

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16年5月28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、「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミンK₂」については、平成16年9月27日に開催された新開発食品専門調査会(第16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. 「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミン K₂」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

「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミン K₂」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10月7日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成16年11月3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・情報等をとりまとめ、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、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

「キユーピー 骨育 カルシウム&ビタミンK₂」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、「キユーピー 骨育 カルシウム&ビタミンK₂」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

「キユーピー 骨育 カルシウム&ビタミンK₂」（申請者：キユーピー株式会社）は、関与成分としてビタミンK₂（メナキノン - 4）を含む錠剤形態の食品であり、骨の健康が気になる方に適することが特長とされている。

1日当たり摂取目安量は2粒（3g）であり、2粒中に含まれる関与成分はビタミンK₂ 1500 μg（1.5mg）となっている。また、2粒中には、卵殻カルシウムが 250mg 含有されている。

なお、ビタミンKは、天然には、K₁（フィロキノン）とK₂（メナキノン）の2種類が存在し、さらにビタミンK₂には、種々の同族体が存在することが知られているが、そのうちの 하나가メナキノン - 4（以下、MK - 4）である。

3．安全性に係る試験等の概略

・食経験

ビタミンK₂のMK - 4は、「メナキノン（抽出物）」の成分のひとつであり、メナキノン（抽出物）は、食品添加物（既存添加物、強化剤）として認められている。また、卵殻カルシウムも卵殻未焼成カルシウムとして、既存添加物として認められている。（引用文献）

また、既許可の特定保健用食品でビタミンK₂が関与成分の食品（納豆）があり、ビタミンK₂のメナキノン - 7（以下 MK - 7）を1日摂取目安量として 650 μg 含んでいる。なお、ビタミンK₂類は体内でMK - 4に変換されていると考えられている。（引用文献）

MK - 4を多く含む食品は、納豆（13ng/g）、マーガリン（90ng/g）、バター（110ng/g）等である。なお、納豆はMK - 7を 8,636ng/g 含有する。（引用文献）

平成 14 年国民栄養調査結果によると、日本人のビタミンK平均摂取量は 260 μg/日（全国、総数）、カルシウム平均摂取量は 546 mg/日（全国、総数）である。（引用文献）

第六次改定日本人の栄養所要量によると、ビタミンK₂は、牛乳・乳製品、肉、卵、果物及び一般野菜類に比較的多く存在し、腸内細菌によっても産生されているとされている。ビタミンKの所要量は、成人男性で 65 μg、女性 55 μg であり、また、ほとんど全ての人に健康上悪影響を及ぼす危険性のないとして定められた許容上限摂取量は、1日当たり、成人（男女）で 30,000 μg とされている。カルシウムの所要量は、成人では 600mg（18～29 歳男性のみ 700mg）その許容上限摂取量は 2,500mg とされている。（引用文献）

・ in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

ビタミンK₂の変異原性について、Bacillus subtilis H17、M45 および Escherichia coli W3110、p3478 を用いた修復能試験を行ったところ、0.1~50mg/mL の濃度(0.1mL/円形ろ紙)で致死感受性は認められず陰性であった。また、Salmonella typhimurium TA100、TA98 および Escherichia coli WP₂ hcr 株を用いた復帰突然変異試験では 100~1000 µg/plate の濃度で、代謝活性化の有無に関わらず変異原性は認められなかったとの報告がある。

(引用文献)

ラット3匹を対象に、放射性ラベルしたMK-4を4mg/kg 単回経口投与したところ、血中濃度は投与後30分で最高値1.5 µg/ml に達し、以後漸減した。投与後7日目の糞中排泄率は77%であり、尿中排泄率は5.5%であった。臓器内分布は全般的にビタミンK₂投与後、血中濃度が最高になる時点で最も高くなり、以後経時的に漸減したとの報告がある。(引用文献)

MK-4の急性毒性試験を行ったところ、LD₅₀はマウス、ラットについて5000mg/kg以上、イヌについて1000mg/kgと推定された。また、ラットを対象にした、経口による1ヶ月間亜急性毒性試験(50、200、800mg/kg)、経口による6ヶ月間連続投与の慢性毒性試験(8、40、200mg/kg)を実施したところ、MK-4に起因すると考えられる副作用ないしは毒性を示唆する所見は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

