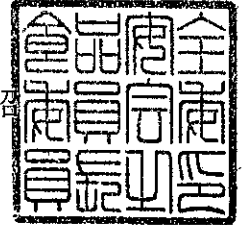




府食第440号
平成16年4月8日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果について

平成15年10月28日付け厚生労働省発食安第1028004号及び平成16年1月19日付け厚生労働省発食安第0119001号をもって貴省より当委員会に対し食品健康影響評価の意見を求められた食品のうち、下記の食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断しましたので通知します。

なお、個別の審議結果については、別添1～3のとおりです。

記

商 品 名	申 請 者
ピュアセレクトサラリア	味の素(株)
リセッタ 健康ソフト	日清オイリオ(株)
オリゴメイトS-HP	ヤクルト薬品工業(株)

(別添1)

「ピュアセレクトサラリア」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「ピュアセレクトサラリア」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成15年10月29日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「ピュアセレクトサラリア」(申請者:味の素株式会社)は、関与成分として植物ステロールを含むマヨネーズドレッシング形態の食品であり、コレステロール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15gであり、15g中に含まれる関与分量は884mgとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

植物ステロールは、植物性食品、植物油脂に含まれている。特に、米糠、麦類などは約4%の植物ステロールを含有する。植物ステロールには遊離型とエステル型が存在し、植物油脂には0.1~0.5%含まれるが、25~80%がエステル型として存在している。日本人の国民1人当たり1日に摂取している植物ステロールエステル量を植物油の消費量から試算すると約100mgとなる。(引用文献①)

また、わが国においては、植物ステロールエステルを含有したマーガリンが既に特定保健用食品として許可・販売されており、1日当たりの摂取目安量15g中に含まれる関与分量は、植物ステロールエステルとして1800mgとなっている。さらに、米国及び欧州においても、同様のマーガリンが既に市販されており、当該品からの1日当たりの植物ステロールエステル摂取量はそれぞれ2200、1600mgとなっている。

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

植物ステロールエステルについては、Ames試験の結果、変異原性は観察されず、また、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験についても影響は認められないことから、遺伝毒性は認められなかった。(引用文献②)

ラット雌雄各28匹に対して植物ステロールエステル(遊離植物ステロール換算)0、1、2及び5%(W/W)を飼料に添加し、2世代生殖試験を行い、親世代~第2世代までの一般状態、生殖能力、出産状態などを観察した結果、親の繁殖機能、第1、第2世代のラットの発達、第1世代の性的成長、生殖活動において植物ステロールエステル摂取による影響は認められなかった。また、各世代において摘出した臓器において、臓器重量、顕微鏡所見において毒性学的な影響は認められなかったと報告されている。(引用文献③)

遊離植物ステロール及び植物ステロールエステルについて、エストロゲン作用の有

無を確認するため、*in vitro* において、ラット子宮エストロゲン受容体結合性等を確認したところ、結合性は認められなかった。また、*in vivo* において、未熟雌ラットに対して遊離植物ステロールまたは植物ステロールエステルを 0、5、50、500mg/kg/日（遊離植物ステロール換算）となるよう連続 3 日間経口投与し、体重、臨床観察、摂取終了 24 時間後の子宮重量を測定した結果、群間に差は認められず、遊離植物ステロールあるいは植物ステロールエステルはエストロゲン作用を示さなかったと報告されている。（引用文献④）

・ヒト試験

健康な英国人男女各 12 名（30～40 歳）に、植物ステロールエステルが 8600mg/日となるように含有されたマーガリンを、男性に 21 日間、女性に 28 日間摂取させた結果、過剰な植物ステロールエステル摂取により、便中の 2 次胆汁酸に植物ステロール群で有意な低下（ $P < 0.01$ ）が認められ、脂溶性ビタミンの吸収が抑制される可能性が示唆された。また、植物ステロールの摂取により、わずかではあるが、変異原性物質と考えられる 4-コレスタン-3-one の便中濃度が上昇したが、非常に低い値（ $< 2\text{mg/g}$ ）であり、文献等で報告されている正常範囲内であったと報告されている。（引用文献⑤）

