



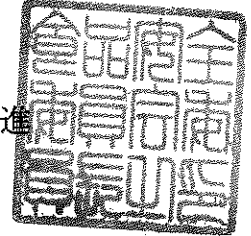
府食第305号
平成25年4月15日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第5号をもって貴省から当委員会に意見を求められた酢酸カルシウム及び平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第6号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた酸化カルシウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

酢酸カルシウム及び酸化カルシウムが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、一日摂取許容量を特定する必要はない。

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

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象品目の概要	7
1. 用途	7
(1) 酢酸カルシウム	7
(2) 酸化カルシウム	7
2. 主成分の名称	7
(1) 酢酸カルシウム	7
(2) 酸化カルシウム	7
3. 分子式	7
(1) 酢酸カルシウム	7
(2) 酸化カルシウム	7
4. 分子量	7
(1) 酢酸カルシウム	7
(2) 酸化カルシウム	8
5. 性状等	8
(1) 酢酸カルシウム	8
(2) 酸化カルシウム	8
6. 評価要請の経緯	9
(1) 酢酸カルシウム	9
(2) 酸化カルシウム	9
7. 添加物指定の概要	10
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態	10
(1) 酢酸カルシウム	10
(2) その他のカルシウム塩	11
(3) 酢酸	16
2. 毒性	16
(1) 遺伝毒性	16
(2) 急性毒性	18
(3) 反復投与毒性	19
(4) 発がん性	25

(5) 生殖発生毒性.....	26
(6) ヒトにおける知見	32
(7) 他のミネラルとの相互作用	48
III. 一日摂取量の推計等.....	53
1. 米国における摂取量	53
(1) 酢酸カルシウム	53
(2) 酸化カルシウム	53
(3) カルシウム塩.....	53
2. 我が国における摂取量	54
(1) 栄養強化剤として	54
(2) 製造用剤として	55
IV. 国際機関等における評価	57
1. JECFA における評価	57
(1) 酢酸カルシウム.....	57
(2) 酸化カルシウム.....	57
2. 米国における評価.....	58
3. 欧州における評価.....	58
4. 耐容上限摂取量 (UL) 等について.....	58
5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)	60
IV. 食品健康影響評価	60
別紙 1 : 略称	62
別紙 2 : 各種毒性試験成績	63
参照.....	71

<審議の経緯>

2011年 4月19日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0419 第5号、厚生労働省発食安 0419 第6号）
2011年 4月28日	第380回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 3月29日	関係書類の接受
2012年 4月 5日	第426回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
2012年 4月24日	第105回添加物専門調査会
2012年 5月11日	補足資料の提出依頼
2012年10月11日	補足資料の接受
2012年11月15日	第112回添加物専門調査会
2012年12月18日	第113回添加物専門調査会
2013年 1月22日	第114回添加物専門調査会
2013年 2月18日	第463回食品安全委員会（報告）
2013年 2月19日から	2013年 3月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年 4月11日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2013年 4月15日	第471回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

要 約

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

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

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塩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、耐受上限量が 2.3 g/人/日と定められており、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐受上限量を超えることがないように留意する必要がある。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

(1) 酢酸カルシウム

pH 調整剤、製造用剤、栄養強化剤（参照 1、2）

(2) 酸化カルシウム

pH 調整剤、製造用剤、イーストフード、栄養強化剤（参照 3、4）

2. 主成分の名称

(1) 酢酸カルシウム

和名：酢酸カルシウム

英名：Calcium acetate

CAS 登録番号：62-54-4（酢酸カルシウム無水物として）

5743-26-0（酢酸カルシウム一水和物として）（参照 2、5）

(2) 酸化カルシウム

和名：酸化カルシウム

英名：Calcium oxide (Lime)

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

3. 分子式

(1) 酢酸カルシウム

① 酢酸カルシウム無水物

$C_4H_6CaO_4$ （参照 2、5）

② 酢酸カルシウム一水和物

$C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$ （参照 2、5）

(2) 酸化カルシウム

CaO （参照 4、6）

4. 分子量

(1) 酢酸カルシウム

① 酢酸カルシウム無水物

158.17（参照 2、5）

② 酢酸カルシウム一水和物

176.18（参照 2、5）

(2) 酸化カルシウム

56.08 (参照 4、6)

5. 性状等

(1) 酢酸カルシウム

評価要請者による添加物「酢酸カルシウム」の成分規格案では、含量として「本品目を乾燥したものは、酢酸カルシウム ($C_4H_6CaO_4$) 98.0%以上を含む。」、性状として「本品目の無水物は、白色で吸湿性の軽い結晶で、においがなく、わずかに酢酸のにおいがする。本品目の一水和物は、針状結晶、顆粒、又は粉末である。」とされている。また、指定対象は無水物と一水和物のみとされている。(参照 2)

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) ⁽¹⁾における添加物「酢酸カルシウム」の成分規格では「白色で吸湿性の大きな結晶である。わずかに酢酸のにおいがする場合がある。一水和物は針状結晶、顆粒又は粉末である。」
「水に溶解やすくエチルアルコールに難溶である。」とされている。また、「乾燥物 98.0%以上を含む」とされている。(参照 5)

JECFA では添加物「酢酸カルシウム」について、無水物及び一個以上の水分子の水和物、米国食品化学物質規格集 (FCC) では無水物のみ、欧州連合 (EU) では無水物と一水和物を規制対象としている。(参照 5、7、8)

評価要請者によると、添加物「酢酸カルシウム」の製造方法は、「水酸化カルシウム水溶液に酢酸を加え蒸発乾固して得られる。熱水溶液から 1 水和物が、冷水溶液から 2 水和物が、100°C で乾燥すると無水物が生じる。」とされている。(参照 2)

(2) 酸化カルシウム

評価要請者による添加物「酸化カルシウム」の成分規格案では、「本品目を強熱したものは、酸化カルシウム (CaO) 95.0%以上を含む」、「本品目は、白～灰白色の塊、粒、又は粉末で、においはない。」等としている。(参照 4)

JECFA における添加物「酸化カルシウム」の成分規格では「アルカリ性を呈する、白色から灰白色で硬質な無臭の塊、粒又は粉末である。グリセロールに溶解し、エタノールに不溶であるが、水にわずかに溶解、吸湿性がある。

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

り、発熱する」とされている。また「強熱後、酸化カルシウムを 95.0%以上含む」とされている。(参照 6)

評価要請者による添加物「酸化カルシウム」の製造方法は、「工業的には化学的処理を行って製造された炭酸カルシウムを高温で焼いて製造する」とされている。(参照 4)

6. 評価要請の経緯

(1) 酢酸カルシウム

我が国では、添加物「酢酸カルシウム」は未指定である。

米国では、添加物「酢酸カルシウム」は一般的に安全とみなされる (GRAS) 物質の一つとして指定されており、適正使用規範 (GMP) の下で固形化剤、pH 調整剤、加工助剤、金属イオン封鎖剤等として、一般食品への使用が認められている。(参照 9)

EU では、一般食品に対して、防かび、ねと防止剤 (パンの糸引き防止)、安定化剤、pH 調整剤などとして必要量使用することが認められている。また、乳児、小児用の離乳食品にも pH 調整の目的で使用することが認められている。(参照 10)

(2) 酸化カルシウム

評価要請者によれば、添加物「酸化カルシウム」は、石灰石を焼成して得られる生石灰の主成分とされている。(参照 3、4)

主成分が酸化カルシウムである天然由来品の既存添加物として、添加物「生石灰」や、卵殻や貝殻などを焼成して得られる添加物「焼成カルシウム」があるが、化学的合成品である添加物「酸化カルシウム」は未指定である。欧米においては、化学合成品である酸化カルシウムと天然由来品である生石灰は区別されず、同一の食品添加物とされている。(参照 3、4)

米国では、添加物「酸化カルシウム」は GRAS 物質の一つとして指定されており、GMP の下で pH 調整剤、強化剤やイーストフードとして、一般食品への使用が認められている。(参照 11)

EU では、添加物「酸化カルシウム」は一般食品に使用することが認められている。(参照 12)

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1条第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

7. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、ともに使用基準は設けないこととしている。（参照1、2、3、4、13、14）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

酸化カルシウムを被験物質とした体内動態に関する試験成績を確認することはできなかった。酢酸カルシウムの体内動態に関する試験成績として、 $[^{45}\text{Ca}]$ 酢酸カルシウムを用いたラット体内動態試験がある。

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

(1) 酢酸カルシウム

Caiら(2004)の報告によれば、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 $45 \pm 5\%$ であったとされている。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 5)

JECFA (1974) の報告によれば、酢酸カルシウム由来の酢酸は、体内の生理的な代謝経路に入ることとを考慮すると、毒性を無視することができるかとされている。(参照 1 6)

(2) その他のカルシウム塩

① 吸収

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

Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、カルシウムの腸からの吸収には能動輸送と受動拡散の二つの経路があるとされている。能動輸送は、食事からの摂取量と生体の要求量によって調節されており、主に十二指腸及び上部空腸において行われるもので、食事性カルシウムの摂取量と負の相関があり、PTH-カルシトリオール (1,25 (OH)₂-D₃: 活性型ビタミン D) 系によって制御されているとされている。一方、受動拡散は電気化学的勾配に従って生じ、主に回腸において認められ、腸管内に溶解しているカルシウムの濃度に強く依存し、ビタミン D や年齢による影響を受けないとされている。(参照 1 7)

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

SCF (2003) の報告でも引用されている Heaney (2002) の報告によれば、食事から摂取されたカルシウムの吸収率は、溶解性、化学形態、食品中のその他の因子の影響を受けて摂取量の 10~40%の範囲で変化するとされている。吸収されなかったカルシウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成して糞中に排泄されるとされている。(参照 1 8、2 0)

欧州食品安全機関 (EFSA) (2011) の報告における引用によれば、Heaney ら (1999) は、健康な成人男女 37 例に、^[45Ca]炭酸カルシウム又は^[45Ca]

クエン酸カルシウム（女性 17 例にカルシウムとして 300 mg、男女各 10 例に 1,000 mg）（炭酸カルシウムの形態不明）を単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 36.0%、1,000 mg 投与群で 28.4%であったとされている。（参照 2 1）

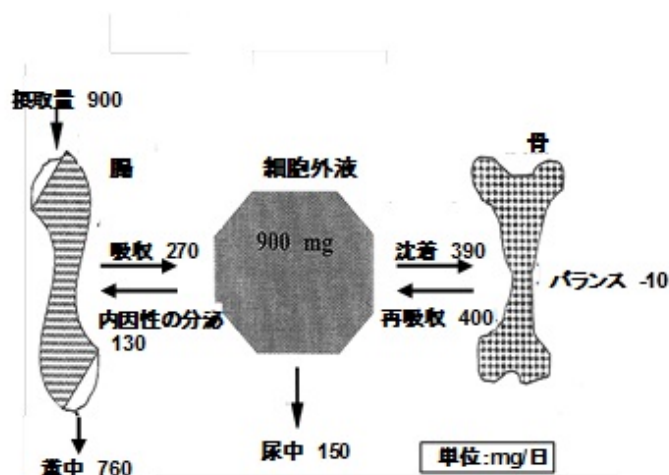
国際連合食糧農業機関/世界保健機関（FAO/WHO）（2004）の報告によれば、カルシウムの真の吸収率は、摂取量がゼロの時は 70%と見積もられるが、摂取量が 2,000 mg/人/日まで増加すると 35%まで低下するとされている。一方、見かけの吸収率²⁾は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が 400 mg/人/日の時に最大値の約 35%となり、それ以降、摂取量の増加に従って低下し、2,000 mg/人/日の時には約 15%になるとされている。また、カルシウムは、摂取量が少ない場合には主に能動輸送により吸収され、摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まるとされている。（参照 2 2）

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

上述の Guéguen & Pointillart（2000）の報告によれば、成人がカルシウムを 900 mg/日摂取した場合、270 mg が腸管より吸収され、このうち胆汁とともに 130 mg が内因性の分泌として小腸内に排泄されるとされている。したがって、体内に吸収されるカルシウム量は 140 mg となり、尿中排泄量は通常 150 mg であることからカルシウムバランスは -10 mg となるとされている。生体は血中のカルシウム濃度の恒常性を保つ必要があり、生体のカルシウムバランスが一日当たり -10 mg であることから、390 mg のカルシウムが骨に沈着するのに対し、骨からは 400 mg が再吸収される。このため、毎年、成人で骨量が約 0.3%減少することになるとされている。（図）（参照 1 7）

² 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 排泄量) / 摂取量) × 100

図 成人におけるカルシウム出納 (参照 1 7)



SCF (2003) の報告でも引用されている Ames ら (1999) らの報告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる小児 72 例 (7~12 歳、そのうち FF 遺伝型³⁾30 例 (平均 9.3 歳)、Ff 遺伝型 32 例 (平均 9.1 歳)、ff 遺伝型 10 例 (平均 8.6 歳)) に ^{46}Ca ($0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$) を含む牛乳 (6 オンス以下: カルシウムとして 200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について、DEX 法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収測定法) による調査が実施されている。その結果、 ^{46}Ca の吸収について、FF 型は ff 型より 41.5%、Ff 型より 17% 多く、骨密度 (BMD) について、FF 型は ff 型より 8.2%、Ff 型より 4.8% 高かったとされている。Ames らは、成長期の小児において、ビタミン D 受容体の遺伝子型と食事性カルシウムの吸収との間に関連性が認められたとしている。(参照 1 8、2 4)

SCF (2003) の報告でも引用されている Lorentzon ら (2001) の報告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子多型によるカルシウム吸収率について、健康な若年女性 99 例 (平均 16.9 歳) においては差が確認されなかったとしている。(参照 1 8、2 5)

② 分布

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

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

内において許容濃度範囲に維持する恒常性維持機構（ホメオスタシス）が働いているとされている。（参照 2 6）

SCF（2003）の報告によれば、遊離のカルシウムイオンは細胞質に約 0.1 μ M、細胞外液に約 1 mM 存在するとされている。細胞膜のカルシウムポンプにより、細胞質と細胞外液とでカルシウムの濃度差は約 10,000 倍に保たれ、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に厳密に制御されているとされている。この細胞質カルシウム濃度の制御には、骨、腎臓、腸管に作用する三つのホルモン（副甲状腺ホルモン（PTH）、カルシトリオール及びカルシトニン（CT））が関わっているとされている。また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような生理活性物質の放出、筋収縮、細胞の分化等が起こるとされている。（参照 1 8）

SCF（2003）の報告及び FAO/WHO（2004）の報告によれば、血液中には三つのカルシウムの化学形態が存在し、カルシウムイオン（非結合型）として約 4.8 mg/100 mL（1.2 mM）（約 50%）が、クエン酸、リン酸その他陰イオンと結合した複合体として約 1.6 mg/100 mL（0.4 mM）（約 17%）が、また、たんぱく質結合体として約 3.2 mg/100 mL（0.8 mM）（約 33%）が存在するとされている。（参照 1 8、2 2）

日本人の食事摂取基準（2010 年版）でも引用されている上西ら（2003）の報告によれば、健康な日本人女性 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⁴が実施されている。その結果、成人女性（非妊婦）の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/人/日であり、糞中に 530 mg/人/日、尿中に 105 mg/人/日のカルシウムを排泄し、見かけの吸収率は 23%であったとされている。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は 42%であったとされている。上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。（参照 2 3、2 7）

日本人の食事摂取基準（2010 年版）でも引用されている Zhu ら（2008）の報告によれば、中国人女子 92 例（試験開始時 9.5～10.5 歳）について、

