

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

酸化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6号にて評価を依頼した酸化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。



酸化カルシウム 指定のための検討報告書

厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課

2012年3月

目 次

1.	酸化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)	物理化学的性質等	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	7
(3)	成分規格案の設定根拠	7
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	13
1)	単回投与毒性試験	13
2)	反復投与毒性試験	14
3)	変異原性	14
4)	発がん性	16
5)	生殖発生毒性試験	16
6)	一般薬理試験	19
7)	ヒトについての知見	19
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. 酸化カルシウムの指定の必要性

酸化カルシウムは、食品加工に pH 調整剤、パン生地調整剤 (DOUGH Conditioner)、イーストフード、栄養補助剤として、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、1965 年第 9 回会合において酸化カルシウムは塩基性物質の一つとして、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)。

一方、米国においては、酸化カルシウムは 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、pH 調整剤、栄養補助剤やパン生地調整剤として GMP 管理の下で使用が認められている (文献 4、5)。

また、欧州連合では、一般食品に必要量の使用が認められている (E 529) (文献 6)。

一方、わが国においては酸化カルシウムを主成分とする生石灰 (製造用剤) が既存添加物として食品への使用が認められているが、合成品である酸化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。

酸化カルシウムは、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、上記の方針に従い酸化カルシウムは指定対象の検討品目とされた。

以上により酸化カルシウムについて国際的整合性を図るためにも、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

酸化カルシウムは、水和物である水酸化カルシウム（わが国及び欧米において食品添加物）と共に食品分野では、穀類、乳製品など農畜産物の加工の過程で使用するアルカリ剤、pH 調整剤、イーストフードなどとして欧米では古くから使用されている。石灰石を焼成して得られる生石灰の主成分は酸化カルシウムであり、欧米において酸化カルシウムと生石灰は一つの食品添加物として認知されている。わが国では、平成7年の食品衛生法の改正により既存添加物制度が発足に伴って、生石灰は天然由来物質として既存添加物名簿に記載される一方、酸化カルシウムは化学的合成品として未指定の状態に留まっている。また、酸化カルシウムは卵殻、貝などを焼成して得られる焼成カルシウム（上記の生石灰とは別の既存添加物）の主成分でもある。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

酸化カルシウムはFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第9回会合（1965年）において食品加工に使用されるアルカリ剤、パン生地調整剤、イーストフード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）。その後、第29回会合（1986年）において無機及び有機酸塩類が評価された際、カルシウム塩の食品への添加に関しては、食事由来のカルシウム摂取量への寄与を考察すること、またリン摂取量との比率を栄養的に適正に保つ必要がある、とのコメントがなされた（文献19）。

(2) 米国における使用

酸化カルシウムは米国において水酸化カルシウムと共に、FDAの委託により生物実験科学連合（FASEB）の生命科学研究部（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、「酸化カルシウム及び水酸化カルシウムは、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8）。この報告書を基に、酸化カルシウムは、GRAS物質であることが確認され（§ 184.1210）、GMP（適正製造規範）の下で一般食品への使用が認められている（文献4）。

適正製造規範(GMP)（文献20）

- 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。

1 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
2 の成分になった物質の量は最小限に抑える。

3 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
4 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
5 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
6 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。

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

8 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16）：

9 1975年 122,000 ポンド(55.34 トン：0.63 mg/day/man)；1982年 98,000 ポンド(44.45 トン：
10 0.50 mg/day/man)；1987年 47,200,000 ポンド(21,410 トン：243.4 mg/day/man)
11 内訳：清澄剤・沈澱剤 39,900,000 ポンド(18,098,640 トン)、pH調整剤(加工助剤) 7,240,000
12 ポンド(3,284,064 トン)；pH調整剤（直接添加物）55,400 ポンド(25,129 トン)。

13 食事調査等にもとづく年齢別摂取量調査（NRC, 1972年）において酸化カルシウムの0-5ヶ
14 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
15 の推定値）、それぞれ、1、5、4、1 mg/kg 体重と報告されている（文献8）。

17 (3) 欧州連合

18 欧州連合において酸化カルシウム(E 529)は、特定の規格化食品を除き一般食品に必要量使
19 用することができる（文献6）。

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 3、5、9、15、21、22)

(1) 名称

酸化カルシウム

英名、Calcium oxide (別名 lime, burnt lime, quick lime)

CAS 番号 1305-78-8

(2) 化学式及び分子量

化学式: CaO; 分子量 (式量) 56.08

(3) 性状及び性質

白色-灰白色の無定形物 (結晶、塊、粒若しくは粉末)。比重 3.32-3.35。水に溶けにくい (1 g/840 mL、25°C)。酸性液には溶ける。

エチルアルコールには溶けない。グリセリンに溶解する。水と反応して発熱を伴って水酸化カルシウムを生成する。アルカリ性を呈する。

(4) 製造方法

工業的には化学的処理を行って製造された炭酸カルシウムを高温で焼いて製造する。

(5) 安定性

吸湿性がある。空気中に放置すると水分、炭酸ガスを吸収し、水酸化カルシウムと炭酸カルシウムになる。密閉容器中で保管する。

2) 成分規格案・他の規格との比較表及び成分規格案の設定根拠

(1) 成分規格案 (文献 3、5)

