

別紙様式（Ⅱ）

商品名：クッキリ一番 EX（イーエックス）

安全性評価シート

食経験の評価

①喫食実績 による食経 験の評価	喫食実績の有無： <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし	
	（「あり」の場合に実績に基づく安全性の評価を記載） ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input checked="" type="checkbox"/> 喫食実績なし又は評価が不十分→②へ	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	公的機関のデータベースの情報 <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし （なしの場合） 民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→③へ
		（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） ルテインについて、62歳女性（日本）がルテインを毎日、2年間摂取（摂取量は不明）したところ、柑皮症を発症したとの被害事例が報告されているものの、通常の商品に含まれる量を経口で適切に摂取する場合、妊娠中・授乳中においてもおそらく安全であると総合評価している。 同データベースにてゼアキサンチンおよびクロセチンについての安全性の評価は見当たらない。 よって、既存情報を用いた評価（2次情報）では、安全性の評価は不十分とした。  ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input checked="" type="checkbox"/> 評価が不十分→③へ
	（データベース名） 「健康食品」の安全性・有効性情報（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	
	③ 1次情報	1次情報の有無： <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→④へ

	<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>「クッキリー一番 EX（イーエックス）」に配合されているルテインは、日本において1999年より販売を開始し、これまでに、200製品以上に使用されている。これら製品のうち、サプリメントとして1日当たり10mg以上配合された製品は10以上ある。2014年の日本での販売量は4,500kgであり、これまでに有害事象の報告はない。また、「クッキリー一番 EX（イーエックス）」に配合されているゼアキサンチンは、2015年現在まで純品換算で600kgの販売実績があり、これまで有害事象について報告されていない。日本においては2014年夏より販売されており、これまで純品換算で20kgの販売実績があり、1日当たり2mgの摂取量設定されている製品が2つあるが、これまで有害事象について報告されていない。さらに、「クッキリー一番 EX（イーエックス）」に配合しているルテイン、ゼアキサンチンの原材料は、アメリカ食品医薬品局（FDA）より安全基準合格証（GRAS）を受けており、一般に安全と認められている<sup>1)</sup>。また、国際連合食糧農業機関（FAO）/世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門家会議（JECFA）においてルテイン、ゼアキサンチンの安全性が評価されており、1日許容摂取量（ADI）は、0-2mg/kg体重と設定されている<sup>2)</sup>。これは、体重70kgの成人で1日のルテイン、ゼアキサンチンの摂取量が140mgを上限值として毎日摂取し続けても安全であると考えられることを示している。</p> <p>「クッキリー一番 EX（イーエックス）」に配合しているルテイン、ゼアキサンチンは、マリーゴールドから抽出していることからJECFAの規格に適合しており、「クッキリー一番 EX（イーエックス）」の1日摂取目安量あたりの機能性関与成分は、ADIの範囲内である。「クッキリー一番 EX（イーエックス）」に含まれるルテイン、ゼアキサンチンは、GRASおよびJECFAの安全性評価対象のルテイン、ゼアキサンチンと同等であることから、食品としての安全性を十分に担保しているものとする。よって、ルテイン、ゼアキサンチンについては、既存情報を用いた食経験の評価（1次情報）で評価は十分とした。</p> <p>一方、「クッキリー一番（イーエックス）」に配合されているクロセチンは、日本において2006年より販売を開始しており、クロセチンの摂取目安量である1日当たり7.5mgを配合した当該製品と同じソフトカプセル形状の加工食品が20社を超える</p>
--	---

