

安全性試験等の概要について

(新規審査品目)

- ・ 毎日海菜 海苔ペプチド
- ・ グリコ ヨーグルトGCL1001
- ・ キューピーコントロール
- ・ タケダ健茶園TACC茶
- ・ リポスルー

「毎日海菜 海苔ペプチド」の安全性試験等の概要について (案)

1. 評価対象食品の概要

「毎日海菜 海苔ペプチド」(申請者:株式会社白子)は、関与成分として海苔オリゴペプチド(一般名称;ノリペントペプチド(AKYSY ペプチド;Ala-Lys-Tyr-Ser-Tyr ペプチド))を含む顆粒形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、2gであり、2gに含まれる関与成分量は1.6g(うちAKYSY ペプチドとして0.6mg)となっている。

2. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

海苔(*Porphyra yezoensis*, *P. tenera*)は我が国の伝統食品であり千年以上の食経験を有している。現在では、年間で約100億枚(3g/枚)の海苔が生産され、食されている。「毎日海菜 海苔ペプチド」は海苔を原料とするものである。

関与成分の海苔オリゴペプチドは海苔のタンパク質をペプシン分解して調製されたものであり、また、本品の一日当たりの摂取目安量は、海苔の日常的な摂取量(約4g)から調製され、海苔約1.3枚(3g/枚)に相当する。

また、本品は既に販売されており、平成15年3月までに1500名以上の方が摂取しているが、有害事象は報告されていない。

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

海苔オリゴペプチドのAmes試験を行い、海苔オリゴペプチド312.5、625、1250、2500および5000 μ g/plateの濃度にてネズミチフス菌のトリプトファン要求株にそれぞれ処置し、その変異原性について代謝活性化による場合とよらない場合を検討した。その結果、各試験菌株の被験物質群の復帰変異コロニー数は用量依存的ならびに陰性対照群の2倍以上の増加を認めず、被験物質の沈殿および被験物質による生育阻害は認められなかった。一方、各試験株の陽性対照群の復帰変異コロニー数はいずれも陰性対照群と比較して顕著な増加が認められた。以上から、当該試験条件下における海苔オリゴペプチドの変異原性は陰性と判断された。(引用文献①、2-1)

海苔オリゴペプチドについて、SD系ラットを用いた単回投与毒性試験を行い、海苔オリゴペプチド5000mg/kg投与群では、投与後14日間の観察期間内においても死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検においても特記すべき変化は認められず、海苔オリゴペプチドのLD₅₀値は5000mg/kg以上と推察された。(引用文献②、資料2-2)

・ヒト試験

高血圧者、正常血圧者各6名を対象に、海苔オリゴペプチド2g(AKYSY ペプチド0.75mg含む)/日の摂取試験を13週間にわたって実施し、両群とも臨床検査などにおいて、海苔オリゴペプチド摂取によるものと思われる有害事象はみられなかった。なお、高血圧者1名で一時的なめまいが観察されたが、摂取との因果関係はないと判断されている。

また、高血圧者群は摂取前と比較して収縮期及び拡張期血圧の有意な低下が観察されたが、正常血圧者群の血圧には、変化は観察されなかった。(引用文献③、2-3)

健常人 18 名を被験者として、プラセボ食を対象とする二重盲験比較試験にて、海苔オリゴペプチド顆粒食品を摂取目安量の 3 倍量となる 1 日当たり 6g (AKYSY ペプチド 1.8mg 含む) ずつ 4 週間摂取させ、摂取前、摂取 2 週間後及び 4 週間後の計 3 回、血圧、脈拍数、血液検査、尿検査、自覚症状等の検査を行い、その結果、全項目において両群ともに異常変動は観察されなかった。(引用文献④、2-4)

