

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：スマホえんきん®

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>当該製品の類似製品（商品名：ブルーベリー※¹）における喫食実績</p> <ul style="list-style-type: none"> ・摂取集団： 日本人、18歳以上、男女、健常人、全国 ・摂取形状： 丸型錠剤 ・摂取方法： 水と一緒に摂取 ・摂取目安量： 1日2粒 ・機能性関与成分の含有量： ビルベリー由来アントシアニン 57.6 mg/2粒 [ビルベリーエキス 160 mg (アントシアニン 36%) /2粒] ・市販食品の販売期間： 2006年8月から販売 ・これまでの販売量： 過去3年間で220万製品 [アルミ袋 約30日分 (内容量 15.1g/60粒)、アルミ袋 約15日分※² (内容量 7.6g/30粒)、アルミ袋 約90日分 (内容量 45.4g/180粒)] ・健康被害情報： 弊社への連絡があった内容について解析を行った。食物アレルギーなどの個人の体質や体調に起因していると考えられるものはあるが、重篤な健康被害の発生はなかった。類似製品と当該製品は、ビルベリー由来アントシアニンの1日の摂取量も同量であり、形状も同じであるため消化・吸収の違いなどもなく同等であると考えられる。よって、当該製品の安全性に問題はないと判断した。 <p>※1「ブルーベリー」配合分量(1日2粒あたり)： ビルベリー由来アントシアニン 57.6 mg、カシスエキス 20mg (アントシアニン 10%)</p> <p>※2 15日分は流通専用で商品名「ブルーベリー&カシス」 なお、当該製品と「ブルーベリー」「ブルーベリー&カシス」には、同一のビルベリーエキス原料を使用しております。</p> <p>以上より、当該製品の安全性は高く、健康被害が生じる可能性は低いと考えるが、念のため、既存情報を用いた安全性評価も実施した（Ⅱ-②参照）。</p>
<p>既存情報を用いた評価</p>	<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)</p>

		<p>ビルベリー由来アントシアニン （「アントシアニン」「ビルベリー」「ANTHOCYANIN」「BILBERRY」として調査を行った。）</p> <p>○安全性や危険情報について 「アントシアニン」 ・調べた文献の中に見当たらない¹⁾。</p> <p>「ビルベリー」 ・実は適切に使用する場合、安全に摂取することができる¹⁾。</p> <p>・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。ビルベリーはアメリカで、GRAS 物質（Generally Recognized As Safe；一般に安全と認められる食品）に認定されている²⁾。</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>（引用論文概要） ▶ビルベリー由来アントシアニンの夜間視力への有効性を検討したシステマティックレビュー【対象論文：2002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（12～2880mg/回）、連日投与試験3報（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、『ビルベリー抽出物は、犬や齧歯類を対象にした毒性試験での忍容性が高く、本システマティックレビューの対象となった試験においても、市販後調査試験（n=2295）においても、有害事象の発現は報告されていない。』と記載されている。 （Surv Ophthalmol. 2004 Jan-Feb;49(1):38-50.）</p>
--	--	--

		<p>▶正常眼圧緑内障患者 332 名をビルベリー抽出物アントシアニン 120mg/日群(132 名)、イチヨウ葉抽出物 160mg/日群 (103 名)、コントロール群 (97 名) に割付け、視覚機能への有効性を検討した試験において、試験期間〔アントシアニン摂取群の平均摂取期間：24.32 ± 10.43 ヶ月 (6～53 ヶ月)] を通じて、眼障害や全身性の副作用が発現した報告はなかった。</p> <p>(J Med Food. 2012 Sep;15(9):818-23.)</p> <p>▶視力の良い男性 15 名に、ビルベリー抽出物 480mg (アントシアニン 120mg 含有) /日を 3 週間摂取させて、夜間視力と夜間コントラスト感度への有効性を検討した、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験において、試験期間を通じて脱落者はなかった。</p> <p>(Altern Med Rev. 2000 Apr;5(2):164-73.)</p> <p>▶無症候性の高眼圧者 38 名を、Mirtogenol[®] 群 [Pycnogenol[®] 80mg/日と Mirtoselect[®] (アントシアニン 36%含有ビルベリー抽出物) 160mg/日] (20 名)、もしくはコントロール群 (18 名) に割付けて 6 ヶ月間摂取させ、Mirtogenol[®] の眼圧への有効性を検討した試験において、試験期間を通じて副作用の報告はなく、ドロップアウトもなかった。</p> <p>(Mol Vis. 2008 Jul 10;14:1288-92.)</p> <p>・ビルベリーの生果実は緩下作用を持つ可能性があるため、下痢の人は注意して使用する¹⁾。</p> <p>【評価】2 次情報に記載の引用論文を確認したところ、当該製品のビルベリー由来アントシアニンよりも多い量を用いて行われた臨床試験 (最長で 53 ヶ月間摂取) において、有害事象の発現は報告されていない。引用論文のなかには、当該製品の原料と同じものを使用した報告があり、同等性はあると考える。また、いずれの報告もビルベリー由来アントシアニンが使用されており、類似性の高い成分においても、有害事象の発現は報告されていない。以上より、同等性・類似性の観点から、安全性に問題がないことが推考される。また、2 次情報に「ビ</p>
--	--	--