酸化カルシウム

Calcium Oxide

CaO

分子量 56.08

CAS [1305-78-8]

含量 本品を強熱したものは、酸化カルシウム (CaO) 95.0%以上を含む。

性状 本品は、白～灰白色の塊、粒、又は粉末で、においはない。

確認試験 (1) 本品 1g を水で潤すとき発熱し、更にこれに 5ml の水を加え懸濁した液は、アルカリ性を呈する。

(2) 本品 1g に水 20 ml 及び酢酸 (1→3) 10 ml を加えて溶かした後、アンモニア試液

1 で中和した液は、カルシウム塩の反応を呈する。

2 純度試験 (1) 塩酸不溶物 1.0%以下

3 本品 5.0 g を量り、水 100 ml を加え、振り混ぜながら、それ以上溶けなくなるまで塩酸
4 を滴加した後、5 分間煮沸する。冷後、定量分析用ろ紙 (5 種 C) でろ過し、ろ紙上の残留
5 物を、洗液が塩化物の反応を呈さなくなるまで水でよく洗った後、ろ紙と共に強熱し、残留
6 物の質量を量る。

7 (2) フッ化物 50 $\mu\text{g/g}$ 以下

8 本品 0.10g を量り、ビーカーに入れ、塩酸 (1→10) 10 ml を加えて溶かす。この液を加
9 熱し、1 分間沸騰させた後、ポリエチレン製ビーカーに移して直ちに氷冷する。クエン酸ナ
10 トリウム溶液 (1→4) 15 ml、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液 (1→40) 10 ml
11 を加えて混合する。塩酸 (1→10) 又は水酸化ナトリウム溶液 (2→5) で pH5.4~5.6 に
12 調整し、100 ml のメスフラスコに移し、水を加えて 100 ml とする。この液 50 ml をポリエ
13 チレン製ビーカーにとり、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電
14 位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である。比較液は、次により調製
15 する。あらかじめ 110°C で 2 時間乾燥したフッ化ナトリウム 2.210 g を量り、
16 ポリエチレン製ビーカーに入れ、水 200 ml を加えてかき混ぜながら溶かす。
17 この液をメスフラスコに入れ、水を加えて 1,000 ml とし、ポリエチレン製容
18 器に移して比較原液とする。比較原液 5 ml を正確に量り、メスフラスコに入れ、
19 水を加えて 1,000 ml とする。この液 1 ml を正確に量り、ポリエチレン製
20 ビーカーに入れ、クエン酸ナトリウム溶液 (1→4) 15 ml 及びエチレンジア
21 ミン四酢酸二ナトリウム溶液 (1→40) 10 ml を加えて混合する。塩酸 (1→10)
22 又は水酸化ナトリウム溶液 (2→5) で pH5.4~5.6 に調整する。この液を 100
23 ml のメスフラスコに移し、水を加えて 100 ml とする。この液 50 ml をポリエ
24 チレン製ビーカーにとり比較液とする。

25 (3) アルカリ金属及びマグネシウム 3.6%以下

26 本品 0.50 g を量り、水 50 ml を加えて溶かし、塩化アンモニウム 0.50 g を混和し、1 分
27 間煮沸する。シュウ酸溶液 (3→50) 40 ml を速やかに加え、激しくかき混ぜて沈殿を生じ
28 させ、直ちにメチルレッド試液 2 滴及びアンモニア試液を滴加して微アルカリ性とした後、
29 冷却する。この液を 100 ml のメスシリンダーに移し、水を加えて 100 ml とし、4 時間~1
30 夜放置し、上澄液を乾燥ろ紙でろ過する。ろ液 50 ml を量り、硫酸 0.5 ml を加え、蒸発
31 乾固した後、恒量になるまで強熱し、その残留物の質量を量る。

32 (4) バリウム 0.030%以下

33 「水酸化カルシウム」の純度試験(5)を準用する。

34

35 (参考) 「水酸化カルシウム」純度試験(5) バリウム Ba として 0.030%以下

36 本品 1.50 g を量り、塩酸 (1→4) 15 ml を加えて溶かし、水を加えて 30 ml とし、ろ

1 過する。ろ液 20 ml を量り、検液とし、酢酸ナトリウム 2 g, 酢酸 (1→20) 1 ml 及びクロ
2 ム酸カリウム溶液 (1→20) 0.5 ml を加え、15 分間放置するとき、その液の濁度は、次の
3 比較液の濁度より濃くない。比較液は、バリウム標準液 0.30 ml を量り、水を加えて 20 ml
4 とし、以下検液の場合と同様に操作して調製する。

