

(案)

添加物評価書

炭酸カルシウム

2016年3月

食品安全委員会

栄養成分関連添加物ワーキンググループ

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 主成分の名称	5
3. 分子式	5
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 安定性	5
7. 起源又は発見の経緯	6
(1) 添加物としての起源又は発見の経緯	6
(2) 栄養成分としての機能	6
8. 我が国及び諸外国における使用状況等	7
(1) 我が国における使用状況	7
(2) 諸外国における使用状況	8
9. 我が国及び国際機関等における評価	9
(1) 添加物としての評価	9
(2) 栄養成分としての評価	11
10. 評価要請の経緯、指定の概要	13
II. 安全性に係る知見の概要	14
1. 体内動態	15
(1) 炭酸カルシウム	26
(2) その他のカルシウム塩	27
2. 毒性	28
(1) 遺伝毒性	28
(2) 急性毒性	30
(3) 反復投与毒性	30
(4) 発がん性	45
(5) 生殖発生毒性	47
(6) ヒトにおける知見	60
(7) 他のミネラルとの相互作用	83
III. 一日摂取量の推計等	88
1. 我が国における摂取量	88
(1) 栄養強化剤として	89

(2) 製造用剤として	91
(3) 添加物「炭酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量	93
IV. 食品健康影響評価	93
<別紙1：略称>	94
<参照>	95

- 1 <審議の経緯>
- 2 2016 年 3 月 4 日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影
- 3 響評価について要請（厚生労働省発生食 0303 第 7 号）、関
- 4 係書類の接受
- 5 2016 年 3 月 8 日 第 598 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 6 2016 年 3 月 30 日 第 1 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 7
- 8 <食品安全委員会委員名簿>
- (2015 年 7 月 1 日から)
- 佐藤 洋 (委員長)
- 山添 康 (委員長代理)
- 熊谷 進
- 吉田 緑
- 石井 克枝
- 堀口 逸子
- 村田 容常
- 9
- 10 <食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>
- (2015 年 10 月 1 日から)
- 石見 佳子
- 伊吹 裕子
- 上西 一弘
- 梅村 隆志
- 宇佐見 誠
- 合田 幸広
- 柴田 克己
- 祖父江 友孝
- 高須 伸二
- 瀧本 秀美
- 頭金 正博
- 松井 徹
- 横田 恵理子
- 吉田 宗弘

要 約

栄養強化剤、製造用剤（イーストフード、ガムベース、膨張剤等）として使用される添加物「炭酸カルシウム」（CAS 登録番号：471-34-1（炭酸カルシウムとして））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。

柴田専門委員：

特に気になった個所や意見はありません。

I. 評価対象品目の概要

合田専門委員：

「I. 評価対象品目の概要」について、現在の記載で問題ありません。

1. 用途

栄養強化剤、製造用剤（イーストフード、ガムベース、膨張剤等）（参照 1【事務局追加文献 1】、2【要請書本体】）

2. 主成分の名称

和名：炭酸カルシウム

英名：Calcium Carbonate

CAS 登録番号：471-34-1（炭酸カルシウムとして）（参照 3）【11】

3. 分子式

CaCO_3 （参照 3）【11】

4. 分子量

100.09（参照 3）【11】

5. 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「炭酸カルシウム」の成分規格において、含量として、「本品を乾燥したものは、炭酸カルシウム（ CaCO_3 ）98.0～102.0%を含む。」、性状として、「本品は、白色の微細な粉末で、においが無い。」と規定されている。（参照 3）【11】添加物「炭酸カルシウム」の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による規格基準改正案において、含量及び性状の規定は現行の規定から変更されていない。

6. 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 4）【10】

7. 起源又は発見の経緯

(1) 添加物としての起源又は発見の経緯

炭酸カルシウムは石灰石等として昔から知られていたが、1775 年に Black により組成が決定された。日本では、昭和 32 年に食品添加物として指定され、パン、みそ、菓子、納豆等のカルシウム強化剤として用いられる。その他醸造用水の硬度剤、酒の脱酸剤、あめの中和剤、菜類漬物等に食塩に混ぜて使用される。(参照 5)【2】

(2) 栄養成分としての機能

添加物「炭酸カルシウム」に含まれるカルシウムは、骨量の維持、それによる骨折の発症予防が期待され、カルシウムの欠乏により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがあるとされている。

松井専門委員：

「十分なカルシウム摂取量は、骨量の維持に必要である。骨量の維持によって骨折の発症予防が期待される 108)」を改変したものでしょう。

ただし、お示しのように、「なお、カルシウムの摂取量と骨折との関連を検討した疫学研究は多数存在するものの、その結果は必ずしも一致していない。」となっています。

「期待されるが、不明瞭である」といった論旨になります。あえて「期待される」ことを示さなくても良いと思います。

事務局より：

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書【20】には、上記の旨の記述の他、次の内容も記載があり、本評価書案にも記載してはいかがかと考えますが、いかがでしょうか。

「なお、カルシウムの摂取量と骨折との関連を検討した疫学研究は多数存在するものの、その結果は必ずしも一致していない。」

石見専門委員：

OK です。

(参照 6) 【20】

また、「食事による栄養摂取量の基準」（厚生労働省告示第 199 号。以下「日

本人の食事摂取基準（2015）」において、表 1 のとおり、推定平均必要量等が算出されている。（参照 7）【21】

表 1 カルシウムの食事摂取基準（mg/日）

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
0～5（月）	—	—	200	—	—	—	200	—
6～11（月）	—	—	250	—	—	—	250	—
1～2（歳）	350	450	—	—	350	400	—	—
3～5（歳）	500	600	—	—	450	550	—	—
6～7（歳）	500	600	—	—	450	550	—	—
8～9（歳）	550	650	—	—	600	750	—	—
10～11（歳）	600	700	—	—	600	750	—	—
12～14（歳）	850	1,000	—	—	700	800	—	—
15～17（歳）	650	800	—	—	550	650	—	—
18～29（歳）	650	800	—	2,500	550	650	—	2,500
30～49（歳）	550	650	—	2,500	550	650	—	2,500
50～69（歳）	600	700	—	2,500	550	650	—	2,500
70 以上（歳）	600	700	—	2,500	500	650	—	2,500
妊婦	/				—	—	—	—
授乳婦					—	—	—	—

8. 我が国及び諸外国における使用状況等

（1）我が国における使用状況

① 添加物「炭酸カルシウム」

我が国において、「炭酸カルシウム」は添加物として指定されている。（参照 8）【4】また、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」と規定されている。（参照 9）【5】

② カルシウムに関する食品表示基準

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）においては、栄養機能食品におけるカルシウムの一当たりの摂取目安量の上限值として 600 mg が設定されている。また、カルシウムの機能として「カルシウムは、骨や歯の形成に必要

な栄養素です。」、摂取する上での注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。」と表示することとされている。(参照 10)【事務局追加文献 21】

③ カルシウムに関する特定保健用食品の表示

「特定保健用食品の表示許可等について」(平成26年10月30日消食表第259号(平成27年12月24日消食表第646号により一部改正)においては、カルシウムに係る特定保健用食品における疾病リスク低減表示について、一日摂取目安量の下限值として300mg、一日摂取目安量の上限值として700mg、特定の保健の用途に係る表示として、「この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は、若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。」、摂取をする上の注意事項として「一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、カルシウムを過剰に摂取しても骨粗鬆症になるリスクがなくなるわけではありません。」と記載することとされている。(参照 11)【事務局追加文献 22】

(2) 諸外国における使用状況

① コーデックス委員会

炭酸カルシウムは、後述(p10)のとおり、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、固結防止剤、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、「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での使用が認められている。(参照 12)【6】

② 米国における使用状況

米国では、炭酸カルシウムは一般的に安全と認められる物質(GRAS物質)であって、食品全般に、GMPの下で必要量使用することができるとされている。(参照 13、14)【7、3】

③ EUにおける使用状況

欧州連合(EU)では、炭酸カルシウム(E170)は添加物としての使用が認められており、「ココアとチョコレート製品(食品分類05.1)」について、

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。

70,000mg/L（又は 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 1 5）【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、使用が認められている。（参照 1 6）【9】

9. 我が国及び国際機関等における評価

（1）添加物としての評価

① 我が国における評価

食品安全委員会においては、添加物「炭酸カルシウム」の評価はなされていない。添加物「炭酸カルシウム」の構成成分であるカルシウムについては、2013年に、食品安全委員会は、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」のについて、以下のように食品健康影響評価をとりまとめている。（参照 1 7）【2 2】

（引用開始）

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、また、酸化カルシウムは、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吸収して炭酸カルシウムとなり、いずれの場合も胃液と反応して容易にカルシウムイオンになると考えられることから、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」について、酢酸及びカル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であると判断した。

酢酸及びカルシウムの体内動態に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」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はなかった。

本委員会としては、酢酸カルシウム、酸化カルシウム、カルシウム塩及び酢酸の安全性に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」については、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

入手したヒトに係る知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。ミルクアルカリ症候群については、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、カルシウムの NOAEL を得ることはできないと判断した。また、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患については、研究の結果が一致していないなど、カルシウムの影響について不明な点が多くあることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。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。

以上のことから、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全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「酸化カルシウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は、合わせて 111.37 mg/人/日（カルシウムとして）となる。カルシウムは、耐容上限量が 2.3 g/人/日⁽²⁾と定められており、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

（引用終了）

② JECFA における評価

1965 年の第 9 回会合において、JECFA は、炭酸カルシウムを含む食品加工に使用される無機塩基物質の安全性について評価を行っている。評価の結果、いずれの評価対象も pH 調整剤として食品加工に使用される量及び濃度では毒性影響は認められなかったことから、ADI を「not limited」としている。（参照 18）【16】

1985 年の第 29 回会合において、JECFA は、1965 年に行ったカルシウム塩の ADI を「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not specified」とし、カルシウムを食品加工に使用する際には、食事由来のものを含めた全カルシウム摂取量との割合及びリン酸の摂取量とカルシウムの摂取量を栄養学的に適切な比率に保つべきとしている。（参照 19）【17】

③ 米国における評価

基準改正要請者より、添加物「炭酸カルシウム」の米国における評価に関する資料は提出されていない。

④ 欧州における評価

1990 年、SCF は、添加物「炭酸カルシウム」を含む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。カルシウムイオン及び炭酸イオンについては、それぞれ、グループ ADI を「not specified」としている。（参照 20）【19】

2011 年、EFSA は、添加物「炭酸カルシウム」について再評価を行い、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「not specified」とした SCF と同意見であると結論付けている。（参照 21）【18】

² 日本人の食事摂取基準（2010 年版）による。

(2) 栄養成分としての評価

各機関では、カルシウムについて表 2 のとおり評価がなされ、UL 等が設定されている。

表 2 各機関におけるカルシウムの UL 等

機関	UL (mg/人/日)
厚生労働省（日本人の食事摂取基準（2015））（総摂取量として）	2,500
IOM/FNB（総摂取量として）	年齢により異なる（成人で 2,000～2,500） ⁽³⁾
EFSA（総摂取量として）	2,500
EVM ULS	1,500（ULS）

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）【22】では、IOM/FNB（総摂取量として）について、「年齢により異なる（成人で 2,000～3,000）」と記載されていましたが、19 歳以上で妊婦・授乳婦を除いた場合、「2,000～2,500」となると思われますので、本評価書案では、脚注を追記し、そのように記載いたしました。

石見専門委員：

OK です。

① 厚生労働省における評価

2014 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 年版）」策定検討会報告書では、カルシウムの耐容上限量（UL）について、カルシウムアルカリ症候群の症例報告では、3,000mg/日以上摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を 3,000mg/日、不確実性因子を 1.2 として、UL を 2,500mg/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 UL を定めていない。（参照 6）【20】

② IOM/FNB における評価

1997 年、IOM 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カルシウムアルカリ症候群⁽⁴⁾の症例報告に基づき LOAEL を設定することとしている。評価対象とした症例において、カルシウム摂取量の範囲が 1.5～16.5 g/日であり、中央値が 4.8

³ 19 歳以上。妊婦・授乳婦を除く。

⁴ 原著では、ミルクアルカリ症候群（milk-alkali syndrome, MAS）と記載されている。

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

石見専門委員：

カルシウムアルカリ症候群→ ミルクアルカリ症候群でしょうか？

事務局より：

松井専門委員より、「（6）ヒトにおける知見」において、「日本医学会の医学用語辞典では、ミルクアルカリ症候群です。これが、国内における正式名称だと思います。ICD-10 でも milk-alkali または Burnett's になっていると思います。」とのご意見をいただいております。

2011 年、IOM は、上述の UL について再検討を行い、それぞれの年齢層における試験成績に基づき、幼児（0～6 か月）について 1,000 mg/人/日、幼児（7～12 か月）について 1,500 mg/人/日、子供（1～8 歳）について 2,500 mg/人/日、男女（9～18 歳）について 3,000 mg/人/日、男女（19～50 歳）について 2,500 mg/人/日、男女（51 歳～）について 2,000 mg/人/日、妊婦（14～18 歳）について 3,000 mg/人/日、妊婦（19～50 歳）について 2,500 mg/人/日、授乳婦（14～18 歳）について 3,000 mg/人/日、授乳婦（19～50 歳）について 2,500 mg/人/日としている。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 3）【2 4】

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

2014 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、後述（p13）の UK EVM が設定したカルシウムサプリメントのガイダンスレベル 1,500mg/人/日に同意し、ULS⁵ を 1,500 mg/人/日としている。（参照 2 4）【事務局追加文献 2】

頭金専門委員：

ULS について「サプリメントとしての UL」と「通常用いられる UL」の違いがわかりにくいので、「サプリメントとしての UL」の定義を脚注に記載してはいかがでしょうか。

⁵ サプリメントとしての UL

事務局より：

規格基準改正要請者からは、2006 年の CRN が提出されていましたが、事務局で調べたところ、2014 年の CRN (Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition) (参照 2 4)【事務局追加文献 2】があり、最新と思われますので、こちらに差し替えをいたしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

石見専門委員：

OK です。

④ SCF における評価

2003 年、SCF は、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告等を検討し、2,500 mg/人/日の摂取において摂取による有害事象が認められていないことから、NOAEL を 2,500 mg/人/日と評価し、不確実係数を 1.0 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。(参照 2 5)【2 6】

2012 年、EFSA は、2003 年に SCF が設定した UL の再評価を行い、UL を変更する必要が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 6)【2 7】

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

2003 年、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、ULS を 1,500 mg/人/日としている。(参照 2 7)【2 8】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)【2 2】では、「耐容上限量」を 1,500 mg/人/日と記載していました。今回の評価書では、「ULS」を 1,500 mg/人/日とするほうがより適切ではないかと考え、そのようにいたしました。いかがでしょうか。

