

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ビフィズス菌・BB（ビービー） - 1 2
機能性関与成分名	ビフィズス菌 BB-12 (<i>B. lactis</i>)
表示しようとする機能性	本品にはビフィズス菌 BB-12 (<i>B. lactis</i>) が含まれます。ビフィズス菌 BB-12 (<i>B. lactis</i>) は、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善する機能性が報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

-3で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

（サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。

（その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。

海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。

（機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。

（特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。

（特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

当該論文を添付している。

（英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。

（PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。

（検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。

（研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。

食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

各論文の質評価が記載されている^{注2}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている^{注3}。

文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

文献検索リストが記載されている^{注3}。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

参考文献リストが記載されている^{注3}。

各論文の質評価が記載されている^{注3}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

全体サマリーが記載されている^{注3}。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料 (研究レビュー)

標題: 最終製品ビフィズス菌・BB (ビービー) - 12 に含有する機能性関与成分ビフィズス菌 BB-12 (*B. lactis*) による整腸作用の機能性に関する研究レビュー

商品名: ビフィズス菌・BB (ビービー) - 12

機能性関与成分名: ビフィズス菌 BB-12 (*B. lactis*)

表示しようとする機能性: 本品にはビフィズス菌 BB-12 (*B. lactis*) が含まれます。ビフィズス菌 BB-12 (*B. lactis*) は、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善する機能が報告されています。

作成日: 2018 年 1 月 25 日

届出者名: 富士フイルム株式会社

抄 録

目的

疾病に罹患していない者において「ビフィズス菌 BB-12 (*B. lactis*) (以下ビフィズス菌 BB-12) を含む食品には整腸作用があるのか」を検証するために研究レビューを実施した。

方法

日本語・英語の論文の検索を行い、ビフィズス菌 BB-12 含有食品を摂取したのちの排便数、便の性状の変化と糞便菌叢の変化を評価した比較試験を収集した。適格基準は、P: 疾病に罹患していない者、I: ビフィズス菌 BB-12 含有食品(試験食)摂取、C: ビフィズス菌 BB-12 を含まないプラセボ食品(対照食)摂取、O: 腸内環境および便通が改善するか、とした。

結果

日本語 6 報、英語 1 報の論文を採用した。日本語の論文はいずれも日本人を対象としており、英語の論文はデンマーク、イギリス、ドイツ人を対象としていた。試験食はビフィズス菌 BB-12 を含むカプセルまたはヨーグルトを用いていた。ビフィズス菌 BB-12 の摂取量は一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{10}$ cfu (colony-forming unit) であった。排便日数は 3 報中 2 報で対照食摂取と比較し有意に増加していた。また、5 報で糞便菌叢解析が行われ、3 報において *Bifidobacterium* 菌数と *Bifidobacterium* 占有率が、対照食摂取と比較し有意に増加していた。そして、有効性試験と同時に実施されていた糞便到達試験から、ビフィズス菌 BB-12 は生きたまま腸に届くことも示された。さらに、全論文の試験結果から、最適摂取量の推定を行い、ビフィズス菌 BB-12 を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu (colony-forming unit) 摂取することで上記の作用が得られ

ると判断した。

上記の結果から、ビフィズス菌 BB-12 を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu (colony-forming unit) 摂取することにより、ビフィズス菌 BB-12 が生きて腸まで届き、便通 (排便日数)、*Bifidobacterium* 菌数の増加及び *Bifidobacterium* 占有率の増加が示されることが明らかになった。

結論

疾病に罹患していない者がビフィズス菌 BB-12 を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu 摂取することにより、ビフィズス菌 BB-12 が、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善することが明らかになった。

1. はじめに

Bifidobacterium (ビフィズス菌) は健常なヒトの大腸における優勢細菌の一つである。Mitsuoka[1]は、様々な消化管症状や老化において腸内のビフィズス菌が顕著に減少もしくは消失すると同時に *Clostridium perfringens* や大腸菌群などの腐敗菌が増加することを見出し、ビフィズス菌がヒトの腸内環境の改善に深く関与することを報告した。この報告ののち、ビフィズス菌に関する様々な研究が行われ、整腸作用[2, 3]、免疫賦活作用[4]などが次々と明らかになっている。このように腸内細菌叢におけるビフィズス菌が、ヒトの健康に大きく影響を与えていることが分かるにつれ、ビフィズス菌を添加した食品が製造され販売されるようになってきた。しかしながら、ビフィズス菌は一般に酸素や酸性条件に弱く、ヨーグルトのような賞味期限の短い食品中においても、その保存中に数が激減してしまうことが報告されている[5, 6]。

Meile らはフランス産ヨーグルトから、高い酸素耐性を持つ新たな菌株 *Bifidobacterium lactis* を見出した[7]。*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12 (以下ビフィズス菌 BB-12) は Meile らにより発見された *Bifidobacterium lactis* 菌と同一の菌種である。その後の研究によりビフィズス菌 BB-12 には高い耐酸性があることが明らかとなっている[8-10]。これらの性質により、ビフィズス菌 BB-12 は例えばヨーグルト中においてもその細菌数を保つことが可能である。

ビフィズス菌 BB-12 は従来のビフィズス菌に比べて非常に高い耐酸性を有しており、pH 2-4 の酸性条件下において高い生存率を示すことが報告されている[8]。この性質は、低 pH による H^+ -ATPase 活性およびバクテリア内の pH を一定に保つのに関与する酵素複合体、の誘導によるということが報告されている[9]。またビフィズス菌 BB-12 の胃酸または胆汁中における生存率が、他のどのビフィズス菌よりも高いことが報告されている[10]。

本論は、疾病に罹患していない者が最終製品ビフィズス菌・BB(ビービー)-12 に含まれるビフィズス菌 BB-12 摂取により、当該成分を含まない食品を摂取した場合と比較して、整腸作用に関する有効性を示すかを研究レビューにより明らかにすることを目的とした。また、国連食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機構 (WHO) 合同ワーキンググループは、2002 年にプロバイオティクスを「適正量を摂取した宿主に有用な作用を示す生菌体」と定義している。(FAO/WHO.Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, 2002) ビフィズス菌の機能性も菌株を限定して

レビューする事が必要である。そのため、西田らの論文（後述する採用論文 5）によってビフィズス菌 BB-12 と同一株であると記載されている”LKM512”株や、BB-12 の国際的なカルチャー登録番号である”DSM15954”、原料メーカーより BB-12 と同一株であると報告のあった”FK120”の 3 株も本レビューの対象とした。

2. 方法

本研究レビューを作成するにあたり、以下に示す内容を盛り込んだプロトコルを作成した。このプロトコルは登録・公開はしていない。

2.1 対象研究の適格基準

適格基準は、以下の通りとした。

P (Participants) : 疾病に罹患していない疾病に罹患していない者(18 歳未満、妊産婦、授乳婦は除く)とした。

I (Intervention) : 介入としてはビフィズス菌 BB-12 または LKM512、FK120、DSM15954 を含む食品(カプセル、ヨーグルトなど)を摂取することを条件とした。

C (Comparison) : 対照群としては当該成分を含まない食品をプラセボとして用いていることを条件とした。

O (Outcome) : 主要アウトカムとして整腸作用を用いた。具体的には、便通を評価する指標として、排便回数(日数)、排便量を、また、腸内環境を評価する指標として、糞便性状(形、色、pH、水分量、アンモニア)、糞便菌叢解析による *Bifidobacterium* の数・占有率、さらに *Clostridium perfringens* (レシチナーゼ陽性 *Clostridium*) の数・検出率を用いることとした。

国内外の 4 つの文献データベース (PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web および JDreamIII) を用いて、2018 年 1 月 11 日までに掲載された文献を検索した。研究デザインとして、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験を対象とした。プラセボ対照群がない介入研究、会議録 (学会抄録など) や未発表資料は除外した。

(i)研究特性

上述の PICO に適合するものを対象とした。

(ii)報告特性

言語は無制限とし、レビュー A、B、C、D で対応できない言語については当該言語に対応した専門家に和訳を依頼することとした。また、査読のある原著論文のみを対象とし、会議録や学会抄録などは除いた。

(iii)データベース、期間

研究論文のデータベースとして PubMed(MEDLINE)、The Cochrane Library、医中誌 Web、JDreamIII を用いて網羅的に検索を行った。期間はデータベースごとに公開されている最初の時点から最終検索日(2018 年 1 月 11 日~2018 年 1 月 15 日)までに公表されたものとした。なお、腸内細菌学雑

誌の前身である『ビフィズス (1987～1997年)』を対象として、ハンドサーチを実施した。レビュアーA、レビュアーBの二人が独立で行った。

(iv) 検索語と検索式

ビフィズス菌 BB-12 の整腸作用を検証すべく各データベースにおいて別紙様式(V)-5 に示した検索語、検索式を用いて検索を行った。また、ビフィズス菌 BB-12 と同一株である LKM512 および FK120、DSM15954 についても検索を行った。これらの検索式はレビュアーA と B の二人で議論し設定した。

2.2 研究の選択、データの抽出

以下のプロセスを用いて、適格基準を満たす論文を抽出した。

(i) 一次スクリーニング

論文のタイトルとアブストラクトから除外すべきか否かを判定した。この作業はレビュアーA、レビュアーBの二人でそれぞれ独立して行った。その後、両者で照合して、一致していない論文については協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーC の判断により決定した。

(ii) 二次スクリーニング

論文の本文を取りよせ、本文を精読することで除外すべきかどうかを判定した。この作業はレビュアーA、レビュアーBの二人が独立して行い、レビュアーC、レビュアーD の承認を得た上で決定した。

(iii) データの抽出

各論文から「整腸作用」についてのアウトカムを抽出した。この作業はレビュアーA、レビュアーB が独立して行った。不一致がある場合には協議して決定した。

(iv) エビデンスの評価

各論文・各アウトカムのエビデンスの評価はレビュアーA、レビュアーB が独立して行い、レビュアーC の承認を得た。

2.3 データ項目

採用した論文から、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、研究の行われた場所、対象者特性、介入内容、対照、解析方法、主要・副次アウトカム、有害事象、査読の有無、を抽出した(別紙様式(V)-7)。また主要アウトカムは「整腸作用」とし、整腸作用の指標である排便回数(または日数)、排便量、糞便性状(形、色、pH、水分量、アンモニア)、糞便菌叢解析 (*Bifidobacterium* の数・占有率と、*Clostridium perfringens* (レシチナーゼ陽性 *Clostridium*) の数・検出率) のデータを抽出した。

