

府 食 第 1 2 0 号  
令 和 3 年 3 月 9 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋  
(公印省略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年10月9日付け厚生労働省発生食1009第4号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた事項のうち、「出生直後からの乳児を対象とする、母乳の代替として利用できる調製粉乳」を対象とした菌末を含む調製粉乳に係る食品健康影響評価の結果は別添1のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、本件について意見・情報の募集を行ったところ、リスク管理措置に関する意見が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

## 乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく調製粉乳 の審査事項の設定に係る食品健康影響評価について

### 1. 審議の経緯

食品安全委員会は、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条第 3 項の規定に基づき、厚生労働省より、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和 26 年厚生省令第 52 号)(以下「乳等省令」という。)別表の二(五)(6)に基づき、菌末(生菌、死菌を含む。)を原材料として使用する調製粉乳の厚生労働大臣の承認審査を行う際、安全性等を確認するための審査事項の設定に関する意見を求められた(令和元年 10 月 9 日)。

厚生労働省から意見を求められた事項のうち、離乳食で不足しがちな栄養を補うための調製粉乳(フォローアップミルク)については、食品安全基本法第 11 条第 1 項第 2 号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当するとして、令和元年 11 月 12 日付け府食第 472 号により、結論を厚生労働大臣へ通知した。

今回、厚生労働省から意見を求められた事項のうち、出生直後からの乳児を対象とする、母乳の代替として利用できる調製粉乳(以下「乳児用調製粉乳」という。)について、食品健康影響評価を実施した。

### 2. 食品健康影響評価(乳児用調製粉乳に関する審査事項案)

(1) 食品安全委員会において可能な限り収集した国内外の知見(別紙)を元に検討した結果、菌末(*Bifidobacterium* 属菌又は *Lactobacillus* 属菌の生菌又は死菌)が添加された乳児用調製粉乳を摂取することによる乳児及びそれ以降の発達に与える健康影響については、現時点では、諸外国において、特定の菌株が添加された乳児用調製粉乳の摂取による明らかな健康被害は報告されていないが、その安全性を総合的に評価するためには科学的知見が不足しており、一定の不確実性が存在すると判断した。

(2) 一方、厚生労働省が検討している「菌末を含む調製粉乳に関する審査事項案」(以下「審査事項案」という。)については、FAO 及び WHO が 2002 年に作成した「食品中のプロバイオティクスの評価のためのガイドライン(「Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food」)を参考にして作成されており、現時点で当該ガイドラインの科学的妥当性を否定する知見は確認されていない。また、(1)のとおり、諸

外国において、特定の菌株が添加された乳児用調製粉乳の摂取による明らかな健康被害は報告されていない。

これらのことを考慮した結果、審査事項案について不適切と判断するには至らなかった。

しかしながら、菌末が添加された乳児用調製粉乳の安全性を高めるため、厚生労働省において、以下の事項を検討する必要があると考えられた。

- ① 菌末を添加した調製粉乳を用いた乳児への摂取試験の実施に関する事項（審査事項案の2及び3）について、安全性を確認するための具体的なエンドポイントを追加すること。
- ② 調乳の影響に関する事項（審査事項案の4）について、調乳後の添加菌株及びサルモネラ属菌、*Cronobacter sakazakii*等病原微生物の菌数に関するデータの提出を追加すること。

なお、調乳においては、*Cronobacter sakazakii*等の病原微生物の乳児への感染リスクを低減するため、FAO及びWHOによる「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン」（「Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula」）等に基づき、70℃以上の湯を使用した調乳の実施後、調乳後2時間以内に消費することが消費者により適切に実施されることが必要であると考えた。

- (3) 厚生労働省は、菌末が添加された乳児用調製粉乳の安全性に関する国際機関や諸外国の今後の動向に注視し、必要に応じて、審査事項の見直しを行う必要がある。

## 菌末を含む乳児用調製粉乳に関する審査事項案に係る知見のまとめ

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 1. 添加菌株について（食品への使用状況） .....              | 1  |
| 2. FAO/WHO ガイドラインについて .....              | 3  |
| 3. 食品に添加される生菌の安全性に関する海外の意見書等 .....       | 4  |
| 4. 乳児の腸内細菌叢及び母乳に含まれる細菌と添加菌株に関する知見 ....   | 7  |
| (1) 腸内細菌叢形成過程と添加菌株に関する知見 .....           | 7  |
| (2) 母乳と添加菌株に関する知見 .....                  | 8  |
| 5. 乳児を対象とした摂取試験に関する知見 .....              | 10 |
| (1) 生菌が添加された調製粉乳を用いた摂取試験 .....           | 10 |
| (2) 調製粉乳への死菌の添加について .....                | 11 |
| 参照一覧 .....                               | 13 |
| 別表. 生菌が添加された調製粉乳を乳児に長期間摂取させた臨床試験報告例 .... | 17 |

## 1. 添加菌株について（食品への使用状況）

- ・ 審査事項案に規定されている *Bifidobacterium* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌<sup>1</sup>は、FAO/WHO ガイドライン（「Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food」）において、ほ乳類の腸内細菌叢における常在菌として存在し、様々な食品及びサプリメント製品として安全な使用実績が確立している菌種とされている（参照 1）。
- ・ 食品等に添加される *Bifidobacterium* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌等の生菌はプロバイオティクスと呼ばれている。プロバイオティクスは、FAO/WHO ガイドラインにおいて、「適切な量を摂取した際に宿主の健康に有益な効果をもたらす生きた微生物」と定義されている（参照 1）。
- ・ *Bifidobacterium* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌の乳児用調製粉乳への使用は比較的新しいものである。欧州市場においては、1980 年代後期より、良好な腸の健康を通じて乳児の栄養の維持を助けることを目的として、乳酸菌等が添加された乳児用調製粉乳の市場が発展してきた（参照 2）。
- ・ 欧州市場における *Bifidobacterium* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌の乳児用調製粉乳への使用には *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCMI-3446、*Lactobacillus helveticus*、*L. johnsonii* La1、*B. longum* BL999、*L. rhamnosus* LPR、*L. rhamnosus* GG、*L. reuteri* ATCC 55730、*L. salivarius* CECT5713、*L. fermentum* CECT5716 が含まれている（参照 3）。
- ・ 欧州で販売される乳児用調製粉乳に関して、これらの生菌の乳児用調製粉乳への使用規制を定める EU 指令（2006/141/EC）においては、生菌を添加することは禁止してはいないが、添加物質は適切な実験等により得られたデータを用いた体系的なレビューにより、乳児に与えることが適切であることを食品事業者が責任を負う必要があることを定めている。  
また、欧州食品安全機関（EFSA）においては、食品等に使用されている微生物に関する包括的な安全性評価（Qualified Presumption Safety）を実

---

<sup>1</sup> 乳酸菌分類は、16S rRNA 遺伝子の塩基配列に基づく系統解析が利用されて以降、大きな変化を遂げ、従来表現性状により分類されていた時とは異なる菌属に再分類されている菌種も見られる（参照. 平山洋佑, 遠藤明仁：乳酸菌分類の現在とビフィズス菌・乳酸菌分類小委員会が提言した新規乳酸菌種提唱のための最少基準。腸内細菌学雑誌 2016; 30:17-28）。

