

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## (第46回) 会合議事録

1. 日時 平成19年9月14日(金) 14:00～16:45

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
- ・モーニングバランス

※「モーニングバランス」については次回以降に審議することとされた。

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、磯専門委員、菅野専門委員、北本専門委員、篠原専門委員、  
松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員、脇専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(説明者)

財団法人未来工学研究所 和田氏、上野氏

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、吉富課長補佐、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」の概要

・「モーニングバランス」の概要

資料2 平成18年度食品安全確保総合調査「先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査」

6. 議事内容

○上野川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第46回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本日は、11名の専門委員の先生に御出席いただいております。

井上専門委員、及川専門委員、長尾専門委員は、所用により御欠席であります。

食品安全委員会からも委員の先生方に御出席をいただいております。審議の状況によっては御発言いただくこともあろうかと思っておりますので、御了承いただきたいと思います。

なお、第46回は非公開で行います。

第46回調査会の議題であります。議題1は、新規品目として、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、継続審査品目としまして、昨年の9月の調査会で審議いたしました特定保健用食品モーニングバランスに関する安全性の評価になります。

議題2のその他として、昨年度食品安全委員会が調査事業として行いました「先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査」につきまして、調査を実施いたしました財団法人未来工学研究所から報告をしていただきたいと思います。

それでは、議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いします。

○猿田評価調整官 それでは、配付資料について確認させていただきます。

議事次第、座席表、本専門調査会の名簿、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「先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査報告書」。参考資料1として「安全性評価に係る指摘事項について」となっております。

また、専門委員の先生のお机の上に、平成18年度調査事業の調査報告書本体を置かせていただいております。

なお、その他の参考資料につきましては、紙ファイルにとじまして、お机の上に置かせていただいております。本ファイルにつきましては、調査会終了後回収し、次回また机の上に置かせていただきたいと思います。

落丁等ございましたら、事務局までお知らせください。

最後になりましたが、7月6日付けで事務局の人事異動がございまして、國枝の後任として北

條が参っておりますので、御報告させていただきます。

事務局からは、以上でございます。

○北條評価課長 先ほど御紹介いただきました、北條でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○上野川座長 本日は、議題1として、特定保健用食品の食品健康影響評価となっておりますが、まず、議題2のその他、先ほど申し上げました昨年度に食品安全委員会が行いました調査事業「先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査」につきまして、調査を行いました財団法人未来工学研究所から御報告をいただきたいと思ひます。よろしくお願いたします。

○和田氏 ただいま御紹介をいただきました、財団法人未来工学研究所の和田と申します。上野と2人で参っております。今日はよろしくお願いたします。座って説明させていただきます。お手元の資料2を御覧いただきたいと思ひます。

タイトルが「先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査」ということで、目的はこのタイトルが示しているとおりでございます。我が国でいわゆる健康食品がたくさんあるわけでございますが、そのうちのかなりの部分が先進諸国においても販売されているものもある。そこでの安全性評価が1つの判断基準にもなったりするわけですが、では、実際それらの諸国でどういう形で安全性評価がなされているのか。あるいは例えばアメリカですとGRASのような話がございますけれども、実態的にどういうデータが使われているのかといったようなことについて、情報開示の問題もございまして、今までなかなか入手が困難でしたので、特に先進国における安全性評価に係る実際のマテリアルといひますか、エビデンスを提示して、そこでの具体的なディスカッション・プロセスも明らかにできないかということがございまして。

それから、それをどういう体制でやっているのかという話について、今回は体制面といひますか、組織面も含めて調査をするということが目的かと思ひます。

具体的には、3ページを御覧いただきたいと思ひます。「2. 主な調査項目」ということで、今お話にございましたけれども、ここでは5点ほど書いてあります。一番のポイントは、②欧米諸国における健康食品の許認可に際する、特に安全性評価に関わる具体的な資料といひますか、エビデンスはどのようなものがあるのか。それがどういう形で評価されているのかという辺りの実態を調べるというのが大きな目的となっております。

その他、例えば⑤で、我が国の健康食品の安全性にどういう形で参考になるのかといったようなことが最終的な成果との関係でございまして。

その他幾つかございまして、今回は先進国といひましてもたくさんあるわけ、基本的には、やはり日本にさまざまな形で一番大きく影響を与えている国々を大きなターゲットとして取り上

げるべきだということで、まず1つはアメリカでございます。

これにつきましては、実際日本の健康食品のかなりの部分がアメリカのいろんなデータを参考にしている部分も海外の中では多いわけでございますので、今回はFDA-CFSAN、業界団体としてはFICCといったところを訪問しました。

さらに、事業者として幾つかアメリカ及び日本から進出している企業等が、どういう形のデータを出しているのかということで、これは現地の法人を数社当たって、その辺りの実態のデータもいただいてきました。

特にFDAにつきましては、例えばGRASなり、後で出てきますがそういう健康食品に絡めて、どういう具体的な評価システムになっているのか。どういうデータを出してもらっているのかということにつきまして、アメリカの情報開示法に基づいて資料を請求しました。それはこのレジュームにはございませんが、専門委員の方々の報告書の後半の部分に、幾つか情報公開法で入手したものが添付されておりますので、それを御参照いただければと思います。

2点目がEU諸国ということで、これも大きなグループでございます。EUの場合は、個々の国の話もございますが、やはりEU全体としてそういうガイドラインなりルールがございますので、これにつきましては、まずはEFSA（欧州食品安全庁）を中心に、欧州全体の評価システム、制度についてのヒアリングを行いました。それから、国がたくさんございますが、日本とのいろんな関係も含めまして、今回はイギリスのFSA（英国食品基準局）の方々へのインタビューを中心にやってまいりました。

ですから、結局アメリカとEU、英国ということになるかと思えます。勿論、これ以外に例えばカナダですとか、ニュージーランド、オーストラリアとかあるんですが、それらの国の食品が日本に直接、健康食品という形で入ってきている量があまり多くないということもございまして、今回は詳細な調査の対象とはなっておりません。

ということで、主に米国とEUの事例を中心に御報告いたしたいと思えます。

5ページは「調査結果概要」でございます。

下の「1. 日本の健康食品の分類」は省略させていただきます。釈迦に説法で恐縮でございます。

次に「2. 日米欧の健康食品の位置づけの比較」については、勿論先生方はお詳しいと思えますが、確認の意味も含めまして、少し特殊な表でございますがまとめてみました。

ちょっと申し訳ないのですが、これは元はカラーでして、実は色の凡例が「製品」と「成分・物質」と2つあるのですが、白黒版ではわかりにくいので、それは後で御説明します。

基本的に、日本はアメリカ、EUとどう違うかということですがけれども、要はいわゆる健康食

品といった範疇が日本の場合はここに書かれてあるようなものでございます。

それに対して、アメリカの場合は、基本的にはいわゆる日本の特保も含めた健康食品ということと言うと、言葉の上では **Dietary Supplement** という下のボックスに当たる部分です。これがそれに相当するのですが、実際その評価のやり方としては、**Dietary Supplement** を評価するというのではなくて、上に書いてありますような食品添加物は別にしまして、いわゆる **GRAS** 物質です。マテリアルとして安全性を評価しています。

特に新規の **Dietary Supplement** については、**New Dietary Ingredient** ということで、**Dietary Supplement** に係る成分ということで、限定的に **NDI** という形で評価しています。

それに対して、**EU** の場合は、食品添加物は別にしまして、基本的には **Novel Food** という新規食品という枠組みの中で、更に幾つかのサブアイテムをやっています。これを御覧いただきますと、日本の場合はかなり細かいのですが、ちょっとアメリカが特殊でして、いわゆる製品としての **Dietary Supplement** の評価というシステムというよりは、むしろ上の矢印がありますような **GRAS** 物質としての評価、あるいは **New Dietary Ingredient** としての評価ということで、この辺りのコンセプトがかなり違っているというのが前提にあります。

ですから、例えば **GRAS** 物質として評価するものが含まれているものは、当然いわゆる健康食品とかではなくて、一般の食品でもそれに該当するものは **GRAS** として評価しているということで、かなり幅の広い評価のやり方であるということで、ある意味ではアメリカが特殊なやり方なのかもわかりません。

そういう基本的に日米欧の違いがある中で「3. 健康食品をめぐるいくつかの切り口」ということで、これも釈迦に説法で申し訳ないのですが、要は物としてどうなのという話が、例えば 1 つは製品としてございます。それから、先ほどございましたような成分としてどうなのかという話があるわけで、それとは別に、いわゆる表示の話、制度の話の関係が、上の表を御覧いただきますとわかりますように、結構微妙に錯綜しております。例えば日本の特保のような話と **GRAS** 物質というのは、かなり 1 対 1 では対応しにくいコンセプトですね。特保は基本的には製品であるのに対して、アメリカの **GRAS** というのは基本的にはその中に含まれている成分を **GRAS** という 1 つの評価方式で判断するというので、その辺りの違いがかなりございますというのは、まず基本的に御説明したいと思います。

9 ページは、そのうちのアメリカの例でございます。まず最初に、全体の概観を申し上げます。

アメリカの場合、いわゆる健康食品に相当するものは **Dietary Supplement** と言われるわけですが、これは基本的には事業者が手配した専門家による評価システムです。それを一般的には **GRAS (Generally Recognized As Safe)** という物質を評価するというのでございまして、昔

は FDA が評価していたのですけれども、今は FDA ではなくて、各事業者がいわゆる客観的な専門家と呼ばれるエキスパートを編成して、その方々による評価システムの結果を届け出るとというのが基本になっているということかと思えます。

もう一つ混乱させる原因があるんですが、GRAS というのも時代とともにかなり変わってきております。当初は FDA が各事業者から GRAS という方式で申請を受けて安全性を評価するという、今の日本に近かったのですが、それですと非常に件数が多いということとか、さまざまな事情がございまして、ある時点から、届出制による GRAS という形で、基本的に事業者が安全性を評価した結果を届け、それを受理する、あるいはしないという制度に変わりました。

もう一つややこしいのは、最近増えているものに、FDA に届けなくて、事業者が自主的に GRAS 評価を行う self GRAS があります。

ですから、例えば日本に入ってくるものはどの GRAS なのか。申請 GRAS は今はないので、届出 GRAS なのか、あるいは self GRAS なのかという辺りはきちんと区別された方が、同じ GRAS といっても大分おもむきが違うかなというところはございます。

ということで、③ですけれども、基本的に安全性の評価は FDA がやるのではなくて、業者自身が判断する。勿論この業者という意味は、専門家が間に入りますけれども、業者が自ら専門家に委託してやるということで、一見無責任のように思えるわけですが、それはそうではなくて、これはアメリカの文化だと思えますが、自己責任でそういう評価を申請して、それでもし被害が出た場合は当然、企業者は責任を負うという、自分の責任で評価して何かあった場合は、自分で責任を取るところはかなり厳しくなっているということかと思えます。

Dietary Ingredient につきましては、後ほどまた詳しくお話ししたいと思います。

そういうことで、まず GRAS からお話ししたいのですが、アメリカの場合、GRAS が出てくる背景として、基本的にまず食品添加物ありき、というところから入っているとお考えいただければと思います。

これは 1958 年に食品添加物改正法ができて、安全性についてかなり厳しい評価をなさなければいけない。特に発がん性のようなものについては非常に厳しいわけで、これは相当厳しくやられておるわけです。

これはかなりサイエンティフィックな形で安全性を担保することは要件であるということで、具体的には 11 ページにございます。

要は、細かい話はいたしませんけれども、左のグラフの毒性のレベルと摂取量に応じて、ここには懸念レベルと書いてありますが、Concern レベルということで、厳しさの度合いが違ってくる。ですから、当然毒性試験の種類も変わってくる。

これが添加物ではございますけれども、この精神がそのまま GRAS 物質の方にもある意味では踏襲されているということかと思えます。

それは 12 ページになりますが、基本的に GRAS 物質につきましては、食品添加物と同様の科学的な評価がなされなければならない。その場合の科学的評価をする主体としては、十分な科学的訓練と経験を積んだ専門家による見解ということで、いわゆる安全性評価のための専門家パネルがやるということで、これは事業者が自ら用意するということになっております。

