

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2019年10月21日

商品名：ルテイン&GABA（アンド ギャバ） 3つのチカラ 100ml

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>【ルテイン】</p> <p>機能性関与成分であるルテインは、植物の緑葉、黄色花の花弁や果実、卵黄など、自然界に広く分布するカロテノイドの一つである。ホウレンソウ、ケール、トウモロコシ、ブロッコリーなどの緑黄色野菜や卵黄に多く含まれており、国内においてはマリーゴールド色素抽出物が既存添加物として販売されている。</p> <p>日本では、いわゆる健康食品として、1日推奨量が約6mgの製品が流通しており、米国ではサプリメントとして1日推奨量6-40mg程度の製品も流通している。</p> <p>日本での食品としての使用量は、2012年において23t（フリー体ルテイン20%換算）との報告がある※。</p> <p>本品はマリーゴールド由来のルテインを6mg使用している。本品と同じルテイン原料を用いた野菜・果実ミックスジュースを2005年10月以降、全国発売している。この商品は、発売以来、約4千万本発売しているが、ルテインを起因すると判断された重篤な副作用情報はない。</p> <p>※2013年度版 生物由来有用成分・素材市場徹底調査 富士経済. 201-4, 2013.</p> <p>【GABA】</p> <p>本品は、機能性関与成分（GABA）を1日摂取目安量あたり28mg配合した食品である。</p> <p>GABAは野菜や果物、穀物などに多く含まれていることが知られており、例えばナスやトマトには100gあたりGABAが20~50mg程度含まれている（愛媛県工業系研究報告 No. 45, 29-37, 2007）。</p> <p>GABAは特定保健用食品の関与成分として安全性審査を受けており、その情報がある。食品安全委員会によりGABAを関与成分として配合した製品（「プレティオ」（GABA20mg配合）、「健康博士 ギャバ」（GABA80mg配合））の食品健康影響評価では、GABAは「野菜や果物等に広く含まれており、GABAの食経験は十分あると考えられる」と評価され、上記製品は、「適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はない」と判断されている。（内閣府 食品安全委員会（平成16年2月5日府食第160号））</p> <p>またGABAは食品衛生法に抵触するものではないことや、昭和46年6月1日付け薬発第476号厚生労働省薬務局長通知に関して、2001年の食薬区分改正以降、GABA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ている。</p>
----------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>一方、本品に含まれる GABA と同じ原料メーカーの GABA を配合した食品は、2003 年頃より多数の商品が販売されている。原料メーカーから発売された GABA 配合の錠剤形状食品（2003 年発売、1 日摂取目安量あたりの GABA 配合量 120mg）をはじめとして、1 日摂取目安量あたり GABA を数 mg～200mg 程度配合した各種製品が日本全国で販売されている。これまでに GABA が原因となる重篤な健康被害は報告されていない。</p> <p>その上で本品は、①既存製品と同等量の GABA（1 日摂取目安量あたり 28mg）を含有していること、②本品は飲料の形態であり市販の GABA 配合食品と比較して機能性関与成分の消化・吸収過程に大きな影響を与えない性状であると考えられること、③食品中の成分による影響や加工工程による影響により機能性関与成分の安定性に問題のあるような食品でないことの以上 3 点により、既に流通している GABA 配合食品に類似する食品として該当すると考えられ安全性に問題はないと考えられる。</p> <p>ただし、販売量や販売期間などの情報が十分に得られなかったことから、安全性に関する情報をさらに検索・収集することとした。</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>【ルテイン】</p> <p>[一般] 経口で適切に摂取する場合、おそらく安全と思われる。</p> <p>[妊婦・授乳婦] 妊娠中・授乳中の使用については、通常の食品に含まれる量を経口で適切に摂取する場合であればおそらく安全と思われる。</p> <p>[被害事例] 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。</p> <p>[禁忌対象者] 調べた文献の中で見当たらない。</p> <p>[安全性 総合評価] 通常の食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。</p> <p>【GABA】 GABA の通常の食品に含まれる摂取量を超えた場合の安全性については信頼できるデータが十分でない。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>[妊婦・授乳婦]</p> <p>・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。</p> <p>(GABA は分子量 103 の単一の低分子化合物であり基原によらず GABA の性状は一定である。従って、上記安全性情報の GABA は、当該製品に含まれる GABA と同等のものであると考えられ、上記情報を安全性の評価に用いても差し支えない。)</p> <p>(データベース名)</p> <p>【ルテイン、GABA 共通】</p> <p>「健康食品」の素材情報データベース (独立行政法人 国立健康・栄養研究所)</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>【ルテイン】</p> <p>マリーゴールド色素は、さまざまな分野での使用実績において、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないとともに、長年の食習慣における弊害も認められていない。