

新開発食品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

平成16年12月20日、厚生労働大臣から、特定保健用食品の許可申請に係る食品健康影響評価依頼があった食品のうち、「燕龍茶レベルケア」については、平成18年1月16日に開催された新開発食品専門調査会（第31回、座長：上野川修一）において、食品健康影響評価に関する審議結果（案）が取りまとめられた。

また、本審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 「燕龍茶レベルケア」の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集について

「燕龍茶レベルケア」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成18年1月26日（木）開催の食品安全委員会終了後、平成18年2月22日（水）までの間

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

特定保健用食品評価書

燕 龍 茶 レ ベ ル ケ ア

2006年1月

食品安全委員会 新開発食品専門調査会

<審議の経緯>

平成 16 年 12 月 20 日

平成 16 年 12 月 24 日

平成 17 年 1 月 17 日

平成 17 年 5 月 23 日

平成 17 年 8 月 17 日

平成 18 年 1 月 16 日

平成 18 年 1 月 26 日

平成 18 年 1 月 26 日～

2 月 22 日

厚生労働大臣から特定用保健食品の安全性
の審査に係る食品健康影響評価書類の接受

第 75 回食品安全委員会（事項説明）

第 19 回新開発食品専門調査会で審査

第 23 回新開発食品専門調査会で審査

第 26 回新開発食品専門調査会で審査

第 31 回新開発食品専門調査会で審査

第 128 回食品安全委員会（報告）

国民からの意見・情報の募集

<食品安全委員会委員>

委員長 寺田雅昭

委員長代理 寺尾允男

小泉直子

坂本元子

中村靖彦

本間清一

見上 彪

<食品安全委員会新開発食品専門調査会委員>

平成 17 年 9 月 30 日まで

座長 上野川修一

池上幸江

北本勝ひこ

磯 博康

篠原和毅

井上和秀

長尾美奈子

及川眞一

松井輝明

菅野 純

山崎壮

山添康

<食品安全委員会新開発食品専門調査会委員>

平成 17 年 10 月 1 日から

座長 上野川修一

座長代理 池上幸江

長尾美奈子

磯 博康

松井輝明

井上和秀

山崎 壮

及川眞一

山添 康

菅野 純

山本精一郎

北本勝ひこ

脇 昌子

篠原和毅

「燕龍茶レベルケア」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「燕龍茶レベルケア」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成16年12月20日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「燕龍茶レベルケア」(申請者：ダイードリンク株式会社)は、関与成分として燕龍茶フラボノイドを含む清涼飲料形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。

1日当たり摂取目安量は500mlであり、含まれる関与成分は燕龍茶フラボノイド(ハイペロサイド及びイソクエルシトリンとして)30mgとなっている。

本食品の燕龍茶フラボノイドは、羅布麻乾燥葉を熱水にて抽出、濃縮して得られる燕龍茶エキスに含まれるフラボノイド類の総称であり、このうち、ハイペロサイド及びイソクエルシトリンを関与成分の指標としている。

また、燕龍茶フラボノイドは、血管の平滑筋に直接作用する内皮依存性の血管弛緩作用を有すると考えられている。(引用文献①)

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

燕龍茶は羅布麻(ラフマ：キョウチクトウ科の多年草、別名：紅麻)葉を原料とした茶飲料である。羅布麻は中国では、古くから農民にお茶として飲まれていたことが、薬草について記した古い文献(15世紀以降)に示されている。また、現代中国においても、羅布麻の自生地地域の農民にお茶として飲用されているほか、羅布麻葉を3g程度用いたティーバッグ形態等にて市販されている。また、羅布麻乾燥葉6~12g/日を熱水抽出するとした服用方法が、国家発行の薬典に記載されている。(引用文献②③④)

日本において羅布麻茶は、1985年頃より輸入され、正気茶(承気茶)、老喜茶の商品名で販売された。1994年には「燕龍茶」の商品名で販売され、1995年には40トン、1997年には170トンが消費されており、2004年5月までの累計販売量は650トンに達している。申請者においては、1997年より燕龍茶として、約1億5000万本販売している。これら日本で一般に販売されている燕龍茶は、水1リットルに対し本食品の約1/4程度の乾燥葉使用量となっている。また、飲料のほか、燕龍茶を用いた飴、麺、味噌、醤油などが製造・販売されていた時期もあった。

