

(案)

清涼飲料水評価書

カルシウム・
マグネシウム等
(硬度)

2017年2月

食品安全委員会

清涼飲料水等に関するワーキンググループ

目 次

	頁
<審議の経緯>	5
<食品安全委員会委員名簿>	5
<食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿>	5
要 約	6
1. カルシウム	6
2. マグネシウム	6
3. 硬度	7
I. 評価要請の経緯	9
II. カルシウム・マグネシウム等（硬度）	10
II-1. 評価対象物質の概要	10
1. 受容性	10
2. 現行規制等	11
(1) 国内	11
(2) 国際機関等	12
II-2. ばく露状況	12
1. 水道水での硬度の検出状況	12
2. ミネラルウォーター類中の硬度の検出状況	12
(1) 国内流通製品	12
II-3. 国際機関等の評価	13
1. 世界保健機関（WHO）	13
2. 厚生労働省	14
III. カルシウム	15
III-1. カルシウムの概要	15
1. 起源・用途	15
2. 名称等	15
3. 物理化学的性状	15
4. 特性	17
III-2. 安全性に係る知見の概要	18
1. 体内動態	18
(1) ホメオスタシス	18
(2) 吸収	19
(3) 分布	21
(4) 排泄	22
(5) 体内動態のまとめ	23

2.	実験動物等における影響	23
(1)	急性毒性	23
(2)	反復投与毒性	24
(3)	発がん性	31
(4)	生殖・発生毒性	32
(5)	遺伝毒性	45
(6)	実験動物等における影響のまとめ	46
3.	ヒトにおける影響	47
(1)	経口ばく露（症例報告）	47
(2)	経口ばく露（介入研究）	51
(3)	経口ばく露（観察研究）	57
(4)	他のミネラルとの相互作用	68
(5)	ヒトにおける影響のまとめ	72
III-3.	ばく露状況	73
1.	水道水でのカルシウムの検出状況	73
2.	ミネラルウォーター類中のカルシウムの検出状況	74
(1)	国内流通製品	74
(2)	海外流通製品	74
3.	食品からのカルシウムの摂取状況	75
(1)	国民健康・栄養調査	75
(2)	栄養機能食品のカルシウムの摂取目安量	76
(3)	特定保健用食品のカルシウムの摂取目安量	76
(4)	マーケットバスケット調査	77
4.	カルシウムの一日常摂取量の推定	77
(1)	摂水量調査	77
(2)	日本におけるカルシウムの一日常摂取量の推定	78
III-4.	国際機関等の評価	80
1.	国際がん研究機関（IARC）	80
2.	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）	80
3.	米国医学研究所（IOM）	81
4.	米国栄養評議会（CRN）	82
5.	欧州食品科学委員会（SCF）	82
6.	欧州食品安全機関（EFSA）	82
7.	英国ビタミン・ミネラルに関する専門家グループ（UK EVM）	82
8.	厚生労働省	82
9.	食品安全委員会	83

IV. マグネシウム	85
IV-1. マグネシウムの概要	85
1. 起源・用途	85
2. 名称等	85
3. 物理化学的性状	85
4. 特性	87
IV-2. 安全性に係る知見の概要	88
1. 体内動態	88
(1) ホメオスタシス	88
(2) 吸収	90
(3) 分布	92
(4) 排泄	92
(5) 体内動態のまとめ	93
2. 実験動物等における影響	93
(1) 急性毒性	93
(2) 反復投与毒性	94
(3) 発がん性	102
(4) 生殖・発生毒性	102
(5) 遺伝毒性	104
(6) 実験動物等における影響のまとめ	106
3. ヒトにおける影響	107
(1) 経口ばく露（症例報告）	107
(2) 経口ばく露（介入研究）	107
(3) ヒトにおける影響のまとめ	109
IV-3. ばく露状況	110
1. 水道水でのマグネシウムの検出状況	110
2. ミネラルウォーター類中のマグネシウムの検出状況	110
(1) 国内流通製品	110
(2) 海外流通製品	111
3. 食品からのマグネシウムの摂取状況	111
(1) 国民健康・栄養調査	111
(2) 栄養機能食品のマグネシウムの摂取目安量	112
4. マグネシウムの一日常摂取量の推定	113
(1) 摂水量調査	113
(2) 日本におけるマグネシウムの一日常摂取量の推定	113
IV-4. 国際機関等の評価	116

1. 国際がん研究機関 (IARC)	116
2. 米国医学研究所 (IOM)	116
3. 米国栄養評議会 (CRN)	116
4. 欧州食品科学委員会 (SCF)、欧州食品安全機関 (EFSA)	116
5. 英国ビタミン・ミネラルに関する専門家グループ (UK EVM)	117
6. 厚生労働省.....	117
7. 食品安全委員会.....	118
V. 食品健康影響評価	120
1. カルシウム.....	120
2. マグネシウム.....	121
3. 硬度.....	123
<略号等>	124
<参照>	125

<審議の経緯>

- 2013年4月9日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0409 第1号）、関係書類の接受
- 2013年4月15日 第471回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年2月3日 第3回清涼飲料水等に関するワーキンググループ
- 2017年2月28日 第640回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

<食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2016年4月1日から)

長谷川 隆一（座長）
渋谷 淳（座長代理）

穉山 浩	川村 孝	増村 健一
浅見 真理	桑村 充	松井 徹
遠藤 裕子	田中 亮太	村山 典惠
太田 茂	福島 哲仁	吉田 宗弘

<第3回清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門参考人>

久保田 領志

要 約

今回の食品衛生法に基づく清涼飲料水の規格基準の改正に係る評価要請は、カルシウム・マグネシウム等（硬度）について、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格において規定しないことに関するものである。清涼飲料水等に関するワーキンググループは、当該評価要請について、食品健康影響評価を実施した。

硬度とは、水中のカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの濃度を、これに対応する炭酸カルシウム濃度に換算したものであるとされていることから、本ワーキンググループとしては、硬度の評価を行うに当たり、カルシウム及びマグネシウムの評価を行うこととした。

1. カルシウム

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）と同様に、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、UF 1.5を用い、ULSとして2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。

本ワーキンググループにおいて、ミネラルウォーター類、水道水及び食事を対象に日本におけるカルシウムの一日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりは529 mg/人/日、カルシウムを多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もりは1,563 mg/人/日であった。ミネラルウォーター類及び水道水からのカルシウムの推定一日摂取量は、平均的な見積もりは15.6 mg/人/日、高摂取量の見積もりは558 mg/人/日であった。

ミネラルウォーター類及び水道水を通常の食事以外からのカルシウムの摂取源と仮定し、ミネラルウォーター類及び水道水からの推定一日摂取量（平均的な見積もり15.6 mg/人/日、高摂取量の見積もり558 mg/人/日）を通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値であるULS 2,000 mg/人/日と比較した結果、ミネラルウォーター類及び水道水からのカルシウムの摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

2. マグネシウム

本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究のLOAEL 384 mg/人/日（マグネシウムとして）の根拠所見である下痢については頻度が低く、一般的にマグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は軽度かつ可逆的であること、SCF

(2001) 及び EFSA (2006) はマグネシウムのサプリメント摂取による下痢の有無に関する複数の報告に基づいてマグネシウムの NOAEL を 250 mg/人/日としていること、並びに日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 及び IOM

(1997) において、通常の食品以外からのマグネシウム摂取量の耐容上限量は成人の場合 350 mg/人/日とされていることを踏まえると、成人について、350 mg/人/日を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限值とすることが適当と判断した。

本ワーキンググループにおいて、ミネラルウォーター類、水道水及び食事を対象に日本におけるマグネシウムの日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりは 261 mg/人/日であった。また、過大な見積もりであるが、その他の食品 (栄養機能食品) を加えて推定した場合、マグネシウムを多く摂取していると仮定した場合 (高摂取量) の見積もりは 838 mg/人/日であった。ミネラルウォーター類及び水道水からのマグネシウムの推定一日摂取量は、平均的な見積もりは 13.3 mg/人/日、高摂取量の見積もりは 131 mg/人/日であった。

ミネラルウォーター類及び水道水を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取源と仮定し、ミネラルウォーター類及び水道水からの推定一日摂取量 (平均的な見積もり 13.3 mg/人/日、高摂取量の見積もり 131 mg/人/日) を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限值である 350 mg/人/日と比較した結果、ミネラルウォーター類及び水道水からのマグネシウムの摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

なお、過大な見積もりであるが、水道水及びマグネシウム濃度の高いミネラルウォーター類に加え、その他の食品 (栄養機能食品) からマグネシウムを多く摂取すると仮定した場合、マグネシウムの推定一日摂取量は 431 mg/人/日であり、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限值 350 mg/人/日を上回っていることから、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取が過剰にならないよう留意する必要があると考えた。

3. 硬度

上述の 1. カルシウム及び 2. マグネシウムから、食品衛生法に基づく「ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有)」の成分規格にカルシウム・マグネシウム等 (硬度) の項目を規定しない場合、ミネラルウォーター類からのカルシウム及びマグネシウムの摂取によって健康影響が生じる可能性は低いと考えられる。

なお、マグネシウムについては、上述の 2. マグネシウムに記載したとお

り、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取が過剰にならないよう留意する必要がある。

I. 評価要請の経緯

平成25年4月9日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、清涼飲料水に係る規格基準の改正を行うことについて、厚生労働省から食品健康影響評価の要請が行われた。カルシウム・マグネシウム等（硬度）については、厚生労働省は、「飲料水を通じた摂取による健康影響に関する知見がなく、あくまで水の性状の観点で評価されているもの」であり、「現状においては、性状関連の異常で健康影響を伴う事例はないことから、基準値を設定せず、水道水等での検出状況の把握に努めることが必要である。」として、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格（案）においてカルシウム・マグネシウム等（硬度）の項目を規定しないとしている。

平成25年4月15日の第471回食品安全委員会において、硬度の高い水は、下痢を起こす可能性があるため、評価を行うことが妥当と判断され、化学物質・汚染物質専門調査会において審議することとされた。

平成27年9月29日の第578回食品安全委員会において、「化学物質・汚染物質専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多岐にわたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、これまで化学物質・汚染物質専門調査会が所掌してきた評価対象物質の調査審議については、原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設置して調査審議を行うこととされた。

平成28年4月1日、食品安全委員会に「清涼飲料水等に関するワーキンググループ」が設置され、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

硬度とは、水中のカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの濃度を、これに対応する炭酸カルシウム濃度に換算したものである（厚生労働省 2003a）[1]とされていることから、本ワーキンググループとしては、硬度の評価を行うに当たり、カルシウム及びマグネシウムの評価を行うこととした。

II. カルシウム・マグネシウム等（硬度）

II-1. 評価対象物質の概要

硬度とは、水中のカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの量を、これに対応する炭酸カルシウム（ CaCO_3 ）量（ mg/L ）に換算したものである。水中のカルシウム塩及びマグネシウム塩は、主として地質によるものであるが、海水、工場排水、下水などの混入によることもある。水道においては、モルタルライニング管、施設のコンクリート構造物あるいは水の石灰処理によって増加することがある（厚生労働省 2003a） [1]。

水の硬度は、主にカルシウムやマグネシウムの陽イオン等の種々の溶解性多価金属イオンにより生ずる。それは、通常は 1 L 当たりの炭酸カルシウムのミリグラムとして表される（WHO 2011a） [2, 3]。

通常、炭酸カルシウムの含有量が 60 mg/L 以下の水を軟水、60～120 mg/L の水を中硬水、120～180 mg/L の水を硬水、180 mg/L 以上の水を超硬水としている。

また、アルミニウム、バリウム、鉄、マンガン、ストロンチウム、亜鉛等の多価イオンも微量ではあるが硬度の構成成分である（WHO 2011b） [4]。

硬度は、石鹼と反応する水の能力の伝統的な尺度であり、硬水は、石鹼の泡をたてるのに、非常に多くの石鹼を必要とする。

自然水や処理水は、雨水における非常に低い濃度から、自然の軟水、軟水化した水、さらに高い濃度の自然の硬水まで、幅広いミネラル成分を有する。ボトル水やパック水は自然にミネラルを含み、自然に軟水であるか、又はミネラルが除去されている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる（WHO 2011a） [2, 3]。

1. 受容性

硬度が変化した場合は、消費者が気付く可能性が高い。水の硬度に対する消費者の受容性はコミュニティーごとに大きく異なる。カルシウムイオンの味閾値は、結合している陰イオンにもよるが 100～300 mg/L である。マグネシウムの味閾値は、カルシウムのそれよりおそらく低い。場合によっては、硬度が 500 mg/L を超えても消費者が許容することもある。

水の硬度が約 200 mg/L 以上であると、pH やアルカリ度といった他の諸要因の相互作用によって、浄水処理施設、配水システム、建築物内の管や水槽にスケールが堆積することがある。また、石けんの多量の消費により「スカム」が形成される。硬水を加熱すると炭酸カルシウムスケールの堆積物が形成される。対照的に、必ずしも陽イオン交換軟水に限らないが硬度 100 mg/L 以下の軟水は緩衝

能が低いことがあり、そのような場合には管に対する腐食性が高い（WHO 2011a）[2, 3]。

2. 現行規制等

（1）国内

水道法：水質基準値**

カルシウム、マグネシウム等（硬度）：300 mg/L 以下

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

色度¹⁾ [5]：5 度以下

濁度²⁾ [6]：2 度以下

：水質管理目標値*

カルシウム、マグネシウム等（硬度）：10 mg/L 以上 100 mg/L 以下

食品衛生法：清涼飲料水の成分規格（ミネラルウォーター類³⁾ [7]（殺菌・除菌有））

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

色度：5 度以下

濁度：2 度以下

：清涼飲料水の製造基準（「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料⁴⁾及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原料としてミネラルウォーター類を用いる場合）

カルシウム、マグネシウム等（硬度）：300 mg / L 以下

（厚生労働省 2014b、厚生労働省 2003d*、厚生労働省 2015a**）[8-10]

-
- 1) 水中に含まれる溶解性物質及びコロイド性物質が呈する類黄色ないし黄褐色の程度。色度は、精製水 1L に色度標準液中の白金 (Pt) 1 mg 及びコバルト (Co) 0.5 mg を含むときの呈色に相当するものを 1 度という。（厚生労働省 2003b）[5]
- 2) 水の濁りの程度を示すもので、土壌その他浮遊物質の混入、溶存物質の化学的変化などによるもの。ポリスチレン混合粒子を用いて測定される。（厚生労働省 2003c）[6]
- 3) 「ミネラルウォーター類とは、水のみを原料とする清涼飲料水をいうとされ、鉱水のもの、二酸化炭素を注入したもの、カルシウム等を添加したもの等、水質基準に関する省令の表の中欄に掲げる事項のうち臭気、味、色度及び濁度に関する規定を満たすものが、これに含まれるものであること。」とされている。（厚生労働省 1986）。[7]
- 4) 果実の搾汁又は果実の搾汁を濃縮したものを冷凍したものであつて、原料用果汁以外のもの。

(2) 国際機関等

WHO：飲料水中では健康に対する問題となる濃度で存在しないことから飲料水中の硬度について健康に基づくガイドライン値は提示されていない（WHO 2011a）[2, 3]。

Codex：上限値は設定されていない（Codex 2011、2001）[11, 12]。

II-2. ばく露状況

1. 水道水での硬度の検出状況

平成 26 年度の水道統計におけるカルシウム、マグネシウム等（硬度）の浄水（給水栓水等）の検出状況（表 2-1）から、各測定地点における最高値別でみると、全 5,865 測定地点中、水道法の水質基準値（300 mg/L）を超えた地点はなかった（日本水道協会 平成 26 年度調査結果（浄水（給水栓水等））[13]）。

表 2-1 浄水（給水栓水等）での硬度の検出状況

水源種別	① ②	検出濃度分布 (mg/L)										301 (mg/L) ~
		~ 10 (mg/L)	~ 20 (mg/L)	~ 30 (mg/L)	~ 50 (mg/L)	~ 80 (mg/L)	~ 100 (mg/L)	~ 150 (mg/L)	~ 200 (mg/L)	~ 250 (mg/L)	~ 300 (mg/L)	
全体	5,865	129	544	861	1,838	1,570	541	312	49	18	3	0
表流水	1,071	45	193	200	360	197	37	36	3	0	0	0
ダム湖沼	275	18	30	67	92	41	17	9	1	0	0	0
地下水	3,086	45	133	285	936	1,070	367	199	37	11	3	0
その他	1,433	21	188	309	450	262	120	68	8	7	0	0

①実数、②測定地点数

日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）において、平成 25 年度水道統計水質編に基づく水道事業者等の平均値のデータから、全国 5,835 施設における水道水中の硬度は、中央値 44、最大値 294 であったとしている（文部科学省 2015）[14]。

2. ミネラルウォーター類中の硬度の検出状況

(1) 国内流通製品

国内に流通している国産ミネラルウォーター類 31 製品（国産ミネラルウォーター類の生産量の約 85%）の硬度を調査した結果、4~105 mg/L であった。また、国内に流通している輸入ミネラルウォーター類 12 製品の硬度を調査した結果、38~1,468 mg/L であった。

2015年のミネラルウォーター類の国内生産量は3,038,504 kL、輸入量は348,896 kLであり、輸入ミネラルウォーター類の割合は10.3%であった（厚生労働省2016a）[15]。

1986年から1998年までの間に国内で収集した国産ミネラルウォーター類259銘柄（259試料）を測定した結果、硬度⁵⁾は平均値60.7 mg/L（検出範囲0.7～846.3 mg/L）であった（菅原ら1999）[16]。

2003年に国内で収集した、上述の菅原ら（1999）で測定した銘柄とは別の銘柄の国産ミネラルウォーター類50銘柄（50試料）（ナチュラルミネラルウォーター45試料及びミネラルウォーター5試料）及び外国産ミネラルウォーター類11銘柄（11試料）（ナチュラルミネラルウォーター8試料、ミネラルウォーター2試料及びボトルドウォーター1試料⁶⁾ [17]）を測定した結果、国産ナチュラルミネラルウォーター中の硬度⁵⁾は平均値64.3 mg/L（検出範囲21.2～102.4 mg/L）、国産ミネラルウォーター中の硬度は平均値62.3 mg/L（検出範囲26.6～94.6 mg/L）であり、外国産ナチュラルミネラルウォーター中の硬度は平均値194.9 mg/L（検出範囲86.8～440.6 mg/L）、外国産ミネラルウォーター中の硬度は46.1及び83.9 mg/L、外国産ボトルドウォーター中の硬度は174.5 mg/Lであった（佐々木ら2011）[18]。

II-3. 国際機関等の評価

1. 世界保健機関（WHO）

2011年の飲料水水質ガイドライン第4版において、飲料水の硬度に関して、健康に基づくガイドライン値は提示されていない。ガイドライン値が設定されない理由として、硬度は飲料水の受容性に影響を及ぼすことがあるが、飲料水中のレベルでは健康上問題にならないとされている。

心血管死亡率に対するマグネシウムや硬度の防護効果に関する疫学研究による証拠があるが、その証拠については議論があり、因果関係が示されていない。更なる研究が進行中である。十分な摂取は他の多くの要素に依存するので、現時点ではミネラルの最小濃度も最高濃度も提案するだけの十分なデータはない。

⁵⁾ 原著は、硬度 = (0.04990 × カルシウム濃度 + 0.08224 × マグネシウム濃度) / 0.02 (mg/L) により算出。

⁶⁾ ミネラルウォーター類は、原水及び処理方法の違いにより、ナチュラルウォーター、ナチュラルミネラルウォーター、ミネラルウォーター及びボトルドウォーターに分類されている（日本ミネラルウォーター協会）。[17]

したがって、ガイドライン値は提案されていない (WHO 2011a) [2, 3]。

2. 厚生労働省

「水道基準の見直しにおける検討概要」(平成 15 年 4 月厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会)では、石鹼の泡立ち等への影響を防止する観点から評価値 300 mg/L を維持するとしている。また、おいしい水の観点からの目標として、評価値 10~100 mg/L とすることが適当であるとしている(厚生労働省 2003a) [1]。

Ⅲ. カルシウム

Ⅲ-1. カルシウムの概要

1. 起源・用途

カルシウムは、地殻、海水及びヒト体内において 5 番目に多い元素である (EFSA 2015a) [19]。

カルシウムは、ヒトにおいて必須ミネラルであり、ヒトの健康に有益である (WHO 2011b) [4]。

カルシウム塩は通常水に溶解するが、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムは例外であり、これらは酸に溶解する (EFSA 2015a) [19]。

カルシウム化合物は、建築用材料、食品、家庭用品 (歯磨き粉等) 等に使用される (Merck Index 2013) [20]。

2. 名称等

和名：カルシウム

英名：Calcium

CAS No. : 7440-70-2 (Merck Index 2013) [20]

元素記号：Ca

原子量：40.078 (Merck Index 2013) [20]

原子番号：20

3. 物理化学的性状

カルシウムには様々な化学形態がある。カルシウム及びカルシウム化合物の物理化学的性状を表 3-1-1 及び 3-1-2 に示す。

表 3-1-1 カルシウム及びカルシウム化合物の物理化学的性状

名称	カルシウム*	炭酸カルシウム	酸化カルシウム	水酸化カルシウム	酢酸カルシウム
CAS No.	7440-70-2	471-34-1	1305-78-8	1305-62-0	62-54-4
化学式	Ca	CaCO ₃	CaO	Ca(OH) ₂	C ₄ H ₆ O ₄ Ca
分子量	40.078 (原子量)	100.1	56.1	74.1	158.2
物理的性状	光沢のある銀白色金属 (切断面)	無臭*、無味*、白色粉末又はペレット	白色吸湿性、結晶性粉末	無臭*、僅かな苦味*、アルカリ味*、無色結晶、白色粉末	特徴的な臭気、白～茶、灰色結晶
融点 (°C)	839	825 (分解)	2,570	580	160 (分解)
沸点 (°C)	1,484	—	2,850	—	—
密度 (g/cm ³)	1.54 (20°C)	2.8	3.3～3.4 比重 (水=1)	2.2 比重 (水=1)	1.5

溶解性 (水)	反応する	14 mg/L (25°C) 非常に溶けにくい	反応する	不溶	非常によく溶ける
溶解性* (その他)	アルコール：反応 希酸：反応 液体アンモニア： 可溶	1N 酢酸：可溶 3N 塩酸：可溶 2N 硝酸：可溶 アルコール：不溶	酸：可溶 グリセロール：可溶 糖溶液：可溶 アルコール：不溶	グリセロール：可溶 糖溶液：可溶 塩化アンモニウム溶液：可溶 アルコール：不溶	メタノール：僅かに可溶 エタノール：不溶 無水アルコール：不溶 アセトン：不溶 ベンゼン：不溶

(Merck Index 2013*、ICSC) [20, 21]

表 3-1-2 カルシウム化合物の物理化学的性状

名称	塩化 カルシウム	硫酸 カルシウム	リン酸二水素 カルシウム*	リン酸一水素 カルシウム*	リン酸三 カルシウム*
CAS No.	10043-52-4 (無水物)	7778-18-9 (無水物) 10101-41-4 (二水和物)	7758-23-8	7757-93-9	7758-87-4
化学式	CaCl ₂	CaSO ₄ (無水物) CaSO ₄ ·2H ₂ O (二水和物)	Ca(H ₂ PO ₄) ₂	CaHPO ₄	Ca ₃ (PO ₄) ₂
分子量	111.0	136.14 (無水物) 172.2 (二水和物)	234.05	136.06	310.17
物理的性状	無臭、吸湿性 無色又は白色結 晶	白色、吸湿性、結晶性粉末 (無水物) 無臭*、結晶性粉末 (二水和物)	強い酸味、 結晶粉末又は 顆粒	三斜晶結晶	無臭、無味、 非結晶性粉末
融点 (°C)	772	1,450 (分解) (無水物) 100~150 (二水和物)	—	—	1,670
沸点 (°C)	1,670	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	2.2 (25°C)	2.9 (無水物) 2.32 (二水和物)	2.220 (18°C)	—	3.14
溶解性 (水)	74.5 g/100 mL (20°C) よく溶ける	0.2 g/100 mL (20°C) 非常に溶けにくい (無水物) (二水和物)	可溶	不溶	不溶
溶解性* (その他)	アルコール：可溶	— (無水物) 3N 塩酸：可溶 グリセロール： 非常にゆっくり溶ける 有機溶剤：不溶 (二水和物)	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 酢酸：可溶	3N 塩酸：可溶 2N 硝酸：可溶 アルコール：不溶	3N 塩酸：可溶 2N 硝酸：可溶 アルコール：不溶 酢酸：不溶

(Merck Index 2013*、ICSC) [20, 21]

表 3-1-2 カルシウム化合物の物理化学的性状（続き）

名称	グルコン酸 カルシウム	クエン酸 カルシウム*	乳酸 カルシウム*	硝酸 カルシウム	ケイ酸 カルシウム*
CAS No.	299-28-5	813-94-5 (無水物) 5785-44-4 (四水和物)	814-80-2 (無水物)	10124-37-5	1344-95-2
化学式	$C_{12}H_{22}Ca_{14}$	$Ca_3(C_6H_5O_7)_2$ (無水物)	$C_6H_{10}CaO_6$ (無水物)	$Ca(NO_3)_2$	$CaSiO_3$ Ca_2SiO_4 Ca_3SiO_5
分子量	430.4	498.43 (無水物)	218.22 (無水物)	164.10	—
物理的性状	無臭*、無味*、 白色固体	無臭、粉末 (四水和物)	無臭、白色、僅かに風 解性の顆粒又は粉末 (五水和物)	無～白色、吸湿性 結晶	—
融点 (°C)	178	—	—	560	—
沸点 (°C)	—	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	0.30～0.65	—	—	2.50	2.10 (25°C)
溶解性 (水)	3.5 g/100 mL (25°C) 溶ける	可溶 (四水和物)	可溶 (五水和物)	121.2 g/100 mL	不溶
溶解性* (その他)	アルコール：不溶 有機溶剤：不溶	3N 塩酸：可溶 2N 硝酸：可溶 アルコール：不溶 (四水和物)	アルコール：不溶 (五水和物)	メタノール：可溶 エタノール：可溶 アセトン：可溶 濃硝酸：不溶	—

