

新開発食品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

平成15年10月28日付け及び平成16年1月19日付けで厚生労働大臣より、食品健康影響評価について意見を求められていた食品のうち「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」、「毎日海菜 海苔ペプチド」、「キューピーコントロール」、「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」については、平成16年4月16日に開催された新開発食品専門調査会(第8回、座長：上野川修一)において、食品健康影響評価に関する審議結果(案)が取りまとめられた。

また、本審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」等4品目の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集について

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」、「毎日海菜 海苔ペプチド」、「キューピーコントロール」、「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成16年5月6日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成16年6月2日(水)までの4週間

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

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、「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」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．当該食品の概要

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」(申請者：理研ビタミン株式会社)は、関与成分としてわかめペプチドを含んだ、ゼリー形態の食品であり、血圧が高めの方に適していることが特長とされている。1日の摂取目安量は1個(40g)であり、含まれる関与成分はわかめペプチド500mgとなっている。

このわかめペプチドは、わかめをプロテアーゼ処理してアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性を指標に最も高い活性を示したペプチド画分であり、主に3種のペプチド(フェニルアラニルチロシン、バリルチロシン及びイソロイシルチロシン)が関与していると考えられている。

3．安全性に係る試験等の概略

・食経験

わかめペプチドの原料であるわかめは縄文時代より日本人が食してきた海藻であり十分な食経験があるといえる。

・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

わかめペプチドの変異原性について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果、わかめペプチドに遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性はみられなかった。以上の結果から、わかめペプチドに遺伝毒性はないと判断された(引用文献)。

わかめペプチドについてラット雌雄各10匹を用いて急性毒性試験を実施した結果、2000mg/kgを単回経口投与しても、試験動物に死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重推移および剖検においてもわかめペプチド投与による影響は認められなかったことから、単回経口投与による致死量は雌雄ともに2000mg/kgより大きいことがわかった(引用文献)。

わかめペプチドについてラット雌雄各18匹を用いて90日間の反復投与毒性試験(わかめペプチド0、1000および2000mg/kg)を実施した結果、死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、病理組織学的検査および剖検において、わかめペプチド投与による影響は認められなかった。このことから無毒性量は雌雄ともに2000mg/kg以上であることがわかった(引用文献)。

SHRラットを用いたわかめペプチド長期摂取試験(7週齢のSHRラットにわかめペプチドを0~1%含む餌で10週間飼育)終了後に、心臓、肝臓、腎臓および脾臓を摘出し重量

測定および剖検を行った。その結果、いずれの臓器においても異常はみられず、臓器重量の群間差もみられなかった（引用文献 ）。

・ヒト試験

過剰摂取試験では健常成人 11 名（男性 7 名、女性 4 名；うち正常高値血圧者 6 名）を対象に、わかめペプチドの 1 日摂取目安量の 3 倍量（1500mg/日：500mg 含有ゼリーを 3 個/日）を 4 週間摂取させた。長期投与試験では、健常成人 10 名（男性 5 名、女性 5 名）および高血圧者 10 名（男性 6 名、女性 4 名）を対象に、わかめペプチドの 1 日摂取目安量（500mg/日：500mg 含有ゼリーを 1 個/日）を 12 週間摂取させた。両試験において、花粉症を除き、風邪症状、下痢などの有害事象が過剰摂取試験で 5 例、長期摂取試験で 4 例認められたが、いずれも試験食による有害事象や副作用ではないと判断された。血液検査では臨床的意義のある検査値の変動は観察されなかった。また尿検査においても異常変動は認められなかった（引用文献 ）。

有効性を検討する目的で実施した 3 群並行群間比較試験にて、軽症高血圧者を対象にわかめペプチド含有（300mg または 500mg）食品またはプラセボ食品を、それぞれ 18 名ずつ 8 週間摂取させた。その結果、試験食によると推察される血液検査、尿検査における異常変動、有害事象、副作用は認められなかった（引用文献 ）。

正常高値血圧者を対象に行った 2 群比較試験で、わかめペプチド含有（500mg）食品またはプラセボ食品をそれぞれ 30 名ずつ計 60 名に 12 週間摂取させた。その結果、試験食によると推察される血液検査値の異常変動、尿検査における異常変動、有害事象、副作用は認められなかった（引用文献 ）。

