

(案)

添加物評価書

炭酸カルシウム

2016年6月

食品安全委員会
栄養成分関連添加物ワーキンググループ

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 性状等	6
6. 安定性	6
7. 起源又は発見の経緯	7
(1) 添加物としての起源又は発見の経緯	7
(2) 栄養成分としての機能	7
8. 我が国及び諸外国における使用状況等	8
(1) 我が国における使用状況	8
(2) 諸外国における使用状況	9
9. 我が国及び国際機関等における評価	9
(1) 添加物としての評価	9
(2) 栄養成分としての評価	11
10. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要	16
II. 安全性に係る知見の概要	16
1. 体内動態	17
(1) カルシウムについて	17
(2) 炭酸カルシウム	38
(3) その他のカルシウム塩	38
(4) 体内動態のまとめ	38
2. 毒性	39
(1) 遺伝毒性	39
(2) 急性毒性	41
(3) 反復投与毒性	42
(4) 発がん性	51
(5) 生殖発生毒性	53
(6) ヒトにおける知見	70
(7) 他のミネラルとの相互作用	110
III. 一日摂取量の推計等	116

(1) 栄養強化剤として	118
(2) 製造用剤として	119
(3) 添加物「炭酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量.....	122
(4) 本ワーキンググループとしてのまとめ.....	123
IV. 食品健康影響評価	124
<別紙1：略称>	126
<参照>.....	128

1 <審議の経緯>

2 2016年3月4日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影
3 響評価について要請（厚生労働省発生食0303第7号）、関
4 係書類の接受

5 2016年3月8日 第598回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2016年3月30日 第1回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

7 2016年5月11日 第2回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

8 2016年5月13日 補足資料の提出依頼

9 2016年5月18日 補足資料の接受

10 2016年6月1日 第3回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

11

12 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

13

14 <食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>

(2015年10月1日から)

頭金 正博 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石見 佳子
伊吹 裕子
上西 一弘
宇佐見 誠
合田 幸広
柴田 克己
祖父江 友孝
高須 伸二
瀧本 秀美
松井 徹
横田 恵理子
吉田 宗弘

< 専門参考人 >

北條 仁 (添加物専門調査会専門委員)

1

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

栄養強化剤、製造用剤（イーストフード、ガムベース、膨張剤等）として使用される添加物「炭酸カルシウム」（CAS 登録番号：471-34-1（炭酸カルシウムとして））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

1

【第1回と同様です】

柴田専門委員：

特に気になった個所や意見はありません。

2

3

I. 評価対象品目の概要

4

【第1回と同様です】

合田専門委員：

「I. 評価対象品目の概要」について、現在の記載で問題ありません。

5

6

1. 用途

7

栄養強化剤、製造用剤（イーストフード、ガムベース、膨張剤等）（参照 1、

8

2）【事務局追加文献1、要請書本体】

9

10

2. 主成分の名称

11

和名：炭酸カルシウム

12

英名：Calcium Carbonate

13

CAS 登録番号：471-34-1（炭酸カルシウムとして）（参照 3）【11】

14

15

3. 分子式

16

CaCO₃（参照 3）【11】

17

18

4. 分子量

19

100.09（参照 3）【11】

20

21

5. 性状等

22

我が国において現在使用が認められている添加物「炭酸カルシウム」の成分規

23

格において、含量として、「本品を乾燥したものは、炭酸カルシウム（CaCO₃）

24

98.0～102.0%を含む。」、性状として、「本品は、白色の微細な粉末で、におい

25

がない。」と規定されている。（参照 3）【11】添加物「炭酸カルシウム」の

26

規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による規

27

格基準改正案において、含量及び性状の規定は現行の規定から変更されていない。

28

29

6. 安定性

30

水には難溶であるが二酸化炭素を含む水には炭酸水素カルシウムを生じて溶け

1 　　る。強熱すると二酸化炭素と酸化カルシウムとに解離する。酸を作用させると二
2 　　酸化炭素を放出してカルシウム塩を生じる。(参照 4)【10】

4 7. 起源又は発見の経緯

5 (1) 添加物としての起源又は発見の経緯

6 　　炭酸カルシウムは石灰石等として昔から知られていたが、1775 年に Black
7 　　により組成が決定された。日本では、昭和 32 年に食品添加物として指定され、
8 　　パン、みそ、菓子、納豆等のカルシウム強化剤として用いられる。その他醸造
9 　　用水の硬度剤、酒の脱酸剤、あめの中和剤、菜類漬物等に食塩に混ぜて使用さ
10 　　れる。(参照 5)【2】

12 (2) 栄養成分としての機能

13 　　添加物「炭酸カルシウム」に含まれるカルシウムについては、「日本人の食事
14 摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書において、「十分なカルシウム摂取量
15 は、骨量の維持に必要である。骨量の維持によって骨折の発症予防が期待され
16 る。」、骨量の維持、それによる骨折の発症予防が期待され、「カルシウムの欠乏
17 により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがあるとされている。」、
18 「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
19 の、その結果は必ずしも一致していない。」とされている。(参照 6)【20】

20 **【第 2 回と同様です】**

事務局より：

第 1 回ワーキンググループの御審議を踏まえ、修正いたしました。

21 　　また、「食事による栄養摂取量の基準」(厚生労働省告示第 199 号。以下「日
22 　　本人の食事摂取基準 (2015)」)において、表 1 のとおり、推定平均必要量等
23 　　が算出されている。(参照 7)【21】

24 表 1 カルシウムの食事摂取基準 (mg/日)

性別	男性				女性			
	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					—	—	—	—

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

8. 我が国及び諸外国における使用状況等

(1) 我が国における使用状況

① 添加物「炭酸カルシウム」

我が国において、「炭酸カルシウム」は添加物として指定されている。(参照 8)【4】また、使用基準が設定されており、使用量については、「カルシウムとして、チューインガムにあっては10%以下、その他の食品にあっては1.0%以下でなければならない」と規定されている。(参照 9)【5】

② カルシウムに関する食品表示基準

食品表示基準（平成27年内閣府令第10号）においては、栄養機能食品におけるカルシウムの一日当たりの摂取目安量の上限値として600mgが設定されている。また、カルシウムの機能として「カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。」、摂取する上での注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。」と表示することとされている。(参照 10)【事務局追加文献21】

③ カルシウムに関する特定保健用食品の表示

「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日消食表第259号（平成27年12月24日消食表第646号により一部改正）においては、カルシウムに係る特定保健用食品における疾病リスク低減表示について、一日摂取目安量の下限値として300mg、一日摂取目安量の上限値として700mg、特定の保健の用途に係る表示として、「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

1 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。」、摂取をする上の注意事項として「一般に疾病は様々な要因に起因する
2 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
3 わけではありません。」と記載することとされている。(参照 1 1) 【事務局
4 追加文献 2 2】
5

6 7 (2) 諸外国における使用状況

8 ① コーデックス委員会

9 炭酸カルシウムは、後述 (p11) のとおり、JECFA において「ADI を限定し
10 ない」と評価されていることから、GSFA (食品添加物に関するコーデックス
11 一般規格) の表 3 に pH 調整剤、固結防止剤、安定剤等として掲載されており、
12 表 3 の付表に掲載された食品分類を除き、適正製造規範 (GMP⁽¹⁾) での使用
13 が認められている。表 3 の付表に掲載された食品のうち、「乾燥ホエイ及びホエイ
14 チーズを除くホエイ製品」(食品分類 01.8.2) に対し 10,000 mg/kg、「食塩」
15 (食品分類 12.1.1) 等について GMP での使用が認められている。(参照 1 2)
16 【6】
17

18 ② 米国における使用状況

19 米国では、炭酸カルシウムは一般的に安全と認められる物質 (GRAS 物質)
20 であって、食品全般に、GMP の下で必要量使用することができる ~~とされてい~~
21 ~~る~~。(参照 1 3、1 4) 【7、3】
22

23 ③ EU における使用状況

24 欧州連合 (EU) では、炭酸カルシウム (E 1 7 0) は添加物としての使用
25 が認められており、「ココアとチョコレート製品 (食品分類 05.1)」について、
26 70,000mg/L (又は mg/kg) という最大濃度が定められているが、それ以外の
27 一般食品には必要量使用することができる。(参照 1 5) 【8】また、炭酸カル
28 シウムは、補助食品 (Food supplement) に使用されるカルシウムの供給源と
29 して、使用が認められている。(参照 1 6) 【9】
30

31 9. 我が国及び国際機関等における評価

32 (1) 添加物としての評価

33 ① 我が国における評価

34 食品安全委員会においては、添加物「炭酸カルシウム」の評価はなされてい
35 ない。添加物「炭酸カルシウム」の構成成分であるカルシウムについては、2013
36 年に、食品安全委員会は、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシ

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 ウム」^②について、以下のように食品健康影響評価をとりまとめている。（参
2 照 17）【22】

3
4 （引用開始）

5 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手
6 することはできなかった。しかしながら、酢酸カルシウムは、添加物としての
7 使用時においては酢酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられ、また、
8 酸化カルシウムは、水中では水と反応して水酸化カルシウムとなり、空気中で
9 は炭酸ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、いずれの場合も胃液と反応して
10 容易にカルシウムイオンになると考えられることから、本委員会としては、添
11 加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、酢酸及びカ
12 ルシウム塩を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に評価を行うことは
13 可能であると判断した。

14 酢酸及びカルシウムの体内動態に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カ
15 ルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の安全性に懸念を生じさせるような
16 ものはなかった。

17 本委員会としては、酢酸カルシウム、酸化カルシウム、カルシウム塩及び酢
18 酸の安全性に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物
19 「酸化カルシウム」については、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん
20 性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

21 入手したヒトに係る知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症
22 候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認めら
23 れた。ミルクアルカリ症候群については、他の誘発要因の影響などが明らかで
24 はなく、カルシウムの NOAEL を得ることはできないと判断した。また、腎結
25 石、前立腺癌及び循環器疾患については、研究の結果が一致していないなど、
26 カルシウムの影響について不明な点が多くあることから、NOAEL を得ること
27 はできないと判断した。以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基
28 づく NOAEL を得ることはできないと判断した。

29 以上のことから、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、
30 安全性に懸念がないと考えられ、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化
31 カルシウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。

32 なお、我が国において添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウ
33 ム」の使用が認められた場合の推定摂取量は、合わせて 111.37 mg/人/日（カ
34 ルシウムとして）となる。カルシウムは、耐容上限量が 2.3 g/人/日⁽²⁾と定め
35 られており、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超え
36 ることがないよう留意する必要がある。

² 日本人の食事摂取基準（2010年版）による。

1 (引用終了)

2
3 ② JECFAにおける評価

4 1965年の第9回会合において、JECFAは、炭酸カルシウムを含む食品加工
5 に使用される無機塩基物質の安全性について評価を行っている。評価の結果、
6 いずれの評価対象もpH調整剤として食品加工に使用される量及び濃度では毒
7 性影響は認められなかったことから、ADIを「not limited」としている。(参
8 照18)【16】

9 1985年の第29回会合において、JECFAは、1965年に行ったカルシウム塩
10 のADIを「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not specified」と
11 し、カルシウムを食品加工に使用する際には、食事由来のものを含めた全カル
12 シウム摂取量との割合及びリン酸の摂取量とカルシウムの摂取量を栄養学的に
13 適切な比率に保つべきとしている。(参照19)【17】

14
15 ③ 米国における評価

16 規格基準改正要請者より、添加物「炭酸カルシウム」の米国における評価に
17 関する資料は提出されていない。

18
19 ④ 欧州における評価

20 1990年、SCFは、添加物「炭酸カルシウム」を含むイオン化する塩類であ
21 る添加物について、一部の塩類を除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価
22 に基づく評価を行っている。カルシウムイオン及び炭酸イオンについては、そ
23 れぞれ、グループADIを「not specified」としている。(参照20)【19】

24 2011年、EFSAは、添加物「炭酸カルシウム」について再評価を行い、炭酸
25 カルシウムを含む炭酸塩類のグループに対してグループADIを「not specified」
26 としたSCFと同意見であると結論付けている。(参照21)【18】

27
28 (2) 栄養成分としての評価

29 各機関では、カルシウムについて表2のとおり評価がなされ、UL等が設定
30 されている。

31
32 表2 各機関におけるカルシウムのUL等

機関	UL (mg/人/日)
厚生労働省（日本人の食事摂取基準（2015））（総摂取量として）	2,500
IOM/FNB（総摂取量として）	年齢により異なる（成人で2,000～2,500） ⁽³⁾
EFSA（総摂取量として）	2,500

³ 19歳以上。妊婦・授乳婦を除く。

1
2 ① 厚生労働省における評価

3 2014年3月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準
4 (2015年版)」策定検討会報告書では、カルシウムの耐容上限量 (UL) につい
5 て、カルシウムアルカリ症候群ミルクアルカリ症候群⁽⁴⁾の症例報告では、
6 3,000mg/日以上以上の摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健
7 康障害発現量を 3,000mg/日、不確実性因子を 1.2 として、UL を 2,500mg/日
8 としている。なお、17歳以下については、十分な研究報告がないため UL を定
9 めていない。(参照 6)【20】

10
【第2回と同様です】

事務局より：

第1回ワーキンググループの御審議を踏まえ、本評価書案においては、「ミ
ルクアルカリ症候群」、「カルシウムアルカリ症候群」について、「ミルクアル
カリ症候群」に統一いたしました。また、第1回ワーキンググループでの御
審議の際の評価書案において、

II. 安全性に係る知見の概要

2. 毒性

(6) ヒトにおける知見

① ミルクアルカリ症候群 (p70)

に記載していた、「ミルクアルカリ症候群」に付されていたページ内脚注を、
本項目内の「ミルクアルカリ症候群」へ付すように移動いたしました。

11
12 ② IOM/FNBにおける評価

13 1997年、IOMは、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告
14 を検討し、用量相関性のあるデータが得られているカルシウムアルカリ症候群
15 ミルクアルカリ症候群⁽⁵⁾の症例報告に基づき LOAEL を設定することとして
16 いる。評価対象とした症例において、カルシウム摂取量の範囲が 1.5~16.5 g/
17 日であり、中央値が 4.8 g/人/日であったことから、カルシウムの LOAEL を 5 g/
18 日 (通常食及びサプリメント由来を含む) と評価し、不確実係数を 2.0 として、
19 UL を 2,500 mg/人/日としている。(参照 22)【23】

4 ミルクアルカリ症候群は、「南山堂 医学大辞典」によれば、「大量の牛乳と炭酸カルシウムを含む制酸薬を
主として消化性潰瘍の治療の目的で投与した症例に発症する。高カルシウム血症、高リン血症、アルカロー
シス、異所性石灰化及び腎不全などを主徴とした病態」とされている。カルシウムアルカリ症候群と記載さ
れる場合もある。

5 原著では、ミルクアルカリ症候群 (milk-alkali syndrome, MAS) と記載されている。

1 2011年、IOMは、上述のULについて再検討を行い、それぞれの年齢層に
2 おける試験成績に基づき、幼児（0～6か月）について1,000 mg/人/日、幼児（7
3 ～12か月）について1,500 mg/人/日、子供（1～8歳）について2,500 mg/人/
4 日、男女（9～18歳）について3,000 mg/人/日、男女（19～50歳）について
5 2,500 mg/人/日、男女（51歳～）について2,000 mg/人/日、妊婦（14～18歳）
6 について3,000 mg/人/日、妊婦（19～50歳）について2,500 mg/人/日、授乳
7 婦（14～18歳）について3,000 mg/人/日、授乳婦（19～50歳）について2,500
8 mg/人/日としている。妊婦、授乳婦について、通常より低いULを設定する根
9 拠は認められないとしている。

10 ULの設定根拠について、IOM（2011）は次のように述べている。まず、0
11 ～6か月児については、81名の幼児を対象としたランダム化試験より、NOAEL
12 として1,750mg/人/日が得られている。これを体重の変化を考慮したUF2で除
13 し、丸め処理を行い、1,000mg/人/日とした。次に、6～12か月児については、
14 出発点として1,750mg/人/日は妥当であるが、この年齢層のデータが少ないこ
15 とから、不確定要素を考慮し、1,500mg/人/日とした。また、1～8歳児におい
16 ては、IOM（1997）で設定した2,500mg/人/日で低すぎるという根拠はなく、
17 体重や代謝能の増加を考慮しても妥当である。9～18歳の人については、さら
18 に大きい骨への沈着速度を考慮し、3,000mg/人/日と設定した。

19 次に、19～50歳については、データが限られており、LOAEL、NOAELを
20 特定することができないため、51歳以上について検討し、それを基に19～50
21 歳について導くこととする。51歳以上の成人においては、腎結石発生に関する
22 論文（Jacksonら（2006））【事務局追加文献35】を根拠にLOAELを2,000 mg/
23 人/日とした。この2,000 mg/人/日を19～50歳の成人におけるUL設定を検討
24 するにあたり出発点とするが、若齢の成人ではカルシウムサプリメントは腎結
25 石を引き起こさないとと思われること、また原則として、若齢の成人ではカルシ
26 ウムサプリメントはあまり利用されていないが、腎結石の発生率は若齢の成人
27 で高い。また、高齢の人では、腎機能が徐々に低下するため、若齢の成人のカ
28 ルシウム過剰に対する耐性は高齢の成人より高い。これらを基に、内挿法によ
29 り、19～50歳の成人におけるULを、2,000 mg/人/日と3,000 mg/人/日の中間
30 である2,500mg/人/日とした。

31 なお、妊娠・授乳中の女性については、カルシウム要求量は非妊娠・非授乳
32 中の女性のそれらと類似しているという証拠があること、異なるULを設定す
33 るデータが欠如していることから、妊娠・授乳中の女性のULは、非妊娠・非
34 授乳中の女性のULと同じとする。（参照23）【24】

35 松井専門委員：

「2011年、IOMは、上述のULについて再検討を行い、」となっておりますが、

この文章だと、IOM(2011)もミルクアルカリ症候群の症例報告に基づいて LOAEL を設定したように読めますので、記載を修正してはいかがでしょうか。

事務局より：

御意見を踏まえ、文章を追記・修正いたしました。

1
2
3
4
5
6
7

③ Council for Responsible Nutrition (CRN) における評価

2014年、CRNは、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、後述(p14)のUK EVMが設定したカルシウムサプリメントのガイダンスレベル1,500mg/人/日に同意し、ULS⁽⁶⁾を1,500 mg/人/日としている。(参照24)【事務局追加文献2】

【第2回と同様です】

事務局より：

第1回の御審議を踏まえ、ULSの脚注に、説明を追記いたしましたが、より適切な表現について、御検討、御指示をいただきたく存じます。

8
9

④ SCF における評価

2003年、SCFは、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告等を検討し、2,500 mg/人/日の摂取において摂取による有害事象が認められていないことから、NOAELを2,500 mg/人/日と評価し、不確実係数を1.0とし、ULを2,500 mg/人/日としている。(参照25)【26】

14
15
16
17
18

2012年、EFSAは、2003年にSCFが設定したULの再評価を行い、ULを変更する必要がある新たな知見は認められず、変更しないものとしている。(参照26)【27】

19
20
21
22
23
24

⑤ United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals (UK EVM) における評価

2003年、UK EVMは、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、LOAELを1,600 mg/人/日と評価しており、カルシウムサプリメントのガイダンスレベル⁽⁷⁾ULSを1,500 mg/人/日としている。(参照27)【28】

⁶ サプリメントとしてのUL。食事由来の摂取量の上乗せ量として、サプリメント由来の摂取量に係るUL。

⁷ ULの設定が困難な場合に設定されることがある指標。安全性の評価に、ULと同様に用いられることがある。

【第1回と同様です】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)【22】では、「耐容上限量」を 1,500 mg/人/日と記載していました。今回の評価書では、「ULS」を 1,500 mg/人/日とするほうがより適切ではないかと考え、そのようにいたしました。いかがでしょうか。

石見専門委員：

OK です。

1

【第2回と同様です】

事務局より：

前の評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」において「耐容上限量」と記載されていた表現について、第1回ワーキンググループの御審議の際の評価書「炭酸カルシウム」(案)では「ULS」へと変更させていただく旨、ご了解いただきました。原著(参照27)【28】(p272)においては、タイトルが「ESTABLISHMENT OF GUIDANCE LEVEL」であることから、より原著に沿った表現である、「ガイダンスレベル」へと、再度修正させていただきたく存じますが、いかがでしょうか。

瀧本専門委員：

ガイダンスレベル(GL)について解説は必要ないでしょうか？事務局追加文献2を拝見したら、13ページに下記の記載がありました。

“The risk assessments in the EVM report on vitamin and mineral safety are based on the UL method developed by the IOM, but they assigned the term safe upper level (SUL) to the values derived by this method. The EVM stated that for most nutrients, the databases were not sufficient to set an SUL; therefore, a guidance level (GL) was identified. Nonetheless, this GL was often derived and used for overall safety evaluation and discussion of policy options in the same manner as a SUL value.”

私には GL と SUL の区別がないように思えますが、ご意見いただけましたら幸いです。

事務局より：

当該記載より、

・SUL (safe upper level) を設定するにはデータベースが不十分だったため、

GL (guidance level) が決められた、と EVM は述べていること
・にもかかわらず、政策決定において、安全性の評価には、しばしば SUL
と同様に GL が用いられること
といったことが記載されているかと存じます。
そこで、「ガイドンスレベル」に脚注を付し、「UL の設定が困難な場合に
設定されることがある指標。安全性の評価に、UL と同様に用いられることが
ある。」と記載いたしました。御確認ください。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

10. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要

添加物「炭酸カルシウム」は、我が国で指定されている添加物である。

今般、添加物「炭酸カルシウム」について、厚生労働省に使用基準の改正の要
請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1
条第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼が
なされたものである。

また、厚生労働省は、食品安全委員会の添加物「炭酸カルシウム」の規格基準
の改正に係る食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「炭酸カルシウ
ム」の使用基準について、表 3 のとおり改正を検討するものであるとしている。
(参照 1)

表 3 添加物「炭酸カルシウム」の使用基準改正

現行基準	炭酸カルシウムは、食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。炭酸カルシウムの使用量は、カルシウムとして、チューインガムにあっては 10%以下、その他の食品にあっては 1.0%以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。
改正案	削除（使用基準を設定しない）

II. 安全性に係る知見の概要

【第 2 回と同様です】
事務局より：
「～とされている」という表現について、「されている」を削除し、記載を整
備いたしました。

1

【第2回と同様です】

事務局より：

原著を御確認いただいた項目については、各項目のタイトルに付されていた、「添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用」といった記載を削除させていただきました。

2

3

4

5

6

I. 6. 安定性 (p6) の知見を踏まえれば、炭酸カルシウムは、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

7

8

9

10

11

12

13

14

15

1. 体内動態

16

(1) カルシウムについて

17

① ホメオスタシス

18

a. カルシウムのホメオスタシス (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (JECFA (1974)))

19

カルシウムは必須栄養素であり、体内に多く存在する~~とされている~~。

20

21

22

23

24

25

【第2回と同様です】

横田専門委員より：

ホメオスタシスについては、下記の「b. カルシウムのホメオスタシス (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (ハーパー・生化学 21 版 (1988)))」、「c. カルシウムのホメオスタシス (IOM/FNB (2011))」

及び「d. カルシウムのホメオスタシス (Blaine ら (2015))」で十分に全体像がつかめると思います。

逆に、「a. カルシウムのホメオスタシス (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (JECFA (1974)))」は、あまり意味のない記述になったと思いますので、削除する方がいいように思います。

事務局より：

上述の「a. カルシウムのホメオスタシス (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (JECFA (1974)))」を削除してはどうかという御意見をいただきましたが、削除でよろしいでしょうか。

1
2 **b. カルシウムのホメオスタシス (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (ハーパー・生化学 21 版 (1988)))**

3
4 人体には約 1 kg (体重の 1~2%) のカルシウムがある とされている。この
5 うち 99%は骨にあり、リン酸と共にヒドロキシアパタイト(リン酸カルシウム)
6 結晶を形成している とされている。

7 カルシウムは栄養素として生物学的に必須であり、生体内において許容濃度
8 範囲に維持する恒常性維持機構(ホメオスタシス)が働いている とされている。
9 (参照 1 7) 【2 2】

10
11 **c. カルシウムのホメオスタシス (IOM (2011))**

12 血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲 (2.12~2.62 mM) に維持するため、主に PTH とカルシトリオールにより厳密に調節されている。この範囲からわずかでも低下すると、副甲状腺で発現しているカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が増加する。PTH は腎臓に作用し、1 α -水酸化酵素 (CYP27B1) を活性化して 25OHD からカルシトリオールへの変換を促すと同時に、骨に作用し骨吸収を増加させる。カルシトリオールは腸管、骨、腎臓で発現しているその受容体の活性化を介して、血清中カルシウム濃度を上昇させる。一方、血清中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺のカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が低下する。また、甲状腺の C 細胞からのカルシトニン (CT) 分泌が増加し、骨吸収を抑制することも、血清中カルシウム濃度の低下に貢献する。腎臓でのカルシトリオールの産生は血清中リン濃度を低下させるホルモンである FGF23 により抑制される。

24 カルシトリオールは、副甲状腺に存在する受容体に作用し、PTH の産生と分泌を抑制する。(参照 2 8) 【事務局追加文献 3 1】

【第2回と同様です】

松井専門委員：

「ビタミン D₃ の生合成の 1 α の水酸化酵素は腎臓なので、腎臓の濃度がセンサーになっているので、やはりそれは入れておかななくてはいけない。」とのご意見がありました。動態をまとめるに当たり、「カルシウム恒常性は厳密に保たれている。」ことを示す必要があると思います。このためには、カルシウム代謝調節ホルモンへの言及があったほうがよいと思います。あまり新しくはないですが、(IOM/FNB(2011)) に簡潔にまとめられています。参考になると思います。

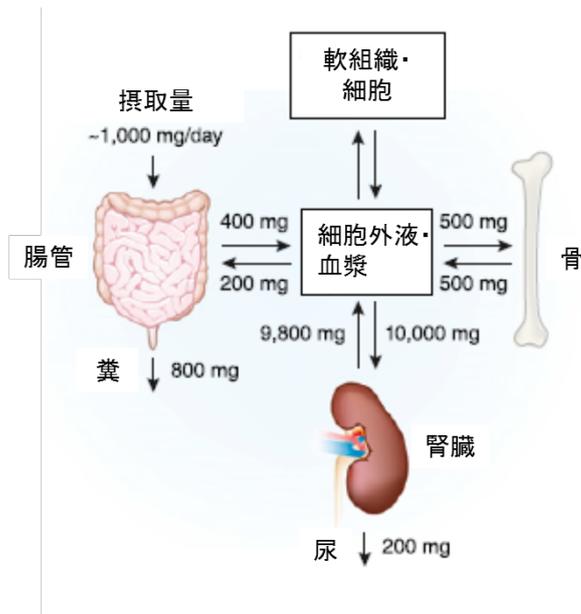
事務局より：

いただいた文献について、上述のとおり新しく項目建てし、文章を挿入しました。御確認ください。

1
2 d. カルシウムのホメオスタシス (Blaine ら (2015))

3 カルシウムの過不足に応じて PTH、CT、カルシトリオールなどカルシウム
4 代謝調節ホルモンの分泌が制御されている。これらの働きにより、腸管におけ
5 るカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収、骨におけるカルシウム出
6 納が協調的に作用する結果、カルシウムの平衡が調節される。健康な成人は、
7 800~1000 mg/日のカルシウムを摂取する必要がある。食事として摂取したカ
8 ルシウム 1000 mg/日のうち約 400 mg/日が腸管で吸収され、約 200 mg/日が体
9 内から腸管へ分泌されることにより失われる。したがって、正味のカルシウム
10 吸収は約 200 mg/日となる。腎臓糸球体ろ過量は 170 L/日程度であり、10 g/
11 日程度のカルシウムがろ過されている。ろ過されたカルシウムのうち 98-99%
12 が尿細管で再吸収され、カルシウムの尿中排泄は 100-200 mg/日となる。(参照
13 29) 【事務局追加文献30】

14
15 図 1 成人におけるカルシウム出納



1
2

【第2回と同様です】

松井専門委員：

Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis (Blaine ら (2015)) の文献の Figure 1. A (p1258) に腎臓での再吸収も示した②吸収 f. 「吸収 (ヒト) (Guéguen & Pointillart (2000))」に相当する図が出ていましたので、事務局に提供します。

Blaine ら (2015) ではカルシウム 1000 mg で定常状態 (出入り 0) となっており、1000mg 摂取では、骨量 (カルシウム) が減少するとした Guéguen & Pointillart (2000) の報告とは異なっています。差し換えても良いでしょう。

この部分は「吸収 (ヒト)」というより、カルシウム代謝が記されています。「① ホメオスタシス」のはじめで、示したほうが良いと思います。

事務局より：

いただいた御意見を踏まえ、②吸収 f. 「吸収 (ヒト) (Guéguen & Pointillart (2000))」を削除し、代わりに、御指摘の文献 (Blaine ら (2015)) について、「① ホメオスタシス」に上述のとおり新規項目建てし、文章を記載いたしました。御確認ください。

3
4
5
6
7
8

② 吸収

a. 吸収 (ヒト) ~~-(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (Guéguen & Pointillart (2000)))~~

カルシウムの腸からの吸収には能動輸送と受動拡散の二つの経路がある ~~と~~ ~~さ~~ ~~れ~~ ~~て~~ ~~い~~ ~~る~~。

1

【第2回と同様です】

事務局より：

第1回ワーキンググループの御審議を踏まえ、原著（Guéguen & Pointillart (2000)）を送付いたします。修正について、

- ・新たな文章の挿入や脚注での記載等について、御検討、御指示いただければ幸いです。
- ・また、この文献については、本項目（②a.）の他、②f.、④d. でも引用されておりますので、それらの三項目をまとめて一項目にするべきか否か等についても、御検討、御指示をいただければ幸いです。

松井専門委員：

②a. は吸収メカニズム

②f. は「吸収」とされていますが、実際は代謝全体ならびに恒常性

④d. は「排泄（ヒト、モルモット等）」の記述になっています。

したがって、これらをまとめて一項目にすることは無理があると思います。

「②f.」はホメオスタシスに入れたほうが良いと思います。

また、「②a.」と「②f.」は後述のように差し換えたほうが良いかもしれません。

2

【第1回と同様です】

松井専門委員：

厳密には、腸管腔から上皮細胞へ（刷子縁膜）は促進拡散であり、上皮細胞から血液側（側底膜）が、能動輸送です。どこまで書くかはワーキンググループで議論したいと思います。