5 (5) 鉛 Pb として 2.0 $\mu\text{g/g}$ 以下

6 本品 5.0 g を量り、塩酸 (1→4) 20 ml を加えて溶かし、水浴上で蒸発乾固する。残留
7 物に少量の硝酸 (1→150) を加えて溶かし、更に硝酸 (1→150) を加えて 10 ml とし、検
8 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
9 比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

10 (6) ヒ素 As_2O_3 として 4.0 $\mu\text{g/g}$ 以下

11 本品 0.50g を量り、塩酸 (1→4) 5ml を加えて溶かし、検液とする。装置 B を用いる。

12 強熱減量 10.0%以下 (800°C)

13 定量法 本品を強熱したもの約 1 g を精密に量り、塩酸 (1→4) 10 ml に徐々に加えて溶か
14 し、水を加えて正確に 100 ml とし、検液とする。カルシウム塩定量法中の第 1 法により定
15 量する。

16 0.05 mol/L EDTA 溶液 1 ml = 2.804 mg CaO

17

18

1 (2) 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA (文献3)	FCC (文献5)	EU (文献7)
含量	強熱後 95.0%以上	強熱後 95.0%以上	強熱後 95.0%以上	強熱後 95.0%以上
確認試験				
水で発熱	採用	採用	採用せず	採用
水懸濁液 アルカリ性	採用	採用	採用せず	採用
Ca 塩の反応	採用	採用	採用	採用
溶解性	採用せず	採用	性状に記載	採用
純度試験				
塩酸不溶物	1.0%以下	1%以下	1%以下	1.0%以下
フッ化物	50 μg/g 以下	50 mg/kg 以下	0.015%以下	50 mg/kg 以下
炭酸塩	規格なし	規格なし	規格なし	規格なし
アルカリ金属及びMg	3.6%以下	3.6%以下	3.6%以下	1.5%以下
重金属	規格なし	規格なし	規格なし	規格なし
バリウム	0.030%以下	0.03%以下	規格無し	300mg/kg 以下
鉛	2.0 μg/g 以下	2 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	10 mg/kg 以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0 μg/g 以下	規格無し	As として 3 mg/kg 以下	As として 3 mg/kg 以下
強熱減量	10.0%以下	10%以下	10.0%以下	10.0%以下

2

3 (3) 成分規格案の設定根拠

4 ほぼ JECFA の規格に倣った。

5 フッ化物の規格値は、FCC では、150 μg/g 以下に相当するが、JECFA と同様の 50 μg/g と
6 した。

7 アルカリ金属及びマグネシウム の規格値は、EU では 1.5%以下であるが、JECFA と同様の
8 3.6%以下とした。

9 FCC 及び EU では、ヒ素に対する規格を設けているため、JECFA 規格にはないが、FCC, EU に
10 倣い、ヒ素の規格を定めた。

11

12 3) 食品中の分析 (文献 23)

13 食品中の酸化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
14 養成分等の分析法等について」平成 11 年 4 月 26 日 による。

15 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
16 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。

17 必要があれば、カルシウムの量に 1.399 を乗じて酸化カルシウム (CaO) の量を算出する。

18

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3、8、16)

酸化カルシウムは、水と反応し、水酸化カルシウムになることから、アルカリ剤若しくは pH 調整剤として各種の農畜産物 (穀類製品、乳製品、食肉加工品、魚肉練り製品など) の加工の過程での使用のほか、栄養素のカルシウム強化剤として発酵食品製造時などにおいて使用することが出来る。

カルシウムを含む同種目的の添加物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。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などがある。

主成分が酸化カルシウムである既存添加物、生石灰 (原料、石灰石) 及び焼成カルシウムは、天然物を直接焼成したものであることから、不純物が混在し高純度の製品が得られるとは限らない。

2) 食品中での安定性

酸化カルシウムは水分があると容易に水酸化カルシウムに変化する。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

酸化カルシウムはカルシウムを含むこと、食品の加工過程に使用されるとカルシウム塩として残留することからカルシウム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 10、12）。

酸化カルシウム（CaO）は水と容易に反応し水酸化カルシウム（Ca(OH)₂）となる。水酸化カルシウムの水に対する溶解性は低い、塩基性を示し、これは胃液中では中和される。従って、酸化カルシウムも他のカルシウム剤と同様、容易に吸収されるものと考えられる。JECFA では、酸化カルシウムを塩化カルシウムと同じグループとして扱っている（文献 55）。食事と同時に摂取するとカルシウム補助剤（Ca の化学形）の間では吸収に大きな差はなく、約 23-37% のカルシウムが吸収される（リン酸塩を除く）（文献 12）。

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 10、13）。

（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 10、12）。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 D に関係なく吸収される（文献 10）。

