

### 第3 4回新開発食品評価第一調査会 議事録

《 2. 特定保健用食品の表示許可に係る調査審議 》

【継続審議品目】

(2) 「コカ・コーラ プラス」

「スプライト エクストラ」 (日本コカ・コーラ株式会社)

○大野座長 次の品目ですけれども、「コカ・コーラ プラス」「スプライト エクストラ」、日本コカ・コーラ株式会社からの申請ですけれども、両方の品目について共通の指摘事項を出していますので、あわせて審議していただきたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○消費者委員会事務局 それでは、資料3に沿って説明させていただきます。

平成27年10月19日に諮問がございまして、平成27年12月7日第28回第一調査会で継続審議となっております。平成27年12月7日第28回第一調査会での指摘事項と回答につきまして説明させていただきます。

指摘事項1につきまして、資料1-9、資料1-10の試料が申請品に類似した炭酸飲料とされているが、類似性が不明瞭である。類似性について説明されたいという内容の指摘でございます。

回答といたしましては、資料1-9、資料1-10の資料と申請品は、形態が清涼飲料水、炭酸飲料、関与成分は難消化性デキストリンであり、1日摂取目安量も同じである。原材料及び栄養成分の量は類似していることから、類似性があるものと判断した。

これにつきましては、事務局で比較表を作成いたしましたので、一番最後のページの別表をごらんいただけますでしょうか。添付資料といたしまして、比較表を資料3の一番後ろにつけてございます。6ページでございます。

事務局でまとめさせていただきました。資料1-9の資料は、「□□」申請書より引用いたしました。これは、平成24年1月27日、諮問がございまして、平成24年8月24日に答申を出しております。原材料の配合割合につきましては、100Kg当たりで比較しております。ここで特に量的に大きな変化というのは、下から2行目、カフェインが5.00gと10.0gになっております。下のほうは栄養成分表示で、これはそれぞれ1本当たりでございますけれども、資料1-9が490ml、申請品のほうが1本当たり470ml、大体同じような容量でございます。

この中で見ていただきますと、下から2つ目ですが、カフェインが25mg、申請品のほうは45mgとなっております。この申請品におけるカフェインの量は45mgで、既に「□□」におきましては480ml当たりで48mgというものが許可されております。

次に、指摘事項の2に移らせていただきます。資料1-11には、資料が本製品であるとの記述があるが、報告書には記載されていない。資料を確認したいので、試験計画書を提出されたい。試験に関する情報を試験実施計画書4、試験食品の4項の3ページ及び4ページに記載されております。別紙、配合割合に試験食品と申請品の配合についてまとめた。これは、回答書の4ページにまとまって別紙としまして配合割合が載っております。この配合割合を見ますと、申請書資料1-11の試験飲料と、申請食品「コカ・コーラ プラス」の配合割合でございますけれども、原材料100Kg当

### 第34回新開発食品評価第一調査会 議事録

たりで添加されているものが同一のものになっております。

栄養成分量及び熱量については、1本当たり470mlでございます。エネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、食塩相当量、関与成分、カフェイン量につきましても同じになっております。

次に、指摘事項の3です。本申請品の許可表示で「脂肪の排泄を増加させ」という表示が表されており、キャッチコピーも当該部分を切り取り、使用している。申請品において強調できるほど脂肪の排泄を増加させるのかを確認したいため、申請品を用いた試験結果を用いて説明されたい。

回答といたしまして、許可表示から「排出を増加させ」を消去し、許可表示、キャッチコピーを修正。また、「抑制する」を「おだやか」に変更という回答でございます。許可表示につきまして、修正後、「コカ・コーラ プラス」「スプライト エクストラ」ともに「難消化性デキストリン（食物繊維）の働きにより、食事から摂取した脂肪の吸収を抑えて、食後の血中中性脂肪の上昇をおだやかにするので、脂肪の多い食事をとりがちな方、食後の血中中性脂肪が気になる方の食生活の改善に役立ちます」。

次に、キャッチコピーについてです。修正後、「コカ・コーラ プラス」「スプライト エクストラ」ともに「食事から摂取した脂肪の吸収を抑えて食後の血中中性脂肪の上昇をおだやかにする」という内容でございます。