3

4

5

6

7

8

能動輸送は、食事からの摂取量と生体の要求量によって調節されており、主に十二指腸及び上部空腸において行われるもので、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とされている。

【第1回と同様です】

松井専門委員：

厳密には、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_2$ も含まれます。

→PTH・活性型ビタミンD (1,25(OH)₂-D) としたほうが良いかもしれません。
判断はワーキンググループで議論したいと思います。

1
2
3
4
5

一方、受動拡散は電気化学的勾配に従って生じ、主に回腸において認められ、腸管内に溶解しているカルシウムの濃度に強く依存し、ビタミンDや年齢による影響を受けないとされている。(参照1730)【2-2事務局追加文献23】

【第1回と同様です】

松井専門委員：

厳密には「腸管内に溶解しているカルシウムの濃度」ではなく「腸管内のカルシウムイオン濃度」だと思います。腸管内には、溶解している非イオン化カルシウムがかなりあります（私たちのブタ十二指腸のデータです。溶解カルシウム/イオン化カルシウム=6/1）

Paracellular の輸送（受動輸送）もビタミンDの影響を受けることがかなり昔からいくつか報告されています。

6

【第2回と同様です】

松井専門委員：

「SLCのトランスポーターの解析が遺伝子レベルですごく進んで、要するにカルシウムを吸収する実態に対する情報がもう少し入っているのではないか。そのことを含めて全体像を少し書いて、その中で必要なところにリファレンスをはめるという作業をしないと、何か以前の古いままをくっつけたという印象をどうしても拭えない」とのご意見がありました。

また、前回指摘しましたが、Guéguen & Pointillart (2000) は一部が不明瞭な記述になっています。

2015年に出版された2つの総説を事務局に提供します。これらを加える、またはa. 吸収（ヒト）(Guéguen & Pointillart (2000)) と差し換えても良いと思います。

Díaz de Barboza ら (2015) では、詳しいトランスポーターの記述があり、Blaine ら (2015) では、「細胞内小胞輸送」や「カルモジュリン・アクチン・ミオシン複合体 I」が言及されています。

「促進拡散」という用語は示されていませんが、概念は示されています。

事務局より：

いただいた文献について、下記にb. 及びc. として新規項目立てし、文章

を記載いたしました。御確認ください。

また、これらの b. 及び c. を追加する代わりに、上述の「a. 吸収（ヒト）（Guéguen & Pointillart（2000）」を削除してはどうかという御意見をいただきましたが、削除でよろしいでしょうか。

b. 吸収（ヒト）（Díaz de Barboza ら（2015））

Ca²⁺吸収は、カルシウム摂取量、消化管での滞留時間ならびに消化管各部位における溶解性に依存している。Ca²⁺の溶解性は pH の大きな影響を受ける。胃の酸性条件下では Ca²⁺はほとんどイオン化する。Ca²⁺の主な吸収部位は小腸ならびに大腸であり、腸管の中では十二指腸における pH が最も低く、Ca²⁺は溶解しやすい。

Ca²⁺の吸収には、細胞内を通過する経路と細胞間隙を通過する経路がある。細胞内を通過する経路は 3 つの段階から構成されている。腸管上皮細胞の刷子縁膜では、Ca²⁺チャネルである TRPV6、TRPV5 や Cav1.3 が発現しており、これらによって管腔から細胞内に Ca²⁺が流入する。細胞内では、Ca²⁺と高い親和性を有するカルビンディン-D9K によって刷子縁膜から側底膜へ輸送される。側底膜では主に Ca²⁺ ATPアーゼである PMCA1b により、また一部は Na⁺・Ca²⁺交換輸送体である NCX1 により Ca²⁺が血液側に汲み出される。

細胞間隙を通過する経路では、電気化学的勾配にしたがって受動的に Ca²⁺が輸送されており、クロージン 2、12、15 などのタイトジャンクションタンパク質がこの輸送に寄与している。また、同様にタイトジャンクションタンパク質であるクロージン 1 とクロージン 5 は、細胞間隙の一般的な透過性を低下させるが、これらも Ca²⁺輸送に関連するとされている。

カルシトリオールが、消化管における Ca²⁺吸収を主に調節している。カルシトリオールはビタミン D 受容体と結合し、TRPV6、TRPV5、カルビンディン 9K、PMCA1b、NCX1 の発現を増強することにより細胞内を通過する Ca²⁺輸送を増加させるとともに、クロージン 2、12、15 の発現を増強し、細胞間隙を通過する Ca²⁺輸送を増加させる。また、PTH、甲状腺ホルモン、エストロジェン、プロラクチン、成長ホルモン、グルココルチコイド、FGF23 も、直接的または間接的（腎臓におけるカルシトリオールの産生調節）に Ca²⁺吸収を制御している。（参照 3 1）【事務局追加文献 3 2】

c. 吸収（ヒト）（Blaine ら（2015））

カルシウムは主に十二指腸、空腸、回腸で吸収される。カルシウムは腸管上皮から、細胞間隙を通過する経路と細胞内を通過する経路の 2 つの異なる経路で吸収される。

細胞間隙を通過する経路は受動的であり、消化管内腔のカルシウム濃度が高

1 い場合には主な吸収経路となる。細胞間隙を通過する経路は間接的にカルシト
2 リオールの影響を受ける。カルシトリオールはプロテインキナーゼ C の活性化
3 を介してタイトジャンクション構造に影響を及ぼし、カルシウム透過性を上昇
4 させる。しかし、カルシトリオールの主なカルシウム吸収促進作用はカルシウ
5 ムの能動輸送の調節である。カルシウムは濃度依存的に微絨毛の頂端膜で発現
6 しているカルシウムチャンネルを介して腸管上皮細胞内に流入する。消化管腹腔
7 のカルシウム濃度は細胞内カルシウム濃度より通常は著しく高いので大きな濃
8 度勾配が生じており、このカルシウムの受動的輸送を引き起こす。細胞内に流
9 入したカルシウムはカルモジュリン・アクチン・ミオシン複合体 I と可逆的に
10 結合し、一部は小胞に取り込まれた形態で側底膜付近に輸送される。カルシト
11 リオールは腸管上皮細胞においてカルビンディン発現を増加させることにより作
12 用する。カルビンディンがカルシウムと複合体を形成することにより、カルモ
13 ジュリン複合体からカルシウムは遊離し、その結果、微絨毛からカルシウムが
14 離れていく。この微絨毛からのカルシウムの離脱により、細胞内への流入が促
15 進される。カルビンディン複合体から解離したカルシウムイオンは、ナトリウ
16 ム・カルシウム交換輸送体により能動的に血液側に汲み出される。(参照 2 9)
17 【事務局追加文献 3 0】

18
19 d-h. 吸収 (ヒト) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
20 及び SCF (2003) で引用 (McCormick (2002)))

21 幼児を除くヒトにおいて、全カルシウム吸収量の最大 8~23%が受動拡散に
22 より吸収される とされている。(参照 1 7、2 5) 【2 2、2 6】

23
24 e-e. 吸収 (ヒト) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
25 及び ~~で引用 (SCF (2003) で引用 (Heaney (2002)))~~

26 食事から摂取されたカルシウムの吸収率は、溶解性、化学形態、食品中のそ
27 の他の因子の影響を受けて摂取量の 10~40%の範囲で変化する とされている。

28 吸収されなかったカルシウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シュウ酸
29 と複合体を形成して糞中に排泄される とされている。(参照 1 7、2 5) 【2
30 2、~~2 6-2 4~~】

31
32 f-d. 吸収 (ヒト) (FAO/WHO (2004)) ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び~~
33 酸化カルシウム」(2013) ~~で引用)~~

34 カルシウムの真の吸収率は、その摂取量の増加に伴い低下し、きわめて摂取
35 量が少ない場合は 70%程度であるが、摂取量が多いと約 35%に低下する。見
36 かけの吸収率⁸⁾は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が増加する

⁸ 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 糞中排泄量) / 摂取量) × 100

1 につれ増加し、摂取量が 400 mg/人/日程度で最大の約 35%となり、それ以上で
2 は、摂取量の増加に従って低下する。

3 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、
4 摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まるとされている。(参照 17、
5 3 2) 【2-2、事務局追加文献 3】

7 ~~g-e.~~ 吸収（ヒト）（「日本人の食事摂取基準(2015)」策定検討会報告書）

8 カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例するが、海外の研究における
9 摂取量は、日本人の平均より高いことが多いため、報告された見かけの吸収率
10 をそのまま日本人に用いると過小に評価してしまう可能性があるとされている。
11 (参照 6) 【2 0】

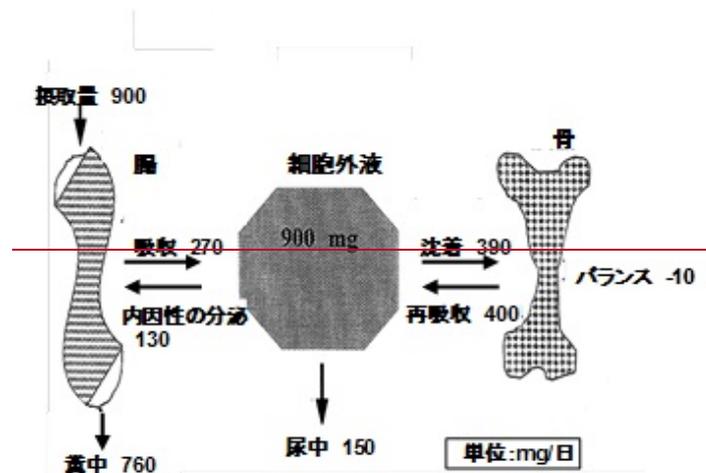
12 ~~f.~~ 吸収（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
13 で引用 (Guéguen & Pointillart (2000))）

14 成人がカルシウムを 900 mg/日摂取した場合、270 mg が腸管より吸収され、
15 このうち胆汁とともに 130 mg が内因性の分泌として小腸内に排泄され、体内
16 に吸収されるカルシウム量は 140 mg となるとされている。尿中排泄量は通常
17 150 mg であることから、カルシウムバランスは -10 mg となるとされている。

18 生体は血中のカルシウム濃度の恒常性を保つ必要があり、生体のカルシウム
19 バランスが一日当たり -10 mg であることから、390 mg のカルシウムが骨に
20 沈着するのに対し、骨からは 400 mg が再吸収される。

21 このため、毎年、成人で骨量が約 0.3%減少することになるとされている。(図
22 2) (参照 1 7) 【2 2】

24 図 2 成人におけるカルシウム出納



25 【第 2 回と同様です】
26 事務局より：

この図は原著 (Guéguen & Pointillart (2000)) 【事務局追加文献 2 3】 (p122S) の Fig. 1 を日本語にしたものですが、第 1 回ワーキンググループにおいて、図 1 の尿中の部分に腎臓を追加し、再吸収についても追記すべきといった御意見もございました。

松井専門委員 (再掲) :

Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis (Blaine ら (2015) 前出) の文献の Figure 1. A (p1258) に腎臓での再吸収も示した上記②吸収 f. の上図 (Guéguen & Pointillart (2000)) に相当する図がでていましたので、事務局に提供します。

Blaine ら (2015) ではカルシウム 1000 mg で定常状態 (出入り 0) となっており、1000mg 摂取では、骨量 (カルシウム) が減少するとした Guéguen & Pointillart (2000) の報告とは異なっています。差し換えても良いでしょう。

前にも書きましたが、この部分は「吸収 (ヒト)」というより、カルシウム代謝が記されています。「① ホメオスタシス」のはじめで、示したほうが良いと思います。

事務局より (再掲) :

いただいた御意見を踏まえ、この項目「吸収 (ヒト) (Guéguen & Pointillart (2000))」を削除し、代わりに、御指摘の文献 (Blaine ら (2015)) について、「① ホメオスタシス」に新規項目建てし、文章を記載いたしました。御確認をお願いいたします。

~~g. 吸収 (ヒト) (Ames ら (1999)) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び SCF (2003) で引用)~~

~~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⁹⁾ 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⁴⁶Ca (0.4 µg/kg) を含む牛乳 (6 オンス以下: カルシウムとして 200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について検討するとともに、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法、dual-energy x-ray absorptiometry) による骨密度に及ぼす影響の調査が実施されている。その結果、⁴⁶Ca の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。また、FF 型の骨密度は、ff 型より 8.26%、Ff 型より 4.8%高かった。~~

~~Ames 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~~

⁹⁾ ~~ビタミン D 受容体の遺伝子多型 f 型 (FokI 多型) は翻訳開始点に C→T の変異を有し、正常な遺伝子型 F 型より 3 アミノ酸長い。~~

1
2
3

~~カルシウムの吸収や骨密度との間に関連性が認められたとしている。(参照17、33)【22、事務局追加文献13】~~

【第2回と同様です】

事務局より：

本項目（g.）及び次項目（h.）の記載について、

- ・第1回ワーキンググループにおいて、次項目（h.）（Lorentzon ら（2011））の項目については、骨密度についての言及のみであることから、削除する、若しくは「(1) ①ホメオスタシス」の項目に移動する、等の御意見がございましたが、いかがいたしましょうか。
- ・g. 及びh. については、「遺伝子多型」に関する項目として、他（例えば、新規項目立てして「(1) ⑤その他」など）の項目に移動することも一案かと考えられますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

「(1) ⑤ビタミンD 受容体遺伝子多型」でよいと思います。

遺伝子多型の影響に関する記述が評価書に必要な理由のひとつとして、リスク評価において多型およびそれに起因する人種間差を考慮すべきかを検討する材料となることがあげられると思います。したがって、別途項目を立てるならば、日本人におけるビタミンD受容体遺伝子多型のアレル頻度の記述があってもよいと思います。日本人と他の人種における Fok1、Bsm I、Apa I、Tag1 多型のアレル頻度が比較されている Eccleshall ら（1998）と Tokita ら（1996）の論文を事務局に提供します。

事務局より：

いただいた御意見を踏まえ、g. 及びh. の2項目について、後述（p37）のとおり、項目として「(1) ⑤ビタミンD 受容体遺伝子多型」を新規項目立てし、移動いたしました。

4

【第1回と同様です】

松井専門委員：

ビタミンDは骨代謝にも影響することが想定されますので、骨密度がカルシウム吸収を正確に反映しているかは疑問です。骨密度に関しては削除しても良いと思います。ただし、ビタミンD受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼすの影響を検討した下記の Lorentzon ら（2001）の報告を入れるなら、骨密度に関し

ても、カルシウム吸収と別のものとして、ここで言及するほうが良いでしょう。

F の頻度が高いですので、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) から表現を変えたほうが良いと思います。

修正案

- ① 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⁽¹³⁾ 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^[46Ca] (0.4 µg/kg) を含む牛乳 (6 オンス以下 : カルシウムとして 200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について検討するとともに、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法、dual-energy x-ray absorptiometry) による骨密度に及ぼす影響の調査が実施されている。その結果、^[46Ca]の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。また、FF 型の骨密度は、ff 型より 8.26%、Ff 型より 4.8%高かった。

Ames 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や骨密度との間に関連性が認められたとしている。

または

- ② 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⁽¹³⁾ 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^[46Ca] (0.4 µg/kg) を含む牛乳 (6 オンス以下 : カルシウムとして 200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性の調査が実施されている。その結果、^[46Ca]の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。

Ames 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。

事務局より :

いただいた修正案①のとおり、修正いたしました。

~~h. 吸収 (ヒト) (Lorentzon ら (2001)) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び SCF (2003) で引用)~~

~~ビタミン D 受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響が、健康な若年女性 99 例 (平均 16.9 歳) において検討されている。Ames ら (1999) が検討した *Fok1* 多型 (F vs f) は骨密度に影響しないが、*Apal* 多型は腰椎の骨密度と関連があることが示されている。(参照 17、33) 【22、事務局追加 14】~~

【第1回と同様です】

松井専門委員：

Lorentzon ら (2001) はカルシウム吸収を測定しておらず、本文中でも言及していません。この報告では、上記の Ames らが検討した *Fok1* 変異 (F vs f) は補正骨密度に影響しないことが示されています。一方、*Bsm1* 遺伝子多型は、腰椎の補正骨密度に影響することを示しています。SCF (2003) は *Fok1* 変異が骨密度に影響しないことだけを示していると思います。

修正案

ビタミン D 受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響が、健康な若年女性 99 例 (平均 16.9 歳) において検討されている。Ames ら (1999) が検討した *Fok1* 多型 (F vs f) は骨密度に影響しないが、*Apa1* 多型は腰椎の骨密度と関連があることが示されている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

③ 分布

a. 分布 (ヒト) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (SCF (2003)))

遊離のカルシウムイオンは細胞質に約 0.1 μ M、細胞外液に約 1 mM 存在する ~~とされている。~~

細胞膜のカルシウムポンプにより、細胞質と細胞外液とでカルシウムの濃度差は約 10,000 倍に保たれ、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に厳密に制御されている ~~とされている。~~

この細胞質カルシウム濃度の制御には、骨、腎臓、腸管に作用する三つのホルモン (副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシトリアルール及びカルシトニン (CT)) が関わっている ~~とされている。~~

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。~~ (参照 17) 【22】

b. 分布 (ヒト) (SCF (2003)) ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用)~~

血液中には、三つの異なる形でカルシウムが存在している。遊離型カルシウムイオンとして約 45%、タンパク結合型として約 45%、陰イオン (クエン酸、リン酸、炭酸等) との複合体として約 10% 存在する。 (参照 ~~17、25~~) 【~~22、26~~】

1 c. 分布（ヒト）（FAO/WHO（2004））~~（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸~~
2 ~~化カルシウム」（2013）で引用）~~

3 Extracellular fluid（ECF：細胞外液）に、カルシウムイオンとして約 4.8
4 mg/100 mL（1.2 mM）、カルシウム複合体として約 1.6 mg/100 mL（0.4 mM）、
5 また、血漿中でタンパク質結合型として約 3.2 mg/100 mL（0.8 mM）存在す
6 る。（参照 3 2）【事務局追加文献 3】

7

【第 2 回と同様です】

事務局より：

上記 b. 及び c. の二項目については、第 1 回ワーキンググループで御審議いただいた際に、2 つ文献を掲載するか、どちらか 1 つだけにするか、という御議論がございました。どちらか 1 つだけを残す場合、c. のほうが、より新しく、また国際的な機関であるため、b. を削除し c. を残すということも一案と考えられますが、いかがでしょうか。御検討、御指示いただければと存じます。

8

【第 1 回と同様です】

事務局より：

この記載は添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）【2 2】の記載を引用したのですが、この記載は、SCF（2003）（参照 2 5）【2 6】及び FAO/WHO（2004）（参照 3 2）【事務局追加文献 3】の 2 つの文献の内容が融合された記載となっております。

SCF（2003）では、次のように述べられています。

血液中には、三つの異なる形でカルシウムが存在している：遊離型カルシウムイオンとして約 45%、タンパク結合型として約 45%、陰イオン（クエン酸、リン酸、炭酸等）との複合体として約 10%存在する。

一方、FAO/WHO（2004）では、次のように述べられています。

Extracellular fluid（ECF：細胞外液）に、カルシウムイオンとして約 4.8 mg/100 mL（1.2 mM）、カルシウム複合体として約 1.6 mg/100 mL（0.4 mM）、また、血漿中でタンパク質結合型として約 3.2 mg/100 mL（0.8 mM）存在する。

そこで、例えば、それぞれの文献（SCF（2003）、FAO/WHO（2004））ごとに項目を分ける等の修正をすることも一案と考えられますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

どちらか1つを正確に記述することでよいと思います。両方示すなら、分けて記述するほうが正確ですね。

横田専門委員：

事務局提案のように、それぞれの文献ごとに分けて書く方がわかりやすいと思います。

事務局より：

いただいた御意見を踏まえ、「b. と c.」に分けた記載といたしました。

1

2 d. ヒトにおける試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
3 （2013）で引用（上西ら（2003）））

4 健康な日本人女性 20 例（22～43 歳、そのうち 10 例が妊婦・授乳婦）につ
5 いて、妊娠約 28～36 週、出産後約 4～12 週に 7 日間の出納試験¹⁰⁾が実施さ
6 れている。

7 その結果、成人女性（非妊婦）の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/人/
8 日であり、糞中に 530 mg/人/日、尿中に 105 mg/人/日のカルシウムを排泄し、
9 見かけの吸収率は 23 %であった。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取さ
10 れ、糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの
11 吸収率は 42 %であった。

12 上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。
13 （参照 1 7）【2 2】

14

15 e. ヒトにおける試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
16 （2013）で引用（Zhu ら（2008）））

17 中国人女子 92 例（試験開始時 9.5～10.5 歳）について、試験開始時及び 1～
18 5 年後のある 3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、二重エネルギー
19 X 線吸収測定法（DXA 法）で全身の骨塩量を測定する試験が実施されている。

20 その結果、カルシウムの摂取量は 444.1 mg/人/日、蓄積量¹¹⁾は 162.3 mg/
21 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 %であった¹²⁾。（参
22 照 6、1 7）【2 0、2 2】

¹⁰ 摂取された食事を陰膳方式で全量採取し、同時に尿、糞を全て回収し、食事、尿、糞中のカルシウム量を原子吸光法で測定してカルシウム出納を算出する。

¹¹ 蓄積量＝摂取カルシウム量－（糞便中排泄量＋尿中排泄量）

¹² 「日本人の食事摂取基準（2015）」策定検討会報告書によれば、この報告のカルシウム摂取量（444 mg/人/日）は、同年齢の日本人女子よりも約 200 mg/人/日少ないことが指摘されている。また日本人、とくに小児を対象とした研究は行われていないとされている。

1
2 ④ 排泄

3 a. ヒトにおける試験 (Charles ら (1983)) ~~-(添加物評価書「酢酸カルシウム及~~
4 ~~び酸化カルシウム」(2013)で引用 (FAO/WHO (2004)で引用))~~

5 カルシウム出納試験と ^{47}Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実
6 施されている。

7 その結果、経皮的損失量は 60 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であった。カル
8 シウムの経皮的損失量は、血清カルシウム濃度の上昇に伴って増える。(参照 1
9 7.3.3) 【2-2事務局追加文献 2 4】

10
11 b. ヒトにおける試験 ~~-(Charles ら (1991))~~ ~~-(添加物評価書「酢酸カルシウム~~
12 ~~及び酸化カルシウム」(2013)で引用)~~

13 健常人 17 例によるカルシウム出納試験と ^{47}Ca を用いた体内動態試験を組み
14 合わせた試験が実施されている。

15 その結果、健常人におけるカルシウムの経皮的損失量は 36~96 mg/人/日
16 あった。

17
18 ~~Charles らは、カルシウムの皮膚からの最小不可避損失量は 32~40 mg/人/~~
19 ~~日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増えるとされている。~~(参照
20 ~~17、3 4)~~ 【~~2-2、~~事務局追加文献 4】

21
【第 1 回と同様です】

事務局より：

Charles ら (1991) 【事務局追加文献 4】を確認したところ、一段落目の 36
~96mg/人/日が健常人 17 例から得られた結果であるのに対し、二段落目の 32
~40mg/人/日は、85 例の閉経後骨粗鬆症患者から得られた結果と考えられるた
め、二段落目については、

「また Charles らは、85 例の閉経後骨粗鬆症患者について、カルシウムの皮
膚からの最小不可避損失量は 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えるとされている。」

等に文言を修正するか、二段落目は削除することも一案と考えられますが、い
かがでしょうか。

松井専門委員：

二段落目は削除しても問題ないでしょう。また、「カルシウム摂取量と経皮

的損失量に関連がない」は、二段落目を削除なら入れる必要はないと思います。

横田専門委員：

事務局提案のように記述を分けて書く方がいいと思います。

1

【第2回と同様です】

事務局より：

第1回ワーキンググループにおいて、b. の二段落目「Charles らは、カルシウムの皮膚からの最小不可避損失量は 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えるとされている。」については、a. に移動させるか、b. から削除するかどちらかにすべきという御議論がございましたが、どちらとすべきか、御検討、御指示いただければと存じます。

松井専門委員：

参考論文の内容は可能な限り正確に記述すべきです。「(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(FAO/WHO(2004)で引用))」を削除するならば、「~~Charles らは、カルシウムの経皮的損失量皮膚からの最小不可避損失量は 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える~~」は、Charles ら(1983)に移動したほうが良いでしょう。

なお、Charles ら(1983)では「dermal calcium loss; 経皮的損失量」となっており、「最小不可避損失量」とはされてないと思います。

事務局からのご提案である「また Charles らは、85 例の閉経後骨粗鬆症患者について、カルシウムの皮膚からの最小不可避損失量は 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えるとされている。」について、確かにこの数字は記述されています(0.8-1 mmol/d)。また、この集団の経皮的損失量は、1.4 (0.1-4.7 mmol/d) となっています(Table 4)。

カルシウム摂取量と損失量の回帰式を求め、カルシウム摂取量が 0 の際の損失量を最小不可避損失量とすべきだと思いますが、カルシウム摂取量と経皮的損失量の間に関連はなく、どのようにして Fig5 から Charles らが最小不可避損失量を算出求めたか分かりませんでした。

この論文に記載されているように「健常人におけるカルシウムの経皮的損失量は 36~96 mg/人/日であった。」とした方が無難だと思います。

事務局より：

御指摘を踏まえ、「b. ヒトにおける試験 (Charles ら (1991))」の最終段

落「Charles らは、カルシウムの皮膚からの最小不可避損失量は 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える。」について、御指摘のとおり修正し、「a. ヒトにおける試験 (Charles ら (1983))」に移動しました。

1
2 c. 排泄 (ヒト) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
3 で引用 (Itoh ら (1998)))

4 健康な日本人男性 349 例と日本人女性 406 例 (20~79 歳) について、たん
5 白質摂取量とカルシウム尿中排泄量に関する横断的研究が実施されてい
6 る。

7 その結果、性別、体重、尿中ナトリウム排泄量、カルシウム摂取量の交絡因
8 子に関わらず、1 g の動物性たん白質がエネルギーに代謝されるのに伴い、1~
9 2 mg のカルシウム尿中排泄量の増加が認められ、100 mg のナトリウム摂取量
10 の増加に伴い、0.5~1 mg のカルシウム尿中排泄量の増加が認められた。(参照
11 17) 【22】

12
13 d. 排泄 (ヒト、モルモット等) ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシ~~
14 ~~ウム」(2013) で引用 (Guéguen & Pointillart (2000)))~~

15 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
16 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、
17 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。(参照 173
18 0) 【2-2 事務局追加文献 23】

19
20 e. 排泄 (ヒト) (SCF (2003)) ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル~~
21 ~~シウム」(2013) で引用)~~

22 成人では、8~10 g/人/日のカルシウムが糸球体で濾過されるとされている。
23 通常、その 98% が尿細管から再吸収されるが、その内訳は、遠位尿細管におけ
24 る能動輸送によるものが 20% で、残りは主として近位尿細管における受動拡散
25 によるものとされている。

26
【第 1 回と同様です】

横田専門委員 :

再吸収について、遠位尿細管によるものが 20% で、残りは主として近位尿細管による、と書かれていますが、ヘンレ上行脚でも管腔内電位が正であることから、20% 程度が受動輸送で再吸収されると考えられます。(「標準生理学」第 7 版 (医学書院)、「トートラ 人体の構造と機能」第 4 版 (丸善))

1

【第2回と同様です】

事務局より：

いただいた御指摘について、新規項目として、次に f. を追加いたしました。「トートラ」、「標準生理学」については、それぞれ、【事務局追加文献28】、【事務局追加文献29】になります。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

カルシウムの尿中排泄量は、幼児で 40 mg/人/日、思春期前の小児で 80 mg/人/日、成人で 150~200 mg/人/日とされている。また、カルシウムは腸管内にも分泌され、その 85%が食事性カルシウムと同じ吸収効率で再吸収されるとされている。また健常人では腸管内に分泌されたカルシウムのうち 80~224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。(参照 ~~17~~、25)【~~22~~、26】

f. 排泄(ヒト)(トートラ 人体の構造と機能(原書第13版、編訳第4版)(2012)、標準生理学(第7版)(2009))

ヘンレ上行脚では管腔内電位が正であることから、糸球体で濾過されたカルシウムの 20%程度が受動輸送で再吸収されると考えられる。(参照 35、36)【事務局追加文献28、29】

【第2回と同様です】

松井専門委員：

腸管同様に、腎臓でもトランスポーター発現が見出されておりますので、参照したほうが良いかもしれません。事務局に情報提供します(前出の Blaine ら(2015)です。)

事務局より：

御意見を踏まえ、下記のとおり新規項目立てし、文章を記載しました。御確認をお願いいたします。

16

17

18

19

20

g. 排泄(ヒト)(Blaine ら(2015)(再掲))

腎臓糸球体でろ過されたカルシウムのうち約 60-70% が近位尿細管で、ヘンレ上行脚で 20%が、10%が遠尿細管までで 5%が集合管までで吸収される。近位尿細管におけるカルシウムの再吸収は主に受動拡散と溶媒牽引に依存してお

1 り、80%が細胞間隙を通過する受動拡散である。しかし、尿細管腔液から頂端
2 膜を通過する上皮細胞への流入と側底膜での血液側への汲み出しから構成され
3 ているカルシウムの能動輸送も認められており、この経路は近位尿細管におけ
4 るカルシウム再吸収の10-15%であり、主にPTHとCTによる調節を受けてい
5 る。

6 ヘンレ上行脚でも、細胞間隙を通過する受動拡散と細胞内を通過する能動輸
7 送によりカルシウムは再吸収されている。受動拡散の起動力は電気化学的勾配
8 であり、頂端膜における $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体であるNKCC2と腎外側延髄
9 K^+ チャネル(ROMK)がこの起動力を生じる。ヘンレ上行脚におけるカルシウ
10 ムの再吸収には、側底膜で発現しているカルシウム感受性受容体も関連してお
11 り、タイトジャンクションタンパク質であるクロージン14やクロージン16の
12 発現調節を介してカルシウム透過性に影響を及ぼしている。カルシウム代謝調
13 節ホルモンであるPTHはヘンレ上行脚における能動的なカルシウム再吸収を
14 促進している。

15 遠位尿細管では、細胞内を通過する経路でカルシウムが再吸収されている。
16 この経路は3つの段階から構成されており、電気化学的勾配に逆らった能動輸
17 送となっている。頂端膜ではカルシウムチャネルであるTRPV5によりカルシ
18 ウムが細胞内に流入する。TRPV5により細胞質に流入したカルシウムはカル
19 ビンディン-D28Kと結合し、側底膜に輸送される。側底膜では主に Ca^{2+} ATP
20 アーゼであるPMCA1bとナトリウム・カルシウム交換輸送体であるNCX1に
21 よりカルシウムイオンは血液側に能動的に汲み出される。(参照29)【事務局
22 追加文献30】