2.4 研究の妥当性・信頼性の評価

(i) バイアスリスク

バイアスリスクの評価は、まず個々の研究において行った。

具体的には選択バイアスとして「ランダム化の方法が明記されているか」、「割付の隠蔽は適正に行われているか」、盲検性バイアスとして「二重盲検化は適正に行われているか」、症例減少バイアスとして「解析はITTなのかFASなのかPPSなのか」、さらに「不完全アウトカムはないのか」、「選択的アウトカム報告はあるのかどうか」、「その他のバイアスはあるのか」について評価を行った。論文の中で明確に記述があるまたは問題を回避している場合には「バイアスリスク低(0)」と判定し、記述がないまたは不履行の場合は「バイアスリスク中(-1)」、また不履行だったり、明らかに逆のことが行われていたりする場合には「バイアスリスク高(-2)」と判定した（症例減少バイアスにおいてはITT解析の場合には「バイアスリスク低(0)」、FAS解析の場合には「バイアスリスク中(-1)」、PPS解析の場合には「バイアスリスク高(-2)」と評価した）。バイアスリスクのまとめの評価は「バイアスリスク中(-1)が0~2項目」を「バイアスリスク低(0)」、それ以上のものを「バイアスリスク中(-1)」とし、一つでも「バイアスリスク高(-2)」評価がある場合には「バイアスリスク高(-2)」とした（別紙様式(V)-11a）。これらの作業はレビューA、レビューBが行い、その後、両者で照合して、一致していない項目については協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、レビューCの判断により決定した。

(ii)非直接性

非直接性 (Indirectness) とは、当該臨床研究が当該研究レビューに直接関係がないことを意味する。採用論文が本研究レビューのPICOと合致していないかどうか (非直接性) を評価した。採用論文の内容と本研究レビューのPICOとの関係が直接的でない場合には「リスク中(-1)」、またPICO全てが明らかに直接的とは言えない場合には「リスク高(-2)」と評価した。直接的である場合には「リスク低(0)」とした。この作業は、レビューAとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。それでも不一致である場合には、レビューCの判断により決定した。

(iii)不精確

不精確性 (Imprecision) とは、当該研究における例数が少ない、又はアウトカムであるイベント数が少ないために、結論の精度を表す95%信頼区間が大きくなっていることを指す。評価方法は例数 (又はイベント数) と主要アウトカムを基に、メタアナリシスの有無にかかわらず、不精確な場合「リスク高(-2)」、やや不精確な場合「リスク中(-1)」、精確な場合「リスク低(0)」で評価した。なお、95%信頼区間が著しく広い研究もやや不精確「リスク中(-1)」と評価した。この作業は、レビューAとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。それでも不一致である場合には、レビューCの判断により決定した。

(iv)非一貫性

非一貫性は、各研究間のばらつきを示すものである。メタアナリシスを実施すると判断した効果指標の場合、研究の異質性を表す I^2 値で非一貫性のリスクを評価した。すなわち、 I^2 の値が50%より大きい場合には、大きな異質性「リスク高(-2)」、 I^2 の値が25%~50%の間の場合には中等度の異質性「リスク中(-1)」、

I^2 の値が25%より小さいときには重要でない異質性「リスク低(0)」とした。メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、メタアナリシスを行えなかった場合、各論文において有意な効果があり/なし全研究で一貫していない場合は「リスク高(-2)」、一部の研究で一貫していない場合は「リスク中(-1)」、全研究が一貫している場合は「リスク低(0)」と評価した。この作業は、レビュアーAとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーCの判断により決定した。

エビデンス総体におけるバイアスリスクは、1報でもリスクが中(-1)・高(-2)と評価された論文が含まれていればそれに合わせた。

エビデンスの強さは、「強い(A)」からスタートし、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性の評価の中に「リスク高(-2)」が一つ存在するごとに強さを一段階ずつ弱めることとした。この作業はレビュアーAとBが行い、レビュアーCによる確認を受けた。(別紙様式(V)-13a)。

2.5 要約指標、結果の統合、追加的な解析

本研究レビューにおいて腸内環境の改善を示すアウトカムのうち、可能なものについては標準化された mean difference(SMD)または mean difference (MD)と Fixed effect model を用いたメタアナリシスを行うこととした。しかし、本研究レビューでは、論文同士の研究デザインが異なっていたため、メタアナリシスは実施できなかった。

3. 結果

3.1 研究の選択、研究の特性

論文検索のフローチャートを別紙様式(V)-6に示した。

ビフィズス菌 BB-12 を検索語に用いた検索により、PubMed から 71 報、The Cochrane Library から 20 報、医中誌から 8 報、JDreamIII から 33 報の論文を得た。また FK120、LKM512、DSM15954 のいずれかを検索語に用いた検索により、PubMed から 7 報、The Cochrane Library から 5 報、医中誌から 21 報、JDreamIII から 14 報の論文を得た。またハンドサーチを行った雑誌『ビフィズス』は該当文献が 0 報であった。さらに、論文検索により第 2 報のみが特定された 1 報の文献については、第 1 報の論文もスクリーニングに加えることとした(別紙様式(V)-5、6)。

これら重複を除いた計 149 報について一次スクリーニングを行った。その結果、9 報が適合条件に合致していた。140 報は、「レビューである」「対象が幼児、子供、過敏性腸症候群である」「介入がビフィズス菌 BB-12 以外の菌株である」「介入が複数の菌を添加した食品である」「アウトカムが整腸作用でない」「*in vitro* の論文である」などの理由により除外した。

二次スクリーニングとして上記 9 報の本文を取りよせ精査した。その結果、1 報はプラセボ食品を用いていなかったため PICO に適合せず除外した(別紙様式(V)-8)。また 1 報は、試験のウォッシュアウト期間が短く、被験食及びプラセボ食の作用を分けた評価ができていないと判断し、除外した。残った 7 報は PICO に適合しており、本レビューに採用とした(別紙様式(V)-6)。

採用した論文の一覧と特性を別紙様式(V)-7 に示した。以降採用した各論文を別紙様式(V)-7 に記述した番号を使って論文 1～論文 7 と記すことにする。

採用した 7 報の研究は全て疾病に罹患していない者を対象としている。ただし、論文 1、2、6、7 においては便秘傾向の疾病に罹患していない者のみを対象としていた。これら 7 報はいずれもビフィズス菌 BB-12 または LKM512 を 0.9×10^9 ~ 1.0×10^{10} cfu 含むカプセルまたはヨーグルトを試験食に用いており、プラセボとしてビフィズス菌 BB-12 を含まないカプセルまたはヨーグルトを用いていた。アウトカムとしては整腸作用を表す各種指標が用いられていた。

研究デザインについては、論文 1 と論文 2 はランダム化並行群間比較試験、論文 3、4、6 はランダム化クロスオーバー試験、論文 5 はクロスオーバー試験、論文 7 はウォッシュアウト期間を設けた単一群を用いた比較試験と、それぞれ異なるデザインが用いられていた。

論文 5 は厳密なランダム化による振り分けではないが、本文中に「試験開始前に日常の 1 週間あたりの排便頻度をアンケートにて調査し、偏りがないように被験者を 2 群に分け」という記述があり、以後の実験手続きや統計解析も適切に行われていることから、今回の解析に含めてよいと考えた。

また、論文 7 は摂取前(1 週間)、LKM512 ヨーグルト摂取期(2 週間)、摂取中止期(2 週間)、プラセボ摂取期(2 週間)というスケジュールで行われた単一群による臨床試験である。ウォッシュアウト期間 2 週間はこの種の試験系においては特別短いわけではなく、LKM512 摂取によって *Bifidobacterium* は介入前と比較して有意に増えるが、ウォッシュアウト期間の終了時には有意差がなく、時期効果は少ないと考えられる。またこのスケジュールが被験者に盲検であったかの記述はなく、そのリスクは考える必要はあるものの、実験手続きや統計解析は適切であると判断し、今回の解析に含めてよいと判断した。

論文 3、4、5 においては「全被験者」での解析のほか、「便秘傾向者」「非便秘傾向者」のサブグループについても解析を行っていたため、サブグループについての全ての結果も抽出した。

論文 1～7 はいずれも連続変数を指標として評価しているため、エビデンス総体の評価は 7 報全て一緒に扱った。また、論文 1 は排便日数に関して、連続変数による評価とオッズ比による評価を行っていた。どちらも同じデータに基づいた評価であることから、本研究レビューにおいては連続変数を指標とした評価を用いて、効果の検証を行うこととした。

3.2 研究内のバイアスリスク

各論文より以下のバイアスリスクを評価した。なお、詳細は別紙様式(V) -11a 参照。

(i)ランダム化

論文 3、5、6 にはその方法について詳細な記述が無く、具体的な方法が不明であるため、リスクは中(-1)と評価した。論文 7 は一群のためランダム化は行っていないと評価できない。論文 1、2、4 はランダム化の手法について記載がなされていたため、リスクは低(0)と評価した。

(ii)割付の隠蔽

論文 1～6 には隠蔽されていたというはっきりした記述がなく不明であり、リスクは中(-1)とした。論文 7 は割付自体を行っていないため評価できない。

(iii)盲検化

論文 1～4 は「二重盲検」という記述があり、リスクは低(0)と評価した。論文 5 と 6 には被験者への盲検の記述はあるものの、評価者への盲検化への記述がないため、評価者へのリスクは中(-1)と評価した。論文 7 は両者ともに盲検化の記述がないため、参加者、評価者ともにリスク中(-1)と評価した。

(iv)症例減少バイアス、不完全アウトカム、選択的アウトカム

論文 1、6、7 は全員を解析に用いており、ITT 解析であり、リスクは低(0)と判断した。論文 2 は体調不良を訴えた 2 名を解析対象外としているため、PPS 解析であり、リスクは高(-2)と判断した。論文 3 は発酵食品を常食 3 名、風邪薬を飲んだ 3 名、抗生物質を服用した 3 名、頭痛薬常用 1 名、便秘薬常用 1 名、非摂取期にビフィズス菌 BB-12 が検出された 1 名、終日絶食した 1 名、計 13 名(A 群 8 名、B 群 5 名)を解析対象外としており、PPS 解析であるため、リスクは高(-2)と判断した。論文 4 はアンケート記入漏れの 2 名に加え、抗生物質や便通に影響のある薬を服用した 7 名を解析から除外しており、PPS 解析であるため、リスクは高(-2)と判断した。論文 5 は試験食の摂取忘れ 4 名、アンケート記入漏れ 2 名の計 6 人を解析から除外しており、FAS での解析であるため、リスクは中(-1)と判断した。その他の不完全アウトカム、選択的アウトカムについてはリスク低(0)と評価した。

(v)その他のバイアス

その他のバイアスについては特に認められなかった。

(vi)バイアスリスクのまとめ

上述の(i)から(v)をまとめて評価することにより、各論文のバイアスリスクは、論文 1、5、6、7 はリスク中(-1)、論文 2～4 はリスク高(-2)と判定した。

3.3 個別の研究の結果

別紙様式(V)－11a に示したように、以下の結果が得られた。

(i) 排便回数

本レビューの対象となった論文 2～7 で排便回数の変化が検証されていた。各研究によって評価方法は異なるものの、3 報でプラセボ摂取時よりも有意な回数の増加が見られた。1 報についてはプラセボ摂取時と比較したときには有意な差はなかったものの、介入前と比較して有意な回数の増加が示された。

論文 4 において、プラセボ摂取時の 7.98 ± 2.54 (回/2 週) に対して、被験食摂取時の排便回数は 8.78 ± 2.73 (回/2 週) であり、有意に増加した。また、論文 6 において、プラセボ摂取時の 4.3 ± 1.4 (回/週) と比べて試験食摂取時の排便回数は 4.7 ± 1.6 (回/週) で、有意な増加が報告された。論文 7 においてプラセボ摂取時で 3.89 ± 1.93 (回/週) であったものが、試験食摂取時で 4.48 ± 2.15 (回/週) となっており、有意な増加が報告されている。論文 3 ではそれぞれ便秘傾向者