別紙様式（Ⅱ）

		<p>企業から市販されている。これら加工食品のクロセチンは、当該製品と同じ原料であり、また同じソフトカプセル形状であることから機能性関与成分の消化・吸収に違いがないと考えられる。さらに、これら加工食品は、当該製品と同じ形状であり、当該製品と同様の加工工程を経ることから、当該製品と同じく、加工工程による機能性成分の変質はないと考えられる。これら商品は、疾病に罹患していない者（妊産婦および授乳婦を除く）を対象に販売されており、主に水などと一緒にそのまま摂取されている。摂取目安量が含まれるサプリメント向けに供給されたクロセチン量（純品換算）は、2014年までの累計で668kg（1日量を1食として約8900万食に相当）になり、これまでにクロセチンに起因すると判断された有害事象の報告はない。しかしながら、既存情報を用いた食経験の評価（1次情報）では、安全性評価が十分にできる情報であるとの判断には至らなかった。</p> <p style="text-align: right;">※<input checked="" type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→④へ</p> <p>（参考文献一覧）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000140, CFSAN/Office of Additive Safety, June 14, 2004</li> <li>2. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Sixty-third Meeting, Geneva, 8-17 June 2004</li> </ol> <p>（その他）</p> <p>1-2. 米国のFDAによる報告とスイスに本部を置くWHOとイタリアに本部を置くFAOの合同専門会議であるJECFAによる報告である。</p>
--	--	---

安全性試験に関する評価

<p>既存情報による安全性試験の評価</p>	<p>④ 2次情報</p>	<p>公的機関のデータベースの情報</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり</p>	<p><input type="checkbox"/>なし</p>
		<p>（なしの場合）</p> <p>民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり</p>	<p><input type="checkbox"/>なし</p>
		<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>「クッキリー番（イーエックス）」に配合されているルテイン、ゼアキサントチンについては、既存情報を用いた食経験の評価（1次情報）で安全性は十分にあると判断したため、クロセチンについて安全性試験に関する評価を行った。</p> <p>クロセチンは、クチナシの果実に含まれるカロテノイドの一種であり、古くから天然由来の着色料として食品の色付けに用いられており、現在もクロセチン（クチナシ黄色素）で着色した食品が多く流通している。このことから、クチナシ黄色素の安全性試験を行った既存情報による評価を行った。</p> <p>公益財団法人日本食品化学研究振興財団が報告した調査研究ではクロセチンを含有するクチナシ黄色素の安全性評価が行われている<sup>3)</sup>。安全性評価の試験法と成績概要は以下の通りであった。</p> <p>（1）単回投与試験</p> <p>急性経口 LD50 はラットで 5,000mg/kg 超と考えられる。</p> <p>（2）反復投与/発がん性試験</p> <p>C57BL マウスを用いた飲水（0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6%）投与による 12 週間の反復投与試験において、検体投与に起因する毒性学的影響は認められていない。無毒性量は、1.6g/kg/day と考えられる。</p> <p>C57BL マウスを用いた飲水（0.2, 0.8%）投与による 95 週間の発がん性試験において、検体投与に起因する毒性学的影響および発がん性は認められていない。無毒性量は、0.8g/kg/day と考えられる。</p> <p>（3）変異原性試験</p> <p>細菌を用いた復帰変異試験の結果は、陰性と判断される。</p> <p>以上の結果から、クチナシ黄色素の無毒性量は 1 日当たり 0.8 g/kg と考えられ、体重 70kg 成人で 1 日のクチナシ黄色素の摂取量が 56 g を上限値として毎日摂取し続けても安全であると考えられることを示している。</p> <p>一方、クチナシ黄色素中のクロセチン類の含有量が報告されており<sup>4)</sup>、クチナシ黄色素中にはクロセチン換算値として約 37% 含まれていることが確認できる。</p> <p>これらのことから、体重 70kg 成人でクロセチンの 1 日の摂取量は 20.7g を上限値として毎日摂取し続けても安全であると考えられる。</p> <p>「クッキリー番 EX（イーエックス）」に配合しているクロセチンは、クチナシ黄色素を原材料としていることから既存情報に</p>
--	--