(Merck Index 2013*、ICSC) [20, 21]

炭酸カルシウムは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酸化炭素を放出してカルシウム塩を生じる（化学工業日報社 2012⁷⁾） [22]。

4. 特性

十分なカルシウム摂取量は、骨量の維持に必要である。カルシウムの欠乏により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがある。カルシウムの過剰摂取によって、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、軟組織の石灰化、泌尿器系結石、前立腺癌、鉄や亜鉛の吸収障害、便秘などが生じる可能性がある（厚生労働省 2014a） [23]。

7) 添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において参照している文献に◆印を付記した。以下同じ。

Ⅲ-2. 安全性に係る知見の概要

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、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っている。

ミネラルウォーターには、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム等が塩化物、硫酸塩、重炭酸塩、硝酸塩又は珪酸塩の形で溶解しているとされている(日本ミネラルウォーター協会 2016) [24]。

これらを踏まえ、本ワーキンググループは、主に添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)を参照し、カルシウムに関する知見について評価した。

1. 体内動態

(1) ホメオスタシス

人体には約1 kg(体重の1~2%)のカルシウムがある。このうち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)結晶を形成している。

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(ハーパー・生化学 21 版 1988♦) [25]。

カルシウムの過不足に応じて副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシトニン(CT)、カルシトリオールなどカルシウム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、腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収及び骨におけるカルシウム出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、800~1,000 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ルシウム 1,000 mg/日のうち約 400 mg/日が腸管で吸収され、約 200 mg/日が体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/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%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(図 3-1)(Blaine et al. 2015♦) [26]。

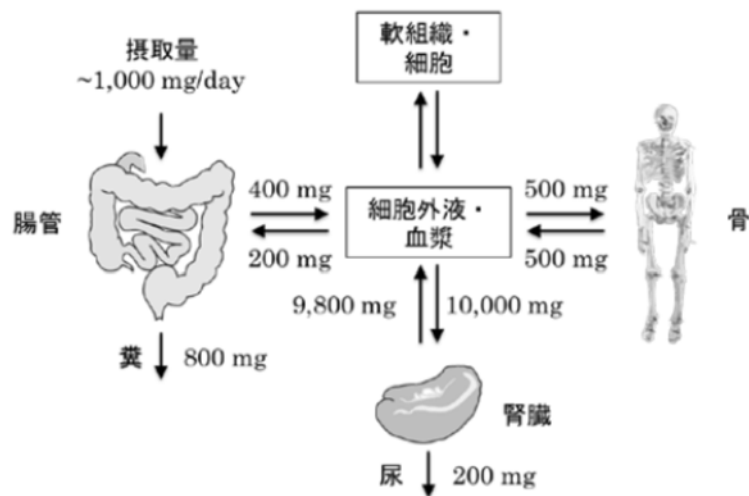


図 3-1 成人におけるカルシウム出納
(添加物評価書「炭酸カルシウム」から引用)

(2) 吸収

経口摂取されたカルシウムは主に小腸上部で能動輸送により吸収されるが、その吸収率は比較的 low、成人では 25~30%程度である。カルシウムの吸収は年齢や妊娠・授乳、その他の食品成分など様々な要因により影響を受ける。ビタミン D はこのカルシウム吸収を促進する。

吸収されたカルシウムは骨への蓄積及び腎臓を通しての尿中排泄の経路によって調節されている。したがって、カルシウムの栄養状態を考える際には、摂取量、腸管からの吸収率、骨代謝（骨吸収と骨形成のバランス）、尿中排泄などを考慮する必要がある（厚生労働省 2014a） [23]。

カルシウムは主に十二指腸、空腸及び回腸で吸収される。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二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い場合には主な吸収経路となる。カルシトリオールはこの経路のカルシウム透過性を上昇させる。

カルシウムは濃度依存的に微絨毛の頂端膜で発現しているカルシウムチャネルを介して腸管上皮細胞内に流入する。通常、消化管内腔のカルシウム濃度は細胞内カルシウム濃度より著しく高いため大きな濃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、 $\text{Na}^+ \cdot \text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体により能動的に血液側にくみ出される (Blaine et al. 2015[◆]) [26] (再掲)。

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%が受動拡散により吸収される (SCF 2003[◆]で引用 (McCormick 2002)) [27, 28]。

食事から摂取されたカルシウムの吸収率は、溶解性、化学形態及びその他の食品の因子の影響を受けて摂取量の 10~40%の範囲で変化する。

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、シュウ酸と複合体を形成して糞中に排泄される (SCF 2003[◆]で引用 (Heaney 2002)) [27, 29]。

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、極めて摂取量が少ない場合は 70%程度であるが、摂取量が多いと約 35%に低下する。見かけの吸収率⁸⁾は、摂取量が少ない場合は負の値を示すが、摂取量の増加に伴い増加し、摂取量が 400 mg/人/日程度で最大の約 35%となり、それ以上では、摂取量の増加に伴い低下する。

また、カルシウムは、摂取量が少ない場合には主に能動輸送により吸収され、摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まる (FAO/WHO 2004[◆]) [30]。

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

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 投与群で 30.1%であった (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Heaney et al. 1999)) [31]。

健康な成人男女 37 例に、 ^{45}Ca クエン酸カルシウム (女性 17 例にカルシウムとして 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施されている。

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

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

投与群で 26.8%であった。また、1,000 mg を経口摂取させた場合、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より低かったが、その差はわずかであった（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Heaney et al. 1999））[31]（再掲）。

健康な成人女性 46 例（20～30 歳）に、 $[^{45}\text{Ca}]$ 炭酸カルシウム又は $[^{45}\text{Ca}]$ クエン酸リンゴ酸カルシウム（いずれもカルシウムとして 250 mg）を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、 $[^{45}\text{Ca}]$ 炭酸カルシウム（カプセル又は錠剤の形態）を絶食時に水と共に摂取した場合（26 例）と食事と共に摂取した場合（10 例）でカルシウムの吸収率に差はみられなかった。一方で、オレンジジュースに加えた $[^{45}\text{Ca}]$ クエン酸リンゴ酸カルシウムを絶食時に摂取した場合と食事と共に摂取した場合（10 例における交差試験）では、食事と共に摂取した場合のカルシウム吸収率が高かった（Heaney et al. 1989）[32]。

SD ラット（各群 10 匹）に、 $[^{45}\text{Ca}]$ 酢酸カルシウム（カルシウムとして 3.6 又は 25 mg）を経口投与する試験が実施されている。

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 $60 \pm 6\%$ 、25 mg 投与群で $45 \pm 5\%$ であった。

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

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 18%が体内に保持されたとしている（Cai et al. 2004[◆]）[33]。

（3）分布

カルシウムは、体重の 1～2%を占め、その 99%は骨及び歯に存在し、残りの約 1%は血液や組織液、細胞に含まれている（厚生労働省 2014a）[23]。

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）について、妊娠約 28～36 週、出産後約 4～12 週に 7 日間の出納試験⁹⁾が実施されている。

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/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、見かけの吸収率は 23%であった。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、

⁹⁾ 摂取された食事を陰膳方式で全量採取し、同時に尿及び糞をすべて回収し、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。

糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は 42%であった。

上西らは、妊娠期にはカルシウム吸収率が高まるとしている(上西ら 2003[◆]) [34]。

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 1~5 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 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。

その結果、カルシウムの摂取量は 444.1 mg/人/日、蓄積量¹⁰⁾は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積率は 40.9%であった¹¹⁾(Zhu et al. 2008[◆]) [35]。

(4) 排泄

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

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加するとしている(Charles et al. 1983[◆]) [36]。

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

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/日であった。なお、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。また、カルシウムの経皮的損失量は、多汗により増加するとしている(Charles et al. 1991[◆]) [37]。

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、タンパク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る。

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子

10) 蓄積量=摂取カルシウム量-(糞便中排泄量+尿中排泄量)

11) 「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、特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。

にかかわらず、1 g の動物性タンパク質がエネルギーに代謝されるのに伴い、1～2 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（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Itoh et al. 1998））[31]。

ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しない（Guéguen and Pointillart 2000♦）[38]。

成人では、8～10 g/人/日のカルシウムが糸球体でろ過される。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による。

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。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（SCF 2003♦）[27]。

（5）体内動態のまとめ

カルシウムは、生体内において許容濃度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。カルシウムは主に十二指腸、空腸及び回腸で吸収される。カルシウムは、体重の 1～2%を占め、その 99%は骨及び歯に存在し、残りの約 1%は血液や組織液、細胞に含まれている。成人では、8～10 g/人/日のカルシウムが糸球体でろ過される。通常、その 98%が尿細管から再吸収される。

2. 実験動物等における影響

（1）急性毒性

カルシウム化合物の急性毒性試験の結果を表 3-2 に示す。

表 3-2 カルシウム化合物の単回経口投与試験における LD₅₀

動物種 (性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (カルシウムとして)	著者名、発行年
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)	川原 1992♦ [39]
マウス (雌雄)	塩化カルシウム	雄：2,045 (556) 雌：1,940 (528)	赤塚ら 1977♦ [40]
ラット	炭酸カルシウム	6,450 (2,577)	Health Council of the

(不明)			Netherlands 2003 [◆] [41]
ラット (雌)	炭酸カルシウム	2,000 以上 (801 ^{※1} 以上)	EFSA 2011 [◆] [42]
ラット (不明)	酢酸カルシウム	4,280 (1,084 ^{※2})	Smyth et al.1969 [◆] [43]
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)	川原 1992 [◆] [39]
ラット (不明)	水酸化カルシウム	7,340 (3,962)	Smyth et al.1969 [◆] [43]、 LSRO/FASEB 1975 [◆] [44]
ラット (雌雄)	塩化カルシウム	雄 : 3,798 (1,033) 雌 : 4,179 (1,137)	赤塚ら 1977 [◆] [40]
ラット (不明)	グルコン酸カルシウム	10,000 (930)	SCF2003 [◆] (Sarabia et al. 1999) [27, 45]

※1 分子量 (100.1) と原子量 (40.078) を用いてカルシウムに換算。

※2 分子量 (158.2) と原子量 (40.078) を用いてカルシウムに換算。

(2) 反復投与毒性

①12 週間毒性試験 (マウス、混餌投与)

C57BL/6 マウス (雄、各群 10 匹) に、炭酸カルシウムを表 3-3 のような投与群を設定して、12 週間混餌投与する試験が実施されている (Penman et al. 2000[◆]) [46]。

表 3-3 用量設定 (カルシウムとして)

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

その結果、投与に関連した変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、本試験は一用量のみの試験であり、詳細が確認できないことから、NOAEL を得ることはできないと判断している。

②14 日間毒性試験 (ラット、混餌投与)

SD ラット (雄、各群 10 匹) に、炭酸カルシウムを表 3-4 のような投与群を設定して、14 日間混餌投与する試験が実施されている (EFSA 2011[◆]で引用 (Puerro Vicente et al. 1993)) [42, 47]。

表 3-4 用量設定

用量設定 (カルシウムとして)	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 ¹²⁾ 、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 ¹³⁾

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、体重増加抑制並びに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、摂餌量の減少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。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、本試験で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ている。

③4 週間毒性試験（ラット、混餌投与）

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3-5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（Takasugi et al. 2005[◆]）[48]。

表 3-5 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 ¹⁴⁾
②クエン酸カルシウム	用量設定	2.5%
	mg/kg 体重/日に換算	1,250 mg/kg 体重/日 ¹⁴⁾

¹²⁾ 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。

¹³⁾ 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
ヒツジ	60	2,400	40

¹⁴⁾ 換算は EFSA（2011）による。

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、精巣、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並びに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及び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「炭酸カルシウム」(2016)において、本試験は一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ている。

④91日間毒性試験（ラット、混餌投与）

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ルシウムを表3-6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（EFSA 2007♦）[49]。

表3-6 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	250 mg/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	250 mg/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	250 mg/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

その結果、以下の所見が認められた。

- ・④群の雌雄及び⑤群の雌で摂餌量の増加
- ・④群の雌で大腿骨のリン含有量の増加
- ・全群の雌雄で腎臓の石灰化。なお、雄において、①、②及び③群と比較して④及び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症度が高かった。

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

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。

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こしやす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適切でないとしている。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、EFSA (2007) において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一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ている。

⑤31 週間毒性試験 (ラット、混餌投与)

離乳した Wistar ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 3-7 のよ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 又は 100 mg/L) を飲水投与する試験が実施されている (Bogden et al. 1991[◆]) [50]。

表 3-7 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 ¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、適切な対照群が設定されていないことから、NOAEL を得ることはできないと判断している。

⑥1 年間毒性試験 (ラット、混餌投与)

離乳した SD ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 3-8 のような投与群を設定して、1 年間混餌投与し、同時に鉛 (0、50 又は 100 mg/L) を飲水投与する試験が実施されている (Bogden et al. 1992[◆]) [51]。

表 3-8 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 ¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・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）、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 100 mg/L）、精巢の鉄含有量の減少¹⁵⁾、大腿骨のカルシウム含有量の増加（鉛 0～100 mg/L）、大腿骨のマグネシウム含有量の減少（鉛 0～100 mg/L）、大腿骨の銅含有量の増加（鉛 100 mg/L）及び腎臓のカルシウム含有量の減少（鉛 50 mg/L）

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、本試験は一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ている。なお、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、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ら、毒性学的な意義に関して判断できないとしている。

⑦1 年間毒性試験（ラット、混餌投与）

ラット（性別不明：各群 20 匹）に、塩化カルシウムを表 3-9 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（Pamukcu et al. 1977[◆]） [52]。

表 3-9 用量設定¹⁶⁾

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 ¹³⁾
mg/kg 体重/日に換算（カルシウムとして）	0、721 mg/kg 体重/日

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、脾臓、尿路及び消化管）及び発がん性（消化管及び膀胱）において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

¹⁵⁾ 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。

¹⁶⁾ 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。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断している。

⑧28日間毒性試験（ブタ、混餌投与）

Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ（雌雄、各群 4 匹）に、リン酸一水素カルシウムと石灰石を表 3-10 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験が実施されている（Hall et al. 1991♦）[53]。

表 3-10 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）

その結果、以下の所見が認められた。

- ・⑤群において、2 匹死亡
- ・⑥群において、2 匹死亡
- ・⑧群において、2 匹死亡
- ・⑨群において、8 匹全例死亡

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、死因は内出血であった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)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ら、NOAELを得ることはできないと判断している。

⑨2 週間毒性試験（イヌ、強制経口投与）

イヌ（雌、各群 10 匹）に、グルコン酸カルシウムを表 3-11 のような投与群を設定して、ビタミン D（10,000 U/kg）と共に 2 週間強制経口投与する試験が実施されている（Zawada et al. 1986[◆]）[54]。

表 3-11 用量設定¹⁶⁾

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 ¹⁷⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・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、ナトリウム及びマグネシウムの分画排泄率の増加、収縮期血圧の低下、心拍出量の低下、腎血管抵抗の増大並びに全末梢動脈抵抗の増大

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。

⑩91 日間毒性試験（イヌ、混餌投与）

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 3-12 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（EFSA 2007[◆]）[49]。

表 3-12 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	250 mg/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	250 mg/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	250 mg/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

¹⁷⁾ C₁₂H₂₄CaO₁₅: 分子量 448.39（一水和物）として計算。

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「炭酸カルシウム」(2016)において、EFSA (2007) において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一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ている。

(3) 発がん性

カルシウムの発がん性を判断できる知見は得られなかった。

<参考>

①二段階発がん性試験（ラット、混餌投与）

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-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、炭酸カルシウム及びサッカリンナトリウムを表 3-13 のような投与群を設定して、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れている (Cohen et al. 1991♦) [55]。

表 3-13 用量設定

	イニシエーション FANFT 処理	プロモーション処理	
		炭酸カルシウム	サッカリンナトリウム
① 投与群	(＋)	炭酸カルシウム：1.15%	－
② 投与群		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)		－	－

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れなかった。

②81 週間頬袋塗布発がん性試験（ハムスター）

Syrian ハムスター（各群 5～6 匹、対照群 4～14 匹）に、水酸化カルシウムを表 3-14 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、平均 81 週間投与する実験が実施されている（Dunham et al. 1966♦） [56]。

表 3-14 用量設定

群	動物数	投与物質
① 投与群	6	水酸化カルシウム (250 mg/日)
② 投与群	5	水酸化カルシウム (250 mg/日) + ガンビール (250 mg/日)
③ 投与群	6	水酸化カルシウム (250 mg/日) + かぎタバコ (250 mg/日)
④ 投与群	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 投与群	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及び線維芽細胞の増殖
- ・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。

(4) 生殖・発生毒性

①生殖・発生毒性試験（マウス、混餌及び飲水投与）

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 3-15 のような投与群を設定し、少なくとも交配 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（Liebgott and Srebrolow 1989♦） [57]。

表 3-15 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並びに上顎切歯、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。前肢趾節骨及び中手骨に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被験物質投与による影響は認められなかった。

Lieb Gott らは、マウス妊娠中の高カルシウム摂取は、胎児の低体重、骨化遅延及び歯の石灰化遅延を引き起こすとしている。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断(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)を是認し、本試験ではNOAELを得ることはできないと判断している。

②生殖毒性試験(マウス、混餌投与)

Swiss マウス(雌雄、各群各4匹)に、炭酸カルシウムを表3-16のような投与群を設定し、交配1週間前から混餌投与する試験が実施されている(Richards and Greig 1952[◆]) [58]。

表3-16 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 ¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・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少、児死亡率の増加、肝臓の蒼白斑点、心肥大及び胸腺の縮小、心臓重量の増加並びにヘモグロビン濃度の減少

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断(本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断)を是認し、本試験では

NOAEL を得ることはできないと判断している。

③発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

CD-1 マウス（雌、各群 17～20 匹）に、酸化カルシウムを表 3-17 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 17 日に帝王切開する試験が実施されている（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1974a） [31]）。

表 3-17 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れなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、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）と判断している。

④発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

CD-1 マウス（雌、各群 21～23 匹）に、塩化カルシウムを表 3-18 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 17 日に帝王切開する試験が実施されている（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1974b） [31]）。

表 3-18 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

その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

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、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られなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、「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68.3 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)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判断している。」とした上で、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、NOAELを得ることはできないと判断している。

⑤反復投与毒性及び生殖・発生毒性併合試験(ラット、強制経口投与)

SDラット(雌雄、各群各10~12匹)に、硫酸カルシウムを表3-19のような投与群を設定し、雄には35日間、雌には交配前14日間を含む41~45日間の強制経口投与する試験が実施されている(OECD, SIDS2003[◆])。[59]

表 3-19 用量設定

用量設定	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0、23.3、69.8、232.8 mg/kg 体重/日 ¹⁸⁾

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した生殖・発生毒性に係る影響は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、本試験における生殖・発生毒性に係るNOAELを最高用量である232.8 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断している。

⑥生殖毒性試験(ラット、混餌及び飲水投与)

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3-20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(添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)から引用(Fairney and Weir 1970)) [31]。

¹⁸⁾ 分子量により換算した。

表 3-20 用量設定

用量設定	対照群（通常食） ¹⁹⁾ 、投与群（炭酸カルシウム 3%（1,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして））及び乳酸カルシウム 4%（882 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）））
------	--

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物（生殖毒性）>

- ・投与群において、一腹当たりの分娩児数減少²⁰⁾

<児動物（児動物に対する毒性）>

- ・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腎炎

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での本試験についての判断（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）を是認し、本試験ではNOAELを得ることはできないと判断している。

⑦生殖・発生毒性試験（ラット、混餌投与）

SDラット（各群 7～8 匹）に、炭酸カルシウムを表 3-21 のような投与群を設定し、混餌投与して、各投与群の半数のラットには鉛（250 mg/L）を 1 週間飲水投与したのち交配させ、妊娠期間中及び授乳 1 週間まで混餌投与を継続する試験が実施されている（Bogden et al. 1995[◆]）[60]。

表 3-21 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
mg/kg 体重/日に換算	96、490、2,340 mg/kg 体重/日 ¹³⁾

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

¹⁹⁾ 詳細は不明。

²⁰⁾ 母動物の数及び一腹あたりの分娩児数は不明である。

- 量の減少並びにヘマトクリット値及び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、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低下並びに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「炭酸カルシウム」（2016）において、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一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ている。

⑧生殖・発生毒性試験（ラット、混餌投与）

SDラット（雌、各群69匹）に、炭酸カルシウムを表3-22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日間混餌投与し妊娠20日に帝王切開する試験が実施されている（Shackelford et al. 1993[◆]）[61]。

表 3-22 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⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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。

< 親動物（一般毒性） >

- ・妊娠ラット及び非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上での投与群において、6 週間の平均摂餌量の増加
- ・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 体重/日投与群においては、有意な増加が認められなかった）

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。

< 親動物及び胎児（生殖・発生毒性） >

- ・ 625 mg/kg 体重/日投与群において、着床率の増加

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

< 胎児 >

- ・ 375 mg/kg 体重/日及び 625 mg/kg 体重/日投与群において、胎児生存数の増加
- ・ 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（1 例）
- ・ 各投与群において、外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や曲尾が散見

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、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なかった。胎児の外表、骨格及び内臓異常の発現頻度についても、被験物質の投与による影響は認められなかった。

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加並びに 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、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いる。

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。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、本

試験における生殖・発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 625 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断している。

⑨発生毒性試験（ラット、混餌投与）

上述の⑧生殖・発生毒性試験（Shackelford ら（1993））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 3-23 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、各群 15 匹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（Shackelford et al. 1994[◆]）[62]。

表 3-23 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

その結果、以下の所見が認められた。

< 親動物（一般毒性） >

- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝絶対重量の低下²²⁾
- ・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、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）
- ・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かった
- ・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）
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹及び 625 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹において、巣状ないし多巣性心筋変性並びに線維化及び単核細胞の浸潤を特徴とする心筋炎²³⁾
- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上の投与群において、投与量に依存した肝臓の鉄含有量の減少
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上の投与群において、肝臓のマグネ

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 匹及び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、巣状ないし多巣性心筋変性並びに線維化及び単核細胞の浸潤を特徴とする心筋炎。

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

- ・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有量の増加及び亜鉛含有量の増加
- ・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少（用量依存性はなし）
- ・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少
- ・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量依存的な減少
- ・妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎臓の鉄含有量の用量依存的な減少
- ・妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎臓の亜鉛及びマグネシウム含有量の用量依存的な減少
- ・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 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
- ・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含有量の増加（用量依存性はなし）

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ン含有量並びに腎臓のカルシウム、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並びに非妊娠ラット及び妊娠ラットの大腿骨のリン含有量について、被験物質の投与による影響は認められなかった。

<胎児>

- ・ 375 mg/kg 体重/日以上の投与群において、鉄含有量の減少
- ・ 625 mg/kg 体重/日投与群において、リン及びマグネシウム含有量の減少
- ・ 500 mg/kg 体重/日以上の投与群において、銅含有量の用量依存的な減少

なお、カルシウム、亜鉛及びマンガン含有量について、被験物質の投与による影響は認められなかった。

Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン及び銅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。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断(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 1.25% (625 mg/kg 体重/日) と判断) 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 625 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断している。

⑩発生毒性試験 (ラット、混餌投与)

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 3-24 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 (Lai et al. 1984[◆]) [63]。

表 3-24 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 ²⁴⁾ 、 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 ¹³⁾

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、摂餌量及び体重増加率の相対的減少並びに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) 及び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) 及びカルシウム含有量の増加

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いる。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全

²⁴⁾ 餌のカルシウム含有量を分析したところ、100 g 中、580 mg のカルシウム (0.58%カルシウム食) であった。

委員会での本試験についての判断（本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断）を是認し、更に本試験はカルシウム添加に関して一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ている。

⑪発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（雌、各群 19～20 匹）に、酸化カルシウムを表 3-25 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（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1974a） [31]）。

表 3-25 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れなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）において、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/日（カルシウムとして）と判断している。

⑫発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（雌、各群 22～25 匹）に、塩化カルシウムを表 3-26 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（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1974b） [31]）。

表 3-26 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

その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。
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、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られなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、「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63.6 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)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判断している。」とした上で、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、NOAELを得ることはできないと判断している。

⑬発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)

Dutch-belted ウサギ(雌、各群13~16匹)に、塩化カルシウムを表3-27の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日に帝王切開する試験が実施されている(添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)から引用(Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1974b))[31]。

表 3-27 用量設定

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

その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

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、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られなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、「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61.0 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)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

価は困難と判断している。」とした上で、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、NOAELを得ることはできないと判断している。

⑭発生毒性試験（ヒツジ、混餌投与）

Rambouillet-Columbia 羊（雌、各群 6 匹）に、炭酸カルシウムを表 3-28 の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施されている（Corbellini et al. 1991[◆]）[64]。

表 3-28 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.59（対照群）、1.5%
mg/kg 体重/日に換算	236、600 mg/kg 体重/日 ¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

<母動物>

- ・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 126 日（18 週）の血漿カルシウム、ガストリン及び 24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール濃度の増加並びにヒドロキシプロリン及びカルシトリオール²⁵⁾濃度の減少

<胎児>

- ・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 133～135 日の 24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールの血漿濃度及び甲状腺 C 細胞（カルシトニン産生細胞）の増加並びに軟骨形成不全

Corbellini らは、妊娠中の羊におけるカルシウムの摂取は、胎児の骨形成の異常に関与しているとしている。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、本試験は一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ている。

²⁵⁾ 原著では、「1,25-dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)2D]」と記載されている。

