

(案)

## 添加物評価書

# ケイ酸マグネシウム

2009年11月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	3
○要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 化学名	5
3. 分子式、分子量等	5
4. 性状等	5
5. 評価要請等の経緯	5
6. 添加物指定の概要	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 体内動態（吸収、分布、排泄）	6
(1) 吸収	6
(2) 分布	7
(3) 排泄	9
2. 毒性	11
(1) 急性毒性	11
(2) 反復投与毒性	12
(3) 発がん性	18
(4) 生殖発生毒性	19
(5) 遺伝毒性	21
(6) ヒトにおける知見	22
3. 一日摂取量の推計等	24
(1) 我が国における使用状況、一日推定摂取量及び耐容上限量	24
(2) 米国における使用状況、一日推定摂取量及び耐容上限量	25
(3) 欧州における使用状況、一日推定摂取量及び耐容上限量	26
III. 国際機関等における評価	27
1. JECFAにおける評価	27
2. FDAにおける評価	27
3. EUにおける評価	27
IV. 食品健康影響評価	28
<別紙1：ケイ酸マグネシウム 安全性試験結果>	31
<別紙2：本評価書において参照したケイ酸化合物及びマグネシウム塩の概要>	38
<参照>	42

## <審議の経緯>

- 2005年 8月 15日 厚生労働大臣より添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0815004 号）、関係書類の接受
- 2005年 8月 18日 第107回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 2月 28日 第41回添加物専門調査会
- 2007年 3月 23日 第42回添加物専門調査会
- 2007年 4月 17日 第43回添加物専門調査会
- 2009年 9月 28日 第78回添加物専門調査会
- 2009年 11月 17日 第80回添加物専門調査会
- 2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会（報告）

## <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

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

\* 2007年2月1日から

\*\* 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* 2009年7月9日から

＜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

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
江馬 眞  
大野 泰雄  
久保田 紀久枝  
中島 恵美  
西川 秋佳  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

〈参考人〉

梅村 隆志

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
頭金 正博  
中江 大  
中島 恵美  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

〈参考人〉

伊藤 清美  
塚本 徹哉  
森田 明美  
山田 雅巳

(2009年10月1日から)

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

## 要 約

固結防止剤、ろ過助剤並びにカプセル剤、錠剤等の形状の食品の製造用剤として使用される添加物「ケイ酸マグネシウム」(CAS No. 1343-88-0 (ケイ酸マグネシウムとして)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、ケイ酸マグネシウム等を被験物質とした反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等に関するものである。

体内動態に係る知見を踏まえ、毒性については、添加物「ケイ酸マグネシウム」についての試験成績のほか、その他のケイ酸化合物及びマグネシウム塩についての試験成績も参照することとした。

三ケイ酸マグネシウムを含むケイ酸マグネシウム並びにその他のケイ酸化合物及びマグネシウム塩の安全性試験成績を評価した結果、いずれも発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられる。

ケイ素 (Si) 換算、マグネシウム (Mg) 換算で、参照したその他のケイ酸化合物及びマグネシウム塩についての無毒性量のいずれをも下回る、イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の無毒性量 300 mg/kg 体重/日を根拠とし、試験期間が短いことから安全係数 1,000 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。ここで添加物「ケイ酸マグネシウム」に特化して ADI を設定することは、栄養学的に必要なマグネシウムの摂取のほか、ケイ酸化合物又はマグネシウム塩としてのその他の添加物の摂取を制限することを意図するものではない。

なお、小児においてマグネシウムに対する感受性が高いこと、乳幼児～小児において食事由来の摂取量が推奨量を上回る可能性が示唆されていることから、栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、乳幼児～小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示を行う等、適切な措置が講じられるべきである。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

固結防止剤、ろ過助剤並びにカプセル剤、錠剤等の形状の食品の製造用剤

### 2. 化学名

和名：添加物「ケイ酸マグネシウム」

英名：Magnesium silicate (synthetic)

CAS No. 1343-88-0 (ケイ酸マグネシウムとして) (参照1)

### 3. 分子式、分子量等

ケイ酸マグネシウムの組成は多様であり、分子式、分子量等を特定することはできない。添加物「ケイ酸マグネシウム」の成分規格案においては「酸化マグネシウム (MgO) と二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) の比は約 2:5 であり、強熱したものは、酸化マグネシウム (MgO) 15%以上、二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) 67%以上を含む。」とされている。なお、三ケイ酸マグネシウム (Magnesium trisilicate, 2MgO · 3SiO<sub>2</sub> · xH<sub>2</sub>O) については、例えば EU の添加物成分規格では、強熱したものは酸化マグネシウム (MgO) 29.0%以上、二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) 65.0%以上含有とされており、化学形上はケイ酸マグネシウムの一種であるが、添加物「ケイ酸マグネシウム」とは成分規格上異なるものであり、本評価の対象外である。(参照1、2、3、4、5)