13 ページは、そういった状況の中で、ちょっと繰り返しになって恐縮でございますが、申請 GRAS は既に打ち切られておりますので、現在は届出 GRAS が多いのですけれども、どのぐらいの件数があるかということですが、大体ざっと言って年間 25 件ぐらいの届け出がございます。これで特に問題がない場合は、特に問題なしと FDA のウェブ上で公開されていますし、そうでない場合でもペンディングという形で表示されております。

自己認証 GRAS、Self determined GRAS につきましては、97 年以降、こういうことができるようになったのですが、増えているのですけれども、では実態がどのぐらいあるということにつきましては、基本的に FDA では把握できていない。事業者任せられているといった状況でございます。

ですから、要は現時点でアメリカの場合は届出 GRAS なのか Self GRAS なのかという辺りをやはり見極める必要があるのかもわかりません。

届出 GRAS の中でどういう項目を評価項目として出すのかにつきましては、基本的には日本の食品安全委員会の場合とあまり大きく変わらないということで、ここに書いてあるようなことでございます。これも 98 年以降、この 10 年間で大体 228 件の届け出があるということになります。

具体的にはどういったものが出ているかにつきましては、専門委員の方々にはお手元の資料があるかと思えますが、資料編に、花王さんから FDA に出ているジアシルグリセロール (DAG) についての具体的な評価資料を添付させていただいております。

15 ページですが、今度は New Dietary Ingredient の方です。

こちらにつきましては、いわゆる健康食品あるいはサプリメントの中で、1994 年以降新規成分として使うものについては NDI という申請を行うということで、これについては販売の 75 日前までに安全性評価に係る資料を出すということになっております。これは安全性の評価を受けるということですが、その安全性評価のための具体的な項目については明確に定められておりません。ある意味でちょっと緩やかというか、アバウトというか、GRAS ほど明確な判断基準は示されておられません。

実際、これまで過去 94 年以降、大体年間 70 件ぐらいの NDI の評価がされているということ

です。これにつきましては、FDA の評価者は大体 10 人ぐらいの方がやっているということで、どちらかというところの方は GRAS よりも件数が多いということになるかと思えます。

これにつきましては、お手元の報告書の中では 36 ページ以降になりますけれども、DHA オイルにつきましては、NDI の中で具体的にはどういう資料が使われているのか、あるいはその中でエキスパートパネルがどういうディスカッションをしているのかについて資料等を付けておりますので、後ほど御覧いただければと思います。

以上がアメリカでの GRAS 等を中心にする評価制度、システムの概要でございます。

次に、欧州における安全性評価ということで、これは私どもの上野の方から御報告したいと思えます。

○上野氏 では、私の方から、欧州について御報告いたします。

欧州に関しましては、欧州域内の各国独自の制度が EU 内の貿易の障壁になっていたということで、現在 EU 全体の枠組み構築がされつつあります。EU レベルと各国レベルとの二重構造というのが制度的にありまして、安全性評価はその制度の中で位置づけられているという形になっております。このため、この制度の概要というのを挙げさせていただいたんですが、欧州では、まず健康食品等といったときにカテゴライズされるものが Novel Food と PARNUTS、フードサプリメント、強化食品とありまして、安全性評価がこの中で実際にやられているのは Novel Food のみになります。

新規食品に関しては、1997 年を境に GMO 並びに GMO 以外の新規食品を対象とされ、その後 GMO は新規食品の規則の適用範囲から除外されています。

そして、PARNUTS (特殊栄養用途食品) の一般的な法的フレームワークを定めたものですが、市場に出る前の認定や安全性評価は求められないが、加盟国ごとに製品の届け出、登録が義務づけられています。

フードサプリメントと強化食品については、ビタミン、ミネラルの評価が EFSA で終了しておりまして、使用上限値は EU Commission の方で決定されることになっております。

PARNUTS やフードサプリメント、強化食品の中でも、新規食品であると認められるような成分が含まれている食品に関しては、Novel Food の安全性評価の枠内で評価がされることとなります。

17 ページの評価体制ですが、この図は EU 全体の評価制度の仕組みを表しています。

まず、下の左にあります申請者は、マーケット対象としたい国に対して申請届けをいたしまして、その対象となった国で安全性評価がなされます。その結果許可された場合には「a 申請評価結果」は EU Commission の方に届けられ、EU Commission は加盟国 27 か国にその報告のコ

ピーを送信します。そして 60 日間の猶予がありまして、その間に異議を唱える国があった場合には、それは c に行きまして、欧州食品安全庁（EFSA）の方で再審議がなされ、そこで再審議されたものが最終的な結果となって、また EU Commission の方に上がってきます。その結果がまた戻されるような形になりますが、あまり EFSA にまで行くようなパターンは少ないとお聞きしてまいりました。

そして、これは新規食品として認められたものになるのですが、既存の製品としても認められる、実質的に同等であるということが証明できれば、略式の手続というのがあります。それはお配りされている報告書の 26 ページにもう少し詳細な図がありますので、そちらを御参照いただけたらと思います。

18 ページの評価項目については、毒性試験、ヒト試験、食経験、新製品の推定・推奨摂取量、原材料の安全性、栄養評価といった観点から評価がなされています。

パネルメンバーの構成ですが、私どもは今回はイギリスのみを対象とした関係で、英国の FSA の場合ですけれども、議長ほか 14 人のメンバーで構成されていまして、そのメンバーの専門と申しますと、毒性学、薬学、医学、生物科学など、自然科学系の専門家のほかに、社会学や経済学など社会科学系の専門家も含まれています。

19 ページは、イギリスの事例です。

イギリスは、特にマーケットとして大きいということで選んだわけですが、1 つ事例を御紹介しようということで、資料として報告書には安全性評価の評価書の 146 ページに付けてございます。ドイツの OmegaTech 社という会社がイギリスのマーケットを対象に申請したもので、製品としては DHA ゴールドというものです。

Advisory Committee による評価のポイントは、1～8 までの観点で評価されています。Novel Food の仕様と、まずは GMO ではないということをこの中でかなり主張しているんですが、Novel Food に申請する生産プロセスの結果と source organism の履歴ということで、この場合は藻類由来の成分に対する履歴というものを紹介しています。

それから、予期される摂取と使用の限度、以前の人間の暴露情報、栄養学上の情報、微生物学的情報、毒性学的情報として、動物実験結果や遺伝的評価、変異原性評価やヒト試験結果などを項目に挙げて、そしてそれぞれにおいてポイントを解説する中で、委員会の中で議論された内容がディスカッションという形でまとめられています。そして最後、これを許可するかどうかということ結論としてまとめられています。

以上がイギリスの事例ですが、調査を実施する前はマーケットの大きいイギリスをということだったんですが、ではほかの国はどうだったかといいますと、かなりイギリスとほかのヨーロッ

パ諸国が現地調査をした結果、違っていたという印象を受けまして、ほかの国はかなり保守的で、それなりの評価とは言わなくても、申請の届け出をするという国がほとんどです。その辺は報告書の中に、それ以外の国の状況という形で御説明はしておりますので、御覧になっていただけたらと思います。

以上です。

○和田氏 以上がアメリカ及び欧州、英国の状況でございます。

まとめとしまして 20 ページに 5 点ばかりでございます。

欧米は、基本的には成分評価が安全性の根幹をなしているのが 1 点。

安全性評価項目自身、日本とは大差ないといえますか、基本的には同じような項目でやっております。

違いというところかというと、評価をしているパネルメンバーが、日本の場合は自然科学系の方がほとんどでございますけれども、ヨーロッパ、アメリカでは、物によっては、いわゆる法律家ですとか、社会系の先生も入っていらっしゃるという辺りがちょっと日本と異なるところかなと思います。

4 点目としまして、特に米国につきましては GRAS がかなり大きな評価システムになっているわけですが、基本的にこれは連邦政府のお墨付きではないということで、事業者の自己申告・自己責任というのが原則ですので、そういった理解が基本的には前提になるかと思えます。

ということは、別に GRAS 制度自体に意味がないということではなくて、政府のお墨付きではないという意味で御理解をいただくことが重要かと思えます。

欧州につきましては、先ほど申しましたような Novel Food が基本ですが、国によって若干状況が違うということで、この辺りは報告書の方を御覧いただければと思います。

最後になりますが、今後の課題としましては、ここでは 4 点ほど書いてございます。

「いわゆる健康食品」というものについての安全性評価がやはり必要なかなというのは、言うまでもないことかと思えます。

健康強調表示に関わる製品の安全性評価についても、欧米でも今後のやはり大きな課題になっております。アメリカなどでも、いろんな新しいものが出てきておりまして、こちら辺りも報告書にございますので御覧いただければと思います。

今回はそういうことで、欧米諸国でございましたが、昨今問題になっておりますようなアジア等からの健康食品の安全性評価についても大きな問題かなと思います。

今回は、どちらかというと安全性評価の話を中心に調べてまいったわけですが、やはりいろいろ調べていきますと、背景にある社会文化的要因というのも結構大きな部分があるかと

思いました。それは、単に食経験とか体質ということだけではなくて、例えば安全性を評価する仕組みのルールといいますか、例えばそれがアメリカとその他の大陸では違うという辺りで、ケース・バイ・ケースでやるような場合と原則論でやるような場合、いわゆる英米法と大陸法の違いといったようなこともあるのかもわかりません。今回はそれは調査項目ではございませんでしたけれども、その辺りについての何らかの文化的な要因の違いもどこかで考慮されるべきではないかなと思った次第でございます。

以上で御報告を終わらせていただきたいと思います。

○上野川座長 どうもありがとうございました。ただいまの御発表につきまして、何か御質問、御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○池上専門委員 何点か質問させていただきます。日本もそうですけれども、多くの先進諸国は健康食品全般に関する安全性確保の制度、あるいは有効性の部分も入りますが、コーデックスで議論されていることがベースにあるはずですが、それが各国でどうとらえられて制度に反映しているのかという面をきちんと見ておく必要があるのではないかというのが1点目の私の指摘です。

2点目は、アメリカの制度については、**Dietary Supplement** だけを取り上げられていますけれども、アメリカではリスク低減表示という制度が認められています。それに関しては、当初は例えば野菜であるとか穀類であるとか、ごく普通の食品が対象になっていましたが、少しずつ増えていく中で、サイリウムなども認めていますね。これはやはり日本の特保などと、物質的には類縁のものであり、日本でも今、リスク低減表示は、カルシウムと葉酸については厚労省は認めていくとなっているわけです。

ですから、やはりリスク低減表示の食品に関して、もうちょっときちっと調査されるべきではなかったかなという感じがいたします。

それから、ヨーロッパに関してイギリスを調べられていますが、現在、先ほどの17番のシェーマの中で **Novel Food** に関して各国に申請されて認められるということですが、現在これは幾つぐらいこの制度で認められているのかということをお聞きしたいと思います。

○和田氏 件数ですか。

○池上専門委員 そうです。

もう一つは、ヨーロッパに関しては、イギリスを調べられたようですが、スウェーデンなどの制度は、コーデックスだとかヨーロッパのシステムに対して強い影響を与えていますね。ですから、本当はスウェーデンをもうちょっときちっと調べられるべきではなかったかなという個人的な意見です。

以上です。

○和田氏 ありがとうございます。4点ばかりコメントをいただいたんですが、最初のコーデックス云々につきましては、報告書の中ではあまり言及されておりませんので、その辺りは少し不足だったかもわかりません。

それから、今、アメリカのリスク低減表示などの一連の「クレーム」に係るものにつきまして、実は報告書の中では結構書かれています。具体的には、報告書ですと15、16ページから数ページ、資料編に書いてございます。それは今日は時間がなくて御報告できなかったんですが、それを御覧いただければと思います。

Novel Foodについては、上野から。

○上野氏 累積値はちょっと把握できていないんですけども、イギリスの場合で Novel Food の審査、評価で通っているものが年間6件ぐらいだと聞いております。さほど多くはないという印象は受けています。

