

C. カルシウム、マグネシウム等（硬度）

目次（硬度）

要約	215
I. 評価対象物質の概要.....	216
1. 起源・用途	216
2. 化学名、元素記号、原子量.....	217
3. 物理化学的性状	217
4. 生産量及び輸出量.....	221
5. 分析方法	225
6. 検出状況	226
(1) 日本	226
(2) 海外	229
7. 暴露状況	233
(1) 日本	233
(2) 海外	237
8. 現行規制等	240
(1) 法令の規制値等.....	240
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	240
(3) 耐容上限摂取量（UL）等	240
9. 受容性（Acceptability）について	244
(1) 味	245
(2) 臭気	245
(3) 色度	245
(4) 濁度	246
(5) 外観等	246
(6) 温度	246
10. パック飲料水について.....	246
II. 安全性に係る知見の概要.....	249
1. 毒性に関する科学的知見.....	249
(1) 体内動態	249
A.カルシウム.....	249
B.マグネシウム.....	256
(2) 疫学調査（ヒトへの影響）	258

A.カルシウム.....	258
B.マグネシウム.....	271
(3) 実験動物等に対する影響.....	278
2. 国際機関等の評価.....	292
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	292
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO)	292
(3) 欧州食品安全機関 (EFSA)	293
(4) 米国食品医薬品庁 (FDA)	294
(5) 米国医学研究所 (IOM)	294
(6) 英国食品基準局 (FSA)	294
(7) ヘルスカナダ (Health Canada)	304
(8) オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)	304
(9) 厚生労働省.....	305
(10) その他	305
略号	306
< 参照 >	307

要約

硬度とは従来、水の石鹼との反応の程度の尺度であり、硬度が高い水は沈殿物を生じる。その沈殿物は複数の多価金属イオンに由来するものであり、大部分はカルシウム及びマグネシウムイオンである。通常、硬度は水中のカルシウム塩及びマグネシウム塩の量をこれに対応する炭酸カルシウム量に換算したものである。天然水中に含まれるこれらの塩は、主として地質によるものであるが、海水、工場排水、下水などの混入によることもある。

カルシウム及びナトリウムは必須微量栄養素である。カルシウムはヒト体内では最も豊富に存在し、成人では体重の1~2%を占める。そのうち99%は骨及び歯の形成に寄与し、1%は血液や組織等で血管の収縮拡張、筋肉収縮、神経伝導等の重要な身体機能に関与する。血液中のカルシウム濃度が低下すると、副甲状腺ホルモンの分泌が増加し、主に骨からカルシウムが溶け出して元の濃度に戻す。経口摂取されたカルシウムは、食事性カルシウムは10~40%が小腸上部で吸収され、骨格に能動的に取り込まれ、腎臓を通して尿中排泄経路によって調節される。

カルシウムのヒトへの影響は、カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌、循環器疾患、下痢及び他のミネラルとの相互作用についての情報が認められた。

マグネシウムは体内で4番目に豊富に存在し、成人の体内含有量は約25gで、そのうち50~60%は骨に存在する。マグネシウムは300以上の細胞性酵素の補酵素であり、好氣的・嫌氣的解糖系や酸化的リン酸化反応等に必要とされる。

マグネシウム塩の過剰摂取の健康影響については、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないという報告が多かった。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないとの情報が多かった。

JECFA では、カルシウム塩及びマグネシウム塩について「ADIを特定しない」と評価している。

I. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

硬度とは従来、水の石鹼との反応の程度の尺度であり、硬度が高い水は沈殿物を生じる。その沈殿物は複数の多価金属イオンに由来するものであり、大部分はカルシウム及びマグネシウムイオンある。その他の陽イオン（例えばアルミニウム、バリウム、鉄、マンガン、ストロンチウム及び亜鉛）も含有量は少ないが一因となる。

(WHO 2011a)

通常、硬度は水中のカルシウム塩及びマグネシウム塩の量をこれに対応する炭酸カルシウム (CaCO_3) 量 (mg/L) に換算したものである。天然水中に含まれるカルシウム塩及びマグネシウム塩は、主として地質によるものであるが、海水、工場排水、下水などの混入によることもある。水道においてはモルタルライニング管、施設のコンクリート構造物あるいは水の石灰処理によって増加することがある（厚生労働省 1992）。

(厚生労働省 2003)

カルシウムは、アルカリ土類金属の一つで、展性・延性がある。自然界には遊離状態で産出されず、炭酸塩及びケイ酸塩として広く多量に存在する。水中ではカルシウムイオン (Ca^{2+}) として存在し、硬度の主体をなしている。その起源は地質によるものが主であるが、他にコンクリート構造物からの溶出、海水、工場排水及び温泉などの混入に由来するものがある（日本水道協会 2015d）。自然界におけるカルシウムは主に石灰岩 (CaCO_3)、石膏 ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、及び螢石 (CaF_2) として存在する。多くのカルシウム化合物（螢石や炭酸カルシウム）は不溶性であるが、塩化カルシウムや硝酸カルシウム等の水溶性化合物もある（EVM 2003）。ヒト体内では、カルシウムは最も豊富に存在する無機物（ミネラル）であり、成人では体重の 1~2%を占める。そのうち 99%は骨及び歯の形成に寄与するが、残りの 1%は血液、細胞外液、筋肉、及びその他の組織に存在し、血管収縮・拡張、筋肉収縮、神経伝導、及びホルモン放出といった重要な身体機能に関与している（IOM 1997）。

マグネシウムは、アルカリ土類金属の一つで、自然界では単体としては存在せず、炭酸塩、ケイ酸塩、硫酸塩及び塩化物などとして広く多量に存在する。水中にはマグネシウムイオンとして存在し、カルシウムイオンとともに硬度の主体をなしている。その成因は主に地質に由来するが、鉱山排水、工場排水、海水及び温泉などの混入によることもある（日本水道協会 2015d）。自然界におけるマグネシウムは純粋な金属としてではなく、マグネサイト、ドロマイト、及びその他の鉱物の形で存在する（EVM 2003）。マグネシウムはヒトの体内で 4 番目に豊富に存在する陽イオンであり、成人の体内含有量は約 25g であり、そのうち 50~60%は骨に存在する。マグネシウムは 300 以上の細胞性酵素の補因子であり、好

氣的・嫌氣的解糖系やミトコンドリアにおける酸化的リン酸化反応などに必要とされる (IOM 1997)。

2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：カルシウム

英名：Calcium

CAS No. : 7440-70-2

原子量 : 40.08

IUPAC

和名：マグネシウム

英名：Magnesium

CAS No. : 7439-95-4 原子量 : 24.31

3. 物理化学的性状

カルシウム及びマグネシウム化合物には様々な化学形態があり、硬度の定義は各国で個別に設定されている。アメリカではカルシウム塩及びマグネシウム塩の濃度を炭酸カルシウム (CaCO_3) に換算した値、ドイツでは酸化カルシウム (CaO) に換算した値、フランス及びイギリスでは CaCO_3 の濃度を硬度として定義している。硬度に関連する主要な化合物の物理化学的性状を、本報告書に引用した化合物を中心として表 C-1 及び表 C-2 に記す。

A. カルシウム

表 C-1 カルシウム及びカルシウム化合物の物理化学的性状

名称	カルシウム	炭酸カルシウム	酸化カルシウム	酢酸カルシウム
CAS No.	7440-70-2	471-34-1	1305-78-8	62-54-4 (酢酸カルシウム無水物として) 5743-26-0 (酢酸カルシウム一水和物として)
分子式	Ca	CaCO ₃	CaO	酢酸カルシウム無水物：C ₄ H ₆ CaO ₄ 酢酸カルシウム一水和物：C ₄ H ₆ CaO ₄ ・H ₂ O
分子量	40.08	100.09	56.0774	酢酸カルシウム無水物：158.17 酢酸カルシウム一水和物：176.18
物理的性状	個体。光沢のある銀白色の金属（新たに切断した場合）。湿った空気に暴露すると青みがかった灰色に変化。	無色結晶、あるいは白色粉末。	白から青白色	無水物：白色粉末。僅かな酢酸臭。吸湿性が高い。一水和物：不定形（無色の針状結晶，顆粒又は粉末）でにおいはないか僅かに酢酸のにおいがする。
沸点（℃）	1484	分解	2,850	—
融点（℃）	842	825	2,613	—
蒸気圧（20℃）	1,333 Pa（9）	—	—	—
相対蒸気密度（空気=1）	—	—	—	—
引火点	—	不燃性	不燃性	—
比重	1.54	2.7~2.9 g/cm ³	3.2~3.4	—
密度（g/cm ³ ）		2.711（方解石） 2.93（アラレ石）	3.34	—

名称	カルシウム	炭酸カルシウム	酸化カルシウム	酢酸カルシウム
水溶解度	3.99E ⁺⁵ mg/L (25℃、EST)	0.00015 mol/L	1.19 g/L	無水物：1434.73 g/100 mL、20℃、 一水和物：水に溶けやすい。0.2 モル水溶液の pH は 7.6。150℃以下では水和水は離れない。
有機溶媒への溶解度	水又はエタノールに溶け、水素ガスを発生する。			無水物：エチルアルコール、アセトン、ベンゼンに難溶。 一水和物：エチルアルコールに難溶。
その他	急性毒性：経口、経皮、吸入はデータなし 発がん性：IARC、ACGIH、NTP、EPA に記載がないため分類なし 生殖毒性：情報なし	急性毒性： 経口：ラット LD ₅₀ =6,450 mg/kg に基づき、区分外。 経皮：データなし 吸入：データなし	急性毒性： 経口：マウス LD ₅₀ =3,059mg/kg に基づき、区分 5 に分類。 経皮：データなし 吸入：データなし 発がん性：データなく、IARC 等の評価機関の報告もなし 生殖毒性：ラットとマウスの 1 世代試験で影響なしと記載あるが、データ不足。	急性毒性データなし 局所効果データなし 感作性データなし 生殖細胞変異原性データなし 催奇形性データなし 発がん性データなし 生殖毒性データなし 特定標的臓器毒性（単回/反復 ばく露）データなし 吸引性呼吸器有害性データなし
参照	（昭和化学株式会社 2012a）	（昭和化学株式会社 2014a）	（昭和化学株式会社 2012b）	（純正化学株式会社 2014）

一：該当データなし

B. マグネシウム

表 C-2 マグネシウム及びマグネシウム塩の物理化学的性状

名称	マグネシウム	硫酸マグネシウム	塩化マグネシウム	水酸化マグネシウム
CAS No.	7439-95-4	7487-88-9	7786-30-3	1309-42-8
分子式	Mg	MgSO ₄	MgCl ₂	Mg(OH) ₂
分子量	24.31	120.37	95.21	58.32
物理的性状		白色結晶又は粉末	灰白色の雲母状又は塊状。 吸湿性あり。 強い苦味あり。	白色の粉末
沸点 (°C)	1091	—	1,412	—
融点 (°C)	650	1,124	714	—
蒸気圧 (20°C)	—	—	ほとんど 0 Pa (20°C)	—
引火点	—	不燃性	不燃性	—
密度 (g/cm ³)	1.738	2.65	2.325	—
水溶解度	溶けない	25.5 g/100 mL	54.3 g/100cm ³	難溶
その他	急性毒性： 経口：イヌ LD ₅₀ =230 mg/kg 亜急性毒性：ヒュームの吸入により金属ヒューム熱を起こすことがある。	急性毒性： 経口：ラット LD ₅₀ ⁵⁰ =8,100 mg/kg (SIDS)に基づき、区分外 経皮：データなし 吸入：データなし 発がん性：データなし 生殖毒性：データ不足のため分類できない	急性毒性： 経口：医薬品や食品添加物の用途でも使用されているため毒性は低いと推定される。 経皮：データなし 吸入：データなし 発がん性：ACGIH では A4 に分類（ヒトで発がん性と分類しかねる物質） 生殖毒性：データなし	急性毒性 経口 LD ₅₀ =8,500 mg/kg ラット、LD ₅₀ =8,500 mg/kg マウス その他（急性毒性：経皮・吸入、皮膚腐食性／刺激性、眼に対する重篤な損傷性／刺激性、呼吸器感作性、皮膚感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性、特定標的臓器／全身毒性（単回暴露）、特定標的臓器／全身毒性（反復暴露、吸引力性呼吸器有害性）
参照	（シグマ・アルドリッチ・ジャパン株式会社 2001）	（純正化学株式会社 2013）	（昭和化学株式会社 2014b）	（純正化学株式会社 2007）

4. 生産量及び輸出量

ミネラルウォーターの国内生産量（日本ミネラルウォーター協会 2013）を表に示し、年次推移を図にした。ミネラルウォーターの国内生産は 1990 年から増加し、特に 2010 年から大きく伸びている。また、ミネラルウォーターの輸入は 1991 年から 2006 年まで徐々に増加したが、その後は増減を繰り返し全体として横ばいである（表 C-3、図 C-1）。

ミネラルウォーターの一人当たりの消費量（日本ミネラルウォーター協会 2013）は、1997 年から 2013 年まで継続して増加している（表 C-4、図 C-2）。

表 C-3 ミネラルウォーター類の国内生産と輸入の推移

年	国内生産		輸入			合計	
	数量（KL）	前年比（%）	数量（KL）	前年比（%）	シェア（%）	数量（KL）	前年比（%）
1982	87,000	-	163	-	0.2	87,163	-
1983	89,000	102.3	1,036	635.6	1.2	90,036	103.3
1984	91,000	102.2	1,396	134.7	1.5	92,396	102.6
1985	83,000	91.2	1,072	76.8	1.3	84,072	91
1986	81,000	97.6	1,179	110	1.4	82,179	97.7
1987	86,000	106.2	3,547	300.8	4	89,547	109
1988	95,000	110.5	9,091	256.3	8.7	104,091	116.2
1989	101,000	106.3	16,279	179.1	13.9	117,279	112.7
1990	150,000	148.5	25,348	155.7	14.5	175,348	149.5
1991	244,000	162.7	34,686	136.8	12.4	278,686	158.9
1992	300,000	123	45,594	131.4	13.2	345,594	124
1993	346,400	115.5	68,430	150.1	16.5	414,830	120
1994	412,300	119	146,821	214.6	26.3	559,121	134.8
1995	452,200	109.7	198,713	135.3	30.5	650,913	116.4
1996	485,900	107.5	144,721	72.8	22.9	630,621	96.9
1997	645,900	132.9	148,605	102.7	18.7	794,505	126
1998	714,600	110.6	159,127	107.1	18.2	873,727	110
1999	956,400	133.8	175,582	110.3	15.5	1,131,982	129.6
2000	894,300	93.5	195,334	111.2	17.9	1,089,634	96.3
2001	1,021,200	114.2	226,061	115.7	18.1	1,247,261	114.5
2002	1,075,500	105.3	264,078	116.8	19.7	1,339,578	107.4
2003	1,132,500	105.3	331,575	125.6	22.6	1,464,075	109.3
2004	1,295,855	114.4	330,671	99.7	20.3	1,626,526	111.1
2005	1,427,099	110.1	406,925	123.1	22.2	1,834,024	112.8
2006	1,800,850	126.2	552,591	135.8	23.5	2,353,441	128.3
2007	1,924,258	106.9	580,809	105.1	23.2	2,505,067	106.4
2008	2,015,614	104.7	499,676	86	19.9	2,515,290	100.4
2009	2,089,231	103.7	418,971	83.8	16.7	2,508,202	99.7
2010	2,098,950	100.5	418,975	100	16.6	2,517,925	100.4
2011	2,582,632	123	589,575	140.7	18.6	3,172,207	126
2012	2,788,030	108	353,084	59.9	11.2	3,141,114	99
2013	2,865,305	102.8	389,950	110.4	12	3,255,255	103.6

輸入資料……財務省関税局 日本貿易統計

2002 年国産生産量データ修正：▲35,000KL（重複計上のため）

（日本ミネラルウォーター協会 2014）

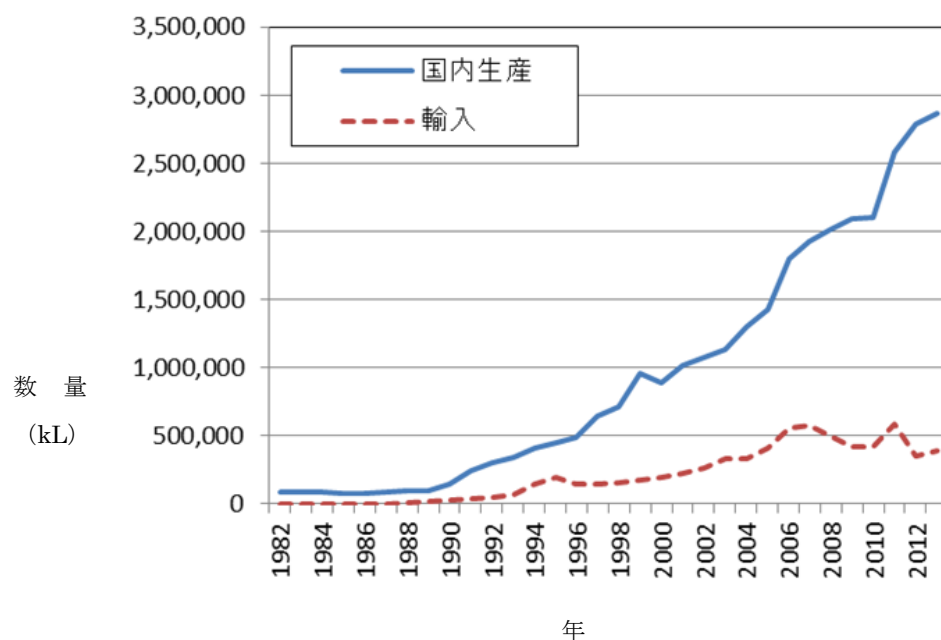


図 C-1 ミネラルウォーターの国内生産及び輸入の推移

（ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成）

表 C-4 ミネラルウォーターの一人当たり消費量の推移

（単位：L/年・人）

年	日本	アメリカ	カナダ	イギリス	ドイツ	フランス	イタリア	ベルギー	スイス	スペイン
1997	6.3	41.7	14.9	—	89.2	115.3	154.5	112.5	87.7	90.1
1998	6.9	45.5	15.8	12.8	82.6	120.1	158.1	113.7	93.2	98.7
1999	8.9	49.9	17.4	15.4	89	129.5	159	120.7	93.2	110
2000	8.6	53.1	20.2	17.1	87.6	134.8	168	118.7	96	119.8
2001	9.8	57.3	23.5	19.2	92.9	140.9	173	124.3	99.6	129.8
2002	10.5	62.2	30.3	21.3	96.4	144.7	177.9	128	104.6	138.9
2003	11.5	67.8	37.5	25.3	107.9	152.9	188.6	139.2	120.9	152.3
2004	12.7	75.2	42.3	27	108.9	144.6	179.6	135.6	113.5	151.9
2005	14.4	84.4	48.7	27.5	113.1	140.3	180.6	137.1	117.5	156.9
2006	18.4	92.6	54.8	29.6	119	137.6	182.8	142.1	112.8	162.2
2007	19.6	98.8	59.1	30.6	118	133	175.9	139	112.1	163.3
2008	19.7	102.2	62.2	29.9	117	128.2	175.3	137.6	108.7	158.4
2009	19.7	100.6	61.8	29.4	116.4	126.7	175.5	133.7	105.9	150.6
2010	19.8	100	62.1	29.1	116	129.8	174.5	132.1	103.4	147.5
2011	24.8	98.9	62.2	29.5	119.4	129.3	173	132.4	103.4	146.8
2012	24.6	102.4	62.7	30	119.8	132.4	174	131.7	102.7	144.4
2013	25.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【注】・参考資料 ユーロモニター・インターナショナル

- ・表中の“－”はデータなし
- ・日本の人口は 1993 年より総務省統計局の推計を使用 (2013. 9. 1 現在 1 億 2,726.3 万人)
- ・2002 年日本データ修正：▲0.3L (国内生産数量一部重複計上のため)
- ・2013 年 8 月にデータを見直し 1997 年より掲載することに変更

(日本ミネラルウォーター協会 2014)

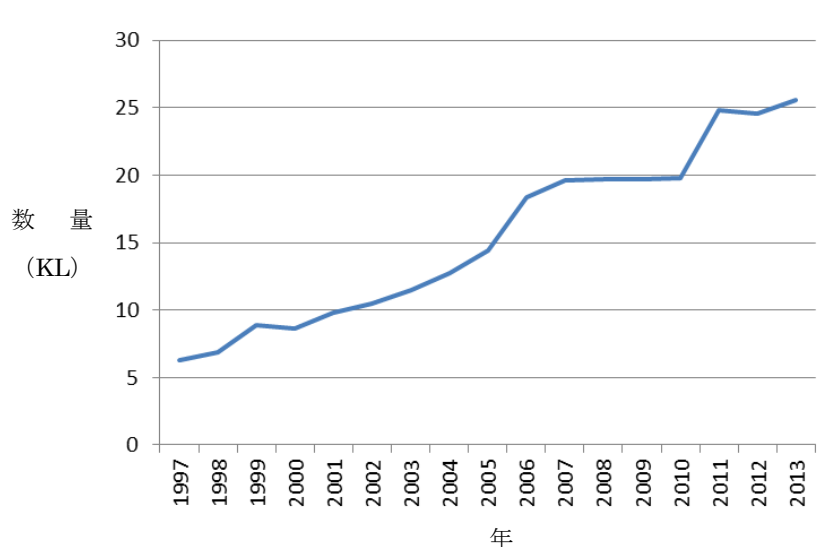


図 C-2 ミネラルウォーターの 1 人当り消費量の推移

(日本ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

ミネラルウォーターの国内消費量出荷量 (2013 年) の上位 9 銘柄を表 C-5 に示した。また、ミネラルウォーター中のカルシウム及びマグネシウムの含有量と一人当たり摂取量の推定値を表 C-6 に示した。

表 C-5 ミネラルウォーターの出荷量及びシェア (2013 年)

順位	銘柄	社名	出荷量 (万ケース)	シェア (%)
1	天然水シリーズ	サントリー	7477	27.6
2	いろはす	日本コカコーラ	3220	11.9
3	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	2267	8.4
4	おいしい水シリーズ	アサヒ飲料	2172	8
5	森の水だより、	日本コカコーラ	1930	7.1
6	ボルヴィック	キリンビバレッジ	775	2.9
7	クリスタルガイザー	大塚食品	582	2.1
8	エビアン	伊藤園、伊藤忠	448	1.7
9	富士山のバナジウム天然水	アサヒ飲料	129	0.48

(飲料総研 2014)

表 C-6 ネラルウォーター中の成分の含有量と一人当たり摂取量

順位	銘柄	含有量 ^b (mg/100 mL)		年間総消費量 ^c (トン)		一人当たり消費量 ^d (mg/年)	
		カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム
1	天然水シリーズ ^a	1.1	0.42	9.87	3.77	77.8	29.7
2	いろはす ^a	0.9	0.32	3.48	1.24	27.4	9.7
3	アルカリイオンの水	1.3	0.64	3.53	1.74	28.0	13.8
4	おいしい水シリーズ ^a	0.75	0.46	1.96	1.2	15.4	9.4
5	森の水だより ^a	0.84	0.34	1.95	0.79	15.3	5.2
6	ボルヴィック	0.9	0.32	0.84	0.3	6.7	2.4
7	クリスタルガイザー	0.64	0.54	0.45	0.38	3.4	2.9
8	エビアン	8.0	2.60	0.43	1.4	34.8	11.3
9	富士山のバナジウム天然水	0.75	0.26	0.098	0.04	0.92	0.32

^a：採取地が複数ある銘柄の含有量は平均値とした、ND：検出限界以下

^b：亜鉛の含有量はウェブ情報又は商品の成分表示から得た。

^c：年間総消費量は、含有量及び各銘柄の出荷量（表 C-2）を基に算出した。

^d：一人当たり消費量は、ミネラルウォーターの一人当たり消費量（表 C-4）及び各銘柄のシェア（%）（表 C-5）を基に算出した。

5. 分析方法

マグネシウム、カルシウム等（硬度）の分析方法は、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」に定められている。本告示では、フレイム-原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光分光分析装置による一斉分析法、イオンクロマトグラフ（陽イオン）による一斉分析法、滴定法によることが定められている（厚生労働省 2003a）。

フレイム—原子吸光光度計による硬度の分析は、まずカルシウム及びマグネシウムの濃度をそれぞれ、波長 422.7 nm（濃度範囲 0.02～0.2 mg/L）及び 285.2 nm（濃度範囲 0.005～0.05 mg/L）の吸光度で測定し、次式により濃度を算定する。

$$\text{硬度（炭酸カルシウム mg/L）} = [\text{カルシウム（mg/L）} \times 2.497] + [\text{マグネシウム（mg/L）} \times 4.118]$$

また、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-AES）による硬度の分析は、まずカルシウム及びマグネシウムの濃度を、それぞれ、422.673、396.847、393.366 nm（濃度範囲 0.04～4 mg/L）及び波長 279.553（濃度範囲 0.0006～0.06 mg/L）で発光強度により測定し、次式により濃度を算定する。硬度（炭酸カルシウム mg/L）＝〔カルシウム（mg/L）×2.497〕＋〔マグネシウム（mg/L）×4.118〕

誘導結合プラズマ—質量分析装置（ICP-MS）による硬度の分析は、まずカルシウム及びマグネシウムの濃度を、質量数 44（濃度範囲 0.1～20）及び質量数 24、25（0.1～10）のイオン強度を測定し、次式により濃度を算定する。

$$\text{硬度（炭酸カルシウム mg/L）} = [\text{カルシウム（mg/L）} \times 2.497] + [\text{マグネシウム（mg/L）} \times 4.118]$$

イオンクロマトグラフ（陽イオン）による一斉分析法では、カルシウム及びマグネシウムの濃度を測定し、次式により濃度を算定する。

$$\text{硬度（炭酸カルシウム mg/L）} = [\text{カルシウム（mg/L）} \times 2.497] + [\text{マグネシウム（mg/L）} \times 4.118]。$$

滴定法による硬度の分析は、EDTA 溶液（0.01 mol/L）を用いて滴定し、これに要した EDTA の ml 数 a から、次式により検水中の硬度を検水に含まれる炭酸カルシウムの濃度として算定する。

$$\text{硬度（炭酸カルシウム mg/L）} = (a - 1) \times 1000 \times 1 / 100$$

（厚生労働省 2003a）

6. 検出状況

(1) 日本

平成 24 年度水道水質データベース（(公社) 日本水道協会）で公表されている、水道水の「カルシウム、マグネシウム等（硬度）」の水道統計 水質分布表（最高値）を表 4 に示す。（日本水道協会 2012a, b）

各観測地点における最高値別にみると、原水においては水道水の水質基準値（300 mg/L 以下）を超過する地点が 25 箇所あったが、ほとんどが基準値以内に収まった（5,381/5,356 地点）（表 C-7）。また、浄水においては同様に水質基準値を超過する地点はなかった。また、現行の清涼飲料水の原水（その他の清涼飲料水）の製造基準（1 mg/L）を超過した地点は、原水及び浄水共に存在しなかった（表 C-8）。

表 C-7 水道水（原水）におけるカルシウム、マグネシウム等（硬度）の水質分布表最高値（日本水道協会 2012a）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~10	~20	~40	~60	~80	~100	~150	~200	~250	~300	301~
全体	5,381	189	498	1,585	1,410	812	438	321	71	25	7	25
表流水	1,096	59	202	408	260	80	54	29	3	0	0	1
ダム湖沼	282	20	35	119	55	22	10	15	2	1	0	3
地下水	3,103	83	161	731	906	614	309	206	57	15	5	16
その他	862	25	96	317	175	92	64	70	7	9	2	5

表 C-8 水道水（浄水）でのカルシウム、マグネシウム等（硬度）の水質分布表最高値（日本水道協会 2012b）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~10	~20	~40	~60	~80	~100	~150	~200	~250	~300	301~
全体	5,779	126	478	844	1,784	1,545	610	316	54	18	4	0
表流水	1,075	49	151	229	351	207	51	34	3	0	0	0
ダム湖沼	274	15	27	59	98	45	15	14	0	1	0	0
地下水	3,014	40	124	272	897	1,054	373	199	43	10	2	0
その他	1,393	21	172	281	429	236	169	69	7	7	2	0

