機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

１．製品概要

商品名	届くビフィズス　EX（イーエックス）
機能性関与成分名	ビフィズス菌 BB536
表示しようとする機能性	本品には、生きたビフィズス菌 BB536 が含まれます。ビフィズス菌 BB536 には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能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）

□公開データベースに事前登録している[注1]。

（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）－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]。

□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）
（新様式・2009 準拠版）

標題：ビフィズス菌 BB536 摂取と排便状況および腸内環境に関するシステマティックレビューとメタアナリシス

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

機能性関与成分名：ビフィズス菌 BB536

表示しようとする機能性：本品には、生きたビフィズス菌 BB536 が含まれます。ビフィズス菌 BB536 には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。

作成日：2023 年 4 月 12 日

届出者名：株式会社ディーエイチシー（旧社名：OPI・50 株式会社）

抄　録

背景:ビフィズス菌や乳酸菌の摂取が正常な消化器官の活動に寄与する可能性が示唆されているが、ビフィズス菌 BB536 の効果に関する研究レビューはない。
目的:ビフィズス菌 BB536 の摂取が、健常成人の腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える効果の研究レビューを実施する。
方法:国内外の5つのデーターベースに 2015 年 1 月までに収載された文献を検索した。健常成人を対象とした、ビフィズス菌 BB536 摂取が排便状況または腸内環境に及ぼす影響を調査したプラセボ対照比較試験を採用した。各研究の質の評価を行い、おなかの調子を整える指標として排便頻度、腸内環境の指標として便中アンモニア量に関するデータを抽出した。これらのアウトカムデータを、ランダム効果モデルを用いたメタアナリシスにより統合した。
結果:牛乳や発酵乳などの食品形態でビフィズス菌 BB536 を 20 億～200 億／日の用量で摂取した7つの文献が採用され、これらの文献から 10 個の研究集団が特定された。これらの研究のうち、2 つがバイアスリスクの低い研究で、8 つが高い研究だった。排便頻度に関して、1 つの研究は増加を示さなかったが 5 つの研究が増加を示し、メタアナリシスの統合値は増加を示した（0.64 回／週; 95% CI: 0.31, 0.97; $p=0.0002$）。また、便中アンモニア量に関して、4 つの研究（3 文献）が同定され、有意な減少を示した研究は 1 つであったが、メタアナリシスの統合値は減少を示した（9.57 μmol/g; 95% CI: 2.92, 16.21; $p=0.005$）。下痢気味などの軽微な有害事象が一部の文献で報告されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。
結論:エビデンスの確度は限定的であるが、ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品の摂取は、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整えると考えられる。排便頻度や腸内環境の指標である便中アンモニア量は腸の調子全般に影響を

及ぼす重要な項目である為、排便回数の増加及び便中アンモニア量の減少から腸の調子を整える機能とすることは適切であると考える。

はじめに

近年、腸内細菌が様々な疾患の発症や進展に関与することが明らかになってきている[1]。排便頻度が少ないなど消化器官の運動不調は、腸内菌叢と呼ばれる腸内細菌の構成に影響を及ぼすとともに[2]、身体的および精神的な健康に負の影響を与えQOL を低下させる[3,4]。腸内細菌の一部はタンパク質などの窒素源を代謝することで、アンモニアや硫化水素、フェノール類などの人体に有害な腐敗産物を腸内で生成する[5,6]。消化器官の運動不調は腸内腐敗産物を増加させる一因であることが示唆されていることから[7]、正常な消化器官の運動を維持することは、日々の QOL を向上させるだけでなく、腐敗産物の少ない腸内環境を形成し、大腸の健康を維持する観点からも重要である。

プロバイオティクスは「適正な量を摂取した時に、宿主に有益な生理作用をもたらす微生物」と定義され[8]、その生理作用は便秘や下痢の改善といった整腸作用のほか、抗アレルギー作用や感染防御作用、大腸炎の軽減など多岐に渡る[9]。整腸作用に関しては、機能的便秘を有する人へプロバイオティクスを投与することで、腸管滞留時間を短縮し、排便頻度や便性を改善することがシステマティックレビュー[10]で示唆されているが、研究間の異質性が大きく、その理由としてプロバイオティクスの種や株の違いが推測されている。また、FAO/WHO のプロバイオティクスに関するガイドライン[8]においても、現状ではプロバイオティクスの生理効果は株依存的に考えるべきであることを示唆しており、プロバイオティクスの整腸作用も株ごとに検証される必要がある。

ビフィズス菌ビフィドバクテリウム　ロンガム BB536（以下、ビフィズス菌 BB536）は乳児の糞便から分離した菌株で、酸素や酸に対して耐性を持ち、高い安全性が証明され、世界の多くの国でヨーグルトやサプリメント、育児用粉ミルクに利用されているビフィズス菌である。これまでに整腸効果や免疫調節作用など多くの生理調節機能が示されている[11]。

ビフィズス菌 BB536 の摂取は、 Bifidobacterium 属 の増加[19,21]や、毒素産生型 Bacteroides 属 fragilis 菌数の減少[28]などの腸内フローラへの作用、 また、腸内フローラを良好にすることによる便中短鎖脂肪酸の増加[21]、腸内のアンモニア量の低減[29]、便の性状改善[18]、排便回数の増加[18-20, 22, 24]など、消化器官の正常な活動を助けると考えられる。そこで、本研究レビューでは、ビフィズス菌 BB536 の摂取が健常成人の正常な消化器官の活動と良好な腸内環境に寄与するかどうか（ビフィズス菌 BB536 の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか）を調べた。消化器官の活動を示す指標として、QOL に大きく影響を及ぼすと考えられる排便頻度を重要性の高いアウトカムとして採用した。腸内環境の指標には、大腸内でのタンパク質代謝の指標として用いられ大腸の細胞に直接毒性を示す[12,13]、便中のアンモニア量を採用した。

方法

本研究レビューの手順は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014[14]を参考に実施した。本研究レビューのプロトコールは、2014 年 10 月 27 日に作成された。

1. 対象研究の適格基準

対象とする臨床試験の適格基準を、本文表 1 に示した。参加者（P）の適格基準は健常成人とし、入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。介入（I）の適格基準は、ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含有する食品を 1 週間以上摂取している試験とし、対照（C）の適格基準は、介入食品からビフィズス菌 BB536 のみを除いたプラセボ食品を用いた試験とした。アウトカム（O）の適格基準は、排便頻度または便中アンモニア量に及ぼす影響を調査した試験とし、試験デザイン（S）の適格基準はプラセボ対照比較試験とした。

本文表 1 対象研究の適格基準とデータの抽出項目

PICOS	適格基準と除外規準	データの抽出項目
参加者（Participants）	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外。	年齢、性別、試験のセッティング（場所等）、選択基準、除外基準、
介入（Intervention）	ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品を 1 週間以上摂取。	被験者数、摂取期間、ビフィズス菌 BB536 投与量、摂取方法
対照（Comparison）	介入食品からビフィズス菌 BB536 のみを除いたプラセボ食品を摂取。	被験者数、摂取期間、食品の形態とその属性
アウトカム（Outcome）	排便頻度、便中のアンモニア量、有害事象	解析対象集団、主要アウトカムと副次アウトカムの結果、アウトカムの要約尺度（平均値±標準偏差など）
試験デザイン（Study design）	プラセボ対照比較試験	研究デザイン、研究のバイアスリスク（選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告など）、査読の有無

2. 対象研究の検索とスクリーニングの方法

対象研究は文献データーベースである MEDLINE（http://search.proquest.com/）、EMBASE（http://search.proquest.com/）、CENTRAL（http://www.cochranelibrary.com/）、医中誌（http://www.jamas.or.jp/）、CiNii（http://ci.nii.ac.jp/）で検索し（著者 A）、ハンドサーチは実施しなかった。ビフィズス菌 BB536 は、"BB536"、"ATCC BAA-999" (American Type Culture Collection)、"BL999" [15]、"NCC3001" [16]の株名として識別され、ビフィズス菌 BB536 を含む食品は"ビヒダス"または"ビフィダス"、"bifidus"の名称で特定されることから、これらの単語を含むヒト臨床研究を検索した。文献の言語や期間の制限は設けなかった。各データーベースでの検索式と検索された文献数を別紙様式（V）－5に記載した。CiNii は臨

床試験に関するフィルターがなく、論文の抄録が掲載されていないものも多いため、BB536 と特定される単語のみを含む文献を検索し、スクリーニングで非臨床試験を除いた。

収集された文献の表題と抄録から、ビフィズス菌 BB536 摂取が排便状況または腸内環境に及ぼす影響を調査し、重篤な慢性疾患を持たない成人を参加者としたプラセボ対照試験を選抜した（一次スクリーニング）。学会発表の抄録等の会議録はここで除外した。抄録が利用できないなどの理由で、研究の内容が不明な文献は残した。一次スクリーニングで選抜された文献について、本文から被験者（P）、介入（I）、対照（C）、アウトカム（O）、試験デザイン（S）を特定し、適格基準に合致する文献を抽出した（二次スクリーニング）。文献の選抜は 2 名（著者 A、B）で独立して実施し、相違がみられた場合は協議を行い、相違点が解消されない場合は第三者（著者 C）によって判断を行った。

3. データの抽出

スクリーニング後に採用された文献から、本文表 1 に示した参加者、介入、対照、アウトカム、試験デザインに関する情報を抽出し、各研究を著者名と発表年に基づく研究コードで特定した。排便頻度と便中アンモニア量については、介入前後の要約指標（平均値、標準偏差など）を抽出した。一つの文献の中に、摂取用量やアウトカムが異なるなど複数の研究対象集団があった場合は、それぞれに研究コードを付与した。データの抽出は 2 名（著者 A、B）で独立して実施し、相違がみられた場合は協議を行い、相違点が解消されない場合は第三者（著者 C）によって判断を行った。

4. 採用された各研究の質の評価

採用された研究のバイアスリスクを評価するため、選択バイアス（ランダム割付の方法、隠蔵）、参加者の盲検性バイアス、評価者の盲検性バイアス、症例減少バイアス（解析集団、不完全アウトカム）、出版バイアス（選択的アウトカム報告）、その他のバイアスリスクを評価した。設定したリサーチクエッションに対する採用された各研究の適応性を評価するため、本文表 1 に示した PICO に対する各研究の非直接性をそれぞれ評価した。各バイアスと非直接性の評価は、高（−2）、中／疑い（−1）、低（0）の三段階で行った。採用された文献の質の評価は 2 名（著者 A、B）で独立して実施し、相違がみられた場合は協議を行い、相違点が解消されない場合は第三者（著者 C）によって判断を行った。

5. データの統合と統計解析

アウトカムの測定尺度が一致した研究が二つ以上ある場合は、RevMan 5.3（The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration）を用いてメタアナリシスによるデータの統合を行った。同様の手法で測定されているが、文献間で単位の異なる測定尺度については、単位を換算して統一した。必要な場合は、標準誤差（SE）や信頼区間（CI）から標準偏差（SD）を計算した。クロスオーバー試験またはプラセボ対照群内比較試験では、時期効果と順序効果、持ち越し効果がないと仮定し、介入期間後と対照期間後の平均値と標準偏差を独立した数値として扱った[10,17]。単位が統一された測

定尺度については加重平均差（weighted mean difference; WMD）を計算し、単位が統一されないアウトカムについは標準化平均差（standardized mean difference; SMD）を計算し、WMD と SMD の推定には、ランダム効果モデルを用いた。統合データの感度分析として、ランダム効果モデルと固定効果モデルの結果を比較し、結果の頑健性を評価した。統合されたデータの統計学的異質性は、カイ二乗検定で判定し、I^2 統計量でその程度を評価した（0-25%、低い；25-50%、中程度；50-75%、高い；75-100%、極めて高い）。統合結果と異質性は、p<0.05 で有意とみなした。出版バイアスはファンネルプロットで評価し、プロットの対称性を Egger と Begg の方法で検定し、p<0.1 で有意とみなした（metafor; R version 3.1.3; R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, http://www.R-project.org/）。データの統合と統計解析は著者 A と著者 D で実施した。

6. エビデンス総体の評価

抽出された各研究の質の評価結果から、アウトカムごとのバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどその他バイアスを、高（-2）、中／疑い（-1）、低（0）の3段階評価した。これら5項目の評価結果から、アウトカムごとにエビデンスの強さを評価した。エビデンス総体の評価は著者 A と著者 C、著者 D、著者 E で実施した。

結果

1. 文献の収集と選択

文献データーベースの検索の結果、計 221 件が検索され、重複する文献を除いた 143 報が収集され、一次スクリーニングで 129 報、二次スクリーニングで 7 報が除外され（別紙様式（V）－8）、最終的に 7 報（別紙様式（V）－7）[18-24]を適格基準に合致する文献として採用した（別紙様式（V）－6）。Ogata et al. (1997)[18]では、排便状況を調査した研究集団（40 名）と、異なるビフィズス菌 BB536 の摂取量（Group A と Group B）で腸内環境等を調査した研究集団（12 名）が記載されていたため、それぞれの研究集団に研究コードを付与した。Yaeshima et al. (1997)[19]では、排便状況を調査した研究集団（39 名）と、腸内環境等を調査した研究集団（11 名）が記載されていたため、それぞれの研究集団に研究コードを付与した（別紙様式（V）－7）。採用された7報の中で、排便頻度（排便回数）を調査した 6 報[18,19,21-24]と便中アンモニア量を調査した 3 報[18,19,21]の要約指標を用いてメタアナリシスを実施した。

2. 研究の特徴

採用された研究の特徴を別紙様式（V）－7に示した。採用された文献7報のうち、6 報が日本、1 報が海外（オーストラリア）の研究機関が実施した研究だった。試験デザインは、1 報が無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験、1 報が無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験、5 報が無作為化と盲検化を実施していないプラセボ対照単群群内比較試験だった。また、すべての文献は査読がある雑誌に掲載されたものだった。

採用された文献から特定された 10 の研究（Ogata et al. (1997)[18]の Group A, B を含む）には、277 名（男性 38 名、女性 239 名）の参加者が含まれていた。Bruno et al. (2004)[23]の研究はオーストラリア人を対象とし、それ以外の研究は日本人だった。5 つの研究は女性のみを対象とし、4 つの研究は排便頻度が少ない傾向の成人を対象としていた。

介入の方法は、7 つの研究がビフィズス菌 BB536 を 20 億／日で摂取し、残りの研究は 50 億／日または 100 億／日、200 億／日で摂取していた。摂取の方法は、発酵乳や牛乳、カプセルの形態の食品を、一日に一回摂取していた。発酵乳を用いた研究では、ビフィズス菌 BB536 とともに *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* や *Streptococcus thermophilus* などを用いて発酵していた。Bruno et al. (2004)[23]の研究では、ビフィズス菌 BB536 とイヌリンを含むカプセルを摂取していた。すべての研究の対照食品は、ビフィズス菌 BB536 を含む試験食品から、ビフィズス菌 BB536 のみを除いた食品だった。Ogata et al.(1997)[18]と Yaeshima et al. (1997)[19]の排便状況を調査した研究では、ビフィズス菌 BB536 を含む試験食品の摂取期間が 3 週間であったのに対し、対照食品の摂取期間は 2 週間だったが、これら以外の研究の試験食品と対照食品の摂取期間は同じ 2 週間（Ogata et al. (1997)[18] Group A, B のみ 1 週間）だった。

