

炭酸カルシウム規格基準改正要請書

2016年3月

白石カルシウム株式会社

目次

I. 評価対象添加物の概要

1. 名称及び用途
2. 起源又は発見の経緯
3. 国内及び諸外国における使用状況
4. 物理化学的性質
5. 成分規格
6. 食品中の食品添加物分析法
7. 製造方法

II. 有効性に係る知見

1. 食品添加物としての有効性

III. 安全性に係る知見

1. 諸外国等での評価状況
2. 体内動態試験
3. 毒性
 - (1) 遺伝毒性
 - (2) 急性毒性
 - (3) 反復投与毒性
 - (4) 発がん性
 - (5) 生殖発生毒性
4. ヒトにおける知見

IV. 使用基準

1. 使用基準
2. 使用基準案の根拠

V. 一日摂取量の推計

1. 一日摂取量の推計
2. 耐容上限摂取量 (UL) 等について
3. 一日推定摂取量についてのまとめ

VI. 引用文献

I. 評価対象添加物の概要

1. 名称及び用途

(1) 名称

和名 炭酸カルシウム

英名 Calcium Carbonate

(2) 構造式又は示性式及び分子量

CaCO₃ 分子量：100.09

(3) 用途

栄養強化剤、製造用剤（イーストフード、ガムベース、膨脹剤等）（参照 1、2）

(4) CAS No. 等（CAS No、INS、CFR）

CAS No. 471-34-1（参照 1）

INS 170 i（参照 1）

CFR 184.1191（参照 3）

2. 起源又は発見の経緯

石灰石などとして昔から知られていたが、1775年 Black が組成を決定した。

日本では、昭和 32 年 7 月 31 日に食品添加物として指定され、パン、みそ、菓子、なっとうなどのカルシウム強化剤として、用いられる。その他、イーストフード、ガムベース、膨脹剤、醸造用水の硬度剤、酒の脱酸剤、あめの中和剤、菜類漬物などに食塩に混ぜて使用される等、製造用剤として使用される。（参照 1、2）

3. 国内及び諸外国における使用状況

(1) 日本

添加物として指定されている。

使用基準が設定されており、使用量については、「カルシウムとして、チューインガムにあっては 10% 以下、その他の食品にあっては 1.0% 以下でなければならない」と規定されている。（参照 4、5）

(2) コーデックス委員会

炭酸カルシウムは、JECFA において「ADI を限定しない」と評価されていることから、GSFA（食品添加物に関するコーデックス一般規格）の表 3 に pH 調整剤、アンチケーキング剤、安定剤等として掲載されており、表 3 の付表に掲載された食品分類を除き、適正製造規範（GMP⁽¹⁾）での使用が認められている。表 3 の付表に掲載された食品のうち、現時点では、「乾燥ホエイ及びホエイチーズを除くホエイ製品」（食品分類 01.8.2）に対し 10,000 mg/kg、「食塩」（食品分類 12.1.1）等について GMP という最大濃度が定められている。（参照 6）

(3) 米国

炭酸カルシウムは一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）であって、食品全般に、GMP のもと必要量使用することができる（参照 3、7）

(4) EU

炭酸カルシウム（E 170）は、2000/36/EU 令で規定されている「ココアとチョコレート製品（食品分

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。

類 05.1)」について、70000mg/l(もしくは mg/kg)という最大濃度が定められているが、それ以外の一般食品には必要量使用することができる。(参照 8)

また、炭酸カルシウムは、補助食品 (Food supplement) に使用されるカルシウムの供給源として、炭酸カルシウムの使用が認められている。(参照 9)

4. 物理化学的性質

(1) 食品添加物の安定性

通常の保管条件下で安定している。

結晶構造は次の 2 種類存在する。アラレ石型構造は斜方晶系。d 2.93。水 100 g に対する溶解度は 1.5mg(25°C)。方解石型構造は六方晶系。d 2.71, 融点 1339°C (102.5atm)。水 100 g に対する溶解度は 1.4mg(25°C), 1.8mg(75°C)である。(参照 10)

(2) 食品中での安定性

水には難溶であるが二酸化炭素を含む水には炭酸水素カルシウムを生じて溶ける。強熱すると二酸化炭素と酸化カルシウムとに解離する。酸を作用させると二酸化炭素を放出してカルシウム塩を生じる。

(参照 10)

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

特に報告はされていない。

5. 成分規格

「食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号)」により規定されており (参照 11)、本改正に係る変更の必要はない。

6. 食品中の食品添加物分析法

「第2版 食品中の食品添加物分析法」により定められており (参照 12)、本改正に係る変更の必要はない。

7. 製造方法

天然には、石灰石、大理石、白亜などとして産出し、また、サンゴ、貝殻、骨、卵殻などの成分として動物界に分布するが、食品添加物用のものは、化学的処理を行って製造したものであり、石灰石を無煙炭と共に強熱して酸化カルシウムとし、水を加えて石灰乳としたものに二酸化炭素を通じて炭酸カルシウムとする、又は、石灰石に希塩酸を加えて塩化カルシウムとし、これに炭酸ナトリウムを加えて炭酸カルシウムとする。(参照 2)

II. 有効性に係る知見

1. 食品添加物としての有効性

我が国では、サプリメント、ウェハース等にカルシウムの強化剤として、マーブルチョコ等の糖衣菓子のコーティング剤として、カルシウムを含む添加物が 1.0% (カルシウムとして) を超えて使用されている。カルシウムとして、サプリメントで約 31%、ウェハースで約 4%を含有する製品が市販されている(マーブルチョコに関してはデータ無し)。現在、これらの食品には使用基準の規定がない貝殻未焼成カルシウム、卵殻未焼成カルシウム等の既存添加物が使用されている。(参照 13、14)

また、炭酸カルシウムはチューイングガムのガムベースとして使用されているが、糖原料等を使用せ

ずガムベースだけでチューインガムを製造した場合、咀嚼力強化を目的したガムを製造とすることが可能となる。このような目的を見込む場合は、原料として約12%程度のCa含有量が必要とされる。参考までに、ガムベースだけで製造されたガムとしては、海外では乳香という樹脂を主成分とした製品が販売されている。(参照15)

貝殻未焼成カルシウム等の既存のカルシウム強化剤では、天然物ゆえのエグミや雑味が多く、食品への味の影響があることが欠点であった。

また、乳酸カルシウム等の指定のカルシウム強化剤に比べ、炭酸カルシウムはカルシウム含量が高い(約40%)ため、添加物としての使用量を低減できることより、携帯性に優れ、また多くのカルシウム塩の持つ食品への味(えぐみ)や食感(ざらつき)の影響を低く抑えることができる。

Ⅲ. 安全性に係る知見

1. 諸外国等での評価状況

(1) JECFA

1965年の第9回会合において、JECFAは、食品添加物として適切に用いられるとの条件下で、使用量を制限する必要はなく、ADIを「not limited(限定しない)」と評価している⁽²⁾。(参照16、17)

(2) EFSA

1990年、SCFは、イオン化する塩類である添加物について、一部の塩類を除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づく評価を行っている。カルシウムなどについては、グループADIを「not specified(特定しない)」と評価している。その後、2011年にEFSAで再評価が行われているが、炭酸カルシウムを含む炭酸塩類のグループに対してグループADIを「特定しなかった」SCFと同意見であると結論づけている。(参照18、19)

(3) 日本

平成26年3月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準(2015年度版)」策定検討会報告書ではカルシウムの耐容上限量について、アメリカ・カナダの策定根拠と同様に、カルシウムアルカリ症候群を根拠として採用し、この症例報告での3000mg/日をLOAELと定めた。不確実性因子は2010版と同様に1.2を採用、耐容上限量は2500mg/人/日としている。

なお、17歳以下については、十分な研究報告がないため耐容上限量を定めていない。

(参照20、21)

また、2013年4月に食品安全委員会にて報告された「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム 添加物評価書」においても、炭酸カルシウムの知見を含めてカルシウムの安全性について評価されている。

(参照22)

(4) IOM/FNBにおける評価

1997年、FNBは、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告を検討し、用量相関性のあるデータが得られているミルクアルカリ症候群の症例報告に基づきLOAELを設定することとしている。評価対象とした症例において、カルシウム摂取量の範囲が1.5~16.5g/日であり、中央値が4.8g/人/

² 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。

日であったことから、カルシウムのLOAEL を5 g/日（通常食及びサプリメント由来を含む）と評価し、不確実係数を2.0 として、UL を2,500 mg/人/日としている。（参照 2 3）

2011 年、FNB は、上述のUL について再検討を行い、それぞれの年齢層における試験成績に基づき、幼児（0～6 か月）について1,000 mg/人/日、幼児（7～12 か月）について1,500 mg/人/日、子供（1～8 歳）について2,500mg/人/日、男女（9～18 歳）について3,000 mg/人/日、男女（19～50 歳）について2,500 mg/人/日、男女（51 歳～）について2,000 mg/人/日、妊婦（14～18 歳）について3,000 mg/人/日、妊婦（19～50 歳）について2,500 mg/人/日、授乳婦（14～18 歳）について3,000 mg/人/日、授乳婦（19～50 歳）について2,500 mg/人/日としている。妊婦、授乳婦について、通常より低い UL を設定する根拠は認められないとしている。（参照 2 4）

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

2006 年、CRN は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、カルシウムのLOAEL を1,600 mg/人/日と評価し、UL を1,500 mg/人/日にしている。（参照 2 5）

(6) SCF における評価

2003 年、SCF は、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告等を検討し、2,500 mg/人/日の摂取において摂取による有害事象が認められていないことから、NOAEL を2,500 mg/人/日と評価し、不確実係数を1.0とし、UL を2,500 mg/人/日としている。（参照 2 6）

2012 年、EFSA は、2003 年にSCF が設定したUL の再評価を行い、ULを変更する必要のある新たな知見は認められず、変更しないものとしている。（参照 2 7）

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

UK EVM は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、LOAEL を1,600 mg/人/日と評価しており、耐容上限量を1,500 mg/人/日としている。（参照 2 8）

2. 体内動態試験

炭酸カルシウムは胃内において二酸化炭素を放出して容易にカルシウムイオンになると考えられる。これより胃液と反応してカルシウムイオンとなる「その他カルシウム塩」の知見を用いて「炭酸カルシウム」の体内動態に関する評価として行うこととした。

食品安全委員会の「酸化カルシウム」、「酢酸カルシウム」の評価書において、以下の通り「その他のカルシウム塩」の体内動態として評価されている。（参照 2 2）

（以下、引用開始）

① 吸収

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

Guéguen & Pointillart（2000）の報告によれば、カルシウムの腸からの吸収には能動輸送と受動拡散の二

つの経路があるとされている。能動輸送は、食事から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空腸において行われるもので、食事性カルシウムの摂取量と負の相関があり、PTH-カルシトリオール (1, 25 (OH)₂-D₃: 活性型ビタミンD) 系によっ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て生じ、主に回腸において認められ、腸管内に溶解しているカルシウムの濃度に強く依存し、ビタミンD や年齢による影響を受けないとされている。