施しており、その最新のリストには、*Bifidobacterium* 属菌は 5 菌種、*Lactobacillus* 属菌は 38 菌種が掲載されている（参照 4,5）。

- 米国においては、食品に使用される生菌は添加物又は **generally recognized as safe (GRAS)** である物質に分類される。申請者は、生菌の安全性及び効能効果のデータを添付して、その物質が **GRAS** であることについて、米国食品医薬品局（**FDA**）への届出（任意）を行う（参照 6）。

## 2. FAO/WHO ガイドラインについて

- ・ 審査事項案中以下の項目は、FAO/WHO ガイドラインにおいて、食品に添加される生菌の安全性を確認するために最低限実施すべき項目として含まれているものである（参照 1）。
  - 添加菌株の抗生物質耐性（同種の菌株に関する知見と比較し、抗生物質への耐性が同等程度以下であること。）
  - 副作用の可能性のある代謝活性がないことについて、以下の 2 点が示されていること。
    - D 乳酸の産生（産生する D 乳酸の量が、同種の他の菌株と同等であること。）
    - 有害な二次胆汁酸の産生（胆汁酸から有害な二次胆汁酸を生成しないこと。）
  - ほ乳類に対する毒素を産生する菌株及び溶血性を有する菌株と同じ属に所属する添加菌株の場合は、毒素産生性及び溶血性がないことが示されていること。
  - 免疫低下動物を用いた感染性の有無の評価等により、添加菌株に感染性がないことが示されていること。
  - FAO/WHO ガイドラインに従い、添加菌株についての摂取試験を行い、調製粉乳に菌末を添加する目的について明らかにすること。摂取試験の実施に当たっては、当該調製粉乳の販売対象月齢の健康な乳幼児を対象として行い、添加菌株の摂取量は当該調製粉乳から摂取される菌量と比較し同等以上であること。
  - 摂取試験の結果において、安全性に問題が見られていないこと。
  - 国内外において、当該菌末を含む調製粉乳その他の食品を対象とした製造販売後の調査が実施されており、摂取したことによる健康被害の発生が確認されていないこと。
- ・ FAO/WHO ガイドラインを作成した合同ワーキンググループは、ガイドラインを国際的なレベルで促進していくこと及びプロバイオティクスの機能性及び安全性を評価するための手法（in vitro 及び in vivo）をさらに更新させていくことについても勧告している（参照 1）が、2020 年 11 月現在、ガイドラインの更新は行われていない。

### 3. 食品に添加される生菌の安全性に関する海外の意見書等

- ・ 食品に添加される生菌については、近年の食品への使用実態等を反映して、その安全性に関する総説レビューや、個別の菌株の安全性や摂取試験を評価した知見が、食品安全を所管する政府機関や医療関係団体を含む様々な機関から発表されている。
- ・ これらの知見において、生菌は、乳児用調製粉乳への使用に関する安全性も含め、更なる調査研究が必要な分野であることが共通認識であり、現時点においては、今後の研究動向等を注視していく必要があると考えられる。
- ・ 以下に乳児用調製粉乳を含む食品への生菌の使用に関する代表的な意見書等及び総説レビューを挙げる。
  - EFSA の栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) では、生菌添加調製粉乳の多くの研究及び最近の系統的レビューについて検討した結論として、更なる研究は必要であるが、現時点において試験された特定のプロバイオティクス又はシンバイオティクスの安全性に係る懸念を示す証拠はないとしている (2014 年)。また、プロバイオティクス又はシンバイオティクスを調製粉乳に添加することの有益性について、説得力のある証拠が不足しているとして、プロバイオティクス又はシンバイオティクスとして調製粉乳に添加する必要はないとしている (参照 3)。
  - オランダ国立公衆衛生環境研究所 (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : RIVM) のプロバイオティクスによる免疫調節の効能効果及び安全性の評価は、プロバイオティクスの潜在的な有害影響という観点で、安全性の評価アプローチが必要としている (2005 年)。また、プロバイオティクス又はプロバイオティック製品に係る入手可能な全てのデータは、専門家の判断により評価すべきであるとしている。調製粉乳へのプロバイオティクスの使用に関しては、健康な新生児及び未熟な防御システムを有する出生間もない乳児ともに、プロバイオティクスの安全性を支持するための入手可能な科学的データは十分ではないことを指摘している (参照 7)。
  - ドイツ連邦リスク評価研究所 (German Federal Institute for Risk Assessment (BfR)) は、ドイツにおいて現時点で使用されているプロバイオティック細菌として乳児用調製乳及びフォローオン調製乳に含まれている菌株の安全性及び有益性の可能性について評価を行った (2015 年)。BfR は、いくつかの菌株につ

いて、研究対象に健康な乳児を含んで実施された研究はわずかであったと結論付けた。しかしながら、現時点で入手可能な結果からは、これらの菌株は健康な乳児に対し望まない効果を示唆するものは示されなかった。BfR の見解として、これらの微生物を乳児用調製乳としてルーチンに使用することに係る安全性について信頼性のある判断をするためには、良く計画され、管理された介入試験のさらなるデータが必要とされると言及している。さらに、BfR は乳児用調製乳及びフォローアップ調製乳に添加された菌株が、乳児の健康に有益であると推測することは不可能であるとしている（参照 8）。

- ニュージーランド保健省は、乳児用調製乳におけるプロバイオティクスの効果は確立されていないとしている（2012 年）。ただし、オーストラリア及びニュージーランドの食品基準コードでは、乳児用調製乳製品及び乳児用食品にプロバイオティクスを添加することが許可されている。なお、プロバイオティクスを乳児用調製乳に添加することの効果及び安全性試験の研究では、プロバイオティクスは菌株特異的であるということに言及している（参照 9）。
- 欧州小児消化器肝臓栄養学会（European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: ESPGHAN）の総説では、現時点で評価されているプロバイオティク/プレバイオティックス添加調製乳を健康な乳児に摂取させることは、成長及び有害影響に係る安全性の懸念はないと推測しているが、現時点では、プロバイオティック及び又はプレバイオティック添加調製乳をルーチンで使用することを推奨するためのデータは不十分であるとしている（2011 年）。また、同学会は、摂取試験は、適切な分類及び適切なサンプルサイズに基づいて計画されたランダム二重盲検トライアルを注意深く行う必要があること、最適な投与量や投与期間及び長期的な安全性に関するより多くの情報を提供する必要性について述べている。（参照 10）。
- 米国国立科学アカデミーの乳児用調製粉乳に添加する原材料に係る評価委員会（Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula）では、乳児期は急速な成長及び発達が見られる時期であり、乳児期間における安全性のパラメーターの測定は、ライフサイクルのその他の期間と同等又はそれ以上に厳しいものが必要であり、調製粉乳への新たな原材料の導入は乳児に対して最小限のリスクでなければならないとしている（2004 年）。プロバイオティクスは、乳児用調製粉乳に関する新たな原材料であり、各国で乳児用調製粉乳において安全に使用されてきた歴史があり、科学文献においてもこれらの原材料に関連した健康危害は示されていないとしている。ただし、

プロバイオティクスのような新たな原材料の安全性を評価するためのアプローチに係る国家及び国際機関によるガイドラインや勧告が不足していると言及している（参照 11）。

