

• ヘルシーコレステ

2 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性及び安定性に関する資料の要約

1) 引用した資料の全体の要約

①安全性

(食経験)

本申請食品「ヘルシーコレステ」に含まれる植物ステロールは、様々な食品に含有され日常的に摂取されている食品成分であり、十分に食経験があるといえる。欧米人の植物ステロール摂取量は、0.1g~0.2g/日、日本人の摂取量は、1957年と1982年の調査でどちらも0.373g/日、1979年の調査で0.400g/日であったと報告されている。

(動物を用いた安全性試験)

突然変異誘発能試験で、本申請食品の突然変異誘発能は確認されなかった。

コレステロールの分解物及び糞中副産物に関しても変異原性は認められない。

ラットを用いた試験により、本申請食品のLD₅₀値は5000mg/kg (Body weight 以下B.W.) 以上、無影響量 (NOAEL) は3000mg/kg (B.W.) /日以上とした。

ラット、イヌ、ウサギへの8~28ヶ月間長期摂取試験において、投与中および屠殺後に毒性的変化は認められない。

(生殖毒性)

コレステロールは性ホルモンの前駆体である。コレステロール吸収抑制による性ホルモンへの影響は認められなかった。

(ヒトを対象とした安全性試験)

ヒトの長期植物ステロール摂取試験において副次作用は認められなかった。

重篤な家族性高コレステロール血症である小児での摂取試験においても副次作用は認められていない。

健常成人で、摂取により腸内細菌の代謝活性や種類、血清中の女性ホルモンに影響を与えないという報告や、糞中の胆汁酸の生成増加、組成の変化は起こらないとの報告がなされている。

(血中脂溶性ビタミン濃度への影響)

植物ステロールの脂溶性ビタミンに対する作用は、一部の脂溶性ビタミンにおいて吸収抑制の可能性はあるが、正常範囲内であり特に影響を与えるものではないと考えられる。

(シトステロレミアについて)

遺伝的に高植物ステロール血症を示すシトステロレミアという極めてまれな疾患が報告されているが、原材料一括表示の中に「植物ステロールエステル」と明記してあるため問題はないと考えている。

(臨床例、および高脂血症治療薬との併用)

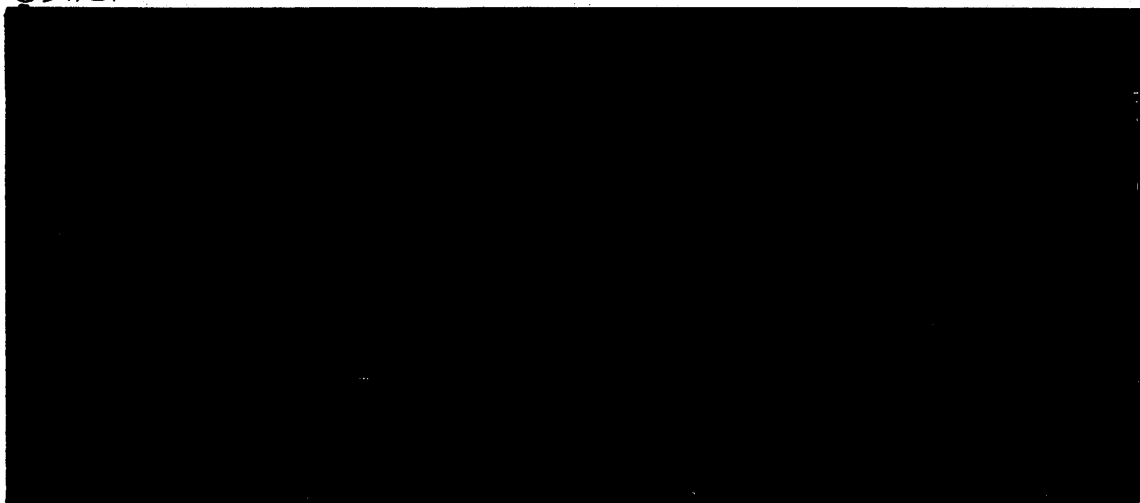
植物ステロールを含有する大豆油不ケン化物は、植物性高脂血症改善剤として医薬品に認可されており約 5 年間投与した症例では、特に異常と考えられる臨床検査値や副作用症状は認められなかった。

また、高脂血症治療薬であるスタチン系およびフィブラート系薬剤との併用試験において、重篤な副作用は報告されていない。

(「ヘルシーコレステ」安全性試験)

