

別紙様式（Ⅲ）-1 【添付ファイル用】

商品名：はじめのグルコサミン

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	中日本カプセル株式会社 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	岐阜県大垣市荒尾町 229-2
	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	AQ
(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	種類	<input checked="" type="checkbox"/> 国内GMP <input type="checkbox"/> 米国GMP （ <input 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：公益財団法人 日本健康・栄養食品協会 ISO22000：一般財団法人 日本品質保証機構
	承認書等番号	国内GMP:16909 ISO22000:JQA-FS0122
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"/> はい	<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>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>
<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：はじめのグルコサミン

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	中日本カプセル株式会社 養老工場
	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	岐阜県養老郡養老町一色 1176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	AK
(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	種類	<input checked="" type="checkbox"/> 国内GMP <input type="checkbox"/> 米国GMP （ <input 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：公益財団法人 日本健康・栄養食品協会 ISO22000：一般財団法人 日本品質保証機構
	承認書等番号	国内GMP:16909 ISO22000:JQA-FS0122
② 国外で製造される場合において、当該外国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"/> はい	<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>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>
<p>(4) その他特記すべき事項</p>	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2019年2月4日

商品名：はじめのグルコサミン

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>当該商品『はじめのグルコサミン』は、ハードカプセルに機能性関与成分グルコサミン塩酸塩を 300mg 充填した商品であり、1 日目安 5 粒、グルコサミン塩酸塩として 1,500mg を水又はお湯で摂取する。摂取集団は全国の 20 歳～80 歳の男女健常人が中心であり、2008 年 4 月から 2018 年 12 月までの累積で 31 日分で 351,884 袋の販売実績がある。また、当該製品の前身である『ピュアグルコサミン』（グルコサミン塩酸塩 500 mg×3 粒/日のハードカプセル）においても同様の摂取集団、摂取方法にて 2005～2008 年の間に 31 日分で 130,000 袋の販売実績がある。そのいずれにも重篤な健康被害報告はない。</p> <p>本届出品の機能性関与成分グルコサミン塩酸塩は、医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）に区分され、既存添加物としての使用が認められている。</p> <p>グルコサミン塩酸塩は、一般的にグリコサミノグリカンの形で魚や肉などの食品の成分としても含まれるため、日本に限らず諸外国でも幅広い世代で食されている。原料はエビ・カニ由来のものを使用しており、原料としては 1998 年以降から健康食品に配合されて国内で流通しているポピュラーな素材である。</p> <p>当該商品と同じ 1 日摂取目安量 1,500mg の製品を含め、この間の健康被害情報としては、軽微な胃腸障害が数例あったが、重篤な健康被害報告は無い為、喫食実績による食経験での安全性評価は十分と考えるが、更なる安全性を確認する為、以降も情報を検索・収集することとした。</p> <p>参考資料</p> <p>1. “Patterns of Medication Use in the United States 2006,” Slone Epidemiology Center (Boston Univ.)</p> <p>2. “2017 年版 健康・美容機能性素材関連市場の最新動向と市場展望～機能性表示食品・機能性関与成分 全 77 品目の徹底分析” 株式会社総合プランニング、2017 年 6 月 15 日</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>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(データベース名) 国立健康・栄養研究所 素材情報データベース</p> <p>・塩酸グルコサミン（グルコサミン塩酸塩）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（グルコサミン塩酸塩）を5年間、安全に摂取できた。</p> <p>・塩酸グルコサミン（グルコサミン塩酸塩）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。</p> <p>以上の情報が掲載されていた。</p> <p>以上前述の「①喫食実績による食経験の評価」で届出品の10年間の喫食実績で評価は十分と考えるが、既存の情報と併せ、健常者が使うことについては総合的に判断して安全な摂取量と評価した。</p> <p>(既存情報の機能性関与成分と届出をしようとする機能性関与成分との間の同等性について) 前述の評価は、グルコサミン塩酸塩（グルコサミン）の評価であり、グルコサミン塩酸塩（グルコサミン）は既存添加物（増粘安定剤、製造用剤）としての使用が認められているが、届出の機能性関与成分グルコサミン塩酸塩に関しても、日本食品添加物協会によって刊行された「第4版 既存添加物自主規格」中に記載のグルコサミン塩酸塩（グルコサミン）の成分規格を満たしている為、同等性について特に問題はないと考察する。</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>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. <p>(その他)</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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>(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>食経験等で、安全性については十分な評価ではあるが、参考までにマウスでの試験例を以下に示す。</p> <p>動物での毒性試験にて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 塩酸グルコサミン（グルコサミン塩酸塩）を経口投与したマウスにおける LD50（半数致死量）は 15g/kg である。 ・ グルコサミンを経口投与したラットにおける TDLo（最少中毒量）は 12g/kg/6 週である。 <p>(データベース名)</p> <p>国立健康・栄養研究所 素材情報データベース</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)</p> <p>(検索条件)</p> <p>(検索した件数)</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p>(安全性の評価)</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. <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>	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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> <p>1. 参考：(独)国立健康・栄養研究所 HP 素材情報データベース メカニズムや用量などの詳細は不明だが、欧州食品安全機関（EFSA）の報告によると、クマリン系抗凝固剤（特にワルファリン）とグルコサミンの相互作用により INR（国際標準比）が上昇して、出血しやすくなるリスクがあると指摘している[1]。また、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）では、クマリン系抗凝固剤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ている[2]。また、ワルファリン 7.5mg/日を 5 年間服用している 71 歳男性が、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 INR の延長が見られ、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 が延長し続けたが、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報告がある[3]。他にワルファリンとの相互作用についてこのデータベースに下記の[5]の文献がある。</p> <p>[1] EFSA Journal 2011; 9(12): 2473. [2] BfR Opinion No. 004/2010, 14 August 2009 [3] Pharmacotherapy. 2008 Apr;28(4):540-8.</p> <p>2. 参考：(独)国立健康・栄養研究所 HP 素材情報データベース 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 625mg×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という報告がある[4]。</p> <p>[4] Clin Pharmacol Ther. 2010 Sep;88(3):343-6.</p> <p>3. 参考：(独)医薬品医療機器総合機構 安全性情報・回収情報等 グルコサミンが関係する相互作用情報なし。</p>
------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