日本における食品中のカルシウム及びマグネシウム濃度について、日本食品標準成分表（2010）から主な食品中濃度を抜粋したものを表 C-9 及び C-10 に示す。通常生で食べる食品以外は調理後（炊き、ゆで、焼き等）の可食部 100 g 当たりの濃度である。カルシウム及びマグネシウムはほとんどの食品中に含まれる。

表 C-9 食品中のマグネシウム、カルシウム濃度

食品群	食品名	カルシウム濃度 (mg Ca/可食部 100g)	マグネシウム濃度 (mg Mg/可食部 100g)	備考 (調理方法等)
穀類	精白米	3	7	水稲めし
	食パン	29	20	
	そば	9	27	ゆで
いも及び澱粉類	さつまいも (塊根)	34	23	焼き
	じゃがいも (塊茎)	2	18	水煮
豆類	全粒大豆	70	110	ゆで
種実類	アーモンド	230	310	乾燥
野菜類	レタス	19	8	生
	大豆もやし	24	19	ゆで
	ほうれんそう (葉)	69	40	ゆで
	なす (果実)	20	16	ゆで
	ごぼう (根)	48	40	ゆで
	キャベツ (結球葉)	43	14	生
	日本かぼちゃ (果実)	24	15	ゆで
果実類	バナナ	6	32	生
	ぶどう	6	6	生
きのこ類	生しいたけ	3	12	ゆで
魚介類	まあじ (開き干し)	57	38	焼き
	まいわし	130	40	焼き
	うなぎ	150	15	蒲焼き
	まぐろ缶詰	4	25	油漬け、フレーク、ライト
	かき	88	74	生
	ほたてがい	22	59	生
肉類	うし (もも、赤肉)	4	24	生
	ぶた (ロース、脂身付き)	6	29	焼き
	ハム (ボンレス)	8	20	
	若鶏肉 (もも、皮付き)	7	28	焼き
卵類	鶏卵 (全卵)	60	11	生
乳類	牛乳	110	10	普通牛乳
	プロセスチーズ	630	19	
菓子類	蒸しまんじゅう	17	13	
	ミルクチョコレート	240	74	
	ポテトチップス	17	70	
	塩せんべい (米菓)	13	24	
調味料及び香辛料	こいくち醤油	29	65	
	ケチャップ	17	20	

(文部科学省 2010)

表 C-10 食品のうち嗜好飲料類中のカルシウム及びマグネシウム濃度

	カルシウム (mg /可食部 100g)	マグネシウム (mg /可食部 100g)	備考
<茶 類> (緑 茶 類)			
玉露			
ー茶	390	210	
ー浸 出 液	4	15	茶 10 g
ー抹 茶	420	230	
せん茶			
ー茶	450	200	
ー浸 出 液	3	2	茶 10 g
かまいり茶			
ー浸 出 液	4	1	茶 10 g
番茶			
ー浸 出 液	5	1	茶 15 g
ほうじ茶			
ー浸 出 液	2	Tr	茶 15 g
玄米茶			
ー浸 出 液	2	1	茶 15 g
(発 酵 茶 類)			
ウーロン茶			
ー浸 出 液	2	1	茶 15 g
紅茶			
ー茶	470	220	
ー浸 出 液	1	1	茶 5 g
<コーヒー・ココア類>			
コーヒー			
ー浸 出 液	2	6	コーヒー粉末 10 g
ーインスタントコーヒー	140	410	
ーコーヒー飲料	22	6	
コ コ ア			
ーピュアココア	140	440	
ーミルクココア	180	130	
<そ の 他>			
ー甘 酒	3	5	
ー昆 布 茶	80	70	
(炭酸飲料類)			
ー果実色飲料	3	0	
ーコ ー ラ	2	1	
ーサイダー	1	Tr	
麦 茶			
ー浸 出 液	2	Tr	麦茶 50 g

(文部科学省 2010)

(2) 海外

WHO (2009) は、世界各地の水道水及び市販されているペットボトルの水に含まれるカルシウム及びマグネシウム濃度を表 C-11 のようにまとめている (Garzon and Eisenberg 1998、Von Wiesenberger 1999、Azoulay et al. 2001)。

(WHO 2009)

表 C-11 水道水及び市販のペットボトル水に含まれるカルシウム及びマグネシウム濃度

	Ca ²⁺ 濃度 (mg/L)			Mg ²⁺ 濃度 (mg/L)		
(a)表流水 (原水) (n=36)	34±21	36	2-83	10±8	8	0-29
(b)地下水 (原水) (n=8)	52±24	48	26-85	20±13	12	2-48
(a)湧水(n=28)	18±22	6	0-76	8±18	3	0-95
(b)ミネラルウォーター(n=29)	100±125	8	3-310	24±42	7	1-130
(a)ミネラルウォーター (軟水) (n=40)	60±40	54	4-145	16±19	14	1-110
(b)ミネラルウォーター (中程度の硬水) (n=26)	262±139	217	78-575	64±37	56	9-128
(c)ミネラルウォーター (硬水) (n=7)	60±59	33	55-176	16±20	9	4-60
(a)蒸留水(n=9)	NA	0	0-0.1	NA	NA	NA
(b)ミネラルウォーター(n=4)	NA	12	0.2-20.8	NA	NA	NA
(c)輸入ミネラルウォーター(n=12)	NA	NA	12-199	NA	NA	NA

NA：該当データなし、

Garzon and Eisenberg 1998、Von Wiesenberger 1999、Azoulay et al. 2001をもとに作成 (WHO 2009)

英国では、硬度の高い地域では水道水はカルシウム摂取源として大きな割合を占める。コッツウォルズでみられる硬度が極めて高い水はカルシウムを 300 mg/L 含んでいる。カルシウム含量が 100 mg/L 以下の水は軟水とされ、ランカシャー等のいくつかの地域では供給水にはカルシウムはほとんどあるいは全く含まれない。サウス・ノーサンバーランドに住む未成年のカルシウム摂取量に関する研究では、上水道にはカルシウムが 300 mg/L 含まれており、牛乳以外の飲料 (non-milk beverage) からのカルシウム摂取量の 8%が水である (COMA 1998)。

(EVM 2000a)

本調査において、2005 年から 2013 年に学術雑誌に公表された国内外の河川、湖沼、地下水又は水道水中のカルシウム又はマグネシウム濃度に関する論文を検索した。そのうち水中のカルシウム又はマグネシウム濃度について記載されている文献の内容を以下に示す。底質や環境生物への蓄積量を調べたものについては除外した。

ナイジェリア北部のクル病発生地域及び非発生地域の土壌、トウモロコシ及び飲料水中カルシウム濃度を調べた。クル病発生地域の土壌、トウモロコシ及び飲料水中カルシウム濃度は非発生地域のそれぞれ 47.6%、26.6%及び 79.1%であり低かった。このことは、クル病に対して栄養学的及び環境的影響があったことを示唆している。

(Hartman and Sponholz 2012)

ナイジェリアデルタの Ughoton 水路の水の汚染程度及び物理化学的性状を調査し、この水路のエコシステム及び水質に与える影響を調べた。油井から 50、100、250 及び 500 m 下流の表層水中の鉄、マンガン、亜鉛、カルシウム、マグネシウム、クロム、カドミウム、ニッケル及び鉛濃度を測定した。カルシウム濃度は 2.0~4.8 mg/L、マグネシウム濃度は 0.4~1.8 mg/L であった。これらの濃度はナイジェリア連邦共和国環境庁 (FEPA, Federal Environmental Protection Agency) の 1996 年規制値及びナイジェリア環境規制当局 (NESREA, The National Environmental Standards and Regulations Enforcement Agency) の 2007 年基準のレベルより低かった。しかし、炭水化物分解菌及び従属栄養細菌は高い汚染状態であった。

(Uzoekwe and Achudume 2011)

パキスタンの淡水湖であるハーンプル (Khanpur) 湖の水中カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、カリウム、リチウム、マグネシウム、マンガン、ナトリウム、鉛、ストロンチウム及び亜鉛濃度を測定した。カルシウム濃度 (16.50 ± 0.147 mg/L) 及びマグネシウム濃度 (15.23 ± 0.133 mg/L) は、WHO ガイドライン値 (それぞれ 100 及び 50 mg/L) より低かった。経口及び経皮での健康リスク評価を行った。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛のハザード比 (Hazard quotient) は 1 より高く、地域住民に対して悪影響を及ぼす可能性がある。主要な成分分析の結果は貯水池の金属類にはかなりの人為的関与があることを示している。

(Iqbal et al. 2012)

ナイジェリアの Benin 市の 30 カ所の都市活動用地下水中のカルシウム、マグネシウム、マンガン、カドミウム、クロム、鉛、ヒ素、鉄、亜鉛、ニッケル及び銅濃度を測定した。その濃度範囲はカルシウム ; 3.00 ± 0.00 - 9.00 ± 0.50 mg/L、マグネシウム ; 9.60 ± 0.60 - 34.80 ± 0.80 mg/L、マンガン ; <0.03 - 0.05 ± 0.00 mg/L、カドミウム ; <0.01 mg/L、クロム ; <0.04 mg/L、鉛 ; <0.08 mg/L、ヒ素 ; <0.25 mg/L、鉄 ; 0.10 ± 0.02 - 0.03 ± 0.0 mg/L、亜鉛 ; 0.01 ± 0.00 - 0.05 ± 0.00 mg/L、ニッケル ; <0.05 mg/L、銅 ; 0.08 ± 0.00 - 0.30 ± 0.02 mg/L であった。検出された元素は全て WHO の飲料水ガイドラインで勧告している毒性濃度を下回った。

(Ilori and Obahiagbon 2011)

ブラジルのマナウス市を流れるアマゾン川支流のネグロ川の水中のカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、カドミウム、銅、クロム、鉄、マンガン、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で分析した。銅と亜鉛を除いて、大部分の溶存金属は健康省の食糧に関する最大許容限界を上回った (Pinto et al. 2009)。

インドのタミール・ナドゥのトリッキー市の水質パラメーターと種々の病院からの腎結石に関する臨床データを収集した。腎結石はトリッキー市及びその周辺地域で普通にみられ、21-40 歳及び 41-60 歳代が他の年代と比べてより脆弱であり、男性の方が女性よりも脆弱であった。トリッキー市の検査水の殆どが酸性であり、総溶解固形物は 403-2,415 mg/L であった。地下水源 (groundwater sources) は検査地域の地下水 (subsurface waters) よりもミネラル分を多く含んでいた。井戸水又は水道水を使用している腎病患者における *in vitro* での結晶成長 (*in-vitro crystal growth*) にかなりの差がみられた。水中のカルシウム、硬度及び総溶解固形物のレベルが高い場合、結晶化され易いとされている。飽和指数と Ryznar 安定指数とは検査した全ての地下水源で結石形成の傾向があることを示唆した。飲料水や料理に地下水を使用する人々に注意を促すことが必要である。

(Mariappan 2008)

メキシコのチワワ州のサン・ペドロ川の水を 2005 年 10 月から 2006 年 8 月まで毎月採取して全部で 165 サンプルについて、ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、銅、クロム、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム、チタン、タリウム、バナジウム及び亜鉛濃度を ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry) で測定した。カルシウム濃度はサンプルの地域及び採取月、及び相互作用により統計的に違いが認められた。川の上流 (upper part of the river) の Madero dam (LP) におけるカルシウム濃度は 23.21 mg/L と低い、下流になると増加し El Torreon (ET) 流域では平均値 120.23 mg/L に達した。採取時期に関しては雨季に最もカルシウム濃度が高く、6 月には 137.50 mg/L に達した。これに対し、11 月は 59.74 mg/L であった。マグネシウム濃度は LP では 5.82 mg/L であったがその他の地域では Rosales-Delicias 間 (RD) で 21.59 mg/L、Meoqui (M) で 27.43 mg/L、ET で 28.59 mg/L、Julimes (LJ) で 26.84 mg/L であった。採取月については 6 月に最大値 33.08 mg/L を示した。

(Gutierrez et al. 2008)

ギリシャのテッサリア東部の 26 カ所の地下水 (飲料水) 中アルミニウム、ヒ素、リン、鉛、亜鉛、マンガン、鉄、クロム、ストロンチウム、銅、ナトリウム、臭素、塩素、ケイ素、マグネシウム、銀、ベリリウム、ビスマス、ジスプロシウム、エルビウム、ユーロピウム、金、ゲルマニウム、ホロミウム、インジウム、イリジウム、オスミウム、白金、レニウム、ロジウム、ルテニウム、ルテチウム、ハフニウム、水銀、ツリウム、ジルコニウム

ム及びニオブ濃度を ICP-ES で測定した。マグネシウム濃度範囲は 2,940-40,000 µg/L であった。

(Kelepertsis et al. 2006)

2001 年の 6 月から 12 月にかけて、スウェーデン南部の様々な岩盤状況を示す 20 カ所の市営水処理施設から原水及び処理水を採取してカルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、 HCO_3^- などの水質を ICP 分光光度計及び ICP-MS を用いて分析した。各施設から原水及び処理水を 4 サンプルずつ採取した。処理水のカルシウム及びマグネシウムの濃度はかなりバラツキ、濃度範囲は、カルシウム ; 9.1-53.7 mg/L、マグネシウム ; 1.4-10.9 mg/L であった。原水からの鉄及びマンガン除去操作は効果的であり、水中濃度はある施設では検出限界を下回った。軟水化フィルターはカルシウム濃度をこの試験で一番軟水のものと同等にした。

(Rosborg et al. 2006)

トルコ北西部の Duzce 州にある Buyukmelen 川は約 470 km² の水域を有しており、44 m³/秒で黒海に注いでいる。2040 年までに Buyukmelen 川をイスタンブールの飲料水用貯水池の水源とする計画のため、この川の岩石、土壌、水路水、懸濁物、川床及び水路の底質、ビーチの砂を採取して、鉱物学的、地球化学的方法を用いて検討した。Kuplu 及び Guz 水路の水中 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 SO_4^{2-} 、 HCO_3^- 、Cl 濃度は世界の平均値よりも極めて高かった。 Ca^{2+} 濃度は Abaza、Kuplu 及び Guz 水路で高く、それぞれ 80、68.6、67.3 mg/L であり、 Mg^{2+} 濃度は Celic、Buyukmelen、Kuplu 及び Guz 水路で高く、それぞれ 12.9、8.75、7.67、16 mg/L であった。

(Pehlivan and Yilmaz 2005)

7. 暴露状況

標準的な一日当たりのカルシウム及びマグネシウム摂取量の80%以上は食事由来である。このうちカルシウムは約30%、マグネシウムは35%が吸収される。牛乳及び水由来のカルシウム及びマグネシウムのバイオアベイラビリティは共に50%代である。標準的な水由来のカルシウム及びマグネシウムの寄与は5~20%である。

(WHO 2011a)

(1) 日本

厚生労働省(2007年)から公表されている、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツスタディーにより推定される調味嗜好飲料からのカルシウム及びマグネシウムの一日摂取量は、24.42及び29.49 mg/日であった。また、食品群全体からのカルシウム及びマグネシウムの総摂取量は、それぞれ、1995年度では383.9、154.4 mg/人/日、1998年は400、165 mg/人/日、2005年度は316.9、154.1 mg/人/日であった。

(厚生労働省 2007)

厚生労働省がまとめている「平成24年国民健康・栄養調査の結果」では、通常の食品から摂取されるカルシウム及びマグネシウムの一日摂取量の平均値は、499及び238 mg/人/日であった。カルシウム及びマグネシウムの平成24年国民健康・栄養調査報告の年齢別摂取量を、それぞれ表C-12及び表C-13に示した。

(厚生労働省 2013)

表 C-12 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別カルシウム摂取量 (mg Ca/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	513	472	487	449	499	460
1-2 歳	372	325	332	302	353	320
3-5 歳	452	433	427	411	440	420
6-7 歳	581	555	547	528	565	541
8-9 歳	689	663	633	616	660	645
10-11 歳	723	680	635	605	679	638
12-14 歳	716	675	607	606	662	261
1-6 歳	439	414	404	392	422	398
7-14 歳	704	666	620	602	662	637
15-19 歳	550	516	456	398	508	467
20-29 歳	448	403	415	368	431	379
30-39 歳	430	391	436	407	433	403
40-49 歳	443	394	424	390	433	391
50-59 歳	489	454	494	450	492	452
60-69 歳	539	504	532	498	535	500
70 歳以上	556	519	516	474	534	493
(再掲) 20 歳以上	496	452	241	440	488	445
(再掲) 75 歳以上	537	500	495	450	513	469

(注) 強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

表 C-13 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別マグネシウム摂取量 (mg Mg/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	253	242	226	215	238	228
1-2 歳	125	116	118	114	122	115
3-5 歳	154	148	150	146	152	148
6-7 歳	189	187	178	171	184	180
8-9 歳	218	221	203	195	211	204
10-11 歳	239	229	217	217	228	225
12-14 歳	263	255	227	219	245	241
1-6 歳	148	141	141	139	145	140
7-14 歳	239	232	215	209	227	221
15-19 歳	250	242	203	196	229	218
20-29 歳	229	223	198	187	212	204
30-39 歳	236	224	209	201	222	211
40-49 歳	248	239	214	208	230	222
50-59 歳	269	259	242	233	254	244
60-69 歳	285	273	260	251	272	260
70 歳以上	277	267	243	231	258	246
(再掲) 20 歳以上	262	250	233	222	246	235
(再掲) 75 歳以上	267	253	231	219	246	233

(注) 強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

(厚生労働省 2013)

また、「平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要」では、カルシウム及びマグネシウムの摂取量の平均値はそれぞれ、504 及び 239 mg/人/日であった。カルシウム及びマグネシウムの平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別摂取量をそれぞれ表 C-14 及び表 C-15 に示した。

(厚生労働省 2014)

表 C-14 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別カルシウム摂取量 (mg Ca/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	520	489	504
1-6 歳	421	413	417
7-14 歳	667	607	638
15-19 歳	502	431	468
20-29 歳	445	405	425
30-39 歳	454	441	447
40-49 歳	443	420	431
50-59 歳	473	490	482
60-69 歳	550	540	545
70 歳以上	590	521	552
(再掲) 20 歳以上	512	486	498

(注) 強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

表 C-15 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別マグネシウム摂取量 (mg Mg/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	255	225	239
1-6 歳	146	140	143
7-14 歳	230	211	221
15-19 歳	240	197	219
20-29 歳	221	192	206
30-39 歳	243	211	226
40-49 歳	243	204	222
50-59 歳	263	239	250
60-69 歳	286	259	271
70 歳以上	288	243	264
(再掲) 20 歳以上	265	232	247

(注) 強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

(厚生労働省 2014)

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、日本における食品からのカルシウム及びマグネシウム摂取のうち、嗜好飲料類からの摂取量は表 C-16 のとおりである。
(厚生労働省 2012)

表 C-16 平成 25 年国民健康・栄養調査報告のカルシウム及びマグネシウム摂取量
(mgZn/日・人)

	カルシウム	マグネシウム
嗜好飲料類	17.9	15.7
アルコール飲料	2.8	3.6
日本酒	0.3	0.1
ビール	2.3	3.3
洋酒・その他	0.2	0.2
その他の嗜好飲料	15.1	12.1
茶	7.2	4.3
コーヒー・ココア	5.4	7.6
その他の嗜好飲料	2.5	0.3

(厚生労働省 2012)

厚生労働科学研究費補助金による「水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究」において、2012 年 1 月～2 月の冬期調査及び同年 8 月～9 月の夏期調査により、水道水や嗜好飲料、水を使用する活動を通じた日本人の摂水量が調べられた。調査は、日本の北海道、沖縄を含む全地域に居住する 0～79 歳の男女合計 1,700 人以上に対して、水道水（非加熱、加熱）、スープ・汁物（自宅及び外食で摂取したもの）、ボトル水（氷、非加熱、加熱水を含む）、市販飲料（市販のジュース・清涼飲料水等、牛乳類、アルコール飲料全般を含む）の平日の摂水量をインターネットアンケートにより調査した。調査の名目ごとに集計した成人の結果を表 C-17 に示す。著者らは、液体の全摂取量は算術平均では 2 L 程度、95%値で 3～4 L 程度とみることができるとし、暴露評価における現在のデフォルト値 2 L/日から水道水摂取量へ変更することを提起している。

(松井ら 2012)

表 C-17 夏期調査と冬期調査の摂水量の統計値

名目	中央値 (mL)		算術平均 (mL)		95%値 (mL)	
	夏	冬	夏	冬	夏	冬
(非加熱) 水道水	390	100	542	255	1,676	950
(加熱) 水道水	300	500	424	606	1,500	1,500
水道水 (非加熱・加熱)	870	800	966	860	2,170	1,800
スープ・汁物	200	200	193	264	500	600
水道水由来 (水道水由来、スープ・汁物)	1,055	1,020	1,159	1,124	2,400	2,200
ボトル水	0	0	142	77	800	500
市販飲料	540	350	635	437	2,500	1,200
液体の全摂水量 (水道水由来、 ボトル水、市販飲料)	1,798	1,530	1,936	1,638	3,570	2,900

(松井ら 2012)

(2) 海外

①イギリス

イギリス食品基準局 (FSA) のビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) で実施されたイギリスにおけるカルシウム及びマグネシウムの暴露評価は以下のとおりである。

(EVM 2003)

暴露評価：カルシウム (EVM 2003)

食事 平均：830 mg/日 (NDNS 1990)
 97.5 パーセンタイル：1,500 mg/日
 水 最大 600 mg/日 (300 mg/L で 2L/日摂取と想定)
 サプリメント 最大 2,400 (3×800) mg/日 (OTC 2001)
 推定最大摂取量 $1,500 + 600 + 2,400 = 4,500$ mg/日
 高摂取量集団は確認されていない

暴露評価：マグネシウム (EVM 2003)

食事 平均：280 mg/日 (NDNS 1986/7)
 97.5 パーセンタイル：510 mg/日
 水 100 mg/日 (50 mg/L で 2L/日摂取と想定)
 サプリメント 750 mg/日 (Annex 4)
 推定最大摂取量 $510 + 100 + 750 = 1,400$ mg/日
 高摂取量集団は確認されていない

②北米

WHO（2009）から公表されている米国及びカナダにおけるカルシウム及びマグネシウムの摂取量範囲を表 C-18 に示した。

表 C-18 アメリカ及びカナダにおけるカルシウム及びマグネシウムの摂取量範囲

群	カルシウム摂取量（mg/日）		マグネシウム摂取量（mg/日）	
	AI	一日摂取量	EAR	一日摂取量
成人（>18 歳）	1,000~1,200	466~880	255~265（女性） 330~350（男性）	168~319
思春期（9~18 歳）	1,300	685~1,390	200~340	164~185
子供（1~8 歳）	500~800	723~857	65~110	148~187
乳幼児（<1 歳）	210~270	372~842	30~75（AI）	33~140

出典：Millen et al. 1997; Humphries et al. 1999; Bell et al. 2002; Heaney et al. 2002; Johnson et al. 2002; Abbott et al. 2003; IOM 2003; Mrdjenovic and Levitsky 2003; Frary et al. 2004; Lancaster et al. 2004; Lappe et al. 2004; Bounds et al. 2005; Gilmore et al. 2005; Song et al. 2005; Townsend et al. 2005; Briefel et al. 2006; Daida et al. 2006.

（WHO 2009）

推定摂取量は通常、食事アンケート調査と栄養価表から計算されるが、マグネシウムに関してはこれらの値よりも 20~30%低いと考えられる。これを考慮に入れた推定マグネシウム摂取量を表 C-19 に示す。（SCF 2001）

表 C-19 各国の推定マグネシウム摂取量（mg Mg/日）

性別	平均	2.5 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
男性	323	177（5 パーセンタイル）	516（95 パーセンタイル）
女性	228	134（5 パーセンタイル）	342（95 パーセンタイル）

（FNB 1997）

（SCF 2001）

人種や居住する地域によって摂取している栄養素の量は異なる。マグネシウム及びカルシウムに関して、米国では黒人女性による食事による摂取量が白人女性に比べて低い。

（Newby et al. 2012）

③その他

推定マグネシウム摂取量

推定摂取量は通常、食事アンケート調査と栄養価表から計算されるが、マグネシウムに関してはこれらの値よりも 20~30%低いと考えられる。それを考慮に入れた推定マグネシウム摂取量を表 C-20 に示す。（SCF 2001）

表 C-20 各国の推定マグネシウム摂取量 (mg Mg/日)

国	平均	2.5 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
オーストラリア ^a	319	116	628
ドイツ ^b	327	148	558
男性	353	188	618
女性	282	134	499
イタリア ^c	208	117	350
オランダ ^d	312	139	558

出典：^a Elmadfa et al. (1999) ^b Heseker et al. (1992) ^c Turrini et al. (1996) ^d Hulshof and Kruizinga (1999) (SCF 2001)

また、WHO (2009) に公表されている米国以外の各国における成人のカルシウム及びマグネシウム摂取量範囲を表 C-21 に示す。

表 C-21 米国以外の各国における成人のカルシウム及びマグネシウム摂取量範囲

国/地域	カルシウム摂取量 (mg/日)	マグネシウム摂取量 (mg/日)
カナダ	757~1,320	209~279
フランス	881~1,003	284~377
グアム	743±575	270±131
インドネシア	342	ND
イスラエル	548~733	228~270
日本	660±185	ND
マレーシア	255~333	ND
ミャンマー	498	ND
パキスタン	508±139	ND
フィリピン	390	ND
シンガポール	482	ND
南アフリカ	438~577	228~285
スペイン	1,267	366
イギリス	755~1,267	ND
ベトナム	488	ND
成人 DRI	1,000~1,200 (AI)	255~265 女性 (EAR) 、 330~350 男性 (EAR)

出典: Monge-Rojas 2001; Galan et al. 2002; Troppmann et al. 2002; Jodral-Segado et al. 2003; Pobocik et al. 2003; Akhter et al. 2004; Nakamura et al. 2004; Charlton et al. 2005; Reimer et al. 2005; Shahar et al. 2005; Tee and Florentino 2005.