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

試験開始時及び 1～5 年後のある 3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、DEX 法により全身の骨塩量を測定する試験が実施されている。その結果、カルシウムの摂取量は 444.1 mg/人/日、蓄積量⁵⁾は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積率は 40.9 %であったとされている⁶⁾。(参照 2 3、2 8)

③ 排泄

FAO/WHO (2004) の報告でも引用されている Charles ら (1983) の報告によれば、カルシウム出納試験と ⁴⁷Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実施されている。その結果、皮膚からの推定排泄量は 60 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であったとされている。(参照 2 2、2 9)

SCF (2003) の報告でも引用されている Charles ら (1991) の報告によれば、健康な 17 例によるカルシウム出納試験と ⁴⁷Ca を用いた体内動態試験を組み合わせた試験が実施されている。その結果、カルシウムの皮膚からの推定排泄量は 36～96 mg/人/日であったとされている。カルシウムの皮膚からの最小不可避排泄量は 32～40 mg/人/日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増えるとされている。(参照 1 8、3 0)

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

上述の Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しないとされている。(参照 1 7)

SCF (2003) の報告によれば、成人では、8～10 g/人/日のカルシウムが糸球体で濾過されるとされている。通常、その 98%が尿細管から再吸収さ

⁵ 蓄積量 = 摂取カルシウム量 - (糞便中排泄量 + 尿中排泄量)

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

れるが、その内訳は、遠位尿細管における能動輸送によるものが 20%で、残りは主として近位尿細管における受動拡散によるものとされている。また、カルシウムの尿中排泄量は、幼児で 40 mg/人/日、思春期前の小児で 80 mg/人/日、成人で 150~200 mg/人/日とされている。また、カルシウムは腸管内にも分泌され、その 85%が食事性カルシウムと同じ吸収効率で再吸収されるとされている。健常人では 80~224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。(参照 1 8)

(3) 酢酸

食品添加物公定書解説書(2007、第 8 版)及び米国生物実験科学連合(FASEB)(1977)の報告によれば、酢酸は消化管及び肺から速やかに吸収され、吸収された酢酸は活性化酵素により CoA と結合してアセチル CoA となり、オキザロ酢酸と反応してクエン酸となり、クエン酸回路に入り、組織中で CO₂ と H₂O に代謝されるとされている。(参照 3 2、3 3)

2. 毒性

酢酸カルシウム又は酸化カルシウムを被験物質とした毒性試験成績は非常に限られている。ここでは、体内動態の項と同様に、その他のカルシウム塩及び酢酸を被験物質とした試験成績も併せ、総合的に添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の毒性を評価することとした。

(1) 遺伝毒性

酢酸カルシウムについての遺伝毒性試験成績の報告を見いだすことはできなかった。酸化カルシウムについて、遺伝子突然変異を指標とする試験成績等が報告されている。

① 酸化カルシウム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験(プレート法: 0.00125% (w/v)、懸濁法: 0.000625、0.00125% (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 4)

b. その他の試験

(a) 酵母を用いる体細胞組換え試験

Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについ

ての酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた体細胞組換え試験 (0.0375、0.075% (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 4)

② 塩化カルシウム、水酸化カルシウム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

(塩化カルシウム)

石館ら (1980、1984、1991) の報告によれば、添加物「塩化カルシウム」についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5.0 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 5、3 6、3 7)

(水酸化カルシウム)

石館ら (1985、1991) の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 7、3 8)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

(塩化カルシウム)

上述の石館ら (1980、1984) 及び祖父尼ら (1998) の報告によれば、添加物「塩化カルシウム」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下の 24 時間及び 48 時間の連続処理) (最高用量 4.0 mg/mL) が実施されており、最高濃度で擬陽性であったが、その他の濃度では陰性であったとされている。(参照 3 5、3 6、3 9)

(水酸化カルシウム)

上述の祖父尼ら (1998) の報告によれば、添加物「水酸化カルシウム」についての CHL/IU を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.25 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 3 9)

③ 酢酸

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

JECFA (1998) の報告における引用によれば、Zeiger ら (1992) は、酢酸についての細菌 (*S typhimurium* TA97、TA98、TA100 及び TA1535) を用いた復帰突然変異試験 (プレインキュベーション法: 最高用量 1 mg/plate) を実施しており、陰性であったとされている。(参照 40)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

JECFA (1998) の報告における引用によれば、Morita ら (1990) は、酢酸についての CHL/IU を用いた染色体異常試験 (最高用量 14 mM) を実施しており、陰性であったとされている。(参照 40)

JECFA (1998) の報告における引用によれば、Sipi ら (1992) は、酢酸についての成人リンパ球細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (最高用量 10 mM) を実施しており、陽性であったとされている。(参照 40)

④ 遺伝毒性のまとめ

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

(2) 急性毒性

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

表 1 急性毒性に関する試験成績概要（カルシウム塩）

投与経路	被験物質	動物種（性別）	LD ₅₀ （カルシウムとして） （mg/kg 体重）	参照
経口	酢酸カルシウム	ラット（不明）	4,280	4 1
経口	酢酸	ラット（不明）	3,530	3 3、 4 0
		ラット（不明）	3,310	3 3、 4 0
		ラット（不明）	4,960	3 3、 4 0
経口	生石灰 （酸化カルシウム）	ラット（雄）	5,000 (3,566)	4 2
		ラット（雌）	5,916 (4,220)	4 2
		マウス（雄）	4,226 (3,014)	4 2
		マウス（雌）	4,052 (2,890)	4 2
経口	水酸化カルシウム	ラット（不明）	7,340 (3,962)	4 3
経口	塩化カルシウム	ラット（雄）	3,798 (1,033)	4 4
		ラット（雌）	4,179 (1,137)	4 4
		マウス（雄）	2,045 (556)	4 4
		マウス（雌）	1,940 (528)	4 4
経口	炭酸カルシウム	ラット（不明）	6,450 (2,577)	4 5
		ラット（雌）	2,000 以上	2 1
経口	グルコン酸カルシウム	ラット（不明）	10,000 (930)	1 8

（3）反復投与毒性

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

① カルシウム塩

a. ラットを用いた塩化カルシウム 1 年間反復投与毒性試験

Pamukcu ら（1977）の報告によれば、40 日齢のラット（性別不明：各群 20 匹）に、塩化カルシウム（0、2%：0、2,000 mg/kg 体重/日^{7）}：カルシウムとして 0、721 mg/kg 体重/日）を 12 か月間混餌投与する試

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

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

験が実施されている。その結果、生存率、体重、摂餌量、病理組織学的検査（脳、心臓、肝臓、脾臓、尿路、消化管）、発がん性（消化管、膀胱）において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている（参照 4 6）。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

b. イヌを用いたグルコン酸カルシウム 2 週間反復投与毒性試験

SCF（2003）の報告でも引用されている Zawada ら（1986）の報告によれば、離乳したイヌ（各群雌 10 匹）に、グルコン酸カルシウム（100 mg/kg：カルシウムとして 465 mg/kg 体重/日⁸）とビタミン D（10,000 U/kg）を 2 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、重度な高カルシウム血症、低マグネシウム血症、多尿症、カルシウム、ナトリウムやマグネシウムの分画排泄率の増加、収縮期血圧の低下、心拍出量の低下、腎血管抵抗の増大、全末梢動脈抵抗の増大が認められたとされている（参照 1 8、4 7）。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

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

SCF（2003）の報告でも引用されている Hall ら（1991）の報告によれば、Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ（各群雌雄 4 匹）について、対照群のほか、表 2 のような混餌投与群を設定して第二リン酸カルシウムと石灰石を 28 日間投与する試験が実施されている。その結果、投与 28 日後までに、⑤群で 2 匹、⑥、⑧群でそれぞれ 2 匹、⑨群で 8 匹全てが死亡したとされている。大部分は、3 週から 4 週までの間に死亡し、剖検の結果、死因は内出血であったとされている（参照 1 8、4 8）。本委員会としては、本試験は死亡以外の所見について報告されていないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

⁸ C₁₂H₂₂CaO₁₄: 分子量 430.37（一水和物）として計算

表2 Hallら(1991)の試験における群設定

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

d. ラットを用いた炭酸カルシウム 31 週間反復投与毒性試験

SCF (2003) の報告でも引用されている Bogden ら (1991) の報告によれば、離乳した Wistar ラット (各群雄 8 匹) に炭酸カルシウム (0.2、4% : カルシウムとして 200、4,000 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾) と鉛 (飲水中に 0、1.0、100 mg/L) を 31 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、死亡数について、4%投与群で 3 匹の死亡が認められ、剖検の結果、腎臓や尿細管結石が認められたとされている。体重について、4%カルシウム投与群全群で増加抑制傾向が認められたとされている。一般状態について、4%カルシウム投与群で血圧の上昇が認められたとされている。各臓器における亜鉛、銅、鉄、カルシウム及びマグネシウム量を測定した結果、4%カルシウム投与群で精巣、肝臓の鉄含有量の増加、大腿骨のマグネシウム、鉄含有量の減少が認められたとされている (参照 18、49)。本委員会としては、本試験における死亡、腎結石及び尿細管結石、血圧上昇に係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価した。ただし、本試験は用量設定の公比が 20 倍離れていることから、カルシウム塩全体の NOAEL の判断には用いないこととした。

e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験

Bogden ら (1992) の報告によれば、上記の試験と同様に、離乳した SD ラット (各群雄 8 匹) に炭酸カルシウム (0.1、0.5、2.5% : カルシウムとして 100、500、2,500 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾) と鉛 (飲水中 0、50、100 mg/L) を一年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重及び飲水量について投与に関連した影響は認められなかったとされている。血液生化学的検査においては、2.5%カルシウム投与群で血漿カルシウムイオン及びマグネシウムイオン濃度の変化が認められたとされている。各臓器における亜鉛、銅、鉄、カルシウム及びマグネシウム量を測定した結果、2.5%カルシウム投与群で精巣を除く全ての器官における

カルシウムと亜鉛の濃度、精巢の鉄含有量並びに腎臓のカルシウム及びマグネシウム含有量の変化が認められたとされている（参照 5 0）。本委員会としては、2.5%カルシウム投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

f. ラットを用いた炭酸カルシウム 14 日間反復投与毒性試験

EFSA (2011) の報告における引用によれば、Puerro Vicente ら (1993) は、SD ラット (各群雄 10 匹) に炭酸カルシウム (4、8% : カルシウムとして約 5,000、10,000 mg/kg 体重/日) を 14 日間投与する試験が実施されている。その結果、摂餌量について、全投与群で減少が認められ、体重について、全投与群で増加抑制が認められたとされている。また、全投与群で投与 2 日後に血中カルシウムの増加が認められたが、投与 14 日後にはわずかな減少が認められたとされている。Puerro Vicente らは、全投与群で認められた体重増加抑制について、摂餌量の低下によるものとしている。また、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかったとされている (参照 2 1)。本委員会としては、本試験の投与期間が短いことから NOAEL を得ることはできないと判断した。

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

EFSA (2011) の報告でも引用されている Takasugi ら (2005) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム (0.5 (対照群)、2.5% : カルシウムとして 250、1,250 mg/kg 体重/日) を 4 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、摂餌効率について、投与群で減少が認められ、体重について、投与群で増加抑制が認められたとされている。また、2.5%クエン酸カルシウム投与群及び 2.5%炭酸カルシウム投与群で、血漿中のリン含有量の減少、精巢の鉄含有量の減少、肝臓の鉄含有量の減少及び銅含有量の増加、大腿骨中の鉄含有量の減少並びに腎臓での銅含有量の減少が認められたとされている。2.5%炭酸カルシウム投与群で、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネシウムの低下が認められたとされている (参照 2 1、5 1)。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

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

EFSA (2007) の報告における引用によれば、SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に、表 3 のような投与群を設定して、91 日間投与する試験を実施している。その結果、体重、一般状態、剖検、生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び臓器重量において投与に関連した影響は認められなかったとされている。摂餌量について、④群の雌雄及び⑤群の雌で増加が認められたとされているが、EFSA は、体重増加が認められていないことから、摂餌効率の違いによるものとしている。また、大腿骨のリン含有量について、②群の雌で増加が認められたとされている。病理組織学的検査において、全群の雌雄で腎の石灰化が認められ、雄では、①、②、③群と比較した場合、④、⑤群で重症度が高かったとされている。なお、同一群間で比較すると、雄と比べて雌の重症度が高かったとされている。EFSA は、認められた腎の石灰化について、ラットが、食餌にカルシウムとリンのホメオスタシスに影響され、腎尿細管上皮の鉱質化を起こしやすい種として知られていることから、ヒトの安全性評価に外挿することは適切でないとしている (参照 5 2)。本委員会としては、腎の石灰化の詳細について、原著による確認ができないことから NOAEL を得ることはできないと判断した。

表 3 クエン酸リンゴ酸カルシウム投与試験に関する群設定

群	カルシウム用量 (% (mg/kg 体重/日))	被験物質 (カルシウム源)
①	0.5 (250 以下)	炭酸カルシウム
②	0.5 (250 以下)	炭酸カルシウムとクエン酸とリンゴ酸
③	0.5 (250 以下)	クエン酸とリンゴ酸
④	1.0 (500 以下)	炭酸カルシウムとクエン酸リンゴ酸カルシウム
⑤	1.0 (500 以下)	炭酸カルシウム

i. イヌを用いたクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験

上述の EFSA (2007) の報告における引用によれば、ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に、上述の試験と同様に表 3 のような投与群を設定し、91 日間投与する試験が実施されている。その結果、ラットの試験で確認された腎臓における所見を含め、投与に関連した影響は確認されなかったとされている (参照 5 2)。本委員会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断した。

j. マウスを用いた炭酸カルシウム 12 週間反復投与毒性試験

EFSA (2011) の報告でも引用されている Penman ら (2000) の報告によれば、21 日齢の C57BL/6 マウス (各群雄 10 匹) に炭酸カルシウム (0.5% (対照群)、1% : カルシウムとして 750、1,500 mg/kg 体重/日) を 12 週間投与する試験が実施されている。その結果、投与に関連した変化は認められなかったとされている (参照 2 1、5 3)。本委員会としては、本試験は適切な対照群が設定されていないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

② 酢酸及び酢酸塩

a. ラットを用いた酢酸 4 か月飲水投与毒性試験

FASEB (1977) の報告における引用によれば、Sollomann (1921) は、ラットに酢酸 (最高用量 0.5% : 390 mg/kg 体重/日) を 2~4 か月飲水投与する試験を実施している。その結果、摂餌量及び体重について、0.5%投与群で減少が認められたが、それ以下 (8~195 mg/kg 体重/日) の群では認められなかったとされている (参照 3 3)。本委員会としては、本試験の NOAEL は 195 mg/kg 体重/日である可能性が示唆されたが、詳細が不明であり、NOAEL を得ることはできないと判断した。

b. ラットを用いた酢酸塩投与毒性試験

FASEB (1977) の報告における引用によれば、McAtee ら (1968) は、雌ラットに酢酸塩 (総カロリーの 24%) を混餌投与する試験を実施している。その結果、投与群で体重増加抑制が認められたが、代謝系への有意な影響は認められなかったとされている (参照 3 3)。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. ラットを用いた酢酸 30 日間投与毒性試験

