

(案)

特定保健用食品評価書

明治満足カルシウム

2006年11月

食品安全委員会 新開発食品専門調査会

目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿	1
「明治満足カルシウム」に係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1 はじめに	2
2 経緯	2
3 疾病リスク低減表示特定保健用食品の考え方について	3
4 評価対象食品の概要	5
5 安全性に係る試験等の概略	5
・食経験	5
・ヒト試験	5
6 安全性に関する審査結果	6
7 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）	7

< 審議の経緯 >

平成 18 年 1 月 23 日	厚生労働大臣から特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価書類の接受
平成 18 年 1 月 26 日	第 128 回食品安全委員会（事項説明）
平成 18 年 3 月 15 日	第 35 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 8 月 4 日	第 39 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 9 月 25 日	第 40 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 10 月 31 日	第 41 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 11 月 16 日	第 168 回食品安全委員会（報告）
平成 18 年 11 月 16 日～	国民からの意見・情報の募集
平成 18 年 12 月 15 日	

< 食品安全委員会委員 >

平成 18 年 6 月 30 日まで
委員長 寺田雅昭
委員長代理 寺尾允男
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

< 食品安全委員会委員 >

平成 18 年 7 月 1 日から
委員長 寺田雅昭
委員長代理 見上 彪
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

< 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員 >

座 長 上野川修一
座長代理 池上幸江
磯 博康 長尾美奈子
井上和秀 松井輝明
及川眞一 山崎 壮
菅野 純 山添 康
北本勝ひこ 山本精一郎
篠原和毅 脇 昌子

「明治満足カルシウム」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、「明治満足カルシウム」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 18 年 1 月 23 日、関係書類を受理）。

2 経緯

厚生労働省において、平成 15 年 4 月に設置された「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会において、「健康食品」に係る制度全般の見直しが検討され、平成 16 年 6 月にその提言がとりまとめられた。この提言を踏まえ、国民に対する正確な情報提供をさらに推進する観点から、保健機能食品における表示内容の充実及び適正化等のため保健機能食品制度に関連する見直しが行われ、平成 17 年 2 月 1 日より施行された。このうち、特定保健用食品制度の見直しのひとつとして、疾病リスク低減表示について、その科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているものに限り、認められることになった（引用文献）。

その具体的な内容については、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業である新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班（以下、「研究班」という。）において検討され、中間とりまとめ（平成 16 年 10 月 28 日）にとりまとめられている。

当該中間とりまとめにおいて、カルシウムに係る疾病リスク低減表示については骨粗鬆症の疾病リスク低減効果を担保するために必要なカルシウムの 1 日当たり摂取目安量について、通常の食品からの摂取量を踏まえ、特定保健用食品からの 1 日当たり摂取目安量として設定することとされた。

以上を踏まえ、カルシウムの疾病リスク低減表示は下表のとおりとされている。

関与成分	特定の保健の用途に係る表示	摂取をする上の注意事項	一日摂取目安量 の下限値	一日摂取目安量 の上限値
カルシウム（食品添加物公定書等に定められたもの又は食品等として人が摂取してきた経験が十分に存在するものに由来するもの）	この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は、若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。	一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、カルシウムを過剰に摂取しても骨粗鬆症になるリスクがなくなるわけではありません。	300mg	700mg

また、平成 17 年 2 月 1 日付食安新発第 0201003 号 厚生労働省医薬食品局長食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知「特定保健用食品における疾病リスク低減表示について」において、疾病リスク低減表示の審査等に係る申請に当たっては、特定保

健用食品の審査等取扱い及び指導要領別表に示す添付書類のうち、以下の資料を省略することができる」とされている。

- (1) 「3 一日当たりの摂取目安量及び摂取をする上での注意事項」
- (2) 「4 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分に係る保健の用途及び一日当たり摂取目安量を医学的及び栄養学的に明らかにした資料」
- (3) 「5 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性及び安定性に関する資料」のうち、特定の保健の目的に資する栄養成分に係るもの
- (4) 「6 特定の保健の目的に資する栄養成分の物理的性状、化学的性状及び生物学的性状並びにその試験方法に関する資料」