別紙様式（Ⅱ）

		<p>よる安全性試験の評価（2次情報）に用いた色素と同等であり、1日摂取目安量あたりの機能性関与成分量 7.5mg は、1日の摂取量上限値の範囲内であり、安全であると評価した。</p> <p>さらに、クロセチン単体での安全性を評価するために1次情報による調査を行った。</p> <p style="text-align: right;">※<input checked="" type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→⑤へ</p> <p>（データベース名）</p> <p>3. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 「既存添加物の安全性評価に関する調査研究（平成8年度調査）」</p> <p>（参考文献）</p> <p>4. クチナシ果実中のクロセチン誘導体の分析、市隆人、東村豊、片山豪、香田隆俊、清水孝重、多田幹郎、日本食品化学工学会誌、42、776-783、1995</p>
<p>⑤ 1次情報 （各項目は「あり」の場合に詳細を記載）</p>		<p>1次情報の有無：<input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし ※「なし」の場合→⑥へ</p> <p>（調査時期） 2016年11月5日</p> <p>（検索条件） 検索データベース：PubMed 検索ワード：(crocetin)AND((safety)OR toxicity)</p> <p>（検索した件数） 33件</p> <p>（最終的に評価に用いた件数と除外理由） 最終的に評価用いた文献数は1件。除外した文献は、クロセチンを含有するクチナシ色素に関する試験、細胞毒性のある過酸化水素に対するクロセチンの毒性防御試験、本届出では対象外となる妊婦に関連する細胞試験であることから評価対象文献から除外した。</p> <p>（安全性の評価） 対象文献では、クロセチン単体での安全性評価試験を行っており、試験法と成績概要は以下の通りであった。</p> <p>（1）変異原性試験 サルモネラ菌 TA98 株と TA100 株を用いてクロセチンには、被検物質に対して変異原性を有しないことを確認した。</p> <p>（2）DNA 修復試験 枯草菌 M45 株と H17 株を用いてクロセチンには、被検物質に対して DNA 損傷性を有しないことを確認した。</p>

別紙様式（Ⅱ）

		<p>(3) 姉妹染色分体交換試験</p> <p>ハムスター肺由来の V79 細胞を用いてクロセチンには、被検物質に対して DNA 複製時における DNA 損傷性を有しないことを確認した。</p> <p>「クッキリー番 EX (イーエックス)」に配合しているクロセチンと既存情報による安全性試験の評価 (1 次情報) で報告されているクロセチンは、化学構造が同じであるため同等と考えられる。</p> <p>よって、クロセチン単体での既存情報より、毒性を見出すことはできず、安全性は高いものと評価した。</p> <p style="text-align: right;">※<input checked="" type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→⑥へ</p> <hr/> <p>(参考文献一覧)</p> <p>1. Genotoxicity of gardenia yellow and its component., A. Ozaki, M. Kitano, N. Furusawa, H. Yamaguchi, K. Kuroda, G. Endo, Food and Chemical Toxicology, 40, 1603-1610, 2002</p> <hr/> <p>(その他)</p>
<p>安全性試験の実施による評価</p> <p>※安全性が評価された場合→⑧へ</p>	<p>⑥ <i>in vitro</i> 試験 及び <i>in vivo</i> 試験</p>	
	<p>⑦ 臨床試験</p>	

## 別紙様式（Ⅱ）

（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。）

別紙様式（Ⅱ）

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>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <p>1. 独立行政法人 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. PubMed</p> <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <p>(「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>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <p>ルテイン、ゼアキサントシンおよびクロセチンの機能性関与成分について、以下の4つの組み合わせで相互作用を評価した。</p> <p>1) ルテイン、ゼアキサントシン</p> <p>2) ルテイン、クロセチン</p> <p>3) ゼアキサントシン、クロセチン</p> <p>4) ルテイン、ゼアキサントシン、クロセチン</p> <p>評価は、データベースとして「健康食品」の安全性・有効性情報（独立行政法人国立健康・栄養研究所）および PubMed を用いて行った。</p> <p>すべての組み合わせの中で成分同士の相互作用について評価できる出典はルテインとゼアキサントシンの相互作用に関する以下の1報であった。本文献は、健常人を対象にした1年間の臨床試験が実施されており、ルテインとゼアキサントシンの併用による有害事象は報告されていない。他の組み合わせについては、相互作用が見出せなかった。</p> <p>A Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Lutein and Zeaxanthin on Photostress Recovery, Glare Disability, and Chromatic Contrast, Billy R. Hammond, Laura M. Fletcher, Franz Roos, Jonas Wittwer, and Wolfgang Schalch, <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2014, 55(12), 8583-8589.</p> <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <p>(「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>



