

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

1	(4) 発がん性.....	27
2	(5) 生殖発生毒性.....	28
3	(6) ヒトにおける知見	34
4	(7) 他のミネラルとの相互作用	51
5		
6	Ⅲ. 一日摂取量の推計等.....	56
7	1. 米国における摂取量	56
8	(1) 酢酸カルシウム	56
9	(2) 酸化カルシウム	57
10	(3) カルシウム塩.....	57
11	2. 我が国における摂取量	57
12	(1) 栄養強化剤として	58
13	(2) 製造用剤として	60
14		
15	Ⅳ. 国際機関等における評価	61
16	1. JECFA における評価	61
17	(1) 酢酸カルシウム.....	61
18	(2) 酸化カルシウム.....	62
19	2. 米国における評価.....	62
20	3. 欧州における評価.....	62
21	4. UL 等について	62
22	5. 食品安全委員会における新開発食品の評価（参考）	64
23		
24	Ⅳ. 食品健康影響評価	64
25		
26	<別紙 1 : 略称>	65
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 について要請（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 2012 年 5 月 11 日 補足資料の提出依頼
- 9 2012 年 10 月 11 日 補足資料の接受
- 10 2012 年 11 月 15 日 第 112 回添加物専門調査会

11

12 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
廣瀬 雅雄	三森 国敏（委員長代理）
野村 一正	上安平 洌子
畑江 敬子	石井 克枝
村田 容常	村田 容常

13

14 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
今井田 克己（座長）	今井田 克己（座長）
梅村 隆志（座長代理）	梅村 隆志（座長代理）
石塚 真由美	石塚 真由美
伊藤 清美	伊藤 清美
江馬 眞	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
塚本 徹哉	塚本 徹哉
頭金 正博	頭金 正博
中江 大	中江 大
三森 国敏	森田 明美
森田 明美	山田 雅巳
山添 康	
山田 雅巳	

(2012 年 10 月 1 日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

江馬 眞

久保田 紀久枝

高橋 智

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

森田 明美

山田 雅巳

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 用いた ~~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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

(1) 酢酸カルシウム

pH 調整剤、製造用剤、栄養強化剤（参照 1、2）【酢酸カルシウム委員会資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

(2) 酸化カルシウム

pH 調整剤、製造用剤、イーストフード、栄養強化剤（参照 3、4）【酸化カルシウム委員会資料、酸化カルシウム当初要請資料本体】

2. 主成分の名称

(1) 酢酸カルシウム

和名：酢酸カルシウム

英名：Calcium acetate

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）（参照 2、5）

【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム文献 4】

(2) 酸化カルシウム

和名：酸化カルシウム

英名：Calcium oxide (~~lime~~Lime)

CAS 登録番号：1305-78-8（酸化カルシウムとして）（参照 4、6）【酸化カルシウム当初要請資料本体、酸化カルシウム文献 3】

3. 分子式

(1) 酢酸カルシウム

① 酢酸カルシウム無水物

$C_4H_6CaO_4$ （参照 2、5）【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム文献 4】

② 酢酸カルシウム一水和物

$C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$ （参照 2、5）【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム文献 4】

(2) 酸化カルシウム

CaO（参照 4、6）【酸化カルシウム当初要請資料本体、酸化カルシウム文献 3】

4. 分子量

(1) 酢酸カルシウム

① 酢酸カルシウム無水物

158.17 (参照 2、5) 【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム文献 4】

② 酢酸カルシウム一水和物

176.18 (参照 2、5) 【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム文献 4】

(2) 酸化カルシウム

56.08 (参照 4、6) 【酸化カルシウム当初要請資料本体、酸化カルシウム文献 3】

5. 性状等

(1) 酢酸カルシウム

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、「本品目を乾燥したものは、酢酸カルシウム ($C_4H_6CaO_4$) 98.0%以上を含む。」「本品目の無水物は、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。」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。(参照 2) 【酢酸カルシウム当初要請資料本体】

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (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」とされている。(参照 5) 【酢酸カルシウム文献 4】

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水分子の水和物、米国食品化学物質規格集 (FCC) では無水物のみ、欧州連合 (EU) では無水物と一水和物を規制対象としている。(参照 5、7、8) 【酢酸カルシウム資料 4、6、8】

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。

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、「水酸化カルシウム水溶液に酢酸を加え蒸発乾固して得られる。熱水溶液から 1 水和物が、冷水溶液から 2 水和物が、100℃で乾燥すると無水物が生じる。」とされている。(参照 2)【酢酸カルシウム当初要請資料本体】

(2) 酸化カルシウム

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、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)【酸化カルシウム当初要請資料本体】

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、水にわずかに溶け、吸湿性があり、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%以上含む」とされている。(参照 6)【酸化カルシウム当初文献 3】

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」とされている。(参照 4)【酸化カルシウム当初要請資料本体】

6. 評価要請の経緯

(1) 酢酸カルシウム

我が国では、添加物「酢酸カルシウム」は未指定である。

米国において、添加物「酢酸カルシウム」は一般的に安全とみなされる (GRAS) 物質であり、適正使用規範 (GMP) の下で固形化剤、pH 調整剤、加工助剤、金属イオン封鎖剤等として、一般食品への使用が認められている。(参照 9)【酢酸カルシウム文献 5】

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)、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。また、乳児、小児用の離乳食品にも pH 調整の目的で使用する事が認められている。(参照 10)【酢酸カルシウム文献 7】

(2) 酸化カルシウム

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られる生石灰の主成分とされている。(参照 3、4)【酢酸カルシウム委員会

資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

主成分が酸化カルシウムである天然由来品の既存添加物として、添加物「生石灰」や、卵殻や貝殻などを焼成して得られる添加物「焼成カルシウム」があるが、これらは天然由来物であり、化学的合成品としてのである添加物「酸化カルシウム」は未指定である。欧米においては、化学合成品である酸化カルシウムと天然由来品である生石灰は一つの食品添加物として認知されている。（参照 3、4）【酢酸カルシウム委員会資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

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られている。（参照 1 1）【酸化カルシウム文献 4】

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
と報告されている。（参照 1 2）【酸化カルシウム文献 6】

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 条第 1 条第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

7. 添加物指定の概要

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、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、ともに使用基準は設けないこととしている。（参照 1、2、3、4、1 3、1 4）【酢酸カルシウム委員会資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム委員会資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

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。

添加物「酢酸カルシウム」の体内動態に関する試験成績としては、^[45Ca]酢酸カルシウムを用いたラットにおける体内動態試験がある。

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、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て塩化カルシウムにまた、空気中では炭酸ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、いずれの場合も胃液と反応して容易にカルシウムイオンになると考えられる。以上から、その他のカルシウム化合物カルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」の体内動態に関する評価を行うこととした。

(1) 酢酸カルシウム

Cai ら (2004) の報告によると、SD ラット (各群 10 匹、体重 250～275 g) 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、酢酸カルシウム 3.6 mg 投与群で 60±6%、25 mg 投与群で 45±5%であったとされている。また、別の試験において SD ラット (各群 10 匹、体重 250～275 g) に^[45Ca]酢酸カルシウム (カルシウムとして 25 mg) を経口投与する試験が実施されている。その結果、48 時間後にその約 82%が糞中に、約 0.1%が尿中に排泄され、約 18%が体内に保持されたとしている。(参照 1 5) 【酢酸カルシウム文献 11】

JECFA (1974) の報告によれば、酢酸カルシウム由来の酢酸は、体内の生理的な代謝経路にはいることを考慮すると、毒性をの観点から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) 【酢酸カルシウム文献 3】

(2) その他のカルシウム化合物カルシウム塩

① 吸収

JECFA (1974) によれば、カルシウムは必須栄養素であり、体内に多く存在するとされている。日常のカルシウム摂取に比較的少量が追加されたとしても、人体に影響が起きることは考えられず、比較的大量の投与があったとしても、ビタミン D の摂取が併せて増加したときのみ、影響が考えられるとされている。(参照 1 6) 【酢酸カルシウム文献 3】

Guéguen&Pointillart (2000) の報告によれば、カルシウムの腸からの吸収には能動輸送と受動拡散の 2 つの経路がある。能動輸送は、食事から

1 の摂取量と生体の要求量によって調節されており、主に十二指腸及び上部
2 空腸において行われる。食事性カルシウムの摂取量と負の相関があり、
3 PTH-カルシトリアル（1,25 (OH)₂-D₃：活性型ビタミン D）系によっ
4 て制御されているとされている。一方、受動拡散は電気化学的勾配に従っ
5 て生じ、主に回腸においてみられる。腸管内に溶解しているカルシウムの
6 濃度に強く依存し、ビタミン D や年齢による影響を受けないとされている。
7 （参照 1 7）【酢酸カルシウム文献 12（酸化カルシウム文献 12）】

8
9 欧州食品科学委員会（SCF）の意見書（2003）の報告でも引用されてい
10 る McCormick（2002）の報告によれば、未熟な幼児を除くヒトにおいて、
11 全カルシウム吸収量の最大 8～23%が受動輸送拡散により吸収されるとさ
12 れている。（参照 2 3、1 8）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文
13 献 10）、追加 4】

14
15 SCF の意見書（2003）の報告でも引用されている Heaney（2002）の報
16 告によれば、食事から摂取されたカルシウムは、溶解性、化学形態、食品
17 中のそ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
18 カルシウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成
19 して糞中に排泄されるとしている。（参照 2 3、1 9）【酢酸カルシウム
20 文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 5】

21
22 European Food Safety Authority（EFSA）の炭酸カルシウムの評価書
23 （2011）の報告における引用によれば、Heaney ら（1999）は、健康な成
24 人（男女 37 例）に、[⁴⁵Ca]炭酸カルシウム又は[⁴⁵Ca]クエン酸カルシウム
25 （カルシウムとして 300 mg：女性のみ 17 例又は 1,000 mg：男女各 10 例）
26 （炭酸カルシウムの形態不明）を単回経口投与した試験を実施している。
27 その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 36.0%、1,000
28 mg 投与群で 28.4%であったとされている。（参照 2 0）【追加 1】

29
30 国際連合食糧農業機関、世界保健機関（FAO/WHO）の評価書（2004）
31 の報告によれば、カルシウムの真の吸収率は、摂取量がゼロの時は 70%と
32 見積もられるが、摂取量が 2,000 mg/人/日まで増加すると 35%まで低下す
33 るとされている。一方、見かけの吸収率²は、摂取量が少ない時は負の値を
34 示すが、摂取量が 400 mg/人/日の時に最大値の約 35%を示し、それ以降、
35 摂取量が増えるに従って低下し、2,000 mg/人/日の時には約 15%になると
36 されている。また、カルシウムは、摂取量が少ない時には主に能動輸送に

² 見かけの吸収率=（（摂取量-排泄量）/摂取量）×100

より吸収され、摂取量が増えるに従い、受動拡散による吸収が高まるとされている。(参照 2 1) 【追加 6】

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 2) 【追加 7】

SCF の意見書 (2003) でも引用されている Ames ら (1999) らの報告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる子供 (72 例: 7~12 歳、FF 遺伝型³ (平均 9.3 歳: 30 例)、Ff 遺伝型 (平均 9.1 歳: 32 例)、ff 遺伝型 (平均 8.6 歳: 10 例)) に ^{46}Ca (0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を含む牛乳 (~6 オンス: 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 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収測定法) による調査を実施している。その結果、 ^{46}Ca の吸収について、FF 型は ff 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 (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 2 3、2 4)。

Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、カルシウムの腸からの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 とカルシトリアル (1,25 (OH) $_2$ -D $_3$: 活性型ビタミン D) によって制御されている。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 D や年齢による影響を受けないとされている。(参照 2 5)

