

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

本資料の作成日：2025年5月14日

商品名：ブレイン・アイ

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) アスタキサンチンは、甲殻類、魚類、藻類に多く含まれ、天然界に広く分布し食経験が豊富な赤色色素である。</p> <p>本届出品の機能性関与成分であるアスタキサンチンを含む原料は「AstaZine® ヘマトコッカス藻色素オイル」である。本原料は2012年に日本国内で発売以来、2023年9月現在まで約44t販売しているが、これまでに安全性が懸念されるような有害事象の報告はない。</p> <p>また、日本を除く海外において、「AstaZine® ヘマトコッカス藻色素オイル」は2011年から販売されており、現在でも年間約60t販売されているが有害事象の報告はない。</p> <p>最終製品による喫食実績が不明であるため、食経験の評価は不十分と判断した。</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>(データベース名)</p>
	<p>③一次情報</p> <p>(一次情報が「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> <ul style="list-style-type: none">アスタキサンチンは天然界に広く分布するカロテノイドの一種で、非常に強い活性酸素捕捉作用と抗過酸化脂質作用を有する。アスタキサンチンはサケなどの魚類にも多く含まれており、長い食経験を有するカロテノイドである¹⁾。アスタキサンチンは、海洋性細菌、ある種の酵母、藻類などによって産生され、これらが食物連鎖を通じて他の動物に取り込まれて、天然界に広く浸透して存在している。微細藻類のヘマトコッカス藻もアスタキサンチンを高効率に産生する²⁾。また、その他の情報として、平成16年3月11日付府

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

	<p>食第 281 号の 1「15 消安第 1321 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」別添 1「飼料添加物アスタキサンチンに係る食品健康影響評価について」（食品安全委員会）には以下の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食品健康影響評価について <p>食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、飼料添加物アスタキサンチンに関する飼料一般の成分規格の改正及び当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価について、審議を行った結果、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 飼料添加物アスタキサンチンの安全性試験の成績に問題を認めなかったこと、 2) アスタキサンチンは自然界に広く存在し、食品として通常に摂取していること、 3) アスタキサンチンは食品添加物及び飼料添加物として使用実績があることから、一日摂取許容量（ADI）を設定しないとした³⁾。 <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 梶田雅義ら、アスタキサンチン含有ソフトカプセル食品の過剰量摂取における安全性の検討、臨床と医薬、25(8), 691-698, 2009. 2. 板倉弘重ら、補完代替医療素材としてのアスタキサンチン、日本補完代替医療学会誌、5, 173-182, 2008. 3. 食品安全委員会、飼料添加物アスタキサンチンに係る食品健康影響評価について、平成 16 年 3 月 11 日付府食第 281 号の 1「15 消安第 1321 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」別添 1 <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	④二次情報	<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> <ul style="list-style-type: none"> ・ GRAS Notices <p>米国食品医療品局（FDA）が定めている GRAS「Generally Recognized as Safe（一般に安全と認められる）」認証において、ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンは、複数の製品（GRN No. 294, 356, 580）が届出されており、安全性が公開さ</p>
-----------------	-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

	<p>れている。</p> <p>GRN No. 580 の通知書に記載されているヒトに関する安全性評価について、以下記載されている。</p> <p>2009 年以降の研究報告において、健常人や加齢黄斑変性の患者らを対象とし、アスタキサンチン 20mg～40mg/日を 3～4 週間、20mg/日を 12 週間、4mg/日を 2 年間にわたり摂取させた結果、被験食に関連した有害事象も臨床的に問題となるような異常変動も認められなかつたと報告されている。</p> <p>また、GRN No. 294 で用いられていた 2009 年以前の安全性評価に関する研究報告においては、アスタキサンチン 40mg/日を 4～8 週間、16mg/日を 12 週間、4mg を 1 年間にわたり摂取をしても、被験食に関連した有害事象も臨床的に問題となるような異常変動も認められなかつたと報告されている。</p> <p>さらに、健常人におけるアスタキサンチン 100mg の単回投与試験でも、有害事象は認められなかつたと報告されている。</p> <p>本評価に用いたデータベースは主に英語論文を参考にしたものであることから、さらなる安全性の評価のため、日本語論文を含む 1 次情報について、調査、情報の収集を行った。</p> <p>(データベース名)</p> <ul style="list-style-type: none"> GRAS Notices U.S. Food and Drug Administration
<p>⑤一次情報 (各項目は一次情報「あり」の場合に詳細を記載)</p>	<p>(調査時期) 2023 年 10 月 20 日</p> <p>(検索条件) 医中誌 Web ((Astaxanthine/TH or アスタキサンチン/AL) and (安全性/TH or 安全性/AL)) and (PT=原著論文)</p> <p>(検索した件数) 23 件</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) 評価に用いた文献数 4 件 「除外文献」 アスタキサンチン以外の原料を含む評価のため 7 件 安全性評価を目的とした文献ではないため 8 件 ヒトを対象とした文献ではないため 2 件 2 次情報と重複する文献のため 1 件</p>

