

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、例えば関与する成分がほとんどそのままの形で主成分となっていれば、粉末飲料や、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おり、食品中の他の成分の影響を受けない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。その場合、関与する成分と最終製品の違いを明らかにし、その違いが保健の用途に影響しないことを説明する資料が必要である。また、関与する成分が、食品中の他の成分の影響を受けないことが証明されている場合には、その資料が必要である。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り、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、許可済みの食品の資料で代用することができる。

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、申請企業以外の実験者等の第三者が関与し、外部の被験者を

対象と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試験及び動物試験

これらの試験は、通常、期待する効果をin vitro及び動物試験において確認するために行うものであるが、ヒトを用いた試験で同等の見解が得られているものについては、省略することができる。

(例)

(a) 食物繊維がヒトの消化酵素で消化・分解されないことを証明するもの。

(b) 経口摂取した食物繊維が消化されずに大腸に達し、さらに便中に排泄されることを証明するもの。

(c) 経口摂取した食物繊維により、便量が増加すること、又は便性が改善すること、又は便の通過時間が短縮すること等を証明するもの。

(d) 経口摂取した食物繊維により、腸管内容物の短鎖脂肪酸が増加することを証明するもの。

(2) ヒトを対象とした試験

a 被験物

原則として申請予定の最終食品を被験物としたデータを必要とする。ただし、以下の様な場合には関与する成分又は許可済み食品のデータを申請予定の最終食品のデータの代用とすることができる。その場合、申請製品と代用するデータの違いを明らかにし、その違いが保健の用途に影響しないことを説明する資料が必要である。

・関与する成分と最終食品との差異が少くない場合、例えば最終食品のほとんどが関与する成分で占められている場合。

・関与する成分についてのデータが完備しており、最終食品において他の成分の影響を受けないことが証明されている場合。

・関与する成分、その他の成分が許可済み食品と同等と判断される場合。

b 被験者数及びその選択

統計学的な処理によつて有意水準の判定が可能な被験者数を確保する。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。また、一般的な排便改善作用の有効性を証明するためには便秘気味の者が被験者として適しているため、効果が現れやすい条件を備えた者を選択することが肝要である。

c 試験の目的

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。ただし、必ずしも最終食品を使用したデータである必要はなく、関与する成分についてのデータでもつて、最終食品の適正添加量を設定しても良い。また、一般国民の健康状態、例えば食物繊維の摂取不足に関する資料等も摂取量を設定する上で補足資料として好ましいものである。

d 評価項目

- ① 排便回数：一定期間中の排便回数又は排便日数
- ② 便性：一定期間中の硬い便の回数、形、水分含量等の数値化できる指標に基づく便性
- ③ 便量：重量はピンポン球〇個、鶏卵大〇個、トイレットペーパーの芯〇本等の数値化できる指標に基づく便量