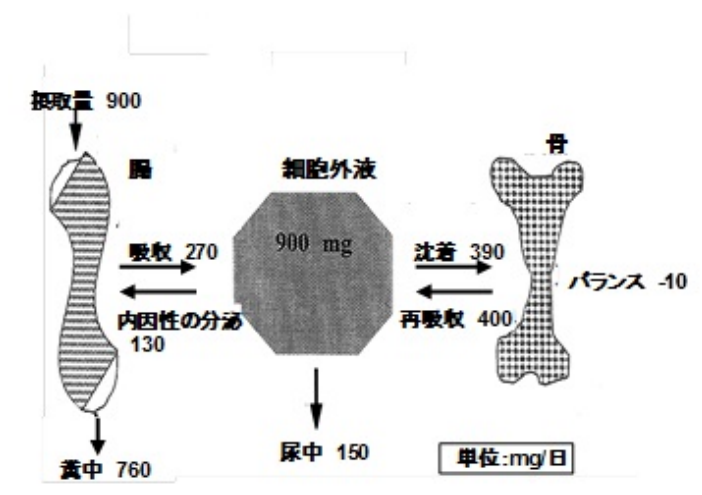
Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、摂取されたカルシウムは胃液/腸液に溶解し、基本的にはカルシウムイオンとして腸壁から吸収されるとされている。(参照 2 0)

³ 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。

Guéguen & Pointillart (2000) によると、成人がカルシウムを 900 mg/日摂取した場合、270 mg が腸管より吸収され、このうち胆汁とともに 130 mg が内因性の分泌として小腸内に排泄されるとされている。従って、体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 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。生体は血中のカルシウム濃度の恒常性を保つ必要があり、生体のカルシウムバランスが一日当たり -10 mg であることから、390 mg のカルシウムが骨に沈着するのに対し、骨からは 400 mg が再吸収される。このため、毎年、成人で骨量が約 0.3% 減少することになるとされている。(図 1) (参照 2 5)

【酢酸カルシウム文献 12 (酸化カルシウム文献 12)】

図 1 成人におけるカルシウム出納



SCF の意見書 (2003) の報告でも引用されている Ames ら (1999) らの報告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる子供 (72 例: 7~12 歳、FF 遺伝型⁴ (平均 9.3 歳: 30 例)、Ff 遺伝型 (平均 9.1 歳: 32 例)、ff 遺伝型 (平均 8.6 歳: 10 例)) に ^{46}Ca ($0.4 \mu\text{g/kg}$) を含む牛乳 (~6 オンス: 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 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収測定法) による調査が実施されている。その結果、 ^{46}Ca の吸収について、FF 型は ff 型よりも 41.5%、Ff 型よりも 17% 多く、骨密度 (BMD) について、FF 型は ff 型よりも 8.2%、Ff 型よりも 4.8% 高かったとされている。Ames ら

⁴ 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。

は、成長期の子供において、ビタミン D 受容体の遺伝子型と食事性カルシウムの吸収との間に関連性が認められたとしている（参照 2 6、2 7）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 2】

SCF の意見書（2003）の報告でも引用されている Lorentzon ら（2001）の報告によれば、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かったとしている。（参照 2 3、2 8）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 3】

~~SCF の意見書（2003）でも引用されている McCormick（2002）の報告によれば、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 ～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 9）~~

~~SCF の意見書（2003）でも引用されている Heaney（2002）の報告によれば、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ウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成して糞中に排泄されるとしている。（参照 1 8、3 0）~~

~~Guéguen & Pointillart（2000）によると、成人がカルシウムを 900 mg/日摂取した場合、270 mg が腸管より吸収され、このうち胆汁とともに 130 mg が内因性の分泌として小腸内に排泄されるとされている。従って、体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 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 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 -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、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）~~

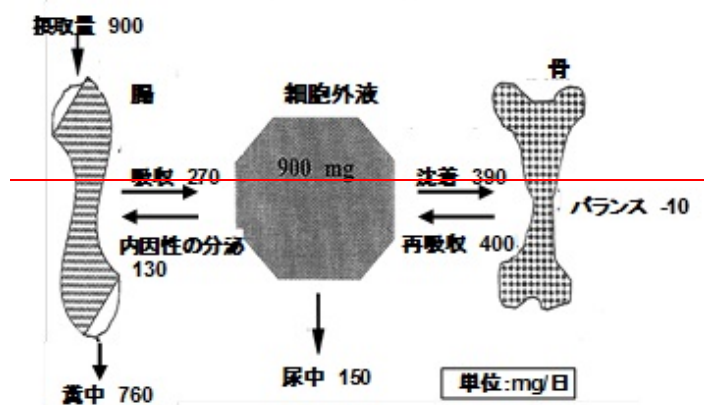


図1 成人におけるカルシウム出納

FAO/WHO の評価書 (2004) によれば、カルシウムの吸収率は、摂取量がゼロの時は70%であるが、摂取量が2,000 mg/人/日まで増加すると35%まで下がる⁵とされている。見かけの吸収率⁵は摂取量が400 mg/人/日の時、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、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3-1)

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に用いると過小に評価してしまう可能性がある⁶とされている。(参照3-2)

② 分布

ハーパー・生化学 (1988、21 版) によれば、人体には約 1 kg (体重の1~2%) のカルシウムがあるとされている。このうち99%は骨にあり、リン酸と共にヒドロキシアパタイト (リン酸カルシウム) 結晶を形成しているとされている。カルシウムは栄養素として生物学的に必須であり、生体内において量的な許容濃度範囲濃度に維持する恒常性維持機構 (ホメオスタシス) が働いているとされている。(参照3-3)【酢酸カルシウム文献14 (酸化カルシウム文献13)】

SCF の意見書 (2003) の報告によれば、遊離のカルシウムイオンは細胞質に約0.1 μM 存在し、細胞外液には約1 mM 存在するとされている。細

⁵ 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 排泄量) / 摂取量) × 100

胞膜のカルシウムポンプにより、細胞質と細胞外液とでカルシウムの濃度差は約 10,000 倍に保たれ、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に厳密に制御されているとされている。この細胞質カルシウム濃度の制御には、骨、腎臓、腸管に作用する三つのホルモン（副甲状腺ホルモン（PTH）、カルシトリオール及びカルシトニン（CT））が関わっているとされている。また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような神経伝達生理活性物質の放出、筋収縮、細胞の分化等が起こるとされている。（参照 2 3）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）】

SCF の意見書（2003）の報告及び FAO/WHO の評価書（2002）の報告によれば、血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（非結合型）として約 4.8 mg/100 ml（1.20 mM）（約 50%）が、クエン酸、リン酸及び他の陰イオンと結合した複合体として約 1.6 mg/100 ml（0.4 mM）（約 17%）が、またタンパク質結合体として約 3.2 mg/100 ml（0.8 mM）（約 45.33%）が存在するとされている。（参照 2 3、3 1）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 6】

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）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 例が妊婦・授乳婦）について、妊娠約 28～36 週、出産後約 4～12 週に 7 日間の出納試験⁶が実施されている。その結果、非妊娠時における成人女性の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/人/日であり、糞中に 530 mg/人/日、尿中に 105 mg/人/日のカルシウムを排泄し、見かけの吸収率は 23 %であった。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は 42 %であった。上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。（参照 3 2、3 4）【追加 6、8】

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）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、試験開始時及び 1～5 年後のある 3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、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 444.1 mg/人/

⁶ 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。

日、~~骨塩量は197.4 g/人/年~~、蓄積量⁷は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される~~カルシウムの~~蓄積率は 40.9 %であったとされている⁸。(参照 3 2、3 5)【追加 7、9】

③ 排泄

FAO/WHO の~~評価書~~ (2004) の~~報告~~でも引用されている Charles ら (1983) 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 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日)であったとされている。(参照 3 1、3 6)【追加 6、10】

SCF の~~意見書~~ (2003) の~~報告~~でも引用されている Charles ら (1991) の報告によれば、健康人 (17 名) によるカルシウム出納試験と ⁴⁷Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実施されている。その結果、カルシウムの皮膚からの~~カルシウム~~推定排泄量は 36~96 mg/人/日であったとされている。カルシウムの~~不感皮膚からの最小不可避~~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その不感排泄量がは増えると考えられたとされている。(参照 2 3、3 7)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 11】

Itoh ら (1998) の報告によれば、健康な日本人 (男性 349 例、女性 406 例: 20~79 歳) について、タンパク質摂取量とカルシウム尿中排泄量の関係に関する~~断面横断的~~研究が実施されている。その結果、性別、体重、尿中ナトリウム排泄量、カルシウム摂取量の交絡因子に関わらず、1 g の動物性タンパク質 ~~1 g~~ がエネルギーに代謝されるのに従いに伴い、1~2 mg のカルシウム尿中排泄量の 1~2 mg 増加が認められ、100 mg のナトリウム 100 mg の摂取量の増加によりに伴い、0.5~1 mg のカルシウム尿中排泄量の 0.5~1 mg 増加が認められたとされている。(参照 3 8、追加 12)

Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、ヒト~~及び~~モルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは、~~尿中への~~排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する平衡状態骨再形成段階には到達しないとされている。(参照 2 5)【酸化カルシウム文献 12】

⁷ 蓄積量=摂取カルシウム量- (糞便中排泄量+尿中排泄量)

⁸ 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。

SCF の意見書 (2003) の報告によれば、成人では、8～10 g/日のカルシウムが糸球体濾過され、通常、その 98%がうち尿細管から通常 98%が再吸収されるが、その内訳は、遠位尿細管における能動輸送によるものが 20%で、遠位尿細管から能動的に、残りは主として近位尿細管からにおける受動的に吸収拡散されるによるとされている。また、カルシウムの平均 24 時間尿中排泄量は、幼児で 40 mg/日、思春期前の小児で 80 mg/日、成人で 150～200 mg/日に達するとされている。また、カルシウムは腸管中に分泌され、その 85%が食事性カルシウムと同じ吸収効率で再吸収されるとされている。また、健常人では 80～224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。(参照 2 3)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

(3) 酢酸

食品添加物公定書解説書 (2007、第 8 版) 及び米国生物実験科学連合 (FASEB) (1977) の報告によれば、酢酸は消化管及び肺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、クエン酸回路に入り、組織で CO₂ と H₂O に代謝されるとされている。(参照 3 9、4 0)【酢酸カルシウム文献 58、18】

~~FASEB の報告 (1975a) における引用によれば、Herting ら (1956) は、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、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 4 1)~~

2. 毒性

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」の毒性を評価することとした。

(1) 遺伝毒性

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。

① 酸化カルシウム

a. DNA 損傷を指標とする試験

1 (a) 遺伝子変換試験

2 Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについ
3 ての微生物 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験
4 (0.0375、0.075% (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有無に
5 かわらず陰性であったと報告されている。(参照 4 2) 【酸化カルシ
6 ム文献 17】

7
8 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

9 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

10 Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについ
11 ての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538)
12 を用いた復帰突然変異試験 (プレート法: 0.00125 % (w/v)、懸濁法:
13 0.000625、0.00125 % (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有
14 無にかかわらず陰性であったと報告されている。(参照 4 2) 【酸化カ
15 ルシウム文献 17】

16
17 ② 塩化カルシウム、水酸化カルシウムその他のカルシウム化合物

18 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

19 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

20 (塩化カルシウム)

21 石館ら (1980、1984、1991) の報告によれば、添加物「塩化カル
22 シウム」についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、
23 TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5.0 mg/plate)
24 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
25 報告されている。(参照 4 3、4 4、4 5) 【酢酸カルシウム文献 47
26 (酸化カルシウム文献 47)、酢酸カルシウム文献 50 (酸化カルシウム
27 文献 50)、酢酸カルシウム文献 48 (酸化カルシウム文献 48)】

28
29 (水酸化カルシウム)

30 石館ら (1985、1991) の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」
31 についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102)
32 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
33 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。
34 (参照 4 5、4 6) 【酢酸カルシウム文献 48 (酸化カルシウム文献 48)、
35 酢酸カルシウム文献 51 (酸化カルシウム文献 51)】

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

(塩化カルシウム)

