

内で消化吸収されずに大腸に到達し、ビフィズス菌等の有用菌に資化されることが前提となる。その結果として、腸内細菌叢の改善効果や排便・便性の改善効果がヒトにおいて確認された資料を提出する必要がある。

以下、その概要について説明する。

2 添付を必要とする資料

特定保健用食品の申請にあたって添付すべき資料は次のようなものが挙げられている。

- (1) 食品又は関与する成分について、保健の用途を医学・栄養学的に明らかにする資料
- (2) 食品又は関与する成分について、摂取量を医学・栄養学的に設定するための資料
- (3) 食品又は関与する成分について、安全性に関する資料
- (4) 食品又は関与する成分について、安定性に関する資料
- (5) 関与する成分の物理化学的性状及びその試験方法に関する資料
- (6) 食品中における関与する成分の定性及び定量試験の試験検査方法

これらの資料については、原則として最終製品である食品に関するものが必要とされるが、関与する成分と最終製品との差異が少ない場合、例えばアールスメルジャーなど、又は関与する成分についてのト試験に関する資料が完備して食品中の他の成分の影響を受けず、安定した形で存在することが証明されている場合には、(1)～(3)については最終製品である食品に関するデータは必ずしも必要としない。

また、関与する成分含量が既に許可された食品に含まれるものと同一であって、特定保健用食品としての同等性が確認されるものについては、関与する成分であるオリゴ糖の作用機序がすでに確立さ

○特定保健用食品の申請・評価に関する指針について (抄)

(平成10年4月16日)
(衛 新 第 21 号)

厚生省生活衛生局食品保健課新開発食品保健対策室長から
各都道府県知事・各政令市長・各特別区衛生主管部(局)
長宛

オリゴ糖を関与する成分とし、「お腹の調子を整える」等の旨を表示する特定保健用食品の申請・評価に関する指針

1 はじめに

本指針は、オリゴ糖を関与する成分とし、「お腹の調子を整える」等の旨を表示する特定保健用食品について、その申請書類に添付する許可要件に関する資料等について、現時点で添付すべきと考えられる資料並びに妥当と考えられるその評価方法をまとめたものである。

難消化性で、かつ、腸内細菌に資化されるオリゴ糖を摂取すると、消化を免れたオリゴ糖は大腸に到達し、腸内細菌による発酵を受けて酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸をはじめ二酸化炭素、メタンガス、水素ガスなどを生成する。この時、腸管内が酸性化して有用菌であるビフィズス菌や乳酸菌が増殖し、好ましくない腸内細菌の増殖が抑制される。結果として、ビフィズス菌優勢の腸内細菌叢が形成され、腐敗物等が減少して腸管内環境が改善される。また、短鎖脂肪酸は、腸の蠕動運動を活発化させるとともに腸管内の浸透圧を高めて、排便を促進する。このような作用と有効性が実証されて、「お腹の調子を整える」等の旨の表示が許可されるのである。

したがって、その申請にあたっては、当該オリゴ糖がヒトの消化管

れているので、(1)~(3)については、許可済みの食品の資料で代用できるものとする。

なお、当該食品のヒトにおける有効性を証明する資料等については、学術雑誌に掲載されたものが望ましいが、その他の場合は、少なくとも、申請企業以外の第三者が関与したものであること。

3 保健の用途及び摂取量に関する資料

(1) in vitro 試験

(a) in vitro の消化試験において、当該オリゴ糖が消化吸収されない、または消化されにくいことを明らかにしたもの。

(b) in vitro の試験において、当該オリゴ糖が腸内細菌に資化されることを明らかにしたもの。

(2) 動物を用いた試験

(a) 経口投与したオリゴ糖が大腸に到達することを明らかにしたものの。

(b) 経口投与したオリゴ糖が腸内細菌によって資化され、ビフィズス菌などの有用菌を増加させ、腸内細菌叢を改善することを証明したものの。

(c) 当該オリゴ糖の経口投与によって、腸管内容物の短鎖脂肪酸が増加し、腐敗物などの有害物質が減少することを明らかにしたものの。

〈注〉(b)及び(c)は、ヒトを対象とした試験で同等の知見が得られているものについては、省略することができる。

(3) ヒトを対象とした試験

動物試験で期待する効果が発現することを確認した後、ヒトにおいて最終的に「お腹の調子を整える」効果を証明する必要がある。

なお、ヒトを対象とした試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則って実施されなければならない。また、倫理委員会等の承認を得て実施

