

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：令和4年7月29日

商品名：からだリフレッシュ茶 W（ダブル）

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（商品名：からだリフレッシュ茶 W（ダブル））は、機能性関与成分（GABA）を一日摂取目安量あたり 28 mg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, 29-34 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」（GABA10mg 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> <p>一方、当該製品に含まれる 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、一日摂取目安量あたりの GABA 配合量 120mg）をはじめとして、一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>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>総合評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の食事からの摂取はおそらく安全であるが、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。</li> <li>・妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないため使用を避ける。</li> <li>・特定保健用食品では、個別に製品ごとの安全性が評価されている。</li> </ul> <p>危険情報</p> <p>&lt;一般&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の食事からの摂取はおそらく安全であるが、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。</li> </ul> <p>&lt;妊婦・授乳婦&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;小児&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;被害事例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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、降圧作用を期待して GABA 含有乳酸菌飲料（GABA 10 mg 含有）を 1 日 1 本、約 2 ヶ月間摂取したところ、肝機能検査値に異常を認め薬物性肝障害と診断、摂取中止により回復した。</li> </ul> <p>禁忌対象者</p> <p>調べた文献の中に見当たらない。</p> <p>(GABA は分子量 103.12 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</p>
-------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		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。）
		(データベース名) 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（検索日：2021年3月10日）
	③ 1次情報	(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)
		(参考文献一覧) 1. 2. 3.  (その他)

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	(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)  LD50 (半数致死量) ・ GABA を投与：マウス経口 12,680 mg/kg。 TDLo (最小中毒量) ・ GABA を投与：マウス経口 600 μg/kg、ラット経口 (間欠的) 32,500 mg/kg/13 週。  (GABA は分子量 103.12 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 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。)
		(データベース名) 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（検索日：2021年3月10日）

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<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） 2021年3月11日</p>
	<p>（検索条件）  <b>【検索データベース】</b>            ・JDreamIII（JSTPlus+JMEDPlus+JST7580）            ・Google Scholar            ・メディカルオンライン  <b>【検索式】</b>            ・JDreamIII（JSTPlus+JMEDPlus+JST7580）            「(GABA OR aminobutyric acid OR アミノ酪酸) AND (safety OR adverse effect OR 安全性 OR 毒性 OR 副作用) AND (food OR oral OR 経口 OR 摂取 OR 食品) AND (human OR adult OR subject OR participant OR ヒト)」            ・Google Scholar「allintitle: GABA clinical trial」            ・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） JDreamIII 422件、Google Scholar 8件、メディカルオンライン 306件</p>
	<p>（最終的に評価に用いた件数と除外理由）  <b>【最終的に評価に用いた件数】</b> 25件  <b>【除外理由】</b> ヒトを対象としたGABA含有食品の経口摂取試験で、4週間以上の期間にわたって血液検査、尿検査、診察などにより安全性が評価され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）  <b>【まとめ】</b>            GABAの食品としての安全性は有効性の評価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、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</p>

しては 1000 mg/日、12 週間の長期摂取試験としては 200 mg/日であった。結果としては、23 報の報告において、軽度の自覚症状の変化を訴える事例はあるものの、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、診察所見上の問題や、その他臨床上問題となる異常変動等は認められず、すべての報告において安全性に問題はなかったことが報告されている。

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。これらの報告では頭頸部外傷後 1 ヶ月以上 3 年未満の何らかの自覚症状ないし他覚的所見を有した 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。

GABA は分子量 103.12 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。

以上より、当該製品に含まれている機能性関与成分 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

参考文献	被験物質(1日あたりのGABA摂取量)	摂取期間	被験者	安全性のまとめ
1	GABA(カプセル入り、200 mg)	12 週間	40 歳以上の健康者	理学的検査、血液検査、尿検査が行われた。いくつかの項目で群内、群間での有意な変動が見られたが軽微な変動であり生理的な変動の範囲内と考えられた。GABA が原因となる害はなく、安全性が確認された。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

2	GABA(カプセル入り、100 mg)	12 週間	40 歳以上の健常者	理学的検査、血液検査、尿検査が行われた。いくつかの項目で群内、群間での有意な変動が見られたが軽微な変動であり生理的な変動の範囲内と考えられた。GABA が原因となる害はなく、安全性が確認された。
3	GABA(カプセル入り、1000 mg)	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、臨床上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上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。
4	GABA(カプセル入り) 250 mg	4 週間	健常者	GABA が原因となる悪影響はなかった。
5	緑茶飲料 (GABA 20 mg)	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。
6	黒酢(GABA 15.8 mg)	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。
7	粉末緑茶 (GABA 20 mg、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。
8	緑茶飲料 (GABA 20、60 mg)	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。
9	タブレット (GABA 20 mg)	12 週間	健常者	血液検査や尿検査、および自覚症状において異常な変化や重大な副作用及び有害事象は観察されなかった。
10	アガリクス圧搾抽出エキス(GABA 40 mg)	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、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。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

