

別紙様式（V）【届出データベース入力画面】

機能性表示食品 届出食品情報 様式V

■ 1. 製品概要

商品名	ヘルシアW いいこと巡り茶
機能性関与成分名	コーヒー豆由来クロロゲン酸類
表示しようとする機能性	本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。 コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。

■ 2. 科学的根拠

【ヒト試験及び研究レビュー共通事項】

- (主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合) 当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。

[ ]

- (最終製品を用いたヒト試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合) 両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

[ ]

最終製品を用いたヒト試験

[ ]

(UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している場合又は WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている場合) 登録コード

[ ]

最終製品に関する研究レビュー

[ ]

機能性関与成分に関する研究レビュー

[ はい ]

- サプリメント形状の加工食品の場合は摂取量を踏まえたヒト試験、その他加工食品及び生鮮食品の場合は摂取量を踏まえたヒト試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。

はい

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

[ ]

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

[ はい ]

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

**標題：**(PRISMA checklist #1) : 「ヘルシアW いいこと巡り茶」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による内臓脂肪低減効果の機能性に関する定量的研究レビュー（メタアナリシス）

**商品名：**ヘルシアW いいこと巡り茶

**機能性関与成分名：**コーヒー豆由来クロロゲン酸類

**表示しようとする機能性：**本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コ  
ーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMI が高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血  
圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。

**作成日：**2021年4月9日

**届出者名：**花王株式会社

**抄 錄 (PRISMA checklist #2)**

**「目的」**

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取は、内臓脂肪を低減させることができると報告されている。本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が、未成年者、妊娠婦、授乳婦を除く疾病に罹患していない者（特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む）の内臓脂肪に与える影響を検証するため定量的研究レビュー（メタアナリシス）を実施した。

**「方法」**

花王株式会社の社員3名が、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊娠婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると、対照食品の摂取と比較して、内臓脂肪を低減させるか」に基づいて、PubMedとJDreamIII、University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)で検索を行った。研究特性が基準に適合した文献のメタアナリシスを行い、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が内臓脂肪に与える影響を検証した。

**「結果」**

検索の結果、2報を採用文献とした。採用文献は全て、日本人の疾病に罹患していない成人男女（肥満1度を含む）を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取させ、腹部脂肪面積の低減効果を対照食品摂取と比較したランダム化比較試験（RCT）であった。メタアナリシスの結果、疾病に罹患していない者が、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を摂取すること

により、対照食品摂取と比較して、内臓脂肪面積を有意に低減させることができた ( $-6.88 \text{ cm}^2$ 、95%信頼区間  $-13.37 \sim -0.39$ 、 $p = 0.0378$ )。なお、有意な内臓脂肪面積の低減効果が認められたコーヒー豆由来クロロゲン酸類の最小有効摂取量は  $267 \text{ mg}/\text{日}$  であった。

### 「結論」

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の一日当たり  $267 \text{ mg}$  以上の継続摂取は、内臓脂肪面積を低減させる効果を有することが示された。採用文献の対象者は全て日本人成人男女であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は日本人の内臓脂肪面積を低減させる機能を持つと考えられた。なお、採用文献の食品性状は全て飲料であったため、飲料以外の食品性状での効果は現時点では明確ではない。また、採用文献が 2 報と少なかったが、2 報ともサンプルサイズの大きな試験で、解析対象者は合計 251 名でありメタアナリシスで検証していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の内臓脂肪面積の低減効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

## はじめに

### 論拠（PRISMA checklist #3）

令和元年度の「国民健康・栄養調査」では、肥満者（Body mass index [BMI]  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）の割合は男性で 33.0%、女性で 22.3% であると報告されている<sup>1)</sup>。肥満は高血糖、高血圧、脂質異常症の原因となり、心血管疾患のリスクを上昇させる。このため、生活習慣改善による肥満の解消が重要である<sup>2)</sup>。

クロロゲン酸類は、コーヒー豆、リンゴ、ナシ、トマト、ブルーベリー、ジヤガイモ、豆類、ナス等の植物に含まれているポリフェノールである<sup>3)</sup>。特にコーヒー豆中には、クロロゲン酸類が多く含まれており、コーヒー豆のクロロゲン酸類が肥満者および肥満傾向の成人の腹部脂肪および体重を低減させる作用が報告されている<sup>4,5)</sup>。

### 目的（PRISMA checklist #4）

本研究レビューは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の内臓脂肪低減効果を検証するために、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満 1 度を含む）の内臓脂肪面積に及ぼす影響について、定量的研究レビュー（メタアナリシス）を実施した。

## 方法

### ・プロトコールと登録（PRISMA checklist #5）

花王株式会社の 3 名の社員が、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書－2020」（作成・編集 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会、令和 2 年 2 月 29 日発行）<sup>6)</sup>を参考にプロトコールを作成し、文献の検索、文献の選択、質の評価、データ抽出等を行い、メタアナリシスを実施した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

### ・リサーチクエスチョンと適格基準 PICO(S)（PRISMA checklist #6）

#### リサーチクエスチョン

「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満 1 度を含む）に」(P)、「コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると」(I)、「対照食品の摂取と比較して」(C)、「内臓脂肪を低減させるか」(O)。

#### 適格基準 PICO(S)

対象者 (P)：疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は

除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満 1 度<sup>\*1</sup> を含む）

介入 (I)：コーヒー豆由来クロロゲン酸類<sup>\*2</sup> の継続摂取<sup>\*3</sup>

比較 (C)：対照食品の摂取

アウトカム (O)：内臓脂肪（腹部脂肪面積）<sup>\*4</sup>

研究デザイン (S)：ランダム化比較試験 (RCT)

## 別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

- \*1：対象者（P）は、「特定保健用食品の表示許可等について」（令和元年7月1日付け 消食表第141号）の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の体脂肪関係の試験の対象者の肥満1度（BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上 30 kg/m<sup>2</sup>未満）を含む。BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上は除く。
- \*2：介入（I）のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、コーヒー豆を基原とするカフェオイルキナ酸とフェルロイルキナ酸とし、既報<sup>8)</sup>に従い換算した。
- \*3：介入（I）の継続摂取の期間は、「特定保健用食品の表示許可等について」（令和元年7月1日付け 消食表第141号）の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の、有効性に関する試験の体脂肪関係の摂取期間の12週間以上とした。
- \*4：アウトカム（O）の内臓脂肪の評価は、「（令和元年7月1日付け 消食表第141号）特定保健用食品の表示許可等について 別添2 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の体脂肪関係の評価指標とされている腹部脂肪面積とした。

### ・情報源（PRISMA checklist #7）

日本語のデータベースはJDreamIIIを、英語のデータベースはPubMed、臨床試験登録データベースはUniversity Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) を用いて検索した。各データベースの開設あるいは登載されている最初の時点から検索を実施した日までに登載されていた全ての文献を対象として検索した。なお、ハンドサーチは実施しなかった。

### ・検索（PRISMA checklist #8）

日本語又は英語の文献を検索対象として、以下の検索式で検索した。

データベース：PubMed

#	検索式
#1	("coffee" [MeSH Terms] OR "coffee" [All Fields]) OR "chlorogenic acid" [All Fields]
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

データベース：JDreamIII

#	検索式
#1	クロロゲン酸 OR コーヒー
#2	#1 AND 臨床試験
#3	#2 AND (a1/DT)

## データベース：UMIN-CTR

#	検索式
#1	検索語：クロロゲン酸 OR コーヒー 検索対象項目： 介入 1～10/Interventions/Control 1-10 その他関連情報/Other related information
#2	#1 AND 主たる結果の公表済み/Main results already published OR 試験終了/Completed

## ・研究の選択 (PRISMA checklist #9)

レビューワーA、Bが、データベースの検索で特定した文献の適格基準を独立して判断して文献を選択した。選択後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献の内容を確認して、協議の上で採用文献を決定した。両者の協議でも一致しない場合はレビューワーCが判断した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断し、2次スクリーニングでは文献入手し、文献の内容を精査し適格基準から判断して最終的な採用文献を決定した。

## ・データの収集 (PRISMA checklist #10)

レビューワーA、Bが独立して、採用文献から各試験の対象者の情報、介入条件、腹部脂肪面積、有害事象等のデータを収集した。データの収集後、結果を照合し、一致しない場合は、両者で再度文献を確認して協議の上で決定した。両者の協議でも一致しない場合は、レビューワーCが判断した。なお、データで不明な点がある場合は文献の著者に問い合わせた。

## ・データ項目 (PRISMA checklist #11)

各採用文献の、対象者の人数と年齢、介入条件、介入前後の腹部脂肪面積のデータを採用文献毎に要約した。腹部脂肪面積は、内臓脂肪面積 (abdominal visceral fat area、VFA)、腹部皮下脂肪面積 (abdominal subcutaneous fat area、SFA)、腹部総脂肪面積 (abdominal total fat area、TFA)とした。

## ・個別の研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #12)

バイアス・リスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書—2020<sup>6)</sup>、P41-47」に従い評価した。

## ・要約尺度 (PRISMA checklist #13)

主評価項目は、腹部脂肪面積 (VFA、SFA、TFA) とし、介入終了時の測定値 (平均値、標準偏差) を用い、Mean difference (MD、平均差) を求めた。データが平均値と標準誤差の文献は、対象者人数 (n数) の平方根を用いて標準誤差を標準偏差に変換した。

## ・結果の統合 (PRISMA checklist #14)

メタアナリシスは、変量効果モデル（Random effects model、制限付き最小法、restricted maximum-likelihood 法）でデータ（介入終了時の測定値）を統合し、効果の推定値（平均差、Mean difference）と推定値の 95%信頼区間を求めた。有意水準は  $p < 0.05$  とした。

異質性は  $I^2$  統計量と Q 検定で評価した。 $I^2$  統計量  $> 50\%$ 、Q 検定  $p < 0.1$  の場合は、異質性が高いと判断し、異質性が高い場合は、感度分析等で異質性の原因を探索することとした。

出版バイアスの評価のため、Funnel plot を作成し、非対称性を Begg 順位相関と Egger 回帰で解析した。有意水準は  $p < 0.1$  とし、多重性を考慮し Begg 順位相関と Egger 回帰の両方が  $p < 0.1$  の場合を有意とした。

主評価項目の腹部脂肪面積で有意の場合は、サブグループ解析として、VFA、SFA、TFA のメタアナリシスも実施することとした。なお、主評価項目が有意でない場合は、サブグループ解析は実施しないこととした。多重性を考慮し、主評価項目が有意 ( $p < 0.05$ ) かつサブグループ解析の VFA でも有意 ( $p < 0.05$ ) な場合を内臓脂肪低減効果ありとした。

メタアナリシスは、フリー統計ソフトの R (ver. 3.6.1) の “metafor” パッケージを用いた。

- ・全研究のバイアス・リスク（PRISMA checklist #15）

全研究のバイアス・リスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書—2020<sup>6)</sup>. P41-47」に従い評価した。

- ・追加的解析（PRISMA checklist #16）

「機能性表示食品一届出資料作成の手引書—2020<sup>6)</sup>. P165」に従い、異質性が低い場合は、追加解析は実施せずに、異質性が高い場合のみ感度分析等で異質性の原因を探索することとした。

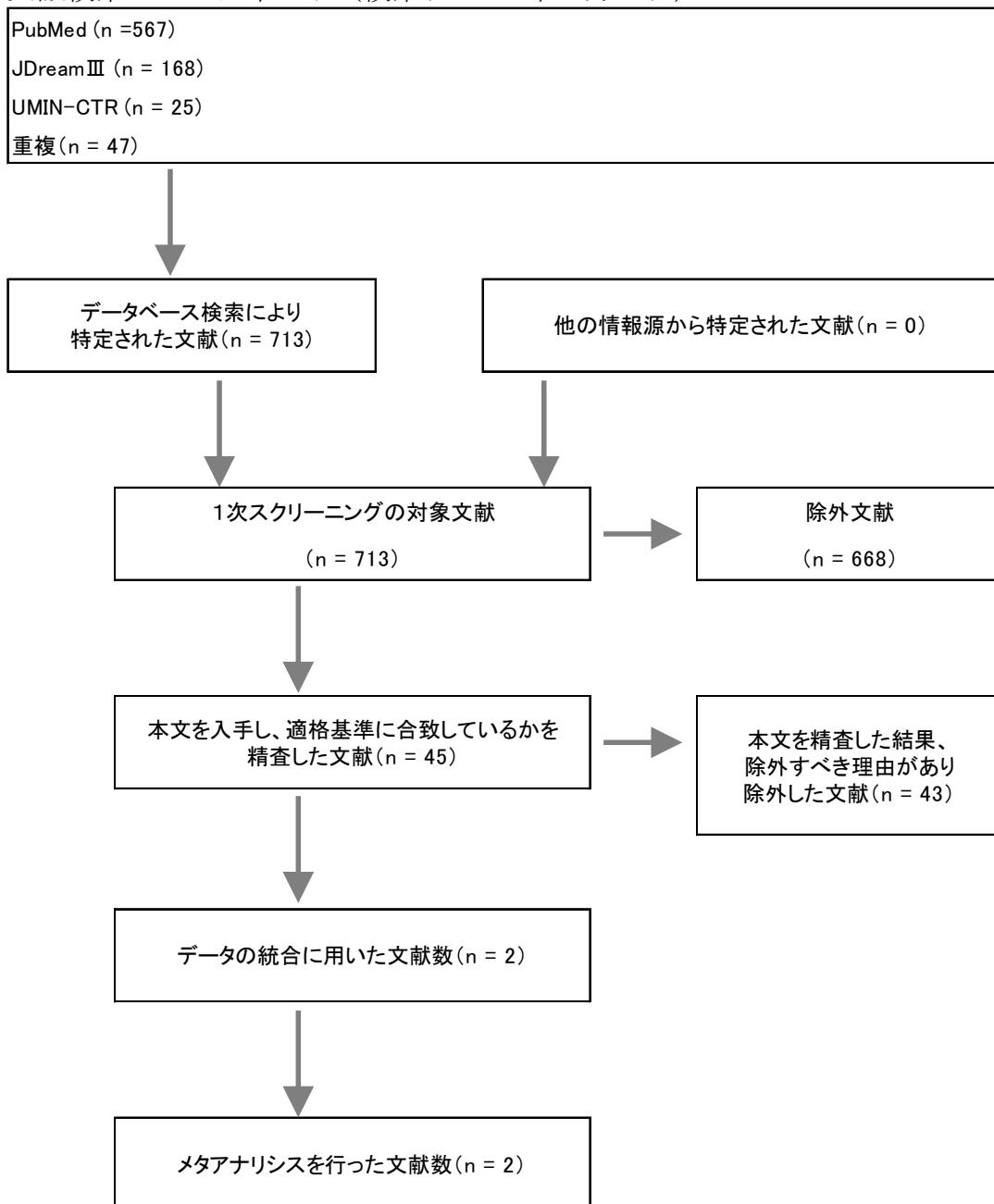
## 結果

### ・研究の選択 (PRISMA checklist #17)

データベースを 2020 年 4 月 6 日に検索した結果、PubMed で 567 報、JDreamIII で 168 報、UMIN-CTR で 25 報が特定された（別紙様式（V）-5）。重複する 47 報を除いた計 713 報を 1 次スクリーニングの対象とした（別紙様式（V）-6）。1 次スクリーニングで、668 報を除外し、残りの 45 報を対象に 2 次スクリーニングを行った。2 次スクリーニングでは 43 報を除外し（別紙様式（V）-8）、最終的に 2 報を採用文献とした（別紙様式（V）-7）。

