

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：大人のカロリミット a

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	<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>■当該製品と類似する製品における喫食実績</p> <p>[摂取集団] 日本人、18歳以上、男女、健常人、全国</p> <p>[摂取形状] 丸型錠剤</p> <p>[摂取方法] 水と一緒に摂取</p> <p>[摂取目安量] 1日4粒</p> <p>[機能性関与成分の含有量] (1日4粒当たり) ギムネマ酸9.4 mg、桑の葉由来イミノシュガー(ファゴミンとして) 0.2 mg、エピガロカテキンガレート 14 mg、キトサン 100 mg、インゲン豆由来ファセオラミン 0.29 mg、ペントメトキシフラボン 2.25 mg</p> <p>[市販食品の販売期間] 2014年6月から販売</p> <p>[これまでの販売量] 2014年6月から2017年2月までの期間に約640万製品[30日分(内容量31.1 g/120粒)、15日分(内容量15.5 g/60粒)、10回分(内容量10.4 g/40粒)、5回分(内容量5.2 g/20粒)、1回分(内容量1.0 g/4粒)]を販売。</p> <p>[健康被害情報] 弊社への連絡があった内容について解析を行った。食物アレルギーなどの個人の体質や体調に起因していると考えられるものはあるが、当該製品と類似する製品による重篤な健康被害の発生はなかった。</p> <p>【総合評価】</p> <p>当該製品と上記の類似製品では、機能性関与成分としての1日摂取量は同量だが、賦形剤の配合に違いがある。賦形剤の配合変更により崩壊性の違いはないため、消化吸収性に及ぼす影響もなく、また機能性関与成分の変質等もなく品質への影響もないことから同等の製品であると考えられる。類似製品において喫食実績により安全性が確認されていることから、当該製品における安全性に問題はないと判断した。</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、アレルギー反応はかゆみや発疹の他、重篤な症状が発現する可能性があることから、当該製品の機能性関与成分に起因したアレルギーにも、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「原材料をご参</p>
----------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>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>当該製品摂取中の健康被害については、今後も情報を収集し、必要に応じて情報開示する体制を整えている。</p> <p>当該製品の機能性関与成分について、特定保健用食品における安全性審査は実施されていなかったため、念のため、既存情報を用いた食経験および安全性試験に関する評価も実施した。既存情報を用いた評価も、喫食実績による安全性評価を裏付けるものであった。</p>
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2次情報</p> <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>当該製品の機能性関与成分である「インゲン豆由来ファセオラミン」、「キトサン」、「ギムネマ酸」、「桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）」、「エピガロカテキンガレート」、「ペンタメトキシフラボン」は、いずれも安全性が高いと評価した。</p> <p>各成分についての評価を下記する。</p> <p>インゲン豆由来ファセオラミン （「ファセオラミン」「インゲン豆抽出物」「Phaseolamin」「Bean Pod」として調査を行った。）</p> <p>《食経験》 インゲン豆由来ファセオラミンのなかには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^{a)}がある。</p> <p>a) GRN（GRAS Notices）434</p> <p>《健康被害情報》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生の莢を大量に摂取した場合はおそらく安全でないであろう。生の莢はレクチンを含むので、消化管症状を起すことがある^{1) 2)}。 ・白インゲンマメの摂取による健康被害が2006年5月23日、厚生労働省より報告されている¹⁾。

【評価】

インゲン豆由来ファセオラミンのなかには GRAS 認証を受けた製品もあり、一定の製造工程を経て製造されたインゲン豆由来ファセオラミンの安全性は高いと考える。2次情報^{1) 2)}には、インゲン豆の生の莢を大量に摂取した場合のレクチンによる消化管症状の発現についての記載があるが、当該製品に含まれるレクチンはごくわずかであることを確認しており、同様の健康被害が生じる可能性は低いと考える。

その他、当該製品のインゲン豆由来ファセオラミン1日摂取目安量0.29mg（インゲン豆抽出物として4.8mg）の5倍量までの摂取による健康被害情報はなかった^{3) 4)}。

さらに、安全性試験に関する評価も実施した（既存情報による安全性試験の評価 ④2次情報 参照）

キトサン

（「キトサン」「Chitosan」として調査を行った。）

《食経験》

キトサンのなかには FDA が定める GRAS 認証を受けた製品^{b)}もあり、キトサン3.37g/日までの摂取について、安全性が認められている。

b) GRN 443

《健康被害情報》

・血液透析を行っていた慢性腎不全の52歳男性（日本）が、処方されていた薬剤と合わせてキチンキトサン含有健康食品を推奨量の3倍摂取していたところ、出血傾向をきたした¹⁾。

・高血圧性心疾患・II型糖尿病・慢性心房細動に罹患してワルファリン（2.5mg/日）の投与を受けていた83歳男性（台湾）が、自己判断でキトサン（1日2回1,200mg）を摂取したところ INR（国際標準化プロトロンビン比）が著しく増加し、キトサンの摂取中止とビタミンKの非経口投与により INR が改善、キトサンの服用を患者

が再開したため再度 INR が上昇した。キトサンと胆汁酸の相互作用によりビタミンKの吸収が阻害されることが関連していると想定されている¹⁾。

（アレルギーに関する健康被害）

・キトサン含有健康食品を常用し、同時に喫煙も始めた17歳女性（日本）が、3ヶ月後、発熱と呼吸困難を主訴とし、喫煙チャレンジテストと薬剤リンパ球刺激試験より、喫煙とキトサン含有健康食品の両方による急性好酸球性肺炎と診断された¹⁾。

・61歳男性（日本）がキチンキトサン固形食を1年間摂取し、同時に外用もしたところ、皮膚炎を起こした。

・25歳女性（日本）がデオキシノジリマイシン（桑の葉成分）とキトサンを含む健康食品を不定期に約2週間摂取後、急性好酸球性肺炎を発症した¹⁾。

・47歳女性（日本）がキトサン含有健康食品を2錠内服したところ、約1時間半後からだを中心とした膨疹を主訴とするアナフィラキシー症状を起こした¹⁾。

・キトサンは甲殻類に由来するため、甲殻類にアレルギーも持つ人は注意が必要である²⁾。

【評価】

キトサン製品のなかにはGRAS認証を受けた製品もあり、一定の製造工程を経て製造されたキトサン製品の安全性は高いと考える。

2次情報¹⁾には、上記のような健康被害情報が記載されているが、これらの報告は、因果関係が不明な症例（キトサン以外の成分を多数含むサプリメントを摂取）や、健康被害が起こるリスクが高い症例（原疾患がある場合や、摂取量不明・過剰摂取の場合）の報告である。

その他、当該製品のキトサン1日摂取目安量100mgの5倍量までの摂取による健康被害情報はなかった^{3) 4)}。

ただし、アレルギーについては、2次情報^{1) 2)}に、上記のようなアレルギーに関連した情報や、原料である甲殻類への注意が記載されている。当該製品も原料にカニを含むため、注意が必要と考える。包材に、アレルギー物質として「かに」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

		<p>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、安全性試験に関する評価も実施した（既存情報による安全性試験の評価 ④2次情報 参照）</p> <p>ギムネマ酸 （「ギムネマ・シルベスタ」「GYMNEMA」「Gymnema Sylvestre」として調査を行った。）</p> <p>《健康被害情報》</p> <ul style="list-style-type: none">・41歳女性（日本）が、ギムネマを含むサプリメントを長期摂取したところ（摂取量等不明）、味覚低下および口腔内乾燥が生じて医療機関を受診、血清鉄値の低下が認められた。当該製品の摂取中止により血清鉄値が上昇し、味覚障害も回復したため、当該製品の長期摂取に起因した味覚障害と診断された¹⁾。 <p>（アレルギーに関する健康被害）</p> <ul style="list-style-type: none">・II型糖尿病でアセタゾラミドを2年間服用していた60歳女性（イスラエル）が、ギムネマ茶を摂取（3回/日、摂取量不明）したところ、7日目より虚弱、疲労、黄疸、食欲不振、体重減少が出現し、10日で摂取を止めたが、7日後に入院、薬剤性肝障害と診断された¹⁾。・24歳女性（日本）が、ダイエット目的にギムネマ茶を3回/日、2ヶ月程度摂取したところ（摂取量不明）、掻痒性皮疹が出現した。パッチテストでギムネマ抽出物質が、DLST試験でギムネマ茶およびトリテルペン系サポニン（ギムネマ抽出物質）が陽性であり、内服誘発試験での再発を確認したため、ギムネマ茶に含まれるトリテルペン系サポニンによる扁平苔癬と診断された¹⁾。・理論上、ガガイモ科（Asclepiadaceae）の植物と交差反応が起こる可能性があるため、ガガイモ科植物にアレルギーのある人は注意が必要である¹⁾。 <p>【評価】</p> <p>2次情報¹⁾には、ギムネマを含むサプリメント摂取（摂取量等不明）による味覚障害の報告が記載されている</p>
--	--	--

が、これまでに当該製品の摂取による味覚障害の訴えはない。当該製品を、包材に記載の摂取方法で1日摂取目安量を守って摂取する場合、味覚障害が生じる可能性は低いと考える。

その他、当該製品のギムネマ酸1日摂取目安量9.4mg(ギムネマ・シルベスタエキスとして40mg)の5倍量までの摂取による健康被害情報はなかった^{3) 4)}。

ただし、アレルギーについては、2次情報¹⁾に、上記のようなアレルギーに関連した情報が記載されているため、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「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、総括的に注意を促している。

さらに、安全性試験に関する評価も実施した（既存情報による安全性試験の評価 ④2次情報 参照）

桑の葉由来イミノシュガー(ファゴミンとして)

(「イミノシュガー」「クワ」「Mulberry」「Iminosugar」「ファゴミン」として調査を行った。)

※当該製品はホワイトマルベリーを使用しているため、ブラックマルベリーに関する記載は省略した。

《健康被害情報》

2次情報^{1) 2)}に記載なし。

(アレルギーに関する健康被害)

・桑椹(ソウジン)5gを他の漢方薬に加えて煎じ、その湯薬を摂取した30分後に全身に皮疹が発し、顔、目蓋、鼻腔、咽喉部も腫れて痒くなるという一例のケースレポートがあった。そして、その桑椹を除いた湯薬を摂取した場合は、上記のアレルギー症状が現れず、桑椹をまた加えると同様な症状が発生した¹⁾。

