

(案)

添加物評価書

酢酸カルシウム及び酸化カルシウム

2012年4月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

1		
2		
3	<審議の経緯>	3
4	<食品安全委員会委員名簿>	3
5	<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	3
6		
7	要 約	4
8		
9	I. 評価対象品目の概要	5
10	1. 用途	5
11	(1) 酢酸カルシウム	5
12	(2) 酸化カルシウム	5
13	2. 主成分の名称	5
14	(1) 酢酸カルシウム	5
15	(2) 酸化カルシウム	5
16	3. 分子式	5
17	(1) 酢酸カルシウム	5
18	(2) 酸化カルシウム	5
19	4. 分子量	5
20	(1) 酢酸カルシウム	5
21	(2) 酸化カルシウム	5
22	5. 性状等	5
23	(1) 酢酸カルシウム	5
24	(2) 酸化カルシウム	6
25	6. 評価要請の経緯	6
26	(1) 酢酸カルシウム	6
27	(2) 酸化カルシウム	7
28	7. 添加物指定の概要	7
29		
30	II. 安全性に係る知見の概要	7
31	1. 体内動態	7
32	(1) 酢酸カルシウム	8
33	(2) その他のカルシウム化合物	8
34	(3) 酢酸	12
35	2. 毒性	12
36	(1) 遺伝毒性	12
37	(2) 急性毒性	14
38	(3) 反復投与毒性	15

1	(4) 発がん性.....	18
2	(5) 生殖発生毒性.....	19
3	(6) ヒトにおける知見	23
4	(7) 他のミネラルとの相互作用	37
5		
6	Ⅲ. 一日摂取量の推計等.....	41
7	1. 米国における摂取量	41
8	(1) 酢酸カルシウム	41
9	(2) 酸化カルシウム	41
10	(3) カルシウム塩.....	42
11	2. 我が国における摂取量	42
12	(1) 強化剤として.....	42
13	(2) 製造用剤として	43
14		
15	Ⅳ. 国際機関等における評価	43
16	1. JECFA における評価	43
17	(1) 酢酸カルシウム.....	43
18	(2) 酸化カルシウム.....	44
19	2. FDA における評価	44
20	3. EU における評価	44
21	4. UL 等について	44
22	5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)	46
23		
24	Ⅳ. 食品健康影響評価	46
25		
26	<別紙 1 : 略称>	47
27		
28		

1 <審議の経緯>

- 2 2011年 4月19日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
3 ついて要請（厚生労働省発食安0419第6号）
4 2011年 4月28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
5 2012年 3月29日 関係書類の接受
6 2012年 4月 5日 第426回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
7 2012年 4月24日 第105回添加物専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月13日から)

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理）
長尾 拓
廣瀬 雅雄
野村 一正
畑江 敬子
村田 容常

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2011年10月25日から)

今井田 克己（座長）
梅村 隆志（座長代理）
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

12

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

要 約

pH 調整剤、製造用剤、イーストフード、栄養強化剤として使用される添加物「酢酸カルシウム」(CAS 登録番号: 62-54-4 (酢酸カルシウム無水物として)、5743-26-0 (酢酸カルシウム一水和物として)) 及び添加物「酸化カルシウム」(CAS 登録番号: 1305-78-8 (酸化カルシウムとして)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、酢酸カルシウム及び酸化カルシウム等を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

- 1 I. 評価対象品目の概要
2 1. 用途
3 (1) 酢酸カルシウム
4 pH 調整剤、製造用剤、栄養強化剤 (参照 1、2)
5
6 (2) 酸化カルシウム
7 pH 調整剤、製造用剤、イーストフード、栄養強化剤 (参照 3、4)
8
9 2. 主成分の名称
10 (1) 酢酸カルシウム
11 和名：酢酸カルシウム
12 英名：Calcium acetate
13 CAS 登録番号：62-54-4 (酢酸カルシウム無水物として)
14 5743-26-0 (酢酸カルシウム一水和物として) (参照 2、5)
15
16 (2) 酸化カルシウム
17 和名：酸化カルシウム
18 英名：Calcium oxide (lime)
19 CAS 登録番号：1305-78-8 (酸化カルシウムとして) (参照 4、6)
20
21 3. 分子式
22 (1) 酢酸カルシウム
23 ① 酢酸カルシウム無水物
24 $C_4H_6CaO_4$ (参照 2、5)
25
26 ② 酢酸カルシウム一水和物
27 $C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$ (参照 2、5)
28
29 (2) 酸化カルシウム
30 CaO (参照 4、6)
31
32 4. 分子量
33 (1) 酢酸カルシウム
34 ① 酢酸カルシウム無水物
35 158.17 (参照 2、5)
36
37 ② 酢酸カルシウム一水和物
38 176.18 (参照 2、5)
39
40 (2) 酸化カルシウム
41 56.08 (参照 4、6)
42
43 5. 性状等
44 (1) 酢酸カルシウム
45 評価要請者による添加物「酢酸カルシウム」の成分規格案では、「本品目

1 を乾燥したものは、酢酸カルシウム (C₄H₆CaO₄) 98.0%以上を含む。」「本
2 品目の無水物は、白色で吸湿性の軽い結晶で、においがなく、わずかに酢
3 酸のにおいがする。本品目の一水和物は、針状結晶、顆粒、又は粉末である。」
4 とされている。また、指定対象は無水物と一水和物のみとされている。(参
5 照 2)

6
7 JECFA⁽¹⁾における添加物「酢酸カルシウム」の成分規格では「白色で吸湿
8 性の大きな結晶である。わずかに酢酸のにおいがする場合がある。一水和物
9 は針状結晶、顆粒または粉末である。」「水に溶解やすくエチルアルコール
10 に難溶である。」とされている。また、「乾燥物 98.0%以上を含む」とされ
11 ている。(参照 5)

12
13 JECFA では添加物「酢酸カルシウム」について、無水物及び一個以上の
14 水分子の水和物、FCC では無水物のみ、EU では無水物と一水和物を規制対
15 象としている。(参照 5、7、8)

16
17 評価要請者によると、添加物「酢酸カルシウム」の製造方法は、「水酸化カ
18 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
19 が、冷水溶液から 2 水和物が、100℃で乾燥すると無水物が生じる。」とされ
20 ている。(参照 2)

21 (2) 酸化カルシウム

22 評価要請者による添加物「酸化カルシウム」の成分規格案では、「本品目を
23 強熱したものは、酸化カルシウム (CaO) 95.0%以上を含む」、「本品目は、
24 白～灰白色の塊、粒、又は粉末で、においはない。」等としている。(参照 4)

25
26 JECFA における添加物「酸化カルシウム」の成分規格では「アルカリ性
27 を呈する、白色から灰白色で硬質な無臭の塊、粒又は粉末である。グリセロ
28 ールに溶解し、エタノールに不溶であるが、水にわずかに溶解、吸湿性があ
29 り、発熱する」とされている。また「強熱後、酸化カルシウムを 95.0%以上
30 含む」とされている。(参照 6)

31
32 評価要請者による添加物「酸化カルシウム」の製造方法は、「工業的には化
33 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」とさ
34 れている。(参照 4)

35 6. 評価要請の経緯

36 (1) 酢酸カルシウム

37 我が国では、添加物「酢酸カルシウム」は未指定である。

38
39 米国において、添加物「酢酸カルシウム」は GRAS 物質であり、GMP の
40 下で固形化剤、pH 調整剤、加工助剤、金属イオン封鎖剤等として、一般食
41 品への使用が認められている。(参照 9)

42
43

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1
2 EUでは、一般食品に対して、防かび、ねと防止剤（パンの糸引き防止）、
3 安定化剤、pH 調整剤などとして必要量使用することが認められている。ま
4 た、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
5 ている。（参照 1 0）
6

7 (2) 酸化カルシウム

8 評価要請者によると、添加物「酸化カルシウム」は、石灰石を焼成して得
9 られる生石灰の主成分とされている。（参照 3、4）
10

11 主成分が酸化カルシウムである既存添加物として、生石灰や、卵殻や貝殻
12 などを焼成して得られる焼成カルシウムがあるが、これらは天然由来物であ
13 り、化学的合成品としての添加物「酸化カルシウム」は未指定である。欧米
14 においては、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
15 いる。（参照 3、4）
16

17 米国において、添加物「酸化カルシウム」は GRAS 物質であり、GMP の
18 下で pH 調整剤、強化剤やイーストフードとして、一般食品への使用が認め
19 られている。（参照 1 1）
20

21 EU では、添加物「酸化カルシウム」は一般食品に使用することができる
22 と報告されている。（参照 1 2）
23

24 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了
25 承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安
26 全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められて
27 いて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの
28 指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示して
29 いる。今般、厚生労働省において添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシ
30 ウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24
31 条第 1 条第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価
32 の依頼がなされたものである。
33

34 7. 添加物指定の概要

35 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
36 添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」について、添加物としての
37 指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、ともに使
38 用基準は設けないこととしている。（参照 1、2、3、4、13、14）
39

40 II. 安全性に係る知見の概要

41 1. 体内動態

42 添加物「酸化カルシウム」の体内動態に関する試験成績は確認できなかった。
43 添加物「酢酸カルシウム」の体内動態に関する試験成績に、⁴⁵Ca 酢酸カルシ
44 ウムを用いたラット体内動態試験がある。
45

1 添加物「酢酸カルシウム」については、胃内において酢酸イオンとカルシウム
2 ムイオンに解離すると考えられ、また、添加物「酸化カルシウム」については、
3 水中では水と容易に反応して水酸化カルシウムとなり、胃液中の塩酸と反応し
4 て塩化カルシウムに、空気中では炭酸ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、
5 いずれの場合も胃液と反応して容易にカルシウムイオンになると考えられる。
6 以上から、その他のカルシウム化合物に関する知見も併せ、総合的に添加物「酢
7 酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」の体内動態に関する評価を行うことと
8 した。

9 10 (1) 酢酸カルシウム

11 Cai ら (2004) の報告によると、SD ラット (各群 10 匹、体重 250~275 g)
12 に^[45Ca]酢酸カルシウム (カルシウムとして 3.6 mg 又は 25 mg) を経口投与
13 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、
14 酢酸カルシウム 3.6 mg 投与群で 60±6%、25 mg 投与群で 45±5%であつた
15 とされている。また、別の試験において SD ラット (各群 10 匹、体重 250
16 ~275 g) に^[45Ca]酢酸カルシウム (カルシウムとして 25 mg) を経口投与す
17 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
18 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。(参照 1 5)

19
20 JECFA (1974) によれば、酢酸カルシウム由来の酢酸は毒性の観点から
21 無視することが可能で、体内の代謝経路に入るとされている。(参照 1 6)

22 23 (2) その他のカルシウム化合物

24 ① 吸収

25 JECFA (1974) によれば、カルシウムは必須栄養素であり、体内に多
26 く存在するとされている。日常のカルシウム摂取に比較的少量が追加され
27 たとしても、人体に影響が起こることは考えられず、比較的大量の投与が
28 あつたとしても、ビタミン D の摂取が併せて増加したときのみ、影響が考
29 えられるとされている。(参照 1 6)

30
31 EFSA の炭酸カルシウムの評価書 (2011) における引用によれば、
32 Heaney ら (1999) は、健康な成人 (男女 37 例) に、^[45Ca]炭酸カルシウ
33 ム又は^[45Ca]クエン酸カルシウム (カルシウムとして 300 mg : 女性のみ
34 17 例又は 1,000 mg : 男女各 10 例) (炭酸カルシウムの形態不明) を単回
35 経口投与した試験を実施している。その結果、カルシウムの吸収率につい
36 て、300 mg 投与群で 36.0%、1,000 mg 投与群で 28.4%であつたとされて
37 いる。(参照 1 7)

38
39 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Ames ら (1999) らの報告
40 によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる子供 (72 例 : 7~12 歳、
41 FF 遺伝型² (平均 9.3 歳 : 30 例)、Ff 遺伝型 (平均 9.1 歳 : 32 例)、ff 遺
42 伝型 (平均 8.6 歳 : 10 例)) に ⁴⁶Ca (0.4 µg/kg) を含む牛乳 (~6 オンス :

² ビタミン D 受容体の遺伝子多型 f 型 (*FokI* 多型) は翻訳開始点に C→T の変異を有し、正常な遺伝子型 F 型より 3 アミノ酸長い。

1 カルシウムとして 200 mg) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子
2 多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について、DEX 法
3 (Dual-energy X-ray absorptiometry : 二重エネルギー X 線吸収測定法)
4 による調査を実施している。その結果、⁴⁶Ca の吸収について、FF 型は ff
5 型よりも 41.5%、Ff 型よりも 17%の増加が認められ、骨における骨密度
6 (BMD) について、FF 型は ff 型よりも 8.2%、Ff 型よりも 4.8%の増加が
7 認められたとされている。Ames らは、成長期の子供において、FF 遺伝
8 型は、食事性カルシウムの吸収の亢進と関連していたとしている(参照 1 8、
9 1 9)

10
11 Guéguen&Pointillart (2000) の報告によれば、カルシウムの腸からの
12 吸収には能動輸送と受動輸送の 2 つの経路があり、能動輸送は、食事から
13 の摂取量と生体の要求量に依存し、主に十二指腸及び上部空腸から行われ
14 るものであり、食事性カルシウムの摂取と負の相関があり、PTH とカルシ
15 トリオール (1,25 (OH)₂-D₃ : 活性型ビタミン D) によって制御されてい
16 るとされている。受動輸送は、主として回腸から、電気化学的勾配に従っ
17 て行われるものであり、主に腸管内のカルシウム濃度に依存し、ビタミン
18 D や年齢による影響を受けないとされている。(参照 2 0)

19
20 Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、摂取されたカルシウ
21 ムは胃液/腸液に溶解し、基本的にはカルシウムイオンとして腸壁から吸収
22 されるとされている。(参照 2 0)

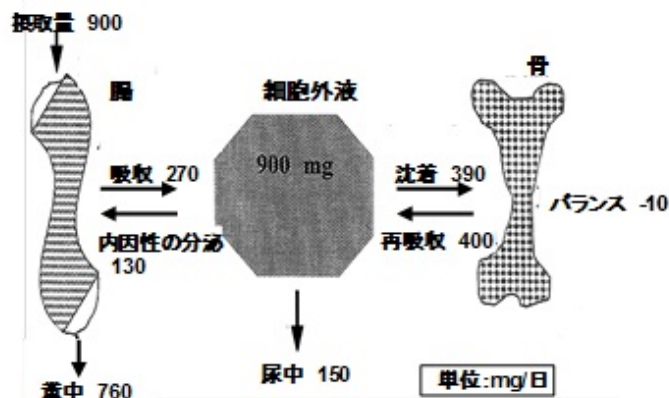
23
24 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Lorentzon ら (2001) の報
25 告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子多型によるカルシウム吸収率につ
26 いて、健康な若年女性 (99 名 : 平均 16.9 歳) においては差が確認されな
27 かったとしている。(参照 1 8、2 1)

28
29 SCF の意見書 (2003) でも引用されている McCormick (2002) の報告
30 によれば、未熟な幼児を除くヒトにおいて、全カルシウム吸収量の最大 8
31 ~23%が受動輸送により吸収されるとされている。(参照 1 8、2 2)

32
33 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Heaney (2002) の報告によ
34 れば、食事から摂取されたカルシウムは、溶解性、化学形態、食品中のそ
35 の他の因子に従い摂取量の 10~40%が吸収され、吸収されなかったカルシ
36 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
37 中に排泄されるとしている。(参照 1 8、2 3)

38
39 Guéguen & Pointillart (2000) によると、成人がカルシウムを 900 mg/
40 日摂取した場合、270 mg が腸管より吸収され、このうち胆汁とともに 130
41 mg が内因性の分泌として小腸内に排泄されるとされている。従って、体
42 内に吸収されるカルシウム量は 140 mg となり、尿中排泄量は通常 150 mg
43 であることからカルシウムバランスは -10 mg となるとされている。生体
44 は血中のカルシウム濃度の恒常性を保つ必要があり、骨形成のために一日
45 390 mg のカルシウムを骨に沈着するが、生体のカルシウムバランスが一

1 10 mg であるため、骨吸収が増え 400 mg が吸収される。このため、毎年、
2 成人で骨量が約 0.3%減少することになるとされている。(図 1)(参照 2 0)



