

商品名: えんきん

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>■当該製品における喫食実績</p> <p>【摂取集団】日本人、18歳以上、男女、健常人、全国</p> <p>【摂取形状】ソフトカプセル剤</p> <p>【摂取方法】水と一緒に摂取</p> <p>【摂取目安量】1日2粒</p> <p>【機能性関与成分の含有量(2粒中)】 ルテイン 10 mg、アスタキサンチン 4 mg、 シアニジン-3-グルコシド 2.3 mg、DHA 50mg</p> <p>【販売期間】2015年6月から販売</p> <p>【販売実績】約940万製品</p> <p>【お客様からの連絡内容】</p> <p>2015年6月から2017年1月までに、当該製品摂取中に発現した健康への影響としてお客様からお申し出のあった内容は、皮膚のかゆみや発疹、胃腸障害、肝機能検査値の変化などであった。</p> <p>【健康被害情報に対する社内評価】</p> <p>当該製品の、販売個数に対する健康被害のお申し出の割合は、他製品と同程度に低かった。</p> <p>また、お客様からお申し出のあった健康被害について、当該製品との因果関係の評価を実施し、拡大の恐れのある健康被害の発現有無について検討した。その結果、全ての健康被害が、以下のいずれかに該当した。</p> <p>①アレルギー反応であり、お客様の体質に起因する可能性が高いと考えられる。②もともと胃腸が弱いなど、お客様の体調や体質に起因する可能性が高いと考えられる。③現病歴をもつお客様からのお申し出であり、病態の影響も考えられる。④学術調査および発生率などから評価した結果、当該製品に起因した健康被害である可能性が低い。</p> <p>従って、当該製品の摂取により拡大の恐れのある健康被害が生じる可能性は低いと考える。</p> <p>【総合評価】</p> <p>当該製品発売からこれまでに、お客さまからお申し出のあった健康被害について評価・検討した結果、拡大の恐れのある健康被害が発現する可能性は低いと判断しており、当該製品の摂取対象者が1日摂取目安量を守って</p>
---------------------------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>摂取する場合の安全性は高いと評価する。</p> <p>ただし、妊娠・授乳中の安全性については信頼できる十分な情報がないため、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「妊娠・授乳中の方、お子様は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>また、アレルギー反応はかゆみや発疹の他、様々な症状が発現する可能性もあることから、当該製品の機能性関与成分に起因したアレルギーにも、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「原材料をご参照の上、食物アレルギーのある方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>さらに、摂取される方の体調や体質によっては、体調の変化が起こる可能性は否定できない。摂取中に胃腸障害や肝機能検査値の変化など体調の変化があった場合は摂取を中止し、医師に相談することを推奨する。そのため、包材に、機能性表示食品において規定されている「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。」と記載し、注意を促している。</p> <p>尚、当該製品の摂取対象者は健全な成人男女であるが、疾病に罹患されている方が摂取する可能性も否定できない。包材に、機能性表示食品において規定されている「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。」と記載し、注意を促している。</p> <p>当該製品摂取中の健康被害について、今後も情報を収集し、必要に応じて情報開示する体制を整えている。</p> <p>念のため、既存情報を用いた食経験および安全性試験に関する評価も実施した。その結果、既存情報を用いた評価も、喫食実績による安全性評価を裏付けるものであった（既存情報を用いた評価②および安全性試験に関する評価④⑤ 参照）。</p>
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>②二次情報</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>【既存情報による各成分の安全性評価】</p> <p><u>アスタキサンチン</u></p> <p>へマトコッカス藻由来アスタキサンチンについて、多</p>

	<p>数の臨床試験で安全性が示唆されており、GRAS (Generally Recognized as Safe) 認定された原料も存在する。GRAS の認定書および2次情報に記載されている臨床試験の内容を確認したところ、4mg/日を2年間、20mg～40mg/日を1～3ヵ月間摂取した場合の安全性が示唆されていた。また、1次情報の検索では、当該製品とほぼ同じ原料を用いた臨床試験を対象に、安全性をレビューした報告が検索され、18mg/日を12週間または45mg/日を4週間摂取した場合の安全性が示唆されていた。アスタキサンチンは基本構造が定められた物質であり、これらの試験で用いられたアスタキサンチンと当該製品のアスタキサンチンの同等性は高いと考える。安全性が示唆されている報告のなかには、健常な日本人を対象にした報告が多数あり、日本人が摂取する場合の安全性も高いと考えられる。2次情報にも1次情報にも、アスタキサンチンによる健康被害の情報はなかった。</p> <p>また、有害事象について2次情報に記載されている報告は、<i>in vitro</i> 試験や動物試験の報告、臨床的意義のない影響と記載されている報告、もしくはプラセボと比べて有害事象の発現に有意差がない報告であり、特に注意が必要と考えられる事象はなかった。</p> <p>以上より、当該製品のアスタキサンチンを1日摂取目安量（4mg）摂取する場合の安全性は高いと考えられ、拡大の恐れのある健康被害が発現する可能性は低いと評価する。アスタキサンチン45mg/日を4週間摂取した場合の安全性を示唆する報告があることから、10倍量摂取した場合の安全性も示唆される。</p> <p>（調査結果の詳細については、各成分の調査結果を参照）</p> <p><u>シアニジン-3-グルコシド</u></p> <p>ビルベリーエキスについて、多数の臨床試験で安全性が示唆されており、2次情報に記載されている臨床試験の内容を確認したところ、ビルベリー由来アントシアニン57.6mg/日を6ヵ月間、120mgを3週間～53ヵ月間摂取した場合の安全性が示唆されていた。また、1次情報の検索では、健常な日本人を対象に実施された報告が検</p>
--	--

		<p>索され、ビルベリー由来アントシアニン 40mg～59.2mg/日を4週間摂取した場合の安全性が示唆されていた。ビルベリーエキスのアントシアニン中には、シアニジン-3-グルコシドが約11%含まれるという報告があり、上記のアントシアニンをシアニジン-3-グルコシドに換算すると、4.4mg～13.2mg/日に相当する。これは、当該製品のシアニジン-3-グルコシド1日摂取目安量2.3mg(アントシアニンとして15.15mg)/日よりも多い。シアニジン-3-グルコシドは基本構造が定められた物質であるため、これらの試験と当該製品のシアニジン-3-グルコシドの同等性は高いと考える。健常な日本人を対象にした報告でも安全性が示唆されているため、日本人が摂取する場合の安全性も高いと考えられる。</p> <p>健康被害の情報は、1次情報で検索されたberry摂取によるアナフィラキシーの報告1報のみであり、その他、ビルベリー摂取による健康被害の情報はなかった。</p> <p>また、有害事象について2次情報に記載されている報告は、<i>in vitro</i>試験や動物試験の報告であり、特に注意が必要と考えられる事象はなかった。</p> <p>黒大豆種皮エキスについては、1次情報の検索で健常な日本人を対象に実施された試験が検索され、黒大豆種皮エキス360mg(シアニジン-3-グルコシドとして36mg)/日を4週間、黒大豆種皮エキス330mg～660mg/日(シアニジン-3-グルコシドとして29.7mg～57.4mg/日)を8週間摂取させた場合の安全性が示唆されていた。これらの試験のシアニジン-3-グルコシドの量は当該製品の1日摂取目安量より多い。シアニジン-3-グルコシドは基本構造が定められた物質であるため、これらの試験と当該製品のシアニジン-3-グルコシドの同等性は高いと考える。また、健常な日本人を対象にした試験で安全性が示唆されていることから、日本人が摂取する場合の安全性も高いと考えられる。</p> <p>1次情報において、健康被害情報や有害事象に関する報告は検索されなかった。</p> <p>以上より、当該製品のシアニジン-3-グルコシドを1日摂取目安量(2.3mg)摂取する場合の安全性は高いと</p>
--	--	--

考えられ、拡大の恐れのある健康被害が発現する可能性は低いと評価する。シアニジン-3-グルコシドとして、ビルベリーエキスでは 13.2mg/日を 53 ヶ月間摂取した場合、黒大豆種皮エキスでは 57.4mg/日を 8 週間摂取した場合の安全性を示唆する報告があることから、少なくとも約 6 倍量摂取した場合の安全性も示唆される。

ルテイン

マリーゴールド由来ルテインについて、多数の臨床試験で安全性が示唆されており、GRAS 認定された原料も存在する。GRAS の認定書および 2 次情報に記載されている臨床試験の内容を確認したところ、10mg/日を 1 年間～4.8 年間、15mg/日を 2 年間、20mg/日を 1 年間、40mg を 9 週間摂取した場合の安全性が示唆されていた。また、1 次情報の検索では、健常な日本人を対象に実施された報告が検索され、マリーゴールド由来ルテイン 30mg/日を 6 週間摂取した場合の安全性が示唆されていた。ルテインは基本構造が定められた物質であり、これらの試験で用いられたルテインと当該製品のルテインの同等性は高いと考える。健常な日本人を対象にした報告でも安全性が示唆されているため、日本人が摂取する場合の安全性も高いと考えられる。