○和田氏 ですから、アメリカも含めて、食品安全委員会と比べて、評価件数はかなり少ないというのが1点。

○上野氏 スウェーデンは全く調査の対象にしておりませんでした。

○和田氏 今回どこを調査するかということにつきましては、食品安全委員会の事務局の方とも御相談したんですが、やはり基本的には日本にまずそういう判断基準として入ってきている国を重要視しようということで、当然アメリカは入るんですけども、欧米については、アメリカと比べるとなかなかそういうものはほとんどないということで、どこにしようかという中で今回イギリスを選びました。スウェーデンまでの気配りが少し至らなかったかもわかりません。ありがとうございました。

○池上専門委員 もう一点いいでしょうか。

ヨーロッパの場合は、EU Commission が勿論関わっているんですけども、ILSI ヨーロッパが、何年か前から Novel Food の評価をするための考え方とか方法論とかを栄養関係の学術誌に何回かに分けて論文で出しているんです。私もそれは読んでいるんですけども、こうした業界団体がかなり大きく影響を及ぼしている可能性があるのも、そこらの出してきた方法論というのがどのぐらい今の新しいルールの中に生かされているのかというのは、個人的には関心があるんですね。

○上野氏 どのぐらい影響力があるのかというのはちょっとわからないんですが、ただ、EFSAの方と ILSI ヨーロッパの大きなイベントと一緒に今度会うわねというお話など聞いている限りでは、かなり情報交換を密にしながらいろいろ進めていращやるのではないかという、インフ

オーマルですけれども、そういう感じは受けました。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 今後の課題の中に健康強調表示に関わる製品の安全性評価と書かれているんですが、今回アメリカの DSHEA 制度などに関してちょっとだけ紹介してあるだけで、具体的な中身が書かれていないようなんですが、今回健康強調表示に関わる製品を調査対象にされなかったというのは時期的な問題なんでしょうか。それともそれほど今回の調査には意味がないとして対象外にされたんでしょうか。

○和田氏 ちょっと分量的には少ないのかもわかりませんが、実は専門委員会を設けて、その中でどういう形でやるかということやってきたんです。それから安全委員会さんの中では、例えばアメリカの場合ですといわゆる GRAS について、実際どういうものが企業、事業者から出ているのかという辺りのエビデンスにかなり重点を置きたいということございました。いわゆるヘルスクレーム系については、そういう意味ではウェートを置かなかったということかと思えます。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

私の方からヨーロッパあるいはアメリカの大まかな話ですけれども、基本的には日本の特保と安全性と有効性の評価のシステムがあると思うんですけれども、そうした場合に、いつでも日本は有効性と安全性というのを同時に同じような立場でやっている。今、安全委員会として分かれてやっているんですけれども、ほかの国の場合とアメリカとか EU の場合、やはり有効性というか、保健機能と安全性というのは同時に独立して両方評価をやられているわけですか。

○上野氏 ヨーロッパの場合ですけれども、今回は特に安全性評価の実態を調査するということだと、Novel Food が対象になるということで、枠組みとしては違うと思います。

○上野川座長 そうすると、これから見て一般に安全性というのは食品に対しては多分独立してやられていると理解しているんですけれども、そうした場合に、例えば先ほどのリスクリダクションだとか、そういう形でのいわゆる保健機能という場合も、やはり認められている部分があるわけですね。

○上野氏 はい。

○上野川座長 そうした場合には、それは全く独立して行われているのかどうかというちょっと細かな話です。

○上野氏 やっている機関は同じだと思いますけれども、枠組みとしてはまた別だという印象があります。

○上野川座長 そうすると、日本と非常に同じようなシステムということですね。

○上野氏 はい。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○野村委員 GRAS の話ですが、この申請、届出、自己認証というのは、まず供給する側は自由に選べるんですか。また、選ぶ場合には何を基準に選ぶのか。

もう一つは、市場の評価。要するに、使う側はこれを認知できて、どのように評価しているのかを教えていただきたいと思います。

○和田氏 まず GRAS は 3 つあって選べるのかということですが、最初の申請 GRAS については今はありません。昔はあったのですが、今はないということで、要するに届出 GRAS か Self GRAS かということでございますので、消費者は基本的にはそれはほとんど認識していないと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

もう一つ私の方からございます。やはり、安全性に関しては、人の場合にはヨーロッパ人も日本人も多少量的な問題は差があるかもしれませんが、ないという。この中には、やはり検査項目というか試験項目というのは、基本的にはそう大差ないということが書かれていてやや安心しているわけですが、違うところもありますか。

○和田氏 少なくともアメリカについて言えば、基本的にはありません。ただし評価する評価者の属性は、勿論サイエンティフィックな部分は同じですが、社会科学の人が入っているとか、評価者サイドの人の問題はあるとというのが私どもの印象でございます。

ヨーロッパはどうなんですか。

○上野氏 項目の違いは特にはないと思います。

○上野川座長 検査項目の違いもありますし、基準でどんどん行う。今後そういった健康食品の場合にも、お互いに輸出、輸入の貿易が行われた場合に、特にアジアなどの場合は非常に重要な問題が起きてくるということで、更に各国の比較を詳しく調べていただければと思いました。

どうぞ。

○山本専門委員 GRAS の届け出のお話なんですけれども、自己責任というお話だったと思うんですが、例えばこの DAG だと花王が出しているものがありますね。ただ、出しているのは花王で、別のところが DAG を使って何かなったときに、自己責任というか、別の事業者が出しているだけなので、別に自己でもないですね。物質について出すのに、同じ物質を別の人が勿論使って製品にするわけですね。そのときに自己責任という意味がよくわからないんです。

○和田氏 自己責任というのは、届け出の GRAS を出した人というのは、自分で評価したわけではなく、勿論専門家に頼んでいるんですけども、先ほどもちょっと言いましたが、FDA が別にお墨付きを与えたわけではなくて、事業者が自ら専門家を雇って出している。それで、もしその製品が何かあった場合は、当然法的な措置に基づいて厳格に扱うということです。その許認可に、例えば FDA が関わっている、関わっていないという話は、基本的には関係ないという語弊がありますが、勿論リストには載っていますので、それはここに載っていますよ、届け出ましたというのが 1 つのステータスにはなると思います。

そういう意味で、他社がそれを使った場合は、また別の話になるかと思えます。

○山本専門委員 DAG 自体は、別に花王のものではないですね。

○和田氏 勿論そうです。

花王さんの場合は、例えば最初は DAG をある目的で申請して、一応受理というか、特に異議なし。例えばそれに基づいて、今度は別の用途にもう一回出して、それもまた OK となって、むしろ異議なしというかノーオブジェクションのような形で、事実としてどんどん積み上げていくという形になっているかと思えます。

ですから、勿論それをやらない事業者もいるわけですが、それで何か起こった場合は、勿論花王さんとも FDA とも関係なく、当然何かあった場合は罰せられるという意味だと思います。

○上野川座長 特に御質問がなければ、この後やはり案件がございますので、どうもありがとうございました。

○和田氏 どうもありがとうございました。

(財団法人未来工学研究所関係者退室)

○上野川座長 それでは、議題 1 の新規審査品目であるヘルシアコーヒー 無糖ブラック及びヘルシアコーヒー マイルドミルクの審議に入りたいと思います。

両品目につきましては、7 月 18 日に厚生労働省から諮問があり、7 月 26 日に開催されました第 200 回食品安全委員会会合において審議されております。

両品目の関与成分、保健の用途は同一であり、マイルドミルクは無糖ブラックに砂糖、乳原料等を配合した風味の異なる商品でありますから、同時に審議を行いたいと思っております。

初めに、事務局の方から概要の説明をお願いします。

○吉富課長補佐 それでは、御説明申し上げます。

まず、厚生労働省からのこの品目の対する評価要請の公文書につきましては、こちらの「新開

発食品専門調査会 参考資料」につづってございまして、その評価依頼書の 16 というタグが付いているものがそれでございます。

今、お机の方に事務局から置かせていただいておりますファイルの方でございます。

16 のタグが付いております 1 枚目が評価依頼書でございまして、2 枚目に両品目の概要が示されてございます。

内容といたしまして、コーヒーポリフェノール（クロロゲン酸類）を特定の保健の目的に資する栄養成分とし、その作用を阻害するヒドロキシヒドロキノンを低減した、血圧が高めの方に適する旨を特定の保健の目的とする清涼飲料水形態の食品ということでございます。

なお、ヒドロキシヒドロキノンにつきましては、コーヒー豆の焙煎により生成する成分ということでございます。

その次のページに厚生労働省の方の調査会で行われた審議の概要として、2 ページにわたってまとめられてございます。

まず「1 有効性」ということで、2 つの試験が示されております。①と②の方で、1 日摂取目安量による有効性試験が実施されております。

①については、申請者から出されております審査申請書の中の 1-16 の試験、②については、同じく 1-18 の試験が該当しております。

「2 作用機序」がまとめられております。

動物を用いた試験により、経口摂取したクロロゲン酸類の降圧作用には、血管内皮細胞由来の主要な血管弛緩因子である一酸化窒素の関与が認められ、摘出大動脈標本による試験により、クロロゲン酸類による血管内皮依存の血管拡張反応の向上が認められたということでございます。

また、ヒドロキシヒドロキノンについては、クロロゲン酸類の降圧作用を阻害することを確認したということでもあります。

厚生労働省の評価調査会の方では、3 番にあるような指摘事項が出されて、その次のページにあります回答が出され、厚生労働省の調査会の方では了承しているということでございます。

では、引き続きまして、申請者から提出されております申請資料及び事務局の方で用意させていただきました資料 1 の評価対象食品の概要にありますヘルシアコーヒー 無糖ブラック、ヘルシアコーヒー マイルドミルクの概要を用いまして、当該食品の概要及び安全性試験の概要を御説明させていただきます。

まず、この食品の概要といたしまして、申請書にあります表示見本を御覧になっていただければ、表示項目、表示内容が御確認できるかと思っております。

申請者の資料といたしまして、2. 表示見本というタグが入った部分があるかと思っておりますが、

よろしいでしょうか。資料といたしましては、花王株式会社の方から出されておりますヘルシア コーヒー 無糖ブラック特定保健用食品審査申請書が申請者からの資料ということでございます。

こちらの中に幾つかタグが入ってございまして、2. 表示見本というのが2つ目ぐらいのタグにあるかと思えます。こちらの例えば4ページを御覧になっていただきますと、表示項目及び表示内容が御確認いただけるかと思えます。

表示内容につきましては、先ほど厚生労働省からの申請の際の概要の方と同じ内容になってございます。

1 日当たりの摂取目安量については、こちらの今の表示見本のところに示されている内容量のところと関与成分というのが成分分析表のところがございますが、そちらに記載されているとおりでございます。

この関与成分となっておりますクロロゲン酸類というものでございますが、これはカフェ酸またはフェルラ酸がキナ酸とエステル結合した9種類の化合物の総称でございまして、資料といたしましては例えば「資料 No.5-1」というタグが、後ろの方に引用文献として出されておりますが、こちらの方を2枚ほどめくっていただきますと「1. 背景」というところにクロロゲン酸類の中に何があるかということで、化学式とともに示されております。カフェオイルキナ酸として、3、4、5 というカフェオイルキナ酸。3、4、5 のフェルロイルキナ酸、同じく 3,4、3,5、4,5 のジカフェオイルキナ酸がありまして、これらの総称としてクロロゲン酸類としております。

このうち、その主成分といたしましては、5-CQA ということでございます。

次は作用機序につきましてですが、厚生労働省から出されております概要の方にも若干まとめていただいております。

こちらにつきましては、申請者の方からこういう補足資料をわかりやすくつくっていただいて、提出していただいたものがございますので、こちらを御参考にしていただければとよいかと思えます。補足資料の5~6ページにわたりまして、図1、図2という図を掲載したものがございますが、そちらの方でクロロゲン酸類等の作用機序が図式化されております。

図1の方につきましては、一酸化窒素が関与する血管内皮依存性の血管拡張反応というものの説明でございまして、図2の方がそれに関与してくるクロロゲン酸類の作用機序の説明ということでございます。

クロロゲン酸類の詳細な作用機序といたしましては、絵の中に①~⑤がありまして、そのうちの詳細な作用機序については②~④にありまして、まずこのクロロゲン酸類自体の活性酸素除去作用を②として示しております。

あと③といたしまして、血管内皮一酸化窒素合成酵素の活性化作用がある。

④といたしまして、活性酸素生成酵素阻害作用が主な作用としてあるということで、これらの作用により一酸化窒素の不活性化を防ぎ、一酸化窒素が関与しまして、血圧低下作用を示すというものでございます。

