書いたほうがいいかどうかというところだと思います。

○清水座長 考察としているというのは、あくまで向こうのことですが、その理由について、こういうことが起こったのではないかと、こちら側の考えとして記載するということです。

いずれにせよ、そういうことで、「若干の変化がありますけれども、病理組織学的変化等もない」と書いてありますが、それとは別に、先ほどの実験計画というか、やり方自身が問題だというのは、どう扱えばいいのですか。どうぞ。

○吉田（緑）委員 ここについて、私、若干勘違いをしております、報告書を拝見すると、投与用量は均一にそろえておられて、ただ、20mL/kg体重ですから、そう少ない用量ではないのです。ネズミ当たり6~7ccは、毎日、甘い液を強制経口されているという段階です。

酒々井先生の御意見も伺いたいのですが、これは前回提出されたものと同じ試験です。63行目までに書かれている試験があつて、これは同じであつて、特段そのときの結論がここには書かれていないのですけれども、それ以上のデータの報告は得られていないぐらいのことをさらっと書くという気がしたのですが、このあたりは、酒々井先生の御意見もぜひ伺ってと思っています。

○清水座長 酒々井先生、お願いします。

○酒々井専門委員 さらっと書くか、前回と同じ程度に書くかなのですが、難しいところです。私たちの基本的な考えとして、これは参考データとして扱う。前のものと大きな違いがないとなれば、さらっと書くということはあると思います。

奥田先生のコメントが書いてありますので、もしそういうものをつけ加えるのであれば、この程度の分量は要ると思います。

私たちの調査会で、しっかりこれも見たということを示すには、それなりの分量があつてもいいと思っています。それが私の意見です。

先ほどの奥田先生のコメントは、自然な考えだと思います。申請者のストーリーとはインディペンデントなのですが、それは並行して書くしかないと思います。

あと、レビューして思ったことが幾つかありますので、述べさせていただきます。摂餌量あるいは摂水量が減ったということについては、所見から何らかの毒性影響に起因するものとは考えにくいと、私も思います。これは前回の考え方と同じです。

先ほどの申請者のストーリー、消化管からの水吸収が増大したということについては、特に実験的なエビデンスはありませんので、これは考察というよりも、推測だと思われるので、ここも書きかえればいいと思います。考察したというよりも、推測したということだと思います。

組織所見も述べられています。申請者の報告書をよく見ると、副腎と精巢の所見が書いてあって、事務局の案では、書きぶりとして、組織学的所見に変化がないということなのですが、精巢の組織所見の記述がないので、この文章は正確に書き改めるとよいと思います。

申請者の文書を見ると、別資料として提示したというところがあって、その部分は今回参照できないので、何とも言えないのですが、別資料のところに精巢の所見も書いてあって、副腎の所見も書いてあるなら、この書きぶりはいいと思いますが、現時点ではそれが確認できないので、正確に書いたほうがよいということです。

簡単に書いてしまうものと、ある程度の分量ということですが、先ほど言ったように、私はある程度分量があってもいいと思います。

以上です。

○吉田（緑）委員 酒々井先生の御意見もお伺いしたいのですが、まず副腎については、片側ということはどう考えるかということです。普通、副腎の変化というのは、機能性的場合は両側性に置きますので、アドバースかどうかという考えですけれども、重量に関してはどうかということです。

あと、精巢は一般的に低下の場合がアドバースなのです。2倍にも、3倍にも精巢が大きくなったら、多分アドバースだと思うのですけれども、どの程度かということを見ますと、有意差をもった増加なのではないでしょうか。私が報告書を見る限り、573ページになると思うのですが、私が見ているところは違いますか。投与終了時の重量です。

○酒々井専門委員 573ページであっています。

○吉田（緑）委員 低用量群であって、用量相関性のないものなので、この試験に関して、どう結論づけるかなのですけれども、少なくとも副腎は片側であること、精巢については低用量群であり、中間及び高用量群での増加がないことを勘案しますと、少なくとも臓器重量が投与によるアドバースな変化とは、思いにくいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○酒々井専門委員 ありがとうございます。

今の先生の考察については、私も特段異議があるものではありません。ほかの検査所見のマーカールと比べてもリンクがないので、毒性影響とは考えにくいと思います。器質的な変化はどうかというところを確認するのであれば、組織があったほうがよいということでは