石見専門委員：

OK です。

10. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要

1 添加物「炭酸カルシウム」は、我が国で指定されている添加物である。

2
3 今般、添加物「炭酸カルシウム」について、厚生労働省に使用基準の改正の要
4 請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1
5 条第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼が
6 なされたものである。

7
8 また、厚生労働省は、食品安全委員会の添加物「炭酸カルシウム」の規格基準
9 の改正に係る食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「炭酸カルシウ
10 ム」の使用基準について、表 3 のとおり改正を検討するものであるとしている。
11 (参照 1)

12
13 表 3 添加物「炭酸カルシウム」の使用基準改正

現行基準	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。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。
改正案	削除（使用基準を設定しない）

14
15
16 II. 安全性に係る知見の概要

17 I. 6. 安定性（p5）の知見を踏まえれば、炭酸カルシウムは、胃内において
18 炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウ
19 ムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カ
20 ルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

21 なお、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」において、酢酸カ
22 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に解離すると考えられ、
23 酸化カルシウムは水中では水と反応して水酸化カルシウムとなり、空气中で炭酸
24 ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、胃液と反応して容易にカルシウムイオン
25 になると考えられるとされており、カルシウム塩を被験物質とした試験成績を用
26 いて評価が行われている。したがって、評価にあたっては添加物評価書「酢酸カ
27 ルシウム及び酸化カルシウム」を参照することとした。

28
横田専門委員：

「胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることか

ら」の記述については、妥当と思います。

「標準生理学」第7版（医学書院）に、「胃酸はCa塩の溶解を助けるため」との記述があります。

1. 体内動態

松井専門委員：

次のように並べ替えたほうがわかりやすいと思います。

(1) カルシウム一般的な内容

- ① ホメオスタシス（又は恒常性）
- ② 吸収
- ③ 分布
- ④ 排泄

(2) 炭酸カルシウム（吸収のみ）

(3) その他カルシウム塩（吸収のみ）

事務局より：

御指摘を踏まえ、並び替えました。

(1) カルシウムについて

① ホメオスタシス

a. カルシウムのホメオスタシス（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（JECFA（1974）））

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
こることは考えられず、比較的大量の投与があったとしても、ビタミンDの摂
取が併せて増加したときのみ、影響が考えられるとされている。（参照17）【2
2】

b. カルシウムのホメオスタシス（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（ハーパー・生化学21版（1988）））

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。

(参照 1 7) 【 2 2 】

② 吸収

a. 吸収（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Guéguen & Pointillart（2000）））

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。

松井専門委員：

厳密には、腸管腔から上皮細胞へ（刷子縁膜）は促進拡散であり、上皮細胞から血液側（側底膜）が、能動輸送です。どこまで書くかはワーキンググループで議論したいと思います。

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（ $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ ：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。

松井専門委員：

厳密には、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_2$ も含まれます。

→PTH-活性型ビタミン D（ $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ ）としたほうが良いかもしれません。判断はワーキンググループで議論したいと思います。

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。（参照 1 7）【 2 2 】

松井専門委員：

厳密には「腸管内に溶解しているカルシウムの濃度」ではなく「腸管内のカルシウムイオン濃度」だと思います。腸管内には、溶解している非イオン化カルシウムがかなりあります（私たちのブタ十二指腸のデータです。溶解カルシウム/イオン化カルシウム＝6/1）

Paracellular の輸送（受動輸送）もビタミン D の影響を受けることがかなり昔からいくつか報告されています。

b. 吸収（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及び SCF（2003）で引用（McCormick（2002）））

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。（参照 17、25）【22、26】

c. 吸収（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Heaney（2002）））

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。（参照 17、25）【22、24】

d. 吸収（ヒト）（FAO/WHO（2004））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用）

カルシウムの真の吸収率は、その摂取量の増加に伴い低下し、きわめて摂取量が少ない場合は 70%程度であるが、摂取量が多いと約 35%に低下する。見かけの吸収率⁶は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が増加するにつれ増加し、摂取量が 400 mg/人/日程度で最大の約 35%となり、それ以上では、摂取量の増加に従って低下する。

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。（参照 17、28）【22、事務局追加文献 3】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、脚注に、「見かけの吸収率＝（（摂取量－排泄量）／摂取量）×100」と記載していましたが、「見かけの吸収率＝（（摂取量－糞中排泄量）／摂取量）×100」としたほうが、より明確で誤解が少ないと考えられますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

「糞中排泄量」が正確です。

横田専門委員：

「見かけの吸収率」の説明は、ご提案通り、「糞中」を追加する方が良いと思

⁶ 見かけの吸収率＝（（摂取量－糞中排泄量）／摂取量）×100

います。「標準生理学」第7版（医学書院）の定義もそのようになっています。

e. 吸収（ヒト）（「日本人の食事摂取基準（2015）」策定検討会報告書）

カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例するが、海外の研究における摂取量は、日本人の平均より高いことが多いため、報告された見かけの吸収率をそのまま日本人に用いると過小に評価してしまう可能性があるとされている。（参照6）【20】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）【22】（p12）では、同報告書（2010年版）を引用していましたが、2014年3月に、同報告書（2015年版）【20】が策定されており、2010年版と同様の記載がございます（参照6）（p259）ので、本評価書案では、2015年版からの引用といたしました。

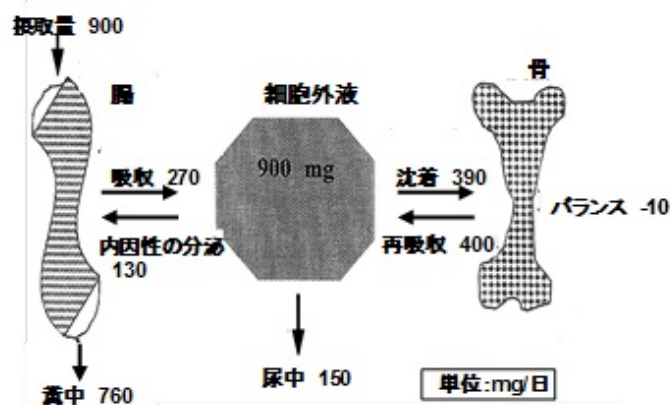
f. 吸収（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Guéguen & Pointillart（2000）））

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、体内に吸収されるカルシウム量は140 mg となるとされている。尿中排泄量は通常150 mg であることから、カルシウムバランスは-10 mg となるとされている。

生体は血中のカルシウム濃度の恒常性を保つ必要があり、生体のカルシウムバランスが一日当たり-10 mg であることから、390 mg のカルシウムが骨に沈着するのに対し、骨からは400 mg が再吸収される。

このため、毎年、成人で骨量が約0.3%減少することになるとされている。（図1）（参照17）【22】

図1 成人におけるカルシウム出納



g. 吸収（ヒト）（Ames ら（1999））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及び SCF（2003）で引用）

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⁷ 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 μg/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検討するとともに、二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA 法、dual-energy x-ray absorptiometry）による骨密度に及ぼす影響の調査が実施されている。その結果、⁴⁶Ca の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。また、FF 型の骨密度は、ff 型より 8.26%、Ff 型より 4.8%高かった。

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や骨密度との間に関連性が認められたとしている。（参照 1 7、2 9）【2 2、事務局追加文献 1 3】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、「DEX 法」（Dual-energy X-ray absorptiometry：二重エネルギー X 線吸収測定法）と記載されていましたが、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書（p259）で「二重エネルギー X 線吸収法（DXA 法）」と記載されているため、本評価書案でも「DXA」を用い記載いたしました。いかがでしょうか。

松井専門委員、横田専門委員：

略称について、「DXA 法」で結構です。

⁷ 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。

松井専門委員：

ビタミン D は骨代謝にも影響することが想定されますので、骨密度がカルシウム吸収を正確に反映しているかは疑問です。骨密度に関しては削除しても良いと思います。ただし、ビタミン D 受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼすの影響を検討した下記の Lorentzon ら（2001）の報告を入れるなら、骨密度に関しても、カルシウム吸収と別のものとして、ここで言及するほうが良いでしょう。

F の頻度が高いですので、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）から表現を変えたほうが良いと思います。

修正案

- ① 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⁽⁷⁾ 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 µg/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検討するとともに、二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA 法、dual-energy x-ray absorptiometry）による骨密度に及ぼす影響の調査が実施されている。その結果、^[46Ca]の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。また、FF 型の骨密度は、ff 型より 8.26%、Ff 型より 4.8%高かった。

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や骨密度との間に関連性が認められたとしている。

または

- ② 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⁽⁷⁾ 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 µg/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の調査が実施されている。その結果、^[46Ca]の吸収は、ff 型では FF 型の 70.6%、Ff 型では FF 型の 85.4%であった。

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。

事務局より：

いただいた修正案①のとおり、修正いたしました。

h. 吸収（ヒト）（Lorentzon ら（2001））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及び SCF（2003）で引用）

ビタミン D 受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響が、健康な若年女性 99 例（平均 16.9 歳）において検討されている。Ames ら（1999）が検討した *Fok1* 多型（F vs f）は骨密度に影響しないが、*Apa1* 多型は腰椎の骨密度と関連があることが示されている。（参照 17、30）【22、事務局追加14】

松井専門委員：

Lorentzon ら（2001）はカルシウム吸収を測定しておらず、本文中でも言及していません。この報告では、上記の Ames らが検討した *Fok1* 変異（F vs f）は補正骨密度に影響しないことが示されています。一方、*Bsm1* 遺伝子多型は、腰椎の補正骨密度に影響することを示しています。SCF（2003）は *Fok1* 変異が骨密度に影響しないことだけを示していると思います。

修正案

ビタミン D 受容体の遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響が、健康な若年女性 99 例（平均 16.9 歳）において検討されている。Ames ら（1999）が検討した *Fok1* 多型（F vs f）は骨密度に影響しないが、*Apa1* 多型は腰椎の骨密度と関連があることが示されている。

③ 分布

a. 分布（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）））

遊離のカルシウムイオンは細胞質に約 0.1 μM 、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）、カルシトリオール及びカルシトニン（CT））が関わっているとされている。

また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような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 17）【22】

b. 分布（ヒト）（SCF（2003））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用）

血液中には、三つの異なる形でカルシウムが存在している。遊離型カルシウムイオンとして約 45%、タンパク結合型として約 45%、陰イオン（クエン酸、リン酸、炭酸等）との複合体として約 10%存在する。（参照 17、25）【22、26】

c. 分布（ヒト）（FAO/WHO（2004））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用）

Extracellular fluid（ECF：細胞外液）に、カルシウムイオンとして約 4.8 mg/100 mL (1.2 mM)、カルシウム複合体として約 1.6 mg/100 mL (0.4 mM)、また、血漿中でタンパク質結合型として約 3.2 mg/100 mL (0.8 mM) 存在する。（参照 28）【事務局追加文献3】

事務局より：

この記載は添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）【22】の記載を引用したのですが、この記載は、SCF（2003）（参照 25）【26】及び FAO/WHO（2004）（参照 28）【事務局追加文献3】の2つの文献の内容が融合された記載となっております。

SCF（2003）では、次のように述べられています。

血液中には、三つの異なる形でカルシウムが存在している：遊離型カルシウムイオンとして約 45%、タンパク結合型として約 45%、陰イオン（クエン酸、リン酸、炭酸等）との複合体として約 10%存在する。

一方、FAO/WHO（2004）では、次のように述べられています。

Extracellular fluid（ECF：細胞外液）に、カルシウムイオンとして約 4.8 mg/100 mL (1.2 mM)、カルシウム複合体として約 1.6 mg/100 mL (0.4 mM)、また、血漿中でタンパク質結合型として約 3.2 mg/100 mL (0.8 mM) 存在する。

そこで、例えば、それぞれの文献（SCF（2003）、FAO/WHO（2004））ごとに項目を分ける等の修正をすることも一案と考えられますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

どちらか1つを正確に記述することでよいと思います。両方示すなら、分けて

記述するほうが正確ですね。

横田専門委員：

事務局提案のように、それぞれの文献ごとに分けて書く方がわかりやすいと思います。

事務局より：

いただいたご意見を踏まえ、「b. と c.」に分けた記載といたしました。

d. ヒトにおける試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（上西ら（2003）））

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⁸⁾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。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は 42 %であった。

上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。（参照 1 7）【2 2】

e. ヒトにおける試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Zhu ら（2008）））

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、二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA 法）で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⁹⁾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¹⁰⁾。（参照 6、1 7）【2 0、2 2】

④ 排泄

⁸ 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。

⁹ 蓄積量＝摂取カルシウム量－（糞便中排泄量＋尿中排泄量）

¹⁰ 「日本人の食事摂取基準（2015）」策定検討会報告書によれば、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 a. ヒトにおける試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
2 （2013）で引用（FAO/WHO（2004）で引用（Charles ら（1983）））

3 カルシウム出納試験と ^{47}Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実
4 施されている。

5 その結果、経皮的損失量は 60 mg/人/日（1.50 mmol/人/日）であった。（参照
6 17）【22】

7
事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、「皮膚か
らの推定排泄量」と記載されていましたが、本評価書案では、「日本人の食事
摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書（p259）でも用いられている「経皮
的損失量」を用い、記載を整備いたしました。（b. も同じです。）

8
9 b. ヒトにおける試験（（Charles ら（1991））（添加物評価書「酢酸カルシウム
10 及び酸化カルシウム」（2013）で引用））

11 健常人 17 例によるカルシウム出納試験と ^{47}Ca を用いた体内動態試験を組み
12 合わせた試験が実施されている。

13 その結果、カルシウムの経皮的損失量は 36～96 mg/人/日であった。

14
15 Charles らは、カルシウムの皮膚からの最小不可避損失量は 32～40 mg/人/
16 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。（参照
17 17、31）【22、事務局追加文献4】

18
事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、「不可避
排泄量」と記載されていましたが、本評価書案では、「日本人の食事摂取基準
（2015 年版）」策定検討会報告書（p252）でも用いられている「不可避損失量」
を用い、記載を整備いたしました。

19
事務局より：

Charles ら（1991）【事務局追加文献4】を確認したところ、一段落目の 36
～96mg/人/日が健常人 17 例から得られた結果であるのに対し、二段落目の 32
～40mg/人/日は、85 例の閉経後骨粗鬆症患者から得られた結果と考えられるた
め、二段落目については、

「また Charles らは、85 例の閉経後骨粗鬆症患者について、カルシウムの皮膚からの最小不可避損失量は 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。」

等に文言を修正するか、二段落目は削除することも一案と考えられますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

二段落目は削除しても問題ないでしょう。また、「カルシウム摂取量と経皮的損失量に関連がない」は、二段落目を削除なら入れる必要はないと思います。

横田専門委員：

事務局提案のように記述を分けて書く方がいいと思います。

c. 排泄（ヒト）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Itoh ら（1998）））

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の関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。（参照 17）【22】

d. 排泄（ヒト、モルモット等）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Guéguen & Pointillart（2000）））

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。（参照 17）【22】

e. 排泄（ヒト）（SCF（2003））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用）

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。

横田専門委員：

再吸収について、遠位尿細管によるものが 20%で、残りは主として近位尿細管による、と書かれていますが、ヘンレ上行脚でも管腔内電位が正であることから、20%程度が受動輸送で再吸収されると考えられます。（「標準生理学」第7版（医学書院）、「トートラ 人体の構造と機能」第4版（丸善））

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。また健常人では腸管内に分泌されたカルシウムのうち 80～224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。（参照 17、25）【22、26】

松井専門委員：

「また健常人では 80～224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。」は違和感があります。

Calcium is also secreted throughout the gastrointestinal tract, where about 85% is available for reabsorption with the same absorption efficiency as dietary calcium. Faecal secretory calcium loss has been estimated to be 80 to 224 mg/day in normal individuals.

