

菌末を添加した調製粉乳の厚生労働大臣の承認手続について

1. 経緯

調製粉乳については、食品衛生法第13条第1項の規定に基づき定められた乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表により「調製粉乳及び調製液状乳にあつては乳（生山羊乳、殺菌山羊乳及び生めん羊乳を除く。）又は乳製品のほか、その種類及び混合割合につき厚生労働大臣の承認を受けて使用するもの以外のものを使用しないこと。」と規定されている。厚生労働省では、厚生労働大臣の承認を受けようとする者から申請を受け、原材料の安全性等について製品ごとに審査を行っている。

国内事業者からビフィズス菌や乳酸菌の菌末を添加した調製粉乳の承認申請の相談を受けたことから、添加菌株の安全性等を確認するための確認事項案を作成し、平成30年3月12日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会器具容器包装・乳肉水産食品合同部会において検討を行った。

当部会での議論において、国際機関によるガイドライン等を参考にし、添加菌株の範囲の明確化、菌末を添加する目的の確認、添加菌に対する調乳の影響等を確認事項案に追加した上で、食品安全委員会の意見も聴取し、パブリックコメントを募集する等必要な作業を進めることについて了解が得られた。

2. 食品安全委員会に意見聴取

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の、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た。なお、評価に当たっては、まず、離乳食で不足しがちな栄養を補うための調製粉乳（以下「フォローアップミルク」という。）について評価し、その評価が得られた後、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。）の評価を行うよう依頼した。

3. 食品健康影響評価結果（フォローアップミルク）

フォローアップミルクについては、既存の審査事項において、調製粉乳の安全性が確保されていることを前提として、菌末が添加されたことによる対象となる乳幼児への健康影響は無視できる程度と考えられることから、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認められた。

4. 厚生労働大臣の承認手続等の改正通知

食品健康影響評価結果を踏まえ、フォローアップミルクにおける審査事項案を作成してパブリックコメントを募集し、令和2年1月に承認手続等通知を改正した。菌末を添加したフォローアップミルクについて厚生労働大臣の承認申請を行う場合は、追加の申請事項に規定する事項を示す資料を添付することを明記した。

5. 食品健康影響評価結果（乳児用調製粉乳）

- (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された。
- (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」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」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おらず、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が、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。

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。

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。

6. 評価結果に対する検討

食品安全委員会の評価結果において、菌末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、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ものとしたものの、審査事項案について不適切と判断するには至らないとされた。

食品安全委員会の評価結果を踏まえ、厚生労働省において検討する必要があるとされた事項に対し、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、乳児用調製粉乳に添加する菌株の範囲を乳児の腸内菌叢を構成する菌に限定することとし、食品安全委員会に諮問した審査事項案に以下の事項を追加することとする。

- (1) 母乳の代替として利用できる調製粉乳に添加する菌株は、乳児の腸管内で主要な菌叢として構成される *Bifidobacterium* 属菌に限ること。
- (2) 乳児を対象とする摂取試験の実施に当たっては、生後から離乳までの長期間（6～12か月まで）摂取させ、摂取期間の体重、身長、便の回数・性状、調整乳の摂取量、一般臨床症状等について観察すること。可能であれば、摂取期間後の観察期間（2歳の時点まで）を設けることが望ましい。

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/WHO作成の「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）」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こと。
- (3) 調乳の影響の事項として、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を提出すること。

7. 今後の方針

菌末を添加した調製粉乳に関する審査事項として、乳児用調製粉乳に対する事項を追加し、別添のとおり審査事項案を作成した。また、2020年の *Lactobacillus* 属菌の再分類により *Lactobacillus* 属以外に分類された菌株も引き続きフォローアップミルクに使用が可能となるよう追記した。当該審査事項案については、パブリックコメントを募集する等必要な作業を経て、大臣承認手続等の通知を改正することとする。

引き続き、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こととする。

菌末を添加した調製粉乳に関する審査事項案

1 添加菌株の安全性に関する事項

- (1) 添加菌株は、国内で調製粉乳その他の乳幼児が摂取する食品により使用実績のある *Bifidobacterium* 属菌、又は *Lactobacillus* 属菌 (2020年の再分類前に *Lactobacillus* 属に分類されていた菌株を含む。) であり、属 (Genus)、種 (Species)、菌株 (Strain) が遺伝学的に同定されていること。ただし、母乳の代替として利用できる調製粉乳に添加する菌株は、乳児の腸管内で主要な菌叢として構成される *Bifidobacterium* 属菌に限ること。

また、添加する菌量については、申請を行う調製粉乳の摂取対象月齢において、当該調製粉乳から摂取される菌量が、国内に流通する添加菌株が使用された食品等と比較し同等以下であること。

- (2) FAO/WHO作成の「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)」に規定される以下の安全性の評価のための試験等が添加菌株に対して実施され、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科学的評価が実施されていること。

ア 添加菌株の抗生物質耐性について

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。

- イ 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。

- ウ 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。

- エ 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。

2 調製粉乳に菌末を添加する目的に関する事項

- (1) 菌末を添加した調製粉乳を用いた摂取試験を行い、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。なお、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。

摂取試験については、以下の点を満たしていること。

被験者が無作為に選定されており、被験者数は特定の評価項目のために必要な大きさとすること。

二重盲検法によって行うこと。

プラセボ（菌株を含まないもの）対照群を置いた試験が行われていること。

- (2) 乳児を対象とする摂取試験の実施に当たっては、生後から離乳までの長期間（6～12か月まで）摂取させ、摂取期間の体重、身長、便の回数・性状、調整乳の摂取量、一般臨床症状等健康への影響について観察すること。可能であれば、摂取期間後の観察期間（2歳の時点まで）を設けることが望ましい。

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/WHO作成の「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）」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こと。

3 菌末を含む調製粉乳の安全性に関する事項

- (1) 2の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。
- (2) 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。

4 その他の事項

- (1) 菌末の製造方法、食品における使用状況
- (2) 菌末の添加量及びその根拠
- (3) 添加菌株の推定体内摂取量及びその根拠（調乳温度、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）
- (4) 調乳の影響（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）

死菌の菌末を添加した調製粉乳についても、本審査事項により安全性の確認を行うこととする。なお、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。