

生菌末を含む調製粉乳の厚生労働大臣承認手続について

1. 経緯

乳及び乳製品については、食品衛生法第 11 条第 1 項に基づき、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（以下「乳等省令」という。）により規格基準が定められている。乳等省令において、調製粉乳は、「生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたもの」と定義され、成分規格が定められている。（参考 2 - 1）

加えて、調製粉乳については、「乳又は乳製品のほか、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。」と規定されており（参考 2 - 1）、具体的には、平成 9 年 1 月 29 日付け衛乳第 27 号（以下「平成 9 年通知」という。）においては、厚生労働省の承認審査に必要な申請書に添付すべき資料・文書等について下記のとおり規定している。（参考 2 - 2）

- 製造所の名称及び所在地
- 商品名
- 承認を受けようとする理由
- 当該製品の製造に用いる原材料及び混合割合
- 乳又は乳製品以外に使用するものの種類及び成分並びに混合割合
- 乳又は乳製品以外に使用するものの製造者及び製造方法
- 当該製品の製造方法
- 当該製品の成分分析表
- その他参考事項

今般、国内事業者からビフィズス菌や乳酸菌の生菌末を添加した調製粉乳の承認申請の相談があったが、従来生菌末を含む製品の承認例が無いため、申請審査のため、平成 9 年通知に加えて、新たに規定すべき手続について検討を行ったので、その概要について報告する。

2. 生菌末を含む調製粉乳について

(1) ビフィズス菌・乳酸菌の生菌について

ビフィズス菌や乳酸菌の生菌はプロバイオティクスとも呼ばれ、ビフィズス菌には *Bifidobacterium*、乳酸菌には *Lactobacillus* 等が含まれる（参照文献 2 - 1（56 頁）、参照文献 2 - 2（68 頁））。プロバイオティクスの起源は、主に

ヒトや動物の腸管に生息する菌であるが、通常腸管に生息しない菌でもプロバイオティクスの範疇に入れられているものもある（参照文献 2-2（68 頁））。*Bifidobacterium*や*Lactobacillus*等は母乳にも存在することが報告されている（参照文献 2-3（75 頁～77 頁）、参照文献 2-4（79 頁, 80 頁））。

（2）プロバイオティクスに関する海外の規制等

① コーデックス基準における調製粉乳中のプロバイオティクスに関する規定

コーデックス (CODEX:FAO/WHO 合同食品規格計画) が作成した基準 (Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants (CODEX STAN 72-1981)) (参考 2-3) では、12 ヶ月齢までの乳児向け調製粉乳中の微生物、汚染物質等の基準のほか、乳児の必要栄養素及び含有量が示されているが、プロバイオティクスについては特段の規定はない。これらの原料については、通常母乳に存在し、その使用が母乳栄養児の効果と同様な利点が確保されていること、及びその安全性について科学的に証明されていることが求められている。

② FAO/WHO 合同ワーキンググループによる食品中のプロバイオティクスの安全性等評価ガイドライン

プロバイオティクスを含む食品の安全性等の評価については、FAO 及び WHO の合同ワーキンググループが作成したガイドライン (Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food) (参考 2-4) により示されており、菌株について、少なくとも以下の事項について安全性が証明されることを要求している。

- 抗生物質に対する耐性パターン決定
- 特定の代謝活性の評価（例：D 乳酸の産生、胆汁酸抱合能）
- ヒトの試験での副作用の評価
- 販売後の消費者の健康危害調査
- ほ乳類に対する毒素を産生する菌種と同じ種に属している場合は当該菌株の毒素産生性
- 溶血性を持つことが知られている菌種と同じ種に属している場合は当該菌株の溶血性
- 免疫低下動物を用いた菌株の感染性

③ 米国における調製粉乳に使用するプロバイオティクスの規制

連邦規則において、乳幼児に使用できる物質は、アメリカ食品医薬品局 (FDA)

の規則（食品医薬品化粧品法）に従って使用される物質、その使用が generally recognized as safe (GRAS)と認められている物質、又は事前許可によって使用が認められた物質であることが求められている。食品に使用されるビフィズス菌や乳酸菌等は GRAS※として個別に使用が認められている。また、新規に調製粉乳を製造・販売する際には、事業者はその 90 日前までに FDA に登録を行わなければならないとされている。FDA への登録にあたっては、調製粉乳の成分量、成分や製造方法に関する情報、臨床試験により得られた品質に関する情報等を示す必要がある。（参考 2－5）

※ GRAS 制度においては、申請者が特定物質を GRAS であることについて、必要書類を添えて FDA に届出を行う。届出に基づき、FDA は「同意」「保留」「却下」の 3 種類の評価を行う。FDA が意義を申立てない場合、その物質は GRAS 物質として「GRAS Notice Inventory」に掲載される（参考 2－6）。GRAS 届出においては、GRAS と判断した根拠（comprehensive discussion of the basis for the determination of GRAS status）が求められている。（参考 2－7）

