

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 50 回) 会合議事録

1. 日時 平成 20 年 1 月 30 日 (水) 14:00～16:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

- ・ヘルシアコーヒー 無糖ブラック
- ・ヘルシアコーヒー マイルドミルク

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、石見専門委員、磯専門委員、漆谷専門委員、及川専門委員、尾崎専門委員、菅野専門委員、小堀専門委員、田嶋専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐、浦野係長

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

- ・ヘルシアコーヒー 無糖ブラック
- ・ヘルシアコーヒー マイルドミルク

資料 2 専門委員からのコメント

参考資料 1 安全性評価に係る指摘事項について

- ・ヘルシアコーヒー 無糖ブラック
- ・ヘルシアコーヒー マイルドミルク

6. 議事内容

○上野川座長 それでは、予定の先生方にはお集まりいただいておりますので、定刻ということで、ただいまから第50回の「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本日は、清水専門委員、松井専門委員、脇専門委員は御欠席となっております。

なお、本日は非公開で議論を行いたいと思います。

本日の議題でありますけれども、議題（1）は継続審査品目として、特定保健用食品「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」及び「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」に関する安全性の審査となっております。

それでは、まず最初に事務局から配付資料の確認をお願いしたいと思います。

○猿田評価調整官 配付資料の確認をさせていただきます。

まず議事次第、座席表、新開発食品専門調査会専門委員名簿。

資料1としまして「評価対象食品の概要」。

資料2としまして「専門委員からのコメント」。

参考資料1としまして「安全性評価に係る指摘事項について」となっております。

その他の参考資料につきましては、紙のファイルにとじまして、机の上に置かせていただいております。このファイルにつきましては、調査会終了後、回収させていただき、次回また配付させていただきます。

不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

事務局からは以上でございます。

○上野川座長 それでは、議題（1）のヘルシアコーヒーの審議に入りたいと思います。

本品につきましては、昨年9月の調査会において審議を行い、指摘事項につきまして回答がありましたので、事務局から御説明をいただき、審議の上、安全性について問題が残る場合は再度指摘を行う。安全性に問題が残らない場合には、当該品目の評価書案につきまして、項目に沿って確認を行いたいと思っております。

それでは、まず事務局から説明をいただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○鶴身課長補佐 それでは、申請者から提出のありました回答書に基づいて、御説明をさせていただきます。ブルーの紙のファイルになります。

めくっていただいて「概要」のところから御説明させていただきます。指摘事項が多岐にわた

りますので、申請者の方で、全体的な概要ということでこのページを作成してきております。本品内容も含めまして、概要から御説明させていただきます。

2 ページ目になりますけれども、本食品は、コーヒーポリフェノール（クロロゲン酸類）を関与成分とした、血圧が高めの方に適する旨を特定の保健の目的とする飲料となっております。

血圧に対する効果としては、クロロゲン酸類を添加しているのではなくて、クロロゲン酸類の作用を阻害するヒドロキシヒドロキノン（HHQ）を低減することにより発揮させている。

原料となっていますクロロゲン酸類については、原材料であるコーヒー抽出液からすべてのクロロゲン酸類が供給されている。

クロロゲン酸類、ヒドロキシヒドロキノン、カフェイン等の含有量について、ほかの市販の缶コーヒーと比較しておりますが、カフェ酸、ヒドロキシヒドロキノン等々の含量ですが、ほぼ同等もしくは低い値になっているということでございます。

「2. クロロゲン酸類の体内動態および作用機序」ですが「本食品摂取後のクロロゲン酸類の体内動態」。

(1) の摂取されたクロロゲン酸類の大部分は、腸内でカフェ酸とキナ酸に分解されて吸収される。

カフェ酸は、メチル化によってフェルラ酸になる。

キナ酸は、安息香酸、馬尿酸となって尿中に排泄される。

フェルラ酸の一部はそのまま尿中に排泄されるが、大部分は代謝されて抱合体として尿中に排泄される。

実際に本食品の作用する物質として、クロロゲン酸類の降圧の作用は、その代謝物であるフェルラ酸である。

フェルラ酸は、一酸化窒素が関与する血管拡張反応を向上させる。

(3) として、それらの機序については、下の3つの点が考えられる。

eNOS の活性化作用。

フェルラ酸自体による活性酸素の消去。

NADPH オキシダーゼの阻害作用が関与しているものでございます。

3 ページが本食品の製造工程になりますが、コーヒー抽出液から実際の酸化成分である HHQ の除去を行う「酸化成分分離」というところになりますが、除去を行ったものに原材料である●●を添加して、充てんするというものです。クロロゲン酸類の調整のために、後からクロロゲン酸類の添加等はしていないということです。

4 ページは、市販の缶コーヒーにおける分析の比較です。

行でいいますと、一番上の行が本食品。下の3つが一般の市販の缶コーヒーであって、クロロゲン酸類は高めの数字となっています。

下の段にまいりまして、カフェインであるとかカフェ酸、フェルラ酸については、同じか少なめになっている。ヒドロキシヒドロキノンについては、本食品は低減をさせているので少なめになっている。そのほか、ピロガロールであるとか、ヒドロキノン、カテコール、アクリルアミドについては、同じ量かもしくは低減されている食品になっております。

5 ページは、全体的な体内動態のフロー図が提出されております。左側の中段ぐらいから、経口摂取されたクロロゲン酸類が腸内でカフェ酸とキナ酸に分解されて、吸収されたカフェ酸がメチル化を受けてフェルラ酸になる。それぞれそのまま排泄されるか、もしくは抱合体になって排泄される。

実際に今回の本食品の作用する物質としては、体内に代謝されたフェルラ酸が作用をもたらすであろうということです。

右側にまいりまして、フェルラ酸の作用ですが、1つは NADPH、活性酸素合成酵素の阻害、⑩のところ。活性酸素の産生を阻害する。

もう一つは、⑨ですが、フェルラ酸自身が活性酸素を消去する。

⑧になりますが、eNOS、血管内皮 NO の合成酵素の促進をする。

結果的に産生された NO で血管の拡張作用をもたらすであろうと考えられるということです。

右側の上段の※にあります。低減しているヒドロキシヒドロキノンについては、活性酸素の発生を介して NO の作用を抑制して、フェルラ酸の血管拡張作用を阻害するものであったことから、ヒドロキシヒドロキノンを低減していることとなります。

6 ページからは、個々の指摘事項に対する回答が提出されておりますので、回答を順次御説明させていただきます。

8 ページ目を御覧ください。

指摘 1-1 ですが、当初された提出された申請資料には 2 つの異なる結果を示す論文が添付されておりまして、これらの結果が異なる理由について考察をするとともに、クロロゲン酸類やフェルラ酸が早期に血漿中から検出されることについて考察することと指摘しております。

回答の (1) になりますが、1 つは検出限界の違い。測定方法とそれらの検出限界の違いによって、それらの結果が異なっていたという回答になっております。

申請資料 3-2 については、ECD で測定していて、検出限界が 4ng/mL であった。もう一つの試験法は、HPLC-MS/MS で測定していて、定量下限が 1.5ng/mL であったということで、結果に違いが出ているという回答です。

9 ページ目を御覧ください。

「2. クロロゲン酸類が血漿中から検出されること、及びフェルラ酸が早期に血漿中から検出されることによる本食品の降圧作用への影響」について考察があります。

先ほどもありましたけれども、本食品の関与成分であるクロロゲン酸類が実際に作用するのは、体内の腸内細菌で代謝されるフェルラ酸であるということです。今回新たに提出のあった試験、これは添付3に付いていますが、正常高値の血圧者であるとか、正常血圧者を対象とした3倍単回摂取の試験において、2時間以内に血漿中にクロロゲン酸類やフェルラ酸が存在するものと予測がされますが、実際には4時間にわたって血圧に有意差はなかった。若干、初期値より上昇の傾向を示したけれども、有意な差は認められなかった。上昇傾向については、恐らくカフェインが作用しているのではないかと考察がされております。

10 ページ目は、今回新たに提出された3倍摂取の結果になります。4時間まで血圧の測定がされていて、有意な変化は認められていないというものになります。

11 ページ目は、補足として動物実験の結果が添付されております。高血圧ラットを用いたクロロゲン酸類、フェルラ酸の単回投与ですが、高血圧ラットを用いた単回投与試験においては、血圧の低下は摂取後12時間目で最も低い値を示す緩徐な作用である。緩やかな作用であると結果が出ているので、急激な血圧の低下は考えられないであろうと考察されております。