なお、カルシウムと葉酸に係る疾病リスク低減表示の審査等申請については、食品安全委員会における食品健康影響評価が必要となるため、初回申請時に研究班において収集した資料等を付した上で評価依頼を行うこととされている（引用文献 ）。

以上のことから、新開発食品専門調査会では、カルシウムを関与成分とする個別品目の審査を行うにあたっては、カルシウムの1日摂取目安量700mgの安全性についての検討も行うこととした。

3 疾病リスク低減表示特定保健用食品の考え方について

- (1) カルシウムに係る疾病リスク低減効果を担保するために必要とされる摂取目安量の上限値（700mg/日）の設定について

「医薬品製造販売指針」^{a)}において、一般用医薬品としての成人1日カルシウムの配合量として300～700mgを目安としていることを踏まえて、設定されている。これは、一般用医薬品として既に認可されているカルシウム剤中に含まれるカルシウム含量の範囲を示している（引用文献 ）。

- (2) 食事摂取基準の上限量（2,300mg/日）の設定経緯について

厚生労働省が策定した日本人の食事摂取基準（引用文献 ）において、設定されたカルシウムの上限量は2,300mg/日であり、根拠は以下のとおりである。

信頼度の高い症例報告があるミルクアルカリ症候群^{b)}について、報告を検索したところ、カルシウム摂取量（食事＋サプリメント）が明らかであるミルクアルカリ症候群の報告（13症例）（引用文献 ～ ）では、カルシウム摂取量が2.8～16.5gの範囲にあったことから、最低健康障害発現量（LOAEL）は2.8g/日と考えられる。

また、骨粗鬆症や高血圧の予防・コントロールを目的としてカルシウムを負荷した13の無作為割付試験（18群、合計990人）（引用文献 ～ 28）で摂取された平均カルシウム量（食事＋サプリメント）は、0.8～3.0g/日の範囲にあり、そのうち、1

a) 医薬品製造販売指針：医薬品の製造承認・許可制度を解説し、その申請手続きなど実務内容を示したもの。

b) ミルクアルカリ症候群：消化性潰瘍に対し多量のアルカリ剤（重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム）及び牛乳を長期に摂取したときに起こる症候群。高カルシウム血症、アルカローシス、転移性石灰化をきたし、腎不全に進展する。（引用文献 29）

つの研究（平均摂取量 2.3g/日）で高カルシウム血症 1 例、他の 1 つの研究（平均摂取量 1.8g/日）で腎結石 1 例の発生が報告されている。しかし、他の 11 例の研究では、カルシウムの多量摂取が原因と考えられる健康障害の発生は報告されていない。そのため、上記 2 つの研究における健康被害発生例は例外的だと考えられる。従って、カルシウムにおける不確実係数（UF）は、小さく見積もって良いものと考え、UF=1.2 とし、LOAEL は 2.8g/日から、 $2.8 \div 1.2 = 2.333\text{g/日}$ （丸め処理を行って、2.3g/日）を成人の上限量とした。なお、十分な研究報告がないため、17 歳以下では上限量は定められていない。

(3) 国民健康・栄養調査に基づくカルシウム摂取量との比較

平成 15 年国民健康・栄養調査（引用文献²⁷）によると、カルシウムの摂取量は、中央値 496.7mg/日、95 パーセンタイル値 1063.2mg/日、99 パーセンタイル値 1453.7mg/日である。これらの摂取量に、疾病リスク低減表示特定保健用食品のカルシウムの 1 日摂取目安量上限値 700mg を追加して摂取したとすると、下記のとおりとなる。

496.7mg	+	700mg	=	1,196.7 mg
1,063.2mg	+	700mg	=	1,763.2 mg
1,453.7mg	+	700mg	=	2,153.7 mg

