

原著論文

健常成人に対するコーヒー豆由来クロロゲン酸含有食品の 過剰摂取時の安全性評価 (ランダム化二重盲検プラセボ対照試験)

高妻 和哉^{*,†}, 首藤 愛呼^{*}, 石丸 琴美^{*}, 高野 和彦^{**},
太田 七絵^{**}, 竹原 功^{***}, 桂木 能久^{*}

(受付日: 2021年1月13日 受理日: 2021年4月14日 オンライン発行日: 2021年6月11日)

背景と目的 コーヒー豆由来クロロゲン酸は、降圧作用、抗肥満作用、認知機能改善作用、肌性状改善作用等の様々な生理効果を持つことが知られている。本試験では、日本人の健常成人を対象に、コーヒー豆由来クロロゲン酸の過剰摂取時の安全性を検証した。

方法 日本人の健常成人(20~60歳)を対象に、コーヒー豆由来クロロゲン酸を一日摂取目安量(270mg/日)の5倍量(1,350mg/日)または、プラセボを4週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験で、臨床検査値の異常や発生した有害事象から安全性を評価した。

結果 26名が試験に参加し、参加した全員を安全性評価の対象とした。コーヒー豆由来クロロゲン酸または、プラセボ摂取による、臨床検査値の異常は認められず、コーヒー豆由来クロロゲン酸または、プラセボ摂取と因果関係がある有害事象も認められなかった。

結論 日本人の健常成人に対する、コーヒー豆由来クロロゲン酸の過剰摂取時の安全性が確認された。

臨床試験登録 大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム(UMIN-CTR) ID: UMIN000037230.

キーワード: コーヒー豆由来クロロゲン酸, 過剰摂取, 安全性

[†] Corresponding author (E-mail: kouzuma.kazuya@kao.com)

^{*} Health and Wellness Products Research Laboratories, Kao Corporation, 2-1-3 Bunka, Sumida-ku, Tokyo 131-8501, Japan

^{**} Clinical Pharmacology Center, Medical Corporation Hokubukai Utsukushigaoka Hospital, 61-1 Sinei, Kiyota-ku, Sapporo, Hokkaido 004-0839, Japan

^{***} PI・Food Service Division, Clinical Support Corporation Limited, 4-1 South 1 West 8, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0061, Japan

^{*} 花王株式会社 ヘルス&ウェルネス研究所 〒131-8501 東京都墨田区文花2-1-3

^{**} 医療法人北武会 美しが丘病院 臨床薬理センター 〒004-0839 北海道札幌市清田区真栄61-1

^{***} 株式会社 クリニカル・サポート・コーポレーションPI・食品事業部 〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西8丁目4-1

Safety evaluation of the excessive dose of coffee chlorogenic acids tablets: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults

Kazuya Kozuma^{*,†}, Aiko Shudou^{*}, Kotomi Ishimaru^{*}, Kazuhiko Takano^{**},
Nanae Ohta^{**}, Isao Takehara^{***}, Yoshihisa Katsuragi^{*}

Background/Objective Coffee chlorogenic acid has many health efficacies, such as anti-hypertension, anti-obese, anti-dementia, and improvement in skin properties. This study aims to evaluate the safety in the excessive dose of coffee chlorogenic acid for Japanese healthy adults.

Methods A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in healthy Japanese adults. Eligible participants are healthy Japanese adults aged 20 to 60 years. Participants were randomly assigned to receive either the excessive dose of coffee chlorogenic acid or placebo for 4 weeks. The excessive dose of coffee chlorogenic acid (1,350 mg/day) is at five times the effective dose (270 mg/day). Safety was assessed by clinical chemistry, anthropometric measures, and adverse event reporting.

Results Twenty-six healthy adults were enrolled and randomized into two groups. This study analyzed all participants ($n=26$). No adverse effects originating in the test or placebo diets were observed in the hematologic tests, blood biochemical tests, urine analysis tests, physical examination, or medical examination/history taking in all participants.