石館ら(1980、1984)及び祖父尼ら(1998)の報告によれば、添加物「塩化カルシウム」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株(CHL)/IUを用いた染色体異常試験(代謝活性化系非存在下の24時間及び48時間の連続処理)(最高用量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、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43、44、47)【酢酸カルシウム文献47(酸化カルシウム文献47)、酢酸カルシウム文献50(酸化カルシウム文献50)、酢酸カルシウム文献49(酸化カルシウム文献49)】

(水酸化カルシウム)

祖父尼ら(1998)の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」についてのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量0.25 mg/mL)が実施されてお~~り~~、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。(参照47)【酢酸カルシウム文献49(酸化カルシウム文献49)】

③ 酢酸

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

JECFA(1998)の報告における引用によれば、Zeigerら(1992)は、酢酸についての細菌(*S typhimurium* TA97、TA98、TA100及びA1535)を用いた復帰突然変異試験(プレインキュベーション法:最高容量用量1 mg/plate)を実施しており、陰性であったと報告して~~さ~~れている。(参照48)【酢酸カルシウム文献30】

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

JECFA(1998)の報告における引用によれば、Moritaら(1990)は、酢酸についてのCHL/IUを用いた染色体異常試験(最高用量14 mM)を実施しており、陰性の結果であったと~~も~~て~~さ~~れている。(参照48)【酢酸カルシウム文献30】

JECFA(1998)の報告における引用によれば、Sipiら(1992)は、酢酸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(最高用量10 mM)を実施しており、陽性の結果であったと~~も~~て~~さ~~れている。(参照48)【酢酸カルシウム文献30】

④ 遺伝毒性のまとめ

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れていない。その他のカルシウム化合物水酸化カルシウム、塩化カルシウム及び酢酸では復帰突然変異や染色体異常試験でも陰性の結果が報告されている。また、酢酸についてのは乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陽性が認められているが、pH の低下によるもので、酢酸の遺伝毒性に起因するものではないと考えられた。以上を総合的に判断すると、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」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。

(2) 急性毒性

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合物カルシウム塩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 のような報告がある。

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	4 9
経口	酢酸	ラット（不明）	3,530	4 8、 4 1
		ラット（不明）	3,310	4 8、 4 1
		ラット（不明）	4,960	4 8、 4 1
経口	生石灰 （酸化カルシウム）	ラット（雄）	5,000 (3,566)	5 0
		ラット（雌）	5,916 (4,220)	5 0
		マウス（雄）	4,226 (3,014)	5 0
		マウス（雌）	4,052 (2,890)	5 0
経口	水酸化カルシウム	ラット（不明）	7,340 (3,962)	5 1
経口	塩化カルシウム	ラット（雄）	3,798 (1,033)	5 2
		ラット（雌）	4,179 (1,137)	5 2
		マウス（雄）	2,045 (556)	5 2
		マウス（雌）	1,940 (528)	5 2
経口	炭酸カルシウム	ラット（不明）	6,450 (2,577)	5 3
		ラット（雌）	2,000 以上	2 0
経口	グルコン酸カルシウム	ラット（不明）	10,000 (930)	2 3

(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及び酢酸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。

① カルシウム塩

a. ラットを用いた塩化カルシウム1年間反復投与毒性試験

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⁹: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54)【酢酸カルシウム文献60(酸化カルシウム文献58)】。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。

b. イヌを用いたグルコン酸カルシウム2週間反復投与毒性試験

SCFの意見書(2003)の報告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/kg:カルシウムとして465 mg/kg 体重/日¹⁰)とビタミンD(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、重度な高カルシウム血症、低マグネシウム血症、多尿症、カルシウム、ナトリウム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(参照23、55)【酢酸カルシ

⁹ 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
ブタ又は羊	60	2,400	40

¹⁰ C₁₂H₂₂CaO₁₄: MW=430.37 (一水和物)として計算

ウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 13】。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。

c. ブタを用いた第二リン酸カルシウム及び石灰石 28 日間反復投与毒性試験

SCF の意見書（2003）の報告でも引用されている Hall ら（1991）の報告によれば、平均体重 17 kg の Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ（各群雌雄 4 匹）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、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 週の間に死亡し、剖検の結果、死因は内出血であったとされている（参照 2 3、5 6）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 14】。本専門調査会としては、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、NOAEL を評価することはできないと判断した。

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）

d. ラットを用いた炭酸カルシウム 31 週間反復投与毒性試験

SCF の意見書（2003）の報告でも引用されている Bogden ら（1991）の報告によれば、離乳した Wistar ラット（各群雄 8 匹）に炭酸カルシウム（0.2、4%混餌：カルシウムとして 200、4,000 mg/kg 体重/日~~（0.2、4%）~~）と 0, 1, 100 µg/mL の鉛（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認められたとされている（参照 2 3、5 7）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 15】。本専門調査会としては、本試験の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価した。ただし、本試験は用量設定の公比が 20 倍離れており、真の NOAEL が 200～4,000 mg/kg 体重/日の間にあるものと考えられた。

e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験

Bogden ら（1992）の報告によれば、上記の試験と同様に、離乳した SD ラット（各群雄 8 匹）に炭酸カルシウム（0.1、0.5、2.5%混餌：カルシウムとして 100、500、2,500 mg/kg 体重/日 ~~（カルシウムの形態不明）~~⁹⁾）と 0、~~50、100~~ 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、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。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%カルシウム投与群で精巢を除く全ての器官におけるカルシウムと亜鉛の濃度、精巢の鉄含有量、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れたとされている（参照 5 8）【追加 16】。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 2,500 mg/kg 体重/日と評価した。

f. ラットを用いた炭酸カルシウム 14 日間反復投与毒性試験

~~EFSA の炭酸カルシウムの再評価書~~（2011）の報告における引用によれば、Puerro Vicente ら（1993）は、SD ラット（各群雄 10 匹）に炭酸カルシウム（4、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されている。Puerro Vicente らは、認められた体重増加抑制については、摂餌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なかったとされている（参照 2 0）【追加 1】。本専門調査会としては、本試験の投与期間が短いことから NOAEL の評価はしなかった。~~を本試験の最高用量である 10,000mg/kg 体重/日と評価した。~~

g. ラットを用いた炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム 4 週間反復投

与毒性試験

EFSA の炭酸カルシウムの再評価書 (2011) の報告でも引用されている Takasugi ら (2005) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) に、炭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、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かったとされている (参照 20、59) 【追加 1、17】。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。

h. ラットを用いた炭酸カルシウム及びクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験

EFSA (2007) の報告における引用報告によれば、Rostles – Hoitinga ら (1989、1991、1992) は、SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に、表 3 のように群設定し、91 日間投与する試験をが実施しされている。その結果、体重、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。EFSA は、認められた腎の石灰化について、ラットが、食餌にカルシウムとリンのホメオスタシスに影響され、腎尿細管上皮の鉱質化を起こしやすい種として知られていることから、ヒトの安全性評価に外挿することは適切でないとしている。(参照 60) 【追加 18】。本専門調査会としては、本試験で認められた腎の石灰化については、発生率に統計学的な有意差が認められな

1 ったことから、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg
2 体重/日と評価した。
3

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

4
5 i. イヌを用いたクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験

6 上述の EFSA (2007) の報告における報告引用によれば、上述の試験
7 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
8 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
9 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
10 は確認されなかったとされている (参照 6 0) 【追加 18】。本専門調査会
11 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
12 /日と評価した。

13
14 j. マウスを用いた炭酸カルシウム 12 週間反復投与毒性試験

15 EFSA の炭酸カルシウムの再評価書 (2011) の報告でも引用されてい
16 る Penman-ら (2000) の報告によれば、21 日齢の C57/Bl/6 マウス (雄
17 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
18 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
19 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
20 照 2 0、6 1) 【追加 18、19】。本専門調査会としては、本試験は一用量
21 のみの試験であること適切な対照群が設定されていないことから、
22 NOAEL を評価することはできないと判断した。

23
24 ② 酢酸及び酢酸塩

25 a. ラットを用いた酢酸 4 ヶ月飲水投与毒性試験

26 FASEB (1977) の報告における引用によれば、Sollomann (1921)
27 は、ラットに酢酸 (最高用量 0.5% : 390 mg/kg 体重/日) を 2～4 か月週
28 間飲水投与する試験を実施している。その結果、摂餌量及び体重につい
29 て、0.5%投与群で減少が認められたが、それ以下 (8～195 mg/kg 体重/
30 日) の群では認められなかったとされている。(参照 4 0) 【酢酸カル

シウム文献 18】本専門調査会としては、本試験の NOAEL は 195 mg/kg 体重/日の可能性が示唆されたが、詳細が不明であり、NOAEL の評価はしなかった。

b. ラットを用いた酢酸塩投与毒性試験

FASEB (1977) の報告における引用によれば、McAtee ら (1968) は、雌ラットに酢酸塩 (総カロリーの 24%) を混餌投与する試験を実施している。その結果、投与群で体重増加抑制が認められたが、代謝系への有意な影響は認められなかったとされている。(参照 40) 【酢酸カルシウム文献 18】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。

c. ラットを用いた酢酸 30 日間投与毒性試験

FASEB (195277) の報告における引用によれば、Mori (1952) は、ラット (10 匹) に氷酢酸 (50 mL/kg : 酢酸として 4.5 g/kg 体重/日) を 30 日間投与する試験を実施しており、その結果、3 匹で胃粘膜の欠損、他の 3 匹に前胃の肥厚が認められたとされている。また、ラット (5 匹) に同条件の氷酢酸を 325 日間投与する試験を実施しており、その結果、4 匹で前胃の粘膜欠損、過形成、炎症が認められたとされている。(参照 40) 【酢酸カルシウム文献 18】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。

③反復投与毒性のまとめ

カルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結果より、投与に起因した変化として、腎のカルシウム沈着や、種々の臓器において鉄などの他のミネラルの減少が見られたが、毒性学的有意な所見とは考えられず、いずれの試験においてもその最高用量を NOAEL と評価した。以上より、本調査会としては、カルシウム塩の NOAEL を、各試験の最高用量である「e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験 (Bogden ら、1992)」の結果より 2,500 mg/kg 体重/日と評価した。

酢酸及び酢酸塩を用いた反復投与試験の結果からは、酢酸の NOAEL の評価はできなかった。

(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 (欧州化学品局 (ECB)、米国環境保

1 | 護庁 (EPA)、米国国家毒性プログラム (NTP) による発がん性評価も行わ
2 | れていないとしている。(参照 2、4) 【酢酸カルシウム当初要請資料本体、
3 | 酸化カルシウム当初要請資料本体】

4 |
5 | Cohenら (1991) の報告によれば、5週齢のF344 ラット (各群雄40匹) に
6 | 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
7 | 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
8 | 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
9 | 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
10 | 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
11 | 6 2) 【追加20】

12 |
13 | 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)
14 | の報告によれば、Syrian ハムスターについて、対照群と表 4 の群を設定し、
15 | 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
16 | 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
17 | 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
18 | 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
19 | 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
20 | ないとしている。(参照 6 3) 【酢酸カルシウム文献 22 (酸化カルシウム文献
21 | 24)】

22 | 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 to コーンスターチ塗布群

23 |
24 | (5) 生殖発生毒性

25 | ① 酸化カルシウム

26 | 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
27 | 以下のような報告がある。

28 |
29 | Litton Bionetics (1974) の報告によれば、CD-1 マウス (雌各群 17~20
30 | 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
31 | ムとして 3.1、14.6、67.8、314.5 mg/kg 体重/日)、また、Wistar ラット
32 | (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 にまでの連続した 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 6 4）【酸化カルシウム文献 18】。本専門調査会としては、本試験
の NOAEL を マウスに対して最高用量である 314.5 mg/kg 体重/日（カル
シウムとして）、ラットに対して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 カルシウム化合物カルシウム塩 (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 にまでの連続した 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 にまでの連続した 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 にまで
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
れている（参照 6 5）【酢酸カルシウム文献 55】。本専門調査会としては、
本試験の NOAEL を マウスに対して最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日(カ
ルシウムとして)、ラットに対して最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日(カ
ルシウムとして)、ウサギに対して本試験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。

(炭酸カルシウム)