なお、UMIN-CTR で特定された 11 報の詳細は別紙様式（V）-9 に記載した。

文献検索フローチャート（検索日 2020 年 4 月 6 日）



・研究の特性（PRISMA checklist #18）

採用文献2報の概要を、別紙様式（V）-7に記載した。採用した2報は全て肥満1度（25 kg/m<sup>2</sup>以上30 kg/m<sup>2</sup>未満）の成人男女を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（267～319 mg/日）を含有する飲料を12週間摂取させて対照食品の摂取と比較したRCTであり、1報（文献No.1）は多施設RCTであった。

・研究内のバイアス・リスク（PRISMA checklist #19）

採用文献2報の各研究のバイアス・リスクは以下の様に評価し、別紙様式（V）-11aに記載した。

①選択バイアス（ランダム化）

採用文献2報とも、具体的なランダム化の方法が記載されていたため、“低（0）”と評価した。

②選択バイアス（割り付けの隠蔽）

文献No.1は、最小化法で割付けを実施していたため、“低（0）”と評価した。文献No.2は、隠蔽に関する記載がないため、“中/疑い（-1）”と評価した。

③盲検性バイアス（参加者）

採用文献2報とも、二重盲検試験のため、“低（0）”と評価した。

④盲検性バイアス（アウトカム評価者）

採用文献2報とも、二重盲検試験のため、“低（0）”と評価した。

⑤症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）

文献No.1は解析方法がPPSのため“高（-2）”と評価した。文献No.2は解析方法がFASのため“中/疑い（-1）”と評価した。

⑥症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）

採用文献2報とも、不完全アウトカムデータのリスクが疑われないため“低（0）”と評価した。

⑦選択的アウトカム報告

採用文献2報とも、選択的アウトカム報告のリスクが疑われないため、“低（0）”と評価した。

⑧その他のバイアス

文献No.1は、臨床試験登録が行われていないことと、著者に試験食品の製造元の社員が含まれることから、出版バイアスを否定できないため、“中/疑い（-1）”と評価した。文献No.2は臨床試験登録が行われていたため、“低（0）”と評価した。

## まとめ

文献No.1は、他のバイアスが“中/疑い（-1）”、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）が“高（-2）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは“低（0）”と評価した。文献No.2は、割り付けの隠蔽、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）“中/疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは“低（0）”と評価した。

・非直接性

対象

採用文献2報とも、肥満1度の日本人成人男女を対象とした試験のため、“低(0)”と評価した。

介入

採用文献2報とも、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取した試験のため、2報全てを“低(0)”と評価した。

対照

文献No.1はプラセボ（飲料）を対照とした試験、文献No.2はコーヒー豆由来クロロゲン酸類の低含有のコントロール飲料（インスタントコーヒー）を対照とした試験のため、2報とも“低(0)”と評価した。

アウトカム

採用文献2報とも、腹部脂肪面積（VFA、SFA、TFA）を評価項目とした試験のため、“低(0)”と評価した。

まとめ

採用文献2報とも、非直接性を疑われる項目はないため非直接性のまとめは、“低(0)”と評価した。

・個別の研究の結果（PRISMA checklist #20）

個別の研究の介入前後の腹部脂肪面積（VFA、SFA、TFA）を別紙様式（V）-11aに示す。

**文献No.1 Nagao 2009**

125名（試験食品摂取者123名、試験完遂者123名、解析対象者109名）の肥満1度の日本人成人男女にコーヒー豆由来クロロゲン酸類（267mg/日）含有飲料（ミルクコーヒー）又は対照（プラセボミルクコーヒー）飲料を12週間摂取させた試験。腹部脂肪面積（VFA、SFA、TFA）は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低減していた（VFA p < 0.05、SFA p < 0.05、TFA p < 0.05）。

**文献No.2 Watanabe 2019**

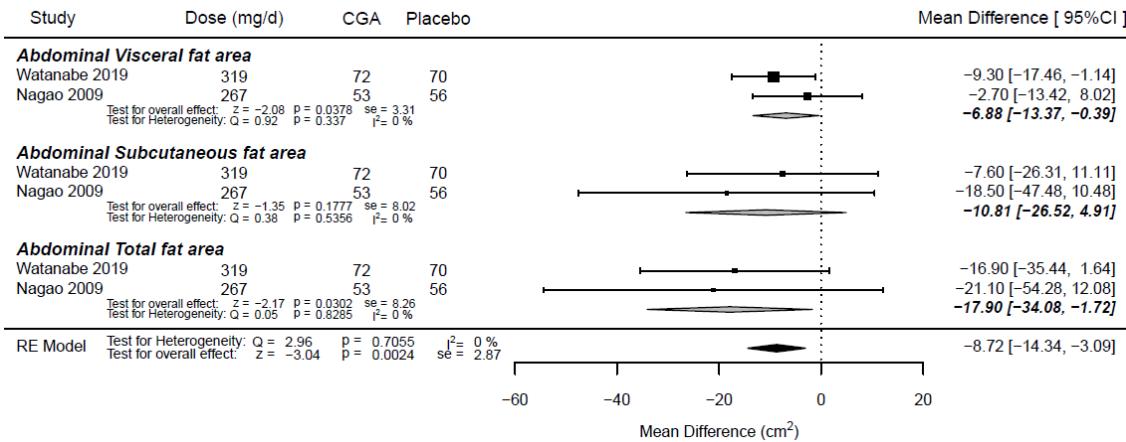
150名（試験食品摂取者142名、試験完遂者142名、解析対象者142名）の肥満1度の日本人成人男女に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（319mg/日）含有インスタントコーヒー又は、対照（コントロール）としてコーヒー豆由来クロロゲン酸類の少ない（30mg/日）のインスタントコーヒーを12週間摂取させた試験。腹部脂肪面積のうち、VFAとTFAは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低減していた（VFA p < 0.001、TFA p < 0.001）。SFAの介入終了時の平均値は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群が対照群より小さかったが（214.5cm<sup>2</sup> vs 222.1cm<sup>2</sup>）、群間の有意差は認められなかった。

・結果の統合（PRISMA checklist #21）

メタアナリシスで検証した、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群と対照群との

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

腹部脂肪面積へ与える効果の差を別紙様式（V）-13a、（V）-15 (Forest plot) に示す。



腹部脂肪面積は、対照飲料と比較してクロロゲン酸類含有飲料摂取により有意に低減していた（別紙様式（V）-13a、別紙様式（V）-15）。

サブグループ解析でも、VFA と TFA は対照飲料と比較してクロロゲン酸類含有飲料摂取により有意な低減が認められた。

なお、Q 検定と  $I^2$  統計量 ( $p = 0.7055$ 、 $I^2$  統計量 = 0%) から、異質性は低いと考えられたので感度分析等は行わなかった。

・全研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #22)

全研究のバイアス・リスクの以下の様に評価し、別紙様式（V）-13a に記載した。

バイアス・リスク

採用文献 2 報のバイアス・リスクのまとめは、2 報とも“低 (0)”、バイアス・リスクは“低 (0)”と評価した。

非直接性

採用文献 2 報の非直接性は全て“低 (0)”のため、非直接性は“低 (0)”と評価した。

不精確性

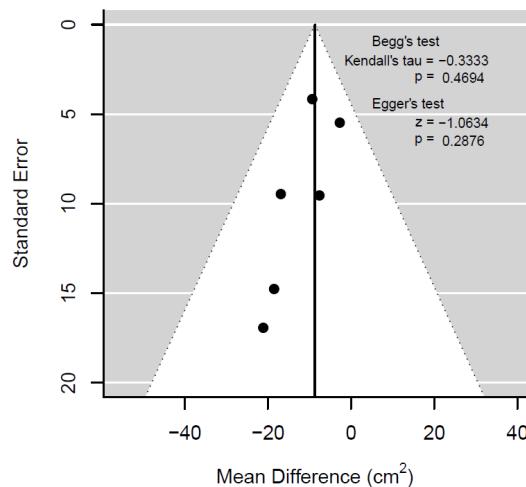
採用文献 2 報は、サンプルサイズの大きい試験（文献 No. 1：文献 No. 3：109 名、文献 No. 2：142 名）のため、不精確性は“低 (0)”と評価した。

非一貫性

メタアナリシスでは、異質性は認められなかった (Q 検定  $p = 0.7055$ 、 $I^2$  統計量 = 0%) ことから、非一貫性は、“低 (0)”と評価した。

その他（出版バイアス）

出版バイアスの評価は Funnel plot を行い、非対称性を Begg 検定と Egger 検定で解析した。Funnel plot の結果は以下と別紙様式（V）-15 (Funnel plot) に示す。文献数が 2 報と少なく、非対称性の検定の信頼性は高いとは言えないが、Funnel plot の非対称性であった (Begg 検定  $p = 0.4694$ 、Egger 検定  $p = 0.2876$ ) ことから、出版バイアスは、“低 (0)”と評価した。



エビデンスの強さ

バイアス・リスクが低いことと、試験間の異質性が低く結果に一貫性があること、解析対象者が 251 名と多く、さらにメタアナリシスで効果を検証していることから、エビデンスの強さを“強 (A)”と評価し、科学的根拠の信頼性は担保されていると評価した。

・追加解析（PRISMA checklist #23）

Q検定と $I^2$ 統計量（ $p = 0.7055$ 、 $I^2$ 統計量 = 0%）から、異質性は低いと考えられたので感度分析等は行わなかった。

考察

・エビデンスの要約（PRISMA checklist #24）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョンとPICO(S)の適格基準から文献2報を採用した。採用文献2報全てが、肥満1度の日本人成人男女を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取させ、腹部脂肪面積（VFA、SFA、TFA）低減効果を対照食品（プラセボまたはコントロール）の摂取と比較したRCTであった。

メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（267～319 mg/日）の摂取で対照食品摂取と比較して、有意な内臓脂肪面積（VFA）の低減効果が認められた（-6.88 cm<sup>2</sup>、95%信頼区間 -13.37～-0.39、 $p = 0.0378$ ）。

腹部脂肪面積（内臓脂肪面積）は、日本人において妥当性が得られ、学術的にも広くコンセンサスが得られている「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の体脂肪関係の評価指標である。

以上のことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の12週間の継続摂取は、疾病に罹患していない者（未成年者、妊娠婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む）の内臓脂肪を低減させる科学的根拠を有すると考えられた。なお、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の最小有効摂取量は、267 mg/日であった。

日本人への外挿性に関しても、採用文献が全て日本人を対象とした試験であるため、外挿性に問題はないと考えられた。なお、採用文献2報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。

エビデンス総体の評価として、採用文献が2報と少ないが、2報ともサンプルサイズの大きな試験で解析対象者は合計251名であり、メタアナリシスで評価していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の内臓脂肪の低減効果の科学的根拠は担保されていると考えられる。

採用文献の2報の試験食品の性状は、全て飲料（飲料形態：1報、インスタントコーヒー形態：1報）であった。本品は、清涼飲料水で、採用文献の試験食品と同一の食品性状である。なお、飲料形態を用いた1報の試験食品は乳成分や甘味料を含むミルクコーヒーであったことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の機能には乳成分などは影響しないと考えられた。

採用文献の2報の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造されたコーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。また、本品は、一日当たりの摂取目安量当たり271 mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有している。これらのことから、本研究レビューの結果を本品に適用できると考えられた。

本研究レビューでは、評価項目として腹部脂肪面積（内臓脂肪面積）を用いた。この評価指標は、日本人において妥当性が得られ、学術的にも広くコンセ

ンサスが得られている「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の体脂肪関係の評価指標である。このことから、評価項目と表示しようとする機能性「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

・限界（PRISMA checklist #25）

本研究レビューには以下の限界がある。

①採用文献数が少ない

採用文献が2報と少ないが、2報の解析対象者が251名と多いことや、メタアナリシスで定量的に効果の大きさを検証していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の内臓脂肪の低減効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

②試験食品の性状が飲料（清涼飲料水、インスタントコーヒー）

採用文献では、全てコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有する飲料で摂取しており、サプリメント形態等の消化吸収等が異なる可能性のある食品に関しての効果は不明である。

③対象者

本研究レビューの採用文献は、全て日本人を対象とした試験の文献であるため、日本人以外での効果は不明である。

④コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の製造元

採用文献の試験食品は、全て花王株式会社で製造された食品であり、製造者等が異なる食品に関しての効果は不明である。

・結論（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると、対照食品の摂取と比較して、内臓脂肪を低減させるか」をメタアナリシスで検証した。

適格基準から、日本人成人男女を対象とした2報の試験を採用した。メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により対照食品摂取と比較して、内臓脂肪面積の低減効果が認められた ( $-6.88 \text{ cm}^2$ 、95%信頼区間  $-13.37 \sim -0.39$ 、 $p = 0.0378$ )。

本研究レビューの結果から、本品の表示しようとする機能性「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。」には科学的根拠があり、妥当だと考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

・資金（PRISMA checklist #27）

本研究レビューは、花王株式会社の資金で、花王株式会社の社員が実施

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

した。

**各レビューワーの役割**

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ収集、メタアナリシス、質の評価、本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価

レビューワーC：質の評価、総括、監修

**PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠**

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5 【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

タイトル:「ヘルシアW いいこと巡り茶」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による内臓脂肪低減効果の機能性に関する定量的研究レビュー(メタアナリシス)
リサーチクエスチョン: 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む)に(P)、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると(I)、対照食品の摂取と比較して(C)、内臓脂肪を低減させるか(O)
日付: 2020/4/6
検索者: レビュアーA、B

PubMed

#	検索式	文献数
1	("coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields]) OR "chlorogenic acid"[All Fields]	19883
2	#1 AND Clinical Trial[ptyp] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	567

JDreamⅢ

#	検索式	文献数
1	クロロゲン酸 OR コーヒー	22909
2	#1 AND 臨床試験	235
3	#2 AND (a1/DT)	168

UMIN-CTR

#	検索式	文献数
1	検索語:クロロゲン酸 OR コーヒー 検索対象項目: 介入1~10/Interventions/Control 1~10 その他関連情報/Other related information	32
2	主たる結果の公表済み/Main results already published OR 試験終了/Completed	25

