

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：お腹の脂肪に葛の花イソフラボンスリム

安全性評価シート

食経験の評価

①喫食実績による食経験の評価	<p>(喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載)</p> <p>本品としての喫食実績はない。</p>	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	<p>(データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>(データベース名)</p> <p>・国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (旧 独立行政法人 国立健康・栄養研究所)</p> <p>「健康食品」の安全性・有効性情報</p> <p>・ナチュラルメディシン・データベース 「健康食品のすべて」</p>
	③ 1次情報	<p>(1次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>中国の南部、特に広東省において、最もメジャーなハーブティーの1つである「五花茶」の原料として、葛の花は利用されている¹⁾。</p> <p>「五花茶」は香港において、少なくとも1950年代から一般的に飲用されるようになった²⁾。</p> <p>中国の広東省、その近辺の香港、マカオ、マレーシア、シンガポールなどの高温多湿地域では、「五花茶」というお茶として、葛の花は利用されている。「五花茶」は、PETボトル飲料や乾燥花が売られている他、涼茶舗と呼ばれるスタンドで広く飲用されている³⁾。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1. Chen Q. <i>et al.</i> The study of anti-inflammatory and anti-oxidant effects of the five edible plants., <i>J. Med. Plants Res.</i>, 6, 3351-3358, 2012. 2. Evans G. <i>et al.</i>, Hong Kong : The Anthropology of a Chinese Metropolis., <i>University of Hawai'i Press</i>, 51-58, 1997. 3. 吉江紀明 ら, 葛の花の食品としての利用の歴史., <i>Food Style 21</i>, 17, 33-36, 2013.

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>(その他)</p> <p>参考文献一覧の海外で実施された研究について、筆頭著者の所属する機関の国名を以下に記す。</p> <p>1. 中国、2. 香港</p>
--	--

安全性試験に関する評価

<p>既存情報による安全性試験の評価</p>	<p>④ 2次情報</p> <p>(データベースに情報が「あり」の場合：安全性に関する評価の詳細を記載すること)</p> <p>特定保健用食品「葛のめぐみ」(許可番号：1613)は、本品の機能性関与成分を含む原材料(葛の花抽出物)を本品と同程度配合した食品である。「葛のめぐみ」は食品安全委員会において、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、90日間反復混餌投与試験、ヒト試験(健常者及び軽度肥満者を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験)、その他の試験等を用いて評価がなされ、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断されている(2015年6月16日)。</p> <p>【機能性関与成分を含む原材料を同程度配合した特定保健用食品の評価結果を本品に外挿できる理由】</p> <p>本品の葛の花抽出物以外の原材料は、販売実績又は喫食実績が十分にある一般的な食品、安全性試験等により安全性に問題がないと考えられる食品及び食品添加物である。したがって、本品に含まれる葛の花抽出物以外の原材料において安全性上の懸念はなく、「葛のめぐみ」と同程度の葛の花抽出物を配合した本品に対して、「葛のめぐみ」の評価結果を外挿できると考えられる。</p> <p>以上より、本品の安全性の評価は十分と判断した。加えて、以下に過去の1次情報の調査結果及び安全性試験の実施による評価を記載した。</p> <p>(データベース名)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食品安全委員会 食品安全総合情報システム 評価書 ・国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (旧 独立行政法人 国立健康・栄養研究所) <p>「健康食品」の安全性・有効性情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ナチュラルメディシン・データベース
------------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	「健康食品のすべて」
⑤ 1次情報 （各項目は1 次情報「あり」 の場合に詳細 を記載）	（調査時期） 2015年2月16日～2月23日
	（検索条件） 検索サイト：PubMed Pueraria flower side-effect Pueraria flower subacute Pueraria flower subchronic Pueraria flower mutagenicity Pueraria flower reproductive Pueraria flower isoflavone side-effect Pueraria flower isoflavone subacute Pueraria flower isoflavone subchronic Pueraria flower isoflavone mutagenicity Pueraria flower isoflavone reproductive Pueraria thomsonii side-effect Pueraria thomsonii subacute Pueraria thomsonii subchronic Pueraria thomsonii mutagenicity Pueraria thomsonii reproductive tectorigenin side-effect tectorigenin subacute tectorigenin subchronic tectorigenin mutagenicity tectorigenin reproductive 検索サイト：Chemical Abstracts Pueraria flower subacute Pueraria flower subchronic Pueraria flower mutagenicity Pueraria flower reproductive Pueraria flower isoflavone subacute Pueraria flower isoflavone subchronic Pueraria flower isoflavone mutagenicity Pueraria flower isoflavone reproductive Pueraria thomsonii subacute Pueraria thomsonii subchronic Pueraria thomsonii mutagenicity