同様の試験で、過剰な植物ステロールエステルの摂取が、腸内マイクロフローラ代謝、血中の女性ホルモン濃度等に重大な影響を及ぼさないとの報告がある。（引用文献⑥）

境界域若しくは軽度の高コレステロール血症者 55 名（30～60 歳）を 2 群に分け、植物ステロールエステル含有マヨネーズ（1 日当たりの植物ステロールエステル摂取量 884mg/日）とプラセボ群に対し、それぞれ 1 日 15g を 3 ヶ月間摂取させ、1 ヶ月毎に血液検査と自覚症状の確認を行った結果、血清脂質以外の血液検査値と医師による問診からは、有害な事象は認められなかった。（引用文献⑦）

植物ステロールを摂取することで、血中の同成分の著しい増加を引き起こす遺伝性代謝疾患としてシトステロール血症があるが、非常に稀な疾患であり、また、この疾病の患者は幼若期より疾患が判明しており、治療の基本は、医師の管理下での植物ステロールの摂取制限とされている。（引用文献⑧）

健康な日本人男女 53 名（男性 26 名、女性 27 名；20～75 歳）に対し、二重盲検クロスオーバー試験により、植物ステロールエステル含有マーガリンを 15g/日（遊離型換算で植物ステロール 1800mg）を 21 日間摂取させた結果、試験食群ではコントロール群に比べ、総コレステロール、LDL-コレステロール、アポ蛋白 B、RLP-C、 β -カロテンでそれぞれ有意に低下（ $P < 0.001$ ）し、また、レチノール及び α -トコフェノールは差がなかったとの報告がある。なお、臨床的に問題となる所見は認められなかった。（引用文献⑨）

コレステロール値が高めの日本人男女 69 人（男性 34 名、女性 35 名；20 歳以上）に対し、1 日摂取目安量の 3 倍量の植物ステロールエステル含有マヨネーズ 45g/日（遊離型換算で植物ステロールエステル 2742mg）を 4 週間摂取させた結果、理学的所見においては、体重等に変動は認められず、試験食に起因すると思われる有害事象は認められなかった。血液生化学検査においては、血清 β -カロテンの有意な低下

($P < 0.01$) は認められたが、プラセボ群との群間での有意差は認められず、また、文献等での変動範囲も考慮し、臨床上問題となる低値ではないと考察されている。レチノールについては、変動は認められなかった。血清植物ステロールは、2週間後に有意に上昇 ($P < 0.05$) したが、4週間後もほぼ同値を示し、文献値等から見て問題ない範囲内と類推された。(引用文献⑩)

・なお、本調査会では、本製品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「ピュアセレクトサラリア」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5. 引用文献

- ① 植物ステロールエステルの食経験について：社内資料
- ② 植物ステロールエステルの遺伝毒性試験について：社内資料
- ③ Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol esters—a novel functional food. : Food Chem. Toxicol. 37(7), 683-696 (1999)
- ④ Safety Evaluation of phytosterol Esters. Part1. Assessment of Oestrogenicity using a Combination of *In vivo* and *In vitro* assays. : Food Chem. Toxicol. 37(1), 13-22 (1999)
- ⑤ Safety evaluation of phytosterol esters. Part4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. : Food Chem. Toxicol. 37(11), 1063-1071 (1999)
- ⑥ Safety evaluation of phytosterol esters. Part5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. : Food Chem. Toxicol. 37(12), 1127-1138 (1999)
- ⑦ Effects of long-term intake of mayonnaise containing phytosterolester on blood cholesterol concentration in Japanese with borderline and mild cholesterolemia : J Clin. Biochem. Nutr. (in press)
- ⑧ シトステロール血症：日本臨床 59 巻，増刊号 3，344-347 (2001)
- ⑨ 植物ステロールエステル含有スプレッドの血清脂質、アポリポ蛋白レベルに対する影響と安全性：健康・栄養食品研究 3(4)，13-22 (2002)
- ⑩ 日本人成人男女における植物ステロールエステル含有マヨネーズの過剰摂取による臨床検査値及び血清脂質への影響：Health Sciences(in press)

