

商品名：スリムアップスリム 甘草グラボノイド

## 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	<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>機能性関与成分の基原である甘草はマメ科の多年生草本で、古代から広く薬用に供され、Theophrastus（紀元前287～372年）の著書で紹介されていると言われる。中国では神農本草経上品に収載され、現在でも漢方の用薬であり日本へは奈良時代に渡来している。甘草は薬剤としてだけでなく、世界中で甘味料としても使用されており食経験は豊富といえる。</p> <p>本届出商品に配合するカネカ・グラボノイド™（株式会社カネカ製造）は甘草からポリフェノールを抽出し、機能性関与成分の甘草由来グラブリジン<sup>TM</sup>を3%で規格化し、食用油脂と混合した食品原料である。この原料は主にサプリメントに配合され、喫食されている。</p> <p>カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）配合のサプリメントは日本全国のドラッグストアや通信販売において1日摂取目安量あたり200～300mg（甘草由来グラブリジン6～9mg）の商品が流通しており、当社商品としては2010年7月より、1日摂取目安量あたりカネカ・グラボノイド™200mg（甘草由来グラブリジン6mg）配合のソフトカプセル形状のサプリメントを販売している<sup>[1]</sup>。国内での売上統計データによると発売から2015年2月までの約4年半で累計21.2万個の販売実績がある（<del>XXXXXXXXXX</del>）。1人1個購入し1ヵ月摂取したとすると約14万人が喫食したことになる。なお、発売から2015年2月時点で当社の健康被害情報収集窓口であるお客様相談室では重篤な健康被害の連絡を受けていない。</p> <p>原料供給元である株式会社カネカの情報によると、カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）配合のサプリメントは2007年から米国で、2008年から日本で、2012年から欧州で主にカプセル形状のサプリメントとして販売されている。2008年から2010年の間に2回、株式会社カネカにおいて合計12万個の商品（日本6.6万個、米国5.6万個）に対して市販後調査した結果、臨床的に問題となるような有害事象の報告はなかった<sup>[2]</sup>。</p> <p>上記の調査結果から、一定の喫食経験はあるが、量および年数ともに十分ではないため、評価が不十分と判断した。</p> <p>（添付資料）</p> <p>[1]（安全性に係る添付資料）①スリムアップスリム 燃えるダイエットサポートサプリメントEX 商品パッケージ</p>
------------------------	--

別紙様式（Ⅱ）

	<p>[2] (安全性に係る添付資料) ②株式会社カネカ、甘草グラブラポリフェノール (グラボノイド™) の販売後調査について</p> <p>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input checked="" type="checkbox"/>喫食実績なし又は評価が不十分→②へ</p>	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	<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>※「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>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→③へ</p> <p>(データベース名)</p>
既存情報を用いた評価	③ 1次情報	<p>1次情報の有無：<input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>※「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>欧州ハーブ食品公定書 (The Complete German Commission Monographs) に、食品としての甘草グラブラ種の安全な1日最大摂取目安量はグリチルリチン酸100mgを含む甘草根という記載がある<sup>[3]</sup>。日本薬局方によると甘草グラブラ種のグリチルリチン酸含量は2.5%以上と規定されている<sup>[4]</sup>ことから、甘草根に換算すると1日最大摂取量は4,000mgと推定される。甘草根1,000mgはカネカ・グラボノイド™約100mg (甘草由来グラブリジン3mg) に相当するため欧州ハーブ食品公定書に基づくと、カネカ・グラボノイド™としては1日最大摂取目安量400mg (甘草由来グラブリジン12mg) に相当する</p>