23
【第2回と同様です】

事務局より（再掲）：

②吸収g. 及びh. の記載について、

- ・第1回ワーキンググループにおいて、②吸収h. (Lorentzonら(2011))の項目については、骨密度についての言及のみであることから、削除する、若しくは「(1) ④ホメオスタシス」の項目に移動する、等の御意見がございましたが、いかがいたしましょうか。
- ・g. 及びh. については、「遺伝子多型」に関する項目として、他（例えば、新規項目立てして「(1) ⑤その他」など）の項目に移動することも一案かと考えられますが、いかがでしょうか。

松井専門委員（再掲）：

「(1) ⑤ビタミンD 受容体遺伝子多型」でよいと思います。

遺伝子多型の影響に関する記述が評価書に必要な理由のひとつとして、リスク評価において多型およびそれに起因する人種間差を考慮すべきかを検討する材料となることがあげられると思います。したがって、別途項目を立てるならば、日本人におけるビタミン D 受容体遺伝子多型のアレル頻度の記述があってもよいと思います。日本人と他の人種における Fok1、Bsm I、Apa I、Tag1 多型のアレル頻度が比較されている Eccleshall ら (1998)) と Tokita ら (1996) の論文を事務局に提供します。

事務局より (再掲) :

いただいた御意見を踏まえ、②吸収 g. 及び h. の 2 項目について、次のとおり、項目として「(1) ⑤ビタミン D 受容体遺伝子多型」を新規項目立てし、移動いたしました。

⑤ ビタミンD受容体遺伝子多型

~~a.g. 吸収と骨密度 (ヒト) (Ames ら (1999)) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び SCF (2003) で引用)~~

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¹³⁾ 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⁴⁶Ca] (0.4 µg/kg) を含む牛乳 (6 オンス以下 : カルシウムとして 200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について検討するとともに、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法、dual-energy x-ray absorptiometry) による骨密度に及ぼす影響の調査が実施されている。その結果、⁴⁶Ca]の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。また、FF 型の骨密度は、ff 型より 8.26%、Ff 型より 4.8%高かった。

Ames 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や骨密度との間に関連性が認められたとしている。(参照 1-7、3-7) 【~~2-2、~~事務局追加文献 1-3】

~~b.h. 骨密度吸収 (ヒト) (Lorentzon ら (2001)) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び SCF (2003) で引用)~~

ビタミン D 受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響が、健康な若年女性 99 例 (平均 16.9 歳) において検討されている。Ames ら (1999) が検討した Fok1 多型 (F vs f) は骨密度に影響しないが、Apa1 多型は腰椎の骨密度と関

¹³ ビタミン D 受容体の遺伝子多型 f 型 (Fok1 多型) は翻訳開始点に C→T の変異を有し、正常な遺伝子型 F 型より 3 アミノ酸長い。

1 連があることが示されている。(参照~~1-7、~~38)【~~2-2、~~事務局追加14】

2 3 (2) 炭酸カルシウム

4 ① 吸収

5 a. ヒト経口投与試験 (Heaney ら (1999))~~-(添加物評価書「酢酸カルシウム及~~ 6 ~~び酸化カルシウム」(2013) 及び EFSA (2011) で引用)-~~

7 健康な成人男女 37 例に、⁴⁵Ca炭酸カルシウム (女性 17 例にカルシウムと
8 して 300 mg、男女各 10 例に 1,000 mg) (炭酸カルシウムの形態不明) を単回
9 経口摂取させる試験が実施されている。

10 その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 34.2%、1,000 mg
11 投与群で 30.1%であったとされている。(参照~~1-7、2-1、~~39)【~~2-2、1-8、~~
12 事務局追加文献 1 2】

13 14 (3) その他のカルシウム塩

15 ① 吸収

16 a. 吸収 (ラット) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 17 で引用 (Cai ら (2004)))

18 SD ラット (各群 10 匹) に⁴⁵Ca酢酸カルシウム (カルシウムとして 3.6、
19 25 mg) を経口投与する試験が実施されている。

20 その結果、酢酸カルシウム腸管吸収の割合は、3.6 mg 投与群で 60±6%、25 mg
21 投与群で 45±5%であった。

22 また、同報告によれば、SD ラット (各群 10 匹) に⁴⁵Ca酢酸カルシウム (カ
23 ルシウムとして 25 mg) を経口投与する試験が実施されている。

24 その結果、48 時間後にその約 82%が糞中に、約 0.1%が尿中に排泄され、約
25 18%が体内に保持されたとしている。(参照 1 7)【2 2】

26 27 b. ヒト経口投与試験 (再掲) (Heaney ら (1999))~~-(添加物評価書「酢酸カルシ~~ 28 ~~ウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び EFSA (2011) で引用)-~~

29 健康な成人男女 37 例に、⁴⁵Caクエン酸カルシウム (女性 17 例にカルシウ
30 ムとして 300 mg、男女各 10 例に 1,000 mg) を単回経口摂取させる試験が実
31 施されている。

32 その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 37.9%、1,000 mg
33 投与群で 26.8%であったとされている。また、1,000 mg を経口摂取させた場合、
34 クエン酸塩としてのカルシウムの吸収率は炭酸塩としてのカルシウムの吸収率
35 よりわずかに低かったが、その差はわずかであったとされている。(参照~~1-7、~~
36 ~~2-1、~~39)【~~1-8、2-2、~~事務局追加文献 1 2】

37 38 (4) 体内動態のまとめ

カルシウムの過不足に応じて分泌が調節される PTH、CT、1,25(OH)₂D などカルシウム代謝調節ホルモンにより腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収（尿中カルシウム排泄）、骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウム濃度は狭い生理学的範囲に維持される。カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例し、炭酸カルシウムとして摂取したカルシウムの吸収率も、その摂取量の増加に伴い減少する。また、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の 50%程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシス機能に着目する必要があると考えた。

【第 2 回と同様です】

事務局より：

第 1 回ワーキンググループで御審議いただいた際、体内動態について、より新しい知見を含めたまとめとして記載すべきといった御意見がございました。まとめの文章としてより適切な表現について、御検討いただければ幸いです。

松井専門委員：

まとめでは、食品健康影響評価に関係する点のみを記述すればよいと思います。まとめの文章の案を記載しました。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

規格基準改正要請者より、炭酸カルシウムの遺伝毒性についての報告は提出されていない。

その他のカルシウム塩の試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 その他のカルシウム塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	コメント試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	水酸化カルシウム	最高用量 80µg/mL	陰性	Ribeiro ら(2004) (参照 40) 【事務局追加文献 25】
		ヒト線維芽細胞			陰性	
遺伝子突然変異 (<i>in</i>)	復帰突然変異	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i>)	酸化カルシウム	0.00125% (w/v) (プレート法)	陰性 (代謝活性化系の有無)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)

in vitro	試験 (<u>in vitro</u>)	TA1535、 TA1537、 TA1538)		0.000625 及び 0.00125% (w/v) (懸濁法)	にかかわら ず)	で引用 (Litton Bionetics, Inc. (1975)) (参照 1 7) 【 2 2 】
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	塩化カル シウム	最高用量 5.0 mg/plate	陰性 (代謝活 性化系の有無 にかかわら ず)	添加物評価書「酢酸 カルシウム及び酸化 カルシウム」(2013) で引用 (石館ら (1980, 1984, 1991)) (参照 1 7) 【 2 2 】
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA102)	水酸化カル シウム	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活 性化系の有無 にかかわら ず)	添加物評価書「酢酸 カルシウム及び酸化 カルシウム」(2013) で引用 (石館ら (1985, 1991)) (参照 1 7) 【 2 2 】
	体細 胞組 換え 試験	酵母 (<i>Saccharomyc</i> <i>es cerevisiae</i> D4)	酸化カル シウム	0.0375 及び 0.075% (w/v)	陰性 (代謝活 性化系の有無 にかかわら ず)	添加物評価書「酢酸 カルシウム及び酸化 カルシウム」(2013) で引用 (Litton Bionetics, Inc. (1975)) (参照 1 7) 【 2 2 】
染色体 異常 (in vitro)	染色体 異常試 験 (<u>in vitro</u>)	ほ乳類培養細胞 (チャイニー ズ・ハムスター 肺細胞由来、 CHL/IU)	塩化カル シウム	最高用量 4.0 mg/mL	擬陽性 (4.0 mg/mL) 代謝活性化系 の非存在下の 24 時間及び 48 時間の連 続処理	添加物評価書「酢酸 カルシウム及び酸化 カルシウム」(2013) で引用 (石館ら (1980, 1984), 祖父 尼ら (1998)) (参照 1 7) 【 2 2 】
			水酸化カル シウム	最高用量 0.25 mg/mL	陰性 (代謝活 性化系の非存 在下)	添加物評価書「酢酸 カルシウム及び酸化 カルシウム」(2013) で引用 (祖父尼ら (1998)) (参照 1 7) 【 2 2 】

- 1
2 塩化カルシウムの *in vitro* 染色体異常試験において最高用量で擬陽性が認
3 められたが、食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ
4 ルシウム」(2013)において、限界用量の 10 mM¹⁴⁾ を超える用量において
5 のみであり、生体にとって特段問題となる染色体異常誘発性の証拠は得られ

¹⁴⁾ 化学物質の試験に関する OECD ガイドライン TG473 (*in vitro* 哺乳類細胞染色体異常試験)において、沈殿も処理濃度を規定する細胞毒性も認められない場合、最高試験濃度は 10 mM、2 mg/mL または 2 µL/mL のうち、最も低い濃度とするとされている。

1 ていないとしている。
 2 本ワーキンググループとしては、添加物「炭酸カルシウム」には生体にと
 3 って特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。
 4

【第2回と同様です】

事務局より：

伊吹専門委員よりいただいたコメントアッセイの文献 (Ribeiro ら (2004) (参
 照 4 0) 【事務局追加文献 2 5】) について、記載を追記いたしました。

5
 6 (2) 急性毒性

7 炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を被験物質とした急性毒性に関す
 8 る試験成績は、表 5 のとおりである。
 9

10 表 5 炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩 単回経口投与試験における
 11 LD₅₀

動物種 (性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (カルシウムとし て)	参照
マウス (雌雄)	生石灰 (酸 化カルシウ ム)	雄：4,226 (3,014) 雌：4,052 (2,890)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(川原(1992))参 照 1 7)【2 2】
マウス (雌雄)	塩化カルシ ウム	雄：2,045 (556) 雌：1,940 (528)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(赤塚ら(1977)) (参 照 1 7)【2 2】
ラット (不明)	炭酸カルシ ウム	6,450 (2,577)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(Health Council of the Netherlands (2003)) (参照 1 7)【2 2】
ラット (雌)	炭酸カルシ ウム	2,000 以上	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(EFSA (2011) 参 引用) (参照 1 7、2 1)【2 2、1 8】
ラット (不明)	酢酸カルシ ウム	4,280	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(Smyth ら(1969)) (参照 1 7)【2 2】
ラット (雌雄)	生石灰 (酸 化カルシウ ム)	雄：5,000 (3,566) 雌：5,916 (4,220)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(川原(1992)) (参 照 1 7)【2 2】
ラット (不明)	水酸化カル シウム	7,340 (3,962)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(Smyth ら(1969) , FASEB (1975)で引用) (参照 1 7)【2 2】
ラット (雌雄)	塩化カルシ ウム	雄：3,798 (1,033) 雌：4,179 (1,137)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(赤塚ら(1977)) (参 照 1 7)【2 2】
ラット (不明)	グルコン酸 カルシウム	10,000 (930)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル シウム」(2013)で引用(SCF (2003)で引

1

【第 2 回と同様です】

事務局より：

この表については、第 1 回ワーキンググループ資料では、「ラット、マウス」の順になっていましたが、「マウス、ラット」の順に入れ替えさせていただきました。なお、見にくくなるので、見え消しにはせず、反映（溶け込み）で表示しています。内容の変更はございません。

2

3 (3) 反復投与毒性

4 ① 炭酸カルシウム

5 a. マウス 12 週間経口投与試験 (Penman ら (2000))

6 C57BL/6 マウス (雄、各群 10 匹) に、炭酸カルシウムを表 6 のような投与
7 群を設定して、12 週間混餌投与する試験が実施されている。

8

9 表 6 用量設定 (カルシウムとして)

10 用量設定	0.5 (対照群)、1%
11 mg/kg 体重/日に換算	750、1,500 mg/kg 体重/日

10

11 その結果、投与に関連した変化は認められなかった。

12

13 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
14 (2013) において、本試験は適切な対照群が設定されていないことから、
15 NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 1 7、4 1) 【 2 2、事
16 務局追加文献 1 6 】

17

18 本ワーキンググループとしては、一用量のみの試験であり、詳細が確認でき
19 ないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

20

21 b. ラット 14 日間経口投与試験 (EFSA(2011) で引用 (Puerro Vicente ら (1993)))

22 SD ラット (雄、各群 10 匹) に、炭酸カルシウムを表 7 のような投与群を
23 設定して、14 日間混餌投与する試験が実施されている。

24

25 表 7 用量設定

26 用量設定 (カルシウムと 27 して)	0.71 (対照群)、4、8%
---------------------------	-----------------

mg/kg 体重/日に換算 (炭酸カルシウムとして)	約 900 ⁽¹⁵⁾ 、5,000、10,000 mg/kg 体重/日
mg/kg 体重/日に換算 (カルシウムとして)	約 360、2,000、4,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・4%投与群以上において、摂餌量の減少、体重増加抑制、血中カルシウムの増加（投与2日後）、及びわずかな減少（投与14日後）

Puerto Vicente らは、4%投与群以上で認められた体重増加抑制について、摂餌量の低下によるものとしている。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。~~(参照 2-1)【1-8】~~

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験の投与期間が短いことから NOAEL を得ることはできないと判断している。（参照 1-7、2-1）【2-2、1-8】

本ワーキンググループとしては、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかったとされているが、EFSA（2011）の記載からではその詳細が不明であり、本試験の投与期間が短いことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. ラット 4 週間経口投与試験（Takasugi ら（2005））

Wistar ラット（雄、各群 5 匹）に、炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウムを表 8 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定（カルシウムとして）

①炭酸カルシウム	用量設定	0.5（対照群）、2.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250、1,250 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁷⁾
②クエン酸カルシ	用量設定	2.5%

¹⁵ 4、8%投与群の 5,000、10,000 mg/kg 体重/日への換算を基に、0.71%から換算

¹⁶ JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC240）を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット（若）	0.10	10	100
ラット（老）	0.40	20	50
イヌ	10	250	25
ブタ又は羊	60	2,400	40

¹⁷ 換算は EFSA（2011）による。

ウム	mg/kg 体重/日に換算	1,250 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁷⁾
----	---------------	----------------------------------

その結果、以下の所見が認められた。

- 炭酸カルシウム及びクエン酸カルシウム 2.5%投与群において、摂餌効率の減少、体重増加抑制、血漿中リン含有量の減少、精巢、肝臓及び大腿骨の鉄含有量の減少、腎臓の銅含有量の減少、肝臓の銅含有量の増加
- 炭酸カルシウム 2.5%投与群において、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネシウム含有量の減少

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験が一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照17、21、42)【22、18、事務局追加文献17】

本ワーキンググループとしても、本試験は単用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

~~d. ラット4週間経口投与試験 (Kimuraら (1997))~~

~~Wistar ラット (雄、各群5匹) に、炭酸カルシウムを表9のような投与群を設定して、4週間混餌投与する試験が実施されている。~~

~~表9 用量設定 (カルシウムとして)~~

用量設定	0.6 (対照群)、1.2、3、6%
mg/kg 体重/日に換算	600、1,200、3,000、6,000mg/kg 体重/日⁽¹⁶⁾

~~その結果、以下の所見が認められた。~~

- ~~6%投与群において、心臓中カルシウム量、リン量及び亜鉛量の増加、精巢中カルシウム量、マグネシウム量、硫黄量及び銅量の増加、肺中銅量の増加、肝臓中硫黄量及び銅量の増加、筋肉中カルシウム量の増加、脛骨中亜鉛量の増加~~
- ~~3%投与群以上において、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料利用効率の低下、相対重量 (脳、肺、腎臓、副腎、脛骨) の増加及び相対重量 (肝臓、脾臓) の減少、腎臓中マグネシウム量、リン量及び硫黄量の減少、精巢中リン量の増加、肝臓中及び脾臓中铁量の減少、筋肉中銅量の減少~~
- ~~3%投与群において、相対重量の増加 (精巢)、腎臓中カルシウム量及び脾臓中カルシウム量の増加、肺中铁量の増加~~
- ~~1.2%投与群以上において、腎臓中銅量の減少、脛骨中及び血液中マグネシウム量の減少~~

1
2 ~~Kimura~~らは、~~長期間にわたり高カルシウムを摂取または栄養所要量の3～~~
3 ~~5倍を超えるカルシウムを食事性カルシウムの他に摂取すると、ミネラルの不~~
4 ~~均衡による成長障害又は健康障害が導かれるとしている。(参照4-3)【事務局~~
5 ~~追加文献2-0】~~

6
7 ~~本ワーキンググループとしては、高用量のカルシウムを投与した際に、体重~~
8 ~~増加抑制等の変化が見られたものの、詳細な検索が行われていないことから、~~
9 ~~これら変化の毒性学的な意義に関しては不明であり、NOAELを得ることはで~~
10 ~~きないと判断した。~~

11
事務局より：

第2回の御議論を踏まえ、本項目は削除いたしました。

12
13 **d-e. ラット 91 日間経口投与試験 (EFSA (2007))**

14 SD ラット (雌雄、各群 20 匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸リンゴ酸カ
15 ルシウムを表 9 のような投与群を設定して、91 日間混餌投与する試験を実施
16 されている。

17
18 **表 9 用量設定 (カルシウムとして)**

① 炭酸カルシウム	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
② 炭酸カルシウム＋クエン酸＋リンゴ酸	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
③ クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
④ 炭酸カルシウム＋クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下
⑤ 炭酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

19
20 その結果、以下の所見が認められた。

- 21
- 22 ・④群の雌雄及び⑤群の雌で摂餌量の増加
 - 23 ・②群の雌で大腿骨のリン含有量の増加
 - 24 ・全群の雌雄で腎臓の石灰化。なお、雄において、①、②、③群と比較して④、⑤群の重症度が高く、また、同一群間で比較すると雄と比べて雌の重

1 症度が高かった。

2
3 EFSA は、④群の雌雄及び⑤群の雌で増加が認められた摂餌量について、体
4 重増加が認められていないことから、摂餌効率の違いによるものとしている。

5 EFSA は、腎臓に認められた石灰化について、ラットは食餌によりカルシウ
6 ムとリンのホメオスタシスが影響を受け、腎尿細管上皮の鉱質化を起しやす
7 い種であることが知られていることから、ヒトの安全性評価に外挿することは
8 適切でないとしている。

9
10 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
11 (2013) において、腎臓の石灰化の詳細について、原著による確認ができない
12 ことから NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 17、43)【2
13 2、事務局追加文献 5】

14
15 本ワーキンググループとしては、EFSA (2007) においてもカルシウム濃度
16 は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度
17 に関して定量性が担保されていないため試験結果の信頼性が乏しいこと及び単用
18 量の試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

19
20 **e-f. ラット 31 週間経口投与試験 (Bogden ら (1991))**

21 離乳した Wistar ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 10 のよ
22 うな投与群を設定して、31 週間混餌投与し、同時に鉛 (0、1.0、100 mg/L)
23 を飲水投与する試験が実施されている。

24
25 **表 10 用量設定 (カルシウムとして)**

用量設定	0.2、4%
mg/kg 体重/日に換算	200、4,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾

26
27 その結果、以下の所見が認められた。

- 28 ・4%投与群 (鉛 0mg/L) において、死亡例 4 例 (腎臓結石等、1 例で異型
29 移行上皮過形成を伴う腎盂腎盃の結石と尿細管の拡張、3 例で間質におけ
30 るリンパ球性炎症細胞浸潤)
- 31 ・4%投与群において、血圧上昇、体重増加抑制傾向、精巣、肝臓の鉄含有
32 量の増加、大腿骨のマグネシウム含有量及び鉄含有量の減少

33
34 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
35 (2013) において、本試験における死亡、腎結石及び尿細管結石、血圧上昇に
36 係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価している。ただし、本試験は用量設

1 定の公比が 20 倍離れていることから、カルシウム塩全体の NOAEL の判断に
2 は用いないこととしている。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 18】

3
4 本ワーキンググループとしては、適切な対照群が設定されていないことから、
5 NOAEL を得ることはできないと判断した。

6
7 **f-g. ラット 1 年間経口投与試験 (Bogden ら (1992))**

8 離乳した SD ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 11 のような
9 投与群を設定して、一年間混餌投与し、同時に鉛 (0、50、100 mg/L) を飲水
10 投与する試験が実施されている。

11
12 **表 11 用量設定 (カルシウムとして)**

用量設定	0.1 (低)、0.5 (通常)、2.5% (高)
mg/kg 体重/日に換算	100、500、2,500 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾

13
14 その結果、以下の所見が認められた。

- 15 ・2.5%投与群において、血漿中カルシウムイオン濃度の増加 (鉛 50 mg/L)、
16 血漿中マグネシウム濃度の減少 (鉛 0、50 mg/L)、血液中鉛濃度の減少 (鉛
17 100 mg/L)、精巣の鉄含有量の減少⁽¹⁸⁾、大腿骨のカルシウム含有量の増
18 加 (鉛 0~100 mg/L)、大腿骨のマグネシウム含有量の減少 (鉛 0~100
19 mg/L)、大腿骨の銅含有量の増加 (鉛 100 mg/L)、腎臓のカルシウム含有
20 量の減少 (鉛 50 mg/L)

21
22 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
23 (2013) において、2.5%投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの
24 含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を本試
25 験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 17、45)
26 【22、事務局追加文献 19】

27
28 本ワーキンググループとしては、単用量の試験となることから、NOAEL を
29 得ることはできないと判断した。なお、血液及び各臓器で認められた各ミネラ
30 ルの含有量変化は臓器重量や組織学的な変化を伴うものであるかの記述はなく、
31 その他に一般的な毒性試験で検査される項目に関する記載も見られないことか
32 ら、毒性学的な意義に関して判断できないと考えた。

33
34 **g-h. イヌ 91 日間経口投与試験 (EFSA (2007))**

¹⁸ 鉛の量が異なる群間での有意差検定の結果は示されていない。

ビーグル犬（雌雄、各群 4 匹）に、炭酸カルシウム又はクエン酸リンゴ酸カルシウムを表 12 のような投与群を設定して、91 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 12 用量設定（カルシウムとして）

① 炭酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
② 炭酸カルシウム＋クエン酸＋リンゴ酸	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
③ クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
④ 炭酸カルシウム＋クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	2.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下
⑤ 炭酸カルシウム	用量設定	2.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

その結果、投与に関連した影響は確認されなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断している。（参照 1 7、4 3）【2 2、事務局追加文献 5】

本ワーキンググループとしては、EFSA（2007）においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないため試験結果の信頼性が乏しいこと及び単用量の試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

② その他のカルシウム塩

a. ラット 1 年間経口投与試験（Pamukcu ら（1977））

ラット（性別不明：各群 20 匹）に、塩化カルシウムを表 13 のような投与群を設定して、12 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 13 用量設定⁽¹⁹⁾

用量設定	0（対照群）、2%
mg/kg 体重/日に換算	0、2,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾
mg/kg 体重/日に換算（カルシウムとして）	0、721 mg/kg 体重/日

¹⁹ 基礎飼料へ添加した量。基礎飼料中のカルシウム濃度は不明。

1
2 その結果、生存率、体重、摂餌量、病理組織学的検査（脳、心臓、肝臓、脾
3 臓、尿路、消化管）、発がん性（消化管、膀胱）において、被験物質の投与に関
4 連した変化は認められなかった。

5
6 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
7 (2013)において、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得
8 ることはできないと判断している。(参照17、46)【22、事務局追加文献
9 26】

10
11 本ワーキンググループとしても、本試験は一用量のみの試験であることから、
12 NOAELを得ることはできないと判断した。

13
14 b. ブタ 28 日間経口投与試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシ
15 ウム」(2013)で引用（Hallら（1991））

16 Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ（雌雄、各群4匹）について、第二リン酸
17 カルシウムと石灰石を表14のような投与群を設定して、28日間混餌投与する
18 試験が実施されている。

19
20 表14 用量設定

群	カルシウム用量（カルシウムと して）（%（mg/kg 体重/日））	リン用量 （%（mg/kg 体重/日））
①	0.3（120）	0.3（120）
②	0.6（240）	0.3（120）
③	0.9（360）	0.3（120）
④	0.6（240）	0.6（240）
⑤	1.2（480）	0.6（240）
⑥	1.8（720）	0.6（240）
⑦	0.9（360）	0.9（360）
⑧	1.8（720）	0.9（360）
⑨	2.7（1,080）	0.9（360）

21
22 その結果、以下の所見が認められた。

- 23 ・⑤群において、2匹死亡
24 ・⑥群において、2匹死亡
25 ・⑧群において、2匹死亡
26 ・⑨群において、8匹すべて死亡

27
28 それぞれ、投与28日後まで（大部分は3週から4週までの間）に死亡し、

1 死因は内出血であった。

2
3 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
4 (2013)において、本試験は死亡以外の所見について報告されていないことか
5 ら、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照17)【22】

6
7 本ワーキンググループとしても、本試験は死亡以外の所見について報告され
8 ていないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。

9
10 **c. イヌ 2 週間経口投与試験 (Zawada ら (1986))**

11 イヌ (雌、各群 10 匹) に、グルコン酸カルシウムを表 15 のような投与群を
12 設定して、ビタミン D (10,000 U/kg) とともに 2 週間強制経口投与する試験
13 が実施されている。

14
15 **表 15 用量設定** ⁽¹⁹⁾

用量設定	0 (対照群)、100 mg/kg
mg/kg 体重/日に換算 (カルシウムとして)	0、8.9 mg/kg 体重/日 ⁽²⁰⁾

16
17 その結果、以下の所見が認められた。

- 18 ・重度な高カルシウム血症、低マグネシウム血症、多尿症、カルシウム、ナ
19 トリウムやマグネシウムの分画排泄率の増加、収縮期血圧の低下、心拍出
20 量の低下、腎血管抵抗の増大、全末梢動脈抵抗の増大

21
22 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
23 (2013)において、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得
24 ることはできないと判断している。(参照17、47)【22、事務局追加文献
25 6】

26
27 本ワーキンググループとしても、本試験は一用量のみの試験であることから、
28 NOAELを得ることはできないと判断した。

29
30 **③ 反復投与毒性のまとめ**

31 炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結
32 果では、被験物質の投与に起因した変化として、腎臓におけるカルシウム沈着
33 や、種々の臓器における鉄などのミネラルの減少が認められたが、食品安全委
34 員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)にお

²⁰ C₁₂H₂₄CaO₁₅: 分子量 448.39 (一水和物) として計算

1 いて、その詳細を確認できる限りにおいては、いずれも毒性学的に有意な所見
2 とは考えられなかったとして、カルシウム塩の NOAEL を、Bogden ら (1992)
3 の報告による「(3) ① f. ラット 1 年間経口投与試験」の成績における最高
4 用量である 2,500 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断している。(参照
5 17)【22】

6
7 本ワーキンググループは、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた反復投与試験の知見を参照評価した。結果、① e. ラット 4 週間経口投与試験 (Takasugi ら (2005)) において、高濃度の炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムでは吸収率が異なるとされているが、認められる変化はカルシウムの摂取によるものであると考えられることから、その他のカルシウム塩の知見も合わせて毒性影響を判断した。参照した反復投与試験は、カルシウムの摂取が生体内のカルシウム又はその他のミネラルに与える影響を観察することを目的とした栄養学的な試験であり、標準的な毒性試験で行われるような投与群・対照群の設定、血液・血清生化学的検査や病理組織学的検査等を行わない計画で実施されている試験であった。このことからしたがって、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、ないことから、本ワーキンググループとしては、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった適当でないと考えた。

20 しかしながら、高濃度必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下、生体内の各種ミネラルの体内レベルへの影響濃度の変化等が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、高濃度の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

事務局より：

第 2 回の議論を踏まえ、修正いたしました。また、最終段落においては、ミネラル濃度を、ミネラルの体内レベルへの影響と修正させていただきました。御確認ください。

26 (4) 発がん性

27
28 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの発がん性について記述した報告は見いだせず、国際機関等 (欧州化学品局 (ECB)、米国環境保護庁 (EPA)、米国国家毒性プログラム (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

32 また、規格基準改正要請者より、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の発がん性についての報告は提出されていない。

1
2 ① 参考資料

3 a. ラット二段階発がん性試験 (Cohen ら (1991))

4 F344 ラット(雄、各群 40 匹)に、イニシエーション処理として 0.2% N-[4-(5-
5 ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド(FANFT)を 6 週間混餌投与後、
6 炭酸カルシウム及びサッカリンナトリウムを表 16 のような投与群を設定して、
7 プロモーションの段階で 72 週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施さ
8 れている。

9
10 表 16 用量設定

	イニシエーション FANFT 処理	プロモーション処理	
		①	(+)
②		炭酸カルシウム：1.15%	サッカリンナトリウム：5.00%
③ (対照群)		—	サッカリンナトリウム：5.00%
④ (対照群)		—	—
⑤ (対照群)	(-)	—	サッカリンナトリウム：5.00%
⑥ (対照群)		—	—

11
12 その結果、炭酸カルシウム投与群で被験物質の投与に関連する影響は認めら
13 れなかった。(参照 48)【事務局追加文献7】

14
15 b. ハムスター81週間頬袋塗布発がん性試験 (Dunham ら (1966))

16 Syrian ハムスター (各群 5~6 匹、対照群 4~14 匹)に、水酸化カルシウム
17 を表 17 のような投与群を設定して、右頬袋の壁と基底部に連続 5 日間/週、平
18 均 81 週間投与する実験が実施されている。

19
20 表 17 用量設定

群	動物数	投与物質
①	6	水酸化カルシウム (250 mg/日)
②	5	水酸化カルシウム (250 mg/日) + ガンビール (250 mg/日)
③	6	水酸化カルシウム (250 mg/日) + かぎタバコ (250 mg/日)
④	6	午前中に水酸化カルシウム塗布 (250 mg/日)、午後にかぎタバコ (250 mg/日)
⑤	6	午前中に水酸化カルシウム塗布 (250 mg/日)、午後にはコーンスターチ塗布 (250 mg/日)

