

分科会 報告事項（食品添加物関係）

- ・炭酸カルシウム（使用基準改正） 1-1～1-110
- ・ステアリン酸マグネシウム（使用基準改正） 2-1～2-62

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

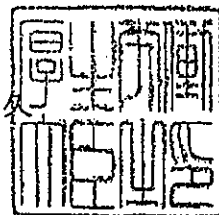
と2文書がございます。

大

厚生労働省発生食1214第2号
平成28年12月14日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴審議会の意見を求めます。

記

炭酸カルシウムの添加物としての規格基準の改正について

平成 29 年 1 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会

会長 岸 玲 子 殿

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会
会長 若 林 敬 二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 28 年 12 月 14 日付け厚生労働省発食 1214 第 2 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

炭酸カルシウムの添加物としての規格基準の改正について

炭酸カルシウムの規格基準の改正に関する部会報告書

今般の添加物としての規格基準の改正の検討については、事業者より規格基準の改正にかかる要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：炭酸カルシウム

英名：Calcium Carbonate

CAS 番号：471-34-1

INS 番号：170 i

2. 分子式及び分子量

CaCO_3 100.09

3. 用途

栄養強化剤、イーストフード、ガムベース、膨張剤

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

炭酸カルシウムは、石灰石等として昔から知られていたが、1775年にBlackにより組成が決定された。我が国では、昭和32年に指定され、パン、みそ、菓子、納豆等のカルシウム強化剤として用いられる他、醸造用水の硬度剤、酒の脱酸剤、あめの中和剤、菜類漬物等に食塩に混ぜて使用される。

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1965年の第9回会合において、ADIを「not limited（制限しない）」と評価されている。

(2) 諸外国での使用状況

コーデックス委員会による添加物の使用基準（食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA¹））では、一部の食品を除き²、適正製造規範（GMP）の下で必要量を食品に使用することが認められている。

¹ コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則（食品添加物の安全性、使用の妥当性、適正製造規範（GMP）の考え方等）、食品へのキャリーオーバー（食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること）の考え方等の他、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

² 乾燥ホエイ及びホエイチーズを除くホエイ製品については、10000mg/kgとされている。

米国では、一般に安全と認められる（GRAS）物質として、食品全般に対して、GMPの下で必要量を使用することが認められている。

欧州連合（EU）では、一部の食品を除き³、必要量を食品に使用することが認められている。

我が国では、炭酸カルシウムが昭和32年に指定されており、「食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない」とされ、カルシウムとして、チューインガムにあっては10%以下、その他の食品にあっては1.0%以下でなければならないとされている。

5. 食品添加物としての有効性

（1）食品添加物としての有効性

炭酸カルシウムには、既存添加物として使用されるようなカルシウム強化剤に見られる天然物特有のえぐみ、雑味等が存在せず、食品の味への影響が小さい。

また、炭酸カルシウムは、吸湿による発熱性を有さない。更に、カルシウム含有率が比較的高く使用量を低減し風味への影響を抑制できるなどの特徴を有している。

（2）食品中での安定性

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

（3）食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の栄養成分に影響を及ぼすとの報告はない。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての規格基準改正のため、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成28年3月3日付け厚生労働省発生食0303第7号により食品安全委員会に対して意見を求めた炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価については、添加物関連栄養成分ワーキンググループの議論を踏まえ、以下の評価結果が平成28年9月6日付け府食第564号で通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

本委員会は、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

³ ココア及びチョコレート製品については、70000mg/kgとされている。

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

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

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

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

次に、ヒトにおける知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。

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

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

3,000 mg/人/日のカルシウムを1か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOEL の根拠とすることが適当と判断した。

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

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

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

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日常摂取量の推計等 (添加物評価書抜粋)】

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)によれば、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、加工食品からのカルシウムの推定一日常摂取量⁽³⁷⁾は、1995 年度で 383.9 mg/人/日、1998 年で 400 mg/人/日、2005 年度で 316.9 mg/人/日と報告されている。また、生鮮食品からのカルシウム一日常摂取量は、1998~1999 年度で 290 mg/人/日と報告されている。以上から、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は 1998 年で 690 mg/人/日と推定される。

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

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の一日常推定摂取量について、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)

を引用し、栄養強化剤としての摂取量及び製造用剤としての摂取量ごとに以下のように推計している。

(1) 栄養強化剤として

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成 23 年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書によれば、炭酸カルシウムを含め、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量の合計は、カルシウムとして 59.0 mg/人/日と考えられる。(表 34)

また、既存添加物である未焼成カルシウム類は、年間国内総使用量の合計が 1,516 t であり、仮に 100%が炭酸カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、その一日摂取量の合計は、カルシウムとして 13.10 mg/人/日と考えられる。(表 35)

表 34 栄養強化剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の
摂取量 (単位: mg/人/日)

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

合計値	-	59.0
-----	---	------

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

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

規格基準改正要請者は、これらのすべてが添加物「炭酸カルシウム」に代替されると仮定すると、添加物「炭酸カルシウム」の栄養強化剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 72.10 mg/人/日程度と考えられるとしている。

(2) 製造用剤として

① カルシウム塩（ケイ酸カルシウムを除く）に係る推計

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして 30.55 mg/人/日と考えられる。(表 36)

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの年間国内総使用量は 232.0 t であり、仮に 100%がリン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたすると、一日摂取量はカルシウムとして 1.92 mg/人/日と考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は 221.0 t であり、仮に 100%が酸化カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして 3.40 mg/人/日と考えられる。以上から、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は 5.32 mg/人/日と考えられる。(表 37)

既存添加物である生石灰（主成分：酸化カルシウム）については、使用量の報告は認められないが、仮に前述の焼成カルシウム類のうち、主成分が酸化カルシウム

であるものと同程度の使用があるとする、生石灰由来のカルシウムの平均摂取量は、3.40 mg/人/日と考えられる。

表 36 製造用剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量 (単位: mg/人/日)

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

表 37 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量 (単位: t)

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

規格基準改正要請者は、これらがすべて炭酸カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「炭酸カルシウム」の上述のカルシウム製剤に係る製造用剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 39.27 mg/人/日程度と考えられるとしている。

② カルシウム塩 (ケイ酸カルシウム) に係る推計

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

(引用開始)

規格基準改正要請者⁽³⁸⁾は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使用基準に係るケイ酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日 (0.01 mg/kg体重/日)と推定している。

また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸カル

シウムの使用量が平均量（食品の20%）⁽³⁹⁾程度のチュアブル錠（1,000 mg/錠）を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して、2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg体重/日）と推計している。

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

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

（引用終了）

③ 製造用剤としての推計

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の製造用剤としてのカルシウムの一日摂取量を、639.27 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。

(3) 添加物由来のカルシウムの摂取量

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の添加物由来のカルシウムの摂取量を、栄養強化剤として72.10 mg/人/日、製造用剤として639.27 mg/人/日、合計で711.37 mg/人/日（カルシウムとして）と推定している。

(4) 一日摂取量の推計等のまとめ

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

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

8. 規格基準の改正について

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおり改正することが適当である。

（1）使用基準の改正について

食品安全委員会の評価結果、摂取量の推計結果、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムに使用基準が設けられていないこと⁴、カルシウム含有添加物の使用実態⁵、国際基準を踏まえ、以下のとおり設けられている使用基準を削除することが適当である。

（現行）

炭酸カルシウムは、食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。

炭酸カルシウムの使用量は、カルシウムとして、チューインガムにあつては10%以下、その他の食品にあつては1.0%以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

（2）成分規格について

成分規格は別紙のとおり設定されている。本規格基準改正において変更の必要はない。

⁴ 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムは以下の理由により使用基準が設けられていない。

①昭和25年1月11日付け衛食第7号「飲食物に添加する石灰類の取扱いについて」に示された「栄養上、製造加工調理上、経済上その他の理由によって食品の中に石灰類を混入し、或いは食品の添加物の一部又は全部を石灰類をもってするような傾向にある」状況を踏まえ、「食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。使用量は、カルシウムとして、食品の1.0%以下でなければならない。」という使用基準が設定されたと考えられるが、近年、このような状況は想定しがたいこと。

②健康栄養調査でのカルシウム摂取状況から、耐容上限量に比べて十分に小さく、健康被害が発生するおそれが低いこと

③Codex規格において、GMPの原則に従い、必要量使用することが許容されていること。

⁵ 要請者によると、我が国では、使用基準の設定されていないカルシウムを含む添加物がサプリメント、ウェハース等にカルシウムの強化剤として、1.0%（カルシウムとして）を超えて使用されているとのこと。

炭酸カルシウム

Calcium Carbonate

CaCO₃

分子量 100.09

Calcium carbonate [471-34-1]

含 量 本品を乾燥したものは、炭酸カルシウム(CaCO₃) 98.0~102.0%を含む。

性 状 本品は、白色の微細な粉末で、においが無い。

確認試験 本品 1 g に水 10ml 及び酢酸(1→4) 7ml を加えるとき、泡立って溶ける。

この液を煮沸した後、アンモニア試液で中和した液は、カルシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 塩酸不溶物 0.20%以下

本品 5.0g を量り、水 10ml を加え、かき混ぜながら徐々に塩酸 12ml を滴加し、更に水を加えて全量を 200ml とする。この液を定量分析用ろ紙(5種C)でろ過し、ろ紙上の残留物を洗液が塩化物の反応を呈さなくなるまで熱湯でよく洗った後、ろ紙と共に灰化し、その質量を量る。

(2) 遊離アルカリ 本品 3.0g を量り、新たに煮沸し冷却した水 30ml を加え、3分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 20ml を量り、フェノールフタレイン試液 2滴を加えるとき、紅色を呈しても、その色は、0.1mol/L 塩酸 0.20ml を加えるとき消える。

(3) 重金属 Pb として 20 μg/g 以下

本品 1.0g を量り、塩酸(1→4) 8ml を加えて溶かし、水を加えて約 20ml とし、振り混ぜながら、わずかに白濁を生じるまでアンモニア試液を滴加し、酢酸(1→20) 2ml 及び水を加えて 50ml とし、検液とする。比較液は、鉛標準液 2.0ml を量り、酢酸(1→20) 2ml 及び水を加えて 50ml とする。

(4) アルカリ金属及びマグネシウム 1.0%以下

本品 1.0g を量り、塩酸(1→10) 30ml を徐々に加えて溶かし、煮沸して二酸化炭素を追い出す。冷後、アンモニア試液で中和し、シュウ酸アンモニウム溶液(1→25) 60ml を加え、水浴上で 1時間加熱する。冷後、水を加えて 100ml とし、よくかき混ぜた後、ろ過し、ろ液 50ml を量り、硫酸 0.5ml を加えて蒸発乾固した後、恒量になるまで強熱し、その質量を量る。

(5) バリウム Ba として 0.030%以下

本品 1.0g を量り、塩酸(1→4) 8ml を加えて溶かし、水を加えて 20ml とし、検液とする。検液に酢酸ナトリウム 2g、酢酸(1→20) 1ml 及びクロム酸カリウム溶液(1→20) 0.5ml を加え、15分間放置するとき、その液の濁度は、次の比較液の呈する濁度より濃くない。比較液は、バリウム標準液 0.30ml に水を加えて 20ml とし、以下検液の場合と同様に操作して調製する。

(6) ヒ素 As₂O₃ として 4.0 μg/g 以下

本品 0.50g を量り、水 1ml で潤し、塩酸(1→4) 4ml を加えて溶かし、これを検液とする。装置 B を用いる。

乾燥減量 2.0%以下(200℃, 4時間)

定量法 本品を乾燥し, その約1gを精密に量り, 塩酸(1→4) 10mlに徐々に加えて溶かし, 水を加えて正確に100mlとし, 検液とする。カルシウム塩定量法中の第1法により定量する。

0.05mol/L EDTA溶液 1ml=5.004mg CaCO_3

これまでの経緯

平成28年 3月 3日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価を依頼
平成28年 3月 8日	第598回食品安全委員会(要請事項説明)
平成28年 3月30日	第1回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
平成28年 5月11日	第2回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
平成28年 6月 1日	第3回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
平成28年 7月26日	第616回食品安全委員会(報告)
平成28年 7月27日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成28年 8月25日)
平成28年 9月 6日	第621回食品安全委員会(報告)
平成28年 9月 7日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
平成28年12月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年12月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
石見 佳子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

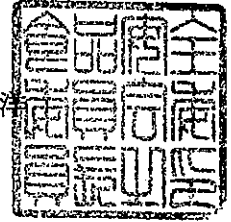
※部会長



府 食 第 5 6 4 号
平成 28 年 9 月 6 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 3 月 3 日付け厚生労働省発生食 0303 第 7 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価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

炭酸カルシウムについて、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量に関する上限値を 2,000 mg/人/日（カルシウムとして）と設定する。

添加物評価書
炭酸カルシウム

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

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

＜審議の経緯＞

2016年3月4日	厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0303第7号）、関係書類の接受
2016年3月8日	第598回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年3月30日	第1回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016年5月11日	第2回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016年5月13日	補足資料の提出依頼
2016年5月18日	補足資料の接受
2016年6月1日	第3回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016年7月26日	第616回食品安全委員会（報告）
2016年7月27日から8月25日まで	国民からの意見・情報の募集
2016年8月31日	栄養成分関連添加物ワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年9月6日	第621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＞

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

＜食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿＞

（2015年10月1日から）

頭金 正博（座長）
梅村 隆志（座長代理）
石見 佳子
伊吹 裕子
上西 一弘
宇佐見 誠
合田 幸広
柴田 克己

祖父江 友孝

高須 伸二

瀧本 秀美

松井 徹

横田 恵理子

吉田 宗弘

<専門参考人>

北條 仁 (添加物専門調査会専門委員)

要 約

栄養強化剤、製造用剤（イーストフード、ガムベース、膨張剤等）として使用される添加物「炭酸カルシウム」（CAS登録番号：471-34-1（炭酸カルシウムとして））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本委員会は、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

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

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

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

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

次に、ヒトにおける知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。

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

ら、NOAEL又はLOAELを設定するのは難しいと判断した。

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

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

以上のことから、本委員会としては、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限值として、UF 1.5 を用い、ULS¹⁾として2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。

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

¹⁾ サプリメントとしてのUL。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

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

2. 主成分の名称

和名：炭酸カルシウム

英名：Calcium Carbonate

CAS 登録番号：471-34-1（炭酸カルシウムとして）（参照 3）

3. 分子式

CaCO_3 （参照 3）

4. 分子量

100.09（参照 3）

5. 性状等

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

6. 安定性

水には難溶であるが二酸化炭素を含む水には炭酸水素カルシウムを生じて溶ける。強熱すると二酸化炭素と酸化カルシウムとに解離する。酸を作用させると二酸化炭素を放出してカルシウム塩を生じる。（参照 4）

7. 起源又は発見の経緯

(1) 添加物としての起源又は発見の経緯

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

(2) 栄養成分としての機能

添加物「炭酸カルシウム」に含まれるカルシウムについては、「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書において、「十分なカルシウム摂取量は、骨量の維持に必要である。骨量の維持によって骨折の発症予防が期待される。」「カルシウムの欠乏により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがある。」「カルシウムの摂取量と骨折との関連を検討した疫学研究は多数存在するものの、その結果は必ずしも一致していない。」とされている。（参照 6）

また、「食事による栄養摂取量の基準」（平成 27 年厚生労働省告示第 199 号。以下「日本人の食事摂取基準（2015）」）において、表 1 のとおり、推定平均必要量等が算出されている。（参照 7）

表 1 カルシウムの食事摂取基準（mg/日）

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

8. 我が国及び諸外国における使用状況等

(1) 我が国における使用状況

① 添加物「炭酸カルシウム」

我が国において、「炭酸カルシウム」は添加物として指定されている。(参照 8) また、使用基準が設定されており、使用量については、「カルシウムとして、チューインガムにあつては 10%以下、その他の食品にあつては 1.0%以下でなければならない」と規定されている。(参照 9)

② カルシウムに関する食品表示基準

食品表示基準(平成 27 年内閣府令第 10 号)においては、栄養機能食品におけるカルシウムの一日当たりの摂取目安量の上限値として 600 mg が設定されている。また、カルシウムの機能として「カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。」、摂取する上での注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。」と表示することとされている。(参照 1 0)

③ カルシウムに関する特定保健用食品の表示

「特定保健用食品の表示許可等について」(平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号(平成 27 年 12 月 24 日消食表第 646 号により一部改正))においては、カルシウムに係る特定保健用食品における疾病リスク低減表示について、一日摂取目安量の下限値として 300 mg、一日摂取目安量の上限値として 700 mg、特定の保健の用途に係る表示として、「この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は、若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。」、摂取をする上の注意事項として「一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、カルシウムを過剰に摂取しても骨粗鬆症になるリスクがなくなるわけではありません。」と記載することとされている。(参照 1 1)

(2) 諸外国における使用状況

① コーデックス委員会

炭酸カルシウムは、後述(p11)のとおり、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA²⁾)において「ADI を限定しない」と評価されていることから、GSFA(食品添加物に関するコーデックス一般規格)の表 3 に pH 調整剤、固結防止剤、安定剤等として掲載されており、表 3 の付表に掲載された食品分類を除き、適正製造規範(GMP)での使用が認められている。表 3 の付表に掲載された食品のうち、「乾燥ホエイ及びホエイチーズを除くホエイ製品」(食品分類 01.8.2)に対し 10,000 mg/kg、「食塩」(食品分類 12.1.1)等について GMP での使用が認められている。(参照 1 2)

² 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

② 米国における使用状況

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

③ EU における使用状況

欧州連合（EU）では、炭酸カルシウムは添加物としての使用が認められており、「ココアとチョコレート製品（食品分類 05.1）」について、70,000 mg/L（又は mg/kg）という最大濃度が定められているが、それ以外の一般食品には必要量使用することができる。（参照 15）また、炭酸カルシウムは、補助食品（Food supplement）に使用されるカルシウムの供給源として、使用が認められている。（参照 16）

9. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 添加物としての評価

① 我が国における評価

食品安全委員会においては、添加物「炭酸カルシウム」の評価はなされていない。添加物「炭酸カルシウム」の構成成分であるカルシウムについては、2013年に、食品安全委員会は、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、以下のように食品健康影響評価を取りまとめている。（参照 17）

(引用開始)

酢酸カルシウム及び酸化カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかつた。しかしながら、酢酸カルシウムは、添加物としての使用時においては酢酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられ、また、酸化カルシウムは、水中では水と反応して水酸化カルシウムとなり、空気中では炭酸ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、いずれの場合も胃液と反応して容易にカルシウムイオンになると考えられることから、本委員会としては、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、酢酸及びカルシウム塩を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に評価を行うことは可能であると判断した。

酢酸及びカルシウムの体内動態に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の安全性に懸念を生じさせるようなものはなかつた。

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いため、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³⁾と定められており、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

(引用終了)

② JECFA における評価

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

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

③ 米国における評価

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

④ 欧州における評価

³⁾ 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) による。

1990年、欧州食品科学委員会（SCF）は、添加物「炭酸カルシウム」を含むイオン化する塩類である添加物について、一部の塩類を除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づく評価を行っている。カルシウムイオン及び炭酸イオンについては、それぞれ、グループADIを「not specified」としている。（参照20）

2011年、欧州食品安全機関（EFSA）は、添加物「炭酸カルシウム」について再評価を行い、炭酸カルシウムを含む炭酸塩類のグループに対してグループADIを「not specified」としたSCFと同意見であると結論付けている。（参照21）

（2）栄養成分としての評価

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

表2 各機関におけるカルシウムのUL等

機関	UL (mg/人/日)
厚生労働省（日本人の食事摂取基準（2015））（総摂取量として）	2,500
IOM/FNB（総摂取量として）	年齢により異なる（成人で2,000～2,500） ⁽⁴⁾
EFSA（総摂取量として）	2,500
EVM GL	1,500 (GL) ⁽⁵⁾

① 厚生労働省における評価

2014年3月に厚生労働省において取りまとめられた「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書では、カルシウムの耐容上限量（UL）について、ミルクアルカリ症候群⁽⁶⁾の症例報告では、3,000 mg/日以上での摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を3,000 mg/日、不確実性因子を1.2として、ULを2,500 mg/日としている。なお、17歳以下については、十分な研究報告がないためULを定めていない。（参照6）

② IOM/FNBにおける評価

1997年、米国医学研究所（IOM）は、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告を検討し、用量相関性のあるデータが得られているミルク

⁴ 19歳以上。妊婦・授乳婦を除く。

⁵ ULの設定が困難な場合に設定されることがある指標。安全性の評価に、ULと同様に用いられることがある。

⁶ ミルクアルカリ症候群は、「南山堂 医学大辞典」によれば、「大量の牛乳と炭酸カルシウムを含む制酸薬を主として消化性潰瘍の治療の目的で投与した症例に発症する。高カルシウム血症、高リン血症、アルカローシス、異所性石灰化及び腎不全などを主徴とした病態」とされている。カルシウムアルカリ症候群と記載される場合もある。

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

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

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

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

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

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

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

2014 年、CRN は、カルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、後述 (p14) の UK EVM が設定したカルシウムサプリメントのガイダンスレベル 1,500 mg/人/日に同意し、ULS⁽¹⁾ を 1,500 mg/人/日としている。(参照 2 4)

④ SCF における評価

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

2012 年、EFSA は、2003 年に SCF が設定した UL の再評価を行い、UL を変更する必要がある新たな知見は認められず、変更しないものとしている。(参照 2 6)

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

2003 年、UK EVM は、カルシウムサプリメントを用いた消化器疾患の臨床研究データに基づき、LOAEL を 1,600 mg/人/日と評価しており、カルシウムサプリメントのガイダンスレベル (GL) を 1,500 mg/人/日としている。(参照 2 7)

10. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要

添加物「炭酸カルシウム」は、我が国で指定されている添加物である。

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

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

表 3 添加物「炭酸カルシウム」の使用基準改正

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

II. 安全性に係る知見の概要

1. 6. 安定性 (p7) の知見を踏まえれば、炭酸カルシウムは、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

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

1. 体内動態

(1) カルシウムについて

① ホメオスタシス

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

人体には約 1 kg（体重の 1～2%）のカルシウムがある。このうち 99%は骨にあり、リン酸と共にヒドロキシアパタイト（リン酸カルシウム）結晶を形成している。

カルシウムは栄養素として生物学的に必須であり、生体内において許容濃度範囲に維持する恒常性維持機構（ホメオスタシス）が働いている。（参照 17）

b. カルシウムのホメオスタシス（IOM (2011)）

血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲（2.12～2.62 mM）に維持するため、主に副甲状腺ホルモン（PTH）とカルシトリアールが厳密な調節を行っている。この範囲からわずかでも低下すると、副甲状腺で発現している

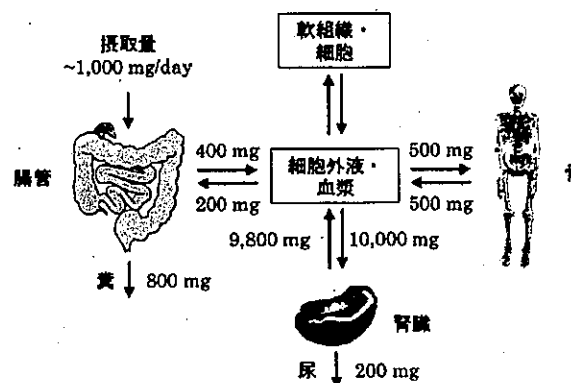
カルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が増加する。PTH は腎臓に作用し、 1α -水酸化酵素 (CYP27B1) を活性化してカルシジオール⁷⁾ からカルシトリオールへの変換を促すとともに、骨に作用し骨吸収を増加させる。カルシトリオールは腸管、骨、腎臓で発現しているその受容体の活性化を介して、血清中カルシウム濃度を上昇させる。一方、血清中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺のカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が低下する。また、甲状腺の C 細胞からのカルシトニン (CT) 分泌が増加し、骨吸収を抑制することも、血清中カルシウム濃度の低下に貢献する。腎臓でのカルシトリオー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

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

c. カルシウムのホメオスタシス (Blaine ら (2015))

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

図 1 成人におけるカルシウム出納



⁷⁾ 原著では、「 25OHD 」と記載されている。

② 吸収

a. 吸収（ヒト）（Díaz de Barboza ら（2015））

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

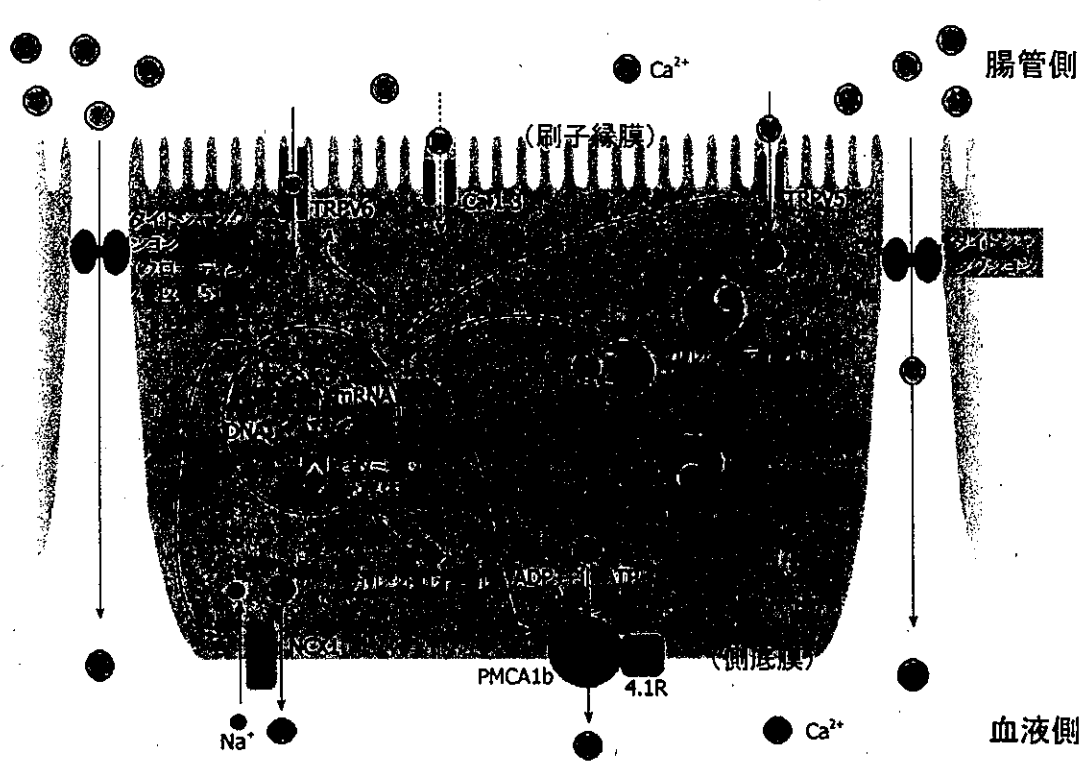
Ca²⁺の吸収には、細胞内を通過する経路と細胞間隙を通過する経路がある。

細胞内を通過する経路は3段階から構成されている。腸管上皮細胞の刷子縁膜では、Ca²⁺チャネルである TRPV6、TRPV5 及び Cav1.3 が発現しており、これらによって管腔から細胞内に Ca²⁺が流入する。細胞内では、Ca²⁺と高い親和性を有するカルビンディン-D9k によって刷子縁膜から側底膜へ輸送される。側底膜では主に Ca²⁺ ATP アーゼである PMCA1b により、また一部は Na⁺・Ca²⁺交換輸送体である NCX1 により Ca²⁺が血液側に汲み出される。カルシトリオールはビタミンD受容体と結合し、TRPV6、TRPV5、カルビンディン-D9k、PMCA1b 及び NCX1 の発現を増強することにより細胞内を通過する Ca²⁺吸収を増加させる。