(別添2)

「リセッタ 健康ソフト」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「リセッタ 健康ソフト」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成15年10月29日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「リセッタ 健康ソフト」(申請者:日清オイリオ株式会社)は、関与成分として中鎖脂肪酸を含むマーガリン形態の食品であり、体に脂肪が付きにくいことが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は14g(大さじ1杯)であり、14gに含まれる関与成分は中鎖脂肪酸4.6gとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

中鎖脂肪酸(C8、C10)は、ヒトの母乳中に脂肪酸含量の1.5~2.9%、牛乳等の乳製品中に4.0~4.7%、ヤシ油中に13.9%、パーム核油中に7.1%含まれるきわめて日常的に摂取される食品成分または乳成分である(引用文献①、②)。

日本人の場合、主に乳製品から1日当たり0.2~0.3g程度を摂取しており、また欧米人は2~3gを摂取している。また、医療分野において、中鎖脂肪酸は、静脈栄養剤や医薬品として用いられているものである。

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

中鎖脂肪酸からなるトリグリセリドの主体である炭素数8のカプリル酸のトリグリセリド(トリカプリル酸)を用いて各種の動物試験が行われている。ラット及びマウスを用いた単回経口投与試験の結果、自発運動の低下、軟便等が認められたが、LD₅₀値は10ml/kg以上であるとされている。

ラットを用いた1ヶ月間亜急性毒性試験の結果、一般症状、発育状況は対照群と比較して問題は無く、尿検査でも、対照群との間に差は認められなかったが、血液検査では白血球数、赤血球数、糖、GOT等に変化が見られた。6ヶ月間慢性毒性試験では、一般症状、発育状況は対照群と比較して変化は無かったが、尿、血液、血清について、蛋白の増加、GPTの減少、GOTの減少が見られた。また、尿素窒素、尿素蛋白の変動が見られた。マウス及びウサギを用いた胎仔試験において、母体体重増加、一般症状、総着床数、胎仔重量とも試験群間に著名な差は認められなかった。なお、外形異常、骨格異常はマウスで若干認められたが、対照群とほぼ同程度であり、ウサギでは認められなかった。(引用文献③)

ブタを用いた 400mg/kg 体重の食餌投与では、生殖行動への悪影響、母体毒性、胎仔毒性及び催奇形性試験を示すとの結果は得られていない。また、ラットを用いた強制経口投与において、発がん性は認められなかった。(引用文献④)

・ヒト試験

健常成人男性 22 名に、中鎖脂肪酸トリグリセリドをパンに含有させ、40g/日で 4 週間摂取させ、同量の長鎖脂肪酸トリグリセリドを与えた群を対照として比較を行った。この結果、血清コレステロール、トリグリセリド濃度、血液、腎機能等に両群で差は認められなかった。また、肝機能検査においては、血清中 ALT で有意な値を示したが、全て正常域内であり、副次的な作用も認められなかった。(引用文献⑤)

健常男女各 10 人に「リセッタ 健康ソフト」を 1 日摂取目安量の 3 倍の 42g を 4 週間摂取させる試験について、血液、肝機能、尿の全ての測定項目は正常値範囲内であり、ケトン体についても正常範囲内であったことを確認した。さらに、試験中に副次作用についてアンケート調査により調べたところ、腹痛、下痢等の症状を訴える被験者はいたが、一過性であった。(引用文献⑥)

