

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2021年5月10日

商品名：コレステロール対策

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>本品の機能性関与成分を含む原材料である松樹皮抽出物を配合した本品と類似する食品が2013年以降に約192万食製造・出荷され、全国で販売されているが、松樹皮抽出物に起因すると判断された健康被害は報告されていない。</p> <p>なお、上記の本品と類似する食品は、いずれも本品の機能性関与成分である松樹皮由来プロシアニジンB1及びB3を本品と同等量(2.46mg/一日摂取目安量)以上含有しているタブレット形態の食品であり、同様な製法で製造されている。これらのことから、下記の「本品と類似する食品」の要件を全て満たしていると考えられる。</p> <p>① 届出をしようとする食品に含まれる機能性関与成分と同じ成分で、同等量以上含有している食品であること。</p> <p>② 届出をしようとする食品と比べ、機能性関与成分の消化・吸収過程に大きな違いがないこと。</p> <p>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り機能性関与成分が変質していない食品であること。</p> <p>【「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」等に関する確認事項】</p> <p>松樹皮由来プロシアニジンB1及びB3は「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に含まれるものではないことを確認した。このことから、本品の機能性関与成分（松樹皮由来プロシアニジンB1及びB3）は、機能性関与成分として問題のない成分であると言える。</p> <p>以上より、本品の安全性の評価は十分であると考えられた。</p> <p>しかしながら、さらに安全性を担保するために、食経験に関する既存情報及び安全性試験に関する既存情報の調査を実施した。</p>
<p>既存情報を</p>	<p>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</p>

<p>用いた評価</p>		<p>全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>2次情報より、松樹皮抽出物の由来原料である松樹皮が古くから利用されていることが確認できるが、日本における食経験は不明であり、評価は不十分と判断した。</p> <p>なお、2次情報では松樹皮抽出物摂取により重度のめまいや胃腸障害、頭痛、口内炎が生じる可能性が挙げられているが、本品の製造者である株式会社東洋新薬における松樹皮抽出物の製造・販売実績上（2001年より製造・販売）、そのような健康被害は報告されていない。</p> <p>また、2次情報によると松樹皮抽出物又はその成分のいずれかにアレルギーがある人は使用してはいけないとされている。アレルギーに関しては、本品のパッケージにおいて注意喚起を行うため、適切に摂取する上で安全性に懸念はないと考えられる。</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「健康食品」の安全性・有効性情報</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>1次情報を調査した結果、松樹皮は古くから松皮餅等として利用されてきたことが分かった。また、松皮餅は赤い色や松という名のめでたさから、ハレの日の行事の餅として利用され、今では三月節句の三色の菱餅として伝えられていることが分かった。しかしながら、摂取量等に関する情報は得られなかったため、評価は不十分と判断した。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大久長範ら，各地の伝統食品と伝統料理（松皮餅），畑江敬子編，伝統食品の研究 No. 17，日本伝統食品研究会，p57-59，1996. 2. 佐藤常雄ら編，日本農書全集 67 災害と復興 2，（社）農山漁村文化協会（東京），p316-319，1998. 3. 佐々木ハツ，松皮色素入りもち，（社）農山漁村文化協会編，地域資源活用 食品加工総覧 第4巻 加工品編，（社）農山漁村文化協会（東京），p171-174，1999. 4. 藤田秀司ら編，日本の食生活全集5 聞き書 秋田の食事，

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(社) 農山漁村文化協会 (東京), p333-334, 1986.</p> <p>5. 木村正太郎ら編, 日本の食生活全集 6 聞き書 山形の食事, (社) 農山漁村文化協会 (東京), p278, 1988.</p> <p>6. 高嶋雄三郎, ものと人間の文化史 16・松, 法政大学出版局 (東京), p151-159, 163-164, 174-176, 1975.</p> <p>(その他)</p>
--	--	---

