

(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12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	15
35	2. 毒性	16
36	(1) 遺伝毒性	16
37	(2) 急性毒性	18
38	(3) 反復投与毒性	19

1	(4) 発がん性.....	25
2	(5) 生殖発生毒性.....	26
3	(6) ヒトにおける知見	31 ³²
4	(7) 他のミネラルとの相互作用	49
5		
6	Ⅲ. 一日摂取量の推計等.....	53
7	1. 米国における摂取量	53
8	(1) 酢酸カルシウム	53
9	(2) 酸化カルシウム	54
10	(3) カルシウム塩.....	54
11	2. 我が国における摂取量	55
12	(1) 栄養強化剤として	55
13	(2) 製造用剤として	57
14		
15	Ⅳ. 国際機関等における評価	58
16	1. JECFA における評価	58
17	(1) 酢酸カルシウム.....	58
18	(2) 酸化カルシウム.....	58
19	2. 米国における評価.....	59
20	3. 欧州における評価.....	59
21	4. UL 等について	59
22	5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)	61
23		
24	Ⅳ. 食品健康影響評価	61
25		
26	<別紙 1 : 略称>	63
27		
28		

- 1 <審議の経緯>
- 2 2011年 4月19日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
3 ついて要請（厚生労働省発食安 0419 第6号）
- 4 2011年 4月28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 5 2012年 3月29日 関係書類の接受
- 6 2012年 4月 5日 第426回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
- 7 2012年 4月24日 第105回添加物専門調査会
- 8 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 2012年12月18日 第113回添加物専門調査会

12

13 <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 冽子
畑江 敬子	石井 克枝
村田 容常	村田 容常

14

15 <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

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

要 約

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

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

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 (1) 酢酸カルシウム

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

6

7 (2) 酸化カルシウム

8 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
9 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】

10

11 2. 主成分の名称

12 (1) 酢酸カルシウム

13 和名：酢酸カルシウム

14 英名：Calcium acetate

15 CAS 登録番号：62-54-4（酢酸カルシウム無水物として）

16 5743-26-0（酢酸カルシウム一水和物として）（参照 2、5）

17 【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシウム文献
18 4】

19

20 (2) 酸化カルシウム

21 和名：酸化カルシウム

22 英名：Calcium oxide (Lime)

23 CAS 登録番号：1305-78-8（酸化カルシウムとして）（参照 4、6）【酸

24 化カルシウム当初要請資料本体、酸化カルシウム文献 3】

25

26 3. 分子式

27 (1) 酢酸カルシウム

28 ① 酢酸カルシウム無水物

29 $C_4H_6CaO_4$ （参照 2、5）【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カ
30 ルシウム文献 4】

31

32 ② 酢酸カルシウム一水和物

33 $C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$ （参照 2、5）【酢酸カルシウム当初要請資料本体、
34 酢酸カルシウム文献 4】

35

36 (2) 酸化カルシウム

37 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
38 文献 3】

1
2 4. 分子量

3 (1) 酢酸カルシウム

4 ① 酢酸カルシウム無水物

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

7
8 ② 酢酸カルシウム一水和物

9 176.18 (参照 2、5) 【酢酸カルシウム当初要請資料本体、酢酸カルシ
10 ウム文献 4】

11
12 (2) 酸化カルシウム

13 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
14 ム文献 3】

15
16 5. 性状等

17 (1) 酢酸カルシウム

18 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
19 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
20 品目の無水物は、白色で吸湿性の軽い結晶で、においがいいか、わずかに酢
21 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。」
22 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
23 照 2) 【酢酸カルシウム当初要請資料本体】

24
25 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
26 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
27 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
28 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。
29 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
30 ム文献 4】

31
32 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
33 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
34 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)
35 【酢酸カルシウム資料 4、6、8】

36

1 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 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
2 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
3 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
4 ている。(参照 2)【酢酸カルシウム当初要請資料本体】
5

6 (2) 酸化カルシウム

7 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
8 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、
9 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)
10 【酸化カルシウム当初要請資料本体】
11

12 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
13 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
14 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
15 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
16 含む」とされている。(参照 6)【酸化カルシウム当初文献 3】
17

18 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
19 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
20 れている。(参照 4)【酸化カルシウム当初要請資料本体】
21

22 6. 評価要請の経緯

23 (1) 酢酸カルシウム

24 我が国では、添加物「酢酸カルシウム」は未指定である。
25

26 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
27 (GRAS) 物質であり、適正使用規範 (GMP) の下で固形化剤、pH 調整剤、
28 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。
29 (参照 9)【酢酸カルシウム文献 5】
30

31 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)、
32 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
33 た、乳児、小児用の離乳食品にも pH 調整の目的で使用することが認められ
34 ている。(参照 10)【酢酸カルシウム文献 7】
35

36 (2) 酸化カルシウム

37 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
38 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

1 資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

2
3 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
4 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
5 あるが、化学的合成品である添加物「酸化カルシウム」は未指定である。欧
6 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
7 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
8 委員会資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

9
10 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
11 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
12 られている。(参照 1 1)【酸化カルシウム文献 4】

13
14 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
15 と報告されている。(参照 1 2)【酸化カルシウム文献 6】

16
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
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
25 の依頼がなされたものである。

26 27 7. 添加物指定の概要

28 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、
29 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
30 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
31 用基準は設けないこととしている。(参照 1、2、3、4、13、14)【酢
32 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
33 委員会資料、酢酸カルシウム当初要請資料本体】

34 35 II. 安全性に係る知見の概要

36 1. 体内動態

37 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。
38 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、^[45Ca]酢酸カ

1 ルシウムを用いたラットにおける体内動態試験がある。

2
3 添加物「酢酸カルシウム」は、胃内において酢酸イオンとカルシウムイオン
4 に解離すると考えられる。添加物「酸化カルシウム」は、水中では水と反応し
5 て水酸化カルシウムとなり、また、空気中では炭酸ガスを吸収して炭酸カルシ
6 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
7 考えられる。以上から、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に
8 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
9 行うこととした。

10 11 (1) 酢酸カルシウム

12 Cai ら (2004) の報告によると、SD ラット (各群 10 匹、体重 250~275 g)
13 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
14 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、
15 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。
16 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]
17 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
18 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
19 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
20 文献 11】

21
22 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
23 生理的な代謝経路にはいることを考慮すると、毒性を無視することができる
24 とされている。(参照 1 6) 【酢酸カルシウム文献 3】

25 26 (2) その他のカルシウム塩

27 ① 吸収

28 JECFA (1974) によれば、カルシウムは必須栄養素であり、体内に多
29 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
30 たとしても、人体に影響が起ころことは考えられず、比較的大量の投与が
31 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
32 えられるとされている。(参照 1 6) 【酢酸カルシウム文献 3】

33
34 Guéguen&Pointillart (2000) の報告によれば、カルシウムの腸からの
35 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
36 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
37 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、
38 PTH・カルシトリオール (1,25 (OH)₂-D₃: 活性型ビタミン D) 系によつ

1 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
2 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
3 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。
4 (参照 1 7) 【酢酸カルシウム文献 12 (酸化カルシウム文献 12)】

5
6 欧州食品科学委員会 (SCF) (2003) の報告でも引用されている
7 McCormick (2002) の報告によれば、未熟な幼児を除くヒトにおいて、
8 全カルシウム吸収量の最大 8~23%が受動拡散により吸収されるとされて
9 いる。(参照 1 8、1 9) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献
10 10)、追加 4】

11
12 SCF (2003) の報告でも引用されている Heaney (2002) の報告によれ
13 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
14 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
15 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
16 に排泄されるとしている。(参照 1 8、2 0) 【酢酸カルシウム文献 13
17 (酸化カルシウム文献 10) 、追加 5】

18
19 European Food Safety Authority (EFSA) (2011) の報告における引
20 用によれば、Heaney ら (1999) は、健康な成人 (男女 37 例) に、⁴⁵Ca
21 炭酸カルシウム又は⁴⁵Caクエン酸カルシウム (カルシウムとして 300
22 mg : 女性のみ 17 例又は 1,000 mg : 男女各 10 例) (炭酸カルシウムの形
23 態不明) を単回経口投与した試験を実施している。その結果、カルシウム
24 の吸収率について、300 mg 投与群で 36.0%、1,000 mg 投与群で 28.4%で
25 あったとされている。(参照 2 1) 【追加 1】

26
27 国際連合食糧農業機関、世界保健機関 (FAO/WHO) (2004) の報告に
28 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%と見積もら
29 れるが、摂取量が 2,000 mg/人/日まで増加すると 35%まで低下するとされ
30 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示すが、
31 摂取量が 400 mg/人/日の時に最大値の約 35%を示し、それ以降、摂取量
32 が増えるに従って低下し、2,000 mg/人/日の時には約 15%になるとされてい
33 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より吸収
34 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。
35 (参照 2 2) 【追加 6】

36

² 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 排泄量) / 摂取量) × 100

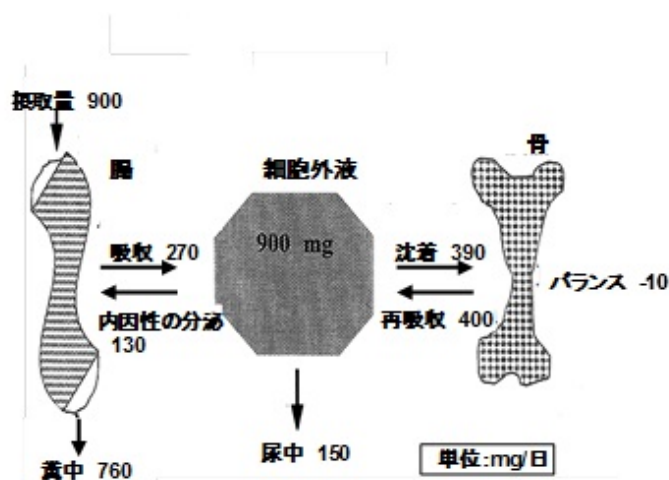
1 日本人の食事摂取基準（2010年版）によれば、カルシウムの見かけの吸
2 収率と摂取量は反比例するが、海外の研究における摂取量は、日本人の平
3 均より高いことが多いため、報告された見かけの吸収率をそのまま日本人
4 に用いると過小に評価してしまう可能性があるとされている。（参照23）

5 【追加7】

6
7 Guéguen & Pointillart (2000) によると、成人がカルシウムを 900 mg/
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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17）