FASEB (1977) の報告における引用によれば、Mori (1952) は、ラット (10 匹) に氷酢酸 (50 mL/kg : 酢酸として 4.5 g/kg 体重/日) を 30 日間投与する試験を実施している。その結果、3 匹で胃粘膜の欠損、他の 3 匹に前胃の肥厚が認められたとされている。また、同報告において、ラット (5 匹) に同条件の氷酢酸を 325 日間投与する試験を実施しており、その結果、4 匹で前胃の粘膜欠損、過形成及び炎症が認められたとされている。(参照 3 3) 本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

③ 反復投与毒性のまとめ

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

酢酸及び酢酸塩を用いた反復投与試験の結果からは、酢酸のNOAELの判断はできなかったが、上述のJECFA（1974）の報告に基づき、酢酸カルシウム由来の酢酸は、体内の生理的な代謝経路に入ることを考慮して、毒性を無視することができると考えられる。

（4）発がん性

評価要請者は、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの発がん性について記述した報告は見いだせず、国際機関等（欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）、米国国家毒性プログラム（NTP））による発がん性評価も行われていないとしている。（参照2、4）

Cohenら（1991）の報告によれば、5週齢のF344 ラット（各群雄40匹）について、N-[4-(5-ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド（0.2%）を6週間混餌投与するイニシエーション段階の処置の後、炭酸カルシウム5%投与群を含む複数の化合物の投与群を設定し、プロモーションの段階で72週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施されている。その結果、炭酸カルシウム投与群で被験物質の投与に関連する影響は認められなかったとされている。（参照54）

経口摂取による試験ではないので参考データであるが、Dunhamら（1966）の報告によれば、Syrian ハムスターに、対照群及び表4のような投与群を設定して、右頬袋の壁と基底部に連続5日間/週、平均81週間投与する実験が実施されている。その結果、一般状態について、全投与群のうち26匹で頬袋にカルシウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖が認められたとされている。また、26匹のうち3匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に進行したとされている。Dunhamらは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。（参照55）

表4 Dunham ら (1966) の試験における群設定

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

(5) 生殖発生毒性

① 酸化カルシウム

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

Litton Bionetics (1974) の報告によれば、CD-1 マウス (各群雌 17～20 匹) に酸化カルシウム (4.4、20.4、94.8、440 mg/kg 体重/日 : カルシウムとして 3.1、14.6、67.8、314.5 mg/kg 体重/日)、また、Wistar ラット (各群雌 19～20 匹) に酸化カルシウム (6.8、31.5、146.5、680 mg/kg 体重/日 : カルシウムとして 4.9、22.5、104.7、486 mg/kg 体重/日) を、いずれも妊娠 6～15 日に連続 10 日間強制経口投与し、マウスでは妊娠 17 日に、ラットでは妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、胎児の性比、生存数及び体重並びに胎児の形態異常の発現率について被験物質の投与に関連する影響は認められなかったとされている (参照 5 6)。本委員会としては、本試験の NOAEL をマウスについて最高用量である 314.5 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして)、ラットについて最高用量である 486 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。

② その他のカルシウム塩

Food and Drug Research Laboratories (1974) の報告によれば、CD-1 マウス (各群雌 21～23 匹) に塩化カルシウム (1.89、8.78、40.8、189 mg/kg 体重/日 : カルシウムとして 0.68、3.17、14.7、68.3 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開する試験、Wistar ラット (各群雌 22～25 匹) に塩化カルシウム (1.76、8.18、38.0、176 mg/kg 体重/日 : カルシウムとして 0.64、2.95、13.7、63.6 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験及び Dutch-belted ウサギ (各群雌 13～16 匹) に塩化カルシウム (1.69、7.85、35.6、169 mg/kg 体重/日 : カルシウムとして 0.61、2.83、12.9、61.0 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～18 日に連続 13 日間強制経口投与し、

妊娠 29 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に投与に関連した変化は認められなかったとされている。胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている（参照 5 7）。本委員会としては、本試験の NOAEL をマウスについて最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）、ラットについて最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）、ウサギについて最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。ただし、本試験は最高用量が低く設定されており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能していることを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と判断した。

Shackelford ら（1993）の報告によれば、SD ラット（各群雌 69 匹）に炭酸カルシウム（カルシウムとして 0.50（対照）、0.75、1.00、1.25%；250、375、500、625 mg/kg 体重/日⁹）を 6 週間混餌投与し、そのうち各群 15 匹を無作為に選別してと殺し、それ以外について雌雄 2 対 1 の交配を行い（交配期間は不明）、妊娠ラット（各群 44～48 匹）については妊娠 20 日まで混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、親動物のうち、妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日及び 500 mg/kg 体重/日投与群並びに非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群で脱毛の増加が認められたとされている。摂餌量について、妊娠及び非妊娠ラットともに 500 mg/kg 体重/日投与群及び 625 mg/kg 体重/日投与群で、6 週間の平均量の増加が認められたとされている。体重について、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。625 mg/kg 体重/日投与群で着床率、375 及び 625 mg/kg 体重/日投与群で胎児生存数の増加が認められたとされているが、Shackelford らは、用量依存性が認められないことから、被験物質投与による影響ではないとしている。黄体数、着床率、生存胎児数、胎児の性比、胚吸収率、一腹当たりの胚・胎児死亡率、全胚吸収母体数、生存胎児の頭臀長及び胎児体重について被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。催奇形性について、外表異常として出血、口蓋裂、無頭、無口、索状尾や曲尾が各被験物質投与群に散見され、625 mg/kg 体重/日投与群で複合奇形を有する胎児一例が観察されたとされている。胎児の外表、骨格・内臓異常の発現頻度に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。Shackelford らは、試験に用いられた用量においては被験物質投与による催奇形性を含めて発生毒性は認めら

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

れなかったとしている。(参照58)

また、Shackelfordら(1994)の報告によれば、上述のShackelfordら(1993)の報告と同様な群設定で炭酸カルシウムの投与が行われた非妊娠及び妊娠ラットの各15匹を無作為に選別し、その試験結果の精査が実施されている。その結果、臓器重量について、非妊娠群のうち500 mg/kg 体重/日及び625 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対重量の低下が認められたが、相対重量には有意な変化は認められなかったとされている。摂餌量について、非妊娠及び妊娠ラットともに500 mg/kg 体重/日及び625 mg/kg 体重/日投与群で増加が認められたが、体重について、被験物質の投与による影響は認められていないとされている。病理組織学的所見においては、非妊娠及び妊娠ラットともに肝細胞の空胞形成がしばしば認められたが、その発生頻度や程度は対照群と被験物質投与群との差は認められなかったとされている。なお、背景データでは肝細胞の空胞形成発生は認められていないとされている。全群で尿細管の鉍質沈着が主に皮髄境界部の尿細管上皮や腎皮質内線条に観察されているが、用量依存性は確認されていないとされている。多病巣性心筋炎変性や線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎が、背景データで1例、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群で1匹、妊娠ラットの対照群で3匹、500 mg/kg 体重/日と625 mg/kg 体重/日投与群で1匹ずつ認められたとされている。骨や骨髄における病理組織学変化は認められなかったとされている。肝臓のミネラル含有量については、非妊娠及び妊娠ラットとも375 mg/kg 体重/日以上投与群で投与量に依存して鉄の減少が認められたとされている。また、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日以上投与群でマグネシウムの低下及びリンの用量依存的な増加、500 mg/kg 体重/日投与群でカルシウム、亜鉛の低下が認められたとされている。妊娠群のうち、500 mg/kg 体重/日投与群で亜鉛の低下が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。妊娠群のカルシウム、リン、銅、マグネシウム及びマンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。腎臓のミネラル含有量においては、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日投与群で鉄の減少が認められ、625 mg/kg 体重/日投与群で銅の減少が用量依存的に認められたとされている。非妊娠ラットのカルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム及びマンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。妊娠ラットの375 mg/kg 体重/日以上投与群で鉄、500 mg/kg 体重/日以上投与群で亜鉛とマグネシウム用量の用量依存的な減少が認められたとされている。妊娠ラットのカルシウム、リン、銅及びマグネシウム含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。大腿骨のミネラル含有量については、非妊娠ラットの500 mg/kg 体重/日以上投与群、妊娠ラ

ットの 625 mg/kg 体重/日投与群でカルシウムの増加が用量依存的に認められたとされている。妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日投与群でマグネシウムの増加が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。妊娠及び非妊娠ラットともにリンの含有量に被験物質投与による影響は認められなかったとしている。胎児のミネラル含有量については、375 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で鉄、625 mg/kg 体重/日投与群でリン及びマグネシウムの低下が認められたとされている。500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で銅の用量依存的な減少が認められたとされている。カルシウム、亜鉛、マンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン、銅の生体利用効率が低下し、生体内のミネラル含量が変化するとしている（参照 5 9）。本委員会としては、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を最高用量である 1.25%（625 mg/kg 体重/日）と判断した。

Bogden ら（1995）の報告によれば、12 週齢の SD ラットに炭酸カルシウムを含む低カルシウム食（0.1%：カルシウムとして 0.096 g/100 g 餌：96 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾）、中カルシウム食（0.5%：カルシウムとして 0.49 g/100 g 餌：490 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾）、高カルシウム食（2.5%：カルシウムとして 2.34 g/100 g 餌：2,340 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾）を与え、それぞれの濃度のカルシウム投与群の半数のラットには鉛（250 mg/L）を飲水投与し（7～8 匹/群）、一週間投与したのち交配させ、妊娠期間中及び授乳一週間まで混餌投与を継続する試験が実施されている。その結果、体重、飲水量、胎児の体長や性比に被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。剖検において、低カルシウム食投与群の親動物で大腿骨のカルシウム量の低下が認められたが、一日齢や一週齢の児動物では認められなかったとされている。高カルシウム食投与群の親動物と児動物で肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄の含有量の低下、胎児脳鉄の含有量低下が認められたとされている。血液生化学的検査において、高カルシウム食投与群の親動物と児動物でヘマトクリットとヘモグロビン値の低下が認められたとされている。また、一日齢及び一週齢の児動物では体重や体長の低値が認められたとされている（参照 6 0）。本委員会としては、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されておらず、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断した。

EFSA（2011）の報告でも引用されている Fairney & Weir（1970）の報告によれば、Wistar ラット（匹数不明）の妊娠・授乳中を通じて、炭酸カルシウム（3%：カルシウムとして 1,500 mg/kg 体重/日）を混餌及び乳

酸カルシウム（4%：カルシウムとして 882 mg/kg 体重/日）を飲水投与する試験が実施されている。その結果、投与群の児動物は 41 匹、対照群の児動物は 38 匹であったとされている。投与群で分娩児数減少及び児体重低下、児体重の増加抑制が認められたとされている。児動物の剖検において、投与群で腎臓、肝臓及び心臓に白色化が認められ、病理組織学的検査において、投与群で限局性腎盂腎炎が認められたとされている（参照 2 1、6 1）。本委員会としては、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

Liebott ら（1989）の報告によれば、1.2%のカルシウムを含む飼料で飼育した CD-1 マウス（各群雌 13 匹）に炭酸カルシウムを 3%添加した飼料を与えた群、乳酸カルシウムを 4%添加した水を与えた群を設定し、少なくとも妊娠 10 日前から投与を行い、交配する試験が実施されている。その結果、母動物の体重、交尾率、吸収胚数、胎児数及び胎児死亡率に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。投与群で胎児体重の低下、胎児血清カルシウム濃度の増加が認められたが、胎児の肉眼的異常は確認されなかったとされている。また、投与群で頸椎、尾椎、後肢趾節骨、胸骨分節及び中足骨の骨化遅延がみられ、前肢趾節骨、中手骨には被験物質の投与の影響は認められなかったとされている。また、上顎切歯、下顎切歯、舌骨及び鼓室輪について石灰化の抑制が確認されたとされている。頭頂間骨及び上後頭骨には被験物質投与による影響は認められなかったとされている。Liebott 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（参照 6 2）。本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

SCF（2003）の報告でも引用されている Richards & Greig（1952）の報告によれば、Swiss マウス（各群雌雄各 4 匹）に炭酸カルシウム（0.34%、0.54%、0.73%、1.11%：カルシウムとして 510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日）を交配一週間前から混餌投与する試験が実施されている。その結果、1,650 mg/kg 体重/日投与群で生存児数及び児総重量の減少並びに児死亡率の増加が認められたとされている。また、児動物に肝臓の蒼白斑点、心肥大及び胸腺の縮小が認められ、心臓重量の増加とヘモグロビン濃度の減少が認められたとされている（参照 1 8、6 3）。本委員会としては、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

SCF (2003) の報告でも引用されている Lai ら (1984) の報告によれば、SD ラット (各群雌 5~7 匹、妊娠群及び非妊娠群) にカルシウム除去食 (0.01% : カルシウムとして 10 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾)、標準食⁽¹⁰⁾ (0.6% : カルシウムとして 600 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾)、高カルシウム食 (1.0% : カルシウムとして 1,000 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾) を混餌投与し、22 日後にと殺する試験が実施されている。その結果、妊娠群のうち 1,000 mg/kg 体重/日投与群で 600 mg/kg 体重/日投与群と比較して摂餌量、体重増加率、妊娠子宮重量の減少が認められたとされている。妊娠群のうち 10 mg/kg 体重/日投与群で 600 mg/kg 体重/日投与群と比較して胎児重量の増加が認められたが、1,000 mg/kg 体重/日投与群では 600 mg/kg 体重/日投与群と比較して胎児重量の減少傾向が認められたとされている。妊娠群のうち 10 mg/kg 体重/日投与群で胎児のカルシウム含有量の増加、1,000 mg/kg 体重/日投与群で減少が認められたとされている。Lai らは、食餌性カルシウムの摂取レベルは妊娠動物に影響を与えているとしている (参照 18、64)。本委員会は、本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。

SCF (2003) の報告でも引用されている Corbellini ら (1991) の報告によると、Rambouillet-Columbia 羊 (各群雌 6 匹) に炭酸カルシウム (0.59 (対照群)、1.5% : カルシウムとして 236、600 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾) を妊娠 50 日から 133~135 日まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、母動物のうち、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 126 日 (18 週) の血漿カルシウム、ガストリン及び 24,25-ヒドロキシコレカルシフェロール (24,25(OH)₂D) 濃度の増加、ヒドロキシプロリン、1,25-ヒドロキシコレカルシフェロール (1,25(OH)₂D) 濃度の減少が認められたとしている。胎児については、600 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 133~135 日の 24,25(OH)₂D の血漿濃度、甲状腺 (カルシトニン産生細胞) C 細胞の増加、軟骨形成不全が認められたとしている。Corbellini らは、妊娠中の羊におけるカルシウムの摂取は、胎児の骨形成の異常に関与しているとしている。(参照 18、65) 本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

経済協力開発機構 (OECD) スクリーニング情報データセット (SIDS) (2003) における引用によれば、National Institute of Environmental

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

Research, Korea (2003) は、SD ラット (各群雌雄各 10~12 匹) に硫酸カルシウム (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を、雄には 35 日間、雌には交配前 14 日間を含む 41~45 日間の強制経口投与する反復投与毒性・生殖毒性併合試験を実施している。その結果、対照群及び投与群に着床前後の胚/胎児死亡が散見されたが、その頻度は低く、用量相関性は認められなかったとされている。その他の被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかったとされている。(参照 6 6)

③ 生殖発生毒性のまとめ

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

(6) ヒトにおける知見

① ミルクアルカリ症候群⁽¹¹⁾

a. 症例報告

SCF (2003) の報告によれば、炭酸カルシウムをサプリメントとして摂取し、食事由来のカルシウムを含め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 1 8)

