

## 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

本文書で用いられる略語は別添 1 によることとする。

#### 第 1 申請書の留意事項

特定保健用食品の申請書については、次の事項に留意すること。

(1) 商品名

同一食品でも商品名が異なれば別製品として申請を行うこと。

(2) 消費期限又は賞味期限

消費期限又は賞味期限の別を明記し、その表示方法及び設定方法についても記載すること。

(3) 保存の方法（常温で保存する旨の表示を除く。）

食品の特性に従って定めた保存の方法を記載すること。

(4) 製造所所在地及び製造者の氏名（法人にあっては、その名称）

その表示方法を記載すること。製造所固有記号を使用する場合は併記すること。

(5) 許可等を受けようとする理由及び食品が食生活の改善に寄与し、その摂取により国民の健康の維持増進が図られる理由

製品開発の経緯を含め、食品が食生活の改善に寄与し、その摂取により国民の健康の維持増進が図られる理由を具体的に記載すること。

(6) 許可等を受けようとする表示の内容

ア 具体的に記載すること。保健の用途の表示は、健康の維持、増進に役立つ、又は適する旨を表現するものであって、例えば、次に掲げるものであることとし、明らかに医薬品と誤認されるおそれのあるものであってはならない。

(ア) 容易に測定可能な体調の指標の維持に適する又は改善に役立つ旨

(イ) 身体の生理機能、組織機能の良好な維持に適する又は改善に役立つ旨

(ウ) 身体の状態を本人が自覚でき、一時的であって継続的、慢性的でない体調の変化の改善に役立つ旨

(エ) 疾病リスクの低減に資する旨（医学的、栄養学的に広く確立されているもの限り、条件付き特定保健用食品の保健の用途の表示としては認められない。）

イ 条件付き特定保健用食品については、原則として、保健の用途の記載の直前に「根拠は必ずしも確立されていない」旨を挿入するとともに、保健の用途について「可能性がある」旨を明記すること。

（例）本品は〇〇を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、△△に適している可能性がある食品です。

ウ 特定保健用食品（規格基準型）については、別添３に定める規格基準に従って保健の用途を表示するものとする。

エ 特定保健用食品（疾病リスク低減表示）については、疾病リスクの低減に資する関与成分を含有する旨及び疾病リスク低減の具体的な内容について表示するものとする。

（例）この食品は〇〇を豊富に含みます。適切な量の〇〇を含む健康的な食事は、疾病□□に係るリスクを低減するかもしれません。

(7) 栄養成分量及び熱量（関与成分について栄養素等表示基準値が示されているものにあつては、一日当たりの摂取目安量に含まれる当該栄養成分の当該栄養素等表示基準値に対する割合）

栄養成分量及び熱量の表示は、食品表示基準に基づき、試験検査機関の分析した結果を基に適切に表示すること。

なお、関与成分が栄養素等表示基準値の示されている成分である場合、一日当たりの摂取目安量（以下「一日摂取目安量」という。）に含まれる関与成分の栄養素等表示基準値に占める割合も記載すること。

(8) 原材料及び添加物の配合割合

ア 製造に使用する全ての原材料及び添加物と、その配合数量及びその配合数量によって製造される製品の重量を記載すること。

イ 配合する原材料及び添加物の名称は一般的な名称を用い商品名は用いないこと。添加物の名称については、食品表示基準に定める方法によること。なお、栄養強化の目的で使用した添加物についても記載すること。

ウ 特定保健用食品（規格基準型）については、別添３に定める規格基準に示す関与成分規格に合致した関与成分を用いた旨の記載を行うこと。

(9) 製造方法

製造方法を具体的に記載し、特に加工工程において関与成分、ビタミン等を添加する時期、添加後の加熱温度その他の製造条件を詳細に記載すること。

(10) 内容量

1 包装中の重量又は容量を表示すること。小分け包装されているものにあつては、小分け包装中の重量又は容量及び小分け包装の個数を記載すること。

(11) 一日当たりの摂取目安量及び摂取の方法

保健の効果の発現及び過剰摂取等による健康被害の防止の観点から、一日摂取目安量を算定し記載すること。また、食品の特性に従って定めた摂取の方法を記載すること。

(12) 摂取をする上での注意事項

過剰摂取等による健康被害の発生が知られているもの又はそのおそれがあるものは、表示許可申請書に添付した資料に基づき記載すること。

特定保健用食品（規格基準型）は別添 3 に定める規格基準に従って、摂取上の注意事項に係る表示を記載すること。また、特定保健用食品（疾病リスク低減表示）については、疾病には多くの危険因子があることや十分な運動も必要であること等を表示するほか、過剰摂取に十分配慮した表示を付けることとする。