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>Pueraria thomsonii reproductive tectorigenin subacute tectorigenin subchronic tectorigenin mutagenicity tectorigenin reproductive</p>
	<p>(検索した件数) 検索サイト：PubMed Pueraria flower side-effect (0 件) Pueraria flower subacute (0 件) Pueraria flower subchronic (1 件) Pueraria flower mutagenicity (1 件) Pueraria flower reproductive (0 件) Pueraria flower isoflavone side-effect (0 件) Pueraria flower isoflavone subacute (0 件) Pueraria flower isoflavone subchronic (0 件) Pueraria flower isoflavone mutagenicity (1 件) Pueraria flower isoflavone reproductive (0 件) Pueraria thomsonii side-effect (0 件) Pueraria thomsonii subacute (0 件) Pueraria thomsonii subchronic (1 件) Pueraria thomsonii mutagenicity (0 件) Pueraria thomsonii reproductive (0 件) tectorigenin side-effect (0 件) tectorigenin subacute (1 件) tectorigenin subchronic (0 件) tectorigenin mutagenicity (2 件) tectorigenin reproductive (1 件) 検索サイト：Chemical Abstracts Pueraria flower subacute (0 件) Pueraria flower subchronic (1 件) Pueraria flower mutagenicity (1 件) Pueraria flower reproductive (1 件) Pueraria flower isoflavone subacute (0 件) Pueraria flower isoflavone subchronic (0 件) Pueraria flower isoflavone mutagenicity (0 件) Pueraria flower isoflavone reproductive (1 件)</p>

	<p>Pueraria thomsonii subacute (0 件) Pueraria thomsonii subchronic (1 件) Pueraria thomsonii mutagenicity (0 件) Pueraria thomsonii reproductive (0 件) tectorigenin subacute (1 件) tectorigenin subchronic (0 件) tectorigenin mutagenicity (2 件) tectorigenin reproductive (2 件)</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) 最終評価に用いた件数：4 件 【除外理由】 ・ 検索条件間で文献が重複していたため (11 件) ・ 安全性に関する文献ではないため (3 件)</p>
	<p>(安全性の評価) PubMed 及び Chemical Abstracts で検索した結果、4 報の文献が選定された。これらの文献情報より、本品の機能性関与成分「葛の花由来イソフラボン」の安全性に大きな問題はないと考えられるものの、「葛の花由来イソフラボン」の一種である Tectorigenin は弱いエストロゲン様作用及び弱い変異原性を有することが報告されている。 以下、それぞれの文献について安全性の評価を記載した。</p> <p>・ Ha le M らは、<i>in vivo</i> 試験にて <i>Belamcanda chinensis</i> に含まれる Tectorigenin の急性毒性、亜急性毒性を評価し、安全性に問題はないと評価した¹⁾。 ・ Takano A らは、<i>in vivo</i> 試験にて葛の花抽出物の急性毒性、亜慢性毒性を評価し、安全性に問題はないと評価した²⁾。 ・ Ezaki S は、<i>in vivo</i> 試験にて Tectorigenin のエストロゲン様作用及び急性毒性を評価したところ、一部子宮重量の増加が認められたが、用量依存性はなかった。また、急性毒性は非常に弱いと評価した³⁾。 ・ Nagao M らは、<i>in vitro</i> 試験において Tectorigenin の変異原性を評価したところ、弱い変異原性が確認された⁴⁾。</p>
	<p>(参考文献一覧) 1. Ha le M. <i>et al.</i>, Toxicity, analgesic and anti-inflammatory activities of tectorigenin., <i>Immunopharmacol Immunotoxicol.</i>, 35, 336-340, 2013. 2. Takano A. <i>et al.</i>, Oral toxicological studies of</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>pueraria flower extract: acute toxicity study in mice and subchronic toxicity study in rats., <i>J Food Sci.</i>, 78, T1814-T1821, 2013.</p> <p>3. Ezaki S., Pharmacological studies of tectoridin and tectorigenin., <i>Nihon Yakurigaku Zasshi</i>, 64, 186-198, 1968.</p> <p>4. Nagao M. <i>et al.</i>, Mutagenicities of 61 flavonoids and 11 related compounds., <i>Environ Mutagen.</i>, 3, 401-419, 1981.</p> <p>(その他) 参考文献一覧の海外で実施された研究について、筆頭著者の所属する機関の国名を以下に記す。</p> <p>1. ベトナム</p>
<p>安全性試験の実施による評価</p>	<p>⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験</p>	<p>以下、機能性関与成分「葛の花由来イソフラボン」を含む原材料である「葛の花抽出物」の安全性を評価した。</p> <p>1. 急性毒性試験¹⁾ 6週齢の ddY 雌雄マウス各 5 匹に葛の花抽出物 5 g/kg 体重を単回強制経口投与し、葛の花抽出物の急性毒性について検討した。その結果、葛の花抽出物投与群において雌雄ともに死亡例はなく、観察期間中、一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかった。また剖検においても、主要器官・組織に異常な所見は認められなかった。 以上のことから、マウスにおける葛の花抽出物の LD₅₀ は 5 g/kg 以上と考えられた。</p> <p>2. 亜慢性毒性試験¹⁾ 6週齢の SD 雌雄ラットに葛の花抽出物 0.5% (雄、雌でそれぞれ 0.28、0.34 g/kg 体重/日)、1.5% (雄、雌でそれぞれ 0.85、1.0 g/kg 体重/日) 及び 5.0% (雄、雌でそれぞれ 3.0、3.5 g/kg 体重/日) を 90 日間連続で混餌投与し、葛の花抽出物の亜慢性毒性について検討した。その結果、葛の花抽出物投与群において雌雄ともに死亡例はなく、一般状態にも異常は認められなかった。体重、摂餌量、心拍数、血圧、眼科学検査、尿検査、血液検査、器官重量、病理組織学的検査及び剖検所見において、毒性学的に意義のある変化もしくは葛の花抽出物</p>