群において、ビフィズス菌 BB-12 摂取時において、介入前と比較すると有意な回数の増加が見られた。

(ii) 排便日数

論文 1、2、5 の 3 報において排便日数の変化が検証され、論文 1、5 でプラセボ摂取時と比較して有意な改善が報告された。

論文 1 では、プラセボ摂取群の排便日数が、摂取後 1 週間で 3.3 ± 1.2 (日/週)、2 週間で 3.8 ± 1.4 (日/週)、3 週間で 4.0 ± 1.5 (日/週)、4 週間で 4.0 ± 1.5 (日/週)であったのに対し、ビフィズス菌 BB-12 を 1.0×10^9 cfu 摂取した群で、1 週間後 3.5 ± 1.3 (日/週)、2 週間後 4.2 ± 1.4 (日/週)、3 週間後 4.3 ± 1.5 (日/週)、4 週間後 4.4 ± 1.5 (日/週)となり、2~4 週後でプラセボ群に対して有意に増加した。また、ビフィズス菌 BB-12 を 1.0×10^{10} cfu 摂取した群においては、1 週間後 3.5 ± 1.3 (日/週)、2 週間後 4.1 ± 1.4 (日/週)、3 週間後 4.2 ± 1.5 (日/週)、4 週間後 4.2 ± 1.5 (日/週)となり、1、2 週後で有意に増加した。論文 5 の便秘傾向群において、排便日数は、プラセボ摂取時に 6.3 ± 1.9 (日/11 日)、ビフィズス菌 BB-12 摂取時に 7.5 ± 2.3 (日/11 日)と、プラセボ摂取時に対して有意な増加が認められた。

(iii) 排便量

論文 2~6 の 5 報で排便量の解析が行われ、いずれもプラセボ摂取時と有意差はなかった。しかしながら、2 報において介入前と比較して有意な増加がみられた。

論文 5 の便秘傾向者群では介入前に円柱基準で 22.3 ± 8.2 (本/11 日)だったものが、試験食摂取時には 33.8 ± 10.3 (本/11 日)となり有意な差があることが報告されている。論文 6 では介入前に円柱 6 段階評価で 10.6 ± 4.8 (/週)だったものが 14.1 ± 7.9 (/週)となり、有意な増加が認められた。これはプラセボ摂取時(13.2 ± 7.4 (/週))と比較すると統計学的に有意ではないものの増加傾向であった($p=0.06$)。

(iv) 便の形

論文 2~7 の 6 報で便の形についての解析が行われた。うち 1 報ではプラセボ摂取時と比較して有意な改善が報告された。また別の 1 報ではプラセボ群との有意差はないものの、介入前と比較しての有意な改善が見られていた。

論文 6 において、プラセボ摂取時に「半練り状+カチカチ状」の便が 62.4%、「カチカチ状+コロコロ状」が 33.2%だったのに対し、試験食摂取時はそれぞれ 72.4%、24.8%と、それぞれ有意な増加、有意な減少が認められた。硬い便が減り、通常の便が増えたということは便の形が改善したと言える。また論文 5 の便秘者傾向群において、介入前に六段階評価で 4.4 ± 0.6 だった便の硬さが、試験食摂取時には 3.9 ± 0.6 に有意に減少した。論文 4 では、試験食摂取期は非摂取期と比較して便の形の改善がみられたものの、プラセボ摂取期においても同様の作用が認められたことから、ビフィズス菌 BB-12 による作用ではないと判断した。

(v) 便の色

論文 3~7 の 5 報で解析が行われたが、全ての研究において、プラセボ摂取時との有意差は見られなかった。

論文 3 において、プラセボ摂取時とは有意差はなかったが、全被験者で試験食摂取時(6 段階評価：数値が小さいほど、便の色が黄色に近づく、 4.0 ± 0.6)に、介入前(4.2 ± 0.5)と比較して有意に黄色化していた。論文 4 では全被験者の評価(6 段階評価：数値が大きいほど、便の色が黄色に近づく)に全被験者において非摂取期が 2.73 ± 0.84 に対して、試験食摂取期は 3.01 ± 0.68 となり、試験食摂取前後で有意に便の黄色化が示された。また、便秘傾向者のみを対象にした解析においても、非摂取期が 2.66 ± 0.87 であるのに対し、試験食摂取期は 2.96 ± 0.71 となり、有意な改善が認められた。論文 6 においても、プラセボ摂取時とは有意差はなかったが、便が「黄色+薄黄土+黄土」だった割合は(介入前)19.6%→29.1% (試験食摂取時)と有意に増加し、「茶+焦茶+黒焦茶」は(介入前)80.4%→70.9 % (試験食摂取時)と有意に減少した。

(vi) 便 pH

論文 3、4、5、7 の 4 報で解析が行われ、うち 1 報においてプラセボ摂取時との有意差および介入前と比較して有意な減少が認められた。

論文 5 においては全被験者群での試験食摂取時 pH 7.09 ± 0.56 であり、介入前(pH 7.50 ± 0.63)およびプラセボ摂取時(pH 7.27 ± 0.68)と比較して有意に減少していた。また、論文 5 の非便秘傾向者群において、介入前の値(pH 7.51 ± 0.64)と比較して試験食摂取時には有意な減少が見られた(pH 7.10 ± 0.59)。

(vii) 便水分量

論文 3、4、5、7 の 4 報で解析が行われたが、いずれもプラセボ摂取時と有意差はなかった。しかしながら、論文 5 の全被験者群において介入前(69.3 ± 4.5 %)と比較して有意な増加が見られた(71.4 ± 6.5 %)。

(viii) 便中のアンモニア

論文 3~5 の 3 報で解析が行われたが、いずれもプラセボ摂取時、介入前と比較して有意な差はなかった。

(ix) 糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 数、占有率

Bifidobacterium 数についての解析が論文 3~7 の 5 報で行われ、うち 3 報でプラセボ摂取時と比較して有意な増加が認められた。また 1 報は介入前と比較して有意な増加が認められた。これらの解析はいずれも培養法にて行われた。

論文 3 において、プラセボ摂取時に 9.4 ± 1.1 (対数値、以降細菌数は全て同じ)に対して試験食摂取時には 9.8 ± 0.3 と有意な差が見られた。また論文 5 の全被験者群(プラセボ 9.5 ± 0.5 、試験食 10.1 ± 0.3)、便秘傾向者群(プラセボ 9.4 ± 0.3 、試験食 10.2 ± 0.4)、非便秘傾向群(プラセボ 9.6 ± 0.6 、試験食 10.1 ± 0.2)の全てでプラセボと比較したとき有意な差が認められた。論文 6 においても、プラセボ摂取時 9.1 ± 0.4 、試験食摂取時 9.8 ± 0.4 で、有意な差が認められた。論文 7 については、プラセボ摂取時とは有意差はなかったが、介入前と比較すると有意な増加が認められた。

Bifidobacterium 占有率について解析が同じ 5 報で行われ、うち 3 報でプラセボ摂取時と比較して有意な増加が報告されていた。残りの 2 報のうち 1 報はプラセボ摂取時と比較して有意差はなかったものの、増加傾向にあった。最後の 1 報は

介入前と比較して有意に増加していた。

論文 4 は、便提供に同意した 14 名で解析を行い、プラセボ摂取期が $24.3 \pm 18.9\%$ であったのに対し、試験食摂取期では $34.5 \pm 20.3\%$ となり、プラセボ摂取期と比較して有意に増加した。論文 5 は、全被験者群(プラセボ 13.3%、試験食 38.9%)、便秘傾向者群 (15.0%、36.8%)、非便秘傾向者群(15.0%、40.6%)の全てでプラセボ摂取時と比較して有意な増加を報告している。論文 6 はプラセボ摂取時の $16.1 \pm 14.2\%$ と比較して、試験食摂取時には $28.1 \pm 12.8\%$ と有意な増加を報告している。論文 3 についてはプラセボ摂取時 $12.7 \pm 8.7\%$ だったものが、試験食摂取時に $19.8 \pm 11.5\%$ と増加傾向($p=0.051$)が認められた。論文 7 は、試験食摂取時に 17.0% であり、プラセボ摂取時(14.2%)と比較して有意な差はなかったが、介入前(6.6%)と比較して有意な差が認められた。

(x) 糞便菌叢解析 *Clostridium* 細菌数、検出率

論文 3~7 の 5 報において解析が行われ、1 報でプラセボ群と比較して有意な減少が見られた。

論文 3 において、試験食摂取時の *Clostridium perfringens* 検出率は(0/9)であり、介入前(7/9)、プラセボ摂取時(4/9) のそれぞれと比較して有意な検出率の減少が見られた。また論文 7 において、試験食摂取時の *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の検出率は(0/7)であり、介入前(1/7)と比較して減少していた。論文 4 では、非摂取期に 4/14 であった *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の検出率が試験食またはプラセボ食の摂取により 1/14 まで減少していたが、プラセボ食でも減少していることから、ビフィズス菌 BB-12 の作用ではないと判断した。論文 5、論文 6 については *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の数・検出率の有意な変化は見られなかった。論文 6 については介入前から細菌数が検出限界ぎりぎりの値であったため、減少が見られなかったのではないかという記述が論文本文中に見られた。

3.4 結果の統合、追加的解析

研究ごとに、摂取量、被験者背景などの条件が異なるため、結果の定量的統合が行えず、本研究レビューは定性的な評価にとどまった。

3.5 有害事象

各論文において次のような報告があった。

(i) 論文 1

18.7%の被験者から有害事象に関する報告があり、全被験者の 1.1%の被験者 (14 名、17 症状) の有害事象が試験に起因するものと考えられた。症状のほとんど (13 名、16 症状) は腹部の不快感に関するものであったが、試験群による発症数や発症人数の差はなく、これらの結果からビフィズス菌 BB-12 は安全であると考えられた。

(ii) 論文 2

試験食摂取前に発熱、嘔吐、下痢を訴えた 1 名、感染性胃腸炎と考えられる症状を呈した 1 名、急性胃腸炎を発症した 1 名がいたが、3 名ともプラセボ摂取群であり、ビフィズス菌 BB-12 摂取による症状ではないと判断された。また、試験

食摂取により腹部症状を訴える被験者は、増加しなかった。腹部以外の症状では、プラセボ摂取群で観察期に感冒様症状 4 名、皮膚発疹 1 名、気分不良 1 名、摂取期に感冒様症状 6 名、気分不良 1 名が認められた。一方、試験食摂取群では観察期に感冒様症状 4 名、歯痛 1 名、摂取期に感冒様症状 3 名、眼瞼脂肪腫の切除を受けたものが 1 名いたが、いずれの症状も一過性で、試験食摂取と因果関係が疑われる有害事象ではないと考えられた。

(iii)論文 3

本試験において、有害事象は 12 件発生した。内訳は風邪症状 5 名、胃腸炎 1 名、腹痛 1 名、腹痛・下痢 1 名、腹痛・下痢・嘔吐 1 名、アレルギー性鼻炎・急性咽喉頭炎 1 名、咽頭喉頭炎 1 名、智歯周囲炎 1 名であった。