研究のアウトカムについては、排便状況（排便頻度など）を報告したものが 6 つ、便中アンモニア濃度などを含む腸内環境を報告したものが 3 つ、腸内細菌の構成を報告したものが 3 つだった。解析集団については、清水ら (2007)[24]の研究は PPS（per-protocol-set）であったが、その他の研究は不明であった。

3．排便頻度

3-1．研究の質

排便頻度（排便回数）を調査した 6 つの研究のバイアスリスクと非直接性の評価結果を別紙様式（V）－11a に示した。Bruno et al. (2004)[23]の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験はバイアスリスクを低（0）と判定し、清水ら (2007) [24]の無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験は中／疑い（-1）と判定し、無作為化と盲検化を実施していない 4 つのプラセボ対照単群群内比較試験 [18-20,22]は、バイアスリスクを高（-2）と判定した。

排便状況を調査した 4 つのプラセボ対照単群群内比較試験 [18-20,22]の参加者は女性のみであったことから、参加者（P）に関する非直接性を中／疑い（-1）と判定した。Ogata et al. (1997) [18]と Yaeshima et al. (1997)[19]の排便状況を調査した研究では、ビフィズス菌 BB536 を含む試験食品の摂取期間が 3 週間であったのに対し、対照食品の摂取期間は 2 週間であったことから、対照（C）に関する非直接性を中／疑い（-1）と判定した。これら以外の項目はすべて低（0）と判定した。これらの結果から、4 つのプラセボ対照単群群内比較試験 [18-20,22]の非直接性を中／疑い（-1）と判定し、残り 2 つの研究[23,24]の非直接性を低（0）と判定した。

3-2．結果の総括

排便回数の平均値（回／週）と統計学的検定結果を別紙様式（V）－11a に示した。ビフィズス菌 BB536 を 100 億／日摂取した Bruno et al. (2004)[23]の研究では群間の有意差が見られなかったが、ビフィズス菌 BB536 を 20 億／日摂取したその他の研究では、対照群と比較して介入群の排便回数が有意に増加し、その平均増加値は 0.56

－0.84 回／週であった。
　メタアナリシスによって 6 つの研究の排便回数に関するデータを統合した結果（別紙様式（V）－15）、対照群と比較して介入群では、全体として排便回数（回／週）が 0.64（95% CI: 0.31, 0.97; p=0.0002）増加した。研究間の異質性は認められず（χ^2 test, p<0.98; I^2=0%）、ファンネルプロットの非対称性も認められなかったことから（Egger test, p=0.729; Begg test, p=1.00）、出版バイアスは示唆されなかった。ランダム効果モデルと固定効果モデルの結果は一致したことから、結果の頑健性が認められた。

3-3. エビデンス総体の評価
　排便頻度を調査した 6 つの研究全体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどその他バイアスリスク、データ統合の結果、およびエビデンスの強さを記載した表を別紙様式（V）－13a に示した。6 つの研究のうち、4 つの非無作為化非盲検化比較試験（非 RCT）のバイアスリスクが高（-2）であり、2 つの二重盲検無作為化比較試験（RCT）のバイアスリスクが低（0）と中／疑い（-1）であることから、全体のバイアスリスクを高（-2）と判定した。4 つの非 RCT 研究の非直接性が中／疑い（-1）、2 つの RCT 研究の非直接性が低（0）であり、対象となった参加者の大多数が日本人であることから、全体の評価は中／疑い（-1）と判定した。排便頻度を調査した 6 つの研究への参加者は 228 名と、これまで報告されているプロバイオティクスの整腸作用を調べた臨床研究と比べて大きいことから[10]、不精確については低（0）と判定した。
　Bruno et al. (2004)[23]の RCT 研究は排便頻度の増加を示していないが、参加者数は介入群、対照群各 10 名と少ない。一方で、清水ら (2007)[24]の RCT 研究は 48 名の参加者を対象としており、排便回数の増加を示している。バイアスリスクが高（-2）とされた 4 つの非 RCT 試験[18-20,22]は、いずれも介入群における排便回数の増加を示している。メタアナリシスによるデータ統合の結果は、介入群における排便回数の増加を示し、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取による排便頻度の増加に関して、研究全体の非一貫性は低（0）と判定した。また、排便頻度に関するファンネルプロットに非対称性は見られなかったことから、出版バイアスなどその他のバイアスは低（0）と判定した。
　ビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加に関して、清水ら (2007) [24]が実施した RCT 研究が増加を示している。Bruno et al. (2004)[23]が実施した RCT 研究では増加が認められていないが、精度（参加者数）が限られており、また 4 つの非 RCT 研究[1-3,5]は清水ら (2007)[24]が実施した DB-RCT 研究と同程度に排便頻度を増加させている。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加に関して、エビデンスの確度は限定的であるが効果があると判断された。

4. 便中アンモニア量
4-1. 研究の質
　便中アンモニア量を調査した 4 つの研究（3 つの文献）のバイアスリスクと非直接性の評価結果を別紙様式（V）－11a に示した。4 つの研究[18,19,21]は、いずれも無作為化と盲検化を実施していないプラセボ対照単群群内比較試験で、バイアスリスクを高（-2）と判定した。非直接性については、Yaeshima et al. (1997)[19]の参加者が女性のみに限られていることから中／疑い（-1）と判定し、その他の項目ではすべて一致していたことから低（0）と判定した。

4-2. 結果の総括

便中アンモニア量（μmol/g）と統計学的検定結果を別紙様式（V）－11a に示した。Ogata et al. (1997)[18]の研究では、Group A において群間有意差は見られなかったが、Group B において群間で有意に便中アンモニア量が低下した。Yaeshima et al. (1997)[19]の研究では、群間有意差は見られなかったが、介入期に減少傾向が見られた。Ogata et al. (1999)[21]の研究では、群間有意差は見られなかったが、介入期間後（摂取終了後）に有意に便中アンモニア量が増加した。4 つの研究における便中アンモニア量の平均減少値は 5.40－12.70μmol/g であった。

メタアナリシスによって 4 つの研究の便中アンモニア量に関するデータを統合した結果（別紙様式（V）－15）、対照群と比較して介入群では、全体として便中アンモニア量（μmol/g）が 9.57（95% CI: 2.92, 16.21; p=0.005）減少し、研究間の異質性は認められなかった（χ^2 test, p<0.81; I^2=0%）。ファンネルプロットの対称性については、Begg の検定（p=1.00）では非対称性が認められなかったが、Egger の検定では非対称性が認められたことから（Egger test=1.5247, SE 0.4902, p=0.0897）、出版バイアスが示唆された。ランダム効果モデルと固定効果モデルの結果は一致したことから、結果の頑健性が認められた。

4-3. エビデンス総体の評価

便中アンモニア量を調査した 4 つの研究全体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどその他バイアスリスク、データ統合の結果、およびエビデンスの強さを記載した表を別紙様式（V）－13a に示した。4 つの研究全てが非 RCT でバイアスリスクが高（-2）であることから、全体のバイアスリスクは高（-2）と判定した。4 つの研究のうち、1 つの非直接性が中／疑い（-1）であったが、その他の研究はすべて低（0）であり、対象となった参加者は全て日本人であることから、全体の評価は低（0）とした。便中アンモニア量を調査した 4 つの研究への参加者は 29 名と少ないことから、不精確については中／疑い（-1）と判定した。

便中アンモニア量が対照群と比較して有意に低下した研究は Ogata et al. (1997)[18] Group B の研究のみであったが、Yaeshima et al. (1997)[19]の研究では介入期に減少傾向が見られ、Ogata et al. (1999)[21]の研究では介入期間後（摂取終了後）に有意に便中アンモニア量が増加した。また、便中アンモニア量の群間平均差は 4 つの研究全てで減少を示した。メタアナリシスによるデータ統合の結果は、介入群における便中アンモニア量の減少を示し、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取による便中アンモニア量の減少に関して、研究全体の非一貫性は低（0）と判定した。また、便中アンモニア量に関するファンネルプロットに非対称性が見られ、プロットの分布から効果を過小評価している可能性が示唆されたことから、出版バイアスなどその他のバイアスは中／疑い（-1）と判定した。

ビフィズス菌 BB536 による便中アンモニア量の減少に関して、Ogata et al. (1997)[18] Group B の非 RCT 研究が増加を示している。また、メタアナリシスによるデータ統合の結果は、介入による効果を過小評価している可能性はあるが、ビフィズス菌 BB536 摂取による便中アンモニア量の減少を示唆している。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 による便中アンモニア量の減少に関して、エビデンスの確度は限定的であるが効果があると判断された。

5. 有害事象

採用された 7 つの文献のうち、3 つの文献が有害事象を調査していた。八重島ら(2001)[22]の研究では、全試験期間中を通して体調に関して特に問題となる事象はなかったと報告している。Bruno et al. (2004)[23]の研究では、介入試験食品および対照食品の摂取による、消化器に関する有害事象はなかったと報告されている。清水ら(2007)[24]の研究では、介入試験食品の摂取前と比べて、摂取後に下痢気味の出現回数が増加したが、摂取期間（14 日間）中の平均回数では摂取前と差がなく、またその他試験食品の摂取と関連した有害事象は見られなかった。

考察

健常成人におけるビフィズス菌 BB536 摂取による排便状況及び腸内環境の改善効果について、排便頻度と腸内の腐敗産物である便中アンモニア量を指標に、その効果を検討した。アンモニアは、昭和 46 年制定の悪臭防止法にて特定悪臭物質に指定されている刺激臭を持つ腐敗産物である。排便頻度に関して 2 つの RCT 研究と 4 つの非 RCT 研究が同定され、1 つの RCT 研究[23]は排便回数の増加を示さなかったが、1 つの RCT 研究[24]と 4 つの非 RCT 研究[18-20,22]が増加を示した。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による排便回数の増加を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便頻度を増加させると考えられた。また、便中アンモニア量に関して 4 つの非 RCT 研究（3 文献）が同定され、群間における便中アンモニア量の減少を示した研究[18]は 1 つであったが、その他 2 つの研究でも介入期のアンモニア量の減少傾向[19]や介入期後のアンモニア量の増加[21]が見られた。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による便中アンモニア量の減少を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は便中アンモニア量を減少させると考えられた。

本研究レビューでは、QOL に大きく影響を及ぼすと考えられ、多くの臨床研究で調査されている排便頻度を消化器官の活動を示す指標として調査した。消化器官の活動は腸内腐敗産物量などの腸内環境のほか[7]、排便日数や便の性状に影響するなど、腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である。実際、ビフィズス菌 BB536 の摂取は、本研究レビューで示された便中アンモニア量の減少のほか、排便日数の増加[22,24]や便性の改善[18,19,24,25]が複数の臨床研究で報告されている。このことからビフィズス菌 BB536 の摂取は、消化器官の活動を助け、腸の調子を整えると考えられる。

本研究レビューで用いた研究の参加者は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、全て日本人を対象としたものだった。Bruno et al. (2004)[23]の研究の対象者には、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健常成人に対するエビデンスの質は同等であると考えられる。また、本研究レビューで特定された 10 の研究は、5 つの研究は女性のみを対象とした研究であったが、男女を対象とした清水ら (2007)[24]の研究で排便回数の増加がみられ、男女を対象とした Ogata et al. (1997)[18] Group B の研究で便中アンモニア量の減少が見られている。排便頻度の評価で用いた 6 つの研究は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、排便頻度が少なめの参加者を対象としたもので（非摂取期間の平均値で 3.5－5.32 回／週）、排便頻度の増加が見られている。排便頻度の増加を示さなかった Bruno et al. (2004)[23]の研究では、ベースライン時（非摂取時）の排便頻度は不

明であるが、便秘改善作用が示唆されているイヌリン[25]がプラセボ食品に含まれており、プラセボ食品摂取後の排便回数は 8.0 回／週とほぼ正常であった。ビフィズス菌 BB536 を経腸栄養管理を受ける 65 歳以上の高齢者に投与した臨床試験では、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便回数が少ない被験者（4 回／週以下）の排便回数を増加させた一方、排便回数の多い被験者（10 回／週以上）の排便回数を減少させたことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は単に排便頻度を増加させるのではなく、正常な排便頻度に調節することが報告されている[26]。このことから、Bruno et al. (2004)[23]の研究でビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加が対照群と比較して見られなかった理由は、対照群の排便頻度が正常であったため、ビフィズス菌 BB536 摂取による作用が観察できなかったとものと考えられる。これらの結果から、本研究レビューで示されたビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加効果は、普段の排便頻度が少ない方でより作用することが考えられた。また、便中アンモニア量を検討した 4 つの研究は、参加者の適格基準に排便頻度等の制限はなかったことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取による便中アンモニア量低減効果は健常成人全般で得られるものと考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加作用を示した研究では、20 億／日のビフィズス菌 BB536 を 2～3 週間摂取することで排便頻度の改善が見られている。便中アンモニア量の低減に関しては、20 億／日のビフィズス菌 BB536 を 2 週間摂取することで介入期でのアンモニア量の低減傾向が見られ、50 億／日を 2 週間摂取することで摂取終了後にアンモニア量の増加が見られ、200 億／日を 1 週間摂取することで対照群と比較してアンモニア量の低減が見られている。これらの結果から、1 日に 20 億のビフィズス菌 BB536 を 2 週間程度摂取することで、便中アンモニア濃度が減少し排便回数が改善されるなど、腸内環境と排便状況が良好に改善されることが期待され、これらの作用に関するビフィズス菌 BB536 の 1 日摂取目安量は 20 億と考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取方法はすべての試験で 1 日 1 回摂取しており、その食品形態は、排便回数の増加作用を示した研究では、牛乳やヨーグルト、ドリンクヨーグルトなどで、便中アンモニア量の低減を示唆した研究では牛乳とヨーグルトであった。試験食品の形態は多岐に渡るが、すべての試験はプラセボ対照試験でビフィズス菌 BB536 の作用のみを評価していることから、生きたビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品であれば、1～2 週間程度の期間、1 日 1 回摂取することで腸内環境や排便状況が良好に改善されることが期待される。

採用された 7 つの文献のうち、3 つの文献が有害事象を調査し、一部で下痢気味などの副作用の報告があったがいずれも軽度なもので、ビフィズス菌 BB536 摂取の安全性に問題はないと考えられた。1000 億／日のビフィズス菌 BB536 を経腸栄養管理を受ける高齢者 23 名に 12 週間投与した臨床試験では、ビフィズス菌 BB536 摂取による有害事象は報告されていない[27]。プロバイオティクス（ビフィズス菌 BB536 は含まれない）の便秘改善作用を調べたシステマティックレビューにおいても、プロバイオティクスの安全性に特段の懸念は示されていない[10]。

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ついて、ヒトの大腸には数百種、40 兆個以上の多種多様な細菌が互いにせめぎ合いながら生息[30]し、これらの細菌群が複雑な腸内フローラを構成し、宿主であるヒトの健康に密接に関係することが報告されている[31]。なかでも、ビフィズス菌は腸内フローラを良好にすることで腸内環境を整え、便通改善などの整腸作用をはじめとする様々な生理機能を発揮する有用な菌として知られている。このことから、腸内フローラを良好に保つことは、ヒトの健康の維持及び増進において有用であると考えられている。ビフィズス菌 BB536 については、

