

商品名:内脂サポート

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	(喫食実績が「あり」の場合:実績に基づく安全性の評価を記載)	
既存情報を用いた評価	②2次情報	<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>【総合評価】</p> <p>当該製品の機能性関与成分である「N-アセチルグルコサミン」「ビフィズス菌 BB536 (<i>B. longum</i>)」「ビフィズス菌 B-3 (<i>B. breve</i>)」は、いずれも安全性が高いと評価した(詳細は各成分についての下記記載を参照)。</p> <p>ただし、妊娠・授乳中の安全性については信頼できる十分な情報がないため、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「妊娠・授乳中の方、お子様は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>また、当該製品の機能性関与成分の原材料にはカニ、エビを使用しており、乳成分も含まれることから、食物アレルギーのある方についても注意が必要であると考え。包材に、アレルギー物質として「かに」「えび」「乳」を記載するとともに、摂取上の注意として「原材料をご参照の上、食物アレルギーのある方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>さらに、摂取される方の体調や体質によっては、胃腸障害などの軽度な有害事象が発現する可能性は否定できない。そのため、包材に、機能性表示食品において規定されている「体調に異変を感じた際は、速やかに摂取を中止し、医師に相談してください。」という注意を記載することで、総括的に注意を促している。</p> <p>《N-アセチルグルコサミン》</p> <p>(「N-アセチルグルコサミン」¹⁾「グルコサミン」¹⁾「GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE」²⁾「N-ACETYL GLUCOSAMINE」²⁾として調査を行った。)</p>

1. 全般的な安全性について

【2次情報の記載内容】

○N-アセチルグルコサミン

・安全性について信頼できるデータが十分でない¹⁾ ²⁾。

○グルコサミン

・塩酸グルコサミンは、適切に用いれば経口摂取で安全性が示唆されている。塩酸グルコサミンを2年間、安全に摂取できた¹⁾。

・硫酸グルコサミンは適切に用いれば経口摂取でおそらく安全である。硫酸グルコサミンは4週から3年まで安全とされている。硫酸グルコサミンとコンドロイチン硫酸、サメナンコツなどを併用した8週間の経口摂取はおそらく安全である¹⁾。

・硫酸グルコサミンは短期間、適切に用いれば筋注で安全性が示唆されている。週2回の筋肉内投与で6週間まで安全とされている¹⁾。

・経口で適切に摂取すれば、臨床試験において2年まで安全に使用されている²⁾。

【評価】

2次情報¹⁾ ²⁾ の引用論文を確認したところ、40歳以上の変形性膝関節症患者662名をグルコサミン塩酸塩1500mg/日群、コンドロイチン硫酸1200mg/日群、グルコサミン塩酸塩1500mg+コンドロイチン硫酸1200mg/日群、セレコキシブ200mg/日群、プラセボ群にランダムに割付けて2年間摂取させて有効性を検討した試験において、「グルコサミン長期摂取の安全性が確かめられた。」と結論づけられていた^{a)}。グルコサミン塩酸塩のなかにはFDA（米国食品医薬品局）が定めるGRAS（Generally Recognized As Safe）認証を受けた製品^{b)}もある。以上より、グルコサミン塩酸塩1500mg/日摂取の安全性は高いと評価する。

グルコサミンは体内でN-アセチルグルコサミンに変換される。また、N-アセチルグルコサミンを経口摂取した場合、グルコサミン塩酸塩の1/5量でグルコサミン塩酸塩と同等の効果が得られることが報告されている^{c)}。当

該製品のN-アセチルグルコサミン1日摂取目安量は238mgであり、グルコサミン1190mgに相当すると推考する。上述の通り、グルコサミン塩酸塩1500mg/日摂取の安全性は高いと評価できるため、当該製品のN-アセチルグルコサミンの安全性も高いと考えられる。しかし、2次情報¹⁾ ²⁾には、N-アセチルグルコサミンの安全性について、「安全性について信頼できるデータが十分になり」と記載されているため、1次情報³⁾の検索を行った。

a) Ann Rheum Dis. 2010 Aug;69(8):1459-64.

b) GRAS NOTIFICATION For REGENASURE™ Glucosamine Hydrochloride

c) 新薬と臨床. 2013;62(9):1758-68.

2. 個別に報告されている有害事象

①糖代謝への影響

【2次情報の記載内容】

・グルコサミンはインスリンに影響を及ぼす可能性があり、代謝障害のリスクを高め、コレステロール値上昇や血圧上昇を引き起こす可能性がある。しかし、これらは実際にN-アセチルグルコサミンを投与して起こったのか、臨床的に意義があるのかは、まだ十分な知見が得られていない。さらに情報が得られるまで、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）もしくは高血圧のリスクがある人は、N-アセチルグルコサミンを慎重に使用する。また、血糖値や血清脂質、血圧を定期的にモニターする必要がある¹⁾。

・糖尿病患者が塩酸グルコサミンまたは硫酸グルコサミンを使用したことによって血糖値およびHbA1c値が上昇したとの報告があるが、健常者あるいはII型糖尿病患者がグルコサミンを3ヶ月間摂取しても影響がなかったとの報告もある。グルコサミンがインスリン分泌やインスリンによるグルコースの取り込みに影響を及ぼし、代謝阻害のリスクが上昇し、コレステロール値および血圧の上昇を誘発するという懸念もある。より多くの情報が得られるまで、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）または高血圧のリスクのある人は、グルコサミンを注意して使用し、血糖値、血清脂質、血圧を定期的に観察するべき