(13) 摂取、調理又は保存方法に関し、特に注意を必要とするものについては、その注意事項

ア 摂取及び調理の方法について、特に注意を必要とするものを具体的に記載すること。

イ 許可を受けようとする食品の保存の方法に関し、保存上の注意として関与成分に関する栄養学上の品質の保持に必要な保存方法を記載すること。

(14) その他

ア 申請者が個人である場合にあつては、生年月日を記載すること。

イ 申請者が法人であつて主たる事務所と主たる営業所が同一である場合を除き、主たる営業所の名称及び所在地を記載すること。

ウ 申請内容として、別表第 1 欄に示す区分を明記すること。

エ 特定保健用食品（規格基準型）については、申請に係る食品の形態について、既に許可等を受けたものであると判断した理由を記載すること。

オ 申請する食品（以下「申請食品」という。）の説明に当たって既許可食品の情報を参照する場合、既許可食品との対照表を記載すること。

カ 特定保健用食品（再許可等）については、原則、再許可等以外の区分で許可等を受けた食品を既許可食品とすること。

キ 申請の担当者の連絡先（所属、氏名、電話番号、メールアドレス）を記載すること。

#### (15) 注意事項

法人にあつては、定款又は寄付行為を添付すること。

## 第2 添付資料の留意事項

添付資料については、次の事項に留意し、別表に従い区分ごとに必要な資料を提出すること。

### 1 組み込み順

添付資料の組み込み順については、次のようにすること。ただし、特定保健用食品（再許可等）の申請の場合は、この限りではない。

- (1) 目次
- (2) 表示見本
- (3) 食品が食生活の改善に寄与し、その摂取により国民の健康の維持増進が図られる理由、一日当たりの摂取目安量及び摂取をする上での注意事項
- (4) 保健の用途等各項目別に使用した文献等の要約（様式1の資料）
- (5) 保健の用途等各項目別に使用した文献等の一覧（様式2の資料）
- (6) 栄養成分量及び熱量の試験検査の成績書
- (7) 食品中における特定の保健の目的に資する栄養成分の定性及び定量試験の試験検査の成績書並びにその試験検査の方法を記載した資料
- (8) 品質管理の方法に関する資料
- (9) 添付を要しない資料がある場合にその資料の添付を要しない合理的な理由
- (10) 保健の用途、安全性等各項目別に使用した文献等

## 2 添付資料作成の留意事項

各添付資料は次の事項に留意し、簡潔にまとめ、必要に応じて具体的なデータや図表を付して記載すること。

### (1) 表示見本

表示しようとする内容を記載すること。表示の内容は別添1の2(2)に従うこと。また、一辺の長さ等、表示の実寸が分かる情報を記載すること。

別添1の2(2)に掲げるオ、ケ、セを除く事項については、別紙として抜き出したものを併せて添付すること。

### (2) 食品が食生活の改善に寄与し、その摂取により国民の健康の維持増進が図られる理由

製品開発の経緯を含め、申請食品が食生活の改善に寄与し、その摂取により国民の健康の維持増進が図られる理由を具体的に記載すること。

特に、特定保健用食品（疾病リスク低減表示）の申請に当たっては、以下の点について記載すること。

ア 日本国民の疾病の罹患状況等に照らして、当該疾病リスクの低減について注意喚起する必要性

イ 医療従事者や栄養指導を行う者等に対する一般的な勧告や食生活指針等による普及啓発では足りず、当該疾病リスクの低減について、個々の食品における表示の許可等を通じて国民に直接訴求する必要性

### (3) 一日当たりの摂取目安量及び摂取をする上での注意事項

摂取をする上での注意事項については、これまでの文献報告、動物試験、ヒトを対象とした試験（以下「ヒト試験」という。）等で得られた知見に基づき記載する必要がある。情報を的確に伝えるため、分かりやすい表現とすること。

また、申請食品では確認されていないものでも、同一の作用機序を持つ医薬品等で報告されている有害事象がある場合、申請食品と同時に摂取することで有効性が減弱することが知られている医薬品等がある場合等についても記載すること。

### (4) 保健の用途等各項目別に使用した文献等の要約

文献等を各項目別に要約した資料を、様式1を参考に作成すること。

### (5) 保健の用途等各項目別に使用した文献等の一覧

添付した全ての文献等の一覧を、様式2を参考に作成すること。

(6) 栄養成分量及び熱量の試験検査の成績書

栄養成分（関与成分を除く。）の量及び熱量について、研究所、登録試験機関若しくは都道府県等が設置する食品保健を所管する試験検査機関又は食品衛生法に基づく登録検査機関により行われた試験検査の成績書を添付すること。

なお、試験は、製造日が異なる製品又は別ロットの製品を3検体以上、無作為に抽出したもので行うこと。なお、ロットの定義を明確にすること。特に定めのない限り、食品表示基準別表第9の第1欄の区分に応じ、同表の第3欄に掲げる方法によるものとする。

(7) 食品中における特定の保健の目的に資する栄養成分の定性及び定量試験の試験検査の成績書並びにその試験検査の方法を記載した資料

食品中における関与成分の定性及び定量試験検査の成績書については、試験成績の信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ適正に運営管理された試験検査施設において実施した試験結果例を添付すること。試験は、製造日が異なる製品又は別ロットの製品を3検体以上、無作為に抽出したもので行うこと。なお、ロットの定義を明確にすること。試験成績書の作成に当たっては、試験機関の名称、試験者名及び責任者名を明示すること。