欧州食品科学委員会 (SCF) (2003) の報告でも引用されているMcCormick (2002) の報告によれば、未熟な幼児を除くヒトにおいて、全カルシウム吸収量の最大8~23%が受動拡散により吸収されるとされている。

SCF (2003) の報告でも引用されているHeaney (2002) の報告によれば、食事から摂取されたカルシウムの吸収率は、溶解性、化学形態、食品中のその他の因子の影響を受けて摂取量の10~40%の範囲で変化するとされている。吸収されなかったカルシウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成して糞中に排泄されるとされている。

欧州食品安全機関 (EFSA) (2011) の報告における引用によれば、Heaneyら (1999) は、健康な成人男女37例に、^[45Ca]炭酸カルシウム又は^[45Ca]クエン酸カルシウム (女性17例にカルシウムとして300 mg、男女各10例に1,000 mg) (炭酸カルシウムの形態不明) を単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で36.0%、1,000 mg 投与群で28.4%であったとされている。

国際連合食糧農業機関/世界保健機関 (FAO/WHO) (2004) の報告によれば、カルシウムの真の吸収率は、摂取量がゼロの時は70%と見積もられるが、摂取量が2,000 mg/人/日まで増加すると35%まで低下するとされている。一方、見かけの吸収率⁽³⁾は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が400 mg/人/日の時に最大値の約35%となり、それ以降、摂取量の増加に従って低下し、2,000 mg/人/日の時には約15%になるとされている。また、カルシウムは、摂取量が少ない場合には主に能動輸送により吸収され、摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まるとされている。

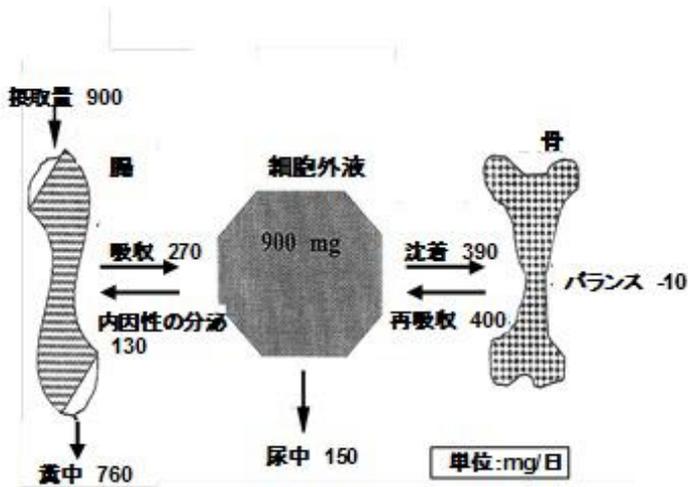
日本人の食事摂取基準 (2010年版)⁽⁴⁾によれば、カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例するが、海外の研究における摂取量は、日本人の平均より高いことが多いため、報告された見かけの吸収率をそのまま日本人に用いると過小に評価してしまう可能性があるとされている。

上述のGuéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、成人がカルシウムを900 mg/日摂取した場合、270 mg が腸管より吸収され、このうち胆汁とともに130 mg が内因性の分泌として小腸内に排泄されるとされている。したがって、体内に吸収されるカルシウム量は140 mg となり、尿中排泄量は通常150 mg であることからカルシウムバランスは-10 mg となるとされている。生体は血中のカルシウム濃度の恒常性を保つ必要があり、生体のカルシウムバランスが一日当たり-10 mg であることから、390mg のカルシウムが骨に沈着するのに対し、骨からは400 mg が再吸収される。このため、毎年、成人で骨量が約0.3%減少することになるとされている。(図)

³見かけの吸収率 = ((摂取量 - 排泄量) / 摂取量) × 100

⁴「日本人の食事摂取基準 (2015年版)」策定検討会報告書についても記載内容は同じ。(参照18)

図 成人におけるカルシウム出納



S C F (2003) の報告でも引用されているAmes ら (1999) らの報告によれば、ビタミンD 受容体の遺伝子型の異なる小児72 例 (7~12 歳、そのうちFF 遺伝型⁽⁵⁾ 30 例 (平均9.3 歳)、Ff 遺伝型32 例 (平均9.1 歳)、ff遺伝型10 例 (平均8.6 歳)) に⁴⁶Ca (0.4 μ g/kg) を含む牛乳 (6 オンス以下: カルシウムとして200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミンD 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について、DEX 法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギーX 線吸収測定法) による調査が実施されている。その結果、⁴⁶Ca の吸収について、FF 型はff 型より41.5%、Ff 型より17%多く、骨密度 (BMD) について、FF 型はff 型より8.2%、Ff 型より4.8%高かったとされている。Ames らは、成長期の小児において、ビタミンD 受容体の遺伝子型と食事性カルシウムの吸収との間に関連性が認められたとしている。

S C F (2003) の報告でも引用されているLorentzon ら (2001) の報告によれば、ビタミンD 受容体の遺伝子多型によるカルシウム吸収率について、健康な若年女性99 例 (平均16.9 歳) においては差が確認されなかったとしている。

① 分布

ハーパー・生化学 (1988、21 版) によれば、人体には約1 kg (体重の1~2%) のカルシウムがあるとされている。このうち99%は骨にあり、リン酸と共にヒドロキシアパタイト (リン酸カルシウム) 結晶を形成しているとされている。カルシウムは栄養素として生物学的に必須であり、生体内において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) が働いているとされている。

S C F (2003) の報告によれば、遊離のカルシウムイオンは細胞質に約0.1 μ M、細胞外液に約1 mM 存在するとされている。細胞膜のカルシウムポンプにより、細胞質と細胞外液とでカルシウムの濃度差は約10,000 倍に保たれ、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に厳密に制御されているとされている。この細胞質カルシウム濃度の制御には、骨、腎臓、腸管に作用する三つのホルモン (副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシトリアル及びカルシトニン (CT)) が関わっているとされている。また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような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。

⁵ 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。

SCF (2003) の報告及びFAO/WHO (2004) の報告によれば、血液中には三つのカルシウムの化学形態が存在し、カルシウムイオン（非結合型）として約4.8 mg/100 mL (1.2 mM) (約50%) が、クエン酸、リン酸その他陰イオンと結合した複合体として約1.6 mg/100 mL (0.4 mM) (約17%) が、また、たん白質結合体として約3.2 mg/100 mL (0.8 mM) (約33%) が存在するとされている。

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている⁽⁶⁾ 上西ら (2003) の報告によれば、健康な日本人女性20 例 (22~43 歳、そのうち10 例が妊婦・授乳婦) について、妊娠約28~36 週、出産後約4~12 週に7 日間の出納試験⁽⁷⁾ が実施されている。その結果、成人女性 (非妊婦) の一日平均カルシウム摂取量は684 mg/人/日であり、糞中に530 mg/人/日、尿中に105 mg/人/日のカルシウムを排泄し、見かけの吸収率は23 %であったとされている。妊婦では、一日平均763 mg/人/日が摂取され、糞中に463 mg/人/日、尿中に182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は42 %であったとされている。上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。

日本人の食事摂取基準 (2010 年版)⁽⁶⁾ でも引用されているZhu ら (2008) の報告によれば、中国人女子92 例 (試験開始時9.5~10.5 歳) について、試験開始時及び1~5 年後のある3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、DEX 法により全身の骨塩量を測定する試験が実施されている。その結果、カルシウムの摂取量は444.1 mg/人/日、蓄積量⁽⁸⁾ 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率は40.9 %であったとされている⁽⁹⁾。

② 排泄

FAO/WHO (2004) の報告でも引用されているCharles ら (1983) の報告によれば、カルシウム出納試験と⁴⁷Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実施されている。その結果、皮膚からの推定排泄量は60mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であったとされている。

SCF (2003) の報告でも引用されているCharles ら (1991) の報告によれば、健康な17 例によるカルシウム出納試験と⁴⁷Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実施されている。その結果、カルシウムの皮膚からの推定排泄量は36~96 mg/人/日であったとされている。カルシウムの皮膚からの最小不可避排泄量は32~40 mg/人/日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増えるとされている。

Itoh ら (1998) の報告によれば、健康な日本人男性349 例と日本人女性406 例 (20~79 歳) について、たん白質摂取量とカルシウム尿中排泄量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 の動物性たん白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、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。

⁶ 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書においても同様に引用されている。(参照20)

⁷ 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。

⁸ 蓄積量=摂取カルシウム量- (糞便中排泄量+尿中排泄量)

⁹ 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。

上述のGuéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しないとされている。

SCF (2003) の報告によれば、成人では、8~10 g/人/日のカルシウムが糸球体で濾過されるとされている。通常、その98%が尿細管から再吸収されるが、その内訳は、遠位尿細管における能動輸送によるものが20%で、残りは主として近位尿細管における受動拡散によるものとされている。また、カルシウムの尿中排泄量は、幼児で40 mg/人/日、思春期前の小児で80 mg/人/日、成人で150~200 mg/人/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。健常人では80~224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。

(以上引用終わり)

本評価後に、新たな知見は無し。(参照 29、30)

3. 毒性

炭酸カルシウムを被検物質とした毒性試験成績は非常に限られている為、体内動態の項と同様に、その他カルシウム塩を被検物質とした試験成績も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の毒性を評価することとした。食品安全委員会の「酸化カルシウム」、「酢酸カルシウム」の評価書において、以下の通り「カルシウム塩」の毒性として評価されている。(参照 22)

(1) 遺伝毒性

酸化カルシウムについて、遺伝子突然変異を指標とする試験成績等が報告されている。

(以下、引用開始)

① 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

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。

b. その他の試験

(a) 酵母を用いる体細胞組換え試験

Litton Bionetics(1975)の報告によれば、酸化カルシウムについての酵母(*Saccharomyces cerevisiae* D4)を用いた体細胞組換え試験(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。

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されている。

(水酸化カルシウム)

石館ら(1985、1991)の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」についての細菌(S. typhimurium TA97、TA98、TA100、TA102)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。

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

(塩化カルシウム)

上述の石館ら(1980、1984)及び祖父尼ら(1998)の報告によれば、添加物「塩化カルシウム」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験(代謝活性化系非存在下の24時間及び48時間の連続処理)(最高用量4.0 mg/mL)が実施されており、最高濃度で擬陽性であったが、その他の濃度では陰性であったとされている。

(水酸化カルシウム)

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

③ 遺伝毒性のまとめ

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

(以上、引用終わり)

本評価後に、新たな知見は無し。(参照29、30)

また、炭酸カルシウムについては、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの評価前のものも含め、変異原性試験成績の報告を見出すことができなかった。(参照31、32)

(以下、引用再開)

(2) 急性毒性

添加物「酢酸カルシウム」、添加物「酸化カルシウム」その他カルシウム塩を被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては表1のような報告がある。