次、指摘事項の4です。「コカ・コーラ プラス」の資料2-16及び2-17、それぞれのtable 9です。TGの値が上昇している。それらについて個別データを示すとともに、TG上昇の理由について考察されたい。また、血液生化学検査は、血清あるいは血漿のどちらの結果なのか記載がないので、説明されたい。

回答といたしまして、まず「コカ・コーラ プラス」の資料2-16でございます。個別のデータにつきまして回答書、まず資料Aをごらんいただけますでしょうか。男性のほうにつきまして、TGは4週で摂取と比較して有意に増加したが、平均値は117.4mg/dlであり、基準値内の変動である。次に、試験者おのおのの値において注意すべき2名の変動につきまして、1名が上から5行目の方については、試験者固有の変動範囲内と考えるため、問題はない。もう1名の方につきましては、下から3行目でございます。この方につきましては一過性の変動と考えられるため、問題ないと試験責任医師が評価し、有害事象には該当しないと判断した。

次に、女性のTG値は、4週目の長期摂取で摂取前より減少し（有意差はなし）、男女あわせた試験者のTG値の推移に有意な変化はなし。

以上のことから、男性の4週目で見られたTGの上昇は、偶発的な一過性の事情であり、申請品による副次作用ではないと判断した。

次に、「コカ・コーラ プラス」の資料2-17の過剰摂取試験についてです。これは、次の資料Bをごらんいただければと思います。

試験者おのおのの値については、6名のTGの推移を注意すべき変動としているが、5名と、一番最初に848009、上から3行目の方、次がそれから2つ下の方ですね。それから、1つ飛びまして、8行目の方。それと、IDナンバーが848065の方については、食事の影響と考えられるため、問題はない。1名につきまして、番号が848077の方ですけれども、一番下でございます。この方について

### 第3 4回新開発食品評価第一調査会 議事録

は追跡検査を行い、追跡検査では下がっており、食事の影響と考えられるため、問題はないと責任医師が評価した。

以上のことから、後観察2週目で見られたTGの上昇は申請品を要因とするものではなく、かつ申請品による副次作用ではないと判断した。

血液生化学検査につきまして、血糖につきましては血漿、その他の項目については血清を用いて検査を行った。

あと、参考としまして、食事の記録につきまして、表に一部抜粋して記載させていただきました。検査の3日前より食事記録を実施させているそうでございます。

次に、指摘事項5でございます。「スプライト エクストラ」の資料2-16のtable 9の4週目のTGの値のばらつきが大きいので、table 9の個別データを示されたい。

回答としまして、資料Cに「スプライト エクストラ」の長期摂取におけるTG値の個別データが示されてございます。

次、指摘事項の6、資料1-11の図、ばらつきが標準偏差か標準誤差か不明である。また、差が小さいことから、図表のもととなった具体的な数値を示されたい。

回答といたしまして、ばらつきは標準誤差である。資料1-11の図1のもととなった数値につきましては、資料Dとして回答書に添付されてございます。

また、図2にRLP-C値Cの経時変化のもととなった数値が資料Eとして回答書に添付されてございます。

次、指摘事項の7につきまして、資料1-11で対象者94名中15名が試験者背景が変化し、2名が制限事項の遵守違反としているが、具体的にどのような理由であったか説明されたい。また、結果変数に影響しないものかについて、考えを示されたい。

回答といたしまして、解析対象基準除外に該当する試験者については、試験責任医師等の確認を得た上で解析対象から除外。解析対象除外基準に該当する試験者は17名でございます。15名は、試験実施計画書の解析対象除外基準（1）生活記録の欠損、試験者背景の変化など、検査結果の信頼性を損なう行為が顕著に見られるものに該当することから、解析対象から除外。

内訳としまして、摂取1期の検査直前の服薬が2名、試験期間中の体重の明らかな変動が4名、試験期間中の血液の明らかな変動が6名、空腹時の血清脂質の明らかな変動が3名。あと、2名につきましては、試験計画書の解析対象除外（2）除外基準に該当していたことが試験組み入れ後に明らかになった者や、試験期間中に制限事項を遵守できなかったことが判明した者に該当することから、解析対象から除外。2名ともに検査前日に日常範囲を逸脱する食事または栄養補助食品を摂取。

