

分科会 報告品目（食品添加物関係）

- ・ イソプロパノール・・・・・・・・・・・・・・・・ 1-1 ～ 1- 86
- ・ 酢酸カルシウム・・・・・・・・・・・・・・・・ 2-1 ～ 2-103

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。





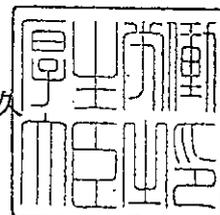
厚生労働省発食安0529第1号

平成25年5月29日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



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、貴会の意見を求めます。

記

イソプロパノールの添加物としての使用基準及び成分規格の改正について

平成25年7月24日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 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25年5月29日付け厚生労働省発食安0529第1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

イソプロパノールの添加物としての使用基準及び成分規格の改正について

## イソプロパノールの使用基準の改正に関する部会報告書（案）

今般の添加物としての使用基準の改正の検討については、国際汎用添加物として検討を進めている当該添加物について、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及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 品目名

イソプロパノール

Isopropanol

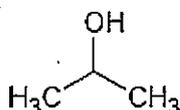
一般名（和名）：イソプロピルアルコール、2-プロパノール

一般名（英名）：Isopropyl alcohol、2-Propanol、Propan-2-ol

[CAS 番号：67-63-0]

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O 60.10

### 3. 用途

香料及び抽出溶媒等

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

イソプロパノールは、果実、野菜、乳製品、酒類等といった食品中に天然に含まれている成分である。欧米諸国等で香料又は食品の製造加工において抽出溶媒（extraction solvent）あるいは担体溶剤等として使用されている食品添加物である。

コーデックス基準は、抽出溶媒の場合、食品添加物の取扱いとならないため、設定されていない。

JECFAでは、1970年の第14回会合において、抽出溶媒類として評価が行われており、ADIは設定されていない。また、GMPの下で食品への残留は毒性学的に意義のないようにすべきであるとされている。なお、1998年の第51回会合において、香料としての評価の中で構造クラス I に分類され、香料として使用される程度の量においては安全性に問題なく使用できるとされている。

米国では、香料としての用途のほか、ホップ類、スパイスオレオレジン、レモン油の抽

出に使用することが認められており、それぞれ、食品中の残存基準として、ホップ抽出物中20g/kg以下、スパイスオレオレジン中0.05g/kg以下、レモン油中0.006g/kg以下が定められている。また、添加物の製造時の抽出溶媒として、(i)アナトー抽出物、パプリカオレオレジン及びターメリックオレオレジン(上記スパイスオレオレジン中の残存基準が適用される。)並びにコーン胚芽油(残存基準0.1g/kg以下)といった製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な色素添加物、(ii)魚たん白濃縮物(残存基準0.25g/kg以下)といった特定食品・栄養添加物、(iii)改変ホップ抽出物(残存基準0.25g/kg以下)といった香料関連物質、(iv)ジェランガム及びキサンタンガム(残存基準0.75g/kg以下)といったガム類・チューインガムベース類関連物質等で使用することが認められている。

欧州連合(EU)では、香料としての用途のほか、抽出された食品中の残存を0.01g/kg以下とする使用基準のもとで抽出溶媒として使用することが認められている。なお、国によっては担体溶剤としての使用を認めている。

我が国では、イソプロパノールは、平成17年4月に食品添加物(香料)として指定されており、その使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とされている。また、食品添加物の製造の際に使用されており、香辛料抽出物、ウコン色素、カラシ抽出物など一定の添加物及び天然香料を製造又は加工する場合は、残存の限量(0.05g/kg)が製造基準として規定されているほか、カロブビーンガム、グァーガム、及びペクチンなど一部の添加物では、成分規格において残存の限量が規定されている。

## 5. 食品添加物としての有効性

イソプロパノールは、水や各種の有機溶媒を良く混和し、高純度のものが比較的安価に入手できるので、食品添加物(例えば天然由来の着色料、香辛料抽出物、増粘安定剤など)の抽出溶媒として欧米並びに我が国において使用されている。また、欧米では食品又は食品成分の抽出溶媒としての使用が認められている。

食品成分の抽出における効率性や抽出される成分の物性(溶解性や沸点など)及び風味などの観点から抽出溶媒の選択肢が広がることとなる。

## 6. 食品安全委員会における評価状況

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23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第9号により食品安全委員会あて意見を求めたイソプロパノールに係る食品健康影響評価については、平成23年11月29日、12月16日に開催された添加物専門調査会の議論を経て、「イソプロパノール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。」との評価結果が平成24年3月29日付け府食第311号で通知された。その後、規格基準の内容について、使用実態の調査結果を踏まえ、平成24年3月29日付けの評価結果通知時の使用基準(案)を変更することとし、改めて平成25年5月16日付け厚生労働省発食安0516第5号により食品安全委員会あて意見を求め、以下の評価結果が平成25年5月27日付け府食第410号により通知された。

## 【食品健康影響評価（添加物評価書（現時点版）抜粋）】

### V. 食品健康影響評価

イソプロパノールはヒトの血中、尿中、唾液中及び呼気中において検出される、いわゆる生体内物質の一つである。経口摂取されたイソプロパノールのほとんどは消化管で比較的速やかに吸収され、様々な組織・器官に分布する。吸収されたイソプロパノールのほとんどは生体内で ADH によって酸化され、ヒトでの半減期は比較的短時間であるが、代謝物として生成するアセトンはイソプロパノールと比較して長く生体内に留まることが示されている。一方、イソプロパノールを基質としたときの ADH 活性の種差については、動物を用いた毒性試験成績の解釈に特段の影響を及ぼすような知見は得られていない。したがって、本委員会としては、代謝物アセトンによる影響について、イソプロパノールに係る毒性試験成績及びヒトにおける知見をもって包括的に評価を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、入手した遺伝毒性試験成績から、添加物「イソプロパノール」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

入手した長期反復投与毒性試験成績は経口投与による試験ではないので参考データであるが、本試験成績において雄ラットで見られたとされるライディヒ細胞腺腫の発生率の増加について、本委員会としては、対照群での発生頻度の異常低値によるものであり、本品目の添加物としての使用において安全性に懸念をもたらすものではないと判断した。

本委員会としては、入手した生殖発生毒性試験成績から、本品目に催奇形性はないと評価した。

本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、本品目の安全性に懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会として、各試験成績における NOAEL のうち最小値であったラット二世世代生殖発生毒性試験成績における NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、今般の規格基準改正後の本品目の推定一日摂取量 2.9~3.3 mg/人/日とを比較して得られる安全マージン (1,500~1,700) が適切な安全マージン 100 を上回ることを確認した。

以上より本委員会としては、添加物「イソプロパノール」について、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、ADI を特定する必

要はないと評価した。

## 7. 摂取量の推計

上記の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（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

#### 3. 我が国における摂取量

##### (1) 添加物（香料）としての使用に係る摂取量

2004年の添加物「イソプロパノール」の香料としての評価においては、報告率を60%として、PCTT法により算出された1995年の米国における推定一日摂取量10,968 $\mu$ g/人/日と我が国での推定摂取量は同程度であるとされている。

その後2009年4月、厚生労働省は、2008年1月1日から12月31日までの1年間の使用量を調査し、使用量が1,254.27kgであったことから、報告率を60%として、PCTT法により添加物（香料）「イソプロパノール」の一日摂取量を455 $\mu$ g/人/日と推定している（参照79）。一方PCTT法にはよらずに我が国の総人口及び365日/年で除し、報告率を60%、廃棄率を20%と仮定すると、添加物（香料）「イソプロパノール」の推定一日摂取量は36 $\mu$ g/人/日と算出される。

##### (2) 添加物以外としての使用に係る摂取量

我が国におけるイソプロパノールの摂取量の推定においては、上記のほか、(i) ウコン色素等の添加物の製造基準においてイソプロパノールの残存限度が設定されていること、及び(ii) 加工ユーケマ藻類等の添加物の個別成分規格（純度試験）においてイソプロパノールの上限值が設定されていることについても考慮する必要があると考えられる。

厚生労働科学研究報告（2008）によれば、製造基準においてイソプロパノールの残存限度が設定されている添加物（天然香料を除く。）の1999、2002及び2005年度の生産量は表2のとおりであり、調査年度によって大きく変動することがある生産量統計の特性を踏まえ、過小推計としないことを旨として過去3回調査での最大値の和を求めると約4,400トンと算出される（参照1、81、82）。当該報告で対象とされていない天然香料については、別の報告で国内生産量＋輸入量－輸出量が1999年に13,599トン、2002年に15,059トンとされていること、及び天然香料の製造方法が用いる抽出溶媒の種類も含めて多岐にわたることを勘案し、評価要請者は、生産量を

20,000 トンと多めに見積り、その 1 割の 2,000 トンがイソプロパノールの使用に係る量であると推定している（参照 1、83）。これらの全てが残存限度上限値（50 $\mu$ g/g）のイソプロパノールを含有し、最終食品に移行して摂取された場合を想定すると、我が国の総人口及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20% と仮定して、イソプロパノールの推定一日摂取量は 5.6 $\mu$ g/人/日と算出される。

表 2 製造基準においてイソプロパノールの残存限度が設定されている  
添加物の生産量（トン）

添加物	1999	2002	2005	最大値
ウコン色素	38.5	307.7	266.3	307.7
オレガノ抽出物	0	0	0	0
オレンジ色素	0.1	0.1	0	0.1
カラシ抽出物	21.6	25.0	44.6	44.6
カンゾウ抽出物	165.7	137.9	73.7	165.7
カンゾウ油性抽出物	0.8	0.5	0.3	0.8
クチナシ黄色素	1,638.6	1,533.4	1,432.4	1,638.6
クローブ抽出物	0.0	0.4	0.4	0.4
香辛料抽出物	71.4	71.2	187.3	187.3
ゴマ油不けん化物	0.0	0	0	0.0
シソ抽出物	0.0	2.5	3.3	3.3
ショウガ抽出物	0	0.3	0	0.3
精油除去ウイキョウ抽出物	0	0	0	0
セイヨウワサビ抽出物	0.3	1.2	0.9	1.2
セージ抽出物	0	0.5	0	0.5
タマネギ色素	16.0	3.7	2.4	16.0
タマリンド色素	51.0	24.7	131.6	131.6
タンニン（抽出物）	0.3	0	0	0.3
トウガラシ色素	638.1	785.4	1,831.4	1,831.4
トウガラシ水性抽出物	2.1	23.2	20.0	23.2
ニガヨモギ抽出物	0.0	0	0	0.0
ニンジンカロテン	1.5	5.3	4.1	5.3
ニンニク抽出物	0	9.0	0	9.0
ペパー抽出物	6.8	23.2	22.0	23.2
ローズマリー抽出物	4.1	3.6	20.4	20.4
ワサビ抽出物	0	0.0	0.0	0
合計				4,410.9

個別成分規格（純度試験）においてイソプロパノール（2-プロパノール）の上限値が設定されている添加物（加工ユーケマ藻類、カロブبینガム、キサントガム、グァーガム、ジェランガム、ショ糖脂肪酸エステル、精製カラギナン、ペクチン、マクロホモブシスガム及びラムザンガム）の各上限値、1999、2002 及び 2005 年度の生産量並びに過去3回調査での最大値は表3のとおりである（参照1、82、84、85）。これらの全てが上限値のイソプロパノールを含有（含有量は表3のとおり）し、最終食品に移行して摂取された場合を想定すると、我が国の総人口及び365日/年で除し、廃棄率を20%と仮定して、イソプロパノールの推定一日摂取量は1,560.0 $\mu$ g/人/日と算出される。

表3 個別成分規格においてイソプロパノールの上限値が設定されている添加物の生産量（トン）等

添加物	上限値 (%)	1999	2002	2005	最大値	含有量 (kg)
加工ユーケマ藻類	0.10*	98.0	5.8	10.0	98.0	98.0
カロブبینガム	1.0	1,087.8	1,406.1	2,033.8	2,033.8	20,338.3
キサントガム	0.05	1,077.5	1,947.4	2,655.3	2,655.3	1,328.0
グァーガム	1.0	2,147.1	3,538.3	2,912.4	3,538.3	35,383.0
ジェランガム	0.075	90.0	221.0	248.0	248.0	186.0
ショ糖 脂肪酸エステル	0.035**	4,200.0	4,000.0	3,500.0	4,200.0	1,470.0
精製カラギナン	0.10*	1,267.5	1,405.7	1,437.0	1,437.0	1,437.0
ペクチン	1.0*	1,499.4	2,221.0	2,943.8	2,943.8	29,438.0
マクロ ホモブシスガム	0.50	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ラムザンガム	0.10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計						89,678.3

注：\*についてはメタノールとの合計として、\*\*については酢酸エチル及びプロピレングリコールとの合計として規定されているが、過小推計とならないことを旨としていずれもイソプロパノールのみが上限値で残存するものと仮定した。

以上より、添加物以外としての使用に係るイソプロパノールの一日摂取量は1,565.6 $\mu$ g/人/日と推定される。

したがって、我が国における現行の使用基準の下でのイソプロパノール（食品中にもともと存在するものを除く。）の一日摂取量は、添加物以外としての使用に係るもの（1,565.6 $\mu$ g/人/日）とPCTT法により算出した添加物（香料）としての使用に係るもの（455 $\mu$ g/人/日）を合算した場合には2,021 $\mu$ g/人/日と推定される。

### (3) 添加物（抽出溶媒）としての使用に係る摂取量

厚生労働省は、本品目の使用基準を「イソプロパノールは、着香の目的及び食品成分を抽出する目的以外に使用してはならない。ホップ抽出物にあつては 20g/kg、魚肉蛋白濃縮物にあつては 0.25g/kg、その他の食品にあつては 0.2g/kg をそれぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。」に改正するとしている。新たに追加される抽出溶媒としての使用については、対象食品の全容が必ずしも明らかにされていないが、評価要請者は 100,000 トンの食品に使用されると想定している。評価要請者はそのうち、①ホップ抽出物による年間摂取量については、年間使用量を 2,000 トンと想定し、最大残存量として 20g/kg が残存するとして 40 トン、②魚肉蛋白濃縮物による年間摂取量については、年間使用量を 5,000 トンと想定し、最大残存量として 0.25g/kg が残存するとして 1.25 トン、③その他の食品による年間摂取量については、上記①及び②の使用量である 7,000 トンを食品全体の使用量 100,000 トンから差し引いた 93,000 トンを使用量として想定し、最大残存量として 0.2g/kg が残存するとして 18.6 トンと推定しており、①～③の合計である 60 トンを我が国の総人口及び 365 日/年で除し、廃棄率を 0%と仮定して、添加物（抽出溶媒）「イソプロパノール」の一日摂取量を 1,290  $\mu$ g/人/日と推定している（参照 1、2）。ただし、これについては正確には規格基準改正後の追跡調査による確認が必要と考えられる。

以上より本委員会としては、今般の規格基準改正後のイソプロパノール（食品中にもともと存在するものを除く。）の一日摂取量を 2.9～3.3mg/人/日程度と推定した。

## 8. 使用基準等の改正について

食品衛生法第 11 条第 1 項の規定に基づき、イソプロパノールの使用基準及び成分規格を以下のとおり改めることが適当である。

### (1) 使用基準について

現在、我が国においては「着香の目的以外に使用してはならない」との使用基準が定められているが、欧米諸国などにおいて食品又は食品成分の抽出溶媒として使用されている。

食品安全委員会における評価の結果において、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、ADIを特定する必要はないと評価されている。

また、使用基準改正後の推定一日摂取量と食品安全委員会の食品健康影響評価の結果における NOAEL 100mg/kg 体重/日とを比較して得られる安全マージンが適切な

安全マージン 100 を上回る。

これらのことから、米国、EUの使用基準並びに我が国での用途等を考慮し、次のとおり使用基準を改正することが適当であると考えられる。

(改正案：今回の改正は下線部分)

イソプロパノールは、着香及び食品成分の抽出の目的以外に使用してはならない。

イソプロパノールは、抽出の目的で使用する場合、ホップにあってはホップ抽出物（ビール及び発泡酒（発泡性を有する酒類を含む。）の製造に当たり、麦汁に加えるものに限る。以下この目において同じ。）1kgにつき20g、魚肉にあっては魚肉たん白濃縮物（魚肉から水分及び脂肪を除去したものをいう。以下この目において同じ。）1kgにつき0.25g、その他の食品にあっては抽出後の食品及びこれを原料とした食品（ホップ抽出物又は魚肉たん白濃縮物を原料としたものを除く。）1kgにつき0.2gを、それぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。

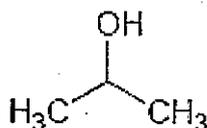
(注) 魚肉たん白濃縮物とは、魚肉から衛生的に注意して水分、脂肪を除去したものをいう。

その他の食品には、上記以外のホップ抽出物及びカプセルや錠剤等通常の食品形態でない食品及びその原料が含まれる。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり改正（今回の改正は下線部分）する。（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。）

イソプロパノール  
Isopropanol  
イソプロピルアルコール  
2-プロパノール

C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

分子量 60.10

Propan-2-ol [67-63-0]

含量 本品は、イソプロパノール(C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O) 99.7%以上を含む。

性状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20}=1.374\sim 1.380$

(2) 比重 0.784~0.788

(3) 遊離酸 本品 15.0ml に新たに煮沸し冷却した水 50ml 及びフェノールフタレイン試液 2 滴を加え、これに 0.01mol/L 水酸化ナトリウム溶液 0.400-20ml を加えるとき、液は、赤色に変わる。

(4) 鉛 Pb として 1.0μg/g 以下

本品 10.0g を量り、加熱して蒸発乾固する。冷後、硫酸 1ml を加えて、白煙が発生しなくなるまで加熱した後、電気炉に入れ、500℃で 3 時間加熱する。塩酸(1→4)10ml を加え、加熱して蒸発乾固した後、硝酸(1→150)を加えて 10ml とし、検液とする。別に鉛標準液 1.0ml を量り、硝酸(1→150)を加えて 10ml とし、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(5) 蒸発残留物 0.002w/v% 以下

あらかじめ蒸発皿を 105℃で 30 分間加熱し、デシケーター中で放冷した後、質量を精密に量る。本品 100ml を量り、先の蒸発皿に入れ、水浴上で蒸発乾固する。蒸発皿を 105℃で 30 分間又は恒量となるまで加熱し、その質量を量る。

水分 0.20%以下(10g, 直接滴定)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

## イソプロパノール規格改正の根拠

イソプロパノールが香料として指定された際に定められた規格（以下「現行規格」という。）は、主に JECFA の香料規格（Isopropyl alcohol）を参考に設定されたものである。JECFA には、香料以外のイソプロパノールの規格として、食品添加物（抽出溶媒、担体溶剤）規格（Propan-2-ol）（以下「JECFA 食添規格」という。）がある。一方、Food Chemicals Codex Eight Edition（FCC 米国食品化学物質規格集第 8 版）には、香料規格はなく、食品添加物（抽出溶媒）規格（Isopropyl alcohol）（以下「FCC 規格」という。）のみがある。規格改正に当たっては、主に JECFA 食添規格、FCC 規格、第 16 改正日本薬局方規格（以下「日局」という。）及び日本工業規格特級規格（2-プロパノール）（以下「JIS」という。）を参考とし、食品添加物公定書に準じて作成した。

## 含量

JECFA 食添規格は 99.5%以上であり、FCC 規格は 99.7%以上である。現行規格は、FCC 規格と同じ 99.7%以上であり、また、JIS も 99.7%以上であることから、現行規格を維持し、「99.7%以上」とした。

## 性状

JECFA 食添規格は、「無色透明の流動性の液体で特有のにおいがある。」とし、FCC 規格は、「無色透明の可燃性の液体」としているが、公定書の他の品目では、液体の流動性及び可燃性について触れていないことから、現行規格を維持し、「無色透明な液体で、特有なにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA 食添規格は、確認試験に溶解性、屈折率及び比重を採用し、FCC 規格は屈折率を採用している。現行規格では、赤外吸収スペクトルを確認試験に、屈折率及び比重を純度試験に採用している。溶解性は、本品に固有の性質ではないことから、確認試験に採用する必要性は低いと考えられる。赤外吸収スペクトルは、確認試験として有用であることから、現行規格を維持することとした。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFA 食添規格（確認試験）及び FCC（確認試験）は 1.377～1.380（20℃）としている。FCC（確認試験）では約 1.377（20℃）としている。また、国内流通品（3 社、3 製品）での実測値は 1.377（20℃）であったことから、1.377 を中心値とする現行規格を維持し、「1.374～1.380（20℃）」とした。
- (2) 比重 JECFA 食添規格（確認試験）は 0.784～0.788（20℃）であり、FCC 規格は 0.7840 以下（25℃）（0.7870 以下（20℃））としている。現行規格は JECFA 食添規格と同じであることから、これを維持し「0.784～0.788（20℃）」とした。
- (3) 遊離酸（酸性度） JECFA 食添規格は、「酸性度 0.002%以下（酢酸として）」を規格値とし、FCC 規格は「酸性度 10mg/kg 以下（酢酸として）」を規格値としている。現行規格は、規格値の記載はないが、試料量と加える水酸化ナトリウム溶液の量から、「酢酸として 0.001%以下」に

相当する。局方及び JIS は、「酸」を規格値とし、局方の「酸」は、現行規格の「遊離酸」と同様の試験法を採用している。以上のことから、限度値は、「酢酸として 0.002%以下」相当が妥当と考えられ、試験法としては、現行規格の試験法が簡便であると考えられることから、現行規格を準用し、加える 0.01mol/L 水酸化ナトリウム溶液の量を現行規格の 0.20ml から 0.40ml に変更することとした。

- (4) 鉛 JECFA 食添規格及び FCC 規格は 1mg/kg 以下としていることから、本規格案でも同水準とするが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して小数点第 1 位までを有効数字とし、1.0µg/g 以下として、新たに規格に追加することとした。JECFA 食添規格では、原子吸光度法により測定することが規定されているのみで詳細な規定はない。一方、FCC 規格では湿式灰化後、原子吸光度法(電気加熱方式)により分析することが規定されている。しかしながら、他の添加物の規格のほとんどがフレイム方式であることからフレイム方式を採用した。
- (5) 蒸発残留物 JECFA 食添規格は 2mg/100ml 以下とし、FCC 規格は 10mg/kg 以下としている。局方、JIS でも設定されているため、新たに規格に追加することとした。試験法は、100ml あるいは 100g のイソプロパノールを蒸発乾固させ、その前後の質量差を求めるものである。試験法の精度は低いことから、規格値は JECFA 食添規格の値を採用し、他の品目の蒸発残留物と単位 (w/v%) を合わせ、0.002w/v%以下とすることとした。

#### 水分

JECFA 食添規格及び FCC 規格は 0.2%以下としていることから、本規格案では現行規格を維持し、0.20%以下とした。

#### 定量法

JECFA 食添規格はパックドカラムを用いた GC (面積百分率法) により含量測定を行っているが、現行規格及び FCC 規格はキャピラリーカラムを用いた GC (面積百分率法) であることから、現行規格を維持した。

JECFA 食添規格では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

#### 蒸留範囲

JECFA 食添規格では、蒸留範囲 82.3°Cを含む 1°C以内を規定し、FCC 規格は蒸留範囲 81.3~83.3°C及び沸点 82.0~82.4°Cを規定している。しかしながら、定量法に GC を採用しており、蒸留範囲及び沸点は品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では蒸留範囲及び沸点に係る規格を採用しないこととした。

#### 他のアルコール類、エーテル類及び揮発性不純物

JECFA 食添規格では、他のアルコール類、エーテル類及び揮発性不純物 合計 0.5%以下、各エーテル 0.1%以下を規定し、試験法は定量法を採用しているが、本規格案では含量を 99.7%以上としていることから採用しないこととした。

以上

イソプロパノール 他の規格との対比表

品目名	本規格案 (案)	現行規格 (香料)	JECFA (食品添加物規格) (抽出溶媒、担体溶媒)	JECFA (香料規格)	FCC (抽出溶媒)
品目名	イソプロパノール	イソプロパノール	Propan-2-ol	Isopropyl alcohol	Isopropyl alcohol
含量	99.7%以上	99.7%以上	99.5%以上	99.7%以上	99.7%以上
性状	無色透明な液体で、特有のにおいがある	無色透明な液体で、特有のにおいがある	無色透明の流動性のある液体で、特有のにおいがある。	無色透明の可燃性の液体。特有のにおいがある。	無色透明の可燃性の液体。
確認試験					
IRスペクトル	液膜法(参照スペクトル法)	液膜法(参照スペクトル法)	—	参照スペクトル法	—
溶解性	設定しない	—	水, エタノール, エーテル及び他の有機溶媒と混和	水, エタノール, エーテル及び他の有機溶媒と混和	(性状) 水, エタノール, エーテル及び他の有機溶媒と混合する。
純度試験					
屈折率	$n_D^{20}=1.374\sim1.380$	$n_D^{20}=1.374\sim1.380$	(確認) $n_D^{20}=1.377\sim1.380$	$n_D^{20}=1.374\sim1.380$	(確認) $n_D^{20}=1.377\sim1.380$
比重	0.784~0.788	0.784~0.788	(確認) $d_{20}^{20}=0.784\sim0.788$	$d_{20}^{20}=0.785$	0.7840以下(25°C) (0.7870以下(20°C))
遊離酸 (酸性度)	酢酸として0.002%以下に相当	酢酸として0.001%以下に相当	0.002%以下(酢酸として)	10mg/kg以下(酢酸として)	10mg/kg以下(酢酸として)
鉛	1.0µg/g以下	—	1mg/kg以下	1mg/kg以下	1mg/kg以下
蒸発残留物	0.002w/v%以下	—	2mg/100ml以下	10mg/kg以下	10mg/kg以下
蒸留範囲	設定しない	—	82.3°Cを含む1°C以内	81.3~83.3°C (沸点 82.0~82.4°C)	82.3°Cを含む1°C以内
他のアルコール, エーテル及び揮発性不純物	設定しない	—	合計0.5%以下 各エーテル0.1%以下 (定量法)	—	—
水への溶解性	設定しない	—	—	—	本品10mlと水40mlを混合し, 1時間後に観察すると, 等量の水のように透明
KMnO <sub>4</sub> 消費量	設定しない	—	—	—	本品50mlに, 0.1mol/L KMnO <sub>4</sub> 0.25mlを加え, 10分間放置するとき, 淡赤色は完全には消えない。
水分	0.20%以下 (カールフィッシュヤー法)	0.20%以下 (カールフィッシュヤー法)	0.2%以下 (カールフィッシュヤー法)	0.2%以下 (カールフィッシュヤー法)	0.2%以下 (カールフィッシュヤー法)
定量法	GC (香料試験法, 操作条件(2))	GC (香料試験法, 操作条件(2))	GC (パックドカラム, 面積百分率法)	GC (キヤピラリーカラム, 面積百分率法)	GC (キヤピラリーカラム, 面積百分率法)

## (参考)

### これまでの経緯

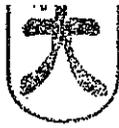
平成23年	4月26日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価を依頼
平成23年	4月28日	第380回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成23年11月	29日	第101回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年12月	16日	第102回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	2月16日	第419回食品安全委員会（報告）
平成24年	2月16日	食品安全委員会における国民からの意見募集 （～平成24年3月16日）
平成24年	3月29日	第425回食品安全委員会（報告）
平成24年	3月29日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
平成25年	5月16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価を依頼
平成25年	5月20日	第474回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成25年	5月27日	第475回食品安全委員会（審議）
平成25年	5月27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25年	5月29日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	5月31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
穉山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
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
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
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	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院 化学環境研究室教授

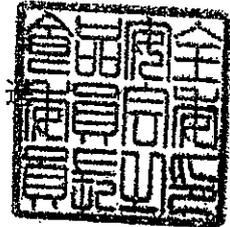
※部会長



府食第410号  
平成25年5月27日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年5月16日付け厚生労働省発食安0516第5号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイソプロパノール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

イソプロパノール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**  
**イソプロパノール**  
**(第3版)**

**2013年5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.....	4
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 主成分の名称.....	7
3. 分子式及び構造式.....	7
4. 分子量.....	7
5. 性状等.....	7
6. 評価要請の経緯.....	7
7. 規格基準の改正の概要.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	10
1. 体内動態.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 分布.....	11
(3) 生体内変換.....	13
(4) 排泄.....	17
(5) 体内動態のまとめ.....	19
2. 毒性.....	20
(1) 遺伝毒性.....	20
(2) 急性毒性.....	23
(3) 短期反復投与毒性.....	24
(4) 長期反復投与毒性.....	25
(5) 発がん性.....	26
(6) 生殖発生毒性.....	27
(7) その他.....	36
3. ヒトにおける知見.....	36
(1) 疫学研究.....	36
(2) その他.....	36
III. 一日摂取量の推計等.....	37
1. 米国における摂取量.....	37
2. 欧州における摂取量.....	37

3. 我が国における摂取量 .....	38
(1) 添加物（香料）としての使用に係る摂取量 .....	38
(2) 添加物以外としての使用に係る摂取量 .....	38
(3) 添加物（抽出溶媒）としての使用に係る摂取量 .....	41
IV. 国際機関等における評価 .....	42
1. JECFA における評価 .....	42
(1) 香料として .....	42
(2) 抽出溶媒として .....	43
2. 欧州における評価 .....	43
(1) 香料として .....	43
(2) 抽出溶媒及び担体溶剤として .....	43
3. 我が国における評価 .....	44
V. 食品健康影響評価 .....	45
別紙 1 : 略称 .....	47
別紙 2 : 各種毒性試験成績 .....	49
別紙 3 : 香料構造クラス分類（イソプロパノール） .....	57
参照 .....	58

＜審議の経緯＞

第 1 版関係（添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

2003年12月15日	厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1215002号）、関係書類の接受
2003年12月18日	第24回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年3月24日	第6回添加物専門調査会
2004年4月9日	第7回添加物専門調査会
2004年9月8日	第12回添加物専門調査会
2004年10月5日	第13回添加物専門調査会
2004年10月21日	第66回食品安全委員会（報告）
2004年10月21日から	2004年11月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2004年12月8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
2004年12月9日	第73回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）
2005年4月28日	食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成17年厚生労働省令第95号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成17年厚生労働省告示第233号）公布

第 2 版関係（規格基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

2011年4月26日	厚生労働大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0419第9号）
2011年4月28日	第380回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年11月21日	関係書類の接受
2011年11月29日	第101回添加物専門調査会
2011年12月16日	第102回添加物専門調査会
2012年2月16日	第419回食品安全委員会（報告）
2012年2月16日から	2012年3月16日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年3月26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
2012年3月29日	第425回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

第 3 版関係（規格基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

2013年5月16日	厚生労働大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0516第5号）、関係書類の接受
2013年5月20日	第474回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 5月27日 第475回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭 （委員長）  
寺尾 允男 （委員長代理）  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪

（2012年6月30日まで）

小泉 直子 （委員長）  
熊谷 進 （委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）  
佐藤 洋 （委員長代理）  
山添 康 （委員長代理）  
三森 国敏 （委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子  
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＞