		<p>に直接起因すると考えられる変化は認められなかった。</p> <p>以上のことから、ラットにおける葛の花抽出物の無毒性量は、5.0%混餌量に相当する投与量と考えられた。</p> <p>3. 遺伝毒性試験²⁾</p> <p>葛の花抽出物の遺伝毒性能を評価することを目的として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 試験)、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 試験)、げっ歯類を用いる小核試験 (<i>in vivo</i> 試験) を行った。</p> <p>復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 試験) においては、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 試験) においては、構造異常細胞の用量依存的な増加が認められ、その D_{20} 値は、1.8 mg/mL (代謝活性化しない場合)、7.7mg/mL (代謝活性化する場合) であった。げっ歯類を用いる小核試験 (<i>in vivo</i> 試験) においては、500~2,000 mg/kg/日投与時において小核を有する幼若赤血球 (MNPCE) の出現頻度の増加は認められなかった。</p> <p>以上のことから、葛の花抽出物は染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず陽性を示したが、比較的高用量域で生じていること、染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であること、並びに細菌を用いた復帰突然変異試験においても陰性であったことから、生体にとって問題となるものではないと考えられた。</p> <p>4. 子宮肥大試験³⁾</p> <p>葛の花抽出物及びその主要イソフラボンのエストロゲン様作用に関する安全性を検証することを目的として、①エストロゲン受容体 α/β に対するアゴニスト活性、②子宮肥大試験を実施した。</p> <p>その結果、葛の花抽出物の主要イソフラボンのアグリコン型である 6-Hydroxygenistein 及び Tectorigenin のアゴニスト活性は、大豆イソフラボンである Genistein と比較して 1/100~4/100 程度の微弱なエストロゲン活性しか有さないことが確認された。</p> <p>また、子宮肥大試験の結果、OECD のガイドラインで定められる最高用量である 1,000 mg/kg/日投与時においても、葛の花抽出物投与時には子宮重量への影響やその他異常となる剖検</p>
--	--	--