することが望ましい。

(a) 被験者数及びその選択

(c)で示す各試験項目について、統計学的な処理によって有意水準の判定が可能な被験者数を確保する。試験内容や実施方法によって必要な被験者数は異なるが、1群当たり4名以下の試験は統計検定の対象とせず、効果報告例として扱うものとする。

オリゴ糖摂取による腸内細菌叢の改善効果は、ビフィズス菌の占有率が低い子供や若年者では現れにくいので、ビフィズス菌の占有率が低い者、または排便回数が1週間3~4回以下の便秘味の者が被験者に適している。また、水様便あるいは極端な便秘の者はこのような実験の被験者には適していない。有効性確認及び適正量設定のための試験の被験者には効果が現れやすい条件を備えた者を選択するとより効率的である。

(b) 試験目的

ヒトを対象とした試験においては、当該食品の有効性を確認し、その適正量を設定することを目的とするとともに、過剰用量における安全性(副次作用の有無)を確認しなければならない。

オリゴ糖摂取による副次作用は、現在のところ高浸透圧性の下痢を誘発することであると考えられている。したがって、食品の加工・設計をする際に参考となる、下痢を誘発しない最大無作用量(もしくは最小作用量)を明らかにするか、通常食品として食べる量の3~5倍の範囲の過剰用量での安全性を確認する必要がある。

(c) 有効性確認及び適正量設定のための観察項目及び評価

① 腸内細菌叢

I) 総嫌気性菌数

II) ビフィズス菌等有用菌の占有率

〈注2〉 食事内容の違いによる影響を除くため、試験期間中、被験者には当該オリゴ糖以外のオリゴ糖、食物繊維、糖アロコールなどを強化した食品又は生菌を含む食品（納豆、乳酸菌飲料等）の摂取を制限し、あわせて食事内容を記録して確認すること。

なお、試験食の摂取時と非摂取時の食事内容は、サイクルメニューとすることが望ましい。

〈注3〉 例1と例2は具体的な実施例であるが、必ずしもこれらの実施計画・要領に限定されるものではない。例1と例2に準じた試験、又は、試験食摂取期間を1～3週間、非摂取（休止）期間を1～2週間程度としたその他の試験でも可とする。

(e) 過剰用量における安全性の確認
健康状態、胃腸症状、自覚症状などに関するアンケート用紙を作成して試験時に被験者に記入させ、胃腸症状や下痢等の副次作用の発生の程度を確認する。

(f) 一過性下痢に対する最大無作用量（若しくは最小作用量）試験
ヒトについて最大無作用量（若しくは最小作用量）を明らかにする。その食品を摂取する機会の多い対象者を被験者にして行うことを原則にするが、適当な被験者が集められない場合は、少なくとも健康成人についての最大無作用量（若しくは最小作用量）を明らかにする。

(g) 有効性確認及び適正量設定のための試験において得られた結果の判定

- 非摂取時又はプラセボ摂取時と比較して効果を判定する。
- なお、効果の判定は以下の①もしくは②のいずれかによる。
 - ①統計学的処理による有意差検定をする。
 - ②有効性評価のための統計処理法以外の方法で判定する。〈別