Shackelford ら (1993^a) はの報告によれば、SD ラット(雌各群 69 匹)
に炭酸カルシウム(純度 98.62%：カルシウム濃度が 0.50 (対照)、0.75、

1 1.00、1.25% ; 250、375、500、625 mg/kg 体重/日)¹¹を6週間混餌投与
2 した雌ラット（各群 15 匹）を無作為に選別してと殺し、それ以外につい
3 て雌雄 2 対 1 の交配を行い（交配期間は不明）、妊娠ラット（各群 44-48
4 匹）については妊娠 20 日まで混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験が
5 実施されている。その結果、親動物について、妊娠ラットの 375mg/kg 体
6 重/日及び 500 mg/kg 体重/日投与群並びに非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重
7 /日投与群で脱毛の増加が認められたとされている。妊娠及び非妊娠ラット
8 ともに 500 mg/kg 体重/日投与群及び 625 mg/kg 体重/日投与群において、
9 6 週間の平均摂餌量の増加が認められたとされている。また、体重に被検
10 験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。625
11 mg/kg 体重/日投与群の着床率、375 mg/kg 体重/日と 625 mg/kg 体重/日投
12 与群の雌の胎児生存数の増加が認められたとされている。Shackelford ら
13 は、用量依存性が認められないことから、被験物質投与による影響ではな
14 いとしている。黄体数、着床率、生存胎児数、胎児の性比、胚吸収率、一
15 腹当たりの胚・胎児死亡率、全胚吸収胚母体数、生存胎児の頭臀長、胎児
16 体重については被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
17 る。催奇形性について、外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状
18 尾や曲尾が各被験物質投与群に散見され、625 mg/kg 体重/日投与群で複合
19 奇形を有する胎児一例が観察された。胎児の外表、骨格・内臓異常の発現
20 頻度に各被験物質投与群と対照群との間に有意な差結果は認められなかつ
21 たといないとされている。Shackelford らは、試験に用いられた用量にお
22 いては被験物質投与による催奇形性を含めて発生毒性及び催奇形性は認め
23 られなかったとしている。（参照 6 6）【酢酸カルシウム文献 23（酸化カル
24 シウム文献 25）】

25
26 また、Shackelford ら（1994）の報告によればは、上述の Shackelford
27 ら（1993）の報告における各投与群（純度 98.62% : カルシウム濃度が 0.50
28 （対照）、0.75、1.00、1.25% ; 250、375、500、625 mg/kg 体重/日）の非
29 妊娠及び妊娠ラットの各 15 匹を無作為に選別し、試験結果の精査が実施
30 されている。を行っている。その結果、母動物について、非妊娠群のうち
31 500 mg/kg 体重/日投与群と 625 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対重量の低下
32 が認められたが、相対重量には有意な変化は認められなかったとされてい
33 る。非妊娠及び妊娠ラットともに 500 mg/kg 体重/日投与群と 625 mg/kg
34 体重/日投与群で摂餌量の増加が認められたが、体重増加には被試験物質の
35 投与による影響は認められていないとされている。病理組織学的所見にお
36 いては、非妊娠及び妊娠ラットともに肝細胞の空胞形成がしばしば認めら

¹¹ 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。

れたが、その発生頻度や程度は対照群と被験物質投与群との間で差は認められなかったとされている。なお、背景データでは肝細胞の空胞形成発生は認められていないとされている。全群で尿細管の鉍質沈着化が主に皮随境界部の尿細管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 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な増加、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、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 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。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、妊娠ラットの625 mg/kg 体重/日投与群でカルシウムの増加が用量依存的に認められたとされている。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。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 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ウ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、生体内のミネラル含量が変化するとしている（参照67）【酢酸カルシウム文献 54（酸化カルシウム文献 52）】。本専門調査会としては、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低下、非妊娠及び妊娠ラットともに 375 mg/kg 体重/日投与群に確認さ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/日と評価した本試験の NOAEL を最高用量である 1.25% (625 mg/kg 体重/日) と評価した。

Bogden ら(1995)の報告によれば、12 週齢の SD ラットを 3 群に分け、それぞれに炭酸カルシウムを含む低カルシウム食 (0.1% : カルシウムとして 0.096 g/100 g 餌 100g : 96 mg/kg 体重/日⁹⁾、中カルシウム食 (0.5% : カルシウムとして 0.49 g/100 g 餌 100g : 490 mg/kg 体重/日⁹⁾、高カルシウム食 (2.5% : カルシウムとして 2.34 g/100 g 餌 100g : 2,340 mg/kg 体重/日⁹⁾) を与え、それぞれの濃度のカルシウム摂餌群の半数のラットには鉛 (250 mg/L) を飲水投与した (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、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ったとされている。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、腎臓、大腿骨の鉄の含有量の低下、胎児で脳の鉄の含有量低下が認められたとされている。血液生化学的検査において、高カルシウム食 (2.5% : 2,340 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物では体重や体長が低値であったとされている (参照 6 8) 【追加 21】。本専門調査会としては、本実験本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されておらず、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。

(炭酸カルシウムと乳酸カルシウム)

Liebott ら (1989) らの報告によれば、1.2%のカルシウムを含む飼料で飼育した 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%添加した飲水を与えた群を設定した。少なくとも妊娠 10 日前から投与を行い、交配する試験が実施されている。その結果、母動物について、体重、交尾率、吸収胚数、胎児数、胎児死亡率に被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。被験物質投与群で胎児体重の低下減少、胎児血清カルシウム濃度の増加が認められたが、胎児に肉眼的異常は確認されなかったとされている。また、被験物質投与群で頸椎、尾椎、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、中手骨には被試験物質の投与~~のによる~~影響は認められなかったとされている。また、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た。頭頂間骨及び後頭上には被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。Liebgott らは、マウス妊娠中の高カルシウム摂取は、胎児の低体重、骨化遅延、歯~~の~~石灰化遅延を引き起こすとしている（参照 6 9）【酢酸カルシウム文献 29（酸化カルシウム文献 30）】。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。

SCF の意見書（2003）の報告でも引用されている Richards&Greig（1952）の報告によれば、Swiss マウス（各群雌雄各 4 匹）に炭酸カルシウムをカルシウムとして 0.34%、0.54%、0.73%、1.11%：510、810、1,095、1,650 mg/kg 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~~する試験が実施されている~~。その結果、1,650 mg/kg 体重/日（1.11%）摂餌群で生存児~~の数及び~~と児~~の~~総重量の減少、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~~おいて~~、肝臓の蒼白斑点、心肥大~~及び~~と胸腺の縮小が認められ、心臓重量~~の~~が増加と~~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 2 3、7 0）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 22】本専門調査会~~と~~しては、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

SCF の意見書（2003）の報告でも引用されている Lai ら（1984）の報告によれば、SD ラット（雌各群 5～7 匹、妊娠群~~及び~~、非妊娠群~~あり~~）にカルシウム除去食（0.01%カルシウム食：10 mg/kg 体重/日⁹⁾、標準食¹²（0.6%カルシウム食：600 mg/kg 体重/日⁹⁾、高カルシウム食（標準食に炭酸カルシウムを添加した 1.0%カルシウム食：1,000 mg/kg 体重/日⁹⁾）を混餌投与し、22 日後にと殺する試験~~を~~が実施~~され~~ている。その結果、妊娠群のうち 1,000 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 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 体重/日投与群で胎児のカルシウム含有量の増加、

¹²餌のカルシウム含有量を分析したところ、100g 中、580mg のカルシウム（0.58%カルシウム食）であった。

1,000 mg/kg 体重/日投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取レベルは妊娠動物に影響を与えている。(参照 2 3、7 1)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、酢酸カルシウム文献 25 (酸化カルシウム文献 11)】本専門調査会は、本試験は少数のラットマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

SCF の意見書 (2003) の報告でも引用されている Corbellini ら (1991) の報告によると、Rambouillet-Columbia 羊に炭酸カルシウム (カルシウムとして 0.59 (対照群 : 雌 6 匹)、1.5% (雌 6 匹) : 236、600 mg/kg 体重/日⁹⁾) を妊娠 50 日から 133~135 日まで混餌投与する試験をが実施してされている。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 週) の血漿カルシウム、ガストリン、24,25-ヒドロキシコレカルシフェノール $[24,25(\text{OH})_2\text{D}-(\text{OH})_2\text{D}]$ 濃度の増加、ヒドロキシプロリン、1,25-ヒドロキシコレカルシフェノール $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]-(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の減少が認められたとしている。胎児については、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 133~135 日の $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ $24,25-(\text{OH})_2\text{D}$ 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、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、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るとしている。(参照 2 3、7 2)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 23】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求めるための情報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。

(6) ヒトにおける知見

① ミルクアルカリ症候群¹³⁾

a. 症例報告

SCF の意見書 (2003) の報告によれば、炭酸カルシウムをサプリメント (カルシウムとして 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患した例が複数報告されている。(参照 2 3)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

¹³⁾ ミルクアルカリ症候群は、「南山堂 医学大辞典」によれば、「大量の牛乳と炭酸カルシウムを含む制酸薬を主として消化性潰瘍の治療の目的で投与した症例に発症する。高カルシウム血症、高リン血症、アルカローシス、異所性石灰化及び腎不全などを主徴とした病態である。(参照○)

Food and Nutrition Board (FNB) (1997) の報告によれば、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 7 3、7 4）【追加 24、酢酸カルシウム文献 69（酸化カルシウム文献 35）】

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

SCF の意見書 (2003) 及び FNB の報告書 (1997) の報告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 の報告書においては、複数の症例が引用されている (表 6.5) が、本症例が最も低いカ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。(参照 2 3、7 3、7 5) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 24、25】

Carroll ら (1983) の報告によれば、十二指腸潰瘍に罹患しており、10 年間にわたり毎日数錠の Tums® (炭酸カルシウム 1,250 mg/1 錠: カルシウムとして 500 mg/1 錠)、ミルク 2 ガロン、炭酸水素ナトリウム 1/2 ティースプーンを服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例 1 例 (50 歳白人男性) が報告されている (参照)。Whiting & Wood (1997) は、本症例のカルシウム摂取量を 2.8 g/日と推定している (参照)。日本人の食事摂取基準 (2010 年版) は、我が国におけるカルシウム摂取量の 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 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/日としている。(参照 3 2、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3) 【追加 7、酢酸カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)、酢酸カルシウム文献 64 (酸化カルシウム文献 26)、酢酸カルシウム文献 65 (酸化カルシウム文献 27)、酢酸カルシウム文献 66 (酸化カルシウム文献 28)、酢酸カルシウム文献 67 (酸化カルシウム文献 33)、酢酸カルシウム文献 68 (酸化カルシウム文献 34)、酢酸カルシウム文献 70 (酸化カルシウム文献 36)】

Medarov (2009) の報告によれば、PubMed を用いて検索されたミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われている。その結果、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

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いる Muldowney & Mazbar (1996) の報告によれば、骨粗鬆症を予防する目的で大量のヨーグルトと炭酸カルシウムを摂取（カルシウムとして最低 1.7 mg/kg 体重/日、摂取期間不明）を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発症した一症例（35 歳女性）が報告されている。（参照 8 4、8 5）【酢酸カルシウム文献 36（酸化カルシウム文献 62）、追加 26】

② 腎結石

SCF の意見書 (2003) の報告によれば、カルシウム摂取と腎結石のリスクとの関連に関する疫学研究及びカルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかったとされている。（参照 2 3）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）】

a. 介入研究

SCF の意見書 (2003) 及び FNB の報告書 (1997) の報告でも引用されている Burtis ら (1994) の報告によれば、シュウ酸カルシウム腎結石の患者 282 例（男性 78%、14～74 歳（中央値 42 歳）、うち 124 例が高カルシウム尿症に罹患）にカルシウムとナトリウムを制限した食事に加え、カルシウムグルコネートと牛乳（カルシウムとして 1,000 mg/日）を 7～10 日間経口投与する介入研究が実施されている。FNB は、Burtis らの報告に基づき、カルシウムを男性で 1,685 mg/日、女性で 866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症¹⁴の NOAEL となると推定している。これらは腎結石患者における値であり、保守的な見積もりであるとしている。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 mg/日、女性で 1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症¹⁵発生の NOAEL となると推定している。（参照 2 3、7 3、8 6）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）、追加 24、27】

