

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2019年6月21日

商品名：血圧ヘルプ

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>当該食品（商品名：血圧ヘルプ）は、機能性関与成分γ-アミノ酪酸（GABA）を1日摂取目安量あたり20mg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、当該食品に含まれる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、1日摂取目安量あたりのGABA配合量120mg）をはじめとして、1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>
-----------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<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"> ・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。 ・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。 ・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。 <p><一般></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p><妊婦・授乳婦></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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><小児></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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><被害事例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <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 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。)</p> <hr/> <p>(データベース名)</p> <p>国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効</p>
-------------------	---------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		性情報（検索日：2018年5月15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、上記情報のギャバ（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） 国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 （検索日：2018年5月15日）
	⑤ 1次情報 （各項目は1次情報「あり」	（調査時期） 2018年6月29日 （検索条件） 【検索データベース】 JDreamIII（JSTPlus + JMEDPlus + JST7580）、メディカルオンライン 【検索式】

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<p>の 場 合 に 詳 細 を 記 載)</p>	<p>・ JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580) 「(GABA OR アミノ酪酸) AND (安全性 OR 毒性) AND (経口 OR 摂取 OR 食品)」 ・ 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 267 件、メディカルオンライン 262 件</p>
	<p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) 【最終的に評価に用いた件数】 23 件 【除外理由】 ヒトを対象とした GABA または GABA 含有食品の経口摂取試験で主目的として安全性を評価し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) 【まとめ】 GABA の食品としての安全性は血圧低下効果の有効性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または 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は問題はなかった。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しては 1000mg/日、12 週間の長期摂取試験としては 120mg/日であった。結果としては、21 報の研究において、軽度の自覚症状の変化を訴える事例はあるものの、プラセボ群との差はなく、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、その他臨床上問題となる異常変動等は認められなかった。 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</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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、本機能性表示食品に含まれている関与成分 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

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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そのもの 250 mg	4週間	健常者	GABAが原因となる悪影響はなかった。
2	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。
3	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。
4	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。
5	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。
6	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。
7	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。
8	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。
9	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。
10	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。
11	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、臨床問題となる異常所見は認められなかった。
12	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問題となる有害事象の出現は認められなかった。
13	錠剤 (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問題となるものではなかった。尿検査に関しても臨床問題となる所見はなく安全性が確認できた。
14	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。
15	錠剤 (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問題となるものではなかった。尿検査に関しても臨床問題となる所見はなく安全性が確認できた。
16	醸酵乳製品 (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。
17	錠剤食品 (GABA 20、40、80 mg)	4週間 8週間	正常高値血圧者から 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。
18	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。
19	醸酵乳製品 (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、単回過剰服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服用の前後も留意すべき変動はなかった。
20	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。
21	GABAそのもの 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。
22	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体薬で消失し、安全に使用しうる薬剤である。
23	ガンマロン錠 (GABA 3 g)	4週間	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	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】

		<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬理と治療, 39, 7, 665-669 (2011) 2. 健康・栄養食品研究, 11, 3, 19-29 (2008) 3. 薬理と治療, 36, 5, 429-444 (2008) 4. 健康・栄養食品研究, 10, 2, 9-22 (2007) 5. 健康・栄養食品研究, 10, 1, 21-35 (2007) 6. 東方医学, 22, 4, 1-10 (2006) 7. 薬理と治療, 34, 12, 1323-1341 (2006) 8. 薬理と治療, 34, 12, 1311-1321 (2006) 9. 薬理と治療, 34, 12, 1295-1309 (2006) 10. 新潟医学会雑誌, 120, 5, 279-289 (2006) 11. 薬理と治療, 34, 6, 711-721 (2006) 12. 薬理と治療, 34, 6, 691-709 (2006) 13. 薬理と治療, 32, 12, 929-944 (2004) 14. 東方医学, 20, 2, 7-21 (2004) 15. 新薬と臨床, 53, 12, 1492-1508 (2004) 16. 健康・栄養食品研究, 6, 2, 51-64 (2003) 17. 薬理と治療, 30, 11, 963-972 (2002) 18. 薬理と治療, 30, 7, 533-538 (2002) 19. 日本食品化学学会誌, 9, 1, 1-6 (2002) 20. 東方医学, 17, 3, 1-7 (2001) 21. 薬理と治療, 44, 11, 1639-1644 (2016) 22. 薬理と治療, 7, 1, 249-265 (1979) 23. 基礎と臨床, 13, 1, 243-258 (1979) <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>⑦臨床試験 (ヒト試験)</p>	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

--	--	--

（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

<p>⑧ 医薬品との相互作用に関する評価</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> <p>（参考にしたデータベース名又は出典）検索日：2018年5月15日</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 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) 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 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） <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> <ol style="list-style-type: none"> 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」と記載されている。 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <ol style="list-style-type: none"> 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。
--------------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<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薬を服用している方は医師、薬剤師に相談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、本機能性表示食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>