

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年10月1日

商品名：ぱちっと

### 安全性評価シート

(ビルベリー由来アントシアニン)

#### 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) 【当該製品における喫食経験】 2018年8月より国内健常成人を対象に当該品を販売中。約3,890袋(120,590日分)を流通しており、その間には大小に関わらず健康被害は報告されていない。</p>
既存情報を用いた評価	<p>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  ビルベリー由来アントシアニンの基原であるビルベリーの安全性に関して以下記載があったが、ビルベリー由来アントシアニンの同等性が担保できないため当該製品の安全性情報として評価不十分と判断した。  ・通常食事に含まれる量の果実の摂取はおそらく安全と思われる。過剰摂取した場合の安全性については十分なデータがない。  ・米国ハーブ製品協会のクラス分類で、適切に使用される場合、安全に摂取することができるハーブとしてクラス1に分類。</p>
	<p>(データベース名) 「健康食品」の安全性・有効性情報（国立健康・栄養研究所ホームページ）</p>
③1次情報	<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)  ビルベリー由来アントシアニンの供給源であるビルベリーエキスは、欧州等で数十年前より利用されており、近年、日本においても広く普及し、様々な量のビルベリーエキスを含むサプリメント形状の食品が多数販売されている。当該製品の原材料として使用しているビルベリーエキスは10年以上の期間にわたり種々の食品の原材料として使用され、累計すると通常摂取量換算で数億日分に相当する量の販売実績があり、延べ人数で数千万人の日本人によって使用してきた</p>

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>が、食品の摂取が原因と考えられる有害事象は認められていない。</p> <p>また、同等性の高いビルベリーエキスを 1 日当たり 480 mg (ビルベリー由来アントシアニン量として 173 mg) 摂取した場合にも、有害事象は認められていない[1]。</p> <p>当該製品に含まれるビルベリー由来アントシアニンの約 3 倍量の摂取において安全性が確認されているが、さらに高用量の安全性の評価を行うために、安全性試験の評価を行った。</p>
	<p>(参考文献一覧)</p> <p>1. Ozawa Y, Kawashima M, Inoue S, Inagaki E, Suzuki A, Ooe E, Kobayashi S, Tsubota K. Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers. J Nutr Health Aging. 2015; 19: 548-554.</p>
	<p>(その他)</p>

### 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	<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>最小中毒量（果実の抽出物）：マウス経口 250 mg/kg/5 日（間欠的）、500 mg/kg/5 日（間欠的）。</p> <p>当該製品のビルベリーエキスと同等性が担保できないため、記載された内容は当該製品の安全性情報として採用できず、評価不十分とした。</p>
		<p>(データベース名)</p> <p>「健康食品」の安全性・有効性情報（国立健康・栄養研究所ホームページ）</p>
	⑤ 1 次情報 (各項目は 1 次情報「あり」の場合に詳細)	<p>(調査時期) 2020 年 10 月 1 日</p> <p>(検索条件) 1 ) PubMed</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

を記載)	bilberry AND (safety OR toxicity OR side effect OR adverse effect) : 136 件
	2) 医中誌 ビルベリー : 121 件
(検索した件数)	257 件
(最終的に評価に用いた件数と除外理由)	ヒトにおける試験に関しては、当該製品に含まれているビルベリー由来アントシアニン量 (40 mg) と同等量以上を含有する試験食品を用いていない試験は除外した。また、使用されているビルベリーエキス (ビルベリー由来アントシアニンの供給源) の規格が当該製品の原材料と同一または類似性が高いと判断できない場合も除外し最終的に 2 件を選択した。
(安全性の評価)	20-40 才の日本のオフィスワーカー男女 88 名にビルベリーエキス 480 mg/日を 8 週間摂取させた試験において、頭痛や不定愁訴など 15 項目の軽度な有害事象が報告されたが、審査官により、一過性であり介入食品との因果関係はないと判断された[1]。また、当該製品の原材料として使用しているビルベリーエキス 1440 mg (当該製品の配合量の 12 倍量以上) を含む食品を、日本の成年健常者 18 名 (男性 11 名、女性 7 名) に 4 週間継続摂取させて問診あるいは理学検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査によって安全性の評価が行われており、検査値の変動は基準値の範囲内であり、試験食品に起因する有害事象は観察されなかった[2]。  当該製品の機能性関与成分であるビルベリー由来アントシアニンの供給源として使用しているビルベリーエキスは 10 年以上の喫食実績があり、複数の臨床試験によって安全性が確認され、当該製品の配合量の 12 倍量以上を摂取しても安全性に問題が無いことが確認されていることから、適切に摂取する場合に当該製品に含まれるビルベリー由来アントシアニン 40 mg の安全性に問題ないと判断し、評価十分とした。
(参考文献一覧)	1. J Nutr Health Aging. 2015; 19: 548-554.