		<p>と考えられる。また甘草根は米国でGRAS（Generally recognized as safe）物質として登録されており<sup>〔5〕</sup>、適切に使用すれば安全性評価は高い。加えて日本においてカンゾウ抽出物は既存添加物として収載されており、特に使用基準は定められていない<sup>〔6〕</sup>。</p> <p>本品の機能性関与成分を含有する食品原料カネカ・グラボノイド™は2006年7月米国FDA（食品医薬品局）に1日最大推奨量300mg（甘草由来グラブリジン9mg）の安全性データが認められ新規ダイエタリー成分（NDI：New Dietary Ingredient）として受理されている<sup>〔7〕</sup>。加えて2008年には米国のFDAのGRAS制度に基づき、安全性試験を実施した結果を踏まえ自己認証GRASを実施しており、専門家による安全性パネル評価を受けている<sup>〔8〕</sup>。</p> <p>一方、日本において医薬品の経口剤でグリチルリチンとして200mg、原生薬換算で甘草として5,000mgが1日最大配合量として定められている<sup>〔9〕</sup>。これはグリチルリチン酸が影響を与える酵素11β-HSD（Hydroxysteroid dehydrogenase）の阻害によるミネラルコルチコイド過剰<sup>〔10〕</sup>による低カリウムアルカローシス、高血圧誘発等の可能性があるためである。</p> <p>ただし、本品の甘草由来グラブリジン3%を含有する食品原料カネカ・グラボノイド™中にはグリチルリチンはほとんど含まれていない（保証値として0.005%未満）<sup>〔11〕</sup>。</p> <p>以上の情報により1日最大摂取量以下であり、かつ健康被害を誘発する可能性があるグリチルリチンはほぼ含まれていないことを考慮し、本品の甘草由来グラブリジン3%を含有する食品原料カネカ・グラボノイド™の1日摂取目安量100mg（甘草由来グラブリジン3mg）を適切に摂取する場合は安全性が高いと考えられた。ただし、カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）は2008年に発売された新原料であるため、原料自体の安全性情報も確認することにした。</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→④へ</p>
--	--	--

別紙様式（Ⅱ）

		<p>(参考文献一覧)</p> <p>[3] The Complete German Commission Monographs: Licorice root.</p> <p>[4] 第15改正日本薬局方 カンゾウ</p> <p>[5] GRAS Substances Opinion: Licorice, Glycyrrhiza, and Ammoniated Glycyrrhizin.</p> <p>[6] 既存添加物名簿収載品目リスト</p> <p>[7] 株式会社カネカ, カネカ・グラボノイド™のNDI 通知文書</p> <p>[8] 株式会社カネカ, カネカ・グラボノイド™のGRAS 専門家安全性パネル評価</p> <p>[9] 昭和53年2月13日付 薬発第158号 厚生省 薬務局長通知: グリチルリチン酸等を含有する医薬品の取扱いについて</p> <p>[10] Farese RV Jr et al., Licorice-induced hypermineralocorticoidism, N Engl J Med, 325 (17), 1223-1227, 1991.</p> <p>[11] カネカ・グラボノイド™中のグリチルリチン定量分析結果, 株式会社カネカ社内資料</p>
		<p>(その他)</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>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) 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>※「なし」の場合→⑤へ</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>	

別紙様式（Ⅱ）

		<p>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→⑤へ</p> <p>(データベース名)</p>
<p>⑤ 1次情報 (各項目は「あり」の場合に詳細を記載)</p>	<p>1次情報の有無：<input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし ※「なし」の場合→⑥へ</p>	
	<p>(調査時期)</p>	<p>2015年3月31日</p>
	<p>(検索条件)</p>	<p>①データベース検索 ・データベース：P u b M e d ・検索式：(glabridin OR flavonoid AND licorice) AND safe</p> <p>②ハンドサーチ ・株式会社カネカのカネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）に関する査読付文献</p>
	<p>(検索した件数)</p>	<p>①データベース検索（P u b M e d）：7件 ②ハンドサーチ：3件</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p>	<p>・最終的に評価した件数：3件 ・除外理由：甘草由来フラボノイド（カネカ・グラボノイド™と同等物）以外の成分（グリチルリチン誘導体）の安全性評価のため、グラブリジンの安全性以外（P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 の阻害）の評価のため。</p>
	<p>(安全性の評価)</p>	<p>カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）の安全性試験については以下のとおりである。各文献中ではグラブリジン3.0±0.5%含有の甘草グラブラポリフェノールと記載されているが、使用原料はカネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）と同等である。</p> <p>1) 変異原性<sup>[1 2]</sup> A m e s 試験、染色体異常試験、小核試験を実施し、いずれも陰性であった。</p> <p>①復帰突然変異試験（A m e s 試験） 4種のネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2uvrA/pKM</p>

