



府食第803号
平成21年8月25日

食品安全委員会
委員長 小泉 直子 殿

新開発食品専門調査会
座長 池上 幸江

特定保健用食品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成19年7月18日付け厚生労働省発食安第0718001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた「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」に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

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年8月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目次

	頁
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
II. 安全性に係る試験等の概要	4
1. 食経験	4
2. 関与成分の体内動態等	4
3. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 復帰突然変異試験	5
(2) 染色体異常試験	5
(3) 小核試験	5
(4) 単回強制経口投与試験 (ラット) ①	6
(5) 単回強制経口投与試験 (ラット) ②	6
(6) 28 日間反復強制経口投与試験 (ラット)	6
4. ヒト試験	6
(1) 単回過剰摂取試験 (対象者: 正常血圧者、未治療の正常高値血圧者) ..	6
(2) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧 者) ①	6
(3) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧 者) ②	7
(4) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧 者) ③	8
(5) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 正常血圧者、未治療の正常高 値血圧及び軽症高血圧者) ①	8
(6) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 正常血圧者、未治療の正常高 値血圧及び軽症高血圧者) ②	9
(7) 4 週間連続 2 倍過剰摂取試験 (対象者: 血圧降下剤を服用している高 血圧症患者)	10
III. 食品健康影響評価	11
<参照>	12

＜審議の経緯＞

- 2007年 7月18日 厚生労働大臣より特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718001号）
- 2007年 7月19日 関係書類の接受
- 2007年 7月26日 第200回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 9月14日 第46回新開発食品専門調査会
- 2008年 1月30日 第50回新開発食品専門調査会
- 2009年 7月13日 第60回新開発食品専門調査会
- 2009年 7月23日 第295回食品安全委員会（報告）
- 2009年 7月23日から 2009年 8月21日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 8月25日 新開発食品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

- | (2009年6月30日まで) | (2009年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪 (委員長) | 小泉直子 (委員長) |
| 小泉直子 (委員長代理) | 見上 彪 (委員長代理*) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 |

※ 2009年7月9日から

＜食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿＞

- | (2007年9月30日まで) | (2009年6月7日まで) | (2009年6月8日から) |
|----------------|---------------|---------------|
| 上野川修一 (座長) | 上野川修一** (座長) | 池上幸江 (座長) |
| 池上幸江 (座長代理) | 池上幸江 (座長代理) | 山添 康 (座長代理) |
| 磯 博康 長尾美奈子 | 石見佳子 田嶋尚子 | 石見佳子 清水 誠 |
| 井上和秀 松井輝明 | 磯 博康 本間正充 | 磯 博康 田嶋尚子 |
| 及川眞一 山崎 壮 | 漆谷徹郎 松井輝明 | 漆谷徹郎 本間正充 |
| 菅野 純 山添 康 | 及川眞一 山崎 壮 | 及川眞一 松井輝明 |
| 北本勝ひこ 山本精一郎 | 尾崎 博 山添 康 | 尾崎 博 山崎 壮 |
| 篠原和毅 脇 昌子 | 菅野 純 山本精一郎 | 菅野 純 山本精一郎 |
| | 小堀真珠子 脇 昌子 | 小堀真珠子 脇 昌子 |
| | 清水 誠 | |

※※ 2009年3月31日まで

要 約

関与成分としてクロロゲン酸類を含み、血圧が気になる人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」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を行った。

本食品一日当たりの摂取目安量(製品1本:ヘルシアコーヒー 無糖ブラック 185g、同 マイルドミルク 190g)中に含まれる関与成分はクロロゲン酸類(5-カフェオイルキナ酸として) 270mgである。

本食品の評価では、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、28日間反復強制経口投与試験、ヒト試験として正常血圧者、未治療の正常高値血圧者、軽症高血圧者、治療薬を服用している高血圧症患者を対象とした継続摂取試験及び単回・連続過剰摂取試験等を用いた。