福井次矢、山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

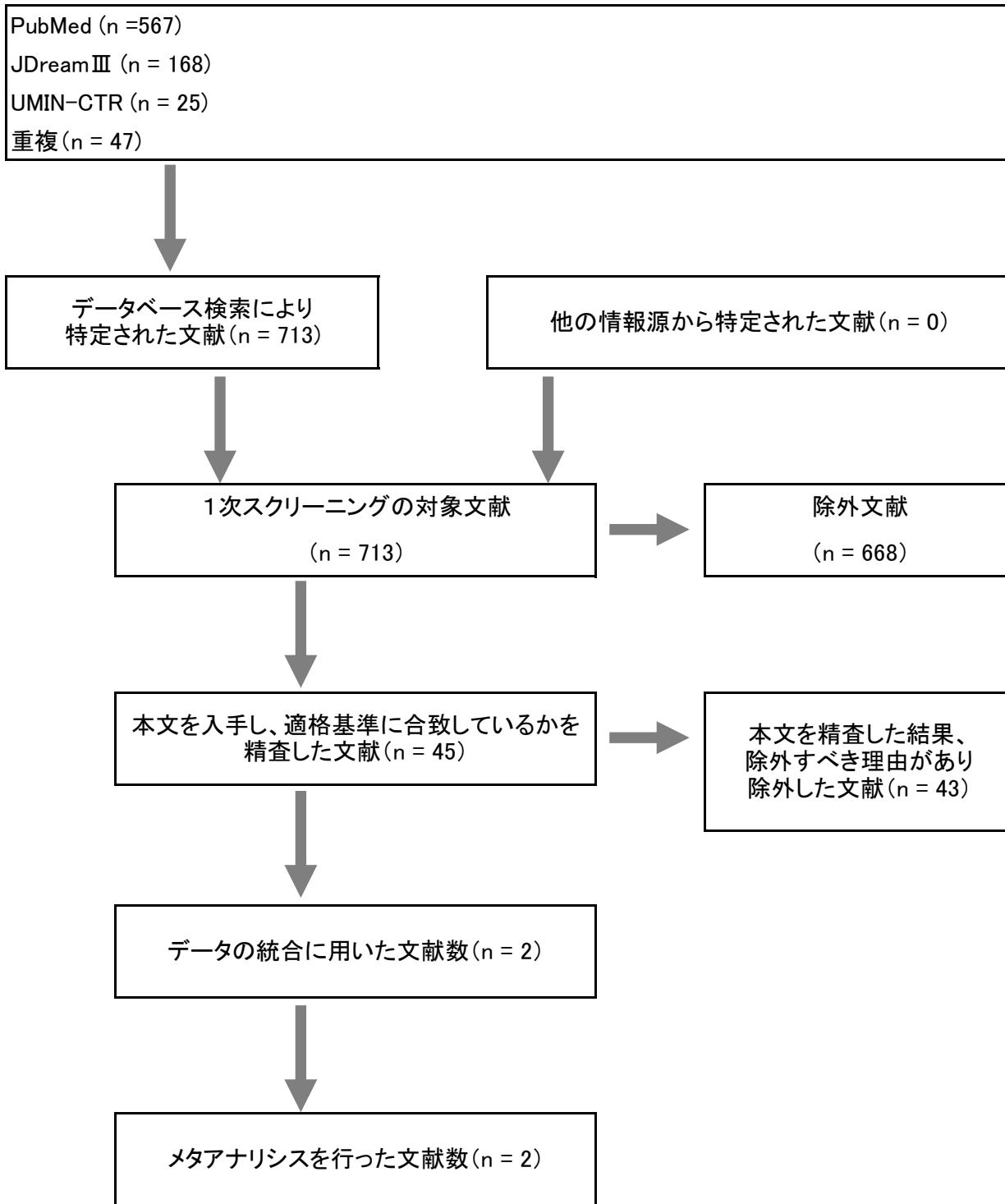
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

### 文献検索フローチャート

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。







## 別紙様式(V)-9 【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

No.	UMIN試験ID	研究実施者	タイトル	状態(研究実施中等)	コメント
1	UMIN000039514	花王株式会社	カテキンとクロロゲン酸の併用摂取による影響 [n2016003]	主たる結果の公表済み/Main results already published	Oが異なる(血糖)、Iが異なる(摂取期間3w)
2	UMIN000036011	花王株式会社	クロロゲン酸類を高含有するインスタントコーヒー摂取による腹部脂肪面積低減効果	主たる結果の公表済み/Main results already published	採用論文
3	UMIN000034375	新潟県立大学	食品の香りによる食欲調節	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Sが異なる単群試験
4	UMIN000034257	中部大学	骨代謝改善効果検証試験	試験終了/Completed	Iが異なる(摂取期間4w)
5	UMIN000032524	花王株式会社	コーヒー豆由来クロロゲン酸の :individual participant data メタアナリシス	主たる結果の公表済み/Main results already published	メタアナリシス
6	UMIN000031212	大阪経済大学	コーヒー摂取が対人コミュニケーションに与える影響:無作為化比較試験	試験終了/Completed	Sが異なるオープン試験、準ランダム化試験
7	UMIN000030194	芝パレスクリニック	高次脳機能改善及び安全性試験	試験終了/Completed	Iが異なる(ペプチド摂取)
8	UMIN000030131	株式会社TESホールディングス	植物エキス配合飲料の単回摂取試験 A-17004	試験終了/Completed	Oが異なる(皮膚温)、Iが異なる(単回摂取)
9	UMIN000029049	新潟県立大学	コーヒー香気成分によるストレス指標への介入試験	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)
10	UMIN000028220	株式会社ヘルスケアシステムズ	ルテインコーヒー摂取による涙液中酸化ストレスに関する探索試験	試験終了/Completed	Iが異なる(摂取期間8w)、Sが異なる単群試験
11	UMIN000025401	株式会社オルトメディコ	骨密度改善効果検証試験	試験終了/Completed	Pが異なる(閉経女性)
12	UMIN000024908	亀田総合病院	コーヒー研究	試験終了/Completed	Pが異なる(術後麻痺性イレウス)
13	UMIN000024570	株式会社セブンオーワンリサーチ	植物エキス配合飲料摂取による皮膚及び血管機能に対する影響の検討試験	試験終了/Completed	Oが異なる(皮膚、血流)、Iが異なる(摂取期間8w)
14	UMIN000023281	クオールRD株式会社	機能性コーヒーの血中濃度確認試験	主たる結果の公表済み/Main results already published	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血中濃度)
15	UMIN000022889	花王株式会社	クロロゲン酸類含有飲料の継続摂取が睡眠及びエネルギー代謝に与える影響	試験終了/Completed	Oが異なる(代謝、睡眠)、Iがことなる(摂取期間5日)
16	UMIN000020712	苫小牧市立病院	缶コーヒーが胃排泄に及ぼす影響について超音波検査による検討	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(胃排出能)
17	UMIN000020594	和歌山県立医科大学大学院保健看護学研究科	機能性コーヒーによる生活習慣病予防に関する研究	主たる結果の公表済み/Main results already published	Pが異なる(疾病者、服薬者含む)
18	UMIN000020582	株式会社クリニカル・サポート・コーポレーション	機能性コーヒー摂取による血中濃度確認試験	主たる結果の公表済み/Main results already published	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血中濃度)
19	UMIN000019645	慶應義塾大学	公衆衛生学コーヒー実習2015	試験終了/Completed	Iが異なる(カフェイン単回摂取)
20	UMIN000018120	CPCC株式会社	試験食品摂取による血糖上昇抑制効果確認試験	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血糖)
21	UMIN000015908	北海道情報大学	チコリー茶の継続摂取による脂質代謝改善効果	試験終了/Completed	Iが異なる(チコリー茶、摂取期間4w)
22	UMIN000013283	広島大学病院 未来医療センター	高血圧で耐糖能が境界型、正常の患者に対するクロロゲン酸含有コーヒー飲料の有効性に関する研究	試験終了/Completed	Pが異なる(疾病者)、Oが異なる(血管内皮機能)、Iが異なる(単回摂取)
23	UMIN000010717	花王株式会社	クロロゲン酸の血管内皮機能への効果	主たる結果の公表済み/Main results already published	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血管内皮機能)
24	UMIN000010360	九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学分野	アデノシンA2受容体およびドバミンD2受容体遺伝子多型がカフェインの効果に及ぼす影響	試験終了/Completed	Iが異なる(カフェイン単回摂取)
25	UMIN00001493	UCC上島珈琲株式会社	健常人における脱カフェインコーヒー生豆抽出物の食後血糖値上昇抑制効果	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血糖)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

### 参考文献リスト

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省. 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要. <a href="https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf</a>
2	日本肥満学会肥満症診療ガイドライン作成委員会. 肥満症診療ガイドライン2016. ライフサイエンス出版. 2016年3月発行.
3	Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence and dietary burden. Sci Food Agric. 1999;79:362-372
4	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. 2009; 37(4): 333-344
5	Watanabe T, Kobayashi S, Yamaguchi T, Hibi M, Fukuahara I, Osaki N. Coffee Abundant in Chlorogenic Acids Reduces Abdominal Fat in Overweight Adults: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. Nutrients. 2019; 11(7). E1617.
6	公益財団法人日本健康・栄養食品協会 作成・編集. 機能性表示食品—届出資料作成の手引書—2020. 令和2年2月29日改定
7	「特定保健用食品の表示許可等について」別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」令和元年7月1日付け 消食表第259号 <a href="https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/food_labeling_cms206_190909_14.pdf">https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/food_labeling_cms206_190909_14.pdf</a>
8	土門さや香、渡辺卓也、岡村雄介、草浦達也. コーヒー由来のクロロゲン酸類組成の特徴. New Food Indust. 2017;59:19-22.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。



## 別紙様式(V)-13a 【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

## エビデンス総体の質評価シート

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

対象	疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む)
介入	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取
対照	対照食品の摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

\* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

\*\* エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

## エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不正確*	非一貫性*	その他 (出版バイアスなど*)	上昇要因 (観察研究*)	各群の前後の値							コメント	
								効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差	介入群 vs 対照群 平均差(cm <sup>2</sup> )	
内臓脂肪 (腹部脂肪面積)	RCT/2	0	0	0	0	-	腹部脂肪面積								-8.72 [95%CI: -14.34~-3.09] p=0.0024	エビデンスの強さ “強(A)”  サブグループ解析
								内臓脂肪面積(VFA)							-6.88 [95%CI: -13.37~-0.39] p=0.0378	
								腹部皮下脂肪面積(SFA)							-10.81 [95%CI: -26.52~-4.91] p=0.1777	
								腹部総脂肪面積(TFA)							-17.90 [95%CI: -34.08~-1.72] p=0.0302	

## コメント(該当するセルに記入)

				解析対象者 251名	Q検定 p=0.7055 $I^2=0\%$	非対称性の 検定 Begg検定 p=0.4694 Egger検定 p=0.2876			メタアナリシスで平均差(Mean difference)を推定するため算出しない。		メタアナリスでの効果の推定値 (平均差, Mean difference)	文献数が2報で少ないが、解析対象者が251名で多いことと、バイアスリスクも低く、メタアナリシスで定量的に検証した結果の有意な効果が認められているため。
--	--	--	--	---------------	------------------------------	--	--	--	---	--	--	---

福井次矢、山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

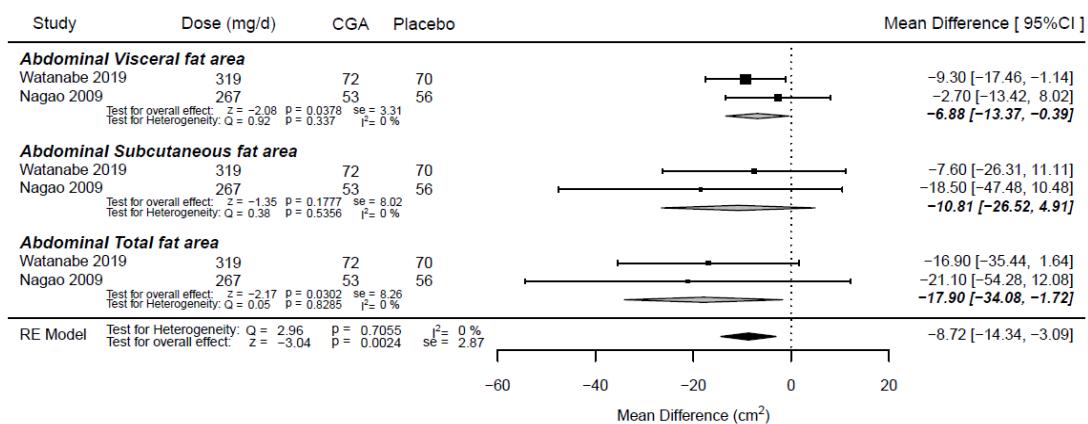
別紙様式(V)-15 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(メタアナリシス)

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

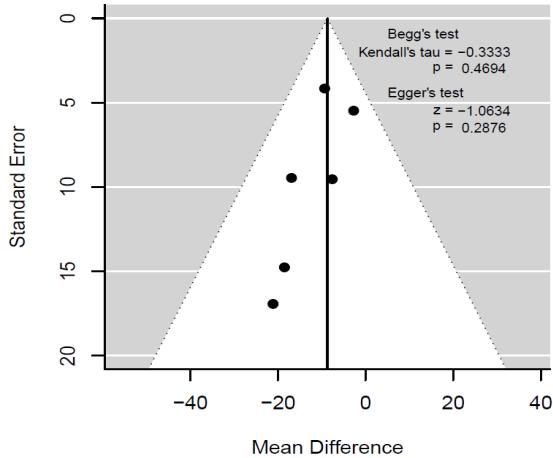
リサーチクエスチョン	疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む)に(P)、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると(I)、対照食品の摂取と比較して(C)、内臓脂肪を低減させるか(O)			
P	疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む)		I(E)	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取
C	対照食品の摂取		O	内臓脂肪(腹部脂肪面積)
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード
モデル	変量効果モデル	方法	restricted maximum-likelihood	
効果指標	腹部脂肪面積 内臓脂肪面積	統合値	$-8.72 \text{ cm}^2$ (95%CI: -14.34 ~ -3.09) $p = 0.0024$ $-6.88 \text{ cm}^2$ (95%CI: -13.37 ~ -0.39) $p = 0.0378$	

Forest plot



コメント: 異質性は低い( $Q$ 検定  $p = 0.337$ ,  $I^2 = 0\%$ )。コーヒー豆由来クロロゲン酸の摂取により有意な内臓脂肪面積も有意な低減効果が認められた( $p = 0.0378$ )。また、腹部脂肪面積の低減効果も認められた( $p = 0.0024$ )。

Funnel plot



コメント:  
Begg検定  
 $p = 0.4694$   
Egger検定  
 $p = 0.2876$   
Funnel plotは非対称ではないため、出版バイアスは低い。

その他の解析  
□メタ回帰分析  
□感度分析

コメント: 異質性が低いため実施せず

福井次矢、山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 別紙様式(V)-16 【様式例 添付ファイル用】