しかしながら、医師の所見によるといずれもビフィズス菌 BB-12 の摂取との因果関係はない、あるいは小さいと判定された。

(iv)論文 4

ビフィズス菌 BB-12 を 1.0×10^9 cfu/100 g 含むヨーグルトを 1 日当たり 300 g 摂取する試験を 1 週間行った結果、「腹痛」、「腹部膨満感」、「放屁」、「下痢」、「下腹部がゴロゴロした」、「便意があるのに排便がなかった」という腹部症状の出現頻度は、試験食摂取期と非摂取期で有意差がなかった。発現した腹部症状も一時的に起こったものであると考えられたため、ビフィズス菌 BB-12 摂取による腹部症状への顕著な影響はないことが確認された。

(v)論文 5

本試験中に一時的に下痢気味になった所見が観察されたが、水分の摂り過ぎによること、および一過性であったことから、重篤な有害事象ではない。その他、本試験中にビフィズス菌 BB-12 ヨーグルトが原因と考えられる体調不良の報告はなかった。

(vi)論文 6

本試験中において嘔吐・下痢症状 1 名、腹痛 4 名、放屁の増加 1 名の計 6 名から体調不良の報告があったが、いずれも医師の問診の結果いずれも重篤な症状ではなく、試験食摂取による有害事象はなかった。

(vii)論文 7

本試験での有害事象は報告されていない。

3.6 全研究のバイアスリスク

各効果指標についての詳細は別紙様式(V)-13a に記した。

(i) 効果指標ごとのバイアスリスクまとめ

効果指標ごとに関わる各論文のバイアスリスクを集め、項目 2.4 の基準によって効果指標ごとにまとめたバイアスリスクを判定した結果、全ての効果指標がリスク高(-2)となった。

(ii) 非一貫性

本来はメタアナリシスを行い、 I^2 値や異質性検定で求めるものであるが、今回は定性的な研究レビューであるのでこれは用いない。代わりに、それぞれの研究で効果の有無がどの程度一致しているかで評価した。

排便回数については 6 報中 3 報でプラセボと比較して有意な増加が見られ、さらに 1 報で介入前よりも有意に増加したため、非一貫性は中(-1)とした。排便日数は、3 報中 2 報でプラセボと比較して有意な増加がみられたため、非一貫性は中(-1)とした。排便量は 5 報中 5 報で変化なしなので、非一貫性は低(0)と判断した。便の形に関しては、6 報中 5 報でプラセボと比較して有意な改善が認められなかったため、非一貫性は中(-1)と評価した。便の色は 5 報中 5 報が変化なしであるため、非一貫性は低(0)とした。便 pH については 4 報中 3 報でプラセボに対して差が認められなかったため非一貫性は中(-1)と評価し、便水分量、便アンモニア量に関しては評価を行った論文全てでプラセボに対して変化がなかったため、非一貫性は低(0)とした。

糞便菌叢解析における *Bifidobacterium* の数、占有率はプラセボと比較したときに 5 報中 3 報において有意に増加していることが認められており、また、介入前と比較すると 1 報で細菌数、占有率が有意に増加していたため、非一貫性は中(-1)と判断した。

Clostridium perfringens (レシチナーゼ陽性 *Clostridium*) の数・検出率については、5 報中 4 報がプラセボ摂取時と比べて変化がなかったため、非一貫性は中(-1)と判断した。

(iii) 非直接性

今回採用した 7 報中 6 報が日本人を対象としており、対象についての非直接性は低い。また、介入、対照、アウトカムについては、事前に設定した PICO とよく合致していた。これらを併せて考え、7 報全てで非直接性は低い(0)と評価した。

(iv) 不精確

7 報の採用論文はいずれもサンプルサイズの考察がなく不精確性は不明(-1)であった。

(v) 出版バイアス

否定的な結果を拾いきれていない可能性があるため、出版バイアスを完全に否定することはできない。このため、全ての効果指標についてリスクは中 (-1)と評価した。

3.7 結果の統合、追加的解析

必要があればメタアナリシスを実施する予定であったが、研究デザインの違いや被験者の異質性の問題があり、これらの項目については実施しなかった。

4. 考察

4.1 エビデンスの要約

一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu のビフィズス菌 BB-12 を含む食品を二週間から四週間毎日摂取した場合、疾病に罹患していない者において、本研究レビューでは以下に示すようなエビデンスを得た。

4.2 結論と限界

(i) 有効性について

本研究レビューの結果は、一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu のビフィズス菌 BB-12 を含む食品を二週間毎日摂取した場合、便秘傾向の疾病に罹患していない者において、プラセボ摂取時と比較して、排便日数の改善が示された。また疾病に罹患していない者において、ビフィズス菌 BB-12 の摂取により *Bifidobacterium* の増加及び *Bifidobacterium* 占有率の増加が明らかになった。さらに、排便回数、便の色は改善する傾向にあった。したがって、ビフィズス菌 BB-12 の摂取により整腸作用が得られることが明らかとなった。

まず、ビフィズス菌 BB-12 がどのような形で腸に届き、働いているかどうかについて考察する。論文 3 と 4 において糞便到達試験が行われ、論文 3 では 9 名中 8 名からビフィズス菌 BB-12 が検出された。この試験は糞便をまず溶かし、それを培地にて培養し、できたコロニーについて PCR 法で検査していることから、便の中まで生きてままでビフィズス菌 BB-12 が到達していると考えられる。また、論文 4 では 14 名中 8 名からビフィズス菌 BB-12 が検出された。本レビューに採用された論文において糞便到達試験は 2 報でしか行われていないが、同じように約 90% の被験者の糞便からビフィズス菌 BB-12 が検出されたという報告がこれまで複数の論文でなされている[11, 12]。以上の事実と、既に報告されているビフィズス菌 BB-12 の酸性環境化での高い生存率[8]、胃酸や胆汁中での高い生存率[10]を合わせて考えると、ビフィズス菌 BB-12 は生きてまま腸に届くことで、腸内環境を改善すると考えられる。

Bifidobacterium は糖質を分解し、乳酸や酢酸などの短鎖脂肪酸を産生する。産生された短鎖脂肪酸の影響により腸管内の pH が低下し、腸内腐敗産物の産生が抑制され、また短鎖脂肪酸が腸管の上皮細胞にはたらきかけることで、腸管の蠕動運動が活発化され排便が促進されるという報告がある[13-15]。実際、論文 5 においても便 pH の有意な低下が報告されている。さらに論文 5 では副次アウトカムとして糞便内の短鎖脂肪酸の変化を観察しており、酢酸、酪酸、吉草酸などの短鎖脂肪酸が、群間または介入前に対して有意に増加していることが報告されている。また、*Bifidobacterium* の作用により産生が抑制される腸内腐敗産物は便臭の原因となる物質であり、論文 4 において便臭が改善したことも *Bifidobacterium* の作用によるものであると考えられる。このことから、ビフィズス菌 BB-12 摂取により腸内細菌叢が改善され、短鎖脂肪酸が発生し、腸の蠕動運動が活発化され排便が促進されたと考えた。

本研究レビューにおいて、*Bifidobacterium* 菌数及び占有率の増加がみられたことから、ビフィズス菌 BB-12 は *Bifidobacterium* を増加させることにより整腸作用を示すと考えられる。また、ビフィズス菌 BB-12 摂取により排便日数の増加がみられたが、排便回数に関しても、6 報中 3 報においてプラセボ食摂取と比較し有意に増加していた。また、1 報はプラセボ食摂取と有意差はなかったが、介入前より有意に増加していることから、ビフィズス菌 BB-12 摂取により便通が改善すると考えられる。

今回採用した論文 7 報のうち 4 報は便秘傾向者のみを集めており、対象者によるバイアスがかかっている可能性はある。しかしながら、論文 4 の試験中の非便秘傾向者においても排便回数や *Bifidobacterium* 占有率の増加がみられていること、論文 5 の非便秘傾向者群において *Bifidobacterium* 数、占有率が有意に増加していることから、本品の対象である非便秘傾向者においても、効果を発揮すると考えられる。またプラセボ群がないという理由で除外した西田らの論文においても、便秘傾向でない疾病に罹患していない者 8 人にビフィズス菌 BB-12 ヨーグルトを 150 g 毎日食べさせることで排便量の有意な増加が報告されている[16]。さらに、同様の理由で除外した塩谷らの疾病に罹患していない者を対象とした論文において、*Bifidobacterium lactis* FK120 株を 10^7 cfu/ml 以上含む発酵乳を 1 日あたり 100 mL を一週間与えると、摂取前と比較して、排便回数および排便量の増加、便性状の改善、便の黄色化、菌叢に対する *Bifidobacterium* の占有率増加、*Clostridium perfringens* の検出率減少が見られることが報告されている[17]。

以上の結果から、ビフィズス菌 BB-12 摂取は非便秘傾向者においても整腸作用を示すと考えた。

また摂取量に関して、本研究レビューにおいて採用した論文では一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{10}$ cfu のビフィズス菌 BB-12 を摂取して試験を実施していたが、ビフィズス菌等の菌摂取による効果は摂取量を多くすればするほど効果が強くなるものではない[18]。実際、論文 1 の研究では、 1.0×10^{10} cfu よりも 1.0×10^9 cfu 摂取した場合の方が顕著な効果が得られた。上記の理由から、整腸効果をもたらす最適摂取量があると考え、採用した論文の摂取量と効果を総合的に判断し、一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu のビフィズス菌 BB-12 を含む食品を二週間から四週間毎日摂取した場合に整腸作用が得られると結論付けた。

本研究レビューにおいて採用した論文には、18 歳及び 19 歳の参加者が含まれていたが、厚生労働省による日本人の食事摂取基準 (2015 年版) および策定検討会報告書では、サプリメントを含めた栄養摂取に関する指標に関して、体格等の身体的判断基準について「18 歳以上」を成人としていることから 18 歳以上のほぼ全ての疾病に罹患していない者に対するエビデンスの質は同等であると考えられる。さらに、試験は倫理委員会の承認を得、試験内容について十分説明し、被験者の同意を得た上で実施されており、倫理的にも問題は生じないと考えた。

また、日本人以外を対象とした論文 1 の試験はデンマーク、イギリス、ドイツ人を対象としていたが、これらの国では 18 歳以上を成人と定めており、医学的、栄養学的、倫理的観点において問題は生じないと判断した。

最後に、最終製品に含まれるビフィズス菌 BB-12 の量は 1.0×10^9 cfu/g であり、本製品を毎日摂取することにより、本レビューにおいて得られた結果と同等の整腸作用が得られると考えられる。今回の機能性表示を行うにあたり、より平易かつ分かりやすい表現とするため、整腸作用は『おなかの調子を整え』とし、便秘改善に関しては『お通じを改善する』との表現を行うこととした。

(ii) 安全性について

本機能性関与成分ビフィズス菌 BB-12 は、疾病に罹患していない者の腸内で優勢なビフィズス菌の一種である。ビフィズス菌 BB-12 は、米国 FDA において、GRAS 認定を受けており、安全性も高く、食品に多く利用されている菌株である。今回レビューに用いた 7 報中 6 報において軽微な有害事象が報告されているが、