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	<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>2次情報によると、松樹皮抽出物の最小中毒量 (TDLo) は、ヒト経口投与 (間欠的) において 121.8 mg/kg/12週、ラット腹腔内投与において 50 mg/kg、ラット腹腔内投与 (間欠的) において 140 mg/kg/14日であると報告されている。また、松樹皮抽出物は1日あたり 50 mg~450 mg、1年間まで摂取しても安全であることが確認されている。</p> <p>本品の一日摂取目安量に含まれる松樹皮抽出物の5倍量以上に相当する量で安全性が確認されていることから、本品は十分安全であると考えられる。</p> <p>これらの結果から、松樹皮抽出物の安全性は十分であると考えられたが、本品との同等性についての情報が得られなかったため、評価不十分と判断した。</p> <p>(データベース名)</p> <ul style="list-style-type: none"> 国立研究開発法人 医薬基盤・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)	<p>(調査時期)</p> <p>2016年7月1日~7月20日</p> <p>(検索条件)</p> <p>検索① データベース: PubMed キーワード: flavangenol</p> <p>検索② データベース: JDreamIII キーワード: 松樹皮抽出物 AND (a1/DT)※原著論文</p>

	<p>(検索した件数) 検索①：14 件 検索②：20 件</p> <hr/> <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：3 件 除外理由： ・ 総説又は文献目録のため 3 件 ・ 安全性評価に関する情報がないため 13 件 ・ 物性又は分析に関する研究のため 3 件 ・ 本品との同等性が確認できないため 7 件 ・ 機能性関与成分量が不明なため 5 件</p> <hr/> <p>(安全性の評価) 本品に配合する松樹皮抽出物（フラバンジェノール[®]）を被験物質として安全性評価がなされている文献を抽出した結果、以下の情報が得られた。</p> <p>【動物試験】 <文献 1> 3 週齢の雄性 TSOD マウスを馴化後、コントロール食、高脂肪食又は高脂肪食にフラバンジェノール[®]を 3%若しくは 5%添加した飼料（各々プロシアニジン B1 として 150mg/100g 又は 250mg/100g）を 8 週間摂取させた。その結果、肝機能マーカーである AST 及び ALT にフラバンジェノール[®]に起因する変化は認められず、肝毒性はないことが示唆された。</p> <p>【ヒト試験】 <文献 2> 20 歳以上～65 歳未満の総コレステロールが 200 mg/dL 以上の男女 96 名に、プラセボ食品又はフラバンジェノール[®]を 40 mg（プロシアニジン B1 として 1.2 mg/日）若しくは 80 mg（プロシアニジン B1 として 2.5 mg/日）含む錠剤食品を 12 週間摂取させた。その結果、血液検査において一部の項目で有意な変動がみられたがいずれも基準値範囲内の変化であり、個別の被験者においても臨床上問題となる変化は認められなかった。尿検査項目において臨床上問題となる変化は認められなかった。身体学的</p>
--	--

検査において、一部の項目で有意な変動がみられたが、いずれも微細な変化であり、臨床上問題となる変化は認められなかった。その他の症状において試験食品に由来する変化は認められなかった。これらのことから、フラバンジェノール[®]（プロシアニジン B1 として 1.2 mg/日及び 2.5 mg/日）を含む食品は安全性の高い食品であると推測された。

<文献 3>

60 歳未満の健康な女性 112 名に、フラバンジェノール[®]100 mg（プロシアニジン B1 として 2.9 mg/日^{*}）を含む錠剤食品を 12 週間（高用量試験）又はフラバンジェノール[®]40 mg（プロシアニジン B1 として 1.2 mg/日^{*}）を含む錠剤食品を 24 週間（低用量試験、グループ I）若しくは 12 週間（低用量試験、グループ II）摂取させた。低用量試験において一部の被験者は 18 か月間まで試験を継続した。

（高用量試験）

平均赤血球容積が有意に変動したが、基準値の範囲内であり、その他の血液学的検査項目に有意な変動は認められなかった。血清ナトリウム及びクロールが有意に変動したが、他の生化学検査項目に有意な変動は認められなかった。

