

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年10月29日

商品名：ヘルシア my（マイ）リズム s

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>本品は、機能性関与成分の茶カテキンを540 mgとクエン酸を2700 mg含む、ペットボトル入り炭酸飲料(500 mL/本)である。本品の喫食実績はないが、類似する食品の喫食実績による食経験から安全性を評価した。なお、本品と類似する食品としては、特定保健用食品「ヘルシアスパークリングv」が適切と考えた。</p> <p>「ヘルシアスパークリングv」は、茶カテキンを540 mgと、クエン酸を2900 mg含む、本品の機能性関与成分と同じ成分を同等量以上に含んでいる。また、「ヘルシアスパークリングv」と本品は、どちらも500 mLのペットボトル入り炭酸飲料であり、一日当たりの摂取目安量は500 mLで、栄養成分量が同じであることから、「ヘルシアスパークリングv」と本品の機能性関与成分の消化・吸収過程に大きな違いはないと考えられた。さらに、両食品の原材料及び加工工程は同じである。以上のことから、「ヘルシアスパークリングv」は、本品と類似する食品であると考えた。</p> <p>類似する食品の「ヘルシアスパークリングv」は、日本人成人男女を対象とした特定保健用食品であり、2016年10月から2020年8月までの期間に約1430万本が販売されており、現在も販売中である。これら喫食実績から、本品と類似する食品の食経験は十分であると評価できる。また、類似する食品の「ヘルシアスパークリングv」の発売以来、花王株式会社の消費者相談室で健康被害情報等を収集しているが、安全性上の問題は認められていない。</p> <p>以上のことから、本品を適切に摂取する場合、安全性に問題は無いと評価する。</p>	
<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>(データベース名)</p>
	<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>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		(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) (データベース名)
	⑤ 1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】

	<p>⑦臨床試験 (ヒト試験)</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。)

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>機能性関与成分である「茶カテキン」および「クエン酸」に関して、下記に示すデータベースを調査した。なお、「茶カテキン」の調査では、検索語はより広く検索する為に「カテキン」を用いた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所運営のデータベース 『「健康食品」の安全性・有効性情報』 https://hfnet.nibiohn.go.jp/ 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 「医療用医薬品の添付文書情報」 https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html 3) 厚生労働省 「e-ヘルスネット 食物と薬の相互作用」 https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/food-summaries/e-06 <p>①茶カテキン</p> <p>『「健康食品」の安全性・有効性情報』に、本品の機能性関与成分の茶カテキンに医薬品等との相互作用の記載が認められた。</p> <p>https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail29.html</p> <p>以下に、本2次情報について記載する。なお、緑茶カテキン、緑茶抽出物、カテキンは「茶カテキン」に関連する言葉である。また、エピガロカテキンガレート (EGCG)、ガロカテキンガレート (GCG)、エピカテキン (EC)、カテキン (C)、エピガロカテキン (EGC)、ガロカテキン (GC)、エピカテキンガレート (ECG)、カテキンガレート (CG) は、「茶カテキン」の成分である。</p>
-------------------------	---

①-1 <ヒト>

・腎臓がんにより腎摘出を受けた5年後に、右目の腫れと痛みを訴え、脳、肝臓、肺、骨に転移が確認された男性（年齢不明、中国）が、スニチニブ（腎臓がんを対象とした抗がん剤）の服用とともに緑茶を頻繁に摂取すると（摂取量不明）、右目の症状が再発し、緑茶摂取を控えると症状の改善がみられたことから、緑茶によるスニチニブの阻害が疑われた。また、in vitro およびラットを用いた in vivo 試験において EGCG の投与はスニチニブの生物学的利用能を阻害した (PMID:21331509)。

・健康成人女性24名（平均26.0±0.5歳、ドイツ）を対象としたクロスオーバー無作為化比較試験において、タンパク質（スキムミルク、カゼイン、またはダイズタンパク）と緑茶抽出物の同時摂取は、総カテキンおよびガレート型カテキンの生体利用率を低下させた (PMID:22366739)。

・健康人42名（平均38歳、アメリカ）を対象とした臨床試験において、EGCG 800 mg/日含有緑茶カテキン抽出物を4週間摂取させたところ、カフェイン（向精神薬：CYP1A2基質）の血漿中濃度、デキストロメトルファン（非麻薬性中枢性鎮静薬：CYP2D6基質）およびロサルタン（降圧薬：CYP2C9基質）の尿中濃度に影響を与えなかったが、ブスピロン（抗不安薬：CYP3A4基質）の血漿中濃度（AUC）が増加した (PMID:17164372)。