(5) 遺伝毒性

カルシウム化合物の遺伝毒性試験の結果を表 3-29 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であった。酵母を用いた体細胞組換え試験は陰性であった。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験は擬陽性及び陰性であった。マウスリンフォーマ細胞等を用いたコメット試験は陰性であった。

表 3-29 カルシウム化合物に関する遺伝毒性の試験成績

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 遺伝子突然変異					
復帰突然変異試験	酸化カルシウム	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538)	0.00125% (w/v) (プレート 法) 0.000625 及び 0.00125% (w/v) (懸濁 法)	陰性 (代謝活性化系 の有無にかかわ らず)	Litton Bionetics, Inc.1975♦ [65]
復帰突然変異試験	塩化カルシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537)	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)	石館ら 1991 ♦ [66]
復帰突然変異試験	水酸化カルシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA102)	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 「炭酸カルシウム」(2016) (石 館ら 1985)、石 館ら 1991 ♦ [31, 66]
体細胞組換え試験	酸化カルシウム	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	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)	Litton Bionetics, Inc.1975♦ [65]
培養細胞					
b. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常試験	塩化カルシウム	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)	最高用量 4.0 mg/mL	擬陽性 (4.0 mg/mL) 代謝活性化系非 存在下の 24 時 間連続処理 陰性 (4.0 mg/mL) 代謝活性化系非 存在下の 48 時 間連続処理	石館ら 1980♦、 石館ら 1984♦、 祖父尼ら 1998♦ [67-69]
染色体異常試験	水酸化カルシウム	ほ乳類培養細胞 (チャイニーズ・ハム	最高用量 0.25 mg/mL	陰性 (代謝活性化系	祖父尼 1998♦ [69]

		スター肺細胞由来、 CHL/IU)		の非存在下)	
c. DNA 損傷/修復					
コメット 試験	水酸化カル シウム	マウスリンフォーマ細 胞 (L5178Y)	最高用量 80 µg/mL	陰性	添加物評価書 「炭酸カルシウ ム」(2016) (Ribeiro et al. 2004) [31]
コメット 試験	水酸化カル シウム	ヒト線維芽細胞	最高用量 80 µg/mL	陰性	添加物評価書 「炭酸カルシウ ム」(2016) (Ribeiro et al. 2004) [31]

(6) 実験動物等における影響のまとめ

カルシウムの急性毒性については、種々のカルシウム化合物を経口投与した試験において、LD₅₀ はマウスで 528～3,014 mg Ca/kg 体重、ラットで 801～4,220 mg Ca/kg 体重であった。

食品安全委員会では、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、反復投与毒性について、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ると考え、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、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかったとしている。生殖・発生毒性については、NOAEL の判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・発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断したとしている。

発がん性については、カルシウムの発がん性を判断できる知見は得られなかった。

本ワーキンググループとしては、カルシウムについては、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)以降、新たな知見は確認できないことも踏まえ、反復投与毒性及び生殖・発生毒性について、これらの評価が妥当であると考えた。

遺伝毒性については、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められたが、擬陽性となった試験と同様の条件での 48 時間の処理では陰性であったこと及びその他の試験結果では遺伝毒性を有することを示す証拠が得られていないことから、本ワーキンググループとしては、カルシウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

3. ヒトにおける影響

(1) 経口ばく露（症例報告）

① ミルクアルカリ症候群²⁶⁾

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（SCF 2003[◆]）[27]。

1997年、IOM は、ミルクアルカリ症候群の症例報告（表 3-30）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）の中央値をカルシウム摂取量の LOAEL に相当するとし、その値は Kapsner ら（1986）の報告による 4,800 mg/人/日²⁷⁾（サプリメントからの摂取）としている。

食事性カルシウムの摂取量を考慮すると、総カルシウム摂取量の LOAEL は 5,000 mg/人/日であるとしている（IOM 1997[◆]）[70]。

表 3-30 ミルクアルカリ症候群の症例報告^{※1}

試験	カルシウム摂取量 (mg/日 ²⁷⁾) ^{※2}	摂取期間	その他影響を及ぼすと思われる因子
Abreo et al. 1993	9,600 ^{※3}	3 か月以上	報告なし
	3,600 ^{※3}	2 年間以上	報告なし
	10,800 ^{※4}	記載なし	報告なし
Brandwein and Sigman 1994	2,700 ^{※3}	2 年間、8 か月	報告なし
Bullimore and Miloszewski 1987 [71]	6,500 ^{※4}	23 年間	アルカリ含有制酸剤の摂取
Campbell et al. 1994	5,000 ^{※4}	3 か月	報告なし
Carroll and Clark 1983 [72]	4,200 ^{※4}	30 年間	報告なし
	2,000 ^{※3}	5 年間	報告なし
	3,800 ^{※4}	2 か月	ビタミン A、E の摂取

26) 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。

27) 原著における単位「g/日」を「mg/日」に換算したもの。

	2,800 ^{*4}	10年間	NaHCO ₃ (5 g/日) の摂取
French et al. 1986	8,000 ^{*3}	2年間	報告なし
	4,200 ^{*3}	2年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora et al. 1989	4,000 ^{*3}	2年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart et al. 1982 [73]	10,600 ^{*4}	記載なし	NaHCO ₃ (2 g/日) 系薬剤の 摂取
Kallmeyer and Funston 1983 [74]	8,000 ^{*4}	10年間	アルカリ含有制酸剤の摂取
Kapsner et al. 1986 [75]	10,000 ^{*4}	10か月間	報告なし
	6,800 ^{*4}	7か月間	報告なし
	4,800 ^{*3}	2日間	制酸剤使用歴 10年間
Kleinman et al. 1991 [76]	16,500 ^{*4}	2週間	制酸剤使用歴 10年間
Lin et al. 1996 [77]	1,500 ^{*3}	4週間	報告なし
Muldowney and Mazbar 1996	1,700 ^{*3}	13か月 (52週間)	報告なし
Schuman and Jones 1985 [78]	9,800 ^{*4}	20年間	報告なし
	4,800 ^{*4}	6週間	制酸剤使用歴 10年間
Whiting and Wood 1997	2,400 ^{*3}	1年間以上	報告なし
	2,300～4,600 ^{*3}	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 腎疾患を有する症例は含まれていない。

※2 Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値。

※3 サプリメントのみからのカルシウム摂取量

※4 サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

2011年、IOMは、ミルクアルカリ症候群の症例報告について、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1例 (Nabhanら (2004)) を除き、腎臓の障害と血清クレアチニン濃度高値が見られたとしている。IOMは、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 (IOM 2011[◆]) [79]。

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。

これらに関する報告は次の表 3-31 のとおりである。

表 3-31 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 (μmol/L) mg/dL
Javed et al. 2007♦ [80]	男／70	不明*1	1年間	(3.43) 13.7	(344.8) 3.9
Nabhan et al. 2004♦ [81]	女／61	2,400+ ビタミンD*2	5日間	(6.43) 25.7	(397.8*3) 4.5
Caruso et al. 2007♦ [82]	男／60	> 2,000 (炭酸カルシウムとして) *4+ ビタミンD 800 IU	報告なし	(3.08) 12.3*5	(530.4) 6.0
Gordon et al. 2005♦ [83]	女 (妊婦) / 35	約 3,000	1か月	(約 4.0*6) 約 16.0*3	(190.0) 2.1
Shah et al. 2007♦ [84]	女／47	3,000 (炭酸カルシウムとして) + ビタミンD 600 IU	報告なし	(4.13) >16.5	(362.4) 4.1
Kaklamanos and Perros 2007♦ [85]	女／76	5,500 (炭酸カルシウムとして)	2年間	(3.45) 13.8	(124.0) 1.4
Grubb et al. 2009♦ [86]	女／51	7,200	報告なし	(5.70) 22.8	(186) 2.1
Ulett et al. 2010♦ [87]	男／46	> 7,500 (炭酸カルシウムとして)	報告なし	(3.98) 15.9	(406.6) 4.6
Irtiza-Ali et al. 2008♦ [88]	症例 1 : 女／48	~ 8,000	19年間	(3.25*8) 13.0	(737) 8.3
	症例 2 : 男／74	約 2,200	数週間	(3.31) 13.2	(245) 2.8
	症例 3 : 男／51	5,440*7	報告なし	(2.97*8) 11.9	(1,013) 11.5
Jousten and	男／66	~ 13,600 (炭酸カル	数か月	(4.15) 16.6	(459.7) 5.2

Guffens 2008 ◆ [89]		シウムとして)			
Bailey et al. 2008 ◆[90]	女/40	約 11,000	報告なし	(4.71) 18.8	(164) 1.9
Waked et al. 2009 ◆[91]	男/81	不明※9	報告なし	(3.65) 13.8	(733.7) 8.3
AlMusawi et al. 2012◆※10 [92]	男/70	1,250~2,500※11	6 日間	(4.38) 17.6※3	(398) 4.5※3
Kashouty et al. 2011◆※10 [93]	男/57	2,000~3,000 (炭酸 カルシウムとして)	10 年間	(3.74※3) 15.0	(362.5※3) 4.1
Swaminathan 2011◆※10 [94]	男/50	不明※12	6 週間	(3.5) 14.0※3	(425) 4.8※3

- ※1 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 1,000 mg 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 原著では、約 12,000 mg 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 原著より換算した。
- ※4 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 原著では、アルブミン補正カルシウム濃度と記載されている。
- ※6 原著には、正確な数値は記載されていないため、掲載されている表からおおよその数字を読み取ったもの。
- ※7 原著には、一錠あたり 680 mg の炭酸カルシウムを含むタブレットを 20 錠摂取したと記載されている。
- ※8 原著では、補正カルシウム値と記載されている。
- ※9 原著には、炭酸カルシウムのタブレットを 25 錠/日摂取したと記載されているが、一錠あたりのカルシウムの含有量は記載されていない。
- ※10 IOM (2011) の表には掲載されていない症例。
- ※11 原著には、6 日間で 7,500~15,000 mg 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。
- ※12 原著には、炭酸カルシウムを含むタブレットを過剰に摂取したと記載されている。

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 3,000 mg/日) 及び最大コップ 3 杯の牛乳を 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。女性は、生理食塩水の静脈内投与並びにフロセミド及びパミドロネートの投与を経て回復し、腎機能が正常化、高カルシウム血症も改善した (Gordon et al. 2005◆) [83]。

英国において、子癩のため緊急入院した 40 歳の妊娠中の女性が、消化不良のための制酸剤（タブレット）及び牛乳 4 パイント（約 2.27 L²⁸⁾）/日など、カルシウムとして約 11,000 mg/日を摂取（服用期間は報告されていない）し、ミルクアルカリ症候群による高カルシウム血症と診断された例が報告されている。女性は、積極的な水分補給、ビスホスホネート服用及び制酸剤の中断により回復した。

妊娠中は、ヒト胎盤性ラクトジェン、カルシトリオール及びプロラクチンによってカルシウム吸収が高まることにより、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとしている（Bailey et al. 2008[◆]） [90]。

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、カルシウムサプリメント 2 g/日以下の摂取では健康に問題はないとする知見がある一方で、2 g/日以下の摂取でも、更に誘発因子が重なった場合には、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められる（Medarov 2009[◆]） [95]。

（2）経口ばく露（介入研究）

①腎結石

a. サプリメント+ビタミン D

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 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。

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

腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム+ビタミン D 投与群で 1.17（95%信頼区間（CI）=1.02～1.34）と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかった。

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、腎結石リスクの増加が認められるとしている（Jackson et al. 2006[◆]） [96]。

なお、IOM（2011）は、本知見を 51 歳以上の成人の LOAEL の根拠とし、51 歳以上の成人の耐容上限摂取量（UL）を 2,000 mg としている（IOM 2011[◆]） [79]。

²⁸⁾ 4 パイントから換算した。

b. サプリメント+食事

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、7～10 日間経口摂取させる介入研究が実施されている（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Burtis et al. 1994）） [31]。

IOM（1997）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 866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症²⁹⁾の LOAEL となると推定している。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る（IOM 1997[◆]） [70]。

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、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 となると推定している（SCF 2003[◆]） [27]。

c. その他

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（SCF 2003[◆]） [27]。

②循環器疾患

a. サプリメント

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）、739 例にプラセボを 5 年間にわたり投与する介入試験がニュージーランドで実施されている。

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（心筋梗塞、脳卒中及び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群では 69 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回（相対危険度 1.66（95%CI=1.15～2.40））であった。

その後の確定診断の結果、心筋梗塞の発生数は、カルシウム投与群では 21 例で 24 回、対照群では 10 例で 10 回（相対危険度 2.12（95%CI=1.01～

²⁹⁾ IOM 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、女性で 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。

4.47)) であり、複合型の発症数はカルシウム投与群では 51 例で 61 回、対照群では 35 例で 36 回 (相対危険度 1.47 (95%CI=0.97~2.23)) であった。

また、ニュージーランドの入院登録データベースへの登録の分も追加すると、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 (95%CI=0.83~2.28)、複合型で 1.21 (95%CI=0.84~1.74) であった。また、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=0.88~2.49)、1.43 (95%CI=1.01~2.04) であった。

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により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇することが示唆されるとしている (Bolland et al. 2008[◆]) [97]。

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

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) であり、9.5 年目で 0.919 (95%CI=0.737~1.146) であった。

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。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硬化症との関連性は明らかではないとしている (Lewis et al. 2011[◆]) [98]。

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。

骨折の発症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、CAIFOS³¹⁾、RECORD³²⁾ 及び WHI CaD³³⁾ 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症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

31) Calcium Intake Fracture Outcome Study

32) Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D

33) Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study

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、個人的に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を摂取した被験者は、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及び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、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るためには、摂取量や摂取源も含め、より多くの実験データが必要であるとしている (Spence and Weaver 2013 ◆) [99]。

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/日以上) を 1 年間以上にわたり投与した複数の臨床試験 (1966~2010) をまとめ、合計約 12,000 例を基にしたメタアナリシスが実施されている。

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 (95%CI=1.02~1.67)、脳卒中で 1.20 (95%CI=0.96~1.50)、複合型 (心筋梗塞、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)、死亡で 1.09 (95%CI=0.96~1.23) であった。

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、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。

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%増大させるとしている (Bolland et al. 2010[◆]) [100]。

b. サプリメント+ビタミンD

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 (カルシウムとして 1,000 mg/日) 及びビタミン D₃ (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究 (二重盲検、無作為割付比較試験) が実施されている。

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。死亡の危険度について、疾患ごとに分類すると、脳卒中やがんによる死亡は投与群で低下傾向が認められ、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=0.79~1.01) であり、70 歳以上の高齢者 6,340 例では 0.95 (95%CI=0.80~1.12) であった。

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、いずれも関連は認められなかったとしている (LaCroix et al. 2009[◆]) [101]。

上述の Bolland ら (2010) の報告に、更に新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム及びビタミン D の併用と心血管疾患リスクの関係の調査が実施されている。

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 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 1.13~1.22 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 (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=1.01~1.34)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16 (95%CI=1.00~1.35) であり、試験開始前から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 0.83~1.08 の範囲であった。

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=1.00~1.43)、心筋梗塞と脳卒中で 1.16 (95%CI=1.02~1.32) であった。

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 (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 の併用と各疾患のリスクについて関連が認められた。

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、骨折で 302 であった。

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データを再解析したところ、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)、心筋梗塞と脳卒中で 1.15 (95%CI=1.03~1.27) であった。

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 の併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとしている (Bolland et al. 2011 ◆) [102]。

c. サプリメント+ビタミン D+食事

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 (カルシウムとして 1,000 mg/日) 及びビタミン D₃ (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

(Hsia et al. 2007♦) [103]。

d. その他

米国国立衛生研究所 (NIH) は、カルシウムサプリメントが循環器系に悪影響を及ぼす可能性について、更に研究が必要であるとしている (NIH 2013) [104]。

(3) 経口ばく露 (観察研究)

①腎結石

a. サプリメント

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、症例対照研究を実施している。

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、腎結石リスクの低下が認められたとしている。

Hall らは、カルシウムサプリメントの摂取量が低いことは、閉経後女性における腎結石のリスク因子となるとしている (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Hall et al. 2001)) [31]。

b. サプリメント+食事

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

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、864 症例が症候性腎結石に罹患した。

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 mg/日以下の群と比較した場合、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~0.83) 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 (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=0.79~2.00) であった。

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減少するが、カルシウムサプリメントの摂取量は腎結石リスクを増大するかもしれないとしている (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Curhan et al. 1997)) [31]。

c. 食事

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

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た（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Kruse et al. 1984、Moore et al. 1978）） [31]。

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（SCF 2003♦） [27]。

腎結石の既往歴のない男性 45,619 例（40～75 歳）について、4 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、505 例が腎結石に罹患した。

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が 605 mg/日未満の群と比較した場合、1,050 mg/日以上で 0.56（95%CI=0.43～0.73）、同じ群でアルコール、食事性動物タンパク質、カリウム及び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=0.49～0.90）であった。

また、腎結石のリスクについて、動物性タンパク質の摂取量とは正の関連が、カリウムや飲料水の摂取とは負の関連が認められる（Curhan et al. 1993♦） [105]。

②前立腺癌

a. サプリメント

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ている。

その結果、184 例が前立腺癌に罹患した。

年齢、喫煙状態、Body Mass Index (BMI)、総エネルギー量、教育、サプ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（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）から引用（Chan et al. 2000）） [31]。

b. サプリメント+ビタミンD

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

のコホート研究が実施されている。

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 例が致死性癌であった。

致死性の前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500~749 mg/日 (サプリメントの使用期間が 5 年未満を除く。) の群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~3.01)、2,000 mg/日以上で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であった。

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 (グリーソン分類 7 以上) で 1.89 (95%CI=1.32~2.71)、限局型で悪性度の低い (グリーソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であった。

Giovanucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の前立腺癌のリスクと関連があると報告している (Giovanucci et al. 2006[◆]) [106]。

c. サプリメント+食事

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

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

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 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で進行性の前立腺癌で 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) であった。

なお、食事性のカルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連を示した (Giovanucci et al. 1998[◆]) [107]。

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。

その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患した。

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 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.2 (95%CI=1.0~1.6)、食事性のカルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で 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。

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)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較した場合、2,000 mg/日以上で1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が2,000 mg/日以上で2.1 (95%CI=1.3~3.4)であった。

Rodriguezらは、総カルシウム摂取は、前立腺癌のリスク上昇に僅かに関連しているとしている (Rodriguez et al. 2003[◆]) [108]。

乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの関連について、32の前向きコホート研究を含むシステマティックレビュー及びメタアナリシスが実施されている。

その結果、全乳製品(牛乳、チーズ等)は摂取量が400 g/日増加するごとに相対危険度は7%増加(摂取量が400 gの場合、相対危険度は1.07 (95%CI=1.02~1.12))、全牛乳(牛乳、低脂肪乳等)は摂取量が200 g/日増加するごとに相対危険度は3%増加(摂取量が200 gの場合、相対危険度は1.03 (95%CI=1.00~1.07))、低脂肪乳は摂取量が200 g/日増加するごとに相対危険度は6%増加(摂取量が200 gの場合、相対危険度は1.06 (95%CI=1.01~1.11))、チーズは摂取量が50 g/日増加するごとに相対危険度は9%増加(摂取量が50 gの場合、相対危険度は1.09 (95%CI=1.02~1.18))、食事性カルシウムは摂取量が400 mg/日増加するごとに相対危険度は5%増加(摂取量が400 mgの場合、相対危険度は1.05 (95%CI=1.02~1.09))と、それらの摂取と全前立腺癌(致死性前立腺癌、転移性前立腺癌等)のリスクとには正の関連があった。

摂取カルシウムの合計及び乳製品からのカルシウムの摂取は、全前立腺癌のリスクと正の関連があったが、乳製品以外からのカルシウム摂取及びカルシウムサプリメントの摂取は、関連があるとは言えなかった。ただし、カルシウムサプリメントの摂取は、致死性の前立腺癌のリスクと関連があった (Aune et al. 2015[◆]) [109]。

d. 食事

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例を基に、症例対照研究が実施されている。

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て最も高い群で前立腺癌のオッズ比が0.37 (95%CI=0.14~0.99)であった(添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)から引用(Vlajinac et al. 1997)) [31]。

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 例を基に、症例対照研究が実施されている。

その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙並びに総エネルギー量及びリン酸の摂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/日以下の群と比較した場合、1,183 mg/日以上で 1.91 (95%CI=1.23~2.97)、転移性の前立腺癌に限ると 2.64 (95%CI=1.24~5.61) であった。

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 (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Chan et al. 1998))。

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が実施されている。

その結果、642 例が前立腺癌に罹患した。

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られなかったが、塩漬け肉及び乳製品の摂取量とは正の関連が認められた。

エネルギー調整後のカルシウム又はタンパク質の摂取量と前立腺癌のリスクとは関連は認められなかった。

Schuurman らは、食事と進行性前立腺癌のリスクの上昇とに強い関連は認められなかったとしている (Schuurman et al. 1999[◆]) [110]。

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る。

その結果、1,012 例が前立腺癌に罹患した。

年齢、BMI、喫煙、運動及び投与された薬剤について調整を行った前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 0.5 杯³⁴⁾/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされている。

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の上昇と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 (Chan et al. 2001[◆]) [111]。

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。

³⁴⁾ 「杯」は、原文では serving と記載されている。

その結果、131 例が前立腺癌に罹患した。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 5 杯³⁴⁾/週の群と比較した場合、21 杯/週の群で 2.2 (95%CI=1.2~3.9)、低脂肪乳の摂取量が 0 杯/週の群と比較した場合、7 杯/週の群で 1.5 (95%CI=1.1~2.2)、全乳の摂取量が 0 杯/週の群と比較した場合、7 杯/週の群で 0.8 (95%CI=0.5~1.3)、食事性カルシウムの摂取量が 455.4 mg/日の群と比較した場合、920.6 mg/日の群で 2.2 (95%CI=1.4~3.5) であった。

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 とリン酸のいずれも前立腺癌リスクとの関連は認められなかった。

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関連があるとしている (Tseng et al. 2005[◆]) [112]。

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。

その結果、69 例が前立腺癌に罹患した。

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は 35%増加した (摂取量が 200 g の場合、相対危険度は 1.35 (95%CI=1.02~1.78) 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 (摂取量が 125 g の場合、相対危険度は 1.61 (95%CI=1.07~2.43) であった)。

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とから、他の因子の関連も疑われるとしている (Kesse et al. 2006[◆]) [113]。

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

その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患した。

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、乳製品を低用量摂取 (中央値 380.9 g/日) した群と比較した場合、高用量摂取 (中央値 1220.2 g/日) した群で 1.26 (95%CI=1.04~1.51) であったが、カルシウ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。

Mitrou らは、本研究から得られた結果は、カルシウム又は乳製品に含まれる成分の摂取量の増大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示唆されるとしている (Mitrou et al. 2007[◆]) [114]。

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研究が実施されている。

その結果、329 例が前立腺癌に罹患した。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳及びヨーグルトの摂取量の最も少ない群と比較した場合、最も多い群でそれぞれ 1.63、1.53、1.52 (95%CI 不明) で、それぞれの食品の摂取量と前立腺癌のリスクとに関連が認められた。

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と前立腺癌のリスクとに関連が認められた。

Kurahashi らは、WCRF/AICR³⁵⁾ (2007) の報告における、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとに関連がある可能性が高いとする評価は、乳製品の摂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は、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い関連は認められなかったとしている。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が少ないことが考えられるとしている。

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とはできなかったとしている (Kurahashi et al. 2008[◆]) [115]。

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る。

その結果、カルシウムの高用量摂取は、前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを増大させる可能性があることが指摘されている。

WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、ビタミン D からのカルシトリオール³⁶⁾ 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としている (WCRF/AICR 2007[◆]) [116]。

35) 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

36) 原著では、「1,25 dihydroxy vitamin D(3)」と記載されている。

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る。

その結果、乳製品 (牛乳、チーズ及びヨーグルト) の低用量摂取群と高用量摂取群間における乳製品摂取量中間値の幅は、0~1.5 杯³⁴⁾/日から 2.0~6.3 杯/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ム摂取量中間値の幅は、228~802 mg/日から 1,329~2,250 mg/日であった。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群 (男性のみ) で 1.11 (95%CI=1.00~1.22)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.39 (95%CI=1.09~1.77) であった。

また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクとについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに正の相関が認められた。

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=0.65~3.25) であった。

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し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と関連があることが示唆されたとしている (Gao et al. 2005[◆]) [117]。

③循環器疾患

a. サプリメント

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足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 1914~1948 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。

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 (1,400 mg/日以上) の周りに集中していた。摂取量 600~1,000 mg/日と比較すると、摂取量 1,400 mg/日を超えると、すべての原因 (ハザード比 1.40、95%CI=1.17~1.67)、心血管疾患 (ハザード比 1.49、95%CI=1.09~2.02) 及び虚血性心疾患 (ハザード比 2.14、95%CI=1.48~3.09) による高い死亡率と関連しており、脳卒中 (ハザード比 0.73、95%CI=0.33~1.65) による死亡率との関連性はなかった。

また、マージナル構造モデルを含む感受性分析の結果、食事によるカルシ

ウム摂取量が低い場合（600 mg/日未満）又は総カルシウム摂取量が低い及び高い場合に認められた高い死亡率との関連は明らかではなくなった。

カルシウム錠（使用者 6%：錠当たり 500 mg のカルシウム）の使用は、概して、全ての原因による死亡又は特定の原因による死亡に関連していなかった。しかし、食事で 1,400 mg/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、全ての原因による死亡のハザード比が 2.57（95%CI=1.19～5.55）であった。

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、全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（Michaëlsson et al. 2013[◆]） [118]。

b. サプリメント+ビタミンD

カルシウムサプリメント、ビタミン D サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患リスクとの相関に関するコホート研究や無作為割付比較試験を報告した 17 文献（1966～2009）のレビューを実施している。