### 4. 性状等

JECFA の成分規格では、白色で微細な無臭の粉末で、水、エタノールに不溶であり、鉱酸で容易に分解するとされる (参照1)。

本評価の対象外ではあるが、ケイ酸マグネシウムの一種である三ケイ酸マグネシウム (2MgO · 3SiO<sub>2</sub> · 5H<sub>2</sub>O (分子量 350.94)) の、pH が 1.5、5、8 及び 12 のときの水への溶解度は、それぞれ 2,800、2.8、3.2 及び 1.1 mg/L であったとされている。(参照6)

### 5. 評価要請等の経緯

添加物「ケイ酸マグネシウム」は、ケイ酸化合物<sup>1</sup>及びマグネシウム塩<sup>2</sup>の1つであり、その構成成分であるケイ素 (Si) はほとんど全ての動植物及び水に含まれている。欧米では、粉末状又は顆粒状食品の固結防止剤、錠剤・カプセル食品の製造用剤 (賦形剤、分散剤) 等の目的で添加されている。

米国では、適正使用規範 (GMP) に基づき卓上塩に上限 2% まで使用する場合、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質と認められる。(参照7)

欧州連合 (EU) では、スライス又は裁断したプロセスチーズ、プロセスチーズ類似品及びチーズ類似品に 10 g/kg 以下、食塩及び代替塩に 10 g/kg 以下等と

<sup>1</sup>我が国においては、二酸化ケイ素 (微粒二酸化ケイ素を含む。) 及びケイ酸カルシウムのほか、ゼオライト、タルク等の使用が認められている。

<sup>2</sup>我が国においては、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム、炭酸マグネシウム、L-グルタミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等の使用が認められている。

いった使用基準の下で添加物としての使用が認められている。(参照8)

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、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(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、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46品目については、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、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及びケイ酸マグネシウムについて評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

その後、JECFA第67回会合(2006年6月)においてアルミニウムの暫定週間耐容摂取量(PTWI)が見直されたことに伴い、食品安全委員会では、第41回添加物専門調査会(2007年2月28日)において、アルミニウムを含む2品目(アルミノケイ酸ナトリウム及びケイ酸カルシウムアルミニウム)についてはJECFAの評価レポート等が正式に公表された段階で検討することとされ、それ以外の2品目(ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウム)とは別に調査審議することとした。ケイ酸マグネシウムについては第43回添加物専門調査会(2007年4月17日)において厚生労働省に補足資料の提出依頼をすることとされ、ケイ酸カルシウムについては第44回添加物専門調査会(2007年5月29日)の調査審議を経て2007年7月26日に厚生労働大臣に食品健康影響評価の結果が通知されている。(参照9、10、11、12)

## 6. 添加物指定の概要

添加物「ケイ酸マグネシウム」について、固結防止剤、ろ過助剤並びにカプセル剤、錠剤等の形状の食品の製造用剤としての使用に関する基準を定め、JECFA等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものとされている。(参照2)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態(吸収、分布、排泄)

添加物「ケイ酸マグネシウム」の体内動態に関する試験成績は見当たらない。

そこで、本評価の対象外ではあるが、ケイ酸マグネシウム的一种である三ケイ酸マグネシウムに係る知見についても参照することとした。また、その他のケイ酸化合物及びマグネシウム塩についての試験成績についても参照することとした。

#### (1) 吸収

##### ① ケイ酸マグネシウム

pHが1.5のときの三ケイ酸マグネシウム( $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (分子量350.94))の水への溶解度は2,800 mg/Lとされている(参照6)ことから、添加物「ケイ酸マグネシウム」は胃液内に溶解すると推定される。

## ②ケイ酸化合物

石英のような固体のケイ酸化合物は、わずかに水と反応し、ポリマーの分解、加水分解を経て、オルトケイ酸 ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ ) 又はメタケイ酸 ( $\text{H}_2\text{SiO}_3$ ) を生成する。ケイ酸の飽和水溶液濃度は0.1% (ケイ素 (Si) 換算<sup>3</sup>で約290 mg/L) とされている。(参照13、14、15)

ケイ酸塩は、胃液中の塩酸と反応し、オルトケイ酸のモノマー、オリゴマーその他様々なポリマーを生成する。それぞれの生成比はケイ酸塩を構成するカチオンの種類により異なる。モノマーの生成比が高くなるにつれて、腸管における吸収量は増加する。(参照16)

中性の水溶液中では、ケイ酸塩の二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) 換算濃度が増加するとポリマー化が進行する。このことがケイ酸塩の経口投与量を増やしても、ある一定の量で尿中排泄量が頭打ちになる原因と考えられている(参照16)。腸管においては、解離されていないオルトケイ酸モノマー ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ ) が、ある程度の濃度にあるときに吸収されるものと推定されるが、ケイ酸化合物に特化したトランスポーターはこれまでに見出されておらず、吸収の詳細な機構は不明である(参照11)。

## ③マグネシウム塩

マグネシウムイオンの吸収機構は、濃度の上昇により吸収量が飽和して一定の値に収束する能動輸送、濃度の上昇に比例して吸収される受動輸送及び水の吸収量に比例して吸収される溶媒牽引から構成される。摂取量が多くなると能動輸送による吸収は飽和に達し、大量摂取では主に受動輸送及び溶媒牽引により吸収されると考えられている(参照17)。したがって、吸収効率はマグネシウムイオン濃度の上昇に伴い減少する。(参照18、19、20)

