

平成24年3月28日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

酢酸カルシウムの食品健康影響評価に係る資料の提出について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第5号にて評価を依頼した酢酸カルシウムにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。

なお、本資料は、平成24年3月1日付け府食第220号により示された「JECFAの安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物（国際汎用香料を除く。）についての食品健康影響評価依頼をするために必要な資料に関するガイダンス」に基づいたものであることを申し添えます。



酢酸カルシウム 指定のための検討報告書

厚生労働省医薬食品局
食品全部基準審査課

2012年3月

目 次

1.	酢酸カルシウムの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格案	4
1)	物理化学的性質	4
(1)	名称	4
(2)	化学式及び分子量	4
(3)	性状及び性質	4
(4)	製造方法	4
(5)	安定性	4
2)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	4
(1)	成分規格案	4
(2)	他の規格との対比表	6
(3)	成分規格案設定の根拠	6
3)	食品中の分析	7
4.	有効性及び必要性	8
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	8
2)	食品中での安定性	8
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	8
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	9

6.	安全性	14
1)	単回投与毒性試験	14
2)	反復投与毒性試験	15
3)	変異原性	15
4)	発がん性	16
5)	生殖発生毒性試験	17
6)	一般薬理試験	20
7)	ヒトについての知見	20
7.	国際委員会などにおける安全性評価	21
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価	21
2)	米国 FDA における評価	21
3)	欧州連合における評価	21
8.	安全性評価と ADI の試算	22
9.	一日推定摂取量	23
10.	使用基準案	25
別紙	食物からの過剰なカルシウム摂取によるヒトにおける有害な健康影響につ いての報告	26

引用文献一覧

1. 酢酸カルシウムの指定の必要性

酢酸カルシウムは、食品加工時の pH 調整剤、固形化剤 (firming agent)、安定剤、保存料として、広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1973 年第 17 回会合において酢酸カルシウムはカルシウム塩の一つとして、GMP の管理下で ADI を「限定しない」(ADI not limited) と評価している (文献 1、2、3)。

一方、米国においては、酢酸カルシウムは GRAS 確認物質 (一般に安全と認められる物質と確認: § 184.1210) であり、固形化剤、pH 調整剤、加工助剤、金属イオン封鎖剤などとして GMP 管理の下で使用が認められている (文献 5)。

欧州連合では、酢酸カルシウムは一般食品に必要量の使用が認められており (E 263)、また、健康な乳幼児と小児の離乳食の pH 調整剤として使用が認められている (文献 7)。

一方、わが国において酢酸カルシウムは未指定添加物であるために食品の製造加工への使用が禁止されており、また、これを使用した加工食品等は海外からの輸入が禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定に向けて検討していく方針を示している。

酢酸カルシウムは前述のように国際的に安全性が評価され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会においては、上記の方針に従い酢酸カルシウムは指定対象の検討品目とされた。

以上により酢酸カルシウムについても国際的整合性を図るために、食品添加物として指定の可否を検討する必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯 (文献 31)

酢酸カルシウムを構成する酢酸、カルシウムは人体ならびに食品の常在成分である。酢酸カルシウムは食品添加物として用いられる酢酸のカルシウム塩である。酢酸カルシウムは、水溶性が高く、pH 緩衝作用があることから食品の pH 調整剤として、また、カルシウムの食品組織の保持強化・安定化作用を利用して固形化剤として、さらに、酢酸には制菌、防かび作用があることから保存料（日持ち向上剤）として、欧米では古くから、単独若しくは酸類との併用で嗜好食品類を中心に加工食品の製造に用いられている。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

酢酸カルシウムは FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 第 7 回会合 (1963 年) において始めて議題に上った後、第 17 回会合 (1973 年) において食品加工に使用される pH 調整剤、固形化剤、保存料として使用される場合、ADI 「限定しない」 (ADI not limited) とされた (文献 1、2、3)。

(2) 米国における使用

酢酸カルシウムは、米国において、FDA の委託を受けて生物実験科学連合 (FASEB) の生命科学部 (LSRO) が組織した GRAS 物質評価委員会 (Select Committee on GRAS Substances) による GRAS 物質の安全性評価の一環として調査検討がなされた結果、「酢酸カルシウムは、食品への直接若しくは間接添加物として、現在使用されている、又は将来使用されることが予想される水準で使用された場合、公衆に危害を及ぼすおそれがあると推定する合理的な根拠を示す証拠は入手可能な情報からは無い」との結論を含む報告書が 1975 年に発表された (文献 31)。この報告書を基に、酢酸カルシウムは、GRAS 物質であることが確認され (§ 184.1185)、食品の固形化剤、pH 調整剤、加工助剤、金属イオン封鎖剤 (sequestrant)、若しくは、増粘安定化剤として GMP (後記) の下で一般食品への使用が認められている (文献 5)。また、GMP 使用による食品中の最高使用量は以下のように規定されている: ベーク食品 (パン、焼菓子など) 0.2%、チーズ類 0.02%、ゼラチン・プディング・フィリング 0.2%、甘味ソース・トッピング・シロップ 0.15%、その他食品 0.0001%。

適正製造規範 (GMP) (文献 32)

- ① 食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。
- ② 食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。

1 ③ 使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品
2 医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロット
3 が食品の使用目的に合致する純度があるか、また、意図した目的に使用した場合一般に
4 安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示す。

5 成分規格はFood Chemicals Codex 規格に従う（文献6）。

6 使用量の報告として下記内容のNAS/NRC 調査報告書（1989）がある（文献17）：

7 1975年 129,000 ポンド（58.51 トン、:0.67 mg/人/日）；1982年 235,000 ポンド（106.5 ト
8 ン、:1.21 mg/人/日）；1987年 177,000 ポンド（80.28 トン、:0.912 mg/人/日）。

9 食事調査等にもとづく年齢別摂取量調査（NRC, 1972年）において酢酸カルシウムの0-5ヶ
10 月齢、6-11ヶ月齢、12-23ヶ月齢、2-65歳の一日当たりの摂取量は（実態よりかなり大きめ
11 の推定値）、それぞれ、1、3、2、1 mg/kg 体重と報告されている（文献31）。

12 13 (3) 欧州連合

14 欧州連合において酢酸カルシウム(E 263)は、一般食品に、防かび、ねと防止剤（パンなど
15 の糸引きの防止）、安定剤、pH調整剤などとして必要量使用することができる（文献7）。また、
16 乳児、小児用の離乳食品にもpH調整の目的で使用することが認められている（文献7）。

17

3. 物理化学的性質及び成分規格案

1) 物理化学的性質等 (文献4、6、9、15、19、20)

(1) 名称

酢酸カルシウム (Calcium acetate)

無水物 (CAS 番号 62-54-4)、1 水和物 (CAS 番号 5743-26-0) のほかに 2 水和物 (指定対照外) がある。

(2) 化学式及び分子量

無水物の化学式: $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, 分子量 158.17

(3) 性状及び性質

無水物は白色粉末でにおいはないか僅かに酢酸のにおいがする。水に溶けやすい (溶解度 34.73 g/100 mL, 20°C)、エチルアルコール、アセトン、ベンゼンに難溶。吸湿性が高い。

1 水和物は不定形 (無色の針状結晶, 顆粒又は粉末) でにおいはないか僅かに酢酸のにおいがする。水に溶けやすくエチルアルコールに難溶。0.2 モル水溶液の pH は 7.6。150°C 以下では水和水は離れない。

2 水和物は無色の針状結晶で空気中に放置すると水分を失い 1 水和物になる (2 水和物は指定の対象外ではあるが参考情報として記載する)。

(4) 製造方法

水酸化カルシウム水溶液に酢酸を加え蒸発乾固して得られる。熱水溶液から 1 水和物が、冷水溶液から 2 水和物が、100°C で乾燥すると無水物が生じる。

(5) 安定性

1 水和物は安定に保存できる。無水物は吸湿性が高い。

2) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠

(1) 成分規格案

酢酸カルシウム
Calcium Acetate

無水物 $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$ 分子量: 158.17

1 水和物 $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 分子量: 176.18

水和物 $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ $x < 1$

CAS [62-54-4]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

含量 本品を乾燥したものは、酢酸カルシウム ($C_4H_6CaO_4$) 98.0%以上を含む。

性状 本品の無水物は、白色で吸湿性の軽い結晶で、においがいい、わずかに酢酸のにおいがする。本品の1水和物は、無色の針状結晶、顆粒、又は粉末である。

確認試験 本品は、酢酸塩及びカルシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 水不溶物 0.30%以下

あらかじめガラスろ過器 (1G3) を $110^{\circ}C$ で 30 分間乾燥し、デシケーター中で放冷した後、質量を精密に量る。本品 10.00 g を量り、熱湯 100 mL に溶かす。先のガラスろ過器で温時吸引ろ過し、残留物を熱湯でよく洗い、ガラスろ過器とともに $105^{\circ}C$ で 2 時間乾燥し、デシケーター中で放冷した後、質量を精密に量る。

(2) 液性 pH 6.0~9.0 (1.0 g, 水 10 mL)

(3) 鉛 Pb として $2.0 \mu g/g$ 以下

本品 5.0 g を量り、硝酸 (1→150) を加えて溶かし、更に硝酸 (1→150) を加えて 10 mL とし、検液とする。比較液は、鉛標準液 1.0 mL に硝酸 (1→150) を加えて 10 mL とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(4) ギ酸及び易酸化物 本品 1.00g を水 5 mL に溶かす。0.1 mol/L ニクロム酸カリウム溶液 2.5 mL 及び硫酸 6 mL を加え、1 分間放置する。水 20 mL を加え、 $15^{\circ}C$ まで冷却後ヨウ化カリウム試液 1 mL を加えるとき、直ちに薄黄色又は茶色の色が付かない。

(5) アルデヒド

本品 2.00g を水 10 mL に溶かす。

乾燥減量 1 水和物 11.0%以下 ($155^{\circ}C$, 恒量)