健康被害情報について、2 次情報にルテイン摂取中に甘皮症が発現した報告の記載があった。一般的に、柑皮症が発現する可能性があるのはルテインを過剰に長期間摂取した場合であり、1 日摂取目安量を守って摂取する場合、甘皮症が発現する可能性は低いと考える。また、1 次情報でルテイン含有サプリメント摂取中に黄疸が発現した報告、肝機能障害が発現した報告が検索されたが、いずれも複合成分配合のサプリメントでの報告であり、ルテイン単独の影響とは考えにくい。さらに、光線過敏症の報告も検索されたが、光線過敏症は個人の体質に起因する事象である。

また、有害事象について 2 次情報に記載されている報告は、いずれもルテインを含む複合サプリメントを摂取した場合の報告であり、ルテインとの因果関係は明らかにされていない。

以上より、当該製品のマリーゴールド由来ルテインを1日摂取目安量（10mg）摂取する場合の安全性は高いと考えられ、拡大の恐れのある健康被害が発現する可能性は低いと評価する。ルテイン40mg/日を9週間摂取した場合の安全性を示唆する報告があることから、4倍量摂取した場合の安全性も示唆される。

DHA

DHA含有精製魚油について、多数の臨床試験で安全性が示唆されており、GRAS認定された原料も存在する。DHAは特定保健用食品の関与成分としても認められている。また、日本人の食事摂取基準（2015年版）では、EPAおよびDHAを1g/日以上摂取することが推奨されている。当該製品のDHA1日摂取目安量は50mg/日（魚油として265mg/日）で、食事から摂取する範囲の量であり、安全性は高いと考えられる。

GRASの認定書および2次情報に記載されている臨床試験の内容を確認したところ、魚油3g/日までの摂取について安全性が示唆されており、DHA約2.4g/日を含むDHA含有精製魚油を7年間摂取した場合までの安全性が示唆されていた。また、1次情報の検索では、健常な日本人を対象に実施された報告が検索され、DHA50mg～150mg/日を含むクリルオイルを12週間摂取した場合の安全性が示唆されていた。

健康被害情報について、2次情報に記載の健康被害の報告について引用論文を確認したところ、これらの報告は、健康被害が起こるリスクが高い症例（原疾患がある場合や、摂取量不明・過剰摂取の場合）の報告であった。健常者が1日摂取目安量を守って摂取する場合、これらの有害事象が発現する可能性は低いと考える。1次情報を検索したところ、2次情報に記載された報告以外に、健康被害の情報は検索されなかった。

また、有害事象について2次情報に記載されている報告は、いずれも大量摂取における報告であり、当該製品の1日摂取目安量の摂取では発現の可能性は低いと考える。

以上より、当該製品のDHA精製魚油は安全性が高く、

拡大の恐れのある健康被害が発現する可能性は低いと評価する。DHA 含有精製魚油は 3g/日までの摂取について安全性が示唆されていることから、10 倍量摂取した場合の安全性も示唆される。

【既存情報による各成分の調査結果】

アスタキサンチン

（「アスタキサンチン」「ASTAXANTHIN」「ヘマトコッカス藻」として調査を行った。）

《食経験》

- ・食品に含まれる量であればおそらく安全である¹⁾。
- ・食品に含まれる量であればおそらく安全である。アメリカ合衆国では、アスタキサンチンは GRAS 物質^{a)}として認定されている²⁾。
- ・EFSA (European Food Safety Authority; 欧州食品安全機関) は、「3.4mg/kg 体重/日のベンチマーク用量信頼下限値(BMDL10) (雌のラットでの発がん性試験における肝臓肥大で計算)に基づき不確実係数 100 を適用し、ADI (1 日摂取許容量) を 0.034mg/kg 体重(体重 60kg のヒトで 1 日当たり 2.0mg に相当)と設定することが可能である。」としている。
- ・食品安全委員会は「ADI を設定しない」としている。

a) GRN (GRAS Notices) 294, 356, 580

シアニジン-3-グルコシド

（「シアニジン-3-グルコシド」「CYANIDIN」「アントシアニン」「ANTHOCYANIN」「黒大豆種皮」「BLACK SOYBEAN HULL EXTRACT」「ビルベリー」「BILLBERRY」として調査を行った。）

《食経験》

- ・実は適切に使用する場合、安全に摂取することができる。葉はクラス分類のための十分なデータが入手できない¹⁾。

- ・食事から摂れる量を経口で適切に摂取すれば、おそらく安全である。アメリカ合衆国では、ビルベリーは GRAS 物質として認定されている²⁾。
- ・ビルベリーやその成分にアレルギーのある人は使用を避ける¹⁾。

ルテイン

（「ルテイン」「LUTEIN」「マリーゴールド」「TAGETES」
として調査を行った。）

《食経験》

- ・食品に含まれる量であれば、おそらく安全である。アメリカ合衆国では、マリーゴールドは GRAS 物質^{a)}として認定されている²⁾。
- ・食品として摂取する以上の量を摂取した場合の安全性については信頼できる十分なデータがない²⁾。
- ・EFSA は、ADI を 1mg/kg 体重/日と規定している。
- ・FAO/WHO 合同食品添加物専門会議（JECFA）は、ADI を 2mg/kg 体重/日と規定している。
- ・マリーゴールド色素として、第 7 版(平成 11 年 4 月)より食品添加物公定書に掲載されている。

a) GRN 110, 140, 221, 291, 385, 390, 416, 432, 542, 543

《健康被害情報》

- ・62 歳女性（日本）がルテインを毎日、2 年間摂取（摂取量は不明）したところ、柑皮症を発症した¹⁾。
- ・ルテイン摂取による柑皮症が報告されている²⁾。

DHA

（「DHA」「魚油」「FISH OIL」として調査を行った。）

《食経験》

- ・通常食品に含まれる量を経口摂取する場合、おそらく安全である¹⁾。
- ・経口摂取時、一般に 3~4 g/日以下であれば耐容性が高い¹⁾。

		<ul style="list-style-type: none"> ・大量摂取で危険性が示唆されている¹⁾。 ・米国 FDA の限定的健康表示規格においては、サプリメントからの摂取は DHA と EPA を合わせて 1 日 2 g を超えないようにとされている¹⁾。 ・魚油は、経口で適切に摂取する場合、おそらく安全である。3g/日以下の摂取において、ほとんどの人で安全に使用できる。アメリカ合衆国では、魚油は GRAS 物質^{a)}として認定されている。6g/日のような高用量を 1 年間摂取する場合も安全に使用できたが、高用量の摂取は、安全性に懸念がある²⁾。 ・特定保健用食品の関与成分として使用が許可されている。 ・日本人の食事摂取基準（2015 年版）では、EPA（エイコサペンタエン酸）および DHA（ドコサヘキサエン酸）を 1g/日以上摂取することが推奨されている。 <p>a) GRN 105, 138, 193, 200</p> <p>《健康被害情報》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大うつ病のためフルオキセチン服用中の男性（55 歳、アメリカ）が、EPA 高含有魚油サプリメント 2 g/日（EPA 1,000 mg/日含有）を 8 年間摂取し症状が改善したため、フルオキセチン服用を中止、魚油サプリメントを継続したところ、6 ヶ月後から不安、不眠、軽いパニック症状を生じ、ロラゼパムを処方されたが症状が持続したため、魚油サプリメント摂取を中止したところ、数日で症状が改善した。魚油サプリメントを 2 日間再摂取してみたところ、不安症状が再発し、摂取の中止で改善した¹⁾。 ・高血圧、冠動脈疾患、糖尿病、高脂血症、胃食道逆流症、閉塞性睡眠時無呼吸症の既往歴があり、アスピリン（抗血小板薬）、クロピドグレル（抗血小板薬）、クロナゼパム、ゲムフィブロジル、メトプロロール、バルサルタン、ロスバスタチン、ラニチジン、ナイアシンを服用中で、夜間に持続的気道陽圧装置の鼻マスクをつけて就寝している 63 歳男性（アメリカ）が、2 ヶ月前からビタミン E 1,000 IU/日、魚油サプリメント（摂取量不明）の摂取を開始したところ、約 1 ヶ月後に左目、2 ヶ月後に右目の眼窩周囲に斑状出血を起床時に生じた。ビタミ
--	--	--

