

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

商品名：リフレのぐっすりずむ

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
③ <input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合		

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

<p>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>	<p>製造規模が大きくなり生産能力を超えた場合には、当工場にて中間品までの製造を行い、他の届出工場ラインにて充填を行う場合がある。</p>

別紙様式（Ⅲ）-1【添付ファイル用】

商品名：リフレのぐっすりずむ

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
	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
	③	

別紙様式（Ⅲ）- 1 【添付ファイル用】

<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>	<p>製造規模が大きくなり生産能力を超えた場合には、当工場にて中間品までの製造を行い、他の届出工場ラインにて充填を行う場合がある。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2016年8月25日

商品名：リフレのぐっすりずむ

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>当該製品の喫食実績はないが、当該製品における機能性関与成分であるL-テアニンに関しては、2003年から原料素材メーカーより同一原料のサプリメント（1日摂取目安量200～300mg）が販売されている。その中で当該製品と同じ摂取量（1日摂取目安量200mgで設計されている『テアニンタブレット』（50mg×1日4-6粒/300粒入り）においては2003年から現在まで14,500個の販売実績があり、これまでに4件の健康問合せ（尿の出、舌先等の痺れ、下痢、めまい・頭痛）があったが、いずれも重篤な健康被害ではなく、上記製品との関連性についても明らかな推察ができないものであった。当該製品『リフレのぐっすりずむ』は、『テアニンタブレット』と同一原料を同一量（1日摂取量）配合しており、また機能性関与成分以外の素材、賦形剤の配合割合が微小であることから、十分参考となる類似製品とみなすことができる。</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>(データベース名)</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> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p> <p>(その他)</p>

安全性試験に関する評価

<p>既存情報に</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</p>
--------------	---------------	------------------------------------

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

よる安全性 試験の評価	<p>価の詳細を記載すること)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口で短期間であれば安全性が示唆されている。1週間に1回200 mgを摂取して3ヶ月まで安全であったという報告がある (PMID:15378679)。 ・安全性については信頼できる情報が十分でない (64)。 ・副作用は報告されていない (64)。 <p>(PMID:15378679) : Hum Psychopharmacol. 2004 Oct;19(7):457-65.</p> <p>(64) : 健康食品データベース 第一出版 Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter エディターズ 編 (独) 国立健康・栄養研究所 監訳</p>
	<p>(データベース名)</p> <p>検索日 : 平成27年3月18日</p> <p>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>
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>(調査時期)</p> <p>平成27年3月18日</p>
	<p>(検索条件)</p> <p>検索エンジン : J-GLOBAL検索条件 : テアニン×安全性</p>
	<p>(検索した件数)</p> <p>17件</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p>2件</p> <p>L-テアニンとしての安全性試験を実施した内容を選択し、その結果2件となった。</p>
	<p>(安全性の評価)</p> <p>【1】臨床試験</p> <p>選択した2報には、テアニンを用いたヒト試験の結果が報告されている。参考文献1. 39名(男性11名、女性28名)に1日当たり1,000 mgのL-テアニン(当製品と同一原料である太陽化学社製サンテアニンを50mg含んだタブレットを20錠)を4週間の連続摂取していただいた。結果、L-テアニンを1日1,000 mg過剰摂取しても高い安全性を有することが示唆された。</p> <p>参考文献2. 13名(男性6名、女性7名)に1日当たり2,500 mgのL-テアニン(当製品と同一原料である太陽化学社製サンテアニンを500mg含んだ造粒粉末スティックを5包)を4週間の連続</p>

摂取して頂いた。結果、L-テアニンを1日2,500 mg過剰摂取しても高い安全性を有することが示唆された。

これらの安全性試験からも、L-テアニンを1日200mg 摂取することについては、安全性に問題がないと考える。

【2】非臨床試験

ヒトによる長期使用の安全性の他に、毒性および発がん性についても安全性を調査するためにin vivo試験の報告を追加で調査した。原料の同等性を担保するために以下のような調査を行った。

- ・（調査時期）平成27年6月18日
- ・（検索条件）Pubmed、その他
- ・（検索式）(suntheanine) AND (safety or toxicity)
- ・（検索した件数）2件 Pubmed
- ・（その他情報）1件 原料供給社提供の試験データ
- ・（採用件数と除外理由）採用2件