一番下の(2)は、フェルラ酸そのものを投与した場合、30分から1時間の短時間で血圧の低下が認められたものでございます。

12 ページは、指摘1-2になります。一酸化窒素、NO自体は生体内でさまざまな作用があると考えられることから、生体内の各器官に与える影響について考察してくださいということです。

回答にございますように、一酸化窒素の生体内での作用について記載があります。一酸化窒素自体は、主に3種類の合成酵素から合成される。1つは中枢神経系のnNOS、マクロファージで生成されるサイトカイン等の刺激によって活性化されるiNOS、血管内皮細胞に局在しているeNOS、これらによってNOが産生されると考えられる。

各組織・器官で産生されたNOは、1つは半減期が数秒と短いこと。局所的にしか働かないという特徴を持っている。

下の表4にありますように、NOには確かに二面性があって、よい面と悪い面がありますということです。

13 ページは「2. 本食品摂取によりNOが生体内で産生するメカニズム」ですが、3行目ぐらいになりますけれども、高血圧ラットから摘出した大動脈標本において確認されていることですが、フェルラ酸自体が血管拡張作用を示すこと。この拡張作用の阻害剤によって減弱したこと。

同反応が内皮由来の血管拡張因子である NO に依存すると考えられたということが、本食品の NO の産生するメカニズムとされております。

「3. 本食品摂取により産生した一酸化窒素が生体内各器官に与える血管拡張以外の影響及びその程度」として、考察がされております。

生体機能に悪影響を及ぼす例としては、先ほどの表 4 にございましたけれども、これらの反応は主に iNOS 由来の NO を介して起こるものと考えられる。

しかし、フェルラ酸はマクロファージにおける炎症性メディエーターの量や iNOS 発現量には影響しない。これは添付資料 5 になりますが、iNOS には影響しないこと。先ほどもありましたけれども、3 倍量の単回投与試験においても影響が見られなかったことから、生体内への悪い影響は認められなかったと考察されております。

14 ページは、補足として添付されているものですが、本食品は eNOS の作用に影響するという内容のものであります。

(1) は、WKY ラットにおいて、8 週間摂取後の尿中 NO 代謝物量というものは、クロロゲン酸類の摂取によって影響を受けない。通常の血圧のラットでは変化がない。

(2) は、高血圧のラットにおいて、正常血圧のラットと比較して低かった尿中 NO の代謝物量は、クロロゲン酸類を投与することによって同じぐらいの量に戻ったということ。

(3) は、高血圧ラットの大動脈における eNOS の遺伝子発現量は、クロロゲン酸類摂取による影響を認めなかったということで、本食品の摂取のクロロゲン酸類というものは、eNOS に作用すると考えられるとされております。

15 ページになります。ヒドロキシヒドロキノンによる活性酸素が発生するメカニズム、一酸化窒素の作用を抑制するメカニズムについて、報告を求めています。

「1. ヒドロキシヒドロキノンにより活性酸素が発生するメカニズム」ですが、自己酸化によってラジカルとなって、この過程で活性酸素の 1 つであるスーパーオキシドアニオンを発生するとされております。

「2. 活性酸素が一酸化窒素の作用を抑制するメカニズム」として、活性酸素は NO と反応して、NO 活性の低下をもたらすと考察されております。

いずれにしても、本食品にはヒドロキシヒドロキノンというものは、除去または低減されているということがございます。

16 ページは、指摘 1-4 になります。動物にフェルラ酸そのものを経口投与したときの体内動態、投与直後の血圧に及ぼす影響について指摘しております。

「1. 動物にフェルラ酸を経口投与した場合の体内動態（血中移行）に関するデータ」が提出

されております。フェルラ酸をラットの胃内に投与して、各臓器で代謝物を定量しておりますが、フェルラ酸の一部は尿中に排泄されますが、大部分は抱合体となった後に排泄されることが確認されております。

17 ページは、フェルラ酸を高血圧ラットに投与したときの血圧の変化ですが、先ほどもありましたけれども、血圧は 0.5～1 時間で最も低い値を示した。更に正常血圧ラットでは、血圧の変動は認められなかったというものでございます。

18 ページは、それらのデータを用いて、時間軸を外して、血漿中のフェルラ酸の濃度と収縮期の血圧の変化率を示したグラフが添付されております。このような負の相関関係が認められるような報告になっております。

19 ページは、動物にカフェ酸を高用量投与した場合に、カフェ酸というものは前胃及び腎臓に発がん性が疑われるという情報がある。については、本食品摂取によるカフェ酸の影響について考察を行うこと。更にカフェ酸以外の物質についても、安全性の観点から考察を行うことという指摘をしております。

「1. 本食品摂取によるカフェ酸の影響」です。下線のところを御覧いただければいいかと思うんですが、表 1 の市販の缶コーヒーの濃度を確認したところ、一般の缶コーヒーとカフェ酸の濃度は変わりませんでしたということです。

「また」のところにあります。クロロゲン酸類の濃度について一般のコーヒー飲料と比較すると、若干高めになっているんですが、食経験の範囲内であるというものです。

一般のコーヒーの食経験というものが下の小さいところに書いてありますが、レギュラーコーヒーには 1 杯当たり 30～230mg であるとか、インスタントコーヒーには 50～140mg であるとか、これらのようにコーヒー 1 杯当たりに含まれるクロロゲン酸類の量は、30～240mg と幅広い分布がされているというものです。

別途、既に提出の資料の中にも同じような数字がありまして、そちらの方には 40～350mg という数字もございましたので、評価書案には全体を網羅した数字を記載させていただいております。

「2. コーヒー中に含まれるその他の物質（カテコール、ヒドロキノン等）」について、考察をしてくださいというのですが、いずれの物質もほかの市販のコーヒーと比べて変わらない、もしくは低い値になっていて、本食品に特に影響が考えられるものではないとされております。

21 ページは、ヒドロキシヒドロキノン以外にも活性酸素産生能を有する物質があることから、それらの物質について、降圧作用に与える影響について考察をなさいという指摘です。

22 ページは、開発段階でコーヒーを ODS を使って分画しております。それぞれの画分におい

て、降圧作用について確認をしているということです。

21 ページに戻っていただきたいと思います。

(1) は、ODS を使ったクロマトにおいて、分画をして、ピロガロール、ヒドロキノン、カテコールを含有する画分には、顕著な阻害活性は認められなかった。

(2) は、ヒドロキシヒドロキノンを含有して、先ほどのピロガロール等を含有していない画分に阻害活性が集約した。

阻害活性化が集約した画分について分析を行ったところ、(3) ですが、約 40% がヒドロキシヒドロキノンであった。それ以外の物質について同定はされておりませんが、UV 吸収がないことから、糖類など高極性成分ではないかと推察されています。

(4) ですが、SHR、高血圧ラットを用いた単回摂取実験の結果、ヒドロキシヒドロキノン低減コーヒーの降圧作用は、HHQ を添加することによって用量依存的に低下している。それから、低減処理前と同量のヒドロキシヒドロキノンを添加することによって消失しているので、実際の作用はヒドロキシヒドロキノンによるものであると考えられるとされております。

ただ、実際には、本食品の製造工程においてヒドロキシヒドロキノンを ODS で除去しているわけではなくて、後から出てきますが、活性炭で除去しているので、クロロゲン酸類と合わせてほかの物質も若干低減されているという結果になっております。

23 ページは、先ほどのものの再掲になっています。全体として、これらの理由からフェルラ酸が作用する血管内皮の拡張に作用するであろうということが、まとめとして記載されています。

指摘事項 2 です。28 ページをお願いします。

申請資料によると、ヒドロキシヒドロキノンの除去は加工助剤を用いた除去と酸化成分分離になっているけれども、ヒドロキシヒドロキノンを低減することは難しいのではないかとということで、分離工程や分離前後の成分について確認しております。

回答によりますと、本食品の酸化成分分離工程では、加工助剤として活性炭のみを用いている。

コーヒー抽出液及び本食品の成分の比較ですが、酸化成分分離工程によってヒドロキシヒドロキノン、ピロガロール、ヒドロキノン、カテコール、アクリルアミドなども一緒に低減されている。クロロゲン酸類自体の組成には顕著な変動は見られていない。