		<p>ンEと魚油サプリメントの摂取中止により改善したことから、アスピリン、クロピドグレルとの併用が原因と考えられた¹⁾。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・家族性大腸ポリポーシス患者3名（結腸亜全摘した31歳女性、半結腸切除術を受けた58歳女性、スリダク摂取により多数の小腸潰瘍が発症したために結腸切除術を受けた59歳男性、日本）にDHA 2.2 g/日、EPA 0.6 g/日を1～2年間投与したところ、それぞれ腺腫の粘膜の腺がん、子宮粘膜がん、肺がんを発症した¹⁾。 ・肝機能検査におけるアラニンアミノトランスフェラーゼの軽度の上昇が報告されているが、このような事象の発現はまれである²⁾。 ・魚油の摂取は大うつ病性障害患者において、軽躁病を誘発する可能性がある²⁾。 <p>（アレルギーに関する健康被害情報）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー性鼻炎および喘息の既往歴があり、カニアレルギーの45歳女性（カナダ）が魚油カプセルを摂取したところ（摂取量不明）、30分後に舌、喉、顔面の腫脹および呼吸困難などのアナフィラキシー症状が生じて医療機関を受診。加療後も喘鳴および舌の腫脹、球感覚（のどに瘤や塊があるような感覚）が3回再発し、9日後に回復した¹⁾。 ・アトピー性皮膚炎の既往歴のある27歳女性と25歳男性（日本）がDHA・EPA含有栄養剤使用後に滲出性紅斑が出現し、使用を中止すると症状が改善した¹⁾。
		<p>（データベース名）</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 2. NATURAL MEDICINES 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 5. 国立医薬品食品衛生研究所「食品安全情報」 6. GRAS Notices - U. S. Food and Drug Administration

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	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)
		(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	<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><u>アスタキサンチン</u> (「アスタキサンチン」「ASTAXANTHIN」「ヘマトコッカス藻」として調査を行った。)</p> <p>《全般的な安全性》</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康な成人において、ヘマトコッカス藻由来のアスタキサンチン 16mg(8mg×2回)/日×12週間、または 30mg/日×4週間、2mg×3回/日、8週間は、経口摂取で安全に使用できた¹⁾。 ヘマトコッカス藻由来のアスタキサンチンを 6mg/日の摂取量を中心に、20mg/日まで 4週間反復摂取させた臨床試験において、有害作用は見出されていない¹⁾。 経口で適切に摂取すれば、安全性が示唆されている。アスタキサンチン 4~40mg/日単独摂取は 12週まで安全に摂取することができた。また、アスタキサンチン 4mg/日と他のカロテノイド、ビタミン、ミネラルの合剤は 12ヵ月まで安全に摂取できた²⁾。 <p>上記の引用論文を確認したところ、ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンを当該製品の 1日摂取目安量 4mg以上用いたヒト臨床試験が 17報、確認できた。概要を下記する。</p> <p>(臨床試験概要:左から対象者、人数、アスタキサンチン 1日摂取量、摂取期間)</p>
-----------------	-------	--

- ①健常男女、10名、30mg、4週間^{a)}
- ②健常男女、35名、0 or 6mg、8週間^{b)}
- ③健常男性、18名、6mg、4週間^{c)}
- ④健常男女、49名、0 or 2 or 4 or 12mg、28日間^{d)}
- ⑤健常男女、36名、0 or 6mg、4週間^{e)}
- ⑥健常男女、59名、0 or 6 or 12mg、4週間^{f)}
- ⑦健常男性、20名、0 or 6mg、10日^{g)}
- ⑧健常男女、40名、0 or 6mg、4週間^{h)}
- ⑨健常女性、10名、6mg、14日間ⁱ⁾
- ⑩健常男女、59名、0 or 6mg、4週間^{j)}
- ⑪健常男女、10名、6mg、14日間^{k)}
- ⑫健常男性、22名、6mg、4週間^{l)}
- ⑬Study1 健常男女、127名、4 or 8 or 20mg、4週間^{m)}
Study2 健常男性、10名、12mg、12週間^{m)}
- ⑭機能性ディスぺプシアの患者男女、
131名、0 or 16 or 40mg、4週間ⁿ⁾
- ⑮中性脂肪値120～200mg/dLの健常男女61名、
0 or 6 or 12 or 18mg、12週間^{o)}
- ⑯健常男性、30名、0 or 16mg、3ヵ月間^{p)}
- ⑰加齢黄斑変性患者男女、27名、0 or 4mg、12ヵ月間^{q)}

(参考文献)

- a) 臨床医薬. 2005 21(6):651-9.
- b) J Med Food. 2003 Spring;6(1):51-6.
- c) 臨床医薬. 2002; 18(9):1085-100.
- d) 臨床眼科 2004;58(6):1051-1054.
- e) 臨床医薬. 2005; 21(5):537-42.
- f) 臨床医薬. 2005; 21(5):543-56.
- g) 臨床医薬. 2005; 21(4): 421-429.
- h) 臨床医薬. 2005; 21(6): 637-650.
- i) あたらしい眼科. 2006; 23(6): 829-834.
- j) 臨床医薬. 2006; 22(1): 41-54.
- k) 臨床医薬. 2005; 21(4): 431-436.
- l) 診療と新薬. 2009; 46: 89-93.
- m) J Clin Biochem Nutr. 2009 May;44(3):280-4.
- n) Phytomedicine. 2008 Jun;15(6-7):391-9.
- o) Atherosclerosis. 2010 Apr;209(2):520-3.
- p) Asian J Androl. 2005 Sep;7(3):257-62.

q) Ophthalmology. 2008 Feb;115(2):324-333.

さらに、GRN No. 580 の GRAS 通知書において、ヒトでの安全性評価に関して次のような記載があった。

(GRN No. 580 の安全性評価概要)

2009 年半ば以前に発表された 15 報の臨床試験において、健常人もしくは加齢性黄斑変性患者にアスタキサンチン 20~40mg/日を 3~4 週間、20mg/日までを最長 12 週間、4mg/日を 2 年間摂取させたところ、アスタキサンチンに関連した有害事象や副作用の発現はなかったと報告されている。さらに、2009 年半ば以降に発表された 23 報の臨床試験では、アスタキサンチン 40mg/日を 4~8 週間、16mg/日を 12 週間、4mg/日を 1 年間摂取させたところ、アスタキサンチンに関連した有害事象や副作用の発現はなかったと報告されている。また、単回投与試験では、健常人における 100mg までの摂取において、有害事象の発現はなかったことが報告されている。

これらの臨床試験結果から、アスタキサンチン 4mg/日を 2 年間まで摂取させた場合、もしくは 20~40mg/日を 2~3 ヶ月まで摂取させた場合、有害事象の発現はないことが示唆される。

《有害事象の報告》

<心血管疾患への影響>

・アスタキサンチンのヒトにおける心血管疾患への影響評価に関する情報は限られている。実験動物において降圧作用を示したことが報告されている²⁾。

<5 α 還元酵素阻害作用による影響>

・アスタキサンチンが 5 α 還元酵素を阻害する *in vitro* 試験の報告があるため、理論的に皮膚の色素沈着と毛髪の成長が促進される可能性がある²⁾。

・*in vitro* 試験において、アスタキサンチンは 5- α 還元酵素阻害作用を示し、テストステロンからジヒドロテストステロンへの変換を阻害した。このため、理論的には、5- α 還元酵素阻害に関連した、リポドー減退、女性化乳房、皮膚の色素沈着の増加、毛髪の成長、体重増加、

		<p>憂鬱などが起こる可能性がある²⁾。</p> <ul style="list-style-type: none">・ <i>in vitro</i> 試験において、アスタキサンチンは5-α 還元酵素阻害作用を示した。理論的に、リポドー減退、女性化乳房、インポテンスなどを誘発すると考えられる²⁾。・ <i>in vitro</i> 試験において、アスタキサンチンは5-α 還元酵素阻害作用を示した。理論的に、抑鬱を誘発する可能性がある²⁾。 <p><血清カルシウム値への影響></p> <ul style="list-style-type: none">・ 臨床試験で、アスタキサンチンが血清カルシウム値を低下させる可能性が報告されているが、この影響は臨床的意義のないものと考察されている²⁾。 <p><好酸球への影響></p> <ul style="list-style-type: none">・ 臨床試験で、アスタキサンチンの摂取による好酸球数の減少がみられている²⁾。 <p><胃腸障害></p> <ul style="list-style-type: none">・ アスタキサンチンの機能性ディスペプシアへの有効性を検討した臨床試験において、2名の患者が重篤な上腹部痛を訴えた²⁾。 <p>《妊娠・授乳中》</p> <ul style="list-style-type: none">・ 食品に含まれる量であればおそらく安全である。サプリメントとして経口摂取した場合や外用した場合の安全性については信頼できるデータが十分ないので、使用を避けた方がよい¹⁾。・ 妊娠中・授乳中の安全性については信頼できる十分なデータがないので使用を避ける²⁾。 <p><u>シアニジン-3-グルコシド</u></p> <p>(「シアニジン-3-グルコシド」「CYANIDIN」「アントシアニン」「ANTHOCYANIN」「黒大豆種皮エキス」「BLACK SOYBEAN HULL EXTRACT」「ビルベリー」「BILLBERRY」として調査を行った。)</p> <p>《一般的な安全性》</p>
--	--	---