正常高値血圧者及び軽症高血圧者 41 名を被験者とし、プラセボ食を対照とする二重盲験比較試験にて、海苔オリゴペプチド顆粒状食品の過剰摂取における安全性について検討し、海苔オリゴペプチド顆粒状食品を摂取目安量の 3 倍量となる 1 日当たり 6g (AKYSY ペプチド 1.8mg 含む) ずつ 4 週間摂取させ、血圧、脈拍数、血液検査、尿検査、自覚症状等の検査を行った。その結果、海苔オリゴペプチド顆粒状食品摂取群には、過降圧とならない有意な血圧の低下が観察されたが、血液・尿検査において臨床上問題となる異常変動は観察されず、頭痛、めまい、消化器症状等の有害事象もみられなかった。(引用文献⑤、指摘事項 (平成 14 年 6 月 14 日付け) に対する回答書 添付資料Ⅱ)

3. 引用文献

- ① 2-1 NOP の細菌を用いる復帰突然変異試験：ゴラル サルワル, (株) 実医研 報告書
- ② 2-2 NOP のラットにおける単回投与毒性試験：白井正明, (株) 実医研 報告書
- ③ 2-3 海苔オリゴペプチドのヒト摂取試験：斉藤雅信, (株) 白子研究開発センター社内報告書
- ④ 2-4 海苔オリゴペプチドを配合した顆粒状食品の大量摂取が健常人の臨床検査値に与える影響：斉藤雅信, (株) 白子研究開発センター社内報告書
- ⑤ 指摘事項 (平成 14 年 6 月 14 日付け) に対する回答書Ⅱ 海苔オリゴペプチド含有食品の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する過剰摂取時の安全性：斉藤雅信, 健康・栄養食品研究 6 (2), 113-127 (2003)

「グリコ ヨーグルト GCL1001」の安全性試験等の概要について(案)

1. 評価対象食品の概要

「グリコ ヨーグルト GCL1001」(申請者:グリコ乳業株式会社)は、関与成分としてラクトバチルス・ヘルベティカス GCL1001 (*L. helveticus* GCL1001)を含むヨーグルト形態の食品であり、お腹の調子を整えることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、84gであり、関与成分は8億4千万個以上となっている。

2. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

*L. helveticus*は古くから世界各地においてチーズおよび発酵乳のスターターとして使用されてきた乳酸菌である。「グリコ ヨーグルト GCL1001」は、「グリコ ヨーグルト健康」として1969年の発売以来30年以上に渡り製造販売されてきた発酵乳であり、延べ約28億個以上販売されている。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

「グリコ ヨーグルト GCL1001」の変異原性について、ネズミチフス菌のヒスチジン要求性である TA98、TA100、TA1535、TA1537 株および大腸菌のトリプトファン要求性である WP2uvrA 株にそれぞれ処置し、その変異原性を代謝活性化によらない場合と代謝活性化による場合について、本試験の用量として 312.5、625、1250、及び 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で検討を行った。この結果、各試験菌株の被験物質群の復帰変異コロニー数は用量依存性ならびに陰性対照群の2倍以上の増加を認めなかった。また、全試験菌株について用量設定試験との間に再現性も確認され、生育阻害及び被験物質の沈殿は認められなかった。一方で、各試験菌株の陽性対象群の復帰変異コロニー数はいずれも陰性対照群と比較して顕著な増加が認められた。以上の結果から、当該試験条件下における「グリコ ヨーグルト GCL1001」の変異原性は陰性と判断された。(引用文献①、2-6)

「グリコ ヨーグルト GCL1001」の 40mL/kg を6週齢のSD系ラットに単回投与し、対照群には日局注射用水を同容量投与し、動物数は1群雌雄各5匹とし、投与後14日間の観察を行ったが、観察期間中、各群の雌雄共に死亡は認められず、一般状態観察においても異常は認められなかった。体重においては、被験物質投与群で雌雄とも対照群と同様に順調な体重増加を示し、両群間に差は認められなかった。観察期間終了時の剖検では各群の雌雄とも異常は認められなかった。本試験条件下で「グリコ ヨーグルト GCL1001」の概略の致死量は雌雄ともに 40mL/kg を超える用量と推察された。(引用文献②、2-7)

