

## 新開発食品専門調査会における審議状況について

## 1. 審議状況

平成18年8月16日、厚生労働大臣から、特定保健用食品の許可申請に係る食品健康影響評価依頼があった食品のうち、「カルシウム強化スキム」については、平成18年10月31日に開催された新開発食品専門調査会（第41回、座長：上野川修一）において、食品健康影響評価に関する審議結果（案）が取りまとめられた。

また、本審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

## 2. 「カルシウム強化スキム」の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集について

「カルシウム強化スキム」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

## 1) 募集期間

平成18年11月16日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成18年12月15日(金)までの間

## 2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

## 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

**(案)**

**特定保健用食品評価書**

**カルシウム強化スキム**

**2006年11月**

**食品安全委員会 新開発食品専門調査会**

# 目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿	1
「カルシウム強化スキム」に係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1 はじめに	2
2 経緯	2
3 疾病リスク低減表示特定保健用食品の考え方について	3
4 評価対象食品の概要	5
5 安全性に係る試験等の概略	5
・食経験	5
・ヒト試験	6
6 安全性に関する審査結果	7
7 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）	8

< 審議の経緯 >

平成 18 年 8 月 17 日	厚生労働大臣から特定保健用食品の安全性の審査に係る 食品健康影響評価書類の接受
平成 18 年 8 月 31 日	第 157 回食品安全委員会（事項説明）
平成 18 年 10 月 31 日	第 41 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 11 月 16 日	第 168 回食品安全委員会（報告）
平成 18 年 11 月 16 日～	国民からの意見・情報の募集
平成 18 年 12 月 15 日	

< 食品安全委員会委員 >

委員長	寺田雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉直子
	長尾 拓
	野村一正
	畑江敬子
	本間清一

< 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員 >

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

## 「カルシウム強化スキム」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

### 1 はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「カルシウム強化スキム」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた（平成 18 年 8 月 16 日、関係書類を受理）。

### 2 経緯

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

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

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

以上を踏まえ、カルシウムの疾病リスク低減表示は下表のとおりとされている。

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

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

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

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

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

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

### 3 疾病リスク低減表示特定保健用食品の考え方について

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

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

- (2) 食事摂取基準の上限量（2,300mg/日）の設定経緯について

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

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

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

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

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

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

### (3) 国民健康・栄養調査に基づくカルシウム摂取量との比較

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

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

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

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

#### < 小児等におけるカルシウム摂取に関する検討について >

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

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

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

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

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

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

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

#### 4 評価対象食品の概要

「カルシウム強化スキム」（申請者：雪印乳業株式会社）は、関与成分としてカルシウムを含み、歳をとってからの骨粗しょう症になるリスクを低減する旨を特定の保健の目的とする乳等を主要原料とする粉末スキムミルク形態の食品である。

本食品1日当たりの摂取目安量16g（製品大さじ2杯半又はスティック1本）中に含まれる関与成分はカルシウムとして350mgある。

#### 5 安全性に係る試験等の概略

##### ・食経験

本食品に含まれるカルシウムは、脱脂粉乳、ホエイパウダー、ミルクカルシウムに由来している。

脱脂粉乳は第二次世界大戦後に国内での生産が開始され、現在では発酵乳、製菓及び製パン、低脂肪乳、乳酸菌飲料等の食品の原材料として使用されている。

ホエイパウダーは、ナチュラルチーズ製造時に生じる乳清（ホエイ）を粉末化したものであり、1950年頃より調製粉乳等に使用されており、現在では製菓及び製パン、飲料などの原料として利用されている。

ミルクカルシウムは、ホエイから乳糖やたん白質を除去した後に分離したミネラル成分を粉末化したものであり、1970年代から製造され、ミネラル強化、風味向上等の目的で利用されている。

また本食品には、乳清たん白質のうち塩基性の等電点をもつたん白質（乳塩基性たんぱく質（MBP®））が配合されている。MBP®は脱脂乳を原料とし、2001年以降清涼飲料水、プロセスチーズ、スキムミルク等に用いられているほか、2002年にはMBP®を関与成分とする清涼飲料水形態の食品が「骨密度を高める働きがあるMBPを含んでおり、骨

の健康が気になる方に適する」特定保健用食品として許可されている。

わが国における過去4年間のスキムミルク類の販売実績は2,400～4,000トン/年で推移しており（申請者調べ）、そのうちカルシウムを強化した食品は200トン前後/年とされている（申請者調べ）ことから、本食品16gを1食とした場合では1,250万食/年の摂取が推定される。