⑥ (対照群)	14	ガンビール (250 mg/日)
⑦ (対照群)	7	かぎタバコ (250 mg/日)
⑧ (対照群)	4	コーンスターチ (250 mg/日)

その結果、以下の所見が認められた。

- ・一般状態について、水酸化カルシウム投与群①～⑤全 29 匹のうち 26 匹で頬袋にカルシウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖
 - ・これらの 26 匹のうち 3 匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に進行
- Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。(参照 4 9)
【事務局追加文献 8】

(5) 生殖発生毒性

事務局より：

生殖発生毒性の項目の各文献について、事務局追加文献といたしました。

① 炭酸カルシウム

a. マウス生殖発生毒性試験 ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用~~ (Liebgott & Srebrolow (1989))

CD-1 マウス (雌、各群 13 匹) を 1.2% のカルシウム含有飼料で飼育し、炭酸カルシウム及び乳酸カルシウムを表 18 のような投与群を設定し、少なくとも妊娠 10 日前から前者を混餌投与し、後者を飲水投与して交配する試験が実施されている。

表 18 用量設定

用量設定	炭酸カルシウム (3%) 又は乳酸カルシウム (4%)
------	-----------------------------

その結果、以下の所見が認められた。

- ・投与群の胎児において、体重の低下、血清カルシウム濃度の増加、頸椎、尾椎、後肢趾節骨、胸骨分節及び中足骨の骨化遅延、上顎切歯、下顎切歯、舌骨及び鼓室輪の石灰化抑制

なお、母動物の体重、交尾率、吸収胚数、胎児数及び胎児死亡率に被験物質の投与による影響は認められなかった。胎児の肉眼的異常は確認されなかった。前肢趾節骨、中手骨には被験物質の投与の影響は認められなかった。頭頂間骨及び上後頭骨には被験物質投与による影響は認められなかった。

Liebgott らは、マウス妊娠中の高カルシウム摂取は、胎児の低体重、骨化遅

1 延及び歯の石灰化遅延を引き起こすとしている。

2
3 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
4 (2013)において、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如し
5 ていることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照17、
6 50)【22、事務局追加文献70】

7
8 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
9 (2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認
10 し、本試験ではNOAELを得ることはできないと判断した。

11
【第2回と同様です】

吉田専門委員：

「食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断している。」について、ここで紹介している例をはじめとして、高水準のカルシウムを投与している実験のほとんどはカルシウムを飼料などに混ぜて投与しており、摂取量についてはコントロールしていません。栄養成分の実験に共通した投与方法であり、薬理学や毒性学の専門家からは投与量が不明確であるとして「質の低い研究」とみなされがちです。カルシウム摂取量を体重あたりに換算して考えるには摂取量や実験動物の体重が明確で無いといけません。しかし、飼料中濃度のままで比較すると、ヒトに換算することは比較的容易になります。食事摂取基準のカルシウムのEARは成人では概ね600 mg/日です。成人の食事1日分を乾燥すると400から500 gになります。ゆえにヒトの食事のカルシウム濃度は0.12から0.15%になります。ラットの標準的な精製飼料のカルシウム濃度は0.5%です。しかし標準飼料では微量栄養素を十二分に加えているので必要量は0.3%程度です。ラットがヒトよりも多くのカルシウムを要求しているのですが、これは評価書案のp34、「d. 排泄(ヒト、モルモット等)」に「ラットでは骨格が絶えず成長している」という記述があるように体カルシウムを増加させているかあらではないかと思えます。話が横道にそれてしまいましたが、ここで使われているマウスについても飼料中濃度の状態で比較することは構わないと思えます。ヒトの食事のカルシウム濃度を0.12から0.15%と考えると、このマウスに使われた飼料中炭酸カルシウム3%または飲水中乳酸カルシウム4%(これはカルシウム換算ですか?)はヒトの日常の摂取量の少なくとも20倍以上に相当することになります。ゆえにここで紹介された研究からは妊婦がふだんの20倍以上(12 g/日以上)のカルシウムを摂取し続けると胎児に影響が

出現すると読み取るべきではないでしょうか。

毒性学の基本にかかわることなので受け入れてもらえないでしょうが、栄養学と毒性学の考え方の相違の主要なポイントだと思っています。

北條専門参考人：

評価書案での安全性に係る知見の取扱いについては、用量設定に問題がある（1 用量で実施された実験）場合、1 群当たりの例数が少ない等の試験設計が不適切な場合、あるいは実験の詳細が確認できない（被験物質の摂取量が不明など）場合、「NOAEL の判断ができない」と記載することになっております。この規定に従うと、当該試験でマウスに投与された飼料中炭酸カルシウム 3% または飲水中乳酸カルシウム 4% の数値がカルシウム換算値か否かといったことやカルシウム摂取量のデータが欠如している等の実験の詳細が不明ですので、「NOAEL の判断ができない」と記載された添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での判断の記述は適切と思われる。

また、投与群において認められた変化（投与の影響）については評価書案の本文に記述されており、高濃度摂取した場合の毒性情報としては妥当と思われます。

（以上の評価書案における書きぶりについては以後の試験についても同様）

吉田専門委員：

北條専門参考人の御意見で了解しました。

1
2 b. マウス生殖毒性試験 ~~（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
3 ~~（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Richards & Greig（1952）））~~

4 Swiss マウス（雌雄、各群各 4 匹）に、炭酸カルシウムを表 19 のような投
5 与群を設定し、交配一週間前から混餌投与する試験が実施されている。

6
7 表 19 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.34、0.54、0.73、1.11%
mg/kg 体重/日に換算	510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾

8
9 その結果、以下の所見が認められた。

- 10 ・1,650 mg/kg 体重/日投与群の児動物において、生存児数及び児総重量の減
11 少並びに児死亡率の増加、肝臓の蒼白斑点、心肥大及び胸腺の縮小、心臓
12 重量の増加、ヘモグロビン濃度の減少

1 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
2 (2013)において、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試
3 験結果の評価には妥当性を欠くと判断している。(参照17、51)【22、事
4 務局追加文献71】

5
6 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル
7 シウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認
8 し、本試験ではNOAELを得ることはできないと判断した。

9
10 c. ~~ラット生殖発生毒性試験(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウ~~
11 ~~ム」(2013)で引用~~ (Shackelfordら(1993))

12 SDラット(雌、各群69匹)に、炭酸カルシウムを表20のような投与群を
13 設定し、交配前に6週間混餌投与後、そのうち各群15匹を無作為に選別して
14 と殺し、それ以外について雌雄2対1の交配を行い(交配期間は不明)、妊娠
15 ラット(雌、各群44~48匹)に、同様に20日間混餌投与し妊娠20日に帝王
16 切開する試験が実施されている。

17
18 表20 用量設定(カルシウムとして)

用量設定	0.50(対照)、0.75、1.00、1.25%
mg/kg 体重/日に換算	250、375、500、625 mg/kg 体重/日 ⁽²¹⁾

19
20 その結果、以下の所見が認められた。

21 <親動物(一般毒性)>

- 22 ・妊娠ラット及び非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日以上投与群において、
23 6週間の平均摂餌量の増加
24 ・妊娠ラットの375 mg/kg 体重/日及び500 mg/kg 体重/日投与群並びに非妊
25 娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群において、脱毛の増加(625 mg/kg
26 体重/日投与群では有意な増加が認められなかった)

27 なお、体重について、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

28
29 <親動物及び胎児(生殖発生毒性)>

- 30 ・625 mg/kg 体重/日投与群において、着床率の増加

31 なお、黄体数、着床率、全胚吸収母体数について被験物質の投与による影響
32 は認められなかった。

33
34 <胎児>

²¹ ラットの通常食(250 mg/kg 体重/日)の1.5倍、2.0倍、2.5倍量の影響を考察できるようにデザインされている。

- 1 • 375 mg/kg 体重/日及び 625 mg/kg 体重/日投与群において、胎児生存数の
- 2 増加
- 3 • 625 mg/kg 体重/日投与群において、複合奇形を有する胎児の出現（一例）
- 4 • 各投与群において、外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や
- 5 曲尾が散見

6

7 なお、生存胎児数、胎児の性比、胚吸収率、一腹当たりの胚・胎児死亡率、

8 生存胎児の頭臀長及び胎児体重について被験物質の投与による影響は認められ

9 なかった。胎児の外表、骨格・内臓異常の発現頻度に被験物質の投与による影

10 響は認められなかった。

11

12 Shackelford らは、625 mg/kg 体重/日投与群において認められた着床率の増

13 加及び 375 及び 625 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎児生存数の増加に、

14 用量依存性が認められないことから、被験物質投与による影響ではないとして

15 いる。

16

17 以上のことから Shackelford らは、試験に用いられた用量においては、被験

18 物質投与による催奇形性を含めて発生毒性は認められなかったとしている。（参

19 照 17、[52](#)）【[22](#)、[事務局追加文献 72](#)】

20

21 本ワーキンググループとしては、本試験における生殖発生毒性に係る

22 NOAEL を最高用量である 625 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

23

24 d. ラット発生毒性試験（Shackelford ら（1994））

25 c. の試験と同様に、SD ラット（雌、各群 69 匹）に、炭酸カルシウムを表

26 21 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、そのうち各群 15 匹

27 を無作為に選別してと殺し、それ以外について雌雄 2 対 1 の交配を行い（交

28 配期間は不明）、妊娠ラット（雌、各群 44～48 匹）に、同様に 20 日間混餌投

29 与し妊娠 20 日に帝王切開する試験結果の精査が実施されている。

30

31 表 21 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.50（対照）、0.75、1.00、1.25%
mg/kg 体重/日に換算	250、375、500、625 mg/kg 体重/日

32

33 その結果、以下の所見が認められた。

34 <親動物（一般毒性）>

- 35 • 非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝絶対重量の低

1 下⁽²²⁾

- 2 ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、
- 3 摂餌量の増加（体重については、被験物質の投与による影響はなし）
- 4 ・非妊娠及び妊娠ラットの肝細胞の空胞形成がしばしば認められたが、その
- 5 発生頻度や程度については対照群と被験物質投与群との差は認められな
- 6 かった
- 7 ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの全群において、尿細管（主に皮髄境界部の
- 8 尿細管上皮や腎皮質内線条）における鉍質沈着（用量依存性はなし）
- 9 ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹、500 mg/kg 体重/日投与
- 10 群の 1 匹、625 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹において、多病巣性心筋炎変性、
- 11 線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎⁽²³⁾
- 12 ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上投与群において、
- 13 投与量に依存した肝臓の鉄含有量の減少
- 14 ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓のマグネ
- 15 シウム含有量の増加及びリン含有量の用量依存的な増加
- 16 ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓のカルシウム含
- 17 有量の増加及び亜鉛含有量の増加
- 18
- 19 ・妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の亜鉛含有量の減
- 20 少（用量依存性はなし）
- 21 ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓の鉄含有量の減
- 22 少
- 23 ・非妊娠ラットの 625 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓の銅含有量の用
- 24 量依存的な減少
- 25 ・妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎臓の鉄含有量の
- 26 用量依存的な減少
- 27 ・妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎臓の亜鉛及びマ
- 28 グネシウム含有量の用量依存的な減少
- 29 ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群及び妊娠ラットの 625 mg/kg
- 30 体重/日投与群において、大腿骨のカルシウム含有量の用量依存的な増加
- 31 ・妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日投与群において、大腿骨のマグネシウム
- 32 含有量の増加（用量依存性はなし）

33
34 なお、妊娠ラットの肝臓のカルシウム、リン、銅、マグネシウム及びマンガ
35 ン含有量、腎臓のカルシウム、リン、銅及びマグネシウム含有量、非妊娠ラッ

²² 肝臓の相対重量には有意な変化は認められなかったとされている。

²³ 背景データとして 1 匹、妊娠ラットの対照群（250 mg/kg 体重/日投与群）の 3 匹において、多病巣性心筋炎変性、線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎

1 トの腎臓のカルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム及びマンガン含有量、非妊
2 娠ラット及び妊娠ラットの大腿骨のリン含有量に被験物質の投与による影響は
3 認められなかった。

4
5 <胎児>

6 ・375 mg/kg 体重/日以上投与群において、鉄含有量の減少

7 ・625 mg/kg 体重/日投与群において、リン含有量及びマグネシウム含有量の
8 減少

9 ・500 mg/kg 体重/日以上投与群において、銅含有量の用量依存的な減少

10 なお、カルシウム、亜鉛、マンガン含有量に被験物質の投与による影響は認
11 められなかった。

12
13 Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン、銅
14 の生体利用効率が低下し、生体内のミネラル含量が変化するとしている。~~(参照~~
15 ~~5-1【事務局追加文献9】~~

16
17 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
18 (2013)において、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒
19 性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を最高用量である
20 1.25% (625 mg/kg 体重/日)と判断している。(17、参照 5.3)【22、事務
21 局追加文献9】

22
23 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ
24 ルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認
25 し、本試験における発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 625 mg/kg 体重
26 /日(カルシウムとして)と判断した。

27
28 e. ~~ラット生殖発生毒性試験(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウ~~
29 ~~ム」(2013)で引用(Bogden ら(1995))~~

30 SDラット(各群7~8匹)に、炭酸カルシウムを表22のような投与群を設
31 定し、混餌投与して、各投与群の半数のラットには鉛(250 mg/L)を一週間飲
32 水投与したのち交配させ、妊娠期間中及び授乳一週間まで混餌投与を継続する
33 試験が実施されている。

34
35 表22 用量設定(カルシウムとして)

用量設定	0.1(低カルシウム食)、0.5(中カルシウム食)、2.5% (高カルシウム食)
g/100 g 餌に換算	0.096、0.49、2.34 g/100 g 餌

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物（一般毒性）>

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄含有量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン量の低下
- ・0.1%投与群（低カルシウム食）において、大腿骨のカルシウム含有量の減少

なお、体重及び飲水量に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

<胎児>

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、脳の鉄含有量の減少

<児動物>

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄含有量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン量の低下、一日齢及び一週齢の児動物における体重や体長の低値

なお、0.1%投与群（低カルシウム食）における大腿骨のカルシウム含有量について、一日齢や一週齢の児動物では認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されていないことから、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断している。（参照 1 7、5 4）【2 2、事務局追加文献 7 3】

本ワーキンググループとしては、本試験は1群当たりの例数が少なく、カルシウム添加に関して単用量のみで実施されていることから、NOAELは得られないと判断した。

【第2回と同様です】

吉田専門委員：

「食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されていないことから、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断している。」について、無添加の対照群というのはありえません。この研究では中カルシウムを対照とみなすべきです。必要量の5倍に相当するカルシウムを妊娠期間中から授乳中に継続して摂取すると胎児や児に影響が生じると読み取るべきです。飼料中濃度2.5%をヒトの食事での濃度と考えると400から500g

を乗じて 10 から 12 g/日になります。また必要量の 5 倍に重きをおくと 3 g/日になります。カッコにある「炭酸カルシウムの影響を評価できないと判断した」という記述には不同意です。

栄養成分の場合、添加量ゼロという対照群は設定できません。対照群への投与量は栄養上適切な量なので研究ごとに異なります。一定の範囲にあれば対照群として認められると思います。このことも論文を読む場合、念頭に置いてください。

北條専門参考人：

0.5%（中カルシウム食）群を対照群とすると、カルシウム添加に関しては 2.5%群のみの 1 用量の試験となり、また 1 群当たりの例数が 7~8 匹と少ないことから、先に述べた規定に従って「NOAEL の判断ができない」旨で評価書案に記載することになります。

吉田専門委員：

北條専門参考人の御意見で了解しました。

1

2

f. ラット生殖毒性試験 ~~（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
~~（2013）及び EFSA（2011）で引用~~（Fairney & Weir（1970））

3

4

Wistar ラット（匹数不明）に、炭酸カルシウム及び乳酸カルシウムを表 23 のような投与群を設定し、妊娠・授乳中を通じて、前者を混餌で投与し、後者を飲水で投与する試験が実施されている。

5

6

7

8

表 23 用量設定

用量設定	対照群（通常食） ⁽²⁴⁾ 、投与群（炭酸カルシウム 3%（1500mg/kg 体重/日（カルシウムとして））及び乳酸カルシウム 4%（882mg/kg 体重/日（カルシウムとして）））
------	--

9

10

その結果、以下の所見が認められた。

11

<親動物（生殖毒性）>

12

・投与群において、一腹あたりの分娩児数減少⁽²⁵⁾

13

14

<児動物（児動物に対する毒性）>

15

・投与群において、低体重、脱毛、腎臓・肝臓・心臓の退色及び限局性腎盂

²⁴ 詳細は不明。

²⁵ 母動物の数及び一腹あたりの分娩児数は不明である。

腎炎

~~(参照 2-1) 【1-8】~~

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照 1-7、5-5)【2-2、事務局追加文献 7-4】

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

【第 2 回と同様です】

北條専門参考人：

まとめの文章案を記載しました。

g. ~~ラット発生毒性試験~~~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)及びSCF(2003)で引用~~(Lai ら (1984))

妊娠及び非妊娠 SD ラット (雌、各群 5~7 匹) に、炭酸カルシウムを表 24 のような投与群を設定し、22 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 24 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.01% (カルシウム除去食)、0.6% : (標準食 ⁽²⁶⁾)、1.0% (高カルシウム食)
mg/kg 体重/日に換算	10、600、1,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物 (一般毒性) >

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量、体重増加率の相対的減少、妊娠子宮重量の相対的減少 (600 mg/kg 体重/日投与群との比較)

<胎児 (発生毒性) >

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、胎児重量の相対的減少傾向 (600 mg/kg 体重/日投与群との比較)、カルシウム含有量の減少
- ・ 10 mg/kg 体重/日投与群において、胎児重量の相対的増加 (600 mg/kg 体重/日投与群との比較)、カルシウム含有量の増加

²⁶ 餌のカルシウム含有量を分析したところ、100g 中、580mg のカルシウム (0.58%カルシウム食) であった。

1
2 Lai らは、食餌性カルシウムの摂取レベルは妊娠動物に影響を与えるとして
3 いる。~~(参照 2-5) 【2-6】~~

4
5 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
6 (2013) において、本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試
7 験結果の評価には妥当性を欠くと判断している。(参照 1-7、5-6) **【2-2、事**
8 **務局追加文献 7-5】**

9
10 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ
11 ルシウム」(2013) における食品安全委員会での本試験についての判断を是認
12 し、さらに本試験はカルシウム添加に関して単用量のみで実施されていること
13 から、NOAEL は得られないと判断した。

14 15 h. ヒツジ発生毒性試験 (Corbellini ら (1991))

16 Rambouillet-Columbia 羊 (雌、各群 6 匹) に、炭酸カルシウムを表 25 の
17 ような投与群を設定し、妊娠 50 日から 133~135 日まで混餌投与する試験が実
18 施されている。

19
20 表 25 用量設定 (カルシウムとして)

21 用量設定	0.59 (対照群)、1.5%
22 mg/kg 体重/日に換算	236、600 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁶⁾

23 その結果、以下の所見が認められた。

24 <母動物>

- 25 ・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 126 日 (18 週) の血漿カルシウ
26 ム、ガストリン及び 24,25-ヒドロキシコレカルシフェロール
27 (24,25(OH)₂D) 濃度の増加、ヒドロキシプロリン及び 1,25-ヒドロキシコ
28 レカルシフェロール (1,25(OH)₂D) 濃度の減少

29 <胎児>

- 30 ・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 133~135 日の 24,25(OH)₂D の
31 血漿濃度及び甲状腺 (カルシトニン産生細胞) C 細胞の増加、軟骨形成不
32 全

33 Corbellini らは、妊娠中の羊におけるカルシウムの摂取は、胎児の骨形成の
34 異常に関与しているとしている。~~(参照 5-2) 【事務局追加文献 1-0】~~

1 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
2 (2013)において、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が
3 欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参
4 照17、57)【22、事務局追加文献10】

5
6 本ワーキンググループとしては、本試験は1用量のみの試験であり、消化管
7 の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物での試験結果であることから、
8 NOAELを得ることはできないと判断した。

9
【第2回と同様です】

吉田専門委員：

「本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如している
ことから、NOAELを得ることはできないと判断した。」について、高用量投与
群が1群しかなく、しかもその群で異常が認められているのでNOAELは求め
られません。摂取量はヒツジの標準的な飼料摂取量から推定可能と思います。
しかしヒツジでは妊娠中にカルシウム濃度1.5%の飼料(必要量の3倍)、ある
いはヒトの必要水準の10倍摂取すると胎児に影響が出ると読み取るべきです。
ただしヒツジのような反芻動物の結果はヒトに適用できないと思います。

北條専門参考人：

本ワーキンググループの結論については、下記のように考えます。

「本ワーキンググループとしては、本試験は1用量のみの試験であり、消
化管の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物での試験結果であること
から、NOAELを得ることはできないと判断した。」

吉田専門委員：

北條専門参考人の御意見で了解しました。

10
11 ② その他のカルシウム塩

12 a. マウス発生毒性試験 ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
13 ~~(2013)で引用~~ (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a))

14 CD-1 マウス(雌、各群17~20匹)に、酸化カルシウムを表26のような投
15 与群を設定し、妊娠6~15日に連続10日間強制経口投与し、妊娠17日に帝王
16 切開する試験が実施されている。

17
18 表26 用量設定

用量設定	4.4、20.4、94.8、440 mg/kg 体重/日
------	------------------------------

カルシウムとして	3.1、14.6、67.8、314.5 mg/kg 体重/日
----------	--------------------------------

その結果、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、胎児の性比、生存数及び体重並びに胎児の形態異常の発現率について被験物質の投与に関連する影響は認めらなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験のNOAELを最高用量である314.5 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断している。(参照17、58)【22、事務局追加文献76】

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験における発生毒性に係るNOAELを最高用量である314.5 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断した。

b. ~~ラット発生毒性試験(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用~~ (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a))

Wistar ラット(雌、各群19~20匹)に、酸化カルシウムを表27のような投与群を設定し、妊娠6~15日に連続10日間強制経口投与し、妊娠20日に帝王切開する試験が実施されている。

表 27 用量設定

用量設定	6.8、31.5、146.5、680 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	4.9、22.5、104.7、486 mg/kg 体重/日

その結果、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、胎児の性比、生存数及び体重並びに胎児の形態異常の発現率について被験物質の投与に関連する影響は認めらなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験のNOAELを最高用量である486 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断している。(参照17、58)【22、事務局追加文献76】

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験における発生毒性に係るNOAELを最高用量である486 mg/kg 体重

1 /日（カルシウムとして）と判断した。

2
3 c. ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD, SIDS（2003）で引用
4 （NIER, Korea（2003）、GLP））

5 SDラット（雌雄、各群各10～12匹）に、硫酸カルシウムを表28のような
6 投与群を設定し、雄には35日間、雌には交配前14日間を含む41～45日間の
7 強制経口投与する試験が実施されている。

8
9 表28 用量設定

10 用量設定	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
11 カルシウムとして	0、23.3、69.8、232.8 mg/kg 体重/日 ⁽²⁷⁾

12 その結果、対照群及び投与群に着床前後の胚/胎児死亡が散見されたが、その
13 頻度は低く、用量相関性は認められなかった。本試験では被験物質投与に関連
14 した生殖発生毒性に係る影響は認められなかった。（参照59）【事務局追加
15 文献27】

16 本ワーキンググループとしては、本試験における生殖発生毒性に係る
17 NOAELを最高用量である232.8 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断し
18 た。

19 【第2回と同様です】

北條専門参考人：

まとめの文章案を記載しました。また、カルシウムとしての投与量を算出し
て記載願います。

事務局より：

カルシウムとしての投与量を算出して表に追記し、また御指摘を踏まえ、文
章を修正しました。

20
21 d. マウス発生毒性試験 ~~（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
22 ~~（2013）で引用~~（Food and Drug Research Laboratories, Inc.（1974b））

23 CD-1マウス（雌、各群21～23匹）に、塩化カルシウムを表29のような投
24 与群を設定し、妊娠6～15日に連続10日間強制経口投与し、妊娠17日に帝王
25 切開する試験が実施されている。

²⁷ 分子量により換算した

1
2 表 29 用量設定

用量設定	1.89、8.78、40.8、189 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0.68、3.17、14.7、68.3 mg/kg 体重/日

3
4 その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に投与に関連した変
5 化は認められなかった。

6 胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、
7 胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認め
8 られなかった。

9
10 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
11 (2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日 (カ
12 ルシウムとして) と判断している。ただし、本試験は最高用量が低く設定され
13 ており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能している
14 ことを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と
15 判断している。(参照 17、60)【22、事務局追加文献 77】

16
17 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ
18 ルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認
19 し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、
20 NOAEL を得ることはできないと判断した。

21
22 e. ~~ラット発生毒性試験(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
23 ~~(2013)で引用~~ (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b))

24 妊娠 Wistar ラット (雌、各群 22~25 匹) に、塩化カルシウムを表 30 のよ
25 うな投与群を設定し、妊娠 6~15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 20 日
26 に帝王切開する試験が実施されている。

27
28 表 30 用量設定

用量設定	1.76、8.18、38.0、176 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0.64、2.95、13.7、63.6 mg/kg 体重/日

29
30 その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に投与に関連した変
31 化は認められなかった。

32 胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、
33 胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認め
34 られなかった。

1
2 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
3 (2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日 (カ
4 ルシウムとして) と判断している。ただし、本試験は最高用量が低く設定され
5 ており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能している
6 ことを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と
7 判断している。(参照 17、60)【22、事務局追加文献 77】

8
9 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ
10 ルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認
11 し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、
12 NOAEL を得ることはできないと判断した。

13
14 f. ~~ウサギ発生毒性試験(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
15 ~~(2013)で引用~~ (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b))

16 Dutch-belted ウサギ(雌、各群 13~16 匹)に、塩化カルシウムを表 31 の
17 ような投与群を設定し、妊娠 6~18 日に連続 13 日間強制経口投与し、妊娠 29
18 日に帝王切開する試験が実施されている。

19
20 表 31 用量設定

21 用量設定	1.69、7.85、35.6、169 mg/kg 体重/日
22 カルシウムとして	0.61、2.83、12.9、61.0 mg/kg 体重/日

23 その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に投与に関連した変
24 化は認められなかった。

25 胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、
26 胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認め
27 られなかった。

28 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
29 (2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日 (カ
30 ルシウムとして) と判断している。ただし、本試験は最高用量が低く設定され
31 ており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能している
32 ことを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と
33 判断している。(参照 17、60)【22、事務局追加文献 77】

34
35 本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ
36 ルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認

1 し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、
2 NOAEL を得ることはできないと判断した。

3
4 ③ 生殖発生毒性のまとめ

5 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
6 (2013) において、入手可能なカルシウム塩を用いた生殖発生毒性試験成績の
7 うち、NOAEL の判断が可能と考えられる試験においては、いずれも被験物質
8 投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断している。
9 (参照 17) 【22】

10
11 本ワーキンググループとしても、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル
12 シウム」(2013) における食品安全委員会での判断を是認し、NOAEL の判
13 断が可能と考えられる試験に基づくと、被験物質投与に関連した生殖発生毒性
14 の懸念を示す知見は認められないと判断した。

15
【第2回と同様です】

吉田専門委員：

「食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
(2013) において、入手可能なカルシウム塩を用いた生殖発生毒性試験成績の
うち、NOAEL の判断が可能と考えられる試験においては、いずれも被験物質
投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断してい
る。」について、NOAEL は求められないとしても、必要量の 20 倍程度の投与
で異常を示す研究が存在していますので「知見は認められない」という記述は
いかがなものかと思えます。

北條専門参考人：

生殖発生毒性の徴候と考えられる変化は NOAEL の判断が可能と考えられ
る試験のいずれの高用量群においても認められていないので、「被験物質投与
に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められない」とする記載で問題
ないと思われます。

16
事務局より：

第2回ワーキンググループの御審議を踏まえ、NOAEL はとれないものの、
反復投与毒性と同様に生殖発生毒性についてまとめに特記する事項がないか、
御検討をお願いいたします。

北條専門参考人：

参照した生殖発生毒性試験において NOAEL は得られないと判断された試験では、高濃度の炭酸カルシウムを母動物や親動物に投与した際に胎児や児動物の低体重等の変化がみられたが、用量や例数等の試験設計が不適切であったり、実験の詳細が不明であったりするなど、試験結果の信頼性が乏しい（結果の信頼性が疑わしくて認められた変化が投与の影響によるものか否かの判断が不可能）ことから、生殖発生毒性の評価対象として取り扱わないのが妥当と考えられます。したがって、生殖発生毒性のまとめに追記する事項は特になく、上述の考えも敢えて評価書案の本文に記載する必要はないと思われま。また、信頼性が疑わしい事象を食品健康影響評価の項で取り上げる必要もないと思われま。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

(6) ヒトにおける知見

① ミルクアルカリ症候群

a. 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003））

炭酸カルシウムをサプリメントとして摂取し、食事由来のカルシウムを含めた総カルシウム摂取量が 1.0～23 g/人/日（カルシウムとして）で、ミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されている。（参照 1 7）【2 2】

b. 症例報告（~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（IOM（1997）で引用）~~）

ミルクアルカリ症候群の症例報告（表 32）におけるカルシウム摂取量（多くがサプリメントからの摂取）の中央値が、カルシウム摂取量の LOAEL に相当するとされており、その値は Kapsner ら（1986）の報告による 4,800 mg/人/日⁽²⁸⁾（サプリメントからの摂取）とされている。

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/日とされている。（参照 1 7、2 2）【2 2、2 3】

表 32 ミルクアルカリ症候群の症例報告（単回投与量/日）^a

試験	カルシウム摂取量 (mg/日 ⁽²⁸⁾) ^b	摂取期間	その他影響を及ぼすと思われる因子
Abreo ら (1993)	9,600 ^c	3 か月以上	報告なし
	3,600 ^c	2 年間以上	報告なし
	10,800 ^d	記載なし	報告なし
Brandwein & Sigman (1994)	2,700 ^c	2 年間、8 か月	報告なし