16 【酢酸カルシウム文献12（酸化カルシウム文献12）】

17
18 図1 成人におけるカルシウム出納



19
20
21 SCF (2003) の報告でも引用されている Ames ら (1999) らの報告に
22 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、
23 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
24 伝型 (平均 8.6 歳: 10 例)) に ⁴⁶Ca (0.4 μg/kg) を含む牛乳 (~6 オンス:
25 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
26 多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について、DEX 法

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

1 (Dual-energy X-ray absorptiometry : 二重エネルギーX線吸収測定法)
2 による調査が実施されている。その結果、⁴⁶Caの吸収について、FF型は
3 ff型よりも41.5%、Ff型よりも17%多く、骨密度(BMD)について、FF
4 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
5 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
6 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18、24)【酢
7 酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)、追加2】

8
9 SCF(2003)の報告でも引用されているLorentzonら(2001)の報告
10 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
11 て、健康な若年女性(99例名:平均16.9歳)においては差が確認されな
12 かったとしている。(参照18、25)【酢酸カルシウム文献13(酸化カ
13 ルシウム文献10)、追加3】

14 15 ② 分布

16 ハーパー・生化学(1988、21版)によれば、人体には約1kg(体重の
17 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
18 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
19 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
20 体内において許容濃度範囲に維持する恒常性維持機構(ホメオスタシス)が
21 働いているとされている。(参照26)【酢酸カルシウム文献14(酸化カル
22 シウム文献13)】

23
24 SCF(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
25 0.1μM、細胞外液に約1mM存在するとされている。細胞膜のカルシウム
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 18)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)】

35
36 SCF(2003)の報告及びFAO/WHO(2004)の報告によれば、血液中
37 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)
38 として約4.8mg/100ml(1.2mM)(約50%)が、クエン酸、リン酸及び

1 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
2 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
3 33%) が存在するとされている。(参照 1 8、2 2) 【酢酸カルシウム文献
4 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 6】

5
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)
7 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
8 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
9 日間の出納試験⁴が実施されている。その結果、非妊娠時における成人女性
10 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/
11 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 %
12 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/
13 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 %
14 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
15 るとしている。(参照 2 3、2 7) 【追加 6、8】

16
17 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)
18 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、
19 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
20 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
21 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/
22 日、蓄積量⁵は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積
23 率は 40.9 %であったとされている⁶。(参照 2 3、2 8) 【追加 7、9】

24 25 ③ 排泄

26 FAO/WHO (2004) の報告でも引用されている Charles ら (1983) の
27 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
28 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
29 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であったとされている。(参照 2 2、2 9)
30 【追加 6、10】

31
32 SCF (2003) の報告でも引用されている Charles ら (1991) の報告に
33 よれば、健康人 (17 名例) によるカルシウム出納試験と ⁴⁷Ca を用いた体
34 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

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

⁵ 蓄積量 = 摂取カルシウム量 - (糞便中排泄量 + 尿中排泄量)

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

1 の皮膚からの推定排泄量は 36～96 mg/人/日であったとされている。カル
2 シウムの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
3 ウム濃度の上昇に伴ってその量は増えると考えられたとされている。(参照
4 18、30)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 11】

5
6 Itoh ら (1998) の報告によれば、健康な日本人 (男性 349 例、女性 406
7 例 : 20～79 歳) について、タンパク質摂取量とカルシウム尿中排泄量の関
8 係に関する横断的研究が実施されている。その結果、性別、体重、尿中ナ
9 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
10 タンパク質がエネルギーに代謝されるのに伴い、1～2 mg のカルシウム尿
11 中排泄量の増加が認められ、100 mg のナトリウム摂取量の増加に伴い、
12 0.5～1 mg のカルシウム尿中排泄量の増加が認められたとされている。(参
13 照 31、追加 12)

14
15 Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、ヒトやモルモットは
16 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
17 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
18 に匹敵する骨再形成段階には到達しないとされている。(参照 17)【酸化
19 カルシウム文献 12】

20
21 SCF (2003) の報告によれば、成人では、8～10 g/日のカルシウムが糸
22 球体濾過される。通常、その 98%が尿細管から再吸収されるが、その内訳
23 は、遠位尿細管における能動輸送によるものが 20%で、残りは主として近
24 位尿細管における受動拡散によるとされている。また、カルシウムの尿中
25 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～
26 200 mg/日とされている。また、カルシウムは腸管内にも分泌され、その
27 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。健
28 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
29 る。(参照 18)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

30 31 (3) 酢酸

32 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
33 (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
34 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
35 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
36 で CO₂ と H₂O に代謝されるとされている。(参照 32、33)【酢酸カルシ
37 ウム文献 58、18】

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

(a) 遺伝子変換試験

Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについての微生物 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試験 (0.0375、0.075% (w/v)) 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されている。(参照 3 4) 【酸化カルシウム文献 17】

b. 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

Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (プレート法: 0.00125 % (w/v)、懸濁法: 0.000625、0.00125 % (w/v)) 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されている。(参照 3 4) 【酸化カルシウム文献 17】

② 塩化カルシウム、水酸化カルシウム

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

(塩化カルシウム)

石館ら (1980、1984、1991) の報告によれば、添加物「塩化カルシウム」についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5.0 mg/plate) 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

1 されている。(参照 3 5、3 6、3 7)【酢酸カルシウム文献 47 (酸化
2 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
3 50)、酢酸カルシウム文献 48 (酸化カルシウム文献 48)】

4
5 (水酸化カルシウム)

6 石館ら (1985、1991) の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」
7 についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102)
8 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
9 り、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参
10 照 3 7、3 8)【酢酸カルシウム文献 48 (酸化カルシウム文献 48)、
11 酢酸カルシウム文献 51 (酸化カルシウム文献 51)】

12 13 b. 染色体異常を指標とする試験

14 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

15 (塩化カルシウム)

16 石館ら (1980、1984) 及び祖父尼ら (1998) の報告によれば、添
17 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
18 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
19 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
20 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
21 であったとされている。(参照文献 3 5、3 6、3 9)【酢酸カルシウ
22 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
23 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
24 49)】

25
26 (水酸化カルシウム)

27 祖父尼ら (1998) の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」に
28 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)
29 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されてい
30 る。(参照 3 9)【酢酸カルシウム文献 49 (酸化カルシウム文献 49)】

31 32 ③ 酢酸

33 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

34 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

35 JECFA (1998) の報告における引用によれば、Zeiger ら (1992)
36 は、酢酸についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100 及び
37 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
38 高用量 1 mg/plate) を実施しており、陰性であったとされている。(参

1 照 4 0) 【酢酸カルシウム文献 30】

2

3

b. 染色体異常を指標とする試験

4

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

5

JECFA (1998) の報告における引用によれば、Morita ら (1990)

6

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

7

mM) を実施しており、陰性の結果であったとされている。(参照 4 0)

8

【酢酸カルシウム文献 30】

9

10

JECFA (1998) の報告における引用によれば、Sipi ら (1992) は、

11

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

12

高用量 10 mM) を実施しており、陽性の結果であったとされている。

13

(参照 4 0) 【酢酸カルシウム文献 30】

14

15

④ 遺伝毒性のまとめ

16

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

17

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

18

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

19

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

20

れていない。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

21

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

22

てのほ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、

23

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

24

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

25

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

26

遺伝毒性はないものとする。

27

28

(2) 急性毒性

29

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塩

30

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

31

る。

32

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 1
経口	酢酸	ラット (不明)	3,530	3 3、 4 0
		ラット (不明)	3,310	3 3、

				40
		ラット (不明)	4,960	33、 40
経口	生石灰 (酸化カルシウム)	ラット (雄)	5,000 (3,566)	42
		ラット (雌)	5,916 (4,220)	42
		マウス (雄)	4,226 (3,014)	42
		マウス (雌)	4,052 (2,890)	42
経口	水酸化カルシウム	ラット (不明)	7,340 (3,962)	43
経口	塩化カルシウム	ラット (雄)	3,798 (1,033)	44
		ラット (雌)	4,179 (1,137)	44
		マウス (雄)	2,045 (556)	44
		マウス (雌)	1,940 (528)	44
経口	炭酸カルシウム	ラット (不明)	6,450 (2,577)	45
		ラット (雌)	2,000 以上	21
経口	グルコン酸カルシウム	ラット (不明)	10,000 (930)	18

1

2

(3) 反復投与毒性

3

4

5

6

7

8

① カルシウム塩

9

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

10

11

12

13

14

15

16

17

Pamukcu ら (1977) の報告によれば、40 日齢のラット (性別不明 : 各群 20 匹) に、塩化カルシウム (0、2% : 0、2,000 mg/kg 体重/日⁷ : カルシウムとして 0、721 mg/kg 体重/日) を 12 か月間混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率、体重、摂餌量、病理学的組織学的検査 (脳、心臓、肝臓、脾臓、尿路、消化管)、発がん性 (消化管と膀胱) において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている (参照 4 6) 【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

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

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

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 (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⁸) 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 1 8、4 7) 【酢酸カルシウム文献 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 (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~~ するを行う試験が実施されている。その結果、投与 ~~後 28 日~~ 後のうちまでに、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 1 8、4 8) 【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 C₁₂H₂₂CaO₁₄: MW=430.37 (一水和物) として計算

⑧	1.8 (720)	0.9 (360)
⑨	2.7 (1,080)	0.9 (360)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

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 (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⁷⁾ 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認めら観察されたとされている。体重について、4%カルシウム投与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上昇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及び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巣、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 18、49) 【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、本試験における死亡、腎結石及び尿細管結石、血圧上昇に係る 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⁷⁾ 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は、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、カルシウム及び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巣を除く全ての器官におけるカルシウムと亜鉛の濃度、精巣の鉄含有量、腎臓のカルシウム及びマグネシウム含有量の変化が認められたとされている (参照 50)

【追加 16】。本専門調査会としては、2.5%カルシウム投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的有意な所見ではないと考え、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。

1
2 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

3 EFSA (2011) の報告における引用によれば、Puerro Vicente ら (1993)
4 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
5 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
6 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
7 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。
8 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
9 されている。Puerro Vicente らは、4、8%投与群で認められた体重増加
10 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
11 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 1)【追加 1】。
12 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
13 価はしなかった。

14
15 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
16 与毒性試験

17 EFSA (2011) の報告でも引用されている Takasugi ら (2005) の報
18 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
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 の減少、精巢の鉄含有量の減少、肝臓の鉄含有量の減少及び銅含有量の
26 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
27 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、
28 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
29 れらのミネラルの影響はなかったとされている (参照 2 1、5 1)【追加
30 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
31 から、NOAEL を評価することはできないと判断した。

