

栄養成分関連添加物ワーキンググループにおける審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価（平成 28 年 3 月 3 日付け厚生労働省発生食 0303 第 7 号）については、平成 28 年 6 月 1 日に開催された第 3 回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおいて審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 28 年 7 月 26 日（火）開催の食品安全委員会（第 616 回会合）の翌日の平成 28 年 7 月 27 日（水）から平成 28 年 8 月 25 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、栄養成分関連添加物ワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

添加物評価書

炭酸カルシウム

2016年7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.....	5
 I. 評価対象品目の概要	7
1. 用途.....	7
2. 主成分の名称	7
3. 分子式	7
4. 分子量	7
5. 性状等	7
6. 安定性	7
7. 起源又は発見の経緯	7
(1) 添加物としての起源又は発見の経緯	7
(2) 栄養成分としての機能	8
8. 我が国及び諸外国における使用状況等	8
(1) 我が国における使用状況	8
(2) 諸外国における使用状況	9
9. 我が国及び国際機関等における評価	10
(1) 添加物としての評価	10
(2) 栄養成分としての評価	12
10. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要	14
 II. 安全性に係る知見の概要	15
1. 体内動態	15
(1) カルシウムについて	15
(2) 炭酸カルシウム	22
(3) その他のカルシウム塩	23
(4) 体内動態のまとめ	23
2. 毒性.....	24
(1) 遺伝毒性	24
(2) 急性毒性	25
(3) 反復投与毒性	26
(4) 発がん性	34
(5) 生殖発生毒性	36
(6) ヒトにおける知見	48

(7) 他のミネラルとの相互作用	70
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	75
(1) 栄養強化剤として	75
(2) 製造用剤として	77
(3) 添加物由来のカルシウムの摂取量	79
(4) 一日摂取量の推計等のまとめ	79
Ⅳ. 食品健康影響評価	79
＜別紙：略称＞	82
＜参照＞	84

＜審議の経緯＞

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響評価について要請（厚生労働省発生食 0303 第 7 号）、関係書類の接受
2016 年 3 月 8 日	第 598 回食品安全委員会（要請事項説明）
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
2016 年 5 月 11 日	第 2 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016 年 5 月 13 日	補足資料の提出依頼
2016 年 5 月 18 日	補足資料の接受
2016 年 6 月 1 日	第 3 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016 年 7 月 26 日	第 616 回食品安全委員会（報告）

＜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

＜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）

頭金 正博（座長）
梅村 隆志（座長代理）
石見 佳子
伊吹 裕子
上西 一弘
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
松井 徹
横田 恵理子

吉田 宗弘

< 専門参考人 >

北條 仁（添加物専門調査会専門委員）

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。

本ワーキンググループは、添加物「炭酸カルシウム」は、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、炭酸カルシウムに加え、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「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

さらに、評価に当たっては添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」を参照することとした。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。

本ワーキンググループとしては、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

また、反復投与毒性について試験成績を検討した結果、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。しかし、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベルへの影響が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

次に、ヒトにおける知見からは、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。

カルシウム摂取と前立腺癌又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群については因果関係があるものと判断し、またカルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら（1994）及び Jackson ら（2006）の2つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら（1994）は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら（2006）は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン D を併用していることか

ら、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。

したがって、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討することが適当と考えた。その結果、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告（本文 p50 表 33 に示す。）のうち、Nabhan ら（2004）や Caruso ら（2007）の症例ではビタミン D を併用している期間があること、Kaklamanos & Perros（2007）の症例では患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があること、Irtiza-Ali ら（2008）の症例 2 では腎疾患の病歴があること、AlMusawi ら（2012）の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、Kashouty ら（2011）の症例では胃酸逆流といった病歴があることから、これらを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら（2005）の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000 mg/人/日のカルシウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

また、本ワーキンググループは、上西ら（2003）及び Bailey ら（2008）の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら（2005）の報告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

以上のことから、本ワーキンググループとしては、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、UF 1.5 を用い、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。

また、我が国において添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の推定摂取量は、添加物由来として最大 711.37 mg/人/日（カルシウムとして）となる。また、平成 26 年国民健康・栄養調査報告によれば、カルシウムの一日摂取量の平均値は、497 mg/人/日である。なお、添加物「ケイ酸カルシウム」については、賦形剤等として使用される場合の最大量を推計した過大な見積もりであり、実際の使用実態は不明である。

I. 評価対象品目の概要

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、2）

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）

3. 分子式

CaCO_3 （参照 3）

4. 分子量

100.09（参照 3）

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）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）

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）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については、「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、「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。」「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。」「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。」とされている。（参照 6）

また、「食事による栄養摂取量の基準」（平成 27 年厚生労働省告示第 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）

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) 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)

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日当たりの摂取目安量の上限値として 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)

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値として300 mg、一日摂取目安量の上限値として700 mg、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)

(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 (p11) のとおり、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA¹) 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) 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)

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

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。（参照 1 3、1 4）

③ EU における使用状況

欧州連合（EU）では、炭酸カルシウム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、70,000 mg/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）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. 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」について、以下のように食品健康影響評価を取りまとめている。（参照 1 7）

（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）

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）

③ 米国における評価

規格基準改正要請者から、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

² 日本人の食事摂取基準（2010 年版）による。

1990 年、欧州食品科学委員会（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）

2011 年、欧州食品安全機関（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）

（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 GL	1,500 (GL) ⁽⁴⁾

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取りまとめられた「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、ミルクアルカリ症候群⁽⁵⁾の症例報告では、3,000 mg/日以上での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 3,000 mg/日、不確実性因子を 1.2 として、UL を 2,500 mg/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）

② IOM/FNB における評価

1997 年、米国医学研究所（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ミルク

³ 19 歳以上。妊婦・授乳婦を除く。

⁴ UL の設定が困難な場合に設定されることがある指標。安全性の評価に、UL と同様に用いられることがある。

⁵ 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。カルシウムアルカリ症候群と記載される場合もある。

アルカリ症候群の症例報告に基づき LOAEL を設定することとしている。評価対象とした症例において、カルシウム摂取量の範囲が 1.5～16.5 g/日であり、中央値が 4.8 g/人/日であったことから、カルシウムの LOAEL を 5 g/日（通常食及びサプリメント由来を含む）と評価し、不確実係数を 2.0 として、UL を 2,500 mg/人/日としている。（参照 2 2）

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。

UL の設定根拠について、IOM（2011）は次のように述べている。まず、0～6 か月児については、81 名の幼児を対象としたランダム化試験から、NOAEL として 1,750 mg/人/日が得られている。これを体重の変化を考慮した不確実係数（UF）2 で除し、丸め処理を行い、1,000 mg/人/日とした。次に、6～12 か月児については、出発点として 1,750 mg/人/日は妥当であるが、この年齢層のデータが少ないことから、不確定要素を考慮し、1,500 mg/人/日とした。また、1～8 歳児においては、IOM（1997）で設定した 2,500 mg/人/日で低すぎるとい根拠はなく、体重や代謝能の増加を考慮しても妥当である。9～18 歳の人については、更に大きい骨への沈着速度を考慮し、3,000 mg/人/日と設定した。

次に、19～50 歳については、データが限られており、LOAEL、NOAEL を特定することができないため、51 歳以上について検討し、それを基に 19～50 歳について導くこととする。51 歳以上の成人においては、腎結石発生に関する報告（Jackson ら（2006））を根拠に LOAEL を 2,000 mg/人/日とした。この 2,000 mg/人/日を 19～50 歳の成人における UL 設定を検討するに当たり出発点とするが、若齢の成人ではカルシウムサプリメントは腎結石を引き起こさないと思われること、原則として、若齢の成人ではカルシウムサプリメントはあまり利用されていないが、腎結石の発生率は若齢の成人で高いこと及び高齢の人では、腎機能が徐々に低下するため、若齢の成人のカルシウム過剰に対する耐性は高齢の成人より高いことを基に、内挿法により、19～50 歳の成人における UL を、2,000 mg/人/日と 3,000 mg/人/日の中間である 2,500 mg/人/日とした。

なお、妊娠・授乳中の女性については、カルシウム要求量は非妊娠・非授乳中の女性のそれらと類似しているという証拠があること及び異なる UL を設定

するデータが欠如していることから、妊娠・授乳中の女性の UL は、非妊娠・非授乳中の女性の UL と同じとする。(参照 2 3)

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 (p14) 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 1,500 mg/人/日に同意し、ULS⁽⁶⁾ を 1,500 mg/人/日としている。(参照 2 4)

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)

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)

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消化器疾患の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、カルシウムサプリメントのガイダンスレベル (GL) を 1,500 mg/人/日としている。(参照 2 7)

10. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要

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。

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

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

⁶ サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

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。
(参照 1)

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つては 10%以下、その他の食品にあつては 1.0%以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。
改正案	削除（使用基準を設定しない）

II. 安全性に係る知見の概要

I. 6. 安定性 (p7) の知見を踏まえれば、炭酸カルシウムは、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、炭酸カルシウムに加え、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「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

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、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、空気中で炭酸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いて評価が行われている。したがって、評価に当たっては添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」を参照することとした。

1. 体内動態

(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（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。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。

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。（参照 1 7）

b. カルシウムのホメオスタシス（IOM（2011））

血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲（2.12～2.62 mM）に維

持するため、主に副甲状腺ホルモン（PTH）とカルシトリオールが厳密な調節を行っている。この範囲からわずかでも低下すると、副甲状腺で発現しているカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が増加する。PTH は腎臓に作用し、 1α -水酸化酵素（CYP27B1）を活性化してカルシジオール⁷ からカルシトリオールへの変換を促すとともに、骨に作用し骨吸収を増加させる。カルシトリオールは腸管、骨、腎臓で発現しているその受容体の活性化を介して、血清中カルシウム濃度を上昇させる。一方、血清中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺のカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が低下する。また、甲状腺の C 細胞からのカルシトニン（CT）分泌が増加し、骨吸収を抑制することも、血清中カルシウム濃度の低下に貢献する。腎臓でのカルシトリオールの産生は血清中リン濃度を低下させるホルモンである FGF23 により抑制される。