表1 急性毒性に関する試験成績概要（カルシウム塩）

投与経路	被験物質	動物種（性別）	LD ₅₀ （カルシウムとして） （mg/kg 体重）
経口	酢酸カルシウム	ラット（不明）	4,280
経口	生石灰 （酸化カルシウム）	ラット（雄）	5,000（3,566）
		ラット（雌）	5,916（4,220）
		マウス（雄）	4,226（3,014）
		マウス（雌）	4,052（2,890）
経口	水酸化カルシウム	ラット（不明）	7,340（3,962）
経口	塩化カルシウム	ラット（雄）	3,798（1,033）
		ラット（雌）	4,179（1,137）
		マウス（雄）	2,045（556）
		マウス（雌）	1,940（528）
経口	炭酸カルシウム	ラット（不明）	6,450（2,577）
		ラット（雌）	2,000 以上
経口	グルコン酸カルシウム	ラット（不明）	10,000（930）

（以上、引用終わり）

本評価後に、新たな知見は無し。（参照29、30）

（以下、引用再開）

（3）反復投与毒性

酸化カルシウム又は酢酸カルシウムの反復経口投与試験の成績を確認することはできなかった。その他のカルシウム塩を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として以下のようなものがある。

① カルシウム塩

a. ラットを用いた塩化カルシウム1年間反復投与毒性試験

Pamukcu ら（1977）の報告によれば、40日齢のラット（性別不明：各群20匹）に、塩化カルシウム（0、2%：0、2,000 mg/kg 体重/日¹⁰）：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、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。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

¹⁰ 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

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、離乳したイヌ (各群雌10 匹) に、グルコン酸カルシウム (100mg/kg : カルシウムとして465 mg/kg 体重/日⁽¹¹⁾) 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。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得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、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 日間投与する試験が実施されている。その結果、投与28日後までに、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 週までの間に死亡し、剖検の結果、死因は内出血であったとされている。本委員会としては、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 を得ることはできないと判断した。

表2 Hall ら (1991) の試験における群設定

群	カルシウム用量 (% (mg/kg 体重/日))	リン用量 (% (mg/kg体重/日))
①	0.3 (120)	0.3 (120)
②	0.6 (240)	0.3 (120)
③	0.9 (360)	0.3 (120)
④	0.6 (240)	0.6 (240)
⑤	1.2 (480)	0.6 (240)
⑥	1.8 (720)	0.6 (240)
⑦	0.9 (360)	0.9 (360)
⑧	1.8 (720)	0.9 (360)
⑨	2.7 (1,080)	0.9 (360)

d. ラットを用いた炭酸カルシウム31 週間反復投与毒性試験

SCF (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% : カルシウムとして200、4,000 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾) と鉛 (飲水中に0、1.0、100 mg/L) を31 週間混餌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、剖検の結果、腎臓や尿細管結石が認められたとされている。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、肝臓の鉄含有量の増加、大腿骨のマグネシウム、鉄含有量の減少が認められたとされている。本委員会としては、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 倍離れていることから、カルシウム塩全体のNOAEL の判断には用いないこととした。

¹¹ C12H22CaO14: 分子量430.37 (一水和物) として計算

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% : カルシウムとして100、500、2,500 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾) と鉛 (飲水中0、50、100 mg/L) を一年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重及び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、カルシウム及びマグネシウム量を測定した結果、2.5%カルシウム投与群で精巢を除く全ての器官におけるカルシウムと亜鉛の濃度、精巢の鉄含有量並びに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。本委員会としては、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に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/日と判断した。

f. ラットを用いた炭酸カルシウム14日間反復投与毒性試験

EFSA (2011) の報告における引用によれば、Puerro Vicente ら (1993) は、SD ラット (各群雄10 匹) に炭酸カルシウム (4、8% : カルシウムとして約5,000、10,000 mg/kg 体重/日) を14日間投与する試験が実施されている。その結果、摂餌量について、全投与群で減少が認められ、体重について、全投与群で増加抑制が認められたとされている。また、全投与群で投与2日後に血中カルシウムの増加が認められたが、投与14日後にはわずかな減少が認められたとされている。Puerro Vicente らは、全投与群で認められた体重増加抑制について、摂餌量の低下によるものとしている。また、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかったとされている。本委員会としては、本試験の投与期間が短いことからNOAEL を得ることはできないと判断した。

g. ラットを用いた炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム4週間反復投与毒性試験

EFSA (2011) の報告でも引用されているTakasugi ら (2005) の報告によれば、5週齢のWistar ラット (各群雄5 匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム (0.5 (対照群)、2.5% : カルシウムとして250、1,250 mg/kg 体重/日) を4週間経口投与する試験が実施されている。その結果、摂餌効率について、投与群で減少が認められ、体重について、投与群で増加抑制が認められたとされている。また、2.5%クエン酸カルシウム投与群及び2.5%炭酸カルシウム投与群で、血漿中のリン含有量の減少、精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増加、大腿骨中の鉄含有量の減少並びに腎臓での銅含有量の減少が認められたとされている。2.5%炭酸カルシウム投与群で、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネシウムの低下が認められたとされている。

本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

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

EFSA (2007) の報告における引用によれば、SD ラット (各群雌雄各20 匹) に、表3のような投与群を設定して、91日間投与する試験を実施している。その結果、体重、一般状態、剖検、生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び臓器重量において投与に関連した影響は認められなかったとされている。摂餌量について、④群の雌雄及び⑤群の雌で増加が認められたとされているが、EFSA は、体重増加が認められていないことから、摂餌効率の違いによるものとしている。また、大腿骨のリン含有量について、②群の雌で増加が認められたとされている。病理組織学的検査において、全群の雌雄で腎の石灰化が認められ、雄では、①、②、③群と比較した場合、④、⑤群で重症度が高かったとされている。なお、同一群間で比較す

ると、雄と比べて雌の重症度が高かったとされている。EFSA は、認められた腎の石灰化について、ラットが、食餌にカルシウムとリンのホメオスタシスに影響され、腎尿細管上皮の鉱質化を起こしやすい種として知られていることから、ヒトの安全性評価に外挿することは適切でないとしている。本委員会としては、腎の石灰化の詳細について、原著による確認ができないことからNOAELを得ることはできないと判断した。

表3 クエン酸リンゴ酸カルシウム投与試験に関する群設定

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

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

上述のEFSA (2007) の報告における引用によれば、ビーグル犬 (各群雌雄各4 匹) に、上述の試験と同様に表3のような投与群を設定し、91 日間投与する試験が実施されている。その結果、ラットの試験で確認された腎臓における所見を含め、投与に関連した影響は確認されなかったとされている。本委員会としては、本試験のNOAEL を本試験の最高用量である500 mg/kg 体重/日と判断した。

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

EFSA (2011) の報告でも引用されているPenman ら (2000) の報告によれば、21 日齢のC57BL/6 マウス (各群雄10 匹) に炭酸カルシウム (0.5% (対照群) 、1% : カルシウムとして750、1,500 mg/kg 体重/日) を12 週間投与する試験が実施されている。その結果、投与に関連した変化は認められなかったとされている。本委員会としては、本試験は適切な対照群が設定されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。

② 反復投与毒性のまとめ

カルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結果より、被験物質の投与に起因した変化として、腎のカルシウム沈着や、種々の臓器において鉄などのミネラルの減少が認められたが、その詳細を確認できる限りにおいては、いずれも毒性学的に有意な所見とは考えられなかった。以上より、本委員会としては、カルシウム塩のNOAELを、Bogdenら (1992) の報告による「(3) ① 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」の成績における最高用量である2,500 mg/kg体重/日 (カルシウムとして) と判断した。
(以上、引用終わり)

本評価後に、新たな知見は無し。(参照29、30)

(以下、引用再開)

(4) 発がん性

Cohenら (1991) の報告によれば、5週齢のF344 ラット (各群雄40匹) について、N-[4-(5-ニトロ-2-

フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド (0.2%) を6週間混餌投与するイニシエーション段階の処置の後、炭酸カルシウム5%投与群を含む複数の化合物の投与群を設定し、プロモーションの段階で72週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施されている。その結果、炭酸カルシウム投与群で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。

経口摂取による試験ではないので参考データであるが、Dunham ら (1966) の報告によれば、Syrian ハムスターに、対照群及び表4のような投与群を設定して、右頬袋の壁と基底部に連続5日間/週、平均81週間投与する実験が実施されている。その結果、一般状態について、全投与群のうち26匹で頬袋にカルシウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖が認められたとされている。また、26匹のうち3匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に進行したとされている。Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。

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、午後にはコーンスターチ塗布群

(以上、引用終わり)

本評価後に新たな知見無し。(参照29、30)

(以下、引用再開)

(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 (各群雌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 (各群雌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、生存数及び体重並びに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。本委員会としては、本試験のNOAEL をマウスについて最高用量である314.5 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) 、ラットについて最高用量である486 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。

② その他のカルシウム塩

Food and Drug Research Laboratories (1974) の報告によれば、CD-1マウス (各群雌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(各群雌22～25匹)に塩化カルシウム(1.76、8.18、38.0、176 mg/kg 体重/日:カルシウムとして0.64、2.95、13.7、63.6 mg/kg 体重/日)を妊娠6～15日に連続10日間強制経口投与し、妊娠20日に帝王切開する試験及びDutch-belted ウサギ(各群雌13～16匹)に塩化カルシウム(1.69、7.85、35.6、169 mg/kg 体重/日:カルシウムとして0.61、2.83、12.9、61.0 mg/kg 体重/日)を妊娠6～18日に連続13日間強制経口投与し、妊娠29日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に投与に関連した変化は認められなかったとされている。胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。本委員会としては、本試験のNOAELをマウスについて最高用量である68.3 mg/kg体重/日(カルシウムとして)、ラットについて最高用量である63.6 mg/kg体重/日(カルシウムとして)、ウサギについて最高用量である61.0 mg/kg体重/日(カルシウムとして)と判断した。ただし、本試験は最高用量が低く設定されており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能していることを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と判断した。

Shackelford ら(1993)の報告によれば、SD ラット(各群雌69匹)に炭酸カルシウム(カルシウムとして0.50(対照)、0.75、1.00、1.25%; 250、375、500、625 mg/kg 体重/日¹²⁾)を6週間混餌投与し、そのうち各群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れている。その結果、親動物のうち、妊娠ラットの375 mg/kg 体重/日及び500 mg/kg 体重/日投与群並びに非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群で脱毛の増加が認められたとされている。摂餌量について、妊娠及び非妊娠ラットともに500 mg/kg 体重/日投与群及び625 mg/kg 体重/日投与群で、6週間の平均量の増加が認められたとされている。体重について、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。625 mg/kg 体重/日投与群で着床率、375及び625 mg/kg 体重/日投与群で胎児生存数の増加が認められたとされているが、Shackelford らは、用量依存性が認められないことから、被験物質投与による影響ではないとしている。黄体数、着床率、生存胎児数、胎児の性比、胚吸収率、一腹当たりの胚・胎児死亡率、全胚吸収母体数、生存胎児の頭臀長及び胎児体重について被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。催奇形性について、外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や曲尾が各被験物質投与群に散見され、625mg/kg 体重/日投与群で複合奇形を有する胎児一例が観察されたとされている。胎児の外表、骨格・内臓異常の発現頻度に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。Shackelford 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めて発生毒性は認められなかったとしている。