6週齢のラット雌雄各100匹を対象に、メナテトレノン(MK-4の医薬品としての一般成分名)を0、0.04、0.2、1.0%(それぞれメナテトレノン=MK-4 0、20、100、500mg/kg/dayに相当)で飼料に混じて52週間経口投与したところ、無毒性量は0.04%(20mg/kg/dayに相当)であると推定されたとの報告がある。(引用文献)

妊娠9~14日までのラット及び妊娠7~12日までのマウスに10、500、1000mg/kgのMK-4を、ラットで0.5ml/100g、マウスで0.1ml/10gになるように綿実油に溶解して、1日1回6日間連続で強制経口投与したところ、胎仔に対する致死、発育抑制、催奇形作用及び新生仔の形態的、機能的分化に及ぼす影響は認められなかった。

妊娠前・妊娠初期と周産・授乳期のラットにメナテトレノン10、100、1000mg/kgを経口投与したところ、妊娠前・妊娠初期投与試験では、投与中の雌雄の体重、摂食量、摂水量及び一般状態、雌の性周期、交尾率及び妊娠率に対照群と差は認められなかった。妊娠20日目の妊娠末期所見と胎仔の内部及び骨格観察では、メナテトレノンによる胎仔への胚致死、発育抑制及び催奇形作用は認められなかった。周産・授乳期投与試験では、母体は、一般状態、体重、妊娠の維持、分娩と哺育、血液所見などメナテトレノンの影響は認められなかった。自然分娩後の新生仔では、産仔数、生仔数、生仔の体重、生後の発達などへのメナテトレノンの影響は認められず、さらに離乳後の生後の発育、行動、生殖能などにもメナテトレノンの影響は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

ラットに卵殻カルシウムを1000mg/kg/日、91日間強制経口投与したところ、特に異常は観察されなかったとの報告がある。(引用文献)

抗卵白ウサギ血清を用いたELISA抑制試験、雄モルモットを用いたPCA試験において、

卵殻カルシウムの卵白に対する抗原性は低いことが確認された（血清濃度 8 倍希釈でも反応が認められなかった）との報告がある。（引用文献 ）

・ヒト試験

40～65 歳の閉経前後の女性 45 名を対象に、MK - 4 を 750 μ g/粒含有する卵殻カルシウム錠菓を 2 粒/日（MK - 4、1500 μ g/日）12 週間摂取させたところ、12 週摂取後にプロトンピン時間に有意な変動を認めたが、プロトンピン濃度及び比に変動は認められなかった。その他検査項目において、試験食摂取による医学的に意義のある変動は認められなかった。また試験期間中に頭痛（2 例）、風邪症状（1 例）、下痢（1 例）が観察されたが試験食とは因果関係のないものと考察されている。（引用文献 ）

24～52 歳の健常成人男女 15 名を対象に、MK - 4 を 1 日摂取目安量の 5 倍（7500 μ g/日）となるようにカルシウム錠菓に添加して、4 週間毎日摂取させたところ、血清ビタミン K₂、Ca 濃度に変動が認められたが、プロトンピン値に有意な変動は認められなかった。また試験期間中に便秘（2 例）、めまい（1 例）、悪心（1 例）、鼻血（1 例）がみられたが、いずれも試験食摂取とは因果関係のないものと考察されている。（引用文献 ）

健常男性 5 名（38～50 歳）を対象に、被験者のヘパリン付加新鮮血を用いて E3100（MK - 4 として 5mg/ml を含むレシチン製剤）の溶血性試験を行ったところ、E3100 には溶血性が認められなかったとの報告がある。（引用文献 ）

健常成人男性 3 名を対象に摂食時および絶食時にメナテトレノン（= MK - 4）を 15mg 含有する軟カプセル剤（Ea0167）を 1 錠、単回経口投与したことによる症状は認められず、また、薬剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常・変動も認められなかった。メナテトレノンの血中濃度は、摂食時、絶食時ともに投与 3～5 時間目で最大値を示し、以後経時的に漸減し 12 時間後には投与時とほぼ同じ値を示したが、摂食下投与に比べ絶食下投与のほうが低かった。経口投与後、尿中には代謝物が 1.5%、糞中には未変化体が 14.9% 排泄され、尿、糞あわせて投与量の約 16% がメナテトレノン及び既知代謝物として排泄されていることが確認された。さらに尿中にビタミン K₂ の代謝産物である K acid および がみられたことから、体内に取り込まれたビタミン K₂ は、酸化により異化され体外に排泄されることが示されたとの報告がある。（引用文献 ）

