

別紙様式（Ⅱ）

商品名：ネイチャーメイド フィッシュオイルパール

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>喫食実績の有無： <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（「あり」の場合に実績に基づく安全性の評価を記載）</p> <p>当該製品は、フィッシュオイルパールとして、2014年11月より日本全国で販売を開始しており、発売開始から2015年2月末までに、48,872本の累計出荷数がある。また、同じ製品規格である前身のフィッシュオイル（EPA・DHA 120粒入り）としては、1993年10月より日本全国で販売を開始しており、発売開始から2015年2月末までに、5,681,618本の累計出荷数がある。</p> <p>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input checked="" type="checkbox"/>喫食実績なし又は評価が不十分→②へ</p>		
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2次情報</p>	<p>公的機関のデータベースの情報</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p>
<p>（なしの場合）</p> <p>民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p>	<p>※「なし」の場合→③へ</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>1. 国立健康・栄養研究所 素材情報データベース</p> <p>安全性については、適切に用いれば経口摂取でおそらく安全と思われるが、3g以上の大量摂取は危険性が示唆されている。副作用としてげっぷ、吐き気、鼻血、軟便が報告されている。</p> <p><一般></p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常食品に含まれる量を経口摂取する場合、おそらく安全と思われる⁽¹⁾。 ・経口摂取時、一般に3～4g/日以下であれば耐容性が高い⁽¹⁾。 ・大量摂取で危険性が示唆されている⁽¹⁾。 <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・魚油サプリメントは魚臭がし、げっぷ、口臭、胸焼け、消化不良、悪心、軟便、発疹を起こすことがある⁽¹⁾。 ・食事と一緒にまたは凍結して摂取することで、副作用を軽減することが出来ると考えられる⁽²⁾。 			

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 g/日を超える用量を摂取した場合、血液凝集能が低下し、出血のリスクを増大することや出血性脳卒中中のリスクを上昇することがある。魚を適量（週に 1～2 回）摂取することはよいが、大量の魚（46 g/日以上）や n-3 系脂肪酸（660 mg/日以上）の摂取は虚血性脳梗塞および出血性脳卒中の発症率を高める可能性がある⁽¹⁾。 ・ 3 g/日以上魚油を摂取すると、免疫能に悪影響を及ぼすという報告がある。魚油は T 細胞および B 細胞機能を抑制し、サイトカインの産生を減少すると考えられるが、このことは高齢者や HIV ウィルス感染者に有害である⁽¹⁾。 ・ 3～9 g/日の魚油を摂取すると、LDL コレステロール値が上昇する可能性があるため、魚油を摂取している人は LDL コレステロールをモニターする必要がある⁽²⁾。 ・ n-3 系脂肪酸のような多価不飽和脂肪酸が LDL（低密度リポタンパク質）の酸化を促進するという懸念が以前あったが、魚油が LDL コレステロールに悪影響を及ぼしたりアテローム性動脈硬化症の発症原因とはならないと考えられる⁽¹⁾。 ・ 魚油摂取により、チオバルビツール酸反応性物質（TBARS）が上昇するが、現在では TBARS が正確に LDL の酸化を反映するとは考えられていない。F2-イソプロスタタンおよびマロンジアルデヒドのような、過酸化脂質反応の特異的な指標は、魚油が LDL に悪影響を及ぼしたり、アテローム性動脈硬化症のリスクがある可能性が低いと考えられている⁽¹⁾ (PMID:10966889)。 ・ 魚油サプリメントは、アテローム硬化性プラークの形成に役割を担うとも考えられている血小板由来増殖因子または形質転換増殖因子 β のような増殖因子の血清濃度に影響しないという報告がある⁽¹⁾ (PMID:11002380)。 ・ 魚油製品によっては高用量のビタミン A および D を含むため、長期または大量に摂取するとビタミン A および D による毒性のリスクがある⁽¹⁾。 ・ n-3 系脂肪酸、特に DHA の血清中濃度が上昇すると、萎縮性胃炎のリスクが上昇するという予備的な知見がある⁽¹⁾ (PMID:11165751)。 ・ 魚介類を摂取した場合には、魚肉中に含まれるヒスタミンによるアレルギーが考えられるが、ヒスタミンは水溶性
--	--	--