	<p>101) を用いた試験において、いずれも陰性との結果を得た。</p> <p>②染色体異常試験</p> <p>チャイニーズハムスターCHL/IU細胞を用いた <i>in vitro</i> の染色体異常試験では、短時間処理 (S9-) 及び連続処理 (24, 48時間) では陰性であったが、短時間処理 (S9+) の条件においてのみ陽性を示した (甘草グラブラポリフェノール 0.6 mg/mL、構造異常出現率 10.5%)。</p> <p>甘草グラブラポリフェノール 0.6 mg/mL 中のグラブリジン濃度は 17.4 μg/mL であり、これはヒト試験において甘草グラブラポリフェノールを 400 mg/日で1週間連続摂取した場合の血中グラブリジン濃度 (Cmax) の 370~8,700 倍に相当することから、生理的条件下では起こりえない高濃度であると考えられる。</p> <p>③小核試験</p> <p>ラットを用いた小核試験 (骨髄) を実施した。甘草グラブラポリフェノールを投与可能な限界量である 5,000 mg/kg の用量で2日間連続投与したが、小核試験の結果は陰性であった。また染色体異常試験が陽性であったことから、<i>in vivo</i> の肝臓、末梢血を用いた小核試験も追加実施し陰性であることを確認した。</p> <p>2) 亜急性毒性 (90日反復投与毒性試験) <sup>[13]</sup></p> <p>1回目の試験で4週齢のSD系ラットを雌雄ともに各10匹4群 (400、600、800、1,600 mg/kg/day) に分け、90日間の反復経口投与試験を実施した。2回目では無毒性量決定のため26週齢のSD系雄のラットを各5匹4群 (甘草グラブラポリフェノール5%混餌) と各3匹2つの実験群に分け1回目と摂取群を同様とし、20日実施した。こられの試験において一般状態、血液検査、生化学的検査、尿検査、形態学的検査、解剖所見などを確認した。</p> <p>1回目の試験結果で1,600 mg/kg/day 群で雌雄ともに死亡を確認した。組織の病理学的異常は臓器では認められなかったが、雄ラットで800~1,600 mg/kg/day 投与群で貧血及び肝機能<del>臓</del>・腎機能の異常が認められた。雄の400 mg/kg 投与群でPTの延長が認められたが、対照と比較し2秒以内であり、一般的にPT・AP</p>
--	---

	<p>TTのパラメーターは対照値の2.5秒以内であることが知られているため正常の範囲と言える。臓器や細胞における変化は400mg/kg/dayでは確認されなかった。雌では400、800mg/kg/dayで異常は認められなかった。以上により、ラットにおける無毒性量（NOAEL）は400mg/kg/dayであることを確認した。</p> <p>3）健全人による安全性臨床試験<sup>[14]</sup></p> <p>①単回投与試験</p> <p>被験者は日本人健常の成人男性15名で、5名ずつ3群（300、600、1,200mg/day）に分け、いずれも朝食後に1回摂取した。投与前、投与24時間後及び7日後に血中グラブリジン濃度のモニタリングを行った。併せて同日に医師により体重、心拍数、血圧、心電図、体温等の臨床検査を実施した。その結果、全ての摂取群において臨床異常は認められなかった。</p> <p>②1週間連用試験</p> <p>被験者は男性・女性を4群（0、300、600、1,200mg/day）に無作為に分け1週間連続で1日1回朝食後に摂取した。初日、最終日の7日目に投与4時間前、投与24時間後で血中及び尿中グラブリジン濃度のモニタリングを行った。併せて同日医師により体重、心拍数、血圧、心電図、体温等の臨床検査を実施した。その結果、全ての摂取群において臨床異常は認められなかった。</p> <p>③4週間連用試験</p> <p>被験者は男性・女性を4群（0、300、600、1,200mg/day）に無作為に分け4週間連続で1日1回朝食後に摂取した。初日、2週間、4週間目に血中グラブリジン濃度のモニタリングを行った。併せて同日体重、心拍数、血圧、心電図、体温等の臨床検査を実施した。その結果、全ての摂取群での心拍数、血圧、心電図でも臨床問題となる所見は認められなかった。600mg/day投与群で体重減少や、体温上昇もプラセボ群と比較しわずかな上昇が確認されたが甘草グラブラポリフェノールの用量に依存するレベルではなかった。血液生化学パラメーターも臨床上の異常は認められなかった。本試験により1日1回1,200mg以下を摂取する場合、甘草グラブラポリフェノールは安全であると確認された。</p> <p>なお、登録した被験者のうち、女性1名が個人的理由で脱</p>
--	---