・その他

本食品に含まれるヨウ素は 0.1mg/個/日であり、日本人の所要量の約 2/3、許容上限摂取量の約 1/30 であり、わかめ吸いもの 1 食、海苔 1 枚とほぼ同じ含有量である。

本食品の摂取が、放射線ヨードを用いた甲状腺機能異常の診断や、バセドー病のアイソトープ治療に影響する可能性については、昆布、ひじきや大量のわかめ等の摂取を制限しなければならないとの見解（引用文献 ）はあるが、「わかめ」という表記がされていること等も含め問題はないものと考えられた。

・なお、本調査会では、本食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

「ヘルシープラス 野菜 M I X ゼリー」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（本食品の評価に当たって引用した文献）

RK001P の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(2002)

RK001P のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験：社内報告書(2002)

RK001P のラットを用いた単回経口投与毒性試験：社内報告書(2001)

RK001P のラットを用いる 90 日間経口投与による反復投与毒性試験：社内報告書
(2002)

Antihypertensive effects of hydrolysates of wakame (*Undaria pinnatifida*) and their angiotensin I- converting enzyme inhibitory activity. : *Ann. Nutr. Metab.*, 46, 259-267(2002)

わかめペプチド含有ゼリー状食品の過剰摂取及び長期摂取時における安全性：健康・栄養食品研究，5，83-97(2002)

わかめペプチド含有ゼリー状食品の軽症高血圧者に対する降圧作用：健康・栄養食品研究，5，67-81(2002)

わかめペプチド含有ゼリー状食品の正常高値血圧者に対する降圧作用：
Health Sciences (in press)

甲状腺疾患診療実践マニュアル(含 副甲状腺疾患) 第2版：文光堂、214-221(1999)

「毎日海菜 海苔ペプチド」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

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、「毎日海菜 海苔ペプチド」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

「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。また、海苔オリゴペプチド 100g 中には、活性の主要成分として 37.5mg 以上の AKYSY ペプチド (Ala-Lys-Tyr-Ser-Tyr ペプチド) が含まれている。当該食品の 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。

3．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細菌に対する変異原性を S9 mix の存在下及び非存在下で検討した。結果は陰性であった (最高濃度 5000 µg/plate) (引用文献)。

海苔オリゴペプチドについて、SD 系ラット雌雄各 5 匹を用いた単回投与毒性試験を行ったところ、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、また、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なかった。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)。

・ヒト試験

高血圧者 6 名 (うち 3 名が降圧剤服用者) 健常人 6 名を対象に、海苔オリゴペプチド 2g (AKYSY ペプチドとして 0.84mg 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、高血圧者群のうち、降圧薬を服用していた者

が3名いたが、いずれも急激な血圧の変動は観察されなかった（引用文献）。

健常人18名を被験者として、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食品を摂取目安量の3倍量となる1日当たり6g（海苔オリゴペプチド4.8g中AKYSYペプチドとして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った結果、両群ともに臨床上問題となる異常変動は観察されなかった。また、プラセボ群で2例、試験食群で1例の下痢が認められているが、いずれも一過性であり、臨床上問題は無いと考えられた（引用文献）。

降圧剤を服用していない軽症及び中等症高血圧者38名を対象に、海苔オリゴペプチド顆粒状食品2.0g/日（AKYSYペプチドとして0.6mg/日）を8週間摂取させる二重盲験比較試験を実施したところ、摂取期間中、下痢・軟便が6名に、頭痛・発熱が5名に認められたが、プラセボ群との群間差はなかったことから、試験食との因果関係は乏しいと判断された。これ以外に、試験食と因果関係があると考えられる副次作用は認められず、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤に見られやすい空咳、皮膚症状も見られなかった。摂取後の観察期間では、海苔オリゴペプチド摂取の中断によるリバウンド作用も観察されなかった（引用文献）。

正常高値血圧者30名及び軽症高血圧者51名の計81名を対象に、海苔オリゴペプチド顆粒状食品2.0g/日（AKYSYペプチドとして0.6mg/日）を84日間摂取させる二重盲験比較試験を実施したところ、血液検査、尿検査に関して摂取前後で一部有意な変化が見られたが、群間差がなかったことから臨床上問題となる変動とは考えられなかった。なお、下痢・軟便、風邪症状が試験食群及びプラセボ群で認められたが、いずれも自然軽快しており、また、空咳、頭痛、めまい、皮疹、皮膚掻痒感、味覚障害、ふらつきなどの事象は認められなかった（引用文献）。