3
4 図 1 成人におけるカルシウム出納
5

6 FAO/WHO の評価書 (2004) によれば、カルシウムの吸収率は、摂取量
7 がゼロの時は 70%であるが、摂取量が 2,000 mg/人/日まで増加すると 35%
8 まで下がるとされている。見かけの吸収率³は摂取量が 400 mg/人/日の時、
9 最大約 35%となり、その後、摂取量が増えるに従って低下するとされてい
10 る。また、カルシウムの摂取量が低い場合、主に能動輸送により吸収され、
11 摂取量が高まるに従い、受動輸送による吸収が高まるとされている。(参照
12 2 4)

13
14 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) によれば、カルシウムの見かけの吸
15 収率と摂取量は反比例するが、海外の研究における摂取量は、日本人の平
16 均より高いことが多いため、報告された見かけの吸収率をそのまま日本人
17 に用いると過小に評価してしまう可能性があるとされている。(参照 2 5)

18 ② 分布

19 ハーパー・生化学 (1988、21 版) によれば、人体には約 1 kg (体重の
20 1~2%) のカルシウムがあるとされている。このうち 99%は骨にあり、リ
21 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
22 るとされている。カルシウムは栄養素として生物学的に必須であり、生体
23 内において量的な許容範囲濃度に維持する恒常性維持機構 (ホメオスタシ
24 ス) が働いているとされている。(参照 2 6)

25
26
27 SCF の意見書 (2003) によれば、遊離のカルシウムイオンは細胞質に
28 0.1 μM 存在し、細胞外液には 1 mM 存在するとされている。細胞膜のカ
29 ルシウムポンプにより、細胞質と細胞外でカルシウムの濃度差が約 10,000
30 倍に保たれ、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に厳密に制御されていると
31 されている。この細胞質カルシウム濃度の制御には、骨、腎臓、腸管に作
32 用する三つのホルモン (PTH、カルシトリオール及び CT) が関わってい

³ 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 排泄量) / 摂取量) × 100

1 るとされている。また、細胞外又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等から
2 のカルシウム遊離による濃度上昇によって、ホルモンやカテコラミンの
3 ような神経伝達物質の放出、筋収縮、細胞の分化等が起こるとされている。
4 (参照 1 8)

5
6 SCF の意見書 (2003) 及び FAO/WHO の評価書 (2002) によれば、血
7 液中には三つのカルシウムの化学形態が存在し、カルシウムイオン (非結
8 合型) として約 4.8 mg/100ml (1.20 mM) が、クエン酸、リン酸及び他
9 の陰イオンと結合した複合体として約 1.6 mg/100ml (0.4 mM) が、タン
10 パク質結合体として約 3.2 mg/100ml (0.8 mM) (約 45%) が存在すると
11 されている。(参照 1 8、2 4)

12
13 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている上西ら (2003)
14 の報告によれば、健康な日本人女性 (22~43 歳: 延べ 20 例、そのうち 10
15 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
16 日間の出納試験⁴が実施されている。その結果、非妊娠時における成人女性
17 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/
18 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 %
19 であった。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、糞中に 463 mg/
20 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 %
21 であった。上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高ま
22 るとしている。(参照 2 5、2 7)

23
24 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている Zhu ら (2008)
25 の報告によれば、中国人女子 (試験開始時 9.5~10.5 歳: 92 例) について、
26 試験開始時及び 1~5 年後のある 3 日間の食事からカルシウム摂取量を算
27 出し、DEX 法により全身の骨塩量を測定する試験が実施されている。その
28 結果、5 年間の結果から算出されるカルシウムの摂取量は 444 mg/人/日、
29 骨塩量は 197.4 g/人/年、蓄積量⁵は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積
30 量から算出されるカルシウムの蓄積率は 40.9 %であったとされている⁶。
31 (参照 2 5、2 8)

32 33 ③ 排泄

34 FAO/WHO の評価書 (2004) でも引用されている Charles ら (1983)
35 の報告によれば、カルシウム出納試験と ⁴⁷Ca を用いた体内動態試験を組
36 み合わせた試験が実施されている。その結果、皮膚からの推定排泄量は 60
37 mg/人/日 (1.5 mmol/人/日) であったとされている。(参照 2 4、2 9)

38
39 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Charles ら (1991) の報告
40 によれば健常人 (17 名) によるカルシウム出納試験と ⁴⁷Ca を用いた体内

⁴ 摂取された食事を陰膳方式で全量採取し、同時に尿、糞を全て回収し、食事、尿、糞中のカルシウム量を原子吸光法で測定してカルシウム出納を算出する。

⁵ 蓄積量 = 摂取カルシウム量 - (糞便中排泄量 + 尿中排泄量)

⁶ この報告のカルシウム摂取量 (444 mg/人/日) は、同年齢の日本人女子よりも約 200 mg/人/日少ないことが指摘されている。また日本人、とくに小児を対象とした研究は行われていないとされている。

1 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、皮膚からのカルシウム推定排泄量は 36～96 mg/日であったとされている。カルシウムの
2 不感排泄量は 32～40 mg/人/日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴って不
3 感排泄量が増えると考えられたとされている。(参照 18、30)

4
5
6 Itoh ら (1998) の報告によれば、健康な日本人 (男性 349 例、女性 406
7 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の関
8 係に関する断面研究が実施されている。その結果、性別、体重、尿中ナト
9 リウム排泄量、カルシウム摂取量の交絡因子に関わらず、動物性タンパク
10 質 1 g がエネルギーに代謝されるに依り、カルシウム尿中排泄の 1～2 mg
11 増加が認められ、ナトリウム 100 mg の摂取量の増加によりカルシウム尿
12 中排泄の 0.5～1 mg 増加が認められたとされている。(参照 31)

13
14 Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、ヒト及びモルモット
15 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
16 排泄が少なく、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
17 匹敵する平衡状態には到達しないとされている。(参照 20)

18
19 SCF の意見書 (2003) によれば、成人では、8～10 g/日のカルシウムが
20 糸球体濾過され、そのうち尿細管から通常 98%が再吸収され、20%が遠位
21 尿細管から能動的に、残りは主に近位尿細管から受動的に吸収されるとさ
22 れている。また、カルシウムの平均 24 時間尿中排泄は、幼児で 40 mg、
23 思春期前の小児で 80 mg、成人で 150～200 mg に達するとされている。
24 カルシウムは腸管中に分泌され、85%が食事性カルシウムと同じ吸収効率
25 で再吸収されるとされている。また、健常人では 80～224 mg/人/日が糞中
26 に排泄されるとされている。(参照 18)

27 28 (3) 酢酸

29 食品添加物公定書解説書 (2007、第 8 版) によれば、酢酸は消化管及び肺
30 から速やかに吸収され、吸収された酢酸は活性化酵素により CoA と結合して
31 アセチル CoA となり、オキザロ酢酸と反応してクエン酸となり、クエン酸回
32 路に入り、組織で CO₂ と H₂O に代謝されるとされている。(参照 32)

33
34 FASEB の報告 (1975a) における引用によれば、Herting ら (1956) は、
35 SD ラットの胃の幽門結合部位に酢酸 (最大量 400 mg) を投与したところ、
36 6 時間後には血中に検出されなかったとされている。(参照 33)

37 38 2. 毒性

39 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムを被験物質とした毒性試験の報告は非常
40 に限られている。ここでは、体内動態の項と同様に、類縁物質である水酸化カ
41 ルシウム、塩化カルシウム、炭酸カルシウム等についての知見及び酢酸につい
42 ての知見も併せ、総合的に添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」
43 の毒性を評価することとした。

44 45 (1) 遺伝毒性

1 添加物「酢酸カルシウム」についての遺伝毒性試験成績の報告を見いだす
2 ことはできなかった。添加物「酸化カルシウム」について、DNA 損傷を指
3 標とする試験成績と遺伝子突然変異を指標とする試験成績が報告されている。

4 5 ① 酸化カルシウム

6 a. DNA 損傷を指標とする試験

7 (a) 遺伝子変換試験

8 Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについ
9 ての微生物 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験
10 (0.0375、0.075% (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有無に
11 かかわらず陰性であったと報告されている。(参照 3 4)

12 13 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

14 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

15 Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについ
16 ての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538)
17 を用いた復帰突然変異試験 (プレート法: 0.00125% (w/v)、懸濁法:
18 0.000625、0.00125% (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有
19 無にかかわらず陰性であったと報告されている。(参照 3 4)

20 21 ② その他のカルシウム化合物

22 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

23 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

24 (塩化カルシウム)

25 石館ら (1980、1984、1991) の報告によれば、添加物「塩化カル
26 シウム」についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、
27 TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5.0 mg/plate)
28 が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったと
29 報告されている。(参照 3 5、3 6、3 7)

30 (水酸化カルシウム)

31 石館ら (1985、1991) の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」
32 についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102)
33 を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されてお
34 り、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったと報告されている。
35 (参照 3 7、3 8)

36 37 b. 染色体異常を指標とする試験

38 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

39 (塩化カルシウム)

40 石館ら (1980、1984) 及び祖父尼ら (1998) の報告によれば、添
41 加物「塩化カルシウム」についての CHL/IU を用いた染色体異常試験
42 (代謝活性化系非存在下の 24 時間および 48 時間の連続処理) (最高
43 用量 4.0 mg/mL) が実施されており、最高濃度で擬陽性であったが、
44 その他の濃度では陰性であったと報告されている。(参照文献 3 5、3
45

1 6、39)

2
3 (水酸化カルシウム)

4 祖父尼ら(1998)の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」に
5 ついてのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量0.25 mg/mL)
6 が実施され、代謝活性化系非存在下で陰性であったと報告されている。
7 (参照39)

8
9 ③ 酢酸

10 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

11 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

12 JECFA(1998)における引用によれば、Zeigerら(1992)は、酢
13 酸についての細菌(*S typhimurium* TA97、TA98、TA100及びA1535)
14 を用いた復帰突然変異試験(プレインキュベーション法:最高容量1
15 mg/plate)を実施しており、陰性であったと報告している。(参照40)

16
17 b. 染色体異常を指標とする試験

18 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

19 JECFA(1998)における引用によれば、Moritaら(1990)は、酢
20 酸についてのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量14 mM)
21 を実施しており、陰性の結果であったとしている。(参照40)

22
23 JECFA(1998)における引用によれば、Sipiら(1992)は、酢酸
24 についての成人リンパ球細胞を用いた姉妹染色分体交換試験(最高用
25 量10 mM)を実施しており、陽性の結果であったとしている。(参照
26 40)

27
28 ④ 遺伝毒性のまとめ

29 酸化カルシウムについて細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であ
30 った。添加物「塩化カルシウム」については、in vitro 試験で染色体異常誘
31 発性の擬陽性が認められたが、限界用量の10 mMを超える用量におい
32 てのみであり、生体にとって特段問題となる染色体異常誘発性の証拠は得ら
33 れていない。その他のカルシウム化合物及び酢酸では復帰突然変異や染色
34 体異常試験でも陰性の結果が報告されている。以上を総合的に判断すると、
35 本専門調査会としては、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」
36 には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものとする。

37
38 (2) 急性毒性

39 添加物「酢酸カルシウム」、「酸化カルシウム」。及びその他のカルシウム化
40 合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては表1のような報告
41 がある。

42 表1 急性毒性に関する試験成績概要(カルシウム塩)

投与経路	被験物質	動物種(性別)	LD ₅₀ (Ca換算値) (mg/kg体重)	参照
経口	酢酸カルシウム	ラット(不明)	4,280	41

経口	酢酸	ラット (不明)	3,530	40、 33
		ラット (不明)	3,310	40、 33
		ラット (不明)	4,960	40、 33
経口	生石灰 (酸化カルシウム)	ラット (雄)	5,000 (3,566)	42
		ラット (雌)	5,916 (4,220)	42
		マウス (雄)	4,226 (3,014)	42
		マウス (雌)	4,052 (2,890)	42
経口	水酸化カルシウム	ラット (不明)	7,340 (3,962)	43
経口	塩化カルシウム	ラット (雄)	3,798 (1,033)	44
		ラット (雌)	4,179 (1,137)	44
		マウス (雄)	2,045 (556)	44
		マウス (雌)	1,940 (528)	44
経口	炭酸カルシウム	ラット (不明)	6,450 (2,577)	45
		ラット (雌)	2,000 以上	17
経口	グルコン酸カルシウム	ラット (不明)	10,000 (930)	18

(3) 反復投与毒性

添加物「酸化カルシウム」及び「酢酸カルシウム」の反復経口投与試験の成績を確認することは出来なかった。塩化カルシウム等のカルシウム塩を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として以下のようなものがある。

Pamukcu ら (1977) の報告によれば、40 日齢のラット (性別不明：各群 20 匹) に、塩化カルシウム (0、2% : 0、2,000 mg/kg 体重/日⁷ : カルシウムとして 0、721 mg/kg 体重/日) を 12 か月間混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率、体重、摂餌量、病理学的組織学的検査 (脳、心臓、肝臓、脾臓、尿路、消化管)、発がん性 (消化管と膀胱) 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とされている (参照 4 6)。本専門調査会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと判断した。

SCF の意見書 (2003) でも引用されている Zawada ら (1986) の報告によれば、体重 14~25 kg の離乳したイヌ (各群雌 10 匹) に、グルコン酸カルシウム (100 mg/日 : カルシウムとして 465 mg/kg 体重/日⁸) とビタミン D

⁷ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定。

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

⁸ C₁₂H₂₂CaO₁₄・MW=430.37 (一水和物) として計算

1 (10,000 U/kg) を 2 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、
 2 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
 3 リウムやマグネシウムの分画排泄率の増加、収縮期血圧の低下、心拍出量の
 4 低下、腎血管抵抗の増大、全末梢動脈抵抗の増大が認められたとされている
 5 (参照 18、47)。本専門調査会としては、本試験は一用量のみの試験であ
 6 ることから、NOAEL を評価することはできないと判断した。
 7

8 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Hall ら (1991) の報告によれ
 9 ば、平均体重 17 kg の Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ (各群雌雄 4 匹)
 10 について、対照群のほか、表 2 のような混餌投与群を設定して第二リン酸カ
 11 ルシウムと石灰石を、28 日間投与を行う試験が実施されている。その結果、
 12 投与後 28 日のうちに、⑤群で 2 匹、⑥、⑧群でそれぞれ 2 匹、⑨群で 8 匹
 13 全てが死亡したとされている。大部分は、3 週から 4 週の間死亡し、剖検
 14 の結果、死因は内出血であったとされている (参照 18、48)。本専門調
 15 査会としては、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、
 16 NOAEL を評価することはできないと判断した。
 17

表 2 Hall ら (1991) の試験における群設定

群	カルシウム用量 (% (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)

18 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Bogden ら (1991) の報告に
 19 よれば、離乳した Wistar ラット (各群雄 8 匹) にカルシウム (0.2、4%混餌：
 20 カルシウムとして 200、4,000 mg/kg 体重/日 () 7) と 0, 1, 100 µg/mL の鉛
 21 (飲水) を 31 週間混合投与する試験が実施されている。その結果、死亡数
 22 について、4%投与群で 3 匹の死亡が認められ、解剖の結果、腎臓や尿細管結
 23 石が観察されたとされている。体重について、4%カルシウム群全群で増加抑
 24 制傾向が認められたとされている。一般状態について、4%カルシウム投与群
 25 で血圧の増加が認められたとされている。各臓器における亜鉛、銅、鉄、カ
 26 ルシウムならびにマグネシウム量を測定した結果、4%カルシウム投与群で精
 27 巢、肝臓の鉄の含有量の増加、大腿骨のマグネシウム、鉄の含有量の減少が
 28 認められたとされている (参照 18、49)。本専門調査会としては、本試
 29 験の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価した。
 30

31 Bogden ら (1992) の報告によれば、上記の試験と同様に、離乳した SD
 32 ラット (各群雄 8 匹) にカルシウム (0.1、0.5、2.5%混餌：カルシウムとし
 33 て 100、500、2,500 mg/kg 体重/日 (カルシウムの形態不明) 7) と 0, 50, 100
 34 mg/L の鉛 (飲水) を一年間混合投与する試験が実施されている。その結果、
 35

