

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年6月10日

商品名：ねむリラク

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>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>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】 <特定保健用食品許可（承認）品目一覧> 特定保健用食品「燕龍茶レベルケア」（許可日：2007/8/7）はラフマ葉を原料とした茶飲料であり、その指標成分は本届出商品の機能性関与成分と同じラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンである。また、「燕龍茶レベルケア」の一日摂取目安量は500mlであり、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンの合計として1日30mg（各成分15mgずつ）が含有されている。（本届出商品に含まれる機能性関与成分の一日摂取目安量 合計2mgの15倍に相当）</p> <p>※ 「特定保健用食品評価書：燕龍茶レベルケア」（2006年3月）に記載されている「ハイペロサイド」とは hyperoside のことであり、本届出商品に含まれる機能性関与成分「ラフマ由来ヒペロシド」と同一のものである。</p> <p><「健康食品」安全性・有効性情報> [一般] ・ヒトにおいては、ラフマ葉の製剤を摂取した一部の患者から胃痛、腹部不快感、食欲不振、吐き気や下痢などの有害事象が見られた。これらの有害事象はラフマ葉が消化管粘膜を刺激することによるものと考えられる（101）。</p> <p>(101) 現代中薬薬理学 王本祥編集</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>【ヒハツ由来ピペリン類】</p> <p>機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類（ピペリン、イソピペリン、イソシャビシン、シャビシン、ピペラニン）について評価するため、「ピペリン」および基原植物である「ヒハツ」 「long pepper」 「piper retrofractum / piper longum」として調査を行った。</p> <p>(健康被害情報)</p> <p>2次情報¹⁻⁴⁾には、本届出商品の機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類についての1日摂取目安量120 μgの5倍量までの摂取による健康被害情報は記載されていなかった。</p> <hr/> <p>(データベース名)</p> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定保健用食品許可(承認)品目一覧(平成9年11月21日～平成27年11月27日) 2. 「健康食品」安全性・有効性情報(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所、検索日2019年6月3日) <p>【ヒハツ由来ピペリン類】</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 「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース ピペリンの項 2) 一般社団法人 日本健康食品・サプリメント情報センター ナチュラルメディシン・データベース インドナガコショウの項 3) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 被害関連情報 4) 食品安全総合情報システム 食品安全委員会
<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> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <p><中国薬典(Pharmacopeia of People's Republic of China), 2015年版></p> <p>ラフマ葉は、中国薬典(Pharmacopeia of People's Republic of China)にも収載され、中国を中心に広くお茶として飲用さ</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>れている。</p> <p>中国薬典におけるラフマ葉はラフマ由来ヒペロシド 0.30%以上で規格化され、6～12g/日の用法・用量が示されている。</p> <hr/> <p>(参考文献一覧)</p> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <p>1. 中国薬典 (Pharmacopeia of People's Republic of China), 2015 年版</p> <hr/> <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>(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> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <p><特定保健用食品許可(承認)品目一覧></p> <p>ラフマ葉を原料とした茶飲料である特定保健用食品「燕龍茶レベルケア」は、遺伝毒性、動物試験(マウス単回投与、ラット 90 日反復投与、ビーグル犬 単回及び 14 日反復投与)、ヒト試験(ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン各 45mg/日ずつ、2～4 週間摂取)において評価され、安全性が確認されている。</p> <p>※「特定保健用食品評価書:燕龍茶レベルケア」(2006 年 3 月)に記載されている「ハイペロサイド」とは hyperoside のことであり、本届出商品に含まれる機能性関与成分「ラフマ由来ヒペロシド」と同一のものである。</p> <p><「健康食品」安全性・有効性情報></p> <p>・正常、正常高値血圧者、軽症高血圧者に、燕龍茶フラボノイドを 30 mg (ラフマ由来ヒペロシド 15 mg、ラフマ由来イソクエルシトリン 15 mg) /日を 12 週間もしくは 90 mg (ラフマ由来ヒペロシド 45 mg、ラフマ由来イソクエルシトリン 45 mg) /日を 2～4 週間摂取させても、臨床上問題となる所見や有害事象は認められなかったという報告がある (104) (105) (111)。</p> <p>急性毒性試験:</p> <p>・ラフマ葉の水抽出物をマウスに静脈注射したとき 50%致死</p>
------------------------	---------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>量 (LD₅₀) は 10.6 g/kg。</p> <ul style="list-style-type: none">・ラフマ葉のアルコール抽出液をマウスに経口投与したときの 50%致死量 (LD₅₀) は 14 g/kg 以上。・ラフマ葉の水抽出物 (1 g/kg) を麻酔したイヌに静脈注射したところ、明らかな心電図異常が見られ、大量投与による心筋に対する毒性が示唆された。 <p>慢性毒性試験： ラフマ葉のアルコール抽出液をラットに 6 ヶ月間経口投与した結果、血球数、肝・腎機能の異常は見られなかった。また、心、肝、脾、肺、腎、副腎、胸腺、脳、性腺などの組織検査も異常が認められなかった (101)。</p> <p>(101) 現代中薬薬理学 王本祥編集 (104) Health Science. 2005;21(1):115-9. (105) Health Science. 2007;23(2):117-29. (111) Health Science. 2007;23(2):130-9.</p> <p>【ヒハツ由来ピペリン類】 機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類について評価するため、「ピペリン」および基原植物である「ヒハツ」「long pepper」「piper retrofractum / piper longum」として調査を行った。</p> <p>(安全性) 2 次情報¹⁾には「信頼できる十分なデータは見当たらない」との記載がある。</p> <hr/> <p>(データベース名) 【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】 1. 特定保健用食品許可(承認)品目一覧(平成9年11月21日～平成27年11月27日) 「健康食品」安全性・有効性情報(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所、検索日 2019年6月3日)</p> <p>【ヒハツ由来ピペリン類】 1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース ピペリンの項</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<p>⑤ 1次情報 （各項目は1 次情報「あり」 の場合に詳細 を記載）</p>	<p>（調査時期） 【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】 2019年5月30日 【ヒハツ由来ピペリン類】 2018年12月26日</p>
	<p>（検索条件） 【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】 ① PubMed 検索式 ((APOCYNUM VENETUM) OR Luobuma) OR rafuma) AND safe ② JDreamⅢ (JSTPlus+JMEDPlus) (1981-) 検索式 ((JPN/CY)) AND (a1/DT) AND (JPN/CY) * (Apocynum venetum)/ALE 【ヒハツ由来ピペリン類】 1) [J-DreamⅢ/JMED Plus] ("ヒハツ"/AL OR "ナガコショウ"/AL OR "Piper longum "/AL OR "Piper retrofractum "/AL OR "Long pepper "/AL OR " ロングペッパー"/AL OR "ピペリン"/AL OR "1 - ピペロイルピ ペリジン"/AL OR "1-Piperoylpiperidine"/ALE OR "Piperine"/ALE OR "イソピペリン"/AL OR "Isopiperine"/ALE OR "シャビシン"/AL OR "カビシン"/AL OR "チャビシン"/AL OR "Chavicine"/ALE OR "イソカビシン"/AL OR "イソチャビシン "/AL OR "イソシャビシン"/AL OR "Isochavicine"/ALE OR " ピペラニン"/AL OR "Piperanine"/ALE) AND (a1/DT) AND (ヒ ト/CW) 2) [PubMed] ("1-Piperoylpiperidine" OR "Piperine" OR "Isopiperine" OR "Chavicine" OR "Isochavicine" OR "Piperanine" OR "long pepper" OR " piper longum" OR " piper retrofractum") AND ("clinical trial") 3) [Cochrane Library] "1-Piperoylpiperidine" OR "Piperine" OR "Isopiperine" OR "Chavicine" OR "Isochavicine" OR "Piperanine" OR "long</p>