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 10）。

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

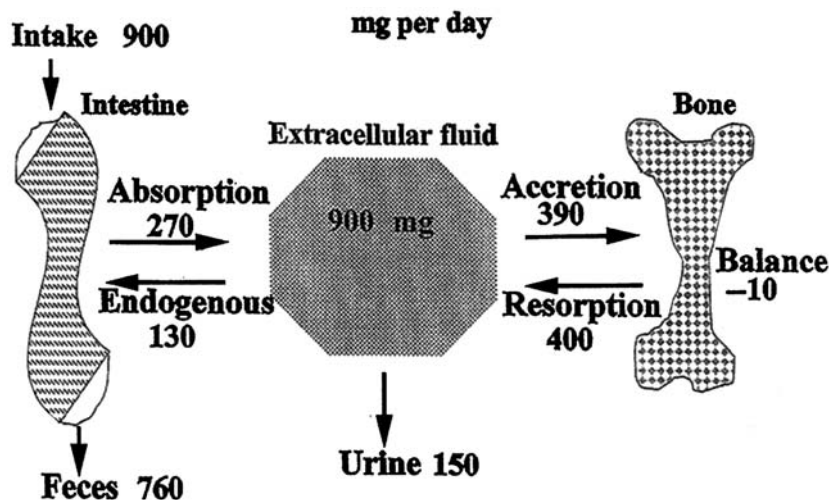
1 ある。早産児を除き、受動拡散によるカルシウムの摂取量は総摂取量の8~23%程度である(文
2 献10)。

4 (2) 分布・代謝

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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13)。主として、副甲状
12 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
13 節し、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
14 に移行させ、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
15 ル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
16 減少させ細胞外液の Ca^{2+} 濃度を上昇させ、③カルシトリオール合成を促進することにより腸
17 管からのカルシウム吸収の効率を増大させる(文献13)。

18 人体には約1 kgのカルシウムが存在する。このうち99%は骨に存在し、リン酸と共にヒ
19 ドロキシアパタイト結晶をつくり、無機組織からできた骨を形成する。骨は動的な組織であり、
20 ストレスに応じて形を変える(文献13)。即ち骨の細胞には骨を吸収する破骨細胞と骨を作る
21 骨芽細胞とがあり、破骨細胞が古い骨を溶かし(骨吸収)、骨芽細胞がコラーゲン等を骨に分
22 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)。このようにして骨の再構
23 築が絶えず行われている(文献32)。平衡状態では骨の形成と吸収とのバランスがとれている。
24 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ない。骨カルシウムの1%
25 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1%のカルシウムと共に Ca^{2+}
26 の混合プールを形成する(文献13)。ヒト成人では毎年、骨の約0.3%を消失する。即ち、カ
27 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。骨からのカルシウム喪失は
28 閉経後の女性では10倍大きい(文献12)。

29



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 10)。

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
22 40 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
23 く影響されない (文献 10)。

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 10)。

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10）。

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10）。

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（文献
11 10）。

12

6. 安全性

酸化カルシウム自体の安全性試験成績については、酸化カルシウムが容易に水と反応し水酸化カルシウムを生成することから、一部の強制経口投与試験を除いては確認することは出来なかった。

本報告書は酸化カルシウムの体内動態を踏まえ、類縁化合物としての水酸化カルシウム、更に胃液と反応して生成される塩化カルシウムの試験成績をもって評価の参考とした。

また、炭酸カルシウムについては JECFA では同じグループとして扱っており（文献 55）、胃液中で、容易にカルシウムイオンになり得る成分として考えられる。検索の結果、入手し得た炭酸カルシウムの生殖発生毒性試験成績についても評価の参考として記載した。

1) 単回投与毒性試験

酸化カルシウムの急性毒性に関しては純度 96.08%のものを雄雌とも各群 5 匹にラットでは 0、3,571、5,000 および 7,000 mg/kg 体重、マウスでは 0、2,551、3,571、5,000 および 7,000 mg/kg 体重で単回強制経口投与した試験が実施されており、ラットでは雄雌とも 5,000 mg/kg 以上の群で死亡がみられたことから LD₅₀ 値は雄で 5,000 mg/kg 体重、雌で 5,916 mg/kg 体重、また、マウスでは雄雌とも 3,571 mg/kg 以上の群で死亡がみられたことから LD₅₀ 値は雄で 4,226 mg/kg 体重、雌で 4,052 mg/kg 体重と報告されている（文献 31）。一方、体内動態を踏まえ類縁化合物として水酸化カルシウムならびに塩化カルシウム、また、炭酸カルシウムの試験成績が確認できたので参考として記載した。水酸化カルシウムのラット（性別不明）における LD₅₀ 値は 7,340 (4,830-11,140) mg/kg 体重（文献 8）、塩化カルシウムではラットの雄で 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 29）、また、炭酸カルシウムではラット（性別不明）で 6,450 mg/kg 体重（文献 57）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	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重	文献
酸化カルシウム	ラット（雄）	経口	5,000	31
	ラット（雌）	経口	5,916	31
	マウス（雄）	経口	4,226	31
	マウス（雌）	経口	4,052	31
水酸化カルシウム	ラット（不明）	経口	7,340 (4,830-11,140)	8
塩化カルシウム	ラット（雄）	経口	3,798	29
	ラット（雌）	経口	4,179	29
	マウス（雄）	経口	2,045	29
	マウス（雌）	経口	1,940	29
炭酸カルシウム	ラット（不明）	経口	6,450	57