特に、本食品は、従来の特定保健用食品と異なり、食品中の特定の成分を低減させ、元来含まれている成分により、特定の保健の目的を期待するものであることから、関与成分の体内動態、他の含有成分の影響等についての確認、また、本食品の形態から、一度に多量摂取した場合の血圧の急激な変化等について確認を行うため、生体内で実際の作用物質であるフェルラ酸の毒性試験、経口投与試験や他の成分の含有量等についての追加資料に基づき検討を行った結果、特に問題は認められなかった。

上記試験結果を評価した結果、「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」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断した。

なお、本食品は血圧に影響するとされている食品であり、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」(平成19年5月10日付け食品安全委員会決定)の2に該当することから、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

I. 評価対象品目の概要

「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」（申請者：花王株式会社）は、元来含有しているクロロゲン酸類を関与成分とし、その作用を阻害するヒドロキシヒドロキノン（HHQ）を低減した清涼飲料水形態の食品であり、血圧が高めの人に適することが特長とされている。

一日当たりの摂取目安量は製品 1 本（ヘルシアコーヒー 無糖ブラック 185g、同マイルドミルク 190g）であり、含まれる関与成分はクロロゲン酸類（5-カフェオイルキナ酸として）270mg¹とされている。

クロロゲン酸類は、カフェ酸又はフェルラ酸がキナ酸とエステル結合した化合物の総称であり、カフェオイルキナ酸（CQA）、フェルロイルキナ酸（FQA）、ジカフェオイルキナ酸（diCQA）等の異性体からなり、本食品に含まれるクロロゲン酸類の主成分は CQA であるとしている。

本食品に含まれるクロロゲン酸類の主たる作用機序は、クロロゲン酸類の代謝産物のひとつであるフェルラ酸による、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が関与する血管拡張反応であると考えられており、本食品では、この作用を阻害すると考えられる HHQ を低減している。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

コーヒーの飲用実態に関する調査によると、1 週間当たりのコーヒー飲用杯数は 10.43 杯であり、一日あたり 1～2 杯飲用する人の割合は 25.5%であった（参照 1、2）。

申請者によると、一般的なコーヒー 1 杯にはクロロゲン酸類を 30～350mg、HHQ を 0.1～1.7mg 含有するとしている（参照 2、3）。

本食品に含まれるクロロゲン酸類は、原材料のコーヒー抽出液に由来しており、クロロゲン酸類の添加等を行われていない。原材料のコーヒー抽出液に含まれる HHQ が低減されている（参照 4）。

また、ヘルシアコーヒー 無糖ブラックと市販缶コーヒーの含有成分を比較したところ、五訂日本食品標準成分表に基づく栄養表示成分については顕著な差は認められず、また、カフェ酸、ヒドロキノン、ピロガロール、カテコール等の微量に含まれる成分及びカフェインについても市販品と差がないか、HHQ の分離工程において低減されていた（参照 4、5、6）。

2. 関与成分の体内動態等

経口摂取されたクロロゲン酸類は、一部は未変化体として吸収されるが、大部分は腸内において腸内細菌により加水分解を受け、カフェ酸とキナ酸となり吸収される（参照 7）。

1 クロロゲン酸類の総和：300mg

吸収されたカフェ酸は、血中又は肝臓においてメチル化を受け、フェルラ酸となる。フェルラ酸の一部は未変化体のまま、尿中に排泄されるが、大部分は肝臓で抱合化反応を受け、抱合体となり尿中に排泄される（参照 7、8、9）。

キナ酸は安息香酸、馬尿酸に代謝され、主に尿中に排泄される（参照 10）。

フェルラ酸は、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産生を高めることにより、血管拡張作用を向上させると考えられている。一方、コーヒーに含まれる HHQ は活性酸素を発生させ、活性酸素が一酸化窒素と反応して一酸化窒素の活性を低下させると考えられることから、本食品では HHQ を低減している（参照 11、12、13、14、15、16）。

また、高血圧ラット（SHR）においてフェルラ酸を単回経口投与した際に降圧が認められる血中フェルラ酸濃度は、ヒトが本食品を単回摂取した際の血中フェルラ酸濃度と、大きな相違はないとしている（参照 17、18）。