	<p>pepper” OR ” piper longum” OR ” piper retrofractum”</p> <p>4) ハンドサーチ</p> <hr/> <p>(検索した件数)</p> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <p>① PubMed:ヒット1件</p> <p>② JDreamⅢ:ヒット19件</p> <p>【ヒハツ由来ピペリン類】</p> <p>67件</p> <hr/> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <p>件数:2件</p> <p>本届出商品に使用されるラフマ抽出物(株式会社常磐植物化学研究所 製造)を用い安全性試験を実施した内容を選択し、その結果2件となった。</p> <p>【ヒハツ由来ピペリン類】</p> <p>件数:5件</p> <p>除外理由:臨床試験以外の文献、基原や由来が異なる原料を用いた文献、経口摂取以外の文献、安全性に関する記載のない文献を除外した。</p> <hr/> <p>(安全性の評価)</p> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <p>1. 臨床試験</p> <p>①健常日本人30名に、ラフマ抽出物を50mg/日(ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各1mg/日ずつ*)、8週間摂取させた後、さらに150mg/日(ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各3mg/日ずつ*)、4週間摂取させた。その結果、本届出商品に使用されるラフマ抽出物に起因するような有害事象は認められなかった(参考文献1)。</p> <p>②健常日本人17人に、ラフマ抽出物を50mg/日(ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各1mg/日ずつ*)、8日間摂取させた。その結果、本届出商品に使用されるラフマ抽出物に起因するような有害事象は認められなかった(参考文献1、参考文献2)。</p> <p>2. 動物試験</p>
--	--

①急性毒性試験

試験群に 2000 mg/kg のラフマ抽出物を、対照群に溶媒対照として精製水を雌雄マウスに単回経口投与し、14 日間観察を行った。その結果、観察期間中に異常および死亡例が認められず、本届出商品に使用されるラフマ抽出物の単回経口投与による 50%致死量は雌雄とも 2000 mg/kg 以上である（参考文献 1）。

