

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2019年9月4日

商品名：ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリ a

### 安全性評価シート

#### 食経験の評価

<p>①喫食実績による食経験の評価</p>	<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>当該製品には、機能性関与成分「クロセチン」が7.5 mg/日の摂取量となるように配合されている。「クロセチン」の原材料として、理研ビタミン株式会社より「クロビット® P」が販売されており、当該製品にも使用されている。当該製品は新製品のため販売実績（喫食実績）がないもののクロセチン（クロビット® P）を配合した当該製品に類似する食品が既に販売されており、これらの喫食実績をもとに当該製品の評価を行った。</p> <p>クロビット®Pは平成18年（2006年）から市場に供給されており、クロセチンを配合したソフトカプセル形状の加工食品が複数の企業より販売されている。これらの加工食品は、当該製品の機能性関与成分であるクロセチンを1日あたり、7.5 mg/日の摂取量以上となるように配合している食品である。下記の観点より、これらの加工食品は当該製品に類似する食品であると判断した。</p> <p>①当該製品と同じクロセチン原料を使用しており、1日あたりのクロセチン摂取量は同等量以上である。</p> <p>②当該製品と同じソフトカプセル形状であり、機能性関与成分の消化・吸収に大きな違いはないと考えられる。</p> <p>③当該製品と同様の加工工程を経ることから、加工工程による機能性成分の変質はないといえる。</p> <p>なお、これらの類似する食品は、主に日本国内の疾病に罹患していない者（妊産婦及び授乳婦を除く）を対象に販売されており、水などと一緒にそのまま摂取されている。</p> <p>上記の当該製品に類似する食品の販売開始から平成29年（2017年）度末までの累計販売量は、クロセチン純品量換算で832 kg（1日量を1食として約1億1093万食分）となっており、これは、当該製品に換算すると約730万個（15日分/個）、または約550万個（20日分/個）、または約360万個（30日分/個）に相当する。これまでに、クロセチンに起因すると判断された健康被害情報は報告されていない。</p> <p>以上の当該製品に類似する食品の喫食実績から、当該製品の1日摂取目安量を摂取した場合、人の健康を害することはないと評価した。</p> <p>なお、当該製品の安全性評価は喫食実績で十分であると判断しているものの、</p>
-----------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	安全性情報をより充実させるため、機能性関与成分「クロセチン」について安全性試験に関する評価も実施した（評価内容を既存情報による安全性試験の評価欄に記載した）。	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	(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)
		(データベース名)
	③ 1次情報	(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)
		(参考文献一覧)
1. 2. 3.		
	(その他)	

安全性試験に関する評価

既存情報による安全性試験の評価	④ 2次情報	(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) 安全性について「調べた文献の中に十分な情報が見当たらない」(素材情報データベース)と記載されている。
		(データベース名) ・「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)
	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)
		2018年8月1日 (CA database、医中誌 Web) 2018年8月3日 (PubMed)
		(検索条件) 「“Crocetin” (Chemical Names) AND “safety” (Words)」

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>(CA database)  「Crocetin” (Chemical Names) AND “toxicity”  (Words)」 (CA database)  「(Crocetin/TH or クロセチン/AL) and ((安全性/TH or 安全性/AL) or 毒性/AL)」 (医中誌 Web)  「Crocetin and (safety or toxicity)」 (PubMed)</p>
	<p>(検索した件数)  74 件</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)  5 件  重複した論文、安全性試験に関する情報と関係ない論文を除外した。</p>
	<p>(安全性の評価)  <b>【<i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験】</b>  ・細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) <sup>1)</sup>  ネズミチフス菌 (<i>Salmonella typhimurum</i>) TA98 及び TA100 を用いて、代謝活性化する場合及び代謝活性化しない場合の条件下で実施した。本試験条件下でクロセチンは細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。  ・Rec アッセイ <sup>1)</sup>  枯草菌 (<i>Bacillus subtilis</i>) の相同組換え欠損株 (rec-) と野生型株の致死感受性にクロセチンは影響せず、DNA 損傷性を示さなかった。  ・姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) <sup>1)</sup>  チャイニーズハムスター培養細胞 (V79 細胞) を用いた姉妹染色分体交換試験において、クロセチンによる姉妹染色分体交換頻度の増加は認められず、DNA 損傷性を示さなかった。  ・発生毒性に関する試験 <sup>2)</sup>  アフリカツメガエル (<i>Xenopus</i>) 胚を用いた試験において、高濃度のクロセチン (試験にはクロセチンのピリジン塩を使用) 曝露により、全長、眼球直径及びセメント腺長の減少が認められた。しかしながら、これらの作用は、比較対象として用いた全トランス型レチノイン酸 (ビタミンAの代謝産物) に比べはるかに弱いものであり、通常の使用において出生異常のリスクを示さないと考えられた。</p>

