

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：KAGOME（カゴメ）カゴメトマトジュース高リコピントマト使用低塩

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	（喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載） ここで示すトマトジュースは、JAS 規格でいう、トマトを搾汁したもの、もしくは濃縮トマトを希釈したもの、またこれに食塩を加えたものとして定義するものである。国内で、トマトジュースは年間で約 8 万トン以上生産されており、生産量の上位 2 社で全体の生産量の 8 割前後を占めている(1)。届出者は、国内でトマトジュースを 1933 年から販売しており、累計 218 百万函(1,243 万トン相当)の販売実績がある。以上のように、届出者の販売するトマトジュース(トマトジュース従来品、という)には 80 年以上の豊富な販売実績があることから、食経験の長い商品といえる。また、トマトジュース従来品は、地域を限定せず全国で販売されており、幅広い年代層の方々に摂取されていると考えられるが、健康被害についてお客様からの指摘は発生していない。 今回届出を行う商品に含まれる機能性関与成分リコピン、GABA は、原料のトマトに由来する。さらに当該商品は JAS 規格のトマトジュースであり、これまで 80 年以上の食経験のあるトマトジュース従来品と同じように原料はトマトと食塩である(トマトジュース従来品には、食塩を加えないものもある)。これより、当該商品はトマトジュース従来品と比較してリコピン、GABA を同等量含有していることが考えられる。また、製造方法も同等であることから、リコピンや GABA の消化・吸収過程に大きな違いがないこと、食品中の成分や加工工程による影響でリコピンや GABA が変質していないことが考えられる。従って、当該商品は、食経験により安全性が十分に確認されたトマトジュース従来品と類似する食品とみなすことができ、当該商品にも十分な安全性があると考えられる。 以上のように、今回届出を行う商品は、食経験の観点から安全性に関する懸念は無いと考える。ただし念のため、トマトジュースおよびリコピン、GABA の既存情報による安全性試験の評価も実施した（「既存情報による安全性試験の評価④2 次情報」を参照）。 参考文献： 1. 中村 光次、国産加工原料用トマトの生産の動向と課題、<i>農林金融</i>、8、42-56 (2002)	
既存情報を用いた評価	②2 次情報	（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）

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		(データベース名)
	③1 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	④2 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) 2 次情報(トマト)：すべてのデータベースにおいて、生鮮トマトやトマトジュースを摂取することでの安全性を懸念するような報告は確認できなかった。 届出者の評価(トマト)：トマトジュースやその主原料であるトマトに関しては、健常人が摂取するにあたって、安全性を懸念するような報告は確認されなかった。以上のことから、トマトジュースの安全性に問題はないものとする。 2 次情報(リコピン)：機能性関与成分であるリコピンの安全性の評価として、以下の記載があった。 (A) 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 <一般> 「経口で適切に摂取する場合、おそらく安全である。ただし、リコピン配合サプリメントの安全性については系統的に検討されていない。」 <妊婦・授乳婦> 「妊娠中・授乳中の使用については通常の食品に含まれる量であれば、おそらく安全である。ただし、サプリメントとしての摂取の安全性については十分な情報がないので、食品に含まれる以上の量の摂取は避ける。血清中のリコピン濃度が約 10 %のときに母乳からリコピン代謝物が検出されたと報告されているが、臨床的な影響は明確になっていない。」
-----------------	--------	---

