

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2019年3月22日

商品名：ガセリ菌 SP（エスピー）株カプセル

### 安全性評価シート

#### 食経験の評価

①喫食実績による食経験の評価	<p>(喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載)</p> <p>1. 機能性関与成分（ガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055)) について</p> <p>本届出品の機能性関与成分であるガセリ菌 SP 株は、ラクトバチルス・ガセリ (<i>Lactobacillus gasseri</i>) に分類される乳酸菌である。ラクトバチルス・ガセリは発酵乳製品によく用いられており、国内では 10 年以上にわたって市販され、近年の販売個数が年間 1 億個前後に到達している製品もある。</p> <p>また、ラクトバチルス・ガセリは日本人の女性や乳児の糞便にも認められることから、日本人の腸内に存在することが示唆されている。さらに、本届出品に使用されているガセリ菌 SP 株も、健常な成人の糞便から分離された乳酸菌であり、もともと腸内に存在することが考えられる。</p> <p>一方、当社が上市している発酵乳「ガセリ菌 SP 株ヨーグルト」、「ナチュレ恵 megumi」特定保健用食品の許可を取得している。これらの食品の特定保健用食品申請時には、本届出品の機能性関与成分であるガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055) に関して安全性審査が行われており、問題がないことがすでに明らかになっている。</p> <p>さらに、ガセリ菌 SP 株を 10 億以上含む主な商品の販売実績のまとめを以下に示すが、いずれの商品でも健康被害情報は認められていない。上述の情報も加味すると、ガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055) の食経験は十分にあると考える。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 摂取集団：特に限定されない</li><li>・ 摂取形状：発酵乳</li><li>・ 摂取方法：特に制約なし</li><li>・ 摂取頻度：1 日 100g もしくは 100ml 程度</li><li>・ 食習慣等を踏まえた機能性関与成分又は当該含有する品の日常的な摂取量：ガセリ菌 SP 株を含む発酵乳として 1 日 100g もしくは 100ml 程度</li><li>・ 機能性関与成分の含有量：10 億以上</li><li>・ これまでの販売量：総計約 7 億 3 千個以上</li><li>・ 健康被害情報：なし</li></ul> <p>上記の通り、機能性関与成分ガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i>)</p>
----------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>SBT2055)は加工食品（その他）の形態では喫食実績は十分にあるものの、サプリメント形状での食経験は十分でないことから、更なる調査を行った。</p>	
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2次情報</p>	<p>（データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること）</p> <p>○乳酸菌全般について<sup>1)</sup></p> <p>&lt;一般&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・適切に用いれば経口摂取で安全性が示唆されている。12ヶ月間までは安全と思われる。</li> <li>・有害事象はとくに知られていないが、小児においては下痢が起こることがある。</li> <li>・医薬品としての副作用：承認時の臨床試験及び再評価により報告された症例 637 例中、副作用報告されたものは腹部膨満感の 2 例（0.3%）であった。</li> <li>・医薬品としての重大な副作用：製剤に使用されている牛乳成分がアナフィラキシー様症状（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合には中止し適切な処置を行う。</li> <li>・医薬品としてのその他の副作用 消化器：腹部膨満感（0.1～5%未満）が現れることがある。</li> </ul> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>本食品の喫食対象に小児は含まれていないが、当該データベースには以下の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小児に対しても経口摂取で安全性が示唆されている。2歳以下、治療効果を優先する場合は新生児に対しても12ヶ月までであれば安全と思われる。</li> </ul> <p>&lt;妊婦・授乳婦&gt;</p> <p>本食品の喫食対象に妊婦・授乳婦は含まれていないが、当該データベースには以下の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊娠中・授乳中は、安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらないため過剰な摂取はさける。</li> </ul> <p>&lt;総合評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・適切に用いれば小児に対しても安全性が示唆されている。</li> <li>・妊娠中・授乳中は、安全性に関して信頼できる十分な情報</li> </ul>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>が見当たらないため過剰摂取は避ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特定保健用食品では個別に製品ごとに安全性が評価されている。</li> </ul> <p>○<i>Lactobacillus gasserii</i> について<sup>2)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・欧州食品安全機関は QPS リストを公開している。QPS (Qualified Presumption of Safety ; 安全性適格推定) とは、安全性に関して、微生物の属性、病原性の有無などの指標を基準として分類する包括的な食品安全評価方法である。このリストに属する微生物群は安全に食品中で使用された長い歴史があり、さらに安全性について評価する必要はないと考えられている。</li> </ul> <p>本届出品の機能性関与成分であるガセリ菌 SP 株が分類される <i>Lactobacillus gasserii</i> は、この QPS リストに掲載されていることから、<i>Lactobacillus gasserii</i> は、欧州では一定の安全性が認められていると考えられる。</p> <p>上記のとおり、乳酸菌もしくは <i>Lactobacillus gasserii</i> としての安全性を示す情報が得られた。しかしガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasserii</i> SBT2055) そのものの評価ではないため、更なる調査を行った。</p>
		<p>(データベース名)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報</li> <li>2. EFSA Journal 2013;11(11):344</li> </ol>
	<p>③ 1次情報</p>	<p>(1次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>(参考文献一覧)</p> <p>(その他)</p>