「グリコ ヨーグルト GCL1001」をラットに28日間反復投与し、その毒性を検討した。1群雌雄各6匹のSprague-Dawley系ラットに「グリコ ヨーグルト GCL1001」を5、10および20mL/kgの用量で毎日1回、28日間反復経口投与した。対照群には日本薬局方注射用水を20mL/kgの容量で同様に投与した。その結果、20mL/kg摂取群の雌雄に軽度な摂取量の減少が認められた。しかし、体重の減少は認められないこと、一般状態、血液学的検査および血液生化学的検査にはこの変化と関連した変化は認められないことから、本試験でみられた摂取量の減少は、毒性変化とは考えられなかった。一般状態、体重、

食餌効率、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検および病理組織学的検査においても、各投与群の雌雄とも被験物質投与に起因した変化は認められなかった。雌雄とも 20mL/kg 群で毒性影響が認められなかったことから、本試験条件下における「グリコ ヨーグルト GCL1001」の無毒性量は雌雄ともに 20mL/kg と推察された。(引用文献③、2-8)

・ヒト試験

健常成人 16 名 (全て男性、25~60 歳、平均年齢 41.4 歳) を対象として、*Lactobacillus helveticus* GCL1001 で発酵させた発酵乳の摂取試験を行った。1 日の摂取量として 84g を設定し、さらに続けて過剰摂取として 3 倍量の 252g を、それぞれ 2 週間ずつ連続で 4 週間にわたり摂取させた。その結果、いずれの場合においても被験者が下痢などの消化器症状を引き起こしたり、疾病に罹患するなどの異常な変化はなかった。(引用文献④、2-1)

健常成人 39 名 (男性 26 名、女性 13 名、23~61 歳、平均年齢 34.7 歳)、健常成人 28 名 (男性 11 名、女性 17 名、平均年齢 29.9±7.3 歳) を対象として、*Lactobacillus helveticus* GCL1001 で発酵した発酵乳摂取とプラセボ摂取との比較試験を行い、1 日摂取量として 84g を 2 週間ずつ摂取させた。その結果、摂取期間中、いずれの被験者からも体調の異常は報告されず、本発酵乳の摂取しより健康を損なうことはない判断された。(引用文献⑤⑥、2-2、2-3)

また、*Lactobacillus casei* など、一部の *Lactobacillus* には日和見感染を起こす可能性がある結果が得られたとの報告もあるが、*L. helveticus* に関する報告事例はなく、乳酸菌に安全性の問題があるとの明確な証拠はない。(引用文献⑦⑧、2-4、2-5)

3. 引用文献

- ① 2-6 最終報告書「グリコ ヨーグルト健康の細菌を用いる復帰突然変異試験」：ゴラム サルワル、(株) 実医研 報告書
- ② 2-7 最終報告書「グリコ ヨーグルト健康のラットにおける単回経口投与毒性試験」：根田公一、(株) 実医研 報告書
- ③ 2-8 ヨーグルト健康の品質保持期限設定のための保存テスト：グリコ乳業 (株) 品質安全推進本部および中央研究所 (旧組織名)、グリコ乳業 (株) 社内報告書
- ④ 2-1 *Lactobacillus helveticus* GCL1001 の消化液耐性および *L. helveticus* GCL1001 を含む発酵乳による健常成人の糞便性状の改善効果
- ⑤ 2-2 *Lactobacillus helveticus* GCL1001 を含む発酵乳摂取の健常成人の排便性状および糞便内差異菌叢に及ぼす影響：齋藤康雄、濱中康宏、齋藤和代、瀧澤悟、辨野義己、健康・栄養食品研究
- ⑥ 2-3 *Lactobacillus helveticus* GCL1001 を 10^7 cfu/g 含む発酵乳の健常成人の排便状況および糞便内細菌叢に及ぼす影響：齋藤康雄、吉村真、瀧澤悟、辨野義己、健康・栄養食品研究
- ⑦ 2-4 Lactic acid bacteria and human clinical infection. : M. Aguirre and M. D. Collins, Journal of Applied Microbiology
- ⑧ 2-5 Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. : F. Gasser, Bulletin de l' Institut Pasteur

