

特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項について

(平成 17 年 2 月 1 日)
(食安新発第 0201002 号)

(各都道府県・各保健所設置市・各特別区衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知)

保健機能食品制度の見直しについては、「健康食品」に係る制度の見直しについて」(平成 17 年 2 月 1 日付け薬食発第 0201001 号厚生労働省医薬食品局長通知)により通知され、また、特定保健用食品に係る審査等については、「保健機能食品制度の創設等に伴う特定保健用食品の取扱い等について」(平成 13 年 3 月 27 日付け食発第 111 号厚生労働省医薬食品局食品保健部長通知)別添 1「特定保健用食品の審査等取扱い及び指導要領」の全部が「保健機能食品制度の見直しに伴う特定保健用食品の審査等取扱い及び指導要領の改正について」(平成 17 年 2 月 1 日付け食安発第 0201002 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)により改正されたところである。

これらを受け、別添のとおり特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項を定めたので通知する。

別添

特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項
特定保健用食品の審査申請における添付資料については、以下に留意して作成する。

1 項目別留意事項

項目別の留意事項については以下のとおりとする。

(1) 表示見本

表示しようとする内容を記載したものとする。

一括して表示する事項については、別紙として抜き出したものを併せて添付する。

(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、当該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。

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。

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

添付した資料に基づき記載する。

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、ヒト試験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、わかりやすい表現とする。

また、当該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、当該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。

(4) 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

以下に掲げる資料を添付する。

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れば条件付き特定保健用食品の有効性を確認する資料として用いることができるが、この場合、ヒトを対象とした試験(以下「ヒト試験」という。)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 ヒトを対象とした試験

原則として、審査申請する食品(以下「申請食品」という。)を用いて実施する。動物試験において保健の用途に係る有効性を確認した後、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。

(ア) 試験目的と計画

試験は、食品の保健の用途に係る有効性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。

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。

a 試験のデザイン

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、プラセボ食品摂取群を対照とした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有効性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当該食品摂取群とプラセボ食品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、試験食品摂取群とプラセボ食品摂取群との間で、性、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、試験食品摂取群と性、年齢、指標等のある程度そろえた対照者にプラセボ食品を摂取させる必要がある。

b 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有効性については確認されていないと考えられる。

c 摂取期間

摂取期間は、有効性の発現、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3か月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。

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有効性が確認でき、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。

d 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。有効性に関する試験は、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、主な摂取者層での有効性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、エンドポイントが性別により大きく異なる場合は、性別毎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症例数とする。

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。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十分な客体数(対照群、試験群ともに)を確保できるようにする。

e 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。

(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、倫理委員会等の承認を得て、医師の管理の下に実施する。実施に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」(平成17年3月31日までは、従前どおり改正前の「疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)」)に従う。

また、被験者の割り付け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、十分な症例数が必要になる。

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) 保健の用途に係る有効性等の判定方法

保健の用途に係る有効性及び摂取量の確認のための試験結果の判定は、原則として試験のデザインと事前に設定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、事前に設定した危険率(1%以下又は5%以下)による検定を行うものである。なお、無作為化比較試験を行った場合であって危険率10%以下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危険率5%以下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有効性に係る資料として用いることができる。

ウ その他

特定保健用食品(疾病リスク低減表示)の申請にあっては、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、当該関与成分の有効性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。

(5) 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以下に掲げる資料を添付する。

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、錠剤等通常の食品の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「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品の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」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。

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。

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。

(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及び摂取期間を長期に設定したヒト試験を実施する。

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 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、エンドポイントが性別により大きく異なる場合は、性別毎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症例数とする。

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。

b 試験食

(4)イ(ア)e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、倫理委員会等の承認を得て、医師の管理の下に実施する。実施に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」(平成17年3月31日までは、従前どおり改正前の「疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)」)に従う。

また、被験者の割り付け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副次作用の発生の有無の確認、生化学的指標の異常変動事例の有無等を確認する。

ウ その他

特定保健用食品(疾病リスク低減表示)の申請にあっては、原則として、当該表示に係る関与成分の有効性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。

(6) 食品及び特定の保健の用途に資する栄養成分の安定性に関する資料

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。

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。

- (7) 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。

- (8) 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、適切な試験検査施設において実施した試験結果例を添付する。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。

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。

- (9) 栄養成分量及び熱量の試験検査の成績書

試験検査は、独立行政法人国立健康・栄養研究所(以下「研究所」という。)又は健康増進法第26条第3項の厚生労働大臣の登録を受けた法人(以下「登録試験機関」という。)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ものを添付する。