1 体重、飲水量について投与に関連した影響は認められなかったとされている。
2 血液生化学的検査において、2.5%カルシウム投与群で血漿カルシウムイオン
3 及びマグネシウムイオン濃度の変化が認められたとされている。各臓器にお
4 ける亜鉛、銅、鉄、カルシウムならびにマグネシウム量を測定した結果 2.5%
5 カルシウム投与群で精巣を除く全ての器官におけるカルシウムと亜鉛の濃度、
6 精巣の鉄含有量、腎臓のカルシウム及びマグネシウム含有量の変化が認めら
7 れたとされている（参照 5 0）。本専門調査会としては、本試験の NOAEL
8 を本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と評価した。

9
10 EFSA の炭酸カルシウムの再評価書(2011)における引用によれば、Puerro
11 Vicente ら (1993) は、SD ラット (各群雄 10 匹) に炭酸カルシウム (4、
12 8% : カルシウムとして約 5,000、10,000 mg/kg 体重/日) を 14 日間投与する
13 試験が実施されている。その結果、4、8%投与群で投与 2 日後に血中カルシ
14 ウムの増加が認められたが、投与 14 日後にはわずかに減少したとされてい
15 る。また、4、8%投与群では摂餌量の低下及び体重増加抑制が認められたと
16 されている。Puerro Vicente らは、認められた体重増加抑制について、摂餌
17 量の低下によるものとしている。また、投与に関連した他の変化は認められ
18 なかったとされている（参照 1 7）。本専門調査会としては、本試験 NOAEL
19 を本試験の最高用量である 10,000mg/kg 体重/日と評価した。

20
21 EFSA の炭酸カルシウムの再評価書(2011)でも引用されている Takasugi
22 ら (2005) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) に、炭
23 酸カルシウム又はクエン酸カルシウム (0.5 (対照群)、2.5% : カルシウムと
24 して 250、1,250 mg/kg 体重/日) を 4 週間経口投与する試験が実施されてい
25 る。その結果、摂餌量に変化は認められず、摂餌効率の低下及び体重増加抑
26 制が認められたとされている。血漿及び組織のカルシウム含有量に投与に関
27 連する影響は認められなかったとされている。また、2.5%クエン酸カルシウ
28 ム投与群及び 2.5%炭酸カルシウム投与群で、血漿中のリン含有量の減少、精
29 巣の鉄含有量の減少、肝臓の鉄含有量の減少及び銅含有量の増加、大腿骨中
30 の鉄含有量の減少、腎臓での銅含有量が減少したとされている。2.5%炭酸カ
31 ルシウム投与群では、大腿骨の亜鉛含有量が増加し、マグネシウムが低下、
32 一方、2.5%クエン酸カルシウム食では大腿骨でこれらのミネラルの影響はな
33 かったとされている（参照 1 7、5 1）。本専門調査会としては、本試験は一
34 用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと判断
35 した。

36
37 EFSA (2007) の報告によれば、SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に、表 3
38 のように群設定し、91 日間投与する試験が実施されている。その結果、体重、
39 一般状態、剖検、生化学的検査、血液学的検査、尿検査、臓器重量において
40 投与に関連した影響は認められなかったとされている。摂餌量について、④
41 群の雌雄及び⑤群の雌で増加が認められたとされている。筆者らは、体重増
42 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に起因している
43 としている。また、大腿骨のリン含有量について、②群の雌で増加が認めら
44 れたとされている。病理組織学的検査において、全群の雌雄で腎の石灰化が
45 認められ、雄では、①、②、③群 (~250 mg/kg 体重/日) と比較した場合、

④、⑤群（～500 mg/kg 体重/日）で重症度が高かったとされている。なお、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とされている（参照5 2）。本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。

表3 クエン酸リンゴ酸カルシウム投与試験に関する群設定

群	カルシウム用量 (% (mg/kg 体重/日))	被験物質 (カルシウム源)
①	0.5 (～250)	炭酸カルシウム
②	0.5 (～250)	炭酸カルシウムとクエン酸とリンゴ酸
③	0.5 (～250)	クエン酸とリンゴ酸
④	1.0 (～500)	炭酸カルシウムとクエン酸リンゴ酸カルシウム
⑤	1.0 (～500)	炭酸カルシウム

上述の EFSA (2007) の報告によれば、上述の試験と同様に表3のように群設定を行い、ビーグル犬（各群雌雄各4匹）に投与する試験が実施されている。その結果、いずれのグループにも、ラットの試験で確認された腎臓における所見を含め、投与に関連した影響は確認されなかったとされている（参照5 2）。本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。

EFSA の炭酸カルシウムの再評価書 (2011) でも引用されている Penman ら (2000) の報告によれば、21日齢の C57/Bl/6 マウス（雄各群10匹）に炭酸カルシウム（0.5%（対照群）、1%：カルシウムとして 750、1,500 mg/kg 体重/日）を12週間投与する試験が実施されている。その結果、投与に関連した変化は認められなかったとされている（参照1 7、5 3）。本専門調査会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと判断した。

(4) 発がん性

評価要請者は、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの発がん性について記述した報告は見いだせず、国際機関等（ECB、EPA、NTP）による発がん性評価も行われていないとしている。（参照2、4）

Cohenら (1991) の報告によれば、5週齢のF344 ラット（各群雄40匹）について、N-[4-(5-ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド（0.2%）を6週間混餌投与するイニシエーション段階の処置の後、炭酸カルシウム5%投与群を含む複数の化合物の投与群を設定し、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。その結果、炭酸カルシウム投与群で投与に関連する影響は認められなかったとされている。（参照5 4）

経口摂取による知見ではない参考データであるが、Dunham ら (1966) によれば、Syrian ハムスターについて、対照群と表4の群を設定し、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。

その結果、一般状態について、全投与群のうち 26 匹で頬袋にカルシウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖が認められたとされている。また、26 匹のうち 3 匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に進行したとされている。Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。(参照 5 5)

表 4 Dunham ら (1966) の試験における群設定

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

(5) 生殖発生毒性

① 酸化カルシウム

酸化カルシウムを被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

Litton Bionettics (1974) の報告によれば、CD-1 マウス (雌各群 17~20 匹) に酸化カルシウム (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)、また、Wistar ラット (雌各群 19~20 匹) に酸化カルシウム (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) を、いずれも妊娠 6~15 日までの連続した 10 日間強制経口投与し、マウスでは妊娠 17 日に、ラットでは妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。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、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とされている。(参照 5 6) 本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 486 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と評価した。

② その他のカルシウム化合物

(塩化カルシウム)

Food and Drug Research Laboratories (1974) の報告によれば、CD-1 マウス (雌各群 21~23 匹) に塩化カルシウム (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) を妊娠 6~15 日までの連続した 10 日間強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開する試験、Wistar ラット (雌各群 22~25 匹) に塩化カルシウム (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) を妊娠 6~15 日までの連続した 10 日間強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験及び Dutch-belted ウサギ (雌各群 13~16 匹) に塩化カルシウム (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) を妊娠 6~18 日までの連続した 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。その結果、親動物について、一般状態、体重、摂餌量に投与に

1 関連した変化は認められなかったとされている。胎児について、性比、黄
2 体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重、胎児の形態
3 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とされ
4 ている（参照 5 7）。本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験
5 のウサギ試験の最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日と評価した。

6
7 (炭酸カルシウム)

8 Shackelford ら (1993a) は、SD ラット (雌各群 69 匹) に炭酸カルシ
9 ウム (純度 98.62% : カルシウム濃度が 0.50 (対照)、0.75、1.00、1.25% ;
10 250、375、500、625 mg/kg 体重/日)⁹を 6 週間混餌投与した雌ラット (各
11 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
12 配を行い (交配期間は不明)、妊娠ラット (各群 44-48 匹) については妊
13 娠 20 日まで混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。
14 その結果、親動物について、妊娠ラットの 375mg/kg 体重/日及び 500 mg/kg
15 体重/日投与群並びに非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群で脱毛の増
16 加が認められたとされている。妊娠及び非妊娠ラットともに 500 mg/kg 体
17 重/日投与群及び 625 mg/kg 体重/日投与群において、6 週間の平均摂餌量
18 の増加が認められたとされている。また、体重に被験物質の投与に関連し
19 た影響は認められなかったとされている。625 mg/kg 体重/日投与群の着床
20 率、375 mg/kg 体重/日と 625 mg/kg 体重/日投与群の雌の胎児生存数の増
21 加が認められたとされている。Shackelford らは、用量依存性が認められ
22 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。黄体数、着
23 床率、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、
24 全吸収胚母体数、生存胎児の頭臀長、胎児体重については被験物質の投与
25 による影響は認められなかったとされている。催奇形性について、外表異
26 常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や曲尾が各被験物質投与群に
27 散見され、625 mg/kg 体重/日投与群で複合奇形を有する胎児一例が観察さ
28 れた。胎児の外表、骨格内臓異常の発現頻度に各被験物質投与群と対照群
29 との間に有意な結果は認められていないとされている。Shackelford らは、
30 試験に用いられた用量においては被験物質投与による発生毒性および催奇
31 形性は認められなかったとしている。(参照 5 8)

32
33 また、Shackelford ら (1994) は、上述の Shackelford ら (1993) の報
34 告における各投与群の非妊娠及び妊娠ラットの各 15 匹を無作為に選別し、
35 試験結果の精査を行っている。その結果、母動物について、非妊娠群のう
36 ち 500 mg/kg 体重/日投与群と 625 mg/kg 体重/日投与群で肝重量の低下が
37 認められたとされている。非妊娠及び妊娠ラットともに 500 mg/kg 体重/
38 日投与群と 625 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の増加が認められたが、体
39 重には試験物質の投与による影響は認められていないとされている。病理
40 組織学的所見においては、非妊娠及び妊娠ラットともに肝細胞の空胞形成
41 がしばしば認められたが、その発生頻度や程度は対照群と投与群で差は認
42 められなかったとされている。なお、背景データにおいては発生は認めら

⁹ ラットの通常食 (250 mg/kg 体重/日) の 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍量の影響を考察できるようにデザインされて
いる。

1 れていないとされている。全群で尿細管の鉍化が主に皮随境界部の尿細管
2 上皮や腎皮質内線条に観察されているが、用量依存性は確認されていない
3 とされている。多病巣性心筋炎変性や繊維症及び単核球の浸潤を特徴とす
4 る心筋炎が、背景データで1例、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与
5 群で1例、妊娠ラットの対照群で3例、500 mg/kg 体重/日と625 mg/kg
6 体重/日投与群で1例ずつ観察されたとされている。骨や骨髄における病理
7 組織学変化は観察されなかったとされている。肝臓のミネラル含有量につ
8 いては、非妊娠及び妊娠ラットとも375 mg/kg 体重/日以上投与群で投与
9 量に依存して鉄が減少したとされている。非妊娠ラットの500 mg/kg 体
10 重/日以上投与群でマグネシウムの低下及びリンの用量依存的の増加、
11 500 mg/kg 体重/日投与群でカルシウム、亜鉛の低下が認められたとされて
12 いる。妊娠群のうち、500 mg/kg 体重/日投与群で亜鉛の低下が認められた
13 が、用量依存性は確認されなかったとされている。妊娠群のカルシウム、
14 リン、銅、マグネシウム、マンガン含有量に被験物質の投与による影響は
15 確認されなかったとされている。腎臓のミネラル含有量においては、非妊
16 娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群で鉄の減少が認められ、625 mg/kg
17 体重/日投与群で銅の減少が用量依存的に認められたとされている。非妊
18 娠ラットのカルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム、マンガン含有量に被験
19 物質の投与による影響は確認されなかったとされている。妊娠ラットの
20 375 mg/kg 体重/日以上投与群で鉄、500 mg/kg 体重/日以上投与群で
21 亜鉛とマグネシウム用量の用量依存的な減少が認められたとされている。
22 妊娠ラットのカルシウム、リン、銅、マグネシウム含有量に被験物質の投
23 与による影響は確認されなかったとされている。大腿骨のミネラル含有量
24 については、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日以上投与群、妊娠ラッ
25 トの625 mg/kg 体重/日投与群でカルシウムの増加が用量依的に認めら
26 れたとされている。妊娠ラットの375 mg/kg 体重/日投与群でマグネシウ
27 ムの増加が確認されたが、用量依存性は認められなかったとされている。
28 妊娠及び非妊娠ラットともにリンの含有量に試験物質投与による影響は認
29 められなかったとしている。胎児のミネラル含有量については、375 mg/kg
30 体重/日以上投与群で鉄、625 mg/kg 体重/日投与群でリン及びマグネシ
31 ムの低下が認められた。500 mg/kg 体重/日以上投与群で銅の用量依存
32 的な減少が認められた。カルシウム、亜鉛、マンガン含有量に試験物質の
33 投与による影響は確認されなかった。Shackelford らは、カルシウムの増
34 加により、鉄、マグネシウム、リン、銅の生体利用効率が低下し、生体内
35 のミネラル含量が変化するとしている。(参照59)本専門調査会としては、
36 非妊娠ラットの500及び625 mg/kg 体重/日投与群に確認された肝重量の
37 低下、非妊娠および妊娠ラットともに375 mg/kg 体重/日投与群に確認さ
38 れた肝臓の鉄含有量の減少等について、被験物質投与との関連性が疑われ
39 ると判断し、本試験におけるNOAELを250 mg/kg 体重/日と評価した。

40
41 Bogden ら(1995)の報告によれば、12週齢のSDラットを3群に分け、
42 それぞれに炭酸カルシウムを含む低カルシウム食(0.1%:カルシウムとし
43 て0.096 g/餌100g:96 mg/kg 体重/日⁷⁾、中カルシウム食(0.5%:カルシ
44 ムとして0.49 g/餌100g:490 mg/kg 体重/日⁷⁾、高カルシウム食(2.5%:
45 カルシウムとして2.34 g/餌100g:2,340 mg/kg 体重/日⁷⁾を与え、それ

1 ぞれの濃度のカルシウム摂取群の半数のラットには鉛 (250 mg/L) を飲水
2 投与した (6 群、7-8 匹/群)。一週間投与したのち交配させ、妊娠期間中及
3 び授乳一週間まで混餌投与を継続した試験が実施されている。その結果、
4 体重、飲水量、胎児の体長や性比に投与に関連した影響は認められなかつ
5 たとされている。剖検において、低カルシウム食 (0.1% : 96 mg Ca/kg 体
6 重/日) 投与群の親動物で大腿骨のカルシウム量の低下が認められたが、一
7 日齢や一週齢の児動物では認められなかったとされている。高カルシウム
8 食 (2.5% : 2,340 mg Ca/kg 体重/日) 投与群の親動物と児動物で肝臓、腎
9 臓、大腿骨の鉄の含有量の低下、胎児で脳鉄の含有量低下が認められた
10 とされている。血液生化学的検査において、高カルシウム食 (2.5% : 2,340
11 mg Ca/kg 体重/日) 投与群の親動物と児動物でヘマトクリットとヘモグロ
12 ビン値の低下が認められたとされている。また、一日齢及び一週齢の児動
13 物では体重や体長が低値であったとされている (参照 6 0)。本専門調査会
14 としては、本実験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されておらず、
15 炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断した。

16
17 (炭酸カルシウムと乳酸カルシウム)

18 Liebgott ら (1989) らの報告によれば、1.2%のカルシウムを含む飼料
19 で飼育した CD-1 マウス (雌各群 13 匹) に炭酸カルシウム (カルシウムと
20 して 3%) を添加した飼料を与えた群、乳酸カルシウムを 4%添加した飲水
21 を与え群を設定した。少なくとも妊娠 10 日前から投与を行い、交配した。
22 その結果、母動物について、体重、交尾率、吸収胚数、胎児数、胎児死亡
23 率に試験物質の投与による影響は認められなかったとされている。投与群
24 で胎児体重の減少、胎児血清カルシウム濃度の増加が認められたが、胎児
25 に肉眼的異常は確認されなかったとされている。また、投与群で頸椎、尾
26 椎、後肢趾節骨、胸骨分節、中足骨の骨化遅延がみられ、前肢趾節骨、中
27 手骨には試験物質の投与による影響は認められなかったとされている。ま
28 た、上顎切歯、下顎切歯、舌骨、鼓室輪について石灰化の抑制が確認され
29 た。頭頂間骨及び後頭上には試験物質の投与による影響は認められなかつ
30 たとされている。Liebgott らは、マウス妊娠中の高カルシウム摂取は、胎
31 児の低体重、骨化遅延、歯石灰化遅延を引き起こすとしている。(参照 6 1)
32 本専門調査会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータ
33 が欠如していることから、NOAEL を評価することはできないと判断した。

