

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第114回会合議事録

1. 日時 平成29年4月20日（木） 14:00～15:43
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、林専門委員、平井専門委員、山本専門委員、脇専門委員
  - (食品安全委員会)  
山添委員、吉田委員、山本委員
  - (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、内海評価専門官、松田技術参与
5. 配布資料
  - 資料1 平成29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 安全性評価に係る指摘事項
  - 資料4 専門委員からのコメント

## 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114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、酒々井専門委員、本間専門委員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継続品目のガセリ菌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。

○井上課長補佐 では、資料の確認をさせていただく前に、事務局から御報告があります。今年の1月7日付で食品安全委員会委員の改選がございましたので、御報告させていただきます。新たに委員に就任されました山本委員でございます。

○山本委員 山本でございます。御挨拶が大変遅くなりましたけれども、この専門調査会が今年初めて開催されるということで、3カ月たってからの御挨拶になってしまいました。どうも遅くなりまして申しわけございません。

私は食品安全委員会ができた当初からプリオン専門調査会の専門委員としてやってまいりまして、熊谷委員の後任ということですので、微生物・ウイルス、かび毒・自然毒等の担当ということでやっていきたいと思っております。この委員会には初めて出席するわけですが、今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。簡単ではございますが、御挨拶とさせていただきます。

○井上課長補佐 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日付で後藤専門官の後任として、内海が着任しております。

○内海評価専門官 後藤の後任で参りました内海と申します。何とぞよろしくお願い申し上げます。

○井上課長補佐 それでは、続きまして、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29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「安全性評価に係る指摘事項」。

資料4「専門委員からのコメント」。

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、専門委員の皆様の席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。不足等がございましたら、事務局までお知らせ

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います。御説明をお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、資料1に基づきまして、少しかいつまんで御説明をさせていただきます。本年度もよろしくをお願いいたします。この運営計画自体は1ページと打っているところに審議の経緯がございますように、3月28日の食品安全委員会で取りまとめられたものでございます。内容につきましては2ページから始まっております。

第1としまして、重点事項が書いてございます。(1)は例年どおり、事業運営方針のところ、大原則として、食品安全基本法に基づいて進んでいくといったことを書いております。

「(2)重点事項」としては、ごらんのとおり①～⑤までの5つの柱が書かれてございます。この調査会の主に関係の部分は①で、着実な健康影響評価の実施ということが書かれてございます。

3ページにまいりまして、「第2 委員会の運営全般」という項目がございます。

同じページの下に「第3 食品健康影響評価の実施」がございます。1ページおめぐりいただきまして、4ページの上にごございますように、標準処理期間に従って進めていくということで、新開発食品のほうもこちらは関係が深い部分でございますので、こちら意識をしながら進めていきたいと思っております。

「2 評価ガイドラインの策定等」がその下にごございますけれども、こちらについても鋭意進めていきたいと思っております。

5ページ以降に関しましては、「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」ですとか「第4 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」といった項目を並べているところでございます。

研究につきましては、5ページの下のごございますように、毎年、優先実施課題というものを設けまして、幅広く公募を行っているところでございます。我々の公募に関する情報が先生方にも行き届きますように、これからも行っていきたいと思っております。

6ページにまいりまして、研究に加えまして、「2 食品の安全性の確保に関する調査の推進」ということで、さまざまな情報収集も含めて、調査等を行っているということでございます。

7ページ以降は「第6 リスクコミュニケーションの促進」、「第7 緊急の事態への対処」がございます。

9ページに「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」といった点につきまして書かれております。

「第9 国際協調の推進」という項目がございます。この項目の10ページに現時点で予定しております国際会議等のスケジュールを記載しております。

最後に11ページになりますけれども、「(4) 海外への情報発信」ということで、食品安全委員会のほうで鋭意取り組んでおります英文ジャーナルのFood Safetyに関しましても、これからも広く情報発信をしていく予定でございますので、また御協力等をお願いすることもあろうかと思っておりますので、お願いをしたいと思います。

以上、簡単に御紹介をさせていただきました。ありがとうございました。

○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、何か御質問はございますでしょうか。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 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はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○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か。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○清水座長 では、ないようですので、審議に入りたいと思います。

本日の審議項目は、ガセリ菌SP株ヨーグルトについてです。本食品については今年の6月に審議を行っておりまして、ラットを用いた反復強制経口投与試験において被験物質投与による影響ではないと判断した所見に対する、さらなる考察を出してもらえないかと。あるいはヒトの連続摂取試験における被験者の脱落及び除外の理由、血液検査における変動所見の原因の考察をしてほしいというような幾つかの指摘が出ましたので、これを消費者庁を通じて申請者に回答を求めておりました。今般、申請者からその回答書の提出がございました。それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、水色のファイルの準備をお願いします。ガセリ菌SP株ヨーグルト指摘事項回答書をお願いします。こちらのタグがありまして、指摘事項回答書のタグをお願いします。

こちらの指摘事項に対する回答ということで、先ほど御説明がありましたとおり、今年の6月に本調査会で審議をしていただき、3つ指摘事項が発出されております。今般、申請者のほうから消費者庁を通じて提出がありましたので、その回答について今回調査審議をお願いしたいというところでございます。

まず指摘事項に対する回答の1ページをお願いします。こちらは指摘事項1としまして、

「ラットを用いた4週間反復強制経口投与試験（資料No.2-7）について」でございます。こちらの指摘事項のもとになっていきますのが、机上配布資料のグレーのファイルの準備をお願いします。審査申請書のタグの2-7をお願いします。このタグ2-7の資料の135ページにありますTable 3を見ていただきながら、指摘事項の説明に入りたいと思います。

こちらは雌における尿検査のNa及びClで、用量依存的な上昇が認められ、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群は対照群と比較して有意な高値が示されている。本所見が被験物質投与による影響である可能性について考察すること。また、考察に当たっては、性差、ホルモンの影響及び腎臓の病理組織学的検査結果等を踏まえること。また、腎臓の病理組織学的検査の個別別データがある場合は、そのデータを提出することが今回の指摘事項になっておりました。