ただ、缶コーヒーですので、缶に詰めた後、加圧加熱殺菌をしますので、そこで異性化が起こるものもあるようです。

最後の行ですが、本食品においてコーヒー抽出液からすべてのクロロゲン酸類を供給していて、クロロゲン酸類の添加というものは全く行っていないということでございます。

指摘 2-2 になります。クロロゲン酸類の量の管理、その他の構成成分の含有量について確認

しています。

実際に、除去するだけのクロロゲン酸類の量をどのように管理をしているかと確認したところ、1 つは「(1) 抽出工程」。焙煎した豆からコーヒー抽出液を得る段階で温度や抽出率などの操作条件を一定として、クロロゲン酸類の含有の変動を抑制している。

「(2) 酸化成分分離工程」において、活性炭との接触時間や温度、操作条件等を一定にして、クロロゲン酸類の含量の変動を抑制しているということです。

最終的なコーヒー抽出液のクロロゲン酸類の量を原料規格として管理しているということでございます。

「2. 本食品製造における各工程でのクロロゲン酸類とその構成成分の含有量」ですが、下線部のところにありますように、酸化成分分離工程の前後において、クロロゲン酸類の組成に大きな変動は認められないが、最終的な製品になるときに、加熱工程で一部異性体が変わっているということでございます。

33 ページは「食経験について」確認しております。一般のコーヒーとの成分の違いについて確認していますが、当初、提出された日本食品標準成分表に基づいた栄養表示成分以外の微量な成分の確認をしております。先ほどから繰り返し出てきていますが、市販の缶コーヒーと比べて、カフェ酸等については同じもしくは量が低くなっている。

カフェインの量については、市販コーヒーと比べて低い含量であった。

(3) として、クロロゲン酸類の量はほかの製品と比べて高い含量であったけれども、レギュラーコーヒーやほかのコーヒーに比べると、食経験の範囲内であると考えられるとされております。

35 ページは、指摘4「変異原性試験について」です。当初、提出のあった本食品の変異原性試験、生コーヒー豆抽出物質を用いた変異原性試験が提出されていますが、本食品ではクロロゲン酸類の濃度が低い。それから、生コーヒー豆抽出物を用いた試験では、確かにクロロゲン酸類の濃度は高いんだけど、それ以外の組成が異なっているのではないかとということで、それらを用いた理由について説明をするとともに、実際の作用物質について検討されたいという指摘をしています。

下の回答のところを御覧いただきたいんですが、(2) にありますように、生コーヒー豆抽出物というのは、クロロゲン酸類を多量に含んでいることから、本食品以外に生コーヒー抽出物を用いた試験を行った。

(3) にありますように、その量を比較すると 100 倍から 450 倍、かなりの高濃度になっているので、十分高い用量まで確認されていると記載されております。

37 ページは、指摘 4-2 ですが、実際の作用物質を用いて確認することが妥当ではないかという事です。

(2) にありますが、本食品というものはヒドロキシヒドロキノンを低減させている。何かを加えたわけではなくて、ヒドロキシヒドロキノンを低減させたことによって、フェルラ酸の作用を発揮しやすくしたものであって、ヒトへの暴露は一般コーヒーと同じであると考えられる。このためにコーヒー飲料を飲用する状況を更に越えて、特にフェルラ酸の変異原性に対する懸念はないと考えられるとされております。

(3) は、更に申請者の方で確認したところ、フェルラ酸のそのもので行った変異原性試験のレポートが見つかったので、それらが添加資料 15 として添付されております。

Ames 試験は 5,000 μ g/plate まで実施されており、また代謝活性化の有無にかかわらず結果は陰性であった。

②の染色体異常試験ですが、直接法において 1.5mg/mL 及び 2.0mg/mL の処置で染色体異常の誘発が認められた。しかし、S9 の存在下においては染色体異常の誘発は認められなかったというものです。

「③ マウスを用いた骨髄の小核試験」において、2,000mg/kg まで実施されており、いずれの用量においても小核出現頻度の増加が認められず、誘発性はないだろうということです。

これらを総括して、マウスの生体内においてフェルラ酸は小核に誘発しないと推測され、*in vitro* の染色体異常の直接法のみにおいて陽性であることから、生体内では染色体異常を誘発しないと推測されております。

40 ページは、指摘 5 になります。ヒト試験の 3 つのレポートがございましたが、申請資料でいいますと 2-14、2-13、2-15 です。いずれも上腹部の不快感であるとか、腹痛であるとか、胃の不調等が認められておりますが、いずれも本食品摂取による影響ではないと判断されております。それらの理由を明らかにしてくださいという指摘をしております。

回答 5-1 の上腹部の不快感ですが、試験の責任医師に確認したところ、同時期にアルコールの量が増えたことも原因の 1 つとして考えられ、本食品の摂取に関連が疑われる症状が認められたけれども、その頻度、程度、重篤度、転帰から評価して、本食品の過剰摂取時の安全性に問題はないと判断したという回答をいただいているということです。

また、添付資料 16 として、一般のコーヒーを飲んだ場合においても同様の症状が認められる。通常のコーヒーでも同じような症状が確認されるという資料が添付されております。

41 ページは、申請資料 2-13、2-15 において認められた症状となります。

2-13 においては、風邪薬服用後であったこと。それで日常変化に起因するものと考えられる。

被験者 No. ●●の方ですが、試験期間に関わらず腹部の違和感、頭痛はときどき起こっている
ので、日常生活に起因するものと考えられるということで、これら 2 名の体調変化というものは、
本食品の摂取による影響ではないと判断したとされております。

2-15 ですが、こちらの方は通常コーヒーを飲用する習慣、頻度が少なかったことによつて見
られた胃の不調の症状であつて、本食品によるものではないと判断されたということで、2-13、
2-15 のいずれの被験者においても、本食品以外の要因の関与があつたので、試験責任医師は本
食品摂取による影響ではないと判断しております。

45 ページは、指摘 5-2 です。ヒト試験においてプラセボを用いていますが、用いたプラセボ
がクロロゲン酸類を除去し、ヒドロキシヒドロキノンも低減している。これらのプラセボでは、
むしろ、残っているカフェインが昇圧作用を有して、それらの影響が出る可能性があるけれども、
カフェインを除去した試験はありますかという指摘でしたが、確認をしたところ、それらについ
てはありませんという回答です。

指摘 5-3 になりますが、本食品を一度に一日摂取目安量を超えて多量に摂取した場合の血圧
変化について、飲用直後から影響が見られなくなるまでの推移についてデータを求めたところ、
それらについて詳細なデータはないということでした。

1 として、3 倍量を単回投与したときの血圧の 4 時間までの変化。

本食品の過剰摂取において、同時に 3 本摂取したときの被験者の翌日の血圧変化などが提出さ
れておりまして、特に急激な変化が見られるものではないとされております。

指摘に対する回答は、以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

ただいまから、今、御説明のありました、それぞれの事項ごとに審議をいただきたいと思つて
います。

まず最初に指摘事項 1 です。「クロロゲン酸類の体内動態及び作用機序について」詳細な説明
を求めたわけですが、これに対して一酸化窒素合成酵素の活性化のメカニズムとか、ヒド
ロキシヒドロキノンとの関係も合わせて、摂取直後から経時的な変化がよくわかるように説明を
求めているわけでありまして。

ここは安全性について議論する場でありまして、安全性と関係あるという意味で、作用
機序についても、このような形を求める。そういう観点から回答がきていると思われましか
れども、指摘事項 1 につきまして御意見を賜りたいと思ひますけれども、よろしくお願ひしたいと思
ひます。

山添先生、何かありますか。

○山添専門委員 指摘に従って、かなり加筆修正された形の文章になっているかと思います。

後のところとの関係になってくるんですが、フェルラ酸が作用本体だということにストーリーが変わっています。しかしながら、作用機序を説明されているときのデータは、すべて μg オーダーという濃度で血中に入っている。ED₅₀が 80 ぐらいです。結構高い濃度のデータを引用されています。ところが、ここで出てきている血中濃度は数 ng で、1,000 倍以上違うんです。