34
35 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Richards&Greig (1952) の
36 報告によれば、Swiss マウス (各群雌雄各 4 匹) に炭酸カルシウムをカル
37 シウムとして 0.34%、0.54%、0.73%、1.11% : 510、810、1,095、1,650 mg/kg
38 体重/日、Ca/P = 0.70、1.1、1.5、2.3) を交配一週間前から混餌投与した。
39 その結果、1,650 mg/kg 体重/日 (1.11%) 摂取群で生存児の数と児の総重
40 量の減少、児の死亡率の増加が認められたとされている。また、児動物に
41 において、肝臓の蒼白斑点、心肥大と胸腺の縮小が認められ、心臓重量が増
42 加と血色素 (ヘモグロビン) 濃度の減少が認められたとされている。(参照
43 1 8、6 2) 本専門調査会は、本試験は少数のマウスを用いて実施された
44 ものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

1 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Lai ら (1984) の報告によ
2 れば、SD ラット (雌各群 5~7 匹、妊娠群、非妊娠群あり) にカルシウム
3 除去食 (0.01%カルシウム食 : 10 mg/kg 体重/日⁷⁾、標準食¹⁰ (0.6%カ
4 ルシウム食 : 600 mg/kg 体重/日⁷⁾、高カルシウム食 (標準食に炭酸カル
5 シウムを添加した 1.0%カルシウム食 : 1,000 mg/kg 体重/日⁷⁾ を混餌投与
6 し、22 日後にと殺する試験を実施している。その結果、妊娠群のうち 1,000
7 mg/kg 体重/日投与群で 600 mg/kg 体重/日投与群と比較して摂餌量、体重
8 増加率、妊娠子宮重量の減少が認められたとされている。妊娠群のうち 10
9 mg/kg 体重/日投与群で 600 mg/kg 体重/日投与群と比較して胎児重量の増
10 加が認められたが、1,000 mg/kg 体重/日投与群では標準食投与群と比較し
11 て胎児重量の減少傾向が認められたとされている。妊娠群のうち 10 mg/kg
12 体重/日投与群で胎児のカルシウム含有量の増加、1,000 mg/kg 体重/日投
13 与群で減少が認められたとされている。Lai らは、食餌性カルシウムの摂
14 取レベルは妊娠動物に影響を与えているとしている。(参照 1 8、6 3) 本専門
15 調査会は、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
16 果の評価には妥当性を欠くと判断した。

17
18 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Corbellini ら (1991) の報
19 告によると、Rambouillet-Columbia 羊に炭酸カルシウム (カルシウムと
20 して 0.59 (対照群 : 雌 6 匹)、1.5% (雌 6 匹) : 236、600 mg/kg 体重/
21 日⁷⁾を妊娠 50 日から 133~135 日まで混餌投与する試験を実施している。
22 その結果、母動物について、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 126 日 (18
23 週) の血漿カルシウム、ガストリン、24,25 (OH)₂D 濃度の増加、ヒドロ
24 キシプロリン、1,25 (OH)₂D 濃度の減少が認められたとしている。胎児
25 については、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 133~135 日の 24,25 (OH)
26 ₂D の血漿濃度、甲状腺 (カルシトニン産生細胞) C 細胞の増加が認められ、
27 軟骨の骨形成不全 (骨軟化症) が観察されたとしている。Corbellini らは、
28 妊娠中の羊におけるカルシウム食は、胎児の骨形成の異常に関与してい
29 るとしている。(参照 1 8、6 4) 本専門調査会としては、本試験の報告に
30 はカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、
31 NOAEL を評価することはできないと判断した。

32 33 (6) ヒトにおける知見

34 ① ミルクアルカリ症候群¹¹

35 a. 症例報告

36 SCF の意見書 (2003) によれば、炭酸カルシウムをサプリメント (カ
37 ルシウムとして 1.0~23 g/日、食事性カルシウムを含めた総カルシウム
38 の摂取量、摂取期間は不明) として摂取し、ミルクアルカリ症候群に罹
39 患した例が複数報告されている。(参照 1 8)

¹⁰餌のカルシウム含有量を分析したところ、100g 中、580mg のカルシウム (0.58%カルシウム食) であった。

¹¹ 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、異所性石灰化および腎不全などを主徴とした病態である。(参照〇)

1
2
3
4
5
6
7

FNB (1997) によれば、ミルクアルカリ症候群の症例報告 (表 5) に
おけるカルシウム摂取量の中央値をカルシウム摂取量の LOAEL に採用
するとしており、Kapsner ら (1986) の報告に基づき 4.8g/人/日とされ
ている。(参照 6 5、6 6)

表 5. ミルクアルカリ症候群の症例報告 (単回投与量/日) ^a

試験	Ca 摂取量 (g/日) ^b	摂取期間	その他影響を及ぼ すと思われる因子
Abreo ら (1993)	9.6 ^c	>3 か月	報告なし
	3.6 ^c	>2 年間	報告なし
	10.8 ^d	Not started	報告なし
Brandwein & Sigman (1994)	2.7 ^c	2 年間、8 か月	報告なし
Bullimore & Miloszewski (1987)	6.5 ^d	23 年間	制酸剤中のアルカ リ
Cambell ら (1994)	5 ^d	3 か月	報告なし
Carroll ら (1983)	4.2 ^d	30 年間	報告なし
	2 ^c	5 年間	報告なし
	3.8 ^d	2 か月	ビタミン A、E
	2.8 ^d	10 年間	NaHCO ₃ 、5g/日
French ら (1986)	8 ^c	2 年間	報告なし
	4.2 ^c	>2 年間	チアジド
Gora ら (1989)	4 ^c	2 年間	チアジド
Hart ら (1982)	10.6 ^d	Not started	NaHCO ₃ 、2g/日
Kallmeyer & Funston (1983)	8 ^d	10 年間	制酸剤中のアルカ リ
Kapsner ら (1986)	10 ^d	10 か月間	報告なし
	6.8 ^d	7 か月間	報告なし
	4.8 ^c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年 間
Kleinman ら (1991)	16.5 ^d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年 間
Lin ら (1996)	1.5 ^c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1.7 ^c	13 か月 (52 週 間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9.8 ^d	20 年間	報告なし
	4.8 ^d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年 間
Whiting & Wood (1997)	2.4 ^c	>1 年間	報告なし
	2.3- 4.6 ^c	>1 年間	報告なし
研究数	26		
平均値	5.9	3 年間、8 か月間	
中央値	4.8	13 か月間	
範囲	1.5->16.5	2 日間-23 年間	

^a 腎疾患を有する症例は含まれていない。

^b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

^c サプリメントのみからのカルシウム摂取量

^d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

8
9
10
11
12
13
14
15
16

SCF の意見書 (2003) 及び FNB の報告書 (1997) でも引用されてい
る Lin ら (1996) の報告によれば、炭酸カルシウム (1,250 mg×3 回/
日、カルシウムとして約 1,500 mg/日) とカルシトリオール (1,25(OH)₂D₃、
0.25 µg×2 回/日) を 1 ヶ月間摂取し、ミルクアルカリ症候群に罹患した

1 症例 1 例（70 歳アジア人女性）が報告されている。FNB の報告書にお
2 いては、複数の症例が引用されている（表 6）が、本症例が最も低いカ
3 ルシウムの摂取量でミルクアルカリ症候群に罹患しているものである。
4 （参照 1 8、6 5、6 7）
5

6 Carroll ら（1983）の報告によれば、十二指腸潰瘍に罹患しており、
7 10 年間にわたり毎日数錠の Tums®（炭酸カルシウム 1,250 mg/1 錠：カ
8 ルシウムとして 500 mg/1 錠）、ミルク 2 ガロン、炭酸水素ナトリウム
9 1/2 ティースプーンを服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例 1
10 例（50 歳白人男性）が報告されている（参照）。Whiting & Wood（1997）
11 は、本症例のカルシウム摂取量を 2.8 g/日と推定している（参照）。日本
12 人の食事摂取基準（2010 年版）は、我が国におけるカルシウム摂取量の
13 LOAEL について、ミルクアルカリ症候群 13 症例（カルシウム摂取量
14 2.8～16.5 g/日）の報告を評価し、Carroll らによる報告に基づき 2.8g/
15 日としている。（参照 2 5、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、
16 7 5）
17

18 Medarov（2009）の報告によれば、PubMed を用いて検索されたミル
19 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いる。その結果、
20 カルシウムサプリメントは、主に骨粗鬆症を予防する目的で、炭酸カル
21 シウムとヒスタミンブロッカー等と日常的に併用され、近年摂取量が増
22 加しているが、摂取量の増加によるミルクアルカリ症候群の症例が報告
23 されている。カルシウムサプリメント 2 mg/kg 体重/日以下の摂取では健
24 康に問題はないとする知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取で
25 も、さらに誘発因子が重なった場合にはミルクアルカリ症候群発症する
26 可能性を指摘する知見があるとされている。当レビューでも引用されて
27 いる Muldowney & Mazbar（1996）の報告によれば、骨粗鬆症を予防
28 する目的で大量のヨーグルトと炭酸カルシウムを摂取（カルシウムとし
29 て最低 1.7 mg/kg 体重/日、摂取期間不明）を摂取し、ミルクアルカリ症
30 候群を発症した一症例（35 歳女性）が報告されている。（参照 7 6、7 7）
31

32 ② 腎結石

33 SCF の意見書（2003）によれば、カルシウム摂取と腎結石のリスクとの
34 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
35 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
36 ことはできなかつたとされている。（参照 1 8）
37

38 a. 介入研究

39 SCF の意見書（2003）及び FNB の報告書（1997）でも引用されてい
40 る Burtis ら（1994）の報告によれば、シュウ酸カルシウム腎結石の患
41 者 282 例（男性 78%、14～74 歳（中央値 42 歳）、うち 124 例が高カル
42 シウム尿症に罹患）にカルシウムとナトリウムを制限した食事に加え、
43 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
44 ～10 日間経口投与する介入研究が実施されている。FNB は、Burtis ら

1 の報告に基づき、カルシウムを男性で 1,685 mg/日、女性で 866 mg/日
2 摂取した場合がカルシウム尿症¹²の NOAEL となると推定している。こ
3 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
4 る。SCF は、同じく Burtis らの報告に基づき、カルシウムを男性で 2,243
5 mg/日、女性で 1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症¹³発生の
6 NOAEL となると推定している。(参照 18、65、78)

7
8 FNB の報告書 (1997) 及び NIH の報告書 (2011) でも引用されてい
9 る Jackson ら (2006) の報告によれば、閉経後女性 36,282 例 (50~79
10 歳) 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
11 D₃ (400 IU) 又はプラセボを 7 年間投与する介入研究が実施されている。
12 その結果、カルシウム+ビタミン D 投与群のうち 449 例、プラセボ投与
13 群のうち 381 例が腎結石に罹患したとされている。腎結石の相対危険度
14 は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウム+ビタミン D 投与群で
15 1.17 (95%CI=1.02~1.34) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結
16 石リスクとの相関は認められなかったとされている。また、腰部骨密度
17 について 1.06%の増加が認められたとされている。各骨折の相対危険率
18 は、後部骨折で 0.88 (95%CI=0.72~1.08)、clinical (解剖学的な意味
19 合いではなく、臨床的な症状などの意味合いで) spina 骨折で 0.90
20 (95%CI=0.74~1.10)、総骨折で 0.96 (95%CI=0.91~1.02) とされて
21 いる。Jackson らは、閉経後女性へのカルシウムとビタミン D の投与に
22 より、腰部骨密度の改善、腰部骨折の減少傾向、腎結石リスクの増加が
23 認められるとしている。なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見を 50
24 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。(参照 65、79、80)

25 26 b. コホート研究

27 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Kruse ら (1984) 及び
28 Moore ら (1978) の報告によれば、子供 1,013 例 (6~17.9 歳: 女子
29 529 例、男子 484 例) 及び子供 273 例 (女子 130 例、男子 143 例) に
30 ついて食後のカルシウム/クレアチニン率の調査が実施されている。その
31 結果、それぞれ 36 例 (38%) 及び 8 例 (2.9%) に遺伝的異常による突
32 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と
33 されている。SCF は、腎結石の最も高いリスク因子は遺伝的異常による
34 突発性高カルシウム尿症と報告しており、腎結石の発症をカルシウムの
35 摂取による毒性所見と判断しないこととしている。(参照 18、81、
36 82)

37
38 SCF の意見書 (2003) 及び NIH の報告書 (2011) でも引用されてい
39 る Curhan ら (1993) の報告によれば、腎結石の既往歴のない男性 45,619
40 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
41 の結果、505 例が腎結石に罹患したとされている。年齢による調整を行

¹² FNB は、ナトリウムの排泄が 150 mmol/日、カルシウムの尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性 250 mg/日以上をカルシウム尿症としている。

¹³ SCF は、ナトリウムの排泄が 100 mmol/日、カルシウムの尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性で 250 mg/日以上をカルシウム尿症としている。

1 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 1,049 mg/日
2 以下の群と比較した場合、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43
3 ~0.73)、同じ群についてアルコール摂取、食事性動物たんぱく質、カリ
4 ウム、果物の摂取の交絡因子による調整を行った相対危険度は 0.66
5 (95%CI=0.49~0.90) であり、カルシウムの摂取量と腎結石のリスク
6 にわずかな逆相関が認められたとされている。また、腎結石の相対危険
7 度は、動物性たんぱく質の摂取量が最低の群と比較した場合、最高の群
8 で 1.33 (95%CI=1.00~1.77) であり、動物性たんぱく質の摂取量と腎
9 結石のリスクに相関が認められるとされている。Curhan らは、食事性
10 カルシウムの摂取量と腎結石のリスクには逆相関が認められたとして
11 いる。(参照 18、79、83)

12
13 SCF の意見書 (2003) 及び NIH の報告書 (2011) でも引用されてい
14 る Curhan ら (1997) の報告によれば、腎結石の既往歴のない女性 91,731
15 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
16 の結果、調査対象のうち 67% がカルシウムサプリメントを摂取しており、
17 864 症例が症候性腎結石に罹患したとされている。腎結石の相対危険度
18 は、食事性カルシウムの摂取量が 488 mg/日以下の群と比較した場合、
19 1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~0.83) であり、食事性カル
20 シウムの摂取量と腎結石のリスクに逆相関が認められたとされている。

21 また、年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、カルシウムサ
22 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~
23 1.41)、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、1~100 mg/
24 日の群で 1.26 (95%CI=0.79~2.00) であったとされている。Curhan
25 らは、食事性カルシウムの摂取量と症候性腎結石リスクの増大に逆相関
26 が、カルシウムサプリメントの摂取量と腎結石リスクの増大に相関が認
27 められるとしている。(参照 18、79、84)

28 29 c. 症例対照研究

30 NIH の報告書 (2011) の引用によれば、Hall ら (2001) は、米国で
31 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が実施
32 されている。その結果、カルシウムサプリメントの摂取量が 500 mg/日
33 以上の群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
34 ルシウムサプリメントの低摂取量は、閉経後女性における腎結石のリス
35 ク因子に含まれるとしている。(参照 79)

36 37 ③ 前立腺癌

38 a. コホート研究

39 WCRF/AICR (2007) によれば、欧米におけるコホート研究の結果を
40 まとめる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
41 用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性あるいは悪性度の高い
42 タイプでは 32%/g/日上昇させるとされており、カルシウムの高用量摂取
43 は前立腺癌のリスクを促進させる可能性があることが指摘されている。
44 WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、1,25(OH)₂-D₃
45 の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が亢進される可能性があるとして

1 いる。(参照 8 5)