		<p>所見は認められなかった。</p> <p>以上のことから、葛の花抽出物は強いエストロゲン様作用を有する成分を含有せず、生体内でエストロゲン様作用を発揮しないものと考えられた。</p> <p>【機能性関与成分を含む原材料の試験結果を本品に外挿できる理由】</p> <p>本品の葛の花抽出物以外の原材料は、販売実績又は喫食実績が十分にある一般的な食品及び食品添加物である。したがって、本品に含まれる葛の花抽出物以外の原材料において安全性上の懸念はなく、機能性関与成分を含む原材料（葛の花抽出物）の試験結果を本品に外挿できると考えられる。</p> <p>(引用文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Takano A. <i>et al.</i>, Oral Toxicological Studies of Pueraria Flower Extract: Acute Toxicity Study in Mice and Subchronic Toxicity Study in Rats., <i>J. Food Sci.</i>, 78, 1814-1821, 2013. 2. 神谷智康ら, 葛花抽出物（葛の花エキス）の遺伝毒性に関する安全性評価., <i>応用薬理</i>, 84, 53-58, 2013. 3. Kamiya T. <i>et al.</i>, Evaluation of the estrogenic activity of Pueraria (Kudzu) flower extract and its major isoflavones using ER-binding and uterotrophic bioassays., <i>Pharmacology & Pharmacy</i>, 4, 255-260, 2013.
<p>⑦臨床試験</p>		<p>以下、機能性関与成分「葛の花由来イソフラボン」を含む原材料である「葛の花抽出物」の安全性を評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過剰摂取試験⁴⁾ <p>葛の花抽出物の過剰量摂取時の安全性を検証することを目的として、BMI が 30 未満の被験者 30 名を対象に、葛の花抽出物を含む粉末茶飲料（テクトリゲニン類として 124.8 mg/日）又は葛の花抽出物を含まない粉末茶飲料（対照食品）を 4 週間にわたり摂取させる二重盲検並行群間試験を実施した。検査項目としては、身体検査・バイタルサイン、血液学検査、生化学検査、内分泌学検査、尿検査を行った。なお、試験は、</p>

	<p>2011年3月21日に倫理委員会で承認された上で実施された。その結果、解析対象者29名において、臨床上問題となる変動は認められず、試験食品と因果関係のある有害事象は認められなかった。</p> <p>以上のことから、過剰量の葛の花抽出物を4週間摂取しても、安全性に問題はないと考えられた。</p> <p>2. 長期摂取試験①⁵⁾</p> <p>葛の花抽出物の長期摂取時の安全性を検証することを目的として、BMIが25以上30未満の被験者100名を対象に、葛の花抽出物を含有する粉末茶飲料（テクトリゲニン類として34.9 mg/日）又は葛の花抽出物を含まない粉末茶飲料（対照食品）を12週間にわたり摂取させる二重盲検並行群間試験を実施した。検査項目としては、身体検査・バイタルサイン、血液学検査、生化学検査、内分泌学検査、尿検査を行った。なお、試験は、2011年3月21日に倫理委員会で承認された上で実施された。</p> <p>その結果、解析対象者97名において、臨床上問題となる変動は認められず、試験食品と因果関係のある有害事象は認められなかった。</p> <p>3. 長期摂取試験②⁶⁾</p> <p>葛の花抽出物の長期摂取時の安全性を検証することを目的として、BMIが25以上の被験者90名を対象に、二重盲検並行群間試験を実施した。90名を、性別及びBMIが均等になるよう無作為に3群に割付け、葛の花抽出物（テクトリゲニン類として42 mg/日）を含む錠剤、葛の花抽出物（テクトリゲニン類として28 mg/日）を含む錠剤、又は葛の花抽出物を含まない錠剤を、それぞれ1日1回、1粒250 mgの錠剤を12粒ずつ、12週間にわたり摂取させた。検査項目としては、生化学検査を行った。</p> <p>その結果、試験期間を通じて、試験食品と因果関係のある有害事象の発現はなかった。</p> <p>以上2試験より、葛の花抽出物を長期間摂取しても、安全性に問題はないと考えられた。</p> <p>【機能性関与成分を含む原材料の試験結果を本品に外挿でき</p>
--	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>る理由】</p> <p>本品の葛の花抽出物以外の原材料は、販売実績又は喫食実績が十分にある一般的な食品及び食品添加物である。したがって、本品に含まれる葛の花抽出物以外の原材料において安全性上の懸念はなく、機能性関与成分を含む原材料（葛の花抽出物）の試験結果を本品に外挿できると考えられる。</p> <p>(引用文献一覧)</p> <p>4. 神谷智康ら, 葛の花エキス含有粉末茶飲料の肥満者を含む健常成人に対する過剰量摂取時の安全性に関する検討., 薬理と治療, 41, 167-182, 2013.</p> <p>5. 神谷智康ら, 葛の花エキス含有粉末茶飲料の腹部脂肪面積低減作用及び長期摂取時の安全性に関する検討., 機能性食品と薬理栄養, 7, 233-249, 2012.</p> <p>6. Kamiya T. <i>et al.</i>, Consumption of Pueraria flower extract reduces Body Mass Index via a decrease in the visceral fat area in obese humans., <i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>, 76, 1511-1517, 2012.</p>
--	--	---

(安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。)

機能性関与成分の相互作用に関する評価

<p>⑧ 医薬品との相互作用に関する評価</p>	<p>(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)</p>
<p>⑨ 機能性関与成分同士の相互作用 (複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載)</p>	<p>(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)</p>