定量法 本品約 0.3g を精密に量り、塩酸(1→ 4)2 mL を加えた水 150 mL に溶かし、攪拌しながら 0.05 mol/L EDTA 溶液で滴定する。約 15 L を加えた後、水酸化ナトリウム溶液(1 → 25) 15 mL 及びヒドロキシナフトールブルー-0.3 g を加え、更に滴定を続ける。終点は、液の紅色が青に変わるときとする。

$0.05 \text{ mol/L EDTA 溶液 } 1 \text{ mL} = 7.909 \text{ mg } C_4H_6CaO_4$

(試薬)

ヒドロキシナフトールブルー : disodium salt of 1-(2-naphtholazo-3,6-disulfonic acid) 本品は青色の結晶で、水によく溶ける。本品の溶液は、pH12~13 でカルシウムイオンの存在下紅色を呈し、EDTA が過剰に存在すると青色を呈する。

1 (2) 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA (文献4)	FCC (文献6)	EU (文献8)
含量	乾燥物 98.0%以上	乾燥物 98.0%以上	乾燥物 99.0%以上	
確認試験				
酢酸塩の反応	採用	採用	採用	採用
カルシウム塩の反応	採用	採用	採用	採用
純度試験				
水不溶物	0.30%以下	0.3%以下	規定無し	0.3%以下
液性	pH6.0~pH9.0 (10倍)	pH6~pH9 (10倍)	規定無し	pH6.0~pH9.0 (10倍)
重金属	規定無し	規定無し	規定無し	10 mg/kg 以下
鉛	2.0 μ g/g 以下	2 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	5 mg/kg 以下
水銀	規定無し	規定無し	規定無し	1 mg/kg 以下
ヒ素	規定無し	規定無し	規定無し	As として 3mg/kg 以下
ギ酸及び易酸化物	規定有り	規定有り	規定無し	ギ酸として 1,000 mg/kg 以下
塩化物	規定無し	規定無し	0.05%以下	規定無し
フッ化物	規定無し	規定無し	0.005%以下	規定無し
硫酸塩	規定無し	規定無し	0.1%以下	規定無し
乾燥減量	1 水和物 11.0%以下	1 水和物 11.0%以下	(水分)7.0%以下	1 水和物 11.0%以下

2

3 (3) 成分規格案設定の根拠

4 酢酸カルシウムの規格は、JECFA の規格と FCC の規格でかなり異なっている。

5 本規格案は、ほぼ JECFA 規格に倣った。

6 規格の対象とする化合物であるが、JECFA では無水物、1 水和物及び 1 個以上の水分子が水和した水和物の 3 種を挙げている。FCC は無水物のみ、EU は無水物と 1 水和物を対象としている。本規格では、無水物と 1 水和物を対象とした。

9 確認試験では、カルシウム塩及び酢酸塩の確認は、ここに挙げたすべての規格で採用しているので、本規格案にも採用した。JECFA では、他に、溶状を採用しているが、純度試験で、本品が水に溶けることは確認できるので、本規格案には採用しなかった。EU では、液性の測定を確認試験に用いているが、本規格案では、JECFA 同様純度試験の項目とした。

13 重金属、水銀、ヒ素、塩化物、フッ化物、硫酸塩については、JECFA に順じ、本規格案でも

1 採用しなかった。

2 **3) 食品中の分析** (文献 21)

3 食品中の酢酸カルシウムの分析法は、厚生省通知 衛新第 13 号「栄養表示基準における栄
4 養成分等の分析法等について」平成 11 年 4 月 26 日による。

5 すなわち、試料を灰化後塩酸溶液とし、シュウ酸アンモニウム溶液を加えてシュウ酸カルシ
6 ウムとして沈殿させ、硫酸に溶かし、過マンガン酸カリウム溶液で滴定する。

7 必要があれば、カルシウムの量に 3.946 を乗じて酢酸カルシウム ($\text{CaC}_4\text{H}_6\text{O}_4$) の量を算出す
8 る。

9

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較 (文献 31、42、43)

酢酸カルシウムは、弱酸の強塩基塩で pH 緩衝作用があることから食品の酸性度を適正に保つのに有効である。酢酸は細菌、カビ等の生育抑制効果があり、また、特有のフレーバーを有している。従って、酸性食品への使用若しくは他の酸との併用使用により酢酸カルシウムから酢酸が遊離し、これらの効果も併せ持つと考えられる。一方、カルシウムは酸化数 2 のイオン化合物を作りやすい元素で、食品の組織、形状の保持や強化に役立ち、また、ミネラルとしての生体必須栄養素である。有機酸のカルシウム塩は水に溶けない物質が多いが、酢酸カルシウムは水に溶け易く取り扱いが便利である。以上のように本物質は食品加工に使い易く、多様な機能を合わせ持つことから、欧米において、pH 調整、日持ち向上、食品組織の保持強化・安定化などの目的で嗜好食品を中心に様々な食品に用いられている (例：ゼリー、プディング、チーズケーキミックスなど)。

カルシウムを含む同種目的の添加物には多種類のものがある。即ち、食品の pH 調整目的では指定添加物として水酸化カルシウム (消石灰)、既存添加物として生石灰及び焼成カルシウム (骨焼成カルシウム、貝殻焼成カルシウム、卵殻焼成カルシウムなど) がある。食品組織の保持強化・安定化目的では、指定添加物として、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、硫酸カルシウムがある。また栄養強化目的では、指定添加物として、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、クエン酸カルシウム、乳酸カルシウム、既存添加物として、未焼成カルシウム (貝殻未焼成カルシウム、卵殻未焼成カルシウムなど) 及び焼成カルシウムがある。

2) 食品中での安定性

酢酸カルシウムは中性からアルカリ食品中では安定であるが、酸性食品中では酢酸を遊離すると考えられる。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

酢酸カルシウムは中性付近の緩衝作用のある物質で、酸化還元等の化学反応にはあずからないことから、食品の種々の栄養成分の栄養効果には影響を与えないと考えられる。一方、カルシウム塩として食品に保持されることからカルシウムとしての栄養強化に寄与する。

5. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

カルシウムが消化管から吸収されるためには、可溶性であること、即ち一般的にはイオン化
或いは可溶性の有機化合物と結合していることが必要とされている（文献 12、13）。

酢酸カルシウムは、ヒトにおいて他のカルシウム塩類とほぼ同様に吸収され（吸収率 32 ±
4%）（文献 10）、また、⁴⁵Ca で標識した酢酸カルシウムをラットに経口投与した試験において、
カルシウムの血清中への移行が確認されている（文献 11）。

吸収されたカルシウムは、血液中では、三種の形態即ち、遊離イオン型、タンパク結合型（そ
れぞれ約 45%）及び有機酸との複合型（約 10%）として存在している。そして血液中のイオ
ン化カルシウムは、3 種のホルモン、副甲状腺ホルモン、1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃（
1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、カルシトリオール、活性型ビタミンD₃）及びカル
シトニンの作用によって正常ではごく狭い範囲内に維持されている（文献 13、14）。

（1）吸収

カルシウムが消化管から吸収されるためには、可溶性であること、即ち一般的には、イオン
化或いは可溶性の有機化合物と結合していることが必要とされている（文献 12、13）。水に可
溶であることは吸収に有利であるが、必要条件ではない（文献 12）。非解離性の低分子カルシ
ウム塩は傍細胞経路或いは細胞飲作用によりビタミンD₃に関係なく吸収される（文献 13）。

吸収は 2 つの過程、細胞を経た能動輸送（主として十二指腸及び前空腸）及び受動輸送（小
腸、主として回腸、大腸で少量）の結果である（文献 12）。

能動輸送は、食事の摂取と生体の需要により制御されており、3 つの段階がある。即ち①細
胞膜結合輸送タンパク質とカルシウムチャネルを通して腸細胞の刷子縁からの流入、②カルシ
ウム結合タンパク質「calbindin-D9K」に結合して細胞質内の拡散、③側底膜を通して、電気
化学的勾配に逆らってナトリウムイオンとの交換或いはカルシウムポンプによる細胞外液内
への分泌である。能動輸送は、副甲状腺ホルモンと 1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃を経由し
て制御されている。腎臓での 1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃産生は、血液中のCa²⁺の減少に
よる副甲状腺ホルモンの分泌により刺激を受け、それがカルビンディンの産生をコードしてい
る遺伝子の発現を刺激し、腸からのカルシウムの吸収を増加させる。副甲状腺ホルモンと 1, 25-
ジヒドロキシビタミンD₃は、また腎臓でのカルシウムの再吸収、骨からのカルシウムの再吸
収を促進させる（文献 13）。

受動的拡散は、消化管の細胞間接合部或いは空間を経由して、水、ナトリウム、ブドウ糖と
一緒に電気化学的勾配に沿って流れる。この経路は、カルシウムの濃度勾配に影響を受けるが、
ビタミンDや年齢による影響を受けない。受動拡散は、カルシウムが溶液であることが必要で
ある。早産児を除き、受動拡散によるカルシウムの摂取量は総摂取量の 8～23%程度である（文
献 13）。

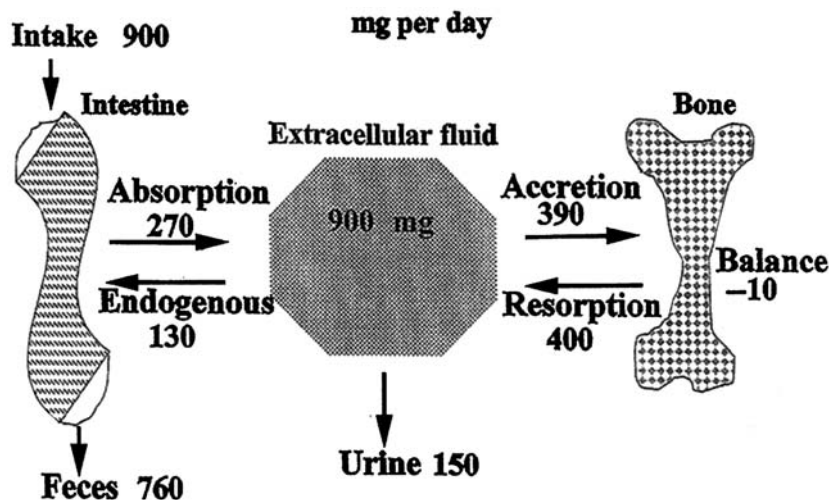
一方、酢酸カルシウムから解離した酢酸は、食事由来の酢酸（食酢、果実等）と共にヒト及