なお、多量のマグネシウム塩を投与した場合、小腸において吸収されなかったマグネシウムイオンは、主に炭酸マグネシウムの化学形で、浸透圧作用により腸管壁から水分子を奪い、大腸内腔容量を増大させ、緩下作用を示すとされている(参照21)。

マグネシウムイオンの吸収には、摂取量、体内のマグネシウムプール、ホルモン因子等の様々な要因が影響を及ぼすが、剤形、塩の化学形、粒子の大きさも影響するとされる。(参照19、22、23、24)

実際の吸収率としては、解離したマグネシウムイオンの約5~15%が小腸の上皮細胞を通じて吸収されるとの報告がある(参照25)。しかしながら、上述のようにマグネシウムイオンの吸収は種々の要因により変動し易く、また食事内容の差、個人差、測定法の相違等によっても吸収率は文献間で異なる。(参照26)

## (2) 分布

<sup>3</sup>報告値 ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ として) に28.09/96.11 を乗じて換算。

## ①ケイ酸化合物

### a. 分布（ヒト等）

動物実験では投与するケイ酸塩のほとんどは吸収されず、腸管を通り糞として排泄される。少量であるが、吸収されたケイ素 (Si) の大部分は尿中に排泄される。しかし吸収された残りのケイ素 (Si) の分布を明示した報告はない。ラット、鳥等ケイ素 (Si) を必須とする動物ではわずかながら大動脈、気管、腱等の結合組織に蓄積されるといわれる。しかしヒトを含め一般動物では、肝臓及び腎臓への大きな蓄積は起こらないとされる（参照 27）。

肺以外の臓器のケイ素 (Si) 含量は一生を通じて大きく変わらない。肺のみが塵埃の吸入により大量のケイ素 (Si) を蓄積するとされる。（参照 28、29）

### b. 血中濃度等（ヒト等）

血漿中のケイ素 (Si) は、ほとんどがオルトケイ酸モノマー (Si(OH)<sub>4</sub>) 等、水溶性の化学形で存在し、たんぱく質等の高分子化合物とは結合していないとされる。（参照 15、27、30）

健康なヒト、サル及びラットにおけるケイ素 (Si) の血中濃度は平均約 1 mg/L とされる。健康なヒトのケイ素 (Si) の血漿中濃度は約 0.15 mg/L (n=91)（参照 31）、0.14~0.43 mg/L (n=4)<sup>4</sup>（参照 15）、血清中濃度は約 0.5 mg/L（参照 27、32）との報告があり、大きく変動することなく一定に保たれている（参照 32）とされる。

健康な成人のケイ素 (Si) の血漿中濃度については、性差はないが、加齢によって増加するとの報告がある。（参照 27、31）

### c. 血中濃度推移（イヌ）

ビーグル犬（雌12匹）に三ケイ酸マグネシウム（20 mg/kg 体重）（ケイ素 (Si) 換算<sup>5</sup>で6.1 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、血漿中のケイ素 (Si) の最高濃度 (C<sub>max</sub>) は0.75 mg/L、AUCは8.8 mg·hr/L、最高濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は6.9 hrであった。（参照 33）

### d. シリカ尿路結石

北米、豪州等の一部地域における報告によると、牧草は二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) を多く含んでおり、牧草以外の飼料を与えたウシにおける尿量は 10~20 mL/分であるのに対し、牧草を食するウシにおける尿量は 2 mL/分と少なくなり、尿中のケイ酸が飽和濃度を超過し、1,000 mg/L となることもある（飽和溶液の 5~10 倍）。過飽和状態にある尿中のケイ酸のポリマー化は、残りのケイ酸の濃度が飽和に達するまで、当該濃度の 2 乗に比

<sup>4</sup> 報告値 (SiO<sub>2</sub>として) に 28.09/60.08 を乗じて換算。

<sup>5</sup> EU の添加物成分規格においては、強熱したものは三ケイ酸マグネシウムは SiO<sub>2</sub>65.0%以上含有とあることを踏まえ、報告値 (三ケイ酸マグネシウムとして) に 0.650×28.09/60.08 を乗じて換算。

例して進行する。ポリマー化により生成したゾル（コロイド溶液）が電解質の存在下において凝集し、さらに、たんぱく質と結合してシリカ尿路結石になるとされている（参照34）。

シリカ尿路結石は、ウシ以外にもイヌ（餌に原因があったとされている）、ラマ及びヒトコブラクダ等に生じたとの報告がある。ケイ酸による尿路結石は他の結石と異なり、尿中にゲル状態として析出する（参照35）。ヒト以外の動物における結石の存在場所は腎臓、膀胱である（参照36）。これらの結石は、100%ケイ酸のものもあれば、ケイ酸塩とリン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、鉄、アンモニウム、リン酸等とが共存しているものもあるとされている。（参照35、36、37）

## ②マグネシウム塩

ヒト血清中のバックグラウンドとしてのマグネシウムイオン濃度は、18~30 mg/L（参照25）、18~23 mg/L（参照18）と報告されている。血清中のマグネシウムイオンは、20~30%がたんぱく質と結合し、15~30%が血清中の種々のリガンドと複合体を形成して結合型として存在し、残りの50~55%は非結合型として存在する（参照24）。結合型と非結合型との比は一定しているとされる（参照38）。