安全性試験に関する評価

<p>既存情報による安全性試験の評価</p>	<p>④ 2次情報</p>	<p>(データベースに情報が「あり」の場合：安全性に関する評価の詳細を記載すること)</p>
------------------------	---------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(データベース名)</p>
	<p>⑤ 1次情報 （各項目は1 次情報「あり」 の場合に詳細 を記載）</p>	<p>(調査時期) 2018年8月22日</p> <p>(検索条件) ・ JdreamⅢ (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580) : (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055)/ALE ・ PubMed: ("lactobacillus gasseri"[MeSH Terms] OR ("lactobacillus"[All Fields] AND "gasseri"[All Fields]) OR "lactobacillus gasseri"[All Fields]) AND SBT2055[All Fields]</p> <p>(検索した件数) 108件</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) ・ 最終的に評価に用いた件数: 9件 ・ 除外理由: 学会要旨、レビュー文献は除外した。動物・細胞試験に関する文献については、標題及び抄録からガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055) の安全性に係る記載がない文献は除外した。臨床試験に関する文献については、内容を確認し、被験者の体調や血液検査結果等に係る記載がないものは除外した。</p> <p>(安全性の評価) 1. ガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055) の細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。被検物質には、菌体構成成分の調査を目的に超音波破砕物濾液(ガセリ菌 SP 株破砕物)を、菌体生成物質の調査を目的に脱脂乳培養物上清(ガセリ菌 SP 株上清)をそれぞれ用いた。試験は、<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA1535, TA98, TA1537 および <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA の計 5 菌株を用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化法と、代謝活性化法で行った。 ガセリ菌 SP 株破砕物およびガセリ菌 SP 株上清は、各試験菌株に対して抗菌作用を示さず、また、いずれの試験菌株に対しても代謝活性化系の有無に関わらず、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、</p>

ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) の超音波破砕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。

2. ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) について、0(対照群)、 $0.1 \times 10^{11}$ 、 $0.4 \times 10^{11}$ 、 $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg/day を雌雄ラットに単回、4 週間、及び 13 週間それぞれ経口投与して、その安全性を評価した。13 週間反復経口投与毒性試験では 4 週間の回復性試験を実施した。

単回、4 週間、及び 13 週間のいずれの投与期間でも、雌雄いずれの容量群にも、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) 投与に起因する毒性変化は認められなかった。

高容量の  $1.0 \times 10^{11}$  cfu/kg/day は技術的に投与可能な最大量であり、通常ヒトが一日に摂取する乳酸菌量を十分に上回る量と考えられる。したがってガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) は一般乳酸菌の常用量を摂取する上で、安全性に問題はないものと考えられる。

3. 肥満傾向を有する被験者 52 名を対象に、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) を含む発酵乳を、1 日あたりのガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) の摂取量が  $10^9$  (本届出品の 1 日摂取目安量に相当) となる分量で、12 週間摂取させた。その結果、体重、BMI、脈拍数などのバイタルサインおよび尿検査値について、摂取期間を通じて有意な変化は認められなかった。また、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ことや、重篤な有害事象も認められなかった。

4. 健常成人 17 名を対象に、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) を含む発酵乳を、1 日あたりのガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) の摂取量が  $3 \times 10^9$  となる分量で、4 週間連続摂取させた。その結果、体重、BMI、脈拍数などのバイタルサインおよび尿検査値について、摂取期間を通じて有意な変化は認められなかった。また、摂取 4 週間後の血中 3-ヒドロキシ酪酸、総ケトン体、尿酸、カリウム濃度について、摂取前に比較して有意な変化が、また、摂

取 4 週間後の血中カルシウム濃度について対照のガセリ菌を含まない試験食との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。さらに、有害事象は摂取期間中に観察されなかった。以上より、本屆出品における 1 日摂取目安量の 3 倍量のガセリ菌 SP 株を含有する発酵乳を 4 週間連続摂取した場合でも、安全性に問題はないことが確認された。

5. 内臓脂肪面積が大きめの健常成人を対象に、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) を含む発酵乳を、1 日あたりのガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) の摂取量が  $1.6 \times 10^{10}$  となる分量を 69 名に、 $1.4 \times 10^9$  となる分量を 71 名に、それぞれ 12 週間摂取させた。その結果、便秘は認められず、医師による面談等においても有害事象は観察されなかった。また、血中のトリアシルグリセロール、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、遊離脂肪酸、アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、総ケトン体、リポタンパク質、血中グルコース、HbA1c、インシュリン、尿酸、カリウム等を含む各種血液検査値は基準値内であった。また、有意な生理学的変化は認められなかった。以上より、本屆出品における 1 日摂取目安量の 16 倍量のガセリ菌 SP 株を含有する発酵乳を 12 週間連続摂取した場合でも、安全性に問題はないことが確認された。