		<p>であるため、精製魚油には含まれない。また、魚の脂質（粗油）には海洋汚染物質であるダイオキシンや PCB、有害物質であるメチル水銀等の脂溶性物質が含まれているが、魚油の生成段階で除去される^③。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原材料の魚が汚染された海で捕獲されたものであると、魚油が毒素や農薬によって汚染されている懸念があり、重金属、特に水銀は深刻な影響があるとみられているが、魚油サプリメントは一般的に安全であると思われる^①。水銀は魚油より魚肉に蓄積し、魚油サプリメントからは検出されないと考えられる^①。 ・魚が汚染された水系で捕獲されたり養殖魚であると、ポリ塩化ビニル（PCB）で汚染されている可能性がある。特に淡水魚は高濃度の PCB を含む可能性が高い^②。しかし、魚油サプリメントの臭気を取り除く過程で PCP やその他汚染物質の濃度は低下すると考えられる^②。 ・市販の魚油 5 製品について PCB および有機塩素系殺虫剤、水銀を測定した結果、いずれの製品についても検出されなかった (PMID:15628911) (PMID:14632570)。 ・魚油はカロリー摂取の一因となるので、長期間摂取すれば体重増加の原因となる^①。 <p>参考文献：</p> <p>(1) 健康食品データベース 第一出版 Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter エディターズ 編 (独) 国立健康・栄養研究所 監訳</p> <p>(2) Pharmacist's Letter/Prescriber's letter Natural Medicine Comprehensive Database(2006)</p> <p>(3) 機能性食品の安全性ガイドブック 第一版 サイエンスフォーラム</p> <p>2. ナチュラルメディシン・データベース</p> <p>1日 3g 以下であれば、妊娠中・授乳期も含めてほとんどの人に安全である。</p> <p>※ <input checked="" type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/> 評価が不十分→③へ</p> <hr/> <p>(データベース名)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国立健康・栄養研究所 素材情報データベース 2. ナチュラルメディシン・データベース
--	--	--

別紙様式（Ⅱ）

	③ 1次情報	1次情報の有無： <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→④へ
		(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)
		※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input type="checkbox"/> 評価が不十分→④へ (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	④ 2次情報	公的機関のデータベースの情報 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		(なしの場合)
		民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→⑤へ
		(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) ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input type="checkbox"/> 評価が不十分→⑤へ (データベース名)
	⑤ 1次情報 (各項目は「あり」の場合に詳細を記載)	1次情報の有無： <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→⑥へ
		(調査時期)
		(検索条件)

別紙様式（Ⅱ）

		(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)
		※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input type="checkbox"/> 評価が不十分→⑥へ
		(参考文献一覧) 1. 2. 3.
		(その他)
<p>安全性試験の実施による評価</p> <p>※安全性が評価された場合→⑧へ</p>	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

<p>⑧ 医薬品との相互作用に関する評価</p>	<p>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <p>1. 国立健康・栄養研究所 素材情報データベース</p> <p>2. ナチュラルメディシン・データベース</p>
<p>相互作用の有無： <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p>	
<p>(「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>1. 国立健康・栄養研究所 素材情報データベース</p>	
<p><ヒト></p>	
<p>・3～6 g/日の魚油の摂取はワルファリン使用患者におけるプロントロビン時間に影響を与えなかったという予備的な知見がある (PMID:10767122)。</p> <p>・魚油 (n-3系不飽和脂肪酸として 10 g/日) の摂取はアセチルサリチル酸 (100 mg) の作用に影響は見られなかったという報告がある (PMID:12031825)。</p> <p>・魚油 3±1.25 g の摂取はアスピリン (161±115 mg) 及びクロピドグレル (平均 75 mg) との併用患者 (61±11 歳) の出血傾向に影響を与えなかったという報告がある (PMID:19801023)。</p>	
<p><理論的に考えられる相互作用></p>	
<p>・高用量の魚油は抗血小板作用を有するため、抗凝固薬や抗血小板凝集薬およびこれらの作用を有するハーブと併用すると出血のリスクが増大する可能性がある⁽¹⁾。</p> <p>・魚油には血圧降下作用があり、降圧薬治療を受けている患者には相加作用を及ぼすことがあるため注意が必要である⁽¹⁾。</p> <p>・避妊薬は魚油によるトリグリセリド低下作用を阻害する可能性がある⁽¹⁾⁽³⁾。</p> <p>・末梢性肥満改善薬 (脂肪吸収阻害)であるオーリスタット (orlistat) は、魚油と併用することで魚油の脂肪酸の吸収を阻害する⁽²⁾ ことが報告されている。日本ではオーリスタットは承認されていないが類似のセチルスタットが開発されているが、薬価収載されていない (2015年3月現在)。</p> <p>・ビタミン E の値を低下させる。機序は不明であるが、吸収の低下もしくは他の組織でのビタミン E の消費増加によると考えられる⁽¹⁾。(血中ビタミン E の低下を指摘するものと思われるが、詳細は不明。別途文献検索では Fish oil の摂取により、ビタミン E の要求性が高まる報告がある (EXS 1992;Vol62 p411-8 Meydani M)。</p>	
<p>参考資料：</p>	
<p>(1) 健康食品データベース 第一出版 Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter エディターズ 編 (独) 国立健康・栄養研究所 監訳</p>	