FNB の報告書 (1997) 及び NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Jackson ら (2006) の報告によれば、閉経後女性 36,282 例（50～79 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 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

¹⁴ 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。

¹⁵ 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。

ている。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 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は、後部骨折で 0.88 (95%CI=0.72~1.08)、clinical (解剖学的な意味合いではなく、臨床的な症状などの意味合いで) spina 骨折で 0.90 (95%CI=0.74~1.10)、総骨折で 0.96 (95%CI=0.91~1.02) とされている。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認められるとしている。なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見を 50 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。(参照 7 3、8 7、8 8)

【追加 24、28、29】

b. コホート研究

SCF の意見書 (2003) の報告でも引用されている Kruse ら (1984) 及び Moore ら (1978) の報告によれば、子供 1,013 例 (6~17.9 歳 : 女子 529 例、男子 484 例) 及び子供 273 例 (女子 130 例、男子 143 例) に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摂取による毒性所見と判断しないこととしている。(参照 2 3、8 9、9 0) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 30、31】

SCF の意見書 (2003) 及び NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Curhan ら (1993) の報告によれば、腎結石の既往歴のない男性 45,619 例 (40~75 歳) について 4 年間のコホート研究が実施されている。その結果、505 例が腎結石に罹患したとされている。年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が 1,049 mg/日以下の群と比較した場合、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43~0.73)、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 (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いる。(参照 23、87、91)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 28、32】

SCF の意見書 (2003) 及び NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Curhan ら (1997) の報告によれば、腎結石の既往歴のない女性 91,731 例 (34~59 歳) について 12 年間のコホート研究が実施されている。その結果、調査対象のうち 67%がカルシウムサプリメントを摂取しており、864 症例が症候性腎結石に罹患したとされている。腎結石の相対危険度は、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、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石のリスクに逆相関が認められたとされている。また、年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、摂取群で 1.20 (95%CI=1.02~1.41)、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、1~100 mg/日の群で 1.26 (95%CI=0.79~2.00) であったとされている。Curhan 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められるとしている。(参照 23、87、92)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 28、32】

c. 症例対照研究

米国国立衛生研究所 (NIH) の報告書 (2011) の報告の引用によれば、Hall ら (2001) は、米国で腎結石に罹患している閉経後女性 1,179 例について症例対照研究が実施されている。その結果、カルシウムサプリメントの摂取量が 500 mg/日以上で腎結石リスクの低下が認められたとしている。Hall らは、カルシウムサプリメントの低摂取量は、閉経後女性における腎結石のリスク因子に含まれるとしている。(参照 87)【追加 28】

③ 前立腺癌

a. コホート研究

世界がん研究基金、米国がん研究協会 (WCRF/AICR) (2007) の報告によれば、欧米におけるコホート研究の結果をまとめるメタアナリシスを実施されている。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇

1 させるとされており、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを促
2 進させる可能性があることが指摘されている。WCRF と AICR は、過剰
3 なカルシウムの摂取によって、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の生成が抑制され、前立腺
4 細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。(参照 9 3)【追加 34】

5
6 NIH ~~エビデンスレポート~~ (2010) の報告でも引用されている Straub
7 (2007) 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
8 は、食物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
9 mg/日の群で増加が認められ、2,000 mg/日以上群で最も顕著に増加が
10 認められるとされている。また、500~749 mg/日の群では最もリスクが
11 低下するとされている。カルシウムサプリメントの推奨摂取量(成人で
12 1,000~1,300 mg/日)を摂取した場合のその他の健康影響との関連につ
13 いては不明とされている。(参照 9 4、9 5)【追加 35、36】

14
15 NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Giovannucci ら
16 (1998) の報告によれば、癌の既往歴のない男性 47,781 例 (40-75 歳)
17 についてコホート研究が実施されている。その結果、1,369 例が
18 non-stage A1、423 例が進行性の前立腺癌に罹患したとされている。前
19 立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) 500
20 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群の進行性の前立腺
21 癌で 2.97 (95%CI=1.61~5.50)、致死性の前立腺癌では 4.57
22 (95%CI=1.88~11.1) であったとされている。(参照 8 7、9 6)【追
23 加 28、37】

24
25 NIH ~~エビデンスレポート~~ (2010、2011) の報告及び NIH ~~の報告書~~
26 ~~-(2011)-~~でも引用されている Schuuman ら (1999) の報告によれば、
27 オランダの男性 58,279 例 (55~69 歳) について 6.3 年間のコホート研
28 究が実施されている。その結果、642 例が前立腺癌に罹患したとされて
29 いる。年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階級について調整を行ったと
30 ころ、前立腺癌のリスクについて、新鮮な肉、魚、チーズ及び卵の摂取
31 量との関連は認められなかったが、塩漬け肉及び乳製品の摂取量とは正
32 の相関が認められたとされている。カルシウム又はタンパク質の摂取量
33 と前立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。
34 Schuuman らは、乳製品の摂取量と進行性前立腺癌のリスクの上昇に強
35 い関連は認められなかったとしている。(参照 8 7、9 4、9 7)【追加
36 28、35、38】

37
38 NIH の報告書 (2011) の報告における引用によれば、Chan ら (2000)

は、フィンランドの喫煙男性 27,062 例について 8 年間のコホート研究を実施している。その結果、184 例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、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いて調整を行ったところ、カルシウム及びリン酸の摂取量と前立腺癌のリスクの上昇との明らかな関連は認められなかったとされている。(参照 8 7) 【追加 28】

NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Chan ら (2001) の報告によれば、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/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされている。Chan らは、本結果は、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものであるとしている。(参照 8 7、9 8) 【追加 28、39】

NIH エビデンスレポート (2010、2011) 及び NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Rodrigue ら (2003) の報告によれば、男性 65,321 例について 7 年間の追跡研究が実施されている。その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.2 (95%CI=1.0~1.6)、食事性のカルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であり、それ以下の食事性カルシウムの摂取量では前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかったとされている。1992 年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性 (2,177 例) についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で、700mg/日以下の摂取群と比較した場合、1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であったとされている。Rodrigue らは、総カルシウム摂取量と前立腺癌のリスク上昇に強い相関が認められるとしている。(参照 8 7、9 4、9 9) 【追加 28、35、40】

NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Gao ら (2005) の

報告によれば、Medline を用いて選ばれた、乳製品及びカルシウムの摂取と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（1966～2005）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、228～802 mg/日から 1,329～2,250 mg/日であったとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群（男性のみ）で 1.11（95%CI=1.00～1.22）、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.39（95%CI=1.09～1.77）であったとされている。また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに相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は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.33（95%CI=1.00～1.78）、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.46（95%CI=0.65～3.25）であったとされている。Gao らは、乳製品又はカルシウムの摂取量は前立腺癌のリスクの上昇に関連し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と相関があることが示唆されたとしている。（参照 8 7、1 0 0）【追加 28、41】

NIH の報告書（2011）の報告でも引用されている Tseng ら（2005）の報告によれば、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/日の群で 2.2（95%CI=1.2～3.9）、低脂肪乳の摂取量が 0 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 1.5（95%CI=1.1～2.2）、全乳の摂取量が 0 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 0.8（95%CI=0.5～1.3）、食事性カルシウムの摂取量が 455.4 mg/日の群と比較した場合、920.6 mg/日の群で 2.2（95%CI=1.4～3.5）であったとされている。カルシウム摂取量について調整を行ったところ、ビタミン D もリン酸のいずれも前立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。（参照 8 7、1 0 1）【追加 28、42】

NIH の報告書（2011）の報告でも引用されている Kesse ら（2006）の報告によれば、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、1,081mg/日以上群では 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品を摂取しない群と比較した場合、摂取量が 200 g/日の群で 1.35 (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。Kesse らは、乳製品の摂取は、カルシウムの含有量によっては前立腺癌のリスクの上昇との関連が認められるとしている。またカルシウムの摂取量とは関係なく、ヨーグルトの摂取量が増えるに従い前立腺癌のリスクも上昇することから、他の因子の関連も疑われるとしている。(参照 8 7、102)【追加 28、43】

NIH ~~エビデンスレポート~~ (2010) の報告でも引用されている Giovannucci ら (2006) の報告によれば、健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例 (40~75 歳) について 16 年間のコホート研究が実施されている。その結果、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性、312 例が致死性であったとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500~749 mg/日 (サプリメントの使用期間が 5 年未満を除く) の群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~3.01)、2,000 mg/日以上の群で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であったとされている。Giovannucci らは、カルシウムの摂取量について、全前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ごとの相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500 mg/日以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上の群の悪性度の高い前立腺癌 (グリーソン分類 7 以上) で 1.89 (95%CI=1.32~2.71)、限局型で悪性度の低い (グリーソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であったとされている。Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があるとされている。(参照 9 4、103)【追加 35、酢酸カルシウム文献 38 (酸化カルシウム文献 64)】

NIH ~~エビデンスレポート~~ (2010) 及び NIH の報告書 (、2011) の報告でも引用されている Mitrou ら (2007) の報告によれば、フィンランドの喫煙男性 29,133 例 (50-69 歳) について 17 年間のコホート研究が実施されている。その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 1,000 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上の群で 1.63 (95%信頼 CI=1.27~2.10) 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 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品に含まれる成分によって前立腺癌のリスクが増大する可能性があることが示唆されるとしている。(参照 8 7、9 4、1 0 4)【追加 28、35、44】

NIH ~~エビデンスレポート~~ (2010) の報告でも引用されている Kurahashi ら (2008) の報告によれば、日本人の男性 43,435 例 (45~74 歳) について 7.5 年間の多目的コホート研究が実施されている。その結果、329 例が前立腺癌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、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に検討を行うと、ミリスチン酸とパルミチン酸の摂取量と前立腺癌のリスクに相関認められたとされている。Kurahashi らは、WCRF/AICR (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究を中心とした根拠であり、日本における今回の研究では、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとしている。その理由として、日本人は欧米人と比較してカルシウムの摂取量が少ないことが考えられるとしている。一方、日本人男性における前立腺癌では、カルシウムの摂取量よりも飽和脂肪酸の摂取量との関連が強いように見えるが、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性があり、どちらが影響しているのかは結論づけることはできなかったとしている。(参照 9 3、9 4、1 0 5)【追加 34、35、酢酸カルシウム文献 39 (酸化カルシウム文献 65)】

b. 症例対照研究

NIH の報告書 (2011) の報告の引用によれば、Vlajinac ら (1997) は、セルビア (ユーゴスラビア) における前立腺癌症例 101 例及び対照群 202 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、可能性のある交絡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場合、摂取群で 0.37 (95%信頼区間 (CI) =0.14~0.99) であったとされている。(参照 8 7)【追加 28】

NIH の報告書 (2011) の報告における引用によれば、Chan ら (1998) は、スウェーデンのエレブルー県における前立腺癌症例 526 例及び対照群 536 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙、総エネルギー量、リン酸の摂取量について調整を行った相対危険度は、カルシウムの摂取量が 825 mg/日以下の群と比較した場合、1,183 mg/日の群で 1.91 (95%CI=1.23~2.97)、致死性の前立腺癌に限ると 2.64 (95%CI=1.24~5.61) であったとされている。Chan らは、カルシウムの摂取は単独で前立腺癌の予測因子となり、乳製品を高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。(参照 8 7) 【追加 28】

NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Kristal ら (1999) の報告によれば、前立腺癌に罹患した 697 例 (40~64 歳) 及び対照群 666 例を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、人種、教育、前立腺癌の家族歴、BMI、過去 5 年間の抗前立腺癌抗体の検査、食事性脂肪の摂取について調整を行った上でロジスティック回帰解析を行ったオッズ比は、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、1 週間につき 7 回以上カルシウムを摂取する群で 1.04 (95%CI=0.61~1.78) であり、カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種類以上使用している者について、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、カルシウム摂取群で 1.25 (95%CI=0.73~2.17) であったとされている。(参照 8 7、1 0 6) 【追加 28、45】