・25歳女性(日本)がデオキシノジリマイシン(桑の葉成分)とキトサンを含む健康食品を不定期に約2週間摂取後、急性好酸球性肺炎を発症した¹⁾。

		<p>【評価】</p> <p>2次情報^{1) 2)}には、健康被害情報の記載はない。</p> <p>その他、当該製品の桑の葉由来イミノシュガー(ファゴミンとして)1日摂取目安量0.2mg(桑の葉抽出物として200mg)の5倍量までの摂取による健康被害情報はなかった^{3) 4)}。</p> <p>ただし、アレルギーについては、2次情報¹⁾に、上記のようなアレルギーに関連した情報が記載されているため、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「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、総括的に注意を促している。</p> <p>さらに、安全性試験に関する評価も実施した(既存情報による安全性試験の評価 ④2次情報 参照)</p> <p>エピガロカテキングレート (以下、EGCG と略す)</p> <p>(「エピガロカテキングレート」「チャ(茶)」「カテキン」「Epigallocatechin gallate」「Green Tea」「Catechin」「EGCG」として調査を行った。)</p> <p>※当該製品は成人を対象にした商品であるため、小児などの未成年に関する記載は省略した。緑茶や緑茶抽出物以外についての記載、外用についての記載も省略した。</p> <p>《健康被害情報》</p> <ul style="list-style-type: none">・38歳白人女性が、緑茶抽出物200mgを含有する減量目的のサプリメントを2ヶ月間摂取し、血栓性血小板減少紫斑症を発症した¹⁾。・肥満の19歳男性(イラン)が減量のために、1日に緑茶15杯+白飯10スプーンのための極端な食事制限を実施し、2ヶ月間で30kg減量、その後運動トレーニングを開始し、14日目の運動実施1時間後に左心室細動による意識喪失を生じ、4週間経過しても意識が回復しなかった¹⁾。・糖尿病と胃がん(胃切除術)の既往歴があり、緑茶多飲、茶葉喫食(摂取量等詳細不明)の習慣があり、柿多食の嗜好のない89歳女性(日本)が、嘔吐、腹痛が出
--	--	---

		<p>現したため医療機関を受診、腫瘍による閉塞性イレウスを認め開腹手術となった。切除した腫瘍を分析したところ98%タンニンよりなる結石であったため、緑茶多飲・茶葉喫食との関連が疑われる残胃胃石イレウスと診断された¹⁾。</p> <ul style="list-style-type: none">・結核の既往歴のある51歳男性（日本）が、高濃度カテキン含有緑茶抽出物50 mg/mL含有の溶液2 mLを1～2回/日、1ヶ月間吸入したところ、過敏性肺炎を起こした¹⁾。・20歳時に十二指腸潰瘍による幽門側胃切除、55歳時にイレウス（腸閉塞）の既往歴をもつ59歳の男性（日本）が、高濃度カテキン茶の多量摂取（1.5 L/日以上）が原因と考えられる胃石性イレウスを複数回、発症した¹⁾。・過剰摂取は便秘、消化不良、めまい、動悸、不整脈、興奮、不眠を起こす。他には神経過敏、動揺、振せん、妄想、頭痛、利尿、不安、頻呼吸、胸焼け、食欲不振、腹部膨満、腹痛、鼓腸、吐き気、嘔吐、下痢、耳鳴り、血糖値上昇、コレステロール値上昇、肝毒性、ひきつけを起こすことがある。これらの症状は5～6L/日に相当する緑茶あるいは緑茶抽出物を摂取したときに起こりやすい¹⁾。・経口で、緑茶摂取は吐き気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、消化不良、鼓腸、下痢を起こす。また、中枢神経刺激、眠気、不眠、疲れ、興奮、震戦、落ち着きのなさ、混乱を起こす可能性もある。これらの症状は5～6L/日に相当する緑茶あるいは緑茶抽出物を摂取したときに起こりやすい²⁾。 <p>（アレルギーに関する健康被害）</p> <ul style="list-style-type: none">・緑茶のアレルギー症状には咳、呼吸困難、意識消失、ぜん息がある^{1) 2)}。・アレルギー性鼻炎の既往歴がある緑茶製造工場勤務の21歳男性（日本）が緑茶を摂取したところ、全身の紅斑、呼吸困難、膨疹、意識消失を来し、緑茶アレルギーを合併した緑茶喘息と診断された¹⁾。・20代の時にジュエリーによるニッケル接触性アレルギーの経験がある40歳女性（韓国）が、緑茶を10杯/
--	--	---

		<p>日以上、数年間摂取したところ、摂取開始数ヶ月後から、色素沈着性接触性口唇炎を発症し、緑茶摂取の中止により改善した¹⁾。</p> <p>【評価】 2次情報^{1) 2)}には、上記のような健康被害情報が記載されているが、これらの報告は、健康被害が起こるリスクが高い症例（原疾患がある場合や、摂取量不明・過剰摂取の場合）の報告である。 その他、当該製品のEGCG 1日摂取目安量14mg（緑茶抽出物として200mg）の5倍量までの摂取による健康被害情報はなかった^{3) 4)}。 ただし、アレルギーについては、2次情報^{1) 2)}に、上記のようなアレルギーに関連した情報が記載されているため、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「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、総括的に注意を促している。</p> <p>さらに、安全性試験に関する評価も実施した（既存情報による安全性試験の評価 ④2次情報 参照）</p> <p>ペンタメトキシフラボン （「ペンタメトキシフラボン」「ブラックジンジャー」「Pentamethoxyflavone」「Black Ginger」として調査を行った。）</p> <p>《健康被害情報》 2次情報に記載なし^{1) 2)}。</p> <p>【評価】 2次情報^{1) 2)}には、健康被害情報は記載されていない。 その他、当該製品のペンタメトキシフラボン1日摂取目安量2.25mg（ブラックジンジャーエキス150mg）の5倍量までの摂取による健康被害情報はなかった^{3) 4)}。</p> <p>さらに、安全性試験に関する評価も実施した（既存情報</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		による安全性試験の評価 ④2次情報 参照)
		(データベース名) 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 3. 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 被害関連情報 4. 食品安全総合情報システム - 食品安全委員会 5. GRAS Notices - U. S. Food and Drug Administration
	③ 1次情報	(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)
		(参考文献一覧) (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	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>インゲン豆由来ファセオラミン (「ファセオラミン」「インゲン豆抽出物」「Phaseolamin」「Bean Pod」として調査を行った。)</p> <p>2次情報に次のような記載がある。</p> <p>《全般的な安全性》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・適切に摂取すれば安全性が示唆されている。インゲン莢抽出物は2～3ヶ月、安全に摂取できた¹⁾。 ・経口摂取の副作用としては、吐き気、嘔吐、下痢、胃痛が報告されている¹⁾。 ・経口で適切に摂取すれば安全性が示唆されている。多くの試験で特定の白インゲン豆抽出物(Phase 2, Pharmachem Labs)が評価されており、3g/日までを2～
-----------------	--------	--

3 ヶ月間摂取した場合の安全性が示唆されている。他のインゲン豆抽出物も3 ヶ月までの使用について、安全性が示唆されている²⁾。

引用論文を確認したところ、安全性が示唆されている試験が4報、確認できた。そのうち、より長期に実施された2報^{c) d)}の試験概要を、下記する。

▶健常肥満者を対象に、プラセボ対照ランダム化比較試験（62名にインゲン豆抽出物900mg/日もしくはプラセボを3 ヶ月間摂取させた試験）とオープン試験（24名にインゲン豆抽出物900mg/日もしくは1800mg/日を9 ヶ月間摂取させた試験）を実施し、脂質などへの有効性を検討した試験において、いずれの試験においても、被験物質の忍容性は高かった^{c)}。

▶健常軽度肥満者40名を対象に、インゲン豆抽出物含有サプリメント（インゲン豆抽出物600mg/日+イヌリン600mg/日+ガルシニア抽出物150mg/日）もしくはプラセボを12週間摂取させた試験において、両群ともに有害事象の発現は報告されなかった^{d)}。

c) Nutrition. 2002 Sep;18(9):729-33.

d) Int J Med Sci. 2007 Jan 24;4(1):45-52.

【評価】

当該製品のインゲン豆抽出物としての1日摂取目安量は4.8mgであり、安全性が示唆されている試験の量に比べて少ない。

既存情報を用いた食経験の評価と併せ、当該製品のインゲン豆由来ファセオラミンの安全性は高いと考えるが、同等性に懸念が残るため、1次情報の検索を実施した（既存情報による安全性試験の評価 ⑤1次情報 参照）。

《妊娠・授乳中》

・妊娠中・授乳中の使用の安全性については十分な情報がないため避ける^{1) 2)}。

【評価】

2次情報^{1) 2)}に「安全性については十分な情報がない」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。

キトサン

(「キトサン」「Chitosan」として調査を行った。)

2次情報に次のような記載がある。

《全般的な安全性》

- ・経口摂取、外用で安全性が示唆されている¹⁾。
- ・経口で短期間の摂取は安全性が示唆されている。キトサンは4週間から6ヵ月の経口摂取はもしくは外用での臨床試験で安全に使用されている²⁾。
- ・36名の高齢者（平均80±3歳、試験群18名、韓国）を対象とした群間比較試験において、キトサン5.1g/日を8週間摂取させたところ、血清サイトカインレベルおよびその他の血液生化学レベルに変化はみられず、安全に使用できた¹⁾。
- ・経口摂取の忍容性は高い。有害事象は胃腸障害、吐き気、腹部膨満感、便量の増加、便秘などである²⁾。

引用論文を確認したところ、安全性が示唆されている試験が6報、確認できた。そのうち、日本人を対象にした2報^{e) f)}の試験概要を、下記する。

- ▶30～70歳の軽～中程度の高コレステロール血症の女性（薬の服用なし）84名にキトサン1.2g/日もしくはプラセボを8週間摂取させてコレステロール低下効果を検討した試験において、キトサン摂取群における有害事象の発現は、喉の渇きが3名、口内炎が1名であった。臨床検査値の変化はわずかで一過性のものであり、検査値異常のある被験者についてもそれに関連した臨床症状の発現はなかった^{e)}。

▶19～32歳の健常人の男女250名にキトサン3g/日もしくはプラセボを24週間摂取させて減量効果を検討した試験において、試験期間中に入院や癌の発現があったが、キトサン摂取群とプラセボ摂取群で発現頻度に有意差はなかった。また、胃腸障害の発現は、キトサン摂取群のほうがプラセボ摂取群より有意に多かったが、その他の有害事象については、両群で有意差は認められなかった^{f)}。

e) Nutrition. 2002 Sep;18(9):729-33.

f) Int J Med Sci. 2007 Jan 24;4(1):45-52.