1

2) 反復投与毒性試験

3 酸化カルシウムを反復経口投与した場合の試験成績を確認することは出来なかった。しかし、
4 酸化カルシウムの体内動態を考慮し、単回投与試験で参考とした塩化カルシウムの試験成績を
5 確認することが出来たので以下に概要を記載する。但し、ガイドラインに基づいた用量段階や
6 試験項目を満足した試験ではなかった。40日齢のラット（性別不明）に0（対照群）あるいは
7 2%の濃度で塩化カルシウムを12ヶ月間混餌投与したところ、体重、摂餌量、生存率は群間に
8 差は認められず、試験終了時に実施した組織学的検査においても検査対象となった脳、心臓、
9 肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、胃および腸では、被験物質投与による影響は認められなかったと報
10 告されている（文献58）。

11

3) 変異原性

(1) まとめ

14 酸化カルシウム(Calcium oxide)については限られた変異原性試験が実施されているにすぎ
15 ない。そのため、類縁化合物である塩化カルシウム(Calcium chloride)および水酸化カルシウ
16 ム(Calcium hydroxide)についての変異原性試験成績を合わせて記載し、それらを含めて総合
17 的に酸化カルシウムの変異原性について評価を行った。

18 酸化カルシウムについては、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用
19 いた復帰変異試験がプレート法の 0.00125% (w/v) の1用量および懸濁法の 0.000625 %
20 (w/v) と 0.00125% の2用量で行われており、*Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子
21 変換試験が 0.0375% (w/v) と 0.075% およびの2用量で行われており、S9 mix の有無にかか
22 わらずいずれも陰性の結果が得られている。

23 塩化カルシウムについては、*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535
24 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ており、チ
25 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が 1.33, 2.67, 4.0 mg/ml
26 の3用量で行われており、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、
27 *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を用いた復帰変異試験が 200~10,000
28 μ g/plate の用量範囲で行われており、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用い
29 た染色体異常試験が 0.0625, 0.125, 0.25 mg/ml の3用量で行われており、いずれも陰性の結
30 果が得られている。

31 酸化カルシウムについては *Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験および
32 *Saccharomyces cerevisiae* を用いた遺伝子変換試験において陰性の結果が報告されているに
33 すぎない。しかし、類縁化合物の塩化カルシウムおよび水酸化カルシウムはいずれも
34 *Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞株
35 (CHL/IU)を用いた染色体異常試験において共に陰性の結果が報告されている。得られた情報は
36 限られているものの、酸化カルシウムについて変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出

1 されていないと判断される。

2 (2) 個別データ

3 ①酸化カルシウム(Calcium oxide)

4 酸化カルシウムについては、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用
5 いた復帰変異試験並びに *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験が行われて
6 いる。*Salmonella typhimurium* による復帰変異試験はプレート法を用いて、マウス、ラット
7 およびサル(Rhesus monkey)の肝臓、肺、精巣由来の S9 mix 存在下および非存在下で、
8 0.00125 % (w/v)の1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。また、
9 懸濁法による試験がマウス、ラットおよびサルの肝臓、肺、精巣由来の S9 mix 存在下および
10 非存在下で、0.000625 % (w/v)と0.00125 %の2用量で行われている。ラット肝由来 S9 mix
11 存在下の2用量で復帰変異体の増加傾向がみられたが、確認試験を行ったところ陰性結果が得
12 られている。サル肺由来 S9 mix 存在下の高用量で復帰変異体の増加傾向がみられたが、確認
13 試験では陰性の結果が得られている。その他の試験条件では何らの影響もみられていないこと
14 から、最終的に試験結果は陰性であると判断されている(文献17)。

15 *Saccharomyces cerevisiae* による遺伝子変換試験は、懸濁法を用いてマウス、ラットおよ
16 びサルの肝臓、肺、精巣由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.0375% (w/v)と0.075%
17 の2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17)。

18 ②塩化カルシウム(Calcium chloride)

19 塩化カルシウムについての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 お
20 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
21 の S9 mix 存在下および非存在下で、10~5,000 μ g/plate の用量範囲で試験が行われており、
22 いずれも陰性の結果が得られている(文献47、48、50)。

23 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
24 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
25 の3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
26 れているが、限界用量の10mM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
27 できる(文献47、49、50)。

28 ③水酸化カルシウム(Calcium hydroxide)