		<p>である¹⁾。</p> <ul style="list-style-type: none">・糖尿病患者における血糖値の上昇が報告されている。しかし、グルコサミンの3ヵ月までの摂取は、健常人、肥満者、Ⅱ型糖尿病患者におけるHbA1cや血糖値に影響がないようである²⁾。・グルコサミンはコレステロール値や血圧上昇を引き起こす代謝異常のリスクを上昇させることが懸念されているが、グルコサミンはこれらのリスクを上昇させないようである。3年間までのグルコサミン硫酸塩の使用は血糖値や脂質を有意に上昇させず、いかなる代謝障害を引き起こすこともなかった²⁾。 <p>【評価】</p> <p>2次情報^{1) 2)}の引用論文を確認したところ、「グルコサミンがインスリン分泌やインスリンによるグルコースの取り込みに影響を及ぼし、代謝阻害のリスクが上昇し、コレステロール値および血圧の上昇を誘発する」という記載を裏付ける臨床試験の報告はなかった。</p> <p>臨床試験においては、Ⅱ型糖尿病患者34名にグルコサミン塩酸塩1500mg+コンドロイチン硫酸1200mgもしくはプラセボを90日間摂取させた試験^{d)}、肥満者を含む健常人40名にグルコサミン塩酸塩1500mg/日を6週間摂取させた試験^{e)}、健常人にグルコサミン塩酸塩1500mg/日もしくはプラセボを12週間摂取させた試験^{f)}において、HbA1c値や空腹時インスリン値、血糖値などに影響がなかったことが報告されている。血圧、コレステロール値にも影響がなかったと報告されている^{e)}。このことから、グルコサミン塩酸塩1500mg/日摂取が糖代謝に影響し、コレステロール値や血圧の上昇を誘発する可能性は低いと考える。</p> <p>既述の通り、当該製品のN-アセチルグルコサミン1日摂取目安量238mgは、グルコサミン1190mgに相当すると推考するため、当該製品のN-アセチルグルコサミンが糖代謝に影響し、重篤な健康被害を生じる可能性は低いと評価する。</p> <p>d) Arch Intern Med. 2003 Jul 14;163(13):1587-90. e) Diabetes. 2006 Nov;55(11):3142-50.</p>
--	--	---

		<p>f) Osteoarthritis Cartilage. 2004 Jun;12(6):506-11.</p> <p>②腎機能への影響</p> <p>【2次情報の記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎不全患者は注意して使用したほうがよい¹⁾。 ・糖尿病患者やグルコサミン塩酸塩によって腎障害を起こした人は注意して使用する必要がある¹⁾。 ・グルコサミンによる腎毒性の症例が報告されているが、長期試験において腎機能への影響は報告されていない²⁾。 ・日本国内で流通しているグルコサミン含有サプリメント9製品中のカリウム量を分析したところ、国内メーカーの製品5種のカリウム量は0.165～3 mg/日摂取量であったが、海外メーカーの製品4種では197～280 mg/日摂取量であり、腎臓疾患患者の利用には注意が必要である¹⁾。 <p>【評価】</p> <p>2次情報¹⁾の引用論文を確認したところ、腎機能への影響が報告されているのは、タンパク尿が発現した症例報告^{g)}と、尿素窒素とクレアチン値が上昇した症例報告^{h)}の2報で、いずれも因果関係は不明と報告されている。臨床試験においては、原発性膝関節症患者212名ⁱ⁾あるいは202名^{j)}を対象に実施された試験で、グルコサミン硫酸塩1500mg/日もしくはプラセボを3年間摂取することによる腎機能への影響は報告されていない。このことから、グルコサミン硫酸塩が腎機能に影響する可能性は低いと考えられる。</p> <p>グルコサミン硫酸塩もグルコサミン塩酸塩と同様、体内でN-アセチルグルコサミンに変換される。グルコサミン硫酸塩1500mg/日摂取が腎機能に影響する可能性は低いと考えられるため、当該製品のN-アセチルグルコサミンが腎機能に影響し、重篤な健康被害を生じる可能性は低いと評価する。</p> <p>g) Arthritis Rheum. 2000 Dec;43(12):2853. h) Arthritis Rheum. 2001 Dec;44(12):2943-4. i) Lancet. 2001 Jan 27;357(9252):251-6.</p>
--	--	---

		<p>j) Arch Intern Med. 2002 Oct 14;162(18):2113-23.</p> <p>③血小板凝集抑制作用</p> <p>【2次情報の記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ <i>in vitro</i> 試験（ヒト血小板）において、グルコサミンは血小板凝集を抑制した¹⁾。 <p>【評価】</p> <p>2次情報¹⁾に記載されているのは、<i>in vitro</i> 試験の報告のみである。現在のところ、ヒトにおいてグルコサミン摂取により血液凝固に関連した重篤な有害事象が発現した報告はない。</p> <p>従って、当該製品のN-アセチルグルコサミンが血小板凝集に影響し、重篤な健康被害を生じる可能性は低いと評価する。</p> <p>④マンガンの影響</p> <p>【2次情報の記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ グルコサミンとコンドロイチンと一緒に含まれている製品にはマンガンを含むものがあり、摂取目安量よりも少し多く摂取すると、マンガンの一日摂取許容量を超過する可能性があるため、注意が必要である^{1) 2)}。 <p>【評価】</p> <p>当該製品はマンガンを添加していない。従って、マンガンによる影響について考慮する必要はないと考える。</p> <p>⑤その他（胃腸障害、傾眠、頭痛など）</p> <p>【2次情報の記載内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 経口摂取の副作用としては、軽い胃腸症状（吐き気、胸焼け、下痢、便秘など）、傾眠、皮膚反応、頭痛、動悸や頻脈、浮腫など、硫酸グルコサミンと同様の症状が報告されている。そのため、消化性潰瘍を患っている人は慎重に使用する必要がある¹⁾。・ 経口摂取の副作用としては、硫酸グルコサミンと同様の軽い胃腸症状（吐き気、胸焼け、下痢、便秘など）が報告されている。また、傾眠、皮膚反応、頭痛も報告されている²⁾。
--	--	---