ビフィズス菌 BB536 の摂取により糞便中のビフィズス菌が増加することや、糞便中の毒素産生型 Bacteroides 属 fragilis 菌の菌数を減少する[28]ことで、腸内フローラを良好に保つことが報告されている。また、ビフィズス菌 BB536 の摂取は、腸内の短鎖脂肪酸量を増加させることや、アンモニアなどの腐敗産物を減少させることで腸内環境を改善すること[29]が報告されている。以上より、ビフィズス菌 BB536 は腸内フローラを良好にすることで便通を改善し、腸の調子を整えると考えられる。便通の改善は、一定期間あたりの排便回数を測定することで評価することができるとされており、学術的に広くコンセンサスが得られている。本研究レビューでは、ビフィズス菌 BB536 の摂取により、排便回数が増加することが示された。このことから、ビフィズス菌 BB536 を摂取することにより、便通が改善する機能があると考えられる。

また、消化器官の活動は腸内腐敗産物量などの腸内環境のほか[7]、排便日数や便の性状に影響するなど、腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である。ビフィズス菌 BB536 の摂取は、本研究レビューで示された便中アンモニア量の減少のほか、排便日数の増加[22,24]や便性の改善[18,19,24-25]が複数の臨床研究で報告されている。このことからビフィズス菌 BB536 の摂取は、消化器官の活動を助け、腸の調子を整えると考えられる。

以上より、本研究レビューで示されたビフィズス菌 BB536 の有効性は、当該製品の表示しようとする機能性「ビフィズス菌 BB536 には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。」に適用できると考えられた。

研究の限界

本研究レビューでは、プラセボ対照試験を対象とし、無作為化と盲検化を行っていない研究（非 RCT 研究）を含めて解析した。排便頻度に関しては 2 つの RCT 研究の他に 4 つの非 RCT 研究が含まれ、排便頻度の改善を示す RCT 研究は 1 つのみであった。また、便中アンモニア量に関して RCT 研究はなく、非 RCT 研究を扱った 3 文献に基づいた結果で、評価の対象となった参加者も少なかった。このことから今後の研究が本研究レビューで得られた結果に影響を与える可能性がある。

本研究で実施したメタアナリシスでは、クロスオーバー試験及びプラセボ対照群内比較試験に時期効果と順序効果、持ち越し効果がないと仮定し、介入期間後と対照期間後の平均値と標準偏差を独立した数値としてメタアナリシスの解析対象に含めた。クロスオーバー試験のデータを群間並行比較試験のメタアナリシスに含めることに関しては、同一の被験者が介入群と対照群に含まれ、対応のあるデータであることを無視しており、被験者内のデータの相関を無視しているため、保守的な解析方法と言われている[17]。このことから、被験者内の相関を無視した本研究のメタアナリシスの結果は効果を過小評価している可能性がある。一方で、本研究で採用された清水ら(2007)[24]のクロスオーバー試験では、時期効果と順序効果について認められていないが、採用されたプラセボ対照群内比較試験[18-22]は、時期効果に関するバイアスの存在が否定できないことから、今後の研究によって本研究で得られた効果推定値が変わる可能性がある。

結論

エビデンスの確度は限定的ではあるが、ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品の摂取は、排便頻度の少ない健常成人の排便回数を増加させ、腸内腐敗産物である

便中のアンモニア濃度を減少させることから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整えることが示された。排便頻度や腸内環境の指標である便中アンモニア量は腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である為、排便回数の増加及び便中アンモニア量の減少から腸の調子を整える機能とすることは適切であると考える。

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 BB536 に関連する製品を製造販売する森永乳業株式会社によって作成された。著者 A、B、C、D、E は、森永乳業株式会社の従業員である。本研究レビューは特定非営利活動法人　日本抗加齢協会に監修料を支払い、指導・監修頂いた。

各レビューワーの役割

・著者 A は、本研究の計画、検索、スクリーニング、データの抽出と解析、結果の評価と解釈を担当し、本文草稿を作成した。
・著者 B は、本研究のスクリーニング、データの抽出を担当し、原稿を修正した。
・著者 C は、本研究の計画、検索、スクリーニング、データの抽出、結果の評価と解釈を総括し、原稿を修正した。
・著者 D は、本研究のデータの解析、結果の評価と解釈を担当し、原稿を修正した。
・著者 E は、本研究の計画、結果の評価と解釈を総括した。

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

☑ おおむね準拠している。

参考文献

[1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 2012;148:1258–70.

[2] Choi CH, Chang SK. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. J Neurogastroenterol Motil 2015;21:4–7.

[3] Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:938–49.

[4] Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:227–36.

[5] MacFarlane S, MacFarlane GT. Proteolysis and amino acid fermentation. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 75–100.

[6] Rowland I, MacFarlane GT. Toxicology of the colon: role of the intestinal microflora. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 155–74.

[7] Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc 2011;26:1094–8.

[8] FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Reprot of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Ontario, Canada: 2002.

[9] Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Rafter J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine J-M. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. J Nutr 2010;140:671S – 6S.

[10] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2014;100:1075–84.

[11] Xiao J-Z. Bifidobacterium longum BB536. In: Lee YK, Salminen S, editors., John Wiley & Sons, Inc.; 2008, p. 488–91.

[12] Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O'Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. Am J Clin Nutr 1996;63:766–72.

[13] Visek WJ. Diet and cell growth modulation by ammonia. Am J Clin Nutr 1978;31:S216–20.

[14] 福井次矢, 山口直人. Minds 診療ガイドライン作成の手引き. 東京: 医学書院; 2014.

[15] Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live Bifidobacterium longum BL999 and prebiotics. Nutrition 2007;23:1–8.

[16] Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc 2011;23:1132–9.

[17] Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington H V., Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. Int J Epidemiol 2002;31:140–9.

[18] Ogata T, Nakamura T, Anjitsu K, Yaeshima T, Takahashi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of Bifidobacterium longum BB536 Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency and Fecal Characteristics of Human Volunteers. Biosci Microflora 1997;16:53–8.

[19] Yaeshima T, Takahashi S, Matsumoto N, Ishibashi N, Hayasawa H, Iino H. Effect of Yogurt Containing Bifidobacterium longum BB536 on the Intestinal Environment, Fecal Characteristics and Defecation Frequenc. Biosci Microflora 1997;16:73–7.

[20] 八重島智子, 高橋幸子, 太田幸弓, 中川清美, 石橋憲雄, 平松明徳, 大橋俊夫, 早澤宏紀, 飯野和久. Bifidobacterium longum BB536 含有加糖ヨーグルトの排便回数および排便性状に対する影響. 健康・栄養食品研究 1998;1:29–34.

[21] Ogata T, Kingaku M, Yaeshima T, Teraguchi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of Bifidobacterium longum BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults. Microb Ecol Health Dis 1999;11:41–6.

[22] 八重島智子, 高橋幸子, 小倉篤子, 今野隆道, 岩附慧二, 石橋憲雄, 早澤宏紀. Bifidobacterium longum BB536 を含む非発酵乳酸菌飲料の排便回数および便性状に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究 2001;4:1–6.

[23] Bruno FA, Shah NP. Effects of Feeding *Bifidobacterium longum* and Inulin on Some Gastrointestinal Indices in Human Volunteers. Biosci Microflora 2004;23:11–20.

[24] 清水（肖）金忠，近藤しずき，小田巻俊孝，宮地一裕，八重島智子，岩附慧二，富樫秀生，辨野義己. *Bifidobacterium longum* BB 536 含有ドリンクタイプヨーグルト摂取による便秘傾向健常者の排便回数および排便性状に及ぼす影響. 日本乳酸菌学会誌 2007;18:31–6.

[25] Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. Nutr Hosp 2014;30:244–52.

[26] Kondo J, Xiao J-Z, Shirahata A, Baba M, Abe A, Ogawa K, Shimoda T. Modulatory effects of Bifidobacterium longum BB536 on defecation in elderly patients receiving enteral feeding. World J Gastroenterol WJG 2013;19:2162–70.

[27] Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao J-Z, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, Yamamoto T, Maruyama M. Clinical Effects of Probiotic Bifidobacterium longum BB536 on Immune Function and Intestinal Microbiota in Elderly Patients Receiving Enteral Tube Feeding. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37:631–40.

[28] Odamaki T. et al., Effect of the oral intake of yogurt containing Bifidobacterium longum BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in microbiota. Anaerobe (2012) 18(1):14-18.[29] Araya-Kojima T. et al., Inhibitory effects of Bifidobacterium longum BB536 on harmful intestinal bacteria Bifidobacteria Microflora (1995) 14(2):59-66.

[29] Araya-Kojima T. et al., Inhibitory effects of Bifidobacterium longum BB536 on harmful intestinal bacteria Bifidobacteria Microflora (1995) 14(2):59-66.

[30] Ron Sender et al., Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Raito of Bacterial to Host Cells in Humans. Cell (2016) 164:337-340.

[31] 光岡知足 編，腸内フローラと健康（社団法人日本ビフィズス菌センター）. (1998)

別紙様式(V) －５

データーベース検索結果

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

タイトル：BB536臨床（MEDLINE）
リサーチクエスチョン：ビフィズス菌BB536の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか
データーベース：MEDLINE
検索日：2014.11.21
検索者：著者A

#	検索式	文献数
#1	(bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001) and (humans or "clinical trials")	39

タイトル：BB536臨床（EMBASE）
リサーチクエスチョン：ビフィズス菌BB536の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか
データーベース：EMBASE
検索日：2014.11.21
検索者：著者A

#	検索式	文献数
#1	(bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001) and (human or "clinical trial")	49

タイトル：BB536臨床（CENTRAL）
リサーチクエスチョン：ビフィズス菌BB536の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか
データーベース：CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
検索日：2015. 1.14
検索者：著者A

#	検索式	文献数
#1	(bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001) and (human or "clinical trial") in Title, Abstract, Keywords in Trials	27

タイトル：BB536臨床（医中誌）
リサーチクエスチョン：ビフィズス菌BB536の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか
データーベース：医中誌
検索日：2014.11.21
検索者：著者A

#	検索式	文献数
#1	(bb536/AL or "bb 536"/AL or "bb-536"/AL or "baa-999"/AL or baa999/AL or "baa 999"/AL or bl999/AL or "bl 999"/AL or "ncc 3001"/AL or ncc3001/AL) and ((ck=ヒト) or ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL)))	51
#2	(ビフィダス/AL or ビヒダス/AL or bifidus/AL) and ((ck=ヒト) or ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL)))	14

タイトル：BB536臨床（CiNii）
リサーチクエスチョン：ビフィズス菌BB536の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか
データーベース：CiNii
検索日：2014.12.14
検索者：著者A

#	検索式	文献数
#1	"BB536" OR "BB 536" OR "BB-536" OR "BAA-999" OR "BAA 999" OR "BAA999" OR "BL999" OR "BL 999" OR "NCC3001" OR "NCC 3001" OR "ビヒダス" OR "ビフィダス"	41

別紙様式（V）－６

文献検索フローチャート

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

データーベースで検索された文献（n=221）
MEDLINE（n=39）
EMBASE（n=49）
CENTRAL（n=27）
医中誌（n=65）
CiNii（n=41）

重複した文献の除外 → 重複文献（n=78）

データーベース検索で特定された文献
（n=143）

一次スクリーニング → 除外文献（n=129）

本文により適格性を評価した文献
（n=14）

二次スクリーニング → 除外文献（n=7）
参加者（P）の不一致（n=5）
介入（I）の不一致（n=1）
試験デザイン（S）の不一致（n=1）

採用された文献
（n=7）

メタアナリシスを行った文献
排便頻度（n=6）
便中アンモニア量（n=3）

別紙様式(V)－7
採用文献リスト
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

※文献番号は、別紙様式（V）－4「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）」の参考文献番号に対応する。

							参加者（P）				介入（I）				対照（C）		アウトカム（O）			
本文No.	著者名	タイトル	掲載誌	査読	研究コード	試験デザイン（S）	人数（男/女）	年齢	選択基準	除外基準	人数	期間	用量	摂取方法	人数	食品	項目	時期	解析集団	害
18	Ogata Tomohiro, Nakamura Teiichi, Anjitsu Katsue, Tomoko Yaeshima, Sachiko Takahashi, Yasuo Fukuwatari, Norio Ishibashi, Hirotoshi Hayasawa, Tomohiko Fujisawa, Hisakazu Iino	Effect of Bifidobacterium longum BB536 Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency and Fecal Characteristics of Human Volunteers	Bioscience and Microflora. 1997; 16(2): 53-58.	有	Ogata et al.（1997）	プラセボ対照単群群内比較	40（0/40）	20-28	便秘気味の成人女性（日本）	－	40	3wk	ビフィズス菌BB536 2x10^9 cfu/day	200mL牛乳（2x10^9cfu）を1日1回	40	200mL牛乳(2wk)	・排便状況（排便頻度、便性など） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	記載なし
同上	同上	同上	同上	同上	Ogata et al.（1997） Group A, B	プラセボ対照単群群内比較	12（7/5）	21-57	成人（日本）	－	A:7 B:5	1wk	ビフィズス菌BB536 A: 2x10^9 cfu/day B: 2x10^10 cfu/day	200mL牛乳（2x10^9cfuまたは2x10^10cfu）を1日1回	A:7 B:5	200mL牛乳	・腸内菌叢 ・腸内環境（ウレアーゼなどの酵素活性、アンモニアなどの腐敗産物、便の性質、短鎖脂肪酸量） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	処置期間最後	不明	記載なし
19	YAESHIMA Tomoko , TAKAHASHI Sachiko , MATSUMOTO Nobuko , ISHIBASHI Norioi , HAYASAWA Hirotoshi , IINO Hisakazu	Effect of Yogurt Containing Bifidobacterium longum BB536 on the Intestinal Environment, Fecal Characteristics and Defecation Frequency:A Comparison with Standard Yogurt	Bioscience and Microflora. 1997; 16(2): 73-77.	有	Yaeshima et al.（1997）	プラセボ対照単群群内比較	39（0/39）	不明	健常女性（日本）	－	39	3wk	ビフィズス菌BB536 2x10^9 cfu/day	100gヨーグルト（2x10^9cfu、対照食品と同じ乳酸菌で発酵）を1日1個	39	100gヨーグルト（Streptococcus theermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricusで発酵）(2wk)	・排便状況（排便頻度、便性） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	記載なし
同上	同上	同上	同上	同上	Yaeshima et al.（1997）	プラセボ対照単群群内比較	11（0/11）	不明	健常女性（日本）	－	11	2wk	ビフィズス菌BB536 2x10^9 cfu/day	100gヨーグルト（2x10^9cfu、対照食品と同じ乳酸菌で発酵）を1日1個	11	100gヨーグルト（Streptococcus theermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus）	・腸内菌叢 ・腸内環境（アンモニア、便の性質、短鎖脂肪酸量） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	処置期間最後	不明	記載なし
20	八重島 智子，高橋 幸子，太田 幸弓，中川 清美，石橋 憲雄，平松 明徳，大橋 俊夫，早澤 宏紀，飯野 久和	Bifidobacterium longum BB536含有加糖ヨーグルトの排便回数および排便性状に対する影響	健康・栄養食品研究. 1998; 1(3・4): 29-34.	有	八重島ら（1998）	プラセボ対照単群群内比較	41（0/41）	28-52	便秘傾向のある健常女性（日本）	－	41	2wk	ビフィズス菌BB536 2x10^9 cfu/day	100g加糖ヨーグルト（2x10^9cfu、対照食品と同じ乳酸菌で発酵）を一日1本	41	100g加糖ヨーグルト（Streptococcus theermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricusで発酵）	・排便状況（排便頻度、便性など） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	記載なし
21	Ogata, T. , Kingaku, M. , Yaeshima, T. , Teraguchi, S. , Fukuwatari, Y. , Ishibashi, N. , Hayasawa, H. , Fujisawa, T. , Iino, H.	Effect of Bifidobacterium longum BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults	Microbial Ecology in Health and Disease. 1999; 11(1): 41-46.	有	Ogata et al.（1999）	プラセボ対照単群群内比較	6（2/4）	21-42	健常者（日本）	－	6	2wk	ビフィズス菌BB536 5x10^9 cfu/day	1日に250mLヨーグルト（5x10^9cfu、対照食品と同じ乳酸菌で発酵）	6	250mLヨーグルト（Streptococcus theermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricusで発酵）	・腸内菌叢 ・腸内環境（ウレアーゼなどの酵素活性、アンモニアなどの腐敗産物、便の性質、短鎖脂肪酸量） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	処置期間最後	不明	記載なし
22	八重島 智子，高橋 幸子，小倉 篤子，今野 隆道，岩附 慧二，石橋 憲雄，早澤 宏紀	Bifidobacterium longum BB536を含む非発酵乳酸菌飲料の排便回数および便性状に及ぼす影響	健康・栄養食品研究. 2001; 4(2): 1-6.	有	八重島ら（2001）	プラセボ対照単群群内比較	43（0/43）	32-53	便秘傾向のある健常女性（日本）	－	43	2wk	ビフィズス菌BB536 2x10^9 cfu/day	180mL非発酵乳酸菌飲料（Ca強化、2x10^9cfu）を一日1本	43	180mL非発酵乳酸菌飲料（Ca強化）	・排便状況（排便頻度、便性など） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	なし
23	BRUNO Frank A. , SHAH Nagendra P. (Australia)	Effects of Feeding Bifidobacterium longum and Inulin on Some Gastrointestinal Indices in Human Volunteers	Bioscience and Microflora. 2004; 23(1): 11-20.	有	Bruno et al.（2004）	無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較	30（17/13）	18-65	健常者（オーストラリア、第3群n=10あり）	強い鎮痛剤、下剤の常用者	10	2wk	ビフィズス菌BB536 1x10^10 cfu/day	2カプセル（5x10^9cfu/カプセル、対照食品と同量のイヌリンを含む）を朝食30分前に水で摂取	10	2カプセル（475mgイヌリン/1カプセル）	・排便状況（排便頻度、便性など） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	なし
24	清水 金忠[肖]，近藤 しずき，小田巻 俊孝，宮地 一裕，八重島 智子，岩附 慧二，冨樫 秀生，辨野 義己	Bifidobacterium longum BB 536含有ドリンクタイプヨーグルト摂取による便秘傾向健常者の排便回数および排便性状に及ぼす影響	日本乳酸菌学会誌. 2007; 18(1): 31-36.	有	清水ら（2007）	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー	55（12/43）	21-45	排便回数2-5回/週の成人（日本）	重度の便秘、排便回数11回/2週以上	48	2wk	ビフィズス菌BB536 2x10^9 cfu/day	100gドリンクヨーグルト（対照食品と同じ乳酸菌で発酵）を1日1回	48	100gドリンクヨーグルト（乳酸球菌で発酵）	・排便状況（排便頻度、便性など） ※主要及び副次アウトカムの記載なし	0wk, 2wk	PPS	下痢出現回数増