食品中における関与成分の定性及び定量試験検査方法に関する資料については、実際の測定例、測定条件を添付する等可能な限り具体的に記載すること。

(8) 品質管理の方法に関する資料

品質管理の方法に関する資料については、原則として、下記の資料を添付すること。

ア 原材料規格

申請食品に用いる原材料の品質規格書、試験管理体制の資料。食品衛生法の規定により使用基準が定められている添加物及びこれを含む製剤にあつては、基準が遵守されていることを確認するため、その純度等を記載すること。

イ 製品規格

申請食品の製品規格書、製品の試験管理体制等の資料。

ウ 製造方法等

申請食品の製造方法、不良品の流通を防止するための品質管理体制等の資料。申請者が製造者と異なる場合は、申請食品の製造委託契約書等を添付すること。複数の製造所で製造される場合に

は、全ての製造所に関するものを添付すること。

(9) 添付を要しない資料がある場合にその資料の添付を要しない合理的な理由

添付を要しない資料がある場合、その資料の添付を要しない合理的な理由を記載すること。

(10) 保健の用途、安全性等各項目別に使用した文献等

個々の文献等については、必要な箇所の概要をまとめたものをそれぞれの文献等の最初に添付すること。その際、文献等の引用箇所については、下線を引く等により、分かりやすいように示すこと。

3 保健の用途等各項目別に使用した文献等の留意事項

保健の用途等各項目別に使用した文献等については、次の事項に留意し作成すること。

(1) 共通事項

ア 3(2)及び(3)の資料は、可能な限り最新の知見に基づいたものとし、医学・栄養学等の学術書、学術雑誌等に掲載された知見を含むものとする。ただし、新聞、一般雑誌、学会発表時に配布される抄録等は含まないものとする。この場合、これまでの使用経験や効果及び安全性に関する公表論文について、十分な情報を収集する必要がある。例えば、恣意的に都合のよい文献のみを集めるのではなく、効果や安全性に関して否定的なものも併せて添付し、その上で、実施した試験等との差異について考察を行うべきである。

イ 資料作成のための試験については、試験成績の信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ適正に運営管理された試験検査施設において実施する。試験成績書の作成に当たっては、試験機関の名称、試験者名及び責任者名を明示する必要がある。

ウ 関与成分及び食品中の関与成分の含有量が既許可食品と同一であり、申請食品と既許可食品との効果及び安全性に関し、同等性がある場合には、既許可食品と同一の資料を用いることができる。

エ 許可の基礎になる資料は、信頼性のあるものである必要がある。効果の検証に係るヒト試験及びメタアナリシスの論文については、査読者のいる学術誌に投稿され、受理されていることが条件となる。自社試験等であって、論文掲載されていないものについて

ては、責任の所在を明らかにするため、試験報告書ごとに試験実施責任者名を記載すること。

- (2) 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分に係る保健の用途及び一日当たりの摂取目安量を医学的及び栄養学的に明らかにした資料

適切な条件の下で行った試験結果に基づくものであり、かつ、再現性のあるデータの提出に努めること。また、原則として申請食品における資料を必要とする。ただし、ウについてはこの限りでない。

#### ア *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

関与成分の *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験により、関与成分の作用、作用機序、体内動態を明らかにするための資料を添付する。なお、作用機序については、当該資料により明らかにされていなくても、作用機序に関する試験が適切になされているれば条件付き特定保健用食品の効果を確認する資料として用いることができるが、この場合、ヒト試験のデザインは無作為化比較試験である必要がある。

これらの試験結果は、統計学的に十分な有意差を確認できるものでなければならない。

なお、関与成分に関し、ヒト試験において、その作用、作用機序、体内動態に関する知見が得られている場合には、当該資料の添付により、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験を省略することができる。

#### イ ヒト試験

原則として、申請食品を用いて実施すること。動物試験において保健の用途に係る効果を確認した後、ヒト試験を実施し、保健の用途に係る効果及び摂取量を確認すること。

##### (ア) 試験目的と計画

試験は、食品の保健の用途に係る効果及びその摂取量を確認することを目的とし、原則として、設定しようとする一日摂取目安量による長期摂取試験を実施すること。

なお、一日摂取目安量は、事前に検討された用量設定試験の結果に基づいた量とすること。

##### a 試験計画書

試験計画を立てる際には、保健の用途に合致した指標、統計学的に十分な有意差を確認するに足る試験方法と被験者を設定することが重要である。



また、試験の信頼性及び客観性を確保する観点から、試験計画書を作成する上では、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号。以下「倫理指針」という。）第3章第6及び第7に従い、少なくとも以下の点に留意すること。

- ・試験計画書の作成及び変更は試験実施責任者が承認し、変更が生じた場合は記録を残すこと。
- ・被験者数を設定した根拠を試験計画書に記載すること。
- ・効果の判定に使用する評価指標を、あらかじめ定めておき、試験計画書に記載すること。
- ・統計解析方法、脱落基準、中止基準を明確化し、試験計画書に記載すること。
- ・データ解析をする際の外れ値、欠測値に対する扱いの基準を試験計画書に記載すること。
- ・試験計画書に記載されていない追加の検証試験を加えた解析は行わないこと。

