

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2020年3月25日

商品名：リファイン 動き軽やかサポート 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)</p> <p>本品の喫食実績はないが、参考として本品と同一の機能性関与成分の乳由来スフィンゴミエリンを同量の 38 mg を含有している食品（リファイン MF GM：一般食品、リファイン MF GM：届出番号 C214、リファイン 動き軽やかサポート a：届出番号 D457）の喫食実績を記載する。これらの 3 製品は、2016 年 8 月から販売している。販売開始から現在まで消費者相談室で安全性に関する情報を継続的に収集しているが、これまでにこれらの 3 製品の摂取による、安全性上問題となる報告は認められていない。しかしながら、これらの 3 製品はタブレット形状の製品であり、本品と食品形態が異なり、類似する食品に該当しないため、既存情報を用いた評価を行った。</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>乳由来スフィンゴミエリンの食経験に関する 2 次情報源として、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・有効性情報をデータベースとして参照した。同データベースには、卵や畜肉、乳に多く存在するリン脂質の一つであるスフィンゴミエリンの食経験に関して、食事から適切に摂取する場合はおそらく安全であるとする記載を認めた¹⁾。しかしながら、サプリメントなどの濃縮物として摂取する場合の安全性に関しては、信頼できる十分な情報が見当たらないと記載されている¹⁾。よって、乳由来スフィンゴミエリンの食経験の評価は不十分と評価した。</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</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>本品は、一日当たりの摂取目安量 1 本(4.3 g)に機能性関与成分「乳由来スフィンゴミエリン」を 38 mg 含む。</p> <p>本品に含まれる乳由来スフィンゴミエリンは、ウシ生乳より分離・濃縮して得られている。また、本品はパウダー形態であり、胃内ですみやかに分散可能であるため、本品に含まれる乳由来スフィンゴミエリンは、牛乳中に含まれるスフィンゴミエリンと吸</p>

	<p>収および作用機序において、相違はないと考えられる。よって牛乳の摂取状況をもとに本品の安全性を評価した。</p> <p>乳製品を対象とした分析報告から¹⁻⁵⁾、牛乳 1 L に含まれるスフィンゴミエリン量は、約 0.008% (65~87 mg) と推定された。牛乳中のスフィンゴミエリンの含有率をもとに計算した場合、本品の機能性関与成分「乳由来スフィンゴミエリン」量の 38 mg は、牛乳 437 mL~585 mL に相当する。</p> <p>中学生以上の国民を対象とした調査から、牛乳を飲用する人の割合は 88.9%であり、そのうち 4.5%が 1 日平均 600 mL 以上の牛乳を摂取していることが報告されている⁶⁾。また、平成 30 年度の総務省人口動態データ⁷⁾では 13 歳以上の人口が 11,320 万人であることが報告されている。これらの数値から少なくとも 453 万人の日本国民が、1 日平均 600 mL 以上の牛乳を摂取しており、毎日牛乳から 38 mg 以上のスフィンゴミエリンを摂取していると推定された。</p> <p>一方、国民の平均的な 1 日当たりの牛乳摂取量は 180.11 mL⁶⁾であり 600 mL よりも少ないこと、さらに本品はサプリメント形状（粉末）であり過剰に摂取する可能性を否定できないことから、既存情報による食経験の評価では本品の安全性は不十分と評価した。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Morrison W.R., <i>Lipids</i>, 3, 101-103, 19682. Vesper H. <i>et al.</i>, <i>J Nutr</i>, 129, 1239-1250, 19993. Gallier S. <i>et al.</i>, <i>J Agric Food Chem.</i> 58(19):10503-10511, 20104. 菅野長右エ門, 日本畜産学会報, 51, 75-88, 19805. El-Loly M.M., <i>Pol J Food Nutr Sci</i>, 61, 7-32, 20116. 独立行政法人 農畜産業復興機構, 「平成 28 年度 牛乳乳製品の消費動向に関する調査」, p5, p147. 総務省統計局, 各年 10 月 1 日現在人口、第 1 表 年齢 (各歳), 男女別人口及び人口性比—総人口, 日本人人口 (平成 30 年 10 月 1 日現在), https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2018np/zuhyou/05k30-1.xls <p>(その他)</p>
--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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)
		(データベース名)
⑤ 1次情報 (各項目は1次情報「あり」の場合に詳細を記載)	(調査時期)	2019年10月9日
	(検索条件)	検索サイト：PubMed 検索期間：1946年～2019年10月9日 1. ("mutagenicity" or "subacute toxicity" or "subchronic toxicity" or "reproductive toxicity") and ("milk fat" or sphingomyelin) 2. ((milk and sphingomyelin) or "milk fat") and (clinical or trial)
	(検索した件数)	検索サイト：PubMed 検索期間：1946年～2019年10月9日 1. ("mutagenicity" or "subacute toxicity" or "subchronic toxicity" or "reproductive toxicity") and ("milk fat" or sphingomyelin) (4件) 2. ((milk and sphingomyelin) or "milk fat") and (clinical or trial) (904件)
	(最終的に評価に用いた件数と除外理由)	最終的に評価に用いた件数 12件 除外した件数と理由 ・乳由来スフィンゴミエリンの安全性を評価した文献ではないため (893件) ・乳幼児を対象とした試験であり、本品の対象者である成人とは異なるため (1件) ・病者 (BMI27以上、アトピー患者) を対象とした試験であり、本品の対象者である健常者とは異なるため (2件)
	(安全性の評価)	乳由来スフィンゴミエリンの遺伝毒性、反復投与毒性及び