²⁸ 原著における単位「g/日」を「mg/日」に換算したもの。

Bullimore & Miloszewski (1987)	6,500 ^d	23 年間	アルカリ含有制酸剤の摂取
Campbell ら (1994)	5,000 ^d	3 か月	報告なし
Carroll ら (1983)	4,200 ^d	30 年間	報告なし
	2,000 ^c	5 年間	報告なし
	3,800 ^d	2 か月	ビタミン A、E の摂取
	2,800 ^d	10 年間	NaHCO ₃ (5g/日) の摂取
French ら (1986)	8,000 ^c	2 年間	報告なし
	4,200 ^c	2 年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora ら (1989)	4,000 ^c	2 年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart ら (1982)	10,600 ^d	記載なし	NaHCO ₃ (2g/日) 系薬剤の摂取
Kallmeyer & Funston (1983)	8,000 ^d	10 年間	アルカリ含有制酸剤中の摂取
Kapsner ら (1986)	10,000 ^d	10 か月間	報告なし
	6,800 ^d	7 か月間	報告なし
	4,800 ^c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年間
Kleinman ら (1991)	16,500 ^d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Lin ら (1996)	1,500 ^c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1,700 ^c	13 か月 (52 週間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9,800 ^d	20 年間	報告なし
	4,800 ^d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Whiting & Wood (1997)	2,400 ^c	1 年間以上	報告なし
	2,300~ 4,600 ^c	1 年間以上	報告なし
平均値	5,900	3 年 8 か月	
中央値	4,800	13 か月間	
範囲	1,500~16,500	2 日間~23 年間	

- 1 a 腎疾患を有する症例は含まれていない。
- 2 b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値
- 3 c サプリメントのみからのカルシウム摂取量
- 4 d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量
- 5

【第 1 回と同様です】

事務局より：

評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p33) では、表 33 の試験の上から 1 つ目 (Abreo ら (1993)) の摂取期間の上から 3 つ目及び試験の上から 8 つ目 (Hart ら (1982)) の摂取期間について、「Not started」と記載されていましたが、再度原著 (参照 2 2) 【2 3】を確認したところ、それぞれ「Not stated」と記載されていたので、本評価書案でも、「記載なし」と記載を修正いたしました。

松井専門委員：

記述のように、IOM(1997)では「a 腎疾患を有する症例は含まれていない。」となっています。

しかし、Bullimore & Miloszewski(1987)では、「Investigations showed a hypochloraemic alkalosis, marked hypercalcaemia and evidence of renal dysfunction.」と示されております。

Brandwein & Sigman (1994) や Campbell et al. (1994)では血清中クレアチニン濃度が高いです。

これらのみでは、腎疾患とはいえないかもしれませんが、注意が必要だと思います。

c. 症例報告 (IOM (2011)、AlMusawi ら (2012)、Kashouty ら (2011)、Swaminathan (2011))

IOM は、ミルクアルカリ症候群の症例報告—(表 34)—によると、3,000_mg/日のカルシウム摂取は、高カルシウム血症と関連があったとしている。なお、ヒドロクロロチアジドを服用していた一例 (Nabhan ら (2004)) を除き、腎臓の障害と血清高クレアチニン濃度が見られたとしている。

なおまた、これらのデータは健康なヒトには直接は適用できないものの、3,000_mg/日のカルシウム摂取は、病歴を有する免疫が十分でないヒトには問題となる可能性があることを示唆する有益なものであるとしている。(参照 2 3、5 4～6 5)【2 4、補足 1～補足 1 2】

また、AlMusawi ら (2012)、Kashouty ら (2011) 及び Swaminathan (2011) により症例が報告されている。(参照 6 6～6 8)【補足 1 3～補足 1 5】

これらに関する報告は次の表 33 のとおりである。

表 33 ミルクアルカリ症候群の症例報告

参照	患者の性別 ／年齢	カルシウム摂取 量 (mg/日)	摂取期 間	血清カルシ ウム濃度 (mmol/L) mg/dL	クレアチニ ン濃度 (μ mol/L) mg/dL
Javed ら (2007) (<u>参 照 6 1</u>) 【 <u>補足 6</u> 】	男性／70	<u>>1,000</u> 不明 ^a	1 年間	(3.43) 13.7	(344.8) 3.9
Nabhan ら (2004) (<u>参 照 6 2</u>) 【 <u>補足 9</u> 】	女性／61	<u>1,500-2,400+</u> ビ タミン D <u>600 IU</u> ^b	<u>数年 5</u> <u>日間</u>	(6.43) 25.7	(106.1 <u>397</u> .8 ^c) <u>1.24.5</u>
Caruso ら (2007) (<u>参 照 6 3</u>) 【 <u>補足 2</u> 】	男性／60	<u>> 2,000 (炭酸カ ルシウムとして)</u> ^d + ビタミン D 800 IU	報告な し	(3.08) 12.3	(530.4) 6.0
Gordon ら (2005) (<u>参 照 6 4</u>) 【 <u>補足 3</u> 】	女性 (<u>妊婦</u>) ／35	<u>約 3,000</u>	1 か月	(2.64) 10.6	(190.0) 2.1
Shah ら (2007) (<u>参</u>	女性／47	<u>3,000 (炭酸カル</u>	報告な	(4.13)	(362.4)

<u>照 6 5) 【補足 1 0】</u>		<u>シウムとして) + し</u>	<u>≥16.5</u>	4.1
		<u>ビタミンD</u>		
		<u>200600 IU</u>		
Kaklamanos & Perros (2007) <u>(参照 6 6) 【補足 8】</u>	女性/76	<u>5,500 (炭酸カルシウムとして)</u>	2年間 (3.45)	(124.0)
			13.8	1.4
Grubbら (2009) <u>(参照 6 7) 【補足 4】</u>	女性/51	7,200	報告なし (5.70)	(185.6) 186) 2.1
Ulettら (2010) <u>(参照 6 8) 【補足 1 1】</u>	男性/46	<u>> 7,500 (炭酸カルシウムとして)</u>	報告なし (3.98)	(406.6)
Irtiza-Aliら (2008) <u>(参照 6 9)【補足 5】</u>	症例 1: 女性/48	症例 1: ~ 8,000	症例 1: 19年間	症例 1: (3.25) (737) 8.3
	症例 2: 男性/74	症例 2: ~18,000 <u>約2,200</u>	症例 2: 数週間	症例 2: (3.31) (245) 2.8
	症例 3: 男性/51	症例 3: ~44,000 <u>5,440</u>	症例 3: 報告なし	症例 3: (2.97) (1,013) 11.5
Jousten & Guffens (2008) <u>(参照 7 0) 【補足 7】</u>	男性/66	<u>~ 10,000 (炭酸カルシウムとして)</u>	数か月 (4.15)	(459.7)
			16.6	5.2
Bailey ら (2008) <u>(参照 7 1) 【補足 1】</u>	女性/40	~ <u>約11,000</u>	報告なし (4.71)	(164.0) (1.9)
Wakedら (2009) <u>(参照 7 2) 【補足 1 2】</u>	男性/81	<u>~ 12,500 (炭酸カルシウムとして)</u>	報告なし (3.65)	(733.7)
AlMusawiら (2012) <u>(参照 7 3) 【補足 1 3】</u>	男性/70	<u>1,250~2,500^f</u>	<u>6日間</u>	<u>(4.38) (398) 4.5^c</u>
				<u>17.6^c</u>
Kashoutyら (2011) <u>(参照 7 4) 【補足 1 4】</u>	男性/57	<u>2,000~3,000 (炭酸カルシウムとして)</u>	<u>10年間</u>	<u>(3.74^c) (362.5^c)</u>
				<u>15.0 4.1</u>
Swaminathan (2011) <u>(参照 7 5) 【補足 1 5】</u>	男性/50	<u>不明^g</u>	<u>6週間</u>	<u>(3.5) 14.0 (425) 4.8^c</u>

- 1 a 原著では、摂取したタブレット一錠あたりの含有量について、炭酸カルシウムとして 1,000mg と記載されているが、摂取した錠数は記載されていない。
- 2 b 原著では、約 12,000mg のカルシウムを 5 日間で摂取したと記載されているため、本表では一日あたりに換算して記載した。また、ビタミンDはカルシトリオールとして、3 日間摂取したと記載されている。
- 3 c 原著より換算した。
- 4 d 原著では、用量は不明であるが、表に記載されている以外の用量の炭酸カルシウムも摂取したと記載されている。
- 5 e IOM (2011) の表には掲載されていない症例。
- 6 f 原著には、6 日間で 7,500~15,000mg のカルシウムを摂取したと記載されているため、本表では一日あたりに換算して記載した。
- 7 g 原著には、過剰量の Rennei と記載されている。

13

事務局より：

原著を確認し、IOM（2011）の記載から修正いたしました。

1

事務局より：

次の項目からの「Lin ら（1996）」、「Carroll & Clark（1983）」、「Muldowney & Mazbar（1996）」、「Medarov（2009）」の項目については、項目として残した方がよろしいでしょうか。特別に項目として残すとすれば、LOAEL の根拠となる数値を求めることができる症例に限定する必要はないでしょうか。

上西専門委員：

表に紹介されているものは、削除してもよいと思います。特に重要と考えられる文献については、概要を記載してはいかがでしょうか。「Lin ら（1996）」、「Carroll & Clark（1983）」、「Muldowney & Mazbar（1996）」は削除、「Medarov（2009）」は残すかどうか。

2

事務局より：

上の表 33 において、Gordon ら（2005）の症例は重要であると考えられることから、新規項目建てし、概要を記載する必要はございませんでしょうか。

柴田専門委員：

「事務局より」の提案がありますように、Gordon らの報告の概要を記載したらよいと思いました。

上西専門委員：

上記と同じ理由で、重要な論文なので概要を記載してはいかがでしょうか。

瀧本専門員：

Gordon らの症例報告を読みました。妊婦では胸焼け（胃食道逆流症）がよくみられることから、炭酸カルシウムを成分とする胸焼けの市販薬の大量摂取につながったようです。さらに、1日に3杯牛乳も飲んでたとあります。詳しく取り上げてもよいと思います。

事務局より：

下記のとおり、新規項目建てし、記載いたしました。

1

【第1回と同様です】

事務局より：

原著で「Serum Calcium Level」、「Creatinine Level」とあるのは、それぞれ、「血清カルシウム濃度」、「クレアチニン濃度」と訳出いたしました。

2

3

d. 症例報告 (Gordon ら (2005))

4

豪州において、過去の明らかな病歴のない、35歳の妊娠中の女性が、胸焼けのため、炭酸カルシウムのタブレット (カルシウムとして最大約 3,000mg/日) 及び最大コップ3倍の牛乳を1か月間摂取し、ミルクアルカリ症候群と診断された例が報告されている。(参照 6 4) 【補足 3】

8

9

~~e.~~ e. 症例報告 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)、SCF (2003) 及び IOM (1997) で引用 (Lin ら (1996)))

10

11

12

13

14

15

16

17

18

~~e.~~ f. 症例報告 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Carroll & Clark (1983)))

19

20

21

22

23

24

25

26

十二指腸潰瘍に罹患しており、10年間にわたり毎日数錠の 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)、ミルク 2 ガロン (7.57 L)、炭酸水素ナトリウム 1/2 ティースプーンを服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例 1 例 (50 歳白人男性) が報告されている。

Whiting & Wood (1997) は、本症例のカルシウム摂取量を 2.8 g/日と推定している。(参照 6、1 7) 【2 0、2 2】

【第1回と同様です】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) に記載のあった「日本人の食事摂取基準 (2010 年版) は、カルシウムアルカリ症候群が報告されている 13 症例 (カルシウムの摂取量 2.8~16.5 g/日) を検討し、我が国におけるカルシウム摂取量の LOAEL を、Carroll & Clark (1983) で報告され

ている 2.8 g/日としている。」については、「日本人食事摂取基準（2010 年版）」策定検討会報告書の記載を引用したのですが、「日本人食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書では削除されており、LOAEL を 3,000mg とする 2015 年版の記述と異なります。

上西専門委員：

「日本人の食事摂取基準（2010 年版）は、カルシウムアルカリ症候群が報告されている 13 症例（カルシウムの摂取量 2.8～16.5 g/日）を検討し、我が国におけるカルシウム摂取量の LOAEL を、Carroll & Clark（1983）で報告されている 2.8 g/日としている。」は削除する方向が良いと思います。

1
2 **f.g.** 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）
3 で引用（Muldowney & Mazbar（1996））

4 骨粗鬆症を予防する目的で、大量のヨーグルトと炭酸カルシウム（カルシウ
5 ムとして最低 1.7 g/日、摂取期間不明）を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発
6 症した 1 症例（35 歳女性）が報告されている。（参照 1 7）【2 2】

7
8 **g.h.** 症例報告レビュー（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
9 （2013）で引用（Medarov（2009））

10 ミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われており、その結果、
11 カルシウムサプリメント 2 mg/kg 体重/日以下の摂取では健康に問題はないと
12 する知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取でも、さらに誘発因子が重
13 なった場合には、ミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する知見が認
14 められる。（参照 1 7）【2 2】

15
【第 2 回と同様です】

瀧本専門委員：

腎結石以降は、患者群とコントロールとで摂取状況を比べた症例対象研究、ベースラインでの摂取量で群分けしてその後の発症率や死亡率を比べたコホート研究、サプリ等で摂取させてアウトカムを比較した介入研究、そして最後に複数の研究をまとめたメタ解析研究、のように分けてはどうでしょうか。

腎結石以降は、

- ・患者群とコントロールとで摂取状況を比べた症例対象研究
- ・ベースラインでの摂取量で群分けしてその後の発症率や死亡率を比べたコホート研究

- ・サプリ等で摂取させてアウトカムを比較した介入研究
 - ・そして最後に複数の研究をまとめたメタ解析研究
- のように分けてはどうでしょうか。

介入研究はコホート研究や症例対照研究の後に来るのが自然ではないかと思えます。コホート研究や症例対照研究は分析疫学的手法であり、要因（今回は高カルシウム摂取）がもたらす健康影響を「検証する」手法です。一方、介入研究は、高カルシウム摂取が有益であるとの仮定のもとで、人為的に摂取させて疾患罹患などを評価する研究です。今回の場合は、有益だと思って投与したら予想外のアウトカムがあったという結果が中心になろうかと思えます。本来は、ベネフィットの評価のために用いられる研究手法です。時間があれば、当日説明をさせていただきます。

事務局より：

いただいた並べ替えについての御意見について、ワーキンググループで御議論をいただければ幸いです。

1

上西専門委員：

これ以降、事務局の並べ替えで結構だと思えます。

2

3

② 腎結石

4

事務局より：

第2回の御議論を踏まえ、「② 腎結石」以降について、項目の並べ替えを行いました。（なお、項目の番号のアルファベットは、第2回ワーキンググループ資料のままとしてございます。）

「② 腎結石」については、次のように並べ替えましたが、いかがでしょうか。

- ・サプリメント：f（症例対照）
- ・サプリメント+ビタミンD：b（介入研究）
- ・サプリメント+食事：e（コホート）、a（介入）
- ・食事：c（断面研究）、d（コホート）
- ・まとめ：g

5

<サプリメント>

7 f. 症例対照研究 ~~（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~

1 ~~及び NIH (2011) で引用~~ (Hall ら (2001))

2 米国で腎結石に罹患している閉経後女性 1,179 例について、症例対照研究を
3 実施している。

4 その結果、カルシウムサプリメントの摂取量が 500 mg/日以上で、腎結
5 石リスクの低下が認められたとしている。

6 Hall らは、カルシウムサプリメントの摂取量が低いことは、閉経後女性にお
7 ける腎結石のリスク因子となるとしている。(参照 ~~1-7、7-6~~) **【~~2-2、事務局~~**
8 **~~追加文献 1-1 事務局追加文献 6-9~~】**

9 **【第 2 回と同様です】**

瀧本専門委員：

元の論文 (Am J Med Sci. 2001 Jul;322(1):12-8.) ではこう記載されていま
す。” A case-control ancillary study was conducted on 27,410 (white or black)
women enrolled in the 9 southern WHI clinical centers. There were 1,179
cases (4.3%) of kidney stones at the baseline evaluation.”調査対象者の総人数
は 27410 人で、うち 1179 人が腎結石罹患患者です。

10
11 <サプリメント+ビタミン D>

12 b. 介入研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)、IOM~~
13 ~~(1997) 及び NIH (2011) で引用~~ (Jackson ら (2006))

14 閉経後女性 36,282 例 (50~79 歳) に、大腿骨頸部及びその他の部位の骨折
15 予防のために、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg/日) 及びビタミン
16 D₃ (400 IU) 又はプラセボを 7 年間摂取させる介入研究が実施されている。

17 その結果、カルシウム+ビタミン D 摂取群のうち 449 例、プラセボ投与群の
18 うち 381 例が腎結石に罹患した。

19 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
20 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
21 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。

22 Jackson らは、閉経後女性へのカルシウムとビタミン D の摂取により、腎結
23 石リスクの増加が認められるとしている。

24 なお、IOM (2011) NIH は、本知見を 5051 歳以上の成人の NOAEL の根拠
25 とし、51 歳以上の成人の U L を 2,000mg としている。(参照 ~~1-7、2-2、7-1-~~
26 ~~7-7~~) **【~~2-2、2-3、事務局追加文献 1-1、事務局追加文献 3-5~~】**

27
28 <サプリメント+食事>

29 e. コホート研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)、-~~
30 ~~SCF (2003) 及び NIH (2011) で引用~~ (Curhan ら (1997))

1 腎結石の既往歴のない女性 91,731 例 (34~59 歳) について、12 年間のコホ
2 ート研究が実施されている。

3 その結果、調査対象者のうち 67%がカルシウムサプリメントを摂取しており、
4 864 症例が症候性腎結石に罹患した。

5 可能性のある交絡因子による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カル
6 ルシウムの摂取量の 5 分位を用いて群間比較を行ったところ、摂取量が 488
7 mg/日以下の群と比較した場合、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~
8 0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石のリスクに負の相関が認め
9 られた。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
10 (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、サ
11 プリメントからのカルシウム摂取量が 1~100 mg/日の群で 1.26 (95%CI=0.79
12 ~2.00) であった。

13 Curhan らは、食事性カルシウムの摂取量が増えると症候性腎結石リスクは
14 減少するの増大に負の相関が、カルシウムサプリメントの摂取量とは腎結石リ
15 スクをの増大するかもしれないに正の相関が認められるとしている。(参照 1-7、
16 2-5、7-6、7-8) 【2-2、2-6、事務局追加文献 1-1 事務局追加文献 4-0】
17

上西専門委員：

最終段落について、修正しました。

18
19 a. 介入研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)、SCF~~
20 ~~-(2003) 及び IOM (1997) で引用~~ (Burtis ら (1994))

21 シュウ酸カルシウム腎結石の患者 282 例 (14~74 歳 (中央値 42 歳)、高カル
22 ルシウム尿症患者 124 例を含む) に、カルシウムとナトリウムを制限した食事
23 及びカルシウムグルコネートと牛乳 (カルシウムとして 1,000 mg/日) を、7
24 ~10 日間経口摂取させる介入研究が実施されている。

25 IOM は、本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で 1,685 mg/日、女性で
26 866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症⁽²⁹⁾ の NOAEL となると推定してい
27 る。これらは腎結石患者における値であり、保守的な見積もりであるとしてい
28 る。

29 SCF は、同じく本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で 2,243 mg/日、
30 女性で 1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症⁽³⁰⁾ 発生の NOAEL とな
31 と推定している。(参照 1-7、2-2、2-5、7-9) 【2-2、2-3、2-6、事務局

²⁹ FNB は、ナトリウムの排泄が 150 mmol/日、カルシウムの尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性 250 mg/日以上をカルシウム尿症としている。

³⁰ SCF は、ナトリウムの排泄が 100 mmol/日、カルシウムの尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性で 250 mg/日以上をカルシウム尿症としている。

1 追加文献 3 6】

2
3 ＜食事＞

4 c. ~~断面研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及~~
5 ~~びSCF（2003）で引用（Kruse ら（1984）及び Moore ら（1978））~~

6 小児 1,013 例（6～17.9 歳：女児 529 例、男児 484 例）及び小児 273 例（女
7 児 130 例、男児 143 例）について、食後の尿中カルシウム/クレアチニン比率
8 の調査が実施されている。

9 その結果、それぞれ 39 例（3.8%）及び 8 例（2.9%）に、先天的な要因が考
10 えられる突発性高カルシウム尿症及びカルシウムの尿中排泄の上昇が認められ
11 た。

12 SCF は、腎結石の最も高いリスク因子は、遺伝的異常による突発性高カルシ
13 ウム尿症と考え、カルシウムの摂取によるものとは判断しないこととしている。

14 （参照 1 7、2 5、8 0、8 1）【~~2 2、2 6、事務局追加文献 3 7、事務局~~
15 ~~追加文献 3 8~~】

16
【第 2 回と同様です】

瀧本専門委員：

引用されている文献はコホート研究ではなく断面研究です。

事務局より：

御指摘を踏まえ、項目名を修正いたしました。

瀧本専門委員：

本文を修正しました。

Kruse らの論文（Eur J Pediatr. 1984 Nov;143(1):25-31.）では”In 39 (3.8%)
of them, 21 girls, and 18 boys, the Ca excretion was elevated in both urine
specimens.”とあります。39 例中 36 例により詳細な検査をしており、先天的な
要因が考えられるとしています。「遺伝的異常」だと言い過ぎかもしれません。

事務局より：

御指摘を踏まえ、「遺伝的異常による」を「先天的な要因が考えられる」に置
き換えました。

17
18 d. ~~コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）~~
19 ~~で引用（SCF（2003）及び NIH（2011）で引用（Curhan ら（1993）））~~

20 腎結石の既往歴のない男性 45,619 例（40～75 歳）について、4 年間のコホ

1 ート研究が実施されている。

2 その結果、505 例が腎結石に罹患した。

3 年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量
4 が 1,049 mg/日以下の群と比較した場合、6,059 mg/日以上で 0.56
5 (95%CI=0.43~0.73)、同じ群についてアルコール、食事性動物たん白質、カ
6 リウム、飲料水摂取の有無による調整を行った相対危険度は 0.66 (95%CI=0.49
7 ~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
8 認められた。

9 また、腎結石のリスクについて、動物性たん白質の摂取量とは正の相関が、
10 カリウムや飲料水の摂取とは負の相関が認められる。(参照 1-7-8-2) 【2-2-事
11 務局追加文献 3-9】

12 <まとめ>

13 g. 腎結石リスクのまとめ ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」~~
14 ~~(2013) で引用~~ (SCF (2003))

15 SCF は、カルシウム摂取と腎結石のリスクとの関連に関する疫学研究及びカ
16 ルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と
17 腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかったとしている。(参照
18 2-5-1-7) 【2-6-2-2】

19 **【第1回と同様です】**

20 吉田専門委員：

腎結石にはリンの摂取量の影響もあり、カルシウム摂取量のみで論じると矛盾した結果が出てくるのは当然と思います。

21 ③ 前立腺癌

22 事務局より：

23 第2回の御議論を踏まえ、「③ 前立腺癌」について、次のように並べ替え
ましたが、いかがでしょうか。

- ・サプリメント：d (コホート)
- ・サプリメント+ビタミンD：j (コホート)
- ・サプリメント+食事：b (コホート)、f (コホート)
- ・食事：m (症例対照)、n (症例対照)、c (コホート)、e (コホート)、
h (コホート)、i (コホート)、k (コホート)、l (コホート)、
a (コホート研究のメタアナリシス)、g (コホート研究のメタア

ナリシス)

1
2 <サプリメント>

3 d. コホート研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
4 ~~及びNIH (2011) で引用~~ (Chan ら (2000))

5 フィンランドの喫煙男性 27,062 例について、8 年間のコホート研究を実施し
6 ている。

7 その結果、184 例が前立腺癌に罹患した。

8 年齢、喫煙状態、Body Mass Index (BMI)、総エネルギー量、教育、サブ
9 リメント摂取群について調整を行ったところ、カルシウム及びリン酸の摂取量
10 と前立腺癌のリスクの上昇との明らかな関連は認められなかった。(参照 ~~1-7、~~
11 ~~7-6 8 3~~) **【~~2-2、事務局追加文献 1-1 事務局追加文献 6 6~~】**

12 **【第 2 回と同様です】**

瀧本専門委員：

この研究は、The ATBC Study was a randomized 2 x 2 trial of alpha-tocopherol and beta-carotene on lung cancer incidence conducted among Finnish male smokers とのことで、肺がん予防目的サプリ投与の介入研究参加者のコホートです。「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用されていますが、特殊な集団なので引用しなくてもよいかもしれません。

事務局より：

本研究について、削除すべきか否か、ワーキンググループで御議論いただきたく存じます。

13 上西専門委員：

「影響なし」なので、参考程度でこのままでも良いと思います。

14
15 <サプリメント+ビタミンD>

16 j. コホート研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
17 ~~で引用 (AHRQ (2009) で引用~~ (Giovannucci ら (2006)))

18 健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例 (40~75 歳) について、16 年間のコ
19 ホート研究が実施されている。

20 その結果、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性癌、312

1 例が致死性癌であった。

2 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
3 (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～
4 1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17～3.01)、2,000 mg/日以上で 2.43
5 (95%CI=1.32～4.48) であった。

6 Giovannucci らは、カルシウムの摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性
7 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
8 められるとしている。

9 前立腺癌のグレードごとの相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500 mg/日
10 以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で悪性度の高い前立腺癌 (グ
11 ーソン分類 7 以上) で 1.89 (95%CI=1.32～2.71)、限局型で悪性度の低い (グ
12 ーソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50～1.25) であった。

13 Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死
14 性の癌のリスクと相関がある。(参照 [1-7-8-4](#)) 【~~2-2~~事務局追加文献 5 0】

15 16 ＜サプリメント+食事＞

17 ~~b. コホート研究 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~ 18 ~~及び NIH (2011) で引用 (Giovannucci ら (1998))~~

19 癌の既往歴のない男性 47,781 例 (40～75 歳) について、コホート研究が実
20 施されている。

21 その結果、1986～1994 年の間に、1,369 例の前立腺癌 (stageA1 を除く) の
22 発生があり、423 例が進行性の前立腺癌に罹患した。

23 前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) 500
24 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で 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)
25 であった。
26

27 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を示し
28 た。(参照 ~~1-7-7-6-8-5~~) 【~~2-2、事務局追加文献 1-1~~事務局追加文献 4 2】

29 30 ~~f. コホート研究 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~ 31 ~~で引用 (AHRQ³¹⁾ (2009) 及び NIH (2011) で引用 (Rodrigue ら (2003))~~

32 男性 65,321 例について、7 年間の追跡研究が実施されている。

33 その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患した。

34 前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) が 700
35 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.2 (95%CI=1.0～1.6)、
36 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/

³¹ The Agency for Healthcare Research and Quality

1 日以上の群で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であり、それ以下の食事性カルシウムの
2 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。

3 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 例)
4 についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日以下の摂取群と比
5 較した場合、2,000 mg/日以上群で、1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシ
6 ウム摂取量が 2,000 mg/日以上群で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であった。

7 Rodrigue らは、総カルシウム摂取量と前立腺癌のリスク上昇に強い相関が認
8 められるとしている。(参照 [1-7、7-6-8-6](#))【[2-2、事務局追加文献 1-1 事務局
9 追加文献 4-6](#)】

11 <食事>

12 m. 症例対照研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
13 ~~及び NIH (2011) で引用~~ (Vlajinac ら (1997))

14 セルビア (ユーゴスラビア) における前立腺癌症例 101 例及び対照群 202 例
15 を基に、症例対照研究が実施されている。

16 その結果、摂取量で均等 3 群に分けたところ、摂取量が最も低い群と比較し
17 て最も高い群で前立腺がんのオッズ比が可能性のある交絡因子による調整を行
18 ったオッズ比は、カルシウムの非摂取群と比較した場合、摂取群で 0.37
19 (95%CI=0.14~0.99) であった。(参照 [1-7、7-6-8-7](#))【[2-2、事務局追加
20 文献 1-1 事務局追加文献 6-7](#)】

21 瀧本専門委員 :

元の論文の Abstract には “a protective effect was found for the highest tertile of α -tocopherol (OR = 0.15, 95% CI = 0.05–0.53), calcium (OR = 0.37, 95% CI = 0.14–0.99) and iron intake (OR = 0.34, 95% CI = 0.12–0.95).” とあります。摂取量で均等 3 群に分けたところ、摂取量が最も低い群と比較して最も高い群で前立腺がんのオッズ比が 0.37 (95%CI=0.14~0.99) であった、が正しい記述かと思えます。

事務局より :

御指摘を踏まえ、修正いたしました。

22
23
24 n. 症例対照研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
25 ~~及び NIH (2011) で引用~~ (Chan ら (1998))

26 スウェーデンのエレブルー県における前立腺癌症例 526 例及び対照群 536 例
27 を基に、症例対照研究が実施されている。

1 その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙、総エネルギー量及びリン酸の摂
2 取量について調整を行った相対危険度は、カルシウムの摂取量が 825 mg/日以
3 下の群と比較した場合、1,183 mg/日以上以上の群で 1.91 (95%CI=1.23~2.97)、
4 転移性の前立腺癌に限ると 2.64 (95%CI=1.24~5.61) であった。

5 Chan らは、カルシウムの摂取は単独で前立腺癌の予測因子となり、乳製品
6 を高用量摂取することにより、前立腺癌リスクが 50%上昇したとしている。(参
7 照 ~~1-7、7-6-8-8~~) **【~~2-2、事務局追加文献1-1事務局追加文献6-8~~】**

8 **【第2回と同様です】**

瀧本専門委員：

本文2段落目の3行目、「1,183 mg/日以上の群で」に修正しました。

9
10 c. コホート研究 ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
11 ~~及び NIH (2011) で引用~~ (Schuurman ら (1999))

12 オランダの男性 58,279 例 (55~69 歳) について、6.3 年間のコホート研究
13 が実施されている。

14 その結果、642 例が前立腺癌に罹患した。

15 年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階級について調整を行ったところ、前立
16 腺癌のリスクについて、新鮮な肉、魚、チーズ及び卵の摂取量との関連は認め
17 られなかったが、塩漬け肉及び乳製品の摂取量とは正の相関が認められた。

18 エネルギー調整後のカルシウム又はたんぱく質の摂取量と前立腺癌のリスク
19 とは相関は認められなかった。

20 Schuurman らは、食事と進行性前立腺癌のリスクの上昇に強い関連は認め
21 られなかったとしている。(参照 ~~1-7、7-6-8-9~~) **【~~2-2、事務局追加文献1-1~~**
22 **~~事務局追加文献4-3~~】**

23
24 e. コホート研究 ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
25 ~~及び NIH (2011) で引用~~ (Chan ら (2001))

26 米国の男性 20,885 例について、11 年間の追跡コホート研究が実施されてい
27 る。

28 その結果、1,012 例が前立腺癌に罹患した。

29 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
30 相対危険度は、乳製品の摂取量が 0.5 杯⁽³²⁾/日以下の群と比較した場合、2.5
31 杯/日以上以上の群で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム
32 摂取量が 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上以上の群で 1.32

³² 「杯」は、原文では serving と記載されている。

1 (95%CI=1.08~1.63) とされている。

2 Chan らは、本結果は、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスク
3 の上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものであるとしている。(参照1-
4 7、7-6-90)【2-2、事務局追加文献1-1事務局追加文献44】

5
【第2回と同様です】

瀧本専門委員：

「杯」は、原文では serving です。

6
7 h. コホート研究—(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
8 及びNIH(2011)で引用 (Tseng ら (2005))

9 男性 3,612 例について、7.7 年間のコホート研究が実施されている。

10 その結果、131 例が前立腺癌に罹患した。

11 前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 5 杯⁽³²⁾/日の群と比較した場合、
12 21 杯/日の群で 2.2 (95%CI=1.2~3.9)、低脂肪乳の摂取量が 0 杯/日の群と比
13 較した場合、7 杯/日の群で 1.5 (95%CI=1.1~2.2)、全乳の摂取量が 0 杯/日の
14 群と比較した場合、7 杯/日の群で 0.8 (95%CI=0.5~1.3)、食事性カルシウム
15 の摂取量が 455.4 mg/日の群と比較した場合、920.6 mg/日の群で 2.2
16 (95%CI=1.4~3.5) であった。

17 カルシウム摂取量について調整を行ったところ、ビタミン D とリン酸のいず
18 れも前立腺癌リスクとの相関は認められなかった。

19 Tseng らは、食事性カルシウムの摂取は前立腺癌のリスクと強い相関がある
20 としている。(参照1-7、7-6-91)【2-2、事務局追加文献1-1事務局追加文
21 献48】

22
瀧本専門委員：

「杯」は原文では serving です。

23
24 i. コホート研究—(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
25 及びNIH(2011)で引用 (Kesse ら (2006))

26 男性 2,776 例について、7.7 年間の追跡研究が実施されている。

27 その結果、69 例が前立腺癌に罹患した。

28 前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 725 mg/日以下の群と比較
29 した場合、1,081 mg/日以上群で 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品
30 を摂取しない群と比較した場合、摂取量が 200 g/日増加するごとに相対危険度
31 は 35%増加した (摂取量が 200g の場合、相対危険度は 1.35 (95%CI=1.02~

1 1.78) であった)。また、カルシウム摂取量による調整を行ったところ、ヨーグ
2 ルトの摂取量が 125 g/日 増加するごとに、相対危険度は 61%増加した (摂取
3 量が 125g の場合、相対危険度は 1.61 (95%CI=1.07~2.43) であった)。

4 Kesse らは、乳製品の摂取は、カルシウムの含有量によっては前立腺癌のリ
5 スクの上昇との関連が認められるとしている。また、カルシウムの摂取量とは
6 関係なく、ヨーグルトの摂取量が増えるに従い前立腺癌のリスクも上昇するこ
7 とから、他の因子の関連も疑われるとしている。(参照 ~~1-7、7-6-9-2~~) ~~【2-2、~~
8 ~~事務局追加文献 1-1 事務局追加文献 4-9~~】

9 **【第 2 回と同様です】**

瀧本専門委員：

本文 4 行目「乳製品を摂取しない群と比較した場合、摂取量が 200 g/日の群
で 1.35 (95%CI=1.02~1.78) であった。」について、引用が間違っています。

A linear trend towards an increase in the risk of prostate cancer among
subjects with increasing consumption of total dairy products was suspected
($P < 0.04$), with RR (95 % CI) equal to 1.35 (1.02, 1.78) for an increase in
dairy food consumption of 200 g.