Pubmed検索の1報はADHD患者に対する効果試験のため除外（安全性評価）

in vivo試験による安全性確認においては以下の報告がある。

- ・参考文献3. 90日間反復投与毒性試験（ラット）

結果：最大無作用量 4000mg/kg体重

- ・参考文献4. 発がん性試験（マウス）

結果：5%混餌78週飼育にて発がん性は認められない。

以上より、L-テアニンには発がん性はなく、また、毒性においても体重1kgあたり2000mgまたは4000mgの反復投与でも異常はみられないことが確認された。

以上の結果、当該届出品を販売するにあたり、各試験においては届出品と同一の原料suntheanineを使用しているため同一性が担保されており、また当該届出品の5倍量以上の関与成分摂取での安全性も確保されていることから、販売することに問題はないと結論付けた。

（参考文献一覧）

1. 健常成人に対するL-テアニン含有錠剤の過剰摂取安全性評価, 健康・栄養食品研究, 9, 3/4, 7-19 (2006)
2. 健常成人に対するL-テアニン含有散剤の推定一日摂取量における評価, 健康・栄養食品研究, 9, 3/4, 21-28 (2006)

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>3. Borzelleca, J. F., Peters, D. and Hall, W., A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with l-theanine in rats. Food Chem Toxicol, 44, 7, 1158-1166 (2006).</p> <p>4. Fujii, S. and Inai, K., Tumorigenicity study of L-theanine administrated orally to mice. Food Chemistry, 110, 643-646 (2008).</p> <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	

(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>記載したデータベースで検索した結果、テアニンは、以下の医薬品と併用することで、健康被害のリスクが生じる可能性が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 降圧剤 ・ 興奮剤 <p>上記の医薬品は、罹患者が治癒治療目的で使用されるものであり、健常者が日常的に摂取するものではない。また、日常生活においては、降圧剤、興奮剤として医薬品の効果を発揮するような量を摂取することはないと考える。本製品のパッケージに医薬品利用者への注意事項として記載することで、消費者への注意喚起を行う。</p> <p>このことより、本製品を販売することは問題ないと判断した。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 降圧剤との併用により、その効果を高める可能性がある (PMID:9519808)。 ・ カフェインなどの興奮剤との併用により、その作用を弱める可能性がある
-------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>(PMID:10961661)。</p> <p>2. ナチュラルメディスンデータベース 高血圧治療薬（降圧薬）： テアニンには血圧を低下させる作用があると考えられます。高血圧治療薬の投与を行っているときにテアニンを摂取すると、血圧が下がりすぎてしまうおそれがあります。高血圧治療薬（降圧薬）には、カプトプリル、エナラプリル、ロサルタン、バルサルタン、ジルチアゼム、アムロジピン、ヒドロクロロチアジド、フロセミドなど多くの医薬品があります。</p> <p>興奮剤： 興奮剤には神経機能を亢進させる作用があり、この作用によって、イライラ感や心拍数の増加が引き起こされることがあります。テアニンには神経を落ち着かせる作用があると考えられています。興奮剤の投与を行っているときにテアニンを摂取すると、興奮剤の効果を弱めるおそれがあります。興奮剤には、ジエチルプロピオン、エピネフリン、フェンテルミン、プソイドエフェドリンなど数多くの医薬品があります。</p> <p>3. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報検索結果該当なし</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：リフレのぐっすりずむ

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	一般財団法人食品分析開発センター SUNATECおよび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	
(2) 機能性関与成分の定性試験	定性試験の方法	定量試験に兼ねる (L-テアニン:アミノ酸自動分析法)
(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
	成分名:L-テアニン 分析法:アミノ酸自動分析法	一般財団法人食品分析開発センター SUNATECおよび一般財団法人日本食品分析センター

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：一般生菌数 確認方法：食品衛生検査 指針 標準寒天培地法 規格：3000個/g以下	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	
	確認項目：大腸菌群 確認方法：食品衛生検査 指針：酵素基質法又はBGLB培地法 規格：陰性	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	
	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。