その全てにおいてビフィズス菌 BB-12 の摂取との因果関係はない、あるいは小さいと判断されていた。以上から、ビフィズス菌 BB-12 の摂取により重篤な障害が起こることはないと考えられる。

(iii) 本研究レビューにおける限界について

今回はキーワードに英語と日本語を用いたが、他の言語による検索を行っていないため、存在する全ての論文を検索できたという保証はなく、出版バイアスの存在は完全に否定することができない。また、論文数が少ないため、funnel plot による出版バイアスの考察は行えなかった。後発研究により本研究レビューでのビフィズス菌 BB-12 による整腸作用についての結論が覆されることはないと考えているが、より厳密に議論するためには、より質の高い、大規模な RCT 研究が待たれるところである。

(iv) 結論

疾病に罹患していない者がビフィズス菌 BB-12 を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu 摂取することにより、ビフィズス菌 BB-12 が、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善することが明らかになった。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、ビフィズス菌 BB-12 の原料メーカーであるクリスチャンハンセンジャパン株式会社が、外部機関に委託して実施されたものである。更新の届出に際し、届出者が執筆を行った。

引用文献

1. Mitsuoka, T. (1982). Recent trends in research on intestinal flora. *Bifidobacteria and Microflora* 1, 3-24.
2. 瀧口隆一, 宮本真理, 望月英輔, 鈴木豊, and 飯野久和 (1997). 発酵乳摂取が健常成人の便性, 糞便内菌叢及び腐敗産物の生成に及ぼす影響. *腸内細菌学雑誌* 11, 19-24.
3. 田中隆一郎, 遠山清, 諸富正巳, 高山博夫, 南野昌信, 黒島敏方, and 務台方彦 (1981). 乳酸産生菌の implantation-腸内腐敗生産物の抑制, (東京: 学会出版センター).
4. 山崎省二 (1994). ビフィズス菌定着が宿主の免疫系に及ぼす影響, (日本ビフィズス菌センター).
5. Iwana, H., Masuda, H., Fujisawa, T., Suzuki, H., and Mitsuoka, T. (1993). Isolation and identification of *Bifidobacterium* spp. in commercial yogurts sold in Europe. *Bifidobacteria and Microflora* 12, 39-45.
6. 湧口浩也ビフィズス菌を利用した乳製品の進歩. *酪農科学・食品の研究* 33, A203-A212.
7. Meile, L., Ludwig, W., Reuger, U., Gut, C., Kaufmann, P., Dasen, G., Wenger, S., and Teuber, M. (1997). *Bifidobacterium lactis* sp. nov., a moderately oxygen tolerant species isolated from fermented Milk. *System. Appl. Microbiol.* 20, 57-64.
8. Vernazza, C.L., Gibson, G.R., and Rastall, R.A. (2006). Carbohydrate

- preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of *Bifidobacterium*. *J Appl Microbiol* 100, 846-853.
9. Matsumoto, M., Ohishi, H., and Benno, Y. (2004). H⁺-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol* 93, 109-113.
 10. Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J.E., Stuer-Lauridsen, B., and Eskesen, D. (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms* 2, 92-110.
 11. Palaria, A., Johnson-Kanda, I., and O'Sullivan, D.J. (2012). Effect of a synbiotic yogurt on levels of fecal bifidobacteria, clostridia, and enterobacteria. *Appl Environ Microbiol* 78, 933-940.
 12. Larsen, C.N., Nielsen, S., Kaestel, P., Brockmann, E., Bennedsen, M., Christensen, H.R., Eskesen, D.C., Jacobsen, B.L., and Michaelsen, K.F. (2006). Dose-response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CRL-341 in healthy young adults. *Eur J Clin Nutr* 60, 1284-1293.
 13. Yokokura, T., Yajima, T., and Hashimoto, S. (1977). Effect of organic acid on gastrointestinal mobility of rat in vitro. *Life Sci.* 21, 59-62.
 14. Nakamura, T., Agata, K., Nishida, S., Shirasu, Y., and Iino, H. (2001). Effects of yogurt supplemented with Brewer's yeast cell wall on intestinal environment and defecation in healthy female adults. *Bioscience and Microflora* 20, 27-34.
 15. 山野俊彦, 高田麻実子, 福島洋一, and 飯野久和 (2004). *Lactobacillus johnsonii* La1 株含有発酵乳の健康な女子学生における腸内細菌叢及び糞便性状に対する効果. *腸内細菌学雑誌* 18, 15-23.
 16. 西田聡, 後藤正巳, 阿久津里美, 小野真智子, 人見能貴, 中村智彦, and 飯野久和 (2004). *Bifidobacterium lactis* BB-12 株含有ヨーグルトの健康成人における排便および糞便内細菌叢の改善効果と安全性. *ミルクサイエンス* 53, 133-140.
 17. 塩谷雅子, 中岡圭介, 飯塚尚峯, and 辨野義己 (2000). *Bifidobacterium lactis* FK 120 株含有発酵乳の健康成人の糞便内菌叢特に *Bifidobacterium* 属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* 3, 19-32.
 18. Reid, G., Beuerman, D., Heinemann, C., and Bruce, A.W. (2001). Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol and Med Microbiol* 32, 37-41

各レビューアーの役割

A : Y.O

総括、検索作業、スクリーニング、データ抽出、バイアスリスク評価、エビデンス評価、本文執筆

B : Y.S

検索作業、スクリーニング、データ抽出、バイアスリスク評価、エビデンス評価

C : S.S

研究の妥当性・信頼性の評価

D : F.U

全体の監修

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

あまり準拠できていない項目もある。(食品表示基準の施行後 1 年を超えない日までに、PRISMA 声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要)

別紙様式(V)-5

データベース検索結果

商品名:ビフィズス菌・BB(ビービー)-12

タイトル:最終製品ビフィズス菌・BB(ビービー)-12に含有する機能性関与成分ビフィズス菌BB-12(B. lactis) (以下ビフィズス菌BB-12)による整腸作用の機能性に関する研究レビュー		
リサーチクエスチョン:ビフィズス菌BB-12を含む食品には整腸作用があるのか		
P: 疾病に罹患していない者(18歳未満、妊産婦、授乳婦は除く)		
I: ビフィズス菌BB-12 (またはBB-12と同一株であるFK120、LKM512およびDSM15954) を含む食品の摂取		
C: 当該成分を含まない食品の摂取		
O: 整腸作用(排便回数(日数)、排便量、糞便性状(形、色、pH、水分量、アンモニア)、糞便菌叢解析による Bifidobacterium の数・占有率、さらに Clostridium perfringens (レシチナーゼ陽性 Clostridium) の数・検出率)		
日付:2018年1月12日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:PubMed		
#	検索式	文献数
1	("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND ("BB-12"[All Fields] OR "BB12"[All Fields])	301
2	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND ("BB-12"[All Fields] OR "BB12"[All Fields])) AND	164
3	"Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	600374
4	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND ("BB-12"[All Fields] OR "BB12"[All Fields])) AND "Humans"[Mesh]) AND ("Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR	71
日付:2018年1月15日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:Cochrane		
#	検索式	文献数
1	BB12 and Bifidobacterium	51
2	BB12 and Bifidobacterium and Human	49
3	BB12 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	20
日付:2018年1月11日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:医中誌		
#	検索式	文献数
1	BB-12/TH or BB-12/AL	8
日付:2018年1月12日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:J-Dream III		
#	検索式	文献数
1	BB-12/ALE	158
2	(BB-12/ALE * Bifidobacterium/ALE)	148
3	((BB-12/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	33

日付:2018年1月12日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:PubMed		
#	検索式	文献数
1	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND "FK120"[All Fields]) AND "Humans"[Mesh]) AND ("Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	0
2	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND "LKM512"[All Fields]) AND "Humans"[Mesh]) AND ("Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	7
3	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND DSM15954"[All Fields]) AND "Humans"[Mesh]) AND ("Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	0

日付:2018年1月15日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:Cochrane		
#	検索式	文献数
1	FK120 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	0
2	LKM512 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or	5
3	DSM15954 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	0

日付:2018年1月11日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:医中誌		
#	検索式	文献数
1	FK120/TH or FK120/AL	2
2	LKM512/TH or LKM512/AL	19
3	DSM15954/TH or DSM15954/AL	0

日付:2018年1月12日		
検索者:レビューアーA		
データベース名:J-Dream III		
#	検索式	文献数
1	((FK120/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	1
2	((LKM512/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	13
3	((DSM15954/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	0

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

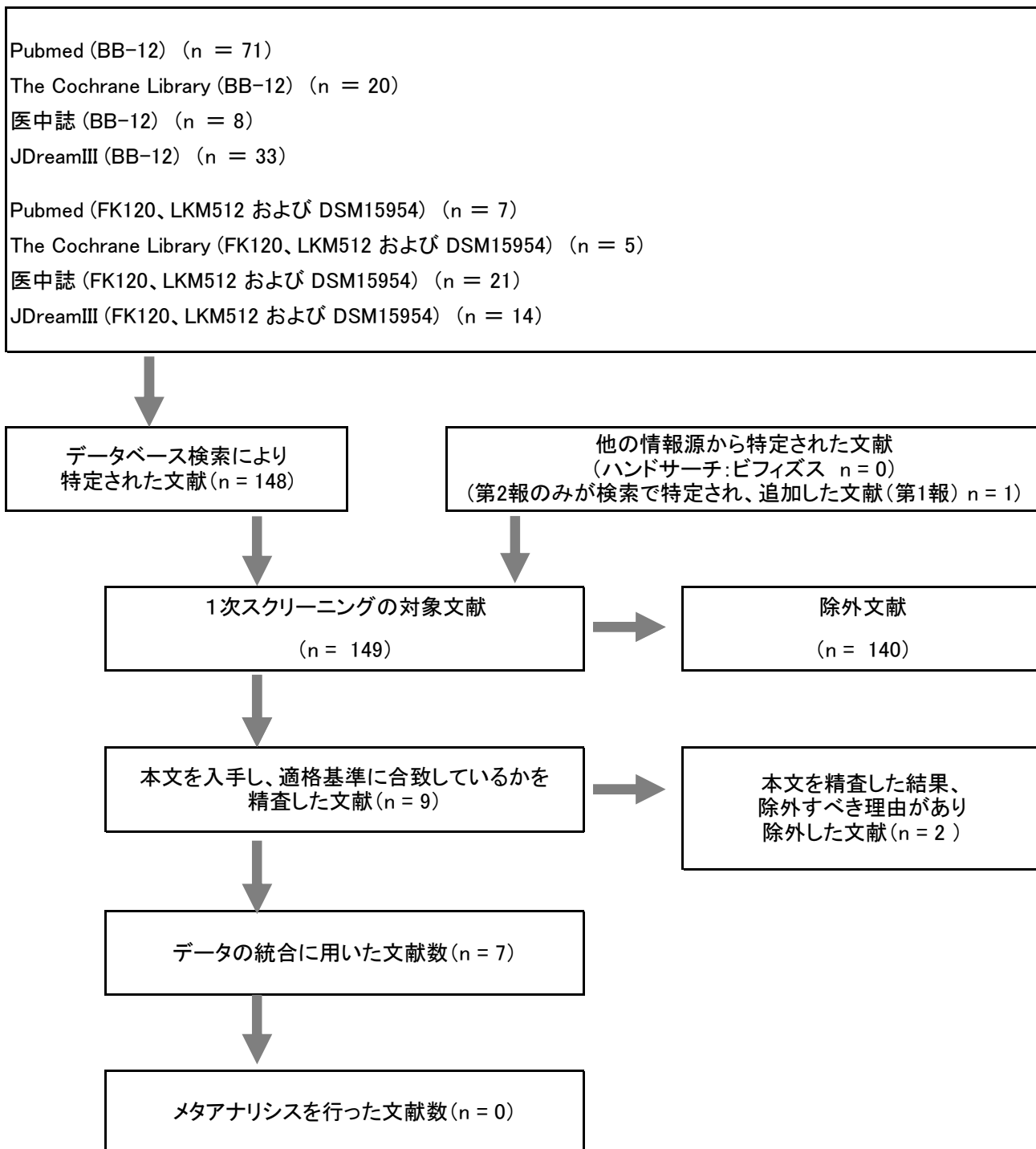
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-6

