

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 添加物部会

日時 平成21年12月25日(金)
10時00分～12時00分まで
場所 中央合同庁舎5号館6階
共用第8会議室

議事次第

1 議題

- (1) 2-エチル-5-メチルピラジンの添加物指定の可否について
- (2) イソペンチルアミンの添加物指定の可否について
- (3) ケイ酸マグネシウムの添加物指定の可否について
- (4) その他

資料一覧

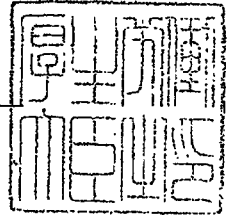
- 資料 1 - 1 2-エチル-5-メチルピラジンの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
 - 資料 1 - 2 2-エチル-5-メチルピラジンの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
 - 資料 1 - 3 2-エチル-5-メチルピラジンの残留基準設定及び添加物の指定に係る食品健康影響評価に関する審議結果
 - 資料 2 - 1 イソペンチルアミンの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
 - 資料 2 - 2 イソペンチルアミンの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
 - 資料 2 - 3 イソペンチルアミンの残留基準設定及び添加物の指定に係る食品健康影響評価に関する審議結果
 - 資料 3 - 1 ケイ酸マグネシウムの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
 - 資料 3 - 2 ケイ酸マグネシウムの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
 - 資料 3 - 3 ケイ酸マグネシウムの残留基準設定及び添加物の指定に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
- 報告資料 食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価の結果について



厚生労働省発食安0820第6号
平成21年8月20日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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. 2-エチル-5-メチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2-エチル-5-メチルピラジン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

2-エチル-5-メチルピラジンの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

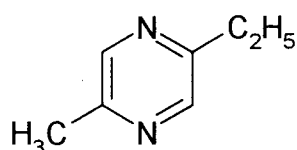
1. 品目名：2-エチル-5-メチルピラジン

2-Ethyl-5-methylpyrazine

〔CAS 番号：13360-64-0〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

 $C_7H_{10}N_2$ 122.17

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2-エチル-5-メチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、緑茶、ポテトチップ等の食品中に存在するほか、豚肉等の加熱調理及びコーヒー、ピーナッツ、カカオ等の焙煎により生成する成分である。欧米では焼菓子、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評議結果

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 21 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0312001 号により食品安全委員会あて意見を求めた 2-エチル-5-メチルピラジンに係る食品健康影響評価については、平成 21 年 6 月 29 日及び 9 月 28 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 21 年 10 月 8 日付けで通知されている。

評価結果：2-エチル-5-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.8 μg 及び 4.7 μg である。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.8 から 4.7 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 800 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

2-エチル-5-メチルピラジンを食品衛生法第 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、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

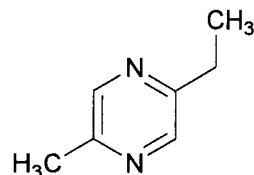
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

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-エチル・5-メチルピラジン (案)

2-Ethyl-5-methylpyrazine



C₇H₁₀N₂

分子量 122.17

2-Ethyl-5-methylpyrazine [13360-64-0]

含 量 本品は、2-エチル・5-メチルピラジン(C₇H₁₀N₂)95.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の澄明な液体で、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。

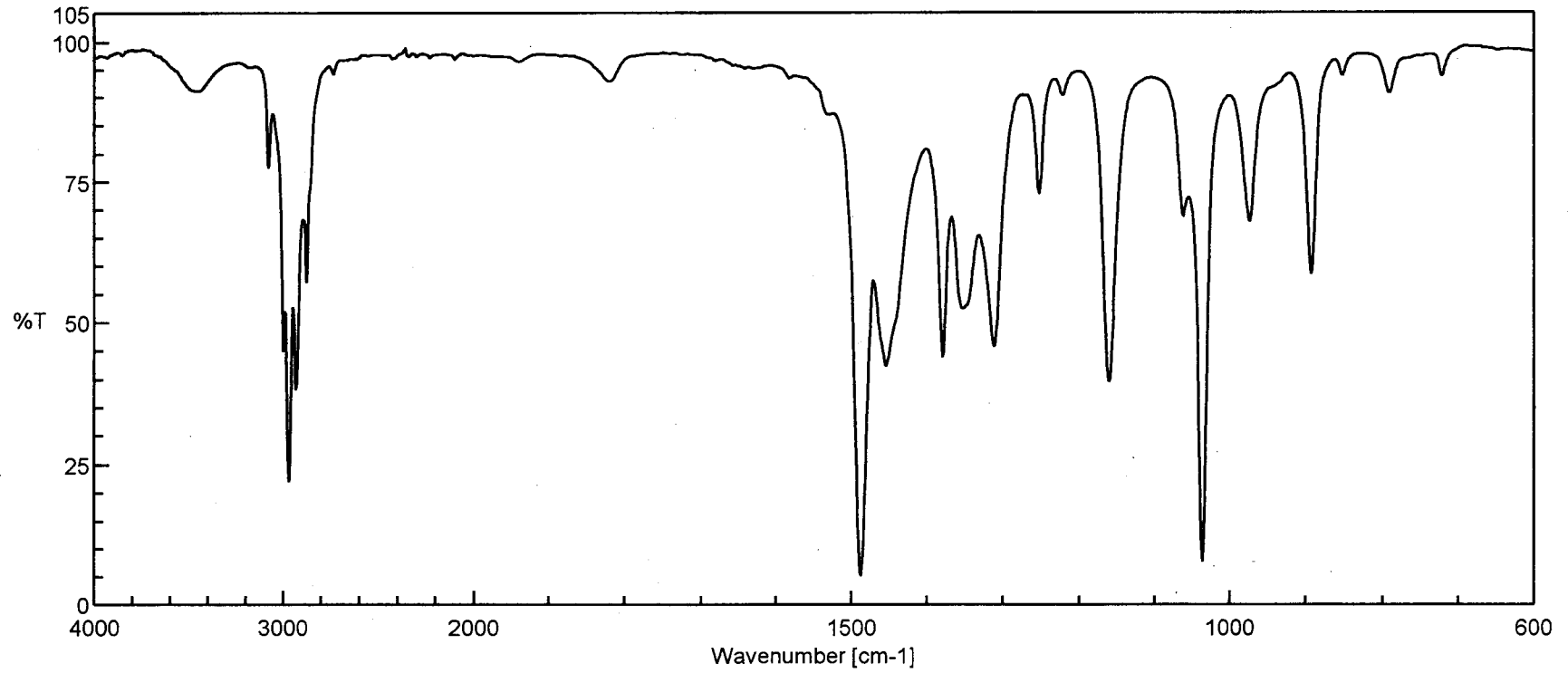
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.491 \sim 1.501$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.960 \sim 0.970$

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(1)により定量する。ただし、カラムは、内径 0.25～0.53mm、長さ 30～60m のケイ酸ガラス製の細管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.25～1μm の厚さで被覆したものを使用する。

参照赤外吸収スペクトル

2-エチル-5-メチルピラジン



2-エチル-5-メチルピラジンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「95%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「95.0%以上」とした。

性状

JECFA は「ナッツ、ロースト、草っぽい臭いの無～淡黄色の液体」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の澄明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。なお、JECFA 規格では、2-Ethyl-5-methylpyrazine と 2-Ethyl-6-methylpyrazine (注：JECFA では、2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物を「2-Ethyl-6-methylpyrazine」と称している)の参照スペクトルが同一のものとなっているが、今回実施した含量 97.8%の2-エチル-5-メチルピラジンの測定結果を踏まえると、JECFA の 2-Ethyl-5-methylpyrazine の参照スペクトルは2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のものであると考えられた。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.491～1.501 (20℃)」を規格値としている。含量 96.7%以上の製品を分析した結果、1.496 (20℃)であったことから、本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.491～1.501 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.960～0.970 (25℃/25℃)」を規格値としている。含量 96.7%以上の製品を分析した結果、0.965 (25℃)であったことから、本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「0.960～0.970 (25℃/25℃)」を採用した。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

2-エチル-5-メチルピラジンは、79℃/66mmHg であることから、大気圧での沸点は 150℃以上と予想されるので、香料試験法の 9. 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(1)により定量する。なお、無極性カラムでは、異性体の 2-エチル-6-メチルピラジンとの分離が困難なため、極性カラムを用いることとした。

JECFA 及び FCC では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水、有機溶剤に溶ける」、「エタノールへの溶解性：室温で混ざる」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

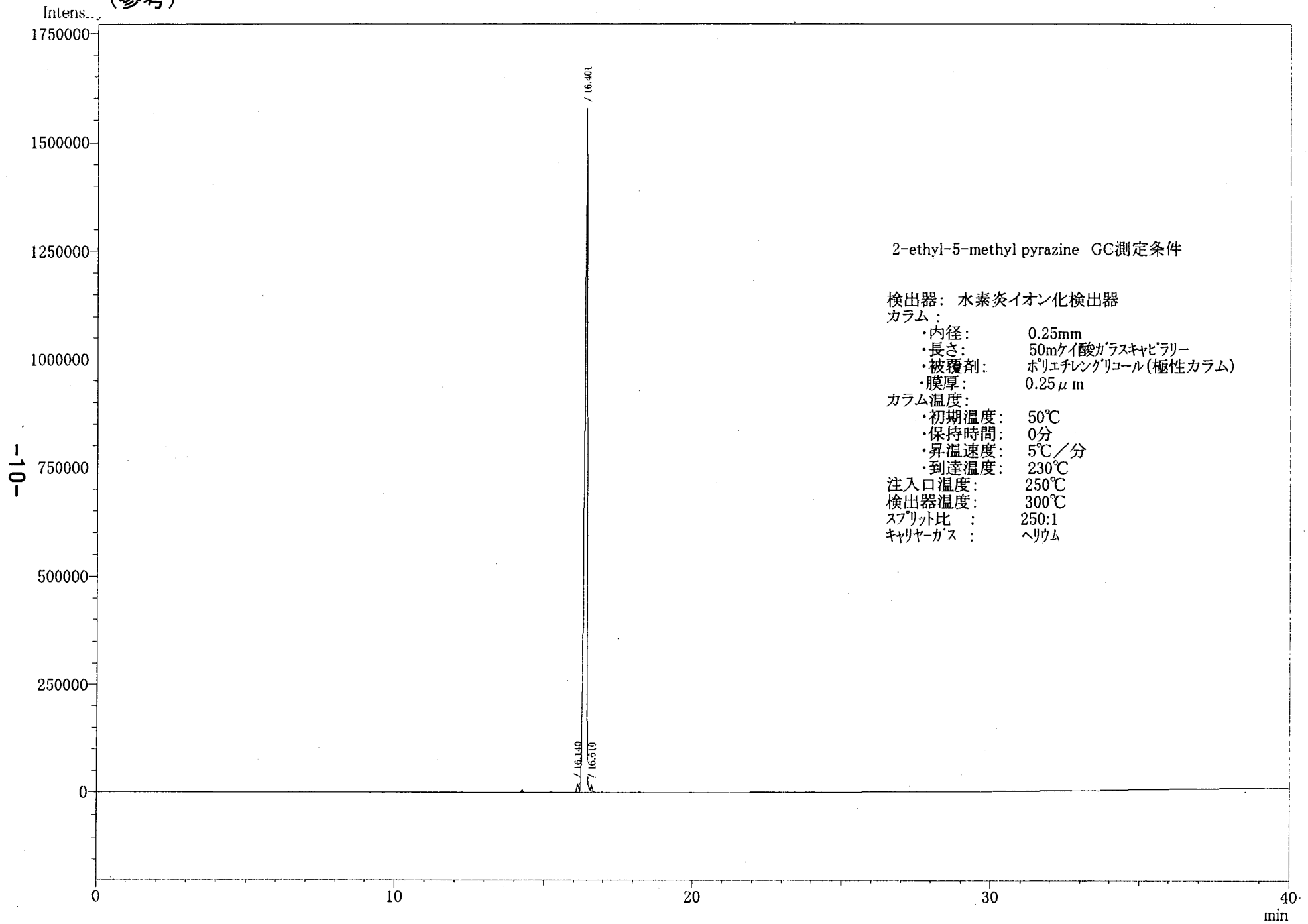
沸点

JECFA は沸点の規格を「79°C/66mmHg」としている。しかしながら、一般に香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留による一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の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、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「2-エチル-5-メチルピラジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		95.0%以上	95%以上
性状		本品は、無～淡黄色の澄明な液体で、特有のにおいがある。	colourless to slightly yellow liquid with a nutty, roasted, grassy odour
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.491～1.501(20℃)	1.491～1.501(20℃)
	比重	0.960～0.970(25/25℃)	0.960～0.970(25/25℃)
沸点		(設定せず)	79℃(66 mm Hg)
溶解性		(設定せず)	soluble in water, organic solvents
アルコールへの溶解性		(設定せず)	miscible at room temperature
定量法		GC法(1), 極性カラム	GC法

(参考)



-10-

(参考)

これまでの経緯

平成21年3月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成21年3月19日	第278回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年6月29日	第73回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年7月16日 ～平成21年8月14日	第294回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成21年8月20日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年9月28日	第78回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年10月8日	第304回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成21年12月25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
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

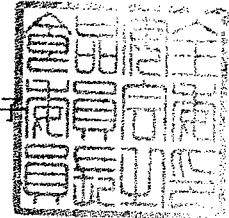


府 食 第 9 5 4 号
平成 2 1 年 1 0 月 8 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 1 年 3 月 1 2 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 第 0 3 1 2 0 0 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た 2 - エ チ ル - 5 - メ チ ル ピ ラ ジ ン 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 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

2 - エ チ ル - 5 - メ チ ル ピ ラ ジ ン は 、 食 品 の 着 香 の 目 的 で 使 用 す る 場 合 、 安 全 性 に 懸 念 が な い と 考 え ら れ る 。

添加物評価書

2-エチル-5-メチルピラジン

2009年10月

食品安全委員会

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	2
○要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途	4
2. 化学名	4
3. 分子式	4
4. 分子量	4
5. 構造式	4
6. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 反復投与毒性	5
2. 発がん性	5
3. 遺伝毒性	5
4. その他	6
5. 摂取量の推定	6
6. 安全マージンの算出	6
7. 構造クラスに基づく評価	6
8. JECFA における評価	6
III. 食品健康影響評価	7
＜別紙：香料構造クラス分類（2-エチル-5-メチルピラジン）＞	8
＜参照＞	9