Ⅲ) CL perfringens等有害菌の出現率（検出率）
I)～Ⅲ)を観察し、Ⅱ)の増加、Ⅲ)の減少を確認する。

② 排便回数
1週間又は試験期間の排便回数又は排便日数の増加、あるいは1週間又は試験期間の排便のない日の減少を確認する。

③ 便性
便の固さ、形、色などの改善を観察する。

④ 便の容量又は重量
便の容量又は重量の増加を観察する。

⑤ 腸内環境
便のpHの低下、アンモニアなどの腐敗産物の減少などを観察する。

〈注〉①及び②については必須項目とする。
③、④及び⑤については、実施が望ましい項目であるが、少なくともいずれか一つを確認する。

(d) ヒトを対象とした試験の実施手順の例
〔例1〕被験者に用量の異なる試験食をそれぞれ一定期間摂取させる場合

非摂取	試験食1	非摂取	試験食2	非摂取	試験食3
1~2weeks	1~3w	1~2w	1~3w	1~2w	1~3w

〔例2〕被験者を2群に分けてクロスオーバーで実施する場合

〈A群〉	試験食1	試験食2
1~3w	非摂取(1~2w)	1~3w
〈B群〉	試験食2	試験食1

〈注1〉 試験食1～3は用量の異なるもの又はプラセボを用いる。

紙>
4 毒性等の安全性に関する資料
目的とする食品に加えられた時に他の成分を損なったり、その成分自身が変性・分解することがないかなどを確認する。

(2) 試験内容

- (a) 物理化学的性状 (オリゴ糖についての一般的な性状)
- (b) 関与する成分の以下のような要因に対する安定性試験

(例)

- ① 熱 (温度)
- ② pH (酸、アルカリ)
- ③ 光 (紫外線)
- ④ 湿度 (水分)
- ⑤ その他 (共存する成分による影響)

(c) 食品の安定性試験
品質保持期限を設定する上で必要となるものであり、関与する成分の食品における経時安定性及び食品としての品質の経時安定性を試験する。

<注> 関与する成分について、その裏付けデータがあれば、食品の安定性試験は加速試験等で代替できるものとする。

6 関与する成分の試験検査方法

(1) 目的

関与する成分が表示通り食品中に存在することを確認するため、分離・同定並びに定性・定量試験法を確立し、これらの試験法とその信頼性を明らかにする必要がある。

(2) 方法

関与する成分の研究開発過程で確立した方法を明記するとともに、食品に存在する当該成分の分離・同定並びに定性・定量試験法を添付すること。

また、公的機関で用いられている方法によって行ったものについ

紙>

4 毒性等の安全性に関する資料

(1) 目的

当該食品の関与する成分、若しくはそれを含有する食品を常時摂取した場合の安全性を確認するために行う。

(2) 試験項目とその内容

- (a) 急性毒性試験
ラット又はマウスの両性を使用……1群10匹程度
- (b) 亜急性毒性試験
ラット又はマウスの両性を使用……1群6匹以上
飼育期間：4～8週間程度
- (c) 亜慢性毒性試験
ラット又はマウスの両性を使用……1群6匹以上
飼育期間：3ヵ月以上

(d) 変異原性試験

in vitro試験の実施 (従来行われているレベルの試験を行う)

<注1> 食経験が長く、安全性に関する知見が多いものについては、急性毒性、亜急性毒性、亜慢性毒性及び変異原性試験を省略することができる。

<注2> 急性毒性、亜急性毒性、亜慢性毒性試験は、通常行われている方法で実施する。

<注3> 上記以外の安全性を確認する項目として、アレルギーの発生等について文献検索等を行い、該当するものがあれば、資料として添付すること。

5 安定性等に関する資料

(1) 目的

関与する成分の物理化学的性状を明らかにするとともに、それが

ては、その分難・同定並びに定性・定量試験法を添付すること。
 なお、国立健康・栄養研究所において分析する際に、関与する成分の標準品が必要となる場合があるので、その場合は、必要な標準品を提供すること。

〈別紙〉

有効性評価のための統計処法以外の判定法

試験の被験者は健康状態にある者、あるいは半健康状態にある者を摂取対象としている。健康な状態にある者でも排便に関わる状況は個人による差が大きいため、健康な状態にある者でも排便に関わる状況は個人による差が大きいため、「望ましい腸の状態」の指標として腸内細菌叢と排便回数を設定して、望ましくない状態から望ましい状態に移行した被験者の割合に基づいて有効性を評価する。

1 「望ましい腸の状態」の指標

腸内細菌叢：総菌数に占めるBifidobacteriumの占有率が15%以上であること。

排便回数：排便のない日が、1週間に2日以下であること。

2 有効性評価のための判定基準

オリゴ糖の素材レベルでの有効性評価、あるいはオリゴ糖含有食品レベルでの有効性評価は、以下の基準で行う。

- (1) 腸内細菌叢：被験者数は5名以上とする。
 当該食品非摂取時の総菌数に占めるBifidobacteriumの占有率が、
 ① 10%以下の被験者にあつては、当該オリゴ糖あるいは食品を摂取することにより15%以上に増加すること。
 ② 初期の占有率が15%以上の被験者にあつては、当該オリゴ糖あるいは食品を摂取すること