申請者では、スキムミルク食品（カルシウム含有量300mg/16g）を1995年より6年間で約1,600トン販売している。また、本食品と同様のカルシウムを配合したスキムミルク食品（カルシウム含有量350mg/16g）は2001年から販売されており、4年間で約580トン（約3,600万食）を販売している。なお、本食品は2005年より販売されている。2002年1月から2005年11月までにこれらのスキムミルク食品に関し消費者から寄せられた苦情のうち、有害事象に関わるものが4件あったが、摂取食品との関係は明確になっておらず、また同時期に類似の苦情が多発するような事例は発生していない、としている。（引用文献<sup>32</sup>2-1）

#### ・ヒト試験

健常成人男女各10名（ $34.0 \pm 8.0$ 歳）を対象に、本食品48g/日（カルシウム1,050mg/日）を水、湯などに溶解して4週間連続摂取させた。なお、本食品には乳糖が含まれるため、一度に多量に摂取した場合には、一部の被験者に日常生活に支障をきたすような腹部症状が発生することが予想されたことから、一度に本食品48gの強制摂取は行わず、1日3回に分けて摂取した被験者が17名いた。前観察期間6週間及び後観察期間2週間を含む試験期間中の日常生活は変化させなかったが、被験食以外の乳製品の摂取は原則として禁止した。

その結果、摂取前に比較して摂取終了直後では体重の有意な増加、摂取終了2週間後では体重、BMIの有意な増加、血圧の有意な上昇がみられた。被験者による3日間の食事記録を基に算出された摂取エネルギー量及び栄養素量は、摂取前と比較してたんぱく質、カルシウム及びビタミンD摂取量が有意に増加し、カルシウム摂取量は $1,358 \pm 111$ mgであった。エネルギー、脂質、炭水化物摂取量に有意な差は認められなかった。

血液検査では、摂取前に比較して摂取終了直後にナトリウム（Na）の有意な低下、空腹時血糖の有意な増加がみられ、摂取終了2週間後では、MCV（平均赤血球容積）の有意な増加、Na及び無機リン（IP）の有意な低下、副甲状腺ホルモン（PTH）の有意な増加が、女性の赤血球数、血色素量及びクレアチニンの有意な低下がみられた。これらの変動はいずれも基準値範囲内での変化であり、異常な変動とは考えられなかった。また、個人別の解析により摂取終了直後の値が基準値範囲外へ変動した被験者が観察されたが、基準範囲からの逸脱程度が小さいこと及び摂取終了2週間後の値を考慮し、観察された変動は個々人の生理的な変動範囲内であると医師により判断された。以上のことから血液検査で観察された変動は被験食摂取によるものではなく、また臨床上問題ないものと医師により判断された。

尿検査では、摂取前に比較して摂取終了直後にクレアチニン及び尿酸の有意な低下がみられたが、他の検査値や臨床症状の観察から、これらの変動の影響はないと医師により判断された。また個人別の解析により摂取終了直後の値に基準値範囲外への変動が幾

つか観察されたが、医師により臨床上問題ないと判断された。

摂取期間中の自覚症状として胸やけ・腹部膨満感・胃痛 1 例、消化不良 1 例、下痢 3 例、軟便 1 例、便秘 1 例、頭痛・肩こり 1 例、風邪 2 例が観察されたが、消化不良 1 例を除く症状は一過性あるいは日常的に被験者が自覚している症状であり、医師による問診により被験食摂取とは無関係であると判断された。消化不良 1 例については被験食に起因するものと判断されたが症状が軽度であり、後観察時には消失したことから、医師により被験食の過剰摂取による事例であり、被験食の特定の成分に起因する症状ではないと判断された。(引用文献<sup>33</sup>2-2)

## 6 安全性に関する審査結果

「カルシウム強化スキム」については、本食品に含まれるカルシウム量が既に一般用医薬品として認可されている範囲であることに加え、日本人の食事摂取基準の上限値の設定根拠となる各種文献情報、本食品の食経験及びヒト試験の安全性に係る部分並びにカルシウム強化乳飲料「明治満足カルシウム」(販売者：明治乳業株式会社)のランダム化二重盲検法による 4 週間連続摂取試験(引用文献<sup>34</sup>)において、特に健康影響が認められなかったことから、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