そこで、加水分解を受けて、クロロゲン酸類でなくてフェルラ酸だというふうにストーリーを変えてこられたことは、それはそれで実際に検出されたこれまでの文献値と合うわけですがけれども、それが作用本体であるかということについては、もう一度後で議論しなければいけないかなと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

ここで説明された体内動態、作用機序等が、実際に使われている濃度とやや違っている。果たして、それがここでの回答になっているのかどうか。

池上先生、何かございますか。

○池上専門委員 今、山添先生からも御指摘があったように、動物実験のデータでも血中の濃度は $\mu\text{g}/\text{mL}$ のオーダーなんです。実際の投与でも kg 当たり 720mg とか、あまりにも差があり過ぎて、これだけで本当に説明できるんだらうかと私も山添先生と同じような疑問を抱きました。一見それなりにストーリーはでき上がっているんですけども、本当にこれでいいんだらうかというのは、疑問があります。

○上野川座長 あと、山崎先生いかがでしょうか。

○山崎専門委員 私は血中濃度の問題には気がつかなかったのですが、伺ってみると、確かにそのとおりだと思います。

ただ、ヒトにフェルラ酸純品を投与する実験ができるかというときできないので、ヒトの血中のフェルラ酸濃度について、もしも血圧低下が現れる時期までタイムコースを追って調べたようなデータがあれば、それは参考になるだらうとは思いますが。

それから、指摘事項 1-1 に対して、検出感度の差があり、ある実験では検出できたけれども、ある実験では検出できなかったというのは、妥当な回答だと思います。

○上野川座長 ほかに御意見いかがでしょうか。

動物実験とヒトの実験の違いという御指摘もありましたし、体内動態を調べることで自体が有効性などの場合には非常に重要だと思いますけれども、基本的に安全性のデータとして、例えば通常の濃度よりも高い濃度でやってみて、それが安全性という視点から代謝経路を考えて判断すると、どういった判断ができるかというのも、ここは安全性の調査会ということなので、論点にな

ると思います。

どうぞ。

○本間委員 最初の山添先生の御指摘の部分は私も同感であります。私はこれに類する実験をよくやりました。確かに作用物質のところのある単量体だけをマーカーにしていくと、それはそれでデータは出るとは思いますけれども、いわゆるオリゴマー、ポリマーみたいなところに、これに類する活性は相当入っていることがあるんです。

ですから、サーチする対象体をもう少し広くとって、総合的な理論の中でいかないと、本当の活性というのはもっと少なめに評価されてしまうように思います。ですから、後の議論の違った分子量画分のところがきちんとアッセイされているかということは、必要だと思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。

今の先生のお話ですと、1つは量の問題ともう一つはフェルラ酸、クロロゲン酸類等が、それ以外のもも非常にマイナーなコンポーネントが作用しているかもしれないという御意見ですね。

○本間委員 あるいはこれらが幾つか重合したものです。

○上野川座長 例えば中で重合反応してということですね。そうした場合、繰り返すようではありますが、体内動態と作用機序を求めた1つの基準は、有効性などの意味ではかなり重要な点だと思います。

安全性という視点から、先ほども申し上げましたけれども、どう判断するかというのが、この調査会です。この実験では安全性が判定できないか考えるのか、あるいはこの実験では安全性のどういうところに問題があるのか、安全性が判断できないようなポイントがあるのかどうかについては、いかがでしょうか。

どうぞ。

○山添専門委員 私も完全に理解しているわけではないんですけれども、ここで挙げられた物質についての安全性は、それなりにわかっていると思います。ただし、有効成分が何であるかがはっきりしないので、有効成分に対する安全性はわからないままに残っている。ですから、クロロゲン酸類由来のカフェ酸であるとか、フェルラ酸そのものについては安全だろうとこれらのデータからは判断できると私は思います。

ただし、今回の時点で、これでは作用本体の説明がつかないということがはっきりしてしまったので、作用本体の安全性を見るためには、どうするかということを考えないといけないと思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。

これは体内に入って代謝されて、いろんなものに変化して、それが作用する形のものでありま

すし、しかも、作用機作というものが、ここに書いてあるヒドロキシヒドロキノン等々、いわゆる阻害物質を除いて発揮できるような非常に複雑な仕組みになっているので、そこら辺のところとまた絡み合って御議論いただきたいと思います。

更に申請者によりますと、これには腸内細菌も関わってきて、ダイレクトに腸内細菌によって代謝されたものの成分として出てきている。1つの生物体に関与して、更に複雑になっているということで、今のような御意見が出ていますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 オリジナルの申請書を読むと、そして、指摘事項5にもあるとおり、最初の有効性はクロロゲン類も除いたコーヒーとの比較です。

10ページでやられた3倍量の試験は、クロロゲン類が入っているものの3倍量比較ですけども、これと同じもので、いわゆる1倍量の比較という情報はないんです。1倍量も3倍量も起こる傾向が同じだとすると、申請者が言っている有効性は、カフェインがあるから有効性が出たという指摘事項5に限りなく近づくと思います。そうすると、これは有効成分もさることながら、クロロゲンが入っているものでやったときの有効性が本当に示されているのかどうかはわかりません。そこは前回の会合でクリアされていたのでしょうか。

○上野川座長 それに関しましては、基本的に私がいつも立場上申し上げるのは、厚生労働省で有効性はきちんとやっていच्छるという前提です。

○菅野専門委員 3倍量も1倍量も起こす生体反応の傾向が同じだと仮定すると、飲むと血圧は上がるんですか。

○山添専門委員 ちょっと上がります。

○上野川座長 続けて飲むとどうなるんですか。

○山添専門委員 下がってきます。

○菅野専門委員 だから、そこら辺の問題もあるのではないかと思います。

○鶴身課長補佐 全体の御説明はなかなかあれなので、資料1に試験の概要ということで、評価書をまとめたものを添付しておりますが、安全性の確認のための試験、今、言われたプラセボの比較について申し上げます。

今日お配りしている資料1です。

7ページの一番下から8ページになりますが、12週間の連続試験では、対象食品とプラセボの比較すると何が違うかという、両方ともクロロゲン酸類は入っていて、ヒドロキシヒドロキノンが入ってないものと、入っているものという試験をしています。

8ページの真ん中の(3)は、ヒドロキシヒドロキノンが両方とも減っていて、クロロゲン酸

類が入っているものと、入っていないものでやっています。

8 ページの下から 9 ページの (4) も同じで、ヒドロキシヒドロキノンが両方とも入っていないくて、クロロゲン酸類が入っているものと、入っていないものでやっています。

9 ページの (5) は、両方ともクロロゲン酸類が入っていて、ヒドロキシヒドロキノンが入っていないものと、入っているものになっています。

11 ページの (7) も同じです。クロロゲン酸類が入っていて、ヒドロキシヒドロキノンが入っていないものと、入っているものになっております。

7 ページの一番下から 8 ページになりますが、(2) の 12 週間の試験においては、本食品にクロロゲン酸類が入っていて、ヒドロキシヒドロキノンが低減されているもの。ヘルシアコーヒーブラックについては、本食品群の血圧の低下が見られた。ただ、大きな変化ではなかったというものです。

(3) の 12 週間の連続は、ヒドロキシヒドロキノンが両方低減されていて、この表のプラセボは誤りで、クロロゲン酸類は低減の誤りです。申し訳ございません。両方ともヒドロキシヒドロキノンが低減されていて、プラセボの方がクロロゲン酸類も低減されているというものですが、本食品群で DBP の低下が認められたが、SBP 脈拍数はプラセボ群、本食品群も両方とも低下しているという状況です。

(4) ですが、クロロゲン酸類が入っていて、プラセボとしてはクロロゲン酸類、ヒドロキシヒドロキノンが両方とも入っていないもの。むしろ、カフェインが残っているものといった方がいいのかもしれないですが、本食品で SBP、DBP が有意に低下している。けれども、過度な変化はなかった。プラセボ群でも SBP、DBP で増加が認められたという結果になっております。

(5) の 4 週間の 3 倍ですが、これはプラセボとしてはクロロゲン酸類もヒドロキシヒドロキノンも両方入ったものになりますが、有意差がいろいろと散見されていますが、プラセボでも見られて、相対的に大きな変化は見られていないという状況です。