【評価】

当該製品のキトサン1日摂取目安量は100mgであり、安全性が示唆されている試験の量に比べて少ない。

キトサンは基本構造が定められた物質であるため、これらの試験で用いられたキトサンと当該製品のキトサンの同等性は高いと考える。

既存情報を用いた食経験の評価と併せ、当該製品のキトサンの安全性は高いと評価する。

《妊娠・授乳中》

・妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないので使用を避ける^{1) 2)}。

【評価】

2次情報^{1) 2)}に「安全性については十分なデータがない」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。

ギムネマ酸

(「ギムネマ・シルベスタ」「GYMNEMA」「Gymnema Sylvestre」として調査を行った。)

2次情報に次のような記載がある。

		<p>《全般的な安全性》</p> <ul style="list-style-type: none">・ギムネマ・シルベスタを適切に経口摂取することは安全性が示唆されている¹⁾。・健常成人 13 名に 0.5 g のギムネマ・シルベスタを経口投与したところ、投与 60 分後までは甘味麻痺作用が生じたが、12 名が胃部不快感・吐き気などの副作用を訴え、次回の服用を拒んだ¹⁾。・経口で適切に摂取した場合は安全性が示唆されている。20 ヶ月までの使用について、安全性が示唆されている²⁾。 <p>引用論文を確認したところ、安全性が示唆されている試験が 3 報、確認できた。そのうち、ギムネマ酸量が明記されている試験^{g)} と、ギムネマ・シルベスタエキスを最長 30 ヶ月間摂取した試験^{h)} の概要を、下記する。</p> <p>▶21～50 歳の健常人 90 名を①ヒドロキシクエン酸群 ②ヒドロキシクエン酸 + ナイアシン結合クロム + ギムネマ・シルベスタエキス 400mg/日（ギムネマ酸として 100mg/日）群 ③プラセボ群 に割付け、体重コントロール効果を検討した試験において、試験を完了した 82 名において、重篤な有害事象の発現は報告されなかった。軽度な有害事象の発現についても、サプリメント摂取群とプラセボ群で有意差はみられなかった^{g)}。</p> <p>▶インスリン依存性糖尿病 (IDDM) 患者 27 名にギムネマ・シルベスタエキス (GS4) 400mg/日を最長 30 ヶ月間摂取させ、摂取しない群をコントロールとし、血糖コントロールへの効果を検討した試験において、GS4 摂取群で 1 名、低血糖が頻繁に発現したためにドロップアウトした患者がいたが、この患者は不安定型糖尿病であることが判明した。その他、GS4 摂取群において悪心、嘔吐、疲労、不眠症、胃腸障害などの副作用の発現は報告されなかった^{h)}。</p> <p>g) Int J Clin Pharmacol Res. 2005;25(3):133-44. h) J Ethnopharmacol. 1990 Oct;30(3):281-94.</p>
--	--	--

【評価】

当該製品のギムネマ酸 1 日摂取目安量は 9.4mg であり、ギムネマ・シルベスタエキスとしての 1 日摂取目安量は 40mg である。これは、安全性が示唆されている試験の量に比べて少ない。

ギムネマ酸は構造式が定められた物質であるため、これらの試験と当該製品のギムネマ酸の同等性は高いと考える。

既存情報を用いた食経験の評価と併せ、当該製品のギムネマ・シルベスタの安全性は高いと評価する。

《妊娠・授乳中》

・妊娠中・授乳中の使用の安全性については十分な情報がないため避ける^{1) 2)}。

【評価】

2 次情報^{1) 2)}に「安全性については十分な情報がない」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。

桑の葉由来イミノシュガー(ファゴミンとして)

(「イミノシュガー」「クワ」「Mulberry」「Iminosugar」「ファゴミン」として調査を行った。)

※当該製品はホワイトマルベリーを使用しているため、ブラックマルベリーに関する記載は省略した。

2 次情報に次のような記載がある。

《全般的な安全性》

・マグワ(ホワイトマルベリー)は適切に使用する場合、安全に摂取することができるハーブ¹⁾。

・経口で適切に摂取すれば、おそらく安全である。臨床試験において、桑の葉 1.2g 1 日 3 回摂取は、5 週間まで安全に使用できた²⁾。

引用論文を確認したところ、1 報は桑の葉乾燥後粉碎物

3g/日を用いた試験、もう1報は桑の葉抽出物 3.6g/日を用いた試験であった。当該製品は桑の葉抽出物を用いており、同等性の観点から、後者の試験¹⁾を評価対象とした。試験概要を下記する。

▶健常人 12 名に桑の葉抽出物 3.6g/日もしくはプラセボを 38 日間摂取させて食後血糖への効果を検討した、日本で実施された試験において、桑の葉抽出物の摂取による低血糖の発現はなかった。また、血液検査の指標（総タンパク、ALP、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、T-Bill など）に変化はなかった。これらの結果は、桑の葉抽出物の安全性を示唆している¹⁾。

i) J Agric Food Chem. 2007 Jul 11;55(14):5869-74.

【評価】

当該製品の桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）の1日摂取目安量は桑の葉抽出物として200mgであり、上記で安全性が示唆されている量に比べて少ない。一般的に、桑の葉抽出物に含まれるイミノシュガー量は数%であるため、上記試験で用いられている桑の葉抽出物のイミノシュガー含有量は当該製品のイミノシュガー量に比べて多いと推考される。

既存情報を用いた食経験の評価と併せ、当該製品の桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）の安全性は高いと考えるが、同等性に懸念が残るため、1次情報の検索を実施した（既存情報による安全性試験の評価 ⑤1次情報 参照）。

《妊娠・授乳中》

・妊娠中・授乳中のサプリメント使用の安全性については十分な情報が無いため、避けるべきである^{1) 2)}。

【評価】

2次情報^{1) 2)}に「安全性については十分な情報がない」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。

エピガロカテキンガレート（以下、EGCG と略す）

（「エピガロカテキンガレート」「チャ（茶）」「カテキン」「Epigallocatechin gallate」「Green Tea」「Catechin」「EGCG」として調査を行った。）

※当該製品は成人を対象にした商品であるため、小児などの未成年に関する記載は省略した。緑茶や緑茶抽出物以外についての記載、外用についての記載も省略した。

2次情報に次のような記載がある。

《全般的な安全性》

- ・緑茶は適量であれば経口摂取でおそらく安全である¹⁾。
- ・緑茶エキスの経口摂取は安全性が示唆されている。カフェイン7%含有エキスは6ヶ月まで安全とされる¹⁾。
- ・緑茶飲料の適量摂取は安全性が示唆されている。緑茶はアジアで日常的に摂取されており、重篤な有害事象の発現との関連はない²⁾。
- ・緑茶抽出物の経口摂取は、おそらく安全である。カフェイン7%～12%を含有する緑茶抽出物は2年まで安全に使用されている。特定のカフェインレス EGCG 高含有緑茶抽出物（Teavig, DSM Nutritional products）は12週まで安全に摂取できた。さらに、緑茶抽出物はガルシニア、カフェイン、バナバ抽出物を含む混合ハーブとしても12週まで安全に摂取できた²⁾。
- ・EGCG 200mg 以上を含む緑茶製品は有害事象の発現増加と関連するようである²⁾。

【評価】

2次情報^{1) 2)} に上記のような記載があり、緑茶、緑茶抽出物は適量であれば、「おそらく安全である」と評価されている。EGCGについては、「特定のカフェインレスEGCG高含有緑茶抽出物は12週まで安全に摂取できた²⁾。」
「EGCG 200mg 以上を含む緑茶製品は有害事象の発現増加と関連するようである²⁾。」との記載があるが、引用論文が確認できなかった。そのため、EGCGの安全性につ

		<p>いては、十分な評価がおこなえないと判断し、1次情報の検索を実施した（既存情報による安全性試験の評価⑤1次情報 参照）。</p> <p>《妊娠・授乳中》</p> <ul style="list-style-type: none">・妊娠中においては適量であれば緑茶の経口摂取は安全性が示唆されている。妊娠中の摂取については賛否両論あるが、中程度の量の摂取で臨床上重篤な副作用の報告はない。多量摂取は危険性が示唆されている¹⁾。・出産後6ヶ月以内の母親6,942名（症例518名、アメリカ、カナダ）を対象とした3つの症例対照研究のデータを用いた解析において、妊娠初期の茶摂取量と子どもの二分脊椎発症リスクに関連は認められなかったが、葉酸摂取量400μg/日以上かつ茶摂取量3カップ/日以上の場合、リスクが増加する傾向が認められた¹⁾。・授乳中においては適量であれば緑茶の経口摂取は安全性が示唆されている。多量摂取は危険性が示唆されている¹⁾。・妊婦における緑茶の適量経口摂取は、おそらく安全である²⁾。・大量の緑茶摂取は葉酸拮抗に働き、葉酸不足に関連した先天性欠損症のリスクを増加させることが懸念される。<i>in vitro</i>で、緑茶に含まれるカテキンはジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害した。この酵素は葉酸の活性体への変換に働く。予備的試験において、妊娠中の緑茶摂取の増加は二分脊椎症のリスク増加に関連することが示唆されている。また、疫学調査において、緑茶高摂取（57.3mL/1000kcal）の妊娠中女性の血清葉酸値は、緑茶適量あるいは少量摂取の被験者に比べて低かったことが示唆されている。妊娠中の緑茶摂取の安全性の確認には、更なるエビデンスが必要である。現在のところ、妊娠女性には、大量の緑茶摂取を控えるようにアドバイスすべきである²⁾。・授乳中における緑茶の適量経口摂取は、おそらく安全である²⁾。・授乳中における緑茶の大量経口摂取はおそらく安全ではない。緑茶摂取は新生児の興奮や腸の動きを増加させる原因となる可能性がある。授乳中の緑茶の大量あるい
--	--	---

		<p>は過剰摂取は控えるべきである²⁾。</p> <p>【評価】</p> <p>2次情報^{1) 2)}には妊娠中の緑茶の大量あるいは過剰摂取について、注意が必要であると記載されている。</p> <p>当該製品のEGCG 1日摂取目安量は14mgであり、緑茶に換算しても過剰摂取には該当しない。従って、おそらく安全であると考え。</p> <p>〈肝機能への影響〉</p> <ul style="list-style-type: none">・2007年6月までを対象に2種のデータベースで検索できた症例報告および、アメリカ、オーストラリア、イギリス、カナダの政府機関に寄せられた症例報告を対象にシステマティックレビューを行ったところ、緑茶製品に関する症例報告216報のうち、34報が肝障害に関するものであり、このうち27報は緑茶製品に関連する可能性あり、7報は関連の疑いが強いという報告がある。障害は濃縮された緑茶抽出物を空腹状態で摂取した条件において発現するようである¹⁾。・1999年から2008年10月までを対象に1つのデータベースで検索できた、緑茶製品の摂取による肝障害の症例報告は34例、この他にイタリア保健省 (Italian National Institute of Health) 監視システムからの報告が2例あり、摂取中止後の経過が報告されている29例では、全て摂取中止により症状が回復した¹⁾。・2004～2010年にアメリカの薬物性肝障害の症例収集ネットワーク (DILIN) にハーブサプリメントによる肝障害が57例報告され、使用された97製品中49製品(50.5%)がカテキンを含有していた¹⁾。・閉経後の女性1,075名(試験群538名、59.9±5.0歳、アメリカ)を対象とした二重盲検無作為化プラセボ比較試験において、緑茶抽出物カプセル(総カテキン1,315mg/日、EGCG 843mg/日)を12ヶ月間摂取させたところ、有害事象の発生率に影響は認められなかったが、緑茶抽出物摂取群では吐き気と皮膚症状の発生頻度が高く、下痢の頻度は低く、肝機能マーカーのALT上昇を起こした者が多かった¹⁾。・37歳のヒスパニック系女性(パキスタン)が、緑茶を
--	--	---