1 び他の動物で効率的に消化管から吸収され、肝臓でアシル CoA 合成酵素の働きにより ATP と
2 CoA の存在下でアセチル CoA になり、炭水化物と脂質代謝の中心的役割を果たす(文献 18、58、
3 59)。

5 (2) 分布・代謝

6 Ca^{2+} は神経筋興奮、分泌過程、血液凝固、膜構築と形質膜輸送、酵素反応、ホルモンや神経
7 伝達物質の放出反応、およびホルモンの細胞内作用などの生理学的、また生化学的に重要な多
8 くの機能を調節する。さらに細胞外液と骨膜の Ca^{2+} とリン酸イオンの適切な濃度が骨の無機化
9 に必要である。これらの反応が正常に行われるように血漿 Ca^{2+} 濃度は厳密な範囲に維持されて
10 いる (Ca^{2+} は大部分の哺乳動物、鳥類、淡水魚では 1.1-1.3 mmol/L)。生体はこの正常範囲か
11 らの大きなずれには対応できない。 Ca^{2+} 濃度の減少あるいは増加は、それぞれ興奮状態—痙攣
12 及び筋麻痺—昏睡を惹き起こし、場合によっては死につながる(文献 14)。主として、副甲状
13 腺ホルモン、1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 とカルシトニンが細胞外液のカルシウム量を調節
14 し、恒常性を維持する。副甲状腺ホルモン (PTH) は、①骨の溶解を促進し Ca^{2+} を細胞外液に
15 移行させ、同時に遊離するリン酸の腎でのクリアランスを高めることから、細胞外液中のカル
16 シウム濃度の増加とリン酸濃度の低下をもたらす、②カルシウムの腎クリアランスや排出を減
17 少させ細胞外液の Ca^{2+} 濃度を上昇させる、③1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 の合成を促進する
18 ことにより腸管からのカルシウム吸収の効率を増大させる(文献 14)

19 人体には約 1 kg のカルシウムが存在し、このうち 99%は骨に局在している。その際、カル
20 シウムはリン酸と共にヒドロキシアパタイト結晶をつくり、無機物質を中心に骨を形成する。
21 骨は動的な組織であり、ストレスに応じて形を変える(文献 14)。即ち骨の細胞には骨を吸収
22 する破骨細胞と骨を作る骨芽細胞とがあり、破骨細胞が古い骨を溶かし(骨吸収)、骨芽細胞
23 がコラーゲン等を骨に分泌し、そこにカルシウムが沈着して新しい骨が生成する(骨形成)。
24 このようにして骨の再構築が絶えず行われている(文献 33)。平衡状態では骨の形成と吸収と
25 のバランスがとれている。大部分の骨のカルシウムは細胞外液カルシウムと自由に交換はでき
26 ない。骨カルシウムの 1%は自由に交換できるプールとして存在し、これは骨膜間隙にある
27 1%のカルシウムと共に Ca^{2+} の混合プールを形成する(文献 14)。ヒト成人では毎年、骨の約
28 0.3%を消失する。即ち、カルシウム平衡は負であり、毎日約 10 mg のカルシウムを喪失する。
29 骨からのカルシウム喪失は閉経後の女性では 10 倍大きい(文献 12)。



1 ヒト成人でのカルシウムの代謝経路と平衡 (文献 12)

2
3
4 腸内吸収はカルシウムの全器官への生体利用を必ずしも反映していない。吸収されたものの
5 骨に蓄積されなかった余剰のカルシウムは尿、糞便及び汗等に排泄される (図参照)。骨への
6 沈着/脱着に及ぼす主要な要因は食事ではなく、成長、妊娠、授乳といった生理的要因である
7 (文献 12)。

8 カルシウムの RDA (recommended dietary allowance)、あるいは適切な摂取量は成人で 900
9 mg/日 (国によって 800-1000 mg)、若者及び年配者では 1200 mg/日と言われる。また、食事中
10 のカルシウムの約 70%は、ミルク及び酪農製品に由来する。成人では主としてチーズからで
11 ある。(限られた) 緑色野菜からも一定程度得られる (16%)。ミネラル水を含めた飲料水から
12 は 6-7%である (文献 12)。

14 (3) 排泄

15 吸収されたほとんどのカルシウムは、骨に蓄積される。過剰なカルシウムは、尿、糞そして
16 汗に排泄される。カルシウム平衡は、骨の成長・形成期にある小児、青年、成人では適切な量
17 を摂取している限り、プラスである (文献 13)。

18 腎臓でのカルシウムの排泄は糸球体でのろ過 (成人でカルシウム約 8-10 g/日) と尿細管
19 での再吸収 (通常ろ過量の 98%以上)、基本的には近位尿細管での受動的再吸収と遠位尿細管
20 での 20%の能動的再吸収の結果である。能動的再吸収は、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、
21 そして 1, 25-ジヒドロキシビタミン D₃の制御下にある。24 時間平均的排泄量は、若小児で 40
22 mg、思春期前の小児で 80 mg、成人で、150-200 mg であり、健常人では、食事摂取量に強く影
23 響されない (文献 13)。

24 カルシウムの尿排泄量はナトリウムの摂取 (2 g のナトリウム摂取で、30-40 mg のカルシウ
25 ム排泄)、カフェイン、そして慢性的な代謝性アシドーシスに影響を受ける。また、蛋白質の
26 過剰摂取に影響を受ける (1 日 47 g 以上のタンパク質摂取で、タンパク質摂取 1 g 当たり 0.5
27 g のカルシウムの排泄増加)。この効果はリン酸塩を同時に摂取すると相殺される (文献 13)。

1 カルシウムの排泄量の増加は、遺伝的疾患である突発性高カルシウム尿症でも見られる。高
2 カルシウム尿性結石形成患者は、カルシウム排泄の観点からみると、結石の無い者或いは通常
3 のカルシウム結石形成患者と比べ、食事の塩化ナトリウムに敏感である。普通にカルシウム
4 を摂取している高カルシウム結石形成患者に、ナトリウム或いはたん白質の摂取を制限すると
5 カルシウムの尿中排泄を減少或いは正常化させるが、カルシウムの摂取を制限してもカルシウ
6 ムの尿中排泄を減少させない（文献13）。

7 皮膚を経由してのカルシウム喪失量は健常普通人で⁴⁷Caを用いたヒト試験で4~96 mg/日で
8 あり、不可避的最低排泄量は3~40 mg/日としている（文献13）。

9 カルシウムは、また、消化管を経由して排泄され、食事由来のカルシウムと同様に、その
10 85%は再吸収される。通常人で、糞からの消失量は80~224 mg/日と見積もられている（文
11 献13）。

12 13 2) 個別データ

14 (1) ヒトの場合

15 牛乳やカルシウム塩からの胃腸管におけるカルシウム吸収を絶食した8名の健常成人男性
16 で比較検討した試験結果を示す。薬局方純度の各種カルシウム塩をカルシウムとして500 mg
17 をゼラチンカプセルとして投与した。平均の正味カルシウム吸収率は、各種カルシウム塩及び
18 牛乳間で有意差がなく、酢酸カルシウムも $32.4 \pm 4\%$ であった。また本実験における血清中
19 平均1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の平均値は35 pg/mL (84 pmol/L)で、それぞれ正常
20 範囲で、異なる試験微意における値も、有意差はなかったとしている。

21 酸性溶液における *in vitro* 溶解度試験結果を基に仮定すると、胃腸管における酸解離度は、
22 水溶性がかなり異なるカルシウム塩からのカルシウム吸収が、同程度であることに対応してい
23 ると思われる。牛乳からのカルシウム吸収は、他のカルシウム塩の場合と程度であった。この
24 結果、各種のカルシウム塩(炭酸塩、酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩)及び牛乳か
25 らのカルシウム吸収は、絶食した健康成人男性では同様である。この結果が、高齢者、カルシ
26 ウムの高用量、あるいはカルシウムを食事とともに摂取した場合にも異なるのかどうかは、今
27 後の検討課題である(文献10)。

28 29 (2) 動物の場合

30 ⁴⁵Caで標識した酢酸カルシウムをラットに経口投与した試験において、血清中への移行が確
31 認されている(文献11)。すなわち、雄性SDラット(10匹/群)に⁴⁵Ca標識酢酸カルシウム25 mg
32 を、5分間沸騰加熱及び非加熱したのち経口投与し、両方のカルシウム負荷において、大腿部
33 におけるカルシウムの生物学的利用率は比較的良好であったことを示している。さらに、20 μ
34 Ci⁴⁵Ca含有酢酸カルシウム25 mgを経口投与群と非標識カルシウム25 mg経口投与後、10 μ
35 Ci⁴⁵Caを静脈内投与した群で、経時的な血液採取を48時間にわたって行うとともに、尿と糞
36 は12時間ごとに採取し、総カルシウム量と⁴⁵Caを測定した。その結果、血清、尿及び糞中の

- 1 総カルシウム量と ^{45}Ca は、飽和及び非飽和性の吸収コンパートメントモデルに適合することが
- 2 明らかになっている。
- 3 なお、本研究結果で、アスコルビン酸カルシウムの方が酢酸カルシウムより生物学的利用率
- 4 が高いことが示されている。
- 5

6. 安全性

酢酸カルシウムは水溶性が高く、ヒトを用いて各種カルシウム塩の吸収を検討した試験及び⁴⁵Caで標識した酢酸カルシウムをラットに経口投与した試験において、血清中への移行が確認されている（5 体内動態参照）。

また、JECFAにおいても酢酸カルシウムと塩化カルシウムは類縁物質として扱っていることから（文献 3）、毒性試験の対象として酢酸カルシウムのデータが入手できない場合には塩化カルシウムの試験成績を参考に記載した。