により占有率が増加すること。

上記①と②の条件を満たす被験者割合が70%以上であれば腸内細菌叢が改善されたと判定する。

(2) 排便回数：オリゴ糖非摂取時には、排便のない日（以下無排便日と略す）が週に2日以上の被験者9名以上を試験対象とし、1週間以上の摂取試験を行う。

無排便日の頻度が不変な者（影響なし）、減少した者（改善）、増加した者（後退）に類別する。影響なし例数が全体の50%未満であること、かつ、(改善例数) / (改善例数 + 後退例数) の割合が70%以上の場合に排便回数が改善されたと判定する。

「有効性判定基準表」

被験者数	条件適合者数	非適合者数	判定
5	3	2	×
6	4	1	○
7	4	2	×
8	5	1	○
9	4	3	×
	5	2	○
	5	3	×
	6	2	○
	6	3	×
	7	2	○

代替甘味料を関与する成分とし、「むし歯にならない」等の旨を表示する特定保健用食品の申請・評価に関する指針

一ガム、キャンデーの場合一

1 はじめに

本指針は、代替甘味料を関与する成分とし、「むし歯にならない」あるいは「むし歯になりにくい」旨を表示する特定保健用食品のうちガム、キャンデーについて、その申請書類に添付する許可要件に関する資料等に関し、現時点で添付すべきと考えられる資料並びに妥当と考えられるその評価方法をまとめたものである。

う蝕は宿主因子、細菌因子、食事因子がすべてそろった条件下で発生する。したがって、う蝕予防にはそれぞれの因子に対する対処方法を組み合わせることが重要となる。このうち、スクロースに代わる代替甘味料を用いることは、食事因子に対する有効な対処方法となりうる。う蝕原性細菌（ミュータンスレンサ球菌）をはじめとするプラーク（歯垢）細菌によって発酵されにくく、ミュータンスレンサ球菌の非水溶性グルカン合成反応の基質にならない代替甘味料を摂取することにより、歯の表面においてエナメル質脱灰性の有機酸（乳酸、ギ酸、酢酸など）が産生されにくくなる。その結果としてう蝕の発生が抑えられる。このような作用と有効性が最終製品の食品で実証されて、「むし歯にならない」あるいは「むし歯になりにくい」旨の表示が許可されるのである。

したがって、その申請にあたっては、関与成分の代替甘味料及びそれを含有する食品がミュータンスレンサ球菌の非水溶性グルカン合成反応の基質にならず、プラーク細菌によって資化されにくいことが前提となるので、それらを確認した資料を提出する必要がある。

以下、その概要について説明する。

2 添付を必要とする資料

特定保健用食品の申請にあたって添付すべき資料は次のようなものが挙げられている。

(1) 食品又は関与する成分について、保健の用途を医学・栄養学的に明らかにする資料

(2) 食品又は関与する成分について、摂取量を医学・栄養学的に設定するための資料

(3) 食品又は関与する成分について、安全性に関する資料

(4) 食品又は関与する成分について、安定性に関する資料

(5) 関与する成分の物理化学的性状及びその試験方法に関する資料

(6) 食品中における関与する成分の定性及び定量試験の試験検査方法

これらの資料については、原則として最終製品である食品に関するものが必要とされるが、関与する成分と最終製品との差異が小さい場合、すなわち関与する成分がほとんどそのままで製品が形成されているものなど、又は関与する成分についてのヒト試験に関する資料が完備して食品中の他の成分の影響を受けず、安定した形で存在することが証明されている場合には、(1)～(3)については最終製品である食品に関するデータは必ずしも必要としない。

また、関与する成分及びその含量が既に許可された食品のものと同一であって、特定保健用食品としての同等性が確認されるものについては、関与する成分である代替甘味料の作用機序が既に確立されているので、(1)～(3)については、許可済みの食品の資料で代用できるものとする。

なお、当該食品のヒトにおける有効性を証明する資料等については、学術雑誌に掲載されたものが望ましいが、その他の場合は、少なくとも、申請企業以外の第三者が関与したものであること。