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

	<p>倫理審査委員会における審査の記述がないため 1 件</p> <p>(安全性の評価)</p> <p>医中誌 Web で検索した結果、3 件の日本語論文が選定された。すべて日本人を対象とした安全性試験であり、これらの文献情報から安全性を評価した結果、本製品のヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンの安全性は高いと判断した。この安全性評価の結果を以下に記載した。</p> <p>「過剰摂取」</p> <p>健常な成人男女を対象として、ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチン 30～45mg/日を、4 週間にわたり摂取させた結果、被験食と因果関係のあるような有害事象も臨床的に問題となるような異常変動も認められず、安全性に問題はないと報告されている^{1)～3)}。</p> <p>上記の報告により本製品の 5 倍量（アスタキサンチン 45 mg/日）での安全性が確認された。</p> <p>・機能性成分の同等性について</p> <p>本品の機能性関与成分以外の原材料も食品や食品添加物として使用されているものである。またアスタキサンチンを含有するヘマトコッカス藻色素は食品添加物に登録されており安全性が極めて高く、安全性評価結果を最終製品に適用できると考えられる</p> <p>以上より、本製品に含まれる範囲（アスタキサンチン 9 mg/日）であれば通常摂取する量として安全性に問題ないと判断した。</p> <p>なお、本品の安全性は以上より結論づけられているが、参考情報として⑥にも記載する。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 大神一浩ら、アスタキサンチンの過剰摂取における安全性の検討、臨床医薬, 21(6), 651-659, 2005.2. 梶田雅義ら、アスタキサンチン含有ソフトカプセル食品の過剰量摂取における安全性の検討、臨床と医薬,
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

		<p>25(8), 691-698, 2009.</p> <p>3. 梶田雅義ら, アスタキサンチン含有食品の過剰摂取における安全性の検討, 眼科臨床紀要, 3(4), 365-370, 2010.</p> <p>(その他)</p>
安全性試験の実施による評価	⑥in vitro 試験及び in vivo 試験	<p>ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンについて in vitro 試験及び in vivo 試験を行った。本品はヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンを 5%含有する原料を使用しているが、この試験に用いた製品はヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンを 20%含有するものである。試験は中国の Beijing Union University にて行った。</p> <p>○ in vitro 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> Ames 試験 <p>アスタキサンチンオイル（ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチン 20%含有：以下、AX-20 と記載する）を 8、40、200、1000、5000（それぞれヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 1.6、8、40、200、1000) $\mu\text{g} / \text{plate}$ の 5 段階の容量を設定した。ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102 の 4 菌株を用いて代謝活性化法及び直接法のそれぞれの方法を用いて試験を行った。</p> <p>代謝活性化法及び直接法においてコントロール群、ブランク群と比較して復帰変異コロニーの数は 2 倍以下であった。</p> <p>○ in vivo 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 小核試験 <p>25-30 g のマウス、雄雌 5 匹ずつ（計 10 匹）をシクロホスファミド (40 mg/kg BW) 投与するポジティブコントロール群、コーン油を投与するネガティブコントロール群、AX-20 をそれぞれ 2.5、5.0、10.0 g / kg BW (ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 0.5、1.0、2.0 g / kg BW) 投与する試験群の 5 群に無作為に振り分け試験を行った。投与後骨髄を希釀、染色を行いマウスごとに多染性赤血球 (PCE) を顕微鏡下で観察した。試験結果は 1000 個の PCE 中に出現する小核の数の平均値を用いた。</p> <p>AX-20 投与群はいずれの濃度においても、また雄雌マウスの両方で骨髄細胞の増殖阻害は確認されなかった。AX-20 投</p>