		<p>主成分とした抽出物 383.3 mg を含有するサプリメントを4ヶ月間摂取し、腹痛、吐き気、黄疸などの症状を呈し、血中肝障害マーカーの上昇、肝細胞壊死、炎症がみられた¹⁾。</p> <ul style="list-style-type: none">・α-1 アンチトリプシン MZ 型の24歳白人女性（アメリカ）が、体重減少を目的に緑茶抽出物（EGCG 135 mg 含有）を含むサプリメント2錠を空腹時に2回/日、3ヶ月摂取したところ、褐色尿、無胆汁便、上腹部痛、進行性疲労、血中肝酵素値（ALT、ALP、総ビリルビン）の上昇および肝生検によるネクロシスを伴う炎症が認められ、当該製品摂取との因果関係が疑われる肝障害と診断された。当該製品中止後3週間経っても回復せず、医薬品（プレドニゾン）投与により回復した¹⁾。・ヒスパニック系の16歳男性（アメリカ）が、体重減少を目的に、数種類のサプリメント製品とともに緑茶抽出物含有サプリメントを2粒/日（EGCG 400 mg/日含有）、60日間摂取したところ、黄疸、暗色尿、腹痛などを呈し、急性肝不全と診断された¹⁾。・乳がんの既往歴があり、アナストロゾール（アロマターゼ阻害薬）、ラミプリル（降圧薬）、オキシブチニン（抗排尿障害薬）、ビタミンD3サプリメントを服用中の63歳女性（ドイツ）が、デカフェイン緑茶抽出物725 mg/日を約40日間摂取したところ、倦怠感、黄疸、かゆみ、尿と便の変色などを呈し、緑茶抽出物が原因と思われる薬剤性肝炎と診断された¹⁾。・16歳女性（イギリス）が、減量目的でインターネットにて購入した中国緑茶を3カップ/日以上、3ヶ月間摂取したところ、吐き気、全身の関節痛、腹痛、黄疸を生じ、急性肝炎と診断された。当該製品の摂取中止で速やかに改善し、CIOMS/RUCAM 評価にて”probable”と判定されたため、摂取した中国緑茶が原因と考えられた¹⁾。・4名の女性（57～68歳、米国）がFlavocoxid（バイカリンとカテキンから構成される変形性関節症の治療のメディカルフード、ブランド名Limbrel）250 mgまたは500 mg 錠×2回/日、1～3ヶ月間摂取したところ、血中肝機能マーカー（ALT、ALP、bilirubin）の著しい上昇を伴う肝障害の症状を呈し、摂取中止後3～12週間で改善した¹⁾。
--	--	--

		<p>・3名の女性（31、56、59歳、スペイン）が抜毛対策を謳った、緑茶カテキン、ブドウ種子カテキン、タウリン、亜鉛含有サプリメント製品（Inneov masa capilar(R)）を23日～1ヶ月間摂取したところ（摂取量不明）、急性肝炎を発症した¹⁾。</p> <p>・ある種の緑茶製品が肝障害を誘発する可能性が示唆されている。少なくとも14報の錠剤の緑茶抽出物製品に関連する肝障害が報告されている。しかし、緑茶飲料の摂取に関連した肝障害発現の報告は少なくとも1つである。多くの症例が細胞障害性あるいは胆汁うっ滞型を示している。緑茶抽出物のサプリメントを摂取後、肝障害の症状発現までの期間は5～120日であった。多くの場合、緑茶抽出物の摂取を中止すると肝機能は正常に戻った。特定の緑茶エタノール抽出物（Exolise, Arkopharma）を摂取した少なくとも1つの症例では、肝移植が必要な肝障害が発現した。このため、製造メーカーはこの製品を市場から撤廃した。この有害事象が発現する機序は不明である。アレルギー反応ではないようである。例えば、エタノール抽出などのある種の抽出過程が肝障害性の成分を生成している可能性もある。多くの場合、緑茶製品にどんな成分が含有されているかまでは評価されていない²⁾。</p> <p>【評価】</p> <p>2次情報^{1) 2)}の引用論文を確認したところ、多くの症例報告で、「起因物質は緑茶抽出物であると考えられる」と結論づけられていた。ただし、EGCG摂取量の記載がある報告^{j~1)}のEGCG摂取量（270～400mg/日）は当該製品のEGCG1日摂取目安量14mgに比べて多い。また、閉経後の女性1075名を対象に緑茶抽出物の乳癌リスクへの影響を検討したRCT^{m)}において、緑茶抽出物摂取群はプラセボ摂取群に比べて肝機能マーカーALTの上昇を起こした者が多かった報告があるが、緑茶抽出物中のEGCGは843mg/日と大量である。</p> <p>既述の通り、緑茶の適量摂取は安全性が示唆されている。緑茶に含まれるカテキン量は約100mg/杯である。カテキン中のEGCGは一般的に、50～60%と言われており、当該製品のEGCG1日摂取目安量はこの範囲内である。</p>
--	--	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>従って、当該製品の EGCG により肝障害が誘発される可能性は低いと考える。</p> <p>j) World J Hepatol. 2012 Apr 27;4(4):154-7. k) World J Gastroenterol. 2013 Aug 21;19(31):5174-7. l) J Ethnopharmacol. 2014 Aug 8;155(1):165-70. m) Food Chem Toxicol. 2015 Sep;83:26-35.</p> <p>ペンタメトキシフラボン （「ペンタメトキシフラボン」「ブラックジンジャー」「Pentamethoxyflavone」「Black Ginger」として調査を行った。）</p> <p>2次情報に次のような記載がある。</p> <p>《全般的な安全性》 調べた文献の中に見当たらない¹⁾。</p> <p>【評価】 2次情報の情報は不十分であるため、1次情報の検索を実施した(既存情報による安全性試験の評価 ⑤1次情報参照)。</p>
		<p>(データベース名)</p> <p>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>
	<p>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>	<p>(調査時期) 2016年6月10日～2016年6月17日 (検索条件) インゲン豆由来ファセオラミン <PubMed > ("Phaseolus"[Mesh] and extract) or "Phaseolamin" <JDreamIII > (("インゲン豆"/AL or "インゲンマメ"/AL or "いんげんまめ"/AL or "common bean"/ALE or "phaseolus</p>

	<p>vulgaris"/ALE or "Kidney Bean"/ALE or "phaseoli"/ALE) and ("抽出物"/AL or "エキストラクト"/AL)) or "ファセオラミン"/AL or "phaseolamin"/ALE</p> <p><医中誌></p> <p>((インゲン豆/AL or インゲンマメ/AL or いんげんまめ/AL or common bean/AL or phaseolus vulgaris/AL or Kidney Bean/AL or phaseoli/AL) and (抽出物/AL or エキストラクト/AL)) or ファセオラミン/AL or phaseolamin/AL</p> <p>桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）</p> <p><PubMed ></p> <p>("Morus"[Mesh] and extract) or "Iminosugar"</p> <p><JDreamIII ></p> <p>(("桑の葉"/AL or "くわの葉"/AL or "クワの葉"/AL or "Mulberry"/ALE) and ("抽出物"/AL or "エキストラクト"/AL)) or "イミノシュガー"/AL or "Iminosugar"/ALE</p> <p><医中誌></p> <p>((桑の葉/AL or くわの葉/AL or クワの葉/AL or Mulberry/AL) and (抽出物/AL or エキストラクト/AL)) or イミノシュガー/AL or Iminosugar/AL</p> <p>エピガロカテキングレート</p> <p><PubMed ></p> <p>"epigallocatechin gallate" or "EGCG" or "green tea extract" or "catechin"</p> <p><JDreamIII ></p> <p>"EGCg"/ALE or "EGCG"/ALE or "エピガロカテキングレート"/AL or "エピガロカテキングレート"/AL or "Epigallocatechin Gallate"/ALE or "カテキン"/AL or "Catechin"/ALE or "緑茶エキス"/AL or "緑茶抽出物"/AL</p> <p><医中誌></p> <p>EGCg/AL or EGCG/AL or エピガロカテキングレート/AL or エピガロカテキングレート/AL or "Epigallocatechin Gallate"/TH or "Epigallocatechin Gallate"/AL or カテキン/AL or Catechin/TH or</p>
--	---

	<p>Catechin/AL or 緑茶エキス/AL or 緑茶抽出物/AL</p> <p>ペンタメトキシフラボン</p> <p><PubMed > (“Black Ginger” or “Kaempferia parviflora” or Krachaidum) and extract) or Pentamethoxyflavone</p> <p><JDreamIII > “ブラックジンジャー”/AL or “クラチャイダム”/AL or “クラチャイ・ダム”/AL or “黒ウコン”/AL or “黒ショウガ”/AL or “黒しょうが”/AL or “黒生姜”/AL or “ペンタメトキシフラボン”/AL or “Black Ginger”/ALE or “Kaempferia parviflora”/ALE or “Krachaidum”/ALE or “Pentamethoxyflavone”/ALE</p> <p><医中誌> ブラックジンジャー/AL or クラチャイダム/AL or クラチャイ・ダム/AL or 黒ウコン/AL or 黒ショウガ/AL or 黒しょうが/AL or 黒生姜/AL or ペンタメトキシフラボン/AL or Black Ginger/AL or Kaempferia parviflora/AL or Krachaidum/AL or Pentamethoxyflavone/AL</p> <p>(検索した件数)</p> <p>インゲン豆由来ファセオラミン：442 件 桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）：749 件 エピガロカテキングレート：29215 件 ペンタメトキシフラボン：328 件</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p>臨床試験以外の文献、経口摂取以外の文献、当該製品の成分と基原や由来が異なる原料を用いた文献、当該製品の1日摂取目安量以下の量を用いた文献、重篤な疾患の患者を対象にした文献、安全性に関する記載のない文献を除外した。さらに、重複した報告を整理した。</p> <p>それぞれの成分について評価に用いた報告件数は以下のようになった。</p> <p>インゲン豆由来ファセオラミン：2 件 桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）：3 件 エピガロカテキングレート：25 件 ペンタメトキシフラボン：3件</p> <p>(安全性の評価)</p>
--	--