- イタリア小児科学会（**Italian Society of Pediatrics**）が設置した乳幼児へのプロバイオティクス投与に関する専門パネルの報告書では、多くの臨床試験において、プロバイオティクスの乳幼児への投与による有害事象の報告はないが、免疫不全等の疾患を有する乳児への敗血症等のリスクへの懸念も示されていると言及している（2020 年）。また、低出生体重児において実施された、いくつかの安全性に係る研究において、プロバイオティクスの経口的摂取は神経発達、成長及び気管支肺異形成症のリスクには影響を及ぼさないとしている報告もあるが、さらなる研究が必要であることについて言及している（参照 12）。
- 2013 年に開催された国際プロバイオティクス・プレバイオティクス学術機関（**International Scientific Association for probiotics and prebiotics**）の専門家会合の報告において、FAO/WHO のプロバイオティクスに係るガイドライン公表後 12 年経過（この論文の公表が 2014 年）していることに言及し、その間における研究の前進は、プロバイオティクスの概念に係る根拠について正当化するとしている（参照 13）。

#### 4. 乳児の腸内細菌叢及び母乳に含まれる細菌と添加菌株に関する知見

##### (1) 腸内細菌叢形成過程と添加菌株に関する知見

- 腸内細菌叢の構成は、出生後初めて排泄される胎便は通常無菌であるが、その 3-4 時間後には、*Streptococcus* 属菌、*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Clostridium* 属菌、酵母などが出現し、哺乳後に細菌数は急激に増加する。生後 1 日目にはほとんどの新生児の糞便内に *E. coli*、*Streptococcus* 属菌、*Lactobacillus* 属菌、*Clostridium* 属菌、*Staphylococcus* 属菌が認められるようになり、総菌数は  $10^{11}/g$  (糞便) 以上に達するとされている。母乳栄養児では、通常、生後 3 日目頃に *Bifidobacterium* 属菌が出現しはじめるようになる一方で、既に出ていた菌群が減少しはじめるようになり、生後 4~7 日目には *Bifidobacterium* 属菌が最優勢となる。*E. coli*、*Streptococcus* 属菌、*Staphylococcus* 属菌、*Bacteroides* 属菌、*Clostridium perfringens* の菌数は抑えられ、7 日目頃には腸内菌叢のバランスはほぼ安定するとされている。乳児が離乳食を摂るようになると、腸内菌叢はグラム陰性桿菌優勢の成人のパターンに近くなってくると考えられている。新生児の腸内細菌叢の形成過程には、母子伝播や出産形態、授乳形態など様々な因子が関与することが示唆されており、普遍的なものではないとされている(参照 14~17)。
- Bifidobacterium* 属菌を含む腸内細菌の乳児への伝播経路及びその後の腸管内での選択的な増殖の仕組みについても研究が行われている。乳児の腸内細菌の由来については諸説あるが、出生時に母親由来又は環境由来の細菌にばく露されることにより、腸内細菌叢形成が始まるとされる説が支持されている仮説の 1 つである。出産前の母親の糞便と経膣分娩で生まれた乳児の糞便を用いた研究では、両者から同一系統の *Bifidobacterium* 属菌が分離されており、*Bifidobacterium* 属菌の母子伝播が菌株レベルで証明されている(参照 18~20)。
- 乳児腸内細菌叢の定着過程については、出生時点から開始されるという従前の見解に対し、近年は、いくつかの細菌は、分娩前の子宮内の時点から胎児の腸に存在している可能性を示唆する報告もある(参照 21~23)。
- 新生児の腸内細菌叢の発達は、出産様式、食事の摂取、薬剤の使用、病院の環境、初期の生活のストレス及び遺伝的性質のような複合的な要因により影響を受ける。また、脳 - 腸 - 細菌叢シグナリングシステムのメカニズム、ヒト新生児の健康、ストレス及び発達の調節における宿主 - 細菌叢の相

関の動態に焦点を当てた様々な分野の研究にまたがる、さらなる研究が必要とされている（参照 24）。

- 健康な日本の新生児の出生～3 歳までの糞便を用い、*Bifidobacterium* 属菌を調査した報告では、約 21%の乳児において、生後 1 日目の糞便中に *Bifidobacterium* 属菌が検出され、生後 7 日目は 64%、生後 1 か月では 79%、生後 6 か月では 99%の乳幼児の糞便中から *Bifidobacterium* 属菌が検出された。生後 1 週の早い時期から乳児用調製粉乳の摂取を開始した乳児は、母乳栄養児と比較して、糞便中に検出される *Bifidobacterium* 属菌の量が多かった。分娩形式の差異について、経膣分娩で生まれた乳児と帝王切開で生まれた乳児を比較した場合、帝王切開で生まれた乳児では経膣分娩で生まれた乳児に比べ、*Bifidobacterium* 属菌の糞便中の排出量が少なかった。*Bifidobacterium* 属菌は、母親から新生児に経膣分娩中に垂直に伝播することが考えられてきたが、*Bifidobacterium* 属菌は乳児の出生前にも腸に定着していることが示唆された（参照 23）。
- 乳児についての知見ではないが、小学児童から高齢者までの 500 を超える菌叢データを用いて、各国ごとに年齢との相関を調べた結果、アジア諸外国（日本、中国、台湾、タイ、インドネシア）で共通して、年齢に相関して *Bifidobacterium* 属菌が減少し、*Enterobacteriaceae*（腸内細菌科菌群）が増加する傾向が認められた（参照 25）。

## （2）母乳と添加菌株に関する知見

- 新生児の誕生後は環境並びに母親の口腔及び皮膚由来の細菌が授乳や接触により新生児に移行するとされている。さらに新生児は誕生後、母乳と共に新たな細菌が消化管に入り、持続的にばく露されるという報告がある（参照 26）。
- 健康な人の母乳には  $10^9$  個/L の細菌が含まれており、*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌、*Corynebacterium* 属菌、*Lactobacillus* 属菌、*Micrococcus* 属菌、*Propionibacterium* 属菌、*Bifidobacterium* 属菌を含む常在菌は乳首由来及び乳房中の乳管を取り囲んでいる皮膚組織由来であるとされている（参照 26）。
- 母乳に含まれる細菌に関する別の調査は、母乳栄養児は 1 日当たり平均 800 ml の母乳を摂取することに基づく、約  $8 \times 10^4 \sim 8 \times 10^6$  個/日の常在細

菌を授乳の間に摂取しており、主要な分離菌は *Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌、*Lactobacillus* 属菌及び *Bifidobacterium* 属菌であったと報告している（参照 27）。