②亜急性毒性試験

試験群にそれぞれ 15、30、60、125、250 mg/kg/day のラフマ抽出物を、対照群に溶媒対照として精製水を雄性ラットに 8 週間反復経口投与した。その結果、各ラフマ抽出物の投与群においては、対照群と比べ、体重と各器官重量の変化が認められず、本届出商品に使用されるラフマ抽出物の反復経口投与による無有害作用量は 250 mg/kg/day 以上である（参考文献 1）。

ヒト試験においてラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン各 1～3mg/日摂取することについては、安全性に問題がないと確認された。さらに、動物試験における無毒性量からは、種間係数を 100 とし、ヒトの体重が 60kg として計算し、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンを各 3 mg/日摂取しても安全であると考えられる。

本届出商品の一日摂取目安量はラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1mg/日であり、その 3 倍量以上の安全性が示唆されたことから、本届出商品の安全性に問題はないと判断した。

*各成分の配合量については、論文著者に確認。

【ヒハツ由来ピペリン類】

機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類を含むヒハツ抽出物のヒトに対する安全性に関して上記検索条件にて評価を行った結果、本届出商品における機能性関与成分を含む原材料の 1 日摂取目安量と同量以上の摂取量の文献として、以下の 5 件の文献が認められた。

1) 正常高値血圧者または I 度高血圧者（ヒハツ抽出物群：20 名、プラセボ群：15 名）を対象とした無作為化非盲検並行

群間比較試験において、ヒハツ抽出物 150 mg 含有カプセルを 8 週間連続摂取した結果、有害事象は発現せず、ヒハツ抽出物の 8 週間連続摂取の安全性に問題ないと考えられた¹⁾。

2) 正常血圧者、正常高値血圧者または I 度高血圧者 30 名を対象とした非盲検非対照試験において、1 包あたりヒハツ抽出物 150 mg（ピペリンとして 90 μ g）を含有する粉末緑茶を 1 日 1 回 3 包 4 週間連続摂取した結果、臨床検査、理学検査および有害事象において問題となる事象は認められず、安全性に問題ないと考えられた²⁾。

3) 正常高値血圧者または I 度高血圧者（ヒハツ抽出物群：59 名、プラセボ群：60 名）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ヒハツ抽出物 150 mg（ピペリンとして 90 μ g）を含有する粉末緑茶を 12 週間連続摂取した結果、試験食品に起因する有害事象は発現せず、ヒハツ抽出物の 12 週間連続摂取の安全性について問題ないと考えられた³⁾。

4) 健康な日本人女性 30 名を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験において、ヒハツ抽出物 150 mg（著者確認によりピペリンとして 90 μ g、ピペリン類として 120 μ g）を含有する被験食品を単回摂取した結果、試験食品に起因する有害事象は発現せず、ヒハツ抽出物の安全性に問題ないと考えられた⁴⁾。

5) 健康な日本人男女（ヒハツ抽出物群：25 名、プラセボ群：24 名）を対象に 1 錠あたりヒハツ抽出物 150 mg（著者確認によりピペリンとして 90 μ g、ピペリン類として 120 μ g）を含有する錠剤を 1 日 1 回 5 錠（1 日摂取目安量 150 mg の 5 倍量）、4 週間連続摂取させた過剰摂取試験において、試験食品に起因する有害事象は発現せず、ヒハツ抽出物の安全性に問題ないと考えられた⁵⁾。

ヒハツ由来ピペリン類（ヒハツ抽出物）を用いた上記試験において、重篤な有害事象の発現は報告されておらず、安全性が示唆された。

上記文献にて使用されているヒハツ抽出物および本届出商品に配合されている原材料であるヒハツ抽出物はいずれも同じ基原植物（ヒハツ）から熱水を用いて抽出されたものであること、また、2 件^{4) 5)}の試験で用いられているヒハツ由来ピペリン類は、本届出商品の配合原料と同じ供給元で製造された同等の原料であることから、本届出食品との同等性につ