なお、ヒドロキシヒドロキノンについては、⑤のところでも示されておりますが、通常のコーヒー豆は焙煎する際にこのヒドロキシヒドロキノンが生成しますので、これがクロロゲン酸の作用を阻害するというので、焙煎コーヒーの場合はこのために降圧効果が減少するということが示されております。

以上が評価対象食品の概要を御説明申し上げたところでございます。

次、概要で言いますと食経験。1 ページの 28～29 行目でございますが、食経験のところでございます。

申請者の方からは、通常のコーヒーの実態調査のデータなどを示してございまして、提出資料といたしましては、引用文献の 2-1、2-3、1-18 が示されております。

まず、インスタントコーヒーやレギュラーコーヒー、缶コーヒー等々の 1 日当たりの飲用杯数とか 1 週間当たりのコーヒー飲用杯数ということでございますが、1 週間当たりのコーヒー飲用杯数が 10.43 杯。これは引用文献でいきますと 2-1 辺りで基本調査として出されております。

数字といたしましては、2004 年の数字でございます。

内訳といたしましては、インスタントコーヒーレギュラーが 4.4 杯、レギュラーコーヒーが 3.49 杯等々で示されております。

また、引用文献 2-3 の方でも別の調査を行ってございまして、それによりますと、1 日当たり 1～2 杯のコーヒーを飲む人が 25.5%であったということでございます。これは中学生以上を対象にして調査をされております。

また、一般的なコーヒー 1 杯に含まれるクロロゲン酸類の量といたしましては、40～350mg。ヒドロキシヒドロキノンが 0.1～1.7mg 含有するというので、こちらの資料といたしましては、1-18 の資料の方に示されております。1-18 の 125 ページ、紙といたしましては、3 枚目の紙の左のカラムの中ほどの試験飲料のところにもそのことが書かれています。

食経験の方は、以上でございます。

次、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験でございます。こちらの方は、いろいろ各種試験を申請者の方で行ってございまして、参考といたしまして、概要の 6 ページの後ろに、事務局の方でヘルシアコーヒー試験概要一覧表というものを付けさせていただきました。

1 枚目が *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の一覧表。2 枚目がヒト試験の一覧表でございます。こちらを併せて参考にしていただければと思います。

また、先生方には、9月6日にメールで花王株式会社からの追加資料という形で送らせていただいた紙を、念のため卓上の方にも置かせていただいておりますが、これは *in vitro* 及び *in vivo* 試験で用いられた被験物質の差がわかるような表を花王の方から提出していただいております。この被験物質が試験概要の方では番号になっておりまして、内容がよくわからないところがありましたので、それを出していただきました。

まず、*in vitro* 試験の方でございますが、試験といたしまして、まず生コーヒー豆抽出物が、引用文献の資料でいうと 2-5。ヘルシアコーヒーを用いた資料が 2-10 の資料となっております。

内容といたしまして、概要の1ページの38行目からまとめてあるとおりでございます。

読み上げますと、ヘルシアコーヒー無糖ブラック及び生コーヒー豆抽出物については、*Salmonella typhimurium* 株及び *E.coli* 株を用いたプレインキュベーション法による 5,000 $\mu$ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験を実施したところ、S9mix 代謝活性化の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数は陰性対照と比較して2倍以上の増加が認められなかったというところで、変異原性は有していないと判定したということでございます。

次は、ラットを用いた試験でございます。概要の方では46行目。

資料といたしまして、まずヘルシアコーヒーを用いたものですが、こちらは資料 No.2-11 に当たります。ですので、後から申請者から出していただいた資料では、被験物質といたしましては CC-B を用いているものでございます。

概要といたしましては、雌雄各5匹のラットを対象に、無糖ブラック 20ml/kg 体重を単回強制経口投与して、14日間観察したというものでございます。報告書の9ページに結果が示されております。

試験結果といたしましては、死亡は観察されず、一般状態と体重増加等々に異常は見られなかったことから、本試験の LD<sub>50</sub> は 20ml/kg 体重以上であると考えられたというものでございます。

その次が、同じく無糖ブラックを被験物質といたしまして行いましたラットの 28 日間反復強制経口投与試験でございます。引用文献といたしまして、今の資料の次の 2-12 に当たります。

試験結果は、2-12 の試験報告書の算用数字の8ページで示されているとおりでございます。試験結果としましては、死亡例は観察されず、試験結果に挙げられております項目につきましては、対照群と比較して有意な差は認められなかったということでございます。

血液検査、器官・組織の肉眼的観察、病理組織学的検査の結果認められた所見につきましては、背景データの範囲内であるか、ラットに自然発生的に認められるものであり、被験物質の投与とは関係ないと判断されております。

これらのことから、無毒性量につきましては、最高用量の 1 日当たり 1 キロ体重当たり 20ml としております。

このほか、生コーヒー豆抽出物を用いた試験が、やはりラットの単回強制経口投与試験と 28 日間連続強制経口投与試験、雌ラットを用いた催奇形性試験の 3 報が出されております。

まず、単回強制経口投与試験については、引用文献の 2-6 でございます。概要といたしましては、資料 1 の 2 ページの 62 行目にまとめておるとおりでございます。

試験結果につきまして、一般状態で投与後 1~3 時間までに眼瞼下垂が全例、流涎が雄 1 例、雌 2 例で認められたが、投与 6 時間までに回復したということでございます。

摂餌量、体重推移、剖検結果に異常は認められなかったということで、この結果を受けて、最小致死量は 2,000mg/kg 体重以上としております。

次が 28 日間連続強制経口投与試験が実施されておまして、資料 2-7 になります。概要は 2 ページの 69 行目からでございます。試験結果といたしまして、死亡例は観察されなかったということでございます。

一般状態でございますが、投与 7~8 日に投与直後から 10 分間程度にわたり軽度の流涎が 300mg 及び 1,000mg/kg 体重群の雄各 1 例で認められたということでございます。これについては、被験物質の味に対する忌避反応と判断したということでございます。

体重等については、対照群と比較して有意な差は認められなかったということでございます。

また、血液生化学検査、剖検等による所見等については、背景データの範囲内か自然発生的に認められるものとして、被験物質投与に起因する変化ではないと判断しております。

これらのことから、本試験による無毒性量は、1 日当たり 1,000mg/kg 体重以上と考察されております。

その次が催奇形性試験の方でございまして、これは資料 No.2-8 でございます。概要の方では、3 ページの上の方からになります。

雌ラットに対しまして試験を行っておりまして、妊娠 6~19 日まで強制経口投与して、妊娠 20 日目に帝王切開をして、胎児に及ぼす催奇形性について検討しております。

母動物への影響でございますが、これは資料の方は、報告書の算用数字の 5~6 ページに書かれておりますとおりでございます。300mg/kg 体重群で対照群と比較して、体重増加量、摂餌量が有意に減少し、一部の動物に立毛が見られたということでございます。

あと、1,000mg/kg 体重群でも対照群と比較して、体重、摂餌量、胎盤重量の有意な低値等々が見られております。

胎児への影響でございますが、これは同じ報告書の 7~8 ページに結果が示されております。

胎児への影響については、生存胎児数・胚・胎児死亡率、性比等々につきまして、対照群と比較して有意な差は認められず、内臓及び骨格検査でも、いずれの群においても異常を有する胎児は見られなかったということでございます。

なお、1,000mg/kg 体重群では、全身性浮腫が見られ、また軽度の骨化遅延が認められたが、母動物の低栄養状態に起因する非特異的なものと判断されております。

これらのことから、生コーヒー豆抽出物の母動物における無毒性量は、1 日当たり 100mg/kg 体重、胎児に対しては 1 日当たり 300mg/kg 体重とされております。

以上が *in vitro* 及び *in vivo* 試験の概要でございます。

その次がヒト試験でございます。

こちらは、先ほど御紹介いたしました一覧表の 2 ページ目に示しているとおり、1 日当たりの 3 倍過剰試験が 3 報、12 週間継続摂取試験が 3 報、薬剤併用摂取試験が 1 報、全部で 7 報の試験が行われております。

まず、1 日 3 倍過剰摂取試験でございます。試験概要の方では 3 ページの 98 行目から示しておりまして、引用文献の方では資料 No.2-14 の試験でございます。

試験の被験者といたしましては、正常血圧、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けていない成人男女 65 名を対象に、無糖ブラック摂取群とプラセボといたしまして、クロロゲン酸類含有でかつヒドロキシヒドロキノンが低減されていないものを用いたものによりまして、1 日 3 本を 1~3 回の頻度で 4 週間摂取させる二重盲検並行群間比較試験が行われております。

この 3 本の量を 1 回で摂取した被験者は、65 名のうち 2 名でございました。

まず、対照飲料及び被験飲料の概要につきましては、この試験資料 No.2-14 の 2 ページの方に表で示されております。

また、3 ページの方に、試験者割付と対象者と除外基準等が示されております。

4 ページに試験スケジュールが示されております。

10 ページの図 1 に、被験者がいる程度どういうふうに除外されていったかということが示されております。

13 ページに表 1-3 がございまして、収縮血圧、拡張期血圧の摂取前からのデータが示されております。

摂取期前値と比較した結果につきましては、18 ページの後ろに添付資料の形で一覧表を提出していただいております。こちらが摂取期前値と比較した検査結果でございます。3 ページの 108 行目からこちらをまとめたものがあります。

失礼いたしました。18 ページの後ろにございますのは、被験飲料の飲用記録でございます。済みません。

検査結果につきましては、先ほどの表 1-3、またその前の表 1-2 には、体重等のデータ、14 ページは理化学的検査結果、15 ページには表 2-1 といたしまして血液生化学検査、16 ページに血液学検査が示されております。

また、17 ページには有害事象及び 18 ページに試験中止及び脱落者の概要を示していただいております。

こちらをまとめたものが、先ほどの概要の 108 行目からでございます。まず摂取期前値と比較した血圧への影響ですが、本食品群では正常血圧者の収縮期血圧が有意に増加し、正常高値血圧者の拡張期血圧、脈拍数が有意に低下しております。

プラセボ群では、正常血圧者の SBP が有意に低下、軽症高血圧者の SBP、DBP が有意に低下、脈拍数が有意に増加しております。

本食品群の軽症高血圧者、プラセボ群の正常高値血圧者の血圧及び脈拍には変化はなかったということでございます。

今のものが表 1-3 の概要でございます。有意な差が出ているものについては、※印で印が付いているものでございます。

有害事象といたしましては、17 ページの表 4 でございまして、本食品群で下痢が 1 名、プラセボ群で下痢及び頭痛が観察されております。

脱落者につきましては、18 ページの表 5 にあるとおりでありまして、本食品群の 3 名が脱落しております。うち 1 名については、3 ページの概要に示しているとおりの経過をたどりましたが、本食品と関連する可能性及び同時期のアルコール摂取量の増加が考えられたということでございます。

ほかの 2 名につきましては、本食品摂取との関連性はないと判断されております。

その次、概要で言いますと 4 ページの 121 行目からでございますが「脱落者でみられた症状を含む本試験による自覚症状、有害事象、血液検査及び尿検査の結果について、試験責任者により本食品の過剰摂取時の安全性に問題はないと判断されております。

その次に、薬剤併用摂取試験が資料 No.2-15 でございます。これは、125 行目からあるとおりでございますが、血圧降下剤を服用している高血圧症患者 31 名に無糖ブラックまたはプラセボ、こちらのプラセボはクロロゲン酸類含有で、ヒドロキシヒドロキノンが低減されていないものでございます。これを 1 日 2 本を 4 週間摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験が実施されております。試験のスケジュールと試験項目については、資料 No.2-15 の 5

ページを御覧になっていただければと思います。また、各摂取前の被験者の血圧は、128 行目から 2 行にわたってまとめているとおりでございまして、そちらの内容につきましては、9 ページの表 1a、表 1b に示されております。

あと戻りますが、薬剤の使用背景につきましては、6 ページの表 2 に各被験者の使用薬剤が示されております。

本試験の結果でございますが、両摂取期間の血圧変動に有意な差はなく、本食品摂取による血圧降下剤の作用抑制、あるいは急激な降圧作用は認められなかったということでございます。