乳製品の摂取量が 200g 増えるごとにリスクが 35%増えるという意味です。

事務局より：

御指摘を踏まえ、修正いたしました。併せて、ヨーグルトについても、記載
を修正いたしました。

10
11 k. ~~コホート研究 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
12 ~~で引用 (AHRQ (2009) 及び NIH (2011) で引用 (Mitrou ら (2007)))-~~

13 フィンランドの喫煙男性 29,133 例 (50~69 歳) について、17 年間のコホー
14 ト研究が実施されている。

15 その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患した。

16 前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 1,000 mg/日未満の群と比
17 較した場合、2,000 mg/日以上群で 1.63 (95%CI=1.27~2.10) であり、乳製
18 品を低用量摂取 (中央値 122.0 g/日) した群と比較した場合、高用量摂取 (中
19 央値 380.9 g/日) した群で 1.26 (95%CI=1.04~1.51) であったが、カルシウ
20 ムの摂取量による調整を行ったところ、関連は認められなかった。

21 Mitrou らは、本研究から得られた結果は、カルシウムの摂取量の増大又は乳
22 製品に含まれる成分によって前立腺癌のリスクが増大する可能性があることが
23 示唆されるとしている。(参照 ~~1-7、7-6-9-3~~) ~~【2-2、事務局追加文献 1-1 事~~
24 ~~務局追加文献 5-1~~】

1
2 1. コホート研究 ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
3 ~~で引用 (AHRQ (2009) で引用 (Kurahashi ら (2008)))~~

4 日本人の男性 43,435 例 (45~74 歳) について、7.5 年間の多目的コホート
5 研究が実施されている。

6 その結果、329 例が前立腺癌を罹患した。

7 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
8 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、
9 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。

10 飽和脂肪酸の種類別に検討を行うと、ミリスチン酸とパルミチン酸の摂取量
11 と前立腺癌のリスクに相関が認められた。

12 Kurahashi らは、WCRF/ AICR (2007) の報告における、カルシウムの摂
13 取量と前立腺癌のリスクに相関がある可能性が高いとする評価は、乳製品の摂
14 取量が多い欧米での研究を中心とした根拠であり、日本における今回の研究で
15 は、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つた
16 としている。その理由として、日本人は欧米人と比較してカルシウムの摂取量
17 が少ないことが考えられるとしている。

18 一方、日本人男性における前立腺癌では、カルシウムの摂取量よりも飽和脂
19 肪酸の摂取量との関連が強いようにみえるが、カルシウムを多く摂取する人は
20 飽和脂肪酸も多く摂取する傾向があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全
21 に区別できていない可能性があり、どちらが影響しているのかは結論づけるこ
22 とはできなかつたとしている。(参照 [1-7-9-4](#)) **【2-2 事務局追加文献 5 2】**

23
24 a. コホート研究のメタアナリシス ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カ~~
25 ~~ルシウム」(2013) で引用 (WCRF/AICR³³⁾ (2007))~~

26 欧米におけるコホート研究の結果に基づき、メタアナリシスが実施されてい
27 る。

28 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
29 性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを増大させる可能性
30 があることが指摘されている。

31 WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、ビタミン D からの
32 1,25(OH)₂-D₃ の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が促進される可能性がある
33 としている。(参照 [1-7-9-5](#)) **【2-2 事務局追加文献 4 1】**

34 **【第 2 回と同様です】**

³³ World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research : 世界がん研究基金 / 米国がん研究協会

事務局より：

「③前立腺癌 g.」、「④循環器疾患 d.」等における、瀧本専門委員からの、見出しをメタアナリシスにしてはどうかという旨の御指摘を踏まえ、本項目についても、項目名を「コホート研究のメタアナリシス」へと変更いたしました。

1
2 g. コホート研究のメタアナリシス ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び NIH (2011) で引用 (Gao ら (2005))~~

3
4 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、コホート
5 研究に関する 12 文献 (1966～2005) に基づくメタアナリシスが実施されてい
6 る。

7 その結果、乳製品 (牛乳、チーズ、ヨーグルト) の低用量摂取群と高用量摂
8 取群間における乳製品摂取量中間値の幅は、0～1.5 杯⁽³²⁾/日から 2.0～6.3 杯/
9 日であり、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
10 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。

11 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、
12 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
13 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
14 った。

15 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
16 析を行ったところ、それぞれに正の相関が認められた。

17 進行性の前立腺癌のプールされた相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少な
18 い群と比較した場合、最も多い群で 1.33 (95%CI=1.00～1.78)、カルシウムの
19 摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.46 (95%CI=0.65～
20 3.25) であった。

21 Gao らは、乳製品又はカルシウムの摂取量は前立腺癌のリスクの上昇に関連
22 し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と相関があることが示唆されたとし
23 ている。(参照 ~~1-7、7-6-9-6~~) ~~【2-2、事務局追加文献1-1事務局追加文献4~~
24 ~~7】~~

25
上西専門委員：

ここに、Dagfinn Aune 等の 2015 年の文献を加えてはいかがでしょうか。
「Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review
and meta-analysis of cohort studies Am J Clin Nutr 2015;101:87-117」
乳製品以外のカルシウム摂取は少ない群と比較した場合、0.91 という結果
です。

【第2回と同様です】

瀧本専門委員：

本項目の1段落目の2行目で「メタアナリシス」なので、見出しも同様に
してはどうでしょうか。

事務局より：

御指摘を踏まえ、項目名を「コホート研究のメタアナリシス」へと修正い
たしました。

瀧本専門委員：

「杯」は原文では **serving** です。

また、「用量相関性解析」は、「**dose-response relationships** : 用量反応関
係を解析したところ」です。

また、「相関性」を「正の相関」へと修正しました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

~~○ 症例対照研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）
及びNIH（2011）で引用（Kristalら（1999））~~

~~前立腺癌に罹患した697例（40～64歳）及び対照群666例を基に、症例対
照研究が実施されている。~~

~~その結果、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調整を行った上でロジスティ
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週間につき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1.25
（95%CI=0.73～2.17）であった。（参照17、71）【22、事務局追加文献
11】~~

【第2回と同様です】

瀧本専門委員：

サプリメントからのカルシウム摂取量ではなく、利用頻度しか把握していま
せんので、この研究は含めなくてよいように思いますがいかがでしょうか。

16

事務局より：

第2回の御議論を踏まえ、削除いたしました。

1
2
3

④ 循環器疾患

事務局より：

第2回の御議論を踏まえ、「④ 循環器疾患」について、次のように並べ替えましたが、いかがでしょうか。

- ・サプリメント：n（コホート）、b（介入）、f（介入）、g（介入研究レビュー）、d（介入研究のメタアナリシス）
- ・サプリメント+ビタミンD：m（コホート研究レビュー）、c（介入）、e（介入研究のメタアナリシス）
- ・サプリメント+ビタミンD+食事：a（介入）
- ・サプリメント+食事：h（コホート）、l（コホート）
- ・食事：i（コホート）、j（コホート）、k（コホート）

4

<サプリメント>

5

6

n. コホート研究（Michaëlsson ら（2013））

7

8

9

10

心血管疾患による死亡と長期的なカルシウムの食事による摂取及び補充的な摂取との関連性を調査するため、スウェーデンにおいて1914年～1948年に生まれた61,433名の女性を対象として平均19年間追跡調査するコホート研究が実施されている。

11

12

13

14

15

16

17

18

食事によるカルシウム摂取量に伴うリスクのパターンは、非直線的であり、高い確率で最高摂取量（1400mg/日以上）の周りに集中していた。摂取量600mg/日～1000mg/日と比較すると、摂取量1400mg/日を超えると、全ての原因について（ハザード比1.40、95%信頼性区間1.17～1.67）、心血管疾患について（ハザード比1.49、95%信頼性区間1.09～2.02）虚血性心疾患について（ハザード比2.14、95%信頼性区間1.48～3.09）と高い死亡率と関連しており、脳卒中について（ハザード比0.73、95%信頼性区間0.33～1.65）関連性はなかった。

19

20

21

またマージナル構造モデルを含む、感受性分析の結果、食事による低カルシウム摂取（600mg/日未満）または総カルシウム摂取量が低及び高い場合の高い死亡率については、関連性は明らかでなかった。

22

23

24

25

カルシウム錠（使用者6%：錠当たり500mgのカルシウム）の使用は、概して、すべての原因または特定の死亡の原因に関連していなかった。しかし、食事で1400mg/日を超えてカルシウムを摂取しているカルシウムタブレット使用者の間で、すべての死亡原因についてのハザード比が2.57（95%信頼区間

1 1.19～5.55) であった。

2 Michaëlsson らは、女性においてカルシウムの高摂取は、脳卒中は除き、す
3 べての原因及び心血管疾患による高い死亡率と関連するとしている。(参照
4 9 7) 【事務局追加文献 1 5】

5
6 **b. 介入研究—(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
7 び日本人の食事摂取基準(2015) 策定検討会報告書で引用(Bolland ら (2008))**

8 閉経後の女性 732 例にクエン酸カルシウム(カルシウムとして 1,000 mg/日)、
9 739 例にプラセボを 5 年間にわたり投与する介入試験が実施されている。

10 その結果、心筋梗塞の発生数はカルシウム投与群では 31 例で 45 回、対照群
11 では 14 例で 19 回(相対危険度 2.24 (95%CI=1.20～4.17)) であり、複合型の
12 発生数はカルシウム投与群では 69 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回(相対危
13 険度 1.66 (95%CI=1.15～2.40)) であった。

14 心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群では 21 例で 24 回、対照群では 10
15 例で 10 回(相対危険度 2.12 (95%CI=1.01～4.47)) であり、複合型(心筋梗
16 塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの)の発生数はカルシウム投与
17 群では 51 例で 61 回、対照群では 35 例で 36 回(相対危険度 1.47 (95%CI=0.97
18 ～2.23)) であった。

19 また、ニュージーランドの入院登録データベースに未登録の分も追加すると、
20 各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.49 (95%CI=0.86～2.57)、脳卒中で 1.37
21 (95%CI=0.83～2.28)、複合型で 1.21 (95%CI=0.84～1.74) であった。また、
22 それぞれの疾患のリスク比は 1.67 (95%CI=0.98～2.87)、1.45 (95%CI=0.88
23 ～2.49)、1.43 (95%CI=1.01～2.04) であった。

24 Bolland らは、健康な閉経後女性において、カルシウムサプリメントの摂取
25 により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇する事が示唆されるとしてい
26 る。(参照 ~~6、17~~ 9 8) 【~~2 0、2 2~~ 事務局追加文献 5 5】

27
【第 1 回と同様です】

事務局より：

日本人の食事摂取基準(2010 年度版)では、心筋梗塞または脳卒中等の循環器疾患の発症率が高かったとの Bolland ら(2008)の報告に対し、上述のとおり
のコメントが記述されています。一方、日本人の食事摂取基準(2015 年度版)
では、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してい
るとの Bolland ら(2008 及び 2010)の報告について、Spence and Weaver
(2013)のレビューを引用して、様々な意見があるとのコメントが記載されて
います。引用文献が、2010 年版と 2015 年版で異なることから、引用文献を日
本人の食事摂取基準(2015 年度版)に変更するにあたり、添加物評価書「酢酸

カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)に記載のあった“日本人の食事摂取基準(2010年度版)…”の記述を削除してもよろしいでしょうか。

上西専門委員：

「ただし、日本人の食事摂取基準(2010年度版)では、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされている。」は削除が良いと思います。

事務局より：

御指摘を踏まえ、削除いたしました。

1
2 f. 介入研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)及
3 ~~びNIH(2011)で引用~~(Lewisら(2011))

4 女性1,460例(75.1±2.7歳)に炭酸カルシウムサプリメント1,200mg/日(カル
5 シウムとして480mg)を5年間にわたり投与し、投与期間終了後に4.5年
6 間追跡する計9.5年間の無作為割付比較介入試験が実施されている。

7 その結果、アテローム性動脈硬化症における死亡と最初の来院を合わせてエン
8 ドポイントとしたハザード比は、投与5年目で0.938(95%CI=0.690~1.275)
9 であり、9.5年目で0.919(95%CI=0.737~1.146)であった。

10 研究開始時にアテローム性心血管疾患を有する患者における5年間のカルシ
11 ウムサプリメントの摂取は、同疾患を有する患者のリスクの有意な減少と関連
12 があり、多変量補正されたハザード比は0.438(95%CI=0.246~0.781)であ
13 った。また、カルシウムサプリメントの投与量と高齢女性のアテローム性動脈
14 硬化症との関連性は明らかではないとしている。(参照~~17、7699~~)【~~22、~~
15 ~~事務局追加文献1-1事務局追加文献58~~】

16
【第2回と同様です】

瀧本専門委員：

最終段落の1行目「Lewisらは、カルシウムサプリメントの摂取により、ア
テローム性心血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性
があるとしている。」については、上の文では有意差がないことが述べられてい
るのに、内容が矛盾しています。元の論文では、In those who had ASVD at
baseline, the 5-year analysis showed that calcium supplementation was
associated with a significant decrease in the risk of participants sustaining
ASVD events (age-adjusted HR = 0.637, 95% CI 0.392–1.034;
multivariate-adjusted HR = 0.438, 95% CI 0.246–0.781, p = .005). ですので、

こちらを追記してはいかがでしょうか。

事務局より：

いただいた御指摘を踏まえ、元の文章「Lewis らは、カルシウムサプリメントの摂取により、アテローム性心血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性があるとしている。」を削除し、「研究開始時にアテローム性心血管疾患を有する患者における 5 年間のカルシウムサプリメントの摂取は、同疾患を有する患者のリスクの有意な減少と関連があり、多変量補正されたハザード比は 0.438 (95% CI=0.246~0.781) であった。」を追記いたしました。ご確認ください。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

g. 介入研究レビュー (Spence & Weaver (2013))

カルシウムサプリメントの摂取と心血管疾患のリスクの増加との関連性を評価するために、システマティックレビューやメタアナリシスを含むレビューが行われている。

骨折の発生率における炭酸カルシウム及び/又はビタミンDの影響を調査することを目的とした、CAIFOS⁽³⁴⁾、RECORD⁽³⁵⁾及びWHI CaD⁽³⁶⁾といった研究を含む大規模な研究では、心血管系の事象の発生率及び死亡率におけるサプリメントの使用について、有意な影響はなかった旨が報告されている。

また、Bollandら(2011)は、無作為割付比較試験における個人的なカルシウムサプリメントの頻繁な使用が、カルシウムとビタミンDの心血管系のリスクにおける悪影響を不明瞭にするかもしれないという仮説を提唱し、個人的なカルシウムサプリメントを摂取しておらず、無作為割付比較試験でカルシウムとビタミンDを摂取する被験者は、心血管系疾患、特に心筋梗塞のリスクを増加させると結論付けている。

Spence & Weaverは、Bollandら(2011)のメタアナリシスに対して、Lewisら(2011)の研究が含まれておらず、Lewisら(2011)の研究が含まれていれば、カルシウムの補給による心筋梗塞の間の相対危険度は有意ではなかった可能性があること、カルシウムサプリメントを個人的に摂取している集団では、無作為割付比較試験におけるカルシウムとビタミンD摂取で健康被害が生じやすいと考えられるにもかかわらず、この集団では有意な影響が認められていないこと、メタアナリシスに用いた報告はカルシウム摂取による心血管疾患への悪影響を検討するためにデザインされたものではないこと、レビューされた大部分の研究では、カルシウムサプリメントの摂取によって、心血管系疾患又は

³⁴ Calcium Intake Fracture Outcome Study

³⁵ Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D

³⁶ Women's Health Initiative Calcium/vitamin D Supplementation Study

1 そのエンドポイントについて、統計学的に有意な悪影響を示さなかったことを、
2 引用するとともに指摘している。また、リスク増加の可能性を示す研究がある
3 一方、これらの知見は一貫性がなく、メカニズムの解明の必要性もあるとする
4 とともに、血管の石灰化や血管の疾患におけるカルシウム摂取の影響を理解す
5 るためには、摂取量や起源も含め、より多くの実験データが必要であるとして
6 いる。(参照 100)【33】

7
8 d. 介入研究のメタアナリシス—(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシ
9 ウム」(2013)、NIH (2011)、EFSA (2011) 及び「日本人の食事摂取基準 (2015
10 年版)」~~策定検討会報告書~~で引用 (Bolland ら (2010))

11 100 例以上 (平均年齢 40 歳以上) にカルシウムサプリメント (500 mg/日以
12 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、
13 合計約 12,000 例を基にしたメタアナリシスが実施されている。

14 5 つの研究の個人別データを再解析したところ (8,151 例、追跡期間の中央
15 値 3.6 年、四分位範囲 2.7~4.3 年)、年齢、性別、喫煙状態、糖尿病、脂質異
16 常症、高血圧及び冠状動脈疾患の既往歴で調整を行った各疾患発症のハザード
17 比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で 1.31
18 (95%CI=1.02~1.67)、脳卒中で 1.20 (95%CI=0.96~1.50)、複合型 (心筋梗
19 塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの) で 1.18 (95%CI=1.00~1.39)、
20 死亡で 1.09 (95%CI=0.96~1.23) であった。

21 また、11 の介入試験の個別データの再解析 (11,921 例、平均値 4.0 年) にお
22 いて、296 例 (対照群では 130 例、カルシウム投与群では 166 例) で心筋梗塞
23 の発症が認められ、各疾患のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カル
24 シウム摂取群の心筋梗塞で 1.27 (95%CI=1.01~1.59) であったが、脳卒中、
25 複合型及び死亡ではカルシウム投与と罹患率の関連は認められなかった。

26 Bolland 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
27 せるとしている。

28 なお、NIH (2011) の報告によれば、本知見に疑問があるとの指摘がなされ
29 ている。(参照 ~~6、17、21、101、102~~)【~~20、22、18、事務局~~
30 ~~追加文献 11、事務局追加文献 57~~】

31 【第 1 回と同様です】

松井専門委員：

NIH (2016) や、Prentice ら (2013) でも、カルシウムサプリメントの摂取
とイベントの発生の間の因果関係には否定的です。

【第2回と同様です】

瀧本専門委員：

この研究もメタアナリシスでは？ 介入研究のメタアナリシスとしてはどうですか。

事務局より：

御指摘を踏まえ、項目名を「介入研究のメタアナリシス」といたしました。

瀧本専門委員：

2段落目のはじめ「5つの患者レベル試験」は、原文は Patient level data です。「5つの研究の個人別データを再解析したところ」、ではないでしょうか。

2段落目、1行目のカッコ内を「追跡期間の中央値 3.6年」へと修正し、3行目「各疾患発症のハザード比は、」へと修正しました。

また、3段落目の1行目「11の試験レベル試験」は、原文は trial level data です。これも「介入試験の個別データの再解析」ではないでしょうか。

事務局より：

御指摘を踏まえ修正いたしました。

1

2 <サプリメント+ビタミンD>

3 m. コホート研究レビュー(添加物評価書「~~酢酸カルシウム及び酸化カルシウム~~

4 ~~-(2013) 及び NIH (2011) で引用 (Wang ら (2010))~~

5 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

6 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

7 た17文献(1966~2009)のレビューを実施している。

8 その結果、健常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

9 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。

10 Wang らは、限られたデータに基づく考察ではあるが、カルシウムサプリメ

11 ントの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。(参照~~1-7、~~

12 ~~7-6 103)~~ 【~~2-2、事務局追加文献1-1事務局追加文献64~~】

13

【第1回と同様です】

松井専門委員：

上記コホート研究では、カルシウム摂取過剰の健康への悪影響を示した論文ががでていません。これらより新しく、悪影響があるとした Michaëlsson ら (2013) を引用しても良いと思います。

その場合でも、⑤を修正する必要はありません。

1
2 c. 介入研究—(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で
3 引用(AHRQ (2009))で引用 (LaCroix ら (2009))—

4 米国の閉経後女性 36,282 例 (51~82 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム
5 (1,000 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究 (二
6 重盲検、無作為割付比較試験) が実施されている。

7 その結果、総死亡数はプラセボ投与群で 807 例、カルシウム+ビタミン D 投
8 与群では 744 例 (ハザード比 0.91 (95%CI=0.83~1.01)) であった。死亡の危
9 険度について、疾患毎に分類すると、脳卒中やがんによる死亡は投与群で低下
10 傾向が認められ、冠状動脈心疾患や他の疾患では影響は認められなかった。ハ
11 ザード比を年齢別に分類すると、70 歳以下の 29,942 例で 0.89 (95%CI=0.79
12 ~1.01) であり、70 歳以上の高齢者 6,340 例では 0.95 (95%CI=0.80~1.12)
13 であった。

14 LaCroix らは、カルシウム及びビタミン D サプリメントの摂取量と心血管疾
15 患、冠状動脈疾患、脳血管疾患、がんその他の原因による死亡率について、い
16 ずれも関連は認められなかったとしている。(参照 [1-7-104](#)) 【[2-2 事務局追
17 加文献 5 6](#)】

18
19 e. 介入研究のメタアナリシス—(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシ
20 ウム」(2013)、NIH (2011) 及び EFSA (2011) で引用 (Bolland ら (2011))

21 上述の Bolland ら (2010) の報告に、さらに新しい試験成績が加えられ、こ
22 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
23 リスクの関係の調査が実施されている。

24 その結果、再分析の対象となった試験の一つであるカルシウム (1 g/日) と
25 ビタミン D (400 IU/日) を摂取した閉経後の女性 (36,282 例) を基にした 7
26 年間の大規模無作為割付比較試験において、各疾患のハザード比は、対照群と
27 比較した場合、カルシウムとビタミン D の摂取群の心血管疾患全体で 1.13~
28 1.22 の範囲であり、心筋梗塞で 1.22 (95%CI=1.00~1.50)、脳卒中で 1.17
29 (95%CI=0.95~1.44)、心筋梗塞又は冠状動脈再かん流で 1.16 (95%CI=1.01
30 ~1.34)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16 (95%CI=1.00~1.35) であり、試験開始
31 前よりカルシウム摂取していた群 (背景データ) の心血管疾患全体で 0.83~
32 1.08 の範囲であった。

33 また、複数の試験結果 20,090 人のメタアナリシスにおいて、各疾患の相対
34 危険度は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウムとビタミン D を併用し
35 た群の心筋梗塞で 1.21 (95%CI=1.01~1.44)、脳卒中で 1.20 (95%CI=1.00~
36 1.43)、心筋梗塞と脳卒中で 1.16 (95%CI=1.02~1.32) であった。

1 24,869 例の女性について約 5.9 年間実施された研究の個人別データを再解析
2 したところ、カルシウム摂取に係る各疾患のハザード比は、心筋梗塞で 1.26
3 (95%CI=1.07~1.47)、脳卒中で 1.19 (95%CI=1.02~1.39)、心筋梗塞又は脳
4 卒中で 1.17 (95%CI=1.05~1.31) であり、カルシウムとビタミン D の併用と
5 各疾患のリスクについて関連が認められた。

6 この解析では、5 年間のカルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の併用
7 による要治療数 (NNT) は心筋梗塞で 240、脳卒中で 283、複合型で 178、骨
8 折で 302 であった。

9 28,072 例の女性について 5.7 年間実施された試験をまとめた介入試験の個別
10 データを再解析したところ、カルシウムのみでの摂取又はカルシウムとビタミン
11 D の併用に係る各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.24 (95%CI=1.07~1.45)、
12 心筋梗塞と脳卒中で 1.15 (95%CI=1.03~1.27) であった。

13 Bolland 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
14 心血管疾患リスクに関連が認められたとしている。(参照 ~~1-7、2-1、7-6~~
15 ~~1-0-5~~) **【~~2-2、1-8、事務局追加文献 1-1~~事務局追加文献 6-5】**

16 **【第 2 回と同様です】**

瀧本専門委員：

これもメタアナリシスでは？

事務局より：

御指摘を踏まえ、項目名を「介入研究のメタアナリシス」といたしました。

17 **【第 2 回と同様です】**

瀧本専門委員：

本項目の 4 段落目の 1 行目「24,869 例の女性について約 5.9 年間実施された患者レベル研究においては、」の「患者レベル研究」は、「patient-level data」です。

また、6 段落目 1 行目「28,072 例の女性について 5.7 年間実施された試験をまとめた試験レベル研究においては、」の「試験レベル研究」は、「trial level data」です。

事務局より：

御指摘を踏まえ、ひとつ上の項目 (d.) に倣い、「患者レベル研究」を「研究の個人別データを再解析したところ」、「試験レベル研究」を「介入試験の個別データを再解析したところ」へと修正いたしました。このような修正による

しいでしょうか。

<サプリメント+ビタミンD+食事>

a. 介入研究 (~~添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (AHRQ (2009) 及び NIH (2011) で引用 (Hsia ら (2007))~~)

無作為抽出された閉経後の女性 36,282 例 (50~79 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究が実施されている。

その結果、プラセボ投与群のうち 475 例、カルシウム及びビタミン D 投与群のうち 499 例が心筋梗塞と冠状動脈性心臓病によって死亡した。心筋梗塞と冠状動脈性心臓病による死亡のハザード比は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウム及びビタミン D 投与群で 1.04 (95%CI=0.92~1.18) であった。また、プラセボ投与群で 377 例、カルシウム及びビタミン D 投与群の女性で 362 例が脳卒中で死亡した。脳卒中による死亡の相対危険度は同様の群間比較で 0.95 (95%CI=0.82~1.10) であった。

サブグループ解析を行ったところ、平常時にカルシウムを 1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取していた女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかった。

Hsia らは、カルシウム及びビタミン D の摂取量と、健康な閉経後女性における冠状動脈又は脳血管のリスクとの関連は認められないとしている。(参照 ~~1-7、7-6、1-0-6~~) **【2-2、事務局追加文献 1-1 事務局追加文献 5-4】**

【第 2 回と同様です】

瀧本専門委員：

3 段落目について、「サブグループ解析を行ったところ、平常時にカルシウムを 1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取するしていた女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかった。」に修正しました。

<サプリメント+食事>

h. コホート研究 (Bostick ら (1999))

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ている。

その結果、387 例が虚血性心疾患で死亡した。

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

1 た場合、1,425 mg/日以上で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを
2 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
3 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
4 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
5 (95%CI=0.40~0.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリ
6 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
7 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
8 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
9 あった。

10 Bostick 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
11 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。(参照
12 107)【事務局追加文献33】

【第2回と同様です】

瀧本専門委員：

最終段落の「Bostick 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。」について、3段落目の2~6行目「1,425 mg/日以上で 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)、」からは、その通りに
受取れません。

事務局より：

再度原著 (Bostick (1999))【事務局追加文33】を確認したところ、3段落
目の5行目「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)」について、「0.63
(95%CI=0.40~0.98)」の誤植でしたので、修正いたしました。

14
15 I. コホート研究 ~~(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~
16 ~~で引用 (AHRQ (2009) で引用 (Weng ら (2008)))~~

17 脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 例 (40 歳以上) について、10.6 年以
18 上の追跡研究が実施されている。

19 その結果、132 例が脳梗塞に罹患した。

20 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、
21 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

1 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、血中フ
2 イブリノーゲン、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
3 た脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が 592 mg/日以上との群と比較し
4 た場合、451~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、451 mg/日以下の
5 群で 1.52 (95%CI=0.98~2.35) であった。