インゲン豆由来ファセオラミン

評価に用いた2報¹⁾ ²⁾の試験概要を下記する。

▶25～54歳の軽度肥満（血糖降下剤を服用中の者、糖尿病や高脂血症者を含む）の男女18名にファセオラミン含有ハーブ加工食品（ファセオラミン摂取量1200mg/日）を3ヵ月間摂取させて安全性や減量効果を検討したオープン試験において、摂取前後で腎臓や肝臓機能の指標値に変化はなく、その他の生化学的検査値についても、摂取前後で変化はみられなかった¹⁾。

▶20～55歳の体脂肪が高めの健常人10名にファセオラミン含有食品（ファセオラミン摂取量750mg/日）を8週間摂取させて抗肥満効果と安全性を検討したオープン試験において、試験期間中、血液検査項目、血圧、自覚症状などで特に問題となる事象は認められなかった。また、自覚症状および観察所見から、摂取期間中、試験食品によると思われる有害事象の発現は認められなかった²⁾。

【評価】

当該製品のインゲン豆由来ファセオラミン1日摂取目安量より多い量を用いた上記試験で有害事象の発現は報告されておらず、安全性が示唆されていた。

ファセオラミンは『白インゲン豆水抽出物の α -アミラーゼ阻害活性画分』と定められた物質であるため、これらの試験で用いられたインゲン豆由来ファセオラミンと当該製品のインゲン豆由来ファセオラミンの同等性は高いと考える。

〔食経験の評価 既存情報を用いた評価 ②2次情報〕と
〔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〕の評価と併せ、当該製品のインゲン豆由来ファセオラミンの安全性は高いと評価する。

桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）

評価に用いた3報³⁾～⁵⁾の試験概要を下記する。

▶40名の耐糖能異常者に、桑の葉抽出物 5g/日もしくはプラセボを4週間摂取させて耐糖能異常への有効性を検討した試験において、血液学のおよび生化学的検査値を含む安全性に関する指標に、両群で有意差は認められなかった。また、脱落した被験者を含め、試験期間を通じて、重篤な有害事象の発現はみられなかった³⁾。

▶25名の脂質異常症患者に桑の葉抽出物 2520mg/日を12週間摂取させて脂質異常症への有効性を検討したオープン試験において、試験期間中、下痢などの軽度な胃腸障害がみられたが、重篤な有害事象の発現はなかった⁴⁾。

▶23名の脂質異常症患者に桑の葉抽出物 2520mg/日を12週間摂取させて脂質異常症への有効性を検討したオープン試験において、いずれの被験者においても、重篤な有害事象の発現はなかった。23名中6名で下痢の症状がみられた。2名で眠気がみられ、1名で食欲良好ながらも便秘と腹部膨満感がみられた。しかし、これらの有害事象は被験物質を摂取後1週間のうちに発現し、消失した⁵⁾。

【評価】

ファゴミンは構造式が定められた物質である。1次情報の評価に用いた試験においても、桑の葉抽出物中のファゴミン量の記載はなかったが、一般的に、桑の葉抽出物には数%のファゴミンが含まれている。これらの試験の桑の葉抽出物の量は当該製品の桑の葉抽出物の量に比べて大量であり、ファゴミンとしての量も多いと推考される。これらの試験で重篤な有害事象の発現は報告されておらず、安全性が示唆されていた。

下痢などの軽度な有害事象が発現した報告があったが、当該製品の桑の葉抽出物1日摂取目安量の5倍量以上を用いた試験における報告であり、当該製品の摂取で同様の症状が発現する可能性は低いと考える。

〔食経験の評価 既存情報を用いた評価 ②2次情報〕と

〔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〕の評価と併せ、当該製品の桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）の安全性は高いと評価する。

エピガロカテキンガレート（以下、EGCG と略す）

評価に用いた 25 報の試験うち 2 報⁶⁾ ⁷⁾ について、試験概要を下記する。

▶19～49 歳の健常肥満女性 90 名を EGCG 300mg/日群もしくはプラセボ群にランダムに割付け、12 週間摂取させた試験において、両群において、被験物に関連したドロップアウトはなかった。肝機能の指標は介入前、介入後ともに正常範囲内であり、EGCG 摂取群とプラセボ群の間で有意差もみられなかった⁶⁾。

▶65 歳以上の高齢者 95 名と 20～65 歳の成人 90 名のそれぞれを、①EGCG 50mg/日となるように調整された緑茶エキス低用量摂取群、②EGCG 100mg/日となるように調整された緑茶エキス高用量摂取群、③プラセボ（麦茶）摂取群にランダムに割付け、4 ヶ月間摂取させてインフルエンザ発症への影響を検討した試験において、成人群では、腹部症状を訴えた被験者が高用量群で 3 名、低用量群で 1 名存在したが、プラセボ群ではそのような訴えがなかったことから、試験品と関連した事象である可能性が示唆された。その他、死亡や入院は施設の医師により試験品との関連はないと判断された。肝腎機能などのスクリーニングを行ったところ、インフルエンザ接種後の臨床検査値に、3 群間で有意差はみられなかった⁷⁾。

【評価】

25 報の試験全てで、重篤な有害事象の発現はなかったと記載されており、安全性が示唆されていた。数報で腹部症状の報告があったが、症状の発現は上記試験⁷⁾ でみられるように用量依存的であると考えられ、当該製品の EGCG 1 日摂取目安量で発現する可能性は低いと評価す

る。

EGCG は構造式が定められた物質であるため、これらの試験と当該製品の EGCG の同等性は高いと考える。また、日本で実施された試験⁷⁾ もあり、日本人への外挿性は高いと考える。

〔食経験の評価 既存情報を用いた評価 ②2 次情報〕と
〔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〕の評価と併せ、当該製品の EGCG の安全性は高いと評価する。

ペンタメトキシフラボン

評価に用いた 3 報⁸⁾ ~¹⁰⁾ の試験の概要を下記する。

▶健康な学生 19 名もしくは 17 名を対象に、乾燥ブラックジンジャー1.35g を単回摂取することによるパワー発揮や持久力への有効性を検討した2回の二重盲検ランダム化クロスオーバー試験において、有害事象が発現した記載はなかった⁸⁾。

▶40 名の健常男性を、ブラックジンジャーエキス 150mg（ペンタメトキシフラボンとして 2.25mg）/日を含むサプリメント、もしくはプラセボに割付けてエネルギー代謝量、脂肪酸化量への影響を検討した二重盲検ランダム化クロスオーバー試験において、試験期間を通じて試験食品との関連が示唆される有害事象の発現はなかった⁹⁾。

▶60 名の健康な学生を、ブラックジンジャー抽出物 180mg（ペンタメトキシフラボンとして 4.14mg）/日摂取群（30 名）、もしくはコントロール群（30 名）に割付けて 12 週間摂取させ、身体機能への有効性を検討した二重盲検ランダム化比較試験において、いずれの群においても試験期間を通じてドロップアウトはなく、有害事象の発現もなかった。また、肝機能や腎機能への影響をみた血液生化学検査は全て正常範囲内であった¹⁰⁾。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>【評価】</p> <p>当該製品のペンタメトキシフラボンあるいはブラックジンジャー抽出物と同等量以上を用いた上記試験で、重篤な有害事象の発現は報告されておらず、安全性が示唆されていた。</p> <p>ペンタメトキシフラボンは構造式が定められた物質であるため、これらの試験と当該製品のペンタメトキシフラボンの同等性は高いと考える。</p> <p>〔食経験の評価 既存情報を用いた評価 ②2次情報〕と 〔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〕の評価と併せ、当該製品のペンタメトキシフラボンの安全性は高いと評価する。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 東方医学. 2006 Mar;21(4):41-47. 2. 新薬と臨床. 2005 Jul;54(7):916-925. 3. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015 Jun;22(2):149-54. 4. Biomed Res Int. 2013;2013:787981. 5. Phytother Res. 2011 Mar;25(3):365-9. 6. Allergol Int. 2009 Sep;58(3):437-44. 7. 診療と新薬. 2015 Jul;52(7):718-726. 8. J Sports Sci. 2010 Sep;28(11):1243-50. 9. 薬理と治療. 2016 Mar;44(3):443-451. 10. Med Sci Monit Basic Res. 2015 May 6;21:100-8. <p>(その他)</p>
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>医薬品と機能性関与成分との相互作用の報告について、内容を精査した結果、相互作用により健康被害が生じる可能性は低いと判断した。従って、パッケージなどで特定の医薬品との併用について注意喚起を行う必要はないと考える。</p> <p>当該製品は健常成人を対象に開発された製品であるが、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。基本的に、このような方々は医師への相談が必要と考えている。相談する際の参考にしていただけるよう、当社では、飲み合わせの情報を評価・検討した結果を、お客様に提供できる体制を構築している。さらに、今後も当該製品の機能性関与成分と医薬品の相互作用について定期的に情報を収集し、必要に応じて情報更新をおこなう。</p> <p>従って、当該製品を販売することは適切であると考ええる。</p> <p>【各機能性関与成分の評価】</p> <p>インゲン豆由来ファセオラミン</p> <p>（「ファセオラミン」「インゲン豆抽出物」「Phaseolamin」「Bean Pod」で調査を行った。）</p> <p>・ 血糖降下薬との相互作用</p> <p>2次情報：莢がα-アミラーゼ阻害作用を有するとされるため、抗糖尿病薬との併用時には血糖値を綿密にモニターする必要がある¹⁾。</p> <p>豆のさやは血糖低下作用を有するとされるため、血糖値を注意深くモニターする必要がある²⁾。</p> <p>1 次情報：インゲン豆抽出物の血糖への影響についての報告が多数検索された。そのうちのレビュー1報⁴⁾を、評価対象とした。</p> <p>評価：2次情報²⁾の引用文献は、ウサギで血糖値上昇抑制効果が認められた動物試験1報のみであった。1次情報³⁾で検索され</p>
--------------------------	--

たレビュー⁴⁾には、安全性について、3000mg/日までのインゲン豆抽出物を30日から24週間摂取させて有効性を検討したヒト試験において、重篤な有害事象は報告されていない、と記載されていた。