除外文献リスト

商品名：届くビフィズス EX（イーエックス）

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
1	1	De Vrese, M.	Microbiology, effects, and safety of probiotics	Monatsschrift fur Kinderheilkunde	156	11	1063-1069	2008	アウトカム（O）の不一致
2	2	Orrhage, Kerstin , Sjö stedtb, Svante , Nord, Carl Erik	Effect of supplements with lactic acid bacteria and oligofructose on the intestinal microflora during administration of cefpodoxime proxetil	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	46	4	603-611	2000	介入(I) の不一致
3	3	Demers, Mimi , Dagnault, Anne , Desjardins, Josée	A randomized double-blind controlled trial: Impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation	Clinical Nutrition	33	5	761-767	2014	参加者（P）の不一致
4	4	Izquierdo, E. , Medina, M. , Ennahar, S. , Marchioni, E. , Sanz, Y.	Resistance to simulated gastrointestinal conditions and adhesion to mucus as probiotic criteria for Bifidobacterium longum strains	Current Microbiology	56	6	613-618	2008	非臨床試験
5	5	Commane, Daniel , Hughes, Roisin , Shortt, Colette , Rowland, Ian	The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics	Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis	591	1-2	276-289	2005	非臨床試験
6	6	Woodmansey, E.J.	Intestinal bacteria and ageing	Journal of Applied Microbiology	102	5	1178-1186	2007	会議録
7	7	Azmi, Aida Firdaus Muhammad Nurul , Mustafa, Shuhaimi , Hashim, Dzulkifly Md. , Manap, Yazid Abdul	Prebiotic activity of polysaccharides extracted from Gigantochloa Levis (buluh beting) shoots	Molecules	17	2	1635-1651	2012	非臨床試験
8	8	Simakachorn, Nipat , Bibiloni, Rodrigo , Yimyaem, Phisek , Tongpenyai, Yothi , Varavithaya, Wandee , Grathwohl, Dominik , Reuteler, Gloria , Maire, Jean-Claude , Blum, Stephanie , Steenhout, Philippe , Benyacoub, Jalil , Schiffrin, Eduardo J.	Tolerance, safety, and effect on the faecal microbiota of an enteral formula supplemented with pre- and probiotics in critically ill children	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	53	2	174-181	2011	参加者（P）の不一致
9	9	Bennet, R. , Nord, C.E. , Zetterstrom, R.	Transient colonization of the gut of newborn infants by orally administered bifidobacteria and lactobacilli	Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics	81	10	784-787	1992	参加者（P）の不一致
11	10	Namba, Kazuyoshi , Hatano, Michiko , Yaeshima, Tomoko , Takase, Mitsunori , Suzuki, Kunihiko	Effects of bifidobacterium longum BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly	Bioscience, Biotechnology and Biochemistry	74	5	939-945	2010	アウトカム（O）の不一致
13	11	Puccio, Giuseppe , Cajozzo, Cinzia , Meli, Ferdinando , Rochat, Florence , Grathwohl, Dominik , Steenhout, Philippe	Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live Bifidobacterium longum BL999 and prebiotics	Nutrition	23	1	1-8	2007	参加者（P）の不一致
14	12	Gopal, Vijaya , Prasad, Tekkatte K. , Rao, Nalam M. , Takafuji, Makoto , Rahman, Mohammed M. , Ihara, Hirotaka	Synthesis and in vitro evaluation of glutamide-containing cationic lipids for gene delivery	Bioconjugate Chemistry	17	6	1530-1536	2006	非臨床試験

別紙様式（V）－８
除外文献リスト
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
15	13	Gianotti, Luca , Morelli, Lorenzo , Galbiati, Francesca , Rocchetti, Simona , Coppola, Sara , Beneduce, Aldo , Gilardini, Cristina , Zonenschain, Daniela , Nespoli, Angelo , Braga, Marco	A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients	World Journal of Gastroenterology	16	2	167-175	2010	参加者(P)の不一致
16	14	Xiao, J.Z. , Kondo, S. , Yanagisawa, N. , Takahashi, N. , Odamaki, T. , Iwabuchi, N. , Iwatsuki, K. , Kokubo, S. , Togashi, H. , Enomoto, K. , Enomoto, T.	Effect of probiotic Bifidobacterium longum BBS36 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology	16	2	86-93	2006	アウトカム(O)の不一致
17	15	Chouraqui, Jean Pierre , Grathwohl, Dominik , Labaune, Jean Marc , Hascoet, Jean Michel , De Montgolfier, Ines , Leclaire, Michèle , Giarre, Mariana , Steenhout, Philippe	Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial	American Journal of Clinical Nutrition	87	5	1365-1373	2008	参加者(P)の不一致
18	16	Xiao, Jin-Zhong , Kondo, Shizuki , Yanagisawa, Naotake , Miyaji, Kazuhiro , Enomoto, Keisuke , Sakoda, Takema , Iwatsuki, Keiji , Enomoto, Tadao	Clinical efficacy of probiotic Bifidobacterium longum for the treatment of symptoms of Japanese cedar pollen allergy in subjects evaluated in an environmental exposure unit	Allergology International	56	1	67-75	2007	アウトカム(O)の不一致
19	17	Xiao, J.-Z. , Kondo, S. , Yanagisawa, N. , Takahashi, N. , Odamaki, T. , Iwabuchi, N. , Miyaji, K. , Iwatsuki, K. , Togashi, H. , Enomoto, K. , Enomoto, T.	Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: A double-blind placebo-controlled trial	Clinical and Experimental Allergy	36	11	1425-1435	2006	アウトカム(O)の不一致
20	18	Rougé, Carole , Piloquet, Hugues , Butel, Marie-José , Berger, Bernard , Rochat, Florence , Ferraris, Laurent , Des Robert, Clotilde , Legrand, Arnaud , de la Cochetière, Marie-France , N'Guyen, Jean-Michel , Vodovar, Michel , Voyer, Marcel , Darmaun, Dominique , Rozé, Jean-Christophe	Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	The American journal of clinical nutrition	89	6	1828-1835	2009	参加者(P)の不一致
21	19	Firmansyah, Agus , Dwipoerwantoro, Pramita G , Kadim, Muzal , Alatas, Safira , Conus, Nelly , Lestarina, Leilani , Bouisset, Florilene , Steenhout, Philippe	Improved growth of toddlers fed a milk containing synbiotics.	Asia Pacific journal of clinical nutrition	20	1	69-76	2011	参加者(P)の不一致
22	20	Soh, S.E. , Aw, M. , Gerez, I. , Chong, Y.S. , Rauff, M. , Ng, Y.P.M. , Wong, H.B. , Pai, N. , Lee, B.W. , Shek, L.P.-C.	Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants - Effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year	Clinical and Experimental Allergy	39	4	571-578	2009	参加者(P)の不一致
23	21	Grześkowiak, Łukasz , Grönlund, Minna-Maija , Beckmann, Christina , Salminen, Seppo , von Berg, Andrea , Isolauri, Erika	The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: Double-blind placebo-controlled trials in Finland and Germany	Anaerobe	18	1	7-13	2012	参加者(P)の不一致

除外文献リスト
商品名：届くビフィズス EX(イーエックス)

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
24	22	Sairanen, Ulla , Piirainen, Laura , Gråsten, Soile , Tompuri, Tuomo , Mättö, Jaana , Saarela, Maria , Korpela, Riitta	The effect of probiotic fermented milk and inulin on the functions and microecology of the intestine	Journal of Dairy Research	74	3	367-373	2007	介入(I) の不一致
25	23	Schabussova, Irma , Hufnagl, Karin , Wild, Carmen , Nutten, Sophie , Zuercher, Adrian W. , Mercenier, Annick , Wiedermann, Ursula	Distinctive anti-allergy properties of two probiotic bacterial strains in a mouse model of allergic poly-sensitization	Vaccine	29	10	1981-1990	2011	非臨床試験
26	24	Andrade, Sara , Borges, Nuno	Effect of fermented milk containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium longum on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol	Journal of Dairy Research	76	4	469-474	2009	介入(I) の不一致
27	25	Ohara, Tadashi , Suzuki, Masanori , Iwamoto, Junichi , Matsuzaki, Yasushi	Intake of BB536 and fructo-oligosaccharide may prevent colorectal carcinogenesis	Gastroenterology	142	5	S764	2012	会議録
28	26	Odamaki, Toshitaka , Xiao, Jin-Zhong , Iwabuchi, Noriyuki , Sakamoto, Mitsuo , Takahashi, Noritoshi , Kondo, Shizuki , Miyaji, Kazuhiro , Iwatsuki, Keiji , Togashi, Hideo , Enomoto, Tadao , Benno, Yoshimi	Influence of Bifidobacterium longum BB536 intake on faecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season	Journal of Medical Microbiology	56	10	1301-1308	2007	アウトカム(O)の不一致
29	27	Park, Amber J. , Bercik, Premysl , Huang, Xian Xi , Blennerhassett, Patricia , Sinclair, Daniel D. , Lu, Jun , Deng, Yikang , Bergonzelli, Gabriela , McLean, Peter , Collins, Stephen M. , Verdu, Elena F.	The anxiolytic effect of bifidobacterium longum Ncc3001 requires vagal integrity for gut-brain communication	Gastroenterology	140	5	S18-S19	2011	非臨床試験
30	28	Sulaiman, A.Q. , Azizi Jalilian, F. , Mustafa, S. , Sekawi, Z. , Ghazali, H.M. , Hussin, A.S.M. , Kabeir, B. , Yazid, A.M.	Adhesion and adhesion inhibition properties of Bifidobacterium strains B. longum BB536 and B. pseudocatenulatum G4 on HT-29 epithelium cell line	Clinical Microbiology and Infection	15		S617	2009	非臨床試験
32	29	Bercik, P. , Park, A.J. , Sinclair, D. , Khoshdel, A. , Lu, J. , Huang, X. , Deng, Y. , Blennerhassett, P.A. , Fahnestock, M. , Moine, D. , Berger, B. , Huizinga, J.D. , Kunze, W. , Mclean, P.G. , Bergonzelli, G.E. , Collins, S.M. , Verdu, E.F.	The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication	Neurogastroenterology and Motility	23	12	1132-1139	2011	非臨床試験
33	30	Odamaki, Toshitaka , Sugahara, Hirosuke , Yonezawa, Sumiko , Yaeshima, Tomoko , Iwatsuki, Keiji , Tanabe, Soichi , Tominaga, Tomoya , Togashi, Hideo , Benno, Yoshimi , Xiao, Jin-zhong	Effect of the oral intake of yogurt containing Bifidobacterium longum BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in microbiota	Anaerobe	18	1	14-18	2012	介入(I) の不一致
34	31	Odamaki, Toshitaka , Xiao, J.-Z. , Iwabuchi, N. , Sakamoto, M. , Takahashi, N. , Kondo, S. , Iwatsuki, K. , Kokubo, S. , Togashi, H. , Enomoto, T. , Benno, Y.	Fluctuation of fecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season and influence of probiotic intake	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology	17	2	92-100	2007	アウトカム(O)の不一致

除外文献リスト
商品名：届くビフィズス EX(イーエックス)