細胞間隙を通過する経路では、電気化学的勾配に従って受動的に Ca²⁺が輸送されており、クロードイン 2、12、15 などのタイトジャンクションタンパク質がこの輸送に寄与している。カルシトリオールは、クロードイン 2、12、15 の発現を増強し、細胞間隙を通過する Ca²⁺輸送を増加させる。（図 2、Díaz de Barboza ら（2015）から改図）

PTH、甲状腺ホルモン、エストロジェン、プロラクチン、成長ホルモン、グルココルチコイド及び FGF23 も、直接的又は間接的（腎臓におけるカルシトリオールの産生調節）に Ca²⁺吸収を制御している。（参照 30）

図 2 腸管におけるカルシウム吸収機構の概略



b. 吸収 (ヒト) (Blaine ら (2015) (再掲))

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

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

カルシウムは濃度依存的に微絨毛の頂端膜で発現しているカルシウムチャンネルを介して腸管上皮細胞内に流入する。通常、消化管内腔のカルシウム濃度は細胞内カルシウム濃度より著しく高いため大きな濃度勾配が生じており、このカルシウムの受動的輸送を引き起こす。細胞内に流入したカルシウムはカルモジュリン・アクチン・ミオシン複合体 I と可逆的に結合し、一部は小胞に取り込まれた形態で側底膜付近に輸送される。カルシトリオールは腸管上皮細胞においてカルビンディン発現を増加させることにより作用する。カルビンディンがカルシウムと複合体を形成することにより、カルモジュリン複合体からカルシウムは遊離し、その結果、微絨毛からカルシウムが離れていく。この微絨毛からのカルシウムの離脱により、細胞内への流入が促進される。カルビンディン複合体から解離したカルシウムイオンは、 $\text{Na}^+ \cdot \text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体により能動的に血液側に汲み出される。(参照 29)

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

幼児を除くヒトにおいて、全カルシウム吸収量の最大 8～23%が受動拡散により吸収される。（参照 17、25）

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

食事から摂取されたカルシウムの吸収率は、溶解性、化学形態、食品中のその他の因子の影響を受けて摂取量の 10～40%の範囲で変化する。

吸収されなかったカルシウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シユウ酸と複合体を形成して糞中に排泄される。（参照 17、25）

- e. 吸収（ヒト）（FAO/WHO（2004））

カルシウムの真の吸収率は、その摂取量の増加に伴い低下し、極めて摂取量が少ない場合は 70%程度であるが、摂取量が多いと約 35%に低下する。見かけの吸収率⁸は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が増加するにつれ増加し、摂取量が 400 mg/人/日程度で最大の約 35%となり、それ以上では、摂取量の増加に従って低下する。

また、カルシウムは、摂取量が少ない場合には主に能動輸送により吸収され、摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まる。（参照 31）

- f. 吸収（ヒト）（「日本人の食事摂取基準(2015)」策定検討会報告書）

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

③ 分布

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

遊離のカルシウムイオンは細胞質に約 0.1 μM 、細胞外液に約 1 mM 存在する。細胞膜のカルシウムポンプにより、細胞質と細胞外液とでカルシウムの濃度差は約 10,000 倍に保たれ、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に厳密に制御されている。この細胞外液カルシウム濃度の制御には、骨、腎臓、腸管に作用する三つのホルモン（PTH、カルシトリオール及び CT）が関わっている。また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウ

⁸ 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 糞中排泄量) / 摂取量) × 100

ム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような生理活性物質の放出、筋収縮、細胞の分化等が起こる。(参照 2 5)

b. 分布 (ヒト) (SCF (2003))

血液中には、三つの異なる形でカルシウムが存在している。遊離型カルシウムイオンとして約 45%、タンパク結合型として約 45%、陰イオン(クエン酸、リン酸、炭酸等)との複合体として約 10%存在する。(参照 2 5)

c. 分布 (ヒト) (FAO/WHO (2004))

Extracellular fluid (ECF: 細胞外液) に、カルシウムイオンとして約 4.8 mg/100 mL (1.2 mM)、カルシウム複合体として約 1.6 mg/100 mL (0.4 mM)、また、血漿中でタンパク質結合型として約 3.2 mg/100 mL (0.8 mM) 存在する。(参照 3 1)

d. ヒトにおける試験 (上西ら (2003))

健康な日本人女性 20 例 (22~43 歳、そのうち 10 例が妊婦・授乳婦) について、妊娠約 28~36 週、出産後約 4~12 週に 7 日間の出納試験⁹⁾が実施されている。

その結果、成人女性 (非妊婦) の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/人/日であり、糞中に 530 mg/人/日、尿中に 105 mg/人/日のカルシウムを排泄し、見かけの吸収率は 23 %であった。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は 42 %であった。

上西らは、妊娠期にはカルシウム吸収率が高まるとしている。(参照 3 2)

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

中国人女子 92 例 (試験開始時 9.5~10.5 歳) について、試験開始時及び 1~5 年後のある 3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法) で全身の骨塩量を測定する試験が実施されている。

その結果、カルシウムの摂取量は 444.1 mg/人/日、蓄積量¹⁰⁾は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積率は 40.9 %であった¹¹⁾。(参照 6、1 7)

⁹⁾ 摂取された食事を陰膳方式で全量採取し、同時に尿及び糞をすべて回収し、食事、尿、糞中のカルシウム量を原子吸光法で測定してカルシウム出納を算出する。

¹⁰⁾ 蓄積量 = 摂取カルシウム量 - (糞便中排泄量 + 尿中排泄量)

¹¹⁾ 「日本人の食事摂取基準 (2015)」策定検討会報告書によれば、この報告のカルシウム摂取量 (444 mg/人/日) は、同年齢の日本人女子よりも約 200 mg/人/日少ないことが指摘されている。また日本人、とくに小児を対象とした研究は行われていないとされている。

④ 排泄

a. ヒトにおける試験 (Charles ら (1983))

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

その結果、経皮的損失量は 60 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であった。カルシウムの経皮的損失量は、血清カルシウム濃度の上昇に伴って増える。(参照 33)

b. ヒトにおける試験 (Charles ら (1991))

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

その結果、健康人におけるカルシウムの経皮的損失量は $36\sim 96 \text{ mg/人/日}$ であった。なお、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の 50% 程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。また、カルシウムの経皮的損失量は、多汗により増加するとしている。(参照 34)

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

健康な日本人男性 349 例と日本人女性 406 例 (20~79 歳) について、たんぱく質摂取量とカルシウム尿中排泄量に関する横断的研究が実施されている。

その結果、性別、体重、尿中ナトリウム排泄量、カルシウム摂取量の交絡因子にかかわらず、 1 g の動物性たんぱく質がエネルギーに代謝されるのに伴い、 $1\sim 2 \text{ mg}$ のカルシウム尿中排泄量の増加が認められ、 100 mg のナトリウム摂取量の増加に伴い、 $0.5\sim 1 \text{ mg}$ のカルシウム尿中排泄量の増加が認められた。(参照 17)

d. 排泄 (ヒト、モルモット等) (Guéguen & Pointillart (2000))

ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しない。(参照 35)

e. 排泄 (ヒト) (SCF (2003))

成人では、 $8\sim 10 \text{ g/人/日}$ のカルシウムが糸球体でろ過される。通常、その 98% が尿細管から再吸収されるが、その内訳は、遠位尿細管における能動輸送によるものが 20% で、残りは主として近位尿細管における受動拡散による。

カルシウムの尿中排泄量は、幼児で 40 mg/人/日、思春期前の小児で 80 mg/人/日、成人で 150~200 mg/人/日とされている。また、カルシウムは腸管内にも分泌され、その 85%が食事性カルシウムと同じ吸収効率で再吸収される。また健常人では腸管内に分泌されたカルシウムのうち 80~224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄される。(参照 25)

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

ヘンレ上行脚では管腔内電位が正であることから、糸球体でろ過されたカルシウムの 20%程度が受動輸送で再吸収されると考えられる。(参照 36、37)

g. 排泄(ヒト)(Blaineら(2015)(再掲))

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

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

遠位尿細管では、細胞内を通過する経路でカルシウムが再吸収されている。この経路は三つの段階から構成されており、電気化学的勾配に逆らった能動輸送となっている。頂端膜ではカルシウムチャネルである TRPV5 によりカルシウムが細胞内に流入する。TRPV5 により細胞質に流入したカルシウムはカルビンディン-D28k と結合し、側底膜に輸送される。側底膜では主に Ca^{2+} ATPアーゼである PMCA1b とナトリウム・カルシウム交換輸送体である NCX1 によりカルシウムイオンは血液側に能動的に汲み出される。(参照 29)

(2) 炭酸カルシウム

① 吸収

a. ヒト経口投与試験 (Heaney ら (1999))

健康な成人男女 37 例に、 $[^{45}\text{Ca}]$ 炭酸カルシウム (女性 17 例にカルシウムとして 300 mg、男女各 10 例に 1,000 mg) (炭酸カルシウムの形態不明) を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 34.2%、1,000 mg 投与群で 30.1%であった。(参照 38)

(3) その他のカルシウム塩

① 吸収

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

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

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

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

その結果、48 時間後にその約 82%が糞中に、約 0.1%が尿中に排泄され、約 18%が体内に保持されたとしている。(参照 17)

b. ヒト経口投与試験 (再掲) (Heaney ら (1999))

健康な成人男女 37 例に、 $[^{45}\text{Ca}]$ クエン酸カルシウム (女性 17 例にカルシウムとして 300 mg、男女各 10 例に 1,000 mg) を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 37.9%、1,000 mg 投与群で 26.8%であった。また、1,000 mg を経口摂取させた場合、クエン酸塩としてのカルシウムの吸収率は炭酸塩としてのカルシウムの吸収率より低かったが、その差はわずかであった。(参照 38)

(4) 体内動態のまとめ

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

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

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

規格基準改正要請者から、炭酸カルシウムの遺伝毒性についての報告は提出されていない。その他のカルシウム塩の試験成績は、表4のとおりである。

表4 その他のカルシウム塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA損傷	コメット試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	水酸化カルシウム	最高用量 80µg/mL	陰性	Ribeiroら(2004)(参照39)
		ヒト線維芽細胞			陰性	
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、 TA1538)	酸化カルシウム	0.00125% (w/v) (プレート法)	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(Litton Bionetics, Inc. (1975))(参照17)
				0.000625及び 0.00125% (w/v) (懸濁法)		
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	塩化カルシウム	最高用量5.0 mg/plate	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA102)	水酸化カルシウム	最高用量10 mg/plate	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(石館ら(1985, 1991))(参照17)	
	体細胞組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	酸化カルシウム	0.0375及び 0.075% (w/v)	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)で引用(Litton Bionetics, Inc. (1975))(参照17)
染色体	染色	ほ乳類培養細胞	塩化カル	最高用量4.0	擬陽性(4.0)	石館ら(1980, 1984),

異常	体異常試験 (<i>in vitro</i>)	(チャイニーズ・ハムスター肺細胞由来、CHL/IU)	シウム	mg/mL	mg/mL) 代謝活性化系非存在下の24時間連続処理	祖父尼ら (1998) (参照40、41、42)
					陰性 (4.0 mg/mL) 代謝活性化系非存在下の48時間連続処理	
			水酸化カルシウム	最高用量 0.25 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の非存在下)	(祖父尼ら (1998) (参照42))

塩化カルシウムの *in vitro* 染色体異常試験において最高用量で擬陽性が認められたが、食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、限界用量の10 mM⁽¹²⁾を超える用量においてのみであり、生体にとって特段問題となる染色体異常誘発性の証拠は得られていないとしている。

本委員会としては、擬陽性となった試験と同様の条件での48時間の処理では陰性であったこと、その他の試験結果では遺伝毒性を有することを示す証拠が得られていないことから、添加物「炭酸カルシウム」には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

(2) 急性毒性

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表5のとおりである。

¹² 化学物質の試験に関する OECD ガイドライン TG473 (*in vitro* 哺乳類細胞染色体異常試験)において、沈殿も処理濃度を規定する細胞毒性も認められない場合、最高試験濃度は10 mM、2 mg/mL又は2 µL/mLのうち、最も低い濃度とするとされている。

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

動物種 (性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (カルシウムとして)	参照
マウス (雌雄)	生石灰 (酸化カルシウム)	雄: 4,226 (3,014) 雌: 4,052 (2,890)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (川原 (1992)) 参照 17)
マウス (雌雄)	塩化カルシウム	雄: 2,045 (556) 雌: 1,940 (528)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (赤塚ら (1977)) (参照 17)
ラット (不明)	炭酸カルシウム	6,450 (2,577)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Health Council of the Netherlands (2003)) (参照 17)
ラット (雌)	炭酸カルシウム	2,000 以上	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (EFSA (2011)) (参照 17、21)
ラット (不明)	酢酸カルシウム	4,280	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Smyth ら (1969)) (参照 17)
ラット (雌雄)	生石灰 (酸化カルシウム)	雄: 5,000 (3,566) 雌: 5,916 (4,220)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (川原 (1992)) (参照 17)
ラット (不明)	水酸化カルシウム	7,340 (3,962)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (Smyth ら (1969), FASEB (1975) で引用) (参照 17)
ラット (雌雄)	塩化カルシウム	雄: 3,798 (1,033) 雌: 4,179 (1,137)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (赤塚ら (1977)) (参照 17)
ラット (不明)	グルコン酸カルシウム	10,000 (930)	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) で引用 (SCF (2003) で引用 (Sarabia ら (1999)) (参照 17)

(3) 反復投与毒性

① 炭酸カルシウム

a. マウス 12 週間経口投与試験 (Penman ら (2000))

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

表 6 用量設定 (カルシウムとして)

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

その結果、投与に関連した変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験は適切な対照群が設定されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照17、43)

本委員会としては、一用量のみの試験であり、詳細が確認できないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。

- b. ラット14日間経口投与試験(EFSA(2011)で引用(Puerro Vicenteら(1993)))
SDラット(雄、各群10匹)に、炭酸カルシウムを表7のような投与群を設定して、14日間混餌投与する試験が実施されている。

表7 用量設定

用量設定(カルシウムとして)	0.71(対照群)、4、8%
mg/kg体重/日に換算(炭酸カルシウムとして)	約900 ⁽¹³⁾ 、5,000、10,000 mg/kg体重/日
mg/kg体重/日に換算(カルシウムとして)	約360、2,000、4,000 mg/kg体重/日 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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

Puerro Vicenteらは、4%投与群以上で認められた体重増加抑制について、摂餌量の低下によるものとしている。また、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の投与期間が短いことからNOAELを得ることはできないと判断している。(参照17、21)

¹³ 4、8%投与群の5,000、10,000 mg/kg体重/日への換算を基に、0.71%から換算

¹⁴ JECFAで用いられている換算値(IPCS: EHC240)を用いて摂取量を推定。

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

本委員会としては、本試験では被験物質投与に関連した他の変化は認められなかったとされているが、EFSA (2011) の記載からではその詳細が不明であり、本試験の投与期間が短いことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. ラット 4 週間経口投与試験 (Takasugi ら (2005))

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

表 8 用量設定 (カルシウムとして)

①炭酸カルシウム	用量設定	0.5 (対照群)、2.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250、1,250 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁵⁾
②クエン酸カルシウム	用量設定	2.5%
	mg/kg 体重/日に換算	1,250 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁵⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) において、本試験が一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 17、21、44)

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

d. ラット 91 日間経口投与試験 (EFSA (2007))

SD ラット (雌雄、各群 20 匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸リンゴ酸カルシウムを表 9 のような投与群を設定して、91 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定 (カルシウムとして)

① 炭酸カルシウム	用量設定	0.5%
-----------	------	------

¹⁵ 換算は EFSA (2011) による。

	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/kg 体重/日以下
② 炭酸カルシウム＋クエン酸＋リンゴ酸	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/kg 体重/日以下
③ クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	0.5%
	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/kg 体重/日以下
④ 炭酸カルシウム＋クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下
⑤ 炭酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

その結果、以下の所見が認められた。

- ・④群の雌雄及び⑤群の雌で摂餌量の増加
- ・②群の雌で大腿骨のリン含有量の増加
- ・全群の雌雄で腎臓の石灰化。なお、雄において、①、②、③群と比較して④、⑤群の重症度が高く、また、同一群間で比較すると雄と比べて雌の重症度が高かった。

EFSA は、④群の雌雄及び⑤群の雌で増加が認められた摂餌量について、体重増加が認められていないことから、摂餌効率の違いによるものとしている。

EFSA は、腎臓に認められた石灰化について、ラットは食餌によりカルシウムとリンのホメオスタシスが影響を受け、腎尿細管上皮の鉱質化を起こしやすい種であることが知られていることから、ヒトの安全性評価に外挿することは適切でないとしている。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、腎臓の石灰化の詳細について、原著による確認ができないことから NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 17、45)

本委員会としては、EFSA (2007) においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないため試験結果の信頼性が乏しいこと及び一用量の試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

e. ラット 31 週間経口投与試験 (Bogden ら (1991))

離乳した Wistar ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 10 のような投与群を設定して、31 週間混餌投与し、同時に鉛 (0、1.0、100 mg/L) を飲水投与する試験が実施されている。

表 10 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.2、4%
mg/kg 体重/日に換算	200、4,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) において、本試験における死亡、腎結石及び尿細管結石、血圧上昇に係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価している。ただし、本試験は用量設定の公比が 20 倍離れていることから、カルシウム塩全体の NOAEL の判断には用いないこととしている。(参照 17、46)

本委員会としては、適切な対照群が設定されていないことから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

f. ラット 1 年間経口投与試験 (Bogden ら (1992))

離乳した SD ラット (雄、各群 8 匹) に、炭酸カルシウムを表 11 のような投与群を設定して、1 年間混餌投与し、同時に鉛 (0、50、100 mg/L) を飲水投与する試験が実施されている。

表 11 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.1 (低)、0.5 (通常)、2.5% (高)
mg/kg 体重/日に換算	100、500、2,500 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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

¹⁶ 鉛の量が異なる群間での有意差検定の結果は示されていない。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、2.5%投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験のNOAELを本試験の最高用量である2,500 mg/kg 体重/日と判断している。(参照17、47)

本委員会としては、一用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。なお、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は臓器重量や組織学的な変化を伴うものであるかの記述はなく、その他に一般的な毒性試験で検査される項目に関する記載も見られないことから、毒性学的な意義に関して判断できないと考えた。

g. イヌ 91日間経口投与試験 (EFSA (2007))

ビーグル犬 (雌雄、各群4匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸リンゴ酸カルシウムを表12のような投与群を設定して、91日間混餌投与する試験が実施されている。

表12 用量設定 (カルシウムとして)

① 炭酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/kg 体重/日以下
② 炭酸カルシウム+クエン酸+リンゴ酸	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/kg 体重/日以下
③ クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	1.0%
	mg/kg 体重/日に換算	250 mg/kg 体重/日以下
④ 炭酸カルシウム+クエン酸リンゴ酸カルシウム	用量設定	2.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下
⑤ 炭酸カルシウム	用量設定	2.0%
	mg/kg 体重/日に換算	500 mg/kg 体重/日以下

その結果、投与に関連した影響は確認されなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験のNOAELを本試験の最高用量である500 mg/kg 体重/日と判断している。(参照17、45)

本委員会としては、EFSA (2007) においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性

が担保されていないため試験結果の信頼性が乏しいこと及び一用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

② その他のカルシウム塩

a. ラット 1年間経口投与試験 (Pamukcu ら (1977))

ラット (性別不明:各群 20 匹) に、塩化カルシウムを表 13 のような投与群を設定して、12 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 13 用量設定⁽¹⁷⁾

用量設定	0 (対照群)、2%
mg/kg 体重/日に換算	0、2,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾
mg/kg 体重/日に換算 (カルシウムとして)	0、721 mg/kg 体重/日

その結果、生存率、体重、摂餌量、病理組織学的検査 (脳、心臓、肝臓、脾臓、尿路、消化管)、発がん性 (消化管、膀胱) において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) において、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照 17、48)

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

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

Hampshire-Yorkshire 交雑種ブタ (雌雄、各群 4 匹) に、第二リン酸カルシウムと石灰石を表 14 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 14 用量設定

群	カルシウム用量 (カルシウムとして) (% (mg/kg 体重/日))	リン用量 (% (mg/kg 体重/日))
①	0.3 (120)	0.3 (120)
②	0.6 (240)	0.3 (120)
③	0.9 (360)	0.3 (120)
④	0.6 (240)	0.6 (240)

¹⁷ 基礎飼料へ添加した量。基礎飼料中のカルシウム濃度は不明。

⑤	1.2 (480)	0.6 (240)
⑥	1.8 (720)	0.6 (240)
⑦	0.9 (360)	0.9 (360)
⑧	1.8 (720)	0.9 (360)
⑨	2.7 (1,080)	0.9 (360)

その結果、以下の所見が認められた。

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

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験は死亡以外の所見について報告されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断している。（参照17）

本委員会としても、本試験は死亡以外の所見について報告されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。

c. イヌ2週間経口投与試験（Zawadaら（1986））

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

表15 用量設定⁽¹⁷⁾

用量設定	0（対照群）、100 mg/kg
mg/kg 体重/日に換算（カルシウムとして）	0、8.9 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁸⁾

その結果、以下の所見が認められた。

- ・重度な高カルシウム血症、低マグネシウム血症、多尿症、カルシウム、ナトリウム及びマグネシウムの分画排泄率の増加、収縮期血圧の低下、心拍出量の低下、腎血管抵抗の増大、全末梢動脈抵抗の増大

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」

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

(2013)において、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照17、49)

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

③ 反復投与毒性のまとめ

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結果では、被験物質の投与に起因した変化として、腎臓におけるカルシウム沈着や、種々の臓器における鉄などのミネラルの減少が認められたが、その詳細を確認できる限りにおいては、いずれも毒性学的に有意な所見とは考えられなかったとして、カルシウム塩のNOAELを、Bogdenら(1992)の報告による「(3)①f. ラット1年間経口投与試験」の成績における最高用量である2,500 mg/kg体重/日(カルシウムとして)と判断している。(参照17)

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

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

(4) 発がん性

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの発がん性について記述した報告は見いだせず、国際機関等(欧州化学品局(ECB)、米国環境保護庁(EPA)、米国国家毒性プログラム(NTP))による発がん性評価も行われていない。

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

① 参考資料

a. ラット二段階発がん性試験 (Cohen ら (1991))

F344 ラット(雄、各群 40 匹)に、イニシエーション処理として 0.2% N-[4-(5-ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド(FANFT)を 6 週間混餌投与後、炭酸カルシウム及びサッカリンナトリウムを表 16 のような投与群を設定して、プロモーションの段階で 72 週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施されている。

表 16 用量設定

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

その結果、炭酸カルシウム投与群で被験物質の投与に関連する影響は認められなかった。(参照 50)

b. ハムスター 81 週間頬袋塗布発がん性試験 (Dunham ら (1966))

Syrian ハムスター (各群 5~6 匹、対照群 4~14 匹)に、水酸化カルシウムを表 17 のような投与群を設定して、右頬袋の壁と基底部に連続 5 日間/週、平均 81 週間投与する実験が実施されている。

表 17 用量設定

群	動物数	投与物質
①	6	水酸化カルシウム (250 mg/日)
②	5	水酸化カルシウム (250 mg/日) + ガンビール (250 mg/日)
③	6	水酸化カルシウム (250 mg/日) + かぎタバコ (250 mg/日)
④	6	午前中に水酸化カルシウム塗布 (250 mg/日)、午後にかぎタバコ (250 mg/日)
⑤	6	午前中に水酸化カルシウム塗布 (250 mg/日)、午後にごんスターチ塗布 (250 mg/日)
⑥ (対照群)	14	ガンビール (250 mg/日)

⑦ (対照群)	7	かぎタバコ (250 mg/日)
⑧ (対照群)	4	コーンスターチ (250 mg/日)

その結果、以下の所見が認められた。

- ・一般状態について、水酸化カルシウム投与群①～⑤全 29 匹のうち 26 匹で頬袋にカルシウム沈着、炎症性細胞や巨細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖
- ・これらの 26 匹のうち 3 匹に炎症や過形成が認められ、上皮の異型に進行

Dunham らは、この変化は前がん病変とは考えないとしている。(参照 5 1)

(5) 生殖発生毒性

① 炭酸カルシウム

a. マウス生殖発生毒性試験 (Liebgott & Srebrolow (1989))

CD-1 マウス (雌、各群 13 匹) を 1.2% のカルシウム含有飼料で飼育し、炭酸カルシウム及び乳酸カルシウムを表 18 のような投与群を設定し、少なくとも妊娠 10 日前から前者を混餌投与し、後者を飲水投与して交配する試験が実施されている。

表 18 用量設定

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

その結果、以下の所見が認められた。

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

なお、母動物の体重、交尾率、吸収胚数、胎児数及び胎児死亡率に被験物質の投与による影響は認められなかった。胎児の肉眼的異常は確認されなかった。前肢趾節骨、中手骨には被験物質の投与の影響は認められなかった。頭頂間骨及び上後頭骨には被験物質投与による影響は認められなかった。

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。(参照 1 7、5 2)

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

b. マウス生殖毒性試験 (Richards & Greig (1952))

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

表 19 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.34、0.54、0.73、1.11%
mg/kg 体重/日に換算	510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断している。(参照 17、53)

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

c. ラット生殖発生毒性試験 (Shackelford ら (1993))

SD ラット (雌、各群 69 匹) に、炭酸カルシウムを表 20 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、そのうち各群 15 匹を無作為に選別してと殺し、それ以外について雌雄 2 対 1 の交配を行い (交配期間は不明)、妊娠ラット (雌、各群 44~48 匹) に、同様に 20 日間混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 20 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.50 (対照)、0.75、1.00、1.25%
mg/kg 体重/日に換算	250、375、500、625 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁹⁾

¹⁹ ラットの通常食 (250 mg/kg 体重/日) の 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍量の影響を考察できるようにデザインされている。

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物（一般毒性）>

- ・妊娠ラット及び非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、6 週間の平均摂餌量の増加
- ・妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日及び 500 mg/kg 体重/日投与群並びに非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、脱毛の増加（625 mg/kg 体重/日投与群では有意な増加が認められなかった）