		<p>・塩酸グルコサミンおよび硫酸グルコサミン経口摂取の副作用としては、軽い胃腸症状（鼓腸、ガス、さしこみなど）が報告されている。また、腎毒性の報告もあるが、長期的な投与での腎機能への影響は報告されていない¹⁾。</p> <p>・変形性関節症患者 80 名を対象とした二重盲検比較試験において、硫酸グルコサミンを 1,500 mg/日、30 日間投与したところ、2 名が便秘を、1 名が軽度の胸焼けを起こした¹⁾。</p> <p>・経口摂取で、グルコサミン塩酸塩は放屁や腹部膨満などの軽い胃腸症状、痙攣を起こす可能性がある²⁾。</p> <p>【評価】</p> <p>2 次情報^{1) 2)}に記載されている、これらの有害事象は軽度～中程度のものであり、重篤な健康被害を誘発する可能性は低いと考える。また、サプリメントの服用により一般的に起こり得る有害事象であり、2 次情報の引用論文^{k)}の他、本項記載にあたり確認したいずれの報告においても、グルコサミン摂取とこれらの有害事象の関連性について言及した記載はなかった。また、グルコサミン摂取群におけるこれらの有害事象の発現率が、プラセボ摂取群に比べて有意に高いという報告もなかった。</p> <p>ただし、これらの症状は、摂取される方の体調や体質に起因する場合もあり、当該製品の摂取により発現する可能性は否定できない。従って、包材に機能性表示食品において規定されている「体調に異変を感じた際は、速やかに摂取を中止し、医師に相談してください。」という注意を記載することで、総括的に注意を促している。</p> <p>k) J Rheumatol. 1999 Nov;26(11):2423-30.</p> <p>3. 妊娠・授乳中について</p> <p>【2 次情報の記載内容】</p> <p>・安全性については信頼できるデータが十分でないため、妊娠中や妊娠を希望している人、授乳中は使用を避けること^{1) 2)}。</p> <p>・塩酸グルコサミン、硫酸グルコサミンともに、妊娠中・授乳中は、安全性に関して信頼できる十分な情報が見当</p>
--	--	--

		<p>たらないため使用を避ける^{1) 2)}。</p> <p>【評価】 2次情報^{1) 2)}に、「安全性について信頼できる十分な情報が見当たらない」と記載されているため、注意が必要と考える。包材に、摂取上の注意として「妊娠・授乳中の方、お子様は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>4. アレルギーについて 【2次情報の記載内容】 ・N-アセチルグルコサミンはエビやカニなどの甲殻類に由来するため、甲殻類アレルギーの人は摂取を避けること¹⁾。 ・これまでに報告はないが、N-アセチルグルコサミンはエビやカニなどの甲殻類に由来するため、甲殻類アレルギーの人は摂取を避けること。N-アセチルグルコサミンの原料は製品ラベルには記載されていないため、このことに関してより明らかになるまでは、甲殻類アレルギーの人は注意が必要である²⁾。 ・甲殻類海洋生物由来の硫酸グルコサミン製品は、甲殻類アレルギーの人において、アレルギー反応を誘発する懸念もあるが、被害事例の報告はない。しかし、製造過程および品質基準は各社によって様々なので、甲殻類アレルギーがある場合は、硫酸グルコサミンを注意深く使用する、または使用を避ける¹⁾。</p> <p>【評価】 2次情報^{1) 2)}に、原料となる甲殻類へのアレルギーについて記載されている。当該製品も、原材料にカニ、エビを使用しており、注意が必要と考える。包材に、アレルギー物質として「かに」「えび」を記載するとともに、摂取上の注意として「原材料をご参照の上、食物アレルギーのある方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>5. 被害事例 【2次情報の記載内容】</p>
--	--	--

		<p>（一部抜粋）</p> <ul style="list-style-type: none">・71歳女性と85歳女性（アメリカ）がグルコサミン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、メチルスルフォニルメタン、Chinese skullcap（コガネバナ）、black catechu（アセンヤクノキ）を含むサプリメント製品を約3週間摂取（2～4粒/日、各成分の摂取量不明）したところ、肝障害を呈したが、サプリメントの摂取を中断後、回復した¹⁾。・肝障害の既往歴がない76歳女性（日本）が、グルコサミンサプリメントを3ヶ月程度摂取したところ（摂取量等不明）、食欲不振、倦怠感、微熱を感じて医療機関を受診。AST値、ALT値、ALP値、γ-GTP値などが上昇し、肝生検にて非特異的な急性肝炎の所見が認められた。グルコサミン摂取中止および医薬品投与により回復し、グルコサミンに対するリンパ球刺激試験（DLST）が強陽性であったため、摂取したグルコサミンあるいはその添加物による薬物性肝障害の可能性が高いと診断された¹⁾。・76歳女性（スペイン）が変形性関節症のために硫酸グルコサミン（摂取量不明）を摂取し、5分後に蕁麻疹を発症した¹⁾。 <p>【評価】</p> <p>2次情報¹⁾に上記のような被害事例の報告がいくつか記載されているが、症例報告であり、研究レベルとしてのエビデンスが弱い。ただし、報告にあるような症状は、摂取される方の体調や体質に起因する場合もあり、当該製品の摂取により発現する可能性は否定できない。従って、包材に機能性表示食品において規定されている「体調に異変を感じた際は、速やかに摂取を中止し、医師に相談してください。」という注意を記載することで、総合的に注意を促している。</p> <p>《ビフィズス菌 BB536 (<i>B. longum</i>)》 《ビフィズス菌 B-3 (<i>B. breve</i>)》 （「ビフィズス菌」¹⁾「BIFIDOBACTERIA」²⁾として調査を行った。）</p>
--	--	---