生殖毒性に関して安全性試験による評価の報告は認められなかった。また、健常成人を対象とし、乳由来スフィンゴミエリンの安全性評価が行われていた試験が12件抽出された。これらの報告における発行年、対象者（国）、対象者数、食品形態、乳由来スフィンゴミエリン（SM）の摂取量、摂取期間を以下に示す（先頭の数字は参考文献の番号を示す）。本品に含まれる乳由来スフィンゴミエリンを、5倍量以上かつ4週間摂取させた試験（文献1, 4, 9）を含むすべての報告において安全性上問題となる事象は認められていない。

これらの結果から、本品を適切に摂取する場合は、安全性上の懸念はないと評価した。

1. 2009, 健常男女20-65歳（スウェーデン）, 48名, 飲料, SM 700 mg/日, 4週間
2. 2013, 高LDLでない男女18-65歳（カナダ）, 34名, 飲料, SM 23.6 mg/日, 4週間
3. 2013, 健常女性31-41歳（ドイツ）, 14名, 牛乳およびカードを加えた食品, SM 0.7 g/日および1.4 g/日, 10日間
4. 2015, 健常男女20-64歳（日本）, 32名, タブレット, SM 231 mg/日, 4週間
5. 2015, 健常男性31-48歳（日本）, 14名, タブレット, SM 36.2 mg/日, 4週間
6. 2015, 健常男女50-69歳（日本）, 44名, タブレット, SM 38.1 mg/日, 10週間
7. 2015, フレイル女性75歳以上（日本）, 131名, タブレット, SM 80.3 mg/日, 12週間
8. 2015, 肌水分量の低い健常男女20-39歳（日本）, 96名, カプセル, SM 5 mg/日および10 mg/日, 12週間
9. 2016, 健常男女18-55歳（オランダ）, 58名, 飲料, SM 430 mg/日, 4週間
10. 2016, 健常男女60-73歳（日本）, 22名, タブレット, SM 80.3 mg/日, 10週間
11. 2018, 健常男女50-70歳（日本）, 113名, タブレット, SM 38 mg/日, 24週間
12. 2018, 健常男女70代（日本）, 71名, タブレット, SM 38.1 mg/日, 8週間

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ohlsson L. <i>et al.</i>, <i>Lipids in Health and Disease</i>, 8, 44, 2009 2. Conway V. <i>et al.</i>, <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i>, 23(12), 1255-1262, 2013 3. Keller S. <i>et al.</i>, <i>Eur J Nutr</i>, 52, 1169-1179, 2013 4. Hari S. <i>et al.</i>, <i>Biosci Biotechnol Biochem</i>, 79(7), 1172-1177, 2015 5. Soga S. <i>et al.</i>, <i>Nutr J</i>, 14, 85, 2015 6. Ota N. <i>et al.</i>, <i>SpringerPlus</i>, 4, 120, 2015 7. Kim H. <i>et al.</i>, <i>PLoS One</i>, 10(2), e0116256, 2015 8. Higurashi S. <i>et al.</i>, <i>J Dairy sci</i>, 98(10), 6706-6712, 2015 9. Ten Bruggencate SJ. <i>et al.</i>, <i>J Nutr</i>, 146(2), 249-255, 2016 10. Minegishi Y. <i>et al.</i>, <i>J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)</i>, 62(6), 409-415, 2016 11. Kokai Y. <i>et al.</i>, <i>J Nutr Sci</i>, 7(e18), 1-7, 2018 12. Yoshinaka Y. <i>et al.</i>, <i>Biosci Biotechnol Biochem</i>, 82(4), 677-682, 2018 <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>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。)

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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>以下のデータベース及び出典を調査したが、乳由来スフィンゴミエリンと医薬品の相互作用を示す情報はなかった。</p> <p>よって、乳由来スフィンゴミエリンと医薬品の相互作用は「ない」と評価した。</p> <p>参考にしたデータベース名等</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 https://hfnet.nibiohn.go.jp/ 2. 城西大学薬学部 食品 - 医薬品相互作用データベース Ver. 10.0 https://www.josai.ac.jp/education/pharmacy/fdin_db/index.html 3. 一般社団法人日本健康食品・サプリメント情報センター（jahfic）編集 健康食品・サプリ [成分] のすべて ナチュラルメディシン・データベース 日本対応版<第6版> 4. PubMed
<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>