本申請食品「ヘルシーコレステ」の安全性を確認するため、通常油を対照食として、各々設定量の 3 倍である 42g/日を摂取する 4 週間のヒト試験を行った。その結果、摂取 4 週間後に TC、LDL-C、ApoB の低下作用を確認した。その他の血中脂質、アポリポ蛋白、血清中の脂溶性ビタミンや抗酸化物に有意な変化は認められなかった。試験油摂取群でβシトステロール、カンペステロールの血中濃度が対照群に比べ有意に高かったが、正常範囲内であった。

②安定性



2) 引用した各文献毎の要約

①安全性

(食経験)

本申請食品「ヘルシーコレステ」に含まれる植物ステロールは、野菜、果物、穀物に含有される食品成分である。例えば、食品 100g 中に小麦では 68.8mg、ブロッコリーでは 42.6mg、グレープフルーツには 17.2mg、コメサラダ油には 965mg、菜種サラダ油には 497mg が含まれている (資料 No. 2-1、2-2)。また、植物ステロールは米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) に GRAS として認可され、日本においても食用油やファットスプレッドに関与成分として含まれ特定保健用食品として認可を受けている (資料 No. 2-3)。

植物ステロールは、食品中で遊離型またはエステル型で存在しており、食用油中の遊離型: エステル型の比率は、米油が 1: 5.30、サラダ油が 1: 1.33~2.60、ごま油が 1: 0.81~5.06 であると報告されている (資料 No. 2-2)。

なお、本申請食品は、関与成分である植物ステロールの溶解性を向上させるために日本農林規格 (昭和 54 年 10 月 12 日) で規定される

を用いて遊離型植物ステロールをエステル型とした (資料 No. 2-4)。

各国における植物ステロールの摂取量は、ロサンゼルス近郊に居住する一般人が 0.078g/日、ラクト・オボ・ベジタリアンが 0.344g/日、イギリス人では 0.186g/日、フィンランドの研究で非ベジタリアンでは 0.224g/日、ベジタリアンでは 0.282g/日であると報告されている (資料 No. 2-5~2-7)。日本人の植物ステロールの摂取量は、1957 年と 1982 年の国民調査による一人あたりの食事と栄養の消費量に基づいて算出した結果 0.373g/日であると報告されている (資料 No. 2-8)。日本の大学食堂を対象とした調査では、平均摂取量は 0.400g/日であり、各植物ステロールは、 β -シトステロール 54%、カンペステロール 28%、スチグマステロール、ブラシカステロール 10% 以下で構成されていた (資料 No. 2-9)。

以上のように、植物ステロールは極めて日常的に摂取されている食成分であり、十分に食経験があるといえる。

(動物を用いた安全性試験)

ねずみチフス菌および大腸菌を用いた試験で、本申請食品「ヘルシーコレステ」の突然変異誘発能は確認されなかった (資料 No. 2-10)。

植物ステロール、植物ステロールエステルの突然変異誘発能については、バクテリアの突然変異試験、in vitro の染色体異常試験を行い、植物ステロールエステルに関しては in vitro の哺乳類細胞遺伝子の突然変異試験および 2 種類の in vivo の突然変異試験 (ラット骨髄小核および肝臓の予定外 DNA 合成 (UDS) 試験を行い、いずれの試験においても突然変異原性が認められなかった。

植物ステロールを摂取する事によって、コレステロールの分解物である 4-コレステレン-3-オンおよび糞中副産物である 5 β -コレステレン-3-オンが増加すると考えられるが、これらについても、バクテリアの突然変異試験、in vitro の染色体異常試験を行い突然変異原性が認められなかった。(資料 No. 2-11)

「ヘルシーコレステ」の急性経口毒性については、ラットに「ヘルシーコレステ」を 5000mg/kg (Body weight 以下 B.W.) を単回投与して試験を行った結果、14 日間雌雄ともに死亡例がなく、一般状態にも特記すべき変化はみられず、毒性的影響は認められなかったことから LD₅₀ 値は 5000mg/kg (B.W.) 以上とした(資料 No. 2-12)。

「ヘルシーコレステ」の 90 日間反復経口投与の影響については、ラットに「ヘルシーコレステ」を 3000mg/kg (B.W.) /日を 90 日間反復経口投与したところ、雌雄各群ともに死亡例はなく、一般状態、体重、食餌量、臨床検査、病理学的検査に異常、毒性的影響は認められないことから、本申請食品の無影響量 (NOAEL) は 3000mg/kg (B.W.) /日とした(資料 No. 2-13)。

植物ステロールエステルの 90 日間経口摂取の影響については、植物ステロールエステルを 8.1% (w/w) 含有する食餌 (植物ステロールエステル: 6.6g/kg (B.W.) /日、植物ステロール換算: 4.1g/kg (B.W.) /日) をラットに 90 日間経口摂取させたところ、投与中、死体解剖所見ともに毒性的影響は認められなかった(資料 No. 2-14)。