次に、解析対象から除外された被験者被は、X群で10名、Y群で7名であり、被験者被を除外した後に被験者被背景に群間で有意な差は認められなかったこと。主要評価項目（食後血中中性脂肪のAUC値について、順序効果及び時期効果が認められなかったことから、有効性の評価は可能と判断。参考として、主要評価項目について、94名及び解析対象者77名の解析結果を表に示す。解析対象除外基準に該当する事由等のうち、試験期間中の体重の明らかな変動、試験期間中の血圧の明ら

### 第34回新開発食品評価第一調査会 議事録

かな変動、空腹時の血清脂質の明らかな変動について、「被験者被背景の変化があり、検査の信頼性を損なう行為が顕著に見られる者」に該当すると判断する際の判断基準は、試験実施計画書等で定義しておりませんでした。臨床的な見地から、臨床責任医師が判断という回答でございます。

回答書の16ページ、最後のページですが、指摘事項7の回答、具体的な見地から試験医師が判断した点の補足として、補足資料の一覧表が添付されております。

次に、資料1の2ページ目でございます。「コカ・コーラ プラス」「スプライト エクストラ」に関する委員からのコメントです。

指摘事項の1、資料1-9の資料は、申請者の製品ではなく、カフェインの量がかなり異なるが、他はほとんど同じであり、申請品と同等であるとみなしても構わないと思う。資料1-10の資料とは同等とは言えないが、類似しているとは言える。以上、類似しているとの回答を了承する。

指摘事項2、試験計画書により説明された回答を了承する。

指摘事項3、指摘に対して修正するとの回答を了承する。

指摘事項4、偶発的で一過性の変化であるとの回答を了承する。なお、試験計画書には、試験に用いる生体試験について明確に記載されていない。また、採血方法や血清の調製法製が試験計画書に記載されていない。このようなことは不適切であることから、以後、計画書に試験法の詳細な記載あるいはそのSOPを引用することを望む。しかし、今、他の申請者の臨床試験においても、採血法採血や検査法についてきちんと記載されていないことがわかったので、委員の方の御意見を伺いたい。

指摘事項5、要請されたデータが提出されたので了承する。

指摘事項6、ばらつきの表示が標準誤差であるとのこと、及び要請したデータが提出されたので、回答を了承する。

指摘事項7につきましては、山岡委員の御意見を伺いたいというコメントでございます。

説明は以上でございます。

○大野座長 ありがとうございます。

それでは、一つ一つ先生方に御意見を伺いたいと思います。

まず、指摘事項1、使われた試料が申請品との類似性が不明確だったので、これについて説明を求めたものですが、いかがでしょうか。完全に同等とは言えないですが、類似という表現だから勘違いしないかなと思ったのですが、よろしいですか。ありがとうございます。では、指摘事項1の回答は了承するということでよろしいですね。ありがとうございます。

では、次の指摘事項2ですが、資料1-11に掲載された試料が、ここに製品と書いてあるのですが、それが明確でなかったのを確認したいという指摘ですが、それについて試験計画書の記載を引用して説明されました。よろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、指摘事項2についても回答を了承することにさせていただきます。

それから、指摘事項3について、表現が、私どもが今まで意見をだして修正してもらったものと若干違うので、そのことについて修正を求めたものですが、私の印象だと、指摘にのっとって修正されたと思います。先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

います。それでは、指摘事項3についても先生方に了承していただいたといたします。

それから、指摘事項4ですけれども、TG値が上がっているデータが幾つかあったということで、その理由について考察をお願いしたということと、サンプルが血漿なのか血清なのかわからなかったもので伺ったものですが、いかがでしょうか。私が見ると、結構ばらつくものだなと思いましたが、こんなものだといいのでしょうか。

○脇委員 食事で結構変わると、変わりやすい人が空腹時中性脂肪が高めということはあると思います。

○大野座長 データとして、こういう方が出てきてもやむを得ない。

○脇委員 飲んでいても空腹時中性脂肪値は下がらないとは言えるのですが、健診とかで受けられるのは空腹時の中性脂肪で、それが問題ということで皆さん、意識があるのですが、これは食べた後の中性脂肪の上りをちょっとよくするだけなので、使いたい人が期待している目的と得られる結果はちょっとずれると思います。