①から③の評価項目は、排便に対する作用を知る上でいずれも確認することが必要であり、そのうち2項目について有効性が確認される必要がある。

- ④ 腸内細菌による発酵：腸内細菌による作用に言及する場合

は、腸内細菌叢への影響、短鎖脂肪酸の生成、pHの変化等に関する資料を添付すること。

e 試験の実施手順の例

試験例を以下に示す。ただし、必ずしもこれらの要領に限定されるものではなく、これらに準じた試験でも可とする。

<例1>

同一の被験者を対象として、異なる試験食（異なる添加量又は無添加）を摂取させる場合。

非摂取	試験食1	非摂取	試験食2	非摂取	試験食3
1～2週	1～3週	1～2週	1～3週	1～2週	1～3週

*試験食1：関与する成分の含量1

*試験食2：関与する成分の含量2

*試験食3：関与する成分の含量3

<例2>

被験者を2群に分け、クロスオーバーで試験食を摂取させる場合。

A群	試験食1	非摂取	試験食2
B群	試験食2	非摂取	試験食1
	1～3週	1～2週	1～3週

*試験食1：関与する成分の含量1

*試験食2：関与する成分の含量2

<注1> 試験食1～3は用量の異なるものとプラセボを用いる。

<注2> 試験期間中、被験者の食事は、食事内容の違いによる影響を除くため、日常的な食生活を続けること。

<注3> 試験食期間、非摂取期間は適切に評価し得るのであれば上記期

間以外でも可とする。

f 安全性の確認

過剰用量における安全性：ここでいう過剰摂取とは通常食品として摂取する量の3～5倍の範囲を指し、下痢等の副作用を誘発しないことを確認する必要がある。また、ヒトを対象とした試験のデータが必要である。ただし、関与する成分において過剰摂取にわたる安全性が確認されている場合は、最終食品でのデータの代用とすることができる。

長期摂取における安全性：長期摂取により生じるおそれのある、健康影響について安全性を示すデータを提出する必要がある。ただし、最終食品に含まれる関与する成分と同一含量の関与する成分において長期摂取の安全性が確認されている場合は、最終食品でのデータの代用とすることができる。

4 毒性等の安全性に関する資料

以下の安全性に関する資料を添付する必要がある。ただし、食経験が長く、安全性に関するネガティブ情報がない食物繊維については、急性毒性試験、亜急性毒性試験、変異原性試験を省略することができる。

(1) 目的

当該食品の関与する成分もしくは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5匹以上

飼育期間：4～8週程度

(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ヶ月以上

(d) 変異原性試験

in vitro試験の実施（従来の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を行い、該当するものがある場合は、資料として添付すること。

5 安定性に関する資料

(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、それ自身が変性、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

(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確認する。ただし、関与する成分と食品との差が量的及び質的に少なく、食品において他の成分の影響を無視し得ることが論理的に説明できる場合は関与する成分のデータで、許可済み食品と同等と判断される場合は許可済み食品のデータで代用することができる。その場合、申請製品と代用データの違いを明らかにし、その違いが安定性に影響しないことを説明する資料が必要である。

(d) 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（定性及び定量試験法）

(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・同定並びに定性試験法、定量試験法の確立が必要である。この試験方法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、食品中存在する当該成分の分離・同定並びに定性・定量試験例を添付すること。

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

大豆たんぱく質を関与する成分とし、「血清コレステロールを低下させる」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、大豆たんぱく質を関与する成分とし、「血清コレステロールを低下させる」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。

大豆たんぱく質には胆汁酸と親和性の高い画分があり、大豆たんぱく質を摂取することによって、食事に含まれる中性ステロイド他、腸管内へ分泌された胆汁酸や中性ステロイドの体外排泄を促進して血清コレステロール値を低下させる作用を主体とし、大豆たんぱく質構成アミノ酸のLys/Arg比、含硫アミノ酸含量により血清コレステロール値を下げる作用、胃酸やガストリン分泌を抑制し、血漿チロキシン濃度を上昇させること、LDL受容体を活性化させることなどを通して血清コレステロール値を下げる効果がある。この様な作用と有効性が実証されることで、「血清コレステロールを低下させる」等の旨の表示が許可される。

大豆たんぱく質については多くの食品についてすでにその効果が確認されており、その作用機作についても確認がされている。

したがって、その申請にあたっては、当該大豆たんぱく質の作用機作をあらためて示すとともに人において血清コレステロールを低下させることを確認した資料を提出する必要がある。

尚、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。

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、例えば関与する成分がほとんどそのままの形で主成分となっており、粉末飲料や、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ない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。その場合、関与する成分と最終製品の違いを明らかにし、その違いが保健の用途に影響しないことを説明する資料が必要である。また、関与する成分が、食品中の他の成分の影響を受けないことが証明されている場合には、その資料が必要である。