		<p>落、もう1名は事前検査でヘモグロビン値が低いことが判明したため脱落とした。</p> <p>機能性関与成分であるカネカ・グラボノイド™の1日摂取目安量は100mgで設定しているが、以上の結果により、動物試験で毒性発生のリスクは低いことが確認されたこと、健常者の安全性試験では1日1回1,200mg以下を摂取する場合は安全であることが確認されたことから、本届出商品の摂取目安量であるカネカ・グラボノイド™100mg/日は安全な量と判断した。</p> <p>なお、上記安全性試験結果に基づいて、米国で自己認証安全基準合格証（GRAS:Generally recognized as Safe）物質として登録されており、安全性が高いと評価されている。</p> <p>※<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> <p>[12] Nakagawa K et al., Genotoxicity studies on licorice flavonoid oil (LFO), Food and Chemical Toxicology, 46, 2525-2532, 2008.</p> <p>[13] Nakagawa K et al., 90-Day repeated-dose toxicity study of licorice flavonoid oil (LFO) in rats, Food and Chemical Toxicology, 46, 2349-2357, 2008.</p> <p>[14] Aoki F et al., Clinical safety of licorice flavonoid oil (LFO) and pharmacokinetics of glabridin in healthy humans, J Am Coll Nutr, 26 (3), 209-218, 2007.</p> <p>（その他）</p>
--	--	---



別紙様式（Ⅱ）

安全性試験 の実施によ る評価	⑥ <i>in vitro</i> 試 験 及び <i>in</i> <i>vivo</i> 試験	
※安全性が評 価された場合 →⑧へ	⑦臨床試験	

（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。）

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) [15] PubMed (検索日2014年10月26日)</p> <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <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>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> <p>1. 2.</p> <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <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（Ⅱ）

商品名：スリムアップスリム 甘草グラボノイド

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	喫食実績の有無： <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<p>（「あり」の場合に実績に基づく安全性の評価を記載）</p> <p>機能性関与成分の基原である甘草はマメ科の多年生草本で、古代から広く薬用に供され、Theophrastus（紀元前287～372年）の著書で紹介されていると言われる。中国では神農本草経上品に収載され、現在でも漢方の用薬であり日本へは奈良時代に渡来している。甘草は薬剤としてだけでなく、世界中で甘味料としても使用されており食経験は豊富といえる。</p> <p>本届出商品に配合するカネカ・グラボノイド™（株式会社カネカ製造）は甘草からポリフェノールを抽出し、機能性関与成分の甘草由来グラブリジン3%で規格化し、食用油脂と混合した食品原料である。この原料は主にサプリメントに配合され、喫食されている。</p> <p>カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）配合のサプリメントは日本全国のドラッグストアや通信販売において1日摂取目安量あたり200～300mg（甘草由来グラブリジン6～9mg）の商品が流通しており、当社商品としては2010年7月より、1日摂取目安量あたりカネカ・グラボノイド™200mg（甘草由来グラブリジン6mg）配合のソフトカプセル形状のサプリメントを販売している<sup>[1]</sup>。国内での売上統計データによると発売から2015年2月までの約4年半で累計21.2万個の販売実績がある。1人1個購入し1ヵ月摂取したとすると約14万人が喫食したことになる。なお、発売から2015年2月時点で当社の健康被害情報収集窓口であるお客様相談室では重篤な健康被害の連絡を受けていない。</p> <p>原料供給元である株式会社カネカの情報によると、カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）配合のサプリメントは2007年から米国で、2008年から日本で、2012年から欧州で主にカプセル形状のサプリメントとして販売されている。2008年から2010年の間に2回、株式会社カネカにおいて合計12万個の商品（日本6.6万個、米国5.6万個）に対して市販後調査した結果、臨床的に問題となるような有害事象の報告はなかった<sup>[2]</sup>。</p> <p>上記の調査結果から、一定の喫食経験はあるが、量および年数ともに十分ではないため、評価が不十分と判断した。</p> <p>（添付資料）</p> <p>[1]（安全性に係る添付資料）①スリムアップスリム 燃えるダイエットサポートサプリメントEX 商品パッケージ</p> <p>[2]（安全性に係る添付資料）②株式会社カネカ、甘草グラブラポリフェノー</p>

別紙様式（Ⅱ）

	ル（グラボノイド™）の販売後調査について ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input checked="" type="checkbox"/> 喫食実績なし又は評価が不十分→②へ	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	公的機関のデータベースの情報 <input type="checkbox"/> あり <input checked="" 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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→③へ
	（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）  ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input type="checkbox"/> 評価が不十分→③へ （データベース名）	
③ 1次情報	1次情報の有無： <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→④へ	
	（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）  欧州ハーブ食品公定書（The Complete German Commission E Monographs）に、食品としての甘草グラブラ種の安全な1日最大摂取目安量はグリチルリチン酸100mgを含む甘草根という記載がある <sup>〔3〕</sup> 。日本薬局方によると甘草グラブラ種のグリチルリチン酸含量は2.5%以上と規定されている <sup>〔4〕</sup> ことから、甘草根に換算すると1日最大摂取量は4,000mgと推定される。甘草根1,000mgはカネカ・グラボノイド™約100mg（甘草由来グラブリジン3mg）に相当するため欧州ハーブ食品公定書に基づく、カネカ・グラボノイド™としては1日最大摂取目安量400mg（甘草由来グラブリジン12mg）に相当すると考えられる。また甘草根は米国でGRAS（Gener	