当該製品のインゲン豆エキスとしての1日摂取目安量は4.8mgであり、レビュー⁴⁾に記載の安全性が確認されている量（3000mg/日）よりも少ないため、単独で低血糖などの重篤な有害事象を発現する可能性は低く、血糖降下薬と併用しても、薬の効果や副作用を増強する可能性は低いと評価した。従って、当該製品のインゲン豆由来ファセオラミンと血糖降下薬の併用により、低血糖などの重篤な健康被害が生じる可能性は低いと考える。

・CYP3A4 基質薬との相互作用

2次情報：*in vitro*試験（ヒトCYPタンパク）において、白インゲン豆の水抽出物はCYP3A4活性を阻害した¹⁾。

1次情報：インゲン豆やファセオラミンがCYP3A4基質薬に影響したヒトの報告は検索されなかった。

評価：2次情報¹⁾に記載されているのは、*in vitro*試験の報告1報である。1次情報³⁾を検索しても、インゲン豆やファセオラミンがCYP3A4基質薬に影響したヒト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、当該製品のインゲン豆由来ファセオラミンが、CYP3A4基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

キトサン

（「キトサン」「Chitosan」で調査を行った。）

・ワルファリンとの相互作用

2次情報：ワルファリンとの併用により、INR（国際標準化プロトロンビン比）が著しく増加したとの症例報告があるため、ワルファリンを併用すると、抗凝固作用が増強する可能性がある¹⁾。キトサンがワルファリンの抗凝固作用を増強させる可能性が懸念されている。ワルファリンを服用中の患者がキトサン1200mg/日摂取を開始後、INRが顕著に上昇した症例が報告されている。キトサンの摂取を中止し、ビタミンKを投与する

と INR は正常に戻った。患者がキトサンの摂取を再開すると、INR は再び上昇した。キトサンの摂取を中止すると、INR は再び安定した。研究者は、この相互作用の原因はキトサンがビタミン A、D、E、K などの脂溶性ビタミンの吸収を低下させるためだと考察している。ビタミン K の吸収が低下すると、ワルファリンの抗凝固作用は増強する。しかし、ヒトがキトサンを通常量、摂取することで、これらのビタミンの吸収を低下させるという信頼できるエビデンスはない。新たな知見が出るまでは、ワルファリンを服用中の患者にはキトサンの摂取を控えるようにアドバイスするべきである²⁾。

1 次情報：2 次情報に記載されている以外の報告は検索されなかった。

評価：2 次情報²⁾に記載されているのは、症例報告 1 報である。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、当該製品のキトサンが、ワルファリンと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・バルプロ酸ナトリウムとの相互作用

2 次情報：バルプロ酸ナトリウムとの併用により、血中バルプロ酸濃度が低下し、てんかん発作の再発が認められた症例があるため、バルプロ酸ナトリウムの併用には注意が必要である¹⁾。

1 次情報：2 次情報に記載されている以外の報告は検索されなかった。

評価：2 次情報¹⁾に記載されているのは、症例報告 2 報である。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、当該製品のキトサンが、バルプロ酸ナトリウムと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

ギムネマ酸

(「ギムネマ・シルベスタ」「Gymnema」「Gymnema Sylvestre」で調査を行った。)

・血糖降下薬との相互作用

2 次情報：インスリンや糖尿病治療薬を使用している患者では、ギムネ

マ・シルベスタを使用する場合血糖値が下がりすぎないようにモニターする必要がある。臨床検査で血糖値に影響を与えることがある¹⁾。

ギムネマは血糖降下薬の血糖降下作用を増強する可能性がある。血糖値を注意してモニターすること。血糖降下薬には、glimepiride (Amaryl), glyburide (DiaBeta, Glynase PresTab, Micronase), insulin, pioglitazone (Actos), rosiglitazone (Avandia), chlorpropamide (Diabinese), glipizide (Glucotrol), tolbutamide (Orinase) などがある²⁾。

ギムネマはインスリンの血糖降下作用を増強する可能性がある。血糖値を注意してモニターしなければならない²⁾。

- 1 次情報：ギムネマの血糖への影響についての報告が多数検索された。そのうちのヒト試験 2 報^{5) 6)} を、評価対象とした。

評価：2 次情報²⁾ に記載されているのは、ヒト試験 2 報である。1 報はインスリンを使用中の I 型糖尿病患者にギムネマ抽出物 400mg/日を最長 3 ヶ月間摂取させた試験、もう 1 報は II 型糖尿病患者にギムネマ抽出物 400mg/日を 18~20 ヶ月間摂取させた試験で、いずれの試験においても緩やかな血糖低下が報告されていた。前者の試験において、頻繁な低血糖症状発現によりドロップアウトした患者が 1 名いたが、この被験者は不安定型糖尿病の患者であった。その他には、いずれの試験においても低血糖などの重篤な有害事象の発現はなかった。また、1 次情報³⁾ を検索したところ、経口血糖降下薬やインスリンを服用中の II 型糖尿病患者にギムネマ抽出物 500mg/日もしくはギムネマ 1g/日を 90 日間もしくは 30 日間摂取させたところ、血糖値の低下が認められた報告があった^{5) 6)}。いずれの試験においても、ドロップアウトはなく、重篤な有害事象が発現したとの記載もなかった。

当該製品のギムネマ抽出物としての 1 日摂取目安量は 40mg であり、インスリンや血糖降下薬と併用した上記報告の試験量よりも少ないため、血糖降下薬の効果や副作用を増強する可能性は低いと評価した。従って、当該製品のギムネマ酸と血糖降下薬の併用により、低血糖などの重篤な健康被害が生じる可能性は低いと考える。

桑の葉由来イミノシュガー(ファゴミンとして)

(「イミノシュガー」「クワ」「Mulberry」「Iminosugar」「ファゴミン」で調査を行った。)

・血糖降下薬との相互作用

2次情報：クワ(ブラックマルベリー)の葉には血糖降下作用があるため、糖尿病の治療を受けている人では注意する必要がある¹⁾。
ある種のクワの葉は血糖降下作用を有するといわれており、血糖値を注意深くモニターする必要がある。理論的に、クワの葉と血糖降下薬との併用は、血糖コントロールに影響し、低血糖のリスクが上昇する可能性がある。血糖降下薬には、glimepiride (Amaryl), glyburide (DiaBeta, Glynase PresTab, Micronase), insulin, pioglitazone (Actos), rosiglitazone (Avandia), chlorpropamide (Diabinese), glipizide (Glucotrol), tolbutamide (Orinase)などがある²⁾。

1次情報：桑の葉抽出物の血糖への影響についての報告が多数検索された。そのうちのヒト試験4報^{7~10)}を、評価対象とした。

評価：2次情報^{1) 2)}の情報は不十分であった。1次情報³⁾のヒト試験^{7~10)}では、桑の葉乾燥後粉砕物 3g/日や桑の葉抽出物 0.8~5g/日の単回投与、もしくは 38日までの連続投与により、Ⅱ型糖尿病患者における血糖値の有意な低下や、健常人やⅡ型糖尿病患者において食後の血糖値上昇が抑制されたことが報告されていた。また、いずれの試験においても、低血糖などの重篤な有害事象が発現した報告はなかった。
当該製品の桑の葉抽出物としての1日摂取目安量は 200mg であり、報告における連続投与試験の試験量(葉乾燥後粉砕物 3g/日、桑の葉抽出物 5g/日)に比べて少ないため、単独で低血糖などの重篤な有害事象を発現する可能性は低く、血糖降下薬と併用しても、薬の効果や副作用を増強する可能性は低いと評価した。従って、当該製品の桑の葉由来イミノシュガー(ファゴミンとして)と血糖降下薬の併用により、低血糖などの重篤な健康被害が生じる可能性は低いと考える。

エピガロカテキングレート (以下、EGCG と略す)

(「エピガロカテキングレート」「チャ(茶)」「カテキン」「Epigallocatechin

gallate]「Green Tea」「Catechin」「EGCG」で調査を行った。)

・ナドロール、OATP 基質薬との相互作用

2次情報：健康成人10名（20～30歳、日本）を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、緑茶700 mL/日を14日間摂取させた後、ナドロール（β遮断薬）を緑茶で服用させたところ、ナドロールの血中濃度（Cmax、AUC）の低下およびナドロールの降圧作用の減弱が認められた¹⁾。

動物試験（ラット）において、緑茶抽出物やEGCGの摂取はナドロール（β遮断薬）の血中濃度（Cmax、AUC）を低下させた¹⁾。

緑茶摂取がナドロールの血中濃度を低下させることを示唆する予備的臨床研究がある。コントロール群と比較して、ナドロールの最高血中濃度（Cmax）と血中濃度曲線下面積（AUC）は、2週間毎日、緑茶を摂取した対象者で約85%低下した。また、ナドロールと緑茶の併用は、ナドロールの収縮期血圧降下作用を有意に減弱させた。緑茶カテキンはOATPを阻害することが示唆されており、OATPの一つであるOATP1A2は、腸でのナドロールの取り込みに関与している²⁾。

緑茶の主要なカテキンである2成分（エピカテキン没食子酸塩（ECG）とエピガロカテキン没食子酸塩（EGCG））がOATPs、特にOATP1A2、OATP1B1、OATP2B1を阻害することを示唆する報告がある。OATPsは小腸と肝臓に存在し、薬剤や他の化合物の取り込みに関与している。緑茶はOATP基質薬の吸収を低下させる可能性がある。ナドロール（Corgard）はOATP1A2の基質である。緑茶はナドロールのCmaxとAUCを約85%低下させる。その他のOATP基質薬には、bosentan（Tracleer）、celiprolol（Celocard, others）、etoposide（VePesid）、fexofenadine（Allegra）、fluoroquinolone antibiotics、glyburide（Micronase, Diabeta）、irinotecan（Camptosar）、methotrexate、nadolol（Corgard）、paclitaxel（Taxol）、saquinavir（Fortovase, Invirase）、rifampin、statins、talinolol、torsemide（Demadex）、troglitazone、and valsartan（Diovan）などがある²⁾。

1次情報：緑茶（抽出物）のナドロールやOATPへの影響について、2次情報に記載されている以外に、数報の*in vitro*試験と動物試験、2報のレビュー^{1) 1) 2)}が検索された。

評価：2次情報^{1) 2)}に記載されているのは、ヒト試験1報、動物試験1報、*in vitro*試験1報である。ヒト試験において、緑茶（EGCG 322mg/日に相当）摂取がナドロールの血中濃度（C_{max}、AUC）を有意に低下させ、ナドロールの血圧低下効果を減弱したことが報告されている。1次情報で検索されたレビュー^{1) 1) 2)}を確認したところ、この報告以外のヒトの報告は記載されていないかった。