（2005年9月30日まで）

福島 昭治 （座長）  
山添 康 （座長代理）  
井上 和秀  
今井田 克己  
江馬 眞  
大野 泰雄  
西川 秋佳  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

（2012年6月30日まで）

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

## 要 約

香料及び抽出溶媒として使用される添加物「イソプロパノール」(CAS登録番号：67-63-0 (イソプロパノールとして)) 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。

評価に供した試験成績は、イソプロパノールを被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関するものである。

イソプロパノールはヒトの血中、尿中、唾液中及び呼気中において検出される、いわゆる生体内物質の一つである。経口摂取されたイソプロパノールのほとんどは消化管で比較的速やかに吸収され、様々な組織・器官に分布する。吸収されたイソプロパノールのほとんどは生体内で ADH によって酸化され、ヒトでの半減期は比較的短時間であるが、代謝物として生成するアセトンはイソプロパノールと比較して長く生体内に留まることが示されている。一方、イソプロパノールを基質としたときの ADH 活性の種差については、動物を用いた毒性試験成績の解釈に特段の影響を及ぼすような知見は得られていない。したがって、本委員会としては、代謝物アセトンによる影響について、イソプロパノールに係る毒性試験成績及びヒトにおける知見をもって包括的に評価を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、入手した遺伝毒性試験成績から、添加物「イソプロパノール」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

入手した長期反復投与毒性試験成績は経口投与による試験ではないので参考データであるが、本試験成績において雄ラットで見られたとされるライディヒ細胞腺腫の発生率の増加について、本委員会としては、対照群での発生頻度の異常低値によるものであり、本品目の添加物としての使用において安全性に懸念をもたらすものではないと判断した。

本委員会としては、入手した生殖発生毒性試験成績から、本品目に催奇形性はないと評価した。

本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、本品目の安全性に懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会として、各試験成績における NOAEL のうち最小値であったラット二世代生殖発生毒性試験成績における NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、今般の規格基準

改正後の本品目の推定一日摂取量 2.9～3.3 mg/人/日とを比較して得られる安全マージン (1,500～1,700) が適切な安全マージン 100 を上回ることを確認した。

以上より本委員会としては、添加物「イソプロパノール」について、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、ADIを特定する必要はないと評価した。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料及び抽出溶媒（参照 1、2）

### 2. 主成分の名称

和名：イソプロパノール

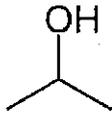
英名：Isopropanol、2-Propanol、Propan-2-ol

CAS 登録番号：67-63-0（イソプロパノールとして）

（参照 1、2、3、4、5、6）

### 3. 分子式及び構造式

$C_3H_8O$



（参照 1、2、3、5、6）

### 4. 分子量

60.10（参照 1、5、6）

### 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（香料）「イソプロパノール」の成分規格において、含量として「本品は、イソプロパノール（ $C_3H_8O$ ）99.7%以上を含む。」、性状として「本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。」と規定されている。評価要請者による今般の成分規格改正案における含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されていない。（参照 1、5、6）

### 6. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、イソプロパノールは、果実、野菜、乳製品、酒類等といった食品中に天然に含まれている成分であるとされている。添加物「イソプロパノール」は香料及び食品製造加工における抽出溶媒（extraction solvent）として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされている。（参照 1）

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA<sup>(1)</sup>）の成分規格においては、添加物「イソプロパノール」の用途は「抽出溶媒（extraction solvent）、担体

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

溶剤 (carrier solvent) 及び香料」であるとされている。(参照 4)

米国では、イソプロパノールについて、合成香料として必要最小限の量を適正使用規範 (GMP) の下で使用することが認められている (米国連邦規則集第 21 巻 (21CFR) § 172.515) (参照 1、7)。そのほか、スパイス、レモン油及びホップ類の製造・抽出に使用することが認められており、それぞれスパイスオレオレジン中 50 ppm 以下、レモン油中 6 ppm 以下及びホップ類抽出物 (ビール製造前又は製造中に麦汁に添加するものであって、その旨の表示がなされたものに限るとされている。) 中 2.0%以下といった残存基準が定められている (21CFR § 173.240) (参照 1、8)。また、(i) アナトー抽出物、パプリカオレオレジン及びターメリックオレオレジン (21CFR § 73.30、§ 73.345 及び § 73.615) (上記スパイスオレオレジン中の残存基準が適用される。) 並びにコーン胚乳油 (残存基準 100 ppm 以下) (21CFR § 73.315) といった製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な色素添加物 (参照 1、9、10、11、12)、(ii) 鱈魚たん白濃縮物 (残存基準 250 ppm 以下) (21CFR § 172.385) といった特定食品・栄養添加物 (参照 1、13)、(iii) 改変ホップ抽出物 (残存基準 250 ppm 以下) (21CFR § 172.560) といった香料関連物質 (参照 1、14)、(iv) ジェランガム及びキサントガム (残存基準 0.075%以下) (21CFR § 172.665 及び § 172.695) といったガム類・チューインガムベース類関連物質 (参照 1、15、16) 等の添加物の製造時の抽出溶媒として使用することが認められている。なお、評価要請者は、米国でイソプロパノールを担体溶剤として使用することを認めた法令は確認できないとしている (参照 1)。

欧州連合 (EU) では、イソプロパノールについて、香料として使用することが認められているほか、食品中の残存を 10 mg/kg 以下とする使用基準の下で抽出溶媒として使用することが認められている (参照 1、17)。そのほか、イソプロパノールを担体溶剤として使用することは、域内のいくつかの国々において認められているとされている (参照 1、18)。しかし、欧州食品安全機関 (EFSA) 科学パネル意見書 (2005) (EFSA05) においては、清涼飲料に加える香料の担体溶剤としてイソプロパノールを使用することを認めた場合にはイソプロパノールの推定一日摂取量が ADI を超過する可能性が指摘され (参照 19)、評価要請者は、EU としてそのような使用は認められていないとしている (参照 1)。

我が国では、添加物 (香料) 「イソプロパノール」について、2003 年 12 月に厚生労働省から食品安全委員会に、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) に基づく食品健康影響評価の依頼がなされ (参照 20)、2004 年 12 月、食品安全委員会は「食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念はないと考え

られる。」と食品健康影響評価を取りまとめている(参照 2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6)。それを受けて、2005 年 4 月、厚生労働省は添加物「イソプロパノール」を食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 10 条の規定に基づく添加物として指定し、その使用基準を「着香の目的以外に使用してはならない。」と定め、「有機溶剤として使用する等の着香の目的以外の使用は認められないこと。」と指導している。(参照 1、2 7)

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、(i) JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、(ii) 米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。

この方針に従い、厚生労働省において、本品目の使用基準を現行の「イソプロパノールは、着香の目的以外に使用してはならない。」から「イソプロパノールは、着香の目的及び食品成分を抽出する目的以外に使用してはならない。食品成分の抽出にあつては 10 mg/kg(抽出物)を超えて残存しないように使用しなければならない。」に改正すること、及び成分規格の一部を改正することについて添加物(香料及び抽出溶媒)「イソプロパノール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 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、2012 年 3 月、当該食品健康影響評価の結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あて通知されている。

その後、厚生労働省において、規格基準の改正に向けて使用・残存量の実態調査が行われたところ、本品目の使用基準を「イソプロパノールは、着香の目的及び食品の成分を抽出する目的以外に使用してはならない。ホップ抽出物にあつては 20 g/kg、魚肉蛋白濃縮物にあつては 0.25 g/kg、その他の食品にあつては 0.2 g/kg をそれぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。」と変更する必要性が判明した。そのため、今般、変更された改正内容について、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。(参照 1、2)

## 7. 規格基準の改正の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「イソプロパノール」について、規格基準の改正を行おうとするものであるとしている。(参照 1、2)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態

イソプロパノールは、健常人の体内で見出される物質であるとされている。Ernstgårdら（2003）の報告によれば、スウェーデンにおいて、職業暴露がなく、48時間以上飲酒を控えさせた26～49歳の17例（男性8例及び女性9例）の血中で最高1.95 µM（0.12 mg/L）、尿中で最高2.5 µM（0.15 mg/L）、唾液中で最高24.6 µM（1.48 mg/L）及び呼気中で最高0.06 µM（0.004 mg/L）のイソプロパノールを検出したとされている。（参照28）

#### (1) 吸収

##### ① ヒトにおける吸収

EHC103における引用によれば、Bonteら（1981）の報告において、ヒト10例にイソプロパノール（3.75 mg/kg 体重）及びエタノール（1,200 mg/kg 体重）をオレンジジュースとともに単回経口摂取させ、摂取後2時間の血中濃度を測定する試験が実施されている。その結果、イソプロパノールの最高血中濃度は  $0.83 \pm 0.34$  mg/L であったとされている。（参照29）

Monaghanら（1995）の報告によれば、米国において、1週間以上飲酒を控え、8時間以上絶食させた25～45歳の健康な非喫煙男性3例に、70%イソプロパノール（0.6 mL/kg 体重；イソプロパノールとして420 mg/kg 体重<sup>2)</sup>）を240 mL水溶液として単回経口摂取させる試験が実施されている。その結果、血清中イソプロパノール濃度に係る  $AUC_{0-\infty}$  は  $106 \sim 119$  mg·hr·dL<sup>-1</sup> と算出されている。当該3例のうち1例の血清中イソプロパノール濃度は摂取後30分間以内に最高（約700 mg/L）に達したとされている。（参照30）

Blanchetら（2007）の報告によれば、3日間に局所消毒剤（1本当たり100 mL：イソプロパノール40 g及びプロパノール溶液27 g含有）を1回2本、計2回飲用し、急性中毒を発症した38歳女性症例（入院患者）1例が紹介されている。2回目の飲用の8時間後の血漿中イソプロパノール及びアセトン濃度は370 mg/L及び2,270 mg/Lであったとされている。（参照31）

<sup>2</sup> 「70%」については、報告では明示されていないが70%（w/v）であると仮定して換算した。

## ② 動物における吸収

国際化学物質安全性計画 (IPCS) 環境保健クライテリア第 103 巻 (1990) (EHC103) においても引用されている Lehman ら (1944) の報告によれば、イヌ (性別不詳) (各群 3 匹) にイソプロパノール (0.93、1.86、3.75 mL/kg 体重 ; 730、1,460、2,940 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結果、個体間のバラツキがきわめて大きい、血中のイソプロパノールは、2,940 mg/kg 体重投与群の 1 匹で投与 2 時間後に約 3,000 mg/L に達し、同群の全動物で投与 24 時間後までにほぼ消失したとされている。(参照 29、32)

EHC103 においても引用されている Nordmann ら (1973) の報告によれば、一夜絶食させた体重 150±10 g の Wistar ラット (各群雌 10 匹) にイソプロパノール (0、3,000 mg/kg 体重) (50% (w/v) 水溶液として) を単回強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結果、投与群の血中イソプロパノール濃度は投与 8 時間後で最高 (4,800~6,000 mg/L) に達したとされている (参照 29、33)。EHC103 では、本報告と後述の井戸田 (1985) の報告とを比較し、イソプロパノールの消化管吸収時間は高用量投与によって延長されると指摘されている (参照 29)。

EHC103 においても引用されている井戸田 (1985) の報告によれば、18 時間絶食させた 10 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) にイソプロパノール (200、400 mg/kg 体重) (20% (w/v) 水溶液として) を単回経口投与し、投与 0、1、2 及び 3 時間後の血中イソプロパノール濃度を測定する試験が実施されている。その結果、血中イソプロパノール濃度は、いずれの投与群でも投与 1 時間後に最高 (400 mg/kg 体重投与群で 18.83 mmol/kg (1,132 mg/kg)) に達し、その後徐々に減少して投与 3 時間後に 400 mg/kg 体重投与群で 16.74 mmol/kg (1,006 mg/kg)、200 mg/kg 体重投与群では 400 mg/kg 体重投与群での値の約 1/2 になったとされている。(参照 29、34)

## (2) 分布

### ① ヒトにおける分布

EHC103 においても引用されている Natowicz ら (1985) の報告によれば、アルコール依存症の既往歴がなく肝機能の正常なイソプロパノール急性中毒症例 1 例 (46 歳黒人女性) の血清中イソプロパノール濃度は脳脊髄液中濃度と一致していたとされている。(参照 29、35)

上述の Monaghan ら (1995) の報告によれば、米国において、1 週間以上飲酒を控え、8 時間以上絶食させた 25~45 歳の健康な非喫煙男性 3 例に、70%イソプロパノール (0.6 mL/kg 体重; イソプロパノールとして 420 mg/kg 体重) を 240 mL 水溶液として単回経口摂取させる試験が実施されている。その結果、血清中イソプロパノール濃度に係る分布容積 (Vc) は 0.472~0.549 L/kg 体重と算出されている。(参照 30)

Gaulier ら (2011) の報告によれば、パーティーにおいて何らかの物質を乱用し、その後頭痛、腹痛及び吐き気を訴え救急搬送され、パーティーから約 1.5 日後に死亡した 12 歳女性症例が紹介されている。剖検において尿、胃内容物、肝臓及び脳中イソプロパノール濃度は 8.3 mg/L、21.7 mg/L、52.6 mg/kg 及び 4.8 mg/kg、アセトン濃度は 631 mg/L、37.9 mg/L、13.2 mg/kg 及び 36.3 mg/kg であったとされている。(参照 36)

## ② 動物における分布

EHC103 においても引用されている Wax ら (1949) の報告によれば、ペントバルビタールナトリウム静注で麻酔したイヌの消化管をイソプロパノール (1.25 mL/kg 体重; 980 mg/kg 体重) (10%含有生理食塩水溶液として) で 30 分間灌流する試験が実施されている。その結果、測定対象とした血液、脊髄液、肝臓、腎臓、脳及び骨格筋の全てにイソプロパノールが分布しており、血液及び脊髄液には同程度の濃度で分布していたとされている。(参照 29、37)

EHC103 においても引用されている上述の井戸田 (1985) の報告によれば、18 時間絶食させた 10 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) にイソプロパノール (400 mg/kg 体重) (20% (w/v) 水溶液として) を単回経口投与し、投与 0、1、2 及び 3 時間後の血中並びに投与 3 時間後の肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度を測定する試験が実施されている。その結果、投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は、いずれも 10 mmol/kg (600 mg/kg) をやや超える程度であり、組織・器官間で大差はなかったとされている。(参照 29、34)

## ③ 血液脳関門通過性

EHC103 においても引用されている Raichle ら (1976) の報告によれば、アカゲザル成獣の総頸動脈に [<sup>11</sup>C]イソプロパノール (0.2 mL)、次いで [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O を単回注入し、被験物質の血液脳関門通過性等を評価する試験が実施されている。その結果、50 mL/100 g 脳/min の脳血流において、[<sup>11</sup>C]

イソプロパノール注入量の 99%が血液脳関門を通過したとされている。  
(参照 29、38)

#### ④ 胎盤、胎児、乳汁への移行性

JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 42 巻 (1999) (FAS42) 及び EHC103 においても引用されている Lehman ら (1945) の報告によれば、ラットにイソプロパノール (2.5% ; 1,870 mL (1,470 mg) /kg 体重 /日) を飲水投与する二世世代試験において、離乳前 (20 日齢) の F<sub>1</sub> の肝臓、胃及び脳からイソプロパノールが検出されたことから、Lehman らは児動物が哺育期間中に乳汁を介してイソプロパノールに暴露されたことは明らかであるとしている。(参照 29、39、40)

Wood ら (2007) の報告によれば、米国において、刑務所を出所後 1~2 日間飲酒及びその他何らかの物質の乱用 (本人の事後申告によるとされている。) をした後に産科トリアージセンター待合室で体重 2,340 g の新生児 (女) を出産して卒倒した 35 歳女性 1 例が紹介されている。新生児血中からはイソプロパノールが検出され、それ以外のアルコールは検出されなかったとされている。新生児の血中イソプロパノール濃度は出生 1.5 時間後で 1,400 mg/L であったが、出生 10.5 時間後以降では検出下限値 (20 mg/L) 未満であったとされている。しかしながら、血中アセトン濃度は出生 1.5、10.5、24 及び 42.5 時間後で 160、180、100 及び 30 mg/L であったとされている。新生児血中での検出結果を受けて、母親の血中濃度を測定したところ、出産 4.5 時間後でイソプロパノールは検出下限値未満であったが、アセトンは 310 mg/L であったとされている。(参照 41)

### (3) 生体内変換

#### ① ヒトにおける生体内変換

EHC103 では、イソプロパノールに暴露されたヒトの血中からアセトンを検出したとする複数の報告が引用されている。(参照 29)

EHC103 における引用によれば、上述の Bonte ら (1981) の報告において、ヒト 10 例にイソプロパノール (3.75 mg/kg 体重) 及びエタノール (1,200 mg/kg 体重) をオレンジジュースとともに単回経口摂取させ、摂取後 2 時間の血中濃度を測定する試験が実施されている。その結果、イソプロパノールの最高血中濃度は  $0.83 \pm 0.34$  mg/L であったとされている。採取した血液試料についてアリルスルファターゼを添加してインキュベートしたところ、イソプロパノール濃度は摂取 1 時間後の血液試料で  $2.27 \pm 1.43$  mg/L に増加したとされている。このことから、EHC103 では

イソプロパノールが血中で硫酸抱合体となっていると推定されている。(参照 29)

イソプロパノールについての試験ではないので参考データであるが、Frezza ら (1990) の報告によれば、アルコール依存症でない者 28 例 (男性 11 例及び女性 17 例) にエタノールを経口摂取 (300 mg/kg 体重) させたときの初回通過による代謝効果を男女で比較したところ、女性は男性よりも低く、男性の 23% であったとされている。また、同じ者の胃幽門洞粘膜の内視鏡下生検試料のサイトゾル画分中アルコール脱水素酵素 (ADH) 活性を測定したところ、男性 ( $0.046 \pm 0.005$  nmol/mg たん白/min) は女性 ( $0.025 \pm 0.003$  nmol/mg たん白/min) の約 1.8 倍高い活性を示したとされている (参照 42)。一方、エタノールの吸収部位は、胃や大腸よりも十二指腸や空腸が主であり、また、吸収されたエタノールの 75~90% は肝臓で二酸化炭素及び水に変換されることが Agarwal & Goedde (1990) のレビューにおいてまとめられている (参照 43) ことから、胃での ADH 活性の性差は、経口投与されたエタノールの消失に大きな影響を与えない可能性も考えられる。

上述の Monaghan ら (1995) の報告によれば、米国において、1 週間以上飲酒を控え、8 時間以上絶食させた 25~45 歳の健康な非喫煙男性 3 例に、70% イソプロパノール (0.6 mL/kg 体重; イソプロパノールとして 420 mg/kg 体重) を 240 mL 水溶液として単回経口摂取させる試験が実施されている。その結果、血清中アセトン濃度に係る  $AUC_{0-\infty}$  は 1,316~1,486 mg·hr·dL<sup>-1</sup> と算出されている。(参照 30)

木村ら (2009) の報告によれば、アルコール依存症患者 638 例 (男性 438 例及び女性 200 例) の ADH1B の遺伝子型を見る試験が実施されている。その結果、ADH1B の遺伝的多型に係る性差は認められなかったとされている。(参照 44)

上述の Agarwal & Goedde (1990) のレビューによれば、ヒト ADH の遺伝的多型について、東アジア系民族とヨーロッパ系白人との差の存在が指摘されている (参照 43)。また、イソプロパノールを基質とした試験ではないので参考データであるが、Dohmen ら (1996) の報告によれば、日本人及び白人系民族 (各 10 例) にエタノール (300 mg/kg 体重) (5% 溶液として) を単回静脈内投与又は経口摂取させ、初回通過による代謝効果を比較したところ、日本人は白人系民族に対して明らかに低い値を示したとされている (参照 45)。

Lee ら (2011) の報告によれば、大腸菌を宿主として発現させ精製したヒトのクラス I ADH1A、1B1、1B2、1B3、1C1 若しくは 1C2、クラス II ADH2 又はクラス IV ADH4 とイソプロパノール又はエタノールとを 25°C、pH7.5 リン酸バッファー中で NAD<sup>+</sup> の存在下でインキュベートする *in vitro* 試験が実施されている。その結果、触媒効率を表す  $V_{max}/K_m$  は、エタノールを基質としたときを 100% とすると、イソプロパノールを基質としたときのクラス I ADH1A で 590%、1B1 で 2.3%、1B2 で 0.25%、1B3 で 0.99%、1C1 で 0.36%、及び 1C2 で 0.58%、クラス II ADH2 で 0.72%、並びにクラス IV ADH4 で 0.36% と、ADH1A を除き、イソプロパノールの酸化はエタノールよりも非効率であることが明らかにされている。(参照 46)

## ② 動物における生体内変換

EHC103 によれば、生体内でイソプロパノールが非特異的 ADH によってアセトンに変換されることがラット、イヌ及びウサギを用いた多くの試験成績で明らかにされている。(参照 29)

EHC103 においても引用されている Kamil ら (1953) の報告によれば、体重約 3 kg のウサギにイソプロパノール (5 mL ; 3,900 mg) を単回強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結果、投与後 24 時間尿中から投与量の 10.2% のイソプロパノールがグルクロン酸抱合体として検出されたとされている。(参照 29、47)

EHC103 における引用によれば、Siebert ら (1972) の報告において、ウサギにイソプロパノール (750、1,350 mg/kg 体重) を単回静脈内投与したところ、投与量の 64~84% のイソプロパノールがアセトンに酸化されたとされている。(参照 29)

EHC103 においても引用されている Chen & Plapp (1980) の報告によれば、イソプロパノール、[U-<sup>2</sup>H]イソプロパノール及びエタノールについて、ラットへの単回経口投与 (*in vivo*) 又は精製ラット肝 ADH への添加 (*in vitro*) を行い、それらの酸化速度を比較する試験が実施されている。その結果、イソプロパノール、[U-<sup>2</sup>H]イソプロパノール及びエタノールの酸化速度は、*in vivo* で 1.0 : 2.4 : 4.1、*in vitro* で 1.0 : 2.3 : 9.6 であったとされている。Chen & Plapp は、イソプロパノールと [U-<sup>2</sup>H]イソプロパノールとの酸化速度相対比が *in vivo* 及び *in vitro* でほぼ同じであったこと

から、ラット生体内でのイソプロパノール酸化速度はほぼ ADH のみによって決定されると結論している。(参照 29、48)

EHC103 における引用によれば、Cederbaum ら (1981) の報告において、イソプロパノールはラット肝ミクロソーム画分のオキシダーゼによっても酸化されるとされている(参照 29)が、生体内においてイソプロパノールの大部分は ADH によって酸化される。

EHC103 においても引用されている上述の井戸田 (1985) の報告によれば、18 時間絶食させた 10 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) に、ADH 阻害剤である 4-メチルピラゾール (0、300 mg/kg 体重) を単回経口投与し、その 1 時間後にイソプロパノール (400 mg/kg 体重) (20% (w/v) 水溶液として) を単回経口投与し、投与 0、1、2 及び 3 時間後の血中並びに投与 3 時間後の肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度を測定する試験が実施されている。その結果、4-メチルピラゾール無処置投与群では、血中イソプロパノール濃度は投与 1 時間後に最高 (18.83 mmol/kg ; 1,132 mg/kg) に達し、その後徐々に減少して投与 3 時間後に 16.74 mmol/kg (1,006 mg/kg) になったとされている。一方、4-メチルピラゾール処置投与群では、血中イソプロパノール濃度は投与後 3 時間上昇し続け、投与 3 時間後に 27.85 mmol/kg (1,674 mg/kg) になったとされている。血中アセトン濃度は投与 3 時後まで直線的に上昇し、4-メチルピラゾール無処置投与群で 9.35 mmol/kg (562 mg/kg) に増加したのに対し、4-メチルピラゾール処置投与群ではその約 1/2 の 4.49 mmol/kg (267 mg/kg) への増加にとどまったとされている。投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は、いずれも 4-メチルピラゾール処置投与群で無処置投与群の約 2 倍に増加したとされている。一方、投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中アセトン濃度は 4-メチルピラゾール処置投与群で無処置投与群の約 1/2 に減少したとされている。以上より井戸田は、イソプロパノールの生体内変換に ADH が関与していることが認められたとしている。また、別途イソプロパノール及びエタノールを同時投与する試験が実施されており、イソプロパノールの生体内変換が抑制されたことから、井戸田は ADH のイソプロパノールに対する基質特異性はエタノールに対するそれに比べて低いとしている。(参照 29、34)

### ③ 生体内変換の種差

EHC103 においても引用されている上述の井戸田 (1985) の報告によれば、ヒト男性事故死例又は 18 時間絶食させた 10 週齢の雄 Wistar ラット若しくは 10 週齢の雄 ICR マウスから採取した肝臓のサイトゾル画分

(60,000 g 上清) とイソプロパノール又はエタノールとを pH9.6 で  $\text{NAD}^+$  の存在下でインキュベートし、1 分間当たりの  $\text{NADH}_2$  生成量で肝 ADH 活性を測定する *in vitro* 試験が実施されている。その結果、ヒト、ラット及びマウスにおけるイソプロパノールを基質としたときの肝 ADH 活性は、エタノールを基質としたときの同活性を 100% とすると、それぞれ 9~10%、30~40% 及び 30~45% であったとされている (参照 29、34)。本委員会としては、本試験はイソプロパノールを基質としたときの肝 ADH 活性を直接比較したものではないことから、本試験成績をもってイソプロパノールの生体内変換の種差について判断することはできないと考えた。

#### (4) 排泄

##### ① ヒトにおける排泄

EHC103 においても引用されている Daniel ら (1981) の報告によれば、米国において、消毒用イソプロパノールを大型容器の 1/4 相当量飲んだ 38 歳白人男性 (症例 1) 及び 0.5 パイント (約 240 mL) 飲んだ 26 歳女性 (症例 2) が、アルコール乱用歴のあるイソプロパノール急性中毒入院症例として紹介されている。症例 1 の血中イソプロパノール濃度は入院時からその 9 時間後までに 1,000 mg/L から 100 mg/L まで減少し、症例 1 及び症例 2 の血中イソプロパノール濃度の半減期は 155 分間 (約 2.6 時間) 及び 187 分間 (約 3.1 時間) と算出されている。症例 1 については入院後 7 時間、症例 2 については入院後 40 時間血中アセトン濃度が測定されたが、その消失速度は遅く、半減期を算出することができなかつたとされている。なお、Daniel らは、両症例ともにアルコール乱用歴があるため、通常のヒトとはアルコール変換能が異なる可能性を指摘している。(参照 29、49)

EHC103 における引用によれば、上述の Bonte ら (1981) の報告において、ヒト 10 例にイソプロパノール (3.75 mg/kg 体重) 及びエタノール (1,200 mg/kg 体重) をオレンジジュースとともに単回経口摂取させ、摂取後 2 時間の血中濃度を測定する試験が実施されている。その結果、イソプロパノールの投与後 2 時間尿中排泄率は投与量の 1.9% であったとされている。(参照 29)

EHC103 においても引用されている上述の Natowicz ら (1985) の報告によれば、米国において、アルコール依存症の既往歴がなく肝機能の正常なイソプロパノール急性中毒症例 1 例 (46 歳黒人女性) が紹介されている。入院時の血清中イソプロパノール濃度は 2,000 mg/L であり、時間経過とともに一次式で減少し、その半減期は 6.4 時間であったとされている。一

方、入院時の血清中アセトン濃度は 120 mg/L であり、その半減期は 22.4 時間であったとされている。(参照 29、35)

Pappas ら (1991) の報告によれば、米国における 35~73 歳のイソプロパノール急性中毒症例 5 例 (うち 2 例は同一人物が 2 回急性中毒を発症したもの) が紹介されている。血中イソプロパノール濃度は中毒発症から入院までに要した時間 (0.5 時間~3 時間) により様々であったが最高で 165~2,200 mg/L であり、その半減期は 2.6~16.2 時間 (平均 4.2 時間) であったとされている。血中アセトン濃度は最高で 1,250~5,850 mg/L であり、その半減期は呼吸補助処置なしで 18.8~26.2 時間、呼吸補助処置ありで 7.6~7.8 時間であったとされている。(参照 50)

上述の Monaghan ら (1995) の報告によれば、米国において、1 週間以上飲酒を控え、8 時間以上絶食させた 25~45 歳の健康な非喫煙男性 3 例に、70%イソプロパノール (0.6 mL/kg 体重; イソプロパノールとして 420 mg/kg 体重) を 240 mL 水溶液として単回経口摂取させる試験が実施されている。その結果、血清中イソプロパノール濃度に係る排泄速度定数は 0.715~0.746 hr<sup>-1</sup> と算出されている。また、血清中アセトン濃度に係る排泄速度定数は 0.0365~0.0445 hr<sup>-1</sup> と算出されている。(参照 30)

Zuba ら (2002) の報告によれば、ポーランドにおいて、急性中毒で入院した 16~75 歳のアルコール乱用症例 169 例 (男性 147 例及び女性 22 例) が紹介されている。多くの症例で肝機能障害が認められた<sup>9)</sup>が、うち 57 例について入院後 24 時間経時的に血中イソプロパノール濃度を測定したところ、最高で 75.6 mg/L であり、その半減期は 4.8±2.4 時間と算出されている。(参照 51)

上述の Blanchet ら (2007) の報告によれば、3 日間に局所消毒剤 (1 本当たり 100 mL: イソプロパノール 40 g 及びプロパノール溶液 27 g 含有) を 1 回 2 本、計 2 回飲用し、急性中毒を発症した 38 歳女性症例 (入院患者) 1 例が紹介されている。血漿中アセトン濃度は一次式で減少し、その半減期は 27 時間であったとされている。(参照 31)

<sup>9)</sup> 総ビリルビン高値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 高値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 高値、 $\gamma$ -GTP 異常及びアルブミン低値がそれぞれ全症例の 40.3%、62.1%、53.1%、63.2%及び 32.1%に認められたとされている。

## ② 動物における排泄

EHC103 においても引用されている上述の Lehman ら (1944) の報告によれば、イヌ (性別不詳) (各群 3 匹) にイソプロパノール (0.64、1.28、2.56、3.84 mL/kg 体重 ; 500、1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重) を単回静脈内投与する試験が実施されている。その結果、3.84 mL/kg 体重投与群で、投与 1、6 及び 7 時間後の尿中イソプロパノール濃度が 3,280、2,130 及び 2,390 mg/L であったのに対し、投与 3 時間後の吐瀉物中濃度が 3,110 mg/kg、唾液中濃度が最高で 3,560 mg/L であったことから、Lehman らはイソプロパノールが尿以外の経路 (胃液及び唾液) から排泄されることを指摘している。(参照 29、32)

EHC103 における引用によれば、Abshagen & Rietbrock (1969) の報告において、イヌにイソプロパノール (1,000 mg/kg 体重) を静脈内投与したときの血中濃度半減期は 4 時間であったとされている。(参照 29)