申請者のほうからは、この回答の要点を6つに整理されて提出がなされています。その要点ですが、水色のファイルの先ほどの指摘事項の1ページをお願いします。こちらは要点ですが、6つ整理されております。

まず1つ目は、この論文の内容からは、4週の雌の尿中のNa及びClの上昇は一過性であり毒性学的意義は低いと考えられる。2つ目は、Na、Clの排泄が促進された要因としては利尿作用が考えられる。3つ目、利尿薬に対する反応性や代謝能には性差が存在し、総合的な感受性としては雌のほうが高くなると考えられる。4つ目は、利尿作用を示す物質は腸内細菌によっても産生される。5つ目、被験物質の投与が腸内細菌に影響し、利尿作用を示す物質の産生を促進する可能性も存在する。このことから、結論としましては、被験物質の投与が腸内細菌に影響し、利尿作用を示す物質の産生が促進され、その結果、利尿作用に対する総合的な感受性が高い雌において尿中のNa及びClの上昇が生じた可能性が考えられるということを申請者のほうから回答として提出されています。この各要点の説明が「(詳細)」以降に記載されています。簡単に詳細について説明させていただきます。

「(1) 雌群の尿中Na及びClの高値とその毒性学的意義について」です。こちらはページをめくっていただきまして、2ページをお願いします。2ページの上から3行目「しかし」から説明が入っております。13週間の反復経口投与試験では、本所見と同じような有意差は認められておらず、また、血清電解質の異常も認められていなかったことから、今回の所見で認められたものは毒性学的意義が低いものと考えられた。

2つ目は、この論文の中には、4週間の投与試験で病理組織学的検査について何らかの所見が認められた場合についてはデータを記載しているところではあるが、今回、腎臓を含む、その他の組織の病理組織学的検査については、特に所見は認められなかったことが記載されている。試験が実施された当時の研究所が2001年9月に閉鎖されたため、関連する生データ等の一次資料は入手できなかったという説明がなされており、これらを考え合わせると、4週間の経口投与試験の雌で認められた尿中のNa、Clの上昇は一過性であり、毒性学的意義は低いと考えられたという結論を述べています。ただし、今回起きた事象について、さらに考察を進めたというのが(2)以降の内容になっております。

「(2) 尿中のNaやClが上昇する要因について」ですが、申請者のほうからは利尿作用を有する物質の影響が考えられると。なぜなら腎臓でのNaやClの再吸収が抑制されることが知られているということを挙げております。

続きまして、「(3) 利尿作用を有する物質への反応性やクリアランス能に対する性差の存在」。これに考えられるものとして、「(チアジド系利尿薬に対する反応性)」について記載がされています。利尿作用を示す物質の1つとして、チアジド系利尿薬があり、腎臓の遠位尿細管に作用し、Na、Clの再吸収を抑制すること。また、この利尿薬の反応性には性差が存在しており、雄ラットに比べて雌ラットに有意に増加したというデータが示されているということが挙げられています。

3ページでは、そのほかの物質として「(ループ利尿薬のクリアランス能)」についての考察がなされています。ループ利尿薬については、腎臓にNa、K、Clの共輸送体を阻害し、同じようにNaやClの再吸収を抑制することが知られていること。また、この利尿薬のクリアランス(代謝)能には性差が存在するということが報告されており、雌ラットは雄ラットに比べて、このクリアランス能が低いことが報告されている。このクリアランス能が低いことによって体内の保持時間が長くなる。すなわち利尿作用の持続時間が長くなると考えられるという考察がなされており、このことから感受性は雌のほうが高いということが結論づけられています。

続きまして、「(4) 利尿作用を示す物質の腸内細菌による産生」についてです。考えられる可能性としては、 $\gamma$ -アミノ酸酪酸、通称GABAと言われているもの及びエクオールという、この2つの物質について考察がなされています。

まず初めにGABAですが、チアジド系利尿薬と同様の利尿作用を有する物質であること。また、このGABAには多くの微生物によって産生され、さまざまな生理活性が報告されており、その中には利尿作用についても触れられていること。実際に腸管由来の*Lactobacillus*や*Bifidobacterium*等の腸内細菌もGABAを産生することができるという報告がなされていること。

これ以降はGABAの作用機序についての記載なのですが、レニン活性の抑制作用が示されており、このレニンにはアルドステロンの分泌促進作用があること。すなわち、このアルドステロンは遠位尿細管に作用してNaの再吸収を促進することが知られている。GABAの摂取によって万が一レニン活性が抑制された場合には、アルドステロンの遠位尿細管に対する作用が減少するため、その結果、Naの再吸収が減少、イコール尿中への排泄量が増加するものと考えられると考察がされています。

4ページのほうでは、そのほかの物質として、エクオールについての考察がなされています。エクオールというものは大豆イソフラボンから生成されるものであり、ループ利尿薬と同様な作用機序を持つ利尿作用であること。また、エクオールも腸内細菌によって産生されることが知られているということが考察づけられています。

次に「(5) LG2055の投与による腸内細菌叢を介したGABAやエクオールの産生の促進」

についての記載がございます。GABAについては先ほど説明しましたように、*Bifidobacterium*によって産生され、●●●という考察。また、GABAの前駆体がグルタミン酸であるため、グルタミン酸脱脂乳の乳タンパク質に含まれていることを考察しており、その結果、被験物質の分散媒として今回は脱脂乳が使われていますので、GABAの前駆体の供給源になり得るとということが記載されています。

次にエクオールについてですが、エクオールも先ほど説明しましたように、腸内細菌によって産生されるということ。また、酪酸によって、さらにこの産生が促進されるということが述べられています。

一方、●●●ということが記載されています。

また、このエクオールの前駆体は大豆イソフラボンであります。今回の実験動物用の固形飼料の原料の一つに脱脂大豆が使われており、これがエクオールの前駆体であるイソフラボンの供給源になり得るのではないかとということもあわせて考察づけられています。