「また健常人では、腸管内に分泌されたカルシウムのうち 80～224 mg/人/日が糞中に排泄されるとされている。」としたほうが正確でしょう。

（2）炭酸カルシウム

① 吸収

a. ヒト経口投与試験（Heaney ら（1999））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び醋酸カルシウム」（2013）及び EFSA（2011）で引用）

健康な成人男女 37 例に、 $[^{45}\text{Ca}]$ 炭酸カルシウム（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が実施されている。

その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 34.2%、1,000 mg 投与群で 30.1%であったとされている。（参照 17、21、32）【22、18、事務局追加文献 12】

松井専門委員：

Heaney ら（1999）について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムを合わせて記載していましたが、ここでは、炭酸カルシウムのデータのみを示したほうが良いでしょう。

修正案

健康な成人男女 37 例に、 $[^{45}\text{Ca}]$ 炭酸カルシウム（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が実施されている。

その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 34.2%、1,000 mg 投与群で 30.1%であったとされている。

（私が示した吸収率は、炭酸カルシウム中カルシウムの値で、引用されていた吸収率の値は、炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムの平均値でしょう。）

（３）その他のカルシウム塩

① 吸収

a. 吸収（ラット）（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Cai ら（2004）））

SD ラット（各群 10 匹）に $[^{45}\text{Ca}]$ 酢酸カルシウム（カルシウムとして 3.6、25 mg）を経口投与する試験が実施されている。

その結果、酢酸カルシウム腸管吸収の割合は、3.6 mg 投与群で $60\pm 6\%$ 、25 mg 投与群で $45\pm 5\%$ であった。

また、同報告によれば、SD ラット（各群 10 匹）に $[^{45}\text{Ca}]$ 酢酸カルシウム（カルシウムとして 25 mg）を経口投与する試験が実施されている。

その結果、48 時間後にその約 82%が糞中に、約 0.1%が尿中に排泄され、約 18%が体内に保持されたとしている。（参照 1 7）【 2 2 】

b. ヒト経口投与試験（再掲）（Heaney ら（1999））（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）及び EFSA（2011）で引用）

健康な成人男女 37 例に、 $[^{45}\text{Ca}]$ 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）を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 37.9%、1,000 mg 投与群で 26.8%であったとされている。また、1,000 mg を経口摂取させた場合、クエン酸塩としてのカルシウムの吸収率は炭酸塩としてのカルシウムの吸収率よりわずかに低かったが、その差はわずかであったとされている。（参照 1 7、

21、32)【18、22、事務局追加文献12】

松井専門委員：

炭酸カルシウムと分けてみました。

・ ヒト経口投与試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（EFSA（2011）で引用（Heaney ら（1999））（再掲）

健康な成人男女 37 例に、^[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）を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 37.9%、1,000 mg 投与群で 26.8%であったとされている。また、1,000 mg を経口摂取させた場合、クエン酸塩としてのカルシウムの吸収率は炭酸塩としてのカルシウムの吸収率よりわずかに低かったが、その差はわずかであったとされている。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

規格基準改正要請者より、炭酸カルシウムの遺伝毒性についての報告は提出されていない。

その他のカルシウム塩の試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 その他のカルシウム塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)	酸化カルシウム	0.00125% (w/v) (プレート法)	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Litton Bionetics, Inc. (1975)） 参照 17【22】
				0.000625 及び 0.00125% (w/v) (懸濁法)		
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	塩化カルシウム	最高用量 5.0 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（石館ら (1980, 1984, 1991)） 参照 17【22】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA102)	水酸化カルシウム	最高用量 10 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（石館ら (1985, 1991)）

						参照 1 7 【 2 2 】
	体細胞組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	酸化カルシウム	0.0375 及び 0.075% (w/v)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (Litton Bionetics, Inc. (1975)) 参照 1 7 【 2 2 】
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	染色体異常試験	ほ乳類培養細胞 (チャイニーズ・ハムスター肺細胞由来、CHL/IU)	塩化カルシウム	最高用量 4.0 mg/mL	擬陽性 (4.0 mg/mL) 代謝活性化系の非存在下の 24 時間及び 48 時間の連続処理	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (石館ら (1980, 1984), 祖父尼ら (1998)) 参照 1 7 【 2 2 】
			水酸化カルシウム	最高用量 0.25 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の非存在下)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (祖父尼ら (1998)) 参照 1 7 【 2 2 】

塩化カルシウムの *in vitro* 染色体異常試験において最高用量で擬陽性が認められたが、食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、限界用量の 10 mM⁽¹¹⁾ 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としている。

本ワーキンググループとしては、添加物「炭酸カルシウム」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考えた。

伊吹専門委員：

限界用量の 10mM についての説明を脚注に記載すべきと考えます。

事務局より：

OECD ガイドライン TG473 によるものと存じますので、その旨を脚注に記載いたしました。なお、添加物「塩化カルシウム」の分子量は、2 水和物 147.01、無水物 110.98 であり、10mM に換算した値は、それぞれ 1.4 mg/mL、1.1 mg/mL となりますので、この試験における限界用量は、2 mg/mL と比較し

¹¹ 化学物質の試験に関する OECD ガイドライン TG473 (*in vitro* 哺乳類細胞染色体異常試験)において、試験も処理濃度を規定する細胞毒性も認められない場合、最高試験濃度は 10 mM、2 mg/mL または 2 µL/mL のうち、最も低い濃度とするとされている。

て低い値である「10mM」となると考えます。

(2) 急性毒性

炭酸カルシウム及びその他の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は、表 5 のとおりである。

表 5 炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種 (性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (カルシウムとして)	参照
ラット (不明)	炭酸カルシウム	6,450 (2,577)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (Health Council of the Netherlands (2003)) 参照 1 7 【2 2】
ラット (雌)	炭酸カルシウム	2,000 以上	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (EFSA (2011)) 参照 1 7、2 1 【2 2、1 8】
ラット (不明)	酢酸カルシウム	4,280	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (Smyth ら (1969)) 参照 1 7 【2 2】
ラット (雌雄)	生石灰 (酸化カルシウム)	雄 : 5,000 (3,566) 雌 : 5,916 (4,220)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (川原 (1992)) 参照 1 7 【2 2】
ラット (不明)	水酸化カルシウム	7,340 (3,962)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (Smyth ら (1969), FASEB (1975)) 参照 1 7 【2 2】
ラット (雌雄)	塩化カルシウム	雄 : 3,798 (1,033) 雌 : 4,179 (1,137)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (赤塚ら (1977)) 参照 1 7 【2 2】
ラット (不明)	グルコン酸カルシウム	10,000 (930)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (SCF (2003)) 参照 1 7 【2 2】
マウス (雌雄)	生石灰 (酸化カルシウム)	雄 : 4,226 (3,014) 雌 : 4,052 (2,890)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (川原 (1992)) 参照 1 7 【2 2】
マウス (雌雄)	塩化カルシウム	雄 : 2,045 (556) 雌 : 1,940 (528)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (赤塚ら (1977)) 参照 1 7 【2 2】

(3) 反復投与毒性

高須専門委員：

反復投与毒性全体に関して

評価書案に記載された試験は何れも添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カル

シウム」のものが転記されていますが、以下の２点で問題があるように見受けられます。

1. 試験の対照群が明確でない試験がみられます。もし適切な対照群が特定できない場合、その試験から NOAEL を判断するのは適切でなく、また投与群の１つを対照群とすると単用量の試験になってしまう試験もあります。
2. 投与量の詳細が不明な試験があります。

以上より、対照群を明確にすることおよび投与量が不明瞭な試験では NOAEL を判断できないとするのがよろしいと考えます。添加物評価書の転記内容に関して、修正することが困難であるなら、EFSA や SCF などの評価書や原著論文等から引用する形で整理する方法もよろしいかと思います。また、対照群を整理した結果、NOAEL を判断するのに適切な試験がない場合には、反復投与毒性のまとめとしては NOAEL という表現は使わずに、ある用量までは毒性学的に意義のある変化はなかったといった表現でまとめるのがよろしいと思います。

① 炭酸カルシウム

a. マウス 12 週間経口投与試験（Penman ら（2000））（酢酸カルシウム・酸化カルシウム評価書及び EFSA（2011）で引用）

C57BL/6 マウス（雄、各群 10 匹）に、炭酸カルシウムを表 6 のような投与群を設定して、12 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.5（対照群）、1%
mg/kg 体重/日に換算	750、1,500 mg/kg 体重/日

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。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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ている。（参照 17、21、33）【22、18、事務局追加文献 16】

本ワーキンググループとしては、一用量のみの試験であり、詳細が確認できないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

吉田専門委員：

0.5%群はラットの標準的なカルシウム摂取量なので「適切な対照群」だと思います。ゆえに NOAEL として 1,500 mg/kg/日で問題ないと思います。

高須専門委員：

- ・0.5%群は対照群として適切です。
- ・検査項目としては、体重および摂餌量に関する記述があり、これらパラメーターに関しては有意な変化は認められないとされている。また、毒性影響は見られないとの記述はあるものの、一般的な毒性試験で検査される項目についての記載はなく、ここで書かれている毒性影響がどのようなものを指しているのかは不明である。
- ・従って、本試験は単用量の試験であること、詳細が確認できないことから、NOAEL は得られないとするのが妥当です。

b. ラット 14 日間経口投与試験（酢酸カルシウム・酸化カルシウム評価書で引用（EFSA（2011）で引用（Puerro Vicente ら（1993））））

SD ラット（雄、各群 10 匹）に、炭酸カルシウムを表 7 のような投与群を設定して、14 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 7 用量設定

用量設定（カルシウムとして）	0.71（対照群）、4、8%
mg/kg 体重/日に換算（炭酸カルシウムとして）	約 900 ¹²⁾ 、5,000、10,000 mg/kg 体重/日
mg/kg 体重/日に換算（カルシウムとして）	約 360、2,000、4,000 mg/kg 体重/日

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、対照群について記載がありませんでしたが、EFSA（2011）を確認し、0.71%（対照群）の用量及び換算値を追加いたしました。

分子量からカルシウムとしてに換算いたしました。

その結果、以下の所見が認められた。

- ・4%投与群以上において、摂餌量の減少、体重増加抑制、血中カルシウムの増加（投与 2 日後）、及びわずかな減少（投与 14 日後）

¹²⁾ 4、8%投与群の 5,000、10,000 mg/kg 体重/日への換算を基に、0.71%から換算

Puerro Vicente らは、4%投与群以上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。(参照 17、21)

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、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ている。【22、18】

本ワーキンググループとしては、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が、EFSA の記載からではその詳細が不明であり、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。

高須専門委員：

- ・ 5000 mg/kg, 10000 mg/kg 体重は炭酸カルシウム量です。また、この最高用量群は LD₅₀ を上回る投与量です。
- ・ 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が、EFSA の記載からではその詳細が不明であり、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考えます。

c. ラット 4 週間経口投与試験 (Takasugi ら (2005)) (酢酸カルシウム・酸化カルシウム評価書で引用 (EFSA (2011)) で引用)

Wistar ラット (雄、各群 5 匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウムを表 8 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定 (カルシウムとして)

①炭酸カルシウム	用量設定	0.5 (対照群)、2.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250、1,250 mg/kg 体重/日
②クエン酸カルシウム	用量設定	2.5%
	mg/kg 体重/日に換算	1,250 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 炭酸カルシウム及びクエン酸カルシウム 2.5%投与群において、摂餌効率の減少、体重増加抑制、血漿中リン含有量の減少、精巣、肝臓及び大腿骨の鉄含有量の減少、腎臓の銅含有量の減少、肝臓の銅含有量の増加
- ・ 炭酸カルシウム 2.5%投与群において、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネ

シウム含有量の減少

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験が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ている。(参照 17、21、34)【22、18、事務局追加文献 17】

本ワーキンググループとしても、本試験は単用量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。

吉田専門委員：

炭酸カルシウムについての実験では対照群に比較して 2.5%群では影響が生じています。NOAEL を求めるのは難しいですが、無視するような記述は？です。

高須専門委員：

- ・本試験は単用量の試験であることから、NOAEL は得られないとするのが妥当です。
- ・2.5%投与群において、体重増加抑制および摂餌効率の低下が認められています。しかしながら、検査臓器は精巣、腎臓、肝臓、大腿骨であり、さらに検査項目も血中または臓器中の電解質濃度の測定を行っているのみであり、一般的な毒性試験で検査される項目に関しては検索されておられません。

d. ラット 4 週間経口投与試験 (Kimura ら (1997))

Wister ラット (雄、各群 5 匹) に、炭酸カルシウムを表 9 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.6 (対照群)、1.2、3、6%
mg/kg 体重/日に換算	600、1,200、3,000、6,000mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

¹³ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) 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

その結果、以下の所見が認められた。

- ・6%投与群において、心臓中カルシウム量、リン量及び亜鉛量の増加、精巢中カルシウム量、マグネシウム量、硫黄量及び銅量の増加、肺中銅量の増加、肝臓中硫黄量及び銅量の増加、筋肉中カルシウム量の増加、脛骨中亜鉛量の増加
- ・3%投与群以上において、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料利用効率の低下、相対重量（脳、肺、腎臓、副腎、脛骨）の増加及び相対重量（肝臓、脾臓）の減少、腎臓中マグネシウム量、リン量及び硫黄量の減少、精巢中リン量の増加、肝臓中及び脾臓中铁量の減少、筋肉中銅量の減少
- ・3%投与群において、相対重量の増加（精巢）、腎臓中カルシウム量及び脾臓中カルシウム量の増加、肺中铁量の増加
- ・1.2%投与群以上において、腎臓中銅量の減少、脛骨中及び血液中マグネシウム量の減少

