

別紙様式（Ⅱ）

商品名：グラボノイド®

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>喫食実績の有無： <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（「あり」の場合に実績に基づく安全性の評価を記載）</p> <p>本製品は、ユアヘルスケア株が 2010 年より販売するグラボノイド製品と同一規格のカプセルを使用していることから、その製品である「グラボノイド 30 日分ボトル」及びそのサンプル製品である「グラボノイド 7 日分パウチ」の食経験について評価を行った。</p> <p>当該製品は 2010 年より日本全国の健常成人向けに販売され、過去約 5 年間で約 6 万製品（30 日分ボトル：約 4.6 万本、7 日分パウチ：約 1.4 万袋）が販売されている。また当該製品と本製品は同一規格のカプセルのため、その摂取頻度・摂取目安量・機能性関与成分の含有量は同じである。過去 5 年間の販売実績の中で、当該製品が原因となる有害事象に関する報告はないことから、食経験に基づき安全性に問題はないと考える。</p> <p style="text-align: right;">※ <input checked="" type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、 <input type="checkbox"/>喫食実績なし又は評価が不十分→②へ</p>		
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2 次情報</p>	<p>公的機関のデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p>
<p>（なしの場合）</p>		<p>民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p style="text-align: right;">※「なし」の場合→③へ</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>公的機関のデータベース並びに民間のデータベースの情報を精査した結果、当該製品及び当該製品と同等の食品の食経験に関する情報は得られなかった。</p>			
<p style="text-align: right;">※ <input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、 <input checked="" type="checkbox"/>評価が不十分→③へ</p>			
<p>（データベース名）</p> <p>公的機関データベース：独立行政法人 国立健康・栄養研究所「健康食品」安全性・有効性情報</p> <p>民間データベース：NATURAL MEDICINE</p>			

別紙様式（Ⅱ）

		S C O M P R E H E N S I V E D A T E B A S E (2013)
	③ 1次情報	<p>1次情報の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし ※「なし」の場合→④へ</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>データベース7種を用いて当該製品及び当該製品と同等の食品のヒトの食経験に関する一次情報を検索したところ、当該製品と同等の食品を用いた臨床試験（安全性・有効性の評価を目的とした臨床試験）に関する情報が得られたが、これらの情報は一定期間当該製品を摂食することへの安全性を示す情報であるものの、食経験に関する論文ではないことから、本資料中⑤に記載を行うこととした。</p> <p>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input checked="" type="checkbox"/>評価が不十分→④へ</p> <p>(参考文献一覧)</p> <p>1.</p> <p>(その他)</p>

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	公的機関のデータベースの情報	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		(なしの場合)	
		民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→⑤へ
		(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)	

別紙様式（Ⅱ）

		<p>関与成分に関して、公的・民間のデータベースの検索を実施した。</p> <p>関与成分である甘草抽出物については情報が得られなかったが、関与成分の原料となる「甘草」に関する報告があった。しかし、以下の理由から本製品に含有する関与成分の安全性には関係しないと評価した。</p> <p>甘草を多量に長期間摂取することにより有害事象（血圧の上昇、低カリウム血症など）を起こす可能性が示唆されているが、発生した有害事象の多くが「グリチルリチン（グリチルリチン酸）」を主成分とする甘草水溶性抽出物を多量に長期間摂取した事例であった。</p> <p>関与成分は甘草の疎水性抽出物でありその成分のほとんどがフラボノイドである。関与成分の製造工程においてグリチルリチンを除去する工程を経ており、関与成分中のグリチルリチン含量は検出限界以下（0.005%）以下であった。また、これまでに実施した臨床試験においても血圧の上昇・低アルカリ血症を示唆するような臨床データは示されていない。</p> <p>上記理由により、本製品を適切に摂取する場合においては、「甘草」で報告されている有害事象が引き起こされる可能性は低いと判断した。</p> <p style="text-align: right;">※■評価が十分→⑧へ、□評価が不十分→⑤へ</p>
	<p>(データベース名)</p> <p>公的機関データベース：独立行政法人 国立健康・栄養研究所「健康食品」安全性・有効性情報</p> <p>民間データベース：NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATEBASE (2013)</p>	
<p>⑤ 1次情報 (各項目は「あり」の場合に詳細を記</p>	<p>1次情報の有無： ■あり □なし</p> <p style="text-align: right;">※「なし」の場合→⑥へ</p> <p>(調査時期)</p> <p>2015年2月4日～19日</p>	