32
33 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
34 日間反復投与毒性試験

35 EFSA (2007) の報告における引用によれば、~~Rostles—Hoitinga ら~~
36 ~~(1989、1991、1992)~~ は、SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に、表 3 の
37 ように群設定し、91 日間投与する試験を実施している。その結果、体重、
38 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

1 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
 2 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。**EFSA**
 3 **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
 4 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、
 5 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、
 6 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
 7 体重/日）と比較した場合、④、⑤群（～500 mg/kg 体重/日）で重症度
 8 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
 9 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
 10 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
 11 れ、腎尿細管上皮の鉍質化を起こしやすい種として知られていることか
 12 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
 13 5 2）【追加 18】。本専門調査会としては、原書が確認できないことから
 14 NOAEL の評価はしなかった。 本試験で認められた腎の石灰化について
 15 は、発生率に統計学的な有意差が認められなかったことから、本試験の
 16 NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。
 17

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

18
 19 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

20 上述の EFSA (2007) の報告における引用によれば、上述の試験と同
 21 様に表 3 のように群設定を行い、ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に投与
 22 する試験が実施されている。その結果、いずれのグループにも、ラット
 23 の試験で確認された腎臓における所見を含め、投与に関連した影響は確
 24 認されなかったとされている (参照 5 2) 【追加 18】。本専門調査会とし
 25 ては、原書が確認できないことから NOAEL の評価はしなかった。 本試
 26 験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。
 27

28 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

29 EFSA (2011) の報告でも引用されている Penman ら (2000) の報告
 30 によれば、21 日齢の C57/Bl/6 マウス (雄各群 10 匹) に炭酸カルシウム

1 (0.5% (対照群)、1% : カルシウムとして 750、1,500 mg/kg 体重/日)
2 を 12 週間投与する試験が実施されている。その結果、投与に関連した
3 変化は認められなかったとされている (参照 2 1、5 3) 【追加 18、19】。
4 本専門調査会としては、本試験は適切な対照群が設定されていないこと
5 から、NOAEL を評価することはできないと判断した。
6

7 ② 酢酸及び酢酸塩

8 a. ラットを用いた酢酸 4 ヶ月飲水投与毒性試験

9 FASEB (1977) の報告における引用によれば、Sollomann (1921)
10 は、ラットに酢酸 (最高用量 0.5% : 390 mg/kg 体重/日) を 2~4 か月飲
11 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て、
12 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/日)
13 の群では認められなかったとされている。(参照 3 3) 【酢酸カルシウ
14 ム文献 18】本専門調査会としては、本試験の NOAEL は 195 mg/kg 体
15 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
16 なかった。
17

18 b. ラットを用いた酢酸塩投与毒性試験

19 FASEB (1977) の報告における引用によれば、McAtee ら (1968)
20 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
21 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
22 の有意な影響は認められなかったとされている。(参照 3 3) 【酢酸カ
23 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
24 あることから、NOAEL を評価することはできないと判断した。
25

26 c. ラットを用いた酢酸 30 日間投与毒性試験

27 FASEB (1977) の報告における引用によれば、Mori (1952) は、ラ
28 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
29 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
30 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)
31 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、
32 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
33 照 3 3) 【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
34 用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと
35 判断した。
36

37 ③ 反復投与毒性のまとめ

1 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
2 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
3 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
4 においてもその最高用量をNOAELと評価した。以上より、本専門調査会と
5 しては、カルシウム塩のNOAELを、各試験の最高用量である「(3)①e. ラ
6 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)」
7 の結果より、カルシウムとして2,500 mg/kg体重/日と評価した。ただし、「(3)
8 ①d. 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 (Bogdenら
9 (1991))」における炭酸カルシウムの真のNOAELがカルシウムとして200
10 ～4,000 mg/kg体重/日の間にあるものと考えられたことから、カルシウム塩
11 の真のNOAELは、2,500～4,000 mg/kg体重/日の間にあるものと考えられる。

12
13 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
14 価はできなかつたが、上述のJECFA (1974)の報告に基づき、酢酸カルシ
15 ウム由来の酢酸は、体内の生理的な代謝経路に入ることを考慮して、毒性を
16 無視することができると考えられる。

17 18 (4) 発がん性

19 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
20 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
21 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
22 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、
23 酸化カルシウム当初要請資料本体】

24
25 Cohenら (1991) の報告によれば、5週齢のF344 ラット (各群雄40匹) に
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 54) 【追加20】

32
33 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) の
34 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、右
35 頬袋の壁と基底部に連続5日間/週、平均81週間投与する実験が実施されて
36 いる。その結果、一般状態について、全投与群のうち26匹で頬袋にカルシ
37 ウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖が認められたとさ
38 れている。また、26匹のうち3匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に

1 進行したとされている。Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えな
2 いとしている。(参照 5 5)【酢酸カルシウム文献 22 (酸化カルシウム文献
3 24)】

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

表 4 Dunham ら (1966) の試験における群設定

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

(5) 生殖発生毒性

① 酸化カルシウム

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

Litton Bionetics (1974) の報告によれば、CD-1 マウス (雌各群 17~20
匹) に酸化カルシウム (4.4、20.4、94.8、440 mg/kg 体重/日 : カルシウム
として 3.1、14.6、67.8、314.5 mg/kg 体重/日)、また、Wistar ラット
(雌各群 19~20 匹) に酸化カルシウム (6.8、31.5、146.5、680 mg/kg
体重/日 : カルシウムとして 4.9、22.5、104.7、486 mg/kg 体重/日) を、
いずれも妊娠 6~15 日に連続 10 日間強制経口投与し、マウスでは妊娠 17
日に、ラットでは妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。その
結果、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、黄体数、着床数、吸収胚・死
亡胎児数、胎児の性比、生存数及び体重、胎児の形態異常の発現率につ
いて被験物質の投与に関連する影響は認められなかったとされている (参
照 5 6)【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 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開する試験、
Wistar ラット (雌各群 22~25 匹) に塩化カルシウム (1.76、8.18、38.0、

1 176 mg/kg 体重/日：カルシウムとして 0.64、2.95、13.7、63.6 mg/kg 体
2 重/日) を妊娠 6～15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王
3 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
4 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、
5 12.9、61.0 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～18 日に連続 13 日間強制経口投与し、
6 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
7 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
8 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
9 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
10 関連した変化は認められなかったとされている (参照 5 7) 【酢酸カルシウ
11 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
12 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
13 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
14 最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日と評価した。

15
16 (炭酸カルシウム)

17 Shackelford ら (1993) の報告によれば、SD ラット (雌各群 69 匹) に
18 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、1.00、
19 1.25% ; 250、375、500、625 mg/kg 体重/日)⁹を 6 週間混餌投与した雌
20 ラット (各群 15 匹) を無作為に選別してと殺し、それ以外について雌雄 2
21 対 1 の交配を行い (交配期間は不明)、妊娠ラット (各群 44～48 匹) に
22 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実施さ
23 れている。その結果、親動物について、妊娠ラットの 375mg/kg 体重/日及
24 び 500 mg/kg 体重/日投与群並びに非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与
25 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ともに
26 500 mg/kg 体重/日投与群及び 625 mg/kg 体重/日投与群において、6 週間
27 の平均摂餌量の増加が認められたとされている。また、体重に被験物質投
28 与に関連した影響は認められなかったとされている。625 mg/kg 体重/日投
29 与群の着床率、375 mg/kg 体重/日と 625 mg/kg 体重/日投与群の胎児生存
30 数の増加が認められたとされている。Shackelford らは、用量依存性が認
31 められないことから、被験物質投与による影響ではないとしている。黄体
32 数、着床率、生存胎児数、胎児の性比、胚吸収率、一腹当たりの胚・胎児
33 死亡率、全胚吸収母体数、生存胎児の頭臀長、胎児体重については被験物
34 質の投与による影響は認められなかったとされている。催奇形性について、
35 外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や曲尾が各被験物質投
36 与群に散見され、625 mg/kg 体重/日投与群で複合奇形を有する胎児一例が

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

1 観察された。胎児の外表面、骨格・内臓異常の発現頻度に各被験物質投与群
2 と対照群との間に有意な差は認められなかったとされている。Shackelford
3 らは、試験に用いられた用量においては被験物質投与による催奇形性を含
4 めて発生毒性及びは認められなかったとしている。(参照58)【酢酸カル
5 シウム文献 23 (酸化カルシウム文献 25)】

6
7 また、Shackelford ら (1994) の報告によれば、上述の Shackelford ら
8 (1993) の報告における各群 (純度 98.62% : カルシウム濃度が 0.50 (対
9 照)、0.75、1.00、1.25% ; 250、375、500、625 mg/kg 体重/日) の非妊娠
10 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され
11 ている。その結果、非妊娠群のうち 500 mg/kg 体重/日投与群と 625 mg/kg
12 体重/日投与群で肝絶対重量の低下が認められたが、相対重量には有意な変
13 化は認められなかったとされている。非妊娠及び妊娠ラットともに 500
14 mg/kg 体重/日投与群と 625 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の増加が認めら
15 れたが、体重増加には被験物質の投与による影響は認められていないとさ
16 れている。病理組織学的所見においては、非妊娠及び妊娠ラットともに肝
17 細胞の空胞形成がしばしば認められたが、その発生頻度や程度は対照群と
18 被験物質投与群との差は認められなかったとされている。なお、背景デー
19 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
20 細管の鉍質沈着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
21 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
22 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、
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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の減少が
28 認められた減少したとされている。また、非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重
29 /日以上投与群でマグネシウムの低下及びリンの用量依存的の増加、500
30 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。
31 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
32 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、
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 625 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 ミネラル含量が変化するとしている（参照 5 9）【酢酸カルシウム文献 54
17 （酸化カルシウム文献 52）】。本専門調査会としては、血液及び各臓器で認
18 められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的有意な所見ではないと考え、
19 本試験の NOAEL を最高用量である 1.25%（625 mg/kg 体重/日）と評価
20 した。

21
22 Bogden ら(1995)の報告によれば、12 週齢の SD ラットを 3 群に分け、
23 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
24 て 0.096 g/100 g 餌：96 mg/kg 体重/日⁷⁾）、中カルシウム食（0.5%：カル
25 シウムとして 0.49 g/100 g 餌：490 mg/kg 体重/日⁷⁾）、高カルシウム食
26 （2.5%：カルシウムとして 2.34 g/100 g 餌：2,340 mg/kg 体重/日⁷⁾）を
27 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）
28 を飲水投与し（6 群、7~8 匹/群）、一週間投与したのち交配させ、妊娠期
29 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
30 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
31 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
32 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、
33 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
34 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、
35 腎臓、大腿骨の鉄の含有量の低下、胎児脳の鉄の含有量低下が認められた
36 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
37 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
38 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