文献検索フローチャート

商品名:ビフィズス菌・BB(ビービー)-12



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

No.	著者名	掲載雑誌名	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング	対象者特性	介入	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Dorte Eskesen, Lillian Jespersen, Birgit Michelsen, Peter J. Whorwell, Stefan Müller-Lissner and Cathrine M. Morberg	Br J Nutr. 2015; 114(10): 1638-1646.	Effect of the probiotic strain <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	ランダム化並行群間比較試験	P:健康者(排便回数、週2~4回) I:BB-12を含むカプセル C:BB-12を含まないカプセル O:排便頻度、胃腸の状態、腹部症状	フランス ドイツ イギリス	健康な男女1248名 (BB-12 10億個摂取群 343名 平均年齢37.1歳、BB-12 100億個摂取群 452名、平均年齢37.1歳、プラセボ群 453名、平均年齢37.4歳)	BB-12 10億個入りカプセル BB-12 100億個入りカプセルを四週間摂取	BB-12を含まないカプセルを四週間摂取	ITT, PPS	○ 排便頻度 :BB-12 10億個・100億個/日の摂取によって排便日数がプラセボ摂取に対して有意に上昇。 ○ 胃腸の状態 :変化なし。	○ 腹部症状 :腹痛と膨満感は介入の有無にかかわらず改善した。 ○ 便の硬さ :BB-12摂取群全体で、プラセボ群に対して有意に軟化(改善)した。	なし (BB-12摂取に起因する副作用は見られなかった。)	有
2	三浦 克之、中尾 隆文、東海 秀吉、藤本 幸栄、藤井比佐子、橋本 文彦、竹内一秀、平山 佳伸	生活衛生. 2007, 51(4): 241-248.	BB-12を用いて調整したプレーンヨーグルトの健康人に対する過剰摂取時の安全性試験	ランダム化並行群間比較試験	P:健康者(排便回数、週5回以下) I:BB-12を含むプレーンヨーグルト C:BB-12を含まないプレーンヨーグルト O:安全性(身体所見、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、問診、日誌)、便通に対する改善効果(排便回数・排便日数、便性)	日本	健康な男女57名(男性19名、女性38名、平均年齢30.3歳)	BB-12入りヨーグルト (BB-12株 1.0 x 10 ⁷ cfu/g) 300g/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト300g/日を二週間摂取	ITT(安全性)、PPS(便通に対する改善効果)	○ 安全性 :BB-12摂取により有害事象が無く安全性を確認。 ○ 排便回数 :介入、プラセボ摂取によって摂取前に比べて有意に増加したが、群間差なし ○ 排便日数 :介入、プラセボ摂取によって摂取前に比べて有意に増加したが、群間差なし ○ 便の性状 :変化なし ○ 排便量 :変化なし ○ 排便後の感覚 :介入、プラセボ摂取によって摂取前に比べて有意に増加したが、群間差なし		なし	有
3	村上 豊文、宮平 晴子、行里 吉代、中村 涼太、神野 肇、小竹森 政幸、亀井 亨、小林 修	健康・栄養食品研究 2006; 9(1): 15-26	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12株を含むヨーグルトの摂取によるヒトの便通の改善および糞便菌叢に及ぼす影響ならびに安全性	ランダム化クロスオーバー試験	P:健康者 I:BB-12を含むヨーグルト C:BB-12を含まないヨーグルト O:排便回数、排便量、排便性状、糞便菌叢解析、糞便到達確認試験	日本	健康な男女36名(男性3名、女性33名、平均年齢27.8歳)A群18人、B群18人	BB-12ヨーグルト(BB-12株: 1.0 x 10 ⁷ cfu/g) 90g/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト90g/日を二週間摂取	PPS	○ 排便回数 :便秘傾向者群でBB-12摂取期において非摂取期に対して有意に増加。 ○ 排便量 :変化なし。 ○ 便性状 :全被験者群でBB-12摂取期で非摂取期に対して有意に黄色化。 ○ 便形状 :変化なし ○ 便pH :変化なし ○ 便水分 :変化なし ○ 便アンモニア量 :変化なし ○ 糞便菌叢解析 :BB-12摂取期において <i>Bifidobacterium</i> はプラセボ摂取期群に対して、有意に増加。占有率はプラセボ摂取期と比較するとBB-12摂取期において増加傾向(p=0.051)。 <i>Clostridium perfringens</i> はBB-12摂取期において非摂取期、プラセボ群摂取期に対して有意に減少。	○ 便臭 :変化なし ○ 糞便到達確認試験 :BB-12摂取期の第一週には9名中6名から、第二週には8名からBB-12が検出。非摂取期には1名からのみBB-12が検出された(非摂取期2第一週)。	なし (安全性試験として18名に270g/日を二週間摂取させた)	有
4	内田 健治、明石 啓子、楠木 伊津美、池田 隆幸、片野 直哉、元島 英雅、辨野 義己	健康・栄養食品研究 2005; 8(1): 73-81	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12含有発酵乳の摂取が女子学生における排便回数、便性状および糞便内菌叢に及ぼす影響ならびに過剰摂取による安全性-第2報-	ランダム化クロスオーバー試験	P:健康者 I:BB-12を含むヨーグルト C:BB-12を含まないヨーグルト O:有効性試験(排便回数、便性状、糞便内菌叢、糞便pH、アンモニア量、水分量、糞便中BB-12の検出)、過剰摂取による安全性試験	日本	有効性試験: 健康な女子学生50名(平均年齢20.9歳) 過剰摂取による安全性試験: 健康な女子学生20名(平均年齢21.3歳)	有効性試験: BB-12入りヨーグルト(BB-12株 1.0 x 10 ⁷ cfu/g)を100g/日を二週間摂取 過剰摂取による安全性試験: BB-12入りヨーグルト(BB-12株 1.0 x 10 ⁷ cfu/g)を300g/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト100g/日を二週間摂取	PPS(有効性試験、過剰摂取による安全性試験)	○ 排便回数 :BB-12摂取期の全被験者、便秘傾向者においてプラセボ摂取期に対して有意に増加。 ○ 排便量 :BB-12摂取期の全被験者、非便秘傾向者、便秘傾向者において摂取前に対して有意に増加。 ○ 色調 :BB-12摂取期の全被験者、便秘傾向者において摂取前に対して有意に改善。 ○ 便臭 :BB-12摂取期の便秘傾向者においてプラセボ摂取期に対して有意に改善。 ○ 排便後の真快感 :BB-12摂取期の全被験者、便秘傾向者において摂取前に対して有意に改善。 ○ 便形状 :BB-12摂取期の全被験者、便秘傾向者において摂取前に対して有意に改善。 ○ 糞便内菌叢 : <i>Bifidobacterium</i> 比率がBB-12摂取期の全被験者において摂取前とプラセボ摂取期に対して有意に増加。 ○ pH、アンモニア、水分量 :変化なし。 ○ 糞便中BB-12の検出 :BB-12摂取期において14名中8名からBB-12を検出(プラセボ摂取期は未検出)。	○ 安全性 :変化なし	なし (安全性試験の結果)	有
5	西田 聡、後藤 正巳、阿久津里美、小野 真智子、人見 能貴、中村 智彦、飯野 久和	ミルクサイエンス 2004; 53(2): 71-80	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健康な女性における便性および糞便内細菌叢の改善効果	クロスオーバー試験	P:健康者 I:BB-12を含むヨーグルト C:BB-12を含まないヨーグルト O:排便回数、排便日数、排便量、排便性状、糞便菌叢解析	日本	健康な女性35名(平均年齢22.2歳)A群17名、B群18名	BB-12ヨーグルト(BB-12株: 4.0 x 10 ⁹ cfu/100g)/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト100g/日、二週間摂取	FAS	○ 排便回数 :便秘傾向者はBB-12期において事前観察期に比べて有意に増加。 ○ 排便日数 :被験者全体でBB-12摂取期で事前観察期に比べて有意に増加。便秘傾向者群でBB-12摂取期では事前観察期、プラセボ摂取期に比べて有意に増加。 ○ 排便量 :被験者全体群でBB-12摂取期において事前観察期に比べて有意に増加。 ○ 便の色 :変化なし ○ 便pH :被験者全体でBB-12摂取期では、事前観察期、プラセボ摂取期に対して有意に低下。非便秘傾向者群では事前観察期に対して有意に低下 ○ 便水分 :被験者全体でBB-12摂取期において事前観察期に比べて有意に増加。 ○ 便アンモニア :変化なし ○ 糞便性状 :便秘傾向者でBB-12摂取期で事前観察期に比べて有意に「バナナ状」へ変化。色については変化なし。 ○ 糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 被験者全体 菌数並びに占有率はBB-12摂取期において、プラセボ摂取期・事前観察期に比べて有意に増加。 便秘傾向者群 菌数はBB-12摂取期において、プラセボ摂取期に比べて有意に増加。占有率においてもプラセボ摂取期・事前観察期に比べて有意に増加。 非便秘傾向者群 菌数ならびに占有率はBB-12摂取期において、プラセボ摂取期・事前観察期に比べて有意に増加。 <i>Crostridium leichthense</i> (+) 菌数並びに占有率はBB-12摂取期において有意な変化なし。		なし	有