また、Shackelford ら(1994)の報告によれば、上述のShackelford ら(1993)の報告と同様な群設定で炭酸カルシウムの投与が行われた非妊娠及び妊娠ラットの各15匹を無作為に選別し、その試験結果の精査が実施されている。その結果、臓器重量について、非妊娠群のうち500 mg/kg 体重/日及び625 mg/kg 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化は認められなかったとされている。摂餌量について、非妊娠及び妊娠ラットともに500 mg/kg 体重/日及び625 mg/kg 体重/日投与群で増加が認められたが、体重について、被験物質の投与による影響は認められていないとされている。病理組織学的所見においては、非妊娠及び妊娠ラットともに肝細胞の空胞形成がしばしば認められたが、その発生頻度

¹²⁾ 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。

や程度は対照群と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、背景データでは肝細胞の空胞形成発生は認められていないとされている。全群で尿細管の鉍質沈着が主に皮髄境界部の尿細管上皮や腎皮質内線条に観察されているが、用量依存性は確認されていないとされている。多病巣性心筋炎変性や線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎が、背景データで1例、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群で1匹、妊娠ラットの対照群で3匹、500 mg/kg 体重/日と625 mg/kg 体重/日投与群で1匹ずつ認められたとされている。骨や骨髄における病理組織学変化は認められなかったとされている。肝臓のミネラル含有量については、非妊娠及び妊娠ラットとも375 mg/kg 体重/日以上投与群で投与量に依存して鉄の減少が認められたとされている。また、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日以上投与群でマグネシウムの低下及びリンの用量依存的な増加、500 mg/kg 体重/日投与群でカルシウム、亜鉛の低下が認められたとされている。妊娠群のうち、500 mg/kg 体重/日投与群で亜鉛の低下が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。妊娠群のカルシウム、リン、銅、マグネシウム及びマンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。腎臓のミネラル含有量においては、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群で鉄の減少が認められ、625 mg/kg 体重/日投与群で銅の減少が用量依存的に認められたとされている。非妊娠ラットのカルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム及びマンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。妊娠ラットの375 mg/kg 体重/日以上投与群で鉄、500 mg/kg 体重/日以上投与群で亜鉛とマグネシウム用量の用量依存的な減少が認められたとされている。妊娠ラットのカルシウム、リン、銅及びマグネシウム含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。大腿骨のミネラル含有量については、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日以上投与群、妊娠ラットの625 mg/kg 体重/日投与群でカルシウムの増加が用量依存的に認められたとされている。妊娠ラットの375 mg/kg 体重/日投与群でマグネシウムの増加が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。妊娠及び非妊娠ラットともにリンの含有量に被験物質投与による影響は認められなかったとしている。胎児のミネラル含有量については、375 mg/kg 体重/日以上投与群で鉄、625 mg/kg 体重/日投与群でリン及びマグネシウムの低下が認められたとされている。500 mg/kg 体重/日以上投与群で銅の用量依存的な減少が認められたとされている。カルシウム、亜鉛、マンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン、銅の生体利用効率が低下し、生体内のミネラル含量が変化するとしている。本委員会としては、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に有意な所見ではないと考え、本試験のNOAEL を最高用量である1.25% (625 mg/kg 体重/日) と判断した。

Bogden ら (1995) の報告によれば、12 週齢のSD ラットに炭酸カルシウムを含む低カルシウム食 (0.1% : カルシウムとして0.096 g/100 g 餌 : 96 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾)、中カルシウム食 (0.5% : カルシウムとして0.49 g/100g 餌 : 490 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾)、高カルシウム食 (2.5% : カルシウムとして2.34 g/100 g 餌 : 2,340 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾) を与え、それぞれの濃度のカルシウム投与群の半数のラットには鉛 (250 mg/L) を飲水投与し (7~8 匹/群)、一週間投与したのち交配させ、妊娠期間中及び授乳一週間まで混餌投与を継続する試験が実施されている。その結果、体重、飲水量、胎児の体長や性比に被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。剖検において、低カルシウム食投与群の親動物で大腿骨のカルシウム量の低下が認められたが、一日齢や一週齢の児動物では認められなかったとされている。高カルシウム食投与群の親動物と児動物で肝臓、腎臓及び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、高カルシウム食投与群の親動物と児動物でヘマトクリットとヘモグロビン値の低下が認められたとされている。また、一日齢及び一週齢の児動物では体重や体長の低値が認められたとされている。本委員会としては、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。

EFSA (2011) の報告でも引用されているFairney & Weir (1970) の報告によれば、Wistar ラット (匹数不明) の妊娠・授乳中を通じて、炭酸カルシウム (3% : カルシウムとして1,500 mg/kg 体重/日) を混餌及び乳酸カルシウム (4% : カルシウムとして882 mg/kg 体重/日) を飲水投与する試験が実施されている。その結果、投与群の児動物は41 匹、対照群の児動物は38 匹であったとされている。投与群で分娩児数減少及び児体重低下、児体重の増加抑制が認められたとされている。児動物の剖検において、投与群で腎臓、肝臓及び心臓に白色化が認められ、病理組織学的検査において、投与群で限局性腎盂腎炎が認められたとされている。本委員会としては、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

Liebgott ら (1989) の報告によれば、1.2%のカルシウムを含む飼料で飼育したCD-1 マウス (各群雌13 匹) に炭酸カルシウムを3%添加した飼料を与えた群、乳酸カルシウムを4%添加した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、胎児数及び胎児死亡率に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。投与群で胎児体重の低下、胎児血清カルシウム濃度の増加が認められたが、胎児の肉眼的異常は確認されなかったとされている。また、投与群で頸椎、尾椎、後肢趾節骨、胸骨分節及び中足骨の骨化遅延がみられ、前肢趾節骨、中手骨には被験物質の投与の影響は認められなかったとされている。また、上顎切歯、下顎切歯、舌骨及び鼓室輪について石灰化の抑制が確認されたとされている。頭頂間骨及び上後頭骨には被験物質投与による影響は認められなかったとされている。Liebgott らは、マウス妊娠中の高カルシウム摂取は、胎児の低体重、骨化遅延及び歯の石灰化遅延を引き起こすとしている。本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

SCF (2003) の報告でも引用されているRichards & Greig (1952) の報告によれば、Swiss マウス (各群雌雄各4 匹) に炭酸カルシウム (0.34%、0.54%、0.73%、1.11% : カルシウムとして510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日) を交配一週間前から混餌投与する試験が実施されている。その結果、1,650 mg/kg 体重/日投与群で生存児数及び児総重量の減少並びに児死亡率の増加が認められたとされている。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、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。本委員会としては、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

SCF (2003) の報告でも引用されているLai ら (1984) の報告によれば、SD ラット (各群雌5~7 匹、妊娠群及び非妊娠群) にカルシウム除去食 (0.01% : カルシウムとして10 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾)、標準食⁽¹³⁾ (0.6% : カルシウムとして600 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾)、高カルシウム食 (1.0% : カルシウムとして1,000 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾) を混餌投与し、22 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 mg/kg 体重/日投与群で600 mg/kg 体重/日投与群と比較して摂餌量、体重増加率、妊娠子宮重量の減少が認められたとされている。妊娠群のうち10 mg/kg 体重/日投与群で600 mg/kg 体重/日投与群と比較して胎児重量の増加が認められたが、1,000 mg/kg 体重/日投与群では600 mg/kg 体重/日投与群と比較して胎児重量の減少傾向が認められたとされている。妊娠群のうち10 mg/kg 体重/日投与群で胎児のカルシウム含有量の

¹³ 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。

増加、1,000 mg/kg 体重/日投与群で減少が認められたとされている。Lai らは、食餌性カルシウムの摂取レベルは妊娠動物に影響を与えているとしている。本委員会は、本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

SCF (2003) の報告でも引用されている Corbellini ら (1991) の報告によると、Rambouillet-Columbia (各群雌6匹) に炭酸カルシウム (0.59 (対照群)、1.5% : カルシウムとして 236、600 mg/kg 体重/日⁽¹⁰⁾) 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。その結果、母動物のうち、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠126日(18週)の血漿カルシウム、ガストリン及び24,25-ヒドロキシコレカルシフェロール (24,25(OH)₂D) 濃度の増加、ヒドロキシプロリン、1,25-ヒドロキシコレカルシフェロール (1,25(OH)₂D) 濃度の減少が認められたとしている。胎児については、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠133~135日の24,25(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、軟骨形成不全が認められたとしている。Corbellini らは、妊娠中の羊におけるカルシウムの摂取は、胎児の骨形成の異常に関与しているとしている。本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

経済協力開発機構(OECD)スクリーニング情報データセット(SIDS)(2003)における引用によれば、National Institute of Environmental Research, Korea (2003)は、SDラット(各群雌雄各10~12匹)に硫酸カルシウム(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)を、雄には35日間、雌には交配前14日間を含む41~45日間の強制経口投与する反復投与毒性・生殖毒性併合試験を実施している。その結果、対照群及び投与群に着床前後の胚/胎児死亡が散見されたが、その頻度は低く、用量相関性は認められなかったとされている。その他の被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかったとされている。

③ 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、入手可能なカルシウム塩を用いた生殖発生毒性試験成績のうち、NOAELの判断が可能と考えられる試験においては、いずれも被験物質投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

(以上、引用終わり)

本評価後に新たな知見無し。(参照29、30)

4. ヒトにおける知見

食品安全委員会の「酸化カルシウム」、「酢酸カルシウム」の評価書において、以下の通り評価されている。

(参照22)

(以下、引用開始)

① ミルクアルカリ症候群⁽¹⁴⁾

a. 症例報告

SCF (2003) の報告によれば、炭酸カルシウムをサプリメントとして摂取し、食事由来のカルシウムを含め

¹⁴ ミルクアルカリ症候群は、「南山堂 医学大辞典」によれば、「大量の牛乳と炭酸カルシウムを含む制酸薬を主として消化性潰瘍の治療の目的で投与した症例に発症する。高カルシウム血症、高リン血症、アルカローシス、異所性石灰化及び腎不全などを主徴とした病態」とされている。

た総カルシウム摂取量が1.0～23g/人/日（カルシウムとして）でミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されている。

Food and Nutrition Board (FNB) (1997) の報告によれば、ミルクアルカリ症候群の症例報告（表5）におけるカルシウム摂取量（多くがサプリメントからの摂取）の中央値がカルシウム摂取量のLOAELに相当するとされており、その値はKapsner ら（1986）の報告による4.8 g/人/日（サプリメントからの摂取）とされている。食事性カルシウムの摂取量を考慮すると、総カルシウム摂取量のLOAEL は5 g/人/日とされている。