・健康な成人男女13名（21～63歳、日本）を対象としたクロスオーバー無作為化比較試験において、ナドロール（β遮断薬）30 mg とともに緑茶抽出物（EGCG 92.5%含有）54 mg/日または162 mg/日を単回摂取させたところ、いずれの摂取量においてもナドロールの血中濃度（C_{max}、AUC）、尿中排泄量が減少したが、T_{max}、半減期、腎クリアランス、血圧、脈拍数に影響は認められなかった (PMID:29480324)。

・健康な成人男女11名（平均25.2±6.3歳、日本）を対象としたオープンラベルクロスオーバー無作為化比較試験において、フルバスタチン（脂質異常症治療薬：CYP2C9、CYP3A4基質）20 mg とともに緑茶抽出物（EGCG92.5%含有）162 mg を摂取させたところ、フルバスタチンの血中濃度（C_{max}、AUC）および半減期に影響は認められなかった (PMID:29368187)。

・健康な成人男女13名（平均26.8±4.0歳、韓国）を対象としたオープンラベル試験において、ロバスタチン（脂質異常症治療薬：CYP3A4、BCRP基質）20 mg とともにカテキン（EGCG）300 mg を単回摂取させたところ、ロスバスタチンの血中濃度（AUC）が低下、全身クリアランスが増加した。一方、カテキン（EGCG）300 mg/日を10日間摂取させた後にロスバスタチン20 mg とカテキン（EGCG）300 mg を同時摂取させたところ、ロスバスタチンの血中濃度（C_{max}、AUC）、全身クリアランスに影響は認められなかった (PMID:28533679)。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<p>①-2 <試験管内・動物></p> <ul style="list-style-type: none">・動物実験（ラット）において、EGCG の経口投与（4 mg/kg または 12 mg/kg）はジルチアゼム（血管拡張薬）の血中濃度（AUC、Cmax）を上昇させ、全身クリアランスを低下させ、生体利用率を上昇させたが、半減期、最高血中濃度到達時間への影響は認められなかった（PMID:19069242）。・動物実験（ラット）においてEGCG の投与はCYP3A およびP糖タンパク質の活性を阻害した（PMID:20162400）（PMID:19226653）。・動物実験（ラット）において、緑茶抽出物やEGCG の摂取はナドロール（β遮断薬）の血中濃度（Cmax、AUC）を低下させた（PMID:23920278）。・動物実験（ラット）において、EGCG の静注投与はシンバスタチン（コレステロール降下剤、CYP3A4 基質）の血中濃度（AUC、半減期）を増加させ、クリアランスを低下させた（PMID:27052517）。・in vitro 試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト腎細胞）において、EGCG はCYP3A4 によるシンバスタチンの代謝およびOATP1B1、OATP1B3 によるシンバスタチンの細胞内への取り込みを阻害した（PMID:27052517）。・in vitro 試験（ヒト肝ミクロソーム）において、市販のカテキン類含有飲料中のカテキン類によってヒト CYP3A が用量依存的に阻害されたという報告がある（PMID:2006223787）。・in vitro 試験（ヒト多発性骨髄腫細胞） および動物実験（マウス）においてEGCG の投与はボルテゾミブ（bortezomib）（プロテアソーム阻害剤：多発性骨髄腫の治療薬）の効果を阻害した（PMID:19190249）。・in vitro 試験（培養細胞）において、多量のEGCG はヘム鉄（PMID:20375262）、非ヘム鉄（PMID:18716164）の吸収を阻害する可能性が報告されている。・in vitro 試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト腸ミクロソーム）において、緑茶抽出物またはEGCG は、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A 活性を阻害した（PMID:23268924）。・in vitro 試験（ヒト肝ミクロソーム）において、C、EC、GC、EGC はCYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 活性のいずれにも影響しなかったが、CG、ECG はCYP2C9 活性を、GCG、EGCG はCYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 活性を阻害した（PMID:27518169）。・in vitro 試験（ヒト胎児腎細胞）において、緑茶抽出物、EC、EGC、ECG、EGCg は有機アニオン輸送ポリペプチド2B1 活性を阻害した（PMID:16415120）。・in vitro 試験（ヒト腎細胞） において、EGCG は、OCT1、OCT2 MATE1、MATE2-K を介したメトホルミン（糖尿病治療薬）の取り込み、OATP1B1、OATP1B3 によるプロモスルホフタレイン（BSP） およびアトルバスタチン（脂質異常症治療薬）の取り込みを阻害した（PMID:26426900）。・in vitro 試験（Caco-2 細胞） において、EGCG はジゴキシン（強心薬、P糖タンパク質基質）の経上皮輸送を阻害した（PMID:26426900）。・In vitro試験（ヒト胎児腎臓細胞）において、カテキン（EGCG）はOATP1A2に
--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