EHC103 における引用によれば、Rietbrock & Abshagen (1971) のレビューにおいて、ラットにイソプロパノール (500、1,500 mg/kg 体重) を腹腔内投与したときの血中濃度半減期は 1.5 時間及び 2.5 時間であったとされている。また、ラット、イヌ及びウサギに投与されたイソプロパノール及びその代謝物アセトン<sup>1</sup>は、主に肺 (呼気) から排泄され、わずかに尿中 (投与量の 4%以下) にも排泄されるとされている。(参照 29)

EFSA05 においても引用されている Slauter ら (1994) の報告によれば、7~9 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 4 匹) に [2-<sup>14</sup>C]イソプロパノールの単回強制経口投与 (300、3,000 mg/kg 体重) 又は 8 日間反復強制経口投与 (300 mg/kg 体重/日) を行う試験が実施されている。その結果、投与後 72 時間の呼気 (未変化体又はアセトンとして)、呼気 (CO<sub>2</sub>として)、尿及び糞便中排泄率は、300 mg/kg 体重単回投与群の雄で投与量の 56.6%、24.6%、5.9%及び 0.7%、雌で 54.7%、27.4%、4.8%及び 0.6%、3,000 mg/kg 体重単回投与群の雄で 68.2%、15.8%、8.3%及び 0.8%、雌で 70.9%、15.4%、6.8%及び 0.5%であったとされている。また、300 mg/kg 体重/日反復投与群の雄で 52.8%、28.6%、5.4%及び 0.9%、雌で 55.3%、27.3%、4.5%及び 1.0%であったとされている。(参照 19、52)

## (5) 体内動態のまとめ

以上より本委員会としては、イソプロパノールの体内動態について以下のように評価した。イソプロパノールはヒトの血中、尿中、唾液中及び呼気中において検出される、いわゆる生体内物質の一つである。経口摂取されたイソ

プロパノールのほとんどは消化管で比較的速やかに吸収され（吸収率に性差は見られない。）、その血中濃度は30分～2時間程度で最高に達する。吸収されたイソプロパノールは様々な組織・器官に分布し、胎盤及び乳汁への移行性並びに血液脳関門通過性が認められる。吸収されたイソプロパノールのほとんどは生体内でADHによって酸化され、アセトンを生成するとともに一部はグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受ける。ヒトにおける初回通過によるエタノールの代謝について性差の存在が報告されているが、イソプロパノールを基質としたときの性差を示唆する知見は得られなかった。また、5%濃度のエタノールを経口投与したときの初回通過による代謝について民族差の存在が報告され、ヒトADHの遺伝的多型性についても民族差の存在が報告されているが、ADHのイソプロパノール代謝活性を直接民族間で比較した知見は得られなかった。イソプロパノールのヒトでの半減期は、2.6～6.4時間と比較的短時間であるが、代謝物として生成するアセトンの半減期は18.8～27時間であり、イソプロパノールと比較して長時間にわたって生体内に留まることが示されている。一方、イソプロパノールを基質としたときのADH活性の種差については、動物を用いた毒性試験成績の解釈に特段の影響を及ぼすような知見は得られていない。したがって、代謝物アセトンによる影響について、イソプロパノールに係る毒性試験成績及びヒトにおける知見をもって包括的に評価を行うことは可能であると判断した。

## 2. 毒性

### (1) 遺伝毒性

#### ① DNA 損傷を指標とする試験

##### a. *in vitro* 姉妹染色分体交換 (SCE) 試験

EFSA05及び2-プロパノールについてのスクリーニング用情報データセット (SIDS) 初期評価報告書 (1997) (SIDS97) においても引用されている von der Hude ら (1987) の報告によれば、イソプロパノール (純度 99.7%) についてのチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞由来培養細胞株 (V79) を用いた *in vitro* SCE 試験 (最高濃度 100.0 mM) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 19、53、54)

##### b. SOS クロモ試験

EFSA05 においても引用されている von der Hude ら (1988) の報告によれば、イソプロパノールについての *Escherichia coli* PQ37 を用いた SOS クロモ試験 (用量不詳) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 19、55)

## ② 遺伝子突然変異を指標とする試験

### a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Florin ら (1980) の報告によれば、イソプロパノールについて、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (3  $\mu\text{mol}/\text{plate}$  ; 0.18 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 19、39、53、56)

FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Shimizu ら (1985) の報告によれば、イソプロパノールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 並びに *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 19、39、53、57)

FAS42 及び SIDS97 においても引用されている Zeiger ら (1992) の報告によれば、イソプロパノールについての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系 (ラット及びハムスター肝臓由来) の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 39、53、58)

JETOC (1997) の報告によれば、イソプロパノール (純度 99.5%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 59)

### b. ほ乳類培養細胞を用いる前進突然変異試験

FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Kapp ら (1993) の報告によれば、イソプロパノールについてのチャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株 (CHO-K1-BH<sub>4</sub>) を用いた 6-チオグアニン (6-TG) 抵抗性を指標とする HGPRT 遺伝子座の前進突然変異試験 (最高濃度 5.0 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 19、39、53、60)

c. ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験

Palermo & Mudry (2011) の報告によれば、ショウジョウバエにイソプロパノール (0、50、75%) を吸入暴露させる眼色スポット試験が実施されている。その結果、100 個眼当たりスポット数の対照群に対する増加に用量相関性は認められなかったとされている。

また、別途 7 日齢未交配ショウジョウバエ雄にイソプロパノール (0、75%) を吸入暴露させ、24 時間ごとに 4~6 日齢の未交配雌 (*Basc*) 5 匹との交配を 5 回連続で繰り返し、ブルード (同時産児群) A~E を得る伴性劣性致死試験が実施されている。その結果、いずれのブルードにおいても対照群に比べて伴性劣性致死率の有意な増加は認められなかったとされている。(参照 6 1)

③ 染色体異常を指標とする試験

a. *in vivo* 染色体異常試験

Barilyak & Kozachuk (1988) の報告によれば、雄ラットにイソプロパノール (0、LD<sub>50</sub> の 1/5 相当用量 (2,260~12,800 mg/kg 体重の範囲内であったとされている。)) を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与 48 時間後にと殺し、大腿骨骨髓細胞を採取し、その染色体を観察する *in vivo* 染色体異常試験が実施されている。その結果、構造異常の出現頻度は対照群で 0% であったのに対し投与群で 1.2±0.5%、数的異常の出現頻度は対照群で 0.5±0.3% であったのに対し投与群で 1.0±0.4% であったとされている。以上より Barilyak & Kozachuk は、本試験条件下でイソプロパノールに明らかな構造異常誘発性及び数的異常誘発性が見られたとしている。(参照 6 2)

b. げっ歯類を用いる *in vivo* 小核試験

EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Kapp ら (1993) の報告によれば、8~11 週齢の ICR マウス (各群雌雄各 15 匹) にイソプロパノール (最高用量 2,500 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与し、投与 24 時間後、48 時間後又は 72 時間後に各群雌雄各 5 匹ずつの骨髓細胞中の小核多染性赤血球 (MNPCE) の出現頻度を見る *in vivo* 小核試験が実施されている。その結果、最高用量である 2,500 mg/kg 体重投与群で、投与後 72 時間以内に 6 匹が死亡し、生存した動物には体重減少が認められたが、いずれの投与群でも MNPCE の出現頻度に有意な増加は認められず、陰性であったとされている。(参照 1 9、5 3、6 0)

c. 染色体異常を指標とするその他の試験

EFSA05 及び SIDS97 における引用によれば、Griffiths ら (1980)

の報告において、イソプロパノールについての *Neurospora crassa* を用いた染色体不分離を見る試験が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 19、53)

上述の Palermo & Mudry (2011) の報告によれば、0~2 時間齢、24~29 時間齢又は 4 日齢の未交配ショウジョウバエ雌にイソプロパノール (0、75%) を吸入暴露させ、24 時間ごとに 7 日齢の雄と、雌雄 10 対 15 の比率での交配を 5 回連続で繰り返し、ブルード I~V を得る性染色体不分離誘発性試験が実施されている。その結果、初回の交配で得られたブルード I のみにおいて、24~29 時間齢暴露群で対照群の約 50 倍、4 日齢暴露群で対照群の約 6 倍の性染色体不分離の増加 ( $p < 0.00001$ ) が認められたとされている。

別途、ブルード I の雌について、(i) ふ化 24 時間後にイソプロパノールを吸入暴露させて交配 (吸入交配群) 又は(ii)ふ化 0~2 時間後にイソプロパノールを吸入暴露させて 22 時間後に交配 (回復後交配群) を行い、それぞれの児を観察する試験が実施されている。その結果、児の染色体不分離率は、対照群で 0.036%であったのに対し、吸入交配群で 1.683%と有意に増加した ( $p < 0.00001$ ) が、回復後交配群では 0%であったとされている。(参照 61)

以上より本委員会としては、*in vivo* 染色体異常試験において被験物質の投与による染色体異常が見られたとされていることについては、用量等の詳細が報告されておらず、評価の対象とすることはできないと判断した。また、ショウジョウバエを用いた試験における染色体不分離については、生物学的に意義のない高濃度の一用量のみで実施された試験の結果であり、回復期をおくことにより見られなくなるとされている。そのほか、*in vitro* の試験において全て陰性であったこと、及びげっ歯類を用いる *in vivo* 小核試験において陰性であったことから、添加物「イソプロパノール」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

## (2) 急性毒性

表 1 のとおり、イソプロパノールについてのラット、マウス、ウサギ及びイヌを用いた急性経口投与毒性に関する試験成績が報告されている。

表1 イソプロパノールについての急性経口投与毒性試験成績

動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察期間	参照 <sup>(4)</sup>
ラット	5,280	3日間	Lehman & Chase (1944) (29, 53, 63)
	5,840	14日間	Smyth & Carpenter (1948) (29, 53, 64)
	4,710	7日間	Kimura ら (1971) (29, 53)
	5,500	14日間	Guseinov ら (1985) (29, 53)
マウス	4,475	14日間	Guseinov ら (1985) (29, 53)
ウサギ	5,030	3日間	Lehman & Chase (1944) (29, 53, 63)
	7,990	1日間	Munch (1972) (29, 53)
イヌ	4,830	3日間	Lehman & Chase (1944) (29, 53, 63)

### (3) 短期反復投与毒性

#### ① Lehman & Chase (1944) のラット 27 週間試験

EHC103 及び SIDS97 においても引用されている Lehman & Chase (1944) の報告によれば、ラット (各群雌雄各 5 匹) にイソプロパノール (雄 0、0.5、2.5、10.0%、雌 0、1.0、5.0% ; 雄 0、600、2,300、9,200、雌 0、1,000、3,900 mg/kg 体重/日相当) を 27 週間飲水投与する試験が実施されている。その結果、10.0%投与群 (雄) で全動物が飲水忌避により投与 7~28 日に死亡したほか、0.5%投与群 (雄) で 2/5 匹、2.5%投与群 (雄) で 3/5 匹が死亡したが、0.5%及び 2.5%投与群での死因を確認することはできなかつたとされている。体重については、雌の 1.0%以上の投与群で試験期間全般にわたり増加抑制が見られ、その投与終了時体重は対照群に比べて 1.0%投与群で 12%、5.0%投与群で 10%低かつたとされている。一方、雄の 0.5%以上の投与群で投与開始後 13 週間わずかな増加抑制が見られたが、その後投与終了時までには回復が見られたとされている。摂水量については、用量相関性の減少が見られたが、これについて Lehman & Chase は、忌避又は被験物質による抑制作用によるものであるとしている。そのほか、一般状態、摂餌量並びに剖検及び病理組織学的検査 (脳、下垂体、肺、心臓、脾臓、腎臓及び副腎についてのみ実施されている。) において被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかつたとされている (参照 29、53、63)。SIDS97 では本試験における NOEL が雄で 600 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であるとされている (参照 53)。本委員会としては、本試験における供試動物数が少ないこと等から、本試験における NOAEL の評価を行わなかつた。

#### ② Pilegaard & Ladefoged (1993) のラット 12 週間試験

FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Pilegaard & Ladefoged (1993) の報告によれば、3 か月齢の Wistar ラット (各群雄 22 匹) にイソプロパノール (0、1、2、3、5% (w/v) <sup>(5)</sup>; 0、870、1,280、

<sup>4</sup> Lehman & Chase (1944) 及び Smyth & Carpenter (1948) を除き、全て EHC103 及び SIDS97 における引用による。

<sup>5</sup> 5%投与群では、投与第 1 週に摂水量が減少したため投与第 2 週に 4%飲水投与に減らし、投与第 3 週以降に再び 5%飲水

1,680、2,520 mg/kg 体重/日) を 12 週間飲水投与し、投与 90 日にと殺する試験が実施されている。その結果、5%投与群の 1 匹が投与開始後 1 週間以内に脱水のために死亡したとされている。一般状態については、5%投与群の動物が取扱いの際に過敏反応を示したほか異常は認められなかったとされている。体重については、3%以上の投与群で低値が、1%投与群では高値が認められたとされている。摂水量については、2%投与群で投与初期に、3%以上の投与群で試験期間全般にわたり低値が認められたとされている。器官重量については、投与群で肝臓、精巣、腎臓及び副腎の相対重量が用量依存的に増加し、そのうち肝臓及び腎臓については 2%以上の投与群で、副腎については 3%以上の投与群で統計学的に有意な増加が認められたとされている。病理組織学的検査（肝臓、心臓、脾臓、精巣、腎臓及び副腎についてのみ実施されている。）においては、腎近位尿細管における硝子円柱形成及び硝子滴の用量相関性の増加及び増強が認められたほか、異常は認められなかったとされている。Pilegaard & Ladefoged は、肝臓及び腎臓の相対重量の増加は被験物質又はその代謝物アセトンの酵素誘導によるものであり、腎近位尿細管における硝子円柱形成及び硝子滴の増加及び増強は雄ラットに特有の  $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症によるものであると推定している。Pilegaard & Ladefoged は、腎臓の相対重量増加に係る用量反応関係を外挿して NOEL を求めた場合、それはおよそ 1%以下になると結論している（参照 19、39、53、65）。SIDS97 では、本試験における NOEL は 1% (870 mg/kg 体重/日) であるとされている（参照 53）。本委員会としては、本試験が単性で行われていること、絶対重量が示されていないこと、病理組織学的検査が限定的であること等から、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

#### (4) 長期反復投与毒性

##### ① Burleigh-Flayer ら (1997) のラット 104 週間吸入毒性試験 (参考)

経口投与による試験ではないので参考データであるが、Burleigh-Flayer ら (1997) の報告によれば、約 7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 75 匹) にイソプロパノール (純度 99.9%) (0、500、2,500、5,000 ppm<sup>6</sup>) を 1 日 6 時間、週 5 日吸入暴露させ、各群雌雄各 10 匹 (中間と殺群) については 72 週間吸入暴露後にと殺し、残り各群雌雄各 65 匹 (最終と殺群) については 104 週間以上吸入暴露後にと殺する試験が実施されている。その結果、5,000 ppm 暴露群の雄で暴露 100 週までに全動物が死亡し、生存期間の減少が認められたとされている。一般状態については、2,500 ppm 暴

投与に戻したとされている。

<sup>6</sup> Burleigh-Flayer は、9 日間吸入投与した予備試験において 10,000 ppm で死亡動物が認められ、亜急性吸入毒性試験において 5,000 ppm で毒性が認められたことから本試験における名目上の最高用量を 5,000 ppm としたと説明している。なお実際の投与量は 0、504、2,509、5,037 ppm であったとされている。

露群の雌で尿着染、5,000 ppm 暴露群の雄で衰弱、脱水及び尿着染、雌で眼の周囲の腫脹が認められたとされている。体重については、2,500 ppm 以上の暴露群で増加が見られたとされている。これについて Burleigh-Flayer らは原因不明であるとしている。尿検査においては、5,000 ppm 暴露群の雌で尿量及び総たん白の高値並びに糖及び浸透圧の低値が認められたとされている。器官重量については、2,500 ppm 暴露群の雄及び 5,000 ppm 暴露群の雌で肝臓の絶対又は相対重量の増加が認められたとされている。剖検においては、2,500 ppm 暴露群の雄で表面粗造を伴う腎臓の発生率の高値が認められたとされている。病理組織学的検査においては、2,500 ppm 以上の暴露群の雄で腎病変<sup>(7)</sup>の程度の増強が認められ、2,500 ppm 以上の暴露群の雌でも同様に腎病変<sup>(8)</sup>の程度の増強が認められたとされている。以上より Burleigh-Flayer らは、本試験における NOEL を 500 ppm としている。(参照 6 6)

## ② Burleigh-Flayer ら (1997) のマウス 78 週間吸入毒性試験 (参考)

経口投与による試験ではないので参考データであるが、上述の Burleigh-Flayer ら (1997) の報告によれば、約 7 週齢の CD-1 マウス (各群雌雄各 75 匹) にイソプロパノール (純度 99.9%) (0、500、2,500、5,000 ppm) を 1 日 6 時間、週 5 日吸入暴露させ、各群雌雄各 10 匹 (中間と殺群) については 54 週間吸入暴露後にと殺し、別の各群雌雄各 10 匹 (中間と殺回復群) については 54 週間吸入暴露後に回復期間を経て 78 週にと殺し、残り各群雌雄各 55 匹 (最終と殺群) については 78 週間以上吸入暴露後にと殺する試験が実施されている。その結果、一般状態については、5,000 ppm 暴露群で運動失調が翌朝まで認められたとされている。体重については、暴露群で用量相関性の高値及び増加亢進が見られたとされている。これについて Burleigh-Flayer らは原因不明であるとしている。器官重量については、5,000 ppm 暴露群の雌で肝臓の絶対・相対重量の用量相関性の増加及び脳<sup>(7)</sup>の絶対・相対重量の低下が認められたとされている。剖検においては、5,000 ppm 暴露群の雄で精囊肥大の発生率の高値が認められたとされている。病理組織学的検査においては、5,000 ppm 暴露群の雄で精囊の拡張が認められたとされている。Burleigh-Flayer らは、本試験における NOEL を 500 ppm としている。(参照 6 6)

## (5) 発がん性

経口投与による試験ではないので参考データであるが、上述の Burleigh-Flayer ら (1997) の報告における吸入毒性試験成績において、マ

<sup>7</sup> 鉾質沈着、尿管拡張、糸球体硬化症、間質性腎症、間細胞線維化、水腎症及び移行上皮過形成であったとされている。

<sup>8</sup> 腎尿管たん白症、糸球体硬化症、間質性腎症及び間細胞線維化であったとされている。

ウスについては被験物質の暴露に関連した腫瘍の発生率の増加は認められていない。一方、ラットについては雄で被験物質の暴露に関連したライディヒ細胞腺腫の発生率の増加が見られたとされているが、対照群での発生頻度の異常低値によるものではないかと考察されている。(参照66)

国際癌研究機関 (IARC) モノグラフ (1999) では、Burleigh-Flayer ら (1997) のラット 104 週間吸入毒性試験で見られたライディヒ細胞腺腫の発生率の用量相関性の増加も勘案された上で、イソプロパノールは「Isopropanol is *not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)* : ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ 3)。」とされている。(参照67)

## (6) 生殖発生毒性

### ① Lehman ら (1945) のラット二世世代試験

FAS42 及び EHC103 においても引用されている上述の Lehman ら (1945) の報告によれば、38~40 日齢のラット (雄 3 匹、雌 6 匹) にイソプロパノール (2.5%<sup>9)</sup>; 1,870 mL (1,470 mg) /kg 体重/日相当) を飲水投与し、120 日齢で交配し、4 腹から得られた児動物 (F<sub>1</sub>) 44 匹に同様の投与 (2.5%; 1,760 mL (1,380 mg) /kg 体重/日相当) 及び交配を行い、11 腹から得られた児動物 (F<sub>2</sub>) 66 匹を 2 群 (各群雌雄各 10 匹) に選抜・調整し、各群雌雄各 5 匹に同様の投与 (2.5%; 1,640 mL (1,290 mg) /kg 体重/日相当) を行い、残る各群雌雄各 5 匹にイソプロパノールを水に替えて与える試験が実施されている。その結果、体重については、F<sub>1</sub> で投与初期に増加抑制が見られたが、投与 13 週までにほぼ回復したことが認められたとされている。F<sub>2</sub> のうちイソプロパノールを引き続き投与した群と水を与えた群との間で有意な差は認められなかったとされている。離乳前 (20 日齢) の F<sub>1</sub> 5 匹の肝臓、胃及び脳からイソプロパノールが検出されたことから、Lehman らは児動物が哺育期間中に乳汁を介してイソプロパノールに暴露されたことは明らかであるとし、本試験条件下で被験物質の投与による生殖発生への有害影響は認められなかったと推定している。(参照29、39、40)

### ② Antonova & Salmina (1978) のラット生殖発生毒性試験

FAS42 及び EHC103 においても引用されている Antonova & Salmina (1978) の報告によれば、ラット (対照群雄 28 匹、雌 29 匹、各投与群雄 10~14 匹、雌 10~12 匹) に、イソプロパノール (0、0.018、0.18、1.8、

<sup>9</sup> Lehman らは、2.5%超の用量で予備試験を実施したところ脱水症状を起こし死亡する動物が散見されたとしている。

18.0 mg/kg 体重/日) を 6 か月間飲水投与した後、対照群雌雄同士、対照群雄と各投与群雌、対照群雌と各投与群雄及び各投与群雌雄同士を交配し、得られた児動物の観察を行う試験が実施されている。その結果、0.18 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌で個々の動物の発情周期にわずかなシフトが見られたが、シフトの方向は一定しておらず、各群での平均に有意差は認められなかったとされている。また、投与群の雄で精子運動が活発な時間の減少傾向が見られたが有意差は認められなかったとされている。投与群の雌で妊娠率の低値傾向が見られたが有意差は認められていない。18.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄同士の交配において、一腹当たり出生児動物数の増加及び出生児動物平均体重の低下が認められたとされている。出生時児動物死亡率については、対照群雄と各投与群雌の交配において 0.18 及び 1.8 mg/kg 体重/日投与群で、対照群雌と各投与群雄の交配において 18.0 mg/kg 体重/日投与群で、各投与群雌雄同士の交配において 1.8 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で有意な増加が認められたとされている。児動物の体重増加については、18.0 mg/kg 体重/日投与群で一時的な抑制が認められたとされている。児動物の耳介開展、切歯萌出、毛生及び開眼の時期については、対照群と投与群との間で差がなかったとされている。児動物の無条件防御反応（電流刺激に対する反応時間）については、各投与群雌雄同士の交配産児の 0.18 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄及び 1.8 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌で用量相関性のある遅延が認められたとされている。

一方、別途妊娠ラット（対照群雌 6 匹、投与群雌 5 匹）にイソプロパノール（0、1,800 mg/kg 体重/日）を妊娠前の 3 か月間飲水投与し、妊娠 21 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、胎児死亡率のわずかな高値が投与群で認められたとされている。これについて Antonova & Salmina は、イソプロパノールの一般毒性による雌動物の脆弱化に起因するものであると推定している。そのほか、妊娠率、一腹当たり胎児数、黄体数、着床前胚死亡率及び着床後胎児死亡率並びに胎児体重に変化は認められなかったとされている。

また、別途妊娠ラット（各群雌 10~13 匹）にイソプロパノール（0、252、1,008 mg/kg 体重/日）を妊娠 1~20 日にかけて飲水投与し、妊娠 21 日に帝王切開する試験が実施されている。なお、母動物への影響に係るデータは報告されていない。その結果、生存胎児数の低値が 252 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、着床前胚死亡率及び胎児死亡率の高値が 1,008 mg/kg 体重/日投与群で認められたとされている。対照群の胎児 90 匹及び 1,008 mg/kg 体重/日投与群の胎児 70 匹について剖検を行ったところ、1,008 mg/kg/体重/日投与群で脳、腎臓及び消化管に異常が散見されたが、対照群

では異常は認められなかったとされている。(参照 29、39、68)

本委員会としては、本試験成績の報告については記載不十分であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

### ③ BIBRA (1987) のラット発生毒性試験

SIDS97 及び Faber ら (2008) のレビューにおける引用によれば、BIBRA (1987) の報告 (No.570/2/86) (未公表) において、妊娠 Wistar ラット (各群雌 20 匹) にイソプロパノール (純度 99.89%) (0、0.5、1.25、2.5% ; 0、596、1,242、1,605 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~16 日にかけて飲水投与する発生毒性試験が実施されている。

その結果、母動物への影響としては、死亡、流産及び早産は認められなかったとされている。体重については、2.5% 投与群で投与期間中に増加抑制が認められたが、投与が終了した妊娠 17~20 日には増加亢進が認められたとされている。1.25% 以上の投与群で摂餌量及び摂水量の低値が認められたとされている。剖検において異常は認められなかったとされている。

発生への影響としては、着床後胚/胎児死亡率、平均着床数及び生存胎児数に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。平均一腹重量の用量相関性のある減少及び平均胎児体重の減少が 1.25% 以上の投与群で認められたとされている。胎児の外表及び内臓検査において異常は認められなかったとされている。骨格検査においては、1.25% 以上の投与群で骨化遅延が認められたとされている (参照 53、69)。

SIDS97 では、本試験における母体毒性及び発生毒性に係る NOEL はいずれも 0.5% であるとされている (参照 53)。

### ④ BIBRA (1988) のラット一世代生殖発生毒性試験

SIDS97 及び Faber ら (2008) のレビューにおける引用によれば、BIBRA (1988) の報告 (No.570/3/86) (未公表) において、Wistar ラット (各群雄 10 匹、雌 30 匹) に、イソプロパノール (純度 99.89%) (0、0.5、1.0、2.0% ; 雄 0、347、625、1,030 mg/kg 体重/日、雌 0、456、835、1,206 mg/kg 体重/日<sup>10</sup>) を、雄で 70 日間、雌で 21 日間飲水投与した後、各群雌雄 3:1 の交配を最長 15 日間行い、雄については交配期間中及びその後も投与を継続して投与 126 日にと殺し、雌については交配及び妊娠期間中投与を継続して妊娠 19 日に各群 10 匹を帝王切開し、残りの各群 20 匹については自然分娩させ哺育期間中も投与を継続する一世代生殖発生毒性試験が実施

<sup>10</sup> 雄は交配前で 0、383、686、1,107 mg/kg 体重/日、交配 3 日前から投与 126 日までで 0、347、625、1,030 mg/kg 体重/日、雌は交配前で 0、456、835、1,206 mg/kg 体重/日、妊娠期間中で 0、668、1,330、1,902 mg/kg 体重/日、出産後で 0、1,053、1,948、2,768 mg/kg 体重/日投与されたとされており、これらのうち最も低い用量を記載した。

されている。

その結果、親動物への影響としては、死亡、流産及び早産は認められなかったとされている。体重については、2.0%投与群の雄で試験期間を通じ、0.5%以上の投与群の雌で交配前、2.0%投与群の雌で試験期間を通じ低値が認められたとされている。摂水量については、1.0%以上の投与群の雄及び2.0%投与群の雌で低値が認められたとされている。摂餌量については、0.5%以上の投与群の雄及び2.0%投与群の雌で低値が認められたとされている。血液学的検査においては、赤血球数が1.0%以上の投与群の雌及び2.0%投与群の雄で用量相関性をもってわずかに減少したが、MCVは1.0%以上の投与群の雄で増加し、血色素及びヘマトクリットに被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。器官重量については、2.0%投与群の雄で腎臓の絶対・相対重量、肝臓の相対重量及び脾臓の相対重量の増加、2.0%投与群の雌で肝臓の絶対・相対重量、腎臓の絶対重量及び性腺の相対重量の増加が認められたとされている。剖検においては、雌で異常は認められず、生殖器官の病理組織学的検査においては、雌雄ともに被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

生殖への影響としては、雄の生殖能並びに雌の妊娠率及び妊娠期間に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。生後1日生存児動物数が2.0%投与群で低値傾向であったとされている。着床前胚死亡率の増加並びに母体当たりの総胎児重量及び胎児体重の減少傾向が2.0%投与群で認められたとされている。

発生への影響としては、胎児の剖検において、全身浮腫が2.0%投与群の3/8腹の胎児の40%に認められたとされている。生後1日生存率並びに生後7及び21日児動物体重の減少が2.0%投与群で認められたとされている。児動物の器官重量については、0.5%以上の投与群の雌雄で肝臓の相対重量、2.0%投与群の雄で性腺の相対重量の増加が認められ、2.0%投与群の雌雄で脳の絶対重量の減少が認められたとされている。児動物の剖検において、被験物質の投与に関連した異常は認められなかったとされている（参照53、69）。

SIDS97では、本試験における親動物への毒性及び生殖発生毒性に係るNOELはいずれも1%であるとされている（参照53）。

#### ⑤ Tylら（1994）のラット発生毒性試験

FAS42、EFSA05及びSIDS97においても引用されているTylら（1994）の報告によれば、10週齢（妊娠0日時点）の妊娠SDラット（各群雌25匹）にイソプロパノール（純度99.95%）（0、400、800、1,200 mg/kg体重/日）を妊娠6～15日にかけて強制経口投与（胃内挿管）し、妊娠20日に帝王切開する発生毒性試験が実施されている。

その結果、母動物への影響としては、800 mg/kg 体重/日投与群で 1/25 匹（妊娠 16 日）、1,200 mg/kg 体重/日投与群で 2/25 匹（妊娠 16 及び 18 日）が死亡したとされている。これらについて Tyl らは、いずれも投与終了後に認められたことから被験物質の投与に関連したものであると考察している。妊娠率は各群で 92.0~100.0%とほぼ同様に高く、流産及び早産は認められなかったとされている。体重については、1,200 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中（妊娠 0~20 日）に増加抑制が認められたが、妊娠子宮重量を差し引いた補正後体重の増加に統計学的有意差は認められず、当該投与群の平均妊娠子宮重量が有意に減少していたことから、Tyl らは当該投与群の胎児体重の増加抑制がその一因であると推定している。そのほか、母動物の一般状態、摂餌量、器官重量（肝臓のみ）及び剖検において被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

発生への影響としては、全母体のそれぞれに 1 匹以上の生存胎児が見られ、母動物当たり黄体数、吸収・死亡胎児数、生存胎児数、着床前胚死亡率及び着床後胎児死亡率に各群間で変化は認められなかったとされている。800 mg/kg 体重/日投与群で雄胎児数比の増加が見られたが、用量相関性はなく、生物学的変動によるものと推定されている。800 mg/kg 体重/日以上 の投与群で平均胎児体重の有意な低値が認められ、対照群と比較して 800 mg/kg 体重/日投与群の雄で 94.7%及び雌で 94.3% ( $p < 0.05$ )、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雄で 91.9%及び雌で 92.0% ( $p < 0.01$ ) であったとされている。胎児の外表、内臓及び骨格の異常及び変異の発生率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

以上より Tyl らは、本試験条件下においてイソプロパノールに催奇形性は認められず、本試験における母体毒性及び発生毒性に係る NOAEL はともに 400 mg/kg 体重/日であると結論している（参照 19、39、53、70）。