なお、体重について、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

<親動物及び胎児（生殖発生毒性）>

- ・ 625 mg/kg 体重/日投与群において、着床率の増加

なお、黄体数、着床率、全胚吸収母体数について被験物質の投与による影響は認められなかった。

<胎児>

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

なお、生存胎児数、胎児の性比、胚吸収率、一腹当たりの胚・胎児死亡率、生存胎児の頭臀長及び胎児体重について被験物質の投与による影響は認められなかった。胎児の外表、骨格・内臓異常の発現頻度についても被験物質の投与による影響は認められなかった。

Shackelford らは、625 mg/kg 体重/日投与群において認められた着床率の増加及び 375 及び 625 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎児生存数の増加に、用量依存性が認められないことから、被験物質投与による影響ではないとしている。

以上のことから Shackelford らは、試験に用いられた用量においては、被験物質投与による催奇形性を含めて発生毒性は認められなかったとしている。（参照 17、54）

本委員会としては、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を最高用量

である 625 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

d. ラット発生毒性試験（Shackelford ら（1994））

c. の試験と同様に、SD ラット（雌、各群 69 匹）に、炭酸カルシウムを表 21 のような投与群を設定し、交配前に 6 週間混餌投与後、各群 15 匹を無作為に選別してと殺し、それ以外について雌雄 2 対 1 の交配を行い（交配期間は不明）、妊娠ラット（雌、各群 44～48 匹）に、同様に 20 日間混餌投与し妊娠 20 日に帝王切開する試験結果の精査が実施されている。

表 21 用量設定（カルシウムとして）

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

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物（一般毒性）>

- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝絶対重量の低下⁽²⁰⁾
- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、摂餌量の増加（体重については、被験物質の投与による影響はなし）
- ・非妊娠及び妊娠ラットの肝細胞の空胞形成がしばしば認められたが、その発生頻度や程度については対照群と被験物質投与群との差は認められなかった
- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの全群において、尿細管（主に皮髄境界部の尿細管上皮や腎皮質内線条）における鉍質沈着（用量依存性はなし）
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹、625 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹において、多病巣性心筋炎変性、線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎⁽²¹⁾
- ・非妊娠ラット及び妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日以上投与群において、投与量に依存した肝臓の鉄含有量の減少
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓のマグネシウム含有量の増加及びリン含有量の用量依存的な増加
- ・非妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓のカルシウム含有量の増加及び亜鉛含有量の増加
- ・妊娠ラットの 500 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の亜鉛含有量の減少（用量依存性はなし）

²⁰ 肝臓の相対重量には有意な変化は認められなかったとされている。

²¹ 背景データとして 1 匹、妊娠ラットの対照群（250 mg/kg 体重/日投与群）の 3 匹において、多病巣性心筋炎変性、線維症及び単核球の浸潤を特徴とする心筋炎

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

なお、妊娠ラットの肝臓のカルシウム、リン、銅、マグネシウム及びマンガン含有量、腎臓のカルシウム、リン、銅及びマグネシウム含有量、非妊娠ラットの腎臓のカルシウム、リン、亜鉛、マグネシウム及びマンガン含有量、非妊娠ラット及び妊娠ラットの大腿骨のリン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかった。

<胎児>

- ・375 mg/kg 体重/日以上の投与群において、鉄含有量の減少
- ・625 mg/kg 体重/日投与群において、リン含有量及びマグネシウム含有量の減少
- ・500 mg/kg 体重/日以上の投与群において、銅含有量の用量依存的な減少

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

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性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) と判断している。(参照 17、55)

本委員会としては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)における食品安全委員会での本試験についての判断を是認し、本試験

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

e. ラット生殖発生毒性試験（Bogden ら（1995））

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

表 22 用量設定（カルシウムとして）

用量設定	0.1（低カルシウム食）、0.5（中カルシウム食）、2.5%（高カルシウム食）
g/100 g 餌に換算	0.096、0.49、2.34 g/100 g 餌
mg/kg 体重/日に換算	96、490、2,340 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物（一般毒性）>

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄含有量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン量の低下
- ・0.1%投与群（低カルシウム食）において、大腿骨のカルシウム含有量の減少

なお、体重及び飲水量に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

<胎児>

- ・2.5%投与群（高カルシウム食）において、脳の鉄含有量の減少

<児動物>

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

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されていないことから、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断してい

る。(参照17、56)

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

f. ラット生殖毒性試験 (Fairney & Weir (1970))

Wistar ラット (匹数不明) に、炭酸カルシウム及び乳酸カルシウムを表 23 のような投与群を設定し、妊娠・授乳中を通じて、前者を混餌で投与し、後者を飲水で投与する試験が実施されている。

表 23 用量設定

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

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物 (生殖毒性) >

- ・投与群において、一腹当たりの分娩児数減少 ⁽²³⁾

<児動物 (児動物に対する毒性) >

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断している。(参照17、57)

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

g. ラット発生毒性試験 (Lai ら (1984))

妊娠及び非妊娠 SD ラット (雌、各群 5~7 匹) に、炭酸カルシウムを表 24 のような投与群を設定し、22 日間混餌投与する試験が実施されている。

²² 詳細は不明。

²³ 母動物の数及び一腹あたりの分娩児数は不明である。

表 24 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.01% (カルシウム除去食)、0.6% : (標準食 ⁽²⁴⁾)、 1.0% (高カルシウム食)
mg/kg 体重/日に換算	10、600、1,000 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

その結果、以下の所見が認められた。

<親動物 (一般毒性) >

- ・1,000 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量及び体重増加率の相対的減少、
妊娠子宮重量の相対的減少 (600 mg/kg 体重/日投与群との比較)

<胎児 (発生毒性) >

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

Lai らは、食餌性カルシウムの摂取レベルは妊娠動物に影響を与えるとしている。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断している。(参照17、58)

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

h. ヒツジ発生毒性試験 (Corbellini ら (1991))

Rambouillet-Columbia 羊 (雌、各群 6 匹) に、炭酸カルシウムを表 25 のような投与群を設定し、妊娠 50 日から 133~135 日まで混餌投与する試験が実施されている。

表 25 用量設定 (カルシウムとして)

用量設定	0.59 (対照群)、1.5%
mg/kg 体重/日に換算	236、600 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁴⁾

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

その結果、以下の所見が認められた。

<母動物>

- ・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 126 日（18 週）の血漿カルシウム、ガストリン及び 24,25-ヒドロキシコレカルシフェロール濃度の増加、ヒドロキシプロリン及びカルシトリオール⁽²⁵⁾ 濃度の減少

<胎児>

- ・ 600 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 133～135 日の 24,25-ヒドロキシコレカルシフェロールの血漿濃度及び甲状腺（カルシトニン産生細胞）C 細胞の増加、軟骨形成不全

Corbellini らは、妊娠中の羊におけるカルシウムの摂取は、胎児の骨形成の異常に関与しているとしている。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）において、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、NOAEL を得ることはできないと判断している。（参照 17、59）

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

② その他のカルシウム塩

- a. マウス発生毒性試験（Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a)）
CD-1 マウス（雌、各群 17～20 匹）に、酸化カルシウムを表 26 のような投与群を設定し、妊娠 6～15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 26 用量設定

用量設定	4.4、20.4、94.8、440 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	3.1、14.6、67.8、314.5 mg/kg 体重/日

その結果、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、胎児の性比、生存数及び体重並びに胎児の形態異常の発現率について被験物質の投与に関連する影響は認められなかった。

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

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験のNOAELを最高用量である314.5 mg/kg体重/日(カルシウムとして)と判断している。(参照17、60)

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

b. ラット発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a))

Wistar ラット (雌、各群 19~20 匹) に、酸化カルシウムを表 27 のような投与群を設定し、妊娠 6~15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 27 用量設定

用量設定	6.8、31.5、146.5、680 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	4.9、22.5、104.7、486 mg/kg 体重/日

その結果、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、胎児の性比、生存数及び体重並びに胎児の形態異常の発現率について被験物質の投与に関連する影響は認めらなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験のNOAELを最高用量である486 mg/kg体重/日(カルシウムとして)と判断している。(参照17、60)

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

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

SD ラット (雌雄、各群各 10~12 匹) に、硫酸カルシウムを表 28 のような投与群を設定し、雄には 35 日間、雌には交配前 14 日間を含む 41~45 日間の強制経口投与する試験が実施されている。

表 28 用量設定

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

その結果、対照群及び投与群に着床前後の胚/胎児死亡が散見されたが、その頻度は低く、用量相関性は認められなかった。本試験では被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかった。(参照 6 1)

本委員会としては、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 232.8 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断した。

d. マウス発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b))

CD-1 マウス (雌、各群 21~23 匹) に、塩化カルシウムを表 29 のような投与群を設定し、妊娠 6~15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 29 用量設定

用量設定	1.89、8.78、40.8、189 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0.68、3.17、14.7、68.3 mg/kg 体重/日

その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断している。ただし、本試験は最高用量が低く設定されており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能していることを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と判断している。(参照 1 7、6 2)

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

²⁶ 分子量により換算した。

- e. ラット発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b))
 妊娠 Wistar ラット (雌、各群 22~25 匹) に、塩化カルシウムを表 30 のような投与群を設定し、妊娠 6~15 日に連続 10 日間強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 30 用量設定

用量設定	1.76、8.18、38.0、176 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0.64、2.95、13.7、63.6 mg/kg 体重/日

その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験の NOAEL を最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日 (カルシウムとして) と判断している。ただし、本試験は最高用量が低く設定されており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能していることを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と判断している。(参照 17、62)

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

- f. ウサギ発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b))
 Dutch-belted ウサギ (雌、各群 13~16 匹) に、塩化カルシウムを表 31 のような投与群を設定し、妊娠 6~18 日に連続 13 日間強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 31 用量設定

用量設定	1.69、7.85、35.6、169 mg/kg 体重/日
カルシウムとして	0.61、2.83、12.9、61.0 mg/kg 体重/日

その結果、親動物について、一般状態、体重及び摂餌量に被験物質の投与に

関連した変化は認められなかった。

胎児について、性比、黄体数、着床数、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重及び胎児の形態異常の発現率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、本試験のNOAELを最高用量である61.0 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断している。ただし、本試験は最高用量が低く設定されており、体内に相当量のカルシウムが含まれ、ホメオスタシスが機能していることを勘案すると、本試験成績に基づくカルシウムの発生毒性の評価は困難と判断している。(参照17、62)

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

③ 生殖発生毒性のまとめ

食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)において、入手可能なカルシウム塩を用いた生殖発生毒性試験成績のうち、NOAELの判断が可能と考えられる試験においては、いずれも被験物質投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断している。(参照17)

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

(6) ヒトにおける知見

① ミルクアルカリ症候群

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

炭酸カルシウムをサプリメントとして摂取し、食事由来のカルシウムを含めた総カルシウム摂取量が1.0~23 g/人/日(カルシウムとして)で、ミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されている。(参照17)

b. 症例報告(IOM(1997))

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

食事性カルシウムの摂取量を考慮すると、総カルシウム摂取量のLOAELは5 g/人/日であるとしている。（参照17、22）

表 32 ミルクアルカリ症候群の症例報告（単回投与量/日）^a

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

²⁷ 原著における単位「g/日」を「mg/日」に換算したものの。

範囲	1,500~16,500	2日間~23年間
----	--------------	----------

- ^a 腎疾患を有する症例は含まれていない。
- ^b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値
- ^c サプリメントのみからのカルシウム摂取量
- ^d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

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

2011年、IOMは、ミルクアルカリ症候群の症例報告について、3,000 mg/日のカルシウム摂取は、高カルシウム血症と関連があったとしている。なお、ヒドロクロチアジドを服用していた1例 (Nabhan ら (2004)) を除き、腎臓の障害と血清高クレアチニン濃度が見られたとしている。IOMは、これらのデータは健康なヒトには直接は適用できないものの、3,000 mg/日のカルシウム摂取は、病歴を有するヒトには問題となる可能性があることを示唆する有益なものであるとしている。(参照23、54~65)

また、AlMusawi ら (2012)、Kashouty ら (2011) 及び Swaminathan (2011) により症例が報告されている。(参照66~68)

これらに関する報告は次の表33のとおりである。

表33 ミルクアルカリ症候群の症例報告

参照	患者の性別 /年齢	カルシウム摂取 量 (mg/日)	摂取期 間	血清カルシ ウム濃度 (mmol/L) mg/dL	クレアチニ ン濃度 (μ mol/L) mg/dL
Javed ら (2007) (参 照63)	男性/70	不明 ^a	1年間	(3.43) 13.7	(344.8) 3.9
Nabhan ら (2004) (参 照64)	女性/61	2,400+ ビタミン D ^b	5日間	(6.43) 25.7	(397.8 ^c) 4.5
Caruso ら (2007) (参 照65)	男性/60	> 2,000 (炭酸カ ルシウムとして) ^d + ビタミンD 800 IU	報告な し	(3.08) 12.3 ^e	(530.4) 6.0
Gordon ら (2005) (参 照66)	女性(妊婦) /35	約3,000	1か月	(約4.0 ^f) 約16.0 ^c	(190.0) 2.1
Shah ら (2007) (参 照67)	女性/47	3,000 (炭酸カル シウムとして) + ビタミンD600 IU	報告な し	(4.13) >16.5	(362.4) 4.1
Kaklamanos & Perros (2007) (参 照68)	女性/76	5,500 (炭酸カル シウムとして)	2年間	(3.45) 13.8	(124.0) 1.4
Grubb ら (2009) (参 照69)	女性/51	7,200	報告な し	(5.70) 22.8	(186) 2.1
Ulett ら (2010) (参 照70)	男性/46	> 7,500 (炭酸カ ルシウムとして)	報告な し	(3.98) 15.9	(406.6) 4.6

Irtiza-Aliら (2008) (参照 7 1)	症例 1: 女性/48	症例 1: ~ 8,000	症例 1: 19年間	症例 1: (3.25 ^h) 13.0	症例 1: (737) 8.3
	症例 2: 男性/74	症例 2: 約2,200	症例 2: 数週間	症例 2: (3.31) 13.2	症例 2: (245) 2.8
	症例 3: 男性/51	症例 3: 5,440 ^g	症例 3: 報告な し	症例 3: (2.97 ^h) 11.9	症例 3: (1,013) 11.5
Jousten & Guffens (2008) (参照 7 2)	男性/66	~ 13,600 (炭酸カ ルシウムとして)	数か月	(4.15) 16.6	(459.7) 5.2
Bailey ら (2008) (参 照 7 3)	女性/40	約11,000	報告な し	(4.71) 18.8	(164) 1.9
Wakedら (2009) (参 照 7 4)	男性/81	不明 ⁱ	報告な し	(3.65) 13.8	(733.7) 8.3
AlMusawiら (2012) j (参照 7 5)	男性/70	1,250~2,500 ^k	6日間	(4.38) 17.6 ^c	(398) 4.5 ^c
Kashoutyら (2011) j (参照 7 6)	男性/57	2,000~3,000 (炭 酸カルシウムと して)	10年間	(3.74 ^e) 15.0	(362.5 ^e) 4.1
Swaminathan (2011) j (参照 7 7)	男性/50	不明 ^l	6週間	(3.5) 14.0 ^c	(425) 4.8 ^c

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

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

^c 原著より換算した。

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

^e 原著では、アルブミン補正カルシウム濃度と記載されている。

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

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

^h 原著では、補正カルシウム値と記載されている。

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

^j IOM (2011) の表には掲載されていない症例。

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

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

d. 症例報告 (Gordon ら (2005))

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

パミドロネートの投与を経て回復し、腎機能が正常化、高カルシウム血症も改善した。(参照66)

e. 症例報告 (Bailey ら (2008))

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

妊娠中は、ヒト胎盤性ラクトジェン、カルシトリオール及びプロラクチンによってカルシウム吸収が高まることにより、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとしている。(参照73)

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

ミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われており、その結果、カルシウムサプリメント 2 mg/kg 体重/日以下の摂取では健康に問題はないとする知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取でも、更に誘発因子が重なった場合には、ミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する知見が認められる。(参照17)

② 腎結石

a. サプリメント

(a) 症例対照研究 (Hall ら (2001))

米国で腎結石に罹患している閉経後女性 1,179 例について、症例対照研究を実施している。

その結果、カルシウムサプリメントの摂取量が 500 mg/日以上で、腎結石リスクの低下が認められたとしている。

Hall らは、カルシウムサプリメントの摂取量が低いことは、閉経後女性における腎結石のリスク因子となるとしている。(参照78)

b. サプリメント+ビタミンD

(a) 介入研究 (Jackson ら (2006))

閉経後女性 36,282 例 (50~79 歳) に、大腿骨頸部及びその他の部位の骨折予防のために、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg/日) 及びビ

²⁸ 4 パイントから換算した。

タミン D₃ (400 IU) 又はプラセボを 7 年間摂取させる介入研究が実施されている。

その結果、カルシウム+ビタミン D 摂取群のうち 449 例、プラセボ投与群のうち 381 例が腎結石に罹患した。

腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム+ビタミン D 投与群で 1.17 (95%信頼区間 (CI) =1.02~1.34) と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかった。

Jackson らは、閉経後女性へのカルシウムとビタミン D の摂取により、腎結石リスクの増加が認められるとしている。

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

c. サプリメント+食事

(a) コホート研究 (Curhan ら (1997))

腎結石の既往歴のない女性 91,731 例 (34~59 歳) について、12 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、調査対象者のうち 67%がカルシウムサプリメントを摂取しており、864 症例が症候性腎結石に罹患した。

可能性のある交絡因子による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量の 5 分位を用いて群間比較を行ったところ、摂取量が 488 mg/日以下の群と比較した場合、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50~0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石のリスクに負の相関が認められた。カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、摂取群で 1.20 (95%CI=1.02~1.41)、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、サプリメントからのカルシウム摂取量が 1~100 mg/日の群で 1.26 (95%CI=0.79~2.00) であった。

Curhan らは、食事性カルシウムの摂取量が増えると症候性腎結石リスクは減少するが、カルシウムサプリメントの摂取量は腎結石リスクを増大するかもしれないとしている。(参照 80)

(b) 介入研究 (Burtis ら (1994))

シュウ酸カルシウム腎結石の患者 282 例 (14~74 歳 (中央値 42 歳)、高カルシウム尿症患者 124 例を含む) に、カルシウムとナトリウムを制限した食事及びカルシウムグルコネートと牛乳 (カルシウムとして 1,000 mg/日) を、7~10 日間経口摂取させる介入研究が実施されている。

IOM は、本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で 1,685 mg/日、女性

で 866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症⁽²⁹⁾の NOAEL となると推定している。これらは腎結石患者における値であり、保守的な見積もりであるとされている。

SCF は、同じく本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で 2,243 mg/日、女性で 1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症⁽³⁰⁾発生の NOAEL となると推定している。(参照 22、25、81)

d. 食事

(a) 断面研究 (Kruse ら (1984) 及び Moore ら (1978))

小児 1,013 例 (6~17.9 歳: 女児 529 例、男児 484 例) 及び小児 273 例 (女児 130 例、男児 143 例) について、食後の尿中カルシウム/クレアチニン比率の調査が実施されている。

その結果、それぞれ 39 例 (3.8%) 及び 8 例 (2.9%) に、先天的な要因が考えられる突発性高カルシウム尿症及びカルシウムの尿中排泄の上昇が認められた。

SCF は、腎結石の最も高いリスク因子は、遺伝的異常による突発性高カルシウム尿症と考え、カルシウムの摂取によるものとは判断しないこととしている。(参照 25、82、83)

(b) コホート研究 (Curhan ら (1993))

腎結石の既往歴のない男性 45,619 例 (40~75 歳) について、4 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、505 例が腎結石に罹患した。

年齢による調整を行った腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が 1,049 mg/日以下の群と比較した場合、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43~0.73)、同じ群についてアルコール、食事性動物たん白質、カリウム、飲料水摂取の有無による調整を行った相対危険度は 0.66 (95%CI=0.49~0.90) であり、カルシウムの摂取量と腎結石のリスクにわずかな負の相関が認められた。

また、腎結石のリスクについて、動物性たん白質の摂取量とは正の相関が、カリウムや飲料水の摂取とは負の相関が認められる。(参照 84)

e. その他

(a) SCF による腎結石リスクのまとめ (SCF (2003))

²⁹ FNB は、ナトリウムの排泄が 150 mmol/日、カルシウムの尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性 250 mg/日以上をカルシウム尿症としている。

³⁰ SCF は、ナトリウムの排泄が 100 mmol/日、カルシウムの尿中排泄が男性で 300 mg/日以上、女性で 250 mg/日以上をカルシウム尿症としている。

SCF は、カルシウム摂取と腎結石のリスクとの関連に関する疫学研究及びカルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかったとしている。(参照 25)

③ 前立腺癌

a. サプリメント

(a) コホート研究 (Chan ら (2000))

フィンランドの喫煙男性 27,062 例について、8 年間のコホート研究を実施している。

その結果、184 例が前立腺癌に罹患した。

年齢、喫煙状態、Body Mass Index (BMI)、総エネルギー量、教育、サプリメント摂取群について調整を行ったところ、カルシウム及びリン酸の摂取量と前立腺癌のリスクの上昇との明らかな関連は認められなかった。(参照 85)

b. サプリメント+ビタミンD

(a) コホート研究 (Giovannucci ら (2006))

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

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

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

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

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

Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があると報告している。(参照 86)

c. サプリメント+食事

(a) コホート研究 (Giovannucci ら (1998))

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

その結果、1986~1994 年の間に、1,369 例の前立腺癌 (stage A1 を除く) の発生があり、423 例が進行性の前立腺癌に罹患した。

前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) 500 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群の進行性前立腺癌で 2.97 (95%CI=1.61~5.50)、転移性前立腺癌では 4.57 (95%CI=1.88~11.1) であった。

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

(b) コホート研究 (Rodrigue ら (2003))

男性 65,321 例について、7 年間の追跡研究が実施されている。

その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患した。

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

1992 年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性 (2,177 例) についての相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日以下の摂取群と比較した場合、2,000 mg/日以上群で 1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上群で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であった。

Rodrigue らは、総カルシウム摂取量と前立腺癌のリスク上昇に強い相関が認められるとしている。(参照 88)

(c) コホート研究のメタアナリシス (Aune ら (2015))

乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの相関について、32 の前向きコホート研究を含むシステマティックレビュー及びメタアナリシスが実施されている。

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

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

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

d. 食事

(a) 症例対照研究(Vlajinacら(1997))

セルビア(ユーゴスラビア)における前立腺癌症例101例及び対照群202例を基に、症例対照研究が実施されている。

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

(b) 症例対照研究(Chanら(1998))

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

その結果、年齢、前立腺癌の家族歴、喫煙並びに総エネルギー量及びリン酸の摂取量について調整を行った相対危険度は、カルシウムの摂取量が825mg/日以下の群と比較した場合、1,183mg/日以上群で1.91(95%CI=1.23~2.97)、転移性前立腺癌に限ると2.64(95%CI=1.24~5.61)であった。

Chanらは、カルシウムの摂取は単独で前立腺癌の予測因子となり、乳製品を高用量摂取することにより、前立腺癌リスクが50%上昇したとしている。(参照91)

(c) コホート研究(Schuurmanら(1999))

オランダの男性58,279例(55~69歳)について、6.3年間のコホート研究が実施されている。

その結果、642例が前立腺癌に罹患した。

年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階級について調整を行ったところ、前立腺癌のリスクについて、新鮮な肉、魚、チーズ及び卵の摂取量との関連は認められなかったが、塩漬肉及び乳製品の摂取量とは正の相関が認められた。

エネルギー調整後のカルシウム又はたんぱく質の摂取量と前立腺癌のリスクとは相関は認められなかった。

Schuurman らは、食事と進行性前立腺癌のリスクの上昇に強い関連は認められなかったとしている。(参照 9 2)

(d) コホート研究 (Chan ら (2001))

米国の男性 20,885 例について、11 年間の追跡コホート研究が実施されている。

その結果、1,012 例が前立腺癌に罹患した。

年齢、BMI、喫煙、運動及び投与された薬剤について調整を行った前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 0.5 杯⁽³¹⁾/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) とされている。

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

(e) コホート研究 (Tseng ら (2005))

男性 3,612 例について、7.7 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、131 例が前立腺癌に罹患した。

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

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

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

(f) コホート研究 (Kesse ら (2006))

男性 2,776 例について、7.7 年間の追跡研究が実施されている。

その結果、69 例が前立腺癌に罹患した。

前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 725 mg/日以下の群と比

³¹ 「杯」は、原文では serving と記載されている。

較した場合、1,081 mg/日以上 の群で 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/日増加するごとに相対危険度は 35%増加した (摂取量が 200 g の場合、相対危険度は 1.35 (95%CI=1.02~1.78) であった)。また、カルシウム摂取量による調整を行ったところ、ヨーグルトの摂取量が 125 g/日 増加するごとに、相対危険度は 61%増加した (摂取量が 125 g の場合、相対危険度は 1.61 (95%CI=1.07~2.43) であった)。

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

(g) コホート研究 (Mitrou ら (2007))

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

その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患した。

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

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

(h) コホート研究 (Kurahashi ら (2008))

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

その結果、329 例が前立腺癌を罹患した。

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

飽和脂肪酸の種類別に検討を行うと、ミリスチン酸とパルミチン酸の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められた。

Kurahashi らは、WCRF/ AICR (2007) の報告における、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクに相関がある可能性が高いとする評価は、乳製品の摂取量が多い欧米での研究を中心とした根拠であり、日本における今回の研究では、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められ

なかったとしている。その理由として、日本人は欧米人と比較してカルシウムの摂取量が少ないことが考えられるとしている。

一方、日本人男性における前立腺癌では、カルシウムの摂取量よりも飽和脂肪酸の摂取量との関連が強いようにみえるが、カルシウムを多く摂取する人は飽和脂肪酸も多く摂取する傾向があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全に区別できていない可能性があり、どちらが影響しているのかは結論づけることはできなかったとしている。(参照 97)

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

欧米におけるコホート研究の結果に基づき、メタアナリシスが実施されている。

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

WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、ビタミン D からのカルシトリオール⁽³³⁾の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が促進される可能性があるとしている。(参照 98)

(j) コホート研究のメタアナリシス (Gao ら (2005))

乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの相関について、コホート研究に関する 12 文献 (1966~2005) に基づくメタアナリシスが実施されている。

その結果、乳製品 (牛乳、チーズ、ヨーグルト) の低用量摂取群と高用量摂取群間における乳製品摂取量中間値の幅は、0~1.5 杯⁽³¹⁾/日から 2.0~6.3 杯/日であり、カルシウム摂取の低用量摂取群と高用量摂取群間におけるカルシウム摂取量中間値の幅は、228~802 mg/日から 1,329~2,250 mg/日であった。

前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群 (男性のみ) で 1.11 (95%CI=1.00~1.22)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.39 (95%CI=1.09~1.77) であった。

また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに正の相関が認められた。

進行性の前立腺癌のプールされた相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.33 (95%CI=1.00~1.78)、カルシウ

³² World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research : 世界がん研究基金/米国がん研究協会

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

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

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

④ 循環器疾患

a. サプリメント

(a) コホート研究 (Michaëlsson ら (2013))