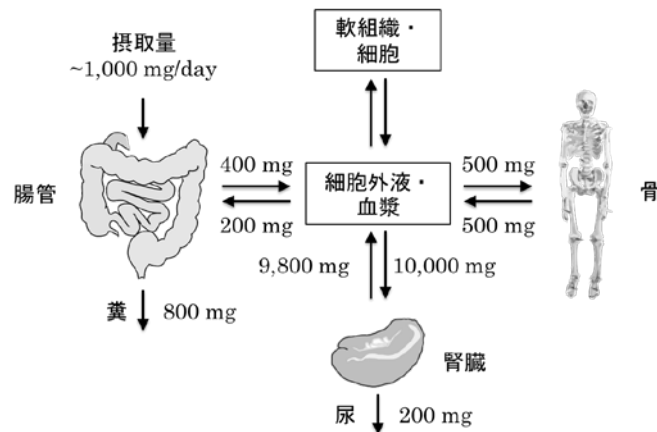
カルシトリオールは、副甲状腺に存在する受容体に作用し、PTH の産生と分泌を抑制する。（参照 28）

c. カルシウムのホメオスタシス（Blaine ら（2015））

カルシウムの過不足に応じて PTH、CT、カルシトリオールなどカルシウム代謝調節ホルモンの分泌が制御されている。これらの働きにより、腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収、骨におけるカルシウム出納が協調的に作用する結果、カルシウムの平衡が調節される。健康な成人は、800～1,000 mg/日のカルシウムを摂取する必要がある。食事として摂取したカルシウム 1,000 mg/日のうち約 400 mg/日が腸管で吸収され、約 200 mg/日が体内から腸管へ分泌されることにより失われる。したがって、正味のカルシウム吸収は約 200 mg/日となる。腎臓糸球体ろ過量は 170 L/日程度であり、10 g/日程度のカルシウムがろ過されている。ろ過されたカルシウムのうち 98～99% が尿細管で再吸収され、カルシウムの尿中排泄は 100～200 mg/日となる。（図 1）（参照 29）

図 1 成人におけるカルシウム出納

⁷ 原著では、「 $25\text{OH}\text{D}$ 」と記載されている。



② 吸収

a. 吸収（ヒト）（Díaz de Barboza ら（2015））

カルシウム吸収は、カルシウム摂取量、消化管での滞留時間及び消化管各部位における溶解性に依存している。カルシウムの溶解性は pH の大きな影響を受ける。胃の酸性条件下ではカルシウムはほとんどイオン化する。カルシウムの主な吸収部位は小腸及び大腸であり、腸管の中では十二指腸における pH が最も低く、カルシウムは溶解しやすい。

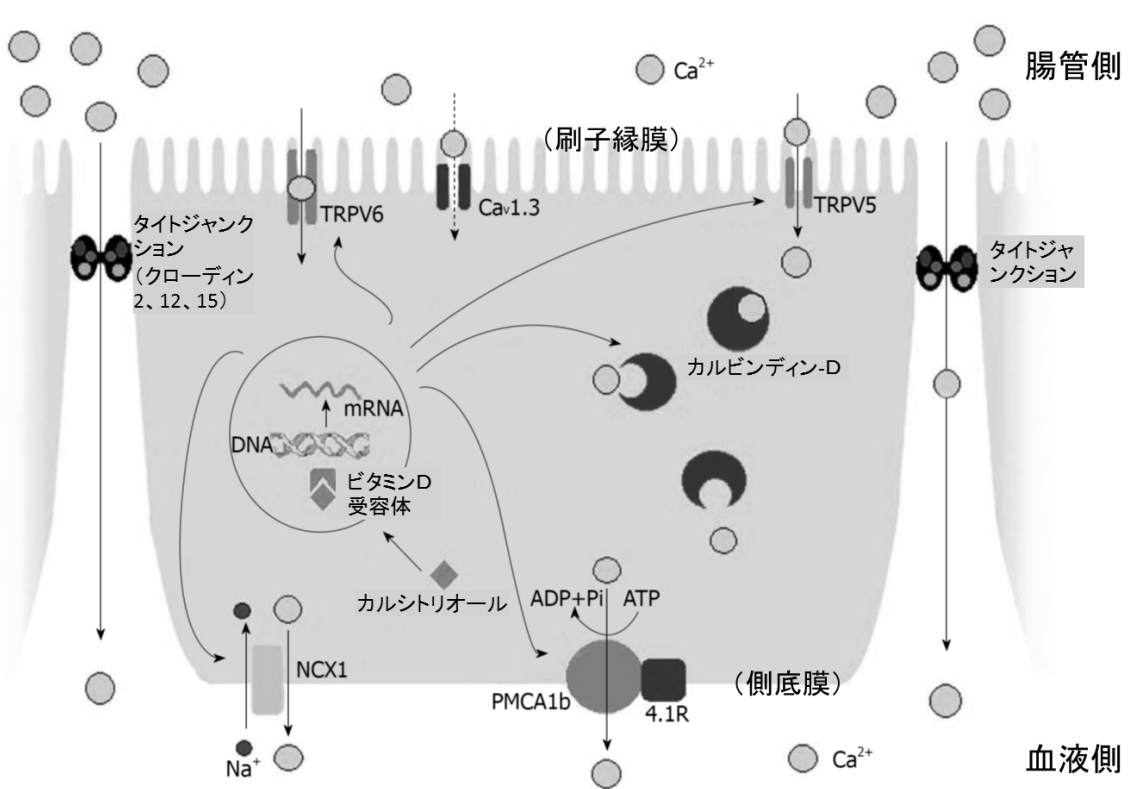
Ca^{2+} の吸収には、細胞内を通過する経路と細胞間隙を通過する経路がある。

細胞内を通過する経路は3段階から構成されている。腸管上皮細胞の刷子縁膜では、 Ca^{2+} チャネルである TRPV6、TRPV5 及び $\text{Ca}_v1.3$ が発現しており、これらによって管腔から細胞内に Ca^{2+} が流入する。細胞内では、 Ca^{2+} と高い親和性を有するカルビンディン-D9k によって刷子縁膜から側底膜へ輸送される。側底膜では主に Ca^{2+} ATPアーゼである PMCA1b により、また一部は $\text{Na}^+ \cdot \text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体である NCX1 により Ca^{2+} が血液側に汲み出される。カルシトリオールはビタミン D 受容体と結合し、TRPV6、TRPV5、カルビンディン-D9k、PMCA1b 及び NCX1 の発現を増強することにより細胞内を通過する Ca^{2+} 吸収を増加させる。

細胞間隙を通過する経路では、電気化学的勾配に従って受動的に Ca^{2+} が輸送されており、クローディン 2、12、15 などのタイトジャンクションタンパク質がこの輸送に寄与している。カルシトリオールは、クローディン 2、12、15 の発現を増強し、細胞間隙を通過する Ca^{2+} 輸送を増加させる。（図 2、Díaz de Barboza ら（2015）から改図）

PTH、甲状腺ホルモン、エストロジェン、プロラクチン、成長ホルモン、グルココルチコイド及び FGF23 も、直接的又は間接的（腎臓におけるカルシトリオールの産生調節）に Ca^{2+} 吸収を制御している。（参照 30）

図 2 腸管におけるカルシウム吸収機構の概略



b. 吸収（ヒト）（Blaine ら（2015）（再掲））

カルシウムは主に十二指腸、空腸、回腸で吸収される。カルシウムは腸管上皮から、細胞間隙を通過する経路と細胞内を通過する経路の二つの異なる経路で吸収される。

細胞間隙を通過する経路は受動的であり、消化管内腔のカルシウム濃度が高い場合には主な吸収経路となる。カルシトリオールはこの経路のカルシウム透過性を上昇させる。

カルシウムは濃度依存的に微絨毛の頂端膜で発現しているカルシウムチャネルを介して腸管上皮細胞内に流入する。通常、消化管内腔のカルシウム濃度は細胞内カルシウム濃度より著しく高いため大きな濃度勾配が生じており、このカルシウムの受動的輸送を引き起こす。細胞内に流入したカルシウムはカルモジュリン・アクチン・ミオシン複合体 I と可逆的に結合し、一部は小胞に取り込まれた形態で側底膜付近に輸送される。カルシトリオールは腸管上皮細胞においてカルビンディン発現を増加させることにより作用する。カルビンディンがカルシウムと複合体を形成することにより、カルモジュリン複合体からカルシウムは遊離し、その結果、微絨毛からカルシウムが離れていく。この微絨毛からのカルシウムの離脱により、細胞内への流入が促進される。カルビンディン複合体から解離したカルシウムイオンは、 $\text{Na}^{+} \cdot \text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体により能動的に血液側に汲み出される。（参照 2 9）

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）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。（参照 1 7、2 5）

d. 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（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。

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。（参照 1 7、2 5）

e. 吸収（ヒト）（FAO/WHO（2004））

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、極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⁸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。（参照 3 1）

f. 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。（参照 6）

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 μ M、細胞外液に約 1 mM 存在する。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。この細胞外液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（PTH、カルシトリオール及び CT）が関わっている。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

⁸ 見かけの吸収率 = ((摂取量－糞中排泄量) / 摂取量) × 100

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。(参照 2 5)

b. 分布 (ヒト) (SCF (2003))

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 2 5)

c. 分布 (ヒト) (FAO/WHO (2004))

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 3 1)

d. ヒトにおける試験 (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⁹⁾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吸収率が高まるとしている。(参照 3 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¹⁰⁾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¹¹⁾。(参照 6、1 7)

