

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年9月11日

商品名：リフレのぐっすりずむb

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『リフレのぐっすりずむb』は、ハードカプセルに機能性関与成分L-テアニンを200mg充填した商品『リフレのぐっすりずむ』と同一規格の製品であり、1日目安1粒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、2016年4月から2020年8月までの累積で(31日分、15日分、7日分合算)で743,605袋(食数にして約1922万食分)の販売実績がある。</p> <p>しかしこれまでのところ、重篤な健康被害の報告もなく、安全性については問題がないと思われる。</p> <p>以上のことから、L-テアニンを1日200mg摂取することについては、安全性に問題がなく安全性の評価は十分と考えるが、上記以外にも、安全性試験の既存情報として公的機関のデータベースの情報(2次情報)、J-GLOBALでの検索の結果得られた文献情報(1次情報)、および安全性試験の実施情報が存在するため、それぞれ④、⑤にそれらの情報を記載する。</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>(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】

<p>よる安全性 試験の評価</p>		<p>価の詳細を記載すること)</p> <p>&lt;一般&gt; 経口で短期間であれば安全性が示唆されている (94)。 副作用として、落ち込み、頭痛などを起こす可能性はある (94)。</p> <p>&lt;妊婦・授乳婦&gt; 妊娠中・授乳中の安全性に関しては信頼できる情報が十分ないので、使用は避ける (94)。</p> <p>&lt;小児&gt; サプリメントなど濃縮物として摂取する場合の安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらない。</p> <p>(94) Natural medicines</p>
		<p>(データベース名) 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」 検索日：2020年4月22日 (データベース更新日：2017年4月21日)</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>(1) 日本語：2020年4月21日</p> <p>(2) 英語 ：非臨床試験 2020年4月21日 ：臨床試験 2020年4月22日</p> <p>(3) ハンドサーチ 検索日：2016年6月28日</p> <p>(検索条件)</p> <p>(1) 日本語 ・検索エンジン：J-GLOBAL</p>

	<p>・ 検索条件：テアニン×安全性</p> <p><b>(2) 英語</b></p> <p>検索エンジン：Pubmed</p> <p>検索条件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床試験：(theanine) and (safety or toxicity) Filters: Clinical Trial</li> <li>・ 非臨床試験：(theanine) and (safety or toxicity) Filters: Other Animals</li> </ul> <p><b>(3) ハンドサーチ</b></p> <p>検索手法：原料メーカーである太陽化学株式会社所蔵の資料を検索</p>
	<p>(検索した件数)</p> <p><b>(1) 日本語</b></p> <p>J-GLOBAL：15 件</p> <p><b>(2) 英語</b></p> <p>Pubmed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床試験：3 件</li> <li>・ 非臨床試験：40 件</li> </ul> <p><b>(3) ハンドサーチ：2 件</b></p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p><b>(1) 臨床試験：2 件（参考文献 1, 2）</b></p> <p>J-GLOBAL での検索結果 15 件および Pubmed での検索結果 3 件の合計 18 件の文献内容を精査した。タイトル、要旨より病者における効果評価、in vivo 評価、複合成分における評価などの文献 15 件を除外、文献内容を精査し 3 報のうち 1 報は L-テアニンの安全性に関する具体的な記述がないため除外、ヒトにおける臨床試験で L-テアニンの単独投与による安全性試験の文献を選択し、その結果 2 件となった。</p> <p><b>(2) 非臨床試験</b></p> <p>Pubmed：1 件（参考文献 3）</p> <p>J-GLOBAL での検索結果 15 件および Pubmed での検索</p>

結果 40 件の合計 55 件の文献内容を精査した。タイトル、要旨より安全性が評価されていない文献、ヒト臨床試験評価、複合成分における評価、サマリー、有効性に関する評価などの文献 54 件を除外、その結果 1 件となった。

ハンドサーチ：2 件（参考文献 4, 5）

ハンドサーチの文献についてはすべて採用した。

（安全性の評価）

### （1）臨床試験

選択した 2 報には、L-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（太陽化学(株)製サンテアニンを 50mg 含んだタブレットを 20 錠）を 4 週間の連続摂取させた。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。

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（太陽化学(株)製サンテアニンを 500mg 含んだ造粒粉末スティックを 5 本）を 4 週間の連続摂取させた。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。

これらの結果より、当該製品に含まれる一日当たりの摂取目安量含まれる L-テアニン（200mg）の 5 倍量以上での過剰摂取試験において安全性に問題はないことが確認された。

### （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。

参考文献 3.

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。

・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

さらに、in vitro 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 5.

・復帰突然変異試験 (Ames)

結果：遺伝子突然変異誘発性なし (5000  $\mu$ g/plate)

試験菌株：サルモネラ菌および大腸菌

・染色体異常試験

結果：陰性（異常細胞の出現頻度が 5%未満）

これらの結果より、L-テアニンには、復帰突然変異性、染色体異常、発がん性はなく、また、体重 1kg あたり 4000mg 反復投与しても異常はみられないことが確認された。

なお、上記文献には L-テアニンが用いられており、当該製品の関与成分とは同等であると判断できる。

以上より、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。

(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)
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

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(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>5. 林 真, 松井道子, 石井健二, 川崎道昭, 厚生省等による食品添加物の変異原性データシート (昭和 54 年~平成 10 年度分), Environ. Mutagen Res., 22, 27-44 (2000)</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 (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>記載したデータベースで検索した結果、L-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"> <li>・ 降圧剤</li> <li>・ 興奮剤</li> </ul> <p>上記の医薬品は、日常生活において、健常者が摂取するものではなく、併用による健康被害のリスクは低いといえる。また、本製品のパッケージに注意事項として「降圧剤、興奮剤を服用している方は、医師、薬剤師にご相談ください。」と記載することで、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」 (検索日：2020年4月22日)</p>
-------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>(データベース更新日：2017年4月21日)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・降圧剤や降圧作用のあるハーブなどとの併用により、副作用リスクを増加させる可能性がある(94)。</li> <li>・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(94)。</li> </ul> <p>(94) Natural medicines</p> <p>2. ナチュラルメディスンデータベース (検索日：2020年4月23日)</p> <p>降圧薬</p> <p>テアニンは血圧を低下させる可能性があります。テアニンと降圧薬を併用すると、血圧が過度に低下するおそれがあります。このような降圧薬にはカプトプリル, エナラプリルマレイン酸塩, ロサルタンカリウム, バルサルタン, ジルチアゼム塩酸塩, アムロジピンベシル酸塩, ヒドロクロロチアジド, フロセミドなど多くあります。</p> <p>興奮剤</p> <p>興奮薬は神経系を亢進させます。神経系を亢進させることにより、興奮薬は神経を過敏にして心拍数を上昇させる可能性があります。テアニンは神経系を鎮静させる可能性があります。テアニンと興奮薬を併用すると、興奮薬の効果を弱めるおそれがあります。このような興奮薬には Diethylpropion, エピネフリン, Phentermine, 塩酸プソイドエフェドリンなど数多くあります。</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>