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

食事によるカルシウム摂取量に伴うリスクのパターンは、非直線的であり、高い確率で最高摂取量 (1,400 mg/日以上) の周りに集中していた。摂取量 600 mg/日~1,000 mg/日と比較すると、摂取量 1,400 mg/日を超えると、すべての原因について (ハザード比 1.40、95%信頼性区間 1.17~1.67)、心血管疾患について (ハザード比 1.49、95%信頼性区間 1.09~2.02) 虚血性心疾患について (ハザード比 2.14、95%信頼性区間 1.48~3.09) と高い死亡率と関連しており、脳卒中について (ハザード比 0.73、95%信頼性区間 0.33~1.65) 関連性はなかった。

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

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

Michaëlsson らは、女性においてカルシウムの高摂取は、脳卒中は除き、すべての原因及び心血管疾患による高い死亡率と関連するとしている。(参照 100)

(b) 介入研究 (Bolland ら (2008))

閉経後の女性 732 例にクエン酸カルシウム (カルシウムとして 1,000 mg/日)、739 例にプラセボを 5 年間にわたり投与する介入試験が実施されている。

その結果、心筋梗塞の発生数はカルシウム投与群では 31 例で 45 回、対照群では 14 例で 19 回 (相対危険度 2.24 (95%CI=1.20~4.17)) であり、複合

型の発生数はカルシウム投与群では 69 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回(相対危険度 1.66 (95%CI=1.15~2.40)) であった。

心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群では 21 例で 24 回、対照群では 10 例で 10 回(相対危険度 2.12 (95%CI=1.01~4.47)) であり、複合型(心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの)の発生数はカルシウム投与群では 51 例で 61 回、対照群では 35 例で 36 回(相対危険度 1.47 (95%CI=0.97~2.23)) であった。

また、ニュージーランドの入院登録データベースに未登録の分も追加すると、各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.49 (95%CI=0.86~2.57)、脳卒中で 1.37 (95%CI=0.83~2.28)、複合型で 1.21 (95%CI=0.84~1.74) であった。また、それぞれの疾患のリスク比は 1.67 (95%CI=0.98~2.87)、1.45 (95%CI=0.88~2.49)、1.43 (95%CI=1.01~2.04) であった。

Bolland らは、健康な閉経後女性において、カルシウムサプリメントの摂取により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇する事が示唆されるとしている。(参照 101)

(c) 介入研究 (Lewis ら (2011))

女性 1,460 例 (75.1±2.7 歳) に炭酸カルシウムサプリメント 1,200 mg/日 (カルシウムとして 480 mg) を 5 年間にわたり投与し、投与期間終了後に 4.5 年間追跡する計 9.5 年間の無作為割付比較介入試験が実施されている。

その結果、アテローム性動脈硬化症における死亡と最初の来院を合わせてエンドポイントとしたハザード比は、投与 5 年目で 0.938 (95%CI=0.690~1.275) であり、9.5 年目で 0.919 (95%CI=0.737~1.146) であった。

研究開始時にアテローム性心血管疾患を有する患者における 5 年間のカルシウムサプリメントの摂取は、同疾患を有する患者のリスクの有意な減少と関連があり、多変量補正されたハザード比は 0.438 (95% CI=0.246~0.781) であった。また、カルシウムサプリメントの投与量と高齢女性のアテローム性動脈硬化症との関連性は明らかではないとしている。(参照 102)

(d) 介入研究レビュー (Spence & Weaver (2013))

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

骨折の発生率における炭酸カルシウム及び/又はビタミンDの影響を調査することを目的とした、CAIFOS⁽³⁴⁾、RECORD⁽³⁵⁾ 及び WHI CaD⁽³⁶⁾ と

³⁴ Calcium Intake Fracture Outcome Study

³⁵ Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D

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

いった研究を含む大規模な研究では、心血管系の事象の発生率及び死亡率におけるサプリメントの使用について、有意な影響はなかった旨が報告されている。

また、Bollandら（2011）は、無作為割付比較試験における個人的なカルシウムサプリメントの頻繁な使用が、カルシウムとビタミンDの心血管系のリスクにおける悪影響を不明瞭にするかもしれないという仮説を提唱し、個人的なカルシウムサプリメントを摂取しておらず、無作為割付比較試験でカルシウムとビタミンDを摂取する被験者は、心血管系疾患、特に心筋梗塞のリスクを増加させると結論付けている。

Spence & Weaver は、Bollandら（2011）のメタアナリシスに対して、Lewisら（2011）の研究が含まれておらず、Lewisら（2011）の研究が含まれていれば、カルシウムの補給による心筋梗塞の間の相対危険度は有意ではなかった可能性があること、カルシウムサプリメントを個人的に摂取している集団では、無作為割付比較試験におけるカルシウムとビタミンD摂取で健康被害が生じやすいと考えられるにもかかわらず、この集団では有意な影響が認められていないこと、メタアナリシスに用いた報告はカルシウム摂取による心血管疾患への悪影響を検討するためにデザインされたものではないこと、レビューされた大部分の研究では、カルシウムサプリメントの摂取によって、心血管系疾患又はそのエンドポイントについて、統計学的に有意な悪影響を示さなかったことを、引用するとともに指摘している。また、リスク増加の可能性を示す研究がある一方、これらの知見は一貫性がなく、メカニズムの解明の必要性もあるとともに、血管の石灰化や血管の疾患におけるカルシウム摂取の影響を理解するためには、摂取量や起源も含め、より多くの実験データが必要であるとしている。（参照 103）

(e) 介入研究のメタアナリシス（Bollandら（2010））

100例以上（平均年齢40歳以上）にカルシウムサプリメント（500mg/日以上）を1年間以上にわたり投与した複数の臨床試験（1966～2010）をまとめ、合計約12,000例を基にしたメタアナリシスが実施されている。

5つの研究の個人別データを再解析したところ（8,151例、追跡期間の中央値3.6年、四分位範囲2.7～4.3年）、年齢、性別、喫煙状態、糖尿病、脂質異常症、高血圧及び冠状動脈疾患の既往歴で調整を行った各疾患発症のハザード比は、プラセボ群と比較した場合、カルシウム摂取群の心筋梗塞で1.31（95%CI=1.02～1.67）、脳卒中で1.20（95%CI=0.96～1.50）、複合型（心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの）で1.18（95%CI=1.00～1.39）、死亡で1.09（95%CI=0.96～1.23）であった。

また、11の介入試験の個別データの再解析（11,921例、平均値4.0年）において、296例（対照群では130例、カルシウム投与群では166例）で心筋

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

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

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

b. サプリメント+ビタミンD

(a) コホート研究レビュー (Wang ら (2010))

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

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

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

(b) 介入研究 (LaCroix ら (2009))

米国の閉経後女性 36,282 例 (51~82 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミンD (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究 (二重盲検、無作為割付比較試験) が実施されている。

その結果、総死亡数はプラセボ投与群で 807 例、カルシウム+ビタミンD 投与群では 744 例 (ハザード比 0.91 (95%CI=0.83~1.01)) であった。死亡の危険度について、疾患ごとに分類すると、脳卒中やがんによる死亡は投与群で低下傾向が認められ、冠状動脈心疾患や他の疾患では影響は認められなかった。ハザード比を年齢別に分類すると、70 歳以下の 29,942 例で 0.89 (95%CI=0.79~1.01) であり、70 歳以上の高齢者 6,340 例では 0.95 (95%CI=0.80~1.12) であった。

LaCroix らは、カルシウム及びビタミンDサプリメントの摂取量と心血管疾患、冠状動脈疾患、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 107)

(c) 介入研究のメタアナリシス (Bolland ら (2011))

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

管疾患リスクの関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）の心血管疾患全体で0.83～1.08の範囲であった。

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

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

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

28,072 例の女性について5.7年間実施された試験をまとめた介入試験の個別データを再解析したところ、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタミンDの併用に係る各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で1.24（95%CI=1.07～1.45）、心筋梗塞と脳卒中で1.15（95%CI=1.03～1.27）であった。

Bollandらは、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタミンDの併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとしている。（参照 108）

c. サプリメント+ビタミンD+食事

(a) 介入研究（Hsiaら（2007））

無作為抽出された閉経後の女性 36,282 例（50～79 歳）にプラセボ又は炭酸カルシウム（1,000 mg/日）及びビタミンD（400 IU/日）を7年間投与する介入研究が実施されている。

その結果、プラセボ投与群のうち475例、カルシウム及びビタミンD投与群のうち499例が心筋梗塞と冠状動脈性心臓病によって死亡した。心筋梗塞と冠状動脈性心臓病による死亡のハザード比は、プラセボ投与群と比較した

場合、カルシウム及びビタミンD投与群で1.04 (95%CI=0.92~1.18)であった。また、プラセボ投与群で377例、カルシウム及びビタミンD投与群の女性で362例が脳卒中で死亡した。脳卒中による死亡の相対危険度は同様の群間比較で0.95 (95%CI=0.82~1.10)であった。

サブグループ解析を行ったところ、平常時にカルシウムを1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取していた女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかった。

Hsiaらは、カルシウム及びビタミンDの摂取量と、健康な閉経後女性における冠状動脈又は脳血管のリスクとの関連は認められないとしている。(参照109)

d. サプリメント+食事

(a) コホート研究 (Bostickら (1999))

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

その結果、387例が虚血性心疾患で死亡した。

死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上で0.67 (95%CI=0.47~1.94)であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない(総カルシウム摂取量の中央値が422 mg/日)群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い(総カルシウム摂取量の中央値が1,312 mg/日)群で0.63 (95%CI=0.40~0.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間でサプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない(総カルシウム摂取量の中央値が422 mg/日)群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い(総カルシウム摂取量の中央値が1,400 mg/日)群で0.66 (95%CI=0.36~1.23)であった。

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

(参照110)

(b) コホート研究 (Wengら (2008))

脳卒中及びがんの既往歴のない1,772例(40歳以上)について、10.6年以上の追跡研究が実施されている。

その結果、132例が脳梗塞に罹患した。

年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、血

中フィブリノーゲン、アポリポたん白質 B 及びプラスミノーゲンによる調整を行った脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が 592 mg/日以上との群と比較した場合、451~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98~2.35) であった。

Weng らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクには負の相関が認められるとしている。(参照 111)

e. 食事

(a) コホート研究 (Umesawa ら (2006))

脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 110,792 例 (40~79 歳: 男性 46,465 例、女性 64,327 例) について、平均 9.6 年間の追跡研究が実施されている。

その結果、566 例が脳卒中 (101 例がくも膜下出血、140 例が脳内出血、273 例が脳梗塞)、234 例が冠状動脈性心疾患によって死亡した。

また、男女ともにカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかった。

乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性脳卒中及び脳梗塞の間に負の相関が認められた。

BMI、喫煙状態、アルコール摂取量、高血圧及び肥満の既往歴、エネルギー摂取量並びにカリウム摂取量によって調整した心血管疾患の男性及び女性の相対危険度は、乳製品由来カルシウムの低用量摂取群と比較した場合、高用量群摂取群で総脳卒中の男性で 0.53、女性で 0.57 (95%CI=0.34~0.81、0.38~0.86)、出血性脳卒中の男性で 0.46、女性で 0.51 (95%CI=0.23~0.91、0.28~0.94)、脳梗塞の男性で 0.53、女性で 0.50 (95%CI=0.29~0.99、0.27~0.95) であった。

Umesawa らによれば、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。(参照 112)

(b) コホート研究 (Umesawa ら (2008))

循環器疾患やがんの既往歴のない日本人 41,526 例 (40~59 歳: 男性 19,947 例、女性 21,579 例) について、平均 12.9 年間の追跡研究が実施されている。

その結果、1,321 例が脳卒中 (脳梗塞 664 例、脳内出血 425 例、くも膜下出血 217 例)、322 例が冠状動脈性心疾患を発症した。

年齢、性別、BMI、高血圧や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取及び n-3 脂肪酸の摂取による調整を行った総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群で 0.70 (95%CI=0.56

～0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクに負の相関が認められた。

また、総脳卒中と脳梗塞の多変量解析によるハザード比は、食事性カルシウムの摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群でそれぞれ 0.69 (95%CI=0.56～0.85)、0.69 (95%CI=0.52～0.93) であり、乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中及び脳梗塞のリスクに負の相関が認められる一方、食事性のカルシウムの摂取量は、冠状動脈性心疾患のリスクに相関は認められなかった。

なお、この試験においては、調査対象へのアンケート項目にサプリメントカルシウムの使用量が含まれていなかったため、その影響を評価することができなかった。

Umesawa らは、食事性カルシウム (特に乳製品 (牛乳とヨーグルト) 由来のカルシウム) の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている。(参照 113)

(c) コホート研究 (Larsson ら (2008))

脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性 26,556 例 (50～69 歳) について、13.6 年間のコホート研究が実施されている。

その結果、2,702 例が脳梗塞、383 例が脳内出血、196 例がくも膜下出血に罹患した。

年齢、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質 (HDL) コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群の脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98～1.26)、脳内出血で 1.20 (95%CI=0.87～1.64)、くも膜下出血で 1.56 (95%CI=0.98～2.47) であった。

Larsson らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。(参照 114)

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

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

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

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

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

「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書は、ミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/日以上以上の摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を 3,000 mg/日としている。また、Bolland ら (2008、2010) による、カルシウムサプリメントの使用により心血管疾患のリスクが上昇するとする報告に対して、Spence & Weaver (2013) を引用し、様々な議論があるとしている。(参照 6)

本委員会としては、次のように考えた。

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

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

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

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

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

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

(7) 他のミネラルとの相互作用

① 鉄との相互作用

a. 相互作用 (Sokoll & Dawson-Hughes (1992))

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

その結果、カルシウム摂取群の血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は、非摂取群と差がなく、食事以外からの 1,000 mg/日のカルシウム摂取は鉄の生体利用性に負の影響を与えなかったとしている。(参照 115)

b. 相互作用 (Whiting & Wood (1997))

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

一方、鉄が必要な妊婦、成長期の子供及び鉄の補充療法を行っている貧血患者については、高カルシウム食が鉄の吸収に及ぼす影響を調べる試験が更に必要であるとしている。(参照 116)

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

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

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

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

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

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

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

カルシウム (280 mg/日) を従前摂取していた女性60例に、炭酸カルシウム (カルシウムとして1,000 mg) のサプリメントを5週間にわたり摂取させる試験が実施されている。

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

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

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

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

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

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

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

- h. 相互作用 (Minihane & Fairweather-Tait (1998))

18～69歳の貧血でない成人（対照群 13 例、カルシウム投与群 11 例）に、炭酸カルシウム（カルシウムとして 1,200 mg/日）を 6 か月間にわたり摂取させる試験が実施されている。その結果、ヘモグロビン、ヘマトクリット、亜鉛プロトポルフィリン、血漿フェリチンに変化は認められなかったとしている。

また、同報告において、健康な成人（14 例）に、3 日間のうち 2 日目にだけカルシウムサプリメント（カルシウムとして 1,200 mg/日）を摂取させる試験も実施されている。その結果、カルシウムを摂取した場合においては、摂取しなかった場合と比較して、非ヘム鉄の吸収について低下が認められた。（参照 117）

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

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

その結果、鉄の状態、年齢、初経、たん白質、茶及びビタミン C の摂取並びに出身国について調整を行ったところ、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に負の相関が認められ、血漿フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が 100 mg/日増加するごとに、女兒の場合で 1.6%の減少（直線回帰係数 -0.57）、若い女性の場合で 3.3%の減少（直線回帰係数 -1.36）が認められた。

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

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

カルシウムサプリメントを摂取させる長期介入試験が実施されている。

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

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

② 亜鉛との相互作用

a. 相互作用（Whiting & Wood（1997））

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

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

・Spencerら(1965)及びWood & Zheng(1990)の報告によれば、ヒトに⁶⁵Znを摂取させる試験において、カルシウム又はミルクの投与による亜鉛の吸収や体内蓄積量に変化は認められなかった。(参照116)

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

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

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

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

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

その結果、プラセボ投与群と比較して亜鉛の状態に変化は認められなかった。(参照17、25)

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

閉経後女性に食事と共にカルシウム(約1,500 mg/日×12日間)を2期間摂取させる試験が実施されている。

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

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

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

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

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

③ マグネシウムとの相互作用

a. 相互作用(添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)及

びSCF (2003) で引用 (Yan ら (1996)))

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

その結果、マグネシウムの状態に影響は認められなかった。(参照17、25)

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

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

糖尿病や吸収不全、アルコール依存症のようなマグネシウム欠乏をまねくような他のリスクが存在しない限り、マグネシウム欠乏になることはないとしている。(参照116)

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

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

その結果、影響は認められなかった。(参照17、25)

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

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

その結果、マグネシウム代謝に影響は認められなかった。(参照17、25)

④ リンとの相互作用

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

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

その結果、リン酸の吸収抑制が認められたとしている。

SCFは、通常食の範囲で、リン酸を高用量摂取した場合においては、この影響は有意なものではないとしている。(参照17、25)

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

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

III. 一日摂取量の推計等

添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)によれば、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、加工食品からのカルシウムの推定一日摂取量⁽³⁷⁾は、1995 年度で 383.9 mg/人/日、1998 年で 400 mg/人/日、2005 年度で 316.9 mg/人/日と報告されている。また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998~1999 年度で 290 mg/人/日と報告されている。以上から、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は 1998 年で 690 mg/人/日と推定される。(参照 1 7)

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

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

(1) 栄養強化剤として

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」

³⁷ 塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ピロリン酸二水素カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムとして

報告書及び「平成 23 年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書によれば、炭酸カルシウムを含め、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量の合計は、カルシウムとして 59.0 mg/人/日と考えられる。(表 34)

また、既存添加物である未焼成カルシウム類は、年間国内総使用量の合計が 1,516 t であり、仮に 100%が炭酸カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、その一日摂取量の合計は、カルシウムとして 13.10 mg/人/日と考えられる。(表 35)

表 34 栄養強化剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量 (単位: mg/人/日)

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

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

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

規格基準改正要請者は、これらのすべてが添加物「炭酸カルシウム」に代替されると仮定すると、添加物「炭酸カルシウム」の栄養強化剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 72.10 mg/人/日程度と考えられるとしている。(参照 2)

(2) 製造用剤として

① カルシウム塩（ケイ酸カルシウムを除く）に係る推計

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして 30.55 mg/人/日と考えられる。(表 36)

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの年間国内総使用量は 232.0 t であり、仮に 100%がリン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたすると、一日摂取量はカルシウムとして 1.92 mg/人/日と考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は 221.0 t であり、仮に 100%が酸化カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして 3.40 mg/人/日と考えられる。以上から、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は 5.32 mg/人/日と考えられる。(表 37)

既存添加物である生石灰（主成分：酸化カルシウム）については、使用量の報告は認められないが、仮に前述の焼成カルシウム類のうち、主成分が酸化カルシウムであるものと同程度の使用があるとすると、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。

表 36 製造用剤としての用途がある指定添加物であるカルシウム塩類の摂取量（単位：mg/人/日）

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

表 37 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量（単位：t）

主成分	添加物名	出荷量
リン酸三カルシウム	骨焼成カルシウム	220.0

	乳清焼成カルシウム	12.0
	合計値	232.0
酸化カルシウム	貝殻焼成カルシウム	141.9
	卵殻焼成カルシウム	78.0
	造礁サンゴ焼成カルシウム	1.2
	合計値	221.0

規格基準改正要請者は、これらがすべて炭酸カルシウムに代替されると仮定すると、添加物「炭酸カルシウム」の上述のカルシウム製剤に係る製造用剤としての一日推定摂取量は、カルシウムとして 39.27 mg/人/日程度と考えられるとしている。(参照 2)

② カルシウム塩（ケイ酸カルシウム）に係る推計

規格基準改正要請者は、添加物評価書「ケイ酸カルシウム」(2015)を引用し、添加物「ケイ酸カルシウム」由来のカルシウムの推定一日摂取量を 600 mg/人/日としている。(参照 1 1 9)

(引用開始)

規格基準改正要請者³⁸⁾は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使用基準に係るケイ酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日 (0.01 mg/kg 体重/日) と推定している。

また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸カルシウムの使用量が平均量(食品の20%)³⁹⁾程度のチュアブル錠(1,000 mg/錠)を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して、2,400 mg/人/日(43.6 mg/kg 体重/日)と推計している。

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

また、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は2,280 mg/人/日(41.4 mg/kg 体重/日)(二酸化ケイ素として)と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸

³⁸⁾ 当時、添加物「ケイ酸カルシウム」の規格基準改正を要請した者。以下、引用部分において同じ。

³⁹⁾ 使用基準案には20%との上限値は設定されていないが、規格基準改正要請者によれば、食品に添加する添加物「ケイ酸カルシウム」の割合について、実際の使用を考慮し20%として推計したとされている。

カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が35.0%であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日) (酸化カルシウムとして) と換算し、更に、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。(引用終了)

③ 製造用剤としての推計

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の製造用剤としてのカルシウムの一日摂取量を、639.27 mg/人/日 (カルシウムとして) と推定している。

(3) 添加物由来のカルシウムの摂取量

規格基準改正要請者は、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の添加物由来のカルシウムの摂取量を、栄養強化剤として 72.10 mg/人/日、製造用剤として 639.27 mg/人/日、合計で 711.37 mg/人/日 (カルシウムとして) と推定している。

(4) 一日摂取量の推計等のまとめ

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

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

IV. 食品健康影響評価

本委員会は、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

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

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

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

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

次に、ヒトにおける知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。

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

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

また、本委員会は、上西ら(2003)及びBaileyら(2008)の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、このGordonら(2005)の報告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団に

における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。

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

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

<別紙：略称>

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

ULS	Upper Level for Supplements
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research : 世界がん研究基金 / 米国がん研究協会
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

<参照>

- 1 厚生労働省：「炭酸カルシウム」の規格基準の設定に関する食品健康影響評価について，第 598 回食品安全委員会（平成 28 年 3 月 8 日）
- 2 白石カルシウム株式会社：炭酸カルシウム規格基準改正要請書，2016 年 3 月
- 3 炭酸カルシウム，第 8 版 食品添加物公定書，日本食品添加物協会，東京，2007；468-9
- 4 炭酸カルシウム，2012 年版 16112 の化学商品，化学工業日報社，東京，2012；82-3
- 5 炭酸カルシウム，第 8 版 食品添加物公定書解説書，廣川書店，東京，2007；D1080-3
- 6 厚生労働省：カルシウム (Ca)，「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書，2014；256-61
- 7 食事による栄養摂取量の基準，平成 27 年厚生労働省告示第 199 号，平成 27 年 3 月 31 日
- 8 食品衛生研究会：食品衛生関係法規集 1，中央法規出版，東京，1990；260，445
- 9 炭酸カルシウム，食品衛生研究会，食品衛生関係法規集 1，中央法規出版，東京，1990；2590
- 10 消費者庁：平成 27 年内閣府令第 10 号，食品表示基準 (抜粋)
- 11 消費者庁次長：平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号 (改正：平成 27 年 12 月 24 日消食表第 646 号)，特定保健用食品の表示許可等について (抜粋)
- 12 Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995), 1995; 94-95
- 13 Food and Drug Administrations, HHS: §184.1 Substances added directly to human food affirmed as generally recognized as safe (GRAS). 21CFR Ch.1
- 14 Food and Drug Administrations, HHS: §184.1191 Calcium carbonate. 21CFR Ch.1
- 15 Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union. 2011; 54: L295/7-9, 17, 21-22, 73

-
- ¹⁶ DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Communities. 2002: L183/51, 56
- ¹⁷ 食品安全委員会：添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム，2013年4月
- ¹⁸ Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases. In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
- ¹⁹ In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO, Geneva, 1986; pp.1-14
- ²⁰ 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)
- ²¹ European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion, Scientific Opinion on re-evaluation of calcium carbonate (E170) as a food additive, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). The EFSA Journal 2011; 9(7): 2318
- ²² IOM Food and Nutrition Board (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145
- ²³ IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, 6. Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 403-456
- ²⁴ Council for Responsible Nutrition (CRN): Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition, 2014; 104-9
- ²⁵ The Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
- ²⁶ European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion, Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium, EFSA Panel on

-
- Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). The EFSA Journal 2012; 10(7): 2814
- ²⁷ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK: Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273
- ²⁸ IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium: Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, D.C. 2011; 38-42 (Metabolism of Calcium), 84-87 (Metabolism to the Active Hormonal Form)
- ²⁹ Blaine J, Chonchol M, and Levi M: Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1257-1272
- ³⁰ Barboza GD, Guizzardi S, Talamoni NT: Molecular aspects of intestinal calcium absorption. World J Gastroenterol. 2015; 21(23): 7142-7154
- ³¹ WHO and FAO (ed.): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition, 4. Calcium, 2004; 59-93
- ³² 上西一弘、石田裕美、五島孜郎ら：日常食摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納. Osteoporosis Japan 2003; 11(2): 249-251
- ³³ Charles P, Jensen FT, Mosekilde L and Hansen HH: Calcium metabolism evaluated by Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. Clin Sci (Lond). 1983; 65(4): 415-22
- ³⁴ Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Søndergård K and Mosekilde L: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. Am J Clin Nutr. 1991; 54(1 Suppl): 266S-273S
- ³⁵ Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr. 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S
- ³⁶ Tortora GJ and Derrickson B (桑木共之、他 編訳) : Chapter26 泌尿器系 26.5 尿細管再吸収と尿細管分泌. トートラ 人体の構造と機能 (原書第 13 版、編訳第 4 版) , 丸善出版株式会社, 2012; 1099-101
- ³⁷ 小澤瀨司・福田康一郎 総編集: 第 11 章 腎と体液、酸塩基調節 VII Ca²⁺, Mg²⁺, リン酸の輸送 / 第 14 章 内分泌 IX カルシウム代謝の内分泌制御. 標準生理学 第 7 版, 株式会社医学書院, 2009; 753-4, 966-7

-
- 38 Heaney RP, Dowell MS and Barger-Lux MJ: 1999. Absorption of Calcium as the Carbonate and Citrate Salts, with Some Observations on Method. *Osteoporosis International*, 9:19-23
- 39 Ribeiro DA, Marques MEA, and Salvadori DMF: Lack of Genotoxicity of Formocresol, Paramonochlorophenol, and Calcium Hydroxide on Mammalian Cells by Comet Assay. *Journal of Endodontics* 2004; 30(8): 593-6
- 40 石館基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄: I. 食品添加物の変異原性試験成績—昭和54年度厚生省試験研究費による第一次スクリーニング・データ (第一回) —. フジテクノシステム刊「変異原と毒性」第12集別刷: 1980
- 41 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd Chem. Toxic.* 1984; 22(8); 623-636
- 42 祖父尼俊雄 (監修), 林真, 松岡厚子 (編集): 染色体異常試験データ集改訂1998年版. 株式会社 エル・アイ・シー: 1999
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod, R, Bruening KS, Chung HR (1991): Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. *J Nutr* 121: 718-728.
- 47 Bogden JD, Gertner SB, Christakos S Kemp FW, Yang Z, Kratz SR, Chu C (1992): Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr* 122:1351-1360.
- 48 Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. *Cancer* 1977; 40: 2450-4