最後に「(6) 結論」としまして、まずは4週間の経口投与試験で認められた雌のラットにおける尿中のNa、Clの上昇は一過性であり、毒性学的意義は低く、本被験物質であるLG2055の投与によって生理学的に生じる可能性のある事象とは考えられていますが、尿中のNa、Clの上昇が雌のラット群のみ認められた理由としては、利尿作用を示す物質の反応性やクリアランス能を含めた性差が存在することによりと思われている。腸内細菌によって生産されたGABAやエクオールが考えられ、このGABAやエクオールの産生によって利尿作用を有する物質の産生が可能性として考えられる。すなわち結論としましては、4週間における雌の尿中のNa、Clの上昇は腸内細菌による利尿作用物質の産生が促進され、その結果、生じた可能性ということが考えられるということが申請者のほうから回答として提出をされております。

この指摘事項1の回答に対しまして、本日御欠席であります酒々井先生からコメントをいただいております。その酒々井先生のコメントですが、資料4をお願いします。資料4は酒々井先生からのコメントについて説明をさせていただきます。酒々井先生からのコメントとしましては、2パラ目からになります。

被験物質の用量で13週間反復経口投与試験では、ここの中での尿検査及び採血検査では異常が認められないこと、特に特記すべき組織学的所見がないことから、まずは申請者の(i)の変化については一過性であり、毒性学的意義は低いとしている。また、申請者の尿中のNa、Clが上昇する理由として、4週間では被験物質投与により腸内細菌叢に影響し利尿作用を持つ物質、ここではGABAとエクオールが考察されていますが、この産生された利尿作用の発現につながり、雌の利尿物質への感受性が高いため、(ii)の尿中電解質の高値に反映されたと考察していると。

ただ、4週間の雌では対照群に比べて投与群では尿量の用量依存的な増加は認められないため、利尿作用があったとするには合理的ではありません。135ページの試験結果、こちらは灰色のファイルのタグ2-7の135ページのTable3の結果を指しているのですが、この

135ページの試験結果から雌では尿量は余り増えず、尿中の電解質が増えた状態、言いかえれば、尿浸透圧、尿比重が上昇した状態（溶質が増えた）と考えられます。4週間試験ではクレアチニンや尿窒素、血清Na、Clの値には異常値が認められない、体重変化や腎重量の異常が認められない、尿量に異常値が認められないので、少なくとも高度の脱水や循環血液量の減少に伴う腎不全等の重篤な病態は否定的であると言えます。ただ、利尿作用のある物質の作用であれば尿量が増えるので、低比重になると考えられますが、本試験では尿量に変化がないので、申請者の考察のようにGABAが産生されたとしても産生量が少なく、尿量に反映されるまでの効果がなかったのかもしれませんがということから先生からのコメントになっています。

また、(i) についてですが、こちらは一過性、毒性学的意義は低いことについては、4週間試験の所見により判断するのがよいでしょう。研究所の閉鎖事情により組織切片の個別データは参照できない状況ではありますが、申請者の13週間の考察とあわせて一過的な変化と捉えてよいと思います。

また、(ii) について、この利尿作用についての申請者からの考察は科学的には根拠があり、可能性は否定できません。4週間の検査所見から被験物質投与による重篤な病態が惹起されたとは考えにくく、雌群で何らかの理由で水分摂取量が若干減ったため尿濃縮に反映されたと考えるのが自然でしょうということで、先ほどの (i)、(ii) について、評価書案については現在のままで適切であるというコメントもあわせていただいております。

指摘事項1についての説明は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

動物実験で尿中のNaとClが若干増えたということに関する説明を求めたのですけれども、随分一生懸命に答えようとしているのはわかりますが、実際には利尿作用が認められないところで随分いろいろとディスカッションをしてくださっていて、ちょっと的外れのなところもありますが、この指摘をされた酒々井先生からは、今、御紹介いただいたように、幾つか解せないところがあるけれども、基本的には、これが安全性に大きく影響するようなことではないでしょうというコメントをいただいているところでもあります。

この件につきまして、先生方から何か御意見がありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。どうぞ。

○吉田委員 毒性学という立場から。今、清水先生がおっしゃったように一生懸命に答えていただいているのですが、今回は同時に13週間の試験も行って、そういうことはないので、メカニズム云々よりも、これは一過性であったという程度で、毒性学的意義はないという結論だけかなというように思えるのです。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの御意見はございますでしょうか。ほかの観察でも特に異常が見られているわけではないので、ここをとって何か安全性に大きな懸念があるということは言えないかなと思います。では、この点に関しては、この申請者の回答を見て、一応、問題は特にないだろ



うということでもよろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、次の指摘事項について、事務局から御説明をお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、水色のファイルの6ページをお願いします。指摘事項2「ラットを用いた13週間反復強制経口投与・4週間回復性試験（資料No.2-7）について」でございます。この指摘事項のもとになっていますのが、グレーのファイルのタグの2-7の149ページのTable17になります。このもとになっているTable17を見ていただきながら、まずは指摘事項の説明に入らせていただきます。

指摘事項ですが、病理組織学的検査において、 $0.4 \times 10^{11}$ 及び $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄で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考察されている。肺病変は、強制経口投与によって散見されることは知られているが、飛沫吸引によるものは一般的ではないように思われる。

本試験で認められた肺病変は、強制経口投与による影響なのか、または本試験に特異的な飛沫吸引によるものなのか考察すること。飛沫吸引によるものと考察する場合は、飛沫物質の種類、性状（分散媒である10%還元脱脂乳の説明を含む）、飛沫の発生した原因等を示し、飛沫吸引について具体的にどのような状況が考えられたのか説明をすることが指摘事項になっています。

この指摘事項に対して、申請者のほうからは回答の要点が3つまとめられています。水色の資料に戻っていただきまして、6ページの「(要点)」のところから説明に入らせていただきます。

まず1つ目、分散媒である10%還元脱脂乳は還元脱脂乳10%となるように水で溶解したものであり、液状であることから、飛沫吸引が生じたとした場合の飛沫物質は液状である。

2つ目、液状試料を用いた強制経口投与試験では、まれに偶発的に試料の飛沫が気道に吸引されることが原因で、試験動物の肺に病変が認められることが、経験的に知られている。

3つ目、今回の試験で認められた肺病変についても、発生頻度に明確な用量依存性が示されていないことから、液状試料の飛沫等の偶発的な気道吸引が原因である可能性と推察するとなっています。

