

本資料の作成日：2021年2月9日

商品名： カロリーポン

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>当該製品は3粒(一日当たりの摂取目安量)あたりに、機能性関与成分として「ターミナリアベリリカ由来没食子酸」20.8mg、「バナバ葉由来コロソリン酸」1.0 mg、「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン」12mgを含む加工食品(サプリメント形状)である。</p> <p>■機能性関与成分「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン」</p> <p>当該製品と類似する食品として、機能性関与成分「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン」が同量含まれている「歩く力」は、2017年9月より全国で販売し、これまで累計20万袋以上の販売実績があるが、重篤な症状は発生しておらず、当該製品の機能性関与成分であるブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンの摂取が起因となるような内容の健康被害発生事例は発生していない。</p> <p>この事例から、「類似する食品」として以下のような評価を行った。</p> <p>① 「届出をしようとする食品に含まれる機能性関与成分と同じ成分で同等量以上含有している食品であること」については、当該製品と類似する食品は、同じ機能性関与成分であり、且つ一日摂取目安量も同等量以上である。</p> <p>② 「届出をしようとする食品と比べ、機能性関与成分の消化・吸収過程に大きな違いがないこと」については、当該製品と類似する食品は形状は異なるが、両品ともに崩壊性試験を実施しており、消化・吸収過程に大きな違いが無いと考える。</p> <p>③ 「食品中の成分による影響や加工工程による影響等により機能性関与成分が変質していない食品であること」については、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンが食品中の成分による影響や加工工程による影響等によって変質するような食品ではない。</p> <p>以上のことから、機能性関与成分「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン」について、類似する食品の喫食実績による食経験の評価は十分と判断し、当該製品の安全性にも問題ないと評価し</p>
-----------------------	--

	た。	
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>■機能性関与成分「ターミナリアベリリカ由来没食子酸」 「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>■機能性関与成分「バナバ葉由来コロソリン酸」 「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」において、「バナバ葉」に関して以下の記載がある。</p> <p>[一般] 短期間、適切に摂取する場合、安全性が示唆されている。抽出物の長期摂取の安全性については、十分な情報が見当たらない。</p> <p>[妊婦・授乳婦] ・妊娠中・授乳中は、安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらないため使用を避ける。</p> <p>[小児] ・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>[病者] ・血糖値に影響をおよぼす可能性があるため、外科的手術の2週間前までに摂取を中止した方がよい。</p> <p>バナバ葉抽出物を含む食品の安全性について、食品安全委員会資料¹⁾において、バナバ葉由来コロソリン酸の1日摂取目安量1.0 mgについては、食</p>

	<p>経験、in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、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。</p> <p>食品安全委員会資料¹⁾で、バナバ葉熱水抽出物およびエタノール抽出物の安全性について評価されており、バナバ葉由来コロソリン酸およびバナバ抽出物ならびにこれらを含む食品の安全性に問題性はないと評価されている。評価対象であるバナバ葉抽出物と本届出商品の機能性関与成分の原材料との同等性に問題はないと考えられ、コロソリン酸含量についても 本届出商品の 1 日摂取目安量（1.0 mg）の範囲において安全性が示されており、健常成人が摂取する食品として有害事象は報告されていないことから、適正に摂取する限りにおいて問題ないと考えられる。</p> <p>参考文献</p> <p>1. 食品安全委員会 府食第 443 号平成 17 年 4 月 28 日 「食品健康栄養評価の結果の通知について」 別添 1</p> <p>(データベース名)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ナチュラルメディシン・データベース ・ 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
<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>■機能性関与成分「ターミナリアベリリカ由来没食子酸」</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>

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 (*Terminalia bellirica*)、*Terminalia chebula* 及び *Embllica officinalis* 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⁾。

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ことから、上記の評価結果と本届出商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。また、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、本届出商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。以上のことから、本届出商品の機能性関与成分との同等性に問題はないと考えられる。

<摂取量について>

本届出商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。

＜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。

したがって、本届出商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」の安全性に問題はないと考えられる。

【「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、バナバ葉由来コロソリン酸およびブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン「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、バナバ葉由来コロソリン酸及びブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンは、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届出商品に適用できる理由】

本届出商品の機能性関与成分以外の原材料は、本届出商品の配合量においては安全性に問題ないと考えられ、また⑨に記載の通り、機能性関与成分同士の相互作用は無いと考えられる。以上より、機能性関与成分の評価結果を本届出商品に外挿できると考えられる。