Food and Nutrition Board (FNB) (1997) の報告によれば、ミルクアルカリ症候群の症例報告 (表 5) におけるカルシウム摂取量 (多くがサプリメントからの摂取) の中央値がカルシウム摂取量の LOAEL に相当するとされており、その値は Kapsner ら (1986) の報告による 4.8 g/人/日 (サプリメントからの摂取) とされている。食事性カルシウムの摂取量を考慮すると、総カルシウム摂取量の LOAEL は 5 g/人/日とされている。(参照 6 7、6 8)

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

表5. ミルクアルカリ症候群の症例報告（単回投与量/日）^a

試験	カルシウム摂取量 (g/日) ^b	摂取期間	その他影響を及ぼすと 思われる因子
Abreo ら (1993)	9.6 ^c	3 か月以上	報告なし
	3.6 ^c	2 年間以上	報告なし
	10.8 ^d	Not started	報告なし
Brandwein & Sigman (1994)	2.7 ^c	2 年間、8 か月	報告なし
Bullimore & Miloszewski (1987)	6.5 ^d	23 年間	アルカリ含有制酸剤の 摂取
Cambell ら (1994)	5 ^d	3 か月	報告なし
Carroll & Clark (1983)	4.2 ^d	30 年間	報告なし
	2 ^c	5 年間	報告なし
	3.8 ^d	2 か月	ビタミン A、E の摂取
	2.8 ^d	10 年間	NaHCO ₃ (5g/日) の摂取
French ら (1986)	8 ^c	2 年間	報告なし
	4.2 ^c	2 年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora ら (1989)	4 ^c	2 年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart ら (1982)	10.6 ^d	Not started	NaHCO ₃ (2g/日) 系薬 剤の摂取
Kallmeyer & Funston (1983)	8 ^d	10 年間	アルカリ含有制酸剤中 の摂取
Kapsner ら (1986)	10 ^d	10 か月間	報告なし
	6.8 ^d	7 か月間	報告なし
	4.8 ^c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年間
Kleinman ら (1991)	16.5 ^d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Lin ら (1996)	1.5 ^c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1.7 ^c	13 か月 (52 週 間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9.8 ^d	20 年間	報告なし
	4.8 ^d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Whiting & Wood (1997)	2.4 ^c	1 年間以上	報告なし
	2.3~4.6 ^c	1 年間以上	報告なし
平均値	5.9	3 年 8 か月	
中央値	4.8	13 か月間	
範囲	1.5~16.5	2 日間~23 年間	

^a 腎疾患を有する症例は含まれていない。

^b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

^c サプリメントのみからのカルシウム摂取量

^d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

SCF (2003) の報告及び FNB (1997) の報告でも引用されている Lin ら (1996) の報告によれば、炭酸カルシウム (1,250 mg×3 回/日、カルシウムとして約 1,500 mg/日) とカルシトリオール (1,25(OH)₂D₃、0.25 µg×2 回/日) を 1 か月間摂取し、ミルクアルカリ症候群に罹患した

症例 1 例 (70 歳アジア人女性) が報告されている。FNB の報告書においては、複数の症例が引用されている (表 5) が、本症例が最も低いカルシウムの摂取量でミルクアルカリ症候群に罹患しているものである。(参照 18、67、69)

Carroll & Clark (1983) の報告によれば、十二指腸潰瘍に罹患しており、10 年間にわたり毎日数錠の Tums® (炭酸カルシウム 1,250 mg/1 錠 : カルシウムとして 500 mg/1 錠)、ミルク 2 ガロン (7.57 L)、炭酸水素ナトリウム 1/2 ティースプーンを服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した症例 1 例 (50 歳白人男性) が報告されている。Whiting & Wood (1997) は、本症例のカルシウム摂取量を 2.8 g/日と推定している。日本人の食事摂取基準 (2010 年版) は、ミルクアルカリ症候群が報告されている 13 症例 (カルシウムの摂取量 2.8~16.5 g/日) を検討し、我が国におけるカルシウム摂取量の LOAEL を、Carroll & Clark による報告で報告されている 2.8 g/日としている。(参照 23、70、71、72、73、74、75、76、77)

Medarov (2009) の報告によれば、ミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われている。その結果、カルシウムサプリメント 2 mg/kg 体重/日以下の摂取では健康に問題はないとする知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取でも、さらに誘発因子が重なった場合にはミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する知見が認められるとされている。Muldowney & Mazbar (1996) の報告によれば、骨粗鬆症を予防する目的で大量のヨーグルトと炭酸カルシウム (カルシウムとして最低 1.7 g/日、摂取期間不明) を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発症した 1 症例 (35 歳女性) が報告されている。(参照 78、79)

② 腎結石

SCF (2003) の報告によれば、カルシウム摂取と腎結石のリスクとの関連に関する疫学研究及びカルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかつたとされている。(参照 18)

a. 介入研究

SCF(2003)の報告及びFNB(1997)の報告でも引用されている Burtis ら (1994) の報告によれば、シュウ酸カルシウム腎結石の患者 282 例 (14~74 歳 (中央値 42 歳)、高カルシウム尿症患者 124 例を含む) にカルシウムとナトリウムを制限した食事及びカルシウムグルコネートと牛乳

(カルシウムとして 1,000 mg/日) を 7~10 日間経口摂取させる介入研究が実施されている。FNB は、本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で 1,685 mg/日、女性で 866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症⁽¹²⁾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⁽¹³⁾発生の NOAEL となると推定している。(参照 18、67、80)

FNB (1997) 及び NIH (2011) の報告でも引用されている Jackson ら (2006) の報告によれば、閉経後女性 36,282 例 (50~79 歳) に大腿骨頸部及びその他の部位の骨折予防のために炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg/日) 及びビタミン D₃ (400 IU) 又はプラセボを 7 年間摂取させる介入研究が実施されている。その結果、カルシウム+ビタミン D 摂取群のうち 449 例、プラセボ投与群のうち 381 例が腎結石に罹患したとされている。腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム+ビタミン D 投与群で 1.17 (95%信頼区間 (CI) =1.02~1.34) と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかったとされている。Jackson らは、閉経後女性へのカルシウムとビタミン D の摂取により、腎結石リスクの増加が認められるとしている。なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見を 50 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。(参照 67、81、82)

b. コホート研究

SCF (2003) の報告でも引用されている Kruse ら (1984) の報告及び Moore ら (1978) の報告によれば、小児 1,013 例 (6~17.9 歳 : 女子 529 例、男子 484 例) 及び小児 273 例 (女子 130 例、男子 143 例) について食後のカルシウム/クレアチニン率の調査が実施されている。その結果、それぞれ 36 例 (38%) 及び 8 例 (2.9%) に遺伝的異常による突発性高カルシウム尿症及びカルシウムの尿中排泄の上昇が認められたとされている。SCF は、腎結石の最も高いリスク因子は遺伝的異常による突発性高カルシウム尿症と考え、カルシウムの摂取によるものとは判断しないこととしている。(参照 18、83、84)

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

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

SCF (2003) の報告及び NIH (2011) の報告でも引用されている Curhan ら (1993) の報告によれば、腎結石の既往歴のない男性 45,619 例 (40~75 歳) について 4 年間のコホート研究が実施されている。その結果、505 例が腎結石に罹患したとされている。年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が 1,049 mg/日以下の群と比較した場合、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43~0.73)、同じ群についてアルコール、食事性動物たん白質、カリウム、飲料水摂取の有無による調整を行った相対危険度は 0.66 (95%CI=0.49~0.90) であり、カルシウムの摂取量と腎結石のリスクにわずかな負の相関が認められたとされている。また、腎結石のリスクについて、動物性たん白質の摂取量とは正の相関が、カリウムや飲料水の摂取とは負の相関が認められるとされている。(参照 18、81、85)

SCF (2003) の報告及び NIH (2011) の報告でも引用されている Curhan ら (1997) の報告によれば、腎結石の既往歴のない女性 91,731 例 (34~59 歳) について 12 年間のコホート研究が実施されている。その結果、調査対象のうち 67%がカルシウムサプリメントを摂取しており、864 症例が症候性腎結石に罹患したとされている。可能性のある交絡因子による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が 488 mg/日以下の群と比較した場合、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石のリスクに負の相関が認められ、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、摂取群で 1.20 (95%CI=1.02~1.41)、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、1~100 mg/日の群で 1.26 (95%CI=0.79~2.00) であったとされている。Curhan らは、食事性カルシウムの摂取量と症候性腎結石リスクの増大に負の相関が、カルシウムサプリメントの摂取量と腎結石リスクの増大に正の相関が認められるとしている。(参照 18、81、86)

c. 症例対照研究

米国国立衛生研究所 (NIH) (2011) の報告における引用によれば、Hall ら (2001) は、米国で腎結石に罹患している閉経後女性 1,179 例について症例対照研究を実施している。その結果、カルシウムサプリメントの摂取量が 500 mg/日以上で腎結石リスクの低下が認められたとしている。Hall らは、カルシウムサプリメントの摂取量が低いことは、閉経後女性における腎結石のリスク因子となるとしている。(参照 81)

③ 前立腺癌

a. コホート研究

世界がん研究基金、米国がん研究協会（WCRF/AICR）（2007）の報告によれば、欧米におけるコホート研究の結果に基づくメタアナリシスが実施されている。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを促進させる可能性があることが指摘されている。WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。（参照 8 7）

NIH（2011）の報告でも引用されている Giovannucci ら（1998）の報告によれば、癌の既往歴のない男性 47,781 例（40～75 歳）についてコホート研究が実施されている。その結果、1986～1994 年の間に、1,369 例の前立腺癌（stage A1 を除く）の発生があり、423 例が進行性前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量（食事とサプリメント）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）であったとされている。なお、食事性カルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連を示したとされている。（参照 8 1、8 8）

NIH（2011）の報告でも引用されている Schuurman ら（1999）の報告によれば、オランダの男性 58,279 例（55～69 歳）について 6.3 年間のコホート研究が実施されている。その結果、642 例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階級について調整を行ったところ、前立腺癌のリスクについて、新鮮な肉、魚、チーズ及び卵の摂取量との関連は認められなかったが、塩漬け肉及び乳製品の摂取量とは正の相関が認められたとされている。カルシウム又はたん白質の摂取量と前立腺癌のリスクとは相関は認められなかったとされている。Schuurman らは、食事と進行性前立腺癌のリスクの上昇に強い関連は認められなかったとしている。（参照 8 1、8 9）

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

されている。(参照 8 1)

NIH (2011) の報告でも引用されている Chan ら (2001) の報告によれば、米国の男性 20,885 例について 11 年間の追跡コホート研究が実施されている。その結果、1,012 例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、BMI、喫煙、運動、投与された薬剤について調整を行った前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 0.5 杯/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされている。Chan らは、本結果は、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものであるとしている。(参照 8 1、9 0)

The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2010) の報告及び NIH (2011) の報告でも引用されている Rodrigue ら (2003) の報告によれば、男性 65,321 例について 7 年間の追跡研究が実施されている。その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.2 (95%CI=1.0~1.6)、食事性のカルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であり、それ以下の食事性カルシウムの摂取量では前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかったとされている。1992 年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性 (2,177 例) についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日以下の摂取群と比較した場合、2,000 mg/日以上で、1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であったとされている。Rodrigue らは、総カルシウム摂取量と前立腺癌のリスク上昇に強い相関が認められるとしている。(参照 8 1、9 1、9 2)

NIH (2011) の報告でも引用されている Gao ら (2005) の報告によれば、乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの相関についてのコホート研究に関する 12 文献 (1966~2005) に基づくメタアナリシスが実施されている。その結果、乳製品 (牛乳、チーズ、ヨーグルト) の低用量摂取群と高用量摂取群間における乳製品摂取量中間値の幅は、0~1.5 杯/日から 2.0~6.3 杯/日であり、カルシウム摂取の低用量摂取群と高用量摂取群間におけるカルシウム摂取量中間値の幅は、228~802

mg/日から 1,329~2,250 mg/日であったとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群（男性のみ）で 1.11 (95%CI=1.00~1.22)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.39 (95%CI=1.09~1.77) であったとされている。また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに相関性が認められたとされている。進行性の前立腺癌のプールされた相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.33 (95%CI=1.00~1.78)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.46 (95%CI=0.65~3.25) であったとされている。Gao らは、乳製品又はカルシウムの摂取量は前立腺癌のリスクの上昇に関連し、特に進行性の前立腺癌のリスクの上昇と相関があることが示唆されたとしている。(参照 8 1、9 3)

NIH (2011) の報告でも引用されている Tseng ら (2005) の報告によれば、男性 3,612 例について 7.7 年間のコホート研究が実施されている。その結果、131 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 5 杯/日の群と比較した場合、21 杯/日の群で 2.2 (95%CI=1.2~3.9)、低脂肪乳の摂取量が 0 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 1.5 (95%CI=1.1~2.2)、全乳の摂取量が 0 杯/日の群と比較した場合、7 杯/日の群で 0.8 (95%CI=0.5~1.3)、食事性カルシウムの摂取量が 455.4 mg/日の群と比較した場合、920.6 mg/日の群で 2.2 (95%CI=1.4~3.5) であったとされている。カルシウム摂取量について調整を行ったところ、ビタミン D とリン酸のいずれも前立腺癌リスクとの相関は認められなかったとされている。Tseng らは、食事性カルシウムの摂取は前立腺癌のリスクと強い相関があるとしている。(参照 8 1、9 4)

NIH (2011) の報告でも引用されている Kesse ら (2006) の報告によれば、男性 2,776 例について、7.7 年間の追跡研究が実施されている。その結果、69 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 725 mg/日以下の群と比較した場合、1,081 mg/日以上群で 2.43 (95%CI=1.05~5.62) であり、乳製品を摂取しない群と比較した場合、摂取量が 200 g/日の群で 1.35 (95%CI=1.02~1.78) であったとされている。また、カルシウム摂取量による調整を行ったところ、ヨーグルトの摂取量が 125 g/日増加した場合の相対危険度は 1.61 (95%CI=1.07~2.43) であったとされている。Kesse らは、乳製品の摂取は、カルシウムの含有量によっては前立腺癌のリスクの上

昇との関連が認められるとしている。また、カルシウムの摂取量とは関係なく、ヨーグルトの摂取量が増えるに従い前立腺癌のリスクも上昇することから、他の因子の関連も疑われるとしている。(参照 8 1、9 5)

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Giovannucci ら (2006) の報告によれば、健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例 (40~75 歳) について 16 年間のコホート研究が実施されている。その結果、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性癌、312 例が致死性癌であったとされている。致死性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/日以上群で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であったとされている。Giovannucci らは、カルシウムの摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性癌のリスクとの相関は認められないが、進行性又は致死性癌のものと相関は認められるとしている。前立腺癌のグレードごとの相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500 mg/日以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群で悪性度の高い前立腺癌 (グリーンソン分類 7 以上) で 1.89 (95%CI=1.32~2.71)、限局型で悪性度の低い (グリーンソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であったとされている。Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があるとされている。(参照 9 1、9 6)

AHRQ (2010) の報告及び NIH (2011) の報告でも引用されている Mitrou ら (2007) の報告によれば、フィンランドの喫煙男性 29,133 例 (50~69 歳) について 17 年間のコホート研究が実施されている。その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 1,000 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群で 1.63 (95%CI=1.27~2.10) であり、乳製品を低用量摂取 (中央値 122.0 g/日) した群と比較した場合、高用量摂取 (中央値 380.9 g/日) した群で 1.26 (95%CI=1.04~1.51) であったが、カルシウムの摂取量による調整を行ったところ、関連は認められなかったとされている。Mitrou らは、本研究から得られた結果は、カルシウムの摂取量の増大又は乳製品に含まれる成分によって前立腺癌のリスクが増大する可能性があることが示唆されるとしている。(参照 8 1、9 1、9 7)