各要点の説明がその下の「(詳細)」から記載されています。詳細について簡単に御説明いたします。7ページをお願いします。

「(1) 分散媒の性状と起こりうる飛沫吸引の状況について」は、7ページの上から4行目から説明させていただきます。液体の場合、室内環境中から飛沫吸引は考えがたいというのが申請者の考察でありまして、したがって、飛沫吸引が生じたとするならば、強制経口投与時、口腔から胃内へのゾンデ挿入あるいは胃内から口腔へのゾンデ引き抜きの際に、液体試料の飛沫が気道から吸引されたという可能性が考えられる。

続きまして、「(2) 飛沫吸引に関与した要因について」でございますが、液状試料を用いた強制経口投与では、まれに飛沫が偶発的に気道に吸引されることが原因で、肺に病変

が認められることが経験的に知られている。飛沫吸引による肺病変の原因を強制経口投与処置に帰属させた場合、その処置は全個体が受けているため、肺病変は用量や性別に関係なくランダムに発生すると考えられる。今回認められた肺病変というものは、飛沫等の偶発的な気道吸引が原因と推察されたとなっております。

「(3) 結論」としましては、液状試料の強制経口投与時に生じた飛沫、ここでは液状ですが、この飛沫によって偶発的に発生した事象と捉えることが可能であったということが回答になっています。

こちらにつきましても、今回、酒々井先生からのコメントをいただいております、資料4をお願いいたします。資料4の2ページに指摘事項2についての酒々井先生からのコメントですが、飛沫物質の由来を問うたものですが、回答は適切であるということ。また、評価書案の記述については現状のもので適切であるというコメントをいただいております。

説明は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

これは10カ月くらい前に議論をしたのですけれども、肺に起こっている幾つかの病変というのが問題になるような変化であるのかということと、この飛沫吸引という言葉が出てきたことに関して、実際にはどういうことが起こっていると申請者は考えているのかを聞くということでの指摘事項だったと記憶をしております。この病的な変化かどうかということに関しては、前回の議論であまりそういうことはなさそうだったということになったと思うのですけれども、飛沫吸引というのがどういう原因で起こり、どういうものであるかということをお答えしていただいたということです。

このとき、酒々井先生と同時に尾崎先生からも御指摘があったので、先生からコメントをお願いいたします。

○尾崎専門委員 私も非常に丁寧に、あるいは適切に説明していただいたものと思います。偶発的なものとしてよ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。

ほかに何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、これも特に問題ないということで、次の指摘事項に移りたいと思います。

それでは、指摘事項3の御説明をお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、指摘事項の3つ目は8ページをお願いします。指摘事項の3つ目は「ヒト12週間連続摂取試験（資料No.1-23/2-8）について」でございます。こちらのものについては、グレーのファイルにありますタグの1-23/2-8の898ページをお願いします。898ページの左下のほうの1、被験者というところになります。こちらをご覧くださいながら、まずは「(1) 被験者について」の指摘事項について説明をさせていただきます。

本試験では、試験期間中に被験者の都合により3名が中途脱落し、データの欠損等により4名が有効解析対象者から除外されている。これら7名の被験者の脱落理由及び除外理由を説明することが指摘事項の(1)になります。

先に(1)の回答について御説明させていただきます。水色のファイルに戻っていただきまして、8ページの下に「(1)被験者について」の回答になっております。中途脱落した3名についての理由ですが、●●●となっております。

次に有効解析対象除外4名についてですが、●●●になっています。こちらが(1)についての回答になります。

また8ページに戻っていただきまして、「(2)血液検査について」です。血液検査についてですが、こちらはLp(a)値が遺伝的要素で概ね決まり、生活習慣等による影響が受けにくい。被験者である1名のLp(a)値は、摂取0～8週目では24～28 mg/dL、摂取12週目及び後観察では4 mg/dLであり、このような変動はまれである。また、本被験者の $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、UA等の値もLp(a)値が変動した時期に変化が認められる。本症例は試験食品摂取群であることから、これらの所見の原因について、何か特別な条件が加わったのか等について考察をすることが指摘事項として出されておりました。

こちらの回答につきましては、回答書の9ページをお願いします。申請者のほうからは、この回答については4点について整理されています。

まず1点目は、体調及び食事内容については特別な条件が加わった形跡は認められなかった。

2つ目は、あえて考察を補足すると、ビタミンC含有量が高い清涼飲料の摂取率が、12週及び後観察検査前に高い傾向が認められたこと。

3つ目、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDHの減少傾向については、このビタミンCによる細胞保護作用の可能性が考えられたこと。

4つ目、Lp(a)あるいはUAの変動については考察ができなかったことが書かれています。

この各要点の説明につきましては、「(詳細)」以降に書かれています。10ページをお願いします。上から4行目になります。本被験者については確認したところ、試験期間中の生活状況、体調及び食事内容等について特別な条件が加わった形跡が認められなかったとなっていますが、補足として、運動量や体調に特に変化がない状況で生じた血液検査の変動というものは、やはり食事による影響が排除できないということから、本被験者の食事内容は特に変則的なものではなかったものの、ある清涼飲料の摂取頻度が高いと解釈することも可能であったため、極めて推測的な内容であるが、参考として考察を追記させていただきます。

その下が0週、4週、8週、12週、後観察検査の中の食事記録によるものでございまして、太文字で記載されている0週検査では2回、4週検査では3日間合計で2回、8週検査では3回、12週検査では9回、後観察検査では7回と記載されているもの。こちらが本被験者の清涼飲料であるビタミンCを含む清涼飲料、●●●の摂取頻度がやや高い傾向が認められたということが記録として残されています。

11ページに、この●●●摂取頻度について、ほかのものより高いという傾向が認められたことから、申請者からの考察が記載されています。清涼飲料●●●のビタミンCには1本

(500 mL) 当たり1,000 mg含有されており、通常の食品と比べてビタミンCの含有量が高いということ。日本人の食事摂取基準2015によると、男女とも15歳以上では100 mg/日がビタミンCの摂取推奨量となっているため、今回飲用された●●●は摂取推奨量に比較すると多くのビタミンCが摂取されたと考えられるということが考察になっておりまして、この下に下りていただきまして、下から7行目からになります。