なお、本食品に用いる茶葉は、香味を調整する目的で通常の羅布麻茶葉加工工程に比べ焙煎処理が多く施されていることについて、申請者では本食品に用いる茶葉と、中国市場品の茶葉の間には関与成分含有量にほとんど差異はないとしている。

また、燕龍茶フラボノイドと同様のケルセチンを骨格とするフラボノイドは、玉ねぎ1個約200g中に70mg程度(ケルセチン相当量)含まれることから、本食品500ml

摂取によるフラボノイド量（約 20 mgケルセチン相当量）は玉ねぎ約 1/3 個に相当するものと考えられる。（引用文献⑤）

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

本食品に用いる燕龍茶エキス（燕龍茶フラボノイド）について、*Salmonella Typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 株を用いて復帰突然変異試験を実施した。その結果代謝活性化の有無に関わらず、TA98 及び TA1537 株において、陰性対照値の 2 倍以上を示す復帰変異コロニー数の増加が認められ、陽性と判定された。（引用文献⑥）

復帰突然変異試験で認められた変異原性を有する成分を検証するため、*in vitro* コメットアッセイ、小核試験、染色体異常試験及び *in vivo* コメットアッセイ、マウス末梢血を用いた小核試験を実施した。その結果いずれの試験においても燕龍茶エキスは陰性であると判定されたことから、燕龍茶エキスには遺伝毒性はないものと考察されている。（引用文献⑦）

雌雄マウスに燕龍茶 0、20、30、50ml/kg 体重（本食品の約 33～83 倍のフラボノイド量摂取に相当）を単回強制経口投与し、その後 14 日間観察したところ、死亡例はなく、体重変化、一般状態、剖検所見に異常は認められなかったことから、燕龍茶エキスの単回経口投与による致死量は 50ml/kg 以上であると考察された。（引用文献⑧）

雌雄ラットに燕龍茶エキス 0、1.0、2.0g/kg 体重（本食品の約 28～56 倍のフラボノイド量摂取に相当）を 90 日間反復強制経口投与したところ、全群において死亡例はなく、また体重変化、摂餌量、一般状態において異常は認められなかった。病理学的検査において、肝臓における小肉芽巣及び近位尿細管上皮内の好酸球小体、好塩基性尿細管が認められたが、いずれも対照群にも認められ、また自然発生的に散見されるものとして被検物質による影響ではないと考察された。血液生化学検査および尿検査においては電解質の変動が認められ、被検物質中の成分によるものと考察された。その他検査項目において問題となる変化は認められず、燕龍茶エキスの無影響量は 2g/kg 体重/日用量であると結論された。（引用文献⑨）

ビーグル犬（雄）に燕龍茶エキス 0、500、1000mg/kg 体重（本食品の約 14～28 倍のフラボノイド量摂取に相当）を単回強制経口投与、あるいは 0、400、800mg/kg 体重/日（本食品の約 11～22 倍のフラボノイド量摂取に相当）を 14 日間反復強制経口投与したところ、血液化学的検査及び尿検査において電解質の変動が認められたが、投与前値と比較しその変動の差は軽度であり偶発的であると判断された。血中アルドステロン濃度に影響はみられなかった。（引用文献⑩⑪）

・ ヒト試験

正常高値血圧者 46 名（男性 19 名、女性 27 名）及び軽症高血圧者 45 名（男性 10 名、女性 35 名）を 2 群に分け、本食品または対照食品を朝食前に 1 日 1 本（500ml）、12 週間摂取させる二重盲検群間並行試験を行なった。その結果、血液検査において摂取前に比べ、本食品摂取群では摂取前に比べ摂取後に GOT、白血球数の上昇、総ビリルビンの低下が、一方対照群においては塩素(Cl)の上昇、マグネシウム(Mg)、 γ -GTP、

ヘモグロビン量の低下がみられた。また、両群共にクレアチニン、ナトリウム(Na)、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)の上昇、血漿レニン活性、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、ヘモグロビン A1c(HbA1c)の低下がみられた。これらの変動はいずれも基準値内の変動であり、対照群に比較して異常な変動ではないと判断された。尿検査においては、対照群でクレアチニンの低下が認められた。試験期間中の身体症状として下痢(摂取群 2 例、対照群 4 例)、風邪症状(同 9 例、同 4 例)、軟便(摂取群 1 例)が報告されたが、両群共に観察されており、被検物質との因果関係はないものと判断された。(引用文献⑫)