1 物では体重や体長が低値であったとされている（参照 6 0）【追加 21】。本
2 専門調査会としては、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定さ
3 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。

4
5 (炭酸カルシウムと乳酸カルシウム)

6 Liebgott ら (1989) らの報告によれば、1.2%のカルシウムを含む飼料
7 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
8 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
9 水を与えた群を設定し、少なくとも妊娠 10 日前から投与を行い、交配する
10 試験が実施されている。その結果、母動物の体重、交尾率、吸収胚数、胎
11 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
12 ている。被験物質投与群で胎児体重の低下、胎児血清カルシウム濃度の増
13 加が認められたが、胎児の肉眼的異常は確認されなかったとされている。
14 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
15 化遅延がみられ、前肢趾節骨、中手骨には被験物質の投与の影響は認めら
16 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
17 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験物質投与に
18 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
19 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
20 起こすとしている (参照 6 1) 【酢酸カルシウム文献 29 (酸化カルシウム
21 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
22 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
23 いと判断した。

24
25 SCF (2003) の報告でも引用されている Richards&Greig (1952) の報
26 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
27 ウムとして 0.34%、0.54%、0.73%、1.11% : 510、810、1,095、1,650 mg/kg
28 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する
29 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
30 で生存児数及び児総重量の減少、児死亡率の増加が認められたとされてい
31 る。また、児動物に肝臓の蒼白斑点、心肥大及び胸腺の縮小が認められ、
32 心臓重量の増加とヘモグロビン濃度の減少が認められたとされている。(参
33 照 1 8、6 2) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加
34 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
35 のであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

36
37 SCF (2003) の報告でも引用されている Lai ら (1984) の報告によれば、
38 SD ラット (雌各群 5~7 匹、妊娠群及び非妊娠群) にカルシウム除去食

1 (0.01%カルシウム食：10 mg/kg 体重/日⁷⁾、標準食¹⁰ (0.6%カルシウム
2 食：600 mg/kg 体重/日⁷⁾、高カルシウム食 (標準食に炭酸カルシウムを
3 添加した 1.0%カルシウム食：1,000 mg/kg 体重/日⁷⁾ を混餌投与し、22
4 日後にと殺する試験が実施されている。その結果、妊娠群のうち 1,000
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 体重/日投与群で胎児のカルシウム含有量の増加、1,000 mg/kg 体重/日投
11 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
12 取レベルは妊娠動物に影響を与えるとしている。(参照 18、63)【酢酸
13 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
14 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を用いて
15 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。

16
17 SCF (2003) の報告でも引用されている Corbellini ら (1991) の報告
18 によると、Rambouillet-Columbia 羊に炭酸カルシウム (カルシウムとし
19 て 0.59 (対照群：雌 6 匹)、1.5% (雌 6 匹)：236、600 mg/kg 体重/日
20 ⁷⁾を妊娠 50 日から 133~135 日まで混餌投与する試験が実施されている。
21 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
22 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
23 ノール [24,25(OH)₂D] 濃度の増加、ヒドロキシプロリン、1,25—ヒドロ
24 キシコレカルシフェノール [1,25(OH)₂D] 濃度の減少が認められたとし
25 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
26 24,25(OH)₂D の血漿濃度、甲状腺 (カルシトニン産生細胞) C 細胞の増加
27 が認められ、軟骨形成不全が観察されたとしている。Corbellini らは、妊
28 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
29 している。(参照 18、64)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム
30 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
31 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
32 ることはできないと判断した。

34 (6) ヒトにおける知見

35 ① ミルクアルカリ症候群¹¹

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

¹¹ ミルクアルカリ症候群は、「南山堂 医学大辞典」によれば、「大量の牛乳と炭酸カルシウムを含

1 a. 症例報告

2 SCF (2003) の報告によれば、炭酸カルシウムをサプリメント (カル
3 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
4 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
5 した例が複数報告されている。(参照 1 8) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸
6 化カルシウム文献 10)】

7
8 Food and Nutrition Board (FNB) (1997) の報告によれば、ミルク
9 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
10 をカルシウム摂取量の LOAEL に採用するとしており、Kapsner ら
11 (1986) の報告に基づき 4.8g/人/日とされている。(参照 6 5、6 6) 【追
12 加 24、酢酸カルシウム文献 69 (酸化カルシウム文献 35)】

13
14 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	1.7 ^c	13 か月 (52 週)	報告なし

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○)

(1996)		間)	
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	

1 ^a 腎疾患を有する症例は含まれていない。

2 ^b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

3 ^c サプリメントのみからのカルシウム摂取量

4 ^d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

5
6 SCF(2003)及びFNB(1997)の報告でも引用されているLinら(1996)
7 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
8 て約1,500 mg/日)とカルシトリオール(1,25(OH)₂D₃、0.25 µg×2回/
9 日)を1ヵ月間摂取し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例1例(70
10 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
11 症例が引用されている(表5)が、本症例が最も低いカルシウムの摂取
12 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18、65、
13 67)【酢酸カルシウム文献13(酸化カルシウム文献10)、追加24、25】

14
15 Carrollら(1983)の報告によれば、十二指腸潰瘍に罹患しており、
16 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
17 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
18 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
19 例(50歳白人男性)が報告されている。Whiting & Wood(1997)は、
20 本症例のカルシウム摂取量を2.8 g/日と推定している。日本人の食事摂
21 取基準(2010年版)は、我が国におけるカルシウム摂取量のLOAEL
22 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
23 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
24 いる。(参照23、68、69、70、71、72、73、74、75)【追
25 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
26 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
27 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)、
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
29 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

1 文献 36)】

2
3 Medarov (2009) の報告によれば、PubMed を用いて検索されたミルク
4 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、
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 いる Muldowney & Mazbar (1996) の報告によれば、骨粗鬆症を予防
13 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
14 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
15 候群を発症した一症例（35 歳女性）が報告されている。（参照 7 6、7 7）
16 【酢酸カルシウム文献 36（酸化カルシウム文献 62）、追加 26】

17 18 ② 腎結石

19 SCF (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
20 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
21 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
22 とはできなかつたとされている。（参照 1 8）【酢酸カルシウム文献 13（酸
23 化カルシウム文献 10）】

24 25 a. 介入研究

26 SCF (2003) 及び FNB (1997) の報告でも引用されている Burtis ら
27 (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
28 性 78%、14～74 歳（中央値 42 歳）、うち 124 例が高カルシウム尿症に
29 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
30 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
31 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
32 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
33 がカルシウム尿症¹²の NOAEL となると推定している。これらは腎結石
34 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、
35 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

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

1 性で 1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症¹³発生の NOAEL とな
2 ると推定している。(参照 18、65、78)【酢酸カルシウム文献 13
3 (酸化カルシウム文献 10)、追加 24、27】

4
5 FNB (1997) 及び NIH (2011) の報告でも引用されている Jackson
6 ら (2006) の報告によれば、閉経後女性 36,282 例 (50~79 歳) に炭酸
7 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)
8 又はプラセボを 7 年間投与する介入研究が実施されている。その結果、
9 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
10 381 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
11 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
12 (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
13 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
14 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危険
15 度は、後部骨折で 0.88 (95%CI=0.72~1.08)、clinical (解剖学的な意
16 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
17 (95%CI=0.74~1.10)、総骨折で 0.96 (95%CI=0.91~1.02) とされて
18 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
19 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
20 認められるとしている。なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見を 50
21 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。(参照 65、79、80)

22 【追加 24、28、29】

23 24 b. コホート研究

25 SCF (2003) の報告でも引用されている Kruse ら (1984) 及び Moore
26 ら (1978) の報告によれば、子供 1,013 例 (6~17.9 歳 : 女子 529 例、
27 男子 484 例) 及び子供 273 例 (女子 130 例、男子 143 例) について食
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 る毒性所見と判断しないこととしている。(参照 18、81、82)【酢
34 酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、追加 30、31】

35
36 SCF (2003) 及び NIH (2011) の報告でも引用されている Curhan

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

1 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
2 ~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、
3 505 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
4 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
5 と比較した場合、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43~0.73)、
6 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
7 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
8 (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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 る。(参照 18、79、83)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム
15 文献 10)、追加 28、32】

16
17 SCF (2003) 及び NIH (2011) の報告でも引用されている Curhan
18 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
19 ~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、
20 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
21 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
22 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
23 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~0.83) であり、食事性カルシウム
24 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、
25 年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、カルシウムサプレメ
26 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
27 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
28 (95%CI=0.79~2.00) であったとされている。Curhan らは、食事性カ
29 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
30 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
31 いる。(参照 18、79、84)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウ
32 ム文献 10)、追加 28、32】

33 34 c. 症例対照研究

35 米国国立衛生研究所 (NIH) (2011) の報告の引用によれば、Hall ら
36 (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
37 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
38 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

1 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
2 おける腎結石のリスク因子に含まれるとしている。(参照79)【追加28】

3 4 ③ 前立腺癌

5 a. コホート研究

6 世界がん研究基金、米国がん研究協会(WCRF/AICR)(2007)の報
7 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
8 スが実施されている。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌の
9 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
10 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
11 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
12 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
13 細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。(参照85)【追加34】

14
15 NIH(2010)の報告でも引用されているStraub(2007)らのレビュー
16 によれば、進行性及び致死性の前立腺癌のリスクは、食物及びサプ
17 リメント由来のカルシウムの摂取量が1,500~1,999 mg/日の群で増加が
18 認められ、2,000 mg/日以上群で最も顕著に増加が認められるとされて
19 いる。また、500~749 mg/日の群では最もリスクが低下するとされてい
20 る。カルシウムサプリメントの推奨摂取量(成人で1,000~1,300 mg/日)
21 を摂取した場合のその他の健康影響との関連については不明とされてい
22 る。(参照86、87)【追加35、36】

23
24 NIH(2011)の報告でも引用されているGiovannucciら(1998)の
25 報告によれば、癌の既往歴のない男性47,781例(40~75歳)について
26 コホート研究が実施されている。その結果、1,369例がnon-stage A1、
27 423例が進行性の前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危
28 険度は、総カルシウム摂取量(食事とサプリメント)500 mg/日未満の
29 群と比較した場合、2,000 mg/日以上群の進行性の前立腺癌で2.97
30 (95%CI=1.61~5.50)、致死性の前立腺癌では4.57(95%CI=1.88~
31 11.1)であったとされている。(参照79、88)【追加28、37】