④ 心血管疾患

a. 介入研究

NIH のエビデンスレポート (2010、2011) の報告及び NIH の報告書 ~~(2011)~~ でも引用されている Hsia ら (2007) の報告によれば、無作為抽出された閉経後の女性 36,282 例 (50~79 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究が実施されている。その結果、プラセボ投与群で 475 例、カルシウム及びビタミン 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 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。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) 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、健康な閉経後女性における冠状動脈又は脳血管のリスクとの関連は認められないとしている。(参照 87、94、107)【追加 28、35、46】

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている Bolland ら (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 (カルシウムとして 1,000 mg/日)、739 例にプラセボを 5 年間にわたり投与する介入試験が実施されている。その結果、心筋梗塞の発生数はカルシウム投与群 31 例で 45 回、対照群 14 例で 19 回 (相対危険度 2.24 (95%CI=1.20~4.17)) であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 69 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回 (相対危険度 1.66 (95%CI=1.15~2.40)) であったとされている。心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群 21 例で 24 回、対照群 10 例で 10 回 (相対危険度 2.12 (95%CI=1.01~4.47)) 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=0.86~2.57)、脳卒中で 1.37 (95%CI=0.83~2.28)、複合型 (心筋梗塞、脳卒中又は突然死) で 1.21 (95%CI=0.84~1.74) であったとされている。また、それぞれのリスク比は 1.67 (95%CI=0.98~2.87)、1.45 (95%CI=0.88~2.49)、1.43 (95%CI=1.01~2.04) であったとされている) 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の摂取により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇する事が示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) では、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされている。(参照 32、108)【追加 7、酢酸カルシウム文献 35 (酸化カルシウム文献 54)】

NIH ~~のエビデンスレポート~~ (2010) の報告でも引用されている LaCroix ら (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 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 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、総死亡数はプラセボ投与群で 807 例、カルシウム + ビタミン D 投与群では 744 例 (相対危険度 0.91 (95%CI=0.83~1.01)) であったとされている。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 (95%CI=0.30~1.09) やがんで 0.85 (95%CI=0.66~1.09) による

もの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、年齢別に分類すると、70 歳以下の 29,942 名で 0.89 (95%CI=0.79~1.01) 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、その他の原因による死亡率について、いずれも関連は認められなかったとしている。(参照 9 4、1 0 9) 【追加 35、47】

NIH の報告書 (2011) 及び EFSA の添加物「炭酸カルシウム」の再評価における意見書 (2011) の報告でも引用されている Bolland ら (2010) の報告によれば、100 例以上 (平均年齢 40 歳以上) にカルシウムサプリメント (500 mg/日以上) を 1 年間以上にわたり投与した複数の臨床試験 (1966~2010) をまとめ、合計約 12,000 例を基にしたメタアナリシスが実施されている。5 つの患者レベル試験 (8,151 例、中央値 3.6 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、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で 1.31 (95%CI=1.02~1.67)、脳卒中で 1.20 (95%CI=0.96~1.50)、複合型で 1.18 (95%CI=1.00~1.39)、死亡で 1.09 (95%CI=0.96~1.23) であった。また、11 の試験レベル試験 (11,921 例、平均値 4.0 年) において、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、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クを約 30%増大させるとしている。(参照 2 0、8 7、1 1 0) 【追加 1、28、48】

NIH の報告書 (2011) の報告及び及び EFSA の添加物「炭酸カルシウム」の再評価における意見書 (2011) の報告でも引用されている Bolland ら (2011) 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 の併用と心血管疾患リスクの関係の調査が実施されている。その結果、再分析の対象となった試験の一つであるカルシウム (1 g/日) 又はビタミン D (400 IU/日) を摂取した閉経後の女性 (36,282 例) を基にした 7 年間の大規模無作為化抽出研究において、各疾患の相対危険度は、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全体で 1.13~1.22 の範囲であり、心筋梗塞で 1.22

(95%CI=1.00~1.50)、脳卒中で 1.17 (95%CI=0.95~1.44)、心筋梗塞又は冠状脈再かん流で 1.16 (95%CI=1.01~1.34)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16 (95%CI=1.00~1.35) であり、試験開始前よりカルシウム摂取していた群（背景データ）では、各疾患の相対危険度は、全体で 0.83~1.08 の範囲であったとされている。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 20,090 人のメタ解析において、各疾患の相対危険度は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウムとビタミン D を併用した群の心筋梗塞で 1.21 (95%CI=1.01~1.44)、脳卒中で 1.20, (95%CI=1.00~1.43)、心筋梗塞と脳卒中で 1.16 (95%CI=1.02~1.32) であったとされている。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 (95%CI=1.02~1.39)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.17 (95%CI=1.05~1.31) であり、カルシウムとビタミン D の併用と各疾患のリスクについて関連が認められたとされている。5 年間のカルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の併用による NNT (the number needed to treat) は心筋梗塞で 240、脳卒中で 283、複合型で 178、骨折で 302 であったとされている。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=1.07~1.45)、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。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れているとしている。(参照 20、87、111) 【追加 1、28、酢酸カルシウム文献 56 (酸化カルシウム文献 66)】

EFSA の添加物「炭酸カルシウム」の再評価における意見書 (2011) の報告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±2.7 歳) に炭酸カルシウムサプリメント 1,200 mg/日 (カルシウムとして 480 mg) を 5 年間にわたり投与し、投与期間終了後に 4.5 年間追跡する計 9.5 年間の介入試験が実施されている。その結果、アテローム性動脈硬化症における死亡と最初の来院を合わせてエンドポイントとした相対危険度は、投与 5 年目で 0.938 (95%CI=0.690~1.275) であり、9.5 年目で 0.919 (95%信頼 CI=0.737~1.146) であったとされている。Lewis らは、カルシウムサプリメントの摂取により、アテローム性心血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性があるとしている。また、カルシウムサプリメントの投与量と高齢女性の

アテローム性動脈硬化症との関連性は明らかではないとしている。(参照 20、112)【追加 1、49】

b. コホート研究

NIH の報告書 (2011) の報告でも引用されている Bostick ら (1999) の報告によれば、虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の閉経後女性 34,486 例 (55~69 歳) について 8 年間以上の前向きコホート研究が実施されている。その結果、387 例が虚血性心疾患で死亡したとされている。死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~1.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であったとされている。Bostick らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている。(参照 87、113)【追加 28、50】

NIH のエビデンスレポート (2010) の報告でも引用されている Umesawa ら (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のない日本人 110,792 例 (40~79 歳: 男性 46,465 例、女性 64,327 例) について平均 9.6 年間の追跡研究が実施されている。その結果、566 例が脳卒中、101 例がくも膜下出血、140 例が実質内出血、273 例が虚血性脳卒中、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。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関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率とは相関は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、喫煙状態、アルコール摂取量、高血圧及び肥満の既往歴、エネルギー摂取量、カリウム摂取量によって調整した心血管疾患の男性及び女性の相対危険度は、乳製品由来カルシウムの高用量摂取群と低用量摂取群を比較した場合、相対危険度は、総脳卒中の男性で 0.53、女性で 0.57 (95%CI=0.34~0.81、0.38~0.86)、出血性脳卒中の男性で 0.46、女性で 0.51 (95%CI=0.23~0.91、0.28~0.94)、虚血性脳卒中の

1 男性で 0.53、女性で 0.50 (95%CI=0.29~0.99、0.27~0.95) であった
2 とされている。Umesawa らによれば、日本人の男女においては、乳製
3 品由来のカルシウムは、脳卒中中の死亡率を下げることが示唆されたとし
4 ている。(参照 9 4、1 1 4)【追加 35、51】

5
6 NIH ~~のエビデンスレポート~~ (2010) の報告でも引用されている
7 Umesawa ら (2008) の報告によれば、循環器疾患やがんの既往歴のな
8 い日本人 41,526 例 (40-59 歳 : 男性 19,947 例、女性 21,579 例) につい
9 て平均 12.9 年間の追跡研究が実施されている。その結果、1,321 例が脳
10 梗塞 (虚血性 664 例、実質内出血 425 例、くも膜下出血 217 例)、322
11 例が冠状動脈性心疾患を発症したとされている。年齢、性別、BMI (body
12 mass 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
13 療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取、
14 n-3 脂肪酸の摂取、PHC による調整を行った総脳卒中中の相対危険度は、
15 食事性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
16 0.70 (95%CI=0.56~0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中の
17 リス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
18 卒中中の多変量危険率は、食事性カルシウムの摂取量が低用量の群を比較
19 した場合、高用量の群でそれぞれ 0.69 (95%CI=0.56~0.85)、0.69
20 (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
21 卒中及び虚血性脳卒中中のリスクに逆相関が認められる一方、食事性のカ
22 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
23 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ー
24 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、
25 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
26 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、
27 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
28 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、
29 中年期の日本人において脳卒中中の発症を低下させることが示唆された
30 としている。(参照 9 4、1 1 5)【追加 35、54】

31
32 NIH ~~のエビデンスレポート~~ (2010) の報告でも引用されている
33 Larsson ら (2008) の報告によれば、脳卒中ではないフィンランド人の
34 喫煙男性 26,556 例 (50~69 歳) について 13.6 年間のコホート研究が
35 実施されている。その結果、2,702 例が脳梗塞、脳内出血 383 例が脳内
36 出血、196 例がくも膜下出血に罹患したとされている。年齢、サプ
37 リメント群、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血
38 清高密度リポたん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、アルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98~1.26)、実質内出血で 1.20 (95%CI=0.87~1.64) 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 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認められなかったとしている。(参照 9 4、1 1 6)【追加 35、52】

NIH のエビデンスレポート (2010) の報告でも引用されている Weng ら (2008) の報告によれば、脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 例 (40 歳以上) について 10.6 年以上の追跡研究が実施されている。その結果、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、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別による喫煙習慣の相関、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノーゲン、アポリポたん白質 B、プラスミノーゲンによる調整を行った虚血性脳卒中の相対危険度は、カルシウムの摂取量が>592 mg/日以上群と比較した場合、451~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98~2.35) であったとされている。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認められるとしている。(参照 9 4、1 1 7)【追加 35、53】

NIH の報告書 (2011) の報告における引用によれば、Wang ら (2010) の報告によれば、MEDLINE、EMBASE 及び Cochrane Central Register of Controlled Trials で出版された試験から選ばれた、カルシウムサプリメント、ビタミン D サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患リスク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 (1966~2009) によるレビューを実施している。その結果、健常人を対象とした 4 つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかったとされている。Wang らは、限られたデータに基づく考察ではあるが、カルシウムサプリメントの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。(参照 8 7、1 1 8)【追加 28、55】

(7) 他のミネラルとの相互作用

SCF の意見書 (2003) の報告でも引用されている Whiting&Wood (1997) の報告によれば、カルシウムの過剰摂取 (2,000 mg/日以上) により、鉄、亜鉛、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 2 3、7 6)【酢酸カルシウム文献 12 (酸化カルシウム文献 12)、酢酸カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)】

① 鉄との相互作用

Sokoll & Dawson-Hughes (1992) の報告によれば、閉経後女性 (75 名) に、食事性カルシウム (600 mg/日) に加え、炭酸カルシウム (カルシウムとして 500 mg×2 回/日) を 12 週間にわたり投与した試験が実施されており、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 1 1 9)【追加 56】

SCF の意見書 (2003) の報告でも引用されている Whiting & Wood (1997) 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リメントカルシウムにより合計 1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合、鉄の吸収をさらに低下させることはないとされている。一方、鉄が必要な妊婦、成長期の子供、鉄の補充療法を行っている貧血患者については、高カルシウム食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であるとしている。(参照 2 3、7 6)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、酢酸カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)】