- 母乳に含まれる *Bifidobacterium* 属菌が母乳を介して乳児の消化管に移り得るかについて調べたスペインの研究では、出生後 4-7 日の母乳及び乳児の糞便中の細菌を調べた結果、*Bifidobacterium breve*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium bifidum* は母乳から分離され、乳児の糞便には *Bifidobacterium longum* 及び *Bifidobacterium pseudocatenulatum* も含まれていた（参照 28）。
- 母乳中の *Lactobacillus* 属菌及び *Bifidobacterium* 属菌について、海外（ドイツ、オーストリア）の母親の母乳を調べたところ、66 検体中 27 検体（40.91%）の母乳から *Lactobacillus* 属菌が、66 検体中 7 検体（10.61%）の母乳から *Bifidobacterium* 属菌が分離された（参照 29）。
- 母乳中に確認された生きた細菌の由来は、母親の腸管の細菌が、樹状細胞及びマクロファージを含む内部からの経路を介して乳腺に移行したものである（entero-mammary pathway）可能性が示唆されている（参照 29）。また、無菌的に採取した母乳には  $<10^3$  CFU/ml の生きた細菌が存在しているとされている（参照 30）。
- 正期産の健康な母子で母乳栄養を行っている母子 10 組について、母乳中の生きた *Bifidobacterium* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌の存在について調べた海外（アイルランド）の研究では、10 組中 1 人の母親の母乳から、生後 3 週間の時点で  $1 \times 10^2$  CFU/ml の *Bifidobacterium* 属菌及び  $3 \times 10^3$  CFU/ml の *Lactobacillus* 属菌が検出され、その子供の乳児糞便検体から  $4 \times 10^6$  CFU/ml の *Bifidobacterium* 属菌及び  $7 \times 10^7$  CFU/ml の *Lactobacillus* 属菌が検出された。一方、それ以外の 10 組中 9 人の母親の母乳からは、DNA シークエンシングでは、*Bifidobacterium* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌は確認されたが、生きた細菌を培養することができなかった（参照 31）。

## 5. 乳児を対象とした摂取試験に関する知見

### (1) 生菌が添加された調製粉乳を用いた摂取試験

- ・ 健康な乳児を対象とした菌末を含む調製粉乳の摂取試験について、審査事項案で示されている条件を考慮して、国内外の報告事例（別表）を確認したところ、以下の知見が得られた。
  - 生菌を添加した調製粉乳について、生後から離乳までの長期間（概ね 6 か月以上）乳児に摂取させ、その臨床症状を観察した海外の報告事例においては、摂取期間の範囲で乳児の健康への有害な影響が認められたとする報告は確認されなかった。
  - これらの海外の摂取試験において、その一部では調製粉乳の摂取期間後の観察期間（2 歳の時点まで）を設定していた。
  - これらの海外の摂取試験におけるエンドポイント及びエンドポイントと明記されていない場合でも主な評価項目には、「体重」、「身長」、「便の回数・性状」、「調製粉乳の摂取量」、「一般臨床状態」等が含まれていた。
  - 国内で実施された健康な乳児を対象とした摂取試験の報告例の存在は確認されなかった。
- ・ FAO/WHO の専門家会議（2004 年及び 2006 年）は、乳児用調製粉乳は、最新の衛生基準に沿って製造されたものであっても無菌の食品ではなく、病原菌が含まれている可能性や調製粉乳の摂取による乳児への感染リスクを指摘している。FAO/WHO のリスク評価（2006 年）は、70℃以上の湯で乳児用調製粉乳を調乳することにより、粉乳中に存在している *Enterobacter sakazakii*<sup>2</sup> (*Cronobacter* spp.) は死滅し、そのリスクは劇的に減少すると評価している。この評価を踏まえ、FAO/WHO が作成した「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン」（「Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula Guidelines」）は、乳児用調製粉乳は 70℃以上の湯で調乳後、速やかに消費し、後で消費するための保管は行わないよう勧告している（参照 32）。

---

<sup>2</sup> *Enterobacter sakazakii* は 2008 年に *Cronobacter* 属に再分類された（参照. Iversen C et al.: *Cronobacter* gen. nov., a new genus to accommodate the biogroups of *Enterobacter sakazakii*, and proposal of *Cronobacter sakazakii* gen. nov., comb. nov., *Cronobacter malonaticus* sp. nov., *Cronobacter turicensis* sp. nov., *Cronobacter muytjensii* sp. nov., *Cronobacter dublinensis* sp. nov., *Cronobacter genomospecies* 1, and of three subspecies, *Cronobacter dublinensis* subsp. *dublinensis* subsp. nov., *Cronobacter dublinensis* subsp. *lausannensis* subsp. nov. and *Cronobacter dublinensis* subsp. *lactaridi* subsp. nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 2008; 58:1442-1447）。

- ・ 国内でも、当該ガイドラインを踏まえ、調製粉乳は 70℃以上の湯で調乳することが消費者等に周知されている（参照 33）。

## （２）調製粉乳への死菌の添加について

- ・ 食品等に添加される微生物は、必ずしも生菌である必要はなく、死菌や菌体成分、代謝産物の作用によってもその期待される効果は発揮されるとする考え方もある（参照 34）。
- ・ 死菌であっても、菌体成分及び菌の代謝産物による免疫刺激で宿主に有益な影響を及ぼす食品成分（バイオジェニックスと呼ばれている。）とする考えもある（参照 17、35）。
- ・ 広く食品利用されているとはいえ、生菌の食品使用による未解明なリスク（脆弱者におけるバクテリアルトランスロケーションによる全身感染等）を避ける利点があるため、プロバイオティクスを不活化したものの食品利用が行われており、加熱殺菌（間欠滅菌）は、主要なプロバイオティクスの不活化方法と考えられている（参照 36）。
- ・ *Lactobacillus* 属菌及び *Bifidobacterium* 属菌の耐熱性に係る知見は限られているが、いくつかの報告例について以下に示す。
  - *Lactobacillus bulgaricus* の 71℃における死滅に要する時間は 30 分であるとする報告がある。また、乳酸菌発酵物中の *Lactobacillus plantarum* の Z 値は 7.49℃とし、55℃、60℃及び 65℃における D 値は、0.87 分、0.23 分及び 0.04 分とする報告がある（参照 37, 38）。
  - *Lactobacillus viridescence* は 71℃で 8 分間程度の加熱では生存しているとする報告がある。また、*Lactobacillus bulgaricus*、*Lactobacillus plantarum* などの高温性乳酸菌は、死滅に要する温度が高いとされ、70℃以上の高温条件が必要であるとされている（参照 39）。
  - 29 種の *Bifidobacterium* 属菌の耐熱性（42℃、52℃、55℃、57℃、60℃で 5 分間加熱）について調査した報告では、菌株毎に耐熱性に相違があることが確認されている（参照 40）。
  - イタリアで実施された試験では、FAO/WHO が感染のリスクを減少させるための安全な調乳の実践として推奨している調乳法に基づき、飲料水を 10 分間沸騰させ、70℃の温度を下回らない温度まで冷まし、そこへ *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) を添加した加水分解カゼイン調製粉乳（製造業者の使用表示として、製

品中の LGG の濃度は  $2.5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$  CFU/g とされた。)を入れて溶解し、菌数を計測した結果、検体中の LGG 濃度は  $3.4 \times 10^8$  CFU/100 ml であった(対照とした、室温の水に LGG を添加した加水分解カゼイン調製粉乳を入れた検体中の LGG 濃度が  $5.3 \times 10^8$  CFU/100 ml であった。)とされた(参照 41)。

- 死菌をあらかじめ添加した調製粉乳を使用した健康な乳児への摂取試験の安全性に関する知見は確認されなかったが、死菌を乳児用調製粉乳と混合して摂取した低出生体重児における臨床試験の結果では、生菌と同様に死菌の摂取でも安全であり、寛容性が良好であったとされている(参照 42)。