6	片山 員典, 濱崎 芳活, 府中英孝, 阿比留 義博, 杉山 雅昭, 山口 正茂, 辨野 義己	健康・栄養食品研究 2004; 7(2): 73-81	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健常者の排便状況および糞便内菌叢に及ぼす影響と安全性	ランダム化クロスオーバー試験	P: 健常者(便秘傾向) I: BB-12を含むヨーグルト C: BB-12を含まないヨーグルト O: 排便回数、排便量、糞便性状、糞便菌叢解析	日本	便秘傾向の健常な女性41名(平均年齢38.0歳) 各群人数は「半分」としか記述	BB-12ヨーグルト(BB-12株: 1.0×10^9 cfu/80g)を80g/日で二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト80g/日, 二週間摂取	ITT	<p>○排便回数: 試験食摂取時は、非摂取期間・対照食摂取期間に比べて有意に増加。</p> <p>○排便量: 試験食摂取時は非摂取期間に比べて有意に増加。対照食期間に対しては増加傾向あり($p=0.06$)。</p> <p>○便性状: 形状/試験食摂取期間は、非摂取期間・対照食摂取期間に比べて「半練・バナナ状」の出現率が有意に増加。「カチカチ+コロコロ状」の出現率は非摂取期間、対照食摂取期間に比べて有意に低下。</p> <p>○便の色: 試験食期間は、非摂取期間と比べて「黄色+薄黄土+黄土」の割合が有意に増加し、「茶+焦茶+黒焦茶」の割合が有意に減少。</p> <p>○糞便菌叢解析 試験食摂取期間で、ビフィズス菌数・占有率は、対照食期間と比べて有意に増加。<i>Clostridium lecithinase</i> (+)細菌数は変化なし。</p>	なし (安全性試験として11名に400g/日を二週間摂取させ、うち5名に1000g/日を一日で摂取させた)	有
7	松本 光晴(協同乳業), 今井 哲哉, 廣中 貴宏, 久米 仁司, 渡辺 正利, 辨野 義己	腸内細菌学雑誌 2001; 14(2): 97-102	<i>Bifidobacterium lactis</i> LKM512株含有ヨーグルトのヒト糞便菌叢及び便性状改善に及ぼす影響	投与前期間、試験食期間、ウォッシュアウト期間、プラセボ摂取期間を設けた単一群による介入試験	P: 健常者(排便回数週4回以下) I: LKM512を含むヨーグルト C: LKM512を含まないヨーグルト O: 排便回数、糞便性状、糞便菌叢解析	日本	排便回数週4回以下の男女30名(男性5名、女性25名、平均年齢30.1歳)	LKM512ヨーグルト(LKM512株: 5.2×10^7 cfu/g)を100g/日を二週間摂取	LKM512を含まないヨーグルト100g/日, 二週間摂取	ITT	<p>○排便回数: 試験食期間において、投与前、ウォッシュアウト、プラセボの各期間と比べて有意に増加した。</p> <p>○糞便性状: 試験食期間において、カチカチ状が減り、半練り状の糞便が増える傾向にあった。</p> <p>○糞便色: 変化なし</p> <p>○便pH: 試験食期間において投与前期間に対して低下傾向(p値記述なし)</p> <p>○便水分率: 試験食期間において投与前期間に対して増加傾向(p値記述なし)</p> <p>○糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 試験食摂取期間において投与前期間に対して有意な増加がみられた。 <i>Crostridium lecithinase</i> (+) レクチナーゼ陽性菌の検出率は試験食摂取期間で投与前期間に対して減少していた。</p>	なし (300g/日)	有

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-8

除外文献リスト

商品名:ビフィズス菌・BB(ビービー)-12

No.	著者名	掲載雑誌名	タイトル	除外理由
1	西田 聡, 後藤 正巳, 阿久津 里美, 小野 真智子, 人見 能貴, 中村 智彦, 飯野 久和	ミルクサイエンス53巻3号 Page133-140 (2004.12)	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健常成人における排便および糞便内細菌叢の改善効果と安全性	プラセボを用いていない
2	内田 健治, 明石 啓子, 楠木 伊津美, 池田 隆幸, 元島 英雅, 辨野 義己	健康・栄養食品研究 2004; 7(1): 79-92	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12含有発酵乳の摂取が女子学生における排便回数、便性状および糞便内菌叢に及ぼす影響ならびに過剰摂取による安全性-第1報-	ウォッシュアウト期間が短く、被験食とプラセボ食の作用を分けて評価できていない。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Mitsuoka, T. (1982). Recent trends in research on intestinal flora. <i>Bifidobacteria and Microflora</i> 1, 3-24.
2	瀧口隆一, 宮本真理, 望月英輔, 鈴木豊, and 飯野久和 (1997). 発酵乳摂取が健常成人の便性, 糞便内菌叢及び腐敗産物の生成に及ぼす影響. <i>腸内細菌学雑誌</i> 11, 19-24.
3	田中隆一郎, 遠山清, 諸富正巳, 高山博夫, 南野昌信, 黒島敏方, and 務台方彦 (1981). 乳酸産生菌の implantation-腸内腐敗生産物の抑制, (東京: 学会出版センター). 79-103.
4	山崎省二 (1994). ビフィズス菌定着が宿主の免疫系に及ぼす影響. <i>ビフィズス菌の研究</i> , (東京: 日本ビフィズス菌センター)113-120
5	Iwana, H., Masuda, H., Fujisawa, T., Suzuki, H., and Mitsuoka, T. (1993). Isolation and identification of <i>Bifidobacterium</i> spp. in commercial yogurts sold in Europe. <i>Bifidobacteria and Microflora</i> 12, 39-45.
6	湧口浩也 <i>ビフィズス菌を利用した乳製品の進歩. 酪農科学・食品の研究</i> 33, A203-A212.
7	Meile, L., Ludwig, W., Reuger, U., Gut, C., Kaufmann, P., Dasen, G., Wenger, S., and Teuber, M. (1997). <i>Bifidobacterium lactis</i> sp. nov., a moderately oxygen tolerant species isolated from fermented Milk. <i>System. Appl. Microbiol.</i> 20, 57-64.
8	Vernazza, C.L., Gibson, G.R., and Rastall, R.A. (2006). Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of <i>Bifidobacterium</i> . <i>J Appl Microbiol</i> 100, 846-853.
9	Matsumoto, M., Ohishi, H., and Benno, Y. (2004). H ⁺ -ATPase activity in <i>Bifidobacterium</i> with special reference to acid tolerance. <i>Int J Food Microbiol</i> 93, 109-113.
10	Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J.E., Stuer-Lauridsen, B., and Eskesen, D. (2014). The Science behind the Probiotic Strain <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 [®] . <i>Microorganisms</i> 2, 92-110.
11	Palaria, A., Johnson-Kanda, I., and O'Sullivan, D.J. (2012). Effect of a synbiotic yogurt on levels of fecal bifidobacteria, clostridia, and enterobacteria. <i>Appl Environ Microbiol</i> 78, 933-940.
12	Larsen, C.N., Nielsen, S., Kaestel, P., Brockmann, E., Bennedsen, M., Christensen, H.R., Eskesen, D.C., Jacobsen, B.L., and Michaelsen, K.F. (2006). Dose-response study of probiotic bacteria <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> BB-12 and <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp <i>paracasei</i> CRL-341 in healthy young adults. <i>Eur J Clin Nutr</i> 60, 1284-1293.
13	Yokokura, T., Yajima, T., and Hashimoto, S. (1977). Effect of organic acid on gastrointestinal mobility of rat in vitro. <i>Life Sci.</i> 21, 59-62.
14	Nakamura, T., Agata, K., Nishida, S., Shirasu, Y., and Iino, H. (2001). Effects of yogurt supplemented with Brewer's yeast cell wall on intestinal environment and defecation in healthy female adults. <i>Bioscience and Microflora</i> 20, 27-34.
15	山野俊彦, 高田麻実子, 福島洋一, and 飯野久和 (2004). <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1株含有発酵乳の健康な女子学生における腸内細菌叢及び糞便性状に対する効果. <i>腸内細菌学雑誌</i> 18, 15-23.
16	西田聡, 後藤正巳, 阿久津里美, 小野真智子, 人見能貴, 中村智彦, and 飯野久和 (2004). <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健常成人における排便および糞便内細菌叢の改善効果と安全性. <i>ミルクサイエンス</i> 53, 133-140.

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					各群の前後の値										
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象						介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値(介入前に対して)	介入群(前値)	介入群(後値)
		ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ					対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値(介入前に対して)	介入群(前値)											
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	4.2±0.5	3.8±0.6	-0.4	p<0.01	4.2±0.5	4.0±0.6	-0.2	p<0.01	0.2		介入前より黄色に
3 (便秘傾向群)	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	4.3±0.6	3.6±0.6	-0.7	p<0.01	4.3±0.6	4.0±0.6	-0.3		0.4		
3 (非便秘傾向群)	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	4.1±0.5	3.9±0.6	-0.2	p<0.05	4.1±0.5	4.0±0.6	-0.1		0.1		
4 (全被験者)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、1.黒に近いこげ茶→6.黄色)	2.73±0.84	2.91±0.70	0.18		2.73±0.84	3.01±0.68	0.28	p<0.01	0.10		基準(1.黒に近いこげ茶、2.焦げ茶、3.茶、4.濃い黄土色、5.黄土色、6.黄)
4 (非便秘傾向者)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、1.黒に近いこげ茶→6.黄色)	2.88±0.79	2.95±0.68	0.07		2.88±0.79	3.13±0.59	0.25		0.18		基準(1.黒に近いこげ茶、2.焦げ茶、3.茶、4.濃い黄土色、5.黄土色、6.黄)
4 (便秘傾向者)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、1.黒に近いこげ茶→6.黄色)	2.66±0.87	2.89±0.71	0.23		2.66±0.87	2.96±0.71	0.3	p<0.05	0.07		基準(1.黒に近いこげ茶、2.焦げ茶、3.茶、4.濃い黄土色、5.黄土色、6.黄)
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	3.6±0.7	3.6±0.7	0		3.6±0.7	3.5±0.7	-0.1		-0.1		
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	3.6±0.5	3.5±0.6	-0.1		3.6±0.5	3.5±0.7	-0.1		0		
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	3.6±0.8	3.6±0.8	0		3.6±0.8	3.6±0.7	0		0		
6 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便の色(黄+薄黄土+黄土)%	19.6	26.2	6.6		19.6	29.1	9.5	p<0.01	2.9		介入前より増加
6 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便の色(茶+焦茶+黒焦茶)%	80.4	73.8	-6.6		80.4	70.9	-9.5	p<0.01	2.9		介入前より減少
7 (便秘傾向者のみ)	ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験	/	/	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色1→黒焦茶6)	3.25±0.60	3.26±0.56	0.01		3.19±0.63	3.27±0.66	0.08		0.01		
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便pH	6.1±0.5	6.0±0.4	-0.1		6.1±0.5	6.2±0.6	0.1		0.2		
4 (便提供同意者14名)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便pH	6.66±0.53	6.79±0.45	0.07		6.66±0.53	6.82±0.51	0.16		0.09		提供に同意した14名の便を用いて解析
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便pH	7.50±0.63	7.27±0.68	-0.23		7.50±0.63	7.09±0.58	-0.41	p<0.05	-0.18	p<0.05	効果あり
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便pH	7.47±0.66	7.32±0.72	-0.15		7.47±0.66	7.07±0.61	-0.4		-0.25		
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便pH	7.51±0.64	7.22±0.68	-0.29		7.51±0.64	7.10±0.59	-0.41	p<0.05	-0.12		介入前より減少
7 (便秘傾向者のみ)	ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験	/	/	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便pH	7.1±0.7	6.7±0.9	-0.4		6.9±0.7	6.5±0.7	-0.4		-0.2		いずれも2Wのデータ
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便水分量	78±6	78±8	0		78±6	79±5	1		1		
4 (便提供同意者14名)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便水分量	71.61±7.58	69.38±8.00	-2.23		71.61±7.58	72.13±6.00	0.52		2.75		提供に同意した14名の便を用いて解析
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便水分量	69.3±4.5	71.3±5.8	2.0		69.3±4.5	71.4±6.5	2.1	p<0.05	0.1		介入前より増加
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便水分量	71.4±4.6	72.6±6.1	1.2		71.4±4.6	73.0±6.1	1.6		0.4		
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便水分量	67.7±3.9	70.2±5.7	2.5		67.7±3.9	70.2±6.7	2.5		0		
7 (便秘傾向者のみ)	ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験	/	/	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便水分量	75.9±8.7	79.3±4.9	3.4		71.9±10.1	80.3±5.6	8.4		1.0		いずれも2Wのデータ
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便アンモニア量(μg/g)	508±148	595±187	87		508±148	547±197	39		-48		
4 (便提供同意者14名)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	便アンモニア量(μg/g)	687.65±288.69	613.98±307.64	-73.67		687.65±288.69	626.80±336.98	-60.85		12.82		提供に同意した14名の便を用いて解析
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便アンモニア量(μg/g)	853±329	852±344	-1		853±329	928±331	75		76		
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便アンモニア量(μg/g)	744±213	934±367	190		744±213	942±369	198		8		
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	便アンモニア量(μg/g)	942±387	784±325	-158		942±387	918±313	-24		134		

