

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2018年1月24日

商品名：モイストバリアW

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) 当該製品の喫食実績なし</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>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。)</p> <p>《食経験》</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 (Generally Recognized As Safe) 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。 <p>a) GRN (GRAS Notices³⁾) 294, 356, 580</p> <p>《健康被害情報》 2次情報^{1)~2), 4)~6)}の調査において、当該製品の1日摂取目安量(3mg/日)の5倍量までを摂取した場合における健康被害の報告はなかった。</p> <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。サブ

		<p>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⁾。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>パイナップル由来グルコシルセラミド</u> (「グルコシルセラミド」「GLUCOSYLCERAMIDE」「パイナップル」「PINEAPPLE」として調査を行った。)</p> <p>《食経験》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人において植物性食品中のグルコシルセラミド含有量から推定した食事由来のグルコシルセラミド摂取量は約 50 mg/日という報告がある¹⁾。 ・ヒトに対する安全性については、グルコシルセラミドとしてのデータは十分ではないが、特定保健用食品では個別に製品ごとの安全性が評価されている¹⁾。 <p>《健康被害情報》</p> <p>2 次情報^{1) ~2), 4) ~6)} の調査において、当該製品の 1 日摂取目安量 (1, 200 μg) の 5 倍量までを摂取した場合における健康被害の報告はなかった。</p> <p>《妊娠・授乳中》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・信頼できる十分な情報が見当たらない¹⁾。 <p>[評価]</p> <p><u>アスタキサンチンについては、</u>食品安全委員会が「ADI を設定しない」としており、GRAS 認定されている製品もある。当該製品に使用している原料は GRAS 認定されている原料を用いており、当該製品の 1 日摂取目安量の 5 倍量までを摂取した場合における健康被害の報告はないことから、<u>安全性は十分に高いと評価した</u>。念のため、安全性試験に関する評価も実施した (安全性試験に関する評価 ④2 次情報 参照)。</p> <p><u>パイナップル由来グルコシルセラミドについては、</u>2 次情報において植物由来グルコシルセラミドの安全性に関する評価はされているものの、パイナップル由来グ</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>ルコシルセラミドの個別の安全性評価に関する記載は無かったため、<u>評価不十分であると判断し、安全性試験に関する評価を実施した</u>（安全性試験に関する評価 ④2次情報 参照）。</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 3. GRAS Notices - U. S. Food and Drug Administration 4. 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 5. 食品安全総合情報システム - 食品安全委員会 6. 国立医薬品食品衛生研究所「食品安全情報」
	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>(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>	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>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。)</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
------------------------	--------	---

		<p>床試験において、有害作用は見出されていない¹⁾。</p> <p>・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> <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3mg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> <p>①健常男女、10名、30mg、4週間^{a)}</p> <p>②健常男女、35名、0 or 6mg、8週間^{b)}</p> <p>③健常男性、18名、6mg、4週間^{c)}</p> <p>④健常男女、49名、0 or 2 or 4 or 12mg、28日間^{d)}</p> <p>⑤健常男女、36名、0 or 6mg、4週間^{e)}</p> <p>⑥健常男女、59名、0 or 6 or 12mg、4週間^{f)}</p> <p>⑦健常男性、20名、0 or 6mg、10日^{g)}</p> <p>⑧健常男女、40名、0 or 6mg、4週間^{h)}</p> <p>⑨健常女性、10名、6mg、14日間ⁱ⁾</p> <p>⑩健常男女、59名、0 or 6mg、4週間^{j)}</p> <p>⑪健常男女、10名、6mg、14日間^{k)}</p> <p>⑫健常男性、22名、6mg、4週間^{l)}</p> <p>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)}</p> <p>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⁾</p> <p>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)}</p> <p>⑯健常男性、30名、0 or 16mg、3ヵ月間^{p)}</p> <p>⑰加齢黄斑変性患者男女、27名、0 or 4mg、12ヵ月間^{q)}</p> <p>(参考文献)</p> <p>a) 臨床医薬. 2005 21(6):651-9.</p> <p>b) J Med Food. 2003 Spring:6(1):51-6.</p>
--	--	---

- 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。

パイナップル由来グルコシルセラミド

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>（「グルコシルセラミド」「GLUCOSYLCERAMIDE」「パイナップル」「PINEAPPLE」として調査を行った。）</p> <p>2次情報¹⁾において、グルコシルセラミドの安全性試験に関する項目を確認したが、パイナップル由来グルコシルセラミドの個別の安全性評価に関する記載は無かった。</p> <p>〔評価〕</p> <p><u>アスタキサンチンについては、当該製品の1日摂取目安量（3mg）よりも多い量を用いて実施された多数の臨床試験において安全性が確認されており、食経験における評価を裏付けるものであった。安全性が確認された試験の報告のなかには当該製品と同原料を使用した試験の報告もあり、同等性についても問題ないと考える。</u></p> <p><u>パイナップル由来グルコシルセラミドについては、2次情報に安全性試験に関する記載がなかったため、評価不十分であると判断し、1次情報の調査を実施した（安全性試験に関する評価 ⑤1次情報 参照）。</u></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>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） 2018年1月11日</p> <p>（検索条件） <u>パイナップル由来グルコシルセラミド</u> <JDreamIII> （"パイナップル"/AL OR "pineapple"/ALE OR "Ananas"/ALE) AND ("セラミド"/AL OR "Ceramide"/ALE OR "Ceramide"/ALE OR "グルコシルセラミド"/AL OR "Glucosylceramides"/ALE OR "glucosylceramide"/ALE)</p> <p><医中誌> （アナナス属/TH or パイナップル/AL or pineapple/AL</p>