また、血液検査は 7 ページの表 3 でございますが、両摂取期間の値に有意な差は認められず、医師の間診において、本食品の摂取に起因する有害事象は認められなかったということでございます。

また、本試験では脱落者が 1 名ございますが、こちらについては試験開始以前にコーヒーを飲む頻度が少なかったことが原因と考えられるということでございます。

次が 1 日 3 本の過剰摂取試験でございまして、これは資料 No.2-13 の試験でございます。概要は、4 ページの 141 行目にまとめております。

こちらは、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けていない成人男女 12 名、いずれも社内ボランティアでございますが、これを対象にいたしまして、無糖ブラックを 1 日 3 本、4 週間摂取させております。

その結果、摂取期前値と比較いたしまして、SBP 及び DBP は有意に低下したということでございます。

概要につきましては、資料 No.2-13 の試験の 1234 ページに、まず図 1 といたしまして血圧値の経過が示されております。脈拍数に有意な変動はみられていないということでございます。

血液検査の結果、こちらはその次の 1235 ページに表 4 で示されておりますが、こちらで臨床問題となる変動は認められなかったということでございます。

こちらについて、被験者による試験期間中の体調変化の記録によりますと、腹痛及び咳、頭痛、便秘が報告されておりますが、医師によりこれらの変化は日常生活に起因するものと判断されております。

その次が、マイルドミルクも併せて概要の方にまとめておりまして、過剰摂取試験の最後になるんですが、こちらはヘルシアコーヒー マイルドミルクの方に出されております、ファイルはこちらのファイルの資料を御覧になっていただければと思います。この試験が出されております。資料番号でいいますと、マイルドミルクの方のファイルの 2-1 ということでございます。

このヘルシアコーヒー マイルドミルクとプラセボといたしまして、クロロゲン酸類含有、ヒ

ドロキシヒドロキノンが低減されていないプラセボを用いまして行った、1日3本を自由に4週間摂取させる二重盲検群間比較試験が行われております。

なお、対象者につきましては、正常血圧、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けていない成人男女26名ということをございまして、試験デザインにつきましては、今の2-1の2ページに表1として示されておりました、あと被験者の背景は3ページの表2に示されております。

試験の結果でございますが、血液検査の結果については、6ページの表4、文書の方では、4ページ、5ページにまとめられているとおりでございます。

試験の結果、両群で血圧、脈拍数等、血液学検査結果に摂取期前後の有意な変化は認められなかった。血液生化学検査の結果、臨床上問題となる変動は認められなかったということでございます。

また、被験者の体調変化の記録によりますと、本食品で扁桃腺炎、気管支炎、プラセボ群で風邪が報告されておりますが、医師により日常生活に起因するものということで、本食品による臨床的に問題となる有害事象ではないと判断されております。

以上が過剰摂取試験でございまして、その次からが12週間継続摂取試験ということでございます。

まず、無糖ブラックの方の資料に戻りますが、こちらの資料No.1-14の試験でございます。

対象者でございますが、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けていない成人男女98名ということをございまして、試験方法につきましては、今、御紹介いたしました資料No.1-14の3ページに示されております。また、試験結果の方にも被験者背景などが6ページの方に示されております。これらに、まず無糖ブラック摂取群とプラセボといたしまして、クロロゲン酸類含有、ヒドロキシヒドロキノン非低減の飲料の摂取群とに分けられておりました、飲料の内容につきましては、15ページのテーブルIで示しております。

これは、これらの飲料を1日1本、12週間摂取させる試験でございます。

試験の結果でございますが、摂取期前と比較した結果につきましては、この資料No.1-14の25ページの後ろに添付資料という形で提出していただいております。

※が付いているものが有意差が出たものでございますが、摂取期前値との比較におきまして、両群で体重及びBMIが有意に増加、本食品ではSBP及びDBPが有意に低下、プラセボ群では脈拍数が有意に低下しております。

血液検査及び尿検査の結果、臨床上問題となる変化は認められなかった。また、試験期間中の医師による問診、こちらについては8ページに記載されておりますが、本食品に起因する有害事

象は認められなかったということでございます。

その次、資料 No.1-16 が 2 報目の 12 週間摂取試験として出されております。まず、被験対象者でございますが、203 ページの右のカラムの下の方に「Results」とありまして「1.The background of subjects」のところにエントリーとどういうふうに振り分けていったかということが示されております。

正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する降圧治療を受けていない成人男女 100 名が対象になっておりまして、無糖ブラックまたはプラセボ、これはクロロゲン酸類除去、ヒドロキシヒドロキノンが低減されたプラセボでございます。このように分けて試験が行われております。

205 ページのテーブル II の方に、血圧と脈拍の経過が示されております。

また、摂取期前値との比較としまして、資料の 212 ページの後ろに添付資料が付けられておりますが、こちらが提出されております。

試験前値との比較におきましては、※のところは有意差が付いておるものでございますが、両群で体重 BMI が有意に増加、SBP、脈拍数は有意に低下しております。DBP は本食品群で有意に低下しております。

血液検査及び尿検査の結果、臨床的に問題となる変動は認められなかったということでございます。また、医師による問診につきましては、本食品に起因する有害事象は認められておりません。

被験者個人の臨床検察に、臨床上問題となる変動は認められなかったということでございます。こちらの内容につきましては、資料の 207 ページの下の方に Adverse events として示されております。

次が、最後の 12 週間試験でございますが、資料 No.1-18 でございます。まず、12 週間試験の試験スケジュールについては、1-18 の 126 ページの Fig.1 に示されております。その次の 127 ページにエントリーと振り分けの Participants flow が示されております。

こちらは、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けてない成人男女 123 名を無糖ブラック摂取群とプラセボ、こちらはクロロゲン酸類除去、ヒドロキシヒドロキノンが低減されたプラセボ群に分けて行われております。

その結果でございますが、摂取期前との比較につきましては、134 ページの後ろの添付資料 1-18 に提出していただきまして、有意差につきましては、同じく※で示していただいております。

結果といたしまして、両群で体重及び BMI が有意に低下、本食品群では SBP、DBP が有意に低下。脈拍数は有意に増加しております。

プラセボ群では、SBP、DBP が有意に増加。脈拍数は有意に低下しております。

血液学的検査の結果、本食品群では摂取期前値と比較して鉄が有意に低下。尿検査の結果、臨床上問題となる変化は認められなかったということでございます。

医師による問診については、132 ページの左カラムの中ほどに示しているとおりでございます。本食品に起因する有害事象は認められず、被験者個人の臨床検査値に臨床上問題となる変動は認められなかったということでございます。

概要につきましては、以上でございます。また、今までこちらの概要につきましては、ヒト試験の内容の有意差が見られたものすべてを、できるだけ書き出すような形で書かせていただいておりますが、評価書としたときに、余りそれが適切かどうかという御意見もございましたので、かなり簡略化した書き方をしております。

この書き方で、先生方の方からまた少しかような情報を入れた方がいいとか、この情報は必要ないというような御指摘がございましたら、概要が評価書になる段階のときに御指摘をいただければと思います。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。ただいま事務局の方から説明していただきましたけれども、その内容について御議論をいただきたいと思います。

まず、関与成分の作用機序につきましては、新しい関与成分ということで、その作用機序についての説明があったかと思えます。これにつきまして、何か御意見を伺えればと思います。いかがでしょうか。

山添先生、何かございますか。

○山添専門委員 ここでの関与成分は、クロロゲン酸と書かれていますね。ところが、ヘルシアコーヒーの資料のところで見ていきますと、資料 No.3-2 を見ますと、クロロゲン酸自身は生体の中に吸収されないというふうに書かれているんです。そうすると、血管の中に入って、それが NO の合成酵素に作用するという機序を書くのは、試験管の中では正しいかもしれませんが、人における機序としてはちょっと説明がつかないと思うんですが、それよりも加水分解されてできたフェルラ酸が実際に作用しているとした方が、実際の作用ではないかと考えるんですが、その点について。

○上野川座長 基本的な問題だと思います。要するに、ここでの申請者の作用機序については問題があるのではないかと。基本的には、ヒドロキシヒドロキノンを除去することによって、それはクロロゲン酸の降圧効果を減少させてしまうわけですけども、降圧効果は、クロロゲン酸自体ではないのではないかとということですか。

○山添専門委員 ヒトに投与して効果が出ていることは、実際に実験の事実から本当だと思うん

です。ただ、この説明の仕方は少しまずいのではないかと。動態から考えると、吸収されないものが血管に作用するということはあり得ないことですので、クロロゲン酸が腸内細菌で加水分解を受けたものが出てきたと、多分フェルラ酸でこの資料にもありますから、フェルラ酸が主成分となって関与する。そして、このヒドロキシヒドロキノンを除去することは何らかの寄与はしているんだと思うんですけれども、それは否定はしませんが、それがクロロゲン酸と直接的な関与があるような文書にはしない方がいいのではないかと思います。

○上野川座長 要するに、事実としてはあるかもしれないけれども、補足資料ですと一応クロロゲン酸からフェルラ酸に代謝される。これはほとんど腸内細菌によるんですね。

○山添専門委員 はい。そういうふうにこの資料にも書かれておりますので、表記の仕方ですね。クロロゲン酸がこの表記だと、直接作用するかのように聞こえるので、そこを少し直していただければと思います。

○上野川座長 同時に、ヒドロキシヒドロキノンを除去することでというところの二次的というか、同時に起こるもう一つの反応の、それは問題ないですか。

○山添専門委員 多分それは NO に対する作用ですので、その可能性はあると思いますが、それはフェルラ酸であっても同じ作用をしますので効果がある可能性はあります。

○上野川座長 どうぞ。

○廣瀬委員 今のフェルラ酸のことですけれども、クロロゲン酸が加水分解された場合に、カフェ酸にはならないのでしょうか。

○山添専門委員 資料では両方になると書いてありますね。そのうち、フェルラ酸の方が NO に対する作用があると薬理効果のところにありますので、恐らくそれが有効成分だろうと思います。

○廣瀬委員 もう一つお聞きしたいんですけれども、ヒドロキシヒドロキノン除去することで、一酸化窒素の作用を抑制するということになってはいますが、コーヒーの中には恐らくヒドロキシヒドロキノンに類似したヒドロキノンだとかカテコールがかなり入っていると思います。ヒドロキシヒドロキノン除去した場合に、ヒドロキノンあるいはカテコールの量はどのようになるのでしょうか。といいますのはカテコールは、私、昔、実験していたんですが、ラットの場合に高用量で投与すると胃に潰瘍を起こしたり、長期間投与すると胃がんを起こしたりします。それから、ヒドロキノンも長期間投与すると腎がんを起こすという結果もありますので、そういうことが若干気になっているわけです。もしそういうデータがあったら教えていただきたいと思います。

○上野川座長 要するに、申請者に質問するということですね。

○廣瀬委員 それでもいいです。私、このデータを全部読んでないので、ひょっとしたらどこかに書いてあるかとは思いますが。

○上野川座長 では御質問としてまとめていただいて、1 つは山添先生のお話と食品安全委員会の委員のお話、これをまとめていただいて、そこら辺のところの作用機序については、やはり生成物の安全性に関する性質をまとめていただければと思います。

どうぞ。

○菅野専門委員 山添先生のお話を伺って、初めてこの試験で急性の血圧低下がないことがわかったような気がしますので、余り危惧はないと逆に思うんですが、もし最初のもが効いているとすれば、ほかの NO をいじる薬との複合作用を本当は気にしなければいけなかったのかと思っていたのですが、その危惧はかえって余り考えなくていいということでしょうか。

○山添専門委員 この記述を最初に読ませていただいたときに、動物実験で服用後の 12 時間後でも有意差が出ている。NO でありながらこんなことはちょっと考えにくいと思ったんですが、理由は腸内細菌で加水分解されて、徐々に吸収されているので、持続的に効いているのであって、ですから、急激に全部のもが吸収されて作用することは余りないので、むしろその意味では安全かもしれません。