	<p>(2) Pharmacist's Letter/Prescriber's letter Natural Medicine Comprehensive Database(2006)</p> <p>(3) Nutrition Research 2000; 20(8): 1065-77.</p> <p>2. ナチュラルメディシン・データベース</p> <p>(中) 避妊薬 血清 TG 値を減らす魚油の効果を弱める恐れあり</p> <p>(低) 血液凝固抑制剤 紫斑や出血が生じるリスク高くなる</p> <p>(中) 高血圧治療薬 血圧が下がりすぎることあり</p> <p>(中) オーリスタット 魚油の吸収を妨げる恐れあり</p> <p>注：相互作用レベル</p> <p>(高) この医薬品と併用してはいけません</p> <p>(中) この医薬品との併用には慎重な経過観察が必要です</p> <p>(低) この医薬品との併用には注意が必要です</p> <p>上記のように、避妊薬、血液凝固抑制薬、高血圧治療薬、オーリスタット等の末梢性肥満改善薬とフィッシュオイルの併用により、相互の作用に影響を与える可能性のあることが示唆されているが、禁忌対象者は見当たらないこと、また、当該製品は健常者を対象としており、上記の医薬品を服用していない健常者が適切に摂取する場合、安全上問題ないと考えられる。</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>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国立健康・栄養研究所 素材情報データベース 2. ナチュラルメディシン・データベース <hr/> <p>相互作用の有無： <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <hr/> <p>(「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>

別紙様式（Ⅲ） - 1

商品名：ネイチャーメイド フィッシュオイルパール

製造及び品質の管理に関する情報
 (サプリメント形状の加工食品、その他加工食品)

(1) 製造者氏名、製造所所在地等 情報	製造者氏名又は製造所 名	ファーマバイト社 (Pharmacite LLC) サンフェルナンド工場 (San Fernando California)
	製造所所在地	サンフェルナンド工場 (San Fernando California) ; 1150 Aviation place San Fernando, CA. 91340
	届出者か否か	<input type="checkbox"/> 届出者 <input checked="" type="checkbox"/> 届出者以外
	製造所固有記号で表示 される場合はその記号	
(2) 製造施設・従業員の衛生管理等の体制 (以下の項目をチェック又は記載。重複可)		
① GMP、HACCP、ISO 22000、FSSC 22000 に基づき、届出食品が製造されてい るか。 <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	種類	<input type="checkbox"/> 国内GMP <input type="checkbox"/> 米国GMP (<input type="checkbox"/> 認証を受けている) <input type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県等 HACCP <input type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	
	承認書等番号	
② 国外で製造される場合において、当該外国内で販売する食品 に対し、GMP 又は HACCP の基準に従い製造することを義務付け ている場合であって、届出食品も当該基準により製造されて いるか。 <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		<input checked="" type="checkbox"/> GMP <input type="checkbox"/> HACCP 国名又は地域名 米国 カリフォルニア州 STATE OF CALIFORNIA-HEALTH AND HUMAN SERVICES AGENCY USA
③ <input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合 製造施設・従業員の衛生管理等の体 制について具体的に右欄に記載す る。		

<p>□ ①又は②に該当し、さらに特に記載したい事がある場合 右欄に記載する。</p>	
<p>(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等</p>	<p>以下のいずれかにチェック</p> <p>□ (2) ①の認証等に従い実施している。</p> <p>■ (2) ②の基準に従い実施している。</p> <p>■ それ以外（取組状況について下記に記載する。）</p> <p>Pharmavite 社：</p> <p>米国連邦規則 21CFR111 Dietary Supplement の cGMP 基準に従い、規格外の製品の出荷防止及び流通を防止するための体制ならびに標準操作手順書等を含むシステムを構築しており、その規定に従い実施している。</p> <p>大塚製薬株式会社：</p> <p>日本国内においては、輸入者である大塚製薬株式会社が、製品の輸入、製品の受け入れ・保管・出荷管理を行っており、製品の苦情処理、規格外の製品の出荷防止及び流通防止、事故等発生時の対応、製品の回収と報告等の社内体制ならびにシステムを構築しており、その規定に従い実施している。</p>

別紙様式（Ⅲ） - 1

<p>(4) その他特記すべき事項</p>	<p>サンフェルナンド工場 (San Fernando California) : 粒の製造</p>
-----------------------	--

別紙様式（Ⅲ） - 1

商品名：ネイチャーメイド フィッシュオイルパール

製造及び品質の管理に関する情報
 (サプリメント形状の加工食品、その他加工食品)