(WHO 2009)

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水道法（厚生労働省 2003）

水質基準値：カルシウム、マグネシウム（硬度）；300 mg/L 以下

水質管理目標値：10 mg/L 以下

100 mg/L 以下

環境基準値（mg/L）：なし

食品衛生法清涼飲料水の製造基準：ミネラルウォーター類（原水）：300 mg/L 以下

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：ガイドライン値なし（項目としてあり（性状）（WHO 2011a）

EU（mg/L）：なし（主に WHO の飲料水に関するガイドライン値を踏襲）（Council Directive 98/83/EC 1998）

米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：最大許容濃度 MCL の設定なし（EPA 2009）

欧州大気質ガイドライン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）：なし（WHO 2000）

その他基準：コーデックス委員会（CAC）：なし

カナダ保健省（Health Canada）：なし（HC 1979）

米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）：なし

仏食品環境労働衛生安全庁（ANSES）：なし

独連邦リスク評価研究所（BfR）：なし

(3) 耐容上限摂取量（UL）等

A. カルシウム

① 米国

米国医学研究所食品栄養委員会（IOM）は、平均カルシウム摂取量（50-70 歳、95 パーセンタイル）を 2,364 mg/日とし、UL を 0-6 か月及び 6-12 か月の乳児はそれぞれ 1,000 mg/日及び 1,500 mg/日、1-8 歳の子供は 2,500 mg/日、9-18 歳の青年は 3,000 mg/日、19-50 歳の成人では 2,500 mg と設定した。また、50 歳以上では腎石症（kidney stones）への影響（Jackson et al. 2006）を基にした LOAEL 値 2,000 mg/日から、UL を 2,000 mg と設定した。

（IOM 2011）

National Health and Nutrition Examination Survey は、米国における食事やサプリメントからのカルシウムの 2003～2006 年の平均摂取量は、1 歳以上の場合、918～1,296 mg/日としている。

（NIH 2011）

CRN (Council for Responsible Nutrition) では IOM、SCF、EVM における検討結果を考慮に入れ、平均カルシウム摂取量を 830 mg/日として、成人のサプリメントから摂取する UL を 1,500 mg/日と設定している。

(CRN 2013)

②欧州

SCF (2003) は、カルシウムの摂取による有害影響に関する情報を検討し、摂取量 2,500 mg/人/日で有害影響が認められていないことから、NOAEL を 2,500 mg/人/日と設定し、不確実係数を 1.0 として、UL を 2,500 mg/人/日とした。

(SCF 2003)

EFSA (2012) では、EU 内の国、世代、性別ごとの成人の食品からのカルシウム摂取量の各平均値の分布は 623~1374mg/日にあるとし、SCF (2003) での評価を再評価して、妊娠中、授乳中の女性を含めた成人の UL を 2,500 mg/日と設定した。なお、子供及び青年に関してはデータが非常に少ないことから、成人からの外挿は困難とした。

(EFSA 2012)

英国の EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) では、カルシウムサプリメントによる臨床研究のデータから、LOAEL を 1,600 mg/人/日と設定し、UL を 1,500 mg/人/日とした。

(EVM 2003)

③オーストラリア

オーストラリア国立保健医療研究委員会 (NHMRC 2005) では、ミルクアルカリ症候群の発症をもとに IOM (1997) が設定した成人の LOAEL 約 5g に、腎結石がオーストラリアやニュージーランドでは比較的良好に発生していることから不確実係数を 2 とし、高カルシウム血症では腎結石が男性で 1,700 mg/日、女性で 870 mg/日程度で発生している (Burtis et al. 1974) こと、カルシウムが亜鉛や鉄等の他のミネラルの吸収を阻害するカルシウム感受性集団を考慮に入れて、成人の UL を 2,500 mg/日とした。他の集団については証拠がほとんどなく、特に亜鉛と鉄の吸収阻害を防止する必要性からこの数字を適用している。

(NHMRC 2005)

④厚生労働省

日本の食品摂取量基準 (2015 年版) では、2010 年版において最低健康障害発現量の決定にミルクアルカリ症候群の症例報告が参考にされたが、Patel and Goldfarb は、ミルクアルカリ症候群をカルシウムアルカリ症候群 (calcium-alkali syndrome) という名称に変えることを提案し (Patel and Goldfarb 2010)、アメリカ・カナダの食事摂取基準もこれを耐容上限量策定の根拠としている (IOM 2011)。カルシウムアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/

日以上の摂取で血清カルシウムは高値を示していた (IOM 2011)。これらのことから、2010 年版と同様に不確実性係数を 1.2、最低健康障害発現量を 3,000 mg とし、UL は男性及び女性共に 18 歳以上で 2,500 mg とした。なお、厚生労働省はこの値は摂取の目標とするべき値ではなく、日本人の通常の食品からの摂取でこの値を超えることはまれであるが、サプリメントなどを使用する場合に注意するべき値であるとしている。17 歳以下の耐容上限量は、十分な報告がないため設定されなかった。また、妊婦及び授乳婦に対しても耐容上限量は設定されなかった。(厚生労働省 2014)

表 C-22 カルシウムの食品摂取基準 (mg/日)

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
0～5 (月)	—	—	200	—	—	—	200	—
6～11 (月)	—	—	250	—	—	—	250	—
1～2 (歳)	350	450	—	—	350	400	—	—
3～5 (歳)	500	600	—	—	450	550	—	—
6～7 (歳)	500	600	—	—	450	550	—	—
8～9 (歳)	550	650	—	—	600	750	—	—
10～11 (歳)	600	700	—	—	600	750	—	—
12～14 (歳)	850	1,000	—	—	700	800	—	—
15～17 (歳)	650	800	—	—	550	650	—	—
18～29 (歳)	650	800	—	2,500	550	650	—	2,500
30～49 (歳)	550	650	—	2,500	550	650	—	2,500
50～69 (歳)	600	700	—	2,500	550	650	—	2,500
70 以上 (歳)	600	700	—	2,500	500	650	—	2,500
妊婦					—	—	—	—
授乳婦					—	—	—	—

(厚生労働省 2014)

B. マグネシウム

① 米国

米国 IOM (1997) では、うつ血性心不全及び 2 次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 名に対して行われた無作為化二重盲検並行群間比較試験における非食物源のマグネシウムが誘発する下痢 (Bashi et al. 1993) に関する LOAEL 360 mg/日を基に、不確実係数 (UF) を 1.0 として、青年及び成人 (8 歳以上) の UL を 350 mg (14.6 mmol) /日と設定した。乳児 (0～12 か月) に関しては、マグネシウムサプリメント摂取に関するデータが存在しないため、UL の設定は不可能であった。1～8 歳の幼児に関しては、非食物源のマグネシウムの

浸透圧効果に対して大人と同等に影響を受けると仮定し、成人における UL 値を体重基準で換算し、5 mg/kg 体重/日 (0.2mmol/kg 体重/日) とした。

(IOM 1997)

CRN (2013) では、マグネシウムを制酸剤や下剤として数グラムを長期にわたって経口摂取する場合にのみ深刻な悪影響がみられ、食事以外に 400 mg/日を超える量を摂取するとまれに軽症の下痢を誘発するが容易に回復することから、悪影響は軽症なので LOAEL は必要なく、UL を設定する際の UF は 1.0 として、健康な成人のマグネシウムサプリメント摂取の UL を 400 mg/日とした。

(CRN 2013)

②欧州

SCF では、NOAEL 250 mg/日及び不確定係数 1.0 に基づき、サプリメント、水又は食品や飲料中のマグネシウムの UL を、250 mg/日と設定した (SCF 2001)。

また、英国の Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM 2003) は、マグネシウムサプリメントからの摂取量についてガイダンスレベルを 400 mg/日としている (EVM 2003)。

③厚生労働省

マグネシウムの耐容上限量を決めるための最も確かなエンドポイントを下痢の発症の有無とした。また、最低健康障害発現量については日本人における報告がないことから、欧米諸国からの報告に基づき、成人におけるサプリメント等からのマグネシウム摂取による最低健康障害発現量を 360 mg/日とした (体重換算すると 5 mg/kg 体重/日) (Bashir et al. 1993、Fine et al. 1991、Marken et al. 1989、Ricci et al. 1991)。不確実性係数は、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢が穏やかなものであり、可逆的であることを考慮に入れて、例外的に 1 に近い値にしてもよいと考えられている。この方針をアメリカ・カナダの食事摂取基準でも採用している (US Food and Nutrition Board 1997) ことから、不確実性係数をほぼ 1 とした。これらの値をもとに、成人並びに小児 (ただし、8 歳以上) について、サプリメント等、通常の食品以外からの摂取量の UL を、成人の場合 350 mg/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とした。

なお、サプリメント以外の通常の食品からのマグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため、通常の食品からの摂取量の耐容上限量は設定されていない。

(厚生労働省 2014)

表 C-23 マグネシウムの食事摂取基準

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量 ¹	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量 ¹
0～5（月）	—	—	20	—	—	—	20	—
6～11（月）	—	—	60	—	—	—	60	—
1～2（歳）	60	70	—	—	60	70	—	—
3～5（歳）	80	100	—	—	80	100	—	—
6～7（歳）	110	130	—	—	110	130	—	—
8～9（歳）	140	170	—	—	140	160	—	—
10～11（歳）	180	210	—	—	180	220	—	—
12～14（歳）	250	290	—	—	240	290	—	—
15～17（歳）	300	360	—	—	260	310	—	—
18～29（歳）	280	340	—	—	230	270	—	—
30～49（歳）	310	370	—	—	240	290	—	—
50～69（歳）	290	350	—	—	240	290	—	—
70 以上（歳）	270	320	—	—	220	270	—	—
妊婦（付加量）					+30	+40	—	—
授乳婦（付加量）					—	—	—	—

¹ 通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は成人の場合 350 mg/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とする。それ以外の通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定しない。

（厚生労働省 2014）

9. 受容性（Acceptability）について

健康影響が懸念される物質の中には飲料水の受容性（例えば、臭味や外観）に影響するものがあり、通常、健康上問題となる濃度よりもはるかに低い濃度で受け入れられなくなる。これらの物質については通常、公式なガイドライン値は提案されないが、例えば、問題が発生した場合に必要な対応についての判断を支援するために、また、健康に対するリスクに関して衛生官署や消費者に安心を与えるために、健康影響に基づく値が必要であろう。

WHO においては、消費者の満足度に関わる、飲料水の外観、味や臭いに影響する物質のガイドライン値は正式には設定していないが、これらの物質やパラメーターに基準を設定することがあるとしている。この基準値を超えることは直ちに健康上の問題とはならないが、消費者の信頼を得る上で大きな問題となり、その結果消費者がより安全性の低い水を得ようとする方向に進むことにもなる可能性があるためである。係る基準は、通常、現地の許容性についての検討に基づいて設定される（WHO 2011a）。

(1) 味⁸

カナダ保健省 (HC、1978) は硬度に関してではなく、カルシウムやマグネシウムを含む無機イオンや微量の有機物を表す総溶解固形分 (TDS) に関してではあるが、識者による味見 (panels of tasters) により評価している。TDS が 300 mg/L 未満であれば優、300～600 mg/L であれば良、600～900 mg/L であれば可、900～1,200 mg/L であれば不良 (poor)、1,200 mg/L 以上であれば不可 (unacceptable) としている。また、TDS の値が極端に低い場合もその風味のなさから不可とされることがある (HC 1978c)。

FDA、EPA 及び国際ミネラルウォーター協会 (IBWA) は TDS の基準値を 500 mg/L としている (Stephenson 2009)。

WHO によると Ca の味覚閾値は結合する陰イオンによって 100～300 mg/L と幅があり、Mg の場合は Ca よりも低いとされる。人によっては 500 mg/L 以上の味覚も許容される。通常 TDS が 600 mg/L 以下であれば味覚上は良好とされ、1,000 mg/L を超えると好まれない傾向が高まる (WHO 2011a)。

(2) 臭気⁹

FDA、EPA 及び IBWA は硬水に関してではないが、飲料水全体として、その臭気強度 3 を超過してはならないとしている (Stephenson 2009)。

(3) 色度¹⁰

WHO は硬水に限らず、飲料水全般についてであるが、色度は無色透明であることが望ましいとしているが、特に健康関連ガイドライン値は設けられていない。色度 (True Color unit; TCU) は 15TCU を超えると目視が可能となる。色の元となるものは主に有機物の混入や鉄といった無機物の混入によるものである (WHO 2011a)。

FDA、EPA、及び IBWA は硬水に関してではないが、飲料水全体として、FDA 及び EPA は 15TCU、IBWA は 5TCU を超過してはならないとしている (Stephenson 2009)。

⁸ 水の味は、水に溶存する物質の種類・濃度によって感じ方が異なる。異常な味は不快感を与えるので飲用には適さない (日本水道協会 2011d)。水質基準値は、味は異常でないこととされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

⁹ 水の臭気は水に溶解している種々の物質が原因となっている。異常な臭気は不快感を与えるので飲用には適さない (日本水道協会 2011d)。水質基準値は、臭気は異常でないこととされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

¹⁰ 水中に含まれる溶解性物質及びコロイド性物質が呈する黄褐色の程度をいう。原水においては、主に地質に由来するフミン質、フミン酸鉄による呈色と同じ色調の色について測定される。精製水 1 L 中に白金イオン 1 mg 及びコバルトイオン 0.5 mg を含むときの呈色に相当するものを 1 度としている (日本水道協会 2011d)。水質基準値では、色度は 5 度以下とされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

(4) 濁度¹¹

濁度は nephelometric turbidity unit (NTU) で測定され、目視は 4.0 NTU から可能であるが、1 NTU を下回ることが望ましいとされる (WHO 2011a)。

硬水に関してではないが、飲料水全体として、FDA 及び EPA は 15 TCU、IBWA はそれぞれ濁度が 5、1、0.5 NTU を基準値としている (Stephenson 2009)。

(5) 外観等

カルシウムやマグネシウムによる硬度の一般的徴候は、石けんのスカムが析出することや、洗濯の際に石けんを多めに使わなければならないことである。硬度が変化した場合は、消費者が気付く可能性が高い。水の硬度に対する消費者の受容性はコミュニティごとに大きく異なる (WHO 2011a)。

必ずしも陽イオン交換軟水に限らないが硬度 100 mg/L 以下の軟飲料水は緩衝能が低いことがあり、そのような場合には管に対する腐食性が高い (WHO 2011a)。

(6) 温度¹²

硬水を加熱すると炭酸カルシウムスケールの堆積物が形成される (WHO 2011a)。

(参考)

10. パック飲料水について

購入飲料 (缶飲料、ボトル飲料) の製造に使用される水は、製造地の水源をもとにしているか又は脱イオン化しているため、飲料水からのカルシウム摂取量の測定は一般的に困難である (COMA 1998、EVM 2000a)。ミネラルウォーターのカルシウム含量も 10 mg/L から 300 mg/L 以上まで幅広い (Guillemant et al. 2000)。

ボトル飲料水の需要は過去 30 年で増加傾向にあり、消費量は平均して 12% 年で増加している。スウェーデンでは 1992 年から 2001 年の間で 9200 万から 1 億 6100 万 L に増え (Rosborg et al. 2005)、米国では一人当たりのボトル飲料水の消費量は 1991 年から 1996 年の間で 30 L 未満から 42 L に増えた (Ferrier 2001)。最も消費量が増加しているのはアジアと太平洋地域で、1991～2001 年の間で 15% 増加していた。 (Ferrier 2001)。現在、一人当たりの年間平均ボトル飲料水消費量は 15L である。世界的に見て最も多く消費しているのは東欧で、85L/年である。ヨーロッパ内ではイタリアでの消費量が最も多く、107L/年である。アメリカで

¹¹ 濁度は、ポリスチレン系粒子 (5 種類) を濁質の標準液として、これと比較して水の濁りを測定する。水道において、原水濁度は浄水処理に大きな影響を与え、浄水管理上の指標となる (日本水道協会 2011d)。水質基準値では、濁度は 2 度以下とされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

¹² 一般に冷たい水の方が温かい水より風味が良く、温度は、味に影響を及ぼす多くの無機成分や化学的汚染物質の受容性に影響を与える (WHO 2011)。

は 54%の人が常時ボトル飲料水を飲用する。アジア圏の消費者は 2004 年時点では一人当たり平均 11.0L/年購入していたのに対して、湾岸アラブ諸国（GCC）はその約三倍の 36.5L であった（Ferrier 2001）。

ボトル飲料水中のミネラル含有量は採水地によって大きく異なる（WHO 2009）。Garzon and Eisenberg（1998）によると、アメリカのボトル飲料水中のマグネシウムは 1~120 mg/L、カルシウムは 1~240 mg/L、欧州のマグネシウムは 0~546mg/L、カルシウムは 1~126mg/L であった。以下の表には世界各国の水道水及びボトル飲料水中のカルシウム及びマグネシウム含有量をまとめる（WHO 2009）。

ボトル水やパック水は自然にミネラルを含み、自然に軟水であるか、又はミネラルが除去されている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる。

ボトル水及び容器入りの水は、先進工業国、発展途上国を問わず広く手に入る。パック水規制の国際的な枠組みは、世界保健機関の国際食品規格委員会（Codex Alimentarius Commission; Codex 委員会）及び国連食糧農業機関により示されている。

Codex 委員会では、「ナチュラルミネラルウォーター基準（Standard for natural mineral waters）」で、所定の処理、特定化学物質についての上限值、衛生、包装及びラベル表示を含めて、製品と製品の成分及び品質の要因について規定し、これに付属する作業規程を策定している。Codex 委員会では、ナチュラルミネラルウォーター以外のパック飲料水を対象とした、「ボトル水/パック水基準（Standard for bottled/package water）」も策定している。これらの Codex 基準では、本ガイドラインが直接参照され、ボトル水/パック水に対する基準値は、本ガイドラインで設定されたガイドライン値と全く同等である。

Codex「ナチュラルミネラルウォーター基準」及びその付属作業規程のもとでは、ナチュラルミネラルウォーターは、取水及び瓶詰めの際して、湧水又は井戸などの天然水源からの水に処理を加えないことを含めて、厳しい要件に適合しなければならない。これに対して、Codex「ボトル水/パック水基準」では、湧水及び井戸に加えて他の水源からの水の安全性と品質の向上のための処理が含まれている。

Codex 委員会による「ナチュラルミネラルウォーター取水、加工及び販売規程（Code of practice for collecting, processing and marketing of natural mineral waters）」では、各種の優良製造作業規範に関する手引き、ならびに、パック飲料水に適用し得る一般的な WSP が示されている。

ナチュラルミネラルウォーター中には、一般にミネラル含有量が高く、ときには、飲料水として通常許容される濃度よりもはるかに高いものがある。ある種のミネラルウォーターはカルシウムやマグネシウムなどの必須微量栄養素の補給に有用かもしれないが、本ガイドラインでは、飲料水からのミネラル栄養分の摂取を取り巻く不確実性があることを考

慮して、必須元素の最小濃度についての勧告を行わない。蒸留水や脱塩水など、ミネラル含有量が非常に少ないパック水も消費されている。ミネラル分が非常に低い水を長期にわたり摂取した場合の便益又は危害因子に関する科学的情報は、いかなる勧告をするにも不十分である（WHO 2011a）。

パック水のもう一つの形態は、飲料に加えることを目的とした氷である。その氷は未加熱で食べられる食品と接触するかもしれない。この様な形態で用意し販売される氷は、飲料用パック水と同様に取扱うべきである（WHO 2011a）。

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン (WHO 2003、2011a)、WHO 飲料水中のカルシウム及びマグネシウムに関する報告書 (WHO 2009)、米国医学研究所 (IOM) の食事摂取基準の評価書 (IOM 1997)、欧州委員会 (EC) の食品に関する科学委員会 (Scientific Committee on Food : SCF) の耐容上限摂取量 (UL) に関する意見書 (SCF 2001、2003)、欧州食品安全機関 (EFSA) のビタミン及び無機物の UL に関する報告書 (EFSA 2006)、EFSA による炭酸カルシウムの食品添加物としての再評価書 (EFSA 2011)、イギリス食品基準局 (FSA) のビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) によるビタミン及びミネラルの安全最大摂取量に関する報告書 (EVM 2003b) 及びカルシウムに関するレビュー (EVM 2002)、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) による微量栄養素のリスク評価書 (FSANZ 2005)、ILSI の栄養素に関する知識 (第 10 版) (ILSI 2012) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

A. カルシウム

① 吸収

SCF (2003) では、カルシウムの吸収について以下のようにまとめている。

カルシウムは水溶性型又は水溶性の有機分子に結合した状態で吸収される。解離していない低分子量のカルシウム塩も細胞間隙経路又は飲作用 (ピノサイトーシス) によって受動的に吸収される。食事性カルシウムはその溶解度、化学形態、及びその他の要因により 10～40% が吸収される (Heaney 2002a)。

カルシウムの吸収は、フィチン酸塩、特にシュウ酸により阻害される。フィチン酸塩を含まない食物繊維の摂取では、吸収に対する悪影響はみられない。食事中的タンパク質及びナトリウムは、尿中へのカルシウム排出を促進することにより、カルシウム貯留に悪影響を及ぼす。高タンパク質摂取によるカルシウムの尿中への排出が骨に及ぼす悪影響は、カルシウム摂取が不十分である場合にのみ起こる (Heaney 2002a)。

カルシウムの吸収は、食事中的乳糖、ビタミン D、イヌリン、フラクトオリゴ糖及びいくつかのカゼインホスホペプチドにより促進される。強化食品 (補強食品) 又はサプリメントに含まれるカルシウム塩は、乳製品と同程度に吸収される。クエン酸リンゴ酸カルシウム (calcium citrate malate) の吸収率は比較的高い (Weaver 2001)。

腸におけるカルシウム輸送には、能動輸送と受動輸送の 2 種類がある。十二指腸及び空腸上部における能動輸送は飽和可能 (saturable) であり、食事摂取及び身体の必要度によって制御されている。能動輸送には 3 段階あり、それは、カルシウムチャンネル及び細胞膜

結合輸送タンパク質を経由した腸細胞の刷子縁からの侵入、カルシウム結合タンパク質 Calbindin-D9K による細胞質を通過する拡散、及び電気化学的勾配に逆らった側底膜を経由する細胞外液への分泌である。能動輸送は食事によるカルシウム摂取量と逆相関関係にある。この制御は副甲状腺ホルモン及びホルモン活性型のビタミン D である 1,25-ジヒドロキシビタミン D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) を介して行われる。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は腎臓で生成され、血中 Ca^{2+} 濃度の減少にともなう副甲状腺ホルモン分泌の増加により促進される。また、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、カルビンディン遺伝子を活性化させることにより腸内でのカルシウム吸収を増進させる。副甲状腺ホルモン及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、カルシウムの腎臓での再吸収及び骨吸収を増加させる (McCormick 2002)。

受動拡散は、腸全域で水、ナトリウム及び糖とともに、電気化学勾配に従って細胞間ジャンクション又は細胞間隙を通過するものであり、主に腸管内腔のカルシウム濃度に依存する。この過程は、ビタミン D の量及び年齢とは独立している (Bronner 1992)。受動拡散では、カルシウムが溶液中に溶けた状態で存在している必要があり、カゼインホスホペプチド (Mykkanen et al. 1980)、リジンやアルギニンといったアミノ酸とキレートされること (Bronner 1987) により増強される。また、受動拡散は高用量 (50 g/日) の乳糖摂取によっても増強される (Pansu et al. 1979)。管腔内容物の浸透圧の上昇は受動拡散を促進する。早産児を除き、カルシウムの受動吸収は総カルシウム吸収量の 8~23%を占めるに過ぎない (McCormick 2002)。

また、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる小児 72 例 (7~12 歳、そのうち FF 遺伝型 (3)30 例 (平均 9.3 歳)、Ff 遺伝型 32 例 (平均 9.1 歳)、ff 遺伝型 10 例 (平均 8.6 歳) に、 ^{46}Ca (0.4 $\mu\text{g/kg}$) を含む牛乳 (6 オンス以下: 200 mg Ca 以下) を経口投与し、DEX 法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収測定法) によりビタミン D 受容体の遺伝子多型のカルシウム吸収に対する影響が調べられた。 ^{46}Ca の吸収については、FF 型は ff 型より 41.5%、Ff 型より 17%多く、骨密度 (BMD) については、FF 型は ff 型より 8.2%、Ff 型より 4.8%高かった。著者らは、成長期の小児において、ビタミン D 受容体の遺伝子型と食事性カルシウムの吸収との間に関連性が認められたとしている。(Ames et al. 1999)

一方、健康な若年女性 99 人 (平均 16.9 歳) に対するビタミン D 受容体の遺伝子多型によるカルシウム吸収率に関する調査の結果では、差が認められなかった。(Lorentzon et al. 2001) (SCF 2003)

カルシウムの腸からの吸収経路は能動輸送と受動拡散の二つがある。能動輸送は、主として十二指腸及び上部空腸において、食事からの摂取量と生体の要求量によって調節されている。これは、食事性カルシウムの摂取量と負の相関があり、PTH-カルシトリオール ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: 活性型ビタミン D) 系によって制御されている。一方、受動拡散は主として回腸において電気化学的勾配に従って生じ、腸管内のカルシウム濃度に強く依存して、ビタミン D 及び年齢による影響を受けない。

成人のカルシウム摂取量が 900 mg/日の場合、腸管から 270 mg が吸収され、このうち 130 mg が胆汁とともに小腸内に排泄されることから、カルシウムの吸収量は 140 mg となる。尿中排泄量は通常 150 mg であることからカルシウムバランスは -10 mg となる。生体は血中カルシウム濃度の恒常性を保つ必要があるため、一日当たり -10 mg のカルシウムバランスの場合、カルシウム 390 mg が骨に沈着し、骨からは 400 mg が再吸収される。このため、成人は骨量が毎年約 0.3%減少することになる。(Guéguen and Pointillart 2000)

(EFSA 2006、SCF 2003)

カルシウムの吸収率は生涯を通して変化する。吸収率が最も高いのは乳児期（約 60%）であり、女性では思春期に再度上昇（約 25%）した後、妊娠後期を除いて加齢とともに減少する（更年期以降では約 0.21%）(Heaney et al. 1989)。男性での加齢による吸収率の低下は女性と同等である (Bullamore et al. 1970)。

(IOM 1997)。

カルシウムの真の吸収率は、摂取量がゼロの時は 70%と推定されるが、摂取量が 2,000 mg/人/日に増加すると 35%に低下する。一方、見かけの吸収率（ $((\text{摂取量} - \text{排泄量}) / \text{摂取量}) \times 100$ ）は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が 400 mg/人/日の時に最大値の約 35%となり、それ以降、摂取量の増加に従って低下し、2,000 mg/人/日の時には約 15%になる。また、カルシウムは、摂取量が少ない場合には主に能動輸送により吸収され、摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まる。

(JECFA 2004)

健康な成人男女 37 名に、 ^{45}Ca 炭酸カルシウム又は ^{45}Ca クエン酸カルシウム（女性 17 人にカルシウムとして 300 mg、男女各 10 名に 1,000 mg）（炭酸カルシウムの形態不明）を単回経口投与した。その結果、カルシウムの吸収率は、300 mg 投与群においては 36.0%、1,000 mg 投与群においては 28.4%であった (Heaney et al. 1999)。(EFSA 2011)

ボランティア（9.5～14.7 歳、男児 12 名、女児 13 名、公募）におけるカルシウム及びマグネシウム排泄試験では、 ^{42}Ca 及び ^{26}Mg の静脈内投与及びこれらを含む牛乳の経口投与により、二重標識安定同位体試験（dual-tracer stable isotope study）が実施された。牛乳中のカルシウム及びマグネシウムの吸収率はそれぞれ $25.9 \pm 10.4\%$ 及び $44.0 \pm 13.3\%$ 、平均カルシウム摂取量 $1,310 \pm 82$ mg/日でのカルシウム保持量は平均 193 ± 134 mg/日、平均マグネシウム摂取量 261 ± 40 mg/日でのマグネシウム保持量は平均 7 ± 39 mg/日、体内での糞便中排出量はカルシウム及びマグネシウムでそれぞれ平均 1.6 ± 0.8 mg/kg/日及び 0.4 ± 0.2 mg/kg/日であった (Abrams et al. 1997)。

(EFSA 2006)

分娩 2~3 か月後の授乳中 (LACT)、非授乳中 (PPNL)、及び妊娠未経験 (NP) の女性に、 ^{42}Ca を静脈内投与及び ^{44}Ca を含む牛乳を経口投与して、二重標識安定同位体試験によりカルシウム吸収率が調べられた。LACT 及び PPNL の尿中カルシウム排出は NP の女性に比べて低く、また、LACT ではカルシウム経口摂取による母乳へのカルシウムの排出が尿中排出に比べて有意に大きかった (Moser-Veillon et al. 2001)。

妊娠中及び授乳期の女性は、妊娠していない女性と比較してカルシウム吸収が高い (Moser-Veillon et al. 2001)。

(SCF 2003)

中華系北米人の思春期の子供 (男児 15 名、女児 14 名) におけるカルシウム吸収率及び骨の代謝回転率が安定同位体を用いた動態解析により調べられた。カルシウムの最大滞留が確認されたカルシウム摂取量は男児では 1,100 mg 及び女児では 970 mg/日であり、白人女児におけるデータに基づいて設定された北米の思春期の子供における 1 日当たりのカルシウム必要量 1,300 mg/日よりも低かった (Lu et al. 2010)。

(ILSI 2012)

思春期の健康な被験者 (男児 6 名、女児 6 名) における、クエン酸リンゴ酸カルシウム (CCM) 及び炭酸カルシウムによるカルシウム吸収率が、安定同位体トレーサーとして ^{42}Ca を用いて調べられた。炭酸カルシウムとして摂取したときの吸収率 (36.2%) の方が、CCM として摂取したカルシウムの吸収率 (26.4%) より高かった (Miller et al. 1988)。

(EFSA 2007)

②分布・蓄積

吸収されたカルシウムの 99% は骨格及び歯に蓄積され、残りの 1% は血液、細胞外液、筋肉、及びその他の組織に存在する。骨格中のカルシウムは主にヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の形態をとる。骨中へのカルシウムの滞留は遺伝、カルシウム調節ホルモン、及び体重負荷運動によって調節されるホメオスタティック制御下にある。

(IOM 1997)

細胞外液及び血液中のカルシウムは副甲状腺、腎臓、腸、肺、脳、皮膚、骨髄、骨芽細胞、及びその他の臓器の細胞表面に存在するカルシウム感知受容体によって一定の値 (2.5 nmol/L) に保たれている (Worth et al. 1981)。