3 保健の用途に関する資料

(1) 目的

関与する成分の代替甘味料およびそれを含有する食品の有効性を確認する。

(2) ガム、キャンデーからの試料の抽出方法

(a) ガム

細片化したガムの重量を測定し、その5倍重量の温水(60℃)を加え、ガラス棒でよく漬して含有糖質を溶かし出す。5倍重量の温水による抽出をもう一度繰り返す。遠心分離により細かいガムベースを取り除き、これをガム抽出液とする。0.45μmフィルターで濾過して無菌溶液とする。抽出液のpHを測定しておく。

(b) キャンデー

重量を測定し、その10倍重量の温水(60℃)で溶かす。これをキャンデー抽出液とする。0.45μmフィルターで濾過して無菌溶液とする。抽出液のpHを測定しておく。

(3) 試験内容

(a) in vitro試験

① 酸発酵性試験

Streptococcus mutans, *Streptococcus sobrinus*を用いたそれぞれの培養系で(2)で作成したガムまたはキャンデー抽出液を加えた培養液のpHを測定する。

陽性コントロールは5%スクロースとする。2倍濃度の糖不含Heart infusion培地、又は糖不含Phenol red broth培地と(2)で作成したガム又はキャンデー抽出液を1:1で混合し、前培養した菌液を1%の割合で接種し、37℃で嫌氣的に静置培養する。18時間後のpHを測定する。

② 非水溶性グルカン合成試験

*S. mutans*及び*S. sobrinus*を用いた培養系で、ガム又はキャンデー抽出液を用いた非水溶性グルカン合成試験を行う。培養法は酸発酵性試験と同様である。

18時間後に非水溶性グルカン量を定量する。

(b) in vivo 試験 [ヒト・プラークpH測定試験]

ガム又はキャンデー摂取後のプラークpHを、電極内蔵法又は

それと同等に精度の高い方法で連続的に30分間測定する。

10%スクロース溶液10mlによる60秒間のリンス後のプラークpHを陽性コントロール、10%ソルビトール溶液10mlによる60秒間のリンス後のプラークpHを陰性コントロールとする。

(4) 判定方法

以下の(a)~(d)のいずれかでガム又はキャンデーの有効性を判定する。

(a) 関与する成分について、ヒト・プラークpH測定試験でpHを5.7以下に低下させないことが証明されており、その成分を主成分とするガム又はキャンデーが、4名以上の被験者によるin vivoのヒト・プラークpH測定試験でpHを5.7以下に低下させず、それらの抽出液が非水溶性グルカン合成の基質にならなければ、それらの有効性の有力な根拠として取り扱う。

(b) 関与する成分について、ヒト・プラークpH測定試験でpHを5.7以下に低下させないことが証明されており、その成分を主成分とするガム又はキャンデーが他の糖質をほとんど含有しない場合には、ガム又はキャンデー抽出液がin vitro酸発酵性試験でpHを5.7以下に低下させず、非水溶性グルカン合成の基質にならなければそれらの有効性の有力な根拠として取り扱う。

(c) 関与する成分について、ヒト・プラークpH測定試験が行われていない場合であっても、4名以上の被験者によるガム又はキャンデーのヒト・プラークpH測定試験及びそれらの抽出液からの非水溶性グルカン合成試験に加え、in vitroの酸発酵性試験をガム又はキャンデー抽出液で行い、pHが5.7以下に低下しなければそれらの有効性の有力な根拠として取り扱う。

(d) 関与する成分以外の味や香りのみを変更したシリーズ品の申請の場合、培養法によるin vitroの酸発酵性試験の結果がすでに許可された食品のin vitroの酸発酵性試験の結果と同等であれば、それ

をもって特定保健用食品としての同等性は証明されたものと判断し、その他の試験は必要としない。

〈注〉細菌株を用いたin vitroの酸発酵性試験でpHが5.7以下に低下したことのみをもってただちに不合格とはいえない。この場合には、ガム又はキャンデーのヒト・ブランクpH測定試験の結果と併せて総合的に判定する。

4 摂取量の設定に関する資料

(1) 目的

スクロースからの代替甘味料への置換比率が高いほど、より有効性が発揮されると考えられるが、糖アルコールの副次作用として一過性の下痢があるので、関与する成分の下痢を誘発しない最大無作用量（若しくは最小作用量）を設定する。