SIDS97 では、本試験における母体毒性及び発生毒性に係る NOEL はいずれも 400 mg/kg 体重/日であるとされている（参照 53）。

本委員会としては、Tyl らの結論を妥当と判断し、本試験における母体毒性及び発生毒性に係る NOAEL を 400 mg/kg 体重/日と評価した。

#### ⑥ Tyl ら（1994）のウサギ発生毒性試験

FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Tyl ら（1994）の報告によれば、約 5.5 か月齢（妊娠 0 日時点）の妊娠ニュージーランドホワイトウサギ（各群雌 15 匹）にイソプロパノール（純度 99.95%）（0、120、240、480 mg/kg 体重/日）を妊娠 6~18 日にかけて強制経口投与（胃内挿管）し、妊娠 30 日に帝王切開する発生毒性試験が実施されている。

その結果、母動物への影響としては、480 mg/kg 体重/日投与群で 4/15

匹が死亡し、又は切迫殺されている<sup>11)</sup>。これについて Tyl らは、いずれも投与期間中又は投与終了後に認められたことから被験物質の投与に関連したものであると考察している。妊娠率は各群で 86.7~100.0% とほぼ同様に高く、流産及び早産は認められなかったとされている。一般状態については、480 mg/kg 体重/日投与群で被験物質の投与に関連した変化（耳介の紅潮又は温熱（末梢血管拡張によるものであり、ほ乳類成獣に見られるアルコール中毒症状を示唆するものであったとされている。）、チアノーゼ、昏睡、呼吸困難及び下痢）が認められたとされている。また、120 及び 480 mg/kg 体重/日投与群で各 2/15 匹に鼻の周囲の濡れ、240 mg/kg 体重/日投与群で 1/15 匹（妊娠 13 及び 14 日）に耳介の末梢毛細血管の破裂、480 mg/kg 体重/日投与群で 1/15 匹に口の周りの濡れが観察されている。これらのうち 240 mg/kg 体重/日以下の投与群で見られた症状について Tyl らは、一過性で比較的軽微なものであり、非特異的なストレス関連指標に係るものであることから、被験物質の投与との関連性は不明であるとしている。体重については、480 mg/kg 体重/日投与群で被験物質の投与開始からと殺に至るまで低値傾向が見られ、特に投与期間（妊娠 6~18 日）中には摂餌量の減少を伴う有意な増加抑制（対照群の 45.4%）（ $p < 0.05$ ）が認められたとされている。妊娠子宮重量を差し引いた補正後体重の増加についても 480 mg/kg 体重/日投与群で抑制傾向が見られたが、個体ごとのバラツキが大きく統計学的有意差は認められなかったとされている。そのほか、母動物の肝臓及び子宮重量並びに剖検において被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

発生への影響としては、全母体のそれぞれに 1 匹以上の生存胎児が見られ、母動物当たり黄体数、吸収・死亡胎児数、生存胎児数、着床前胚死亡率、着床後胎児死亡率、児数及び性比に各群間で変化は認められなかったとされている。480 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重のわずかな低値傾向が見られたが、有意差は認められなかったとされている。胎児の外表、内臓及び骨格の異常及び変異の発生率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

以上より Tyl らは、本試験条件下においてイソプロパノールに催奇形性は認められず、本試験における母体毒性に係る NOAEL は 240 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 480 mg/kg 体重/日であると結論している（参照 19、39、53、70）。

SIDS97 では、本試験における母体毒性に係る NOEL は 240 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOEL は 480 mg/kg 体重/日であるとされている（参照 53）。

<sup>11)</sup> 妊娠 11 日に 1 匹死亡、12 日に 1 匹切迫殺及び 19 日に 2 匹死亡とされている。

本委員会としては、Ty1 らの結論を妥当と判断し、本試験における母体毒性に係る NOAEL を 240 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL を本試験における最高用量である 480 mg/kg 体重/日と評価した。

#### ⑦ Bates ら (1994) のラット神経発生毒性試験

EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Bates ら (1994) の報告によれば、約 9 週齢 (妊娠 0 日時点) の妊娠 SD ラット (各群雌 31~35 匹) にイソプロパノール (純度 99.95%) (0、200、700、1,200 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで強制経口投与 (胃内挿管) し、母動物については分娩後 22 日にと殺し、得られた児動物については生後 4 日に母体当たり雌雄各 4 匹に調整し、(i) 自発運動検査、(ii) 音響驚愕反応検査、(iii) 能動的回避試験 (学習記憶検査) 又は (iv) 脳重量測定・神経病理組織学的検査 (生後 22 日) を行う試験が実施されている。

その結果、母動物への影響としては、1,200 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹が分娩後 15 日に死亡したとされている。一般状態、体重、摂餌量及び器官 (肝臓及び腎臓) 重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とされている。

発生への影響としては、全母動物から生存児動物が得られ、児の性比に異常はなかったとされている。妊娠期間、着床数並びに児動物の出生率、4 日生存率、4~21 日死亡率、一般状態、体重、膈開口日及び精巣下降日に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。また、児動物の脳の重量並びに生後 22 及び 68 日における病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した所見は認められなかったとされている。

神経発生への影響としては、自発運動検査において、自発運動量が投与期間中の生後 13~21 日より生後 47 日に上回って観察期間中最大となったが、生後 58 日には通常見られるレベルまで低下したことから、Bates らは、被験物質の投与に関連した影響ではなかったとしている。音響驚愕反応検査 (最大振幅及び潜時) 及び能動的回避試験 (回避率、移動適応期間、トライアル間移動、逃避及び回避・逃避時間) においても被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

以上より Bates らは、1,200 mg/kg 体重/日投与群での死亡を踏まえ、本試験における母体毒性に係る NOEL は 700 mg/kg 体重/日、神経発生毒性に係る NOEL は 1,200 mg/kg 体重/日超であるとしている (参照 19、53、71)。

SIDS97 では、本試験における母体毒性に係る NOEL は 700 mg/kg 体重/日、神経発生毒性に係る NOEL は 1,200 mg/kg 体重/日であるとされている (参照 53)。

本委員会としては、本試験における母体毒性に係る NOAEL を 700

mg/kg 体重/日、神経発生毒性に係る NOAEL を本試験における最高用量である 1,200 mg/kg 体重/日と評価した。

⑧ Bevan ら (1995) のラット二世代生殖発生毒性試験

EFSA05 及び SIDS97 においても引用されている Bevan ら (1995) の報告によれば、SD ラット (P<sub>1</sub>:各群雌雄各 30 匹) にイソプロパノール (純度 99.9%) (0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日) を 10 週間以上強制経口投与 (胃内挿管) した後、雌雄 1:1 の交配 (7 日間) を行い、P<sub>1</sub> 雌については交配 (妊娠するまで最大 3 回繰り返し)、妊娠及び哺育期間を通して児動物 (F<sub>1</sub>) の離乳まで、P<sub>1</sub> 雄についてはその最後の児動物の出生まで投与を継続し、F<sub>1</sub> のうち生後 21 日 (離乳時) に母動物当たり雌雄各 2 匹を無作為に選抜し、P<sub>2</sub> (各群雌雄各 30 匹 (1,000 mg/kg 体重/日投与群については離乳初期の死亡により 26 匹に減少したとされている。)) として P<sub>1</sub> と同様の投与及び交配を行い、得られた児動物 (F<sub>2</sub>) については生後 4 日に母動物当たり雌雄各 4 匹を残す試験が実施されている。

その結果、親動物への影響としては、100 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>2</sub> 雄 2/30 匹、500 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>2</sub> 雌 1/30 匹並びに 1,000 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>1</sub> 雌 2/30 匹及び P<sub>2</sub> 雌 2/26 匹の死亡が認められたとされている。体重については、500 mg/kg 体重/日以上投与群の P<sub>2</sub> 雌、1,000 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>1</sub> 雌で増加が認められたとされている。この体重増加について Bevan らは、イソプロパノールの代謝物アセトンによる脂肪酸及びトリグリセリドの貯蔵促進等によるものであって、被験物質の毒性によるものではないとしている。器官重量については、500 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>2</sub> 雄及び P<sub>1</sub>・P<sub>2</sub> 雌で肝臓の相対重量、1,000 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>1</sub> 雄で肝臓の絶対・相対重量、P<sub>2</sub> 雌で肝臓の絶対重量の増加が認められたとされている。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>2</sub> 雄及び P<sub>1</sub>・P<sub>2</sub> 雌で腎臓の相対重量の増加が見られたとされている。病理組織学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>2</sub> 雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められたとされている。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群の P<sub>2</sub> 雄及び 500 mg/kg 体重/日以上投与群の P<sub>1</sub> 雄で腎近位尿細管曲部上皮細胞の硝子滴の増加、腎尿細管上皮の変性及び過形成の発生率及び程度の増加及び増強、腎尿細管におけるたん白円柱の発生率の増加並びに間質限局性の単核細胞浸潤の発生率の増加が認められたとされている。肝重量の増加について Bevan らは、雌では肝臓の病理組織学的変化が認められないこと、及び雄では小葉中心性の肝細胞肥大が見られたものの 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 6/26 匹のみで見られた変化であることから、代謝負荷の増大に対する正常かつ一過性の生理学的変化によるものと推定している。また Bevan らは、P<sub>1</sub>・P<sub>2</sub> 雄で見られた腎尿細管上皮細胞の硝子滴の増加

について、雄ラットに特有の  $\alpha_{2u}$ -グロブリン過剰蓄積による変化であると  
している。そのほか、一般状態及び剖検において被験物質の投与に関連し  
た影響は認められなかったとされている。

生殖への影響としては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の P<sub>2</sub> 雄で対照群及  
びその背景データの範囲を下回る交尾率の低下が見られたとされている。  
これについて Bevan らは、(i) P<sub>1</sub> 雄及び P<sub>2</sub> 雌で影響が見られていないこ  
と、(ii) P<sub>2</sub> 雄の児動物数に影響が見られていないこと、及び(iii) 病理組織  
学的検査において精巣で特段の変化が認められていないことから、被験物  
質の投与による変化ではあるが、生物学的に意義のあるものではないとし  
ている。

発生への影響としては、F<sub>1</sub> の生後 4 日生存率並びに F<sub>2</sub> の生後 1 及び 7  
日生存率が 500 mg/kg 体重/日以上投与群で、F<sub>1</sub> の出生率及び生後 1 日  
生存率並びに F<sub>2</sub> の生後 4 日生存率が 1,000 mg/kg 体重/日投与群で有意に  
低下したとされている。Bevan らは、1,000 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> の  
出生直後の死亡等の増加について、同様に母体当たりの児数が増加した  
500 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> では出生直後の生存に影響が見られなかつ  
たことから、児数の増加に伴う授乳競合が原因であるとは考えにくいと考  
察している。また、離乳後（生後 21~41 日）の F<sub>1</sub> については、100 及び  
500 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 匹が死亡し、1,000 mg/kg 体重/日  
投与群で 18/70 匹が死亡又は切迫殺されたが、これらの死亡動物の剖検に  
おいて特段の変化は認められなかったとされている。これについて Bevan  
らは、遅く出生した F<sub>1</sub> が生育して P<sub>1</sub> として選抜されるまでの間、早く出  
生した F<sub>1</sub> が離乳直後の直接投与をより長期間受けることが原因であり、被  
験物質の投与に関連したものであると考察している。さらに 1,000 mg/kg  
体重/日投与群の F<sub>1</sub> の雄及び F<sub>2</sub> の雌雄で生後 0~4 日にかけて体重の低値  
が認められたことについて、Bevan らは、高値が認められている動物もあ  
ることから偶発的なものであり、被験物質の投与に関連したのではない  
としている。以上より Bevan らは、生殖発生毒性に係る NOEL は 500  
mg/kg 体重/日であるとしている（参照 19、53、72）。

SIDS97 では、本試験における NOEL は、出生後生存率の低下を被験物  
質の投与に関連した変化ととる安全側見地に立てば 100 mg/kg 体重/日、  
当該低下を生物学的に意義がないものとみなす場合には 500 mg/kg 体重/  
日であるとされている（参照 53）。

本委員会としては、500 mg/kg 体重/日以上投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> で認め  
られた離乳前の生存率低下を踏まえ、本試験における NOAEL を 100  
mg/kg 体重/日と評価した。

### (7) その他

経口投与による試験ではない参考データも含むものであるが、Gentry ら (2002) の報告によれば、Burleigh-Flayer ら (1997) の吸入毒性試験、Nelson ら (1988) の吸入発生毒性試験、Tyl ら (1994) の経口発生毒性試験、Bevan ら (1995) の経口生殖発生毒性試験及び Burleigh-Flayer ら (1994、1998) の神経発生毒性試験のデータについて、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いて解析が行われている。その結果、Tyl ら (1994) の経口発生毒性試験における胎児体重に係る影響をエンドポイントとして、参照用量 (RfD) は 11 mg/kg 体重/日であるとされている。(参照 7 3)

## 3. ヒトにおける知見

### (1) 疫学研究

FAS42 においても引用されている Wills ら (1969) の報告によれば、1966 年、米国ニューヨーク州において、24~57 歳 (平均 36 歳) の成人男性 (各群 8 例) について、プラセボ摂取群又はイソプロパノール (2.6 若しくは 6.4 mg/kg 体重/日<sup>12</sup>) 摂取群へ二重盲検法により無作為に割り付け、1 日 1 回朝食時に着香シロップ水として 6 週間反復経口摂取させる無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血中スルホプロモフタレイン排出能検査及び視力検査において被験物質の投与に関連した有意な変化は認められなかったとされている。(参照 3 9、7 4)

### (2) その他

経口摂取による知見ではないので参考データであるが、太田ら (1992) の報告によれば、我が国の製鉄工場において、防錆塗料 (イソプロパノールが溶剤として汎用される。) を鉄板に塗装等する作業に常時従事する 11 例 (常時取扱い群)、交代して当該作業に従事する 11 例 (交代取扱い群) 及び溶剤を取り扱わない 10 例 (対照群) の 3 群について、定期検診時に得られた血清試料を用いて AST、ALT、 $\gamma$ -GTP 及びオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) の測定が実施されている。その結果、対照群と常時取扱い群又は交代取扱い群との間で測定値に有意差は認められなかったとされている。(参照 7 5)

経口摂取による知見ではないので参考データであるが、IARC モノグラフ (1999) における引用によれば、Siemiatycki (1991) の報告において、作業環境における 293 物質への暴露と発がんとの関係についての症例対照研究

<sup>12</sup> 米国における総魚たん白濃縮物 (推定摂取量約 45 g/人/日) に残存するイソプロパノールの推定摂取量最大値 0.001~0.008 mL/kg 体重/日を踏まえて設定したとされている。

が実施されている。その結果、調査対象とした症例の約 4%がイソプロパノールに暴露された者（消防士、機械工、電気工等）であり、当該暴露群の肺癌発生率<sup>13)</sup>に係るオッズ比は 1.4 (90%CI=0.8~2.7) であったとされている。そのほか調査対象とした癌（食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、皮膚メラノーマ及びリンパ腫）発生率に係るオッズ比についても有意なものはないとされている。（参照 6 7）

Jammalamadaka & Raissi のレビュー（2010）によれば、イソプロパノールによる急性中毒は、メタノールやエチレングリコールとは異なり、代謝物（アセトン）よりもイソプロパノールそのものの作用によるものと考えられている。（参照 7 6）

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 1. 米国における摂取量

1989 年の米国におけるイソプロパノールの一日摂取量は、報告率を 60%として、JECFA の Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法により 9,900 µg/人/日と推定されている。算出根拠とされた 1989 年のイソプロパノールの年間使用量は 52,000 kg であったが、1982 年は 72,000 kg、1987 年は 52,000 kg（香料として 12,000 kg、抽出溶媒等として 40,000 kg）であったとされており（参照 7 7）、上記推定値は抽出溶媒としての使用分も含むものと考えられる。また、1995 年の一日摂取量は 10,968 µg/人/日と推定されている。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのイソプロパノールの摂取量は、意図的に添加された本物質の 0.7 倍程度との報告もある（参照 7 8）。

#### 2. 欧州における摂取量

EU では、イソプロパノールについて、香料として使用することが認められているほか、食品中の残存を 10 mg/kg 以下とする使用基準の下で抽出溶媒として使用することが認められている（参照 1、1 7）。EU 域内の数か国<sup>14)</sup>において「必要量 (*quantum satis*)」を担体溶剤として使用することが認められており、スペイン、スウェーデン及び英国においては、それぞれ清涼飲料中 500 ppm、1,000 ppm 及び 600 ppm（スカッシュ（果汁に砂糖を加え水で割った飲料）については 200 ppm）以下とする使用基準又は指導の下で使用することが認められているとされているが、イタリア及びドイツにおいては使用が認められていないとされている（参照 1、1 8）。

<sup>13)</sup> 本症例対照研究における症例のうち、イソプロパノールに実質的に暴露した肺癌発症例は 16 例のみであったとされている。

<sup>14)</sup> オーストリア、ベルギー、フランス及びオランダであるとされている。

香料のほか抽出溶媒及び担体溶剤並びに社会的理由によるエタノール代替品としての使用に係る、1995年の欧州におけるイソプロパノール<sup>15</sup>の一日摂取量は、報告率を60%として、JECFAのPCTT法により85,510 µg/人/日と推定されている。

英国農林水産食料省（1993）による英国における生産量ベースでの添加物摂取量（1984～1986年）調査報告によれば、添加物「イソプロパノール」の推定一日摂取量は、抽出溶媒及び担体溶剤として44.5 mg/人/日とされている。（参照79）

EFSA05においては、イソプロパノールを香料の担体溶剤として清涼飲料に600 mg/L使用した場合、(i) 英国成人の推定一日摂取量は平均で76 mg/人/日、97.5パーセンタイル値で324 mg/人/日、(ii) EU域内5都市（ダブリン、ゲント、ヘルシンキ、ポツダム及びローマ）の10代の若年者948例（各都市での平均年齢13～16歳、平均体重53～64 kg）の炭酸飲料摂取<sup>(15)</sup>を通じた推定一日摂取量<sup>(16)</sup>は平均で82 mg/人/日、97.5パーセンタイル値の最大値で597 mg/人/日であるとされている。（参照19）

### 3. 我が国における摂取量

#### (1) 添加物（香料）としての使用に係る摂取量

2004年の添加物「イソプロパノール」の香料としての評価においては、報告率を60%として、PCTT法により算出された1995年の米国における推定一日摂取量10,968 µg/人/日と我が国での推定摂取量は同程度であるとされている。

その後2009年4月、厚生労働省は、2008年1月1日から12月31日までの1年間の使用量を調査し、使用量が1,254.27 kgであったことから、報告率を60%として、PCTT法により添加物（香料）「イソプロパノール」の一日摂取量を455 µg/人/日と推定している（参照80）。一方PCTT法にはよらずに我が国の総人口及び365日/年で除し、報告率を60%、廃棄率を20%と仮定すると、添加物（香料）「イソプロパノール」の推定一日摂取量は36 µg/人/日と算出される。

#### (2) 添加物以外としての使用に係る摂取量

我が国におけるイソプロパノールの摂取量の推定においては、上記のほか、

<sup>15</sup> スカッシュによる摂取は含まれていない。

<sup>16</sup> 14日間個人摂取記録に基づき推定されている。

(i) ウコン色素等の添加物の製造基準においてイソプロパノールの残存限度が設定されていること、及び(ii) 加工ユーケマ藻類等の添加物の個別成分規格（純度試験）においてイソプロパノールの上限值が設定されていることについても考慮する必要があると考えられる。

厚生労働科学研究報告（2008）によれば、製造基準においてイソプロパノールの残存限度が設定されている添加物（天然香料を除く。）の1999、2002及び2005年度の生産量は表2のとおりであり、調査年度によって大きく変動することがある生産量統計の特性を踏まえ、過小推計とならないことを旨として過去3回調査での最大値の和を求めると約4,400トンと算出される（参照1、81、82）。当該報告で対象とされていない天然香料については、別の報告で国内生産量+輸入量-輸出量が1999年に13,599トン、2002年に15,059トンとされていること、及び天然香料の製造方法が用いる抽出溶媒の種類も含めて多岐にわたることを勘案し、評価要請者は、生産量を20,000トンと多めに見積り、その1割の2,000トンがイソプロパノールの使用に係る量であると推定している（参照1、83）。これらの全てが残存限度上限値（50 µg/g）のイソプロパノールを含有し、最終食品に移行して摂取された場合を想定すると、我が国の総人口及び365日/年で除し、廃棄率を20%と仮定して、イソプロパノールの推定一日摂取量は5.6 µg/人/日と算出される。

表2 製造基準においてイソプロパノールの残存限度が設定されている添加物の生産量(トン)

添加物	1999	2002	2005	最大値
ウコン色素	38.5	307.7	266.3	307.7
オレガノ抽出物	0	0	0	0
オレンジ色素	0.1	0.1	0	0.1
カラシ抽出物	21.6	25.0	44.6	44.6
カンゾウ抽出物	165.7	137.9	73.7	165.7
カンゾウ油性抽出物	0.8	0.5	0.3	0.8
クチナシ黄色素	1,638.6	1,533.4	1,432.4	1,638.6
クローブ抽出物	0.0	0.4	0.4	0.4
香辛料抽出物	71.4	71.2	187.3	187.3
ゴマ油不けん化物	0.0	0	0	0.0
シソ抽出物	0.0	2.5	3.3	3.3
ショウガ抽出物	0	0.3	0	0.3
精油除去ウイキョウ抽出物	0	0	0	0
セイヨウワサビ抽出物	0.3	1.2	0.9	1.2
セージ抽出物	0	0.5	0	0.5
タマネギ色素	16.0	3.7	2.4	16.0
タマリンド色素	51.0	24.7	131.6	131.6
タンニン(抽出物)	0.3	0	0	0.3
トウガラシ色素	638.1	785.4	1,831.4	1,831.4
トウガラシ水性抽出物	2.1	23.2	20.0	23.2
ニガヨモギ抽出物	0.0	0	0	0.0
ニンジンカロテン	1.5	5.3	4.1	5.3
ニンニク抽出物	0	9.0	0	9.0
ペパー抽出物	6.8	23.2	22.0	23.2
ローズマリー抽出物	4.1	3.6	20.4	20.4
ワサビ抽出物	0	0.0	0.0	0.0
合計				4,410.9

個別成分規格(純度試験)においてイソプロパノール(2-プロパノール)の上限値が設定されている添加物(加工ユーケマ藻類、カロブビーンガム、キサントガム、グァーガム、ジェランガム、シヨ糖脂肪酸エステル、精製カラギナン、ペクチン、マクロホモプシスガム及びラムザンガム)の各上限値、1999、2002及び2005年度の生産量並びに過去3回調査での最大値は表3のとおりである(参照1、82、84、85)。これらの全てが上限値のイソプロパノールを含有(含有量は表3のとおり)し、最終食品に移行して摂取された場合を想定すると、我が国の総人口及び365日/年で除し、廃棄率を20%と仮定して、イソプロパノールの推定一日摂取量は1,560.0 µg/人/日と算出される。

表3 個別成分規格においてイソプロパノールの上限值が設定されている添加物の生産量（トン）等

添加物	上限値 (%)	1999	2002	2005	最大値	含有量 (kg)
加工ユーケマ藻類	0.10*	98.0	5.8	10.0	98.0	98.0
カロブビンガム	1.0	1,087.8	1,406.1	2,033.8	2,033.8	20,338.3
キサントランガム	0.05	1,077.5	1,947.4	2,655.3	2,655.3	1,328.0
グァーガム	1.0	2,147.1	3,538.3	2,912.4	3,538.3	35,383.0
ジェランガム	0.075	90.0	221.0	248.0	248.0	186.0
シヨ糖	0.035**	4,200.0	4,000.0	3,500.0	4,200.0	1,470.0
脂肪酸エステル						
精製カラギナン	0.10*	1,267.5	1,405.7	1,437.0	1,437.0	1,437.0
ペクチン	1.0*	1,499.4	2,221.0	2,943.8	2,943.8	29,438.0
マクロ	0.50	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ホモブシスガム						
ラムザンガム	0.10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計						89,678.3

注：\*についてはメタノールとの合計として、\*\*については酢酸エチル及びプロピレングリコールとの合計として規定されているが、過小推計とならないことを旨としていずれもイソプロパノールのみが上限値で残存するものと仮定した。

以上より、添加物以外としての使用に係るイソプロパノールの一日摂取量は 1,565.6 µg/人/日と推定される。

したがって、我が国における現行の使用基準の下でのイソプロパノール（食品中にもともと存在するものを除く。）の一日摂取量は、添加物以外としての使用に係るもの（1,565.6 µg/人/日）と PCTT 法により算出した添加物（香料）としての使用に係るもの（455 µg/人/日）を合算した場合には 2,021 µg/人/日と推定される。

### (3) 添加物（抽出溶媒）としての使用に係る摂取量

厚生労働省は、本品目の使用基準を「イソプロパノールは、着香の目的及び食品成分を抽出する目的以外に使用してはならない。ホップ抽出物にあつては 20 g/kg、魚肉蛋白濃縮物にあつては 0.25 g/kg、その他の食品にあつては 0.2 g/kg をそれぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。」に改正するとしている。新たに追加される抽出溶媒としての使用については、対象食品の全容が必ずしも明らかにされていないが、評価要請者は 100,000 トン<sup>17)</sup>の食品に使用されると想定している。評価要請者はそのうち、①ホッ

<sup>17)</sup> 評価要請者は、抽出溶媒イソプロパノールの主な用途としてはたん白質素材、魚介エキス調味料、ホップ等香味素材（酒類及び清涼飲料用）、健康食品素材といったものの抽出が考えられ、たん白質素材の市場規模は大豆たん白で約 4.5 万トン/年、小麦グルテンで約 2.2 万トン/年、卵たん白で約 8 千トン/年、カゼインで約 6 千トン/年等、調味料の市場規模はかつおエキスで約 1.5 千トン/年等と報告されていることから、抽出溶媒イソプロパノールを使用する食品を 100,000 トンと想定したとしている。

プ抽出物による年間摂取量については、年間使用量を2,000トン<sup>(18)</sup>と想定し、最大残存量として20 g/kgが残存するとして40トン、②魚肉蛋白濃縮物による年間摂取量については、年間使用量を5,000トン<sup>(19)</sup>と想定し、最大残存量として0.25 g/kgが残存するとして1.25トン、③その他の食品による年間摂取量については、上記①及び②の使用量である7,000トンを食品全体の使用量100,000トンから差し引いた93,000トンを使用量として想定し、最大残存量として0.2 g/kgが残存するとして18.6トンと推定しており、①～③の合計である60トンを我が国の総人口及び365日/年で除し、廃棄率を0%と仮定して、添加物（抽出溶媒）「イソプロパノール」の一日摂取量を1,290 µg/人/日と推定している（参照1、2）。ただし、これについては正確には規格基準改正後の追跡調査による確認が必要と考えられる。

以上より本委員会としては、今般の規格基準改正後のイソプロパノール（食品中にもともと存在するものを除く。）の一日摂取量を2.9～3.3 mg/人/日程度と推定した。

#### IV. 国際機関等における評価

##### 1. JECFA における評価

###### (1) 香料として

1998年6月の第51回会合において、JECFAは、添加物（香料）「イソプロパノール」を、飽和脂肪族非環式二級アルコール類、ケトン類並びに関連の飽和及び不飽和エステル類のグループとして評価している。JECFAは、添加物（香料）「イソプロパノール」について、構造クラスIに分類され、1995年の欧州における推定摂取量99,000 µg/人/日<sup>(20)</sup>が構造クラスIの摂取許容量1,800 µg/人/日を上回るものの、その主成分は生体内において脂肪酸及び炭水化物の代謝物として生成されるものであること、及び血中から検出されているものであることから、体内でイソプロパノールに代謝される香料の摂取を勘案しても、生体内レベルは生理学的範囲を逸脱するような程度にまで上昇することはないとしている。JECFAは、添加物（香料）「イソプロパノール」については、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないと結論している。（参照39、86）

<sup>18</sup> 評価要請者は、ホップ抽出物の主要な用途が飲料への苦味の付与と考えられることから、苦味料用途の既存添加物であるカフェイン（抽出物）（32トン）及び生コーヒー豆抽出物（8.7トン）並びに飲料用途の既存添加物のうち年間使用量の最も多いステビア抽出物（197.0トン）を比較し、過少な推計とならないようステビア抽出物の約10倍の量が使用されると推定したとしている。

<sup>19</sup> 評価要請者は、国産食品への使用は想定されていないが、輸入食品に使用される場合を考慮し、たん白質素材であるカゼインと同程度の量（約5千トン）が使用されると想定したとしている。

<sup>20</sup> JECFAにおける評価に用いられた推定摂取量。

## (2) 抽出溶媒として

1970年の第14回会合において、JECFAは、食品産業において使用される抽出溶媒類 (extraction solvents) について評価を行っている。その中で、イソプロパノールについては、Willsら(1969)の無作為割付臨床試験で成人が約350 mg/人/日の6週間反復経口摂取に耐えたとの試験成績が得られているが、英国において実施中のラットを用いた長期動物試験の結果をまっぴりてADI設定について検討すべきであるとされた。JECFAは、イソプロパノールについては当面毒性学的に意義のない残存量にとどまるようなGMPの下での使用に限定されるべきであるとしている。(参照87、88)

1981年の第25回会合において、JECFAは、イソプロパノールについて、毒性試験が実施されていることからその結果を提供するよう要請するとともに、既存の成分規格について改訂を行い、暫定扱いとした。(参照89)

## 2. 欧州における評価

### (1) 香料として

2000年7月に公布された欧州委員会規則No.1565/2000では、JECFAの第51回会合等で評価され「現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではない。」とされた香料については、その評価結果に変更を及ぼすような新たな知見が得られた等の特段の問題がない限り、EUとして再評価を行わないこととされている。したがって、JECFA第51回会合においての添加物(香料)「イソプロパノール」の評価結果は、EUにおいてそのまま受け入れられているものと考えられる。(参照90)

### (2) 抽出溶媒及び担体溶剤として

1981年1月、欧州食品科学委員会(SCF)は、抽出溶媒類(extraction solvents)についての意見を取りまとめている。その中で、イソプロパノールについては、ラットを用いた代謝試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、生殖毒性試験及び長期毒性試験に係る情報を入手し、暫定ADI 1.5 mg/kg 体重/日を設定している。なお、低用量で毒性が見られたとする生殖毒性試験の成績が報告されているが、被験物質の規格が明らかにされておらず、その結果の解釈は困難であるとして、1983年までに適切な一世代生殖毒性試験成績の提供を希望するとしている。(参照91)

1991年6月、SCFは、抽出溶媒類についての2回目の意見を取りまとめ、その中でイソプロパノールについて、ラットを用いた一世代生殖発生毒性予備試験、一世代生殖発生毒性試験及び発生毒性試験の成績を新たに入手したが、既存の長期毒性試験成績では発がん性について十分な評価を行うことが

できず、遺伝毒性を評価できるようなデータがないことから、「full ADI」を設定することはできないと結論している。しかしながら SCF は、抽出溶媒に限定した使用においては食品中の残存量は低いことから「full ADI」を設定することなく受け入れられるとの考え方に同意するとしている。一方で SCF は、食品中に多く残存してしまうようなその他の使用、例えば担体溶剤としての使用を認めるに当たっては、あらかじめ「full ADI」を設定することが必要であるとしている。(参照 9 2)