2
3 NIH エビデンスレポート (2010) でも引用されている Straub (2007)
4 らのレビューによれば、進行性及び致死性の前立腺癌のリスクは、食物
5 及びサプリメント由来のカルシウムの摂取量が 1,500~1,999 mg/日の
6 群で増加が認められ、2,000 mg/日以上で最も顕著に増加が認められ
7 るとされている。また、500~749 mg/日の群では最もリスクが低下する
8 とされている。カルシウムサプリメントの推奨摂取量(成人で 1,000~
9 1,300 mg/日)を摂取した場合のその他の健康影響との関連については不
10 明とされている。(参照 8 6、8 7)

11
12 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Giovannucci ら (1998)
13 の報告によれば、癌の既往歴のない男性 47,781 例 (40-75 歳) について
14 コホート研究が実施されている。その結果、1,369 例が non-stage A1、
15 423 例が進行性の前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危
16 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
17 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
18 (95%CI=1.61~5.50)、致死性の前立腺癌では 4.57 (95%CI=1.88~
19 11.1) であったとされている。(参照 7 9、8 8)

20
21 NIH エビデンスレポート (2010) および NIH の報告書 (2011) でも
22 引用されている Schuuman ら (1999) の報告によれば、オランダの男
23 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
24 ている。その結果、642 例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、
25 前立腺癌の家族歴および社会的階級について調整を行ったところ、前立
26 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
27 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相関が認
28 められたとされている。カルシウムあるいはタンパク質の摂取量と前立
29 腺癌のリスクとは相関は認められなかったとされている。Schuuman ら
30 は、乳製品の摂取量と進行性前立腺癌のリスクの上昇に強い関連は認め
31 られなかったとしている。(参照 7 9、8 6、8 9)

32
33 NIH の報告書 (2011) における引用によれば、Chan ら (2000) は、
34 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
35 施している。その結果、184 例が前立腺癌に罹患したとされている。年
36 齢、喫煙状態、BMI、総エネルギー量、教育、サプリメント摂取群につ
37 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
38 リスクの上昇との明らかな関連は認められなかったとされている。(参照
39 7 9)

40
41 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Chan ら (2001) の報告
42 によれば、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
43 実施されている。その結果、1,012 名が前立腺癌に罹患したとされてい
44 る。年齢、BMI、喫煙、運動、無作為にプラセボを投与した対照群につ
45 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/

1 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~
2 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
3 比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされ
4 ている。Chan らは、本結果は、乳製品およびカルシウムの摂取量と前
5 立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものであ
6 るとしている。(参照 7 9、9 0)

7
8 NIH エビデンスレポート (2010) および NIH の報告書 (2011) でも
9 引用されている Rodrigue ら (2003) の報告によれば、男性 65,321 例
10 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
11 立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウ
12 ム摂取量 (食事とサプリメント) が 700 mg/日未満の群を比較した場合、
13 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
14 取量が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.6
15 (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
16 前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかったとされている。1992
17 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)
18 についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で
19 700mg/日以下の摂取群と比較した場合、1.5 (95%CI=1.1~2.0)、
20 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~
21 3.4) であったとされている。Rodrigue らは、総カルシウム摂取量と前
22 立腺癌のリスク上昇に強い相関が認められるとしている。(参照 7 9、8
23 6、9 1)

24
25 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Gao ら (2005) の報告に
26 よれば、Medline を用いて選ばれた、乳製品およびカルシウムの摂取と
27 前立腺癌リスクの相関についてのコホート研究に関する 12 文献 (1966
28 ~2005) によるメタアナリシスが実施されている。その結果、乳製品 (牛
29 乳、チーズ、ヨーグルト) の低摂取群と高摂取群間における乳製品摂取
30 量中間値の幅は、0~1.5 杯/日から 2.0~6.3 杯/日であり、カルシウム摂
31 取の低摂取群と高摂取群間におけるカルシウム摂取量中間値の幅は、
32 228~802 mg/日から 1,329~2,250 mg/日であったとされている。前立
33 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、
34 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
35 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
36 ~1.77) であったとされている。また、乳製品及びカルシウム摂取量と
37 前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに相
38 関性が認められたとされている。進行性の前立腺癌の併合の相対危険度
39 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
40 (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
41 場合、最も多い群で 1.46 (95%CI=0.65~3.25) であったとされている。
42 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
43 関連し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と相関があることが示唆
44 されたとしている。(参照 7 9、9 2)

1 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Tseng ら (2005) の報告
2 によれば、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
3 いる。その結果、131 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌
4 の相対危険度は、乳製品の摂取量が 5 杯/日の群と比較した場合、21 杯/
5 日の群で 2.2 (95%CI=1.2~3.9)、低脂肪乳の摂取量が 0 杯/日の群と比
6 較した場合、7 杯/日の群で 1.5 (95%CI=1.1~2.2)、全乳の摂取量が 0
7 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 0.8 (95%CI=0.5~1.3)、食事
8 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/
9 日の群で 2.2 (95%CI=1.4~3.5) であったとされている。カルシウム摂
10 取量について調整を行ったところ、ビタミン D もリン酸のいずれも前立
11 腺癌リスクとの相関は認められなかったとされている。Tseng らは、食
12 事性カルシウムの摂取は前立腺癌のリスクと強い相関があるとしている。
13 (参照 7 9、9 3)

14
15 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Kesse ら (2006) の報告
16 によれば、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
17 る。その結果、69 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相
18 対危険度は、カルシウムの摂取量が 725mg/日以下の群と比較した場合、
19 1,081mg/日以上以上の群では 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品を
20 摂取しない群と比較した場合、摂取量が 200 g/日の群で 1.35
21 (95%CI=1.02~1.78) であったとされている。また、カルシウム摂取
22 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/日増加した
23 場合の相対危険度は 1.61 (95%CI=1.07~2.43) であったとされている。
24 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
25 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
26 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
27 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。(参照 7
28 9、9 4)

29
30 NIH エビデンスレポート(2010)でも引用されている Giovannucci ら
31 (2006) の報告によれば、健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例 (40
32 ~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、
33 3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性、312 例が致死
34 性であったとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取
35 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
36 群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~
37 3.01)、2,000 mg/日以上以上の群で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であった
38 とされている。Giovannucci らは、カルシウムの摂取量について、全前
39 立腺癌のリスクや非進行性癌のリスクとの関連は認められないが、進行
40 性や致死性のものと相関は認められるとしている。前立腺癌のグレード
41 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
42 した場合、2,000 mg/日以上以上の群の悪性度の高い前立腺癌 (グリーンソ
43 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
44 リーンソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であった
45 とされている。Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの

1 摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があるとされている。(参照
2 86、95)

3
4 NIH エビデンスレポート (2010) および NIH の報告書 (2011) でも
5 引用されている Mitrou ら (2007) の報告によれば、フィンランドの喫
6 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
7 れている。その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患したとされている。前
8 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
9 比較した場合、2,000 mg/日以上以上の群で 1.63 (95%信頼 CI=1.27~2.10)
10 であったとされている。乳製品を低用量摂取 (中央値 122.0 g/日) した
11 群と比較した場合、高用量摂取 (中央値 380.9 g/日) した群の相対危険
12 度は 1.26 (95%CI=1.04~1.51) であったが、カルシウムの摂取量によ
13 る調整を行ったところ、関連は認められなかったとされている。Mitrou
14 らは、本研究から得られた結果は、カルシウムの摂取量の増大又は乳製
15 品に含まれる成分によって前立腺癌のリスクが増大する可能性があるこ
16 とが示唆されるとしている。(参照 79、86、96)

17
18 NIH エビデンスレポート (2010) でも引用されている Kurahashi ら
19 (2008) の報告によれば、日本人の男性 43,435 例 (45~74 歳) ついて
20 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
21 前立腺癌を罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品、
22 牛乳、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
23 でそれぞれ 1.63、1.53、1.52 (95%CI 不明) で、それぞれの摂取量と前
24 立腺癌のリスクに相関が認められたとされている。飽和脂肪酸の種類別
25 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
26 スクに相関認められたとされている。Kurahashi らは、WCRF/ AICR
27 (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に相
28 関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
29 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
30 の摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとして
31 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
32 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
33 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
34 ように見えるが、カルシウムを多くとる人は飽和脂肪酸も多くとる傾向
35 があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全に分けられていない可能
36 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
37 としている。(参照 85、86、97)

38 39 b. 症例対照研究

40 NIH の報告書 (2011) の引用によれば、Vlajinac ら (1997) は、セ
41 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
42 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、可能性のある交絡
43 因子による調整を行ったオッズ比は、カルシウムの非摂取群と比較した
44 場合、摂取群で 0.37 (95%信頼区間 (CI) =0.14~0.99) であったとさ
45 れている。(参照 79)

1
2 NIH の報告書 (2011) における引用によれば、Chan ら (1998) は、
3 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
4 536 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、年齢、前立腺
5 癌の家族歴、喫煙、総エネルギー量、リン酸の摂取量について調整を行
6 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
7 た場合、1,183 mg/日の群で 1.91 (95%CI=1.23~2.97)、致死性の前立
8 腺癌に限ると 2.64 (95%CI=1.24~5.61) であったとされている。Chan
9 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
10 高摂取することにより、前立腺癌リスクが 50%上昇したとしている。(参
11 照 7 9)

12
13 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Kristal ら (1999) の報告
14 によれば、前立腺癌に罹患した 697 例 (40~64 歳) 及び対照群 666 例
15 を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、人種、教育、
16 前立腺癌の家族歴、BMI、過去 5 年間の抗前立腺癌抗体の検査、食事性
17 脂肪の摂取について調整を行った上でロジスティック回帰解析を行った
18 オッズ比は、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、1 週間につ
19 につき 7 回以上カルシウムを摂取する群で 1.04 (95%CI=0.61~1.78) で
20 あり、カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種類以上使用
21 している者について、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、
22 カルシウム摂取群で 1.25 (95%CI=0.73~2.17) であったとされている。
23 (参照 7 9、9 8)

24 25 ④ 心血管疾患

26 a. 介入研究

27 NIH のエビデンスレポート (2010) 及び NIH の報告書 (2011) でも
28 引用されている Hsia ら (2007) の報告によれば、無作為抽出された閉
29 経後の女性 36,282 例 (50~79 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000
30 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究が実
31 施されている。その結果、プラセボ投与群で 475 例、カルシウム及びビ
32 タミン D 投与群で 499 例が心筋梗塞と冠状動脈性心臓病によって死亡し
33 たとされている。相対危険率はプラセボ投与群と比較した場合、カルシ
34 ウム及びビタミン D 投与群で 1.04 (95%CI=0.92~1.18) であったとさ
35 れている。また、プラセボ投与群で 377 例、カルシウム及びビタミン D
36 投与群の女性で 362 例が脳卒中で死亡したとされている。相対危険率は
37 同様の群間比較で 0.95 (95%CI=0.82~1.10) であったとされている。
38 サブグループ解析によると、平常時に 1,200 mg/日以上を食事とサプ
39 リメントから摂取する女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction)
40 や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかったと
41 されている。Hsia らは、カルシウム及びビタミン D の摂取量と、健康
42 な閉経後女性における冠状動脈あるいは脳血管のリスクとの関連は認め
43 られないとしている。(参照 7 9、8 6、9 9)

44
45 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている Bolland ら

1 (2008)の報告によれば、閉経後の女性 732 例にクエン酸カルシウム(カ
2 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
3 する介入試験が実施されている。その結果、心筋梗塞の発生数はカルシ
4 ウム投与群 31 例で 45 回、対照群 14 例で 19 回(相対危険度 2.24
5 (95%CI=1.20~4.17))であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 69
6 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回(相対危険度 1.66 (95%CI=1.15~
7 2.40))であったとされている。心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群
8 21 例で 24 回、対照群 10 例で 10 回(相対危険度 2.12 (95%CI=1.01~
9 4.47))であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 51 例で 61 回、対
10 照群 35 例で 36 回(相対危険度 1.47 (95%CI=0.97~2.23))であったと
11 されている。また、ニュージーランドの病院で登録された国民のデータ
12 ベースに基づく各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.49 (95%CI=0.86
13 ~2.57)、脳卒中で 1.37 (95%CI=0.83~2.28)、複合型(心筋梗塞、脳
14 卒中あるいは突然死)で 1.21 (95%CI=0.84~1.74)であったとされて
15 いる。また、それぞれのリスク比は 1.67 (95%CI=0.98~2.87)、1.45
16 (95%CI=0.88~2.49)、1.43 (95%CI=1.01~2.04)であったとされてい
17 る) 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
18 の摂取により、心筋梗塞または循環器疾患の発症率が上昇する事が示
19 唆されるとしている。ただし、日本人の食事摂取基準(2010 年度版)で
20 は、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないと
21 されている。(参照 25、100)

22
23 NIH のエビデンスレポート(2010)でも引用されている LaCroix ら
24 (2009)の報告によれば、無作為抽出された米国の閉経後女性 36,282
25 例(51~82 歳)にプラセボ又は炭酸カルシウム 1,000 mg/日+ビタミン
26 D 400 IU/日を 7 年間投与する介入研究が実施されている。その結果、
27 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
28 は 744 例(相対危険度 0.91 (95%CI=0.83~1.01))であったとされてい
29 る。死亡の危険率について、疾患毎に分類すると、脳卒中で 0.57
30 (95%CI=0.30~1.09)やがんで 0.85 (95%CI=0.66~1.09)によるもの
31 は低下傾向が認められ、冠状動脈心疾患や他の疾患では 1 に近く、年齢
32 別に分類すると、70 歳以下の 29,942 名で 0.89 (95%CI=0.79~1.01)
33 であり、70 歳以上の高齢者 6,340 名では 0.95 (95%CI=0.80~1.12)で
34 あったとされている。LaCroix らは、カルシウム及びビタミン D サプ
35 リメントの摂取量と心血管疾患、冠状動脈心臓病、脳血管疾患、がん、
36 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
37 としている。(参照 86、101)

38
39 NIH の報告書(2011)及び EFSA の添加物「炭酸カルシウム」の再
40 評価における意見書(2011)でも引用されている Bolland ら(2010)
41 の報告によれば、100 例以上(平均年齢 40 歳以上)にカルシウムサプ
42 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
43 試験(1966~2010)をまとめ、合計約 12,000 例を基にしたメタアナリ
44 シスが実施されている。5 つの患者レベル試験(8,151 例、中央値 3.6
45 年、四分位範囲 2.7~4.3 年)において、年齢、性別、喫煙状態、糖尿病、

1 脂質異常症、高血圧、冠状動脈の心疾患の既往歴で調整を行った各疾患
2 の相対危険度は、対照群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞
3 で 1.31 (95%CI=1.02~1.67)、脳卒中で 1.20 (95%CI=0.96~1.50)、
4 複合型で 1.18 (95%CI=1.00~1.39)、死亡で 1.09 (95%CI=0.96~1.23)
5 であった。また、11 の試験レベル試験 (11,921 例、平均値 4.0 年) にお
6 いて、296 例 (対照群では 130 名、カルシウム投与群では 166 名) で心
7 筋梗塞の発症が認められ、各疾患の相対危険度は、対照群と比較した場
8 合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で 1.27 (95%CI=1.01~1.59)、脳卒中、
9 複合型、死亡ではカルシウム投与と罹患率の相関は認められなかったと
10 されている。Bolland らは、カルシウムサプリメントは心筋梗塞のリス
11 クを約 30%増大させるとしている。(参照 17、79、102)

12
13 NIH の報告書 (2011) および EFSA の添加物「炭酸カルシウム」の
14 再評価における意見書 (2011) でも引用されている Bolland ら (2011)
15 の報告によれば、筆者らの 2010 年の報告に、さらに新しい試験成績が
16 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、ビタミン D
17 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、
18 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) あるいは
19 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
20 した 7 年間の大規模無作為化抽出研究において、各疾患の相対危険度は、
21 対照群と比較した場合、カルシウムやビタミン D の摂取群の心血管疾患
22 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)、
23 脳卒中で 1.17 (95%CI=0.95~1.44)、心筋梗塞又は冠状脈再かん流で
24 1.16 (95%CI=1.01~1.34)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16 (95%CI=1.00
25 ~1.35) であり、試験開始前よりカルシウム摂取していた群 (背景デー
26 タ) では、各疾患の相対危険度は、全体で 0.83~1.08 の範囲であったと
27 されている。