※2次情報には小児などの未成年に関する記載もあるが、当該製品は成人を対象にした商品であるため、記載は省略した。

1. 全般的な安全性について

【2次情報の記載内容】

・適切に用いれば経口摂取で安全性が示唆されている。12ヶ月間までは安全と思われる^{1) 2)}。

【評価】

2次情報^{1) 2)}の引用論文を確認したところ、ビフィズス菌のなかでも当該製品の機能性関与成分である *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) BB536株を用いて実施された試験の報告が4報あり、そのうち、当該製品のビフィズス菌 BB536 (*B. longum*) 1日摂取目安量100億個以上で実施された報告が2報あった。1報はスギ花粉症患者44名を対象に *B. longum* BB536 1×10^{11} CFU/日もしくはプラセボを13週間摂取させて有効性を検討した試験¹⁾、もう1報は、健常な高齢者27名を対象に *B. longum* BB536 1×10^{11} CFU/日もしくはプラセボを14週もしくは20週間摂取させてインフルエンザ感染への有効性を検討した試験^{m)}であり、いずれの試験においても、有害事象発現によるドロップアウトはなかった。

これらの試験は当該製品と同じ菌株である *B. longum* BB536株を用いた試験であり、同等性は高いと考える。また、いずれの試験も日本で行われた試験であり、日本人への外挿性は高いと考える。さらに、当該製品に使用している *B. longum* BB536株はFDA（米国食品医薬品局）が定めるGRAS（Generally Recognized As Safe）認証を受けているⁿ⁾。

従って、当該製品のビフィズス菌 BB536 (*B. longum*) の安全性は高いと評価する。

当該製品に含まれるもう1種のビフィズス菌である *Bifidobacterium breve* (*B. breve*) B-3については、2次情報に記載がなかったため、1次情報の検索を行った。

1) Clin Exp Allergy. 2006 Nov;36(11):1425-35.

- m) Biosci Biotechnol Biochem. 2010;74(5):939-45.
- n) Generally Recognized As Safe (GRAS) Notification for the Use of *Bifidobacterium longum* BB536 in Selected Foods

2. 個別に報告されている有害事象

①腹部膨満感

【2次情報の記載内容】

- ・医薬品としての副作用：承認時の臨床試験及び再評価により報告された症例 637 例中、副作用報告されたものは腹部膨満感の 2 例（0.3%）であった¹⁾。
- ・医薬品としてのその他の副作用 消化器：腹部膨満感（0.1～5%未満）が現れることがある¹⁾。

【評価】

この症状は、摂取される方の体調や体質に起因する場合もあり、当該製品の摂取により発現する可能性は否定できない。従って、包材に機能性表示食品において規定されている「体調に異変を感じた際は、速やかに摂取を中止し、医師に相談してください。」という注意を記載することで、総括的に注意を促している。

②免疫不全

【2次情報の記載内容】

- ・免疫不全の患者では、ビフィズス菌摂取による感染症になる可能性が否定できないが、非常にまれであると思われる。患者にはその旨、注意を与えること¹⁾。

【評価】

2次情報¹⁾に引用論文の記載がなく、詳細は不明である。疾病者には、当該製品の包材に機能性表示食品において規定されている「疾病に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に相談してください。」という注意を記載することで、総括的に注意を促している。

③敗血症

【2次情報の記載内容】

・*B. longum* 摂取中の鍼治療後に敗血症を起こした症例が報告されているが、これは鍼のコンタミネーションによるものと考えられる。多くの健常人では、経口ビフィズス菌摂取による敗血症の発現は考えにくい²⁾。

【評価】

2次情報²⁾に記載されているのは、症例報告1報のみ。敗血症の原因として鍼のコンタミネーションが疑われており、*B. longum* 摂取が敗血症を誘発する可能性は低いと考える。

従って、当該製品のビフィズス菌 BB536 (*B. longum*) が敗血症を誘発し、重篤な健康被害が生じる可能性は低いと評価する。

3. 妊娠・授乳中について

【2次情報の記載内容】

・妊娠中・授乳中は、安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらないため過剰な摂取はさける¹⁾。

・信頼できる十分な情報が見当たらない。摂取はさける²⁾。

【評価】

2次情報^{1) 2)}に、「安全性について信頼できる十分な情報が見当たらない」と記載されているため、注意が必要と考える。包材に、摂取上の注意として「妊娠・授乳中の方、お子様は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。

4. アレルギーについて

【2次情報の記載内容】

・医薬品としての重大な副作用：製剤に使用されている牛乳成分がアナフィラキシー様症状（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合には中止し適切な処置を行う¹⁾。