29 水酸化カルシウムについての *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA102 を
30 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
31 下および非存在下で、200~10,000 μ g/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰
32 性の結果が得られている(文献48、51)。

33 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
34 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、
35 0.25 mg/ml の3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、
36 51)。

4) 発がん性

文献検索を行った結果、酸化カルシウムの発がん性について記述した報告は見出せなかった。関連物質として唯一認められた報告は、粉末水酸化カルシウムの発がん性試験の結果を報告した Dunham らの 1 報のみで(文献 24)、しかも食品添加物としての観点からの研究ではなく嚙みタバコの口腔粘膜に対する発がん性の検討の一環として行われたものであるが、その成績につき参考までに記載する。試験は Syrian hamster の右頬袋の壁と基部に対し粉末水酸化カルシウムを 1 日あたり 250 mg、1 週あたり 5 日間、平均 81 週まで投与を行っている。その結果、すべてのハムスターの pouch に炎症病変や過角化症等を認め、そのうちの 3 匹に著明な細胞異型が認められ、扁平上皮に生じた小さな異型細胞巣では、細胞の極性喪失と基底層の細胞に過染性と紡錘形状変化を認めている。著者らはこのような変化は非浸潤がん(Pre-invasive cancer, 上皮内がんを指すと思われる)とは考えないとし、事実、これらハムスターには腫瘍の形成を見ることなく、通常的使用寿命を示したという陰性の成績が報告されている。

5) 生殖発生毒性試験

酸化カルシウムの生殖発生毒性については、ラットおよびマウスを用いた催奇形性試験の結果が報告されている(文献 18)。この報告以外に、酸化カルシウムの生殖発生毒性試験を確認することはできなかった。

経口的に摂取した酸化カルシウムは、胃液と反応して可溶化され、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も、酸化カルシウムの生殖発生毒性を類推できるものと考えられ、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 56、68)ならびに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 11)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/日までの用量を、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の認められないものであったことが報告されている(文献 18)。

(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

1 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、
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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、骨格標本を作製して骨格観
11 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
12 いる (文献 56、68)。

13

14 (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 25)

15 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
16 0.50 (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
17 ラット (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
18 た。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
19 まで摂食させたが、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
20 にお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
21 す影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、
22 胎児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
23 られていない。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
24 うな変異の発生頻度の上昇は認められていない。

25 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
26 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
27 て公表されている (文献 52)。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
28 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、
29 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
30 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
31 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
32 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
33 量を変化させるが (文献 52)、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
34 25)。

35

36

1 (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
2 と胎児の発育 (文献 11)

3 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%
4 に調整した飼料を、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
5 欠乏群、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
6 い、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
7 を採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
8 様の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。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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えしている。正常
18 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
19 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
20 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
21 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。

22
23 (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 30)

24 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
25 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
26 ムを添加して、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
27 水に 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
28 雄と交配させ (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
29 配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
30 れず、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
31 シ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、
32 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
33 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
34 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
35 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
36 の結果から、著者らは、妊娠期間中におけるカルシウム過剰摂取は、胎児体重を低下させ、胎

1 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、母体
2 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代謝
3 を低下させ、それが石灰化を遅延させたと推測している。

4 (まとめ)

5 酸化カルシウムをラットおよびマウスの器官形成期に経口投与した試験において母体およ
6 び胎児に影響は認められていない(文献18)。また、塩化カルシウムをマウス、ラットおよび
7 ウサギの器官形成器に経口投与した試験においても、着床や母体および胎児に影響の認められ
8 た動物種はなかった(文献56)。また、飼料に炭酸カルシウムを添加してラットに摂食させた
9 後に交配させても、母動物および胎児のいずれにも毒性は認められず、奇形の発生も認められ
10 ていない(文献23)。塩化カルシウムをマウス、ラットおよびウサギの器官形成器に経口投与
11 した試験においても、着床や母体および胎児に影響の認められた動物種はなかった(文献55)。
12 さらに、雌マウスにカルシウム塩を飼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
13 シウム濃度が上昇するような条件を負荷しても、母動物に影響は認められていない。一方、妊
14 娠動物にカルシウムを過剰摂取させた試験では、胎児に構造的な異常は誘発しないものの、摂
15 餌量の抑制に起因すると考えられる受胎産物総量の低下(文献11)あるいは母動物における
16 カルシウムホメオスタシスに起因す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
17 29)、これらの試験におけるカルシ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
18 から摂取するカルシウムと比べて遥かに高いことは明らかである。これらのことから、一般的
19 な用量の酸化カルシウムの経口摂取は、胎児毒性も催奇形性も示さないと考えられる。また、
20 血中カルシウム濃度が上昇する実験条件下でも、マウスは交尾して受胎したことから(文献
21 30)、酸化カルシウムが雌の受胎能に影響を及ぼす可能性は乏しいと推測される。

