

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2018年7月9日

商品名：ルテオリン 尿酸ダウン

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>本製品としての喫食実績はない。よって食経験による評価は不十分と判断し、既存情報について検索および評価を行った。</p> <p>本製品と類似した食品としては、同じ機能性関与成分で、1日当たり10 mg以上含有し、消化・吸収過程に大きな違いがなく、加工による成分変質がない食品として「プリン体気にならない(株式会社ファイン)」がある。平成29年2月に発売になった「プリン体気にならない」にはルテオリンが「プリン体気にならない」の1日摂取目安量である3粒(900 mg)当たり10 mg含有されている。この配合量は、届出しようとする本製品の1日当たりの摂取目安量(ルテオリンとして10 mg)と同じである。摂取形状はタブレット型製品であるので、本製品のサプリメント形状とは異なるが、摂取方法は本製品、「プリン体気にならない」ともに1日1回そのままの形状で調理・加工することなく摂取する。「プリン体気にならない」は日本全土で流通しており、年齢問わず男性を対象に広く販売されている。したがって、本製品の対象となる摂取集団よりやや広範囲の摂取集団を対象としている。よって「プリン体気にならない」の喫食実績は本製品と類似した食品の喫食実績に値すると考えられる。販売量は不明であるが、平成30年6月現在、「プリン体気にならない」の健康被害報告はない。</p> <p>以上のことから、「プリン体気にならない」は①1日推奨摂取量として本製品と同等量のルテオリンを含有しており、②タブレットタイプであるため、ハードカプセルである本製品と比較してルテオリンの消化・吸収過程に大きな違いがないと考えられ、③食品中の成分による影響や加工工程による影響等によってルテオリンが変質するような食品ではないことから、本製品と類似した食品の喫食実績は有りとし、本製品を機能性表示食品として販売することは安全性の面から適切であると考えられる。しかしながら、販売量など十分な情報が得られなかったことから、安全性に関する評価としては不十分と判断した。</p> <p>なお、本製品の機能性関与成分であるルテオリンの原料である菊の花(キクカ)についての評価を補足情報として下記に記載する。</p>
-----------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>菊の花は中国においては食用として 3000 年前から栽培されており、本邦においては江戸時代から食用としての利用が始まったとされ¹⁾、現在の国内収穫量は 1,132 トン(2010 年)にもなる²⁾。本製品に配合されているルテオリンは原料である乾燥した菊の花を含水アルコールで抽出した菊の花エキス中に含まれる。ルテオリンの 1 日当たりの推奨摂取量は 10 mg であり、これは生菊花 20 g または乾燥菊花 4 g に相当する。これは通常摂取するにあたり問題がない量だと考えられるが、前述したようにルテオリンは菊の花を加工して製造されていることから、原料である菊の花の食経験だけでは評価が不十分と判断した。</p> <p>1) JA 全農山形 食用菊 (http://www.zennoh-yamagata.or.jp/vegetables/ve07)</p> <p>2) 野菜情報サイト 野菜ナビ (https://www.yasainavi.com/graph/category/ca=84)</p>	
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2 次情報</p>	<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>国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報にて調査した結果、菊の花（キクカ）およびルテオリンに関する安全性情報は発見できなかった。しかし、原材料である菊の花に関しては、頭花が「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リストに該当する。」と明記されている。また、妊娠中および母乳授乳期の使用の安全性については安全性を考慮し、摂取は避けるようにとの記載がある。</p> <p>(データベース名)</p> <p>1) 国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報</p> <p>2) 厚生労働省が定める食薬区分・非医薬品リスト「医薬品の範囲に関する基準」（別添 2、別添 3）</p>
	<p>③ 1 次情報</p>	<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>調べた範囲では見つからなかった。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <p>(その他)</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	検索サイト：PubMed Chrysanthemum extract (191件) 採用文献無し
--	--

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) 菊の花（キクカ）およびルテオリンに関する安全性情報に記載は発見できなかった。 (データベース名) 1) 国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報
	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6月5日 (検索条件) 検索サイト：PubMed (検索条件：下記参照) Chrysanthemum extract toxicity Luteolin, toxicity, oral 検索サイト：医中誌 (検索条件：下記参照) Chrysanthemum extract Luteolin, toxicity 検索サイト：TOXNET Chrysanthemum extract Luteolin (検索した件数) 検索サイト：PubMed Chrysanthemum extract toxicity (24件) Luteolin, toxicity, oral (19件) 検索サイト：医中誌 Chrysanthemum extract (7件) Luteolin, toxicity (4件) 検索サイト：TOXNET Chrysanthemum extract (6件) Luteolin (7件) 他の情報源から特定された文献 (2件) (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：3件 除外理由：

・ルテオリンおよび菊の花抽出物の摂取における安全性に関連する論文ではないため

(安全性の評価)

本製品の機能性関与成分である「ルテオリン」および「ルテオリン」を含む原料である「菊の花抽出物」の安全性を評価した。

○単回投与毒性試験による評価¹⁾

Sprague-Dawley (SD) ラットに菊の花抽出物を 15 g/kg (ヒトの体重を 60 kg として 900 g) の用量で単回経口投与し、14 日間観察を行った結果、死亡例は確認されなかった。したがって、ラットに対する菊の花抽出物の無毒性量は 15 g/kg 以上と推定された。