更に毒性関連試験において上記カルシウム塩の試験成績の入手が困難な場合には、胃液中で容易にカルシウムイオンになりうる酸化カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウムなどから入手しうる毒性関連データを評価の参考とした。

なお、JECFAは酢酸の評価に当たって、酢酸は代謝経路が明らかであり、通常の商品や飲料に存在し、数世紀にわたってヒトに摂取されてきており、明らかに悪影響を起こしていないとしている（文献 3）。

したがって本章では、酢酸の安全性データについて、1) 単回投与毒性試験の項では参考に記したが、2) 反復投与毒性試験から7) ヒトについての知見の項では、言及しないこととした。

1) 単回投与毒性試験

酢酸カルシウムの急性毒性に関してはラット（性別不明）に10%水溶液を経口投与した試験成績が公表されており、LD50値は4,280（3,860-4,760）mg/kg体重と報告されている（文献 27）。また、酢酸カルシウムは胃液中において酢酸とカルシウムに解離すると考えられることから酢酸と胃液と反応して生成される塩化カルシウムのLD50値を参考に記載した。

酢酸の経口投与によるLD50値はラット（性別不明）で3,530 mg/kg体重および3,310 mg/kg体重、マウス（性別不明）では4,960 mg/kg体重（文献 18、30）で、塩化カルシウムはラットでは雄で3,798 mg/kg体重、雌で4,179 mg/kg体重およびマウスでは雄で2,045 mg/kg体重、雌で1,940 mg/kg体重（文献 28）と報告されており、これらの化合物の急性経口毒性は何れも弱いものと考えられた。

被験物質	動物種 (性別)	投与経路	LD50 値 mg/kg 体重	文献
酢酸カルシウム	ラット(不明)	経口	4,280(3,860-4,760)	27
酢酸	ラット(不明)	経口	3,530(3,200-3,800)	18、30
	ラット(不明)	経口	3,310(3,000-3,700)	18、30
	マウス(不明)	経口	4,960(4,400-5,600)	18、30
塩化カルシウム	ラット (雄)	経口	3,798	28
	ラット (雌)	経口	4,179	28
	マウス (雄)	経口	2,045	28
	マウス (雌)	経口	1,940	28

1

2) 反復投与毒性試験

3 酢酸カルシウムの反復投与に関する試験成績の報告を見出すことが出来なかった。酢酸カル
4 シウムは胃液中においてカルシウムと酢酸に解離することから、胃液と反応して生成される塩
5 化カルシウムの試験成績の概要を参考として記載する。

6 塩化カルシウムに関しては、40日齢のラット(性別不明)に0(対照群)あるいは2%の濃
7 度で12ヶ月間混餌投与した試験が実施されており、体重、摂餌量、生存率では対照群との間
8 に差が認められず、試験終了に実施した組織学検査においても観察した脳、心臓、肝臓、脾臓、
9 腎臓、膀胱および胃腸において被験物質投与に起因した影響は認められなかったと報告されて
10 いる(文献60)。

11

3) 変異原性

(1) まとめ

14 酢酸カルシウム(Calcium acetate)については変異原性試験成績の報告を見出すことができ
15 なかった。そのため、類縁化合物である塩化カルシウム(Calcium chloride)および水酸化カル
16 シウム(Calcium hydroxide)についての変異原性試験成績を記載した。それらを基に酢酸カル
17 シウムの変異原性について総合的に評価を行った。

18 塩化カルシウムについては、*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535
19 および TA1537 を用いた復帰変異試験が10~5,000 μ g/plate の用量範囲で行われ、チャイニ
20 ーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験が1.33、2.67、4.0 mg/mL の用
21 量で行われ、いずれも陰性の結果が得られている。水酸化カルシウムについては、*Salmonella*
22 *typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰変異試験が200~10,000 μ g/plate
23 の用量範囲で行われ、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験
24 が0.0625、0.125、0.25 mg/mL の用量で行われ、いずれも陰性の結果が得られている。

25 酢酸カルシウムについては変異原性試験成績の報告が見出されていないが、類縁化合物の塩
26 化カルシウムおよび水酸化カルシウムはいずれも *S. typhimurium* を用いた復帰変異試験およ

1 びチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験において共に陰性の
2 結果が報告されている。得られた情報は限られているものの、酢酸カルシウムについて変異原
3 性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

5 (2) 個別データ

6 ①塩化カルシウム(Calcium chloride)

7 塩化カルシウムについての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 お
8 よび TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来
9 の S9 mix 存在下および非存在下で、10~5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲で試験が行われており、
10 いずれも陰性の結果が得られている(文献 47、48、50)。

11 塩化カルシウムについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異
12 常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、1.33、2.67、4.0 mg/mL
13 の用量で試験が行われており、24 時間処理の最高用量のみで染色体異常の増加傾向がみられ
14 ているが、限界用量の 10 mM を超える用量での結果であり、総合的に陰性と判断することがで
15 きる(文献 47、49、50)。

16 ②水酸化カルシウム(Calcium hydroxide)

17 水酸化カルシウムについての *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を
18 用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在
19 下および非存在下で、200~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰
20 性の結果が得られている(文献 48、51)。

21 水酸化カルシウムについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体
22 異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、0.0625、0.125、
23 0.25 mg/mL の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(文献 49、51)。

25 4) 発がん性

26 文献検索の限りでは酢酸カルシウムの発がん性試験成績の報告は認められなかった。関連化
27 合物を含めて唯一の発がん試験報告として、Dunham らの報告があるが(文献 22)、この報告も
28 食品添加物を目的とした研究ではなく、噛みタバコの口腔粘膜に対する発がん性検索の一環と
29 して行われたものであるが、参考資料として記載する。彼らは粉末水酸化カルシウムをシリア
30 ンハムスターの右頬袋(cheek pouch)に投与しており、4 週齢前後の 6 匹のハムスターに平
31 均 81 週間にわたり、1 日 250 mg、週 5 回投与を行っているが、3 匹のハムスター頬袋の扁平
32 上皮に、細胞極性が失われると共に、細胞過染性と紡錘形変異を示す小さな異型細胞巢の発現
33 を認めたが、最終的に浸潤がんの形成は無く腫瘍化は認められなかったと判断しており、結局
34 ハムスターは寿命一杯の生存を示したとの、陰性結果が報告されている。

5) 生殖発生毒性試験

酢酸カルシウムに関する生殖発生毒性試験を確認することはできなかった。

酢酸カルシウムは水に可溶であり、カルシウムイオンとして容易に吸収されることから、他のカルシウム塩の経口投与による生殖発生毒性試験の成績から、酢酸カルシウムの生殖発生毒性を類推できるものと考え検索した結果、酸化カルシウムのラットおよびマウスにおける催奇形性試験（文献 54）、塩化カルシウムのマウス、ラットおよびウサギにおける催奇形性試験（文献 24、55）、大量のカルシウム塩を交配前から雌ラットあるいは雌マウスに経口投与した生殖発生毒性試験（文献 23、29）の成績ならびに、妊娠ラットをカルシウム欠乏あるいは過剰摂取条件下において、母動物におけるカルシウムの利用と胎児の発育を検索した報告（文献 25）を見出したので報告する。

(1) 酸化カルシウムの催奇形性試験

酸化カルシウムを水に懸濁して、マウス（CD-1、17-20 匹/群）に対しては 4.4、20.4、94.8 および 440 mg/kg 体重/日の用量を、また、ラット（Wistar 由来、19-20 匹/群）に対しては 6.8、31.5、146.5 および 680 mg/kg 体重/日の用量を、いずれも妊娠 6 日（交尾確認日＝妊娠 0 日）から 15 日まで毎日強制経口投与し、マウスでは妊娠 17 日に、また、ラットでは妊娠 20 日に帝王切開したが、いずれの動物種においても、着床、あるいは母体および胎児の生存に明瞭な影響は認められず、胎児に見られた骨格および内臓の異常も、自然発生における頻度と差は認められないと報告されている（文献 16）。

(2) 塩化カルシウムの催奇形性試験

濃度 250 mg/mL の塩化カルシウム溶液を、妊娠 6 日（交尾確認日＝妊娠 0 日）から 15 日まで毎日強制経口投与し、塩化カルシウムを、マウス（CD-1、21-23 匹/群）に対しては 1.76、8.18、38.0 および 176 mg/kg 体重/日の用量で、またラット（Wistar 由来、22-25 匹/群）に対しては 1.89、8.78、40.8 および 189 mg/kg 体重/日の用量で摂取させた。その後、マウスは妊娠 17 日にラットは妊娠 20 日に帝王切開して着床の状況を観察した後、胎児を摘出し、得られた生存胎児の約 1/3 を内臓観察に、残りの胎児を骨格観察に供しているが、母動物、胎児のいずれにも明確な影響を及ぼさないことが報告されている。また、ウサギ（Dutch-belted、13-16 匹/群）に対しても同様にして 1.69、7.85、35.6 および 169 mg/kg 体重/日の塩化カルシウムを、妊娠 6 日（人工授精日＝妊娠 0 日）から 18 日まで、毎日強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開して、母動物および胎児に対する影響が調べられている。胎児については、まず、新生児期における 24 時間の生存性が観察され、ついで内臓観察の後、骨格標本作製して骨格観察が行われているが、母動物、胎児のいずれにも投与の影響は認められないことが報告されている。（文献 24、55）。

1 (3) 雌ラットにおける炭酸カルシウム添加飼料摂食の影響 (文献 23)

2 標準的な飼料 (AIN-76A) に純度 98.62%の炭酸カルシウムを添加して、カルシウム濃度が 0.
3 50 (対照)、0.75、1.00 および 1.25%になるように調製した飼料を、69 匹/濃度の SD 系雌ラ
4 ット (CD/VAF Plus) に 6 週間摂食させた後、一部の動物 (15 匹/群) を残して交配に供した。
5 交尾した動物は、さらに同じ飼料を妊娠 20 日 (交尾確認日=妊娠 0 日) に帝王切開するまで
6 摂食させたが、カルシウム摂取量に依存した臨床症状は親動物に観察されず、妊娠期間中にお
7 ける体重増加にもカルシウム摂食の影響を示唆する変化は認められていない。交尾に及ぼす影
8 響に関する記載は認められなかったが、着床に影響は認められていない。帝王切開では、胎児
9 の生存に影響は認められず、胎児体重および頭臀長を指標とした胎児の成長に影響は認められ
10 ていない。また、外表、骨格および内臓の観察でも対照群との間に有意差が認められるような
11 変異の発生頻度の上昇は認められていない。