		<p>・ビルベリー果実抽出物は治療を目的として、経口で適切に摂取する場合、安全性が示唆されている。ビルベリー果実抽出物は臨床試験において1年までの期間、安全に使用されている。また、Mirtogenol（ビルベリー抽出物 80mg とピクノジェノール 40mg を配合）は6ヵ月までの期間、安全に使用できた²⁾。</p> <p>・ビルベリーの食経験に基づき、安全性が高いと認識されている。レビューにおいて、動物においてもヒトにおいても毒性の報告はされていないことが明らかにされている。大量摂取により、ヒドロキノン中毒、抗凝固、消化管障害などの急性毒性が起こる可能性がある²⁾。</p> <p>上記の引用論文を確認したところ、ビルベリー由来アントシアニンを当該製品の1日摂取目安量7.2mg以上用いたヒト臨床試験が3報、システマティックレビューが1報、確認できた。概要を下記する。</p> <p>（臨床試験概要：左から対象者、人数、被験物質と量、摂取期間）</p> <p>①健常男性、15名、プラセボ or ビルベリー抽出物480mg（アントシアニンとして120mg）、3週間^{a)}</p> <p>②緑内障患者、332名、ビルベリー抽出物アントシアニン120mg or イチョウ葉抽出物160mg or コントロール、アントシアニン群の平均摂取期間:24.32±10.43ヶ月(6～53ヵ月間)^{b)}</p> <p>③高眼圧の者、38名、ビルベリー抽出物160mg（アントシアニンとして57.6mg）+ピクノジェノール80mg or コントロール、6ヵ月間^{c)}</p> <p>（システマティックレビュー概要）</p> <p>④2002年7月までにデータベースに登録された12報（425名）〔単回投与試験9報（ビルベリー由来アントシアニン12～2880mg/回）、連日投与試験3報（ビルベリー由来アントシアニン120mg/日21日間、300mg/日3日もしくは7日間、160mg/日28日間）〕において、有害事象の発現は報告されていない^{d)}。</p> <p>（参考文献）</p>
--	--	--

- a) Altern Med Rev. 2000 Apr;5(2):164-73.
- b) J Med Food. 2012 Sep;15(9):818-23.
- c) Mol Vis. 2008 Jul 10;14:1288-92.
- d) Surv Ophthalmol. 2004 Jan-Feb;49(1):38-50.

《有害事象の報告》

〈血圧への影響〉

・ビルベリーは血管平滑筋を弛緩させるという臨床的エビデンスをもとに、血圧低下の可能性が示唆される。高血圧に対する治療を目的に市場に出ているビルベリー製品もある。しかし、文献のレビューではこの機能を確実に支持するヒトデータがないことが明らかにされている²⁾。

〈エストロゲンへの影響〉

・比較試験で、ビルベリー抽出物は小腸におけるエストロゲンの吸収を75.5%阻害した ($p < 0.01$)²⁾。

《妊娠・授乳中》

・ビルベリーの実は通常食事に含まれる量の摂取はおそらく安全である。妊娠中・授乳中も同様である。ただし治療目的あるいは大量の摂取での安全性については、十分なデータがない。大量に摂取すると急性毒性が生じ、ヒドロキノン中毒や抗凝血、胃腸障害を起こす可能性が報告されている¹⁾。

・妊娠授乳中にビルベリー抽出物を医薬品量、摂取した場合の安全性については、現在のところ十分に信頼できる情報がない²⁾。

ルテイン

(「ルテイン」「LUTEIN」「マリーゴールド」「TAGETES」
として調査を行った。)

《全般的な安全性》

・経口で適切に摂取する場合、おそらく安全である¹⁾。
・経口で適切に摂取する場合は、おそらく安全である。
ルテインを6.9～11.7mg/日の高用量を摂取した場合の安全性も示唆されている。ルテインは、15mg/日を2年

		<p>間摂取させた臨床試験においても、安全に使用できた²⁾。</p> <p>上記の引用論文を確認したところ、マリーゴールド由来ルテインを当該製品の1日摂取目安量10mg以上用いたヒト臨床試験が3報、レビューが1報、確認できた。概要を下記する。</p> <p>(臨床試験概要：左から対象者、人数、被験物質と量、摂取期間)</p> <p>①加齢黄斑変性患者男女、90名、プラセボ or ルテイン10mg or ルテイン10mg+抗酸化作用を有する成分、12ヵ月間^{a)}</p> <p>②加齢黄斑変性患者男女、17名、ルテイン15mg/日 or α-トコフェロール100mg/日 or プラセボ(3回/週摂取)、2年間^{b)}</p> <p>③加齢黄斑変性もしくは健常の女性、33名、ルテイン2.5 or 5 or 10mg/日、6ヵ月間^{c)}</p> <p>(システマティックレビュー概要)</p> <p>④レビューの対象とした11の臨床試験の全てで、ルテインに関連した有害事象の報告はなかった。ルテインが最も高用量使用された試験は網膜色素変性症患者に20mg/日を17週間摂取させたのち、40mg/日を9週間摂取させた試験であった。最も長期間摂取させた試験は加齢性黄斑変性患者に10mg/日を12ヵ月間摂取させた試験であった。ルテインの安全性は高く、risk assessment methodを用いると、安全上限量(Observed Safe Level)は20mg/日と算出された^{d)}。</p> <p>(参考文献)</p> <p>a) Optometry. 2004 Apr;75(4):216-30. b) Nutrition. 2003 Jan;19(1):21-4. c) Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Dec;47(12):5227-33. d) Regul Toxicol Pharmacol. 2006 Aug;45(3):289-98.</p> <p>さらに、GRN No. 542のGRAS通知書において、ヒトで</p>
--	--	---

		<p>の安全性評価に関して次のような記載があった。</p> <p>(GRN No. 542 の安全性評価概要)</p> <p>2011 年以降に発表された 24 の臨床試験 (26 報) 全てで、ルテインによる有害事象は報告されていない。これらの試験における、ルテイン摂取量は 21mg/日まで、摂取期間は 12 ヶ月までであった。いずれの試験においても有害事象の発現は報告されていない。特筆すべきは、ルテイン 20mg/日を 1 年間摂取させた試験 2 報で、これらの試験においても有害事象の発現はなかったと報告されているさらに、AREDS2 Research Group (2013, 2014) はルテイン 10mg/日 + ゼアキサンチン 2mg/日を平均 4.8 年間摂取させた試験において、有害事象の発現はなかったと報告している。</p> <p>《有害事象の報告》</p> <p>〈心血管への影響〉</p> <ul style="list-style-type: none">・疫学的調査によると、高血漿ルテイン/ゼアキサンチン濃度は、心血管疾患のリスク増大に関連するようである。Lutamax DUO™ (ルテイン 20mg + ω3 脂肪酸 330mg) 1 日 1 回、3 ヶ月の摂取における心筋梗塞や脈絡膜新生血管の発現が報告されている。また、FloraGLO® (ルテイン 10mg/カプセル) 3 カプセル/日、12 ヶ月摂取における血管形成術、脳卒中、脳血管疾患による死亡、肺炎の発現が報告されているが、心血管疾患の発現とルテイン摂取の関連性についての考察はされていない²⁾。 <p>〈ドルーゼンの増加〉</p> <ul style="list-style-type: none">・ルテイン (FloraGLO®) 12mg/日と DHA800mg/日、4 ヶ月摂取において、目のソフトドルーゼンの増加が報告されているが、ルテイン単独摂取による影響は不明である²⁾。 <p>〈肺炎〉</p> <ul style="list-style-type: none">・ルテイン 10mg カプセル (FloraGLO®) を 1 日 6 カプセル、12 ヶ月摂取した試験、ルテイン 9mg とゼアキサンチン 8mg を 12 ヶ月摂取した試験において、肺炎の発現が報告されている²⁾。
--	--	---

〈肝臓への影響〉

・臨床試験において、ルテイン12mg とビタミンA パルミテート 15,000IU の摂取により、原因不明の血清肝機能検査値の上昇が報告されている²⁾。

〈妊娠・授乳中〉

・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を経口で適切に摂取する場合であればおそらく安全である¹⁾。

・妊娠中・授乳中の安全性については経口で適切に摂取する場合は、おそらく安全である。最大摂取量は6.9～11.7mg/日である²⁾。

・妊娠中・授乳中の安全性については信頼できる十分なデータがないので、通常、食品として摂取する以上の摂取を避ける²⁾。

DHA

（「DHA」「魚油」「FISH OIL」として調査を行った。）

〈全般的な安全性〉

・適切に用いれば経口でおそらく安全と思われるが、大量摂取は危険性が示唆されている¹⁾。

・魚油は、経口で適切に摂取する場合、おそらく安全である。3g/日以下の摂取において、ほとんどの人で安全に使用できる。魚油はアメリカ合衆国ではGRAS認定されている。6g/日のような高用量を1年間摂取する場合も安全に使用できたが、高用量摂取する場合は、安全性に懸念がある²⁾。

・DHA は経口で適切に摂取すればおそらく安全である。4年間までの臨床試験において、DHA は安全に使用できた。DHA 含有魚油サプリメントも7年間までの臨床試験で安全に使用されている²⁾。