○26 週間継続投与毒性試験による評価¹⁾

Sprague-Dawley (SD) ラットに菊の花抽出物を 320、640 および 1280 mg/kg (ヒトの体重を 60 kg として 19.2、38.4 および 76.8 g) の用量で経管栄養法によって 26 週間反復投与を行った結果、いずれのグループにおいても体重変化、餌および水の消費量、血液学的検査、血液生化学検査、臓器重量および病理学的観察における異常は観察されなかった。したがって、ラットに対する菊の花抽出物の無毒性量は 1280 mg/kg 以上と推定された。

○4 週間継続経口摂取試験による有効性および安全性評価²⁾

30 名の日本人男性に菊の花抽出物を 100 mg/日 (ルテオリンとして 10 mg/日) を 4 週間継続摂取させた結果、血圧、心拍数、尿の pH および血液検査において異常は確認されなかった。したがって、日本人男性に対する菊の花抽出物の無毒性量は 100 mg/kg 以上と推定された。

○食用ムラサキギク抽出物の 8 週間継続摂取による有効性および安全性評価³⁾

35 名の日本人にムラサキギク抽出物を 50 mg/日

または 150 mg/日を 8 週間摂取させた結果、身体的検査、血液学的検査において異常は確認されなかった。したがって、日本人男性に対するムラサキギクの無毒性量は 150 mg/kg 以上と推定された。

(参考文献一覧)

- 1) Li L. et al., Toxicity study of ethanolic extract of *Chrysanthemum morifolium* in rats. *J. Food Sci.* 75 (6), 105-109 (2010)
- 2) Hirano M. et al., Luteolin-rich chrysanthemum flower extract suppresses baseline serum uric acid in Japanese subjects with mild hyperuricemia. *Integr. Mol. Med.* 4(2), 1-5 (2017)
- 3) Yagi M. et al., The effect of edible purple *Chrysanthemum* extract on advanced glycation end products generation in skin: a Randomized controlled clinical trial and *in vitro* study.

(その他)

下記の安全性情報は、本製品の原材料になる機能性関与成分である「ルテオリン」を含む菊の花抽出物と全く同じ製法、製造場所、抽出溶媒、菊花の品種で製造された、ルテオリン含量が同等の菊の花抽出物(菊の花エキス、菊の花エキス-P)について行った試験である。

○単回投与毒性試験による評価

試験標題: 菊の花エキスのマウス単回経口投与毒性試験

6 週齢 ICR 系雌雄マウスに菊の花抽出物 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与し、温度 23°C±1°C、湿度 50±5%、餌、水自由摂取の条件下で 14 日間飼育・観察し、コントロール群との比較を行った。その結果、死亡例はなく、観察期間中、一般状態、体重変化に異常は見られず、また、試験終了後の剖検においても臓器に異常は認められなかった。したがって、マウスに対する菊の花抽出物の LD50 値は 2,000 mg/kg 以上と考えられた。

○28日間反復投与毒性試験による評価

試験標題：28-Days Oral Toxicity Study of Chrysanthemum Flower Extract Standardized with Luteolin.

5週齢の Cr1:CD(SD)雌雄ラットに菊の花抽出物を250および500 mg/kg（ヒトの体重を60 kgとして15および30 gに相当）の用量で28日間反復経口投与した結果、死亡例はなく、観察期間中の一般生存状態、体重変化に異常は見られなかった。また、試験終了後の臓器剖検および血液検査においても菊の花抽出物摂取に起因すると考えられる異常な変化は認められなかった。

○変異原性試験（Ames試験）

試験標題：菊の花エキス-Pの細菌を用いる復帰突然変異試験

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA100、TA98を用いてS9mix存在下及び非存在下で菊の花抽出物のAmes試験を行った結果、19.5～5,000 μg/plateの濃度において変異原性は認められなかった。

○過剰量摂取試験による安全性評価

試験標題：菊の花エキス-Pの過剰量（摂取量の5倍量）摂取時の安全性試験

機能性関与成分を含む原料である「菊の花エキス」の安全性評価として、過剰量（1日当たり500 mg、ルテオリンとして50 mg/日）摂取時の安全性を、23歳から46歳までの健常人男女20名を対象に二重盲検群間比較にて血圧、心拍数、血液検査、尿検査、自覚症状のアンケートにより評価した。4週間継続摂取の結果、脱落者や健康障害を訴える被験者もなく、いずれの検査評価項目においても安全性上の問題となる事象は認められなかった。

本製品は「菊の花エキス」を適切量（ルテオリンとして10 mg/日）配合した商品である。よって、本製品を過剰量（5倍量）摂取した際、健康障害が発生する可能性は極めて低いと思われる。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>【機能性関与成分の同等性についての考察】</p> <p>本製品に使用されているルテオリンを含有する抽出物は、上記の試験に使用されている抽出物と同じ産地の原料、設備、条件にて抽出された抽出物を使用している。実際に、上記の試験に使用された抽出物は当該製品に使用された抽出物と同様にルテオリンを10%以上含有する抽出物である。よって、本製品との同等性は十分にあると判断した。</p>
安全性試験の実施による評価	⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験	
	⑦ 臨床試験	

(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

⑧ 医薬品との相互作用に関する評価	(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) 参考にしたデータベース名又は出典)
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)	(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)