

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年6月29日

商品名：コレステヘルプ

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>当該製品と製品名のみ異なる同一処方の製品を2018年から20万食以上販売しているが、本製品が原因と示唆される重篤な健康被害は報告されていない。</p> <p>摂取集団：日本人男女、全国規模</p> <p>摂取形状：錠剤</p> <p>機能性関与成分の含有量：当該製品と同じ</p> <p>摂取目安量：1日あたり3粒</p> <p>販売開始時期と数量：2018年から20万食以上</p> <p>健康被害情報：重篤な健康被害は報告されていない</p> <p>また、当該製品と類似する製品の食経験として、小林製薬株式会社製の米紅麹原料の販売実績から考察を行った。米紅麹原料は、精米を紅麹菌 (<i>Monascus pilosus</i>) で発酵させ滅菌乾燥させた食品であり、機能性関与成分米紅麹ポリケチドの規格を設定し品質管理している。米紅麹原料は2007年よりサプリメント(錠剤やカプセル形状等)の原料として販売を開始し、これまでに約17.5トンを国内外に流通させてきた(2020年6月現在)。また、2008年に米紅麹原料で臨床試験(LDLコレステロール低下効果の確認試験)を実施し(1)、その試験結果から米紅麹原料の1日あたりの推奨量を100mg(米紅麹ポリケチドとして2mg)以上として販売してきた。よって、これまで販売してきた約17.5トンの米紅麹原料を推奨量換算すると、約1.75億食分に相当すると考えられる。なお、これまでに米紅麹原料を含有したサプリメント等において健康被害は報告されていない。</p> <p>米紅麹原料を含有したサプリメント等は、①届出をしようとする食品に含まれる機能性関与成分と同じ成分で、同等量以上含有している食品であること、②届出をしようとする食品と比べ、機能性関与成分の消化・吸収過程に大きな違いがないこと、および③食品中の成分による影響や加工工程による影響等により機能性関与成分が変質していない食品であることから、当該製品と類似する製品であると判断した。</p> <p>したがって、当該製品は摂取目安量を守り、適切に使用する場合には、当該製品および当該製品と類似する製品の食経験から安全であると考えられる。なお、当該製品に使用される紅麹は、伝統的固体発酵法によって米を発酵したものであ</p>
-----------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>り、医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リストに記載されている、部位等を麴米としたベニコウジに該当する。紅麴の一部にはカビ毒のシトリニンを産生するものがあることが知られているが、当該製品に使用する紅麴の菌株 <i>Monascus pilosus</i> はシトリニン産生遺伝子が機能しておらずシトリニンを産生しないため安全である。</p> <p>また、参考までに、安全性試験結果を記載した。</p> <p><引用資料一覧></p> <p>(1) 庄司哲雄、日本臨床栄養学会 2008 129(4);45-51</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> <p>(参考文献一覧)</p> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p>
		<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>(データベース名)</p>
	<p>⑤ 1次情報 (各項目は 1</p>	<p>(調査時期)</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>次情報「あり」 の場合に詳細 を記載)</p>	<p>(検索条件)</p> <hr/> <p>(検索した件数)</p> <hr/> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <hr/> <p>(安全性の評価)</p> <hr/> <p>(参考文献一覧)</p> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p> <hr/> <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>当該製品の原材料の紅麴（以下、当該紅麴）を検体として、以下の <i>in vitro</i> 試験、<i>in vivo</i> 試験を行い、当該製品の安全性を評価した。</p> <p>① マウス急性経口毒性試験</p> <p>当該紅麴を検体として、マウスを用いた急性経口毒性試験（限度試験）を行った。5週齢のICR系マウス（1群雌雄各5匹）に対し、投与群には5000mg/kgの用量の検体を、対照群には溶媒対照として精製水を単回経口投与し、14日間観察を行った。その結果、観察期間中に異常及び死亡例は認められなかった。このことから、当該紅麴における単回経口投与による検体マウスのLD50値は、雌雄ともに5000mg/kg以上であるものと推察された。</p> <p>② ラット90日間反復投与毒性試験</p> <p>当該紅麴を検体として、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を行った。5週齢のSDラット（1群雌雄各6匹）に対し、投与群には100mg/kgの用量の検体を、対照群には溶媒対照として精製水を雌雄ラットに90日間反復経口投与した。その結果、観察期間中に死亡例は認められなかった。一般状態観察、体重、摂餌量、病理解剖学的検査、尿検査、血液学的検査、器官重量において、毒性兆候は認められなかった。このことから、当該紅麴における90日間反復投与毒性試験によ</p>