・本剤に過敏症の既往歴のある患者は注意を要する¹⁾。

・牛乳に対してアレルギーのある患者は、牛乳成分を使用している場合にはアナフィラキシー様症状を起こすことがあるため、注意を要する¹⁾。

		<p>【評価】</p> <p>2次情報¹⁾に、原料である牛乳へのアレルギーについて記載されている。当該製品も原材料の一部に乳製品を含むため、注意が必要と考える。包材に、アレルギー物質として「乳」を記載するとともに、摂取上の注意として「原材料をご参照の上、食物アレルギーのある方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>5. 被害事例</p> <p>【2次情報の記載内容】</p> <p>（一部抜粋）</p> <ul style="list-style-type: none">・ HIV 感染患者で肺移植を受けた 56 歳男性（アメリカ）が、移植 1 日後から <i>L. rhamnosus</i> GG を含むプロバイオティクス治療を受けたところ、水溶性の下痢が続き、術後 5 週間頃に右肺に <i>L. rhamnosus</i> GG 感染による蓄膿が見つかった。・ 潰瘍性大腸炎で副腎皮質ステロイドおよびインフリキシマブ（抗炎症薬）を服用中の 17 歳男性（アメリカ）が、<i>L. rhamnosus</i> GG を 10×10(9) cell/カプセル/日を 1 週間摂取したところ、発熱、紅潮、悪寒などを呈し、摂取したプロバイオティクスによる菌血症と診断された。・ マントル細胞リンパ腫で造血幹細胞移植を受けた 69 歳男性（アメリカ）が <i>L. acidophilus</i> による敗血症を起こし、それまで食べていたプロバイオティクスヨーグルト 6～8 カップ/日の摂取を中止したところ、改善した。 <p>【評価】</p> <p>2次情報¹⁾に上記のような被害事例の報告がいくつか記載されているが、症例報告であり、研究レベルとしてのエビデンスが弱い。ただし、報告にあるような症状は、摂取される方の体調や体質に起因する場合もあり、当該製品の摂取により発現する可能性は否定できない。従って、包材に機能性表示食品において規定されている「体調に異変を感じた際は、速やかに摂取を中止し、医師に相談してください。」という注意を記載することで、総合的に注意を促している。</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(データベース名)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 素材情報データベース 2. Natural Medicines Comprehensive Database
	<p>③1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>《N-アセチルグルコサミン》</p> <p>【評価】</p> <p>1次情報を検索したところ、N-アセチルグルコサミンを用いた次のような臨床試験が検索された。いずれの試験においても、重篤な有害事象の発現は報告されていない。これらの試験は錠剤、カプセル、液剤などの様々な剤型で実施されているが、N-アセチルグルコサミンは構造式が定められた物質であり、加工による変質等の影響も少ないと考えられることから、当該製品のN-アセチルグルコサミンとの同等性は高いと考える。また、これらの試験はいずれも日本で行われた試験であり、日本人への外挿性は高いと考える。</p> <p>従って、当該製品のN-アセチルグルコサミンの安全性は高いと評価する。</p> <p>▶40歳以上の健康な女性65名を、被験食(N-アセチルグルコサミン750mg、植物性乳酸菌150mg、グルコシルセラミド5.4mg/日)群とプラセボ群にランダムに割付け、8週間摂取させて皮膚機能改善効果を検討した試験において、試験期間中に中程度以上のアレルギー性鼻炎の症状が4例に認められたが、被験食との因果関係はなく、被験食による副作用の発現は認められなかった¹⁾。</p> <p>▶40～84歳で膝関節痛が認められる男女20名を対象に、N-アセチルグルコサミン1200mg/日含有した低脂肪タイプの乳飲料を16週間摂取することによる有効性および安全性を検討したオープン試験において、試験期間中の有害事象の発現は12名24件であった。これらの有害事</p>

象はいずれも自覚症状であり、試験責任医師はこれらの症状の程度をすべて「軽度」、試験食品との関連性はないと判定した。従って、試験食品に起因する有害事象はなかったと結論された²⁾。

▶平均年齢 74.4±8.3 歳の変形性膝関節症と診断された男女 31 名（男性 7 名、女性 24 名）を、低脂肪乳に N-アセチルグルコサミンを 1000mg/125mL 添加した高用量群、500mg/125mL 添加した低用量群、全く添加しないプラセボ低脂肪乳群にランダムに割付け、125mL/日を 8 週間摂取させて有効性を検討した試験において、被験飲料に起因する血液検査値、胃腸障害やその他の障害、体重、血圧の変動は認められなかった。また、本試験食品投与によると考えられる副作用も全くみられなかった³⁾。

▶平均年齢 22.5±10.7 歳の乾燥肌で肌荒れ傾向のある女性 22 名を、N-アセチルグルコサミン 1000mg/日群、プラセボ群にランダムに割付け、8 週間させて美肌効果を検討した試験において、両群ともに副作用あるいはその可能性のある症状の発現は一切認められなかった⁴⁾。

▶平均年齢 54.3±12.8 歳で、未治療の初期および進行期変形性膝関節症の男女 67 名（男性 27 名、女性 40 名）を、1 本 200mL あたり N-アセチルグルコサミン 1000mg 以上となるように配合した調整豆乳群、配合していない調整豆乳群にランダムに割付け、1 本/日を 12 週間摂取させて有効性および安全性を検討した試験において、血液生化学検査で臨床上問題となる異常を示した被験者は認められなかった。摂取期間中および後観察期間中に認められた有害事象は、被験食群で軟便が 1 名、食欲不振および嘔吐が 1 名、感冒が 4 名、湿疹が 1 名であった。軟便を生じた 1 名については、発生時期から判断して被験食との因果関係は否定できないが、きわめて軽微であり臨床上問題ないものと判断された。その他の症状について、被験食との因果関係はないものと判断された⁵⁾。

▶40 歳以上で膝関節に違和感・痛みがある者、また変形性膝関節症の Kellgren-Lawrence 分類（KL 分類）で 0、

I, IIと診断された68名（男性26名、女性42名）を、N-アセチルグルコサミン300mg/日群、N-アセチルグルコサミン500mg/日群、グルコサミン1500mg/日群、プラセボ群にランダムに17名ずつ割付け、12週間摂取させて有効性を検討した試験において、試験期間中に重篤な有害事象の発生は認められなかった。試験期間中に認められた有害事象は14名17件であったが、被験食品との因果関係について、“関連あり”と判断された事象はなかった。また、試験期間中に問診、血圧・脈拍数、体重（BMI）、血液学検査、生化学検査、尿検査において、プラセボ群と被験食品群で有意な差が見られた項目はなかった。一部有意な変動が散見された項目があったが、生理的変動の範囲内であり、問題となる所見は認められなかった⁶⁾。