12 一部の帝王切開動物 (12 匹/群) ならびにそれらの胎児 (2 匹/腹) について、交配に供さ
13 なかった非妊娠動物とともに、生体内におけるカルシウムを含むミネラル類の含量が測定され
14 て公表されている (文献 55)。この報告によれば、帝王切開動物では、カルシウム摂取量に依
15 存して大腿骨中カルシウム含量が増加し、肝臓における鉄含量、ならびに腎臓における亜鉛、
16 鉄およびマグネシウム含量が用量に依存して低下するが、胎児 (全身を測定) については、リ
17 ン、鉄、銅およびマグネシウムの含量に用量に依存した低下が認められたものの、カルシウム
18 濃度は僅かな上昇 (有意差なし) しか認められないことが示されている。このように、親動物
19 に対するカルシウムの混餌投与は、親動物および胎児のいずれにおいても生体内のミネラル含
20 量を変化させるが (文献 55)、胎児毒性も催奇形性も認められないと結論されている (文献 2
21 3)。

23 (4) カルシウム欠乏あるいはカルシウム過剰摂取条件下における母動物のカルシウムの利用 24 と胎児の発育 (文献 25)

25 基礎飼料への炭酸カルシウム添加量を変えて、カルシウム濃度を 0.01、0.6 あるいは 1.0%に
26 調整した飼料を、Sprague-Dawley 系雌ラットに妊娠 1 日から与え、それぞれをカルシウム欠
27 乏群、正常群、あるいは高カルシウム群とした。また、非妊娠雌ラットにも同様の処置を行い、
28 毎日、体重および摂餌量を測定し、さらに、3 日毎に代謝ケージに収容して糞便および尿を採
29 取しカルシウム含量を測定した。妊娠動物は妊娠 16 日あるいは 22 日に、非妊娠動物は同様の
30 期間経過後に剖検し、糞便、器官およびカーカス大腿骨中のカルシウム含量を測定した。

31 正常群および高カルシウム群の摂餌量は、非妊娠動物では投与期間を通して一定のレベルで
32 推移し、体重にも群間で差は認められていないのに対し、妊娠動物では妊娠末期に摂餌量が低
33 下し、高カルシウム群では体重増加抑制も認められ、受胎産物の総重量 (受胎産物摘出前後で
34 の妊娠子宮の重量差) も正常群と比べて低値を示した。一方、カルシウム欠乏群では妊娠末期
35 における摂餌量低下は軽度で体重増加の亢進が認められ、受胎産物の総重量は正常群と差異は
36 なく、むしろ胎児体重は有意な高値を示していた。カルシウムバランスの成績から、カルシウ

1 ム欠乏群では、カルシウムの排泄量を減らし、食餌性タンパク質に由来する僅かなカルシウム
2 を利用し、妊娠末期に至ってもカルシウムを効率よく利用し、さらに母体の骨からカルシウム
3 を動員することにより胎児に影響を及ぼすことなく妊娠を維持していると考察している。正常
4 群および高カルシウム群では妊娠中期までは母体へのカルシウム貯蔵が進む一方で、妊娠末期
5 になると真の吸収率も低下し、カルシウム貯蔵はマイナスに転じ、その傾向は高カルシウム群
6 で顕著であった。著者らは妊娠中期までの過剰なカルシウム貯蔵は、妊娠末期における摂餌量
7 の減少あるいは吸収率の低下に備えた生理的適応であると考察している。

9 (5) 雌マウスにおけるカルシウム塩の混餌および飲水併用摂取の影響 (文献 29)

10 母体のカルシウム過剰摂取が胎児発達に及ぼす影響を検討するため、13 匹/群の CD-1 マウ
11 スに、カルシウム 1.2%、リン 0.6%を含む飼料 (Purina Rodent Chow 500) に炭酸カルシウム
12 を添加して、カルシウム濃度をさらに 3%増加させた飼料を摂食させ、これと同時に、蒸留水
13 に 4%の濃度で乳酸カルシウムを溶解して飲水として与え、10 日以上飼育した後に無処置の雄
14 と交配させ (カルシウム処置群)、何も添加しない飼料および水を与えて飼育して同様に交配
15 した対照群の動物と比較した。その結果、妊娠前の投与期間における体重に有意差は認められ
16 ず、交尾率にも差は認められていない。妊娠 18 日 (交尾確認日=妊娠 1 日) におけるカルシ
17 ウム処置群の母体血清中カルシウム濃度は、対照群のそれと比べて有意に高くなっていたが、
18 着床数および胚胎児死亡率に群間で差は認められていない。カルシウム処置群の胎児体重は対
19 照群のそれと比べて低下していたが、外表奇形を認める胎児はいなかった。胎児骨格の二重染
20 色を行って、石灰化した部位と軟骨部を観察した結果、カルシウム処置群では、石灰化中心を
21 欠く骨格および歯群の割合が対照群と比べて増加し、石灰化進行の遅延も認められた。これら
22 の結果から、著者らは、妊娠期間中におけるカルシウムの過剰摂取は、胎児体重を低下させ、
23 胎児の骨格および歯群の化骨を遅延させると結論している。化骨の遅延について著者らは、母
24 体血中カルシウム濃度の上昇が、胎児における上皮小体ホルモン (PTH) レベルとビタミン D 代
25 謝を低下させ、それが石灰化を遅延させたと推測している。

27 (まとめ)

28 以上のように、酢酸カルシウムによる胎児毒性および催奇形性は確認できなかったが、酸化
29 カルシウムを経口投与し多試験では胎児毒性も催奇形性も認められていない (文献 54)。また、
30 飼料に炭酸カルシウムを添加してラットに摂食させた後に交配させても、母動物および胎児の
31 いずれにも毒性は認められず、奇形の発生も認められていない (文献 23)。塩化カルシウムを
32 マウス、ラットおよびウサギの器官形成器に経口投与した試験においても、着床や母体および
33 胎児に影響の認められた動物種はなかった (文献 55)。さらに、雌マウスにカルシウム塩を飼
34 料および飲水のいずれからも大量に摂取させて血清カルシウム濃度が上昇するような条件を
35 負荷しても、母動物に影響は認められていない。一方、妊娠動物にカルシウムを過剰摂取させ
36 た試験では、胎児に構造的な異常は誘発しないものの、摂餌量の抑制に起因すると考えられる

1 受胎産物総量の低下（文献 25）あるいは母動物におけるカルシウムホメオスタシスに起因す
2 ると推測されている化骨の遅延が認められているが（文献 29）、これらの試験におけるカルシ
3 ウム摂取量は食品添加物として使用される炭酸カルシウムから摂取するカルシウムと比べて
4 遥かに高いことは明らかである。これらに加えて、酢酸（リンゴ酢）はウサギに催奇形性を示
5 さないとの報告もある（文献 18）こと、一般的な用量の酢酸カルシウムの経口摂取は、胎児
6 毒性も催奇形性も示さないと考えられる。また、血中カルシウム濃度が上昇する実験条件下で
7 も、マウスは交尾して受胎したことから（文献 29）、酢酸カルシウムが雌の受胎能に影響を及
8 ぼす可能性は乏しいと推測される。

9 10 6) 一般薬理試験

11 酢酸カルシウムの一般薬理試験に関する直接的データを見出すことが出来なかった。

12 13 7) ヒトについての知見

14 今回の調査では食品添加物としての酢酸カルシウム摂取によるヒトの健康影響についての
15 資料は確認できず、JECFA および FDA の報告書においてもその問題についての記載はなかった。

16 FDA は食品への添加量についての生産者から提出されたデータなどに基づいて酢酸カルシウ
17 ムの平均一日摂取量を年齢別に概算している — 0-5 ヶ月：4 mg/人，1 mg/kg/体重； 6-11
18 ヶ月：25 mg/人，3 mg/kg/体重； 12-23 ヶ月：27 mg/人，2 mg/kg/体重； 2-65 年：40 mg/
19 人，1 mg/kg/体重—（文献 31）。

20 なお、食物からのカルシウム類の過剰摂取については、日本人の食事摂取基準（文献 40）
21 カルシウムの 耐容上限量の項で、カルシウムの過剰摂取によって起こる障害として、泌尿器
22 系結石、ミルクアルカリ症候群、他のミネラルの吸収抑制等がある。そのうち、信頼度の高い
23 症例報告が存在するのはミルクアルカリ症候群であるため、最低健康障害発現量の決定にはミ
24 ルクアルカリ症候群の症例報告が参考となる。カルシウム摂取量（食事由来とサプリメント由
25 来を含む）が明らかであるミルクアルカリ症候群の報告（13 症例）では、カルシウム摂取量
26 は 2.8~16.5 g/日の範囲にあり、その中央値は 6.8 g/日であった（文献 63、64、65、66、
27 67、68、69、70、71）。この結果より、最低健康障害発現量は 2.8g/日と考えられるとしてい
28 る（文献 40）。その他、カルシウムを負荷した無作為割付試験で高カルシウム血症 1 例（文
29 献 34）と腎結石 1 例（文献 26）の報告があるが、他の研究ではこのような報告はない。また、
30 同様の無作為割付試験で心筋梗塞または脳卒中等の循環器疾患の発症率が高かったとの報告
31 （文献 35）があるが、研究の結果は必ずしも一致していない（文献 40）。

32 なお、食物からの過剰なカルシウム摂取によるヒトにおける有害な健康影響についての報告
33 を別紙で紹介する。

34

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1965 年の会議において、中間代謝に関係している酸類として酢酸、乳酸、リンゴ酸およびプロピオン酸について審議し、これらの物質が食品添加物として適切に用いられると