Conclusions The results provided that the excessive dose of coffee chlorogenic acid supplements is safe in healthy Japanese adults.

Trial registration University hospital Medical Information Network (UMIN) Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) ID: UMIN000037230.

Key words: coffee chlorogenic acids, excessive dose, safety

Journal of Nutritional Food, 18(1), 1–8, 2021

1. はじめに

クロロゲン酸は植物に含まれるポリフェノールで、コーヒー豆中に多く含まれることが知られている¹⁾。コーヒー豆から抽出されたクロロゲン酸(コーヒー豆由来クロロゲン酸)は、血圧や血管内皮機能、抗酸化作用、脂質代謝、糖代謝、肥満等に対する生理機能が報告されている²⁻⁸⁾。これらの生理機能以外にも、睡眠改善効果や認知機能改善効果、末梢血流の改善効果、皮膚の保湿効果も報告されており⁹⁻¹³⁾、コーヒー豆由来クロロゲン酸は、様々な生理機能を持つ成分として、特定保健用食品や機能性表示食品等の保健機能食品への応用が期待されている。

コーヒー豆由来クロロゲン酸は、十分な食経験がある成分で¹⁾、コーヒー豆由来クロロゲン酸を関与成分とする特定保健用食品は、食経験と安全性試験等の情報から、安全性に問題がないと食品安全委員会では評価されている¹⁴⁾。一般的な食品中の成分と

してのコーヒー豆由来クロロゲン酸の安全性は十分であると考えられるが、タブレット形態の食品性状での食経験はない。また、タブレット形態等の過剰摂取が比較的容易な食品性状では過剰摂取の懸念がある。これらのことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸をタブレット形態で摂取した場合の安全性を検証するためには、タブレット形態の食品性状での過剰摂取時の安全性の評価が必要である。

本試験ではコーヒー豆由来クロロゲン酸含有食品(タブレット形状)の過剰量摂取時の安全性の評価のため、特定保健用食品の過剰摂取時の安全性確認のヒト試験の条件¹⁵⁾に従い、1日当たりの摂取目安量の5倍量を摂取させ、プラセボ食品を対照とするランダム化二重盲検試験を実施した。

なお、コーヒー豆由来クロロゲン酸の1日当たりの摂取目安量は、血圧²⁾や肥満⁷⁾、抹消血流¹²⁾、皮膚水分量¹³⁾の改善効果が報告されている270 mgとした。

II. 対象と方法

1. 試験参加者

試験参加者は、医療法人 北武会 美しが丘病院臨床薬理センター（北海道 札幌市）の登録済みモニターから募集した20歳から60歳の健常者とし、疾病罹患患者、妊産婦、授乳婦、食物アレルギーのある者、1日平均でアルコール2単位（40g）以上の飲用者、1日平均で18本以上の喫煙者、他の臨床試験（ヒト試験）の参加者、試験責任医師が不適切と判断した者を除外した。試験参加者には、文書を用いて試験内容の説明を行い、試験への参加協力について自由意思による同意を文書で得た。試験参加者の個人情報、美しが丘病院臨床薬理センターのプライバシーポリシーに従い、適切に管理・取扱を行った。

本試験は、医療法人 北武会 美しが丘病院 倫理審査委員会（北海道 札幌市）で試験計画書（プロトコル）と試験参加者への説明文書の審査、承認を受け、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等の基本原則を遵守して2019年2月から6月まで実施した（UMIN ID: UMIN000037230）。

2. 試験食品

試験食品は、コーヒー豆由来クロロゲン酸含有食品（コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレット）とし、対照食品はプラセボ食品（プラセボタブレット）とした。コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレットに配合したクロロゲン酸は、生コーヒー豆（クロロゲン酸含量6~10%）から熱水でクロロゲン酸を抽出し、活性炭でカフェインを除去した後に噴霧乾燥を行った粉末¹²⁾を用いた。コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレットまたはプラセボタブレットを、1日当たりの摂取目安量の8粒（375mg/粒×8粒=3g、コーヒー豆由来クロロゲン酸 270mg/8粒）の5倍量の40粒（375mg/粒×40粒=15g、コーヒー豆由来クロロゲン酸 1,350mg/40粒）を4週間（28日間）継続摂取させた。各試験食品の栄養成分をTable 1に示す。なお、試験食品（コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレット）は、クロロゲン酸