成人男性に $^{26}\text{Mg}$ （360 mg（乳酸塩及びクエン酸塩として））を経口投与したところ、血漿中の $^{26}\text{Mg}$ 濃度は投与4~6時間後に最大となった。（参照24、39）

## (3) 排泄

### ①ケイ酸マグネシウム

#### a. 尿中排泄（ヒト）

通常食下の健康なヒト（男女各1例）に三ケイ酸マグネシウム（男：2,000、5,000、10,000 mg、女：2,500、5,000、7,500、10,000 mg）（ケイ素（Si）換算<sup>5</sup>で男：608、1,520、3,039 mg、女：760、1,520、2,279、3,039 mg）を単回経口投与したところ、投与後24時間ごとの尿中排泄量（ケイ素（Si）として）は表1のとおりであったと報告されており（参照40）、投与後24時間尿中排泄率（投与前日の排泄量を差し引いて計算した。）は、男で6.2%、6.4%及び2.3%、女で8.0%、5.4%、5.6%及び3.4%と、用量が増えるにしたがって減少した。

表1 尿中排泄（ヒト）

	三ケイ酸マグネシウム用量(mg)		24時間尿中排泄量(ケイ素(Si)(mg)として)						
	ケイ素(Si)換算(mg)		投与前日	投与当日		投与翌日		投与2日後	
				24時間尿中排泄率(%)	24時間尿中排泄率(%)	24時間尿中排泄率(%)	24時間尿中排泄率(%)		
男	2,000	608	9.5	47.2	6.2	20.8	1.8	15.4	1.0
	5,000	1,520	5.1	102.0	6.4	29.2	1.6	12.4	0.5
	10,000	3,039	6.2	75.0	2.3	19.1	0.4	11.5	0.2
女	2,500	760	11.2	71.9	8.0	15.4	0.6	14.6	0.4
	5,000	1,520	11.0	93.0	5.4	18.0	0.5	15.2	0.3
	7,500	2,279	7.9	134.8	5.6	13.5	0.2	9.0	0.0
	10,000	3,039	5.1	109.8	3.4	12.6	0.2	7.6	0.1

b. 尿中排泄（ネコ）

ネコ（4匹）に三ケイ酸マグネシウム（5,000 mg）（ケイ素（Si）換算<sup>5</sup>で1,520 mg）を合計30 mLの牛乳とともに単回経口投与したところ、投与後120時間のケイ酸塩の尿中排泄量は、二酸化ケイ素（SiO<sub>2</sub>）として34.1 mg（無処置群では8.6 mg）（ケイ素（Si）換算<sup>4</sup>で15.9 mg（無処置群4.0 mg））であったと報告されており（参照4 1）、120時間尿中排泄率（無処置群の排泄量を差し引いて計算した。）は1.1%であった。

c. 尿中排泄（ラット）

SDラット（各群雄4匹）に三ケイ酸マグネシウム（0、40、200、1,000 mg/kg 体重）（ケイ素（Si）換算<sup>5</sup>で0、12、61、304 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、投与後24時間のケイ素（Si）の尿中排泄率（対照群の排泄量を差し引いて計算した。）は、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ16.8%、5.1%及び1.5%と、用量が増えるにしたがって減少した。他方、いずれの用量群とも尿中排泄量の半減期は16～20時間であり、腎臓での排泄段階よりも前の吸収等の段階において何らかの飽和状態に達していたのではないかと推察されている。（参照4 2）

②その他のケイ酸化合物

a. 尿中濃度等（ヒト等）

ケイ酸化合物の二酸化ケイ素（SiO<sub>2</sub>）としての尿中濃度のベースライン値（括弧内はケイ素（Si）換算値<sup>4</sup>）について、イヌ 7～27 mg/L（3～13 mg/L）、ネコ 3～8 mg/L（1～4 mg/L）、ウサギ 72～272 mg/L（34～127 mg/L）、ラット 30～57 mg/L（14～27 mg/L）及びモルモット 82～286 mg/L（38～134 mg/L）との報告がある。（参照2 9）

健康なヒトのケイ酸化合物のケイ素（Si）としての24時間尿中排泄量のベースライン値について、20.1 mg（n=8）、8.7 mg、33.1 mg（参照4 3）、4.1～12.2 mg<sup>3</sup>（参照4 4）とする報告がある。

b. 尿中排泄（ヒト）

ヒト（12例）に無晶形二酸化ケイ素ポリマー2,500 mg（ケイ素（Si）換算<sup>4</sup>で1,170 mg）を単回経口投与したところ、二酸化ケイ素（SiO<sub>2</sub>）の尿中排泄量の増加はごくわずかであったとされている。（参照4 4）

### c. 尿中排泄 (イヌ)

イヌ (各群 1 匹) にケイ酸 (二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) として 100、250 mg (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 47、117 mg)) を単回経口投与したところ、投与後 25 時間に尿中に排泄されたケイ酸は、二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) としてそれぞれ 15.7 mg (尿量 64 mL)、25.0 mg (尿量 96 mL) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>でそれぞれ 7.3、11.7 mg) と報告されている (参照 4 5)。尿中排泄率 (投与時の尿中濃度に対応する排泄量を差し引いて計算した。) は、それぞれ 14.6 %、9.5 %と用量が増えるに従って減少した。