の条件下で、使用量を制限する必要はないとしている (文献 41)。
次いで 1973 年の会議において、JECFA は酢酸カルシウムについて、この物質の使用目的が酸度調整剤、安定剤に限定されるとの条件で、許容一日摂取量 ADI を制限しない (ADI not limited) としている (文献 1、2)。

JECFA は酢酸カルシウムを食品添加物として使用する際に特定の数値の ADI を設定しない理由について次のように述べている。ヒトが有害影響なしに食品から摂取するカルシウムの量は 1 日当たり 400 mg から 2-3g にまで及ぶ。従って、現在の基準に従って食品添加物として使用されたカルシウムが食品からの全カルシウム摂取量を大きく変動させる可能性はないと判断されている (文献 46)。なお、JECFA は 1985 年の会合において、ADI not limited の評価の妥当性を確認すると共に、カルシウムについては、食品加工への使用量を決定するに当り、食事由来のカルシウム摂取量とリン摂取量の割合についての考慮およびリン酸摂取量とカルシウム摂取量を栄養学的に適切な比率に保つことの必要性を述べている (文献 61)。

2) 米国 FDA における評価

FDA は 1920 年から 1973 年までに公表された科学的情報に基づいて、酢酸カルシウムおよびグルコン酸カルシウムについて評価し、1975 年の報告書の中に「これらの物質が食品添加物として使用される条件でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はない」との見解を述べている。この見解には次の 2 点が根拠となっている：(1) カルシウムイオンと酢酸イオンは食品中の一般的な成分であり、通常の代謝経路で代謝される、(2) これらの 2 成分は食品中に通常存在する濃度あるいは添加される濃度でヒトに対し有害影響を起こす可能性は著しく低いと判断される (文献 31)。

3) 欧州連合における評価

欧州連合において、酢酸カルシウム (E263) は食用色素と甘味料以外の食品添加物に分類され、防かび、pH 調整剤、安定剤などとして一般食品に必要量を使用することができるとされている (文献 7)。

8. 安全性評価と ADI の試算

酢酸カルシウムを対象とした急性毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験などについての情報を検索したが、単回投与による試験成績が確認されたのみであった。一方、体内動態の項で詳述しているように、酢酸カルシウムは水に可溶性であり、酢酸カルシウム由来のカルシウムは他の水溶性カルシウム塩由来のカルシウムと同様の体内動態を示すと判断される。

人体においてカルシウムは体重の1-2%を占め、生体の形態と機能の維持に不可欠な無機質とみなされている。カルシウムの食事摂取基準（2010年）では、成人男性（18～69歳）では1日当り600～800 mg、成人女性（18～69歳）では1日当り650 mgを推奨量としている。また、耐容上限量については、ミルクアルカリ症候群の報告で、カルシウム摂取量は2.8～16.5 g/日の範囲にあることから、最低健康障害発現量は2.8g/日と考え、不確実性因子を1.2として2.333 g/日、丸め処理を行なって2.3 g/日を成人（男女、全年令階級共通）の耐容上限量としている。（文献40）。

酢酸イオンも食品中の一般的な構成要素であり、摂取された場合、通常の代謝経路で代謝されることが知られている（文献31）。これらの知見を総合すると、食品添加物として適切に使用される限り、酢酸カルシウムの摂取により健康障害が発生する可能性は著しく低いと考えられる。以上の観点から、食品添加物として適切に使用されるとの条件で、酢酸カルシウムに許容一日摂取量を設定する必要はないと判断する。

9. 一日推定摂取量

前述のように酢酸カルシウムの用途は、食品の酸性度の調整、及び中和及び食品の組織の維持強化など食品の製造用剤としての使用並びに栄養素、カルシウムの強化・補給である。

カルシウム摂取量（平均値）は、平成 21 年国民健康・栄養調査報告書によると、総量で 512 mg/人/日、そのうち栄養強化関連は、強化食品由来 3 mg、補助食品由来 3 mg で合計 6 mg/人/日である（文献 53）。栄養強化目的でのカルシウムを含む添加物として、指定添加物では炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、乳酸カルシウム、また、既存添加物では未焼成カルシウム類など多種類のものがあり、酢酸カルシウムが新たに指定された場合、これら現在使用が認められているものの一部が代替されると考えられる。従って、酢酸カルシウムの栄養素カルシウムの強化・補給目的での摂取量は最大 6mg/人/日程度と考えられる。なお、1998-1999 年度マーケットバスケット法による食品添加物摂取量調査でのカルシウム摂取量は、加工食品由来 400 mg、未加工食品由来 290 mg、合計 690 mg と報告されている（文献 45）。

一方、酸度調整、食品の組織強化など製造用剤由来の推定摂取量は、これら用途が含まれる他のカルシウム含有添加物、指定添加物では水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム及び硫酸カルシウム、既存添加物では、生石灰及び焼成カルシウム類の現行の食品添加物使用の一部が酢酸カルシウムに置き替わると仮定し、生産・実需調査による食品添加物摂取量から推定することとする。指定添加物については、平成 22 年度「食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究、その 1 指定添加物」報告書において、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム及び硫酸カルシウムの食品への使用による摂取量はそれぞれ、2.05 mg/人/日（カルシウム換算 1.11 mg/人/日）、109.58mg/人/日（カルシウム換算 43.33 mg/人/日）、29.11 mg/人/日（カルシウム換算 10.59 mg/人/日）、81.33 mg/人/日（カルシウム換算 18.94 mg/人/日）と推定されており、これらの合計は、222.07 mg/人/日（カルシウム換算 73.97 mg/人/日である）（文献 44）。

また、既存添加物については、平成 22 年度「食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究、その 2 既存添加物」報告書において、年間国内総使用量は、骨焼成カルシウム 220.0 トン、貝殻焼成カルシウム 141.9 トン、卵殻焼成カルシウム 78.0 トン、乳清焼成カルシウム 12.0 トン、造礁サンゴ焼成カルシウム 1.2 トン、以上合計で 453.1 トンと報告されている（文献 52）。この合計量は、1 人一日摂取量は、 9.77mg/人/日 ($453.1 \times 10^9 \times 1/365 \times 1/(1.27 \times 10^8) = 9.77$) である。焼成カルシウムの本態成分は生石灰 (CaO) であるので仮に、100%生石灰とすると、カルシウム換算量は 6.97mg/人/日 ($9.77 \times 40.0/56.0 = 6.97$) である。一方既存添加物としての生石灰については過去平成 13 年度調査において使用報告があったが（文献 62）、以後平成 22 年度を含め 3 回の調査では使用報告がない。化学品として流通しているものの一部が（規格を確認の上）食品に使用されているとのことであるが、量を特定する情報を入手出来ない。従って、製造用剤用途のカルシウム含有添加物由来のカルシウム摂取量は指定添加物と既存添加物、それぞれ、73.97mg/人/日、6.97mg/人/日であり、合計は

1 80.94mg/人/日である。また、仮に既存添加物、生石灰由来のカルシウム摂取量が焼成カルシ
2 ウム由来と同程度あるとすると 87.91mg/人/日である。

3 以上のように、酢酸カルシウムの推定摂取量は、カルシウム強化・補給目的、食品の製造過
4 程での使用、それぞれ最大で、カルシウム換算で 6 mg/人/日、81-88 mg/人/日、合計 87-94 mg/
5 人/日程度と推定する。この量は前記、国民栄養調査にもとづくカルシウム総摂取量 (512mg/
6 人/日) の 17-18%である。

7

10. 使用基準案

前述〔8.安全性評価と ADI の試算〕のように酢酸カルシウムは食品添加物として適切に使用される限り健康被害が発生する可能性は低く、許容一日摂取量を設定する必要はないと判断される。

国際的に本添加物は米国においても欧州連合においても食品の酸度調整剤、組織強化剤、安定剤などとして必要量使用することが出来るとされている。

使用基準については、以下の理由から設定する必要はないと判断する。

(1) これまでに指定されたカルシウム系強化剤については、昭和25年1月11日付け衛食第7号「飲食物に添加する石灰類の取扱いについて」に示された「栄養上、製造加工調理上、経済上その他の理由によって食品の中に石灰類を混入し、或いは食品の添加物の一部又は全部を石灰類をもってするような傾向にある」状況を踏まえ、「食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。使用量は、カルシウムとして、食品の1.0%以下でなければならない。」という使用基準が設定されたと考えられる。しかしながら、近年において、このような状況は想定しがたいこと

(2) 平成21年国民健康・栄養調査において、カルシウムの摂取量（平均値）は、512mg/人/日である。また、食事摂取基準（2010年）において、カルシウムの成人一日当たりの耐容上限量は2.3g（男女、全年齢共通）とされている。酢酸カルシウムの摂取量は、カルシウム強化・栄養補助食品、食品の製造過程での使用でそれぞれ最大で、カルシウム換算で6 mg/人/日、81-88mg/人/日、合計87-94mg/人/日程度と推定され、耐容上限量に比べて十分に小さく、酢酸カルシウムの指定によりカルシウムの摂取量が増えたとしても、健康被害が発生する可能性は低いと考えられること

(3) CODEX規格において、酢酸カルシウムの使用基準は設定されておらず、GMP（適正製造規範）の原則に従い、必要量を使用することが許容される添加物に分類されていること