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。

ア 関与成分に係る試験検査

関与成分に係る試験検査の成績書は、「保健機能食品制度の創設等に伴う特定保健用食品の取扱い等について」(平成13年3月27日付け食発第111号厚生労働省医薬局食品保健部長通知)別添1「特定保健用食品の審査等取扱い及び指導要領」(平成17年2月1日付け食安発第0201002号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知により全部改正。以下「要領」という。)本文の5に基づき、研究所又は登録試験機関で実施したものを提出する。

イ 関与成分以外の栄養成分及び熱量の試験検査

関与成分以外の栄養成分及び熱量の試験検査方法は、特に定めのない限り、「栄養表示基準の導入に伴う栄養成分等の分析方法等について」(平成11年4月26日付け衛新第13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通知)によるものとする。

(10) 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、製造所の構造設備の概要、製造所における申請食品の製造方法、不良品の流通を防止するための管理体制等の資料を添付する。

申請者が製造者と異なる場合は、当該食品の製造委託契約書を添付する。

複数の製造所で製造される場合には、すべての製造所に関するものを必要とする。

2 添付資料の取扱い

添付資料の取扱いについては以下のとおりとする。

- (1) 1の(4)及び(5)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有効性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、有効性及び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。
- (2) 1の(4)、(5)及び(6)の資料は、原則として申請食品における資料を必要とする。ただし、(4)ウについてはこの限りでない。
- (3) 添付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。試験成績書には、試験機関及び試験者名を記載し、責任者の捺印がなされる必要がある。

- (4) 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、当該食品と既許可食品との有効性及び安全性に関し、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。
- (5) 申請資料は、許可の基礎になる資料であり、信頼性のあるものである必要がある。有効性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は、責任の所在を明らかにするため、試験報告書毎に試験責任者の署名又は捺印を行うこと。
- (6) 資料は簡潔にまとめ、必要に応じて具体的なデータや図表を付して記載する。
- (7) 資料は、申請に係る事項が医学的及び栄養学的に公知である場合等合理的な理由がある場合、その理由を付して省略することができる。
- (8) 1の(4)、(5)、(6)等で使用した文献等は、各項目別に要約した資料を要領別添参考1の様式を参考に作成するとともに、添付したすべての文献等の一覧を要領別添参考2の様式を参考に作成し、添付する。
- (9) 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。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、わかりやすいように示すこと。
- (10) 資料の組み込み順については、要領別添参考3を参考にする。

3 添付資料の簡素化等

添付資料の要否については、原則として要領別表に示すとおりであるが、さらに、以下のとおりとする。

- (1) 製品の同一性があり、保健の用途の変化を伴わない複数の食品について、同一申請者が同時に申請を行う場合、1の(1)、(3)、(6)(特定の保健の用途に資する栄養成分の安定性に関する資料を除く。)、(8)(試験検査方法を記載した資料を除く。)及び(9)の資料を除き、いずれか1つの申請書に添付することにより、その他の食品への添付を省略して差し支えない。
- (2) 既許可食品と食品の形態(種類を含む。)、関与成分、許可を受けた表示の内容、一日摂取目安量及び当該目安量を摂取したときの当該関与成分摂取量が同一である食品を申請しようとする場合(再許可等の申請を除く。)、1の(4)、(5)、(6)(食品の安定性に関する資料を除く。)及び(7)の資料については、その文献等を要約した資料のみの添付で差し支えない。
- (3) 再許可等の申請においては、要領別表に掲げる添付書類のほか、既許可食品との関係を示す資料として次に掲げるものを添付すること。

ア 既許可食品の許可書又は承認書

イ 他社商標による製品の生産に係る契約書(いわゆる OEM 契約書)等既許可食品に係る許可等を受けている者との関係を明示する資料

4 保健の用途ごとの試験の留意事項

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。

なお、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するものであり、表示しようとする保健の用途が以下の(1)から(5)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。

(1) コレステロール関係

原則として、総コレステロール値については 200 ~ 240mg / dL、LDL コレステロール値については 120 ~ 160mg / dL の被験者を主要な対象とした 12 週以上の試験を行うこと。

(2) 中性脂肪関係

原則として、中性脂肪が正常高値域からやや高め (120 ~ 200mg / dL) の被験者を主要な対象とすること。空腹時の中性脂肪に対する低下効果を求める場合には、12 週以上の試験を行うこと。

(3) 血圧関係

原則として、正常高値血圧者並びに低リスク及び中等リスク軽症高血圧患者を対象とした 12 週以上の試験を行うこと。

(4) 血糖関係

原則として、糖尿病学会の基準により、空腹時血糖値が境界型又は糖負荷試験により境界型にある被験者を主要な対象とした 12 週以上の試験を行うこと。

(5) 体脂肪関係

原則として、被験者は、年代別、男女別とし、日本肥満学会の肥満 1 度 (BMI 25 ~ < 30) 又は正常であっても比較的高値にある被験者を主要な対象とした 12 週間以上の試験を行うこと。