上記の引用論文を確認したところ、DHA を当該製品の1日摂取目安量50mg以上用いたヒト臨床試験が多数、確認できた。そのうち4報の試験概要を下記する。

		<p>（臨床試験概要：左から対象者、人数、被験物質、量、摂取期間）</p> <p>①うつ病患者男女、36名、DHA1.2g/日 or プラセボ、6週間^{a)}</p> <p>②健常男女、41名、DHA1.5～1.8g/日含有魚油 or プラセボ、3ヵ月間^{b)}</p> <p>③心房細動患者、190名、DHA1500mg/日含有魚油 or コントロール、6ヵ月間^{c)}</p> <p>④心筋梗塞や脳卒中の既往のある患者を含む男女、365名、DHA 約2.4g/日含有魚油、最長7年^{d)}</p> <p>（参考文献）</p> <p>a) Am J Psychiatry. 2003 May;160(5):996-8.</p> <p>b) J Clin Invest. 1996 Feb 15;97(4):1129-33.</p> <p>c) Am J Cardiol. 2015 Jan 15;115(2):196-201.</p> <p>d) Lipids. 1992 ;27(7):533-538.</p> <p>さらに、GRN No. 105 の GRAS 通知書において、ヒトでの安全性評価に関して次のような記載があった。</p> <p>（GRN No. 105 の安全性評価概要）</p> <p>FDA は EPA および DHA の 3g/日までの摂取は安全と定めている。科学論文のレビューには、以下の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none">・ EPA と DHA を含有する魚油の摂取増加により、血小板凝集が抑制されることにより出血時間の延長が起こる可能性がある。しかし、公表されている科学文献を総評すると、3g/日までの EPA および DHA の摂取では、正常値を超えるような出血時間の延長のリスクはないことが示唆される。・ 非インスリン依存性糖尿病患者を対象にした研究において、食事からの摂取に加えて、高用量の EPA および DHA を摂取した場合、血糖値を上昇させることが報告されている。しかし、糖尿病患者が 3g/日までの EPA および DHA を摂取した場合は、血糖コントロールに影響しないことが示唆される。・ いくつかの臨床試験において、高中性脂肪もしくは高コレステロール血漿の被験者で高用量の魚油摂取により、LDL コレステロールもしくは apoB 値の上昇が報告さ
--	--	---

		<p>れている。しかし、公表されている科学文献を総評すると、3g/日までのEPAおよびDHAの摂取は、LDLコレステロール値に悪影響を及ぼさないことが示唆される。</p> <ul style="list-style-type: none">・EPAおよびDHAは人の免疫反応に影響することが知られている。しかし、魚油の摂取により易感染性や病気に罹りやすくなったり、その他、免疫学的な悪影響を及ぼすエビデンスはない。さらに、EAPやDHAの摂取が免疫機能に有意に影響するのは比較的高用量摂取した場合であり、公表されている科学文献を総評すると、3g/日までのEPAおよびDHAの摂取は、免疫機能に悪影響を及ぼさないことが示唆される。 <p>《有害事象の報告》</p> <p>〈胃腸障害〉</p> <ul style="list-style-type: none">・ω3脂肪酸摂取による最も多い有害事象は、胃腸障害である。魚油サプリメントの摂取による胃腸障害は一般的であり、臨床試験では5%以下の被験者にみられ、吐き気は1.5%以下の被験者にみられる。下痢や軟便も発現し、高用量では重篤な下痢が発現する可能性がある。また、げっぷの増加、胃酸の逆流、胸焼け、消化不良、腹部膨満感、上腹部や腹部の痛みや不快感、食欲不振、鼓腸、便秘、吐き気やおう吐、脂肪便、しゃっくり、金属味、生臭い口臭や後味の発現も報告されている。さらに、いくつかの予備的試験において、血清中のω3脂肪酸値の上昇、特にDHA値の上昇が萎縮性胃炎のリスクを増大させる可能性が示唆されている²⁾。 <p>〈LDLコレステロールへの影響〉</p> <ul style="list-style-type: none">・3~9g/日の魚油を摂取すると、LDLコレステロール値が上昇する可能性があるため、魚油を摂取している人はLDLコレステロールをモニターする必要がある¹⁾。・n-3系脂肪酸のような多価不飽和脂肪酸がLDL（低密度リポタンパク質）の酸化を促進するという懸念が以前あったが、魚油がLDLコレステロールに悪影響を及ぼしたりアテローム性動脈硬化症の発症原因とはならないと考えられる¹⁾。 <p>〈出血リスクの増大〉</p>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">・1日3g以上の摂取で、凝血能が低下し出血傾向が起きることがある¹⁾。・ω3脂肪酸3g以上の摂取は血小板凝集を抑制し、出血のリスクを増大させる可能性がある。しかし、低用量の摂取により統計的に有意な出血リスク増大が認められた報告は、ほとんどない。大量の魚油やω-3脂肪酸(46g/日以上)の摂取は、虚血性発作や出血性脳卒中のリスクを増大させる可能性がある²⁾。 <p><免疫機能の低下></p> <ul style="list-style-type: none">・3g/日以上魚油を摂取すると、免疫能に悪影響を及ぼす。魚油はT細胞およびB細胞機能を抑制し、サイトカインの産生を減少すると考えられるが、このことは高齢者やHIVウイルス感染者に有害である¹⁾。 <p><血糖コントロールへの影></p> <ul style="list-style-type: none">・臨床研究において、DHA含有製品の摂取は食後のインスリン反応を低下させた。別の臨床研究においては、DHAは糖尿病患者の空腹時血糖値を上昇させたが、HbA1cは上昇させなかった（このことから、長期的な血糖コントロールには影響しないことが示唆される）²⁾。 <p><肝臓への影響></p> <ul style="list-style-type: none">・肝機能検査におけるアラニンアミノトランスフェラーゼの軽度の上昇が報告されているが、このような事象の発現はまれである²⁾。 <p>《妊娠・授乳中》</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¹⁾。・適切に経口で使用する場合はおそらく安全である¹⁾。・経口で適切に摂取する場合は、おそらく安全である。妊娠中の魚油の摂取が胎児や乳児に悪い影響を及ぼすことはないようである。医学研究所食品栄養局では、ω-3脂肪酸の適正摂取量は、妊娠中の女性で1.4g/日、授乳中の女性で1.3g/日と定めている²⁾。・経口で適切に摂取すれば、おそらく安全である。DHAは通常妊娠中や授乳中に使用され、出生前ビタミン剤の
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>構成要素である。DHA は母乳の構成要素でもある²⁾。</p>
		<p>(データベース名)</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 2. NATURAL MEDICINES
<p>⑤1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) 2016年11月7日～2016年11月11日</p> <p>(検索条件) <u>アスタキサンチン</u> <JDreamIII> "アスタキサンチン"/AL AND "ヘマトコッカス藻"/AL <医中誌> "アスタキサンチン"/AL AND "ヘマトコッカス藻"/AL</p> <p><u>シアニジン-3-グルコシド (ビルベリーエキス)</u> <JDreamIII> "黒大豆"/AL OR "黒ダイズ"/AL OR "クロマメ"/AL OR "黒豆"/AL OR "くろまめ"/AL OR "Black soybean"/ALE OR "Black bean"/ALE OR "アントシアニン"/AL OR "Anthocyanin"/ALE <医中誌> ブルーベリー/TH or ブルーベリー/AL or blueberry/AL or ビルベリー/TH or ビルベリー/AL or bilberry/AL or "Vaccinium myrtillus"/AL or アントシアニン/AL or アントシアニン類/AL or Anthocyanins/TH or Anthocyanin/AL</p> <p><u>シアニジン-3-グルコシド (黒大豆種皮エキス)</u> <JDreamIII> "黒大豆"/AL OR "黒ダイズ"/AL OR "クロマメ"/AL OR "黒豆"/AL OR "くろまめ"/AL OR "Black soybean"/ALE OR "Black bean"/ALE OR "アントシアニン"/AL OR "Anthocyanin"/ALE <医中誌> 黒大豆/AL or 黒ダイズ/AL or クロマメ/AL or 黒豆/AL</p>

or くろまめ/AL or "Black soybean"/AL or "Black bean"/AL or アントシアニン/AL or Anthocyanin/AL

ルテイン

<JDreamⅢ>

"ルテイン"/AL OR "Lutein"/ALE OR "キサントフィル"/AL OR "ベジタブルルテイン"/AL OR "ベジタブルルテオール"/AL OR "ボ - キサン"/AL OR "ルテインA"/AL OR "植物ルテイン"/AL OR "植物ルテオール"/AL OR " (3 R, 3' R, 6' R) - ルテイン"/AL OR "B o - X a n"/AL OR "a l l - t r a n s - キサントフィル"/AL OR "a l l - t r a n s - ルテイン"/AL OR "a l l - t r a n s - (+) - キサントフィル"/AL OR "t r a n s - ルテイン"/AL OR "マリーゴールド"/AL OR "marigold"/ALE OR "Tagetes erecta "/ALE

<医中誌>

ルテイン/AL or Lutein/TH or Lutein/AL or キサントフィル/AL or ベジタブルルテイン/AL or ベジタブルルテオール/AL or ボ - キサン/AL or ルテインA/AL or 植物ルテイン/AL or 植物ルテオール/AL or " (3 R, 3' R, 6' R) - ルテイン"/AL or "B o - X a n"/AL or "a l l - t r a n s - キサントフィル"/AL or "a l l - t r a n s - ルテイン"/AL or "a l l - t r a n s - (+) - キサントフィル"/AL or "t r a n s - ルテイン"/AL or キンセンカ属/TH or マリーゴールド/AL or marigold/AL or "Tagetes erecta "/AL