Kimura らは、長期間にわたり高カルシウムを摂取または栄養所要量の 3～5 倍を超えるカルシウムを食事性カルシウムの他に摂取すると、ミネラルの不均衡による成長障害又は健康障害が導かれるとしている。（参照 35）【事務局追加文献 20】

本ワーキンググループとしては、高用量のカルシウムを投与した際に、体重増加抑制等の変化が見られたものの、詳細な検索が行われていないことから、これら変化の毒性学的な意義に関しては不明であり、NOAEL を得ることはできないと判断した。

事務局より：

この知見についてご検討をお願いします。

以下、試験結果について細かい点でご相談がございます。

- ・ミネラル含有量については、原著の表 4～表 10 のデータに基づいていますが、本文では、表のデータと異なる記述になっているものがあるように思われます。（カルシウム、マグネシウム（精巢）、リン（精巢）、硫黄（肝臓、精巢））
- ・3%投与群において、腎臓中カルシウム量及び脾臓中カルシウム量の増加については、表 4 では、有意差のマークがついていませんが、Ca10 において、脾臓で 70.4 ± 21.3 （対照群 45.1 ± 3.4 ）、腎臓で 1669 ± 386 （対象群

75.5±14.7) と増加していますので、有意差があるように思われますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

ご指摘のように、おかしい点があります。

「Ca10 において、腎臓で 1669±386 (対象群 75.5±14.7) と増加しています。」

これに関しては Ca5 で 2787±2468 で有意差がついていますが、この有意差の間違いだとは思いますが。

しかし、確証はありません。

おかしいデータに関しては、言及しないほうが良いと思います。

高須専門委員：

- ・3%以上の投与群において、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料利用効率の低下がみられています。また、各臓器の相対重量も変化しております。しかしながら、一般的な毒性試験で検査されるような項目に関しては実施されておらず、組織学的検査も行われておりません。
- ・高用量のカルシウムを投与した際に、体重増加抑制等の変化がみられるのはよろしいかと思いますが、詳細な検索が行われていないことから、これら変化の毒性学的な意義に関しては不明であり、NOAEL の判断は困難であると考えます。

e. ラット 91 日間経口投与試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（EFSA（2007）で引用）

SD ラット（雌雄、各群 20 匹）に、炭酸カルシウム又はクエン酸リンゴ酸カルシウムを表 10 のような投与群を設定して、91 日間混餌投与する試験を実施されている。

表 10 用量設定（カルシウムとして）

① 炭酸カルシウム	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
② 炭酸カルシウム＋クエン酸＋リンゴ酸	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
③ クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
④ 炭酸カルシウム＋クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

⑤ 炭酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

事務局より：

③群の投与物質について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)では、「クエン酸とリンゴ酸」と記載されていましたが、再度原著(参照36)【事務局追加文献5】を確認したところ、「クエン酸リンゴ酸カルシウム」と記載があり、誤植であったと考えられますので、本評価書案では、「クエン酸リンゴ酸カルシウム」と記載いたしました。

その結果、以下の所見が認められた。

- ・④群の雌雄及び⑤群の雌で摂餌量の増加
- ・②群の雌で大腿骨のリン含有量の増加
- ・全群の雌雄で腎臓の石灰化。なお、雄において、①、②、③群と比較して④、⑤群の重症度が高く、また、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。

EFSAは、④群の雌雄及び⑤群の雌で増加が認められた摂餌量について、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。

EFSAは、腎臓に認められた石灰化について、ラットは食餌によりカルシウムとリンのホメオスタシスが影響を受け、腎尿細管上皮の鉱質化を起こしやすい種であることが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。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、腎臓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ている。(参照17、36)【22、事務局追加文献5】

本ワーキンググループとしては、EFSA(2007)においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないこと及び単用量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。

高須専門委員：

e.、h.の2試験において、実験群は5群が供され、カルシウム用量として2用量(ラット：0.5、1.0%、イヌ：1.0、2.0%)(炭酸カルシウム群も同じく2

用量) が実施されていますが、これ以外の実験群に関する記述は見当たりません。このうち 1 群を対照群とするとこの試験は単用量の試験となってしまう、NOAEL を判断することが適切でないと判断されることが考えます。

また、ラットおよびイヌの試験では用量が 250mg/kg 体重/日以下または 500mg/kg 体重/日以下となっており、原著においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されています。このことから、餌中のカルシウム濃度に関して、定量性が担保されていないことから、これらの値を NOAEL とするのも適切でないと考えます。

高須専門委員：

- ・原著においては、2 群から 4 群において餌中のカルシウム濃度が標的としていた濃度よりも低かったかもしれないとされています。1 群および 5 群のカルシウム濃度が低かったか否かの記載はございませんでした。

いずれにせよ、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないこと、単用量の試験であることから、NOAEL は得られないとするのが妥当です。

f. ラット 31 週間経口投与試験 (Bogden ら (1991)) (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) 及び SCF (2003) で引用)

離乳した Wistar ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 11 のような投与群を設定して、31 週間混餌投与し、同時に鉛 (0、1.0、100 mg/L) を飲水投与する試験が実施されている。

表 11 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.2、4%
mg/kg 体重/日に換算	200、4,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・4%投与群 (鉛 0mg/L) において、死亡例 4 例 (腎臓結石等、1 例で異型移行上皮過形成を伴う腎盂腎盃の結石と尿細管の拡張、3 例で間質におけるリンパ球性炎症細胞浸潤)
- ・4%投与群において、血圧上昇、体重増加抑制傾向、精巣、肝臓の鉄含有量の増加、大腿骨のマグネシウム含有量及び鉄含有量の減少

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) において、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/日と評価している。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

1 は用いないこととしている。(参照 17、25、37)【22、26、事務局追
2 加文献 18】

3
4 本ワーキンググループとしては、0.2%と 4.0%の 2 群しか設定されていない
5 ことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。
6

高須専門委員：

- ・試験としては 0.2%と 4.0%の 2 群しか設定されていないことから、NOAEL は得られないとするのが妥当です。
- ・0.2%群は体重増加に影響を与えない最少量として設定されえているようですが、対照群としては低いように思われます。
- ・4%群の死亡例は 4 例で、腎臓結石等がみられています。また、1 例で異型移行上皮過形成を伴う腎盂腎盂の結石と尿細管の拡張、3 例で間質におけるリンパ球性炎症細胞浸潤がみられたとされていますので追記したほうがいいと思います。

7
8 g. ラット 1 年間経口投与試験 (Bogden ら (1992)) (添加物評価書「酢酸カル
9 シウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用)

10 離乳した SD ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 12 のような
11 投与群を設定して、一年間混餌投与し、同時に鉛 (0、50、100 mg/L) を飲水
12 投与する試験が実施されている。
13

14 表 12 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.1 (低)、0.5 (通常)、2.5% (高)
mg/kg 体重/日に換算	100、500、2,500 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

15
16 その結果、以下の所見が認められた。

- ・2.5%投与群において、血漿カルシウムイオン及びマグネシウムイオン濃度
18 の変化、各臓器 (精巣を除く) におけるカルシウムと亜鉛の濃度の変化、
19 精巣の鉄含有量の変化、腎臓のカルシウム及びマグネシウム含有量の変化
20

事務局より：

所見の認められた 2.5%投与群について、鉛の投与量を記載した方がよろしいでしょうか。

21
22 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」

(2013)において、2.5%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/日と判断している。(参照17、25、38)【22、26、事務局追加文献19】

本ワーキンググループとしては、単用量の試験となることから、NOAELを得ることはできないと判断した。なお、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臓器重量や組織学的な変化を伴うものであるかの記述はなく、その他に一般的な毒性試験で検査される項目に関する記載も見られないことから、毒性学的な意義に関して判断できないと考えた。

高須専門委員：

- ・0.5%群が Normal とされており、カルシウム濃度からしてもこの群を対照群として考えるのが妥当であると考えます。しかし、0.5%群を対照群とするとカルシウム添加に関しては単用量の試験となることから、NOAEL が判断できなくなると思います。
- ・また、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臓器重量や組織学的な変化を伴うものであるかの記述はなく、その他に一般的な毒性試験で検査される項目に関する記載も見られません。
- ・したがって、各ミネラルの含有量変化の毒性学的な意義に関して判断できないとするのが妥当かと存じます。

h. イヌ 91 日間経口投与試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(EFSA (2007) で引用))

ビーグル犬（雌雄、各群4匹）に、炭酸カルシウム又はクエン酸リンゴ酸カルシウムを表13のような投与群を設定して、91日間混餌投与する試験が実施されている。

表13 用量設定（カルシウムとして）

① 炭酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
② 炭酸カルシウム＋クエン酸＋リンゴ酸	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
③ クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250mg/kg 体重/日以下
④ 炭酸カルシウム＋クエン	用量設定	2.0%

酸リンゴ酸カルシウム	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下
⑤ 炭酸カルシウム	用量設定	2.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

1

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）（p23）では、用量設定として、「上述の試験と同様に表3のような投与群を設定し、」と記載されており、ラットの試験である「表3」（p23）に「カルシウム用量（%（mg/kg 体重/日））」として、

- 「① 0.5（250 以下）
- ② 0.5（250 以下）
- ③ 0.5（250 以下）
- ④ 1.0（500 以下）
- ⑤ 1.0（500 以下）」

と記載されていましたが、再度元文献（参照36）【事務局追加文献5】を確認したところ、イヌの試験については、

- 「① 1.0（250 以下）
- ② 1.0（250 以下）
- ③ 1.0（250 以下）
- ④ 2.0（500 以下）
- ⑤ 2.0（500 以下）」

とされており、mg/kg 体重/日あたりの投与量はラット試験と同じですが、%としての用量の数値が異なることから、誤解のないよう本評価書案ではイヌの用量（%）を追記いたしました。

2

3

その結果、投与に関連した影響は確認されなかったとされている。

4

5

6

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断している。（参照17）【22】

7

8

9

10

11

12

13

本ワーキンググループとしては、EFSA（2007）においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないこと及び単用量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。

高須専門委員（再掲）：

e.、h. の 2 試験において、実験群は 5 群が供され、カルシウム用量として 2 用量（ラット：0.5、1.0%、イヌ：1.0、2.0%）（炭酸カルシウム群も同じく 2 用量）が実施されていますが、これ以外の実験群に関する記述は見当たりません。このうち 1 群を対照群とするとこの試験は単用量の試験となってしまう、NOAEL を判断することが適切でないと判断されると考えます。

また、ラットおよびイヌの試験では用量が 250mg/kg 体重/日以下または 500mg/kg 体重/日以下となっており、原著においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されています。このことから、餌中のカルシウム濃度に関して、定量性が担保されていないことから、これらの値を NOAEL とするのも適切でないと考えます。

高須専門委員（再掲）：

・原著においては、2 群から 4 群において餌中のカルシウム濃度が標的としていた濃度よりも低かったかもしれないとされています。1 群および 5 群のカルシウム濃度が低かったか否かの記載はございませんでした。

いずれにせよ、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないこと、単用量の試験であることから、NOAEL は得られないとするのが妥当です。

② その他のカルシウム塩

a. ラット 1 年間経口投与試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Pamukcu ら（1977））

ラット（性別不明：各群 20 匹）に、塩化カルシウムを表 14 のような投与群を設定して、12 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 14 用量設定

用量設定	0（対照群）、2%
mg/kg 体重/日に換算	0、2,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾
mg/kg 体重/日に換算（カルシウムとして）	0、721 mg/kg 体重/日

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。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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ている。（参照 1 7）【2 2】

b. ブタ 28 日間経口投与試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Hall ら（1991））

Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ（雌雄、各群 4 匹）について、第二リン酸カルシウムと石灰石を表 15 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験が実施されている。

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）（p20）では、「SCF（2003）の報告でも引用されている Hall ら（1991）の報告によれば、」と記載されていましたが、再度、元文献（参照 2 5）【2 6】を確認したところ、SCF（2003）では Hall（1991）は引用されていないので、本評価書案では、「SCF（2003）で Hall（1991）を引用している旨の記載」を削除いたしました。

表 15 用量設定

群	カルシウム用量（カルシウムとして）（%（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）

その結果、以下の所見が認められた。

- ・⑤群において、2 匹死亡
- ・⑥群において、2 匹死亡
- ・⑧群において、2 匹死亡
- ・⑨群において、8 匹すべて死亡

それぞれ、投与 28 日後まで（大部分は 3 週から 4 週までの間）に死亡し、死因は内出血であった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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ている。(参照 1 7)【2 2】

c. イヌ 2 週間経口投与試験 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (SCF (2003) で引用 (Zawada ら (1986)))

イヌ (雌、各群 10 匹) に、グルコン酸カルシウムを表 16 のような投与群を設定して、ビタミン D (10,000 U/kg) とともに 2 週間経口投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100 mg/kg
mg/kg 体重/日に換算 (カルシウムとして)	0、8.9 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

事務局より：

グルコン酸カルシウムの投与方法について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p20) では「混餌」とされていますが、原著 (Zawada ら (1986)) (参照 3 9)【事務局追加文献 6】を再度確認したところ、経口投与であることは確認できましたが、混餌投与であることは明記されていませんでしたので、記載を「経口投与」といたしました。

また、用量設定のカルシウムとしての換算値について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(p20 本文及び脚注) では、グルコン酸カルシウム 1 水和物の分子量を 430.07 として、「465 mg/kg 体重/日」とされております。しかし、食品添加物公定書によれば、グルコン酸カルシウム一水和物の分子量は 448.39 とされておりますので、グルコン酸カルシウム一水和物 100mg 中に含まれるカルシウムについて再度換算し、用量設定を 8.9mg/kg 体重/日と修正するとともに、脚注を修正いたしました。

その結果、以下の所見が認められた。

- ・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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) において、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。(参照 1 7、2 5、3 9)【2 2、2 6、事務局追加文献 6】

¹⁴ C₁₂H₂₄CaO₁₅: 分子量 448.39 (一水和物) として計算

③ 反復投与毒性のまとめ

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結果では、被験物質の投与に起因した変化として、腎臓におけるカルシウム沈着や、種々の臓器における鉄などのミネラルの減少が認められたが、食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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として、カルシウム塩の NOAEL を、Bogden ら（1992）の報告による「（3）① g. ラット 1 年間経口投与試験」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）と判断している。（参照 17）【22】

本ワーキンググループとしては、・・・。

高須専門委員：

記載されている試験は、単用量の試験であること、主に血中や臓器中のミネラル濃度に対する影響を検索する実験であり一般的な毒性試験で検索される項目（血清や臓器重量、病理学的検査など）が実施されていない試験であることから、NOAEL を判断することは困難であると考えます。しかし、複数の試験（主にラットの試験）において、カルシウムを高用量で混餌投与すると体重増加抑制、摂餌効率の低下、血中や臓器中のミネラル量などの変化が認められていることから、これらの記載はまとめられたほうがよろしいかと思えます。