-
- 4⁹ 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
- 5⁰ 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
- 5¹ Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEM: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-93
- 5² Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33
- 5³ 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
- 5⁴ 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
- 5⁵ 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
- 5⁶ 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
- 5⁷ Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats/ *J Endocr* 1970; 48, 337-45
- 5⁸ 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
- 5⁹ Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int*. 1991; 48(1): 37-45
- 6⁰ Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats: National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176)

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

-
- syndrome associated with excessive ingestion of Rennie: case reports. *Journal of Renal Care*. 2008; 34(2): 64-7.
- ⁷² Jousten E. and Guffens P: Milk-alkali syndrome caused by ingestion of antacid tablets. *Acta Clinica Belgica*, 2008; 63(2): 103-6
- ⁷³ Bailey CS, Weiner JJ, Gibby OM, and Penney MD: Excessive calcium ingestion leading to milk-alkali syndrome. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2008; 45(Pt 5): 527-9
- ⁷⁴ Waked A, Geara A, and El-Imad: Hypercalcemia, metabolic alkalosis and renal failure secondary to calcium bicarbonate intake for osteoporosis prevention—"modern" milk alkali syndrome: a case report. *Cases Journal*, 2009; 2: 6188, 1-3
- ⁷⁵ AlMusawi A, AlHawaj S, Al-Mousawi M, Dashti T: No more milk in milk-alkali syndrome: a case report. *Oman Med J.*, 2012; 27(5):413-4
- ⁷⁶ Kashouty R, Yono N, Al Samara M: Status epilepticus secondary to milk-alkali syndrome induced by hypercalcemia (oral antacids). *Seizure*, 2011; 20(8):659-61
- ⁷⁷ Swaminathan K: A hidden history of heartburn: The milk-alkali syndrome. *Indian J Pharmacol*. 2011 ; 43(1):78-9
- ⁷⁸ Hall WD, Pettinger M, Oberman A, Watts NB, Johnson KC, Paskett ED, et al.: Risk factors for kidney stones in older women in the Southern United States. *Am J Med Sci* 2001;322:12-8
- ⁷⁹ Jackson RD, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al.: Calcium plus vitamin D
- ⁸⁰ 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
- ⁸¹ 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
- ⁸² Kruse K, Kracht U and Kruse U: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 25-31

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

-
- vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1147-54
- ^{9 5} Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P et al.: Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45
- ^{9 6} Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120: 2466-73
- ^{9 7} Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S and Tsugane S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4): 930-7
- ^{9 8} World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR 2007; 7.14 Prostate: 305-9
- ^{9 9} Gao X, LaValley MP and Tucker KL: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77
- ^{1 0 0} Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö L E, Wolk A, and Byberg L: Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228 doi: 10.1136/bmj.f228 (Published 12 February 2013)
- ^{1 0 1} Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6
- ^{1 0 2} Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L and Prince RL: Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 35-41
- ^{1 0 3} Spence LA, Weaver CM: Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013 Jan; 71(1): 15-22
- ^{1 0 4} Office of the dietary supplements national institute of health: Dietary Supplement Fact Sheet: calcium, reviewed: Aug 31, 2011, <http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium/#en1>

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

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



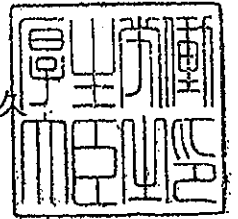
厚生労働省発生食1214第3号

平成28年12月14日

薬事・食品衛生審議会

会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴審議会の意見を求めます。

記

ステアリン酸マグネシウムの添加物としての規格基準の改正について

平成 29 年 1 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会
会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 28 年 12 月 14 日付け厚生労働省発生食 1214 第 3 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

ステアリン酸マグネシウムの添加物としての規格基準の改正について

ステアリン酸マグネシウムの規格基準の改正に関する部会報告書

今般の添加物としての規格基準の改正の検討については、事業者より規格基準の改正にかかる要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：ステアリン酸マグネシウム

英名：Magnesium Stearate

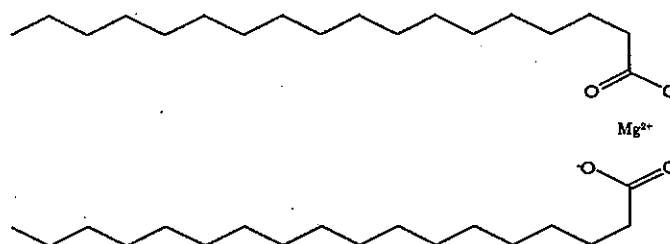
CAS 番号：557-04-0

INS 番号：470iii

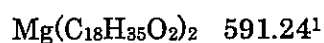
2. 構造式、分子式及び分子量

① ステアリン酸マグネシウム：

構造式：

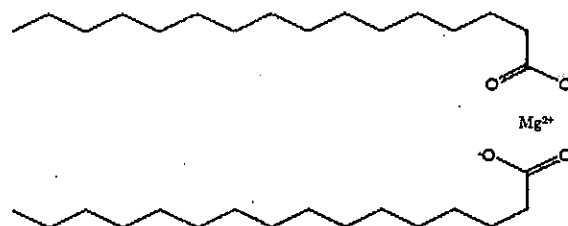


分子式及び分子量：

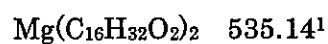


② パルミチン酸マグネシウム：

構造式：



分子式及び分子量：



¹ 原子量表 (2010) (日本化学会) から算出

3. 用途

製造用剤（カプセル及び錠剤製造の滑沢剤、潤滑剤又は付着防止剤として用いる）

4. 概要及び諸外国での使用状況

（1）概要

ステアリン酸マグネシウムは、脂肪酸とマグネシウムから成る金属石ケン的一种で、我が国では、平成16年に添加物として指定され、特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤の滑沢剤、潤滑剤及び付着防止剤として使用されている。

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、1969年の第13回会合においてステアリン酸塩の評価、1973年の第17回会合においてステアリン酸マグネシウムの評価を行い、いずれの会合においても、ADIは「not limited（制限しない）」としている。JECFAは、1985年の第29回会合においてステアリン酸マグネシウムのADIを「not specified（特定しない）」とし、2015年の第80回会合でもステアリン酸マグネシウムのADIを「not specified（特定しない）」と確認している。

（2）諸外国での使用状況

米国では、一般に安全と認められている（GRAS）物質として、食品全般に対して、適正製造規範（GMP）の下で滑沢剤、離型剤及び加工助剤として必要量を使用することが認められている。

欧州連合（EU）では、脂肪酸のマグネシウム塩として食品添加物に指定されており、増粘剤として、ポテトニョッキ（パスタの一種）、スピリット飲料、アルコール飲料、固形のサプリメント（カプセル、タブレット等（チュアブル錠を除く））等に対して、GMPの下で必要量を使用することが認められている。

我が国では、ステアリン酸マグネシウムが平成16年に指定されており、「ステアリン酸マグネシウムは、特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない。」とされている。

5. 食品添加物としての有効性

（1）食品添加物としての有効性

ステアリン酸マグネシウムは、主に滑沢剤として錠剤やカプセル剤の製造に用いられる。ステアリン酸マグネシウムは、打錠の際の臼や杵への付着を防止し、かつ錠剤の表面を滑沢にする。また、顆粒の流動性を良くする性質があるので、打錠の際のフィダーから、臼への顆粒の供給が円滑となり、均一で重量偏差の少ない錠剤を作ることができる。

滑沢性の比較として、無水リン酸一水素カルシウム、リボフラビン、ハブ茶を主

剤とした錠剤に対して、ステアリン酸マグネシウムとシヨ糖脂肪酸エステルをそれぞれ0.5～2%使用した錠剤の成形時の抜き出し力（錠剤を臼から除去するのに必要な力）を比較した結果、ステアリン酸マグネシウムを添加した錠剤の抜き出し圧は、主剤に依らず、現在滑沢剤として用いられているシヨ糖脂肪酸エステルを添加したものに比較して低値を示した。

また、流動性の比較として、リボフラビン、乾燥ハブ茶エキスを主剤とし、ステアリン酸マグネシウムとシヨ糖脂肪酸エステルをそれぞれ0～4%使用した試料を用いてふるい透過率を測定した結果、ステアリン酸マグネシウムを添加した試料は、現在流動化剤として用いられているシヨ糖脂肪酸エステルを使用した試料に比して、有意に高い結果を示した。

(2) 食品中での安定性

ステアリン酸マグネシウムを添加したリボフラビン錠剤中のマグネシウム含量を、打錠時、打錠1、2、3及び6ヶ月後に測定した結果、測定値にバラツキがみられたが、少なくとも、6ヶ月間は安定であった。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

無水リン酸一水素カルシウム及びリボフラビンを主剤とした錠剤について、室温で1、2、3、6ヵ月間保存した後の無水リン酸一水素カルシウム及びリボフラビンの含有量変化を測定した結果、いずれも含有量に大きな変化は認められなかった。

(4) 使用基準改正の必要性

カプセル及び錠剤の形状をしたものの製造にあたり、粉体の流動性を高め、粉体が装置に付着することを防ぎ、円滑な製造を行うためには、滑沢剤が必須である。特にステアリン酸マグネシウムは、滑沢性、潤滑性及び付着防止性といった利点に加え、安全性において問題がないことが知られていることから、長年にわたり、主にカプセル剤、錠剤などを中心として、国内外で幅広く使用されてきている。

我が国においては、現行のステアリン酸マグネシウムの使用基準では、「特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル及び錠剤以外の食品に使用してはならない」と限定されており、平成27年に保健機能食品として規定された機能性表示食品や、特定保健用食品及び栄養機能食品以外のカプセル及び錠剤形状の食品には使用することができない。近年、特定保健用食品及び栄養機能食品以外のカプセルや錠剤形状の食品への使用が期待されていることから、使用基準の改正が必要であると考えられる。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての規格基準改正のため、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成28年5月26日付け厚生労働省発生食0526第1号により食品安全委員会に対して意見を求めたステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価については、添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成28年11月15日付け府食第681号で通知されている。

【食品健康影響評価(添加物評価書抜粋)】

本委員会としては、ステアリン酸マグネシウムは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないことから、ADIを設定できると考えた。

ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性試験からNOELを得ることはできなかったが、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で示されている最高用量の5%投与群において毒性影響は認められなかった。マグネシウム塩の毒性試験の結果から得られたNOELは、いずれも「日本人の食事摂取基準(2015)」及びIOMで設定されたUL³³を上回っていた。ステアリン酸の反復投与試験からはNOELを得ることができなかった。

ステアリン酸マグネシウムは、その推定一日摂取量と比較して十分高い用量の反復投与試験において明らかな毒性影響は認められず、ステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも食事から摂取される栄養成分で十分な食経験があり、ステアリン酸及びマグネシウムの添加物由来の推定一日摂取量は、それぞれの食事由来の摂取量に比べて相当低い量である。

以上より、ステアリン酸マグネ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、本品目のADIを特定する必要はないと判断した。

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等(添加物評価書抜粋)】

1. 我が国における摂取量

(1) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の出荷量からの推定

規格基準改正要請者によれば、平成25年度厚生労働科学研究成果報告による、純食品向けのステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムの出荷量は、ステアリン酸カルシウムが53,180 kg、ステアリン酸マグネシウムが1,060 kgとされている。

規格基準改正要請者は、上述(p11)のステアリン酸マグネシウムの使用基準案に基づき、上記のステアリン酸マグネシウムの1,060 kg及びステアリン酸カルシウムの出荷量と同等量の53,180 kgのステアリン酸マグネシウムが、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠剤に使用されると仮定して、国民一人当たり

のステアリン酸マグネシウムの摂取量を 1.17 mg/人/日¹⁵と推定した。

本委員会としては、そのうち、ステアリン酸¹⁶の摂取量を 1.13 mg/人/日^{17,18}、マグネシウムの摂取量を 0.05 mg/人/日¹⁹と推定した。

(2) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用量からの推定

① カプセル、錠剤等のサプリメントへの使用に係る推定

規格基準改正要請者は、食品安全委員会による添加物「ポリビニルピロリドン」評価書(2013)における推定摂取量の算出方法にならって、下記の条件のようにステアリン酸マグネシウムの推定摂取量を算出した。

- ・錠剤等の重量について、錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500 mg、チュアブル錠一粒当たり 1,000 mg とする。
- ・一般的なサプリメント常用者の摂取量について、一日 3 種類の錠剤又はカプセル(各 2 錠)をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。
- ・錠剤に添加するステアリン酸マグネシウムの割合について、使用実態から、2.0%²⁰とする。

規格基準改正要請者は、サプリメント 3 種類を全てカプセルで摂取した場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量を 120 mg/人/日²¹と推定した。

また、サプリメント 3 種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量を 240 mg/人/日²²と推定した。本委員会としては、そのうち、ステアリン酸¹⁶の一日推定摂取量を 231 mg/人/日²³、マグネシウムの一日推定摂取量は、9.9 mg/人/日²⁴と推定した。

② 錠菓への使用に係る推定

規格基準改正要請者は、錠菓への使用に係る添加物「ステアリン酸マグネシウム」の摂取量について、ステアリン酸マグネシウムの使用量を 2.0%とし、平成 24 年の国民健康・栄養調査結果におけるキャンディー類²⁵の摂取量 0.3 g²⁶を用いて 6 mg/人/日と推定した。本委員会としては、このうち、ステアリン酸¹⁶の一日推定摂取量を 5.77 mg/人/日²⁷、マグネシウムの一日推定摂取量を 0.25 mg/人/日²⁸と推定した。

(3) 食事由来の摂取量

① ステアリン酸

規格基準改正要請者は、ステアリン酸の一日摂取量について、日本人における脂肪酸の摂取量に関する知見を基に、3.26 g/人/日²⁹と推定した。同様に、パルミチ

ン酸の一日摂取量について、8.48 g/人/日³⁰と推定した。

② マグネシウム

厚生労働省は、日本人の食事摂取基準（2015年版）において、マグネシウムの食事摂取基準における推奨量を18歳以上の男性で320～340 mg/日、18歳以上の女性で270～290 mg/日としている。なお、ULについては、通常の食品以外からの摂取量について、成人で350 mg/日、小児で5 mg/kg 体重/日と設定されている。通常の食品からの摂取量のULは設定されていない。

また、厚生労働省による平成24年国民健康・栄養調査報告によれば、マグネシウムの一日摂取量の平均値は20歳以上で246 mg/日である。

(4) 一日摂取量の推計等のまとめ

本委員会としては、規格基準改正要請者の推計を基に、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準が改正された場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量について、添加物としての使用量からの推定を踏まえ、チュアブル錠からの推定摂取量である240 mg/人/日と錠菓からの推定摂取量である6 mg/人/日の合計から、246 mg/人/日（4.46 mg/kg 体重/日）と判断した。なお、これを踏まえ、添加物「ステアリン酸マグネシウム」由来のステアリン酸又はマグネシウムの一日摂取量について、それぞれ237 mg/人/日³¹（4.30 mg/kg 体重/日）、10.2 mg/人/日³²（0.185 mg/kg 体重/日）と判断した。

8. 規格基準の改正について

食品衛生法（昭和22年法律第233号）法第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおり改正することが適当である。

(1) 使用基準の改正について

食品安全委員会の評価結果、摂取量の推計等を踏まえ、以下のとおり使用基準を改めることが適当である。

(現行)

ステアリン酸マグネシウムは、特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない。

(改正案)

ステアリン酸マグネシウムは、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓以外の食品に使用してはならない。

(2) 成分規格について

成分規格は別紙のとおり設定されている。本規格基準改正において変更の必要はない。

ステアリン酸マグネシウム

Magnesium Stearate

定義 本品は、主としてステアリン酸及びパルミチン酸のマグネシウム塩である。
含量 本品を乾燥物換算したものは、マグネシウム ($Mg=24.31$) 4.0~5.0%を含む。

性状 本品は、白色の軽くてかさ高い粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

確認試験 (1) 本品 5.0 g を丸底フラスコにとり、過酸化物を含まないジエチルエーテル 50ml, 希硝酸 20ml 及び水 20ml を加え、還流冷却器を付けて完全に溶けるまで加熱する。冷後、フラスコの内容物を分液漏斗に移し、振り混ぜた後、放置して水層を分取する。ジエチルエーテル層は水 4ml で 2 回抽出し、抽出液を先の水層に合わせる。この抽出液を過酸化物を含まないジエチルエーテル 15ml で洗った後、水を加えて正確に 50ml とした後、振り混ぜて検液とする。この液はマグネシウム塩の反応を呈する。

(2) 純度試験(5)において、検液及び標準液につき、ガスクロマトグラフィーを行うとき、検液は、ステアリン酸メチル及びパルミチン酸メチルの保持時間にピークを認める。

純度試験 (1) 酸又はアルカリ 本品 1.0 g に新たに煮沸して冷却した水 20ml を加え、振り混ぜながら水浴上で 1 分間加熱し、冷後、ろ過する。このろ液 10ml にプロモチモールブルー試液 0.05ml を加える。この液に 0.1mol/L 塩酸又は 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 0.05ml を正確に加えるとき、液の色は変わる。

(2) 塩化物 Cl として 0.10% 以下

確認試験(1)で得た検液 10.0ml につき試験を行う。比較液には 0.02mol/L 塩酸 1.40ml を用いる。

(3) 硫酸塩 SO_4 として 1.0% 以下

確認試験(1)で得た検液 10.0ml につき試験を行う。比較液には 0.01mol/L 硫酸 10.2ml を用いる。

(4) 重金属 Pb として 20 μ g/g 以下

本品 1.0 g をとり、初めは弱く加熱し、次に約 500 \pm 25 $^{\circ}$ C で強熱して灰化する。冷後、塩酸 2ml を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物に水 20ml 及び希酢酸 2ml を加え、2 分間加温し、冷後、ろ過し、ろ紙を水 15ml で洗う。ろ液及び洗液を合わせ、更に水を加えて 50ml とし、検液とする。比較液は塩酸 2ml を水浴上で蒸発し、希酢酸 2ml, 鉛標準液 2.0ml 及び水を加えて 50ml とする。

(5) ステアリン酸・パルミチン酸含量比

本品 0.10 g を量り、還流冷却器を付けた小さなコニカルフラスコにとる。三フ

ツ化ホウ素・メタノール試液 5.0ml を加えて振り混ぜ、溶けるまで約 10 分間加熱する。還流冷却器からヘプタン 4.0ml を加え、約 10 分間加熱する。冷後、飽和塩化ナトリウム溶液 20ml を加えて振り混ぜ、放置して液を二層に分離させる。分離したヘプタン層を、あらかじめヘプタンで洗った約 0.1g の無水硫酸ナトリウムを通して別のフラスコにとる。この液 1.0ml を 10ml のメスフラスコにとり、ヘプタンを加えて 10ml とし、振り混ぜ、検液とする。別にステアリン酸及びパルミチン酸それぞれ 0.050g を量り、還流冷却器を付けた小さなコニカルフラスコにとる。三フッ化ホウ素・メタノール試液 5.0ml を加えて振り混ぜ、以下、検液と同様に操作し、それぞれ、ステアリン酸メチル及びパルミチン酸メチルの標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 1 µl ずつ量り、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。検液のステアリン酸メチルのピーク面積 A_A 、パルミチン酸メチルのピーク面積 A_B 及び得られた全ての脂肪酸エステルピーク面積 A_T (検出した全てのピーク面積) を測定し、次式により本品の脂肪酸分画中のステアリン酸の比率 (%) 及びステアリン酸とパルミチン酸の合計の比率 (%) を求める。

$$\text{ステアリン酸の比率} = \frac{A_A}{A_T} \times 100 (\%)$$

$$\text{ステアリン酸とパルミチン酸の合計の比率} = \frac{A_A + A_B}{A_T} \times 100 (\%)$$

ステアリン酸メチルのピーク面積及びステアリン酸メチルとパルミチン酸メチルのピークの合計面積は、得られた全ての脂肪酸エステルピークの合計面積の、それぞれ 40% 以上及び 90% 以上である。ただし、面積測定範囲は、溶媒の主ピークの後ろからステアリン酸メチルの保持時間の約 1.5 倍までとする。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径約 0.32mm、長さ約 30m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 15,000-ジエポキシドを 0.5µm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 70°C で約 2 分間保持し、その後毎分 5°C で昇温し、240°C に到達後、5 分間保持する。

注入口温度 220°C 付近の一定温度

注入方式 スプリットレス

キャリアーガス ヘリウム

流量 ステアリン酸メチルのピークが約 32 分後に現れるように流量を調整する。

乾燥減量 6.0%以下 (105℃, 2時間)

定量法 本品約0.5gを精密に量り, 無水エタノール/1-ブタノール混液(1:1) 50ml, アンモニア水5ml及び塩化アンモニウム緩衝液(pH10) 3mlを加える。この液に0.1mol/L EDTA溶液30.0mlを正確に量って加え, 振り混ぜる。この液が澄明となるまで45~50℃で加熱し, 冷後, 0.1mol/L硫酸亜鉛溶液で滴定する(指示薬 エリオクロムブラックT試液1~2滴)。終点は, 液の青色が赤紫色に変わるときとする。別に空試験を行い補正する。

0.1mol/L EDTA溶液1ml=2.431mg Mg

これまでの経緯

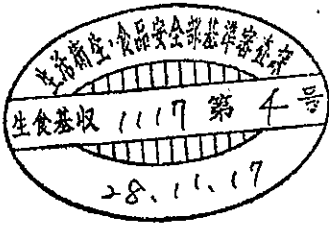
平成28年 5月26日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成28年 5月31日	第606回食品安全委員会(要請事項説明)
平成28年 6月27日	第152回添加物専門調査会
平成28年 7月22日	第153回添加物専門調査会
平成28年 9月 6日	第621回食品安全委員会(報告)
平成28年 9月 7日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成28年10月 6日)
平成28年11月15日	第629回食品安全委員会(報告)
平成28年11月15日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の 通知
平成28年12月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年12月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
石見 佳子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

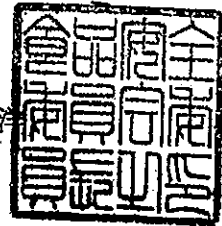
※部会長



府 食 第 681 号
平成 28 年 11 月 15 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 5 月 26 日付け厚生労働省発生食 0526 第 1 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたステアリン酸マグネ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

ステアリン酸マグネ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

ステアリン酸マグネシウム

2016年11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	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	8
1. 用途	8
2. 主成分の名称	8
3. 分子式、分子量	8
4. 性状等	8
5. 安定性	8
6. 起源又は発見の経緯	8
7. 我が国及び諸外国における使用状況	9
8. 我が国及び国際機関等における評価	10
9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要	11
II. 安全性に係る知見の概要	11
1. 体内動態	11
(1) ステアリン酸	12
(2) ステアリン酸カルシウム	13
(3) マグネシウム塩	14
(4) 体内動態のまとめ	18
2. 毒性	19
(1) ステアリン酸マグネシウム	19
① 遺伝毒性	19
② 急性毒性	20
③ 反復投与毒性	20
④ 生殖発生毒性	21
⑤ <参考資料>ヒトにおける知見	22
(2) ステアリン酸	23
① 反復投与毒性	23
(3) マグネシウム塩	25
① 急性毒性	25
② 反復投与毒性	25
③ 発がん性	32

④ 生殖発生毒性	33
⑤ 一般薬理	34
⑥ ヒトにおける知見	34
III. 一日摂取量の推計等	34
1. 我が国における摂取量	34
(1) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の出荷量からの推定	34
(2) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用量からの推定	35
(3) 食事由来の摂取量	36
(4) 一日摂取量の推計等のまとめ	36
IV. 食品健康影響評価	37
(1) 体内動態	37
(2) 毒性	37
(3) 一日摂取量の推計等	38
(4) 食品健康影響評価	38
<別紙：略称>	40
<参照>	41

<審議の経緯>

- 2016年 5月26日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0526 第1号）、関係書類の接受
- 2016年 5月31日 第606回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 6月27日 第152回添加物専門調査会
- 2016年 6月30日 補足資料の提出依頼
- 2016年 7月 8日 補足資料の接受
- 2016年 7月22日 第153回添加物専門調査会
- 2016年 9月 6日 第621回食品安全委員会（報告）
- 2016年 9月 7日から10月6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 11月 9日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 11月15日 第629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>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋 （委員長）
山添 康 （委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2015年10月1日から）

梅村 隆志（座長）
頭金 正博（座長代理）
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
宇佐見 誠
久保田 紀久枝
佐藤 恭子
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智

塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
森田 明美
山田 雅巳

要 約

製造用剤として使用される添加物「ステアリン酸マグネシウム」(CAS 登録番号: 557-04-0 (ステアリン酸マグネシウムとして)) 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、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、マグネシウム塩を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

1. 体内動態

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の一部がマグネシウムイオン(陽イオン)とステアリン酸(陰イオン)に解離して吸収される可能性があると考え、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の体内動態については、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム及びマグネシウム塩の体内動態に関する試験成績を参照した。

食事のトリアシルグリセロールは小腸管腔内で遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールに分解された後に吸収される。脂肪酸の一部は β 酸化により代謝され、一部はトリアシルグリセロールとして脂肪組織に蓄積する。本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」が解離して生じるステアリン酸は、食事のトリアシルグリセロール由来のステアリン酸と同様に吸収され、体内で代謝されると考えた。

マグネシウムについては、日本人のデータが二報(鈴木、西牟田(1984)及び神谷(1956))認められたが、研究時点から長時間を経ていること、統計学的処理がなされていないこと、現在の学説と異なる部分があることなどから、最近のレビューである Blaine ら(2015)の知見を参照することが重要と考えた。Blaine ら(2015)の総説によれば、マグネシウムは成人体内に約 24 g あり、正常な血清マグネシウム濃度は 0.7~1.1 mmol/L (1.7~2.6 mg/dL) であるとされている。また、輸送経路に関するトランスポーター等も明らかにされており、血清中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換により調節されていることから、本委員会としては、マグネシウムのホメオスタシスに留意する必要があると考えた。

また、ステアリン酸カルシウムの知見から、ステアリン酸マグネシウムについても、腸管内で陽イオンと陰イオンに解離していない金属石ケンの形態では吸収されず、糞中に排泄されるものと考えた。

2. 毒性

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性については、体内動態における考え方を踏まえ、必要に応じ、ステアリン酸及び他のマグネシウム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」には、生体にとって特

段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

本委員会としては、ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性の試験成績及び生殖発生毒性の試験成績を評価した結果、いずれも試験設計等の問題から NOAEL を得ることはできなかったが、反復投与毒性試験の最高用量¹である 5%投与群において毒性所見は認められなかったことに留意すべきであると考えた。

ステアリン酸の反復投与毒性の試験成績を評価した結果、試験設計等の問題から NOAEL を得ることはできなかった。

マグネシウム塩の急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性の試験成績を評価した結果、複数の試験において NOAEL が得られた（最も低い値は、ラット 90 日間反復投与試験（瀧澤ら（2000））から得られた 37 mg/kg 体重/日）が、いずれも、「日本人の食事摂取基準（2015）」及び IOM で設定された UL（成人で 350 mg/人/日（6.4 mg/kg 体重/日）、小児で 5 mg/kg 体重/日）を上回るものであり、安全性に特段の懸念はないと考えた。