## 参照一覧

1. Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food: Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food 2002
2. Nestlé USA: GRAS Exemption Claim for the Use in Infant Formula of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus thermophiles*. June 9, 2000
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014; 12: 1-106
4. EFSA: Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. Opinion of the Scientific Committee (Question No. EFSA-Q-2005-293) Adopted on 19 November 2007. The EFSA Journal 2007; 587: 1-16
5. EFSA: The 2016 updated list of QPS status recommended biological agents in support of EFSA risk assessments. EFSA Journal 2019; 17(7): 5753
6. 内閣府食品安全委員会事務局：先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査報告書。財団法人 未来工学研究所 平成 18 年度食品安全確保総合調査報告書 平成 19 年 3 月
7. Ezendam J, Opperhuizen A, van Loveren H: Immunomodulation by probiotics efficacy and safety evaluation. RIVM report 340320003/2005
8. Bundesinstitut für Risikobewertung: BfR: Infant and follow-on formula: no evidence for health benefits of probiotic additives. BfR opinion No. 025/2015 14 August 2015
9. New Zealand Ministry of Health: Food and Nutrition Guidelines for Healthy Infants and Toddlers (Aged 0-2): A background paper (4th ed) 2012
10. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L et al.: Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2011; 52: 238-50
11. Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula: Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients 2004

12. Martinelli M, Banderali G, Bobbio M, Civardi E, Chiara A, D'Elia S et al: Probiotics' efficacy in paediatric diseases: which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr. 2020 Jul 25; 46(1):104
13. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G R, Merenstein D J, Pot B et al.: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2014; 11: 506
14. 光岡知足：腸内菌叢研究の歩み。腸内細菌学雑誌 2011;25:113-124
15. 内川彩夏、田中優、中山二郎：ヒト腸内細菌叢のダイナミズムとダイバーシティ。Japanese Journal of Lactic Acid Bacteria 2017; 28(2): 74-83
16. 牧野博、久保田博之、石川英司、酒井隆史、松田一乗、秋山拓哉 他：新生児・乳児期の腸内細菌叢とその形成因子 腸内細菌学雑誌 2019;33: 15-29
17. Mitsuoka T: Developmet of functional foods. Biosci Microbiota Food Health 2014 ; 33 : 117－128
18. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Muylaert D, Kubota H, Sakai T et al: Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. Appl Environ Microbiol 2011;77(19): 6788-6793
19. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T et al: Mother-to-infant transmission of intestinal *Bifidobacterium* strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. PLOS One 2013;8: e78331
20. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Huttenhower C, Bork P, Segata N: Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developin infant gut microbiome. Cell Host Microbe 2018;24: 133-145:e135
21. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J et al: The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2017 ; 81(4):1-67
22. Napgal R, Yamashiro Y: Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. Annals of

- Nutrition & Metabolism 2018; 73(suppl 3): 4-11
23. Nagpal R, Kurakawa T, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S et al: Evolution of gut *Bifidobacterium* population in healthy Japanese infants over the first three years of life: a quantitative assessment. SCIENTIFIC REPORTS 2017 ;7:10097:1-11
  24. Cong X, Xu W, Romisher R, Poveda S, Forte S, Starkweather A et al: Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors. Yale Journal of Biology and Medicine 2016; 89: 299-308
  25. 中山二郎：アジア マイクロビオーム プロジェクト：アジア人の食と健康のインターフェースとしての腸内フローラの理解に向けて
  26. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR: Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1035S-1045S
  27. Heikkilä MP, Saris PEJ: Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. Journal of Applied Microbiology 2003; 95: 471-478
  28. Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG et al.: Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Quantitative Real-Time PCR. Applied And Environmental Microbiology 2009; 75(4): 965-969
  29. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L: Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014; 59:78-88
  30. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P et al: Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? Pediatrics 2007; 119(3): e724-732
  31. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea C-A, Dempsey EM, O'Toole PW et al.: The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. Scientific Reports 2017; 7:40597
  32. World Health Organization: Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula Guidelines 2007
  33. 厚生労働省：厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長及び監視安全課長通知「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取り扱いに関するガイドラインについて」。食安基発第 0605001 号及び食安監発第 0605001 号平

成 19 年 6 月 5 日

34. 小村智美, 西川禎一: プロバイオティクスの免疫調節作用。日本食品微生物学会雑誌 2013; 30(1):1-14
35. 光岡知足: プロバイオティクスの歴史と進化。Japanese Journal of Lactic Acid Bacteria 2011; 22(2): 26-37
36. Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbés D: Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20; 2534: 1-30
37. 芝崎勲: 環境微生物制御法 (その 1)。日本コールドチェーン研究会誌「食品と低温」 1985; 11(1):11-18
38. 竹友直生、三枝静江、磯野未来、馬場隆: 乳酸菌を利用した漬物加工技術に関する研究 平成 27~29 年度
39. 芝崎勲: 改訂・新版 新・食品殺菌工学。光琳 平成 10 年 7 月 15 日
40. Simpson PJ, Stanton C, Fitzgerald GF, Ross RP: Intrinsic tolerance of *Bifidobacterium* species to heat and oxygen and survival following spray drying and storage. Journal of Applied Microbiology 2005; 99: 493-501
41. Aitoro R, Paparo L, Nocerino R, di Scala C, Polito G, Berni R.: Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* GG Heat-Stability During Infant Formula Preparation. Journal of probiotics and Health 2017; 5(2): 1-2
42. Tanaka K, Tsukahara T, Yanagi T, Nakahara S, Furukawa O, Tsutsui H et al.: *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 Simultaneously Enhances Systemic and Mucosal Humoral Immunity in Low Birth Weight Infants: A Non-Randomized Study. Nutrients 2017; 9: 195

別表. 生菌が添加された調製粉乳を乳児に長期間摂取させた臨床試験報告例

| 参照<br>番号 | 研究・報告年・<br>(実施国)                           | ①被験乳児月<br>齢・②摂取人数                                                                          | ①摂取菌株・②摂取<br>量(投与量)・③摂取<br>期間                                                                                                                               | 概要                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | Ziegler et al<br>2003<br>(アイオワ大学、米<br>国)   | ①6～10 日齢の<br>乳児<br>②生菌摂取群は<br>40 人<br>*二重盲検、ラン<br>ダム対照試験                                   | ① <i>Bifidobacterium<br/>lactis</i><br>② $3.6 \times 10^7$ CFU/g<br>( $4.8 \times 10^9$ CFU/L 調<br>製乳)<br>③112 日齢まで                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生菌摂取による体重及び身長増加に係る有意な影響は認められなかった。</li> <li>・生菌摂取による便の性状(硬さ)及び臭いに係る有意な影響は認められなかった。</li> <li>・泣き叫び、疳痛に係る調製粉乳の影響は認められなかった。</li> <li>・病院受診、咳又は熱の頻度に係る生菌の影響は認められなかったが、生菌摂取群の下痢日数及び下痢症例数は対照群と比較して有意に低下していた。また、吐き出しの頻度が少なかった。</li> </ul> |
| 2        | Chouraqui et al<br>2004<br>(ネスレ社、フラン<br>ス) | ①8 か月齢未満<br>( $3.7 \pm 2.1$ か月<br>齢)の乳児<br>②生菌摂取群は<br>46 人(ただし<br>46%は新生児<br>時点で母乳を<br>摂取) | ① <i>Bifidobacterium<br/>lactis</i> Bb12 株<br>② $10^6$ CFU/g 調製乳<br>( $1.5 \times 10^8$ CFU/L 調<br>製乳、 $10^8$ CFU/日相<br>当)<br>③生菌摂取群が<br>137.1 $\pm$ 60.1 日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・被験乳児全てに適切な成長が見られ、生菌摂取群と非摂取群で差異は認められなかった。</li> <li>・深刻な有害影響は認められなかった。吐き出し及び吐き戻しは生菌摂取群で 11%、対照群で 13%に生じた。</li> <li>・下痢様症状(便の回数等)/日を観察した結果、生菌摂取群では、試験期間に急性の下痢症を経験した人数が少なかったが、統計的に有意な差</li> </ul>                                     |