なお、試験計画書については、倫理指針第3章第6に従って実施前に登録を行うこと。ただし、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。

#### b 試験デザイン

試験デザインについては、結果の客観性を確保する観点から、試験食摂取群とプラセボ食摂取群を対照とした二重盲検比較試験とする必要がある。割付については、原則として無作為割付を行う必要があるが、非無作為割付を行う場合については、条件付き特定保健用食品の効果に係る資料としてのみ用いることができる。無作為割付の方法としては、試験開始時に全対象者を無作為に試験食摂取群とプラセボ食摂取群とに配置する方法以外に、一時に多数の対象者を得ることができない等の場合は、得られてくる対象者を一人、二人と順次無作為に割り付け、必要な大きさの標本数に達するまで試験を続けていく方法も許容される。この場合、割付の開示は、全ての試験を終了したのち行うことが必要である。

試験方法は並行群間試験を原則とするが、個人差のばらつ

き、関与成分の保健の用途、試験期間、被験者数等を考慮し、他の妥当な方法を用いてもよい。

非無作為化比較試験を行う場合にあっては、試験食摂取群とプラセボ食摂取群との間で、性別、年齢、指標等の比較性がある程度担保されることが必要である。比較可能性の観点から、試験食摂取群と性別、年齢、指標等がある程度そろえた対照者にプラセボ食を摂取させる必要がある。

c 評価指標

評価指標としては、学会等により健康の維持・増進に対する医学的及び栄養学的な意義が十分に評価され、広く受け入れられているものを採用する。

d 摂取時期

摂取時期については、表示との整合性が図れるものとする。例えば、「一日一本」という摂取方法の食品にあって、一律に朝起床時のみに摂取するような場合は、それ以外の時間や食事とともに摂取した場合の効果については確認されていないと考えられる。

e 摂取期間

摂取期間は、効果の発現、経時的な効果の減弱（いわゆる「なれ」）がないことの確認のため、一般的には12週間程度以上を設定することが必要と考えられる。特に、変動しやすい項目を対象とするものや体脂肪の蓄積等の適応による戻りの可能性があるものでは、試験期間は長い方が望ましい。

また、12週間以上の摂取期間を設定した場合、4週間以上の後観察期間を設定する。

ただし、カルシウムの吸収を促進するものやおなかの調子を整えるもの等、比較的短期間の試験でも効果が確認でき、効果の減弱も起こらないことが既知の保健の用途の場合にはこの限りではない。

f 測定時期

測定時期は、12週間以上の摂取期間を設定した場合、原則として摂取前を含め4週間ごとに測定を行うとともに、後観察期間終了時においても測定を行う。

g 被験者の特徴及び被験者数

被験者は、健常人から疾病の境界域の者に至るまでの範囲において、目的とする保健の用途の対象として適切な者とす

る。効果に関する試験は、表示の対象とする摂取者層に対する効果を確認することが第一の目的であるので、申請に当たっては、主な摂取者層での効果を確認することが必要である。性別についても、極端に偏らないように設定することとし、評価指標が性別により大きく異なる場合は、性別ごとの発症割合に準じた被験者数の配分とするが、少数の側の被験者でも一定の評価ができる例数とする。なお、妊婦や小児等は被験者から一般的には除外される。

許可表示の内容や関与成分により、その作用の種類や大きさが異なることから、被験者数は、試験内容や実施方法により必要な数を一律に定めることは困難である。効果の程度により、必要な例数を求め、被験者数を確保する。したがって、統計学的手法上、有意差検定に不十分な被験者数の場合には、報告例として扱うものとする。また、層別解析を行ったときに各層で有意差検定に十分な被験者数（試験食摂取群、プラセボ食摂取群ともに）を確保できるようにする。

#### h 試験食

試験食は、原則として申請食品を用いる。

ただし、関与成分と申請食品との差異が極めて少ない場合、その他合理的な理由がある場合には、申請食品ではなく関与成分で実施してもよい。

#### i 食事調査

原則として、摂取前及び摂取期間中の食事調査を行う。

特定保健用食品は、特定の保健の用途のために使用される食品であり、日常の食生活とのバランスによって、健康の維持や増進に寄与することを目的とした食品である。また、摂取前や摂取期間中の食事内容が試験結果に影響を与える可能性も考えられる。これらのことから、許可要件の根拠となった効果試験における試験期間中の食事内容の調査は基礎データとして重要であり、評価の参考となることも考えられる。

食事調査の内容は、例えば、摂取前を含む試験期間中の検査前3日間の食事内容や量の記録及び調査に基づく栄養成分（たんぱく質、脂質、炭水化物等）及び熱量の算出が考えられる。

ただし、許可表示の内容によっては、独自の項目を設定することが必要となる場合もある。

#### (イ) 試験実施上の留意点

ヒト試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、常に被験者の人権保護に配慮し、倫理審査委員会の承認を得て、医師の管理の下に実施すること。実施に当たっては、倫理指針に従うこと。