4. 参考：厚生労働省 e-ヘルスネット 食物と薬の相互作用
グルコサミンが関係する相互作用情報なし。

5. 参考：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
ワーファリン(47.5mg/週)を服用して INR 値を 2~3 に維持していた慢性心房細動を持った 69 歳男性が、サプリメントとしてグルコサミン塩酸塩 500mg 及びコンドロイチン硫酸ナトリウム 400mg 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 に上昇し、投与量を 40mg に減少させたところ改善した[5]。
[5] Am. J. Health Syst.Pharm., 61, 306-307 (2004)

6. 参考：Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2014;55(4):183-7. より抜粋引用
前述 1、2、5 の有害事例の報告は、ヒトにおいて得られた貴重な情報であるが、特異的事例であったり、グルコサミンやコンドロイチン硫酸とは別の要因が関与している可能性も考えられる。
横谷らによる本研究では、マウスの in vivo 実験系において、グルコサミンおよびコンドロイチン硫酸がワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響等について検討された。4 週齢の ICR 系雄性マウス（日本クレア（株））を室温 22±1℃、湿度 55±5%、12 時間の明暗サイクルの環境で飼育し、マウスには 7 日間予備飼育後に、グルコサミンまたはコンドロイチン硫酸を 0.3%（w/w）または 1%（w/w）の濃度で添加した AIN93G 組成の粉末飼料を各群 6 匹で 2 週間自由摂取させた。その結果、ワルファリン療法でモニターされている PT と TPO は、1%グルコサミンの同時投与群でむしろ低下し、有害事象で報告されているワルファリン作用が増強される現象とは逆の結果となった。また、ヘパリン療法のモニターに利用されている APTT は、0.3%グルコサミン群で増加した。コンドロイチン硫酸については、ワルファリン投与に対する影響は認められなかった。以上、グルコサミンやコンドロイチン硫酸を含有した健康食品の摂取が、ワルファリンの抗凝固作用を増大させるという有害事象は、本実験では再現できなかった。
0.3%飼料および 1%飼料の条件における被検物質の摂取量は、それぞれ 450 mg/kg 体重、1,500 mg/kg 体重の投与量となる。この投与量は体表面積を考慮したヒト投与量に換算すると、それぞれ 36 mg/kg 体重および 120 mg/kg 体重であり、体重 60kg の人に換算すると 2,160 mg/日と 7,200 mg/日に相当した。ちなみに無作為化比較試験で実施された投与量で多いケースは、グルコサミンでは 1,500 mg/日、コンドロイチン硫酸では 1,200 mg/日となっている[6]。したがって、本実験で検討した 1%のグルコサミンとコンロイチン硫酸の投与量は、健康食品から摂取されている量よりもかなり高い値と言える。
また、これまでのグルコサミンに関する有害事例では、ワルファリンの作用が増大した報告はあっても、減弱したという報告は見当たらない。1%グルコサミン投与がワルファリンの抗凝固作用を減弱させるかどうかについては、今後のさらなる検討が必要であるが、少なくとも通常摂取されている量のグルコサミンでは、ワル

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>ファリンの抗凝固作用が減弱する可能性は低いと考えられる。 [6] BMJ, 341, c4675 (2010).</p> <p>以上、調べた結果において、グルコサミン塩酸塩とクマリン系抗凝固剤（特にワルファリン）の相互作用により、抗凝固作用が増幅され、出血のリスクがあるとの報告や指摘があるが、メカニズムや用量が不明であること、また、[3]の報告では「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」、[5]の報告では「グルコサミン塩酸塩 500mg 及びコンドロイチン硫酸ナトリウム 400mg を含むカプセルを一日 6 カプセル摂取」とグルコサミン塩酸塩として 3,000mg と、当社商品の 1 日摂取目安量 1,500mg よりも過剰であることなどの事由により、当社商品の相互作用を起こす可能性は低いと考える。過剰摂取に留意すれば相互作用を起こす可能性は低いと判断するが、医薬品を服用している方については、「血液凝固阻止薬（ワルファリン等）をご使用の場合は、医師、薬剤師に相談してください。」とパッケージに注意喚起をすることにより安全に販売することができると考える。</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>

別紙様式（Ⅲ）-3【添付ファイル用】

商品名：はじめのグルコサミン

原材料及び最終製品の分析に関する情報

第1 食品の分析		
(1) 機能性関与成分の定量試験	試験機関の名称	(一財) 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	
(2) 機能性関与成分の定性試験	定性試験の方法	定量試験の方法に兼ねる。
(3) 安全性を担保する必要がある成分の定量試験 <input type="checkbox"/> あり (成分名：)	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)及び試験機関の種類
	分析方法： 高速液体クロマトグラフ法 代替指標：グルコサミン	(一財) 日本食品分析センター (登録試験機関)

別紙様式（Ⅲ）-3【添付ファイル用】

	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）及び試験機関の種類		
(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） <input checked="" type="checkbox"/> あり	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
	確認項目： 崩壊性試験 確認方法： 日本薬局方準拠 崩壊試験法 規格：20分以内	中日本カプセル株式会社 品質保証部 （利害関係者）	製剤ロット毎	
(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。