3. 一日摂取量の推計等

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準が改正された場合のステアリン酸マグネシウムの一日内摂取量について、246 mg/人/日（4.46 mg/kg 体重/日）と判断した。なお、これを踏まえ、添加物「ステアリン酸マグネシウム」由来のステアリン酸又はマグネシウムの一日内摂取量について、それぞれ 237 mg/人/日（4.30 mg/kg 体重/日）又は 10.2 mg/人/日（0.185 mg/kg 体重/日）と判断した。

また、ステアリン酸及びマグネシウムは、それぞれ食事から摂取される栄養成分であることから、食事由来の一日内摂取量について、ステアリン酸は 3.26 g/人/日、マグネシウムは 246 mg/人/日と推定した。

4. 食品健康影響評価

本委員会としては、ステアリン酸マグネシウムは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないことから、ADI を設定できると考えた。

ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性試験から NOAEL を得ることはできなかったが、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で示されている最高用量の 5%投与群において毒性影響は認められなかった。マグネシウム塩の毒性試験の結果から得られた NOAEL は、いずれも「日本人の食事摂取基準（2015）」及び IOM で設定された UL を上回っていた。ステアリン酸の反復投与試験からは NOAEL を得ることができなかった。

ステアリン酸マグネシウムは、その推定一日摂取量と比較して十分高い用量の反

¹ 添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月 食品安全委員会）において、混餌投与の場合は、栄養障害が起らないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5%（w/w）を超える投与量で実施する必要はないとされている。

復投与試験において明らかな毒性影響は認められず、ステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも食事から摂取される栄養成分で十分な食経験があり、ステアリン酸及びマグネシウムの添加物由来の推定一日摂取量は、それぞれの食事由来の摂取量に比べて相当低い量である。

以上より、ステアリン酸マグネ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、本品目の ADI を特定する必要はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（カプセル及び錠剤製造の滑沢剤、潤滑剤又は付着防止剤として用いる）
（参照 1、2、3）

2. 主成分の名称

和名：ステアリン酸マグネシウム（参照 2、4）

英名：Magnesium Stearate（参照 2、4）

CAS 登録番号：557-04-0（参照 5）

3. 分子式、分子量

(1) ステアリン酸マグネシウム

分子式： $C_{36}H_{70}MgO_4$ ：（参照 6）

分子量：591.24²

(2) パルミチン酸マグネシウム

分子式： $C_{32}H_{62}MgO_4$ （参照 7）

分子量：535.14²

4. 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「ステアリン酸マグネシウム」の成分規格において、定義として、「本品は、主としてステアリン酸及びパルミチン酸のマグネシウム塩である。」、含量として、「本品を乾燥物換算したものは、マグネシウム（Mg=24.31）4.0～5.0%を含む。」、性状として、「白色の軽くてかさ高い粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。」と規定されている。（参照 4）

添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による規格基準改正案において、成分規格は現行の規定から変更されていない。

5. 安定性

ステアリン酸マグネシウムの暗所、室温の保存条件で、定量法に基づいて測定したロットの平均値から、1、2 及び 3 年後のものと製造直後の含量にほとんど差はなく、少なくとも 3 年間は安定であることが確認された。（参照 8、9）

6. 起源又は発見の経緯

² 原子量表（2010）（日本化学会）から算出

ステアリン酸マグネシウムは、脂肪酸とマグネシウムから成る金属石ケン的一种で、我が国では、2004年に添加物として指定され、特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤の滑沢剤、潤滑剤及び付着防止剤として使用されている。(参照3、10)

ステアリン酸マグネシウムは、医薬品分野において錠剤及びカプセル剤の滑沢剤、潤滑剤及び付着防止剤として使用されるとともに、ベビーパウダー、フェイスパウダー、化粧品等にも使用されている。(参照3、11)

7. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

① ステアリン酸マグネシウム

我が国において、ステアリン酸マグネシウムは添加物として指定されている。また、使用基準が設定されており、「ステアリン酸マグネシウムは、特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない。」と規定されている。(参照4)

② ステアリン酸

ステアリン酸は、動物性及び植物性脂肪に広く存在する飽和脂肪酸である。(参照12)

③ マグネシウム

マグネシウムは、骨や歯の形成及び多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に寄与している。「食事による栄養摂取量の基準」(平成27年厚生労働省告示第199号。以下「日本人の食事摂取基準(2015)」という。)において、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましい栄養素とされている。(参照13)

(2) 諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

米国においては、ステアリン酸マグネシウムは、一般に安全とみなされる(GRAS³)物質として認められ、潤滑剤、離型剤及び加工助剤として、適正製造規範(GMP)の下で使用が認められている。(参照14、15)

② EUにおける使用状況

欧州連合(EU)においては、ステアリン酸マグネシウムは、脂肪酸のマグネシウム塩として添加物として認められ、固形のサプリメント(カプセル、タブレット及び同様の形状を含み、チュアブル形状を除く)、プレス・リフレッシュ(口腔

³ 本文中で用いられた略称については別紙に名称等を示す。

内清涼)用の菓子を含む他の菓子類などに対し、GMPの下で使用が認められている。(参照16)

③ オーストラリアにおける使用状況

オーストラリアにおいては、ステアリン酸マグネシウムは、添加物としての使用が認められていない。なお、サプリメントの賦形剤として使用が認められている。(参照17、18)

④ ニュージーランドにおける使用状況

ニュージーランドにおいては、ステアリン酸マグネシウムは、添加物として、GMPの下で使用が認められている。(参照19、20、21、22)

8. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

2003年、厚生労働省は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における審議の結果、ステアリン酸マグネシウムについて「ADIを設定する必要はないものとする」とし、「保健機能食品に係るカプセル剤及び錠剤の製造以外の用途に使用してはならない」としている。(参照8)

2003年、食品安全委員会は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において行われた「ADIを設定する必要はないものとする」との評価の結果は、妥当と考えるとしている。(参照23)

(2) JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、1969年の第13回会合においてステアリン酸塩の評価、1973年の第17回会合においてステアリン酸マグネシウムの評価を行い、いずれの会合においても、ADIは「not limited」としている。(参照24、25、26、27)

JECFAは、1985年の第29回会合においてステアリン酸マグネシウムのADIを「not specified」とし、2015年の第80回会合でもステアリン酸マグネシウムのADIを「not specified」と確認している。(参照28、29)

(3) 米国における評価

1979年、FDAのGRAS物質評価専門委員会(SCOGS)により、ステアリン酸マグネシウムは、現在の使用方法と使用量において、公衆の健康に有害な証拠は認められないとしている。(参照14、15)

(4) EU における評価

1990年の第25回欧州食品科学委員会(SCF)において、ステアリン酸を含む

脂肪酸類及びその塩類については、ADI は「not specified」とされている。(参照 30)

9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

我が国において、「ステアリン酸マグネシウム」は添加物として指定されている。

今般、添加物「ステアリン酸マグネシウム」について、厚生労働省に使用基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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「ステアリン酸マグネシウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正を検討するものとしている。

表 1 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用基準改正

現行基準	ステアリン酸マグネシウムは、 <u>特定保健用食品たるカプセル剤及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品</u> に使用してはならない。
基準改正案	ステアリン酸マグネシウムは、 <u>カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓以外の食品</u> に使用してはならない。

(改正部分は下線箇所)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

ステアリン酸マグネシウムを被験物質とした体内動態に関する試験成績は確認されていない。

JECFA は、第 29 回会議 (1986 年) において、イオン化する脂肪酸塩はその構成成分となる陽イオン及び陰イオンについて評価することを推奨している。(参照 28)

JECFA は、第 80 回会議 (2015 年) において、ステアリン酸マグネシウムは胃内の酸性条件下で溶解し、マグネシウムイオン (陽イオン) とステアリン酸 (陰イオン) に分離して吸収されるとしている。(参照 29)

食品安全委員会は、添加物評価書「ステアリン酸カルシウム」(2004) において、後述 (p13) のステアリン酸カルシウムに係る Gacs and Barltrop (1977) 及び山田 (1960) の知見を参照し、ステアリン酸カルシウムは体内においてほとんど解離吸収されないと考えられるとしている。(参照 31)

本委員会としては、ステアリン酸マグネシウムを摂取した場合、その一部はマグネシウムイオン（陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に解離して吸収される可能性があると考えた。したがって、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の体内動態については、ステアリン酸、ステアリン酸塩（ステアリン酸カルシウム）及びマグネシウム塩の体内動態に関する試験成績を参照することとした。

（１）ステアリン酸

① 吸収（ヒト）（Jones ら（1985））

健常成人男性（6名）に対し、一定成分の食事を16日間摂食させ、8日目、11日目及び14日目のいずれかの日の朝食時に、表2のような投与群を設定して、 $[^{13}\text{C}]$ ステアリン酸、 $[^{13}\text{C}]$ オレイン酸又は $[^{13}\text{C}]$ リノール酸のいずれかのカプセルをそれぞれ無作為化した順序で経口摂取させ、各脂肪酸の吸収率を測定する試験が実施されている。

表2 用量設定

用量設定	$[^{13}\text{C}]$ ステアリン酸：20 mg/kg 体重 $[^{13}\text{C}]$ オレイン酸：10 mg/kg 体重 $[^{13}\text{C}]$ リノール酸：10 mg/kg 体重
------	--

その結果、8日目から16日目までの脂肪酸の吸収率は、 $[^{13}\text{C}]$ ステアリン酸で78.0%、オレイン酸で97.2%、リノール酸で99.9%となり、ステアリン酸の吸収率はオレイン酸及びリノール酸と比べて低かった。（参照32）

② 脂肪酸の代謝（ラット）（Leyton ら（1987））

SDラット（離乳21日後、各群8又は10匹）に、オリーブ油に混和した ^{14}C 標識飽和脂肪酸（ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸）をカテーテルで経口投与し、24時間後の赤血球、血漿、肝臓、カーカス⁴、糞便の脂溶性画分、尿及び呼気中二酸化炭素として回収された ^{14}C 放射活性量を調べる試験が実施されている。

その結果、 $[^{14}\text{C}]$ ステアリン酸由来の ^{14}C 放射活性量の回収率は、それぞれ、0.1、0.4、4.8、26.0、2.8、1.1及び25.0%となった。これらの回収率の合計は60.2%であり、残りは非脂質成分に代謝されたと考えられる。また、体内における ^{14}C 標識飽和脂肪酸の二酸化炭素への酸化率は、ラウリン酸>ミリスチン酸>パルミチン酸>ステアリン酸の順に高く、酸化の速さは、ラウリン酸>ミリスチン酸>パルミチン酸、ステアリン酸であった。一方、カーカスにおける ^{14}C 放射活性量は、酸化率と逆の順序で高かった。

⁴ 動物体から肝臓及び血液を除いた部分

パルミチン酸及びステアリン酸は、リンパ系経由で肝臓に輸送されることから、ラウリン酸及びミリスチン酸と比べると酸化に利用されるまで長い時間がかかると考えられる。(参照 3 3)

③ 食事中的脂肪酸の吸収、輸送、蓄積及び代謝 (Shi (2004)、ハーパー・生化学 第 25 版)

食事中的のトリアシルグリセロールは、膵リパーゼの作用により小腸管腔内で加水分解され、遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールとなり、小胞及び胆汁酸塩混合ミセルとして分散された後、それぞれ腸細胞内に吸収され、細胞内でトリアシルグリセロールに再合成される。

再合成されたトリアシルグリセロールは、リン脂質、アポリポタンパク質及びコレステロールとともにキロミクロン (リポタンパク質) となり、腸細胞よりリンパ管に分泌され、循環系に入る。

肝外組織では、キロミクロンのトリアシルグリセロールが、リポタンパク質リパーゼにより遊離脂肪酸とグリセロールに加水分解され、キロミクロンレムナントとなる。遊離脂肪酸は細胞に取り込まれる。

ほとんどの組織では、細胞に吸収された脂肪酸は、アシル CoA に変換後、ミトコンドリア内でβ酸化されてアセチル CoA となり、TCA 回路を経て CO₂ へ分解される。一方、脂肪組織の細胞に吸収された脂肪酸は、トリアシルグリセロールとして蓄積される。(参照 1 2、3 4)

(2) ステアリン酸カルシウム

① 吸収 (ラット) (Gacs and Barltrop (1977) (ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用))

麻酔下のラット (雄、各群 5~10 匹) の小腸内に、ステアリン酸などの脂肪酸と ⁴⁷Ca から成る [⁴⁷Ca]脂肪酸カルシウム (脂肪酸は C6:0~C18:0 と C18:1 及び C18:2、カルシウムとして各 4 mg) を投与する試験が実施されている。

その結果、ステアリン酸カルシウムを投与した場合、カルシウムはほとんど吸収されなかった。

また、[⁴⁷Ca]塩化カルシウム (カルシウムとして 1 mg) とステアリン酸 200 mg の乳状液を、エーテル軽麻酔下のラット胃内に投与する試験が実施されている。

その結果、投与 90 分後の小腸内では 69.2% のカルシウムがカルシウム石ケンとして検出された。また、投与後 28 時間までに排泄された糞中のカルシウムの 47.7% がカルシウム石ケンであり、[⁴⁷Ca]塩化カルシウムを単独で投与した場合と比較して、カルシウム吸収は抑制された。

Gacs and Barltrop は、ステアリン酸とカルシウムは小腸内においてカルシウム石ケンを形成し、カルシウムの吸収を阻害するとしている。(参照 3 1、3 5)

② 遊離腸管内投与試験(イヌ)(山田(1960)(Cosmetic Ingredient Review(1982)及びステアリン酸カルシウム評価書(2004)で引用))

イヌ(4匹)の遊離腸管内に難溶性カルシウムを注入し、1時間後に腸管内残留液中のカルシウム量を測定する試験が実施されている。

その結果、ステアリン酸カルシウムを単独で注入した場合、カルシウムの吸収はほとんど認められなかったが、胆汁を添加して注入した場合、わずかに吸収される傾向があった。(参照31、36、37)

(3) マグネシウム塩

① マグネシウムの吸収機構(Worwagら(1999)及びDurlach(1988)(SCF(2001)及びリン酸一水素マグネシウム評価書(2012)で引用))

マグネシウムの消化管からの吸収は、通常、良好であり、能動輸送と受動輸送で行われる。

機序は十分には証明されていないが、食事からのマグネシウムの摂取量が低下すると、吸収率は通常レベルの30~40%から80%程度にまで増加する。しかし、ここで機能していると考えられる能動輸送の機序は、人によっては完全に又は部分的に欠損していることがあり、前者の場合、マグネシウムの吸収は専ら受動輸送(10~30%)により行われるので、健常者にとっては十分な摂取レベルでもマグネシウム欠乏症となる。(参照38、39、40、41)

② マグネシウムの生化学及び生理学(Altura(1992)(リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)で引用))

通常の食事から摂取されたマグネシウムは、30~40%が空腸及び回腸から吸収される。通常の状態では、体内のマグネシウムバランスを保つ主要な調節器官は腎臓であり、糸球体からろ過されるマグネシウムのうち約95%は再吸収される。

成人では、体内マグネシウムの20%が骨格筋中にあり、細胞内の陽イオンとしては、マグネシウムはカリウムに次ぐ量で、カリウムと類似の分布を示している。細胞内には体内全マグネシウム量の約38%が含まれ、1~2%は細胞外液中に存在し、血漿中マグネシウムの約35%はタンパク質と非特異的な結合をしている。

また、血漿中のマグネシウムイオンの量は、正常なヒトの場合、血液中マグネシウム全量の約71%であり、多くのほ乳動物細胞では、細胞内マグネシウムイオン濃度は0.1~1.0 mmol/Lの範囲にある。(参照38、42)

③ マグネシウムの吸収機構(Hardwickら(1991)及びFineら(1991a)(IOM(1997)及びリン酸一水素マグネシウム評価書(2012)で引用))

マグネシウムイオンの吸収機構は、濃度の上昇により吸収量が飽和して一定の値に収束する能動輸送、濃度の上昇に比例して吸収される受動輸送及び水の吸収量に比例して吸収される溶媒牽引で構成される。大量摂取時には能動輸送による

吸収は飽和し、主に受動輸送及び溶媒牽引により吸収されると考えられる。

したがって、マグネシウムイオンの吸収率は、マグネシウムイオン濃度の上昇に伴い減少する。(参照 38、43、44、45)

- ④ マグネシウムの吸収機構 (Firoz and Graber (2001)、Bohmerら (1990) 及び Benech and Grognet (1995) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

マグネシウムイオンの吸収には、摂取量、体内のマグネシウムプール、ホルモン因子等の様々な要因が影響を及ぼすが、剤形、塩の化学形、粒子の大きさも影響する。(参照 38、46、47、48)

- ⑤ マグネシウムの吸収機構 (Elin (1987)、NRC (2000) 及び Verhasら (2002) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

解離したマグネシウムイオンの約 5~15%が小腸の上皮細胞を介して吸収されると報告されている。しかし、マグネシウムイオンの吸収は種々の要因によって変動し易く、また食事内容、個人差、測定法の相違等によっても吸収率は異なる。(参照 38、49、50、51)

- ⑥ 体内マグネシウム量 (ヒト) (SCF (2001) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

マグネシウムイオンは、ほ乳類の体内に存在する陽イオンとしては 4 番目に多く、細胞内液では 2 番目に多い。健康な成人における体内マグネシウム量は 21~28 g (約 1 mol) である。体重を 70 kg とすると、約 14.3 mmol/kg であり、体重の 0.034%に相当する。(参照 38、39)

- ⑦ マグネシウムの分布 (Elin (1987) (IOM (1997) 及びリン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

健常者では体内マグネシウムの 50~60%は骨に分布しており、その半分以上は交換性で、この部分は細胞外マグネシウム濃度を正常範囲内に維持するために機能すると考えられる。また、正常血清マグネシウム濃度は約 0.85 mmol/L (0.7~1.0 mmol/L) である。(参照 38、44、51)

- ⑧ マグネシウムの細胞膜輸送系 (Gunther (1993) 及び Romaniら (1993) (IOM (1997) 及びリン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

マグネシウムの細胞内外への輸送には carrier-mediated transport system が関与している。マグネシウムの細胞内から細胞外への輸送はナトリウムの細胞内への輸送と連動しており、エネルギーを必要とする能動輸送である。また、それとは別の機序によるが、マグネシウムの細胞外から細胞内への輸送はナトリウム

及び重炭酸イオンの細胞外への輸送と連動している。(参照 3 8、4 4、5 2、5 3)

- ⑨ マグネシウムの存在形態 (Elin (1987)、Benech and Grognet (1995)、IOM (1997)、NRC (2000) 及び MD's Choice (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

ヒト血清中マグネシウムイオン濃度の正常範囲は 18~30mg/L 又は 18~23mg/L である。

血清中のマグネシウムイオンは、20~30%がタンパク質と結合し、15~30%が血清中の種々のリガンドと複合体を形成して存在し、残りの 50~55%は非結合形として存在する。

結合形と非結合形との比は一定している。(参照 3 8、4 4、4 8、4 9、5 1、5 4)

- ⑩ ヒトにおける知見 (Benech ら (1998) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

健常男性 (6 名) に $[^{25}\text{Mg}]$ を 50 mg 含む乳酸マグネシウム溶液を静脈内投与し、同時に $[^{26}\text{Mg}]$ を 120 mg 含む咀嚼錠 (乳酸塩/クエン酸塩 (110/10, w/w) として 360 mg) を経口投与し、120 時間後まで血漿中、尿中及び糞中の $[^{25}\text{Mg}]$ 及び $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度を調べる試験が実施されている。

その結果、血漿中の $[^{26}\text{Mg}]$ 濃度は、投与 2.8 ± 2.2 時間後に最高となった。5 日間尿中排泄率は、 $[^{25}\text{Mg}]$ が 7.4%、 $[^{26}\text{Mg}]$ が 2.2%であった。 $[^{25}\text{Mg}]$ は 5 日間糞中には見出されず、 $[^{26}\text{Mg}]$ の糞中排泄は投与 12~48 時間後に最大となり、便秘により除外された 1 例を除き、投与 72 時間後までに完了した。 $[^{26}\text{Mg}]$ の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6%であった。(参照 3 8、5 5)

- ⑪ ヒトにおける知見 (鈴木、西牟田 (1984) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

健常女性 (各群 9~12 名) にマグネシウム (160、170、220、400 mg/日) を含む食事を 8~9 日間与え、体内動態を検討する試験が実施されている。

その結果、マグネシウム摂取量の増加に伴い糞中排泄量は増加し、見かけの吸収量も増加したが、見かけの吸収率には 40~55%と大きな変動はなく、尿中排泄量にも摂取量による変化は認められなかった。またマグネシウムの出納 (見かけの吸収量 - 尿中排泄量) がほぼ 0 となったのは 160 mg/日の投与群であり、マグネシウムの体内貯留は、摂取量を 220 mg/日まで増加させると顕著に増加したが、400 mg/日まで増加させてもそれ以上の大幅な増加は認められなかった。

従って、人体におけるマグネシウムバランスの主たる調節因子は、腸管における吸収であると推察されている。(参照 3 8、5 6)

- ⑫ ヒトにおける知見（神谷（1956）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用））

健常男性（4名）に標準マグネシウム食⁵（マグネシウムとして平均344 mg/日）又は高マグネシウム食（平均521 mg/日）を摂食させる試験が実施されている。

その結果、マグネシウム摂取量の増加に伴って、糞便中マグネシウム排泄量には増加が認められたが、尿中マグネシウム排泄量には大きな変化は認められず、マグネシウム吸収率には減少が認められた。（参照38、57）

- ⑬ マグネシウムの再吸収（Benech and Grognet（1995）及びDreosti（1996）（水酸化マグネシウム評価書（2007）及びリン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用））

腎臓におけるマグネシウムの再吸収に影響を与える因子としては、体内のマグネシウムの状態、マグネシウムプール、血清マグネシウム濃度、摂取量、一日のリズム（夜間の排泄量が多い）、激しい運動による血清マグネシウム濃度の低下等が考えられている。腎臓は、血漿中マグネシウム濃度が閾値（約16 mg/L）よりも低下すると、マグネシウムを排泄しないように機能すると考えられている。（参照38、48、58、59）

- ⑭ ヒトにおける知見（Firoz and Graber（2001）で引用（Fetner（1978））（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用））

ヒトに酸化マグネシウムを経口投与したときの尿中のマグネシウムイオン濃度は、投与2～4時間後にピークに達し、6時間後に平常レベルに戻ったと報告されている。（参照38、46、55）

- ⑮ ヒトにおける知見（Fineら（1991））

健常男性（14名）に1日合計で48、96又193 mmolの水酸化マグネシウムを4日間投与し、糞中へのマグネシウムの排泄量を調べる試験が実施されている。

その結果、糞中への可溶性マグネシウムの排泄量は、摂取した水酸化マグネシウムの量に伴って増加したと報告されている。（参照60）

- ⑯ マグネシウムのホメオスタシス（Blaineら（2015））

マグネシウムは成人体内に約24 g（約14.3 mmol/kg）あり、99%が細胞内（主に骨・軟組織）に、1%が細胞外に分布する。正常な血清中マグネシウム濃度は0.7～1.1 mmol/L（1.7～2.6 mg/dL）であり、60%が生理的活性型である遊離イオ

⁵ 原著では「低マグネシウム食」とされているが、日本人の食事摂取基準（2015）ではマグネシウムの推奨量は340 mg/日（18～29歳 男性）とされていることから、標準的なマグネシウム量に相当する量と考えられる。

ンとして、10%が陰イオンとの複合体として、30%がアルブミン結合形として存在する。血清中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換により調節されている。

一般的なマグネシウムの摂取量は300 mg/日である。その場合、腸から約120 mgのマグネシウムが吸収されるとともに20 mgが消化管に分泌される。マグネシウム摂取量が正常範囲内の場合、マグネシウム吸収の約30%が飽和型の細胞内通過経路を経由する。マグネシウムの摂取量が減少すると、この経路による吸収は亢進する。一方、マグネシウムの摂取量が増加すると、主なマグネシウム吸収は非飽和型の受動的細胞間隙通過経路による。細胞内通過経路におけるマグネシウムの吸収は、一過性受容体電位陽イオンチャネル (TRP) である TRPM6 及び TRPM7 を介して行われる。TRPM6 の遺伝子の変異は低マグネシウム血症を引き起こす。

細胞間隙通過経路を経由したマグネシウム吸収は、タイトジャンクション⁶を構成するクローディン、オクルディン、ゾナオクルデンにより調節されている。

糸球体ろ過量が正常な場合、腎臓で2,000~2,400 mg/日のマグネシウムがろ過される。ろ過されたマグネシウムの約96%は尿細管で再吸収される。

近位尿細管では、ろ過されたマグネシウムの10~30%が再吸収される。ヘンレループの太い上行脚 (TAL) では、ろ過されたマグネシウムの40~70%がクローディン-16 又はクローディン-19 が関与する細胞間隙通過経路で再吸収される。これらの遺伝子の変異により、高カルシウム血症及び腎石灰化症を伴う低マグネシウム血症が生じることがある。

遠位曲尿細管では、ろ過された残りの5~10%のマグネシウムが TRPM6 を介する細胞内通過経路により再吸収される。細胞内に取り込まれたマグネシウムは、側底膜上のマグネシウム/ナトリウム交換体によって能動的にくみ出される。(参照 61)

(4) 体内動態のまとめ

本委員会としては、上述 (p11) の考え方を踏まえ、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の一部がマグネシウムイオン (陽イオン) とステアリン酸 (陰イオン) に解離して吸収される可能性があると考え、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の体内動態については、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム及びマグネシウム塩の体内動態に関する試験成績を参照した。

食事中のトリアシルグリセロールは小腸管腔内で遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールに分解された後に吸収される。脂肪酸の一部はβ酸化により代謝され、一部はトリアシルグリセロールとして脂肪組織に蓄積する。本委員会として

⁶ 隣接する細胞の細胞膜の外側が密着している部分。基本的には体内と体外を仕切るバリアである。タイトジャンクションを構成するタンパク質には、特定のミネラルなどの通過にかかわるものがある。

は、添加物「ステアリン酸マグネシウム」が解離して生じるステアリン酸は、食事中のトリアシルグリセロール由来のステアリン酸と同様に吸収され、体内で代謝されると考えた。

マグネシウムについては、日本人のデータが二報（鈴木、西牟田（1984）及び神谷（1956））認められたが、研究時点から長時間を経ていること、統計学的処理がなされていないこと、現在の学説と異なる部分があることなどから、最近のレビューである Blaine ら（2015）の知見を参照することが重要と考えた。Blaine ら（2015）の総説によれば、マグネシウムは成人体内に約 24 g あり、正常な血清マグネシウム濃度は 0.7~1.1 mmol/L（1.7~2.6 mg/dL）であるとされている。また、輸送経路に関するトランスポーター等も明らかにされており、血清中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換により調節されていることから、本委員会としては、マグネシウムのホメオスタシスに留意する必要があると考えた。

