



府食第1144号
平成16年11月18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、2のとおりです。

記

商 品 名	申 請 者	審議結果
DHA入りリサーラソーセージ	マルハ(株)	別添1
キューピー 骨育 カルシウム& ビタミンK ₂	キューピー(株)	別添2

(別添1)

「DHA入りリサーラソーセージ」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、「DHA入りリサーラソーセージ」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

「DHA入りリサーラソーセージ」(申請者:マルハ株式会社)は、関与成分としてDHA(ドコサヘキサエン酸)およびEPA(エイコサペンタエン酸)を含むソーセージ形態の食品であり、中性脂肪が気になる方に適することが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は、50g(1本)であり、50gあたりの関与成分はDHAが850mg、EPAが200mgとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

関与成分であるDHA及びEPAはマグロ、ハマチ、イワシ、カツオなどの魚類に豊富に含まれる多価不飽和脂肪酸であり、日本人における平均摂取量はDHA0.6g/日、EPA0.4g/日と申請者は試算している。

本食品の関与成分は、マグロ・カツオ由来の精製魚油を供給源としており、使用される種類はメバチマグロが主である。また魚油は、マグロ・カツオの頭部より煮沸法にて搾油後、油層分離、脱ロウ・脱色・脱臭等の工程を経て精製される。(引用文献①)

また、関与成分は同じであるが含有量が異なる食品(清涼飲料形態、関与成分の1日摂取量はDHA260mg、EPA600mg)が平成15年3月に特定保健用食品として許可され、販売されている。

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

本食品に用いるDHA・EPA含有精製魚油(DHA22%以上、EPA4.0~7.0%含有)について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535や、TA1537および*Escherichia coli* WP2uvrAの5菌株を用いて復帰突然変異試験を実施した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、精製魚油による復帰変異コロニー数の増加は認められず(最高用量5000 μ g/plate)、遺伝毒性は陰性と判定された。また、5000 μ g/plateまでの用量で試験菌株に対する生育阻害は認められなかった。(引用文献②)

雌雄各5匹のラットに、本食品に用いるDHA・EPA含有精製魚油2000mg/kg(DHA440mg/kg、EPA80~140mg/kg)を単回経口投与したところ、2週間の観察期間中、死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検においても全例で異常は認められなかった。(引用文献③)

・ヒト試験

摂取前の血中トリグリセリド値が150~330mg/dlの者16名と、150mg/dl未満の者7名の計23名の健常男女を対象に、本食品を1日3本(1日当たり摂食回数の指定なし、DHA2733mg、EPA645mg)、4週間摂取させたところ、出血時間、血液凝固系、血液生化学、

血液学的検査に問題となる変化は認められなかった。プロトロンビン国際標準化比は有意に増加したが、基準値内の変動であり、活性化部分トロンボプラスチン時間等には有意な変化は認められなかった。また、試験期間中の自覚症状として、下痢症状（1名）、風邪症状（4名）があったが、担当医師により試験食との因果関係はないと判断されている。（引用文献④）

摂取前の血中トリグリセリド値が100～330mg/dlの者64名を2群に分け、本申請食品を1日1本（DHA850mg、EPA200mg）、又はプラセボ品を摂取させる二重盲検試験を12週間実施したところ、酸化LDL、ケトン体、血糖値、インスリンには有意な変化は認められず、臨床上的問題はなかった。また、プロトロンビン時間の国際基準比では、12週目で32名中25名が、基準値の範囲内で延長が見られたものの、活性化部分トロンボプラスチン時間等には有意な変化は認められなかったことから、担当医師により臨床上的問題は考えにくいと判断された。（引用文献⑤）

この他、DHA及びEPAを用いた試験がいくつか報告されている。

健康男性6名（30～41歳）にEPA-EE（純度93%イコサペンタエン酸エチルエステル）6g/日を6週間、その後4週間経過後18g/日を6週間摂取させたところ、いずれの摂取期間においても血小板の減少は認められなかった。なお、18g/日の用量で摂取させた期間においては被験者全員が下痢を訴え、脂肪下痢へと進行したとの報告がある。（引用文献⑥）

若年および老年の健康者25名に、魚肉缶詰（1缶あたり2.3gEPA+3.3gDHA含有）を一週間摂取させ（若年者8名：缶詰1個/日、若年者9名：缶詰2個/日、老年者8名：缶詰1個/日）、血清脂質、血漿脂肪酸構成、血小板凝集能、出血時間に及ぼす影響について検討したところ、全群においてみられた血漿EPA/AA（アラキドン酸）比の増加と血小板凝集能の低下との間には有意な相関が認められたが、出血時間には明らかな変動は認められなかったとの報告がある。（引用文献⑦）

