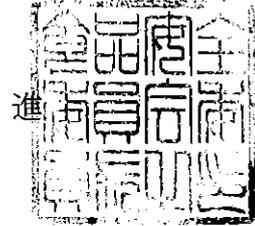




府食第525号
平成27年6月16日

内閣総理大臣
安倍 晋三 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年6月3日付け消食表第115号をもって貴庁から当委員会に意見を求められた「葛のめぐみ」に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴庁に関する意見・情報が寄せられましたので添付いたします。

記

「葛のめぐみ」については、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した。

特定保健用食品評価書

葛のめぐみ

2015年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<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
1. 製品	4
2. 関与成分	4
3. 作用機序等	4
II. 安全性に係る試験等の概要	5
1. 食経験	5
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 遺伝毒性試験	5
(2) 単回強制経口投与試験 (マウス)	6
(3) 90 日間反復混餌投与試験 (ラット)	6
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が 25 以上 30 未満の人)	6
(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: BMI が 30 未満の人)	7
4. その他	7
III. 食品健康影響評価	8
<別紙: 検査値等略称>	9
<参照>	10

＜審議の経緯＞

- 2014年 6月 3日 内閣総理大臣から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（消食表第115号）、関係書類の接受
- 2014年 6月 10日 第517回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 6月 27日 第98回新開発食品専門調査会
- 2014年 11月 21日 第102回新開発食品専門調査会
- 2014年 12月 15日 第103回新開発食品専門調査会
- 2015年 2月 6日 第104回新開発食品専門調査会
- 2015年 3月 17日 第553回食品安全委員会（報告）
- 2015年 3月 18日から4月 16日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 6月 12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に報告
- 2015年 6月 16日 第565回食品安全委員会（報告）
（同日付け内閣総理大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

＜食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿＞

清水 誠（座長）
尾崎 博（座長代理）
石見佳子 酒々井眞澄
磯 博康 林 道夫
梅垣敬三 平井みどり
漆谷徹郎 本間正充
奥田裕計 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子
佐藤恭子

要 約

葛の花エキスを関与成分とし、「お腹の脂肪が気になる方、お腹周りやウエストサイズが気になる方、体脂肪が気になる方、肥満が気になる方に適する」旨を特定の保健の用途とする粉末飲料形態の食品である「葛のめぐみ」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実施した。

本食品一日当たりの摂取目安量 2.5 g 中に含まれる関与成分は、葛の花エキス(テクトリゲニン類として) 35 mg である。

本食品の評価では、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、マウスを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験、ラットを用いた 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た。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「葛のめぐみ」については、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した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：葛のめぐみ（申請者：株式会社東洋新薬）
- (2) 食 品 の 種 類：葛の花エキス加工食品¹
- (3) 関 与 成 分：葛の花エキス（テクトリゲニン類として）35 mg²
- (4) 一日摂取目安量：1袋（2.5 g）
- (5) 特定の保健の用途：お腹の脂肪が気になる方、お腹周りやウエストサイズが気になる方、体脂肪が気になる方、肥満が気になる方に適する

2. 関与成分

本食品の関与成分である葛の花エキスは、中国産のマメ科クズ属に属する *Pueraria lobata* subsp. *thomsonii* の花部を乾燥させ、熱水抽出して得られたものである。葛の花エキスに含まれるフラボノイド類のうちテクトリゲニン類は、Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside、Tectoridin（Tectorigenin-7-*O*-glucoside）及び Tectorigenin である（参照 1）。

3. 作用機序等

葛の花エキスは、*in vitro* 試験及び動物を用いた *in vivo* 試験により、肝臓で脂肪合成を抑制し、脂肪組織で脂肪分解及び熱産生を亢進することで抗肥満作用を発揮することが示唆された（参照 2～5）。

in vitro 試験により、テクトリゲニン類のうち、配糖体である Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside 及び Tectoridin は、 β -グルコシダーゼや腸内細菌により代謝され、Tectorigenin や 6-Hydroxygenistein に変換されることが示されている（参照 6、7）。

SD ラットを用いた *in vivo* 試験により、経口投与した Tectoridin は代謝を受け、血中では主に Tectorigenin の抱合体³として存在していることが示されている（参照 8）。