(6) はマイルドミルクですので、置いておきます。

11 ページの (7) は、血圧降下剤、薬を併用している方の試験ですが、プラセボとしてはクロロゲン酸類もヒドロキシヒドロキノンも両方入ったものになっていますが、これらについては有意な変化は認められなかったという結果になっております。

○上野川座長 菅野先生、よろしいですか。

○菅野専門委員 上がる方のデータは、有意差があるんですね。だから、下がるって売らなだけども、初期は上がるということを注意書きとして書かざるを得ないのかもしれない。

○鶴身課長補佐 確かに上昇はあるのですが、有意差は認められなかったとなっております。

○上野川座長 それでは、トータルでいかがですか。今の問題については、後の部分もいろいろと議論すべきところが出てきているので、それを一応進めた上で総合的に判断する形にもっていかうかと思うんですけれども、今の点で体内動態について御意見があれば、勿論、続けたいと思いますけれども、よろしいですか。

次の指摘事項は「本食品の製造、関与成分の管理について」であります。これにつきましては、先ほど御説明のあった回答になっているわけですが、これについていかがでしょうか。御意見ございますでしょうか。一応この回答で、特に問題はないとしてよろしいですか。

指摘事項3「食経験について」です。これについては先ほど御説明のように、クロロゲン酸類やその他の微量成分について、一般コーヒーとの比較を出して回答にしている形になろうかと思えます。

成分については、御覧の表のような形で、ヒドロキシヒドロキノンは低下しているということです。特にそれ以外は普通のコーヒーという論理だと思えますけれども、いかがでしょうか。

指摘事項4「変異原性試験について」です。これにつきましては、フェルラ酸を用いた変異原性試験の結果が出されておまして、これはあらかじめ本間専門委員からコメントをいただいているということで、御意見をいただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○本間専門委員 本日、配付された資料の中にコメントが書いてあります。前回の調査会に私は参加していなかったもので、前回の議事録と、今回の回答を見てコメントさせていただきました。

私自身の考えでは、申請者が言っているように、本製品は通常のコーヒーやコーヒー飲料と成分的にほとんど変わりませんので、少なくとも遺伝毒性、発がん性に関して、特に通常のコーヒーに比べてリスクを考える必要はないであろうと思っております。

ただ、コーヒーは、IARC、国際がん研究機関では、クラス2Bにランクされています。これはヒトに対する発がん性の可能性が指摘されているものなので、それをわざわざ特保にするのは、ちょっと違和感があるということは事務局に伝えました。けれども、既にコーヒー飲料には特保になっているものがあるということを知りましたので、その問題は既に結論済みと理解しています。ですから、特に発がん性に関しては、懸念する必要がないと思っております。

ただ、今回、フェルラ酸の遺伝毒性の試験結果が指摘事項4-2に出ています。これでは、染色体異常試験で陽性反応が出ています。予備試験、本試験、確認試験の3回を行っていますけれども、3回とも同じような傾向が見られますので、再現性のある遺伝毒性であり、フェルラ酸は遺伝毒性試験陽性と考えていいかと思えます。こういった陽性反応にもあるにもかかわらず、申請者が生体内では問題ないと結論づけたことに気になりましたので、コメントさせていただきました。

あと、前回の議事録を見させていただくと、Ames 試験が基本的に遺伝毒性試験として行われていますが、他の試験の必要性が議論されておりました。確かに Ames 試験が陰性でも、ほかのクロロゲンやコーヒー成分が染色体異常を誘発する可能性は否定できません。従って、フェルラ酸で見られたように、他の遺伝毒性試験も今後必要かもしれないとは考えています。ただし、今回に関しては、少なくとも、最初に申したように、他のコーヒーに比べて特に問題があるとは思っていません。

以上です。

○上野川座長 お話の内容はよく理解できることだと思います。要するに、一般に売られているコーヒーとの関連と特保との問題ということで、一般のコーヒーを考えた場合、特に毒性の懸念はないという御判断かと思えますけれども、いかがでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

指摘事項5「ヒト試験について」であります。これにつきましては、既に先ほど御説明がありましたけれども、専門の医師によって、特に問題なしという判断をしているという回答でした。

これにつきましては、臨床的な立場から、御専門の及川先生何かございますでしょうか。

○及川専門委員 私は特にございません。

○上野川座長 このとおりでと理解してよろしいでしょうか。

○鶴身課長補佐 済みません。今日、御欠席の脇先生からもコメントをいただいております、指摘事項5の最後の方に、たくさん摂ったときに急激に血圧が下がることはないかという懸念を先生も持っていらっしやいまして、いただいたコメントとしては、この回答書をもって、特に問題はないでしょうというコメントをいただいております。

○上野川座長 そうすると、指摘事項2、3、4、5につきましては、とりあえず、安全性に問題はないという専門委員会の方の御意見だったと理解しております。

そうしますと、一番最初の安全性に対するデータに戻りまして「クロロゲン酸類の体内動態及び作用機序について」です。先ほど議論が途中になったかと思えますけれども、安全性という視点から、例えば体内動態についての報告に関して、いろいろな論文を参考にして、これに耐えられるような論理をここで記載していると思うわけですが、それについて、前回の指摘、この申請書に基づいた安全性という視点から、先ほどの問題をもう一度議論していただきたいと思えます。

○鶴身課長補佐 1つ確認なんです、当初の申請から作用物質の話の展開が変わってきているという御指摘もありましたけれども、この調査会においては、当初からフェルラ酸が作用物質であるということで申請されています。勿論、特定保健用食品の規定上、表示や製品の管理の関係

がありますので、関与成分の分類としては、クロロゲン酸類にしていると厚生労働省から聞いております。厚生労働省からこちらに提出のあった申請の資料では、当初から実際に作用するものはフェルラ酸であるとなっております。

○上野川座長 例えばこれはクロロゲン酸類が一番最初に成分として含まれているから、基本的には関与成分ということですね。経口的な食品ですから、摂取した場合に体内で動態して変わって行って、最終的にはこのように作用するものが違って、フェルラ酸になってくる。そういうケースがあって、一番最初のことを関与成分とすることに関しては、従来の特保の中では何ら問題はないと理解してよろしいですね。

○鶴身課長補佐 それは厚生労働省の持っている特保の規定上の話ですので、それはそういう規定になっているということです。

○上野川座長 そこら辺のところから、山添先生どうでしょうか。

○山添専門委員 当初の質問の意味は、文献の中でクロロゲン酸類が血中体内に入るか入らないか。その場合に、申請者から出てきた文献では一部検出されているが、文献的には検出されないという論文もあった。

そういうことで、本来、関与成分がクロロゲン酸類としてある場合に、きちっとしたものはどういうふうに確認しているのかということが当初だったと思います。クロロゲン酸類の場合は、ほとんど濃度的にも実際に低いわけです。それで腸内細菌で切れた形で、関与成分がフェルラ酸に話が変わったんだと思います。私は変わってもいいと思います。

ただし、今日も申し上げたように、例えば NO の産生であるとか、ほかの作用のところに添付されてきた参考文献すべてが μg 、それも数十 μg でないと効かないデータを持ってきて、血中濃度をはかったデータも出していただいたんですが、それは数 ng なんです。つまり、1,000 倍以上の濃度があるものについて、これを有効成分とするという考えにもってくることに、我々は安全性だから OK とするのか、そこのところの問題だと思えます。

○上野川座長 結局、動物実験でそういうドーズの問題があって、人間で実験をやって安全性を考えた場合に、一体どういう回答になるのか。安全性について問題ないというデータとして、回答書以外にどういうものが必要かということについて、いかがでしょうか。

○山添専門委員 単一物質であれば、ある物質が体内にどれだけ入って、その物質の評価をすれば事が足りると思います。

今回の場合は、ある成分のうち、特定のものを取り出してきて、例えば今回のフェルラ酸であれば、カフェ酸とか、個々の物質については、恐らく問題はないという結論にもっていけると思います。

ただし、実際にヒトが服用しているものは、ミクスチャーのまま服用していますので、それが少なくとも有効成分の安全性だけは抑えておこうというのが、これまでの我々の考え方ではなかったかと思います。そのときに、有効成分が決まらないとなると、有効成分の安全性をどう見たのかということ。そこのところが一番の問題だと思います。