<審議の経緯>

2009年3月13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（厚生労働省発食安第0312001号）、関係書類の接受

2009年3月19日 第278回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年6月29日 第73回添加物専門調査会

2009年7月16日 第294回食品安全委員会（報告）

2009年7月16日から2009年8月14日まで 国民からの御意見・情報の募集

2009年9月17日 第302回食品安全委員会（関係書類について修正）

2009年9月28日 第78回添加物専門調査会

2009年9月30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

2009年10月8日 第304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>

（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
廣瀬 雅雄
畑江 敬子
本間 清一

（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
廣瀬 雅雄
畑江 敬子
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>

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

<参考人>

伊藤 清美
佐藤 恭子
塚本 徹哉
森田 明美
山田 雅巳

要 約

食品の香料に使用される添加物「2-エチル-5-メチルピラジン」(CAS 番号：13360-64-0)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、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(200,000~900,000)は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ想定される推定摂取量(0.8~4.7 µg /人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg /人/日)を下回ることを確認した。

2-エチル-5-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1)

和名：2-エチル-5-メチルピラジン

英名：2-Ethyl-5-methylpyrazine

CAS 番号：13360-64-0

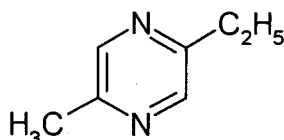
3. 分子式 (参照 1)

$C_7H_{10}N_2$

4. 分子量 (参照 1)

122.17

5. 構造式 (参照 1)



6. 評価要請の経緯

2-エチル-5-メチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、緑茶、ポテトチップ等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びコーヒー、ピーナッツ、カカオ等の焙煎により生成する成分である (参照 2)。欧米では焼菓子、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

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米国及び欧州連合 (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、香料の成分として、2-エチル-5-メチルピラジン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。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知)

にはよらず「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」に基づき資料の整理を行っている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

離乳 FDRL-Wistar ラット (各群雌雄各 15 匹) への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験 (雄 0、17 mg/kg 体重/日、雌 0、18 mg/kg 体重/日) では、雌において摂餌量に変化は認められなかったものの、体重増加抑制の傾向がみられ、摂餌効率の低下が認められた。雄では体重及び摂餌量に変化は認められなかった。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量 (肝臓及び腎臓のみ) 並びに剖検及び病理組織学的検査結果において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。これらの結果より、NOAEL は、本試験での最高用量である 17 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

なお、参考までに 5 週齢の CD ラット (各群雌雄各 10 匹) に 2-エチル-5-メチルピラジン (23.3%) 及び 2-エチル-6-メチルピラジン (76.4%) の混合物を強制経口投与した 90 日間反復投与毒性試験 (2-エチル-5-メチルピラジンとして 0、0.008、0.08、0.8 mg/kg 体重/日) では、一般状態、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、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。(参照 5)

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

3. 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 6)

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 1.22 mg/mL) では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 7)

以上の結果から、本物質には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.8 μg 及び 4.7 μg である (参照 1、8)。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 9)、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.8 から 4.7 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 800 倍であると報告されている (参照 10)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 17 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.8~4.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00002~0.00009 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 200,000~900,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス II に分類される。ピラジン誘導体に分類される食品成分であり、ピラジン環の 5 位に置換しているメチル基は酸化されてピラジンカルボン酸を生成すると推定される。また、2 位に置換しているエチル基は、生体内では、2 級アルコール、さらにケトンに酸化されるが、ケトンは細胞質のカルボニル還元酵素により対応する 2 級アルコールに還元されると推定される。代謝産物はそのまま、又はグリシン抱合、グルクロン酸抱合若しくは硫酸抱合された後に排泄されると推定される。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、比較的速やかに排泄されると推定される。(参照 8、11)

8. JECFA における評価

JECFA は、本物質をピラジン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、クラス II の摂取許容値 (540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回るため、当該グループの物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 8)

Ⅲ. 食品健康影響評価

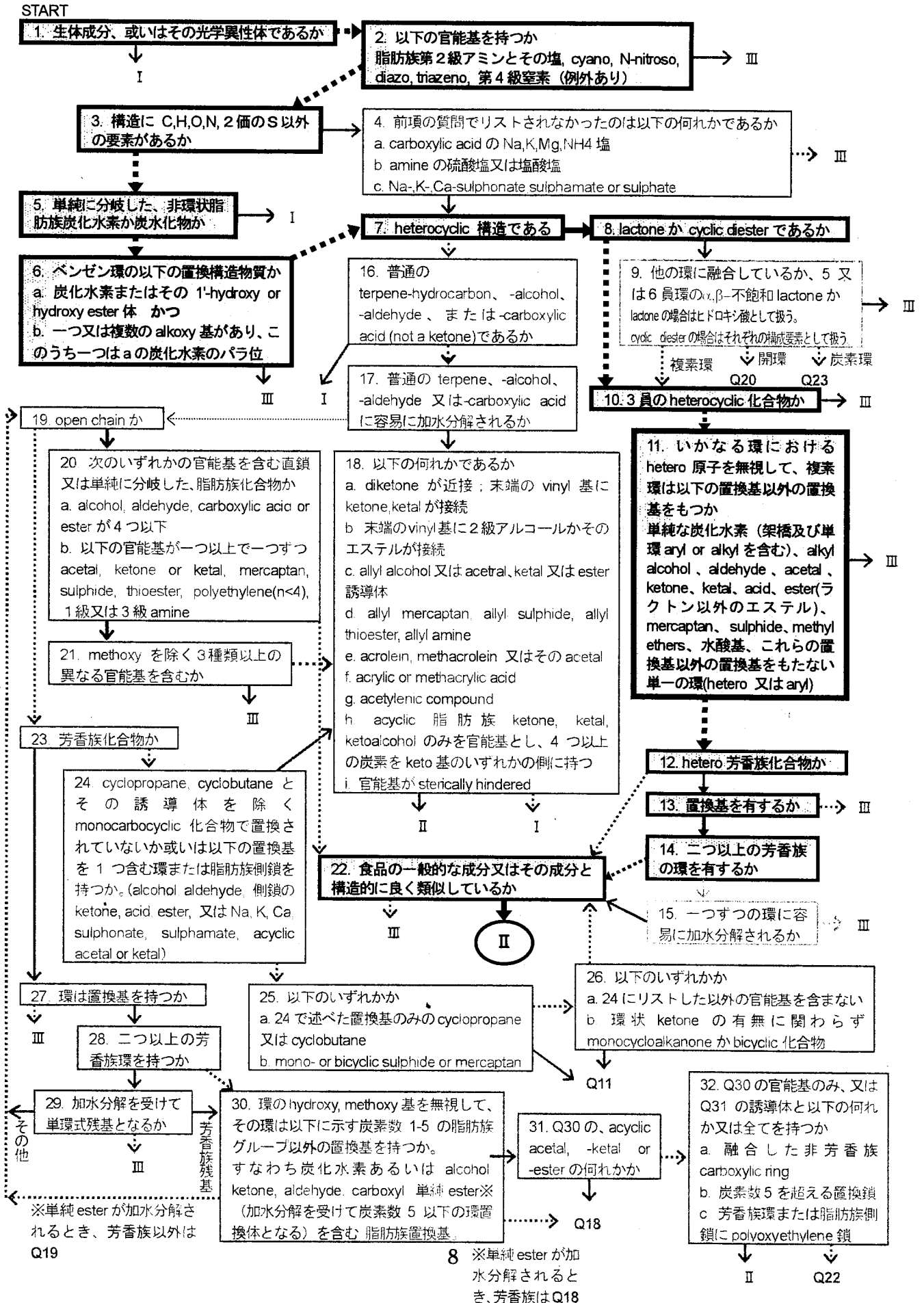
本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。

また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法（参照 3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（200,000～900,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量（0.8～4.7 μg /人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 μg /人/日）を下回ることを確認した。

2-エチル-5-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (アルキルピラジン類)

YES : → , NO :→



<参照>

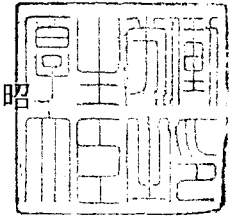
- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in May 2009) (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 10.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in May 2009) (未公表)
- 3 香料安全性評価法検討会: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(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)
- 4 Oser BL: 90-day feeding study with 2-ethyl, 5-methyl pyrazine in rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories Inc., Maspeth, New York, USA, 1969 (未公表)
- 5 三菱化学メディエンス(株):2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のラットによる90日間反復経口投与毒性試験(厚生労働省委託試験)(2009修正版)。2009
- 6 (財)食品農医薬品安全性評価センター:2-エチル-5-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験(厚生労働省委託試験)。2004
- 7 (財)食品農医薬品安全性評価センター:2-エチル-5-メチルピラジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(厚生労働省委託試験)。2004
- 8 WHO: Food Additives Series 48, safety evaluation of certain food additives and contaminants, pyrazine derivatives. (report of 57th JECFA meeting (2001))
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 9 新村嘉也(日本香料工業会):平成14年度厚生労働科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究(日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 10 Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC et al.: The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. Food and Chemical Toxicology 2002; 40: 429-451
- 11 2-エチル-5-メチルピラジン類の構造クラス(要請者作成資料)



厚生労働省発食安1216第1号
平成21年12月16日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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. イソペンチルアミンの添加物としての指定の可否について
2. イソペンチルアミン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

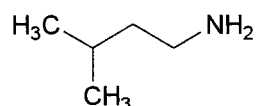
イソペンチルアミンの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

1. 品目名：イソペンチルアミン

Isopentylamine、Isoamylamine、3-Methyl-1-butanamine
【CAS 番号：107-85-7】

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

 $C_5H_{13}N$ 87.17

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

イソペンチルアミンは、アンモニア様の香気を有し、トリュフ、ヤマドリタケ、ワイン、ルバーブ、コーヒー、ケール等の食品中に存在する成分である。欧米では清涼飲料、ゼラチン・プリン類、肉製品、焼菓子、冷凍乳製品類、ソフト・キャンディー類等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評議結果

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 21 年 8 月 12 日付け厚生労働省発食安 0812 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めたイソペンチルアミンに係る食品健康影響評価については、平成 21 年 9 月 7 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 21 年 11 月 12 日付けで通知されている。

評価結果：イソペンチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.1 μg 及び 28.3 μg である。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 0.1 から 28.3 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 3,800 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

イソペンチルアミンを食品衛生法第 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、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

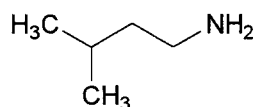
成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

イソペンチルアミン (案)

Isopentylamine

Isoamylamine

3-Methyl-1-butanamine



C₅H₁₃N

分子量 87.16

3-Methylbutylamine [107-85-7]

含 量 本品は、イソペンチルアミン (C₅H₁₃N) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～微黄色の澄明な液体で、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。

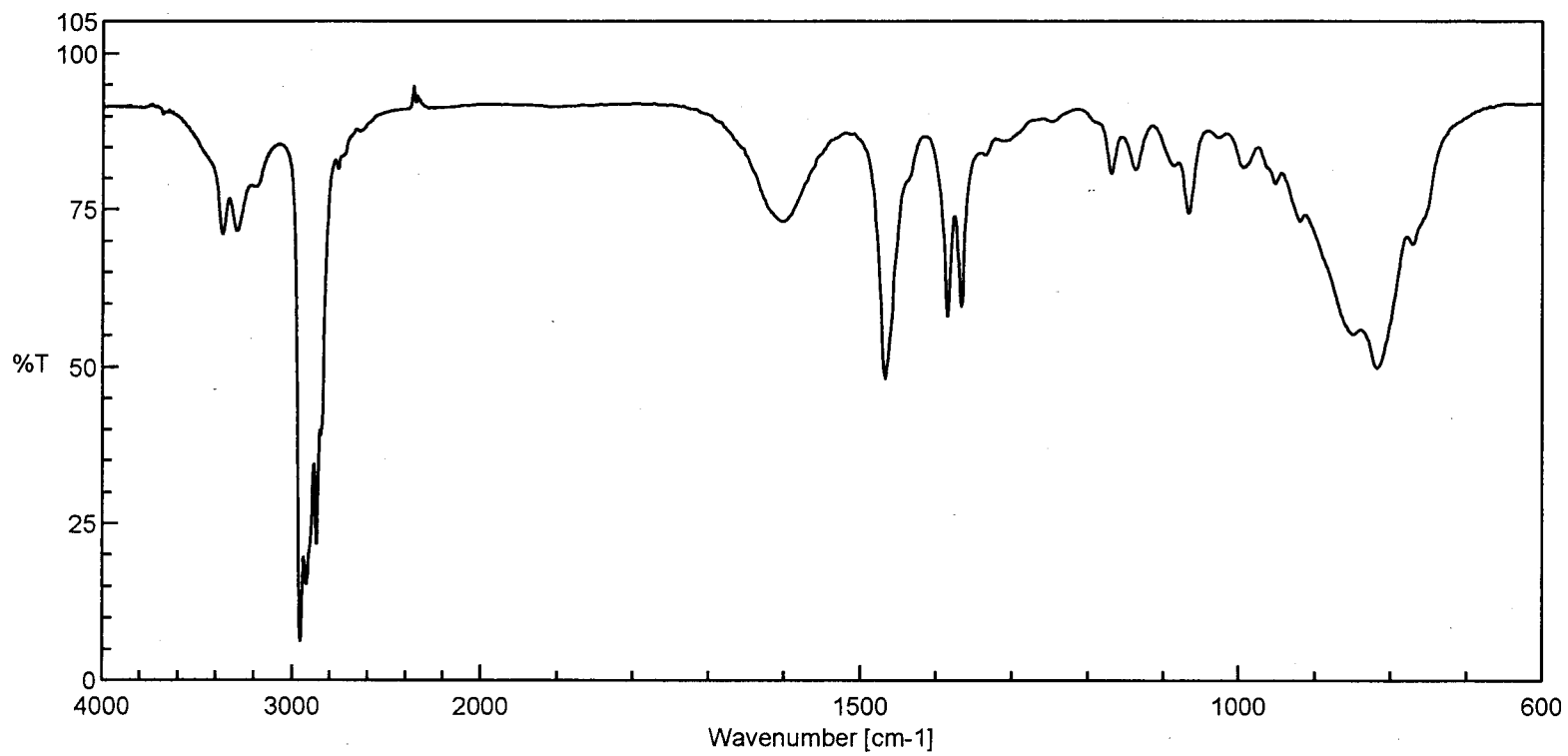
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.405 \sim 1.411$