遊離のカルシウムイオンは細胞質に約 0.1 μM 、細胞外液に約 1 mM 存在する。細胞質と細胞外液のカルシウムの濃度差は、細胞膜のカルシウムポンプにより約 10,000 倍に保たれており、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に制御されている。この制御には、骨、腎臓、腸管に作用するホルモン (副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシトリオール及びカルシトニン

(CT)) が関わっている。また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような生理活性物質の放出、筋収縮、細胞の分化等が起こるとされている。

(SCF 2003)

小児期、特に思春期 (12~14 歳) は骨塩量増加に伴うカルシウム蓄積量が生涯で最も増加する時期で、カルシウム推奨量は他の年代に比べて最も多い。12~14 歳男子、女子の推奨量それぞれ 1,000 mg/日、800 mg/日に対し、平成 22 年、23 年国民健康・栄養調査の結果におけるカルシウム摂取量の平均値はそれぞれ 725 mg/日、660 mg/日と少ない (厚生労働省 2010、2011)。また、牛乳給食のない日の 10~11 歳のカルシウム摂取量の平均値は、 568 ± 176 mg/日 (平均 $\pm$ S.D.) と著明に少ない (牛乳給食日は 717 ± 156 mg/日) との報告もある (Nozue et al. 2013)。

中国人女子 92 例 (試験開始時 9.5~10.5 歳) を対象として、試験開始時及び 1~5 年後の 3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、DEX 法により全身の骨塩量を測定する試験が実施された。その結果、カルシウムの摂取量は 444.1 mg/人/日、蓄積量は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積率は 40.9 %と報告されている (Zhu et al. 2008)。

(厚生労働省 2014)

日本人女性 20 人 (22~43 歳、そのうち妊婦・授乳婦 10 人) の妊娠約 28~36 週、出産後約 4~12 週に、7 日間出納試験が行われた。成人女性 (非妊婦) の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/日で、カルシウムは糞中に 530 mg/日、尿中に 105 mg/日排泄された。この時の見かけの吸収率は 23 %であった。妊婦の一日平均カルシウム摂取量は 763 mg/日であり、カルシウムは糞中に 463 mg/日、尿中に 182 mg/日が排泄された。見かけの吸収率は 42 %であった。著者らは、妊娠期にはカルシウムの需要に合わせて吸収率が高まると報告している (上西ら 2003)。

(厚生労働省 2014)

③代謝

血中のカルシウムは、遊離カルシウムイオン (45%)、タンパク質結合型 (約 45%)、及びクエン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、及び炭酸塩等の複合体 (約 10%) として存在する。血清中のカルシウムイオンは、副甲状腺ホルモン (PTH)、1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (活性型ビタミン D)、及びカルシトニンの 3 つの物質の作用によって約 100 mg/L の 10%以内という狭い範囲で存在する (Worth et al. 1981)。

(SCF 2003)

更年期骨粗鬆症患者 85 人におけるカルシウム代謝が調査された。調査結果には患者と健康体とで顕著な差はなかった。一日当たりのカルシウム摂取量は、約 28 mmol（吸収量は 5.2 mmol/日）であった。血漿中のカルシウムのうち、250 mmol/日は腎臓で濾過され、約 4.2 mmol/日は腸から消化液中に排泄され、1.4 mmol/日は経皮的に、4.0 mmol/日は骨格へ能動的に取り込まれる。血漿中へのカルシウム再吸収は、尿細管から 245 mmol/日、腸から 8.8 mmol/日、骨から 4.9 mmol/日である。糞便中及び尿中には、それぞれ 23 mmol/日及び 4.6 mmol/日が排出される。この代謝の流れはホルモン又は局所調節によって制御されており、骨格の完全性及び細胞外カルシウムの恒常性を維持する働きを持つ（Charles et al. 1991）。

（厚生労働省 2014）

Sprague-Dawley ラット（雄、6 匹/群）におけるカルシウム（約 0.5%）の 20 日間又は 27 日間混餌試験により、異なるカルシウム源（牛乳、二塩基性カルシウムリン酸塩、カキの殻、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルシウムアミノ酸キレート、及びドロマイト）のバイオアベイラビリティ調査が実施された。カルシウム吸収率に大きな差異はみられなかった。リン酸水素カルシウム（calcium phosphate dibasic）は、腎肥大及び腎臓内カルシウム量の 20 倍以上の増加を引き起こした（Greger et al. 1987）。

（SCF 2003）

子供及び成人におけるカルシウム代謝には人種差があることが指摘されている。9 歳から 18 歳の子供において、黒人及び白人のカルシウム吸収効率は類似するが、黒人の尿中カルシウム排出は白人に比べて少ない（Bell et al. 1993）。

（IOM 1997）

思春期前の黒人及び白人の女兒及び男児においては、吸収率は類似するが、初潮を迎えた黒人女兒の吸収率は比較的高い。また、初潮後の尿中排出量に黒人と白人で違いはなかったが、初潮前の黒人女兒の排出量は比較的小なかつた（Abrams et al. 1996）。これらの代謝に関する違いが、黒人の子供及び成人でみられる高い骨密度に寄与している可能性がある（Bell et al. 1991、Gilsanz et al. 1991、Cohn et al. 1977、Liel et al. 1988、Luckey et al. 1989）。

（IOM 1997）

④排泄

SCF（2003）ではカルシウムの排泄について以下のように記載されている。

吸収されなかったカルシウムの大半は胆汁酸、遊離脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成し、糞便中へと排泄される（Heaney 2002a）。

腎臓によるカルシウム排出は糸球体濾過（成人で約 8～10 g/日）及び尿細管再吸収（濾過

された量の 98%超) によるものであり、近位尿細管においては受動輸送であるが、尿細管及び連結管の末端部において 20%が能動輸送である。能動輸送は副甲状腺ホルモン、カルシトニン、及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の制御下にある (Hoenderop et al. 2002)。

健康人 17 名に対して、カルシウム出納試験と ^{47}Ca を用いた体内動態試験を組合せた試験を行った。平均的な 24 時間カルシウム排出量は、幼児では 40 mg、思春期前の小児では 80 mg、成人では 150~200 mg であった。健康なヒトにおいては、この値は食事によるカルシウム摂取量との強い相関関係はない (Charles et al. 1991、Matkovic 1991)。

カルシウムの皮膚からの推定排泄量は 36~96 mg/人/日であったとされている。カルシウムの皮膚からの最小不可避排泄量は 32~40 mg/人/日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増加した (Charles et al. 1991)。カルシウム排出は副甲状腺機能亢進症によって増進し、治療を受けていない骨軟化症により減少する。

(SCF 2003)

尿中へのカルシウム排泄は食事によるナトリウム摂取 (食事性ナトリウム 2 g に対して 30~40 mg のカルシウムが排出) (Matkovic et al. 1995)、カフェイン摂取 (Massey and Whiting 1993)、及び慢性代謝性アシドーシス (Bushinsky 2001) により増進する。カルシウムの排出は食事による蛋白質の過剰摂取により増加する (摂取量が 47 g/日以上の場合 1g の食事による蛋白質につき 0.5 mg) (Walker and Linkswiler 1972; Whiting et al. 1998)。この効果はリンの同時摂取により弱まる (Gueguen and Pointillart 2000)。ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しないとされている (Gueguen and Pointillart 2000)。

(SCF 2003)

⑤その他

急性高カルシウム血症は、血管収縮を引き起こすことによって腎機能を阻害し、腎臓への血流及び糸球体濾過率を減少させる。高カルシウム血症では、重炭酸塩により近位尿細管における吸収が増幅されることにより、代謝性アルカローシスに陥りやすくなる。慢性の高カルシウム血症、高リン血症、及び代謝性アルカローシスは、不可逆的な腎の石灰化を促進する (EVM 2003)。

血液中のカルシウム濃度は比較的狭い範囲 (8.5~10.4 mg/dL) に保たれており、濃度が低下すると、副甲状腺ホルモンの分泌が増加し、主に骨からカルシウムが溶出し、元の濃度に戻す。したがって、副甲状腺ホルモンが高い状態が続くと、骨からのカルシウムの溶出が大きくなり、骨の粗鬆化を引き起こすこととなる。骨は吸収 (骨からのカルシウムなどの溶出) と形成 (骨へのカルシウムなどの沈着) を常に繰り返しており、成長期には骨形

成が骨吸収を上回り骨量は増加する。カルシウムの欠乏により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがある。カルシウムの過剰摂取によって、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、軟組織の石灰化、泌尿器系結石、前立腺がん、鉄や亜鉛の吸収障害、便秘などが生じる可能性がある。

B. マグネシウム

① 吸収

食事中のマグネシウムの吸収率は約 50%である。食物繊維が豊富な食材ではその吸収率は低下する。食事中のタンパク質量もマグネシウムの腸からの吸収に影響を及ぼすことが知られている。マグネシウムは消化管の全域で吸収されるが、ヒトにおいて最も吸収が高い部位は遠位空腸及び回腸である。吸収には非飽和的な受動輸送及び飽和的な能動輸送の両方が関わっている。そのため、成人と子供のいずれにおいてもマグネシウム吸収率は摂取量と反比例する (EVM 2003)。マグネシウムは遠位空腸及び回腸において主に能動輸送及び受動拡散により吸収される (ILSI 2012)。

健康なボランティア 8 名（男性、48～62 歳）に $^{26}\text{MgCl}_2$ (30 μCi) 又は ^{26}Mg (50 mg) を経口単回投与した試験において、マグネシウムの総吸収率は約 40～60%であり、真の吸収率は 51～61%であった (Schwartz et al. 1984)。

(IOM 1997)

健康なボランティア 8 名（男性、25～35 歳）に対する酢酸マグネシウム (0、10、20、40、80 mEq) の経口試験が行われた。マグネシウム投与量の増加に伴ってマグネシウム吸収量も増加したが、吸収率はマグネシウム摂取量を 3～80 mEq まで増加させたところ、65 から 11% まで急低下した。総吸収量と摂取量は双曲線と線形が合わさった関係にあり、吸収には非飽和的な受動輸送及び飽和的な能動輸送の両方が関わっていると考えられる (Fine et al. 1991a)。

(IOM 1997)

Sprague-Dawley ラット（雄、生後 6 週間、6～7 匹/群）において、 ^{25}Mg で標識された人工ミネラルウォーター (200、400、800 mg/L) からのマグネシウムの吸収量が調べられた。人工ミネラルウォーター中のマグネシウム含有量が増加するにつれ吸収量は減少したが、投与する回数を 4 回に分けることで同等の吸収量が確認された。このことから Mg を豊富に含むミネラルウォーターの摂取は、同じ分量を摂取するならば頻回で行われることが望ましいといえる (Nakamura et al. 2012)。

② 分布・蓄積

マグネシウムはヒトの全身に存在し、骨格中の量が最も多い。血漿中マグネシウムの半量はイオン化している。そのうち 20%はタンパク質と結合しているが、残りの 80%は遊離している。細胞内マグネシウムの大半は小胞体との結合体として検出されている (EVM 2003a)。

ウサギ及びラットに ^{28}Mg を投与したところ、全ての臓器に取り込まれた。肝臓、腎臓、及び心臓においては ^{28}Mg の速やかに同位体交換されたが、筋肉、脳、及び赤血球における代謝回転は比較的遅かった (Ebel and Gunther 1980)。

③ 代謝

マグネシウム摂取量が多い場合、腸からの吸収又は骨からの遊離による余分なマグネシウムは、腎臓から尿中に排泄される。マグネシウム摂取量が低い場合、腎臓での高マグネシウム再吸収によってマグネシウム濃度のバランスが保たれる (Ebel and Gunther 1980)。

腎臓で濾過されたマグネシウムの 65%はヘンレ係蹄で能動的に再吸収され、20～30%は近位尿細管で受動的に再吸収される (Quamme and Dirks 1986)。

(IOM 1997)

マグネシウムは腎臓において厳密に制御されているにもかかわらず、腎臓でのホメオスタシスに関与するホルモンや因子について記述している研究はない。一次性副甲状腺機能亢進症及び低下症患者における血清中マグネシウム濃度及び尿細管最大輸送量は正常であることから、フェニトイン (phenytoin、PHT) はマグネシウム恒常性において重要な調節因子ではないと考えられる (Rude et al. 1980)。

(IOM 1997)

グルコガン、カルシトニン、及び抗利尿ホルモン (Antidiuretic hormone、ADH) はヘンレ係蹄におけるマグネシウム輸送に PHT と同様に影響するが、これらの生理学的関連性は不明である (Quamme and Dirks 1986)。

(IOM 1997)

④ 排泄

マグネシウムは主に尿中から排出される。マグネシウムの尿中排出の程度、つまりマグネシウムの恒常性はカルシトニン、チロキシシン、グルココルチコイド、グルカゴン、及びアンジオテンシンといった数々のホルモンの影響下にある。通常、腎細管は腎臓で濾過したマグネシウムの 95%を再吸収し、約 5%が尿中に排出される (EVM 2003)。

健康な男性（21~32 歳、10 名）にマグネシウム（336 mg/日）＋食物繊維（28g/日）（対照群）又はマグネシウム（553 mg/日）＋食物繊維（52 g/日）（高投与群：ベジタリアン食事）を 5 日間食事摂取させた試験が行われた。マグネシウム摂取量は、対照群及び高投与群でそれぞれ 13.8 mmol/日及び 22.8 mmol/日であり、その差は 65%であった。一方、排泄量はそれぞれ 5.09 mmol/日と 5.40 mmol/日でその差は 6%であった。

ヒトにおいて実験的にマグネシウム欠乏症を誘発した試験では、マグネシウムの尿中排泄は 3~4 日間に極微量（<20 mg（1 mmol）/日）にまで減少した（Fitzgerald and Fourman 1956、Heaton 1969、Shils 1969）。

（IOM 1997）

⑤ その他

血清中のマグネシウム濃度は 1.8~2.3 mg/dL に維持されており（U.S. Food and Nutrition Board 1997）、マグネシウムが欠乏すると腎臓からのマグネシウムの再吸収が亢進するとともに、骨からマグネシウムが遊離し利用される。マグネシウムが欠乏すると、低マグネシウム血症となる。低マグネシウム血症の症状には、吐き気、嘔吐、眠気、脱力感、筋肉の痙攣、ふるえ、食欲不振がある。また、長期にわたるマグネシウムの不足が、骨粗鬆症、心疾患、糖尿病のような生活習慣病のリスクを上昇させることが示唆されているが、更なる科学的根拠の蓄積が必要である（Volpe et al. 2012）。（厚生労働省 2014）

（2）疫学調査（ヒトへの影響）

IOM 1997、SCF 2003、SCF 2001、WHO 2011a、商用データベースによる検索結果情報をもとにして、情報をまとめた。

A.カルシウム

①中毒

該当データなし

②職業暴露

該当データなし

③ミルク・アルカリ症候群

大量のカルシウム及びアルカリの摂取によって引き起こされるミルク・アルカリ症候群（MAS）は、暴露期間及び症状によって急性、亜急性（Cope 症候群）、慢性（Burnet 症候群）に分けられ、その臨床兆候は高カルシウム血症、アルカローシス、及び腎不全である。MAS は炭酸カルシウム摂取量が 4,000 mg/日以上の場合に起こると報告されている。

（EVM 2003）

サプリメントとして炭酸カルシウム摂取して食事性カルシウムを含めた総カルシウム摂取量が 1.0～23 g Ca/日となり、その結果ミルクアルカリ症候群に罹患した症例が複数報告されている。

（SCF 2003）

サプリメント等からのカルシウム摂取によりミルクアルカリ症候群を発症した症例における、カルシウム摂取量に関する検討が FNB（1997）で行われた。その結果、カルシウム摂取量の中央値はサプリメントからの摂取量 4.8 g/人/日（Kapsner et al.1986）で、これはカルシウム摂取量の LOAEL に相当するとしている。食事性カルシウムの摂取量を考慮すると、総カルシウム摂取量の LOAEL は 5 g/人/日としている。

（FNB 1997）

表 C-24 ミルクアルカリ症候群の症例報告（単回投与量/日）

試験	カルシウム摂取量 (g/日) b	摂取期間	その他影響を及ぼすと思われる因子
Abreo ら（1993）	9.6c	3 か月以上	報告なし
	3.6 c	2 年間以上	報告なし
	10.8d	Not started	報告なし
Brandwein & Sigman（1994）	2.7 c	2 年間、8 か月	報告なし
Bullimore & Miloszewski（1987）	6.5 d	23 年間	アルカリ含有制酸剤の摂取
Cambell ら（1994）	5 d	3 か月	報告なし
Carroll & Clark（1983）	4.2 d	30 年間	報告なし
	2 c	5 年間	報告なし
	3.8 d	2 か月	ビタミン A、E の摂取
	2.8 d	10 年間	NaHCO ₃ （5g/日）の摂取
French ら（1986）	8 c	2 年間	報告なし
	4.2 c	2 年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora ら（1989）	4 c	2 年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart ら（1982）	10.6 d	Not started	NaHCO ₃ （2g/日）系薬剤の摂取
Kallmeyer & Funston（1983）	8 d	10 年間	アルカリ含有制酸剤中の摂取

試験	カルシウム摂取量 (g/日) b	摂取期間	その他影響を及ぼすと思われる因子
Kapsner ら (1986)	10 d	10 か月間	報告なし
	6.8 d	7 か月間	報告なし
	4.8 c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年間
Kleinman ら (1991)	16.5 d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Lin ら (1996)	1.5 c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1.7 c	13 か月 (52 週間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9.8 d	20 年間	報告なし
	4.8 d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Whiting & Wood (1997)	2.4 c	1 年間以上	報告なし
	2.3～ 4.6 c	1 年間以上	報告なし
平均値	5.9	3 年 8 か月	
中央値	4.8	13 か月間	
範囲	1.5～16.5	2 日間～23 年間	

a 腎疾患を有する症例は含まれていない。

b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

c サプリメントのみからのカルシウム摂取量

d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

(FNB 1997)

上記の表の事例のうち、アジア人女性 (70 歳) に炭酸カルシウム (1,250 mg を 3 回/日、約 1,500 mg Ca/日) 及びカルシトリオール ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 0.25 µg を 2 回/日) を骨粗鬆症の治療のために 1 か月間投与し、ミルクアルカリ症候群に罹患した。この症例は、最も低いカルシウムの摂取量でミルクアルカリ症候群に罹患している。(Lin et al. 1996)

(SCF 2003、EFSA 2006)

十二指腸潰瘍の白人男性 (50 歳) は、Tums® (炭酸カルシウム 1,250 mg/1 錠：カルシウムとして 500 mg/1 錠) 数錠、ミルク 2 ガロン (7.57 L)、炭酸水素ナトリウム 1/2 ティースプーンを 10 年間にわたり毎日服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した。(Carroll & Clark 1983)。

(IOM 1997、SCF 2003、EFSA 2006)

女性 (35 歳) は、骨粗鬆症を予防する目的で大量のヨーグルト及び炭酸カルシウム (最低 1.7 g Ca/日、摂取期間不明) を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発症した。(Muldowney & Mazbar 1996)

(IOM 1997、SCF 2003、EFSA 2006)

ミルクアルカリ症候群に関する知見のレビューが行われた。著者らは、カルシウム 2 mg/kg 体重/日以下のカルシウムサプリメント摂取では健康に問題はないとする報告があったが、

一方、2 mg/kg 体重/日以下の摂取の場合も誘発因子が重なるとミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する報告が認められたとしている。

(Medarov 2009)

④腎機能への影響

ミルク・アルカリ症候群の2例において典型的な MAS 症状（高カルシウム血症及び腎機能障害）がみられた。著者らは、患者らがそれぞれ 9,000 及び 6,000 mg/日の炭酸カルシウム（3,600、2,400 mg Ca/日）を、炭酸カルシウム含有ペーストでコーティングされたビンロウにより摂取したと推定した。これらの事例は食事を原因とした MAS の最初の報告である。（Wu et al. 1996）

(SCF 2003)

カルシウムの過剰摂取によって起こる障害として、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、軟組織の石灰化、泌尿器系結石、前立腺がん、鉄や亜鉛の吸収障害、便秘などが挙げられる（IOM 2011）。

高カルシウム尿症患者 124 人を含むシュウ酸カルシウム腎結石の患者 282 人（14～74 歳（中央値 42 歳））に、カルシウム及びナトリウムを制限した食事及びカルシウムグルコネートと牛乳（1,000 mg Ca/日）を 7～10 日間経口摂取させる介入研究が行われた。

FNB（1997）は、本試験の結果に基づき、カルシウム尿症（ナトリウム排泄が 150 mmol/日、カルシウム尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性 250 mg/日以上）の腎結石患者における NOAEL は、男性では 1,685 mg Ca/日、女性では 866 mg Ca/日と推定している。

SCF（2003）は、同様に本試験の結果に基づき、カルシウム尿症（ナトリウム排泄が 100 mmol/日、カルシウム尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性で 250 mg/日以上）発生の NOAEL は男性では 2,243 mg Ca/日、女性で 1,422 mg Ca/日と推定している。

閉経後の女性（50～79 歳）36,282 人に炭酸カルシウム（1,000 mg Ca/日）及びビタミン D3（400 IU）又はプラセボを 7 年間摂取させ、大腿骨頸部及びその他の部位の骨折を予防する介入研究が行われた。その結果、腎結石に罹患した人は、カルシウム＋ビタミン D 摂取群の 449 人、プラセボ投与群の 381 人であった。腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム＋ビタミン D 投与群で 1.17 (95%信頼区間 (CI) =1.02～1.34) と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかった。著者らは、閉経後の女性へのカルシウム及びビタミン D の摂取により、腎結石リスクの増加が認められるとした。

NIH の報告書（2011）は、本知見を 50 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。（NIH 2011）。

(Jackson et al. 2006)

腎結石の既往歴のない男性（40～75 歳）45,619 人に対して、4 年間のコホート研究が行われた。505 人が腎結石に罹患し、食事性カルシウムの摂取量が 1,049 mg/日以下の群と比較した腎結石の相対危険度は、年齢による調整後、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43～0.73) であった。また、同じ群についてアルコール、食事性動物たん白質、カリウム、飲料水摂取の有無による調整後の相対危険度は、0.66 (95%CI=0.49～0.90) であり、カルシウムの摂取量と腎結石のリスクにわずかな負の相関が認められた。腎結石の発症には、動物性たん白質の摂取量とは正の相関がみられ、カリウムや飲料水の摂取とは負の相関がみられた。(Curhan et al. 1993)

(IOM 1997、SCF 2003、EFSA 2006、NIH 2011、ILSI 2012)

腎結石の既往歴のない女性（34～59 歳）91,731 例に対して、12 年間のコホート研究が行われた。調査対象のうち 67%がカルシウムサプリメントを摂取し、症候性腎結石に 864 人が罹患した。食事性カルシウムの摂取量が 488 mg/日以下の群と比較した腎結石の相対危険度は、可能性のある交絡因子による調整後、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50～0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石発症に負の相関が認められた。また、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、摂取群で 1.20 (95%CI=1.02～1.41)、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、1～100 mg/日の群で 1.26 (95%CI=0.79～2.00) であった。著者らは、食事性カルシウムの摂取量と症候性腎結石リスクの増大に負の相関がみられ、カルシウムサプリメントの摂取量と腎結石リスクの増大に正の相関が認められたとしている。(Curhan et al. 1997)

(SCF 2003、EFSA 2006、NIH 2011、ILSI 2012)

米国の腎結石に罹患している女性（閉経後）1,179 人に対して、症例対照研究が行われた。カルシウムサプリメント摂取量が 500 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50～0.83) の群において、腎結石の発症の低下がみられた。(Hall et al. 2001)

(NIH 2011)

⑤胃腸への影響

患者 116 名にプラセボ又は炭酸カルシウム（カルシウム 1,600 mg/日相当）を 18 か月間投与した。投与群では 5 人に便秘がみられたが、対照群では 1 人であった。下痢の症状は、カルシウム投与群では 5 人、プラセボ群では 7 人でみられ、両群において腹部膨満が 8 名の患者でみられた (Hofstad et al. 1998)。

(EVM 2003)

ポリープの既往歴がある患者 665 人をランダムに 3 群に分け、それぞれグルコノラクトンカルシウム及び炭酸カルシウム（カルシウム 2,000 mg/日相当）、食物繊維又はプラセボを 3 年間投与した。試験後 3 年目のフォローアップ検査は 552 名が完了したが、94 名は投与を早く切り上げていた。各投与群において副作用を報告した患者数は、それぞれ 26/176、19/198、及び 12/178 であった。カルシウム投与群において、激しい腹痛又は下痢といった主要な副作用が、対照群又は食物繊維投与群に比べて多く報告された（それぞれ 6/176、3/178、3/198）が、筆者らは偶然による可能性があるとしている（Bonithon-Kopp et al. 2000）。

（EVM 2003）

⑥精神への影響

高カルシウム血症の患者においては、精神状態の変化は非常によく起こるものであり、血漿中のカルシウム濃度が 14 mg/dl 以上で、進行性の嗜眠（progressive lethargy）、混乱、及び昏睡状態がみられる。これらの症状は可逆的なものであり、高カルシウム血症の程度と相関関係にある。頭痛、脳脊髄液タンパク質の上昇、及びまれではあるが痙攣も高カルシウム血症患者において起こる可能性がある（Riggs 1989）。

（EVM 2002）

⑦心血管への影響

Bolland らは、閉経後の女性 732 人にクエン酸カルシウム（1,000 mg Ca/日）、739 人にプラセボを 5 年間にわたり投与して介入試験を行った。心筋梗塞の発生数はカルシウム投与群 31 人で 45 回、対照群 14 人で 19 回（相対危険度 2.24（95%CI=1.20～4.17））であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 69 人で 101 回、対照群 42 人で 54 回（相対危険度 1.66（95%CI=1.15～2.40））であった。著者らは、カルシウムサプリメントの使用により、心血管疾患のリスクが上昇することが示唆されたとしている。（Bolland et al. 2008）

また、100 人以上（平均年齢 40 歳以上）にカルシウムサプリメント（500 mg/日以上）を 1 年間以上にわたり投与した複数の臨床試験（1966～2010）をまとめ、合計約 12,000 例を基にしたメタアナリシスが行われた。著者らは、カルシウムサプリメントは心筋梗塞のリスクを約 30%増大させるとした。（Bolland et al. 2010）

NIH（2011）は、本知見に疑問があるとの指摘している。（NIH 2011）

厚生労働省は、これらの報告に対しては様々な議論がある（Spence and Weaver 2013）が、通常の食品ではなく、サプリメントやカルシウム剤の形で摂取には注意する必要がある、また、ビタミン D との併用によってはより少ない摂取量でも血清カルシウムが高値を示すこともあり得るとしている（厚生労働省 2014）。

上記の Bolland ら (2010) の報告に、さらに新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム、ビタミン D の併用と心血管疾患リスクの関係の調査が行われた。著者らは、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタミン D の併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとしている。(Bolland et al. 2011)

(NIH 2011)

虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の女性 (閉経後) 34,486 人 (55~69 歳) に対して 8 年間以上の前向きコホート研究が行われた。387 人が虚血性心疾患で死亡し、死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上群で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~1.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であった。著者らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている。(Bostick et al. 1999)

(NIH 2011)

脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 (40~79 歳) 110,792 人 (男性 46,465 人、女性 64,327 人) に対して、平均 9.6 年間の追跡研究が実施された。566 人が脳卒中 (くも膜下出血 : 101 人、脳内出血 : 140 人、脳梗塞 : 273 部 bb)、234 人が冠状動脈性心疾患により死亡した。また、男女ともにカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかった。著者らは、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている (Umesawa et al. 2006)

(AHRQ 2010)

カルシウムは DASH 食 (National Research Council 1989、Young 2001) の主要な栄養素の一つである。アメリカの古典的な疫学研究 (Welten and Kemper 1995) を始めとする多くの疫学研究 (Nakamura et al. 2009、Xu et al. 2004) で、血圧はカルシウム摂取量の増加に伴い低下することが示されている。

45 歳以上の心血管疾患やがんの既往のない女性の医療従事者 (Wang et al. 2008)、45~64 歳男性一般住民 (Ruidavets et al. 2006) で、収縮期血圧平均値はカルシウム摂取量の増加に

に伴い低下することが示された。

介入試験でも軽度の降圧が指摘されており、van Mierlo らのメタ・アナリシス (Bischoff-Ferrari et al. 2007) では、平均 1,200 mg/日のカルシウム摂取量で収縮期/拡張期血圧が 1.86/0.99 mmHg の有意の低下を示した。