⁹ 摂取された食事を陰膳方式で全量採取し、同時に尿及び糞をすべて回収し、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。

¹⁰ 蓄積量 = 摂取カルシウム量 - (糞便中排泄量 + 尿中排泄量)

¹¹ 「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。

④ 排泄

a. ヒトにおける試験 (Charles ら (1983))

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施されている。

その結果、経皮的損失量は 60 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であった。カルシウムの経皮的損失量は、血清カルシウム濃度の上昇に伴って増える。(参照 3 3)

b. ヒトにおける試験 (Charles ら (1991))

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合わせた試験が実施されている。

その結果、健常人におけるカルシウムの経皮的損失量は $36\sim 96 \text{ mg/人/日}$ であった。なお、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の 50%程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。また、カルシウムの経皮的損失量は、多汗により増加するとしている。(参照 3 4)

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かかわらず、 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、 $1\sim 2 \text{ mg}$ 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、 $0.5\sim 1 \text{ mg}$ のカルシウム尿中排泄量の増加が認められた。(参照 1 7)

d. 排泄 (ヒト、モルモット等) (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。(参照 3 5)

e. 排泄 (ヒト) (SCF (2003))

成人では、 $8\sim 10 \text{ g/人/日}$ のカルシウムが糸球体でろ過される。通常、その 98% が尿細管から再吸収されるが、その内訳は、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。

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。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。(参照 2 5)

f. 排泄(ヒト)(トートラ 人体の構造と機能(原書第 13 版、編訳第 4 版)(2012)、標準生理学(第 7 版)(2009))

ヘンレ上行脚では管腔内電位が正であることから、糸球体でろ過されたカルシウムの 20%程度が受動輸送で再吸収されると考えられる。(参照 3 6、3 7)

g. 排泄(ヒト)(Blaine ら(2015)(再掲))

腎臓糸球体でろ過されたカルシウムのうち約 60～70% が近位尿細管で、20%がヘンレ上行脚で、10%が遠尿細管までで、5%が集合管までで再吸収される。近位尿細管におけるカルシウムの再吸収は主に受動拡散と溶媒牽引に依存しており、80%が細胞間隙を通過する受動拡散である。しかし、尿細管腔液から頂端膜を通過する上皮細胞への流入と側底膜での血液側への汲み出しから構成されているカルシウムの能動輸送も認められており、この経路は近位尿細管におけるカルシウム再吸収の 10～15%であり、主に PTH と CT による調節を受けている。

ヘンレ上行脚でも、細胞間隙を通過する受動拡散と細胞内を通過する能動輸送によりカルシウムは再吸収されている。受動拡散の起動力は電気化学的勾配であり、頂端膜における $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体である NKCC2 と腎外側延髄 K^+ チャネル (ROMK) がこの起動力を生じる。ヘンレ上行脚におけるカルシウムの再吸収には、側底膜で発現しているカルシウム感受性受容体も関連しており、タイトジャンクションタンパク質であるクローディン 14 やクローディン 16 の発現調節を介してカルシウム透過性に影響を及ぼしている。カルシウム代謝調節ホルモンである PTH はヘンレ上行脚における能動的なカルシウム再吸収を促進している。

遠位尿細管では、細胞内を通過する経路でカルシウムが再吸収されている。この経路は三つの段階から構成されており、電気化学的勾配に逆らった能動輸送となっている。頂端膜ではカルシウムチャネルである TRPV5 によりカルシウムが細胞内に流入する。TRPV5 により細胞質に流入したカルシウムはカルビンディン-D28k と結合し、側底膜に輸送される。側底膜では主に Ca^{2+} ATPアーゼである PMCA1b とナトリウム・カルシウム交換輸送体である NCX1 によりカルシウムイオンは血液側に能動的に汲み出される。(参照 2 9)

(2) 炭酸カルシウム

① 吸収

a. ヒト経口投与試験 (Heaney ら (1999))

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。(参照 3 8)

(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)

b. ヒト経口投与試験 (再掲) (Heaney ら (1999))

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。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低かったが、その差はわずかであった。(参照 3 8)

(4) 体内動態のまとめ

炭酸カルシウムは、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。カルシウムの過不足に応じて分泌が調節される PTH、CT、カルシトリオールなどカルシウム代謝調節ホルモンにより腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収 (尿中カルシウム排泄)、骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウム濃度は狭い生理学的範囲に維持される。カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例し、炭酸カルシウムとして摂取したカルシウムの吸収率も、その摂取量の増加に伴い減少す

る。また、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の 50%程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

規格基準改正要請者から、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
DNA 損傷	コメット試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	水酸化カルシウム	最高用量 80µg/mL	陰性	Ribeiro ら (2004) (参照 39)
		ヒト線維芽細胞			陰性	
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	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)
				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		
		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 17)
	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 17)
染色体	染色	ほ乳類培養細胞	塩化カル	最高用量 4.0	擬陽性 (4.0	石館ら (1980, 1984),

異常	体異常試験 (<i>in vitro</i>)	(チャイニーズ・ハムスター肺細胞由来、CHL/IU)	シウム	mg/mL	mg/mL) 代謝活性化系非存在下の 24 時間連続 処理 陰性 (4.0 mg/mL) 代謝活性化系非存在下の 48 時間連続 処理	祖父尼ら (1998) (参照 4 0、4 1、4 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)	

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⁽¹²⁾ 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、擬陽性となった試験と同様の条件での 48 時間の処理では陰性であったこと、その他の試験結果では遺伝毒性を有することを示す証拠が得られていないことから、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。

(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。

¹² 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、沈殿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 又は 2 µL/mL のうち、最も低い濃度とするとされている。

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

LD ₅₀			
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
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17)
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17)
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17)
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17、21)
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17)
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17)
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)で引用)参照17)
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17)
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)で引用(Sarabia ら(1999))参照17)

(3) 反復投与毒性

① 炭酸カルシウム

a. マウス 12 週間経口投与試験 (Penman ら (2000))

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。

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、43)

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。

b. ラット14日間経口投与試験(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 ⁽¹³⁾ 、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 ⁽¹⁴⁾

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)

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。

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。(参照17、21)

¹³ 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

¹⁴ 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
羊	60	2,400	40

本ワーキンググループとしては、本試験で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（2011）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。

c. ラット 4 週間経口投与試験（Takasugi ら（2005））

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 ⁽¹⁵⁾
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 ⁽¹⁵⁾

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、44）

本ワーキンググループとしても、本試験は一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。

d. ラット 91 日間経口投与試験（EFSA（2007））

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 9 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 9 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%
-----------	------	------

¹⁵ 換算は EFSA（2011）による。

	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/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	250 mg/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	250 mg/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

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、45)

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ため試験結果の信頼性が乏しいこと及び一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。

e. ラット 31 週間経口投与試験 (Bogden ら (1991))

離乳した Wistar ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 10 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 10 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 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・4%投与群（鉛 0 mg/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）
- ・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 の判断には用いないこととしている。（参照 17、46）

本ワーキンググループとしては、適切な対照群が設定されていないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

f. ラット 1 年間経口投与試験（Bogden ら（1992））

離乳した SD 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、1 年間混餌投与し、同時に鉛（0、50、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	0.1（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 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・2.5%投与群において、血漿中カルシウムイオン濃度の増加（鉛 50 mg/L）、血漿中マグネシウム濃度の減少（鉛 0、50 mg/L）、血液中鉛濃度の減少（鉛 100 mg/L）、精巣の鉄含有量の減少 ⁽¹⁶⁾、大腿骨のカルシウム含有量の増加（鉛 0～100 mg/L）、大腿骨のマグネシウム含有量の減少（鉛 0～100 mg/L）、大腿骨の銅含有量の増加（鉛 100 mg/L）、腎臓のカルシウム含有量の減少（鉛 50 mg/L）

¹⁶ 鉛の量が異なる群間での有意差検定の結果は示されていない。

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、47)

本ワーキンググループとしては、一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。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。

g. イヌ 91 日間経口投与試験 (EFSA (2007))

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 12 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 12 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	250 mg/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	250 mg/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	250 mg/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	2.0%
	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	2.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

その結果、投与に関連した影響は確認されなかった。

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、45)

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ため試験結果の信頼性が乏しいこと及び一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。

② その他のカルシウム塩

a. ラット 1 年間経口投与試験（Pamukcu ら（1977））

ラット（性別不明：各群 20 匹）に、塩化カルシウムを表 13 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 13 用量設定⁽¹⁷⁾

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 ⁽¹⁴⁾
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。

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 17、48）

本ワーキンググループとしても、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。

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、第二リン酸カルシウムと石灰石を表 14 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。

表 14 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）

¹⁷ 基礎飼料へ添加した量。基礎飼料中のカルシウム濃度は不明。

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）

本ワーキンググループとしても、本試験は死亡以外の所見について報告されていないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. イヌ 2 週間経口投与試験（Zawada ら（1986））

イヌ（雌、各群 10 匹）に、グルコン酸カルシウムを表 15 のような投与群を設定して、ビタミン D（10,000 U/kg）と共に 2 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 15 用量設定⁽¹⁷⁾

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 ⁽¹⁸⁾

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、ナトリウム及び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」

¹⁸ C₁₂H₂₄CaO₁₅: 分子量 448.39（一水和物）として計算。

(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 17、49)

本ワーキンググループとしても、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。

③ 反復投与毒性のまとめ

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、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、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 f. 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)

本ワーキンググループは、参照した反復投与試験は、カルシウムの摂取が生体内のカルシウム又はその他のミネラルに与える影響を観察することを目的とした栄養学的な試験であり、標準的な毒性試験で行われるような投与群・対照群の設定、血液・血清生化学的検査や病理組織学的検査等を行わない計画で実施されている試験であると考え、したがって、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。

しかしながら、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベルへの影響が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

(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。

また、規格基準改正要請者から、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 (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 16 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 16 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)		－	－