す。現状、私たちが判断できる検査所見からは、毒性影響は考えにくいと結論するのは、妥当だと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

酒々井先生の御意見としては、前回の審査のときに使ったデータですけれども、それをもう一度こちらで見て、正確にきちんと記載をしたほうがいいだろうということでしょうか。

○酒々井専門委員 今、言われたとおりです。

これも見ていて気づいたのですが、事務局に確認していただくとよいと思いますが、申請者の資料の7ページ目です。テーブル1-2のところなのですが、申請者のコメントでは、体重増加量で、投与26日目の雄、50mL/kg体重/日投与群では、対照群に比べて有意な増加が見られたとあります。よく見ると、これは雌の間違いではないでしょうか。念のために見ていただけるとよいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

先ほどは、前に一応評価されているので、それに比べて、特段つけ加えるべき問題点はなかったと、さらっと書くというのも、一つの案としてあるというお話しでしたけれども、今の酒々井先生の御意見だと、これを改めて確認して、幾つかの変化を見出した。しかしながら、最終的にはそれが極めて大きな問題につながっているわけではないという形で、きちんと評価をしたとしてはいかがかということだと思いののですが、いかがでしょうか。そうすると、先ほど言った、無視するかとか、参考程度にするかという意見とまたちょっと違う話になってまいります。

どうでしょうか。どうぞ。

○吉田（緑）委員 丁寧に書くとしても、今回の申請の用量も満たしていないし、前回と同じデータが提出されていて、こんなものだったということですね。

○清水座長 はい。

○吉田（緑）委員 なので、参考資料というのは、変わらないのではないかとあって、今、酒々井先生のコメントをなるほどと思って聞いておりました。

○清水座長 参考資料というものの位置づけが、私も明確に理解できていません。

○池田評価情報分析官 なくても、評価できるかどうかということだと思います。

○清水座長 どうぞ。

○酒々井専門委員 少なくともこのデータについては、今回、菌数が増えた分には使えないと思います。ただし、このような、外から菌をヒトに飲んでもらうという製品についてどうかという判断をするためのデータになると思います。2~3行で記述する、あるいはもうちょっと増やして、折衷案的に、例えば再度レビューして、毒性影響とは考えにくいというところを入れてまとめる、そういう工夫はできるかと思います。全くなしにするというのは、今も議論していますので、私としては、少しでもあったほうがよいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

確かに菌数が違う実験なので、そのままこれをもって、メインのデータとするというのは、おかしいということになるかと思えます。

どうぞ。

○川西委員 新開発食品で、参考資料扱いにするということが、そういう報告書もあるとするのか、極力そういうことは避けるような方針でやっているのかというあたりは、どうなのでしょう。

○飯塚課長補佐 実際、方針というのはありませんが、これまでに参考として位置づけて記載した例はありません。

○吉田（緑）委員 御提案なのですけれども、もし参考資料とする場合は、こういう理由なので、参考資料にしたということが必要なのですが、今回の場合は、まず本申請の用量を満たしていないので、これをもって最終的なものに云々ということではないということ、ヒトのデータも治験もあるということなので、それを最初に記載する、または脚注に書き込む上で、参考データとして、どのボリュームで書き込むかということは、先生方の御判断だと思います。ただ、この試験というのは、結果の羅列にすぎないので、いずれにしろ、本専門調査会としては、この結果から、この試験に関しては、特に有害な影響は認められないと結論を出したということは、書いていただいてもいいと思います。

今までの先生方の議論を拝聴する限り、ヒトのデータがあるし、食経験もあるものだという議論が進められていたので、少なくとも参考資料にしないと、この結論が何なのかということとはわからないと思います。今までの先生方のお話を伺う限り、何かここで有害な影響が出ているという御判断はしていらっしゃるようには思うのですけれども、この実験は低い用量で行われていますし、こういうものを飲ませたとしても、こんなものです、前はこんなものでしたという情報ではないかと、私は思っていました。

○清水座長 わかりました。

参考データでしかないという事実はあるので、それをどういうふうここに書いたらいいかという、技術的な問題になると思います。これは本来の安全性を評価するためのデータとしては、不適切な条件設定で行われている実験であるけれども、一応こういうデータがあるので、参考にして、こういう結果があるということを確認したという、そういう書き方ということになりますか。