32
33 NIH(2010、2011)の報告及びでも引用されているSchuumanら
34 (1999)の報告によれば、オランダの男性58,279例(55~69歳)につ
35 いて6.3年間のコホート研究が実施されている。その結果、642例が前
36 立腺癌に罹患したとされている。年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階
37 級について調整を行ったところ、前立腺癌のリスクについて、新鮮な肉、
38 魚、チーズ及び卵の摂取量との関連は認められなかったが、塩漬け肉及

1 び乳製品の摂取量とは正の相関が認められたとされている。カルシウム
2 又はタンパク質の摂取量と前立腺癌のリスクとは相関は認められなかつ
3 たとされている。Schuuman らは、乳製品の摂取量と進行性前立腺癌の
4 リスクの上昇に強い関連は認められなかったとしている。(参照 7 9、8
5 6、8 9) 【追加 28、35、38】

6
7 NIH (2011) の報告における引用によれば、Chan ら (2000) は、フ
8 イ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
9 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、
10 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
11 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
12 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 7
13 9) 【追加 28】

14
15 NIH (2011) の報告でも引用されている Chan ら (2001) の報告によ
16 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
17 されている。その結果、1,012 各例が前立腺癌に罹患したとされている。
18 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
19 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
20 の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71)
21 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
22 た場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされている。
23 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
24 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
25 る。(参照 7 9、9 0) 【追加 28、39】

26
27 NIH (2010、2011) 及びの報告でも引用されている Rodrigue ら (2003)
28 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
29 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
30 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
31 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
32 ~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
33 合、2,000 mg/日以上で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であり、それ以下
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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

1 以上の群で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であったとされている。Rodrigue ら
2 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
3 るとしている。(参照 7 9、8 6、9 1) 【追加 28、35、40】

4
5 NIH (2011) の報告でも引用されている Gao ら (2005) の報告によ
6 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
7 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~
8 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
9 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
10 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
11 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、
12 228~802 mg/日から 1,329~2,250 mg/日であったとされている。前立
13 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、
14 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
15 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
16 ~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
17 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
18 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
19 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
20 (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
21 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。
22 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
23 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
24 されたとしている。(参照 7 9、9 2) 【追加 28、41】

25
26 NIH (2011) の報告でも引用されている Tseng ら (2005) の報告に
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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/
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 照 7 9、9 3) 【追加 28、42】

1
2 NIH (2011) の報告でも引用されている Kesse ら (2006) の報告に
3 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。
4 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
5 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、
6 1,081mg/日以上群では 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品を
7 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
8 (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
9 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
10 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。
11 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
12 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
13 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
14 クも上昇することから、他の因子の関連も疑われるとしている。(参照 7
15 9、94) 【追加 28、43】

16
17 NIH (2010) の報告でも引用されている Giovannucci ら (2006) の
18 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
19 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
20 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
21 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~
22 749 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
23 た場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~3.01)、2,000
24 mg/日以上群で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であったとされている。
25 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
26 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
27 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
28 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
29 mg/日以上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
30 (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)
31 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であったとされている。
32 Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性
33 や致死性の癌のリスクと相関があるとされている。(参照 86、95) 【追
34 加 35、酢酸カルシウム文献 38 (酸化カルシウム文献 64)】

35
36 NIH (2010 及び、2011) の報告でも引用されている Mitrou ら (2007)
37 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
38 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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、
8 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
9 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 7
10 9、86、96) 【追加 28、35、44】

11
12 NIH (2010) の報告でも引用されている Kurahashi ら (2008) の報
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 認められたとされている。Kurahashi らは、WCRF/ AICR (2007) の
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 ルシウムの摂取量よりも飽和脂肪酸の摂取量との関連が強いようにみえ
28 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
29 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、
30 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。
31 (参照 85、86、97) 【追加 34、35、酢酸カルシウム文献 39 (酸化
32 カルシウム文献 65)】

33 34 b. 症例対照研究

35 NIH (2011) の報告の引用によれば、Vlajinac ら (1997) は、セル
36 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
37 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
38 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

1 | 合、摂取群で 0.37 (95%~~信頼区間~~—(CI) =0.14~0.99) であったとされ
2 | ている。(参照 7 9) 【追加 28】
3 |

4 | NIH (2011) の報告における引用によれば、Chan ら (1998) は、ス
5 | 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
6 | 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
7 | 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
8 | 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
9 | 合、1,183 mg/日の群で 1.91 (95%CI=1.23~2.97)、致死性の前立腺癌
10 | に限ると 2.64 (95%CI=1.24~5.61) であったとされている。Chan ら
11 | 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
12 | 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
13 | 照 7 9) 【追加 28】
14 |

15 | NIH (2011) の報告でも引用されている Kristal ら (1999) の報告に
16 | 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
17 | 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、
18 | 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
19 | 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
20 | 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
21 | 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
22 | 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
23 | 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、
24 | 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。
25 | (参照 7 9、9 8) 【追加 28、45】
26 |

27 | ④ **心血管循環器**疾患

28 | a. 介入研究

29 | NIH (2010、2011) の報告でも引用されている Hsia ら (2007) の報
30 | 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
31 | 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/
32 | 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
33 | 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
34 | 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~~**危険**
35 | **度**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
36 | 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
37 | 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
38 | 脳卒中で死亡したとされている。相対~~危険率~~**危険度**は同様の群間比較で

1 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
2 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
3 る女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14
4 for interaction) のリスク増加は認められなかったとされている。Hsia
5 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
6 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
7 照 79、86、99) 【追加 28、35、46】

8
9 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている Bolland ら
10 (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
11 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
12 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
13 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
14 (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
15 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回 (相対危険度 1.66 (95%CI=1.15~
16 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
17 21 例で 24 回、対照群 10 例で 10 回 (相対危険度 2.12 (95%CI=1.01~
18 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
19 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
20 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
21 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
22 ~2.57)、脳卒中で 1.37 (95%CI=0.83~2.28)、複合型 (心筋梗塞、脳
23 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。
24 また、それぞれのリスク比は 1.67 (95%CI=0.98~2.87)、1.45
25 (95%CI=0.88-2.49)、1.43 (95%CI=1.01~2.04) であったとされてい
26 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
27 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
28 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、
29 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
30 ている。(参照 23、100) 【追加 7、酢酸カルシウム文献 35 (酸化カ
31 ルシウム文献 54)】

32
33 NIH (2010) の報告でも引用されている LaCroix ら (2009) の報告
34 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)
35 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
36 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
37 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
38 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

1 | **率危険度**について、疾患毎に分類すると、脳卒中で 0.57 (95%CI=0.30
2 | ~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
3 | 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
4 | と、70 歳以下の 29,942 **各例**で 0.89 (95%CI=0.79~1.01) であり、70
5 | 歳以上の高齢者 6,340 **例各**では 0.95 (95%CI=0.80~1.12) であったと
6 | 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
7 | 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
8 | 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
9 | る。(参照 8 6、1 0 1) 【追加 35、47】

10 |
11 | NIH (2011) 及び EFSA (2011) の報告でも引用されている Bolland
12 | ら (2010) の報告によれば、100 例以上 (平均年齢 40 歳以上) にカル
13 | 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
14 | 複数の臨床試験 (1966~2010) をまとめ、合計約 12,000 例を基にした
15 | 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、
16 | 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
17 | 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
18 | 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
19 | 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
20 | ~1.50)、複合型で 1.18 (95%CI=1.00~1.39)、死亡で 1.09 (95%CI=0.96
21 | ~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
22 | 年) において、296 例 (対照群では 130 **各例**、カルシウム投与群では 166
23 | **例各**) 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
24 | 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~
25 | 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
26 | 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
27 | 心筋梗塞のリスクを約 30%増大させるとしている。(参照 2 1、7 9、
28 | 1 0 2) 【追加 1、28、48】

29 |
30 | NIH (2011) の報告及び及び EFSA (2011) の報告でも引用されてい
31 | る Bolland ら (2011) の報告によれば、**Bolland 筆者**らの 2010 年の報
32 | 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
33 | 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
34 | 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
35 | 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
36 | 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
37 | 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
38 | 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

1 塞で 1.22 (95%CI=1.00~1.50)、脳卒中で 1.17 (95%CI=0.95~1.44)、
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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、
7 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
8 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
9 卒中で 1.20, (95%CI=1.00~1.43)、心筋梗塞と脳卒中で 1.16
10 (95%CI=1.02~1.32) であったとされている。24,869 各例の女性につ
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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。
16 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
17 NNT (the number needed to treat) は心筋梗塞で 240、脳卒中で 283、
18 複合型で 178、骨折で 302 であったとされている。28,072 各例の女性に
19 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、
20 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
21 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
22 と脳卒中で 1.15 (95%CI=1.03~1.27) であったとされている。Bolland
23 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
24 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
25 (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。
26 (参照 21、79、103) 【追加 1、28、酢酸カルシウム文献 56 (酸
27 化カルシウム文献 66)】

28
29 EFSA (2011) の報告でも引用されている Lewis ら (2011) の報告に
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 (95%CI=0.690~1.275) であり、9.5 年目で 0.919 (95%信頼 CI=0.737
36 ~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
37 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
38 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

1 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
2 ではないとしている。(参照 2 1、 1 0 4)【追加 1、 49】

3 4 b. コホート研究

5 NIH (2011) の報告でも引用されている Bostick ら (1999) の報告に
6 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
7 ~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。
8 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
9 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、
10 1,425 mg/日以上で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメント
11 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
12 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
13 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)
14 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
15 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
16 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
17 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)
18 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であったとされている。Bostick らは、
19 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
20 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 7 9、
21 1 0 5)【追加 28、 50】

22
23 NIH (2010) の報告でも引用されている Umesawa ら (2006) の報
24 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
25 110,792 例 (40~79 歳 : 男性 46,465 例、女性 64,327 例) について平均
26 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
27 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
28 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
29 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、
30 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つ
31 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、
32 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、
33 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
34 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、
35 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、
36 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、
37 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
38 ~0.91、0.28~0.94)、虚血性脳卒中の男性で 0.53、女性で 0.50

1 (95%CI=0.29~0.99,0.27~0.95)であったとされている。Umesawa ら
2 によれば、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒
3 中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。(参照 8 6、1 0 6)
4 【追加 35、51】