28 また、複数の試験結果に基づくカルシウムを摂取していない女性
29 20,090 人のメタ解析において、各疾患の相対危険度は、プラセボ投与群
30 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
31 1.21 (95%CI=1.01~1.44)、脳卒中で 1.20, (95%CI=1.00~1.43)、心
32 筋梗塞と脳卒中で 1.16 (95%CI=1.02~1.32) であったとされている。

33 24,869 名の女性について約 5.9 年間実施された患者レベル研究におい
34 ては、各疾患の相対危険度は、平常時にカルシウムサプリメントを摂取
35 していない群の心筋梗塞で 1.26 (95%CI=1.07~1.47)、脳卒中で 1.19
36 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、
37 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
38 られたとされている。5 年間のカルシウム単独あるいはカルシウムとビ
39 タミン D の併用による NNT (the number needed to treat) は心筋梗塞
40 で 240、脳卒中で 283、複合型で 178、骨折で 302 であったとされてい
41 る。

42 28,072 名の女性について 5.7 年間実施されたものをまとめた試験レ
43 ベル研究においては、各疾患の相対危険度は、カルシウムのみを摂取又は
44 カルシウムとビタミン D を併用する群の心筋梗塞で 1.24 (95%CI=1.07
45 ~1.45)、心筋梗塞と脳卒中で 1.15 (95%CI=1.03~1.27) であったとさ

1 れている。Bolland らは、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタ
2 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。

3 なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見に疑問があるとの指摘がなさ
4 れているとしている。(参照 17、79、103)

5
6 EFSA の添加物「炭酸カルシウム」の再評価における意見書 (2011)
7 でも引用されている Lewis ら (2011) の報告によれば、女性 1460 例 (75.1
8 \pm 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
9 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
10 する計 9.5 年間の介入試験が実施されている。その結果、アテローム性
11 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
12 相対危険度は、投与 5 年目で 0.938 (95%CI=0.690~1.275) であり、
13 9.5 年目で 0.919 (95%信頼 CI=0.737~1.146) であったとされている。
14 Lewis らは、カルシウムサプリメントの摂取により、アテローム性心
15 血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性がある
16 としている。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
17 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。(参照 17、
18 104)

19 20 b. コホート研究

21 NIH の報告書 (2011) でも引用されている Bostick ら (1999) の報
22 告によれば、虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の閉経後女性 34,486 例
23 (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
24 いる。その結果、387 例が虚血性心疾患で死亡したとされている。死亡
25 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
26 た場合、1,425 mg/日以上で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サ
27 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
28 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
29 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
30 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~1.98)、食事由来のカルシウム
31 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
32 (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
33 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
34 が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であったとされている。
35 Bostick らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取
36 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
37 いる。(参照 79、105)

38
39 NIH のエビデンスレポート (2010) でも引用されている Umesawa ら
40 (2006) の報告によれば、脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴
41 のない日本人 110,792 例 (40~79 歳: 男性 46,465 例、女性 64,327 例)
42 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
43 が脳卒中、101 例がくも膜下出血、140 例が実質内出血、273 例が虚血
44 性脳卒中、234 例が冠状動脈性心疾患によって死亡したとされている。
45 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逆相

1 関が認められ、冠状動脈心疾患や総心血管疾患による死亡率とは相関は
2 認められなかったとされている。乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳
3 卒中、出血性、虚血性心疾患間に逆相関が認められたとされている。BMI、
4 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
5 取量、カリウム摂取量によって調整した心血管疾患の男性及び女性の相
6 対危険度は、乳製品由来カルシウムの高用量摂取群と低用量摂取群を比
7 較した場合、相対危険度は、総脳卒中の男性で 0.53、女性で 0.57
8 (95%CI=0.34~0.81、0.38~0.86)、出血性脳卒中の男性で 0.46、女性
9 で 0.51 (95%CI=0.23~0.91、0.28~0.94)、虚血性脳卒中の男性で 0.53、
10 女性で 0.50 (95%CI=0.29~0.99、0.27~0.95) であったとされている。
11 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
12 ウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。(参照 8
13 6、106)

14
15 NIH のエビデンスレポート (2010) でも引用されている Umesawa ら
16 (2008) の報告によれば、循環器疾患やがんの既往歴のない日本人
17 41,526 例 (40-59 歳 : 男性 19,947 例、女性 21,579 例) について平均
18 12.9 年間の追跡研究が実施されている。その結果、1,321 例が脳梗塞 (虚
19 血性 664 例、実質内出血 425 例、くも膜下出血 217 例)、322 例が冠状
20 動脈性心疾患を発症したとされている。年齢、性別、BMI (body mass
21 index)、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
22 年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取、n-3 脂
23 肪酸の摂取、PHC による調整を行った総脳卒中の相対危険度は、食事性
24 カルシウム摂取量が低用量の群を比較した場合、高用量の群で 0.70
25 (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
26 クに逆相関が認められたとされている。また、総脳卒中と虚血性脳卒中
27 の多変量危険率は、食事性カルシウムの摂取量が低用量の群を比較した
28 場合、高用量の群でそれぞれ 0.69 (95%CI=0.56~0.85)、0.69
29 (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
30 卒中及び虚血性脳卒中のリスクに逆相関が認められる一方、食事性のカ
31 ルシウムの摂取量は、冠状動脈性心疾患のリスクに相関は認められな
32 かったとされている。なお、この試験においては、調査対象へのアンケ
33 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、
34 その影響を評価することができなかったとされている。国民栄養調査に
35 よれば、日本人においてサプリメントカルシウムの使用は一般的でなく、
36 使用しているのは 3%だけであるとされている。Umesawa らは、食事性
37 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) は、
38 中年期の日本人において脳卒中の発症を低下させることが示唆された
39 としている。(参照 86、107)

40
41 NIH のエビデンスレポート (2010) でも引用されている Larsson ら
42 (2008) の報告によれば、脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性
43 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
44 いる。その結果、2,702 例が脳梗塞、脳内出血 383 例が脳内出血、196
45 例がくも膜下出血に罹患したとされている。年齢、サプリメント群、一

1 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
2 ポタン白質コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間、
3 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
4 度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で
5 1.10 (95%CI=0.98~1.26)、実質内出血で 1.20 (95%CI=0.87~1.64)
6 も膜下出血で 1.56(95%CI=0.98~2.47)であったとされている。Larsson
7 らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は
8 認められなかったとしている。(参照 86、108)

9
10 NIH のエビデンスレポート (2010) でも引用されている Weng ら
11 (2008)の報告によれば、脳卒中およびがんの既往歴のない 1,772 例(40
12 歳以上)について 10.6 年以上の追跡研究が実施されている。その結果、
13 132 例が虚血性脳卒中に罹患したとされている。年齢、性別、高血圧、
14 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
15 慣、喫煙習慣、性別による喫煙習慣の相関、BMI、自己申告による心疾
16 患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノ
17 ーゲン、アポリポタン白質 B、プラスミノーゲンによる調整を行った虚
18 血性脳卒中の相対危険度は、カルシウムの摂取量が>592 mg/日以上
19 の群と比較した場合、451~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、
20 451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98~2.35)であったとされている。
21 Weng らは、カルシウムの摂取量と虚血性脳卒中のリスクには逆相関が
22 認められるとしている。(参照 86、109)

23
24 NIH の報告書 (2011) の引用によれば、Wang ら (2010) の報告に
25 よれば、MEDLINE、EMBASE 及び Cochrane Central Register of
26 Controlled Trials で出版された試験から選ばれた、カルシウムサプリ
27 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
28 スクの相関についてのコホート研究や無作為抽出試験に関する 17 文献
29 (1966~2009) によるレビューを実施している。その結果、健常人を対
30 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
31 量と心血管疾患リスクに関連は認められなかったとされている。Wang
32 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
33 トの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。(参照
34 79、110)

35 36 (7) 他のミネラルとの相互作用

37 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Whiting&Wood (1997) の報
38 告によれば、カルシウムの過剰摂取 (2,000 mg/日以上) により、鉄、亜鉛、
39 マグネシウム及びリンの吸収に影響を及ぼす可能性が示唆されている。(参照
40 18、68)

41 42 ① 鉄との相互作用

43 Sokoll & Dawson-Hughes (1992) の報告によれば、閉経後女性 (75 名)
44 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
45 ムとして 500 mg×2 回/日) を 12 週間にわたり投与した試験が実施されて

1 おり、その結果、血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン
2 ン飽和度、ヘモグロビンやヘマトクリット値に違いはなく、鉄のバイオア
3 ベイラビリティに負の影響は認められなかったとされている。(参照
4 1 1 1)

5
6 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Whiting & Wood (1997)
7 のレビューによれば、300 mg/meal 程度の食事性カルシウムの摂取で、鉄
8 の吸収が最も抑制されるとされている。従って、食事性カルシウムとサプ
9 リメントカルシウムにより合計 1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合、
10 鉄の吸収をさらに低下させることはないとされている。一方、鉄が必要な
11 妊婦、成長期の子供、鉄の補充療法を行っている貧血患者については、高
12 カルシウム食における鉄の吸収における影響を調べるさらなる試験が必要
13 であるとしている。(参照 1 8、6 8)

14
15 SCF の意見書 (2003) でも引用されている Dalton ら (1997) の報告
16 によれば、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
17 れる乳幼児用ミルク (投与開始 4 ヶ月後のカルシウム摂取量 1,700 mg/
18 日、9 ヶ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
19 ルク (投与開始 4 ヶ月後のカルシウム摂取量 400 mg/日、9 ヶ月後のカル
20 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
21 の乳幼児用ミルクは同様に高用量の鉄 (12.8 mg/L) が含まれていたとさ
22 れている。その結果、一歳に至るまでの残りの期間に血漿フェリチン、総
23 鉄結合能、赤血球プロトポルフィリン、ヘマトクリットに変化はなかった
24 としている。(参照 1 8、1 1 2)

25
26 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Ames ら (1999) は、3
27 ~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/
28 日含有) と高カルシウム食 (カルシウム 1,180 mg/日、鉄 9.7 mg/日含有)
29 を 5 週間投与し、赤血球における鉄の取り込みや、食事と共に ^{44}Ca や ^{58}Fe
30 を経口投与した場合、あるいは ^{46}Ca を静脈内投与した場合のカルシウ
31 ムの吸収と蓄積量について調べた試験を実施している。その結果、投与 14
32 日後の赤血球における鉄の取り込みについて、高カルシウム食投与群と低
33 カルシウム食投与群間に違いは認められなかったとしている。(参照 1 8)

34
35 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Yan ら (1996) は、カ
36 ルシウム (280 mg/日) を従前より摂取していた女性 (60 例) に、炭酸カ
37 ルシウム (カルシウムとして 1,000 mg) のサプリメントを 5 週間にわたり
38 投与する試験を実施しており、その結果、血漿フェリチンレベルに影響
39 は認められなかったとしている。(参照 1 8)

40
41 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Kalkwarf & Harrast
42 (1998) は、女性 (158 例) に炭酸カルシウム (カルシウムとして 500 mg
43 \times 2 回/日) 又はプラセボを分娩後 6~12 ヶ月の間投与する試験を実施して
44 おり、その結果、血漿フェリチンレベルに変化は認められなかったとして
45 いる。(参照 1 8)

1
2 SCFの意見書(2003)における引用によれば、Ilich-Ernstら(1998)
3 は、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
4 して500 mg×2回/日)を4年間にわたり投与する試験を実施しており、
5 血漿フェリチンレベル、ヘモグロビン濃度あるいは赤血球数に変化は認め
6 られなかったとしている。(参照18)

7
8 SCFの意見書(2003)でも引用されているMinihane & Fairweather-Tait
9 (1998)の報告によれば、18~69歳の貧血でない成人(対照群13例、カ
10 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/
11 日)を6ヵ月間にわたり投与する試験を実施している。その結果、ヘモグ
12 ロビン、ヘマトクリット、亜鉛プロトポルフィリン、血漿フェリチンに変
13 化は認められなかったとしている。また、健康な成人(14例)にカルシウ
14 ムサプリメント(カルシウムとして1,200 mg/日)を投与する試験が実施
15 されている。その結果、低用量のカルシウム摂取群と比較して、高用量の
16 カルシウム摂取群で非ヘム鉄の吸収について低下が認められたとされてい
17 る。(参照18、113)

18
19 Van de Vijverら(1999)の報告によれば、欧州6か国の少女1,080例
20 (平均13.5歳)及び若い女性524例(平均22.0歳)における乳製品の摂
21 取と鉄の状態についての断面研究が実施されている。その結果、鉄の状態、
22 年齢、初経、たんぱく質、茶、ビタミンCの摂取、出身国について調整を
23 行ったところ、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に逆相関が認めら
24 れ、血漿フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が100 mg/日増加す
25 るごとに、少女の場合で1.6%の減少(直線回帰係数-0.57)し、若い女性
26 の場合で3.3%の減少(直線回帰係数-1.36)が認められたとされている。
27 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
28 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
29 認められるとしている。(参照114)

30
31 Lynch(2000)の報告によれば、カルシウムサプリメントを投与する長
32 期介入試験が実施されており、その結果、習慣的なカルシウムの摂取量が
33 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とされてい
34 る。カルシウムサプリメントは、鉄強化剤を摂取している幼児や、授乳中
35 の女性、思春期の女性、成人男性や女性における鉄の状態に対する影響が
36 認められなかったとされている。(参照115)

37 38 ② 亜鉛との相互作用

39 Whiting & Wood(1997)の報告において、カルシウムと亜鉛の相互作
40 用について以下の知見が引用されている。

- 41 ・ Forbes(1960)の報告によれば、動物実験においてカルシウムの摂
42 取によりは亜鉛の吸収低下が認められるとされている。
- 43 ・ Spencerら(1965)及びWood & Zheng(1990)の報告によれば、
44 ヒトに⁶⁵Znを投与する試験において、カルシウム又はミルクの投与に
45 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とされている。

1 (参照 68、116、117、118)

2
3 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Spencer ら (1984) は、
4 高齢男性にカルシウムを段階的に増加して投与 (230 mg~2,000 mg) す
5 る試験を実施しており、その結果、亜鉛の摂取が 14 mg/日の場合、亜鉛の
6 正味の分画吸収率が 24%から 3%まで減少したとされている。しかしなが
7 ら、亜鉛の排泄やバランスには影響しなかったとされている。(参照 18)

8
9 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Yan ら (1996) の報告
10 によれば、16~41 歳の授乳中の女性 (30 例) に炭酸カルシウムサプリメ
11 ント (1,000 mg/日) を一年間投与する試験を実施している。その結果、プ
12 ラセボ投与群と比較して亜鉛に変化は認められなかったとされている。(参
13 照 18)

14
15 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Wood & Zheng (1997)
16 は、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
17 投与する試験を実施している。その結果、亜鉛を 17 mg/日摂取しているに
18 も関わらず、被験者の半数について、亜鉛バランスが負であったとされて
19 いる。Wood & Zheng は、カルシウムサプリメント (600 mg) による亜鉛
20 吸収の直接的な抑制効果は、さらに亜鉛を加えることで補正されうるとし
21 ている。(参照 18)

22
23 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002)
24 は、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
25 カルシウム (600~1,200 mg/日) を 2 週間投与する試験を実施している。
26 その結果、尿中や糞中の亜鉛の排泄に投与に関連する変化は認められな
27 かったとしている。また、血清亜鉛濃度について低下が認められたとして
28 いる。(参照 18)

29 30 ③ マグネシウムとの相互作用

31 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Yan ら (1996) は、カル
32 シウムの摂取量が少ない授乳中の女性に、炭酸カルシウム (1,000 mg/日)
33 を一年間投与する試験を実施しており、マグネシウムの状態に影響は認め
34 られなかったとされている (参照 18)

35
36 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Whiting & Wood (1997)
37 は、過剰なカルシウムの摂取 (2 g/日) は、腸からのマグネシウムの吸収
38 を低下させ、腎のマグネシウムの排泄を低下させるとしている。糖尿病や
39 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
40 のリスクが存在しない限り、マグネシウム欠乏にならないとしている。(参
41 照 18、68)

42
43 SCF の意見書 (2003) における引用によれば、Abrams ら (1997) は、
44 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 1,310
45 mg/日) とマグネシウムバランス (摂取量 6.4 mg/kg 体重/日又は 194~321