その結果、健常人を対象とした 4 つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクとに関連は認められなかった。

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（Wang et al. 2010[◆]） [119]。

c. サプリメント+食事

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た場合、1,425 mg/日以上群で 0.67（95%CI=0.47～0.94）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=0.40～0.98）、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間でサプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない（総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日）群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い（総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日）群で 0.66（95%CI=0.36～1.23）であった。

Bostick らは、食事又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚

血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている (Bostick et al. 1999♦) [120]。

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 年以上の追跡研究が台湾で実施されている。

その結果、132 例が脳梗塞に罹患した。

年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、血中フィブリノーゲン、アポリポタンパク質 B 及びプラスミノーゲンによる調整を行っ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 の群と比較した場合、451~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98~2.35) であった。

Weng らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクとには負の関連が認められるとしている (Weng et al. 2008♦) [121]。

d. 食事

脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 110,792 例 (40~79 歳: 男性 46,465 例、女性 64,327 例) について、平均 9.6 年間の追跡研究が実施されている。

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 例が脳梗塞)、234 例が冠状動脈性心疾患によって死亡した。

また、男女ともにカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率とに負の関連が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に関連は認められなかった。

乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性脳卒中及び脳梗塞との間に負の関連が認められた。

BMI、喫煙状態、アルコール摂取量、高血圧及び肥満の既往歴、エネルギー摂取量並びに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)、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)、脳梗塞の男性で 0.53、女性で 0.50 (95%CI=0.29~0.99、0.27~0.95) であった。

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は、脳卒中の死亡率を下げるということが示唆されたとしている (Umesawa et

al. 2006♦) [122]。

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 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。

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

年齢、性別、BMI、高血圧や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取及び n-3 脂肪酸の摂取による調整を行った総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群で 0.70 (95%CI=0.56~0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクとに負の関連が認められた。

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、乳製品由来のカルシウ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 (95%CI=0.56~0.85)、0.69 (95%CI=0.52~0.93) であり、乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中及び脳梗塞のリスクとに負の関連が認められる一方、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関連は認められなかった。

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なかった。

Umesawa らは、食事性カルシウム (特に乳製品 (牛乳とヨーグルト) 由来のカルシウム) の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている (Umesawa et al. 2008♦) [123]。

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

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罹患した。

年齢、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群の脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98~1.26)、脳内出血で 1.20 (95%CI=0.87~1.64)、くも膜下出血で 1.56 (95%CI=0.98~2.47) であった。

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関連は認められなかったとしている (Larsson et al. 2008[◆]) [124]。

(4) 他のミネラルとの相互作用

①鉄との相互作用

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、カルシウム摂取群の血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は、非摂取群と差がなく、食事以外からの 1,000 mg/日のカルシウム摂取は鉄の生体利用性に負の影響を与えなかったとしている (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Sokoll and Dawson-Hughes 1992)) [31]。

比較的低用量である 300 mg/食事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ため、食事由来のカルシウム 660 mg/日に加えてサプリメントとして 1,000 mg/日のカルシウムを摂取しても、更に鉄の吸収を低下させることはなかった。

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更に必要であるとしている (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Whiting and Wood 1997)) [31]。

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鉄 (12.8 mg/L) が含まれていた。

その結果、1 歳に至るまでの残りの期間に、血清フェリチン、総鉄結合能、赤血球プロトポルフィリン及びヘマトクリット値に変化はなかった (SCF 2003[◆]で引用 (Dalton et al. 1997)) [27]。

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/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 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。

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 (SCF 2003[◆]で引用 (Ames et al. 1999)) [27, 125]。

カルシウム (283 mg/日) を従前摂取していた 16~41 歳の授乳中の女性 60 例に、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg) のサプリメント又はプラセボを 1 年間にわたり摂取させる試験が実施されている。

その結果、血漿フェリチン濃度に影響は認められなかったとしている (Yan et al. 1996) [126]。

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。

その結果、血清フェリチン濃度に変化は認められなかったとしている (SCF 2003[◆]で引用 (Kalkwarf and Harrast 1998)) [27]。

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 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。

その結果、血清フェリチン濃度、ヘモグロビン濃度又は赤血球数に変化は認められなかったとしている (SCF 2003[◆]で引用 (Ilich-Ernst et al. 1998)) [27, 127]。

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、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せる試験が実施されている。その結果、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、亜鉛プロトポルフィリン濃度及び血漿フェリチン濃度に変化は認められなかったとしている。

また、同報告において、健康な成人 (14 例) に、3 日間のうち 2 日目にだけカルシウムサプリメント (カルシウムとして 1,200 mg/日) を摂取させる試験も実施されている。その結果、カルシウムを摂取した場合においては、摂取しなかった場合と比較して、非ヘム鉄の吸収について低下が認められた (Minihane and Fairweather-Tait 1998[◆]) [128]。

欧州 6 か国の女兒 1,080 例 (平均 13.5 歳) 及び若い女性 524 例 (平均 22.0 歳) におけるカルシウムの摂取と鉄の状態について、断面研究が実施されてい

る。

その結果、鉄の摂取、年齢、初経、タンパク質、茶及びビタミン C の摂取並びに出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清フェリチン濃度とに負の相関が認められ、血清フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が 100 mg/日増加するごとに、女兒の場合で 1.6%の減少（直線回帰係数-0.57）、若い女性の場合で 3.3%の減少（直線回帰係数-1.36）が認められた。

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るとしている（van de Vijver et al. 1999♦） [129]。

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。

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、鉄の指標に低下は認められなかった。

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、授乳中の女性、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れなかった（Lynch 2000♦） [130]。

②亜鉛との相互作用

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、動物実験と臨床試験の結果が比較されている。

- ・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り亜鉛の吸収低下が認められる。
- ・Spencer ら (1965) 及び Wood & Zheng (1990) の報告によれば、ヒトに ^{65}Zn 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の吸収や体内蓄積量に変化は認められなかった（添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Whiting and Wood 1997)) [31]。

高齢男性にカルシウムを段階的に増加 (230~2,000 mg) して摂取させる試験が実施されている。

その結果、亜鉛の摂取が 14 mg/日の場合、亜鉛の正味の吸収率が 24%から 3%まで減少した。しかしながら、亜鉛の排泄やバランスには影響しなかった (SCF 2003♦で引用 (Spencer et al. 1984)) [27]。

カルシウム (283 mg/日) を従前摂取していた 16~41 歳の授乳中の女性 60 例に炭酸カルシウムサプリメント (カルシウムとして 1,000 mg/日) 又はプラセボを 1 年間摂取させる試験が実施されている。

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 (Yan et al. 1996) [126]。(再掲)

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 期間摂取させる試験が実施されている。

その結果、亜鉛を 17 mg/日摂取しているにもかかわらず、被験者の半数について、負の亜鉛バランスが認められた。

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接的な抑制効果は、更に亜鉛を加えることで補正されうるとしている (SCF 2003♦で引用 (Wood and Zheng 1997)) [27, 131]。

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 (600~1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

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 (SCF 2003♦で引用 (Raschke and Jahreis 2002)) [27]。

③マグネシウムとの相互作用

カルシウム (283 mg/日) を従前摂取していた 16~41 歳の授乳中の女性 60 例に、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg/日) 又はプラセボを 1 年間摂取させる試験が実施されている。

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 (Yan et al. 1996) [126]。(再掲)

Whiting & Wood は、過剰なカルシウムの摂取 (2 g/日) により、腸からのマグネシウムの吸収及び腎のマグネシウムの排泄が低下するとしている。

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いる (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) から引用 (Whiting and Wood 1997)) [31]。

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 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 mg/日) の関連が調査されている。

その結果、影響は認められなかった (SCF 2003♦で引用 (Abrams et al. 1997)) [27]。

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 (600~1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

その結果、マグネシウム代謝に影響は認められなかった (SCF 2003♦で引用 (Raschke and Jahreis 2002)) [27]。

④リンとの相互作用

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) を経口投与する試験が実施されている。

その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。

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、この影響は有意なものではないとしている (SCF 2003♦で引用 (Whiting and Wood 1997 (Schiller et al. 1989))) [27]。

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 (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いとしている (IOM 1997♦) [70]。

(5) ヒトにおける影響のまとめ

食品安全委員会では、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、ヒトにおける知見について、以下のとおり評価している。

「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、前立腺癌及び循環器疾患が挙げられる。

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、一貫性、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については因果関係があるものと判断し、またカルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら (1994) 及び Jackson ら (2006) の 2 つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら (1994) は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら (2006) は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン 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。

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。日本人の食事摂取基準 2015 年版は、この値を LOAEL として採用、UF を 1.2 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。

以上から、本委員会としては、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 33³⁷⁾ 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、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ること、Kaklamanos & 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 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、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) 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 3,000 mg/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。

また、本委員会は、上西ら (2003) 及び Bailey ら (2008) の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら (2005) の報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、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、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。」(添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)) [31]

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) 以降、新たな知見は確認できないことも踏まえ、この評価と同様に、通常の食事以外からのカルシウムについて、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

Ⅲ-3. ばく露状況

1. 水道水でのカルシウムの検出状況

日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) において、平成 25 年度水道統計水質編に基づく水道事業体等の平均値のデータから、硬度の値を用いて推計した全国 5,835 施設における水道水中のカルシウム濃度³⁸⁾ は、中央値 12.7 mg/L、最大値 84.8 mg/L であったとしている (文部科学省 2015) [14]。

³⁷⁾ 添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) における表番号。本評価書においては表 3-31。

³⁸⁾ カルシウム量=硬度÷2.497×0.72 の計算式に基づいて算出。

2. ミネラルウォーター類中のカルシウムの検出状況

(1) 国内流通製品

国内に流通している国産ミネラルウォーター類 31 製品（国産ミネラルウォーター類の生産量の約 85%）のカルシウム濃度を調査した結果、1.8～32 mg/L であった。また、国内に流通している輸入ミネラルウォーター類 12 製品のカルシウム濃度を調査した結果、6.4～468 mg/L であった（厚生労働省 2016a）[15]。

1986 年から 1998 年までの間に国内で収集した国産ミネラルウォーター類 259 銘柄（259 試料）のカルシウム濃度を測定した結果、平均値 17.1 mg/L（検出範囲 0～336.0 mg/L）であった（菅原ら 1999）[16]。

2003 年に国内で収集した、上述の菅原ら（1999）で測定した銘柄とは別の銘柄の国産ミネラルウォーター類 50 銘柄（50 試料）（ナチュラルミネラルウォーター 45 試料及びミネラルウォーター 5 試料）及び外国産ミネラルウォーター類 11 銘柄（11 試料）（ナチュラルミネラルウォーター 8 試料、ミネラルウォーター 2 試料及びボトルドウォーター 1 試料）のカルシウム濃度を測定した結果、国産ナチュラルミネラルウォーター中のカルシウム濃度は平均値 19.94 mg/L（検出範囲 4.7～44.80 mg/L）、国産ミネラルウォーター中のカルシウム濃度は平均値 20.46 mg/L（検出範囲 8.4～30.8 mg/L）であり、外国産ナチュラルミネラルウォーター中のカルシウム濃度は平均値 59.6 mg/L（検出範囲 17.8～133.7 mg/L）、外国産ミネラルウォーター中のカルシウム濃度は 15.7 及び 25.5 mg/L、外国産ボトルドウォーター中のカルシウム濃度は 36.3 mg/L であった（佐々木ら 2011）[18]。

<参考>

(2) 海外流通製品

日本、米国、フランス等 28 か国に流通しているボトル入りウォーター 132 銘柄のカルシウム濃度を測定した結果、中央値 62.8 mg/L（検出範囲 0.03～508 mg/L）であった（Krachler and Shotyk 2009）[132]。

欧州に流通しているボトル入りミネラルウォーター 56 試料のカルシウム濃度を測定した結果、中央値 68.8 mg/L（検出範囲 2.61～488 mg/L）であった（Misund et al. 1999）[133]。

ドイツに流通しているボトル入りミネラルウォーター 908 試料のカルシウム

濃度を測定した結果、中央値 90.8 mg/L（検出範囲 1.40～616 mg/L）であった（Birke et al. 2010） [134]。

イタリアに流通しているボトル入りミネラルウォーター158 銘柄（186 試料）のカルシウム濃度を測定した結果、平均値 69.41 mg/L、中央値 46.05 mg/L（検出範囲 1.26～510 mg/L）であった（Cicchella et al. 2010） [135]。

カナダに流通しているミネラルウォーター42 試料及び湧水 102 試料のカルシウム濃度を測定した結果、ミネラルウォーター中のカルシウム濃度は平均値 67 mg/L、中央値 32 mg/L（検出範囲 1.5～442 mg/L）、湧水中のカルシウム濃度は平均値 37 mg/L、中央値 29 mg/L（検出範囲 0.80～154 mg/L）であった（Dabeka et al. 2002） [136]。

クロアチアに流通しているボトル入りナチュラルウォーター14 試料（ミネラルウォーター4 試料及び湧水 10 試料）のカルシウム濃度を測定した結果、ミネラルウォーター中のカルシウム濃度（検出範囲）は 62.5～105.0 mg/L、湧水中のカルシウム濃度（検出範囲）は 53.8～92.0 mg/Lであった（Peh et al. 2010） [137]。

3. 食品からのカルシウムの摂取状況

（1）国民健康・栄養調査

平成 26 年国民健康・栄養調査において、カルシウムの一日常摂取量が報告されている。総数（8,047 名）、男性（3,786 名）及び女性（4,261 名）の調査結果を表 3-32 に示す（厚生労働省 2016b） [138]。

表 3-32 カルシウムの一日常摂取量（平成 26 年国民健康・栄養調査）

1 人 1 日当たり 摂取量 (mg/人/日)	総数		男性		女性	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
全体（1 歳以上）	497	461	516	473	480	451

※強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計³⁹⁾ [139, 140]において、カルシウムの一日摂取量の分布が報告されている。総数（11,207 名）の調査結果を表 3-33 に示す（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計） [141]。

表 3-33 カルシウムの一日内摂取量の分布
(平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計)

年齢 (歳)	人数 (人)	平均 値 (mg)	標準 偏差 (mg)	標準 誤差 (mg)	パーセンタイル値 (mg)								
					1	5	10	25	50	75	90	95	99
総数 (18 歳 以上)	11,207	513	272	3	106	174	218	315	466	658	865	1,005	1,369

※妊婦、授乳婦除外。

(2) 栄養機能食品のカルシウムの摂取目安量

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内の摂取目安量の上限値として600 mg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（消費者庁 2015） [142]。

(3) 特定保健用食品のカルシウムの摂取目安量

「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28年9月30日消食表第609号により一部改正））においては、「特定保健用食品における疾病リスク低減表示について」において、カルシウムの一日内摂取目安量の上限値として700 mgが設定されている。また、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

³⁹⁾ 平成 22 年国民健康・栄養調査及び平成 23 年国民健康・栄養調査において、カルシウムについて、通常の食品からの摂取量に加え、強化食品（通常の食品に強化されている部分からの摂取）及び補助食品（顆粒、錠剤、カプセル及びドリンク状の製品からの摂取）からの摂取量も含まれている [139, 140]。

わけではありません。」と記載することとされている（消費者庁 2016）
[143]。

（４）マーケットバスケット調査

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ディーの結果、加工食品からのカルシウムの推定一日摂取量⁴⁰⁾は、1995 年度で 383.9 mg/人/日、1998 年で 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/日と報告されている。以上から、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（添加物評価書「炭酸カルシウム」（2013）から引用）[31]。

4. カルシウムの一日摂取量の推定

（１）摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012 年にインターネット調査により平日 2 日及び休日 1 日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女 1,278 名の平日 1 日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏 1,159 mL、冬 1,124 mL、中央値で夏 1,055 mL、冬 1,020 mL、95 パーセンタイル値で夏 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。結果を表 3-34 に示す（松井ら 2013）
[144]。

表 3-34 夏期と冬期の摂水量調査結果
（平日 1 日目の調査結果に基づく統計値）

名目	中央値			算術平均			95 パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水 / 小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来 / 小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%

⁴⁰⁾ 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及びリン酸二水素カルシウムとして。

液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%
---------	-------	-------	------	-------	-------	------	-------	-------	------

(2) 日本におけるカルシウムの一〇日摂取量の推定

本ワーキンググループにおいて、上記1.～4.(1)に記載した調査データ等を用い、日本における飲料水(ミネラルウォーター類及び水道水)及び食事からのカルシウムの一〇日摂取量を推定した。

①カルシウムの推定一日摂取量(平均的な見積もり)

ミネラルウォーター類については、国内に流通している国産ミネラルウォーター類及び輸入ミネラルウォーター類のカルシウム濃度の報告値(厚生労働省2016a)の加重平均値である23.4 mg/L⁴¹⁾を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量に摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の平均値である0.142 L(松井ら2013)を用いた。

水道水については、日本食品標準成分表2015年版(七訂)における水道水中のカルシウム濃度(推計値)の中央値である12.7 mg/L(文部科学省2015)を用いた。また、水道水の摂水量に摂水量調査における水道水の夏期の摂水量の平均値である0.966 L(松井ら2013)を用いた。

食事については、後述の高摂取量の見積もりと同様に、平成22、23年国民健康・栄養調査特別集計におけるカルシウム摂取量を用いることとし、平均値の513 mg/人/日(厚生労働省平成22、23年国民健康・栄養調査特別集計)を用いた⁴²⁾。

以上から、日本におけるカルシウムの一〇日摂取量は平均的な見積もりで529 mg/人/日(9.6 mg/kg 体重/日)であった。本推定結果を表3-35に示す。

41) 国産ミネラルウォーター類のカルシウム濃度の相加平均値9.89 mg/L、輸入ミネラルウォーター類のカルシウム濃度の相加平均値141 mg/L、国内生産量と輸入量の比0.897:0.103を用いて算出($9.89 \times 0.897 + 141 \times 0.103$)。

42) 平成22年国民健康・栄養調査及び平成23年国民健康・栄養調査において、カルシウムについて、通常の食品からの摂取量に加え、強化食品及び補助食品からの摂取量も含まれていることから、栄養機能食品のカルシウムの一〇日当たりの摂取目安量の上限值600 mg(消費者庁2015)を加算しなかった。

表 3-35 カルシウムの推定一日摂取量（平均的な見積もり）

	カルシウム濃度	一日摂水量	一人当たりのカルシウムの推定一日摂取量 (mg/人/日)	体重 1 kg 当たりのカルシウムの推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁵⁾
ミネラルウォーター類	23.4 mg/L ¹⁾	0.142 L ²⁾	3.32	
水道水	12.7 mg/L ³⁾	0.966 L ²⁾	12.3	
食事			513 ⁴⁾	
合計			529	9.6

- 1) 厚生労働省 2016a のデータにより算出した加重平均値
- 2) 松井ら 2013
- 3) 文部科学省 2015
- 4) 厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計
- 5) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

②カルシウムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

ミネラルウォーター類については、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類のカルシウム濃度の報告値のうち最高値である 468 mg/L（厚生労働省 2016a）を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量に摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の 95 パーセンタイル値である 0.8 L（松井ら 2013）を用いた。

水道水については、日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）における水道水中のカルシウム濃度（推計値）の最高値 84.8 mg/L（文部科学省 2015）を用いた。また、水道水の摂水量に摂水量調査における水道水の夏期の摂水量の 95 パーセンタイル値である 2.17 L（松井ら 2013）を用いた。

食事については、平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計におけるカルシウム摂取量の 95 パーセンタイル値である 1,005 mg/人/日（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）を用いた ⁴²⁾。

以上から、カルシウムを多く摂取していると仮定した場合の日本におけるカルシウムの推定一日摂取量は 1,563 mg/人/日（28 mg/kg 体重/日）であった。本推定結果を表 3-36 に示す。

表 3-36 カルシウムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

	カルシウム濃度	一日摂水量	一人当たりのカルシウムの推定一日摂取量 (mg/人/日)	体重 1 kg 当たりのカルシウムの推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁵⁾
ミネラルウォーター類	468 mg/L ¹⁾	0.8 L ²⁾	374	
水道水	84.8 mg/L ³⁾	2.17 L ²⁾	184	
食事			1,005 ⁴⁾	
合計			1,563	28

1) 厚生労働省 2016a

2) 松井ら 2013

3) 文部科学省 2015

4) 厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計

5) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

Ⅲ-4. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関 (IARC)

IARC は以下に示すカルシウムの化合物について発がん性分類を行っている (IARC 2016) [145]。

CAS No.	物質	グループ	年
—	炭化カルシウム製造 (職業ばく露) (Calcium carbide production)	3	2010

※IARC による発がん物質の分類 (食品安全委員会 2015)

- ・グループ 1：ヒトに対して発がん性がある。
- ・グループ 2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある。
- ・グループ 2B：ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
- ・グループ 3：ヒトに対する発がん性について分類できない。
- ・グループ 4：ヒトに対しておそらく発がん性はない。

2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

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の ADI を「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not specified」とし、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適切な比率に保つべきとしている (JECFA 1986) [146]。

3. 米国医学研究所 (IOM)

1997年、IOMの食品栄養委員会 (FNB) 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を検討し、用量相関性のあるデータが得られているミルクアルカリ症候群の症例報告に基づき LOAEL を設定することとしている。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/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/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 (UF) を 2.0 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている (IOM 1997) [70]。

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 (6~12 か月) について 1,500 mg/人/日、子供 (1~8 歳) について 2,500 mg/人/日、子供 (9~18 歳) について 3,000 mg/人/日、成人 (19~50 歳) について 2,500 mg/人/日、成人 (51 歳~) について 2,000 mg/人/日、妊婦 (14~18 歳) 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 mg/人/日としている。妊婦及び授乳婦について、通常より低い UL を設定する根拠は認められないとしている。

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、0~6 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から、NOAEL とし 1,750 mg/人/日 が得られている。これを体重の変化を考慮した UF 2 で除し、丸め処理を行い、1,000 mg/人/日 とした。次に、6~12 か月児については、出発点として 1,750 mg/人/日は妥当であるが、この年齢層のデータが少ないことから、不確定要素を考慮し、1,500 mg/人/日 とした。また、1~8 歳児においては、IOM (1997) で設定した 2,500 mg/人/日で低すぎるという根拠はなく、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、更に大きい骨への沈着速度を考慮し、3,000 mg/人/日 と設定した。

次に、19~50 歳については、データが限られており、LOAEL、NOAEL を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 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報告 (Jackson ら (2006)) を根拠に LOAEL を 2,000 mg/人/日 とした。この 2,000 mg/人/日を 19~50 歳の成人における UL 設定を検討するに当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石を引き起こさないと思われること、原則として、若齢の成人ではカルシ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で高いこと及び高齢の成人では、腎機能が徐々に低下するため、若齢の成人のカルシウム過剰に対する耐性は高齢

の成人より高いことを基に、内挿法により、19～50歳の成人における UL を、2,000 mg/人/日と 3,000 mg/人/日の中間である 2,500 mg/人/日とした。

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及び異なる UL を設定す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・非授乳中の女性の UL と同じとする (IOM 2011) [79]。

4. 米国栄養評議会 (CRN)

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、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 1,500 mg/人/日に同意し、ULS⁴³⁾を 1,500 mg/人/日としている (CRN 2014) [147]。

5. 欧州食品科学委員会 (SCF)

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、UFを 1.0とし、ULを 2,500 mg/人/日としている (SCF 2003) [27]。

6. 欧州食品安全機関 (EFSA)

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 (EFSA 2012) [148]。

7. 英国ビタミン・ミネラルに関する専門家グループ (UK EVM)

2003年、UK EVMは、カルシウムサプリメントを用いた消化器疾患の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⁴⁴⁾を 1,500 mg/人/日としている (EVM 2003) [149]。

8. 厚生労働省

日本人の食事摂取基準 (2015年版)において、過剰摂取による健康障害の回避を目的として、耐容上限量が設定されている。

「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告書において、カルシウムの耐容上限量について、ミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/

⁴³⁾ サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

⁴⁴⁾ 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。

日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、最低健康障害発現量を 3,000 mg/日、不確実性因子を 1.2 として、耐容上限量を 2,500 mg/日としている。日本人の通常の食品からの摂取でこの値を超えることはまれであるが、サプリメントなどを使用する場合に注意するべき値であるとしている。なお、17 歳以下については、十分な研究報告がないため耐容上限量を定めていない(厚生労働省 2014a) [23]。

カルシウムの食事摂取基準を表 3-37 に示す (厚生労働省 2015) [150]。

表 3-37 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					—	—	—	—

9. 食品安全委員会

食品安全委員会は、厚生労働省から添加物「炭酸カルシウム」に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2016 年 9 月、「炭酸カルシウムについて、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量に関する上限値を 2,000 mg/人/日 (カルシウムとして) と設定する。」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣宛て通知している。

食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)において、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、ヒトにおける知見に基づく LOAEL 3,000 mg/人/日に UF 1.5 を適用し、ULS として 2,000 mg/人/日

とすることが適当と判断している[31]。

IV. マグネシウム

IV-1. マグネシウムの概要

1. 起源・用途

マグネシウムは、地殻において 8 番目に多い元素であり、ヒト体内において 11 番目に多い元素である (EFSA 2015b) [151]。

マグネシウムは、ヒトにおいて必須ミネラルであり、ヒトの健康に有益である (WHO 2011b) [4]。

マグネシウムは水溶液中では Mg^{2+} として存在する (EFSA 2015b) [151]。

マグネシウム化合物は、建築用材料、食品等に使用され、制酸剤や緩下剤等の治療薬として用いられる (Merck Index 2013) [20]。

2. 名称等

和名：マグネシウム

英名：Magnesium

CAS No. : 7439-95-4 (Merck Index 2013) [20]

元素記号：Mg

原子量：24.3050 (Merck Index 2013) [20]