5
6 NIH (2010) の報告でも引用されている Umesawa ら (2008) の報
7 告によれば、循環器疾患やがんの既往歴のない日本人 41,526 例 (40-59
8 歳：男性 19,947 例、女性 21,579 例) について平均 12.9 年間の追跡研
9 究が実施されている。その結果、1,321 例が脳梗塞 (虚血性 664 例、実
10 質内出血 425 例、くも膜下出血 217 例)、322 例が冠状動脈性心疾患を
11 発症したとされている。年齢、性別、BMI (body mass index)、高血圧
12 や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、ア
13 ルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取、n-3 脂肪酸の摂取、PHC
14 による調整を行った総脳卒中の相対危険度は、食事性カルシウム摂取量
15 が低用量の群を比較した場合、高用量の群で 0.70 (95%CI=0.56~0.88)
16 であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクに逆相関が認められた
17 とされている。また、総脳卒中と虚血性脳卒中の多変量危険率危険度は、
18 食事性カルシウムの摂取量が低用量の群を比較した場合、高用量の群で
19 それぞれ 0.69 (95%CI=0.56~0.85)、0.69 (95%CI=0.52~0.93) であ
20 り、乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中及び虚血性脳卒中のリス
21 クに逆相関が認められる一方、食事性のカルシウムの摂取量は、冠状動
22 脈性心疾患のリスクに相関は認められなかったとされている。なお、こ
23 の試験においては、調査対象へのアンケート項目にサプリメントカルシ
24 ウムの使用量が含まれていなかったため、その影響を評価することがで
25 きなかったとされている。国民栄養調査によれば、日本人においてサプ
26 リメントカルシウムの使用は一般的でなく、使用しているのは 3%だけ
27 であるとされている。Umesawa らは、食事性カルシウム (特に乳製品
28 (牛乳とヨーグルト) 由来のカルシウム) は、中年期の日本人において
29 脳卒中の発症を低下させることを示唆されたとしている。(参照 8 6、
30 1 0 7) 【追加 35、54】

31
32 NIH (2010) の報告でも引用されている Larsson ら (2008) の報告
33 によれば、脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性 26,556 例 (50~
34 69 歳) について 13.6 年間のコホート研究が実施されている。その結果、
35 2,702 例が脳梗塞、脳内出血 383 例が脳内出血、196 例がくも膜下出血
36 に罹患したとされている。年齢、サプリメント群、一日当たりの喫煙本
37 数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質コレス
38 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

1 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
2 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
3 ~1.26)、実質内出血で 1.20 (95%CI=0.87~1.64) も膜下出血で 1.56
4 (95%CI=0.98~2.47) であったとされている。Larsson らは、カルシ
5 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
6 かったとしている。(参照 8 6、1 0 8) 【追加 35、52】

7
8 NIH (2010) の報告でも引用されている Weng ら (2008) の報告に
9 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 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
11 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、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 険度は、カルシウムの摂取量が>592 mg/日以上以上の群と比較した場合、451
17 ~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、451 mg/日以下の群で
18 1.52 (95%CI=0.98~2.35) であったとされている。Weng らは、カル
19 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
20 いる。(参照 8 6、1 0 9) 【追加 35、53】

21
22 NIH (2011) の報告における引用によれば、Wang ら (2010) の報告
23 によれば、MEDLINE、EMBASE 及び Cochrane Central Register of
24 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
25 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
26 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
27 (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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 7 9、1 1 0) 【追加 28、55】

33 34 ⑤ ヒトにおける知見のまとめ

35 36 37 (7) 他のミネラルとの相互作用

38 SCF (2003) の報告でも引用されている Whiting&Wood (1997) の報告

1 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
2 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 1
3 8、68) 【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
4 ウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)】

5
6 ① 鉄との相互作用

7 Sokoll & Dawson-Hughes (1992) の報告によれば、閉経後女性~~(75 名~~
8 ~~例)~~に、食事性カルシウム (600 mg/日) に加え、炭酸カルシウム (カル
9 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
10 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
11 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
12 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
13 111) 【追加 56】

14
15 SCF (2003) の報告でも引用されている Whiting & Wood (1997) の
16 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
17 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
18 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、
19 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
20 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
21 カルシウム食~~がにおける~~鉄の吸収に~~及ぼすおける~~影響を調べるさらなる試
22 験が必要であるとしている。(参照 18、68) 【酢酸カルシウム文献 13
23 (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
24 63)】

25
26 SCF (2003) の報告でも引用されている Dalton ら (1997) の報告によ
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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。
33 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、
34 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。
35 (参照 18、112) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、
36 追加 58】

37
38 SCF (2003) の報告における引用によれば、Ames ら (1999) は、3~

1 | 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/
2 | 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）
3 | 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
4 | 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
5 | 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
6 | 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
7 | 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 18）【酢
8 | 酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）】
9 |

10 | SCF（2003）の報告における引用によれば、Yan ら（1996）は、カル
11 | 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
12 | 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
13 | 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
14 | 認められなかったとしている。（参照 18）【酢酸カルシウム文献 13（酸化
15 | カルシウム文献 10）】
16 |

17 | SCF（2003）の報告における引用によれば、Kalkwarf & Harrast（1998）
18 | 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/
19 | 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、
20 | 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。
21 | （参照 18）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献 10）】
22 |

23 | SCF（2003）の報告における引用によれば、Ilich-Ernst ら（1998）は、
24 | 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
25 | 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
26 | 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つ
27 | たとしている。（参照 18）【酢酸カルシウム文献 13（酸化カルシウム文献
28 | 10）】
29 |

30 | SCFの意見書（2003）でも引用されている Minihane & Fairweather-Tait
31 | （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
32 | 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/
33 | 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
34 | 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
35 | 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
36 | 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
37 | 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
38 | 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

1 る。(参照 1 8、1 1 3)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献
2 10)、追加 57】

3
4 Van de Vijver ら (1999) の報告によれば、欧州 6 か国の少女 1,080 例
5 (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
6 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、
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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。
12 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
13 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
14 認められるとしている。(参照 1 1 4)【追加 59】

15
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 認められなかったとされている。(参照 1 1 5)【追加 60】

22 23 ② 亜鉛との相互作用

24 Whiting & Wood (1997) の報告において、カルシウムと亜鉛の相互作
25 用について、以下の知見が引用され、動物実験と臨床試験の結果が比較さ
26 れている。

- 27 ・ Forbes (1960) の報告によれば、動物実験においてカルシウムの摂
28 取によりは亜鉛の吸収低下が認められるとされている。
- 29 ・ Spencer ら (1965) 及び Wood & Zheng (1990) の報告によれば、
30 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
31 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。
32 (参照 6 8、1 1 6、1 1 7、1 1 8)【酢酸カルシウム文献 37 (酸
33 化カルシウム文献 63)、追加 61、62、63】

34
35 SCF (2003) の報告における引用によれば、Spencer ら (1984) は、高
36 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
37 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
38 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、

1 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 1 8)【酢
2 酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

3
4 SCF (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) の報告によ
5 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
6 (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
7 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 1
8 8)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

9
10 SCF (2003) の報告における引用によれば、Wood & Zheng (1997) は、
11 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
12 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
13 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。
14 Wood & Zheng は、カルシウムサプリメント (600 mg) による亜鉛吸収の
15 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。
16 (参照 1 8)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

17
18 SCF (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002)
19 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
20 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。
21 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
22 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
23 いる。(参照 1 8)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

24 25 ③ マグネシウムとの相互作用

26 SCF (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) は、カルシ
27 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
28 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
29 れなかったとされている (参照 1 8)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カル
30 シウム文献 10)】

31
32 SCF (2003) の報告における引用によれば、Whiting & Wood (1997)
33 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
34 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
35 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
36 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
37 照 1 8、6 8)【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)、酢酸
38 カルシウム文献 37 (酸化カルシウム文献 63)】

1
2 SCF (2003) の報告における引用によれば、Abrams ら (1997) は、9
3 ~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/
4 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/
5 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
6 1 8) 【酢酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

7
8 SCF (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002)
9 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
10 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、
11 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 1 8)【酢
12 酸カルシウム文献 13 (酸化カルシウム文献 10)】

13 14 ④ リンとの相互作用

15 SCF (2003) の報告でも引用されている Whiting & Wood (1997) にお
16 ける引用によれば、Schiller ら (1989) は 24~32 歳の健常人(6 例)に
17 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
18 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
19 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
20 は有意なものではないとされている。(参照 1 8、6 8) 【酢酸カルシウム
21 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
22 ウム文献 63)】

23
24 FNB (1997) の報告 (米国科学アカデミー Dietary Reference Intake 評
25 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
26 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
27 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
28 する証拠はほとんどないとしている。(参照 6 5) 【追加 24】

29 30 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

31 1. 米国における摂取量

32 (1) 酢酸カルシウム

33 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
34 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/
35 日)、1982 年で 235 千ポンド (106,600 kg : 1.21 mg/人/日)、1987 年で 177
36 千ポンド (80,290 kg : 0.912 mg/人/日) とされている。また、NRC (1972)
37 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
38 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

1 か月齢)、1 mg/kg 体重 (2-65 歳) とされている。(参照 1 1 9、1 2 0)【酢
2 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)】

4 (2) 酸化カルシウム

5 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
6 は 1975 年で 122 千ポンド (55,340 kg : 0.63 mg/人/日)、1982 年で 98 千ポ
7 ンド (44,450 kg : 0.50 mg/人/日)、1987 年で 47,200 千ポンド (21,410,000
8 kg : 243.4 mg/人/日) と報告されている。また、NRC (1972) の年齢別の摂
9 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
10 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
11 体重 (2-65 歳) とされている。(参照 4 3、1 2 0)【酸化カルシウム文献 8、
12 酢酸カルシウム文献 17 (酸化カルシウム文献 16)】

13
14 FASEB (1970) の報告における引用によれば、NRC (1970) は、一日の
15 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
16 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。
17 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
18 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
19 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
20 定摂取量のうちどちらか正しい値に近いかについて決定できないとしている。
21 (参照 4 3)【酸化カルシウム文献 8】

23 (3) カルシウム塩

24 栄養素の許容上限摂取量の決め方 (2005) における引用によれば、米国医
25 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
26 年) は、14~18 歳の男性の場合、1,094 mg/日としている。(参照 1 2 1)【追
27 加 64】

28
29 NIH (2011) の報告における引用によれば、National Health and Nutrition
30 Examination Survey は、2003~2006 年の米国における食事やサプリメント
31 からのカルシウムの平均摂取量は、1 歳以上の場合、918~1,296 mg/日と
32 している。(参照 7 9)【追加 28】