別紙様式（Ⅱ）

載)	<p>（検索条件）</p> <p>日本語、英語で記載された7種のデータベース（Pubmed、JDreamⅢ、FSTA、MEDLINE、Embase、The Cochrane Library、医中誌 Web）より検索を行った。</p> <p>別紙様式（Ⅴ）-5 に示す検索条件にて検索を行った</p>
	<p>（検索した件数）</p> <p>検索の結果：2196 件（データベース7種からの合計）</p>
	<p>（最終的に評価に用いた件数と除外理由）</p> <p>最終評価に用いた件数：4 件</p> <p>採用理由：</p> <p>関与成分を含む当該製品に対するヒトでの安全性の評価を行うにあたり、評価に用いる情報については「ヒトを対象とし、関与成分及び同等の関与成分を含むカプセル状食品を摂食させた臨床試験のうち、査読付きかつ試験の規模が50名以上であるもの」を安全性の評価に用いた。</p> <p>除外理由：</p> <p>上記採用理由を満たさないものは除外とした（査読付き論文でない、関与成分とは異なるものを摂食させた臨床試験、試験規模が小さい（対象者が50名未満）臨床試験）。</p>
	<p>（安全性の評価）</p> <p>「①喫食実績による食経験の評価」により当該製品の安全性評価は十分であると判断されるものの、ヒトでの臨床試験においてもその安全性に関する評価があることから、その内容について以下に記載する。</p> <p>当該製品に使用している、機能性関与成分「3%グラブリジン含有甘草抽出物」（以下、関与成分）又は関与成分を食用油脂で希釈した「甘草フラボノイドオイル」（以下、LFO）を日本人、米国人に摂取させた以下の臨床試験（関与成分の有効性・安全性に関する臨床試験）いずれにおいても、関与成分の摂取による有害事象の報告はなかった。</p>

	<p>また、試験に参加した被験者の多くが日本人の健常者であること、関与成分の摂取形態がいずれも当該製品と同じカプセル状食品であること、いずれの試験も試験食品は関与成分と同じ若しくは関与成分を希釈した原材料を用いて作成されていることから、以下の試験について当該製品を摂食した時の安全性として評価できると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人健常者 117 名を対象とした関与成分 100mg, 200mg, 400mg/日相当（LFO 300, 600, 1200mg /日）単回, 1 週間, 4 週間摂食 RCT 試験(1) ・日本人健常者 103 名を対象とした関与成分 100mg/日相当（LFO 300mg/日）12 週間摂食 RCT 試験(2) ・日本人健常者 40 名を対象とした関与成分 600mg/日相当（LFO 1800mg/日）4 週間摂食 RCT 試験(2) ・日本人健常者 84 名を対象とした関与成分 100, 200, 300mg/日相当（LFO 300mg, 600mg, 900mg /日）8 週間摂食 RCT 試験(3) ・米国人肥満者 120 名を対象とした関与成分 300mg/日 12 週間摂食 RCT 試験(4) <p>また(1)の試験において、グラブリジン血中濃度を経時的に測定することにより、関与成分が体内へ取り込まれること、ならびに体内への蓄積性がないことが示されている。</p> <p>これらの試験結果は、製品の喫食実績に基づく安全性の評価結果を支持するものである。</p> <p>以下に各論文の要旨を報告する。</p> <p>(1)Clinical safety of licorice flavonoid oil (LFO) and pharmacokinetics of glabridin in healthy humans.</p> <p>日本人健常者 117 名を対象に、LFO を 300mg, 600mg,1200mg / 日（関与成分として 100mg, 200mg,400mg / 日相当含有）を摂食させた場合の安全性</p>
--	---