使用基準案

使用基準は設けない。

1 別紙

3 食物からの過剰なカルシウム摂取によるヒトにおける有害な健康影響についての報告

6 (1) ミルクアルカリ症候群

7 ミルクアルカリ症候群 (Milk-Alkali Syndrome (MAS)) は大量のカルシウムと吸収性アルカリ剤の摂取により発現する高カルシウム血症、様々な程度の腎機能障害、代謝性アルカローシスの3徴候をいう (文献 36)。MAS は消化性潰瘍の治療に対して大量の制酸剤が使用されるようになり、その副作用として臨床的に認められた。ちなみに Sippy の提案による Sippy 食では、
11 アルカリ (主として、ナトリウムカルシウム重炭酸塩と炭酸塩) とミルクを時間毎に与え、1
12 日 20g のカルシウムを摂取することが提案されている。症例によっては 6.5g のナトリウム重
13 炭酸カルシウムを 1 時間毎に投与することもある。カルシウムの過剰摂取による MAS の発現率
14 は時代により異なる。MAS が発見された当初の 10 年間についてみると、Sippy 食による治療を
15 受けた患者の 2-18% に MAS の発現がみられ、それらの中の 4.4% が死亡したと報告されている
16 (文献 36)。1970 年代に入り消化性潰瘍の治療にヒスタミン阻害剤と非吸収性アルカリ剤が
17 導入され、更に 1980 年になってプロトンポンプ阻害剤が用いられるようになって、MAS の発
18 現率は激減している。特に、消化性潰瘍の治療による MAS は男性には殆どみられていない。一
19 方、近年、骨粗鬆症への関心が高まり、その予防を期待してカルシウムの補助食品が日常的に
20 使用され、MAS の発現が増加している。カルシウムの過剰摂取の有害影響が再び注目されてき
21 たといえる。

23 (2) 腎結石

24 カルシウムを負荷した食品の長期摂取により高カルシウム血症と腎結石がみられたとの報告
25 があり、高カルシウム摂取は腎結石のリスクを高めるとされている。一方、低カルシウム摂取
26 が腎結石を増加させるとの報告もあり、更に日常の食事から適量のカルシウムを摂取すること
27 が腎結石のリスクを減少させる可能性を示唆する疫学研究も報告されている (文献 37)。

29 (3) 前立腺がん

30 乳や乳製品を大量に消費する人々は、それらの食品の消費量が低い人々に比べて前立腺リスク
31 の高いことを示唆する多くの症例対象試験の結果が報告されている。11 報の症例対象試験
32 について、最近、実施されたメタアナリシスによると乳/乳製品の消費量が最も高い集団と最も
33 低い集団との間で、前立腺がんについてのオッズ比は 95% の信頼限界で 1.18 と算定されて
34 いる (文献 38)。

35 Kurahashi らが現在、実施している 45 才から 74 才の日本人男性 43,435 人を対象とした前
36 向きコホート研究では、7.5 年間の追跡期間中に 329 名が新たに前立腺がんと診断されている

1 が、その際、前立腺がんのリスクは乳/乳製品の摂取量に依存して増加しているとの結果が見
2 られている（文献 39）。

3 前立腺がんリスクとの関与が推定される乳/乳製品の成分としてカルシウムと脂肪酸が挙げ
4 られるが、Kurahashi らはカルシウムおよび飽和脂肪酸の摂取量と前立腺がんのリスクとの間
5 に統計学的に有意な相関を認めているが、交絡因子 Confounding factor で調整していくと、
6 相関は弱くなると述べている。Kurahashi らは、特定の飽和脂肪酸について最高の摂取量集団
7 と最低の摂取量集団の間での前立腺がんの相対リスクは、ミリスチン酸では 1.62 (1.15-2.29)、
8 パルミチン酸では 1.53 (1.07-2.20) と算定している（文献 39）。

9 Giovannucci らは皮フがん（メラノーマを除く）以外にはがんの病歴のない 47,750 名の
10 Health professional (健康関連の専門職) を対象に前立腺がんリスクとカルシウム摂取量との
11 関係について前向きコホート研究を実施し、16 年間の追跡調査で 3,544 例 (Total cases) の
12 前立腺を認めた。これらの症例の中 523 例は進行がん (Advanced cases), 312 例は死亡に至
13 った症例 (Fatal cases) であった。高カルシウム摂取は前立腺がんの Total cases および非
14 進行がん症例との間には相関性はなかったが、進行がん症例および Fatal 症例との間には相対
15 リスクの増加がみられた。これらの結果から Giovannucci らは高カルシウムの摂取が前立腺が
16 んの分化度の低減と関連していると述べている（文献 38）。

17 18 (4) 心筋梗塞

19 骨粗鬆症は高齢者において罹病率および死亡率の高い主要な疾患であり、カルシウム補助食
20 品を摂取すると骨密度が中等度に増加し、骨折のリスクが僅かに減少すると報告されている
21 （文献 57）。又、多くのガイドラインでも適切な量のカルシウムの摂取が骨粗鬆症の予防ある
22 いは治療に推奨され、その結果、カルシウム補助食品は 50 才以上の人々に広く使用されてい
23 る（文献 56）。観察的疫学研究によると高用量のカルシウム摂取は血管系疾患に対する予防効
24 果も示唆されている。一方、カルシウム補助食品の摂取は血管の石灰化を促進し、腎不全の患
25 者の致死率を高めるとの報告がある（文献 56）。更に近年、健康な高齢女性におけるカルシウ
26 ム補助食品の摂取について 5 年間の無作為比較試験が実施され、心筋梗塞と心血管障害の発生
27 率がカルシウム補助食品の摂取に割り当てられた女性に増加していると報告されている（文献
28 56）。このような状況を背景に、最近、11 の無作為化比較試験への参加者の約 12,000 名を対
29 象にカルシウム補助食品の摂取と心血管系への障害の関連性を調査するためのメタアナリシ
30 スが実施されている。なお、この研究ではメタアナリシスに算入する試験の選択に際し、次の
31 条件を挙げている：①無作為化、二重盲検による比較試験であるか否か。②摂取量がカルシウ
32 ム換算で 500mg/kg 以上であるか。③参加者の平均年齢が 40 才以上であるか。④参加者は 100
33 名以上で、無作為に割り付けられ、性別に、1 年以上の期間に亘り調査されているか。分析の
34 結果、カルシウム補助食品の摂取は心筋梗塞の発生について 30%の増加を伴い、脳卒中と死
35 亡については有意差はないが、僅かな増加が示されたとの知見が得られている（文献 56）。カ
36 ルシウムによる心筋梗塞のリスクは食事からのカルシウム摂取が中央値を超えた例に高い傾

1 向があり、年齢、性、カルシウム補助剤の種類には関係がないと述べられている。

2 カルシウム補助食品の摂取が心血管疾患の罹病率と逆相関するとの知見は更年期後の高齢

3 女性を対象とした疫学調査においてもみられている（文献 35）。例えば、Iowa 州女性健康研究

4 (Iowa women's health study) によるとカルシウムの摂取量が高い（上限 1/4）グループでの

5 血管障害による死亡率はカルシウムの摂取量が低い（下限 1/4）グループに比べて 1/3 の減少

6 がみられている。英国の研究においてもカルシウムの摂取量と虚血性心疾患による標準化死亡

7 率の間には逆相関がみられると報告されている。これらのデータは高用量のカルシウムは更年期

8 後の健康な高齢女性の心血管障害のリスクを軽減しているようにみえるが、一方、これらの

9 試験がいずれも無差為化比較試験として計画されていない点が指摘されている。このような状

10 況を背景に Reid らは高用量のカルシウムの更年期後健康女性における心筋梗塞、脳卒中、お

11 よび突然死に対する効果を判断するために、1471 名の更年期後女性（平均年齢 74 才）を対象

12 に無差為割付け比較試験を実施し、カルシウムの補助的な摂取（Supplementation）は更年期

13 後の健康女性における心血管障害の率を上昇させる傾向を伴うとの知見を報告している（文献

14 35）。この研究では、平均年齢 74 才の健康な更年期後女性 1471 名を無差為にカルシウム群（732

15 名）とプラセボ群（739 名）に分け、5 年間に亘り、前者には 1g のカルシウムをクエン酸塩の

16 錠剤（1 錠 200mg の Ca を含有）として朝食前に 2 錠、夕刻に 3 錠摂取させ、後者にはプラセ

17 ボを摂取させ、5 年間を通じて、各例について心血管の有害事象（死亡、突然死、心筋梗塞、

18 狭心症、胸痛、脳卒中）を調査している。5 年の期間を通じて、心筋梗塞はプラセボ群よりも

19 カルシウム群により多くみられている（カルシウム群：19 例、45 事象、プラセボ群：14 例、

20 19 事象、 $P=0.01$ ）。心筋梗塞、脳卒中および突然死の複合指標（Composite end point）につい

21 てもカルシウム群により頻繁にみられている（カルシウム群：69 例、101 事象、プラセボ群：

22 10 例、10 事象、 $P=0.008$ ）。

23 高用量のカルシウム摂取に伴う血管障害については従来より報告がある。例えば、カルシウ

24 ムを大量に摂取すると血清中のカルシウムレベルが急激に上昇し、血管の石灰化を促進する

25 （文献 35）。高用量のカルシウム摂取は MRI 画像上で脳病変を伴うことがある（文献 35）。高

26 用量のカルシウム摂取による血管障害のメカニズムは分かっていないが、カルシウムを大量に

27 摂取すると血中の HDL コレステロールと LDL コレステロールの比率が大になり血管に対して有

28 益に作用することが知られているので、脂質への影響を介した作用ではないといえる（文献

29 35）。

30

引用文献一覧[酢酸カルシウム]