(2) 比重 $d_{20}^{20} = 0.747 \sim 0.753$

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。ただし、カラムは、内径 0.25～0.53mm、長さ 30～60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25～1 μm の厚さで被覆したものを使用する。

イソペンチルアミン

参照赤外吸収スペクトル



イソペンチルアミンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「98%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無～微黄色の流動性液体；アンモニア様臭気」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～微黄色の澄明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA ではイソペンチルアミンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については赤外吸収スペクトル測定法(IR)を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)でイソペンチルアミンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.405～1.411 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.405～1.411 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.747～0.753 (25℃/25℃)」としている。市販品 5 社 18 製品を 9 機関で分析した結果、0.745～0.746、平均 0.745 (25℃/25℃)、0.748～0.750、平均 0.749(20℃/20℃)であった。また、市販品 1 社の規格値は 0.7480 ～ 0.7540 (20℃/20℃)であり、その他の試薬会社 3 社の規格値は 0.750(20℃/4℃) (換算値 0.751(20℃/20℃))、1 社は密度 0.751 g/mL at 25 °C(lit.) (0.753(25℃/25℃)) であった。これらのことより、JECFA の測定温度 25℃は誤りで 20℃の可能性が考えられる。今回、国際食品香料工業協会 (IOFI) に修正要望のためのデータを提出しており、いずれ JECFA で審議されることになる。現時点においては、最終的な測定温度及び規格値がどのようになるか不明であるが、国内の香料については、測定温度を 20℃としているものも多いため、本規格案では「 $d_{20}^{20} = 0.747 \sim 0.753$ 」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実

務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃未満(95~97℃)のため、香料試験法の 9. 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。ただし、ポリエチレングリコールを被覆したキャピラリーカラム（極性カラム）ではテーリングが著しいため、ジメチルポリシロキサンを被覆したキャピラリーカラム（無極性カラム）を使用することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水、プロピレングリコール、グリセリン、油に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

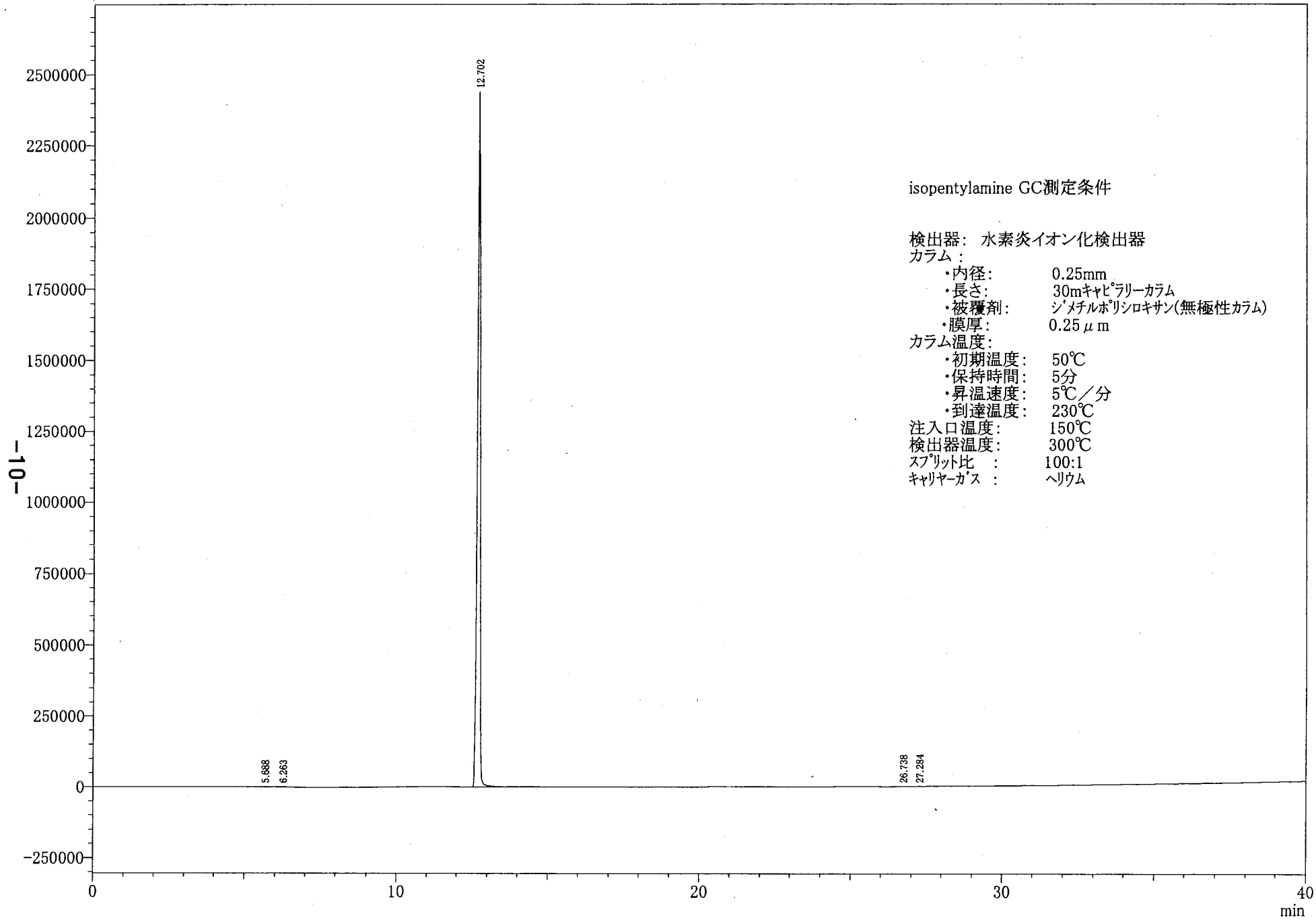
沸点

沸点の規格を JECFA は「95~97℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の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、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「イソペンチルアミン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.0%以上	98%以上
性状		本品は、無～微黄色の澄明な液体で、特有のにおいがある。	アンモニア様臭気の無～微黄色の流動性液体
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.405～1.411(20℃)	1.405～1.411(20℃)
	比重	0.747～0.753(20/20℃)	0.747～0.753(25/25℃)
沸点		(設定せず)	95～97℃
溶解性		(設定せず)	水、プロピレングリコール、グリセリン、油に溶ける
アルコールへの溶解性		(設定せず)	溶ける
定量法		GC法(2)、無極性カラム	GC法

Intensity (参考)



isopentylamine GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- 内径: 0.25mm
- 長さ: 30mキャピラリーカラム
- 被覆剤: シメチルポリシロキサン(無極性カラム)
- 膜厚: 0.25 μ m

カラム温度:

- 初期温度: 50°C
- 保持時間: 5分
- 昇温速度: 5°C/分
- 到達温度: 230°C

注入口温度: 150°C

検出器温度: 300°C

スプリット比: 100:1

キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成21年8月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成21年8月20日	第298回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年9月7日	第77回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年10月1日 ～平成21年10月30日	第303回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成21年11月12日	第309回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成21年12月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年12月25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
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長



府食第1076号

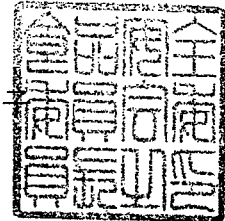
平成21年11月12日

厚生労働大臣

長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年8月12日付け厚生労働省発食安0812第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイソペンチルアミン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

イソペンチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

イソペンチルアミン

2009年11月

食品安全委員会

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.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 化学名.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 反復投与毒性.....	5
2. 発がん性.....	5
3. 遺伝毒性.....	5
4. その他.....	5
5. 摂取量の推定.....	6
6. 安全マージンの算出.....	6
7. 構造クラスに基づく評価.....	6
8. JECFA における評価.....	6
III. 食品健康影響評価.....	6
<別紙：香料構造クラス分類（イソペンチルアミン）>.....	8
<参照>.....	9

＜審議の経緯＞

2009年 8月14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 0812 第1号）、関係書類の接受

2009年 8月20日 第298回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年 9月 7日 第77回添加物専門調査会

2009年10月 1日 第303回食品安全委員会（報告）

2009年10月1日から2009年10月30日まで 国民からの御意見・情報の募集

2009年11月10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

2009年11月12日 第309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＞

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

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

(2009年9月30日まで)	(2009年10月1日から)
福島 昭治（座長）	今井田 克己（座長）
山添 康（座長代理）	山添 康（座長代理）
石塚 真由美	石塚 真由美
井上 和秀	伊藤 清美
今井田 克己	井上 和秀
梅村 隆志	梅村 隆志
江馬 眞	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
頭金 正博	塚本 徹哉
中江 大	頭金 正博
中島 恵美	中江 大
林 眞	林 眞
三森 国敏	三森 国敏
吉池 信男	森田 明美
	山田 雅巳

＜参考人＞

伊藤 清美
塚本 徹哉
森田 明美
山田 雅巳

要 約

食品の香料に使用される添加物「イソペンチルアミン」(CAS 番号：107-85-7)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、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラス I に分類され、安全マージン (8,000~2,000,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (0.1~28.3 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

イソペンチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1)

和名：イソペンチルアミン

英名：Isopentylamine、3-Methyl-1-butanamine、3-Methylbutan-1-amine、
Isoamylamine、3-Methylbutylamine

CAS 番号：107-85-7

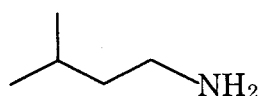
3. 分子式 (参照 1)

C₅H₁₃N

4. 分子量 (参照 1)

87.17

5. 構造式 (参照 1)



6. 評価要請の経緯

イソペンチルアミンは、トリュフ、ヤマドリダケ、ワイン、ルバーブ、コーヒー、ケール等の食品中に存在する成分である (参照 2)。欧米では清涼飲料、ゼラチン・プリン類、肉製品、焼菓子、冷凍乳製品類、ソフト・キャンディー類等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

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米国及び欧州連合 (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、香料の成分として、イソペンチルアミン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。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「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

き資料の整理を行っている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット (各群雌雄各 10 匹) への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0, 0.49, 4.9, 49 mg/kg 体重/日) では、雌の 49 mg/kg 体重/日投与群で尿蛋白陽性例の増加傾向が認められた。一方、尿検査の他の項目、血液生化学的検査の腎機能に係る項目及び腎臓の病理組織学検査において被験物質投与に関連する変化は認められなかった。その他、一般状態、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、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。これらの結果より、NOAEL は 4.9 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

3. 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate。ただし、代謝活性化系非存在下の *S. typhimurium* 群については最高用量 2.5 mg/plate。)では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 5)

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量 200 µg/mL (短時間処理・代謝活性化系非存在下)、720 µg/mL (短時間処理・代謝活性化系存在下)、128 µg/mL (連続処理)) では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 6)

7 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 250 mg/kg 体重/日) では陰性の結果が報告されている。(参照 7)

以上の結果から、本物質には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.1 µg 及び 28.3 µg である (参照 1、8)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 9)、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.1 から 28.3 µg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 3,800 倍であると報告されている (参照 10)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 4.9 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.1~28.3 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000002~0.0006 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 8,000~2,000,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される。脂肪族一級アミン類に分類される食品成分であり、主に酸化的脱アミノ化を受け、生成したアルデヒド類は、既存の代謝及び排泄の経路に入ると推定される。

本物質 100 mg を経口投与したヒトの尿中から代謝物として未変化体のアミンが検出されている。本物質をウサギ肝ホモジネートとともにインキュベートすると容易に酸化され、アンモニアが生成した。また、本物質をモルモット肝由来アミンオキシダーゼとインキュベートすると、酸化的脱アミノ化により、主たる代謝物としてイソバレルアルデヒドを生じたことが報告されている。(参照 8、11)

8. JECFA における評価

JECFA は、本物質を脂肪族及び芳香族のアミン類及びアミド類のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回るため、本物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 8)