○菅野専門委員 そうすると NO をいじる薬との複合実験は人間ではされてないですね。する必要もないですかね。

○山添専門委員 恐らく脳内で血栓とかいろんな NO に関する薬物を投与するのは、多分コーヒーを飲むときではないと思うので、そこは考えなくていいかなと思います。

○菅野専門委員 別のものがあるじゃないですか。

○山添専門委員 ありますけれども、ニトログリセリンとか普段飲んでいる薬剤で、NO が血中に常であればいいという薬剤が幾つかありますけれども、それについてはここでは何ら試験をされていないということです。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 今の山添先生のコメントに関連するんですが、文献の 3-10 でヒトに投与した際のクロロゲン酸の生体内での代謝に関して研究がされているんですが、この報告の妥当性を考えながら指摘事項の文書をまとめる方がいいのではないかと思ったので、追加でコメントさせていただきます。

○山添専門委員 そうなんです。花王での報告では吸収されて、血中で検出されるといいながら、ほかの文献の大半は吸収されないとなっているんです。だから、そこを解決しておかないといけないと思います。

○上野川座長 この場合、有効性の方の作用機作ですね。そうすると、ここでは主としてそれに

関連して、安全性と今のような作用機作との関連を論ずるわけですが、そういった意味ではどこら辺のところに指摘を一番すべきとお考えですか。さっき言ったように、フェルラ酸が作用の一番中心的な存在で、それが安全であるかどうか、その場合の安全性の対象となるか、腸内細菌の問題もあると。

○山添専門委員 そうですね。そここのところの関係を、もう少しわかるように説明をしていただきたいと言えいいんではないかと思います。

○上野川座長 安全性の視点からは。

○山添専門委員 安全性の視点からは、恐らくフェルラ酸になるとグルクロン酸抱合系が働くので、それほど問題はないと私は思います。

○上野川座長 むしろ安全性を保証するという意味で考えるという意味でフェルラ酸という道筋を考えたらいいんではないかということですか。

○山添専門委員 はい。

○廣瀬委員 ちょっと追加しますけれども、以前、いろいろがん原性をやっていたときに、フェルラ酸は恐らく発がん性はなかったと思うんですけれども、カフェ酸はやはり高用量で長期に投与すると、ラットの前胃と腎臓に発がん性があるというデータを出したことがあります。非常に高用量ですから、問題はないかと思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。今の御指摘も一応申請者の方に質問という形で、よろしいでしょうか。

○吉富課長補佐 いろいろ意見が出されておりますので、事務局の方でまとめさせていただいた後、メールの方で確認させていただきます。

○上野川座長 発言された先生の方に、確認していただくということをお願いします。

ほかに、いかがでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 総論ですが、作用機序が違うふうに出てきたら、ほかのお薬との相互作用の考察が全部変わるので大事なんだというふうには受け取ったんです。

ですから、作用機作を直していただいたら、今度はお薬との兼ね合いの考察も直していただかないといけないかもしれませんね。

○上野川座長 そうですね。作用機作の質問に対して、申請者がどういう答えをするか、申請者も自分たちの機作を主張するかもしれない。そうした上で、両方での意見の上で、やはり安全性についてより議論していくという道筋になろうかと思っておりますので、今の御発言に関しましては、一応整理して、それぞれ後で事務局の方でまとめていただいて申請者の方に出していくというふ

うになろうかと思えます。

よろしいでしょうか。

実際にトータルで考えると、あるものを減らすことによって、ある物質の作用が出てくるとい  
う考え方というのは、初めてのような気がいたしますので、そういう意味では新しいタイプとい  
う視点からの議論も重要ではないかと思っておりますけれども、ほかにいかがでしょうか。

出発点ということで、よろしいですか。

それでは、次の食経験に移らせていただきたいと思えます。いかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 まず、コーヒーに関する食経験は問題ないと思うんですが、今回、**HHQ** を除  
くために、ある特殊な処理をしています。そのことによって、フェルラ酸類の組成が大幅に変わ  
っていないというデータがないんですが、通常のコーヒーのフェルラ酸類の組成のばらつきの範  
囲内に入るというデータが必要なんではないかと思うんです。ほかの先生方はどうお考えになら  
れますでしょうか。

○上野川座長 いかがでしょうか。クロロゲン酸自体が**9種類**の化合物の総称ということになっ  
ていて、それがそれぞれ、フェルラ酸だけではなくて、代謝していただろうのこうのとなると、非  
常に複雑な話になりかねないんですけれども。

あと実際に一般のお話ですと、一般のコーヒーを飲んだことによる食経験、つまりコーヒーが  
安全だという話は一応言いたいわけで、ある成分を除いた場合に基本的にはコーヒーの食経験か  
らそれが判断できるかという御指摘で、これもやはり先ほどの新しいタイプのものですので、先  
生方の御意見を伺って進めていくことになっていきますけれども、池上先生、何かございませんか。

○池上専門委員 今の山崎先生の御指摘とは合わない意見ですけれども、これはどういうふう  
につくられているのか、表示内容だけだとよくわからないんですが。

○浦野係長 これのつくり方といたしましては、普通の生豆のコーヒーを焙煎して抽出したもの  
の中には、ヒドロキシヒドロキノン、**HHQ**が入っていることから、ある処理を行って、**HHQ**を  
除去して、結果的にクロロゲン酸の比率が高まったものということですから、クロロゲン酸を添  
加したということとはございません。申請書から読む限りでは読めません。

○上野川座長 クロロゲン酸やフェルラ酸の活性を。

○吉富課長補佐 8番の品質管理の方法のタグが入っていますけれども、その**13** ページを御覧  
になっていただけますと製造方法が書いておりまして、**図2**に示しているものがわかりいいん  
ではないかと思えます。

○池上専門委員 そうすると、コーヒーそのものはもともとクロロゲン酸が入っているものです

ね。特保ではそういう場合に、それを関与成分としてきたのでしょうか。特保に何かいろんなものを入れてつくっているというケースが多いわけで、そうすると今回の場合は、阻害物質を外したところにこの食品の意味があるわけですね。だから、そういうものをどう考えたらいいのでしょうか。

○上野川座長 今まで700種類ぐらいの中で、1つだけ一番最初の第1号のファインライスするときには、アレルギーを除去したということで第1号になっているんですけども、それは特保の考え方からいくと関与成分ではないので、基本的には今は多分特別用途食品か何かに移行していると思うんです。

したがって、関与成分が何かあって、そしてそれを加えるとか、もともとあった場合でも、やはりそれは一応ケースとしてあるのではないかと理解していますけれども、先生の方がお詳しいと思うんですけども。

ところが、今回の場合は、HHQをなくすと、初めて残ったものがクロロゲン酸とフェルラ酸が関与成分になってくる。HHQと一緒にいる場合働かないということですね。

ですから、そういう意味では全く新しいタイプの特保という感じですね。

○吉富課長補佐 聞いている限りでは、何かの成分を低減して作用を発揮させる特保というのは、恐らく初めてだったと思うんですが、食品にもともと入っている成分の量を変えないで特保にしたものは、最近一番新しいところでは、おなか納豆は納豆に入っている納豆菌そのものを関与成分といっていますので、別にあれは量を添加するわけでも何でもなかったもので、量を変えないで、もともとある成分を関与成分とすること自体は、ほかの食品でもあるということになると思います。

○上野川座長 以前のあれですと、食品安全委員会の方に先に来て、向こうに帰る格好だと思うんですけども、今はあらかじめ厚生労働省の新開発食品の審査会で議論されていると思うんです。そのときに、まず最初に関与成分ありきの話があって、それについては一体どういう議論がされているのか知りたいですね。このタイプですけれども。

どうぞ。

○池上専門委員 多少、道を外すかもしれませんが、例えばコーヒーにクロロゲン酸が入っている。そのクロロゲン酸の量だけでは有効に働かないときに、そこにプラスしたときに、その場合の有効成分は足したものが有効成分になるのか。あるいは本来含まれていたものと足したものの総量で関与成分になるのか。今のコーヒーのケースは新しいので、どういうふう考えたらいいのでしょうか。

○吉富課長補佐 今、このクロロゲン酸の量というのは、たしか申請者の資料を読む限りは変わ

ってないんですね。

○上野川座長 最終的にでき上がったものの中で、それが存在して、関与すれば関与成分という理解ですか。

○猿田評価調整官 この制度は、基本的に表示の許可制度でありまして、ある保健の機能を有する食品について、その機能の表示を許可するにあたり、科学的にきちんとした根拠があるのか、安全性についても大丈夫か、確認してから許可しましょう…という制度です。

したがって、関与成分が加えられたものであっても、何も加えられてない納豆のようなものであっても、また、今回のように何かは引かれたものであっても、制度上は問題ないと理解しております。

○上野川座長 そうすると、結論から言うと、法令上は全然問題ない、今の問題については全く問題ないということですね。要するに、先ほどの安全性のコントロールを取るとか、対照を取るとか、そういうことで安全性の評価の場合は、どれを用いるかということに関して関与してくるからという議論になっていると思うんです。安全性と関与した議論で、そういうことが有効性と関係して議論されなかったかという御意見と思うんです。特に、この委員会での権限内での話だと思います。

○吉富課長補佐 そこは、どういう整理になっているかということは、確認した上で、先生方にお知らせしたいと思います。

○上野川座長 そうですね。それで、基本的には一番最初の質問のあった山崎先生の話に戻るわけですね。

どうぞ。

○菅野専門委員 食経験のあるコーヒー自体の安全性はいまさら問わないわけですね。HHQがないがために、この申請者はいいことが起こるという意味で、ある一点にだけ注目して調査してきていますけれども、コーヒーの安全性が保たれる上で、別の意味でHHQがなければいけない要素というのがあったかもしれないということを考えると、やはり少なくとも山崎先生がおっしゃったような、ほかのメジャーな成分が、この処理によって大きくくるってないことは言わないといけないという考えは成り立つと思います。

○上野川座長 私もそう思います。したがって、それがなくなったことによって変化が起こることは当然考えられるわけで、基本的にそういうお話ですね。

○山崎専門委員 そうですね。追加でよろしいですか。この資料には、HHQを除く具体的な方法が出ていません。それで、私個人的に特許情報を調べたんですが、これに関する関連の特許が数件出ています。ただ、似たような物が幾つも出ております。これは防衛という意味も含めて周

辺のものを全部抑えるのが一般的なものらしいので、実際の製品をつくるのにどの特許手法が使われているかという特定まではできませんでした。

ただ、基本的には、●●を使って、●●という方法で HHQ を除いています。ですから、HHQ が除かれるということは、それ以外の含有成分の一部も当然除かれているはずなので、そうした場合に、除かれるものによっては、コーヒーの食経験という意味では、菅野先生おっしゃったように、プラスではなくてマイナスの影響が出てくる可能性は否定できないと思ったんです。

○廣瀬委員 逆に、カテコールとかヒドロキノンとかが同時に除かれたら、発がんの面から言えば、それに越したことはないと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○本間委員 私、コーヒーの研究をやっておりました。今の山崎先生のおっしゃるのは、実験をやっていてもそのとおりだと思います。カラムに通して、一つの特典成分だけが除かれるということはまずないのでありまして、これは相当成分が変わってきている可能性があるというふうに考えます。

ですから、その場合何がしかの分析の証拠が必要ではないでしょうか。

○上野川座長 要するに、コーヒーでの食経験というのは、この場合は余り適用できないのではないかということですね。

○山崎専門委員 わかりません。適用できるかもしれないし、できないかもしれないし、根拠がないので判断できないというだけです。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○吉富課長補佐 ただいまの御指摘については、まずヒドロキシヒドロキノン以外のほかの成分も含めて通常のコーヒーと今回のヘルシアコーヒーとの成分の差がわかるようなデータを出していただいた上で、ヒドロキシヒドロキノン以外にも除かれた成分があるのであれば、それを除去されたことによる影響について考察していただくというような御指摘でよろしいでしょうか。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○篠原専門委員 今の御説明でいいと思いますけれども、●●しますともう色とか香気成分とか、あらゆるものが取られると思うんです。