正常血圧男性 17 名に、本食品 1 本/日及び燕龍茶エキス錠剤 28 錠(本食品 2 本相当量)/日を 1 日 1 回、2 週間摂取(燕龍茶フラボノイドとして 90 mg/日)させる試験を行った。その結果、血液検査において摂取前に比べ、MCV、LDH、HbA1c の上昇、白血球数、A/G 比、尿素窒素、Na の低下が認められた。K は、摂取開始 1 週目で上昇したが、摂取終了 1 週後では低下した。これらの変動はいずれも基準値内の変動であり、臨床上問題ないと判断された。尿検査において摂取前後の有意な変動はみられなかった。摂取期間中の身体症状として下痢・軟便(4 例)、風邪症状(4 例)、頭痛、胃痛、顎関節痛、吹き出物、発疹、口内炎(各 1 例)が報告されたが、被検食との因果関係はないものと判断された。(引用文献⑬)

正常血圧者 12 名(男女各 6 名)、正常高値血圧者 17 名(男性 8 名、女性 9 名)、及び軽症高血圧者 16 名(男性 10 名、女性 6 名)を 2 群に分け、本食品または対照食品を 1 日 3 本(1500ml/日、毎食時 1 本)4 週間摂取させる二重盲検並行群間試験を行った。その結果、血液検査において摂取群では試験後に、中性脂肪の上昇、総ビリルビン、HDL-コレステロールの低下がみられ、対照群においては尿酸、白血球数の上昇、ALP、赤血球数、MCH、総コレステロール、HbA1c の低下がみられた。また、両群共にクレアチニン、Cl、Mg、MCHC の上昇、血漿レニン活性、Ca、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、総タンパク質、アルブミン、A/G 比の低下がみられた。これらの変動はいずれも基準値内の変動であり、また、対照群においても観察されている項目が多いことから医学的に意義がある変動ではないと判断された。尿検査においては、摂取群で pH の上昇、対照群で Cl の低下が認められた。摂取期間中の身体症状として風邪症状(摂取群 1 例、対照群 1 例)、下痢(同 1 例、同 2 例)、及び頭痛(対照群 1 例)が観察されているが、両群共に観察されている症状、または摂取期間中に完治していることから、被検物質との因果関係はないと判断された。(引用文献⑭)

・その他

＜燕龍茶フラボノイドの体内動態について＞

燕龍茶フラボノイドには、ハイペロサイド、イソクエルシトリン、ケルセチン、ルチン、ケルセチン-3-(6"-アセチル)グルコシドの 5 成分が含まれるが、これらの成分はケルセチンをアグリコンとする同一のフラボノイド骨格を有し、3 位の糖部分のみが異なる。また、ごく微量のトリフォリン、アストラガリンも含有されている。

経口摂取されたこれらのフラボノイドは、胃酸による消化を受けず、小腸においてイソクエルシトリンが酵素により、遊離ケルセチンとなり、また、大腸においてハイペロサイド及びルチンが腸内細菌により加水分解を受け遊離ケルセチンとなり、いずれも粘膜にてグルクロン酸や硫酸抱合体化反応を受けた後、ケルセチン抱合体となり、門脈を経由して、さらに肝臓で代謝を受け、一部は、体内循環及び腸肝循環している。なお、ケルセチン 4'グルコシドを投与したラットにおける血中のケルセチン代謝物は、投与量の約 6%が体内循環し、その代謝物としては、グルクロン酸抱合体、グルクロン酸硫酸メチル化体及びグルクロン酸硫酸抱合体が検出され、遊離ケルセチンは検出されていない。

これらフラボノイドの種類による代謝、吸収部位の違いにより、体内循環が開始するまでの時間に差が生じることから、結果としてフラボノイド代謝物の体内循環時間が長くなっているものと申請者では考えている。

なお、吸収されなかったフラボノイドは便として、また体内循環しているものは、体内循環後、腎臓から尿として排泄されるとしている。

<キョウチクトウ科植物に含まれるアルカロイド成分について>

キョウチクトウ科植物にはアルカロイド成分を含む種（プルメリア亜科に分類される種）も存在するが、本食品に使用される羅布麻はアルカロイド成分を含まないキョウチクトウ亜科（バシクルモン属）に分類される。