原子番号：12

3. 物理化学的性状

マグネシウムには様々な化学形態がある。マグネシウム及びマグネシウム化合物の物理化学的性状を表 4-1-1 及び 4-1-2 に示す。

表 4-1-1 マグネシウム及びマグネシウム化合物の物理化学的性状

名称	マグネシウム*	炭酸 マグネシウム	酸化 マグネシウム	水酸化 マグネシウム*	塩化 マグネシウム
CAS No.	7439-95-4	546-93-0	1309-48-4	1309-42-8	7786-30-3
化学式	Mg	MgCO ₃	MgO	Mg(OH) ₂	MgCl ₂
分子量	24.3050 (原子量)	84.3	40.3	58.32	95.2
物理的性状	銀白色金属	白色粉末	吸湿性、白色粉末	白色不定形粉末	潮解性、白色固体
融点 (°C)	651	350 (分解)	2,800	—	712 (急速に加熱)
沸点 (°C)	1,100	—	3,600	—	1,412
密度 (g/cm ³)	1.738 (20°C)	—	—	—	2.3
溶解性 (水)	反応する	0.01 g/100 mL (20°C) 非常に溶けにくい	溶けにくい	不溶	54.3 g/100mL (20°C)

溶解性* (その他)	希酸：反応 アンモニア溶液：反応	—	希酸：可溶 アルコール：不溶	希酸：可溶 アルコール：不溶	アルコール：可溶
---------------	---------------------	---	-------------------	-------------------	----------

(Merck Index 2013*、ICSC) [20, 21]

表 4-1-2 マグネシウム化合物の物理化学的性状

名称	硫酸 マグネシウム	ステアリン酸 マグネシウム	リン酸二水素 マグネシウム*	リン酸一水素 マグネシウム*	リン酸三 マグネシウム*
CAS No.	7487-88-9 (無水物) 10034-99-8* (七水和物)	557-04-0	13092-66-5 (無水物)	7757-86-0 (無水物) 7782-75-4** (三水和物)	7757-87-1 (無水物)
化学式	MgSO ₄ (無水物) MgSO ₄ · 7H ₂ O* (七水和物)	Mg(C ₁₈ H ₃₅ O ₂) ₂	Mg(H ₂ PO ₄) ₂	MgHPO ₄	Mg ₃ O ₈ P ₂
分子量	120.36 (無水物) 246.47* (七水和物)	591.3	218.28	120.28	262.85
物理的性状	無臭、吸湿性、 白色結晶又は粉末 (無水物) 苦味*、塩味*、清涼味*、 風解性結晶又は粉末* (七水和物)	白色粉末	白色粉末 (三水和物)	白色結晶性粉末 (三水和物)	白色結晶性粉末 (五水和物)
融点 (°C)	1,124 (分解) (無水物)	88	—	—	—
沸点 (°C)	—	—	—	2.13 (三水和物)	—
密度 (g/cm ³)	2.66 (無水物)	1.02	—	—	—
溶解性 (水)	30 g/100 mL (20°C) よく溶ける (無水物) 71 g/100 mL* (20°C) 91 g/100 mL* (40°C) (七水和物)	溶けない	可溶 (三水和物)	僅かに可溶 (三水和物)	不溶 (五水和物)
溶解性* (その他)	— (無水物) グリセリン：可溶 アルコール：やや不溶 (七水和物)	アルコール：不溶	—	希酸：可溶 (三水和物)	希鉍酸：可溶 (五水和物)

(Merck Index 2013*、食品安全委員会 2012**、ICSC) [20, 21, 152]

表 4-1-2 マグネシウム化合物の物理化学的性状（続き）

名称	クエン酸 マグネシウム*	乳酸 マグネシウム*	硝酸 マグネシウム	メタケイ酸 マグネシウム*
CAS No.	144-23-0 (クエン酸一水素マグネシウム) 3344-18-1 (二クエン酸三マグネシウム)	18917-93-6	10377-60-3 (無水物) 13446-18-9* (六水和物)	13776-74-4
化学式	$C_6H_6MgO_7$ (クエン酸一水素マグネシウム) $C_{12}H_{10}Mg_3O_{14}$ (二クエン酸三マグネシウム)	$C_6H_{10}MgO_6$	MgN_2O_6 (無水物) $MgN_2O_6 \cdot 6H_2O^*$ (六水和物)	$MgSiO_3$
分子量	214.41 (クエン酸一水素マグネシウム) 451.11 (二クエン酸三マグネシウム)	202.45	148.33 (無水物) 256.40* (六水和物)	100.39
物理的性状	—	白色結晶、 とても苦い粉末 (三水和物)	吸湿性、無色、白色結晶 (無水物) 無色*、透明*、潮解性*、結晶* (六水和物)	白色単斜晶結晶
融点 (°C)	—	—	— (無水物) 89* (六水和物)	1,557 (分解)
沸点 (°C)	—	—	330 (分解) (無水物)	—
密度 (g/cm ³)	—	—	— (無水物) 1.464* (六水和物)	3.192 (25°C)
溶解性 (水)	—	1 g/25 mL (冷水) 1 g/3.5 mL (熱湯) (三水和物)	非常によく溶ける (無水物) 可溶* (六水和物)	不溶
溶解性* (その他)	—	アルコール：僅かに可溶 (三水和物)	— (無水物) アルコール：可溶* (六水和物)	—

(Merck Index 2013*、ICSC) [20, 21]

4. 特性

マグネシウムは、骨や歯の形成及び多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に寄与している。

マグネシウムが欠乏すると、低マグネシウム血症となる。低マグネシウム血症の症状には、吐き気、嘔吐、眠気、脱力感、筋肉の痙攣、ふるえ及び食欲不振が

ある。(厚生労働省 2014a) [23]。

マグネシウムには、325 種以上の酵素の活性化作用、エネルギー産生作用、能動輸送に関する作用、タンパク質の合成、循環器疾患予防作用等があり、また、体温や血圧の調節、神経の興奮、筋肉の収縮等に関与している (Altura 1991-92 ◆◆⁴⁵⁾) [153]。

マグネシウムイオンを含む緩下剤は、生理的緩下剤と呼ばれ、硫酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウムなどがある。これらの下剤としての作用は、浸透圧により水分を貯留し、蠕動を刺激する。また、コレシストキニンの遊離を刺激し、管腔内水分や電解質の貯留を来し、腸運動の亢進が起こる (高折ら 2007 (グッドマン・ギルマン薬理学◆◆) [154]。

IV-2. 安全性に係る知見の概要

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)、「リン酸一水素マグネシウム」(2012)、「ケイ酸マグネシウム」(2010) 及び「水酸化マグネシウム」(2007) において、マグネシウム塩に関する知見を踏まえ、食品健康影響評価を実施している。

ミネラルウォーターには、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム等が塩化物、硫酸塩、重炭酸塩、硝酸塩及び珪酸塩の形で溶解しているとされている (日本ミネラルウォーター協会 2016)。

これらを踏まえ、本ワーキンググループは、マグネシウム化合物に関する知見を収集し、評価を行った。

1. 体内動態

(1) ホメオスタシス

マグネシウムは成人体内に約 24 g (約 14.3 mmol/kg) あり、99%が細胞内 (主に骨・軟組織) に、1%が細胞外に分布する。正常な血清中マグネシウム濃度は 0.7~1.1 mmol/L (1.7~2.6 mg/dL) であり、60%が生理的活性型である遊離イオンとして、10%が陰イオンとの複合体として、30%がアルブミン結合形として存在する。血清中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換により調節されている。

⁴⁵⁾ 添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)、「リン酸一水素マグネシウム」(2012)、「ケイ酸マグネシウム」(2010) 及び「水酸化マグネシウム」(2007) において参照している文献に◆◆印を付記した。以下同じ。

一般的なマグネシウムの摂取量は 300 mg/日である。その場合、腸から約 120 mg のマグネシウムが吸収されるとともに 20 mg が消化管に分泌される。マグネシウム摂取量が正常範囲内の場合、マグネシウム吸収の約 30%が飽和型の細胞内通過経路を経由する。マグネシウムの摂取量が減少すると、この経路による吸収は亢進する。一方、マグネシウムの摂取量が増加すると、主なマグネシウム吸収は非飽和型の受動的細胞間隙通過経路による。細胞内通過経路におけるマグネシウムの吸収は、一過性受容体電位陽イオンチャネル (TRP) である TRPM6 及び TRPM7 を介して行われる。TRPM6 の遺伝子の変異は低マグネシウム血症を引き起こす。

細胞間隙通過経路を経由したマグネシウム吸収は、タイトジャンクション⁴⁶⁾を構成するクローディン、オクルディン及びゾナオクルデンにより調節されている。

糸球体ろ過量が正常な場合、腎臓で 2,000~2,400 mg/日のマグネシウムがろ過される。ろ過されたマグネシウムの約 96%は尿細管で再吸収される。

近位尿細管では、ろ過されたマグネシウムの 10~30%が再吸収される。ヘンレループの太い上行脚 (TAL) では、ろ過されたマグネシウムの 40~70%がクローディン-16 又はクローディン-19 が関与する細胞間隙通過経路で再吸収される。これらの遺伝子の変異により、高カルシウム尿症及び腎石灰化症を伴う低マグネシウム血症が生じることがある。

遠位曲尿細管では、ろ過された残りの 5~10%のマグネシウムが TRPM6 を介する細胞内通過経路により再吸収される。細胞内に取り込まれたマグネシウムは、側底膜上のマグネシウム/ナトリウム交換体によって能動的にくみ出される (図 4-1) (Blaine et al. 2015^{◆◆}) [26] (再掲)。

46) 隣接する細胞の細胞膜の外側が密着している部分。基本的には体内と体外を仕切るバリアである。タイトジャンクションを構成するタンパク質には、特定のミネラルなどの通過に関わるものがある。

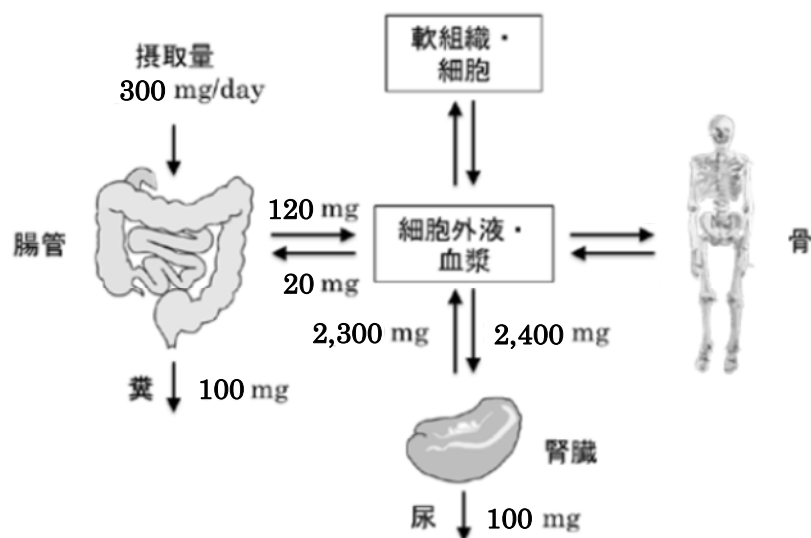


図 4-1 成人におけるマグネシウム出納

(2) 吸収

通常の食事から摂取されたマグネシウムは、30～40%が空腸及び回腸から吸収される。通常の状態では、体内のマグネシウムバランスを保つ主要な調節器官は腎臓であり、糸球体からろ過されるマグネシウムのうち約 95%は再吸収される。

成人では、体内マグネシウムの 20%が骨格筋中にあり、細胞内の陽イオンとしては、マグネシウムはカリウムに次ぐ量で、カリウムと類似の分布を示している。細胞内には体内全マグネシウム量の約 38%が含まれ、1～2%は細胞外液中に存在し、血漿中マグネシウムの約 35%はタンパク質と非特異的な結合をしている。

また、血漿中のマグネシウムイオンの量は、正常なヒトの場合、血液中マグネシウム全量の約 71%であり、多くのほ乳動物細胞では、細胞内マグネシウムイオン濃度は 0.1～1.0 mmol/L の範囲にある (Altura 1991-92^{◆◆}) [153]。

マグネシウムイオンの吸収機構は、濃度の上昇により吸収量が飽和して一定の値に収束する能動輸送、濃度の上昇に比例して吸収される受動輸送及び水の吸収量に比例して吸収される溶媒牽引で構成される。大量摂取時には能動輸送による吸収は飽和し、主に受動輸送及び溶媒牽引により吸収されると考えられる。

したがって、マグネシウムイオンの吸収率は、マグネシウムイオン濃度の上昇に伴い減少する (IOM 1997^{◆◆}で引用 (Hardwick et al. 1991、Fine et al. 1991a)) [70, 155, 156]。

解離したマグネシウムイオンの約 5~15%が小腸の上皮細胞を介して吸収されると報告されている。しかし、マグネシウムイオンの吸収は種々の要因によって変動し易く、また食事内容、個人差、測定法の相違等によっても吸収率は異なる (Elin 1987^{◆◆}、NRC 2000^{◆◆}、Verhas et al. 2002^{◆◆}) [157-159]。

マグネシウムの腸管からの吸収率は、成人で平均摂取量が約 300~350 mg/日の場合は約 30~50%であり、摂取量が少ないと吸収率は上昇する。4~8 歳のアメリカ人の小児では摂取量が約 200 mg/日の場合、マグネシウムの吸収率は約 60~70%であった (厚生労働省 2014a) [23]。

健康な成人女性 10 例 (25~45 歳) を年齢及び BMI でマッチさせ 2 群に分け、絶食後、マグネシウムが豊富なミネラルウォーター 500 mL (110 mg Mg/L 含有) を、ミネラルウォーターのみ (ミネラルウォーターを^[25Mg]で標識) 又は朝食と共に (ミネラルウォーターを^[26Mg]で標識)、1 日ずつ交互に 4 日間経口摂取させる交差試験が実施されている。

その結果、ミネラルウォーターのみを摂取した場合のマグネシウムの吸収率の平均値は 45.7±4.6%であり、食事と共にミネラルウォーターを摂取した場合のマグネシウムの吸収率の平均値 (52.3±3.9%) の方が高かった (Sabatier et al. 2002) [160]。

SD ラット (雄、各群 7 匹) に以下の投与群を設定して^[25Mg]で標識したミネラルウォーター又は飼料を経口投与する試験が実施されている。

試験 1: マグネシウム濃度の低い飼料と共にミネラルウォーターを投与

① 1 mL のミネラルウォーター (200 mg Mg/L) を 4 回

② 1 mL のミネラルウォーター (400 mg Mg/L) を 2 回

③ 1 mL のミネラルウォーター (800 mg Mg/L) を 1 回

試験 2: ⑤~⑦についてはマグネシウム濃度の低い飼料と共にミネラルウォーターを投与

④^[25Mg]で標識した飼料を投与後、通常の飼料を投与

⑤ 1 mL のミネラルウォーター (200 mg Mg/L) を 4 回

⑥ 0.25 mL のミネラルウォーター (800 mg Mg/L) を 4 回

⑦ 1 mL のミネラルウォーター (800 mg Mg/L) を 1 回

その結果、マグネシウムの摂取量、見かけの吸収量、尿中排泄量及び体内保持量は同程度であった。

試験 1 において、^[25Mg]の吸収率は①の群と比較して②及び③の群が低かった。

Nakamura らは、1 回当たりの水溶液投与量が同じ場合は、マグネシウム濃度が高いと吸収率が低くなるとしている。

試験 2 において、 $[^{25}\text{Mg}]$ の吸収率は⑤の群と比較して⑦の群が低かった。④の飼料のみを投与した群はいずれの投与群とも吸収率の差はみられなかった (Nakamura et al. 2012) [161]。

(3) 分布

マグネシウムイオンは、ほ乳類の体内に存在する陽イオンとしては 4 番目に多く、細胞内液では 2 番目に多い。健康な成人における体内マグネシウム量は 21~28 g (約 1 mol) である。体重を 70 kg とすると、約 14.3 mmol/kg であり、体重の 0.034%に相当する (SCF 2001^{◆◆}) [162]。

健常者では体内マグネシウムの 50~60%は骨に分布しており、その半分以上は交換性で、この部分は細胞外マグネシウム濃度を正常範囲内に維持するために機能すると考えられる。また、正常血清マグネシウム濃度は約 0.85 mmol/L (0.7~1.0 mmol/L) である (Elin 1987^{◆◆}、IOM 1997^{◆◆}) [70, 157]。

(4) 排泄

健常男性 (6 名) に $[^{25}\text{Mg}]$ を 50 mg 含む乳酸マグネシウム溶液を静脈内投与し、同時に $[^{26}\text{Mg}]$ を 120 mg 含む咀嚼錠 (乳酸塩/クエン酸塩 (110/10, w/w) として 360 mg) を経口投与し、120 時間後まで血漿中、尿中及び糞中の $[^{25}\text{Mg}]$ 及び $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度を調べる試験が実施されている。

その結果、血漿中の $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度は、投与 2.8±2.2 時間後に最高となった。5 日間尿中排泄率は、 $[^{25}\text{Mg}]$ が 7.4%、 $[^{26}\text{Mg}]$ が 2.2%であった。 $[^{25}\text{Mg}]$ は 5 日間糞中には見いだされず、 $[^{26}\text{Mg}]$ の糞中排泄は投与 12~48 時間後に最大となり、便秘により除外された 1 例を除き、投与 72 時間後までに完了した。 $[^{26}\text{Mg}]$ の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6%であった (Benech et al. 1998^{◆◆}) [163]。

健常女性 (各群 9~12 名) にマグネシウム (160、170、220、400 mg/日) を含む食事を 8~9 日間与え、体内動態を検討する試験が実施されている。

その結果、マグネシウム摂取量の増加に伴い糞中排泄量は増加し、見かけの吸収量も増加したが、見かけの吸収率は 40~55%と大きな変動はなく、尿中排泄量にも摂取量による変化は認められなかった。また、マグネシウムの出納 (見かけの吸収量 - 尿中排泄量) がほぼ 0 となったのは 160 mg/日の投与群であり、マグネシウムの体内貯留は、摂取量を 220 mg/日まで増加させると顕著に増加したが、400 mg/日まで増加させてもそれ以上の大幅な増加は認められなかった。

したがって、人体におけるマグネシウムバランスの主たる調節因子は、腸管における吸収であると推察されている（鈴木ら 1984^{◆◆}） [164]。

健常男性（4名）に標準マグネシウム食⁴⁷⁾（マグネシウムとして平均 344 mg/日）又は高マグネシウム食（平均 521 mg/日）を摂食させる試験が実施されている。

その結果、マグネシウム摂取量の増加に伴って、糞便中マグネシウム排泄量には増加が認められたが、尿中マグネシウム排泄量には大きな変化は認められず、マグネシウム吸収率には減少が認められた（神谷 1956^{◆◆}） [165]。

ヒトに酸化マグネシウムを経口投与したときの尿中のマグネシウムイオン濃度は、投与 2～4 時間後にピークに達し、6 時間後に平常レベルに戻ったと報告されている（添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016）から引用（Firoz and Graber 2001 で引用（Fetner（1978））） [166, 167]。

健常男性（14名）に 1 日合計で 48、96 又は 193 mmol の水酸化マグネシウムを 4 日間投与し、糞中へのマグネシウムの排泄量を調べる試験が実施されている。

その結果、糞中への可溶性マグネシウムの排泄量は、摂取した水酸化マグネシウムの量に伴って増加したと報告されている（Fine et al. 1991b^{◆◆}） [168]。

（5）体内動態のまとめ

通常の食事から摂取されたマグネシウムは、空腸及び回腸から吸収される。

マグネシウムは、成人体内に約 24 g（約 14.3 mmol/kg）あり、99%が細胞内（主に骨・軟組織）に、1%が細胞外に分布する。血清中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換により調節されている。

糸球体ろ過量が正常な場合、腎臓で 2,000～2,400 mg/日のマグネシウムがろ過され、ろ過されたマグネシウムの約 96%は尿細管で再吸収される。

2. 実験動物等における影響

（1）急性毒性

マグネシウム化合物の急性毒性試験の結果を表 4-2 に示す。

47) 原著では「低マグネシウム食」とされているが、日本人の食事摂取基準（2015）ではマグネシウムの推奨量は 340 mg/日（18～29 歳 男性）とされていることから、標準的なマグネシウム量に相当する量と考えられる。

表 4-2 マグネシウム化合物の単回経口投与試験における LD₅₀

動物種 (雌雄)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (マグネシウムとして)	著者名、発行年
ラット (不明)	ステアリン酸 マグネシウム	10,000 以上 (411 ^{*1} 以上)	JECFA 2015 ^{◆◆} [169]
ラット (雌雄)	ステアリン酸 マグネシウム	雄：7,500 以上 (308 ^{*1} 以上) 雌：6,000 以上 (247 ^{*1} 以上)	食品添加物公定書解説書 2007 ^{◆◆} [170]
マウス (不明)	塩化マグネシ ウム	1,050 (268 ^{*2})	食品添加物公定書解説書 2007 ^{◆◆} [170]
ラット (不明)	塩化マグネシ ウム	2,800 (715 ^{*2})	

※1 分子量 (591.24) と原子量 (24.3050) を用いてマグネシウムに換算。

※2 分子量 (95.21) と原子量 (24.3050) を用いてマグネシウムに換算。

(2) 反復投与毒性

①13 週間毒性試験 (マウス、混餌投与)

B6C3F1 マウス (各群雌雄各 10 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 4-3-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている (Tanaka et al. 1994^{◆◆}) [171]。

表 4-3-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.3、0.6、1.25、2.5、5%
mg/kg 体重/日として	雄：0、610、1,220、2,690、5,410、11,400 mg/kg 体重/日 雌：0、770、1,580、3,260、6,810、13,830 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表 4-3-2 のとおりである。

表 4-3-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5%	体重増加の抑制 (雌雄、投与全期間) 腎近位尿細管上皮の空胞化の増加 (雄) 脳相対重量の増加 (雌)
2.5%以上	腎臓相対重量の増加 (雌雄) 脳相対重量の増加 (雄) 精巣相対重量の増加 (雄) 脾臓相対重量の減少 (雄)

また、投与による血液学的及び血液生化学的に明らかな影響は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)において、本試験における NOAEL を雌雄とも 1.25% (雄で 2,690 mg/kg 体重/日、雌で 3,260 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして雄で 317.5 mg/kg 体重/日、雌で 384.85 mg/kg 体重/日)) と判断している。

②96 週間反復投与/発がん性併用試験 (マウス、混餌投与)

B6C3F1 マウス (各群雌雄各 50 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 4-4 のような投与群を設定して、96 週間混餌投与し、更に 8 週間対照飼料を投与する試験が実施されている (Kurata et al. 1989^{◆◆}) [172]。

表 4-4 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、2%
mg/kg 体重/日として	雄 : 0、570、2,810 mg/kg 体重/日 雌 : 0、730、3,930 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・2%投与群の雌において、体重増加の抑制、血清アルブミン量の増加、脳絶対重量、脳相対重量、心臓相対重量及び腎臓相対重量の増加並びに肝臓絶対重量の減少

なお、臓器重量の変動は体重増加抑制に伴うものとされ、投与に関連した尿及び血液学的変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)において、本試験で認められた所見を判断するための十分な情報が記載されていないことから、本試験における NOAEL の判断を行うことは適切でないと判断している。

③90 日間毒性試験 (ラット、混餌投与)

F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 4-5-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている (瀧澤ら 2000^{◆◆}) [173]。

表 4-5-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.1、0.5、2.5%
mg/kg 体重/日として	雄：0、62、308、1,600 mg/kg 体重/日 雌：0、59、299、1,531 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表 4-5-2 のとおりである。

表 4-5-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2.5%	体重増加の抑制 (雄)

また、以下のような所見が認められた。

- 2.5%投与群において、一過性の軟便 (雌雄、投与初期)、摂水量の増加 (雌雄)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性の低下 (雌雄)、肝相対重量の減少 (雌) 及び肝絶対重量の減少 (雌雄)、好酸球比の低下 (雄)、総コレステロール量の低下 (雄)、脾臓絶対重量の減少 (雄) 並びにヘモグロビン量及び MCH の増加 (雌)
- 0.5%以上投与群の雄において、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下、コリンエステラーゼ (ChE) 活性及びアルカリホスファターゼ (ALP) 活性の低下並びに無機リンの増加
- 0.1%以上投与群の雄において、肝相対重量の減少

瀧澤らは、これらの所見から、以下のように考察している。

- 2.5%投与群の雌雄で軟便が投与初期に一過性に認められ、投与期間中に消失した現象について、体重増加により被験物質の体重当たりの負荷量が減少したことによる。
- 2.5%投与群の雌雄の摂水量の増加について、投与に起因する変化と考えられたが、軟便・下痢による水分喪失に伴う変化とは断定できず、原因の特定はできなかった。しかし、浮腫や血液希釈、腎傷害が認められていないことから、摂取された水は通常の過程により処理排泄されているものと考えられ、毒性学的意義に乏しい。
- 2.5%投与群の雄の体重増加抑制について、投与による変化である。
- 血液学的検査項目の減少について、対照群における変動範囲の変化であり、血液中の有核赤血球の増減や造血器系に組織学的異常がみられておらず、高マグネシウム血症時に認められる麻痺や中枢抑制症状等も観察され

ず、血清カルシウム濃度に変化も認められなかったことから、マグネシウムが高度に蓄積したとは考えがたく、毒性学的意義に乏しい。

- ALP 活性及び LDH 活性の低下について、他の肝臓関連の生化学マーカーには変化がなく、肝臓に組織学的な異常がないこと、無機リンの増加について、血清カルシウムの変動を伴わず、腎、骨等の異常所見を伴わない軽度な変化であったことから、毒性学的に問題にならない。
- 2.5%投与群の雄の肝臓と脾臓の絶対重量の減少について、体重差を反映していると考えられ、2.5%投与群の雌雄の肝臓で絶対重量及び相対重量が減少しているが、肝臓に組織学的異常所見が認められなかったことから、毒性学的意義に乏しい。0.1%投与群及び0.5%投与群の肝相対重量の減少について、用量相関性がなく、絶対重量の変化もないことから、被験物質の影響とは判断しない。