	<p>るラットの無毒性量は、雌雄ともに 100mg/kg/日以上であるものと推察された。</p> <p>③ 復帰突然変異試験</p> <p>当該紅麹を検体として、細菌を用いた復帰突然変異試験を行った。<i>Salmonella typhimurium</i> TA100、TA1535、TA98、TA1537、および <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA の計 5 菌株を用いて、代謝活性化系 (S9 mix) の非存在下 (直接法) ならびに存在下 (代謝活性化法) において、プレインキュベーション法により実施した。検体の用量設定試験を実施し、その結果に基づき、本試験では直接法および代謝活性化法ともに検体の最高用量を 5000 μg/プレートとし、公比 2 で 8 段階の計 9 用量 (19.5~5000 μg/プレート) を設定した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、各菌株の復帰変異コロニー数の平均値は陰性対照群の値の 2 倍未満であった。また、各菌株の陽性対照群の復帰変異コロニー数の平均値は、陰性対照群の値の 2 倍以上の増加を示したことから、各菌株が変異原物質に対して適切な感度を有していたことが確認された。これらの結果から、当該紅麹は試験菌株に対する遺伝子突然変異誘導性を有しない (陰性) と判断した。</p> <p>④ 染色体異常誘発試験</p> <p>当該紅麹を検体として、チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常誘発試験を行った。試験は、短時間処理法の代謝活性化 (S9 mix) の非存在下 (直接法) および存在下 (代謝活性化法)、ならびに連続処理法の 24-0 h 処理の 3 試験系列で実施した。予備試験 (細胞増殖抑制試験) の結果、各試験系列で細胞増殖抑制が認められ、IC50 値を求めた。本試験 (染色体異常試験) は、予備試験の結果に基づき、各試験系列とも IC50 値より高用量を最高用量とする 6 用量 (短時間処理法)、あるいは 7 用量 (連続処理法) した。本試験の結果、染色体の構造異常および数的異常の出現率は、各試験系列のいずれの用量においても 5% 未満であった。なお、被験物質の析出は各試験系列で認められた。また、陽性対照群における染色体の構造異常の出現率は各試験系列において明確な陽性値を示したことから、本試験で使用した細胞株は適切な感度を有していたことが確認された。これらの結果から、当該紅麹は試験細胞株に対する染色体異常誘発性を有</p>
--	--