Table 1 Nutrition composition of the Chlorogenic acid tablet and placebo tablet

| Composition | Chlorogenic acid tablet (15g/40 tablets) | Placebo tablet (15g/40 tablets) |
|------------------|---|------------------------------------|
| Energy | 49 kcal | 49 kcal |
| Protein | 3.7g | 1.4g |
| Fat | 0.4g | 0.5g |
| Carbohydrate | 9.1g | 11.1g |
| Chlorogenic acid | 1,350mg | 0mg |

抽出物乾燥粉末に、還元麦芽糖、ステアリン酸カルシウム、二酸化ケイ素、低分子コラーゲン、ビタミンB2、ビタミンB6、ヘスペリジン、香料、甘味料等を配合し打錠した素錠のタブレットで、対照食品（プラセボタブレット）はクロロゲン酸抽出物乾燥粉末のみをトレハロースに置換したタブレットである。試験参加者は、コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレットまたはプラセボタブレットを1日合計40粒、自宅などで自由に摂取するとし、摂取時刻等の指定は行わず、任意の場所・時間に、任意の量を摂取する分割摂取も可とした。

3. 試験デザイン

本試験は、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験として、花王株式会社が株式会社クリニカル・サポート・コーポレーションと医療法人 北武会 美しが丘病院に委託して実施した。

試験参加の同意取得後にスクリーニング検査を実施し、試験参加者を選択した。選択された試験参加者をコーヒー豆由来クロロゲン酸タブレット摂取群（クロロゲン酸群）またはプラセボタブレット摂取群（プラセボ群）に1:1にランダムに割付け、コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレットまたはプラセボタブレットを4週間（28日間）継続摂取させた。4週間の継続摂取終了後に2週間（14日間）の後観察期間を設定した。試験参加者の初期値はスクリーニング検査時の測定値とし、試験開始時と摂取終了時、後観察終了時に医師による診察、身体測定、バイタル測定を実施した。摂取終了時には、さらに血液学的検査と血液生化学的検査、尿定性検査を実施した。

ランダム化は、株式会社クリニカル・サポート・コーポレーションの試験に関与しないランダム化担当者が、性別と年齢を層別因子とする層別化ランダム化（ブロックサイズ2~4の可変ブロック）で2群に分けた。試験食品の割付の隠蔽を図るため、試験食品提供元の花王株式会社で提供する食品をコード化し、コーヒー豆由来クロロゲン酸タブレットとプラセボタブレットの判別ができない状態で、株式会社クリニカル・サポート・コーポレーションに提供した。株式会社クリニカル・サポート・コーポレーションの試験に関与しない割付担当者が、コード化された隠蔽状態で試験参加者を2群に割付けた。提供食品のコード化情報と割付情報は、花王株式会社と株式会社クリニカル・サポート・コーポレーションでそれぞれ独立して管理されたため、試験期間中のブラインド性は維持されていた。

4. 評価項目

本試験の主評価項目は、試験食品摂取後に新たに発生した有害事象（臨床検査値の異常も含む）の発生数とした。有害事象は試験責任医師が総合的に判断し、重症度の判定は、有害事象共通用語規準（v5.0日本語訳JCOG版）¹⁶⁾を準用した。有害事象の評価として、医師の診察、身体測定（身長、体重、Body mass index）、バイタル測定（血圧、脈拍数、体温）、血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、血糖）、尿定性検査（尿蛋白、尿糖）を実施した。医師の診断、各種測定検査、採血、採尿は、空腹時に実施した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿定性検査は、札幌臨床検査センター株式会社（札幌市）に委託し実施した。血液学的検査はSYSMEX-XE2100（シスメックス株式会社、神戸市）、血液生化学的検査はBECKMAN COULTER AU5400（ベックマン・コールター株式会社、東京都）、尿定性検査はUS-