この摂取量が多くなった時期に、 $\gamma$ -GTPやALP、またLDHも減少傾向を示している。このビタミンCというものは、そもそも抗酸化作用を有しており、細胞保護的な働きをすることがわかっていることから、ビタミンCによる細胞保護作用が関係した可能性が考えられるということ。一方、ビタミンC摂取とLp(a)あるいはUA、尿酸との関係については明確で確定的な知見は得られなかったということも結論づけており、他の栄養成分との相互作用による影響も考えられるが、この点についてはこれ以上の考察はできなかったということが回答として記載されています。

回答につきましては、説明は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

指摘事項3については(1)と(2)と分けて議論をしたいと思います。まず最初の(1)の被験者を途中で除外した件です。これは山本先生からの御指摘だったと思いますが、この回答に関していかがでしょうか。

○山本専門委員 山本です。分けて説明したいと思いますが、ポイントとなるのは、その除いた理由が恣意的かどうかということと、除いたせいで結果が変わるかどうか、この2点だと思うのです。

まずは最初の中途脱落に関してですが、●●●通常こういう臨床試験をするときはできるだけそのデータを使いたいと研究者側も思いますし、なるべく使うべきであるということから、途中でこのように参加できなくなった人については、それまでのデータを使わせてくれないかと。つまり●●●ではなくて、もう試験が継続できなかったということで、こういうデータもそれまでのデータは使うということが通常なのですけれども、●●●ということは使うなということなので、本人にその際に研究者側は●●●と聞くか、これまでのデータを使わせてもらってもいいですかと聞くかで変わってくるのですけれども、恐らく●●●を促したかどうかはわかりませんが、●●●と対象者が言った以上は使えないということなので、しょうがないかなと思います。理由は恣意的ではないと思います。

2つ目の有効解析対象者のほうですけれども、4名を除いています。理由は1人目、2人目、3人目に関しては、要は●●●ということなのですけれども、●●●から除いたというのは恣意的ではないと考えられます。ただ、一番関係が見られていた●●●に重なっているということは何となく気にはなりますが、●●●から除いたということは恣意的ではないと思います。

ただ、その理由として、●●●というのはおかしいと思います。

方法としては全部除くのではなくて、●●●は計算できないので、例えば、それまでのほかのところは計算できるので、それを入れて解析するとか、●●●についても例えば、ノンパラメトリックな方法で変化があった人、なかった人みたいな系でコンサバに解析することはできるので、解析としてはできないわけではない。この除外条件も当たらないとは思いますが。

もともとプライマリーな研究の解析方法は決めてあるので、それには該当しなかったとしても、大体論文とかでは、このような人がいたときに、そういう人を入れてみても結果は余り変わらなかったとか、そういう考察をするのが通常だと思うので、そういうことについての記述がないので何とも言えませんけれども、理由を見ると恣意的ではないというところから、1人のせいでそんなに大きく変わることはないのではないかと考えまして、理由は疑わしいというか納得できないところはありますけれども、結果として恣意的ではないということであれば、結果はそんなに変わらないのではないかとはいえます。

長くなりましたが、以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この●●●はしょうがないのですね。

○山本専門委員 これは●●●ということになっているので、その条件に該当するというのであれば、しょうがないかと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明がございましたけれども、何か御質問あるいは御意見はございますでしょうか。中途脱落については●●●という理由があるので、これは致し方なし。下の有効解析対象除外のほうは本来であれば、別の処理の仕方があるべきだけれども、安全性評価という視点から見ると多分これは大きな問題ではないだろうということでしょうか。

○山本専門委員 恣意的ではないと思えます。

○清水座長 恣意的ではないということで一応オーケーということでしょうか。わかりました。そういう御説明ですが、この件はよろしいでしょうか。それでは、途中脱落あるいは除外に関しては、これはこれで認めるということにいたします。

では、次の指摘事項3の(2)血液検査の結果、特にLp(a)の値等の変化に関するということについて議論したいと思います。こちらのほうは脇先生から、前回御欠席でしたけれども、書面でコメントをいただいていた。今回は御出席いただいているので、直接少し御説明とコメントをいただきたいと思えます。

○脇専門委員 Lp(a)はかなり特殊なりポタンパクで、遺伝的に血中レベルが決まっている面が多いと言われていています。個人の鑑別に使うくらいかなり特殊なりポタンパクで、法医学的などところから発見されたという由来があるようなものです。現実には動脈硬化にも関係するということで臨床的にも測定されているものです。

私が気になりましたこの症例につきましては、その値が少し12週目だけ下がっているということで、食事で下がるというのも余りないものですから、ほかの方もそんなに変わっ

ていないので、何か特殊な条件があったのかと思ったのです。そのつもりでその症例のことを見てみますと、ほかの測定値が、GTP、ALP、LDH、尿酸値とも結構変動が大きいです。例えば、ALPですとかLDHですとか、ほとんど個人的には、何もなければ、いつも同じレベルで推移するような検査項目なのですけれども、食事で大きく変わるものでもないのですが、この方はすごく変わって、下がっているほうなので悪いわけではないのですけれども、何か非常に特異な印象がありましたので、質問をしたという次第です。

この回答につきまして、生活は変わっていないということで納得せざるを得ないのですけれども、食事の記録を見せていただきますと、●●●とと思いました。悪いほうに動いている症例ではないので、確認ということで推測しかできないと今の時点ではそう思いますので、この回答で結構です。

○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。最後のほうになって、この●●●をかなり大量にお飲みになっていて、それくらいで変わるとも思えないのですけれども。

○脇専門委員 ●●●のことはわかりません。林先生によろしいですか。先生も変だと思われませんかでしょうか。この個別のデータは1-23と2-8の参考資料(1)のタグの34/52ページに●●●の被験者のGOT、GTP、γ-GTP、ALP、LDHの4回の測定値があるのですけれども、●●●ふだんあまり大きく動かないものが動いているという印象です。