1～5 歳（平均 2.3 \pm 1.1 歳）の耐性未獲得の卵アレルギー児 30 名（男 18 名、女 12 名）に、本食品と同じ製法の卵殻未焼成カルシウム 0.2～1.0g を 3 週間、経口投与したところ、卵殻負荷により臨床症状が明らかに悪化した例はなかった。（引用文献 ）

・その他

MK - 4 は医薬品（ビタミン K₂ 剤 商品名「グラケーカプセル」）として承認されており（成分名はメナテトレノン）、骨粗しょう症における骨量・疼痛の改善を効能・効果として、1 日当たり 45mg（1 カプセル 15mg \times 毎食後、計 3 回）の服用となっている。

なお、脳梗塞あるいは心筋梗塞のために、抗凝血薬としてワーファリン（ビタミン K 拮抗剤）を服用している患者は、ビタミン K₂ 製剤は血液凝固能を有し、ワーファリンの

効果を弱めるので、併用禁忌となっている。(引用文献)

このことを考慮して、申請者は、念のため、本食品の摂取に当たっての注意喚起の表示を行う予定とのことである。

また、卵殻未焼成カルシウムは、卵殻を水洗、粉碎し、卵殻膜を水洗で除去し、乾燥、再び粉碎したものであり、成分は炭酸カルシウムが主体となっている。(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

「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミンK₂」については、食経験、invitro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、本食品には、「ビタミン K₂ は血液凝固能を有するので抗凝固剤を服用している方やビタミン K の豊富な食品(納豆など)の摂取を控えるように指示されている方は医師等にご相談ください」との内容の注意喚起の表示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)

別添 1 既存添加物名簿収載品目リスト 強化剤：2003 年度版食品添加物マニュアル、106-108 (2003)

ビタミンKの代謝と体内動態：Clinical Calcium9(7) 35-40(1999)

ビタミンKとイソフラボン：臨床栄養 99(3) 305-311(2001)

蛍光検出高速液体クロマトグラフィー法による食品中のビタミンK類の測定：ビタミン 62(8)、393-398 (1988)

「平成 14 年厚生労働省国民栄養調査結果 国民栄養の現状」第一出版 68 (2004)

「第六次改定日本人の栄養所要量 食事摂取基準」第一出版、91-94 (1999)

メナテトレノン (K₂) の変異原性試験：薬物療法 14(2)、55-58 (1981)

Menaquinone-4 の代謝に関する研究 (第 1 報) ラットおよびモルモットにおける吸収、体内分布および排泄：応用薬理 5(4)、505-514 (1971)

Menaquinone-4 の毒性試験 () マウス、ラットおよびイヌにおける急性、亜急性および慢性毒性試験：応用薬理 5(3)、445-459 (1971)

メナテトレノンのラットにおける経口投与による 52 週間毒性試験：薬理と臨床 23(12)、129-139 (1989)

メナテトレノンのラットの妊娠前・妊娠初期および周産・授乳期投与試験：基礎と臨床 15(3)、85-101 (1981)

食用卵殻粉・カルホープの食品への利用について - 第一編 製品の特徴と栄養・医学的機能 - : 月間フードケミカル 7 月号、67-71 (1999)

卵アレルギー児における卵殻カルシウムの抗原性について：新薬と臨床 49(2)、29-33 (2000)

ビタミンK₂ (MK - 4) 添加卵殻カルシウム錠菓の摂取が中高年女性の血清オステオカルシン濃度に及ぼす影響：日本臨床栄養学会誌 (掲載予定)

健常者の血清オステオカルシン濃度を与えるビタミンK₂ (MK - 4) の最小有効量およびMK - 4 添加カルシウム錠菓多量摂取による安全性の評価：日本臨床栄養学会誌 (掲載予定)

E3100 の一般薬理作用：基礎と臨床 23(12)、129-139 (1989)

メナトレノン (Ea-0167) の代謝・排泄の検討と吸収に及ぼす食事の影響の検討：薬理と治療 23(10)、225-230 (1995)

骨粗鬆症治療用ビタミンK₂ 剤「グラケーカプセル 15mg」添付文書 (日本標準商品分類番号 87316)