## ③その他のマグネシウム塩

### a. 排泄の機構

ヒトの定常状態においては、腎臓の糸球体でろ過されたマグネシウムイオンの 85~95 %が尿細管で再吸収され、残りが尿中に排泄される (参照 1 9)。再吸収に影響を与える因子としては、体内のマグネシウムの状態、マグネシウムプール、血清マグネシウム濃度、摂取量、一日のリズム (夜間に最も排泄される。) (参照 2 4)、激しい運動による血清マグネシウム濃度の低下 (参照 4 6) 等が考えられている。腎臓は、血漿中マグネシウム濃度が閾値 (約 16 mg/L) よりも低下するとマグネシウムが排泄されないよう保持するように機能するとされている (参照 3 8)。

### b. 尿中排泄等 (ヒト)

ヒトに酸化マグネシウム ( $\text{MgO}$ ) を経口投与したときの尿中のマグネシウムイオン濃度は、投与 2~4 時間後にピークに達し、6 時間後に平常レベルに戻るとされている。(参照 2 2)

一方、成人男性 (6 例) に  $^{25}\text{Mg}$  (乳酸塩として) 50 mg を静脈内投与し、同時に  $^{26}\text{Mg}$  (乳酸塩及びクエン酸塩として) 360 mg を単回経口投与したところ、5 日間尿中排泄率はそれぞれ 7.4 %、2.2 %であった。 $^{25}\text{Mg}$  は 5 日間糞中には見出されず、 $^{26}\text{Mg}$  の糞中排泄は投与 12~48 時間後に最大となり、便秘により除外された 1 例を除き投与 72 時間後までには完了した。 $^{26}\text{Mg}$  の 5 日間糞中排泄率は 6.9~85.6 %であったとされている。(参照 3 9)

## 2. 毒性

添加物「ケイ酸マグネシウム」その他ケイ酸マグネシウムについての毒性試験成績は、短期の反復投与毒性及び遺伝毒性に関するもののみであり、その他の毒性項目については見当たらない。体内動態に係る知見から、添加物「ケイ酸マグネシウム」は、胃液内の酸性条件下において溶解し、主にオルトケイ酸モノマー及びマグネシウムイオンとして腸管から吸収されると考えられることから、その他のケイ酸化合物及びマグネシウム塩についての試験成績も参照することとした。

### (1) 急性毒性

#### ①ケイ酸化合物

### a. ケイ酸カルシウム

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）及び ddy マウス（各群雌雄各 10 匹）にケイ酸カルシウム（3,200、4,000、5,000 mg/kg 体重）（ケイ素（Si）換算<sup>6</sup>で 760、950、1,180 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、ラットの全投与群及びマウスの高用量群で投与直後にわずかな自発運動の低下を認めたが、いずれの群も投与 10～30 分後には回復した。全投与群に死亡例や剖検時の異常を認めず、本試験における LD<sub>50</sub> 値はラット及びマウスとも 5,000 mg/kg 体重以上（ケイ素（Si）換算<sup>6</sup>で 1,180 mg/kg 体重以上）とされている。（参照 4 7、4 8）

ラット（雄 10 匹）にケイ酸カルシウム（5,000 mg/kg 体重）（ケイ素（Si）換算<sup>7</sup>で 1,170 mg/kg 体重）を懸濁液で単回経口投与したところ、7 日間の観察期間中に行動異常、死亡例、毒性徴候は観察されず、その後の剖検においても所見は認められなかった。本試験における LD<sub>50</sub> 値は 5,000 mg/kg 体重超とされた。（参照 4 9）

別の実験では、ラット（雄 10 匹）にケイ酸カルシウム（5,000 mg/kg 体重）（ケイ素（Si）換算<sup>7</sup>で 1,170 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ全動物が 24 時間以内に死亡した。（参照 4 9）

ラット（各群雄 5 匹）にケイ酸カルシウム（100、500、1,000、2,000、3,000、4,000 mg/kg 体重）（ケイ素（Si）換算<sup>7</sup>で 23、117、234、468、701、935 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、最高用量群において胃粘膜出血、胸水、肺うっ血が観察され、本試験における LD<sub>50</sub> 値は 3,400 mg/kg 体重（ケイ素（Si）換算<sup>7</sup>で 795 mg/kg 体重）とされた。（参照 4 9）

### b. アルミノケイ酸ナトリウム

アルミノケイ酸ナトリウムの単回経口投与によるラットの LD<sub>50</sub> 値は 1,050 mg/kg 体重（ケイ素（Si）換算<sup>8</sup>で 324 mg/kg 体重）であった。（参照 5 0）

## ② マグネシウム塩

### a. 水酸化マグネシウム

ラット及びマウスへの水酸化マグネシウムの単回経口投与による LD<sub>50</sub> 値はともに 8,500 mg/kg 体重（マグネシウム（Mg）換算<sup>9</sup>で 3,540 mg/kg 体重）であったとされている。（参照 5 1）