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Kurahashi ら (2008) の

報告によれば、日本人の男性 43,435 例（45～74 歳）について 7.5 年間の多目的コホート研究が実施されている。その結果、329 例が前立腺癌を罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳、ヨーグルトの摂取量の最も少ない群と比較した場合、最も多い群でそれぞれ 1.63、1.53、1.52（95%CI 不明）で、それぞれの食品の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められたとされている。飽和脂肪酸の種類別に検討を行うと、ミリスチン酸とパルミチン酸の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められたとされている。Kurahashi らは、WCRF/ AICR（2007）の報告における、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクに相関がある可能性が高いとする評価は、乳製品の摂取量が多い欧米での研究を中心とした根拠であり、日本における今回の研究では、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとしている。その理由として、日本人は欧米人と比較してカルシウムの摂取量が少ないことが考えられるとしている。一方、日本人男性における前立腺癌では、カルシウムの摂取量よりも飽和脂肪酸の摂取量との関連が強いように見えるが、カルシウムを多く摂取する人は飽和脂肪酸も多く摂取する傾向があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全に区別できていない可能性があり、どちらが影響しているのかは結論づけることはできなかったとしている。（参照 87、91、98）

b. 症例対照研究

NIH（2011）の報告における引用によれば、Vlajinac ら（1997）は、セルビア（ユーゴスラビア）における前立腺癌症例 101 例及び対照群 202 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、可能性のある交絡因子による調整を行ったオッズ比は、カルシウムの非摂取群と比較した場合、摂取群で 0.37（95%CI=0.14～0.99）であったとされている。（参照 81）

NIH（2011）の報告における引用によれば、Chan ら（1998）は、スウェーデンのエレブルー県における前立腺癌症例 526 例及び対照群 536 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙、総エネルギー量及びリン酸の摂取量について調整を行った相対危険度は、カルシウムの摂取量が 825 mg/日以下の群と比較した場合、1,183 mg/日の群で 1.91（95%CI=1.23～2.97）、転移性の前立腺癌に限ると 2.64（95%CI=1.24～5.61）であったとされている。Chan らは、カルシウムの摂取は単独で前立腺癌の予測因子となり、乳製品を高用量摂取することにより、前立腺癌リスクが 50%上昇したとしている。（参照 81）

NIH (2011) の報告でも引用されている Kristal ら (1999) の報告によれば、前立腺癌に罹患した 697 例 (40~64 歳) 及び対照群 666 例を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、人種、教育、前立腺癌の家族歴、BMI、過去 5 年間の抗前立腺癌抗体の検査及び食事性脂肪の摂取について調整を行った上でロジスティック回帰解析を行ったオッズ比は、カルシウムサプリメントを摂取していない群と比較した場合、1 週間につき 7 回以上カルシウムサプリメントを摂取する群で 1.04 (95%CI=0.61~1.78) であり、カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種類以上使用している者に限って検討すると、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、カルシウムサプリメント摂取群で 1.25 (95%CI=0.73~2.17) であったとされている。(参照 8 1、9 9)

④ 循環器疾患

a. 介入研究

AHRQ (2010) の報告及び NIH (2011) の報告でも引用されている Hsia ら (2007) の報告によれば、無作為抽出された閉経後の女性 36,282 例 (50~79 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究が実施されている。その結果、プラセボ投与群のうち 475 例、カルシウム及びビタミン D 投与群のうち 499 例が心筋梗塞と冠状動脈性心臓病によって死亡したとされている。心筋梗塞と冠状動脈性心臓病による死亡のハザード比は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウム及びビタミン D 投与群で 1.04 (95%CI=0.92~1.18) であったとされている。また、プラセボ投与群で 377 例、カルシウム及びビタミン D 投与群の女性で 362 例が脳卒中で死亡したとされている。脳卒中による死亡の相対危険度は同様の群間比較で 0.95 (95%CI=0.82~1.10) であったとされている。サブグループ解析を行ったところ、平常時に 1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取する女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかったとされている。Hsia らは、カルシウム及びビタミン D の摂取量と、健康な閉経後女性における冠状動脈又は脳血管のリスクとの関連は認められないとしている。(参照 8 1、9 1、1 0 0)

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) でも引用されている Bolland ら (2008) の報告によれば、閉経後の女性 732 例にクエン酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg/日)、739 例にプラセボを 5 年間にわたり投与する介入試験が実施されている。その結果、心筋梗塞の発生数はカルシ

ウム投与群 31 例で 45 回、対照群 14 例で 19 回（相対危険度 2.24（95%CI=1.20~4.17））であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 69 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回（相対危険度 1.66（95%CI=1.15~2.40））であったとされている。心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群 21 例で 24 回、対照群 10 例で 10 回（相対危険度 2.12（95%CI=1.01~4.47））であり、複合型（心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの）の発生数はカルシウム投与群 51 例で 61 回、対照群 35 例で 36 回（相対危険度 1.47（95%CI=0.97~2.23））であったとされている。また、ニュージーランドの入院登録データベースに未登録の分も追加すると、各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.49（95%CI=0.86~2.57）、脳卒中で 1.37（95%CI=0.83~2.28）、複合型で 1.21（95%CI=0.84~1.74）であったとされている。また、それぞれの疾患のリスク比は 1.67（95%CI=0.98~2.87）、1.45（95%CI=0.88~2.49）、1.43（95%CI=1.01~2.04）であったとされている。Bolland らは、健康な閉経後女性において、カルシウムサプリメントの摂取により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇する事が示唆されるとしている。ただし、日本人の食事摂取基準（2010 年度版）では、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされている。（参照 2 3、1 0 1）

AHRQ（2010）の報告でも引用されている LaCroix ら（2009）の報告によれば、米国の閉経後女性 36,282 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））であったとされている。死亡の危険度について、疾患毎に分類すると、脳卒中やがんによる死亡は低下傾向が認められ、冠状動脈心疾患や他の疾患では影響は認められなかったとされている。ハザード比を年齢別に分類すると、70 歳以下の 29,942 例で 0.89（95%CI=0.79~1.01）であり、70 歳以上の高齢者 6,340 例では 0.95（95%CI=0.80~1.12）であったとされている。LaCroix らは、カルシウム及びビタミン D サプリメントの摂取量と心血管疾患、冠状動脈疾患、脳血管疾患、がんその他の原因による死亡率について、いずれも関連は認められなかったとしている。（参照 9 1、1 0 2）

NIH（2011）の報告及び EFSA（2011）の報告でも引用されている Bolland ら（2010）の報告によれば、100 例以上（平均年齢 40 歳以上）にカルシウムサプリメント（500 mg/日以上）を 1 年間以上にわたり投

与した複数の臨床試験（1966～2010）をまとめ、合計約 12,000 例を基にしたメタアナリシスが実施されている。5 つの患者レベル試験（8,151 例、中央値 3.6 年、四分位範囲 2.7～4.3 年）において、年齢、性別、喫煙状態、糖尿病、脂質異常症、高血圧及び冠状動脈疾患の既往歴で調整を行った各疾患のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で 1.31（95%CI=1.02～1.67）、脳卒中で 1.20（95%CI=0.96～1.50）、複合型（心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの）で 1.18（95%CI=1.00～1.39）、死亡で 1.09（95%CI=0.96～1.23）であった。また、11 の試験レベル試験（11,921 例、平均値 4.0 年）において、296 例（対照群では 130 例、カルシウム投与群では 166 例）で心筋梗塞の発症が認められ、各疾患のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で 1.27（95%CI=1.01～1.59）であったが、脳卒中、複合型及び死亡ではカルシウム投与と罹患率の関連は認められなかったとされている。Bollandらは、カルシウムサプリメントは心筋梗塞のリスクを約 30%増大させるとしている。なお、NIH（2011）の報告によれば、本知見に疑問があるとの指摘がなされている。（参照 21、81、103）

NIH（2011）の報告及び EFSA（2011）の報告でも引用されている Bollandら（2011）の報告によれば、上述の Bollandら（2010）の報告に、さらに新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム、ビタミン D の併用と心血管疾患リスクの関係の調査が実施されている。その結果、再分析の対象となった試験の一つであるカルシウム（1 g/日）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）で心血管疾患全体で 0.83～1.08 の範囲であったとされている。また、複数の試験結果 20,090 人のメタアナリシスにおいて、各疾患の相対危険度は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウムとビタミン D を併用した群の心筋梗塞で 1.21（95%CI=1.01～1.44）、脳卒中で 1.20、（95%CI=1.00～1.43）、心筋梗塞と脳卒中で 1.16（95%CI=1.02～1.32）であったとされている。24,869 例の女性について約 5.9 年間実施された患者レベル研究においては、カルシウム摂取に係る各疾患のハザード比は、心筋梗塞で 1.26（95%CI=1.07～1.47）、

脳卒中で 1.19 (95%CI=1.02~1.39)、心筋梗塞又は脳卒中で 1.17 (95%CI=1.05~1.31) であり、カルシウムとビタミン D の併用と各疾患のリスクについて関連が認められたとされている。この解析では、5年間のカルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の併用による要治療数 (NNT) は心筋梗塞で 240、脳卒中で 283、複合型で 178、骨折で 302 であったとされている。28,072 例の女性について 5.7 年間実施された試験をまとめた試験レベル研究においては、カルシウムのみの摂取又はカルシウムとビタミン D の併用に係る各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.24 (95%CI=1.07~1.45)、心筋梗塞と脳卒中で 1.15 (95%CI=1.03~1.27) であったとされている。Bolland らは、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタミン D の併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとしている。(参照 21、81、104)

EFSA (2011) の報告でも引用されている Lewis ら (2011) の報告によれば、女性 1,460 例 (75.1±2.7 歳) に炭酸カルシウムサプリメント 1,200 mg/日 (カルシウムとして 480 mg) を 5 年間にわたり投与し、投与期間終了後に 4.5 年間追跡する計 9.5 年間の無作為割付比較介入試験が実施されている。その結果、アテローム性動脈硬化症における死亡と最初の来院を合わせてエンドポイントとしたハザード比は、投与 5 年目で 0.938 (95%CI=0.690~1.275) であり、9.5 年目で 0.919 (95%CI=0.737~1.146) であったとされている。Lewis らは、カルシウムサプリメントの摂取により、アテローム性心血管疾患を有する患者の来院や死亡のリスクを低下させる可能性があるとしている。また、カルシウムサプリメントの投与量と高齢女性のアテローム性動脈硬化症との関連性は明らかではないとしている。(参照 21、105)

b. コホート研究

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

摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い(総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であったとされている。Bostick らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている。(参照 8 1、1 0 6)

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Umesawa ら (2006) の報告によれば、脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 110,792 例 (40~79 歳: 男性 46,465 例、女性 64,327 例) について平均 9.6 年間の追跡研究が実施されている。その結果、566 例が脳卒中 (101 例がくも膜下出血、140 例が脳内出血、273 例が脳梗塞)、234 例が冠状動脈性心疾患によって死亡したとされている。また、男女ともにカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかったとされている。乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性、脳卒中、脳梗塞の間に負の相関が認められたとされている。BMI、喫煙状態、アルコール摂取量、高血圧及び肥満の既往歴、エネルギー摂取量、カリウム摂取量によって調整した心血管疾患の男性及び女性の相対危険度は、乳製品由来カルシウムの低用量摂取群と比較した場合、高用量群摂取群で総脳卒中の男性で 0.53、女性で 0.57 (95%CI=0.34~0.81、0.38~0.86)、出血性脳卒中の男性で 0.46、女性で 0.51 (95%CI=0.23~0.91、0.28~0.94)、脳梗塞の男性で 0.53、女性で 0.50 (95%CI=0.29~0.99、0.27~0.95) であったとされている。Umesawa らによれば、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。(参照 9 1、1 0 7)

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Umesawa ら (2008) の報告によれば、循環器疾患やがんの既往歴のない日本人 41,526 例 (40~59 歳: 男性 19,947 例、女性 21,579 例) について平均 12.9 年間の追跡研究が実施されている。その結果、1,321 例が脳卒中 (脳梗塞 664 例、脳内出血 425 例、くも膜下出血 217 例)、322 例が冠状動脈性心疾患を発症したとされている。年齢、性別、BMI、高血圧や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取及び n-3 脂肪酸の摂取による調整を行った総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群で 0.70 (95%CI=0.56~0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクに負の相関が認められたとされている。ま

た、総脳卒中と脳梗塞の多変量解析によるハザード比は、食事性カルシウムの摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群でそれぞれ 0.69 (95%CI=0.56~0.85)、0.69 (95%CI=0.52~0.93) であり、乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中及び脳梗塞のリスクに負の相関が認められる一方、食事性のカルシウムの摂取量は、冠状動脈性心疾患のリスクに相関は認められなかったとされている。なお、この試験においては、調査対象へのアンケート項目にサプリメントカルシウムの使用量が含まれていなかったため、その影響を評価することができなかったとされている。Umesawa らは、食事性カルシウム（特に乳製品（牛乳とヨーグルト）由来のカルシウム）の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている。（参照 9 1、1 0 8）

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Larsson ら (2008) の報告によれば、脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性 26,556 例 (50~69 歳) について 13.6 年間のコホート研究が実施されている。その結果、2,702 例が脳梗塞、383 例が脳内出血、196 例がくも膜下出血に罹患したとされている。年齢、サプリメント群、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質 (HDL) コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98~1.26)、脳内出血で 1.20 (95%CI=0.87~1.64)、くも膜下出血で 1.56 (95%CI=0.98~2.47) であったとされている。Larsson らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。（参照 9 1、1 0 9）

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Weng ら (2008) の報告によれば、脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 例 (40 歳以上) について 10.6 年以上の追跡研究が実施されている。その結果、132 例が脳梗塞に罹患したとされている。年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノーゲン、アポリポたん白質 B 及びプラスミノーゲンによる調整を行った脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が 592 mg/日以上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) であったとされている。Weng らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクには負の相関が認められるとしている。（参照

91、110)

NIH (2011) の報告における引用によれば、Wang ら (2010) の報告によれば、カルシウムサプリメント、ビタミン D サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患リスクの相関に関するコホート研究や無作為割付比較試験を報告した 17 文献 (1966~2009) のレビューを実施している。その結果、健常人を対象とした四つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかったとされている。Wang らは、限られたデータに基づく考察ではあるが、カルシウムサプリメントの摂取の心血管疾患への影響は少ないと考えられるとしている。(参照 81、111)

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

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

(7) 他のミネラルとの相互作用

SCF (2003) の報告でも引用されている Whiting & Wood (1997) の報告によれば、カルシウムの過剰摂取 (2,000 mg/日以上) により、鉄、亜鉛、マグネシウム及びリンの吸収に影響を及ぼす可能性が示唆されている。(参照 18、70)

① 鉄との相互作用

Sokoll & Dawson-Hughes (1992) の報告によれば、閉経後女性 75 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おり、その結果、血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度並びにヘモグロビン及びヘマトクリット値に違いはなく、また、鉄のバイオアベイラビリティに負の影響は認められなかったとされている。(参照 112)