「キューピーコントロール」の安全性試験等の概要について(案)

1. 評価対象食品の概要

「キューピーコントロール」(申請者: キューピー株式会社)は、関与成分として植物性ステロールを含むマヨネーズタイプ形態の食品であり、コレステロールが気になる方の食生活改善に役立つことが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、15gであり、15gに含まれる関与成分量は800mgとなっている。

2. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

植物性ステロールは、植物の細胞膜の構成成分であり、ほとんどの植物性食品に含まれているため、ヒトは野菜や穀物、果物、植物油等の摂取により、植物性ステロールを日常的に摂取している。植物性ステロールは植物油にとくに多く、ココア、落花生、ブロッコリーにも多く含まれている。(引用文献①、2-1)

日本人の植物性ステロールの摂取量は1日あたり400mg(引用文献②、2-2)、373±25mg(引用文献③、2-3)との報告があり、また、6~12歳の児童における植物性ステロール摂取量は、137±65mg(引用文献④、2-4)との報告がある。

植物性ステロールは、日本では既存添加物として認められており、既に植物性ステロールを使用した特定保健用食品が許可され、市販されている。また、米国では植物性ステロールの脂肪酸エステルはGRASに承認されている。(引用文献⑤、2-8)

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

植物ステロール及び植物ステロールエステルを用いて、微生物における突然変異試験、*in vitro*の染色体異常試験を行ったところ、いずれも突然変異原性は認められなかった。また、植物ステロールの脂肪酸エステルを用いて、*in vitro*の哺乳類細胞遺伝子の突然変異試験及び2種類の*in vivo*の突然変異誘発性試験(ラット骨髄小核およびラット肝臓の予定外DNA合成評価(USD))を行い、いずれの試験においても突然変異原性は認められなかった。(引用文献⑥、2-12)

マウスおよびラットに投与可能な最高濃度で、大豆不ケン化物(植物性ステロール40~50%)を単回投与したところ、死亡例は無く、LD₅₀は8,000mg/kg以上と推察された。投与後の一般症状は正常群と相違なかった。(引用文献⑦、2-9)

大豆不ケン化物(植物性ステロール40~50%)を粉末飼料に混合(2,250~9,000mg/kg/day)し、ラットに1ヵ月経口投与したところ、体重、飼料摂取量、飲水量および赤血球、白血球等の血液学検査、主要臓器の剖検等の病理組織学的所見で対照群との差はみられなかったが、臓器重量で雌性の肝臓に有意な減少が見られた。(引用文献⑦、2-9)

植物性ステロールの脂肪酸エステルを0~8.1%含有する食餌(遊離型ステロールとして0~4.1g/kg/日)をラットに90日間経口投与したところ、被験物質の摂取に関連する毒性学的影響は認められなかった。(引用文献⑧、2-10)

大豆不ケン化物（植物性ステロール 40～50%）を粉末飼料に混合（3,000～9,000mg/kg/day）し、ラットに8ヶ月間経口投与したところ、一般症状では対照群と比較し変化は無く、また、主要各臓器の重量にも差は認められなかった。肺の一部に気管支肺炎の像が認められたが、食事性因子の影響ではないと考えられた。（引用文献⑦、2-9）