1 mg/日)の関連を調査しており、影響は認められなかったとされている。(参
2 照18)

3
4 SCFの意見書(2003)における引用によれば、Raschke & Jahreis(2002)
5 は、健康な男性(10例)に、食事性カルシウム(1,800 mg)及びリン酸
6 カルシウム(600~1,200 mg/日)を2週間投与した試験を実施しており、
7 マグネシウム代謝に影響は認められなかったとされている。(参照18)

8 9 ④ リンとの相互作用

10 SCF(2003)の意見書でも引用されている Whiting & Wood(1997)に
11 おける引用によれば、Schillerら(1989)は24~32歳の健常人(6例)
12 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
13 を実施しており、その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。
14 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
15 影響は有意なものではないとされている。(参照18、68)

16
17 FNB(1997)の報告書(米国科学アカデミー Dietary Reference Intake
18 評価委員会 1997年報告書)によれば、成人におけるバランス研究では、
19 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
20 吸収に影響はなく、ヒトの生活の中で、互いの二つの栄養素に関連がある
21 とする証拠はほとんどないとしている。(参照65)

22 23 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

24 1. 米国における摂取量

25 (1) 酢酸カルシウム

26 NRC(1987)の報告によれば、米国における酢酸カルシウムの年間使用量
27 は1975年で129千ポンド(58,510 kg : 0.67 mg/人/日)、1982年で235千
28 ポンド(106,600 kg : 1.21 mg/人/日)、1987年で177千ポンド(80,290 kg :
29 0.912 mg/人/日)とされている。また、NRC(1972)の年齢別の摂取量調査
30 結果によれば、酢酸カルシウムの一日内摂取量は、1 mg/kg体重(0-5か月齢)、
31 3 mg/kg体重(6-11か月齢)、2 mg/kg体重(12-23か月齢)、1 mg/kg体重
32 (2-65歳)とされている。(参照119、120)

33 34 (2) 酸化カルシウム

35 NRC(1987)の報告によれば、米国における酸化カルシウムの年間生産量
36 は1975年で122千ポンド(55,340 kg : 0.63 mg/人/日)、1982年で98千ポ
37 ンド(44,450 kg : 0.50 mg/人/日)、1987年で47,200千ポンド(21,410,000
38 kg : 243.4 mg/人/日)と報告されている。また、NRC(1972)の年齢別の摂
39 取量調査結果によれば、酸化カルシウムの一日内摂取量は、1 mg/kg体重(0-5
40 か月齢)、5 mg/kg体重(6-11か月齢)、4 mg/kg体重(12-23か月齢)、1 mg/kg
41 体重(2-65歳)とされている。(参照43、120)

42
43 FASEB(1970)の報告における引用によれば、NRC(1970)は、一日の
44 食事量とそれに含まれる酸化カルシウム量を踏まえた計算の結果、酸化カル
45 シウムの推定一日摂取量は、2歳以上の全人口で37 mg/人/日と報告している。

1 また、酸化カルシウムの年間生産量は 1970 年で 7,800 トンとしており、こ
2 れを米国居住者人口 205 百万人及び 365 日/年で除し、酸化カルシウムの一
3 人一日摂取量を 104 mg/人/日と推定している。NRC は、この二つの一日推
4 定摂取量のうちどちらか正しい値に近いかについて決定できないとしている。
5 (参照 4 3)

6 (3) カルシウム塩

7 栄養素の許容上限摂取量の決め方 (2005) の引用によれば、IOM は、カ
8 ルシウムの食品からの最大摂取量の中央値 (1994 年) は、14~18 歳の男性
9 の場合、1,094 mg/日としている。(参照 1 2 1)

10 NIH の報告書(2011)による引用によれば、National Health and Nutrition
11 Examination Survey は、2003~2006 年の米国における食事やサプリメント
12 からのカルシウムの平均摂取量は、1 歳以上の場合、918~1,296 mg/日と
13 している。(参照 7 9)

14 2. 我が国における摂取量

15 添加物「酸化カルシウム」及び「酢酸カルシウム」は我が国では未指定であ
16 るため、我が国における摂取量データはない。

17 マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、加
18 工食品からのカルシウムの推定一日摂取量¹⁴は、1995 年度で 383.9 mg/人/日、
19 1998 年で 400 mg/人/日、2005 年度で 316.9 mg/人/日と報告されている (参照
20 1 2 2)。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
21 290 mg/人/日と報告されている (参照 1 2 3)。以上より、マーケットバスケット
22 方式によるトータルダイエットスタディーより推定されるカルシウムの摂取
23 量は 1998 年で 690 mg/人/日と推定される。

24 「平成 21 年国民健康・栄養調査の結果」によれば、通常の商品、補助食品
25 及び強化食品から摂取されるカルシウムの一日摂取量の平均値は、512 mg/人/
26 日であるとされている。内訳は、通常の商品から 505 mg/人/日、補助食品とし
27 て 3 mg/人/日、強化食品として 3 mg/人/日とされている。(参照 1 2 4)

28 評価要請者は、添加物「酸化カルシウム」及び「酢酸カルシウム」の一日推
29 定摂取量について、強化剤としての摂取量、製造用剤としての摂取量毎に以下
30 のように推計している。

31 (1) 栄養強化剤として

32 栄養強化剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、炭酸カルシ
33 ウム、クエン酸カルシウム、乳酸カルシウム等があるが、これらの全てが酢酸
34 カルシウム、酸化カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「酸化カルシ
35 ウム」

36 ¹⁴ 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
37 リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、
38 リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムとして

ウム」及び「酢酸カルシウム」の強化剤としての一 日推定摂取量は、上述の「平成 21 年国民健康・栄養調査の結果」に基づき、カルシウムとして（補助食品、強化食品として）6 mg/人/日程度と考えられる。（参照 1 2 4）

（2）製造用剤として

製造用剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、指定添加物では水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム及び硫酸カルシウムがあり、既存添加物では、焼成カルシウム類及び消石灰がある。

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は 73.97 mg/人/日と考えられる（表 6）（参照 1 2 5）。また、既存添加物である焼成カルシウム類の一日摂取量は、年間国内総使用量が 453.1 t であることから、仮に 100%が消石灰と仮定すると、カルシウムとして 6.97 mg/人/日でと考えられる（参照 1 2 6、1 2 7）。既存添加物である生石灰の使用量に関する知見は確認できなかったが、仮に焼成カルシウム類と同程度の使用量と仮定すると、カルシウムとして 6.97 mg/人/日と考えられる。

これらの全て酢酸カルシウム、酸化カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「酸化カルシウム」及び「酢酸カルシウム」の製造用剤としての一 日推定摂取量は、カルシウムとして 81～88 mg/人/日程度と考えられる。

以上より、評価要請者は、添加物「酸化カルシウム」及び「酢酸カルシウム」を併せた一日摂取量について、強化剤として 6 mg/人/日、製造用剤として 81～88 mg/人/日の合計で 87～94 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。（参照 2、4）

表 6. 指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量（単位：mg/人/日）

添加物名	一人 1 日摂取量	一人 1 日摂取量（カルシウムとして）
塩化カルシウム	29.11	10.59
水酸化カルシウム	2.05	1.11
炭酸カルシウム	109.58	43.33
硫酸カルシウム	81.33	18.94
合計値	-	73.97

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

（1）酢酸カルシウム

1965 年の第 9 回会合において、JECFA は、酢酸等の安全性について評価し、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。（参照 1 2 8）

1973 年の第 17 回会合において、JECFA は、酢酸カルシウムの安全性について評価を行っている。評価の結果、添加物「酢酸カルシウム」の摂取により、食品からの全カルシウム量を大きく変動させる可能性はないと判断されたことから、酸度調整剤、安定剤に使用される条件下で、

1 ADI を「not limited (限定しない)」と評価されている。(参照 1 2 9)

2 (2) 酸化カルシウム

3 1965 年の第 9 回会合において、JECFA は、酸化カルシウムを含む食
4 品加工に使用される無機塩基物質の安全性について評価を行っている。
5 評価の結果、いずれの評価対象もアルカリ剤あるいは pH 調整剤、イー
6 ストフードとして食品加工に使用される量および濃度では毒性影響は認
7 められなかったことから、ADI を「not limited (限定しない)」として
8 いる¹⁵ (参照 1 2 8、1 3 0)

9
10
11 1985 年の第 29 回会合において、JECFA は、1965 年に行ったカルシ
12 ウム塩の ADI を「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not
13 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
14 ものを含めた全カルシウム摂取量との割合およびリン酸の摂取量とカル
15 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。(参照
16 1 3 1)

17 2. FDA における評価

18 FASEB の報告 (1975a、b) によれば、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸
19 化カルシウム」について、カルシウムイオンや酢酸イオンが食品中の一般的な
20 成分であり、通常代謝経路で代謝されること、これらの成分が食品中に通常
21 存在する濃度又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
22 く低いと判断されたことから、「これらの物質が食品添加物として使用される条
23 件でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はない」とされている。(参照 1 1 9、
24 4 3)

25 26 3. EU における評価

27 1990 年、SCF は、イオン化する塩類である添加物について、一部の塩類を
28 除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づく評価を行っている。カル
29 シウムなどについては、グループ ADI を「特定しない (not specified)」とし
30 ている。(参照 1 3 2)

31 32 4. UL 等について

33 各機関では、カルシウムについて表 7 のとおり評価がなされ、UL 等が設定
34 されている。
35
36

¹⁵ JECFA は後に「ADI not limited (ADI を限定しない)」という用語を「ADI not specified (ADI を特定しない)」に変更している。

1
2

表7 各評価機関におけるカルシウムのUL等

評価機関	UL (mg)
日本 (総摂取量として)	2,500
FNB (総摂取量として)	年齢により異なる (成人で 2,000 ~ 3,000)
SCF (総摂取量として)	2,500
EVM SUL あるいはガイダンスレベル (総摂取量あるいはサプリメントとして)	1,500 suppl. (GL)
IADSA ULS (サプリメントのみ)	1,500 suppl.

3

4

(1) 厚生労働省における評価

5

6

7

8

9

10

11

平成 21 年 5 月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準 (2010 年度版) は、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で観察された 2.8 g/日を LOAEL とし、この値から、18 歳以上の成人の耐容上限量を、不確実係数を 1.2 として 2.333 g/人/日 (丸め処理を行って 2.3 g/人/日) 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。(参照 2 5)

12

(2) IOM/FNB における評価

13

14

15

16

17

18

19

20

1997 年、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、不確実係数を 2.0 として、UL を 2,500 mg/人/日としている。(参照 6 5)

21

22

23

24

25

26

27

28

29

2011 年、FNB 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 (7~12 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、男女 (9~18 歳) について 3,000 mg/人/日、男女 (19~50 歳) について 2,500 mg/人/日、男女 (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。(参照 1 3 3)

30

(3) CRN における評価

31

32

33

34

2006 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、カルシウムの LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価し、UL を 1500 mg/人/日にしている。(参照 1 3 4)

35

(4) SCF における評価

36

37

38

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

1 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。(参照 1 8)

2
3 (5) UK EVM における評価

4 UK EVM は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、
5 LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価しており、耐容上限量を 1500 mg/人/日と
6 している。(参照 1 3 5)

7
8 5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)

9 食品安全委員会は、厚生労働省より 2006 年 1 月に「明治満足カルシウム」、
10 同年 8 月に「カルシウム強化スキム」の二つの特定保健用食品について、「カ
11 ルシウムを特定の目的に資する栄養成分とし、骨粗鬆症になるリスクを低減す
12 る旨を特定の保健の目的とする乳飲料形態の食品」又は「カルシウムを特定の
13 目的に資する栄養成分とし、骨粗鬆症になるリスクを低減する旨を特定の保健
14 の目的とする乳等を主要原料とする食品」の用途とする特定保健用食品の安全
15 性の審査を行うにあたっての食品健康影響評価の依頼を受けている。

16
17 その結果、食品安全委員会は、2007 年 1 月、この二つの特定保健用食品に
18 ついて「本食品に含まれるカルシウム量が既に一般用医薬品として認可されて
19 いる範囲であることに加え、日本人の食事摂取基準の上限値の設定根拠となる
20 各種文献情報 並びに本食品の食経験及びヒト試験の安全性に係る部分を審査
21 した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断され
22 る。」等の評価を行っている。(参照 1 3 6、1 3 7)

23
24 IV. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
BMI	Body Mass Index
CoA	CoenzymeA : コエンザイム A
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	カルシトニン
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EFSA	European Food Safety Authority
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関
FCC	Food Chemical Codex : 米国食品化学物質規格集
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 生物実験科学連合
FNB	Food and Nutrition Board
GMP	Good manufacturing practice : 適正使用規範
GRAS	generally recognized as safe : 一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IOM	Institute of Medicine: 米国医学研究所
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
NRC	National Research Council : 米国学術研究会議
NIH	National Institutes of Health : 米国国立衛生研究所
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
PTH	parathyroid hormone : 副甲状腺ホルモン
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals
UL	耐容上限摂取量
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research : 世界がん研究基金と米国がん研究協会
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

2
3
4

-
- 1 厚生労働省,「酢酸カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について第 380 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 28 日) .
 - 2 厚生労働省, 酢酸カルシウムの指定に向けた検討のための報告書, 2012 年 3 月【当初要請資料本体】
 - 3 厚生労働省,「酸化カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 380 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 28 日) .
 - 4 厚生労働省, 酸化カルシウムの指定に向けた検討のための報告書, 2012 年 3 月【当初要請資料本体】
 - 5 Calcium Acetate. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-070.pdf>【酢酸カルシウム資料参考文献 4】
 - 6 Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>【酸化カルシウム資料参考文献 3】
 - 7 Calcium Acetate. Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemical Codex 5th edition, National Academies Press 2004; pp.59-60【酢酸カルシウム資料参考文献 6】
 - 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【酢酸カルシウム資料参考文献 8】
 - 9 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drug), Chapter 1, HHS, § 184.1185 Calcium Acetate. pp.489 (4-1-04 Edition)【酢酸カルシウム資料参考文献 5】
 - 10 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 (抜粋) . Consolidated Text, Consleg: 1995L0002-29/01/2004, pp.1-9, 13-19, 51-52【酢酸カルシウム資料参考文献 7】
 - 11 Food and Drug Administrations, HHS. § 184.1210 Calcium Oxide. 21CFR Ch.1 , pp.494 (4-1-04 Edition)【酸化カルシウム資料参考文献 4】

-
- 1 2 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 (抜粋) : Consolidated Text, Consleg: 1995L0002-29/01/2004 : 1-11 【酸化カルシウム資料参考文献 6】
- 1 3 厚生労働省, 「酢酸カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 426 回食品安全委員会 (平成 24 年 4 月 5 日) .
- 1 4 厚生労働省, 「酸化カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 426 回食品安全委員会 (平成 24 年 4 月 5 日) .
- 1 5 Cai J, Zhang Q, Wastney ME, Weaver CM: Calcium Bioavailability and Kinetics of Calcium Ascorbate and Calcium Acetate in Rats. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004; 229(1): 40-5. 【酢酸カルシウム資料参考文献 11】
- 1 6 341. Calcium Acetate, Chloride, Gluconate and Sulfate. In WHO (ed.), Food Additives Series 5, Toxicological evaluation of some food additives and contaminants Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. WHO (1974) IPCS INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je83.htm> 【酢酸カルシウム資料参考文献 3】
- 1 7 European Food Safety Authority (EFSA): Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Scientific opinion on re-evaluation of calcium carbonate (E170) as a food additive. *The EFSA Journal* 2011; 9(7): 2318 【追加 1】
- 1 8 The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003 【酢酸カルシウム資料参考文献 13】 【酸化カルシウム資料参考文献 10】
- 1 9 Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC and Abrams SA: Vitamin D receptor gene Fok1 polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(5): 740-6 【追加 2】
- 2 0 Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S 【酢酸カルシウム資料参考文献 12】 【酸化カルシウム資料参考文献 12】
- 2 1 Lorentzon M, Lorentzon R and Nordström P: Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19(5): 302-7 【追加 3】
- 2 2 McCormick CC: Passive diffusion does not play a major role in the