羅布麻葉抽出液について、日本薬局方に準じてアルカロイド検出試験を行ったところ、アルカロイドは検出されなかった。

このことから、申請者は本食品に用いる羅布麻はアルカロイド成分を含まないとして、本食品が呈する苦味成分に関しては、主成分であるフラボノイド配糖体によるものと考察している。

<薬物相互作用について>

燕龍茶に含まれるフラボノイドと同様のフラボノイド成分（ハイペロサイド及びイソクエルシトリン等）を含むセントジョーズワートは、生体内における P450(CYP)3A4 や P 糖蛋白を誘導し、シクロスポリンやインジナビル等の薬物の血中濃度低下を引き起こすことが知られている。羅布麻葉エキスとこれらの基質薬物との併用による薬物相互作用について、ラットを用いてニフェジピン（CYP3A の基質薬物）、又はメチルプレドニゾロン（P 糖蛋白の基質薬物）の 2 薬剤について検討したところ、羅布麻葉エキス（本食品の約 1.8～18 倍のフラボノイド量摂取に相当）の投与と、これら薬物との相互作用は認められず、羅布麻葉エキスは生体内における P450(CYP)3A4 や P 糖蛋白基質薬物の体内動態を変化させないと考察した報告がある。（引用文献⑮）

なお、食品安全委員会新開発食品専門調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に関する審査結果

「燕龍茶レベルケア」については、食経験、*in vitro*及び動物を用いた *in vivo*試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

- ① 田川 智恵, 香川珠実, 中澤 慶久, 鬼塚 重則, 西部 三省, 川崎 博巳, 羅布麻 (紅麻: *Apocynum venetum* L.) 葉エキスの降圧作用に関する研究 (3). *YAKUGAKU ZASSHI*(2004) 124:851-856.
- ② Jianming W, Progress in the study on the medical effects of *Apocynum venetum* (A. lancifolium). *Journal of traditional Chinese medicine*(1988)8:34-36.
- ③ 国家薬典委員会, 中華人民共和国薬典 2000 年版 一部(2000):170.
- ④ 羅布麻(*Apocynum venetum* L.)の中国現地報告書. ダイードリンコ株式会社 (2004). (社内報告書)
- ⑤ National onion association. Onions -Phytochemical and health properties.
- ⑥ 燕龍茶フラボノイドの細菌を用いる復帰突然変異試験. 株式会社三菱化学安全科学研究所 (2004). (社内報告書)
- ⑦ 羅布麻エキスの遺伝毒性試験報告書. 八戸工業高等専門学校物質工学科(2004). (社内報告書)
- ⑧ マウスを用いた急性経口毒性試験. 財団法人日本食品分析センター(1994). (社内報告書)
- ⑨ 燕龍茶フラボノイドのラットにおける 90 日間反復投与毒性試験. 株式会社薬物安全性試験センター (2004). (社内報告書)
- ⑩ 燕龍茶フラボノイドの単回経口投与による腎機能に及ぼす影響試験. 株式会社薬物安全性試験センター (2004). (社内報告書)
- ⑪ 燕龍茶フラボノイドの 14 日間連続反復経口投与による腎機能に及ぼす影響試験. 株式会社薬物安全性試験センター(2004). (社内報告書)
- ⑫ 梶本 修身, 中澤 慶久, 香川 珠実, 高橋 豊, 鬼塚 重則, 西部 三省, 薮根 光晴, 梶本 佳孝, 燕龍茶フラボノイド含有飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する降圧効果. *Health Science*(2004)21:115-129.
- ⑬ 燕龍茶フラボノイド含有食品の過剰摂取時の安全性試験. 総合医科学研究所(2005). (社内報告書)
- ⑭ ダイードリンコ株式会社「燕龍茶フラボノイド含有飲料」の血圧高めの方および正常血圧の方を対象とした過剰摂取による安全性試験. 総合医科学研究所(2004). (社内報告書)
- ⑮ Kobayashi M, Saitoh H, Seo S, Butterweck V, Nishibe S, *Apocynum venetum* extract does not induce CYP3A and P-Glycoprotein in rats. *Biol. Pharm. Bull.* (2004)27:1649-1652.