《ビフィズス菌 B-3 (*B. breve*)》

【評価】

1次情報を検索したところ、*Bifidobacterium breve* (*B. breve*) を用いて行われた臨床試験が4報、検索された^{7)~10)}。いずれの試験においても被験食品に関連したドロップアウトはなく、被験食品に関連した重篤な有害事象も報告されていない。従って、*B. breve*種の安全性は高いと評価できる。

さらに、当該製品と同じ菌株である*B. breve* B-3株を用いた試験が1報、検索された¹¹⁾。この試験では、当該製品の1日摂取目安量50億個/日よりも多い*B. breve* B-3が用いられており、重篤な有害事象の発現は報告されていない。また、当該製品と同じカプセル剤型を用いて実施されており、同等性は高いと考える。さらに、この試験は日本で行われた試験であり、日本人への外挿性は高いと考える。

従って、当該製品のビフィズス菌 B-3 (*B. breve*) の安全性は高いと評価する。

▶日本人女性40名(23~75歳)を対象に、*B. breve* Yakult株 6×10^{10} CFU以上、ガラクトオリゴ糖(GOS)などを含む発酵乳(試験群)または、それらを含まない非発

酵乳(対照群)を毎日 100mL、4 週間摂取させて皮膚状態への有効性を検討した試験において、試験群に割付けられた 20 名にドロップアウトした者はいなかった⁷⁾。

▶アトピー性皮膚炎の患者 24 名（男性 8 名、女性 16 名、平均年齢 30.2±9.6 歳）を対象に、*B. breve* YY 株 200 億 CFU 以上/日またはプラセボを 8 週間摂取させて有効性を検討した試験において、試験群に割付けられた 16 名にドロップアウトした者はいなかった⁸⁾。

▶便秘傾向の女子学生 92 名を、*B. breve* ヤクルト株を 100 億個以上含有する飲料群、プラセボ群にランダムに割付け、4 週間摂取させて有効性を検討した試験において、被験飲料に関連した健康問題は発現しなかった⁹⁾。

▶便秘傾向の 60 歳以上の健常成人男女 58 名を対象に、100mL 中に *B. breve* ヤクルト株が 1.0×10^{10} CFU 含まれる発酵乳を連続 4 週間摂取させて有効性を検討したオープン試験において、発現した有害事象の症状は軽度であり、試験責任医師により試験食品との関連は「なし」と判断された。副次作用は認められなかった¹⁰⁾。

▶40～69 歳の肥満傾向にある健常人 44 名（男性 17 名、女性 27 名）を、*B. breve* B-3 株およそ 5×10^{10} CFU /日群、プラセボ群にランダムに割付け、12 週間摂取させて代謝機能への影響を検討した試験において、問診や血液検査で重篤な有害事象の発現は観察されなかった¹¹⁾。

(参考文献一覧)

1. 臨床医薬. 2015 Oct;31(10):891-905.
2. 薬理と治療. 2015 May;38(5):435-445.
3. 新薬と臨床. 2003 Mar;52(3):301-312.
4. 新薬と臨床. 2000 May;49(5):539-548.
5. 薬理と治療. 2006 Feb;34(1):149-165.
6. 新薬と臨床. 2013 62(9):1758-1768.
7. Biosci Microbiota Food Health. 2013;32(1):33-239.
8. Yonago Acta Med. 2010 Jun;53(2):37-45.
9. 栄養学雑誌. 2012 Feb;70(1):3-16.

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>10. 腸内細菌学雑誌. 2011 Jul;25(3):181-187.</p> <p>11. Journal of nutritional science. 2015;4:e17.</p>
	(その他)

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	④2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)
		(データベース名)
	⑤1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)
		(検索条件)
		(検索した件数)
		(最終的に評価に用いた件数と除外理由)
		(安全性の評価)
		(参考文献一覧)
	<p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p>	
	(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	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

--	--	--

（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

<p>⑧医薬品との相互作用に関する評価</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> <p>【総合評価】</p> <p>当該製品のN-アセチルグルコサミンについては、ワルファリンとの飲み合せに注意が必要であると評価した。従って、ワルファリンを服用中の方は注意が必要であるが、包材には具体的な注意を記載せず、機能性表示食品において規定されている「疾病に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に相談してください。」という注意を記載することで、総括的に注意を促している。</p> <p>その他の機能性関与成分であるビフィズス菌 BB536 (<i>B. longum</i>)、ビフィズス菌 B-3 (<i>B. breve</i>) については、医薬品との相互作用によって健康被害が生じる可能性は低いと評価した。</p> <p>当該製品は健常成人を対象に開発された食品であるが、疾病に罹患している方や医薬品を服用中の方が当該製品を摂取する可能性は否定できない。従って、当社では製品と医薬品の飲み合せについて、医師監修のもとで判定した飲み合せをお客様にご案内し、必要に応じて医師や薬剤師にも情報提供できる体制を構築しており、そのような場合の安全性も考慮している。従って、当該製品を販売することは適切であると考えます。</p> <p>《N-アセチルグルコサミン》</p> <p>（「N-アセチルグルコサミン」¹⁾ 「グルコサミン」¹⁾ 「GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE」²⁾ 「N-ACETYL GLUCOSAMINE」²⁾ として調査を行った。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トポイソメラーゼ阻害薬との相互作用 <p>2次情報：理論的に、グルコサミンは薬剤のトポイソメラーゼⅡ（癌細胞のDNA複製に関わる酵素）阻害作用を減弱することで、癌細胞のエトポシド(VP16, VePesid)やドキソルビシン（アドリアマイシン）抵抗性を誘発する²⁾。</p>
-------------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