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	カルシウム摂取量 (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 か月以上	報告なし
	3.6 ^c	2 年間以上	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	アルカリ含有制酸剤の摂取
Cambell ら (1994)	5 ^d	3 か月	報告なし
Carroll & Clark (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 の摂取
	2.8 ^d	10 年間	NaHCO ₃ (5g/日) の摂取
French ら (1986)	8 ^c	2 年間	報告なし
	4.2 ^c	2 年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora ら (1989)	4 ^c	2 年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart ら (1982)	10.6 ^d	Not started	NaHCO ₃ (2g/日) 系薬 剤の摂取
Kallmeyer & Funston (1983)	8 ^d	10 年間	アルカリ含有制酸剤中 の摂取
Kapsner ら (1986)	10 ^d	10 か月間	報告なし
	6.8 ^d	7 か月間	報告なし
	4.8 ^c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年間
Kleinman ら (1991)	16.5 ^d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Lin ら (1996)	1.5 ^c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1.7 ^c	13 か月 (52 週間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9.8 ^d	20 年間	報告なし
	4.8 ^d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Whiting & Wood (1997)	2.4 ^c	1 年間以上	報告なし
	2.3~4.6 ^c	1 年間以上	報告なし
平均値	5.9	3 年 8 か月	
中央値	4.8	13 か月間	
範囲	1.5~16.5	2 日間~23 年間	

a 腎疾患を有する症例は含まれていない。

b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

c サプリメントのみからのカルシウム摂取量

d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

SCF (2003) の報告及びFNB (1997) の報告でも引用されているLinら (1996) の報告によれば、炭酸カルシウム (1,250 mg×3 回/日、カルシウムとして約1,500 mg/日) とカルシトリオール (1,25(OH)₂D₃、0.25 μg×2 回/日) を1 か月間摂取し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例1 例 (70 歳アジア人女性) が報告されている。FNB の報告書においては、複数の症例が引用されている (表5) が、本症例が最も低いカルシウムの摂取量でミルクアルカリ症候群に罹患しているものである。

Carroll & Clark (1983) の報告によれば、十二指腸潰瘍に罹患しており、10 年間にわたり毎日数錠のTums® (炭酸カルシウム1,250 mg/1錠：カルシウムとして500 mg/1 錠)、ミルク2 ガロン (7.57 L)、炭酸水素ナトリウム1/2 ティースプーンを服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例1 例 (50 歳白人男性) が報告されている。Whiting & Wood (1997) は、本症例のカルシウム摂取量を2.8 g/日と推定している。日本人の食事摂取基準 (2010 年版) ⁽¹⁵⁾ は、ミルクアルカリ症候群が報告されている13 症例 (カルシウムの摂取量2.8~16.5 g/日) を検討し、我が国におけるカルシウム摂取量のLOAEL を、Carroll & Clark による報告で報告されている2.8 g/日としている。

Medarov (2009) の報告によれば、ミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われている。その結果、カルシウムサプリメント2mg/kg 体重/日以下の摂取では健康に問題はないとする知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取でも、さらに誘発因子が重なった場合にはミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する知見が認められるとされている。Muldowney & Mazbar (1996) の報告によれば、骨粗鬆症を予防する目的で大量のヨーグルトと炭酸カルシウム (カルシウムとして最低1.7 g/日、摂取期間不明) を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発症した1 症例 (35 歳女性) が報告されている。

② 腎結石

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連に関する疫学研究及びカルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかつたとされている。

a. 介入研究

SCF (2003) の報告及びFNB (1997) の報告でも引用されているBurtisら (1994) の報告によれば、シュウ酸カルシウム腎結石の患者282 例 (14~74 歳 (中央値42 歳)、高カルシウム尿症患者124 例を含む) にカルシウムとナトリウムを制限した食事及びカルシウムグルコネートと牛乳 (カルシウムとして1,000 mg/日) を7~10 日間経口摂取させる介入研究が実施されている。FNB は、本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で1,685 mg/日、女性で866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症 ⁽¹⁶⁾ のNOAEL となると推定している。これらは腎結石患者における値であり、保守的な見積もりであるとしている。SCF は、同じく本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で2,243 mg/日、女性で1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症 ⁽¹⁷⁾ 発生のNOAEL となると推定している。

FNB (1997) 及びNIH (2011) の報告でも引用されているJacksonら (2006) の報告によれば、閉経後女性36,282 例 (50~79 歳) に大腿骨頸部及びその他の部位の骨折予防のために炭酸カルシウム (カルシウムとして1,000 mg/日) 及びビタミンD₃ (400 IU) 又はプラセボを7 年間摂取させる介入研究が実施されている。その結果、カルシウム+ビタミンD 摂取群のうち449 例、プラセボ投与群のうち381 例が腎結石に罹患した

¹⁵ 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書においては、「Patel and Goldfarb がミルクアルカリ症候群をカルシウムアルカリ症候群 (calcium-alkalisyndrome) という名称に変えることを提案し、アメリカ・カナダの食事摂取基準も耐容上限量策定のための根拠としている。カルシウムアルカリ症候群の症例報告を見ると、3,000 mg/日以上の摂取で血清カルシウムは高値を示していた。これらのことから、日本人の食事摂取基準 (2010 年版) と同様、不確実性因子を1.2、最低健康障害発現量を3,000 mg とし、耐容上限量は2,500 mg とした」とある。

¹⁶ 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。

¹⁷ 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。

とされている。腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム+ビタミンD 投与群で1.17 (95%信頼区間 (CI) =1.02~1.34) と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかったとされている。Jackson らは、閉経後女性へのカルシウムとビタミンD の摂取により、腎結石リスクの増加が認められるとしている。なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見を50 歳以上の成人のNOAEL の根拠としている。

b. コホート研究

SCF (2003) の報告でも引用されているKruse ら (1984) の報告及びMoore ら (1978) の報告によれば、小児1,013 例 (6~17.9 歳 : 女子529 例、男子484 例) 及び小児273 例 (女子130 例、男子143 例) について食後のカルシウム/クレアチニン率の調査が実施されている。その結果、それぞれ36 例 (38%) 及び8 例 (2.9%) に遺伝的異常による突発性高カルシウム尿症及びカルシウムの尿中排泄の上昇が認められたとされている。SCF は、腎結石の最も高いリスク因子は遺伝的異常による突発性高カルシウム尿症と考え、カルシウムの摂取によるものとは判断しないこととしている。

SCF (2003) の報告及びNIH (2011) の報告でも引用されているCurhan ら (1993) の報告によれば、腎結石の既往歴のない男性45,619例 (40~75 歳) について4 年間のコホート研究が実施されている。その結果、505 例が腎結石に罹患したとされている。年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が1,049 mg/日以下の群と比較した場合、6,059 mg/日以上で0.56 (95%CI=0.43~0.73) 、同じ群についてアルコール、食事性動物たん白質、カリウム、飲料水摂取の有無による調整を行った相対危険度は0.66 (95%CI=0.49~0.90) であり、カルシウムの摂取量と腎結石のリスクにわずかな負の相関が認められたとされている。また、腎結石のリスクについて、動物性たん白質の摂取量とは正の相関が、カリウムや飲料水の摂取とは負の相関が認められるとされている。

SCF (2003) の報告及びNIH (2011) の報告でも引用されているCurhan ら (1997) の報告によれば、腎結石の既往歴のない女性91,731例 (34~59 歳) について12 年間のコホート研究が実施されている。その結果、調査対象のうち67%がカルシウムサプリメントを摂取しており、864 症例が症候性腎結石に罹患したとされている。可能性のある交絡因子による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が488 mg/日以下の群と比較した場合、1,098 mg/日以上で0.65 (95%CI=0.50~0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石のリスクに負の相関が認められ、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、摂取群で1.20 (95%CI=1.02~1.41) 、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、1~100 mg/日の群で1.26 (95%CI=0.79~2.00) であったとされている。Curhan らは、食事性カルシウムの摂取量と症候性腎結石リスクの増大に負の相関が、カルシウムサプリメントの摂取量と腎結石リスクの増大に正の相関が認められるとしている。

c. 症例対照研究

米国国立衛生研究所 (NIH) (2011) の報告における引用によれば、Hall ら (2001) は、米国で腎結石に罹患している閉経後女性1,179 例について症例対照研究を実施している。その結果、カルシウムサプリメントの摂取量が500 mg/日以上で腎結石リスクの低下が認められたとしている。Hall らは、カルシウムサプリメントの摂取量が低いことは、閉経後女性における腎結石のリスク因子となるとしている。

③ 前立腺癌

a. コホート研究

世界がん研究基金、米国がん研究協会 (WCRF/AICR) (2007) の報告によれば、欧米におけるコホート研究の結果に基づくメタアナリシスが実施されている。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは32%/g/日上昇させ、リスクを促進させる可能性があることが指摘されている。WCRF とAICR は、過剰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、前立腺細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。

NIH(2011)の報告でも引用されているGiovannucci ら(1998)の報告によれば、癌の既往歴のない男性47,781例(40~75歳)についてコホート研究が実施されている。その結果、1986~1994年の間に、1,369例の前立腺癌(stageA1を除く)の発生があり、423例が進行性前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量(食事とサプリメント)500mg/日未満の群と比較した場合、2,000mg/日以上群の進行性前立腺癌で2.97(95%CI=1.61~5.50)、転移性前立腺癌では4.57(95%CI=1.88~11.1)であったとされている。なお、食事性カルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連を示したとされている。

NIH(2011)の報告でも引用されているSchuurman ら(1999)の報告によれば、オランダの男性58,279例(55~69歳)について6.3年間のコホート研究が実施されている。その結果、642例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階級について調整を行ったところ、前立腺癌のリスクについて、新鮮な肉、魚、チーズ及び卵の摂取量との関連は認められなかったが、塩漬け肉及び乳製品の摂取量とは正の相関が認められたとされている。カルシウム又はたん白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ったとされている。Schuurman らは、食事と進行性前立腺癌の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。

NIH(2011)の報告における引用によれば、Chan ら(2000)は、フィンランドの喫煙男性27,062例について8年間のコホート研究を実施している。その結果、184例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、喫煙状態、Body Mass Index (BMI)、総エネルギー量、教育、サプリメント摂取群について調整を行ったところ、カルシウム及びリン酸の摂取量と前立腺癌のリスクの上昇との明らかな関連は認められなかったとされている。

NIH(2011)の報告でも引用されているChan ら(2001)の報告によれば、米国の男性20,885例について11年間の追跡コホート研究が実施されている。その結果、1,012例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、BMI、喫煙、運動、投与された薬剤について調整を行った前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が0.5杯/日以下の群と比較した場合、2.5杯/日以上群で1.34(95%CI=1.04~1.71)であり、乳製品からのカルシウム摂取量が150mg/日以下の群と比較した場合、600mg/日以上群で1.32(95%CI=1.08~1.63)とされている。Chan らは、本結果は、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものであるとしている。

The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2010) の報告及びNIH(2011)の報告でも引用されているRodrigue ら(2003)の報告によれば、男性65,321例について7年間の追跡研究が実施されている。その結果、3,811例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量(食事とサプリメント)が700mg/日未満群と比較した場合、2,000mg/日以上群で1.2(95%CI=1.0

～1.6)、食事性のカルシウム摂取量が700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で1.6 (95%CI=1.1～2.3) であり、それ以下の食事性カルシウムの摂取量では前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかったとされている。1992年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性(2,177例)についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が700 mg/日以下の摂取群と比較した場合、2,000 mg/日以上で1.5 (95%CI=1.1～2.0)、食事性カルシウム摂取量が2,000 mg/日以上で2.1 (95%CI=1.3～3.4)であったとされている。Rodrigueらは、総カルシウム摂取量と前立腺癌のリスク上昇に強い相関が認められるとしている。