いずれも、日本人の食事摂取基準のカルシウムの上限量である 2.3g/日を下回っている。

以上、(1)～(3)の検討から、疾病リスク低減表示特定保健用食品のカルシウムの 1 日摂取目安量上限値 700mg の範囲であれば、少なくとも、健常成人における安全性は確保されていると考えられる。

< 小児等におけるカルシウム摂取に関する検討について >

日本人の食事摂取基準は十分な研究報告がないため、17 歳以下では上限量は定められていない。また、疾病リスク低減表示特定保健用食品のカルシウムの 1 日摂取目安量の根拠となった一般用医薬品では、15 歳未満で 1 日投与量が減少している。

このような状況のもと、17 歳以下の小児における諸外国でのカルシウム摂取状況について、情報収集に努めた。

全米科学アカデミー医学研究所（NAS）では、1 日当たりのカルシウムの許容上限摂取量が年齢層別に設定されており、0～12 ヶ月の乳児については「設定できない」としている。また、1～18 歳の幼児及び青少年については、「カルシウムの過剰摂取の安全性について研究されてこなかった」としたうえで、カルシウムの大量摂取により、特に幼い子どもが鉄と亜鉛の不足の影響を受けるかもしれないという報告があるが、用量相関性があるデータはなく、一方、9 歳以上は、身体の発達のためカルシウム吸収及び骨形成が増加するものの、データ不足という状況を考慮し、成人と同じ 2,500mg/日に設定している。（引用文献²⁸）

米国食品医薬品庁（FDA）及び英国食品基準庁（FSA）においては、カルシウムの安全な上限摂取量に係る年齢別の評価は行われていないが、FDA では「カルシウムと骨粗鬆症」についてヘルスクレームの表示が認められており、当該表示の対象者は、「骨の成長段階にある 10 代及び若年成人の女性（11～35 歳）」とされている。（引用文献^{30 31}）

このように、小児については、カルシウムの過剰摂取に関する知見が不足しており、カルシウムの上限値について判断できなかった。

なお、疾病リスク低減表示のカルシウムの対象者について、国内外の状況を踏まえると、骨粗鬆症の予防として、10 代の女性からカルシウム摂取が期待されていることに鑑み、現時点では安全性に係る十分な知見はないものの、これまでの食経験も踏まえ、また、効能・効果も考慮し、10 代の女性のカルシウムの上限量については、健常成人と同様とみなすことが適当と考えられる。

また、疾病リスク低減表示のカルシウムの摂取目安量の設定根拠となっている一般用医薬品での使用上の注意として添付文書等に記載すべき事項である「医師の治療を受けている人は、医師に相談すること」については、本食品も同様に扱う必要がある。

4 評価対象食品の概要

「明治満足カルシウム」（申請者：明治乳業株式会社）は、関与成分としてカルシウムを含み、歳をとってからの骨粗しょう症になるリスクを低減する旨を特定の保健の目的とする乳飲料形態の食品である。

本食品は、主原料である生乳及び乳製品に炭酸カルシウムを加えたものであり、1 日当たり摂取目安量 200ml（製品 1 本の量）中に含まれる関与成分は、カルシウムとして 520mg/日である。

5 安全性に係る試験等の概略

・食経験

本食品に用いられる炭酸カルシウムは、食品添加物として昭和 32 年から指定されている。

申請者によると、本食品と同量のカルシウムを含む乳飲料形態の食品を 12 年間製造販売し、24 億 3000 万本以上が飲用されているが、これまでに問題となるような健康被害は報告されていない。なお、今回の申請品目と同様、カゼインホスホペプチド（CPP）を添加した食品の販売は、1999 年から行われ、7 年間で約 15 億本が販売されている。