		<p>しないと判断した。</p> <p><引用資料一覧></p> <p>① 社内報告書 マウス急性経口毒性試験</p> <p>② 社内報告書 ラット 90 日間反復投与毒性試験</p> <p>③ 社内報告書 復帰突然変異試験</p> <p>④ 社内報告書 染色体異常誘発試験</p>
	<p>⑦臨床試験 (ヒト試験)</p>	<p>臨床試験として以下の過剰摂取試験と長期摂取試験を実施し、当該製品の安全性を評価した。臨床試験に用いた紅麹は、当該紅麹であることを著者に確認した。過剰摂取試験では 1 日あたりの当該紅麹は 500mg（機能性関与成分米紅麹ポリケチドとして 10mg）であり、当該製品の紅麹量の 5 倍となる。長期摂取試験では 1 日あたりの当該紅麹は 100mg（機能性関与成分米紅麹ポリケチドとして 2mg）または 200mg（機能性関与成分米紅麹ポリケチドとして 4mg）であり、当該製品の配合量以上での 8 週間の継続摂取となる。</p> <p>【過剰摂取試験】</p> <p>参加者は、血清 LDL コレステロール値が正常域（140mg/dl 未満）の方と、軽症域（140mg/dl 以上 159mg/dl 以下）の方を含む成人男女 51 名とした。被験食は、当該紅麹 500mg を含むカプセル、あるいは紅麹を含まないカプセルとし、4 週間の継続摂取とした。試験デザインは、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験であり、摂取開始日、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後、摂取終了 2 週間後に血液検査（37 項目）、尿検査（9 項目）、理学的検査（5 項目）、問診を実施した。その結果、いずれの検査においても異常は認められず、当該紅麹 500mg/日の摂取において安全性が確認された。</p> <p>【長期摂取試験】</p> <p>参加者は、血清 LDL コレステロール値が軽症域を含む 120mg/dL 以上の成人男女 67 名とした。被験食は、当該紅麹 100mg、または 200mg を含むカプセル、あるいは紅麹を含まないカプセルとし、8 週間の継続摂取とした。試験デザインは、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験であり、摂取開始日、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後、摂取 8 週間後、摂取終了 2 週間後に血液検査（17 項目）、尿検査（3 項目）、理学的検査（3 項目）、問診を実施した。その結果、いずれの</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>検査においても異常は認められず、当該紅麹 100mg/日、200mg/日の摂取において安全性が確認された。</p> <p>したがって、当該製品（当該紅麹 100mg/日、機能性関与成分米紅麹ポリケチド 2mg/日）の摂取の安全性は確認された。</p> <p><引用資料一覧></p> <p>【過剰摂取試験】久野智弘ら、日本補完代替医療学会誌 2017 14(2);67-76</p> <p>【長期摂取試験】庄司哲雄ら、日本臨床栄養学会 2008 129(4);45-51</p> <p>米紅麹ポリケチドの「成分含有量」、「消化・吸収」、「加工程等の影響」は当該紅麹と当該製品で差異はないため、当該紅麹の安全性評価を当該製品に用いた。当該紅麹の安全性試験では、「マウス急性経口毒性試験」「ラット 90 日間反復投与毒性試験」「復帰突然変異試験」「染色体異常誘発試験」「ヒト過剰摂取試験」「ヒト長期服用試験」を実施し、全ての検査項目で不具合が生じなかった。したがって、当該製品は多角的な視点から安全性が評価されており、当該製品を適切に使用する場合には安全であると考えられる。</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>データベースを調査した結果、米紅麹ポリケチドにおける記載は見られなかったものの、「ベニコウジ」においては下記の記載があった</p> <p><動物・試験管内></p> <p>「in vitro (Caco-2 細胞) において、P 糖タンパク質活性を増強、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 を阻害し、動物実験（ラット）において、verapamil の代謝を抑制した。」</p> <p>「in vitro 試験（ヒト肝ミクロソーム）において、ロバスタチン（脂質異常症治療薬：CYP3A4、BCRP 基質）を含む市販ベニコウジ製品は、純粋なロバスタチンよりも CYP (1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、3A4) と P 糖タンパク質活性を阻害し、特に CYP1A2、CYP2C19 の阻害作用は強かった」</p> <p>データベースには紅麹が CYP を阻害すると記載されていたため、当該紅麹を用</p>
--------------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>いてラット薬物相互作用試験を実施した。CYP のターゲットはデータベースに特に強い阻害作用があると記載されていた CYP1A2、CYP2C19、また、ロバスタチンを代謝する CYP3A の3つとした。</p> <p>試験は、ラットに当該紅麹 1200mg/kg を経口摂取させ、続けて CYP1A2、CYP2C19、ならびに CYP3A の各々の特異的な基質を混合したカクテル剤を経口投与し、血中の各基質濃度の推移を確認した。対照群には、当該紅麹の経口投与時に溶媒として用いた 0.5%メチルセルロース水溶液を経口投与した。採血時点は、0.25、0.5、0.75、1、2、4、8、24 時間の8時点で行った。この結果、当該紅麹を投与したラットにおいて、非投与のラットと同様の CYP 基質の血中濃度の推移が確認された。</p> <p>このことから、当該紅麹には CYP の活性阻害がないことが確認された。</p> <p><理論的に考えられる相互作用></p> <p>「アルコール、スタチン系薬剤、シクロスポリン(免疫抑制剤：CYP3A4、P 糖タンパク質基質)、レボチロキシシン（甲状腺ホルモン製剤）、GABA に影響する可能性のある薬物、その他の薬剤、ナイアシン、コエンザイム Q10、グレープフルーツなどとの併用による相互作用が知られている」</p> <p>以上より、併用が禁忌の医薬品はないこと、および本品の表示見本に「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。」との記載があることから、健常者が適切に摂取する場合には安全性に問題はないと判断した。</p> <p><引用資料一覧></p> <p>社内報告書 ラット薬物相互作用試験</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>