NIH (2011) の報告でも引用されているGao ら (2005) の報告によれば、乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの相関についてのコホート研究に関する12文献(1966～2005)に基づくメタアナリシスが実施されている。その結果、乳製品(牛乳、チーズ、ヨーグルト)の低用量摂取群と高用量摂取群間における乳製品摂取量中間値の幅は、0～1.5杯/日から2.0～6.3杯/日であり、カルシウム摂取の低用量摂取群と高用量摂取群間におけるカルシウム摂取量中間値の幅は、228～802 mg/日から1,329～2,250 mg/日であったとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群(男性のみ)で1.11 (95%CI=1.00～1.22)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で1.39 (95%CI=1.09～1.77)であったとされている。また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに相関性が認められたとされている。進行性の前立腺癌のプールされた相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で1.33 (95%CI=1.00～1.78)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で1.46 (95%CI=0.65～3.25)であったとされている。Gao らは、乳製品又はカルシウムの摂取量は前立腺癌のリスクの上昇に関連し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と相関があることが示唆されたとしている。

NIH (2011) の報告でも引用されているTseng ら (2005) の報告によれば、男性3,612例について7.7年間のコホート研究が実施されている。その結果、131例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が5杯/日の群と比較した場合、21杯/日の群で2.2 (95%CI=1.2～3.9)、低脂肪乳の摂取量が0杯/日の群と比較した場合、7杯/日の群で1.5 (95%CI=1.1～2.2)、全乳の摂取量が0杯/日の群と比較した場合、7杯/日の群で0.8 (95%CI=0.5～1.3)、食事性カルシウムの摂取量が455.4 mg/日の群と比較した場合、920.6 mg/日の群で2.2 (95%CI=1.4～3.5)であったとされている。カルシウム摂取量について調整を行ったところ、ビタミンDとリン酸のいずれも前立腺癌リスクとの相関は認められなかったとされている。Tseng らは、食事性カルシウムの摂取は前立腺癌のリスクと強い相関があるとしている。

NIH (2011) の報告でも引用されているKesse ら (2006) の報告によれば、男性2,776例について、7.7年間の追跡研究が実施されている。その結果、69例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が725 mg/日以下の群と比較した場合、1,081 mg/日以上で2.43 (95%CI=1.05～5.62) であり、乳製品を摂取しない群と比較した場合、摂取量が200 g/日の群で1.35 (95%CI=1.02～1.78) であったとされている。また、カルシウム摂取量による調整を行ったところ、ヨーグルトの摂取量が125 g/日増加した場合の相対危険度は1.61 (95%CI=1.07～2.43) であったとされている。Kesse らは、乳製品の摂取は、カルシウムの含有量によっては前立腺癌のリスクの上昇との関連が認められるとしている。また、カルシウムの摂取量とは関係なく、ヨーグルトの摂取量が増えるに従い前立腺癌のリスクも上昇することから、他の因子の関連も疑われるとしている。

AHRQ (2010) の報告でも引用されているGiovannucci ら (2006) の報告によれば、健康なアメリカ合衆国の男性47,750 例 (40~75 歳) について16 年間のコホート研究が実施されている。その結果、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち523 例が進行性癌、312 例が致死性癌であったとされている。致死性の前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が500~749 mg/日 (サプリメントの使用期間が5 年未満を除く) の群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で1.87 (95%CI=1.17~3.01) 、2,000 mg/日以上以上の群で2.43 (95%CI=1.32~4.48) であったとされている。Giovannucci らは、カルシウムの摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性癌のリスクとの相関は認められないが、進行性又は致死性癌のものと相関は認められるとしている。前立腺癌のグレードごとの相対危険度は、カルシウムの摂取量が500 mg/日以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上以上の群で悪性度の高い前立腺癌 (グリーンソン分類 7以上) で1.89 (95%CI=1.32~2.71) 、限局型で悪性度の低い (グリーンソン分類 7 未満) 前立腺癌で0.79 (95%CI=0.50~1.25) であったとされている。Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があるとされている。

AHRQ (2010) の報告及びNIH (2011) の報告でも引用されているMitrou ら (2007) の報告によれば、フィンランドの喫煙男性29,133 例 (50~69 歳) について17 年間のコホート研究が実施されている。その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が1,000 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上以上の群で1.63 (95%CI=1.27~2.10) であり、乳製品を低用量摂取 (中央値122.0 g/日) した群と比較した場合、高用量摂取 (中央値380.9 g/日) した群で1.26 (95%CI=1.04~1.51) であったが、カルシウムの摂取量による調整を行ったところ、関連は認められなかったとされている。Mitrou らは、本研究から得られた結果は、カルシウムの摂取量の増大又は乳製品に含まれる成分によって前立腺癌のリスクが増大する可能性があることが示唆されるとしている。

AHRQ (2010) の報告でも引用されているKurahashi ら (2008) の報告によれば、日本人の男性43,435 (45~74 歳) について7.5 年間の多目的コホート研究が実施されている。その結果、329 例が前立腺癌を罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳、ヨーグルトの摂取量の最も少ない群と比較した場合、最も多い群でそれぞれ1.63、1.53、1.52 (95%CI 不明) で、それぞれの食品の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められたとされている。飽和脂肪酸の種類別に検討を行うと、ミリスチン酸とパルミチン酸の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められたとされている。Kurahashi らは、WCRF/ AICR (2007) の報告における、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクに相関がある可能性が高いとする評価は、乳製品の摂取量が多い欧米での研究を中心とした根拠であり、日本における今回の研究では、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとしている。その理由として、日本人は欧米人と比較してカルシウムの摂取量が少ないことが考えられるとしている。一方、日本人男性における前立腺癌では、カルシウムの摂取量よりも飽和脂肪酸の摂取量との関連が強いように見えるが、カルシウムを多く摂取する人は飽和脂肪酸も多く摂取する傾向があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全に区別できていない可能性があり、どちらが影響しているのかは結論づけることはできなかったとしている。

b. 症例対照研究

NIH (2011) の報告における引用によれば、Vlajinac ら (1997) は、セルビア (ユーゴスラビア) における前立腺癌症例101 例及び対照群202例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、可能性のある交絡因子による調整を行ったオッズ比は、カルシウムの非摂取群と比較した場合、摂取群で0.37 (95%CI=0.14

～0.99)であったとされている。

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

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

④ 循環器疾患

a. 介入研究

AHRQ (2010) の報告及びNIH (2011) の報告でも引用されているHsia ら (2007) の報告によれば、無作為抽出された閉経後の女性36,282例 (50～79 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミンD (400 IU/日) を7年間投与する介入研究が実施されている。その結果、プラセボ投与群のうち475 例、カルシウム及びビタミンD 投与群のうち499 例が心筋梗塞と冠状動脈性心臓病によって死亡したとされている。心筋梗塞と冠状動脈性心臓病による死亡のハザード比は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウム及びビタミンD 投与群で1.04 (95%CI=0.92～1.18) であったとされている。また、プラセボ投与群で377 例、カルシウム及びビタミンD 投与群の女性で362 例が脳卒中で死亡したとされている。脳卒中による死亡の相対危険度は同様の群間比較で0.95 (95%CI=0.82～1.10) であったとされている。サブグループ解析を行ったところ、平常時に1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取する女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかったとされている。Hsia らは、カルシウム及びビタミンD の摂取量と、健康な閉経後女性における冠状動脈又は脳血管のリスクとの関連は認められないとしている。

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) ⁽¹⁸⁾ でも引用されているBolland ら (2008) の報告によれば、閉経後の女性732 例にクエン酸カルシウム (カルシウムとして1,000 mg/日)、739 例にプラセボを5年間にわたり投与する介入試験が実施されている。その結果、心筋梗塞の発生数はカルシウム投与群31 例で45 回、対照群14 例で19 回 (相対危険度2.24 (95%CI=1.20～4.17)) であり、複合型の発生数はカルシウム投与群69例で101 回、対照群42 例で54 回 (相対危険度1.66 (95%CI=1.15～2.40)) であったとされている。心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群21 例で24 回、対照群10 例で10 回 (相対危険度2.12 (95%CI=1.01

¹⁸ 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書においても同様に引用されている。(参照20)

～4.47)) であり、複合型（心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの）の発生数はカルシウム投与群51 例で61 回、対照群35 例で36 回（相対危険度1.47 (95%CI=0.97～2.23)) であったとされている。また、ニュージーランドの入院登録データベースに未登録の分も追加すると、各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で1.49 (95%CI=0.86～2.57)、脳卒中で1.37 (95%CI=0.83～2.28)、複合型で1.21 (95%CI=0.84～1.74) であったとされている。また、それぞれの疾患のリスク比は1.67 (95%CI=0.98～2.87) 、1.45 (95%CI=0.88～2.49) 、1.43 (95%CI=1.01～2.04) であったとされている。Bolland らは、健康な閉経後女性において、カルシウムサプリメントの摂取により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇する事が示唆されるとしている。ただし、日本人の食事摂取基準（2010 年度版）⁽¹⁸⁾ では、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされている。

AHRQ (2010) の報告でも引用されているLaCroix ら (2009) の報告によれば、米国の閉経後女性36,282 (51～82 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミンD (400 IU/日) を7 年間投与する介入研究（二重盲検、無作為割付比較試験）が実施されている。その結果、総死亡数はプラセボ投与群で807 例、カルシウム+ビタミンD 投与群では744 例（ハザード比0.91 (95%CI=0.83～1.01)) であったとされている。死亡の危険度について、疾患毎に分類すると、脳卒中やがんによる死亡は低下傾向が認められ、冠状動脈心疾患や他の疾患では影響は認められなかったとされている。ハザード比を年齢別に分類すると、70 歳以下の29,942 例で0.89 (95%CI=0.79～1.01) であり、70 歳以上の高齢者6,340 例では0.95 (95%CI=0.80～1.12) であったとされている。LaCroix らは、カルシウム及びビタミンD サプリメントの摂取量と心血管疾患、冠状動脈疾患、脳血管疾患、がんその他の原因による死亡率について、いずれも関連は認められなかったとしている。

NIH (2011) の報告及びEFSA (2011) の報告でも引用されているBolland ら (2010) の報告によれば、100 例以上（平均年齢40 歳以上）にカルシウムサプリメント（500 mg/日以上）を1 年間以上にわたり投与した複数の臨床試験（1966～2010）をまとめ、合計約12,000 例を基にしたメタアナリシスが実施されている。5 つの患者レベル試験（8,151例、中央値3.6 年、四分位範囲2.7～4.3 年）において、年齢、性別、喫煙状態、糖尿病、脂質異常症、高血圧及び冠状動脈疾患の既往歴で調整を行った各疾患のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で1.31 (95%CI=1.02～1.67) 、脳卒中で1.20 (95%CI=0.96～1.50) 、複合型（心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの）で1.18 (95%CI=1.00～1.39) 、死亡で1.09 (95%CI=0.96～1.23) であった。また、11 の試験レベル試験（11,921 例、平均値4.0 年）において、296 例（対照群では130 例、カルシウム投与群では166 例）で心筋梗塞の発症が認められ、各疾患のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で1.27 (95%CI=1.01～1.59) であったが、脳卒中、複合型及び死亡ではカルシウム投与と罹患率の関連は認められなかったとされている。Bolland らは、カルシウムサプリメントは心筋梗塞のリスクを約30%増大させるとしている。なお、NIH (2011) の報告によれば、本知見に疑問があるとの指摘がなされている。