### 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名：ヘルシアW いいこと巡り茶

#### 【研究レビューの結果】

リサーチエクスチョン及びPICO(S)の適格基準に基づき、適合する研究特性を有する2報を本研究レビューで採用した。採用した文献2報全てが日本人成人男女の疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、特定保健用食品の試験対象者の肥満1度を含む)を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取させ、腹部脂肪面積の低減効果を対照食品摂取と比較したランダム化比較試験(RCT)であった。メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によりプラセボ摂取と比較して、内臓脂肪面積(VFA)の有意な低減が認められた( $-6.88 \text{ cm}^2$ 、95%信頼区間  $-13.37 \sim -0.39$ 、 $p = 0.0378$ )。

なお、有意なVFAの低減効果を示したコーヒー豆由来クロロゲン酸類の最小有効摂取量は、267 mg/日であった。エビデンス総体の評価では、採用文献が2報と少なかったが、2報ともサンプルサイズの大きな試験であり、解析対象者が合計251名でメタアナリシスを実施していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の内臓脂肪面積の低減効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

#### 【食品性状】

採用文献の2報の試験食品の性状は、全て飲料(1報が飲料形態、1報がインスタントコーヒー形態)であった。本品は清涼飲料水であるため、摂取時の食品性状は、採用文献2報の食品性状と飲料という点で同一である。採用文献の2報の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造されたコーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。また、本品は、一日当たりの摂取目安量当たり271 mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。なお、飲料形態を用いた1報の試験食品は乳成分や甘味料を含むミルクコーヒーであったことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の機能には乳成分などは影響ないと考えられた。

#### 【対象者】

採用文献が全て日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性に問題はないと考えられた。

#### 【摂取期間と一日当たりの摂取目安量】

本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(267 mg/日以上)の12週間以上の継続摂取で内臓脂肪面積を低下させることが示された。この結果より、内臓脂肪面積を低下させる機能を発揮するコーヒー豆由来クロロゲン酸類の一日当たりの摂取目安量は267 mg以上、摂取期間は12週間以上と推定された。

#### 【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューでは、評価項目として腹部脂肪面積を用いた。この評価指標は、日本人において妥当性が得られ、学術的にも広くコンセンサスが得られている「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項<sup>7)</sup>」の体脂肪関係の評価指標である。コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、腹部脂肪面積(内臓脂肪面積)の有意な低減効果が認められたことから[ $-6.88 \text{ cm}^2$  95%信頼区間( $-13.37 \sim -0.39$ )、 $p = 0.0378$ ]、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取は内臓脂肪を低減する機能を持つと考えられる。このため、評価項目と表示しようとする機能性「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

**標題：**(PRISMA checklist #1)：「ヘルシアW いいこと巡り茶」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による血圧低下効果の機能性に関する定量的研究レビュー（メタアナリシス）

**商品名：**ヘルシアW いいこと巡り茶

**機能性関与成分名：**コーヒー豆由来クロロゲン酸類

**表示しようとする機能性：**本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。  
コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMI が高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。

**作成日：**2021年4月9日

**届出者名：**花王株式会社

**抄録 (PRISMA checklist #2)**

**「目的」**

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によって、高血圧が改善することが報告されている。本研究レビューでは、妊娠婦、授乳婦は除く、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者の血圧に対するコーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取の影響を検証するため、定量的研究レビュー（メタアナリシス）を実施した。

**「方法」**

花王株式会社の社員3名が、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると、対照食品の摂取と比較して、血圧（収縮期血圧：SBP、拡張期血圧：DBP）を低下させるか」に基づいて、PubMedとJDream III、University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)で検索を行った。研究特性が基準に適合した文献のメタアナリシスを行い、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が血圧に与える影響を検証した。

**「結果」**

検索の結果、6報を採用文献とした。採用文献は全て、日本人の成人男女の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取させ、血圧（収縮期血圧：SBP、拡張期血圧：DBP）低下効果を対照食品摂取と比較したランダム化

比較試験（RCT）であった。

メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により対照食品摂取と比較して、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者の SBP [-5.80 mmHg (95%信頼区間 -8.00～-3.60)、 $p < 0.0001$ ]、DBP [-7.21 mmHg (95%信頼区間 -8.34～-6.08)、 $p < 0.0001$ ]を有意に低下させることが示された。疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）の層別解析では、SBP [-7.21 mmHg (95%信頼区間 -8.34～-6.08)、 $p < 0.0001$ ]、DBP [-4.09 mmHg (95%信頼区間 -6.22～-1.95)、 $p = 0.00017$ ]を有意に低下させることが示された。また、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量は 267～319 mg/日の範囲で、この摂取量の範囲において血圧に与える影響に差は認められなかつた。なお、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）の層別解析で有意な血圧低下効果が認められた最小有効摂取量は 267 mg/日であった。

### 「結論」

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の一日当たり 267 mg 以上の継続摂取は、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者の血圧を低下させる効果を有することが示された。採用文献の対象者は全て日本人成人男女であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は日本人に対して血圧が高めの方の血圧を下げる機能を持つと考えられた。なお、採用文献の食品性状は全て飲料であったため、飲料以外の食品性状での効果は現時点では明確ではない。また、採用文献が 6 報と少なかったが、6 報ともサンプルサイズの大きな試験で、解析対象者は合計 807 名でありメタアナリシスで検証していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧低下効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

## はじめに

### 論拠（PRISMA checklist #3）

令和元年度の国民健康・栄養調査では、収縮期血圧：systolic blood pressure (SBP) が 140 mmHg 以上の者の割合は男性 29.9%、女性 24.9% であると報告されている<sup>1)</sup>。高血圧は循環器疾患（脳卒中、心疾患）の最も重要なリスク因子であり、高血圧への対策は重要だとされている<sup>2)</sup>。

クロロゲン酸類は、コーヒー豆、リンゴ、ナシ、トマト、ブルーベリー、ジヤガイモ、豆類、ナス等の植物に含まれているポリフェノールである<sup>3)</sup>。特にコーヒー豆中には、クロロゲン酸類が多く含まれており、コーヒー豆のクロロゲン酸類が高血圧者の血圧を低下させる作用が報告されている<sup>4,5)</sup>。

### 目的（PRISMA checklist #4）

本研究レビューは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧低下効果を検証するために、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者：未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）と I 度高血圧者の血圧（SBP、拡張期血圧：diastolic blood pressure、DBP）に及ぼす影響について、メタアナリシスを実施した。

## 方法

### ・プロトコールと登録（PRISMA checklist #5）

花王株式会社の 3 名の社員が、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書－2020」（作成・編集 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会、令和 2 年 2 月 29 日発行）<sup>6)</sup>を参考にプロトコールを作成し、文献の検索、文献の選択、質の評価、データ抽出等を行い、定量的研究レビュー（メタアナリシス）を作成した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

### ・リサーチクエスチョンと適格基準 PICO(S)（PRISMA checklist #6）

#### リサーチクエスチョン

未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と I 度高血圧者に(P)、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると(I)、対照食品の摂取と比較して(C)、血圧（収縮期血圧：SBP、拡張期血圧：DBP）を低下させるか(0)。

#### 適格基準 PICO(S)

P（対象者）：疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と I 度高血圧者<sup>\*1</sup>  
(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)

I（介入）：コーヒー豆由来クロロゲン酸類<sup>\*2</sup> の継続摂取<sup>\*3</sup>

C（比較）：対照食品の摂取

O（アウトカム）：血圧（収縮期血圧：SBP、拡張期血圧：DBP）

S（研究デザイン）：RCT

\*1：P（対象者）は、「特定保健用食品の表示許可等について」（令和元年 7 月 1 日付け 消食表第 141 号）の別添 2「特定保健用食品申請に係る申

## 別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

「請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の有効性に関する試験の血圧関係の対象被験者の正常高値血圧（SBP 130～139 mmHg 又は DBP 85～89 mmHg）とⅠ度高血圧（SBP 140～159 mmHg 又は DBP 90～99 mmHg）とし、未成年者、妊娠婦、授乳婦は除外した。

\*2：Ⅰ（介入）のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、コーヒー豆を基原とするカフェオイルキナ酸とフェルロイルキナ酸とし、既報<sup>8)</sup>に従い換算した。

\*3：Ⅰ（介入）の継続摂取の期間は、「特定保健用食品の表示許可等について」（令和元年7月1日付け 消食表第141号）の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の、有効性に関する試験の血圧関係の摂取期間の12週間以上とした。

### ・情報源（PRISMA checklist #7）

日本語のデータベースはJDreamIIIを、英語のデータベースはPubMed、臨床試験登録データベースはUniversity Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry（UMIN-CTR）を用いて検索した。各データベースの開設あるいは登載されている最初の時点から検索を実施した日までに登載されていた全ての文献を対象として検索した。なお、ハンドサーチは実施しなかった。

### ・検索（PRISMA checklist #8）

日本語又は英語の文献を検索対象として、以下の検索式で検索した。

データベース：PubMed

#	検索式
#1	("coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields]) OR "chlorogenic acid"[All Fields]
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

データベース：JDreamIII

#	検索式
#1	クロロゲン酸 OR コーヒー
#2	#1 AND 臨床試験
#3	#2 AND (a1/DT)

## データベース：UMIN-CTR

#	検索式
#1	検索語：クロロゲン酸 OR コーヒー 検索対象項目： 介入 1～10/Interventions/Control 1-10 その他関連情報/Other related information
#2	#1 AND 主たる結果の公表済み/Main results already published OR 試験終了/Completed

## ・研究の選択 (PRISMA checklist #9)

レビューアーA、Bが、データベースの検索で特定した文献の適格基準を独立して判断して文献を選択した。選択後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献の内容を確認して、協議の上で採用文献を決定した。両者の協議でも一致しない場合はレビューアーCが判断した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断し、2次スクリーニングでは文献入手し、文献の内容を精査し適格基準から判断して最終的な採用文献を決定した。

## ・データの収集 (PRISMA checklist #10)

レビューアーA、Bが独立して、採用文献から各試験の対象者の情報、介入条件、介入前後の血圧 (SBP、DBP)、有害事象等のデータを収集した。データの収集後、結果を照合し、一致しない場合は、両者で再度文献を確認して協議の上で決定した。両者の協議でも一致しない場合は、レビューアーCが判断した。なお、データで不明な点がある場合は文献の著者に問い合わせた。

## ・データ項目 (PRISMA checklist #11)

各採用文献の、対象者の人数、介入条件、介入前後の血圧 (SBP、DBP) のデータを採用文献毎に要約した。また、正常高値血圧者のみのデータも採用文献毎に要約した。

## ・個別の研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #12)

バイアス・リスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書—2020<sup>6)</sup>. P41-47」に従い評価した。

## ・要約尺度 (PRISMA checklist #13)

主評価項目は、血圧 (SBP、DBP) とし、介入終了時の血圧測定値 (平均値、標準偏差) を用い、Mean difference (平均差) を求めた。データが平均値と標準誤差の文献は、対象者人数 (n数) の平方根を用いて標準誤差を標準偏差に変換した。

## ・結果の統合 (PRISMA checklist #14)

メタアナリシスは、変量効果モデル (制限付き最尤法、restricted

maximum-likelihood 法) でデータ (介入終了時血圧測定値) を統合し、効果の推定値 (Mean Difference : 平均差) と推定値の 95%信頼区間を求めた。有意水準は  $p < 0.05$  とし、多重性を考慮し SBP と DBP が両方とも  $p < 0.05$  の場合を効果ありとした。

異質性は  $I^2$  統計量と Q 検定で評価した。多重性を考慮し SBP と DBP が両方とも  $I^2$  統計量  $> 50\%$ 、Q 検定  $p < 0.1$  の場合は、異質性が高いと判断し、異質性が高い場合は、感度分析等で異質性の原因を探索することとした。

出版バイアスの評価のため、SBP と DBP の Funnel plot を作成し、非対称性を Begg 順位相関と Egger 回帰で解析した。有意水準は  $p < 0.1$  とし、多重性を考慮し Begg 順位相関と Egger 回帰の両方が  $p < 0.1$  の場合を有意とした。

解析はフリー統計ソフトの R (ver. 3.6.1) の “metafor” パッケージを用いた。

- ・全研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #15)

全研究のバイアス・リスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書—2020<sup>6)</sup>. P41-47」に従い評価した。

- ・追加的解析 (PRISMA checklist #16)

サブグループ解析として、疾病に罹患していない者 (正常高値血圧者) の介入終了時の血圧の測定値も用いたメタアナリシスを実施し、効果の推定値 (Mean Difference : 平均差) と推定値の 95%信頼区間を求めた。

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量が血圧 (SBP、DBP) に与える影響を検証するために、メタ回帰分析を実施した。

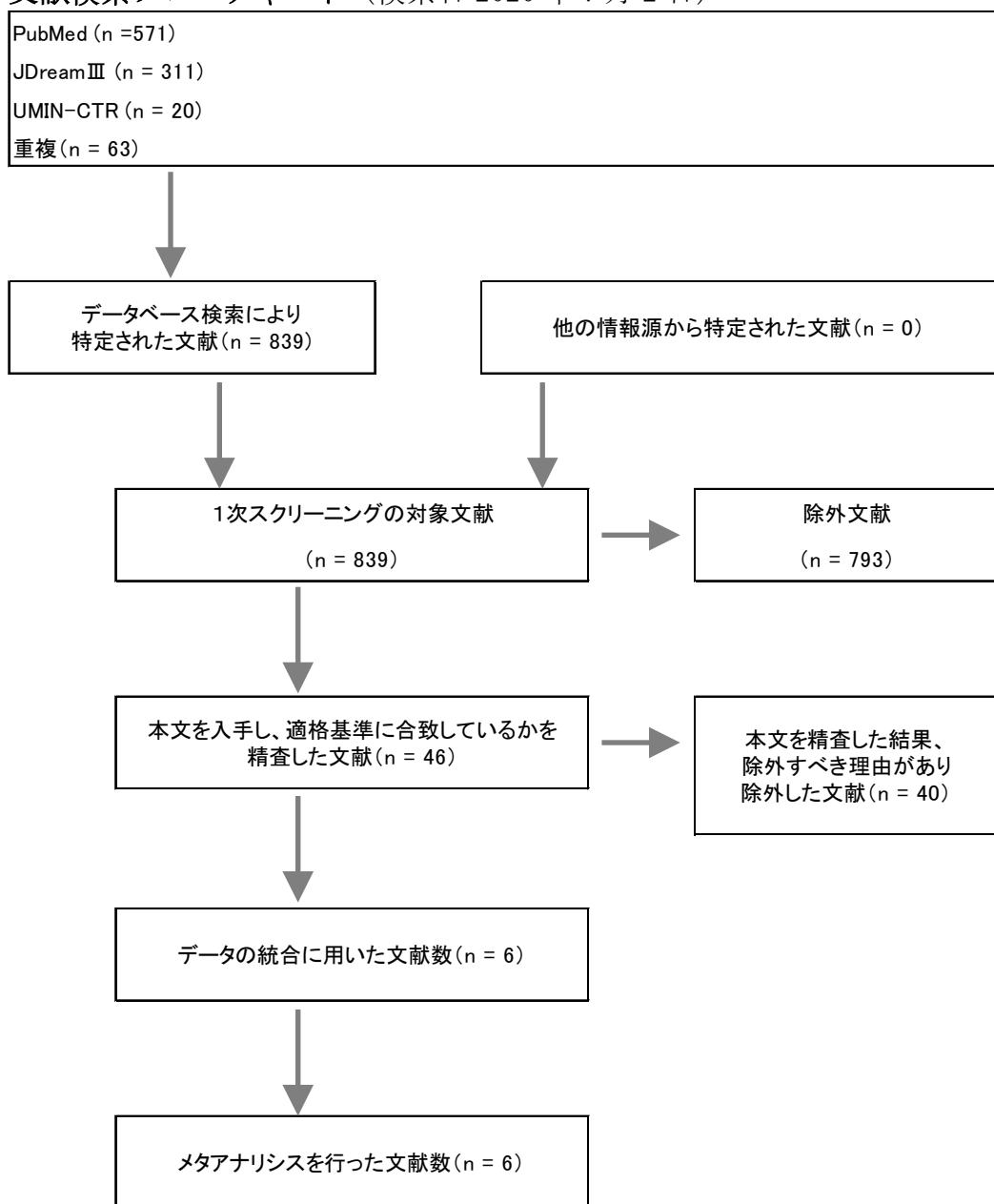
## 結果

### ・研究の選択 (PRISMA checklist #17)

データベースを 2020 年 7 月 2 日に検索した結果、PubMed で 571 報、JDreamIII で 311 報、UMIN-CTR で 20 報が特定された（別紙様式（V）-5）。重複する 63 報を除いた計 839 報を 1 次スクリーニングの対象とした（別紙様式（V）-6）。1 次スクリーニングで、793 報を除外し、残りの 46 報を対象に 2 次スクリーニングを行った。2 次スクリーニングでは 40 報を除外し（別紙様式（V）-8）、最終的に 6 報を採用文献とした（別紙様式（V）-7）。