また、被験者の割付方法等に十分配慮し、統計学的に十分な有意差の有無を確認するに足りる試験方法と被験者を設定することが必要である。

クロスオーバー試験では、試験期間が長くなることから、指標が摂取終了後に摂取前の値に回復するか（ウォッシュアウトが十分になされるか）という点に留意する必要がある。また、並行群間試験では、個人差のばらつきを解消するために、十分な例数が必要になる。

なお、試験は原則として、社外ボランティアを被験者として第三者機関で実施すること。

#### (ウ) 保健の用途に係る効果等の判定方法

保健の用途に係る効果及び摂取量の確認のための試験結果の判定は、原則として試験計画書に記載した解析計画に従うこととし、必ず統計学的処理による有意差検定により行うこと。有意差検定は、通常、事前に設定した有意水準（1%又は5%）による検定を行い、試験食摂取群とプラセボ食摂取群との群間比較の差で評価すること。なお、無作為化比較試験を行った場合であって有意水準10%であれば有意差が確認されるもの又は非無作為化比較試験を行った場合であって有意水準5%であれば有意差が確認されるものについては、これを条件付き特定保健用食品の効果に係る資料として用いることができる。

評価指標が複数ある場合の効果判定は、保健の用途により異なるが、必ずしも、全ての評価指標において効果を示す必要はなく、栄養学的、生理学的な意義を考慮したうえで、あらかじめ試験計画書で設定した評価指標により効果を示すこと。複数の評価指標を設定した場合など、多重性の問題が生じる場合においては、適切に調整を行うこと。

また、後観察期間を設定した場合は、後観察結果も含め評価を行うこと。

被験者が境界域者と軽症者のように複数の層で構成される場合は、原則として層別解析を行うこと。また、層別解析を行う場合は、各層で有意差検定に十分な被験者数（試験食摂取群、

プラセボ食摂取群ともに)を確保すること。ただし、被験者が境界域者の一層のみで構成されるなど、上記のおそれがない場合は、層別解析の必要はない。

(エ) 試験報告書作成上の留意点

試験報告書には、試験実施責任者が承認した試験計画書を添付するとともに、変更履歴がある場合には、当該変更の時期、内容及び承認記録を添付すること。

試験開始時点の被験者数及び試験中の脱落者について、当該人数及び理由を試験報告書に記載すること。

試験結果の解析及び評価は試験計画書に基づき実施し、試験計画書に記載のない作業は原則として行わないこと。

試験報告書は試験実施責任者の承認が必要である。

ウ その他

特定保健用食品（疾病リスク低減表示）の申請にあつては、当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されたものであることを証するものとして、原則として、当該関与成分の効果を検証した論文からなるメタアナリシスの論文を添付する。なお、資料の作成に当たっては、以下の点に留意すること。

(ア) 論文を系統的に収集した結果、試験デザイン、研究の質等から見て十分な科学的根拠であると判断される複数の疫学的研究が存在すること。

なお、これらの研究には、介入研究だけでなく、観察研究も含まれること。

(イ) メタアナリシスの論文が不要である場合としては、既に外国において、当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果について一致した公衆衛生政策がとられており、その根拠となる疫学的研究が共通していることが示された場合等が想定されること。

(ウ) 当該表示が諸外国において認められている場合には、当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果が限定的でなく、医学的・栄養学的に確立されたものであることを示す論文が必要であること。

(3) 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料

適切な条件の下で行った試験結果に基づくものであり、かつ、再

現性のあるデータの提出に努めること。また、原則として申請食品における資料を必要とする。

なお、特定保健用食品（規格基準型）については、原則として、ヒト試験により過剰摂取時の検証を行い、有害事象の有無等を確認することのみをもって当該資料として差し支えない。

#### ア *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

安全な摂取量を確認するための基礎資料とすることを目的とする。

食品等としてヒトが摂取してきた経験が十分に存在する物であって、合理的な理由があるものは、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の添付を省略することができる。

食品等としてヒトが摂取してきた経験が十分に存在しない物については、「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成13年3月27日付け食発第115号厚生労働省医薬局食品保健部長通知）別添のⅣの3の（6）安全性に関する資料と同等の資料を必要とする。なお、それぞれの毒性試験について標準的な実施方法は、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成8年3月22日付け衛化第29号厚生省生活衛生局長通知）の別添の第Ⅴ章を参照すること。

#### イ ヒト試験等

ヒト試験により、過剰摂取時及び長期摂取時における安全性の確認を行うこと。

また、関与成分又は同種の食品等におけるアレルギーの発生等の有害情報に関する文献検索を行い、該当するものについて資料として添付すること。

##### （ア）試験目的と計画等

原則として、過剰用量におけるヒト試験（以下「過剰摂取試験」という。）及び摂取期間を長期に設定したヒト試験（以下「長期摂取試験」という。）を実施する。

当該試験においては、被験者における副次作用の発生の有無を併せて確認すること。

##### a 試験計画書

試験計画を立てる際には、申請食品の特性をいかながら、申請食品及び関与成分の食経験や食品形態を十分考慮して行うことが重要である。

また、長期摂取試験及び過剰摂取試験の実施における試験の信頼性及び客観性を確保する観点から、倫理指針第3章第6及び第7に従い試験計画書を作成し、少なくとも以下の点に留意することが必要である。