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。(参照 50)

b. ハムスター81 週間頬袋塗布発がん性試験 (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 17 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 17 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 to 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)

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 匹で頰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 5 1)

(5) 生殖発生毒性

① 炭酸カルシウム

a. マウス生殖発生毒性試験 (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 18 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 18 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。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。

Liebgott らは、マウス妊娠中の高カルシウム摂取は、胎児の低体重、骨化遅延及び歯の石灰化遅延を引き起こすとしている。

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、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 1 7、5 2)

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

b. マウス生殖毒性試験（Richards & Greig（1952））

Swiss マウス（雌雄、各群各 4 匹）に、炭酸カルシウムを表 19 のような投与群を設定し、交配 1 週間前から混餌投与する試験が実施されている。

表 19 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 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 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、心臓重量の増加、ヘモグロビン濃度の減少

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、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断している。（参照 17、53）

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. ラット生殖発生毒性試験（Shackelford ら（1993））

SD ラット（雌、各群 69 匹）に、炭酸カルシウムを表 20 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 20 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 ⁽¹⁹⁾

¹⁹ 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。

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（625 mg/kg 体重/日投与群では有意な増加が認められなかった）

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ついても被験物質の投与による影響は認められなかった。

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、54）

本ワーキンググループとしては、本試験における生殖発生毒性に係る

NOAEL を最高用量である 625 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。

d. ラット発生毒性試験 (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 21 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、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 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

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⁽²⁰⁾
- ・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⁽²¹⁾
- ・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
- ・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)

²⁰ 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。

²¹ 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。

＜胎児＞

- ・375 mg/kg 体重/日以上投与群において、鉄含有量の減少
- ・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減少
- ・500 mg/kg 体重/日以上投与群において、銅含有量の用量依存的な減少

なお、カルシウム、亜鉛及びマンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかった。

Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン及び銅の生体利用効率が低下し、生体内のミネラル含量が変化するとしている。

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、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的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を最高用量である 1.25%（625 mg/kg 体重/日）と判断している。（参照 17、55）

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での本試験についての判断を是認

し、本試験における発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 625 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

e. ラット生殖発生毒性試験（Bogden ら（1995））

SD ラット（各群 7～8 匹）に、炭酸カルシウムを表 22 のような投与群を設定し、混餌投与して、各投与群の半数のラットには鉛（250 mg/L）を 1 週間飲水投与したのち交配させ、妊娠期間中及び授乳 1 週間まで混餌投与を継続する試験が実施されている。

表 22 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.1（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 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

＜親動物（一般毒性）＞

- ・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
- ・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少

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。

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。(参照 17、56)

本ワーキンググループとしては、本試験は1群当たりの例数が少なく、カルシウム添加に関して一用量のみで実施されていることから、NOAELは得られないと判断した。

f. ラット生殖毒性試験 (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 23 のような投与群を設定し、妊娠・授乳中を通じて、前者を混餌で投与し、後者を飲水で投与する試験が実施されている。

表 23 用量設定

用量設定	対照群 (通常食) ⁽²²⁾ 、投与群 (炭酸カルシウム 3 % (1,500 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして)) 及び乳酸カルシウム 4 % (882 mg/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 (生殖毒性) ＞

- ・投与群において、一腹当たりの分娩児数減少 ⁽²³⁾

＜児動物 (児動物に対する毒性) ＞

- ・投与群において、低体重、脱毛、腎臓・肝臓・心臓の退色及び限局性腎盂腎炎

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、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 17、57)

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

g. ラット発生毒性試験 (Lai ら (1984))

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 24 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。

²² 詳細は不明。

²³ 母動物の数及び一腹あたりの分娩児数は不明である。

表 24 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 ^{（24）} ）、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 ^{（14）}

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、摂餌量及び体重増加率の相対的減少、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（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。

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。（参照 17、58）

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、更に本試験はカルシウム添加に関して一用量のみで実施されていることから、NOAEL は得られないと判断した。

h. ヒツジ発生毒性試験（Corbellini ら（1991））

Rambouillet-Columbia 羊（雌、各群 6 匹）に、炭酸カルシウムを表 25 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 25 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 ^{（14）}

²⁴ 餌のカルシウム含有量を分析したところ、100 g 中、580 mg のカルシウム（0.58%カルシウム食）であった。

その結果、以下の所見が認められた。

<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濃度の増加、ヒドロキシプロリン及びカルシトリオール⁽²⁵⁾ 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-ヒドロキシコレカルシフェロール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。

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、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。（参照 17、59）

本ワーキンググループとしては、本試験は一用量のみの試験であり、消化管の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物での試験結果であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

② その他のカルシウム塩

a. マウス発生毒性試験（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 26 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 26 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なかった。

²⁵ 原著では、「1,25-dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D]」と記載されている。

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。(参照 17、60)

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験における発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 314.5 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。

b. ラット発生毒性試験 (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 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 20 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	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なかった。

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。(参照 17、60)

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験における発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 486 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。

c. ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD, SIDS (2003) で引用 (NIER, Korea (2003)、GLP))

SD ラット (雌雄、各群各 10~12 匹) に、硫酸カルシウムを表 28 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 28 用量設定

用量設定	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0、23.3、69.8、232.8 mg/kg 体重/日 ⁽²⁶⁾

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。本試験では被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかった。（参照 6 1）

本ワーキンググループとしては、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 232.8 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

d. マウス発生毒性試験（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 29 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 29 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、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

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。

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。（参照 1 7、6 2）

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、

²⁶ 分子量により換算した。

NOAEL を得ることはできないと判断した。

e. ラット発生毒性試験 (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 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 20 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	1.76、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、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

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。

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。(参照 17、62)

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

f. ウサギ発生毒性試験 (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 31 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 31 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、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

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。

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。(参照 17、62)

本ワーキンググループとしては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

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 17)

本ワーキンググループとしても、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での判断を是認し、NOAEL の判断が可能と考えられる試験に基づくと、被験物質投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

(6) ヒトにおける知見

① ミルクアルカリ症候群

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)))

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、ミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されている。(参照 17)

b. 症例報告 (IOM (1997))

1997 年、IOM は、ミルクアルカリ症候群の症例報告 (表 32) 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) の中央値をカルシウム摂取量の LOAEL に相当するとし、その値は Kapsner ら (1986) の報告による 4,800 mg/人/日⁽²⁷⁾ (サプリメントからの摂取) としている。

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/日であるとしている。(参照 17、22)

表 32 ミルクアルカリ症候群の症例報告 (単回投与量/日) ^a

試験	カルシウム摂取量 (mg/日 ⁽²⁷⁾) ^b	摂取期間	その他影響を及ぼすと思われる因子
Abreo ら (1993)	9,600 ^c	3 か月以上	報告なし
	3,600 ^c	2 年間以上	報告なし
	10,800 ^d	記載なし	報告なし
Brandwein & Sigman (1994)	2,700 ^c	2 年間、8 か月	報告なし
Bullimore & Miloszewski (1987)	6,500 ^d	23 年間	アルカリ含有制酸剤の摂取
Campbell ら (1994)	5,000 ^d	3 か月	報告なし
Carroll ら (1983)	4,200 ^d	30 年間	報告なし
	2,000 ^c	5 年間	報告なし
	3,800 ^d	2 か月	ビタミン A、E の摂取
	2,800 ^d	10 年間	NaHCO ₃ (5 g/日) の摂取
French ら (1986)	8,000 ^c	2 年間	報告なし
	4,200 ^c	2 年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora ら (1989)	4,000 ^c	2 年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart ら (1982)	10,600 ^d	記載なし	NaHCO ₃ (2 g/日) 系薬剤の摂取
Kallmeyer & Funston (1983)	8,000 ^d	10 年間	アルカリ含有制酸剤中の摂取
Kapsner ら (1986)	10,000 ^d	10 か月間	報告なし
	6,800 ^d	7 か月間	報告なし
	4,800 ^c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年間
Kleinman ら (1991)	16,500 ^d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Lin ら (1996)	1,500 ^c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1,700 ^c	13 か月 (52 週間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9,800 ^d	20 年間	報告なし
	4,800 ^d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Whiting & Wood (1997)	2,400 ^c	1 年間以上	報告なし
	2,300~ 4,600 ^c	1 年間以上	報告なし
平均値	5,900	3 年 8 か月	

²⁷ 原著における単位「g/日」を「mg/日」に換算したもの。

中央値	4,800	13 か月間
範囲	1,500～16,500	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

c. 症例報告 (IOM (2011)、AlMusawi ら (2012)、Kashouty ら (2011)、Swaminathan (2011))

2011 年、IOM は、ミルクアルカリ症候群の症例報告について、3,000 mg/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、ヒドロクロチアジドを服用していた 1 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。IOM は、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、3,000 mg/日のカルシウム摂取は、病歴を有するヒトには問題とな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、5 4～6 5)

また、AlMusawi ら (2012)、Kashouty ら (2011) 及び Swaminathan (2011) により症例が報告されている。(参照 6 6～6 8)

これらに関する報告は次の表 33 のとおりである。

表 33 ミルク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) mg/dL	クレアチニ ン濃度 (μmol/L) mg/dL
Javed ら (2007) (参 照 6 3)	男性／70	不明 ^a	1 年間	(3.43) 13.7	(344.8) 3.9
Nabhan ら (2004) (参 照 6 4)	女性／61	2,400+ ビタミン D ^b	5 日間	(6.43) 25.7	(397.8 ^e) 4.5
Caruso ら (2007) (参 照 6 5)	男性／60	> 2,000 (炭酸カ ルシウムとして) ^d + ビタミン D 800 IU	報告な し	(3.08) 12.3 ^e	(530.4) 6.0
Gordon ら (2005) (参 照 6 6)	女性 (妊婦) ／35	約 3,000	1 か月	(約 4.0 ^f) 約 16.0 ^c	(190.0) 2.1
Shah ら (2007) (参 照 6 7)	女性／47	3,000 (炭酸カル シウムとして) + ビタミン D 600 IU	報告な し	(4.13) >16.5	(362.4) 4.1
Kaklamanos & Perros (2007) (参 照 6 8)	女性／76	5,500 (炭酸カル シウムとして)	2 年間	(3.45) 13.8	(124.0) 1.4
Grubb ら (2009) (参 照 6 9)	女性／51	7,200	報告な し	(5.70) 22.8	(186) 2.1
Ulett ら (2010) (参 照 6 10)	男性／46	> 7,500 (炭酸カ ルシウムとして)	報告な し	(3.98)	(406.6)