(厚生労働省 2014)

Dickinson らのメタ・アナリシスでは、カルシウムの収縮期血圧は 2.5 mmHg の有意の低下を認めたものの、カルシウム補給による介入試験は質のよくないものもあり、筆者らは科学的根拠は十分とは言えないと指摘している (Winzenberg 2006)。(厚生労働省 2014)

カルシウムの摂取量と骨折との関連を検討した疫学研究は多数存在するものの、その結果は必ずしも一致していない (厚生労働省 2014)。

虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の閉経後女性 34,486 例 (55~69 歳) について 8 年間以上の前向きコホート研究が実施された。その結果、387 例が虚血性心疾患で死亡したとされている。死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上群で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~1.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であった。著者らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている (Bostick et al. 1999)。

(NIH 2011)

脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 110,792 例 (40~79 歳：男性 46,465 例、女性 64,327 例) について平均 9.6 年間の追跡研究が実施された。その結果、脳卒中 566 人 (くも膜下出血 101 人、脳内出血 140 人、脳梗塞 273 人)、冠状動脈性心疾患 234 人の死亡が報告された。また、男女共にカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかった。乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性、脳卒中、脳梗塞の間に負の相関が認められたとされている。著者らは、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。(Umesawa et al. 2006)

(AHRQ 2010)

循環器疾患やがんの既往歴のない日本人（40～59 歳）41,526 人（男性 19,947 人、女性 21,579 人）に対して平均 12.9 年間の追跡研究が行われた。1,321 人が脳卒中（脳梗塞 664 人、脳内出血 425 人、くも膜下出血 217 人）、322 人が冠状動脈性心疾患を発症した。年齢、性別、BMI、高血圧や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取及び n-3 脂肪酸の摂取による調整を行った後の総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群で 0.70 (95%CI=0.56～0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクに負の相関が認められた。著者らは、食事性カルシウム（特に乳製品（牛乳とヨーグルト）由来のカルシウム）の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている。（Umesawa et al. 2008）

（AHRQ 2010）

脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性（50～69 歳）26,556 人に対して 13.6 年間のコホート研究が行われた。脳梗塞 2,702 人、脳内出血 383 人、くも膜下出血 196 人の罹患が認められた。年齢、サプリメント群、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質（HDL）コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った後、各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98～1.26)、脳内出血で 1.20 (95%CI=0.87～1.64)、くも膜下出血で 1.56 (95%CI=0.98～2.47) であった。著者らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。（Larsson et al. 2008）

（AHRQ 2010）

脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 人（40 歳以上）に対して 10.6 年以上の追跡研究が行われた。132 人が脳梗塞に罹患した。年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノーゲン、アポリポたん白質 B 及びプラスミノーゲンによる調整を行った後、脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が 592 mg/日以上以上の群と比較した場合、451～592mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99～2.24)、451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98～2.35) であった。著者らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクには負の相関が認められるとしている。（Weng et al. 2008）

（AHRQ 2010）

カルシウムサプリメント、ビタミン D サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患

リスクの相関に関するコホート研究や無作為割付比較試験を報告した 17 文献 (1966～2009) のレビューが行われた。健康人を対象とした四つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかった。(Wang et al. 2010)

(NIH 2011)

⑧前立腺への影響

欧米におけるコホート研究結果に基づくメタアナリシスが行われた。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを促進させる可能性があることが指摘されている。WCRF 及び AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。

(米国がん研究協会 WCRF/AICR 2007)

癌の既往歴のない男性 (40～75 歳) 47,781 人に対して、コホート研究が行われた。1986～1994 年の間に、前立腺癌 (stage A1 を除く) を発生した 1,369 人のうち、423 例が進行性の前立腺癌であった。総カルシウム摂取量 500 mg/日未満の群と比較した前立腺癌の相対危険度は、2,000 mg/日以上以上の群の進行性の前立腺癌では 2.97 (95%CI=1.61～5.50)、転移性の前立腺癌では 4.57 (95%CI=1.88～11.1) であった。なお、食事性のカルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連性を示した。(Giovannucci et al. 1998)

(NIH 2011)

アメリカ合衆国において男性 (40～75 歳) 47,750 人に対して 16 年間のコホート研究が行われた。前立腺癌に罹患した 3,544 人のうち 523 人が進行性癌、312 例が致死性癌であった。致死性の前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500～749 mg/日 (サプリメントの使用期間が 5 年未満を除く) の群と比較した場合、1,500～1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17～3.01)、2,000 mg/日以上以上の群で 2.43 (95%CI=1.32～4.48) であった。著者らは、カルシウム摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性癌のリスクとの相関は認められないが、進行性又は致死性癌のものと相関は認められるとしている。前立腺癌のグレードごとの相対危険度の結果、著者らは、1,500 mg/日を超えるカルシウム摂取は進行性及び致死性の癌のリスクと相関があるとしている。(Giovannucci et al. 2006)

(AHRQ 2010)。

男性 65,321 人に対して、7 年間の追跡研究が行われた。前立腺癌に 3,811 人が罹患した。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上以上の群で 1.2 (95%CI=1.0～1.6)、食事性のカルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群

を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であった。それ以下の食事性カルシウムの摂取量では前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかった。また、1992 年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性 (2,177 人) に対する相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日以下の摂取群と比較した場合、2,000 mg/日以上で、1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であった。(Rodrigue et al. 2003)

(The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2010、NIH 2011)

前立腺癌に罹患した者 (40~64 歳) 697 人及び対照群 666 人に対して、症例対照研究が行われた。年齢、人種、教育、前立腺癌の家族歴、BMI、過去 5 年間の抗前立腺癌抗体の検査及び食事性脂肪の摂取についての調整後、ロジスティック回帰解析を行った。オッズ比は、カルシウムサプリメントを摂取していない群と比較した場合、1 週間に 7 回以上カルシウムサプリメントを摂取する群で 1.04 (95%CI=0.61~1.78) であり、カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種類以上使用している者に限って検討すると、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、カルシウムサプリメント摂取群で 1.2595%CI=0.73~2.17) であった。(Kristal et al. 1999)

(NIH 2011)

米国において男性 20,885 人に対して 11 年間の追跡コホート研究が実施された。その結果、1,012 人が前立腺癌に罹患した。年齢、BMI、喫煙、運動、投与された薬剤について調整を行った前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 0.5 杯/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の摂取群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) であった。著者らは、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものとしている (Chan et al. 2001)。

(NIH 2011)

乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの相関についてのコホート研究に関する 12 文献 (1966~2005) に基づくメタアナリシスが行われた。カルシウム摂取の低用量摂取群と高用量摂取群間におけるカルシウム摂取量中間値の幅は、228~802 mg/日から 1,329~2,250 mg/日であった。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群 (男性のみ) で 1.11 (95%CI=1.00~1.22)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.39 (95%CI=1.09~1.77) であった。また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに相関性が認められた。(Gao et al. 2005)

(NIH 2011)

日本において男性（45～74 歳）43,435 人に対して7.5 年間の多目的コホート研究が行われた。前立腺癌を罹患した329 人について、前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳、ヨーグルトの摂取量の最も少ない群と比較した場合、最も多い群でそれぞれ1.63、1.53、1.52（95%CI 不明）であり、それぞれの食品の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められた。著者らは、日本における今回の研究では、WCRE/AICR（2007）の報告のようなカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとしている。（Kurahashi et al. 2008）

（AHRQ 2010）

⑨ヒトにおける試験における NOAEL 等

表 C-25 ヒトにおけるカルシウムの試験の NOAEL 値

対象	摂取（総摂取/サプリメント）	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	RDI（mg Ca/kg 体重/日）	NOAEL（mgCa/日）	LOAEL（mg Ca/日）	UL（mgCa/日）	備考	引用評価書
成人（>19 歳）、子供（1~18 歳）、乳幼児（0~12 か月児）は除く	総カルシウム摂取量	ミルク・アルカリ症候群又は腎結石症	—	確定的な値なし（1,500 ~2,400 mg（37.5~60 mmol）/日では高カルシウム血症症候群の所見なし）	成人：5 g ₊ （125 mmol）/日（カルシウム総摂取量に関する値）	成人：2,500（62.5 mmol/日） 子供：2,500（62.5 mmol/日） * 不 確 実 係 数 2 及 び LOAEL5g/日より算出		IOM 1997
成人（授乳、妊娠中を含む）、乳幼児、子供、及び思春期の子供は除く。	総カルシウム摂取量	ミルク・アルカリ症候群、腎結石、高カルシウム血症等の影響なし	6~14 歳：550~1,200 50~85 歳：1,200 妊娠 14~23 週目：700~1,300 健康な成人、授乳中を含む：800~1,300	—	— （IOM の値は不適切とした）	2,500（62.5 mmol/日）		SCF 2003
	サプリメント摂取	ミルク・アルカリ症候群及び大腸ポリープ患者での胃腸影響なし	RNI（reference nutrient intake） 0~1 歳：525 1~3 歳：350 4~6 歳：450 7~10 歳：550 成人：700 授乳中の女性：1,250（COMA 1991）	—	—	UL の設定なし	ガイドライン値として、1,500 mg/日	EVM 2003a
成人：>18 歳 子供：1~18 歳	総カルシウム摂取量	ミルク・アルカリ症候群、腎結石、高カルシウム血症等の影響なし	6~14 歳：550~1,200 50~85 歳：1,200 妊娠 14~23 週目：700~1,300 健康な成人、授乳中を含む：800~1,300	—	—	1~18 歳：UL 設定の必要なし、子供でのリスクなし、 成人：2,500（62.5） mmol/日	* SCF 2003 の評価に準拠	FSAN Z 2005

B.マグネシウム

①中毒

35歳の女性がのエプソム塩（硫酸マグネシウム、瀉痢塩、約 120 g）を熱湯で溶かしたものを 4 オンス飲み、75 分後に死亡した（Sang 1891）。

（SCF 2001）

硫酸マグネシウムを駆虫のために十二指腸内投与した例では、人工呼吸を必要とする深刻な中毒事例が時々起きた（Thurnher and Kresbach 1961）。

（SCF 2001）

1841~1909 年の間に 7 件のエプソム塩による中毒があり、うち 5 件の死亡例があった（Stevenson and Wolf 1950）。

（SCF 2001）

硫化マグネシウム（32.5 g、マグネシウム 7 g 相当）を浣腸剤として慢性便秘症の 25 か月の幼児に処方した事例では、幼児はマグネシウム中毒を発症した。血中のマグネシウム濃度の上昇及び低カリウム血症に加えてマグネシウム循環器への異常所見もみられた。

（EVM 2001）

②職業暴露

該当データなし

③胃腸への影響

マグネシウムは医薬品として下剤効果があることがよく知られている（Fine et al. 1991）が、植物又は動物由来の通常の食品中に含まれるマグネシウムは、健康な人において下痢やその他の悪影響を生じないことが示されている。一方、飲料水やサプリメントに含まれる解離性のマグネシウム塩は用量依存的に下痢作用を有する（SCF 2003）。

男性（14 人）が水酸化マグネシウム（2,800、5,600、11,260 mg Mg/日、水溶液）を 4 回に分けて摂取した事例で、下痢がみられた。女性（18 人）が 1,200 mg Mg/日を 2 回に分けて摂取した事例では、明確な有害影響はみられなかった。400 mg Mg/日では、4 週間あるいはそれ以上の反復摂取により下痢、腹痛及び血中マグネシウムレベルの上昇が起きた。

また、成人がクエン酸マグネシウム及びマグネシア乳（酸化マグネシウムの白色懸濁液）を下剤として高用量服用した例及び腎機能低下を有する患者が硫酸マグネシウムを数回服用した例では、麻痺性イレウスが発生した。

（IOM 1997）

糖尿病患者（数人）に水酸化マグネシウム（500～2,200 mg/日）を経口投与により 8 週間以上投与した。腎機能低下のある成人においては、高用量の水酸化マグネシウム投与により、赤面、口渇、昏睡、低血圧、まどろみ、反射低下、筋力低下、呼吸抑制、心拍不規則などの高マグネシウム血症の臨床症状がみられた。

また、男児（生後 6 週）に水酸化マグネシウム（734 mg Mg/日）を 2 日間、女児（生後 3 週）に水酸化マグネシウム（3,112 mg Mg/日（915 mg Mg/kg 体重））を 3 日間投与した事例では、代謝性アルカローシス、筋力低下、低血圧、呼吸停止などの高マグネシウム血症の重篤な症状が認められた。

（BIBRA 1993）

血漿/血清中のマグネシウム濃度に依存して以下の用量反応関係が認められた（Spätling et al. 2000、Woods 1991）。

（SCF 2001）

表 C-26 血漿/血清中のマグネシウム濃度に依存する影響

マグネシウム濃度	反応
0.76~1.10 mmol/L	基準値
0.80~1.10 mmol/L	最適濃度
1.10~2.50 mmol/L	治療域（注入療法）
2.50~3.50 mmol/L	神経筋伝達の減少
3.50~7.00 mmol/L	人工呼吸を必要とするクラール様作用
10.0~12.5 mmol/L	心停止

（SCF 2001）

下痢に関する事例は約 360/365 mg/日の経口投与でみられたが、この投与量は推定マグネシウム摂取量（推定マグネシウム摂取量の項において後述）を下回っている。軽度の下痢が、経口投与された解離性マグネシウム塩による最も軽微な悪影響であることから、最小毒性量（LOAEL）は 360/365 mg/日（360/365 mg Mg/日）とされた（SCF 2001）。

成人男性・女性並びに妊婦や乳幼児においては、最大 250 mg/日のマグネシウムでは下剤効果がみられなかったことから、無毒性量（NOAEL）は 250 mg/日とされた（SCF 2001）。

耐容上限摂取量（UL）は、NOAEL の値 250 mg/日と不確実係数 1.0 から、250 mg/日とされた。不確実係数 1.0 は、用いられたデータが多数でかつ多岐にわたるライフステージにいる被験者を対象としていることから妥当である。この UL は成人及び 4 歳以上の子供、妊娠・授乳中の女性全てに該当する。」（SCF 2001）

EVM（2001）ではマグネシウム摂取による影響について、以下の例が記載されている。

6 週間を超える前向き臨床試験において、十二指腸潰瘍の 20 人の患者に対し、最大 1,200

mg/日のアルミニウム・マグネシウム・ヒドロキシカーボネート制酸剤が投与された。その結果、悪影響の報告はなかった (Nagy et al. 1988)。

60 日間無作為二重盲検プラセボ対照交差試験において、マグネシウム 470 mg/日 (800 mg/日酸化マグネシウムとして投与) の投与を受けた被験者については、複数の下痢及びその他の胃腸への影響が報告された (Marken et al. 1989)。

(EVM 2001)

食品以外のサプリメント等からのマグネシウムの過剰摂取によって起こる初期の好ましくない影響は下痢である。多くの人では何も起こらないようなマグネシウム摂取量であっても、軽度の一過性下痢が起こることがある。下痢の発症を生体指標とすると、成人におけるサプリメント等からのマグネシウム摂取による最低健康障害発現量は360 mg/日とされている。ただし、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は軽度かつ可逆的であった (Bashir et al. 1993、Fine et al. 1991、Marken et al. 1989、Ricci et al. 1991)。

(厚生労働省 2014)

マグネシウム塩の下剤又は制酸薬の乱用により (単回投与>100 mmol マグネシウム、約 2,500 mg)、数例の高マグネシウム血症の事例 (血漿濃度>2.5 mmol/L) の報告があるが、これは耐容上限摂取量 (UL) の 10 倍以上の摂取においてのみである (SCF 2001)。

マグネシウムサプリメントの摂取により誘発された軽度の下痢の報告は、表 C-27 のようにまとめられた (SCF 2001)。

表 C-27 マグネシウムサプリメントの摂取により誘発された軽度の下痢 (SCF 2001)

総マグネシウム量 (mg/日)	下痢の事例 (n)	一日当たり 摂取回数	剤形	対象者		塩	週数	参考文献
				平均年齢 (値域)、 (単位: 歳)	性別			
180	0/130	3	錠剤	5.3~17.4	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	3	Classen et al. 1986
245	0/112	2	粉末剤	8.1 (4-12)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	3	Schimatschek et al. 1997
245	0/181	2	粉末剤	4-12	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	3	Schimatschek et al. 2001
250	0/31	1	錠剤	58	F	水酸化物	72	Stendig-Lindberg et al. 1993
360	1/32	3	粉末剤	37 (18-65)	M, F	ピロエイドンカルボン酸塩	4	Fehlinger et al. 1988
365	0/17	3	錠剤	52 (33-66)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	4	Cappuccio et al. 1984
365	0/39	3	粉末剤	40 (20-59)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	8	Plum-Wirell et al. 1994

総マグネシウム量 (mg/日)	下痢の 事 例 (n)	一 日 当 た り 摂 取回数	剤形	対象者		塩	週数	参考文献
				平 均 年 齢 (値 域)、 (単位：歳)	性別			
365	1/278	3	錠剤	28 (20-38)	F	アスパラギン酸・塩酸塩	26	Spätling and Spätling 1988
365	4/17	3	錠剤	71 (56-88)	nd	乳酸塩 クエン酸塩	6	Gullestad <i>et al.</i> 1991
365	4/22	Nd	錠剤	62	M, F	水酸化物	12	Rasmussen <i>et al.</i> 1989
384	1/25	6	腸溶剤	21	F	塩化物	4	Ricci <i>et al.</i> 1991
384	2/21	分割	腸溶剤	63 (42-73)	M, F	塩化物	6	Bashir <i>et al.</i> 1993
400	2/20	Nd	腸溶剤	46 (26-65)	M, F	塩化物 酸化物	8	Nadler <i>et al.</i> 1992
476	18/50	2	カプセル	30 (21-50)	M, F	酸化物	8.5	Marken <i>et al.</i> 1989
480	2/12	Nd	Nd	16 (11-21)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	12	Rueddel <i>et al.</i> 1990
480	2/37	2	粉末剤	28.51±4.5	F	アスパラギン酸・塩酸塩	4	Spätling <i>et al.</i> 1998
500	2/20	3	カプセル	57	M, F	酸化物	12	Daly <i>et al.</i> 1990
576	0/5	3	錠剤	54 (38-75)	M, F	酸化物	6	Spencer <i>et al.</i> 1994
970	Adaptation to doses	1-3	錠剤	50	M, F	水酸化物	3x3	Widman <i>et al.</i> 1993
1,095	8/8	Nd	錠剤 粉末剤 カプセル	nd	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	1	Muehlbauer <i>et al.</i> 1991

* Referred to elemental Mg; nd = 該当データなし; M = 男性; F = 女性;

④心血管への影響

軽度な高血圧患者（13 人）において、マグネシウム摂取による血圧、赤血球陽イオン代謝、及び血漿内脂肪濃度への影響が調べられた。3 週間のプラセボ馴化期間（placebo run-in period）の後、3 か月間にわたってマグネシウム（468 mg）が 1 日 2 回経口投与されたが、悪影響の報告はなかった（Zemel *et al.* 1990）。

高齢者（12 人）における無作為二重盲検対照交差試験において、マグネシウム 393 mg/日（マグネシウム補給剤）が 4 週間経口投与されたが、副作用はみられなかった（Paolisso *et al.* 1992）。

冠状動脈性心臓病に続発する鬱血性心不全患者（21 人）に対し、マグネシウム 384 mg/日（塩化マグネシウムとして）を 6 週間投与した無作為二重盲検プラセボ対照交差試験では、21 人中 6 人において下痢を含む胃腸への影響が報告された（Bashir et al. 1993）

閉経した女性（31 人）に、塩化マグネシウム（750 mg/日）を 6 か月間投与した後、マグネシウム（226 mg/日）を 18 か月間投与した長期研究において、下痢や胃腸への影響の報告はなかった（Stendig-Lindberg et al. 1993）。

健康な 18~38 歳の男性（18 人）に対して、マグネシウム（452 mg/日）を、酸化マグネシウムを添加したマグネシウムが豊富な食事により 6 日間与えたところ、悪影響の報告はなかった（Altura et al. 1994）。

酸化マグネシウム（30 g 、マグネシウム 18 g 相当）を毎日反復摂取した成人女性は、代謝性アルカローシス及び低カリウム血症を発症した（Urkabe et al. 1975）。

（EVM 2001）

自殺未遂者の過剰投与に対処するために合計 465 g（46 g Mg 相当）の硫酸マグネシウムを投与された患者において、心肺停止が起きた（Smilkstein et al. 1998）。

（EVM 2001）

精神遅滞のある 2 歳児に、メガビタミン及びメガミネラル治療の一環として高用量の酸化マグネシウムが投与された事例において、致死性の高マグネシウム血症が起きた。この投与に先立って一日当たり 800~2,400 mg の酸化マグネシウムの投与が患者の母親により行われていた（McGuire et al. 2000）。

（EVM 2001）

母乳保育中の生後 4 週間の乳児が 7 mmol のマグネシウム（マグネシア乳として）を 1 日おきに投与された後、低血圧及び嗜眠（lethargy）を発症した（Sullivan et al. 2000）。

（EVM 2001）

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）では高血圧への影響について以下のように記述している。

55 歳以上の高齢者を対象とした Rotterdam 研究では、100 mg/日のマグネシウム摂取量増加により、収縮期/拡張期血圧が低下（1.2/1.1 mmHg）した（Geleijnse et al. 1996）。

Kass らの介入試験のメタ・アナリシスでは、平均 410 mg/日のマグネシウム補充で収縮期/拡張期血圧が $-0.32/-0.36$ mmHg と、僅かだが有意に低下した（Kass et al. 2012）。

Dickinson らの報告では、平均 8 週間の 105 の研究を扱い、対象者の人数は 6,805 人としてマグネシウムの介入試験が行われた。筆者らは、信頼性に問題のあるものが少なくないこ

とを指摘し、降圧効果を証明できなかった (Dickinson et al. 2006)。

(厚生労働省 2014)

⑤腎機能への影響

大用量のマグネシウムを下剤として投与された成人患者において、複数の腸閉塞の事例がみられた。そのうちの 1 例ではクエン酸マグネシウムを投与され、同時にマグネシア乳 (水酸化マグネシウム) を複数回摂取している。その他の事例では、硫酸マグネシウムを複数回投与された患者において軽度の腎臓障害がみられた (Golzarian et al. 1994)。

(EVM 2001)

特に腎機能に障害がある患者が、硫酸マグネシウム又は酸化マグネシウムの形態で高用量のマグネシウム投与により、心停止の後、死亡した事例がある (Randall et al. 1964; Thatcher and Rock 1928)。

(EVM 2001)

低マグネシウム血症 ($<1.8 \text{ mg/dL}$) を呈する患者では、死亡率が高く腎機能低下速度が速い (Yu et al. 2012)。

(厚生労働省 2014)

糖尿病性腎症の患者では血清マグネシウム値が低下しやすく、そのような患者では腎機能低下速度が速い (Slagman et al. 2011)。

(厚生労働省 2014)

⑥糖尿病

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告書 (2014) では高血圧への影響について以下のように記述している。

マグネシウム摂取量とⅡ型糖尿病との関連について検討した13の前向きコホート研究のメタ・アナリシスでは、マグネシウムの摂取量とⅡ型糖尿病の罹患リスクは負の相関を示し、100 mg/日のマグネシウム摂取量増加は、相対リスクを0.86 に低下させた (Dong et al. 2011)。

マグネシウムの補給摂取 (マグネシウム630 mg/日相当) で、メタボリック症候群のリスクが改善された (50歳代の2型糖尿病患者が対象)。(Rodriguez-Moran et al. 2003)

厚生労働省は、糖尿病の予防に必要なマグネシウムの摂取量を明らかにするためには、更なる縦断研究の蓄積が必要としている。

(厚生労働省 2014)

⑦ヒトにおける試験における NOAEL 等

表 C-28 ヒトにおけるマグネシウムの試験の NOAEL 値

対象	摂取(総摂取/サプリメント)	エンドポイント (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg Mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg Mg/kg 体重/日)	UL (mgMg/日)	備考 (マグネシウム塩)	引用評価書	出典
成人、授乳乳、妊娠中、乳幼児を含む	サプリメント	下痢	—	350～365	—	ピロエイドンカルボン酸塩、アスパラギン酸・塩酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、水酸化物		Fehlinger <i>et al.</i> 1988、Spätling and Spätling 1988、Gullestad <i>et al.</i> 1991 Rasmussen <i>et al.</i> 1989
成人(妊婦、授乳中の女性、乳幼児を含む)	サプリメント	浸透圧性下痢なし	250 (10.4 mmol/日)	—	—	アスパラギン酸・塩酸塩、水酸化物		Classen <i>et al.</i> 1986、Schimatschek <i>et al.</i> 1997、Schimatschek <i>et al.</i> 2001、Stendig-Lindberg <i>et al.</i> 1993
4 歳児～成人(妊婦、授乳中の女性)	サプリメント	浸透圧性下痢	250	350～365	250 *不確実係数 1.0 及び NOAEL の値 250 mg/日より算出	解離性マグネシウム塩に関する(例：塩化物、硫酸塩、アスパラギン酸塩、乳酸塩)	SCF 2001	
成人：>8 歳 子供：4～8 歳 子供：1～3 歳 乳幼児	サプリメント	浸透圧性下痢	—	成人：360 mg/日 (Bashir <i>et al.</i> 1993)	成人：350 子供(4～8)：110 子供(1～3)：65 乳幼児：設定なし *不確実係数約 1.0 及び LOAEL 360 mg/日より算出	食事由来以外のマグネシウム摂取に関する(サプリメントとして)	IOM 1997	
成人(乳幼児及び高齢者を除く)	サプリメント	浸透圧性下痢の報告なし	—	—	—	ガイドライン値として、400 mg/日(6.7 mg/kg 体重/日相当、体重 60kg の成人)	EVM 2001	
成人：9 歳以上 子供：4～8 歳 子供：1～3 歳	食事由来以外	浸透圧性の下痢	—	—	成人(9 歳以上)：350 子供(4～8)：110 子供(1～3)：65 乳幼児：設定なし	*IOM が制定した値に準拠した。	FSANZ 2005	

(3) 実験動物等に対する影響

①急性毒性試験

A. カルシウム

Sprague-DawleyラットにおけるBiocal™の経口半数致死量 (LD₅₀) は、雌雄それぞれ 13.5 g/kg体重及び13.0 g/kg体重であり、この値はグルコン酸カルシウムのLD₅₀値 (LD₅₀ = 10 g/kg体重、930 mg Ca/kg体重に相当) よりも高い値であった (Sarabia et al. 1999)。
(SCF 2001)

炭酸カルシウムの半数致死量 (LD₅₀) は6,450 mg/kg体重であり、急性毒性は弱いことが示された (Marhold 1972)。(SCF 2001)

ICR マウス (一群雄雌各 8 匹) に、炭酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.013、0.13、1.3 g/kg 体重/日) 又はクエン酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.023、0.23、2.3 g/kg 体重/日) をビタミン D₃ (261 U/kg 体重) とともに強制単回経口投与して急性毒性試験が行われ、投与後 7 日間観察された。いずれの投与群においても、呼吸困難、歩行困難、円背、同居動物との異常な相互作用 (unusual interaction) 等の異常な行動や群間の差はみられなかった。著者らは、炭酸カルシウム及びクエン酸カルシウムの NOAEL を、それぞれ 1.3 g/kg 体重/日、及び 2.3 g/kg 体重/日とした (Huang et al. 2009)。

(EFSA 2011)

Sprague-Dawleyラット (雌、一群5匹) に対する炭酸カルシウム (2,000 mg/kg体重) の経口単回投与による急性毒性試験が行われた。投与に関連する影響はみられなかった。炭酸カルシウムのLD₅₀は>2,000 mg/kg体重と推定された (SafePharm Laboratories 2008)。

(EFSA 2011)