国際機関における評価等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。第 63 回 JECFA (国連の食糧農業機関 (FAO) 及び世界保健機関 (WHO) の合同食品添加物専門家会議「FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives」の略) において添加物としての再評価がなされ、ルテインとゼアキサントンの合計の一日摂取許容量 (ADI) は 0-2 mg/kg 体重とされた¹。</p> <p>また、EU では、ルテインやゼアキサントンを多く含む食物の摂取歴が長いことから、これらのカロテノイドは安全であると評価されており、高用量 (最高 40 mg/日) のルテインの長期補足に関する介入試験において有害作用は観察されていないことが示されている²。</p> <p>(届出者の評価)</p> <p>柑皮症の発症が疑われる情報が 1 件あったが、摂取量が不明でありそれ以外の報告ない。また、内閣府食品安全委員会のマリーゴールド色素に関する報告書では、特段の弊害は認められていない。</p> <p>本品の 1 日摂取目安量あたりの機能性関与成分量は、国際機関で示されている ADI の範囲内であり、ルテインを適切に</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>摂取した場合、重篤な問題を引き起こす情報はなく、本品の安全性に問題はないと判断した。</p>
	<p>(参考文献一覧)</p> <p>【ルテイン】</p> <p>1. 内閣府食品安全委員会 平成 20 年度食品安全確保総合調査 平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書</p> <p>2. 内閣府食品安全委員会事務局 平成 23 年度食品安全確保総合調査 健康食品等の安全性情報に関する調査報告書</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>【GABA】</p> <p>急性毒性：ギャバをマウスに経口投与したときの 50%致死量 (LD50) は 12,680 mg/kg である。</p> <p>(GABA は分子量 103 の単一の低分子化合物であり基原によらず GABA の性状は一定である。従って、上記情報のギャバ (GABA) は、当該製品に含まれる GABA と同等のものであると考えられ、上記情報を安全性の評価に用いても差し支えない。)</p>
		<p>(データベース名)</p> <p>【GABA】</p> <p>「健康食品」の素材情報データベース (独立行政法人 国立健康・栄養研究所)</p>
	⑤ 1 次情報	<p>(調査時期)</p> <p>【GABA】</p> <p>2017 年 11 月 17 日</p>
	(各項目は 1 次情報「あり」の場合に詳細を記載)	<p>(検索条件)</p> <p>【GABA】</p> <p>【検索データベース】 JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、メディカルオンライン</p> <p>【検索式】</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>・JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)「(GABA OR アミノ酪酸) AND (安全性 OR 毒性) AND (経口 OR 摂取 OR 食品)」</p> <p>・メディカルオンライン 「ガンマロン 臨床」</p>
	<p>(検索した件数)</p> <p>【GABA】</p> <p>JDreamIII 230 件、メディカルオンライン 257 件</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p>【GABA】</p> <p>[最終的に評価に用いた件数] 23 件</p> <p>[除外理由] ヒトを対象とした GABA または GABA 含有食品の経口摂取試験で主目的として安全性を評価した研究を評価対象とし、標題および抄録からこれらに該当しないと判断したものは除外した。また、GABA は 2001 年の食薬区分改正により食品として認められているが、食薬区分改正以前は薬として用いられてきた経緯があり、安全性が厳しく評価されてきたことから、GABA が薬として用いられる際の臨床試験報告を評価に加えた。</p>
	<p>(安全性の評価)</p> <p>【GABA】</p> <p>[まとめ]</p> <p>GABA の食品としての安全性は血圧低下効果の有効性と共に検証しているものが多く、被験者には血圧が高めの人または I 度高血圧の人が含まれていたが、安全性の評価方法としては問題はなかった。被験者は 11.5~1000mg の GABA を 4 週間~16 週間摂取しており、最も多い摂取量は、4 週間の過剰摂取試験としては 1000mg/日、12 週間の長期摂取試験としては 120mg/日であった。結果としては、21 報の研究において、軽度の自覚症状の変化を訴える事例はあるものの、プラセボ群との差はなく、GABA あるいは GABA 含有食品が原因となる血液検査、尿検査、理学的検査、診察所見、その他臨床上問題となる異常変動等は認められなかった。</p> <p>また、GABA が薬として用いられる際（ガンマロン錠）の臨床試験の報告 2 報を参考にした。これらの報告では脳血管発作後 1 ヶ月以上 3 年未満の脳の損傷のある患者 39 名または脳血管発作後 1 ヶ月以上 6 年未満の脳の損傷のある患者 42 名を対象に、GABA を 1 日 3g、4 週間続けて経口摂取した場合の安全性を評価している。これらの試験では軽度の食欲減退、腹痛、手足のかゆみあるいは軽度の胃腸障害が観察されたが、安全性に問題はなかったことが報告されている。</p> <p>GABA は分子量 103 の単一の低分子化合物であり、基原によらず GABA の性状は一定である。従って、各安全性試験で用いられた GABA と当該製品に含まれる GABA は同等のものであると言える。このため、各安全性試験の結果を当該製品中の GABA の安全性として判断することに問題はないと考えられる。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