照 7 0)		ルシウムとして)	し	15.9	4.6
Irtiza-Ali ら (2008) (参照 7 1)	症例 1: 女性/48	症例 1: ~ 8,000	症例 1: 19年間	症例 1: (3.25 ^h) 13.0	症例 1: (737) 8.3
	症例 2: 男性/74	症例 2: 約2,200	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: 5,440 ^g	症例 3: 報告な し	症例 3: (2.97 ^h) 11.9	症例 3: (1,013) 11.5
Jousten & Guffens (2008) (参照 7 2)	男性/66	~ 13,600 (炭酸カ ルシウムとして)	数か月	(4.15) 16.6	(459.7) 5.2
Bailey ら (2008) (参 照 7 3)	女性/40	約11,000	報告な し	(4.71) 18.8	(164) 1.9
Waked ら (2009) (参 照 7 4)	男性/81	不明 ⁱ	報告な し	(3.65) 13.8	(733.7) 8.3
AlMusawi ら (2012) j (参照 7 5)	男性/70	1,250~2,500 ^k	6日間	(4.38) 17.6 ^c	(398) 4.5 ^c
Kashouty ら (2011) j (参照 7 6)	男性/57	2,000~3,000 (炭 酸カルシウムと して)	10年間	(3.74 ^c) 15.0	(362.5 ^c) 4.1
Swaminathan (2011) j (参照 7 7)	男性/50	不明 ^l	6週間	(3.5) 14.0 ^c	(425) 4.8 ^c

^a 原著では、摂取したタブレット一錠あたりの含有量について、炭酸カルシウムとして 1,000 mg と記載されているが、摂取した錠数は記載されていない。

^b 原著では、約 12,000 mg のカルシウムを 5 日間で摂取したと記載されているため、本表では一日あたりに換算して記載した。また、ビタミン D はカルシトリオールとして、3 日間摂取したと記載されている。

^c 原著より換算した。

^d 原著では、用量は不明であるが、表に記載されている以外の用量の炭酸カルシウムも摂取したと記載されている。

^e 原著では、アルブミン補正カルシウム濃度と記載されている。

^f 原著には、正確な数値は記載されていないため、掲載されている表からおおよその数字を読み取ったもの。

^g 原著には、一錠あたり 680 mg の炭酸カルシウムを含むタブレットを 20 錠摂取したと記載されている。

^h 原著では、補正カルシウム値と記載されている。

ⁱ 原著には、炭酸カルシウムのタブレットを 25 錠/日摂取したと記載されているが、一錠あたりのカルシウムの含有量は記載されていない。

^j IOM (2011) の表には掲載されていない症例。

^k 原著には、6 日間で 7,500~15,000 mg のカルシウムを摂取したと記載されているため、本表では一日あたりに換算して記載した。

^l 原著には、炭酸カルシウムを含むタブレットを過剰に摂取したと記載されている。

d. 症例報告 (Gordon ら (2005))

豪州において、過去の明らかな病歴のない、35 歳の妊娠中の女性が、胸焼けのため、炭酸カルシウムのタブレット (カルシウムとして最大約 3,000 mg/日) 及び最大コップ 3 杯の牛乳を 1 か月間摂取し、ミルクアルカリ症候群と診断された例が報告されている。女性は、生理食塩水の静脈内投与、フロセミド及び

パミドロネートの投与を経て回復し、腎機能が正常化、高カルシウム血症も改善した。(参照 6 6)

e. 症例報告 (Bailey ら (2008))

英国において、子癇のため緊急入院した 40 歳の妊娠中の女性が、消化不良のための制酸剤 (タブレット) 及び牛乳 4 パイント (約 2.27 L⁽²⁸⁾) /日など、カルシウムとして約 11,000 mg/日を摂取 (服用期間は報告されていない) し、ミルクアルカリ症候群による高カルシウム血症と診断された例が報告されている。女性は、積極的な水分補給、ビスホスホネート服用及び制酸剤の中断により回復した。

妊娠中は、ヒト胎盤性ラクトジェン、カルシトリオール及びプロラクチンによってカルシウム吸収が高まることにより、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとしている。(参照 7 3)

f. 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))

ミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われており、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、更に誘発因子が重なった場合には、ミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する知見が認められる。(参照 1 7)

② 腎結石

a. サプリメント

(a) 症例対照研究 (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、腎結石リスクの低下が認められたとしている。

Hall らは、カルシウムサプリメントの摂取量が低いことは、閉経後女性における腎結石のリスク因子となるとしている。(参照 7 8)

b. サプリメント+ビタミン D

(a) 介入研究 (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

²⁸ 4 パイントから換算した。

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。

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。

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、IOM (2011) は、本知見を 51 歳以上の成人の NOAEL の根拠とし、51 歳以上の成人の UL を 2,000 mg としている。(参照 22、79)

c. サプリメント+食事

(a) コホート研究 (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、調査対象者のうち 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。

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の 5 分位を用いて群間比較を行ったところ、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た。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、サプリメントからのカルシウム摂取量が 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が増えると症候性腎結石リスクは減少するが、カルシウムサプリメントの摂取量は腎結石リスクを増大するかもしれないとしている。(参照 80)

(b) 介入研究 (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⁽²⁹⁾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⁽³⁰⁾発生の NOAEL となると推定している。(参照 2 2、2 5、8 1)

d. 食事

(a) 断面研究 (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、食後の尿中カルシウム/クレアチニン比率の調査が実施されている。

その結果、それぞれ 39 例 (3.8%) 及び 8 例 (2.9%) に、先天的な要因が考えられ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 2 5、8 2、8 3)

(b) コホート研究 (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。

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。(参照 8 4)

e. その他

(a) SCF による腎結石リスクのまとめ (SCF (2003))

²⁹ 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。

³⁰ 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。

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ルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかったとしている。(参照 2 5)

③ 前立腺癌

a. サプリメント

(a) コホート研究 (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。

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。(参照 8 5)

b. サプリメント+ビタミン D

(a) コホート研究 (Giovannucci ら (2006))

健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例 (40~75 歳) について、16 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性癌、312 例が致死性癌であった。

致死性の前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500~749 mg/日 (サプリメントの使用期間が 5 年未満を除く) の群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~3.01)、2,000 mg/日以上で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であった。

Giovannucci らは、カルシウムの摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性癌のリスクとの相関は認められないが、進行性又は致死性の癌のものと相関は認められるとしている。

前立腺癌のグレードごとの相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500 mg/日以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で悪性度の高い前立腺癌 (グリーソン分類 7 以上) で 1.89 (95%CI=1.32~2.71)、限局型で悪性度の低い (グリーソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であった。

Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があると報告している。(参照 8 6)

c. サプリメント+食事

(a) コホート研究 (Giovannucci ら (1998))

癌の既往歴のない男性 47,781 例 (40~75 歳) について、コホート研究が実施されている。

その結果、1986~1994 年の間に、1,369 例の前立腺癌 (stageA1 を除く) の発生があり、423 例が進行性の前立腺癌に罹患した。

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

なお、食事性カルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連を示した。(参照 87)

(b) コホート研究 (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。

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/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群で 1.2 (95%CI=1.0~1.6)、食事性カルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群で 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。

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/日以上群で 1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上群で 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 88)

(c) コホート研究のメタアナリシス (Aune ら (2015))

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、32 の前向きコホート研究を含むシステマティックレビュー及びメタアナリシスが実施されている。

その結果、全乳製品 (牛乳、チーズ等) は摂取量が 400 g/日増加するごとに相対危険度は 7% 増加 (摂取量が 400 g の場合、相対危険度は 1.07 (95%CI=1.02~1.12))、全牛乳 (牛乳、低脂肪乳等) は摂取量が 200 g/日増加するごとに相対危険度は 3% 増加 (摂取量が 200 g の場合、相対危険度は 1.03 (95%CI=1.00~1.07))、低脂肪乳は摂取量が 200 g/日増加するごとに相対危険度は 6% 増加 (摂取量が 200 g の場合、相対危険度は 1.06 (95%CI=1.01~1.11))、チーズは摂取量が 50 g/日増加するごとに相対危険

度は9%増加(摂取量が50 gの場合、相対危険度は1.09(95%CI=1.02~1.18))、食事性カルシウムは摂取量が400 mg/日増加するごとに相対危険度は5%増加(摂取量が400 mgの場合、相対危険度は1.05(95%CI=1.02~1.09))と、それらの摂取と全前立腺癌(致死性前立腺癌、転移性前立腺癌等)のリスクには正の相関があった。

摂取カルシウムの合計及び乳製品からのカルシウムの摂取は、全前立腺癌のリスクと正の相関があったが、乳製品以外からのカルシウム摂取及びカルシウムサプリメントの摂取は、相関があるとは言えなかった。ただし、カルシウムサプリメントの摂取は、致死性の前立腺癌のリスクと相関があった。(参照 89)

d. 食事

(a) 症例対照研究(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、症例対照研究が実施されている。

その結果、摂取量で均等3群に分けたところ、摂取量が最も低い群と比較して最も高い群で前立腺がんのオッズ比が0.37(95%CI=0.14~0.99)であった。(参照 90)