植物ステロールの長期摂取の影響については、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、18、22 ヶ月間、イヌに対して 0.5、1.0g/kg (B.W.) /日の β -シトステロールを 8、22 ヶ月間、ウサギに対しては 4% の β -シトステロールを含有した食餌を 842 日間、同じくウサギに対して 4% の大豆ステロールを含有した食餌を 212 日間摂取させた試験で確認を行った。その結果、すべての試験において、投与中および屠殺後の血液学的、組織病理学的に毒性的変化は認められなかった(資料 No. 2-15)。

植物ステロールの皮下投与の影響については、ラットに 1000 μ g/100g (B.W.) /日の皮下投与で、肝臓の小葉の周囲に中程度の繊維芽細胞の増殖と、腎臓に組織病変が見られた。(資料 No. 2-16)

以上のように、植物ステロールは、皮下投与では毒性的な影響が報告されているものの、経口摂取においては安全であると結論づけられる。

(生殖毒性)

コレステロールは性ホルモンの前駆体であることから、植物ステロールのコレステロールの吸収抑制による性ホルモンへの影響について多数の報告がある。

植物ステロールの 2 世代の生殖行動への影響については、2 世代のラットに植物ステロールエステル 2.5-9.1g/kg (B.W.) /日を経口摂取させた場合、F0-、F1-

の生殖、F1-、F2-の生育、F1-の性的成熟に影響がなく、一般状態、死体解剖による組織病理学的変化も認められなかった。さらに植物ステロールの発情促進作用については *in vitro* の試験でエストロゲンレセプターに結合せず、エストロゲンレセプターの転写活性を上昇させず、0、5、50、500mg/kg (B.W.) /日を3日間経口強制投与した結果、発情促進作用の指標である子宮重量の増加をもたらさなかったことから影響ないと考えられる。(資料 No. 2-17、2-18)。

雄ラットの生殖器関連への影響は、ラットに β -シトステロール 5.0mg/kg を16、32、48日間皮下投与したところ、精巣の重量および精子の数が減少した。

ラットの新生児への皮下投与による、エストロゲン作用への影響は、 β -シトステロールを3、30 μ g、10日間皮下投与したところ、生後42日目で基準値およびGnRH(性腺刺激ホルモン放出ホルモン)により誘導された黄体形成ホルモンの濃度を上昇させた。これはエストロゲンの前駆体であるコレステロールと植物ステロールが競合している為と考えられる。(資料 No. 2-19、2-20)

以上のように、植物ステロールは、皮下投与により直接的な生殖毒性が報告されているものの、経口摂取によるコレステロール吸収抑制の性ホルモンへの影響は認められない。

(ヒトを対象とした経口摂取試験)

ヒトに関しては、4年間以上シトステロールを摂取しても、有害な兆候が認められず、大豆ステロール18gを3年間、またはトール油ステロール3gを2年間摂取という大量長期の投与を行った場合でも、軽い便秘が数人に見られた以外の副次作用はなかった(資料 No. 2-15、2-21)。

重篤な家族性高コレステロール血症である小児に1日6gを3ヶ月間投与した場合も明らかな副次作用は認められていない(資料 No. 2-22、2-23)。

男性が21日、女性は28日間の8.6g/日の植物油植物ステロール摂取によって、腸内細菌の代謝活性や種類、あるいは血清中の女性ホルモンに影響を与えないという報告や植物ステロールを8.6g含有するマーガリン40gを男性が21日、女性が28日連続して摂取した結果、糞中の中性ステロール量は予想通り増加するが、胆汁酸およびステロール代謝産物の生成増加、胆汁酸の組成の変化は起こらないとの報告がなされている(資料 No. 2-24~2-27)。

(血中脂溶性ビタミン濃度への影響)

植物ステロールの摂取による脂溶性ビタミンや抗酸化成分の吸収阻害の可能性が指摘されており、植物ステロール摂取後の脂溶性ビタミンの血中濃度を測定した試験が行なわれている。

植物ステロールエステル(遊離型換算で0.83、1.61、3.24g/日)を3.5週間投与した結果、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKおよびリコペ

ンの濃度は影響を受けなかったが、カロテンは1.61g/日の摂取で影響を受けず、0.83、3.24g/日摂取で11%と19%の低下を示したとの報告がある(資料No. 2-28)。