ヒトにおけるテクトリゲニン類の体内動態を確認するため、葛の花エキス（テクトリゲニン類として 36.08 mg）を単回摂取させ、 β -グルクロニダーゼ及びサルファターゼで脱抱合処理した血漿及び尿中の Tectorigenin 並びに血漿中の 6-Hydroxygenistein を測定した。さらに、抱合体の割合を算出するため脱抱合処理しない血漿及び尿中の Tectorigenin を測定した。その結果、血漿中に 6-Hydroxygenistein は検出されなかった。血漿中の摂取 9 時間後における Tectorigenin の抱合体の割合は 88.2 \pm 4.3%であり、尿中の摂取 6～9 時間後における Tectorigenin の抱合体の割合は 81.0 \pm 6.5%であった。なお、テクトリゲニ

¹ 1袋（2.5 g）を約 100 mL のお湯又は水等に溶かして飲用する粉末飲料

² 1袋当たり

³ グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体又はグルクロン酸-硫酸二重抱合体

ン類の尿中排泄率を、摂取したテクトリゲニン類量に対する摂取 72 時間後までの脱抱合処理尿中 Tectorigenin 量のモル百分率として算出した結果、17.6 mol%であった（参照 9）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

葛の花エキス配合食品が平成 16 年から申請者により販売されており、これまでに葛の花エキスに起因すると考えられる副作用の報告はないとしている（参照 10）。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 遺伝毒性試験

①復帰突然変異試験

葛の花エキス⁴について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、5,000 µg/plate を最高用量として復帰突然変異試験が実施されており、結果は全て陰性であった（参照 11）。

②染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株(CHL/IU)を用いて、葛の花エキス 41.3~2.5 mg/mL (代謝非活性時) 及び 1.25~5.0 mg/mL (代謝活性時) の用量で染色体異常試験が実施された。

その結果、代謝非活性時及び代謝活性時のいずれの場合も、染色体構造異常を有する細胞の出現頻度が用量依存的に増加したことから、総合的に陽性と判定された。また染色体構造異常の D₂₀ 値⁵は、代謝非活性時で 1.8 mg/mL、代謝活性時で 7.7 mg/mL と算出された。なお、数的異常を有する細胞の出現頻度は、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの用量においても 5%未満であった（参照 11）。

③小核試験

ICR マウス（一群雄 5 匹）に葛の花エキス 42,000 mg/kg 体重/日を最高用量として、被験物質群及び陰性対照群に対して 24 時間間隔で 2 回経口投与し、陽性対照群に対して 1 回腹腔内投与（1 mg/kg 体重）し、それぞれ最終投与後

⁴ テクトリゲニン類 14.0% 含有

⁵ 観察細胞の 20%に何らかの異常がみられる用量。化学物質の構造異常誘発能の強度を相対的に比較することができる。「新規化学物質の判定及び監視化学物質への該当性の判定等に係る試験方法及び判定基準（平成 23 年 4 月 22 日）」に基づくと、D₂₀ 値が 0.01 mg/mL 以下である場合には、原則として、強い陽性と判断する。

に骨髓小核試験が実施された。

その結果、葛の花エキス投与群において、小核を有する幼若赤血球の出現頻度は陰性対照群と比較して有意な増加が認められず、用量依存的な変化も認められないことから、陰性であった（参照 11）。

以上の遺伝毒性試験では、葛の花エキスは染色体異常試験において代謝非活性時及び代謝活性時のいずれの場合も陽性を示したが、比較的高用量域であること、代謝非活性時及び代謝活性時のいずれの場合も染色体構造異常の D₂₀ 値は高く染色体構造異常誘発能は弱いと考えられること、小核試験及び復帰突然変異試験の結果は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している（参照 11）。

（2）単回強制経口投与試験（マウス）

ddY マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口投与（葛の花エキス⁶：0、5 g/kg 体重）による単回投与試験が実施された。

その結果、葛の花エキス投与群において死亡例はなく、一般状態、体重推移、摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった（参照 12）。

（3）90 日間反復混餌投与試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（葛の花エキス⁶：0、0.5、1.5、5.0%⁷）による 90 日間反復投与試験が実施された。

その結果、葛の花エキス投与群において死亡例はなく、一般状態に異常は認められなかった。体重、摂餌量、心拍数、血圧、眼科学的検査、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又は葛の花エキスに直接起因すると考えられる変化は認められなかった（参照 12）。