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		2. Jap Pharmacol Ther. 2019; 47(8): 1287-1295.  (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 (ヒト試験)	

(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)
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)  「別紙様式（Ⅱ）-1_当該製品」に記述。

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年10月1日

商品名：ぱちっと

### 安全性評価シート

(ルテイン)

#### 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) 【当該製品における喫食経験】 2018年8月より国内健常成人を対象に当該品を販売中。約3,890袋(120,590日分)を流通しており、その間には大小に関わらず健康被害は報告されていない。</p>
既存情報を用いた評価	<p>②2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) ルテインの安全性に関して以下の記載があったが、同等性が担保できないため当該製品の安全性情報として評価不十分と判断した。 ・経口で適切に摂取する場合、おそらく安全である。 被害事例として、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、柑皮症を発症したという報告がある。</p>
	<p>(データベース名) 「健康食品」の安全性・有効性情報(国立健康・栄養研究所ホームページ)</p>
③1次情報	<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) ルテインはホウレンソウや卵などに含まれ自然界に広く分布し、ヒトは自然界から摂取したルテインを皮膚や眼などに蓄積している。マリーゴールド花より抽出・精製されたルテインは主に着色料として世界中で利用されてきたが、その機能性が着目されるようになってからは、国内でも様々な量のルテインを含むサプリメント形状の食品が多数販売されている。日本において、ルテインの供給源は、食品衛生法第11条によりマリーゴールド色素(既存添加物)として規格・基準が定められている。その規格・基準に準拠している、当該製品の原材料であるマリーゴールド色素は、アメリカ食品医薬品局(FDA)において安全性が確認されており(GRAS認定)、日本</p>

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>国内の販売実績が 10 年以上あり、様々な食品の原材料として使用され、日本人を対象に累計すると当該製品の摂取量換算で数億日分が消費され、延べ人数で一千万人以上の個体で使用されてきたが、重篤な有害事象は報告されていない。</p> <p>また、第 63 回 JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA, 2004. 6)において、ヒトにおける食物からの摂取あるいは臨床試験や動物を用いた安全性試験の結果などから、マリーゴールド由来のルテイン（総カロテノイドとして 80%以上、かつルテインを遊離体として 70%以上含有する規格に対しての評価）の 1 日摂取許容量(ADI)は、体重あたり 0-2 mg/kg (体重 60 kg の場合で最大 120 mg) と評価されており [1]、今日までにその評価は改訂されていない。その他の例として、中国の健常者がマリーゴールド由来のルテイン 20 mg を 1 年間摂取した場合も重篤な有害事象は認められていない [2]。</p> <p>当該製品で使用しているルテインもマリーゴールド由来であり、JECFA で評価対象となった規格と同等性も高いことから、適切に摂取する場合には当該製品に含まれるルテイン 20 mg の 5 倍量においても安全性に問題はないと判断し、評価十分とした。</p>
	<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WHO FOOD ADDITIVES SERIES:54, Safety evaluation of certain food additives. 2006; 49-86.</li> <li>2. Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition 2013; 29: 958-964. 2.</li> </ol>
	<p>(その他)</p> <p>参考文献 2 は中国で行われた試験である。</p>