	<p>について評価を行った。すべての試験において血液学検査、血液生化学検査、尿検査を含め臨床上問題となる結果は見られず、LFOが関連する有害事象については認められなかった。LFO 300mg, 600mg, 1200mg を単回摂食させた場合、血中グラブリジン最高濃度は用量依存的に上昇しており、その最高血中濃度（Cmax）並びに血中濃度－時間曲線下面積（AUC）には相関関係が認められた。また LFO を 300mg, 600mg, 1200mg / 日で 1 週間、4 週間摂食させた時の血中グラブリジン濃度から、継続摂取による体内蓄積は認められず、用量依存的に吸収され血中濃度が上昇した後排泄されることが示唆された。</p> <p>(2) Licorice flavonoid oil effects body weight loss by reduction of body fat mass in overweight subjects. Study A: 日本人 103 名を対象とし、LFO 300mg / 日（関与成分として 100mg / 日相当）を 12 週間摂取させた無作為化コントロール試験において、LFO 摂取による有害事象は報告されなかった。 Study B: 日本人健常者 40 名を対象とし、LFO 1800mg（関与成分として 600mg / 日相当）を 4 週間摂取させた無作為化コントロール試験において、LFO 摂取による有害事象は報告されなかった。</p> <p>(3) Licorice flavonoid oil reduces total body fat and visceral fat in overweight subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.</p> <p>日本人健常者 84 名を対象とし、LFO 300mg, 600mg, 900mg / 日（関与成分として 100mg, 200mg, 300mg / 日相当）を 8 週間摂取させた無作為化コントロール試験において、LFO 摂取により臨床上問題となる有害事象の発生は報告されなかった。</p> <p>(4) Effect of licorice flavonoid oil on visceral fat in obese subjects in the United States.</p> <p>米国人肥満者 120 名を対象とし、関与成分 300mg / 日を 12 週間摂取させた無作為化コントロール試験において、</p>
--	--

別紙様式（Ⅱ）

		<p>関与成分摂取により臨床上問題となる有害事象の発生は報告されなかった。</p> <p style="text-align: center;">※ <input checked="" type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/> 評価が不十分→⑥へ</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical safety of licorice flavonoid oil (LFO) and pharmacokinetics of glabridin in healthy humans. (Journal of American College of Nutrition, vol.26, No.3, 209-218(2007)) 2. Licorice flavonoid oil effects body weight loss by reduction of body fat mass in overweight subjects. (Journal of Health Science, 52(6) 672-683 (2006)) 3. Licorice flavonoid oil reduces total body fat and visceral fat in overweight subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. (Obesity Research & Clinical Practice 3, 169-178 (2009)) 4. Effect of licorice flavonoid oil on visceral fat in obese subjects in the United States. (Nutrafoods 13, 35-43 (2014)) <p>(その他)</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>	
<p>※安全性が評価された場合→⑧へ</p>	<p>⑦ 臨床試験</p>	

(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。)

別紙様式（Ⅱ）

機能性関与成分の相互作用に関する評価

<p>⑧ 医薬品との相互作用に関する評価</p>	<p>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 独立行政法人 国立健康・栄養研究所「健康食品」安全性・有効性情報 2. NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE (2013) 3. 厚生労働省 eーヘルスネット 食物と薬の相互作用 4. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ 5. 新潟薬科大学 薬の資料室 薬の飲み合わせ検索 6. 城西大学薬学部 食品－医薬品相互作用データベース <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(「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>上記のデータベースを確認したところ、グラブリジン含有甘草抽出物に関する医薬品との相互作用の報告は認められなかった。</p> <p>関与成分の原料である「甘草」に関して、血圧の上昇を引き起こす可能性が示唆されており、理論的には降圧剤との併用により薬効が減弱する可能性が示唆されている。しかし、②でも評価したとおり、甘草が引き起こす有害事象の原因物質として考えられる成分は関与成分中に含まれていないこと、これまでの喫食実績・臨床試験において同様の報告は受けていないことから、「甘草」で報告されている医薬品との相互作用については、本製品を適切に摂取する場合において、引き起こされる可能性は低いものと評価する。</p> <p>以上より、相互作用の有無については「なし」と評価する。</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>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(「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）-1