## (2) 反復投与毒性

<sup>6</sup>被験物質は 2CaO・3SiO<sub>2</sub> を 82.2% 含有とあることを踏まえ、報告値（ケイ酸カルシウムとして）に 0.822×84.3/292.5 を乗じて換算。

<sup>7</sup>成分規格の含量の項で SiO<sub>2</sub> として 50.0～95.0% を含むとされていることを踏まえ、報告値（ケイ酸カルシウムとして）に 0.500×28.09/60.08 を乗じて換算。

<sup>8</sup>成分規格の含量の項で SiO<sub>2</sub> として 66.0～76.0% を含むとされていることを踏まえ、報告値（アルミノケイ酸ナトリウムとして）に 0.660×28.09/60.08 を乗じて換算。

<sup>9</sup>報告値（Mg(OH)<sub>2</sub> として）に 24.31/58.32 を乗じて換算。

## ①ケイ酸マグネシウム

6 か月齢のビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に添加物「ケイ酸マグネシウム」（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）（ケイ素（Si）換算<sup>10</sup>で 0、29、86 及び 285 mg/kg 体重/日、マグネシウム（Mg）換算<sup>11</sup>で 0、10、29 及び 98 mg/kg 体重/日）を 28 日間強制経口投与（ゼラチンカプセル）したところ、一般状態では、白色の被験物質様物を含む便が中用量群（雄 1 例、雌 3 例）及び高用量群の全動物に、下痢が中用量群（雄 2 例、雌 1 例）及び高用量群（雄 4 例、雌 3 例）に、さらに粘血便が高用量群（雌 1 例）に観察された。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査並びに剖検及び器官重量においては、被験物質の投与に関連した明らかな影響は認められていない。

病理組織学的検査では、消化管の傷害性を示唆する変化は認められていない。高用量群の腎臓において、軽度の尿細管上皮の壊死（雄 1 例）、軽度から中等度の尿細管上皮の再生（雄 3 例、雌 2 例）及び軽度から中等度の間質における炎症性細胞浸潤（雄 2 例、雌 2 例）といった傷害性を示唆する病変が認められ、その半数以上は同一部位の皮質に鈣質沈着を伴っていた。

試験担当者は、これらの結果より、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている。（参照 5 2）

添加物専門調査会としては、体重及び摂餌量において被験物質の投与に関連した変化がみられなかったこと、病理組織学的検査において消化管の傷害性を示唆する変化がみられなかったこと、マグネシウムの過剰摂取により下痢等の消化器症状がみられるのは既知の情報であることも踏まえ、本試験の中用量群以上にみられた白色の被験物質様物を含む便の排泄及び下痢については、ヒトで下痢を起こすとされる用量（5 mg/kg 体重/日）を大きく上回る高い用量<sup>12</sup>での、生体の正常な生理的過程に起因する可逆的变化（参照 2 1、5 3）であると考ええる。以上より、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と評価した。

約 6.5 か月齢ビーグル犬（各群雌雄各 6～9 匹）及び CD ラット（各群雌雄各 15 匹）に二酸化ケイ素（800 mg/kg 体重/日）（ケイ素（Si）換算<sup>4</sup>で 374 mg/kg 体重/日）、ケイ酸アルミニウム（1,300 mg/kg 体重/日）（ケイ素（Si）換算<sup>13</sup>で 225 mg/kg 体重/日）、ケイ酸ナトリウム（2,400 mg/kg 体重/日）（ケイ素（Si）換算<sup>14</sup>で 552 mg/kg 体重/日）又は三ケイ酸マグネシウム（1,800 mg/kg 体重/日）（ケイ素（Si）換算<sup>15</sup>で 379 mg/kg 体重/日）（マグネシウム（Mg）換算<sup>16</sup>で 217 mg/kg 体重/日）を 4 週間混餌投与した。

<sup>10</sup>被験物質は、強熱減量 14.4%、強熱後 SiO<sub>2</sub> として 71.3% を含むとあることを踏まえ、報告値（添加物「ケイ酸マグネシウム」として）に  $(1-0.144) \times 0.713 \times 28.09/60.08$  を乗じて換算。

<sup>11</sup>被験物質は、強熱減量 14.4%、強熱後 MgO として 19.0% を含むとあることを踏まえ、報告値（添加物「ケイ酸マグネシウム」として）に  $(1-0.144) \times 0.190 \times 24.31/40.30$  を乗じて換算。

<sup>12</sup>この試験でイヌに下痢が認められた用量（マグネシウム換算で 29 mg/kg 体重/日）は、我が国でマグネシウムの耐容上限量を設定する際に参照された、ヒトで下痢を起こすとされる用量 360 mg/ヒト/日（5 mg/kg 体重/日）を上回っている。さらに、この試験で設定された一つ下の用量（マグネシウム換算で 10 mg/kg 体重/日）では、イヌに下痢は認められていない。