DHA

<JDreamⅢ>

"Docosahexaenoic Acids"/ALE OR "DHA"/ALE OR "ドコサヘキサエン酸"/AL OR "魚油"/AL

<医中誌>

"Docosahexaenoic Acids"/TH or "Docosahexaenoic Acids"/AL or DHA/AL or ドコサヘキサエン酸/AL or 魚油/AL

(検索した件数)

アスタキサンチン：3090 報

	<p>シアニジン-3-グルコシド（ビルベリーエキス） ：16532 報 シアニジン-3-グルコシド（黒大豆種皮エキス） ：14439 報 ルテイン：13820 報 DHA：30883 報</p>
	<p>（最終的に評価に用いた件数と除外理由） ヒトの報告以外の文献、経口摂取以外の文献、当該製品の成分と基原や由来が異なる原料を用いた文献、当該製品の1日摂取目安量以下の量を用いた文献、重篤な疾患の患者を対象にした文献、安全性に関する記載のない文献を除外した。さらに、重複した報告を整理した。それぞれの成分について評価に用いた報告件数は以下のようになった。</p> <p>アスタキサンチン：4 報 シアニジン-3-グルコシド（ビルベリーエキス）：4 報 シアニジン-3-グルコシド（黒大豆種皮エキス）：2 報 ルテイン：4 報 DHA：2 報</p>
	<p>（安全性の評価）</p> <p>主に日本人での安全性に関する情報を収集する目的で、1次情報の検索を実施した。《全般的な安全性》《有害事象の報告》《健康被害情報》に関する検索結果について、下記する。</p> <p><u>アスタキサンチン</u></p> <p>《全般的な安全性》 当該製品のアスタキサンチンと同等性の高い原料を用いた日本人対象の報告が、4報が検索された。4報のうち1報はレビューで、ヒト安全性試験6報と効能効果試験において安全性が評価されている試験13報を対象に、ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチン製品の安全性をレビューした報告であった。検索された4報のうち</p>

の他の3報は、いずれもこのレビューの対象論文であった。レビューの対象となった試験19報、全てで安全性が示唆されていた。このレビューの概要を下記する。

・レビューの対象は、ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンを用いて実施したヒト安全性試験6報と、効能効果試験において安全性が評価されている試験13報。レビューの対象となった試験19報の全てで、安全性が示唆されていた。アスタキサンチン18mg/日を12週間またはアスタキサンチン45mg/日を4週間摂取した場合も、有害事象は認められていない¹⁾。

《有害事象の報告》《健康被害情報》

アスタキサンチンの摂取による有害事象の報告や健康被害の報告は検索されなかった。

シアニジン-3-グルコシド

《全般的な安全性》

ビルベリーエキスをを用いたヒト臨床試験で、安全性が評価されている試験が3報、検索された。いずれも日本で実施された試験であった。試験概要を下記する。

①健常男女24名を対象に、ビルベリー果実抽出物107mg（アントシアニンとして40mg）/日もしくはプラセボを4週間摂取させてVDT負荷による眼疲労の回復効果を検討したRCT（ランダム化比較試験）において、被験物質に関連した有害事象の発現はなかった²⁾。

②健常男女22名を対象に、ビルベリー果実抽出物160mg（アントシアニンとして57.6mg）/日もしくはプラセボを4週間摂取させてドライアイおよび酸化ストレスに及ぼす影響を検討したRCT（ランダム化比較試験）において、個人的な理由により脱落した1名を除き脱落者はなく、21名が試験を完遂した³⁾。

③健常男女30名を対象に、ビルベリー果実抽出物160mg（アントシアニンとして59.2mg）/日もしくはプラセボ

を4週間摂取させて眼疲労改善効果を検討したRCT（ランダム化比較試験）において、被験物質に関連した有害事象の発現はなかった⁴⁾。

また、黒大豆種皮エキスを用いたヒト臨床試験で、安全性が評価されている試験が2報、検索された。試験概要を下記する。

①20～55歳の眼精疲労の訴えのある健常男女32名（男性10名、女性22名）を対象に、黒大豆種皮エキス配合カプセル（黒大豆種皮エキスとして360mg/日、シアニジン-3-グルコシドとして36mg/日）を4週間摂取させて有効性を検討した、日本で実施された試験において、4週間継続して摂取した32例全例について悪化例、不具合および副作用と思われる事例はなく、安全性は高く評価できると考えられた⁵⁾。

②40～45歳の眼精疲労の軽度肥満の男性を対象に、ポリフェノール58%以上含有黒大豆種皮エキス330mg/日、480mg/日、660mg/日（シアニジン-3-グルコシドとして29.7mg/日、43.2mg/日、57.4mg/日）、もしくはプラセボを8週間摂取させて有効性を検討した試験において、8週間の試験期間中、試験食の摂取が原因と考えられる有害事例は全く見られなかった。また、血液検査項目、血液生化学検査項目、尿検査項目、バイタルサインにおいて臨床的に問題となる変動は見られなかった⁶⁾。

《有害事象の報告》

ビルベリーエキスおよび黒大豆種皮エキスの摂取による有害事象の報告は検索されなかった。

《健康被害情報》

ビルベリーに関して、berryによるアナフィラキシーの報告が1報、検索された。報告概要を下記する。

・28歳男性。ピーナッツ・キウイ・さばによる口腔アレルギー症候群、ヘナで接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の既往あり。ブルーベリー、ラズベリー、赤スグリ、イ

チゴがトッピングされたミックスベリーケーキなどの菓子を摂取し、1時間30分後に咳嗽や鼻水、皮膚の掻痒が出現し、次第に顔面の腫脹や全身に蕁麻疹がみられ、入院加療となった。検査の結果、ケーキにトッピングされていた複数のベリーによるアナフィラキシーと診断された⁷⁾。

ルテイン

《全般的な安全性》

マリーゴールドエキスを用いて日本で実施されたヒト臨床試験で、安全性が評価されている試験が1報、検索された。試験概要を下記する。

・健常男女34名を対象に、マリーゴールド抽出物150mg（ルテインとして30mg）/日もしくはプラセボを6週間摂取させて視力ならびに視覚関連QOLに対する効果を検討したRCT（ランダム化比較試験）において、被験物質に関連した有害事象の発現はなかった。臨床的に問題となる検査異常を示した被験者も皆無であった⁸⁾。

《有害事象の報告》

マリーゴールドエキスの摂取による有害事象の報告は検索されなかった。

《健康被害情報》

ルテイン含有サプリメント摂取による黄疸の報告、マリーゴールドエキスによる光線過敏症の報告、ルテインを含む健康食品の摂取による肝機能障害の報告、が検索された。報告概要を下記する。

①75歳男性。“Ocutive”〔高用量ルテイン（1日摂取目安量不明）とビタミンA（7,160IU/日）を含む市販のビタミン-ミネラルサプリメント〕を摂取中、黄疸が発現。肝機能検査値は正常、その他の身体検査も正常。アルコールの過剰摂取、掻痒、上部腹痛なし、嘔吐、吐き気、下痢、便の異常なし。黄疸は“Ocutive”に起因すると考えられる。このサプリメントのビタミンA量は、男性の

ビタミンA摂取推奨量の143%にあたる。他に異常が認められない限り、目安量を守って“Ocutive”の摂取を継続することは問題ないと考え、ベータカロテンを豊富に含む食品の過剰摂取は控えるよう、アドバイスすべきである⁹⁾。

②57歳女性。5月11日右手関節部にモーラステープを貼り、水泡が生じ色素沈着を残し治癒。5月20日畑仕事の後、同夕に顔面に掻痒性皮疹幼児10日程で治癒。6月16日日陰で野菜の手入れをし、同夕に右手関節部、顔面に掻痒性皮疹が生じた。4年前よりブルーベリーアイ（マリーゴールド抽出物含有）を、3ヵ月前よりさらにルテインα（マリーゴールド抽出物）を摂取。抗SS-A抗体104.4（+）、C412mg/dL。菊葉、茎いずれもパッチテスト陽性、マリーゴールドパッチテスト未実施。上記摂取中止4ヵ月後にはともに正常化¹⁰⁾。

③36歳の健常男性。健診にて肝機能障害指摘。Alb 3.7g/dL、AST 209IU/L、ALT 307IU/L、γ-GTP 124IU/L、エコー検査で肝S7に腫瘍性病変指摘。その後、さらに悪化したため、入院。肝生検の結果から薬剤性肝障害の疑い。加療し、発症から2ヵ月後、肝機能改善し退院。9ヵ月後のMRIでは肝萎縮の進行が認められたが、約1年後の肝生検は正常に近い組織像を呈していた。健康食品「ファーストリーフ」（販売会社：（株）フォーリーフジャパン）が原因の薬物性肝障害と診断された。受診の半年前に健康食品の摂取を中止しているが、主成分であるマリーゴールド抽出物（ルテインエステル）が、何らかの機序により肝細胞内に蓄積し、肝機能障害が遷延し肝萎縮を伴ったと考えられる¹¹⁾。