III. 食品健康影響評価

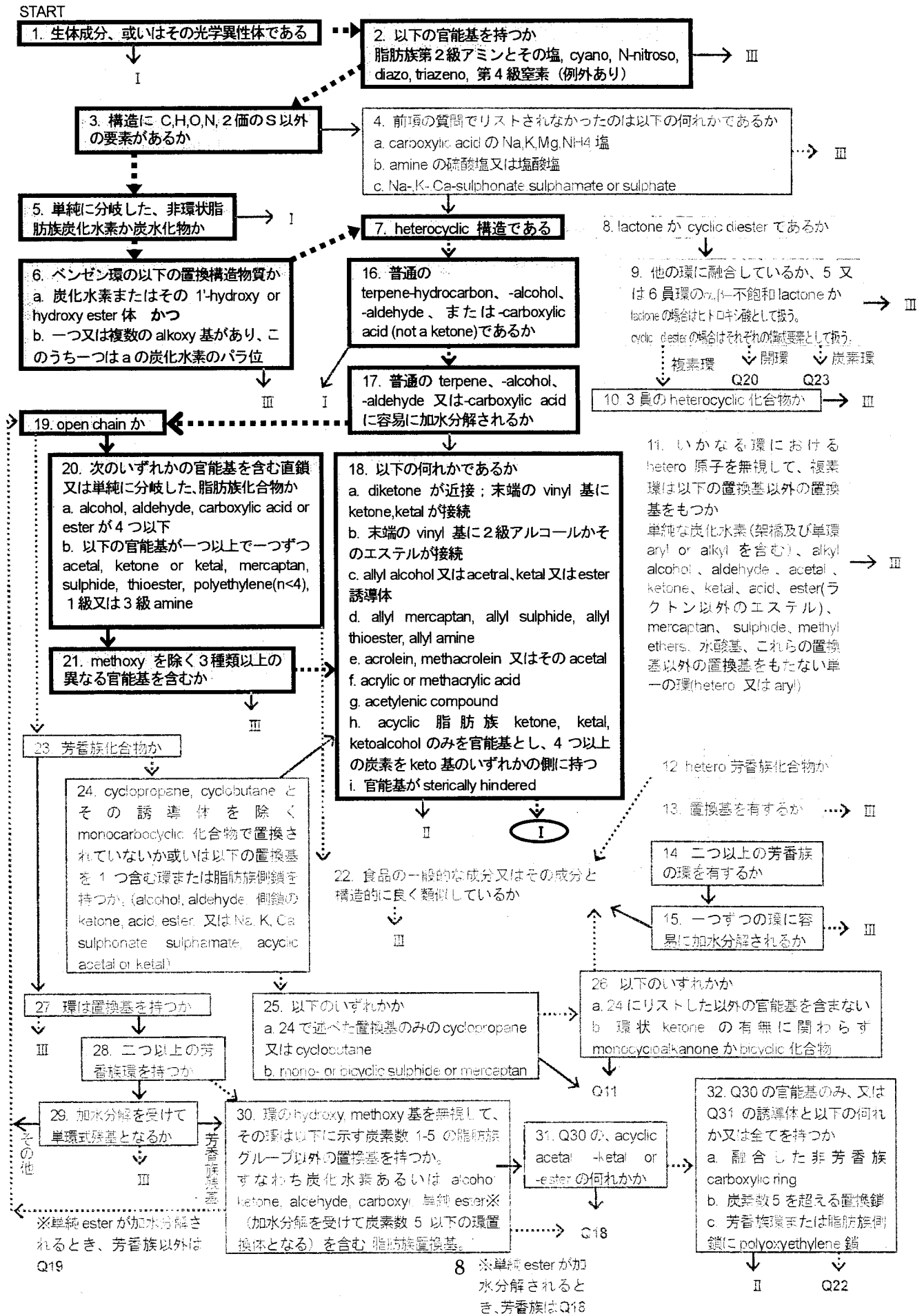
本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法 (参照 3) により、構造クラス I に分類され、安全マージン (8,000~2,000,000) は 90 日間反復投与毒性試験の

適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (0.1 ~28.3 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

イソペンチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (イソペンテルアミン)

YES : —→ , NO :→



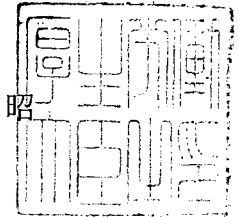
<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association) database (website accessed in Aug. 2009) (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 11.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Aug. 2009) (未公表)
- 3 香料安全性評価法検討会: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(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)
- 4 (株)ボゾリサーチセンター:ラットによるイソペンチルアミンの90日間反復強制経口投与毒性試験(厚生労働省委託試験)。2007
- 5 (財)食品薬品安全センター-秦野研究所:イソペンチルアミンの細菌を用いる復帰突然変異試験に関する試験(厚生労働省委託試験)。2007
- 6 (財)残留農薬研究所:イソペンチルアミンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(厚生労働省委託試験)。2007
- 7 (財)残留農薬研究所:イソペンチルアミンのマウスを用いる小核試験(厚生労働省委託試験)。2007
- 8 WHO: Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2006))
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 9 新村嘉也(日本香料工業会):平成14年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究(日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 10 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist 1987; 12(4): 27-56
- 11 イソペンチルアミンの構造クラス(要請者作成資料)

厚生労働省発食安1216第2号
平成21年12月16日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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. ケイ酸マグネシウムの添加物としての指定の可否について
2. ケイ酸マグネ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

ケイ酸マグネシウムの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

1. 品目名

ケイ酸マグネシウム

英名 : Magnesium Silicate (synthetic)

CAS 番号 : 1343-88-0

2. 構造式、分子式及び分子量

ケイ酸マグネシウムは、酸化マグネシウム(MgO)、二酸化ケイ素(SiO₂)及び水が多様な割合で結合した組成の物質の総称であり、分子式、分子量等を特定することはできないが、本品は、酸化マグネシウム(MgO)と二酸化ケイ素(SiO₂)のモル比が約2:5の合成化合物である。

3. 用途

固結防止剤、ろ過助剤、製造用剤

4. 概要及び諸外国での使用状況

ケイ酸マグネシウムは、粉末状又は顆粒状食品の固結防止剤、ろ過助剤、錠剤・カプセル食品の製造用剤(賦形剤、分散剤)等として広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。

米国においては、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、一般に安全と見なされる(GRAS)物質と認められている。

また、欧州連合(EU)では、ケイ酸マグネシウムについて、許容一日摂取量(ADI)を「特定しない(not specified)」と評価しており、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10g/kg以下、食塩及び代替塩に10g/kg以下等といった使用基準の下で使用が認められている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)では、第13回会合(1969年)において、二酸化ケイ素並びにケイ酸塩(ケイ酸アルミニウム(カオリンを含む。)、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム(タルク、三ケイ酸マグネシウムを含む。))及びアルミノケイ酸ナトリウム)について安全性評価を行い、ADIを「限定しない(not limited)」と評価したが、第17回会合(1973年)に再評価を行い、ケイ酸マグネシウムについては、三ケイ酸マグネシウムによるイヌの腎臓の障害が他のケイ酸マグネシウムにもみられるものなのか解明が必要であること等から、ADIを「temporarily no limited(暫定的に限定しない)」とした。その後、第26回会合(1982年)において、ケイ酸マグネシウムについて、成分規格から三ケイ酸マグネシウムを除いた上で、ADIを「特

定しない (not specified)」と評価している。

わが国においては、類縁物質として、ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を含む。）のほか、ゼオライト、タルク等のケイ酸化合物、並びに塩化マグネシウム、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム等のマグネシウム塩が食品添加物として指定されている。

5. 食品添加物としての有効性

ケイ酸マグネシウムは、粉末状又は顆粒状食品の固結防止剤として有用であるほか錠剤・カプセル食品の製造用剤（賦形剤、分散剤）としての用途もあり、各国において乾燥粉末食品、食塩、フードサプリメント、チーズ、チューインガム等の広範な食品への使用が認められている。

また、ろ過助剤として有用であり、使用済み揚げ油に添加してろ過処理を行ったところ、遊離脂肪酸の減少、色調や臭いの改善等が認められた。^{1,2,3}

表1 ろ過助剤でろ過処理した揚げ油の各種項目の測定結果¹

ろ過助剤	遊離脂肪酸 (%)	共役ジエン (%)	総極性物質 (%)	酸化安定性指数 (h)	色 (Abs.@420nm)	極性化合物 (ポリマー) (%)	極性化合物 (低分子量化合物) (%)
新しい油(未処理)	0.04±0.01	1.13±0.13	4.6±2.8	21.5±1.3	0.07±0.01	0.04±0.03	0.28±0.17
使用済み油(未処理)	0.71±0.03	1.18±0.10	9.9±3.3	6.7±0.6	0.48±0.01	1.9±0.9	0.38±0.27
活性炭	0.68±0.02	1.23±0.11	8.3±1.7	6.9±1.2	0.43±0.02	0.9±0.9	0.16±0.05
ケイ酸マグネシウム	0.43±0.05	1.18±0.07	9.6±0.4	7.6±1.5	0.31±0.02	1.0±0.8	0.19±0.10

使用済み揚げ油(150°C)に5%の割合でろ過助剤を添加し、5分間接触させた後にろ過し、各種パラメーターを測定

表2 ろ過助剤で処理した使用済み揚げ油中の脂肪酸含量 (%)³

ろ過助剤	揚げ油の使用開始からの経過日数			
	1日目	7日目	14日目	21日目
対象(未処理)	0.09	0.28	0.6	1.07
珪藻土	0.08	0.28	0.53	0.91
ケイ酸マグネシウム	0.09	0.12	0.11	0.10

使用済み揚げ油(180°Cで1日8時間、21日間連続使用)(150°C)に1%の割合でろ過助剤を添加し、5分間循環接触させた後に脂肪酸含量を測定

表3 ろ過助剤で処理した使用済み揚げ油の臭覚測定(官能試験)³

ろ過助剤	揚げ油の使用開始からの経過日数			
	1日目	7日目	14日目	21日目
対象(未処理)	6.63±.17	5.92±.27	4.63±.27	1.53±.19
珪藻土	7.17±.21	6.33±.11	5.17±.11	2.27±.21
ケイ酸マグネシウム	7.95±.50	6.19±.40	5.95±.40	2.54±.11

使用済み揚げ油(180°Cで1日8時間、21日間連続使用)(150°C)に1%の割合でろ過助剤を添加し、5分間循環接触させた後に、10人のパネリストによる官能試験を実施(スコア:1 = very poor ~ 10 = excellent)

¹ Song Lin, Casimir C. Akoh, A. Ester Reynolds. 'The Recovery of used frying oils with various adsorbents'. Journal of Food Lipids 5(1998) 1-16

² Medeni Maskan, H. Bagci. 'Effect of different adsorbents on purification of used sunflower seed oil utilized for frying'. Eur Food Res Technol (2003) 217:215-218

³ M.S. Brewer, J.D. Vega, E.G.Perkins. 'Filter aid removal of selected volatile compounds: effect on sensory characteristics of french fries'. Journal of Food Lipids 6 (1999) 63-74

6. 食品安全委員会における評議結果

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 17 年 8 月 15 日付け厚生労働省発食安第 0815004 号により食品安全委員会あて意見を求めたケイ酸マグネシウムに係る食品健康影響評価については、平成 19 年 2 月 28 日、3 月 23 日、4 月 17 日、並びに平成 21 年 9 月 28 日、11 月 17 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（案）が平成 21 年 11 月 26 日付けで公表されている。

添加物専門調査会は、我が国において使用が認められた場合の添加物「ケイ酸マグネシウム」の推定摂取量（0.01～0.12 mg/kg 体重/日）を勘案すると、添加物「ケイ酸マグネシウム」について ADI を設定することが必要と判断した。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。当該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、マグネシウムの過剰摂取や制酸薬としての三ケイ酸マグネシウムの服用によりヒトで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等から、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での、生体の正常な生理的過程に起因する可逆的変化であると考えた。なお、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。

ADI	0.3mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	28 日間反復投与毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量設定根拠所見)	腎尿細管上皮の壊死及び再生、間質における炎症性細胞浸潤
(無毒性量)	300mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

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。JECFA では、腎機能低下を有するヒトでは有害影響を起こす可能性を示唆し

ているが、そのような方々は、医学的に適切に指導管理されるべきグループであり、今回の添加物としての評価においては注意喚起について言及しないこととした。

なお、その詳細は下記の通りである。

添加物「ケイ酸マグネシウム」は、胃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。成分規格は異なるが、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を摂取した場合、摂取量にもよるがケイ素 (Si) として約 10%前後が吸収されるとの報告がある。吸収されたケイ酸化合物及びマグネシウム塩に蓄積性はなく、比較的速やかに排泄されるものと推定される。

上記の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した。

今般の評価のために実施された添加物「ケイ酸マグネシウム」についての 28 日間反復投与毒性試験 (イヌ) の高用量群 (1,000mg/kg 体重/日) (ケイ酸 (Si) 換算で 285mg/kg 体重/日、マグネシウム (Mg) 換算で 98mg/kg 体重/日) において、三ケイ酸マグネシウムについての 28 日間反復投与毒性試験 (イヌ) の投与群 (1,800mg/kg 体重/日) (ケイ酸 (Si) 換算で 379mg/kg 体重/日、マグネシウム (Mg) 換算で 217mg/kg 体重/日) 及び三ケイ酸マグネシウムについての 4 か月間の反復投与毒性試験 (モルモット) の投与群 (250mg/L (摂取量不明)) と同様の毒性 (尿細管の病変) が認められた。

添加物専門調査会は、上記の添加物「ケイ酸マグネシウム」についての 28 日間反復投与毒性試験 (イヌ) における NOAEL を 300mg/kg 体重/日 (ケイ素 (Si) 換算で 86mg/kg 体重/日、マグネシウム (Mg) 換算で 29mg/kg 体重/日) と評価した。これは、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 NOAEL のいずれをも下回っている。

添加物「ケイ酸マグネシウム」について認められた腎尿細管病変は、その他のケイ酸化合物には認められていない。その他のマグネシウム塩については、硫酸マグネシウム七水和物の 14 日間・28 日間静脈内持続投与試験 (イヌ) の 100mg/kg 体重/hr 以上の投与群において腎尿細管の病変が認められており、経口投与では塩化マグネシウム六水和物についての 13 週間反復投与毒性試験 (マウス) で雄の高用量群 (11,400mg/kg 体重/日) にのみ近位尿細管上皮の空胞化が認められているものの、非経口投与又はきわめて高用量でみられた知見であった。以上のことから、添加物「ケイ酸マグネシウム」について認められた腎毒性は、マグネシウム塩の経口投与におい

て一般的にみられるものではなく、ケイ酸マグネシウム特有の現象と考えられた。なお、三ケイ酸マグネシウムを含むケイ酸マグネシウム及び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。

以上より、添加物専門部会は、我が国において使用が認められた場合の添加物「ケイ酸マグネシウム」の推定摂取量（0.01～0.12mg/kg 体重/日）を勘案すると、添加物「ケイ酸マグネシウム」についてADIを設定することが必要と判断した。イヌを用いた28日間反復投与毒性試験の無毒性量300mg/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0.3mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。当該試験の中用量群以上にみられた白色の被検物質様物を含む便の排泄及び下痢については、マグネシウムの過剰摂取や制酸薬としての三ケイ酸マグネシウムの服用によりヒトで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等から、ヒトで下痢を起こすとされる用量（5mg/kg 体重/日）を大きく上回る高い用量での、生体の正常な生理的過程に起因する可逆的変化であると考えた。なお、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。

ADI	0.3mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	28 日間反復投与毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量設定根拠所見)	腎尿細管上皮の壊死及び再生、間質における炎症性細胞浸潤
(無毒性量)	300mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