○大野座長 わかりました。人によってずれるということですね。

○脇委員 それはちょっと関係ない話なのですが、今、私が申したのは。

○大野座長 回答そのものは。

○脇委員 それは妥当だと思います。

○大野座長 わかりました。ありがとうございました。

ほかの先生はいかがですか。ありがとうございます。

○森川委員 済みません、今の8ページで、細かいのですが、過剰摂取の1名、ID8480771ですが、「追跡検査を行い、下がっており、問題はないと医師が評価しました」と書いてあるのですが、追跡検査の結果は示されていません。このとおりだったと思うのですが、医師判断で全て正しいと全体になっています。特に求めるほどのことではないのですが、具体的なデータはありません。

○大野座長 どうでしょうか。出してもらいますか。

○森川委員 この資料の全体のトーンは、医師が判断したから大丈夫だということだけで、主観によった判断がかなり使われていると思います。そこが非常に気になります。本来だったらデータを出すべきだと思います。

○大野座長 いかがでしょうか。おっしゃるとおり、こういうふうになっている、こういう変化だということを責任医師が問題ないと判断したというのが結論だといえるのですが、どうでしょうか。今の追跡検査のところだけでよろしいですか。データが載っていないのはそれだけですかね。それについてデータを見せていただく。

○脇委員 中性脂肪は、食生活でかなり変動が大きいので、食事の記録をとっておられて、それと突き合わせての評価ということであれば、よろしいかとは思いますが、これは、試験が終わった後のデータとして高いので、この食品が何らかの後々まで残るような問題が考えられるということであれば、フォローのデータも要すると思いますけれども、そういう食材ではないと思われるので、特に求める必要はないかと私は思います。

### 第3 4回新開発食品評価第一調査会 議事録

○大野座長 ありがとうございます。

森川先生、いかがでしょうか。

○森川委員 それなら結構です。

○大野座長 ありがとうございます。

ほかに御意見、ございますでしょうか。

それでは、指摘事項4についても先生方に了承していただいたとしてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、指摘事項5ですけれども、標準偏差か標準誤差かわからなかったの、それを説明してくださいということをお願いしたものです。回答は標準誤差であるということ。それから、具体的な数値が示されたということでございますけれども、いかがでしょうか。回答を了承してよろしいでしょうか。ありがとうございます。そのようにいたします。

ごめんなさい、指摘事項5はデータを示してくださいということで、データを示されたのですね。失礼しました。それでよろしいでしょうか。指摘事項6が標準偏差か誤差で、これについては標準誤差であるということでございます。具体的な数値が示されたということで、よろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、指摘事項6についても了承していただいたといたします。

指摘事項7については、いかがでしょうか。私はよく理解できないところがあって、山岡先生の御意見を伺いたいと思いましたがけれどもね。

○山岡委員 これに関しても、先ほど森川先生が言われたように、この中で医師の判断によるところが多くみられております。本来ならばプロトコルに予めその判断基準を明記しておくべき内容かと思いますが、これまでの継続性からは、そこまでの要求はなかったということもあります。今回は、一応データを明示してきたこと、解析に関してもITTの原則に従った解析結果も提出し、その結果では有意ではありませんが、関連の方向は同じであったこと、理由も明記されてきたことから、これに関しては了承してもよいと考えます。

○大野座長 ありがとうございます。

ほかの先生はいかがでしょう。

○森川委員 これはITTになるのでしょうか。

○山岡委員 ITTの原則に従って摂取開始時の被験者全員94名を解析対象として分析しています。もとは医師の判断等も含めて除外した77名を解析対象として分析を行っていましたが。

○森川委員 ただ、94名でやっているのは効果に関してだけで、有効性に関してのデータはありません。本来は有効性のデータを出して、そこでも一応出ているというのならよいと思うのですけれども。77名のところでは、サンプルサイズを小さくしたにもかかわらず、食品効果が逆に有意になっていますね。