3. ヒト試験

（1）12 週間連続摂取試験（対象者：BMI が 25 以上 30 未満の人）

BMI が 25 以上 30 未満の成人を対象に、葛の花エキス配合食品（テクトリゲニン類 34.9 mg/袋 含有）又は対照食を一日 1 袋、12 週間摂取させるプラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。試験完了者 100 名（両群各 50 名）のうち、スクリーニング検査から摂取前検査の間の体重変動が大きかった 2 名及び複数回の食事指導にもかかわらず食事内容に改善がみられなかった 1 名の計 3 名を解析対象から除外した。したがって、最終的に解析対象とした被験者は葛の花エキス配合食品群 50 名（男性 24 名、女性 26 名）、対照食品群 47 名（男性 22 名、

⁶ テクトリゲニン類 13.98% 含有

⁷ 0.5、1.5、5.0%は、それぞれ雄：0.28、0.85、3.0 g/kg 体重/日、雌：0.34、1.0、3.5 g/kg 体重/日に相当する。

女性 25 名) の計 97 名となった。

その結果、葛の花エキス配合食品群で、血圧、脈拍数、血液検査及び尿検査において、摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも基準値範囲内での変動であった。また、医師により試験食品と因果関係のある有害事象は認められないと判断された(参照 13)。

ただし、本試験では、被験者を無作為割付けし試験食品の摂取を開始した後に、摂取開始前に行った CT スキャンの結果により、摂取開始 21 日後までに各群 15 名(計 30 名)の被験者⁸の試験を中止している。さらに対照食品群から 3 名を解析対象から除外している。そのため、本試験の無作為化試験としての質は担保されたものではないと判断した。

(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験(対象者: BMI が 30 未満の人)

BMI が 30 未満の成人男女 30 名を対象に、本食品(テクトリゲニン類 41.6 mg/包 含有)又は対照食を一日 3 袋(1 回 3 袋を一日 1 回)、4 週間摂取させる無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。試験に参加した被験者のうち、1 名が試験食品とは無関係の理由で試験を中止したため、試験を完了した被験者は本食品群 14 名(男性 8 名、女性 6 名)、対照食品群 15 名(男性 7 名、女性 8 名)の計 29 名であった。

その結果、本食品群で、体重、血圧及び脈拍数において、臨床上問題となる変動は認められなかった。本食品群で、血液検査及び尿検査において、摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも基準値範囲内での変動であった。また、医師により試験食品と因果関係のある有害事象は認められないと判断された(参照 14)。

4. その他

・品質管理について

本食品に使用されている葛の花エキスは、中国に自生しているマメ科クズ属に属する *Pueraria lobata* subsp. *thomsonii* の花部を原料としており、産地、収穫時期等によって含有成分が異なることが考えられる。申請者は、品質管理に当たって、産地の選定、乾燥葛花の選定・受け入れ、葛の花エキスの製造の各工程で複数の品質管理検査を行い、製造段階においては熱水抽出時の温度及び時間を規格化することで、葛の花エキスの一定の品質を担保するとしている(参照 15、16)。

・エストロゲン様作用及びアンタゴニスト作用について

葛の花エキス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、Tectorigenin の ER α 及び ER β に対するアゴニスト活性の評価及び葛の花エキスを卵巣摘出 SD ラットへ投与する子宮肥大試験が実施された。その結果、

⁸腸内ガスが多い等で正確な腹部内臓脂肪面積測定ができなかった者及び腹部内臓脂肪面積が少ない者。

Tectorigenin のアゴニスト活性は、大豆イソフラボンである Genistein と比較して微弱なものであり、葛の花エキスによる子宮肥大作用は認められなかった（参照 17）。以上のことから、申請者は、葛の花エキスは、生体内においてエストロゲン様作用を発揮しないと考察している。

Tectorigenin は hER α に対してアンタゴニスト活性はなく、hER β に対するアンタゴニスト活性を有することが報告されている文献(参照 18)から、申請者は、そのアンタゴニスト活性は弱く、ヒトが葛の花エキスを摂取した際の Tectorigenin の最高血中濃度ではアンタゴニストとして作用しないと推察している。また、ER β は卵巣及び前立腺に多く発現しているが、葛の花エキスを用いた動物試験で、閉鎖卵胞の出現や前立腺における上皮陥入及び上皮細胞の過形成等の病理組織学的所見が認められておらず、卵巣及び前立腺重量に有意差や用量依存的な変動は認められていない（参照 12）。以上のことから、申請者は、葛の花エキスは、生体内において ER β を介したアンタゴニストとして作用する可能性は極めて低いと考察している。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「葛のめぐみ」の食品健康影響評価を実施した。