|   |                                             |                                                               |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                     |
|---|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                             | *二重盲検、ランダム対照試験                                                | (119.5~154.日)、<br>対照群が<br>148.1±64.9 日<br>(129.1~167.1 日)                                                                                                       | 異は認められなかった。また、下痢症状を示す平均日数は生菌投与群において有意に少なかった。                                                                                                                                                                        |
| 3 | Saavedra et al<br>2004<br>(ジョンズ・ホプキンス大学、米国) | ①3~24 か月齢の乳児<br>②生菌摂取群（高用量及び低用量）各 39 人<br>*二重盲検、ランダム化プラセボ対照試験 | ① <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 及び<br><i>Streptococcus thermophiles</i><br>②高用量摂取群（各 $1 \times 10^7$ CFU/g）、低用量摂取群（各 $1 \times 10^6$ CFU/g）<br>③210±127 日間 | <ul style="list-style-type: none"> <li>各群間の乳児の調製乳の消費量の範囲に有意な差異は認められなかった。</li> <li>生菌摂取群では、疝痛並びに過敏症及び抗生物質の使用の報告の頻度が有意に低下した。</li> <li>各群間で成長、健康状態に有意な差異は認められなかった。</li> </ul>                                          |
| 4 | Vendt et al<br>2006<br>(タルトゥ大学、エストニア)       | ①0~2 か月齢（平均日齢 39.8 日齢）<br>②生菌摂取群は 51 人<br>*二重盲検、ランダム化プラセボ対照試験 | ① <i>Lactobacillus rhamnosus</i><br>② $8.1 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^9$ CFU/日<br>③6 か月齢になるまで（平均 4.7 か月間）                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>生菌摂取群は、対照群と比較して身長及び体重の変化が有意に高く、良好な発育を示した。</li> <li>生菌摂取群では排便の頻度が有意に多かった。</li> <li>試験終了時点における乳児糞便検体を調べた結果、LGG 摂取群では <i>Lactobacillus</i> 属菌の保菌（定着）頻度がより高い割合で検出された。</li> </ul> |
| 5 | Kukkonen et al                              | ①0 か月齢                                                        | ①以下の 4 種類                                                                                                                                                       | ・両親からの報告を集計した結果、生菌摂取群と                                                                                                                                                                                              |

|   |                                                      |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>2008<br/>(ヘルシンキ大学、フィンランド)</p>                     | <p>②オリゴ糖が共添加された生菌摂取群は 506 人<br/>*二重盲検、ランダム化プラセボ対照試験</p> | <p>・ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG(LGG)、<br/>・ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705、<br/>・ <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99<br/>・ <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i><br/>②8~9×10<sup>9</sup> CFU/日<br/>(水、母乳又は調製乳に添加)<br/>③生後 6 か月間投与<br/>(その後 2 年間のフォローアップ観察)</p> | <p>対照群の間で新生児罹病率、乳児疝痛の発生に差異は認められなかった。<br/>・嘔吐、便秘、泣き叫び、下痢、腹部不快の発生は両群で同程度であった。<br/>・介入期間における呼吸器系又は中耳炎、胃腸炎の発生の両群の間の有意な差異は認められなかった<br/>・介入後のフォローアップ期間において、生菌摂取群では、呼吸器系感染症の発生が有意に低下した。<br/>・両群の 6 か月及び 24 か月時点における発育状態は類似していた。</p> |
| 6 | <p>Gibson et al<br/>2009<br/>(アデレード母子病院、オーストラリア)</p> | <p>①10 日齢以下の乳児<br/>②生菌摂取群は 72 人<br/>*二重盲検、ランダム対照試験</p>  | <p>① <i>Bifidobacterium lactis</i><br/>②3.85×10<sup>8</sup> CFU/ 100 kcal<br/>*4 か月から離乳食の開始が許されたが少</p>                                                                                                                                                                                             | <p>・生菌摂取群と対照群の間で増体重に有意な差異は認められなかった。<br/>・生菌摂取群と対照群の間で身長、頭囲及び BMI の平均に有意な差異は認められなかった。<br/>・両群の便の性状(硬さ)は類似していた。<br/>・両群の糞便、疝痛、吐き出し、嘔吐及び落ち着</p>                                                                                 |

|   |                                                             |                                                           |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                       |
|---|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                             |                                                           | <p>なくとも 500 ml/日の調製乳の摂取を継続。</p> <p>③摂取開始から乳児が 212±7 日齢（7 か月）になるまでの期間</p>                                            | <p>きのなさは類似していた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症、皮膚炎、消化器系問題、摂取に係る問題（調製乳の摂取中又は直後の嘔吐）を含む健康影響について比較したところ、摂取に係る問題は対照群と比較して生菌摂取群で少なかった。</li> <li>・ワクチン反応への生菌摂取の影響は観察されなかった。</li> </ul>      |
| 7 | <p>Gil-Campos et al 2012</p> <p>（グラナダ、コルドバ、マラガの病院、スペイン）</p> | <p>①1 か齢の乳児</p> <p>*二重盲検、ランダム対照試験</p> <p>②生菌摂取群は 66 人</p> | <p>①<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716</p> <p>②1×10<sup>7</sup>CFU/g 調製粉乳</p> <p>③5 か月間(1 か月齢～6 か月齢)</p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・4 か月及び 6 か月時点の平均増体/日は、生菌摂取群と対照群の間で有意な差異は認められなかった。</li> <li>・身長、頭囲、調製乳摂取量、健康への影響について両群の間で有意な差異は認められなかった。</li> <li>・下痢の発生割合は、生菌摂取群と比較して対照群は 3 倍高かった。</li> </ul> |
| 8 | <p>Baglazi et al. 2016</p> <p>（アテネ大学、ギリシャ）</p>              | <p>①帝王切開で生まれた乳児（1-4 日齢）</p> <p>②生菌摂取群（通常用量群及び低用量群）は各</p>  | <p>①<i>Bifidobacterium lactis</i> CNCM I-3446</p> <p>②通常用量群は 10<sup>7</sup> CFU/g 粉末、低用量群は 10<sup>4</sup> CFU/g</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常用量群及び低用量群と母乳摂取群との間で初期の胃腸感染症に対する防御効果、消化管の免疫及び発達、腸内細菌叢の確立及び成長に有意な差異は認められなかった。</li> </ul>                                                                      |