マウス（妊娠7日～13日目）に600～1,500mg/kg/day、ラット（妊娠9日目～15日目）に60～1,500mg/kg/dayの大豆不ケン化物（植物性ステロール 40～50%）を与えた試験を行った結果、妊娠母体への影響は認められず、また、胎仔については、外形異常で対照群との間に有意差は認められなかったが、ラット600mg/kg投与群に外脳症を伴う裸眼症1例が認められた。その他、哺育試験では対照群との間に差は認められなかった。（引用文献⑦、2-9）

ラットに対して5%β-シトステロールを含有した食餌を8、12、22ヵ月間、イヌに対して0.5および1.0g/kg（B.W.）/日のβ-シトステロールを8、22ヵ月間、ウサギに対して4%のβ-シトステロールを含む食餌を842日間、ウサギに対して4%の大豆ステロールを含有した食餌を212日間摂取させた結果、全ての試験において、投与中および屠殺後の血液学的、組織病理学的に毒性変化は認められなかった。（引用文献⑨、2-11）

2世代のラットを用いた生殖試験において、植物ステロールエステルを2.5-9.1g/kg（B.W.）/日を経口摂取させたところ、F0、F1世代の生殖、F1、F2世代の生育、F1世代の性的成熟に影響は無く、一般形状、剖検での組織病理学的変化も認められなかった。（引用文献⑩、2-13）

植物ステロールのエストロゲン様作用について未成熟なラット子宮エストロゲンレセプターを用いて、植物ステロールのエストロゲンレセプターに対する結合能を測定し、また、植物ステロールのエストロゲンレセプター遺伝子の転写活性についてイーストを用いて試験したところ、植物ステロールは*in vitro*の系ではエストロゲンレセプターには結合せず、エストロゲンレセプター遺伝子の転写を活性化することはなかった。未成熟な雌ラットに3日間連続して、0、5、50または500mg/kg（B.W.）/日の植物ステロールを経口投与し、子宮重量を指標として発情作用を評価したが発情作用は見られなかった。（引用文献⑪、2-14）

・ヒト試験

各12名の健康な男女を対象に（平均年齢36歳、平均BMI24kg/m²）、男性は21日間、女性は28日間、コントロールのマーガリンを1日あたり40g摂取した後、1日あたり40gのマーガリン、対照のマーガリンまたは8.6g/日になるように、植物油由来の植物ステロールを含むマーガリンのいずれかを無作為に被験者に割り当て、21又は28日間与えた結果、8.6gの植物油由来の植物ステロールを含有するマーガリンの摂取は、腸内細菌叢、腸内細菌の代謝活性の増加には影響せず、さらに血清女性ホルモン濃度にも直接的に関与しないことが示された。（引用文献⑫、2-15）

健康な男女84名に遊離型換算で各群0、3、6、9g/日、植物ステロールエステルを含む低脂肪のマーガリンおよびサラダドレッシングを8週間与えたところ、被験物質に起

因する有害な症状は見られなかった。また、臨床検査値においても変化は見られなかった。血液中の脂溶性ビタミン濃度は正常値を維持しており、4群間における血清脂溶性ビタミン濃度にも違いは見られなかった。9g群において、 α -およびトランス β -カロテン濃度が対照群と比べて低かったが、正常範囲内であった。(引用文献⑬、2-16)

健常者および軽度高コレステロール血症の男性を無作為に2群に分け、1日当たり15gのキューピーコントロール(植物ステロール800mg含有)を12週間摂取させた結果、血清及びLDL-コレステロール濃度は有意に低下したが、血液学検査、血清生化学検査、ビタミンA、D、K濃度に有意な変化は見られなかった。血清ビタミンE濃度は有意に低下したが正常値の範囲であった。また、 β -シトステロール濃度は有意に上昇したが1mg/dL未満であった。(引用文献⑭、2-17)

また、軽度の高コレステロール血症を有する23人の閉経後の女性、健康な6歳児81人の脂肪摂取量のうち、それぞれ25g、20gを植物スタノール含有マーガリン等に置き換えて各々6週間、3ヶ月摂食させたところ、 α -及び β -カロテン以外の血清脂溶性ビタミン濃度に影響はなかった。(引用文献⑮⑯、2-18、2-19)