本食品の関与成分である葛の花エキスは、中国産のマメ科クズ属に属する *Pueraria lobata* subsp. *thomsonii* の花部を乾燥させ、熱水抽出して得られたものである。

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、マウスを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験、ヒト試験（BMI が 25 以上 30 未満の人を対象とした 12 週間連続摂取試験及び BMI が 30 未満の人を対象とした 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）、その他の試験等において、問題は認められなかった。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「葛のめぐみ」については、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した。

<別紙：検査値等略称>

BMI	Body Mass Index (肥満指数)：体重(kg) ÷ 身長(m) ²
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
hER	human estrogen receptor：ヒトエストロゲン受容体

<参照>

1. 葛の花エキスの原料および含有成分について 2013 (社内報告書)
2. Kamiya T, Sameshima-Kamiya M, Nagamine R, Tsubata M, Ikeguchi M, Takagaki K, et al.: The crude extract from *Puerariae* flower exerts antiobesity and antifatty liver effects in high-fat diet-induced obese mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 272710
3. Kubo K, Shimada T, Onishi R, Tsubata M, Kamiya T, Nagamine R, et al.: *Puerariae flos* alleviates metabolic diseases in Western diet-loaded, spontaneously obese type 2 diabetic model mice. *J Nat Med.* 2012; 66(4): 622-630
4. Kamiya T, Nagamine R, Sameshima-Kamiya M, Tsubata M, Ikeguchi M and Takagaki K: The isoflavone-rich fraction of the crude extract of the *Puerariae* flower increases oxygen consumption and BAT UCP1 expression in high-fat diet-fed mice. *Glob J Health Sci.* 2012; 4(5): 147-155
5. HepG2-FFA 細胞を用いた葛の花エキスの脂肪蓄積抑制作用の確認 2012 (社内報告書)
6. Hirayama K, Matsuzuka Y, Kamiya T, Ikeguchi M, Takagaki K and Itoh K: Metabolism of isoflavones found in the *Pueraria thomsonii* flower by human intestinal microbiota. *Biosci Microflora.* 2011; 30(4): 135-140
7. Tsuchihashi R, Kodera M, Sakamoto S, Nakajima Y, Yamazaki T, Niiho Y, et al.: Microbial transformation and bioactivation of isoflavones from *Pueraria* flowers by human intestinal bacterial strains. *J Nat Med.* 2009; 63: 254-260
8. Qu J, Gao J, Sun J, Zhang L, Makino T and Yuan D: Pharmacokinetics of conjugated metabolites in rat plasma after oral administration of tectoridin. *J Chromatogr. B.* 2012; 902: 61-69
9. 葛の花エキス摂取時の Tectorigenin および 6-Hydroxygenistein の血中動態および尿中排泄量の確認 2012 (社内報告書)
10. 葛の花エキス配合食品の販売実績 2013 (社内報告書)
11. 神谷智康, 八尋衣里奈, 城戸弥生, 高野晃, 鏑田仁人, 池口主弥, 他: 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 応用薬理 2013; 84(3/4): 53-58
12. Takano A, Kamiya T, Tsubata M, Ikeguchi M, Takagaki K and Kinjo J: Oral toxicological studies of *Pueraria* flower extract: acute toxicity study in mice and subchronic toxicity study in rats. *J Food Sci.* 2013; 78: 1814-1821
13. 神谷智康, 城戸弥生, 八尋衣里奈, 高野晃, 池口主弥, 高垣欣也, 他: 葛の花エキス含有粉末茶飲料の腹部脂肪面積低減作用およ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 2012; 7(3): 233-249
14. 神谷智康, 八尋衣里奈, 城戸弥生, 高野晃, 池口主弥, 高垣欣也, 他: 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 2013; 41(2): 167-182

15. 葛の花エキスの品質管理について 2012 (社内報告書)
16. 品質管理に関する詳細資料 2014 (社内資料)
17. Kamiya T, Takano A, Kido Y, Matsuzuka Y, Sameshima-Kamiya M, Tsubata M, et al.: Evaluation of the estrogenic activity of *Pueraria* (Kudzu) flower extract and its major isoflavones using ER-binding and uterotrophic bioassays. Pharmacol Pharm. 2013; 4: 255-260
18. Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinjo J, Hasegawa J, Ogawa S, et al.: Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors α and β (II). Biol Pharm Bull. 2002; 25(1): 48-52