1次情報：2次情報に記載されている報告以外の報告なし³⁾。

評価：2次情報²⁾に記載の報告は、グルコサミンの添加によりドキシソルビシンのトポイソメラーゼ阻害作用が抑制された *in vitro* 試験の報告である。1次情報³⁾を検索しても、その他の報告は検索されなかったため、科学的根拠は低いと評価した。
従って、当該製品のN-アセチルグルコサミンが、トポイソメラーゼ阻害薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・アセトアミノフェンとの相互作用

2次情報：変形性関節炎患者における症例報告で、アセトアミノフェンに加えてグルコサミンを摂取することによる痛みコントロールの不良が報告されている。しかし、この相互作用のメカニズムは明らかになっていない²⁾。

1次情報：アセトアミノフェンとの併用により、痛みコントロール不良が誘発された報告なし³⁾。

評価：2次情報²⁾に記載の臨床調査において、グルコサミンとの併用によりアセトアミノフェンの鎮痛効果が減弱した症例が2報、報告されている。因果関係についての記載はなく、関連性は不明である。1次情報³⁾を検索しても、その他の報告は検索されなかったため、科学的根拠は低いと評価した。
従って、当該製品のN-アセチルグルコサミンが、アセトアミノフェンと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・CYP 基質薬との相互作用

2次情報：*in vitro* 試験（ヒト肝細胞）において、グルコサミン硫酸塩はCYP1A2、CYP2E1、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP2B6のいずれにも影響を与えなかった¹⁾。

動物実験（ラット）において、グルコサミンの経口投与はパラセタモール（CYP2E1 基質）の血中濃度（AUC、C_{max}）を増加させた¹⁾。

健常成人12名（平均36.9歳、スウェーデン）を対象としたオープンラベル試験において、グルコサミン625 mg×2回/日を30日間摂取させたところ、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4でそれぞれ代謝される薬物の血中濃度に影響を与えな

かった¹⁾。

1次情報：2次情報に記載されている報告以外の報告なし³⁾。

評価：2次情報¹⁾に記載の報告を確認したところ、*in vitro*試験と、グルコサミン 1250mg/日を30日間摂取させてCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3Aへの影響を検討したヒト試験で、CYPに影響がなかったことが報告されていた。また、ラットを用いた動物試験でパラセタモール（CYP2E1の基質薬）の血中濃度が増加した報告が記載されていたが、この報告の試験量はヒト換算すると大量であったため、エビデンスとしては弱いと考える。1次情報³⁾を検索したところ、ヒトでCYPに影響した報告は検索されなかった。以上より、グルコサミン摂取がCYPに影響する可能性は低いと評価する。従って、当該製品のN-アセチルグルコサミンが、CYP基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・血糖降下薬との相互作用

2次情報：インスリン耐性あるいはインスリンの産生低下、また糖尿病コントロールを悪化させる。しかし、グルコースレベルがよくコントロールされているII型糖尿病患者が3ヶ月間グルコサミンを摂取したところ、ヘモグロビンA1c（HbA1c）の値は上昇しないという臨床報告がある。この現象は明確でないため、使用に際しては血糖値をよくモニターすること¹⁾。予備的な試験において、グルコサミンがインスリン抵抗性を増大させたり、インスリン産生を低下させたりする可能性が示唆されている。従って、グルコサミン摂取は糖尿病の悪化や、血糖降下薬の効果減弱を誘発する可能性がある。しかし、健常人、肥満者、II型糖尿病患者を対象にした臨床試験で、グルコサミンは血糖値やヘモグロビンA1c（HbA1c）に影響を及ぼさないことが示唆されている。血糖降下薬には、glimepiride（Amaryl）、glyburide（DiaBeta、Glynase PresTab、Micronase）、insulin、pioglitazone（Actos）、rosiglitazone（Avandia）などがある²⁾。

評価：2次情報^{1) 2)}に記載の報告を確認したところ、動物試験でインスリン耐性やインスリン産生低下が報告されているが、グルコサミン塩酸塩 1500mg/日やグルコサミン硫酸塩 1500mg/

日を4週間～90日間摂取させた臨床試験においては、空腹時血糖値やインスリン値、HbA1c値などの血糖関連の指標に影響がなかったことが報告されている。そのうちの1報は、血糖降下薬服用中の患者も対象にしており、HbA1c値に影響がなかったことが報告されていた。

以上より、グルコサミンと血糖降下薬の併用が血糖コントロールに影響する可能性は低いと評価する。従って、当該製品のN-アセチルグルコサミンと血糖降下薬の併用により血糖コントロールが悪化し、重篤な健康被害が生じる可能性は低いと考える。

・ワルファリンとの相互作用

2次情報：慢性心房細動の既往歴があり、ワルファリン、フェキシフェナジンなどの医薬品（4種）を服用している69歳男性が、自己判断でコンドロイチン硫酸400mgとグルコサミン500mgを含むカプセルを6カプセル/日、4週間摂取したところ、INR値が2.58から4.52へ上昇し、ワルファリン投与量を減少したところ改善した。Naranjoの有害事象と被疑薬物の因果関係評価指標はpossibleであった¹⁾。