		<p>ally recognized as safe) 物質として登録されており<sup>[5]</sup>、適切に使用すれば安全性評価は高い。加えて日本においてカンゾウ抽出物は既存添加物として収載されており、特に使用基準は定められていない<sup>[6]</sup>。</p> <p>本品の機能性関与成分を含有する食品原料カネカ・グラボノイド<sup>TM</sup>は2006年7月米国FDA（食品医薬品局）に1日最大推奨量300mg（甘草由来グラブリジン9mg）の安全性データが認められ新規ダイエタリー成分（N D I : N e w D i e t a r y I n g r e d i e n t）として受理されている<sup>[7]</sup>。加えて2008年には米国のFDAのGRAS制度に基づき、安全性試験を実施した結果を踏まえ自己認証GRASを実施しており、専門家による安全性パネル評価を受けている<sup>[8]</sup>。</p> <p>一方、日本において医薬品の経口剤でグリチルリチンとして200mg、原生薬換算で甘草として5,000mgが1日最大配合量として定められている<sup>[9]</sup>。これはグリチルリチン酸が影響を与える酵素11β-HSD（Hydroxysteroid dehydrogenase）の阻害によるミネラルコルチコイド過剰<sup>[10]</sup>による低カリウムアルカローシス、高血圧誘発等の可能性があるためである。</p> <p>ただし、本品の甘草由来グラブリジン3%を含有する食品原料カネカ・グラボノイド<sup>TM</sup>中にはグリチルリチンはほとんど含まれていない（保証値として0.005%未満）<sup>[11]</sup>。</p> <p>以上の情報により1日最大摂取量以下であり、かつ健康被害を誘発する可能性があるグリチルリチンはほぼ含まれていないことを考慮し、本品の甘草由来グラブリジン3%を含有する食品原料カネカ・グラボノイド<sup>TM</sup>の1日摂取目安量100mg（甘草由来グラブリジン3mg）を適切に摂取する場合は安全性が高いと考えられた。ただし、カネカ・グラボノイド<sup>TM</sup>（甘草由来グラブリジン3%）は2008年に発売された新原料であるため、原料自体の安全性情報も確認することにした。</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→④へ</p>
--	--	--

別紙様式（Ⅱ）

		<p>(参考文献一覧)</p> <p>[3] The Complete German Commission E monographs: Licorice root.</p> <p>[4] 第15改正日本薬局方 カンゾウ</p> <p>[5] GRAS Substances Opinion: Licorice, Glycyrrhiza, and Ammoniated Glycyrrhizin.</p> <p>[6] 既存添加物名簿収載品目リスト</p> <p>[7] 株式会社カネカ, カネカ・グラボノイド™のNDI 通知文書</p> <p>[8] 株式会社カネカ, カネカ・グラボノイド™のGRAS 専門家安全性パネル評価</p> <p>[9] 昭和53年2月13日付 薬発第158号 厚生省 薬務局長通知: グリチルリチン酸等を含有する医薬品の取扱いについて</p> <p>[10] Farese RV Jr et al., Licorice-induced hypermineralocorticoidism, N Engl J Med, 325 (17), 1223-1227, 1991.</p> <p>[11] カネカ・グラボノイド™中のグリチルリチン定量分析結果, 株式会社カネカ社内資料</p>
		<p>(その他)</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>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) 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>※「なし」の場合→⑤へ</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>	