### 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)
		最小中毒量：サル経口（間欠的）40 mg/kg/20 日

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>一日摂取許容量 (ADI) : マンジュギクとゼアキサンチン由来のルテインの ADI は、JECFA (2006) において 0~2 mg/kg 体重とされた。</p> <p>当該製品のルテインと同等性が高く、安全性情報として採用可能と判断し、評価十分とした。</p>
	<p>(データベース名) 「健康食品」の安全性・有効性情報（国立健康・栄養研究所ホームページ）</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>(調査時期) 2020 年 10 月 1 日</p> <p>(検索条件) 1 ) PubMed lutein AND (safety OR toxicity OR side effect OR adverse effect) ; Publication dates, 10years : 319 件  2 ) 医中誌 ルテイン (本文有) : 204 件</p> <p>(検索した件数) 523 件</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) ヒト試験に関しては、当該製品に含まれているルテイン量 (20 mg) と同等量以上を含有する試験食品を用いていない試験は除外した。また、使用されているルテインの規格が当該製品の原材料と同一または類似性が高いと判断できない場合も除外し最終的に 2 件を選択した。</p> <p>(安全性の評価) 50-70 才の日本の健常人男女 17 名にルテイン 30 mg を含有するサプリメントを 6 週間摂取させた試験においても、ルテイン摂取に関連するあるいは関連する可能性が否定できない有害事象は認められていない[1]。また、当該製品の原材料として使用しているルテイン 120 mg (当該製品の配合量の 6 倍量) を含む食品を、日本の成年健常者 18 名 (男性 11 名、女性 7 名) に 4 週間継続摂取させて問診あるいは理学検査、血</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>液学検査、血液生化学的検査、尿検査によって安全性の評価が行われており、検査値の変動は基準値の範囲内であり、試験食品に起因する有害事象は観察されなかった[2]。</p> <p>当該製品で使用しているルテインの喫食実績や安全性試験の結果、あるいは基原や規格の同等性が高いルテインの喫食実績や安全性試験の情報から、当該製品に含まれるルテイン 20 mg の 5 倍量以上の安全性に問題はないと判断し、評価十分とした。</p>
	<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 薬理と治療、2014; 42: 603-612.</li> <li>2. Jap Pharmacol Ther. 2019; 47(8): 1287-1295.</li> </ol>
	<p>(その他)</p>
安全性試験の実施による評価	<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>

(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)
⑨ 機能性関	(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

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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)	載すること)  「別紙様式（Ⅱ）-1_当該製品」に記述。
--	------------------------------------

## 別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年10月1日

商品名：ぱちっと

### 安全性評価シート

(当該製品)

#### 食経験の評価

既存情報を用いた評価	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) 【当該製品における喫食経験】 2018年8月より国内健常成人を対象に当該品を販売中。約3,890袋(120,590日分)を流通しており、その間には大小に関わらず健康被害は報告されていない。 (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)
	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)
		(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)
		(データベース名)

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)            (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.</p>
安全性試験の実施による評価	<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>	

(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)

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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>(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>「ブルベリー由来アントシアニン」、「ルテイン」に関して、機能性関与成分同士の相互作用に関する報告は見当たらなかった。当該製品に含まれる、ブルベリー由来アントシアニン、ルテインは抽出・精製された成分であるため完全に同等と言えない部分はあるが、ブルベリー由来アントシアニンは野菜や果物等の発色に関わるアントシアニン類に属しており、ルテインも野菜や果物に含まれている成分であり、食物から同時に摂取する機会は多々あると考えられることから、「ブルベリー由来アントシアニン」、「ルテイン」を同時に摂取することによって重篤な有害事象が発生する可能性は低いと評価した。</p> <p>参考までに、各成分が含まれる代表的な食品を記載した。</p> <p>ルテイン：ホウレンソウ、カボチャ、トウモロコシ、卵など</p> <p>ブルベリー由来アントシアニンは主に 15 種類のアントシアニンから構成されているが、ナスや紫キャベツなどの色野菜あるいはブドウやベリー類などの果物には、ブルベリー由来アントシアニンに含まれている 15 種類のアントシアニンのうちの数種類のアントシアニンや類似のアントシアニンが含まれている。</p> <p>上記のように、野菜、穀物、果実等の一般的な食品に含まれる成分であり、通常これらを組み合わせた食事が一般的でもある。相互作用による有害事象の報告が見当たらないことは、喫食経験からも妥当と考える。</p> <p>さらには、当該製品の原材料として使用しているブルベリーエキス 1440 mg (当該製品の配合量の 12 倍量以上) およびルテイン 120mg (当該製品の配合量の 6 倍) を含む食品を、日本の成年健常者 18 名 (男性 11 名、女性 7 名) に 4 週間継続摂取させて問診あるいは理学検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査によって安全性の評価が行われており、検査値の変動は基準値の範囲内であり、試験食品に起因する有害事象は観察されなかった[1]。</p> <p>以上のことから、当該製品の安全性に問題はないと判断した。</p> <p>1. Jap Pharmacol Ther. 2019; 47(8): 1287-1295.</p>