2200（栄研化学株式会社、東京都）を使用した。なお、臨床検査値の異常の判断は、美しが丘病院の異常値（臨床判断値）基準を用いた。副次評価項目として、各検査項目（身体計測、血圧、血液検査、尿検査）の試験食品摂取終了時の測定値をプラセボ群とクロロゲン酸群で比較した。

5. 統計解析

統計解析は、試験計画書で予め定め倫理審査委員会の審査、承認を受けた方法で実施した。主評価項目の有害事象の発生数のプラセボ群とクロロゲン酸群の群間差をFisherの正確確率検定で比較し、有意水準は $p < 0.05$ とした。副次評価項目は、臨床検査値（バイタル、血液検査、尿定性検査）の試験食品摂取終了時（介入終了時）のプラセボ群とクロロゲン酸群の群間差とした。連続数値データは、初期値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）で比較し、カテゴリーデータ（尿定性検査）はFisherの正確確率検定で比較し、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析ソフトはStatView（ver.5.0, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。

サンプルサイズは、測定値の変化の標準偏差を16%とし、20%以上の変化の群間差を検出力0.8で検出できるサンプルサイズの1群11名を基に、試験脱落率を10%と見積もり1群13名とした。

III. 結果

1. 試験参加者

試験参加の同意が得られた80名の対象者から、スクリーニング検査等の結果により本試験参加者26名を選択した。26名の試験参加者は、13名がクロロゲン酸群に、13名がプラセボ群にそれぞれ割付され、割付けられた全員がコーヒー豆由来クロロゲン酸タブレットまたはプラセボタブレットを摂取した。試験参加者26名の初期値をTable 2に示す。摂取期間中に1名に不定愁訴の訴えがあり、試験参加者本人は摂取継続を希望したが、試験責任医師の判断で摂取中止を指示した（摂取25日目）。試験データ固定後のキーオープンにより、当該試験参加者はプラセボ群であったことが確認された。解析

Table 2 Baseline characteristics of participants

| | Chlorogenic acid Mean±S.D. | Placebo Mean±S.D. |
|---|----------------------------|---------------------|
| <i>n</i> (male/female) | <i>n</i> = 13 (4/9) | <i>n</i> = 13 (4/9) |
| Age (y) | 41.3±10.2 | 41.5±9.8 |
| Body weight (kg) | 58.4±6.9 | 57.0±9.3 |
| Body mass index (kg/m ²) | 21.6±1.9 | 21.5±2.1 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 122.2±15.0 | 114.1±12.9 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 73.3±10.1 | 63.6±8.5 |
| Pulse (beats/min) | 72.2±9.4 | 65.2±9.0 |
| Body temperature (°C) | 36.6±0.3 | 36.6±0.3 |
| White blood cells (10 ³ /μL) | 5.60±0.90 | 5.44±1.26 |
| Red blood cells (10 ⁴ /μL) | 452.8±43.6 | 454.9±36.1 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13.88±1.24 | 13.76±1.26 |
| Hematocrit (%) | 41.98±3.14 | 42.06±3.28 |
| Platelets (10 ⁴ /μL) | 26.25±5.73 | 26.67±3.99 |
| Total protein (mg/dL) | 7.15±0.36 | 7.13±0.33 |
| Albumin (mg/dL) | 4.60±0.23 | 4.47±0.18 |
| Total -bilirubin (mg/dL) | 0.74±0.25 | 0.56±0.19 |
| Aspartate aminotransferase (U/L) | 19.7±3.3 | 19.8±4.5 |
| Alanine aminotransferase (U/L) | 16.5±4.5 | 16.9±7.5 |
| gamma-glutamyl transpeptidase (U/L) | 17.3±4.5 | 18.7±3.3 |
| Total-cholesterol (mg/dL) | 204.8±32.1 | 210.4±28.6 |
| Triglyceride (mg/dL) | 72.3±34.1 | 72.2±24.7 |
| Uric acid (mg/dL) | 5.02±0.98 | 4.61±1.50 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 12.53±2.78 | 12.82±3.27 |
| Creatine (mg/dL) | 0.75±0.11 | 0.73±0.13 |
| Blood sugar (mg/dL) | 84.5±5.1 | 86.0±6.1 |
| Urine protein | (±) 3, (-) 10 | (±) 5, (-) 8 |
| Urine sugar | (-) 13 | (-) 13 |