1991 年 12 月、食品・食品成分製造用抽出溶媒類に関する欧州理事会指令 88/344/EEC (参照 9 3) の一部を改正する欧州理事会指令 92/115/EEC (参照 9 4) が公布され、食品(対象食品は特に限定されていない。)中の残存基準を 10 mg/kg とした上で、イソプロパノールを抽出溶媒として使用することが認められている。この残存基準値は、技術的対応可能性の観点からのみの検討に基づいて設定されたものであるとされている(参照 1 9)。なお、2009 年 4 月、上述の欧州理事会指令は、欧州議会・欧州理事会指令 2009/32/EC に整理されている(参照 1 7)。

2005 年 2 月、EFSA 科学パネルは、イソプロパノールを香料の担体溶剤として清涼飲料に 600 mg/L のレベルで添加することについて意見を取りまとめている。EFSA 科学パネルは、過去に SCF が暫定 ADI を定めた際に参照した試験成績に加え、ラットを用いた短期反復投与毒性試験 (NOAEL=870 mg/kg 体重/日)、ラット及びマウスを用いた長期吸入毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験 (ラット母体毒性・発生毒性 NOAEL=400 mg/kg 体重/日、ウサギ母体毒性 NOAEL=240 mg/kg 体重/日、ウサギ発生毒性 NOAEL=480 mg/kg 体重/日) の結果を新たに参照している。EFSA 科学パネルは、ウサギのイソプロパノールへの感受性の高さに留意したが、種差に係るメカニスティックな情報はないことから、ウサギ母体毒性に係る NOAEL 240 mg/kg 体重/日を根拠として ADI を 2.4 mg/kg 体重/日と特定している。なお、イソプロパノールを香料の担体溶剤として清涼飲料に 600 mg/L 使用した場合、(i) 英国成人の推定一日摂取量 97.5 パーセンタイル値 324 mg/人/日は当該 ADI を超過すること、(ii) EU 域内 5 都市の 10 代の若年者の炭酸飲料摂取を通じた推定一日摂取量 97.5 パーセンタイル値の最大値 597 mg/人/日も ADI を超過することが指摘されている。(参照 1 9)

### 3. 我が国における評価

2004 年 12 月、食品安全委員会は、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき整理された評価資料を基に、イソプロパノールは構造クラス I に分類される(別紙 3)とし、添加物(香料)「イソプロパノール

ル」について(i) 生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられること、(ii) 推定摂取量 (10,968 µg/人/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を超えているが、適切な安全マージン 100 を上回っていること、(iii) イソプロパノール及びその代謝物は生体成分に代謝され、そのレベルは生理的範囲を著しく超えることはないと予測されることから、「食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念はないと考えられる。」と食品健康影響評価を取りまとめている。(参照 24、25、26)

## V. 食品健康影響評価

イソプロパノールはヒトの血中、尿中、唾液中及び呼気中において検出される、いわゆる生体内物質の一つである。経口摂取されたイソプロパノールのほとんどは消化管で比較的速やかに吸収され、様々な組織・器官に分布する。吸収されたイソプロパノールのほとんどは生体内で ADH によって酸化され、ヒトでの半減期は比較的短時間であるが、代謝物として生成するアセトンはイソプロパノールと比較して長く生体内に留まることが示されている。一方、イソプロパノールを基質としたときの ADH 活性の種差については、動物を用いた毒性試験成績の解釈に特段の影響を及ぼすような知見は得られていない。したがって、本委員会としては、代謝物アセトンによる影響について、イソプロパノールに係る毒性試験成績及びヒトにおける知見をもって包括的に評価を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、入手した遺伝毒性試験成績から、添加物「イソプロパノール」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

入手した長期反復投与毒性試験成績は経口投与による試験ではないので参考データであるが、本試験成績において雄ラットで見られたとされるライディヒ細胞腺腫の発生率の増加について、本委員会としては、対照群での発生頻度の異常低値によるものであり、本品目の添加物としての使用において安全性に懸念をもたらすものではないと判断した。

本委員会としては、入手した生殖発生毒性試験成績から、本品目に催奇形性はないと評価した。

本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、本品目の安全性に懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会として、各試験成績における NOAEL のうち最小値であったラット二

世代生殖発生毒性試験成績における NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、今般の規格基準改正後の本品目の推定一日摂取量 2.9~3.3 mg/人/日とを比較して得られる安全マージン (1,500~1,700) が適切な安全マージン 100 を上回ることを確認した。

以上より本委員会としては、添加物「イソプロパノール」について、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、ADI を特定する必要はないと評価した。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ADH	Alcohol dehydrogenase : アルコール脱水素酵素
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
21 CFR	Code of Federal Regulations, Title 21 : 米国連邦規則集第 21 巻
CHL/1U	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
CHO-K1-BH <sub>4</sub>	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EFSA05	EFSA 科学パネル意見書 (2005) (参照 1 9)
EHC103	IPCS 環境保健クライテリア第 103 巻 (1990) (参照 2 9)
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
FAS42	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 42 巻 (1999) (参照 3 9)
GMP	good manufacturing practice : (食品製造加工における添加物の) 適正使用規範
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase : ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MNPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte : 小核多染性赤血球
NRC	National Research Council : 米国研究評議会
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
OCT	Ornithine carbamyl transferase : オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ

OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態
PCTT	Per Capita intake Times Ten
RfD	Reference Dose : 参照用量
SCE	Sister Chromatid Exchange : 姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SIDS	Screening Information Data Set : スクリーニング用情報データセット
SIDS97	2-プロパノールについての SIDS 初期評価報告書 (1997) (参照 5 3)
6-TG	6-thioguanine : 6-チオグアニン
V79	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞由来培養細胞株

〈別紙2：各種毒性試験成績〉

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	<i>In vitro</i> SCE 試験	V79		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール(純度99.7%)	最高濃度 100.0 mM	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	EFSA06 及び SIDS97 においても引用(参照1 9、5 3) von der Hude ら(1987)(参照5 4)
遺伝毒性	SOS クロモソ試験	<i>E. coli</i> PQ37		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール	用量不詳	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	EFSA05 においても引用(参照1 9) von der Hude ら(1988)(参照5 5)
遺伝毒性	微生物を用いる復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール	3 µmol/plate; 0.18 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用(参照1 9、3 9、5 3) Florin ら(1980)(参照5 6)
遺伝毒性	微生物を用いる復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 並びに <i>E. coli</i> WP2uvr4		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用(参照1 9、3 9、5 3) Shimizu ら(1985)(参照5 7)
遺伝毒性	微生物を用いる復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系(ラット及びハムスター肝臓由来)の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS42 及び SIDS97 においても引用(参照3 9、5 3) Zeiger ら(1992)(参照5 8)
遺伝毒性	微生物を用いる復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに <i>E. coli</i> WP2uvr4		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール(純度99.5%)	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	JETOC(1997)(参照5 9)
遺伝毒性	ほ乳類培養細胞を用いる前進突然変異試験	CHO-K1-BH <sub>4</sub>		<i>In vitro</i>		イソプロロパノール	最高濃度 5.0 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用(参照1 9、3 9、5 3) Kapp ら(1993)(参照6 0)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験	ショウジョウバエ 7日齢未交配ショウジョウバエ雄(24時間ごとに4~6日齢の未交配雌(Base)5匹との交配を5回連続で繰り返し、ブロードA~Eを得る。)		吸入暴露		イソプロポノール	0、50、75% 0、75%	100個眼当たりスポット数の対照群に対する増加に用量相関性は認められなかったとされている。 いずれのグループにおいても対照群に比べて伴性劣性致死率の有意な増加は認められなかったとされている。	Palermo & Mudry (2011) (参照6 1)
遺伝毒性	<i>In vivo</i> 染色体異常試験	雄ラット		単回強制経口投与(胃内挿管)		イソプロポノール	0、LD <sub>50</sub> の1/5相当用量(2,260~12,800 mg/kg体重の範囲内である。)とされている。	構造異常の出現頻度は対照群で0%であったのに対し投与群で1.2±0.5%、数例異常の出現頻度は対照群で0.5±0.3%であったのに対し投与群で1.0±0.4%であったとされている。以上よりBarilyak & Kozachukは、本試験条件下でイソプロポノールに明らかな構造異常誘発性及び数例的異常誘発性が見られたとしている。	Barilyak & Kozachuk (1988) (参照6 2)
遺伝毒性	げっ歯類を用いる <i>In vitro</i> 小核試験	8~11週齢のICRマウス		単回腹腔内投与	各群雌雄各15匹	イソプロポノール	最高用量 2,500 mg/kg 体重	最高用量である2500 mg/kg 体重投与群で、投与後72時間以内に6匹が死亡し、生存した動物には体重減少が認められたが、いずれの投与群でもMNPCBの出現頻度に有意な増加は認められず、陰性であったとされている。	EFSA05及びSIDS97において引用(参照1 9、5 3) Kappら(1993)(参照6 0)
遺伝毒性	染色体異常を指標とするその他の試験	<i>Neurospora crassa</i>		<i>In vitro</i>		イソプロポノール		代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	EFSA05及びSIDS97における引用(Griffithsら(1980))(参照1 9、5 3)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常を指標とするその他の試験	0~2時間齢、24~29時間齢又は4日齢の未交配シヨウゾウバエ雌(24時間ごとに7日齢の雄と雌雄=10:15での交配を5回連続で繰り返す、ブルードI~Vを得る。)		吸入暴露		イソプロバノール	0、75%	初回の交配で得られたブルードIのみにおいて、24~29時間齢暴露群で対照群の約50倍、4日齢暴露群で対照群の約6倍の性染色体不分離の増加(p<0.00001)が認められたとされている。	Palermo & Mudry (2011) (参照61)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	ブルードIの雌について、(i)ふ化24時間後に吸入暴露させ交配(吸入交配群)又は(ii)ふ化0~2時間後に吸入暴露させて22時間後に交配(回復後交配群)を行い、それぞれの子を観察。	観察期間 3日間	単回経口投与		イソプロバノール		児の染色体不分離率は、対照群で0.036%であったのに対し、吸入交配群で1.683%と有意に増加した(p<0.00001)が、回復後交配群では0%であったとされている。	Lehman & Chase (1944) (29、53、63)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	ラット	観察期間 14日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 5,840 mg/kg 体重。	Smyth & Carpenter (1948) (29、53、64)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	ラット	観察期間 7日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 4,710 mg/kg 体重。	Kimura & (1971) (29、53)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	ラット	観察期間 14日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 5,500 mg/kg 体重。	Guseinov & (1985) (29、53)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	マウス	観察期間 14日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 4,475 mg/kg 体重。	Guseinov & (1985) (29、53)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	ウサギ	観察期間 3日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 5,030 mg/kg 体重。	Lehman & Chase (1944) (29、53、63)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	ウサギ	観察期間 1日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 7,990 mg/kg 体重。	Munch (1972) (29、53)
急性毒性	急性経口投与毒性試験	イス	観察期間 3日間	単回経口投与		イソプロバノール		LD <sub>50</sub> = 4,830 mg/kg 体重。	Lehman & Chase (1944) (29、53、63)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
短期回復 投与毒性	ラット 27 週間 試験	ラット	27 週間	飲水投与	各群雌 雄各 5 匹	イソプロバ ノール	雄 0、0.5、2.5、 10.0%、雌 0、1.0、 5.0%；雄 0、600、 2,300、9,200、雌 0、1,000、3,900 mg/kg 体重/日相 当	SIDS97 では本試験における NOEL が雄 で 600 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であるとされている。 本委員会としては、本試験における供試 動物数が少ないことから、本試験におけ る NOAEL の評価を行わなかった。	EHC103 及び SIDS97 に おいても引用 (参照 2 9、53) Lehman & Chase (1944) (参照 63)
短期回復 投与毒性	ラット 12 週間 試験	3 か月齢の Wistar ラッ ト	12 週間	飲水投与	各群雌 雄各 22 匹	イソプロバ ノール	0、1、2、3、5% (w/v)；0、870、 1,280、1,680、 2,520 mg/kg 体重 /日	Pilegaard & Ladefoged は、腎臓の相対 重量増加に係る用量反応関係を外挿して NOEL を求めた場合、それはおよそ 1%以 下になると結論している。 SIDS97 では、本試験における NOEL は 1% (870 mg/kg 体重/日) であるとされてい る。 本委員会としては、本試験が単性で行わ れていること、絶対重量が示されていない こと、病理組織学的検査が限定的であるこ と等から、本試験における NOAEL の評価 を行わなかった。	FAS42、EFSA05 及び SIDS97 においても引用 (参照 19、39、53) Pilegaard & Ladefoged (1993) (参照 65)
長期回復 投与毒性 ・発がん 性	ラット 104 週間 吸入毒性試験	約 7 週齢の F344 ラット	104 週間 以上	吸入暴露	各群雌 雄各 75 匹	イソプロバ ノール (純 度 99.9%)	0、500、2,500、 5,000 ppm を 1 日 6 時間、週 5 日	経口投与による試験ではないので参考デ ータである。 Burleigh-Flayer らは、本試験における NOEL を 500 ppm としている。 雄で被験物質の暴露に関連したライディ ヒ細胞腫瘍の発生率の増加が見られたとさ れているが、対照群での発生頻度の異常低 値によるものではないかと考察されてい る。	Burleigh-Flayer ら (1997) (参照 66)
長期回復 投与毒性 ・発がん 性	マウス 78 週間 吸入毒性試験	約 7 週齢の CD-1 マウス	78 週間以 上	吸入暴露	各群雌 雄各 75 匹	イソプロバ ノール (純 度 99.9%)	0、500、2,500、 5,000 ppm を 1 日 6 時間、週 5 日吸 入暴露	経口投与による試験ではないので参考デ ータである。 Burleigh-Flayer らは、本試験における NOEL を 500 ppm としている。 被験物質の暴露に関連した腫瘍の発生率 の増加は認められていない。	Burleigh-Flayer ら (1997) (参照 66)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生 毒性	ラット二世代試験	38~40日齢のラット		飲水投与	親動物 雄3匹、 雌6匹 F <sub>1</sub> 44匹 F <sub>2</sub> 各群 雌雄各 10匹	イソプロバ ノール	親動物 2.5% ; 1,870 mL (1,470 mg) /kg 体重/日 F <sub>1</sub> 2.5% ; 1,760 mL (1,380 mg) /kg 体重/日相当 F <sub>2</sub> 2.5% ; 1,640 mL (1,280 mg) /kg 体重/日相当	Lehman らは原動物が哺育期間中に乳汁 を介してイソプロバノールに暴露されたこ とは明らかであるとし、本試験条件下で被 験物質の投与による生殖発生への有害影響 は認められなかったと推定している。	FAS42 及び EHC103 に おいても引用 (参照 2 9、39) Lehman ら (1946) (参 照 40)
生殖発生 毒性	ラット生殖発生 毒性試験	ラット	親動物に 6か月間	飲水投与	対照群 28 雄 匹、雌 29 匹、 各投与 群雄 10 ~ 14 匹、雌 10~12 匹	イソプロバ ノール	0、0.018、0.18、 1.8、18.0 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験成績の報告に ついては記載不十分であることから、本試 験における NOAEL の評価を行わなかつ た。	FAS42 及び EHC103 に おいても引用 (参照 2 9、39) Antonova & Salmina (1978) (参照 68)
生殖発生 毒性	ラット生殖発生 毒性試験	ラット 妊娠ラット	妊娠前 3 か月間  妊娠 1 日 から 20 日にかけて	飲水投与  飲水投与	対照群 雌6匹、 投与群 雌5匹  各群雌 10~13 匹	イソプロバ ノール  イソプロバ ノール	0、1,800 mg/kg 体重/日  0、252、1,008 mg/kg 体重/日	SIDS97 では、本試験における母体毒性 及び発生毒性に係る NOEL はいずれも 0.5%であるとされている。	SIDS97 及び Faber ら (2008) のレビューにお ける引用 (参照 53、6 9)

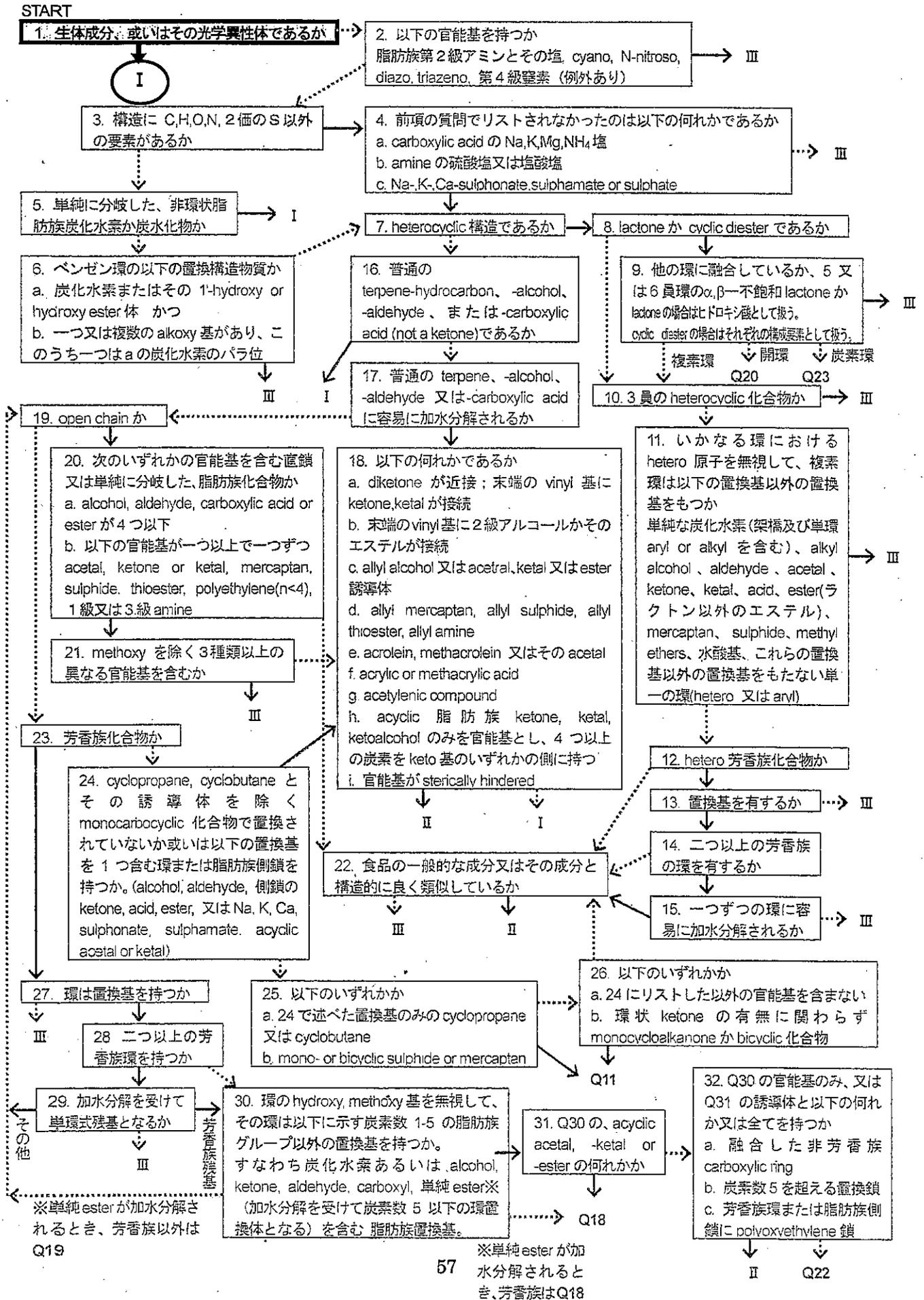
試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	ラット一世代生殖発生毒性試験	Wistar ラット	雄 70 日 間投与後 交配、交配期間中 及びその後 投与を継続し て 126 日 に 交配、交配 及び妊娠 投与を継 続。	飲水投与	各群雄 10 匹、 雌 30 匹	イソプロバ ノール (純 度 99.99%)	0、0.5、1.0、 2.0% 雄 0、347、625、 1,030 mg/kg 体重 /日、 雌 0、456、835、 1,206 mg/kg 体重 /日	SIDS97 では、本試験における親動物へ の毒性及び生殖発生毒性に係る NOEL は いずれも 1% であるとされている。	SIDS97 及び Faber ら (2008) のレビューにお ける引用 (参照 5.3、6 9)
生殖発生 毒性	ラット発生毒性 試験	10 週齢 (妊娠 0 日時点) の妊娠 SD ラット	妊娠 6 日 から 15 日まで	強制経口 投与 (胃 内挿管)	各群雌 25 匹	イソプロバ ノール (純 度 99.95%)	0、400、800、1,200 mg/kg 体重/日	Ty1 らは、本試験条件下においてイソプ ロパノールに備奇形性は認められず、本試 験における母体毒性及び発生毒性に係る NOAEL はともに 400 mg/kg 体重/日である と結論している。 SIDS97 では、本試験における母体毒性 及び発生毒性に係る NOEL はいずれも 400 mg/kg 体重/日であるとされている。 本委員会としては、Ty1 らの結論を妥当 と判断し、本試験における母体毒性及び発 生毒性に係る NOAEL を 400 mg/kg 体重/ 日と評価した。	FAS42、EFSAD5 及び SIDS97 においても引用 (参照 1.9、3.9、5.3) Ty1 ら (1994) (参照 7 0)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生 毒性	ウサギ発生毒性 試験	約5.5か月齢(妊娠0日 時点)の妊娠ニュージ ランドホワイトウサギ	妊娠6日 から18 日まで	強制経口 投与(胃 内挿管)	各群雌 15匹	インプロバ ノール(純 度99.95%)	0, 120, 240, 480 mg/kg 体重/日	Tyl 1らは、本試験条件下においてインプロ バノールに催奇形性は認められず、本試 験における母体毒性に係るNOAELは240 mg/kg 体重/日、発生毒性に係るNOAELは 480 mg/kg 体重/日であると結論している SIDS97では、本試験における母体毒性 に係るNOELは240 mg/kg 体重/日、発生 毒性に係るNOELは480 mg/kg 体重/日で あるとされている。 本委員会としては、Tyl 1らの結論を妥当 と判断し、本試験における母体毒性に係る NOAELを240 mg/kg 体重/日、発生毒性に 係るNOAELを本試験における最高用量で ある480 mg/kg 体重/日と評価した。	EASA42、EFSA05及び SIDS97においても引用 (参照19、39、53) Tyl 1 (1994) (参照7 0)
生殖発生 毒性	ラット神経発生 毒性試験、 毒性試験	約9週齢(妊娠0日時点) の妊娠SDラット	妊娠6日 から分娩 後21日 まで	強制経口 投与(胃 内挿管)	各群雌 31~35 匹	インプロバ ノール(純 度99.95%)	0, 200, 700, 1,200 mg/kg 体重/日	Bates 1らは、1,200 mg/kg 体重/日妊与群 での死亡を踏まえ、本試験における母体毒 性に係るNOELは700 mg/kg 体重/日、神 経発生毒性に係るNOELは1,200 mg/kg 体 重/日超であるとしている。 SIDS97では、本試験における母体毒性 に係るNOELは700 mg/kg 体重/日、神経 発生毒性に係るNOELは1,200 mg/kg 体 重/日であるとされている。 本委員会としては、本試験における母体 毒性に係るNOAELを700 mg/kg 体重/日、 神経発生毒性に係るNOAELを本試験にお ける最高用量である1,200 mg/kg 体重/日と 評価した。	EFSA05及びSIDS97に おいても引用(参照1 9、53) Bates 1 (1994) (参照 71)

試験項目	生殖発生毒性	試験種類	ラット二世代生殖発生毒性試験	動物種等	SDラット	試験期間	P <sub>1</sub> 雄 10 週以上 投与後交配、最後の子動物の出生まで。 P <sub>1</sub> 雌 交配、妊娠及び哺育期間を通してF <sub>1</sub> の離乳まで。	投与方法	強制経口投与(胃内挿管)	群設定	各群雄 30 匹 雌 各 30 匹	被験物質	イソプロバノール(純度 99.9%)	投与量	0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日	試験結果概要	Bevanらは、生殖発生毒性に係る NOEL は 500 mg/kg 体重/日であるとしている。SIDS97では、本試験における NOELは、出生後生存率の低下を被験物質の投与に関連した変化とする安全側見地に立てば 100 mg/kg 体重/日、当該低下を生物学的に意義がないものとする場合には 500 mg/kg 体重/日であるとしている。 本委員会としては、500 mg/kg 体重/日以上の投与群の F <sub>1</sub> 及び F <sub>2</sub> で認められた離乳前の生存率低下を踏まえ、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と評価した。	参照	EFSA05及びSIDS97においても引用(参照 19、53) Bevanら(1995)(参照 72)
------	--------	------	----------------	------	-------	------	--	------	--------------	-----	----------------------	------	--------------------	-----	----------------------------	--------	---	----	--

# 香料構造クラス分類 (イソプロパノール)

YES : → , NO : .....→



<参照>

- 1 厚生労働省, イソプロパノール 規格基準改正のための検討報告書, 2011年11月
- 2 厚生労働省, 「イソプロパノール」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第474回食品安全委員会 (2013年5月20日).  
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20130520sfc>
- 3 厚生労働省, 「イソプロパノール」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第380回食品安全委員会 (2011年4月28日).  
参考: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20110428sfc>
- 4 Propan-2-ol, prepared at the 51st JECFA (1998). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 52 addendum 6, superseding earlier specifications prepared by the 28th JECFA (1984) published in Food and Nutrition Paper 31/2, 1984 and republished in Food and Nutrition Paper 52, 1992, 1998.  
参考: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-355.pdf>
- 5 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成17年厚生労働省告示第233号), 官報 (号外第95号), 平成17年4月28日; 61.
- 6 イソプロパノール. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 242-3
- 7 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-07 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart F, §172.515 Synthetic flavoring substances and adjuvants; pp.57 and 61.
- 8 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-07 edition), Chapter 1, Part 173, Subpart C, §173.240 Isopropyl alcohol; p.136.
- 9 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-07 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.30 Annatto extract; p.341.
- 10 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-07 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.345 Paprika oleoresin; pp.353-4.
- 11 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-10 edition),

- 
- Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.615 Turmeric oleoresin; p.362.
- <sup>1 2</sup> The Code of Federal Regulations; Title 21 (food and drugs) (4-1-10 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.315 Corn endosperm oil; pp.356-7.
- <sup>1 3</sup> The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-09 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart D, §172.385 Whole fish protein concentrate; pp.54-5.
- <sup>1 4</sup> The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-09 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart F, §172.560 Modified hop extract; pp.66-7.
- <sup>1 5</sup> The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-07 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart G, §172.665 Gellan gum; p.70.
- <sup>1 6</sup> The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-09 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart G, §172.695 Xanthan gum; pp.72-3.
- <sup>1 7</sup> European Parliament and Council of the European Union: Directive 2009/32/EC of the European Parliament and of the Council of 23 April 2009 on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients (recast). In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal of the European Union, 6.6.2009, L141/3-11
- <sup>1 8</sup> European Flavour and Fragrance Association (EFFA), Dossier on propan-2-ol (isopropyl alcohol; IPA), Version 5, October 2002. (未公表)
- <sup>1 9</sup> European Food Safety Authority (EFSA): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food on a request from the Commission related to propan-2-ol as a carrier solvent for flavourings, Question n° EFSA-Q-2003-136 adopted on 23 February 2005. The EFSA Journal 2005; 202: 1-10
- <sup>2 0</sup> 食品安全委員会, 第 24 回会合議事録 (平成 15 年 12 月 18 日), 2003 ; 2-4  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fscis/meetingMaterial/show/kai20031218sfc>

- 
- 2<sup>1</sup> 食品安全委員会添加物専門調査会, 第 6 回会合議事録 (平成 16 年 3 月 24 日), 2004 ; 17-24  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20040324te1>
- 2<sup>2</sup> 食品安全委員会添加物専門調査会, 第 7 回会合議事録 (平成 16 年 4 月 9 日), 2004 ; 23-31  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20040409te1>
- 2<sup>3</sup> 食品安全委員会添加物専門調査会, 第 12 回会合議事録 (平成 16 年 9 月 8 日), 2004 ; 22-30  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20040908te1>
- 2<sup>4</sup> 食品安全委員会添加物専門調査会, 第 13 回会合議事録 (平成 16 年 10 月 5 日), 2004 ; 2-10  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20041005te1>
- 2<sup>5</sup> 食品安全委員会, 第 73 回会合議事録 (平成 16 年 12 月 9 日), 2004 ; 16-8  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20041209sfc>
- 2<sup>6</sup> 食品安全委員会, イソプロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果 (平成 16 年 12 月 9 日府食第 1235 号食品安全委員会委員長通知「食品健康影響評価の結果の通知について」)  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hyouka-161209-isopropanol.pdf>
- 2<sup>7</sup> 厚生労働省医薬食品局食品安全部長, 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について, 食安発第 0428001 号, 平成 17 年 4 月 28 日
- 2<sup>8</sup> Ernstgård L, Sjögren B, Warholm M and Johanson G: Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans, 2. 2-Propanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 193(2): 158-67
- 2<sup>9</sup> International Programme on Chemical Safety (IPCS) (ed.), *Environmental Health Criteria* 103, 2-Propanol, WHO, Geneva, 1990.
- 3<sup>0</sup> Monaghan MS, Olsen KM, Ackerman BH, Fuller GL, Porter WH and Pappas AA: Measurement of serum isopropanol and the acetone metabolite

- 
- by proton nuclear magnetic resonance: application to pharmacokinetic evaluation in a simulated overdose model. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(2): 141-9
- <sup>3 1</sup> Blanchet B, Charachon A, Lukat S, Huet E, Hulin A and Astier A: A case of mixed intoxication with isopropyl alcohol and propanol-1 after ingestion of a topical antiseptic solution. *Clin Toxicol* 2007; 45(6): 701-4
- <sup>3 2</sup> Lehman AJ, Schwerma H and Rickards E: Isopropyl alcohol: rate of disappearance from the blood stream of dogs after intravenous and oral administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82: 196-201
- <sup>3 3</sup> Nordmann R, Ribiere C, Rouach H, Beauge F, Giudicelli Y and Nordmann J: Metabolic pathways involved in the oxidation of isopropanol into acetone by the intact rat. *Life Sci* 1973; 13(7): 919-32
- <sup>3 4</sup> 井戸田佐智子 : イソプロパノール中毒に関する研究. *日大医学雑誌* 1985 ; 44(1) : 39-47
- <sup>3 5</sup> Natowicz M, Donahue J, Gorman L, Kane M, McKissick J and Shaw L: Pharmacokinetic analysis of a case of isopropanol intoxication. *Clin Chem* 1985; 31(2): 326-8
- <sup>3 6</sup> Gaulier JM, Lamballais F, Yazdani F and Lachâtre G: Isopropyl alcohol concentrations in postmortem tissues to document fatal intoxication. *J Anal Toxicol* 2011; 35(4): 254-5
- <sup>3 7</sup> Wax J, Ellis FW and Lehman AJ: Absorption and distribution of isopropyl alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 97(2): 229-37
- <sup>3 8</sup> Raichle ME, Eichling JO, Straatmann MG, Welch MJ, Larson KB and Ter-Pogossian MM: Blood-brain barrier permeability of <sup>11</sup>C-labeled alcohols and <sup>15</sup>O-labeled water. *Am J Physiol* 1976; 230(2): 543-52
- <sup>3 9</sup> Saturated aliphatic acyclic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters. In WHO (ed.), *Food Additives Series 42, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the fifty-first*

---

meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 9-18 June 1998, WHO, Geneva, 1999; pp.235-65.