虚血性心疾患、高脂血症、家族性の虚血性心疾患患者365名（男性304名、女性61名、18～76歳）を対象に、魚油製品（12.1%DHA+18.6%EPAを含む濃縮魚油）を、初年EPA3.6g+DHA2.4g/日、次年以降EPA1.8g+DHA1.2g/日で7年間投与したところ、血液学的指標とその他血液生化学的指標はいずれも悪影響を受けず、血小板数も有意に変化しなかったとの報告がある。（引用文献⑧）

・ その他

EPAについては、医薬品（EPA製剤 商品名「エパデールカプセル300」）として承認されており（成分名は、イコサペンタエン酸エチル）、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍及び冷感の改善、および高脂血症を効能・効果として、1日当たり1800mg（600mg（2カプセル）×3回）の服用となっている。

なお、止血が困難になるおそれがあるため、出血している患者へのEPA製剤の投与は禁忌とされている。また、イコサペンタエン酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤ワルファリンや血小板凝集を抑制する薬剤（アスピリンやインドメタシン等）との併用は、出血傾向をきたすおそれがあるとして併用注意となっている。（引用文献⑨）

申請者において、EPA製剤とアスピリン、インドメタシン等の酸性消炎鎮痛剤、消炎薬、鎮痛薬との副作用、出血、相互作用に関する文献、また、副作用情報（JICST JSTPLUS、JICST JAPICDOC、国立医薬品食品衛生研究所安全情報部医薬品緊急・安全性情報に関するWWW）について検索を行った結果、副作用、出血、相互作用に関する文献、副作用情

報を見出すことはできなかった。

・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

「DHA入りリサーラソーセージ」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 DHA の食品への利用：New Food Industry Vol. 34 No. 10(1992)
- ② DHA-22 の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(1995)
- ③ DHA-22 のラットにおける単回経口投与試験：社内報告書(1995)
- ④ ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響（Ⅰ）ドコサヘキサエン酸用量の設定試験、及び過剰摂取安全性の検討試験：日本臨床栄養学会 25-4 (2004)
- ⑤ ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響（Ⅱ）3 ヶ月間の長期摂取による効果確認試験と安全性の確認試験：日本臨床栄養学会 25-4(2004)
- ⑥ High dose eicosapentaenoic acid ethyl ester: effects on lipids and neutrophil leukotriene production in normal volunteers: Br. J. clin. Pharmac. 30, 187-194 (1990)
- ⑦ エイコサペンタエン酸 (EPA) に関する研究—EPA に富む魚肉の血清脂質、血漿総脂質の脂肪酸構成、血小板凝集能および出血時間におよぼす影響について—:動脈硬化9(2)、281-289(1981)
- ⑧ Changes in Blood Lipids and Fibrinogen with a Note on Safety in a long Term Study on the Effects of n-3 Fatty Acids in Subjects Receiving Fish Oil Supplements and Followed for Seven Years : Lipids, 27(7), 533-538(1992)
- ⑨ EPA 製剤「エパデールカプセル 300」添付文書（日本標準商品分類番号 873399）

(別添2)

「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

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 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

「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミンK₂」(申請者: キューピー株式会社)は、関与成分としてビタミンK₂(メナキノール-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(フィロキノール)とK₂(メナキノール)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メナキノール-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、「メナキノール(抽出物)」の成分のひとつであり、メナキノール(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①)

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のメナキノール-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②)

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③④)

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⑤)

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栄養素摂取量の最大限の量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⑥)

・ *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⑦)

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⑧)

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⑨)

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⑩)

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、生存数、生存の体重、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⑪)

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⑫)

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⑬）

・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週摂取後にプロトロンビン時間に有意な変動を認めたが、プロトロンビ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⑭）

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、プロトロンビ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⑮）

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⑯）

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 IおよびIIがみられたことから、体内に取り込まれたビタミンK₂は、 β 、 ω 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⑰）

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⑱）

・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⑩)

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⑬)

・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、*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)

- ① 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)
- ② ビタミンKの代謝と体内動態: Clinical Calcium9(7) 35-40(1999)
- ③ ビタミンKとイソフラボン: 臨床栄養 99(3) 305-311(2001)
- ④ 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)
- ⑤ 「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)
- ⑥ 「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)
- ⑦ メナテトレノン (K₂) の変異原性試験: 薬物療法 14(2)、55-58 (1981)
- ⑧ 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)
- ⑨ Menaquinone-4 の毒性試験 (I) 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)
- ⑩ 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)
- ⑪ 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)
- ⑫ 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)
- ⑬ 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)

- ⑭ 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）
- ⑮ 健常者の血清オステオカルシン濃度に与えるビタミン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）
- ⑯ E3100 の一般薬理作用：基礎と臨床 23(12)、129-139 (1989)
- ⑰ メナテトレノン (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)
- ⑱ 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）