すべてを押さえる必要は私もないと思います。ただし、これまでの段階では、少なくとも有効成分については評価をして、それなりの判定をしてきたのではないかと思います。だから、ここの中で有効成分というものは、安全性だから関係ないかというところではなくて、少なくとも有効成分に関しては安全性を見ておこうという態度だったのではないかと思います。

○上野川座長 そうした場合、先ほどの問題に戻るわけですが、クロロゲン酸類が基本的に関与成分というか、例えば対象物質としてクロロゲン酸類を有効成分と考えるか。それ以外は未知かもしれないしというような議論になってくるのではないかと思います。ほかの関与成分でも、経口的に与えた場合の一番最初の成分について、基本的にはチェックしてきたということだと思います。

先ほど申し上げたように複雑なのは、ある成分を除いた上での関与成分になってくるわけです。そこら辺のところは、細かいことを言うと、先生のおっしゃったことと関係してくる。果たして関与成分としてクロロゲン酸類をとることができるかどうかというふうに、私には聞こえました。

あと、フェルラ酸でもある程度やっているわけです。基本的にはそれでいいのかどうかということですね。

○山添専門委員 恐らくクロロゲン酸類そのものでは、申請者も有効性を説明できないというお考えになられたんだと思います。そのことで、結局フェルラ酸単独の物質としては何らかの血圧を下げる作用、少なくとも濃度の問題はあっても、あるものについてのデータを今回お出しになったんだと思うんですけども、それを今回の製品の中の有効成分とするには問題がある。フェルラ酸そのものには作用があるんでしょうけれども、あまりにも作用の濃度が違うわけです。

ですから、そこのところで、今回の製品についての有効成分とするには疑問が残ってしまう。そこのところが悩ましいところではないかと思います。

○上野川座長 先ほど言ったような事情から、厚生労働省の方は有効性の成分としてクロロゲン酸類としている。しかしながら、クロロゲン酸類を関与成分としてほかの安全性を考えた場合には、この実験だと有効成分がクロロゲン酸類でない可能性もあるから、それははっきりしないと、安全性については、体内動態の作用機序に対することから論理的に納得できない。そういうお話ですね。

○山添専門委員 そうです。クロロゲン酸類の形ではほとんど吸収されないと思います。恐らく

腸内細菌で切れて、有機酸として吸収されて、作用している可能性があると思います。

ところが、生体の中に入ったものがはっきりしないために、問題が起きていると思います。例えば NO の産生のことを書いておられるところですが、実際には提出されたいろんな論文と比較しても濃度的にはかなりかけ離れた値であるので、そこは 1 つの問題です。

もっと単純なことを考えますと、カテコールアミンはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼで不活性化されています。だから、カテコールアミンの代謝経路を阻害するだけでも、血圧が変わる可能性もあります。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 申請書の資料 No.1-18 を見ていただきたいんですが、プラセボで使っているサンプルは、クロロゲン酸類が入っていないんです。HHQ は低減しているんです。それをコントロールにして実験をした結果が、Figure 3 に出ているんですが、プラセボだと血圧が下がっていないんです。一応、本食品だと下がっているということで、クロロゲン酸類がないと降圧作用がないということは想像できるだろうと思います。

ただ、クロロゲン酸類が実際に生体内に入って、本当に効いているか。ultimate effector が何かというと、問題だろうと思います。

○上野川座長 そのとおりで、私は発言を控えた方がいいのかもしれないけれども、一応専門ですので申し上げます。

例えば腸内細菌の代謝でも、基本的にヒューマンとマウスとラットの場合は違っていて、当然代謝が違ってくるといのは、そのとおりだと私も思っております。そういう意味では、ここの論理でどれが有効成分かについての議論、あとメカニズムでも NO の作用なのか、あるいは最終的にできたものが、基本的にフェルラ酸が NO の活性化に役に立っているのか。結局、役に立っているかというの、かなり推論だと思います。

NO というのは既にノーベル賞をもらうぐらいに非常に大きな仕事で、実際にそういう薬理作用があることは認められていますけれども、ここにおいて、果たしてどれが適合されるかということに関しては、この分野ではまだまだ研究が進みつつあるところであるということも 1 つです。

現在の科学的な知識でどこまで実験ができて説明できるかということに関しても、新しい部分である。ただ、食品として、安全性という視点から見た場合には、どこまでそれが十分に保障できるかということと、保障するためにどの程度データが必要なかということだと思います。

山添先生のおっしゃっていることは、非常に新しい分野であることはたしかで、作用の仕方として、要するに阻害物質を除いた上で新しく出るといのも、従来にない働きの仕方をしている。ただし、コーヒーと比べた場合には、コーヒーの成分だけを活性炭で除いているから、それに関

しては作用としては新しい発見であるということで、それが一般的なこれを読んだ上での感想です。そうすると、安全性をどこまで保障できるかということ。そのための体内動態の作用機序が十分かということに尽きるのではないかとは思いますが。

したがって、安全性という立場から、体内動態についてどこまで明らかにする必要があるのか。現在の科学的な実験で、果たしてどこら辺までつまびらかにできるのかどうか。そこら辺のところの問題になってくると思います。

山添先生もこの部分のエキスパート、専門家でいらっしゃるので、そこら辺のところをもう一度考えていただきたい。そういう視点から、例えばどういうふうにかこれをもっていったらいいかというか、申請者に対して、どういう回答を求めたらいいかという視点からお知恵を拝借したいと思います。

○北條評価課長 山添先生など、いろいろな先生方の御意見を拝聴してはいたけれども、例えばこれが添加物のように、あえて加えているようなものの場合でありますと、そのものが体内においてどういう形になっているかというところまで、解明しないと、安全性の評価ができないと思います。

今回の場合は、通常のコーヒーの抽出成分に含まれているものであって、その中から関与成分の活性を落とすと考えられている **HHQ** を除くということで作られているものでございます。そうしますと、もともと食品というか、コーヒーという形で私どもも食してしているものの中から、特定のものを除いたということでもありますので、本質的な部分から考えると、あまり問題ないのかなと思っております。

ただ、そういう意味では、いわゆるクロロゲン酸類を含めまして、このものの作用活性、本体が明らかにならないと、安全性の評価ができないのかと言われると、私は個人的にそこまでやらなくてもいいのかなという感触は持っています。

ただ、**HHQ** なるものが除かれて、その結果として、代謝といいますか、生体内における挙動が変わって、別の有害性のあるものが生まれてくる可能性があるとか、そういうことであると別ですが。

○上野川座長 私もそういう側面もあると思っております。

どうぞ。

○菅野専門委員 引き算した成分が **NO** にだけ効いているという保障がないから、フラットにいうと、もし引いた成分が非常に活性のある成分だとすると、バランスを崩すという意味において、何を引き出すかは本来わからないわけです。

ですから、もし安全性を評価したい場合、一番何も考えない方法は、バルクの安全性を見るし

かない。その場合、コーヒーの食経験と同じだけの食経験を得る必要があるかないかという問題に今度はいくと思います。ですから、2週間とか4週間だけで血圧のことしか見ていない試験と、引き算をしたものが、それこそ発がん性を抑えていたかもしれないという論議がもしあるとすれば、そういうところまで見なければいけないわけです。

だから、心情的にはわかるんですが、これは引いただけだから大丈夫という気もしないでもないけれども、引いたものの作用を吟味しなければいけないかもしれないし、それもできないというのであれば、やはりバランスの変わった新しいコーヒーとして、効能とは別にどこまで安全性を見るべきなのかという論議は、一応しないといけないのではないかと思います。

○北條評価課長 私も、今、先生がおっしゃったとおりのことを趣旨としては言ったつもりなんですが、要するに引いた結果、そこに問題が起こると考えられるとすれば、そこは詰めていかなければいけない。

○上野川座長 もう一つは結局原点で、特保に関する基本的な考え方というものが出されているわけです。それこそ専門の先生方に釈迦に説法かと思いますが、基本的には一番最初の食経験と *in vitro*、*in vivo* で動物実験をやって、ヒト試験を一応クリアーした場合には、安全としようではないかというコンセンサスがあって、それで足りない場合には、例えば変異原性試験とか動物試験などをやっていこうではないかというのが、原点に戻ると基本的なルールです。

そうした意味では、一番最初の前提として、引き算したものは確かに成分が違っている。基本的な基準をクリアーしているかどうかということが、まず最初に出てくるのではないかと思います。そういった意味で、前回までにやられてきたことを参考にして、それをクリアーしていれば、安全という判断でやってきた。それが今まで基準になってやってきたわけです。