なお、UMIN-CTR で特定された 20 報の詳細は別紙様式（V）-9 に記載した。

文献検索フローチャート（検索日 2020 年 7 月 2 日）



## 別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

### ・研究の特性（PRISMA checklist #18）

採用文献 6 報の概要を、別紙様式（V）-7 に記載した。採用した 6 報は全て日本人の成人男女を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（267～319 mg/日）を含有する飲料を 12 週間摂取させて対照（プラセボ又はコントロール）飲料の摂取と比較した RCT の報告であり、その内 3 報（文献 No. 3、4、6）は多施設 RCT の報告であった。試験の対象者は、1 報（No. 4）は肥満 1 度の疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）、1 報（No. 5）は、肥満 1 度の疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）と未治療の I 度高血圧者、残り 4 報（No. 1、2、3、6）は疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と未治療の I 度高血圧者であった。

なお、文献 No. 4、5 は、正常血圧者も対象者に含む試験で、正常血圧者を除いた解析等は実施されていなかったが、正常高値血圧者（文献 No. 4、5）と I 度高血圧者（文献 No. 5）が含まれた試験のため採用文献とし、正常血圧者を含むデータをメタアナリシスに用いた。

採用文献 6 報の介入条件と対象者背景（介入前値）を以下に示す。

### 採用文献 6 報の介入条件と対象者背景

文献	試験食品	対象者数	摂取期間	対象者背景（平均±標準偏差）		
				年齢（歳）	収縮期血圧（mmHg）	拡張期血圧（mmHg）
No.1 Chikama 2006	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 (269.7mg/日)	49名	12週間	51.6±9.8	140.4±9.1	86.7±5.6
	プラセボ飲料 (0mg/日)	51名		51.0±10.7	141.1±8.6	87.2±5.7
No.2 Chikama 2008 <sup>*1</sup>	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 (269.7mg/日)	47名	12週間	51.4±9.3	139.8±8.6	88.2±5.7
	コントロール飲料（コーヒー） (269.7mg/日) +ヒドロキシヒドロキノン 1.69mg/日)	51名		51.6±8.9	140.6±6.9	88.2±4.1
No.3 Nagao 2007 <sup>*2</sup>	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 (ミルクコーヒー) (287.9mg/日)	47名	12週間	44±11	146±5.0	88±5.3
	I度高血圧	61名		37±9	137±1.2	81±4.0
	プラセボ飲料（ミルクコーヒー） (0mg/日)	48名		43±12	146±5.5	89±6.0
	I度高血圧 正常高値血圧	59名		38±9	137±1.1	81±4.1
No.4 Nagao 2009	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 (ミルクコーヒー) (267mg/日)	53名	12週間	49±7	129±13.8	80±9.3
	プラセボ飲料（ミルクコーヒー） (0mg/日)	56名		48±7	128±12.5	78±9.3
No.5 Watanabe 2019	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 (インスタントコーヒー) (319mg/日)	72名	12週間	49.8±8.0	132.5±13.5	80.7±9.4
	コントロール飲料（インスタントコーヒー） (30mg/日)	70名		49.5±8.4	134.0±12.0	82.7±9.5
No.6 Yamaguchi 2007	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 (270.6mg/日)	62名	12週間	42.4±9.3	138.2±3.1	83.6±5.1
	プラセボ飲料 (0mg/日)	61名		43.6±8.7	138.5±3.0	83.6±5.1

\*<sup>1</sup> 文献 No.2 Chikama 2008 は、主評価項目は PPS であったが、介入終了時の ITT 解析の血圧測定値、統計解析結果の記載があったため、本研究レビューでは ITT (n=59×2群 118名) のデータを用いた。ITT 解析者の初期値の記載がないため、PPS の初期値を記載。

\*<sup>2</sup> 文献 No.3 Nagao 2007 は、I度高血圧者と正常高値血圧者の層別データのみ記載。

血圧の解析は、文献 No.1 (Chikama 2006) と文献 No.2 (Chikama 2008) では、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と I 度高血圧者を合わせた解析のデータと、I 度高血圧者のみの解析データしか記載がなく、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）のみのデータは記載されていなかった。文献 No.3 (Nagao 2007) では、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と I 度高血圧者の層別解析のみを行い全体での解析は行っていなかった。文献 No.4 (Nagao 2009)、文献 5 (Watanabe 2019) は、血圧は副次評価項目であり、血圧値によるサブグループ解析は行わず、解析対象者全体の解

析のみを実施していた。文献 No. 6 (Yamaguchi 2007) は、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と I 度高血圧者を合わせた全体の解析と、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）のみの層別解析を実施していた。

採用文献 6 報の 5 報（文献 1、2、3、4、6）では、SBP がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下し、その内 4 報（文献 No. 2、3、4、6）では DBP もコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下し、1 報（文献 No. 1）では拡張期血圧：DBP に低下傾向 ( $p = 0.059$ ) が認められた。

また、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）で層別解析した 2 報（文献 No. 3、6）と、対象者が正常血圧者、正常高値血圧者の 1 報（文献 No. 4）では、3 報とも対照群と比較してコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で血圧（SBP、DBP）の有意な低下効果が認められた。

なお、対象者が、正常血圧者、正常高値血圧者、I 度高血圧者の 1 報（文献 No. 5）では、介入終了時の血圧平均値は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群（SBP 132.5 mmHg、DBP 79.8 mmHg）、対照群（SBP 134.5 mmHg、DBP 82.8 mmHg）で、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群の平均値の方が低かったが、群間の有意差は認められなかった。

#### ・研究内のバイアス・リスク（PRISMA checklist #19）

採用文献 6 報の各研究のバイアス・リスクは以下の様に評価し、別紙様式（V）-11a-1 に記載した。疾病に罹患していない者のみを対象としたバイアス・リスクは、正常高値血圧者の層別解析を実施した 2 報（文献 No. 2、5）と、対象者が正常血圧者、正常高値血圧者の 1 報（文献 No. 3）の 3 報を評価し、別紙様式（V）-11a-2 に記載した。

疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）と I 度高血圧者

（文献 No. 1、2、3、4、5、6 別紙様式（V）-11a-1）

##### ①選択バイアス（ランダム化）

文献 No. 2、4、5、6 には具体的なランダム化の方法が記載されていたため、“低（0）”と評価した。残りの 2 報（文献 No. 1、3）は、具体的なランダム化の方法の記載がないため、“中/疑い（-1）”と評価した。

##### ②選択バイアス（割り付けの隠蔽）

文献 No. 4、6 は、最小化法で割付けを実施していたため、“低（0）”と評価した。残りの 4 報（文献 No. 1、2、3、5）は、隠蔽に関する記載がないため、“中/疑い（-1）”と評価した。

##### ③盲検性バイアス（参加者）

採用文献 6 報全てが、二重盲検試験のため、6 報全てを、“低（0）”と評価した。

##### ④盲検性バイアス（アウトカム評価者）

採用文献 6 報全てが二重盲検試験のため、6 報全てを、“低（0）”と評価した。

##### ⑤症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）

1 報（文献 No. 2）は、主評価項目は PPS で解析していたが、ITT 解析も実施されており、本研究レビューでは ITT のデータを採用したため “低

（0）”と評価した。3報（文献No.3、5、6）は解析方法がFASのため“中／疑い（-1）”と評価した。2報（文献No.1、4）はPPSのため“高（-2）”と評価した。

④症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）

採用文献6報全てで、不完全アウトカムデータのリスクが疑われる試験はなかったため6報全てを、“低（0）”と評価した。

⑤選択的アウトカム報告

採用文献6報全てで、選択的アウトカム報告のリスクが疑われる試験はなかったため6報全てを、“低（0）”と評価した。

⑥その他のバイアス

採用文献6報中5報（文献No.1、2、3、4、6）で、臨床試験登録が行われていないことと、著者に試験食品の製造元の社員が含まれることから、出版バイアスを否定できないため、“中／疑い（-1）”と評価した。臨床試験登録が行われていた1報（文献No.5）は、“低（0）”と評価した。

## まとめ

文献No.1は、ランダム化、割り付けの隠蔽、その他のバイアスが“中／疑い（-1）”、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）が“高（-2）”のため、バイアス・リスクのまとめは、“中（-1）”と評価した。文献No.2は、割り付けの隠蔽、その他のバイアスは“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは“低（0）”と評価した。文献No.3は、ランダム化、割り付けの隠蔽、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）、その他のバイアスは“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは“低（0）”と評価した。文献No.4は、その他のバイアスが“中／疑い（-1）”、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）が“高（-2）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは“低（0）”と評価した。文献No.5は、割り付けの隠蔽、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは“低（0）”と評価した。文献No.6は、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）、その他のバイアスは“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアス・リスクのまとめは、“低（0）”と評価した。

## 疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）

（文献No.3、4、6 別紙様式（V）-11a-2）

①選択バイアス（ランダム化）

文献No.4、6には具体的なランダム化の方法が記載されていたため、“低（0）”と評価した。文献No.3は、具体的なランダム化の方法の記載がないため、“中／疑い（-1）”と評価した。

②選択バイアス（割り付けの隠蔽）

文献No.4、6は、最小化法で割付けを実施していたため、“低（0）”と評価した。文献No.3は、隠蔽に関する記載がないため、“中／疑い（-1）”と評価した。

③盲検性バイアス（参加者）

## 別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

採用文献 3 報全てが、二重盲検試験のため、3 報全てを、“低 (0)”と評価した。

### ④盲検性バイアス（アウトカム評価者）

採用文献 3 報全てが二重盲検試験のため、3 報全てを、“低 (0)”と評価した。

### ⑤症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）

文献 No. 3、6 は解析方法が FAS のため “中/疑い (-1)” と評価した。文献 No. 4 は PPS のため “高 (-2)” と評価した。

### ⑥症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）

採用文献 3 報全てで、不完全アウトカムデータのリスクが疑われる試験はなかったため 3 報全てを、“低 (0)”と評価した。

### ⑦選択的アウトカム報告

採用文献 3 報全てで、選択的アウトカム報告のリスクが疑われる試験はなかったため 3 報全てを、“低 (0)”と評価した。

### ⑧その他のバイアス

採用文献 3 全てで、臨床試験登録が行われていないことと、著者に試験食品の製造元の社員が含まれることから、出版バイアスを否定できないため、“中/疑い (-1)”と評価した。

## まとめ

文献 No. 3 は、ランダム化、割り付けの隠蔽、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）、その他のバイアスは “中/疑い (-1)” であったが、残りが “低 (0)” のため、バイアス・リスクのまとめは “低 (0)” と評価した。文献 No. 4 は、その他のバイアスが “中/疑い (-1)”、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）が “高 (-2)” であったが、残りが “低 (0)” のため、バイアス・リスクのまとめは “低 (0)” と評価した。文献 No. 6 は、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）、その他のバイアスは “中/疑い (-1)” であったが、残りが “低 (0)” のため、バイアス・リスクのまとめは、“低 (0)” と評価した。

・非直接性

疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者  
(文献No.1、2、3、4、5、6 別紙様式（V）-11a-1)

対象

採用文献6報は全て、日本人成人男女の未治療のⅠ度高血圧者と正常高値血圧者、正常血圧者を対象とした試験のため、6報全てを“低(0)”と評価した。

介入

採用文献6報は全て、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取した試験のため、6報全てを“低(0)”と評価した。

対照

採用文献6報全て、プラセボ（飲料）を対照とした試験のため、6報全てを“低(0)”と評価した。

アウトカム

採用文献6報中4報（文献No.1、2、3、6）は、血圧（SBP、DBP）を主評価項目とした試験のため、“低(0)”と評価した。2報（文献No.4、5）は、副次評価項目として血圧を評価した試験のため、“中/疑い(-1)”と評価した。

まとめ

採用文献6報中4報（文献No.1、2、3、6）は、非直接性を疑われる項目はないため非直接性のまとめは、“低(0)”と評価した。2報（文献No.4、5）は、血圧が副次評価項目のためアウトカムを“中/疑い(-1)”と評価したが、血圧測定自体は、確立した測定方法であり、他に非直接性を疑われる項目はないため非直接性のまとめは、“低(0)”と評価した。

疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）

(文献No.3、4、6 別紙様式（V）-11a-2)

対象

採用文献2報（文献No.3、6）は、日本人成人男女を対象として、正常高値血圧者で層別解析を実施した試験で、1報（文献No.4）は正常血圧者と正常高値血圧者の日本人成人男女を対象とした試験であったため、3報全てを“低(0)”と評価した。

介入

採用文献3報は全て、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取した試験のため、2報全てを“低(0)”と評価した。

対照

採用文献3報は全て、プラセボ（飲料）を対照とした試験のため、3報全てを“低(0)”と評価した。

アウトカム

採用文献3報中2報（文献No.3、6）は、血圧（SBP、DBP）を主評価項目とした試験のため、“低(0)”と評価した。1報（文献No.4）は、副次評価項目として血圧を評価した試験のため、“中/疑い(-1)”と評価した。