別紙様式（Ⅱ）

		<p>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→⑤へ</p> <p>(データベース名)</p>
<p>⑤ 1次情報 (各項目は「あり」の場合に詳細を記載)</p>	<p>1次情報の有無：<input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし ※「なし」の場合→⑥へ</p>	
	<p>(調査時期)</p>	<p>2015年3月31日</p>
	<p>(検索条件)</p>	<p>①データベース検索 ・データベース：P u b M e d ・検索式：(glabridin OR flavonoid AND licorice) AND safe ②ハンドサーチ ・株式会社カネカのカネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）に関する査読付文献</p>
	<p>(検索した件数)</p>	<p>①データベース検索（P u b M e d）：7件 ②ハンドサーチ：3件</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p>	<p>・最終的に評価した件数：3件 ・除外理由：甘草由来フラボノイド（カネカ・グラボノイド™と同等物）以外の成分（グリチルリチン誘導体）の安全性評価のため、グラブリジンの安全性以外（P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 の阻害）の評価のため。</p>
	<p>(安全性の評価)</p>	<p>カネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）の安全性試験については以下のとおりである。各文献中ではグラブリジン3.0±0.5%含有の甘草グラブラポリフェノールと記載されているが、使用原料はカネカ・グラボノイド™（甘草由来グラブリジン3%）と同等である。</p> <p>1) 変異原性<sup>[1 2]</sup> A m e s 試験、染色体異常試験、小核試験を実施し、いずれも陰性であった。</p> <p>①復帰突然変異試験（A m e s 試験） 4種のネズミチフス菌（T A 1 0 0、T A 1 5 3 5、T A 9 8、T A 1 5 3 7）及び大腸菌（W P 2 u v r A / p K M</p>

	<p>101) を用いた試験において、いずれも陰性との結果を得た。</p> <p>②染色体異常試験</p> <p>チャイニーズハムスターCHL/IU細胞を用いた <i>in vitro</i> の染色体異常試験では、短時間処理 (S9-) 及び連続処理 (24, 48時間) では陰性であったが、短時間処理 (S9+) の条件においてのみ陽性を示した (甘草グラブラポリフェノール 0.6 mg/mL、構造異常出現率 10.5%)。</p> <p>甘草グラブラポリフェノール 0.6 mg/mL 中のグラブリジン濃度は 17.4 µg/mL であり、これはヒト試験において甘草グラブラポリフェノールを 400 mg/日で1週間連続摂取した場合の血中グラブリジン濃度 (Cmax) の 370~8,700 倍に相当することから、生理的条件下では起こりえない高濃度であると考えられる。</p> <p>③小核試験</p> <p>ラットを用いた小核試験 (骨髄) を実施した。甘草グラブラポリフェノールを投与可能な限界量である 5,000 mg/kg の用量で2日間連続投与したが、小核試験の結果は陰性であった。また染色体異常試験が陽性であったことから、<i>in vivo</i> の肝臓、末梢血を用いた小核試験も追加実施し陰性であることを確認した。</p> <p>2) 亜急性毒性 (90日反復投与毒性試験) <sup>[13]</sup></p> <p>1回目の試験で4週齢のSD系ラットを雌雄ともに各10匹4群 (400, 600, 800, 1,600 mg/kg/day) に分け、90日間の反復経口投与試験を実施した。2回目では無毒性量決定のため26週齢のSD系雄のラットを各5匹4群 (甘草グラブラポリフェノール5%混餌) と各3匹2つの実験群に分け1回目と摂取群を同様とし、20日実施した。こられの試験において一般状態、血液検査、生化学的検査、尿検査、形態学的検査、解剖所見などを確認した。</p> <p>1回目の試験結果で1,600 mg/kg/day 群で雌雄ともに死亡を確認した。組織の病理学的異常は臓器では認められなかったが、雄ラットで800~1,600 mg/kg/day 投与群で貧血及び肝機能・腎機能の異常が認められた。雄の400 mg/kg 投与群でPTの延長が認められたが、対照と比較し2秒以内であり、一般的にPT・APT</p>
--	---