(b) 症例対照研究(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、症例対照研究が実施されている。

その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙並びに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/日以上で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 91)

(c) コホート研究(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。

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。

エネルギー調整後のカルシウム又はたんぱく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。

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 9 2)

(d) コホート研究 (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。

年齢、BMI、喫煙、運動及び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⁽³¹⁾/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされている。

Chan らは、本結果は、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものであるとしている。(参照 9 3)

(e) コホート研究 (Tseng ら (2005))

男性 3,612 例について、7.7 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、131 例が前立腺癌に罹患した。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 5 杯⁽³¹⁾/日の群と比較した場合、21 杯/日の群で 2.2 (95%CI=1.2~3.9)、低脂肪乳の摂取量が 0 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 1.5 (95%CI=1.1~2.2)、全乳の摂取量が 0 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 0.8 (95%CI=0.5~1.3)、食事性カルシウムの摂取量が 455.4 mg/日の群と比較した場合、920.6 mg/日の群で 2.2 (95%CI=1.4~3.5) であった。

カルシウム摂取量について調整を行ったところ、ビタミン D とリン酸のいずれも前立腺癌リスクとの相関は認められなかった。

Tseng らは、食事性カルシウムの摂取は前立腺癌のリスクと強い相関があるとしている。(参照 9 4)

(f) コホート研究 (Kesse ら (2006))

男性 2,776 例について、7.7 年間の追跡研究が実施されている。

その結果、69 例が前立腺癌に罹患した。

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

³¹ 「杯」は、原文では serving と記載されている。

較した場合、1,081 mg/日以上で 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品を摂取しない群と比較した場合、摂取量が 200 g/日増加するごとに相対危険度は 35%増加した (摂取量が 200 g の場合、相対危険度は 1.35 (95%CI=1.02~1.78) 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、ヨーグルトの摂取量が 125 g/日 増加するごとに、相対危険度は 61%増加した (摂取量が 125 g の場合、相対危険度は 1.61 (95%CI=1.07~2.43) であった)。

Kesse らは、乳製品の摂取は、カルシウムの含有量によっては前立腺癌のリスクの上昇との関連が認められるとしている。また、カルシウムの摂取量とは関係なく、ヨーグルトの摂取量が増えるに従い前立腺癌のリスクも上昇することから、他の因子の関連も疑われるとしている。(参照 9 5)

(g) コホート研究 (Mitrou ら (2007))

フィンランドの喫煙男性 29,133 例 (50~69 歳) について、17 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患した。

前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 1,000 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.63 (95%CI=1.27~2.10) であり、乳製品を低用量摂取 (中央値 122.0 g/日) した群と比較した場合、高用量摂取 (中央値 380.9 g/日) した群で 1.26 (95%CI=1.04~1.51) であったが、カルシウムの摂取量による調整を行ったところ、関連は認められなかった。

Mitrou らは、本研究から得られた結果は、カルシウムの摂取量の増大又は乳製品に含まれる成分によって前立腺癌のリスクが増大する可能性があることが示唆されるとしている。(参照 9 6)

(h) コホート研究 (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。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳及び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 9 7)

(i) コホート研究のメタアナリシス (WCRF/AICR⁽³²⁾ (2007))

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る。

その結果、カルシウムの高用量摂取は、前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを増大させる可能性があることが指摘されている。

WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、ビタミン D からのカルシトリオール⁽³³⁾の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が促進される可能性があるとしている。(参照 9 8)

(j) コホート研究のメタアナリシス (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⁽³¹⁾/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、それぞれに正の相関が認められた。

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

³² 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

³³ 原著では、「1,25 dihydroxy vitamin D(3)」と記載されている。

ムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.46 (95%CI=0.65～3.25) であった。

Gao らは、乳製品又はカルシウムの摂取量は前立腺癌のリスクの上昇に関連し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と相関があることが示唆されたとしている。(参照 99)

④ 循環器疾患

a. サプリメント

(a) コホート研究 (Michaëlsson ら (2013))

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 1914～1948 年に生まれた 61,433 名の女性を対象として平均 19 年間追跡調査するコホート研究が実施されている。

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、高い確率で最高摂取量 (1,400 mg/日以上) の周りに集中していた。摂取量 600 mg/日～1,000 mg/日と比較すると、摂取量 1,400 mg/日を超えると、すべての原因について (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) 関連性はなかった。

また、マージナル構造モデルを含む感受性分析の結果、食事によるカルシウム摂取量が低い場合 (600 mg/日未満) 又は総カルシウム摂取量が低い及び高い場合の高い死亡率については、関連性は明らかでなかった。

カルシウム錠 (使用者 6% : 錠当たり 500 mg のカルシウム) の使用は、概して、すべての死亡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、食事で 1,400 mg/日を超えてカルシウムを摂取しているカルシウムタブレット使用者の間で、すべての死亡原因についてのハザード比が 2.57 (95%信頼区間 1.19～5.55) であった。

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 100)

(b) 介入研究 (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では 31 例で 45 回、対照群では 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では 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、カルシウム投与群では 21 例で 24 回、対照群では 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では 51 例で 61 回、対照群では 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ている。（参照 101）

（c）介入研究（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。

研究開始時にアテローム性心血管疾患を有する患者における 5 年間のカルシウムサプリメントの摂取は、同疾患を有する患者のリスクの有意な減少と関連があり、多変量補正されたハザード比は 0.438（95% CI=0.246～0.781）であった。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 102）

（d）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⁽³⁴⁾、RECORD⁽³⁵⁾ 及び WHI CaD⁽³⁶⁾ と

³⁴ Calcium Intake Fracture Outcome Study

³⁵ Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D

³⁶ Women's Health Initiative Calcium/vitamin D Supplementation Study

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 103）

（e）介入研究のメタアナリシス（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 つの研究の個人別データを再解析したところ（8,151 例、追跡期間の中央値 3.6 年、四分位範囲 2.7～4.3 年）、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発症のハザード比は、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 の介入試験の個別データの再解析（11,921 例、平均値 4.0 年）において、296 例（対照群では 130 例、カルシウム投与群では 166 例）で心筋

梗塞の発症が認められ、各疾患のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で 1.27 (95%CI=1.01~1.59) であったが、脳卒中、複合型及び死亡ではカルシウム投与と罹患率の関連は認められなかった。

Bolland らは、カルシウムサプリメントは心筋梗塞のリスクを約 30%増大させるとしている。

なお、米国国立衛生研究所 (NIH) (2011) の報告によれば、本知見に疑問があるとの指摘がなされている。(参照 104、105)

b. サプリメント+ビタミン D

(a) コホート研究レビュー (Wang ら (2010))

カルシウムサプリメント、ビタミン D サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患リスクの相関に関するコホート研究や無作為割付比較試験を報告した 17 文献 (1966~2009) のレビューを実施している。

その結果、健常人を対象とした 4 つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかった。

Wang らは、限られたデータに基づく考察ではあるが、カルシウムサプリメントの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。(参照 106)

(b) 介入研究 (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、疾患ごとに分類すると、脳卒中やがんによる死亡は投与群で低下傾向が認められ、冠動脈心疾患や他の疾患では影響は認められなかった。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 107)

(c) 介入研究のメタアナリシス (Bolland ら (2011))

上述の Bolland ら (2010) の報告に、更に新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム及びビタミン D の併用と心血

管疾患リスクの関心の調査が実施されている。

その結果、再分析の対象となった試験の一つであるカルシウム（1 g/日）とビタミン D（400 IU/日）を摂取した閉経後の女性（36,282 例）を基にした 7 年間の大規模無作為割付比較試験において、各疾患のハザード比は、対照群と比較した場合、カルシウムとビタミン D の摂取群の心血管疾患全体で 1.13～1.22 の範囲であり、心筋梗塞で 1.22（95%CI=1.00～1.50）、脳卒中で 1.17（95%CI=0.95～1.44）、心筋梗塞又は冠状動脈再かん流で 1.16（95%CI=1.01～1.34）、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16（95%CI=1.00～1.35）であり、試験開始前よりカルシウム摂取していた群（背景データ）の心血管疾患全体で 0.83～1.08 の範囲であった。

また、複数の試験結果 20,090 人のメタアナリシスにおいて、各疾患の相対危険度は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウムとビタミン D を併用した群の心筋梗塞で 1.21（95%CI=1.01～1.44）、脳卒中で 1.20（95%CI=1.00～1.43）、心筋梗塞と脳卒中で 1.16（95%CI=1.02～1.32）であった。

24,869 例の女性について約 5.9 年間実施された研究の個人別データを再解析したところ、カルシウム摂取に係る各疾患のハザード比は、心筋梗塞で 1.26（95%CI=1.07～1.47）、脳卒中で 1.19（95%CI=1.02～1.39）、心筋梗塞又は脳卒中で 1.17（95%CI=1.05～1.31）であり、カルシウムとビタミン D の併用と各疾患のリスクについて関連が認められた。

この解析では、5 年間のカルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の併用による要治療数（NNT）は心筋梗塞で 240、脳卒中で 283、複合型で 178、骨折で 302 であった。

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介入試験の個別データを再解析したところ、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 108）

c. サプリメント+ビタミン D+食事

（a）介入研究（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。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。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、平常時にカルシウムを 1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取していた女性の群で、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。

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 109)

d. サプリメント+食事

(a) コホート研究 (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。

死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上群で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~0.98)、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 110)

(b) コホート研究 (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。

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、血

中フィブリノーゲン、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 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 1 1 1)

e. 食事

(a) コホート研究 (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。

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。

乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性脳卒中及び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、エネルギー摂取量並びに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 1 1 2)

(b) コホート研究 (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。

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。

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。

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 1 1 3）

（c）コホート研究（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。

年齢、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 1 1 4）

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

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、以下のとおり評価している。

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

判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。

以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。」(参照 17)