## まとめ

採用文献3報中2報（文献No.3、6）は、非直接性を疑われる項目はないため非直接性のまとめは、“低（0）”と評価した。1報（文献No.4）は、血圧が副次評価項目のためアウトカムを“中/疑い（-1）”と評価したが、血圧測定自体は、確立した測定方法であり、他に非直接性を疑われる項目はないため非直接性のまとめは、“低（0）”と評価した。

### ・個別の研究の結果（PRISMA checklist #20）

個別の研究の介入前後の血圧（SBP、DBP）を別紙様式（V）-11a-1、2に示す。

#### 文献No.1 Chikama 2006

123名（試験食品摂取者123名、試験完遂115名、解析対象者100名）の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（269.7 mg/日）含有飲料又は、対照（プラセボ）飲料を12週間摂取させた試験。I度高血圧者と正常高値血圧者を合わせた解析で、SBPがコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下した（ $p = 0.044$ ）。DBPはコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して低下傾向が認められた（ $p = 0.059$ ）。

#### 文献No.2 Chikama 2008

118名（試験食品摂取者118名、試験完遂117名、解析対象者118名）の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（269.7 mg/日）含有飲料又は、対照（コントロール）飲料として通常のコーヒー相当品を12週間摂取させた試験。I度高血圧者と正常高値血圧者を合わせた解析で、血圧（SBP、DBP）がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下した（ $p = 0.014$ 、 $p = 0.018$ ）。なお、本文献の主評価項目の解析はPPS（解析対象者98名）で行われていたが、ITT解析も記載されていたため、本研究レビューではITT解析の結果を採用した。

#### 文献No.3 Nagao 2007

217名（試験食品摂取者215名、試験完遂者215名、解析対象者215名）の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（287.9 mg/日）含有飲料又は対照（プラセボ）飲料を12週間摂取させた試験。I度高血圧者の解析で、血圧（SBP、DBP）がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下した（SBP： $p < 0.001$ 、DBP： $p < 0.001$ ）。

正常高値血圧者の層別解析でも、血圧（SBP、DBP）がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下した（SBP： $p < 0.001$ 、DBP： $p = 0.001$ ）。

なお、I度高血圧者と正常高値血圧者を合わせた全体での解析は行われていなかった。

#### 文献 No.4 Nagao 2009

125名（試験食品摂取者123名、試験完遂者123名、解析対象者109名）の肥満1度の疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（267mg/日）含有飲料又は対照（プラセボ）飲料を12週間摂取させた試験。主評価項目は腹部内臓脂肪面積で、副次評価項目として血圧を測定した試験で、層別ランダム化（最小化法）の層別因子には血圧は含まれていなかった。コーヒー豆由来クロロゲン酸類群は、対照群と比較して血圧（SBP、DBP）は有意に低下した（SBP：p < 0.05、DBP：p < 0.05）。

#### 文献 No.5 Watanabe 2019

150名（試験食品摂取者142名、試験完遂者142名、解析対象者142名）の肥満1度の疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とI度高血圧者に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（319mg/日）含有インスタントコーヒー又は、対照（コントロール）としてコーヒー豆由来クロロゲン酸類の少ない（30mg/日）のインスタントコーヒーを12週間摂取させた試験。主評価項目は腹部内臓脂肪面積で、副次評価項目として血圧を測定した試験で、層別ランダム化の層別因子には血圧は含まれていなかった。介入終了時の血圧平均値は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群（SBP 132.5mmHg、DBP 79.8mmHg）、対照群（SBP 134.5mmHg、DBP 82.8mmHg）で、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群の平均値の方が2～3mmHg低かったが、群間の有意差は認められなかった。

なお、疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とI度高血圧者のサブグループ解析は実施されていなかった。

#### 文献 No.6 Yamaguchi 2007

124名（試験食品摂取者124名、試験完遂者123名、解析対象者123名）の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（270.6mg/日）含有飲料又は対照（プラセボ）飲料を12週間摂取させた試験。I度高血圧者と正常高値血圧者を合わせた解析で、血圧（SBP、DBP）がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下した（SBP：p < 0.001、DBP：p < 0.001）。

正常高値血圧者の層別解析でも、血圧（SBP、DBP）がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に低下した（SBP：p < 0.001、DBP：p < 0.001）。

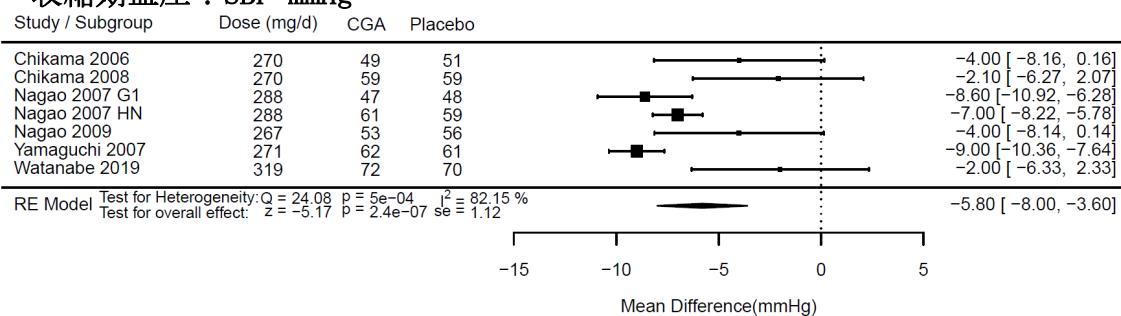
## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

### ・結果の統合（PRISMA checklist #21）

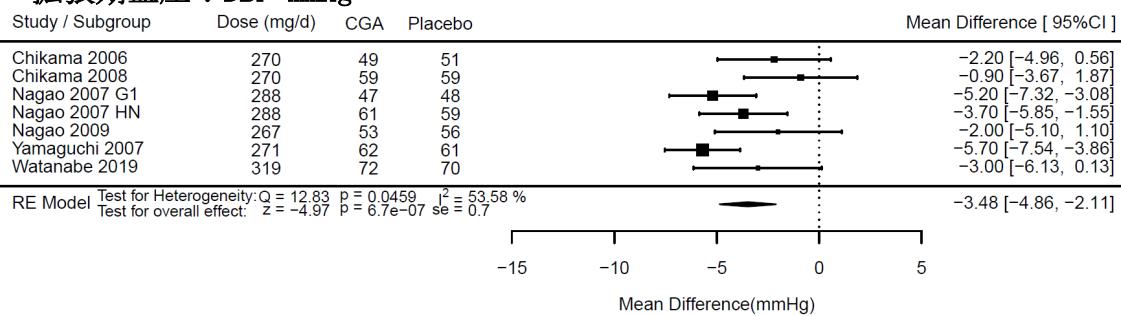
メタアナリシスで検証した、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群と対照群との血圧（SBP、DBP）へ与える効果の差を別紙様式（V）-13a、（V）-15（Forest plot）に示す。あわせて、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）のサブグループ解析の結果も示す（別紙様式（V）-13a、（V）-15（Forest plot））。なお、文献No.4（Nagao 2007）では、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者を合わせたデータの記載がないため、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者のそれぞれのデータを用いてメタアナリシスを実施した。

### 疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とI度高血圧者

#### 収縮期血圧：SBP mmHg



#### 拡張期血圧：DBP mmHg



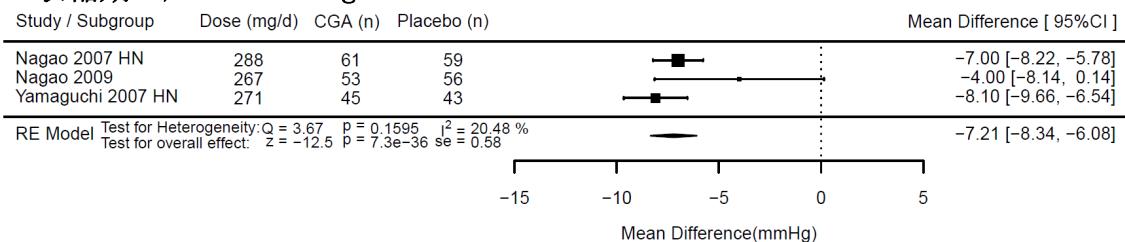
※Nagao 2007 G1:文献No.3のI度高血圧者

Nagao 2007 HN:文献No.3の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）

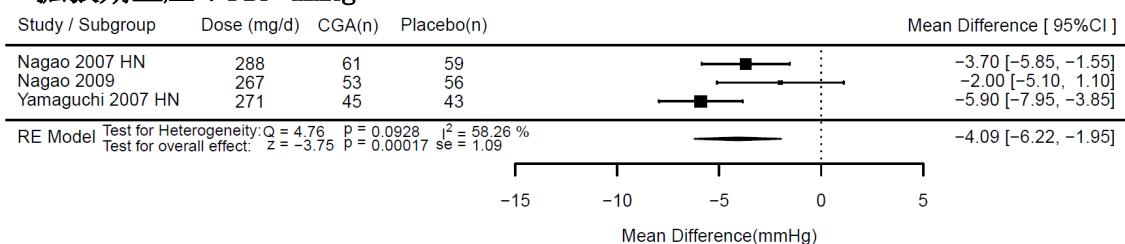
メタアナリシスの結果、SBPとDBPは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により有意に低下した（別紙様式（V）-13a、別紙様式（V）-15-1、2）。なお、異質性が疑われた（SBP: Q検定 p < 0.0001、I<sup>2</sup>統計量 = 82.15%、DBP: Q検定 p = 0.0459、I<sup>2</sup>統計量 = 53.58%）。

## 疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）

## 収縮期血圧：SBP mmHg



## 拡張期血圧：DBP mmHg



※Nagao 2007 HN:文献 No.3 の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）

Yamaguchi 2007 HN:文献 No.6 の疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）

メタアナリシスの結果、SBP と DBP は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により有意に低下した（別紙様式（V）-13a、別紙様式（V）-15-1、2）。

なお、疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者のメタアナリシスで異質性が疑われたが、疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）のサブグループ解析では異質性は認められなかった。

このことから、疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とⅠ度高血圧者での解析の異質性は、対象者の血圧値の違いによる異質性だと考えられた。

## 別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

### ・全研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #22)

全研究のバイアス・リスクの以下の様に評価し、別紙様式（V）-13a に記載した。

#### バイアス・リスク

採用文献 6 報のバイアス・リスクのまとめは、5 報は“低 (0)”、1 報は“中 (-1)” のため、バイアス・リスクは“低 (0)” と評価した。

#### 非直接性

採用文献 6 報の非直接性は全て“低 (0)” のため、非直接性は“低 (0)” と評価した。

#### 不精確性

採用文献 6 報は全て、サンプルサイズの大きい試験（文献 No. 1 : 100 名、文献 No. 2 : 118 名、文献 No. 3 : 215 名、文献 No. 4 : 109 名、文献 No. 5 : 142 名、文献 No. 6 : 123 名）試験のため、不精確性は“低 (0)” と評価した。

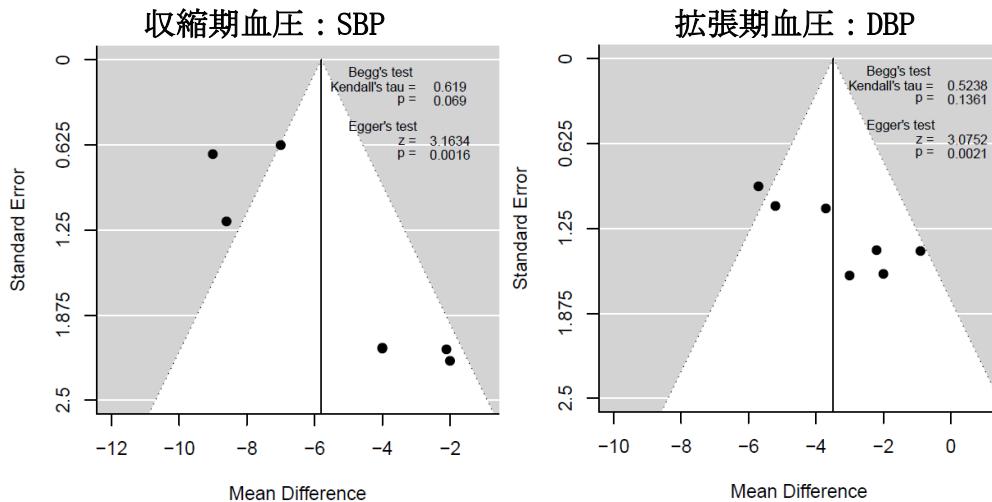
#### 非一貫性

疾病に罹患していない者と I 度高血圧者のメタアナリシスでは、異質性が疑われた。しかし、疾病に罹患していない者のサブグループ解析では、異質性は認められなかった。血圧は高値ほど、降圧薬の降圧作用が大きいことから<sup>9)</sup>、この異質性は、介入前の血圧値により効果に違いがあることに起因すると考えられた。

のことと、採用文献 6 報中 5 報で、群間有意差がありコーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧改善効果が示されていることから、非一貫性は、“低 (0)” と評価した。

#### その他（出版バイアス）

出版バイアスの評価は Funnel plot を行い、非対称性を Begg 検定と Egger 検定で解析した。文献数が 6 報と少なく、非対称性の検定の信頼性は高いとは言えないが、Funnel plot の非対称性の検定は、収縮期血圧 : SBP Begg 検定  $p = 0.069$ 、Egger 検定  $p = 0.0060$ 、拡張期血圧 : DBP Begg 検定  $p = 0.1361$ 、Egger 検定  $p = 0.00211$  であった。Funnel plot の結果は以下と別紙様式（V）-15-1, 2 (Funnel plot) に示す。



文献数が 6 報と少ないため、検定の信頼性は低いが、Funnel plot の非対称性の検定の結果、SBP に出版バイアスが疑われた。Funnel plot の視覚的な判断でも、効果が大きく標準誤差が大きい研究の報告がないために Funnel plot 非対称となっていると推察された。出版バイアスは、効果が認められなかった研究や効果が小さい研究が報告されないことにより生じるとされている<sup>6)</sup>。本メタアナリシスの Funnel plot の視覚的な判断では、効果の小さな研究が報告されており、出版バイアスの可能性は低いと考えられた。以上のことから、その他（出版バイアス）は、“低（0）”と評価した。