(2) 試験方法と判定

ヒト試験を通常行われている方法で行う。

5 毒性等の安全性に関する資料

(1) 目的

当該食品の関与する成分、若しくはそれを含有する食品を常時摂取した場合の安全性を確認するために行う。

(2) 試験項目とその内容

(a) 急性毒性試験

ラット又はマウスの両性を使用……1群10匹程度

(b) 亜急性毒性試験

ラット又はマウスの両性を使用……1群6匹以上

飼育期間：4～8週間程度

(c) 亜慢性毒性試験

ラット又はマウスの両性を使用……1群6匹以上

飼育期間：3ヵ月以上

(d) 変異原性試験

in vitro試験の実施（従来行われているレベルの試験を行う）

〈注1〉食経験が長く、安全性に関する知見が多いものについては、急性毒性、亜急性毒性、亜慢性毒性及び変異原性試験を省略することができる。

〈注2〉急性毒性、亜急性毒性、亜慢性毒性試験は、通常行われている方法で実施する。

〈注3〉上記以外の安全性を確認する項目として、アレルギーの発生等について文献検索等を行い、該当するものがあれば、資料として添付すること。

6 安定性等に関する資料

(1) 目的

関与する成分の物理化学的性状を明らかにするとともに、それが食品に加えられた時に他の成分を損なったり、その成分自身が変性・分解することがないかなどを確認する。

(2) 試験内容

(a) 関与する成分の物理化学的性状

(b) 関与する成分の以下のような要因に対する安定性試験

(例)

① 熱（温度）

② pH（酸、アルカリ）

③ 光（紫外線）

④ 湿度（水分）

⑤ その他（共存する成分による影響）

(c) 食品の安定性試験

品質保持期限を設定する上で必要となるものであり、関与する成分の食品中における経時安定性及び食品としての品質の経時安定性を試験する。

〈注〉関与する成分について、その裏付けデータがあれば、食品の安定性試験は加速試験等で代替できるものとする。

7 関与する成分の試験検査方法

(1) 目的

関与する成分が表示通り食品中に存在することを確認するために、分離・同定並びに定性・定量試験法を確立し、これらの試験方法とその信頼性を明らかにする必要がある。

(2) 方法

関与する成分の研究開発過程で確立した方法を明記するとともに、食品に存在する当該成分の分離・同定並びに定性・定量試験法を添付すること。

また、公的機関で用いられている方法によって行ったものについては、その分離・同定並びに定性・定量試験法を添付すること。

なお、国立健康・栄養研究所において分析する際に、関与する成分の標準品が必要になる場合があるので、その場合は、必要な標準品を提供すること。

○特定保健用食品の申請・評価に関する指針について (抄)

(平成12年2月3日)
(衛新第9号)

厚生省生活衛生局食品保健課新開発食品保健対策室長から
各都道府県・政令市・特別区衛生主管部(局)長宛

食物繊維を関与する成分とし、「お腹の調子を整える」等の旨を表示する特定保健用食品の申請・評価に関する指針

1 はじめに

本指針は、食物繊維を関与する成分とし、「お腹の調子を整える」等の旨を表示する特定保健用食品の申請書類に添付する許可要件に関する資料等について、現時点で添付すべきと考えられる資料並びに妥当と考えられるその評価方法をまとめたものである。

食物繊維には水溶性食物繊維と不溶性食物繊維があり、いずれもトの胃及び小腸内で消化されずに大腸へ到達する。大腸に達した食物繊維は、腸の蠕動運動の刺激、便性の改善、便量の増加等の作用をもたらすことにより、排便を促進する。一部の水溶性食物繊維は、大腸内で腸内細菌による酵解を受け、短鎖脂肪酸などを生成するが、これらの腸内代謝産物も蠕動運動の刺激等を通じて排便を促進する。

従って、食物繊維の摂取により、排便回数が増加、便性の改善、便量の増加等の有効性が確認された機能については、疾病の予防、治療と直接関係する表現でない限り、表示が許可されるものである。

なお、申請資料を総括的に説明する資料を添付することにより、検討会において申請者の意図が委員に正確に理解されるものと思われるため、総括説明を付けることが望ましい。