<sup>13</sup>報告値（ケイ酸アルミニウムとして）に  $28.09/162.05$  を乗じて換算。

<sup>14</sup>報告値（ケイ酸ナトリウム（メタケイ酸ナトリウムと想定）として）に  $28.09/122.06$  を乗じて換算。

<sup>15</sup>被験物質は米国薬局方（USP）規格品と想定し、USP では SiO<sub>2</sub> 45.0% 以上含有とあることを踏まえ、報告値（三ケイ酸マグネシウムとして）に  $0.450 \times 28.09/60.08$  を乗じて換算。

<sup>16</sup>被験物質は USP 規格品と想定し、USP では MgO 20.0% 以上含有とあることを踏まえ、報告値（三ケイ酸マグネシウムと

イヌでは、ケイ酸ナトリウム投与群雌雄各 8 匹及び三ケイ酸マグネシウム投与群雌雄各 9 匹のうち、ほとんどの個体において、吸収されなかった被験物質により退色した軟便の排泄が時折みられた。また、数例において、試験期間中を通して多飲及び多尿がみられた。全例ともに体重、摂餌量、血液検査及び尿検査は正常であった。剖検では、ケイ酸ナトリウム投与群及び三ケイ酸マグネシウム投与群の 1 例を除く全例において、腎臓の皮質に梗塞が認められた。病理組織学的検査では、ケイ酸ナトリウム投与群及び三ケイ酸マグネシウム投与群の全例において、尿細管上皮の肥大（一部は変性）、間質に及ぶ炎症性細胞浸潤、尿細管の拡張等が認められた。病変の認められた尿細管は、正常な尿細管と並列して存在していた。変性した尿細管上皮の一部には鉍質沈着がみられた。原著論文の著者らは、これら尿細管の病変を、物理的な閉塞によるものではなく、尿細管上皮の刺激の後に変性、再生的変化が生じたものであると推察している。二酸化ケイ素及びケイ酸アルミニウム投与群には被験物質の投与に関連した変化は認められていない。

ラットでは、ケイ酸ナトリウム又は三ケイ酸マグネシウムを摂取した数例において、断続的に多飲、多尿及び軟便がみられたが、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では異常は認められず、腎臓の病理組織学的検査でも被験物質投与による病変は観察されなかった。二酸化ケイ素及びケイ酸アルミニウム投与群には被験物質の投与に関連した変化は認められていない。(参照 4 4、5 4)

モルモット（各群雄 6 匹）に三ケイ酸マグネシウム (0.2<sup>17</sup>、250 mg/L) (ケイ素 (Si) 換算<sup>18</sup>で 0、50 mg/L) (マグネシウム (Mg) 換算<sup>19</sup>で 29 mg/L) 懸濁液を、週 5 日、4 か月間飲水投与（飲水量は不明）したところ、対照群においては腎臓に病変は観察されなかったが、被験物質投与群全例の腎臓、主に遠位ネフロンにおいて同様の程度の病変が認められた。被膜下及び皮髄境界部から髄質外層に至る遠位尿細管及び集合管の病変が特に顕著であった。尿細管の病変部位は、拡張又は囊胞状変化を呈しており、慢性炎症性浸潤及び膠原線維の過剰生成による間質の拡張が確認された。一部の尿細管は、たんぱく様物質により閉塞していた。糸球体においては組織学的な病変はみられなかったとされている（参照 4 0）。

## ②その他のケイ酸化合物

### a. 二酸化ケイ素

ラット（各群雄 10 匹）に二酸化ケイ素を微粉末化したもの（0、0.2、

して)に  $0.200 \times 24.31 / 40.30$  を乗じて換算。

<sup>17</sup> ケイ素(Si)を 0.2mg/L 含有する水道水

<sup>18</sup> 被験物質は英国薬局方 (BP) 規格品とあり、BP では  $\text{SiO}_2$ 65.0%以上含有、強熱減量 17~34%とあることを踏まえ、報告値 (三ケイ酸マグネシウムとして)に  $0.650 \times (1-0.34) \times 28.09 / 60.08$  を乗じて換算。

<sup>19</sup> 被験物質は BP 規格品と想定し、BP では MgO29.0 以上含有、強熱減量 17~34%とあることを踏まえ、報告値 (三ケイ酸マグネシウムとして)に  $0.290 \times (1-0.34) \times 24.31 / 40.30$  を乗じて換算。

1.0、2.5 % ; 0、100、500、1,250 mg/kg 体重/日<sup>20</sup>) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 0、47、234、584 mg/kg 体重/日) を 28 日間混餌投与した結果、高用量群で有意な体重増加抑制、中用量群においても体重増加抑制がみられた。死亡率及び剖検時の肉眼的観察においては、異常は認められなかったとされている。(参照 4 4)

ラット (各群雌雄各 15 匹) に無晶形の無水二酸化ケイ素 (0、125 mg/kg 体重/日<sup>20</sup>) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 0、58 mg/kg 体重/日) を 3 か月間強制経口投与した結果、死亡率及び体重増加に投与の影響は認められず、器官 (内容不明) の病理学的検査においても対照群と比べ異常は認められなかったとされている。(参照 4 4)