		<その他> 「リコピンやトマトに対してアレルギーや過敏症のある人はリコピン含有サプリメントの使用には注意が必要である。」 (B) NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE 2006 「一般的に食事に含まれている量であれば安全らしい(likely safe)。」 (C) NATURAL STANDARD による有効性評価[ハーブ&サプリメント] 「恐らく安全と思われる。」 (D) サプリメント成分としての生理活性物質の安全性リスク評価 (IADSA) 「唯一報告されているリコピン摂取による有害事象に、カロテン血症がある。すなわち血清カロテン値が上昇することで皮膚の色が黄色くなる状態がカロテン血症である。食品やサプリメントよりβ-カロテンを多く摂取する(30 mg/日以上)とこの症状があらわれるが、リコピンに関する報告例はきわめてわずかである。また、米国健康医学諮問機関(IOM : Institute of Medicine)では、高カロテン摂取によるカロテン血症は、生物学的に無害であると認めている。」 届出者の評価(リコピン)：機能性関与成分であるリコピンにおいても重篤な健康被害は報告されていない。また、リコピンはトマトやスイカなどの食品に含まれ、日常的に摂取されている成分であり、米国においては GRAS 認証を受けており(1)、安全性に問題はないと考える。 2 次情報(GABA)：機能性関与成分である GABA の安全性評価として、以下の記載があった。 (A) 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 <一般> 「GABA の通常の食品に含まれる摂取量を超えた場合の安全性については信頼できるデータが十分でない。」 「静脈内投与により、不安を増強したり、血圧を上昇させる可能性がある。」 <妊婦・授乳婦> 「妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないので、使用を避ける。」 <被害事例>
--	--	---

		「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、GABA 含有乳酸菌飲料を 1 日 1 本(GABA 10 mg 含有)摂取し(摂取期間は不明)、薬物性肝障害と診断され、摂取中止により回復した。」 <動物他での毒性試験> 「急性毒性：GABA をマウスに経口投与したときの 50 %致死量(LD₅₀)は 12,680 mg/kg である。」 (B) NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE 2006 「GABA の安全性については信頼できるデータが十分でない。」 「妊娠中・授乳中：信頼できるデータが十分ないので使用は避ける。」 <副作用(Adverse Reactions)として> 「静脈注射では、GABA は不快感と濃度依存的な血圧上昇、頻脈を起こす可能性がある。」 (E) 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 国際標準機能性食品便覧 「GABA は、12 週間までの短期間経口摂取する場合は、安全と思われます。」 「妊娠中および母乳授乳期の使用の安全性についてはデータが不十分です。安全性を考慮し、摂取は避けてください。」 (F) 機能性食品の安全性ガイドブック <一般毒性、アレルギー性> 「ラット(雌雄)に GABA 2,000 mg/kg を強制的に単回経口投与した結果、死亡例は見られず、一般状態、体重および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。また、ラット(雌雄)に GABA 500、1,000、2,000 mg/kg/日を強制的に 90 日間反復経口投与した結果、死亡例は見られず、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量に影響は見られなかった。GABA の無毒性量は、雌雄ともに 2,000 mg/kg/日以上と推察された。したがって、急性毒性、亜急性毒性については、問題がないと考えられる。」 「<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 100, TA 98, TA 1535, TA 1537) および <i>Escherichia coli</i> (WP2 UVR A)を用い、プレート法により、S9mix 添加および無添加条件下で、GABA 50～5,000 μg/plate の範囲で処理した復帰突然変異試験を実施した結果、復帰変異の誘発は認められなかった。また、チャイニーズハムス
--	--	--

		ター由来培養細胞(CHL/IU)を用い、GABA 258、515、1,030 μg/ml の用量を 24 時間(S9mix 添加および無添加)処理した <i>in vitro</i> 染色体異常試験を実施した結果、染色体構造異常および倍数性の誘発は認められなかった。さらに、雄ラットを用い、GABA 500、1,000、2,000 mg/kg/日を 1 日 1 回、2 日間経口投与した <i>in vivo</i> 小核試験を実施した結果、骨髓赤血球に小核の誘発は認められなかった。したがって、変異原性についても問題は無いと考えられる。」 「GABA はアミノ酸であるため、アレルギー性はない。」 <ヒトへの健康被害> 「GABA は、脳代謝改善剤 ガンマロン錠として開発され、3 g/日の投与量で長期間に亘り使用されている。副作用については、食欲不振や下痢の報告があるが、重篤な副作用は報告されていない。」 「また、近年、GABA を含有した食品(発酵乳、錠菓、醤油など)も多数開発されており、それらの安全性についても報告されている。これらの安全性試験は、一般に、プラセボを対照とした二重盲検法で実施され、試験期間(多くの場合は 12 週間程度)中の医師による診断所見および被験者の自覚的所見(重篤な副作用の有無)、血液および尿検査(検査値の異常の有無)がチェックされる。さらに、通常摂取量の 3～5 倍量を摂取した時の安全性試験についても同様に実施されることが多い。」 届出者の評価(GABA): GABA の安全性についても、変異原性試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験の結果から問題がないと判断した。マウスでの LD₅₀ 値が 12,680 mg/kg との報告はあったが、これは体重 60 kg のヒトに換算すると約 780 g の GABA を摂取することになり、摂取目安量(12.3 mg)の 6 万倍以上に相当し、食品から摂取することは不可能な量である。なお GABA の NOAEL(無毒性量)や ADI(一日摂取許容量)を設定した報告は確認できず、極めて安全性の高い物質であることが示唆された。米国においては、GABA は GRAS 認証を受けており、安全であると認められている食品成分である(2)。 検索を行なったデータベース内に、ヒトでの報告においては、「GABA の通常の食品に含まれる摂取量を超えた場合の安全性については信頼できるデータが十分でない」「GABA の安全性については信頼できるデータは十分でない」との記載があった。今回システマティックレビューを実施した中で、GABA の安全性を評価した論文が 17 編確認された(採 G2～5、採 G7～11、採 G13、採 G14、
--	--	--