フェルラ酸による一酸化窒素の産生亢進は、フェルラ酸による血管内皮の一酸化窒素合成酵素（eNOS）の活性化によるものと考えられる。フェルラ酸は、血管拡張以外の生体機能に影響を及ぼす可能性があると考えられるマクロファージ細胞株の誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）の発現量と一酸化窒素産生量には影響しないと報告されていることから、本食品の摂取により iNOS 由来の一酸化窒素による細胞傷害作用が起こる可能性は小さいと推測される（参照 14、19）。

3. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

ヘルシアコーヒー 無糖ブラックについて、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、5,000µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix の有無に関わらず、結果はすべて陰性であった（参照 20）。

また、本食品は、クロロゲン酸の代謝産物のひとつであるフェルラ酸が作用すると考えられていることから、フェルラ酸を被験物質とした試験が実施された。

フェルラ酸（純度 98.5%）について、*S.typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *E.coli* WP2uvrA 株を用いて、5,000µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix の有無に関わらず、結果はすべて陰性であった（参照 21）。

(2) 染色体異常試験

フェルラ酸について、チャイニーズハムスター雌肺由来細胞（CHL）を用いて、2.0mg/ml を最高用量とした染色体異常試験が、直接法（-S9Mix、24、48 時間処理）及び代謝活性化法（+/-S9Mix）で実施された。直接法では陽性であったが、代謝活性化法では陰性であった（参照 22）。

(3) 小核試験

ICR マウス（各群雄 5 匹）にフェルラ酸 2,000mg/kg を最高用量として 2 日間

連続経口投与後に骨髄小核試験が実施されており、結果は陰性であった(参照 23)。

(4) 単回強制経口投与試験 (ラット) ①

SD ラット (雌雄 10 匹) を用いた、強制経口 (ヘルシアコーヒー 無糖ブラック 20ml/kg 体重) 投与による単回強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加及び剖検結果に異常はみられなかった (参照 24)。

(5) 単回強制経口投与試験 (ラット) ②

SHR 及び正常血圧ラット (Wistar-Kyoto ラット、WKY) (各群雄 6 匹) を用いた、フェルラ酸 50mg/kg の単回強制経口投与試験が実施された。

投与後 6 時間までの血圧変化を観察した結果、SHR では投与後 0.5~4 時間後に有意な血圧低下が認められたが、WKY ラットでは認められなかった (参照 11)。

(6) 28 日間反復強制経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた、強制経口 (ヘルシアコーヒー 無糖ブラック 0、7、13.5、20ml/kg 体重/日) 投与による 28 日間反復強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、感覚反射機能検査結果、着地開脚幅、握力、自発運動量、体重増加量、摂餌量、眼科検査及び尿検査結果、血液学検査、血液生化学検査、剖検、器官重量及び病理組織学検査において、被験物質投与による影響は認められなかった (参照 25)。

4. ヒト試験

(1) 単回過剰摂取試験 (対象者：正常血圧者、未治療の正常高値血圧者)

正常血圧者 3 名及び薬剤治療を受けていない正常高値血圧者 2 名を対象に、ヘルシアコーヒー 無糖ブラック 3 本又はプラセボ 3 本 (クロロゲン酸類含有、HHQ 非低減) を摂取させる一重盲検クロスオーバー法による単回過剰摂取試験が実施された。

飲用直後から 4 時間目までの血圧を測定した試験の結果、収縮期血圧 (SBP) 及び拡張期血圧 (DBP) とともに摂取後 15 分から 4 時間にわたり摂取前値と比べて上昇傾向を示したが、摂取期前値との比較及び摂取期前値からの変化量の群間比較においてともに有意な差は認められなかった。飲用後早期の血圧上昇傾向は、カフェインによる作用と推測される。脈拍数は摂取期前値と比べて低下傾向を示したが、有意な差は認められなかった。摂取期前値からの変化量の群間比較において、摂取 15 分後に本食品群で有意な低下が認められたが、他の測定点では有意な差は認められなかった (参照 26)。

(2) 12 週間連続摂取試験 (対象者：未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧者) ①

正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤治療を受けていない成人男女 98 名

を対象に、ヘルシアコーヒー 無糖ブラック摂取群又はプラセボ摂取群に分け、一日 1 本、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