|   |                                                   |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                |
|---|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                   | <p>77 人。参照群として母乳摂取乳児 44 人。</p> <p>*二重盲検、ランダム化対照試験</p>                         | <p>粉末</p> <p>③誕生～12 か月まで（被験者は、誕生～6 か月までは乳児用調製粉乳、6 か月～12 か月まではフォローアップミルクを摂取。</p>                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                |
| 9 | <p>Bazanella et al. 2017</p> <p>（ミュンヘン大学、ドイツ）</p> | <p>①母乳栄養、人工栄養及び混合栄養の誕生後の乳児</p> <p>②生菌摂取群は 48 人</p> <p>*二重盲検、ランダム化プラセボ対照試験</p> | <p>①以下の 4 種類</p> <p><i>Bifidobacterium bifidum</i> BF3 株</p> <p><i>Bifidobacterium breve</i> BR3 株</p> <p><i>Bifidobacterium longum</i> subspecies <i>infantis</i> BT1 株</p> <p><i>Bifidobacterium longum</i> BG7 株</p> <p>②<math>10^7</math> CFU/g（各菌等量による総菌数、ホエイベースの調製粉乳に添加。）</p> <p>③12 か月間（その後 2</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・両親からの報告を集計した結果、生菌摂取群、対照群、母乳摂取群の間で、成長、抗生物質の投与量、健康状態に有意な差異は認められなかった。</li> <li>・糞便中の細菌叢の多様性に群間の有意な差異は認められなかった。</li> </ul> |

|    |                                                           |                                                                              |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                           |                                                                              | 歳までのフォローアップ観察)                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 10 | Maldonado et al. 2019<br>(グラナダ、コルドバ、アルメリアの大学、病院、研究所、スペイン) | ①1 か月齢の乳児<br>②生菌 LC40 株 摂取群は 65 人<br>CECT7263 株 摂取群は 63 人<br>*二重盲検、ランダム化対照試験 | ① <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 LC40 株<br><i>Bifidobacterium breve</i> CECT7263 株<br>(*母乳から見出された菌株)<br>②各 10 <sup>7</sup> CFU/g<br>③11 か月間の介入試験 (1 か月齢～12 か月齢) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LC40 株摂取群、CECT7263 株摂取群、対照群とも標準的に成長し、それらの体重増加に有意な差異は認められなかった。</li> <li>・ どの摂取群においても、調製粉乳の摂取に関連する有害影響は認められなかった。</li> <li>・ <i>B. breve</i> CECT7263 摂取群では、泣き叫ぶ頻度が対照群と比べて 1.7 倍低かった。</li> <li>・ <i>L. fermentum</i> LC40 株摂取群では、下痢の発生が対照群と比べて 44%低く、下痢症状の期間も 2.5 日短くなった。</li> </ul> |

\*二重盲検、プラセボ対照試験の有無についての表記は原著の記載に従った。

(摂取試験参照 1~10) から引用、作成。

<摂取試験一覧表参照>

1. Ziegler EE, Jeter JM, Drulis JM, Nelson SE, Haschke F, Steenhout P et al: Formula with reduced content of improved, partially hydrolyzed protein and probiotics: infant growth and health. *Monatsschrift Kinderheilkunde* December 2003
2. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC: Acidified Milk Formula Supplemented With *Bifidobacterium lactis*: Impact on Infant Diarrhea in Residential Care Settings. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 38: 288-292
3. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH: Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 261-267
4. Vendt N, Grünberg H, Tuure T, Malminiemi O, Wuolijoki E, Tillmann V et al: Growth During the First 6 Months of Life in Infants Using Formula Enriched With *Lactobacillus Rhamnosus* GG: Double-Blind, Randomized Trial. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19(1):51-58
5. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R et al: Long-Term Safety and Impact on Infection Rates of Postnatal Probiotic and Prebiotic (Synbiotic) Treatment: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PEDIATRICS* 2008; 122:8-12
6. Gibson RA, Barclay D, Marshall H, Moulin J, Maire JC, Makrides M: Safety of supplementing infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids and *Bifidobacterium lactis* in term infants: a randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition* 2009; 101:1706-1713
7. Gil-Campos, López MÁ, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD et al: *Lactobacillus fermentum* CECT5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacological Research* 2012; 65(2): 231-238
8. Baglatzi L, Gavrili S, Zachaki S, Favre L, Recquet S, Benyacoub J et al.: Effect of infant Formula Containing a Low Dose of the Probiotic *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 on Immune and Gut Functions in C-Section Delivered Babies: A Pilot Study. *CLINICAL MEDICINE INSIGHTS: PEDIATRICS* 2016; 10: 11-19

9. Bazanella M, Maier TV, Clavel T, Lagkouvardos I, Lucio M, Maldonado-Gómez MX et al: Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am J Clin Nutr* 2017;106(5):1274-1286
10. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, Benavides MR, Flores-Rojas K et al: Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics* 2019;19:361: 1-15

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく調製粉乳の審査事項の設定に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年1月20日～令和3年2月18日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 5通

4. 頂いた意見・情報及び食品安全委員会の回答

|   | 頂いた意見・情報                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 食品安全委員会の回答                                          |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 | <p>評価書（案）の「3. 食品に添加される生菌の安全性に関する海外の意見書等」の中で、EFSA の栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies）は、「プロバイオティクス又はシンバイオティクスを調製粉乳に添加することの有益性について、説得力のある証拠が不足しているとして、プロバイオティクス又はシンバイオティクスとして調製粉乳に添加する必要はない」としており、また、ドイツ連邦リスク評価研究所（German Federal Institute for Risk Assessment（BfR））は、「乳児</p> | <p>頂いたご意見につきましては、本食品健康影響評価を諮問した厚生労働省へ情報提供いたします。</p> |

|   |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>用調製乳及びフォローアップ調製乳に添加された菌株が、乳児の健康に有益であると推測することは不可能である」としている旨が示されている。</p> <p>乳児用調製粉乳への菌末添加の有益性に関し、海外の有力なリスク評価機関でこのようにきわめて否定的な評価がなされていることは、厚生労働省での承認並びに消費者庁での特別用途食品の表示許可の審査において十全に考慮されるべきである旨を、これらリスク管理機関に伝達願いたい。</p>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2 | <p>「現時点では、諸外国において、特定の菌株が添加された乳児用調製粉乳の摂取による明らかな健康被害は報告されていないが、その安全性を総合的に評価するためには科学的知見が不足しており、一定の不確実性が存在すると判断」しながらも、「審査事項案について不適切と判断するには至らなかった」と、結局どう判断したのか、曖昧です。</p> <p>このように一定の不確実性が存在するなら、認めちゃいけないでしょう。これで販売を認めるとすれば、極めて無責任と言わざるを得ません。</p> | <p>食品安全委員会は、食品健康影響評価（案）の2(1)にあるとおり、現時点では、諸外国において、特定の菌株が添加された乳児用調製粉乳の摂取による明らかな健康被害は報告されていないが、特定の菌株以外の菌を含む全体を総合的に評価するためには、科学的知見の不足から一定の不確実性が存在すると考えました。</p> <p>一方で、厚生労働省が作成した審査事項案については、食品健康影響評価（案）の2(2)にあるとおり、FAO/WHOが2002年に作成したガイドライン（「食品中のプロバイオティクスの評価のためのガイドライン」）を否</p> |