高コレステロール血症者55名を対象に、高脂肪食を4週間与えた後(ベースライン)、低脂肪食に加え、1日当たり25gの植物スタノールエステル含有マーガリン(スタノールとして2.13g、2.16g)を8週間摂取させたところ、血清HDLコレステロール、シトスタノール、カンペスタノール、 β -カロテン及び脂溶性ビタミン濃度は、ベースラインと比較し、有意な変化は認められなかった。(引用文献⑰、2-20)

高コレステロール血症者155人を対照に0、1.5、3.0g/日の植物ステロールを含むスプレッドを6ヶ月間摂取させたところ、血液生化学検査、血液学検査に有害な影響を与えず、血清脂溶性ビタミン濃度の減少は引き起こさなかった。(引用文献⑱、2-22)

軽度高コレステロール血症者30人を対象に、1g/日の大豆抽出植物ステロールを含有したヨーグルトドリンクを4週間摂取させ、さらに、11人に2g/日の植物ステロールを8週間与えたところ、血清中のビタミンA、E、Dの濃度の減少は引き起こさなかった。(引用文献⑲、2-23)

1日摂取目安量の3倍量にあたるキューピーコントロール45g(植物ステロール2400mg)を健康な男性10名、女性5名に4週間与えたところ、血液学検査、肝機能、腎機能の指標値に異常は認められず、血清ビタミンA及びビタミンE濃度にも変化は認められなかった。植物ステロール濃度に上昇がみられたが、全ての被験者において1mg/dL未満であった。(引用文献⑳、2-24)

・その他

シトステロール血症は常染色体劣性の遺伝性代謝疾患であり、シテステロールの代謝回転が遅く、十二指腸の胆汁および糞へのシトステロールの排泄が低く、コレステロールの合成が遅い。全身(血中を含む)植物ステロールの蓄積を特徴とし、これら代謝の欠損から黄色腫の形成及び早期の動脈硬化の発症と密接に関連している。現在まで確認された患者数は全世界で40家系で50症例前後、日本では9家系15症例と推測される。

報告された症例の血清シトステロール濃度は10mg/dL以上であり、正常者の1mg/dLと比較して著しい上昇を示し、血中のステロールの約20%がコレステロール以外の植物ス

テロールで占められている。(引用文献②③④、2-25、2-26、2-27、2-28)

3. 引用文献

- ① 2-1 食品中のビタミンE, コレステロール, 脂肪酸含有量調査および1日摂取量の推定: 日高公雄、吉田宏三、井崎やゑ子、戸田和子, 日本栄養・食糧学会誌 39、308-320 (1986)
- ② 2-2 大学食堂定食の成分構成—とくにステロールおよび繊維含量: 中島克子、池田郁男、瀧上貴美子、城石幸博、菅野道廣、安江律子、松本睦子 臨床栄養 58:263-268(1981)
- ③ 2-3 Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese diet: Hirai K, Shimizu C, Takezoe R, Ozeki Y J. Nutr. Sci. Vitaminol. 32:363-372(1986)
- ④ 2-4 肥満児と非肥満児における脂肪酸、コレステロール及び植物ステロールの1日摂取量: 石永正隆、望月てる代、上田愛子、市育代、七枝美香、小田光子、岸田典子 日本栄養・食糧学会誌, 54:291-296
- ⑤ 2-8 植物性ステロール: 日本食品添加物協会, 第三版 既存添加物 自主規格、日本食品添加物協会、東京 (2001)
- ⑥ 2-12 Safety evaluation of phytosterol esters. Part 7. Assessment of mutagenic activity of phytosterols, phytosterol esters and the cholesterol derivative, 4-cholesten-3-one: Wolfreys AM, Hepburn PA, Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)
- ⑦ 2-9 大豆油不ケン化物: 薬事研究会編, 月間薬事 16(9)、77-78 (1974)
- ⑧ 2-10 Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters—a novel functional food: Hepburn PA, Horner SA, Smith M, Food Chem. Toxicol 37, 521-532 (1999)
- ⑨ 2-11 Sitosterol feeding—chronic animal and clinical toxicology and tissue analysis: Shipley RE, Pfeiffer RR, Marsh MM, Anderson RC, Circulation Research 6, 373-382 (1956)
- ⑩ 2-13 Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol ester—a novel functional food: Waalkens DH, Wolterbeek APM, Wijnands MVW, Richold M, Hepburn PA, Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)
- ⑪ 2-14 Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assay: Baker VA, Hepburn PA, Kennedy SJ, Jones PA, Lea LJ, Sumpter JP, Ashboy J, Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)
- ⑫ 2-15 Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal Bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine: Ayesh R, Weststrate JA, Drewitt PN, Hepburn PA, Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)