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

	<p>与群において、骨髄中に観察された PCE 小核の出現頻度はネガティブコントロール群と比較して有意な差が見られなかつた ($p > 0.05$)。一方でポジティブコントロール群ではネガティブコントロール群と比較して PCE 小核の出現頻度が有意に増加した。</p> <p>・マウス精子奇形試験</p> <p>25-35 g のマウス、雄 5 匹ずつをシクロホスファミド (40 mg/kg BW) 投与するポジティブコントロール群、コーン油を投与するネガティブコントロール群、AX-20 をそれぞれ 2.5、5.0、10.0 g / kg BW (ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 0.5、1.0、2.0 g / kg BW) 投与する試験群の 5 群に無作為に振り分け試験を行つた。マウスは投与後、精巣上体より精子を取り出し、染色を行い顕微鏡にて 1000 個ずつ精子の形状を観察した。</p> <p>ネガティブコントロール群と比較して AX-20 投与群において精子奇形の数に有意な差は見られなかつた。一方でポジティブコントロール群ではネガティブコントロール群と比較して精子奇形の数が有意に増加した。</p> <p>・単回投与毒性試験</p> <p>試験には 18-22 g のマウス、雄雌 10 匹ずつ（計 20 匹）を用いた。AX-20 を 20.00 g/kg BW (ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 4.00 g / kg BW) を投与後 14 日間体重、毒性症状を観察後、剖検を行つた。剖検の結果、主要な臓器に異常は見られなかつた。本試験より最大耐量は 15.00 g/kg BW (ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 3.00 g / kg BW) を超える量とした。</p> <p>・30 日間反復投与毒性試験</p> <p>試験には雄雌 40 匹ずつ（計 80 匹）のラットを用いた。4 群に分け AX-20 をそれぞれ 0.021、0.042、0.083 g/kg/日 (ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 0.0042、0.0084、0.0166 g / kg BW) 及びコントロール群にはコーン油を投与した。30 日間体重の測定及び、赤血球、白血球などの血液検査を行つた。30 日間の観察期間終了後に剖検を行つた。</p> <p>観察期間中、マウスの体重、摂餌量、血液検査及び生物学的</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

別紙様式（Ⅱ）【添付ファイル用】

		<p>指標についてコントロール群と比較して AX-20 投与群は有意な差が確認されなかった。また剖検においても臓器に異常は見られなかったことから 30 日間反復投与毒性試験において 0.083 g/kg/日（ヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンとして 0.0166 g / kg BW）の摂取に毒性はないことが確認された。</p> <p>これらの試験においてヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンは非常に安全性の高い成分であることが確認された。</p>
	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	(機能性表示食品を販売することの適切性を記載すること)
	<ul style="list-style-type: none">動物試験（ラット）において、アスタキサンチンの経口摂取によってシトクロム P450 1A1 やシトクロム P450 1A2 の酵素発現を誘導したという報告がある。ヒト肝細胞を用いた細胞試験においては、アスタキサンチンはシトクロム P450 の誘導作用に影響を与えたという報告がある。アスタキサンチンと薬物を併せて摂取した場合の報告は確認されなかった。
	<p>アスタキサンチンは上記に示したように、薬物代謝に関わる酵素に対し影響のある報告がある。しかしながら当該製品は健常者を対象としたものであり、「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。」という注意喚起を表示していることから、医薬品を服用しない健常者が当該製品を適切に摂取する上で、安全性上の問題ないと考えられる。</p> <p>＜参考にしたデータベース＞</p> <ul style="list-style-type: none">GRAS Notices U.S. Food and Drug Administration医中誌PubMed

別紙様式（Ⅱ）【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)	(機能性表示食品を販売することの適切性を記載すること)
---------------------------------------------------	-----------------------------