		除 G7、除 G9、除 G11、除 G12、除 G15、除 G16)。これらの試験においては、1 日に 7.2～400 mg の GABA を 2～13 週間継続して摂取していたが、いずれの試験においても GABA や、GABA を含む食品に起因する重篤な健康被害は報告されていない。設定した GABA の 1 日摂取目安量 12.3 mg は、安全性を評価した 17 編の論文で報告されている最大摂取量(400 mg)の約 30 分の 1 に相当するため、摂取目安量の 5 倍以上の過剰摂取においても、その安全性には問題がないと考えられた。 また、GABA の静脈内投与において、不快感や血圧上昇などの可能性が指摘されているが、本商品は口から摂取する飲料であり、血管の中に直接投与するものではない。 以上のことから、GABA は安全性の高い物質であり、今回の摂取目安量(12.3 mg)の 5 倍以上の過剰量を摂取した場合でも、安全性に問題はないと考える。 一方、薬剤服用者で GABA を含む食品摂取が原因の可能性のある有害情報が報告されていること、また GABA の安全性試験で生殖発生毒性試験等の評価が行なわれていないことから、薬剤服用中の病者や妊婦・授乳婦などが摂取した場合の安全性に関する情報は必ずしも十分ではない。しかし、GABA は米、野菜、茶、発酵食品など様々な食品に含まれ、日常的に摂取されている成分である(3)。また、トマトジュースにも長い食経験があり、様々な方々に飲用頂いているが、その中で重篤な健康被害の報告はないことから、安全性は問題ないものとする。さらに、本商品には、「本品は、疾病に罹患している者、未成年者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。)及び授乳婦を対象に開発された食品ではありません。」「疾病に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に相談してください。」などの、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに準じた注意喚起をすることから、安全性に関する対策は講じられているものと判断する。 参考文献： 1. U. S. Food and Drug Administration (FDA), “GRAS Notices, GRN No.119, GRN No.156, GRN No.173, GRN No.257”. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotice s. (参照 2016-8-22). 2. U. S. Food and Drug Administration (FDA), “GRAS Notices, GRN No.595” . http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotice
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		s. (参照 2016-6-20). 3. 水島 裕 監、 GABA 系食材と心血管病、アンチエイジング・ヘルスフーダー抗加齢・疾病予防・健康長寿延長への応用ー、107-112 (Science Forum). (データベース名) (A) 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 (B) NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE 2006 (C) NATURAL STANDARD による有効性評価[ハーブ&サプリメント] (D) サプリメント成分としての生理活性物質の安全性リスク評価 (IADSA) (E) 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 国際標準機能性食品便覧 (F) 機能性食品の安全性ガイドブック
	⑤1 次情報 (各項目は 1 次情報「あり」の場合に詳細を記載)	(調査時期) (検索条件) (検索した件数) (最終的に評価に用いた件数と除外理由) (安全性の評価) (参考文献一覧) 1. 2. 3. (その他)
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	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	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。）