「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書は、ミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/日以上 of 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 3,000 mg/日としている。また、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) を引用し、様々な議論があるとしている。(参照 6)

本ワーキンググループとしては、次のように考えた。

カルシウムの過剰摂取との関連が報告されている疾患として、ミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患が挙げられる。

カルシウム摂取と前立腺癌又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群については因果関係があるものと判断し、またカルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら (1994) 及び Jackson ら (2006) の 2 つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら (1994) は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら (2006) は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン D を併用していることから、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。

ミルクアルカリ症候群については、1997 年の IOM では、LOAEL を 5,000 mg/人/日、UF を 2 とし、UL を 2,500 mg/人/日と設定している。2011 年の IOM も一部の年齢階級を除き、この値を採用しているが、近年発表されたミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/人/日のカルシウム摂取で高カルシウム血症がみられている。日本人の食事摂取基準 2015 年版は、この値を LOAEL として採用、UF を 1.2 として、UL を 2,500 mg/人/日としている。

以上から、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討し、その結果、表 33 において、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhan ら (2004) や Caruso ら (2007) の症例ではビタミン D を併用している期間があること、Kaklamanos & Perros (2007) の症例では患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があること、Irtiza-Ali ら (2008) の症例 2 では腎疾患の病歴があること、AlMusawi ら (2012) の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、Kashouty ら (2011) の症例では胃酸逆流といった病歴があることから、これらを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら (2005)

の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000 mg/人/日のカルシウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

また、本ワーキンググループは、上西ら（2003）及び Bailey ら（2008）の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら（2005）の報告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

（7）他のミネラルとの相互作用

① 鉄との相互作用

a. 相互作用（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、カルシウム摂取群の血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は、非摂取群と差がなく、食事以外からの 1,000 mg/日のカルシウム摂取は鉄の生体利用性に負の影響を与えなかったとしている。（参照 1 1 5）

b. 相互作用（Whiting & Wood（1997））

比較的低用量である 300 mg/食事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ため、食事由来のカルシウム 660 mg/日に加えてサプリメントとして 1,000 mg/日のカルシウムを摂取しても、更に鉄の吸収を低下させることはなかった。

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更に必要であるとしている。（参照 1 1 6）

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）及び 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。

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。(参照17、25)

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）及び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⁴⁴Caや⁵⁸Feを経口摂取した場合又は⁴⁶Ca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。(参照17、25)

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）及びSCF（2003）で引用（Yanら（1996））

カルシウム（280 mg/日）を従前摂取していた女性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)

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）及び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)

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）及び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)

h. 相互作用（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、3 日間のうち 2 日目にだけカルシウムサプリメント（カルシウムとして 1,200 mg/日）を摂取させる試験も実施されている。その結果、カルシウムを摂取した場合においては、摂取しなかった場合と比較して、非ヘム鉄の吸収について低下が認められた。（参照 1 1 7）

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 か国の女兒 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、茶及びビタミン C の摂取並びに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、女兒の場合で 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 1 7）

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。

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。（参照 1 7）

② 亜鉛との相互作用

a. 相互作用（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。

- ・ Spencer ら (1965) 及び Wood & Zheng (1990) の報告によれば、ヒトに ^{65}Zn 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。(参照 1 1 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) 及び 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、亜鉛の正味の吸収率が 24%から 3%まで減少した。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。(参照 1 7、2 5)

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) 及び 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 1 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。(参照 1 7、2 5)

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) 及び 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かかわらず、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、更に亜鉛を加えることで補正されうるとしている。(参照 1 7、2 5)

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) 及び 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 1 7、2 5)

③ 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) 及

び 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 1 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。(参照 1 7、2 5)

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) 及び 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及び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 1 1 6)

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) 及び 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。(参照 1 7、2 5)

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) 及び 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。(参照 1 7、2 5)

④ 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) 及び 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している。(参照 1 7、2 5)

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)

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

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⁽³⁷⁾ 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。以上から、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は 1998 年で 690 mg/人/日と推定される。(参照 1 7)

「平成 26 年国民健康・栄養調査報告」によれば、カルシウムの一日摂取量の平均値は、497 mg/人/日である。(参照 1 1 8)

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及び製造用剤としての摂取量ごとに以下のように推計している。(参照 1 7)

(1) 栄養強化剤として

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」

³⁷ 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

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 34)

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 35)

表 34 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 35 栄養強化剤としての用途がある既存添加物である未焼成カルシウム類の日本国内集荷量（単位：t）

添加物名	使用量
貝殻未焼成カルシウム	803.0
サンゴ未焼成カルシウム	79.0
卵殻未焼成カルシウム	634.0
合計値	1,516

規格基準改正要請者は、これらのすべてが添加物「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)

(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 36)

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。以上から、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 37)

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 36 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 37 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

酸化カルシウム	乳清焼成カルシウム	12.0
	合計値	232.0
	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、これらがすべ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 39.27 mg/人/日程度と考えられるとしている。(参照 2)

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 600 mg/人/日としている。(参照 1 1 9)

(引用開始)

規格基準改正要請者⁽³⁸⁾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%）⁽³⁹⁾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。

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）となると判断した。

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、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

³⁸ 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。

³⁹ 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。

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、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）（酸化カルシウムとして）と換算し、更に、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は600 mg/人/日（10.9 mg/kg 体重/日）（カルシウムとして）と判断した。（引用終了）

③ 製造用剤としての推計

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製造用剤としてのカルシウムの一日摂取量を、639.27 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。

（３）添加物由来のカルシウムの摂取量

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添加物由来のカルシウムの摂取量を、栄養強化剤として 72.10 mg/人/日、製造用剤として 639.27 mg/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。

（４）一日摂取量の推計等のまとめ

本ワーキンググループとしても、規格基準改正要請者の推計を是認し、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の我が国における添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量を、栄養強化剤として最大 72.10 mg/人/日、製造用剤として最大 639.27 mg/人/日、合計で最大 711.37 mg/人/日（カルシウムとして）と判断した。

なお、添加物「ケイ酸カルシウム」については、賦形剤等として使用される場合の最大量を推計した過大な見積もりであり、実際の使用実態は不明である。

IV. 食品健康影響評価

本ワーキンググループは、添加物「炭酸カルシウム」は、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、炭酸カルシウムに加え、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「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

さらに、評価に当たっては添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」を参照することとした。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。

本ワーキンググループとしては、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

また、反復投与毒性について試験成績を検討した結果、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。しかし、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベルへの影響が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

次に、ヒトにおける知見からは、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。

カルシウム摂取と前立腺癌又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群については因果関係があるものと判断し、またカルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら（1994）及び Jackson ら（2006）の2つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら（1994）は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら（2006）は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン D を併用していることから、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。

したがって、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討することが適当と考えた。その結果、表 33 において、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhan ら（2004）や Caruso ら（2007）の症例ではビタミン D を併用している期間があること、Kaklamanos & Perros（2007）の症例では患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があること、Irtiza-Ali ら（2008）の症例 2 では腎疾患の病歴があること、AlMusawi ら（2012）の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、Kashouty ら（2011）の症例では胃酸逆流といった病歴があることから、これらを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら（2005）の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000 mg/人/日のカルシウムを1か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。

また、本ワーキンググループは、上西ら（2003）及び Bailey ら（2008）の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら（2005）の報告

は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

以上のことから、本ワーキンググループとしては、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限值として、UF 1.5 を用い、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。

また、我が国において添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の推定摂取量は、添加物由来として最大 711.37 mg/人/日（カルシウムとして）となる。また、平成 26 年国民健康・栄養調査報告によれば、カルシウムの一日摂取量の平均値は、497 mg/人/日である。なお、添加物「ケイ酸カルシウム」については、賦形剤等として使用される場合の最大量を推計した過大な見積もりであり、実際の使用実態は不明である。

<別紙：略称>

略称	名称等
BMI	Body Mass Index
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CI	Confidence Interval：信頼区間
CRN	Council for Responsible Nutrition
CT	Calcitonin：カルシトニン
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry：二重エネルギーX線吸収測定法
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EHC	Environmental Health Criteria：環境保健クライテリア
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
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
FGF	fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
GL	Guidance Level：ガイダンスレベル
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
IPCS	International Programme on Chemical Safety：国際化学物質安全性計画
IU	International Unit：国際単位
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
NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger：Na ⁺ /Ca ²⁺ 交換輸体
NIH	National Institutes of Health：米国国立衛生研究所
NNT	the number needed to treat：要治療数
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PMCA	plasma membrane Ca ²⁺ ATPase：原形質膜 Ca ²⁺ ATP アーゼ
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
TRPV	transient receptor potential vanilloid
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量

ULS	Upper Level for Supplements
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

<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，平成 27 年厚生労働省告示第 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. 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, 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, Vitamin D 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, 6. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 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
- ²⁷ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK: Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273
- ²⁸ IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 38-42 (Metabolism of Calcium), 84-87 (Metabolism to the Active Hormonal Form)
- ²⁹ Blaine J, Chonchol M, and Levi M: Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257–1272
- ³⁰ Barboza GD, Guizzardi S, Talamoni NT: Molecular aspects of intestinal calcium absorption. World J Gastroenterol. 2015; 21(23): 7142-7154
- ³¹ WHO and FAO (ed.): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93
- ³² 上西一弘、石田裕美、五島孜郎ら：日常食摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納. Osteoporosis Japan 2003; 11(2): 249-251
- ³³ Charles P, Jensen FT, Mosekilde L and Hansen HH: Calcium metabolism evaluated by Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. Clin Sci (Lond). 1983; 65(4): 415-22
- ³⁴ 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
- ³⁵ Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr. 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S
- ³⁶ Tortora GJ and Derrickson B (桑木共之、他 編訳)：Chapter26 泌尿器系 26.5 尿細管再吸収と尿細管分泌. トートラ 人体の構造と機能（原書第 13 版、編訳第 4 版），丸善出版株式会社, 2012; 1099-101
- ³⁷ 小澤澁司・福田康一郎 総編集:第 11 章 腎と体液、酸塩基調節 VII Ca²⁺, Mg²⁺, リン酸の輸送／第 14 章 内分泌 IX カルシウム代謝の内分泌制御. 標準生理学 第 7 版, 株式会社医学書院, 2009; 753-4, 966-7