【臨床試験】

・過剰摂取試験（当該製品1日摂取目安量の3倍量摂取）<sup>3)</sup>  
健常な成人男女を対象とした過剰摂取試験（1日当たり22.5 mgのクロセチンを4週間連続摂取）において、身体測定、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査結果、並びに医師診察及び自覚症状に関して臨床上問題となるような変動は認められなかった。

<試験の概要>

試験デザイン：並行群間比較試験（3群）

被験者：20歳以上70歳未満の健常な成人男女36名（男性17名、女性19名）

試験食品：クロセチンを1粒当たり0.75 mg配合した錠剤（クロセチンのほか、アスタキサンチン0.6 mg及びβ-カロテン0.3 mgを配合）

摂取量：

A群（12名） 5粒/日（クロセチンとして3.75 mg/日）

B群（12名） 10粒/日（クロセチンとして7.5 mg/日）

C群（12名） 30粒/日（クロセチンとして22.5 mg/日）

検査項目：身体測定、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査、尿検査及び医師診察。検査は、摂取前、摂取2、4週後及び摂取終了2週後に実施。

・過剰摂取試験（当該製品1日摂取目安量の5倍量摂取）<sup>4)</sup>

健常な成人男女を対象とした過剰摂取試験（1日当たり37.5 mgのクロセチンを4週間連続して摂取）において、身体測定、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査結果に関して臨床上問題となるような変動は認められなかった。

<試験の概要>

試験デザイン：プラセボ対照並行群間比較試験

被験者：健常な日本人成人男女32名（男性16名、女性16名）

試験食品：クロセチンを1粒当たり7.5 mg配合したソフトカプセル（当該製品同等品）

摂取量：

プラセボ群（16名） プラセボカプセル5粒/日

クロセチン群（16名） クロセチンカプセル5粒/日（クロセチンとして37.5 mg/日）

検査項目：身体測定、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査、尿検査及び問診。検査は、摂取前、摂取2週後及び摂取4週後に実施。

・長期摂取試験（当該製品1日摂取目安量の12週間連続摂取）<sup>5)</sup>

健康な成人男女を対象とした過剰摂取試験（1日当たり7.5 mgのクロセチンを12週間連続して摂取）において、身体測定、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査結果に関して臨床上問題となるような変動は認められなかった。

<試験の概要>

試験デザイン：プラセボ対照並行群間比較試験

被験者：健康な日本人成人男女32名（男性16名、女性16名）。遵守事項の違反により1名が解析から除外され解析対象者は31名。

試験食品：クロセチンを1粒当たり7.5 mg配合したソフトカプセル（当該製品同等品）

摂取量：

プラセボ群（16名） プラセボカプセル1粒/日

クロセチン群（15名） クロセチンカプセル1粒/日（クロセチンとして7.5 mg/日）

検査項目：身体測定、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査、尿検査及び問診。検査は、摂取前、摂取6週後及び摂取12週後に実施。