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。JECFA では、腎機能低下を有するヒトでは有害影響を起こす可能性を示唆しているが、そのような方々は、医学的に適切に指導管理されるべきグループであり、今回の添加物としての評価においては注意喚起について言及しないこととした。

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

米国及び欧州(英国)における添加物としてのケイ酸マグネシウムの推定摂取量は、それぞれ 2 mg/人/日又は 0.5 mg/人/日、0.12 mg/kg 体重/日である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、我が国と欧米の推定摂取量が同程度と仮定した場合、我が国の評価対象品目の推定摂取量は、およそ 0.01~0.12mg/kg 体重/日の範囲になると考えられる。

米国における既存コホートを基にした食品からのケイ素 (Si) の摂取量推計値が我が国における摂取量と同等と仮定すると、我が国における添加物(ケイ酸化合物)由来のケイ素 (Si) 摂取量は、食品由来の摂取量の約 1 %と推定される。また、我が国における添加物(マグネシウム塩)由来のマグネシウム (Mg) 摂取量は、食品由来の摂取量の約 4 %と推定される。

8. 新規指定について

ケイ酸マグネ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、次のとおり使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

ケイ酸マグネシウムは、CODEX 基準 (General Standard for Food Additives) では、JECFA により本品の ADI が「特定しない (not specified)」と評価されていることを踏まえ、食塩をはじめとする幅広い食品に必要量*での使用が認められている。EU では、食塩や乾燥粉末食品、スライス・裁断したプロセスチーズ等に 10g/kg の範囲内で、調味料等に 30g/kg の範囲内で、錠剤型食品やソーセージ (表面処理のみ) 等に必要量での使用が、米国では、食塩に 2%の範囲内での使用が認められている。また、油脂のろ過助剤としても広く使用されている。

そこで三者に共通して使用が認められている食塩について、EU 及び米国での最高使用濃度をもとに食塩由来の一日推定摂取量を算出すると、国民平均及び小児のいずれにおいても ADI 比が 100%を上まわる結果となった。

	国民平均		小児(1-6歳)	
	塩摂取量※ (g/日)	ケイ酸マグネシウム 摂取量(mg/日)	塩摂取量※ (g/日)	ケイ酸マグネシウム 摂取量(mg/日)
EU基準: 10g/kg		16.0(ADI比: 106.7%)		11.8(ADI比: 250.5%)
米国基準: 2%(20g/kg)	1.60	32.0(ADI比: 213.3%)	1.18	23.6(ADI比: 501.1%)

※平成17年度 食品添加物一日摂取量調査: 日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討

* 使用最高濃度は設定しない。ただし、適正製造規範に従い、使用目的を達成するのに必要な濃度以上に高くない量。

上記推計を踏まえると、食塩のみならず他の食品に EU 等と同じレベルで基準値を設定した場合、一日推定摂取量が ADI を大きく上まわることとなり、一方で、基準値を引き下げて設定した場合、固結防止剤としての機能を発揮することが困難になると考えられる。

したがって、油脂のろ過助剤のみに使用を認めることとし、次のとおり使用基準を定めることが適当である。

使用基準(案)

ケイ酸マグネシウムは、油脂のろ過助剤以外の用途に使用してはならない。
また、使用したケイ酸マグネシウムは、最終食品の完成前にこれを除去しなければならない。

(2) 成分規格について

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。)

ケイ酸マグネシウム
Magnesium Silicate

[1343-88-0]

定 義 本品は、酸化マグネシウムと二酸化ケイ素のモル比が約 2 : 5 の合成化合物である。

含 量 本品を強熱物換算したものは、酸化マグネシウム(MgO=40.30)として 15.0%以上、二酸化ケイ素(SiO₂=60.08)として 67.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の微細な粉末で、においが無い。

確認試験 (1) 本品 0.5 g に希塩酸 10ml を加えてかくはんした後、ろ過し、ろ液にアンモニア試液を加えて中和した液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

(2) 白金線輪にリン酸水素アンモニウムナトリウム 4 水和物の結晶を載せ、ブンゼンバーナーの炎中で加熱し、融解球をつくる。この融解球に本品を付け、再び融解するとき、融解球中に不溶解の塊を認め、その融解球は冷えると不透明となり、網目状の模様を生じる。

純度試験 (1) 液性 pH 7.0~11.0 (10%懸濁液)

(2) 水可溶物 3% 以下

本品約 10g を精密量り、ビーカーに入れ、水 150ml を加え、時計皿で覆い、穏やかに 15 分間煮沸する。冷後、蒸発した水を補い、15 分間放置した後、定量分析ろ紙 (5 種 C) を用いて吸引ろ過する。ろ液が濁っている場合は、ろ過を繰り返す。ろ液 75ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とし、A 液とする。A 液 50ml を正確に量り、あらかじめ質量を量った白金皿に入れ、蒸発乾固し、450~550℃で 3 時間強熱し、冷後、残留物の質量を量る。

(3) 遊離アルカリ NaOH として 1%以下

(2) の A 液 20ml にフェノールフタレイン試液 2 滴を加える。液の色が消えるまで 0.1 mol/L 塩酸を加えるとき、その消費量は 2.5 mL 以下である。

(4) フッ化物 F として 10µg/g 以下

本品 2.0g を正確に量り、テフロン製ビーカーに入れ、水 60ml を加えて 15 分間かくはんした後、懸濁液を 100 ml のメスフラスコに移し、水を加えて 100ml とする。懸濁液 50ml を毎分約 5000 回転で 15 分間遠心分離し、上澄液 20ml を正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、EDTA・トリス試液 10ml を加え、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である。比較液は、次により調製する。

あらかじめ 110℃で 2 時間乾燥したフッ化ナトリウム 2.210 g を正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、水 200 ml を加えてかき混ぜながら溶かす。この溶液をメスフラスコに入れ、水を加えて 1,000 ml とし、ポリエチレン製容器に入れて比較原液とする。使用時に、比較原液 2 ml を正確に量り、メスフラスコに入れ、水を加えて 1,000 ml とする。更にこの液 5ml を正確に量り、メスフラスコに入れ、水を加えて 50 ml とする。この液 20 ml を正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、EDTA・トリス試液 10ml を加え、比較液とする。

(5) 鉛 Pb として 5.0µg/g 以下

本品 5.0g を正確に量り、ビーカーに入れ、塩酸(1→4) 50ml を加えてかくはんする。時計皿で覆い、穏やかに 15 分間煮沸した後、定量分析ろ紙 (5 種 C) を用いて吸引ろ過し、50ml のメスフラスコに入れる。ビーカー及びろ紙上の残留物を熱湯で洗い、洗液をろ液に合わせ、冷後、塩酸(1→4) を加えて 50ml とし、これを検液とする。比較液は、鉛標準液 5ml を量り、

塩酸(1→4)を加えて100mlとする。検液及び比較液につき、次の操作条件で原子吸光光度法(フレイム方式)により吸光度を測定するとき、検液の吸光度は比較液の吸光度以下となる。

操作条件

光源ランプ 鉛中空陰極ランプ

分析線波長 217nm

支燃性ガス 空気

可燃性ガス アセチレン

(6) ヒ素 As_2O_3 として4.0 μ g/g以下

本品0.50gを量り、塩酸(1→4)5mlを加え、よく振り混ぜながら沸騰するまで穏やかに加熱し、速やかに冷却した後、毎分3000回転で5分間遠心分離する。上澄液をとり、残留物に塩酸(1→4)5mlを加えてよく振り混ぜ、遠心分離し、洗液を先の上澄液に合わせる。更に水10mlを加え、同様の操作を行い、洗液を上澄液に合わせ、水浴上で加熱濃縮して5mlとし、検液とする。装置Bを用いる。

乾燥減量 15%以下(105 $^{\circ}$ C, 2時間)

強熱減量 15%以下(乾燥物, 900~1000 $^{\circ}$ C, 20分間)

定量法(1) 酸化マグネシウム 本品約1.5gを精密に量り、0.5 mol/L 硫酸50mlを正確に量って加え、水浴上で1時間加熱する。室温まで冷却後、メチルオレンジ試液を加え、過量の酸を1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。更に強熱物換算を行う。

0.5 mol/L 硫酸1 ml = 20.15 mg MgO

(2) 二酸化ケイ素 本品約0.7gを精密に量り、ビーカーに入れ、硫酸(3→100)20mlを加え、水浴上で90分間加熱する。上澄液をメンブランフィルター(孔径0.1 μ m)を装着したフィルターホルダーを用いて吸引ろ過し、ビーカー中の残留物に熱湯10mlを加えてかき混ぜ、上澄液を傾斜してろ過する。更にビーカー中の残留物を同様に熱湯10mlずつで2回洗い、上澄液を傾斜してろ過する。次に、ビーカー中の残留物に水25mlを加えて水浴上で15分間加熱した後、残留物をメンブランフィルター上に移し、洗液が硫酸塩(1)の反応を呈さなくなるまで熱湯で洗い、メンブランフィルター上の残留物をメンブランフィルターとともに白金製のつぼに入れ、乾燥するまで加熱し、灰化し、30分間強熱し、冷後、その質量 W_1 (g)を量る。残留物を水で潤し、フッ化水素酸6ml及び硫酸3滴を加え、蒸発乾固した後、5分間強熱し、冷後その質量 W_2 (g)を量り、次式により含量を求める。

$$\text{二酸化ケイ素 (SiO}_2\text{) の含量} = \frac{W_1 - W_2}{\text{強熱物換算した試料採取量(g)}} \times 100(\%)$$

試薬・試液

リン酸水素アンモニウムナトリウム4水和物 [りん酸アンモニウムナトリウム四水和物, K 9013:2002]

本品は、白い結晶又は粒で、空气中で風解しやすい。

確認試験 (1)本品の水溶液(1→20)5mlに硝酸銀溶液(1→50)1mlを加えるとき、黄色の沈殿を生じ、更に硝酸(1→3)1ml又はアンモニア水(2→5)5mlを加えるとき、沈殿は溶ける。

(2) 本品の水溶液(1→20)5mlに水酸化ナトリウム溶液(1→10)1mlを加え、加熱するとき、アンモニアが発生する。

(3) 本品の水溶液(1→20)はナトリウム塩(1)の反応を呈する。

純度試験 溶状 澄明(1.0g, 水 20ml)

ケイ酸マグネシウムの規格設定の根拠

主に、JECFA規格、FCC規格及びEUの食品添加物規格（以下、EU規格）を参考とし成分規格案を設定した。また、第15改正日本薬局方（以下、局方）及び米国薬局方のNational Formulary規格（以下、NF）のケイ酸マグネシウムの成分規格、第8版食品添加物公定書（公定書）及び昨年4月に指定されたケイ酸カルシウムの規格も参考にした。

定義 JECFA規格は「ケイ酸マグネシウム(合成)はケイ酸ナトリウムと可溶性のマグネシウム塩の沈降反応によって製造される。沈殿の水性懸濁液はろ過され、集めた固形分は洗浄され、乾燥され、粒径により分類され、包装される。細かいものは固化防止剤、より粗い粒子はろ過助剤として使用される。ケイ酸マグネシウムの組成は変化するが、MgOとSiO₂のモル比はおおよそ2:5である。」としている。FCC規格は「それは合成品で、通常、非晶形のケイ酸マグネシウムで、酸化マグネシウム(MgO)と二酸化ケイ素(SiO₂)のモル比はおおよそ2:5である。」としている。また、EU規格は「ケイ酸マグネシウムは、酸化マグネシウムと二酸化ケイ素のモル比が約2:5である合成品である。」としている。また、天然の含水ケイ酸マグネシウムを精選したものがタルクであることから、これらを参考に本規格案では「本品は、酸化マグネシウムと二酸化ケイ素のモル比が約2:5の合成化合物である。」とした。

含量 JECFA規格及びEU規格は、酸化マグネシウム(MgO)15%以上、二酸化ケイ素(SiO₂)67%以上（強熱物換算）を、FCC規格は、酸化マグネシウム(MgO) 15.0%以上、二酸化ケイ素(SiO₂) 67.0%以上（強熱物換算）を規格値としている。本規格案では、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とした。

性状 3規格のいずれも、「Very fine, white, odourless powder, free from grittiness」としていることから、本規格案では、「白色の微細な粉末で、においが無い。」とした。

確認試験 3規格のいずれもマグネシウムと二酸化ケイ素の確認試験を設定し、JECFA規格とFCC規格で同様の試験法を採用していることから、本規格案でもそれらを準用した。

純度試験

(1)液性(pH) JECFA規格及びEU規格では確認試験に、FCC規格ではDescriptionに設定されている。pHは示性値であることから、食品添加物公定書に記載されている他

の品目に倣い、純度試験にpHを設定した。JECFA規格ではpH7.0～11.0、FCC規格及びEU規格ではpH7.0～10.8としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFA規格に合わせてpH7.0～11.0とした。

(2)水可溶物及び(3)遊離アルカリ JECFA規格及びEU規格には、水可溶性塩(3%以下)及び遊離アルカリ(NaOHとして1%以下)、FCC規格には、可溶性塩(3.0%以下)及び遊離アルカリ(NaOHとして1%以下)が設定されている。本規格案では、国際整合性を考慮して「水可溶物 3%以下」及び「遊離アルカリ NaOHとして1%以下」を設定することとした。なお、項目名については、食品添加物の他の品目を参考に「水可溶物」とした(例:「酸化マグネシウム」については、局方の「可溶性塩」と公定書の「水可溶物」は同じ試験内容となっている)。

試験法については、JECFA規格とFCC規格で一部異なっている。

JECFA規格では、試料10gに水150mlを加え操作して得られた「ろ液75ml(試料5gに相当)」を、水可溶性塩の試験に用い、「水可溶性塩の試験に準備した希釈したろ液20ml(試料1gに相当)」を、遊離アルカリの試験に用いることとしている(試料1gに相当するろ液は15mlであることから、遊離アルカリ試験のために、ろ液15mlを量り、水を加えて20mlにすることになる)。一方、FCC規格の可溶性塩では、試料10gに水150mlを加え操作して得られた「ろ液」を「試料溶液」とし、試験の中で、ろ液75mlに水25mlを加えて希釈し、この液50ml(ケイ酸マグネシウム2.5gに相当)について可溶性塩の試験を行うこととしている。遊離アルカリの試験は、「可溶性塩の試験に準備した試料液のろ液20ml(ケイ酸マグネシウム1gに相当)」を用いることとしているが、可溶性塩の試料溶液の「ろ液」は1g/15mlであり、記載に矛盾が生じている。