どうぞ。

○梅垣専門委員 先ほどお話したのですけれども、実際に菌体だけのピュアなものではないのです。飲料の中にはいろんなものが入っているわけです。ですから、実際に前回売られた飲料で実験をしたら、こうだったということを書いたほうが、私はいいと思います。これを見ると、皆さん、菌体だけのことを考えられていますけれども、特保は食品ですから、いろんなものが入っているわけです。そういうことを考えると、菌体の量は違うかもしれないけれども、この製品でつくられたものは、こういう状況だったということを書いたほうがいいと思いますし、そう書かないと、菌体の個数だけに皆さん注目されていま

すが、実際、食品というのは、いろいろなものを混ぜてつくりますから、そういう意味ではあったほうがいいし、そういう書き方をしたらどうかと思います。つくられた飲料で、こういう実験をしたら、こうだったとすれば、どうかと思います。

○清水座長 今、通常の評価書と同じように、食経験から始まって書いていて、2番という形で、ラットのデータが入っているのですけれども、これを外して、最後にくっつけるとか、そういう形にしたほうが、今のようなことだとわかりやすくなりませんか。

○梅垣専門委員 「1.食経験」の後に、ラットのことをつけ加えるといいと思います。小出しにするのではなくて、食経験があるし、かつ動物実験で過去にこういうものをしたときに、この製品を用いてやったときに、特段異常は認められなかったとか、あっさり書いたら、読み方として、食経験が中心であることがわかると思います。

○清水座長 あるいは2番のところに、附帯条件というか、ちょっと違うときに行われた、本来の安全性試験とは違うということを明確にわかるようにして、こういう形で書くということですか。

○吉田（緑）委員 「5.参考データ」はどうでしょうか。

○清水座長 参考データと書いてしまうと、一般には一番わかりやすいのかもしれませんが。

これは事務局で形式を考えていただいて、今後、同じようなケースも出てくるかもしれないので、いい形式にしていただければと思います。

○池田評価情報分析官 評価の中で、多少勘案しているのであれば、参考ではないという気もしますが、もしそういうことであれば、そのような扱いにさせていただいて、本品よりも菌数が少ないものであるけれども、こういうデータがあって、そこでは特に問題は認められていないという書き方をしておくということだとは思ったのですが、そのような整理でよろければ、特に参考という書き方でなくても、この物自体を使ったものではないけれどもということがわかるようにしておけばいいとは思いますが。先ほど、御意見を伺ってしまして、全くなくてもいいということではなくて、あったらそれなりに心強いということなのであれば、一応中には入れる形にして、この物ではないことがわかるようにしておけばいいと思ったのですけれども、それではいかがでしょうか。

○吉田（緑）委員 そうですね。そこをわかるようにしておけばいいと思います。

○清水座長 今の御意見が一番穏当で、そして、皆さんが考えていることが一番代表される解決策だという気がしますので、そういう形でもよろしいですか。

尾崎先生、何かございますか。

○尾崎専門委員 表現法として、例えばですけれども、61行目の冒頭に「なお」という言葉を入れて、63行目は「実施された」ではなくて「実施されている」という形にして、「引用しています」という書き方にしてもいいでしょうか。

○清水座長 そういうことも含めて、少し修正をお願いできればと思います。

○池田評価情報分析官 今の御意見も参考にさせていただいて、書き方は考えさせていただいて、御確認いただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○清水座長 わかりました。

それでは、これで、評価書案の全体を眺めて、解決すべきところ、訂正すべきところはチェックできたと思います。

この後の進め方なのですけれども、先ほども申し上げたように、内容的には問題がなく、確認すべきことが幾つかある。一つは、脇先生の御意見を伺うということで、もう一つは、プラスミドの実験をやっていただくということです。それで問題がなければ、これでいいだろうということになると思いますので、結果として、脇先生もオーケーとおっしゃって、プラスミドのデータも問題なしと出たときは、座長預かりにさせていただいて、事務局と相談して、最終案をつくるということによろしいでしょうか。何か問題が出てきたときには、また次回ということもあるかもしれません。

○森山評価専門官 そうですね。そのときは、集まっていたいただければと思います。

○清水座長 それでは、そういうことにさせていただきたいと思います。

時間が随分長くなりましたが、議題（1）については、これで終わりにしたいと思いません。

その他は何かございますか。

○飯塚課長補佐 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121回の「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。