NIH (2011) の報告及びEFSA (2011) の報告でも引用されているBolland ら (2011) の報告によれば、上述のBolland ら (2010) の報告に、さらに新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム、ビタミンD の併用と心血管疾患リスクの調査が実施されている。その結果、再分析の対象となった試験の一つであるカルシウム (1 g/日) とビタミンD (400 IU/日) を摂取した閉経後の女性 (36,282 例) を基にした7 年間の大規模無作為割付比較試験において、各疾患のハザード比は、対照群と比較した場合、カルシウムとビタミンD の摂取群の心血管疾患全体で1.13～1.22 の範囲であり、心筋梗塞で1.22 (95%CI=1.00～1.50) 、脳卒中で1.17 (95%CI=0.95～1.44) 、心筋梗塞又は冠状動脈再かん流で1.16

(95%CI=1.01~1.34)、心筋梗塞又は脳卒中では1.16 (95%CI=1.00~1.35) であり、試験開始前よりカルシウム摂取していた群 (背景データ) で心血管疾患全体で0.83~1.08 の範囲であったとされている。また、複数の試験結果20,090 人のメタアナリシスにおいて、各疾患の相対危険度は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウムとビタミンD を併用した群の心筋梗塞で1.21 (95%CI=1.01~1.44)、脳卒中で1.20、(95%CI=1.00~1.43)、心筋梗塞と脳卒中で1.16 (95%CI=1.02~1.32) であったとされている。24,869 例の女性について約5.9 年間実施された患者レベル研究においては、カルシウム摂取に係る各疾患のハザード比は、心筋梗塞で1.26 (95%CI=1.07~1.47)、脳卒中で1.19 (95%CI=1.02~1.39)、心筋梗塞又は脳卒中で1.17 (95%CI=1.05~1.31) であり、カルシウムとビタミンD の併用と各疾患のリスクについて関連が認められたとされている。この解析では、5年間のカルシウム単独又はカルシウムとビタミンD の併用による要治療数 (NNT) は心筋梗塞で240、脳卒中で283、複合型で178、骨折で302 であったとされている。28,072 例の女性について5.7 年間実施された試験をまとめた試験レベル研究においては、カルシウムのみ摂取又はカルシウムとビタミンD の併用に係る各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で1.24 (95%CI=1.07~1.45)、心筋梗塞と脳卒中で1.15 (95%CI=1.03~1.27) であったとされている。Bolland らは、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタミンD の併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとしている。

EFSA (2011) の報告でも引用されているLewis ら (2011) の報告によれば、女性1,460 例 (75.1±2.7 歳) に炭酸カルシウムサプリメント1,200 mg/日 (カルシウムとして480 mg) を5 年間にわたり投与し、投与期間終了後に4.5 年間追跡する計9.5 年間の無作為割付比較介入試験が実施されている。その結果、アテローム性動脈硬化症における死亡と最初の来院を合わせてエンドポイントとしたハザード比は、投与5 年目で0.938 (95%CI=0.690~1.275) であり、9.5 年目で0.919 (95%CI=0.737~1.146) であったとされている。Lewis らは、カルシウムサプリメントの摂取により、アテローム性心血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性があるとしている。また、カルシウムサプリメントの投与量と高齢女性のアテローム性動脈硬化症との関連性は明らかではないとしている。

b. コホート研究

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

AHRQ (2010) の報告でも引用されているUmesawa ら (2006) の報告によれば、脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人110,792 例 (40~79 歳: 男性46,465 例、女性64,327 例) について平均9.6 年間の追跡研究が実施されている。その結果、566 例が脳卒中 (101 例がくも膜下出血、140 例が脳内出血、273 例が脳梗塞)、234 例が冠状動脈性心疾患によって死亡したとされている。また、男女ともにカ

ルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかったとされている。乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性、脳卒中、脳梗塞の間に負の相関が認められたとされている。BMI、喫煙状態、アルコール摂取量、高血圧及び肥満の既往歴、エネルギー摂取量、カリウム摂取量によって調整した心血管疾患の男性及び女性の相対危険度は、乳製品由来カルシウムの低用量摂取群と比較した場合、高用量群摂取群で総脳卒中の男性で0.53、女性で0.57 (95%CI=0.34~0.81, 0.38~0.86)、出血性脳卒中の男性で0.46、女性で0.51 (95%CI=0.23~0.91, 0.28~0.94)、脳梗塞の男性で0.53、女性で0.50 (95%CI=0.29~0.99, 0.27~0.95)であったとされている。Umesawa らによれば、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。

AHRQ (2010) の報告でも引用されているUmesawa ら (2008) の報告によれば、循環器疾患やがんの既往歴のない日本人41,526例 (40~59歳: 男性19,947例、女性21,579例) について平均12.9年間の追跡研究が実施されている。その結果、1,321例が脳卒中 (脳梗塞664例、脳内出血425例、くも膜下出血217例)、322例が冠状動脈性心疾患を発症したとされている。年齢、性別、BMI、高血圧や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取及びn-3脂肪酸の摂取による調整を行った総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群で0.70 (95%CI=0.56~0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクに負の相関が認められたとされている。また、総脳卒中と脳梗塞の多変量解析によるハザード比は、食事性カルシウムの摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群でそれぞれ0.69 (95%CI=0.56~0.85)、0.69 (95%CI=0.52~0.93) であり、乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中及び脳梗塞のリスクに負の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きなかったとされている。Umesawa らは、食事性カルシウム (特に乳製品 (牛乳とヨーグルト) 由来のカルシウム) の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている。

AHRQ (2010) の報告でも引用されているLarsson ら (2008) の報告によれば、脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性26,556例 (50~69歳) について13.6年間のコホート研究が実施されている。その結果、2,702例が脳梗塞、383例が脳内出血、196例がくも膜下出血に罹患したとされている。年齢、サプリメント群、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質 (HDL) コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で1.10 (95%CI=0.98~1.26)、脳内出血で1.20 (95%CI=0.87~1.64)、くも膜下出血で1.56 (95%CI=0.98~2.47) であったとされている。Larssonらは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。

AHRQ (2010) の報告でも引用されているWeng ら (2008) の報告によれば、脳卒中及びがんの既往歴のない1,772例 (40歳以上) について10.6年以上の追跡研究が実施されている。その結果、132例が脳梗塞に罹患したとされている。年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノーゲン、アポリポたん白質B及びプラスミノーゲンによる

調整を行った脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が592 mg/日以上との群と比較した場合、451～592mg/日の群で1.49 (95%CI=0.99～2.24)、451 mg/日以下の群で1.52 (95%CI=0.98～2.35) であったとされている。Weng らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクには負の相関が認められるとしている。

NIH (2011) の報告における引用によれば、Wang ら (2010) の報告によれば、カルシウムサプリメント、ビタミンD サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患リスクの相関に関するコホート研究や無作為割付比較試験を報告した17 文献 (1966～2009) のレビューを実施している。その結果、健常人を対象とした四つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかったとされている。Wang らは、限られたデータに基づく考察ではあるが、カルシウムサプリメントの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAEL を得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAEL を得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づくNOAEL を得ることはできないと判断した。

(以上、引用終わり)

本評価後に、新たな知見は得られなかったが (参照 2 9、3 0)、日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会報告書(参照 2 0)でも引用されている、Spence (2013)によるカルシウム摂取と心血管疾患の関連性についての報告がされている。

本報告では、カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクにおける研究結果の不一致を検証する為、「カルシウム摂取、心血管疾患、心筋梗塞、死亡率、血管石灰化」の用語を用いてPubmedより論文検索、レビューを実施しているが、結果としてはカルシウム摂取と心血管疾患リスクに関連性を確認することはできず、更なる試験データが必要とあった。(参照 3 3)

IV. 使用基準

1. 使用基準

	現在	改正案
炭酸カルシウムの使用基準	炭酸カルシウムは、食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。炭酸カルシウムの使用量は、カルシウムとして、チューインガムにあつては10%以下、その他の食品にあつては1.0%以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない	現行の使用基準を削除し、設定しない

2. 使用基準案の根拠

カルシウム系強化剤については、昭和 25 年 1 月 11 日付衛食第 7 号「飲食物に添加する石灰類の取り扱いについて」に示された「栄養上、製造加工調理上、経済上その他の理由によって食品の中に石灰類混入し、あるいは食品添加物の一部または全部を、石灰類をもってするような傾向がある」状況を踏まえ、現状の使用基準が設定されたと考えられている。(参照 3 4)

しかし、平成 25 年 10 月 22 日に指定された「酸化カルシウム」及び平成 25 年 12 月 4 日に指定された「酢酸カルシウム」については、使用基準を設定していない。

この理由として、

- 1) 食品安全委員会における評価の結果では、添加物として適切に使用される場合、ADI を特定する必要はないとされていること
- 2) これまでに指定されたカルシウム系強化剤については、昭和 25 年 1 月 11 日付け衛食第 7 号「飲食物に添加する石灰類の取扱いについて」に示された「栄養上、製造加工調理上、経済上その他の理由によって食品の中に石灰類を混入し、或いは食品の添加物一部又は全部石灰類をもってするような傾向にある」状況を踏まえ、「食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。」という使用基準が設定されたと考える。しかしながら、近年において、このような状況は想定しがたいこと
- 3) 酢酸カルシウム、及び酸化カルシウムの推定摂取量は耐容上限量に比べ十分に小さく、酢酸カルシウム、及び酸化カルシウムの指定によりカルシウムの摂取量が増えたとしても、健康被害が発生する可能性は低いと考えられること
- 4) CODEX 規格において酢酸カルシウム、及び酸化カルシウムの使用基準は設定されていないこと
- 5) 米国において GRAS 確認物質として GMP の下で、必要量を食品に使用することが認められていること
- 6) EU において一般食品に必要な量の使用が可能であることが挙げられている。(参照 3 4)

また、炭酸カルシウムはチューインガムに「ガムベース」として使用されるが、ガムベースはチューインガムを噛んだ後に残る部分である為、基本的には体内へ移行は殆ど無いものと思われる(参照 3 5、3 6)。これよりチューインガムにおいても、使用基準設定がなされない場合においても、耐容上限量を超えることは考えにくく、健康被害が発生する可能性は無い。

したがって、使用基準案については、設定を設けないこととするのが適当と考えている。

V. 一日摂取量の推計

1. 一日摂取量の推計

添加物「炭酸カルシウム」の一日摂取量としては 109.58mg/人/日、カルシウムとしては 43.88mg/人/日との報告がある。(参照 2 2)

現在炭酸カルシウムには使用基準が設定されているため、その状況における数値となるが、使用基準が設定されていない場合における一日摂取量の推計として、国内で使用されている全てのカルシウム分の年間推計使用量を、炭酸カルシウムに代替した場合の数値を持って試算することとする。

食品安全委員会の「酸化カルシウム」、「酢酸カルシウム」の評価書において、以下の通り「カルシウムとしての一日摂取量」の推計が記載されているので引用する。(参照 2 2)