カルシウム化合物のLD₅₀を表C-29にまとめた。

表 C-29 カルシウム化合物の急性毒性に関する試験のまとめ

被検物質	動物種/系統	性別・動物数/群	投与方法	LD ₅₀ mgCa/kg 体重	参考文献
酢酸カルシウム	ラット	性別不明	経口	4,280	Smyth et al. 1969
生石灰 (酸化カルシウム)	ラット	雄	経口	5,000 (3,530)	川原 1992
	ラット	雌	経口	5,916 (4,220)	
	マウス	雄	経口	4,226 (3,014)	
	マウス	雌	経口	4,052 (2,890)	
水酸化カルシウム	ラット	性別不明	経口	7,340 (3,962)	LSRO/FASEB 1975
塩化カルシウム	ラット	雄	経口	3,798 (1,033)	赤塚ら 1975
	ラット	雌	経口	4,179 (1,137)	
	マウス	雄	経口	2,045 (556)	
	マウス	雌	経口	1,940 (528)	
炭酸カルシウム	ラット	不明	経口	6,450 (2,577)	HCN 2003
	ラット	雌	経口	2,000 以上	SafePharm Laboratories 2008、 EFSA 2011
グルコン酸カルシウム	ラット	不明	経口	10,000 (930)	SCF 2003

B. マグネシウム

マウス及びラットに水酸化マグネシウムが単回経口投与された試験におけるLD₅₀値はいずれも8,500 mg/kg体重であった。イヌに1,432 mg/kg体重の用量で単回経口投与した試験では明らかな一般症状は認められていない。一方ウシ（12頭）に1,500 mg/kg体重の用量で単回経口投与した試験においては、1頭に下痢が認められた。その他、マウス及びラットの腹腔内に単回投与した試験が実施されており、LD₅₀値はそれぞれ815 mg/kg体重、2,780 mg/kg体重であった。

(BIBRA International 1993)

(参考)

ラット（一群雌雄各5匹）及びイヌ（雌）に対して硫酸マグネシウムの単回静脈投与による急性毒性試験が実施された。ラットでは最大450 mg/kg体重、イヌでは最大1,200 mg/kg体重が投与された。ラットの雌雄で、200 mg/kg体重及びそれ以上の用量において死亡例が認められた。雄ラットと雌ラットのLD₅₀は、それぞれ206 mg/kg体重及び

174 mg/kg 体重であった。130 mg/kg 体重投与群では痙攣や歩行異常がみられた。イヌでは死亡例はみられず、LD₅₀ は 1,200 mg/kg 体重以上とされた (Mochizuki et al. 1998)。

②亜急性毒性試験

A. カルシウム

28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄雌各 8 匹) に、炭酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.013、0.13、1.3 g/kg 体重/日) 又はクエン酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.023、0.23、2.3 g/kg 体重/日) をビタミン D₃ (261 U/kg 体重) とともに 28 日間強制経口投与した。いずれの投与群においても、毒性症状や死亡はみられなかった (Huang et al. 2009)。

(EFSA 2011)

12 週間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (生後 21 日、各群雄 10 匹) に炭酸カルシウム (0.5% (対照群)、1% : カルシウムとして 750、1,500 mg/kg 体重/日) を 12 週間投与した。その結果、投与に関連した変化は認められなかった (Penman et al. 2000。) (EFSA 2011)

20 日間、27 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (離乳直後、雄、一群 36 匹) におけるカルシウムサプリメント (約 5 mg Ca/食餌、市販品) (リン酸水素カルシウム、カキの殻のカルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ベジタリアンカルシウムキレートアミノ酸 (vegetarian amino acid chelated calcium) 及び脱脂粉乳による 20 日間混餌投与試験が行われた。リン酸水素カルシウム (CaHPO₄) の 20 日間投与群において、その他の投与群に比べて腎臓が顕著に肥大し、腎臓内カルシウム濃度が 20 倍以上上昇した。

また、ラットに炭酸カルシウムを鉄及び混合ビタミンのサプリメントと併用して、27 日間混餌投与試験が行われた。前記と同様に腎臓肥大が確認された (Greger et al. 1987)。

(SCF 2003) (EFSA 2006 にも引用されている)

表 C-30 20 日間、27 日間亜急性毒性試験（ラット）

化合物	投与群	20 日間	27 日間
塩基性カルシウム 硫酸塩 (CaHPO ₄)	6.45 mg	腎肥大、腎臓内カルシウム濃度上昇 (20 倍以上)	—
炭酸カルシウム	約 5.0 mg (CaCO ₃ +Fe +混合ビタミン)	—	腎肥大

28 日間及び 91 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 50 匹、各群 5 匹）におけるクエン酸リンゴ酸カルシウム（カルシウム含量 0.5%、1.0%：約 250 mg、約 500 mg Ca/kg 体重/日相当）の混餌投与による 28 日間亜急性毒性試験が行われ、炭酸カルシウム投与による影響と比較された。

その結果、全投与群の雌雄で腎臓の石灰沈着が試験開始後 2 週間から認められた。

また、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 100 匹、各群 10 匹）を用いて上記試験と同様の投与条件により、91 日間亜急性毒性試験が行われた。28 日間試験と同様に全投与群の雌雄において腎臓の石灰沈着が認められた。炭酸カルシウム及びクエン酸リンゴ酸カルシウム投与群の雌において、大腿骨のリン含有量の有意な増加が認められた。

EFSA はラットにおける腎臓の石灰沈着の所見はラットが尿細管上皮の石灰化に敏感な種であることから、ヒトでの安全評価とは無関係であるとした（Technical dossier 2006）。（EFSA 2007）

（EFSA 2011）

表 C-31 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

化合物	投与群 (% (mg Ca/kg 体重/日))	雌	雄
炭酸カルシウム	0.5 (250 以下)	-	-
炭酸カルシウム+ クエン酸及びリンゴ酸	0.5 (250 以下)	-	-
クエン酸リンゴ酸カルシウム	0.5 (250 以下)	-	重度の腎の石灰化
炭酸カルシウム+ クエン酸リンゴ酸カルシウム	1.0 (500 以下)	摂餌量の増加、大腿骨のリン含有量の増加	摂餌量の増加 重度の腎の石灰化 (3 つの 0.5%投与群雄と比較)
炭酸カルシウム	1.0 (500 以下)	-	摂餌量の増加 重度の腎の石灰化 (3 つの 0.5%投与群雄と比較)

31 週間亜急性毒性試験（ラット）

離乳した Wistar ラット（生後 5 週間、各群雄 8 匹）を用いて、炭酸カルシウム（0.2%、4%：200、4,000 mg Ca/kg 体重/日）及び鉛（0、1.0、100 mg/L 飲水）の混餌投与による 31 週間亜急性毒性試験が行われた。

その結果、4%炭酸カルシウム投与群において 10 匹/24 匹が死亡し、そのうち鉛無投与群での死亡例は 4 匹/8 匹であった。0.2%炭酸カルシウム投与群では死亡例はみられなかった。死亡した 10 匹において、剖検により腎臓及び又は膀胱結石が認められた。また、4%炭酸カルシウム投与群の鉛無投与及び 1.0 mg/L 投与群においては、0.2%炭酸カルシウム投与群の同様の鉛投与群と比較して、統計的に有意に高血圧が認められた。鉛無投与群の臓器における亜鉛、銅、鉄、カルシウム及びマグネシウム量については、4%カルシウム投与群で精巣及び肝臓の鉄含有量の有意な減少、大腿骨のマグネシウムの減少が認められた。（Bogden et al. 1991）

（SCF 2003）

48 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（各群雌雄 5 匹）における炭酸カルシウム（100、300、1,000 mg/kg 体重/日、ナノ粒子）の強制経口投与による反復投与毒性及び生殖・発生毒性の併合試験が OECD ガイドラインに沿って行われた。

14 日間の予備試験では投与に関連した毒性所見はみられなかった。全投与群において体重、体重増加、食餌及び飲水量、並びに飼料効率への変化はみられなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の統計学的に有意な減少（それぞれ 5.4%及び 5.8%減少）がみられたが、著者らはこれらの値は用いたラットの種及び年齢における背景値の範囲にあったので、毒性ではないと判断した。その他の血液学的検査値には対照群との差はみられなかった。同様に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、血漿中のタンパク質の統計学的に有意な減少（5.4%）及び血漿中の塩素濃度の統計学的に有意な増加（1.9%）がみられ、全投与群の雄においても血漿中リン濃度の統計学的に有意な減少（対照群の 1.74 mmol/L から 100、300、又は 1,000 mg/kg 体重/日投与群それぞれにおいて 1.28、1.24、及び 1.22 mmol/L）がみられたが、これらの値は用いたラットの種及び年齢における背景値の範囲にあったため、著者らは毒性ではないと判断した。雌ラットには雄ラットでみられた所見はなかった。統計学的に有意な臓器重量の増加があったが、用量依存的ではなく、投与に関連したものではないと結論付けられた。著者らは全身毒性に関する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした。（Harlan Laboratories 2010a）

EFSA は本試験に基づき、NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした（EFSA 2011）。

（EFSA 2011）

表 C-32 48 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群（mg/kg 体重/日）	雄雌
1,000	毒性所見なし
300	毒性所見なし
100	毒性所見なし

14 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄、各群 10 匹）に、炭酸カルシウム（4%、8%：約 5,000 又は 10,000 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与又は塩化カルシウム（1.5%、2%）の飲水投与が行われた。血中カルシウム濃度、摂餌量及び体重増加への影響が調べられた。

血中カルシウム濃度は投与開始後 2 日目から上昇したが、投与 14 日後にはわずかな減少が認められた。筆者らは、この結果から炭酸カルシウム及び塩化カルシウム由来のカルシウムは体内に吸収され利用され得るとした。また、全てのカルシウム投与群では摂餌量の減少による体重増加の低下が試験の全期間にわたって確認された。また、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかった（Puerro Vicente et al. 1993）。

（EFSA 2011）

表 C-33 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群（mg/kg 体重/日）	雄
10,000	摂餌量の減少による体重増加の低下
5,000	摂餌量の減少による体重増加の低下

91 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各 20 匹、各群 5 匹）における、クエン酸リンゴ酸カルシウム（カルシウム含量 1.0%、2.0%：約 250 mg、約 500 mg Ca/kg 体重/日相当）の混餌投与による 91 日間亜急性毒性試験が行われた。

投与に関連した腎の石灰沈着の兆候はみられなかった（未発表 2006）。（EFSA 2007）

表 C-34 91 日間亜急性毒性試験（イヌ）

投与群（mg/kg 体重/日）	雌雄
500	腎石灰沈着なし（毒性所見なし）
250	腎石灰沈着なし（毒性所見なし）

<その他>

4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、一群 5 匹）における炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム（0.5

(対照群)、2.5%カルシウム：250、1,250 mg/kg 体重/日相当) の 4 週間混餌投与試験が行われた。カルシウムの過剰摂取による摂餌量の変化を伴わない体重増加の低下、飼料効率の低下がみられた。また、2.5%クエン酸カルシウム投与群及び 2.5%炭酸カルシウム投与群で、血漿中のリン含有量の減少、精巢の鉄含有量の減少、肝臓の鉄含有量の減少及び銅含有量の増加、大腿骨中の鉄含有量の減少並びに腎臓での銅含有量の減少が認められた。2.5%炭酸カルシウム投与群で、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネシウムの低下が認められた。筆者らは、過剰なカルシウムはその形態に係らず無機物代謝に影響するが、炭酸カルシウムは大腿骨の亜鉛を増加させ、マグネシウムを減少させたが、クエン酸カルシウムは大腿骨の無機物に影響しなかったことから、過剰なカルシウムの無機物代謝への影響はその形態に一部依存するとした (Takasugi et al. 2005)。

(EFSA 2011)。

表 C-35 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

化合物	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄
炭酸カルシウム 又はクエン酸カルシウム	1,250	摂餌量の変化を伴わない体重増加の低下、飼料効率の低下、血漿中のリン濃度並びに精巢、肝臓、及び大腿骨中の鉄量の減少、肝臓中の銅濃度の増加、及び腎臓中の銅濃度の減少

B. マグネシウム

1、3、5 週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (各群雄 11 匹) に結腸発がん物質 methylazoxymethanol(MAM) acetate を 3 回前処置した後に、水酸化マグネシウム (0、0.25、0.05、0.1、0.2 % ; 0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日) を 1、3、5 週間混餌投与した。大腸上皮における DNA 合成能を bromodeoxyuridine (BrdU) の標識率によりみた。その結果、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意に BrdU 標識率が低下していた。著者らは、水酸化マグネシウムには、MAM acetate 投与による大腸上皮細胞における DNA 合成、さらには発がんを抑制する効果がある可能性が示唆されたとしている。 (Mori et al. 1992)

(BIBLA International 1993)

90 日間亜急性毒性試験（ラット）

F344/DuCrj ラット（各群雌雄各 10 匹）を用いて、塩化マグネシウム（0、0.1、0.5、2.5 %；0、50、250、1,250 mg/kg 体重/日）の混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が行われた。

投与群において、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量測定の結果、統計学的に有意な変化が認められた。著者らは、これらの変化は毒性学的意義が低い、2.5 %投与群において軟便が投与初期に一過性に認められ、また、2.5 %投与群の雄において体重の増加抑制が投与 5 週以降に認められたことから、本試験における無毒性量（NOAEL）は 0.5%（雄：308 mg/kg 体重/日、雌：299 mg/kg 体重/日）であると報告している。

（瀧澤ら 2000）

③生殖・発生毒性試験

A. カルシウム

生殖・発生毒性試験（マウス）

Swiss マウス（雌雄、4 匹/群）を用いて、炭酸カルシウム（0.34%、0.54%、0.73%、1.11%：510、810、1,095、1,650 mg Ca/kg 体重/日）を交配一週間前から混餌投与し、生殖発生毒性試験が実施された。その結果、炭酸カルシウム 1,650 mg/kg 体重/日投与群において、生存児数及び児総重量が減少し、児動物の死亡数及び死亡率が増加した。1,650 mg/kg 体重/日投与群の児動物は、生後 21 日において肝臓には蒼白斑点が観察され、心臓肥大及び胸腺萎縮が認められた。心臓重量の増加に伴いヘモグロビン量が減少した。高カルシウム餌への鉄の追加により、心肥大は減少した（Richards and Greig 1952）。

（SCF 2003）

表 C-36 生殖・発生毒性試験（マウス）

化合物	投与群 (%炭酸カルシウム/給餌)	児動物
炭酸カルシウム	1.1	産子数及び児動物の体重減少。児動物の死亡数及び死亡率増加。生後 21 日目において肝臓の薄い斑点、心肥大、及び胸腺は小さい。
	0.7	—
	0.5	—
	0.3	—

発生毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（雌）に、カルシウム 1.2%を含有する飼料（カルシウム約 1,800 mg/kg 体重/日相当）に炭酸カルシウム（0、3%：炭酸カルシウム重量）を加えて混餌投与し

た。飲水として対照群には蒸留水、投与群には4%乳酸カルシウム水が与えられた。投与群のカルシウム摂取量は12,200 mg/kg 体重/日相当であった。投与10日後に交配し膣栓が観察された日を妊娠1日として、妊娠18日に胎児を摘出して剖検した。

胎児発生に関して、投与群では対照群と比較して、胎児体重の顕著な減少及び骨格及び歯の石灰化の遅滞がみられた。全身的な異常は確認できなかった (Liebgot and Srebrolow 1989)。

(EFSA 2011)

表 C-37 発生毒性試験 (ラット)

投与群 (mg/kg 体重/日)	胎児
12,200	胎児体重の顕著な減少及び骨格及び歯の石灰化の遅滞
1,800	なし

生殖発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各5匹) に、炭酸カルシウム (100、300、1,000 mg/kg 体重/日、ナノ粒子) の強制経口投与による反復投与毒性及び生殖/発生毒性併合試験が行われた。

親動物及び子動物への投与に関連した毒性所見はみられなかった。著者らは、生殖毒性に関する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした (Harlan Laboratories 2010a)。

EFSA は本試験に基づき、炭酸カルシウムの NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした (EFSA 2011)。

(EFSA 2011)

表 C-38 生殖発生毒性試験 (ラット)

投与群 (mg Ca/kg 体重/日)	親動物・子動物
1,000	毒性所見なし
300	毒性所見なし
100	毒性所見なし

発生毒性試験 (ラット)

Charles River CD/VAF Plus ラットの交配前6週間、交配中、及び妊娠中20日間にカルシウム (0.5% (対照)、0.75、1.00、1.25% : カルシウム 375、500、625 mg/kg 体重/日相当 : 炭酸カルシウム 937.5、1,250、1,562.5 mg/kg 体重/日相当) の混餌投与による発生毒性試験が行われた。妊娠20日にと殺されて帝王切開により胎児が摘出された。

胎児体重及び体長は投与群と対照群の間で差異はみられなかった。対照群と比較した際、胎児の外見、内臓又は骨格的变化に有意な増加はなかった (Shackelford et al. 1993)。

このことから EFSA の委員会は炭酸カルシウムの生殖毒性に関する NOAEL を 1,562.5 mg/kg 体重/日とした (EFSA 2011)。

(EFSA 2011)

表 C-39 発生毒性試験（ラット）

投与群 (mg 炭酸カルシウム/日)	児動物
1,562.5	毒性所見なし
1,250	毒性所見なし
937.5	毒性所見なし

発生毒性試験（ヒツジ）

Rambouillet-Columbia ヒツジ（雌、0.59%投与群：5 匹、1.52%投与群：6 匹）に、妊娠 50 日から妊娠 133-135 日に胎児を摘出するまで炭酸カルシウム（0.59、1.52%）の連続混餌投与した。妊娠 128 日～132 日にカテーテルにより母動物及び胎児の血液及び尿が採取され、血液化学的検査が行われた。

1.52%投与群の児動物において、24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールの血中濃度が上昇した。また、児動物に骨軟化症の所見である、上腕骨近位骨端における軟骨分化の遅延及び骨端における骨幹端ならびに横の梁状突起（metaphysis as well as transverse trabeculation）がみられた。また、1.52%投与群の児動物でカルシトニンを生成する甲状腺 C 細胞の増加がみられた。著者らは、これらの結果から妊娠中のヒツジにおける高用量のカルシウムの混餌投与は、児動物の骨形成に異常をもたらすとしている（Corbellini et al. 1991）。

(SCF 2003、EFSA 2006)

表 C-40 発生毒性試験（ヒツジ）

投与群 (%カルシウム/給餌)	胎児
1.52	骨軟化症及びカルシトニンを生成する甲状腺 C 細胞の増加
0.59	—

<その他の試験>

発生毒性試験（ラット）

副甲状腺を摘出したアルビノ Wistar ラット（雌）に、カルシウム 0.8%を含有する飼料に炭酸カルシウム（0、3%：カルシウム 8.25 g/150 g 飼料）を加えて混餌投与し、飲水として乳酸カルシウム（カルシウム 4 g/100 mL 相当）が与えられた。対照群には飼料及び水道水（カルシウム 1.1 mg/100 mL を含有）が投与された。母動物のミルクは、7-14 日に哺乳後に搾乳した。

いずれの試験群においても、副甲状腺摘出及び高カルシウム血症の母動物から生まれた児動物は、出生時に低カルシウム血症であったが、生後 7 日までに正常に戻った。全ての投与群の児動物は対照群と比較して成長が悪かった。低カルシウム血症の児動物の成長不良は、正常な母動物に哺育された場合には正常に戻った。高カリウム血症

の児動物の成長不良は局所脱毛を含め、毛皮の異常を伴っていたが、これらの症状は児動物に離乳食として通常の食餌を与えると改善された。高カルシウム血症の母動物の母乳中カルシウム濃度は、対照群及び副甲状腺摘出群と比較して高かった。筆者らは、母動物の血漿中及び母乳中のカルシウムレベルが、新生児の低カリウム血症及び成長に影響したと考えられるとしている（Fairney and Weir 1970）。

（EFSA 2011）

B. マグネシウム

該当する新たな情報は得られなかった。

④慢性毒性試験及び発がん性試験

A.カルシウム

1 年間慢性毒性試験（ラット）

離乳した Sprague-Dawley ラット（雄、8 匹/群）を用いて、炭酸カルシウム（0.1%、0.5%、2.5%： 100、500、2,500 mg Ca/kg 体重/日）及び鉛（0、50、100 mg 鉛/L 飲水）の混餌投与による 1 年間亜急性毒性試験が行われた。

その結果、鉛無投与群における血漿中のカルシウムイオンは用量依存的に増加し、総カルシウム濃度は 2.5%炭酸カルシウム投与群において最も高かった。血漿中のマグネシウム濃度は用量依存的に減少した。また、大腿骨及び精巣中の鉄含量、大腿骨中のマグネシウム、亜鉛及びカルシウム含量、並びに腎臓中のカルシウム及びマグネシウム含量が用量依存的に減少した（Bogden et al. 1992）。

（SCF 2003、EFSA 2006）

B.マグネシウム

該当する新たな情報は得られなかった。

⑤神経毒性試験

A. カルシウム

該当データなし（EFSA 2011）

該当する新たな情報は得られなかった。

B. マグネシウム

該当する新たな情報は得られなかった。

⑥免疫毒性試験

炭酸カルシウムに関してはデータなし（EFSA 2011）

カルシウム及びマグネシウムに関して、該当する新たな情報は本調査範囲では得られなかった。

⑦遺伝毒性試験

A. カルシウム

該当するデータなし（EVGM 2003）

炭酸カルシウム

EFSA（2011）では、以下のような検討が行われた。

炭酸カルシウム（ナノ粒子）について、OECD ガイドライン及び GLP に準拠した 3 つのインビトロ試験が行われた。

炭酸カルシウム（50、150、500、1500、5,000 µg/plate、ナノ粒子、代謝活性化有無の条件下）の *S. typhimurium* TA 1535、TA 1537、TA 98、TA 100、*E. coli* WP2 uvr A を用いた試験は陰性であった。（Harlan Laboratories 2010b）。

また、炭酸カルシウムはヒト細胞の遺伝子突然変異アッセイにおいても陰性であった。（Harlan Laboratories 2010c）

ナノ粒子状の炭酸カルシウム（ $0.58 \pm 0.6 \mu\text{m}$ のメジアン粒径）はインビトロ染色体異常試験でヒトリンパ球における染色体異常はみられなかった。（Harlan Laboratories, 2010d）

以上の結果から、委員会は炭酸カルシウムに遺伝毒性はないと結論付けた。

（EFSA 2011）

B. マグネシウム

In vitro 遺伝毒性試験

食品添加物の変異原性を調べた研究において、塩化マグネシウム及び硫酸マグネシウムはサルモネラ菌を用いた Ames 変異原性試験（Ishidate et al. 1984）及びチャイニーズハムスター繊維芽細胞を用いた染色体異常試験（Oguma et al. 1998）において陰性であった。

（NRC 2000）

⑧実験動物の毒性試験のまとめ

表 C-41 亜急性毒性試験（カルシウム）

動物種/系統	被検物質	性別・動物数/群	投 与 期 間	投与方法	投 与 量（mg/kg 体重/日）	NOAEL 又は LOAEL （mg/kg 体重/ 日）	エンドポイント	参考文献
Wistar ラット		雌雄 5/群	48 日間	強制給餌	100、300、1,000	1,000（N）	血液学的パラメーター	EFSA 2011
	塩化カルシウム						急性膵炎の形態学的変化、高アミラーゼ血症及び異所性トリプシノーゲンの早期活性	Mithofer et al. 1995
ICR マウス	炭酸カルシウム（ナノ粒子又はマイクロ粒子）	一群雌雄各 8 匹		強制単回経口	0、0.013、0.13、1.3 g/	NOAEL：1.3 g/kg 体重/日	投与後 7 日間観察	Huang et al. 2009
	炭酸カルシウム			ボーラス投与	50~200	6,450 mg/kg 体重	LD ₅₀	Marhold 1972

表 C-42 亜急性毒性試験（マグネシウム）

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量（mg/kg 体重/日）	NOAEL 又は LOAEL（mg/kg 体重/日）	エンドポイント	参考文献
ビーグル犬	雌	4 週間投与＋2 週間回復期間	24 時間 静脈投与	50、100、200	50（N）	摂餌量減少、体重増加減少、心電図異常、腎臓の好塩基球増加症（100 mg/kg 体重/日）	Akagi et al. 1998a

表 C-43 生殖・発生毒性試験（カルシウム）

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量（mg/kg 体重/日）	NOAEL 又は LOAEL（mg/kg 体重/日）	エンドポイント	参考文献
Wistar ラット	雌雄 5/群	48 日間	強制給餌	100、300、1,000	1,000（N）	妊娠期間、産子数、胎児体重等への毒性所見なし	EFSA 2011

表 C-44 生殖・発生毒性試験（マグネシウム）

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量（mg/kg 体重/日）	NOAEL 又は LOAEL（mg/kg 体重/日）	エンドポイント	参考文献
CD ラット	雌（妊娠中）	5 日間	皮下注射	250、500、1,000	母動物：250（1 日当たり 3 回投与） 仔への発生毒性：500（1 日当たり 3 回投与）	母動物：体重増加減少及び活動性の低下（500、1,000 mg/kg 体重/日） 児動物：発生遅滞（1,000 mg/kg 体重/日）	Katsumata et al. 1998

2. 国際機関等の評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA (1985) は、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、重炭酸マグネシウムなどについてそれまでに設定されていた「ADI を特定しない (not specified)」を確認した。また、現状におけるマグネシウムイオンの全摂取量を 180～480 mg/日と推定し、一日所要量は小児で 50～250 mg/日、成人で 200～350 mg/日とした (JECFA 1985)。

・コーデックス委員会 (CAC)

CAC (Codex Alimentarius Commission) はナチュラルミネラルウォーターに関する基準 (CAC 1997) 及びミネラルウォーター以外のボトル入り/パッケージ飲料水に関する基準 (CAC 2001) において、製品及びそのラベル、組成、並びに特定の化合物、衛生管理方法、及びパッケージ方法といった品質係数を設けているが、順守義務はない (WHO 2009)。

(2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO)

WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (WHO 2003) では、1971 年に策定された国際基準を踏襲し、硬度に関するガイドライン値は、炭酸カルシウム 500 mg/L としていた。

その後作成された飲料水中のカルシウム及びマグネシウムの健康影響に関する根拠文書 (WHO 2009) には、カルシウム及びマグネシウムについて以下のように記載されている。

カルシウム及びマグネシウムは必須ミネラルである。不十分な摂取は健康に悪影響を及ぼす。一日当たり推奨摂取量 (RDI) は国レベル、国際レベルで設定されているが、個人によって各ミネラルの必要分及び消費量は異なる。不十分なカルシウム摂取は、骨粗鬆症、腎結石、結腸直腸がん、高血圧及び脳卒中、冠動脈疾患、インシュリン抵抗及び肥満のリスクの上昇につながる。過剰なカルシウム摂取は、腎障害のない健康なヒトでは腎臓を介して排出されるが、ミルク・アルカリ症候群及び高カルシウム血症になりやすい傾向がある人においては問題となる。

カルシウムは腸内で鉄、亜鉛、マグネシウム、及びリンと反応し、吸収率を下げるが、過剰なカルシウム摂取によってこれらのミネラルが枯渇するというデータはない。

不十分なマグネシウム摂取は内皮機能不全、血管反応の上昇、C 反応性タンパク質の血中濃度の上昇、及びインシュリン感受性の低下と関連がある。低マグネシウム濃度は高血圧、冠動脈性心臓病、2 型糖尿病、及びメタボリックシンドロームに関連している。マグネシウム欠乏症とアルコール依存症及び腸の吸収不良とは関連がある。

(WHO 2009)

過剰なマグネシウム摂取は下痢を生じ、また、稀ではあるが高マグネシウム血症を引き起こす。高マグネシウム血症はマグネシウム排出が著しく低下した腎不全が主な原因である。疫学的調査において、心血管死亡率と硬度の間には反比例関係があるとの報告があるが、因果関係を明らかにする研究はない。硬度はアトピー性皮膚炎のリスク要因となるとの報告があるが、確定的なものではない。以上のことから、硬度に関するガイドライン値を設定するに足るデータは存在しないとしている。

(WHO 2009)

飲料水中の硬度に関する根拠文書 (WHO 2011b) は、硬度について以下のように記載している。

飲料水中に含まれる硬度はその水源や軟水化処理によって大きく異なる。硬度の程度は消費者による受容性 (飲料水味覚閾値は 100~300 mg カルシウムイオン/L) に重要である。それと同時に、供給側としても硬度が 200 mg/L を超えると配管に無機物の析出及び石鹼の消費量が増え、硬度が 100 mg/L を下回ると配管の腐食を招くことから、硬水には軟水化処理が施されることが多い。硬度と心臓病、脳障害、及びがん等と間には逆の相関関係を示唆する研究が複数あるが、いずれもはっきりとした根拠があるものではない。このことから健康に基づいた硬度に関するガイドライン値を設定するに足るデータは存在しないとしている。