一方、植物ステロールエステル(遊離型換算で0、3、6、9g/日)を8週間連続投与した場合に、9g/日摂取群でのみ血清カロテノイドが正常範囲内で低下していた以外に脂溶性ビタミンには変化がないとの報告や、植物ステロールをスプレッドとして6ヶ月間1.5g、3.0g/日摂取した場合や、植物ステロールエステル2.4g/日および植物スタノールエステル2.4g/日を4週間づつクロスオーバー法で摂取した場合に血清中脂溶性ビタミンの濃度の低下はみられなかったという報告もある(資料No. 2-29~2-31)。

また、植物ステロールの飽和型であり、より強いコレステロールの吸収抑制作用を持つとされる植物スタノールの摂取によっても、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、リコペン等の脂溶性ビタミンの血中濃度は影響を受けないと報告されている(資料No. 2-32~2-37)。ビタミンKに関しては、健常人、抗凝血剤摂取患者に関しても、ビタミンK不足により現れる症状は発症していない(資料No. 2-38、2-39)。血清中カロテン濃度は、摂取による影響を受けないというものと、基準範囲内で低下が見られるというものの2通りの報告が見られる(資料No. 2-32~2-37)。

以上のことから、植物ステロールの脂溶性ビタミンに対する作用は、一部の脂溶性ビタミンにおいて吸収抑制の可能性があるが、正常範囲内であり特に影響を与えるものではないと考えられる。

(シトステロレミアについて)

植物ステロールは、ラットを用いた試験で24時間以内にほとんど排泄されると報告されており、難吸収性で安全性が高いと認識されている(資料No. 2-40)。しかしながら、極めて稀な例として、ヒトにおいて植物ステロールの吸収性が正常者に比べて高く、血中の植物ステロール濃度が高くなる高植物ステロール血症(シトステロレミア)の症例が報告されている。これは、1974年の最初の報告から1997年までに30例の発症例のみが報告されている家族性代謝疾患である(資料No. 2-41、2-42)。これに関しては、「ヘルシーコレステ」は原材料一括表示の中に「植物ステロールエステル」と明記してあるため問題はないと考えている。

(臨床例および高脂血症治療薬との併用)

植物ステロールを含有する大豆油不ケン化物は、植物性高脂血症改善剤として医薬品に認可されており、1日に大豆不ケン化物1200mg(植物ステロール40~50%含有)を3年3ヶ月~5年(平均4年9.8ヶ月)投与した症例では、特に異常と考えられる臨床検査値や副作用症状は認められなかった(資料No. 2-43)。

また、高脂血症治療薬であるスタチン系やフィブレート系薬剤と同様に、植物ステロールは、血中コレステロール低下作用を持つため相互作用が懸念されるが、スタチン系、およびフィブレート系との併用試験において、重篤な副作用は報告されていない（資料No. 2-22, 2-44, 2-45）。

（「ヘルシーコレステ」安全性試験）

本申請食品「ヘルシーコレステ」の安全性を確認するため、通常の油を対照食として4週間のヒト試験を行った。（資料No. 2-46）

○試験実施要項

- ・ 総コレステロール値 180~200mg/dL、中性脂肪 200 mg/dL 以下の男性を対象に被験者を募集した。
- ・ 他は有効量試験と同様に実施した。

○試験プロトコルを以下に示す。

- ・ ランダム割付け、ダブルブラインド、プラセボコントロール群間並行比較で本申請品の安全性評価を試験した。
- ・ 試験期間中の摂取エネルギー、脂質摂取量、摂取コレステロール量は、「第6次改定日本人の栄養所要量」を参考に、それぞれ2200~2600Kcal/日、70~78g/日とした。なお試験期間中両群における栄養成分摂取量に有意な差は認められず、コレステロールの摂取量は約460mg/日であった。
- ・ 比較する対照油は、試験油と脂肪酸組成を合わせた食用油とし、試験油と対照油のそれぞれ14gの3倍量（42g）をパンに含有させ摂取した。

対照群（植物ステロール0.12g/日 n=11）

試験群（植物ステロール1.34g/日 n=11）

- ・ 試験期間中は、毎日全被験者に食事記録を取らせ、また食事記録内容の確認及び指導を栄養士が行う、食事管理を行った。
- ・ 通常食のウォッシュアウトとして、本試験開始2週間前から食事管理のみ行った

