

別紙様式（Ⅲ）-1 【添付ファイル用】

商品名：糖脂リミット

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	株式会社東洋新薬 鳥栖工場
	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	佐賀県鳥栖市弥生が丘 7-28
	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	BG
(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 checked="" type="checkbox"/> 米国 GMP (<input checked="" 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 ・ 米国 GMP : NSF International ・ ISO 22000 : SGS United Kingdom Ltd.
	承認書等番号	・ 国内 GMP : 21113 ・ 米国 GMP : C0095802 ・ ISO 22000 : JP19/030559
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	<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>いるか。 <input type="checkbox"/>はい</p>	
<p>③ <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。 <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 <input checked="" type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。 <input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。 <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>特になし</p>

別紙様式（Ⅲ）-1 【添付ファイル用】

商品名：糖脂リミット

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	株式会社東洋新薬 インテリジェンスパーク
	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	佐賀県鳥栖市弥生が丘 3-1-2
	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	BH
(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 checked="" type="checkbox"/> 米国 GMP (<input checked="" 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 ・ 米国 GMP : NSF International ・ ISO 22000 : SGS United Kingdom Ltd.
	承認書等番号	・ 国内 GMP : 28319 ・ 米国 GMP : C0504200 ・ ISO 22000 : JP19/030559
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	<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>いるか。 <input type="checkbox"/>はい</p>	
<p>③ <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。 <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 <input checked="" type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。 <input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。 <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>特になし</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年7月15日

商品名：糖脂リミット

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	(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)	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	<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>「ナチュラルメディシン・データベース 健康食品・サプリメント[成分]のすべて」において、「ターミナリア」は、インドに起源を持つ伝統的な医学であるアーユルヴェーダで広く使用されている一般的な草本植物であり、漬け物や砂糖漬けにしたり、フルーツジャムに入れて食べられている。」との記載がある。</p>
		<p>(データベース名)</p> <p>・ナチュラルメディシン・データベース 健康食品・サプリメント[成分]のすべて</p>
	③ 1次情報	<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><ターミナリアベリリカ果実について></p> <p>ターミナリアベリリカ果実は、インドの伝統医学であるアーユルヴェーダで用いられており、インドの多くの民族やその近隣諸国で広範囲に利用されている¹⁾。アーユルヴェーダは、インドの医学体系として5000年間の記録があり、アーユルヴェーダで用いられる配合物は比較的安全であるとされ²⁾、補完代替医療として世界各国で受け入れられている³⁾。</p> <p>ターミナリアベリリカ果実は、アーユルヴェーダのトリファラと呼ばれる調合物の成分のひとつとして用いられる³⁾。トリファラは、ターミナリアベリリカ (<i>Terminalia bellirica</i>)、<i>Terminalia chebula</i> 及び <i>Embllica officinalis</i> の合計3種の植物の果実が等量調合されたものであるが³⁾、古くから軽い胃</p>

腸症状を始めとする様々な疾患や不快に対して利用されており、粉末をそのままハチミツや牛乳と混ぜて又は水で煮出して飲用するなどの方法で摂取されている⁴⁾。

また、食経験としてトリファラは粉末として3～6g/日の範囲で摂取されている（ターミナリアベリリカ果実の摂取量として1～2g/日）⁵⁾。また、ターミナリアベリリカは単独でも、果実の粉末として1～3gの範囲で摂取されている¹⁾。

<没食子酸について>

没食子酸は日本国内において食品添加物（既存添加物）のひとつとして認められており⁶⁾、酸化防止剤として魚油、油脂、煮干し、鰹節、プレミックス等に用いられている⁷⁾。

以上のことから、ターミナリアベリリカ果実は主にインドにおいて長年の食経験があり、また、その成分である没食子酸は日本国内において食品添加物として食経験があると言える。

【機能性関与成分の同等性についての考察】

<分類学上の種及び部位について>

ターミナリアベリリカには、近縁種として他に *Terminalia arjuna* 及び *Terminalia chebula* の2種があるが⁸⁾、上記の評価は *Terminalia bellirica* 又はその調合物についてのものである。また、文献1)及び3)～5)に記載されているターミナリアベリリカの使用部位はいずれも果実である。一方で、本品の機能性関与成分を含む原材料である「ターミナリアベリリカ抽出物」の基原は *Terminalia bellirica* であり、使用部位は果実であることから、上記の評価結果と本品の機能性関与成分の分類学上の種と部位は同等であると言える。