以上より、本機能性表示食品に含まれている関与成分 GABA には十分な安全性があると判断できる。

[個別の試験概要]

個々の安全性試験の概要を以下の表にまとめた。

表 個々の安全性試験の概要

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

参考文献	被験物質 (GABA含有量)	摂取 期間	被験者	安全性のまとめ
1	GABAそのもの 250mg	4週間	健常者	GABAが原因となる悪影響はなかった。
2	緑茶飲料 (GABA20mg)	16週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	血液検査、尿検査、自覚症状において異常な変動や問題となる症状はなかった。
3	黒酢 (GABA15.8mg)	12週間	軽症高血圧者	副次的作用の発現、血液検査、理学的検査値の異常変動は認められなかった。
4	粉末緑茶 (GABA20mg)	12週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	血液検査、尿検査、自覚症状において異常な変動や問題となる症状はなかった。
5	緑茶飲料 (GABA20mg、 60mg)	12週間 4週間	健常者、正常高値 血圧者、軽症高血 圧者	血液検査、尿検査、自覚症状において異常な変動や問題となる症状はなかった。
6	タブレット (GABA20mg)	12週間	健常者	血液生化学検査や尿検査、及び自覚症状において顕著な変化や異常は観察されなかった。
7	アガリクス圧搾抽 出エキス (GABA40mg)	12週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	全対象者の自覚症状、他覚所見、血液・尿検査値、副作用において、検体によると思われる異常は認められなかった。
8	アガリクス圧搾抽 出エキス (GABA120mg)	4週間	正常高値血圧者	被験物質の関与による有害事象は認められなかった。
9	アガリクス圧搾抽 出エキス (GABA20、40、 70mg)	8週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	試験中全対象者において自覚症状、他覚所見、血液検査値、副作用において異常は認められなかった。
10	リンゴ酢含有飲料 水(GABA70mg)	12週間	健常者、正常高値 血圧者、軽症高血 圧者	診察所見、自覚所見で有害事象は見られなかった。
11	GABA含有しょう ゆ(GABA360mg)	4週間	健常者、正常高値 血圧者、軽症高血 圧者	理学的検査、血液検査、尿検査、診察所見において、臨床問題となる異常所見は認められなかった。
12	GABA含有しょう ゆ(GABA120mg)	12週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	血液検査、理学検査、診察所見から、試験検体に起因すると考えられる臨床問題となる重篤な有害事象の出現は認められなかった。
13	錠薬 (GABA80mg)	12週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	血液検査値に関して一部統計学的に有意差がみられたが、プラセボにも同様の傾向が認められること、生理的変動内であることから臨床問題となるものではなかった。尿検査に関しても臨床問題となる所見はなく安全性が確認できた。
14	タブレット (GABA20mg)	4週間	正常高値血圧者、 軽症高血圧者	試験期間中に血液生化学検査、尿検査、及び自覚症状において異常な変動や問題となる症状は観察されなかった。
15	錠薬(GABA400 mg)	4週間	健常者、正常高値 血圧者、軽症高血 圧者	血液検査値に関して一部統計学的に有意差がみられたが、プラセボにも同様の傾向が認められること、生理的変動内であることから臨床問題となるものではなかった。尿検査に関しても臨床問題となる所見はなく安全性が確認できた。
16	発酵乳製品 (GABA12.3mg)	12週間	正常高値血圧者	試験期間中、被験飲料に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。また尿定性検査で蛋白、潜血の異常変動を示した症例についてはプラセボ群でもみられたことから、被験飲料との因果関係は乏しいものと推察された。さらに、被験飲料群で尿糖の異常変動を示した1例についても摂取終了6週間後に再検査を行ったところ陰性であり、また血液検査で空腹時血糖およびHbA1cに異常は認められず、糖尿病との関連性は認められなかった。