|   |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                                                                                            | <p>定する知見は確認されていないこと、また、諸外国において、特定の菌株が添加された乳児用調製粉乳の摂取による明らかな健康被害は報告されていないことから、当該審査事項案について不適切と判断するには至らないと判断されました。</p> <p>食品安全委員会では、今後も、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に食品についてリスク評価を行ってまいります。</p> <p>審査事項案に基づき、食品事業者から申請される個別の乳児用調製粉乳の安全性審査については、厚生労働省により実施されるものであるため、頂いたご意見につきましては、厚生労働省に情報提供いたします。</p> |
| 3 | <p>審査事項案に、「調製粉乳に添加する死菌の菌末について、安全性の問題とならないことが明らかな項目については、省略することができる（抜粋）」と記載されている。調製粉乳に含まれる菌末が死菌の場合、調乳、摂取、大腸に至るまで菌数に変化がなく、添加菌体に活動性はないため、審査事項案の「4 その他の事項」の「(3) 添加菌株の推定体内摂</p> | <p>厚生労働省が作成した審査事項案では、死菌の菌末が添加された調製粉乳については、本審査事項により安全性の確認を行うこととして、死菌の菌末について安全性の問題とならないことが明らかな項目については、省略をすることができるとされています。省略できる項目については、厚生労働省により個別に判断されるものと承知しています。</p>                                                                                                                                                  |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>取量及びその根拠（調乳の影響、胃酸、胆汁酸への抵抗性、粘液やヒト上皮細胞への吸着性等に関するデータ）」の確認は不要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>同様に、調製粉乳に含まれる菌末が死菌の場合、調製粉乳の衛生性は従来と同様であるため、審議結果（案）に示された「調乳の影響に関する事項」の内、「調乳後の添加菌株及び病原性微生物の菌数のデータ」は不要である。</li> <li>WHOのガイドラインや厚生労働省の通知のように、70℃調乳は乳児の安全を確保するために必須である。例外を設けると、乳児の安全性が確保できなくなる恐れがあると考えられる。調乳時の汚染のリスクを否定できない場合は例外を設定すべきではない。</li> </ul> | <p>FAO 及び WHO による「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン」に従った調乳方法については、ご意見のとおり、乳児用調製粉乳の安全性を確保するために必要な衛生管理であると考えます。頂いたご意見につきましては、厚生労働省に情報提供いたします。</p>                        |
| 4 | <p><b>【意見1】</b></p> <p>2 頁 8 行目の「1 菌末を添加した調製粉乳を用いた乳児への摂取試験の実施に関する事項（審査事項案の2 及び3）について、安全性を確認するための具体的なエンドポイントを追加すること」に関して、対象者が乳児であることを鑑みて過剰摂取を伴う安全性試験を必須とせず、「摂取試</p>                                                                                                                                                                                           | <p><b>【意見 1 について】</b></p> <p>厚生労働省が作成した審査事項案では、菌末を添加された調製粉乳の安全性を確認するための摂取試験について、当該調製粉乳の販売対象月齢の健康な乳児を対象として行うこととされています。食品安全委員会は、摂取試験の実施に当たり、その安全性確認のための具体的なエンドポイント</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>験において、当該菌株に起因する有害事象が認められないこと」等を審査事項に含めることを提案致します。</p> <p><b>【意見2】</b></p> <p>上記と同じく「具体的なエンドポイントを追加すること」に関して、審査事項案「3 菌末を含む調製粉乳の安全性に関する事項」の（1）の記載「2の摂取試験の結果において、安全性に問題が確認されず、その結果について、米国FDAのGRAS認定等第三者機関において確認がなされ、安全性に問題が見られていないこと。」について、対象月齢に配慮した第三者機関の安全性の確認が必要と考えることから、以下の括弧に示す箇所の追加を提案致します。</p> <p>（1） 2の摂取試験の結果において、安全性に問題が確認されず、その結果について、米国FDAの（乳児を対象とした）GRAS認定等第三者機関において確認がなされ、安全性に問題が見られていないこと。</p> | <p>の設定が必要であると考えました。その上で、ご提案の「摂取試験に過剰摂取を伴う安全性試験を必須とせず、「摂取試験において、当該菌株に起因する有害事象が認められないこと」等を審査事項に含めること」については、厚生労働省において検討されるものであると考えますので、頂いたご意見は厚生労働省に情報提供いたします。</p> <p><b>【意見2について】</b></p> <p>第三者機関により確認される摂取試験は、評価を行った審査事項案が乳児用調製粉乳を対象としたものであるため、当然当該調製粉乳の販売対象月齢の健康な乳児を対象とするものであると承知しています。</p> <p><b>【意見3について】</b></p> <p>ご趣旨を踏まえ評価書を修正・反映しました。</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>【意見 3】</b></p> <p>本案の「別添 菌末を含む乳児用調製粉乳に関する審査事項案に係る知見のまとめ」における、第11頁3行目「(2) 調製粉乳への死菌の添加について」の第一項目、「プロバイオティクスとして用いられる微生物は、必ずしも生菌である必要はなく、死菌や菌体成分、代謝産物の作用によってもその期待される効果は発揮されるとする考え方もある（参照34）」について、本文章では、「プロバイオティクスとして用いられる微生物」に、「死菌や菌体成分、代謝産物」が含まれると解釈される可能性があります。当該まとめの第1頁、7行目以降に記載される『・食品等に添加されるBifidobacterium属菌及びLactobacillus属菌等の生菌はプロバイオティクスと呼ばれている。プロバイオティクスは、FAO/WHOガイドラインにおいて、「適切な量を摂取した際に宿主の健康に有益な効果をもたらす生きた微生物」と定義されている（参照1）。』で定義する「生菌」であることと矛盾します。</p> <p>従って、該当箇所の「プロバイオティクスとして用いられる微生物」については、「調製粉乳に添加する微生物」等への修正を提案します。</p> |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | <p>アジア太平洋地域乳児・幼児栄養協会 (APIYCNA) [apiycna.org] のメンバーは、乳児用粉ミルクを70° Cで調乳する法律（今後試行される可能性のある）が乳児用調整乳の潜在的な微生物学的リスクを減らすには不十分であると考えています。</p> <p>APIYCNAは、温水使用の結果生じる幼児用調製粉乳の特性の劣化に伴うリスクがあると指摘しています。さらに、親や保護者がそのような要件に従うことは不可能です。</p> <p>APIYCNAは、乳幼児に粉ミルクを与える際の微生物の安全性に対する適切な管理は以下の遵守に依存すると考えています。</p> <p>a) 育児用調製粉乳の厳格な微生物学的基準および予防策を効果的に実施する</p> <p>b) 親/保護者による安全な乳幼児用粉ミルクの調乳と摂食慣行</p> <p>APIYCNAは、CODEX、FAOおよび欧州食品安全機関 (EFSA) のリスク評価によって示唆される他の解決策があると指摘しています。したがって私たちはFSCに対し、乳児および幼児用調製粉乳 (CAC/RCP 66、2008) の衛生実践のCODEXコードに記載されている代替案を検討されるよう要請いたします。</p> | <p>FAO 及び WHO による「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン」に従った調乳方法は、乳児用調製粉乳の安全性を確保するために必要な衛生管理であると考えます。厚生労働省においては、乳児の保護者を含む消費者に対し、当該ガイドラインの内容を周知していると承知していますが、食品安全委員会としましても機会をとらえて情報発信に努めてまいります。</p> <p>なお、コーデックス等に基づく調製粉乳の微生物基準の設定については本評価の対象外となっています。頂いたご意見につきましては、厚生労働省に情報提供いたします。</p> |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。