<抽出方法について>

ターミナリアベリリカの食経験において、ターミナリアベリリカ果実は単独又はトリファラの成分の

ひとつとして、粉末をそのまま又は水で抽出して摂取されるが、本品の機能性関与成分の原材料である「ターミナリアベリリカ抽出物」はターミナリアベリリカ果実の水抽出物であることから同等であると言える。

<摂取量について>

本品の一日摂取目安量あたりに含まれる「ターミナリアベリリカ抽出物」を製造するために必要な果実の量は、ターミナリアベリリカ果実の食経験として、1日で摂取されている量の範囲内である。

以上のことから、本項の評価結果は本品の機能性関与成分を含む原材料である「ターミナリアベリリカ抽出物」に適用できると考えられる。

【「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」等に関する確認事項】

ターミナリアベリリカ由来没食子酸は「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た。このことから、ターミナリアベリリカ由来没食子酸は、機能性関与成分として問題のない成分であると言える。

【機能性関与成分の評価結果を本品に適用できる理由】

本品の「ターミナリアベリリカ抽出物」以外の原材料は、本品の配合量においては安全性に問題ないと考えられるため、機能性関与成分の評価結果を本品に外挿できると考えられる。

以上より、本品の安全性は食経験の既存情報を用いた評価において十分であると考えられた。

(参考文献一覧)

1. Williamson EM. ed., *Major Herbs of Ayurveda.*, London: Churchill Livingstone, 294-297, 2002.
2. Paranjpe P. *et al.*, Ayurvedic treatment of obesity: a randomised double-blind, placebo-controlled

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>clinical trial., <i>J Ethnopharmacol.</i>, 29, 1-11, 1990.</p> <p>3. Baliga MS., Triphala, Ayurvedic formulation for treating and preventing cancer: a review., <i>J Altern Complement Med.</i>, 16, 1301-1308, 2010.</p> <p>4. Baliga MS. <i>et al.</i>, Scientific validation of the ethnomedicinal properties of the Ayurvedic drug Triphala: a review., <i>Chin J Integr Med.</i>, 18, 946-954, 2012.</p> <p>5. Munshi R. <i>et al.</i>, An open-label, prospective clinical study to evaluate the efficacy and safety of TLPL/AY/01/2008 in the management of functional constipation., <i>J Ayurveda Integr Med.</i>, 2, 144-152, 2011.</p> <p>6. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団「既存添加物名簿収載品目リスト」（最終改正 平成 26 年 1 月 30 日）</p> <p>7. 日本食品添加物協会技術委員会編，既存添加物名簿収載品目リスト注解書，日本食品添加物協会（東京），p. 499, 1999.</p> <p>8. Sarwat M. <i>et al.</i>, Estimation of genetic diversity and evaluation of relatedness through molecular markers among medicinally important trees: <i>Terminalia arjuna</i>, <i>T. chebula</i> and <i>T. bellerica</i>., <i>Mol Biol Rep.</i>, 38, 5025-5036, 2011.</p> <p>(その他) 参考文献一覧の海外で実施された研究について、筆頭著者の所属する機関の国名を以下に記す。 1. イギリス 2、3、4、5 及び 8. インド</p>
--	--	--

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) <ターミナリアベリリカ果実について> 「BOTANICAL SAFETY HANDBOOK Second Edition」 (注)において、ターミナリアベリリカ果実の安全性についてはタンニンが含まれる旨の記述があるものの、禁忌や注意、副作用及び薬理的な作用に関する報告はなく、安全性に関する分類の「Class</p>
------------------------	---------------	---