	<p>以上より、本届出商品の安全性は十分であると考えられた。</p> <hr/> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Williamson EM. ed., <i>Major Herbs of Ayurveda.</i>, London: Churchill Livingstone, 294-297, 2002. 2. Paranjpe P. <i>et al.</i>, Ayurvedic treatment of obesity: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial., <i>J Ethnopharmacol.</i>, 29, 1-11, 1990. 3. Baliga MS., Triphala, Ayurvedic formulation for treating and preventing cancer: a review., <i>J Altern Complement Med.</i>, 16, 1301-1308, 2010. 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. 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. 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) 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. 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. <hr/> <p>(その他)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. イギリス 2、3、4、5 及び 8. インド
--	--

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>■機能性関与成分「ターミナリアベリリカ由来没食子酸」</p> <p><ターミナリアベリリカ果実について></p> <p>「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 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)</p> <p>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></p> <p>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>■機能性関与成分「バナバ葉由来コロソリン酸」 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 急性毒性試験： LD（致死量） バナバ葉の熱水抽出物を投与：ICR系雌雄マウス 経口 5,000 mg/kg 以上。</p> <p>LD50（半数致死量） バナバ葉のチンキ剤を投与：マウス経口 810 mg/kg。 煎じ液を投与：マウス経口 375 g/kg</p> <p>コロソリン酸の安全性については確認できなかったため、安全性の評価としては不十分であると判定した。</p>
		<p>（データベース名）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 3. 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 4. ナチュラルメディシン・データベース
<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> <ul style="list-style-type: none"> ・ターミナリアベリリカ由来没食子酸：2020年7月8日 ・バナバ葉由来コロソリン酸：2020年10月20日 <p>（検索条件）</p> <p><u>ターミナリアベリリカ由来没食子酸</u> 検索サイト：PubMed キーワード： (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol side-effect (Terminalia bellirica or Terminalia belerica or Terminalia bellerica) polyphenol subacute</p>

(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]

バナバ葉由来コロソリン酸

検索サイト：PubMed

キーワード：

((toxicity) OR safety)) AND (((banaba) OR corosolic acid) OR lagerstroemia speciosa)

検索サイト：JDreamIII

キーワード：

(JSTPlus+JMEDPlus+JST7580) (1981-)

((バナバ/AB + コロソリン酸/AB) + Banaba/ALE)

	<p>+ ((corosolic acid)/ALE + (lagerstroemia speciosa)/ALE)</p> <hr/> <p>(検索した件数)</p> <p>ターミナリアベリリカ由来没食子酸：46 件 バナバ葉由来没食子酸：185 件</p> <hr/> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p><キーワード検索により抽出された文献> 最終評価に用いた件数 ターミナリアベリリカ由来没食子酸：2 件 バナバ葉由来コロソリン酸：4 件</p> <p>安全性試験に関する文献ではなかったもの、総説であり詳細な記述が無かった文献、被験物質の製法（抽出方法）が、本届出商品に配合する原材料の製法と異なる又は不明である原料を用いた文献、関与成分の摂取量が明確でない文献を除外した。さらに検索条件間で重複した文献を整理した。</p> <p><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。</p> <hr/> <p>(安全性の評価)</p> <p>■機能性関与成分「ターミナリアベリリカ由来没食子酸」</p> <p>1 次情報の調査の結果、本届出商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。</p> <p>[文献 1]</p> <p>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。</p> <p><急性毒性試験></p>
--	--

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。

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ことから、上記の評価結果と本届出商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。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ることから、抽出方法についても本届出商品の機能性関与成分と同等であると言える。以上のことから、本届出商品の機能性関与成分との同等性に問題はないと考えられる。

■機能性関与成分「バナバ葉由来コロソリン酸」

1 次情報の調査の結果、本届出商品の機能性関与成分を含む原材料である「バナバ葉抽出物」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]

浜本らは、ラットを用いてバナバ葉抽出物（コロソリン酸を 1%含む）の急性毒性試験を行い、安全性に問題がなかったことを報告している⁴⁾。以下に、安全性評価の内容を示す。

<急性毒性試験>

バナバエキスを 5000mg/kg（バナバ葉由来コロソリン酸 50 mg/kg、本届出商品の一日摂取目安量の 55 倍に相当）で雌雄ラットに単回強制経口投与し、そ

の後 14 日間の観察期間を設けて、その毒性を検討した。観察期間を通じて死亡の発現はなく、一般状態観察、体重測定および剖検には異常が認められなかった。

[文献 2]