SCF (2003) の報告でも引用されている Whiting & Wood (1997) のレビューによれば、300 mg/食事程度の食事性カルシウムの摂取で、鉄の吸収が最も抑制されるとされている。したがって、食事性カルシウムとサプリメントカルシウムにより合計 1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合、鉄の吸収をさらに低下させることはないとされている。一方、鉄が必要な妊婦、成長期の子供及び鉄の補充療法を行っている貧血患者については、高カルシウム食が鉄の吸収に及ぼす影響を調べるさらなる試験が必要であるとしている。(参照 18、70)

SCF (2003) の報告でも引用されている Dalton ら (1997) の報告によれば、生後 3 か月の乳幼児 103 例に、カルシウム及びリン酸が含まれる乳幼児用ミルク (投与開始 4 か月後のカルシウム摂取量 1,700 mg/日、9 か月後のカルシウム摂取量 1,560 mg/日) 又は標準的な乳幼児用ミルク (投与開始 4 か月後のカルシウム摂取量 400 mg/日、9 か月後のカルシウム摂取量 350 mg/日) を投与する試験が実施されている。なお、両方の乳幼児用ミルクは同様に高用量の鉄 (12.8 mg/L) が含まれていたとされている。その結果、1 歳に至るまでの残りの期間に血漿フェリチン、総鉄結合能、赤血球プロトポルフィリン及びヘマトクリットに変化はなかったとしている。(参照 18、113)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Ames ら (1999) は、3~5 歳の幼児 11 例に、低カルシウム食 (カルシウム 502 mg/日、鉄 9 mg/日含有) 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や、食事と共に ^{44}Ca や ^{58}Fe を経口摂取した場合又は ^{46}Ca を静脈内投与した場合のカルシウムの吸収と蓄積量について調べる試験を実施している。その結果、投与 14 日後の赤血球における鉄の取り込みについて、高カルシウム食摂取群と低カルシウム食摂取群間に違いは認められなかったとされている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) は、カルシウム (280 mg/日) を従前より摂取していた女性 60 例に、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg) のサプリメントを 5 週間にわたり摂取させる試験を実施しており、その結果、血漿フェリチンレベルに影響は認められなかったとしている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Kalkwarf & Harrast (1998) は、女性 158 例に炭酸カルシウム (カルシウムとして 500 mg×2 回/日)

又はプラセボを分娩後 6～12 か月の間摂取させる試験を実施しており、その結果、血漿フェリチンレベルに変化は認められなかったとしている。(参照 1 8)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Ilich-Ernst ら (1998) は、8～13 歳の女性 354 例にカルシウムサプリメント (カルシウムとして 500 mg×2 回/日) を 4 年間にわたり摂取させる試験を実施しており、血漿フェリチンレベル、ヘモグロビン濃度又は赤血球数に変化は認められなかったとしている。(参照 1 8)

SCF の意見書 (2003) でも引用されている Minihane & Fairweather-Tait (1998) の報告によれば、18～69 歳の貧血でない成人 (対照群 13 例、カルシウム投与群 11 例に、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,200 mg/日) を 6 か月間にわたり摂取させる試験を実施している。その結果、ヘモグロビン、ヘマトクリット、亜鉛プロトポルフィリン、血漿フェリチンに変化は認められなかったとしている。また、同報告において、健康な成人 (14 例) にカルシウムサプリメント (カルシウムとして 1,200 mg/日) を摂取させる試験が実施されている。その結果、低用量のカルシウム摂取群と比較して、高用量のカルシウム摂取群で非ヘム鉄の吸収について低下が認められたとされている。(参照 1 8、1 1 4)

Van de Vijver ら (1999) の報告によれば、欧州 6 か国の少女 1,080 例 (平均 13.5 歳) 及び若い女性 524 例 (平均 22.0 歳) における乳製品の摂取と鉄の状態についての断面研究が実施されている。その結果、鉄の状態、年齢、初経、たん白質、茶、ビタミン C の摂取及び出身国について調整を行ったところ、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に負の相関が認められ、血漿フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が 100 mg/日増加するごとに、少女の場合で 1.6% の減少 (直線回帰係数 -0.57)、若い女性の場合で 3.3% の減少 (直線回帰係数 -1.36) が認められたとされている。Van de Vijver らは、食事性のカルシウムの摂取量は、カルシウムと鉄を同時に摂取するかどうかにかかわらず、弱いながら鉄の状態と負の相関が認められるとしている。(参照 1 1 5)

Lynch (2000) の報告によれば、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おり、その結果、習慣的なカルシウムの摂取量が非常に少ない場合を除き、鉄の指標に低下は認められなかったとされている。カルシウムサプリメントは、鉄強化剤を摂取している幼児や、授乳中の女性、思春期の女性、成人男性及び成人女性における鉄の状態に対す

る影響が認められなかったとされている。(参照 1 1 6)

② 亜鉛との相互作用

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

- ・ Forbes (1960) の報告によれば、動物実験においてカルシウムの投与により亜鉛の吸収低下が認められるとされている。
- ・ Spencer ら (1965) 及び Wood & Zheng (1990) の報告によれば、ヒトに ^{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とされている。(参照 7 0、1 1 7、1 1 8、1 1 9)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Spencer ら (1984) は、高齢男性にカルシウムを段階的に増加 (230~2,000 mg) して摂取させる試験を実施しており、その結果、亜鉛の摂取が 14 mg/日の場合、亜鉛の正味の分画吸収率が 24%から 3%まで減少したとされている。しかしながら、亜鉛の排泄やバランスには影響しなかったとされている。(参照 1 8)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) の報告によれば、16~41 歳の授乳中の女性 30 例に炭酸カルシウムサプリメント (1,000 mg/日) を一年間摂取させる試験を実施している。その結果、プラセボ投与群と比較して亜鉛の状態に変化は認められなかったとされている。(参照 1 8)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Wood & Zheng (1997) は、閉経後女性に食事と共にカルシウム (約 1,500 mg/日×12 日間) を 2 期間摂取させる試験を実施している。その結果、亜鉛を 17 mg/日摂取しているにも関わらず、被験者の半数について、負の亜鉛バランスが認められたとされている。Wood & Zheng は、カルシウムサプリメント (600 mg) による亜鉛吸収の直接的な抑制効果は、さらに亜鉛を加えることで補正されうるとしている。(参照 1 8)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002) は、健康な男性 10 例に食事性カルシウム (1,800 mg/日) 及びリン酸カルシウム (600~1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験を実施している。その結果、尿中や糞中の亜鉛の排泄に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 8)

③ マグネシウムとの相互作用

SCF (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) は、カルシウムの摂取量が少ない授乳中の女性に、炭酸カルシウム (1,000 mg/日) を一年間摂取させる試験を実施しており、マグネシウムの状態に影響は認められなかったとされている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Whiting & Wood (1997) は、過剰なカルシウムの摂取 (2 g/日) により、腸からのマグネシウムの吸収、腎のマグネシウムの排泄が低下するとしている。糖尿病や吸収不全、アルコール依存症のようなマグネシウム欠乏をまねくような他のリスクが存在しない限り、マグネシウム欠乏になることはないとしている。(参照 18、70)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Abrams ら (1997) は、9～14 歳の子供 25 例について、食事性カルシウムの摂取 (平均摂取量 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) の関連を調査しており、影響は認められなかったとされている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002) は、健康な男性 10 例に、食事性カルシウム (1,800 mg) 及びリン酸カルシウム (600～1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験を実施しており、マグネシウム代謝に影響は認められなかったとされている。(参照 18)

④ リンとの相互作用

SCF (2003) の報告でも引用されている Whiting & Wood (1997) における引用によれば、Schiller ら (1989) は 24～32 歳の健常人 6 例にクエン酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg) を経口投与する試験を実施しており、その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。SCF は、通常食の範囲で、リン酸を高用量摂取した場合においては、この影響は有意なものではないとされている。(参照 18、70)

FNB (1997) の報告によれば、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 67)

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

(1) 酢酸カルシウム

米国学術研究会議 (NRC) (1987) の報告によれば、米国における酢酸カルシウムの年間使用量は 1975 年で 129 千ポンド (58,510 kg : 0.67 mg/人/日)、1982 年で 235 千ポンド (106,600 kg : 1.21 mg/人/日)、1987 年で 177 千ポンド (80,290 kg : 0.912 mg/人/日) とされている。また、NRC (1972) の年齢別の摂取量調査結果によれば、酢酸カルシウムの一日摂取量は、1 mg/kg 体重 (0~5 か月齢)、3 mg/kg 体重 (6~11 か月齢)、2 mg/kg 体重 (12~23 か月齢)、1 mg/kg 体重 (2~65 歳) とされている。(参照 1 2 0、1 2 1)

(2) 酸化カルシウム

NRC (1987) の報告によれば、米国における酸化カルシウムの年間生産量は 1975 年で 122 千ポンド (55,340 kg : 0.63 mg/人/日)、1982 年で 98 千ポンド (44,450 kg : 0.50 mg/人/日)、1987 年で 47,200 千ポンド (21,410,000 kg : 243.4 mg/人/日) と報告されている。また、NRC (1972) の年齢別の摂取量調査結果によれば、酸化カルシウムの一日摂取量は、1 mg/kg 体重 (0~5 か月齢)、5 mg/kg 体重 (6~11 か月齢)、4 mg/kg 体重 (12~23 か月齢)、1 mg/kg 体重 (2~65 歳) とされている。(参照 4 3、1 2 1)

FASEB (1970) の報告における引用によれば、NRC (1970) は、一日の食事量とそれに含まれる酸化カルシウム量を踏まえた計算の結果、酸化カルシウムの推定一日摂取量は、2 歳以上の全人口で 37 mg/人/日と報告している。また、酸化カルシウムの年間生産量は 1970 年で 7,800 トンとしており、これを米国居住者人口 205 百万人及び 365 日/年で除し、酸化カルシウムの一人一日摂取量を 104 mg/人/日と推定している。NRC は、この二つの一日推定摂取量のうちどちらか正しい値に近いかについては決定できないとしている。(参照 4 3)

(3) カルシウム塩

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

NIH (2011) の報告における引用によれば、National Health and Nutrition Examination Survey は、2003~2006 年の米国における食事やサプリメントからのカルシウムの平均摂取量は、1 歳以上の場合、918~1,296 mg/日としている。(参照 8 1)

2. 我が国における摂取量

添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

マーケットバスケット方式によるトータルダイエ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¹⁴は、1995年度で383.9 mg/人/日、1998年で400 mg/人/日、2005年度で316.9 mg/人/日と報告されている（参照123）。また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998～1999年度で290 mg/人/日と報告されている（参照124）。以上より、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は1998年で690 mg/人/日と推定される。

「平成21年国民健康・栄養調査の結果」によれば、通常の食品、補助食品及び強化食品から摂取されるカルシウムの一日摂取量の平均値は、512 mg/人/日であるとされている。内訳は、通常の食品から505 mg/人/日、補助食品として3 mg/人/日、強化食品として3 mg/人/日とされている。（参照125）

評価要請者は、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の一日推定摂取量について、強化剤としての摂取量、製造用剤としての摂取量毎に以下のように推計している。

（1）栄養強化剤として

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

「平成22年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成23年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の

¹⁴ 塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムとして

推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量の合計は、カルシウムとして 59.0 mg/人/日と考えられる（表 6）（参照 1 2 6）。

また、既存添加物である未焼成カルシウム類は、年間国内総使用量の合計が 1,516 t であり、仮に 100%が炭酸カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、その一日摂取量の合計は、カルシウムとして 13.10 mg/人/日と考えられる。（表 7）（参照 1 2 7、1 2 8）

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

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

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

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

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

（2）製造用剤として

製造用剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、指定添加物

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして **30.55 mg/人/日** と考えられる。(表 8) (参照 1 2 9)

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの年間国内総使用量は **232.0 t** であり、仮に 100%がリン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたすると、一日摂取量はカルシウムとして **1.92 mg/人/日** と考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は **221.0 t** であり、仮に 100%が酸化カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして **3.40 mg/人/日** と考えられる。以上より、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は **5.32 mg/人/日** と考えられる。(表 9) (参照 1 3 0、1 3 1)

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

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

以上より、評価要請者は、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」を併せた一日摂取量を、強化剤として **72.10 mg/人/日**、製造用剤として **39.27 mg/人/日** の合計で **111.37 mg/人/日** (カルシウムとして) と推定している。(参照 1 3 2)

表 8. 製造用剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量 (単位: mg/人/日)

添加物名	一人 1 日摂取量	一人 1 日摂取量 (カルシウムとして)
塩化カルシウム	29.11	10.51
水酸化カルシウム	2.05	1.11
硫酸カルシウム	81.33	18.93
合計値	-	30.55

表 9. 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量 (単位: t)

主成分	添加物名	出荷量
リン酸三カルシウム	骨焼成カルシウム	220.0
	乳清焼成カルシウム	12.0
	合計値	232.0
酸化カルシウム	貝殻焼成カルシウム	141.9
	卵殻焼成カルシウム	78.0
	造礁サンゴ焼成カルシウム	1.2
	合計値	221.0

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

(1) 酢酸カルシウム

1965 年の第 9 回会合において、JECFA は、酢酸の安全性について評価し、食品添加物として適切に用いられるとの条件下で、使用量を制限する必要はないとしている。(参照 1 3 3)

1973 年の第 17 回会合において、JECFA は、添加物「酢酸カルシウム」の評価を行っている。JECFA は、添加物「酢酸カルシウム」の摂取により、食品からの全カルシウム量を大きく変動させる可能性はないと判断し、酸度調整剤、安定剤に使用される条件下で、ADI を「not limited (限定しない)」と評価している。(参照 1 3 4)

(2) 酸化カルシウム

1965 年の第 9 回会合において、JECFA は、酸化カルシウムを含む食品加工に使用される無機塩基物質の安全性について評価を行っている。評価の結果、いずれの評価対象もアルカリ剤又は pH 調整剤、イーストフードとして食品加工に使用される量及び濃度では毒性影響は認められなかったことから、ADI を「not limited」としている¹⁵⁾ (参照 1 3 3、1 3 5)

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

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136)

2. 米国における評価

FASEBの報告(1975a、b)によれば、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、カルシウムイオンや酢酸イオンが食品中の一般的な成分であり、通常の代謝経路に取り込まれること、これらの成分が食品中に通常含まれている濃度又は添加される濃度でヒトに対し有害影響を起こす可能性は著しく低いと判断されたことから、「これらの物質が食品添加物として使用される条件でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はない」とされている。(参照120、43)

3. 欧州における評価

1990年、SCFは、イオン化する塩類である添加物について、一部の塩類を除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づく評価を行っている。カルシウム等については、グループADIを「not specified」としている。(参照137)

4. 耐容上限摂取量(UL)等について

各機関では、カルシウムについて表10のとおり評価がなされ、UL等が設定されている。

表10 各評価機関におけるカルシウムのUL等

評価機関	UL (mg/人/日)
日本(総摂取量として)	2,300
IOM/FNB(総摂取量として)	年齢により異なる (成人で2,000~3,000)
EFSA(総摂取量として)	2,500
EVM SUL又はガイダンスレベル (総摂取量又はサプリメントとして)	1,500 suppl. (GL)

(1) 厚生労働省における評価

平成21年5月に厚生労働省においてとりまとめられた「日本人の食事摂取基準(2010年度版)は、カルシウムの耐容上限量について、ミルクアルカリ症候群で観察された2.8g/日をLOAELとし、この値から、18歳以上の成

人の耐容上限量を、不確実係数を 1.2 として 2.333 g/人/日（丸め処理を行って 2.3 g/人/日）としている。なお、17 歳以下については、十分な研究報告がないため耐容上限量を定めていない。（参照 2 3）