		<p>1（適切に使用する限り安全に摂取することができるハーブ）」に分類されている。</p> <p>（注釈） 米国ハーブ製品協会（AHPA）が監修する、様々な植物原料の安全性及び医薬品との相互作用について文献検索を実施し、レビューし、クラス化している専門書。その評価結果は、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所の「健康食品」の安全性・有効性情報データベースにも「AHPA クラス分類及び勧告」として記載されている。</p> <p><没食子酸について> 厚生労働省の調査報告書「既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究（平成 21 年 3 月）」において、没食子酸の安全性評価について記載されており、急性毒性試験（マウス経口投与における 50 %致死量（LD₅₀）は、雌雄とも 5 g/kg 以上であった）、90 日間反復投与毒性試験（無毒性量は 0.2 %（119 mg/kg）と考えられる）、遺伝毒性試験（生体にとって遺伝毒性は示さないものと結論付けられた）、1 年間反復投与毒性試験（無毒性量は 0.6 %（雄：107.4 mg/kg/日、雌：117.8 mg/kg/日）であると考えられた）等の結果から、「これらの試験成績から総合的に評価すると、ヒトの健康に対して有害影響を及ぼすような毒性はないと考えられた」と結論付けられている。</p> <p>（データベース名） 1. 米国ハーブ製品協会 BOTANICAL SAFETY HANDBOOK Second Edition 2. 厚生労働省ホームページ</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） 2020 年 7 月 8 日</p> <p>（検索条件） 検索サイト：PubMed キーワード： (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol side-</p>

	<p>effect (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol subacute (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol subchronic (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol mutagenicity (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol reproductive (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol Clinical trial[ptyp] (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol "humans"[MeSH Terms] (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) side-effect (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) subacute (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) subchronic (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) mutagenicity (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) reproductive (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) Clinical trial[ptyp] (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) "humans"[MeSH Terms]</p>
	<p>(検索した件数) 検索サイト : PubMed (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol side-effect (0 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol subacute</p>

	<p>(0 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol subchronic (0 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol mutagenicity (4 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol reproductive (0 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol Clinical trial[ptyp] (0 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol "humans"[MeSH Terms] (2 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) side-effect (2 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) subacute (1 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) subchronic (3 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) mutagenicity (6 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) reproductive (1 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) Clinical trial[ptyp] (0 件) (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) "humans"[MeSH Terms] (27 件)</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) 最終評価に用いた件数：2 件 <キーワード検索により抽出された文献> 上記キーワード検索によって延べ 46 件の文献が得られ、本品の安全性試験に関連する文献 1 件を抽出した。</p>
--	---

（除外理由）

- ・ 検索条件間で文献が重複していたため（8件）
- ・ 安全性試験に関する文献ではなかったため（25件）
- ・ 総説であり、詳細な記述がなかったため（7件）
- ・ 被験物質の製法（抽出方法）が、本品に配合する原材料の製法と異なる又は不明であったため（5件）

<ハンドサーチにより追加した文献>
上記以外で「ターミナリアベリリカ」及び「トリファラ」の安全性試験に関連する文献についてハンドサーチを行い、1件を抽出した。

（安全性の評価）

1次情報の調査の結果、本品の機能性関与成分を含む原材料である「ターミナリアベリリカ抽出物」の安全性の懸念となる情報は認められなかった。以下に調査結果を示す。

[文献1]

Sireeratawongらは、ラットを用いてターミナリアベリリカ果実の水抽出物（没食子酸を7.98%含む）の急性毒性試験及び慢性毒性試験を行い、安全性に問題がなかったことを報告している¹⁾。以下に、安全性評価の内容を示す。

<急性毒性試験>

雌雄SDラットに水（コントロール）又はターミナリアベリリカ果実の水抽出物5000mg/kg体重を経口投与した（各性別でn=10）。その結果、毒性の兆候や死亡は認められず、コントロール群と比較して体重や臓器重量の変化も認められなかった。臓器の病理学的な異常も認められなかった。ターミナリアベリリカ果実の水抽出物のLD₅₀は5000mg/kg体重以上であると考えられた。

<慢性毒性試験>

雌雄SDラットにターミナリアベリリカ果実の水抽出物を0、300、600又は1200mg/kg体重、270日間経口投与した（各性別でn=10）。その結果、一般行動、呼吸パターン、循環器の兆候、運動活性、反射、肌及び毛皮の変化に異常は認められなかった。雄の