6 Weng 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
7 るとしている。(参照 [1-7-108](#))【[2-2事務局追加文献 6 3](#)】

8 9 <食事>

10 i. ~~コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~ 11 ~~で引用(AHRQ(2009)で引用(Umesawaら(2006)))~~

12 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~
13 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
14 実施されている。

15 その結果、566 例が脳卒中(101 例がくも膜下出血、140 例が脳内出血、273
16 例が脳梗塞)、234 例が冠状動脈性心疾患によって死亡した。

17 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
18 が認められ、冠状動脈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
19 かった。

20 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
21 の相関が認められた。

22 BMI、喫煙状態、アルコール摂取量、高血圧及び肥満の既往歴、エネルギー
23 摂取量、カリウム摂取量によって調整した心血管疾患の男性及び女性の相対危
24 険度は、乳製品由来カルシウムの低用量摂取群と比較した場合、高用量群摂取
25 群で総脳卒中の男性で 0.53、女性で 0.57 (95%CI=0.34~0.81、0.38~0.86)、
26 出血性脳卒中の男性で 0.46、女性で 0.51 (95%CI=0.23~0.91、0.28~0.94)、
27 脳梗塞の男性で 0.53、女性で 0.50 (95%CI=0.29~0.99、0.27~0.95) であっ
28 た。

29 Umesawa らによれば、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウム
30 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。(参照 [1-7-109](#))

31 【[2-2事務局追加文献 6 0](#)】

32 33 j. ~~コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)~~ 34 ~~で引用(AHRQ(2009)で引用(Umesawaら(2008)))~~

35 循環器疾患やがんの既往歴のない日本人 41,526 例(40~59 歳:男性 19,947
36 例、女性 21,579 例)について、平均 12.9 年間の追跡研究が実施されている。

37 その結果、1,321 例が脳卒中(脳梗塞 664 例、脳内出血 425 例、くも膜下出
38 血 217 例)、322 例が冠状動脈性心疾患を発症した。

1 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
2 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
3 脂肪酸の摂取による調整を行った総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム
4 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)
5 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。

6 また、総脳卒中と脳梗塞の多変量解析によるハザード比は、食事性カルシウ
7 ムの摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群でそれぞれ 0.69
8 (95%CI=0.56~0.85)、0.69 (95%CI=0.52~0.93) であり、乳製品由来のカ
9 ルシウム摂取量と総脳卒中及び脳梗塞のリスクに負の相関が認められる一方、
10 食事性のカルシウムの摂取量は、冠状動脈性心疾患のリスクに相関は認められ
11 なかった。

12 なお、この試験においては、調査対象へのアンケート項目にサプリメントカ
13 ルシウムの使用量が含まれていなかったため、その影響を評価することができ
14 なかった。

15 Umesawa 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
16 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
17 ることが示唆されたとしている。（参照 [1-7-110](#)）【[2-2事務局追加文献 6 1](#)】

18
19 k. ~~コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）~~
20 ~~で引用（AHRQ（2009）で引用（Larsson ら（2008）））~~

21 脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性 26,556 例（50~69 歳）について、
22 13.6 年間のコホート研究が実施されている。

23 その結果、2,702 例が脳梗塞、383 例が脳内出血、196 例がくも膜下出血に
24 罹患した。

25 年齢、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
26 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
27 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各疾患の相対危
28 険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群の脳梗塞で 1.10
29 (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
30 で 1.56 (95%CI=0.98~2.47) であった。

31 Larsson 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
32 関は認められなかったとしている。（参照 [1-7-111](#)）【[2-2事務局追加文献 6](#)
33 [2](#)】

34
【第 2 回と同様です】

瀧本専門委員：

3 段落目の 1 行目に、「サプリメント群」とありますが、元の論文ではサプ

メントの把握は行っていないようですが…。

事務局より：

御指摘を踏まえ、「サプリメント群」を削除いたしました。

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、以下のとおり評価している。

「カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。

以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。」(参照 17)【22】

「日本人の食事摂取基準(2015年版)」策定検討会報告書は、ミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000mg/日以上での摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を 3,000mg/日としている。また、Bollandら(2008、2010)による、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とする報告に対して、Spence & Weaver(2013)を引用し、様々な議論があるとしている。(参照 6)【20】

本ワーキンググループとしては、次のように考えた。

カルシウムの過剰摂取との関連が報告されている疾患として、ミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺がん、循環器疾患があげられる。

カルシウム摂取と前立腺がん又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群及び腎結石については、因果関係があるものと判断した。

カルシウム摂取と腎結石については、介入研究の報告が2つ得られているはあるが、Burtisら(1994)は被験者が腎結石の患者であり、Jacksonら(2006)は被験者がビタミンDを併用している用量設定が2点であることから、NOAEL又はLOAELを設定するのは難しいと判断した。

ミルクアルカリ症候群については、1997年のIOMでは、LOAELを5,000 mg/

1 人/日、UF を 2 とし、UL を 2,500 mg/人/日と設定している。2011 年の IOM
2 も一部の年齢階級を除き、この値を採用しているが、近年発表されたミルクア
3 ルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/人/日のカルシウム摂取で高カルシウ
4 ム血症がみられている。日本人の食事摂取基準 2015 年版は、この値を LOAEL
5 として採用、UF を 1.2 として、UL を 2,500 mg/人/日としている。

6 サプリメント由来のカルシウムについて検討すると、1,600~2,000mg/人/日
7 日の摂取で健康障害が観察されたとの報告もあるが、1,600mg/人/日の摂取でも
8 健康障害はみられなかったとの報告もある。これらの報告から、UK EVM は
9 1,500mg/人/日をサプリメントのガイダンスレベル、CRN も 1,500mg/人/日を
10 サプリメントからの UL (ULS) としている。

11 以上より、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症
12 例報告について検討し、その結果、表 33 において、比較的カルシウムの摂取
13 量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhan ら (2004) や Caruso ら
14 (2007) の症例ではビタミン D を併用している期間があること、Kaklamanos
15 & Perros (2007) の症例では、患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があ
16 ること、Irtiza-Ali ら (2008) の症例 2 では腎疾患の病歴があること、AlMusawi
17 ら (2012) の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、
18 Kashouty ら (2011) の症例では胃酸逆流といった病歴があることから、これ
19 らを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら (2005)
20 の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000mg/人/日のカ
21 ルシウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであ
22 り、これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

23 また、本ワーキンググループは、「1. (1) ③ d. ヒトにおける試験」の知
24 見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が促進されるため、ミルクアルカリ症
25 候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら (2005) の報
26 告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、表
27 33 の症例の中で最も低い血清カルシウム濃度でミルクアルカリ症候群と診断
28 された例であり、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可
29 能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

事務局より：

第 2 回の御審議を踏まえ、IOM (2011) 等の表 33 (p72) で報告されている
ミルクアルカリ症候群の症例のうち、特にカルシウム摂取量が少ない症例につい
て、下記のとおりでした。

- ・ Javed ら (2007) の症例では、IOM (2011) では >1,000mg と記載されて
いましたが、原著を確認したところ、カルシウムの摂取量 (錠剤の錠数) は
記載がありませんでした。

- ・ Nabhan ら (2004) や Caruso ら (2007) の症例ではビタミン D を併用している期間がありました。
- ・ Kaklamanos & Perros (2007) の症例では、患者に胃粘膜びらんによる消化不良の病歴がありました。
- ・ Irtiza-Ali ら (2008) の症例 2 では腎疾患の病歴がありました。
- ・ AlMusawi ら (2012) の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴がありました。
- ・ Kashouty ら (2011) の症例では胃酸逆流といった病歴がありました。
- ・ 次に摂取量の少ない Gordon ら (2005) の症例は妊婦の報告ではあるものの病歴はなく、約 3,000mg/人/日のカルシウムを 1 か月にわたり摂取した結果、ミルクアルカリ症候群と診断されたものでした。

前回の御審議を踏まえ、Gordon ら (2005) の症例報告から、3,000mg/人/日を LOAEL と判断するとしたまとめの案文について、御検討、御指示をいただければ幸いです。

松井専門委員：

「1. 体内動態・(1) カルシウムについて・③ 分布・d. ヒトにおける試験(上西ら(2003))では、「上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。(参照17)【22】」と記述されています。

それ以外に、妊娠期には、カルシウム代謝・代謝調節が大きく変化することが知られています。妊娠中には血中 PTH 濃度が低下しますが、活性型ビタミン D 濃度は増加します。また、プロラクチンやエストロゲンが、カルシウム吸収を増加させます。実際、補足論文 01(Bailey et al., 2008)にも、「The risk of developing MAS during pregnancy is increased due to a state of increased calcium absorption, mediated by human placental lactogen, 1,25 di-hydroxy vitamin D and prolactin」との記述があります。したがって、妊娠期の情報は、一般化できない可能性があり、Gordon ら (2005) を根拠とするには注意が必要です。

UK EVM、EFSA、SCF など多くの評価書では、ミルクアルカリ症候群症例報告は、根拠として不十分であるとされていると思います。特に IOM は、1997 年版では LOAEL 設定にミルクアルカリ症候群の症例報告を用いていましたが、2011 年版では、その根拠を腎臓結石発生に変更しています。

IOM (2011) は、ミルクアルカリ症候群症例報告では、腎臓機能障害と血清クレアチニン濃度が高いことなどから、上述のように「これらのデータは健康なヒトには直接は適用できないものの、3,000mg/日のカルシウム摂取は、病歴を有するヒトには問題となることを示唆する有益なものである。」としていると思います。

ミルクアルカリ症候群の主徴として腎不全がありますので、血清中クレアチニン濃度上昇は当然のことであるのかもしれませんが、症例報告ですので、腎臓機能低下がミルクアルカリ症候群の背景にあるのか、ミルクアルカリ症候群の結果なのかが重要です。すなわち、背景にある腎臓機能低下による尿中カルシウム排泄抑制がカルシウム過剰時の高カルシウム血症の一因であるとも考えられるからです。一方、補足論文 02 (Irtiza-Ali ら, 2008) では、発症 6 ヶ月前のクレアチニン濃度は正常であり、退院時には高値であるが低下したとされています。また、補足論文 05 (Irtiza-Ali ら, 2008)、補足論文 07 (Jousten & Guffens, 2008) でも、カルシウム剤投与中止後に、退院時には高値であるが低下した、補足論文 08 (Kaklamanos ら, 2008) では正常値になったとされています。

したがって、これらでは、カルシウム過剰により血清クレアチニン濃度が上昇したと考えてよいでしょう。

根拠とするミルクアルカリ症候群症例報告には、老齢ではないこと、妊娠中ではないこと、ミルクアルカリ症候群以外の疾患が無いこと（特に、カルシウム剤補給中止後の血清クレアチニン濃度が正常に回復することなど。）が望まれると思います。

前にお示ししましたように、UK EVM は、ミルクアルカリ症候群を根拠にできないとしています。ですから本 WG の意見と異なります。もし、「⑤ヒトにおける知見のまとめ」等で UK EVM/ CRN を参照するならば、それらの根拠となった情報も示す方が良くもありません。

松井専門委員：

ミルクアルカリ症候群症例報告を根拠とする場合は

- ・老齢ではないこと、
- ・妊娠中でないこと、
- ・ミルクアルカリ症候群以外の疾患が無いこと

(IOM2011 は、血清クレアチニン濃度にかかなりこだわり、ミルクアルカリ症候群症例報告を根拠にしておりません。カルシウム剤補給中止後に血清クレアチニン濃度が正常に回復する症例ならば良いでしょう。)

が望まれると思います。

当然、カルシウム摂取量が明白であり、ビタミン D の併用使用をしていないことも重要です。

これらの条件を満足する症例報告はないように思えます。

もし、Gordon ら (2005) の報告を根拠とするならば、

一方、Gordon ら (2005) の症例は妊婦の報告ではあるものの病歴はなく、

食事以外に約 3,000mg/人/日のカルシウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものである。「妊娠中にはカルシウム吸収が促進されるため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされている。」本ワーキンググループは、「保守的に考え、」これを LOAEL の根拠とすることが適当と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日と判断した。

とすれば、「妊娠中」の問題は、解消すると思います。

松井専門委員：

今回は症例報告ですので、患者の背景食由来のカルシウム摂取量を「平均的な豪州の食事由来のカルシウム摂取量」とすることは、無理だと思います。

上西専門委員：

松井先生御提の文章案、たいへん良い案と思います。

高齢者や妊婦、他の疾患がない、ビタミン D を併用していないなどの条件でのミルクアルカリ症候群の報告はないと思います。

柴田専門委員：

本ワーキンググループとしてのまとめの文章に、違和感は感じませんでした。「Gordon ら (2005) の報告は豪州での症例であることに留意が必要である。」このような結論を記載するところでは、この文章の記載はなくてもいいのではと思いました。その代わりに、ミルクアルカリ症候群の項目で「事務局より」の提案がありますように、Gordon らの報告の概要を記載したらよいと思いました。

石見専門委員：

- ・本ワーキンググループのまとめの文章「以上より、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討し、その結果、表 33 において、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、」の、「比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち」の表現は曖昧ですので、摂取量の幅が分かれば記載すべきと考えます。
- ・食事摂取基準の UL を設定する際の LOAEL 策定には、食事を含めたカルシウムの全摂取量を基にすることが基本と考えますので、摂取量が不明であれば平均的な豪州の摂取量を考慮するべきと考えます。その場合は 3,800mg 位になるのでしょうか。日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の UL 設定には、アメリカ・カナダの UL の根拠となる LOAEL (3,000mg/日) を採用していますので、値としては 3,000mg/日が適当と思われそうですが。
- ・最終的な評価において、ULS の設定のためのサプリメントからの最低副作用

発現量を設定するのでしたら、現在の案（食事以外の摂取量 3,000mg/日）でよろしいと考えます。

1

【第1回と同様です】

事務局より：

本ワーキンググループの結論としてどのような記載が適切か、御議論をいただきたく存じます。

上西専門委員：

「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」と同じ記述が良いと思います。文章案を作成しました。

カルシウムの過剰摂取によるカルシウムアルカリ症候群のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。

2

【第2回と同様です】

祖父江専門委員：

ヒトにおける知見についてのワーキンググループとしてのまとめに関して、若干コメントがあります。

- ・前立腺がんと循環器疾患は、NOAELが取れるデータがない、という理由ではなく、エンドポイントとして適切でないので使わない、という理由にする方がよいと思います。適切なエンドポイントは、カルシウム摂取が増えることでエンドポイントの頻度が上がる因果関係がはっきりしているものです。前立腺がんと循環器疾患は因果関係がありと判断する十分な証拠がない（一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などの因果関係判断基準から考えて）点で不適切という理屈がよいと思います。ミルクアルカリ症候群と腎結石は、因果関係がはっきりしているといつてOKかと思います。
- ・食品からのカルシウム摂取とサプリメントからのカルシウム摂取を一緒にするのはではなく、UL設定の対象として、サプリメントからの摂取に限った方が

よいと思います。理由は、過剰摂取の可能性が食品からのカルシウム摂取では起こりにくいことと、食品からのカルシウム摂取量の個人推定値がサプリメントほど正確でないこと、の2点です。

- その上で、ミルクアルカリ症候群については、症例報告ではありますが、**LOAEL**をとることが、ある程度可能かと思えます。腎結石については、介入研究はありますが、用量設定が2点であることから、**NOAEL・LOAEL**はとりにくいと思えます。
- さらに、カルシウムに関して検討すべき点は、多く摂取することでのリスクだけでなく疾患予防についてベネフィットがある可能性がある点です。大腸がんについては、カルシウム摂取による予防効果が **WCRF** の判定では「1200mg/day のサプリメントで可能性あり」となっています。**AHRQ** の **US Preventive Service Task Force** では、サプリメント摂取によるがん・循環器疾患予防が推奨できるかを、利益・不利益バランスで決める（利益が不利益を上回るか）、という理屈で行っています（この場合、あまり用量のことを配慮していません）。カルシウム・サプリメントは、証拠不十分（**Insufficient**）という推奨（**recommendation**）になっています。
- ただし、評価書としてはベネフィットのことは書きにくい、ということであれば、エンドポイントを特定した形で（可能であれば複数のエンドポイントに対して）それぞれ **ULS** を提示する、ということが考えられると思えます。

WCRF: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/colorectal-bowel-cancer>

AHRQ/USPSTF: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/vitamin-supplementation-to-prevent-cancer-and-cvd-counseling?ds=1&s=supplement>

上西専門委員：

祖父江先生の御意見、賛成です。私が **NOAEL** を設定できないという文章を提案したのは、「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」の記載を重視したからです。これらのカルシウム塩と今回の炭酸カルシウムは、おそらく摂取後の動態は大きく異なることはないと思えます。したがって、「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」と同様の記載が望ましいのではないかと考えていました。

また、「**UL** 設定の対象として、サプリメントからの摂取に限った方がよい」というご意見も、そのとおりだと思います。トータルの摂取量ではなく、サプリメント由来の摂取量に限って、文献を再検討する必要があります。

そこで、祖父江先生の御意見を踏まえ、再検討しました。

カルシウムの過剰摂取が問題となる疾患としては、前立腺がん、循環器疾患、腎結石、ミルクアルカリ症候群があげられる。

一貫性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などの因果関係判断基準から考えて、カルシウム摂取と前立腺がん又は循環器疾患の関係については因果関係ありと判断する十分な証拠がないため、これらの疾患についての NOAEL を得ることはできないと判断した。

カルシウム摂取と腎結石については、介入研究はあるが、用量設定が 2 点であることから、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。

ミルクアルカリ症候群については、1997 年の IOM では、LOAEL を 5,000 mg/人/日、UF を 2 とし、UL を 2,500 mg/人/日と設定している。2011 年の IOM も一部の年齢階級を除き、この値を採用しているが、近年発表されたミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/人/日のカルシウム摂取で高カルシウム血症がみられている。日本の食事摂取基準 2015 年版は、この値を LOAEL として採用、UF を 1.2 として、UL を 2,500 mg/人/日としている。

サプリメント由来のカルシウムについて検討すると、1,600~2,000mg/人/日目の摂取で健康障害が観察されたとの報告もあるが、1,600mg/人/日の摂取でも健康障害はみられなかったとの報告もある。これらの報告から、UK EVM は 1,500mg/人/日をサプリメントのガイダンスレベル、CRN も 1,500mg/人/日をサプリメントからの UL (ULS) としている。

以上のことから、・・・【数値を設定する】というような方向ではいかがでしょうか。

事務局より：

いただいた御意見を踏まえ、ワーキンググループにて、御審議をお願い申し上げます。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

(7) 他のミネラルとの相互作用

① 他のミネラルとの相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及び びで引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）））~~）~~

カルシウムの過剰摂取（2,000 mg/日以上）により、鉄、亜鉛、マグネシウム及びビリンの吸収に影響を及ぼす可能性が示唆されている。（参照 1 7、2 5）【2 2、2 6】

【第1回と同様です】

松井専門委員：

この論文は、各ミネラルとの相互作用で引用されています。「①他のミネラルとの相互作用」を削除し、「①鉄との相互作用」からはじめるか、別の論文を参照するほうが良いでしょう。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

② 鉄との相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Sokoll & Dawson-Hughes（1992）））

閉経後女性 75 例に、食事性カルシウム（600 mg/日）に加え、炭酸カルシウム（カルシウムとして 500 mg×2 回/日）を 12 週間にわたり摂取させる試験が実施されている。

その結果、血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度並びにヘモグロビン及びヘマトクリット値に違いはなく、また、鉄のバイオアベイラビリティに負の影響は認められなかったとされている。(参照 17)【22】

【第1回と同様です】

松井専門委員：

「バイオアベイラビリティ」という言葉は、「生体利用性」など他の言葉に置き換えるべきでしょうか。

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）~~及び引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）））~~）

300 mg/食事程度の食事性カルシウムの摂取で、鉄の吸収が最も抑制されるとされている。したがって、食事性カルシウムとサプリメントカルシウムにより合計 1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合、鉄の吸収をさらに低下させることはないとされている。

一方、鉄が必要な妊婦、成長期の子供及び鉄の補充療法を行っている貧血患者については、高カルシウム食が鉄の吸収に及ぼす影響を調べる試験がさらに必要であるとしている。(参照 17、25)【22、26】

c. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）~~及び引用（SCF（2003）で引用（Daltonら（1997）））~~）

生後 3 か月の乳幼児 103 例に、カルシウム及びリン酸が含まれる乳幼児用ミルク（投与開始 4 か月後のカルシウム摂取量 1,700 mg/日、9 か月後のカルシ

1 ウム摂取量 1,560 mg/日) 又は標準的な乳幼児用ミルク (投与開始 4 か月後の
2 カルシウム摂取量 400 mg/日、9 か月後のカルシウム摂取量 350 mg/日) を投
3 与する試験が実施されている。なお、両方の乳幼児用ミルクは同様に高用量の
4 鉄 (12.8 mg/L) が含まれていたとされている。

5 その結果、1 歳に至るまでの残りの期間に、血漿フェリチン、総鉄結合能、
6 赤血球プロトポルフィリン及びヘマトクリットに変化はなかったとされている。
7 (参照 17、25) 【22、26】

8
9 d. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
10 びで引用 (SCF (2003) で引用 (Ames ら (1999)))

11 3~5 歳の幼児 11 例に、低カルシウム食 (カルシウム 502 mg/日、鉄 9 mg/
12 日含有) 又は高カルシウム食 (カルシウム 1,180 mg/日、鉄 9.7 mg/日含有) を
13 5 週間摂取させ、赤血球における鉄の取り込みについて調べる試験や、食事と
14 共に ^{44}Ca や ^{58}Fe を経口摂取した場合又は ^{46}Ca を静脈内投与した場合のカルシ
15 ウムの吸収と蓄積量について調べる試験が実施されている。

16 その結果、投与 14 日後の赤血球における鉄の取り込みについて、高カルシ
17 ウム食摂取群と低カルシウム食摂取群間に違いは認められなかったとされてい
18 る。(参照 17、25) 【22、26】

19
20 e. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
21 びで引用 (SCF (2003) で引用 (Yan ら (1996)))

22 カルシウム (280 mg/日) を従前より摂取していた女性 60 例に、炭酸カルシ
23 ウム (カルシウムとして 1,000 mg) のサプリメントを 5 週間にわたり摂取さ
24 せる試験が実施されている。

25 その結果、血漿フェリチンレベルに影響は認められなかったとしている。(参
26 照 17、25) 【22、26】

27
28 f. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
29 びで引用 (SCF (2003) で引用 (Kalkwarf & Harrast (1998)))

30 女性 158 例に炭酸カルシウム (カルシウムとして 500 mg×2 回/日) 又はプラ
31 セボを分娩後 6~12 か月の間摂取させる試験が実施されている。

32 その結果、血漿フェリチンレベルに変化は認められなかったとしている。(参
33 照 17、25) 【22、26】

34
35 g. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
36 びで引用 (SCF (2003) で引用 (Ilich-Ernst ら (1998)))

37 8~13 歳の女性 354 例にカルシウムサプリメント (カルシウムとして 500
38 mg×2 回/日) を 4 年間にわたり摂取させる試験が実施されている。

1 その結果、血漿フェリチンレベル、ヘモグロビン濃度又は赤血球数に変化は
2 認められなかったとしている。(参照 1 7、2 5)【2 2、2 6】

3
4 h. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) ~~及~~
5 ~~びで引用~~(SCF (2003) で引用 (Minihane & Fairweather-Tait (1998)))~~+~~

6 18~69 歳の貧血でない成人 (対照群 13 例、カルシウム投与群 11 例) に、
7 炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,200 mg/日) を 6 か月間にわたり摂取さ
8 せる試験が実施されている。

9 その結果、ヘモグロビン、ヘマトクリット、亜鉛プロトポルフィリン、血漿
10 フェリチンに変化は認められなかったとしている。

11 また、同報告において、健康な成人 (14 例) にカルシウムサプリメント (カ
12 ルシウムとして 1,200 mg/日) を摂取させる試験が実施されている。

13 その結果、低用量のカルシウム摂取群と比較して、高用量のカルシウム摂取
14 群で非ヘム鉄の吸収について低下が認められた。(参照 1 7、2 5)【2 2、2
15 6】

16
17 i. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で
18 引用 (Van de Vijver ら (1999))

19 欧州 6 か国の少女 1,080 例 (平均 13.5 歳) 及び若い女性 524 例 (平均 22.0
20 歳) における乳製品の摂取と鉄の状態について、断面研究が実施されている。

21 その結果、鉄の状態、年齢、初経、たん白質、茶、ビタミン C の摂取及び出
22 身国について調整を行ったところ、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に
23 負の相関が認められ、血漿フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が 100
24 mg/日増加するごとに、少女の場合で 1.6%の減少 (直線回帰係数-0.57)、若
25 い女性の場合で 3.3%の減少 (直線回帰係数-1.36) が認められた。

26 Van de Vijver らは、食事性のカルシウムの摂取量は、カルシウムと鉄を同時
27 に摂取するかどうかにかかわらず、弱いながら鉄の状態と負の相関が認められ
28 るとしている。(参照 1 7)【2 2】

29
30 j. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で
31 引用 (Lynch (2000))

32 カルシウムサプリメントを摂取させる長期介入試験が実施されている。

33 その結果、習慣的なカルシウムの摂取量が非常に少ない場合を除き、鉄の指
34 標に低下は認められなかったとされている。

35 カルシウムサプリメントは、鉄強化剤を摂取している幼児や、授乳中の女性、
36 思春期の女性、成人男性及び成人女性における鉄の状態に対する影響が認めら
37 れなかったとされている。(参照 1 7)【2 2】

1 ③ 亜鉛との相互作用

2 a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で
3 引用（Whiting & Wood（1997））

4 カルシウムと亜鉛の相互作用について、以下の知見が引用され、動物実験と
5 臨床試験の結果が比較されている。

6 ・Forbes（1960）の報告によれば、動物実験においてカルシウムの投与によ
7 り亜鉛の吸収低下が認められるとされている。

8 ・Spencerら（1965）及びWood & Zheng（1990）の報告によれば、ヒトに
9 ⁶⁵Zn を摂取させる試験において、カルシウム又はミルクの投与による亜鉛
10 の吸収や体内蓄積量に変化は認められなかったとされている。（参照17）

11 【22】

12
13 b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及
14 びで引用（SCF（2003）で引用（Spencerら（1984）））

15 高齢男性にカルシウムを段階的に増加（230～2,000 mg）して摂取させる試
16 験が実施されている。

17 その結果、亜鉛の摂取が14 mg/日の場合、亜鉛の正味の分画吸収率が24%
18 から3%まで減少したとされている。しかしながら、亜鉛の排泄やバランスに
19 は影響しなかったとされている。（参照17、25）【22、26】

20
21 c. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及
22 びで引用（SCF（2003）で引用（Yanら（1996）））

23 16～41歳の授乳中の女性30例に炭酸カルシウムサプリメント（1,000 mg/
24 日）を一年間摂取させる試験が実施されている。

25 その結果、プラセボ投与群と比較して亜鉛の状態に変化は認められなかった
26 とされている。（参照17、25）【22、26】

27
28 d. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及
29 びで引用（SCF（2003）で引用（Wood & Zheng（1997）））

30 閉経後女性に食事と共にカルシウム（約1,500 mg/日×12日間）を2期間摂
31 取させる試験が実施されている。

32 その結果、亜鉛を17 mg/日摂取しているにも関わらず、被験者の半数につい
33 て、負の亜鉛バランスが認められた。

34 Wood & Zhengは、カルシウムサプリメント（600 mg）による亜鉛吸収の直
35 接的な抑制効果は、さらに亜鉛を加えることで補正されうるとしている。（参照
36 17、25）【22、26】

37
38 e. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及

1 ~~びで引用~~(SCF (2003) で引用 (Raschke & Jahreis (2002)))~~+~~

2 健康な男性 10 例に食事性カルシウム (1,800 mg/日) 及びリン酸カルシウム
3 (600~1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

4 その結果、尿中や糞中の亜鉛の排泄に被験物質投与に関連する変化は認めら
5 れず、血清亜鉛濃度について低下が認められたとしている。(参照 17、25)
6 【22、26】

7 8 ④ マグネシウムとの相互作用

9 a. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
10 ~~びで引用~~(SCF (2003) で引用 (Yan ら (1996)))~~+~~

11 カルシウムの摂取量が少ない授乳中の女性に、炭酸カルシウム (1,000 mg/
12 日) を一年間摂取させる試験が実施されている。

13 その結果、マグネシウムの状態に影響は認められなかったとされている。(参
14 照 17、25) 【22、26】

15
16 b. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
17 ~~びで引用~~(SCF (2003) で引用 (Whiting & Wood (1997)))~~+~~

18 Whiting & Wood は、過剰なカルシウムの摂取 (2 g/日) により、腸からの
19 マグネシウムの吸収、腎のマグネシウムの排泄が低下するとしている。

20 糖尿病や吸収不全、アルコール依存症のようなマグネシウム欠乏をまねくよ
21 うな他のリスクが存在しない限り、マグネシウム欠乏になることはないとして
22 いる。(参照 17、25) 【22、26】

23
24 c. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
25 ~~びで引用~~(SCF (2003) で引用 (Abrams ら (1997)))~~+~~

26 9~14 歳の子供 25 例について、食事性カルシウムの摂取 (平均摂取量 1,310
27 mg/日) とマグネシウムバランス (平均摂取量 6.4 mg/kg 体重/日又は 194~321
28 mg/日) の関連が調査されている。

29 その結果、影響は認められなかったとされている。(参照 17、25) 【22、
30 26】

31
32 d. 相互作用 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及
33 ~~びで引用~~(SCF (2003) で引用 (Raschke & Jahreis (2002)))~~+~~

34 健康な男性 10 例に、食事性カルシウム (1,800 mg) 及びリン酸カルシウム
35 (600~1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

36 その結果、マグネシウム代謝に影響は認められなかったとされている。(参照
37 17、25) 【22、26】

38

1 ⑤ リンとの相互作用

2 a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及
3 びで引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）で引用（Schiller ら
4 （1989））））~~）~~

5 24～32歳の健常人6例にクエン酸カルシウム（カルシウムとして1,000 mg）
6 を経口投与する試験が実施されている。

7 その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。

8 SCFは、通常食の範囲で、リン酸を高用量摂取した場合においては、この影
9 響は有意なものではない~~とされている~~。（参照17、25）【22、26】

10
11 b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で
12 引用（IOM（1997）））

13 IOM（1997）は、成人における研究の結果、リン:カルシウム=0.08:1～2.40:1
14 （30倍の幅）ではカルシウムのバランスや吸収に影響は認められず、ヒトの生
15 活の中で、互いの二つの栄養素に関連があるとする証拠はほとんど認められな
16 いとしている。（参照17）【22】