-
- absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr.* 2002; 132(11): 3428-30
【追加 4】
- ^{2 3} Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(4): 609-10 【追加 5】
- ^{2 4} WHO and FAO (ed.) : Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93 【追加 6】
- ^{2 5} カルシウム (Ca), 日本人の食事摂取基準 (2010 年度版) , 平成 21 年 5 月; 195-215 【追加 7】
- ^{2 6} 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, (株) 丸善, 1988; pp.545-547 【酢酸カルシウム資料参考文献 14】 【酸化カルシウム資料参考文献 13】
- ^{2 7} 上西一弘、石田裕美、後藤孜郎、福岡秀興、江澤郁子、白木正孝ら : 日常摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納. *Osteoporosis Japan* 2003; 11(2): 71-3 【追加 8】
- ^{2 8} Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, Du X, Ma G, Foo LH et al.: Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(2): 167-72 【追加 9】
- ^{2 9} Charles P, Jensen FT, Mosekilde L and Hansen HH: Calcium metabolism evaluated by ⁴⁷Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. *Clin Sci (Lond).* 1983; 65(4): 415-22 【追加 10】
- ^{3 0} Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Søndergård K and Mosekilde L: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(1 Suppl): 266S-273S 【追加 11】
- ^{3 1} Itoh R, Nishiyama N and Suyama Y: Dietary protein intake and urinary excretion of calcium: a cross-sectional study in a healthy Japanese population. *Am J Clin Nutr.* 1998 ;67(3): 438-44 【追加 12】
- ^{3 2} 酢酸 (Acetic Acid) .食品添加物公定書解説書 (第 8 版) , 廣川書店 2007; D619-621 【酢酸カルシウム資料参考文献 58】
- ^{3 3} 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 【酢酸カルシウム資料参考文献 18】

-
- 3⁴ 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) 【酸化カルシウム資料参考文献 17】
- 3⁵ 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 1980 : 82-90 【酢酸カルシウム資料参考文献 47】 【酸化カルシウム資料参考文献 47】
- 3⁶ 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 1984; 22(8): 623-36 【酢酸カルシウム資料参考文献 50】 【酸化カルシウム資料参考文献 50】
- 3⁷ 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, Life-science Information Center 1991: 91-92, 99-100 【酢酸カルシウム資料参考文献 48】 【酸化カルシウム資料参考文献 48】
- 3⁸ 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 1985; 7(6): 634-643 【酢酸カルシウム資料参考文献 51】 【酸化カルシウム資料参考文献 51】
- 3⁹ 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, Life-science Information Center 1999 : 103-105 【酢酸カルシウム資料参考文献 49】 【酸化カルシウム資料参考文献 49】
- 4⁰ Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids. In WHO and FAO (ed.), WHO Food Additives Series 40, Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, 1998, IPCS INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm> 【酢酸カルシウム資料参考文献 30】
- 4¹ 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 【酢酸カルシウム資料参考文献 27】
- 4² 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 【酸化カルシウム資料参考文献 31】
- 4³ LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients : NTIS PB-254540, 1975 【酸化カルシウム資料参考文献 8】

-
- 4 4 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(6): 963-75 【酢酸カルシウム資料参考文献 28】【酸化カルシウム資料参考文献 29】
- 4 5 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 【酸化カルシウム資料参考文献 57】
- 4 6 Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. Cancer 1977; 40: 2450-4 【酢酸カルシウム資料参考文献 60】【酸化カルシウム資料参考文献 58】
- 4 7 Zawada ET Jr, TerWee JA and McClung DE: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. Hypertension. 1986; 8(11): 975-82 【追加 13】
- 4 8 Hall DD, Cromwell GL and Stahly TS: 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(2): 646-55 【追加 14】
- 4 9 Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS and Chung HR: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. J Nutr. 1991 ;121(5): 718-28 【追加 15】
- 5 0 Bogden JD, Gertner SB, Christakos S, Kemp FW, Yang Z, Katz SR et al.: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. J Nutr. 1992; 122(7): 1351-60 【追加 16】
- 5 1 Takasugi S, Matsui T and Yano H: Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats. Animal Science Journal 2005; 76: 469-74 【追加 17】
- 5 2 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with food (AFC) on a request from the Commission on Calcium citrate malate as source for calcium intended for use in foods for Particular Nutritional Uses (PARNUTS) and in foods for the general population (including food supplements). The EFSA Journal 2007; 612: 1-24 【追加 18】
- 5 3 Penman ID, Liang QL, Bode J, Eastwood MA and Arends MJ: Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic

-
- epithelium. *J Clin Pathol.* 2000; 53(4): 302-7 【追加 19】
- 5 4 Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA et al.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res* 1991; 51: 1766-77 【追加20】
- 5 5 Dunham LJ, Muir CS, Hamner J E III: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-93 【酢酸カルシウム資料参考文献 22】 【酸化カルシウム資料参考文献 24】
- 5 6 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) 【酸化カルシウム資料参考文献 18】
- 5 7 Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 71-78 (Apple Cider Vinegar (Acetic Acid); Table Strength 5%) in Mice, Rats and Rabbits. National Technical Information Service (NTIS) PB-234 869, January 1974 (Contract FDA 71-260) 【酢酸カルシウム資料参考文献 55】
- 5 8 Shackelford ME, Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ames MJ, Chi RK et al.: Foetal development in rats Fed AIN-76A diets supplemented with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1993; 31(12): 953-61 【酢酸カルシウム資料参考文献 23】 【酸化カルシウム資料参考文献 25】
- 5 9 Shackelford ME, Collins TFX, Black TN, Ames MJ, Dolan S, Sheikh NS, et al.: Mineral interactions in rats fed AIN-76A diets with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1994; 32(3): 255-63【酢酸カルシウム資料参考文献 54】 【酸化カルシウム資料参考文献 52】
- 6 0 Bogden JD, Kemp FW, Han S, Murphy M, Fraiman M, Czerniach D et al.: Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1995; 125: 990-1002 【追加 21】
- 6 1 Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33 【酢酸カルシウム資料参考文献 29】 【酸化カルシウム資料参考文献 30】
- 6 2 Richards MB and Greig WA: The effects of additions of calcium carbonate to the diet of breeding mice. 1. Effects on reproduction and on the heart and thymus weights of the weanlings. *Br J Nutr.* 1952; 6(3): 265-80 【追加 22】
- 6 3 Lai A, Kiyomi-Ito M, Komatsu K, Niiyama Y: Effects of various levels of

-
- dietary calcium during pregnancy on maternal calcium utilization and fetal growth in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1984; 30(3): 285-95
【酢酸カルシウム資料参考文献 25】 【酸化カルシウム資料参考文献 11】
- 6 4 Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int*. 1991; 48(1): 37-45 【追加 23】
- 6 5 IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, VitaminD and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145 【追加 24】
- 6 6 Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer FB and Hoffman AR: Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1965-8 【酢酸カルシウム資料参考文献 69】 【酸化カルシウム資料参考文献 35】
- 6 7 Lin SH, Lin YF and Shieh SD: Milk-alkali syndrome in an aged patient with osteoporosis and fractures. *Nephron* 1996; 73: 496-7 【追加 25】
- 6 8 Whiting SJ and Wood RJ: Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr Rev*. 1997; 55(1 Pt 1): 1-9 【酢酸カルシウム資料参考文献37】 【酸化カルシウム資料参考文献63】
- 6 9 Bullimore DW and Miloszewski KJ: Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response? *Postgrad Med J*. 1987; 63(743): 789-92 【酢酸カルシウム資料参考文献64】 【酸化カルシウム資料参考文献26】
- 7 0 Campbell SB, Macfarlane DJ, Fleming SJ, Khafagi FA: Increased skeletal uptake of Tc-99m methylene diphosphonate in milk-alkali syndrome. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 207-11 【酢酸カルシウム資料参考文献65】 【酸化カルシウム資料参考文献27】
- 7 1 Carroll PR and Clark OH: Milk alkali syndrome. Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism? *Ann Surg* 1983; 197: 427-33 【酢酸カルシウム資料参考文献 66】 【酸化カルシウム資料参考文献 28】
- 7 2 Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R: Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. *Nebr Med J* 1982; 67: 128-30
【酢酸カルシウム資料参考文献 67】 【酸化カルシウム資料参考文献 33】
- 7 3 Kallmeyer JC and Funston MR: The milk-alkali syndrome. A case report. *S Afr Med J* 1983; 64: 287-8 【酢酸カルシウム資料参考文献68】 【酸化カルシウム資料参考文献34】

-
- 7 4 Kleinman GE, Rodriquez H, Good MC and Caudle MR: Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome) : successful treatment with hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 496-9 【酢酸カルシウム資料参考文献70】【酸化カルシウム資料参考文献36】
- 7 5 Schuman CA and Jones HW 3rd.: The ‘milk-alkali’ syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. *Q J Med* 1985; 55: 119-26 【酢酸カルシウム資料参考文献71】【酸化カルシウム資料参考文献37】
- 7 6 Medarov BI: Milk-Alkali Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(3): 261-267 【酢酸カルシウム資料参考文献 36】【酸化カルシウム資料参考文献 62】
- 7 7 Muldowney WP and Mazbar SA: Roloids-yogurt syndrome: a 1990s version of milk-alkali syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(2): 270-272 【追加 26】
- 7 8 Burtis WJ, Gay L, Insogna KL, Ellison A and Broadus AE: Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:424-9 【追加 27】
- 7 9 Office of the dietary supplements national institute of health: Dietary Supplement Fact Sheet: calcium, reviewed: Aug 31, 2011 <http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium/#en1> 【追加 28】
- 8 0 Jackson RD, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Eng J Med* 2006; 354: 669-83 【追加 29】
- 8 1 Kruse K, Kracht U and Kruse U: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 25-31 【追加 30】
- 8 2 Moore ES, Coe F, McMann BJ and Favus M: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92: 906-10 【追加 31】
- 8 3 Curhan GC, Willett WC, Rimm E and Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8 【追加 32】
- 8 4 Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D and Stampfer MJ: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997; 126(7): 497-504 【追加 33】

-
- 8 5 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 【追加 34】
- 8 6 Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009; 183: 1-420 【追加 35】
- 8 7 Straub DA: Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutr in Clin Prac*. 2007; 22: 286-96 【追加 36】
- 8 8 Giovannucci EL, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442-7 【追加 37】
- 8 9 Schuurman AG, Van den Brandt PA, Dorant E and Goldbohm RA: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999; 80: 1107-13 【追加 38】
- 9 0 Chan JM, Stampfer MJ, Gann PH, Gaziano JM and Giovannucci EL: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-54 【追加 39】
- 9 1 Rodrigue C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL et al.: Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 597-603 【追加 40】
- 9 2 Gao X, LaValley MP and Tucker KL: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77 【追加 41】
- 9 3 Tseng M, Breslow RA, Graubard BI and Ziegler RG: Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1147-54 【追加 42】
- 9 4 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: 539-45 【追加 43】
- 9 5 Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol*

-
- Biomarkers Prev 2006; 15(2): 203-10 【酢酸カルシウム資料参考文献 38】 【酸化カルシウム資料参考文献 64】
- ^{9 6} Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120: 2466-73 【追加 44】
- ^{9 7} Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S and Tsugane S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese man. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4): 930-7 【酢酸カルシウム資料参考文献 39】 【酸化カルシウム資料参考文献 65】
- ^{9 8} Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K and Patterson RE: Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 887-92 【追加 45】
- ^{9 9} Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P et al.: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-54 【追加 46】
- ^{1 0 0} Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6 【酢酸カルシウム資料参考文献35】 【酸化カルシウム資料参考文献54】
- ^{1 0 1} LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The women's health initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64A(5) : 559-67 【追加 47】
- ^{1 0 2} Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 1-9 【追加 48】
- ^{1 0 3} Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: Calcium supplements or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 1-9 【酢酸カルシウム資料参考文献 56】 【酸化カルシウム資料参考文献 66】
- ^{1 0 4} Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L and Prince RL: Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 35-41 【追加 49】

-
- 1 0 5 Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA and Folsom AR: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1999 Jan 15; 149(2): 151-61 【追加 50】
- 1 0 6 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 JPHC study cohort I. *Stroke* 2006; 37:20-6 【追加 51】
- 1 0 7 Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M et al.: Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2008; 39: 2449-56 【追加 54】
- 1 0 8 Larsson S, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D and Virtamo J: Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 459-65 【追加 52】
- 1 0 9 Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake?. *Stroke* 2008; 39: 3152-58 【追加 53】
- 1 1 0 Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010; 152(5): 315-23 【追加 55】
- 1 1 1 Sokoll LJ and Dawson-Hughes B: Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(6): 1045-8 【追加 56】
- 1 1 2 Dalton MA, Sargent JD, O'Connor GT, Olmstead EM and Klein RZ: Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4): 921-6 【追加 58】
- 1 1 3 Minihane AM and Fairweather-Tait SJ: Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(1): 96-102 【追加 57】
- 1 1 4 Van de Vijver LP, Kardinaal AF, 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(5): 963-8 【追加 59】
- 1 1 5 Lynch SR: The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev.* 2000; 13(2): 141-58 【追加 60】

-
- 1 1 6 Forbes RM: Nutritional interactions of zinc and calcium. Fed Proc. 1960; 19: 643-7 【追加 61】
- 1 1 7 Spencer H, Vankinscott V, Lewin I and Samachson J: Zinc-65 metabolism during low and high calcium intake in man. J Nutr. 1965; 86: 169-77 【追加 62】
- 1 1 8 Wood RJ and Zheng JJ: Milk consumption and zinc retention in postmenopausal women. J Nutr. 1990; 120(4): 398-403 【追加 63】
- 1 1 9 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 【酢酸カルシウム資料参考文献 31】
- 1 2 0 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration. 1987; pp. 92-3 【酢酸カルシウム資料参考文献 17】 【酸化カルシウム資料参考文献 16】
- 1 2 1 (独) 国立健康・栄養研究所 監修：栄養素の許容上限摂取量の決め方 サプリメント・食品添加物のリスクと許容量モデルに関する WHO/FAO の報告書, 産調出版株式会社, 東京, 2007; 327-8 【追加 64】
- 1 2 2 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 19 年 3 月 20 日開催）配布資料, 報告資料 1, 平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0320-7.html> 【追加 67】
- 1 2 3 食品添加物研究会編：あなたが食べている食品添加物—食品添加物 1 日摂取量の実態と傾向—, 日本食品添加物協会, 東京, 平成 13 年 1 月 1 日; 49-54 【酢酸カルシウム資料参考文献 45】 【酸化カルシウム資料参考文献 41】
- 1 2 4 厚生労働省編：栄養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：平成 23 年 10 月; 56-61 【酢酸カルシウム資料参考文献 53】 【酸化カルシウム資料参考文献 43】
- 1 2 5 日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ：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・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 282, 284-286, 295-296, 298, 301-303 【酢酸カルシウム資料参考文献 44】 【酸化カルシウム資料参考文献 40】

-
- 1 2 6 日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ：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・安全確保推進事業，平成 23 年；pp. 58-60【酢酸カルシウム資料参考文献 52】【酸化カルシウム資料参考文献 42】
- 1 2 7 「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」【酢酸カルシウム資料参考文献 62】【酸化カルシウム資料参考文献 61】
- 1 2 8 Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋) . In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16【酢酸カルシウム資料参考文献 41】【酸化カルシウム資料参考文献 2】
- 1 2 9 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 539, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋) , Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1973; pp.23-24, 35-38【酢酸カルシウム資料参考文献 2】
- 1 3 0 Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), OnlineEdition.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>【酸化カルシウム資料参考文献 3】
- 1 3 1 In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋) , Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO, Geneva, 1986; pp.1-14【酢酸カルシウム資料参考文献 61】【酸化カルシウム資料参考文献 19】
- 1 3 2 Commission of the European Communities: food-science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions (Opinion expressed on 18 May 1990) 【追加 68】
- 1 3 3 IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, 2. Overview of Calcium, 6. Tolerable Upper Intake

Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 35-74, 403-456 【追加 69】

¹³⁴ Council for Responsible Nutrition (CRN): Multivitamins and other dietary supplements for better health, May 15, 2006; 1-34 【追加 70】

¹³⁵ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273 【追加 71】

¹³⁶ 食品安全委員会：特定保健用食品評価書 明治満足カルシウム，2007年1月

¹³⁷ 食品安全委員会：特定保健用食品評価書 カルシウム強化スキム，2007年1月 【酢酸カルシウム資料参考文献 16】