また、上述（p13）のステアリン酸カルシウムの知見から、ステアリン酸マグネシウムについても、腸管内で陽イオンと陰イオンに解離していない金属石ケンの形態では吸収されず、糞中に排泄されるものと考えた。

2. 毒性

添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性に関する試験成績については、一部しか提出されていない。

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性については、上述（p11）の体内動態における考え方を踏まえ、必要に応じ、ステアリン酸及び他のマグネシウム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

（1）ステアリン酸マグネシウム

① 遺伝毒性

ステアリン酸マグネシウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 3 のとおりである。

表 3 ステアリン酸マグネシウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Saigoh (2001a) (JECFA (2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 29、31、62)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	ほ乳類培養細胞 (チャイニーズ・ハムスター雌肺由来、CHL/IU)	最高用量 50 µg/mL 代謝活性化系非存在下、短時間処理	陰性	Saigoh (2001b) (JECFA (2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 29、31、63)
			最高用量 1,000 µg/mL 代謝活性化系存在下、短時間処理	陰性	
			最高用量 10 µg/mL 代謝活性化系非存在下、24 時間連続処理	陰性	
			最高用量 5 µg/mL 代謝活性化系非存在下、48 時間連続処理	陰性	
	小核試験 (<i>in vivo</i> 、GLP)	マウス (CD-1、各群雄 6 匹、骨髄)	最高用量 2,000 mg/kg 単回強制経口投与	陰性	Saigoh (2001c) (JECFA (2015)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用) (参照 29、31、64)

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

② 急性毒性

ステアリン酸マグネシウム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 4 のような報告がある。

表 4 ステアリン酸マグネシウム 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雌雄不明)	10,000 以上	3、29、31 (食品添加物公定書解説書 (2007)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004)、JECFA (2015) で引用)
ラット	雄：7,500 以上、 雌：6,000 以上	3、31 (食品添加物公定書解説書 (2007)、ステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用)

③ 反復投与毒性

a. ラット 90 日間経口投与試験 (Sondergaard ら (1980) (JECFA (2015) 及びステアリン酸カルシウム評価書 (2004) で引用))

Wistar系ラット（各群雌雄各20匹）にステアリン酸マグネシウムを、表5のような投与群を設定して、90日間混餌投与する試験が実施されている。

表5 用量設定

用量設定	0（対照群）、5、10及び20%
mg/kg体重/日として ⁷	0、2,500、5,000、10,000 mg/kg体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・20%投与群において、死亡4匹（雄、60日以内。尿路結石に起因）、体重増加の減少（雄、8週間以降）、尿路結石（雄8匹、雌7匹）、腎臓石灰沈着の減少（雌）、肝臓中の鉄含有量の増加、ヘマトクリット値の減少（雌雄）
- ・10%以上投与群の雄において、肝臓相対重量の減少
- ・5%以上投与群の雌において、腎臓相対重量の減少

Sondergaardらは、腎臓相対重量の減少は、対照群で重度であった腎臓石灰沈着が軽度又は中程度に軽減したことに起因し、飼料中のマグネシウム含量の増加が投与群の腎臓石灰沈着を軽減させたと考察している。

Sondergaardらは、肝臓相対重量の減少を毒性としたとき、ステアリン酸マグネシウムのNOELを2,500 mg/kg体重/日（5%投与群）としている。

JECFA（2015）は、本試験は栄養バランスを崩すおそれのある高濃度での試験であり、さらに試験飼料の組成に関する情報が不足していることから、評価に適さないとしている。（参照29、31、65）

本委員会としては、飼料の組成については確認できた（参照66）ものの、本試験は栄養バランスを崩すおそれのある高濃度での試験であることから、本試験について、NOAELを得ることはできないと判断した。なお、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で示されている最高用量¹の5%投与群において毒性影響は認められなかったことに留意すべきであると考えた。

④ 生殖発生毒性

- a. ウサギ発生毒性試験（Gottschewski（1967）（Cosmetic Ingredient Review（1982）、JECFA（2015）、ステアリン酸カルシウム評価書（2004）及びケイ酸マグネシウム評価書（2010）で引用）

妊娠雌ウサギの交尾後70時間（着床前期：受精卵が桑実胚～胚盤胞の段階）又は交尾後192時間（器官形成期：特に四肢の催奇形性感受期）に表6のように

⁷ Sondergaardらの換算に基づき、本委員会として換算したもの。

設定された投与群でステアリン酸マグネシウムを含む錠剤を単回経口投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定 (ステアリン酸マグネシウムとして)	対照 (無処置) 群 (雌 16 匹) 及び 5.5% (交尾後 70 時間に投与した群、雌 14 匹; 交尾後 192 時間に投与した群、雌 13 匹)
mg/kg 体重 (ステアリン酸マグネシウムとして)	無処置及び 0.14 mg/kg 体重

妊娠 30 日に胎児を検査した結果、投与群において奇形を認めた胎児の出現頻度 (交尾後 70 時間に投与した群、9/86 (10.5%); 交尾後 192 時間に投与した群、11/90 (12.2%)) は対照 (無処置) 群 (12/112 (10.7%)) と同等であり、催奇形性は認められなかった。

JECFA (2015) は、この試験で投与された錠剤は、詳細不明な多くの成分から構成され、ステアリン酸マグネシウムの含有率はわずか 5.5% であると指摘し、この試験は評価に適さないとしている。(参照 29、31、36、67、68)

本委員会としては、JECFA (2015) の判断を是認し、さらに、本試験は単用量のみで実施され、発生毒性試験としては投与期間が不十分で胎児の内臓・骨格の検査が未実施であるなど試験設計にも問題があることから、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

⑤ <参考資料> ヒトにおける知見

以下の知見については、規格基準改正要請者より提出されたものである。これらの知見は、成分の一部にステアリン酸マグネシウムを含む医薬品等を服用した報告であり、ステアリン酸マグネシウムを主成分として服用したものではない。また、パッチテストは経皮投与による試験であり、経口摂取の結果に当てはまるものとは言い切れない。以上より、これらの知見については、ステアリン酸マグネシウムの経口摂取によるアレルギー性を示すものとして十分な情報ではないことから、参考資料として記載する。

a. 症例報告 (Tammaro ら (2012))

28 歳の女性が、スピルリナ及びアセロラを含むサプリメントを摂取し、眼周囲の浮腫を伴う蕁麻疹及び下痢等の胃腸症状を発症した。サプリメントの摂取を中止したところ、3 週間後の再診時には症状が消失した。

女性は、数年前に、抗菌剤 (トリメトプリム及びスルファメトキサゾール) を服用して、蕁麻疹を伴うアレルギー症状が起きた病歴があった。血液学的検査、

免疫学的検査、Prist⁸及び Rast⁹の結果は正常範囲内であり、一般的なアレルゲンに対するパッチテスト（48 及び 72 時間後）の結果は陰性であった。

サプリメント及び抗菌剤に共通して含有されるステアリン酸マグネシウムについてパッチテストを実施した結果、陽性（48 時間後（+）、72 時間後（++））であった。（参照 69）

b. 症例報告（Stingeni ら（2012））

49 歳の女性が膀胱炎治療のため、シプロフロキサシンを服用した 1 時間後、紅斑性浮腫性皮疹、咳、意識消失を伴うアナフィラキシー症状が起きた。抗ヒスタミン及び副腎皮質ホルモンを投与後、症状が緩和した。

シプロフロキサシンを含む多数の医薬品について皮膚アレルギー試験を実施したところ、陰性であった。キノロン系以外の抗菌剤（アモキシシリン、エリスロマイシン及びドキシサイクリン）について経口耐性試験を実施したところ、15～20 分以内にアナフィラキシー症状が起きた。さらに、翌月、ヒドロクロロチアジド及びアミロライドを含む錠剤を服用した 10 分後、軽微な四肢の浮腫を伴うアナフィラキシー症状が起きた。

これらに共通するステアリン酸マグネシウムについてパッチテストを実施したところ、15 分以内にアナフィラキシー症状が起き、パッチテスト除去後、1 時間以内に症状は緩和した。（参照 70）

c. ヒトにおける知見のまとめ

本委員会としては、これらの症例報告は、成分の一部にステアリン酸マグネシウムを含む医薬品等を服用した報告であり、ステアリン酸マグネシウムを主成分として服用したものではないこと及びパッチテストは経皮投与による試験であり、経口摂取の結果に当てはまるものとは言い切れないことから、ステアリン酸マグネシウムの経口摂取によるアレルゲン性を示すものとして十分な情報ではないと判断した。さらに、ステアリン酸マグネシウムは、既に、医薬品分野及び化粧品分野において並びに一部の食品に対して食品添加物として広く使用されている実態並びにステアリン酸マグネシウムの構成成分であるステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも生体の構成成分であることを踏まえれば、現時点では、添加物「ステアリン酸マグネシウム」のアレルゲン性のリスクは低いと判断した。

（2）ステアリン酸

① 反復投与毒性

a. ラット 209 日間経口投与試験（Deichmann ら（1958）（FASEB（1975））及

⁸ paper radioimmuno-sorbent test

⁹ radioallergosorbent test

びステアリン酸カルシウム評価書（2004）で引用）

SD ラット（各群雌雄各 5 匹）に、ステアリン酸を、表 7 のような投与群を設定して、209 日間混餌投与する試験¹⁰が実施されている。

表 7 用量設定

用量設定	3,000 ppm
mg/ラット/日として ¹¹	雄：45 mg/ラット/日 雌：41 mg/ラット/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・食欲不振
- ・高頻度の死亡（雌 3 匹（平均生存期間は 127 日）、雄 5 匹（平均生存期間は 107 日））
- ・著しい肺感染症（気管気管支炎・小葉性肺炎・脂質組織球応答・膿瘍形成を伴う）

なお、Deichmann らは、肺感染症が同様の用量のオクタデシルアミン投与群でも観察されたとしている。（参照 3 1、7 1、7 2）

本委員会としては、対照群が設定されていないこと、単用量の試験であること及びオクタデシルアミン投与群でも肺感染症が観察されたことから飼育環境に問題があった可能性もあることを考慮し、本試験成績を評価に用いることは適切でないと判断した。

b. ラット経口投与試験（FASEB（1975）で引用（Price and Beutner（1960））、ステアリン酸カルシウム評価書（2004）で引用）

ラットに表 8 のような投与群を設定して、ステアリン酸を 50%、その他の 50%をカゼイン、グルコース、セルロース、塩及びビタミンの混合とする構成の餌を投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定

用量設定	50%
g/kg 体重として	約 50 g/kg 体重

その結果、以下のような所見が認められた。

¹⁰ 本試験は、ステアリン酸の毒性を検討する目的で行われたものではなく、オクタデシルアミンの毒性を検討する目的で行われており、オクタデシルアミンとの比較として、類似物質であるステアリン酸が用いられている。

¹¹ 原著（Deichmann ら（1958））に記載のある摂餌量からの換算。

- ・死亡（平均生存期間は、雄で平均 8.2 日、雌で平均 10.2 日）（参照 3 1、7 2）

本委員会としては、本試験で認められた所見を判断するための十分な情報が記載されていないこと、対照群が設定されていないこと、単用量の試験であること及び非常に高濃度の投与であることを考慮し、本試験成績を評価に用いることは適切でないと判断した。

(3) マグネシウム塩

① 急性毒性

マグネシウム塩を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 9 のとおりである。

表 9 マグネシウム塩 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雌雄不明)	1,050	3、38 (食品添加物公定書解説書第 8 版 (2007)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)
ラット (雌雄不明)	2,800	

② 反復投与毒性

- a. マウス 13 週間反復投与試験 (Tanaka ら (1994) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 10 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 10-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 10-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.3、0.6、1.25、2.5、5%
mg/kg 体重/日として	雄：0、610、1,220、2,690、5,410、11,400 mg/kg 体重/日 雌：0、770、1,580、3,260、6,810、13,830 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表 10-2 のとおりである。

表 10-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5%	体重増加の抑制 (雌雄、投与全期間) 腎近位尿細管上皮の空胞化の増加 (雄) 脳相対重量の増加 (雌)
2.5%以上	腎臓相対重量の増加 (雌雄) 脳相対重量の増加 (雄) 精巣相対重量の増加 (雄) 脾臓相対重量の減少 (雄)

また、投与による血液学的及び血液生化学的に明らかな影響は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、2.5%以上の投与群の雌雄でみられた腎臓相対重量の増加と2.5%以上の投与群の雄でみられた脾臓相対重量の減少を投与に起因する変化であると判断し、本試験におけるNOAELを雄で2,690 mg/kg 体重/日、雌で3,260 mg/kg 体重/日(マグネシウムとして雄で317.5 mg/kg 体重/日、雌で384.85 mg/kg 体重/日)と評価したと判断している。(参照38、73)

本委員会としては、本試験におけるNOAELを雌雄とも1.25%(雄で2,690mg/kg 体重/日、雌で3,260mg/kg 体重/日(マグネシウムとして雄で317.5 mg/kg 体重/日、雌で384.85 mg/kg 体重/日))と判断した。

b. マウス 96 週間反復投与/発がん性併用試験 (Kurata ら (1989) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 5 匹) に塩化マグネシウム・六水和物を表 11 のような投与群を設定して、96 週間混餌投与し、更に 8 週間通常餌を投与する試験が実施されている。

表 11 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、2%
mg/kg 体重/日として	雄 : 0、570、2,810 mg/kg 体重/日 雌 : 0、730、3,930 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・2%投与群の雌において、体重増加の抑制、血清アルブミン量の増加、脳絶対重量、脳相対重量、心臓相対重量及び腎臓相対重量の増加、肝臓絶対重量の減少

なお、臓器重量の変動は体重増加抑制に伴うものとされ、投与に関連した尿及び血液学的変化は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、本試験は詳細なデータを参照できないことから、NOAELの評価は行わなかったとしている。(参照38、74)

本委員会としては、本試験で認められた所見を判断するための十分な情報が記載されていないことから、本試験におけるNOAELの判断を行うことは適切でないと判断した。

c. ラット90日間反復投与試験(瀧澤ら(2000)(リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)で引用))

F344ラット(各群雌雄各10匹)に塩化マグネシウム・六水和物を表12-1のような投与群を設定して、90日間混餌投与する試験が実施されている。

表12-1 用量設定

用量設定	0(対照群)、0.1、0.5、2.5%
mg/kg体重/日として	雄:0、62、308、1,600 mg/kg体重/日 雌:0、59、299、1,531 mg/kg体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表12-2のとおりである。

表12-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2.5%	体重増加の抑制(雄)

また、以下のような所見が認められた。

- ・2.5%投与群において、一過性の軟便(雌雄、投与初期)、摂水量の増加(雌雄)、乳酸脱水素酵素(LDH)活性の低下(雌雄)、肝相対重量の減少(雌)及び肝絶対重量の減少(雌雄)、好酸球比の低下(雄)、総コレステロール量の低下(雄)、脾臓絶対重量の減少(雄)、ヘモグロビン量及びMCHの増加(雌)
- ・0.5%以上投与群の雄において、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下、コリンエステラーゼ(ChE)活性及びアルカリホスファターゼ(ALP)活性の低下、無機リンの増加
- ・0.1%以上投与群の雄において、肝相対重量の減少

瀧澤らは、これらの所見から、以下のように考察している。

- ・2.5%投与群の雌雄で軟便が投与初期に一過性に認められ、投与期間中に消失した現象について、体重増加により被験物質の体重当たりの負荷量が減少したことによる。
- ・2.5%投与群の雌雄の摂水量の増加について、投与に起因する変化と考えられたが、軟便・下痢による水分喪失に伴う変化とは断定できず、原因の特定はできなかった。しかし、浮腫や血液希釈、腎傷害が認められていないことから、摂取された水は通常の過程により処理排泄されているものと考えられ、毒性学的意義に乏しい。
- ・2.5%投与群の雄の体重増加抑制について、投与による変化である。
- ・血液学的検査項目の減少については、対照群における変動範囲の変化であり、血液中の有核赤血球の増減や造血器系に組織学的異常がみられておらず、高マグネシウム血症時に認められる麻痺や中枢抑制症状等も観察されず、血清カルシウム濃度に変化も認められなかったことから、マグネシウムが高度に蓄積したとは考えがたく、毒性学的意義に乏しい。
- ・ALP 活性及び LDH 活性の低下について、他の肝臓関連の生化学マーカーには変化がなく、肝臓に組織学的な異常がないこと、無機リンの増加について、血清カルシウムの変動を伴わず、腎、骨等の異常所見を伴わない軽度な変化であったことから、毒性学的に問題にならない。
- ・2.5%投与群の雄の肝臓と脾臓の絶対重量の減少について、体重差を反映していると考えられ、2.5%投与群の雌雄の肝臓で絶対重量及び相対重量が減少しているが、肝臓に組織学的異常所見が認められなかったことから、毒性学的意義に乏しい。0.1%投与群及び0.5%投与群の肝相対重量の減少について、用量相関性がなく、絶対重量の変化もないことから、被験物質の影響とは判断しない。

以上より、瀧澤らは、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便、2.5%投与群の雄でみられた体重増加抑制を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を雄で 308 mg/kg 体重/日、雌で 299 mg/kg 体重/日としている。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、本試験における、2.5%投与群の雌雄でみられた軟便及び2.5%投与群の雄でみられた体重増加抑制を投与に起因する変化であると判断し、反復投与毒性に係る NOAEL を雄で 308 mg/kg 体重/日、雌で 299 mg/kg 体重/日としている。(参照 38、75)

本委員会としては、肝相対重量及び絶対重量の減少については、軽微な変化であることから毒性所見ではないと判断した。さらに、2.5%投与群で認められた軟

便は、投与初期の一過性の変化であること及び器質的な変化を伴わない変化であることから毒性所見ではないと判断し、本試験における NOAEL を雄で 0.5% (308mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 37 mg/kg 体重/日¹²⁾)、雌で本試験の最高用量である 2.5% (1,531 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 183 mg/kg 体重/日¹²⁾) と判断した。

d. ラット 90 日間反復投与試験 (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用 (厚生労働省委託試験報告 (2007)、GLP))

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸一水素マグネシウム・三水和物を表 13 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.5、5.0%
mg/kg 体重/日として	雄：0、303、910、3,045 mg/kg 体重/日 雌：0、347、1,032、3,702 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・5.0%投与群において、尿 pH の低下、尿中無機リンの増加
- ・5.0%投与群の雄において、体重の増加傾向、脳絶対重量及び相対重量の減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性及び尿素窒素の減少
- ・5.0%投与群の雌において、体重の減少傾向、下垂体相対重量の増加、脾臓絶対重量の減少、単球数比率の増加、ナトリウムの減少
- ・1.5%以上の投与群の雄において、尿中無機リンの増加
- ・0.5%以上の投与群において、摂餌量の減少又は増加

試験実施者は、これらの所見を含め、以下のように考察している。

- ・体重の変化について、統計学的な有意差は認められない。
- ・摂餌量の変化について、体重の推移と関連していないことから、投与に起因する変化ではない。
- ・臓器重量の変化について、いずれも軽微な変化であり、背景データの範囲内であること等から毒性学的意義はない。
- ・尿 pH の低下、尿中無機リンの増加について、胃酸により溶解したリン酸イオンの吸収・排泄に基づく変化であり、血清中の無機リン及びマグネシウムの値に変化が認められず、血漿中の無機リンの恒常性が保たれていることから、毒性学的意義はない。
- ・AST の変化について、軽微であること及び他の肝機能に関連する変動が見ら

¹² 原子量表 (2010) (日本化学会) を参照し、マグネシウムの原子量 (24.31) 及び塩化マグネシウム六水和物の分子量 (203.30) を用いて換算。

れず病理組織学的な異常が認められないことから、毒性学的意義はない。

- ・単球数比率の増加について、軽微であること、他の白血球型の比率において変化を認めなかったことから、偶発的な変化である。
- ・尿素窒素、ナトリウムの減少について、軽微であること、背景データの範囲内の変動であることから、毒性学的意義はない。

以上より、試験実施者は、本試験におけるリン酸一水素マグネシウムの NOAEL を本試験の最高用量である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日、雌で 3,702 mg/kg 体重/日) (リンとして雄で 541 mg/kg 体重/日、雌で 657 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と結論づけている。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、本試験におけるリン酸一水素マグネシウムの NOAEL を本試験の最高用量である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日及び雌で 3,702 mg/kg 体重/日、リンとして雄で 541 mg/kg 体重/日、雌で 657 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日) と判断した。(参照 3 8)

本委員会としては、本試験における NOAEL を雌雄とも最高用量である 5.0% (雄で 3,045 mg/kg 体重/日、雌で 3,702 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして雄で 425 mg/kg 体重/日、雌で 516 mg/kg 体重/日)) と判断した。

e. ラット 90 日間反復投与試験 (厚生労働省委託試験報告 (2000) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用、GLP)

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸三マグネシウム・八水和物を表 14-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 14-1 用量設定 (リン酸三マグネシウム無水物として)

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.5、5.0%
mg/kg 体重/日として	0、316、934、3,242 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表 14-2 のとおりである。

表 14-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5.0%	高頻度の軟便及び泥状便に伴う肛門周囲の腫脹、 発赤、出血及び赤色便（雌雄） 体重増加抑制（雌雄） ALP 活性の上昇（雄）

また、以下のような所見が認められた。

- ・5.0%投与群において、体重増加の抑制、摂餌量の減少（投与期間の前半）並びに平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球血色素量（MCH）の減少
- ・5.0%投与群の雄において、死亡1例（投与第27日、盲腸と回腸、結腸の境界部に捻転、組織学的に腸管の出血とうっ血）、脳、肺、腎臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣及び精嚢の相対重量の増加、赤血球数の増加傾向、血色素量及びヘマトクリット量の減少傾向並びに網状赤血球比率の低下傾向、総タンパク、アルブミン、総コレステロール及びトリグリセリド濃度の低下並びにカリウム及び無機リン濃度の上昇
- ・5.0%投与群の雌において、副腎の絶対重量の低下
- ・1.5%以上の投与群において、軟便及び泥状便
- ・1.5%以上の投与群の雌において、尿中塩素排泄量の減少
- ・0.5%以上の投与群の雌において、尿比重、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度の低下、尿量の増加傾向並びに摂水量の増加傾向¹³

試験実施者は、これらの所見を含め、以下のように考察している。

- ・死亡例について、投与との因果関係は明らかでない。
- ・肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便、体重増加の抑制、摂餌量の減少（投与期間の前半）について、リン酸塩やマグネシウム塩の過剰摂取による毒性兆候としている。
- ・体重の増加抑制について、軟便、泥状便及び血液生化学的所見にかんがみて、腸管からの栄養吸収不良によるものである。
- ・摂水量の増加について、大量の塩類下剤の摂取による脱水によるものと考えられるが、0.5%投与群の雌で認められた変化については、軟便、泥状便等の一般状態の変化が認められず、尿中電解質排泄量に変化がないことから、毒性学的意義はない。
- ・臓器重量の変化について、病理組織学的変化が認められなかったことから、体重が減少したことによるものである。
- ・血液学的検査の所見については、病理組織学的検査において造血臓器に変化が見られていないことから、鉄や銅不足により生じる小赤血球性低色素性貧

¹³ 対照群との有意差は0.5%投与群のみで認められた。

血が生じたが、被験物質の投与と鉄や銅の利用との関連性については明らかではない。

- ・血液生化学的検査の所見については、リン酸塩の摂取により無機リン濃度が上昇したが、カルシウム濃度に変化がないことから、無機リン濃度の上昇に伴うカルシウム代謝への影響はなかった。カリウム濃度の上昇については詳細が不明である。
- ・尿検査における変化について、摂水量の増加が原因としている。

以上より、試験実施者は、1.5%以上の投与群でみられた軟便及び泥状便を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 0.5%としている。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、下痢、軟便等の消化器症状については粘膜障害等の器質的傷害を伴うものを毒性学的意義のあるものと判断する立場から、本試験における、5.0%の投与群の雌雄で認められた高頻度の軟便又は泥状便等並びに体重増加抑制、5.0%投与群の雄で血液生化学的検査において認められた ALP 活性の上昇を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 0.93¹⁴ g/kg 体重/日 (リンとして 142 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日) と判断した。(参照 38、76)

本委員会としては、1.5%投与群でみられた軟便や泥状便は、マグネシウム過剰摂取による反応性の変化であり、被験物質による変化であるものの、毒性変化とはせず、5.0%投与群でみられた高頻度の軟便及び泥状便(雌雄)に加えて観察された肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便を毒性所見とし、本試験における NOAEL を雌雄とも 1.5% (934 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日)) と判断した。

③ 発がん性

- a. マウス 96 週間反復投与/発がん性併用試験 (Kurata ら (1989) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)) (再掲)

上述 (p26) のように、B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 50 匹) に塩化マグネシウム六水和物を表 15 のような投与群を設定して、96 週間混餌投与後、更に 8 週間対照飼料で飼育する試験が実施されている。

¹⁴ 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012) では、被験物質の平均摂餌量と平均体重を基に評価要請者が計算したものとされている。

表 15 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、2%
mg/kg 体重/日として	雄：0、570、2,810 mg/kg 体重/日 雌：0、730、3,930 mg/kg 体重/日

Kurata らは、投与群の雌雄で悪性リンパ腫/白血病の増加が認められたが、用量依存性は弱いとしている。また、肝細胞癌の用量依存的な減少が認められたが、発がん性は認められなかったと報告している。(参照 38、74)

本委員会としては、Kurata らの結果を是認し、本試験において発がん性の懸念はないと判断した。

④ 生殖発生毒性

a. ラット発生毒性試験(宇佐見ら(1996)(リン酸一水素マグネシウム評価書(2012)及びケイ酸マグネシウム評価書(2010)で引用)

Wistar 系妊娠ラット(交尾確認日が妊娠 0 日; 雌、各群 4 匹(予備試験)、各群 22 匹(本試験))に塩化マグネシウム六水和物溶液を表 16 のような投与群を設定して、妊娠 6~15 日に強制経口投与し、妊娠 20 日に母動物をと殺して卵巣及び子宮並びに生存胎児を検査する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定	予備試験	0 (対照群)、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日
	本試験	0 (対照群)、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日

本試験の結果、母動物において、投与に起因する変化は認められなかった。胎児においては、外表奇形が各群で 1~4 例、骨格奇形が 800 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、内部器官の奇形が各群で 4~6 例観察されたが、これらの発生率は低く、対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

なお、予備試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に鎮静、体温低下、流涎、水様便が観察され、2 匹が死亡したが、胎児への影響は認められなかった。

食品安全委員会は、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)において、本試験において 800 mg/kg 体重/日投与群では母動物に投与に起因する変化は認められないが、予備試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた鎮静、体温低下、流涎、水様便及び死亡の所見は投与に起因する変化と判断した。また、胎児については、800 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して、投与に起因する変化が認められないことから、NOAEL を母動物及び胎児に対して 800 mg/kg 体重/日と評価した。また、催奇形性は認められなかったと判断した。(参照 38、