(1) 製造者氏名、製造所所在地等 情報	製造者氏名又は製造所 名	ファーマバイト社 (Pharmacite LLC) バレンシア工場 (Valencia California)
	製造所所在地	バレンシア工場 (Valencia California) ; 28310 Livingston Ave. Valencia, CA 91350
	届出者か否か	<input type="checkbox"/> 届出者 <input checked="" type="checkbox"/> 届出者以外
	製造所固有記号で表示 される場合はその記号	
(2) 製造施設・従業員の衛生管理等の体制 (以下の項目をチェック又は記載。重複可)		
① GMP、HACCP、ISO 22000、FSSC 22000 に基づき、届出食品が製造されてい るか。 <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	種類	<input type="checkbox"/> 国内GMP <input type="checkbox"/> 米国GMP (<input type="checkbox"/> 認証を受けている) <input type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県等 HACCP <input type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	
	承認書等番号	
② 国外で製造される場合において、当該外国内で販売する食品 に対し、GMP 又は HACCP の基準に従い製造することを義務付け ている場合であって、届出食品も当該基準により製造されて いるか。 <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		<input checked="" type="checkbox"/> GMP <input type="checkbox"/> HACCP 国名又は地域名 米国 カリフォルニア州 STATE OF CALIFORNIA-HEALTH AND HUMAN SERVICES AGENCY USA
③ <input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合 製造施設・従業員の衛生管理等の体制 について具体的に右欄に記載す る。 <input type="checkbox"/> ①又は②に該当し、さらに特に		

<p>記載したい事がある場合 右欄に記載する。</p>	
<p>（3）規格外の製品の流通を防止するための体制等</p>	<p>以下のいずれかにチェック</p> <p><input type="checkbox"/>（2）①の認証等に従い実施している。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>（2）②の基準に従い実施している。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>それ以外（取組状況について下記に記載する。）</p> <p>Pharmavite 社：</p> <p>米国連邦規則 21CFR111 Dietary Supplement の cGMP 基準に従い、規格外の製品の出荷防止及び流通を防止するための体制ならびに標準操作手順書等を含むシステムを構築しており、その規定に従い実施している。</p> <p>大塚製薬株式会社：</p> <p>日本国内においては、輸入者である大塚製薬株式会社が、製品の輸入、製品の受け入れ・保管・出荷管理を行っており、製品の苦情処理、規格外の製品の出荷防止及び流通防止、事故等発生時の対応、製品の回収と報告等の社内体制ならびにシステムを構築しており、その規定に従い実施している。</p>

別紙様式（Ⅲ） - 1

<p>（４）その他特記すべき事項</p>	<p>バレンシア工場（Valencia California）：粒の包装</p>
----------------------	--

別紙様式（Ⅲ）-3

商品名：ネイチャーメイド フィッシュオイルパール

原材料及び分析に関する情報

第1 生産・製造及び品質管理の体制		
(1) 機能性関与成分を含む原材料名（届出食品が生鮮食品の場合は除く）	精製魚油（さばを含む）	
第2 食品の分析		
(2) 機能性関与成分の定量試験	試験機関の名称	一般財団法人 日本食品分析センター
	試験機関の種類	<input checked="" type="checkbox"/> 登録試験機関又は登録検査機関 <input type="checkbox"/> 農業試験場等（生鮮食品に限る） <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input checked="" type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	
(3) 安全性を担保する必要がある成分の定量試験 <input type="checkbox"/> あり (成分名：) <input checked="" type="checkbox"/> なし	試験機関の名称	
	試験機関の種類	<input type="checkbox"/> 登録試験機関又は登録検査機関 <input type="checkbox"/> 農業試験場等（生鮮食品に限る） <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	
(4) 届出後における分析の実施に関する資料（機能性関与成分及び安全性を担保する必要がある成分）	機能性関与成分	
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記	試験機関の名称（あらかじめ規定されている場合のみ）及び分析機関の種類
	製品中の EPA（GC 法）	Pharmavite LLC（同社品質管理部門 届出者の利害関係者）

	製品中の DHA (GC 法)	Pharmavite LLC (同社品質管理部門 届出者の利害関係者)		
	安全性を担保する必要がある成分			
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記	試験機関の名称 (あらかじめ規定されている場合のみ) 及び分析機関の種類		
	該当なし	該当なし		
<p>(5) 届出後における分析の実施に関する資料 (原料の基原の確認方法及び製品の崩壊性試験等を実施する必要がある場合、その方法及び頻度)</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし </p>	確認する項目 (基原等) 及び試験方法	試験機関の名称及び種類	確認の頻度	その他
	精製魚油中の EPA (GC法)	Pharmavite LLC (同社品質管理部門 届出者の利害関係者)	入荷原料ロット毎	
	精製魚油中の DHA (GC 法)	Pharmavite LLC (同社品質管理部門 届出者の利害関係者)	入荷原料ロット毎	
	製品の崩壊試験	Pharmavite LLC (同社品質管理部門 届出者の利害関係者)	製品ロット毎	
(6) その他特記すべき事項				

注) 機能性関与成分が複数ある等、本様式に記載しきれない場合は、適宜記入欄を追加し、必要な事項を記載すること。