	<p>Tのパラメーターは対照値の2.5秒以内であることが知られているため正常の範囲と言える。臓器や細胞における変化は400mg/kg/dayでは確認されなかった。雌では400、800mg/kg/dayで異常は認められなかった。以上により、ラットにおける無毒性量（NOAEL）は400mg/kg/dayであることを確認した。</p> <p>3) 健常人による安全性臨床試験<sup>[14]</sup></p> <p>①単回投与試験</p> <p>被験者は日本人健常の成人男性15名で、5名ずつ3群（300、600、1,200mg/day）に分け、いずれも朝食後に1回摂取した。投与前、投与24時間後及び7日後に血中グラブリジン濃度のモニタリングを行った。併せて同日に医師により体重、心拍数、血圧、心電図、体温等の臨床検査を実施した。その結果、全ての摂取群において臨床上異常は認められなかった。</p> <p>②1週間連用試験</p> <p>被験者は男性・女性を4群（0、300、600、1,200mg/day）に無作為に分け1週間連続で1日1回朝食後に摂取した。初日、最終日の7日目に投与4時間前、投与24時間後で血中及び尿中グラブリジン濃度のモニタリングを行った。併せて同日医師により体重、心拍数、血圧、心電図、体温等の臨床検査を実施した。その結果、全ての摂取群において臨床上異常は認められなかった。</p> <p>③4週間連用試験</p> <p>被験者は男性・女性を4群（0、300、600、1,200mg/day）に無作為に分け4週間連続で1日1回朝食後に摂取した。初日、2週間、4週間目に血中グラブリジン濃度のモニタリングを行った。併せて同日体重、心拍数、血圧、心電図、体温等の臨床検査を実施した。その結果、全ての摂取群での心拍数、血圧、心電図でも臨床上問題となる所見は認められなかった。600mg/day投与群で体重減少や、体温上昇もプラセボ群と比較しわずかな上昇が確認されたが甘草グラブラポリフェノールの用量に依存するレベルではなかった。血液生化学パラメーターも臨床上の異常は認められなかった。本試験により1日1回1,200mg以下を摂取する場合、甘草グラブラポリフェノールは安全であると確認された。</p> <p>なお、登録した被験者のうち、女性1名が個人的理由で脱</p>
--	--

		<p>落、もう1名は事前検査でヘモグロビン値が低いことが判明したため脱落とした。</p> <p>機能性関与成分であるカネカ・グラボノイド™の1日摂取目安量は100mgで設定しているが、以上の結果により、動物試験で毒性発生のリスクは低いことが確認されたこと、健常者の安全性試験では1日1回1,200mg以下を摂取する場合は安全であることが確認されたことから、本届出商品の摂取目安量であるカネカ・グラボノイド™100mg/日は安全な量と判断した。</p> <p>なお、上記安全性試験結果に基づいて、米国で自己認証安全基準合格証（GRAS:Generally recognized as Safe）物質として登録されており、安全性が高いと評価されている。</p> <p>※<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> <p>[12] Nakagawa K et al., Genotoxicity studies on licorice flavonoid oil (LFO), Food and Chemical Toxicology, 46, 2525-2532, 2008.</p> <p>[13] Nakagawa K et al., 90-Day repeated-dose toxicity study of licorice flavonoid oil (LFO) in rats, Food and Chemical Toxicology, 46, 2349-2357, 2008.</p> <p>[14] Aoki F et al., Clinical safety of licorice flavonoid oil (LFO) and pharmacokinetics of glabridin in healthy humans, J Am Coll Nutr, 26 (3), 209-218, 2007.</p> <p>(その他)</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）

安全性試験 の実施によ る評価	⑥ <i>in vitro</i> 試 験 及び <i>in</i> <i>vivo</i> 試験	
※安全性が評 価された場合 →⑧へ	⑦ 臨床試験	

（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。）

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) [15] PubMed (検索日2014年10月26日)</p> <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <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>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> <p>1. 2.</p> <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <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：スリムアップスリム 甘草グラボノイド

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	アリメント工業株式会社 新富士工場
	製造所所在地	〒416-0931 静岡県富士市蓼原889 - 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	
(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	公益財団法人日本健康・栄 養食品協会
	承認書等番号	123-B-04
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 checked="" 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。	製品標準書、製品管理基準書、製造衛生管理基準書、 品質管理基準書を作成し、その内容を遵守し取り組 んでいる。	

別紙様式（Ⅲ） - 1

(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等	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。）
(4) その他特記すべき事項	アリメント工業株式会社新富士工場ではソフトカプセルの製造工程を行う。

別紙様式（Ⅲ） - 1

商品名：スリムアップスリム 甘草グラボノイド

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	アリメント工業株式会社 新富士第二工場
	製造所所在地	〒416-0931 静岡県富士市蓼原108 2-1
	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	H A F
(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	公益財団法人日本健康・栄 養食品協会
	承認書等番号	1 2 3 - B - 0 4
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"/> H A C C P
		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 checked="" 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。	製品標準書、製品管理基準書、製造衛生管理基準書、 品質管理基準書を作成し、その内容を遵守し取り組 んでいる。	

別紙様式（Ⅲ） - 1

(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等	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。）
(4) その他特記すべき事項	アリメント工業株式会社新富士工場ではソフトカプセルの充填・包装工程を行う。