34 2. 我が国における摂取量

35 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
36 るため、我が国における摂取量データはない。

37
38 マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、加

1 工食品からのカルシウムの推定一日摂取量¹⁴は、1995年度で383.9 mg/人/日、
2 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
3 1 2 2）【追加 67】。また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998～
4 1999年度で290 mg/人/日と報告されている（参照1 2 3）【酢酸カルシウム文
5 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
6 るトータルダイエツトスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は 1998
7 年で690 mg/人/日と推定される。

8
9 「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
10 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/
11 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
12 て3 mg/人/日、強化食品として3 mg/人/日とされている。（参照1 2 4）【酢酸
13 カルシウム文献 53（酸化カルシウム文献 43）】

14
15 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
16 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
17 のように推計している。

18 19 (1) 栄養強化剤として

20 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、指定添加
21 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
22 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、
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 の推計には含めない。

29
30 「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
31 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
32 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
33 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
34 られる（表6）（参照1 2 5）【酢酸カルシウム文献 44（酸化カルシウム文
35 献 40）】。

¹⁴ 塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、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

1
2 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
3 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
4 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/
5 人/日と考えられる（表 7）（参照 1 2 6、1 2 7）【酢酸カルシウム文献 52
6 （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
7 61）】。

8
9 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
10 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
11 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。
12

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

14
15 (2) 製造用剤として

16 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
17 では炭酸カルシウム、塩化カルシウム、硫酸カルシウム及び水酸化カルシウ

1 ムがあり、既存添加物では焼成カルシウム類及び生石灰がある。炭酸カルシ
2 ユウムについては、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
3 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。

4
5 「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
6 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
7 として 30.55 mg/人/日と考えられる。(表 8) (参照 1 2 8) 【酢酸カルシウ
8 ム文献 44 (酸化カルシウム文献 40)】

9
10 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
11 シウムであるものの年間国内総使用量は 232.0 t であり、仮に 100%がリン
12 酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたすると、一日摂取量はカ
13 ルシウムとして 1.92 mg/人/日と考えられる。主成分が酸化カルシウムであ
14 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
15 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
16 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
17 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 2 9、
18 1 3 0) 【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
19 ム文献 62 (酸化カルシウム文献 61)】。

20
21 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
22 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
23 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
24 シウムの平均摂取量は、3.40 mg/人/日と考えられる。

25
26 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、
27 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
28 推定摂取量は、カルシウムとして 39.27 mg/人/日程度と考えられる。

29
30 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
31 ム」を併せた一日摂取量を、強化剤として 72.10 mg/人/日、製造用剤として
32 39.27 mg/人/日の合計で 111.37 mg/人/日 (カルシウムとして) と推定してい
33 る。(参照 1 3 1) 【補足資料本体】

34
**表 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	10.51
水酸化カルシウム	2.05	1.11
硫酸カルシウム	81.33	18.93
合計値	-	30.55

1

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	

2

3 IV. 国際機関等における評価

4 1. JECFA における評価

5 (1) 酢酸カルシウム

6 1965年の第9回会合において、JECFAは、酢酸の安全性について評価し、
7 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
8 ないとしている。（参照132）【酢酸カルシウム文献41（酸化カルシウム文
9 献2）】

10

11 1973年の第17回会合において、JECFAは、添加物「酢酸カルシウム」
12 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」
13 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
14 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
15 「not limited（限定しない）」と評価されている。（参照133）【酢酸カル
16 シウム文献2】

17

18 (2) 酸化カルシウム

19 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
20 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
21 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
22 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、
23 ADIを「not limited」としている¹⁵（参照132、134）【酢酸カルシウ
24 ム文献41（酸化カルシウム文献2）、酸化カルシウム文献3】

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

1
2 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
3 塩のADIを「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not specified」
4 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
5 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
6 学的に適切な比率に保つべきとしている。(参照135)【酢酸カルシウム文
7 献61(酸化カルシウム文献19)】
8

9 2. 米国における評価

10 FASEBの報告(1975a、b)によれば、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸
11 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
12 成分であり、通常の代謝経路に取り込まれること、これらの成分が食品中に通
13 常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
14 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
15 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
16 19、43)【酢酸カルシウム文献31、酸化カルシウム文献8】
17

18 3. 欧州における評価

19 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
20 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
21 シウムなどについては、グループADIを「not specified」としている。(参照
22 136)【追加68】
23

24 4. 耐容上限摂取量(UL)等について

25 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
26 されている。
27

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
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)

28 (1) 厚生労働省における評価

29 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
30

1 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
2 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
3 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
4 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
5 がないため耐容上限量を定めていない。（参照 2 3）【追加 7】

6 7 (2) IOM/FNB における評価

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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/
14 人/日としている。（参照 6 5）【追加 24】

15
16 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
17 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
18 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
19 mg/人/日、男女（9～18 歳）について 3,000 mg/人/日、男女（19～50 歳）に
20 ついて 2,500 mg/人/日、男女（51 歳～）について 2,000 mg/人/日、妊婦（14
21 ～18 歳）について 3,000 mg/人/日、妊婦（19～50 歳）について 2,500 mg/
22 人/日、授乳婦（14～18 歳）について 3,000 mg/人/日、授乳婦（19～50 歳）
23 について 2,500 mg/人/日としている。（参照 1 3 7）【追加 69】

24 25 (3) Council for Responsible Nutrition (CRN) における評価

26 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
27 づき、カルシウムの LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価し、UL を 1500 mg/
28 人/日にしている。（参照 1 3 8）【追加 70】

29 30 (4) SCF における評価

31 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
32 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
33 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
34 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。（参照 1 8）【酢酸カルシウム文献
35 13（酸化カルシウム文献 10）】

36 37 (5) United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals (UK EVM) 38 における評価

1 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、
2 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
3 している。(参照 1 3 9) 【追加 71】
4

5 5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)

6 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」、
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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。
13

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 る。」等の評価を行っている。(参照 1 4 0、1 4 1) 【酢酸カルシウム文献 16】
20

21 IV. 食品健康影響評価

22 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手す
23 ることはできなかった。しかしながら、酢酸カルシウムは、添加物としての使用
24 時においては酢酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられ、酸化カルシ
25 ウムは、水中では水と反応して水酸化カルシウムとなり、空気中では炭酸ガスを
26 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
27 ムイオンになると考えられることから、本専門調査会としては、添加物「酢酸カ
28 ルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の安全性評価において、酢酸及びカル
29 シウム塩を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に評価を行うことは可能
30 であると判断した。
31

32 酢酸及びカルシウムの体内動態に係る知見を評価した結果、添加物「酢酸カル
33 シウム」及び添加物「酸化カルシウム」の安全性に懸念を生じさせるようなもの
34 はなかった。
35

36 本専門調査会としては、酢酸カルシウム、酸化カルシウム、カルシウム塩及び
37 酢酸の安全性試験成績を評価した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カ
38 ルシウム」については、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖
39 発生毒性の懸念はないと判断した。
40

41 本専門調査会としては、入手したヒトに係る知見及び我が国において添加物「酢

1 酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量か
2 らは、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」について、安全性上の
3 懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

4
5 以上から、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される場合、安全
6 性に懸念がないと考えられ、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシ
7 ウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。

8
9

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

- 1² 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】
- 1³ 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) .
- 1⁴ 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) .
- 1⁵ 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】
- 1⁶ 341. 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】
- 1⁷ 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)】
- 1⁸ 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)】
- 1⁹ 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】
- 2⁰ Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(4): 609-10 【追加 5】
- 2¹ 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】
- 2² WHO and FAO (ed.) : *Vitamin and mineral requirements in human*

-
- nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93 【追加 6】
- 2³ 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】
- 2⁴ 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】
- 2⁵ 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】
- 2⁶ 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)】
- 2⁷ 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】
- 2⁸ 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】
- 2⁹ 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】
- 3⁰ 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】
- 3¹ 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】
- 3² 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】
- 3³ 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】

-
- 3⁴ Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA : Mutagenic evaluation of compound FDA 73-41, calcium oxide : National Technical Information Service (NTIS) PB-245 480, April 1975 (Contract 223-74-2104) 【酸化カルシウム文献 17】
- 3⁵ 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛 : 食品添加物の変異原性試験成績 : 昭和 54 年度厚生省試験研究費による第 1 次スクリーニングデータ, 変異原性と毒性 1980 : 82-90 【酢酸カルシウム文献 47 (酸化カルシウム文献 47)】
- 3⁶ Ishidate M.Jr , Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem. Toxicol 1984; 22(8): 623-36 【酢酸カルシウム文献 50 (酸化カルシウム文献 50)】
- 3⁷ 石館基, 能美健彦, 松井道子 : 微生物を用いる変異原性試験データ。微生物を用いる変異原性試験データ集, Life-science Information Center 1991: 91-92, 99-100 【酢酸カルシウム文献 48 (酸化カルシウム文献 48)】
- 3⁸ 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛 : I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その 5) : トキシコロジ-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)】
- 3⁹ 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子 : 染色体異常試験データ。染色体異常試験データ集, 改訂 1998 年版, Life-science Information Center 1999 : 103-105 【酢酸カルシウム文献 49 (酸化カルシウム文献 49)】
- 4⁰ Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids. In WHO and FAO (ed.), WHO Food Additives Series 40, Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, 1998, IPCS INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm> 【酢酸カルシウム文献 30】
- 4¹ Smyth,H.F., Carpenter,C.P., Weil,C.S., Pozzani,U.C., Striegel,J.A., Nycum,J.S: Range-Finding Toxicity Data: List VII. American Industrial Hygiene Association Journal, Vol.30(5), pp.470-476, Sep-Oct, 1969 【酢酸カルシウム文献 27】
- 4² 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】
- 4³ LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients : NTIS PB-254540, 1975 【酸化カルシウム文献 8】
- 4⁴ 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】
- 4 5 Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands: Calcium Carbonate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Health Council of the Netherlands, No. 2000/15OSH/061, 3 March 2003 【酸化カルシウム文献 57】
- 4 6 Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. Cancer 1977; 40: 2450-4 【酢酸カルシウム文献 60 (酸化カルシウム文献 58)】
- 4 7 Zawada ET Jr, TerWee JA and McClung DE: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. Hypertension. 1986; 8(11): 975-82 【追加 13】
- 4 8 Hall DD, Cromwell GL and Stahly TS: Effects of dietary calcium, phosphorus, calcium: phosphorus ratio and vitamin K on performance, bone strength and blood clotting status of pigs. J Anim Sci. 1991; 69(2): 646-55 【追加 14】
- 4 9 Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS and Chung HR: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. J Nutr. 1991 ;121(5): 718-28 【追加 15】
- 5 0 Bogden JD, Gertner SB, Christakos S, Kemp FW, Yang Z, Katz SR et al.: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. J Nutr. 1992; 122(7): 1351-60 【追加 16】
- 5 1 Takasugi S, Matsui T and Yano H: Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats. Animal Science Journal 2005; 76: 469-74 【追加 17】
- 5 2 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with food (AFC) on a request from the Commission on Calcium citrate malate as source for calcium intended for use in foods for Particular Nutritional Uses (PARNUTS) and in foods for the general population (including food supplements). The EFSA Journal 2007; 612: 1-24 【追加 18】
- 5 3 Penman ID, Liang QL, Bode J, Eastwood MA and Arends MJ: Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic epithelium. J Clin Pathol. 2000; 53(4): 302-7 【追加 19】
- 5 4 Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA et