ところが、これは新しいタイプなので、従来の方法で一応クリアーしているかというのと、これはどうかということで、今までのお話ですとクリアーしているような印象なのかどうか。

○菅野専門委員 ですから、引き算した成分の方の考察をどこまでやったかというのと、あまりやってないのかなという意味においては、ちょっと足りないかもしれない。

○上野川座長 事務局の方ではどうですか。要するに、本体での実験というのはほとんどやってあるんですね。

○鶴身課長補佐 菅野先生のおっしゃる引き算した方というのは、HHQの方ですか。指摘事項の一部にありました程度だと思います。結局は除去されているので、先生おっしゃるとおり、そんなに深くはしていない。ただ、NOの活性を阻害したり、活性酸素を出して、このような作用をして、実際にもととのコーヒーとしては、そういう結果はなかったけれども、それが除かれているのでという説明は今回の回答書の中に一部ありました。

○上野川座長 どうぞ。

○本間委員 その引き算した成分というのは、回収率はどのぐらいなんですか。ある操作をして除かれるわけですね。そして、残った量はどのぐらいなのか。半分とか、3分の1とか、あるいは数%なのか。

○鶴身課長補佐 回答書、青いファイルの30ページになりますが、それが酸化成分の除去前と除去後のデータですが、除去前にヒドロキシヒドロキノンが固形100g当たり●●mg含まれていたものが、最終的な製品では●●mgにまで落ちているということです。

○上野川座長 よろしいですか。

○本間委員 それ以外の成分、要するにグロスの回収率はわからないんですか。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 今回ヒドロキシヒドロキノンの事例がありまして、その画分を除いているという記述がありました。先ほど私がカテコールアミンの話をしました。カテコールアミンが失活するのは、COMTでメチル化されるためです。ヒドロキシヒドロキノンも基質となることで阻害する可能性があります。

そうすると、カテコールアミンの分解が抑えられているわけですから、どちらかというとも血圧が上がる傾向に作用してもおかしくはない。

そのものを除いてしまったんだから、上がる傾向のものをもともと除いているのであって、実は本体は逆に除いたことであっても良いのではないのではないかと。濃度もそうですね。

○鶴身課長補佐 先ほど座長から事務局に質問があつてお答えをしていなかったんですが、確かに丸ごと食品を評価するのはどこの調査会でも難しく、座長のおっしゃるとおり、そのために動物実験とかヒトでの試験を基本的な考え方で盛り込んで考え方をつくってありますが、今回の資料を見ますと、一応その考え方にはのっとって、資料は提出されています。

確かに先生のおっしゃるとおり、いろいろとよくわからない点があるます。ただ、申請者の方としても不明な点は多々あると思うんです。ですから、指摘事項としてまとめていただく上では、できるだけ具体的に、例えばこういう試験を追加しろとか、こういう点についてもっと明確にしろとかいう指摘をいただけるとありがたいと思っております。

○上野川座長 基本的にはそういう議論はずっと何回も私も第1回からやらせていただいて、出たときにはやはりこちらの方でこういう意見が出たということで、厚生労働省の方には御連絡する。それはきちんと記録に残しておいて、こういう意見が出たけれども、どうするのかという形で御連絡をさせていただくかどうか。

○山添専門委員 この製品も含めてですけれども、この引き算方式のものの安全性のお手本にな

りますね。成分が全部そろったコーヒーの食経験はあると。だけれども、非常に効果ははっきりしている成分も抜いた、バランスの変わったコーヒーの食経験はないという判定をした途端に、この申請は根拠を失うはずですね。食経験の大元のところ。

○菅野専門委員 だから、これは意外と大事だと思うんです。やはり **HHQ** を抜いたという行為の安全性は簡単にここでさらっとやるのは非常に危険だと思います。もっと吟味しないと。

この成分は **NO** の云々というメカニズムに注目してだけ検討していますので、この成分が本当に何をやっているかという吟味はだれも全くしていないですね。だから、このままずっと行ってしまうのは、第一番目の事例としては非常に危険なのではないかと思えます。

こういうものの二番煎じ、三番煎じが出てきたときに、間違った有効成分で通してしまうのも一つですけれども、引き算をしたものの効能を全然都合のいい面だけしか見ないで申請してきた場合の本当の意味の食経験の問題も、逐一吟味しなければいけないのではないかと思えます。

○上野川座長 どうぞ。

○鶴身課長補佐 食経験に関して言いますと、前のパンもリカルデントのミルクもそうですが、いずれも従来から食べられているものと違くと、何らかを添加しているという点で、食経験はないものとして、最終的な評価書としてはとりまとめています。ないので動物実験やヒト試験を更にやるという基本的な考え方になっております。

○上野川座長 どうぞ。

○尾崎専門委員 今までの考え方であれば、毒性試験は過剰投与でやるわけですね。その際は作用の本体を過剰に投与してどうかということをやります。この試験の場合は製品をバルクでやるしかないわけですので、過剰投与するためには何杯のコーヒーを飲ませれば、そしてそれをどれくらい長期間飲ませればいいのかという議論にもなるのではないかと思うんです。

○上野川座長 どうぞ。

○本間委員 こだわるようなんですけれども、先ほど私が申し上げた 30 ページのコーヒーの抽出液のもとと 3 行目の本食品というものの差が成分のように見えるんですが、実際には、コーヒーの場合にこういうふうに分かれているものはわずかであって、それがどの程度除かれているかは、ここには提示をされていないわけです。

ですから、実際にこれはどうやって除いたのか。仮に例えばあるカラムを通してとか、あるいは溶媒でとったとか、とったときにトータルのカーボンの量とか、そういうものまで一度はかっってみないと、これが主たる成分なのかそうでないのかというのがわからないのではないかと。

だから、山添先生がおっしゃるように、そうではないもののところに活性がある。それが量としてもかなりあるのか、あるいは非常に少ないんだったら、それは無視してもいいかもしれない。

そのところはデータを読み取れないと私は思います。自分もそういう実験をやりましたから。

確かにわかったカラムの上がピークを形成する成分だけ拾っているんです。実際にカラムをやれば、だらだらと膨大な量の吸着成分が出てくるんですね。そういうのは一切に無視してアッセイをしているんだろうと思います。だから、それが少ないならば問題はないと私は思いますけれども、合計から除かれた、わからない量の合計量はどのくらいなのかというのは、実験で出るのではないかと思います。

○上野川座長 先生方の御意見は当然出てくる意見だと思います。要するに引き算をしたものについては、例えばこれは様子が違うかもしれませんけれども、第1回目の例のアレルゲン米というのがありまして、これはアレルゲンを除去して、特保の第1号になったケースがあると思います。

後のことは記憶にないんですけども、その場合は関与成分というか、アレルギーを起こすものがなくなってしまっているからという形で、それはたしかほかのジャンルの方に行って、要するに今は残っていないという形で、それは特保は関与成分があって、その関与成分が何かの形で、関与成分がわからないと先ほどからずっと出ていますけれども、基本的にはやはり管理の問題で、分析する場合にそれがあかないかできちんとそれを管理されているかどうかということで、そういう形になってきたんだろうと思います。

何が言いたいかという、私の記憶ではある特定の成分で引き算は初めてで、そうした場合には、例えば特保の新しい基本的な考え方については、やり方としては丸ごとでどうなってくるかということと関与成分でどうなってくるかが一連の流れで、この場合は関与成分というか、それがクロロゲン酸類なのか **HHQ** なのか。要するに複雑だというのは先ほど申し上げたとおりで、それについて議論がずっと続いているので繰り返になりますけれども、基本的に判断の基準が新しくなっているような感じもしなくもないんです。

したがって、有効性の問題もそういう意味で、有効性については我々は何ら十分にデータを吟味しているわけではないという、それは厚生労働省の方でやっていらっしゃるわけですし、そうしたら、こういうケースの場合はどうするかということについて、第1回目のときにはそういう議論に行かないで、やはり従来の方法で議論をして、多角的な質問が出たと思うんですけども、出してきたと。