別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

商品名：クッキリー番 EX（イーエックス）

製造及び品質の管理に関する情報  
 （サプリメント形状の加工食品、その他加工食品）

(1) 製造者氏名、製造所所在地等 情報	製造者氏名又は製造所名	アリメント工業株式会社 本社工場
	種類	<input type="checkbox"/> 中間製品まで製造・加工を行う <input checked="" type="checkbox"/> 原材料又は中間製品から最終的な容器包装に入れる工程まで行う
	製造所所在地	山梨県南巨摩郡南部町南部 7764 番地
	届出者か否か	<input type="checkbox"/> 届出者 <input checked="" type="checkbox"/> 届出者以外
	製造所固有記号で表示される場合はその記号	BG
(2) 製造施設・従業員の衛生管理等の体制（以下の項目をチェック又は記載。重複可）		
① GMP、HACCP、ISO 22000、FSSC 22000 に基づき、届出食品が製造されているか。 <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	種類	<input checked="" type="checkbox"/> 国内GMP <input checked="" type="checkbox"/> 米国GMP （ <input checked="" type="checkbox"/> 認証を受けている） <input type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県等 HACCP <input checked="" type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	国内 GMP：（公財）日本健康・栄養食品協会 cGMP：NSF-International ISO22000：インターテック・サーティフィケーション(株)
	承認書等番号	国内 GMP：112-B-04 cGMP：C0257823-01 ISO22000：12190810001
② 国外で製造される場合において、当該外国内で販売する食品に対し、GMP 又は HACCP の基準に従い製造することを義務付けている場合であって、届出食品も当該基準により製造されて		<input type="checkbox"/> GMP <input type="checkbox"/> HACCP 国名又は地域名

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

<p>いるか。  <input type="checkbox"/>はい    <input type="checkbox"/>いいえ</p>	
<p>③  <input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合          製造施設・従業員の衛生管理等の体制について具体的に右欄に記載する。</p> <p><input type="checkbox"/> ①又は②に該当し、さらに特に記載したい事がある場合          右欄に記載する。</p>	
<p>(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等</p>	<p>以下のいずれかにチェック</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> それ以外（取組状況について下記に記載する。）</p>

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

<p>(4) その他特記すべき事項</p>	
-----------------------	--

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

商品名：クッキリー一番 EX（イーエックス）

製造及び品質の管理に関する情報  
 (サプリメント形状の加工食品、その他加工食品)

(1) 製造者氏名、製造所所在地等 情報	製造者氏名又は製造所 名	アリメント工業株式会社 新富士第二工場
	種類	<input type="checkbox"/> 中間製品まで製造・加工を行う <input checked="" type="checkbox"/> 原材料又は中間製品から最終的な容器包装に入れる工程まで行う
	製造所所在地	静岡県富士市蓼原 1082-1
	届出者か否か	<input type="checkbox"/> 届出者 <input checked="" type="checkbox"/> 届出者以外
	製造所固有記号で表示 される場合はその記号	BG3
(2) 製造施設・従業員の衛生管理等の体制（以下の項目をチェック又は記載。重複可）		
① GMP、HACCP、ISO 22000、FSSC 22000 に基づき、届出食品が製造されているか。 <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	種類	<input checked="" type="checkbox"/> 国内GMP <input checked="" type="checkbox"/> 米国GMP （ <input checked="" type="checkbox"/> 認証を受けている） <input type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県等 HACCP <input checked="" type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	国内 GMP：(公財) 日本健康・栄養食品協会 cGMP：NSF-International ISO22000：インターテック・サーティフィケーション(株)
	承認書等番号	国内 GMP：123-B-04 cGMP：C0126087-05 ISO22000：12190810001
② 国外で製造される場合において、当該外国内で販売する食品 に対し、GMP 又は HACCP の基準に従い製造することを義務付けて いる場合であって、届出食品も当該基準により製造されて いるか。	<input type="checkbox"/> GMP <input type="checkbox"/> HACCP	国名又は地域名