以上から、瀧澤らは、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便及び2.5%投与群の雄でみられた体重増加抑制を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を雄で 308 mg/kg 体重/日、雌で 299 mg/kg 体重/日としている。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)において、肝相対重量及び絶対重量の減少については、軽微な変化であることから毒性所見ではないと判断している。さらに、2.5%投与群で認められた軟便は、投与初期の一過性の変化であること及び器質的な変化を伴わない変化であることから毒性所見ではないと判断し、本試験における NOAEL を雄で 0.5% (308 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 37 mg/kg 体重/日⁴⁸⁾))、雌で本試験の最高用量である 2.5% (1,531 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 183 mg/kg 体重/日⁴⁸⁾)) と判断している。

④90 日間毒性試験 (ラット、混餌投与)

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸一水素マグネシウム・三水和物を表 4-6 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている (厚生労働省委託試験報告 2007^{◆◆}で引用 (株式会社 DIMS 医科学研究所 2007)) [174]。

⁴⁸⁾ 原子量表 (2010) (日本化学会) を参照し、マグネシウムの原子量 (24.31) 及び塩化マグネシウム六水和水物の分子量 (203.30) を用いて換算。

表 4-6 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.5、5.0%
mg/kg 体重/日として	雄：0、303、910、3,045 mg/kg 体重/日 雌：0、347、1,032、3,702 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 5.0%投与群において、尿 pH の低下及び尿中無機リンの増加
- ・ 5.0%投与群の雄において、体重の増加傾向、脳絶対重量及び相対重量の減少並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性及び尿素窒素の減少
- ・ 5.0%投与群の雌において、体重の減少傾向、下垂体相対重量の増加、脾臓絶対重量の減少、単球数比率の増加及びナトリウムの減少
- ・ 1.5%以上の投与群の雄において、尿中無機リンの増加
- ・ 0.5%以上の投与群において、摂餌量の減少又は増加

試験実施者は、これらの所見を含め、以下のように考察している。

- ・ 体重の変化について、統計学的な有意差は認められない。
- ・ 摂餌量の変化について、体重の推移と関連していないことから、投与に起因する変化ではない。
- ・ 臓器重量の変化について、いずれも軽微な変化であり、背景データの範囲内であること等から、毒性学的意義はない。
- ・ 尿 pH の低下及び尿中無機リンの増加について、胃酸により溶解したリン酸イオンの吸収・排泄に基づく変化であり、血清中の無機リン及びマグネシウムの値に変化が認められず、血漿中の無機リンの恒常性が保たれていることから、毒性学的意義はない。
- ・ AST の変化について、軽微であること及び他の肝機能に関連する変動がみられず病理組織学的な異常が認められないことから、毒性学的意義はない。
- ・ 単球数比率の増加について、軽微であること及び他の白血球型の比率において変化を認めなかったことから、偶発的な変化である。
- ・ 尿素窒素、ナトリウムの減少について、軽微であること及び背景データの範囲内の変動であることから、毒性学的意義はない。

以上から、試験実施者は、本試験におけるリン酸一水素マグネシウムの NOAEL を本試験の最高用量である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日、雌で

3,702 mg/kg 体重/日) (マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と結論づけている。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)において、本試験における NOAEL を雌雄とも最高用量である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日、雌で 3,702 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日)) と判断している。

⑤90 日間毒性試験 (ラット、混餌投与)

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸三マグネシウム・八水和物を表 4-7-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている (添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016) から引用 (厚生労働省委託試験報告 2000 で引用 (財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 2000))) [167]。

表 4-7-1 用量設定 (リン酸三マグネシウム無水物として)

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.5、5.0%
mg/kg 体重/日として	0、316、934、3,242 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表 4-7-2 のとおりである。

表 4-7-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5.0%	高頻度の軟便及び泥状便に伴う肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便 (雌雄)、体重増加抑制 (雌雄)、ALP 活性の上昇 (雄)

また、以下のような所見が認められた。

- ・ 5.0%投与群において、体重増加の抑制、摂餌量の減少 (投与期間の前半) 並びに平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の減少
- ・ 5.0%投与群の雄において、死亡 1 例 (投与第 27 日、盲腸と回腸、結腸の境界部に捻転、組織学的に腸管の出血とうっ血)、脳、肺、腎臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣及び精嚢の相対重量の増加、赤血球数の増加傾向、血色素量及びヘマトクリット量の減少傾向、網状赤血球比率の低下傾向、総タンパク、アルブミン、総コレステロール及びトリグリセリド濃度の低下並びにカリウム及び無機リン濃度の上昇
- ・ 5.0%投与群の雌において、副腎の絶対重量の低下

- ・1.5%以上の投与群において、軟便及び泥状便
- ・1.5%以上の投与群の雌において、尿中塩素排泄量の減少
- ・0.5%以上の投与群の雌において、尿比重、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度の低下、尿量の増加傾向並びに摂水量の増加傾向⁴⁹⁾

試験実施者は、これらの所見を含め、以下のように考察している。

- ・死亡例について、投与との因果関係は明らかでない。
- ・肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便、体重増加の抑制並びに摂餌量の減少（投与期間の前半）について、リン酸塩やマグネシウム塩の過剰摂取による毒性兆候である。
- ・体重の増加抑制について、軟便、泥状便及び血液生化学的所見に鑑みて、腸管からの栄養吸収不良によるものである。
- ・摂水量の増加について、大量の塩類下剤の摂取による脱水によるものと考えられるが、0.5%投与群の雌で認められた変化については、軟便、泥状便等の一般状態の変化が認められず、尿中電解質排泄量に変化がないことから、毒性学的意義はない。
- ・臓器重量の変化について、病理組織学的変化が認められなかったことから、体重が減少したことによるものである。
- ・血液学的検査の所見について、病理組織学的検査において造血臓器に変化が見られていないことから、鉄や銅不足により生じる小赤血球性低色素性貧血が生じたが、被験物質の投与と鉄や銅の利用との関連性については明らかではない。
- ・血液生化学的検査の所見について、リン酸塩の摂取により無機リン濃度が上昇したが、カルシウム濃度に変化がないことから、無機リン濃度の上昇に伴うカルシウム代謝への影響はなかった。カリウム濃度の上昇については詳細が不明である。
- ・尿検査における変化について、摂水量の増加が原因である。

以上から、試験実施者は、1.5%以上の投与群でみられた軟便及び泥状便を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係るNOAELを0.5%としている。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016）において、1.5%投与群でみられた軟便や泥状便は、マグネシウム過剰摂取による反応性の変化であり、被験物質による変化であるものの、毒性変化とはせず、

⁴⁹⁾ 対照群との有意差は0.5%投与群のみで認められた。

5.0%投与群でみられた高頻度の軟便及び泥状便（雌雄）に加えて観察された肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便を毒性所見とし、本試験における NOAEL を雌雄とも 1.5%（934 mg/kg 体重/日（マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日））と判断している。

⑥90 日間毒性試験（ラット、混餌投与）

Wistar 系ラット（各群雌雄各 20 匹）にステアリン酸マグネシウムを、表 4-8 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている（Sondergaard et al. 1980^{◆◆}） [175]。

表 4-8 用量設定

用量設定	0（対照群）、5、10 及び 20%
mg/kg 体重/日として ⁵⁰⁾	0、2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 20%投与群において、死亡 4 匹（雄、60 日以内。尿路結石に起因）、体重増加の減少（雄、8 週間以降）、尿路結石（雄 8 匹、雌 7 匹）、腎臓石灰沈着の減少（雌）、肝臓中の鉄含有量の増加及びヘマトクリット値の減少（雌雄）
- ・ 10%以上投与群の雄において、肝臓相対重量の減少
- ・ 5%以上投与群の雌において、腎臓相対重量の減少

Sondergaard らは、腎臓相対重量の減少は、対照群で重度であった腎臓石灰沈着が軽度又は中程度に軽減したことに起因し、飼料中のマグネシウム含量の増加が投与群の腎臓石灰沈着を軽減させたと考察している。

Sondergaard らは、肝臓相対重量の減少を毒性としたとき、ステアリン酸マグネシウムの NOEL を 2,500 mg/kg 体重/日（5%投与群）としている。

JECFA（2015）は、本試験は栄養バランスを崩すおそれのある高濃度での試験であり、さらに試験飼料の組成に関する情報が不足していることから、評価に適さないとしている（JECFA 2015^{◆◆}） [169]。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016）において、飼料の組成については確認できた（Knudsen and Meyer 1975） [176]

⁵⁰⁾ Sondergaard らの換算に基づき、換算。

ものの、本試験は栄養バランスを崩すおそれのある高濃度での試験であることから、本試験について、NOAELを得ることはできないと判断している。なお、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で示されている最高用量⁵¹⁾の5%投与群において毒性影響は認められなかったことに留意すべきであると考えたとしている。

(3) 発がん性

①96週間反復投与/発がん性併用試験（マウス、混餌投与）

B6C3F1 マウス（各群雌雄各 50 匹）に塩化マグネシウム・六水和物を表 4-9 のような投与群を設定して、96 週間混餌投与し、更に 8 週間対照飼料を投与する試験が実施されている（添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016）から引用（Kurata et al. 1989）（再掲））[167]。

表 4-9 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.5、2%
mg/kg 体重/日として	雄：0、570、2,810 mg/kg 体重/日 雌：0、730、3,930 mg/kg 体重/日

Kurata らは、投与群の雌雄で悪性リンパ腫/白血病の増加が認められたが、用量依存性は弱いとしている。また、肝細胞癌の用量依存的な減少が認められたが、発がん性は認められなかったと報告している。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016）において、Kurata らの結果を是認し、本試験において発がん性の懸念はないと判断している。

(4) 生殖・発生毒性

マグネシウムの生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。

①発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar 系妊娠ラット（交尾確認日が妊娠 0 日；雌、各群 4 匹（予備試験）、各群 22 匹（本試験））に塩化マグネシウム・六水和物溶液を表 4-10 のような投与群を設定して、妊娠 6～15 日に強制経口投与し、妊娠 20 日に母動物をと

⁵¹⁾ 添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月 食品安全委員会）において、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5%（w/w）を超える投与量で実施する必要はないとされている。

殺して卵巣及び子宮並びに生存胎児を検査する試験が実施されている(宇佐美ら 1996◆◆) [177]。

表 4-10 用量設定

用量設定	予備試験	0 (対照群)、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
	本試験	0 (対照群)、200、400、800 mg/kg 体重/日

本試験の結果、母動物において、投与に起因する変化は認められなかった。胎児においては、外表奇形が各群で 1~4 例、骨格奇形が 800 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、内部器官の奇形が各群で 4~6 例観察されたが、これらの発生率は低く、対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

なお、予備試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に鎮静、体温低下、流涎及び水様便が観察され、2 匹が死亡したが、胎児への影響は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016)において、母動物及び胎児に対する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 96 mg/kg 体重/日⁴⁸⁾) であり、催奇形性は認められないと判断している。

②発生毒性試験 (ウサギ、経口投与)

妊娠雌ウサギの交尾後 70 時間 (着床前期:受精卵が桑実胚~胚盤胞の段階) 又は交尾後 192 時間 (器官形成期:特に四肢の催奇形性感受期) に表 4-11 のように設定された投与群でステアリン酸マグネシウムを含む錠剤を単回経口投与する試験が実施されている (Gottschewski 1967、Cosmetic Ingredient Review 1982◆◆) [178, 179]。

表 4-11 用量設定

用量設定 (ステアリン酸マグネシウムとして)	対照 (無処置) 群 (雌 16 匹) 及び 5.5% (交尾後 70 時間に投与した群、雌 14 匹; 交尾後 192 時間に投与した群、雌 13 匹)
mg/kg 体重 (ステアリン酸マグネシウムとして)	無処置及び 0.14 mg/kg 体重

妊娠 30 日に胎児を検査した結果、投与群において奇形を認めた胎児の出現頻度 (交尾後 70 時間に投与した群、9/86 (10.5%); 交尾後 192 時間に投与し

た群、11/90 (12.2%)) は対照 (無処置) 群 (12/112 (10.7%)) と同等であり、催奇形性は認められなかった。

JECFA (2015) は、この試験で投与された錠剤は、詳細不明な多くの成分から構成され、ステアリン酸マグネシウムの含有率はわずか 5.5% であると指摘し、この試験は評価に適さないとしている (JECFA 2015^{◆◆}) [169]。

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」(2016) において、JECFA (2015) の判断を是認し、さらに、本試験は単用量のみで実施され、発生毒性試験としては投与期間が不十分で胎児の内臓・骨格の検査が未実施であるなど試験設計にも問題があることから、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断している。

(5) 遺伝毒性

① *in vitro* 試験

マグネシウム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 4-12 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であった。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験は陰性であった。

② *in vivo* 試験

マグネシウム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 4-13 に示す。

マウスに強制経口投与した小核試験は陰性であった。

表 4-12 マグネシウム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 遺伝子突然変異					
復帰突然変異試験	ステアリン酸マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	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)	JECFA 2015 ^{◆◆} (Saigoh 2001a) [169, 180]
復帰突然変異試験	硫酸マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	最高用量 100 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	石館ら 1982 ^{◆◆} [181]

復帰突然変異試験	硫酸マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	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)	小熊ら 1981◆◆ [182]
復帰突然変異試験	硫酸マグネシウムの乾燥品	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	最高濃度 40 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	石館ら 1982◆◆ [181]
復帰突然変異試験	炭酸マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA102)	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	石館ら 1983◆◆ [183]
復帰突然変異試験	塩化マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA94、TA98、TA100、TA2637)	最高用量 100 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	石館ら 1983◆◆ [183]
復帰突然変異試験	酸化マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538 及び <i>S. cerevisiae</i> D4)	不明	陰性 ⁵²⁾	添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012) (FASEB1976 (LSRO/FASEB 1976)) [184]
復帰突然変異試験	ステアリン酸マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 <i>S. cerevisiae</i> D4)	不明	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012) (FASEB1976 (LSRO/FASEB 1976)) [184]
復帰突然変異試験	ケイ酸マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	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「ケイ酸マグネシウム」(2010) (Prival et al. 1991) [185]
復帰突然変異試験	水酸化マグネシウム	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100)	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)	蜂谷 1987◆◆[186]
b. 染色体異常					
染色体異常	ステアリン酸マグネシウム	ほ乳類培養細胞 (チャイニーズ・ハムスター雌肺由来、CHL/IU)	最高用量 50 µg/mL 代謝活性化系非存在下、短時間処理	陰性	JECFA 2015◆◆ (Saigoh 2001b) [169, 187]

52) 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、「代謝活性存在下のTA1538において弱い反応が認められたとされている。Litton Bionetics社は正常な変動の範囲であると判断しているとされている。FASEBは酸化マグネシウムの変異原性について明確ではないとしている。本委員会としては、本試験の結果を陰性と評価した。」としている。

			最高用量 1,000 µg/mL 代謝活性化系存在下、短時間処理	陰性	
			最高用量 10 µg/mL 代謝活性化系非存在下、24 時間連続処理	陰性	
			最高用量 5 µg/mL 代謝活性化系非存在下、48 時間連続処理	陰性	
染色体異常	硫酸マグネシウム	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)	最高用量 4.0 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	石館ら 1982 ^{◆◆} [181]
染色体異常	硫酸マグネシウム	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)	最高用量 5.0 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	小熊ら 1981 ^{◆◆} [182]
染色体異常	塩化マグネシウム	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)	最高用量 2.0 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	石館ら 1984 ^{◆◆} [68]
染色体異常	炭酸マグネシウム	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)	最高用量 1.0 mg/mL	陰性	石館ら 1983 ^{◆◆} [183]

表 4-13 マグネシウム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
a. 染色体異常					
小核	ステアリン酸マグネシウム	マウス (CD-1、各群雄 6 匹、骨髄)	最高用量 2,000 mg/kg 単回強制経口投与	陰性	JECFA 2015 ^{◆◆} (Saigoh 2001c) [169, 188]

(6) 実験動物等における影響のまとめ

マグネシウムの急性毒性については、ステアリン酸マグネシウム及び塩化マグネシウムを経口投与した試験において、LD₅₀ はマウスで 268 mg Mg/kg 体重、ラットで 247~715 mg Mg/kg 体重であった。

反復投与毒性については、最も低い投与量でみられた毒性所見は、塩化マグネシウム・六水和物をラットに混餌投与した試験における雄の体重増加抑制であった。

発がん性については、塩化マグネシウム・六水和物をマウスに混餌投与した試験において、発がん性の懸念はないと判断した。

生殖毒性については、マグネシウムの生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。発生毒性については、塩化マグネシウム・六水和物をラットに強制経口した試験において催奇形性は認められないと判断した。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスに強制経口投与した小核試験において陰性であり、マグネシウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

3. ヒトにおける影響

(1) 経口ばく露 (症例報告)

水酸化マグネシウム (734 mg/人/日) (マグネシウムとして306 mg/人/日⁵³⁾) を2日間摂取した生後6週の男児、3,112 mg/人/日 (915 mg/kg 体重) (マグネシウムとして1,297 mg/人/日 (381 mg/kg 体重/日)⁵³⁾) を3日間摂取した生後3週の女児に高マグネシウム血症の重篤な症状 (代謝性アルカローシス、筋力低下、呼吸停止等) がみられたとの報告がある (BIBRA International Ltd 1993^{◆◆}、Alison and Bulugahapitiya 1990) [189, 190]。

35歳の女性が硫酸マグネシウム (4 オンス (113.4 g⁵⁴⁾) (マグネシウムとして 22.9 g/人/日⁵⁵⁾) を熱湯で溶かして摂取し、75分後に死亡した (Sang 1891) [191]。

(2) 経口ばく露 (介入研究)

健常な成人男性 14 名に水酸化マグネシウム (1 日合計 : 48、96 又は 193 mmol (2,799、5,599 又は 11,256 mg/人/日⁵⁶⁾) (マグネシウムとして 1,166、2,333 又は 4,691 mg/人/日⁵³⁾) を 4 日間摂取させる試験が行われた。水酸化マグネシウム摂取量の異なる 5 名に下痢がみられた (Fine et al. 1991b) [168]。

健常な男性及び女性 50 名 (18~65 歳) に酸化マグネシウム (0 (プラセボ⁵⁷⁾)

53) 水酸化マグネシウムの分子量 (58.32) 及びマグネシウムの原子量 (24.3050) を用いて換算。

54) 1 オンスを 28.35 g として換算。

55) 硫酸マグネシウムの分子量 (120.36) 及びマグネシウムの原子量 (24.3050) を用いて換算。

56) 水酸化マグネシウムの分子量 (58.32) を用いて mg に換算した値。

57) 対照として同一被験者に 60 日間プラセボを摂取させる交差試験。

又は 800 mg/人/日 (マグネシウムとして 476 mg) を 60 日間摂取させる二重盲検試験が行われた。18 名に下痢がみられた。6 名が下痢のため試験を中止し、そのうち 5 名は酸化マグネシウムの摂取期間中であった (Marken et al. 1989) [192]。

早期陣痛と診断され子宮収縮抑制剤として硫酸マグネシウム (初めは 4 g/20 分、その後は 2 g/1 時間) を静脈内投与した妊娠 24~34 週目の妊婦 25 名 (平均年齢 21.36 歳) に、塩化マグネシウム・六水和物 (535 mg (マグネシウムとして 64 mg)) を 4 時間おき (マグネシウムとして 384 mg/人/日) に分娩又は妊娠 36 週目まで摂取する臨床試験⁵⁸⁾ が行われた。5 名に有害影響 (悪心 2 例、軟便 2 例、下痢 1 例、頭痛 1 例及び疲労 1 例) がみられ、そのうち 2 名が下痢又は持続性の疲労のためマグネシウム摂取を中止した (Ricci et al. 1991) [193]。

うっ血性心不全を有する患者 21 名 (男性 20 名、女性 1 名 (42~73 歳)) に塩化マグネシウム (0 (プラセボ⁵⁹⁾) 又は 3,204 mg/人/日 (マグネシウムとして 15.8 mmol (384 mg/人/日⁶⁰⁾)) を 6 週間摂取させる二重盲検試験が行われた。マグネシウム摂取群のうち 6 名に胃腸への影響がみられ (上腹部痛 (epigastric burning) /膨満感 5 例、下痢 2 例)、そのうち 2 名がマグネシウム摂取を中止した (Bashir et al. 1993) [194]。

閉経後の女性 31 名 (平均年齢 57.6 歳) に、水酸化マグネシウム (250 mg Mg/人/日) を空腹時に摂取し、下痢の症状がなければ個人の耐容範囲で増加し最高 750 mg Mg/人/日まで) を 6 か月間摂取し、その後、水酸化マグネシウム (250 mg Mg/人/日) を 18 か月間摂取させる臨床試験が行われた。試験を 2 年間継続した 10 名はマグネシウム摂取による有害影響はみられなかった (Stendig-Lindberg et al. 1993) [195]。

軽度の高血圧患者の男性及び女性 13 名 (プラセボ群 6 名 (平均年齢 46 歳)、マグネシウム摂取群 7 名 (53 歳)) に 3 週間のプラセボ導入期間 (placebo run-in period) の後に、アスパラギン酸マグネシウム・塩酸塩 (マグネシウムとして 40 mmol (972 mg/人/日⁶⁰⁾)) を 3 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。胃腸への影響 (悪心、下痢、嘔吐等) はみられなかった (Zemel et al. 1990)

58) 対照群として妊婦 25 名 (平均年齢 25.00 歳) に対して硫酸マグネシウムを静脈内投与後、観察のみ実施した。

59) 対照として同一被験者に 6 週間プラセボを摂取させる交差試験。

60) マグネシウムの原子量 (24.3050) を用いて mg に換算した値。

[196]。

健常な女性 18 名 (22~40 歳) に以下のマグネシウム (錠剤又は溶液) 及びプラセボのそれぞれを 1 日ずつ摂取させる試験が行われた。

- ①マグネシウム 360 mg Mg (120 mg Mg (乳酸マグネシウム 110 mg Mg 及びクエン酸マグネシウム 10 mg Mg) の錠剤を 3 回摂取)
 - ②マグネシウム 360 mg Mg (120 mg Mg (乳酸マグネシウム 90 mg Mg 及び水酸化マグネシウム 30 mg Mg) の錠剤を 3 回摂取)
 - ③マグネシウム 500 mg Mg (水酸化マグネシウム 250 mg Mg の錠剤を 2 回摂取)
 - ④マグネシウム 15 mmol (365 mg Mg⁶¹) (塩化マグネシウム 0.5 mmol/L⁶¹) の溶液 10 mL を 3 回摂取)
 - ⑤プラセボ錠剤を 3 回摂取
- その結果、有害な反応はみられなかった (Bohmer et al. 1990) [197]。

アスパラギン酸マグネシウム塩酸塩 (180 mg Mg/人/日 (錠剤) 又は 245 mg Mg/人/日 (顆粒)) を 3 週間摂取した 130 名 (5.3~17.4 歳)、112 名 (4~12 歳)、181 名 (4~12 歳) の男児及び女児において下痢はみられなかったと報告されている (SCF 2001 から引用 (Classen et al. 1986、Schimatschek et al. 1997、Schimatschek et al. 2001))。[162]

(3) ヒトにおける影響のまとめ

ヒトに食事以外にマグネシウム塩を経口摂取させた試験に関する複数の報告において、共通して下痢の症状が認められた。このため、本ワーキンググループとしては、下痢をエンドポイントとして用いることとした。

下痢が認められた報告のうち最も低い摂取量で影響が認められたのは Ricci ら (1991) 及び Bashir ら (1993) の報告であった。Ricci ら (1991) の報告については、マグネシウム塩の経口摂取の前に高用量の硫酸マグネシウムを静脈内投与していることから、LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Bashir ら (1993) の報告はうっ血性心不全を有する患者を対象としているが、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は浸透圧によるものであると考えられることから、この報告を LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

以上から、本ワーキンググループとしては、ヒトにおける知見の LOAEL を、成人について、通常の食事以外からのマグネシウムとして、Bashir ら

⁶¹⁾ 原著のまま。

(1993) の報告から得られた 384 mg/人/日と判断した。

なお、小児及び乳児については、十分な知見が認められないと考えた。

IV-3. ばく露状況

1. 水道水でのマグネシウムの検出状況

日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）において、平成 25 年度水道統計水質編に基づく水道事業体等の平均値のデータから、硬度の値を用いて推計した全国 5,835 施設における水道水中のマグネシウム濃度⁶²⁾ は、中央値 3.0 mg/L、最大値 20.0 mg/L であったとしている（文部科学省 2015）[14]。

2. ミネラルウォーター類中のマグネシウムの検出状況

(1) 国内流通製品

国内に流通している国産ミネラルウォーター類 31 製品（国産ミネラルウォーター類の生産量の約 85%）のマグネシウム濃度を調査した結果、0.2～10 mg/L であった。また、国内に流通している輸入ミネラルウォーター類 12 製品のマグネシウム濃度を調査した結果、4.2～109 mg/L であった（厚生労働省 2016a）[15]。

1986 年から 1998 年までの間に国内で収集した国産ミネラルウォーター類 259 銘柄（259 試料）のマグネシウム濃度を測定した結果、平均値 4.4 mg/L（検出範囲 0～45.8 mg/L）であった（菅原ら 1999）[16]。