17	錠剤(GABA20、 40、80mg)	4週間 8週間	正常高値血圧から 中等症高血圧の人	安全性については、GABA含有錠剤食品80mgを8週間継続摂取しても、有害事象を認めなかった。
18	GABA含有クロレ ラ(60mg)	4週間	健常者	自覚症状において6名中1名に軽微で一過性の下痢を認めたのみで、その他の自覚症状には全く異常は認めなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査を含む臨床検査値においても、臨床有望ましくない検査値の変動は1例も認められなかった。
19	発酵乳製品 (GABA11.5～ 12.8mg、30～ 40mg)	8週間 単回 2週間	健常者	正常血圧および心拍数に何ら影響を及ぼすことはなかった。また、単回過剰飲用によって一過性の腹部症状が出現したが、対照との差はなく、下痢の発生は認められなかった。さらに血液学的検査、血液生化学検査の値も飲用の前後で留意すべき変動はなかった。
20	タブレット (GABA20、50mg)	12週間	健常者、正常高値 血圧者、軽症高血 圧者	軽度の自覚症状を訴える被験者はいたが、プラセボとの差はなく、血液生化学検査の全測定項目にも差は認められなかった。
21	GABAそのもの 1000mg	4週間	健常者	理学的検査、血液・尿検査の一部の項目において、群内および群間における有意な変動が認められたが、いずれも基準値内の軽微な変動であり、臨床問題となる異常変動は確認されなかった。また、自覚症状においても臨床問題となる異常変動はなく、GABAを1日あたり1gずつ、4週間連続摂取した際の安全性が確認された。
22	ガンマロン錠 (GABA 3g)	4週間	脳血管発作後1ヶ 月以上3年未満の 脳の損傷のある患 者	軽度の食欲減退、腹痛、手足のかゆみが観察されたが休業で消失し、安全に使用しうる薬剤である。
23	ガンマロン錠 (GABA 3g)	4週間	脳血管発作後1ヶ 月以上6年未満の 脳の損傷のある患 者	軽度の胃腸障害が1例認められたが、副作用の発生は少なく、軽微であった。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(参考文献一覧)</p> <p>【GABA】</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬理と治療, 39, 7, 665-669 (2011) 2. 健康・栄養食品研究, 11, 3, 19-29 (2008) 3. 薬理と治療, 36, 5, 429-444 (2008) 4. 健康・栄養食品研究, 10, 2, 9-22 (2007) 5. 健康・栄養食品研究, 10, 1, 21-35 (2007) 6. 東方医学, 22, 4, 1-10 (2006) 7. 薬理と治療, 34, 12, 1323-1341 (2006) 8. 薬理と治療, 34, 12, 1311-1321 (2006) 9. 薬理と治療, 34, 12, 1295-1309 (2006) 10. 新潟医学会雑誌, 120, 5, 279-289 (2006) 11. 薬理と治療, 34, 6, 711-721 (2006) 12. 薬理と治療, 34, 6, 691-709 (2006) 13. 薬理と治療, 32, 12, 929-944 (2004) 14. 東方医学, 20, 2, 7-21 (2004) 15. 新薬と臨床, 53, 12, 1492-1508 (2004) 16. 健康・栄養食品研究, 6, 2, 51-64 (2003) 17. 薬理と治療, 30, 11, 963-972 (2002) 18. 薬理と治療, 30, 7, 533-538 (2002) 19. 日本食品化学学会誌, 9, 1, 1-6 (2002) 20. 東方医学, 17, 3, 1-7 (2001) 21. 薬理と治療, 44, 11, 1639-1644 (2016) 22. 薬理と治療, 7, 1, 249-265 (1979) 23. 基礎と臨床, 13, 1, 243-258 (1979) <p>(その他)</p>
<p>安全性試験の実施による評価</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）-1【添付ファイル用】