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
35	32	Akatsu, H. , Iwabuchi, N. , Xiao, J.-Z. , Matsuyama, Z. , Kurihara, R. , Ogawa, K. , Okuda, K. , Yamamoto, T. , Maruyama, M.	Clinical benefits of probiotic bifidobacterium longum on immunological function and nutritional status in elderly placed on enteral tube feeding	Clinical Nutrition, Supplement	7	1	55-56	2012	参加者(P)の不一致
36	33	Abe, F. , Tomita, S. , Yaeshima, T. , Iwatsuki, K.	Effect of production conditions on the stability of a human bifidobacterial species Bifidobacterium longum in yogurt	Letters in Applied Microbiology	49	6	715-720	2009	非臨床試験
37	34	Rautava, Samuli , Kainonen, Essi , Salminen, Seppo , Isolauri, Erika	Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant	Journal of Allergy and Clinical Immunology	130	6	1355-1360	2012	参加者(P)の不一致
38	35	Iwabuchi, Noriyuki , Takahashi, Noritoshi , Xiao, Jin-Zhong , Yonezawa, Sumiko , Yaeshima, Tomoko , Iwatsuki, Keiji , Hachimura, Satoshi	Suppressive effects of Bifidobacterium longum on the production of Th2-attracting chemokines induced with T cell-antigen-presenting cell interactions	FEMS Immunology and Medical Microbiology	55	3	324-334	2009	非臨床試験
39	36	Brussow, H. , Rezzonico, E. , Delley, M. , Pagé, N. , Foata, F. , Pant, N. , Marcotte, H. , Hammarström, L.	Genes associated with in vivo rotavirus inhibitory activity of bifidobacterium longum	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	52		E92-E93	2011	会議録
40	37	Xiao, Jin-Zhong , Kondo, Shizuki , Takahashi, Noritoshi , Odamaki, Toshitaka , Iwabuchi, Noriyuki , Miyaji, Kazuhiro , Iwatsuki, Keiji , Enomoto, Tadao	Changes in plasma TARC levels during Japanese cedar pollen season and relationships with symptom development	International Archives of Allergy and Immunology	144	2	123-127	2007	アウトカム(O)の不一致
41	38	Hascoët, Jean-Michel , Hubert, Claire , Rochat, Florence , Legagneur, Henryse , Gaga, Simona , Emady-Azar, Shahram , Steenhout, Philippe G.	Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	52	6	756-762	2011	参加者(P)の不一致
42	39	Sulaiman, Ali Qahtan , Jalilian, Farid Azizi , Mustafa, Shuhaimi , Sekawi, Zamberi , Ghazali, Hasanah Mohd , Hussin, Anis Shobirin Meor , Yazid, Abd Manap	Cholic acid resistance and the adherence ability of Bifidobacterium pseudocaenulatum G4	African Journal of Biotechnology	8	19	5066-5070	2009	非臨床試験
43	40	Ishizeki, Shinobu , Sugita, Masaoki , Takata, Masaaki , Yaeshima, Tomoko	Effect of administration of bifidobacteria on intestinal microbiota inlow-birth-weight infants and transition of administered bifidobacteria: A comparison between one-species and three-species administration	Anaerobe	23		38-44	2013	参加者(P)の不一致
44	41	Fabian, E. , Henter, I. , Terényine-Bicsak, A. , Mramuracz, E. , Elmadfa, I. , Réthy, L.	Effect of probiotics on bioactive proteins in breast milk: An approach for the prevention of atopy?	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	67		655	2012	会議録
45	42	Fabian, E. , Mramuracz, E. , Henter, I. , Terényine-Bicsak, A. , Elmadfa, I. , Réthy, L.	Effect of probiotics on the antioxidant capacity of breast milk - An atopypreventing strategy	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	66		712-713	2011	会議録

別紙様式（V）－８
除外文献リスト
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
46	43	Zsivkovits, Markus , Fekadu, Kassie , Sontag, Gerhard , Nabinger, Ursula , Huber, Wolfgang W. , Kundi, Michael , Chakraborty, Asima , Foissy, Helmuth , Knasmüller, Siegfried	Prevention of heterocyclic amine-induced DNA damage in colon and liver of rats by different lactobacillus strains	Carcinogenesis	24	12	1913-1918	2003	非臨床試験
47	44	Kabeir, B.M. , Yazid, A.M. , Stephenie, W. , Nazrul Hakim, M. , Muhammad Anas, O. , Shuhaimi, M.	Safety evaluation of Bifidobacterium pseudocatenulatum G4 as assessed in BALB/c mice	Letters in Applied Microbiology	46	1	32-37	2008	非臨床試験
48	45	Odamaki, T. , Xiao, J.Z. , Yonezawa, S. , Yaeshima, T. , Iwatsuki, K.	Improved viability of bifidobacteria in fermented milk by cocultivation with Lactococcus lactis subspecies lactis	Journal of Dairy Science	94	3	1112-1121	2011	非臨床試験
49	46	Grill, J.-P. , Crociani, J. , Ballongue, J.	Characterization of fructose 6 phosphate phosphoketolases purified from Bifidobacterium species	Current Microbiology	31	1	49-54	1995	非臨床試験
50	47	Al-Sheraji, Sadeq Hasan , Ismail, Amin , Manap, Mohd Yazid , Mustafa, Shuhaimi , Yusof, Rokiah Mohd , Hassan, Fouad Abdulrahman	Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing Bifidobacterium pseudocatenulatum G4 or Bifidobacterium longum BB536	Food chemistry	135	2	356-61	2012	非臨床試験
51	48	Al-Sheraji, Sadeq Hasan , Ismail, Amin , Manap, Mohd Yazid , Mustafa, Shuhaimi , Yusof, Rokiah Mohd	Viability and activity of bifidobacteria during refrigerated storage of yoghurt containing Mangifera pajang fibrous polysaccharides	Journal of food science	77	11	M624-30	2012	非臨床試験
52	49	Abe, Fumiaki , Muto, Masamichi , Yaeshima, Tomoko , Iwatsuki, Keiji , Aihara, Hiroaki , Ohashi, Yuji , Fujisawa, Tomohiko	Safety evaluation of probiotic bifidobacteria by analysis of mucin degradation activity and translocation ability	Anaerobe	16	2	131-6	2010	非臨床試験
53	50	Falony, Gwen , Vlachou, Angeliki , Verbrugghe, Kristof , De Vuyst, Luc	Cross-feeding between Bifidobacterium longum BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose	Applied and environmental microbiology	72	12	7835-41	2006	非臨床試験
54	51	Van der Meulen, Roel , Makras, Lefteris , Verbrugghe, Kristof , Adriany, Tom , De Vuyst, Luc	In vitro kinetic analysis of oligofructose consumption by Bacteroides and Bifidobacterium spp. indicates different degradation mechanisms	Applied and environmental microbiology	72	2	1006-12	2006	非臨床試験
55	52	菅原 宏祐, 小田巻 俊孝, 清水 金忠[肖], 阿部 文明, 加藤 完, 菊地 淳, 福田 真嗣, 大野 博司	Bifidobacterium longum BB536の腸内細菌叢を介した腸内代謝産物への影響	腸内細菌学雑誌	28	2	82	2014	会議録
56	53	松浦 稔, 仲瀬 裕志, 吉野 琢哉, 千葉 勉	プロバイオティクス・腸内細菌と消化器免疫 潰瘍性大腸炎に対するBifidobacterium longumの治療効果とその作用機序に関する基礎的検討	消化器と免疫		50	45-49	2014	参加者(P)の不一致
57	54	鳴海 いく子, 冨田 なみき, 船水 良太, 白石 敬介, 安崎 美恵子, 古澤 ゆかり, 横山 和之	ビィフィズス菌末BB536付加で改善を認められなかった頻回の下痢に対し、成分栄養から高濃度消化態栄養剤に変更で改善を認めた一症例	静脈経腸栄養	29	1	609	2014	会議録

別紙様式(V)－8
除外文献リスト
商品名：届くビフィズス EX(イーエックス)

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
58	55	徳毛 孝至, 大谷 文女, 神原 健	化学療法誘発性下痢に対する機能性食品ビフィズス菌末BB536の改善効果	静脈経腸栄養	29	1	350	2014	会議録
59	56	芦川 美希, 工藤 美香, 池田 重雄, 藤井 真	透析患者の高リン血症に対するBB536摂取の有用性(第2報)	静脈経腸栄養	29	1	344	2014	会議録
62	57	芦川 美希, 工藤 美香, 池田 重雄, 藤井 真	透析患者の高リン血症に対するBB536摂取の有用性	静脈経腸栄養	28	1	438	2013	会議録
63	58	近藤 順子, 阿部 亜希恵, 清水 金忠, 小田巻 俊孝, 小川 康一, 下田 妙子	ビフィズス菌BB536の長期投与が経腸栄養高齢患者の便性状および腸内菌叢に及ぼす影響	静脈経腸栄養	28	1	402	2013	会議録
64	59	Iwabuchi Noriyuki, Xiao Jin-Zhong, Yaeshima Tomoko, Iwatsuki Keiji	インフルエンザウイルス感染に対するプロバイオティクス株Bifidobacterium longum BB536の免疫調節効果と防御効果(IMMUNOMODULATING AND PROTECTIVE EFFECTS OF PROBIOTIC STRAIN BIFIDOBACTERIUM LONGUM BB536 AGAINST INFLUENZA VIRUS INFECTION)	日本細菌学雑誌	66	2-3	404	2011	会議録
65	60	Iwabuchi Noriyuki, Xiao Jin-Zhong, Yaeshima Tomoko, Iwatsuki Keiji	インフルエンザウイルス感染に対するプロバイオティクス菌株Bifidobacterium longum BB536の免疫調節効果および保護効果(IMMUNOMODULATING AND PROTECTIVE EFFECTS OF PROBIOTIC STRAIN BIFIDOBACTERIUM LONGUM BB536 AGAINST INFLUENZA VIRUS INFECTION)	日本細菌学雑誌	66	2-3	285	2011	会議録
66	61	池田 重雄(南大和病院), 芦川 美希, 小安 かおり, 工藤 美香, 藤井 真	【栄養療法に対する認識と期待】一般市中病院の外科医からみた栄養療法の可能性と限界	栄養-評価と治療	29	3	235-239	2012	非臨床試験
67	62	間藤 卓, 山口 充, 中田 一之, 大井 秀則, 臣永 麻子, 大瀧 聡史, 土屋 守克	ビフィズス菌(Bifidobacterium longum BB536)によるCDAD再発抑制の試み	日本集中治療医学会雑誌	19	Suppl.	327	2012	会議録
68	63	仲西 麻幹子, 豊見山 健, 源河 千恵子, 上地 めぐみ, 新田 直美, 仲宗根 孝	シンバイオティックス ビフィズス菌粉末BB536の導入後より、難治性下痢が改善した一症例	静脈経腸栄養	27	1	270	2012	会議録
69	64	芦川 美希, 工藤 美香, 池田 重雄	シンバイオティックス 透析患者におけるBB536摂取に対する便秘改善効果	静脈経腸栄養	27	1	270	2012	会議録
70	65	小野 詠子, 津田 和美	シンバイオティックス 下痢に対するビフィズス菌末BB536の有用性についての検討	静脈経腸栄養	27	1	270	2012	会議録
71	66	長谷川 範幸, 松本 敦史, 中村 光男	消化器疾患におけるprobioticsと機能性食品の有用性 炭水化物発酵及び胆汁酸脱抱合から見た胃切除の病態とBB536等投与による効果	日本消化器病学会雑誌	108		A737	2011	会議録
72	67	小野 真由子, 和田 麻美, 大原 秋子, 森 美和子, 藤原 明子	Bifidobacterium longum(BB536)の併用が緩解維持に有用と考えられた潰瘍性大腸炎の2例	静脈経腸栄養	26	1	394	2011	会議録
73	68	岩淵 紀介, 清水 金忠[肖]	ビフィズス菌Bifidobacterium longum BB536による免疫調節作用とその作用機序	ミルクサイエンス	59	3	275-281	2010	非臨床試験
74	69	木村 年秀, 増田 芳彦	ビフィズス菌BB536による要介護高齢者における感染予防効果	日本老年歯科医学会総会・学術大会プログラム・抄録集21回			132	2010	会議録

別紙様式(V)－8
除外文献リスト
商品名:届くビフィズス EX(イーエックス)

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
75	70	Imaji Ryoko, Shiota Mika, Yamazaki Yoshiko, Ujihara Rika, Saimi Harue	難治性神経筋疾患患者における bifidus bacillus BB536の排便作用 (Evacuation effect of bifidus bacillus BB536 in patients with intractable neuromuscular disease)	Journal of Tokushima National Hospital	1		35-38	2010	参加者(P)の不一致
76	71	木村 年秀, 増田 芳彦	ビフィズス菌BB536による要介護高齢者における感染予防効果	老年歯科医学	25	2	239	2010	会議録
77	72	岩淵 紀介, 清水 金忠[肖]	ビフィズス菌による抗アレルギー作用	日本乳酸菌学会誌	21	2	112-121	2010	非臨床試験
78	73	木村 年秀, 水田 稔, 茨木 洋子, 合田 佳史, 小西 ひろ子, 阿野 慶子, 大久保 伴子, 守谷 正美, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 篠 永浩, 高橋 朋美	ビフィズス菌BB536による要介護高齢者における感染予防効果	静脈経腸栄養	25	1	514	2010	会議録
79	74	大原 正志, 静間 徹, 麓 多美子, 谷 禮夫, 吉野 肇一, 北島 政樹	機能乳酸菌製剤による腸内環境の変化と免疫能の賦活化についての検討	消化と吸収	31	1	81-86	2009	参加者(P)の不一致
80	75	清水 金忠, 榎本 雅夫	【アレルギー疾患に対する機能性食品】ビフィズス菌におけるスギ花粉症症状抑制とそのメカニズム	アレルギー・免疫	15	5	627-635	2008	非臨床試験
81	76	榎本 雅夫, 硲田 猛真, 嶽 良博, 池田 浩己, 芝埜 彰, 中原 啓, 福辻 賢治, 山西 美映, 清水 金忠[肖]	花粉曝露室を利用した機能性食品摂取によるスギ花粉症改善作用の検討	耳鼻咽喉科免疫アレルギー	25	2	224-225	2007	アウトカム(O)の不一致
82	77	三上 栄, 仲瀬 裕志, 千葉 勉	EBMからみたプレバイオティックス・プロバイオティックス Bifidobacterium longum(BB-536)の潰瘍性大腸炎に対する治療効果と腸管上皮バリア機能に対する影響	New Diet Therapy	23	2	170	2007	会議録
83	78	近藤 しずき, 清水 金忠[肖], 八重島 智子, 岩附 慧二, 硲田 猛真, 榎本 雅夫	花粉曝露室を利用した Bifidobacterium longum BB536摂取によるスギ花粉症改善作用の検討	日本乳酸菌学会誌	18	2	81	2007	会議録
84	79	榎本 雅夫, 硲田 猛真, 池田 浩己, 芝埜 彰, 與田 茂利, 中原 啓, 山西 美映, 清水 金忠[肖]	スギ花粉症に対するビフィズス菌 Bifidobacterium longum BB536摂取の効果	耳鼻咽喉科免疫アレルギー	24	2	201-202	2006	会議録
87	80	小田巻 俊孝	ビフィドバクテリウム・ロンガム BB536による免疫調節機能	ミルクサイエンス	55	3	139-144	2007	非臨床試験
88	81	榎本 雅夫, 清水 金忠, 近藤 しずき, 硲田 猛真, 嶽 良博, 與田 茂利, 宮地 一裕, 岩附 慧二	花粉曝露室を利用したビフィズス菌Bifidobacterium longum BB536摂取によるスギ花粉症改善作用の検討	アレルギー	55	8-9	1157	2006	会議録
89	82	井上 聡子(京都大学 消化器内科学), 仲瀬 裕志, 千葉 勉	消化器疾患と自然免疫 Bifidobacterium longum(BB-536)の潰瘍性大腸炎に対する治療効果と機序の解明	日本消化器病学会雑誌	103	臨増総会	A61	2006	会議録
90	83	小田巻 俊孝	ビフィドバクテリウムロンガム BB536による免疫調節機能	ミルクサイエンス	55	2	85-86	2006	会議録
91	84	清水 金忠[肖], 小田巻 俊孝	ビフィズス菌Bifidobacterium longum BB536による免疫調節作用	Medical Science Digest	32	9	405-408	2006	非臨床試験
92	85	小田巻 俊孝, 清水 金忠[肖], 近藤 しずき, 坂本 光央, 宮地 一裕, 岩附 慧二, 辨野 義己	スギ花粉症患者の腸内細菌叢変動に対するBifidobacterium longum BB536の抑制効果	腸内細菌学雑誌	20	2	138	2006	会議録