DHA

《全般的な安全性》

魚油を用いたヒト臨床試験で、安全性が評価されている試験が2報、検索された。いずれも日本で実施された試験であった。試験概要を下記する。

①中性脂肪値あるいはコレステロール値が高めの日本人健常男女 139 名を対象に、クリルオイル 1g (DHA として 50mg) を 8 週間摂取させて脂質代謝への影響を検討した試験において、いずれの試験参加者においても、試験食品の摂取に伴う医学的に問題のある変化は認めなかった。また、試験食品の摂取と因果関係があると判断された有害事象はなかった^{1 2)}。

②トリグリセリドが 125mg/dL 以上 400mg/dL 以下の日本人男女 20 名を対象に、クリルオイル 1g (DHA として 50mg) もしくはクリルオイル 3g (DHA として 150mg) 、もしくはプラセボを 12 週間摂取させて脂質代謝への影響を検討したランダム化比較試験 (RCT) において、いずれの試験参加者においても、試験食品の摂取に伴う医学的に問題のある変化は認めなかった。また、各試験参加者から有害事象の報告はなかった^{1 3)}。

《有害事象の報告》《健康被害情報》

DHA の摂取による有害事象の報告や健康被害の報告は検索されなかった。

(参考文献一覧)

1. 日本補完代替医療学会誌. 2015 Mar;12(1):9-17.
2. 薬理と治療. 2015 Sept 20. 43(9);1339-1346.
3. 新薬と臨床. 2011 Oct 10. 60(10);2151-2161.
4. 薬理と治療. 2015 Mar. 43(3);397-403.
5. 眼科臨床医報. 2004;98(11):982-986.
6. FOOD Style 21. 2009;13(11):45-47.
7. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology (1882-0123). 2012. July;6(3):308
8. 薬理と治療. 2015 Aug. 42(8);603-612.
9. Nursing. 2005 Dec;35(12):22.
10. 皮膚の科学 (1347-1813)8 巻 4 号
Page454(2009. 08)
11. 肝臓. 2011 Nov; 52(3): A931.
12. 薬理と治療. 2015 May. 43(5);679-685.

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		13. 薬理と治療. 2015 June. 43(6);837-847.
		(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	
	⑦ 臨床試験	<p>当該製品の有効性を検討した試験においても、安全性が確認されている。試験概要を下記する。</p> <p>▶45～64歳の日常的に目の疲れを自覚している健常男女50名を対象に当該製品もしくはプラセボを4週間摂取させて有効性を検討した試験において、試験期間を通じて20の有害事象の報告があったが、感冒や頭痛などの軽度なものであり、いずれの事象についても治験責任医師により被験物質との関連性はないと判断された¹⁾。</p> <p>(参考文献)</p> <p>1. Curr Med Chem. 2014 Aug; 14(2): 114-125.</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

⑧ 医薬品との相互作用に関する評価	<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>【総合評価】</p> <p>医薬品と機能性関与成分との相互作用の報告について、内容を精査した結果、相互作用により健康被害が生じる可能性は低いと判断した。従って、パッケージなどで特定の医薬品との併用について注意喚起を行う必要はないと考える。</p> <p>当該製品は健常成人を対象に開発された製品であるが、疾病に罹患している方や医薬品を服用中の方が当該製品を摂取する可能性は否定できない。基本的に、このような方々は医師への相談が必要と考えている。相談</p>
-------------------	---

する際の参考にしていただけるよう、当社では、飲み合わせの情報を評価・検討した結果を、お客様に提供できる体制を構築している。

今後も当該製品の機能性関与成分と医薬品の相互作用について定期的に情報を収集し、必要に応じて情報更新をおこなう。

従って、当該製品を販売することは適切であると考えます。

【各機能性関与成分の評価】

アスタキサンチン

（「アスタキサンチン」「ASTAXANTHIN」「ヘマトコッカス藻」として調査を行った。）

◆CYP 基質薬との相互作用

[2次情報]

- ・動物実験(ラット)において、アスタキサンチンの摂取は、肝臓の CYP1A1 の発現および活性を誘導し、肝ミクロソームにおける NADPH P450 還元酵素活性を阻害したという報告がある¹⁾。
- ・ *in vitro* 試験 (ヒト肝ミクロソーム) において、アスタキサンチンは CYP2C19 活性をわずかに阻害したが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 に影響は与えなかった¹⁾。
- ・ *in vitro* 試験でアスタキサンチンはヒト肝細胞においてチトクローム P450 2B6 (CYP2B6) の活性を誘導した。理論的に、アスタキサンチンは CYP2B6 で代謝される薬剤の血漿中濃度を低下させ、薬効を減弱させる可能性がある。このような薬剤には、ketamine (Ketalar), phenobarbital, orphenadrine (Norflex), secobarbital (Seconal), dexamethasone (Decadron) などがある²⁾。
- ・ *in vitro* 試験でアスタキサンチンはヒト肝細胞においてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) の活性を誘導した。理論的に、アスタキサンチンは CYP3A4 で代謝される薬剤の血漿中濃度を低下させ、薬効を減弱させる可能性がある。これらの薬剤には、amitriptyline (Elavil), amiodarone (Cordarone), citalopram (Celexa), felodipine (Plendil), lansoprazole (Prevacid), ondansetron (Zofran), prednisone (Deltasone, Orasone), sertraline (Zoloft), sibutramine (Meridia) などがある²⁾。

[1次情報]

1次情報³⁾を検索したところ、アスタキサンチンが CYP 分子種に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。

〔評価〕

2次情報¹⁾ ²⁾には、*in vitro*試験において、アスタキサンチンがいくつかのCYP分子種に影響した報告が記載されている。1次情報³⁾を検索したところ、アスタキサンチンがCYP分子種に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。科学的根拠は低いと評価する。従って、アスタキサンチンがCYP基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆グルクロン酸抱合で代謝される医薬品との相互作用

〔2次情報〕

- ・*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト酵素）において、β-クリプトキサンチン、ルテイン、カンタキサンチンはUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）活性をわずかに阻害したが、アスタキサンチン、ゼアキサンチンは影響を与えなかった¹⁾。

〔1次情報〕

1次情報³⁾を検索したところ、アスタキサンチンがUGT分子種に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。

〔評価〕

2次情報¹⁾には、*in vitro*試験においてUGT活性に影響しなかった報告が記載されている。1次情報³⁾を検索したところ、アスタキサンチンがUGT分子種に影響したヒト試験の報告も検索されなかった。従って、アスタキサンチンがUGTに影響する可能性は低く、グルクロン酸抱合で代謝される医薬品と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

DHA

（「DHA」「魚油」「FISH OIL」として調査を行った。）

◆抗凝固薬との相互作用

〔2次情報〕

- ・魚油の多量摂取によって凝血能が低下することがある。抗凝血作用のあるハーブやサプリメント、医薬品との併用は、出血傾向の高い人は注意した方がよい¹⁾。
- ・魚油（n-3系不飽和脂肪酸として10 g/日）の摂取はアセチルサリチル酸（100 mg）の作用に影響は見られなかった¹⁾。
- ・3～6 g/日の魚油の摂取はワルファリン使用患者におけるINR（国際

標準比) に影響を与えなかったという予備的な報告がある¹⁾。

- ・魚油 3±1.25 g の摂取はアスピリン (161±115 mg) 及びクロピドグレル (平均 75 mg) との併用患者 (61±11 歳) の出血傾向に影響を与えなかった¹⁾。
- ・DHA はコラーゲン誘発性の血小板凝集やトロンボキサンの遊離を低下させることを示唆する臨床的エビデンスはあるが、多くの臨床的エビデンスは DHA 単独では血液凝固に影響しないことを示唆している。しかし、理論的には、魚油として DHA を EPA と一緒に摂取する際、抗凝固薬や抗血小板薬 (アスピリンを含む) との併用は出血のリスクを増加させるかもしれない。これらの薬剤には、aspirin, clopidogrel (Plavix), dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox), heparin, ticlopidine (Ticlid), warfarin (Coumadin) などがある²⁾。
- ・高用量の魚油は抗血小板作用を有する。しかし、魚油の血小板機能阻害作用はアスピリンほど強くはないようである。理論的に、魚油と抗凝固薬もしくは抗血小板薬との併用は出血リスクを増強する。ワルファリンと魚油 1~2g/日を併用して INR が上昇した症例報告が数例、報告されているが、コントロール群を設定した臨床試験において、魚油 3~6g/日の摂取はワルファリン服用中の患者の INR に顕著な影響を与えなかった。また、いくつかの臨床試験において、魚油はアスピリンと併用しても抗血小板作用を増強しなかった。しかし、アスピリン抵抗性の患者を対象にした臨床試験においては、魚油は低用量アスピリンの抗血小板作用を増強した。いくつかの臨床試験において、アスピリンやクロピドグレルと魚油の併用により、薬剤単独の服用に比べて抗血小板作用が増強したことが報告されている。出血に影響する薬剤と魚油を併用する際は、患者をモニターすべきである。このような薬剤には、aspirin, clopidogrel (Plavix), dalteparin (Fragmin), dipyridamole (Persantine), enoxaparin (Lovenox), heparin, ticlopidine (Ticlid), warfarin (Coumadin) などがある²⁾。