（4）発がん性

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの発がん性について記述した報告は見いだせず、国際機関等（欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（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れていないとされている。

また、規格基準改正要請者より、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の発がん性についての報告は提出されていない。

① 参考資料

a. ラット二段階発がん性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Cohen ら（1991））

F344 ラット（雄、各群 40 匹）に、イニシエーション処理として 0.2% N-[4-(5-ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド(FANFT)を 6 週間混餌投与後、炭酸カルシウム及びサッカリンナトリウムを表 17 のような投与群を設定して、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。

表 17 用量設定

	イニシエーション FANFT 処理	プロモーション処理	
①	(＋)	炭酸カルシウム：1.15%	－
②		炭酸カルシウム：1.15%	サッカリンナトリウム：5.00%
③ (対照群)		－	サッカリンナトリウム：5.00%
④ (対照群)		－	－
⑤ (対照群)	(－)	－	サッカリンナトリウム：5.00%
⑥ (対照群)		－	－

事務局より：

評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p25) では、「炭酸カルシウム 5 % 投与群を含む」と記載されていましたが、再度原著 (Cohen ら (1991)) (参照 4 0) 【事務局追加文献 7】を確認したところ、炭酸カルシウムの濃度として、1.15%と記載されていたため、本評価書案ではそのように修正いたしました。また、対照群も追記しました。

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。(参照 1 7、4 0) 【2 2、事務局追加文献 7】

b. ハムスター 81 週間頬袋塗布発がん性試験 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Dunham ら (1966))

Syrian ハムスター (各群 5～6 匹、対照群 4～14 匹) に、水酸化カルシウムを表 18 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。

表 18 用量設定

群	動物数	投与物質
①	6	水酸化カルシウム (250 mg/日)
②	5	水酸化カルシウム (250 mg/日) + ガンビール (250 mg/日)
③	6	水酸化カルシウム (250 mg/日) + かぎタバコ (250 mg/日)
④	6	午前中に水酸化カルシウム塗布 (250 mg/日)、午後にかぎタバコ (250 mg/日)

⑤	6	午前中に水酸化カルシウム塗布 (250 mg/日)、午後にコーンスターチ塗布 (250 mg/日)
⑥ (対照群)	14	ガンビール (250 mg/日)
⑦ (対照群)	7	かぎタバコ (250 mg/日)
⑧ (対照群)	4	コーンスターチ (250 mg/日)

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p26) の表4「Dunham ら (1966) の試験における群設定」では、用量設定として、①～⑤群のみの記載で、対照群の用量設定の記載はありませんでしたが、原著 Dunham ら (1966) 【事務局追加文献 8】を再度確認し、本評価書案には記載いたしました。

その結果、以下の所見が認められた。

- ・一般状態について、水酸化カルシウム投与群①～⑤全 29 匹のうち 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
 - ・これらの 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
- Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。(参照 17、41) 【22、事務局追加文献 8】

(5) 生殖発生毒性

① 炭酸カルシウム

a. マウス発生毒性試験 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Liebgott & Srebrolow (1989)))

CD-1 マウス (雌、各群 13 匹) を 1.2% のカルシウム含有飼料で飼育し、炭酸カルシウム及び乳酸カルシウムを表 19 のような投与群を設定し、少なくとも妊娠 10 日前から前者を混餌投与し、後者を飲水投与して交配する試験が実施されている。

表 19 用量設定

用量設定	炭酸カルシウム (3%) 又は乳酸カルシウム (4%)
------	-----------------------------

その結果、以下の所見が認められた。

- ・投与群の胎児において、体重の低下、血清カルシウム濃度の増加、頸椎、尾椎、後肢趾節骨、胸骨分節及び中足骨の骨化遅延、上顎切歯、下顎切歯、舌骨及び鼓室輪の石灰化抑制

なお、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

1 の投与による影響は認められなかった。胎児の肉眼的異常は確認されなかった。
2 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。頭頂間骨
3 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。

4 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
5 延及び歯の石灰化遅延を引き起こすとしている。(参照 1 7)【2 2】
6

【事務局より】

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)では、影響が
認められなかった所見についても記述がされていたので、本評価書案にも
記述しております。

7
8 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
9 (2013)において、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
10 ていることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。

11
12 **b. マウス発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」**
13 **(2013)で引用（SCF（2003）で引用（Richards & Greig（1952）））**

14 Swiss マウス（雌雄、各群各 4 匹）に、炭酸カルシウムを表 20 のような投
15 与群を設定し、交配一週間前から混餌投与する試験が実施されている。

16
17 **表 20 用量設定（カルシウムとして）**

用量設定	0.34、0.54、0.73、1.11%
mg/kg 体重/日に換算	510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

18
19 **【事務局より】**

EHC240 を基に mg/kg 体重/日へ換算した旨を脚注に記載いたしました。

20 その結果、以下の所見が認められた。

- 21 ・ 1,650 mg/kg 体重/日投与群の児動物において、生存児数及び児総重量の減
22 少並びに児死亡率の増加、肝臓の蒼白斑点、心肥大及び胸腺の縮小、心臓
23 重量の増加、ヘモグロビン濃度の減少（参照 1 7）【2 2】

24
25 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
26 (2013)において、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
27 験結果の評価には妥当性を欠くと判断している。

28
29 **c. ラット発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」**

(2013) で引用 (Shackelford ら (1993))

SD ラット (雌、各群 69 匹) に、炭酸カルシウムを表 21 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、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 (雌、各群 44~48 匹) に、同様に 20 日間混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 21 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.50 (対照)、0.75、1.00、1.25%
mg/kg 体重/日に換算	250、375、500、625 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁵⁾

その結果、以下の所見が認められた。

< 親動物 (一般毒性) >

- ・妊娠ラット及び非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上 の投与群において、6 週間の平均摂餌量の増加
 - ・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/日投与群において、脱毛の増加
- なお、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。

< 親動物及び胎児 (生殖発生毒性) >

- ・625 mg/kg 体重/日投与群において、着床率の増加

なお、黄体数、着床率、全胚吸収母体数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。

< 胎児 >

- ・375 mg/kg 体重/日及び 625 mg/kg 体重/日投与群において、胎児生存数の増加
- ・625 mg/kg 体重/日投与群において、複合奇形を有する胎児の出現 (一例)
- ・各投与群において、外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や曲尾が散見

なお、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、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。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。

¹⁵ 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。

Shackelford らは、625 mg/kg 体重/日投与群において認められた着床率の増加及び 375 及び 625 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎児生存数の増加に、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。

以上のことから 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。(参照 17)【22】

d. ラット発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Shackelford ら（1994））

c. の試験と同様に、SD ラット（雌、各群 69 匹）に、炭酸カルシウムを表 22 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、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（雌、各群 44～48 匹）に、同様に 20 日間混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験結果の精査が実施されている。

表 22 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.50（対照）、0.75、1.00、1.25%
mg/kg 体重/日に換算	250、375、500、625 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物（一般毒性）>

- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝絶対重量の低下¹⁶⁾
- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、摂餌量の増加（体重については、被験物質の投与による影響はなし）
- ・非妊娠及び妊娠ラットの肝細胞の空胞形成がしばしば認められたが、その発生頻度や程度については対照群と被験物質投与群との差は認められなかった
- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの全群において、尿細管（主に皮髄境界部の尿細管上皮や腎皮質内線条）における鉍質沈着（用量依存性はなし）
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹、625 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹において、多病巣性心筋炎変性、線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎¹⁷⁾

¹⁶⁾ 肝臓の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。

¹⁷⁾ 背景データとして 1 匹、妊娠ラットの対照群（250 mg/kg 体重/日投与群）の 3 匹において、多病巣性心筋炎変性、線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎

- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上投与群において、投与量に依存した肝臓の鉄含有量の減少
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓のマグネシウム含有量の増加及びリン含有量の用量依存的な増加
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓のカルシウム含有量の増加及び亜鉛含有量の増加

【事務局より】

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p28) では、

- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓のマグネシウム含有量の「低下」
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓のカルシウム含有量及び亜鉛含有量の「低下」

と記載されていましたが、再度、元文献（参照 4 2）【事務局追加文献 9】（p258 table4）を確認したところ、いずれも「増加」でしたので、本評価書案ではそのように記載いたしました。

- ・妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の亜鉛含有量の減少（用量依存性はなし）
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓の鉄含有量の減少
- ・非妊娠ラットの 625 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓の銅含有量の用量依存的な減少
- ・妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎臓の鉄含有量の用量依存的な減少
- ・妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎臓の亜鉛及びマグネシウム含有量の用量依存的な減少
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群及び妊娠ラットの 625 mg/kg 体重/日投与群において、大腿骨のカルシウム含有量の用量依存的な増加
- ・妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日投与群において、大腿骨のマグネシウム含有量の増加（用量依存性はなし）

なお、妊娠ラットの肝臓のカルシウム、リン、銅、マグネシウム及びマンガン含有量、腎臓のカルシウム、リン、銅及びマグネシウム含有量、非妊娠ラットの腎臓のカルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム及びマンガン含有量、非妊娠ラット及び妊娠ラットの大腿骨のリ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。

1
2 <胎児>

3 ・ 375 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において、鉄含有量の減少

4 ・ 625 mg/kg 体重/日投与群において、リン含有量及びマグネシウム含有量の
5 減少

6 ・ 500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において、銅含有量の用量依存的な減少

7 なお、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
8 められなかった。

9
10 Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン、銅
11 の生体利用効率が低下し、生体内のミネラル含量が変化するとしている。(参照
12 17、42)【22、事務局追加文献9】

13
14 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
15 (2013) において、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
16 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
17 1.25% (625 mg/kg 体重/日) と判断している。

18
19 e. ラット発生毒性試験 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
20 (2013) で引用 (Bogden ら (1995))

21 SD ラット (各群 7~8 匹) に、炭酸カルシウムを表 23 のような投与群を設
22 定し、混餌投与して、各投与群の半数のラットには鉛 (250 mg/L) を一週間飲
23 水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
24 試験が実施されている。

25
26 表 23 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.1 (低カルシウム食)、0.5 (中カルシウム食)、2.5% (高カルシウム食)
g/100 g 餌に換算	0.096、0.49、2.34 g/100 g 餌
mg/kg 体重/日に換算	96、490、2,340 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

27
28 その結果、以下の所見が認められた。

29 <親動物 (一般毒性) >

30 ・ 2.5%投与群 (高カルシウム食) において、肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄含有
31 量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン量の低下

32 ・ 0.1%投与群 (低カルシウム食) において、大腿骨のカルシウム含有量の減
33 少

34 なお、体重及び飲水量に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

＜胎児＞

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、脳の鉄含有量の減少

＜児動物＞

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄含有量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン量の低下、一日齢及び一週齢の児動物における体重や体長の低値

なお、0.1%投与群（低カルシウム食）における大腿骨のカルシウム含有量について、一日齢や一週齢の児動物では認められなかった。（参照 17）【22】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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いないことから、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ている。

f. ラット発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（EFSA（2011）で引用（Fairney & Weir（1970）））

Wistar ラット（匹数不明）に、炭酸カルシウム及び乳酸カルシウムを表 24 のような投与群を設定し、妊娠・授乳中を通じて、前者を混餌、後者を飲水投与する試験が実施されている。

表 24 用量設定

用量設定	対照群（通常食） ⁽¹⁸⁾ 、炭酸カルシウム 3 %（1500mg/kg 体重/日（カルシウムとして））及び乳酸カルシウム 4 %（882mg/kg 体重/日（カルシウムとして））
------	---

その結果、以下の所見が認められた。

＜親動物（生殖発生毒性）＞

- ・投与群において、一腹あたりの分娩児数減少⁽¹⁹⁾

【事務局より】

評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）（p30）では、「投与群で分娩児数減少」と記載されていましたが、再度元文献（参照 21）【18】を確認し、より記載が明確になるよう、「一腹あたりの」と追記いたしました。

¹⁸ 詳細は不明。

¹⁹ 母動物の数は不明であるが、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。

1
2 <児動物（生殖発生毒性）>

3 ・投与群において、体重低下、体重増加抑制、脱毛、腎臓、肝臓及び心臓の
4 白色化、限局性腎盂腎炎

5 （参照 17、21）【22、18】
6

【事務局より】

評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）（p30）では、「児体重低下、児体重の増加抑制」と記載されており、本評価書案でも、「投与群において、体重低下、体重増加抑制」と記載いたしましたが、再度元文献（EFSA（2011））（参照 21）【18】を確認したところ、「lower body weight」のみの記載でした。この所見について、より適切な表現がございましたら、御検討をいただきたく存じます。

なお、Fairney & Weir（1970）の文献は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」でも参照しておらず、事務局では持っておりません。

7
【事務局より】

評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）では、投与群の児動物の脱毛について言及されていませんでしたが、再度元文献（EFSA（2011））（参照 21）【18】を確認したところ、投与群の児動物において脱毛があった旨が記載されていたので、今回の評価書において、その旨を追記いたしました。

8
9 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
10 （2013）において、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、
11 NOAEL を得ることはできないと判断している。

12
13 g. ラット発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
14 （2013）で引用（SCF（2003）で引用（Lai ら（1984）））

15
16 妊娠及び非妊娠 SD ラット（雌、各群 5～7 匹）に、炭酸カルシウムを表 25
17 のような投与群を設定し、22 日間混餌投与する試験が実施されている。

18
19 表 25 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.01% (カルシウム除去食)、0.6% : (標準食 ⁽²⁰⁾)、1.0% (高カルシウム食)
mg/kg 体重/日に換算	10、600、1,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

＜親動物（一般毒性）＞

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量、体重増加率の相対的減少（600 mg/kg 体重/日投与群との比較）

＜親動物（生殖発生毒性）＞

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠子宮重量の相対的減少（600 mg/kg 体重/日投与群との比較）

＜胎児（生殖発生毒性）＞

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、胎児重量の相対的減少傾向（600 mg/kg 体重/日投与群との比較）、カルシウム含有量の減少
- ・ 10 mg/kg 体重/日投与群において、胎児重量の相対的増加（600 mg/kg 体重/日投与群との比較）、カルシウム含有量の増加

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るとしている。（参照 17、25）【22、26】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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ている。

h. ヒツジ発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用 Corbellini ら（1991）））

Rambouillet-Columbia 羊（雌、各群 6 匹）に、炭酸カルシウムを表 26 のような投与群を設定し、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。

表 26 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.59（対照群）、1.5%
mg/kg 体重/日に換算	236、600 mg/kg 体重/日 ⁽¹³⁾