健常男女 26 人に、1 日摂取目安量の 3 倍量の中鎖脂肪酸トリグリセリドを含むマーガリン 42g をパンと一緒に 4 週間摂取させ、血液生化学検査、尿検査等の測定を行ったところ、血中ビタミン A の濃度に影響はなく、また、ビタミン D 及び E についても一般的な食用植物油と比較して吸収性が改善されたとの報告もある。(引用文献⑦)

健常成人男女 29 人に、中鎖脂肪酸 4.6g を含むファットスプレッドをパンと一緒に 24 週間摂取させたところ、血中総ケトン体値は正常範囲内で推移し、その他の血清脂質、肝機能、腎機能等、生化学的に影響は認められなかった。また、本試験中に実施されたアンケート調査の結果、一過性の下痢等の症状が報告されていたが、いずれも継続摂取中に頻発することはなく、問題はないとされた。(引用文献⑧)

また、幾つかのヒト試験から、血清総コレステロール高値の者、肥満の者及び血糖値高値の者を抜粋して安全性について調べたところ、12 週間の試験期間中においては、肝機能、ケトン体値、血清脂質等の血液生化学検査は正常値内を推移し、問題がないことが確認された。(引用文献⑨、⑩、⑪)

市販の食用油 (大さじ 1 杯 (14g) 当たり中鎖脂肪酸約 1.2g を含む、) を用いて、II 型糖尿病患者男女 10 名に 1 年間摂取させた結果、尿量の変動についての医師への訴えはなく、摂取に関係する血中ケトン体の上昇など副次的な影響は認められなかったと報告されている。(引用文献⑫)

・なお、本調査会では、本製品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「リセッタ 健康ソフト」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限り

においては、安全性に問題はないと判断される。

なお、一過性の下痢等の症状が報告されていたこと、また、糖尿病患者等が本食品を大量かつ継続的に摂取した場合の安全性についての懸念を否定できないことから、治療を受けている者が摂食する場合は医師に相談するといったような適切な注意喚起等の措置を講じることが必要である。

5. 引用文献

- ① 中鎖脂肪酸含有油脂の脂肪酸組成：日本油化学協会編、油脂化学便覧 改訂三版、p107、p112 (1990)
- ② パーム油・パーム核油の生産：パーム油・パーム核油の利用、p6-p13 (1990)
- ③ Tricaprylin の毒性、催奇形性および一般薬理試験：応用薬理 4、871-882 (1970)
- ④ Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides：Food & Chemical Toxicology (Review) 38, 79-98 (2000)
- ⑤ Effects of dietary medium-chain triacylglycerols on serum lipoproteins and biochemical parameters in healthy men：Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 66, 1713-1718 (2002)
- ⑥ MLCT (中鎖脂肪酸・長鎖脂肪酸トリアシルグリセロール) の体脂肪、血清脂質、肝機能、腎機能に及ぼす影響：静脈経腸栄養 17(4)、99-105 (2002)
- ⑦ Effects of Ingestion of Margarine Containing Medium-Chain Triacylglycerols for 4 Weeks on Blood Parameters and Postprandial Thermogenesis：Journal of Oleo Science Vol.52 No.11 571-581 (2003)
- ⑧ 「リセット健康ソフト」24 週間長期摂取試験：社内報告書
- ⑨ Effects of Margarine Containing Medium-Chain Triacylglycerols on Body Fat Reduction in Humans.：Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, Vol.10 No.5 290-298 (2003)
- ⑩ Dietary Medium-chain Triacylglycerols Suppress Accumulation of Body Fat Compared in a Double-blind Controlled Trial in Healthy Men and Women：The Journal of Nutrition 131:2853-2859 (2001)
- ⑪ Effect of dietary medium and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans：Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition 12(2):151-160 (2003)
- ⑫ 糖尿病患者を対象とした「中鎖脂肪酸含有食用植物油 (商品名：ダイエット)」1 年間摂取試験：社内報告書

(別添3)