22 23 6) 一般薬理試験

24 酸化カルシウムは医薬品として(文献44)、また、試薬として(文献45)現局方に収載され
25 ている薬品であるが、そ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。
26 局方中、医薬品の酸化カルシウムの適用は防湿、乾燥などとされており、生体への作用として
27 は、皮膚や粘膜に付着すると水酸化カルシウムとなり、局所に腐食を起こすという毒性に関する
28 記述が見られるのみである(文献44)。なお、水酸化カルシウムも医薬品として局方に収載
29 されているが、沈降炭酸カルシウムと同様に胃の制酸作用があるものの制酸薬としては臨床的
30 には用いられないと記載されている(文献46)。

31 32 7) ヒトについての知見

33 7) ヒトについての知見

34 今回の調査では食品添加物としての酸化カルシウムおよび水酸化カルシウムの摂取による
35 ヒトの健康障害についての資料は確認できず、JECFA およびFDA の報告書においてもその問題
36 についての記載はなかった。また、類縁化合物の塩化カルシウムについても食品添加物として

1 昭和 32 年に指定され、長期に亘り使用されてきている（文献 59）。医薬品としても塩化カル
2 シウムは電解質補給の輸液、解毒薬（金属補足）は低カルシウム血症のテタニー関連症に対す
3 る治療に使用されてきている（文献 60）。

4 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 39）
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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 14、26、27、28、33、
11 34、35、36、37）。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る（文
12 献 39）。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（文献 38）
13 と腎結石 1 例（文献 53）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、同様
14 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（文献
15 54）があるが、研究の結果は必ずしも一致していない（文献 39）。

16 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
17 を別紙で紹介する。

18
19
20
21

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 年の会合において、食品加工に使用される無機塩基物質として、酸化カルシウム、酸化マグネシウムならびにカルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよびアンモニウムの炭酸塩と水酸化物およびカリウム、ナトリウムとアンモニウムの炭酸水素塩について検討し、これらの物質はいずれもアルカリ剤あるいは pH 調整剤として食品加工に使用される量および濃度では毒性を発現しないと考えられることから、ADI による使用量制限を設ける必要はない (ADI not limited) と評価している。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 19)。

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、酸化カルシウムおよび水酸化カルシウムが食品成分として摂取される際の健康影響を評価し、1975 年の報告書の中に「これらの物質が直接的もしくは間接的に食品成分として使用される条件下で人々に有害性を示す合理的な根拠はない」との結論を述べている (文献 8)。

3) 欧州連合における評価

欧州連合において、酸化カルシウム (E529) および水酸化カルシウム (E526) は食用色素と甘味料以外の食品添加物に分類され、特定の規格化食品を除き一般食品に必要量使用することができる (文献 6)。

8. 安全性評価と ADI の試算

酸化カルシウムを対象とした単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験、発がん性試験についての情報を検索したが、利用できるデータは少なかったことから、類縁物質である水酸化カルシウム、塩化カルシウム、炭酸カルシウム等についても併せて調査し検討した。その結果、単回投与試験、変異原性試験、催奇形性試験について若干の情報が得られたが、安全性上懸念すべき点はないと判断された。

一方、体内動態の項で詳述しているように、酸化カルシウムは水と容易に反応して水酸化カルシウムに変化し、水酸化カルシウムは胃液中において塩酸と反応して塩化カルシウムとなって可溶化され、腸管から吸収される事実が知られている。FDA の報告書においても、酸化カルシウムおよび水酸化カルシウムとして摂取されたカルシウムは、吸収、代謝に関して他の無機カルシウム剤由来のカルシウムと同等であると判断されている（文献 8）。

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 2.8 g/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 39）。

これらの知見ならびに今回の調査結果を総合すると、食品添加物として適切に使用される限り、酸化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、酸化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

酸化カルシウムの用途は、食品の酸性度の調整、及び中和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 43）。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、酸化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、酸化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 6 mg/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 41）。

一方、酸度調整及び中和など製造用剤由来の推定摂取量は、この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、既存の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酸化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）、109.58 mg/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 40）。

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 42）。この合計量より、1 人一日摂取量は、 9.77 mg/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 6.97 mg/人/日 ($9.77 \times 40.0/56.0 = 6.97$) に相当する。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 61）、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（文献 42）、量を特定する情報は入手出来ない。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、73.97 mg/人/日、6.97 mg/人/日

1 であり、合計は 80.94 mg/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
2 取量が焼成カルシウム由来と同程度あるとすると 87.91 mg/人/日である。
3 以上のように、酸化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%程度である。
7

10. 使用基準案

前述〔8. 安全性評価と ADI の試算〕のように酸化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一般食品に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。酸化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、酸化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、酸化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

2
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
4 告

5
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
8 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
9 スの3徴候をいう (文献62)。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
10 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 20 g 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 6.5 g のナトリウム
13 重炭酸カルシウムを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
14 率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
15 を受けた患者の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
16 る (文献62)。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
17 が導入され、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
18 発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。
19 一方、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
20 に使用され、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
21 きたといえる。