表 1. 12 週間連続摂取試験①における試験食品及び試験対象者

試験食品	試験対象者
ヘルシアコーヒー 無糖ブラック	正常高値血圧者 22 名、軽症高血圧者 29 名 (SBP 139.8±1.2mmHg、DBP 88.2±0.8mmHg)
プラセボ (クロロゲン酸 類含有、HHQ 非低減)	正常高値血圧者 16 名、軽症高血圧者 31 名 (SBP 140.6±1.0mmHg、DBP 88.2±0.6mmHg)
計	成人男女 98 名 (男性 41 名、女性 57 名、23 名の脱落者又は解析除外者を除く)

その結果、摂取期前値との比較において、本食品群では、4 週及び 8 週において SBP 及び DBP が有意に低下したが、プラセボ群との差は平均値で SBP が 3.6mmHg、DBP が 1.4mmHg 程度であり、過度な血圧の低下は認められなかった。また、脈拍数は群間に差は認められず、16 週後の事後観察においても、SBP、DBP 及び脈拍数に群間差は認められなかった。

なお、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ず、試験期間中の医師による問診においても、本食品に起因する有害事象は認められなかった (参照 27)。

(3) 12 週間連続摂取試験 (対象者：未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧者) ②

正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤治療を受けていない成人男女 100 名を対象に、ヘルシアコーヒー 無糖ブラック摂取群又はプラセボ摂取群に分け、一日 1 本、12 週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

表 2. 12 週間連続摂取試験②における試験食品及び試験対象者

試験食品	試験対象者
ヘルシアコーヒー 無糖ブラック	正常高値血圧者 20 名、軽症高血圧者 29 名 (SBP 140.4±1.3mmHg、DBP 86.7±0.8mmHg)
プラセボ (クロロゲン酸 類低減、HHQ 低減)	正常高値血圧者 21 名、軽症高血圧者 30 名 (SBP 141.1±1.2mmHg、DBP 87.2±0.8mmHg)
計	成人男女 100 名 (男性 47 名、女性 53 名、23 名の脱落者又は解析除外者を除く)

その結果、摂取期前値との比較において、本食品群で DBP の有意な低下が認められたが、SBP、脈拍数は両群で有意に低下し、体重、BMI は両群で有意に増加した。

また、軽症高血圧者 (本品摂取群 29 名、プラセボ群 30 名) のみの解析においては、摂取期前値ならびにプラセボ群の値と比べ、4 週より本品摂取群の SBP の有意な低下が、さらに、8 週より、摂取期前値に比べ本品摂取群の DBP の有意な低下がみられた。一方、正常高値血圧者のみの解析においては、これらの差は有意ではなかった。

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ず、試験期間中の医師による問診においても、本食品に起因する有害事象は認められなかった

(参照 28)。

(4) 12 週間連続摂取試験 (対象者：未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧者) ③

正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤治療を受けていない成人男女 123 名を対象に、ヘルシアコーヒー 無糖ブラック摂取群又はプラセボ摂取群に分け、一日 1 本、12 週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

表 3. 12 週間連続摂取試験③における試験食品及び試験対象者

試験食品	試験対象者
ヘルシアコーヒー 無糖ブラック	正常高値血圧者 45 名、軽症高血圧者 17 名 (SBP 138.2±3.1mmHg、DBP 83.6±5.1mmHg)
プラセボ (クロロゲン酸 類低減、HHQ 低減)	正常高値血圧者 44 名、軽症高血圧者 17 名 (SBP 138.5±3.0mmHg、DBP 83.6±5.1mmHg)
計	成人男女 123 名 (男性 79 名、女性 44 名、1 名の脱落者を除く)

その結果、摂取期前値に比較して、本食品群では SBP 及び DBP が有意に低下したが、摂取期前値との差の平均値は最大で、SBP が 7.6mmHg、DBP が 4.7mmHg であり、過度な血圧の低下は認められなかった。また、プラセボ群の SBP 及び DBP では有意な増加が認められた。

また、脈拍数の摂取期前値との比較では、本食品群で 2 週に有意な増加が、プラセボ群で 8 週に有意な低下が確認されたが、14 週後の事後観察においては、有意な差は認められなかった。

