



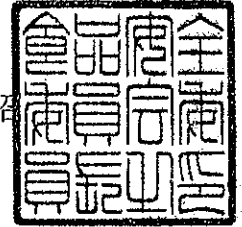
府食第637号

平成16年6月10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
ヘルシープラス 野菜MIXゼリー	理研ビタミン(株)
毎日海菜 海苔ペプチド	(株)白子
キューピーコントロール	キューピー(株)

(別添1)

「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

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①②)。

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③)。

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④)。

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⑤)。

・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⑥)。

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⑦)。

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⑧)。

・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⑨)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MIX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)

① RK001Pの細菌を用いる復帰突然変異試験:社内報告書(2002)

- ② 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)
- ③ 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)
- ④ 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)
- ⑤ Antihypertensive effects of hydrolysates of wakame (*Undaria pinnatifida*) and their angiotensin I- converting enzyme inhibitory activity. : Ann. Nutr. Metab., 46, 259-267(2002)
- ⑥ 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)
- ⑦ 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)
- ⑧ 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)
- ⑨ 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)

(別添2)

「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

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 μ g/plate) (引用文献①)。

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②)。

・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③）。

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、臨床上問題はないと考えられた（引用文献④）。

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⑤）。

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、皮膚搔痒感、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⑥）。

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⑦）。

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③⑧）

・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

「毎日海藻 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）

- ① NOP の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(1999)
- ② NOP のラットにおける単回投与毒性試験：社内報告書(1999)
- ③ 海苔オリゴペプチドのヒト摂取試験：社内報告書(1999)
- 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：社内報告書(2001)
- ⑤ 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)
- ⑥ 「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)
- ⑦ 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)
- ⑧ 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)

(別添3)

「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

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、ブロッコリーにも多く含まれている(引用文献①)。

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②)、 373 ± 25 mg(引用文献③)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④)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⑤)。

・*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⑥）。

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⑦）。

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⑦）。

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⑧）。

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⑦）。

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⑦）。

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⑨）。

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⑩）。

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一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⑪)。

・ヒト試験

健康者および軽度高コレステロール血症の男性 46 名を無作為に 23 名ずつ 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、 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⑫)。

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⑬)。

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。

健康成人男女各 12 名 (平均年齢 36 歳、平均 BMI 24kg/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⑭)。

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、 α -および β -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⑮)。

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⑯⑰)。

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と報告されている（引用文献⑱）。

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サプリメントを 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⑲）。

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⑳）。

・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㉑㉒）。

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⑭㉓）。

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㉔㉕㉖㉗）。

・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）

- 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：日本栄養・食糧学会誌 39、308-320（1986）
- 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：臨床栄養 58:263-268（1981）
- ③ Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese

diet : J. Nutr. Sci. Vitaminol. 32:363-372(1986)

- 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:日本栄養・食糧学会誌, 54:291-296
- ⑤ 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 Safety evaluation of phytosterol esters. Part 7. Assessment of mutagenic activity of phytosterols, phytosterol esters and the cholesterol derivative, 4-cholesten-3-one : Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)
- ⑦ 大豆油不ケン化物:薬事研究会編, 月間薬事 16(9)、77-78 (1974)
- ⑧ 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)
- ⑨ Sitsterol feeding—chronic animal and clinical toxicology and tissue analysis— : Circulation Research 6, 373-382 (1956)
- ⑩ 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)
- ⑪ Safety evaluation of phytosterol esters. Part1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assay : Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)
- ⑫ 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
- ⑬ 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
- ⑭ Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microfloracontent, faecal Bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidemic volunteers consuming a controlled diet either with or withoutg a phytosterol ester-enriched margarine : Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)
- ⑮ 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)
- ⑯ Cholesterol reduction by different plant sterol mixtures and with variable fat intake : Metabolism 48, 575-580 (1999)
- ⑰ 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)
- ⑱ Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesteroleic subjects : AM. J. Clin. Nutr. 69, 403-410 (1999)
- ⑲ Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects : Eur. J. Nutr. 40, 66-73 (2001)
- ⑳ Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia : Br. J. Nutr. 86, 233-239 (2001)

- ⑳ 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)
- ㉑ Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention：Curr. Opin. Lipiology9：527-531(1998)
- ㉒ 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)
- ㉓ Sluggish sitosterol turnover and hepatic failure to excrete sitosterol into bile cause expansion of body pool of sitosterol in patients with sitosterolemia and xanthomatosis：Arterioscler Thromb 11, 1287-1294 (1991)
- ㉔ Increased plasma cholesterol and 5 α -saturated plant sterol derivatives in subjects with sitosterolemia and xanthomatosis：J Lipid Res 26, 203-209 (1985)
- ㉕ シトステロール血症：日本臨床 59(3)、344-347 (2001)