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					各群の前後の値										
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象						介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値(介入前に対して)	介入群(前値)	介入群(後値)
		ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ					対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値(介入前に対して)	介入群(前値)											
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.6±0.7	9.4±1.1	-0.2		9.6±0.7	9.8±0.3	0.2		0.4	p<0.05	効果あり。さらに、9名中8名の糞便からBB-12を検出
4 (便提供同意者14名)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.7±1.0	9.7±1.5	0		9.7±1.0	10.0±0.7	0.3		0.3		提供に同意した14名の便を用いて解析
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.5±0.5	9.5±0.5	0		9.5±0.5	10.1±0.3	0.6	p<0.01	0.6	p<0.01	効果あり
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.5±0.5	9.4±0.3	-0.1		9.5±0.5	10.2±0.4	0.7		0.8	p<0.05	効果あり
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.5±0.5	9.6±0.6	0.1		9.5±0.5	10.1±0.2	0.6	p<0.05	0.5	p<0.05	効果あり
6 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.8±0.5	9.1±0.4	-0.7		9.8±0.5	9.8±0.4	0.0		0.7	p<0.05	効果あり
7 (便秘傾向者のみ)	ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験	/	/	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium細菌数(対数)	9.5±1.0	9.1±0.5	-0.4		9.0±1.2	9.9±0.4	0.9	p<0.05	0.8		介入前より増加 いずれも2Wのデータ
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	10.8±5.5	12.7±8.7	1.9		10.8±5.5	19.8±11.5	9.0	p<0.05	7.1	p=0.051	介入前より増加 プラセボより増加傾向
4 (便提供同意者14名)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	22.8±15.1	24.3±18.9	1.5		22.8±15.1	34.5±20.3	11.7	p<0.05	10.2	p<0.05	提供に同意した14名の便を用いて解析
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	15.1	13.3	-1.8		15.1	38.9	23.8	p<0.01	10.5	p<0.01	効果あり
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	13.6	15.0	1.4		13.6	36.8	23.2	p<0.05	21.8	p<0.01	効果あり
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	16.3	15.0	-1.3		16.3	40.6	24.3	p<0.05	25.6	p<0.05	効果あり
6 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	17.3±7.1	16.1±14.2	-1.2		17.3±7.1	28.1±12.8	10.8		12.0	p<0.05	効果あり
7 (便秘傾向者のみ)	ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験	/	/	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Bifidobacterium占有率	8.8	14.2	5.4		6.6	17.0	10.4	p<0.05	2.8		介入前より増加 いずれも2Wのデータ
3	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium perfringens 細菌数(検出率)	2.9±0.9 (7/9)	2.7±1.3 (4/9)	-0.2		2.9±0.9 (7/9)	UD (0/9)	-	p<0.01	-	p<0.05	効果あり p値は検出率の有意差
4 (便提供同意者14名)	ランダム化クロスオーバー試験	0	-1	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium レンチナーゼ陽性細菌数(検出率)	5.5±1.7	6.6	1.1		5.5±1.7	4.6	-0.9		2.0		提供に同意した14名の便を用いて解析。対照群、介入群の後値に関しては、検出者1名のため検出率のみ記載
5 (全被験者)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium レンチナーゼ陽性細菌数(検出率)	4.8±1.4 (50%)	5.8±1.2 (50%)	1		4.8±1.4 (50%)	4.4±0.9 (65%)	-0.4		-1.4		
5 (便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium レンチナーゼ陽性細菌数(検出率)	4.4±0.8 (44%)	5.8±1.2 (56%)	1.4		4.4±0.8 (44%)	4.7±1.0 (67%)	0.3		-1.1		
5 (非便秘傾向群)	クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium レンチナーゼ陽性細菌数(検出率)	5.0±0.5 (55%)	5.7±1.3 (45%)	0.7		5.0±0.5 (55%)	3.9±1.4 (64%)	-1.1		-1.8		
6 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium レンチナーゼ陽性細菌数(検出率)	3.5±0.5 (2/8)	3.6±0.3 (2/8)	0.1		3.5±0.5 (2/8)	3.2±0.8 (6/8)	-0.3		-0.4		
7 (便秘傾向者のみ)	ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験	/	/	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: Clostridium レンチナーゼ陽性細菌数(検出率)	5.4 (1/7)	0 (0/7)	-		5.6 (1/7)	0 (0/7)	-		-		介入前より減少 いずれも2Wのデータ

コメント(該当するセルに記入)

			サンプルサイズの考察がない	6報中3報でプラセボより有意に増加、残り1報も介入前より有意に増加	完全には否定できない		排便回数	定量的統合は行わない。		
			同上	3報中2報でプラセボより有意に増加	同上		排便日数	同上		
			同上	5報中2報で介入前より有意に増加。	同上		排便量	同上		
			同上	6報中1報でプラセボより有意に改善、1報は介入前より有意に改善	同上		便の形	同上		
			同上	5報中3報で介入前より有意に黄色方向に変化。	同上		便の色	同上		
			同上	4報中1報でプラセボ及び介入前より有意に低下	同上		便pH	同上		
			同上	4報中1報で介入前より有意に増加	同上		便水分量	同上		
			同上	変化なし	同上		便アンモニア量	同上		
			同上	5報中3報でプラセボより有意に増加。1報は介入前より有意な増加。	同上		糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数(対数)	同上		
			同上	5報中3報でプラセボより有意に増加、残り1報は増加傾向。もう1報は介入前より有意に増加。	同上		糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 占有率	同上		
			同上	5報中1報でプラセボより有意に減少。1報で介入前より有意に減少	同上		糞便菌叢解析: <i>Clostridium</i> 細菌数(検出率)	同上		

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	本品にはビフィズス菌BB-12(<i>B. lactis</i>)が含まれます。ビフィズス菌BB-12(<i>B. lactis</i>)は、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善する機能が報告されています。
P	疾病に罹患していない者(18歳未満、妊産婦、授乳婦は除く)
I(E)	ビフィズス菌BB-12(またはBB-12と同一株であるFK120、LKM512およびDSM15954)を含む食品の摂取
C	当該成分を含まない食品の摂取
01	健康成人がビフィズス菌BB-12を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu 摂取することにより、ビフィズス菌BB-12(<i>B. lactis</i>)が、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善することが明らかになった。
バイアスリスクの まとめ	2報のランダム化並行群間比較試験、3報のランダム化クロスオーバー試験、1報のクロスオーバー試験、1報のウォッシュアウト期間を設けた単一群を用いた比較試験が対象論文となった。バイアスリスクを判定した結果、4報がリスク中(-1)、3報がリスク(高)となった。
非直接性の まとめ	7報すべてがPICOに合致しており、非直接性はない。
非一貫性その他 のまとめ	排便回数については6報中3報でプラセボと比較して有意な増加が見られ、さらに1報で介入前よりも有意に増加したため、非一貫性は中(-1)とした。排便日数は、3報中2報でプラセボと比較して有意な増加がみられたため、非一貫性は中(-1)とした。排便量は5報中5報で変化なしなので、非一貫性は低(0)と判断した。便の形に関しては、6報中5報でプラセボと比較して有意な改善が認められなかったため、非一貫性は中(-1)と評価した。便の色は5報中5報が変化なしであるため、非一貫性は低(0)とした。便pHについては4報中3報でプラセボに対して差が認められなかったため非一貫性は中(-1)と評価し、便水分量、便アンモニア量に関しては評価を行った論文全てでプラセボに対して変化がなかったため、非一貫性は低(0)とした。 糞便菌叢解析におけるBifidobacteriumの数、占有率はプラセボと比較したときに5報中3報において有意に増加していることが認められており、また、介入前と比較すると1報で細菌数、占有率が有意に増加していたため、非一貫性は中(-1)と判断した。 Clostridium perfringens(レシチナーゼ陽性Clostridium)の数・検出率については、5報中4報がプラセボ摂取時と比べて変化がなかったため、非一貫性は中(-1)と判断した。
コメント	特になし。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

商品名:ビフィズス菌・BB(ビービー)-12

本研究レビューでは、疾病に罹患していない者において「ビフィズス菌BB-12(*B. lactis*)、(以下ビフィズス菌 BB-12)を含む食品には整腸作用があるのか」を検証した。研究レビューの結果、疾病に罹患していない者がビフィズス菌 BB-12を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu 摂取することにより、ビフィズス菌 BB-12が、生きて腸まで届いておなかの調子を整え、お通じを改善することが明らかになった。

腸内環境の改善を評価する指標には様々なものがあるが、本研究レビューにおいて効果が示されたのは排便日数、*Bifidobacterium* 菌数、*Bifidobacterium* 占有率であった。排便日数は便通が良好であることを評価する指標として有用なものであり、また*Bifidobacterium* 菌数及び占有率は腸内細菌叢の状態を把握するために重要な指標であることから、上記3つの指標は整腸作用を評価するのに最適であると考えられる。

本研究レビューの採用文献では、カプセルまたはヨーグルトの形態でビフィズス菌 BB-12が摂取されていた。本製品は、ビフィズス菌 BB-12が含まれる顆粒タイプの食品であるが、溶解性が良好であるため、摂取形態の違いによる効果の違いは生じないと考える。また、ビフィズス菌 BB-12は*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12 の略称であり、研究レビューの採用文献は全て、同等菌とされているものを用い、日本人を対象する論文(7報中6報)を含めた評価を行っているため、同等性及び外挿性の問題は生じない。

本製品は、ビフィズス菌 BB-12が 1.0×10^9 cfu 含まれる食品であるが、研究レビューでは、 $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfuのビフィズス菌 BB-12摂取で効果がみられていることから、本製品においても、研究レビューで得られた効果と同等の整腸作用が示されると考える。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。