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> <p>【ルテイン】 特記事項なし</p> <p>【GABA】 （参考にしたデータベース名又は出典）検索日：2017年5月30日</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性の情報 2. 城西大学薬学部 食品 - 医薬品相互作用データベース (Ver. 10.0) 3. 一般社団法人 愛知県薬剤師会 医薬品との併用に注意のいる健康食品 4. ガンマ-アミノ酪酸錠（第一三共、ガンマロン錠 250 mg（脳代謝促進剤）インタビューフォーム、VIII. 安全性に関する項目、7. 相互作用（併用禁忌および併用注意） <p>上記各データベースおよび出典資料を調査したところ、以下のような結果が得られた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. のデータベースでは、理論的に考えられる相互作用として、 <ul style="list-style-type: none"> ・降圧薬との併用により、低血圧を起こす可能性がある ・臨床検査値や疾病などの健康状態に対する影響は知られていないと記載されている。 <p>※1. のデータベースでは、＜被害事例＞として以下の記載があるが、被害がGABAによるものかどうか、また、GABAと服用していた医薬品との相互作用によるものかどうかは明らかにされていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高血圧症で活性型ビタミンD3製剤、カルシウム拮抗薬、抗血小板薬を服用していた68歳男性（日本）が、GABA含有乳酸菌飲料を1日1本（GABA10 mg含有）摂取し（摂取期間は不明）、薬物性肝障害と診断され、摂取中止により回復したと
-------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>いう報告がある。</p> <p>2. のデータベースの食品・食品成分の項目において「GABA」ならびに「アミノ酪酸」を検索したところ医薬品との相互作用に関する報告はなかった。</p> <p>3. のデータベースにおいて、GABA について、医薬品との相互作用に関する情報はなかった。</p> <p>4. のインタビューフォームでは、GABA が医薬品として用いられる場合の安全性について記述されている。このうち、他の医薬品との相互作用に関する項目があるが、該当しないとされている。</p> <p>1. の情報より、理論的には降圧薬との併用で低血圧を起こす可能性が指摘されている。このため、摂取上の注意事項として降圧薬を服用している場合は医師、薬剤師に相談のうえ摂取するよう注意喚起をしている。一方、2～4 の情報により、GABA と医薬品の相互作用に関しては実際には報告がないことから、GABA は相互作用の恐れのない成分であることが言える。以上のことから、本機能性表示食品を販売することに問題はないと判断される。</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>機能性関与成分（ルテイン、GABA）について、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・有効性情報にて、2次情報の確認を行った。以下に、ルテインまたはGABA についての情報を記載した。</p> <p>【ルテイン】</p> <p>[有効性]</p> <p>ヒトでの評価（循環器・呼吸器、脳・神経・感覚器）において、降圧作用及びデスクワークによるストレス、疲労感軽減に関する報告はなかった。</p> <p>[安全性]</p> <p>医薬品との相互作用<理論的に考えられる相互作用>において、「サプリメントとしてβカロテンを同時に摂取すると、ルテインの生体利用性が低下し、またβカロテンの生体利用性にも影響を及ぼす可能性がある」という旨の記載があった。また、「サプリメントとしてルテイン摂取すると、ビタミンEの有効性を低下させる可能性がある」という旨の記載があった。加えて、医薬品との相互作用<ヒト>において、「嚢胞性線維症患者は、膵酵素の欠乏のため、食事性カロテノイドの吸収が低下することある」という旨の記載があった。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>【GABA】</p> <p>[有効性] ヒトでの評価（脳・神経・感覚器）において、目の調子を整える機能に関する報告はなかった。</p> <p>[安全性] 医薬品との相互作用<理論的に考えられる相互作用>において、「降圧作用を有するハーブとの併用により、低血圧を起こす可能性がある」という旨の記載があった。</p> <p>2次情報では情報が不十分と判断し、さらに1次情報の確認として、PubMed および JDreamⅢを用いて文献調査を行った。</p> <p>・ルテインと GABA の併用について 併用時の安全性や相互作用に関する報告は認められなかった。</p> <p>以上により、ルテインと GABA が相互作用を示し本品の安全性及び機能性に影響することはないと考えられた。</p>
--	---