

新開発食品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

平成15年10月28日付けで厚生労働大臣より、食品健康影響評価について意見を求められていた食品のうち「LC1ヨーグルト」、「リセッタ 健康ソフト」、また、平成16年1月19日付けで厚生労働大臣より、食品健康影響評価について意見を求められていた食品のうち「グリコ ヨーグルトGCL1001」については、平成16年1月30日に開催された第5回新開発食品専門調査会(座長：上野川修一)における食品健康影響評価に関する審議結果(案)が取りまとめられた。

また、本審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 「LC1ヨーグルト」、「リセッタ 健康ソフト」、「グリコ ヨーグルトGCL1001」の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集について

第5回新開発食品専門調査会の(1)「LC1ヨーグルト」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)、(2)「リセッタ 健康ソフト」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)、(3)「グリコ ヨーグルトGCL1001」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成16年2月5日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成16年3月3日(水)までの4週間

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(1) 「LC1ヨーグルト」に係る食品健康影響評価に関する審議結果 (案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「LC1ヨーグルト」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成15年10月29日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「LC1ヨーグルト」(申請者:ネスレ日本株式会社)は、関与成分として LC1 乳酸菌 (*Lactobacillus johnsonii* La1 株) を含むはっ酵乳形態の食品であり、腸内環境の改善に役立つことが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は 1 個 (120g) であり、120g に含まれる関与成分は、LC1 乳酸菌 10 億個以上となっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

Lactobacillus johnsonii (*Lactobacillus acidophilus* の類縁菌) はヒトを含めた動物の腸内に生息する代表的な乳酸桿菌のひとつであり、はっ酵乳への産業的利用は少なくとも 1962 年には始まっていたことが文献的に示されている。(引用文献①～③)

EU 指導要綱 90/679/EEC (Nov. 26, 1990) に従い、ドイツ化学産業保険組合が環境中の微生物を感染リスクのレベルにより分類した結果、*Lactobacillus johnsonii* は、グループ 1 (ヒトに疾患を引き起こす恐れがないと思われるもの) に分類されている。(引用文献④)

Lactobacillus johnsonii を含んだヨーグルトは、1994 年にフランスで、続いてドイツなどヨーロッパ各国で販売され、我が国でも 2001 年春から販売されているが、安全性の問題は生じていない。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

in vivo 試験: 6～8 週令のオス BALB/c マウスを対象に LC1 乳酸菌のけん濁液 (0、 5×10^7 、 1×10^9 、 5×10^{10} cfu/50 μ L/day) を 14 日間摂取させたが、体重増加量や血液学、血液生化学、あるいは、組織学的パラメータの異常等の臨床上問題となる所見は認められなかった。(引用文献⑤)

・ヒト試験

健康な成人 12 名に、*Lactobacillus johnsonii* La1 株 (LC1 乳酸菌) 10^8 cfu/g を含むはっ酵乳もしくはプラセボはっ酵乳を 1 日 2 回、28 日間摂取させる二重盲検試験を実施したところ、LC1 乳酸菌摂取群で、血清中 IgA が有意に増加した。LC1 乳酸菌摂取前後で、アルブミンなどの空腸への分泌等に差は認められず、また、腸管における炎症反応も認められなかった。(引用文献⑥)

健康な日本人成人 10 名を対象として試験食を 1 日摂取目安量の 3 倍量である 1

日3カップ(3×10^9 cfu)を14日間連続摂取させたところ、自覚症状や医師による血液、尿検査で試験食摂取による異常は認められなかった。この結果、過剰量の摂取においても安全性に問題ないことが確認された。(引用文献⑦)

・その他

LC1 乳酸菌はプラスミドDNAを有さないことが明らかとなっており、薬剤耐性などのLC1 乳酸菌の特性が他の菌株にプラスミドDNAとともに転移することはないことが示されている。