よるナドロール（ β 遮断薬）およびプロモスルホフタレインの取り込みを阻害した（PMID:29480324）。

・ in vitro試験（ラット肝ミクロソーム）において、カテキン（EGCG）はCYP3A、CYP2D活性を阻害した（PMID:29275296）。

・ In vitro試験（ヒト酵素）において、カテキン（EGCG）はCYP2C9活性を阻害した（PMID:29368187）。

・ in vitro試験（ヒト肝ミクロソーム）において、メタノール抽出EGCGはUGT1A1の活性を阻害した（PMID:20666626）。

・ in vitro試験（ヒトOATPタンパク質発現細胞）において、EC、EGCはOATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1活性に影響を及ぼさなかったが、ECG、EGCGはOATP1A2、OATP1B1、OATP2B1活性を、緑茶抽出物はOATP1A2活性を阻害した。また、EGCGはOATP1B3活性を増強した（PMID:21278283）。

・ in vitro試験（ヒト酵素）において、カテキンはCYP1A2、CYP2D6活性に影響を及ぼさなかったが、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4活性を阻害した（PMID:12127912）。

<理論的に考えられる相互作用>

・カテキンと医薬品との相互作用に関するデータは十分に認められない。ただし、茶類として摂取する場合には、含有するカフェインにより種々の薬剤との相互作用（医薬品の吸収、代謝、薬効の変化など）が報告されているため、注意が必要である。

②クエン酸

「医療用医薬品の添付文書情報」において、クエン酸塩を主成分とする医薬品（例、ウタゲン配合散）で、「併用禁忌：ヘキサミン、併用注意：水酸化アルミニウムゲル」の情報が認められた¹⁾。さらに、ヘキサミン、あるいは水酸化アルミニウムゲルを主成分とする医薬品（例、アイスフラット懸濁用配合顆粒）の添付文書^{2,3)}にはいずれも、クエン酸製剤との相互作用に関する注意喚起の記載が認められた。

1) 医療用医薬品の添付文書情報：「ウタゲン配合散」

2) 医療用医薬品の添付文書情報：「ヘキサミン静注液 2 g「ニッシン」」

3) 医療用医薬品の添付文書情報：「アイスフラット懸濁用配合顆粒」

<本品を機能性表示食品として販売することの適切性>

以上の結果から、カテキンには薬物との直接的な相互作用、薬物代謝酵素（CYP）、あるいはP糖タンパクなどの輸送体を阻害することで、併用した医薬品の血中濃度や薬効を変化させる可能性が試験管内および動物試験で示唆された。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>また、ヒトにおいては、抗がん剤、タンパク質、抗不安薬、降圧薬、あるいは脂質異常症治療薬との相互作用が記載されていた。一方、クエン酸には特定の医薬品との併用禁忌並びに併用注意の情報が認められた。</p> <p>しかし、茶カテキン 540 mg およびクエン酸 2900 mg を含有する類似の食品：「ヘルシアスパークリングv」は、これまでに約 1430 万本販売されているが、医薬品との相互作用に関するヒトでの有害事象は報告されていない。</p> <p>以上のことから、茶カテキンおよびクエン酸を含有する本品については、「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」との表示を行うことで、機能性表示食品として販売することは問題ないものとする。</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> <p>以下のデータベースおよび出典を調査したが、茶カテキンとクエン酸の機能性関与成分同士の相互作用に関する情報は認められなかった。このことから、本品の機能性関与成分の茶カテキンとクエン酸は、機能性関与成分同士の相互作用はないと評価した。</p> <p>1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所運営のデータベース 『「健康食品」の安全性・有効性情報』 https://hfnet.nibiohn.go.jp/</p> <p>2) PubMed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</p> <p>3) JDreamIII https://jdream3.com/service/search.html</p> <p>4) 医中誌 Web https://search.jamas.or.jp/index.php</p>