全ての群において体重の低下が認められたが、摂食量や代謝による生理学的な理由によるものと考えられた。いくつかの血液学的及び血液生化学的な変動が見られたが、通常範囲内であった。病理学的な異常は認められなかった。

[文献 2]

Nanna らは、ラットを用いてターミナリアベリリカ果実を含む Tri-sa-maw recipe と呼ばれる調合物（ターミナリアベリリカ果実の乾燥粉末を 1/3 量含む）の水抽出物の急性毒性試験及び亜慢性毒性試験を行い、安全性に問題がなかったことを報告している²⁾。以下に安全性評価の内容を示す。

<急性毒性試験>

雌雄 SD ラットに Tri-sa-maw recipe の水抽出物 5000mg/kg 体重を経口投与した（各性別で n=10）。その結果、毒性の兆候や症状は認められなかった。体重及び臓器重量はコントロール群と比較して差はなかった。

<亜慢性毒性試験>

雌雄 SD ラットに Tri-sa-maw recipe の水抽出物 0、600、1200 又は 2400 mg/kg 体重を 90 日間経口投与した。その結果、一般行動及び健康状態に変化は認められなかった。また、病的状態や疾患も観察されなかった。雄の 2400mg/kg 体重群において体重の低下が認められたが、摂食量や代謝による生理学的な理由によるものと考えられた。臓器の肉眼及び検鏡的な試験において異常は認められなかった。血液学的な変動は認められなかった。いくつかの血液生化学的な変動が認められたが、通常範囲内であった。

【機能性関与成分の同等性についての考察】

ターミナリアベリリカには、近縁種として他に *Terminalia arjuna* 及び *Terminalia chebula* の 2 種があるが³⁾、本項で得られた情報で用いられた被験物質にはいずれも *Terminalia bellirica* を基原

としたものが使用されており、使用部位は果実である。一方で、本品の機能性関与成分を含む原材料「ターミナリアベリリカ抽出物」の基原も *Terminalia bellirica* であり、使用部位は果実である。また、本項で得られた情報で用いられた被験物質は、ターミナリアベリリカ果実又はその調合物の水抽出物であり、本品の機能性関与成分を含む原材料である「ターミナリアベリリカ抽出物」も水抽出物である。

以上のことから、本項の評価結果は本品の機能性関与成分を含む原材料である「ターミナリアベリリカ抽出物」に適用できると考えられる。

【機能性関与成分の評価結果を本品に適用できる理由】

本品の「ターミナリアベリリカ抽出物」以外の原材料は、本品の配合量においては安全性に問題ないと考えられるため、機能性関与成分の評価結果を本品に外挿できると考えられる。

(参考文献一覧)

1. Sireeratawong S. *et al.*, Acute and chronic toxicity studies of the water extract from dried fruits of *Terminalia bellerica* (Gaertn.) Roxb. In Spargue-Dawley rats., *Afr J Tradit Complement Altern Med.*, **10**, 223-231, 2013.
2. Nanna U. *et al.*, Acute and sub-chronic toxicity of Tri-sa-maw recipe in rats., *J Med Assoc Thai.*, **98**, S8-15, 2015.
3. Sarwat M. *et al.*, Estimation of genetic diversity and evaluation of relatedness through molecular markers among medicinally important trees: *Terminalia arjuna*, *T. chebula* and *T. bellerica*., *Mol Biol Rep.*, **38**, 5025-5036, 2011.

(その他)

参考文献一覧の海外で実施された研究について、筆頭筆者の所属する機関の国名を以下に記す。

1. 及び 2. タイ、3. インド

＜本品の機能性関与成分を含む原材料「ターミナリアベリリカ抽出物」についての報告＞

（１）急性毒性試験

5 週齢の雌雄 SD ラットを 5 日間以上馴化後、各群雌雄 5 匹ずつに「ターミナリアベリリカ抽出物」2000mg/kg 体重を単回強制経口投与し、「ターミナリアベリリカ抽出物」の急性毒性について検討した。その結果、「ターミナリアベリリカ抽出物」投与群において雌雄ともに死亡例はなく、観察期間中、一般状態、体重及び剖検において異常な所見は認められなかった。