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
<p>③</p> <p><input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合 製造施設・従業員の衛生管理等の体制について具体的に右欄に記載する。</p> <p><input type="checkbox"/> ①又は②に該当し、さらに特に記載したい事がある場合 右欄に記載する。</p>	
<p>(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等</p>	<p>以下のいずれかにチェック</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> それ以外（取組状況について下記に記載する。）</p>

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

<p>(4) その他特記すべき事項</p>	
-----------------------	--

別紙様式（Ⅲ）-3【添付ファイル用】

商品名：クッキリ一番 EX（イーエックス）

原材料及び分析に関する情報

第1 生産・製造及び品質管理の体制		
(1) 機能性関与成分を含む原材料名（届出食品が生鮮食品の場合は除く）	マリーゴールド色素、クチナシ色素	
第2 食品の分析		
(2) 機能性関与成分の定量試験	試験機関の名称	一般財団法人 日本食品分析センター
	試験機関の種類	<input checked="" type="checkbox"/> 登録試験機関又は登録検査機関 <input type="checkbox"/> 農業試験場等（生鮮食品に限る） <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input checked="" type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	
(3) 安全性を担保する必要がある成分の定量試験 □あり (成分名： ) <input checked="" type="checkbox"/> なし	試験機関の名称	
	試験機関の種類	<input type="checkbox"/> 登録試験機関又は登録検査機関 <input type="checkbox"/> 農業試験場等（生鮮食品に限る） <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	
(4) 届出後における分析の実施に関する資料（機能性関与成分及び安全性を担保する必要がある成分）	機能性関与成分	
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記	試験機関の名称（あらかじめ規定されている場合のみ）及び分析機関の種類
	(ルテイン) 高速液体クロマトグラフ	アリメント工業株式会社（同社品質管理部門、届出利害関係者）

別紙様式（Ⅲ）-3【添付ファイル用】

	法			
	(ゼアキサンチン) 高速液体クロマトグラフ 法	一般財団法人 日本食品分析セン ター（登録試験機関又は登録検査 機関）		
	(クロセチン) 吸光光度分析法	アリメント工業株式会社（同社品 質管理部門、届出利害関係者）		
	安全性を担保する必要がある成分			
	分析方法、代替指標の場 合はその成分名を併記	試験機関の名称（あらかじめ規定 されている場合のみ）及び分析機 関の種類		
<p>(5) 届出後における分析 の実施に関する資料（原料 の基原の確認方法及び製 品の崩壊性試験等を実施 する必要がある場合、その 方法及び頻度）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p>	確認する項目 (基原等) 及び 試験方法	試験機関の名 称及び種類	確認の頻度	その他
	総重量 電子天秤	アリメント工 業株式会社 (同社品質管 理部門、届出 利害関係者)	毎ロット	出荷判定 として実 施
	皮膜重量 電子天秤	アリメント工 業株式会社 (同社品質管 理部門、届出 利害関係者)	毎ロット	出荷判定 として実 施
	内容物重量 電子天秤	アリメント工 業株式会社 (同社品質管 理部門、届出 利害関係者)	毎ロット	出荷判定 として実 施
	皮膜水分量 日局乾燥減量 法	アリメント工 業株式会社 (同社品質管 理部門、届出 利害関係者)	毎ロット	出荷判定 として実 施
	崩壊性 日局崩壊試験 法	アリメント工 業株式会社 (同社品質管 理部門、届出 利害関係者)	毎ロット	出荷判定 として実 施
	性状	アリメント工	毎ロット	出荷判定



別紙様式（Ⅲ）-3【添付ファイル用】

	官能試験	業株式会社 (同社品質管 理部門、届出 利害関係者)		として実 施
(6) その他特記すべき事 項				

注) 機能性関与成分が複数ある等、本様式に記載しきれない場合は、適宜記入欄を追加し、必要な事項を記載すること。