- <sup>4 0</sup> Lehman AJ, Schwerma H and Rickards E: Isopropyl alcohol; Acquired tolerance in dogs, rate of disappearance from the blood stream in various species, and effects on successive generation of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1945; 85: 61-9
- <sup>4 1</sup> Wood JN, Carney J, Szczepanski K, Calello DP and Hurt H: Transplacental isopropanol exposure: case report and review of metabolic principles. *J Perinatol* 2007; 27(3): 183-5
- <sup>4 2</sup> Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E and Lieber CS: High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322(2): 95-9
- <sup>4 3</sup> Agarwal DP and Goedde HW: Pharmacogenetics of alcohol dehydrogenase (ADH). *Pharmacol Ther* 1990; 45(1): 69-83
- <sup>4 4</sup> 木村充, 宮川朋大, 宗未来, 松下幸生, 樋口進 : ADH, ALDH 遺伝子多型と性差. *日本アルコール薬物医学会雑誌* 2009 ; 44(6) : 686-9
- <sup>4 5</sup> Dohmen K, Baraona E, Ishibashi H, Pozzato G, Moretti M, Matsunaga C et al.: Ethnic differences in gastric  $\alpha$ -alcohol dehydrogenase activity and ethanol first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(9): 1569-76
- <sup>4 6</sup> Lee S, Shih H, Chi Y, Li Y and Yin S: Oxidation of methanol, ethylene glycol, and isopropanol with human alcohol dehydrogenases and the inhibition by ethanol and 4-methylpyrazole. *Chem Biol Interact* 2011; 191(1-3): 26-31
- <sup>4 7</sup> Kamil IA, Smith JN and Williams RT: Studies in detoxication, 46. The metabolism of aliphatic alcohols, The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem J* 1953; 53(1): 129-36
- <sup>4 8</sup> Chen W and Plapp BV: Kinetics and control of alcohol oxidation in rats. *Adv Exp Med Biol* 1980; 132: 543-9

- 
- <sup>4 9</sup> Daniel DR, McAnalley BH and Garriott JC: Isopropyl alcohol metabolism after acute intoxication in humans. *J Anal Toxicol* 1981; 5(3): 110-2
- <sup>5 0</sup> Pappas AA, Ackerman BH, Olsen KM and Taylor EH: Isopropanol ingestion: a report of six episodes with isopropanol and acetone serum concentration time data. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29(1): 11-21
- <sup>5 1</sup> Zuba D, Piekoszewski W, Pach J, Winnik L and Parczewski A: Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Alcohol* 2002; 26(1): 17-22
- <sup>5 2</sup> Slauter RW, Coleman DP, Gaudette NF, McKee RH, Masten LW, Gardiner TH et al.: Disposition and pharmacokinetics of isopropanol in F-344 rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23(3): 407-20
- <sup>5 3</sup> OECD and UNEP Chemicals (ed.), 2-Propanol, CAS No: 67-63-0 (SIDS initial assessment report for SIAM 6, Paris, France, 9-11 June 1997), UNEP Publications.
- <sup>5 4</sup> von der Hude W, Scheutwinkel M, Gramlich U, Fißler B and Basler A: Genotoxicity of three-carbon compounds evaluated in the SCE test in vitro. *Environ Mutagen* 1987; 9(4): 401-10
- <sup>5 5</sup> von der Hude W, Behm C, Gürtler R and Basler A: Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat Res* 1988; 203(2): 81-94
- <sup>5 6</sup> Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 1980; 15(3): 219-32
- <sup>5 7</sup> Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S and Matsushita H: The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Sangyo Igaku* 1985; 27(6): 400-19
- <sup>5 8</sup> Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ*

- <sup>59</sup> JETOC ((社)日本化学物質安全・情報センター) 編 (労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修), 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集補遺版, JETOC, 東京, 1997 ; 84, 176.
- <sup>60</sup> Kapp RW Jr, Marino DJ, Gardiner TH, Masten LW, McKee RH, Tyler TR et al.: In vitro and in vivo assays of isopropanol for mutagenicity. Environ Mol Mutagen 1993; 22(2): 93-100
- <sup>61</sup> Palermo AM and Mudry MD: Genotoxic damage induced by isopropanol in germinal and somatic cells of *Drosophila melanogaster*. Mutat Res 2011; 726: 215-21
- <sup>62</sup> Barilyak IR and Kozachuk SY: Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. Tsitol Genet 1988; 22(2): 49-52.
- <sup>63</sup> Lehman AJ and Chase HF: The acute and chronic toxicity of isopropyl alcohol. J Lab Clin Med 1944; 29: 561-7
- <sup>64</sup> Smyth HF Jr and Carpenter CP: Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. J Ind Hyg Toxicol 1948; 30(1): 63-8
- <sup>65</sup> Pilegaard K and Ladefoged O: Toxic effects in rats of twelve weeks' dosing of 2-propanol, and neurotoxicity measured by densitometric measurements of glial fibrillary acidic protein in the dorsal hippocampus. In Vivo 1993; 7(4): 325-30
- <sup>66</sup> Burleigh-Flayer H, Garman R, Neptun D, Bevan C, Gardiner T, Kapp R et al.: Isopropanol vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundam Appl Toxicol 1997; 36(2): 95-111
- <sup>67</sup> Isopropanol. In IARC (ed.), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, IARC, Lyon, 1999; pp.1027-36.

- 
- <sup>68</sup> Antonova VI and Salmina ZA: [MAC of isopropyl alcohol for the water of reservoirs taking into account its action on the gonads and progeny (*in Russian*)]. Gig Sanit 1978; 1: 8-11
- <sup>69</sup> Faber WD, Pavkov KL and Gingell R: Review of reproductive and developmental toxicity studies with isopropanol. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2008; 83(5): 459-76
- <sup>70</sup> Tyl RW, Masten LW, Marr MC, Myers CB, Slauter RW, Gardiner TH et al.: Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. Fundam Appl Toxicol 1994; 22(1): 139-51
- <sup>71</sup> Bates HK, McKee RH, Bieler GS, Gardiner TH, Gill MW, Strother DE et al.: Developmental neurotoxicity evaluation of orally administered isopropanol in rats. Fundam Appl Toxicol 1994; 22(1): 152-8
- <sup>72</sup> Bevan C, Tyler TR, Gardiner TH, Kapp RW Jr, Andrews L and Beyer BK: Two-generation reproduction toxicity study with isopropanol in rats. J Appl Toxicol 1995; 15(2): 117-23
- <sup>73</sup> Gentry PR, Covington TR, Andersen ME and Clewell HJ 3rd: Application of a physiologically based pharmacokinetic model for isopropanol in the derivation of a reference dose and reference concentration. Regul Toxicol Pharmacol 2002; 36(1): 51-68
- <sup>74</sup> Wills JH, Jameson EM and Coulston F: Effects on man of daily ingestion of small doses of isopropyl alcohol. Toxicol Appl Pharmacol 1969; 15: 560-5
- <sup>75</sup> 太田武夫, 遠藤浩, 森秀治, 甲田茂樹, 尾瀬裕: エタノール及びイソプロパノール溶剤使用者の肝機能検査成績. 岡大医短紀要 1992; 3: 93-7
- <sup>76</sup> Jammalamadaka D and Raissi S: Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. Am J Med Sci 2010; 339(3): 276-81
- <sup>77</sup> National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug

- 
- Administration (PB91-127266), Washington DC, December 1989; pp.308, 659 and 663.
- 7<sup>8</sup> Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 7<sup>9</sup> Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance, Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993; pp.40-7.
- 8<sup>0</sup> 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課, 新たに指定された国際汎用香料の推定摂取量について, 食品安全委員会添加物専門調査会第70回会合(平成21年4月20日)参考資料6, 2009.  
参考: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090420te1>
- 8<sup>1</sup> E 製造基準. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 675-6.
- 8<sup>2</sup> 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ(グループリーダー 藤井正美(前神戸学院大学薬学部)): 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その2 既存添加物品目の生産量統計: 最終報告. 佐藤恭子(分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究(主任研究者 佐藤恭子)」)平成19年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」, 2008年3月
- 8<sup>3</sup> (株)食品化学新聞社編, 食品添加物総覧(2004年版), 東京, 2004; 100.
- 8<sup>4</sup> 加工ユーケマ藻類. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 272-4.
- 8<sup>5</sup> カロブビーンガム、キサンタンガム、グァーガム、ジェランガム、ショ糖脂肪酸エステル、精製カラギナン、ペクチン、マクロホモプシスガム、ラムザンガム. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 292-3, 300-1, 307-8, 380-1, 434-7, 453-4, 585-8, 607-8, 634-5.
- 8<sup>6</sup> Saturated aliphatic acyclic secondary alcohols, ketones and related saturated and unsaturated esters. In WHO (ed.), Technical Report Series 891, Evaluation of certain food additives, Fifty-first report of the Joint

---

FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9 – 18 June 1998, WHO, Geneva, 2000; pp.59-68.

- <sup>8 7</sup> FAO and WHO (ed.), Technical Report Series 462, FAO Nutrition Meetings Report Series 48, Evaluation of food additives, specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some extraction solvents and certain other substances; and a review of the technological efficacy of some antimicrobial agents, Fourteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives, Geneva, 24 June – 2 July 1970, WHO, Geneva, 1971; pp.9-11, 21 and 36.
- <sup>8 8</sup> FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.48A, WHO/Food ADD/70.39, Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances, The result of the deliberations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Geneva, 24 June – 2 July 1970, FAO and WHO.
- <sup>8 9</sup> WHO (ed.), Technical Report Series 669, Evaluation of certain food additives, Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives, Geneva, 23 March – 1 April 1981, WHO, Geneva, 1981; p.30.
- <sup>9 0</sup> Commission of the European Communities: Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000 laying down the measures necessary for the adoption of an evaluation programme in application of Regulation (EC) No 2232/96 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities, 19.7.2000, L180/8-16
- <sup>9 1</sup> Report of the Scientific Committee for Food on extraction solvents (opinion expressed on 15 January 1981). In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (eleventh series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1981; pp.3-5 and 7.
- <sup>9 2</sup> Second report on extraction solvents (opinion expressed on 21 June 1991). In European Commission (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (twenty-ninth series), Office for Official

---

Publications of the European Communities, Luxembourg, 1992; pp.1-4, 6 and 11-4.

- <sup>9 3</sup> Council of the European Communities: Council Directive 88/344/EEC of 13 June 1988 on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients. Official Journal of the European Communities, 24.6.88, L157/28
- <sup>9 4</sup> Council of the European Communities: Council Directive 92/115/EEC of 17 December 1992 amending the first time Directive 88/344/EEC on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients. Official Journal of the European Communities, 31.12.1992, L409/31

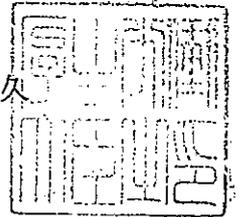
厚生労働省発食安0308第3号

平成25年3月8日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 酢酸カルシウムの添加物としての指定の可否について
2. 酢酸カルシウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年5月8日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 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25年3月8日付け厚生労働省発食安0308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

1. 酢酸カルシウムの添加物としての指定の可否について
2. 酢酸カルシウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## 酢酸カルシウムの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、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及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 品目名

酢酸カルシウム

Calcium Acetate Monohydrate

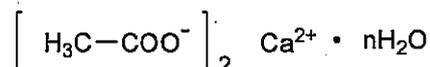
〔CAS 番号：5743-26-0（一水和物）〕

Calcium Acetate

〔CAS 番号：62-54-4（無水物）〕

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4 \cdot n \text{H}_2\text{O}$  (n=1 又は 0) 176.18 (一水和物)、158.17 (無水物)

### 3. 用途

栄養強化剤、pH調整剤等

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

酢酸カルシウムは、欧米諸国等で保存料、pH調整剤等として使用されている食品添加物である。また、栄養強化の目的で使用されている。

JECFA（第17回会合（1973年））において評価が行われ、食品加工に使用される保存料、pH調整剤として使用される場合、ADIを制限しないとされている。

米国では、GRAS（Generally Recognized As Safe；一般に安全と認められる）物質であることが確認されており、食品の安定剤、pH調整剤等として、GMP（Good Manufacturing Practice）の下で、必要量を食品に使用することが認められている。また、栄養強化の目的で使用されている。

欧州連合（EU）では、一般食品に使用できる添加物のリストに掲載されており、一般の食品に必要量を加えることができ、乳幼児食品にはpH調整剤として必要量を

使用することができる。また、栄養強化の目的で使用されている。

我が国では、類似する食品添加物として、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム及び硫酸カルシウム等が指定されており、水酸化カルシウム等は食品のpH調整の目的として、塩化カルシウム、炭酸カルシウム及び硫酸カルシウム等は食品の安定化の目的として、また、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム及び硫酸カルシウム等が栄養強化の目的として食品に使用されている。

#### 5. 食品添加物としての有効性

酢酸カルシウムは弱酸の強塩基塩でpH緩衝作用があることから食品の酸性度を適正に保つことに有効である。酢酸は細菌、カビ等の生育抑制効果がある。

酢酸カルシウムの酸性食品への使用若しくは他の酸との併用により、酢酸カルシウムから酢酸が遊離し、これらの効果を併せ持つと考えられる。

一方、カルシウムは2価のイオンの化合物を作成しやすい元素で食品の組織や形状の保持又は強化に有効であり、ミネラルとして生体必須栄養素である。

有機酸のカルシウム塩は水に溶けない物質が多いが、酢酸カルシウムは水に溶けやすい。

以上のように本物質は食品加工において使用が容易であり、多様な機能を併せ持つものである。

また、カルシウムについての栄養強化の目的については次のとおりである。

平成13年、消費者に対して正しい情報提供を行い、消費者がその食品の特性を十分理解し、自らの判断に基づき食品の選択を行うことができるようにすることを目的として、保健機能食品制度が創設され、特定の栄養成分の機能の表示を行う栄養機能食品については、現在、17のビタミン・ミネラルの規格基準が設定されている。カルシウムについては以下の基準（表1）等に従って栄養機能表示がなされている。

なお、食事摂取基準は表2、摂取量は表3のとおりである。

表1 栄養機能食品の表示に関する基準

栄養成分	下限値	機能	上限値	注意事項
カルシウム	210mg	カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。	600mg	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。1日の摂取目安量を守ってください。

(平成13年厚生労働省告示第97号(最終改正 平成23年消費者庁告示第8号))

表2 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	400	-	-	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	700	-	-
12~14 (歳)	800	1,000	-	-	650	800	-	-
15~17 (歳)	650	800	-	-	550	650	-	-
18~29 (歳)	650	800	-	2,300	550	650	-	2,300
30~49 (歳)	550	650	-	2,300	550	650	-	2,300
50~69 (歳)	600	700	-	2,300	550	650	-	2,300
70 以上 (歳)	600	700	-	2,300	500	600	-	2,300
妊婦 (付加量)					+0	+0	-	-
授乳婦 (付加量)					+0	+0	-	-

(日本人の食事摂取基準2010年版)

表3 カルシウム摂取量 (mg/日)

	総数			男性			女性		
	平均値	標準 偏差	中央値	平均値	標準 偏差	中央値	平均値	標準 偏差	中央値
総数	510	266	466	517	270	473	505	263	459
1-6 歳	440	223	417	446	217	437	433	230	394
7-14 歳	646	248	617	673	267	634	617	222	602
15-19 歳	491	277	433	531	300	476	452	246	380
20-29 歳	428	237	377	452	243	402	407	230	364
30-39 歳	447	236	405	444	244	390	450	228	417
40-49 歳	442	236	401	430	227	381	453	244	414
50-59 歳	514	256	474	512	249	482	515	262	469
60-69 歳	558	274	512	561	273	508	555	276	518
70 歳以上	544	288	492	551	292	501	538	285	485
(再掲) 20 歳以上	502	265	453	503	265	454	501	266	452

(再掲) 20歳-49歳	441	236	399	440	237	387	441	235	405
(再掲) 75歳以上	514	277	458	535	298	485	499	260	440

(平成22年国民健康・栄養調査報告)

## 6. 食品安全委員会における評価状況

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23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第5号により食品安全委員会あて意見を求めた酢酸カルシウムに係る食品健康影響評価については、平成24年4月24日、11月15日、12月18日、平成25年1月22日に開催された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25年4月15日付け府食第305号により通知された。

### 【食品健康影響評価（添加物評価書（抜粋））】

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

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

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

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

ミルクアルカリ症候群については、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、カルシウムの NOAEL を得ることはできないと判断した。また、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患については、研究の結果が一致していないなど、カルシウムの影響について不明な点が多くあることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は、合わせて 111.37 mg/人/日（カルシウムとして）となる。カルシウムは、耐容上限量が 2.3 g/人/日と定められており（参照 2 3）、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないように留意する必要がある。

## 7. 摂取量の推計

上記の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（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

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

マーケットバスケット方式によるトータルダイエッ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<sup>(14)</sup>は、1995 年度で 383.9 mg/人/日、1998 年で 400 mg/人/日、2005 年度で 316.9 mg/人/日と報告されている（参照 1 2 3）。また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998～1999 年度で 290 mg/人/日と報告されている（参照 1 2 4）。以上より、マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は 1998 年で 690 mg/人/日と推定される。

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

て 3 mg/人/日、強化食品として 3 mg/人/日とされている。(参照 1 2 5)

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

#### (1) 栄養強化剤として

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

「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成 23 年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量の合計は、カルシウムとして 59.0 mg/人/日と考えられる(表 6)(参照 1 2 6)。

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

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

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

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

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

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

## (2) 製造用剤として

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

「平成22年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」によれば、指定添加物であるカルシウム塩の一日摂取量は、カルシウムとして30.55 mg/人/日と考えられる。(表8) (参照12.9)

また、既存添加物である焼成カルシウム類のうち、主成分がリン酸三カルシウムであるものの年間国内総使用量は232.0 tであり、仮に100%がリン酸三カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカ

ルシウムとして 1.92 mg/人/日と考えられる。主成分が酸化カルシウムであるものの年間国内総使用量は 221.0 t であり、仮に 100%が酸化カルシウムであり全量が食品として摂取されたとすると、一日摂取量はカルシウムとして 3.40 mg/人/日と考えられる。以上より、焼成カルシウム由来のカルシウムの一日摂取量の合計は 5.32 mg/人/日と考えられる。(表9) (参照130、131)

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

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

以上より、評価要請者は、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」を併せた一日摂取量を、強化剤として 72.10 mg/人/日、製造用剤として 39.27 mg/人/日の合計で 111.37 mg/人/日(カルシウムとして)と推定している。(参照132)

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

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

表9. 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量(単位:t)

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

## 8. 新規指定について

酢酸カルシウムを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、以下のとおり成分規格を定めることが適当である。

### (1) 成分規格

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

### (2) 使用基準について

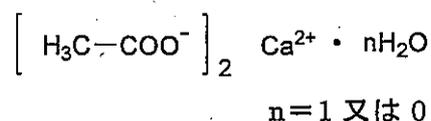
以下の理由から、使用基準は設定しないとするのが適当である。

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

ただし、食品安全委員会の評価書において、「カルシウムは、耐容上限量が 2.3g/人/日と定められており(参照 2 3)、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないように留意する必要がある。」とされていることを踏まえ、本品目の使用に際しては、目的とする効果を得る上で必要とされる量を超えないものとする旨を関係業者等に周知すること。

## 酢酸カルシウム

Calcium Acetate



分子量 1 水和物 176.18

無水物 158.17

 $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (n=1 又は 0)

Calcium acetate monohydrate [5743-26-0]

Calcium acetate [62-54-4]

含 量 本品を乾燥したものは、酢酸カルシウム ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$ )98.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の結晶、粉末又は粒で、わずかに酢酸のにおいがある。

確認試験 本品は、カルシウム塩の反応及び酢酸塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 液性 pH6.0~9.0 (2.0g, 水 20ml)

(2) 水不溶物 0.3%以下

あらかじめ、るつぼ型ガラスろ過器(1G4)を 105℃で 30 分間乾燥し、デシケーター中で放冷した後、質量を精密に量る。本品約 10g を精密に量り、温湯 100ml を加えてよく振り混ぜた後、不溶物を先のガラスろ過器でろ取りし、水 30ml で洗い、ガラスろ過器とともに 105℃で 2 時間乾燥し、デシケーター中で放冷した後、質量を精密に量る。

(3) 鉛 Pb として 2.0μg/g 以下

本品 2.0g を量り、100ml のビーカーに入れ、塩酸 (1→4) 20ml を加えて、超音波処理して溶かし、蒸発乾固した後、残留物に水 20ml を加えて溶かし、試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液(1→2)50ml を加え、チモールブルー試液 1ml を指示薬として、アンモニア水を液の色が黄緑色に変わるまで加える。この液を 200ml の分液漏斗に移し、ビーカーを水で洗い、洗液を分液漏斗に合わせ、約 100ml とする。これにピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液(3→100)5ml を加えて 5 分間放置し、酢酸ブチル 10ml を正確に加えて 5 分間振とうした後、放置する。その後、酢酸ブチル層をとり、これを検液とする。別に鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 4ml を正確に量り、試料液の場合と同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(4) ヒ素  $\text{As}_2\text{O}_3$  として 4.0μg/g 以下 (0.50g, 第 1 法, 装置 B)(5) 易酸化物  $\text{HCOOH}$  として 1000μg/g 以下

本品 5g を精密に量り、水 100ml を加えて溶かし、無水炭酸ナトリウム 0.5g を加えて振り混ぜる。これに 0.02mol/L 過マンガン酸カリウム溶液 10ml を正確に加えて振り混ぜ水浴上で 15 分間加熱する。冷後、硫酸(9→100)25ml とヨウ化カリウム 0.3g を加えてよく振り混ぜた後、0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する(指示薬 デンプン試液)。ただし、滴定の終点は液が終点近くで帯黄白色になったとき、デンプン試液 3ml を加え、液の色が脱色されるときとする。別に空試験を行い、次式により易酸化物の量をギ酸 ( $\text{HCOOH}$ ) として求める。

$$\text{易酸化物の量} = \frac{(a-b) \times 2301}{\text{試料秤取量(g)}} \quad (\mu\text{g/g})$$

- ただし、 a: 空試験における 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液の消費量 (ml)  
b: 本試験における 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液の消費量 (ml)

乾燥減量 11.0%以下 (155℃, 恒量)

定量法 本品を乾燥し、その約4gを精密に量り、塩酸(1→4)30mlを加えて溶かし、更に水を加えて正確に250mlとし、検液とする。カルシウム塩の定量法の第1法により定量する。

0.05mol/L EDTA 溶液 1ml=7.908mg·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>CaO<sub>4</sub>

## 酢酸カルシウムの成分規格設定の根拠

主に、JECFA規格（以下「JECFA」という。）、FCC規格（以下「FCC」という。）及びEUの食品添加物規格（以下「EU」という。）を参考とし、第8版食品添加物公定書（以下「公定書」という。）及びUSP規格（以下「USP」という。）も参考に成分規格案を設定した。

## 化学式、分子量

JECFA: Anhydrous  $C_4H_6CaO_4$ , 158.17  
 Hydrate  $C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$ , 176.18 ;  $C_4H_6CaO_4 \cdot x H_2O$  ( $x < 1$ )  
 FCC:  $Ca(C_2H_3O_2)_2$ , 158.17  
 EU: Anhydrous  $C_4H_6CaO_4$ , 158.17  
 Hydrate  $C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$ , 176.18

JECFAとEUでは、1水和物の記載があるが、FCCでは記載されていない。

公定書では、他の成分規格において「 $x H_2O$  ( $x < 1$ )」という表記は用いられていないため、無水物と1水和物を記載することとした。1つの規格に、無水物と水和物がある場合に倣い、酢酸カルシウムの規格案では、 $C_4H_6CaO_4 \cdot nH_2O$  ( $n=1$  又は  $0$ )、分子量は1水和物 176.18, 無水物 158.17とした。

## 含量

JECFA及びEUでは98.0%以上（JECFAは乾燥後、EUは無水物として）とし、FCCでは、99.0~101.0%（無水物として）としている。

FCCは、より高純度の設定になっているが、国際整合性から、JECFAに倣い、本規格案では乾燥後の含量を98.0%以上とした。

## 性状

JECFAでは「白色で吸湿性のある、かさ高い結晶性の固体でかすかに酢酸のにおいがある。1水和物は針状、粒状又は粉末である。」とし、EUでは「無水酢酸カルシウムは、白色で吸湿性のある、かさ高い結晶性の固体でかすかに酢酸のにおいがある。1水和物は針状、粒状又は粉末である。」とし、FCCでは、「白色でかさ高い粉末」としている。

「かさ高い結晶性の固体」という表現は、食品添加物公定書に使用されていないため、「結晶」とし、JECFA、FCC及びEUの記載を参考に、「吸湿性のある白色の結晶又は白色の粉末若しくは粒で、わずかに酢酸のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFAは、溶解性、酢酸塩及びカルシウム塩を、FCCでは、酢酸塩及びカルシウム塩を、EUでは、液性、酢酸塩及びカルシウム塩を規定している。本規格案では、JECFA、FCC及びEUで採用されている酢酸塩及びカルシウム塩の確認試験を採用することとし、公定書の一般試験法を採用した。

## 純度試験

### (1) 液性 pH 6.0~9.0 (2.0g, 水 20ml)

JECFA の純度試験及び EU の確認試験に設定されていることから採用することとした。JECFA には、pH 6-9 (1 in 10 solution) と記載されているが、pH 測定装置によっては、検液が 20ml ある方が、操作性はよいことから水量を 20ml とし、また、他の添加物の成分規格の有効数字を考慮し、「液性 pH6.0~9.0 (2.0g, 水 20ml)」とすることとした。

### (2) 水不溶物

JECFA 及び EU で採用されていることから採用することとした。JECFA の試験法では、10g を温湯 (hot water) 100ml に溶かし、質量±0.2mg まで正確に質量を量ったグーチるつぼでろ過し、水で洗浄した後、ろつぼを 105℃ で 2 時間乾燥させ、重さを量り、重量% を計算する (乾燥した残留物の重さは、30mg を越えない) としている。JECFA では、グーチるつぼでのろ過が規定されているが、ろ過器の規格は規定されておらず、また、水での残留物の洗浄が規定されているが、水の量は規定されていない。そこで、公定書の一般試験法及び成分規格の水不溶物や酸不溶物の操作方法 (タール色素試験法 1. 水不溶物, ピロリン酸二水素ナトリウム 純度試験 (1) 水不溶物, プロピオン酸カルシウム 純度試験 (1) 水不溶物, 硫酸アルミニウムアンモニウム 純度試験 (1) 溶状又は水不溶物等) を参考に、設定することとした。

### (3) 鉛 Pb として 2.0µg/g 以下

JECFA, FCC 及び EU では 2mg/kg 以下としていることから、国際整合性を考慮し、さらに、公定書の他の品目の規格値との整合性を考慮して、本規格案では、「Pb として 2.0µg/g 以下」とした。

カルシウム塩であるため、鉛試験法第 1 法の検液の調製方法 (硫酸少量を加えて灰化後、硝酸(1→150)を加えて 10ml とし、検液とする。) では、硫酸カルシウムを生成し、試験が困難となる。そこで、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム (APDC)-酢酸ブチル抽出-原子吸光光度法を採用することにした。なお、酢酸カルシウムに塩酸を加えて蒸発乾固することにより、塩化カルシウムとした後、試料液を調製し、カルシウムの沈殿を防ぐため、試料液に加えるクエン酸水素二アンモニウム溶液(1→2)を 10ml から 50ml に増やすこととした。

### (4) ヒ素

JECFA 及び FCC では設定されていないが、EU では As として 3mg/kg、公定書の酢酸ナトリウムでは As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 4.0µg/g 以下とされている。また、本品は、水可溶性のため、検液の調製は公定書の酢酸ナトリウムの試験と同様、第 1 法とし、本規格案では「As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 4.0µg/g 以下(0.5g, 第 1 法, 装置 B)」とした。

### (5) 易酸化物

FCC では、易酸化物の試験は設定されていないが、JECFA, EU では、ギ酸及び易酸化物の規格試験が設定されており、EU では、規格値 ギ酸として 1000mg/kg 以下を規定していることから、採用することとした。しかしながら、JECFA の試験法は有害試薬である二クロム酸カリウムを使用しているため、採用できない。そこで、EU の試験法 (Official Journal of the European Communities No.L257,1981 年) に倣い、0.02mol/L 過マンガ

ン酸カリウム溶液を用いた試験法を準用した。

#### 乾燥減量

JECFA 及び EU では、乾燥減量（11%以下、一水和物；155℃、恒量）を設定し、FCC では、水分（7.0%以下、直接滴定）を設定している。いずれかを設定すればよいと考えられるが、JECFA で設定されている、乾燥減量を採用することとした。1 水和物の乾燥減量の理論値は 10.2%となる。他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし、本規格案では、「乾燥減量 11.0%以下（155℃、恒量）」とした。

#### 定量法

JECFA では、EDTA 溶液を滴定するカルシウム塩の定量とアルカリ溶液を滴定する酸の定量を設定している。一方、FCC は、EDTA 溶液による直接滴定でカルシウム塩の定量を採用している。通常、食品添加物の成分規格においては、試験法は 1 つの方法を規定するため、FCC に倣い、本規格案では、一般試験法 8.カルシウム塩定量法、第 1 法を採用した。また、滴定において 0.05mol/L EDTA 溶液 1ml に対応する酢酸カルシウム量は、JECFA、FCC ともに 7.909mg（無水物の分子量 158.17×EDTA 溶液のモル濃度 0.05）としているが、公定書では原子量をそのまま集計した値(158.16604)から求めることから、「0.05mol/L EDTA 溶液 1ml = 7.908 mg C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>CaO<sub>4</sub>」とした。