○清水座長 林先生、何かありますか。

○林専門委員 印象としては確かに急に動いているなということですが、食習慣に変わりがなかったと言うと、そうですかと言うしかないと思います。無責任な推測だと、ふだん酒を飲んでいる人がこのときだけ酒をやめたのではないかと、こんな感じにはなるのかもしれないという非常に無責任な推測ですが、食習慣に変わりがなかったと言われると、そうなのでしょうねと言うしかないと思います。

○清水座長 食事調査を見ると、●●●、こういう状態でビタミンCを大量摂取すると何か効果が出るのかもしれませんが、根拠はないので何とも言えません。御意見がないようでしたら、これもこういうことで一応回答を確認したということにさせていただきますが、よろしいですか。

それでは、指摘事項はこれで終わりですので、もしよろしいようでしたら、この後の評価書案に移っていきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、今回の結果から本食品については安全性には特に問題はないということになると思いますので、評価書案の確認をお願いしたいと思います。前回も一応さらっとやって幾つかコメント修正が入っていると思いますが、最終的な評価書案に向けて事務局から御説明をお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、資料2の準備をお願いします。資料2の5ページから説明に入らせていただきます。先ほど座長から説明がありましたように、前回の調査会で評価書案の御審議をお願いしたところですが、前回の調査会の時点で何人かの先生からコメント修

正をいただきましたので、その内容を反映させたもの、また、今回の申請者からの回答書を踏まえ、評価書案を作成しましたので、御説明のほうをいたします。

5ページ「I. 評価対象品目の概要」です。

「1. 製品」。(1) 商品名：ガセリ菌SP株ヨーグルト。(2) 食品の種類：はっ酵乳。(3) 関与成分：ガセリ菌SP株 (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) 10億、こちらは前回の調査会で御指摘いただきましたので、並列という形で記載させていただいています。(4) 一日摂取目安量：100 g。(5) 特定の保健の用途：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。

「2. 関与成分」。本食品の関与成分はガセリ菌SP株 (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) である。*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pH 2.5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。

「3. 作用機序等」。申請者は、*in vitro*試験において、ガセリ菌SP株は脂質エマルシ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シ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出されることにより、内臓脂肪が低減するとしている。

「II. 安全性に係る試験等の概要」。

「1. 食経験」。*L.gasseri*は、日本国内でははっ酵乳、乳酸菌飲料、乳酸菌製剤に広く利用されている。ガセリ菌SP株を5億 ( $5 \times 10^8$ ) cfu/100 g以上含むはっ酵乳は平成14年から販売されており、販売実績は平成24年度において年間約9,000万個である。また、ガセリ菌SP株を10億 ( $10^9$ ) cfu/100 g以上含むはっ酵乳は平成21年3月から平成26年3月まで約3,000万個販売されており、その間に健康被害の報告はないとしている。

6ページをお願いします。「2. *in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験」。

「(1) 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、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537株及び大腸菌株を用いて復帰突然変異試験が実施された。ガセリ菌SP株の超音波破碎物濾液は、液体培養したガセリ菌SP株を集菌後超純水に懸濁し、氷冷中で19 kHz、24時間超音波処理を実施後、遠心分離により得られた上清を0.22  $\mu\text{m}$ のフィルターにより除菌して作製した。なお、超音波処理前の菌体懸濁液中の菌数は $5.8 \times 10^{10}$  cfu/mLであり、超音波処理による菌体破壊率は90%以上であった。また、ガセリ菌SP株の脱脂乳培養物上清は、脱脂乳培地で培養後pH 7に中和し、遠心分離して得られた上清を0.22  $\mu\text{m}$ のフィルターにより除菌して作製した。なお、脱脂乳培

養物中の菌数は $1 \times 10^9$  cfu/mLであった。これらの超音波破碎物濾液及び脱脂乳培養物上清0.1 mLについて、原液～1/32希釈溶液/plateの濃度範囲で復帰突然変異試験が実施されており、代謝活性系の有無にかかわらず、結果は全て陰性であった。

「(2) 単回強制経口投与試験 (ラット)」。CDラットを用いた強制経口投与 (ガセリ菌SP株：0、 $0.1 \times 10^{11}$ 、 $0.4 \times 10^{11}$ 、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日) による単回投与試験が実施され、その結果、死亡例はなく、一般状態、体重、剖検所見による被験物質の毒性を示唆する変化は認められなかった。

「(3) 4週間反復強制経口投与試験 (ラット)」。CDラットを用いた強制経口投与試験 ( $0.1 \times 10^{11}$ 、 $0.4 \times 10^{11}$ 、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日) による4週間の反復投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、体重及び眼科的検査に異常は認められなかった。一般状態では $0.4 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雌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で認められた。摂餌量において $0.1 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄で投与4日後に対照群と比較して有意な増加が認められたが、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いる。尿検査において $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雌のNa、Clに対照群と比較して有意な上昇が認められたが、同群の雄では認められ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。血液検査においては、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雌のAPTTに対照群と比較して有意な短縮が認められたが、PTに変動なく、同群の雄ではAPTT及びPTに関連した変化が認められないことから、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。剖検所見において、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、 $0.4 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄の下垂体で対照群と比較して有意な低値、雌の肺及び脳で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。

「(4) 13週間反復強制経口投与・4週間回復性試験 (ラット)」。CDラットを用いた強制経口投与 (0、 $0.1 \times 10^{11}$ 、 $0.4 \times 10^{11}$ 、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日) による13週間の反復投与試験が実施され、また、1群の雌雄各16匹中の6匹を4週間の回復性試験用とした。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重、眼科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、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄で投与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、偶発的な変化としている。尿検査において、回復期間中に $0.4 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雌の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。血液検査においては、投与13週間後で $0.1 \times 10^{11}$ 、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄のCl並びに $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄の $\gamma$ -グロブリンが対照群と比較して有意な低値を示し、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雌の