4. 安全性に係る審査結果

「LC1ヨーグルト」については、食経験、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5. 引用文献

- ① 乳酸菌アシドフィルスの特性 : Jpn J Dairy Food Sci43, A-7-A-16, 1994
- ② Taxonomic study of the *Lactobacillus acidophilus* group , with recognition of *Lactobacillus gallinarum* sp. nov. and *Lactobacillus johnsonii* sp. nov. and synonymy of *Lactobacillus acidophilus* group A3 (Johnson et al. 1980) with the type strain of *Lactobacillus amylovorus* (Nakamura 1981)
- ③ Food microorganisms-health benefits, safety evaluation and trains with documented history of use in foods : IDF Bulletin 377, 10-19, 2002
- ④ Eingruppierung biologischer agenzien: Bakterien. : Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, BG Chemie Merkblatt B 006, 8/98 ZH 1/346
- ⑤ Probiotic lactic acid bacteria (*Lactobacillus acidophilus* HN017, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium lactis* HN019) have no adverse effects on the health of mice : Int Dairy J 9, 831-836, 1999
- ⑥ Effects of intrajejunal perfusion and chronic ingestion of *Lactobacillus johnsonii* strain Lal on serum concentrations and jejunal secretions of immunoglobulins and serum proteins in healthy humans. : Gastroenterol Clin Biol 21, 293-298, 1997
- ⑦ *Lactobacillus johnsonii* Lal 株含有発酵乳の摂取によるヒト自然免疫の活性化及び過剰摂取時の安全性に関する検討

(2) 「リセッタ 健康ソフト」に係る食品健康影響評価に関する審議結果 (案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「リセッタ 健康ソフト」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成15年10月29日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「リセッタ 健康ソフト」(申請者:日清オイリオ株式会社)は、関与成分として中鎖脂肪酸を含むマーガリン形態の食品であり、体に脂肪がつきにくいことが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は14g(大さじ1杯)であり、14gに含まれる関与成分は中鎖脂肪酸4.6gとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

中鎖脂肪酸(C8、C10)は、ヒトの母乳中に脂肪酸含量の1.5~2.9%、牛乳等の乳製品中に4.0~4.7%、ヤシ油中に13.9%、パーム核油中に7.1%含まれるきわめて日常的に摂取される食品成分または乳成分である(引用文献①、②)。

日本人の場合、主に乳製品から1日当たり0.2~0.3g程度を摂取しており、また欧米人は2~3gを摂取している。また、医療分野において、中鎖脂肪酸は、静脈栄養剤や医薬品として用いられているものである。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

中鎖脂肪酸からなるトリグリセリドの主体である炭素数8のカプリル酸のトリグリセリド(トリカプリル酸)を用いて各種の動物試験が行われている。ラット及びマウスを用いた単回経口投与試験の結果、自発運動の低下、軟便等が認められたが、LD₅₀値は10ml/kg以上であるとされている。

ラットを用いた1ヶ月間亜急性毒性試験の結果、一般症状、発育状況は対照群と比較して問題は無く、尿検査でも、対照群との間に差は認められなかったが、血液検査では白血球数、赤血球数、糖、GOT等に変化が見られた。6ヶ月間慢性毒性試験では、一般症状、発育状況は対照群と比較して変化は無かったが、尿、血液、血清について、蛋白の増加、GPTの減少、GOTの減少が見られた。また、尿素窒素、尿素蛋白の変動が見られた。マウス及びウサギを用いた胎仔試験において、母体体重増加、一般症状、総着床数、胎仔重量とも試験群間に著名な差は認められなかった。なお、外形異常、骨格異常はマウスで若干認められたが、対照群とほぼ同程度であり、ウサギでは認められなかった。(引用文献③)

ブタを用いた400mg/kg体重の食餌投与では、生殖行動への悪影響、母体毒性、胎仔毒性及び催奇形性試験を示すとの結果は得られていない。また、ラットを用いた強制経口投与において、発がん性は認められなかった。(引用文献④)

・ヒト試験

健康成人男性 22 名に、中鎖脂肪酸トリグリセリドをパンに含有させ、40g/日で 4 週間摂取させ、同量の長鎖脂肪酸トリグリセリドを与えた群を対照として比較を行った。この結果、血清コレステロール、トリグリセリド濃度、血液、腎機能等に両群で差は認められなかった。また、肝機能検査においては、血清中 ALT で有意な値を示したが、全て正常域内であり、副次的な作用も認められなかった。(引用文献⑤)

健康男女各 10 人に「リセッタ 健康ソフト」を 1 日摂取目安量の 3 倍の 42g を 4 週間摂取させる試験について、血液、肝機能、尿の全ての測定項目は正常値範囲内であり、ケトン体についても正常範囲内であったことを確認した。さらに、試験中に副次作用についてアンケート調査により調べたところ、腹痛、下痢等の症状を訴える被験者はいたが、一過性であった。(引用文献⑥)