(WHO 2011b)

改訂された WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版 (WHO 2011a) においては、上記の根拠文書 (WHO 2009、2011) に基づき、硬度に関する最低及び最高基準値を設定するに足る十分なデータはないとしている (WHO 2011a)。

(3) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA (European Food Safety Authority) は SCF がまとめた食品中のカルシウム、マグネシウムを含むビタミン・ミネラルの許容上限摂取量に関する評価書 (SCF 2001、2003) をまとめている (EFSA 2006)。

カルシウムに関して、SCF (2003) は成人 (妊娠中及び授乳中の女性を含む) 耐容上限摂取量 (UL) を 2,500 mg/日とした。子供及び青年期の UL の設定に十分なデータはなかったが、報告時の摂取状況において健康被害の報告はないとしている。マグネシウムに関して、SCF (2001) は 1~3 歳の幼児を除いて UL を 250 mg/日とした。

EFSA (2011) は炭酸カルシウムの食品添加物としての ADI 設定の必要性を認めていない。SCF が 2003 年に設定したカルシウムに関する UL 値 2,500 mg/日を超えない摂取であれば、安全性に問題はないとし、推定摂取量も UL を超えていないとした。NOAEL は全身毒性に

関しては 1,000 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関しては 1,500 mg/kg 体重/日とした。

(EFSA 2006)

(4) 米国食品医薬品庁 (FDA)

米国 FDA (Food and Drug Agency) は、水酸化マグネシウムは GRAS 物質として 1985 年に連邦規則集に記載し、栄養補助食品や pH 調整剤、加工助剤として GMP に準拠して必要量の使用を認めている。

(FDA 1985)

(5) 米国医学研究所 (IOM)

IOM (Institute of Medicine) は 1997 年に発表したカルシウム、リン、マグネシウム、ビタミン D、及びフッ素の食事摂取基準に関する評価書において、カルシウムに関してはヒトにおけるデータより、成人における UL を 2,500 mg/日、マグネシウムに関しては 350 mg/日としている。

(IOM 1997)

(6) 英国食品基準局 (FSA)

イギリス食品基準局 (FSA) 毒性委員会 (COT) のビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) によるカルシウムに関するリスク評価 (EVM 2003) によると、ヒトにおける高用量のカルシウム摂取と関連する有害作用はミルク・アルカリ症候群 (MAS) であり、高カルシウム血症、アルカローシス、及び腎障害を引き起こす。症状には腹痛、高血圧症、頭痛、及び組織の石灰化等が含まれ、カルシウムを含有する薬剤を摂取している少数の集団にみられる。以前、MAS は吸収性のアルカリやカルシウムを摂取する男性に頻繁にみられたが、現在はカルシウムを含有する薬剤を摂取する女性において多くみられる。

動物における高用量のカルシウム投与による影響に関するデータは少ないが、組織の石灰化及び生殖毒性についての報告がある。

カルシウムの耐容上限摂取量 (UL) の設定に十分な動物及びヒトにおける研究は行われていない。高用量のカルシウム摂取は MAS を引き起こすことがあるが、これはカルシウム含有の薬剤を大量に摂取 (炭酸カルシウムで最低 4,000 mg/日、1,600 mg Ca 相当) することによることが多い。MAS の発症はたいていの場合、対象者はすでに服薬中であるか内科的疾患を抱えているため、一般集団に関係するとは考えられていない。

大腸ポリープ又はそのようなポリープができ易いヒトにおけるカルシウムサプリメントの臨床試験が複数実施されている。いくつかの研究においてはカルシウムサプリメントを 1,600~2,000 mg/日摂取した被験者の少人数において胃腸影響がみられたが、それらの研究の多くは副作用についての報告が不十分なため、限定的である。研究は大集団を対象としていたため、不確定係数の必要性はなかった。以上のことから、ガイドライン値として、

最大で 1,500 mg/日のカルシウムサプリメント摂取に副作用を生じず、それ以上の用量では胃腸への悪影響が一部の人で起こる可能性があることが示唆された。

(EVM 2003)

一方、ビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) はマグネシウムの UL を設定するに足るデータは存在しないとし、ガイドライン値として 400 mg/日を設定した (EVM 2001)。

EVM のマグネシウムに関するリスク評価によると、マグネシウムの大量摂取による一般的な影響は浸透圧性下痢である。しかし、この影響は限られた試験でしか確認されていない。

動物におけるマグネシウムの経口及び毒性試験に関するデータは限られている。該当するデータは最大で 3,000 mg/kg 体重/日の用量においても発がん性がないことを示唆している。マグネシウム塩に対する変異原性試験の結果も陰性であった。

マグネシウムの UL の設定に必要なデータは不足している。いくつかの研究においては経度の下痢又は可逆的な下痢が、患者や健康な治験参加者への 384~470 mg/日の投与でみられたが、同等あるいはそれ以上の用量を摂取した研究の大部分においては、そのような症状はみられなかった。ガイドライン値として、400 mg/日 (6.7 mg/kg 体重/日に相当、体重 60kg の成人において) でのマグネシウムサプリメントの摂取による顕著な悪影響はないと考えられる。研究は大集団を対象としていたため、不確定係数の必要性はなかった。食事中のマグネシウムには関連する副作用の報告がなかったことから、総マグネシウム摂取量に関する指針は設けられなかった。この用量が乳幼児や高齢者といった弱者に与える影響については将来取り組む必要があるとしている。

(EVM 2001)

表 C-45 カルシウム化合物の急性/亜急性毒性

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
60 歳 男性	吐き気、嘔吐、食欲不振、倦怠感	Ⅱ型糖尿病	初回入院時： 11.9 mg/dL 2 回目入院時： 15.1 mg/dL	1.25 mmol/L カルシウムの血液透析	炭酸カルシウム5 錠(500 mg/錠) 及び重曹1日大さじ2杯	腎機能は1.5年で安定	Abreo et al. 1993
60 歳 男性	左足の痛みを伴う腫脹	慢性的胸焼け及び消化不良 (Chronic epigastric burning and dyspepsia)	入院時 13.3 mg/dL	ヘパリン及び生理食塩水利尿による抗凝固療法の開始	TUMS™ 36 錠(炭酸カルシウム 18 g (カルシウム総摂取量 7.2 g))	9 日後に退院	Abreo et al 1993
53 歳 男性	脱力感、睡眠障害、吐き気、嘔吐、背中左側の痛み、うつ病	2 型糖尿病、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、心筋梗塞、甲状腺機能低下症	入院時 13.7mg/dL	静脈内生理食塩水利尿及びループ利尿、甲状腺薬を再調整	全乳毎週 3~4 ガロン及び炭酸カルシウム (Rolaids™、1000 mg/錠) 1 日 15 錠	血清中のカルシウム及びビリンのレベルは正常	Abreo et al 1993
45 歳 女性	3 週間の悪心、倦怠感、食欲不振、体重減少、集中力低下	抗リン脂質症候群	19.2 mg/dL	補 填 (Volume replacement) 及び強制利尿	入院前 1 年間に制酸剤錠 (通常入院前に錠剤 1 日 4~6,500)、入院 2 週間に炭酸カルシウム摂取を 1 日 6 g 以上に増量及び Tylenol Plus (アセトアミノフェン 2,500 mg 及び炭酸カルシウム 250 mg)	患者は治療後 PTH 上昇を伴う低カルシウム血症になったが生存した	Beall and Scofield 1995
42 歳 女性	2 週間の心窩部痛、悪心、嘔吐、間欠頭痛	消化性潰瘍及び双極性障害 (リチウム治療)	治療後 10.2 mg/dL に減少	生理食塩水及び H2 ブロッカーの静脈内投与	大量 (>1 qt/日) のミルク及び炭酸カルシウム (TUMS™) 6~10g/日 を摂取し始めた時は入院前 2 週間まで断続的に様々な制酸剤	退院後に血清中のカルシウム及びビリンのレベルは正常に戻った	Beall and Scofield 1995

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
34 歳 女性	2 年の原因不明の発熱の検査入院		入院時 12.0 mg/dL 投与	炭酸カルシウムの中止及び経口での水分補給増加	消化不良のため炭酸カルシウム (Tums TM) 1-2 錠、入院前月に 1 日平均 8~10 錠摂取に増量	2 年間追跡：高カルシウム血症の再発なし	Beall and Scofield 1995
47 歳 男性	吐き気、嘔吐、下痢、重度の心窩部痛	消化性潰瘍	15.4 mg/dL	高カルシウム血症のため利尿	1 日 TUMS12~15 錠(カルシウム 200 mg 含有、カルシウム総摂取 2.4~3.0 g/日)	1 年後症状なし	Brandwein & Sigman 1994
35 歳 女性	慢性の便秘、食欲不振	6 週間の履歴では吐き気及び嘔吐	16 mg/dL	水分補給及び低カルシウム食	6.5 g カルシウム/日 (milk 12 Rennie® 4 pint, Complan+大量の 吸収性アルカリの形態で)	9 日で血清カルシウム正常	Bullimore and Miloszewski 1987
54 歳 男性	背中の痛み、のどの渇きの亢進、多尿、吐き気、嘔吐、掻痒症	腎機能障害	14.2 mg/dL	水分補給及び制酸剤停止	カルシウム 5 g/日 (特許製品の制酸剤 4.5 g + ミルク)	3 か月後に急性症状は制酸剤の停止にまで改善された、血清カルシウム正常 (9.6 mg/dL)	Campbell et al. 1994
50 歳 男性	入院前 6 か月間疲労、多尿、多飲	十二指腸潰瘍疾患	11.8-12.8 mg/dL	水分補給及び低カルシウム食	ミルク 2 quart + TUMS 錠多数 (カルシウム 200 g/錠)	7 か月後に血清カルシウム正常値 (9.6 mg/dL)。高カルシウム血症はミルク摂取量増量により 2 年後に再発。	Carroll and Clark 1983
60 歳 男性	入院前半年間の疲労と及び脱力	逆流性食道炎	16 mg/dL まで	低カルシウム食	一日に ミルク 2 quart + TUMS TM 36 錠 (カルシウム 200 g/錠、約 7.2 g 摂取)	5 か月後に血清カルシウム正常値 (9.0 mg/dL)	Carroll and Clark 1983

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 Histy	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
66 歳 男性	3 週間、吐き気、食欲不振、便秘 アルカローシス及び腎不全との診断	過去にエタノール依存症	入院時 17.8 mg/dL	水分補給に続きカルシウム補給（入院 1 週間後に発症した低カルシウム血症のため）	毎日大量の下剤、Tums 及び Roloids。期間中食事は主に Ensure TM	治療後 3 週間で患者は多臓器不全、上部消化管出血、誤嚥性肺炎及び敗血症により死亡（MAS とは無関係）	Fiorino 1997
65 歳 男性	疲労増加（睡眠 20 時間日）筋力低下、便秘、上腹部痛	十二指腸潰瘍のため迷走神経切断術及び幽門形成術	14.1 mg/dL	生理食塩水の点滴	制酸剤を含む 30/40 炭酸カルシウム（カルシウム含量は不記載）を毎日+ミルク½-1 ガロン	1 か月後、血清カルシウム量正常（9.6 mg/dL）	Hart et al. 1982
56 歳 男性	吐き気を伴う重篤な消化不良、時折、嘔吐。多尿及び夜間頻尿、最近では難治性掻痒症	過去 10 年間消化性潰瘍、それ以降消化不良は治癒せず	入院時 13.6 mg/dL	極低カルシウム食及び制酸剤摂取の停止	1 日に、ミルク 1 L、Rennie®10 錠（1 剤当たり炭酸カルシウム 680 g を含む）	1 か月以内に血清カルシウム量は正常に戻ったが腎機能は依然として有意に異常	Kallmeyer and Funston 1983
32 歳 女性	吐き気、嘔吐、頭痛、便秘、筋肉痛及び puritis（訳注：掻痒症（pruritus）の誤記か）	心臓移植	19.9 mg/dL	水分補給及び強制利尿	Titralac®により 1 日当たりカルシウム 10 g 以上及びミルクの摂取	5 日を経て問題解決、1 年後に血清カルシウム量正常	Kapsner et al. 1986
24 歳 男性	多尿、夜間頻尿、疲労及びめまい	心臓移植	14.7 mg/dL	静脈内輸液及びフロセミド	Titralac®を約 6.8 g/日、毎日ミルク 1.5 L 及びヨーグルト 1.5 L	血清カルシウム量は正常値に戻った	Kapsner et al. (1986)
31 歳 女性 （妊娠）	3 日間の見当識障害、運動失調、吐き気、嘔吐	胃炎 妊娠 36 週で発症	22.5 mg/dL	通常の生理食塩水の静脈内輸液、血液透析、フルセミド	2 週間毎日、グラス 5 杯のミルク+制酸剤 30 錠（500 mg の CaCO ₃ ）	治療 2 日後に血清カルシウム量 10 mg/dL、9 日後に退院	Kleinman et al. 1991

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
70 歳 女性	食欲不振、吐き気、嗜眠、意識レベルの変化	重度の骨粗鬆症	15.9 mg/dL	生理食塩水及び 5%グルコースによる水分補給+カルシウムサプリメントの停止	CaCO ₃ サプリメント 1,250 mg、1 日 3 回	追跡報告なし	Lin et al. 1996
35 歳 女性	重度の疲労、吐き気、便秘。24 時間の混乱。	拒食-過食症（15 年間の慢性嘔吐）	入院時 16.0 mg/dL	通常の生理食塩水の静脈輸液、Rolaids の停止、ヨーグルト摂取	炭酸カルシウム 500 mg を含む Rolaids 調剤及び Rolaids 4 錠、少なくともカップ 2 杯のヨーグルト（1 カップ当たりカルシウム 452 mg を含む） 合計 =毎日 1,700 mg カルシウム	患者は病院において吐き気及び嘔吐はなくなり、Rolaids 及びヨーグルト摂取の停止に合意	Muldowney and Mazbar 1996
31 歳 女性 (妊娠)	3 日間、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢。腎不全及び 腓炎と診断。	現在までの妊娠期間の過剰な嘔吐	入院時 14.3 mg/dL	静脈内輸液	大量の炭酸カルシウム、ミルク、チーズ	37 週で死産したが、母親の症候群とは関連性なし	Ullian and Linas 1988
32 歳 男性	心窩部痛、吐き気、嘔吐、衰弱、頭痛	心窩部痛	14 mg/dL	低カルシウム食、静脈内生理食塩水、フロセミド	ミルク 1 ガロン/日	3 週間後に腎機能正常、1 年後発作を繰り返した	Schuman and Jones 1985
43 歳 男性	心窩部痛、血清クレアチニン濃度の上昇	心窩部痛	13 mg/dL	低カルシウム食+フロセミド	毎日、ミルク 2 quarts + CaCO ₃ 錠	6 か月でクレアチニンクリアランスが正常値に上昇、3 年後の追跡調査では臨床状態に変化なし	Schuman and Jones 1985

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 Histy	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
64 歳 男性	1 週間の吐き気、嘔吐、虚弱 (weekness)。3 日間混乱。	3 年前に扁桃がん歴、部分的な腎不全とアルコール依存症	入院時 14.0 mg/dL	静脈内生理食塩水、ループ利尿薬	入院前 2 週間に Rennie®10 錠 / 日 (錠剤は炭酸カルシウム 680 mg 及び炭酸マグネシウム 80 mg を含む) を摂取。これはカルシウム元素 2.7g/日に相当。	入院後 14 日に退院。2 年後に腎機能は再発することなく安定を維持	Vanpee et al. 2000

表 C-46 カルシウムの慢性毒性影響

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
54 歳 女性	定期的マンモグラム検査にて両乳房の石灰化が認めら、後に乳癌と診断された。	消化性潰瘍疾患、シグモイド憩室症、痛風、慢性閉塞性肺疾患、不安神経症	入院後、 14.9 mg/dL	右乳房全切除術、高カルシウム血症は生理食塩水利尿治療	数年前から毎日炭酸カルシウム錠 (TUMS TM) 1~2 ロール。1 錠 500 mg 炭酸カルシウム含有、1 ロール 12~24 錠含有。したがって、摂取量=炭酸カルシウム 6~12 g (カルシウム 2.4~4.8 g 相当)	10 日後退院。	Abreo et al. 1993
65 歳 男性	吐き気、嘔吐、混乱、見当識障害	長期間高血圧 (レセルピン、マレイン酸エナラプリルとヒドロクロロチアジド投与) アルコール依存症	13.2 mg/dL	静脈内生理食塩水及びループ利尿薬。カルシウムサプリメント廃止。3 週間の血液透析を要した。	炭酸カルシウム (Titalac TM) 2~3 錠 (1 錠に炭酸カルシウム 420 mg 含有)、一日 4~6 回、数年間投与。ミルク 1~1.5 pint、毎日投与	3 週間の血液透析で血清カルシウム及びリンは正常値になり退院	Abreo et al. 1993
40 歳 女性	入院前 2 週間、排尿障害、尿道痛及び頻尿	8 年間過度の口渇、入院前 1 年間は不随意的な脚の痙攣及び皮膚の痒み	入院後 11.4 mg/100 mL	Rennie 投与停止。尿路感染の治療 (テトラサイクリン)	11 年間毎日 Rennie® 24 錠/日 1 錠中 1.1 mg リン酸カルシウム含有)。炭酸カルシウム総摂取量=16 g/日	1 か月後、臨床的脱水症状に戻った。3 年後には健康状態良好	Cameron and Spence 1967
77 歳 男性	入院前 2 週間は食欲不振、倦怠感、脱力感、混乱	消化不良	18 mg/dL	通常の生理食塩水、フルセミド、利尿薬の静脈内注入及び低カルシウム食	TUMS TM 3~5 錠を 5 年間毎日 (1 錠カルシウム 200 mg 含有、2 g 以上/日投与)	4 か月後、血清カルシウム正常 (9.5 mg/dL)	Carroll & Clark 1983
52 歳 女性	6 か月以上、吐き気、嘔吐、体重減少	心窩部痛	12 mg/dL	CaCO ₃ 治療停止。非吸収性制酸剤処方。	CaCO ₃ 一日 10 錠以上、8 年間投与 (1 錠当たりカルシウム 200 mg 含有、2 g Ca 以上/日摂取)	2 年 3 か月後の血清カルシウム 10 mg/dL	Dorsch 1996

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
49 歳 男性	2 時間前にけいれん大発作 2 回。その後 2 週間の多尿、多飲及び倦怠感を誘発。	腎疝痛及び軽度の両側腎癒痕化の症状発現	3.68 mmol/L	制酸剤停止。流体負荷実施。	ミルク 600 mL 及び Titalac40錠によりカルシウム約 8 g/日を 8 年間(炭酸カルシウム 168 mg Ca/錠)	8 か月後、患者は正常血症カルシウムを維持、消化不良の唯一の原因はミルク胃炎であると判明	French et al. 1986
43 歳 男性	6 週間、血清クレアチニン上昇 (0.46 mmol/L) 及び血清カルシウム 4.0 mmol/L に上昇	高血清カルシウムレベルの持 続 (2.65 ~ 2.76 mmol/L)	16 mg/dL	生理食塩水輸液及びフルセミド	1 パケットの Quick-eze、カルシウム約 4.2 g、毎日菓子などとして長年投与	6 か月追跡＝血清カルシウム低下、クレアチニン濃度は正常維持	French et al. 1986
62 歳 女性	脂肪腫切除のため入院 - 9 日間にわたって高カルシウム血症を発症	慢性腎盂腎炎及び鎮痛剤依存症	入 院 時 12 mg/dL、 16 mg/dL に上昇	制酸剤の停止及びミルク摂取の低減を指導	ミルク 1 pint/日 + 1 packet の Quick-eze を数年間。一日総カルシウム推定摂取量は 5 g。	2 か月後、血漿カルシウム濃度は正常。	French et al. (1986)
71 歳 女性	3 週間、漠然とした腹痛、倦怠感、不快感	腎結石及び軽度の慢性腎不全	14 mg/dL	制酸剤の停止指示。原発性副甲状腺機能亢進症と診断されたが検査の結果異常なし。	長年、Quick-eze を少なくとも 1.5 packet/ 日 及び Hardy's Indigestion Powder (投与量不明)	手術 1 週間後、血漿カルシウムは 2.10 mmol/L	French et al. 1986
44 歳 女性	2 日間、一般的な腹痛及び嘔吐	腎結石 (数年前に除去)	16 mg/dL	診断は急性膀胱炎、両腎臓に水腎症の徴候。	過去 2/3 年間、Rennie®を 70 錠まで/週服用 (1 錠当たり 680 mg 炭酸カルシウム含有)。平均約 4.5 g 炭酸カルシウム/日。	退院しランソプラゾール (20 mg/日) 服用、追跡調査では症状はなく電解質及び血漿カルシウムは正常	George and Clark 1999
47 歳 男性	めまいや及び脱力感、「胸焼け」	高血圧症、甲状腺機能低下症、尿路感染症、腎臓結石	13.6 mg/dL	生理食塩水の静脈投与 + フルセミド及びリン酸塩経口投与	TUMS™15～20 錠を毎日 2 年間 (1 錠当たり 200 mg Ca、4 g/日投与)	5 日後退院、8 週間後血清カルシウム正常値	Gora et al 1989

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
67 歳 女性	1 週間、食欲不振、 神経過敏、無気力、 嘔気嘔吐、及び 3 日 間めまい及び混乱	軽度の高血圧症、 軽度の上腹部痛	10 mg/dL	生理食塩水の静脈投与+ フルセミド	1 日に TUMS™ 5 錠を長年、 入院前 3 週間は 10 錠/日を超 えるまで増量、その後入院前 3 日間は 15 錠/日 (3 g Ca 相 当)	退院時は血清カルシ ウム 8.9 mg/dL。退院 4 か月後、全ての臨床学 的パラメーターは正 常値	Hakim et al 1979
55 歳 男性	5 日間、吐き気、倦 怠感、脱力感、めま い、時折嘔吐及び夜 間頻尿	慢性閉塞性肺疾患、高血 圧、裂孔ヘルニア及び腎 臓結石	15.8 mg/dL	カルシウム経口投与停 止、静脈内生理食塩水に よる大量水分補給及び 静脈内フルセミドによ る利尿	30 年間、大量の市販の制酸剤 を摂取、最近一日 50 錠に増 加。(一錠 420 mg 炭酸カルシ ウム含有) 総カルシウム摂取 量=21 g/日	退院後 3 か月、腎機能 及びカルシウム濃度 は正常値になった	Newmark and Nugent 1993

(7) ヘルスカナダ (Health Canada)

カナダ保険省 (HC) の飲料水の水質基準に関するガイドライン (HC 1978a, 1978b, 1979) によると、飲料水中のカルシウム及びマグネシウムには悪影響があるという根拠がないため、最大許容濃度 (MAC) の設定は硬度、カルシウム、及びマグネシウムに関して必要性はない。また、硬度 80~100 mg/L (CaCO₃ 換算) は配管の腐食や無機物の析出がないとされる濃度ではあるが、どの硬度の水を嗜好するかはばらつきがあるため、規制値の設定はできないとしている。

(8) オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)

FSANZ (Food Standards Australia New Zealand) は 2005 年に調整飲料 (formulated beverages) における微量栄養素に関するリスク評価書を発表している。本評価書では 600 ml の飲料に一日当たり推奨摂取量 (RDI) の 25% 相当が含まれる場合についてリスク評価したが、カルシウム及びマグネシウム共にリスクがないと結論づけた。カルシウムに関する UL の設定には SCF (2003) の基準値 (2,500 mg/日) に準拠し、マグネシウムに関する UL の設定には IOM (1997) の基準値 (350 mg/日) に準拠している (FSANZ 2005)。

表 C-47 カルシウム及びマグネシウムのリスク評価

	UL (成人)	総摂取量/ サプリメントによる 摂取	UL 設定の根拠と なる悪影響	明らかに なった影 響を受け やすい群	食事摂取 評価	リスク評価	調整飲料 への添加 の提案
カルシウム	2,500 mg/日	総食事摂取	UL における悪影響はみられず、それ以上の用量においては腎臓結石及びミルク・アルカリ症候群がみられた。	—	UL 以下の摂取	安全性の懸念なし	あり
マグネシウム	350 mg/日、1~3歳 : 65 mg/日、4~8歳 : 110 mg/日	サプリメント	浸透圧性下痢	—	全ての年齢群において UL を下回る (2~3歳を除く)	UL は経度な悪影響に基づいており、モデル形成時にはワーストケースシナリオを想定しているため、幼児に対しても懸念はない。	あり。しかしリスクマネジメントを考慮する必要がある。

(FSANZ 2005)

（９）厚生労働省

清涼飲料水は、厚生労働省による食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の各条において規定されており、現行、成分規格、製造基準及び保存基準が定められている。

- ・ ミネラルウォーター類
- ・ 冷凍果実飲料
- ・ 原料用果汁
- ・ ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水

ここで、「ミネラルウォーター類」及び「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」は、製造基準において原水の基準が定められており、カルシウム、マグネシウム等（硬度）は 300 mg/L 以下であることとされている。

（厚生労働省 1959）

（１０）その他

- ・ **国毒性物質疾病登録機関：The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**
カルシウム、マグネシウム、硬度の全てに関して飲料水における基準値は設定されていない。

略号

AI	適切な摂取量
COT	毒性委員会
DRI	一日当たりの推奨摂取量
EAR	推定
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MAC	最大許容濃度
MAS	ミルク・アルカリ症候群
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
PHT	副甲状腺ホルモン
RDA	一日当たりの推奨量
RNI	食事摂取基準
UL	耐容上限摂取量

< 参照 >

- Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H et al.: Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol* 2003; 92: 665-669.
- AHRQ: Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009; 183: 1-420
- Akagi K, Ide M, Mizuno H, Ishii T, Tamura K, Inoue K et al.: A 2-week toxicity study of magnesium sulphate administered by 24-hour intravenous infusion in Beagle dogs followed by a 2-week recovery period. *J Toxicol Sci* 1998a; 23 (suppl I): 37-49.
- Akagi K, Ide M, Mizuno H, Ishii T, Tamura K, Inoue K et al.: A 4-week toxicity study of magnesium sulphate administered by 24-hour intravenous infusion in beagle dogs (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998b; 23 (suppl I) 51-65.
- Akhter P, Baloch NZ, Mohammad D, Orfi SD, Ahman N: Assessment of strontium and calcium levels in Pakistani diet. *J Environ Radioact* 2004; 73: 247-256.
- Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ: Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 168-175.
- Bashir Y, Sneddon JF, Staunton A, Haywood GA, Simpson IA, McKenna WJ, Camm AJ: Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1993; 72: 1156-1162.
- Bell RA, Quandt S., Spangle, JG, Case D: Dietary calcium intake and supplement use among older African American, white and Native American women in a rural southeastern community. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 844-847.
- Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS, Chung HR: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. *J Nutr* 1991; 121(5): 718-28.
- Bogden JD, Gertner SB, Christakos S Kemp FW, Yang Z, Kratz SR, Chu C: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr* 1992; 122: 1351-1360.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *Br Med J* 2008; 336(7638): 262-6.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events : meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: 3691-9.
- Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Räthe U, Faivre J: Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *Lancet* 2000; 356: 1300-06.
- Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA and Folsom AR: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women.