別紙様式(V)－8
除外文献リスト
商品名:届くビフィズス EX(イーエックス)

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
93	86	高橋 典俊, 清水 金忠[肖], 近藤 しずき, 柳澤 尚武, 小田巻 俊孝, 岩淵 紀介, 宮地 一裕, 岩附 慧二, 冨樫 秀生, 榎本 雅夫	花粉症関連血中マーカーのシーズン変動およびBifidobacterium longum BB536摂取による花粉症症状および血中マーカーに対する影響	腸内細菌学雑誌	20	2	137	2006	会議録
94	87	難波 和美, 籏野 美智子, 八重島 智子, 石橋 憲雄, 高瀬 光徳, 鈴木 邦彦	Bifidobacterium longum BB536の摂取が高齢者の感染防御に及ぼす影響について インフルエンザウイルス感染を中心として	腸内細菌学雑誌	20	2	133	2006	会議録
95	88	清水 金忠, 近藤 しずき, 柳澤 尚武, 高橋 典俊, 小田巻 俊孝, 岩淵 紀介, 岩附 慧二, 小久保 貞之, 冨樫 秀生, 榎本 雅夫	ビフィズス菌Bifidobacterium longum BB536株含有ヨーグルトによるスギ花粉症改善効果	機能性食品と薬理栄養(	3	2	79-84	2005	アウトカム(O)の不一致
96	89	清水 金忠[肖], 近藤 しずき, 柳澤 尚武, 岩附 慧二, 小久保 貞之, 冨樫 秀生, 榎本 雅夫	Bifidobacterium longum BB536による花粉症改善効果:自覚症状および血中マーカーの変動に対する影響	アレルギー	54	8-9	1075	2005	会議録
97	90	小田巻 俊孝, 岩淵 紀介, 近藤 しずき, 清水 金忠[肖], 岩附 慧二, 小久保 貞之, 辨野 義己	花粉症患者の腸内細菌叢に及ぼすBifidobacterium longum BB536配合ヨーグルトの効果	腸内細菌学雑誌	19	2	95	2005	会議録
98	91	近藤 しずき, 清水 金忠[肖], 柳澤 尚武, 岩附 慧二, 小久保 貞之, 冨樫 秀生, 榎本 雅夫	Bifidobacterium longum BB536配合ヨーグルト摂取によるスギ花粉症改善作用に関する検討	腸内細菌学雑誌	19	2	94	2005	会議録
99	92	近藤 しずき, 肖 金忠, 岩附 慧二, 小久保 貞之, 冨樫 秀生	ビフィズス菌Bifidobacterium longum BB536含有ヨーグルトの血中脂質改善作用	機能性食品と薬理栄養	2	2	142	2004	会議録
100	93	肖 金忠, 近藤 しずき, 柳澤 尚武, 高橋 典俊, 小田巻 俊孝, 岩淵 紀介, 岩附 慧二, 小久保 貞之, 冨樫 秀生, 榎本 雅夫	ビフィズス菌Bifidobacterium longum BB536株含有ヨーグルトによる花粉症改善効果の検討	機能性食品と薬理栄養	2	2	136	2004	会議録
101	94	石橋 憲雄, 山崎 省二	プロバイオティクスの安全性について	腸内細菌学雑誌	16	2	131-137	2002	非臨床試験
103	95	松熊 宏幸, 他	Bifidobacterium longum BB536含有牛乳の整腸効果	ビフィズス	9	Suppl.	38-39	1995	会議録
104	96	岩淵 紀介	ビフィズス菌の免疫調節作用とその作用機序に関する研究 Immunomodulatory Effects of Bifidobacteria and Their Mechanisms	腸内細菌学雑誌	28	4	141-145	2014	非臨床試験
105	97	徳毛 孝至 , 原 景子 , 木口 亨 , 増成 太郎 , 神原 健	P1-276 機能性食品ビフィズス菌末BB536の化学療法に伴う便秘/下痢に対する改善効果の検討(がん薬物療法(他の副作用対策),ポスター,一般演題,岐路に立つ医療～千年紀の目覚め～よみがえれ!ニッポン!薬の改革は我らが手で!)	日本医療薬学会年会講演要旨集	22		312	2012	会議録
106	98	Iwabuchi Noriyuki , Xiao Jin-Zhong , Yaeshima Tomoko [他] , Iwatsuki Keiji	Oral Administration of Bifidobacterium longum Ameliorates Influenza Virus Infection in Mice	Biological and Pharmaceutical Bulletin	34	8	1352-1355	2011	非臨床試験
107	99	是則 有希 , 小林 貴子 , 鷲尾 昌一 , 清原 千香子 , 園元 謙二 , 中山 二郎	2P-1005 乳児期のビフィダスフローラ形成と宿主の生育・健康状態の関連性解析(1a分類,系統,遺伝学,一般講演,遺伝学,分子生物学および遺伝子工学,伝統の技と先端科学技術の融合)	日本生物工学会大会講演要旨集 平成22年度			10	2010	会議録

除外文献リスト
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
108	100	難波 和美，伊藤 彩子，仲瀬 裕志［他］	Bifidobacterium longum BB536の潰瘍性大腸炎に対する治療機序の解明（特集 プロバイオティクス機能研究の新展開）	食品工業	53	2	44-51	2010	非臨床試験
109	101	岩淵 紀介，清水（肖） 金忠	ビフィズス菌による抗アレルギー作用	日本乳酸菌学会誌	21	2	112-121	2010	非臨床試験
110	102	岩淵 紀介，清水（肖） 金忠	ビフィズス菌 Bifidobacterium longum BB536 による免疫調節作用とその作用機序	ミルクサイエンス	59	3	275-281	2010	非臨床試験
111	103	高橋 典俊	Bifidobacterium longum 由来オリゴヌクレオチドの免疫活性化作用に関する研究	腸内細菌学雑誌	23	1	31-36	2009	非臨床試験
112	104	岩淵 紀介，蛭田 直幸，清水 金忠，八重島 智子，岩附 慧二，保井 久子	Bifidobacterium longum BB536の鼻腔内投与がマウスの気道の粘膜免疫とインフルエンザウイルスの感染に及ぼす影響	ミルクサイエンス	58	3	129-133	2009	非臨床試験
113	105	難波 和美，籏野 美智子，八重島 智子［他］	Bifidobacterium longum BB536の摂取が高齢者の感染防御に及ぼす影響について--インフルエンザウイルス感染を中心として（日本農芸化学会2006年度大会 一般講演トピックス(1)）	食品工業	49	16	72-74	2006	会議録
114	106	takahashi Noritoshi，Kitazawa Haruki，Iwabuchi Noriyuki［他］，XIAO Jin-Zhong，MIYAJI Kazuhiro，IWATSUKI Keiji，SAITO Tadao	Oral Administration of an Immunostimulatory DNA Sequence from Bifidobacterium longum Improves Th1/Th2 Balance in a Murine Model	Bioscience, biotechnology, and biochemistry	70	8	2013-2017	2006	非臨床試験
115	107	小田巻 俊孝，高橋 典俊，清水（肖）金忠	BB536配合ヨーグルトのスギ花粉症症状改善効果およびその作用機序の検討（特集:プロバイオティクスの機能研究(1)）	食品工業	48	18	33-39	2005	非臨床試験
116	108	難波 和美，籏野 美智子，八重島 智子，石橋 憲雄，田村 吉隆	Bifidobacterium longum BB536, Bifidobacterium breve M-16V および Bifidobacterium infantis (Bifidobacterium longum biotype infantis) M-63 株のゲノム解析	腸内細菌学雑誌	19	2	85	2005	非臨床試験
118	109	NAMBA Kyoko，YAESHIMA Tomoko，ISHIBASHI Norio，HAYASAWA Hirotoshi，YAMAZAKI Shoji	Inhibitory Effects of Bifidobacterium longum on Enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7	Bioscience and Microflora	22	3	85-91	2002	非臨床試験
119	110	阿部 文明	プロバイオティクスとしてのビフィズス菌BB536（特集 プロバイオティクスと腸からの健康）	Food style 21	6	9	63-67	2002	非臨床試験
120	111	石橋 憲雄	ビフィズス菌B.longum BB536による生体防御効果、ガン予防効果(特集:乳酸菌、腸内フローラと健康)	食品工業	44	4	34-39	2001	非臨床試験
124	112	GRILL J. -P.	Purification and characterization of conjugated bile salt hydrolase from Bifidobacterium longum BB536	Appl Environ Microbiol	61		2577-2583	1995	非臨床試験
125	113	ARAYA-KOJIMA Tomoko，YAESHIMA Tomoko，ISHIBASHI Norio，SHIMAMURA Seiichi，HAYASAWA Hirotoshi	Inhibitory Effects of Bifidobacterium longum BB536 on Harmful Intestinal Bacteria	Bioscience and Microflora	14	2	59-66	1995	非臨床試験
126	114	湧口 浩也［他］，平松 明徳，土井 一慶，井田 忠一，小此木 成夫	Bifidobacterium属細菌を利用したヨーグルトの風味に関する研究--ヨーグルト中のヘッドスペースガス成分および有機酸組成と官能的特徴の関係	日本畜産学会報	60	8	734-741	1989	非臨床試験

別紙様式(V) －8
除外文献リスト
商品名：届くビフィズス EX(イーエックス)

一次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
127	115	川島 拓司	ビフィダスミルクによる高齢者の排便回数および糞便内ビフィダス菌数におよぼす影響	浴風会調査研究紀要		62	43-54	1978	重複する試験結果
129	116	小暮 一雄 [他]	犬の下痢症に対するビフィダス菌製剤の臨床応用試験	日本獣医師会雑誌	29	8	439-442	1976	非臨床試験
130	117	鷹取 正良 , 相見 和宏 , 三田村 徹雄	犬および猫におけるビフィダス菌製剤(R103)の投与試験成績	獣医畜産新報		643	739-742	1975	非臨床試験
131	118	是則 有希, 小林 貴子, 鷲尾 昌一, 清原 千香子, 園元 謙二, 中山 二郎	乳児期のビフィダスフローラ形成と宿主の生育・健康状態の関連性解析	日本生物工学会大会講演要旨集			10	2010	会議録
132	119	Kobata Akira	エクソグリコシダーゼとエンドグリコシダーゼの再考(Exo- and endoglycosidases revisited)	Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and Biological Sciences	89	3	97-116	2013	非臨床試験
133	120	北岡 本光	母乳によるビフィズス菌増殖の分子機構	日本乳酸菌学会誌	22	1	15-25	2011	非臨床試験
134	121	Kobata Akira	ヒト母乳中オリゴ糖の構造と応用(Structures and application of oligosaccharides in human milk)	Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and Biological Sciences	86	7	731-747	2010	非臨床試験
135	122	Nishimoto Mamoru, Kitaoka Motomitsu	人乳中のビフィズス因子の候補であるlacto-N-biose Iの実用的調製法(Practical Preparation of Lacto-N-biose I, a Candidate for the Bifidus Factor in Human Milk)	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	71	8	2101-2104	2007	非臨床試験
136	123	Sameshima Yukinori, Sameshima Takashi, Hirakawa Asami, Niwa Kiyoshi, Nagata Yuuichi, Sameshima Kanako, Matsumoto Jun, Shibue Tadashi	潰瘍性大腸炎に対するBifidobacterium longum含有キトサン硬カプセル剤の経口投与の効果(Effects of chitosan oral hard capsules containing Bifidobacterium longum on ulcerative colitis)	生物試料分析	28	5	420-427	2005	参加者(P)の不一致
137	124	友田 恒典, 陰山 克	Lactulose単独投与の臨床的,基礎的検討	医学と生物学	128	6	305-309	1994	介入(I) の不一致
139	125	渋谷 正行, 牛尾 盛保, 牛尾 博昭	ビフィズス菌発酵乳粉末投与による,高齢者の腸内菌叢および赤血球浸透圧脆弱性の変化	医学と薬学	21	2	287-291	1989	参加者(P)の不一致
140	126	平山 貴度	Bifidus菌の定着に関する研究(第1篇) 新生児期及び乳児期における腸内細菌叢の形成 Bifidus菌を中心に	日本小児科学会雑誌	90	8	1760-1768	1986	参加者(P)の不一致
141	127	平山 貴度	Bifidus菌の定着に関する研究(第2篇) Bifidus菌speciesの変動	日本小児科学会雑誌	90	8	1769-1780	1986	参加者(P)の不一致
142	128	平山 貴度	Bifidus菌の定着に関する研究(その1)	日本小児科学会雑誌	89	5	1191	1985	会議録
143	129	東条 雅宏	Campylobacter腸炎におけるBifidus菌製剤投与の影響	小児科臨床	37	8	1984	1984	会議録

別紙様式(V) －８

除外文献リスト

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

二次スクリーニング除外文献

番号	No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
10	1	Kondo, Junko , Xiao, Jin-Zhong , Shirahata, Akira , Baba, Mieko , Abe, Akie , Ogawa, Koichi , Shimoda, Taeko	Modulatory effects of Bifidobacterium longum BB536 on defecation in elderly patients receiving enteral feeding	World Journal of Gastroenterology	19	14	2162-2170	2013	参加者(P)の不一致
12	2	Akatsu, Hiroyasu , Iwabuchi, Noriyuki , Xiao, Jin-Zhong , Matsuyama, Zenjiro , Kurihara, Rina , Okuda, Kenji , Yamamoto, Takayuki , Maruyama, Mitsuo	Clinical effects of probiotic bifidobacterium longum BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding	Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	37	5	631-640	2013	参加者(P)の不一致
60	3	齋須 裕美, 山田 さゆり, 会田 望美, 古川 博恵, 越中 友里恵, 内山 喜重	経腸栄養開始時における下痢へのビフィズス菌末とヤクルトの有効性	福島県農村医学会雑誌	54	1	61-62	2013	参加者(P)の不一致
61	4	村吉 里香, 吉越 美佳	粉末ビフィズス菌含有食品が寝たきり経管栄養実施高齢者の排便コントロールに及ぼす効果	日本看護学会論文集: 老年看護		43	38-41	2014	参加者(P)の不一致
85	5	大原 正志, 鈴木 邦彦, 狩野 有作, 笠貫 順二, 齋藤 康	経口・経管栄養剤摂取高齢者における、プロバイオティクス(BB536)投与後の免疫能と便通・便性に関する検討	消化器と免疫		43	74-79	2007	参加者(P)の不一致
128	6	関 増爾 [他]	ビフィダスミルクによる高齢者の排便回数および糞便内ビフィダス菌数におよぼす影響	栄養と食糧	31	4	379-389	1978	介入(I)の不一致
138	7	友田 恒典, 中野 康夫, 陰山 克	健常者に対するBifidus菌含有ヨーグルト投与経験	ビフィズス	4	1	21-24	1990	試験デザイン(S)の不一致

別紙様式（V）－９
未発表研究リスト
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

No.	研究実施者	臨床研究登録 データベース名	タイトル	状態（研究実施中等）
該当文献なし				

参考文献リスト

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

※文献番号は、別紙様式（V）－４「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）」の参考文献番号に対応する。

[1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 2012;148:1258–70.