CI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ないとしている。また、回復期間の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は認められず、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 $0.4 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄の肝臓の絶対重量及び雌の左の腎臓の相対重量回復期間終了時の $0.1 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日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、用量との関連がないこと等から毒性学的な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 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄の肺に2例の軽度の限局性炎症巣と1例の出血が認められ、 $0.4 \times 10^{11}$  cfu/kg体重/日群の雄の肺に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、これらの肺病変の発生頻度に明確な用量依存性は示されていないことから、液状試料の飛沫等の偶発的な気道吸引が原因である可能性が考えられたとしている。

8ページ、「3. ヒト試験」でございます。

「(1) 12週間連続摂取試験（対象者：BMIが25以上30未満の人）」となっております。BMIが25以上30未満の成人108名を対象に本食品（ガセリ菌SP株を $10^7$  cfu/g含有するはっ酵乳：100 g/日）または対照群（ガセリ菌SP株を含まないはっ酵乳：100 g/日）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。

その結果、体重、血圧、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。血液学的検査及び血液生化学的検査について、摂取開始時または対照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。尿検査については、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。

「(2) 4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：健常者）」。健常成人男女34名を対象に、本食品（ガセリ菌SP株を $10^7$  cfu/g以上含有するはっ酵乳）を一日摂取目安量の3倍（300 g/日）または対照群（ガセリ菌SP株を含まないはっ酵乳：300 g/日）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。

その結果、体重、血圧、脈拍数、尿検査について、摂取開始時、対照食群との比較において有意な変動は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査において、本食品群の摂取4週間後で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の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。

「4. その他」。

「(1) ガセリ菌SP株の腸内での定着性について (対象者：健常者)」。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を含有する牛乳、 $10^9$ 、 $10^{10}$ 、 $10^{11}$  cfu/200 mLを1週間摂取させ、摂取前から摂取終了後の90日目までに15回糞便を採取し、糞便中のLG2055SR株の生産菌を測定した。

その結果、 $10^{11}$  cfu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。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 $10^7$  cfu/g以上及び摂取終了後5日目で $10^{3.025}$  cfu/g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 $10^2 \sim 4$  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 $10^{3.00 \sim 3.89}$  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で $10^{4.30}$ 及び $10^{6.67}$ cfu/gであり、摂取終了後の90日目において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群では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ます。

「(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」は、前回の調査審議の中で不要という調査会の審議の判断がありましたので、こちらは削除させていただきます。

「(2) 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」。申請者は、ガセリ菌SP株はプラスミド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及び病原性因子に類似する配列はなく、抗生物質耐性遺伝子が他の菌株に転移することはないとしています。

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、内容を幾つかにまた分けて確認をしていきたいと思います。まず最初は5ページの「I. 評価対象品目の概要」です。前回からは10億に $10^9$ という数値をつけ加えたところだけが違っております。関与成分、作用機序ですが、作用機序のところは文言の変化、参照のところの数字の変化などを前回の御意見の後で修正をしております。この部分について何かお気づきの点はございますか。お願いします。

○山本専門委員 山本です。安全性のことではなくて、有効性のことであり、これまでもそういうふうになっているのかもしれないのですけれども、1の「(5) 特定の保健の用途」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つ」と書いてあるのですけれども、食生活の改善に役立つという意味がよくわからないというか、食生活の改善に役立っているのではなくて、内臓脂肪が減ったのではないかと思うのです。これはここで指摘することではないと思いますが、意味がわかりにくいというか、誤解を与える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。これは消費者委員会のほうで、また何かありましたら議論することになると思います。

ほかはございますか。よろしいでしょうか。それでは、前日も確認をしたこともありますので、この「I. 評価対象品目の概要」はこれでよいということにいたします。

次は5ページが一番下「II. 安全性に係る試験等の概要」です。食経験、6ページに行つて、*in vitro*及び*in vivo*試験の復帰突然変異試験、単回強制経口投与、4週間反復強制経口投与、7ページに行きまして、13週間反復強制経口投与・4週間回復性試験、ここまでですね。この部分でお気づきの点があればと思います。

6ページの下の方に、今日議論いたしましたNaやClの変化に関するところで酒々井先生からのコメントがここに新たに入っているということと、7ページのほうでは、(4)のところに奥田先生のコメント、下の方に尾崎先生、酒々井先生のコメントなどが反映されております。何かお気づきの点があれば、よろしく願いいたします。

○協専門委員 すみません、内容ではないのですが、文章の書き方がこれは申請者が何々としているという、その気持ちで書いてあると思うのですが、今までは推察しているではなくて、されているという書き方もあったかなと思うのです。従来の書き方を確認していただければと思いました。

○清水座長 一応、従来と同じように書いているつもりですよ。

○井上課長補佐 それはできるだけしているつもりですが、また確認をさせていただきます。

○清水座長 お願いいたします。内容についてはいかがでしょうか。問題はなさそうでしょうか。7ページの最後のあたりで先ほど議論した飛沫等の偶発的云々という記述も尾崎先生、これでよろしいですか。

○尾崎専門委員 はい。

○清水座長 それでは、特に御意見がないようですので、次に8ページからの「3. ヒト試験」のところに移りたいと思います。ヒト試験のところもきょう議論をした部分ですね。山本先生の御指摘の試験中止理由と脇先生のヒト試験における数値の変化云々、こういった書き方に修正が加わっておりますが、何か御意見がありましたらお願いいたします。

脇先生、どうぞ。

○協専門委員 このヒト試験は(1)も(2)もですが、本食品が腹部脂肪、内臓脂肪を低減させて肥満の方にも適するかもしれないということなので、過剰に摂ったりすることで体重が過剰に減るということがないかどうかは、安全性を評価する上で気になるところではないかと思っておりますので、体重、BMI、ウエスト周径、ヒップ周径と変わりなかった。効果がなかったのですけれども、変わりなかったということは書いておいたほうが、安全性という面からも書いておいてもいいのではないかと思います。

逆に体脂肪率はこの被験食品摂取群のほうで8週後、12週後、後観察期に有意な増加があるので、それはやはり有意変化ということで書き加えて、それに対して申請者は臨床上

問題となる変動ではなかったとしているということを追記したほうがいいのではないかと思います。

○清水座長 事務局、今のところは。

○池田評価情報分析官 今の点ですが、臨床上問題となる変動かどうかということについては、申請者のほうでは明確には言っていないので、もしよろしければ、有意な変動があったということを書いておいて、それについて、この専門調査会のほうで安全性上は問題がないということかどうかという意味で、臨床上問題となる変動ではなかったという旨を判断として書いていただくということによろしければ、そのようにさせていただきたいと思います。