（2）IOM/FNB における評価

1997 年、FNB は、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告を検討し、用量相関性のあるデータが得られているミルクアルカリ症候群の症例報告に基づき LOAEL を設定することとしている。評価対象とした症例において、カルシウム摂取量の範囲が 1.5～16.5 g/日であり、中央値が 4.8 g/人/日であったことから、カルシウムの LOAEL を 5 g/日（通常食及びサプリメント由来を含む）と評価し、不確実係数を 2.0 として、UL を 2,500 mg/人/日としている。（参照 6 7）

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

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

2006 年、CRN は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、カルシウムの LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価し、UL を 1,500 mg/人/日にしている。（参照 1 3 9）

（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 1 8）

2012 年、EFSA は、2003 年に SCF が設定した UL の再評価を行い、UL を変更する必要のある新たな知見は認められず、変更しないものとしている。（参照 1 4 0）

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

UK EVM は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価しており、耐容上限量を 1,500 mg/人/日としている。(参照 1 4 1)

5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)

食品安全委員会は、厚生労働省より、「カルシウムを特定の目的に資する栄養成分とし、骨粗鬆症になるリスクを低減する旨を特定の保健の目的」とする特定保健用食品として、2006 年 1 月に「明治満足カルシウム」、同年 8 月に「カルシウム強化スキム」の食品健康影響評価の依頼を受けている。その結果、食品安全委員会は、2007 年 1 月、この二つの特定保健用食品について「本食品に含まれるカルシウム量が既に一般用医薬品として認可されている範囲であることに加え、日本人の食事摂取基準の上限値の設定根拠となる各種文献情報並びに本食品の食経験及びヒト試験の安全性に係る部分を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。」等の評価を行っている。(参照 1 4 2、1 4 3)

IV. 食品健康影響評価

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塩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/日と定められており（参照 2 3）、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に留意する必要がある。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
BMI	Body Mass Index
CoA	CoenzymeA : コエンザイム A
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CI	Confidence Interval : 信頼区間
CRN	Council for Responsible Nutrition
CT	Calcitonin : カルシトニン
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
FCC	Food Chemical Codex : 米国食品化学物質規格集
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正使用規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IOM	Institute of Medicine: 米国医学研究所
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
NNT	the number needed to treat : 要治療数
NRC	National Research Council : 米国学術研究会議
NIH	National Institutes of Health : 米国国立衛生研究所
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
PTH	Parathyroid Hormone : 副甲状腺ホルモン
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限摂取量
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research : 世界がん研究基金、米国がん研究協会
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535、 TA1537、 TA1538	-	<i>in vitro</i>	-	酸化カルシウム	(プレート法) 0.00125% (w/v) (懸濁法) 0.000625% 0.00125% (w/v)	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Litton Bionetics (1975) 参照 3 4
遺伝毒性	体細胞組替え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae D4</i>	-	<i>in vitro</i>	-	酸化カルシウム	0.0375、 0.075% (w/v)	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Litton Bionetics (1975) 参照 3 4
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	-	<i>in vitro</i>	-	塩化カルシウム	最高用量 5.0 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1980、1984、 1991) 参照 3 5、3 6、3 7
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、 TA100、 TA102	-	<i>in vitro</i>	-	水酸化カルシウム	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1985、1991) 参照 3 7、3 8
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	代謝活性化系非存在下の 24 時間及び 48 時間の連続処理	<i>in vitro</i>	-	塩化カルシウム	最高用量 4.0 mg/mL	最高濃度で擬陽性であったが、その他の濃度では陰性であったとされている。	石館ら (1980、1984) 及び祖父尼ら (1998) 参照 3 5、3 6、3 9
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	-	<i>in vitro</i>	-	水酸化カルシウム	最高用量 0.25 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	祖父尼ら (1998) 参 照 3 9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、 TA100、 TA1535	-	<i>in vitro</i>	-	酢酸	(ブレインキュ ベーション法) 最高用量 1 mg/plate	陰性であったとされている。	JECFA (1998) にお ける引用 (Zeiger ら (1992)) 参照 4 0

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	-	<i>in vitro</i>	-	酢酸	最高用量 14 mM	陰性であったとされている。	JECFA (1998) における引用 (Morita ら (1990)) 参照 4 0
遺伝毒性	染色体異常試験	成人リンパ球細胞	-	<i>in vitro</i>	-	酢酸	最高用量 10 mM	陽性であったとされている。	JECFA (1998) における引用 (Sipi ら (1992)) 参照 4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	酢酸カルシウム	不明	LD ₅₀ =4,280 mg/kg 体重	Smyth ら (1969) 参照 4 1
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	酢酸	不明	LD ₅₀ =3,530 mg/kg 体重	FASEB (1977)、JECFA (1998) における引用 (Smyth ら (1951)) 参照 3 3、4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	酢酸	不明	LD ₅₀ =3,310 mg/kg 体重	FASEB (1977)、JECFA (1998) における引用 (Woodard ら (1941)) 参照 3 3、4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	酢酸	不明	LD ₅₀ =4,960 mg/kg 体重	FASEB (1977)、JECFA (1998) における引用 (Woodard ら (1941)) 参照 3 3、4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雄)	単回	経口	-	生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD ₅₀ =5,000 mg/kg 体重 (カルシウムとして 3,566 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雌)	単回	経口	-	生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD ₅₀ =5,916 mg/kg 体重 (カルシウムとして 4,220 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	マウス (雄)	単回	経口	-	生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD ₅₀ =4,226 mg/kg 体重 (カルシウムとして 3,014 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	マウス (雄)	単回	経口	-	生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD ₅₀ =4,052 mg/kg 体重 (カルシウムとして 2,890 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	水酸化カルシウム	不明	LD ₅₀ =7,340 mg/kg 体重 (カルシウムとして 3,962 mg/kg 体重)	FASEB (1975) における引用 (Smyth ら (1969)) 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雄)	単回	経口	-	塩化カルシウム	不明	LD ₅₀ =3,798 mg/kg 体重 (カルシウムとして 1,033 mg/kg 体重)	赤塚ら (1977) 参照 4 4

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雌)	単回	経口	-	塩化カルシウム	不明	LD ₅₀ =4,179 mg/kg 体重 (カルシウムとして 1,137 mg/kg 体重)	赤塚ら (1977) 参照 4 4
急性毒性	急性毒性試験	マウス (雄)	単回	経口	-	塩化カルシウム	不明	LD ₅₀ =2,045 mg/kg 体重 (カルシウムとして 556 mg/kg 体重)	赤塚ら (1977) 参照 4 4
急性毒性	急性毒性試験	マウス (雄)	単回	経口	-	塩化カルシウム	不明	LD ₅₀ =1,940 mg/kg 体重 (カルシウムとして 528 mg/kg 体重)	赤塚ら (1977) 参照 4 4
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	炭酸カルシウム	不明	LD ₅₀ =6,450 mg/kg 体重 (カルシウムとして 2,577 mg/kg 体重)	Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherland (2003) 参照 4 5
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雌)	単回	経口	-	炭酸カルシウム	不明	LD ₅₀ =2,000 mg/kg 体重以上	EFSA (2011) における引用 (SafePharm Laboratories (2009)) 参照 2 1
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	グルコン酸カルシウム	不明	LD ₅₀ =10,000 mg/kg 体重 (カルシウムとして 930 mg/kg 体重)	SCF (2003) における引用 (Sarabia ら (1999)) 参照 1 8
反復投与毒性	1 年間試験	ラット	1 年間	混餌投与	性別不明:各群 20 匹	塩化カルシウム	0、2% : 0、2,000 mg/kg 体重/日 : カルシウムとして 0、721 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。	Pamukcu ら (1977) 参照 4 6
反復投与毒性	2 週間試験	イス	2 週間	混餌投与	各群雌 10 匹	グルコン酸カルシウム	100 mg/kg : カルシウムとして 465 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Zawada ら (1986) 参照 4 7

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	28日間試験	ブタ	28日間	混餌投与	各群雌雄4匹	第二リン酸カルシウム	21 ページ表 2 の群設定	本委員会としては、本試験は死亡以外の所見について報告されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Hall ら (1991) 参照 4 8
反復投与 毒性	31週間試験	ラット	31週間	混餌投与	各群雄8匹	炭酸カルシウム、鉛	炭酸カルシウム 0.2、4% : カルシウムとして 200、4,000 mg/kg 体重/日 鉛 0、1.0、100 µg/mL	本委員会としては、本試験における死亡、腎結石及び尿管結石、血圧上昇に係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価した。ただし、本試験は用量設定の公比が 20 倍離れていることから、カルシウム塩全体の NOAEL の判断には用いないこととした。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Bogden ら (1991) 参照 4 9
反復投与 毒性	1年間試験	ラット	1年間	混餌投与	各群雄8匹	炭酸カルシウム、鉛	炭酸カルシウム 0.1、0.5、2.5% : カルシウムとして 100、500、2,500 mg/kg 体重/日 鉛 0、50、100 mg/L	本委員会としては、2.5%カルシウム投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。	Bogden ら (1992) 参照 5 0
反復投与 毒性	14日間試験	ラット	14日間	不明	各群雄8匹	炭酸カルシウム	4、8% : カルシウムとして約 5,000、10,000 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験の投与期間が短いことから NOAEL を得ることはできないと判断した。	EFSA (2011) における引用 (Puerro Vicente ら (1993)) 参照 2 1
反復投与 毒性	4週間試験	ラット	4週間	経口投与	各群雄5匹	炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム	0.5 (対照群)、2.5% : カルシウムとして 250、1,250 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。	EFSA (2011) においても引用 参照 2 1 Takasugi ら (2005) 参照 5 1
反復投与 毒性	91日間試験	ラット	91日間	不明	各群雌雄各 20 匹	炭酸カルシウム、クエン酸リンゴ酸カルシウム	23 ページ表 3 の群設定	本委員会としては、腎の石灰化の詳細について、原著による確認ができないことから NOAEL を得ることはできないと判断した。	EFSA (2007) における引用 参照 5 2

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	91日間試験	イヌ	91日間	不明	各群雌雄 各4匹	炭酸カルシウム、クエン酸リンゴ酸カルシウム	23ページ表3の群設定	本委員会としては、本試験のNOAELを本試験の最高用量である500mg/kg体重/日と判断した。	EFSA(2007)における引用 参照52
反復投与 毒性	12週間試験	マウス	12週間試験	不明	各群雄10匹	炭酸カルシウム	0.5%(対照群)、1%:カルシウムとして750、1,500mg/kg体重/日	本委員会としては、本試験は適切な対照群が設定されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。	EFSA(2011)においても引用 参照21 Penmanら(2000) 参照53
反復投与 毒性	4か月	ラット	2-4か月試験	飲水投与	不明	酢酸	最高用量0.5%:390mg/kg体重/日	本委員会としては、本試験のNOAELは195mg/kg体重/日である可能性が示唆されたが、詳細が不明であり、NOAELを得ることはできないと判断した。	FASEB(1977)における引用(Solloman(1921)) 参照33
反復投与 毒性	不明	ラット	不明	混餌投与	雌、匹数不明	酢酸	総カロリーの24%	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	FASEB(1977)における引用(MacAtee(1968)) 参照33
反復投与 毒性	30日間試験	ラット	30日間	不明	10匹	氷酢酸	50mL/kg:酢酸として4.5g/kg体重/日	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	FASEB(1977)における引用(Mori(1952)) 参照33
反復投与 毒性	325日間試験	ラット	325日間	不明	5匹	氷酢酸	50mL/kg:酢酸として4.5g/kg体重/日	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	FASEB(1977)における引用(Mori(1952)) 参照33
発がん性	5週間試験	ラット	6週間	混餌投与	各群雄40匹	炭酸カルシウムその他	5%	炭酸カルシウム投与群で被験物質の投与に関連する影響は認められなかったとされている。	Cohenら(1991)参照54

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
発がん性	平均 81 週間投与試験	ハムスター	平均 81 週間	右頬袋の壁と基底部に投与	各群 5・6 匹	水酸化カルシウム	26 ページ表 4 の群設定	一般状態について、全投与群のうち 26 匹で頬袋にカルシウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖が認められたとされている。また、26 匹のうち 3 匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に進行したとされている。Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。	Dunham ら (1966) 参照 5 5
生殖発生毒性	発生毒性試験	マウス	妊娠 6-15 日に投与、妊娠 17 日に帝王切開	強制経口投与	各群雌 17-20 匹	酸化カルシウム	4.4、20.4、94.8、440 mg/kg 体重/日： カルシウムとして 3.1、14.6、67.8、314.5 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験の NOAEL をマウスについて最高用量である 314.5 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして)、ラットについて最高用量である 486 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。	Litton Bionetics (1974) 参照 5 6
		ラット	妊娠 6-15 日に投与、妊娠 20 日に帝王切開	強制経口投与	各群雌 19-20 匹	酸化カルシウム	6.8、31.5、146.5、680 mg/kg 体重/日： カルシウムとして 4.9、22.5、104.7、486 mg/kg 体重/日		
生殖発生毒性	発生毒性試験	マウス	妊娠 6-15 日に投与、妊娠 17 日に帝王切開	強制経口投与	各群雌 21-23 匹	塩化カルシウム	1.89、8.78、40.8、189 mg/kg 体重/日：カルシウムとして 0.68、3.17、14.7、68.3 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験の NOAEL をマウスについて最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして)、ラットについて最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして)、ウサギについて最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。ただし、本試験は最高用量が低く設定されており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能していることを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生	Food and Drug Research Laboratories (1974) 参照 5 7
		ラット	妊娠 6-15 日に投与、妊娠 20 日に帝王切開	強制経口投与	各群雌 22-25 匹	塩化カルシウム	1.76、8.18、38.0、176 mg/kg 体重/日：カルシウムとして 0.64、2.95、13.7、63.6 mg/kg 体重/日		

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
		ウサギ	妊娠 6-18 日に投与、妊娠 29 日に帝王切開	強制経口投与	各群雌 13-16 匹	塩化カルシウム	1.69、7.85、35.6、169 mg/kg 体重/日；カルシウムとして 0.61、2.83、12.9、61.0 mg/kg 体重/日	毒性の評価は困難と判断した。	
生殖発生毒性	発生毒性試験	ラット	6 週間混餌投与し、交配後、妊娠 20 日まで妊娠 20 に帝王切開	混餌投与	各群雌 69 匹、うち妊娠ラット各群 44-48 匹	炭酸カルシウム	カルシウムとして 0.50 (対照)、0.75、1.00、1.25%；250、375、500、625 mg/kg 体重/日	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。 本委員会としては、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を最高用量である 1.25% (625 mg/kg 体重/日) と判断した。	Shackelford ら (1993、1994) 参照 58、59
生殖発生毒性	発生毒性試験	ラット	一週間飲水投与した後交配させ、妊娠期間中及び授乳一週間まで混餌投与を継続	飲水投与、混餌投与	各群 7-8 匹	炭酸カルシウム	低カルシウム食 (0.1%：カルシウムとして 0.096 g/100 g 餌：96 mg/kg 体重/日)、中カルシウム食 (0.5%：カルシウムとして 0.49 g/100 g 餌：490 mg/kg 体重/日)、高カルシウム食 (2.5%：カルシウムとして 2.34 g/100 g 餌：2,340 mg/kg 体重/日)	本委員会としては、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されておらず、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断した。	Bogden ら (1995) 参照 60