以上の結果から、「ターミナリアベリリカ抽出物」をラットに単回強制経口投与した時の最小致死量は、雌雄ともに 2000mg/kg 体重（ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 296mg/kg 体重）を上回ると考えられた（添付資料）。

（２）亜急性毒性試験

5 週齢の SD 雌雄ラットを 5 日間以上馴化後、各群雌雄 6 匹ずつに「ターミナリアベリリカ抽出物」1.25%、2.5%及び 5%を 28 日間連続で混餌投与し、「ターミナリアベリリカ抽出物」の亜急性毒性について検討した。その結果、「ターミナリアベリリカ抽出物」投与群において雌雄ともに死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、眼科学検査、尿検査、血液学検査、血液化学検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、「ターミナリアベリリカ抽出物」投与による毒性は認められなかった。

以上の結果から、「ターミナリアベリリカ抽出物」を 28 日間ラットに連続混餌投与した際の無毒性量は、雌雄ともに 5%混餌、すなわち雄 4356mg/kg 体重/日、雌 4409mg/kg 体重/日（ターミナリアベリリカ由来没食子酸として、雄で 645mg/kg 体重/日、雌で 653mg/kg 体重/日）と考えられた（添付資料）。

（３）遺伝毒性試験

①細菌を用いる復帰突然変異試験（*in vitro* 試験）

ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537 及び大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用い 5000 μ g/plate (ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 740 μ g/plate) を最高用量として、「ターミナリアベリリカ抽出物」の遺伝子突然変異誘発能の有無を検討した。その結果、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの菌株においても陰性対照値の 2 倍以上となる復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果から、「ターミナリアベリリカ抽出物」は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有さない（陰性）と考えられた（添付資料）。

②ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (*in vitro* 試験)

チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用い、用量設定試験の細胞増殖抑制試験より算出された用量を最高用量として、「ターミナリアベリリカ抽出物」の染色体異常誘発能の有無を検討した (最高用量:短時間処理法 (+S9 mix) 180 μ g/mL、短時間処理法 (-S9 mix) 90 μ g/mL、連続処理法 (24 時間処理) 45 μ g/mL、ターミナリアベリリカ由来没食子酸として、順に 27 μ g/mL、13 μ g/mL、7 μ g/mL)。その結果、染色体異常を有する細胞の出現率は 5%未満であった。

以上の結果から、「ターミナリアベリリカ抽出物」は、CHL/IU 細胞に対して染色体異常誘発能を有さない（陰性）と考えられた（添付資料）。

③げっ歯類を用いる小核試験 (*in vivo* 試験)

6 週齢の NMRI BR 雄性マウスを 5 日間以上馴化後、5 匹に「ターミナリアベリリカ抽出物」2000mg/kg 体重 (ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 296mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、「ターミナリアベリリカ抽出物」の *in vivo* における染色体異常誘発能の有無を検討した。その結果、「ターミナリアベリリカ抽出物」投与群において小核を有する多染性赤血球の出現率の増加は認められなかった。

以上の結果から、「ターミナリアベリリカ抽出物」は、マウス骨髄において染色体異常誘発能を有さない（陰性）と考えられた（添付資料）。

（４）過剰摂取試験

「ターミナリアベリリカ抽出物」含有食品の過剰量摂取時の安全性を検証することを目的として、健常成人男女 15 名を対象に、「ターミナリアベリリカ抽出物」を含有する錠剤（ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 398 mg/日）を 4 週間にわたり摂取させる試験を実施した。検査項目としては、尿検査、血液検査、バイタルサイン、被験者日誌及び医師による問診を行った。なお、試験は、2018 年 1 月 22 日に倫理委員会で承認された上で実施された。

その結果、試験に参加した被験者 15 名において、臨床上問題となる変動は認められず、「ターミナリアベリリカ抽出物」含有食品と因果関係のある有害事象の発現は認められなかった。

以上のことから、過剰量の「ターミナリアベリリカ抽出物」（ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 398 mg/日）を含有する食品を 4 週間摂取しても、安全性に問題はないと考えられた（添付資料）。