その結果、以下の所見が認められた。

²⁰ 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。

＜母動物＞

・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、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及び 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

＜胎児＞

・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 133～135 日の 24,25(OH)₂D の血漿濃度及び甲状腺（カルシトニン産生細胞）C 細胞の増加、軟骨形成不全

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。（参照 17、25、43）【22、26、事務局追加文献 10】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、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ている。

② その他のカルシウム塩

a. マウス発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc.（1974a））

CD-1 マウス（雌、各群 17～20 匹）に、酸化カルシウムを表 27 のような投与群を設定し、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が実施されている。

表 27 用量設定

用量設定	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

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。（参照 17）【22】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験の NOAEL を最高用量である 314.5 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断している。

【事務局より】

a. 及び b. の参照文献名について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)では、「Litton Bionetics (1974)」と記載されていましたが、原著の表題を再確認し、本評価書案では、「Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a)」へと修正いたしました。

b. ラット発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a)）

Wistar ラット（雌、各群 19～20 匹）に、酸化カルシウムを表 28 のような投与群を設定し、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が実施されている。

表 28 用量設定

用量設定	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

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。（参照 17）【22】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 486 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断している。

c. ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用（OECD, SIDS (2003)で引用（NIER, Korea (2003)））

SD ラット（雌雄、各群各 10～12 匹）に、硫酸カルシウムを表 29 のような投与群を設定し、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試験が実施されている。

表 29 用量設定

用量設定	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------

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。（参照 17）【22】

d. マウス発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc.（1974b））

CD-1 マウス（雌、各群 21～23 匹）に、塩化カルシウムを表 30 のような投与群を設定し、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が実施されている。

表 30 用量設定

用量設定	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

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。（参照 17）【22】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験の NOAEL を最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断している。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ている。

e. ラット発生毒性試験（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Food and Drug Research Laboratories, Inc.（1974b））

妊娠 Wistar ラット（雌、各群 22～25 匹）に、塩化カルシウムを表 31 のような投与群を設定し、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が実施されている。

表 31 用量設定

用量設定	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

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。(参照 17)【22】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断している。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ている。

f. ウサギ発生毒性試験 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b)))

Dutch-belted ウサギ (雌、各群 13~16 匹) に、塩化カルシウムを表 32 のような投与群を設定し、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。

表 32 用量設定

用量設定	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

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。(参照 17)【22】

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断している。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ている。

③ 生殖発生毒性のまとめ

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、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ている。
(参照 1 7) 【2 2】

(6) ヒトにおける知見

① カルシウムアルカリ症候群⁽²¹⁾

松井専門委員：

日本医学会の医学用語辞典では、ミルクアルカリ症候群です。これが、国内
における正式名称だと思います。ICD-10 でも milk-alkali または Burnett's に
なっていると思います。

事務局より：

ワーキンググループでご議論をいただきたく存じます。

a. 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で 引用（SCF（2003）で引用）

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
た総カルシウム摂取量が 1.0～23 g/人/日（カルシウムとして）で、カルシウム
アルカリ症候群に罹患した例が複数報告されているとされている。（参照 1 7）
【2 2】

b. 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で 引用（IOM（1997）で引用）

カルシウムアルカリ症候群の症例報告（表 33）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。（参照 1 7）【2 2】

表 33 カルシウムアルカリ症候群の症例報告（単回投与量/日）^a

²¹ 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。

また、「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、従来の「ミルクアルカリ症
候群」について「カルシウムアルカリ症候群」を用いているため、本評価書においても、「カルシウムアル
カリ症候群」を用いている。

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	記載なし	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
Campbell 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 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	記載なし	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

事務局より：

評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p33) では、表 33 の上から 5 つ目の試験の試験名について、「Carroll & Clark (1983)」と記載されていましたが、再度原著 (参照 2 2) 【2 3】を確認したところ、「Carroll et al., 1983」と記載されていたので、本評価書案においても、「Carroll ら

(1983)」へと記載を修正いたしました。

また、同様に、評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) (p33) では、表 33 の試験の上から 1 つ目 (Abreo ら (1993)) の摂取期間の上から 3 つ目及び試験の上から 8 つ目 (Hart ら (1982)) の摂取期間について、「Not started」と記載されていましたが、再度原著 (参照 2 2) 【2 3】を確認したところ、それぞれ「Not stated」と記載されていたので、本評価書案でも、「記載なし」へと記載を修正いたしました。

上西専門委員：

IOM (2011) の表も記載してはいかがでしょうか (IOM 報告書 Table6-1)。

c. 症例報告 (IOM (2011))

IOM は、カルシウムアルカリ症候群の症例報告 (表 34) によると、3,000mg/日のカルシウム摂取は、高カルシウム血症と関連があったとしている。なお、ヒドロクロロチアジドを服用していた一例 (Nabhan ら (2004)) を除き、腎臓の障害と血清高クレアチニン濃度が見られたとしている。

また、これらのデータは健康なヒトには直接は適用できないものの、3,000mg/日のカルシウム摂取は、不健康なヒトには問題となる可能性があることを示唆する有益なものであるとしている。(参照 2 3) 【2 4】

表 34 カルシウムアルカリ症候群の症例報告

参照	患者の性別／年齢	カルシウム摂取量 (mg/日)	摂取期間	血清カルシウム濃度 (mmol/L)	クレアチニン濃度 (μmol/L)
				mg/dL	mg/dL
Javedら (2007)	男性／70	> 1,000	1 年間	(3.43) 13.7	(344.8) 3.9
Nabhanら (2004)	女性／61	1,500 + ビタミンD 600 IU	数年	(6.43) 25.7	(106.1) 1.2
Carusoら (2007)	男性／60	> 2,000 + ビタミンD 800 IU	報告なし	(3.08) 12.3	(530.4) 6.0
Gordonら (2005)	女性／35	3,000	1 か月	(2.64) 10.6	(190.0) 2.1
Shahら (2007)	女性／47	3,000 + ビタミンD 200 IU	報告なし	(4.13) 16.5	(362.4) 4.1
Kaklamanos & Perros (2007)	女性／76	5,500	2 年間	(3.45) 13.8	(124.0) 1.4

Grubbら (2009)	女性／51	7,200	報告なし	(5.70)	22.8	(185.6)	2.1
Ulettら (2010)	男性／46	> 7,500	報告なし	(3.98)	15.9	(406.6)	4.6
Irtiza-Aliら (2008)	症例 1: 女性／48	症例 1: ～ 8,000	症例 1: 19年間	症例 1: (3.25)	13.0	症例 1: (737)	8.3
	症例 2: 男性／74	症例 2: ～ 18,000	症例 2: 数週間	症例 2: (3.31)	13.2	症例 2: (245)	2.8
	症例 3: 男性／51	症例 3: ～ 44,000	症例 3: 報告なし	症例 3: (2.97)	11.9	症例 3: (1,013)	11.5
Jousten & Guffens (2008)	男性／66	～ 10,000	数か月	(4.15)	16.6	(459.7)	5.2
Bailey ら (2008)	女性／40	～ 11,000	報告なし	(4.71)	18.8	(164.0)	1.9
Wakedら (2009)	男性／81	～ 12,500	報告なし	(3.65)	13.8	(733.7)	8.3

事務局より：

原著で「Serum Calcium Level」、「Creatinine Level」とあるのは、それぞれ、「血清カルシウム濃度」、「クレアチニン濃度」と訳出いたしました。

d. 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）及びIOM（1997）で引用（Lin ら（1996））））

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、カルシウム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。

IOM の報告書においては、複数の症例が引用されている（表 33）の中で、本症例が最も低いカルシウムの摂取量でカルシウムアルカリ症候群に罹患しているものである。（参照 1 7、2 3、2 5）【2 2、2 4、2 6】

e. 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Carroll & Clark（1983）））

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。（参照 6、1 7）【2 0、2 2】

事務局より：

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）に記載のあった「日本人の食事摂取基準（2010 年版）は、カルシウム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（1983）で報告されている 2.8 g/日としている。」については、「日本人食事摂取基準（2010 年版）」策定検討会報告書の記載を引用したのですが、「日本人食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書では削除されており、LOAEL を 3,000mg とする 2015 年版の記述と異なります。

上西専門委員：

「日本人の食事摂取基準（2010 年版）は、カルシウム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（1983）で報告されている 2.8 g/日としている。」は削除する方向で良いと思います。

f. 症例報告（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Muldowney & Mazbar（1996））

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、カルシウム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。（参照 1 7）【2 2】

g. 症例報告レビュー（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Medarov（2009））

カルシウムアルカリ症候群についての知見のレビューが行われており、その結果、カルシウムサプリメント 2 mg/kg 体重/日以下の摂取では健康に問題はないとする知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取でも、さらに誘発因子が重なった場合には、カルシウム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。（参照 1 7）【2 2】

② 腎結石

a. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）及び IOM（1997）で引用（Burtis ら（1994））

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。

IOM 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⁽²²⁾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⁽²³⁾発生の NOAEL となると推定している。(参照 1 7、2 2、2 5)【2 2、2 3、2 6】

b. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（IOM（1997）及び NIH（2011）で引用（Jackson ら（2006）））

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 は、本知見を 50 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。(参照 1 7、2 2、4 4)【2 2、2 3、事務局追加文献 1 1】

c. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Kruse ら（1984）及び Moore ら（1978）））

小児 1,013 例（6～17.9 歳：女児 529 例、男児 484 例）及び小児 273 例（女児 130 例、男児 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。

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。(参照 1 7、2 5)【2 2、2 6】

²² 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。

²³ 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。

d. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）及びNIH（2011）で引用（Curhan ら（1993）））

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。

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。（参照 1 7）

【 2 2 】

e. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）及びNIH（2011）で引用（Curhan ら（1997）））

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。

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。（参照 1 7、2 5、4 4）【 2 2、2 6、事務局追加文献 1 1 】

f. 症例対照研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（NIH（2011）で引用（Hall ら（2001）））

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

1 石リスクの低下が認められたとしている。

2 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
3 ける腎結石のリスク因子となるとしている。(参照 1 7、4 4)【2 2、事務局
4 追加文献 1 1】

5
6 g. 腎結石リスクのまとめ(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
7 (2013) で引用 (SCF (2003))

8 SCF は、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
9 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
10 腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかったとしている。(参照
11 1 7)【2 2】

12
吉田専門委員：

腎結石にはリンの摂取量の影響もあり、カルシウム摂取量のみで論じると矛
盾した結果が出てくるのは当然と思います。

13
14 ③ 前立腺癌

15 a. コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
16 で引用 (WCRF/AICR⁽²⁴⁾ (2007))

17 欧米におけるコホート研究の結果に基づき、メタアナリシスが実施されてい
18 る。

19 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
20 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
21 があることが指摘されている。

22 WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、1,25(OH)₂-D₃ の生
23 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。(参照
24 1 7)【2 2】

25
26 b. コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
27 で引用 (NIH (2011) で引用 (Giovannucci ら (1998)))

28 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
29 施されている。

30 その結果、1986~1994 年の間に、1,369 例の前立腺癌 (stageA1 を除く) の
31 発生があり、423 例が進行性の前立腺癌に罹患したとされている。

32 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) 500

²⁴ 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

mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上 of 群の進行性の前立腺癌で 2.97 (95%CI=1.61~5.50)、転移性の前立腺癌では 4.57 (95%CI=1.88~11.1) であった。

なお、食事性の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。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

c. コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(NIH(2011)で引用(Schuurmanら(1999)))

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。

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。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

d. コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(NIH(2011)で引用(Chanら(2000)))

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。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

e. コホート研究(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(NIH(2011)で引用(Chanら(2001)))

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 of 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 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上 of 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。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

f. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用（AHRQ⁽²⁵⁾ (2009) 及び NIH (2011) で引用（Rodrigue ら (2003)））男性 65,321 例について、7 年間の追跡研究が実施されている。

その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患したとされている。

前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量（食事とサプリメント）が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.2 (95%CI=1.0~1.6)、食事性のカルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であり、それ以下の食事性カルシウムの摂取量では前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかったとされている。

1992 年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性 (2,177 例) についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が 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。

Rodrigue らは、総カルシウム摂取量と前立腺癌のリスク上昇に強い相関が認められるとしている。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

g. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用（NIH (2011) で引用（Gao ら (2005)））

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、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。

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。

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。

²⁵ The Agency for Healthcare Research and Quality

1 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
2 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 3.25) であった。

4
5 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
6 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
7 ている。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

8
9 h. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
10 で引用 (NIH (2011) で引用 (Tseng ら (2005))

11 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。

12 その結果、131 例が前立腺癌に罹患したとされている。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 ~3.5) であった。

19 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
20 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。

21 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
22 としている。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

23
24 i. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)
25 で引用 (NIH (2011) で引用 (Kesse ら (2006))

26 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。

27 その結果、69 例が前立腺癌に罹患したとされている。

28 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
29 した場合、1,081 mg/日以上群で 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品
30 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
31 ~1.78) であった。また、カルシウム摂取量による調整を行ったところ、ヨー
32 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
33 ~2.43) であった。

34 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
35 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
36 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
37 とから、他の因子の関連も疑われるとしている。(参照 17、44)【22、事
38 務局追加文献 11】

- 1
2 j. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）
3 で引用（AHRQ（2009）で引用（Giovannucci ら（2006）））
4 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
5 ホート研究が実施されている。
6 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
7 例が致死性癌であった。
8 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
9 （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～
10 1,999 mg/日の群で 1.87（95%CI=1.17～3.01）、2,000 mg/日以上で 2.43
11 （95%CI=1.32～4.48）であった。
12 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
13 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
14 められるとしている。
15 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
16 以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で悪性度の高い前立腺癌（グリ
17 ーソン分類 7 以上）で 1.89（95%CI=1.32～2.71）、限局型で悪性度の低い（グ
18 リーソン分類 7 未満）前立腺癌で 0.79（95%CI=0.50～1.25）であったとされ
19 ている。
20 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
21 性の癌のリスクと相関があるとされている。（参照 1 7）【2 2】
22
23 k. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）
24 で引用（AHRQ（2009）及び NIH（2011）で引用（Mitrou ら（2007）））
25 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
26 ト研究が実施されている。
27 その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患したとされている。
28 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
29 較した場合、2,000 mg/日以上で 1.63（95%CI=1.27～2.10）であり、乳製
30 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
31 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
32 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。
33 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
34 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
35 示唆されるとしている。（参照 1 7、4 4）【2 2、事務局追加文献 1 1】
36
37 1. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）
38 で引用（AHRQ（2009）で引用（Kurahashi ら（2008）））

日本人の男性 43,435 例（45～74 歳）について、7.5 年間の多目的コホート研究が実施されている。

その結果、329 例が前立腺癌を罹患したとされている。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳、ヨーグルトの摂取量の最も少ない群と比較した場合、最も多い群でそれぞれ 1.63、1.53、1.52 (95%CI 不明) で、それぞれの食品の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められた。