・ヒト試験

健常成人男女 46 名（男性 20 名、女性 26 名、2 名の脱落例を除く。）を対象に、本食品 3 本/日（24 名：41.1 ± 11.5 歳、カルシウム 1,560mg/日）又は普通生乳（22 名：41.0 ± 10.4 歳、同 681mg/日）を午前中に 3 本を摂取させる（飲みきれない場合は、午前と午後に分けて摂取）ランダム化二重盲検法による 4 週間連続摂取試験を実施した。その結果、体重、肥満指数に試験前後及び両群間における有意な差は認められなかった。摂取

前との比較において、収縮期血圧及び拡張期血圧は摂取終了直後及び摂取終了 2 週間後の対照群で有意に低下し、脈拍数は摂取終了直後の摂取群において有意に上昇したが、両群間における有意な差は認められなかった。

血液検査における摂取群で、摂取前との比較において、摂取終了直後の総ビリルビン、摂取終了直後及び摂取終了 2 週間後のカルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg)、摂取終了 2 週間後の総たん白質、無機リンに有意な低下が認められ、摂取期間中及び摂取終了直後の血糖、摂取終了直後のヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c})、摂取期間中の副甲状腺ホルモン (PTH-intact)、摂取期間中、摂取終了直後及び摂取終了 2 週間後のナトリウム (Na)、摂取期間中及び摂取終了 2 週間後のクロール (Cl)、摂取終了 2 週間後のアルブミン・グロブリン比 (A/G 比) に有意な上昇が認められた。血液検査における対照群においては、摂取前との比較において、摂取終了直後及び摂取終了 2 週間後の Ca、Mg、摂取終了 2 週間後のヘモグロビン、総たん白質の有意な低下が認められ、摂取期間中及び摂取終了直後のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、Na、摂取終了 2 週間後の A/G 比、PTH-intact の有意な上昇が認められた。

また、群間における比較では、摂取期間中の乳酸脱水素酵素 (LDH)、PTH-intact、摂取終了直後の A/G 比、Na は摂取群が有意に高かった。これらの変動はいずれも基準値内での変動であり、医学的意義のあるものではないと考察された。

試験期間中の有害事象として、摂取群では風邪症状 3 名、下痢 4 名、頭痛 1 名が認められ、対照群においては風邪症状 1 名、下痢 3 名、頭痛 1 名、めまい・ふらつき 1 名 (下痢 1 名と同被験者)、断続的な味覚異常 1 名が認められた。これらの症状は殆どが軽度かつ一時的であること、両群で観察されていることから、本食品の摂取との因果関係は低いものと判断された。なお、摂取群の 1 名において認められた断続的な下痢症状については、継続的な腹痛が認められず、また摂取量 (600ml) が 1 回で摂取する水分量としては多いこと、胃・大腸反射による一時的な症状である可能性等から、カルシウム摂取との直接的な因果関係は低いものと考察された。対照群において観察された味覚異常は、対照食品である通常の生乳の成分においてこのような症状が生じることは考え難く、また、軽快したものの軽微ながら摂取終了後も症状が継続していたことから、ストレス等の精神的要因や、唾液分泌量の低下等の他の複数要因が関与している可能性が高いものと考察されている。(引用文献³²)

6 安全性に関する審査結果

「明治満足カルシウム」については、本食品に含まれるカルシウム量が既に一般用医薬品として認可されている範囲であることに加え、日本人の食事摂取基準の上限値の設定根拠となる各種文献情報並びに本食品の食経験及びヒト試験の安全性に係る部分を審査した結果、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。

一方、17 歳以下の小児については過剰摂取に関する十分な知見がなく、今回上限値設定に係る安全性評価はできなかったが、既に多くのカルシウムを関与成分とする特定保健用食品が認可され、またカルシウムを栄養成分とする栄養機能食品が販売されているが、いずれも小児への特別の対応がとられていない状況にあっても、特段の健康被害事例の報告がない現状を考慮するとともに、リスク管理機関においては、引き続き、国内