- ・試験計画書の作成及び変更は試験実施責任者が承認し、変更が生じた場合は記録を残すこと。
- ・被験者数を設定した根拠を試験計画書に記載すること。
- ・統計解析方法、脱落基準、中止基準を明確化し、試験計画書に記載すること。
- ・データ解析をする際の外れ値、欠測値に対する扱いの基準を試験計画書に記載すること。
- ・試験計画書に記載されていない追加の検証試験を加えた解析は行わないこと。

なお、試験計画書については、倫理指針第3章第6に従って実施前に登録を行うこと。ただし、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。

#### b 試験方法

試験は、長期摂取試験、過剰摂取試験のいずれについても、二重盲検並行群間比較試験、オープン試験などで行う。

#### c 摂取時期

長期摂取試験の摂取時期は、効果試験と同様に、作用機序、表示内容や一日摂取目安量との整合性を図ること。

過剰摂取試験は、原則として申請食品を用いて、1日1回一日摂取目安量の3倍量を摂取する、1日各3回一日摂取目安量を摂取するなど、一日摂取目安量の3倍量を1日に摂取するよう設定すること。

ただし、一度に過剰量を摂取することが容易であると一般的に考えられる食品（食品形態が錠剤、カプセルなど）の場合には、原則として申請食品を用いて、一日摂取目安量の5倍量を1日に摂取するよう設定すること。

#### d 摂取期間

長期摂取試験は、原則として12週間以上の摂取期間とする。申請食品による効果試験として、12週間以上の摂取期間の試

験を実施する場合には、その試験において安全性の確認も同時に行うことができる。

ただし、申請食品による効果試験における摂取期間が12週間未満の場合には、原則として別途、安全性試験として12週間以上の長期摂取試験を実施する。

過剰摂取試験は、原則として4週間以上の摂取期間を設定する。

e 観察項目及び測定時期

安全性の確認のための観察項目は、原則として、血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査とし、併せて医師による診察や問診を行う。

なお、必要に応じて、診断指標として診断基準ガイドラインなど学会等で認められた観察項目の追加を検討する。

測定時期は、長期摂取試験の場合は、原則として摂取前を含め4週間ごとに行い、過剰摂取試験は、原則として摂取前を含め2週間ごとに行う。

安全性に懸念を示すデータが観察された場合には、必要に応じて後観察期間を設定する。

f 被験者の特徴及び被験者数

被験者は、健常人から疾病の境界域の者に至るまでの範囲において、目的とする保健の用途の対象として適切な者とする。性別についても、極端に偏らないように設定することとし、評価指標が性別により大きく異なる場合は、性別ごとの発症割合に準じた被験者数の配分とするが、少数の側の被験者でも一定の評価ができる例数とする。

なお、妊婦や小児等は被験者から一般的には除外される。

被験者数は、試験内容や実施方法により必要な数が異なるが、統計学的手法によって有意差検定が可能な被験者数を確保すること。したがって、統計学的手法上、有意差検定に不十分な被験者数の場合には、報告例として扱うものとする。

g 試験食

3(2)イ(ア)hを参照のこと。

過剰摂取試験において被験者の身体的負担の観点から申請食品での摂取が倫理的・物理的理由により困難な場合は、関与成分を増量させた試験食を用いて実施することも考えられる。その場合は、申請食品で実施することが困難な理



由及び申請食品を用いた過剰摂取試験と同等の安全性評価ができる理由を説明する必要がある。

#### h 食事調査

通常の食事においても摂取されるような成分があり、申請食品を摂取することにより、過剰摂取のおそれが考えられる場合など必要に応じて食事調査を行うこと。

食事調査の内容は、3（2）イ（ア）iを参照のこと。

#### （イ）試験実施上の留意点

ヒト試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、常に被験者の人権保護に配慮し、倫理審査委員会の承認を得て、医師の管理の下に実施する。実施に当たっては、倫理指針に従う。

また、被験者の割付方法等に十分配慮し、統計学的に十分な有意差の有無を確認するに足りる試験方法と被験者を設定することが必要である。

なお、試験は原則として、社外ボランティアを被験者として第三者機関で実施すること。

#### （ウ）安全性の確認方法

安全性の確認のための試験結果の判定は、必ず統計学的処理による有意差検定により行う。

併せて、医師による被験者に対する有害事象の発生の有無の確認、原則として、血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査を指標として異常変動事例の有無等を確認する。血液生化学検査及び血液一般検査における指標については、施設ごとの検査基準値を提示する。施設ごとの検査基準に男女や年齢による違いがあればそれも提示するとともに男女や年齢ごとに評価を行う。

#### （エ）試験報告書作成上の留意点

3（2）イ（エ）を参照のこと。

#### ウ その他

特定保健用食品（疾病リスク低減表示）の申請にあつては、原則として、当該表示に係る関与成分の効果の検証に用いられたメタアナリシスの論文に引用された論文に基づいて、有害事象を生じない摂取量を検証した資料を添付する。

