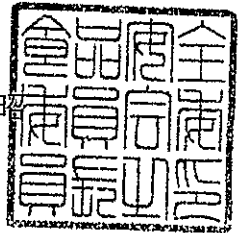




府食第676号
平成17年7月7日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 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の通知について

平成16年5月28日付け厚生労働省発食安第0528002号をもって貴省から当委員会に対し意見を求められた食品のうち、「リメイク コレステブロック 粒」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、審議結果については、別添のとおりです。

「リメイク コレステブロック 粒」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、「リメイク コレステブロック 粒」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5月28日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「リメイク コレステブロック 粒」(申請者:協和発酵工業株式会社)は、関与成分としてリン脂質結合大豆ペプチド(以下 CSPHP と記述)を含む錠剤形態の食品であり、血中コレステロール値が高めの方に役立つことが特長とされている。

1日当たり摂取目安量は3g(2包14粒)であり、含まれる関与成分は摂取目安量とほぼ同量である。

CSPHPは、消化管内において胆汁酸ミセルへのコレステロールの溶解性を抑制する作用をもつと考えられており、分離大豆タンパク質をプロテアーゼで処理して得られる分子量8,000を中心に分布するタンパク質部分分解物と、リン脂質(酵素分解レシチン)との結合体であり、分画、濃縮等を行われていない。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

大豆は豆腐・味噌・納豆や醤油等の伝統食品として利用されてきた。日本における大豆総消費量は約500万トンで、その内の約400万トンは製油用、約100万トンは食品用に利用されている。(引用文献①)

本食品の原料となる大豆タンパク質および酵素分解レシチンはいずれも天然の大豆中に含有されている成分であり、大豆中のタンパク質含有量は約35%、レシチンは約0.5%とされている。また、木綿豆腐1丁(250g)中には約16.5g、納豆1パック(50g)中には約8.3gのタンパク質を含んでいる。(引用文献②)

なお、本食品の1日摂取目安量3gは、タンパク質約2.4g、レシチン約0.6gから構成されており、日本人の大豆・加工品からのタンパク質平均摂取量約5g/日の約半分、レシチン約3g/日の約1/5の量である。(引用文献③④)関与成分およびその1日摂取目安量が同じ食品(粉末飲料形態、同社製)が既に特定保健用食品として平成12年12月に許可され、販売されている。

また本食品原料の一つである酵素分解レシチンは米国食品医薬品庁(FDA)において一般に安全と認められる物質(GRAS物質)として認定を受けている。(引用文献⑤)

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

CSPHPについて、*Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537及び*Escherichia coli* WP2 *uvrA*を用いて、復帰突然変異試験を実施したところ、代謝活性化の有無に関わらず復帰変異コロニー数は、いずれの菌株においても陰性対照と比較して2倍以上には

増加しなかったことから、CSPHP は変異原性を有しないと判定された。(引用文献⑥)

雄ラット5匹に対し、4g/kgの酵素分解レシチンを、摂食及び絶食の各条件下、単回投与したところ、いずれの群においても死亡や重篤な消化管の障害などは認められなかった。また、酵素分解レシチン2g/kgを2週間連続経口投与したところ、体重増加抑制や問題となる変化は認められなかった。(引用文献⑦)

雌雄各15匹のラットに対し、酵素分解レシチン500、1000、2000mg/kgを91日間反復経口投与したところ、いずれの群においても死亡例はなく、一般状態で特記すべき症状も認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査においても毒性を示唆する所見は認められなかった。(引用文献⑧)

雌雄各10匹のラットに対し、CSPHPを2250mg/kg/日(低用量)及び4500mg/kg/日(高用量)90日間反復経口投与したところ、いずれの群においても死亡例はなく、一般状態で切歯の破折及び眼周囲の血様物付着が散発的に少数例にみられたが、投与後の症状に異常はみられなかった。体重測定、摂餌量算出、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、病理解剖学的検査及び器官組織摘出、器官重量の測定、病理組織学的検査のいずれの項目においても毒性を示唆する所見は認められなかった。CSPHPをラットに90日間反復経口投与した際の無毒性量は、4500mg/kg/日を超えると考えられ、この用量はヒトの想定摂取量の90倍に相当した。(引用文献⑨)

・ヒト試験

血清コレステロール値の平均が220~240mg/dlとなるように、成人男女75名を3群に分け、本食品またはプラセボによりCSPHP0g、1.5g、3gを、1日2回(朝・昼・晩の内、任意の2回)、12週間摂取させたところ、3g/日摂取群において総コレステロール及びLDLコレステロール値が変動した他は、いずれの群においても临床上および一般生化学検査値に異常は認めなかった。(引用文献⑩)

血清コレステロール値が220mg/dl以上の成人男性21名を3群に分け、CSPHP換算で0、3、6g/日を粉末飲料形態にて1日4回(朝・昼・夕食後及び就寝前)3ヶ月間摂取させたところ、3、6g/日摂取群において、血清総コレステロール値は有意な低値を示し、用量依存性であった。試験期間中の有害事象等はみられなかった。(引用文献⑪)

血清総コレステロール値が180~260mg/dlの成人男女30名を2群に分けプラセボ又は本食品を42錠/日(CSPHP9g/日(一日摂取目安量の3倍))を夕食時に4週間摂取させたところ、試験群における血液生化学検査値の変動として、摂取2週間後のヘモグロビンA_{1c}、カリウム(K)および塩素(Cl)、摂取4、6週間後のアルブミンおよびマグネシウム(Mg)、摂取2、4、6週間後のアルブミン/グロブリン比(A/G比)、摂取6週間後のナトリウム(Na)及び平均赤血球容積(MCV)、摂取4週間後のクレアチニンに有意な低下が認められた。プラセボ群においては、摂取2週間後の平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、摂取4週間後の平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)摂取6週間後のアルブミン及びMg、摂取2、4、6週間後のA/G比に有意な低下が認められた。これらの変動はいずれも基準値内であり、临床上問題となる異常所見は認められなかった。また、血清脂質成分値のうち、遊離脂肪酸が有意に低下したが、その他の項目に有意な変動は認められなかった。試験期間中、の有害事象として両群において風邪症状や下痢等があったが、