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ペプチドとして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、過剰な血圧低下や血液・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、試験食との因果関係が疑われる頭痛、めまい、消化器症状等の有害事象も認められなかった（引用文献）。

ACE阻害剤などの降圧薬を服用している正常高値血圧者が本食品を摂取した場合の影響について抜き出して考察したところ、12例（うちACE阻害剤服用は5例）において、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに臨床上問題となるような低下は認められなかった。（引用文献）

・なお、本調査会では、本食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

「毎日海菜 海苔ペプチド」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（本食品の評価に当たって引用した文献）

NOP の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(1999)

NOP のラットにおける単回投与毒性試験：社内報告書(1999)

海苔オリゴペプチドのヒト摂取試験：社内報告書(1999)

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：社内報告書(2001)

海苔オリゴペプチドの軽症及び中等症高血圧者に対する血圧降下作用：日本臨床栄養学会誌、24、1、30-37(2002)

「海苔オリゴペプチド含有食品」の長期摂取による正常高値および軽症高血圧者に対する有効性と安全性：日本健康科学学会誌 20(1)91-102(2004)

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)

海苔オリゴペプチドの正常及び高血圧者に対する影響：医学と薬学、44(2)、297-306(2000)

「キューピーコントロール」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

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、「キューピーコントロール」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

「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。

植物ステロールは、主なものとしては、 β -シトステロール、カンペステロール、スティグマステロール、ブラシカステロールなどで、本食品には主に大豆由来の β -シトステロールを主成分とする植物ステロールが用いられている。

そのため、本食品に含まれる植物ステロールについて、 β -シトステロールの安全性に関する試験等を中心に、以下、審議を行った。

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、植物ステロールを日常的に摂取している。植物ステロールは植物油にとくに多く、ココア、落花生、プロッコリーにも多く含まれている(引用文献)。

日本人の植物ステロールの摂取量は 1 日あたり、大学食堂での調査で、400mg(引用文献)、 373 ± 25 mg(引用文献)との報告があり、また、6~12 歳の児童における植物ステロール摂取量は、 137 ± 65 mg(引用文献)との報告がある。いずれの報告においても、植物ステロールの組成は、 β -シトステロールが 50~70%を占め、カンペステロール約 20%他であった。

植物ステロールは、日本では既存添加物として食品への使用が認められており、また、既に植物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。米国では植物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)。

・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 の遺伝毒性試験(ラット骨髄小核およびラット肝臓の予定外 DNA 合成評価(UDS))を行い、いずれの試験においても遺伝毒性を示す結果は得られなかったとの報告がある(引用文献)。

マウスおよびラットに投与可能な最高濃度で、大豆油不ケン化物（植物ステロール 40～50%）を単回経口投与したところ、死亡例は無く、LD₅₀は 8,000mg/kg 以上と推察された（引用文献）。

大豆油不ケン化物（植物ステロール 40～50%）を粉末飼料に混合（2,250～9,000mg/kg/day）し、ラットに 1 ヶ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、亜急性毒性試験でコレステロール吸収阻害に伴う肝臓脂質（主にコレステロール）の減少によると考えられる雌性ラットの肝臓重量の低下が見られた。また、慢性毒性試験ではラットが気管支炎と肺炎を併発したが、いずれもウイルス性の疾患と考えられ、摂取した大豆油不ケン化物との因果関係はないと判断した。また、胎仔試験で外脳症に伴う裸眼症 1 例が見られたことについては、60～1500mg/kg/day 投与のうち、600mg/kg/day 群での 1 例のみであり、植物ステロールの影響によるものではないと判断された（引用文献）。

植物ステロールの脂肪酸エステルを 0、0.16、1.6、3.2、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（1 群各 20 匹）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との報告がある（引用文献）。

大豆油不ケン化物（植物ステロール 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、食餌性要因とは考え難いとされている（引用文献）。

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 の大豆油不ケン化物（植物ステロール 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）。