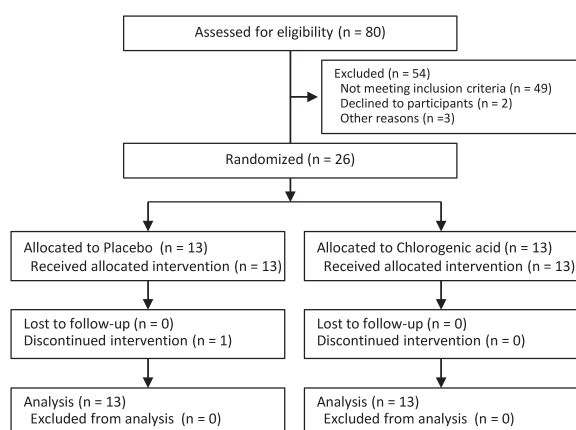


Fig. 1 Participants flow diagram of this randomized, double-blind, placebo-controlled trial

対象者は摂取を中止した1名も含め、26名全員とした (Figure 1)。試験食品の摂取率はクロロゲン酸群 99.8% (98~100%)、プラセボ群 98.7% (87~100%) であった。

Table 3 Adverse events

| Event | Chlorogenic acid (n = 13) | Placebo (n = 13) | <i>p</i> value |
|-----------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
| Upper respiratory infection | 1 | 0 | >0.999 |
| Sinusitis | 0 | 1 | >0.999 |
| Unidentified complaint | 0 | 1 | >0.999 |

p value: Fisher's exact test.

2. 安全性評価

主評価項目の有害事象の発生は、クロロゲン酸群の1名に鼻汁、倦怠感、咳、喉の痛みの上気道感染 (摂取22日目) と、プラセボ群の1名に副鼻腔炎 (摂取1日目) と不定愁訴 (摂取5日目から断続的) の2名、3件が発生したが、有害事象の発生数に群間差は認められなかった (Table 3)。なお、臨床検査値に異常値等は認められなかった。

個々の有害事象に関して、試験責任医師がGrade

(重症度)と因果関係を判断した。クロロゲン酸群の1名の上気道感染に関しては、試験責任医師の診察では発熱や炎症等の症状は認められず、臨床検査値にも異状は認められなかった。試験責任医師は、症状は極めて軽微で治療等は必要ないと判断したが、試験参加者本人の判断で市販の感冒薬を服用していたことからGrade 2(中等度の症状;内服治療を要する)の有害事象とした。試験食品との因果関係は試験食品の摂取を中止せずに9日間で回復していることと、一般的な感染症の上気道感染であると考えられることから、因果関係はないと判断した。プラセボ群の1名の副鼻腔炎は、試験参加者本人が耳鼻科を受診し、処方薬の処方を受けていることからGrade 2(限局性;内服治療を要する)の有害事

象とした。プラセボ食品との因果関係は、試験食品の摂取を中止せずに5日間で回復していることから、プラセボ食品との因果関係はないと判断した。プラセボ群の1名の不定愁訴に関しては、試験参加者本人が愁訴した症状に関して、試験責任医師、婦人科医師、皮膚科医師の複数の医師、医療機関での診察、検査等を実施したが、本人が愁訴した症状も含め異状等は認められず治療等も行われなかった。しかしながら、試験参加者本人が症状を愁訴していることから不定愁訴としてGrade 1(軽度の症状;治療を要さない)の有害事象とした。この不定愁訴とプラセボ食品との因果関係は、念のために摂取25日目に摂取中止を指示したが、プラセボ食品摂取中、中止後も試験参加者本人の症状の愁訴や回