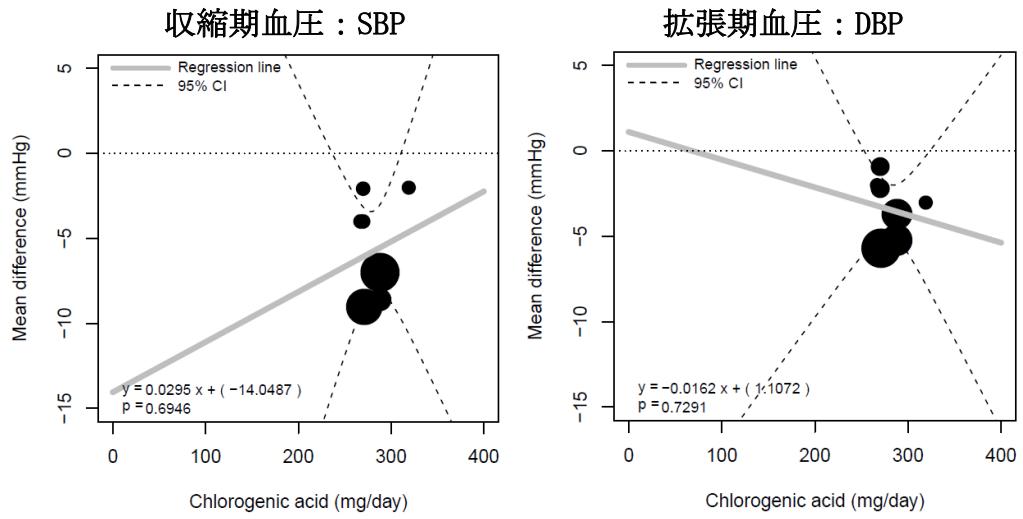
### エビデンスの強さ

バイアス・リスク、非直接性、不精確性、非一貫性は“低（0）”であり、エビデンスに問題はないと考えられた。文献数が 6 報と少ないと解析対象者は 807 名が多い。さらにメタアナリシスを実施した結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取は、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）と I 度高血圧者の SBP [-5.80 mmHg (95%信頼区間-8.00～-3.60)]、DBP [-3.48 mmHg (95%信頼区間-4.86～-2.11)] を有意に低下させ、疾病に罹患していない者のサブグループ解析（解析対象者 317 名）でも、SBP [-7.21 mmHg (95%信頼区間-8.34～-6.08)]、DBP [-4.09 mmHg (95%信頼区間-6.22～-1.95)] を有意に低下させることが示された。解析対象者が多く、血圧低下の効果量も大きいことから、エビデンスの強さは“強（A）”と評価した。

### ・追加解析（PRISMA checklist #23）

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量と血圧（SBP、DBP）低下効果の関係を検証するためにメタ回帰分析を行った（別紙様式（V）-15-1, 2）。回帰直線に有意な傾きはなく（SBP  $p = 0.6946$ 、DBP  $p = 0.7291$ ）、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の 267～319 mg/日の摂取の範囲では、血圧（SBP、DBP）低下効果に差がないと考えられた。

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】



## 考察

### ・エビデンスの要約（PRISMA checklist #24）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョンとPIC0(S)の適格基準から文献6報を採用した。採用文献6報全てが、日本人成人男女の疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とI度高血圧者を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取させ、血圧（SBP、DBP）低下効果を対照食品の摂取と比較したRCTであった。

メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（267～319 mg/日）の摂取で対照食品摂取と比較して、有意な血圧（SBP、DBP）低下効果が認められた。疾病に罹患していない者のサブグループ解析でも同様に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（267～319 mg/日）の摂取で対照食品摂取と比較して有意な血圧（SBP、DBP）低下効果が認められた。

以上のことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の12週間の継続摂取は、血圧（SBP、DBP）を低下させる科学的根拠を有すると考えられた。なお、疾患有していない者のサブグループ解析で有意な血圧低下効果を示したコーヒー豆由来クロロゲン酸類の最小有効摂取量は、267 mg/日であった。

日本人への外挿性に関しても、採用文献が全て日本人を対象とした試験であるため、外挿性に問題はないと考えられた。なお、採用文献6報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。

エビデンス総体の評価として、採用文献が6報と少ないが、6報ともサンプルサイズの大きな試験で解析対象者は合計807名であり、メタアナリシスで評価していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧低下効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

採用文献の6報の試験食品の性状は、全て飲料（飲料形態：5報、インスタントコーヒー形態：1報）であった。本品は、清涼飲料水で、採用文献の試験食品と同一の食品性状である。なお、文献No.3と文献No.4の試験食品は乳成分や甘味料を含むミルクコーヒーであったことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の機能には乳成分などは影響ないと考えられた。

採用文献の6報の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造されたコーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。また、本品は、一日当たりの摂取目安量当たり271mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有している。これらのことから、本研究レビューの結果を本品に適用できると考えられた。

本研究レビューでは、評価項目として血圧（SBP、DBP）を用いた。この評価指標は、日本人において妥当性が得られ、学術的にも広くコンセンサスが得られている「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」<sup>7)</sup>の血圧関係の評価指標である。このことから、評価項目と表示しようとする機能性

「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と高めの血圧を下げる機能があることが報告されています。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

・限界（PRISMA checklist #25）

本研究レビューには以下の限界がある。

①採用文献数が少ない

採用文献が6報と少ないが、6報の解析対象者は合計807名とサンプルサイズが大きいことや、メタアナリシスで定量的に効果の大きさを検証していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧低下効果の科学的根拠は担保されていると考えられる。

②試験食品の性状が飲料（清涼飲料水、インスタントコーヒー）

採用文献では、全てコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有する飲料で摂取しており、サプリメント形態等の消化吸収等が異なる可能性のある食品に関しての効果は不明である。

③対象者

本研究レビューの採用文献は、全て日本人を対象とした試験の文献であるため、日本人以外での効果は不明である。

また、文献No.4、5は、対象者に正常血圧者（SBP < 130 mmHg、DBP < 85 mmHg）も含まれている試験あったが、本メタナリシスでは、これらの文献の正常血圧者も含めたデータを用いて解析している。降圧薬の効果は血圧が高値ほど大きい<sup>9)</sup>ため、正常高値血圧者とI度高血圧者のみ解析と比較して、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧低下効果が小さめに推定されている可能性がある。

④コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の製造元

採用文献の試験食品は、全て花王株式会社で製造された食品であり、製造者等が異なる食品に関しての効果は不明である。

・結論（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョン「未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、疾病に罹患していない者（正常高値血圧者）とI度高血圧者に(P)、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると(I)、対照食品の摂取と比較して(C)、血圧（SBP、DBP）を低下させるか(0)」をメタアナリシスで検証した。

適格基準から、日本人の成人を対象とした6報の試験を採用した。メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により対照食品摂取と比較して、疾病に罹患していない者（正常血圧者、正常高値血圧者）とI度高血圧者のSBP [-5.80 mmHg (95%信頼区間-8.00～-3.60)]と拡張期血圧：DBP [-3.48 mmHg (95%信頼区間-4.86～-2.11)]を有意に低下させることが示された。疾病に罹患していない者のサブグループ解析でも、収縮期血圧：SBP [-7.21 mmHg (95%信頼区間-8.34～-6.08)]とDBP [-4.09 mmHg (95%信頼区間-6.22～-1.95)]を有意に低下させることが示された。

本研究レビューの結果から、本品の表示しようとする機能性「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。」には科学的根拠があり、妥当だと考えられた。

**スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関する申告すべき事項**

・**資金** (PRISMA checklist #27)

本研究レビューは、花王株式会社の資金で、花王株式会社の社員が実施した。

**各レビューワーの役割**

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ収集、メタアナリシス、質の評価、本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価

レビューワーC：質の評価、総括、監修

**PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠**

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5 【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

タイトル: 「ヘルシアW いいこと巡り茶」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による血圧低下効果の機能性に関する定量的研究レビュー(メタアナリシス)
リサーチクエスチョン: 「未成年者、妊産婦、授乳婦は除く、疾病に罹患していない者(正常高値血圧者)と I 度高血圧者に(P)、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると(I)、対照食品の摂取と比較して(C)、血圧(収縮期血圧:SBP、拡張期血圧:DBP)を低下させるか(O)」
日付: 2020/7/2
検索者: レビュアーA、B

PubMed

#	検索式	文献数
#1	("coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields]) OR "chlorogenic acid"[All Fields]	20,309
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	571

JDreamⅢ

#	検索式	文献数
#1	クロロゲン酸 OR コーヒー	23,383
#2	#1 AND 臨床試験	10,700
#3	#2 AND (a1/DT)	311

UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	検索語:クロロゲン酸 OR コーヒー 検索対象項目:介入1~10/Interventions/Control 1-10 その他関連情報/Other related information	30
#2	#1 AND 主たる結果の公表済み/Main results already published OR 試験終了/Completed	20

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

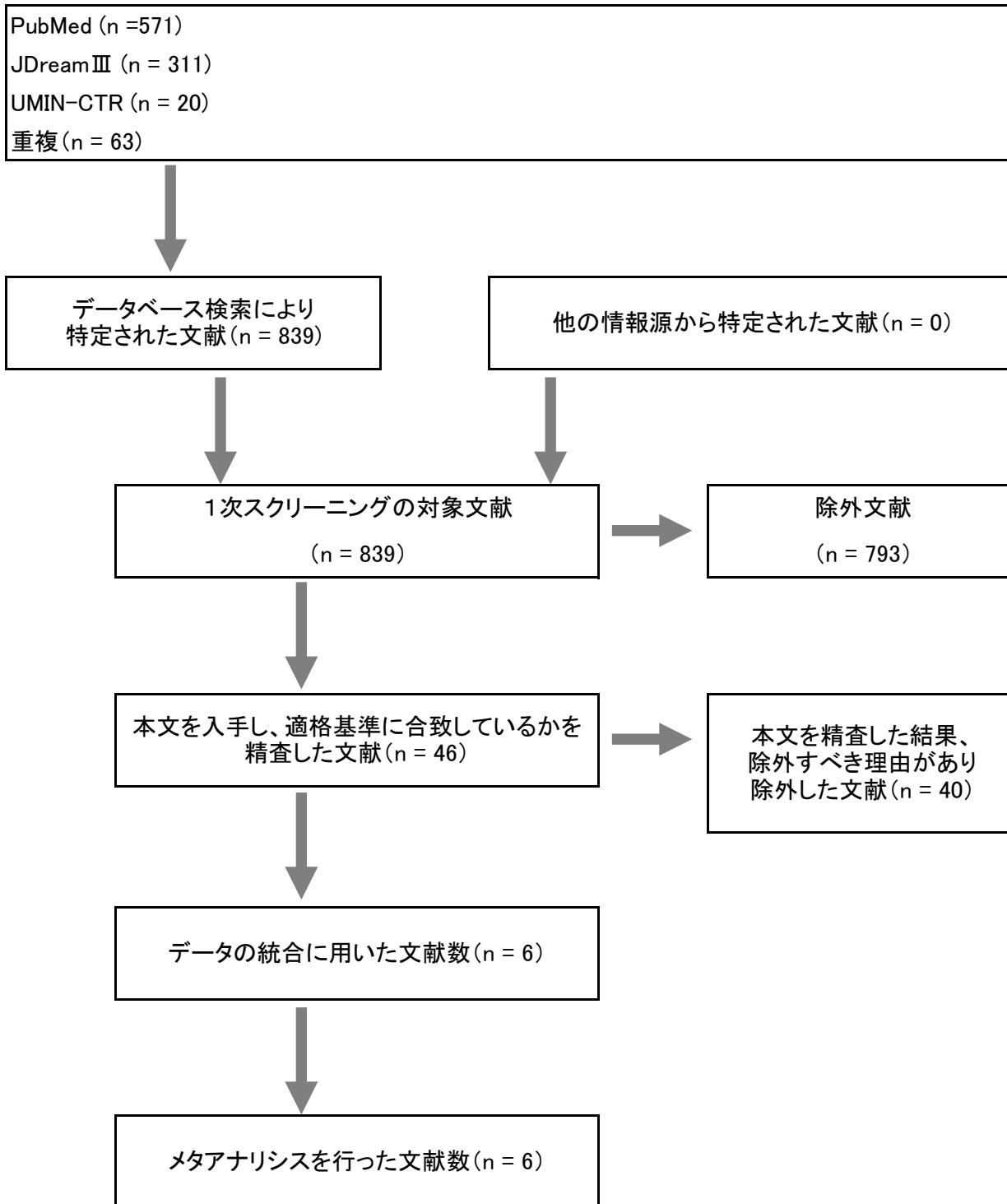
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

### 文献検索フローチャート

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 別紙様式(V)-7 【様式例 添付ファイル用】

## 採用文献リスト

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
No.1 Chikama 2006	Chikama A, Yamaguchi T, Watanabe T, Mori K, Katsuragi Y, Tokimatsu I, Kajimoto O, Kitakaze M.	Prog Med 2006;26(7):1723-36.	Effects of chlorogenic acids in hydroxyhydroquinone-reduced coffee on blood pressure and vascular endothelial function in humans.	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験(RCT)	P: 正常高血圧者、I 度高血圧者 I: コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 C: プラセボ飲料 O: 収縮期血圧: SBP, 扩張期血圧: DBP	総医研クリニック(日本)	【解析対象】100名 コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(269.7mg/184 mL/日)摂取群 プラセボ群(未投与)26名 正常高血圧者20名(平均年齢51.6歳) 【選択基準】 正常高血圧、I 度高血圧(未治療)、年齢20~65歳 【除外基準】 疾病者、妊娠、糖尿病、ヒビースモーカー、アルコール多飲者、食品アレルギー	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(269.7mg/184 mL/日)摂取群 プラセボ群(未投与)26名 正常高血圧者20名(平均年齢51.6歳) 【選択基準】 正常高血圧、I 度高血圧(未治療)、年齢20~65歳 【除外基準】 疾病者、妊娠、糖尿病、ヒビースモーカー、アルコール多飲者、食品アレルギー	PPS 【ランダム化】123名 【試験完了】104名 【解析対象】100名 ・コーヒー豆由来クロロゲン酸類群: 48名 ・プラセボ群: 51名	収縮期血圧: SBP 拡張期血圧: DBP	脈拍数、血液学的検査、 血液生化学検査、尿検査、 身長、体重、BML 血管内皮機能、安全性	試験食品摂取に関する有害事象なし。	査読有	
No.2 Chikama 2008	Chikama A, Yamaguchi T, Ochiai R, Kataoka K, Tokimatsu I.	J Health Sci. 2008; 54(2): 162-173	Effects of Hydroxyhydroquinone-reduced Coffee on Blood Pressure in High-normotensives and Mild Hypertensives.	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験(RCT)	P: 正常高血圧者、I 度高血圧者 I: コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 C: コントロール飲料 O: 収縮期血圧: SBP, 扩張期血圧: DBP	総医研クリニック(日本)	【解析対象】98名 コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(269.7mg/184 mL/日)摂取群 コントロール飲料群、I 度高血圧者22名(平均年齢51.4歳) 【選択基準】 正常高血圧、I 度高血圧(未治療)、年齢20~65歳 【除外基準】 疾病者、妊娠、糖尿病、ヒビースモーカー、アルコール多飲者、食品アレルギー	コントロール飲料(通常のコーヒー相当)(クロロゲン酸269.7mg+ヒドロキシビロキノン1.69mg)/184 mL/日)摂取群 コントロール飲料群、I 度高血圧者31名、正常高血圧者16名(平均年齢51.6歳) 【選択基準】 正常高血圧、I 度高血圧(未治療)、年齢20~65歳 【除外基準】 疾病者、妊娠、糖尿病、ヒビースモーカー、アルコール多飲者、食品アレルギー	PPS 【ランダム化】118名 【試験食品摂取】118名 【試験完了】117名 【解析対象】198名 ・コーヒー豆由来クロロゲン酸類群 1度高血圧者29名 正常高血圧者169名 ・コントロール飲料群 1度高血圧者31名 正常高血圧者16名 ※主評価はPPSだが、 ITT(118名)での解析結果の記載もあり、SRとメタアナリシスでは、ITTの結果を採用 ※正常高血圧者での層別解析記載なし	収縮期血圧: SBP 拡張期血圧: DBP	脈拍数、血液学的検査、 血液生化学検査、尿検査、 身長、体重、BML 安全性	有害事象なし、臨床検査値などにも異常なし	査読有	
No.3 Nagao 2007	Nagao T, Ochiai R, Katsuragi Y, Hayakawa Y, Kataoka K, Komikado M, Tokimatsu I, Tsuchida T.	Prog Med 2007;27(11):2649-64.	Hydroxyhydroquinone-Reduced Milk Coffee Decreases Blood Pressure in Individuals with Mild Hypertension and High-Normal Blood Pressure.	多施設ランダム化二重盲検並行群間比較試験(RCT)	P: 正常高血圧者、I 度高血圧者 I: コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料 C: プラセボ飲料 O: 収縮期血圧: SBP, 扩張期血圧: DBP	礒子中央・脳神経外科病院、児玉中央病院、厚生病院、ゆきクリニック、笠幡病院、東京曳舟病院、亀戸南口クリニック、めぐみ台クリニック、みずの内科クリニック、段塙クリニック(日本)	【解析対象】215名 コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(ミルクコーヒー、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群: 0 mg/190 g/缶/日)摂取群 【選択基準】 日本人男女、年齢25~60歳、SBP130~165mmHg、DBP<100mmHg(降圧薬未服用) 【除外基準】 疾病者、妊娠、ヒビースモーカー、多量飲酒者、食物アレルギー	プラセボ飲料(ミルクコーヒー、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群: 0 mg/190 g/缶/日)摂取群 【選択基準】 日本人男女、年齢25~60歳、SBP130~165mmHg、DBP<100mmHg(降圧薬未服用) 【除外基準】 疾病者、妊娠、ヒビースモーカー、多量飲酒者、食物アレルギー	FAS 【ランダム化】217名 【試験食品摂取】215名 【解析対象】215名 ・コーヒー豆由来クロロゲン酸類群 1度高血圧者47名 正常高血圧者61名 ・プラセボ群 1度高血圧者48名 正常高血圧者59名 正常高血圧者と1度高血圧者を層別で解析。全体での解析の記載はなし	収縮期血圧: SBP 拡張期血圧: DBP	脈拍数、血液学的検査、 血液生化学検査、尿検査、 身長、体重、BML 食事記録、生活記録、安全性	【コーヒー豆由来クロロゲン酸類群】 頭痛4例、下痢2例、恶心1例 【プラセボ群】 頭痛3例、腹部膨満感1例、嘔吐1例、胃痛1例、耳鳴り1例、耳閉感1例、腕の痺れ1例 いずれの症状も試験食品の摂取と関連なし。	査読有	