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。

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みえるが、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。(参照 1 7)【2 2】

m. 症例対照研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用（NIH（2011）で引用（Vlajinac ら（1997）））

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。(参照 1 7、4 4)【2 2、事務局追加文献 1 1】

n. 症例対照研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用（NIH（2011）で引用（Chan ら（1998）））

スウェーデンのエレブルー県における前立腺癌症例 526 例及び対照群 536 例を基に、症例対照研究を実施している。

その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙、総エネルギー量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。

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。(参

照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

o. 症例対照研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（NIH（2011）で引用（Kristal ら（1999）））

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類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。（参照 17、44）【22、事務局追加文献 11】

④ 循環器疾患

a. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（AHRQ（2009）及び NIH（2011）で引用（Hsia ら（2007）））

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。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。

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。（参照 17、44）【22、事務局追加文献 11】

b. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で

引用（日本人の食事摂取基準（2015）策定検討会報告書で引用（Bolland ら（2008））

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。

心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群 21 例で 24 回、対照群 10 例で 10 回（相対危険度 2.12（95%CI=1.01～4.47））であり、複合型（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。

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。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。

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。（参照 6、17）【20、22】

事務局より：

日本人の食事摂取基準（2010 年度版）では、心筋梗塞または脳卒中等の循環器疾患の発症率が高かったとの Bolland ら（2008）の報告に対し、上述のとおりコメントが記述されています。一方、日本人の食事摂取基準（2015 年度版）では、カルシウムサプリメントの使用により心血管疾患のリスクが上昇しているとの Bolland ら（2008 及び 2010）の報告について、Spence and Weaver（2013）のレビューを引用して、様々な意見があるとのコメントが記載されています。引用文献が、2010 年版と 2015 年版で異なることから、引用文献を日本人の食事摂取基準（2015 年度版）に変更するにあたり、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）に記載のあった“日本人の食事摂取基準（2010 年度版）...”の記述を削除してもよろしいでしょうか。

上西専門委員：

「ただし、日本人の食事摂取基準（2010 年度版）では、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされている。」は削除で良いと

思います。

事務局より：

御指摘を踏まえ、削除いたしました。

c. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（AHRQ（2009）で引用（LaCroix ら（2009）））

米国の閉経後女性 36,282 例（51～82 歳）にプラセボ又は炭酸カルシウム（1,000 mg/日）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。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。

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。（参照 1 7）【2 2】

d. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（NIH（2011）、EFSA（2011）及び「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書で引用（Bolland ら（2010）））

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

1 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
2 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。

3 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
4 せるとしている。

5 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
6 ている。(参照 6、17、21、44)【20、22、18、事務局追加資料 1
7 1】
8

松井専門委員：

NIH (2016) や、Prentice ら (2013) でも、カルシウムサプリメントの摂取
とイベントの発生の間の因果関係には否定的です。

9
10 e. 介入研究 (添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で
11 引用 (NIH (2011) 及び EFSA (2011) で引用 (Bolland ら (2011)))

12 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
13 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
14 リスクの関係の調査が実施されている。

15 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
16 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
17 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
18 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~
19 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
20 (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
21 ~1.34)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16 (95%CI=1.00~1.35) であり、試験開始
22 前よりカルシウム摂取していた群 (背景データ) の心血管疾患全体で 0.83~
23 1.08 の範囲であった。

24 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
25 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
26 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
27 ~1.43)、心筋梗塞と脳卒中で 1.16 (95%CI=1.02~1.32) であった。

28 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、
29 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
30 ~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
31 (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
32 スクについて関連が認められた。

33 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
34 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。

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。

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。(参照 17、21、44)【22、18、事務局追加文献 11】

f. 介入研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（NIH（2011）で引用（Lewis ら（2011）））

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。

Lewis らは、カルシウムサプリメントの摂取により、アテローム性心血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性があるとしている。また、カルシウムサプリメントの投与量と高齢女性のアテローム性動脈硬化症との関連性は明らかではないとしている。(参照 17、44)【22、事務局追加文献 11】

g. 介入研究レビュー（Spence & Weaver（2013））

カルシウムサプリメントの摂取と心血管疾患のリスクの増加との関連性を評価するために、システマティックレビューやメタアナリシスを含むレビューが行われている。

骨折の発生率における炭酸カルシウム及び/又はビタミン D の影響を調査することを目的とした、CAIFOS⁽²⁶⁾、RECORD⁽²⁷⁾ 及び WHI CaD⁽²⁸⁾ といった研究を含む大規模な研究では、心血管系の事象の発生率及び死亡率におけるサプリメントの使用について、有意な影響はなかった旨が報告されている。

また、Bolland ら（2011）は、無作為割付比較試験における個人的なカルシウムサプリメントの頻繁な使用が、カルシウムとビタミン D の心血管系のリスクにおける悪影響を不明瞭にするかもしれないという仮説を提唱し、個人的なカルシウムサプリメントを摂取しておらず、無作為割付比較試験でカルシウム

²⁶ Calcium Intake Fracture Outcome Study

²⁷ Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D

²⁸ Women's Health Initiative Calcium/vitamin D Supplementation Study

とビタミンDを摂取する被験者は、心血管系疾患、特に心筋梗塞のリスクを増加させると結論付けている。

Spence & Weaver は、Bolland ら (2011) のメタアナリシスに対して、Lewis ら (2011) の研究が含まれておらず、Lewis ら (2011) の研究が含まれていれば、カルシウムの補給による心筋梗塞の間の相対危険度は有意ではなかった可能性があること、カルシウムサプリメントを個人的に摂取している集団では、無作為割付比較試験におけるカルシウムとビタミンD摂取で健康被害が生じやすいと考えられるにもかかわらず、この集団では有意な影響が認められていないこと、メタアナリシスに用いた報告はカルシウム摂取による心血管疾患への悪影響を検討するためにデザインされたものではないこと、レビューされた大部分の研究では、カルシウムサプリメントの摂取によって、心血管系疾患又はそのエンドポイントについて、統計学的に有意な悪影響を示さなかったことを、引用するとともに指摘している。また、リスク増加の可能性を示す研究がある一方、これらの知見は一貫性がなく、メカニズムの解明の必要性もあるとするとともに、血管の石灰化や血管の疾患におけるカルシウム摂取の影響を理解するためには、摂取量や起源も含め、より多くの実験データが必要であるとしている。(参照 4 5)【3 3】

h. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用 (NIH (2011) で引用 (Bostick ら (1999))

虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の閉経後女性 34,486 例 (55～69 歳) について、8 年間以上の前向きコホート研究が実施されている。

その結果、387 例が虚血性心疾患で死亡したとされている。

死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上で 0.67 (95%CI=0.47～1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40～1.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36～1.23) であった。

Bostick らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている。(参照 1 7、4 4)【2 2、事務局追加文献 1 1】

i. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（AHRQ（2009）で引用（Umesawa ら（2006）））

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、冠状動脈性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。

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。

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。（参照 17）【22】

j. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（AHRQ（2009）で引用（Umesawa ら（2008）））

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。

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。（参照 17）【22】

k. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（AHRQ（2009）で引用（Larsson ら（2008）））

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、高い群の脳梗塞で 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。

Larsson らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。（参照 17）【22】

l. コホート研究（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（AHRQ（2009）で引用（Weng ら（2008）））

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/日以上以上の群と比較した場合、451～592 mg/日の群で 1.49（95%CI=0.99～2.24）、451 mg/日以下の群で 1.52（95%CI=0.98～2.35）であった。

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。（参照 17）【22】

1 m. コホート研究レビュー（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
2 （2013）で引用（NIH（2011）で引用（Wang ら（2010）））

3 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
4 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
5 た 17 文献（1966～2009）のレビューを実施している。

6 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
7 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
8 る。

9 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
10 ントの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。（参照 1 7、
11 4 4）【2 2、事務局追加文献 1 1】

12 松井専門委員：

上記コホート研究では、カルシウム摂取過剰の健康への悪影響を示した論文
ががでていません。これらより新しく、悪影響があるとした Michaëlsson ら
（2013）を引用しても良いと思います。

その場合でも、⑤を修正する必要がありません。

13
14 n. コホート研究（Michaëlsson ら（2013））

15 心血管疾患による死亡と長期的なカルシウムの食事による摂取及び補充的な
16 摂取との関連性を調査するため、スウェーデンにおいて 1914 年～1948 年に生
17 まれた 61,433 名の女性を対象として平均 19 歳まで追跡調査するコホート研究
18 が実施されている。

19 食事によるカルシウム摂取量に伴うリスクのパターンは、非直線的であり、
20 高い確率で最高摂取量（1400mg/日以上）の周りに集中していた。摂取量 600
21 mg/日～1000 mg/日と比較すると、摂取量 1400 mg /日を超えると、全ての原
22 因について（ハザード比 1.40、95%信頼性区間 1.17～1.67）、心血管疾患につ
23 いて（ハザード比 1.49、95%信頼性区間 1.09～2.02）虚血性心疾患について（ハ
24 ザード比 2.14、95%信頼性区間 1.48～3.09）と高い死亡率と関連しており、脳
25 卒中について（ハザード比 0.73、95%信頼性区間 0.33～1.65）関連性はなかつ
26 たとされている。

27 またマージナル構造モデルを含む、感受性分析の結果、食事による低カルシ
28 ウム摂取（600 mg/日未満）または総カルシウム摂取量が低及び高い場合の高
29 い死亡率については、関連性は明らかでなかったとされている。

30 カルシウム錠（使用者 6%：錠当たり 500mg のカルシウム）の使用は、概し
31 て、すべての原因または特定の死亡の原因に関連していなかった。しかし、食
32 事で 1400 mg/日を超えてカルシウムを接種しているカルシウムタブレット使

1 用者の間で、すべての原因についてのハザード比が 2.57 (95%信頼区間 1.19
2 ~5.55) であった。

3 Michaëlsson らは、女性においてカルシウムの高摂取は、脳卒中は除き、す
4 べての原因及び心血管疾患による高い死亡率と関連するとしている。(参照
5 4 6)【事務局追加文献 1 5】

7 ⑤ ヒトにおける知見のまとめ

8 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」
9 (2013) において、以下のとおり評価している。

10 「カルシウムの過剰摂取によるカルシウムアルカリ症候群のリスク上昇は
11 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
12 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、
13 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
14 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
15 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
16 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
17 果が一致しておらず、その影響については不明である。

18 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
19 ことはできないと判断した。」(参照 1 7)【2 2】

20 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書は、カルシウムア
21 ルカリ症候群の症例報告では、3,000mg/日以上以上の摂取で血清カルシウムが高値
22 を示していたことから、最低健康障害発現量を 3,000mg/日としている。また、
23 Bolland ら (2008、2010) による、カルシウムサプリメントの使用により心血
24 管疾患のリスクが上昇するとする報告に対して、Spence & Weaver (2013) を
25 引用し、様々な議論があるとしている。

26
27 以上より、本ワーキンググループとしては、・・・。

28
事務局より：

本ワーキンググループの結論としてどのような記載が適切か、御議論をいた
だきたく存じます。

上西専門委員：

「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」と同じ記述で良いと思います。
文章案を作成しました。

カルシウムの過剰摂取によるカルシウム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。

(7) 他のミネラルとの相互作用

① 他のミネラルとの相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）））

カルシウムの過剰摂取（2,000 mg/日以上）により、鉄、亜鉛、マグネシウム及びビ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 7、2 5）【2 2、2 6】

松井専門委員：

この論文は、各ミネラルとの相互作用で引用されています。「①他のミネラルとの相互作用」を削除し、「①鉄との相互作用」からはじめるか、別の論文を参照するほうが良いでしょう。

② 鉄との相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Sokoll & Dawson-Hughes（1992）））

閉経後女性 75 例に、食事性カルシウム（600 mg/日）に加え、炭酸カルシウム（カルシウムとして 500 mg×2 回/日）を 12 週間にわたり摂取させる試験が実施されている。

その結果、血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度並びにヘモグロビン及びヘマトクリット値に違いはなく、また、鉄のバイオアベイラビリティに負の影響は認められなかったとされている。（参照 1 7）【2 2】

松井専門委員：

「バイオアベイラビリティ」という言葉は、「生体利用性」など他の言葉に置き換えるべきでしょうか。

b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）））

300 mg/食事程度の食事性カルシウムの摂取で、鉄の吸収が最も抑制されるとされている。したがって、食事性カルシウムとサプリメントカルシウムにより合計 1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合、鉄の吸収をさらに低下させることはないとされている。

一方、鉄が必要な妊婦、成長期の子供及び鉄の補充療法を行っている貧血患者については、高カルシウム食が鉄の吸収に及ぼす影響を調べる試験がさらに必要であるとしている。（参照 17、25）【22、26】

c. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Dalton ら（1997）））

生後 3 か月の乳幼児 103 例に、カルシウム及びリン酸が含まれる乳幼児用ミルク（投与開始 4 か月後のカルシウム摂取量 1,700 mg/日、9 か月後のカルシウム摂取量 1,560 mg/日）又は標準的な乳幼児用ミルク（投与開始 4 か月後のカルシウム摂取量 400 mg/日、9 か月後のカルシウム摂取量 350 mg/日）を投与する試験が実施されている。なお、両方の乳幼児用ミルクは同様に高用量の鉄（12.8 mg/L）が含まれていたとされている。

その結果、1 歳に至るまでの残りの期間に、血漿フェリチン、総鉄結合能、赤血球プロトポルフィリン及びヘマトクリットに変化はなかったとされている。（参照 17、25）【22、26】

d. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Ames ら（1999）））

3～5 歳の幼児 11 例に、低カルシウム食（カルシウム 502 mg/日、鉄 9 mg/日含有）又は高カルシウム食（カルシウム 1,180 mg/日、鉄 9.7 mg/日含有）を 5 週間摂取させ、赤血球における鉄の取り込みについて調べる試験や、食事と共に ^{44}Ca や ^{58}Fe を経口摂取した場合又は ^{46}Ca を静脈内投与した場合のカルシウムの吸収と蓄積量について調べる試験が実施されている。

その結果、投与 14 日後の赤血球における鉄の取り込みについて、高カルシウム食摂取群と低カルシウム食摂取群間に違いは認められなかったとされている。（参照 17、25）【22、26】

e. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Yan ら（1996）））

カルシウム（280 mg/日）を従前より摂取していた女性 60 例に、炭酸カルシ

ウム（カルシウムとして 1,000 mg）のサプリメントを 5 週間にわたり摂取させる試験が実施されている。

その結果、血漿フェリチンレベルに影響は認められなかったとしている。（参照 17、25）【22、26】

f. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Kalkwarf & Harrast（1998）））