[1次情報]

1次情報³⁾ を検索したところ、DHA と抗凝固薬もしくは抗血小板薬を併用したヒト試験の報告が 2 報、検索された^{4) 5)}。

[評価]

2次情報^{1) 2)} の引用論文を確認したところ、当該製品の DHA 1 日摂取目安量よりも多い量を用いたヒト試験で、アスピリンやワルファリンとの併用により出血リスクは増強しなかったことが報告されていた^{6) ~8)}。アスピリンやクロピドグレルの抗血小板凝集作用を増強した報

告はあったが、出血リスクが増強した報告はなかった^{4) 5)}。1次情報³⁾の検索では、当該製品のDHA 1日摂取目安量よりも多い量を用いたヒト試験において、アスピリンやワルファリンとの併用による出血リスクの増強はなかった報告が2報、検索された^{9) 10)}。従って、当該製品のDHAが出血リスクを増強する可能性は低いと評価する。以上より、当該製品のDHAと抗凝固薬の相互作用により出血リスクが増強し、健康被害が生じる可能性は低いと考える。

◆血糖降下薬との相互作用

[2次情報]

- ・理論的にDHAが糖尿病治療薬の効果を妨げそれらの効果を減弱する。血糖降下薬には、glimepiride (Amaryl), glyburide (DiaBeta, Glynase PresTab, Micronase), insulin, metformin (Glucophage), pioglitazone (Actos), rosiglitazone (Avandia)などがある²⁾。

[1次情報]

1次情報³⁾を検索したところ、DHAが血糖降下薬の作用に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。

[評価]

2次情報²⁾において、Ⅱ型糖尿病患者を対象にしたヒト試験で空腹時血糖値が有意に上昇した報告が記載されているが、試験量は当該製品のDHA 1日摂取目安量に比べて多いため、当該製品のDHAが血糖値に影響する可能性は低いと考える。また、1次情報³⁾を検索したところ、DHAが血糖降下薬の作用に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。以上より、当該製品のDHAと血糖降下薬が相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆降圧薬との相互作用

[2次情報]

- ・DHA含有魚油は血圧を下げることがあるので、血圧降下剤を服用中の人では相乗効果が起きることがある^{1) 2)}。降圧薬には、captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), losartan (Cozaar), valsartan (Diovan), diltiazem (Cardizem), amlodipine (Norvasc), hydrochlorothiazide (HydroDIURIL), furosemide (Lasix)などがある²⁾。

[1次情報]

1次情報³⁾を検索したところ、DHAが降圧薬の作用に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。

〔評価〕

2次情報²⁾において、血圧に影響がなかったRCTの報告が記載されている。また、血圧に影響があったという報告の試験量は、当該製品のDHA 1日摂取目安量に比べて多い。1次情報³⁾を検索したところ、DHAが降圧薬の作用に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。従って、当該製品のDHAが血圧に影響する可能性は低いと評価する。以上より、当該製品のDHAと降圧薬が相互作用を起こす可能性は低いと考える。

ルテイン

（「ルテイン」「LUTEIN」「マリーゴールド」「TAGETES」として調査を行った。）

◆CYP基質薬との相互作用

〔2次情報〕

・*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム）において、ゼアキサンチンはCYP3A4/5活性をわずかに阻害したが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1に影響は与えず、ルテインはいずれのCYPにも影響を与えなかった¹⁾。

〔1次情報〕

1次情報³⁾を検索したところ、CYP分子種に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。

〔評価〕

2次情報¹⁾には、*in vitro*試験においてCYP分子種に影響しなかった報告が記載されている。1次情報³⁾を検索したところ、ヒトにおいてルテインがCYP分子種に影響したヒト試験の報告も検索されなかった。従って、アスタキサンチンがCYP分子種に影響する可能性は低く、CYP基質薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆グルクロン酸抱合で代謝される医薬品との相互作用

〔2次情報〕

・*in vitro*試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト酵素）において、β-クリプトキサンチン、ルテイン、カンタキサンチンはUDP-グルクロン酸転

移酵素（UGT）活性をわずかに阻害したが、アスタキサンチン、ゼアキサンチンは影響を与えなかった¹⁾。

〔1次情報〕

1次情報³⁾を検索したところ、ルテインがUGT分子種に影響したヒトの報告は検索されなかった。

〔評価〕

2次情報¹⁾には、*in vitro*試験においてUGT活性をわずかに阻害した報告が記載されている。1次情報³⁾を検索したところ、ヒトにおいてルテインがUGT分子種に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。科学的根拠は弱いと評価する。従って、グルクロン酸抱合で代謝される医薬品と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

シアニジン-3-グルコシド

（「シアニジン-3-グルコシド」「CYANIDIN」「アントシアニン」「ANTHOCYANIN」「黒大豆種皮」「BLACK SOYBEAN HULL EXTRACT」「ビルベリー」「BILLBERRY」として調査を行った。）

◆抗凝固薬との相互作用

〔2次情報〕

- ・ビルベリーから抽出したアントシアニンは出血リスクを高める可能性があるため、非ステロイド性抗炎症薬、抗凝固薬、抗血小板薬や同様の作用があるハーブなどとの併用で、出血リスクを高める可能性がある¹⁾。
- ・予備的な試験において、ビルベリー由来のアントシアニン抽出物の血小板凝集阻害作用が示唆されている。理論的に、抗血小板薬もしくは抗凝固薬との併用で、出血リスクが増強する可能性がある。これらの薬剤には、aspirin, clopidogrel (Plavix), dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox), heparin, indomethacin (Indocin), ticlopidine (Ticlid), warfarin (Coumadin)などがある²⁾。

〔1次情報〕

1次情報³⁾を検索したところ、ビルベリー由来アントシアニン（シアニジン-3-グルコシド）が血小板凝集や、抗凝固薬および抗血小板薬の作用に影響したヒト試験の報告は検索されなかった。

〔評価〕

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>2次情報²⁾の引用論文を確認したところ、ビルベリーを含むベリー類の摂取により血小板凝集に影響した報告¹⁾¹⁾が記載されていたが、試験量は当該製品のアントシアニン（シアニジン-3-グルコシド）1日摂取目安量に比べて多いと推考される。1次情報³⁾を検索したところ、ビルベリー由来アントシアニン（シアニジン-3-グルコシド）が血小板凝集や、抗凝固薬および抗血小板薬の作用に影響した報告は検索されなかった。従って、当該製品のアントシアニン（シアニジン-3-グルコシド）が出血リスクを増強する可能性は低いと評価する。以上より、当該製品のシアニジン-3-グルコシドと抗凝固薬の相互作用により出血リスクが増強し、健康被害が生じる可能性は低いと考える。</p> <p>(参考にしたデータベース名又は出典)</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 2. NATURAL MEDICINES 3. PubMed 4. Journal of the American College of Cardiology 55(2) Page:114-121 (2010. 1) 5. Journal of the American College of Cardiology 55(16) Page:1671-1678 (2010. 4) 6. Thrombosis research 105(4) Page:311-316 (2002. 2) 7. Journal of thrombosis and thrombolysis 5(3) Page:257-261 (1998. 7) 8. The American journal of cardiology 104(8) Page:1052-1054 (2009. 10) 9. The American journal of cardiology 77(1) Page:31-36 (1996. 1) 10. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis 6(1) Page:17-22 (1995. 2) 11. Am J Clin Nutr. 2008 Feb;87(2):323-31.
<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>【総合評価】</p> <p>2次情報^{1) 2)}に機能性関与成分同士の相互作用に関する記載はなく、1次情報³⁾でも、相互作用の情報は検索されなかった。従って、当該製品の機能性関与成分同士の相互作用によって健康被害が生じる可能性は低いと評価するが、今後も当該製品の機能性関与成分同士の相互作用について定期的に情報を収集し、必要に応じて情報更新をおこなう。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

従って、当該製品を販売することは適切であると考えます。

【機能性関与成分同士の評価】

機能性関与成分は（ ）内のワードを用いて、調査をおこなった。

- ・アスタキサンチン（「アスタキサンチン」「ASTAXANTHIN」「ヘマトコッカス藻」）
- ・DHA（「DHA」「魚油」「FISH OIL」）
- ・ルテイン（「ルテイン」「LUTEIN」「マリーゴールド」「TAGETES」）
- ・シアニジン-3-グルコシド（「シアニジン-3-グルコシド」「CYANIDIN」「アントシアニン」「ANTHOCYANIN」「黒大豆種皮」「BLACK SOYBEAN HULL EXTRACT」「ビルベリー」「BILLBERRY」）

2次情報：機能性関与成分同士の相互作用に関する記載なし^{1) 2)}。

1次情報：機能性関与成分同士の相互作用は検索されなかった³⁾。

【参考にしたデータベース名又は出典】

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
2. NATURAL MEDICINES
3. PubMed