		<p>ルベリーの生果実は緩下作用を持つ可能性があるため、下痢の人は注意して使用する」という記載があったが、いずれの臨床試験においても、重篤な下痢の報告はない。従って、当該製品のビルベリー由来アントシアニンの摂取により、健康被害が生じる可能性は低いと評価した。これは、喫食実績による食経験の評価を裏付ける。</p> <p>○妊娠・授乳中について</p> <p>「アントシアニン」</p> <ul style="list-style-type: none">・調べた文献の中に見当たらない¹⁾。 <p>「ビルベリー」</p> <ul style="list-style-type: none">・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⁾。 <p>【評価】2次情報に『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。』と記載されている。当該製品のビルベリー1日摂取目安量は、喫食実績を考慮すると、一般的に広く利用されている量の範囲内であり、大量の摂取には該当しない。従って、妊娠・授乳中の摂取によって健康被害が生じる可能性は低いと評価した。</p> <p>○アレルギーについて</p> <p>「アントシアニン」</p> <ul style="list-style-type: none">・調べた文献の中に見当たらない¹⁾。 <p>「ビルベリー」</p>
--	--	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>・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⁾。</p> <p>【評価】アレルギーについては、注意が必要と考える。当該製品のパッケージに「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>(データベース名)</p> <p>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</p> <p>2. Natural Medicines Comprehensive Database</p>
	③ 1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)</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

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>(データベース名)</p>
	⑤ 1次情報 (各項目は1次情報「あり」)	<p>(調査時期)</p>
		<p>(検索条件)</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	の場合に詳細を記載)	(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	
	⑦ 臨床試験	

(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) 【総合評価】 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。 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。従って、当社では商品と医薬品の飲み合わせについて、医師監修のもとで判定した飲み合わせをお客様にご案内し、必要に応じて医師や薬剤師にも情報提供できる体制を構築しており、そのような場合の安全性も考慮している。

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。

【機能性関与成分の評価】

ビルベリー由来アントシアニン

（「アントシアニン」「ビルベリー」「ANTHOCYANIN」「BILBERRY」として調査を行った。）

・抗凝固薬との相互作用

2 次情報：出血のリスクが高まる可能性があるため、非ステロイド性抗炎症薬、抗凝固薬、抗血小板薬との併用には注意が必要である。また、出血性疾患の人は注意が必要である¹⁾。

基礎研究において、ビルベリー抽出物であるアントシアニンが血小板凝集を抑制することが示唆されている。理論的に、ビルベリーと抗血小板薬あるいは抗凝固薬の併用で、出血リスクが増大する可能性がある。抗凝固薬には、aspirin, clopidogrel (Plavix), dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox), heparin, indomethacin (Indocin), ticlopidine (Ticlid), warfarin (Coumadin)などがある²⁾。

1 次情報：ヒトにおいてビルベリーやビルベリー由来アントシアニンの摂取により出血が起こった報告や、医薬品との相互作用により出血のリスクが高まった報告はなかった。

評価：2 次情報^{1) 2)}に記載の報告は、ビルベリー由来のアントシアニンが *in vitro* 試験や動物試験で血小板凝集抑制作用を示した報告が数報と、ビルベリーエキス 480mg を 30～60 日間摂取させたヒト試験で、血小板凝縮抑制作用が認められた報告であった。ヒト試験において脱落者はなく、試験期間中に出血が起こったという記載はなかった。

上記情報のみでは、抗凝固薬との併用による出血リスクについて評価することが難しかったため、1 次情報³⁾の検索を行った。その結果、ヒトにおいてビルベリーやビルベリー由来アントシアニンの摂取により出血が起こった報告や、医薬品と

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>の相互作用により出血リスクが高まった報告はなかった。従って、当該製品のビルベリー由来アントシアニンと抗凝固薬との併用により、出血リスクが増大する可能性は低いと考える。</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）</p>