体重及び BMI については、両群で摂取期前値に比較して有意な低下が認められた。

血液生化学検査の結果、本食品群では摂取期前値と比較して、8 週に鉄が有意に低下したが群間差は認められなかった。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。試験期間中の医師による問診では、本食品に起因する有害事象は認められなかった (参照 3)。

(5) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者：正常血圧者、未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧者) ①

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、ヘルシアコーヒー 無糖ブラック摂取群又はプラセボ摂取群に分け、一日 3 本を 1 回から 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実施された。

表 4. 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験①における試験食品及び試験対象者

試験食品	試験対象者		
	正常血圧者	正常高値血圧者	軽症高血圧者
ヘルシアコーヒー 無糖ブラック	11 名 (SBP 108.4±2.5mmHg, DBP 70.3±2.1mmHg)	8 名 (SBP 134.3±1.0mmHg, DBP 86.3±0.7mmHg)	13 名 (SBP 141.8±1.9mmHg, DBP 91.8±2.0mmHg)
プラセボ(クロロゲン酸類含有、HHQ 非低減)	10 名 (SBP 110.1±2.8mmHg, DBP 67.9±1.7mmHg)	13 名 (SBP 132.9±1.3mmHg, DBP 84.0±1.6mmHg)	10 名 (SBP 147.9±2.6mmHg, DBP 98.9±1.5mmHg)
計	成人男女 65 名 (男性 36 名、女性 29 名、脱落者 3 名を除く)		

その結果、血圧は摂取期前値と比較して、本食品群の 2 週で正常血圧者の SBP が有意に増加したが、正常高値血圧者の DBP は有意に低下した。プラセボ群では、4 週で正常血圧者及び軽症高血圧者の SBP が有意に低下し、軽症高血圧者の DBP が摂取期を通じて有意に低下した。脈拍は摂取期前値と比較して、本食品群の 6 週後の事後観察で正常高値血圧者は有意に低下したが、プラセボ群の軽症高血圧者では 4 週で有意に増加した。また、血液検査及び尿検査の結果、臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の自覚症状として、本食品群では上腹部不快感、胸やけ、下痢が、それぞれ 1 名、プラセボ群では腹痛及び下痢が 1 名、頭痛及び下痢が 1 名に観察された。

本食品群で上腹部不快感が観察された 1 名（軽症高血圧者）は、摂取を中止したところ症状は消失した。原因として、本食品と関連する可能性又は同時期のアルコール摂取量の増加が考えられたが、後日行われた腹部超音波及び胃カメラにより異常がないことが確認された。試験責任医師により同様の症状は通常のコーヒー摂取によっても起こる可能性があると考えられることから、本食品の過剰摂取時の安全性に問題ないと判断された。残りの 2 名（正常血圧者）については、本食品摂取との関連性はないと判断された（参照 29）。

(6) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（対象者：正常血圧者、未治療の正常高値血圧及び軽症高血圧者）②

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 名を、ヘルシアコーヒー マイルドミルク摂取群又はプラセボ摂取群に分け、一日 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実施された。

表5. 4週間連続3倍過剰摂取試験②における試験食品及び試験対象者

試験食品	試験対象者	
	正常血圧者	正常高値血圧者及び軽症高血圧者
ヘルシアコーヒー マイルドミルク	7名 (SBP 119.3±4.0mmHg、 DBP 75.4±5.4mmHg)	6名 (SBP 137.5±8.6mmHg、 DBP 90.7±9.2mmHg)
プラセボ(クロロゲン 酸類含有、HHQ 非低 減)	6名 (SBP 114.7±13.2mmHg、 DBP 70.8±9.8mmHg)	7名 (SBP 138.9±7.0mmHg、 DBP 92.9±6.0mmHg)
計	成人男女26名(男性21名、女性5名)	

その結果、血圧、脈拍数、血液学検査結果に摂取期前後の有意な変化は認められず、血液生化学検査の結果においても、臨床上問題となる変動は認められなかった。

被験者による試験期間中の体調変化の記録によると、本食品群では扁桃腺炎(2名)、気管支炎(1名)、プラセボ群では風邪(1名)が報告されたが、試験責任医師により日常生活に起因するものであり、臨床的に問題となる有害事象ではないと判断された(参照30)。