Table 4 Anthropometric, blood tests and urine tests parameters after intervention

| | Chlorogenic acid (n = 13) | | Placebo (n = 13) | | p value |
|---|---------------------------|--------------|------------------|--------------|-----------|
| | Mean±S.D. | [min, max] | Mean±S.D. | [min, max] | |
| Body weight (kg) | 58.5±6.9 | [47.4, 74.4] | 56.5±9.1 | [44.4, 72.7] | p = 0.150 |
| Body mass index (kg/m ²) | 21.6±1.9 | [19.3, 24.8] | 21.4±2.0 | [18.3, 24.0] | p = 0.155 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 122.2±9.8 | [106, 135] | 117.8±11.6 | [92, 140] | p = 0.880 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 72.8±7.6 | [62, 85] | 65.2±11.1 | [52, 89] | p = 0.916 |
| Pulse (beats/min) | 71.2±7.9 | [58, 87] | 66.3±7.7 | [56, 83] | p = 0.959 |
| Body temperature (°C) | 36.6±0.3 | [36.1, 37.0] | 36.4±0.3 | [36, 36.8] | p = 0.081 |
| White blood cells (10 ³ /μL) | 5.40±1.12 | [3.7, 8.2] | 4.72±0.91 | [3.2, 6.5] | p = 0.108 |
| Red blood cells (10 ⁴ /μL) | 458.0±38.8 | [364, 517] | 447.9±37.9 | [371, 496] | p = 0.160 |
| Hemoglobin (g/dL)* | 13.86±1.03 | [11.9, 16.0] | 13.89±1.50 | [10.5, 15.9] | p = 0.588 |
| Hematocrit (%) | 42.16±2.50 | [37.3, 46.9] | 41.62±3.79 | [33.2, 46.4] | p = 0.369 |
| Platelets (10 ⁴ /μL) | 27.65±6.67 | [17.2, 37.3] | 26.78±3.97 | [21.6, 33.9] | p = 0.341 |
| Total protein (mg/dL) | 7.10±0.33 | [6.6, 7.8] | 7.15±0.32 | [6.7, 7.7] | p = 0.435 |
| Albumin (mg/dL) | 4.53±0.23 | [4.2, 5.0] | 4.51±0.20 | [4.2, 4.8] | p = 0.280 |
| Total -bilirubin (mg/dL) | 0.61±0.24 | [0.3, 1.2] | 0.65±0.26 | [0.4, 1.3] | p = 0.154 |
| Aspartate aminotransferase (U/L) | 20.1±2.4 | [16, 26] | 20.2±5.7 | [14, 33] | p = 0.992 |
| Alanine aminotransferase (U/L) | 16.2±3.7 | [11, 23] | 17.5±7.6 | [8, 38] | p = 0.530 |
| gamma-glutamyl transpeptidase (U/L) | 17.2±5.4 | [11, 28] | 19.0±4.2 | [12, 26] | p = 0.724 |
| Total-cholesterol (mg/dL) | 196.5±30.0 | [124, 235] | 205.8±23.6 | [174, 245] | p = 0.390 |
| Triglyceride (mg/dL) | 74.0±25.6 | [44, 125] | 73.4±32.7 | [32, 146] | p = 0.951 |
| Uric acid (mg/dL) | 4.78±0.88 | [3.4, 6.8] | 4.58±1.24 | [2.4, 6.6] | p = 0.641 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 12.10±1.76 | [9.5, 14.6] | 11.75±3.47 | [9.0, 21.5] | p = 0.613 |
| Creatine (mg/dL) | 0.79±0.10 | [0.67, 1.04] | 0.77±0.14 | [0.56, 1.02] | p = 0.872 |
| Blood sugar (mg/dL) | 87.5±5.5 | [81, 99] | 86.8±9.1 | [60, 94] | p = 0.321 |
| Urine protein | (±) 1, (-) 12 | | (±) 1, (-) 12 | | p > 0.999 |
| Urine sugar | (-) 13 | | (-) 13 | | p > 0.999 |

* Clinical decision limit of hemoglobin < 10g/dL

p value for continuous data: ANCOVA with baseline values as covariate.

p value for categorical data: Fisher's exact test.