6. BMI が高めで内臓脂肪面積が大きめの被験者 43 名を対象に、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) の 1 日あたりの摂取量が  $10^{11}$  となる分量を含む発酵乳を 12 週間摂取させたが、血中のトリアシルグリセロール、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールなどの脂質代謝関連パラメータや、泌尿器検査、血圧および脈拍数を含む基本的な生理学的パラメータに異常はなく、便秘や有害事象は観察されなかった。以上より、本屆出品における 1 日摂取目安量の 100 倍量のガセリ菌 SP 株を含有する発酵乳を 12 週間連続摂取した場合でも、安全性に問題はないことが確認された。

7. 健常成人 5 名を対象に、1 日当たりの摂取量がガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) および

*Bifidobacterium longum* SBT2928 が、それぞれ  $1.5 \times 10^9$  以上および  $3 \times 10^9$  以上となる分量を含む発酵乳を、15 日間摂取させた。体調、食欲、便通等の状態をアンケート方式で毎日記入させ、副次作用を調査した。一時的に便のゆるさを訴えた者が 3 名とむねやけ感を訴えたものが 1 名いたが、いずれも 3 日以内で収まっており、結果として特に目立った副次作用は認められなかった。以上より、本届出品における 1 日摂取目安量の 1.5 倍量のガセリ菌 SP 株を含有する発酵乳を 15 日間連続摂取した場合でも、安全性に問題はないことが確認された。

8. 高トリアシルグリセロール血症を有する成人 20 名を対象に、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) を含まない発酵乳を 4 週間摂取させ、4 週間のウォッシュアウト期間後、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) の 1 日当たりの摂取量が  $2 \times 10^{10}$  となる分量を含む発酵乳を 4 週間摂取させた。摂取後も体重等に有意差はなく、血中のトリアシルグリセロール、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールやグルコース、インシュリン等の各指標に変化は認められなかった。また食事記録や被験者へのインタビューからも有害事象は認められなかった。以上より、本届出品における 1 日摂取目安量の 20 倍量のガセリ菌 SP 株を含有する発酵乳を 4 週間連続摂取した場合でも、安全性に問題はないことが確認された。

9. 健常成人 15 名を対象に、ガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) の 1 日当たりの摂取量が  $5 \times 10^9$  となる分量の発酵乳を 7 日間摂取させたが、血圧や脈拍、血液中の各指標は基準値内にあった。また食事記録や被験者へのインタビューからも有害事象は認められなかった。以上より、本届出品における 1 日摂取目安量の 5 倍量のガセリ菌 SP 株を含有する発酵乳を 7 日間連続摂取した場合でも、安全性に問題はないことが確認された。

以上より、当該届出食品に用いるガセリ菌 SP 株 (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) については、細菌および動物試験により変異性および毒性のないことが、また、臨床試験により本届出品の 1 日の摂取目安量の 5 倍量以上を 12 週

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>間摂取しても有害事象が認められないことが示された。これらより、ガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055) の安全性が十分に評価できた。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 応用薬理, 60(5/6), 151-156 (2001)</li> <li>2. 応用薬理, 60(5/6), 131-150 (2001)</li> <li>3. 薬理と治療, 41(9), 895-903 (2013)</li> <li>4. 薬理と治療, 41(10), 989-997 (2013)</li> <li>5. Br. J. Nutr., 110(9), 1696-1703 (2013)</li> <li>6. Eur. J. Clin. Nutr., 64(6), 636-643 (2010)</li> <li>7. 日本乳酸菌学会誌, 12(2), 92-101 (2001)</li> <li>8. Lipids Health Dis. 13:36 (2014)</li> <li>9. Lipids Health Dis. 14:20 (2015)</li> </ol> <p>(その他)</p>
安全性試験の実施による評価	⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験	
	⑦ 臨床試験（ヒト試験）	

(安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。)

機能性関与成分の相互作用に関する評価

⑧ 医薬品との相互作用に関する評価	<p>(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)</p> <p>機能性関与成分であるガセリ菌 SP 株 (<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055) に関しては、医薬品との相互作用に係る報告はない。しかし、乳酸菌・ビフィズス菌という範囲では、ビフィズス菌の活性が抗生物質との併用で阻害されるおそれについて記載されている。当該機能性関与成分は、ラクトバチルス属の乳酸菌でありビフィズス菌ではないものの、乳酸菌としての活性が抗生物質によって影響される可能性は否定できない。しかし、データベースでは、同時に</p>
-------------------	--



別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>「併用する場合は少なくとも2時間以上の間隔をおくこと」という注意も記載されており、これを遵守することで機能性の消失は防ぐことができると考えられる。また、逆に乳酸菌やビフィズス菌が抗生物質の作用に影響することや、それに伴う健康被害の情報はない。</p>
<p>⑨ 機能性関与成分同士の相互作用 (複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載)</p>	<p>(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)</p>