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

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

また、審議において、本食品のように乳糖を含む食品の安全性に係る表示の必要性について、「『乳糖不耐症の方は、下痢を起こし得ること』を表示すべき」や、「乳糖不耐症であるか否かは一般の人では分からないので、『牛乳を飲んで下痢をする方は、同様に下痢を起こし得るので注意すること』を表示すべき」との意見がある一方で、本食品が牛乳と比べて乳糖を特段多く含んではいないことや関与成分であるカルシウムに係る安全性の議論ではないことを踏まえ、「程度問題であり、1 日摂取目安量を守るよう表示すれば済むこと」、「乳糖不耐症であっても、一時的な下痢症状を示す程度であって、重篤にならないのであれば注意喚起表示は不要」、「乳糖については、日本薬局方に収載され、医薬品の賦形剤<sup>o)</sup>として広く使用されているが注意喚起表示がなされていないこと、また、様々な乳糖を含む一般食品にも同様に注意喚起表示がなされていないことから、表示は不要」等との意見もあった。

本調査会としては、食の安全確保の観点から、より安全サイドに立ち、乳糖不耐症の

<sup>o)</sup> 賦形剤：量の少ない薬物の製剤や調剤を行うときに、一定の容量、重量を与え、取扱いやすい大きさにするために添加されるもの。用いられる量では無害で治療効果を障害しないものでなければならない。(引用文献<sup>35</sup>)

方への配慮は必要としながらも、これまでの食品の取扱いも考慮して、厚生労働省として適切に対応されたいことを申し添える。

特に、本食品の形態が粉末であること及び牛乳由来食品であることが分かりにくい可能性があることから、生乳等の形態に比べ、過剰及び高濃度に摂取しやすいことも考慮すべきとの意見もあったことも申し添える。

## 7 引用文献(本食品の評価に当たって、引用した文献)

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

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

医薬品製造販売指針 2005 . じほう:89

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in

- postmenopausal women. *N Engl J Med*(1990)323:878-883.
- Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*(1991)325:1189-1195.
- Strause L, Saltman P, Smith KT, Bracker M, Andon MB. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr*(1994)124: 1060-1064.
- Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, Ginkei FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, Hackeng WHL, Stelt PF. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*(1991)73:533-540.
- Riggs BL, O Fallon WM, Muhs J, O Connor MK, Kumar R, Melton LJ. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res*(1998)13:168-174.
- Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, Price R, Randell A. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* (1995)10(7):1068-1075
- 21 Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res*(1996)11(12):1961-1966.
- 22 Smith EL, Gilligan C, Smith PE, Sempos CT. Calcium supplementation and bone loss in middle-aged woman<sup>1-3</sup>. *Am J Clin Nutr*(1989)50:833-842.
- 23 McCarron DA, Morris CD. Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Ann Intern Med*(1985)103:825-831.
- 24 Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *The N Eng J Med*(1983)328:460-464.
- 25 Nelson ME, Fisher EC, Dilmanian FA, Dallal GE, Evans WJ. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: Effects on bone<sup>1-4</sup>. *Am J Clin Nutr* (1991)53:1304-1311.
- 26 Aloia JF, Vaswani A, Yeth JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med*(1994)120:97-103.
- 27 平成 15 年国民健康・栄養調査報告(厚生労働省)
- 28 Standing Committee on the Scientific Evaluation on Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, *National Academy Press*(1997)
- 29 最新医学大辞典 第 2 版. 医歯薬出版株式会社:1665
- 30 U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition A Food Labeling Guide -- Appendix C September 1994(Editorial revisions June 1999 and November 2000)Health Claims

- 31 Food Standard Agency Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals Expert Group on Vitamins and Minerals(2003)
- 32 2 - 1 「カルシウム強化スキム」の安全性. 雪印乳業株式会社(2005)(社内報告書).
- 33 2 - 2 「カルシウム強化スキム」の過剰量摂取時における安全性. 雪印乳業株式会社(2005)(社内報告書).
- 34 1 - 1 梶本修身, 村田信之, 坂本朱子, 梶本佳孝, 健常成人を対象とした「カルシウム強化乳飲料」の過剰量摂取時の安全性. 健康・栄養食品研究(2005)8:27-37.
- 35 最新医学大辞典 第2版. 医歯薬出版株式会社:1498