健康男女 26 人に、1 日摂取目安量の 3 倍量の中鎖脂肪酸トリグリセリドを含むマーガリン 42g をパンと一緒に 4 週間摂取させ、血液生化学検査、尿検査等の測定を行ったところ、血中ビタミン A の濃度に影響はなく、また、ビタミン D 及び E についても一般的な食用植物油と比較して吸収性が改善されたとの報告もある。(引用文献⑦)

健康成人男女 29 人に、中鎖脂肪酸 4.6 g を含むファットスプレッドをパンと一緒に 24 週間摂取させたところ、血中総ケトン体値は正常範囲内で推移し、その他の血清脂質、肝機能、腎機能等、生化学的に影響は認められなかった。また、本試験中に実施されたアンケート調査の結果、一過性の下痢等の症状が報告されていたが、いずれも継続摂取中に頻発することはないとされた。(引用文献⑧)

また、幾つかのヒト試験から、高脂血症、肥満者及び糖尿病患者を抜粋して安全性について調べたところ、12 週間の試験期間中においては、肝機能、ケトン体値、血清脂質等の血液生化学検査は正常値を推移し、問題がないことが確認された。(引用文献⑨、⑩、⑪)

4. 安全性に係る審査結果

「リセッタ 健康ソフト」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

なお、一過性の下痢等の症状が報告されていたこと、また、コントロール不良の糖尿病患者等が本食品を大量かつ継続的に摂取した場合の安全性について不明であることから、これらについて考慮する必要があると思われるので申し添える。

5. 引用文献

- ① 中鎖脂肪酸含有油脂の脂肪酸組成：日本油化学協会編、油脂化学便覧 改訂三版、1990、p107、p112
- ② パーム油・パーム核油の生産：加藤秋男、パーム油・パーム核油の利用、1990、p6-p13

- ③ Tricaprylin の毒性、催奇形性および一般薬理試験：応用薬理 4、871-882、1970
- ④ Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides: Food & Chemical Toxicology (Review) 38, 79-98, 2000
- ⑤ Effects of dietary medium-chain triacylglycerols on serum lipoproteins and biochemical parameters in healthy men: Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 66, 1713-1718, 2002
- ⑥ MLCT (中鎖脂肪酸・長鎖脂肪酸トリアシルグリセロール) の体脂肪、血清脂質、肝機能、腎機能に及ぼす影響：静脈経腸栄養 17(4)、99-105、2002
- ⑦ Effects of Ingestion of Margarine Containing Medium-Chain Triacylglycerols for 4 Weeks on Blood Parameters and Postprandial Thermogenesis: Journal of Oieo Science
- ⑧ 「リセット健康ソフト」24 週間長期摂取試験 (社内報告書)
- ⑨ Effects of Margarine Containing Medium-Chain Triacylglycerols on Body Fat Reduction in Humans. : Journal of Atherosclerosis and Thrombosis
- ⑩ Dietary Medium-chain Triacylglycerols Suppress Accumulation of Body Fat Compared in a Double-blind Controlled Trial in Healthy Men and Women: The Journal of Nutrition 131:2853-2859 (2001)
- ⑪ Effect of dietary medium and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans: Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition

(3)「グリコ ヨーグルト GCL1001」に係る食品健康影響評価に関する審議結果 (案)

1. はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成15年法律第48号）に基づき厚生労働大臣から「グリコ ヨーグルト GCL1001」に係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成16年1月19日、関係書類を接受。）

2. 評価対象食品の概要

「グリコ ヨーグルト GCL1001」（申請者：グリコ乳業株式会社）は、関与成分としてラクトバチルス・ヘルベティカス GCL1001 (*L. helveticus* GCL1001) を含むヨーグルト形態の食品であり、お腹の調子を整えることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、84g であり、関与成分は8億4千万個以上となっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

L. helveticus は古くから世界各地においてチーズおよびはっ酵乳のスターターとして使用されてきた乳酸菌である。「グリコ ヨーグルト GCL1001」は、「グリコ ヨーグルト健康」として1969年の発売以来30年以上に渡り製造販売されてきたはっ酵乳であり、延べ約28億個以上販売されている。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

in vitro 試験：ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) および大腸菌 (WP2uvrA) に対する「グリコ ヨーグルト GCL1001」の変異原性を検討した（～5,000 µg/plate）。被験物質群の復帰変異コロニー数は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照群の2倍以下であった。生育阻害及び被験物質の沈殿は認められなかった。また、再現性も確認された。以上の結果から、当該試験条件下における「グリコ ヨーグルト GCL1001」の変異原性は陰性と判断された。（引用文献①）

in vivo 試験：6週齢のSD系ラット雌雄各5匹に「グリコ ヨーグルト GCL1001」40mL/kg を単回経口投与し、投与後14日間の観察を行った。対照群には日局注射用水を同容量投与した。観察期間中、各群の雌雄共に死亡は認められず、また、一般状態観察においても異常は認められなかった。体重は、被験物質投与群で雌雄とも対照群と同様に順調な体重増加を示し、両群間に差は認められなかった。観察期間終了時の剖検では異常は認められなかった。本試験条件下で「グリコ ヨーグルト GCL1001」の致死量は雌雄ともに40mL/kg を超える用量と推察された。（引用文献②）