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	JECFA	Summary of Evaluations Performed by the JECFA, Calcium Acetate	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_298.htm
2	Seventeenth Report of the JECFA (1973)	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋)	WHO Technical Report Series No.539, pp.23-24, 35-38, 1974
3	JECFA	Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents [341.Calcium Acetate, Chloride, Gluconate and Sulfate]	WHO Food Additives Series 5 (1973) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je83.htm
4	JECFA	Calcium Acetate	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-070.pdf
5	Food and Drug Administrations, HHS	§ 184.1185 Calcium Acetate	21CFR Ch.1, pp.489 (4-1-04 Edition)
6	Institute of Medicine of the National Academies	Calcium Acetate	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.59-60, 2004
7	Office for Official Publications of the EC	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners	1995L-EN-12.11.2010-007.001
8	Commission Directive 96/77/EC of 2 Dec. 1996	Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJ L 339, 30.12.1996 pp.1-3, 25-26
9		Calcium Acetate	The Merck Index Fourteenth Edition, pp.268, 2006
10	Sheikh M.S., Santa Ana C.A., Nicar M.J., Schiller L.R., Fordtran J.S.	Gastrointestinal Absorption of Calcium from Milk and Calcium Salts	N Engl J Med, Vol.317, pp.532-536, 1987
11	Gai,J., Zhang,Q., Wastney,M.E., Weaver,C.M.	Calcium Bioavailability and Kinetics of Calcium Ascorbate and Calcium Acetate in Rats	Experimental Biology and Medicine, Vol.229, pp.40-45, 2004
12	MsScAgr,L.G., Pointillart,A.	The Bioavailability of Dietary Calcium	Journal of the American College of Nutrition, Vol.19, No.2, pp.119S-136S, 2000
13	Scientific Committee on Food (SCF)	Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of calcium (expressed on 4 April2003)	SCF/CS/NUT/UPPLEV/64 Final 23 April 2003
14	上代淑人(監訳)	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, pp.545-547, 1988, 丸善(株)
15	化学大辞典編集委員会編	酢酸カルシウム	化学大辞典3, pp.817, 1978, 共立出版
16	新開発食品専門調査会 上野川修一	特定保健用食品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について「カルシウム強化スキム」	府食第36号 平成19年1月17日(食品安全委員会委員長宛て文書)
17	FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266 Dec 89
18	LSRO/FASEB Prepared for FDA	Evaluation of the Health Aspects of Acetic Acid, Sodium Acetate, and Sodium Diacetate as Food Ingredients	National Technical Information Service(NTIS) PB-274-670, 1977
19		酢酸カルシウム	理化学辞典 第4版 pp.478, 1987 岩波書店
20		酢酸カルシウム	15107の化学商品 pp.480-481, 2007 化学工業日報社
21	厚生省生活衛生局食品保健課新開発食品保健対策室長	栄養表示基準における栄養成分等の分析方法等について「11.カルシウム」	衛新第13号 平成11年4月26日(各衛生主管部(局)長宛て文書)
22	Dunham,L.J., Muir,C.S., Hamner,J.E.III.	Epithelial Atypia in Hamster Cheek Pouches Treated Repeatedly with Calcium Hydroxide	British Journal of Cancer, Vol.20, pp.588-593, 1966
23	Shackelford,M.E., Collins,T.F.X., Welsh,J.J., Black,T.N., Ames,M.J., Chi,R.K., O'Donnell,M.W.	Foetal Development in Rats Fed AIN-76A Diets Supplemented with Excess Calcium	Fd Chem Toxic, Vol.31, No.12, pp.953-961, 1993
24	OECD SIDS	Calcium chloride CAS No: 10043-52-4	UNEP Publications http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSDS/10043524.pdf
25	Lai A, Ito KM, Komatsu K, Niiyama Y	Effects of Various Levels of Dietary during pregnancy on maternal calcium utilization and fetal growth in rats	J Nutr Sci Vitaminol, Vol.30, pp.285-295, 1984
26	Morrison NA., Yeoman R., Kelly P.J., Eisman JA.	Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin	Proc Natl Acad Sci, Vol. 89, pp.6665-6669, 1992
27	Smyth,H.F., Carpenter,C.P., Weil,C.S., Pozzani,U.C., Striegel,J.A., Nycum,J.S.	Range-Finding Toxicity Data: List VII	American Industrial Hygiene Association Journal, Vol.30(5), pp.470-476, Sep-Oct, 1969

引用文献一覧[酢酸カルシウム]

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
28	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, Vol.14(6), pp.963-975, 1977
29	Liebgott,B., Srebrolow,G.	Fetal Toxicity Caused by Excessive Maternal Dietary Calcium	J Can Dent Assoc, Vol.55, No.2, pp.129-133, 1989
30	JECFA	Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants (Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids)	WHO Food Additives Series 40 IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm
31	LSRO/FASEB Prepared for FDA	Evaluation of the Health Aspects of Certain Calcium Salts as Food Ingredients	National Technical Information Service(NTIS) PB-254-539, 1975
32	FDA (21 CFR § 182.1)	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFRCh.1 (4-1-06 Edition)
33	米田俊之	骨のデザイナー, 破骨細胞	BONE SENS 第2号 平成16年4月, アレディアノバルティスファーマ
34	Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O' Connor MK, Kumar R, Melton III LJ	Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women	J Bone Miner Res, Vol.13, pp.168-74, 1998
35	Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR	Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial	BMJ, Vol.336, pp.262-266, 2008
36	Medarov B	Milk-alkali syndrome	Mayo Clin Proc.Vol.84(3), pp.261-267, 2009
37	Whiting SJ, Wood RJ	Adverse effects of high-calcium diets in humans	Nutrition Reviews, Vol. 55(1), pp. 1-9, 1997
38	Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC	A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, Vol. 15(2), pp.203-210, 2006
39	Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S	Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese man	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, Vol.17(4), pp.930-937, 2008
40		日本人の食事摂取基準 [カルシウム(Ca)](抜粋)	日本人の食事摂取基準(2010年版) pp.195-198, 204-212, 215, 平成21年8月10日, 第一出版
41	Ninth Report of the JECFA 1965	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation: Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋)	WHO Technical Report Series No.339, pp.15-16, 20, 1966
42	Lindsay,R.C.	Food Additives (Acids)	Food Chemistry, Second Edition, pp.630-631, 1985, Marcel Dekker Inc.
43	Hanssen,M.	Calcium Acetate	E for Additives, pp.145, 1987, Thorsons Publishing Group
44	日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1 指定添加物品目(第9回最終報告) 第18章 無機化合物(カルシウム剤) 第20章 無機化合物(酸・アルカリ)	平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業) pp282, 284-286, 295-296, 298, 301-303 平成23年
45	食品添加物研究会編	マーケットバスケット調査対象食品添加物の摂取量-強化剤-	あなたが食べている食品添加物、食品添加物一日摂取量の実態と傾向, 本編版, pp.49-54, 日本食品添加物協会, 平成13年
46	Seventh Report of the JECFA 1963	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation: Emulsifiers, Stabilizers, Bleaching and Maturing Agents (抜粋)	WHO Technical Report Series No.281, pp.49-54, 1964
47	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛	食品添加物の変異原性試験成績	昭和54年度厚生省試験研究費による第1次スクリーニングデータ, 変異原性と毒性 pp.82-90, 1980
48	石館基, 能美健彦, 松井道子	微生物を用いる変異原性試験データ	微生物を用いる変異原性試験データ集, pp.11-21, 91-92, 99-100, Life-science Information Center, 1991
49	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ	染色体異常試験データ集, 改訂1998年版 pp.11-23, 103-105, Life-science Information Center, 1999
50	Ishidate,M.Jr., Sofuni,T., Yoshikawa,K., Hayashi,M., Nohmi,T., Sawada,M., Matsuoka,A.	Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan	Food Chem. Toxicol. Vol. 22, No. 8, pp.623-636, 1984
51	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 Vol.7(6), pp.634-643, 1985
52	日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その2 既存添加物品目(最終報告) 11-2 その他(強化剤)	平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業) pp.58-60, 平成23年
53	厚生労働省	栄養素等摂取状況調査の結果(抜粋)	平成21年国民健康・栄養調査報告, pp.56-61, 平成23年10月

引用文献一覧[酢酸カルシウム]

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
54	Shackelford,M.E., Collins,T.F.X., Black,T.N., Ames,M.J., Dolan,S., Sheikh,N.S., Chi,R.K., O'Donnell,M.W.	Mineral Interactions in Rats Fed AIN-76A Diets with Excess Calcium	Food Chem. Toxicol. Vol. 32, No.3, pp.255-263, 1994
55	Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA	Teratologic Evaluation of FDA 71-87 (Calcium Chloride) in Mice, Rats, and Rabbits	National Technical Information Service (NTIS) PB-234 879, February 1974 (Contract FDA 71-260)
56	Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR	Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis	BMJ, Vol.341, pp.1-9, 2010
57	Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, O'Reilly E, Kiel DP, Willett WC	Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials	Am J Clin Nutr. Vol.86, pp.1780-1790, 2007
58		酢酸 (Acetic Acid)	第8版 食品添加物公定書解説書, D619-621, 2007, 廣川書店
59	上代淑人(監訳)	脂肪酸の酸化:ケトン体生成	ハーパー・生化学, 原書27版, pp.206-215, 2007, 丸善(株)
60	Pamukcu,A.M., Yalciner,S., Bryan,G.T.	Inhibition of Carcinogenic Effect of Bracken Fern (Pteridium Aquilinum) by Various Chemicals	Cancer, Vol.40, pp.2450-2454, 1977
61	Twenty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series, 733, pp.1-14, 1986
62	「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究班	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その2 既存添加物リスト品目(天然添加物品目)2.強化剤	平成13年度厚生科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全確保に関する研究」
63	Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV, Vieira NE, Stuff JE, Meyer R, Majd M, Yergey AL	Meyer R et al.:Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa	J Pediatr Vol.123, pp.326-331, 1993
64	Bullimore DW, Miloszewski KJ	Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response?	Postgrad Med J Vol. 63, pp.789-792, 1987
65	Campbell SB, Macfarlane DJ, Fleming SJ, FRACP, FRCP, Khafagi FA	Increased skeletal uptake of Tc-99m methylene diphosphonate in milk-alkali syndrome	Clin Nucl Med Vol.19, pp. 207-211, 1994
66	Carroll PR, Clark OH	Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism?	Ann Surg Vol. 197, pp. 427-433, 1983
67	Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R	Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report	Nebr Med J Vol.67, pp.128-130, 1982
68	Kallmeyer JC, Funston MR	The milk-alkali syndrome, A case report	S Afr Med J Vol. 64, pp.287-288, 1983
69	Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer FB, Hoffman AR	Milk- alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation	Arch Intern Med Vol. 146, pp.1965-1968, 1986
70	Kleinman GE, Rodriguez H, Good MC, Caudle MR	Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome): successful treatment with hemodialysis	Obstet Gynecol Vol.78, pp.496-499, 1991
71	Schuman CA, Jones III HW	The 'milk-alkali' syndrome: Two case reports with discussion of pathogenesis	Q J Med Vol. 55, pp.119-126, 1985