-
- ^{3 8} 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 9} Ribeiro DA, Marques MEA, and Salvadori DMF: Lack of Genotoxicity of Formocresol, Paramonochlorophenol, and Calcium Hydroxide on Mammalian Cells by Comet Assay. *Journal of Endodontics* 2004; 30(8): 593-6
- ^{4 0} 石館基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄: I. 食品添加物の変異原性試験成績—昭和 54 年度厚生省試験研究費による第一次スクリーニング・データ (第一回) —. フジテクノシステム刊「変異原と毒性」第 12 集別刷: 1980
- ^{4 1} Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd Chem. Toxic.* 1984; 22(8); 623-636
- ^{4 2} 祖父尼俊雄 (監修), 林真, 松岡厚子 (編集): 染色体異常試験データ集改訂 1998 年版. 株式会社 エル・アイ・シー: 1999
- ^{4 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
- ^{4 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
- ^{4 5} 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
- ^{4 6} 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.
- ^{4 7} 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.
- ^{4 8} Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. *Cancer* 1977; 40: 2450-4

-
- ^{4 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
- ^{5 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
- ^{5 1} Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEM: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-93
- ^{5 2} Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33
- ^{5 3} Richards MB and Greig WA: The effects of additions of calcium carbonate to the diet of breeding mice. 1. Effects on reproduction and on the heart and thymus weights of the weanlings. *Br J Nutr*. 1952; 6(3): 265-80
- ^{5 4} Shackelford ME, Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ames MJ, Chi RK et al.: Foetal development in rats Fed AIN-76A diets supplemented with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1993; 31(12): 953-61
- ^{5 5} 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
- ^{5 6} Bogden JD, Kemp FW, Han S, Murphy M, Fraiman M, Czerniach D et al.: Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1995; 125: 990-1002
- ^{5 7} Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats/ *J Endocr* 1970; 48, 337-45
- ^{5 8} Lai A, Kiyomi-Ito M, Komatsu K, Niiyama Y: Effects of various levels of dietary calcium during pregnancy on maternal calcium utilization and fetal growth in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1984; 30(3): 285-95
- ^{5 9} Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int*. 1991; 48(1): 37-45
- ^{6 0} Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats: National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176)

-
- ^{6 1} OECD(ed.), SIDS: SIDS initial assessment report for 17th SIAM, Calcium sulfate, dehydrate, CAS No: 10101-41-4 (Arona, Italy, 11-14 November 2003), UNEP Publications
- ^{6 2} Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 71-87 (Calcium Chloride) in Mice, Rats and Rabbits. National Technical Information Service (NTIS) PB-234 879, 1974 (Contract FDA 71-260)
- ^{6 3} Javed RA, Rafiq MA, Marrero K, and Vieira J: Milk-Alkali Syndrome: A reverberation of the past. *Singapore Med J*, 2007; 48(4), 359
- ^{6 4} Nabhan FA, Sizemore GW, and Camacho PM: Milk-Alkali Syndrome from ingestion of calcium carbonate in a patient with hypoparathyroidism. *Endocrine Practice*, 2004; 10(4),372-5
- ^{6 5} Caruso JB, Patel RM, Julka K, and Parish DC: Health-Behavior Induced Disease: Return of the Milk-Alkali Syndrome. *Journal of General Internal Medicine*, 2007; 22(7): 1053-5.
- ^{6 6} Gordon MV, McMahon LP, and Hamblin PS: Life-threatening milk-alkali syndrome resulting from antacid ingestion during pregnancy. *Medical Journal of Australia*, 2005; 182(7), 350-1.
- ^{6 7} Shah BK, Gowda S, Prabhu H, Vieira J, and Mahaseth HC: Modern milk alkali syndrome—a preventable serious condition. *New Zealand Medical Journal*, 2007; 120(1262), 65-7.
- ^{6 8} Kaklamanos M and Perros P: Milk alkali syndrome without the milk. *British Medical Journal*, 2007; 335(7616), 397-8.
- ^{6 9} Grubb M, Gaurav K, and Panda M: Milk-alkali syndrome in a middle-aged woman after ingesting large doses of calcium carbonate: a case report. *Cases Journal*, 2009; 2: 8198, 1-3
- ^{7 0} Ulett K Wells B, and Centor R: Hypercalcemia and acute renal failure in milk-alkali syndrome: a case report. *Journal of Hospital Medicine*, 2010; 5(2): E18-20
- ^{7 1} Irtiza-Ali, A, Waldek S, Lamerton E, Pennell A, and Kalra P A: Milk alkali

-
- syndrome associated with excessive ingestion of Rennie: case reports. *Journal of Renal Care*. 2008; 34(2): 64-7.
- ^{7 2} Jousten E. and Guffens P: Milk-alkali syndrome caused by ingestion of antacid tablets. *Acta Clinica Belgica*, 2008; 63(2): 103-6
- ^{7 3} Bailey CS, Weiner JJ, Gibby OM, and Penney MD: Excessive calcium ingestion leading to milk-alkali syndrome. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2008; 45(Pt 5): 527-9
- ^{7 4} Waked A, Geara A, and El-Imad: Hypercalcemia, metabolic alkalosis and renal failure secondary to calcium bicarbonate intake for osteoporosis prevention—"modern" milk alkali syndrome: a case report. *Cases Journal*, 2009; 2: 6188, 1-3
- ^{7 5} AlMusawi A, AlHawaj S, Al-Mousawi M, Dashti T: No more milk in milk-alkali syndrome: a case report. *Oman Med J.*, 2012; 27(5):413-4
- ^{7 6} Kashouty R, Yono N, Al Samara M: Status epilepticus secondary to milk-alkali syndrome induced by hypercalcemia (oral antacids). *Seizure*, 2011; 20(8):659-61
- ^{7 7} Swaminathan K: A hidden history of heartburn: The milk-alkali syndrome. *Indian J Pharmacol*. 2011 ; 43(1):78-9
- ^{7 8} Hall WD, Pettinger M, Oberman A, Watts NB, Johnson KC, Paskett ED, et al.: Risk factors for kidney stones in older women in the Southern United States. *Am J Med Sci* 2001;322:12-8
- ^{7 9} Jackson RD, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al.: Calcium plus vitamin D
- ^{8 0} Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D and Stampfer MJ: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*. 1997; 126(7): 497-504
- ^{8 1} Burtis WJ, Gay L, Insogna KL, Ellison A and Broadus AE: Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:424-9
- ^{8 2} Kruse K, Kracht U and Kruse U: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 25-31

-
- ^{8 3} Moore ES, Coe F, McMan B and Favus M: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92: 906-10
- ^{8 4} Curhan GC, Willett WC, Rimm E and Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8
- ^{8 5} Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, et al.: Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:859-67
- ^{8 6} Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 203-10
- ^{8 7} Giovannucci EL, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442-7
- ^{8 8} Rodrigue C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL et al.: Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 597-603
- ^{8 9} Aune D, Rosenblatt DAN, Chan DSM, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al.: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk; a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 87-117
- ^{9 0} Vlainac HD, Marinkovic JM, Ilic MD, Kocev NI: Diet and prostate cancer: a case-control study. *Eur J Cancer* 1997;33:101-7
- ^{9 1} Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wok A: Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998;9:559-66
- ^{9 2} Schuurman AG, Van den Brandt PA, Dorant E and Goldbohm RA: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999; 80: 1107-13
- ^{9 3} Chan JM, Stampfer MJ, Gann PH, Gaziano JM and Giovannucci EL: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-54
- ^{9 4} Tseng M, Breslow RA, Graubard BI and Ziegler RG: Dairy, calcium, and

-
- vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1147-54
- ^{9 5} Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P et al.: Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45
- ^{9 6} Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120: 2466-73
- ^{9 7} Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S and Tsugane S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4): 930-7
- ^{9 8} World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR 2007; 7.14 Prostate: 305-9
- ^{9 9} Gao X, LaValley MP and Tucker KL: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77
- ^{1 0 0} 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)
- ^{1 0 1} Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262–6
- ^{1 0 2} Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L and Prince RL: Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 35-41
- ^{1 0 3} Spence LA, Weaver CM: Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013 Jan; 71(1): 15–22
- ^{1 0 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>

-
- ^{1 0 5} Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 1-9
- ^{1 0 6} Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010; 152(5): 315-23
- ^{1 0 7} LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The women's health initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64A (5) : 559-67
- ^{1 0 8} Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: Calcium supplements or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 1-9
- ^{1 0 9} Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P et al.: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-54
- ^{1 1 0} Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA and Folsom AR: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1999 Jan 15; 149(2): 151-61
- ^{1 1 1} Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? *Stroke* 2008; 39: 3152-58
- ^{1 1 2} Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke* 2006; 37:20-6
- ^{1 1 3} Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M et al.: Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2008; 39: 2449-56
- ^{1 1 4} Larsson S, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D and Virtamo J: Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 459-65
- ^{1 1 5} Sokoll LJ and Dawson-Hughes B: Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 1045-8

-
- ¹¹⁶ Whiting SJ and Wood RJ: Adverse Effects of High-Calcium Diets in Humans. *Nutrition Reviews*; Jan 1997; 55: 1-9
- ¹¹⁷ Minihane AM and Fairweather-Tait SJ (1998): Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr* 68: 96-102
- ¹¹⁸ 厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果（抜粋），平成 26 年国民健康・栄養調査報告，平成 28 年 3 月；58-59
- ¹¹⁹ 食品安全委員会：添加物評価書 ケイ酸カルシウム（第 2 版），2015 年 1 月