池田らは、バナバ葉抽出物（コロソリン酸を 1 mg を含む）を 1 年間服用するヒト試験において、安全性に問題がなかったことを報告している⁵⁾。以下に、安全性評価の内容を示す。

<長期摂取試験>

日本人軽症 2 型糖尿病患者 15 名にバナバ抽出物 100 mg（バナバ葉由来コロソリン酸 1mg、本届出商品の一日摂取目安量の 1 倍に相当）を含有するカプセル剤を 1 日 1 粒、1 年間服用させた。1 年間の長期においても全ての臨床検査値や問診および自覚症状に何ら有害事象が認められなかった。

[文献 3]

池田らは、バナバ葉抽出物（コロソリン酸を 1 mg を含む）を 8 週間服用するヒト試験において、安全性に問題がなかったことを報告している⁶⁾。以下に、安全性評価の内容を示す。

<長期摂取試験>

日本人軽症 2 型糖尿病患者 26 名にバナバ抽出物 100 mg（バナバ葉由来コロソリン酸 1mg、本届出商品の一日摂取目安量の 1 倍に相当）を含有する錠剤を 1 日 1 粒、8 週間服用させた。8 週間の服用期間において有害事象および臨床検査値の異常変動が認められなかった。

[文献 4]

土部らは、バナバ葉抽出物（コロソリン酸を 10.08 mg を含む）を 2 週間服用するヒト試験において、安全性に問題がなかったことを報告している⁷⁾。以下に、安全性評価の内容を示す。

<過剰摂取試験>

日本人健常者 12 名（空腹血糖値 126 mg/dL 以下）にバナバ葉抽出物 56 mg（バナバ葉由来コロソリン酸 10.08mg、本届出商品の一日摂取目安量の 10 倍に相当）を含有するカプセル剤を 1 日 1 粒、2 週間服用させた。2 週間の服用期間において有害事象は観察されなかった。

【機能性関与成分の評価結果を本届出商品に適用できる理由】

本届出商品の機能性関与成分以外の原材料は、本届出商品の配合量においては安全性に問題ないと考えられ、また⑨に記載の通り、機能性関与成分同士の相互作用は無いと考えられる。以上より、機能性関与成分の評価結果を本届出商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.
4. 浜本ら, グルコソールのラットにおける単回強制経口投与毒性試験, 薬理と治療, 27(6), 1071-1073, 1999
5. 池田ら, バナバ抽出エキス含有タブレットの単回摂取および長期摂取による血糖調節作用と安全性, 健康栄養食品研究, 5(2), 41-5, 2002.
6. 池田ら, 「血糖値が気になる人」におけるバナバ抽出エキス投与による有効性および安全性, プラクティス,

	<p>18(4), 439-445, 2001.</p> <p>7. 土部ら, コロソリン酸高含有バナバ抽出物カプセル剤による食後血糖値の上昇に対する抑制効果, 日本食生活学会誌, 17(3), 255-259, 2006.</p> <p>(その他)</p> <p>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。</p> <p>1. 及び 2. タイ、3. インド</p> <p>＜本届出商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＞</p> <p>(1) 急性毒性試験</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>(2) 亜急性毒性試験</p> <p>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。</p> <p>以上の結果から、「ターミナリアベリリカ抽出物」</p>
--	--

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、

		<p>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。</p> <p>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」（ターミナリアベリリカ由来没食子酸として79.6mg/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）。</p> <p>＜「ターミナリアベリリカ抽出物」及び「バナバ葉抽出物」を配合した食品についての報告＞</p> <p>「ターミナリアベリリカ抽出物」及び「バナバ葉抽出物」を含有する食品を過剰摂取した際の安全性を検証することを目的として、健常成人男女11名を対象に、本届出品に使用した原料と同一の「ターミナリアベリリカ抽出物」及び「バナバ葉抽出物」を含む食品（ターミナリアベリリカ由来没食子酸を104mg（本届出品に含まれる没食子酸の5倍量）、バナバ葉由来コロソリン酸を5mg含有（本届出品に含まれるコロソリン酸の5倍量））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、バイタルサイン、尿検査、血液検査、日誌及び医師による問診を行った。なお、試験は、2020年9月15日に倫理委員会で承認された上で実施された。</p> <p>その結果、摂取4週間後検査以降に来院せず、試験未完遂となった脱落者1名が認められたが、臨床的に意義のある変動は認められず、試験食品との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、本試験条件下では安全性に問題はないと考えられた（添付資料）。</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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所（「健康食品」の安全性・有効性情報） 2. Natural Medicines Comprehensive Database 3. Pubmed（一部ヒト試験における内容のみ引用） <p>■機能性関与成分「ターミナリアベリリカ由来没食子酸」</p> <p>●抗凝固薬、血小板機能抑制薬との相互作用（出典1、2） in vitro 試験において、ターミナリアベリリカ樹皮エキスが、血小板凝集抑制作用、血小板活性抑制作用、抗血栓作用をもつことが示された。理論上、併用により出血リスクが上昇する可能性。</p> <p>●糖尿病治療薬との相互作用（出典1、2） 動物試験において、ターミナリアベリリカの果実及び種子エキスが、血糖降下作用をもつことが示唆されている。理論上、併用により血糖コントロールに影響し、低血糖リスクが上昇する可能性。</p> <p>●CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4の基質となる薬剤との相互作用（出典2） ・in vitro 試験において、ターミナリアベリリカエキスがCYP2C9、CYP2D6、CYP3A4を阻害することが示された。理論上、併用により血中濃度上昇の可能性。</p> <p>●鉄剤との相互作用（出典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。</p>
------------------	---