ラット（1 群各 10 匹）に対して 5% β -シトステロールを含有した食餌を 8、12、22 ヶ月間、イヌ 3 匹に対して 0.5g/kg 体重/日の β -シトステロールを 22 ヶ月間、及びイヌ 7 匹に対して 1.0g/kg 体重/日の β -シトステロールを 8 ヶ月間（3 匹）、22 ヶ月間（4 匹）、ウサギ 6 羽に対して 4%の β -シトステロールを含む食餌を 348～842 日間、ウサギ 6 羽に対して 4%の大豆ステロールを含有した食餌を 70 日間（3 羽）、212 日間（3 羽）摂取させた結果、全ての試験において、血液学的、組織病理学的に毒性学的な所見は認められなかった（引用文献）。

ラット 233 匹を用いた 2 世代生殖試験において、植物ステロールエステル換算で 2.5-9.1g/kg 体重/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、一般症状、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）。

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

一遺伝子の転写活性について酵母を用いたスクリーニングを行ったところ、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 体重/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促進されなかった（引用文献）。

・ヒト試験

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、血清脂質以外の血液学検査、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、
-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）。

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濃度にも有意な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）。

この他、植物ステロールを用いた試験が幾つか報告されている。

健常成人男女各12名（平均年齢36歳、平均BMI24kg/m²）を対象に、対照マーガリンを40g/日で男性は21日間、女性は28日間投与し、その後、男性及び女性を無作為に2群に分け、1群には対照マーガリンを他の1群には植物ステロール8.6g/40g含有マーガリンを40g/日で、男性には21日間、女性には28日間投与した結果、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との報告がある（引用文献）。

健常な男女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ず、また、臨床検査値においても異常な変動は見られなかったとの報告がある。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、
-および
-カロテン濃度が対照群と比べて有意に低かったが、正常範囲内であった（引用文献）。

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、
-及び
-カロテン濃度が有意に減少した以外は血清脂溶性ビタミン濃度に影響はなかったと報告されている（引用文献）。

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、
-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と報告されている（引用文献）。

高コレステロール血症者 155 人を対象に 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、血液学検査に問題となる変化は認められず、血清脂溶性ビタミン濃度の減少は引き起こさなかったと報告されている（引用文献）。

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と報告されている（引用文献）。

・その他

植物ステロールの消化・吸収について、経口摂取された植物ステロールは、十二指腸で胆汁酸ミセルに溶解し、また多くは、エマルションの形態で存在しており、小腸吸収上皮細胞に取り込まれる量は少ないと考えられる（引用文献^{21 22}）。

植物ステロールについては腸管からほとんど吸収されないが、一部取り込まれたとしても、ATPを利用して再び小腸内腔に排泄されるか、カイロミクロンに取り込まれてリンパ管に放出されて体内に取り込まれると考えられる（引用文献²⁰）。

稀な遺伝性代謝疾患である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、シトステロールの代謝回転が遅く、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)への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。ほとんどの場合、幼若期より著しい黄色腫が見られ、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^{23 24 25 26}）。

・なお、本調査会では、本食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

「キューピーコントロール」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（本食品の評価に当たって引用した文献）

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：日本栄養・食糧学会誌 39、308-320（1986）

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：臨床栄養 58:263-268(1981)

Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese diet：J.Nutr.Sci.Vitaminol.32:363-372(1986)

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：日本栄養・

食糧学会誌, 54: 291-296

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）

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 7. Assessment of mutagenic activity of phytosterols, phytosterol esters and the cholesterol derivative, 4-cholesten³one : Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)

大豆油不ケン化物：薬事研究会編，月間薬事 16(9)、77-78 (1974)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters—a novel functional food : Food Chem. Toxicol 37, 521-532 (1999)

Sitosterol feeding—chronic animal and clinical toxicology and tissue analysis— : Circulation Research 6, 373-382 (1956)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol ester - a novel functional food : Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assay : Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)

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 : J Oleo Sci, in press

Minimal Effective Dose of Plant Sterol on Serum Cholesterol Concentration in Japanese Subjects and Safety Evaluation of Plant Sterol Supplemented in Mayonnaise : J Oleo Sci, in press

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 : Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)

Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women : J. AM. Coll. Nutr. 20, 307-319 (2001)

Cholesterol reduction by different plant sterol mixtures and with variable fat intake : Metabolism 48, 575-580 (1999)

Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project : J. Pediatr 136, 503-510 (2000)

Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects : AM. J. Clin. Nutr. 69, 403-410 (1999)

Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects : Eur. J. Nutr. 40, 66-73 (2001)

Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia : Br. J. Nutr. 86, 233-239 (2001)

21 ステロールの吸収機構に関する研究：日本農芸化学会誌 65 : 1729-1734(1991)

22 Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention :

Curr.Opin.Lipiology9 : 527-531(1998)

- 23 シトステロール血症と ABCG 蛋白 : 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)
- 24 Sluggish sitosterol turnover and hepatic failure to excrete sitosterol into bile cause expansion of body pool of sitosterol in patients with sitosterolemia and xanthopmatosis : Arterioscler Thromb 11, 1287-1294 (1991)
- 25 Increased plasma cholesterol and 5 -saturated plant sterol derivatives in subjects with sitosterolemia and xanthomatosis : J Lipid Res 26, 203-209 (1985)
- 26 シトステロール血症 : 日本臨床 59(3)、344-347 (2001)

「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」に係る食品健康影響評価に関する評価結果(案)

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、「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」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 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」(申請者：明治製菓株式会社)は、関与成分としてフッ素含有緑茶抽出物を含むガム形態の食品であり、虫歯になりにくい歯を作ることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、4枚(1回1枚)であり、4枚(約9.8g)あたりの関与成分は約84mgとなっている。

当該食品に使用される緑茶抽出物には100g当たり、最大でカフェイン5500mg、フッ素190mg、カテキン5900mgが含有されている(引用文献)。これを本食品1日当たりの摂取目安量に換算すると、最大でカフェイン4.62mg、フッ素0.16mg、カテキン5.17mgとなる。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

当該食品は緑茶抽出物を配合している。食品としての茶の歴史は古く、わが国には9世紀初頭に伝来した。13世紀初頭に現在の緑茶とほぼ同質の発酵のない蒸し製の茶がもたらされた(引用文献)。わが国の緑茶の国内消費量は約10万tであり、国民1人あたりの消費量は茶葉換算で年間800g程度となる。このことから1日あたりの茶の消費量はおよそ2.2gと推計される(引用文献)。

また、緑茶中のフッ素の含有量は、煎茶で90~160ppm、番茶で150~350ppmとなっている(引用文献)。

カフェインのヒトの最小致死量は192mg/kgである(引用文献)。また、カフェインはヒトに1g以上与えると動悸、不眠、悪心、嘔吐などの副作用が現れるが、薬用量である0.1-0.3g/回の投与でもこれらの副作用が現れることがある(引用文献)。

・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

ネズミチフス菌および大腸菌を用いて、当該緑茶抽出物の復帰突然変異試験を行なったところ、いずれの試験群でも復帰突然変異コロニー数は陰性対照群の2倍以内であり突然変異誘発能は認められなかった(引用文献)。

チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いて、当該緑茶抽出物の染色体異常誘発性を検討したところ、短時間処理法の代謝活性化による場合、及び48時間連続処理法では染色体異常の発生率は5%未満で陰性であった。短期間処理法の代謝活性化によらない場合、及び24時間連続処理法では、数的異常の出現率は5%未満であったが、構造異常の出現率は擬陽性あるいは陽性値を示すものがあった(引用文献)。

雄性マウス18匹を用いて、当該緑茶抽出物を500mg/kg/日、1000mg/kg/日、2000mg/kg/日で各2日間摂取させたところ、2000mg/kg/日の投与でも小核発現率は陰性対照群と同

程度で、統計学的有意差もなく、小核誘発性は認められなかった。全赤血球中の幼若赤血球の比率も陰性対照群と同程度で、統計学的有意差もなく、骨髄への影響も認められなかった（引用文献）。

なお、カテキンについては、サルモネラ菌、大腸菌を対象とした Ames 試験、チャイニーズハムスター培養細胞を対象とした *in vitro* 染色体異常試験の結果については陽性であったが、マウス骨髄細胞を対象とした *in vivo* 小核試験では陰性であったと報告されている。（引用文献）