#### 上記以外の JECFA, FCC 又は EU に設定され、本規格では採用しなかった試験項目

JECFA で設定されているアルデヒドの試験法では、塩化水銀を使用しており、また、易酸化物の項目を設定しているため、採用しなかった。

FCC で設定されている塩化物、フッ化物及び硫酸塩については、JECFA で設定されていないことから、採用しなかった。

EU において、水銀の規格が設定されているが JECFA 及び FCC で設定されておらず、本規格でも採用しなかった。

酢酸カルシウムの規格対比表

	本規格(案)	JECFA	EU	FCC
CAS No.	62-54-4(無水物) 5743-26-0(1水和物)	62-54-4		62-54-4
含量	乾燥物98.0%以上	98.0%以上(乾燥後)	98%以上(無水物)	99.0~100.5% (無水物換算)
性状	白色の吸湿性のある結晶, 粉末 又は粒で, わずかに酢酸のにおいがある。	無水物は白色で吸湿性のあるかさ高い結晶性の固体で, わずかに酢酸臭がある。 1水和物は針状の顆粒または粉末である。	無水物は白色で吸湿性のあるかさ高い結晶性固体で, かすかに苦味がある。わずかに酢酸臭がある。 一水和物は針状の顆粒または粉末である。	白色のかさ高い粉末, 水に易溶で, アルコールにかすかに可溶。
確認試験				
酢酸塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
Ca塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
溶解性	設定しない	水に易溶で, エタノールに不溶。	—	—
純度試験				
液性	pH6.0~9.0 (2.0g, 水20ml)	pH6~9 (1 in 10 soln.)	pH6.0~9.0 (10%水溶液)	—
水不溶物	0.30%以下	0.3%以下	0.3%以下	—
鉛	Pbとして2.0μg/g以下 (APDC・酢酸ブチル抽出・原子吸光光度法)	2mg/kg以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下 原子吸光(フレイム)
ヒ素	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として4.0μg/g以下	—	Asとして3mg/kg以下	—
易酸化物(ギ酸及び易酸化物)	HCOOHとして1000μg/g以下 滴定法(EU Method: Half)	検出しない 定性反応	ギ酸として 1000mg/kg以下	—
重金属	設定しない	—	—	—
水銀	設定しない	—	1mg/kg以下	—
塩化物	設定しない	—	—	0.05%以下
フッ化物	設定しない	—	—	0.005%以下
硫酸塩	設定しない	—	—	0.1%以下
アルデヒド	設定しない	検出しない	—	—
乾燥減量	11.0%以下 (155°C, 恒量)	11%以下 (1水和物; 155°C, 恒量)	11%以下 (1水和物; 155°C, 恒量)	—
水分	設定しない	—	—	7.0%以下(直接滴定)
定量法	EDTA滴定 一般試験法・カルシウム塩定量法 (NN指示薬)	1. EDTA滴定(カルシウム) (指示薬: ヒドロキシナフトールブルー) 2. アルカリ滴定(酸) 陽イオン交換樹脂で前処理, 通液したものを水酸化ナトリウムで滴定。(指示薬: フェノールフタレイン)	定量法記載なし	EDTA滴定 (指示薬: ヒドロキシナフトールブルー)

(参考)

これまでの経緯

平成23年	4月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成24年	4月24日	第105回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	11月15日	第112回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	12月18日	第113回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	1月22日	第114回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	2月18日	第463回食品安全委員会（報告）
平成25年	2月19日	食品安全委員会における国民からの意見募集 （～平成25年3月20日）
平成25年	3月8日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	3月13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
穉山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
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	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
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	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院 化学環境研究室教授

※部会長



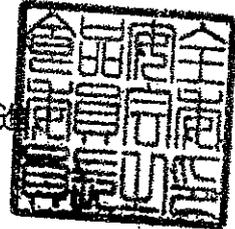
府食第305号  
平成25年4月15日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 達



食品健康影響評価の結果の通知について

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

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

酢酸カルシウム及び酸化カルシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

# 添加物評価書

## 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム

2013年4月

食品安全委員会

## 目次

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

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

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理）  
長尾 拓  
廣瀬 雅雄  
野村 一正  
畑江 敬子  
村田 容常

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子  
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＞

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

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

## 要 約

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

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

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

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

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

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

以上のことから、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」のADIを特定する必要はないと評価した。

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

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

#### (1) 酢酸カルシウム

pH 調整剤、製造用剤、栄養強化剤 (参照 1、2)

#### (2) 酸化カルシウム

pH 調整剤、製造用剤、イーストフード、栄養強化剤 (参照 3、4)

### 2. 主成分の名称

#### (1) 酢酸カルシウム

和名：酢酸カルシウム

英名：Calcium acetate

CAS 登録番号：62-54-4 (酢酸カルシウム無水物として)

5743-26-0 (酢酸カルシウム一水和物として) (参照 2、5)

#### (2) 酸化カルシウム

和名：酸化カルシウム

英名：Calcium oxide (Lime)

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

### 3. 分子式

#### (1) 酢酸カルシウム

##### ① 酢酸カルシウム無水物

$C_4H_6CaO_4$  (参照 2、5)

##### ② 酢酸カルシウム一水和物

$C_4H_6CaO_4 \cdot H_2O$  (参照 2、5)

#### (2) 酸化カルシウム

$CaO$  (参照 4、6)

### 4. 分子量

#### (1) 酢酸カルシウム

##### ① 酢酸カルシウム無水物

158.17 (参照 2、5)

##### ② 酢酸カルシウム一水和物

176.18 (参照 2、5)

## (2) 酸化カルシウム

56.08 (参照 4、6)

## 5. 性状等

### (1) 酢酸カルシウム

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

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

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

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

### (2) 酸化カルシウム

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

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

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

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

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

## 6. 評価要請の経緯

### (1) 酢酸カルシウム

我が国では、添加物「酢酸カルシウム」は未指定である。

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

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

### (2) 酸化カルシウム

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

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

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

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

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

## 7. 添加物指定の概要

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

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態

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

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

#### (1) 酢酸カルシウム

Caiら(2004)の報告によれば、SDラット(各群10匹)に $[^{45}\text{Ca}]$ 酢酸カルシウム(カルシウムとして3.6、25mg)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、3.6mg投与群で $60\pm 6\%$ 、25mg投与群で $45\pm 5\%$ であったとされている。また、同報告によれば、SDラット(各群10匹)に $[^{45}\text{Ca}]$ 酢酸カルシウム(カルシウムとして25mg)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15)

JECFA (1974) の報告によれば、酢酸カルシウム由来の酢酸は、体内の生理的な代謝経路に入ることとを考慮すると、毒性を無視することができると思われる。(参照16)

## (2) その他のカルシウム塩

### ① 吸収

JECFA (1974) の報告によれば、カルシウムは必須栄養素であり、体内に多く存在するとされている。日常のカルシウム摂取に比較的少量が追加されたとしても、人体に影響が起これることは考えられず、比較的大量の投与があったとしても、ビタミンDの摂取が併せて増加したときのみ、影響が考えられるとされている。(参照16)

Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、カルシウムの腸からの吸収には能動輸送と受動拡散の二つの経路があるとされている。能動輸送は、食事からの摂取量と生体の要求量によって調節されており、主に十二指腸及び上部空腸において行われるもので、食事性カルシウムの摂取量と負の相関があり、PTH-カルシトリオール (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: 活性型ビタミンD) 系によって制御されているとされている。一方、受動拡散は電気化学的勾配に従って生じ、主に回腸において認められ、腸管内に溶解しているカルシウムの濃度に強く依存し、ビタミンDや年齢による影響を受けないとされている。(参照17)

欧州食品科学委員会 (SCF) (2003) の報告でも引用されている McCormick (2002) の報告によれば、未熟な幼児を除くヒトにおいて、全カルシウム吸収量の最大 8~23%が受動拡散により吸収されるとされている。(参照18、19)

SCF (2003) の報告でも引用されている Heaney (2002) の報告によれば、食事から摂取されたカルシウムの吸収率は、溶解性、化学形態、食品中のその他の因子の影響を受けて摂取量の 10~40%の範囲で変化するとされている。吸収されなかったカルシウムは腸管内で胆汁や食品由来の脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成して糞中に排泄されるとされている。(参照18、20)

欧州食品安全機関 (EFSA) (2011) の報告における引用によれば、Heaney ら (1999) は、健康な成人男女 37 例に、[<sup>45</sup>Ca]炭酸カルシウム又は[<sup>45</sup>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）（炭酸カルシウムの形態不明）を単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、カルシウムの吸収率について、300 mg 投与群で 36.0%、1,000 mg 投与群で 28.4%であったとされている。（参照 2 1）

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

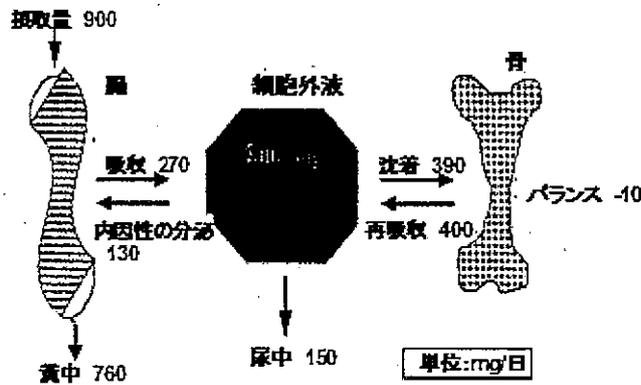
日本人の食事摂取基準（2010 年版）によれば、カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例するが、海外の研究における摂取量は、日本人の平均より高いことが多いため、報告された見かけの吸収率をそのまま日本人に用いると過小に評価してしまう可能性があるとされている。（参照 2 3）

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

---

<sup>2</sup> 見かけの吸収率 = ((摂取量 - 排泄量) / 摂取量) × 100

図 成人におけるカルシウム出納 (参照 17)



SCF (2003) の報告でも引用されている Ames ら (1999) らの報告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる小児 72 例 (7~12 歳、そのうち FF 遺伝型<sup>3)</sup>30 例 (平均 9.3 歳)、Ff 遺伝型 32 例 (平均 9.1 歳)、ff 遺伝型 10 例 (平均 8.6 歳)) に  $^{46}\text{Ca}$  ( $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) を含む牛乳 (6 オンス以下: カルシウムとして 200 mg 以下) を経口摂取させ、ビタミン D 受容体の遺伝子多型がカルシウムの吸収に影響する可能性について、DEX 法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収測定法) による調査が実施されている。その結果、 $^{46}\text{Ca}$  の吸収について、FF 型は ff 型より 41.5%、Ff 型より 17% 多く、骨密度 (BMD) について、FF 型は ff 型より 8.2%、Ff 型より 4.8% 高かったとされている。Ames らは、成長期の小児において、ビタミン D 受容体の遺伝子型と食事性カルシウムの吸収との間に関連性が認められたとしている。(参照 18、24)

SCF (2003) の報告でも引用されている Lorentzon ら (2001) の報告によれば、ビタミン D 受容体の遺伝子多型によるカルシウム吸収率について、健康な若年女性 99 例 (平均 16.9 歳) においては差が確認されなかったとしている。(参照 18、25)

## ② 分布

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

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

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

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

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

日本人の食事摂取基準（2010 年版）でも引用されている上西ら（2003）の報告によれば、健康な日本人女性 20 例（22～43 歳、そのうち 10 例が妊婦・授乳婦）について、妊娠約 28～36 週、出産後約 4～12 週に 7 日間の出納試験<sup>4</sup>が実施されている。その結果、成人女性（非妊婦）の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/人/日であり、糞中に 530 mg/人/日、尿中に 105 mg/人/日のカルシウムを排泄し、見かけの吸収率は 23%であったとされている。妊婦では、一日平均 763 mg/人/日が摂取され、糞中に 463 mg/人/日、尿中に 182 mg/人/日のカルシウムが排泄、見かけの吸収率は 42%であったとされている。上西らは、妊娠期にはカルシウム需要に合わせて吸収率が高まるとしている。（参照 2 3、2 7）

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

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

試験開始時及び1～5年後のある3日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、DEX法により全身の骨塩量を測定する試験が実施されている。その結果、カルシウムの摂取量は444.1 mg/人/日、蓄積量<sup>5)</sup>は162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積率は40.9%であったとされている<sup>6)</sup>。(参照23、28)

### ③ 排泄

FAO/WHO (2004) の報告でも引用されている Charles ら (1983) の報告によれば、カルシウム出納試験と <sup>47</sup>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、皮膚からの推定排泄量は 60 mg/人/日 (1.50 mmol/人/日) であったとされている。(参照22、29)

SCF (2003) の報告でも引用されている Charles ら (1991) の報告によれば、健康な日本人17例によるカルシウム出納試験と <sup>47</sup>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、カルシウムの皮膚からの推定排泄量は 36～96 mg/人/日であったとされている。カルシウムの皮膚からの最小不可避排泄量は 32～40 mg/人/日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増えるとされている。(参照18、30)

Itoh ら (1998) の報告によれば、健康な日本人男性 349 例と日本人女性 406 例 (20～79 歳) について、たん白質摂取量とカルシウム尿中排泄量に関する横断的研究が実施されている。その結果、性別、体重、尿中ナトリウム排泄量、カルシウム摂取量の交絡因子に関わらず、1 g の動物性たん白質がエネルギーに代謝されるのに伴い、1～2 mg のカルシウム尿中排泄量の増加が認められ、100 mg のナトリウム摂取量の増加に伴い、0.5～1 mg のカルシウム尿中排泄量の増加が認められたとされている。(参照31)

上述の Guéguen & Pointillart (2000) の報告によれば、ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しないとされている。(参照17)

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

<sup>5</sup> 蓄積量=摂取カルシウム量-(糞便中排泄量+尿中排泄量)

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

れるが、その内訳は、遠位尿細管における能動輸送によるものが 20%で、残りは主として近位尿細管における受動拡散によるものとされている。また、カルシウムの尿中排泄量は、幼児で 40 mg/人/日、思春期前の小児で 80 mg/人/日、成人で 150~200 mg/人/日とされている。また、カルシウムは腸管内にも分泌され、その 85%が食事性カルシウムと同じ吸収効率で再吸収されるとされている。健常人では 80~224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄されるとされている。(参照 18)

### (3) 酢酸

食品添加物公定書解説書(2007、第 8 版)及び米国生物実験科学連合(FASEB)(1977)の報告によれば、酢酸は消化管及び肺から速やかに吸収され、吸収された酢酸は活性化酵素により CoA と結合してアセチル CoA となり、オキザロ酢酸と反応してクエン酸となり、クエン酸回路に入り、組織中で CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O に代謝されるとされている。(参照 32、33)

## 2. 毒性

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

### (1) 遺伝毒性

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

#### ① 酸化カルシウム

##### a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

###### (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

Litton Bionetics (1975) の報告によれば、酸化カルシウムについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験(プレート法: 0.00125% (w/v)、懸濁法: 0.000625、0.00125% (w/v)) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 34)

##### b. その他の試験

###### (a) 酵母を用いる体細胞組換え試験

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

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

## ② 塩化カルシウム、水酸化カルシウム

### a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

#### (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

(塩化カルシウム)

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

(水酸化カルシウム)

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

### b. 染色体異常を指標とする試験

#### (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

(塩化カルシウム)

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

(水酸化カルシウム)

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

### ③ 酢酸

#### a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

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

#### b. 染色体異常を指標とする試験

##### (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

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

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

### ④ 遺伝毒性のまとめ

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

### (2) 急性毒性

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

表 1 急性毒性に関する試験成績概要 (カルシウム塩)

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

### (3) 反復投与毒性

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

#### ① カルシウム塩

##### a. ラットを用いた塩化カルシウム 1 年間反復投与毒性試験

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

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

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

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

**b. イヌを用いたグルコン酸カルシウム 2 週間反復投与毒性試験**

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

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

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

<sup>8</sup>  $C_{12}H_{22}CaO_{14}$ : 分子量 430.37 (一水和物) として計算

表2. Hallら(1991)の試験における群設定

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

d. ラットを用いた炭酸カルシウム 31 週間反復投与毒性試験

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

e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験

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

カルシウムと亜鉛の濃度、精巢の鉄含有量並びに腎臓のカルシウム及びマグネシウム含有量の変化が認められたとされている（参照50）。本委員会としては、2.5%カルシウム投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験のNOAELを本試験の最高用量である2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

**f. ラットを用いた炭酸カルシウム14日間反復投与毒性試験**

EFSA (2011) の報告における引用によれば、Puerro Vicente ら (1993) は、SD ラット (各群雄 10 匹) に炭酸カルシウム (4、8% : カルシウムとして約 5,000、10,000 mg/kg 体重/日) を 14 日間投与する試験が実施されている。その結果、摂餌量について、全投与群で減少が認められ、体重について、全投与群で増加抑制が認められたとされている。また、全投与群で投与 2 日後に血中カルシウムの増加が認められたが、投与 14 日後にはわずかな減少が認められたとされている。Puerro Vicente らは、全投与群で認められた体重増加抑制について、摂餌量の低下によるものとしている。また、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかったとされている（参照21）。本委員会としては、本試験の投与期間が短いことからNOAELを得ることはできないと判断した。

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

EFSA (2011) の報告でも引用されている Takasugi ら (2005) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 5 匹) に、炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム (0.5 (対照群)、2.5% : カルシウムとして 250、1,250 mg/kg 体重/日) を 4 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、摂餌効率について、投与群で減少が認められ、体重について、投与群で増加抑制が認められたとされている。また、2.5%クエン酸カルシウム投与群及び2.5%炭酸カルシウム投与群で、血漿中のリン含有量の減少、精巢の鉄含有量の減少、肝臓の鉄含有量の減少及び銅含有量の増加、大腿骨中の鉄含有量の減少並びに腎臓での銅含有量の減少が認められたとされている。2.5%炭酸カルシウム投与群で、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネシウムの低下が認められたとされている（参照21、51）。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

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

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

表 3 クエン酸リンゴ酸カルシウム投与試験に関する群設定

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

i. イヌを用いたクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験

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

**j. マウスを用いた炭酸カルシウム 12 週間反復投与毒性試験**

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

**② 酢酸及び酢酸塩**

**a. ラットを用いた酢酸 4 か月飲水投与毒性試験**

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

**b. ラットを用いた酢酸塩投与毒性試験**

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

**c. ラットを用いた酢酸 30 日間投与毒性試験**

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

**③ 反復投与毒性のまとめ**

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

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

#### （4）発がん性

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

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

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

表4 Dunhamら(1966)の試験における群設定

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

## (5) 生殖発生毒性

### ① 酸化カルシウム

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

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

### ② その他のカルシウム塩

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

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

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

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

れなかったとしている。(参照58)

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

ットの 625 mg/kg 体重/日投与群でカルシウムの増加が用量依存的に認められたとされている。妊娠ラットの 375 mg/kg 体重/日投与群でマグネシウムの増加が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。妊娠及び非妊娠ラットともにリンの含有量に被験物質投与による影響は認められなかったとしている。胎児のミネラル含有量については、375 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で鉄、625 mg/kg 体重/日投与群でリン及びマグネシウムの低下が認められたとされている。500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で銅の用量依存的な減少が認められたとされている。カルシウム、亜鉛、マンガン含有量に被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。Shackelford らは、カルシウムの増加により、鉄、マグネシウム、リン、銅の生体利用効率が低下し、生体内のミネラル含量が変化するとしている（参照 59）。本委員会としては、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を最高用量である 1.25%（625 mg/kg 体重/日）と判断した。

Bogden ら（1995）の報告によれば、12 週齢の SD ラットに炭酸カルシウムを含む低カルシウム食（0.1%：カルシウムとして 0.096 g/100 g 餌：96 mg/kg 体重/日<sup>(7)</sup>）、中カルシウム食（0.5%：カルシウムとして 0.49 g/100 g 餌：490 mg/kg 体重/日<sup>(7)</sup>）、高カルシウム食（2.5%：カルシウムとして 2.34 g/100 g 餌：2,340 mg/kg 体重/日<sup>(7)</sup>）を与え、それぞれの濃度のカルシウム投与群の半数のラットには鉛（250 mg/L）を飲水投与し（7～8 匹/群）、一週間投与したのち交配させ、妊娠期間中及び授乳一週間まで混餌投与を継続する試験が実施されている。その結果、体重、飲水量、胎児の体長や性比に被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。剖検において、低カルシウム食投与群の親動物で大腿骨のカルシウム量の低下が認められたが、一日齢や一週齢の児動物では認められなかったとされている。高カルシウム食投与群の親動物と児動物で肝臓、腎臓及び大腿骨の鉄の含有量の低下、胎児脳鉄の含有量低下が認められたとされている。血液生化学的検査において、高カルシウム食投与群の親動物と児動物でヘマトクリットとヘモグロビン値の低下が認められたとされている。また、一日齢及び一週齢の児動物では体重や体長の低値が認められたとされている（参照 60）。本委員会としては、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されておらず、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ③ 生殖発生毒性のまとめ

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

## (6) ヒトにおける知見

### ① ミルクアルカリ症候群<sup>(11)</sup>

#### a. 症例報告

SCF (2003) の報告によれば、炭酸カルシウムをサプリメントとして摂取し、食事由来のカルシウムを含めた総カルシウム摂取量が 1.0~23 g/人/日 (カルシウムとして) でミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されている。(参照 1 8)

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

<sup>11</sup> ミルクアルカリ症候群は、「南山堂 医学大辞典」によれば、「大量の牛乳と炭酸カルシウムを含む制酸薬を主として消化性潰瘍の治療の目的で投与した症例に発症する。高カルシウム血症、高リン血症、アルカローシス、異所性石灰化及び腎不全などを主徴とした病態」とされている。

表5. ミルクアルカリ症候群の症例報告 (単回投与量/日)<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> 腎疾患を有する症例は含まれていない。

<sup>b</sup> Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

<sup>c</sup> サプリメントのみからのカルシウム摂取量

<sup>d</sup> サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

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

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

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

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

## ② 腎結石

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

### a. 介入研究

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

(カルシウムとして1,000 mg/日)を7~10日間経口摂取させる介入研究が実施されている。FNBは、本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で1,685 mg/日、女性で866 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症<sup>(12)</sup>のNOAELとなると推定している。これらは腎結石患者における値であり、保守的な見積もりであるとしている。SCFは、同じく本試験の結果に基づき、カルシウムを男性で2,243 mg/日、女性で1,422 mg/日摂取した場合がカルシウム尿症<sup>(13)</sup>発生のNOAELとなると推定している。(参照18、67、80)

FNB (1997) 及び NIH (2011) の報告でも引用されている Jackson ら (2006) の報告によれば、閉経後女性 36,282 例 (50~79 歳) に大腿骨頸部及びその他の部位の骨折予防のために炭酸カルシウム (カルシウムとして1,000 mg/日) 及びビタミン D<sub>3</sub> (400 IU) 又はプラセボを7年間摂取させる介入研究が実施されている。その結果、カルシウム+ビタミン D 摂取群のうち 449 例、プラセボ投与群のうち 381 例が腎結石に罹患したとされている。腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム+ビタミン D 投与群で 1.17 (95%信頼区間 (CI) =1.02~1.34) と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかったとされている。Jackson らは、閉経後女性へのカルシウムとビタミン D の摂取により、腎結石リスクの増加が認められるとしている。なお、NIH の報告書 (2011) は、本知見を 50 歳以上の成人の NOAEL の根拠としている。(参照 67、81、82)

#### b. コホート研究

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

<sup>12</sup> 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。

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

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

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

### c. 症例対照研究

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

## ③ 前立腺癌

#### a. コホート研究

世界がん研究基金、米国がん研究協会 (WCRF/AICR) (2007) の報告によれば、欧米におけるコホート研究の結果に基づくメタアナリシスが実施されている。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを促進させる可能性があることが指摘されている。WCRF と AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。(参照 87)

NIH (2011) の報告でも引用されている Giovannucci ら (1998) の報告によれば、癌の既往歴のない男性 47,781 例 (40~75 歳) についてコホート研究が実施されている。その結果、1986~1994 年の間に、1,369 例の前立腺癌 (stage A1 を除く) の発生があり、423 例が進行性前立腺癌に罹患したとされている。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量 (食事とサプリメント) 500 mg/日未満の群と比較した場合、2,000 mg/日以上群の進行性前立腺癌で 2.97 (95%CI=1.61~5.50)、転移性前立腺癌では 4.57 (95%CI=1.88~11.1) であったとされている。なお、食事性カルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連を示したとされている。(参照 81、88)

NIH (2011) の報告でも引用されている Schuurman ら (1999) の報告によれば、オランダの男性 58,279 例 (55~69 歳) について 6.3 年間のコホート研究が実施されている。その結果、642 例が前立腺癌に罹患したとされている。年齢、前立腺癌の家族歴及び社会的階級について調整を行ったところ、前立腺癌のリスクについて、新鮮な肉、魚、チーズ及び卵の摂取量との関連は認められなかったが、塩漬け肉及び乳製品の摂取量とは正の相関が認められたとされている。カルシウム又はたん白質の摂取量と前立腺癌のリスクとは相関は認められなかったとされている。Schuurman らは、食事と進行性前立腺癌のリスクの上昇に強い関連は認められなかったとしている。(参照 81、89)

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

されている。(参照 8 1)

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

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

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

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

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

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

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

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Giovannucci ら (2006) の報告によれば、健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例 (40~75 歳) について 16 年間のコホート研究が実施されている。その結果、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性癌、312 例が致死性癌であったとされている。致死性前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500~749 mg/日 (サプリメントの使用期間が 5 年未満を除く) の群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~3.01)、2,000 mg/日以上で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であったとされている。Giovannucci らは、カルシウムの摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性癌のリスクとの相関は認められないが、進行性又は致死性癌のものと相関は認められるとしている。前立腺癌のグレードごとの相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500 mg/日以下の群と比較した場合、2,000 mg/日以上で悪性度の高い前立腺癌 (グリーンソン分類 7 以上) で 1.89 (95%CI=1.32~2.71)、限局型で悪性度の低い (グリーンソン分類 7 未満) 前立腺癌で 0.79 (95%CI=0.50~1.25) であったとされている。Giovannucci らは、1,500 mg/日を超えるカルシウムの摂取は、進行性や致死性の癌のリスクと相関があるとされている。(参照 9 1、9 6)

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

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

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

#### b. 症例対照研究

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

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

NIH (2011) の報告でも引用されている Kristal ら (1999) の報告によれば、前立腺癌に罹患した 697 例 (40~64 歳) 及び対照群 666 例を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、人種、教育、前立腺癌の家族歴、BMI、過去 5 年間の抗前立腺癌抗体の検査及び食事性脂肪の摂取について調整を行った上でロジスティック回帰解析を行ったオッズ比は、カルシウムサプリメントを摂取していない群と比較した場合、1 週間につき 7 回以上カルシウムサプリメントを摂取する群で 1.04 (95%CI=0.61~1.78) であり、カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種以上使用している者に限って検討すると、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、カルシウムサプリメント摂取群で 1.25 (95%CI=0.73~2.17) であったとされている。(参照 81、99)

#### ④ 循環器疾患

##### a. 介入研究

AHRQ (2010) の報告及び NIH (2011) の報告でも引用されている Hsia ら (2007) の報告によれば、無作為抽出された閉経後の女性 36,282 例 (50~79 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究が実施されている。その結果、プラセボ投与群のうち 475 例、カルシウム及びビタミン D 投与群のうち 499 例が心筋梗塞と冠状動脈性心臓病によって死亡したとされている。心筋梗塞と冠状動脈性心臓病による死亡のハザード比は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウム及びビタミン D 投与群で 1.04 (95%CI=0.92~1.18) であったとされている。また、プラセボ投与群で 377 例、カルシウム及びビタミン D 投与群の女性で 362 例が脳卒中で死亡したとされている。脳卒中による死亡の相対危険度は同様の群間比較で 0.95 (95%CI=0.82~1.10) であったとされている。サブグループ解析を行ったところ、平常時に 1,200 mg/日以上を食事とサプリメントから摂取する女性の群で、冠状動脈疾患 (P=0.91 for interaction) や脳卒中 (P=0.14 for interaction) のリスク増加は認められなかったとされている。Hsia らは、カルシウム及びビタミン D の摂取量と、健康な閉経後女性における冠状動脈又は脳血管のリスクとの関連は認められないとしている。(参照 81、91、100)

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

ウム投与群 31 例で 45 回、対照群 14 例で 19 回 (相対危険度 2.24 (95%CI=1.20~4.17)) であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 69 例で 101 回、対照群 42 例で 54 回 (相対危険度 1.66 (95%CI=1.15~2.40)) であったとされている。心筋梗塞の再発数は、カルシウム投与群 21 例で 24 回、対照群 10 例で 10 回 (相対危険度 2.12 (95%CI=1.01~4.47)) であり、複合型 (心筋梗塞、脳卒中、突然死をエンドポイントとしたもの) の発生数はカルシウム投与群 51 例で 61 回、対照群 35 例で 36 回 (相対危険度 1.47 (95%CI=0.97~2.23)) であったとされている。また、ニュージーランドの入院登録データベースに未登録の分も追加すると、各疾患の相対危険度は、心筋梗塞で 1.49 (95%CI=0.86~2.57)、脳卒中で 1.37 (95%CI=0.83~2.28)、複合型で 1.21 (95%CI=0.84~1.74) であったとされている。また、それぞれの疾患のリスク比は 1.67 (95%CI=0.98~2.87)、1.45 (95%CI=0.88~2.49)、1.43 (95%CI=1.01~2.04) であったとされている。Bolland らは、健康な閉経後女性において、カルシウムサプリメントの摂取により、心筋梗塞又は循環器疾患の発症率が上昇する事が示唆されるとしている。ただし、日本人の食事摂取基準 (2010 年度版) では、研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされている。(参照 23、101)

AHRQ (2010) の報告でも引用されている LaCroix ら (2009) の報告によれば、米国の閉経後女性 36,282 例 (51~82 歳) にプラセボ又は炭酸カルシウム (1,000 mg/日) 及びビタミン D (400 IU/日) を 7 年間投与する介入研究 (二重盲検、無作為割付比較試験) が実施されている。その結果、総死亡数はプラセボ投与群で 807 例、カルシウム+ビタミン D 投与群では 744 例 (ハザード比 0.91 (95%CI=0.83~1.01)) であったとされている。死亡の危険度について、疾患毎に分類すると、脳卒中やがんによる死亡は低下傾向が認められ、冠状動脈心疾患や他の疾患では影響は認められなかったとされている。ハザード比を年齢別に分類すると、70 歳以下の 29,942 例で 0.89 (95%CI=0.79~1.01) であり、70 歳以上の高齢者 6,340 例では 0.95 (95%CI=0.80~1.12) であったとされている。LaCroix らは、カルシウム及びビタミン D サプリメントの摂取量と心血管疾患、冠状動脈疾患、脳血管疾患、がんその他の原因による死亡率について、いずれも関連は認められなかったとしている。(参照 91、102)