<p>■機能的関与成分「バナバ葉由来コロソリン酸」</p> <p>●糖尿病治療薬との相互作用（出典1、2） 理論上、併用により薬効増強の可能性。</p> <p>●有機アニオントランスポーターポリペプチドの基質となる医薬品との相互作用（出典1、2） ・in vitro 試験において、バナバが有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）、特にOATP2B1の活性を阻害することが示された。併用により薬剤のバイオアベイラビリティが低下する可能性が示唆されている。</p> <p>●高血圧治療薬との相互作用（出典1、2） ヒトおよび動物試験において、バナバが血圧降下作用をもつ可能性が示唆されている。理論上、併用により薬効増強の可能性。</p> <p>■機能的関与成分「ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン」</p> <p>●CYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2E1、CYP3A、CYP3A4、CYP3A11、CYP3A25の基質となる薬剤との相互作用（出典1） ・in vitro および in vivo 試験において、ブラックジンジャー抽出物はCYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2E1 活性を誘導した。 ・in vivo 試験において、5,7-ジメトキシフラボンの10日間の摂取はミダゾラム（催眠薬：CYP3A 基質）の血中濃度を増加させ、肝臓のCYP3A11、CYP3A25 遺伝子発現を減少させた。（出典2） ・in vitro 試験において、メトキシフラボン類が遺伝子転写を増加させることでCYP1A2を誘導する可能性が示唆されている。理論上、併用により、血漿中濃度と薬効低下の可能性。 ・in vitro 試験において、メトキシフラボン類がCYP3A4を阻害する可能性が示唆されている。理論上、薬剤血中濃度と副作用リスク上昇の可能性。</p> <p>●P 糖タンパクの基質となる薬剤との相互作用（出典2） in vitro 試験において、いくつかのメトキシフラボン類がP 糖タンパクを阻害する可能性が示唆されている。理論上、薬剤の吸収と血中濃度上昇の可能性。</p> <p>●抗凝固薬・血小板機能抑制薬との相互作用（出典2）</p>
--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>in vitro 試験において、いくつかのメトキシフラボン類が抗血小板作用をもつ可能性が示唆されている。理論上、併用により薬効増強の可能性。</p> <p>これらの多くは、基礎研究や一部の臨床研究、動物試験の結果から考えられる理論的推測に基づく相互作用であるため、臨床的な意義は明確ではなく、エビデンスとしては低いと評価する。</p> <p>一方で、ターミナリアベリリカ由来没食子酸と鉄剤との相互作用については、鉄の吸収阻害により、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。本届出製品の摂取対象者は健常者であるため、上記医薬品との併用は考えにくいですが、念のため、パッケージに「鉄の吸収を阻害する可能性がありますので、貧血のお薬を服用している方はご注意ください。」と表示する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ●ターミナリアベリリカ由来没食子酸とバナバ葉由来コロソリン酸との相互作用（出典1、2） 理論上、血糖降下作用が相加的に働き、低血糖リスク上昇の可能性。 ●ターミナリアベリリカ由来没食子酸とブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボンとの併用（出典1、2） 理論上、抗凝固作用、抗血小板作用が相加的に働き、出血リスク上昇の可能性。 <p>上記は各成分の働きから理論的に推測される相互作用であり、臨床的な意義は明確ではなく、エビデンスとしては低いと評価する。そのため、機能性表示食品として販売することは適切だと考える。</p>