第2回目では、こういう形で非常に根本的な問題として議論が出されているということで、議論はいろんな形が出ているので、事務局の方は何か御意見がありますか。

○鶴身課長補佐 いろいろと議論をいただいているので、少し休憩をはさんで、御相談をさせていただければと思います。

○上野川座長 では、10分くらいで再開したいと思いますので、中断させていただくということでお願いしたいと思います。

(休憩)

○上野川座長 では、再開したいと思います。

この件について、山添先生の方から御意見をいただきたいと思います。

○山添専門委員 先ほどのいろんな先生方の御意見をまとめてみると、申請者が提出された機序で説明することは、やはり難しいのではないかと思います。

先ほど私が申し上げましたように、ヒドロキシヒドロキノンを除くと血圧は少なくとも上がらないという効果が出ている。その方が実際のこの製品が血圧を上げないという機序としては、むしろ説明しやすいと考えています。

ほかのフェルラ酸等の *cinnamic acid* の誘導体も、多分何らかの寄与をしている可能性は十分にあります。そのことを否定するものではありません。ですが、どちらが大きいかというと、やはりヒドロキシヒドロキノンの方が大きいのではないかと考えられるのが全体としての妥当な意見ではないかと思うんです。

この考え方を逆に言いますと、厚労省の調査会の方に、我々としてはこういうものがメインで、一部にフェルラ酸等のものが効いていると考えているんですが、いかがでしょうかという質問のような形を出して、もう一度あちらで検討をいただいて、むしろそれが妥当であれば、基本的にはこの物質の安全性はそれほど懸念することはないのではないかと考えられますので、後の議論はある程度できる。

先ほど、あるものを引いた場合の議論というものの第一例になるわけですが、その方が除いた物質も確定しているわけなので、そのものの議論もしやすいのではないかと考えています。そういう考え方で進めてはいかがでしょうかということなんです。

○上野川座長 この委員会は、基本的には科学的な判断をするが根本にありまして、そういった意味では、この動態とか体内代謝については安全性を考える上で、あるいは今後、こういう代物を考えるときに非常に慎重に議論をした方がいいということで、山添先生の意見は非常にそのとおりと思われませんが、その点に関して、事務局の方はいかがですか。

○池上専門委員 今の山添先生の御説明は、私も基本的には同意いたしますけれども、今の御説明の内容をもう少し厚労省との関係で見たときに、厚労省に一応メカニズムについてはもう少し検討してもらいたいと返して、そこから出てきた回答に基づいて、もう一回安全性の審査をし直

すというように理解してよろしいのでしょうか。

○上野川座長 事務局、手続論ですけれども、その点についてはいかがですか。

○鶴身課長補佐 そのようになります。菅野先生からのコメントもありましたように、この NO だけの作用ということでこのままいくというよりは、有効性の観点からももう一度確認をいただいて、再度こちらの方で審議をするということになると思います。

○池上専門委員 そういうことであれば、私はその方がよろしいのではないかと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 これがお水と比較した場合は、飲むと血圧が上がってしまいますね。それはきっと間違いないですね。そうすると、高血圧の患者さんがこれに飛び付くというのだけは、要するにコーヒーを飲みたい、同じ飲むのなら低い方とか、そういうのならまだいいけれども、お水よりもこちらの方がいいというような錯覚を万が一にも与えるのはまずい。それが 1 つです。

ですから、その意味での有効性の検討も本来なら、どういう有効性をよしとして、こちらに上げてこられたのかということも、厚労省の方に一度確認していただけないかと思います。

○上野川座長 それも今、池上先生の御意見のとおりで、山添先生の話も菅野先生の意見も勿論十分に斟酌した上で、それで同じことだと思しますので、要するに安全性に関わる問題ということで、さっきの有効性の問題とかそういう意味で、基本的にはそれについて、厚生労働省の方にもう一度問い合わせをするということですね。

○石見専門委員 メカニズムとは違うんですけれども、安全性という意味から言うと、今、先生がおっしゃったように、高血圧の人がすぐにこのコーヒーに飛び付くという心配があるということなんですが、このヘルシアコーヒーというネーミングも、今までヘルシア製品もたくさん出ているわけですね。体脂肪が気になる方ということで、そういうイメージが私たちの頭の中にあると思うんです。テレビを見ている一般の人たちもそうだと思います。

そうすると、このヘルシアコーヒーで、このコーヒーは脂肪が減るということで、そういう勘違いをしてしまう人もいるかもしれません。ネーミングがどうなのかということは、厚労省の方でも多分検討をしたかと思うんですけれども、そういう意味での安全性はどうなんでしょうか。

○上野川座長 実は私もこの委員会に来る前に厚生労働省の新開発食品の一つの座長をやっているわけですけれども、そういう問題は物すごく多くあって、ネーミングについては徹底して誤解を招かないように、関与成分以外のものを全面に出してきて、営業上のあれかもしれませんが、いかにもそちらが効くようなレーベルをつくってくるのは非常に多いわけで、先生の言ったようなことは十分に議論はされているはずだと思うんですけれども、もしもその辺のところで安全性という意味でも議論するのは初めてかもしれないので、向こうは有効性という点で議論を

しているかもしれないけれども、ネーミングも安全性という意味で議論すべきなのかもしれないという御提案ですけれども、そのとおりだと思います。ほかの先生、いかがでしょうか。

安全上誤解を招くようなネーミングについては、例えばこの委員会でも発言できるというか、議論できると理解しています。その点も意見としてあったということをつけ加えていただいた方がいいのではないかと思いますけれども、事務局の方はいかがですか。

○鶴身課長補佐 少なくとも厚生労働省には伝えるようにいたします。

○上野川座長 ほかに御意見はいかがでしょうか。どうぞ。

○漆谷専門委員 山添先生のお話ですと、この HHQ の問題が安全性の評価のメインであって、戻ってきたら、もう一度その点に限った審査をやると聞こえたんですけれども、私の認識ですと、その微量成分自体の毒性ははっきり言ってどうでもよくて、そもそもコーヒーという嗜好物を特保として認めるのが適当かどうかということになるような気がするんです。

先生もよく御存じのように、コーヒーはものすごく薬物相互作用があって、通常は病気の人に勧めるものではないです。嗜好品として制限すべきものの中に入っているのに、それを積極的に摂るというところに問題があるわけで、微量成分の安全性や食経験などは大した問題ではない。そういう明らかに健康上懸念されるものをプラスのものとして扱うということ自体に懸念するところがあります。

○上野川座長 それについては先ほど議論がありましたように、それも厚生労働省の方の問題になるかもしれませんが、既に特保としてコーヒーは認められている事実がある。その事実とどう照らし合わせていくかになろうかと思います。

○漆谷専門委員 それはコーヒーの飲用経験がある人にとっていいということですか。うちの大学にも飲用経験のない学生はたくさんいます。体質的にコーヒーを飲めない人はいっぱいいて、無理して飲んだ場合、副作用は非常に個体差が大きく出ます。その人たちが勘違いして健康に良いと積極的に飲む状況が生まれたら怖い。本当の問題はそこにあるのではないかと思います。

○山添専門委員 似たような話で、以前にマヨネーズの話があって、結局体脂肪に結び付かないタイプのマヨネーズが特保になっているわけですね。くしくも同じ申請者ですが、基本的に考え方は同じだと思います。

そういうことで、コーヒーを飲むならこちらの方がいいということになるので、その人にとってのメリットがあるかないかという議論ではないかと思います。

○上野川座長 誤解を与えないようなネーミングというような形で、特保の有効性の方の議論に出てきているということだと思います。ほかにもいかがでしょうか。

では、御意見は出尽くしたと判断させていただいて、ただいま各委員から提出されました意見等々を指摘事項としてとりまとめて、各先生に確認をいただいた上で、厚生労働省を通じて意見を求めるという形で進めさせていただいてよろしいでしょうか。

では、これで本日の新開発食品専門調査会のすべての議事は終了したと判断させていただいてよろしいでしょうか。その他について何かありますか。

○鶴身課長補佐 特にございませぬ。

○上野川座長 各委員の先生に御予定をお伺いしたところ、次回は2月22日の14時から一番都合がよろしいという多くの先生の御連絡でしたので、委員の先生方には大変お忙しいところを恐縮ですが、この日程で進めさせていただきたいと思います。日程の確保をよろしくお願ひしたいと思います。

本日はどうも長時間の御審議をありがとうございました。