（５）長期摂取試験

「ターミナリアベリリカ抽出物」含有食品の長期摂取時の安全性を検証することを目的として、健常成人男女 15 名を対象に、「ターミナリアベリリカ抽出物」を含有する錠剤（ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 79.6 mg/日）を 12 週間にわたり摂取させる試験を実施した。検査項目としては、尿検査、血液検査、バイタルサイン、被験者日誌及び医師による問診を行った。なお、試験は、2018 年 1 月 22 日に倫理委員会で承認された上で実施された。

その結果、試験と関連のない理由による脱落者 2 名が認められたが、臨床上問題となる変動は認められず、「ターミナリアベリリカ抽出物」含有食品と因果関係のある有害事象の発現は認められなかった。以上のことから、「ターミナリアベリリカ抽出物」

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		(ターミナリアベリリカ由来没食子酸として 79.6 mg/日) を含有する食品を 12 週間摂取しても、安全性に問題はないと考えられた (添付資料)。
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>【2次情報】</p> <p>1. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所の「健康食品」の安全性・有効性情報</p> <p>「ターミナリアベリリカ」又は「没食子酸」をキーワードとして調査を行ったところ、以下の記載があった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗凝固薬や抗凝固作用をもつハーブやサプリメントとの併用は、出血のリスクを増大させる可能性がある。 ・抗糖尿病薬や血糖降下作用を持つハーブやサプリメントとの併用は、低血糖のリスクを増加させる可能性がある。 <p>2. ナチュラルメディシン・データベース 健康食品・サプリメント [成分]のすべて</p> <p>「ターミナリアベリリカ」又は「没食子酸」をキーワードとして調査を行ったところ、以下の記載があった。</p> <p>「ターミナリアは血糖値を低下させる可能性があります。糖尿病治療薬もまた血糖値を低下させるために用いられます。ターミナリアと糖尿病治療薬を併用すると、血糖値が過度に低下するおそれがある。</p>
-------------------	--

ります。しかし、この相互作用が大きな問題であるかについてはさらなるエビデンスが必要です。血糖値を注意深く監視してください。このような糖尿病治療薬にはグリメピリド、グリベンクラミド、インスリン、メトホルミン塩酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩、マレイン酸ロシグリタゾン(販売中止)、クロルプロパミド、Glipizide、トルブタミド(販売中止)などがあります。」

3. 「BOTANICAL SAFETY HANDBOOK Second Edition」(注)

ターミナリアベリリカ果実の医薬品との相互作用については、ヒト試験、症例報告、動物試験などの報告はなく、医薬品との相互作用に関しては「Class A (臨床的に関連のある相互作用は予想されないハーブ)」に分類されている。

(注釈)

米国ハーブ製品協会 (AHPA) が監修する、様々な植物原料の安全性及び医薬品との相互作用について文献検索を実施し、レビューし、クラス化している専門書。その評価結果は、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所の「健康食品」の安全性・有効性情報データベースにも「AHPA クラス分類及び勧告」として記載されている。

【1次情報】

PubMed をデータベースとして用い、「ターミナリアベリリカ」又は「没食子酸」をキーワードとして医薬品との相互作用について検索を行った。その結果を以下に示す。

- ・ヒト肝ミクロソームを用いて、Androstengione 6 β -hydroxylase を指標とした CYP3A 活性の阻害を評価した結果、没食子酸は CYP3A 活性を阻害した^{1) 2)}。
- ・ヒト有機アニオントランスポーター1 (OAT1) (注) を発現させた CHO 細胞において、OAT1 活性を PAH (*P*-aminohippuric acid、パラアミノ馬尿酸) の取り込みを指標として評価した結果、没食子酸は OAT1 活性を 90 %以上阻害した。同様に、ヒト有機アニオントランスポーター3 (OAT3) (注) を発現させた HEK293 細胞を用いて OAT3 活性をエストロン硫酸の取り込みを指標として評価した結果、没食子酸は OAT3 活性を 84 %以上阻害した³⁾。
- ・ヒト試験において、没食子酸 14.7 mg の摂取で、鉄の吸収阻害が認められたが、その作用は緑茶やコーヒーと比較して弱かった⁴⁾。