復・消失が短期間で断続的に繰り返していることと、専門医の診断、各種検査の結果から異状等は認められず問題ないと確認されたことから、因果関係はないと判断した。

試験食品摂取終了時の臨床検査値を Table 4 に示す。全試験参加者で、検査値の異常な変動は認められなかった。また、副次評価項目の試験食品摂取終了時の臨床検査値にプラセボ群とクロロゲン酸群の群間差も認められなかった。

IV. 考察

本試験では、健常成人を対象にコーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットの過剰摂取時の安全性に関して評価した。試験の結果、有害事象の発生数や臨床検査値の変動に、クロロゲン酸群とプラセボ群で有意差は認められず、コーヒー豆由来クロロゲン酸やプラセボ摂取に関連する有害事象は認められず安全性上の問題は発生しなかった。

食品成分としてのコーヒー豆由来クロロゲン酸は、食品安全委員会で食経験や過剰摂取試験を含めた安全性試験の結果から安全であると評価されており¹⁴⁾、本試験のコーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットの過剰摂取（40粒/日）の結果から、食品安全委員会の評価と同様に、安全性上の問題は認められず、タブレット形態の食品でも1,350mg/日までのコーヒー豆由来クロロゲン酸は十分な安全性を持つ成分であると考えられた。

なお、コーヒー豆由来クロロゲン酸は、血圧改善効果や抗肥満効果、脂質代謝改善効果、糖質代謝改善効果を持つことが報告されているが²⁻⁷⁾、本試験ではこれらの検査値に大きな変化は認められなかった。この原因としては、本試験の試験参加者は健常者で、血圧をはじめ臨床検査値等が正常域のため、効果を示せなかったものと考えられた。反面、これらのことは、コーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットは、健常者の正常域の血圧や体重、血中脂質等を過度に低下させることはないことを示していると考えられ、この点からもコーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットは、十分な安全性を持つと考えられた。

以上のことから、成分としてのコーヒー豆由来クロロゲン酸も、食品としてのコーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットも十分な安全性を持つと考えられた。

本試験の限界としては、本試験の試験参加者は、全員健常者で、平均Body mass indexもクロロゲン酸群 21.6kg/m²、プラセボ群 21.5kg/m²とほぼ標準体重で、臨床検査値等も正常値内であることである。本試験の試験食品のクロロゲン酸タブレットは、保健機能食品として開発しており、製品の販売後は健常者以外が摂取する可能性は否定できない。しかしながら、本試験では疾病に罹患していない健常者のみでしか安全性を確認しておらず、疾病者や臨床検査値が正常値ではない者に対する安全性は確認できていない。このことに関して、食品の容器包装等に疾病者等に対する注意表示を行うなどの対策を行うことが望ましいと考える。

V. 結論

本試験では、健常成人を対象にコーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットの過剰摂取時の安全性に関して評価した。試験の結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレット、プラセボタブレットともに試験食品に起因する有害事象は認められなかった。また、各種検査・測定値にも異常は認められなかった。

以上のことより、コーヒー豆由来クロロゲン酸含有タブレットを一日当たりの摂取目安量の5倍量（コーヒー豆由来クロロゲン酸1,350mg/日）摂取しても安全性に問題がないことが確認された。

利益相反

本試験は、花王株式会社が試験食品と資金を提供し、株式会社クリニカル・サポート・コーポレーションと医療法人 北武会 美しが丘病院に業務を委託して実施した。

参考文献

- 1) Clifford MN: Chlorogenic acids and other cinnamates—Nature, occurrence and dietary burden. *J.*