11	アガリクス圧搾抽出エキス(GABA 120 mg)	4 週間	正常高値 血圧者	被験物質の起因による随伴症状は認められなかった。
12	アガリクス圧搾抽出エキス(GABA 23.4、40、70 mg)	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。
13	リンゴ酢含有飲料水 (GABA 70 mg)	12 週間	健常者、 正常高値 血圧者、 軽症高血 圧者	摂取による有害事象は見られなかった。
14	GABA 含有しょうゆ (GABA 360 mg)	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、臨床的問題となる異常所見は認められなかった。
15	GABA 含有しょうゆ (GABA 120 mg)	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的問題となる有害事象の出現は認められなかった。
16	錠菓 (GABA 80 mg)	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的問題となるものではなかった。尿検査に関しても臨床的問題となる所見はなく安全性が確認できた。
17	タブレット (GABA 60 mg)	4 週間	健常者 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。
18	錠菓 (GABA 400 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的問題となるものではなかった。尿検査に関しても臨床的問題となる所見はなく安全性が確認できた。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

19	醗酵乳製品 (GABA 12.3 mg)	12 週間	正常高値 血圧者 軽症高血 圧者	摂取期間中、血液検査値および尿検査値の異常変動はみられず、また、診察所見および自覚的所見において、試験食摂取によると思われる有害事象は一切認められなかった。
20	錠剤食品 (GABA 20、 40、80 mg)	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 80 mg を 8 週間継続摂取しても、有害事象は認めなかった。
21	GABA 含有ク ロレラ (60 mg)	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。
22	醗酵乳製品 (GABA 11.5 ～12.8 mg、 30～40 mg)	8 週間 単回 2 週間	健常者	正常血圧および心拍数に何らかの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。
23	タブレット (GABA 20、 50 mg)	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。
24	ガンマロン錠 (GABA 3 g)	4 週間	頭頸部外 傷後 1 ヶ 月以上 3 年以内の 何らかの 自覚症状 ないし他覚 的所見を 有した患 者	軽度の食欲減退、腹痛、手足のかゆみが観察されたが休薬で消失し、安全に使用しうる薬剤である。
25	ガンマロン錠 (GABA 3 g)	4 週間	脳血管発 作後 1 ヶ 月以上 6	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】

		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="520 188 587 383"></td> <td data-bbox="587 188 719 383"></td> <td data-bbox="719 188 932 383">                     年未満の                      脳の損傷                      のある患                      者                 </td> <td data-bbox="932 188 1391 383"></td> </tr> </table>			年未満の 脳の損傷 のある患 者	
		年未満の 脳の損傷 のある患 者				
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	(参考文献一覧) 1. 薬理と治療, 48, 3, 461-474 (2020) 2. 薬理と治療, 48, 3, 475-486 (2020) 3. 薬理と治療, 44, 11, 1639-1644 (2016) 4. 薬理と治療, 39, 7, 665-669 (2011) 5. 健康・栄養食品研究, 11, 3, 19-29 (2008) 6. 薬理と治療, 36, 5, 429-444 (2008) 7. 健康・栄養食品研究, 10, 2, 9-22 (2007) 8. 健康・栄養食品研究, 10, 1, 21-35 (2007) 9. 東方医学, 22, 4, 1-10 (2006) 10. 薬理と治療, 34, 12, 1323-1341 (2006) 11. 薬理と治療, 34, 12, 1311-1321 (2006) 12. 薬理と治療, 34, 12, 1295-1309 (2006) 13. 新潟医学会雑誌, 120, 5, 279-289 (2006) 14. 薬理と治療, 34, 6, 711-721 (2006) 15. 薬理と治療, 34, 6, 691-709 (2006) 16. 薬理と治療, 32, 12, 929-944 (2004) 17. 東方医学, 20, 2, 7-21 (2004) 18. 新薬と臨床, 53, 12, 1492-1508 (2004) 19. 健康・栄養食品研究, 6, 2, 51-64 (2003) 20. 薬理と治療, 30, 11, 963-972 (2002) 21. 薬理と治療, 30, 7, 533-538 (2002) 22. 日本食品化学学会誌, 9, 1, 1-6 (2002) 23. 東方医学, 17, 3, 1-7 (2001) 24. 薬理と治療, 7, 1, 249-265 (1979) 25. 基礎と臨床, 13, 1, 243-258 (1979) (その他)				

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>（参考にしたデータベース名又は出典）検索日：2022年1月5日</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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</li> <li>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)</li> <li>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</li> <li>4. ガンマーアミノ酪酸錠（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）</li> </ol> <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> <p>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、「降圧薬や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」「動物実験（腫瘍モデルマウス）において、20日間のギャバの腹腔投与は、オキサリプラチン（抗がん剤）の腫瘍増殖の抑制効果を増強した」と記載されている。</p> <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> <p>・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</p>
------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>薬を服用していた 68 歳男性（日本）が、降圧作用を期待して GABA 含有乳酸菌飲料（GABA 10 mg 含有）を 1 日 1 本、約 2 ヶ月間摂取したところ、肝機能検査値に異常を認め薬物性肝障害と診断、摂取中止により回復した。</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、理論的には降圧薬や降圧作用を有するハーブ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作用を有する医薬品等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、当該製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>