以上、ターミナリアベリリカの医薬品との相互作用について、2次情

報において抗凝固薬や抗凝固作用をもつハーブやサプリメントとの併用は、出血のリスクを増大させるおそれについての報告が認められた。また、糖尿病薬との併用により過度な血糖値低下の可能性はあり経過観察が推奨されていた。一方で、1次情報においては *in vitro* における没食子酸の薬物代謝（CYP3A、OAT1 及び OAT3）への影響に関する報告及びヒトにおける没食子酸による鉄の吸収阻害についての報告が認められた。

1次情報における薬物代謝への影響についてはヒトでの知見ではなく、また、没食子酸は一般的に喫食される食品である緑茶や紅茶にも含まれているが^{5, 6)}、緑茶や紅茶の摂取による薬物代謝に関連した健康被害情報は知られていないことから⁷⁾、本品の没食子酸による薬物代謝への影響について懸念はないと判断した。

一方で、没食子酸による鉄の吸収阻害についてはヒトでの知見であり、医薬品としての鉄剤の吸収に影響を及ぼす可能性について注意が必要であると考えられた。

（注釈）

腎臓の近位尿細管上皮細胞の側底膜に発現し、薬物を血中から近位尿細管上皮細胞へ取り込んで尿中への排出を促す輸送担体。影響を受ける薬剤の例：Adefovir（抗ウイルス剤）、Methotrexate（抗ガン剤、抗リウマチ剤）、Benzylpenicillin（抗菌剤）

【本品を販売することの適切性について】

鉄の吸収阻害について、貧血患者が服用する鉄剤への影響が否定できないため、摂取上の注意として注意喚起を表示することが適切であると考えられた。そこで、本品の摂取上の注意として、鉄の吸収を阻害する可能性を考慮し、貧血の薬を服用している方は注意する旨を、また、抗凝固薬や抗凝固作用をもつハーブやサプリメントとの併用で出血のリスクを増大させるおそれ、血糖値を下げる糖尿病薬との併用で過度な血糖値の低下を招くおそれを考慮し、これらの医薬品との相互作用に関する注意喚起をパッケージに以下のように行うこととした。「貧血薬、抗凝固薬、および糖尿病薬との併用はできるだけ避けてください。」

以上のように本品利用者に対して注意喚起をすることで、本品摂取により想定される健康被害を防止できると考えられる。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stupans L. <i>et al.</i>, Olive oil phenols inhibit human hepatic microsomal activity, <i>J Nutr.</i>, 130, 2367-2370, 2000. 2. Stupans L. <i>et al.</i>, Inhibition of CYP3A-mediated oxidation in human hepatic microsomes by the dietary derived complex phenol, gallic acid, <i>J Pharm Pharmacol.</i>, 54, 269-275, 2002. 3. Wang L. <i>et al.</i>, Potential for food-drug interactions by dietary phenolic acids on human organic anion transporters 1 (SLC22A6), 3 (SLC22A8), and 4 (SLC22A11), <i>Biochem Pharmacol.</i>, 84, 1088-1095, 2012. 4. Brune M. <i>et al.</i>, Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures., <i>Eur J Clin Nutr.</i>, 43, 547-557, 1989. 5. Lin <i>et al.</i>, Survey of Catechins, Gallic Acid, and Methylxanthines in Green, Oolong, Pu-erh, and Black Teas, <i>J Agric Food Chem.</i>, 46, 3635-3642 1998. 6. 坂本ら, 12 種類の紅茶の化学成分, 日本食品科学工学会誌, 59, 326-330, 2012. 7. 食品-医薬品相互作用ハンドブック, 丸善株式会社
<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：糖脂リミット

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 日本食品検査
	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	HPLC 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
	HPLC 法、没食子酸	株式会社東洋新薬、利害関係者
	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

別紙様式（Ⅲ）-3【添付ファイル用】

	該当せず			
(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
	原料の基原、HPLC 法	株式会社東洋新薬、利害関係者	原料ロット毎	
	製品の崩壊性、日本薬局方崩壊試験法	株式会社東洋新薬、利害関係者	製品ロット毎	
(6) その他特記すべき事項	原料の基原の確認は、原料を HPLC 分析に供し、クロマトグラムのパターンを標準品と比較することで行う。			

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。