別紙様式（Ⅲ） - 1

商品名：スリムアップスリム 甘草グラボノイド

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	アリメント工業株式会社 本社工場
	製造所所在地	〒409-2212 山梨県南巨摩郡南部町南 部7764
	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	HAL
(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	公益財団法人日本健康・栄 養食品協会
	承認書等番号	112-B-04
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 checked="" 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。	製品標準書、製品管理基準書、製造衛生管理基準書、 品質管理基準書を作成し、その内容を遵守し取り組 んでいる。	

別紙様式（Ⅲ） - 1

(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等	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。）
(4) その他特記すべき事項	アリメント工業株式会社本社工場ではソフトカプセルの充填・包装工程を行う。

別紙様式（Ⅲ）－ 3

商品名：スリムアップスリム 甘草グラボノイド

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	
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	(一財) 日本食品分析センター
	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	
(3) 安全性を担保する必要がある成分の定量試験 <input checked="" type="checkbox"/> あり (成分名：グリチルリチン) <input type="checkbox"/> なし	試験機関の名称	株式会社カネカ 品質管理部
	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 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	機能性関与成分甘草由来グラブリジンを含む原料 カネカ・グラボノイド <sup>TM</sup> 中のグリチルリチンは原料製造工程段階で除去されており、規格値以下であることが確認できている。製剤工程上グリチルリチン濃度が上昇することは考えにくいいため、原料メーカーでの定期点検で問題ないと判断した。なお機能性関与成分甘草由来グラブリジンを含む原料 カネカ・グラボノイド <sup>TM</sup> の製造法については原料メーカーである株式会社カネカが特許を取得している。
(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	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
	高速液体クロマトグラフ	以下のいずれかの分析機関で実施す

保する必要がある成分)	イー (グラブリジン)	る。 ① (一財) 日本食品分析センター：登録試験機関 ②株式会社カネカテクノリサーチ：利害関係者 分析頻度：製造ロットで初回より3ロット連続実施後、半年に1回1ロット実施。		
	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		
	高速液体クロマトグラフィー (グリチルリチン)	未定であるが登録機関または利害関係者のいずれかで定期確認を行う。		
(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 <input 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
	確認項目：原料の基原 確認方法：原料試験成績書の適合確認 (項目：性状、グラブリジン、重金属 (Pbとして)、一般細菌数、大腸菌群)	アリメント工業株式会社 品質管理課：利害関係者	原料ロット 毎	
	確認項目：官能特性 (色調・臭気) 確認方法：官能試験 規格：異常のないこと	アリメント工業株式会社 品質管理課：利害関係者	原料ロット 毎	
	確認項目：一般生菌数 確認方法：食品衛生検査指針 標準寒天培地法 規格：3000個/g以下	アリメント工業株式会社 品質管理課：利害関係者	原料ロット 毎	
	確認項目：大腸菌群 確認方法：食品衛生検査指針 BGLB培地法 規格：陰性	アリメント工業株式会社 品質管理課：利害関係者	原料ロット 毎	
	確認項目：理化学試験 確認方法：同一性試験 規格：異常のないこと	アリメント工業株式会社 品質管理課：利害関係者	原料ロット 毎	

		係者		
	確認項目：一般生菌数 確認方法：食品衛生検査 指針 標準寒天培地法 規格：3000個/g以下	アリメン ト工業株 式会社 品質管理 課：利害関 係者	製剤ロット 毎	
	確認項目：大腸菌群 確認方法：食品衛生検査 指針 BGLB培地法 規格：陰性	アリメン ト工業株 式会社 品質管理 課：利害関 係者	製剤ロット 毎	
	確認項目：真菌 確認方法：食品衛生検査 指針 ポテトデキストロ ース寒天培地法 規格：50個/g以下	アリメン ト工業株 式会社 品質管理 課：利害関 係者	製剤ロット 毎	
	確認項目：崩壊試験 確認方法：日本薬局方 崩壊試験法 規格：20分以内	アリメン ト工業株 式会社 品質管理 課：利害関 係者	製剤ロット 毎	
	確認項目：ヒ素 確認方法：日本薬局方 ヒ素試験法第3法 規格：2ppm以下	アリメン ト工業株 式会社 品質管理 課：利害関 係者	製造ロット で初回より 3ロット連 続実施後、 年1回年初 製造1ロッ トで実施。	
	確認項目：重金属 確認方法：日本薬局方 重金属試験法第2法 規格：20ppm以下	アリメン ト工業株 式会社 品質管理 課：利害関 係者	製造ロット で初回より 3ロット連 続実施後、 年1回年初 製造1ロッ トで実施。	
(6) その他特記す べき事項				

以上