「オリゴメイト S-HP」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「オリゴメイト S-HP」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成16年1月19日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「オリゴメイト S-HP」(申請者:ヤクルト薬品工業株式会社)は、関与成分としてガラクトオリゴ糖 (*Galactooligo saccharides* (GOS)) を含むテーブルシュガー形態の食品であり、お腹の調子を整え、お通じを良く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、小さじ2杯程度(約12g)であり、12g当たりの関与成分は5gとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

本食品は、既に特定保健用食品の許可を受けている「オリゴメイト HP」(許可番号第374号)の乳糖含有量を低減した改良品である。

ガラクトオリゴ糖を関与成分とする「オリゴメイト HP」は平成13年9月13日に許可を受けている。また、オリゴメイト HP 及びその原材料であるガラクトオリゴ糖液糖(商品名:オリゴメイト 55)は、平成6年4月に発売が開始されてから平成14年2月までの累積販売数量は約4万5千トンとなっている。

「オリゴメイト S-HP」は「オリゴメイト HP」より乳糖含量が少なく、糖組成の構成比は異なるが、関与成分であるガラクトオリゴ糖の含量(共に規格値として55%以上)や難消化性等の性質はオリゴメイト HP と同等であることが明らかとなっている。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

オリゴメイト S-HP について、細菌を用いる Ames 試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず、細菌に対する突然変異誘発性は認められなかった。(引用文献①)

オリゴメイト S-HP について、ほ乳類培養細胞(チャイニーズ・ハムスターの雌肺由来繊維芽細胞)を用いた染色体異常試験を行ったところ、代謝活性化の有無にかかわらず、ほ乳類培養細胞に対する染色体異常誘発性は認められなかった。(引用文献②)

オリゴメイト S-HP を 0.5、1.0、2.0g/kg の3用量で、マウス末梢血を用いる小核試験を実施したところ、小核網赤血球出現頻度及び幼若赤血球比について、オリゴメイト S-HP 投与による有意な変化は認められず、骨髄の小核誘発性は認められなかった。(引用文献③)

ラット 80 匹に対して、オリゴメイト S-HP を 0.5、1.0、2.0g/kg、90 日間反復経口投与し、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、病理学的検査等を行ったところ、2g/kg 投与群においても死亡及び投与に起因する毒性学的変化は認められず、オリゴメイト S-HP の無毒性量は 2.0g/kg 以上と推察された。(引用文献④)

・ ヒト試験

健康な成人 16 名に対し、1 日当たりの摂取目安量の 3 倍量に相当するオリゴメイト S-HP 15g を含有した飲料、あるいは関与成分であるガラクトオリゴ糖以外の成分(乳糖、ガラクトース、グルコース)を等量含む飲料をプラセボとして単回摂取させたところ、オリゴメイト S-HP 飲用群では、プラセボ群に比べて、グル音等の腹部自覚症状の有意な増加($P < 0.05$)は認められたが、排便回数や便性状に異常はなく、下痢は認められなかった。(引用文献⑤)

健康な成人男女 20 名に、1 日当たりの摂取目安量の 3 倍量に相当するオリゴメイト S-HP 15g を含有した飲料を 1 日 1 本(同換算で 15g/日)、2 週間摂取させたところ、オリゴメイト S-HP の摂取に起因するとみられる下痢が 1 例発生した他は、下痢の発生頻度はプラセボ群と差がなかった。本 1 症例については、飲用前に感冒に罹患しており、体調不良の状況下であったことが原因と考察されている。(引用文献⑥)

・ なお、本調査会では、本製品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「オリゴメイト S-HP」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5. 引用文献

- ① GOS の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内資料
- ② GOS のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験：社内資料
- ③ GOS のマウス末梢血を用いる小核試験：社内資料
- ④ GOS のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験：社内資料
- ⑤ ガラクトオリゴ糖の難消化性の検討：日本食品科学工学会誌、第 51 巻、1 号、28-33 (2004)
- ⑥ 新ガラクトオリゴ糖過剰摂取の影響：社内資料