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

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

NIH（2011）の報告及び EFSA（2011）の報告でも引用されている Bolland ら（2011）の報告によれば、上述の Bolland ら（2010）の報告に、さらに新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム、ビタミン D の併用と心血管疾患リスクの関係の調査が実施されている。その結果、再分析の対象となった試験の一つであるカルシウム（1g/日）とビタミン D（400 IU/日）を摂取した閉経後の女性（36,282 例）を基にした 7 年間の大規模無作為割付比較試験において、各疾患のハザード比は、対照群と比較した場合、カルシウムとビタミン D の摂取群の心血管疾患全体で 1.13～1.22 の範囲であり、心筋梗塞で 1.22（95%CI=1.00～1.50）、脳卒中で 1.17（95%CI=0.95～1.44）、心筋梗塞又は冠状動脈再かん流で 1.16（95%CI=1.01～1.34）、心筋梗塞又は脳卒中で 1.16（95%CI=1.00～1.35）であり、試験開始前よりカルシウム摂取していた群（背景データ）で心血管疾患全体で 0.83～1.08 の範囲であったとされている。また、複数の試験結果 20,090 人のメタアナリシスにおいて、各疾患の相対危険度は、プラセボ投与群と比較した場合、カルシウムとビタミン D を併用した群の心筋梗塞で 1.21（95%CI=1.01～1.44）、脳卒中で 1.20、（95%CI=1.00～1.43）、心筋梗塞と脳卒中で 1.16（95%CI=1.02～1.32）であったとされている。24,869 例の女性について約 5.9 年間実施された患者レベル研究においては、カルシウム摂取に係る各疾患のハザード比は、心筋梗塞で 1.26（95%CI=1.07～1.47）、

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

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

#### b. コホート研究

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

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

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

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

た、総脳卒中と脳梗塞の多変量解析によるハザード比は、食事性カルシウムの摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群でそれぞれ 0.69 (95%CI=0.56~0.85)、0.69 (95%CI=0.52~0.93) であり、乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中及び脳梗塞のリスクに負の相関が認められる一方、食事性のカルシウムの摂取量は、冠状動脈性心疾患のリスクに相関は認められなかったとされている。なお、この試験においては、調査対象へのアンケート項目にサプリメントカルシウムの使用量が含まれていなかったため、その影響を評価することができなかったとされている。Umesawa らは、食事性カルシウム（特に乳製品（牛乳とヨーグルト）由来のカルシウム）の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている。（参照 91、108）

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Larsson ら (2008) の報告によれば、脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性 26,556 例 (50~69 歳) について 13.6 年間のコホート研究が実施されている。その結果、2,702 例が脳梗塞、383 例が脳内出血、196 例がくも膜下出血に罹患したとされている。年齢、サプリメント群、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質 (HDL) コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98~1.26)、脳内出血で 1.20 (95%CI=0.87~1.64)、くも膜下出血で 1.56 (95%CI=0.98~2.47) であったとされている。Larsson らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。（参照 91、109）

AHRQ (2010) の報告でも引用されている Weng ら (2008) の報告によれば、脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 例 (40 歳以上) について 10.6 年以上の追跡研究が実施されている。その結果、132 例が脳梗塞に罹患したとされている。年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノーゲン、アポリポたん白質 B 及びプラスミノーゲンによる調整を行った脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が 592 mg/日以上以上の群と比較した場合、451~592 mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99~2.24)、451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98~2.35) であったとされている。Weng らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクには負の相関が認められるとしている。（参照

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

#### ⑤ ヒトにおける知見のまとめ

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

#### (7) 他のミネラルとの相互作用

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

#### ① 鉄との相互作用

Sokoll & Dawson-Hughes (1992) の報告によれば、閉経後女性 75 例に、食事性カルシウム (600 mg/日) に加え、炭酸カルシウム (カルシウムとして 500 mg×2 回/日) を 12 週間にわたり摂取させる試験が実施されており、その結果、血漿フェリチン、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度並びにヘモグロビン及びヘマトクリット値に違いはなく、また、鉄のバイオアベイラビリティに負の影響は認められなかったとされている。(参照 112)

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

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

SCF (2003) の報告における引用によれば、Ames ら (1999) は、3~5 歳の幼児 11 例に、低カルシウム食 (カルシウム 502 mg/日、鉄 9 mg/日含有) 又は高カルシウム食 (カルシウム 1,180 mg/日、鉄 9.7 mg/日含有) を 5 週間摂取させ、赤血球における鉄の取り込みや、食事と共に  $^{44}\text{Ca}$  や  $^{58}\text{Fe}$  を経口摂取した場合又は  $^{46}\text{Ca}$  を静脈内投与した場合のカルシウムの吸収と蓄積量について調べる試験を実施している。その結果、投与 14 日後の赤血球における鉄の取り込みについて、高カルシウム食摂取群と低カルシウム食摂取群間に違いは認められなかったとされている。(参照 18)

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

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

又はプラセボを分娩後 6～12 か月の間摂取させる試験を実施しており、その結果、血漿フェリチンレベルに変化は認められなかったとしている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Ilich-Ernst ら (1998) は、8～13 歳の女性 354 例にカルシウムサプリメント (カルシウムとして 500 mg×2 回/日) を 4 年間にわたり摂取させる試験を実施しており、血漿フェリチンレベル、ヘモグロビン濃度又は赤血球数に変化は認められなかったとしている。(参照 18)

SCF の意見書(2003)でも引用されている Minihane & Fairweather-Tait (1998) の報告によれば、18～69 歳の貧血でない成人 (対照群 13 例、カルシウム投与群 11 例に、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,200 mg/日) を 6 か月間にわたり摂取させる試験を実施している。その結果、ヘモグロビン、ヘマトクリット、亜鉛プロトポルフィリン、血漿フェリチンに変化は認められなかったとしている。また、同報告において、健康な成人 (14 例) にカルシウムサプリメント (カルシウムとして 1,200 mg/日) を摂取させる試験が実施されている。その結果、低用量のカルシウム摂取群と比較して、高用量のカルシウム摂取群で非ヘム鉄の吸収について低下が認められたとされている。(参照 18、114)

Van de Vijver ら (1999) の報告によれば、欧州 6 か国の少女 1,080 例 (平均 13.5 歳) 及び若い女性 524 例 (平均 22.0 歳) における乳製品の摂取と鉄の状態についての断面研究が実施されている。その結果、鉄の状態、年齢、初経、たん白質、茶、ビタミン C の摂取及び出身国について調整を行ったところ、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に負の相関が認められ、血漿フェリチン濃度についてカルシウムの摂取量が 100 mg/日増加するごとに、少女の場合で 1.6%の減少 (直線回帰係数-0.57)、若い女性の場合で 3.3%の減少 (直線回帰係数-1.36) が認められたとされている。Van de Vijver らは、食事性のカルシウムの摂取量は、カルシウムと鉄を同時に摂取するかどうかにかかわらず、弱いながら鉄の状態と負の相関が認められるとしている。(参照 115)

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

る影響が認められなかったとされている。(参照 116)

## ② 亜鉛との相互作用

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

- ・ Forbes (1960) の報告によれば、動物実験においてカルシウムの投与により亜鉛の吸収低下が認められるとされている。
- ・ Spencer ら (1965) 及び Wood & Zheng (1990) の報告によれば、ヒトに  $^{65}\text{Zn}$  を摂取させる試験において、カルシウム又はミルクの投与による亜鉛の吸収や体内蓄積量に変化は認められなかったとされている。(参照 70、117、118、119)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Spencer ら (1984) は、高齢男性にカルシウムを段階的に増加 (230~2,000 mg) して摂取させる試験を実施しており、その結果、亜鉛の摂取が 14 mg/日の場合、亜鉛の正味の分画吸収率が 24%から 3%まで減少したとされている。しかしながら、亜鉛の排泄やバランスには影響しなかったとされている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Yan ら (1996) の報告によれば、16~41 歳の授乳中の女性 30 例に炭酸カルシウムサプリメント (1,000 mg/日) を一年間摂取させる試験を実施している。その結果、プラセボ投与群と比較して亜鉛の状態に変化は認められなかったとされている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Wood & Zheng (1997) は、閉経後女性に食事と共にカルシウム (約 1,500 mg/日×12 日間) を 2 期間摂取させる試験を実施している。その結果、亜鉛を 17 mg/日摂取しているにも関わらず、被験者の半数について、負の亜鉛バランスが認められたとされている。Wood & Zheng は、カルシウムサプリメント (600 mg) による亜鉛吸収の直接的な抑制効果は、さらに亜鉛を加えることで補正されうるとしている。(参照 18)

SCF (2003) の報告における引用によれば、Raschke & Jahreis (2002) は、健康な男性 10 例に食事性カルシウム (1,800 mg/日) 及びリン酸カルシウム (600~1,200 mg/日) を 2 週間摂取させる試験を実施している。その結果、尿中や糞中の亜鉛の排泄に被験物質投与に関連する変化は認められず、血清亜鉛濃度について低下が認められたとしている。(参照 18)

### ③ マグネシウムとの相互作用

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

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

SCF (2003) の報告における引用によれば、Abrams ら (1997) は、9～14 歳の子供 25 例について、食事性カルシウムの摂取 (平均摂取量 1,310 mg/日) とマグネシウムバランス (平均摂取量 6.4 mg/kg 体重/日又は 194～321 mg/日) の関連を調査しており、影響は認められなかったとされている。(参照 18)

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

### ④ リンとの相互作用

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

FNB (1997) の報告によれば、成人における研究の結果、リン:カルシウム=0.08:1～2.40:1 (30 倍の幅) ではカルシウムのバランスや吸収に影響は認められず、ヒトの生活の中で、互いの二つの栄養素に関連があるとする証拠はほとんど認められないとしている。(参照 67)

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 1. 米国における摂取量

##### (1) 酢酸カルシウム

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

##### (2) 酸化カルシウム

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

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

##### (3) カルシウム塩

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

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

## 2. 我が国における摂取量

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

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、加工食品からのカルシウムの推定一日摂取量<sup>(14)</sup>は、1995年度で383.9 mg/人/日、1998年で400 mg/人/日、2005年度で316.9 mg/人/日と報告されている（参照123）。また、生鮮食品からのカルシウム一日摂取量は、1998～1999年度で290 mg/人/日と報告されている（参照124）。以上より、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーより推定されるカルシウムの摂取量は1998年で690 mg/人/日と推定される。

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

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

### (1) 栄養強化剤として

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## (2) 製造用剤として

製造用剤としての用途があるカルシウム塩の添加物について、指定添加物

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

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

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

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

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

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

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

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

表 9. 焼成カルシウム類の主成分と日本国内出荷量 (単位: t)

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

#### IV. 国際機関等における評価

##### 1. JECFA における評価

###### (1) 酢酸カルシウム

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

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

###### (2) 酸化カルシウム

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

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

1985年の第29回会合において、JECFAは、1965年に行ったカルシウム塩のADIを「not limited」とする評価の妥当性を再確認して「not specified」とし、カルシウムを食品加工に使用する際には、食事由来のものを含めた全カルシウム摂取量との割合及びリン酸の摂取量とカルシウムの摂取量を栄養学的に適切な比率に保つべきとしている。(参照136)

## 2. 米国における評価

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

## 3. 欧州における評価

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

## 4. 耐容上限摂取量(UL)等について

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

表10 各評価機関におけるカルシウムのUL等

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

### (1) 厚生労働省における評価

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

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

## （2）IOM/FNB における評価

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

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

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

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

## （4）SCF における評価

2003 年、SCF は、カルシウム摂取によるとされている有害事象の症例報告等を検討し、2,500 mg/人/日の摂取において摂取による有害事象が認められていないことから、NOAEL を 2,500 mg/人/日と評価し、不確実係数を 1.0 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。（参照 1 8）

2012 年、EFSA は、2003 年に SCF が設定した UL の再評価を行い、UL を変更する必要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 1 4 0）

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

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

5. 食品安全委員会における新開発食品の評価 (参考)

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

IV. 食品健康影響評価

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

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

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

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

以上のことから、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」のADIを特定する必要はないと評価した。

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

<別紙1：略称>

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

〈別紙2：各種毒性試験成績〉

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535、 TA1537、 TA1538	-	<i>in vitro</i>	-	酸化カルシウム	(プレート法) 0.00125% (w/v) (懸濁法) 0.000625% 0.00125% (w/v)	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Litton Bionetics (1976) 参照 3 4
遺伝毒性	体細胞組替え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae D4</i>	-	<i>in vitro</i>	-	酸化カルシウム	0.0375、 0.075% (w/v)	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Litton Bionetics (1976) 参照 3 4
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	-	<i>in vitro</i>	-	塩化カルシウム	最高用量 5.0 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1980, 1984, 1991) 参照 3 5、3 6、3 7
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、 TA100、 TA102	-	<i>in vitro</i>	-	水酸化カルシウム	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1985, 1991) 参照 3 7、3 8
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/U	代謝活性化系非存在下の 24 時間及び 48 時間の連続処理	<i>in vitro</i>	-	塩化カルシウム	最高用量 4.0 mg/mL	最高濃度で発陽性であったが、その他の濃度では陰性であったとされている。	石館ら (1980, 1984) 及び祖父尾ら (1998) 参照 3 5、3 6、3 9
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/U	-	<i>in vitro</i>	-	水酸化カルシウム	最高用量 0.25 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	祖父尾ら (1998) 参照 3 9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、 TA100、 TA1535	-	<i>in vitro</i>	-	酢酸	(プレインキュベーション法) 最高用量 1 mg/plate	陰性であったとされている。	JECFA (1998) における引用 (Zeigerら (1992)) 参照 4 0

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/1U		<i>in vitro</i>		酢酸	最高用量 14 mM	陰性であったとされている。	JECFA (1998) における引用 (Moritaら (1990)) 参照 4 0
遺伝毒性	染色体異常試験	成人リンパ球細胞		<i>in vitro</i>		酢酸	最高用量 10 mM	陽性であったとされている。	JECFA (1998) における引用 (Sipiら (1992)) 参照 4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口		酢酸カルシウム	不明	LD <sub>50</sub> =4,280 mg/kg 体重	Smythら (1969) 参照 4 1
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口		酢酸	不明	LD <sub>50</sub> =3,530 mg/kg 体重	FASEB (1977)、JECFA (1998) における引用 (Smythら (1951)) 参照 3 3、4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口		酢酸	不明	LD <sub>50</sub> =3,310 mg/kg 体重	FASEB (1977)、JECFA (1998) における引用 (Woodardら (1941)) 参照 3 3、4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口		酢酸	不明	LD <sub>50</sub> =4,960 mg/kg 体重	FASEB (1977)、JECFA (1998) における引用 (Woodardら (1941)) 参照 3 3、4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雄)	単回	経口		生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD <sub>50</sub> =5,000 mg/kg 体重 (カルシウムとして 3,566 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雄)	単回	経口		生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD <sub>50</sub> =5,916 mg/kg 体重 (カルシウムとして 4,220 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	マウス (雄)	単回	経口		生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD <sub>50</sub> =4,226 mg/kg 体重 (カルシウムとして 3,014 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	マウス (雄)	単回	経口		生石灰 (酸化カルシウム)	不明	LD <sub>50</sub> =4,052 mg/kg 体重 (カルシウムとして 2,890 mg/kg 体重)	川原 (1992) 参照 4 2
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口		水酸化カルシウム	不明	LD <sub>50</sub> =7,340 mg/kg 体重 (カルシウムとして 3,962 mg/kg 体重)	FASEB (1976) における引用 (Smythら (1969)) 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット (雄)	単回	経口		塩化カルシウム	不明	LD <sub>50</sub> =3,798 mg/kg 体重 (カルシウムとして 1,033 mg/kg 体重)	赤塚ら (1977) 参照 4 4

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

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	28日間試験	ブタ	28日間	混餌投与	各群雌雄4匹	第二リン酸カルシウム	21ページ表2の群設定	本委員会としては、本試験は死亡以外の見について報告されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照18 Hallら (1991) 参照48
反復投与 毒性	31週間試験	ラット	31週間	混餌投与	各群雌8匹	炭酸カルシウム、鉛	炭酸カルシウム 0.2、4%； カルシウムとして 200、4,000 mg/kg 体重/日 鉛0、1.0、100 µg/ml	本委員会としては、本試験における死亡、腎結石及び尿管結石、血圧上昇に係るNOAELを200 mg/kg 体重/日と評価した。ただし、本試験は用量設定の公比が20倍離れていることから、カルシウム塩全体のNOAELの判断には用いないこととした。	SCF (2003) においても引用 参照18 Bogdenら (1991) 参照49
反復投与 毒性	1年間試験	ラット	1年間	混餌投与	各群雌8匹	炭酸カルシウム、鉛	炭酸カルシウム 0.1、0.5、2.5%； カルシウムとして 100、500、 2,500 mg/kg 体 重/日 鉛0、50、100 mg/L	本委員会としては、2.5%カルシウム投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性的に有意な所見ではないと考え、本試験のNOAELを本試験の最高用量である2,500 mg/kg 体重/日と判断した。	Bogdenら (1992) 参照50
反復投与 毒性	14日間試験	ラット	14日間	不明	各群雌8匹	炭酸カルシウム	4、8%； カルシウムとし て約5,000、 10,000 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験の投与期間が短いことからNOAELを得ることはできないと判断した。	EFSA (2011) における引用 (Puerro Vicenteら (1993)) 参照21
反復投与 毒性	4週間試験	ラット	4週間	経口投与	各群雌5匹	炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム	0.5 (対照群)、 2.5%；カルシウ ムとして250、 1,250 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	EFSA (2011) においても引用 参照21 Takasugiら (2005) 参照51
反復投与 毒性	91日間試験	ラット	91日間	不明	各群雌雄各20匹	炭酸カルシウム、クエン酸リンゴ酸カルシウム	23ページ表3の群設定	本委員会としては、腎の石灰化の詳細について、原著による確認ができないことからNOAELを得ることはできないと判断した。	EFSA (2007) における引用 参照52

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

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

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	発生毒性試験	ウサギ	妊娠 6-18 日に投与、妊娠 29 日に帝王切開	強制経口投与	各群雌 13-16 匹	塩化カルシウム	1.69、7.85、35.6、169 mg/kg 体重/日；カルシウムとして 0.61、2.88、12.9、61.0 mg/kg 体重/日	毒性の評価は困難と判断した。	
生殖発生毒性	発生毒性試験	ラット	6 週間産餌投与し、交配後、妊娠 20 日まで妊娠 20 に帝王切開	混餌投与	各群雌 69 匹、うち妊娠ラット各群 44-48 匹	炭酸カルシウム	カルシウムとして 0.50 (対照)、0.75、1.00、1.25%；250、375、500、625 mg/kg 体重/日	Shackelford らは、試験に用いられた用量においては被験物質投与による催奇形性を含めて発生毒性は認められなかったとしている。 本委員会としては、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は、毒性的に有意な所見ではないと考へ、本試験の NOAEL を最高用量である 1.25% (625 mg/kg 体重/日) と判断した。	Shackelford ら (1993、1994) 参照 58、59
生殖発生毒性	発生毒性試験	ラット	一週間飲水投与した後交配させ、妊娠期間中及び授乳一週間まで混餌投与を継続	飲水投与、混餌投与	各群 7-8 匹	炭酸カルシウム	低カルシウム食 (0.1%；カルシウムとして 0.096 g/100 g 餌；96 mg/kg 体重/日)、中カルシウム食 (0.5%；カルシウムとして 0.49 g/100 g 餌；490 mg/kg 体重/日)、高カルシウム食 (2.5%；カルシウムとして 2.34 g/100 g 餌；2,340 mg/kg 体重/日)	本委員会としては、本試験では炭酸カルシウム無添加の対照群が設定されおらず、炭酸カルシウムの影響を評価することはできないと判断した。	Bogden ら (1996) 参照 60

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	発生殖毒性試験	ラット	妊娠・授乳中を通じた投与	炭酸カルシウム：混餌投与 乳酸カルシウム：飲水投与	匹数不明	炭酸カルシウム 乳酸カルシウム	炭酸カルシウム 3%：カルシウムとして1,500 mg/kg 体重/日 乳酸カルシウム 4%：カルシウムとして882 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は単一の投与群で実施された試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	EFSA (2011) においても引用 参照 2 1 Fairney & Weir (1970) 参照 6 1
生殖発生毒性	発生殖毒性試験	マウス	少なくとも妊娠 10 日前から	炭酸カルシウム：混餌投与 乳酸カルシウム：飲水投与	各群雌 13 匹	炭酸カルシウム 乳酸カルシウム	炭酸カルシウム 3% 乳酸カルシウム 4%	本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を示すデータが欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	Liebgott ら (1989) 参照 6 2
生殖発生毒性	発生殖毒性試験	マウス	交配一週間前から	混餌投与	各群雌雄各 4 匹	炭酸カルシウム	0.34%、0.54%、0.73%、1.11%：カルシウムとして510、810、1,095、1,650 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は少数のマウスを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Richards & Greig (1952) 参照 6 3
生殖発生毒性	発生殖毒性試験	ラット	22 日間	混餌投与	各群雌 5-7 匹	カルシウム	0.01、0.6、1.0%：カルシウムとして10、600、1,000 mg/kg 体重/日	本委員会は、本試験は少数のラットを用いて実施されたものであり、試験結果の評価には妥当性を欠くと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Lai ら (1984) 参照 6 4
生殖発生毒性	発生殖毒性試験	ヒツジ	妊娠 50 日から 138-155 日まで	混餌投与	各群雌 6 匹	炭酸カルシウム	0.59、1.5%：カルシウムとして236、600 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験の報告にはカルシウム摂取量を求めるための情報が欠如していることから、NOAELを得ることはできないと判断した。	SCF (2003) においても引用 参照 1 8 Corbellini ら (1991) 参照 6 5
生殖発生毒性	反復投与毒性・生殖毒性併合試験	ラット	雄：35 日間 雌：交配前 14 日間を含む 41-45 日間	強制経口投与	各群雌雄各 10-12 匹	乳酸カルシウム	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	対照群及び投与群に着床前後の胚/胎児死亡が散見されたが、その頻度は低く、用量相関性は認められなかったとされている。その他の被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかったとされている。	OECD (2003) における引用 (National Institute of Environmental Research, Korea (2003)) 参照 6 6

<参照>

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

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

---

2001; 19(5): 302-7

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

- 
- 38 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その 5): トキシコロジ-フォーラム 1985; 7(6): 634-643
- 39 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子: 染色体異常試験データ。染色体異常試験データ集, 改訂 1998 年版, Life-science Information Center 1999: 103-105
- 40 Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids. In WHO and FAO (ed.), WHO Food Additives Series 40, Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, 1998, IPCS INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>
- 41 Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A., Nycum, J.S: Range-Finding Toxicity Data: List VII. American Industrial Hygiene Association Journal, Vol.30(5), pp.470-476, Sep-Oct, 1969
- 42 川原修一: マウス及びラットに対する生石灰の急性経口毒性の調査。Gypsum & Lime 1992; 241: 23-24
- 43 LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients: NTIS PB-254540, 1975
- 44 赤塚謙一, 橋本孝雄, 竹内幸一: メゾ酒石酸カルシウムの薬理学的研究 (第 1 報) 急性及び亜急性毒性試験。応用薬理 1977; 14(6): 963-75
- 45 Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands: Calcium Carbonate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Health Council of the Netherlands, No. 2000/15OSH/061, 3 March 2003
- 46 Pamukcu AM, Yalginer SY, Bryan GT: Inhibition of carcinogenic effect of Bracken Fern (*Pteridium Aquilinum*) by various chemicals. Cancer 1977; 40: 2450-4
- 47 Zawada ET Jr, TerWee JA and McClung DE: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. Hypertension. 1986; 8(11): 975-82
- 48 Hall DD, Cromwell GL and Stahly TS: Effects of dietary calcium, phosphorus, calcium: phosphorus ratio and vitamin K on performance, bone strength and blood clotting status of pigs. J Anim Sci. 1991; 69(2): 646-55
- 49 Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS and Chung HR: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia

---

in Wistar rats. *J Nutr.* 1991 ;121(5): 718-28

- <sup>50</sup> Bogden JD, Gertner SB, Christakos S, Kemp FW, Yang Z, Katz SR et al.: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr.* 1992; 122(7): 1351-60
- <sup>51</sup> 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
- <sup>52</sup> 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
- <sup>53</sup> 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
- <sup>54</sup> 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
- <sup>55</sup> Dunham LJ, Muir CS, Hamner JEM III: Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966; 20: 588-93
- <sup>56</sup> Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 73-41, Calcium Oxide in Mice and Rats: National Technical Information Service (NTIS) PB-245 537, November 1974 (Contract FDA 223-74-2176)
- <sup>57</sup> Food and Drug Research Laboratories, Inc. Prepared for FDA: Teratologic Evaluation of FDA 71-78 (Apple Cider Vinegar (Acetic Acid); Table Strength 5%) in Mice, Rats and Rabbits. National Technical Information Service (NTIS) PB-234 869, January 1974 (Contract FDA 71-260)
- <sup>58</sup> 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
- <sup>59</sup> 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

- 
- <sup>6 0</sup> 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
- <sup>6 1</sup> Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats/ *J Endocr* 1970; 48, 337-45
- <sup>6 2</sup> Liebgott B and Srebrolow G: Fetal toxicity caused by excessive maternal dietary calcium. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(2): 129-33
- <sup>6 3</sup> 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
- <sup>6 4</sup> 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
- <sup>6 5</sup> Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW and Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int.* 1991; 48(1): 37-45
- <sup>6 6</sup> OECD(ed.), Calcium sulfate, dehydrate, CAS No: 10101-41-4 (SIDS initial assessment report for 17th SIAM, Arona, Italy, 11-14 November 2003), UNEP Publications.
- <sup>6 7</sup> IOM Food and Nutrition Boerd (FNB): Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, VitaminD and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997; 71-145
- <sup>6 8</sup> Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, Kraemer FB and Hoffman AR: Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1965-8
- <sup>6 9</sup> Lin SH, Lin YF and Shieh SD: Milk-alkali syndrome in an aged patient with osteoporosis and fractures. *Nephron* 1996; 73: 496-7
- <sup>7 0</sup> Whiting SJ and Wood RJ: Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr Rev.* 1997; 55(1 Pt 1): 1-9
- <sup>7 1</sup> Bullimore DW and Miloszewski KJ: Raised parathyroid hormone levels in the milk alkali syndrome: an appropriate response? *Postgrad Med J.* 1987; 63(743): 789-92
- <sup>7 2</sup> Campbell SB, Macfarlane DJ, Fleming SJ, Khafagi FA: Increased skeletal uptake of Tc-99m methylene diphosphonate in milk-alkali syndrome. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 207-11

- 
- 7 3 Carroll PR and Clark OH: Milk alkali syndrome. Does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism? *Ann Surg* 1983; 197: 427-33
- 7 4 Hart M, Windle J, McHale M, Grissom R: Milk-alkali syndrome and hypercalcemia: a case report. *Nebr Med J* 1982; 67: 128-30
- 7 5 Kallmeyer JC and Funston MR: The milk-alkali syndrome. A case report. *S Afr Med J* 1983; 64: 287-8
- 7 6 Kleinman GE, Rodriguez H, Good MC and Caudle MR: Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome) : successful treatment with hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 496-9
- 7 7 Schuman CA and Jones HW 3rd.: The 'milk-alkali' syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. *Q J Med* 1985; 55: 119-26
- 7 8 Medarov BI: Milk-Alkali Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(3): 261-267
- 7 9 Muldowney WP and Mazbar SA: Rolaid's-yogurt syndrome: a 1990s version of milk-alkali syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(2): 270-272
- 8 0 Burtis WJ, Gay L, Insogna KL, Ellison A and Broadus AE: Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:424-9
- 8 1 Office of the dietary supplements national institute of health: Dietary Supplement Fact Sheet: calcium, reviewed: Aug 31, 2011  
<http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium/#en1>
- 8 2 Jackson RD, LaCroix A, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83
- 8 3 Kruse K, Kracht U and Kruse U: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 25-31
- 8 4 Moore ES, Coe F, McMann BJ and Favus M: Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92: 906-10
- 8 5 Curhan GC, Willett WC, Rimm E and Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8

- 
- <sup>8 6</sup> 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
- <sup>8 7</sup> 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
- <sup>8 8</sup> 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
- <sup>8 9</sup> 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
- <sup>9 0</sup> 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
- <sup>9 1</sup> Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009; 183: 1-420
- <sup>9 2</sup> 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
- <sup>9 3</sup> 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
- <sup>9 4</sup> 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
- <sup>9 5</sup> 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 en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45
- <sup>9 6</sup> Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol*

- <sup>97</sup> 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
- <sup>98</sup> 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
- <sup>99</sup> Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K and Patterson RE: Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 887-92
- <sup>100</sup> 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
- <sup>101</sup> 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
- <sup>102</sup> 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
- <sup>103</sup> 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
- <sup>104</sup> 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
- <sup>105</sup> 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
- <sup>106</sup> Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA and Folsom AR: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1999 Jan 15; 149(2): 151-61

- 
- 1 0 7 Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2006; 37:20-6
- 1 0 8 Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M et al.: Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: The JPHC study cohort I. *Stroke* 2008; 39: 2449-56
- 1 0 9 Larsson S, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D and Virtamo J: Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 459-65
- 1 1 0 Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake?. *Stroke* 2008; 39: 3152-58
- 1 1 1 Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010; 152(5): 315-23
- 1 1 2 Sokoll LJ and Dawson-Hughes B: Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(6): 1045-8
- 1 1 3 Dalton MA, Sargent JD, O'Connor GT, Olmstead EM and Klein RZ: Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4): 921-6
- 1 1 4 Minihane AM and Fairweather-Tait SJ: Effect of calcium supplementation on daily nonheme-iron absorption and long-term iron status. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(1): 96-102
- 1 1 5 Van de Vijver LP, Kardinaal AF, Charzewska J, Rotily M, Charles P, Maggiolini M et al.: Calcium intake is weakly but consistently negatively associated with iron status in girls and women in six European countries. *J Nutr.* 1999; 129(5): 963-8
- 1 1 6 Lynch SR: The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev.* 2000; 13(2): 141-58
- 1 1 7 Forbes RM: Nutritional interactions of zinc and calcium. *Fed Proc.* 1960; 19: 643-7
- 1 1 8 Spencer H, Vankinscott V, Lewin I and Samachson J: Zinc-65 metabolism during low and high calcium intake in man. *J Nutr.* 1965; 86: 169-77

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

- 9回最終報告) .第 18 章 無機化合物 (カルシウム剤) 第 20 章 無機化合物 (酸・アルカリ) , 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 282, 284-286, 295-296, 298, 301-303
- 130 日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ : 産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 2 既存添加物品目 (最終報告) .11-2 その他 (強化剤) , 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進事業, 平成 23 年 ; pp. 58-60
- 131 「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究班 : 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その 2 既存添加物リスト品目 (天然添加物品目) 2. 強化剤. 平成 13 年度厚生科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全確保に関する研究」
- 132 厚生労働省, 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成 24 年 10 月
- 133 Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋) . In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
- 134 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 539, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋) , Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1973; pp.23-24, 35-38
- 135 Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), OnlineEdition.  
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>
- 136 In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋) , Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO, Geneva, 1986; pp.1-14 【
- 137 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)
- 138 IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for

---

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

- 1 3 9 Council for Responsible Nutrition (CRN): Multivitamins and other dietary supplements for better health, May 15, 2006; 1-34
- 1 4 0 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
- 1 4 1 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 264-273
- 1 4 2 食品安全委員会：特定保健用食品評価書 明治満足カルシウム，2007年1月
- 1 4 3 食品安全委員会：特定保健用食品評価書 カルシウム強化スキム，2007年1月