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	（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） （参考にしたデータベース名又は出典） (A) 厚生労働省 e-ヘルスネット 食物と薬の相互作用 (B) 城西大学薬学部 食品-医薬品相互作用データベース (C) NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE 2006 (D) 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 (E) NATURAL STANDARD による有効性評価[ハーブ&サプリメント] (F) 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 国際標準機能性食品便覧 (G) 機能性食品の安全性ガイドブック (H) 脳代謝促進剤 ガンマロン®錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム（第一三共株式会社） (I) PubMed 上記のデータベース又は出典を用いて、機能性関与成分リコピンと医薬品との相互作用に関する評価を行った。 (A)、(B)、(C)、(F)、(G)、(H)には、リコピンと医薬品との相互作用に関する記載はなかった。(D)、(E)には、1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬との相互作用の可能性、2) 脂質異常症治療薬との相互作用の可能性を示唆する記載があった。(I)の検索により、リコピンの安全性に関連する論文が 9 編選抜されたが、その中で 3) CYP1A、CYP3A4 で代謝される医薬品との相互作用の可能性を示唆する論文 1 編が確認された。 1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬との相互作用 2次情報(リコピン):リコピンがHMG-CoA還元酵素を阻害する可能性があるため、スタチン系の薬剤との併用によりその効果が増強される可能性がある(D、E)。 届出者の評価(リコピン): 上記2次情報の根拠となっている論文(1)は、<i>in vitro</i> の評価に基づくものであり、2次情報には理論的に考えられる可能性として記載され
------------------	--

	ているのみである。一方、今回参考にした出典やデータベースでの検索の結果、<i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> のいずれにおいてもリコピンと HMG-CoA 還元酵素阻害薬との相互作用を評価した例は確認されなかった。さらに、生鮮トマトやトマト加工品摂取と HMG-CoA 還元酵素阻害薬との相互作用についての報告は確認されていない。したがって、相互作用を起こす可能性は低いと考える。 2) 脂質異常症治療薬との相互作用 2 次情報(リコピン)：スタチン、コレスチラミン等の脂質異常症治療薬の使用により血中リコピン濃度が低下する可能性がある(D、E)。 届出者の評価(リコピン)：スタチン系の脂質異常症治療薬を摂取しても、血中リコピン濃度は有意に低下しないとの報告(2)もあることから、脂質異常症治療薬と血中リコピン濃度との因果関係は確立されていないと考える。また、これらの効果は血中コレステロールの低下に伴う現象である可能性が示唆されているが、この変化が有害であるのか有益であるのか、そのいずれでもないのかは明らかにされていないとの記載がある(E)。以上のことから、脂質異常症治療薬の摂取が血中リコピン濃度に影響を与える可能性は高くなく、その影響があったとしても、薬物の効果や体内動態に影響を与えるものではなく、生体にとって有害性を示す可能性は低いと考える。 3) CYP1A、CYP3A4 で代謝される医薬品との相互作用 1 次情報(リコピン)：動物実験(雌ラット)において、リコピンの摂取によって肝臓の CYP1A、CYP3A4 が誘導されることが示唆された(3)。 届出者の評価(リコピン)：上記 1 次情報は、動物実験(雌ラット)において CYP1A や CYP3A4 に関連する酵素活性を測定し、それらの酵素誘導を示唆したものであるが、別の動物実験(雄ラット)でリコピンは CYP1A、2B 等の誘導を示さないとの報告もある(4)。また、トマトやリコピンを摂取したヒト試験で同じ様な相互作用が起きたとのことは記載されていない(3)。さらに、生鮮トマトやトマト加工品摂取と CYP 等の薬物代謝酵素との相互作用について言及した他の報告は確認できなかった。したがって、CYP1A、CYP3A4 で代謝される医薬品の効果に影響を及ぼす可能性は低いと考える。 上記のデータベース又は出典を用いて、機能性関与成分 GABA と医薬品との相互作用に関する評価を行った。 2 次情報(GABA)：(A)、(B)、(E)、(G)には、GABA と医薬品との相互作用に関する記載はなかった。(C)、(D)、(F)、(H)には、以下の記載があった。 (C) NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE 2006 「GABA とハーブ、他のサプリメント、薬、食品との相互作用は知られていない。」
--	--