食品安全委員会においては、「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」（平成16年7月21日、食品安全委員会新開発食品専門調査会）に従い審議が行われることに留意し、安全

性に関する資料を添付すること。

(4) 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安定性に関する資料

原則として申請食品における資料を必要とする。

関与成分の物理、化学、生物学的安定性に関する資料、消費期限又は賞味期限を通じた食品中の関与成分量の経時的な変化を確認した資料を含め、消費期限又は賞味期限を設定するための資料を添付すること。

安定性試験は、製品が実際に取り扱われる状況を想定して、様々な状態における影響を検討すべきである。例えば、室温保存のものを、一定の温度、湿度下で試験することは好ましくない。また、温度管理を行わないで試験する際には、温度記録を取るとともに、表示温度範囲を代表する試験となっているかに留意する必要がある。

錠剤、カプセル等の形状の食品については、組成、製法、保存条件等により、形状の崩壊、溶解性に変化がみられることから、上記の試験に加えて、崩壊、溶解性の変化に関する試験を行うこと。

(5) 特定の保健の目的に資する栄養成分の物理学的性状、化学的性状及び生物学的性状並びにその試験方法に関する資料

関与成分の特性を明らかにするために必要な資料を添付すること。

#### 4 保健の用途ごとの試験の留意事項

効果に関する試験は、3(2)に基づき、実施すること。当該試験に関し、代表的な保健の用途ごとの試験の留意事項について、これまで既許可食品の審査過程において蓄積した考え方を示すので参考にされたい。

これらはいくまで既に審査を経た作用機序、保健の用途等の食品に関して示したものであるが、試験の実施に当たっては、当該試験実施時において健康の維持・増進に対する医学的及び栄養学的な観点から十分に評価され、広く受け入れられている評価指標を採用すること。

また、表示しようとする保健の用途が以下の(1)から(7)の区分に入るものであっても、許可等及び審査の前例がないものについては、これらの考え方に従って試験を実施すれば許可されるものではない。

なお、安全性に関する試験は、3(3)に基づき、試験を実施すること。

(1) コレステロール関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験を実施する。

イ 評価指標

原則として、LDL コレステロールとする。

総コレステロールは参考データとする。

ウ 摂取期間（試験期間）

原則として12週間とし、4週間の後観察期間を設定する。

エ 対象被験者

原則として、LDL コレステロール値が境界域者及び軽症域者を対象とする。

境界域：LDL コレステロール 120 ～ 139 mg/dL

軽症域：LDL コレステロール 140 ～ 159 mg/dL

オ 被験者数

3（2）イ（ア）gに加え、境界域者及び軽症域者で層別解析が可能な被験者数を確保する。

(2) 中長期的な血中中性脂肪関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験を実施する。

イ 評価指標

原則として、血中中性脂肪とする。

ウ 摂取期間（試験期間）

原則として12週間とし、4週間の後観察期間を設定する。

評価指標の測定間隔は、原則として4週間ごととする。

エ 対象被験者

原則として、血中中性脂肪が正常高値域者及びやや高めの者を対象とする。

正常高値域：血中中性脂肪 120 ～ 149 mg/dL

やや高め：血中中性脂肪 150 ～ 199 mg/dL

オ 被験者数

3（2）イ（ア）gに加え、正常高値域者及びやや高めの者で層別解析が可能な被験者数を確保する。

(3) 食後の血中中性脂肪の上昇関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験又は二重盲検クロスオーバー比較試験を実施する。

二重盲検クロスオーバー比較試験を実施する際は、作用機序などからみて十分なウォッシュアウト期間をとり、キャリーオーバー効果がないこと。

イ 評価指標

原則として、血中中性脂肪及び血中濃度曲線下面積（AUC）とする。

ウ 摂取期間（試験期間）

原則として、負荷食とともに試験食又はプラセボ食をそれぞれ1回摂取する。

評価指標の測定期間は、摂取前、負荷食と試験食、負荷食とプラセボ食を摂取後2、3、4、6時間等血中中性脂肪の推移を測定できる適切な期間とする。

エ 対象被験者

原則として、血中中性脂肪が正常高値域者及びやや高めのを対象とする。

正常高値域 : 血中中性脂肪 120 ~ 149 mg/dL

やや高め : 血中中性脂肪 150 ~ 199 mg/dL

オ 効果の判定

有意水準5%で行い、群間比較の差で評価する。食後血中中性脂肪のAUC値、2時点以上の食後血中中性脂肪値など適切な評価指標をあらかじめ設定し、有意差で判定する。

(4) 血圧関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験を実施する。

イ 評価指標

原則として、外来血圧とする。

ウ 摂取期間（試験期間）

原則として12週間とし、4週間の後観察期間を設定する。

評価指標の測定間隔は、原則として4週間ごととする。

エ 対象被験者

原則として、外来血圧値が正常高値血圧者及びI度高血圧者を対象とする。

正常高値血圧 : 収縮期血圧 130 ~ 139 mmHg

又は 拡張期血圧 85 ~ 89 mmHg

I度高血圧 : 収縮期血圧 140 ~ 159 mmHg

又は 拡張期血圧 90 ~ 99 mmHg

オ 被験者数

正常高値者及び I 度高血圧者で層別解析が可能な被験者数を確保する。

(5) 食後の血糖上昇関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験又は二重盲検クロスオーバー比較試験を実施する。