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	発生毒性試験	ラット	妊娠・授乳中を通じた投与	炭酸カルシウム：混餌投与 乳酸カルシウム：飲水投与	匹数不明	炭酸カルシウム 乳酸カルシウム	炭酸カルシウム 3%：カルシウムとして1,500 mg/kg 体重/日 乳酸カルシウム 4%：カルシウムとして882 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	EFSA (2011) においても引用 参照 2 1 Fairney & Weir (1970) 参照 6 1
生殖発生毒性	発生毒性試験	マウス	少なくとも妊娠 10 日前から	炭酸カルシウム：混餌投与 乳酸カルシウム：飲水投与	各群雌 13 匹	炭酸カルシウム 乳酸カルシウム	炭酸カルシウム 3% 乳酸カルシウム 4%	本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	Liebgott ら (1989) 参照 6 2
生殖発生毒性	発生毒性試験	マウス	交配一週間前から	混餌投与	各群雌雄各 4 匹	炭酸カルシウム	0.34%、0.54%、0.73%、1.11%：カルシウムとして 510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Richards&Greig (1952) 参照 6 3
生殖発生毒性	発生毒性試験	ラット	22 日間	混餌投与	各群雌 5-7 匹	カルシウム	0.01、0.6、1.0%：カルシウムとして 10、600、1,000 mg/kg 体重/日	本委員会は、本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Lai ら (1984) 参照 6 4
生殖発生毒性	発生毒性試験	ヒツジ	妊娠 50 日から 133-155 日まで	混餌投与	各群雌 6 匹	炭酸カルシウム	0.59、1.5%：カルシウムとして 236、600 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Corbellini ら (1991) 参照 6 5
生殖発生毒性	反復投与毒性・生殖毒性併合試験	ラット	雄：35 日間 雌：交配前 14 日間を含む 41-45 日間	強制経口投与	各群雌雄各 10-12 匹	硫酸カルシウム	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	対照群及び投与群に着床前後の胚/胎児死亡が散見されたが、その頻度は低く、用量相関性は認められなかったとされている。その他の被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかったとされている。	OECD (2003) における引用 (National Institute of Environmental Research, Korea (2003)) 参照 6 6

<参照>

- 1 厚生労働省,「酢酸カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について第 380 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 28 日)
- 2 厚生労働省, 酢酸カルシウムの指定に向けた検討のための報告書, 2012 年 3 月
- 3 厚生労働省,「酸化カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 380 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 28 日)
- 4 厚生労働省, 酸化カルシウムの指定に向けた検討のための報告書, 2012 年 3 月
- 5 Calcium Acetate. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-070.pdf>
- 6 Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>
- 7 Calcium Acetate. Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemical Codex 5th edition, National Academies Press 2004; pp.59-60
- 8 Commission Directive 96/77/EC of 2 Dec. 1996: Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋) . OJ L 339, 30.12.1996 pp.1-3, 25-26
- 9 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drug), Chapter 1, HHS, § 184.1185 Calcium Acetate. pp.489 (4-1-04 Edition)
- 10 Office for Official Publications of the EC: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋) . Consolidated Text, Consleg: 1995L0002-29/01/2004, pp.1-9, 13-19, 51-52
- 11 Food and Drug Administrations, HHS. § 184.1210 Calcium Oxide. 21CFR Ch.1 , pp.494 (4-1-04 Edition)
- 12 Office for Official Publications of the EC : European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋) : Consolidated Text, Consleg: 1995L0002-29/01/2004 : 1-11

-
- 1 3 厚生労働省,「酢酸カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について,第426回食品安全委員会(平成24年4月5日)。
- 1 4 厚生労働省,「酸化カルシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について,第426回食品安全委員会(平成24年4月5日)。
- 1 5 Cai J, Zhang Q, Wastney ME, Weaver CM: Calcium Bioavailability and Kinetics of Calcium Ascorbate and Calcium Acetate in Rats. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004; 229(1): 40-5.
- 1 6 341.Calcium Acetate, Chloride, Gluconate and Sulfate. In WHO (ed.), *Food Additives Series 5, Toxicological evaluation of some food additives and contaminants Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents*. WHO (1974) IPCS INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je83.htm>
- 1 7 Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr*. 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S
- 1 8 The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
- 1 9 McCormick CC: Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr*. 2002; 132(11): 3428-30
- 2 0 Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(4): 609-10
- 2 1 European Food Safety Authority (EFSA): Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Scientific opinion on re-evaluation of calcium carbonate (E170) as a food additive. *The EFSA Journal* 2011; 9(7): 2318
- 2 2 WHO and FAO (ed.) : *Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition*, 4. Calcium, 2004; 59-93
- 2 3 カルシウム (Ca), 日本人の食事摂取基準(2010年版), 平成21年5月; 195-215
- 2 4 Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC and Abrams SA: Vitamin D receptor gene Fok1 polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(5): 740-6
- 2 5 Lorentzon M, Lorentzon R and Nordström P: Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J Bone Miner Metab*.

2001; 19(5): 302-7

- 2⁶ 上代淑人 (監訳) : カルシウム代謝を調節するホルモン : ハーパー・生化学, 原書 21 版, (株) 丸善, 1988; pp.545-547
- 2⁷ 上西一弘、石田裕美、後藤孜郎、福岡秀興、江澤郁子、白木正孝ら : 日常摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納. *Osteoporosis Japan* 2003; 11(2): 71-3
- 2⁸ Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, Du X, Ma G, Foo LH et al.: Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(2): 167-72
- 2⁹ Charles P, Jensen FT, Mosekilde L and Hansen HH: Calcium metabolism evaluated by ⁴⁷Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. *Clin Sci (Lond).* 1983; 65(4): 415-22
- 3⁰ Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Søndergård K and Mosekilde L: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(1 Suppl): 266S-273S
- 3¹ Itoh R, Nishiyama N and Suyama Y: Dietary protein intake and urinary excretion of calcium: a cross-sectional study in a healthy Japanese population. *Am J Clin Nutr.* 1998 ;67(3): 438-44
- 3² 酢酸 (Acetic Acid) .食品添加物公定書解説書 (第 8 版) , 廣川書店 2007; D619-621
- 3³ LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Acetic Acid, Sodium Acetate, and Sodium Diacetate as Food Ingredients. National Technical Information Service(NTIS) PB-274-670, 1977
- 3⁴ Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA : Mutagenic evaluation of compound FDA 73-41, calcium oxide : National Technical Information Service (NTIS) PB-245 480, April 1975 (Contract 223-74-2104)
- 3⁵ 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛 : 食品添加物の変異原性試験成績 : 昭和 54 年度厚生省試験研究費による第 1 次スクリーニングデータ, 変異原性と毒性 1980 : 82-90
- 3⁶ Ishidate M.Jr , Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol* 1984; 22(8): 623-36
- 3⁷ 石館基, 能美健彦, 松井道子 : 微生物を用いる変異原性試験データ。微生物を用いる変異原性試験データ集, *Life-science Information Center* 1991: 91-92, 99-100

-
- 38 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その 5): トキシコロジー-フォーラム 1985; 7(6): 634-643
- 39 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子: 染色体異常試験データ。染色体異常試験データ集, 改訂 1998 年版, Life-science Information Center 1999: 103-105
- 40 Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids. In WHO and FAO (ed.), WHO Food Additives Series 40, Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, 1998, IPCS INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>
- 41 Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A., Nycum, J.S: Range-Finding Toxicity Data: List VII. American Industrial Hygiene Association Journal, Vol.30(5), pp.470-476, Sep-Oct, 1969
- 42 川原修一: マウス及びラットに対する生石灰の急性経口毒性の調査。Gypsum & Lime 1992; 241: 23-24
- 43 LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients: NTIS PB-254540, 1975
- 44 赤塚謙一, 橋本孝雄, 竹内幸一: メゾ酒石酸カルシウムの薬理学的研究 (第 1 報) 急性及び亜急性毒性試験。応用薬理 1977; 14(6): 963-75
- 45 Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands: Calcium Carbonate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Health Council of the Netherlands, No. 2000/15OSH/061, 3 March 2003
- 46 Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. Cancer 1977; 40: 2450-4
- 47 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
- 48 Hall DD, Cromwell GL and Stahly TS: Effects of dietary calcium, phosphorus, calcium: phosphorus ratio and vitamin K on performance, bone strength and blood clotting status of pigs. J Anim Sci. 1991; 69(2): 646-55
- 49 Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS and Chung HR: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia

-
- in Wistar rats. *J Nutr.* 1991 ;121(5): 718-28
- 5 0 Bogden JD, Gertner SB, Christakos S, Kemp FW, Yang Z, Katz SR et al.: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr.* 1992; 122(7): 1351-60
- 5 1 Takasugi S, Matsui T and Yano H: Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats. *Animal Science Journal* 2005; 76: 469-74
- 5 2 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with food (AFC) on a request from the Commission on Calcium citrate malate as source for calcium intended for use in foods for Particular Nutritional Uses (PARNUTS) and in foods for the general population (including food supplements). *The EFSA Journal* 2007; 612: 1-24
- 5 3 Penman ID, Liang QL, Bode J, Eastwood MA and Arends MJ: Dietary calcium supplementation increases apoptosis in the distal murine colonic epithelium. *J Clin Pathol.* 2000; 53(4): 302-7
- 5 4 Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA et al.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res* 1991; 51: 1766-77
- 5 5 Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEM: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-93
- 5 6 Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats: National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176)
- 5 7 Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 71-78 (Apple Cider Vinegar (Acetic Acid); Table Strength 5%) in Mice, Rats and Rabbits. National Technical Information Service (NTIS) PB-234 869, January 1974 (Contract FDA 71-260)
- 5 8 Shackelford ME, Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ames MJ, Chi RK et al.: Foetal development in rats Fed AIN-76A diets supplemented with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1993; 31(12): 953-61
- 5 9 Shackelford ME, Collins TFX, Black TN, Ames MJ, Dolan S, Sheikh NS, et al.: Mineral interactions in rats fed AIN-76A diets with excess calcium. *Food Chem Toxicol* 1994; 32(3): 255-63

-
- ^{6 0} Bogden JD, Kemp FW, Han S, Murphy M, Fraiman M, Czerniach D et al.: Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1995; 125: 990-1002
- ^{6 1} Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats/ *J Endocr* 1970; 48, 337-45
- ^{6 2} Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33
- ^{6 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
- ^{6 4} 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
- ^{6 5} 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 6} OECD(ed.), Calcium sulfate, dehydrate, CAS No: 10101-41-4 (SIDS initial assessment report for 17th SIAM, Arona, Italy, 11-14 November 2003), UNEP Publications.
- ^{6 7} IOM Food and Nutrition Boerd (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, VitaminD and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145
- ^{6 8} Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer FB and Hoffman AR: Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1965-8
- ^{6 9} Lin SH, Lin YF and Shieh SD: Milk-alkali syndrome in an agedd patient with osteoporosis and fractures. *Nephron* 1996; 73: 496-7
- ^{7 0} Whiting SJ and Wood RJ: Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr Rev.* 1997; 55(1 Pt 1): 1-9
- ^{7 1} Bullimore DW and Miloszewski KJ: Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response? *Postgrad Med J.* 1987; 63(743): 789-92
- ^{7 2} Campbell SB, Macfarlane DJ, Fleming SJ, Khafagi FA: Increased skeletal uptake of Tc-99m methylene diphosphonate in milk-alkali syndrome. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 207-11

-
- 7 3 Carroll PR and Clark OH: Milk alkali syndrome. Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism? *Ann Surg* 1983; 197: 427-33
- 7 4 Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R: Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. *Nebr Med J* 1982; 67: 128-30
- 7 5 Kallmeyer JC and Funston MR: The milk-alkali syndrome. A case report. *S Afr Med J* 1983; 64: 287-8
- 7 6 Kleinman GE, Rodriguez H, Good MC and Caudle MR: Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome) : successful treatment with hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 496-9
- 7 7 Schuman CA and Jones HW 3rd.: The 'milk-alkali' syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. *Q J Med* 1985; 55: 119-26
- 7 8 Medarov BI: Milk-Alkali Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(3): 261-267
- 7 9 Muldowney WP and Mazbar SA: Roloids-yogurt syndrome: a 1990s version of milk-alkali syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(2): 270-272
- 8 0 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 1 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>
- 8 2 Jackson RD, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Eng J Med* 2006; 354: 669-83
- 8 3 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 4 Moore ES, Coe F, McMann BJ and Favus M: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92: 906-10
- 8 5 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 6} 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 7} 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
- ^{8 8} Giovannucci EL, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442-7
- ^{8 9} Schuurman AG, Van den Brandt PA, Dorant E and Goldbohm RA: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999; 80: 1107-13
- ^{9 0} Chan JM, Stampfer MJ, Gann PH, Gaziano JM and Giovannucci EL: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-54
- ^{9 1} Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009; 183: 1-420
- ^{9 2} 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
- ^{9 3} 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
- ^{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 (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45
- ^{9 6} Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol*

- ^{9 7} 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 8} Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S and Tsugane S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese man. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4): 930-7
- ^{9 9} Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K and Patterson RE: Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 887-92
- ^{1 0 0} 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 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} 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 3} 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 4} 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 5} 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 6} 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 0 7 Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2006; 37:20-6
- 1 0 8 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 0 9 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 0 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 1 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 1 2 Sokoll LJ and Dawson-Hughes B: Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(6): 1045-8
- 1 1 3 Dalton MA, Sargent JD, O'Connor GT, Olmstead EM and Klein RZ: Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4): 921-6
- 1 1 4 Minihaane AM and Fairweather-Tait SJ: Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(1): 96-102
- 1 1 5 Van de Vijver LP, Kardinaal AF, Charzewska J, Rotily M, Charles P, Maggiolini M et al.: Calcium intake is weakly but consistently negatively associated with iron status in girls and women in six European countries. *J Nutr.* 1999; 129(5): 963-8
- 1 1 6 Lynch SR: The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev.* 2000; 13(2): 141-58
- 1 1 7 Forbes RM: Nutritional interactions of zinc and calcium. *Fed Proc.* 1960; 19: 643-7
- 1 1 8 Spencer H, Vankinscott V, Lewin I and Samachson J: Zinc-65 metabolism during low and high calcium intake in man. *J Nutr.* 1965; 86: 169-77

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

-
- 9 回最終報告) .第 18 章 無機化合物 (カルシウム剤) 第 20 章 無機化合物 (酸・アルカリ) , 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 282, 284-286, 295-296, 298, 301-303
- 1 3 0 日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ : 産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 2 既存添加物品目 (最終報告) .11-2 その他 (強化剤) , 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 58-60
- 1 3 1 「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究班 : 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その 2 既存添加物リスト品目 (天然添加物品目) 2. 強化剤. 平成 13 年度厚生科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全確保に関する研究」
- 1 3 2 厚生労働省, 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成 24 年 10 月
- 1 3 3 Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋) . In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
- 1 3 4 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 539, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋) , Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1973; pp.23-24, 35-38
- 1 3 5 Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>
- 1 3 6 In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋) , Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO, Geneva, 1986; pp.1-14 【
- 1 3 7 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)
- 1 3 8 IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for

Vitamin D and Calcium, 2. Overview of Calcium, 6. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 35-74, 403-456

- ¹³⁹ Council for Responsible Nutrition (CRN): Multivitamins and other dietary supplements for better health, May 15, 2006; 1-34
- ¹⁴⁰ 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
- ¹⁴¹ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273
- ¹⁴² 食品安全委員会：特定保健用食品評価書 明治満足カルシウム，2007年1月
- ¹⁴³ 食品安全委員会：特定保健用食品評価書 カルシウム強化スキム，2007年1月