次に、ラットを用いた28日間反復投与による毒性試験を行なった。1群雌雄各6匹のSD系ラットに「グリコ ヨーグルト GCL1001」5、10 および20mL/kg の用量で毎日1回、28日間反復経口投与した。対照群には日本薬局方注射用水20mL/kg を用いた。その結果、GCL1001 20mL/kg 投与群の雌雄に軽度な摂餌量の減少が認められた。しかし、体重の減少は認められないこと、一般状態、血液学的検査および血液生化学的検査にはこの変化と関連した変化は認められないことから、本試験でみられた摂餌量の減少は、毒性変化とは考えられなかった。一般状態、体重、食餌効率、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検および病理組織学的検査においても、各投与群の雌雄とも被験物質投与に起因した変化は認められなかった。雌雄とも20mL/kg 群で毒性影響

が認められなかったことから、本試験条件下における「グリコ ヨーグルト GCL1001」の無毒性量は雌雄ともに 20mL/kg と推察された。(引用文献③)

・ヒト試験

健康成人 16 名 (全て男性、25~60 歳、平均年齢 41.4 歳) を対象として、*Lactobacillus helveticus* GCL1001 で発酵させたはっ酵乳の摂取試験を行った。1 日の摂取量として 84g を設定し、さらに続けて過剰摂取として 3 倍量の 252g を、それぞれ 2 週間ずつ連続で 4 週間にわたり摂取させた。その結果、いずれの場合においても被験者が下痢などの消化器症状を引き起こしたり、疾病に罹患するなどの異常な変化はなかった。(引用文献④)

健康成人 39 名 (男性 26 名、女性 13 名、23~61 歳、平均年齢 34.7 歳)、健康成人 28 名 (男性 11 名、女性 17 名、平均年齢 29.9±7.3 歳) を対象として、*Lactobacillus helveticus* GCL1001 で発酵したはっ酵乳摂取とプラセボ摂取との比較試験を行い、1 日摂取量として 84g を 2 週間ずつ摂取させた。その結果、摂取期間中、いずれの被験者からも体調の異常は報告されず、本はっ酵乳の摂取しより健康を損なうことはないと判断された。(引用文献⑤⑥)

また、*Lactobacillus casei* など、一部の *Lactobacillus* には日和見感染を起こす可能性がある結果が得られたとの報告もあるが、*L. helveticus* に関する報告事例はなく、乳酸菌に安全性の問題があるとの明確な証拠はない。(引用文献⑦⑧)

4. 安全性に係る審査結果

「グリコヨーグルト GCL1001」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5. 引用文献

- ① 最終報告書「グリコ ヨーグルト健康の細菌を用いる復帰突然変異試験」：(株)実医研 報告書
- ② 最終報告書「グリコ ヨーグルト健康のラットにおける単回経口投与毒性試験」：(株)実医研 報告書
- ③ 最終報告書「グリコ ヨーグルト健康のラットにおける 28 日間反復傾向投与毒性試験」：(株)実医研 報告書
- ④ *Lactobacillus helveticus* GCL1001 の消化液耐性および *L. helveticus* GCL1001 を含む発酵乳による健康成人の糞便性状の改善効果：健康・栄養食品研究
- ⑤ *Lactobacillus helveticus* GCL1001 を含む発酵乳摂取の健康成人の排便性状および糞便内差異菌叢に及ぼす影響：健康・栄養食品研究
- ⑥ *Lactobacillus helveticus* GCL1001 を 10⁷cfu/g 含む発酵乳の健康成人の排便状況および糞便内細菌叢に及ぼす影響：健康・栄養食品研究
- ⑦ Lactic acid bacteria and human clinical infection. : M.Aguirre and M.D. Collins, Journal of Applied Microbiology
- ⑧ Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. : F. Gasser, Bulletin de l'Institut Pasteur