ですから、どれが除去されるのか、非常に難しいですね。

○上野川座長 香りの成分は恐らく何千種類あるかもしれませんが、そういう意味ではあれですね。

○篠原専門委員 一応、そういうもので成分比較ができるかと思います。

○上野川座長 ですから、食経験は少なくともこの場合は安全性の基準にはなかなかかなりにくい。ほかの、例えば安全性を決めるいろいろな試験を総合的に判断していくというようなことだと思いますけれども、それはそういう意味で実際に、ほかの安全性を少し広げた場合でも、やはり成分的にどういう変化があるかというのはこちらから質問として指摘するということですね。そういうことでよろしいですか。

どうぞ。

○本間委員 これは品種間の差は載っていることはないですか。例えばコーヒーの場合、クロロゲン酸の含量はアラビカとロブスタという2つの品種がメジャーなんですけれども、ロブスタの方が含量が圧倒的に多いんです。それで、ここではその差を論じているということはないですね。

○吉富課長補佐 コーヒー豆の品種ということですか。

済みません、そこまではデータは出されておられません。コーヒーの抽出液が自主規格に合っているかどうかというところで見えていますけれども、コーヒー豆まで及んだデータは出されておられません。

○本間委員 わかりました。

○山添専門委員 吉富さん、資料 No.3-10 の2枚目だから、1240 ページに「2 試験食品」とありますね。その途中で「原料であるコーヒー抽出液から、食品製造工程で実績のある加工助剂を用いた分離工程によりヒドロキシヒドロキノンを低減し、飲料 184mL あたりクロロゲン酸類を 299mg 含有するように調製したものである」とありますから、明らかにこのところは後から加えて戻して取ったものだというので、調製しているの、かなりのものを変えていると思います。

○上野川座長 繰り返すようなんですけれども、少なくとも、もとの一般のコーヒーそのものの成分では安全性の評価の対象にはならないのではないかという総括的な御意見だと思います。現物を使ってやりなさいということですね。

ほかにいかがでしょうか。

○吉富課長補佐 済みません、今、山添先生がおっしゃられたところなんですけれども、文献の No.1-18 なので、直接、この製造方法とかの資料ではないんですが、No.1-18 の 125 ページの「3. 試験飲料」というところがありまして、そこには3行目に、一般的なコーヒー1杯につき、彼らが行った分析では、クロロゲン酸類は 40~350mg 含むとなっているので、そうしますと、一般的なコーヒーからそこまで大きく変わっているんですか。

○山添専門委員 一般的なコーヒーの場合には幅があって、当然、先ほどの品種とかローストの受容体とかいろんなもので実際に抽出される量が変わるんだと思うんです。ところが、そのの

ージにもありますように、ここでは「クロロゲン酸類を 300mg に調製した」というふうに書いてありますが、そういうふうには調製されているということは、一旦取ったものを除いて、後から加えているということです。

○吉富課長補佐 御趣旨はわかりました。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 そうすると、処理したものの自体は、もうコーヒーの味はしていないと考えた方がいいわけですか。

○上野川座長 それはお試しになったらいかがですか。

○菅野専門委員 そういう意味ではブレンドというのは何をやっているかわからないという意味ですね。

○吉富課長補佐 済みません、さっきの指摘に関してもう一回確認させていただきたいんですが、一般的なコーヒーと今回の食品との成分の差のデータを求めるんですが、製造方法は、今、簡単にしか出されていないんですけれども、そこも詳しく出していただいた方がいいのかなんですけれども、今、結構、製造方法の話に及んでいるんですけれども、ここは製造方法をもう少し詳しく出してくださいということでしょうか。

○上野川座長 どうぞ。

○日野事務局次長 推測なんですけれども、先ほどの品質管理のところ、●●と書いてありますね。多分、●●で分けているんです。●●と私は想像したので、今、おっしゃられたように、どうやって調製しているのかは聞いた方がよろしいような気がします。そうしないと、多分、香料とかは元に戻せないと思うんです。コーヒーではなくなってしまう。

○吉富課長補佐 それでは、製造方法を詳細にということですね。

○上野川座長 そうですね。製造方法と、現在調べられている限りでの成分とかもとのコーヒーとの成分の違いはどうかということが皆さんの御質問だと思います。

いかがでしょうか。先に進ませていただいてよろしいですか。次は *in vitro* と動物を用いた *in vivo* の試験について、いかがでしょうか。

どうぞ。

○山添専門委員 先ほどとも関連するんですが、この *in vitro* の試験で変異原性の試験、本来は私ではないんですけれども、ほとんど原料のクロロゲン酸は吸収されない、ごくわずか、数 ng が血中に出る程度で、大部分は腸内細菌で加水分解された形で体内に入る。その場合に、この変異原性の試験は抽出のエキストラクトそのもので試験をされていることになります。

したがって、クロロゲン酸の形でほとんど試験をされていると思うんですが、体内に入ったと

きに別の物質になった場合に変異原性試験はそういう体内に入ったものについてもやっておくことが必要ではないかという気がするんですが、その点について、一応、データがあるのかどうかについて申請者の方に聞いていただけないでしょうか。

○吉富課長補佐 わかりました。それでは、作用機序の方の回答次第でひょっとして変わってくると思うんですけれども、もし、先ほどの作用機序の結果がクロロゲン酸が吸収されないということであればという形ですか。

○山添専門委員 クロロゲン酸として吸収されるされないにかかわらず、体内に入った形としては加水分解するとかそういう形になってしまっていますので、その部分についても変異原性の試験のデータがあれば出していただきたいというふうに聞けばいいかと思います。

○吉富課長補佐 わかりました。それでは、もしなければやっていただくということですね。

○上野川座長 どうぞ。

○廣瀬委員 今の *in vitro* と *in vivo* の試験ですけれども、両方とも生のコーヒー豆抽出物を用いて行われていますが、私、以前、カフェ酸等を勉強したときに、生のコーヒー豆にはカフェ酸が主に入っていて、それを焙煎することによってカフェ酸がクロロゲン酸に変わるというような話だったということを記憶しているんですが、この生のコーヒー豆抽出物を用いた試験の意味がいま一つ理解できませんので、その辺も同時に聞いておいていただければありがたいと思います。

○上野川座長 これも先ほどのコーヒーの食経験の問題とオーバーラップしていて、実際の現物というか、最終的な製品の成分での *in vitro*、*in vivo* の動物実験がないのではないかという御指摘と理解してよろしいですか。

○吉富課長補佐 済みません。両方やっております。*in vitro* 試験でいいますと、2-5 は生コーヒー豆の抽出物ですが、2-10 はヘルシアコーヒーの液体でやっております。同様にいたしまして、ラットの試験も両方やっております。

資料1のヘルシアコーヒーの概要の6ページの後ろに、一覧表を事務局で用意させていただきまして、その「被験物質」のところを御覧になっていただくと、催奇形性試験は別ですが、変異原性試験、単回強制経口及び反復強制経口投与試験は、両方を被験物質として行っております。

○廣瀬委員 そうすると、あえて生のコーヒー豆で試験を行った理由というのは、何なんですか。

○吉富課長補佐 それは記載されていないです。それをお聞きするというところでよろしいですか。

○廣瀬委員 そうですね。

○山崎専門委員 補足で生コーヒー豆抽出物の説明をさせていただきたいと思うんですが、生コーヒー豆と焙煎コーヒー豆とのクロロゲン酸類の量を比較すると、生コーヒー豆の方がクロロゲ

ン酸類の量が圧倒的に多いんです。焙煎をすることによって、クロロゲン酸類の量は大幅に減ります。生コーヒー豆抽出物を使ったのは、あくまでクロロゲン酸濃度が非常に高い試料として生コーヒー豆抽出物を使ったと理解をすればいいのではないかと思います。

ただ、その場合に、焙煎コーヒー豆と生コーヒー豆ですと、当然、焙煎をすることによって、褐色成分は増えますし、クロロゲン酸の分解物も増えます。ですから、焙煎コーヒーには未知成分がいっぱい含まれているんですが、そういうものの評価というのは、生コーヒー豆抽出物ではできない。あくまで生コーヒー豆というのは、クロロゲン酸をたくさん含んでいることに注目してやっている試験です。ですから、生コーヒー豆の中には、クロロゲン酸類以外の成分も含まれていることを頭に入れておく必要があると思います。

○上野川座長 今のお話ですと、確かに量が多いけれども、この場合は、被験物質の関与成分そのものというのは無糖ブラック中にあるわけですね。それで、生コーヒー豆抽出物をあえてやったものは、今、厚生労働省の方の審査会で、何かの理由で同時にやりなさいというようなサジェスションとか、そういうものはあったんでしょうか。多いものでやりなさいとかね。

○山崎専門委員 これは厚労省に出てきた申請資料の中にも既に入っておりますので、企業が最初からこれに関しては実験をやっています。厚労省の調査会で指摘事項を出して、追加された試験ではありません。

○吉富課長補佐 関連するかもしれないんですが、今日、御欠席の長尾先生の方から復帰突然変異試験につきましては、御指摘が出されております。ヘルシアコーヒーを被験物質とした復帰突然変異試験については、被験物質の中の関与成分の濃度が非常に低いので、何らかの蒸発残渣を用いるか再試験を行う必要がある。今、出されているヘルシアコーヒーを用いた突然変異試験では、よくないのではないかと趣旨の御指摘をいただいております。

○上野川座長 いずれにしろ、変異原性試験をやるためには、被験サンプルの濃度が低いのではないかとということです。

いかがでしょうか。篠原専門委員、どうぞ。

○篠原専門委員 試料を使いましたヘルシアコーヒーというものは、ミルクとかいろんな成分が入っています。ですから、それを熱抽出して調べていらっしゃるんですけども、この本体というのが抽出物ですから、抽出物の変異原性そのものを調べる必要があるのではないかと。

そのときに、先ほど日野さんからありましたように、●●抽出しているんだったら、●●もやる必要があるのではないかとと思いますが、いかがでしょうか。

○上野川座長 そのとおりだと思いますけれども、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 済みません。もう一つ、お聞きしたいんですけども、*in vitro*の遺伝毒性試験は、

Ames 試験だけが要求されているんですか。例えば染色体異常試験、小核試験等はやらなくていいことになっているのでしょうか。

○吉富課長補佐 こちらの参考資料の中に、更に参考資料のタグが入ってございまして、その中の3番のタグがこちらの専門調査会の考え方になっております。

その中で、*in vitro* 試験といたしましては、原則として遺伝毒性試験データという書き方をしております。それ以上は記載しておりません。

○廣瀬委員 そうすると、Ames だけでも別に文句は言えないわけですね。

○吉富課長補佐 勿論、必要に応じてほかの試験を求めることは書いておりますので、今、出されている試験で十分ではないということであれば、その旨を申請者の方に指摘することは可能でございます。

○廣瀬委員 ヘルシアコーヒーの場合、直接関係ないかもしれないんですけども、最近アクリルアミドの問題もありまして、アクリルアミドは Ames ではマイナスで、染色体異常でポジティブに出てくることもありますし、ヒドロキノンやカテコールでは染色体異常が陽性という結果もありますので、染色体異常がやられておれば、その辺もどうなっているのかがわかったかなと思っています。

○上野川座長 よろしいですか。私は第1回目からこの範疇の座長をやらせていただいて、新しい基本的な考え方をつくる際にも立ち会った者として、一応どういう考えでそこが決められてきたかについては、担当官と議論してつくり上げてきたものですから、ここは先ほども説明がありましたけれども、基本的には食経験や食べ物の特異性を考えた上でつくり上げてきています。

それから、原則としてということですので、後で催奇性とかいろんなことが書いてありますけれども、それを専門委員の方で、特にこの物質の場合はそういうことが必要、やるべきであるという意見が出てきた場合、そして、それにきちんとした理由がある場合には要求することに今まではなっていて、ここで審査を4年間行ってきているということをつけ加えさせていただきたいと思います。決して、染色体試験が不必要という意味ではなくて、そういう考え方で、今まで調査会が運営されてきたということで、先生方の御意見によっては、そこら辺のところをどうするかというのは、今後いろいろあるかと思っておりますけれども、物によって随分違うということと、個別によって審査されるというのが、特保、食品の場合の違いなんです。だから、それに対応した形で、いろんなところを参考にして、第1回目のときに、いわゆる基本的な考え方ができているということ、立ち会った者として、この調査会の担当として御説明させていただきます。