[2] Choi CH, Chang SK. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. J Neurogastroenterol Motil 2015;21:4–7.

[3] Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:938–49.

[4] Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:227–36.

[5] MacFarlane S, MacFarlane GT. Proteolysis and amino acid fermentation. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 75–100.

[6] Rowland I, MacFarlane GT. Toxicology of the colon: role of the intestinal microflora. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 155–74.

[7] Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc 2011;26:1094–8.

[8] FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Reprot of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Ontario, Canada: 2002.

[9] Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Rafter J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine J-M. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. J Nutr 2010;140:671S – 6S.

[10] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2014;100:1075–84.

[11] Xiao J-Z. Bifidobacterium longum BB536. In: Lee YK, Salminen S, editors., John Wiley & Sons, Inc.; 2008, p. 488–91.

[12] Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O'Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. Am J Clin Nutr 1996;63:766–72.

[13] Visek WJ. Diet and cell growth modulation by ammonia. Am J Clin Nutr 1978;31:S216–20.

[14] 福井次矢，山口直人. Minds 診療ガイドライン作成の手引き．東京：医学書院; 2014.

[15] Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live Bifidobacterium longum BL999 and prebiotics. Nutrition 2007;23:1–8.

[16] Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc 2011;23:1132–9.

[17] Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington H V., Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. Int J Epidemiol 2002;31:140–9.

[18] Ogata T, Nakamura T, Anjitsu K, Yaeshima T, Takahashi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of Bifidobacterium longum BB536 Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency and Fecal Characteristics of Human Volunteers. Biosci Microflora 1997;16:53–8.

[19] Yaeshima T, Takahashi S, Matsumoto N, Ishibashi N, Hayasawa H, Iino H. Effect of Yogurt Containing Bifidobacterium longum BB536 on the Intestinal Environment, Fecal Characteristics and Defecation Frequenc. Biosci Microflora 1997;16:73–7.

[20] 八重島智子，高橋幸子，太田幸弓，中川清美，石橋憲雄，平松明徳，大橋俊夫，早澤宏紀，飯野和久. Bifidobacterium longum BB536 含有加糖ヨーグルトの排便回数および排便性状に対する影響．健康・栄養食品研究 1998;1:29–34.

[21] Ogata T, Kingaku M, Yaeshima T, Teraguchi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of Bifidobacterium longum BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults. Microb Ecol Health Dis 1999;11:41–6.

[22] 八重島智子, 高橋幸子, 小倉篤子, 今野隆道, 岩附慧二, 石橋憲雄, 早澤宏紀. Bifidobacterium longum BB536 を含む非発酵乳酸菌飲料の排便回数および便性状に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究 2001;4:1–6.

[23] Bruno FA, Shah NP. Effects of Feeding *Bifidobacterium longum* and Inulin on Some Gastrointestinal Indices in Human Volunteers. Biosci Microflora 2004;23:11–20.

[24] 清水(肖)金忠, 近藤しずき, 小田巻俊孝, 宮地一裕, 八重島智子, 岩附慧二, 富樫秀生, 辨野義己. *Bifidobacterium longum* BB 536 含有ドリンクタイプヨーグルト摂取による便秘傾向健常者の排便回数および排便性状に及ぼす影響. 日本乳酸菌学会誌 2007;18:31–6.

[25] Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. Nutr Hosp 2014;30:244–52.

[26] Kondo J, Xiao J-Z, Shirahata A, Baba M, Abe A, Ogawa K, Shimoda T. Modulatory effects of Bifidobacterium longum BB536 on defecation in elderly patients receiving enteral feeding. World J Gastroenterol WJG 2013;19:2162–70.

[27] Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao J-Z, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, Yamamoto T, Maruyama M. Clinical Effects of Probiotic Bifidobacterium longum BB536 on Immune Function and Intestinal Microbiota in Elderly Patients Receiving Enteral Tube Feeding. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37:631–40.

[28] Odamaki T. et al., Effect of the oral intake of yogurt containing Bifidobacterium longum BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in microbiota. Anaerobe (2012) 18(1):14-18.[29] Araya-Kojima T. et al., Inhibitory effects of Bifidobacterium longum BB536 on harmful intestinal bacteria Bifidobacteria Microflora (1995) 14(2):59-66.

[29] Araya-Kojima T. et al., Inhibitory effects of Bifidobacterium longum BB536 on harmful intestinal bacteria Bifidobacteria Microflora (1995) 14(2):59-66.

[30] Ron Sender et al., Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Raito of Bacterial to Host Cells in Humans. Cell (2016) 164:337-340.

[31] 光岡知足 編, 腸内フローラと健康（社団法人日本ビフィズス菌センター）.
(1998)

別紙様式V－11a（連続変数を指標とした場合）
各論文の質評価シート（臨床試験（ヒト試験））
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

表示しようとする機能性（該当部分の抜粋）	本品には、生きたビフィズス菌BB536が含まれます。ビフィズス菌BB536には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。
参加者	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

アウトカム	排便頻度（回/週）

個別研究	研究コード		Ogata et al.（1997）	Yaeshima et al.（1997）	八重島ら（1998）	八重島ら（2001）	Bruno et al.（2004）	清水ら（2007）
	研究デザイン		プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー
バイアスリスク*	①選択バイアス	ランダム化	−2	−2	−2	−2	0	不明
		割付の隠蔵	−2	−2	−2	−2	不明	不明
	②盲検性バイアス	参加者	−2	−2	−2	−2	0	0
	③盲検性バイアス	評価者	−2	−2	−2	−2	0	0
	④症例減少バイアス	解析集団	不明	不明	不明	不明	不明	−2
		不完全アウトカムデータ	0	0	0	0	0	0
	⑤選択的アウトカム報告		不明	不明	不明	不明	不明	不明
	⑥その他バイアス		−2	−2	−2	−2	0	0
	まとめ		−2	−2	−2	−2	0	−1
非直接性*	参加者（P）		−1	−1	−1	−1	0	0
	介入（I）		0	0	0	0	0	0
	対照（C）		−1	−1	0	0	0	0
	アウトカム（O）		0	0	0	0	0	0
	まとめ		−1	−1	−1	−1	0	0
各群の前後の値	効果指標		連続変数	連続変数	連続変数	連続変数	連続変数	連続変数
	対照群（前値）		−	−	5.32	4.27	−	3.50
	対照群（後値）		4.55	4.48	5.25	4.97	8.00	4.20
	対照群　平均差		0.77	0.56	−0.07	0.70	−	0.70
	対照群内変動　p値		<0.001	<0.01	NS	<0.05	−	<0.001
	介入群（前値）		3.78	3.92	5.18	4.13	−	3.65
	介入群（後値）		5.04	5.32	6.02	5.53	8.15	4.80
	介入群　平均差		1.26	1.40	0.84	1.40	−	1.15
	介入群内変動　p値		<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	−	<0.001
	群間　平均差（#）		0.49	0.84	0.77	0.56	0.15	0.60
	p値		<0.05	<0.001	<0.05	<0.05	NS	0.02
	コメント			層別解析あり	摂取終了後減少	摂取終了後減少		

対照群と介入群の後値の差を示した。 NS, 有意差なし(P>0.05)；−, 該当なし

*各項目の評価は“高（−2）”,
“中/ 疑い（−1）”, “低（0）”の3 段階

まとめの評価は“高（−2）”, “中（−1）”,
“低（0）”の3 段階

別紙様式Ⅴ－11a（連続変数を指標とした場合）
各論文の質評価シート（臨床試験（ヒト試験））
商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

表示しようとする機能性 （該当部分の抜粋）	本品には、生きたビフィズス菌BB536が含まれます。ビフィズス菌BB536には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。
参加者	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

アウトカム	排便頻度（回／週）

コメント

個別研究	研究コード		Ogata et al. （1997）	Yaeshima et al. （1997）	八重島ら （1998）	八重島ら （2001）	Bruno et al. （2004）	清水ら （2007）
	研究デザイン							
バイアスリスク	①選択バイアス	ランダム化	非無作為化	非無作為化	非無作為化	非無作為化		
		割付の隠蔽	非無作為化	非無作為化	非無作為化	非無作為化		
	②盲検性バイアス	参加者	非盲検化	非盲検化	非盲検化	非盲検化		
	③盲検性バイアス	評価者	非盲検化	非盲検化	非盲検化	非盲検化		
	④症例減少バイアス	解析集団						PPS
		不完全アウトカムデータ						7名除外だが、クロスオーバー
	⑤選択的アウトカム報告							
	⑥その他バイアス		時期効果バイアス	時期効果バイアス	時期効果バイアス	時期効果バイアス		
	まとめ							
非直接性	参加者（P）		女性のみ	女性のみ	女性のみ	女性のみ	18-65歳	
	介入（I）							
	対照（C）		投与期間異なる	投与期間異なる				
	アウトカム（O）							
	まとめ							
各群の前後の値	効果指標							
	対照群（前値）		前値なし	前値なし				
	対照群（後値）							
	対照群　平均差		Interval値との差	Interval値との差				
	対照群内変動　p値		Interval値と比較	Interval値と比較				
	介入群（前値）		Interval値	Interval値				
	介入群（後値）							
	介入群　平均差							
	介入群内変動　p値							
	群間　平均差							
	p値							
	コメント							

ITT, intent to treat; PPS, per protocol set

別紙様式V－11a（連続変数を指標とした場合）

各論文の質評価シート（臨床試験（ヒト試験））

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

表示しようとする機能性（該当部分の抜粋）	本品には、生きたビフィズス菌BB536が含まれます。ビフィズス菌BB536には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。
参加者	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

アウトカム	便中アンモニア量（μmol/g）

個別研究	研究コード		Ogata et al. (1997) Group A	同左 Gourp B	Yaeshima et al. (1997)	Ogata et al. (1999)	コメント Ogata et al. (1997) Group A	同左 Gourp B	Yaeshima et al. (1997)	Ogata et al. (1999)
	研究デザイン		プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較				
バイアスリスク*	①選択バイアス	ランダム化	−2	−2	−2	−2	非無作為化	非無作為化	非無作為化	非無作為化
		割付の隠蔽	−2	−2	−2	−2	非無作為化	非無作為化	非無作為化	非無作為化
	②盲検性バイアス	参加者	−2	−2	−2	−2	非盲検化	非盲検化	非盲検化	非盲検化
	③盲検性バイアス	評価者	−2	−2	−2	−2	非盲検化	非盲検化	非盲検化	非盲検化
	④症例減少バイアス	解析集団	不明	不明	不明	不明				
		不完全アウトカムデータ	0	0	0	0				
	⑤選択的アウトカム報告		不明	不明	不明	不明				
	⑥その他バイアス		−2	−2	−2	−2	時期効果バイアス	時期効果バイアス	時期効果バイアス	時期効果バイアス
	まとめ		−2	−2	−2	−2				
非直接性*	参加者（P）		0	0	−1	0			女性のみ	
	介入（I）		0	0	0	0				
	対照（C）		0	0	0	0				
	アウトカム（O）		0	0	0	0				
	まとめ		0	0	−1	0				
各群の前後の値	効果指標		連続変数	連続変数	連続変数	連続変数				
	対照群（前値）		−	−	−	38.10	前値なし	前値なし	前値なし	
	対照群（後値）		33.70	31.90	32.20	31.20				
	対照群　平均差		−5.80	1.50	0.80	−6.90	Interval値との差	Interval値との差	Interval値との差	
	対照群内変動　p値		NS	NS	NS	NS	Interval値と比較	Interval値と比較	Interval値と比較	
	介入群（前値）		39.50	30.40	31.40	33.30	Interval値	Interval値	Interval値	
	介入群（後値）		28.30	19.20	25.60	24.50				
	介入群　平均差		−11.20	−11.20	−5.80	−8.80				
	介入群内変動　p値		NS	NS	NS	NS				
	群間　平均差（#）		−5.40	−12.70	−6.60	−6.70				
	p値		NS	<0.05	NS	NS				
	コメント				介入期に減少傾向	摂取終了後有意に増加				

#、対照群と介入群の後値の差を示した。；NS, 有意差なし(P>0.05)；−, 該当なし；ITT, intent to treat

別紙様式Ⅴ－１3a（連続変数を指標とした場合）

エビデンス総体の質評価シート

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

表示しようとする機能性（該当部分の抜粋）	本品には、生きたビフィズス菌BB536が含まれます。ビフィズス菌BB536には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。
参加者	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

エビデンス総体

										統合値			異質性		
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非直接性	不精確	非一貫性	その他（出版バイアスなど）	研究数	参加者数	効果指標（単位）	平均差	95%信頼区間	p値	カイ二乗検定	p値	I2（%）
排便頻度	プラセボ対照試験/6（RCT/2、非RCT/4）	−2	−1	0	0	0	6	228	平均差（回/週）	0.64	(0.31, 0.97)	0.0002	0.67	0.98	0
便中アンモニア量	プラセボ対照試験/3（非RCT/3）	−2	0	−1	0	−1	3	29	平均差（μmol/g）	−9.57	(−16.21, −2.92)	0.005	0.96	0.81	0

コメント

排便頻度	RCT2報は、クロスオーバー試験と群間並行比較試験。非RCT4報は、プラセボ対照単群群間比較試験。		女性のみ												
便中アンモニア量	非RCT3報は、プラセボ対照単群群間比較試験			参加者数少		Eggerの検定でp=0.0897									

RCT、無作為化比較試験；非RCT、非無作為化比較試験

バイアスリスク、非直線性、非一貫性、その他バイアスは、“高（−2）”，“中/ 疑い（−1）”，“低（0）”の3 段階

別紙様式（V）－１４

サマリーシート（定性的研究レビュー）

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

リサーチクエッション	ビフィズス菌BB536の摂取は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか？
参加者（P）	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入（I）	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照（C）	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。
臨床的文脈	健常成人の良好な腸内環境を維持し、おなかの調子を整えるために、ビフィズス菌BB536を含む食品を毎日摂取する。

O1	ビフィズス菌BB536の摂取による、排便頻度の増加
バイアスリスクのまとめ	6つの研究のうち、4つの非無作為化非盲検化比較試験（非RCT）のバイアスリスクが高（-2）であり、2つの二重盲検無作為化比較試験（RCT）のバイアスリスクが低（0）と中／疑い（-1）であることから、全体のバイアスリスクを高（-2）と判定した。
非直接性のまとめ	4つの非RCT研究の非直接性が中／疑い（-1）、2つのRCT研究の非直接性が低（0）であり、対象となった参加者の大多数が日本人であることから、全体の評価は中／疑い（-1）と判定した。
非一貫性その他のまとめ	排便頻度を調査した6つの研究への参加者は228名と、これまで報告されているプロバイオティクスの整腸作用を調べた臨床研究と比べて大きいことから、不精確については低（0）と判定した。 Bruno et al. (2004)のRCT研究は排便頻度の増加を示していないが、参加者数は介入群、対照群各10名と少ない。一方で、清水ら (2007)のRCT研究は48名の参加者を対象としており、排便回数の増加を示している。バイアスリスクが高（-2）とされた4つの非RCT試験は、いずれも介入群における排便回数の増加を示している。メタアナリシスの結果から、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌BB536の摂取による排便頻度の増加に関して、研究全体の非一貫性は低（0）と判定した。また、排便頻度に関するファンネルプロットに非対称性は見られなかったことから、出版バイアスなどその他のバイアスは低（0）と判定した。
コメント	排便頻度を調査した4つ非RCT研究に関して、時期効果に関するバイアスの存在が否定できない。