- Am J Epidemiol. 1999; 149(2): 151-61
- Bounds W, Skinner J, Carruth BR, Ziegler P: The relationship of dietary and lifestyle factors to bone mineral indexes in children. J Am Diet Assoc 2005; 105: 735–741.
- Briefel R, Ziegler P, Novak T, Ponza M: Feeding infants and toddlers study: Characteristics and usual nutrient intake of Hispanic and non-Hispanic infants and toddlers. J Am Diet Assoc 2006; 106: 84–95.
- Bronner F: Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. J Nutr 1987; 117: 1347-1352.
- Bronner F: Current concepts of calcium absorption: an overview. J Nutr 1992; 122: 641-643
- Bushinsky DA: Acid-base imbalance and the skeleton. Eur J Nutr 2001; 40: 238-244.
- CAC: Codex Standard for Natural Mineral Waters. Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, and World Health Organization, Geneva 1997; Codex Standard 108–1981, Rev. 1– 1997.
http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en.
- CAC (2001) General Standard for Bottled/Packaged Drinking Waters (Other than Natural Mineral Waters. Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, and World Health Organization, Geneva (Codex Standard 227-2001; http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en)
- Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, Mc Gregor GA: Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. Br Med J 1984; 291: 235-238.
- Chan JM, Stampfer MJ, Gann PH, Gaziano JM and Giovannucci EL: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians Health Study. Am J Clin Nutr 2001; 74: 549-54
- Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Søndergård K, Mosekilde L.: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. Am J Clin Nutr 1991; 54: 266-273.
- Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Zulu JV, Jonathan D, Veldman FJ, Nel JH: Diet and blood pressure in South Africa: Intake of foods containing sodium, potassium, calcium, and magnesium in three ethnic groups. Nutrition 2005; 21(1): 39–50.
- Classen O, Fischer H, Classen HG: Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Kindern mit funktionellen und neurovegetativen Beschwerden. Der Kinderarzt 1986; 17: 1565-1568.
- COMA (Committee on Medical Aspects of Food Policy): Nutrition and Health: With Particular Reference to Calcium and Vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population. Department of Health. HMSO, London. 1998.
- Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW, Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed

- calcium. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 37-45.
- Daida Y, Novotny R, Grove JS, Acharya S, Vogt TM: Ethnicity and nutrition of adolescent girls in Hawaii. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 221-226.
- NDNS(1986/87) Dietary and Nutritional Survey of British Adults, 1986-1987 (SN 2836)
Available at <http://discover.ukdataservice.ac.uk/Catalogue/?sn=2836&type=Data%20catalogue>
- Daly NM, Allen KGD, Harris M: Magnesium supplementation and blood pressure in borderline hypertensive subjects: a double blind study. *Magnesium-Bull* 1990; 12: 149-154.
- Ebel and Gunther: Magnesium Metabolism: A Review. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry* 1980; 18: 257-270.
- EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with food (AFC) on a request from the Commission on Calcium citrate malate as source for calcium intended for use in foods for Particular Nutritional Uses (PARNUTS) and in foods for the general population (including food supplements). *The EFSA Journal* 2007; 612: 1-24.
- EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion of the Panel on re-evaluation of calcium carbonate (E 170) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *The EFSA Journal* 2011; 9 (7): 2318.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2318.pdf>
- EPA: National Secondary Drinking Water Regulations, 2009
Available at <http://water.epa.gov/drink/contaminants/upload/mcl-2.pdf>
- EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Review of Calcium, 2002aEVM/01/12.REVISED MAR2002. London.
<http://multimedia.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm0112p.pdf>
- EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Review of Magnesium, EVM/01/13.REVISED AUG2002. London. 2002b <http://multimedia.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-01-13.pdf>
- EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. May 2003. LONDON. <http://cot.food.gov.uk/pdfs/vitmin2003.pdf>
- Elmadfa I, Burger P, Derndorfer E, Kiefer I, Kunze M, König J, Leimüller G, Manafi M, Mecl M, Papathanasiou V, Rust P, Vojir F, Wagner K-H and Zarfl B: Austrian Study on Nutritional Status (ASNS). *Österreichischer Ernährungsbericht. Bundesministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales*, 1999.
- Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats. *Journal of Endocrinology* 1970; 48: 337-345.
- Fehlinger R, Kemnitz C, Stephan A, Frank D, Franke L, Fehlinger R, Glatzel E: Clinical study of the effectiveness of pyrrolidone carboxylic acid magnesium in the treatment of patients with chronic tetanic syndrome. *Current Therap Res* 1988; 43: 160-170.

- Ferrier C: Bottled Water: Understanding a Social Phenomenon. World Wildlife Fund, Washington, DC, 2001 April: p. 13.
- Fine KD, Santa Ana, Fordtran JS: Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991; 324: 1012-1017.
- Frary CD, Johnson RK, Wang MQ: Children and adolescents' choices of foods and beverages high in added sugar are associated with intakes of key nutrients and food groups. *J Adolesc Health* 2004; 34: 56–63.
- FSANZ: Risk Assessment- Micronutrients, Application A470- Formulated Beverages 2005
http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A470%20Formulated%20bevs%20DAR%20Part%203-Attach%206_1.pdf
- Galan P, Arnaud MJ, Czernichow S, Delabroise AM, Prezioso P, Bertrais S, Franchisseur C, Maurel M, Favier A, Hercberg S: Contribution of mineral waters to dietary calcium and magnesium in a French adult population. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1658–1662.
- Gao X, LaValley MP and Tucker KL: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77
- Garzon P, Eisenberg MJ: Variation in the mineral content of commercially available bottled waters: implications for health and disease. *Am J of Med* 1998; 105: 125-130.
- Gilmore JME, Hong L, Broffitt B, Levy SM: Longitudinal patterns of vitamin and mineral supplement use in young white children. *J Am Diet Assoc* 2005; 105, 763–772.
- Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 203-10
- Greger JL, Krzykowski CE, Khazen RR, Krashoc CL: Mineral utilization by rats fed various commercially available calcium supplements or milk. *J Nutr* 1987; 117: 717-724.
- Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 119-136.
- Guillemant, J., Le, H., Accarie, C., Du Montcel, S. T., Delabroise, A., Arnaud, M. J. and Guillemant, S.: Mineral Water as a Source of Dietary Calcium: Acute Effects on Parathyroid Function and Bone Resorption in Young Men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 999-1002.
- Gullestad L, Dolva LO, Birkeland K, Falch D, Fagertun H, Kjekshus J: Oral versus intravenous magnesium supplementation in patients with magnesium deficiency. *Magnes Trace Elem* 1991; 10: 11-16.
- Gutierrez LR, Rubio-Arias H, Quintana R, Ortega JA, Gutierrez M: Heavy metals in water of the San Pedro River in Chihuahua, Mexico and its potential health risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008; 5(2): 91-98
- Hall DD, Cromwell GL, Stahly TS: Hemorrhagic Syndrome Induced by High Dietary Calcium Levels in Growing Pigs. *Journal of Animal Science* 1985; 61, 319-320.

- Harlan TM: Calcium carbonate (nano): Oral Gavage Combined Repeat Dose Toxicity Study with Reproduction/Developmental Toxicity Screening Text in the Rat (OECD 422 1996). , 2010a. Project Number 2974/0010. Unpublished study report provided by CCA-Europe. May 2011.[EFSA 2011 から引用]
- Hartmann L, Sponholz Barbara: Spatial distribution of calcium in food, water and soil and its possible influence on rickets disease in Northern Nigeria. *Environmental Geochemistry and Health* 2012; 34(4): 503-512.
- HCN (Health Council of the Netherlands): Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands: Calcium Carbonate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Health Council of the Netherlands, No. 2000/15OSH/061, 3 March 2003
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents – Hardness. ;1979
<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/hardness-durete/index-eng.php>
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents – Magnesium. 1978a
<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/magnesium/index-eng.php>
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents – Calcium. 1978b <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/calcium/index-eng.php>
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents –Total Dissolved Solids. 1978c
<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/tds-mdt/index-eng.php>
- Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 609-610.
- Heaney RP, Rafferty K, Dowell S: Effect of yogurt on a urinary marker of bone resorption in postmenopausal women. *J Am Diet Assoc* 2002; 102, 1672-1674.
- Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM: Molecular mechanism of active Ca^{2+} reabsorption in the distal nephron. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 529-549.
- Hofstad B, Vatn MH, Anderson SN, Andersen SN, Owen RW, Larsen S et al.: The relationship between faecal bile acid profile with or without supplementation with calcium and antioxidants on recurrence and growth of colorectal polyps. *European Journal of Cancer Prevention* 1998; 7: 287-294.
- Huang S, Ching Chen J, Wei Hsu C and Chang WH: Effects of Nano Calcium Carbonate and Nano Calcium Citrate on Toxicity in ICR Mice and on Bone Mineral Density in an Ovariectomised Mice Model. *Nanotechnology* 2009; 20: 1-7.
- Hulshof K and Kruizinga AG: Vitamin and Mineral Intake in The Netherlands. TNO Report 99516, Zeist 1999.

- Humphries S, Kushner H, Falkner B: Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black Americans. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 747–756
- Ilori GE, Obahiagbon FI: Commercial groundwater in Benin City- elemental constituents and human health. *International Journal of Chemistry (Calcutta, India)* 2011; 21(1): 1-7
- ILSI: Present Knowledge of Nutrition 2012; 434-446, 459-474
- IOM (Institute of Medicine): Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Prepared by the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC, 1997
- IOM: Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning. Prepared by the Institute of Medicine. National Academies Press, Washington, DC. 2003.
- IOM: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington D.C., 2011
- Iqbal J, Tirmizi SA, Shah MH: Non-carcinogenic health risk assessment and source apportionment of selected metals in source freshwater Khanpur Lake, Pakistan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2012; 88(2): 177-181.
- Ishidate et al: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxic.* 1984; 22: 623-636.
- Jodral-Segado AM, Navarro-Alarcon M, Lopez-G de la Serrana H, Lopez-Martinez MC: Magnesium and calcium contents in foods from SE Spain: Influencing factors and estimation of daily dietary intakes. *Sci. Total Environ.* 2003; 312: 47–58.
- Johnson RK, Frary C, Wang MQ: The nutritional consequences of flavored-milk consumption by school-aged children and adolescents in the United States. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 853–856.
- Katsumata Y, Inoue K, Shimamura K: A study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats treated subcutaneously with magnesium sulphate (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl I): 67-79.
- Kelepertsis A, Alexakis D, Skordas K: Arsenic, antimony and other toxic elements in the drinking water of Eastern Thessaly in Greece and its possible effects on human health. *Environmental Geology (Heidelberg, Germany)* 2006; 50(1): 76-84.
- Kleibeuker, J.H., Welberg, J.W.M., Mulder, N.H., van der Meer, R., Cats, A., Limburg, A.J., Kreumer, W.M.T., Hardonk, M.J., de Vries, E.G.E.: Epithelial cell proliferation in the sigmoid colon of patients with adenomatous polyps increases during oral calcium supplementation. *Br J Cancer* 1993; 67: 500-503.
- Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S and Tsugane S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(4): 930-7
- Lai AC, Ito K, Komatsu K, Niiyama Y: Effects of various levels of dietary calcium during pregnancy on maternal calcium utilization and fetal growth in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984; 30: 285-295.
- Lancaster KJ, Smiciklas-Wright H, Weitzel LB, Mitchell DC, Friedmann JM, Jensen GL: Hypertension-related dietary patterns of rural older adults. *Prev. Med.* 2004; 38: 812–818.
- Lappe JM, Rafferty KA, Davies KM, Lypaczewski G: Girls on a highcalcium diet gain weight at the same rate as girls on a normal diet: A pilot study. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1361–1367.
- Larsson S, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D and Virtamo J: Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 459-65
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al.: Trial of calcium to prevent eclampsia. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 69-76.
- Liebgott B, Srebrolow G: Fetal Toxicity Caused by Excessive Maternal Dietary Calcium. *Journal of the Canadian Dental Association* 1989; 55: 129-133.
- LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients : NTIS PB-254540, 1975
- Lu W, Martin BR, Braun MM, Wastney ME, McCabe GP, et al.: Calcium requirements and metabolism in Chinese-American boys and girls. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1842–1849
- Marhold JV: “Sbornik Vesledku Toxixologickeho VysetreniLatek A pripravku”. Institut pro Vychovu Vedoucicn Pracovniku Chemickeho Prumyclu Praha, Czechoslovakia 1972: 276.
- Mariappan P: Influence of water quality in promotion of kidney stone - a study in Trichy City, TN. *Journal of the Institution of Public Health Engineers, India* Volume Date 2008; (1): 36-40.
- Marken PA, Weart CW, Carson DS, Gums JG, Lopes-Virella MF: Effects of magnesium oxide on the lipid profile of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1989; 77: 37-42.
- Massey LK and Whiting SJ: Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993; 123: 1611-1614.
- Matkovic V: Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 245-260.
- Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger BJ, Goel PK: Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1991 1995; 62: 417-425.
- McCormick CC: Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr* 2002;132: 3428-3430.
- McGuire JK, Kulkarni MS, Baden HP: Fatal hypermagnesemia in a child treated with megavitamin/megamineral therapy. *Pediatrics.* 2000; 105(2): E18.
- Millen BE, Quatromoni PA, Franz MM, Epstein BE, Cupples LA, Copenhaver DL: Population

- nutrient intake approaches dietary recommendations: 1991 to 1995 Framingham Nutrition Studies. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 742–749.
- Mithofer K, Fernandez-del Casteillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL; Acute Hypercalcemia Causes Acute Pancreatitis and Ectopic Trypsinogen Activation in the Rat. *Gastroenterology* 1995; 109: 239-46.
- Mochizuki M et al (1998) A single dose toxicity study of magnesium sulphate in rats and dos (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl I): 31-35.
- Monge-Rojas R: Marginal vitamin and mineral intake of Costa Rican adolescents. *Arch. Med. Res.* 2001; 32: 70–78.
- Moser-Veillon PB, Mangels AR, Vieira NE, Yergey AL, Patterson KY, Hill AD, Veillon C: Calcium fractional absorption and metabolism assessed using stable isotopes differ between postpartum and never pregnant women. *J Nutr* 2001; 131: 2295-2299.
- Muehlbauer B, Schwenk M, Coram WM, Antonin KH, Etienne P, Bieck PR, Douglas FL: Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 437-438.
- Mykkänen HM and Wasserman RH: Enhanced absorption of calcium by casein phosphopeptides in rachitic and normal chicks. *J Nutr* 1980; 110: 2141-2148.
- Nadler JL, Malayan S, Luong H, Shaw S, Natarajan RD, Rude RK: Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in Type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 835-841.
- Nagy L, Tarnok F, Past T, Mozsik G, Deak G, Tapsonyi Z, Fendler K, Javor T.: Human tolerability and pharmacodynamic study of Tisacid tablet in duodenal ulcer patients, a prospective, randomized, self-controlled clinicopharmacological study. *Acta Medica Hungarica* 1988; 45 (2) 231-247.
- Nakamura E, Tai H, Uozumi Y, Nakagawa K, Matsui T: Magnesium absorption from mineral water decreases with increasing quantities of magnesium per serving in rats. *Nutrition Research* 2012; 32: 59–65.
- Nakamura K, Hori Y, Nashimoto M, Okuda Y, Miyazaki H, Kasai Y, Yamamoto M: Dietary calcium, sodium, phosphorus, and protein and bone metabolism in elderly Japanese women: A pilot study using the duplicate portion sampling method. *Nutrition* 20, 340–345.
- NDNS; Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M: The dietary and nutritional survey of British adults. London: HMSO, 1990.
- NIH: Office of the dietary supplements national institute of health: Dietary Supplement Fact Sheet: calcium, reviewed: Aug 31, 2011 <http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium/#en1>
- NRC (Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Research Council): Toxicological Risks of

Selected Flame-Retardant Chemicals. ISBN: 0-309-59232-1, 534 pages, 2000

- Oguma, Y. et al : Mutagenicity studies of magnesium sulphate reverse mutation test with bacteria and chromosomal aberration test with mammalian cells in culture. (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl I): 81-90.
- OTC Directory 2001-2002. The Proprietary Association of Great Britain, Communications International Group, London.
- Pansu D, Bellaton C, Bronner F: Effect of lactose on duodenal calcium-binding protein and calcium absorption. *J Nutr* 1979; 109: 508-512.
- Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesauro P, Varricchio M, D'Onofrio F: Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Nutr* 1992; 55: 1161-1167.
- Patel AM, Goldfarb S: Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (9): 1440-3.
- Pehlivan R, Yilmaz Osman; Water quality and hydrogeochemical characteristics of the River Buyukmelen, Duzce, Turkey. *Hydrological Processes* 2005; 19(20): 3947-3971.
- Pinto AGN, Horbe AMC, Rocha a S, Maria do S, Miranda SAF, Pascoaloto D et al.: The human action effects on the hydrogeochemistry of Negro river at the Manaus shoreline. *Acta Amazonica* 2009; 39(3): 627-638.
- Plum-Wirell M, Stegmayr BG, Wester PO: Nutritional magnesium supplementation does not change blood pressure nor serum or muscle potassium and magnesium in untreated hypertension. A double-blind crossover study. *Magnes Res* 1994; 7: 277-283.
- Pobocik RS, Benavente JC, Boudreau NS, Spore CL: Pregnant adolescents in Guam consume diets low in calcium and other micronutrients. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 611–614.
- Puerro-Vicente M, Hernandez Garcia R. and Aleixandre de Artiñano MA: Comparative Study of Different Methods of Inducing Acute and Chronic Hypercalcemia in Rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15(5): 281-290.
- Rasmussen HS, Aurup P, Goldstein K, Mc Nair P, Mortensen PB, Larsen OG, Lawaetz H: Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease. A double-blind, placebo controlled study. *Arch Int Med* 1989; 149: 1050-1053.
- Reimer RA, Debert CT, House JL, Poulin MJ: Dietary and metabolic differences in pre- versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy. *Physiol Behav* 2005; 84: 303–312.
- Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, OHuang S, Ching Chen J et al.: Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3): 603-10.
- Richards MB and Greig WA: The effects of additions of calcium carbonate to the diet of breeding

- mice. *Br J Nutr* 1952; 6: 265-280.
- Riggs JE: Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurologic Clinics* 1989; 7: 509-523.
- Riggs BL, O'Fallon WM, Muse J, O'Conner MK, Melton LJ: Long-term effects of calcium supplementation on serum PTH, bone turnover, and bone loss in elderly women (Abstr). *J Bone Miner Res* 1996; 11: 118.
- Rosborg I, Nihlgård B, Gerhardsson L, GernerSSon ML, Ohlin R, Olsson T: Concentrations of inorganic elements in bottled waters on the Swedish market. *Environ Geochem Health* 2005; 27: 217-227.
- Rosborg I, Nihlgård B, Gerhardsson L, Sverdrup H: Concentrations of inorganic elements in 20 municipal waters in Sweden before and after treatment - links to human health. *Environ Geochem Health* 2006; 28(3): 215-229.
- Rueddel H, Werner C, Ising H: Impact of magnesium supplementation on performance data in young swimmers. *Magn Res* 1990; 3: 103-107.
- SafePharma Laboratories: Calcium carbonate: Acute Oral Toxicity in the Rat-Fixed Dose Method. SPL Project Number 1992/0009. Unpublished study report provided by CCA-Europe. , 2008.
- Sang W: Case of accidental poisoning with epsom salts (sulphate of magnesia). *Lancet* 1891; 1037.
- Sarabia MI, Zubillaga M, Salgueiro J, Lysionek A, De Paoli T, Hager A et al.: Bioavailability, biodistribution and toxicity of Biocal™ a new calcium source. *Comparative Studies in rats. Nutr Res* 1999; 19: 1223-1231.
- SCF (Scientific Committee for Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Calcium (Expressed on 4 April 2003). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C2 – Management of Scientific Committees II, Scientific Co-operation and Networks, Scientific Committee on Food, Brussels, Belgium. 2003.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf
- SCF (Scientific Committee for Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium (Expressed on 26 September 2001). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C2 – Management of Scientific Committees II, Scientific Co-operation and Networks, Scientific Committee on Food, Brussels, Belgium. 2003 http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out105_en.pdf
- SCF (The Scientific Committee on Food): Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
- Schimatschek HF, Classen HG, Baerlocher K, Thöni H: Hypomagnesiämie und funktionell-neurovegetative Beschwerden bei Kindern: Eine Doppelblindstudie mit Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid. *Der Kinderarzt* 1997; 28: 196-203.

- Schimatschek HF, Hipp S, Rempis R, Wiesinger W, Classen HG: Magnesiummangel bei adipösen Kindern? *Kinder- und Jugendmedizin* 2001; 1: 105-108.
- Shackelford ME, Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ames MJ, Chi RK et al.: Foetal development in rats fed ain-76a diets supplemented with excess calcium. *Food and Chemical Toxicology* 1993; 31: 953-961.
- Shahar D, Shai I, Vard H, Shahar A, Fraser D: Diet and eating habits in high and low socioeconomic groups. *Nutrition* 2005; 21: 559-566.
- Smyth,H.F., Carpenter,C.P., Weil,C.S., Pozzani,U.C., Striegel,J.A., Nycum,J.S: Range-Finding Toxicity Data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1969; 30(5); 470-476.
- Song Y, Manson JE, Cook NR, Albert CM, Buring JE, Liu S: Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1135-1141.
- Spence LA, Weaver CM: Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013; 71(1): 15-22.
- Spencer H, Fuller H, Norris C, Williams D: Effect of magnesium on the intestinal absorption of calcium in man. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 485-492.
- Spätling L and Spätling G: Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 120-125.
- Spätling L, Bubeck J, Schulz U, Wendt B, Teubner S, Disch-Hesse G et al: Magnesium supplementation in der Stillzeit? Ergebnisse einer klinischen und experimentellen Studie. *Geburtsh U Frauenheilk* 1998; 58: 561-565.
- Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I: Trabecular bone density in a two year controlled trial of personal magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993; 6: 155-163.
- Stephenson J: Bottled Water: FDA Safety and Consumer Protections are Often Less Stringent Than Comparable EPA Protections for Tap Water: Congressional Testimony. DIANE Publishing 2009.
- Stevens AR, Wolf HG: Magnesium intoxication. *Arch Neurol Psychiat* 1950; 63: 749-759.
- Sullivan MJ: Oral tocolysis with magnesium chloride: A randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603-610.
- Takasugi S, Matsui T and Yano H: Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats. *Anim Sci J* 2005; 76: 469-474.
- Technical dossier on application for the Approval of Calcium Citrate Malate as a Source of Calcium for Use in the Manufacture of Foods. December 2006. Submitted by The Procter & Gamble Company. [非公表、EFSA 2007 から引用]
- Tee E-S, Florentino RF: (eds) Recommended Dietary Allowances: Harmonization in Southeast Asia. International Life Sciences Institute, Southeast Asia Region, Singapore. 2005

- Thurnher H, Kresbach E: Beitrag zur Klinik und Behandlung der Magnesiumsulfatvergiftung. Wiener Klin Wschr 1961; 73: 356-357.
- Townsend MS, Fulgoni VL, Stern JS, Adu-Afarwuah S, McCarron D: Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the Third and Dietary intakes and allowances 35 Fourth National Health and Nutrition Examination Surveys: Could we all be right? Am. J. Hypertens. 2005; 18: 261–269.
- Troppmann L, Gray-Donald, K, Johns T: Supplement use: Is there any nutritional benefit? J Am Diet Assoc 2002; 102: 818–825.
- Turrini A: Vitamin and Mineral Intake in Italy. National Survey 1994-1996, INRAN Rome 1996.
- Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JPHC study cohort I. Stroke 2006; 37:20-6
- Uzoekwe SA, Achudume AC: Pollution status and effect of crude oil spillage in Ughoton stream ecosystem in Niger Delta. J Ecol Nat Environ 2011; 3(15): 469-473.
- Von Wiesenberger A: The Pocket Guide to Bottled Water. Contemporary Books, Chicago, IL. Walker RM and Linkswiler HM (1972). Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. J Nutr 1999; 102:1297-1302.
- Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med. 2010; 152(5): 315-23
- Weaver CM: Calcium. In: Present knowledge in nutrition. Bowman BA and Russell RM (Eds.). ILSI Press, Washington, DC 2001; 8th Edition: 273-280.
- Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake?. Stroke 2008; 39: 3152-58
- Whiting SJ, Green TJ, MacKenzie EP, Weeks SJ: Effects of excess protein, sodium and potassium on acute and chronic urinary calcium excretion in young women. Nutr Res 1998; 18: 475-487.
- Widman L, Wester PO, Stegmayr DK, Wirell MM: The dose-dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double-blind placebo controlled crossover study. Am J Hypertens 1993; 6: 41-45.
- WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, 2003; Third Edition.
- WHO Calcium and magnesium in drinking-water: public health significance. Geneva, World Health Organization 2009 http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf
- WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011a
- WHO: Hardness in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011b
- Wien.Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, et al.: VERA-Schriftenreihe, Bd. III:

- Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. Wissensch. Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen 1992; 179 and 182.
- Worth GK, Retallack RW, Devlin RD, Jefferies M, Gutteridge DH: Ionized calcium: aspects of techniques and some factors affecting results. Clin Chim Acta 1981; 114: 283-286.
- Wu K D, Chuang, R-B, Wu F-L, Jan I-S, Tsai K-S: The milk-alkali syndrome caused by betelnuts in oyster shell paste. Clin Toxicol 1996; 34: 741-745.
- Zawada Jr ET, TerWee JA, McClung DE: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. Hypertension 1986; 8: 975-982.
- Zemel PC, Zemel MB, Urberg M, Douglas FL, Geiser R, Sowers JR: Metabolic and hemodynamic effects of magnesium supplementation in patients with essential hypertension. American J Nutr 1990; 51: 665-669.
- Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, Du X, Ma G, Foo LH, Cowell CT, Fraser DR: Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. J Bone Miner Res 2008; 23: 167-72.
- 赤塚謙一、橋本孝雄、竹内幸一：メゾ酒石酸カルシウムの薬理学的研究（第 1 報）急性及び亜急性毒性試験。応用薬理 1977; 14(6): 963-75
- 飲料総研：2014 清涼飲料メーカー別シェア。飲料ビジネス 2015 年；2 月号：3-12
- 宇佐美誠、酒見和枝、津田充宥、大野泰雄. 塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験. Bulletin of National Institute of Health Sciences.(1996) 114: 16-20.
- 川原修一：マウス及びラットに対する生石灰の急性経口毒性の調査。Gypsum & Lime 1992; 241: 23-24
- 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準。昭和 34 年 12 月 28 日
- 厚生労働省 1992 専門委員会報告 「水道水質に関する基準のあり方について」（生活環境審議会水道部会水質専門委員会、平成 4 年 1 2 月）資料 4 [厚生労働省 2003 から引用]
- 厚生労働省 2002 現行の水質基準の考え方について 平成 14 年 9 月 4 日
www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/dl/s0904-4f1.pdf
- 厚生労働省 2003 水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月） 21005 硬度（カルシウム、マグネシウム等）
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>、
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k34.pdf> 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 19 年 3 月 20 日開催）配布資料、報告資料 1、平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0320-7.html>
- 厚生労働省 平成 24 年国民健康・栄養調査報告：平成 26 年 3 月; 54-65
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h24-houkoku.html>

厚生労働省健康局水道課 2013 水質管理目標設定項目の検査方法 (平成 15 年 10 月 10 日付健水発第 1010001 号) (最終改正 平成 25 年 3 月 28 日)

(www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten4.pdf)

厚生労働省 平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要：平成 26 年 12 月 9 日；28-30

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000067890.html>

厚生労働省：「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書．Ⅱ各論 1 - 7 ミネラル；平成 26 年 3 月、2014

シグマ・アルドリッチ・ジャパン：マグネシウム。化学物質安全データシート 2001 年

純正化学株式会社：製品安全データシート 硫酸マグネシウム七水和物。2013 年

純正化学株式会社：製品安全データシート 酢酸カルシウム一水和物。2014 年

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 酸化カルシウム，粉末。改訂 平成 24 年 9 月 6 日。2012b

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） カルシウム。改訂 平成 24 年。2012a

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 酸化カルシウム，粉末。改訂 平成 24 年。2012b

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 炭酸カルシウム。改訂 平成 26 年。2014a

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 塩化マグネシウム無水。改訂 平成 26 年。2014b

瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糀谷高敏、田村啓、高木久宜、広瀬雅雄. 塩化マグネシウムの F344 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験. *Bulletin of National Institute of Health Sciences* 2000; 118: 63-70.

日本水道協会 2012a、平成 24 年度 水道統計 水質分布表（原水）最高値

日本水道協会 2012b、平成 24 年度 水道統計 水質分布表（浄水場出口水）最高値

日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ：産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その 1 指定添加物品目（第 9 回最終報告）. 第 18 章 無機化合物（カルシウム剤）第 20 章無機化合物（酸・アルカリ）、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進事業，平成 23 年；pp. 282、284-286、295-296、298、301-3

日本食品添加物協会 食品添加物研究会編：あなたが食べている食品添加物—食品添加物 1 日摂取量の実態と傾向—，日本食品添加物協会，東京，平成 13 年 1 月 1 日；49-54

文部科学省、五訂増補日本食品標準成分表、文部科学省 科学技術・学術審議会・資源調査分科会 報告書、平成 17 年 1 月 24 日、

http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm

文部科学省、日本食品標準成分表 2010、

http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm

松井佳彦、大野浩一、浅見真理：厚生労働科学研究費補助金 「水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究」平成 24 年寄与率分科会報告書、447-461