女性 158 例に炭酸カルシウム（カルシウムとして 500 mg×2 回/日）又はプラセボを分娩後 6～12 か月の間摂取させる試験が実施されている。

その結果、血漿フェリチンレベルに変化は認められなかったとしている。（参照 17、25）【22、26】

g. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Ilich-Ernst ら（1998）））

8～13 歳の女性 354 例にカルシウムサプリメント（カルシウムとして 500 mg×2 回/日）を 4 年間にわたり摂取させる試験が実施されている。

その結果、血漿フェリチンレベル、ヘモグロビン濃度又は赤血球数に変化は認められなかったとしている。（参照 17、25）【22、26】

h. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Minihane & Fairweather-Tait（1998）））

18～69 歳の貧血でない成人（対照群 13 例、カルシウム投与群 11 例）に、炭酸カルシウム（カルシウムとして 1,200 mg/日）を 6 か月間にわたり摂取させる試験が実施されている。

その結果、ヘモグロビン、ヘマトクリット、亜鉛プロトポルフィリン、血漿フェリチンに変化は認められなかったとしている。

また、同報告において、健康な成人（14 例）にカルシウムサプリメント（カルシウムとして 1,200 mg/日）を摂取させる試験が実施されている。

その結果、低用量のカルシウム摂取群と比較して、高用量のカルシウム摂取群で非ヘム鉄の吸収について低下が認められた。（参照 17、25）【22、26】

i. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Van de Vijver ら（1999））

欧州 6 か国の少女 1,080 例（平均 13.5 歳）及び若い女性 524 例（平均 22.0 歳）における乳製品の摂取と鉄の状態について、断面研究が実施されている。

その結果、鉄の状態、年齢、初経、たん白質、茶、ビタミン C の摂取及び出身国について調整を行ったところ、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に

負の相関が認められ、血漿フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が 100 mg/日増加するごとに、少女の場合で 1.6%の減少（直線回帰係数-0.57）、若い女性の場合で 3.3%の減少（直線回帰係数-1.36）が認められた。

Van de Vijver らは、食事性のカルシウムの摂取量は、カルシウムと鉄を同時に摂取するかどうかにかかわらず、弱いながら鉄の状態と負の相関が認められるとしている。（参照 17）【22】

j. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Lynch（2000））

カルシウムサプリメントを摂取させる長期介入試験が実施されている。

その結果、習慣的なカルシウムの摂取量が非常に少ない場合を除き、鉄の指標に低下は認められなかったとされている。

カルシウムサプリメントは、鉄強化剤を摂取している幼児や、授乳中の女性、思春期の女性、成人男性及び成人女性における鉄の状態に対する影響が認められなかったとされている。（参照 17）【22】

③ 亜鉛との相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（Whiting & Wood（1997））

カルシウムと亜鉛の相互作用について、以下の知見が引用され、動物実験と臨床試験の結果が比較されている。

・Forbes（1960）の報告によれば、動物実験においてカルシウムの投与により亜鉛の吸収低下が認められるとされている。

・Spencer ら（1965）及び Wood & Zheng（1990）の報告によれば、ヒトに⁶⁵Zn を摂取させる試験において、カルシウム又はミルクの投与による亜鉛の吸収や体内蓄積量に変化は認められなかったとされている。（参照 17）

【22】

b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Spencer ら（1984）））

高齢男性にカルシウムを段階的に増加（230～2,000 mg）して摂取させる試験が実施されている。

その結果、亜鉛の摂取が 14 mg/日の場合、亜鉛の正味の分画吸収率が 24% から 3%まで減少したとされている。しかしながら、亜鉛の排泄やバランスには影響しなかったとされている。（参照 17、25）【22、26】

c. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Yan ら（1996）））

16～41 歳の授乳中の女性 30 例に炭酸カルシウムサプリメント（1,000 mg/日）を一年間摂取させる試験が実施されている。

その結果、プラセボ投与群と比較して亜鉛の状態に変化は認められなかったとされている。（参照 17、25）【22、26】

d. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Wood & Zheng（1997）））

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 期間摂取させる試験が実施されている。

その結果、亜鉛を 17 mg/日摂取しているにも関わらず、被験者の半数について、負の亜鉛バランスが認められた。

Wood & Zheng は、カルシウムサプリメント（600 mg）による亜鉛吸収の直接的な抑制効果は、さらに亜鉛を加えることで補正されうるとしている。（参照 17、25）【22、26】

e. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Raschke & Jahreis（2002）））

健康な男性 10 例に食事性カルシウム（1,800 mg/日）及びリン酸カルシウム（600～1,200 mg/日）を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

その結果、尿中や糞中の亜鉛の排泄に被験物質投与に関連する変化は認められず、血清亜鉛濃度について低下が認められたとしている。（参照 17、25）【22、26】

④ マグネシウムとの相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Yan ら（1996）））

カルシウムの摂取量が少ない授乳中の女性に、炭酸カルシウム（1,000 mg/日）を一年間摂取させる試験が実施されている。

その結果、マグネシウムの状態に影響は認められなかったとされている。（参照 17、25）【22、26】

b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）））

Whiting & Wood は、過剰なカルシウムの摂取（2 g/日）により、腸からのマグネシウムの吸収、腎のマグネシウムの排泄が低下するとしている。

糖尿病や吸収不全、アルコール依存症のようなマグネシウム欠乏をまねくような他のリスクが存在しない限り、マグネシウム欠乏になることはないとしている。（参照 17、25）【22、26】

c. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Abrams ら（1997）））

9～14 歳の子供 25 例について、食事性カルシウムの摂取（平均摂取量 1,310 mg/日）とマグネシウムバランス（平均摂取量 6.4 mg/kg 体重/日又は 194～321 mg/日）の関連が調査されている。

その結果、影響は認められなかったとされている。（参照 1 7、2 5）【2 2、2 6】

d. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Raschke & Jahreis（2002）））

健康な男性 10 例に、食事性カルシウム（1,800 mg）及びリン酸カルシウム（600～1,200 mg/日）を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

その結果、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 7、2 5）【2 2、2 6】

⑤ リンとの相互作用

a. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（SCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997）で引用（Schiller ら（1989））））

24～32 歳の健常人 6 例にクエン酸カルシウム（カルシウムとして 1,000 mg）を経口投与する試験が実施されている。

その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。

SCF は、通常食の範囲で、リン酸を高用量摂取した場合においては、この影響は有意なものではないとされている。（参照 1 7、2 5）【2 2、2 6】

b. 相互作用（添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）で引用（IOM（1997）））

IOM（1997）は、成人における研究の結果、リン:カルシウム=0.08:1～2.40:1（30 倍の幅）ではカルシウムのバランスや吸収に影響は認められず、ヒトの生活の中で、互いの二つの栄養素に関連があるとする証拠はほとんど認められないとしている。（参照 1 7）【2 2】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 我が国における摂取量

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）によれば、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⁽²⁹⁾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。(参照 1 7)【2 2】

「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、504 mg/人/日であるとされている。(参照 4 7)【3 7】

事務局より：

酢酸カルシウム・酸化カルシウム評価書では、平成 21 年の同調査の結果を引用し、以下のとおり記載しています。その結果では、通常の商品、補助食品及び強化食品の区分がありますが、平成 25 年の調査結果では、当該区分は設けられていませんでした。要請者からは、より新しいほうの調査結果として平成 25 年の結果が提出されておりますので、それに基づいて記載いたしました。よろしいでしょうか。

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

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の一日推定摂取量について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)を引用し、栄養強化剤としての摂取量、製造用剤としての摂取量毎に以下のように推計している。(参照 1 7)【2 2】

(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、

²⁹ 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、ピロリン酸二水素カルシウム、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

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、炭酸カルシウムを含め、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 35)

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 36)

表 35 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 36 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

規格基準改正要請者は、これらの全てが添加物「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」の栄養強化剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 72.10 mg/人/日程度と考えられるとしている。(参照 2)【要請書本体】

(2) 製造用剤として

① カルシウム塩（ケイ酸カルシウムを除く）に係る推計

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 37)

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 38)

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、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。

表 37 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 38 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

規格基準改正要請者は、これらが全て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」の上述のカルシウム製剤に係る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/日程度と考えられている。（参照 2）【要請書本体】

② カルシウム塩（ケイ酸カルシウム）に係る推計

規格基準改正要請者は、添加物評価書「ケイ酸カルシウム」（2015）を引用し、添加物「ケイ酸カルシウム」由来のカルシウムの推定一日摂取量を、600mg/人/日としている。（参照 48）【38】

（引用開始）

規格基準改正要請者³⁰⁾は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使用基準に係るケイ酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日（0.01 mg/kg 体重/日）と推定している。

また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸カルシウムの使用量が平均量（食品の20%）³¹⁾程度のチュアブル錠（1,000 mg/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、2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg 体重/日）と推計している。

³⁰⁾ 当時、添加物「ケイ酸カルシウム」の規格基準改正を要請した者。以下、引用部分において同じ。

³¹⁾ 使用基準案には 20%との上限値は設定されていないが、規格基準改正要請者によれば、食品に添加する添加物「ケイ酸カルシウム」の割合について、実際の使用を考慮し 20%として推計したとされている。

1 以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準改正
2 に係る推定一日摂取量は、2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg 体重/日）となると判
3 断した。

4 また、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケ
5 イ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、
6 添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が95.0%である
7 ことを踏まえ、推定一日摂取量は2,280 mg/人/日（41.4 mg/kg 体重/日）（二酸
8 化ケイ素として）と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸
9 カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が35.0%であることを踏まえ、
10 まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を840 mg/人/日（15.2 mg/kg 体重/日）
11 （酸化カルシウムとして）と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日
12 摂取量は600 mg/人/日（10.9 mg/kg 体重/日）（カルシウムとして）と判断した。
13 （引用終了）
14

15 ③ 製造用剤としての推計

16 以上より、規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の製造用剤と
17 しての一日摂取量を、639.27 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。
18

19 （3）添加物「炭酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量

20 以上より、規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の添加物とし
21 ての摂取量を、栄養強化剤として 72.10 mg/人/日、製造用剤として 639.27 mg/
22 人/日、合計で 711.37 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。
23

24 本ワーキンググループとしては、・・・。
25

事務局より：

本ワーキンググループとしての結論としてどのような記載が適切か、御検討
をいただきたく存じます。

26 27 28 IV. 食品健康影響評価 29 30

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
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
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

2
3

<参照>

- ¹ 厚生労働省,「炭酸カルシウム」の規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 598 回食品安全委員会 (平成 28 年 3 月 8 日)
- ² 白石カルシウム株式会社, 炭酸カルシウム規格基準改正要請書, 2016 年 3 月
- ³ 炭酸カルシウム. 第 8 版 食品添加物公定書, 日本食品添加物協会, 東京, 2007; 468-9
- ⁴ 炭酸カルシウム. 2012 年版 16112 の化学商品, 化学工業日報社, 東京, 2012; 82-3
- ⁵ 炭酸カルシウム. 第 8 版 食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 2007; D1080-3
- ⁶ 厚生労働省, 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, 2014; 256-61
- ⁷ 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
- ⁸ 食品衛生研究会, 食品衛生関係法規集 1, 中央法規出版, 東京, 1990; 260, 445
- ⁹ 炭酸カルシウム. 食品衛生研究会, 食品衛生関係法規集 1, 中央法規出版, 東京, 1990; 2590
- ¹⁰ 消費者庁, 平成 27 年内閣府令第 10 号, 食品表示基準 (抜粋)
- ¹¹ 消費者庁次長, 平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号 (改正: 平成 27 年 12 月 24 日消食表第 646 号), 特定保健用食品の表示許可等について (抜粋)
- ¹² Codex Alimentarius. GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995), 1995; 94-95
- ¹³ Food and Drug Administrations, HHS. §184.1 Substances added directly to human food affirmed as generally recognized as safe (GRAS). 21CFR Ch.1
- ¹⁴ Food and Drug Administrations, HHS. §184.1191 Calcium carbonate. 21CFR Ch.1
- ¹⁵ Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union. 2011; 54: L295/7-9, 17, 21-22, 73

-
- ^{1 6} 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). Official Journal of the European Communities. 2002: L183/51, 56
- ^{1 7} 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
- ^{1 8} Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋) . In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
- ^{1 9} 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
- ^{2 0} 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)
- ^{2 1} European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion, Scientific Opinion on re-evaluation of calcium carbonate (E170) as a food additive, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). The EFSA Journal 2011; 9(7): 2318
- ^{2 2} IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, VitaminD and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145
- ^{2 3} IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, 2. Overview of Calcium, 6. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 35-74, 403-456
- ^{2 4} Council for Responsible Nutrition (CRN): Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition, 2014; 104-9
- ^{2 5} The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003

-
- ^{2 6} 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
- ^{2 7} Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273
- ^{2 8} WHO and FAO (ed.) : Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93
- ^{2 9} Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC and Abrams SA: Vitamin D receptor gene Fok1 polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. J Bone Miner Res. 1999; 14(5): 740-6
- ^{3 0} 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
- ^{3 1} 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
- ^{3 2} Heaney RP, Dowell MS and Barger-Lux MJ, 1999. Absorption of Calcium as the Carbonate and Citrate Salts, with Some Observations on Method. Osteoporosis International, 9:19-23
- ^{3 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
- ^{3 4} 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
- ^{3 5} Kimura M, Matumura K, Hatsuda N, Takeda T, Noumi S and Yokoyama Y: Growth Check and Magnesium Imbalance on Young Rats By Over Intakes Of Calcium. Magnesium: Current Status and New Developments Theoretical, Biological and Medical Aspects, Kluwer Academic Publishers, 1997; 151-68
- ^{3 6} 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
- ^{3 7} Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS, Chung HR (1991). Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. J Nutr 121: 718-728.
- ^{3 8} Bogden JD, Gertner SB, Christakos S, Kemp FW, Yang Z, Kratz SR, Chu C (1992). Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. J Nutr 122:1351-1360.
- ^{3 9} 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
- ^{4 0} 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
- ^{4 1} Dunham LJ, Muir CS, Hamner JE III: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. Br J Cancer 1966; 20: 588-93
- ^{4 2} 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
- ^{4 3} Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. Calcif Tissue Int. 1991; 48(1): 37-45
- ^{4 4} 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>
- ^{4 5} Spence LA, Weaver CM. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. Nutr Rev 2013 Jan; 71(1): 15—22
- ^{4 6} Michaëlsson K., Melhus H., Warensjö L E., Wolk A. and Byberg L.: Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228 doi: 10.1136/bmj.f228 (Published 12 February 2013)
- ^{4 7} 厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果（抜粋）：平成 25 年国民健康・栄養調査報告：平成 27 年 3 月；58-59