(7) 4週間連続2倍過剰摂取試験(対象者: 血圧降下剤を服用している高血圧症患者)

血圧降下剤を服用している高血圧症患者31名を対象に、ヘルシアコーヒー 無糖ブラック摂取群又はプラセボ摂取群に分け、一日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た。

表6. 4週間連続2倍過剰摂取試験における試験食品及び試験対象者等

試験食品	試験対象者	服用している血圧降下剤
ヘルシアコーヒー 無糖ブラック	高血圧症患者31名 (SBP 133.2±2.6mmHg、 DBP 82.6±1.6mmHg)	Ca拮抗剤、利尿剤、交感神経α遮断剤、交感神経β遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤等(単独又は2剤以上の服用)
プラセボ(クロロゲン酸類含有、HHQ 非低減)	高血圧症患者31名 (SBP 135.3±2.4mmHg、 DBP 82.0±1.7mmHg)	
計	高血圧症患者31名(男性27名、女性4名、1名の脱落者を除く)	

その結果、血圧、血液検査結果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。

なお、本試験では1名が胃の不調により脱落したが、試験責任医師により、脱落者は通常コーヒーを飲用する頻度が少なかったことが原因と考えられ、関与成分に起因する症状ではないと判断された(参照31)。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「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」の食品健康影響評価を行った。

本食品は、コーヒーからヒドロキシヒドロキノン (HHQ) を低減した食品であることから、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、28日間反復強制経口投与試験、ヒト試験として正常血圧者、未治療の正常高値血圧者、軽症高血圧者、治療薬を服用している高血圧症患者を対象とした継続摂取試験及び単回・連続過剰摂取試験において問題は認められなかった。

特に、本食品は、従来の特定保健用食品と異なり、食品中の特定の成分を低減させ、元来含まれている成分により、特定の保健の目的を期待するものであることから、関与成分の体内動態、他の含有成分の影響等についての確認、また、本食品の形態から、一度に多量摂取した場合の血圧の急激な変化等について確認を行うため、生体内で実際の作用物質であるフェルラ酸の毒性試験、経口投与試験や他の成分の含有量等についての追加資料に基づき検討を行った結果、特に問題は認められなかった。

上記試験結果を評価した結果、「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」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断した。

なお、本食品は血圧に影響するとされている食品であり、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成19年5月10日付け食品安全委員会決定）の2に該当することから、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

<参照>

- 1 社団法人 全日本コーヒー協会：コーヒーの需要動向に関する基本調査 2004年 第12回調査。2005
- 2 コーヒー、及びクロロゲン酸の飲用頻度に関する調査（社内報告書）
- 3 山口亨、千竈映郎、稲葉三紗子、落合龍史、桂木能久、時光一郎、土田隆 他：正常高値血圧者を対象としたヒドロキシヒドロキノン低減コーヒーの降圧効果。Prog Med. 2007; 27(3): 683-94
- 4 酸化成分分離前後のコーヒー抽出液及び本食品中の各成分量（社内報告書）
- 5 本食品および市販品コーヒー飲料における各成分量。2007（社内報告書）
- 6 ヘルシアコーヒー 無糖ブラックと焙煎コーヒーの成分比較（社内報告書）
- 7 Gonthier MP, Verny MA, Besson C, Rémésy C, Scalbert A: Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. J.Nutr. 2003; 133(6): 1853-9
- 8 Cremin P, Kasim-Karakas S, Waterhouse AL: LC/ES-MS detection of hydroxycinnamates in human plasma and urine. J Agric Food Chem. 2001; 49(4): 1747-50
- 9 Zhao Z, Egashira Y, Sanada H: Ferulic acid is quickly absorbed from rat stomach as the free form and then conjugated mainly in liver. J Nutr. 2004; 134(11): 3083-8
- 10 Adamson RH, Bridges JW, Evans ME, Williams RT: Species differences in the aromatization of quinic acid in vivo and the role of gut bacteria. Biochem J. 1970; 116(3): 437-43
- 11 Suzuki A, Kagawa D, Fujii A, Ochiai R, Tokimitsu I, Saito I: Short- and long-term effects of ferulic acid on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 2002; 15(4 Pt 1): 351-7
- 12 鈴木淳、安田俊一、山本征輝、時光一郎、長谷正、齊藤郁夫：Ferulic Acidによる高血圧自然発症ラットの血管拡張反応。薬理と治療 2007; 35: 137-41
- 13 Suzuki A, Yamamoto M, Jokura H, Fujii A, Tokimitsu I, Hase T, Saito I: Ferulic acid restores endothelium-dependent vasodilation in aortas of spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 2007; 20(5): 508-13
- 14 Hou Y, Yang J, Zhao G, Yuan Y: Ferulic acid inhibits endothelial cell proliferation through NO down-regulating ERK1/2 pathway. J Cell Biochem. 2004; 93(6): 1203-9
- 15 Kikuzaki H, Hisamoto M, Hirose K, Akiyama K, Taniguchi H: Antioxidant properties of ferulic acid and its related compounds. J Agric Food Chem. 2002; 50(7): 2161-8
- 16 Cheel J, Theoduloz C, Rodríguez J, Schmeda-Hirschmann G: Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). J Agric Food Chem. 2005; 53(7): 2511-7
- 17 中村俊、松井祐司、渡辺卓也、近藤直樹、増川克典：コーヒーの経口摂取に