他方、局方及びNFでは希釈したろ液を遊離アルカリの試験に用いていることから、これらの試験法も参考に試験法を設定した。

なお、JECFA、FCCでは、(水)可溶性塩の蒸発乾固にスチームバスを用いているが、食品添加物公定書では、スチームバスは一般的ではないことから、蒸発乾固に用いる装置は規定しないこととした。また、JECFA、FCCでは「恒量になるまで、穏やかに強熱する」こととしているが、「恒量」であることを確認するのは煩雑であることから、時間を3時間に規定し、また、「穏やかに強熱する」とのことから、強熱減量(900～1000℃)との違いを明らかにするため、「450～550℃」と、温度を明記した。

(4)フッ化物 3規格において10mg/kgと設定されていることから、本規格案では、10µg/gと設定することとした。JECFA規格では「試薬2.5g フッ化物限度試験法I或いはIII」とされている。FCC規格では「本品5gを正確に量り、テフロン製ピーカーに

入れ、水40mlと1mol/L塩酸20mlを加える。この液を加熱し、かき混ぜながら1分間沸騰させる。氷冷後、懸濁液を100 mlのメスフラスコに移し、水を加えて100mlとする。この液20mlを正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、0.2NEDTA/0.2Nトリス試液10mlを加え、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である」としている。しかし、この方法で試験を行うと、回収率は0.3%となった。そこで、ケイ酸カルシウムのフッ化物試験法(FCC規格との違い:① 水40mlと1mol/L塩酸20mlの代わりに水60mlを使用、② 1分間の沸騰の代わりに15分間かくはん、③ 懸濁液を遠心分離)で添加回収試験を行ったところ、回収率は44.4%であった。上澄液に濁りが見られたため、遠心分離の条件を毎分約3,000回転で10分間から毎分約5000回転で15分間に変更し、さらに、試料量を5gから2gに減らしたところ回収率は84.4%となった。以上を踏まえ、規格試験法を設定した。

(5)鉛 JECFA規格、FCC規格及びEU規格において、いずれも5mg/kg以下と設定されている。本規格案では、JECFA規格と同水準の規格値とするが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とした。

試験法については、JECFA規格では「原子吸光光度法で試験を行う」としているが、詳細は規定されていない。一方、FCC規格では一般試験法のジチゾン法を用いることとしているが、ジチゾン法はクロロホルムを使用するため、採用できない。そこで、本規格案では、昨年4月に指定された、ケイ酸カルシウムの鉛試験法を準用した。

(6)ヒ素 JECFA規格及びFCC規格では設定されていないが、EU規格(Asとして3mg/kg以下)及び局方(As₂O₃として5ppm以下)で設定されている。本規格案でもEU規格と同水準の規格値を設定するが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし、「As₂O₃として4.0µg/g以下」とした。試験法は、局方を準用にした。

乾燥減量

3規格で設定されていることから、本規格案でも設定することとした。JECFA規格及びEU規格では「15%以下」を規格値とし、FCC規格では市販品の規格に適合することを規格としている。本規格案では国際整合性を考慮し、JECFA規格に合わせて規格値を「15%以下」とした。試験条件は、いずれも「105℃、2時間」としていることから、これを採用した。

強熱減量

3規格で設定されていることから、本規格案でも設定することとした。JECFA規格及びEU規格では「15%以下(乾燥物)」を規格値とし、FCC規格では市販品の規格に適合することを規格としている。本規格案では国際整合性を考慮し、JECFA規格に合わせて規格値を「15%以下」とした。また、試験条件は、JECFA規格及びFCC規格で「900～1000℃、20分」、EU規格で「1000℃、20分」としていることから、本規格案では、「900～1000℃、20分」とした。

定量法

JECFA規格(FCC規格も同様)の試験法を採用した。二酸化ケイ素の試験操作においては、ろ紙ろ過では澄明な液を得られなかったために、メンブランフィルター(孔径0.1 μm)を用いた吸引ろ過に変更した。さらに、洗浄のための熱湯の量を10mlに設定し、15分間加熱後の洗浄(wash thoroughly)については、局方を参考に「洗液が硫酸塩(1)の反応を呈さなくなるまで」とした。

なお、日本工業規格の「チタン鉱石中の二酸化けい素定量法」(JIS M 8314-1997)では、ICP発光分光法を用いていることから、これを参考に、二酸化ケイ素及び酸化マグネシウムの定量を行ったところ、簡便に、良好な結果が得られることが明らかとなった。本規格案では、国際整合性の観点から、JECFA規格の試験法を採用したが、将来的には、ケイ酸塩類の定量法として、ICP発光分光法の導入が望ましいと考えられる。

JECFA規格及びFCC規格等に設定され本規格では採用しなかった項目

JECFA規格の確認試験(溶解性)及びFCC規格のDescriptionでは、「水及びアルコールに溶けない、鉱酸で容易に分解する」としているが、確認試験として、溶解性の項を設定する必要はないと考えられるため、本規格案では溶解性に係る規格は採用しないこととした。また、EU規格には水銀の限度値があるが、JECFA規格、FCC規格に倣い、規定しなかった。

ケイ酸マグネシウム

他の規格との対比表

	本規格案	JECFA	FCC	EU
含量 (ignited basis)	MgO 15.0%以上 SiO ₂ 67.0%以上	MgO 15%以上 SiO ₂ 67%以上	MgO 15.0%以上 SiO ₂ 67.0%以上	MgO 15%以上 SiO ₂ 67%以上
性状	白色の微細粉末 無臭	白色の微細な粉末 無臭	白色の微細な粉末 無臭	白色の微細な粉末 無臭
確認試験				
マグネシウム塩 の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
ケイ素の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
溶解性	—	水, エタノールに不溶, 鉱酸に容易に可溶	(性状) 水, エタノールに不 溶, 鉱酸に容易に可 溶	—
純度試験				
液性	pH 7.0~11.0 (10%懸濁液)	(確認試験) pH 7.0~11.0 (1:10 懸濁液)	(性状) pH 7.0~10.8 (1:10 懸濁液)	(確認試験) pH 7.0~10.8 (10%懸濁液)
水可溶性塩 (水可溶物)	3%以下	3%以下	3.0%以下	3%以下
遊離アルカリ	1%以下 (水酸化ナトリウムとし て)	1%以下 (水酸化ナトリウムとして)	1%以下 (水酸化ナトリウムとして)	1%以下 (水酸化ナトリウムとして)
鉛	5.0µg/g以下	5mg/kg以下	5mg/kg以下	5mg/kg以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0µg/g以下	—	—	Asとして3mg/kg以下
フッ化物	10µg/g以下	10mg/kg以下	10mg/kg以下	10mg/kg以下
乾燥減量	15%以下 (105°C, 2時間)	15%以下 (105°C, 2時間)	市販品の規格に適合 (105°C, 2時間)	15%以下 (105°C, 2時間)
強熱減量	15%以下(乾燥物, 900~1000°C, 20 分)	15%以下(乾燥物) (900~1000°C, 20分)	市販品の規格に適合 (900~1000°C, 20分)	15%以下(乾燥物) (1000°C, 20分)
水銀	設定せず	—	—	1mg/kg以下
定量法	MgO: 滴定 SiO ₂ : 質量法	MgO: 滴定 SiO ₂ : 質量法	MgO: 滴定 SiO ₂ : 質量法	記載なし

(参考)

これまでの経緯

平成17年8月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成17年8月18日	第107回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成19年2月28日	第41回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年3月23日	第42回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年4月17日	第43回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年9月28日	第78回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年11月17日	第80回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年11月26日 ～平成21年12月25日	第311回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成21年12月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年12月25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
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

(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 (SiO₂) 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 (SiO₂) 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 · 3SiO₂ · xH₂O) 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 (SiO₂) 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 · 3SiO₂ · 5H₂O (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¹及びマグネシウム塩²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

¹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。

²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 (H_2SiO_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³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 (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

³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 ($\text{Si}(\text{OH})_4$) 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)⁴（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⁵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_{\max}) は0.75 mg/L、AUCは8.8 mg·hr/L、最高濃度到達時間 (T_{\max}) 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_2) 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

⁴ 報告値 (SiO_2 として) に 28.09/60.08 を乗じて換算。

⁵ 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_2 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²⁶Mg（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²⁶Mg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⁵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)		投与当日		投与翌日		投与2日後		
			投与前日	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⁵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（SiO₂）として34.1 mg（無処置群では8.6 mg）（ケイ素（Si）換算⁴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⁵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（SiO₂）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⁴）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 mg³（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⁴で1,170 mg）を単回経口投与したところ、二酸化ケイ素（SiO₂）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 (SiO_2) として 100、250 mg (ケイ素 (Si) 換算⁴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 (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⁴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 (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}Mg (乳酸塩として) 50 mg を静脈内投与し、同時に ^{26}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}Mg は 5 日間糞中には見出されず、 ^{26}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}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⁶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 LD₅₀ 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⁶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⁷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 LD₅₀ 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⁷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⁷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 LD₅₀ 値は 3,400 mg/kg 体重（ケイ素（Si）換算⁷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 LD₅₀ 値は 1,050 mg/kg 体重（ケイ素（Si）換算⁸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 LD₅₀ 値はともに 8,500 mg/kg 体重（マグネシウム（Mg）換算⁹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

⁶被験物質は 2CaO・3SiO₂ 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。

⁷成分規格の含量の項で SiO₂ 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。

⁸成分規格の含量の項で SiO₂ 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。

⁹報告値（Mg(OH)₂ 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¹⁰で 0、29、86 及び 285 mg/kg 体重/日、マグネシウム（Mg）換算¹¹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¹²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⁴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¹³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¹⁴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¹⁵で 379 mg/kg 体重/日）（マグネシウム（Mg）換算¹⁶で 217 mg/kg 体重/日）を 4 週間混餌投与した。

¹⁰被験物質は、強熱減量 14.4%、強熱後 SiO₂ 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。

¹¹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。

¹²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。

¹³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。

¹⁴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。

¹⁵被験物質は米国薬局方（USP）規格品と想定し、USP では SiO₂ 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。

¹⁶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（0.2¹⁷、250 mg/L）（ケイ素（Si）換算¹⁸で 0、50 mg/L）（マグネシウム（Mg）換算¹⁹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、拡張又は嚢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。

¹⁷ ケイ素(Si)を 0.2mg/L 含有する水道水

¹⁸ 被験物質は英国薬局方 (BP) 規格品とあり、BP では 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。

¹⁹ 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²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴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²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴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²¹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²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴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⁴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)

B6C3F₁ 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²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴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

²⁰ 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

²¹ 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²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴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²²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²²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)

B6C3F₁ 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²²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 B6C3F₁ 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²²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

²² 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。

検査、尿検査及び病理組織学的検査では、被験物質の投与に関連した明らかな変化は認められなかった。また、雄の高用量群において肝腫瘍の発生率が有意に減少した以外、腫瘍発生率において投与群と対照群との間に明らかな差は認められなかったとされている。(参照 5 8)

b. 硫酸マグネシウム

6 か月齢のビーグル犬 (各群雌 2~4 匹) に硫酸マグネシウム七水和物 (0、12.5、50、100 及び 200 mg/kg 体重/hr (28 日間投与は 0、12.5、50 及び 100 mg/kg 体重/hr)) (マグネシウム (Mg) 換算²³で 0、1.2、4.9、9.9、19.7 mg/kg 体重/hr) を、留置カテーテルを介して腹部後大静脈内に 14 日間あるいは 28 日間持続的に投与した。病理組織学的検査において、14 日間投与では 100 mg/kg 体重/hr 投与群以上の群で尿細管の軽微な好塩基性化及び間質の軽微な細胞浸潤が、200 mg/kg 体重/hr 投与群の死亡例及び切迫屠殺例では尿細管の軽微な拡張、軽微から軽度な尿細管上皮空胞化が観察されている。28 日間投与では 100 mg/kg 体重/hr 投与群で尿細管の軽微ないし軽度な好塩基性化が観察され、投与期間の延長による程度及び頻度の増強が示唆された。(参照 5 9、6 0)

c. リン酸三マグネシウム

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にリン酸三マグネシウム八水和物 (0、0.5、1.5、5.0 % (無水物として) ; 雄 0、300、902、3,061、雌 0、331、965、3,423 mg/kg 体重/日 (無水物として)²⁰) (マグネシウム (Mg) 換算²⁴で雄 0、83、250、849、雌 0、92、268、950 mg/kg 体重/日) を 90 日間混餌投与したところ、中用量群及び高用量群の雌雄で軟便及び泥状便の排泄がみられ、高用量群では、肛門周囲の腫脹、発赤及び出血、赤色便、体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的検査における散発的な変化が認められた。なお、高用量群の雄 1 匹が投与開始 27 日に死亡したが、剖検の結果、腸捻転並びにこれに伴う腸管の出血及びうっ血が認められたものの被験物質との因果関係は明らかでなかったと報告されている。一方、雌の低用量群で、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められた。病理組織学的検査では偶発的あるいは自然発生的と考えられる病変が観察されたが、雌雄とも対照群と高用量群との間で発生率に差は認められなかった。本試験における NOAEL は 0.5 % (雄 300、雌 331 mg/kg 体重/日²⁰) (マグネシウム (Mg) 換算²⁴で雄 83、雌 92 mg/kg 体重/日) とされている。(参照 6 1)

添加物専門調査会としては、本試験の中用量群にみられた軟便及び泥状便の排泄については、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いこと、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、動物実験で設定された高用量の被験物質に対しての、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。以上より、本試験における NOAEL を 1.5 % (雄 902、雌 965 mg/kg 体重/日 (マグネシウム (Mg) 換算で雄