商品名：グラボノイド®

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	キャタレント・ジャパン株 式会社 掛川工場
	製造所所在地	静岡県掛川市倉真 1656
	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	
（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 <input type="checkbox"/> いいえ	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 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
	承認書等番号	国内 GMP：129-02-03
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"/> いいえ		<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 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。		

別紙様式（Ⅲ）-1

<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>■（２）①の認証等に従い実施している。</p> <p>□（２）②の基準に従い実施している。</p> <p>□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>本製品は、中間製品（機能性関与成分を含むソフトカプセル）をキャタレント・ジャパン(株)掛川工場にて製造後、バイホロン(株)大沢野事業所にて最終製品への梱包・包装を実施する。</p>

別紙様式（Ⅲ）-1

商品名：グラボノイド®

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	バイホロン株式会社 大沢野事業所
	製造所所在地	富山県富山市中大久保357-1
	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	B I
(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 <input type="checkbox"/> いいえ	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 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:Natural Products Association
	承認書等番号	国内 GMP：160-B01-02 海外 GMP：1439-14-154497
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"/> いいえ	<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 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>（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>■（２）①の認証等に従い実施している。</p> <p>□（２）②の基準に従い実施している。</p> <p>□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>本製品は、中間製品（機能性関与成分を含むソフトカプセル）をキャタレント・ジャパン(株)掛川工場にて製造後、バイホロン(株)大沢野事業所にて最終製品への梱包・包装を実施する。</p> <p>中間製品（機能性関与成分を含むソフトカプセル）の製造は、キャタレント・ジャパン(株)掛川工場にて国内 GMP（公益財団法人日本健康・栄養食品協会、認定番号：129-02-03）に基づき製造・品質の管理を実施。</p>

別紙様式（Ⅲ）-3

商品名：グラボノイド®

原材料及び分析に関する情報

第1 生産・製造及び品質管理の体制		
(1) 機能性関与成分を含む原材料名（届出食品が生鮮食品の場合は除く）	甘草抽出物（甘草、食用油脂）	
第2 食品の分析		
(2) 機能性関与成分の定量試験	試験機関の名称	(株)カネカ、(株)カネカテクノロジー
	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 checked="" type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input checked="" 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	本製品に使用している3%グラブリジン含有甘草抽出物中のグラブリジン含量の分析方法は、原料の販売元である(株)カネカがその方法を確立しており、国内の登録試験機関等ではその方法がまだ未確認の為、利害関係者（(株)カネカ、(株)カネカテクノロジー）にて分析を実施する。今後、他分析機関で分析方法の確認が取れ次第、他分析機関で分析を実施する。
(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：) <input checked="" type="checkbox"/> なし	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）及び分析機関の種類		
	HPLC 法（グラブリン）	㈱カネカ（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）及び分析機関の種類		
(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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし	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
(6) その他特記すべき事項	<p>製品に含まれる関与成分の定性試験については、本製品に使用するカプセルの立上げ時（2010年）に安定性試験を実施しており、賞味期間を通して最終製品中で関与成分の品質が維持されることを確認している。</p> <p>関与成分である甘草抽出物の定性試験に関しては、特定の産地より入手した甘草（甘草グラブラ種）を用い、原料ロット毎に HPLC によるプロファイル評価（構成成分の種類及び比率）の実施及び抽出バッチ毎にも同様の定性評価を行うことにより、甘草抽出物としての同等性を確認して生産されていることを原料メーカーより確認している。また、カプセル化することによる構成成分の減損のないことが確認されていることから、本製品に含まれる関与成分（3%グラブリン含有甘草抽出物）は指標物質であるグラブリン含量の測定を行うことで品質管理を行っている。</p>			

	<p>このため、今後、原料の製造方法・カプセルの製造方法等に品質上懸念される変更が発生しない限り、本製品の製造毎の定性試験は行わないものとした。</p> <p>甘草に含まれるグリチルリチンについては、医薬品との相互作用が指摘されているが、本製品の原料として使用している3%グラブリジン含有甘草抽出物はその製造工程中でグリチルリチンが除去されていることを確認している。このことから、本製品中にもグリチルリチンの含有はないと考えられることより、製品におけるグリチルリチン含量の分析は実施しない。</p>
--	---

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。