

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年12月25日

商品名：乳酸菌ヘルベヨーグルト 100g

安全性評価シート

食経験の評価

<p>①喫食実績による食経験の評価</p>	<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. 本品の喫食実績について</p> <p>機能性関与成分と同様の関与成分について、特定保健用食品における安全性審査は行われていない。</p> <p>また、<i>L. helveticus</i> SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) を含む食品としては、すでにチーズが販売されている。このチーズは2004年から販売を行っているが、これまでに製品の摂取による問題は何ら発生していない。しかし、このチーズは <i>L. helveticus</i> SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) の含有量に関する規格がなく、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン (令和2年11月30日改正)」における「類似する食品」に該当しないため、喫食実績による食経験の評価は不十分と判断した。</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>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>・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。</p> <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が見当たらないため過剰摂取は避ける。</li><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 helveticus</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 (Qualified Presumption of Safety ; 安全性適格推定) リストを公開している。QPS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>このQPSリストに、<i>Lactobacillus helveticus</i>は掲載されており、欧州では一定の安全性が認められている。</p> <p>上記のとおり、乳酸菌もしくは<i>Lactobacillus helveticus</i>としての安全性を示す情報が得られた。しかし<i>L. helveticus</i> SBT2171 (乳酸菌ヘルベ) そのものの評価ではないため、更なる調査を行った。</p> <hr/> <p>(データベース名)</p> <p>1. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康</p>
--	--	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		食品」の安全性・有効性情報 2. EFSA Journal 2013;11(11):3449
	③ 1次情報	(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)
		(参考文献一覧)
		(その他)

安全性試験に関する評価

既存情報による安全性試験の評価	④ 2次情報	(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)  (データベース名)
	⑤ 1次情報 (各項目は1次情報「あり」の場合に詳細を記載)	(調査時期) 2021年1月15日 Pubmed、JdreamⅢ、ハンドサーチ (検索条件) Pubmed: ("lactobacillus helveticus"[MeSH Terms] OR ("lactobacillus"[All Fields] AND "helveticus"[All Fields]) OR "lactobacillus helveticus"[All Fields]) AND SBT2171[All Fields] AND safty[All Fields]  JdreamⅢ: L1: (Lactobacillus helveticus SBT2171)/ALE L2: (Lactobacillus helveticus SBT2171)/AB L3: safty/ALE L4: 安全性/AB L5: "安全性試験"/AL OR "安全性試験"/AL OR "safety test"/ALE

	L1 AND L3、L1 AND L4、L1 AND L5、L2 AND L3、L2 AND L4、L2 AND L5
(検索した件数) Pubmed : 0 件、JdreamⅢ : 0 件、ハンドサーチ : 1 件	(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 : 1 件
<p>(安全性の評価)</p> <p>・1日あたりの摂取目安量の3倍投与による過剰摂取試験 健常成人10名、血中のハウスダストまたはダニに対する特異的抗体価が陽性であり、目や鼻の不快感を有する健常成人10名を対象に、<i>L. helveticus</i> SBT2171（乳酸菌ヘルベ）を含む発酵乳を、1日あたりの<i>L. helveticus</i> SBT2171（乳酸菌ヘルベ）の摂取量が<math>3 \times 10^9</math>となる分量で、4週間連続摂取させた。その結果、血液パラメータの一部で摂取前と摂取4週間後との間に有意な変化が観察されたが、平均値は常に最適範囲内にとどまっていた。また、尿中パラメータでは摂取前と摂取後で有意な変化は認められなかった。</p> <p>さらに、試験中に軟便、下痢、便秘、胃腸炎、胃の不快感、寒気症状（咽喉炎、鼻水、くしゃみ、倦怠感、咳）、くしゃみを伴う鼻水、鼻づまりと目の痛みを訴える被験者が計6名存在したが、その症状は一時的でかつ軽度であり、試験を中断することなく回復し、追加の治療を必要としなかった。これらことから、担当医師により、試験食品に関連する副作用でないと判断された。</p> <p>以上より、本屆出品における一日当たりの摂取目安量当たりの含有量の3倍量の<i>L. helveticus</i> SBT2171（乳酸菌ヘルベ）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<sup>1)</sup>。</p> <p>・1日あたりの摂取目安量を12週間連続摂取したときの長期摂取試験 血中のハウスダストまたはダニに対する特異的抗体価が陽性であり、目や鼻の不快感を有する健常成人100名を対象に、<i>L. helveticus</i> SBT2171（乳酸菌ヘルベ）を含む発酵乳を、1日あたりの<i>L. helveticus</i> SBT2171（乳酸菌ヘルベ）の摂取量が<math>1 \times 10^9</math>となる分量で、12週間連続摂取させた。その結果、試験期間中いくつかの症状が見られたが、1人の被験者にお</p>	

ける左手骨折の発生を除いていずれも軽度であった。したがって、重篤な有害事象はなかった。さらに、担当医師により、試験食品に関連する副作用でないと判断された。

以上より、本届出品における一日当たりの摂取目安量当たりの含有量と同量の *L. helveticus* SBT2171（乳酸菌ヘルベ）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<sup>1)</sup>。

・1日あたりの摂取目安量を 16 週間連続摂取したときの長期摂取試験

アレルギー性鼻炎に伴う各種症状を有している健常成人 99 名を対象に、*L. helveticus* SBT2171（乳酸菌ヘルベ）を含む発酵乳を、1日あたりの *L. helveticus* SBT2171（乳酸菌ヘルベ）の摂取量が  $10^9$  となる分量で、16 週間連続摂取させた。身体検査、尿検査、血液学および生物学的血液検査、収縮期および拡張期血圧、脈拍数等の測定や医師による診断・有害事象の評価の結果、試験期間中に有害事象は観察されなかった。

以上より、本届出品における一日当たりの摂取目安量当たりの含有量と同量の *L. helveticus* SBT2171（乳酸菌ヘルベ）を含有する発酵乳を 16 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<sup>2)</sup>。

なお、上記試験で用いられた乳酸菌は *Lactobacillus helveticus* SBT2171 であり、本届出品の機能性関与成分も *Lactobacillus helveticus* SBT2171 である。また、上記試験で用いた試験食の形態も本届出品の形態と同じ発酵乳である。さらに上記試験では、本届出品における一日当たりの摂取目安量当たりの含有量の 3 倍量の *L. helveticus* SBT2171（乳酸菌ヘルベ）を摂取した場合でも、安全性に問題はないことが示されている。以上のことから、本届出品の安全性は担保されていると考える。

(参考文献一覧)

1. Yamashita, M. et, al. (2019) *Functional Foods in Health & Disease*, 9(1), 52-77
2. Yamashita, M. et, al. (2020) *Nutrients*, 2020, 12, 3620; doi:10.3390/nu12123620

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		(その他)
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 <i>L. helveticus</i> SBT2171（乳酸菌ヘルベ）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「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>
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	<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>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

ついて機能性を表示する食品のみ記載)	
--------------------	--