17
18 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

19 ~~1. 我が国における摂取量~~

20 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）によれば、マー
21 ケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、加工食品か
22 らのカルシウムの推定一日摂取量⁽³⁷⁾は、1995年度で383.9 mg/人/日、1998年
23 で400 mg/人/日、2005年度で316.9 mg/人/日と報告されている。また、生鮮食
24 品からのカルシウム一日摂取量は、1998～1999年度で290 mg/人/日と報告され
25 ている。以上より、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタ
26 ディーより推定されるカルシウムの摂取量は1998年で690 mg/人/日と推定される。
27 （参照17）【22】

28
29 「平成 ~~2625~~ 年国民健康・栄養調査報告の結果」によれば、カルシウムの一日
30 摂取量の平均値は、~~504497~~ mg/人/日である~~とされている~~。（参照112）【~~37~~
31 事務局追加文献34】

32
【第1回と同様です】

事務局より：

酢酸カルシウム・酸化カルシウム評価書では、平成21年の同調査の結果を引用

³⁷ 塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ピロリン酸二水素カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムとして

し、以下のとおり記載しています。その結果では、通常の食品、補助食品及び強化食品の区分がありますが、平成 25 年の調査結果では、当該区分は設けられていませんでした。要請者からは、より新しいほうの調査結果として平成 25 年の結果が提出されておりますので、それに基づいて記載いたしました。よろしいでしょうか。

「平成 21 年国民健康・栄養調査の結果」によれば、通常の食品、補助食品及び強化食品から摂取されるカルシウムの一日常摂取量の平均値は、512 mg/人/日であるとされている。内訳は、通常の食品から 505 mg/人/日、補助食品として 3 mg/人/日、強化食品として 3 mg/人/日とされている。

石見専門委員：

H25 年度の調査結果のほうが良いと考えます。

瀧本専門委員：

すでに平成 26 年国民健康・栄養調査結果が厚生労働省 HP (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html>) に掲載されているので、最新ならこちらを引用してください。平成 23 年調査が強化食品や補助食品からの摂取量が出されている最新の結果です。

1

事務局より：

国民健康・栄養調査については、御指摘いただいた最新の調査結果である平成 26 年調査結果を引用すべきか、又は調査規模が大きい平成 24 年の結果を引用すべきか、いかがでしょうか。

瀧本専門委員：

私は最新の国民健康・栄養調査結果の引用がふさわしいと思います。今年は拡大調査が 11 月に実施予定ですが、その結果が公表されるのは来年度です。もし拡大調査を引用する方針なら、平成 29 年になっても 24 年結果を引用することになり国民の摂取実態を反映しているとは言えないのではないのでしょうか。

石見専門委員：

最新の調査結果が出るのであれば、その値を用いるのが良いと考えます。

事務局より：

いただいた御意見を踏まえ、現在の最新の調査結果である平成 26 年調査を引用

し、修正いたしました。

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の一日推定摂取量について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)を引用し、栄養強化剤としての摂取量、製造用剤としての摂取量毎に以下のように推計している。(参照17)【22】

(1) 栄養強化剤として

栄養強化剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、指定添加物では炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、ピロリン酸二水素カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、乳酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム及びステアリン酸カルシウムがあり、既存添加物では焼成カルシウム類、未焼成カルシウム類及び生石灰がある。焼成カルシウム類及び生石灰については、製造用剤としての用途もあるため、製造用剤として摂取量を推計することとし、栄養強化剤としての推計には含まない。

「平成22年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成23年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書によれば、炭酸カルシウムを含め、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量の合計は、カルシウムとして59.0 mg/人/日と考えられる。(表34)

また、既存添加物である未焼成カルシウム類は、年間国内総使用量の合計が1,516 tであり、仮に100%が炭酸カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、その一日摂取量の合計は、カルシウムとして13.10 mg/人/日と考えられる。(表35)

表34 栄養強化剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量(単位: mg/人/日)

添加物名	1人一日摂取量	1人一日摂取量 (カルシウムとして)
炭酸カルシウム	109.58	43.88
リン酸三カルシウム	6.33	2.45
リン酸一水素カルシウム	2.57	0.76
リン酸二水素カルシウム	9.59	1.64
ピロリン酸二水素カルシウム	1.71	0.32

クエン酸カルシウム	1.5	0.31
グルコン酸カルシウム	5.1	0.45
グリセロリン酸カルシウム	0.12	0.02
パントテン酸カルシウム	0.43	0.036
乳酸カルシウム	49.6	9.10
アスコルビン酸カルシウム	0.162	0.0152
ステアリン酸カルシウム	0.280	0.0189
合計値	-	59.0

表 35 栄養強化剤としての用途がある既存添加物である未焼成カルシウム類の日本国内集荷量（単位：t）

添加物名	使用量
貝殻未焼成カルシウム	803.0
サンゴ未焼成カルシウム	79.0
卵殻未焼成カルシウム	634.0
合計値	1,516

規格基準改正要請者は、これらの全てが添加物「炭酸カルシウム」に代替されると仮定すると、添加物「炭酸カルシウム」の栄養強化剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 72.10 mg/人/日程度と考えられるとしている。（参照 2）【要請書本体】

（2）製造用剤として

① カルシウム塩（ケイ酸カルシウムを除く）に係る推計

製造用剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、指定添加物では炭酸カルシウム、塩化カルシウム、硫酸カルシウム及び水酸化カルシウムがあり、既存添加物では焼成カルシウム類及び生石灰がある。炭酸カルシウムについては、栄養強化剤としての用途もあるため、栄養強化剤として摂取量を計上することとし、製造用剤としての計上には含めない。

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして 30.55 mg/人/日と考えられる。（表 36）

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの年間国内総使用量は 232.0 t であり、仮に 100%がリン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたすると、一日摂取量はカルシウムとして 1.92 mg/人/日と考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は 221.0 t であり、仮に 100%が酸化カルシウムであり全量が食品

1 として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして 3.40 mg/人/日と考
 2 えられる。以上より、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は
 3 5.32 mg/人/日と考えられる。(表 37)

4
 5 既存添加物である生石灰（主成分：酸化カルシウム）については、使用量の
 6 報告は認められないが、仮に前述の焼成カルシウム類のうち、主成分が酸化カ
 7 ルシウムであるものと同程度の使用があるとすると、生石灰由来のカルシウム
 8 の平均摂取量は、3.40 mg/人/日と考えられる。

9
 10 表 36 製造用剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂
 11 取量（単位：mg/人/日）

添加物名	一人 1 日摂取量	一人 1 日摂取量 (カルシウムとして)
塩化カルシウム	29.11	10.51
水酸化カルシウム	2.05	1.11
硫酸カルシウム	81.33	18.93
合計値	-	30.55

12
 13 表 37 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量（単位：t）

主成分	添加物名	出荷量
リン酸三カルシウム	骨焼成カルシウム	220.0
	乳清焼成カルシウム	12.0
	合計値	232.0
酸化カルシウム	貝殻焼成カルシウム	141.9
	卵殻焼成カルシウム	78.0
	造礁サンゴ焼成カルシウム	1.2
	合計値	221.0

14 規格基準改正要請者は、これらが全て炭酸カルシウムに代替されると仮定す
 15 ると、添加物「炭酸カルシウム」の上述のカルシウム製剤に係る製造用剤とし
 16 ての一日推定摂取量は、カルシウムとして 39.27mg/人/日程度と考えられると
 17 している。(参照 2)【要請書本体】

18
 19 ② カルシウム塩（ケイ酸カルシウム）に係る推計

20 規格基準改正要請者は、添加物評価書「ケイ酸カルシウム」（2015）を引用
 21 し、添加物「ケイ酸カルシウム」由来のカルシウムの推定一日摂取量を、600mg/
 22 人/日としている。(参照 1 1 3)【3 8】

1 (引用開始)

2 規格基準改正要請者⁽³⁸⁾は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの
3 推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ
4 素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使
5 用基準に係るケイ酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日 (0.01 mg/kg
6 体重/日) と推定している。

7 また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸
8 カルシウムの使用量が平均量 (食品の20%)⁽³⁹⁾ 程度のチュアブル錠 (1,000 mg/
9 錠) を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して、2,400 mg/人/日 (43.6
10 mg/kg 体重/日) と推計している。

11 瀧本専門委員：

2段落目の、「3種類各2錠を1日朝夕2回摂取」については、最大摂取量の見
積もりと言ってよいのではないのでしょうか。

12
13 以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準改正
14 に係る推定一日摂取量は、2,400 mg/人/日 (43.6 mg/kg 体重/日) となると判
15 断した。

16 また、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケ
17 イ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、
18 添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が95.0%である
19 ことを踏まえ、推定一日摂取量は2,280 mg/人/日 (41.4 mg/kg 体重/日) (二酸
20 化ケイ素として) と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸
21 カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が35.0%であることを踏まえ、
22 まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日)
23 (酸化カルシウムとして) と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日
24 摂取量は600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。

25 (引用終了)

26 27 ③ 製造用剤としての推計

28 ~~以上より、~~規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が
29 改正された場合の製造用剤としてのカルシウムの一日摂取量を、639.27 mg/人
30 /日 (カルシウムとして) と推定している。

31

³⁸ 当時、添加物「ケイ酸カルシウム」の規格基準改正を要請した者。以下、引用部分において同じ。

³⁹ 使用基準案には20%との上限値は設定されていないが、規格基準改正要請者によれば、食品に添加する添加物「ケイ酸カルシウム」の割合について、実際の使用を考慮し20%として推計したとされている。

1 (3) 添加物「炭酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量

2 ~~以上より~~、規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が
3 改正された場合の添加物として由来のカルシウムの摂取量を、栄養強化剤とし
4 て 72.10 mg/人/日、製造用剤として 639.27 mg/人/日、合計で 711.37 mg/人/
5 日（カルシウムとして）と推定している。
6

【第2回と同様です】

石見専門委員：

2行目と3行目：最大 72.10 mg/人/日、最大 639.27 mg/人/日、最大 711.37mg/
人/日 とする。

理由：

栄養強化剤として：試算の全てが「炭酸カルシウム」に代替されると仮定して
いるため、「最大」を加筆する。

製造用剤として：引用した評価書は、ケイ酸カルシウムのチュアブル錠（10
00 mg/錠）を、3種類各2錠を朝夕2回摂取した場合で試算されており、摂
取しない者も想定されることから、「最大」を加筆する。

事務局より：

いただいた御指摘について、下記のとおり、本ワーキンググループとしての
まとめの文章に反映いたしました。

7
【第2回と同様です】

事務局より：

食事由来及び添加物由来のカルシウムの総摂取量は、記載すべきでしょ
うか。記載する場合には、次のような記載が適当でしょうか。御検討いた
だきたく存じます。

「以上より、~~規格基準改正要請者は~~、異なる複数の調査結果を引用したも
のであるため注意が必要であるが、炭酸カルシウムの規格基準改正に係るカルシ
ウムの摂取量を、食事由来で 504497mg/人/日、添加物由来で 711.37mg/人/日、
合計で 1,2081,215 mg/人/日（カルシウムとして）と推定 したしている。」

瀧本専門委員：

食事由来のカルシウム摂取量は、国民全体の摂取量の平均値を用いているの
に、添加物由来は推計される最大値です。そのことがはっきり伝わる書き方
の方がよいのではないのでしょうか。全く異なる計算方法で出した値を足し算する

のは、非常に違和感があります。

石見専門委員：

添加物由来の値は、推計値の「最大」であり、国民健康・栄養調査の結果と合計するのは不適切と考えます。合計した場合、日本人は1,200 mg/日のカルシウムを摂取しているという不正確な情報を発出することになり、社会的影響も大きいと判断いたします。

事務局より：

いただいた御意見を踏まえると、記載しない方がよろしいのではないかと考えられますが、ワーキンググループでも御審議をいただければ幸いです。

1

【第1回と同様です】

事務局より：

本ワーキンググループとしての結論としてどのような記載が適切か、御検討をいただきたく存じます。

2

3 (4) 本ワーキンググループとしてのまとめ

4 本ワーキンググループとしてもは、規格基準改正要請者の推計を是認し、添
5 加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の我が国における添加物
6 由来のカルシウムの摂取量を、栄養強化剤として最大 72.10 mg/人/日、製造用
7 剤として最大 639.27 mg/人/日、合計で最大 711.37 mg/人/日（カルシウムとし
8 て）と推定した。

9

事務局より：

「ケイ酸カルシウム」に係る推定一日摂取量については、カルシウムとして600 mg/日/人とかなり過剰な推計であることから、次のような文章を追記することも一案と考えられますが、いかがでしょうか。

なお、添加物「ケイ酸カルシウム」については、賦形剤等として使用される場合の最大量を推計した過大な見積もりであり、実際の使用実態は不明である。

瀧本専門委員：

この追記内容で結構です。

IV. 食品健康影響評価

本ワーキンググループは、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

さらに、評価にあたっては添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」を参照することとした。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシス機能に着目する必要があると考えた。

また、本ワーキンググループとしては、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

また、反復投与毒性について試験成績を検討した結果、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験からNOAELを求めることはできなかった。しかし、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下、各種ミネラルの体内レベルへの影響が複数の知見で認められており、NOAELの判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

次に、ヒトにおける知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。

カルシウム摂取と前立腺癌又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群及び腎結石については、因果関係があるものと判断した。

カルシウム摂取と腎結石については、介入研究の報告はあるものの、Burtisら(1994)は被験者が腎結石の患者であり、Jacksonら(2006)は被験者がビタミンDを併用していることから、NOAEL又はLOAELを設定するのは難しいと判断した。

したがって、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討することが適切と考えた。その結果、表 33 において、比較的カ

1 ルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhan ら (2004) や
2 Caruso ら (2007) の症例ではビタミン D を併用している期間があること、
3 Kaklamanos & Perros (2007) の症例では、患者が胃粘膜びらんによる消化不良
4 の病歴があること、Irtiza-Ali ら (2008) の症例 2 では腎疾患の病歴があること、
5 AlMusawi ら (2012) の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴がある
6 こと、Kashouty ら (2011) の症例では胃酸逆流といった病歴があることから、
7 これらを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら (2005)
8 の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000mg/人/日のカル
9 シウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、
10 これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

11 また、本ワーキンググループは、「1. (1) ③ d. ヒトにおける試験」の知見
12 のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が促進されるため、ミルクアルカリ症候群
13 発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら (2005) の報告は食
14 事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、表 33 の症例
15 の中で最も低い血清カルシウム濃度でミルクアルカリ症候群と診断された例であ
16 り、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、
17 LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

18
19 以上のことから、本ワーキンググループとしては、通常の食事以外からのカル
20 シウムの摂取量の上限值として、[係数]●●を用い、ULS として●● mg/人/日
21 とすることが適当と判断した。

22
23 なお、我が国において添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合
24 の推定摂取量は、添加物由来として最大 711.37 mg/人/日 (カルシウムとして)
25 となる。また、平成 26 年国民健康・栄養調査報告によれば、カルシウムの一日
26 摂取量の平均値は、497 mg/人/日である。

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
<u>1,25(OH)₂D</u>	<u>1,25-dihydroxyvitamin D₃、カルシトリオール</u>
<u>25OHD</u>	<u>25-hydroxyvitamin D₃、カルシジオール</u>
<u>AHRQ</u>	<u>The Agency for Healthcare Research and Quality</u>
BMI	Body Mass Index
<u>CoA</u>	<u>CoenzymeA : コエンザイム A</u>
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CRN	Council for Responsible Nutrition
CT	Calcitonin : カルシトニン
<u>DXA</u>	<u>Dual-energy X-ray Absorptiometry : 二重エネルギーX線吸収測定法</u>
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
<u>EHC</u>	<u>Environmental Health Criteria : 環境保健クライテリア</u>
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
<u>FCC</u>	<u>Food Chemical Codex : 米国食品化学物質規格集</u>
<u>FGF</u>	<u>fibroblast growth factor : 線維芽細胞増殖因子</u>
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
<u>GL</u>	<u>Guidance Level : ガイダンスレベル</u>
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造使用規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般的に安全とみなされる
<u>GSFA</u>	<u>Codex General Standard for Food Additives : 食品添加物に関するコーデックス一般規格</u>
<u>IPCS</u>	<u>International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画</u>
<u>IU</u>	<u>International Unit : 国際単位</u>
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IOM	Institute of Medicine: 米国医学研究所
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
NIH	National Institutes of Health : 米国国立衛生研究所
NNT	the number needed to treat : 要治療数
<u>NRC</u>	<u>National Research Council : 米国学術研究会議</u>
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
<u>OECD</u>	<u>Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構</u>
PTH	Parathyroid Hormone : 副甲状腺ホルモン

SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐受上限摂取量
<u>ULS</u>	<u>Upper Level for Supplements</u>
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research : 世界がん研究基金／米国がん研究協会
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

1

<参照>

- 1 厚生労働省, 「炭酸カルシウム」の規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 598 回食品安全委員会 (平成 28 年 3 月 8 日)
- 2 白石カルシウム株式会社, 炭酸カルシウム規格基準改正要請書, 2016 年 3 月
- 3 炭酸カルシウム. 第 8 版 食品添加物公定書, 日本食品添加物協会, 東京, 2007; 468-9
- 4 炭酸カルシウム. 2012 年版 16112 の化学商品, 化学工業日報社, 東京, 2012; 82-3
- 5 炭酸カルシウム. 第 8 版 食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 2007; D1080-3
- 6 厚生労働省, カルシウム (Ca), 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書, 2014; 256-61
- 7 食事による栄養摂取量の基準, 厚生労働省告示第 199 号, 平成 27 年 3 月 31 日
- 8 食品衛生研究会, 食品衛生関係法規集 1, 中央法規出版, 東京, 1990; 260, 445
- 9 炭酸カルシウム. 食品衛生研究会, 食品衛生関係法規集 1, 中央法規出版, 東京, 1990; 2590
- 10 消費者庁, 平成 27 年内閣府令第 10 号, 食品表示基準 (抜粋)
- 11 消費者庁次長, 平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号 (改正: 平成 27 年 12 月 24 日消食表第 646 号), 特定保健用食品の表示許可等について (抜粋)
- 12 Codex Alimentarius. GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995), 1995; 94-95
- 13 Food and Drug Administrations, HHS. §184.1 Substances added directly to human food affirmed as generally recognized as safe (GRAS). 21CFR Ch.1
- 14 Food and Drug Administrations, HHS. §184.1191 Calcium carbonate. 21CFR Ch.1
- 15 Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union. 2011; 54: L295/7-9, 17, 21-22, 73

-
- ¹⁶ DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Communities. 2002: L183/51, 56
- ¹⁷ 食品安全委員会：添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム，2013年4月
- ¹⁸ Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋) . In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
- ¹⁹ In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋), Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO, Geneva, 1986; pp.1-14
- ²⁰ Commission of the European Communities: food-science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions (Opinion expressed on 18 May 1990)
- ²¹ European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion, Scientific Opinion on re-evaluation of calcium carbonate (E170) as a food additive, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). The EFSA Journal 2011; 9(7): 2318
- ²² IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, VitaminD and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145
- ²³ IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, ~~2. Overview of Calcium,~~ 6. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; ~~35-74,~~ 403-456
- ²⁴ Council for Responsible Nutrition (CRN): Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition, 2014; 104-9
- ²⁵ The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
- ²⁶ European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion, Scientific

-
- Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). The EFSA Journal 2012; 10(7): 2814
- ²⁷ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273
- ²⁸ IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 38-42 (Metabolism of Calcium), 84-87 (Metabolism to the Active Hormonal Form)
- ²⁹ Blaine J, Chonchol M, and Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257-1272
- ³⁰ Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr. 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S
- ³¹ Barboza GD, Guizzardi S, Talamoni NT: Molecular aspects of intestinal calcium absorption. World J Gastroenterol. 2015; 21(23): 7142-7154
- ³² WHO and FAO (ed.) : Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93
- ³³ Charles P, Jensen FT, Mosekilde L and Hansen HH: Calcium metabolism evaluated by Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. Clin Sci (Lond). 1983; 65(4): 415-22
- ³⁴ Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Søndergård K and Mosekilde L: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. Am J Clin Nutr. 1991; 54(1 Suppl): 266S-273S
- ³⁵ Tortora GJ and Derrickson B (桑木共之、他 編訳) : Chapter26 泌尿器系 26.5 尿細管再吸収と尿細管分泌. トートラ 人体の構造と機能 (原書第 13 版、編訳第 4 版) , 丸善出版株式会社, 2012; 1099-101
- ³⁶ 小澤澁司・福田康一郎 総編集:第 11 章 腎と体液、酸塩基調節 VII Ca²⁺, Mg²⁺, リン酸の輸送／第 14 章 内分泌 IX カルシウム代謝の内分泌制御. 標準生理学 第 7 版, 株式会社医学書院, 2009; 753-4, 966-7
- ³⁷ Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC and Abrams SA: Vitamin D receptor gene Fok1 polymorphism predicts calcium absorption and bone

-
- mineral density in children. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(5): 740-6
- ^{3 8} Lorentzon M, Lorentzon R and Nordström P: Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19(5): 302-7
- ^{3 9} Heaney RP, Dowell MS and Barger-Lux MJ, 1999. Absorption of Calcium as the Carbonate and Citrate Salts, with Some Observations on Method. *Osteoporosis International*, 9:19-23
- ^{4 0} Ribeiro DA, Marques MEA, and Salvadori DMF : Lack of Genotoxicity of Formocresol, Paramonochlorophenol, and Calcium Hydroxide on Mammalian Cells by Comet Assay. *Journal of Endodontics* 2004; 30(8): 593-6
- ^{4 1} Penman ID, Liang QL, Bode J, Eastwood MA and Arends MJ: Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic epithelium. *J Clin Pathol.* 2000; 53(4): 302-7
- ^{4 2} Takasugi S, Matsui T and Yano H: Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats. *Animal Science Journal* 2005; 76: 469-74
- ^{4 3} European Food Safety Authority (EFSA), 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
- ^{4 4} Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod, R, Bruening KS, Chung HR (1991). Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. *J Nutr* 121: 718-728.
- ^{4 5} Bogden JD, Gertner SB, Christakos S Kemp FW, Yang Z, Kratz SR, Chu C (1992). Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr* 122:1351-1360.
- ^{4 6} Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. *Cancer* 1977; 40: 2450-4
- ^{4 7} Zawada ET Jr, TerWee JA and McClung DE: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. *Hypertension.* 1986; 8(11): 975-82

-
- 4⁸ Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA et al.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res* 1991; 51: 1766-77
- 4⁹ Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEIII: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-93
- 5⁰ Lieb Gott B and Srebro low G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33
- 5¹ Richards MB and Greig WA: The effects of additions of calcium carbonate to the diet of breeding mice. 1. Effects on reproduction and on the heart and thymus weights of the weanlings. *Br J Nutr.* 1952; 6(3): 265-80
- 5² 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 Chem Toxicol* 1993; 31(12): 953-61
- 5³ Shackelford ME, Collins TFX, Black TN, Ames MJ, Dolan S, Sheikh NS, et al.: Mineral interactions in rats fed AIN-76A diets with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1994; 32(3): 255-63
- 5⁴ Bogden JD, Kemp FW, Han S, Murphy M, Fraiman M, Czerniach D et al.: Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1995; 125: 990-1002
- 5⁵ Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats/ *J Endocr* 1970; 48, 337-45
- 5⁶ Lai A, Kiyomi-Ito M, 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 (Tokyo).* 1984; 30(3): 285-95
- 5⁷ Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int.* 1991; 48(1): 37-45
- 5⁸ Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats: National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176)
- 5⁹ OECD(ed.), SIDS: SIDS initial assessment report for 17th SIAM, Calcium sulfate, dehydrate, CAS No: 10101-41-4 (Arona, Italy, 11-14 November 2003), UNEP Publications

-
- ^{6 0} Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 71-87 (Calcium Chloride) in Mice, Rats and Rabbits. National Technical Information Service (NTIS) PB-234 879, 1974 (Contract FDA 71-260)
- ^{6 1} Javed RA, Rafiq MA, Marrero K, and Vieira J: Milk-Alkali Syndrome: A reverberation of the past. Singapore Med J, 2007; 48(4), 359
- ^{6 2} Nabhan FA, Sizemore GW, and Camacho PM: Milk-Alkali Syndrome from ingestion of calcium carbonate in a patient with hypoparathyroidism. Endocrine Practice, 2004; 10(4),372-5
- ^{6 3} Caruso JB, Patel RM, Julka K, and Parish DC: Health-Behavior Induced Disease: Return of the Milk-Alkali Syndrome. Journal of General Internal Medicine, 2007; 22(7): 1053-5.
- ^{6 4} Gordon, MV, McMahon LP, and Hamblin PS: Life-threatening milk-alkali syndrome resulting from antacid ingestion during pregnancy. Medical Journal of Australia, 2005; 182(7), 350-1.
- ^{6 5} Shah BK, Gowda S, Prabhu H, Vieira J, and Mahaseth HC: Modern milk alkali syndrome—a preventable serious condition. New Zealand Medical Journal, 2007; 120(1262), 65-7.
- ^{6 6} Kaklamanos M and Perros P: Milk alkali syndrome without the milk. British Medical Journal, 2007; 335(7616), 397-8.
- ^{6 7} Grubb M, Gaurav K, and Panda M: Milk-alkali syndrome in a middle-aged woman after ingesting large doses of calcium carbonate: a case report. Cases Journal, 2009; 2: 8198, 1-3
- ^{6 8} Ulett K Wells B, and Centor R: Hypercalcemia and acute renal failure in milk-alkali syndrome: a case report. Journal of Hospital Medicine, 2010; 5(2): E18-20
- ^{6 9} Irtiza-Ali, A, Waldek S, Lamerton E, Pennell A, and Kalra P A: Milk alkali syndrome associated with excessive ingestion of Rennie: case reports. Journal of Renal Care. 2008; 34(2): 64-7.

- ⁷⁰ Jousten E. and Guffens P; Milk-alkali syndrome caused by ingestion of antacid tablets. Acta Clinica Belgica, 2008; 63(2): 103-6
- ⁷¹ Bailey CS, Weiner JJ, Gibby OM, and Penney MD: Excessive calcium ingestion leading to milk-alkali syndrome. Annals of Clinical Biochemistry, 2008; 45(Pt 5): 527-9
- ⁷² Waked A, Geara A, and El-Imad: Hypercalcemia, metabolic alkalosis and renal failure secondary to calcium bicarbonate intake for osteoporosis prevention—"modern" milk alkali syndrome: a case report. Cases Journal, 2009; 2: 6188, 1-3
- ⁷³ Almusawi A, AlHaheartburnwaj S, Al-Mousawi M, Dashti T: No more milk in milk-alkali syndrome: a case report. Oman Med J., 2012; 27(5):413-4
- ⁷⁴ Kashouty R, Yono N, Al Samara M.: Status epilepticus secondary to milk-alkali syndrome induced by hypercalcemia (oral antacids). Seizure, 2011; 20(8):659-61
- ⁷⁵ Swaminathan K.: A hidden history of heartburn: The milk-alkali syndrome. Indian J Pharmacol. 2011 ; 43(1):78-9
- ⁷⁶ Hall WD, Pettinger M, Oberman A, Watts NB, Johnson KC, Paskett ED, et al. Risk factors for kidney stones in older women in the Southern United States. Am J Med Sci 2001;322:12-8
- ⁷⁷ Jackson RD, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al.: Calcium plus vitamin D
- ⁷⁸ Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D and Stampfer MJ: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997; 126(7): 497-504
- ⁷⁹ Burtis WJ, Gay L, Insogna KL, Ellison A and Broadus AE: Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. Am J Clin Nutr 1994; 60:424-9
- ⁸⁰ Kruse K, Kracht U and Kruse U: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr 1984; 143: 25-31
- ⁸¹ Moore ES, Coe F, McMann BJ and Favus M: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. J Pediatr 1978; 92: 906-10

-
- ^{8 2} Curhan GC, Willett WC, Rimm E and Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993; 328: 833-8
- ^{8 3} Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, et al. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). Cancer Causes Control 2000;11:859-67
- ^{8 4} 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
- ^{8 5} Giovannucci EL, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res 1998; 58: 442-7
- ^{8 6} Rodrigue C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL et al.: Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 597-603
- ^{8 7} Vlajinac HD, Marinkovic JM, Ilic MD, Kocev NI. Diet and prostate cancer: a case-control study. Eur J Cancer 1997;33:101-7
- ^{8 8} Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wok A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). Cancer Causes Control 1998;9:559-66
- ^{8 9} Schuurman AG, Van den Brandt PA, Dorant E and Goldbohm RA: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. Br J Cancer 1999; 80: 1107-13
- ^{9 0} 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
- ^{9 1} Tseng M, Breslow RA, Graubard BI and Ziegler RG: Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. Am J Clin Nutr. 2005; 81: 1147-54
- ^{9 2} Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P et al.: Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. Br J Nutr 2006; 95: 539-45

- ⁹³ Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120: 2466-73
- ⁹⁴ 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 man. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4): 930-7
- ⁹⁵ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR 2007; 7.14 Prostate: 305-9
- ⁹⁶ 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
- ⁹⁷ Michaëlsson K., Melhus H., Warensjö L E., Wolk A. and Byberg L.: Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228 doi: 10.1136/bmj.f228 (Published 12 February 2013)
- ⁹⁸ Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262–6
- ⁹⁹ Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L and Prince RL: Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 35-41
- ¹⁰⁰ Spence LA, Weaver CM. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013 Jan; 71(1): 15–22
- ¹⁰¹ 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>
- ¹⁰² Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 1-9
- ¹⁰³ 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
- ¹⁰⁴ LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR

- et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The women's health initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64A (5) : 559-67
- ¹⁰⁵ Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: Calcium supplements or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011; 342: 1-9
- ¹⁰⁶ Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P et al.: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Circulation 2007; 115: 846-54
- ¹⁰⁷ 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 Jan 15; 149(2): 151-61
- ¹⁰⁸ 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
- ¹⁰⁹ 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 JACC study. Stroke 2006; 37:20-6
- ¹¹⁰ Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M et al.: Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: The JPHC study cohort I. Stroke 2008; 39: 2449-56
- ¹¹¹ 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
- ¹¹² 厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果（抜粋）：平成 2526 年国民健康・栄養調査報告：平成 2728 年 3 月；58-59
- ¹¹³ 食品安全委員会：添加物評価書 ケイ酸カルシウム（第 2 版），2015 年 1 月