二重盲検クロスオーバー比較試験を実施する際は、作用機序等からみて十分なウォッシュアウト期間をとり、キャリーオーバー効果がないこと。

イ 評価指標

原則として、食後血糖及び血中濃度曲線下面積(AUC)とする。

ウ 摂取期間 (試験期間)

原則として、負荷食とともに試験食又はプラセボ食をそれぞれ 1 回摂取する。

評価指標の測定期間は、摂取前、負荷食と試験食、負荷食とプラセボ食を摂取後 30、60、90、120 分等、食後血糖の推移を測定できる適切な期間とする。

エ 対象被験者

原則として、空腹時血糖値又は 75gOGTT が境界型の者又は食後血糖が高めの者を対象とする。

境界型 空腹時血糖値 : 110 ~ 125 mg/dL

又は 75gOGTT 2 時間値 : 140 ~ 199mg/dL

食後血糖が高め 随時血糖値 : 140 ~ 199mg/dL

オ 効果の判定

有意水準 5 % で行い、群間比較の差で評価する。食後血糖の AUC 値、食後血糖の AUC 値及び食後血糖のピーク値、2 時点以上の食後血糖値など適切な評価指標をあらかじめ設定し、有意差で判定する。

(6) 体脂肪関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験を実施する。

イ 評価指標

原則として、コンピューター断層 X 線撮影 (CT)、インピーダンス法による腹部脂肪面積、Body Mass Index (BMI) 及び腹囲が考えられる。ただし、インピーダンス法による腹部脂肪面積を

測定する場合は、CT による測定と相関があることが確認された機器であること。

ウ 摂取期間（試験期間）

原則として 12 週間とし、4 週間の後観察期間を設定する。

評価指標の測定間隔は、原則として 4 週間ごととする。

エ 対象被験者

原則として、肥満度が肥満 1 度の者または正常高値の者を対象とする。

肥満 1 度 : BMI 25 以上 30 未満

正常高値 : BMI 23 以上 25 未満

(7) 整腸関係

ア 試験方法

原則として、二重盲検並行群間比較試験又は二重盲検クロスオーバー比較試験を実施する。

二重盲検クロスオーバー比較試験を実施する際は、作用機序などからみて十分なウォッシュアウト期間をとり、キャリーオーバー効果がないことを確認する。

イ 評価指標

原則として、排便回数、排便量、便性状、糞便菌叢など適切な評価指標をあらかじめ設定する。

ウ 摂取期間（試験期間）

原則として、2 週間以上とする。

評価指標の測定間隔は、原則として 1 週間ごととする。

エ 対象被験者

原則として、便秘傾向者、下痢傾向者を対象とする。

なお、糞便菌叢を評価指標とする場合においては、被験者を健常者とする評価も可能な場合がある。

様式 1

1 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分に係る保健の用途及び一日当たりの摂取目安量を医学的及び栄養学的に明らかにした資料の要約

・ .....  
.....。  
( 資料No. 1 - 1 )

・ .....  
.....。  
( 資料No. 1 - 2 )

2 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料の要約

・ .....  
.....。  
( 資料No. 2 - 1 )

・ .....  
.....。  
( 資料No. 2 - 2 )

3 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安定性に関する資料の要約

・ .....  
.....。  
( 資料No. 3 - 1 )

・ .....  
.....。  
( 資料No. 3 - 2 )

4 特定の保健の目的に資する栄養成分の物理学的性状、化学的性状及び生物学的性状並びにその試験方法に関する資料の要約

・ .....  
.....。  
( 資料No. 4 - 1 )

・ .....  
.....。  
( 資料No. 4 - 2 )

(注)

- 1 この資料は、保健の用途、安全性等の項目別に別葉として作成すること。
- 2 資料番号（例：資料 No. 1 - 1）は、様式 2 の文献一覧の資料番号と同一になるようにすること。



## 様式 2

使用文献一覧表（記載例）

資料番号	標題又は資料の名称	著者又は試験実施者	掲載誌又は報告書の名称	備考（査読有無等）
1-1 2-1	○○○○○	△△、△△…	×××××	査読有
1-2 2-1 2-3	○○○○○	△△、△△…	×××××	査読無
1-3	○○○○○	△△、△△…	×××××	査読有
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

### （注）

- 資料番号と同一の番号を記した見出しを個々の文献等に付すこと。
- 各項目の根拠とした主要な論文については、行の色を変える等により明示すること。
- 特定保健用食品、条件付き特定保健用食品及び特定保健用食品（疾病リスク低減表示）の申請に当たっては、資料番号を以下に示すとおりに付すこと。

保健の用途に関する資料：1-1、1-2…

安全性に関する資料：2-1、2-2…

安定性に関する資料：3-1、3-2…

その他に関する資料：4-1、4-2…