2003 年に国内で収集した、上述の菅原ら（1999）で測定した銘柄とは別の銘柄の国産ミネラルウォーター類 50 銘柄（50 試料）（ナチュラルミネラルウォーター 45 試料及びミネラルウォーター 5 試料）及び外国産ミネラルウォーター類 11 銘柄（11 試料）（ナチュラルミネラルウォーター 8 試料、ミネラルウォーター 2 試料及びボトルドウォーター 1 試料）のマグネシウム濃度を測定した結果、国産ナチュラルミネラルウォーター中のマグネシウム濃度は平均値 3.59 mg/L（検出範囲 0.67～15.49 mg/L）、国産ミネラルウォーター中のマグネシウム濃度は平均値 1.69 mg/L（検出範囲 0.7～4.3 mg/L）であり、外国産ナチュラルミネラルウォーター中のマグネシウム濃度は平均値 22.1 mg/L（検出範囲 2.1～84.8 mg/L）、外国産ミネラルウォーター中のマグネシウム濃度は 1.67 及び 4.93 mg/L、外国産ボトルドウォーター中のマグネシウム濃度は 20.40 mg/L であった（佐々木ら 2011）[18]。

⁶²⁾ マグネシウム量=硬度÷4.118×0.28 の計算式に基づいて算出。

＜参考＞

（２）海外流通製品

日本、米国、フランス等 28 か国に流通しているボトル入りウォーター132 銘柄のマグネシウム濃度を測定した結果、中央値 13.4 mg/L（検出範囲 0.007 ～96.1 mg/L）であった（Krachler and Shotyky 2009） [132]。

欧州に流通しているボトル入りミネラルウォーター56 試料のマグネシウム濃度を測定した結果、中央値 25.0 mg/L（検出範囲 0.157～215 mg/L）であった（Misund et al. 1999） [133]。

ドイツに流通しているボトル入りミネラルウォーター908 試料のマグネシウム濃度を測定した結果、中央値 21.9 mg/L（検出範囲 0.558～242 mg/L）であった（Birke et al. 2010） [134]。

イタリアに流通しているボトル入りミネラルウォーター158 銘柄（186 試料）のマグネシウム濃度を測定した結果、平均値 13.22 mg/L、中央値 6.72 mg/L（検出範囲 0.26～75.7 mg/L）であった（Cicchella et al. 2010） [135]。

カナダに流通しているミネラルウォーター42 試料及び湧水 102 試料のマグネシウム濃度を測定した結果、ミネラルウォーター中のマグネシウム濃度は平均値 20 mg/L、中央値 10 mg/L（検出範囲 0.66～111 mg/L）、湧水中のマグネシウム濃度は平均値 13.3 mg/L、中央値 11.7 mg/L（検出範囲 0.07～36 mg/L）であった（Dabeka et al. 2002） [136]。

クロアチアに流通しているボトル入りナチュラルウォーター14 試料（ミネラルウォーター4 試料及び湧水 10 試料）のマグネシウム濃度を測定した結果、ミネラルウォーター中のマグネシウム濃度（検出範囲）は 25.1～39.6 mg/L、湧水中のマグネシウム濃度（検出範囲）は 10.5～34.0 mg/L であった（Peh et al. 2010） [137]。

3. 食品からのマグネシウムの摂取状況

（１）国民健康・栄養調査

平成 26 年国民健康・栄養調査において、マグネシウムの一日本摂取量が報告されている。総数（8,047 名）、男性（3,786 名）及び女性（4,261 名）の調査結果を表 4-14 に示す（厚生労働省 2016b） [138]。

表 4-14 マグネシウムの一掃摂取量（平成 26 年国民健康・栄養調査）

1 人 1 日 当 たり 摂 取 量 (mg/人/日)	総 数		男 性		女 性	
	平 均 値	中 央 値	平 均 値	中 央 値	平 均 値	中 央 値
全 体（1 歳 以 上）	236	224	253	241	222	212

※強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計⁶³⁾ [198]において、マグネシウムの一日摂取量の分布が報告されている。総数（11,207 名）の調査結果を表 4-15 に示す（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計） [141]。

表 4-15 マグネシウムの一掃摂取量の分布
（平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）

年 齢 (歳)	人 数 (人)	平 均 値 (mg)	標 準 偏 差 (mg)	標 準 誤 差 (mg)	パーセンタイル値 (mg)								
					1	5	10	25	50	75	90	95	99
総 数 (18 歳 以 上)	11,207	248	91	1	83	122	143	184	237	301	363	407	526

※妊婦、授乳婦除外。

（2）栄養機能食品のマグネシウムの摂取目安量

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）において、栄養機能食品におけるマグネシウムの一掃当たりの摂取目安量の上限值として 300 mg が設定されている。また、マグネシウムの機能として「マグネシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。マグネシウムは、多くの体内酵素の正常な働きとエネルギー産生を助けるとともに、血液循環を正常に保つの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。多量に摂取すると軟便（下痢）になることがあります。一日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。」と表示することとされている（消費者庁 2015） [142]。

⁶³⁾ 平成 23 年国民健康・栄養調査においては、特定保健用食品、特定の栄養素が強化されている食品等が調査対象食品に含まれており、マグネシウムについては、錠剤・カプセル・顆粒状の食品は含まれていないとされている（国立健康・栄養研究所 2011） [198]。

4. マグネシウムの一〇日摂取量の推定

(1) 摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012年にインターネット調査により平日2日及び休日1日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女1,278名の平日1日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏1,159 mL、冬1,124 mL、中央値で夏1,055 mL、冬1,020 mL、95パーセンタイル値で夏2,400 mL、冬2,200 mLであった。結果を表4-16に示す(松井ら 2013) [144] (再掲)。

表 4-16 夏期と冬期の摂水量調査結果
(平日1日目の調査結果に基づく統計値)

名目	中央値			算術平均			95パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水 / 小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来 / 小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%
液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%

(2) 日本におけるマグネシウムの一〇日摂取量の推定

本ワーキンググループにおいて、上記1.～4.(1)に記載した調査データ等を用い、日本における飲料水(ミネラルウォーター類及び水道水)及び食事からのマグネシウムの一〇日摂取量を推定した。

① マグネシウムの推定一〇日摂取量(平均的な見積もり)

ミネラルウォーター類については、国内に流通している国産ミネラルウォーター類及び輸入ミネラルウォーター類のマグネシウム濃度の報告値(厚生労働省 2016a)の加重平均値である7.17 mg/L⁶⁴⁾を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量に摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の平均値である0.142 L(松井ら 2013)を用いた。

64) 国産ミネラルウォーター類のマグネシウム濃度の相加重平均値 3.53 mg/L、輸入ミネラルウォーター類のマグネシウム濃度の相加重平均値 38.9 mg/L 及び国内生産量と輸入量の比 0.897:0.103 を用いて算出 ($3.53 \times 0.897 + 38.9 \times 0.103$)。

水道水については、日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）における水道水中のマグネシウム濃度（推計値）の中央値である 3.0 mg/L（文部科学省 2015）を用いた。また、水道水の摂水量に摂水量調査における水道水の夏期の摂水量の平均値である 0.966 L（松井ら 2013）を用いた。

食事については、後述の高摂取量の見積もりと同様に、平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計におけるマグネシウム摂取量を用いることとし、平均値の 248 mg/人/日（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）を用いた⁶⁵⁾。

以上から、日本におけるマグネシウムの一日本摂取量は平均的な見積もりで 261 mg/人/日（4.7 mg/kg 体重/日）であった。本推定結果を表 4-17 に示す。

表 4-17 マグネシウムの推定一日摂取量（平均的な見積もり）

	マグネシウム濃度	一日摂水量	一人当たりのマグネシウムの推定一日摂取量 (mg/人/日)	体重 1 kg 当たりのマグネシウムの推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁵⁾
ミネラルウォーター類	7.17 mg/L ¹⁾	0.142 L ²⁾	1.02	
水道水	3.0 mg/L ³⁾	0.966 L ²⁾	12.3	
食事			248 ⁴⁾	
合計			261	4.7

1) 厚生労働省 2016a のデータより算出した加重平均値

2) 松井ら 2013

3) 文部科学省 2015

4) 厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計

5) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

②マグネシウムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

ミネラルウォーター類については、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類のマグネシウム濃度の報告値のうち最高値である 109 mg/L（厚生労働省 2016a）を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量に摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の 95 パーセンタイル値である 0.8 L（松井ら 2013）を用いた。

65) 平成 23 年国民健康・栄養調査においては、特定保健用食品、特定の栄養素が強化されている食品等が調査対象食品に含まれていることから、推定一日摂取量（平均的な見積もり）に栄養機能食品のマグネシウムの一日本当たりの摂取目安量の上限值 300 mg（消費者庁 2015）は加えなかった。

水道水については、日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）における水道水中のマグネシウム濃度（推計値）の最高値 20.0 mg/L（文部科学省 2015）を用いた。また、水道水の摂水量に摂水量調査における水道水の夏期の摂水量の 95 パーセント値である 2.17 L（松井ら 2013）を用いた。

食事については、平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計におけるマグネシウム摂取量の 95 パーセント値である 407 mg/人/日（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）を用いた。

さらに、その他の食品として、栄養機能食品のマグネシウムの一日常たりの摂取目安量の上限值である 300 mg（消費者庁 2015）を摂取すると仮定した⁶⁶⁾。

以上から、過大な見積もりであるが、マグネシウムを多く摂取していると仮定した場合の日本におけるマグネシウムの推定一日摂取量は 838 mg/人/日（15 mg/kg 体重/日）であった。本推定結果を表 4-18 に示す。

表 4-18 マグネシウムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

	マグネシウム濃度	一日摂水量	一人当たりのマグネシウムの推定一日摂取量 (mg/人/日)	体重 1 kg 当たりのマグネシウムの推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁶⁾
ミネラルウォーター類	109 mg/L ¹⁾	0.8 L ²⁾	87.2	
水道水	20.0 mg/L ³⁾	2.17 L ²⁾	43.4	
食事			407 ⁴⁾	
その他の食品			300 ⁵⁾	
合計			838	15

1) 厚生労働省 2016a

2) 松井ら 2013

3) 文部科学省 2015

4) 厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計

5) 消費者庁 2015

6) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

66) 平成 23 年国民健康・栄養調査においては、錠剤・カプセル・顆粒状の食品は含まれていないとされていることから、その他の食品として栄養機能食品のマグネシウムの一日常たりの摂取目安量の上限值 300 mg（消費者庁 2015）を加算した。

IV-4. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関 (IARC)

IARC はマグネシウムの発がん性分類は行っていない (IARC 2016) [145]。

2. 米国医学研究所 (IOM)

IOM の食品栄養委員会 (FNB) は 1997 年、通常の商品以外からのマグネシウムについて、Bashir ら (1993) のうっ血性心不全を有する患者 21 名に対して行われた臨床試験の結果を根拠に下痢を指標として LOAEL を 360 mg/人/日としている。マグネシウム塩の摂取によって生じる下痢は軽度で可逆的であることから UF を約 1.0 としている。通常の商品以外からのマグネシウムの過剰摂取により有害影響が生じることから、通常の商品以外からのマグネシウムについて UL を設定しており、青年及び成人 (8 歳以上) の UL を 350 mg/人/日としている。1~8 歳の小児について、成人の UL を体重当たりに換算した 5 mg/kg 体重/日を UL としている。妊婦及び授乳婦について、UL を成人と同じ値 350 mg/人/日と設定している (IOM 1997) [70]。

3. 米国栄養評議会 (CRN)

CRN は 2014 年、マグネシウムの ULS を評価している。

マグネシウムの経口摂取による重篤な有害影響は、数グラムの量の制酸剤又は緩下剤の長期服用によるものである。頻度が低く、容易に回復する軽度から中等度の下痢は、400 mg/人/日を超える食事以外からのマグネシウム摂取によって起こり得る。この有害影響の軽度な性質から LOAEL は必要なく、ULS を設定するための UF は 1.0 が妥当である。CRN は健常な成人におけるマグネシウムの ULS を 400 mg/日としている。有害影響を弱めるために、数時間おきに複数回に分けて摂取することが望ましい。サプリメントを摂取する際には制酸剤及び緩下剤にもマグネシウムが含まれているものがあることに気を付けるべきである (CRN 2014) [147]。

4. 欧州食品科学委員会 (SCF)、欧州食品安全機関 (EFSA)

SCF は 2001 年、マグネシウムの UL を評価している。

マグネシウムのサプリメント摂取による軽度の下痢がみられた報告及び下痢がみられなかった報告を複数検討し、LOAEL を 360/365 mg Mg/人/日、NOAEL を 250 mg Mg/人/日としている。この NOAEL は通常の商品及び飲料に加えて摂取するマグネシウムの報告から得られたものであり、食品及び飲料中のマグネシウム量が測定されなかったこと又は NOAEL の算出に考慮されなかったことから、食事を含む全ての摂取源に対する UL を評価することはできない。SCF

は、NOAEL 250 mg Mg/人/日に UF を 1.0 として、容易に解離するマグネシウム塩（塩化物、硫酸塩、アスパラギン酸塩、乳酸塩等）及び栄養補助食品や水に含まれる、又は食品及び飲料に添加する酸化マグネシウム等の化合物に対して UL を 250 mg Mg/人/日としている。この UL には通常の商品及び飲料中のマグネシウムは含まれない。成人、妊婦、授乳婦及び小児を含む様々な集団を対象とした研究が多数あることから、UF の 1.0 は妥当である。さらに、NOAEL は軽度な一過性の緩下性の影響に基づいている。この UL は妊婦及び授乳婦を含む成人、4 歳以上の小児に適用される。1～3 歳の小児についてはデータがなく、4 歳以上の小児及び成人の UL を体重換算して外挿することは適切ではないと考えられることから、1～3 歳の小児に対しては UL を設定しなかった。1～3 歳の小児については、成人や 4 歳以上の小児に比べて一般的に下痢の発生頻度が高く、下痢の影響が大きい可能性があるものの、1～3 歳の小児はマグネシウムの緩下性の影響に感受性が高いとする他の根拠はないとしている（SCF 2001、EFSA 2006） [162, 199]。

5. 英国ビタミン・ミネラルに関する専門家グループ (UK EVM)

EVM は 2003 年、マグネシウムについて評価し、サプリメントのマグネシウムについてガイダンスレベルを 400 mg/人/日としている。

マグネシウムの UL (Safe Upper Level) を設定するためのデータは不十分である。384～470 mg/人/日のマグネシウムを摂取した患者及び健常人を対象に行われた幾つかの研究において、軽度であり回復する下痢が少ない割合で報告されているが、これらの症状は同量又は高用量のマグネシウムを摂取した研究の多くでは認められていない。サプリメントのマグネシウムについて、ガイダンスレベル 400 mg/人/日（成人の体重を 60 kg として 6.7 mg/kg 体重/日）では重大な有害影響が生じるとは考えられない。ヒトにおける研究には高用量でも有害影響がみられなかった報告もあることから、個体差に対する UF は必要ない。報告された有害影響は食品中のマグネシウムとは関連がないことから、このガイダンスは全てのマグネシウムには適用されない。乳児や高齢者のような脆弱な集団については更に研究が必要である（EVM 2003） [149]。

6. 厚生労働省

日本人の食事摂取基準（2015 年版）において、過剰摂取による健康障害の回避を目的として、耐容上限量が設定されている。

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書において、下痢の発症の有無がマグネシウムの耐容上限量を決めるための最も確かな指標になるとし、欧米諸国からの報告に基づき、成人におけるサプリメント等からのマグネ

シウム摂取による最低健康障害発現量を 360 mg/日とするのが適当と考えられるとしている。不確実性因子について、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢が穏やかなものであり、可逆的であることを考えると、例外的に 1 に近い値にしてもよいと考えられるとしている。アメリカ・カナダの食事摂取基準における考え方 (IOM 1997) を採用し、サプリメント等、通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量を、成人の場合 350 mg/日、小児の場合 5 mg/kg 体重/日としている。

サプリメント以外の通常の食品からのマグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため、通常の食品からの摂取量の耐容上限量は設定していない (厚生労働省 2014a) [23]。

マグネシウムの食事摂取基準を表 4-19 に示す (厚生労働省 2015) [150]。

表 4-19 マグネ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)	—	—	20	—	—	—	20	—
6～11 (月)	—	—	60	—	—	—	60	—
1～2 (歳)	60	70	—	—	60	70	—	—
3～5 (歳)	80	100	—	—	80	100	—	—
6～7 (歳)	110	130	—	—	110	130	—	—
8～9 (歳)	140	170	—	—	140	160	—	—
10～11 (歳)	180	210	—	—	180	220	—	—
12～14 (歳)	250	290	—	—	240	290	—	—
15～17 (歳)	300	360	—	—	260	310	—	—
18～29 (歳)	280	340	—	—	230	270	—	—
30～49 (歳)	310	370	—	—	240	290	—	—
50～69 (歳)	290	350	—	—	240	290	—	—
70 以上 (歳)	270	320	—	—	220	270	—	—
妊婦					+30	+40	—	—
授乳婦					—	—	—	—

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

7. 食品安全委員会

食品安全委員会は、厚生労働省からの食品健康影響評価の依頼を受け、2012

年 3 月に「リン酸一水素マグネシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。」旨の食品健康影響評価、2010 年 1 月に「ケイ酸マグネシウムの一日内摂取許容量を 0.3 mg/kg 体重/日と設定する。」旨の食品健康影響評価、2007 年 11 月に「水酸化マグネシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。」旨の食品健康影響評価及び 2016 年 11 月に「ステアリン酸マグネシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣宛て通知している[152, 167, 185, 200]。

V. 食品健康影響評価

今回の食品衛生法に基づく清涼飲料水の規格基準の改正に係る評価要請は、カルシウム・マグネシウム等（硬度）について、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格において規定しないことに関するものである。清涼飲料水等に関するワーキンググループは、当該評価要請について、食品健康影響評価を実施した。

硬度とは、水中のカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの濃度を、これに対応する炭酸カルシウム濃度に換算したものであるとされていることから、本ワーキンググループとしては、硬度の評価を行うに当たり、カルシウム及びマグネシウムの評価を行うこととした。

1. カルシウム

カルシウムはヒトにおいて必須ミネラルであり、日本人の食事摂取基準（2015年版）において、成人に対するカルシウムの推奨量は、650～800 mg/人/日（国民の平均体重を55.1 kgとすると11.8～14.5 mg/kg 体重/日）とされている。

カルシウムについては、実験動物等を用いた急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性及び遺伝毒性の各種試験成績を検討した結果、反復投与毒性については、毒性学的な意義を判断できる試験は得られなかった。発がん性については、カルシウムの発がんを判断できる知見は得られなかった。生殖・発生毒性については、生殖・発生毒性の懸念を示す知見は認められなかった。遺伝毒性については、カルシウムには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

ヒトにおける知見において、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群について因果関係があると判断し、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討した。

Gordon ら（2005）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3,000 mg/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。

また、妊娠中には、カルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら（2005）の報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、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、通常の食

事以外からのカルシウムとしての LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

本ワーキンググループとしては、ヒトにおける知見を重視し、ヒトにおける知見に基づきカルシウムの摂取量に関する上限値を設定することが適切であると判断した。

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)と同様に、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、UF 1.5を用い、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。

本ワーキンググループにおいて、ミネラルウォーター類、水道水及び食事を対象に日本におけるカルシウムの一日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりは 529 mg/人/日、カルシウムを多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もりは 1,563 mg/人/日であった。ミネラルウォーター類及び水道水からのカルシウムの推定一日摂取量は、平均的な見積もりは 15.6 mg/人/日、高摂取量の見積もりは 558 mg/人/日であった。

ミネラルウォーター類及び水道水を通常の食事以外からのカルシウムの摂取源と仮定し、ミネラルウォーター類及び水道水からの推定一日摂取量（平均的な見積もり 15.6 mg/人/日、高摂取量の見積もり 558 mg/人/日）を通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値である ULS 2,000 mg/人/日と比較した結果、ミネラルウォーター類及び水道水からのカルシウムの摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

2. マグネシウム

マグネシウムはヒトにおいて必須ミネラルであり、日本人の食事摂取基準（2015年版）において、成人に対するマグネシウムの推奨量は、270～370 mg/人/日（国民の平均体重を55.1 kgとすると4.9～6.7 mg/kg 体重/日）とされている。

マグネシウムについては、実験動物等を用いた急性毒性、反復投与毒性、発がん性、発生毒性及び遺伝毒性の各種試験成績を検討した結果、反復投与毒性については、最も低い投与量でみられた毒性所見は、塩化マグネシウム・六水和物をラットに混餌投与した試験における雄の体重増加抑制であった。発がん性及び発生毒性を示す知見は認められなかった。生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。遺伝毒性については、マグネシウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

ヒトにおける知見を検討した結果、ヒト介入研究において 384 mg/人/日（マグネシウムとして）で下痢の症状が認められたことから、成人について、通常の食事以外からのマグネシウムとしての LOAEL を 384 mg/人/日とした。

本ワーキンググループとしては、ヒトにおける知見を重視し、ヒトにおける知見に基づきマグネシウムの摂取量に関する上限値を設定することが適切であると判断した。

本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL 384 mg/人/日（マグネシウムとして）の根拠所見である下痢については頻度が低く、一般的にマグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は軽度かつ可逆的であること、SCF（2001）及び EFSA（2006）はマグネシウムのサプリメント摂取による下痢の有無に関する複数の報告に基づいてマグネシウムの NOAEL を 250 mg/人/日としていること、並びに日本人の食事摂取基準（2015年版）及び IOM（1997）において、通常の食品以外からのマグネシウム摂取量の耐容上限量は成人の場合 350 mg/人/日とされていることを踏まえると、成人について、350 mg/人/日を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値とすることが適当と判断した。

本ワーキンググループにおいて、ミネラルウォーター類、水道水及び食事を対象に日本におけるマグネシウムの一日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりは 261 mg/人/日であった。また、過大な見積もりであるが、その他の食品（栄養機能食品）を加えて推定した場合、マグネシウムを多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もりは 838 mg/人/日であった。ミネラルウォーター類及び水道水からのマグネシウムの推定一日摂取量は、平均的な見積もりは 13.3 mg/人/日、高摂取量の見積もりは 131 mg/人/日であった。

ミネラルウォーター類及び水道水を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取源と仮定し、ミネラルウォーター類及び水道水からの推定一日摂取量（平均的な見積もり 13.3 mg/人/日、高摂取量の見積もり 131 mg/人/日）を通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値である 350 mg/人/日と比較した結果、ミネラルウォーター類及び水道水からのマグネシウムの摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

なお、過大な見積もりであるが、水道水及びマグネシウム濃度の高いミネラルウォーター類に加え、その他の食品（栄養機能食品）からマグネシウムを多

く摂取すると仮定した場合、マグネシウムの推定一日摂取量は 431 mg/人/日であり、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取量の上限値 350 mg/人/日を上回っていることから、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取が過剰にならないよう留意する必要があると考えた。

3. 硬度

上述の 1. カルシウム及び 2. マグネシウムから、食品衛生法に基づく「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格にカルシウム・マグネシウム等（硬度）の項目を規定しない場合、ミネラルウォーター類からのカルシウム及びマグネシウムの摂取によって健康影響が生じる可能性は低いと考えられる。

なお、マグネシウムについては、上述の 2. マグネシウムに記載したとおり、通常の食事以外からのマグネシウムの摂取が過剰にならないよう留意する必要がある。

<略号等>

BMI	Body Mass Index
Codex	Codex Alimentarius Commission : 国際食品規格委員会
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CRN	Council for Responsible Nutrition
CT	Calcitonin : カルシトニン
DXA 法	Dual-energy X-ray Absorptiometry : 二重エネルギーX線吸収測定法
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EHC	Environmental Health Criteria : 環境保健クライテリア
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
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
GL	Guidance Level : ガイダンスレベル
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
ICSC	International Chemical Safety Cards : 国際科学物質安全性カード
IOM	Institute of Medicine : 米国医学研究所
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
IU	International Unit : 国際単位
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level : 無毒性量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
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
UF	Uncertainty Factor : 不確実係数
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限摂取量
ULS	Upper Level for Supplements
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

<参照>

1. 厚生労働省: 基 34 硬度。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年 4 月) . 2003a
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k34.pdf>)
(2016 年 9 月 20 日時点) .
2. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition. 2011a
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
3. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 4 版. Japanese version (国立保健医療科学院). 2012
(http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_gdwq_japanese_4thed.pdf?ua=1) (2016 年 3 月 25 日時点) .
4. WHO: (World Health Organization). Hardness in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2011b
5. 厚生労働省: 基 46 色度。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年 4 月) . 2003b
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k46.pdf>)
(2016 年 9 月 20 日時点) .
6. 厚生労働省: 基 49/目 25 濁度。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年 4 月) . 2003c
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k49.pdf>)
(2016 年 9 月 20 日時点) .
7. 厚生労働省: 食品衛生法施行規則及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について (昭和 61 年 6 月 21 日衛食第 116 号) . 1986
(http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%95%69%89%71%90%b6%96%40%8e%7b%8d%73%8b%4b%91%a5%8b%79%82%d1%90%48%95%69%81%41%93%59%89%c1%95%a8%93%99%82%cc%8b%4b%8a%69%8a%ee%8f%80%82%cc%88%ea%95%94%89%fc%90%b3%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=8246&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=0)
(2016 年 9 月 21 日時点) .
8. 厚生労働省: 乳及び製品の成分規格等に関する省令 及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について (平成 26 年 12 月 22 日食安発 1222 第 2

- 号) . 2014b
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000069713.pdf>) (2016年9月20日時点) .
9. 厚生労働省: 水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」(平成15年7月22日厚生労働省告示第261号) . 2003a
 10. 厚生労働省: 水質基準に関する省令(平成15年5月30日厚生労働省令第101号)最終改正平成27年3月2日厚生労働省令第29号. 2015a
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>) (2016年9月20日時点) .
 11. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011
(www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) (2016年9月20日時点) .
 12. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for bottled/packaged drinking waters (other than natural mineral waters). Codex Standard 227-2001
(www.fao.org/input/download/standards/369/CXS_227e.pdf) (2016年9月20日時点) .
 13. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成26年度水道統計水質分布表(浄水(給水栓水等))最高値
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-04Jyo-01max.pdf>) (2016年9月20日時点) .
 14. 文部科学省: 日本食品標準成分表2015年版(七訂).文部科学省科学技術学術審議会資源調査分科会報告
(http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/__icsFiles/afieldfile/2015/12/24/1365334_1-0326.pdf). 2015
 15. 厚生労働省: ミネラルウォーター類の亜鉛、鉄及び硬度の食品健康影響評価に係る補足資料の提供依頼について(回答)(平成28年10月12日生食基発1012第1号) 2016a
 16. 菅原 龍幸, 崔 榮美, 佐々木 弘子: 日本市場に見られるミネラルウォーター類の性状について. 日本食生活学会誌 1999; 10: 34-48
 17. (一般社団法人) 日本ミネラルウォーター協会: ミネラルウォーター類(容器入り飲用水)の品質表示ガイドライン
(<http://minekyo.net/files/lib/1/27/201506041456502355.pdf>) (2016年10月5日時点) .