67、77)

本委員会としても、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012)における食品安全委員会での判断を是認し、母動物及び胎児に対する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日 (マグネシウムとして 96 mg/kg 体重/日¹²⁾) であり、催奇形性は認められないと判断した。

⑤ 一般薬理

a. 薬理作用 (Altura (1992) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))

マグネシウムには、325 種以上の酵素の活性化作用、エネルギー産生作用、能動輸送に関する作用、タンパク質の合成、循環器疾患予防作用等があり、また、体温や血圧の調節、神経の興奮、筋肉の収縮等に関与している。(参照 38、42)

b. 薬理作用 (グッドマン・ギルマン薬理学 (2007))

マグネシウムイオンを含む緩下剤は、生理的緩下剤と呼ばれ、硫酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウムなどがある。これらの下剤としての作用は、浸透圧により水分を貯留し、蠕動を刺激する。また、コレシストキニンの遊離を刺激し、管腔内水分や電解質の貯留を来し、腸運動の亢進が起こる。(参照 78)

⑥ ヒトにおける知見

a. IOM (1997)

1997 年、米国医学研究所 (IOM) は、マグネシウムについて、Bashir ら (1993) のうつ血性心不全、二次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 名に対して行われた臨床試験の結果を根拠に下痢を指標として LOAEL を 360 mg/人/日と評価しており、不確実係数 (UF) を 1.0 として青年及び成人 (8 歳以上) の通常の食品以外からの耐容上限摂取量 (UL) を 350 mg/人/日としている。この値等に基づき、1~8 歳のヒト並びに妊娠時及び授乳時のヒトに対しても UL を設定している。(参照 44)

III. 一日摂取量の推計等

1. 我が国における摂取量

(1) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の出荷量からの推定

規格基準改正要請者によれば、平成 25 年度厚生労働科学研究成果報告による、純食品向けのステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムの出荷量は、ステアリン酸カルシウムが 53,180 kg、ステアリン酸マグネシウムが 1,060 kg とされている。(参照 79)

規格基準改正要請者は、上述 (p11) のステアリン酸マグネシウムの使用基準案に基づき、上記のステアリン酸マグネシウムの 1,060 kg 及びステアリン酸カルシウムの出荷量と同等量の 53,180 kg のステアリン酸マグネシウムが、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品及び錠菓に使用されると仮定して、国民一人当たりのステアリン酸マグネシウムの摂取量を 1.17 mg/人/日¹⁵と推定した。

本委員会としては、そのうち、ステアリン酸¹⁶の摂取量を 1.13 mg/人/日^{17,18}、マグネシウムの摂取量を 0.05 mg/人/日¹⁹と推定した。(参照 2、80)

(2) 添加物「ステアリン酸マグネシウム」の使用量からの推定

① カプセル、錠剤等のサプリメントへの使用に係る推定

規格基準改正要請者は、食品安全委員会による添加物「ポリビニルピロリドン」評価書 (2013) における推定摂取量の算出方法にならって、下記の条件のようにステアリン酸マグネシウムの推定摂取量を算出した。(参照 81)

- ・錠剤等の重量について、錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500 mg、チュアブル錠一粒当たり 1,000 mg とする。
- ・一般的なサプリメント常用者の摂取量について、一日 3 種類の錠剤又はカプセル (各 2 錠) をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。
- ・錠剤に添加するステアリン酸マグネシウムの割合について、使用実態から、2.0%²⁰とする。(参照 82)

規格基準改正要請者は、サプリメント 3 種類を全てカプセルで摂取した場合のステアリン酸マグネシウムの日摂取量を 120 mg/人/日²¹と推定した。

また、サプリメント 3 種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のステアリン酸マグネシウムの日摂取量を 240 mg/人/日²²と推定した。本委員会としては、そのうち、ステアリン酸¹⁶の日推定摂取量を 231 mg/人/日²³、マグネシウムの日

¹⁵ $(1,060,000 \text{ g} + 53,180,000 \text{ g}) / 1.275 \text{ 億人} / 365 \text{ 日} = 1.17 \text{ mg/人/日}$

¹⁶ 規格基準改正要請者は、ステアリン酸マグネシウムの分子量からマグネシウムの原子量を減じてステアリン酸イオン 2 分子に相当する分子量を用いているが、本評価書では、ステアリン酸イオンではなく、ステアリン酸の分子量を用いて算出した。

¹⁷ ステアリン酸 2 分子の分子量は、原子量表 (2010) (日本化学会) から算出し、568.95 とした。

¹⁸ $1.17 \text{ mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量)} \times 568.95 \text{ (ステアリン酸 2 分子の分子量)} / 591.24 \text{ (ステアリン酸マグネシウムの分子量)} = 1.13 \text{ mg/人/日}$

¹⁹ $1.17 \text{ mg (ステアリン酸マグネシウムの摂取量)} \times 24.31 \text{ (マグネシウムの原子量)} / 591.24 \text{ (ステアリン酸マグネシウムの分子量)} = 0.05 \text{ mg/人/日}$

²⁰ 規格基準改正要請者は、錠剤等におけるステアリン酸マグネシウムの濃度が高くなると、製剤上の効果が低くなることから、添加する量については、0.5~2.0%が妥当としている。

²¹ $500 \text{ mg/人/日} \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02 = 120 \text{ mg/人/日}$

²² $1,000 \text{ mg/人/日} \times 3 \times 2 \times 2 \times 0.02 = 240 \text{ mg/人/日}$

²³ $240 \text{ mg/人/日} \times 568.95 / 591.24 = 231 \text{ mg/人/日}$

日推定摂取量は、9.9 mg/人/日²⁴と推定した。

② 錠菓への使用に係る推定

規格基準改正要請者は、錠菓への使用に係る添加物「ステアリン酸マグネシウム」の摂取量について、ステアリン酸マグネシウムの使用量を2.0%とし、平成24年の国民健康・栄養調査結果におけるキャンディー類²⁵の摂取量0.3g²⁶を用いて6mg/人/日と推定した。本委員会としては、このうち、ステアリン酸¹⁶の一日推定摂取量を5.77mg/人/日²⁷、マグネシウムの一日推定摂取量を0.25mg/人/日²⁸と推定した。(参照80、83)

(3) 食事由来の摂取量

① ステアリン酸

規格基準改正要請者は、ステアリン酸の一日摂取量について、日本人における脂肪酸の摂取量に関する知見を基に、3.26g/人/日²⁹と推定した。同様に、パルミチン酸の一日摂取量について、8.48g/人/日³⁰と推定した。(参照80、84)

② マグネシウム

厚生労働省は、日本人の食事摂取基準(2015年版)において、マグネシウムの食事摂取基準における推奨量を18歳以上の男性で320~340mg/日、18歳以上の女性で270~290mg/日としている。なお、ULについては、通常の商品以外からの摂取量について、成人で350mg/日、小児で5mg/kg体重/日と設定されている。通常の商品からの摂取量のULは設定されていない。(参照13)

また、厚生労働省による平成24年国民健康・栄養調査報告によれば、マグネシウムの一日摂取量の平均値は20歳以上で246mg/日である。(参照85)

(4) 一日摂取量の推計等のまとめ

本委員会としては、規格基準改正要請者の推計を基に、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準が改正された場合のステアリン酸マグネシウムの一日摂取量について、添加物としての使用量からの推定を踏まえ、チュアブル錠からの推定摂取量である240mg/人/日と錠菓からの推定摂取量である6mg/人/日の合計から、246mg/人/日(4.46mg/kg体重/日)と判断した。なお、これを踏まえ、

²⁴ 240 mg/人/日×24.31/591.24=9.9 mg/人/日

²⁵ 国民健康・栄養調査において、錠菓はキャンディー類に分類される。

²⁶ 総数の平均値が0.3gである。1~6歳の平均値は1.5gである。

²⁷ 6 mg/人/日×568.95/591.24=5.77 mg/人/日

²⁸ 6 mg/人/日×24.31/591.24=0.25 mg/人/日

²⁹ 2008(kcal)×1.46(%) / 9(kcal/g) = 3.26(g) (換算係数として9(kcal/g)を用いた。)

³⁰ 2008(kcal)×3.80(%) / 9(kcal/g) = 8.48(g) (換算係数として9(kcal/g)を用いた。)

添加物「ステアリン酸マグネシウム」由来のステアリン酸又はマグネシウムの一日摂取量について、それぞれ 237mg/人/日³¹ (4.30 mg/kg 体重/日)、10.2 mg/人/日³² (0.185 mg/kg 体重/日) と判断した。

IV. 食品健康影響評価

(1) 体内動態

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の一部がマグネシウムイオン（陽イオン）とステアリン酸（陰イオン）に解離して吸収される可能性があると考え、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の体内動態については、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム及びマグネシウム塩の体内動態に関する試験成績を参照した。

食事中のトリアシルグリセロールは小腸管腔内で遊離脂肪酸及びモノアシルグリセロールに分解された後に吸収される。脂肪酸の一部はβ酸化により代謝され、一部はトリアシルグリセロールとして脂肪組織に蓄積する。本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」が解離して生じるステアリン酸は、食事中のトリアシルグリセロール由来のステアリン酸と同様に吸収され、体内で代謝されると考えた。

マグネシウムについては、日本人のデータが二報（鈴木、西牟田（1984）及び神谷（1956））認められたが、研究時点から長時間を経ていること、統計学的処理がなされていないこと、現在の学説と異なる部分があることなどから、最近のレビューである Blaine ら（2015）の知見を参照することが重要と考えた。Blaine ら（2015）の総説によれば、マグネシウムは成人体内に約 24 g あり、正常な血清マグネシウム濃度は 0.7～1.1 mmol/L（1.7～2.6 mg/dL）であるとされている。また、輸送経路に関するトランスポーター等も明らかにされており、血清中マグネシウム濃度は、腸・腎臓における輸送及び骨における交換により調節されていることから、本委員会としては、マグネシウムのホメオスタシスに留意する必要があると考えた。

また、ステアリン酸カルシウムの知見から、ステアリン酸マグネシウムについても、腸管内で陽イオンと陰イオンに解離していない金属石ケンの形態では吸収されず、糞中に排泄されるものと考えた。

(2) 毒性

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の毒性については、体内動態における考え方を踏まえ、必要に応じ、ステアリン酸及び他のマグネシウム塩の毒性に関する試験成績を参照することとした。

³¹ 231 mg/人/日+5.57 mg/人/日=237 mg/人/日

³² 9.9 mg/人/日+0.25 mg/人/日=10.2 mg/人/日

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

本委員会としては、ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性の試験成績及び生殖発生毒性の試験成績を評価した結果、いずれも試験設計等の問題から NOAEL を得ることはできなかったが、反復投与毒性試験の最高用量¹である 5% 投与群において毒性所見は認められなかったことに留意すべきであると考えた。

ステアリン酸の反復投与毒性の試験成績を評価した結果、試験設計等の問題から NOAEL を得ることはできなかった。

マグネシウム塩の急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性の試験成績を評価した結果、複数の試験において NOAEL が得られた（最も低い値は、ラット 90 日間反復投与試験（瀧澤ら（2000））から得られた 37 mg/kg 体重/日）が、いずれも、「日本人の食事摂取基準（2015）」及び IOM で設定された UL³³（成人で 350 mg/人/日（6.4 mg/kg 体重/日³⁴）、小児で 5 mg/kg 体重/日）を上回るものであり、安全性に特段の懸念はないと考えた。

（3）一日摂取量の推計等

本委員会としては、添加物「ステアリン酸マグネシウム」の規格基準が改正された場合のステアリン酸マグネシウムの一日内摂取量について、246 mg/人/日（4.46 mg/kg 体重/日）と判断した。なお、これを踏まえ、添加物「ステアリン酸マグネシウム」由来のステアリン酸又はマグネシウムの一日内摂取量について、それぞれ 237 mg/人/日（4.30 mg/kg 体重/日）又は 10.2 mg/人/日（0.185 mg/kg 体重/日）と判断した。

また、ステアリン酸及びマグネシウムは、それぞれ食事から摂取される栄養成分であることから、食事由来の一日内摂取量について、ステアリン酸は 3.26 g/人/日、マグネシウムは 246 mg/人/日と推定した。

（4）食品健康影響評価

本委員会としては、ステアリン酸マグネシウムは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないことから、ADI を設定できると考えた。

ステアリン酸マグネシウムの反復投与毒性試験から NOAEL を得ることはできなかったが、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で示されている最高用量の 5% 投与群において毒性影響は認められなかった。マグネシウム塩の毒性試験の結果から得られた NOAEL は、いずれも「日本人の食事摂取基準（2015）」及び IOM で設定された UL³³ を上回っていた。ステアリン酸の反復投与試験からは NOAEL を得ることができなかった。

³³ 通常の食品以外からの摂取量の UL

³⁴ 体重を 55.1kg とした。

ステアリン酸マグネシウムは、その推定一日摂取量と比較して十分高い用量の反復投与試験において明らかな毒性影響は認められず、ステアリン酸及びマグネシウムは、いずれも食事から摂取される栄養成分で十分な食経験があり、ステアリン酸及びマグネシウムの添加物由来の推定一日摂取量は、それぞれの食事由来の摂取量に比べて相当低い量である。

以上より、ステアリン酸マグネ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、本品目の ADI を特定する必要はないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ChE	コリンエステラーゼ
CHL/IU 細胞	チャイニーズ・ハムスター雌肺由来線維芽細胞
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MCH	平均赤血球血色素量
NRC	National Research Council：米国学術研究会議
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCOGS	Select Committee on GRAS Substances：GRAS 物質評価専門委員会
TRP	Transient receptor potential：一過性受容体電位陽イオンチャンネル
TRPM6、TRPM7	Transient receptor potential melastatin：TRP のホモログ
TAL	Thick ascending limb：ヘンレループの太い上行脚
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量

<参照>

- 1 厚生労働省：ステアリン酸マグネシウムに係る添加物指定要請に関する食品健康影響評価について，第 608 回食品安全委員会（平成 28（2016）年 5 月 31 日）
- 2 一般社団法人 国際栄養食品協会、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会：ステアリン酸マグネシウムの使用基準改正のための概要書，2016 年 5 月
- 3 ステアリン酸マグネシウム，塩化マグネシウム．谷村顕雄、棚元憲一監修：「第 8 版食品添加物公定書解説書」廣川書店，2007：D-1004-1008, D272-275
- 4 ステアリン酸マグネシウム．厚生労働省：第 8 版食品添加物公定書成分規格・保存基準，448-50（平成 19（2007）年 3 月末現在）
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokutein/dl/8e03.pdf
- 5 In FAO (ed.). JECFA Monographs 17, FAO/WHO Compendium of Food Additive Specifications. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 80th meeting, 2015, 27-30
- 6 557-04-0. PubChem, NIH, U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11177>（2016 年 7 月 22 日アクセス）
- 7 Magnesium Palmitate. PubChem, NIH, U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9850060>（2016 年 7 月 22 日アクセス）
- 8 厚生労働省：薬食審第 0627012 号「食品添加物の指定に関する薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 毒性・添加物合同部会報告について」（平成 15（2003）年 6 月 27 日）
- 9 太平化学産業株式会社：ステアリン酸マグネシウムの安定性試験（太平化学産業株式会社社内報告書、2009 年 9 月）
- 10 厚生労働省：食安発 0320 第 2 号「食品、添加物の規格基準の一部改正について」（平成 27（2015）年 3 月 20 日）
- 11 ステアリン酸マグネシウム．日本薬局方解説書編集委員会：第十六改正 日本薬局方解説書 医薬品各条【あ行～さ行】，廣川書店，2011；C2161-4
- 12 上代淑人（監訳）：ハーパー・生化学，原書 25 版，生理的に重要な脂質、脂肪酸の酸化、脂質の輸送と蓄積、丸善，2001；173-4, 257-68, 289-307

-
- ¹³ 厚生労働省：マグネシウム (Mg) 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書, 平成 26 (2014) 年 3 月, 262-5, 284
- ¹⁴ Food and Drug Administration: Department of Health and Human Services: The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) Part 184, Subpart B, Sec. 184.1440 Magnesium Stearate, 2015
- ¹⁵ Food and Drug Administration: Magnesium stearate. In US FDA GRASS Substance (SCOGS) Database, Report Number: 60 (1979)
- ¹⁶ The European Parliament and of The Council: Regulation (EC) No.1333/2008 of The European Parliament and of The Council of 16 December 2008 on food additives, 2008
- ¹⁷ Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration: An overview of the regulation of complementary medicines in Australia, 2013: 1
- ¹⁸ Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration: Substances that may be used in listed medicines in Australia. December, 2007: 169
- ¹⁹ New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Dietary Supplements, Dietary Supplements Regulations, 1985: 1
- ²⁰ New Zealand Ministry of Health: Dietary Supplements Regulations (SR 1985/208). 10
- ²¹ New Zealand Ministry for Primary Industries: Identifying Food Additives in New Zealand. New Zealand. October, 2014: 8
- ²² Australian Government: FSANZ Standard 1.3.1 Food Additives. Miscellaneous additives permitted in accordance with GMP in processed foods specified in Schedule 1. 32
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2011C00892>
- ²³ 食品安全委員会：府食第 34 号「厚生労働省発食安第 0701016 号におけるステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 15 (2003) 年 7 月 31 日)
- ²⁴ Salts of Fatty Acids. In WHO and FAO(ed.), WHO Technical Report Series No.445, FAO Nutrition Meeting Series No.46, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation, Thirteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 27 May-4 June 1969: WHO Geneva, 1970: 18-20

-
- ²⁵ Salts of Myristic, Palmitic and Stearic Acids with Bases accepted for food use. In WHO(ed.), Toxicological Evaluation of Some Food Colours, Emulsifiers, Stabilizers, Anti-caking agents and certain other substances. Thirteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, FAO Nutrition Meetings Report Series, WHO Geneva, 1969
- ²⁶ Salt of Myristic, Palmitic and Stearic acid (magnesium). In WHO and FAO(ed.), WHO Technical Report Series No.539, FAO Nutrition Meeting Series No.53, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 25 June-4 July 1973: WHO Geneva, 1974
- ²⁷ Salt of Myristic, Palmitic and Stearic acid. In WHO(ed.), Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No.5, seventeenth report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June-4 July 1973: WHO Geneva, 1974: 1-2
- ²⁸ Inorganic and organic acids and their salts. In WHO(ed.), Technical Report Series No.733, Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, WHO Geneva, 1985: 11-5
- ²⁹ Magnesium Stearate. In WHO(ed.), Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Food Additives Series 71. Prepared by the eightieth meeting of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 16-25 June 2015. WHO Geneva, 2016: 37-51
- ³⁰ Commission of the European Communities: Fatty acids and their salts. Commission of the European Communities, food -science and techniques, Report of the Scientific Committee for Food Twenty-fifth series, 1991: 11-4
- ³¹ 食品安全委員会：府食第 795 号「ステアリン酸カルシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 16（2004）年 7 月 29 日）
- ³² Jones PJH, Pencharz PB, and Clandinin MT: Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. Am. J. Clin. Nutr. 1985; 42: 769-77
- ³³ Leyton J, Drury P J, and Crawford M A: Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. Br J Nutr 1987; 57: 383-93
- ³⁴ Shi Y and Burn P: Lipid metabolic enzymes: Emerging drug targets for the treatment of obesity. Nature Reviews Drug Discovery 2004; 3: 695-710
- ³⁵ Gacs GG and Barltrop D: Significance of Ca-soap formation for calcium

absorption in the rat. *Gut*, 1977; 18: 64-8

- ³⁶ Final Report of the Safety Assessment of Lithium Stearate, Aluminum Distearate, Aluminum Stearate, Aluminum Tristearate, Ammonium Stearate, Calcium Stearate, Magnesium Stearate, Potassium Stearate, Sodium Stearate, and Zinc Stearate. *Cosmetic Ingredient Review, Int. J. Toxicol.* 1982; 1: 143-7
- ³⁷ 山田新太郎: 難溶性 Ca の吸収に及ぼす、胆汁、胆汁酸の影響について. *栄養と食糧*, 1960; 12(6): 391-403
- ³⁸ 食品安全委員会: 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(2012年3月)
- ³⁹ Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. 2001
- ⁴⁰ Worwag M, Classen HG and Schumacher E: Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home in Germany. *Magnesium Research*, 1999; 12 (3): 181-9
- ⁴¹ Durlach J: Magnesium in clinical practice. Translated by David Wilson. John Libbey EUROTEXT. 1988: 1-39
- ⁴² Altura BM: Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium: A Brief Review. *Magnesium and Trace Elements*. 1991-92; 10: 167-71
- ⁴³ Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N and Lee DBN: Magnesium Absorption: Mechanisms and the Influence of Vitamin D, Calcium and Phosphate. *J Nutr*, 1991; 121: 13-23
- ⁴⁴ IOM Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press. Washington D.C., 1997: 190-249
- ⁴⁵ Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, and Fordtran JS: Intestinal Absorption of Magnesium from Food and Supplements. *J Clin Invest*, 1991; 188: 396-402
- ⁴⁶ Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Research*, 2002; 14(4): 257-62
- ⁴⁷ Bohmer T, Roseth A, Holm H, Weberg-Teigen S and Wahland L: Bioavailability of Oral Magnesium Supplementation in Female Students Evaluated from Elimination of Magnesium in 24-hour Urine. *Magnesium Trace Elements*, 1990; 9: 272-8
- ⁴⁸ Benech H and Grognet JM: Recent data on the evaluation of magnesium

-
- bioavailability in humans. *Magnesium Research*, 1995; 8 (3): 277-84
- ⁴⁹ Magnesium Hydroxide. In the National Academy of Sciences (ed.), National Research Council: Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, 2000: 131-48
- ⁵⁰ Verhas M, de La Gueronniere V, Grognet JM, Paternot J, Paternot J, Hermanne A et al: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. *Eur J Clin Nutr*, 2002; 56: 442-7
- ⁵¹ Elin RJ: Assessment of Magnesium Status. *Clinical Chemistry* 33/11, 1987: 1965-70
- ⁵² Gunther T: Mechanisms and Regulation of Mg²⁺ Efflux and Mg²⁺ Influx, *Miner Electrolyte Metab*, 1993; 19: 259-65
- ⁵³ Romani A, Marfella C and Scarpa A: Cell Magnesium Transport and Homeostasis: Role of Intracellular Compartments. *Miner Electrolyte Metabo*, 1993; 19: 282-9
- ⁵⁴ M.D's Choice, Inc.: Magnesium
http://www.mdschoice.com/articles/vitamin_mineral_magnesium.php
(2015年4月14日アクセス)
- ⁵⁵ Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas JL and Grognet JM: Use of the Stable Isotopes Technique to Evaluate the Bioavailability of a Pharmaceutical Form of Magnesium in Man. *Pharmaceut Res*, 1998; 15 (2) 347-51
- ⁵⁶ 鈴木一正、西牟田守: 日本人青年女子におけるマグネシウムの出納、マグネシウム, 1984; 3(1): 43-8
- ⁵⁷ 神谷保男: マグネシウム代謝に関する研究 第1編 成人の平常のMg代謝について、*栄養と食糧*, 1956; 9(2): 18-24
- ⁵⁸ 食品安全委員会: 添加物評価書「水酸化マグネシウム」(2007年11月)
- ⁵⁹ Dreosti IE: マグネシウムの状態と健康. *微量栄養素*. 1996: 33-9
- ⁶⁰ Fine KD, Santa Ana CA and Fordtran JS: Diagnosis of Magnesium-induced Diarrhea. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1012-7
- ⁶¹ Blaine J, Chonchol M, and Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257-1272
- ⁶² 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験結果 (2001年5月15日)

-
- 6³ 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果 (2001年5月15日)
- 6⁴ 株式会社 新日本科学安全性研究所: ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験結果 (2001年5月15日)
- 6⁵ Sondergaard D, Meyer O and Wurtzen G: Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study: *Toxicology* (1980) 17: 51-5
- 6⁶ Knudsen I and Meyer OA: Note on the use of a semisynthetic diet for SPF rodents in toxicological experiments. *Toxicology* 1975; 4: 203-6
- 6⁷ 食品安全委員会: 添加物評価書「ケイ酸マグネシウム」(2010年1月)
- 6⁸ Gottschewski VGHM: Kann die Tragersubstanz von Wirkstoffen in Dragees eine teratogene Wirkung haben ?; *Arzneim Forsch*, 1967; 17: 1100-3
- 6⁹ Tammaro A, Abruzzese C, Narcisi A, Cortesi G, Persechino F, Parisella FR and Persechino S: Magnesium stearate: An underestimated allergen. *J Biol Regulat Homeost Agents*, 2012; 26(4): 783-4
- 7⁰ Stingeni L, Caraffini S, Bellini V, Neve D and Lisi P: Anaphylaxis to magnesium stearate excipient: Case report: *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale*, 2012; 66(3): 148-50
- 7¹ Deichmann WB, Radomski JL, MacDonald WE, Kascht RL and Erdmann RL and Gables C: The Chronic Toxicity of Octadecylamine. *A.M.A Archives of Industrial Health* (1958) 18: 483-7
- 7² Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the health aspect of tallow, hydrogenated tallow, stearic acid, and calcium stearate as food ingredients, SCOGS-54, Contact No. FDA 223-75-2004, 1975
- 7³ Tanaka H, Hagiwara A, Kurata Y, Ogiso T, Futakuchi M and Ito N: Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F₁ mice, *Toxicol Lett* (1994) 73: 25-32
- 7⁴ Kurata Y, Tamano S, Shibata MA, Hagiwara A, Fukushima S and Ito N: Lack of Carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F₁ mice; *Food and Chemical Toxicology*, 1989; 27(9): 559-63
- 7⁵ 瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糀谷高敏、田村啓、高木久宜、広瀬雅雄: 塩化マグネシウムのF344ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験、*Bull Natl Inst Health Sci*, 2000; 118: 63-70

-
- 76 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所：リン酸三マグネシウムのラットにおける 90 日間混餌投与毒性試験, 2000
- 77 宇佐見誠、酒見和枝、津田充宥、大野泰雄：塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験 Bull Natl Inst Health Sci, 1996; 114: 16-20
- 78 高折修二、福田英臣、赤池昭紀、石井邦雄（監訳）：グッドマン・ギルマン薬理書（下）薬物治療の基礎と臨床第 11 版 第 VI 編 消化器系に關与する薬物, 廣川書店, 2007;1232-8
- 79 厚生労働省, 厚生労働科学研究成果報告書「食品添加物の規格試験法の向上及び摂取量推定値」（2013 年）
- 80 一般社団法人 国際栄養食品協会、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会：ステアリン酸マグネシウムの使用基準改正のための補足資料, 2016 年 7 月
- 81 食品安全委員会, 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（2013 年 7 月）
- 82 一般社団法人 国際栄養食品協会：「ステアリン酸マグネシウムの配合量設定根拠資料」（2015 年 8 月 3 日）
- 83 厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 平成 26 年 3 月, 22,70-7
- 84 Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M et al. : Dietary Intake of Fatty Acids and Serum C-reactive Protein in Japanese; J Epidemiology 2007; 17(3): 86-92
- 85 厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 平成 26 年 3 月, 54-65