いずれも軽度、一時的なものであり、また対照群においても認められたことから、被検査との因果関係は低いものと判断された。(引用文献⑫)

健常成人男性 91 名を対象に、卵黄を 1 日当たり 2 個分、3 週間摂取させたところ、血清総コレステロール値が非摂取時と比較して卵黄負荷 1 週目から有意に上昇することが認められた。このうち、卵黄負荷に対する応答性が明瞭であった 23 名(平均総コレステロール値 169.5 ± 4.5 mg/dl) を 4 群に分け、卵黄 2 個/日と同時に各群に CSPHP が 0、3、6、9g/日となるように調製した粉末飲料を 1 日 3 回(朝・昼・夕食後) 3 週間摂取させたところ、いずれの摂取群においても初発のレベルを維持し、摂取目安量の 3 倍量である 9g を 1 ヶ月摂取した群においても臨床上問題となる副作用は認められなかった。(引用文献⑬)

血清総コレステロールが 200 mg~280 mg/dl の成人男性を 2 群に分け、CSPHP 換算で 3g/日となる味噌汁又はプラセボを 1 日 1 回、3 ヶ月間摂取させたところ、CSPHP 摂取群において、血清総コレステロール値は有意に低下、LDL-コレステロール値は 1 ヶ月目から有意な低下が認められたが、HDL-コレステロール値には影響は認められなかった。試験期間中、臨床的な異常は認められず、血清分析の結果、一般生化学的指標及び脂溶性ビタミン (VE、VD、 β -カロチン) への影響も認められなかった。(引用文献⑭)

・その他

本食品の関与成分が有するとされる腸管でのコレステロール吸収抑制作用により、シクロスポリン等脂溶性の医薬品との併用による影響が現れる可能性については、申請者は、本成分が、各種脂溶性ビタミンに影響を及ぼさないことを確認しており、脂溶性の医薬品についてもその可能性は少ないと考えているが、念のため、「医薬品の効果に影響がある可能性がありますので、医師にご相談ください」との内容の表示を行うことを予定している。

本食品の 1 日摂取目安量は 14 粒であるが、7 粒を 1 包とし、1 日摂取目安量の 2 包を一綴りとしている。1 日摂取目安量に達するための摂取粒数が多く、また、1 日摂取目安量を包装により明確に示すことにより、形態面から過剰摂取しにくいものとなっている。

・なお、新開発食品専門調査会では、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

「リメイク コレステブロック 粒」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、本食品と脂溶性の医薬品を併用することで、医薬品の作用を低下させる等の影響が考えられることについて、念のため、注意喚起を行う必要があると考えるので申し添える。

5. 引用文献 (本食品の評価に当たって、引用した文献)

- ① 新版 食材図典 (生鮮食材篇). 小学館(2003):318.
- ② 五訂 日本食品成分表. 医歯薬出版(2001):34-36.
- ③ 厚生労働省平成14年度国民栄養調査結果より試算
- ④ リン脂質の栄養と生理機能. オレオサイエンス(2002)2:12.
- ⑤ FDA 21CFR part184. Direct food substances affirmed as Generally Recognized as Safe (GRAS). Enzyme-Modified Lecithin, *Federal Register*61(1996): 45886-45889.
- ⑥ KR-1552 の細菌を用いる復帰突然変異試験. 社内報告書 (1997) .
- ⑦ EML の安全性に関する研究—ラットにおける急性及び簡易亜急性毒性試験—. 社内報告書(1984).
- ⑧ EML、AG の安全性に関する研究—ラットの経口投与による亜急性毒性試験—. 社内報告書(1986).
- ⑨ リン脂質結合大豆ペプチドのラットにおける90日間反復投与毒性試験. 社内報告書 (1998) .
- ⑩ 堀 悟郎, 保田 国伸, 菅原 伸治, 長岡 利, 山元 一弘. リン脂質結合大豆ペプチド含有錠剤摂取がコレステロール高値者の血清コレステロールレベルに及ぼす影響. *薬理と治療*(2003) 31. 571-8.
- ⑪ Hori G, Wang MF, Chan YC, Komatsu T, Wong Y, Chen TH, Yamamoto K, Nagaoka S, Yamamoto S. Soy protein hydrolyzate with bound phospholipids reduces serum cholesterol levels in hypercholesterolemic adult male volunteers. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* (2001) 65: 72-78.
- ⑫ リン脂質結合大豆ペプチド (CSPHP) 含有錠剤」の過剰摂取時の安全性試験. 社内報告書 (2005) .
- ⑬ 堀 悟郎, 山元 一弘, 神谷 俊一, 原 孝博, 長岡 利, 本谷 宣孝, 山本 茂. リン脂質結合大豆ペプチドが卵黄負荷時の成人男性の血清コレステロールレベルに及ぼす影響. *日本臨床栄養学会雑誌* (2000) 22: 21-27.
- ⑭ 堀 悟郎, 柿沼 俊助, 長岡 利, 山元 一弘. リン脂質結合大豆ペプチド含有即席味噌汁摂取が成人男子の血清コレステロールレベルに及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* (投稿中) .