ラット各群雌雄 10 匹を用いて、当該緑茶抽出物の急性経口投与毒性試験（0、500、2000、4000mg/kg 単回投与）を行なったところ、2000mg/kg 単回投与で眼瞼下垂が、また、4000mg/kg 単回投与群では、眼瞼下垂、自発運動抑制が認められたが、いずれも翌日には回復していた。なお、投与群及び対照群の剖検所見では異常は認められず、無毒性量は 500mg/kg と推察された（引用文献）。

ラット各群雌雄 6 匹に、当該緑茶抽出物の 91 日間反復経口投与試験（0、500、1000、2000mg/kg/日）を行ったところ、500mg/kg 群では対照群と変化なかったが、1000mg/kg 群では、体重増加抑制、総コレステロール値上昇、副腎の脂肪滴数の増加が認められた。2000mg/kg 群では、1000mg/kg 群の時の症状に加えて尿量、カリウム濃度の上昇、尿沈渣結晶数の増加が見られた。よって 1 日当たりの無毒性量は雌雄ともに 500mg/kg と推察された。（引用文献）

・ヒト試験

健康な男女 19 名（20～30 代）を対象に当該食品を 1 日 4 回（1 回 20 分咀嚼）2 週間連続して摂取する試験において、摂食期間前後の体調の変化についてのアンケートを実施したところ、排便の状態の変化、吐き気、味覚の変化などは特に自覚されることなく、また尿中フッ化物イオン量の変化にも有意な差は認められなかった（引用文献）。

男性 20 名（30-62 歳）および閉経後の女性 19 名（43-65 歳）を対象に茶由来のカテキンを添加した茶飲料（カテキン量 558mg/本/日）による 12 週間の摂取試験を行ったところ、血液学検査、尿検査、問診結果において副次的作用は認められなかった（引用文献）。

フッ化物による子供の死亡事故例（27 ヶ月女児 1 人、3 歳女児 2 人）から、フッ化物の推定中毒量（PTD）は 5mgF/kg と考えられる（引用文献）。

米国公衆衛生局がフッ化物の効用と毒性に関する全世界の 700 編近い論文・資料を分析してフッ化物の長期摂取のヒトへの影響を考察したところ、フッ化物は米国や英国において、水道水や飲料水などから摂取され、その濃度は 0.7～2.7mg/l と推定されているが、水道水のフッ素化とがん発生率の増加の間に何ら相関は見られなかったと報告されている（引用文献）。

青森県北津軽地区において、約 12 年間に渡り飲料水中のフッ素濃度と歯牙フッ素症の発現の関係について疫学調査を行ったところ、飲料水中のフッ化物濃度が 0.95ppm 以下であれば飲料水フッ化物による歯牙フッ素症発症の問題はないことが報告されている（引用文献）。

- ・なお、本調査会では、本食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

「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」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。

5．引用文献(本食品の評価に当たって引用した文献)

カメラアエキスM J 3 検体の栄養成分および熱量に関する試験結果：社内報告書 (2003)

茶の湯の歴史：朝日選書(1990)

茶の科学：朝倉書店(1991)

茶関係資料：日本茶業中央会(2003)

Caffeine：The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data Edition II 664C (1988)

カフェイン：第 12 改正 日本薬局方解説書 廣川書店 C799-805 (1991)

カメラアエキスM J の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書 (2003)

カメラアエキスM J のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験：社内報告書 (2003)

カメラアエキスM J のマウスを用いる小核試験：社内報告書 (2003)

厚生省などによる食品添加物の変異原性評価データシート：Environ. Mutagen Res. 22, 27-44 (2000)

カメラアエキスM J のラットにおける急性経口投与毒性試験：社内報告書 (2003)

カメラアエキスM J のラットにおける 3 ヶ月反復投与毒性試験：社内報告書 (2003)

緑茶抽出物配合ガム摂食による歯の耐酸性への影響に関する検討：健康・栄養食品研究 (投稿中)

カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用：Prog.Med. 22, 2189-2203 (2002)

The Physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride：J.Dent.Res. 69, 539-549 (1990)

REVIEW OF FLUORIDE BENEFITS and RISKS ・ Health Risk Assessment of Fluoride, Findings and Conclusions: Report of the Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs (1991)

天然フッ素地区・北津軽における飲料水中フッ素濃度別の歯牙フッ素症発現に関する疫学的研究：口腔衛生学雑誌 37、688-696 (1987)