	(D) 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 危険情報 <被害事例> 「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、GABA 含有乳酸菌飲料を 1 日 1 本(GABA 10 mg 含有)摂取し(摂取期間は不明)、薬物性肝障害と診断され、摂取中止により回復した。」 医薬品等との相互作用 <理論的に考えられる相互作用> 「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。」 「臨床検査値や疾病などの健康状態に対する影響は知られていない。」 (F) 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 国際標準機能性食品便覧 <医薬品との相互作用：高血圧治療薬(降圧薬)> 「GABA は、血圧を低下させる可能性があります。GABA を高血圧治療薬と併用すると、血圧が下がりすぎるおそれがあります。高血圧治療薬には、カプトプリル、エナラプリル、ロサルタン、バルサルタン、ジルチアゼム、アムロジピン、ヒドロクロチアジド、フロセミドなど数多くの医薬品があります。」 <ハーブおよび健康食品・サプリメントとの相互作用> 「GABA は、血圧を低下させると思われます。GABA を、血圧を下げる可能性があるハーブやサプリメントと併用すると、血圧が低くなりすぎる可能性があります。こうしたハーブやサプリメントには、ココア、α-リノレン酸、サイリウム(オオバコ)、タラ肝油が含まれます。」 (H) 脳代謝促進剤 ガンマロン®錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム (第一三共株式会社) 安全性に関する項目の 7. 相互作用において、併用禁忌、併用注意には該当しない、と記載されている。 届出者の評価(GABA)：医薬品等との相互作用としては、薬物性肝障害があったとの報告があったが、本症例の報告は 1 報のみであり、GABA 摂取との因果関係は明らかになっていない。また、降圧作用を有する医薬品やハーブ、サプリメントとの併用により、低血圧を起こす可能性が考えられたが、これらは可能性を述べたものであり、実際にこれらの医薬品や食品と GABA を含む食品との併用で低血圧等の相互作用を示したとの報告はない。 GABA を含む食品が日常的に摂取されていること、GABA を有効成分とした特定保健用食品が既に広く販売されていることから、医薬品等との相互作用で重篤な副作用を起こす可能性は高くないものとするが、上述した相互作用を示す可
--	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	能性是否定できない。しかし、本商品は、疾病に罹患していない方を対象としており、「疾病に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に相談してください。」「体調に異変を感じた際は、速やかに摂取を中止し、医師に相談してください。」などの、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに準じた注意喚起をすることから、それらの対策が講じられているものと判断する。さらに商品に「降圧剤等の医薬品を服用している方は医師、薬剤師にご相談ください。」といった具体的な医薬品相互作用への注意喚起も記載する。 参考文献： 1. Fuhrman B <i>et al.</i>, Hypcholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>, 233(3), 658-662 (1997). 2. Passi S <i>et al.</i>, Statins lower plasma and lymphocyte ubiquinol/ubiquinone without affecting other antioxidants and PUFA. <i>Biofactors</i>, 18(1-4), 113-124 (2003). 3. Breinholt V <i>et al.</i>, Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. <i>Cancer Lett</i>, 154(2), 201-210 (2000). 4. Gradelet S <i>et al.</i>, Effects of canthaxanthin, astaxanthin, lycopene and lutein on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. <i>Xenobiotica</i>, 26(1), 49-63 (1996).
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)	(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) (参考にしたデータベース名又は出典) (A) 厚生労働省 e-ヘルスネット 食物と薬の相互作用 (B) 城西大学薬学部 食品・医薬品相互作用データベース (C) NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE 2006 (D) 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 (E) NATURAL STANDARD による有効性評価[ハーブ&サプリメント] (F) 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 国際標準機能性食品便覧 (G) 機能性食品の安全性ガイドブック (H) 脳代謝促進剤 ガンマロン®錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム (第一三共株式会社) 2次情報：上記データベース又は出典を用いて、機能性関与成分であるリコピンと

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	GABA との吸収性や効果についての相互作用を評価したが、相互作用の可能性を示唆するような記載はなかった。 届出者の評価：以上のことから、リコピンと GABA との相互作用はないものと考ええる。
--	---