- Sci. Food Agric.*, **79**(3), 362–372, 1999.
- 2) 高妻和哉, 渡辺卓也, 日比壮信: コーヒー豆由来クロロゲン酸の正常高値血圧者と1度高血圧者の日本人成人に対する血圧への効果—ランダム化比較試験のIndividual Participant Dataメタアナリシス—. *薬理と治療*, **46**(7): 1157–1166, 2018.
 - 3) Ochiai R, Sugiura Y, Otsuka K, Katsuragi Y, Hashiguchi T: Coffee bean polyphenols ameliorate postprandial endothelial dysfunction in healthy male adults. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, **66**(3), 350–354, 2015.
 - 4) Suzuki A, Nomura T, Jokura H, Kitamura N, Saiki A, Fujii A: Chlorogenic acid-enriched green coffee bean extract affects arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in healthy men: A pilot study. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, **70**(7), 901–908, 2019.
 - 5) Soga S, Ota N, Shimotoyodome A: Stimulation of postprandial fat utilization in healthy humans by daily consumption of chlorogenic acids. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**(8), 1633–1636, 2013.
 - 6) Katada S, Watanabe T, Mizuno T, Kobayashi S, Takeshita M, Osaki N, Kobayashi S, Katsuragi Y: Effects of chlorogenic acid-enriched and hydroxyhydroquinone-reduced coffee on postprandial fat oxidation and antioxidative capacity in healthy men: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrients*, **10**(4), E525, 2018.
 - 7) 長尾知紀, 落合龍史, 渡辺卓也, 片岡 潔, 小御門雅典, 時光一郎, 土田 隆: コーヒー飲料の継続摂取による肥満者の内臓脂肪低減効果. *薬理と治療*, **37**(4), 333–344, 2009.
 - 8) Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P: The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: A comprehensive review of the literature. *Eur. J. Nutr.*, **56**(7), 2215–2244, 2017.
 - 9) Park I, Ochiai R, Ogata H, Kayaba M, Hari S, Hibi M, Katsuragi Y, Satoh M, Tokuyama K: Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: A randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial. *Br. J. Nutr.*, **117**(7), 979–984, 2017.
 - 10) Kato M, Ochiai R, Kozuma K, Sato H, Katsuragi Y: Effect of chlorogenic acid intake on cognitive function in the elderly: A pilot study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **8608497**, 2018, 2018.
 - 11) Saitou K, Ochiai R, Kozuma K, Sato H, Koikeda T, Osaki N, Katsuragi Y: Effect of chlorogenic acids on cognitive function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, **10**(10), E1337, 2018.
 - 12) Fukagawa S, Haramizu S, Sasaoka S, Yasuda Y, Tsujimura H, Murase T: Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **81**(9), 1814–1822, 2017.
 - 13) 上田早智江, 須摩 茜, 田村 亮, 片岡 潔, 杉山義宣, 水谷 仁, 高木 豊: コーヒーポリフェノールの摂取による乾燥肌およびストレス症状への効果—ランダム化二重盲検比較試験—. *皮膚の科学*, **16**(5), 347–355, 2017.
 - 14) 内閣府 食品安全委員会 食品安全総合情報システム, <http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20070719001&fileId=002>, [accessed 2020-11-10], 食品安全委員会: 特定保健用食品評価書ヘルシアコーヒー 無糖ブラック ヘルシアコーヒーマイルドミルク, 2009.
 - 15) 消費者庁 特定保健用食品の表示許可等の申請を検討している事業者の方へ 申請に関する通知, https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_for_specified_health_uses/notice/assets/food_labeling_cms206_20201117_19.pdf [accessed 2021-1-13], 消費者庁: 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項別添2, 2020.
 - 16) 臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) ガイドライン・各種基準, http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20180730_v21_0.pdf [accessed 2021-1-13], 臨床腫瘍研究グループ (JCOG): 有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版, 2018.