1次情報の検索の結果、5件の論文からクロセチンの安全性試験に関する情報が得られた。クロセチンは単一の化合物であるため、得られた情報は当該製品に含まれるクロセチンに関する安全性情報として評価することができる。得られた安全性情報から、当該製品1日摂取目安量のクロセチン（1日あたり7.5 mg）を摂取しても健康は害されないと考えられる。よって、既存の安全性試験に関する1次情報からも当該製品を適切に摂取した場合の安全性に問題はないと評価した。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ozaki A. et al. Food Chem. Toxicol. 2002, 40, 1603-1610.</li> <li>2) Martin G. et al. Food Chem. Toxicol. 2002, 40, 959-64.</li> <li>3) 荒川 他. 健康・栄養食品研究 2009, 12, 1-12.</li> <li>4) 山下 他. 薬理と治療 2018, 46, 393-401.</li> <li>5) 山下 他. 薬理と治療 2018, 46, 801-809.</li> </ol> <p>(その他)</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>当該製品に配合されているクロセチンの原材料となるクチナシ色素を用いて安全性試験 (<i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験) が実施されているため、参考情報として試験結果を本欄に記載した。</p> <p>・細菌を用いる復帰突然変異試験</p> <p>クチナシ色素 (クロセチン含量 75.4%) の遺伝子突然変異誘発能の有無を検討するため、ネズミチフス菌 <i>Salmonella typhimurium</i> TA100、TA1535、TA98、TA1537 及び大腸菌 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> を用いて、代謝活性化する場合及び代謝活性化しない場合の条件下で、プレインキュベーション法により実施した。本試験条件下において、クチナシ色素は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有しないと判定した。</p> <p>・ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験</p> <p>クチナシ色素 (クロセチン含量 75.4%) の生物学的安全性評価の一環として、フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9 を用いた代謝活性化の存在下及び非存在においてパプリカ色素のチャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験を実施した。クチナシ色素は本試験条件下において、染色体構造異常及び染色体数的異常を誘発しないと判定した。</p> <p>・単回経口投与毒性試験</p> <p>クチナシ色素 (クロセチン含量 75.4%) の単回経口投与による毒性を、1 群雌雄各 5 匹、6 週齢の Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Cr1:CD(SD)] を用いて検討した。クチナシ色素をラッ</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>トに単回経口投与したときに毒性はみられず、最小致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg（クロセチンとして 1508 mg/kg）を上回るものと推定された。</p> <p>・ 13 週間反復経口投与毒性試験</p> <p>クチナシ色素（クロセチン含量 81.8%）をラットに 13 週間反復経口投与した時の毒性を検討した。投与量は 0 (0.5 w/v% カルメロースナトリウム水溶液)、250、500 及び 1000 mg/kg/日とし、Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Cr1:CD(SD)、投与開始時 6 週齢、雌雄各 10 匹/群] に 13 週間強制経口投与した。</p> <p>いずれの群においても死亡動物はみられなかった。また、体重、摂餌量、摂水量、眼科学検査、血液学検査、血液化学検査、器官重量、剖検及び病理組織学検査のいずれの検査項目にも被験物質投与の影響はみられなかった。</p> <p>以上の結果から、クチナシ色素を 13 週間ラットに経口投与した時の無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日（クロセチンとして 818 mg/kg/日）と推定された。</p> <p>上記の試験結果から、クロセチンはヒトにおいて 8 mg/kg/日の摂取は許容される（安全係数を、動物とヒトとの種差を 10、ヒトの個体差を 10 とし、それらを掛け合わせた 100 と設定。最小の無毒性量÷安全係数により算出）と考えられる。当該製品におけるクロセチンの摂取目安量は 7.5 mg/日なので、ヒトの体重を 50 kg と設定すると、当該製品では、0.15 mg/kg/日のクロセチンを摂取することになる。この量は、摂取が許容されると考えられる量の 1/50 以下の量となる。</p> <p>添付資料名（非公開）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ クチナシ抽出物の細菌を用いる復帰突然変異試験</li> <li>・ クチナシ抽出物のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験</li> <li>・ クチナシ抽出物のラットを用いた単回経口投与毒性試験</li> <li>・ クチナシ抽出物のラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験</li> </ul>
	<p>⑦臨床試験 (ヒト試験)</p>	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

--	--	--

（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>