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じであって、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大豆たんぱく質の作用機序がすで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することができる。その場合、申請製品と代用するデータの違いを明らかにし、その違いが保健の用途に影響しないことを説明する資料（生物学的同等性）が必要である。

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) 動物を用いた試験 (in vivo 試験)

ラット等の動物を用いて当該食品又は大豆たんぱく質が血清コレステロール及び補完するバイオマーカーを、低下又は調節させること並びに作用機作を明らかにしたものである。

(a) 対照群設置試験

1 群5匹以上

飼育期間：1～4週間

〈注〉ヒトを用い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。

(2) 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「血清コレステロールを調節する」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。大豆たんぱく質摂取による血清コレステロールの改善効果は血清コレステロール値の低いヒトや正常なヒトでは現れにくいので、200mg/dl以上の高めのヒトが被験者に適している。その場合、200～

220mg/dlの値を持つヒトを含めるのが望ましい。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。大豆たんぱく質の摂取量が日常の植物性たんぱく質の摂取量程度（30g程度）であれば、副次作用は報告されていない。それ以上に摂取する場合は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 血清コレステロール値
 - I) 総コレステロール値
 - II) LDLコレステロール値（換算または直接測定）
 - III) HDLコレステロール値
 - IV) トリグリセライド
 - V) その他、RLP-C、Lp(a)

一般にI)～IV)を観察し目的によりV)を評価する。

(d) ヒトを対象とした試験の実施手順の例

〔例1〕被験者に試験食を一定期間摂取させる場合

非摂取	試験食	非摂取
1～2 weeks	1～4 w	1～2 w

〔例2〕被験者を2群に分けてプラセボ群を置く場合

<A群>	非摂取	試験食	非摂取
<B群>	非摂取	プラセボ	非摂取
1～2 w	1～4 w	1～4 w	1～2 w

〔例3〕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
1～2 w	1～4 w	1～2 w	1～4 w	1～2 w

または

() [例2]のA群を単に2つに分けてもよい。

〔例4〕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>	非摂取	試験食1	非摂取	試験食2	非摂取
<B群>	非摂取	試験食2	非摂取	試験食1	非摂取
1～2 w	1～4 w	1～2 w	1～4 w	1～2 w	1～2 w

<注1> 試験食1～2は用量の異なるもの又はプラセボを用いる。
 <注2> 試験期間中、被験者の食事は、食事内容の違いによる影響を除くため、日常的な食生活を続けること。

<注3> 試験食期間、非摂取期間等は適切に評価し得るのであれば、上記期間以外でも可とする。

<注4> 同じ関与する成分の量で食品の例がすでにある場合は〔例1〕で可とする。ない場合は、〔例2〕、〔例3〕、〔例4〕のいずれかは行うこととする。

<注5> 一群の症例数は信頼のおける統計処理ができるよう10程度以上必要である。

(e) 安全性の確認

過剰用量における安全性：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。

長期摂取における安全性：長期摂取による安全性を示すデータを提出すること。

(f) 有効性確認及び適正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適切な統計学的処理による有意差検定により効果を判定する。

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もしくは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5匹以上

飼育期間：4～8週程度

(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カ月以上

(d) 変異原性試験

in vitro試験の実施(従来の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、慢性毒性及び変異原性試験を省略することが出来る。

〈注2〉急性毒性、亜急性毒性、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、それ自身が変性・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(大豆たんぱく質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確認する。ただし、関与する成分と食品との差が量的及び質的に少なく、食品において他の成分の影響を無視し得ることが論理的に説明できる場合は関与する成分のデータで、許可済食品と同等と判断される場合は許可済食品のデータで代用することが出来る。その場合、申請製品と代用するデータの違いを明らかにし、その違いが安定性に影響しないことを説明する資料が必要である。

〈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（定性及び定量試験法）

(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・同定並びに定性試験法、定量試験法の確立が必要である。この試験方法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・定量試験例を添付すること。

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・定量試験例を添付すること。

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。