④ 欧州における調製粉乳に使用するプロバイオティクスの規制

EU 指令において、乳幼児に適切なビタミン、ミネラル、アミノ酸等の添加に使用可能な添加物が物質別に定められている。ビフィズス菌や乳酸菌等のプロバイオティクスの添加は禁止されていないが、それらの物質は、適切な実験等により得られたデータの体系的なレビューにより、乳幼児に与えることが適切と示されたものである必要がある。これらの物質や調製粉乳について事前に管轄当局による審査承認は求められていないが、監視指導に資するよう、製造者等は上市後管轄当局に当該品の販売について届けなければならない。（参考 2－8）

3. プロバイオティクスの食品への使用

（1）我が国でのプロバイオティクスの食品への利用

プロバイオティクスを使用した主な食品にはヨーグルト、乳酸菌飲料、サプリメントが挙げられ、使用される菌株も単独のものから、複数の菌株による種々の組み合わせが登場している。（参照文献 2－5（94 頁））

また、これらの食品の中には特定保健用食品としての食品の有効性や安全性の審査を受け、表示についての許可を受けているものも含まれている（参考 2－9）。

（2）海外でのプロバイオティクスの調製粉乳等食品への使用

プロバイオティクスを使用した食品は海外でも広く販売されており（参照文献 2－5（89 頁））、欧州における報告では、食品に多く使用されている菌種は *Bifidobacterium* 及び *Lactobacillus* であり、欧州の食品市場でのプロバイオティクスの利用は、ヨーグルトや乳酸菌飲料への使用のほか、調製粉乳への使用は比較的新しいとしている（参照文献 2－6（98, 99 頁））。

4. 生菌末を含む調製粉乳の厚生労働大臣承認手続の方向性

長年、食品に利用されているビフィズス菌や乳酸菌については、具体的な健康への影響は報告されていないものの、今後、新たに調製粉乳への使用が申請される生菌末については、乳幼児の食経験が乏しいもの、安全性の検証が十分でない菌の使用も想定される。

そこで、生菌末を含む調製粉乳については、厚生労働省大臣による原材料の成分及びその配合量の承認のために必要な手続きとして、平成 9 年通知により示されている事項に加えて、申請事業者からは、菌自体の安全性、当該菌を含む調製粉乳の安全性に係る文書等の提出を求めることが適当と考えられる。この手続きに際しては、国際基準や欧米の状況を参考にしつつ、その安全性に係る確認事項案を別添のとおり作成したところ。今後、当該確認事項案に基づき審査される生菌末を含む調製粉乳の安全性について、食品安全委員会の意見も聴き、その後、当該確認事項案については、パブリックコメント等を経て関係事業者に対して通知する。

生菌末を含む調製粉乳に関する確認事項案

1 菌に関する事項

(1) 菌は、属 (Genus)、種 (Species)、菌株 (Strain) が遺伝学的に同定されていること。菌は一定の食経験を有するビフィズス菌又は乳酸菌であること。

(2) 「FAO/WHO 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 (FAO/WHO Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food)」(以下、FAO/WHO ガイドラインという。)に規定される以下の安全性の評価のための試験等が当該菌株に対して実施され、その結果について、米国 FDA の GRAS 認定等の科学的な評価が実施されていること。

ア 菌株の抗生物質耐性について

同種の菌に関する知見と比較し、抗生物質への耐性が同等であること。

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。

① D 乳酸の産生性

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。

② 胆汁酸の脱抱合性

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及び溶血性を有する菌と同じ属に所属する菌株の場合は、毒素産生性及び溶血性がないことを示すこと。

エ 免疫低下動物を用いた菌株の感染性の有無の評価等により、感染性がないことを示すこと。

2 生菌末を含む調製粉乳に関する事項

(1) 当該菌株を含む調製粉乳を用い、FAO/WHO ガイドラインに沿ったヒトの臨床試験において副作用が生じないことが調べられており、その結果について、GRAS 認定等の科学的評価が実施されていること。

臨床試験の実施に当たっては、当該調製粉乳の販売対象月齢(乳児用向け又はフォローアップミルク)の健康な乳幼児を対象として行うこと。

(2) 国外において、当該菌を含む調製粉乳を対象とした製造販売後の調査が実施されており、副作用の発生が確認されていないこと。

3 その他の事項

- (1) 菌の製造方法、食品における使用状況
- (2) 菌の添加量及びその根拠
- (3) 生菌の推定体内摂取量及びその根拠（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（FAO/WHO ガイドラインを参照。））