外の安全性に関する情報の収集に努めることが肝要であることを申し添える。

なお、「医師の治療を受けている人は、医師に相談すること」については、注意喚起の表示を行う必要があると考える。

7 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

平成 17 年 2 月 1 日付薬食発第 0201001 号 厚生労働省医薬食品局長通知「「健康食品」に係る制度の見直しについて」

平成 17 年 2 月 1 日付食安新発第 0201003 号 厚生労働省医薬食品局長食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知「特定保健用食品における疾病リスク低減表示について」

医薬品製造販売指針 2005 . じほう:89

厚生労働省策定日本人の食事摂取基準 2005 年版. 第一出版:135-143.

Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV, Vieira NE, Stuff JE, Meyers R, Majd M, Yergey AL. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J, Pediatr* (1993)123:326-331.

Bullimore DW, Miloszewski KJ. Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response?. *Postgrad Med J*(1987)63:789-792.

Campbell SB, Macfarlane DJ, Fleming SJ, Khafagi FA. Increased skeletal uptake of Tc-99m methylene diphosphonate in milk-alkali syndrome. *Clin Nucl Med*(1994)19: 207-211.

Carroll PR ,Clark OH. Milk alkali syndrome. Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism?. *Ann Surg*(1983)197:427-433.

Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R. Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. *Nebr Med J*(1982)67:128-130.

Kallmeyer JC, Funston MR. The milk-alkali syndrome. A case report. *SA Medical J* (1983)64:287-288.

Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer FB, Hoffman AR. Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med*(1986)146:1965-1968.

Kleinman GE, Rodriguez H, Good MC. Caudle MR. Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome): successful treatment with hemodialysis. *Obstet Gynecol*(1991)78:496-499.

Schuman CA, Jones HW .The milk-alkali syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. *QJ Med*(1985)55:119-126.

Kochersberger G, Westlund R, Lyles KW. The metabolic effects of calcium supplementation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*(1991)39:192-196.

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*(1990)323:878-883.

Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation,

- and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*(1991)325:1189-1195.
- Strause L, Saltman P, Smith KT, Bracker M, Andon MB. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr*(1994)124: 1060-1064.
- Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, Ginkel FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, Hackeng WHL, Stelt PF. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*(1991)73:533-540.
- Riggs BL, O Fallon WM, Muhs J, O Connor MK, Kumar R, Melton LJ. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res*(1998)13:168-174.
- Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, Price R, Randell A. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* (1995)10(7):1068-1075
- 21 Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res*(1996)11(12):1961-1966.
- 22 Smith EL, Gilligan C, Smith PE, Sempos CT. Calcium supplementation and bone loss in middle-aged woman¹⁻³. *Am J Clin Nutr*(1989)50:833-842.
- 23 McCarron DA, Morris CD. Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Ann Intern Med*(1985)103:825-831.
- 24 Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *The N Eng J Med*(1983)328: 460-464.
- 25 Nelson ME, Fisher EC, Dilmanian FA, Dallal GE, Evans WJ. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: Effects on bone¹⁻⁴. *Am J Clin Nutr* (1991)53:1304-1311.
- 26 Aloia JF, Vaswani A, Yeth JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med*(1994)120:97-103.
- 27 平成 15 年国民健康・栄養調査報告(厚生労働省)
- 28 Standing Committee on the Scientific Evaluation on Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, *National Academy Press*(1997)
- 29 最新医学大辞典 第 2 版. 医歯薬出版株式会社:1665
- 30 U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition
A Food Labeling Guide -- Appendix C September 1994(Editorial revisions June 1999 and November 2000)Health Claims
- 31 Food Standard Agency Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals Expert Group on Vitamins and Minerals(2003)
- 32 1 - 1 梶本修身, 村田信之, 坂本朱子, 梶本佳孝, 健常成人を対象とした「カルシウム強化

乳飲料」の過剰量摂取時の安全性. 健康・栄養食品研究(2005)8:27-37.