	<p>or Ananas/AL) AND (セラミド/AL or Ceramides/TH or Ceramides/AL or Ceramide/AL or グルコシルセラミド/AL or Glucosylceramides/TH or Glucosylceramides/AL or Glucosylceramide/AL)</p> <p><PubMed> "Ananas"[Mesh] AND ("Ceramides"[Mesh] or "Glucosylceramides"[Mesh])</p>
	<p>(検索した件数) パイナップル由来グルコシルセラミド：45 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（摂取量不明の文献も含む）、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。 その結果、最終的に評価に用いた件数は5 報となった。</p>
	<p>(安全性の評価)</p> <p><u>パイナップル由来グルコシルセラミド</u></p> <p>パイナップル由来グルコシルセラミド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5 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。</p> <p>1. 乾燥肌および痒み感を有する健康な日本人の成人男女を対象に、パイナップル由来グルコシルセラミド1.2mg/日（22 名、45.2±7.4 歳）もしくはプラセボ（18 名、47.7±5.4 歳）を12 週間摂取させて有効性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、血液生化学的検査値および尿検査値に試験責任医師が臨床問題であるとするような変化は認められなかった。また、試験期間を通じて有害事象の報告はなかった²⁾。</p> <p>2. 健康な日本人の成人男女 22 名（男性 10 名、女性 12</p>

名、44.1±13.0歳)に、パイナップル由来グルコシルセラミド 6.0mg/日を4週間摂取させて安全性を検討した過剰摂取試験において、試験期間を通じて、体重、体格指数、体脂肪率、血圧、心拍数、血液と尿パラメータに臨床的に有意な変化はみられなかった。6件の有害事象が報告されたが、試験責任医師は、いずれの症状も軽度であり、環境的な要因や個人の体質に起因するものであると判断した³⁾。

3. 健康な日本人の成人男女を対象に、パイナップル由来グルコシルセラミド 1.2mg/日 (24名、45.0±14.歳) もしくはプラセボ (24名、44.6±14.6歳) を12週間摂取させて、安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、パイナップル由来グルコシルセラミド 1.2mg/日摂取群では身体測定、血液および尿検査結果の一部に変化が見られたが、これらの変化は軽度で、生理的変動の範囲内と考えられた。試験期間を通じて、パイナップル由来グルコシルセラミド 1.2mg/日摂取群における有害事象の報告はなかった⁴⁾。

4. 肌のくすみおよび乾燥を感じる健康な日本人の成人男女を対象に、パイナップル由来グルコシルセラミド 1.2mg/日 (30名、45.3±8.5歳) もしくはプラセボ (31名、45.1±8.0歳) を12週間摂取させて、有効性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、試験責任医師が試験食品摂取に起因すると評価した有害事象は認められなかった⁵⁾。

5. 肌の不調 (肌荒れ、肌のくすみ、肌の乾燥など) に関する自覚症状を有する日本人女性を対象に、パイナップル由来グルコシルセラミド 0.6 mg/日 (11名、平均43.8歳)、パイナップル由来グルコシルセラミド 1.2 mg/日 (8名、平均43.4歳)、もしくはプラセボ (11名、平均45.5歳) を4週間摂取させて有効性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、試験責任医師による問診にて試験品の摂取に起因する有害事象は認められなかった⁶⁾。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>〔評価〕</p> <p>当該製品の1日摂取目安量（1,200 μg/日）と同じ量のパイナップル由来グルコシルセラミドを4～12週間の摂取させた4報の臨床試験、および過剰量（6.0mg/日）を4週間摂取させた1報の試験において、安全性に問題がないことが示唆されている。5報の試験は全て健康な日本人男女を対象に実施されており、当該製品摂取対象者に外挿できる。また、5報中3報で用いられた原料は当該製品と同じ原料供給元で精製されており、同等性は高いと考える。以上より、当該製品の<u>パイナップル由来グルコシルセラミド</u>の安全性は十分に高いと評価した。</p>
		<p>（参考文献一覧）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 診療と新薬. 2016 Apr;53(4):353-360. 2. 薬理と治療. 2016 Feb;44(2):255-260. 3. 薬理と治療. 2016 Fbr;44(2):247-253. 4. 薬理と治療. 2015 Nov;43(11):1593-1600. 5. 応用薬理. 2014 Dec;87(3/4):81-85.
		<p>（その他）</p>
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	<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><u>アスタキサンチン</u></p> <p>（「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>◆CYP 基質薬との相互作用</p> <p>[2次情報]</p> <p>・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</p>
-------------------	---

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)~5)} 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)~5)} 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⁾~⁵⁾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⁾~⁵⁾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。

パイナップル由来グルコシルセラミド

(「グルコシルセラミド」「GLUCOSYLCERAMIDE」「パイナップル」「PINEAPPLE」
として調査を行った。)

パイナップル由来グルコシルセラミドと医薬品の相互作用について、2 次情報¹⁾~²⁾に記載はなく、1 次情報³⁾~⁵⁾でも相互作用の報告は検索されなかった。

【総合評価】

アスタキサンチンについては、医薬品との相互作用の報告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。パイナップル由来グルコシルセラミドについては、現在のところ医薬品と機能性関与成分との相互作用の報告はないため、相互作用により健康被害が生じる可能性は低いと評価した。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。

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える。

(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
4. JDreamIII
5. 医中誌

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<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><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><u>パイナップル由来グルコシルセラミド</u> （「グルコシルセラミド」「GLUCOSYLCERAMIDE」「パイナップル」「PINEAPPLE」として調査を行った。）</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) ~5)}でも、相互作用の情報は検索されなかった。</p> <p>【評価】 現在のところ機能性関与成分同士の相互作用に関する報告はないため、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。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> <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. JDreamIII 5. 医中誌
---	--