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>いては問題ないと考えられた。</p> <p>以上の報告から、届出商品と同じ 1 日摂取目安量であるヒハツ抽出物 150 mg（ピペリンとして 90 μg、ピペリン類として 120 μg）における最大 12 週間の摂取や、1 日摂取目安量 150 mg の 5 倍量 750 mg（ピペリンとして 450 μg、ピペリン類として 600 μg）の 4 週間摂取において安全性に問題となる事象は報告されていないことから、本届出商品の原材料であるヒハツ抽出物および機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類の安全性は高く、問題はないと判断した。</p> <p>（参考文献一覧）</p> <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Safety and Toxicological Evaluation of VENETRON-A Botanical Health Product-, 薬理と治療, 46(1), 127-135 (2018) 2. Effect of an Apocynum venetum Leaf Extract (VENETRON) on Sleep Quality and Psychological Stress Improvement-A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study-, 薬理と治療, 46(1), 117-125 (2018) <p>【ヒハツ由来ピペリン類】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Jpn Pharmacol Ther. 2015; 43 (10) : 1451-1461 2) Jpn Pharmacol Ther. 2015; 43 (8) : 1141-1148 3) Jpn Pharmacol Ther. 2015; 43 (8) : 1127-1139 4) Jpn Pharmacol Ther. 2018; 46 (2) : 219-25 5) Pharmacometrics 2019; 96 (3/4) : 45-53 <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> <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 国立健康・栄養研究所（「健康食品」の安全性・有効性情報） 2. Natural Medicines Comprehensive Database <p>【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】 （出典 1）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラットを用いた試験において、ラフマ葉のアルコール抽出物は CYP3A4 で代謝されるニフェジピンの体内動態、および P-糖タンパク質によるメチルプレドニゾロンの輸送のいずれにも影響を与えなかった。 ・in vitro 試験（ヒト胎児腎細胞）において、ラフマ葉の抽出物は有機アニオン輸送ポリペプチド 2B1 活性に影響をおよぼさなかった。 <p>出典 1 には、医薬品への影響がみられなかった報告のみとなり、医薬品との相互作用に関する記述はなかった。出典 2 では、ラフマに関する記述そのものがなかった。</p> <p>【ヒハツ由来ピペリン類】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●P 糖タンパク、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 の基質となる薬剤との相互作用 （出典 1） <p>in vitro 試験（ヒト酵素タンパク）において、ピペリンは CYP1A2、2C9、2D6、3A4、P 糖タンパク質を阻害することが示されている。また、in vitro 試験（ヒト由来細胞）において、CYP3A4、P 糖タンパク質の発現を誘導した。</p> <p>（出典 2）</p> <p>in vitro 試験において、ピペリンは CYP1A1、2B1、3A4、P 糖タンパク質を阻害することが示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ドンペリドン、イブプロフェン、ナテグリニドとの相互作用 （出典 1） <p>動物試験において、ピペリンにより薬剤血中濃度が高まり、薬剤効果増強の可能性が示唆されている。</p>
--------------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

●抗凝固薬・血小板機能抑制薬との相互作用

（出典2）

in vitro 試験において、ピペリンの血小板凝集抑制作用により、理論上、出血リスク上昇の可能性が示唆されている。

●フェニトイン、テオフィリン、プロプラノロールとの相互作用

（出典1、2）

臨床研究において、高用量のピペリンが薬剤吸収を早め、排泄を遅延させることから、理論上薬剤効果増強となる可能性が示唆されている。

●カルバマゼピンとの相互作用

（出典2）

高用量のピペリンにより薬剤濃度が高まる可能性が示唆されている。しかしながら副作用増強の報告はない。

●アモキシシリン、セフトキシムとの相互作用

（出典2）

動物試験において、ピペリンにより薬剤血中濃度が高まり、薬剤効果増強と副作用リスク上昇の可能性が示唆されている。

●糖尿病治療薬との相互作用

（出典2）

動物試験において、ピペリンによる血糖降下作用が示唆された。理論上、薬剤に相加的に働き、低血糖リスク上昇の可能性が示唆されている。

●シクロスポリン

（出典2）

in vitro 試験において、ピペリンは薬剤のバイオアベイラビリティを上昇させ、理論上、薬剤効果増強と副作用リスク上昇の可能性が示唆されている。

●ネビラピン

（出典2）

臨床研究において、ピペリンが薬剤血中濃度を上昇させることが示唆された。本研究では副作用増強の報告もないが、理論上、薬剤効果増強と副作用リスク上昇の可能性が示唆されている。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>●ペントバルビタール （出典2） 動物試験において、ピペリンにより、理論上薬剤の鎮静作用増強の可能性が示唆されている。</p> <p>●リファンピシン （出典2） 臨床研究において、薬剤の吸収を促進し、薬剤の血中濃度を上昇させる可能性が示唆されている。</p> <p>これらは、基礎研究や動物試験、一部の高用量投与における臨床研究の結果から考えられる理論的推測に基づく相互作用であるため、臨床的な意義は明確ではなく、エビデンスとしては低いと評価する。従って、特定の医薬品との併用についてパッケージなどで注意喚起を行う必要はないと考える。また、本届出製品は健常者を対象としており、上記医薬品を服用していない健常者が適切に摂取する場合、安全上問題ないと考えられ、機能性表示食品として販売することは適切だと考える。</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） 参考にしたデータベースには機能性関与成分同士の相互作用に関する記述はなかった。</p>