²³ 報告値 (硫酸マグネシウム七水和物として) に 24.31/246.48 を乗じて換算。

²⁴ 報告値 (リン酸三マグネシウム八水和物 (無水物として) として) に 72.93/262.86 を乗じて換算。

250、雌 268 mg/kg 体重/日)) と評価した。

(3) 発がん性

①ケイ酸マグネシウム

添加物「ケイ酸マグネシウム」について発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

②その他のケイ酸化合物

a. 二酸化ケイ素

ラット (各群雌雄各 20 匹) に二酸化ケイ素 (0、100 mg/kg 体重/日) (ケイ素 (Si) 換算⁴で 0、47 mg/kg 体重/日) を 2 年間経口投与した結果、発がん性は認められなかった。(参照 4 4)

B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 38~40 匹) に二酸化ケイ素 (0、1.25、2.5、5.0 % ; 0、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴で 0、877、1,753、3,507 mg/kg 体重/日) を 93 週間混餌投与したところ、被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。(参照 5 5)

Fischer ラット (各群雌雄各 40~41 匹) に二酸化ケイ素 (0、1.25、2.5、5.0 % ; 0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日²⁰) (ケイ素 (Si) 換算⁴で 0、292、584、1,169 mg/kg 体重/日) を 103 週間混餌投与したところ、被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は観察されなかった。(参照 5 5)

③その他のマグネシウム塩

a. 水酸化マグネシウムの発がんプロモーション作用に関する試験

F344 ラット (各群雄 11 匹) に結腸発がん物質である methylazoxymethanol (MAM) acetate を 3 回前処置後に水酸化マグネシウム (0、0.25、0.05、0.1、0.2 % ; 0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日²⁰) (マグネシウム (Mg) 換算⁹で 0、5、10、21、42 mg/kg 体重/日) を 1 週間、3 週間又は 5 週間混餌投与した試験において、大腸上皮における DNA 合成能を bromodeoxyuridine (BrdU) の標識率によりみているが、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意に BrdU 標識率が低下していた。よって、水酸化マグネシウムには、MAM acetate 投与による大腸上皮細胞における DNA 合成、さらには発がんを抑制する効果がある可能性が示唆された。(参照 5 1、6 2)

F344 ラット (各群雄 30 匹) に、水酸化マグネシウム (0、0.2 % ; 0、100 mg/kg 体重/日²⁰) (マグネシウム (Mg) 換算⁹で 0、42 mg/kg 体重/

日)のみを4、8又は16週間混餌投与したところ、体重や肝臓重量に統計学的に有意な変化は認められず、MAM acetate を5回前処置後に水酸化マグネシウム(0、0.2%; 0、100 mg/kg 体重/日²⁰) (マグネシウム(Mg)換算⁹で0、42 mg/kg 体重/日)を4、8又は16週間混餌投与したところ、MAM acetate 単独投与群と比較して、MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも*c-myc* がん遺伝子の活性阻害や、BrdU 標識率の有意な低下がみられたとされている。(参照63)

F344 ラット(各群雄19~20匹)に、水酸化マグネシウム(0、0.05、0.1%; 0、25、50 mg/kg 体重/日²⁰) (マグネシウム(Mg)換算⁹で0、10、21 mg/kg 体重/日)を227日間混餌投与したところ、体重、肝臓重量、剖検及び病理組織学的検査において特記すべき変化は認められず、F344 ラット(各群雄30~32匹)にMAM acetate を3回前処置後、水酸化マグネシウム(0、0.05、0.1%; 0、25、50 mg/kg 体重/日²⁰) (マグネシウム(Mg)換算⁹で0、10、21 mg/kg 体重/日)を227日間混餌投与したところ、MAM acetate 単独投与群に比べて有意に結腸腫瘍の発生が抑制されたとされている。(参照51、64)

これらの知見からは、水酸化マグネシウムには、大腸での発がんプロモーション作用は認められない。

(4) 生殖発生毒性

①ケイ酸マグネシウム

添加物「ケイ酸マグネシウム」について生殖発生毒性試験は行われていない。

②その他のケイ酸化合物

a. 二酸化ケイ素

ラットに無晶形二酸化ケイ素(100 mg/kg 体重/日) (ケイ素(Si)換算⁴で47 mg/kg 体重/日)を経口投与した二世世代繁殖試験が行われ、親の雄1匹と雌5匹を交配させた結果合計25匹の第一世代が得られ、半年後、このうち雄1匹と雌5匹を交配させた結果合計21匹の二世世代が得られた。これらの動物に奇形その他の有害影響は認められなかったとされている。(参照44)

b. ケイ酸カルシウム

ラット及びマウスの妊娠6~15日、ハムスターの妊娠6~10日にケイ酸カルシウム(1,600 mg/kg 体重/日まで) (ケイ素(Si)換算⁷で374 mg/kg 体重/日まで)を経口投与したところ、催奇形性はみられなかったと報告されている。(参照50)

ウサギの妊娠6~18日にケイ酸カルシウム(0、250、500、750、1,000、1,250、1,500及び1,600 mg/kg 体重/日) (ケイ素(Si)換算⁷で0、58、117、175、234、292、351及び374 mg/kg 体重/日)を経口投与した後、

妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床痕数、吸収胚数、生存胎児数及び死亡胎児数並びに生存胎児の体重を記録し、母動物の泌尿生殖器を詳しく調べ、全胎児の詳細な肉眼的観察を行ったところ、最高用量群においても着床や母動物若しくは胎児の生存に明らかな影響は認められず、骨格及び内臓の異常数も対照群と比べて差は認められなかったと報告されている。(参照 49、50)

c. アルミノケイ酸ナトリウム

ラット及びマウスの妊娠 6～15 日、ハムスターの妊娠 6～10 日、ウサギの妊娠 6～18 日にアルミノケイ酸ナトリウム (1,600 mg/kg 体重/日まで) (ケイ素 (Si) 換算⁸で 494 mg/kg 体重/日まで) を経口投与したところ、いずれの動物においても催奇形性はみられなかったと報告されている。(参照 50)

③その他のマグネシウム塩

その他のマグネシウム塩においても繁殖試験は行われていない。しかし、反復投与毒性試験の項で記載した、塩化マグネシウム六水和物を、F344 ラットに 2.5 %まで (マグネシウム (Mg) 換算²²で雄 191.3 mg/kg 体重/日、雌 183.1 mg/kg 体重/日まで) 及び B6C3F₁ マウスに 5 %まで (マグネシウム (Mg) 換算²²で 897 mg/kg 体重/日まで) 約 90 日間混餌投与した試験 (参照 56、57) 並びに B6C3F₁ マウスに 2 %まで (マグネシウム (Mg) 換算²²で 359 mg/kg 体重/日まで) 96 週間混餌投与した試験 (参照 58)、また、リン酸三マグネシウム八水和物を SD ラットに 5.0 %まで (マグネシウム (Mg) 換算²⁴で 448 mg/kg 体重/日まで) 90 日間混餌投与した試験 (参照 61) で、いずれにおいても雌雄の生殖器や副生殖器に変化が観察されたとの報告は認められていないことから、マグネシウム塩が雌雄のラット又はマウスの生殖能に影響を与える可能性は低いと推察された。

a. 塩化マグネシウム

Wistar ラット (各群雌 22 匹) に塩化マグネシウム六水和物 (0、200、400、800 mg/kg 体重/日) (マグネシウム (Mg) 換算²²で 0、24、48、96 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～15 日の間 1 日 1 回強制経口投与した試験において、最高用量群においても母動物の一般状態、体重、摂餌量に影響は認められず、胎児の生存数、性比、体重、胚・胎児死亡率にも影響は認められず、また胎児の外表、骨格及び内部器官のいずれにおいても奇形発現率の増加は認められなかったとし、NOAEL は本試験の最高用量である 800 mg/kg 体重/日 (マグネシウム (Mg) 換算²²で 96 mg/kg 体重/日) とされている。(参照 65)

b. ステアリン酸マグネシウム

ウサギの交尾後 70 時間 (着床前：桑実期～胚胞期) 又は 192 時間 (器官形成期：四肢) にステアリン酸マグネシウム (0.14、1.4 及び 14 mg/kg 体重) (マグネシウム (Mg) 換算²⁵で 0.006、0.06、0.6 mg/kg 体重) を単

²⁵ 成分規格の含量の項で乾燥物換算したものはマグネシウム 4.0～5.0%を含むとあることを踏まえ、報告値 (ステアリン酸マグネシウムとして) に 0.040 を乗じて換算。

回強制経口投与（錠剤）し、妊娠 30 日に胎児を検査したところ、いずれも催奇形性は認められなかったとされている。（参照 6 6）

（5）遺伝毒性

①ケイ酸マグネシウム

ケイ酸マグネシウム（CAS 番号：15702-53-1²⁶）についての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 及び *Escherichia coli* WP2）を用いた復帰突然変異試験（0.033～10 mg/plate）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性とされた。（参照 6 7）

②その他のケイ酸化合物

a. ケイ酸カルシウム

ラット（各群雄 15 匹（陰性対照群は 9 匹））に、ケイ酸カルシウム（0、15、150、1,500 mg/kg 体重）を単回強制経口投与して 6、24 及び 48 時間後に、並びにケイ酸カルシウム（0、5,000 mg/kg 体重）を 24 時間ごとに 5 回反復強制経口投与し最終投与 6 時間後に、骨髄細胞の分裂中期像を検索した結果、いずれも陰性対照群と比較して有意な染色体異常の誘発は認められないとされている。（参照 6 8）

b. アルミノケイ酸ナトリウム

ラット（各群雄 15 匹（陰性対照群は 9 匹））に、アルミノケイ酸ナトリウム（0、4.25、42.5、425.0 mg/kg 体重）を単回強制経口投与して 6、24 及び 48 時間後に、並びにアルミノケイ酸ナトリウム（0、5,000 mg/kg 体重）を 24 時間ごとに 5 回反復強制経口投与し最終投与 6 時間後に、骨髄細胞の分裂中期像を検索した結果、いずれも陰性対照群と比較して有意な染色体異常の誘発は認められないとされている。（参照 6 9）

③その他のマグネシウム塩

a. 塩化マグネシウム

塩化マグネシウム六水和物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では代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法（0、500、1,000、2,000 µg/mL）で試験が行われているが、いずれも陰性であったと報告されている。（参照 7 0、7 1）

b. 硫酸マグネシウム

硫酸マグネシウム及びその乾燥品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では代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法（0、1,000、2,000、4,000 µg/mL）で試験が行われているが、いずれも陰性であったとされている。

²⁶ 2SiO₂・3H₂O のマグネシウム塩（1:3）

(参照 7 1)

c. 炭酸マグネシウム

炭酸マグネ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では代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法 (0、250、500、1,000 µg/mL) で試験が行われているが、いずれも陰性であったとされている。(参照 7 1)

d. ステアリン酸マグネシウム

7 週齢の ICR マウス (各群雄 6 匹) にステアリン酸マグネシウム (0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重) を単回強制経口投与後 24 時間に実施した *in vivo* 骨髄小核試験では、幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかったとされている。(参照 7 2)

以上より、添加物「ケイ酸マグネシウム」について遺伝毒性試験は行われていないが、成分規格の異なるケイ酸マグネシウムについて 5 mg/plate を超える用量まで復帰突然変異試験が行われ、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性とされている。また、ケイ酸マグネシウム以外の複数のケイ酸化合物及びマグネシウム塩について、染色体異常を指標とする試験が行われ、いずれも陰性とされている。したがって、添加物「ケイ酸マグネシウム」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ものと考えられた。

(6) ヒトにおける知見

①ケイ酸マグネシウム

添加物「ケイ酸マグネシウム」についてヒトを対象とした試験は見当たらない。

三ケイ酸マグネシウムは、海外において制酸薬として使用されているが、浸透圧作用により下痢を引き起こすことがあることが知られている。(参照 7 3)

草食動物によくみられるシリカ尿路結石のヒトでの発症例は、まれではあるがいくつか報告されている。三ケイ酸マグネシウム制酸薬を 8 年間、メーカー規定の用量を超えて服用していた (用量不明) 16 歳の男性が左腎盂にシリカ尿路結石を発症し、結石破砕術により排出された茶色の 3×3×2 cm の結石には IR 分光分析により無晶形のケイ酸が 100%含有されていることが判明した。服用を止めて 6 か月間、腎臓～膀胱に至るまで結石の生成は認められなかった。(参照 3 5)

10 代から三ケイ酸マグネシウム等の制酸薬を服用していた (用量不明) 30 歳の女性がシリカ尿路結石を発症し、服用を止めたところ腹部の痙痛は消失した。(参照 7 4)

また、シリカ尿路結石を発症した患者 (平均 54 歳) 20 例のほとんどは数

年間にわたって三ケイ酸マグネシウムを服用していたとの報告がある。(参照 3 6)

三ケイ酸マグネシウムの服用履歴のない 64 歳と 75 歳の日本人女性がシリカ結石を発症した例も報告されている。(参照 7 5)

②その他のケイ酸化合物

我が国においては二酸化ケイ素及びケイ酸カルシウムのほか、ゼオライト、タルク等のケイ酸化合物が添加物として使用を認められており、固結防止の目的で食品に直接添加して使用される微粒二酸化ケイ素が添加物として指定されてから 20 年近く経過しているが、これらによる有害影響に関する報告は見当たらない。

我が国において、ケイ酸化合物をケイ素 (Si) として約 80 mg/L (我が国の水道水中の平均濃度の数倍以上) 含有する湧き水で溶解した粉ミルクを 8 か月間飲んだことが原因と推察される、10 か月の男児のシリカ尿路結石発症例が報告されている。(参照 3 7)

胃炎あるいは腸炎の患者に 12 %無晶形ケイ酸 (60,000~100,000 mg/人/日) (ケイ素 (Si) 換算⁴で 3,400~5,600 mg/人/日) を 3~4 週間経口投与したところ、全例に医学的に異常所見が認められず、摂取した量の約千分の一が尿中に検出されたとされている。(参照 4 4)

ケイ酸カルシウムのほかカルボキシメチルセルロース等を含んだ添加物の袋詰め作業に従事していた 23 歳の男性が、作業 3 日目に顔、頸部及び前腕の皮膚に発疹を生じた。発疹は作業中止により翌朝までに回復したが、作業の再開により同様の発疹が生じた。作業場の床には添加物による白く薄い粉の層ができていた。いずれの成分についてもパッチテストは陰性、分析の結果、縁の鋭いケイ酸カルシウム粒子を認め、空気を介した刺激性接触が原因と判断された。(参照 4 9)