SCF の意見書 (2003) の報告でも引用されている Dalton ら (1997) の報告によれば、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/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 ヶ月後のカルシウム摂取量 350 mg/日) を投与する試験が実施されている。なお、両方の乳幼児用ミルクは同様に高用量の鉄 (12.8 mg/L) が含まれていたとされている。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としている。(参照 2 3、1 2 0)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 58】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Ames ら (1999) は、3~5 歳の幼児 (11 例) に、低カルシウム食 (カルシウム 502 mg/日、鉄 9 mg/日含有) と高カルシウム食 (カルシウム 1,180 mg/日、鉄 9.7 mg/

日含有)を5週間投与し、赤血球における鉄の取り込みや、食事と共に ^{44}Ca や ^{58}Fe を経口投与した場合、又は ^{46}Ca を静脈内投与した場合のカルシウムの吸収と蓄積量について調べた試験を実施している。その結果、投与14日後の赤血球における鉄の取り込みについて、高カルシウム食投与群と低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23)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)】

SCF の意見書(2003) の報告における引用によれば、Yan ら(1996)は、カルシウム(280 mg/日)を従前より摂取していた女性(60 例)に、炭酸カルシウム(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は認められなかったとしている。(参照23)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)】

SCF の意見書(2003) の報告における引用によれば、Kalkwarf & Harrast(1998)は、女性(158 例)に炭酸カルシウム(カルシウムとして 500 mg×2 回/日)又はプラセボを分娩後6~12ヶ月の間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変化は認められなかったとしている。(参照23)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)】

SCF の意見書(2003) の報告における引用によれば、Ilich-Ernst ら(1998)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、血漿フェリチンレベル、ヘモグロビン濃度又は赤血球数に変化は認められなかったとしている。(参照23)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)】

SCF の意見書(2003)でも引用されている Minihane & Fairweather-Tait(1998)の報告によれば、18~69歳の貧血でない成人(対照群13例、カルシウム投与群11例)に、炭酸カルシウム(カルシウムとして 1,200 mg/日)を6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る。(参照23、121)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献

10)、追加 57】

Van de Vijver ら (1999) の報告によれば、欧州 6 か国の少女 1,080 例 (平均 13.5 歳) 及び若い女性 524 例 (平均 22.0 歳) における乳製品の摂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、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。Van de Vijver らは、食事性のカルシウムの摂取量は、カルシウムと鉄を同時に摂取するかどうかにかかわらず、弱いながら鉄の状態と負の相関が認められるとしている。(参照 1 2 2) 【追加 59】

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認められなかったとされている。(参照 1 2 3) 【追加 60】

② 亜鉛との相互作用

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

- Forbes (1960) の報告によれば、動物実験においてカルシウムの摂取によりは亜鉛の吸収低下が認められるとされている。
- Spencer ら (1965) 及び Wood & Zheng (1990) の報告によれば、ヒトに ^{65}Zn 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。(参照 7 6、1 2 4、1 2 5、1 2 6) 【酢酸カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)、追加 61、62、63】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Spencer ら (1984) は、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 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) の報告によれば、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。(参照 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Wood & Zheng (1997) 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いる。Wood & Zheng は、カルシウムサプリメント (600 mg) による亜鉛吸収の直接的な抑制効果は、さらに亜鉛を加えることで補正されうるとしている。(参照 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002) 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。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いる。(参照 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

③ マグネシウムとの相互作用

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) は、カルシウムの摂取量が少ない授乳中の女性に、炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 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られなかったとされている (参照 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Whiting & Wood (1997) 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。糖尿病や吸収不全、アルコール依存症のようなマグネシウム欠乏をまねくような他のリスクが存在しない限り、マグネシウム欠乏にならないとしている。(参照 2 3、7 6) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、酢酸カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Abrams ら (1997) は、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 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 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。(参照 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

SCF の意見書 (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002) 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、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 2 3) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

④ リンとの相互作用

SCF (2003) の報告の意見書でも引用されている Whiting & Wood (1997) における引用によれば、Schiller ら (1989) は 24～32 歳の健常人 (6 例) にクエン酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg) を経口投与する試験を実施しており、その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。SCF は、通常食の範囲で、リン酸を高用量摂取した場合においては、この影響は有意なものではないとされている。(参照 2 3、7 6) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、酢酸カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)】

FNB (1997) の報告書 (米国科学アカデミー Dietary Reference Intake 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、リン:カルシウム=0.08:1～2.40:1 (30 倍の幅) ではカルシウムのバランスや吸収に影響はなく、ヒトの生活の中で、互いの二つの栄養素に関連があるとする証拠はほとんどないとしている。(参照 7 3) 【追加 24】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

(1) 酢酸カルシウム

米国学術研究会議 (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は 1975 年で 129 千ポンド (58,510 kg : 0.67 mg/人/日)、1982 年で 235 千ポンド (106,600 kg : 1.21 mg/人/日)、1987 年で 177 千ポンド (80,290 kg : 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結果によれば、酢酸カルシウムの一日摂取量は、1 mg/kg 体重 (0-5 か月齢)、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 (2-65 歳) とされている。(参照 1 2 7、1 2 8) 【酢酸カルシウム文献 31、酢酸カルシウム文献 17 (酸化カルシウム文献 16)】

(2) 酸化カルシウム

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は 1975 年で 122 千ポンド (55,340 kg : 0.63 mg/人/日)、1982 年で 98 千ポンド (44,450 kg : 0.50 mg/人/日)、1987 年で 47,200 千ポンド (21,410,000 kg : 243.4 mg/人/日) と報告されている。また、NRC (1972) の年齢別の摂取量調査結果によれば、酸化カルシウムの一日摂取量は、1 mg/kg 体重 (0-5 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 体重 (2-65 歳) とされている。(参照 5 1、1 2 8) 【酸化カルシウム文献 8、酢酸カルシウム文献 17 (酸化カルシウム文献 16)】

FASEB (1970) の報告における引用によれば、NRC (1970) は、一日の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。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、この二つの一日推定摂取量のうちどちらか正しい値に近いかにについて決定できないとしている。(参照 5 1) 【酸化カルシウム文献 8】

(3) カルシウム塩

栄養素の許容上限摂取量の決め方 (2005) 中における 引用によれば、米国医学研究所 (IOM) は、カルシウムの食品からの最大摂取量の中央値 (1994 年) は、14~18 歳の男性の場合、1,094 mg/日としている。(参照 1 2 9) 【追加 64】

NIH の報告書 (2011) の報告による 引用によれば、National Health and Nutrition Examination Survey は、2003~2006 年の米国における食事やサプリメント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/日でとしている。(参照 8 7) 【追加 28】

2. 我が国における摂取量

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るため、我が国における摂取量データはない。

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

工食品からのカルシウムの推定一日摂取量¹⁶は、1995 年度で 383.9 mg/人/日、1998 年で 400 mg/人/日、2005 年度で 316.9 mg/人/日と報告されている（参照 1 3 0）【追加 67】。また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998～1999 年度で 290 mg/人/日と報告されている（参照 1 3 1）【酢酸カルシウム文献 45（酸化カルシウム文献 41）】。以上より、マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は 1998 年で 690 mg/人/日と推定される。

「平成 21 年国民健康・栄養調査の結果」によれば、通常の食品、補助食品及び強化食品から摂取されるカルシウムの一日摂取量の平均値は、512 mg/人/日であるとされている。内訳は、通常の食品から 505 mg/人/日、補助食品として 3 mg/人/日、強化食品として 3 mg/人/日とされている。（参照 1 3 2）【酢酸カルシウム文献 53（酸化カルシウム文献 43）】

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のように推計している。

（1）栄養強化剤として

栄養強化剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、~~炭酸カルシウム、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）~~

指定添加物では炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、ピロリン酸二水素カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、乳酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム及びステアリン酸カルシウムがあり、既存添加物では焼成カルシウム類、未焼成カルシウム類及び生石灰がある。焼成カルシウム類及び生石灰については、製造用剤としての用途もあるため、製造用剤として摂取量を推計することとし、栄養強化剤としての推計には含めない。

¹⁶ 塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムとして

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成 23 年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量の合計は、カルシウムとして 59.0 mg/人/日と考えられる（表 6）（参照 1 3 3）【酢酸カルシウム文献 44（酸化カルシウム文献 40）】。

また、既存添加物である未焼成カルシウム類は、年間国内総使用量の合計が 1,516 t であり、仮に 100%が炭酸カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、その一日摂取量の合計は、カルシウムとして 13.10 mg/人/日と考えられる（表 7）（参照 1 3 4、1 3 5）【酢酸カルシウム文献 52（酸化カルシウム文献 42）、酢酸カルシウム文献 62（酸化カルシウム文献 61）】。

これらの全てが酢酸カルシウム、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」の栄養強化剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 72.10 mg/人/日程度と考えられる。

表 6. 栄養強化剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量（単位：mg/人/日）

添加物名	1 人一日摂取量	1 人一日摂取量 (カルシウムとして)	参照
炭酸カルシウム	109.58	43.88	
リン酸三カルシウム	6.33	2.45	
リン酸一水素カルシウム	2.57	0.76	
リン酸二水素カルシウム	9.59	1.64	
ピロリン酸二水素カルシウム	1.71	0.32	
クエン酸カルシウム	1.5	0.31	
グルコン酸カルシウム	5.1	0.45	
グリセロリン酸カルシウム	0.12	0.02	
パントテン酸カルシウム	0.43	0.036	
乳酸カルシウム	49.6	9.10	
アスコルビン酸カルシウム	0.162	0.0152	
ステアリン酸カルシウム	0.280	0.0189	
合計値	＝	59.0	

表 7. 栄養強化剤としての用途がある既存添加物である未焼成カルシウム類の日本国内集荷量（単位：t）

添加物名	使用量	参照
貝殻未焼成カルシウム	803.0	

<u>サンゴ未焼成カルシウム</u>	<u>79.0</u>	
<u>卵殻未焼成カルシウム</u>	<u>634.0</u>	
<u>合計値</u>	<u>1,516</u>	

(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及び水酸化カルシウムがあり、既存添加物では、~~焼成カルシウム類及び消石灰生石灰~~がある。炭酸カルシウムについては、栄養強化剤としての用途もあるため、栄養強化剤として摂取量を計上することとし、製造用剤としての計上には含めない。

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして 73.9730.55 mg/人/日と考えられる。(表 ~~6~~ 8) (参照 1 3 6)。【酢酸カルシウム文献 44 (酸化カルシウム文献 40)】

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの一日摂取量は、年間国内総使用量がは 232.0453.1 t であり、ることから、仮に 100%が消石灰リン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたと仮定すると、一日摂取量はカルシウムとして 1.926.97 mg/人/日とと考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は 221.0 t であり、仮に 100%が酸化カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして 3.40 mg/人/日と考えられる。以上より、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は 5.32 mg/人/日と考えられる。(表 9) (参照 1 3 7、1 3 8)【酢酸カルシウム文献 52 (酸化カルシウム文献 42)、酢酸カルシウム文献 62 (酸化カルシウム文献 61)】。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。

既存添加物である生石灰（主成分：酸化カルシウム）については、使用量の報告は認められないが、仮に前述の焼成カルシウム類のうち、主成分が酸化カルシウムであるものと同程度の使用がある」とすると、生石灰由来のカルシウムの平均摂取量は、3.40 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~~39.27 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~~についてを~~、強化剤として ~~6~~72.10 mg/人/日、製造用剤として 39.27~~81~~~~88~~ mg/人/日の合計で ~~87~~~~94~~111.37 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。（参照 1 3 9）【補足資料本体】

表-6-8. 製造用剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量（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 <u>10.51</u>
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 <u>93</u>
合計値	-	73.97 <u>30.55</u>

表 9. 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量（単位：t）

主成分	添加物名	出荷量	参照
リン酸三カルシウム	骨焼成カルシウム	222.0	
	乳清焼成カルシウム	12.0	
	合計値	232.0	
酸化カルシウム	貝殻焼成カルシウム	141.9	
	卵殻焼成カルシウム	78.0	
	造礁サンゴ焼成カルシウム	1.2	
	合計値	221.0	