18. 佐々木 弘子, 原 千晶, 菅原 龍幸: 日本の市場にみられるミネラルウォーター類の性状について (2) . 日本食生活学会誌 2011; 21: 26-37
19. EFSA: (European Food Safety Authority): Scientific Opinion. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Parma, Italy. The EFSA Journal 2015;13(5):4101.2015a. 2015a
20. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ. 2013
21. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カード.
22. 化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012 年版. 2012
23. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 (平成 26 年 3 月) . 2014a
(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>) (2016 年 3 月 25 日時点) .
24. (一般社団法人) 日本ミネラルウォーター協会: Q&A. 2016
(<http://minekyo.net/publics/index/7/>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
25. 上代 淑人: カルシウム代謝を調節するホルモン: ハーパー・生化学, 原書 21 版, (株) 丸善, 1988; pp.545-547. 1988
26. Blaine J, Chonchol M, and Levi M: Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257-1272
27. SCF: (Scientific Committee on Food):Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003. 2003
28. McCormick C C: Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. J Nutr 2002; 132: 3428-3430
29. Heaney R P: Protein and calcium: antagonists or synergists? Am J Clin Nutr 2002; 75: 609-610
30. FAO/WHO: (WHO and FAO).Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 2004. 2004
31. 食品安全委員会: 添加物評価書 炭酸カルシウム 2016 年 9 月. 2016
32. Heaney R P, Smith K T, Recker R R, and Hinders S M: Meal effects on calcium absorption. Am J Clin Nutr 1989; 49: 372-376
33. Cai J, Zhang Q, Wastney M E, and Weaver C M: Calcium

- bioavailability and kinetics of calcium ascorbate and calcium acetate in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 40-45
34. 上西 一弘, 石田 裕美, 五島 孜郎, 福岡 秀興, 江澤 郁子, 白木 正孝, 他: 日常食摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納. *日本骨粗鬆症学会雑誌* vol.11, No.2, 2003, ; p69-71. 2003
 35. Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, Du X, Ma G, Foo L H, et al.: Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 167-172
 36. Charles P, Jensen F T, Mosekilde L, and Hansen H H: Calcium metabolism evaluated by ⁴⁷Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65: 415-422
 37. Charles P, Eriksen E F, Hasling C, Sondergard K, and Mosekilde L: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 266s-273s
 38. Gueguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 119s-136s
 39. 川原 修一: マウスおよびラットに対する生石灰の急性経口毒性の調査. *Gypsum & Lime* 1992; 241: 23-24
 40. 赤塚 謙一, 橋本 孝雄, 竹内 幸一: メゾ酒石酸カルシウムの薬理学的研究 (第1報) 急性および亜急性毒性試験. *応用薬理* 1977; 14: 963-975
 41. Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands: Calcium Carbonate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Health Council of the Netherlands, No. 2000/15OSH/061, 3 March 2003. 2003
 42. EFSA: (European Food Safety Authority): 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. 2011
 43. Smyth H F, Jr., Carpenter C P, Weil C S, Pozzani U C, Striegel J A, and Nycum J S: Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969; 30: 470-476
 44. LSRO/FASEB: (Life Sciences Research Office. Federation of American Societies for Experimental Biology) : Evaluation of the health aspects of calcium oxide and calcium hydroxide as food ingredients: 1975 (Calcium oxide) 1975

45. Sarabia M I, Zubillaga M, Salgueiro J, Lysionek A, De Paoli T, Hager A, et al.: Bioavailability, biodistribution and toxicity of biocal TM a new calcium source. Comparative studies in rats. *Nutrition Research* 1999; 19: 1223-1231
46. Penman I D, Liang Q L, Bode J, Eastwood M A, and Arends M J: Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic epithelium. *J Clin Pathol* 2000; 53: 302-307
47. Puerro Vicente M, Hernandez Garcia R, and Amaya Aleixandre de Artinano M: Comparative study of different methods of inducing acute and chronic hypercalcemia in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15: 281-290
48. 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: 469-474
49. EFSA: (European Food Safety Authority): Scientific Opinion of the Panel on Food additives: Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with food (AFC) on a request from the Commission on Calcium citrate malate as source for calcium intended for use in foods for Particular Nutritional Uses (PARNUTS) and in foods for the general population (including food supplements). *The EFSA Journal* 2007; 612: 1-24. 2007
50. Bogden J D, Gertner S B, Kemp F W, McLeod R, Bruening K S, and Chung H R: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. *J Nutr* 1991; 121: 718-728
51. Bogden J D, Gertner S B, Christakos S, Kemp F W, Yang Z, Katz S R, et al.: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr* 1992; 122: 1351-1360
52. Pamukcu A M, Yalciner S, and Bryan G T: Inhibition of carcinogenic effect of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) by various chemicals. *Cancer* 1977; 40: 2450-2454
53. Hall D D, Cromwell G L, and Stahly T S: Effects of dietary calcium, phosphorus, calcium: phosphorus ratio and vitamin K on performance, bone strength and blood clotting status of pigs. *J Anim Sci* 1991; 69: 646-655
54. Zawada E T, Jr., TerWee J A, and McClung D E: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. *Hypertension*

- 1986; 8: 975-982
55. Cohen S M, Ellwein L B, Okamura T, Masui T, Johansson S L, Smith R A, et al.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res* 1991; 51: 1766-1777
 56. Dunham L J, Muir C S, and Hamner J E, 3rd: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-593
 57. Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55: 129-133
 58. Richards M B and Greig W A: 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: 265-280
 59. OECD SIDS: SIDS initial assessment report for 17th SIAM, Calcium sulfate, dehydrate, (Arona, Italy, 11-14 November 2003), UNEP Publications. 2003
 60. Bogden J D, Kemp F W, 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
 61. Shackelford M E, Collins T F, Welsh J J, Black T N, Ames M J, Chi R K, et al.: Foetal development in rats fed AIN-76A diets supplemented with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1993; 31: 953-961
 62. Shackelford M E, Collins T F, Black T N, Ames M J, Dolan S, Sheikh N S, et al.: Mineral interactions in rats fed AIN-76A diets with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 255-263
 63. Lai A, Kiyomi-Ito M, Komatsu K, and 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: 285-295
 64. Corbellini C N, Krook L, Nathanielsz P W, and Kallfelz F A: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 37-45
 65. Litton Bionetics, Inc: Prepared for FDA : Mutagenic evaluation of compound FDA 73-41, calcium oxide : National Technical Information

- Service (NTIS) PB-245 480, April 1975 (Contract 223-74-2104) . 1975
66. 石館 基: II. 試験データ ; 微生物を用いる変異原性試験データ集. 1991
 67. 石館 基, 吉川 邦衛, 祖父尼 俊雄: I. 食品添加物の変異原性試験成績 : 季刊変異原と毒性第 12 集 ,1980 ; p82-90. 1980
 68. 石館 基, 祖父尼 俊雄, 吉川 邦衛: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その 5) : トキシコロジーフォーラム,vol7 (6) 634-643,1984. 1984
 69. 祖父尼 俊雄: 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版. 1998
 70. IOM: IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145. 1997
 71. Bullimore D W and Miloszewski K J: Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response? Postgrad Med J 1987; 63: 789-792
 72. Carroll P R and Clark O H: Milk alkali syndrome. Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism? Ann Surg 1983; 197: 427-433
 73. Hart M, Windle J, McHale M, and Grissom R: Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. Nebr Med J 1982; 67: 128-130
 74. Kallmeyer J C and Funston M R: The milk-alkali syndrome. A case report. S Afr Med J 1983; 64: 287-288
 75. Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer F B, and Hoffman A R: Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. Arch Intern Med 1986; 146: 1965-1968
 76. Kleinman G E, Rodriquez H, Good M C, and Caudle M R: Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome): successful treatment with hemodialysis. Obstet Gynecol 1991; 78: 496-499
 77. Lin S H, Lin Y F, and Shieh S D: Milk-alkali syndrome in an aged patient with osteoporosis and fractures. Nephron 1996; 73: 496-497
 78. Schuman C A and Jones H W, 3rd: The 'milk-alkali' syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. Q J Med 1985; 55: 119-126
 79. IOM: IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference

- Intakes for Vitamin D and Calcium, 6. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 403-456. 2011
80. Javed R A, Rafiq M A, Marrero K, and Vieira J: Milk-alkali syndrome: a reverberation of the past. *Singapore Med J* 2007; 48: 359-360
 81. Nabhan F A, Sizemore G W, and Camacho P M: Milk-alkali syndrome from ingestion of calcium carbonate in a patient with hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2004; 10: 372-375
 82. Caruso J B, Patel R M, Julka K, and Parish D C: Health-behavior induced disease: return of the milk-alkali syndrome. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1053-1055
 83. Gordon M V, McMahon L P, and Hamblin P S: Life-threatening milk-alkali syndrome resulting from antacid ingestion during pregnancy. *Med J Aust* 2005; 182: 350-351
 84. Shah B K, Gowda S, Prabhu H, Vieira J, and Mahaseth H C: Modern milk alkali syndrome--a preventable serious condition. *N Z Med J* 2007; 120: U2734
 85. Kaklamanos M and Perros P: Milk alkali syndrome without the milk. *Bmj* 2007; 335: 397-398
 86. 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 J* 2009; 2: 8198
 87. Ulett K, Wells B, and Centor R: Hypercalcemia and acute renal failure in milk-alkali syndrome: a case report. *J Hosp Med* 2010; 5: E18-20
 88. Irtiza-Ali A, Waldek S, Lamerton E, Pennell A, and Kalra P A: Milk alkali syndrome associated with excessive ingestion of Rennie: case reports. *J Ren Care* 2008; 34: 64-67
 89. Jousten E and Guffens P: Milk-alkali syndrome caused by ingestion of antacid tablets. *Acta Clin Belg* 2008; 63: 103-106
 90. Bailey C S, Weiner J J, Gibby O M, and Penney M D: Excessive calcium ingestion leading to milk-alkali syndrome. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 527-529
 91. Waked A, Geara A, and El-Imad B: Hypercalcemia, metabolic alkalosis and renal failure secondary to calcium bicarbonate intake for osteoporosis prevention--'modern' milk alkali syndrome: a case

- report. *Cases J* 2009; 2: 6188
92. Almusawi A, Alhawaj S, Al-Mousawi M, and Dashti T: No more milk in milk-alkali syndrome: a case report. *Oman Med J* 2012; 27: 413-414
 93. Kashouty R, Yono N, and Al Samara M: Status epilepticus secondary to milk-alkali syndrome induced by hypercalcemia (oral antacids). *Seizure* 2011; 20: 659-661
 94. Swaminathan K: A hidden history of heartburn: The milk-alkali syndrome. *Indian J Pharmacol* 2011; 43: 78-79
 95. Medarov B I: Milk-alkali syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 261-267
 96. Jackson R D, LaCroix A Z, Gass M, Wallace R B, Robbins J, Lewis C E, et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-683
 97. Bolland M J, Barber P A, Doughty R N, Mason B, Horne A, Ames R, et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *Bmj* 2008; 336: 262-266
 98. Lewis J R, Calver J, Zhu K, Flicker L, and Prince R L: 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: 35-41
 99. Spence L A and Weaver C M: Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013; 71: 15-22
 100. Bolland M J, Avenell A, Baron J A, Grey A, MacLennan G S, Gamble G D, et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010; 341: c3691
 101. LaCroix A Z, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley J A, Cummings S R, 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; 64: 559-567
 102. Bolland M J, Grey A, Avenell A, Gamble G D, and Reid I R: Calcium supplements with 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: d2040
 103. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N C, Greenland P, et al.:

- Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-854
104. NIH: (National Institute of Health): Office of the dietary supplements national institute of health: Dietary Supplement Fact Sheet: calcium, reviewed: Nov 21, 2013, <http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium/#en1>. 2013
 105. Curhan G C, Willett W C, Rimm E B, and Stampfer M J: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838
 106. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer M J, and Willett W C: A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 203-210
 107. Giovannucci E, Rimm E B, Wolk A, Ascherio A, Stampfer M J, Colditz G A, et al.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442-447
 108. Rodriguez C, McCullough M L, Mondul A M, Jacobs E J, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci E L, 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
 109. Aune D, Navarro Rosenblatt D A, Chan D S, Vieira A R, Vieira R, Greenwood D C, et al.: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 87-117
 110. Schuurman A G, van den Brandt P A, Dorant E, and Goldbohm R A: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999; 80: 1107-1113
 111. Chan J M, Stampfer M J, Ma J, Gann P H, Gaziano J M, and Giovannucci E L: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-554
 112. Tseng M, Breslow R A, Graubard B I, and Ziegler R G: 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: 1147-1154
 113. 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 en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-545
114. Mitrou P N, Albanes D, Weinstein S J, Pietinen P, Taylor P R, Virtamo J, et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120: 2466-2473
 115. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, and Tsugane A S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 930-937
 116. WCRF/AICR: (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. 2007
 117. Gao X, LaValley M P, and Tucker K L: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-1777
 118. Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming 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
 119. Wang L, Manson J E, Song Y, and Sesso H D: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315-323
 120. Bostick R M, Kushi L H, Wu Y, Meyer K A, Sellers T A, and Folsom A R: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 151-161
 121. Weng L C, Yeh W T, Bai C H, Chen H J, Chuang S Y, Chang H Y, et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? *Stroke* 2008; 39: 3152-3158
 122. 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: 20-26
 123. 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: 2449-2456
124. Larsson S C, Virtanen M J, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D, et al.: Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168: 459-465
 125. Ames S K, Gorham B M, and Abrams S A: Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 44-48
 126. Yan L, Prentice A, Dibba B, Jarjou L M, Stirling D M, and Fairweather-Tait S: The effect of long-term calcium supplementation on indices of iron, zinc and magnesium status in lactating Gambian women. *Br J Nutr* 1996; 76: 821-831
 127. Ilich-Ernst J Z, McKenna A A, Badenhop N E, Clairmont A C, Andon M B, Nahhas R W, et al.: Iron status, menarche, and calcium supplementation in adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 880-887
 128. Minihane A M and Fairweather-Tait S J: Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 96-102
 129. van de Vijver L P, Kardinaal A F, Charzewska J, Rotily M, Charles P, Maggiolini M, et al.: Calcium intake is weakly but consistently negatively associated with iron status in girls and women in six European countries. *J Nutr* 1999; 129: 963-968
 130. Lynch S R: The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev* 2000; 13: 141-158
 131. Wood R J and Zheng J J: High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1803-1809
 132. Krachler M and Shotyk W: Trace and ultratrace metals in bottled waters: survey of sources worldwide and comparison with refillable metal bottles. *Sci Total Environ* 2009; 407: 1089-1096
 133. Misund A, Frengstad B, Siewers U, and Reimann C: Variation of 66 elements in European bottled mineral waters. *Sci Total Environ* 1999; 243-244: 21-41
 134. Birke M, Rauch U, Harazim B, Lorenz H, and Glatte W: Major and

- trace elements in German bottled water, their regional distribution, and accordance with national and international standards. *Journal of Geochemical Exploration* 2010; 107: 245-271
135. Cicchella D, Albanese S, De Vivo B, Dinelli E, Giaccio L, Lima A, et al.: Trace elements and ions in Italian bottled mineral waters: Identification of anomalous values and human health related effects. *Journal of Geochemical Exploration* 2010; 107: 336-349
136. Dabeka R W, Conacher H B, Lawrence J F, Newsome W H, McKenzie A, Wagner H P, et al.: Survey of bottled drinking waters sold in Canada for chlorate, bromide, bromate, lead, cadmium and other trace elements. *Food Addit Contam* 2002; 19: 721-732
137. Peh Z, Šorša A, and Halamić J: Composition and variation of major and trace elements in Croatian bottled waters. *Journal of Geochemical Exploration* 2010; 107: 227-237
138. 厚生労働省: 平成 26 年国民健康・栄養調査報告. 平成 28 年 3 月. 2016b (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
139. 厚生労働省: 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要. 平成 24 年 1 月. 2012a (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf>) (2016 年 12 月 5 日時点) .
140. 厚生労働省: 平成 23 年国民健康・栄養調査結果の概要. 平成 24 年 12 月. 2012b (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st-att/2r9852000002q1wo.pdf>) (2016 年 12 月 5 日時点) .
141. 厚生労働省: 平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果. 特別集計 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h22.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
142. 消費者庁: 食品表示基準 (平成 27 年内閣府令第 10 号) . 2015 (http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150320_kijyun.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
143. 消費者庁: 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 号消費者庁次長通知) (平成 28 年 9 月 30 日消食表第 609 号一部改正) 別添 4 (<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin1512.pdf>) (2016 年 11 月 4 日時点) . 2016

144. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治, 他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の水質リスク管理に関する総合的研究—寄与率分科会—. 平成 24 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業. 2013
145. IARC: (International Agency for Research on Cancer). List of classifications, Volumes 1-116. Last update: 16 September 2016. 2016 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
146. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) : EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS : Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive : 1986. 1986
147. CRN: (Council for Responsible Nutrition). Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. 2014 (<http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
148. EFSA: (European Food Safety Authority): 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. 2012
149. EVM: (Expert Group on Vitamins and Minerals). UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273. 2003
150. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準 (平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 199 号) . 2015b (http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=ourei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3) (2016 年 9 月 21 日時点) .
151. EFSA: (European Food Safety Authority): Scientific Opinion. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Parma, Italy. The EFSA Journal 2015;13(7):4186. 2015b
152. 食品安全委員会: 添加物評価書 リン酸一水素マグネシウム 2012 年 3 月. 2012

153. Altura B M: Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. *Magnes Trace Elem* 1991-92; 10: 167-171
154. 高折 修二, 橋本 敬太郎, 赤池 昭紀, 石井 邦雄: グッドマン・ギルマン薬理書 (下) 薬物治療の基礎と臨床第 12 版. 第 VI 編 胃腸機能に關与する薬物, 廣川書店. 2013: 1706-1715
155. Fine K D, Santa Ana C A, Porter J L, and Fordtran J S: Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest* 1991a; 88: 396-402
156. Hardwick L L, Jones M R, Brautbar N, and Lee D B: Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr* 1991; 121: 13-23
157. Elin R J: Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33: 1965-1970
158. NRC: (National Research Council): Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals: Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, 2000. 2000
159. Verhas M, de la Gueronniere V, Grognet J M, Paternot J, Hermanne A, Van den Winkel P, et al.: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 442-447
160. Sabatier M, Arnaud M J, Kastenmayer P, Rytz A, and Barclay D V: Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 65-71
161. Nakamura E, Tai H, Uozumi Y, Nakagawa K, and Matsui T: Magnesium absorption from mineral water decreases with increasing quantities of magnesium per serving in rats. *Nutr Res* 2012; 32: 59-65
162. SCF: (Scientific Committee on Food): Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of magnesium, 11 October 2001. 2001
163. Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas J L, and Grognet J M: Use of the stable isotopes technique to evaluate the bioavailability of a pharmaceutical form of magnesium in man. *Pharm Res* 1998; 15: 347-351
164. 鈴木 一正, 西牟田 守: 日本人青年女子におけるマグネシウムの出納. 聖徳栄養短期大学紀要 1984; 15: 43-48
165. 神谷 保男: マグネシウム代謝に関する研究. 第 2 編 幼児の平常の Mg

- 代謝について. 栄養と食糧 1956; 9: 112-118
166. Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res* 2001; 14: 257-262
 167. 食品安全委員会: 添加物評価書 ステアリン酸マグネシウム 2016年9月. 2016
 168. Fine K D, Santa Ana C A, and Fordtran J S: Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991b; 324: 1012-1017
 169. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) : Safety evaluation of certain food additives and contaminants : Prepared by the eightieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) : 2015. 2015
 170. 食品添加物公定書解説書: ステアリン酸マグネシウム : 食品添加物公定書解説書第8版 2007 ; D-1004 - D-1008. 2007
 171. Tanaka H, Hagiwara A, Kurata Y, Ogiso T, Futakuchi M, and Ito N: Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F1 mice. *Toxicol Lett* 1994; 73: 25-32
 172. Kurata Y, Tamano S, Shibata M A, Hagiwara A, Fukushima S, and Ito N: Lack of carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 559-563
 173. 瀧澤 保, 安原 加壽雄, 三森 国敏, 小野寺 博志, 糺谷 高敏, 田村 啓, 他: 塩化マグネシウムの F344 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験. *国立衛生報* 2000; 118: 63-70
 174. 株式会社 DIMS 医科学研究所: 平成 19 年度国際的に汎用されている添加物の指定に向けた試験及び食品添加物等の安全性に関する試験 リン酸一水素マグネシウムに関する 90 日間反復投与毒性試験. 2007
 175. Sondergaard D, Meyer O, and Wurtzen G: Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study. *Toxicology* 1980; 17: 51-55
 176. Knudsen I and Meyer O A: Note on the use of a semisynthetic diet for SPF rodents in toxicological experiments. *Toxicology* 1975; 4: 203-206
 177. 宇佐美誠, 酒見和枝, 津田充宥, 大野泰雄: 塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験. *衛生試験所報告* 1996; 114: 16-20
 178. Gottschewski V: Kann die Tragersubstanz von Wirkstoffen in Dragees eine teratogene Wirkung haben ? *Arzneim Forsch* 1967; 17: 1100-1103
 179. Cosmetic Ingredient Review: Final Report of the Safety Assessment of Lithium Stearate, Aluminum Distearate, Aluminum Stearate, Aluminum Tristearate, Ammonium Stearate, Calcium Stearate,

- Magnesium Stearate, Potassium Stearate, Sodium Stearate, and Zinc Stearate. *Cosmetic Ingredient Review, Int. J. Toxicol.* 1982; 1: 143-7. 1982
180. Saigoh K: 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験結果 (2001年5月15日) . 2001a
 181. 石館 基, 祖父尼 俊雄, 吉川 邦衛: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その3): 季刊変異原と毒性, vol5 (6) 579-587, 1982. 1982
 182. 小熊 義宏, 横田 二三夫, 井上 勲, 島村 和位: 硫酸マグネシウムの変異原性試験—細菌を用いる復帰突然変異試験および哺乳類細胞を用いる染色体異常試験—. *The Journal of Toxicological Sciences* 1998; 23, Supplement 1: 81-90
 183. 石館 基, 吉川 邦衛, 祖父尼 俊雄: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その4): トキシコロジフォーラム, vol6 (6) 671-678, 1983. 1983
 184. LSRO/FASEB: (Life Sciences Research Office. Federation of American Societies for Experimental Biology) : Evaluation of the Health Aspects of Magnesium Salts as Food Ingredients, Contact No. FDA 223-75-2004. 1976
 185. 食品安全委員会: 添加物評価書 ケイ酸マグネシウム 2010年1月. 2010
 186. 蜂谷 紀之: 化学物質の遺伝子毒性に関する安全性評価のための各種短期試験による研究. *秋田医学* 1987; 14: 269-292
 187. Saigoh K: 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果 (2001年5月15日) . 2001b
 188. Saigoh K: 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験結果 (2001年5月15日) . 2001c
 189. BIBRA International Ltd: Toxicity Profile, Magnesium Hydroxide. 1993
 190. Alison L H and Bulugahapitiya D: Laxative induced magnesium poisoning in a 6 week old infant. *Bmj* 1990; 300: 125
 191. Sang W: Case of accidental poisoning with epsom salts (sulphate of magnesium) *The Lancet* 1891; 138.3558: 1037
 192. Marken P A, Weart C W, Carson D S, Gums J G, and Lopes-Virella M F: Effects of magnesium oxide on the lipid profile of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1989; 77: 37-42
 193. Ricci J M, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, and O'Sullivan M J: Oral

- tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603-610
194. Bashir Y, Sneddon J F, Staunton H A, Haywood G A, Simpson I A, McKenna W J, et al.: Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1156-1162
195. Stendig-Lindberg G, Tepper R, and Leichter I: Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993; 6: 155-163
196. Zemel P C, Zemel M B, Urberg M, Douglas F L, Geiser R, and Sowers J R: Metabolic and hemodynamic effects of magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 665-669
197. Bohmer T, Roseth A, Holm H, Weberg-Teigen S, and Wahl L: Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. *Magnes Trace Elem* 1990; 9: 272-278
198. 国立健康・栄養研究所: 栄養摂取状況調査の進め方—平成 23 年度 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査技術研修セミナー. 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学研究部 国民健康・栄養調査研究室
(<http://www0.nih.go.jp/eiken/chosa/pdf/20111007-5.pdf>) (2017 年 2 月 9 日時点) . 2011
199. EFSA: (European Food Safety Authority). Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006 (http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
200. 食品安全委員会: 添加物評価書 水酸化マグネシウム 2007 年 11 月. 2007