28	Thom E.	J Int Med Res. 2007;35(6):900–908.	The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)
29	Ueda S, Tanahashi M, Higaki Y, Iwata K, Sugiyama Y.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2017;63(5):291–297.	Ingestion of Coffee Polyphenols Improves a Scaly Skin Surface and the Recovery Rate of Skin Temperature after Cold Stress: A Randomized, Controlled Trial.	Iが異なる(摂取期間4w)、Oが異なる(血圧データなし)
30	Urgert R, Meyboom S, Kuilman M, Rexwinkel H, Vissers MN, Klerk M, Katan MB.	BMJ. 1996;313(7069):1362–6.	Comparison of effect of cafetière and filtered coffee on serum concentrations of liver aminotransferases and lipids: six month randomised controlled trial.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)、Oが異なる(血圧データなし)
31	Urgert R, Weusten-van der Wouw MP, Hovenier R, Meyboom S, Beynen AC, Katan MB.	Eur J Clin Nutr. 1997 Jul;51(7):431–6.	Diterpenes from coffee beans decrease serum levels of lipoprotein(a) in humans: results from four randomised controlled trials.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)、Oが異なる(血圧データなし)
32	van Dusseldorp M, Katan MB, Demacker PN.	Am J Epidemiol. 1990;132(1):33–40.	Effect of decaffeinated versus regular coffee on serum lipoproteins. A 12-week double-blind trial.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)、Oが異なる(血圧データなし)
33	van Dusseldorp M, Smits P, Lenders JW, Temme L, Thien T, Katan MB.	Psychosom Med. 1992;54(3):344–353.	Effects of coffee on cardiovascular responses to stress: a 14-week controlled trial.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)
34	van Dusseldorp M, Smits P, Lenders JW, Thien T, Katan MB.	Hypertension. 1991;18(5):607–613.	Boiled coffee and blood pressure. A 14-week controlled trial.	Pが異なる(17歳含む)、Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)
35	van Dusseldorp M, Smits P, Thien T, Katan MB.	Hypertension. 1989;14(5):563–569.	Effect of decaffeinated versus regular coffee on blood pressure. A 12-week, double-blind trial.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明)
36	Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, Kusaura T, Okawa W, Kajihara Y, Saito I.	Clin Exp Hypertens. 2006;28(5):439–449.	The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension.	Cが異なる(介入後のプラセボ群データなし)
37	Wong RH, Garg ML, Wood LG, Howe PR.	Nutrients. 2011;6(11):4881–4894.	Antihypertensive potential of combined extracts of olive leaf, green coffee bean and beetroot: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial.	Iが異なる(クロロゲン酸類攝取量不明、摂取期間6w)
38	Yamaguchi T, Chikama A, Mori K, Watanabe T, Shioya Y, Katsuragi Y, Tokimitsu I.	Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18(6):408–414.	Hydroxyhydroquinone-free coffee: a double-blind, randomized controlled dose-response study of blood pressure.	Iが異なる(摂取期間4w)、Oが異なる(血圧データなし)
39	Yoshihara T, Zaitsu M, Shiraishi F, Arima H, Takahashi-Yanaga F, Arioka M, Kajioka S, Sasaguri T.	J Pharmacol Sci. 2019;139(3):209–214.	Influence of genetic polymorphisms and habitual caffeine intake on the changes in blood pressure, pulse rate, and calculation speed after caffeine intake: A prospective, double blind, randomized trial in healthy volunteers.	Iが異なる(カフェイン、単回摂取)
40	Zúñiga LY, Aceves-de la Mora MCA, González-Ortiz M, Ramos-Núñez JL, Martínez-Abundis E.	J Med Food. 2018;21(5):469–473.	Effect of Chlorogenic Acid Administration on Glycemic Control, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Patients with Impaired Glucose Tolerance.	Iが異なる(疾病者)、Oが異なる(血圧データなし)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 別紙様式(V)-9 【様式例 添付ファイル用】

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

No.	UMIN試験ID	研究実施者	タイトル	状態(研究実施中等)	コメント
1	UMIN000039225	中部大学	腸内環境改善効果検証試験	試験終了/Completed	Oが異なる(便通)、Iが異なる(摂取期間4w)
2	UMIN000038627	中部大学	骨代謝改善効果検証試験	試験終了/Completed	Oが異なる(骨代謝マーカー)、Iが異なる(摂取期間4w)
3	UMIN000036011	花王株式会社	クロロゲン酸類を高含有するインスタントコーヒー摂取による腹部脂肪面積低減効果	主たる結果の公表済み/Main results already published	採用論文
4	UMIN000034375	新潟県立大学	食品の香りによる食欲調節	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Sが異なる単群試験
5	UMIN000034257	中部大学	骨代謝改善効果検証試験	試験終了/Completed	Iが異なる(摂取期間4w)
6	UMIN000031212	大阪経済大学	コーヒー摂取が対人コミュニケーションに与える影響:無作為化比較試験	試験終了/Completed	Sが異なるオープン試験、準ランダム化試験
7	UMIN000030194	芝パレスクリニック	高次脳機能改善及び安全性試験	試験終了/Completed	Iが異なる(ペプチド摂取)
8	UMIN000029049	新潟県立大学	コーヒー香気成分によるストレス指標への介入試験	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)
9	UMIN000028220	株式会社ヘルスケアシステムズ	ルテインコーヒー摂取による涙液中酸化ストレスに関する探索試験	試験終了/Completed	Iが異なる(摂取期間8w)、Sが異なる単群試験
10	UMIN000025401	株式会社オルトメディコ	骨密度改善効果検証試験	試験終了/Completed	Pが異なる(閉経女性)
11	UMIN000024908	亀田総合病院	コーヒー研究	試験終了/Completed	Pが異なる(術後麻痺性イレウス)
12	UMIN000022889	花王株式会社	クロロゲン酸類含有飲料の継続摂取が睡眠及びエネルギー代謝に与える影響	試験終了/Completed	Oが異なる(代謝、睡眠)、Iが異なる(摂取期間5日)
13	UMIN000020712	苫小牧市立病院	缶コーヒーが胃排泄に及ぼす影響について超音波検査による検討	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(胃排出能)
14	UMIN000020594	和歌山県立医科大学大学院保健看護学研究科	機能性コーヒーによる生活習慣病予防に関する研究	主たる結果の公表済み/Main results already published	Pが異なる(疾病者、服薬者含む)
15	UMIN000020582	株式会社クリニカル・サポート・コーポレーション	機能性コーヒー摂取による血中濃度確認試験	主たる結果の公表済み/Main results already published	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血中濃度)
16	UMIN000019645	慶應義塾大学	公衆衛生学コーヒー実習2015	試験終了/Completed	Iが異なる(カフェイン単回摂取)
17	UMIN000015908	北海道情報大学	チコリー茶の継続摂取による脂質代謝改善効果	試験終了/Completed	Iが異なる(チコリー茶、摂取期間4w)
18	UMIN000013283	広島大学病院 未来医療センター	高血圧で耐糖能が境界型、正常の患者に対するクロロゲン酸含有コーヒー飲料の有効性に関する研究	試験終了/Completed	Pが異なる(疾病者)、Oが異なる(血管内皮機能)、Iが異なる(単回摂取)
19	UMIN000010360	九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学分野	アデノシンA2受容体およびドバミンD2受容体遺伝子多型がカフェインの効果に及ぼす影響	試験終了/Completed	Iが異なる(カフェイン単回摂取)
20	UMIN000001493	UCC上島珈琲株式会社	健常人における脱力フェインコーヒー一生豆抽出物の食後血糖値上昇抑制効果	試験終了/Completed	Iが異なる(単回摂取)、Oが異なる(血糖)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省. 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要. <a href="https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf</a>
2	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019. 日本高血圧学会. 2019年4月25日発行
3	Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence and dietary burden. <i>Sci Food Agric.</i> 1999;79:362–372
4	Chen ZY, Peng C, Jiao R, Wong YM, Yang N, Huang Y. Anti-hypertensive nutraceuticals and functional foods. <i>J Agric Food Chem.</i> 2009;57:4485–99.
5	Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. The effect of chlorogenic acid on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Hum Hypertens.</i> 2015;29:77–81.
6	公益財団法人日本健康・栄養食品協会 作成・編集. 機能性表示食品—届出資料作成の手引書—2020. 令和2年2月29日改定
7	「特定保健用食品の表示許可等について」別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」 令和元年7月1日付け 消食表第259号 <a href="https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/food_labeling_cms206_190909_14.pdf">https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/food_labeling_cms206_190909_14.pdf</a>
8	土門さや香、渡辺卓也、岡村雄介、草浦達也. コーヒー由来のクロロゲン酸類組成の特徴. <i>New Food Indust.</i> 2017;59:19–22.
9	河埜功、浅川哲也、鶴田育男、駒谷隆雄、中村享道、田村康二. 本態性高血圧症の血圧概日変動におけるnilvadipineの効果. <i>臨床薬理.</i> 1992; 23: 251–252.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。













## 別紙様式(V)-16 【様式例 添付ファイル用】

### 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名:ヘルシアW いいこと巡り茶

#### 【研究レビューの結果】

リサーチエクスチョン及びPICO(S)の適格基準に基づき、適合する研究特性を有する6報を本研究レビューで採用した。採用了文献6報全てが日本人成人男女の疾病に罹患していない者とI度高血圧者を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を12週間摂取させ、血圧(収縮期血圧:SBP、拡張期血圧:DBP)低下効果を対照食品摂取と比較したランダム化比較試験(RCT)であった。メタアナリシスの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により対照食品の摂取と比較して、疾病に罹患していない者とI度高血圧者の収縮期血圧:SBP [-5.80 mmHg (95%信頼区間 -8.00 ~ -3.60)]と拡張期血圧:DBP [-3.48 mmHg (95%信頼区間 -4.86 ~ -2.11)]を有意に低下させることが示された。

疾病に罹患していない者のサブグループ解析でも、収縮期血圧:SBP [-7.25 mmHg (95%信頼区間 -8.32 ~ -6.17)]と拡張期血圧:DBP [-4.01 mmHg (95%信頼区間 -6.18 ~ -1.84)]を有意に低下させることが示された。

また、6報のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量(267~319 mg/日)の範囲で、血圧に与える影響に差は認められなかつた。なお、疾病に罹患していない者のサブグループ解析で有意な血圧低下効果を示した、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の最小有効摂取量は、267 mg/日であった。

エビデンス総体の評価では、採用文献が6報と少なかったが、6報ともサンプルサイズの大きな試験であり、解析対象者が合計807名でメタアナリシスを実施していることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血圧低下効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

#### 【食品安全性】

採用文献の6報の試験食品の性状は、全て飲料(5報が飲料形態、1報がインスタントコーヒー形態)であった。本品は清涼飲料水であるため、摂取時の食品安全性は、採用文献6報の食品安全性と飲料という点で同一である。採用文献の6報の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造されたコーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。また、本品は、一日当たりの摂取目安量当たり271 mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。なお、文献No.3と文献No.4の試験食品は乳成分や甘味料を含むミルクコーヒーであったことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の機能には乳成分などは影響ないと考えられた。

#### 【対象者】

採用文献が全て日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性に問題はないと考えられた。

#### 【摂取期間と一日当たりの摂取目安量】

本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(267 mg/日以上)の12週間以上の継続摂取で血圧(収縮期血圧:SBP、拡張期血圧:DBP)を低下させることが示された。この結果より、血圧(収縮期血圧:SBP、拡張期血圧:DBP)を低下させる機能を有するコーヒー豆由来クロロゲン酸類の一日当たりの摂取目安量は267mg以上、摂取期間は12週間以上と推定された。

#### 【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューでは、評価項目として血圧(収縮期血圧:SBP、拡張期血圧:DBP)を用いた。この評価指標は、日本人において妥当性が得られ、学術的にも広くコンセンサスが得られている「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項<sup>7)</sup>」の血圧関係の評価指標である。このため、評価項目と表示しようとする機能性「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、BMIが高めの方の内臓脂肪を減らす機能と血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。