試験前および試験2週毎に身体および血液測定を実施した。また、本試験終了後2週間目に試験食による影響について追跡調査期間を設け、身体および血液測定を実施した。

試験スケジュールを図7に示す。

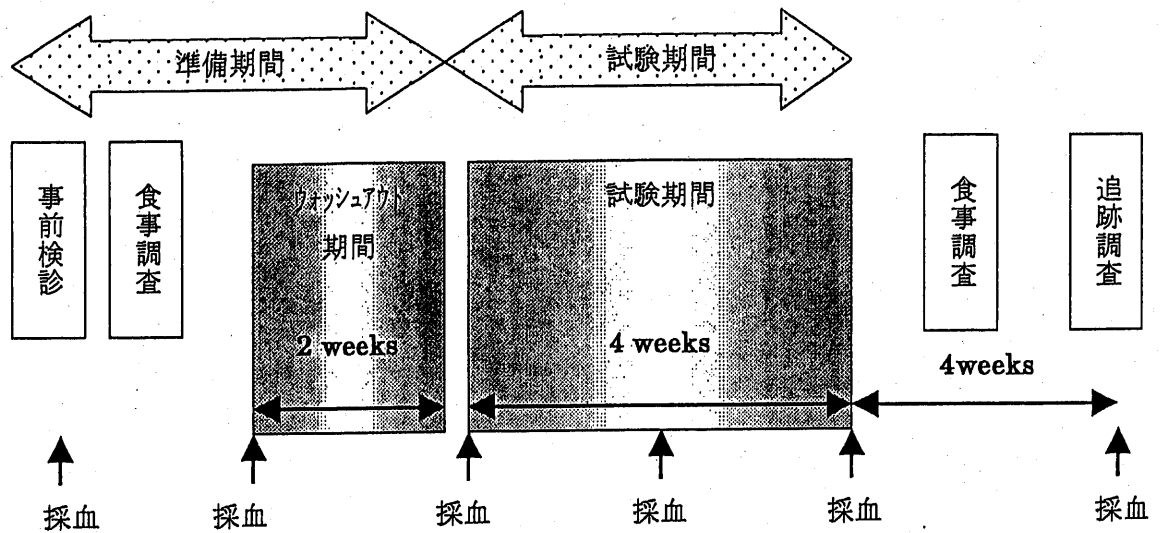


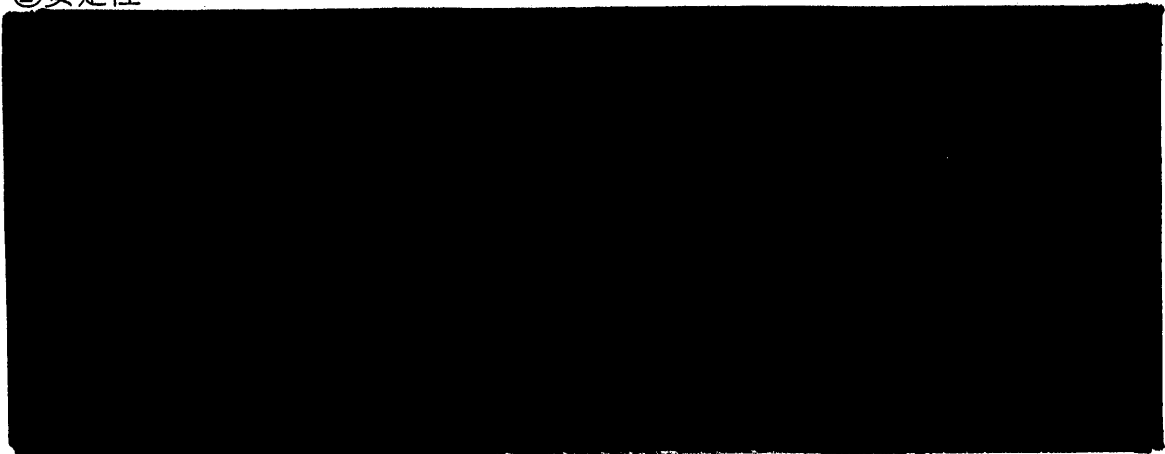
図7 安全性確認試験プロトコール

○安全性試験結果

試験食摂取4週間後に試験油はTC、LDL-C、ApoBを対照油に比べて有意に低下させた。その他の血中脂質、アポリポ蛋白に有意な変化は認められなかった。血清中の脂溶性ビタミン（ビタミンE、レチノール）や抗酸化物（βカロテン）に対しても有意な変化は認められなかった。試験油摂取群でβシトステロール、カンペステロールの血中濃度が対照群に比べ有意に高かったが、正常範囲内であった。生化学的パラメータについては両群とも変化は認められず、試験食によると考えられる副作用もなかった。

以上より、本申請品は通常用量の3倍を摂取することによっても副次作用を与えないことが確認された。

②安定性



(資料 No. 2-48)

[REDACTED]

[REDACTED]

(資料 No. 2-49)

以上の試験結果から「ヘルシーコレステ」は、調理油・卓上油として適正な商品特性を有していると考ええる。