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 4 0）【酢酸カルシウム文献 41（酸化カルシウム文献 2）】

1973 年の第 17 回会合において、JECFA は、添加物「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、ADI を

「not limited (限定しない)」と評価されている。(参照 1 4 1)【酢酸カルシウム文献 2】

(2) 酸化カルシウム

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。評価の結果、いずれの評価対象もアルカリ剤又は pH 調整剤、イーストフードとして食品加工に使用される量及び濃度では毒性影響は認められなかったことから、ADI を「not limited~~(限定しない)~~」としている¹⁷ (参照 1 4 0、1 4 2)【酢酸カルシウム文献 41 (酸化カルシウム文献 2)、酸化カルシウム文献 3】

1985 年の第 29 回会合において、JECFA は、1965 年に行ったカルシウム塩の ADI を「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not specified」とし、カルシウムを食品加工に使用する際には、食事由来のものを含めた全カルシウム摂取量との割合及びリン酸の摂取量とカルシウムの摂取量を栄養学的に適切な比率に保つべきとしている。(参照 1 4 3)【酢酸カルシウム文献 61 (酸化カルシウム文献 19)】

2. ~~FDA~~米国における評価

FASEB の報告 (1975a、b) によれば、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」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成分であり、通常の代謝経路で代謝されるに取り込まれること、これらの成分が食品中に通常存在する含まれてい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 2 7、5 1)【酢酸カルシウム文献 31、酸化カルシウム文献 8】

3. ~~EU~~欧州における評価

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)」としている。(参照 1 4 4)【追加 68】

4. 耐容上限摂取量 (-UL) 等について

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

¹⁷ 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。

されている。

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/人/日)
日本 (総摂取量として)	2,300 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 又はガイダンスレベル (総摂取量又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.

(1) 厚生労働省における評価

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 3 2) 【追加 7】

(2) IOM/FNB における評価

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 7 3) 【追加 24】

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 4 5) 【追加 69】

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

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 4 6)【追加 70】

(4) SCF における評価

2003 年、SCF は、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告等を検討し、2,500 mg/人/日の摂取において摂取による有害事象が認められていないことから、NOAEL を 2,500 mg/人/日と評価し、不確実係数を 1.0 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。(参照 2 3)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

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

UK EVM は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価しており、耐容上限量を 1500 mg/人/日としている。(参照 1 4 7)【追加 71】

5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)

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」、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。

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る。」等の評価を行っている。(参照 1 4 8、1 4 9)【酢酸カルシウム文献 16】

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 : 米国生物実験科学連合
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、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) .【酢酸カルシウム委員会資料】
- 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【酢酸カルシウム当初要請資料本体】
- 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) .【酸化カルシウム委員会資料】
- 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【酸化カルシウム当初要請資料本体】
- 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【酢酸カルシウム文献 7】
- ¹¹ Food and Drug Administrations, HHS. § 184.1210 Calcium Oxide. 21CFR

- ^{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> 【酢酸カルシウム文献 3】
- ^{1 7} Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S 【酢酸カルシウム文献 12 (酸化カルシウム文献 12)】
- ^{1 8} 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】
- ^{1 9} Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(4): 609-10 【追加 5】
- ^{2 0} 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】
- ^{2 1} WHO and FAO (ed.) : Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93 【追加 6】
- ^{2 2} 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】

- ~~²⁻³ The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
【酢酸カルシウム文献 13】【酸化カルシウム文献 10】~~
- ~~²⁻⁴ 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】~~
- ~~²⁻⁵ Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr. 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S 【酢酸カルシウム文献 12】【酸化カルシウム文献 12】~~
- ²⁻⁶ The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】
- ²⁻⁷ 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】
- ²⁻⁸ Lorentzon M, Lorentzon R and Nordström P: Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. J Bone Miner Metab. 2001; 19(5): 302-7 【追加 3】
- ~~²⁻⁹ 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】~~
- ~~²⁻¹⁰ Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? Am J Clin Nutr. 2002; 75(4): 609-10 【追加 5】~~
- ~~²⁻¹¹ WHO and FAO (ed.): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93 【追加 6】~~
- ~~²⁻¹² 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】~~
- ³⁻³ 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 【酢酸カルシウム文献 14 (酸化カルシウム文献 13)】

- ³⁻⁴ 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】
- 3 5 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】
- 3 6 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 7 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 8 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 9 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【酢酸カルシウム文献 58】
- 4 0 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【酢酸カルシウム文献 18】
- ~~4 1 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【酢酸カルシウム文献 18】~~
- 4 2 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)【酸化カルシウム文献 17】
- 4 3 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【酢酸カルシウム文献 47 (酸化カルシウム文献 47)】
- 4 4 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【酢酸カルシウム文献 50 (酸化カルシウム文献 50)】
- 4 5 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 【酢酸カルシウム文献 48 (酸化カルシウム文献 48)】
- 4 6 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-フォーラム 1985; 7(6): 634-643 【酢酸カルシウム文献 51 (酸化カルシウム文献 51)】
- 4 7 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 【酢酸カルシウム文献 49 (酸化カルシウム文献 49)】
- 4 8 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> 【酢酸カルシウム文献 30】
- 4 9 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 【酢酸カルシウム文献 27】
- 5 0 川原修一: マウス及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 【酸化カルシウム文献 31】
- 5 1 LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients: NTIS PB-254540, 1975 【酸化カルシウム文献 8】
- 5 2 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) 急性及び亜急性毒性試験。応用薬理 1977; 14(6): 963-75 【酢酸カルシウム文献 28】 【酸化カルシウム文献 29】
- 5 3 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 【酸化カルシウム文献 57】
- 5 4 Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. Cancer 1977; 40: 2450-4 【酢酸カルシウム文献 60 (酸化カルシウム文献 58)】
- 5 5 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】
- ^{5 6} 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】
- ^{5 7} 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 8} 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 9} 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】
- ^{6 0} 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】
- ^{6 1} Penman ID, Liang QL, Bode J, Eastwood MA and Arends MJ: Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic epithelium. J Clin Pathol. 2000; 53(4): 302-7 【追加 19】
- ^{6 2} 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】
- ^{6 3} Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEIII: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. Br J Cancer 1966; 20: 588-93 【酢酸カルシウム文献 22 (酸化カルシウム文献 24)】
- ^{6 4} 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) 【酸化カルシウム文献 18】
- ^{6 5} 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) 【酢酸カルシウム文献 55】
- ^{6 6} 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【酢酸カルシウム文献 23 (酸化カルシウム文献 25)】
- ^{6 7} 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 【酢酸カルシウム文献 54 (酸化カルシウム文献 52)】
- ^{6 8} 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 9} Liebgott B and Srebrulow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. J Can Dent Assoc 1989; 55(2): 129-33 【酢酸カルシウム文献 29 (酸化カルシウム文献 30)】
- ^{7 0} 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】
- ^{7 1} 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 【酢酸カルシウム文献 25 (酸化カルシウム文献 11)】
- ^{7 2} 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】
- ^{7 3} IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145 【追加 24】
- ^{7 4} 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 【酢酸カルシウム文献 69 (酸化カルシウム文献 35)】

-
- 7 5 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】
- 7 6 Whiting SJ and Wood RJ: Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr Rev.* 1997; 55(1 Pt 1): 1-9 【酢酸カルシウム文献37 (酸化カルシウム文献 63)】
- 7 7 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 【酢酸カルシウム文献64 (酸化カルシウム文献26)】
- 7 8 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 【酢酸カルシウム文献65 (酸化カルシウム文献27)】
- 7 9 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 【酢酸カルシウム文献 66 (酸化カルシウム文献 28)】
- 8 0 Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R: Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. *Nebr Med J* 1982; 67: 128-30 【酢酸カルシウム文献 67 (酸化カルシウム文献 33)】
- 8 1 Kallmeyer JC and Funston MR: The milk-alkali syndrome. A case report. *S Afr Med J* 1983; 64: 287-8 【酢酸カルシウム文献68 (酸化カルシウム文献34)】
- 8 2 Kleinman GE, Rodriguez 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 【酢酸カルシウム文献70 (酸化カルシウム文献36)】
- 8 3 Schuman CA and Jones HW 3rd.: The ‘milk-alkali’ syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. *Q J Med* 1985; 55: 119-26 【酢酸カルシウム文献71 (酸化カルシウム文献37)】
- 8 4 Medarov BI: Milk-Alkali Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(3): 261-267 【酢酸カルシウム文献 36 (酸化カルシウム文献 62)】
- 8 5 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】
- 8 6 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】

-
- ^{8 7} 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 8} 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 Engl J Med* 2006; 354: 669-83 【追加 29】
- ^{8 9} 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】
- ^{9 0} 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】
- ^{9 1} 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】
- ^{9 2} 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】
- ^{9 3} 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】
- ^{9 4} 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】
- ^{9 5} 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】
- ^{9 6} 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】
- ^{9 7} 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 8} 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 9} 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】
- ^{1 0 0} 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】
- ^{1 0 1} Tseng M, Breslow RA, Graubard BI and Ziegler RG: Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1147-54 【追加 42】
- ^{1 0 2} Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P et al.: Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45 【追加 43】
- ^{1 0 3} 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 【酢酸カルシウム文献 38 (酸化カルシウム文献 64)】
- ^{1 0 4} 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】
- ^{1 0 5} 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 【酢酸カルシウム文献 39 (酸化カルシウム文献 65)】
- ^{1 0 6} 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】
- ^{1 0 7} 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 8 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 【酢酸カルシウム文献35（酸化カルシウム文献54）】
- 1 0 9 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 1 0 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 1 1 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 【酢酸カルシウム文献 56（酸化カルシウム文献 66）】
- 1 1 2 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 1 3 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 1 4 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 1 5 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 1 6 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 1 7 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 8 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 9 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 2 0 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 2 1 Minihihane 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 2 2 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 2 3 Lynch SR: The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev.* 2000; 13(2): 141-58 【追加 60】
- 1 2 4 Forbes RM: Nutritional interactions of zinc and calcium. *Fed Proc.* 1960; 19: 643-7 【追加 61】
- 1 2 5 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 2 6 Wood RJ and Zheng JJ: Milk consumption and zinc retention in postmenopausal women. *J Nutr.* 1990; 120(4): 398-403 【追加 63】
- 1 2 7 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 【酢酸カルシウム文献 31】
- 1 2 8 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 【酢酸カルシウム文献 17 (酸化カルシウム文献 16)】
- 1 2 9 (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】

- 130 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】
- 131 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 【酢酸カルシウム文献 45（酸化カルシウム文献 41）】
- 132 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 【酢酸カルシウム文献 53（酸化カルシウム文献 43）】
- 133 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 【酢酸カルシウム文献 44（酸化カルシウム文献 40）】
- 134 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 【酢酸カルシウム文献 52（酸化カルシウム文献 42）】
- 135 「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」【酢酸カルシウム文献 62（酸化カルシウム文献 61）】
- 136 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 【酢酸カルシウム文献 44（酸化カルシウム文献 40）】
- 137 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【酢酸カルシウム文献 52（酸化カルシウム文献 42）】
- 1 3 8 「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」【酢酸カルシウム文献 62（酸化カルシウム文献 61）】
- 1 3 9 厚生労働省，酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの食品健康影響評価に係る補足資料，平成 24 年 10 月【補足資料本体】
- 1 4 0 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【酢酸カルシウム文献 41（酸化カルシウム文献 2）】
- 1 4 1 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【酢酸カルシウム文献 2】
- 1 4 2 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>【酸化カルシウム文献 3】
- 1 4 3 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【酢酸カルシウム文献 61（酸化カルシウム文献 19）】
- 1 4 4 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 4 5 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】

^{1 4 6} Council for Responsible Nutrition (CRN): Multivitamins and other dietary supplements for better health, May 15, 2006; 1-34 【追加 70】

^{1 4 7} Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273 【追加 71】

^{1 4 8} 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

^{1 4 9} 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 【酢酸カルシウム文献 16】