-
- al.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res* 1991; 51: 1766-77 【追加20】
- ^{5 5} Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEM: 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)】
- ^{5 6} Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats: National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176) 【酸化カルシウム文献 18】
- ^{5 7} Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 71-78 (Apple Cider Vinegar (Acetic Acid); Table Strength 5%) in Mice, Rats and Rabbits. National Technical Information Service (NTIS) PB-234 869, January 1974 (Contract FDA 71-260) 【酢酸カルシウム文献 55】
- ^{5 8} Shackelford ME, Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ames MJ, Chi RK et al.: Foetal development in rats Fed AIN-76A diets supplemented with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1993; 31(12): 953-61【酢酸カルシウム文献 23(酸化カルシウム文献 25)】
- ^{5 9} Shackelford ME, Collins TFX, Black TN, Ames MJ, Dolan S, Sheikh NS, et al.: Mineral interactions in rats fed AIN-76A diets with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1994; 32(3): 255-63 【酢酸カルシウム文献 54 (酸化カルシウム文献 52)】
- ^{6 0} Bogden JD, Kemp FW, Han S, Murphy M, Fraiman M, Czerniach D et al.: Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1995; 125: 990-1002 【追加 21】
- ^{6 1} Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33 【酢酸カルシウム文献 29 (酸化カルシウム文献 30)】
- ^{6 2} Richards MB and Greig WA: The effects of additions of calcium carbonate to the diet of breeding mice. 1. Effects on reproduction and on the heart and thymus weights of the weanlings. *Br J Nutr.* 1952; 6(3): 265-80 【追加 22】
- ^{6 3} Lai A, Kiyomi-Ito M, Komatsu K, Niiyama Y: Effects of various levels of dietary calcium during pregnancy on maternal calcium utilization and fetal growth in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1984; 30(3): 285-95 【酢酸カルシウム文献 25 (酸化カルシウム文献 11)】

-
- 6 4 Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int.* 1991; 48(1): 37-45 【追加 23】
- 6 5 IOM Food and Nutrition Boerd (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, VitaminD and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145 【追加 24】
- 6 6 Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer FB and Hoffman AR: Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1965-8 【酢酸カルシウム文献 69 (酸化カルシウム文献 35)】
- 6 7 Lin SH, Lin YF and Shieh SD: Milk-alkali syndrome in an agedd patient with osteoporosis and fractures. *Nephron* 1996; 73: 496-7 【追加 25】
- 6 8 Whiting SJ and Wood RJ: Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr Rev.* 1997; 55(1 Pt 1): 1-9 【酢酸カルシウム文献37 (酸化カルシウム文献 63)】
- 6 9 Bullimore DW and Miloszewski KJ: Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response? *Postgrad Med J.* 1987; 63(743): 789-92 【酢酸カルシウム文献64 (酸化カルシウム文献26)】
- 7 0 Campbell SB, Macfarlane DJ, Fleming SJ, Khafagi FA: Increased skeletal uptake of Tc-99m methylene diphosphonate in milk-alkali syndrome. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 207-11【酢酸カルシウム文献65 (酸化カルシウム文献27)】
- 7 1 Carroll PR and Clark OH: Milk alkali syndrome. Does it exist and can it be diff erentiated 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)】
- 7 2 Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R: Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. *Nebr Med J* 1982; 67: 128-30 【酢酸カルシウム文献 67 (酸化カルシウム文献 33)】
- 7 3 Kallmeyer JC and Funston MR: The milk-alkali syndrome. A case report. *S Afr Med J* 1983; 64: 287-8 【酢酸カルシウム文献68 (酸化カルシウム文献34)】
- 7 4 Kleinman GE, Rodriquez H, Good MC and Caudle MR: Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome) : successful treatment with hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 496-9 【酢酸カルシウム文献70 (酸化カルシウム文献36)】

-
- 7⁵ 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)】
- 7⁶ 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)】
- 7⁷ 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】
- 7⁸ 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】
- 7⁹ 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】
- 8⁰ 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】
- 8¹ 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】
- 8² 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】
- 8³ 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】
- 8⁴ 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】
- 8⁵ 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】
- 8⁶ Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009; 183: 1-420 【追加 35】

-
- ^{8 7} Straub DA: Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutr in Clin Prac.* 2007; 22: 286-96 【追加 36】
- ^{8 8} Giovannucci EL, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442-7 【追加 37】
- ^{8 9} Schuurman AG, Van den Brandt PA, Dorant E and Goldbohm RA: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999; 80: 1107-13 【追加 38】
- ^{9 0} Chan JM, Stampfer MJ, Gann PH, Gaziano JM and Giovannucci EL: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-54 【追加 39】
- ^{9 1} Rodrigue C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL et al.: Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 597-603 【追加 40】
- ^{9 2} Gao X, LaValley MP and Tucker KL: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77 【追加 41】
- ^{9 3} Tseng M, Breslow RA, Graubard BI and Ziegler RG: Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1147-54 【追加 42】
- ^{9 4} Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P et al.: Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45 【追加 43】
- ^{9 5} Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 203-10 【酢酸カルシウム文献 38 (酸化カルシウム文献 64)】
- ^{9 6} Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120: 2466-73 【追加 44】

-
- 9⁷ 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)】
- 9⁸ 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】
- 9⁹ 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】
- 10⁰ 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)】
- 10¹ 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】
- 10² 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】
- 10³ 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)】
- 10⁴ 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】
- 10⁵ 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】
- 10⁶ Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2006; 37:20-6 【追加 51】

-
- 1 0 7 Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M et al.: Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2008; 39: 2449-56 【追加 54】
- 1 0 8 Larsson S, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D and Virtamo J: Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 459-65 【追加 52】
- 1 0 9 Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake?. *Stroke* 2008; 39: 3152-58 【追加 53】
- 1 1 0 Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010; 152(5): 315-23 【追加 55】
- 1 1 1 Sokoll LJ and Dawson-Hughes B: Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(6): 1045-8 【追加 56】
- 1 1 2 Dalton MA, Sargent JD, O'Connor GT, Olmstead EM and Klein RZ: Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4): 921-6 【追加 58】
- 1 1 3 Minihane AM and Fairweather-Tait SJ: Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(1): 96-102 【追加 57】
- 1 1 4 Van de Vijver LP, Kardinaal AF, Charzewska J, Rotily M, Charles P, Maggiolini M et al.: Calcium intake is weakly but consistently negatively associated with iron status in girls and women in six European countries. *J Nutr.* 1999; 129(5): 963-8 【追加 59】
- 1 1 5 Lynch SR: The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev.* 2000; 13(2): 141-58 【追加 60】
- 1 1 6 Forbes RM: Nutritional interactions of zinc and calcium. *Fed Proc.* 1960; 19: 643-7 【追加 61】
- 1 1 7 Spencer H, Vankinscott V, Lewin I and Samachson J: Zinc-65 metabolism during low and high calcium intake in man. *J Nutr.* 1965; 86: 169-77 【追加 62】
- 1 1 8 Wood RJ and Zheng JJ: Milk consumption and zinc retention in

-
- postmenopausal women. J Nutr. 1990; 120(4): 398-403 【追加 63】
- 1 1 9 LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Certain Calcium Salts As Food Ingredients. National Technical Information Service(NTIS) PB-254-539, 1975 【酢酸カルシウム文献 31】
- 1 2 0 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration. 1987; pp. 92-3 【酢酸カルシウム文献 17 (酸化カルシウム文献 16)】
- 1 2 1 (独) 国立健康・栄養研究所 監修：栄養素の許容上限摂取量の決め方 サプリメント・食品添加物のリスクと許容量モデルに関する WHO/FAO の報告書, 産調出版株式会社, 東京, 2007; 327-8 【追加 64】
- 1 2 2 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 19 年 3 月 20 日開催）配布資料, 報告資料 1, 平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0320-7.html> 【追加 67】
- 1 2 3 食品添加物研究会編：あなたが食べている食品添加物—食品添加物 1 日摂取量の実態と傾向—, 日本食品添加物協会, 東京, 平成 13 年 1 月 1 日; 49-54 【酢酸カルシウム文献 45 (酸化カルシウム文献 41)】
- 1 2 4 厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果（抜粋）：平成 21 年国民健康・栄養調査報告：平成 23 年 10 月; 56-61 【酢酸カルシウム文献 53 (酸化カルシウム文献 43)】
- 1 2 5 日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ：産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 1 指定添加物品目（第 9 回最終報告）. 第 18 章 無機化合物（カルシウム剤）第 20 章 無機化合物（酸・アルカリ）, 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 282, 284-286, 295-296, 298, 301-303 【酢酸カルシウム文献 44 (酸化カルシウム文献 40)】
- 1 2 6 日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ：産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 2 既存添加物品目（最終報告）. 11-2 その他（強化剤）, 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 58-60 【酢酸カルシウム文献 52 (酸化カルシウム文献 42)】
- 1 2 7 「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究班：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その 2 既存添加物リスト品目（天然添加物品目）2. 強化剤. 平成 13 年度厚生科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全確保に関する研究」【酢酸カルシウム文献 62 (酸化カルシウム文献

61)】

- 1 2 8 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）】
- 1 2 9 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 0 「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 1 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 3 2 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 3 3 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 3 4 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】
- 1 3 5 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 3 6 Commission of the European Communities: food-science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions (Opinion expressed on 18 May 1990) 【追加 68】
- 1 3 7 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 3 8 Council for Responsible Nutrition (CRN): Multivitamins and other dietary supplements for better health, May 15, 2006; 1-34 【追加 70】
- 1 3 9 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273 【追加 71】
- 1 4 0 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 1 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】