- 伴ってヒト血漿に吸収されるクロロゲン酸類および代謝物の動態。薬理と治療 2006; 34(11): 1239-46
- 18 フェルラ酸単回経口投与時の血中フェルラ酸濃度と血圧との関連性。2008 (社内報告書)
 - 19 Ronchetti D, Impagnatiello F, Guzzetta M, Gasparini L, Borgatti M, Gambari R, Ongini E: Modulation of iNOS expression by a nitric oxide-releasing derivative of the natural antioxidant ferulic acid in activated RAW 264.7 macrophages. Eur J Pharmacol. 2006; 532(1-2): 162-9
 - 20 本品の変異原性試験 —細菌を用いる復帰突然変異試験—。1995 (社内報告書)
 - 21 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propanoic acid の細菌を用いる復帰突然変異試験報告書。1995 (社内報告書)
 - 22 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験報告書。1995 (社内報告書)
 - 23 マウスを用いる小核試験最終報告書。1996 (社内報告書)
 - 24 本品の単回投与毒性試験。2005 (社内報告書)
 - 25 本品の反復投与毒性試験。2005 (社内報告書)
 - 26 Hydroxyhydroquinone を低減したクロロゲン酸類含有コーヒーの3倍量単回摂取試験。2007 (社内報告書)
 - 27 Hydroxyhydroquinone を低減したクロロゲン酸類含有コーヒーがヒトの血圧に及ぼす影響 (社内報告書)
 - 28 Chikama A, Yamaguchi T, Watanabe T, Mori K, Katsuragi Y, Tokimitsu I, et al.: Effects of chlorogenic acids in hydroxyhydroquinone-reduced coffee on blood pressure and vascular endothelial function in humans. Prog Med. 2006; 26(7): 1723-36
 - 29 ヒドロキシヒドロキノンを低減したクロロゲン酸類含有コーヒーの過剰摂取時の安全性確認試験。(社内報告書)
 - 30 本品の3倍量4週間継続過剰摂取試験。(社内報告書)
 - 31 クロロゲン酸含有飲料と血圧降下剤併用摂取における安全性検討試験。(社内報告書)

「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」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年7月23日～平成21年8月21日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 「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」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、ご意見・情報の募集を行ったところ、期間中にご意見・情報はありませんでした。

「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」に係る食品健康影響評価に関する評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 295 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 299 回会合資料 (変更後)
P3 L23 及び P11 L20	<p>なお、本食品は血圧に影響する食品であり、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」(平成 19 年 5 月 10 日付食品安全委員会決定)の 2 に該当することから、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。</p>	<p>なお、本食品は血圧に影響する<u>とされている</u>食品であり、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」(平成 19 年 5 月 10 日付<u>け</u>食品安全委員会決定)の 2 に該当することから、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。</p>

※ 訂正箇所は第 299 回会合資料におけるページ数及び行数