当該製品のEGCG 1日摂取目安量は14mgであり、上記報告の試験量（EGCGとして322mg/日）よりも少ない。この相互作用は用量依存性であるため、当該製品のEGCGがナドロールやOATP基質薬の薬物動態に影響する可能性は低いと評価した。従って、当該製品のEGCGが、ナドロールおよびOATP基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・CYP基質薬、P糖タンパク質基質薬との相互作用

2次情報：動物試験（ラット）において緑茶カテキン（EGCG）の投与はCYP3AおよびP糖タンパク質の活性を阻害した¹⁾。

*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト腸ミクロソーム）において、緑茶抽出物またはEGCGは、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A活性を阻害した¹⁾。

*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム）において、市販のカテキン類含有飲料中のカテキン類によってヒトCYP3Aが用量依存的に阻害された¹⁾。

動物実験（ラット）において、緑茶または紅茶の摂取は、肝ミクロソームのCYP1A1、CYP1A2活性を亢進し、CYP2C、CYP2E1、CYP3A活性を抑制した¹⁾。

緑茶抽出物は*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム）において、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4活性を阻害し、動物試験（ラット）において、ミタゾラム（鎮静剤：CYP3A4基質）の血中濃度（C_{max}、AUC）を増加させ、クリアランスを低下させた¹⁾。

*in vitro*試験において、緑茶によるCYP3A4阻害作用が報告されている¹⁾。

*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム）において、市販の緑茶抽出物製品12種中、8製品にCYP3A4阻害作用が認められた¹⁾。

*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト腸ミクロソーム）において、緑茶抽出物またはEGCGは、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A活性を阻害した¹⁾。

in vitro 試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP3A4 タンパク）において、緑茶は CYP3A4 活性を強く阻害した¹⁾。

in vitro 試験（スーパーソーム、ヒト肝ミクロソーム）において、緑茶は CYP2C9 活性を阻害した¹⁾。

in vitro 試験（CH²C5 細胞）において、緑茶ポリフェノールは P 糖タンパク質の活性を阻害した¹⁾。

動物実験（ラット）において、緑茶または紅茶の摂取は 3-メチルコラントレン（アрил炭化水素受容体（AhR）を介した CYP1A 誘導剤）による肝臓 CYP1A1 発現および活性の誘導を抑制した¹⁾。

動物試験にて、緑茶抽出物の経口摂取はミダゾラムの最大血中濃度を増加させるが、半減期には影響しないことが示された。これは、腸の CYP3A を阻害し、肝臓の CYP3A4 酵素を誘導する緑茶成分の作用によるものである。しかし、動物試験で使用された試験量が人で一般に摂取される量の 50 倍であったため、この作用は臨床的に有用ではなさそうである²⁾。

In vitro と動物試験の報告で、緑茶が腸の CYP3A を阻害し、肝臓の CYP3A4 酵素を誘導することが示唆された。しかし、緑茶がヒトの CYP3A4 活性に影響する可能性は低く、臨床的にはそれほど重要ではないと考えられる²⁾。

1 次情報：緑茶（抽出物）の CYP や P 糖タンパク質への影響について、2 次情報に記載されている以外のヒトの報告は検索されなかった。

評価：2 次情報^{1) 2)} に記載されているのは、ヒト試験 2 報、動物試験 3 報、多数の *in vitro* 試験である。ヒト試験を確認したところ、EGCG 800mg/日 4 週間摂取は CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9 基質薬の血中濃度に影響しなかったことが報告されていた。CYP3A4 基質薬への影響については、AUC を上昇させたが、CYP3A4 阻害作用は弱く、臨床的な影響を及ぼすものではないことが示唆されていた。もう 1 報のヒト試験では、緑茶抽出物（EGCG 約 72mg/日含有）2 週間摂取は CYP3A4、CYP2D6 基質薬の血中濃度に影響しなかったことが報告されていた。当該製品の EGCG 1 日摂取目安量は 14mg であり、CYP 基質薬の血中濃度に影響がなかったヒト試験の EGCG 量（800mg/日、約 72mg/日）よりも少ない。この相互作用は用量依存的であるため、当該製品の EGCG が CYP 基質薬の薬物動態に影響する可能

性は低いと評価した。また、P糖タンパク質への影響については、ヒト試験の報告がないため、科学的根拠が低いと評価した。従って、当該製品のEGCGが、CYP基質薬やP糖タンパク基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・HMG-CoA還元酵素阻害薬との相互作用

2次情報：一次性高コレステロール血症と高血圧の61歳男性が、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン（いずれもHMG-CoA還元酵素阻害薬）を10mg/日服用し、緑茶を摂取していたところ、脚の筋痙攣および筋肉痛を訴え、緑茶との相互作用によるシンバスタチンの血中濃度上昇が疑われた¹⁾。
動物試験（ラット）において、緑茶抽出物の摂取はシンバスタチン（CYP3A基質）の血中濃度時間曲線下面積（AUC）を増大させたという報告がある¹⁾。

1次情報：2次情報に記載されている以外の報告は検索されなかった。

評価：2次情報¹⁾に記載されているのは、症例報告1報と、動物試験1報である。1次情報³⁾を検索しても、2次情報に記載されている以外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EGCGが、HMG-CoA還元酵素阻害薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・ボルテゾミブ、ボロン酸ベースのプロテアソーム阻害剤との相互作用

2次情報：*in vitro*試験（ヒト多発性骨髄腫細胞）および動物試験（マウス）においてEGCGの投与はボルテゾミブ（bortezomib）（プロテアソーム阻害剤：多発性骨髄腫の治療薬）の効果を阻害した¹⁾。

*in vitro*試験と動物試験で、緑茶ポリフェノール（例えばエピガロカテキン没食子酸塩（EGCG））がボルテゾミブのプロテアソーム阻害作用に影響することが示唆されている。ボルテゾミブのプロテアソーム阻害作用が抑制されると、多発性骨髄腫または神経膠芽腫ガン細胞系での細胞死が誘発されない。ボルテゾミブを服用中の患者には、緑茶を飲まないよう指導すべきである²⁾。

*in vitro*試験と動物試験で、緑茶ポリフェノール（例えばエピガロカテキン没食子酸塩（EGCG））がプロテアソーム阻害作用を抑制することにより、ボルテゾミブと他のボロニック酸

ベースのプロテアソーム阻害薬に影響することが示唆されている。ボルテゾミブのプロテアソーム阻害作用が抑制されると、多発性骨髄腫または神経膠芽腫ガン細胞系での細胞死が誘発されない。ボロニック酸ベースのプロテアソーム阻害剤を服用中の患者には、緑茶を飲まないよう指導すべきである²⁾。

1次情報：2次情報に記載されている報告以外に、数報の *in vitro* 試験と、*in vitro* 試験と動物試験を行った報告^{1 3) 1 4)} が2報、検索された。ヒトの報告は検索されなかった。

評価：2次情報^{1) 2)}に記載の報告と1次情報³⁾で検索された報告^{1 3) 1 4)}の動物試験において、マウスへのEGCG 静注 (50mg/kg) もしくは胃内投与 (25mg/kg または 50mg/kg) がボルテゾミブの細胞増殖抑制効果を減弱させたことが報告されていた。この相互作用の機序はボルテゾミブとEGCGが結合することによるものと考えられており、用量依存的であると考えられる。上記報告はマウスに大量投与した試験の報告であり、当該製品のEGCG 1日摂取目安量 14mg は、この相互作用を引き起こすほどの量ではないと評価した。従って、当該製品のEGCG とボルテゾミブの併用により相互作用が起こる可能性は低いと考える。

・タクロリムスとの相互作用

2次情報：腎臓移植後、タクロリムス (免疫抑制剤) 1 mg/日を服用していた特定の遺伝素因 (CYP3A4*1B、CYP3A4*10) をもつ58歳男性 (イタリア) が、緑茶を摂取したところ (量、期間不明)、血漿中タクロリムス濃度が上昇し、緑茶の摂取中止により回復した¹⁾。

1次情報：2次情報に記載されている以外の報告は検索されなかった。

評価：2次情報¹⁾に記載されているのは、症例報告1報である。1次情報³⁾を検索しても、1次情報³⁾を検索しても、2次情報に記載されている以外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EGCGが、タクロリムスと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・鉄剤との相互作用

2次情報：*in vitro*試験（培養細胞）において、多量のカテキン（EGCG）はヘム鉄、非ヘム鉄の吸収を阻害する可能性が報告されている。

1次情報：2次情報に記載されている報告以外に、緑茶（抽出物）の鉄吸収への影響についての報告が数報、検索された。そのうちのヒト試験1報¹⁵⁾を、評価対象とした。

評価：2次情報¹⁾に記載されているのは、*in vitro*試験2報のみである。1次情報³⁾で検索されたヒト試験¹⁵⁾で、EGCG 150mg/日 8日間摂取は鉄の吸収を有意に阻害しなかったことが報告されている。

当該製品のEGCG 1日摂取目安量は14mgであり、鉄吸収に影響がなかった報告の試験量（150mg/日）より少ないので、鉄吸収に影響する可能性は低いと評価した。従って、当該製品のEGCGが、鉄剤と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

・スニチニブとの相互作用

2次情報：腎臓がんにより腎摘出を受けた5年後に、右目の腫れと痛みを訴え、脳、肝臓、肺、骨に転移が確認された男性（年齢不明、中国）が、スニチニブ（腎臓がんを対象とした抗がん剤）の服用とともに緑茶を頻繁に摂取すると（摂取量不明）、右目の症状が再発し、緑茶摂取を控えると症状の改善がみられたことから、緑茶によるスニチニブの阻害が疑われた。また、*in vitro*試験とラットを用いた動物試験において、EGCGの投与はスニチニブの生物学的利用能を阻害した¹⁾。

1次情報：2次情報に記載されている報告以外に、*in vitro*試験と動物試験をおこなった報告が1報¹⁶⁾、検索された。ヒトの報告は検索されなかった。

評価：2次情報^{1) 2)}に記載の動物試験では、ラットへのEGCG 100mg/kg投与により、スニチニブのAUCとCmaxが有意に低下したことが報告されている。1次情報³⁾で検索された報告¹⁶⁾の動物試験では、マウスへのEGCG 50mg/kg投与でスニチニブの腫瘍縮小効果と血管新生抑制効果が高まったことが報告されている。2つの動物試験で相反する結果が報告されており、いずれ