○協専門委員 ここで評価をして、そう書き加えるということですね。0.7~0.8%の増加なので臨床上は問題にはならないという表現にしていきたいと思います。

○清水座長 それでは、幾つかの項目をきちんと書き、しかし、臨床上問題となる変化ではなかったというような形で収めるという書き方になるということだと思いますが、事務局で整理してください。

○井上課長補佐 では、4週間の3倍過剰摂取試験のところでも体重以外にもBMIや体脂肪率、体脂肪量というものも項目として挙がっていますので、先ほどの12週間の連続摂取試験のところでは追加ということであれば、並びとして一緒に追記するという方向でよろしいでしょうか。

○協専門委員 お願いしたいと思います。

○清水座長 わかりました。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 今の話と全く同じことなのですけれども、(1)で実施している有効性の試験はBMIが25以上30未満で、下の場合はBMIが平均で24くらいです。太っていない人が摂取してもほとんど影響がないというのをイメージするのであれば、BMIの値をここに入れておくと理解しやすいのではないかと思います。

○井上課長補佐 では、3倍過剰摂取試験の健常者のところの表記にBMIの数値を追記するという形でよろしいですか。タイトルか本文のところに入れるという方向でよろしいでしょうか。

○梅垣専門委員 特保の場合、過剰摂取試験をしているのはほとんどが正常値の人です。正常値の人で3倍摂取しても影響はないから問題ない、安全と解釈しています。それは血糖値もそうだし、血圧もそうなのです。ですから、対象者を明確に書いておいたほうがよい。例えば、痩せている人が摂取しても意味はないことが理解できると思います。数値を追記するのが私はいいと思います。

○清水座長 「(2) 4週間連続3倍過剰摂取試験 (対象者：健常者)」と書いてあるところにBMIの平均は幾つか知りませんが、24くらいですか。

○梅垣専門委員 被験群が24.8、対照群が24.57と書いてありますけれども、実際に論文の

方法のところにはBMIが18.5以上30未満と書いてある。どう書くかはわからないですけれども、平均値を書いておけばいいのではないかと思います。

○清水座長 では、そこに平均値を入れましょう。

○井上課長補佐 では、そのように修正します。

○清水座長 ほかにここの部分で御意見はございますか。よろしいでしょうか。

○脇専門委員 細かいですが、8ページの11行目「血液学的検査及び血液生化学的検査」と「血液」が重複するので後のほうは「血液」は要らないかなと。生化学的検査。25行目も同じです。

○清水座長 25行目の「血液」は最初だけにします。ほかにお気づきの点はございますでしょうか。

それでは、事務局、今のヒト試験の8ページの修正してある部分を読み上げて、このようになりますということをお願いしたいかなと思います。

○井上課長補佐 では、いただいたコメントを踏まえての修正案ですが、(1) から説明します。12週間連続摂取試験でBMIが25以上30未満の成人、パラグラフ2からですね。済みません。

その結果、体重、BMI、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径、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。体脂肪率は被験食品摂取群で摂取開始時と比べ、摂取8週間後、12週間後、摂取後観察期に有意な増加を認めたが、臨床上問題となる変動ではなかった。血液学的及び生化学的検査について、摂取開始時は対照食品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。尿検査については臨床上問題となる変化は認められなかったという流れになるかと思います。

○清水座長 下の(2)の4週間連続3倍のほうも同じような修正ですよ。

○井上課長補佐 はい。先ほどコメントをいただきました健常者のところのBMIの平均値を後ほど調べまして、こちらは追記させていただきます。その後、2パラ目です。その結果ということで、体重、BMI、体脂肪率、体脂肪量、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径、血圧、脈拍、体温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。血液学的及び生化学的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2週間後、以降は一緒になるかと思います。

○清水座長 そういう修正ということになりますが、よろしいでしょうか。ほかに御意見はございますか。

それでは、もう一つ、8ページの一番下の「4. その他」が残っていました。こちらのほうは前回と特段変化がない。9ページの「(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」を消すということと、21行目に「及び病原性因子」を追加するというのが前回から変わったところですが、その他の部分、菌の性質に関するものに関しては、これで

よろしいでしょうか。特に御意見はないでしょうか。

それでは、最後に9ページの「III. 食品健康影響評価」です。事務局からお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、評価結果につきましては、これまで専門委員の先生方からいただいた御意見をもとにしまして、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、4週間反復強制経口投与試験及び13週間反復強制経口投与・4週間回復性試験、ヒト試験（健常者及びBMIが25以上30未満の人を対象とした12週間連続摂取試験及び4週間連続3倍過剰摂取試験）、その他の試験等において、問題となる結果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、ガセリ菌SP株ヨーグルトについては、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 いかがでしょうか。これでよろしいですか。どうぞ。

○梅垣専門委員 細かいのですけれども、先ほどのBMIのところ、ヒト試験は健常者及びBMIが25以上30未満と最初に書いてあって、12週間と4週間の試験が全く同じになっている点が気になります。対象者が違うので、そこを配慮したらどうでしょうか。

○清水座長 4週間の前に健常者を対象としたと入れますか。

○梅垣専門委員 何かそういう感じになっていけば、問題はないと思います。

○井上課長補佐 では、そのように修正いたします。

○山本専門委員 対象が違うので別々に書いたほうがいいのではないですか。BMIのレジビリティも違うので別々に書いたほうがいいと思います。

○井上課長補佐 わかりました。

○清水座長 では、そのようにお願いいたします。ほかにお気づきの点はございますか。よろしければ、一応これで審議は終わったということに致します。この評価書案の修正につきましては、私に一任していただければ、事務局と相談しながら確認をいたしまして、食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、議題（1）については、これで終わりたいと思います。

議題「(2) その他」ですけれども、何かございますか。

○井上課長補佐 ございません。

○清水座長 それでは、以上をもちまして、第114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。