ラット (各群<sup>21</sup>雌雄各 15 匹) に二酸化ケイ素 (0、1.0、3.0、5.0 % ; 0、500、1,500、2,500 mg/kg 体重/日<sup>20</sup>) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 0、234、701、1,169 mg/kg 体重/日) を 90 日間混餌投与した結果、生存率、体重及び摂餌量に被験物質投与による影響は認められなかった。高用量群においても、腎臓、肝臓、脾臓、血管及び尿路において二酸化ケイ素の明らかな沈着は確認されなかった。肉眼的観察及び病理組織学的検査においても二酸化ケイ素に起因する病変は観察されなかったとされている。(参照 4 4)

Wistar ラット (各群雌雄各 20 匹) に無晶形二酸化ケイ素 (0、100 mg/kg 体重/日) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 0、47 mg/kg 体重/日) を 2 年間強制経口投与 (ペレット) した結果、行動その他一般状態、体重増加に影響はみられず、被験物質投与群の病理学的検査結果は対照群と同様であったとされている。(参照 4 4)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 38~40 匹) に白色微粉末の二酸化ケイ素水和物 (0、1.25、2.5、5.0 % ; 0、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日<sup>20</sup>) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 0、877、1,753、3,507 mg/kg 体重/日) を 93 週間混餌投与した。投与期間中に高用量群において体重増加抑制がみられたが、一般状態及び生存率に明らかな影響は認められなかった。血液学的検査及び器官重量においては散発的に有意な変化が認められているが、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。病理組織学的検査においては、被験物質投与群の皮下組織、肺、腎臓及び肝臓において非腫瘍性病変がみられたが、毒性学的に意義のないものであったとされている。(参照 5 5)

Fischer ラット (各群雌雄各 40~41 匹) に白色微粉末の二酸化ケイ素水

<sup>20</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 (老)	0.4	20	50
モルモット	0.75	30	40

<sup>21</sup> 対照群及び被験物質投与群のほか、化粧品用タルク (3.0%) を投与する陽性対照群が設定されている。

和物 (0, 1.25, 2.5, 5.0 % ; 0, 625, 1,250, 2,500 mg/kg 体重/日<sup>20</sup>) (ケイ素 (Si) 換算<sup>4</sup>で 0, 292, 584, 1,169 mg/kg 体重/日) を 103 週間混餌投与したところ、行動その他一般状態には明らかな影響は観察されず、体重、摂餌量、生存率、血液学的検査及び血液生化学的検査において、統計学的な有意差が散発的に認められているが、腎臓に係る検査項目 (尿素窒素、クレアチニン等) を含め、被験物質の投与に関連した生物学的意義のある変化は認められなかったとされている。12 及び 24 か月日の検査において、雌の中用量群及び高用量群で統計学的に有意な肝重量の低値が認められているが、用量に相関したものではなかったとされている。(参照 5 5)

### ③その他のマグネシウム塩

#### a. 塩化マグネシウム

F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0, 0.1, 0.5, 2.5 % ; 雄 0, 62, 308, 1,600, 雌 0, 59, 299, 1,531 mg/kg 体重/日) (マグネシウム (Mg) 換算<sup>22</sup>で雄 0, 7, 37, 191, 雌 0, 7, 36, 183 mg/kg 体重/日) を 90 日間混餌投与したところ、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量では投与群において統計学的に有意な変化を示した項目が散見されたが、認められた変化はいずれも毒性学的意義に乏しいと考えられた。高用量群において軟便が投与初期に一過性に認められた。雄の高用量群で、試験期間中には回復したものの、体重の増加抑制が投与 5 週以降に認められた。以上より、本試験における NOAEL は 0.5 % (雄 : 308 mg/kg 体重/日、雌 : 299 mg/kg 体重/日) (マグネシウム (Mg) 換算<sup>22</sup>で雄 37 mg/kg 体重/日、雌 36 mg/kg 体重/日) と報告されている。(参照 5 6)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 10 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0, 0.3, 0.6, 1.25, 2.5, 5 % ; 雄 0, 610, 1,220, 2,690, 5,410, 11,400, 雌 0, 770, 1,580, 3,260, 6,810, 13,830 mg/kg 体重/日) (マグネシウム (Mg) 換算<sup>22</sup>で雄 0, 73, 146, 322, 647, 1,363, 雌 0, 92, 189, 390, 814, 1,654 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与したところ、5 % 投与群で有意な体重増加抑制が認められたが、摂餌量や飲水量は対照群と同様の推移を示した。2.5 及び 5 % 投与群で脳、腎及び精巣比重量の高値あるいは脾比重量の低値が認められたが、これらは体重の増加抑制に伴うものと考えられた。病理組織学的検査では、雄の 5 % 投与群で投与の影響と考えられる腎近位尿細管上皮の空胞化が観察されたが、雌では観察されなかった。(参照 5 7)

6 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 50 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0, 0.5, 2 % ; 雄 0, 570, 2,810, 雌 0, 730, 3,930 mg/kg 体重/日) (マグネシウム (Mg) 換算<sup>22</sup>で雄 0, 68, 336, 雌 0, 87, 470 mg/kg 体重/日) を 96 週間混餌投与した後、対照群と同様の飼料を 8 週間投与したところ、雌の高用量群において体重増加抑制が認められたが、血液学的

<sup>22</sup> 報告値 (塩化マグネシウム六水和物として) に 24.31/203.31 を乗じて換算。