(以下、引用開始)

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、加工食品からのカルシウムの推定一日摂取量⁽¹⁹⁾は、1995年度で383.9 mg/人/日、1998年で400 mg/人/日、2005年度で316.9 mg/人/日と報告されている。

また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998～1999年度で290 mg/人/日と報告されている。以上より、マーケットバスケット方式によるトータルダイエ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年で690 mg/人/日と推定される。

(以上引用終わり)

「平成25年国民健康・栄養調査の結果」によれば、カルシウムの一日摂取量の平均値は、504mgとされている。(参照37)

食品安全委員会の「酢酸カルシウム」、「酸化カルシウム」の評価書において、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の一日推定摂取量について、以下の通り、強化剤としての摂取量及び製造用剤としての摂取量毎に推計しているのて、引用する。(参照22)

(以下、引用開始)

(1) 栄養強化剤として

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

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

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

これらの全てが酢酸カルシウム、酸化カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の栄養強化剤としての一日推定摂取量、カルシウムとして72.10mg/人/日程度と考えられる。

¹⁹ 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

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)
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
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

（2）製造用剤として

製造用剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、指定添加物では炭酸カルシウム、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。炭酸カルシウムについては、栄養強化剤としての用途もあるため、栄養強化剤として摂取量を計上することとし、製造用剤としての計上には含めない。

「平成22年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして30.55 mg/人/日と考えられる。（表8）

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの年間国内総使用量は232.0 t であり、仮に100%がリン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして1.92 mg/人/日と考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は221.0 t であり、仮に100%が酸化カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして3.40 mg/人/日と考えられる。以上より、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は5.32 mg/人/日と考えられる。（表9）

既存添加物である生石灰（主成分：酸化カルシウム）については、使用量の報告は認められないが、仮に前述の焼成カルシウム類のうち、主成分が酸化カルシウムであるものと同程度の使用があるとすると、生石灰由来のカルシウムの平均摂取量は、3.40 mg/人/日と考えられる。

これらがすべて酢酸カルシウム、酸化カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の製造用剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 39.27mg/人/日程度と考えられる。

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

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
リン酸三カルシウム	骨焼成カルシウム	220.0
	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

（以上引用終わり）

以上より、炭酸カルシウムにおいても同様に、上記摂取量の全てが炭酸カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「炭酸カルシウム」の一日推定摂取量は、栄養強化剤として72.10 mg/人/日、製造用剤として39.27mg/人/日の合計で111.37mg/人/日（カルシウムとして）と推定できる。

尚、本推定摂取量の引用元となる添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」通知後に、「ケイ酸カルシウム」に係る添加物評価書（2015年1月）が通知されており、製造用剤であるケイ酸カルシウム由来のカルシウムの一日推定摂取量が600mg/人/日と推計されている。（参照 3 8）

この数値を加算した場合、製造用剤としては合計値として、639.27mg/人/日となる。

これより、添加物「炭酸カルシウム」の一日推定摂取量は、栄養強化剤として72.10 mg/人/日、製造用剤として639.27mg/人/日の合計で、711.37mg/人/日（カルシウムとして）と推定される。

2. 耐容上限摂取量（UL）等について

平成26年3月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準（2015 年度版）」策定検討会報告書ではカルシウムの耐容上限量について、アメリカ・カナダの策定根拠と同様に、カルシウムアルカリ症候群を根拠として採用し、この症例報告での3000mg/日をLOAELと定めた。不確実性因子は2010版と同様に1.2を採用、耐容上限量は2500mg/人/日としている。なお、17 歳以下について

は、十分な研究報告がないため耐容上限量を定めていない。(参照20)

3. 一日推定摂取量についてのまとめ

添加物「炭酸カルシウム」の使用基準が改正された場合の推定摂取量は上記の通り、カルシウムとして111.37mg/人/日、ケイ酸カルシウムの推定値を加算した場合には711.37mg/人/日となる。

「平成25年国民健康・栄養調査の結果」によれば、カルシウムの一日摂取量の平均値は、504mgとされている(参照37)。この食事由来のカルシウム摂取量に関しても加算して考えた場合、「炭酸カルシウム」の一日推定摂取量は、添加物由来のカルシウムとして711.37mg/人/日、食事由来のカルシウムとして504mg/人/日の合計で1215.37mg/人/日(カルシウムとして)となり、厚生労働省にて定められた耐容上限摂取量2500mg/人/日(参照20)に比べ、かなり低いものとなる。

尚、ケイ酸カルシウムにおける推定摂取量は、ケイ酸カルシウムの使用量が平均量(食品の20%)程度のチュアブル錠(1000mg/錠)を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して算出された数値であるが、これは有用性を示唆された脂溶性ビタミン等を含有するカプセル、錠剤等における過剰摂取者に照準を合わせた数値と思われる。

消費者委員会が実施した健康食品の利用に関する実態調査においても、サプリメント(本調査における定義では、健康食品のうち、錠剤型、カプセル型、又は粉状のもの)を含む健康食品を「ほとんど毎日利用している」消費者は、26.2%と報告されている。(参照39)

このように、過剰摂取を想定したケイ酸カルシウムの推定量を加算した場合においても、カルシウムとしての一日推定摂取量は1215.37mg/人/日と、耐容上限摂取量2500mg/人/日の半量以下となることより、添加物「炭酸カルシウム」の使用基準設定が改正された場合においても、耐容上限量を超えることは考えにくく、健康被害が発生する可能性は無いものと思われる。

<別紙 1 : 略称>

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
BMI	Body Mass Index
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CRN	Council for Responsible Nutrition
CT	Calcitonin : 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 : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
FCC	Food Chemical Codex : 米国食品化学物質規格集
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
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 : 最小毒性量
NNT	the number needed to treat : 要治療数
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	Tolerable Upper Intake Level : 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

VI. <参照> 引用文献

1.	炭酸カルシウム. 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 「食品添加物A D I 関連情報データベース (第 77 回 JECFA 会合 (2013 年) までの分を収載)」 国立医薬品食品衛生研究所 Homepage http://fcsi.nihs.go.jp/dsifc/servlet/SearchApp?key=1159&appkind=foodaddsearch&searchkind=detail_page&searchcondition=id
2.	炭酸カルシウム. 『第 8 版食品添加物公定書解説書』 D-1080 -D-1083 (株式会社廣川書店)
3.	Calcium Carbonate. Code of Federal Regulations Title 21--FOOD AND DRUGS CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER B--FOOD FOR HUMAN CONSUMPTION (CONTINUED) PART 184 DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE. U. S. FOOD AND Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1191
4.	食品衛生研究会『食品衛生関係法規集 1』 260 頁, 446 頁 (中央法規出版、平成 2 年)
5.	炭酸カルシウム. 食品衛生研究会『食品衛生関係法規集 1』 2590 頁 (中央法規出版、平成 2 年)
6.	CODEX GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995 pp.94-95, 386 http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf
7.	Code of Federal Regulations Title21 184.1191 http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1
8.	Official journal of the European Union L295 pp.7-9, 17, 21-22, 73 http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:FULL:EN:PDF
9.	DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance) pp56 http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:EN:PDF
10.	炭酸カルシウム. 『16112 の化学商品』 2012 年版 化学工業日報社 pp.82-83
11.	炭酸カルシウム. 『第8版 食品添加物公定書』 468-469頁 (日本食品添加物協会、2007年)
12.	カルシウム塩類. 『第 2 版 食品中の食品添加物分析法』 308-311 頁 (厚生省生活衛生局食品科学課 2000 年)
13.	ネイチャーメイド カルシウム/大塚製薬 http://www.otsuka.co.jp/product/naturemade/item_204/
14.	カルシウムウエハース/ハマダコンフェクト http://www.hamadaconfect.com/product-info/wafers/385-2014-08-29-06-22-17.html
15.	エルマ乳香マスティックガム/ワールドサプリー. NET http://www.worldsuppli.net/4222.html
16.	SPECIFICATION FOR THE IDENTITY AND PURITY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION:SOME ANTIMICROBIALS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS, AND BASES. Ninth Report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WORLD HEALTH ORGANIZATION TECHNICAL REPORT SERIES No. 339 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39853/1/WHO_TRS_339.pdf

17.	Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth Report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WORLD HEALTH ORGANIZATION TECHNICAL REPORT SERIES No. 733 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37285/1/WHO_TRS_733.pdf
18.	Calcium Carbonate. Scientific Opinion on re-evaluation of calcium carbonate (E 170) as a food additive. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2318.pdf
19.	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) http://aei.pitt.edu/40834/1/25th_food.pdf#search='commission+of+the+European+Communities%3A+foodscience+and+techniques.+Reports+of+the+Scientific+Committee+for+Food%28Twentyfifth+series.%29.+First+series+of+food+additives+of+various+technological+functions+%28Opinion+expressed+on+18+May+1990%29'
20.	カルシウム (Ca) . 『日本人の食事摂取基準(2015年版)』策定検討会報告書 平成 26 年 3 月 厚生労働省 pp. 256-261, 271-280, 283 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html
21.	食事による栄養摂取量の基準 厚生労働省告示第 199 号 平成 27 年 3 月 31 日制定 http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=382
22.	食品安全委員会 添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム 2013 年 4 月
23.	IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; pp71-145, 325-374 http://www.nap.edu/read/5776/chapter/1
24.	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; pp. 403-455 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/Bookshelf_NBK56070.pdf
25.	Council for Responsible Nutrition (CRN): Multivitamins and other dietary supplements for better health, May 15, 2006; pp.1-34 http://www.crnusa.org/pdfs/CRN_PositionPaper_MULTIVITAMIN.pdf
26.	The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003 http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf
27.	European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion, Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). The EFSA Journal 2012; 10(7): 2814 http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents

	/2814. pdf
28.	Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; pp. 264-273 http://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf
29.	PubMed／炭酸カルシウム 安全性に関する新たな知見の調査結果
30.	JDREAMIII／炭酸カルシウム 安全性に関する新たな知見の調査結果
31.	PubMed／炭酸カルシウム 変異原性に関する文献検索結果
32.	JDREAMIII／炭酸カルシウム 変異原性に関する文献検索結果
33.	Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease Nutrition Reviews Vol. 71(1):15-22
34.	酢酸カルシウム及びび酸化カルシウムの部会報告書（平成25年5月31日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会参考資料2） pp. 11, 28-29 http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=145781&name=2r98520000033fwb_1.pdf
35.	チューインガムの基礎知識. 日本チューインガム協会 http://www.chewing-gum.org/genryo/main.html
36.	チューインガムにおける炭酸カルシウム溶出に関する試験報告 平成4年3月16日
37.	厚生労働省 「平成25年国民健康・栄養調査報告」 第1部 栄養素等摂取状況調査の結果 pp. 58-59 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h25-houkoku.html
38.	食品安全委員会 添加物評価書「ケイ酸カルシウム(第2版)」 2015年1月
39.	消費者委員会：消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査(アンケート調査), 平成24年5月：pp. 1-3 http://www.cao.go.jp/consumer/doc/20120605_chousa_houkoku.pdf