○山岡委員 除外して対象を限定して見ていることも関係があるかもしれません。

○森川委員 ガイドラインが悪いのかもしれませんが、除外というのはそんなに主観的なものではなく、結果に非常に大きな影響を与えます。ここのデータでもTGの値も非常に変動しているわけですね。ですから、本来はきちんとプロトコルに書くべきではないか、今までのやり方がよく

### 第34回新開発食品評価第一調査会 議事録

なかったのではないかと思います。

○大野座長 ありがとうございます。

それは、ガイドラインに明記されていないのですか。今、森川先生がおっしゃったような除外規定をきちんと明記する。

○山岡委員 除外基準として書かれてはいても、実際のところで医師の判断によりというのがかなり多く入ってきていますので、どういう判断によるかという一定の基準を明確にすることが必要ですね。特に大きく影響すると思われるところに関しては、あらかじめ決めておいて、それに従って除外するなどの取り扱いを決めておくべきことが、あまり明確になっていなかったのではないかと思います。

○大野座長 ありがとうございます。

事務局もおわかりでしょうか。そういった説明とかをガイドラインに加えたほうがいいのではないかと思います。

○消費者庁食品表示企画課 ここは、既に次長通知のほうには、試験計画書の中身は以下の点に留意することということで記載がございまして、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とありますので、特に今回は脱落基準ということだと思いますが、そこについてもきちんと試験計画書に記載することとなっておりますので、本来であれば、先生方の御指摘のとおり、試験を始める前に試験計画書のほうに基準を明記しておくことが必要だと考えます。

○大野座長 ありがとうございます。

その解釈とか運用の問題なのですね。ありがとうございます。

では、とりあえず指摘事項7についてはよろしいですね。

はい。

○消費者委員会事務局 先生方から御意見をいただきましたので、この申請者、余り特保申請を出してきていないところです。今後もあるかもしれませんので、御意見として伝えさせていただくということでいかがでしょうか。

○大野座長 お願いすることでよろしいですか。

○森川委員 よろしくをお願いします。

○大野座長 ほかの事業者でも同じようなことがあったら、また指摘させていただくということをお願いいたします。

先ほどの私が出したコメントの中で、皆さんの御意見を聞くのを忘れたところがあります。それは、指摘事項4のところ、血液を採取して、その後の処置法ですね。例えば血球を測定するとき、どういうふうに試料を調製するのかとか、血漿をとるのか、血清をとるのか、そういうものが今回の「コカ・コーラ プラス」について書いていなかったのですね。それで、書いてほしいと思って指摘事項も出したのですけれども、□□の試験計画書とかを見ても書いていないのですね。

私は臨床試験の経験が全然ないのですけれども、動物試験では、試験管で採血して、凝固阻止のために何を加えてとか、血清をとるとか、血漿をとるとか、そういうことを試験計画書に必ず書くのですけれども、臨床試験のときは当たり前で書かないということなのではないでしょうか。血清であるの

### 第34回新開発食品評価第一調査会 議事録

が当たり前で、血漿であることはないということだったら。

○脇委員 一応、ルーチンでやっているものばかりだったら、特別記載しないかもしれませんが。常識では、朝、空腹時採血したら、2時間ぐらいのうちには分離して測定にかけていると思いますので。特殊な研究目的の目的については詳しく書くことが多いと思いますけれども、一般臨床生化学、血液の範囲では、余り書かないと思います。

○大野座長 臨床試験をやっているところについては、ルーチンになっていて、わざわざ血清生化学値をはかる場合には、血清を使うとか血漿を使うということを書く必要はないぐらいルーチンになっている。わかりました。

○脇委員 血糖値を書くとかは、多少あるかもしれません。

○大野座長 ありがとうございます。

それでは、私、後のほうで、その辺についてコメントを出しているのですが、それはそういうことで、ルーチンで当たり前になっているということでしたら削除したいと思います。

ほかの先生、そういうことでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、「コカ・コーラ プラス」「スプライト エクストラ」については、指摘事項に対する回答全てについて了承いただいたと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、先ほどの臨床試験の結果の除外事項についての医師の判断について、事務局から申請者にコメントしていただくということで、ほかのことについては了承とさせていただきます。