22
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
25 告があり、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
26 取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
27 と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63)。

28
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
31 ク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
33 も低い集団との間で、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64)。

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 65）。

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 65）。

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 64）。

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 67）。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 66）。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 66）。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 66）。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 66）。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 54）。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 54）。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 1 g のカルシウムをクエン酸塩

16 の錠剤（1 錠 200 mg 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

17 セボを摂取させ、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 54）。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 54）。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 54）。

30

引用文献一覧[酸化カルシウム]

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 Oxide	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_327.htm
2	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
3	JECFA	Calcium Oxide	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/additive-091-m1.pdf
4	Food and Drug Administrations, HHS	§ 184.1210 Calcium Oxide	21CFR Ch.1 , pp.494 (4-1-04 Edition)
5	Institute of Medicine of the National Academies	Calcium Oxide	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.72, 2004
6	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	1995L0002-EN-12.11.2010-007-001
7	Commission Directive 2000/63/EC of 5 Oct. 2000	Amending Directive 96/77/EC Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJ L 277, 30.10.2000, pp.1-2, 32-33
8	LSRO/FASEB, Prepared for FDA	Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients	NTIS PB-254 540, 1975
9		Calcium Oxide	The Merck Index Fourteenth Edition, pp.273, 2006
10	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
11	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
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	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)
14	Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV, Vieira NE, Stuff JE, Meyer R, Majd M, Yergey AL	Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa	J Pediatr Vol.123, pp.326-331, 1993
15	化学大辞典編集委員会編	酸化カルシウム	化学大辞典3, pp.901-902, 1978, 共立出版
16	FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266 Dec 89
17	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)
18	Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA	Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats	National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176)
19	Twenty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series, 733, pp.1-14, 1986
20	FDA (21 CFR § 182.1)	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition)
21		酸化カルシウム	理化学辞典 第4版 pp.493, 1987 岩波書店
22		生石灰(Lime)	15107の化学商品 pp.80, 2007 化学工業日報社
23	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)
24	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
25	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

引用文献一覧[酸化カルシウム]

報告書 NO.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
26	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
27	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
28	Carroll PR, Clark OH	Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism?	Ann Surg Vol. 197, pp. 427-433, 1983
29	赤塚謙一, 橋本孝雄, 竹内幸一	メソ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
30	Liebgott,B., Srebrow,G.	Fetal Toxicity Caused by Excessive Maternal Dietary Calcium	J Can Dent Assoc, Vol.55, No.2, pp.129-133, 1989
31	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, No.241, pp.23-24, 1992
32	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
33	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
34	Kallmeyer JC, Funston MR	The milk-alkali syndrome, A case report	S Afr Med J Vol. 64, pp.287-288, 1983
35	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
36	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
37	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
38	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.168-174, 1998
39		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
40	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) pp.282, 284-286, 295-296, 298, 301-303 平成23年
41	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
42	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
43	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
44	日本薬局方解説書編集委員会 編	酸化カルシウム(Calcium Oxide)	第十五改正 日本薬局方解説書 C-1530~1533, 2006 廣川書店
45	日本薬局方解説書編集委員会 編	日局15一般試験法 (2) 試薬・試液/酸化カルシウム	第十五改正 日本薬局方解説書 B-859, 2006 廣川書店
46	日本薬局方解説書編集委員会 編	水酸化カルシウム(Calcium Hydroxide)	第十五改正 日本薬局方解説書 C-1873~1876, 2006 廣川書店
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, 吉川国衛	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	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

引用文献一覧[酸化カルシウム]

報告書 NO.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
53	Morrison NA., Yeoman R., Kelly PJ., 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
54	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
55	JECFA 1965	Toxicological Evaluation of Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids and Bases	FAO Nutrition Meetings Report Series 40abc WHO/Food/Add./67.29
56	Teratologic Evaluation of FDA 71-87 (Calcium Chloride) in Mice, Rats, and Rabbits	Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA	National Technical Information Service (NTIS) PB-234 879, February 1974 (Contract FDA 71-260)
57	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
58	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
59		塩化カルシウム	第8版 食品添加物公定書解説書 D266-D269, 2007 廣川書店
60	日本薬局方解説書編集委員会 編	塩化カルシウム(Calcium Chloride)	第十五改正 日本薬局方解説書 714-716, 2006 廣川書店
61	「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」
62	Medarov BI	Milk-alkali syndrome	Mayo Clin Proc.Vol.84(3), pp.261-267, 2009
63	Whiting SJ, Wood RJ	Adverse effects of high-calcium diets in humans	Nutrition Reviews, Vol. 55(1), pp. 1-9, 1997
64	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
65	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
66	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
67	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
68	OECD SIDS	Calcium chloride CAS No: 10043-52-4	UNEP Publications http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSDS/10043524.pdf