ワルファリン7.5mg/日を5年間服用している71歳男性（アメリカ）が、グルコサミン塩酸塩1,500mgとコンドロイチン硫酸1,200mgを1日2回摂取し、3週間でプロトロンビン時間（INR）の延長がみられ、グルコサミン塩酸塩750mg/日、コンドロイチン硫酸600mg/日に減量してもINRが延長し続け、摂取の中止及びワルファリン投与量の半減により、回復したという症例報告がある¹⁾。

食品・医薬品の規制を担当しているオーストラリアTGA（Therapeutic Goods Administration）にワルファリンとグルコサミンの相互作用を示唆する報告が12件寄せられている。グルコサミン摂取により、ワルファリン治療で安定していたINR（国際標準比）が変化し、多くの場合は無症状であったが、1名は前房出血、もう1名では喀血と点状出血が起こった¹⁾。

メカニズムや用量などの詳細は不明だが、ワルファリンとグルコサミンの相互作用によりINR（国際標準比）上昇（出血しやすくなる）のリスクが指摘されており、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）は、クマリン系抗凝固薬を服用している患者がグルコサミン含有サプリメントを摂取すると、抗凝固

作用が増幅されて出血のリスクが高まると指摘し、その評価が、2012年2月23日、欧州食品安全機関（EFSA）でも承認された¹⁾。

グルコサミン単独もしくはコンドロイチンとの併用により、ワルファリン（Coumadin）の抗凝固作用が増強し、あざや出血のリスクが上昇する可能性がある。ワルファリンを服用中の71歳の男性がグルコサミン塩酸塩とコンドロイチン硫酸の用量をそれぞれ500mg、400mg/日から1500mg、1200mg/日に増量させたところ、INRが2.3から4.7に上昇した報告がある。また、高用量のグルコサミン3000mg/日と高用量のコンドロイチン硫酸2400mg/日をワルファリンと併用したところ、顕著なINR上昇がみられた報告もある。さらに、FDA（米国食品医薬品局）には、ワルファリン服用中の患者がグルコサミンとコンドロイチンを併用し、INRの上昇、あざや出血の増加がみられた20の自発的な症例報告がよせられている。WHO（世界保健機関）にもワルファリン服用中の患者がグルコサミン単独を併用してINRが上昇した20の症例報告が寄せられている。コンドロイチンはヘパリン類似物質の一部であり、弱い抗凝固作用があると考えられる。グルコサミンもヘパリン類似物質の一部ではあるが、抗凝固作用はないと考えられている。しかし、予備的試験として実施された動物試験において、抗血小板作用をもつことが示唆されている。ワルファリン服用中の患者にはグルコサミン摂取を控えるよう、指導すべきである²⁾。

評価：2次情報^{1) 2)}に、オーストラリアTGA(Therapeutic Goods Administration)やFDA（米国食品医薬品局）、WHO（世界保健機関）にワルファリンとグルコサミンの相互作用による出血リスクの上昇を示唆する報告が多数、寄せられていることや、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）がこの相互作用を指摘し、欧州食品安全機関（EFSA）が承認したことなどが記載されている。

公的機関から注意が出ている相互作用であるため、ワルファリンを服用中の方は注意が必要であると考えます。

ビフィズス菌 BB536 (*B. longum*)

ビフィズス菌 B-3 (*B. breve*)

（「ビフィズス菌」¹⁾「BIFIDOBACTERIA」²⁾として調査を行った。）

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>・抗生物質との相互作用</p> <p>2次情報：抗生物質との併用でビフィズス菌の活性が阻害されるおそれがあるので、併用する場合は少なくとも2時間以上の間隔をおくこと¹⁾。</p> <p>特定の抗生物質との併用で乳酸菌の効果が減弱する可能性がある。ビフィズス菌は通常生きたままの菌を含むので、抗生物質との併用でかなりの数の菌の活性が阻害される可能性がある。抗生物質と乳酸菌製剤の投与は、少なくとも2時間あけるように患者に伝えるべきである²⁾。</p> <p>1次情報：抗生物質とビフィズス菌の併用による健康被害の報告なし³⁾。</p> <p>評価：2次情報^{1) 2)}に、抗生物質との併用によりビフィズス菌の活性が低下する可能性が示唆されていることが記載されているが、ビフィズス菌は抗生物質服用による下痢の予防を目的に併用されることもある。また、1次情報³⁾を検索した結果、併用による健康被害の報告はなかった。以上より、ビフィズス菌と抗生物質の併用に問題はないと評価する。</p> <p>従って、当該製品のビフィズス菌 BB536 (<i>B. longum</i>)、ビフィズス菌 B-3 (<i>B. breve</i>) と抗生物質の併用についても、安全性に留意が必要な相互作用が起こる可能性は低いと考える。</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> <p>《N-アセチルグルコサミン》 (「N-アセチルグルコサミン」¹⁾ 「グルコサミン」¹⁾ 「GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE」²⁾ 「N-ACETYL GLUCOSAMINE」²⁾ として調査を行った。)</p> <p>《ビフィズス菌 BB536 (<i>B. longum</i>)》</p> <p>《ビフィズス菌 B-3 (<i>B. breve</i>)》 (「ビフィズス菌」¹⁾ 「BIFIDOBACTERIA」²⁾ として調査を行った。)</p> <p>【評価】</p> <p>2次情報^{1) 2)}に機能性関与成分同士の相互作用に関する記載はなく、1次情報³⁾でも、相互作用の情報は検索されなかった。当該製品の機能性関与成分同士の相互作用によって、健康被害が生じる可能性は低いと評価する。従って、当該製品を販売することは適切であると考えます。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>2次情報：機能性関与成分同士の相互作用に関する記載なし^{1) 2)}。</p> <p>1次情報：機能性関与成分同士の相互作用に関する情報なし^{3) ~5)}。</p>
--	--