ほかにいかがでしょうか。池上専門委員、どうぞ。

○池上専門委員 今の廣瀬先生の御指摘に関連してですけれども、議論の中でこのものの食経験

というものをどう見るかというところは、必ずしも皆さんが食経験ありと判断する状況にはないと思います。幾つか御指摘のあったことに関しての回答を見た上で問題があれば、もう少し踏み込んだ試験が必要というケースもあり得ると思います。

私が先ほど指摘したように、生の抽出物をわざわざ使っているのは、量を調整するのに後から入れているのではないかという感じが致しました。ですから、そういったことなどが明確にわかるような資料を出していただいた上で判断してどうかと思います。

○上野川座長 それは原則としてということで、今までも試験をつけ加えさせることもケースとしてはあったと思います。ただ、一般的な流れとして、そのように行われてきたということを御説明させていただきます。

いかがでしょうか。*in vivo*、*in vitro*は同じような感じですね。長尾先生のコメントは、それでよろしいわけですね。

○吉富課長補佐 長尾先生からのコメントは、先ほどのものでございます。

○上野川座長 菅野先生から *in vivo*、*in vitro* 試験で、特にないですか。

○菅野専門委員 「生」の方で心臓が小さいという所見が 28 日試験で出ているんです。「生」は本剤とは関係ないと思って流そうと思ったんですが、今のお話でブレンド云々という要件が出てきてしまったので、一応、今、論議された結果によっては、心臓の相対重量、絶対重量ともに有意に軽いというところを毒性とは関係ないと考察しているんですが、それをもう一回再考する可能性があるということだけ、ここでコメントさせていただきたいと思います。

○上野川座長 わかりました。

では、今の *in vivo*、*in vitro* の両試験についても、幾つか指摘事項が出されていると思いますので、それを事務局の方でおまとめいただければと思います。よろしく願いいたします。そして、確認の先生方に再度いただいでください。

○吉富課長補佐 わかりました。

○上野川座長 *in vivo*、*in vitro* 試験についての御意見を伺ったわけですが、ヒト試験につきまして、何か先生方の御意見はございませんでしょうか。磯専門委員、どうぞ。

○磯専門委員 多分、事務局の方でそういう方針でまとめられたと思うんですが、ヒト試験に関して、さまざまな二重盲検法があるんですが、その群間比較の結果は、あえて全部書かなかったんですか。要するに、プラセボと介入がありますね。

○吉富課長補佐 以前、ヒト試験の摂取試験の場合には、群間比較より摂取前後比較の方が重要だとお聞きしたと理解しておりますので、あえて今は書いていないんですが、データとして出されているし、そのデータも載せるべきということであれば、勿論、記載します。

○磯専門委員 この場合は、書かない方がいいと思います。すごく混乱します。

多分、ヘルシアコーヒーの効能について非常に強く言いたかったのは、最後の 5 ページの 176 行目とか 188 行目のトライアルだと思うんですけども、クロロゲン酸を除去して、かつ HHQ の低減をしているものあえてプラセボにしている。そのトライアル自体が、私は非常に不自然に思います。

というのは、コーヒー自体にカフェインがありますから、それによる血圧上昇作用がありますので、クロロゲン酸が血圧を改善、要するに、カフェインの昇圧作用をある程度薄めている。ところが、プラセボはカフェインで更に血圧を上げるような状況をつくっているということで、非常に不自然なコントロール設定なんです。でも、これは有効性の話なので、安全性の面からは特に問題ないと思います。

ただ、これをもって、この食品が降圧作用があるかどうか。要するに、普通のコーヒーに比べて降圧作用があるかどうかというのは読みにくいです。

○上野川座長 山本専門委員、どうぞ。

○山本専門委員 ランダム化した結果がいいか、前値と後値がいいかというのは難しい問題だと思います。有効性に関して言えば、コントロールに対してこれだけ血圧が下がるということがないと意味がないので、有効性に関してはそうだと思うんですが、安全性を考えると、普通のコーヒーに比べて安全かどうかということを見るのであれば群間比較がいいんですけども、この製品自体が安全かどうかと見るのであれば、群間比較で普通のコーヒーと比べて安全で同じだったと言ってもしょうがないかもしれないので、そういう意味でいうと、前値よりもどうだったという議論はあり得ると思います。

ただ、コントロールがないと、別にほかのものを飲んでもそうなるかもしれないので、そこは一律に前値と比較してどうだったらただけではなくて、当然、安全性なので難しい判断になると思いますが、コントロールも念頭に置きながらの考えがいいのかなと思っています。勿論、群間でどうだという話が要らないわけではないと思いました。

○吉富課長補佐 事務局ですと、どうしても画一的な書きぶりになってしまいますので、その辺は試験の内容に応じて御指摘をいただくとありがたいと思います。

○上野川座長 脇専門委員、どうぞ。

○脇専門委員 最初のクロロゲン酸の有効性の機序の話とも関連するんですが、ヒト試験で NO による降圧だとすると、かなり急性的な効果ではないかと思うんですが、飲んですぐの短期的な血圧の変動について全くデータがないので、その辺について 1 つ情報が欲しいです。

それから、過剰試験で 1 日に 3 本飲んでいるということですが、これも 3 本一遍に飲んだとき

の急性的な過剰な降圧がないかということについて、情報を得たいと思います。

○上野川座長 どうもありがとうございます。要するに、これまで申請者に対して要求してきた、一度に3倍量という過剰試験を行っていないのではないかと御指摘ですね。

○脇専門委員 NOの作用は短時間かもしれないということで、服用直後の変化が気になる。一般に市販された場合、2本、3本飲まれる方もいる可能性はあると思いますので、見ておいた方がいいのではないかと思います。

○上野川座長 クロロゲン酸の3倍量の過剰試験をきちんとやってほしいという御意見ですね。というか、これはやらないといけませんね。

○脇専門委員 試験までいくのかどうかは御議論いただきたいんですが、そういう急性の効果があるのかどうか。これは慢性的に12週間飲んで下がってきていますけれども、一過性の過剰な降圧に関して、効果がないのであればよろしいんですが、懸念はあるのではないかとことです。

○上野川座長 量を増やすと急に下がってしまうかもしれないということですね。

○脇専門委員 そうですね。1本での検討もされていないですし、3本でもやられていません。例えば1回投与でも3本を一度に飲んだときはどうかというデータが全然ないので、情報がほしいと思います。

○山添専門委員 先生にその点についてお伺いしたいんですけれども、ヘルシアのコーヒーはカフェインが90mgまで入っています。3本飲むと270mgになる。200mgぐらいまでだと私も実験したことがありますけれども、300mgになると大丈夫かどうか。申請者が確認をやればいいわけですが、そのところも含めて検討していただければと思います。

○脇専門委員 3本ではなくて、2本でもいいです。

○篠原専門委員 1回に3本飲んでいる人が2名いますね。それで何かあったんですか。それは何も情報がないんですか。

○吉富課長補佐 その方について、特記はされていません。

済みません。そうしますと、急性の影響を見るための試験を行っていただくか、もしくはそういう試験を行うための設計をして出していただくという御趣旨でしょうか。

○上野川座長 今の先生のお話ですと、どうなんですか。

○脇専門委員 例えば服用試験をしているときは、そういうデータを取っていないんでしょうか。

○吉富課長補佐 聞かないと、そこはわからないと思います。

○脇専門委員 まず、そういうデータがあるかどうかを聞いていただきたいと思います。

○吉富課長補佐 はい。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 最初の山添先生のお話で、クロロゲン酸は吸収されなくて代謝されると活性が出るということだったので、急性所見は出ないんだろうなと勝手に思ったんですけども、脇先生がおっしゃるように、直後、分刻みの血圧の変化が本当だったらありますね。これが効能書きどおりであればね。そこを是非見ていただきたい。あるいは見ていないのかというのが1つです。

組成をいじっているので、フェルラ酸がいじられている可能性がありますので、もしフェルラ酸が増えたような処方であれば、なおさら飲んだ直後の血圧の一過性の低下が本当にないかどうか確認される必要があるのではないかと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。山本専門委員、どうぞ。

○山本専門委員 事前にコメントしなくて、今コメントするのはよくないかもしれないんですが、社内ボランティアの話が出ていましたね。審議の対象にするというのは、どういう意味だったんですか。意図は何ですか。

○吉富課長補佐 社内ボランティアの場合だと、少しバイアスがかかる可能性があるのではないかと思います。データによっては、それが心配ないケースもあるかと思いますが、今回のケースについては事務局では判断できなかったもので御意見を伺いたかったんです。

○山本専門委員 私が思ったのは別の観点で、ヘルシンキ宣言とかベルモントレポートで、弱いものを使う場合は十分注意することになっていて、新薬開発の治験の場合ですと GCP 省令とか運用通知で社員は弱者になっているので、今はほとんど使わないようになっていると思います。だから、使うなということではないんですけども、使う場合は注意するよという流れなので、そういう意味でいうと、あまりよろしくはないと思います。薬でもないというか、安全性ですから同じかもしれませんが、そういう観点ではよろしくありませんが、データから除くかどうかというのは、サイエンティフィックな観点で論文になっているんだったら、それはその雑誌でピアレビューされていることなので、それでいいのではないかとはいえます。

○上野川座長 磯専門委員、どうぞ。

○磯専門委員 先ほどの質問の続きなんですが、もし企業の方でプラセボでカフェインフリーにして、クロロゲン酸を除去して、HHQ を軽減している設定はないかどうか照会してもらえませんか。

○吉富課長補佐 今はすべてないという状況ですか。

○磯専門委員 すべてないです。

○吉富課長補佐 わかりました。

○磯専門委員 だから、先ほど言ったように、今回はカフェインでわざと血圧を上げているわけ

です。上げるような状況をコントロールでつくっているわけです。

○上野川座長 今回の社内ボランティアの話は、一般的にこれまで特保の審査での原則はどうでしたかね。先ほどのお話のように、別に禁じてはいないわけですね。だけれども、できるならば、審査の段階ではそうでない社外の被験者でやってほしいというのは一貫して大体きているようです。ですから、何回か特保の申請をやられているところでは、その状況というのは御存じだと思いますけれども、あえて社内ボランティアと書いてきたというのは、それを頭に入れて御判断いただきたいということだと思います。

ほかにいかがでしょうか。この件につきましては、先ほど申し上げましたけれども、事務局の調べられた範囲内でも、ある成分を除いて、その結果、ある関与成分の濃度が高まる、量が増えて、それが作用するという初めてのケースだということで、今後こういうタイプのものが出てくる可能性も十分にあると思います。

先ほどのお話ですと、法令的には別に特保の概念としては、その概念の中にあるというお話ですので、どういうふうに、例えば食経験の問題から含めて全部を考えていけばいいのかということについては、先生方のいろいろな御質問で、問題が随分と浮き彫りになってきているのではないかと思います。

したがって、事務局としましては、大変だと思いますけれども、もう一度、整理していただいて、先生方にその内容を検討していただくという作業をお願いしたいと思います。

○吉富課長補佐 わかりました。指摘事項が非常に多岐にわたりましたので、今、座長からおっしゃられたとおり、先生方に御確認させていただきながら、まとめさせていただきたいと思います。

○上野川座長 よろしいですか。それでは、本製品につきましては、提出された試験を基に審査を行った結果、安全性に問題が残ることから、厚生労働省を通じて、申請者に対して、先ほどの指摘をまとめてさせていただいて、指摘を行うことにさせていただこうと思います。よろしいですか。

今日、実はもう一件、モーニングバランスがあったんですが、ヘルシアコーヒー 無糖ブラックにかなり時間がかかりまして、5時の予定ですが、もう5時ちょっと前になってしまいました。御予定のある先生の方もあろうかと思いますが、モーニングバランスにつきましては、次回ご審議いただくということで、本日の会議はこれで閉めさせていただくということで、よろしいでしょうか。

事務局から、次期開催日についてお願いしたいと思います。

○浦野係長 次回の開催日につきましては、各先生方の御予定をお伺いしましたところ、10月

15 日月曜日 14 時からが一番御都合がよろしいかと思しますので、専門委員の先生方にはお忙しいところ大変恐縮でございますが、この日程で進めさせていただきますので、日程の確保の方、よろしくをお願いします。

ありがとうございました。

○上野川座長 本日はどうもありがとうございました。