（低用量試験）

グループ I において 24 週目に AST が有意に変動し、グループ II において 24 週目に平均赤血球ヘモグロビン量が有意に変動したが、基準値の範囲内であり、その他の血液学的検査項目に有意な変動は認められなかった。グループ II において、15～18 か月摂取後において血清カリウムが有意に変動したが、わずかな変動であり、正常値の範囲であった。18 か月後において、その他の検査項目に有意な変動は認められなかった。尿検査は全体的に正常であった。

（高用量試験、低用量試験共通）

体重及び体脂肪率に有意な変動は認められなかった。副作用は認められず、忍容性は良好であると考えられた。血液学的検査及び生化学的検査の結果か

ら、フラバンジェノール[®]（プロシアニジン B1 として 1.2 mg/日及び 2.9 mg/日）は安全であると考えられた。有意な変動が観察されたパラメーターはあるが、全て正常の範囲であった。

※株式会社東洋新薬からの情報

以上、本品とプロシアニジン B1 及び B3 として同等量以上の松樹皮抽出物（フラバンジェノール[®]）の安全性について懸念となる情報は認められなかった。

【機能性関与成分の同等性についての考察】

本項の情報は全て被験物質としてフラバンジェノール[®]が用いられており、機能性関与成分の本品との同等性は担保されている。

【機能性関与成分の評価結果が本品に適用できる理由】

本品の機能性関与成分以外の原材料は本品の配合量においては安全性に問題ないと考えられるため、機能性関与成分を含む原材料の安全性評価結果を本品に適用できると考えられる。

以上より、本品の機能性関与成分「松樹皮由来プロシアニジン B1 及び B3」は、機能性関与成分として問題のない成分であり、安全性の評価として十分であると考えられる。

（参考文献一覧）

1. Shimada T. et al., Flavangenol (pine bark extract) and its major component procyanidin B1 enhance fatty acid oxidation in fat-loaded models., Eur J Pharmacol., **677**(1-3), 147-153, 2012
2. 池口主弥ら, 松樹皮抽出物含有錠剤食品の摂取によるヒト血清脂質および安全性に及ぼす影響., 日本食品新素材研究会誌, **9**(1), 26-36, 2006
3. Furumura M. et al., Oral administration of French maritime pine bark extract (Flavangenol[®]) improves

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		clinical symptoms in photoaged facial skin., <i>Clin Interv Aging.</i> , 7, 275-286, 2012 (その他)
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(ヒト試験)	

(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	<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> <ol style="list-style-type: none"> 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所（「健康食品」の安全性・有効性情報） Natural Medicines Comprehensive Database <p>●抗凝固薬・血小板機能抑制薬との相互作用 出典 1、2 臨床試験において、松樹皮エキスは、血小板凝集抑制作用が示唆されている。理論上、併用により出血リスクが高まる可能性。</p> <p>●糖尿病治療薬との相互作用 出典 1、2 ヒト臨床試験において、松樹皮エキスは、薬物治療中の糖尿病患者の血糖値を低下させることが示唆されている。理論上、併用により薬効増強の可能性。</p> <p>●免疫抑制薬との相互作用 出典 1、2 理論上、松樹皮エキスは、免疫賦活作用により、免疫抑制薬による治療を阻害す</p>
-------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>る可能性。</p> <p>これらは、基礎研究や一部の臨床研究の結果から考えられる理論的推測に基づく相互作用であり、臨床的な意義は明確ではない。さらに、いずれも松樹皮エキスにおける相互作用となり、機能性関与成分のプロシアニジン B1 及び B3 の関連性は不明であるため、エビデンスとしては低いと評価する。従って、特定の医薬品との併用についてパッケージなどで注意喚起を行う必要はないと考える。また、本届出製品は健常者を対象としており、上記医薬品を服用していない健常者が適切に摂取する場合、安全上問題ないと考えられ、機能性表示食品として販売することは適切だと考える。</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>