	<p>の試験も、EGCG の投与量は大量である。ヒトでの報告は、2次情報に記載されている症例報告1例のみである。</p> <p>以上より、緑茶（抽出物）のスニチニブへの影響については、科学的根拠が低いと評価した。従って、当該製品のEGCGが、スニチニブと相互作用を起こす可能性は低いと考える。</p> <p>・抗凝固薬との相互作用</p> <p>2次情報：緑茶に含まれるカテキンやカフェインは血小板凝集抑制効果を有すると報告されている。理論的に、緑茶と抗血小板薬あるいは抗凝固薬の併用で、出血リスクが増強する可能性がある。この相互作用はヒトでは報告されていない。しかし、緑茶がワルファリンの抗凝固性作用を低下させることを示唆した症例報告がある。これは緑茶に含まれるビタミンKまたは他の含有成分によるかもしれない。抗凝固薬には、Antiplatelet agents include aspirin, clopidogrel (Plavix), dipyridamole (Persantine), ticlopidine (Ticlid), and others. Anticoagulant agents include ardeparin (Normiflo), dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox), heparin, and warfarin (Coumadin)などがある²⁾。</p> <p>1次情報：緑茶（抽出物）やEGCGが単独で出血を起こした報告や、抗凝固薬の作用に影響した報告は検索されなかった。</p> <p>評価：2次情報¹⁾に記載されているのは、レビュー1報（ヒト試験の記載なし）と、<i>in vitro</i> 試験と動物試験をおこなった報告1報である。1次情報³⁾を検索しても、緑茶（抽出物）やEGCGが単独で出血を起こした報告や、抗凝固薬の作用に影響した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EGCGが、抗凝固薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。</p> <p>・肝毒性のある薬剤との相互作用</p> <p>2次情報：緑茶抽出物のサプリメントによる肝障害の発現が数例、報告されている。理論的に、肝障害のリスクのある医薬品との併用で相加作用が生じる可能性がある。肝障害のリスクのある薬剤には、acetaminophen (Tylenol), amiodarone (Cordarone), carbamazepine (Tegretol), isoniazid (INH), methotrexate (Rheumatrex), methyl dopa (Aldomet)などがあ</p>
--	--

る²⁾。

1次情報：2次情報に記載されている報告以外に、緑茶（抽出物）の肝機能への影響について記載されたレビューが1報¹⁷⁾、検索された。

評価：2次情報¹⁾に数例の症例報告と1報のレビューが記載されていた。1次情報³⁾で検索された2015年発表のレビュー¹⁷⁾は、2008年から2015年までに報告された19例の症例報告を評価したもので、「肝障害は緑茶（抽出物）を大量もしくは長期間摂取した場合に多くみられる」と記載されている。

当該製品のEGCG 1日摂取目安量は14mgであり、大量には相当しないため、単独で肝障害が発現する可能性は低く、肝毒性を有する薬剤との併用で肝毒性のリスクが高まる可能性も低いと評価した。従って、当該製品のEGCGと肝毒性を有する薬剤との併用により、肝障害による重篤な健康被害が生じる可能性は低いと考える。

ペンタメトキシフラボン

（「ペンタメトキシフラボン」「ブラックジンジャー」「pentamethoxyflavone」「Black Ginger」として調査を行った。）

・CYP基質薬との相互作用

2次情報：*in vitro*（マウス肝ミクロソーム）および*in vivo*試験（マウス）において、ブラックジンジャー抽出物はCYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2E1活性を誘導した¹⁾。

1次情報：2次情報に記載されている以外の報告は検索されなかった。

評価：2次情報¹⁾に記載されているのは、*in vitro*試験と動物試験の報告である。CYP1A1、1A2、2B、2E1に影響したことが報告されているが、動物試験の試験量はヒトに換算すると大量である。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、当該製品のペンタメトキシフラボンが、CYP基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

（参考にしたデータベース名又は出典）

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<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 3) PubMed 4) Nutr J. 2011 Mar 17;10:24. 5) Acta Pol Pharm. 2015 Sep-Oct;72(5):981-5. 6) J Diet Suppl. 2010 Sep;7(3):273-82. 7) J Med Food. 2015 Mar;18(3):306-13. 8) J Agric Food Chem. 2007 Jul 11;55(14):5869-74. 9) Diabetes Care. 2007 May;30(5):1272-4. 10) Clin Chim Acta. 2001 Dec;314(1-2):47-53. 11) J Clin Pharmacol. 2015 Dec;55(12):1313-31. 12) Curr Pharm Des. 2015;21(9):1213-9. 13) Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Nov;68(5):1145-54. 14) Cancer Biol Med. 2013 Dec;10(4):206-13. 15) Phytomedicine. 2005 Jun;12(6-7):410-5. 16) Zhou Y, Tang J, Du Y, Ding J, Liu JY. The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of sunitinib in human cancer cells. Tumour Biol. 2016 Jan 5. 17) Arch Toxicol. 2015 Aug;89(8):1175-91.
<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>【総合評価】</p> <p>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できるが、今後も当該製品の機能性関与成分同士の相互作用について定期的に情報を収集し、必要に応じて情報更新をおこなう。従って、当該製品を販売することは適切であると考える。</p> <p>【機能性関与成分同士の評価】</p> <p>機能性関与成分は（ ）内のキーワードを用いて、調査をおこなった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・インゲン豆由来ファセオラミン（「ファセオラミン」「インゲン豆抽出物」「Phaseolamin」「Bean Pod」） ・キトサン（「キトサン」「Chitosan」） ・ギムネマ酸（「ギムネマ・シルベスタ」「Gymnema」「Gymnema Sylvestre」） ・桑の葉由来イミノシュガー（ファゴミンとして）（「イミノシュガー」「クワ」「Mulberry」「Iminosugar」「ファゴミン」） ・EGCG（「エピガロカテキンガレート」「チャ（茶）」「カテキン」）

「Epigallocatechingallate」「Green Tea」「Catechin」「EGCG」
・ペンタメトキシフラボン（「ペンタメトキシフラボン」「ブラックジンジャー」「pentamethoxyflavone」「Black Ginger」）

・インゲン豆×ギムネマ×桑の葉

2 次情報：インゲン豆が血糖降下作用を有することを示唆する報告がある。理論的に、インゲン豆と血糖降下作用を有する他のハーブとの併用は、相加的に血糖を低下させ、低血糖のリスクが上昇する可能性がある。血糖降下作用を持つハーブには、デビルズクロー、コロハ、ニンニク、グアーゴム、セイヨウトチノキ、チョウセンニンジン、オオバコ、シベリア人参、その他がある²⁾。

ギムネマ抽出物が血糖値を低下させる可能性を示唆する報告がある。理論的に、血糖降下作用を有するハーブや健康補助食品との併用は、相加的に働く可能性がある。これにより、一部の患者では低血糖のリスクが上昇する可能性がある。血糖降下作用を有するハーブや健康補助食品には、 α -リポ酸、苦瓜、クロミウム、デビルズクロー、コロハ、ニンニク、グアーゴム、セイヨウトチノキ、チョウセンニンジン、オオバコ、シベリア人参、その他がある²⁾。

ある種のクワの葉は血糖降下作用を有するといわれており、血糖値を注意深くモニターする必要がある。理論的に、クワの葉と血糖降下作用を有するハーブとの併用は、相加的に血糖値を低下させ、低血糖のリスクが上昇する可能性がある。血糖降下作用を持つハーブや健康補助食品には、デビルズクロー、コロハ、グアーゴム、チョウセンニンジン、シベリア人参、その他がある。

1 次情報：インゲン豆、ギムネマ、桑の葉の併用による健康被害の報告は検索されなかった。

評価：2 次情報に記載されているのは、各成分の血糖降下作用についての報告と、インゲン豆、桑の葉、ビルベリー葉の混合ハーブが糖尿病患者の血糖値を低下させたヒト試験 1 報である。ヒト試験は混合ハーブを用いた試験であり、どの成分が血糖低下に影響したのかは不明である。健康被害を起こした記載もない。1 次情報³⁾ を検索しても、インゲン豆、ギムネマ、桑の葉の併用による健康被害の報告は検索されなかった。

従って、当該製品の機能性関与成分同士の相互作用によって、低血糖などの健康被害を生じる可能性は低いと考える。

・ 桑の葉×キトサン

2次情報：25歳女性が桑の葉成分とキトサンを含む健康食品を不定期に約2週間摂取後、急性好酸球性肺炎を発症した¹⁾。

1次情報：桑の葉とキトサンの併用による健康被害の報告は検索されなかった。

評価：2次情報に記載されているのは、桑の葉成分とキトサンを含有する健康食品を摂取後、急性好酸球性肺炎を発症した症例報告1報について、この健康食品に対する薬剤リンパ球刺激テストは陰性だったと報告されている。1次情報³⁾を検索しても、ヒトにおける健康被害の報告は検索されなかった。従って、桑の葉とキトサンの相互作用によって、健康被害が生じる可能性は低いと考える。

・ キトサン×ギムネマ

2次情報：54歳女性（アメリカ）が、体重減少を目的に、マオウ、ガラナ、キトサン、ギムネマ・シルベスタ、ガルシニア・カンボジアなどを含むハーブ製品を摂取した数時間後に、胸痛が2時間ほど続き、血清クレアチンキナーゼ値が1028 IU/Lと上昇していたため、摂取した製品による横紋筋融解症と診断されたとの報告がある¹⁾。

1次情報：2次情報に記載の報告以外に、キトサンとギムネマの併用による健康被害の報告は検索されなかった。

評価：2次情報に記載されているのは、キトサンとギムネマ・シルベスタの他、数種類の他成分を含む製品を摂取した報告であり、キトサンとギムネマ・シルベスタの相互作用によって横紋筋融解症が発症したかは、不明である。1次情報³⁾を検索しても、この報告以外、キトサンとギムネマの併用による健康被害の報告は検索されなかった。従って、キトサンとギムネマ・シルベスタの相互作用によって、健康被害が生じる可能性は低いと考える。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

・ 2次情報に記載されていない相互作用

1 次情報：各機能性関与成分の全ての組み合わせの相互作用について検討するために、次の方法で1次情報の検索を行った。複数成分の飲み合せ情報を検索する場合、2成分同士を掛け合わせて検索を行えば、その2成分を含む3成分以上の飲み合せに関する情報も検索結果として表示されると考える。従って、6つの機能性関与成分を2成分ずつ掛け合わせて文献検索をおこなった³⁾ところ、2次情報に記載されている報告以外、機能性関与成分の飲み合わせによる健康被害の報告は検索されなかった。

評価：各機能性関与成分の全ての組み合わせの相互作用について検討するために1次情報の検索³⁾をおこなったところ、2次情報に記載されている報告以外に、当該製品の機能性関与成分を併用することによる健康被害の報告は検索されなかった。従って、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考える。

(参考にしたデータベース名又は出典)

- 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
- 3) PubMed