O2	ビフィズス菌BB536の摂取による、便中アンモニア量の減少
バイアスリスクのまとめ	4つの研究全てが非RCTでバイアスリスクが高（-2）であることから、全体のバイアスリスクは高（-2）と判定した。
非直接性のまとめ	4つの研究のうち、1つの非直接性が中／疑い（-1）であったが、その他の研究はすべて低（0）であり、対象となった参加者は全て日本人であることから、全体の評価は低（0）とした。
非一貫性その他のまとめ	便中アンモニア量を調査した4つの研究への参加者は29名と少ないことから、不精確については中／疑い（-1）と判定した。 便中アンモニア量が対照群と比較して有意に低下した研究はOgata et al. (1997)Group Bの研究のみであったが、Yaeshima et al. (1997)の研究では介入期に減少傾向が見られ、Ogata et al. (1999)の研究では介入期間後（摂取終了後）に有意に便中アンモニア量が増加した。また、便中アンモニア量の群間平均差は4つの研究全てで減少を示した。メタアナリシス結果から、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌BB536の摂取による便中アンモニア量の減少に関して、研究全体の非一貫性は低（0）と判定した。また、排便頻度に関するファンネルプロットに非対称性が見られ、プロットの分布から効果を過小評価している可能性が示唆されたことから、出版バイアスなどその他のバイアスは中／疑い（-1）と判定した。
コメント	便中アンモニア量を調査した4つ非RCT研究に関して、時期効果に関するバイアスの存在が否定できない。

別紙様式（V）－15

サマリーシート（メタアナリシス）

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

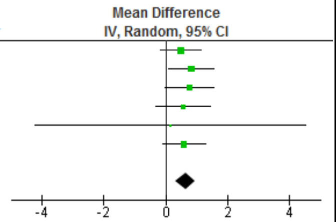
リサーチクエスション	ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか？				
参加者（P）	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。	介入（I）	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。		
対照（C）	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。	アウトカム（O）	排便頻度		
研究デザイン	プラセボ対照試験（RCT/2報、非RCT/4報）	文献数	6	研究コード	Ogata et al. (1997) [非RCT] Yaeshima et al. (1997) [非RCT] 八重島ら (1998) [非RCT] 八重島ら (2001) [非RCT] Bruno et al. (2004) [RCT] 清水ら (2007) [RCT]
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan 5.3)		
効果指標	平均差（回/週）	統合値	0.64 (0.31, 0.97) p=0.0002		

Forest plot

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
Ogata et al. (1997)	5.04	1.54	40	4.55	1.47	40	25.4%	0.49 [-0.17, 1.15]	1997
Yaeshima et al. (1997)	5.32	1.89	39	4.48	1.4	39	20.3%	0.84 [0.10, 1.58]	1997
八重島ら (1998)	6.02	1.89	41	5.25	1.82	41	17.2%	0.77 [-0.03, 1.57]	1998
八重島ら (2001)	5.53	2.3	43	4.97	1.84	43	14.3%	0.56 [-0.32, 1.44]	2001
Bruno et al. (2004)	8.15	4.87	10	8	5.09	10	0.6%	0.15 [-4.22, 4.52]	2004
清水ら（2007）	4.8	2.22	55	4.2	1.48	55	22.3%	0.60 [-0.11, 1.31]	2007
Total (95% CI)			**228**			**228**	**100.0%**	**0.64 [0.31, 0.97]**	

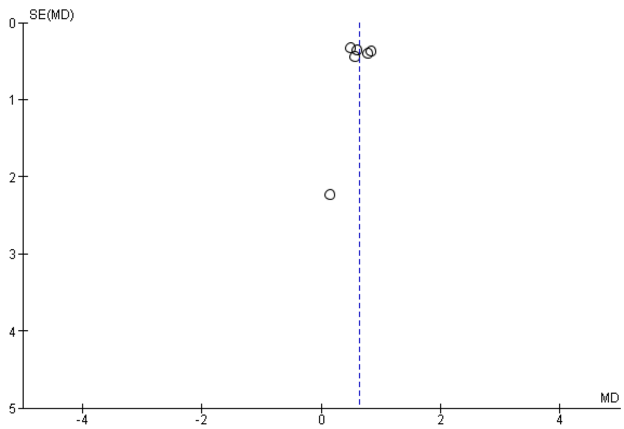
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.67, df = 5 (P = 0.98); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.78 (P = 0.0002)



コメント	統合値は有意であり、異質性は低い。

Funnel plot



コメント	Funnel plotに非対称性は認められず、Beggの検定、Eggerの検定のP値も大きいことから、出版バイアスは示唆されない。 Beggの検定：Kendall's tau= −0.0667, p=1.00		
その他の解析	□感度分析 固定効果モデルの結果と一致した。	コメント	結果の頑健性が認められた。

RCT、無作為化比較試験；非RCT、非無作為化比較試験

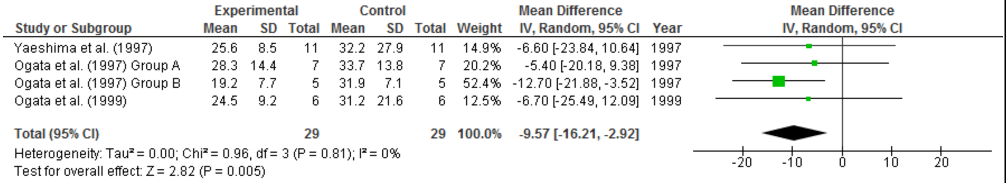
別紙様式（V）－15

サマリーシート（メタアナリシス）

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

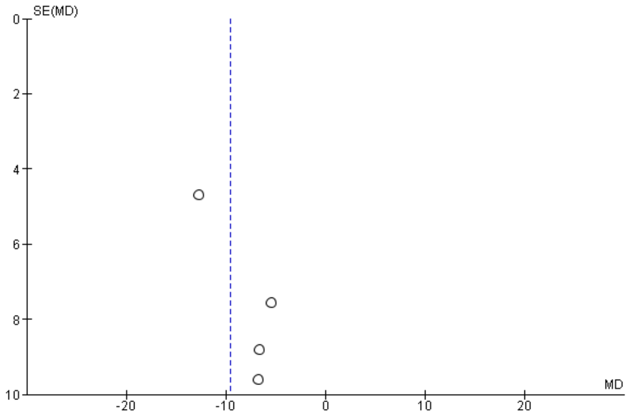
リサーチクエッション	ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか？				
参加者（P）	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。		介入（I）	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。	
対照（C）	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。		アウトカム（O）	便中アンモニア量	
研究デザイン	プラセボ対照試験（非RCT/3報）	文献数	3	研究コード	Ogata et al. (1997) [非RCT] Yaeshima et al. (1997) [非RCT] Ogata et al. (1999) [非RCT]
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan 5.3)		
効果指標	平均差（μmol/g）	統合値	−9.57 (−16.21, −2.92) p=0.005		

Forest plot



コメント	統合値は有意であり、異質性は低い。

Funnel plot



コメント	Eggerの検定結果から、出版バイアスが示唆された。 Beggの検定：Kendall's tau=0.00, p=1.00 Eggerの検定：1.5247, SE 0.4902, p=0.0897		
その他の解析	□感度分析 固定効果モデルの結果と一致した。	コメント	結果の頑健性が認められた。

RCT、無作為化比較試験；非RCT、非無作為化比較試験

別紙様式（V）－１６

検索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

商品名：届くビフィズス　EX（イーエックス）

健常成人におけるビフィズス菌 BB536 摂取による排便状況及び腸内環境の改善効果について、排便頻度と腸内の腐敗産物である便中アンモニア量を指標に、その効果を検討した。排便頻度に関して 2 つの RCT 研究と 4 つの非 RCT 研究が同定され、1 つの RCT 研究[23]は排便回数の増加を示さなかったが、1 つの RCT 研究[24]と 4 つの非 RCT 研究[18–20,22]が増加を示した。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による排便回数の増加を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便頻度を増加させると考えられた。また、便中アンモニア量に関して 4 つの非 RCT 研究（3 文献）が同定され、群間における便中アンモニア量の減少を示した研究[18]は 1 つであったが、その他 2 つの研究でも介入期のアンモニア量の減少傾向[19]や介入期後のアンモニア量の増加[21]が見られた。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による便中アンモニア量の減少を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は便中アンモニア量を減少させると考えられた。

本研究レビューでは、QOL に大きく影響を及ぼすと考えられ、多くの臨床研究で調査されている排便頻度を消化器官の活動を示す指標として調査した。消化器官の活動は腸内腐敗産物量などの大腸の腸内環境のほか[7]、排便日数や便の性状に影響するなど、腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である。実際、ビフィズス菌 BB536 の摂取は、本研究レビューで示された便中アンモニア量の減少のほか、排便日数の増加[22,24]や便性の改善[18,19,24,25]が複数の臨床研究で報告されている。このことからビフィズス菌 BB536 の摂取は、消化器官の活動を助け、腸の調子を整えると考えられる。

本研究レビューで用いた研究の参加者は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、全て日本人を対象としたものだった。Bruno et al. (2004)[23]の研究の対象者には、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健常成人に対するエビデンスの質は同等であると考えられる。また、本研究レビューで特定された 10 の研究は、5 つの研究は女性のみを対象とした研究であったが、男女を対象とした清水ら (2007)[24]の研究で排便回数の増加がみられ、男女を対象とした Ogata et al. (1997)[18] Group B の研究で便中アンモニア量の減少が見られている。排便頻度の評価で用いた 6 つの研究は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、排便頻度が少なめの参加者を対象としたもので（非摂取期間の平均値で 3.5－5.32 回／週）、排便頻度の増加が見られている。排便頻度の増加を示さなかった Bruno et al. (2004)[23]の研究では、ベースライン時（非摂取時）の排便頻度は不明であるが、便秘改善作用が示唆されているイヌリン[25]がプラセボ食品に含まれており、プラセボ食品摂取後の排便回数は 8.0 回／週とほぼ正常で

あった。ビフィズス菌 BB536 を経腸栄養管理を受ける 65 歳以上の高齢者に投与した臨床試験では、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便回数が少ない被験者（4 回／週以下）の排便回数を増加させた一方、排便回数の多い被験者（10 回／週以上）の排便回数を減少させたことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は単に排便頻度を増加させるのではなく、正常な排便頻度に調節することが報告されている[26]。このことから、Bruno et al. (2004)[23]の研究でビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加が対照群と比較して見られなかった理由は、対照群の排便頻度が正常であったため、ビフィズス菌 BB536 摂取による作用が観察できなかったとものと考えられる。これらの結果から、本研究レビューで示されたビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加効果は、普段の排便頻度が少ない方でより作用することが考えられた。また、便中アンモニア量を検討した 4 つの研究は、参加者の適格基準に排便頻度等の制限はなかったことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取による便中アンモニア量低減効果は健常成人全般で得られるものと考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加作用を示した研究では、20 億／日のビフィズス菌 BB536 を 2〜3 週間摂取することで排便頻度の改善が見られている。便中アンモニア量の低減に関しては、20 億／日のビフィズス菌 BB536 を 2 週間摂取することで介入期でのアンモニア量の低減傾向が見られ、50 億／日を 2 週間摂取することで摂取終了後にアンモニア量の増加が見られ、200 億／日を 1 週間摂取することで対照群と比較してアンモニア量の低減が見られている。これらの結果から、1 日に 20 億のビフィズス菌 BB536 を 2 週間程度摂取することで、便中アンモニア濃度が減少し排便回数が改善されるなど、腸内環境と排便状況が良好に改善されることが期待され、これらの作用に関するビフィズス菌 BB536 の 1 日摂取目安量は 20 億と考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取方法はすべての試験で 1 日 1 回摂取しており、その食品形態は、排便回数の増加作用を示した研究では、牛乳やヨーグルト、ドリンクヨーグルトなどで、便中アンモニア量の低減を示唆した研究では牛乳とヨーグルトであった。試験食品の形態は多岐に渡るが、すべての試験はプラセボ対照試験でビフィズス菌 BB536 の作用のみを評価していることから、生きたビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品であれば、1〜2 週間程度の期間、1 日 1 回摂取することで腸内環境や排便状況が良好に改善されることが期待される。

研究の限界

本研究レビューでは、プラセボ対照試験を対象とし、無作為化と盲検化を行っていない研究（非 RCT 研究）を含めて解析した。排便頻度に関しては 2 つの RCT 研究の他に 4 つの非 RCT 研究が含まれ、排便頻度の改善を示す RCT 研究は 1 つのみであった。また、便中アンモニア量に関して RCT 研究はなく、非 RCT 研究を扱った 3 文献に基づいた結果で、評価の対象となった参加者も少なかった。このことから今後の研究が本研究レビューで得られた結果に影響を与える可能性がある。

本研究で実施したメタアナリシスでは、クロスオーバー試験及びプラセボ対照群内比

較試験に時期効果と順序効果、持ち越し効果がないと仮定し、介入期間後と対照期間後の平均値と標準偏差を独立した数値としてメタアナリシスの解析対象に含めた。クロスオーバー試験のデータを群間並行比較試験のメタアナリシスに含めることに関しては、同一の被験者が介入群と対照群に含まれ、対応のあるデータであることを無視しており、被験者内のデータの相関を無視しているため、保守的な解析方法と言われている[17]。このことから、被験者内の相関を無視した本研究のメタアナリシスの結果は効果を過小評価している可能性がある。一方で、本研究で採用された清水ら(2007)[24]のクロスオーバー試験では、時期効果と順序効果について認められていないが、採用されたプラセボ対照群内比較試験[18–22]は、時期効果に関するバイアスの存在が否定できないことから、今後の研究によって本研究で得られた効果推定値が変わる可能性がある。

結論

　エビデンスの確度は限定的ではあるが、ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品の摂取は、排便頻度の少ない健常成人の排便回数を増加させ、腸内腐敗産物である便中のアンモニア濃度を減少させることから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は腸内フローラを良好にすることで便通を改善し、腸の調子を整えることが示された。排便頻度や腸内環境の指標である便中アンモニア量は腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である為、排便回数の増加及び便中アンモニア量の減少から腸の調子を整える機能とすることは適切であると考える。本商品は生きたビフィズス菌 BB536 を、悪臭防止法において特定悪臭物質に指定されている便中アンモニア量の有意な減少が見られた研究と同じく 200 億個含むことから、「本品には、生きたビフィズス菌 BB536 が含まれます。ビフィズス菌 BB536 には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。」と表示することは、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインにおける「可能な機能性表示の範囲」に照らし合わせた上で妥当なものと考える。

※文献番号は、別紙様式（V）－４「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）」の参考文献番号に対応する。