- ⑬ 2-16 Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women : Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, Ingram KA, Diklin MR, Schaefer E, Lane RW, Mcnamara JR, Ribaya JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC, J. AM. Coll. Nutr. 20, 307-319 (2001)
- ⑭ 2-17 A Double-blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Mayonnaise Containing Free Plant Sterol on Serum Cholesterol Concentration ; Safety Evaluation for Normocholesterolemic and Mildly Hypercholesterolemic Japanese Subjects : Matsuoka R, Masuda Y, Takeuchi A, Marushima R, Hasegawa M, Sakamoto A, Hirata H, Kajimoto O, Homma Y, J Oleo Sci, in press
- ⑮ 2-18 Cholesterol reduction by different plant sterol mixtures and with variable fat intake : Gylling H, Miettinen TA, Metabolism 48, 575-580 (1999)
- ⑯ 2-19 Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project : Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H, Rask-Nissilä L, Viikari J, Tuominen J, Pulkki K, Simell O, J. Pediatr 136, 503-510 (2000)
- ⑰ 2-20 Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects : Hallikainen MA, Unsitupa MIJ, AM. J. Clin. Nutr. 69, 403-410 (1999)
- ⑱ 2-22 Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects : Christiansen LI, Lähteenmäki PLA, Mannelin MR, Seppänen TE, Hiltunen RVK, Yliruusi JK, Eur. J. Nutr. 40, 66-73 (2001)
- ⑲ 2-23 Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia : Volpe R, Niittynen L, Korpela R, Sirtori C, Bucci A, Fraone N, Pazzucconi F, Br. J. Nutr. 86, 233-239 (2001)
- ⑳ 2-24 Minimal Effective Dose of Plant Sterol on Serum Cholesterol Concentration in Japanese Subjects and Safety Evaluation of Plant Sterol Supplemented in Mayonnaise : Matsuoka R, Masuda Y, Takeuchi A, Marushima R, Onuki M, J Oleo Sci, in press
- ㉑ 2-25 シトステロール血症と ABCG 蛋白 : 野路善博, 別冊・医学のあゆみ 高脂血症と動脈硬化、医歯薬出版株式会社、東京、106-110 (2002)
- ㉒ 2-26 Sluggish sitosterol turnover and hepatic failure to excrete sitosterol into bile cause expansion of body pool of sitosterol in patients with sitosterolemia and xanthomatosis : Bhattacharyya A, Conner WE, Lin DS, McMurry MM, Shulman RS, Arterioscler Thromb 11, 1287-1294 (1991)
- ㉓ 2-27 Increased plasma cholesterol and 5 α -saturated plant sterol derivatives in subjects with sitosterolemia and xanthomatosis : Salen G, Kwiterovich PO, Shefer S, Tint GS, Horak I, Shore V, Dayal B, Horak E, J Lipid Res 26, 203-209 (1985)
- ㉔ 2-28 シトステロール血症 : 日高秀樹, 日本臨床 59(3)、344-347 (2001)