③その他のマグネシウム塩

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マグネシウム塩が添加物として使用されているが、これらによる有害影響に関する報告は見当たらない。

ヒトが高用量のマグネシウムを摂取したときに見られる一般的な影響として下痢が知られている。

硫酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウム等のマグネシウム塩は医薬品 (緩下剤) として用いられる (参照 2 1)。例えば水酸化マグネシウムは、800 mg/人/日以下 (マグネシウム (Mg) 換算⁹で 300 mg/人/日以下) の用量で制酸剤として、2,000~4,000 mg/人/日 (マグネシウム (Mg) 換算⁹で 800~1,700 mg/人/日) の用量で緩下剤として使用される。

男性（14例）が水酸化マグネシウム水溶液（2,800、5,600、11,260 mg）（マグネシウム（Mg）換算⁹で1,200、2,300、4,700 mg）を1日、4回に分けて摂取したところいずれも下痢がみられたが、女性（18例）が1,200 mg（マグネシウム（Mg）換算⁹で500 mg）を1日、2回に分けて摂取したところ明確な影響はみられなかった。水酸化マグネシウム（400 mg/人/日）（マグネシウム（Mg）換算⁹で170 mg/人/日）を4週間以上にわたって反復経口摂取したところ、下痢、腹部不快感及び血清マグネシウムレベルの上昇がみられたとの報告がある。（参照51）

他方、腎機能が低下したヒト等が高用量のマグネシウムを摂取した場合には、口渇、昏睡、血圧低下、筋力低下、呼吸抑制等を症状とする高マグネシウム血症を引き起こすことが知られている。また、水酸化マグネシウム（734 mg/人/日）（マグネシウム（Mg）換算⁹で306 mg/人/日）を2日間摂取した生後6週の男児、3,112 mg/人/日（915 mg/kg 体重）（マグネシウム（Mg）換算⁹で1,297 mg/人/日（381 mg/kg 体重/日））を3日間摂取した生後3週の女児に高マグネシウム血症の重篤な症状（代謝性アルカローシス、筋力低下、低血圧、呼吸停止等）がみられたとの報告がある。健常成人がマグネシウムを摂取して高マグネシウム血症を生じたとする報告は限られている。（参照18、51）

3. 一日摂取量の推計等

(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

①ケイ酸化合物

我が国における食品からのケイ酸化合物摂取量の報告は見当たらない。

我が国における添加物の摂取量調査では、添加物たるケイ酸化合物の一日摂取量が以下のように報告されている（参照76）。ケイ素（Si）換算すると合計約0.2 mg/人/日となる。

二酸化ケイ素	0 mg/人/日
微粒二酸化ケイ素	0.530 mg/人/日
ケイ酸カルシウム	データなし

なお、我が国の河川水中のケイ酸の含有量はケイ素（Si）換算で9.4 mg/L程度⁴とされている。（参照77）

②マグネシウム塩

「平成19年国民健康・栄養調査結果の概要」によると、食品から摂取されるマグネシウムの一日摂取量は、247 mg/人/日（男262 mg/人/日、女234 mg/人/日）である。性別、年齢別に比較すると、1～6歳乳幼児における食事由来の平均摂取量は151 mg/人/日（男158 mg/人/日、女144 mg/人/日）、7～14歳では227 mg/人/日（男238 mg/人/日、女216 mg/人/日）と各性・年齢に対する推奨量を大きく上回り、推定平均必要量未満の者の割合は少なく、食品から

十分量が摂取されていると考えられる。(参照 7 8、7 9)

我が国における添加物の摂取量調査では、添加物たるマグネシウム塩の一日摂取量が以下のように報告されている(参照 7 6)。マグネシウム (Mg) 換算すると合計約 8.6 mg/人/日となる。

塩化マグネシウム	22.3 mg/人/日
硫酸マグネシウム	23 mg/人/日
リン酸三マグネシウム	2.74 mg/人/日
炭酸マグネシウム	12.00 mg/人/日
L-グルタミン酸マグネシウム	0.00002 mg/人/日
ステアリン酸マグネシウム	データなし
酸化マグネシウム	0.428 mg/人/日
水酸化マグネシウム	データなし

厚生労働省において取りまとめられた「日本人の食事摂取基準(2010年版)」においては、下痢の発症を指標とし、欧米諸国における報告に基づき成人における通常食品以外のマグネシウム摂取による最低健康障害発現量を 360 mg/人/日とするのが適当と考えられるとされている。マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢が穏やかで可逆的なものであることを踏まえて不確実性因子を 1 とし、通常食品以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350 mg/人/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とされた。なお、通常食品からのマグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため通常食品からの摂取量の耐容上限量は設定されていない。(参照 7 9)

(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

①ケイ酸マグネシウム

米国 NRC 小委員会は、食品に添加されたケイ酸マグネシウム(三ケイ酸マグネシウムを含む。)の一日摂取量を、過剰な見積り可能性のあることを断った上で、添加率と摂取量調査から 2 mg/人/日、添加物としての生産量から 0.5 mg/人/日(1975年)と推定し、後者をより合理的な推定方法であるとしている。(参照 5 0)

②その他のケイ酸化合物

米国人の既存コホート(Framingham Offspring cohort)(男:30~83歳(n=1,605)、女:26~81歳(n=1,813))を基に行った推計では、食事からのケイ素(Si)の1日あたりの摂取量は、男 33.1 mg/人/日、女 25.0 mg/人/日という報告がある。(参照 8 0)

③その他のマグネシウム塩

米国の CRN (Council for Responsible Nutrition) は、2004年に、マグネシウムについて食品以外から摂取する量が 400 mg/日を超えると軽度から中等度の可逆的な下痢が生じることから、健康な成人に対し Upper Level for Supplements (ULS) を 400 mg/日としている。(参照 8 1)

米国の IOM (Institute of Medicine) は、1997 年に、マグネシウムについて Bashir らのうっ血性心不全、二次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 例に対して行われた無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果 (参照 8 2) から、最小毒性量 (LOAEL) を 360 mg/人/日、不確実係数を 1.0 として、青年及び成人 (8 歳以上) の Tolerable Upper Intake Level (UL) を 350 mg/人/日としている。(参照 1 8)

(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

①ケイ酸マグネシウム

英国における添加物の摂取量調査 (1984~1986 年) では、ケイ酸マグネシウム (ケイ酸マグネシウム (合成)、三ケイ酸マグネシウム及びタルク) の一日摂取量は 0.12 mg/kg 体重/日と報告されている。(参照 8 3)

②その他のケイ酸化合物

ドイツにおいて、食品中の二酸化ケイ素 (SiO₂) の含有量として、ビール 131 mg/L、ミネラルウォーター 22.5 mg/L、水道水 7.1 mg/L、牛乳 2.1 mg/L、丸パン (内部) 28.5 mg/g-wet、生じゃがいも 10.1 mg/g-wet、コーヒー (焙煎) 8.2 mg/g-wet、茶 (焙煎) 7.4 mg/g-wet との報告がある。(参照 1 5)

英国における添加物の摂取量調査 (1984~1986 年) では、添加物たるケイ酸化合物の一日摂取量が以下のように報告されている。(参照 8 3)

二酸化ケイ素	0.25 mg/kg 体重/日
ケイ酸カルシウム	0.16 mg/kg 体重/日
アルミノケイ酸ナトリウム	0.008 mg (Al として) /kg 体重/日
ケイ酸カルシウムアルミニウム	ほとんど使用されていない。

欧州食品安全機関 (EFSA) において、食品から摂取されるケイ酸化合物 (二酸化ケイ素及びケイ酸塩) について、ヒトに対して有害影響を及ぼさない上限量は、現状の知見からは算定することはできないが、ケイ素 (Si) 換算で 0.3 ~0.8 mg/kg 体重/日の摂取ならばヒトに対して有害影響を示さないと結論づけている。この数値は英国における食品摂取量調査から概算した平均摂取量であり、ビール、水、コーヒー等の飲料からの摂取量が 55 % を占める。(参照 8 4)

③その他のマグネシウム塩

英国における添加物の摂取量調査 (1984~1986 年) では、添加物たるマグネシウム塩の一日摂取量が以下のように報告されている。(参照 8 3)

硫酸マグネシウム	ほとんど使用されていない。
炭酸マグネシウム	ほとんど使用されていない。
水酸化マグネシウム	ほとんど使用されていない。
酸化マグネシウム	ほとんど使用されていない。
ステアリン酸マグネシウム	0.002 mg/kg 体重/日

欧州食品科学委員会 (SCF) は、250 mg/人/日以下の摂取量では、成人 (妊娠中及び授乳中の者を含む。) において下痢を認めないことから、NOAEL を 250 mg/体重 kg/日、不確実係数を 1.0 とし、通常食品以外からの、可溶性マ

グネシウム塩及び酸化マグネシウム等の化合物としてのマグネシウム摂取量の耐容上限量を、成人（4歳以上）で250 mg/人/日としている。（参照85）

英国の Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) は、2003年に、マグネシウムについて、サプリメントからの摂取量について Guidance Level を400 mg/日（成人60 kg体重で6.7 mg/kg 体重/日に相当）としている。（参照86）

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1969年の第13回会合において、JECFA は、二酸化ケイ素並びにケイ酸塩（ケイ酸アルミニウム（カオリンを含む。）、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム（タルク、三ケイ酸マグネシウムを含む。）及びアルミノケイ酸ナトリウム）について入手できた経口投与データを評価し、これらは生物学的に不活性であって、吸収されたとしても毒性を示すことなく腎から排泄されるとした。ヒトにおける知見も合わせ、これらの物質が環境中の至るところに存在することも踏まえ、添加物としての使用において重大な毒性を示すものはないとし、ADIを「no limit（限定なし）」とした。（参照87、88）

1973年の第17回会合において、JECFA は、二酸化ケイ素及びケイ酸塩（1985年の第29回会合において、ケイ酸カルシウムアルミニウムも含まれることを確認している。（参照44、89））について再評価を行い、ケイ酸マグネシウムについては、三ケイ酸マグネシウムによるイヌの腎臓の傷害が他のケイ酸マグネシウムにもみられるものなのか解明が必要であること等から、ADIを「temporarily not limited（暫定的に限定しない）」とした（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）」²⁷に変更している。）。（参照44、90）

その後、1982年の第26回会合において、JECFA は、ケイ酸マグネシウムに関する新たな知見が得られていないことから、ケイ酸マグネシウムについて、成分規格から三ケイ酸マグネシウムを除いた上で、「ADIを特定しない」とした。（参照91）

2. FDA における評価

FDA は、固結防止剤として使用されるケイ酸マグネシウムを GRAS 物質に指定している。1979年にFDAに提出された、GRAS物質として指定されているケイ酸塩類に関するレビュー報告書の中では、ケイ酸マグネシウムについて、現状の、又は合理的に予見される将来の添加物としての使用レベルにおいては、公衆への危害を疑わせるような知見は見出されなかったとされている。（参照50）

3. EU における評価

²⁷ EHC70では、「ADIを特定しない」について、「入手可能な試験データに基づき、非常に毒性の低い物質に対して適用される用語。適正に使用される範囲においては、健康に危害を示さないものであり、数値の形で表現されるADIの設定の必要はないと考えられる。この基準に適合する添加物は、技術的に有効なものでなければならず、かつ、この効果を達成するのに必要最小限の濃度で使用され、食品の劣悪な品質や粗悪品を隠したり、栄養上のアンバランスを生じることがあってはならない。」とされている。

SCF は、1990 年に、ケイ酸マグネシウムについて ADI を「特定しない (not specified)」と評価している。

IV. 食品健康影響評価

米国及び欧州（英国）における添加物としてのケイ酸マグネシウムの推定摂取量は、それぞれ 2 mg/人/日又は 0.5 mg/人/日、0.12 mg/kg 体重/日である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、我が国と欧米の推定摂取量が同程度と仮定した場合、我が国の評価対象品目の推定摂取量は、およそ 0.01~0.12 mg/kg 体重/日の範囲になると考えられる。

米国における既存コホートを基にした食品からのケイ素 (Si) の摂取量推計値が我が国における摂取量と同等と仮定すると、我が国における添加物（ケイ酸化合物）由来のケイ素 (Si) 摂取量は、食品由来の摂取量の約 1 %と推定される。また、我が国における添加物（マグネシウム塩）由来のマグネシウム (Mg) 摂取量は、食品由来の摂取量の約 4 %と推定される。

我が国においては、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム等のケイ酸化合物並びに塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸三マグネシウム、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等のマグネシウム塩の添加物としての使用経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。

添加物「ケイ酸マグネシウム」は、胃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。成分規格は異なるが、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を摂取した場合、摂取量等にもよるがケイ素 (Si) として約 10 %前後が吸収されるとの報告がある。吸収されたケイ酸化合物及びマグネシウム塩に蓄積性はなく、比較的速やかに排泄されるものと推定される。

上記の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。

今般の評価のために実施された添加物「ケイ酸マグネシウム」についての 28 日間反復投与毒性試験 (イヌ) ²⁸の高用量群 (1,000 mg/kg 体重/日) (ケイ素 (Si) 換算で 285 mg/kg 体重/日、マグネシウム (Mg) 換算で 98 mg/kg 体重/日) において、三ケイ酸マグネシウムについての 28 日間反復投与毒性試験 (イヌ) の投与群 (1,800 mg/kg 体重/日) (ケイ素 (Si) 換算で 379 mg/kg 体重/日、マグネシウム (Mg) 換算で 217 mg/kg 体重/日) 及び三ケイ酸マグネシウムについての 4 か月間の反復投与毒性試験 (モルモット) の投与群 (250 mg/L (摂取量不明)) と同様の毒性 (腎尿細管の病変) が認められた。

添加物専門調査会は、上記の添加物「ケイ酸マグネシウム」についての 28 日間反復投与毒性試験 (イヌ) における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日 (ケイ素 (Si) 換算で 86 mg/kg 体重/日、マグネシウム (Mg) 換算で 29 mg/kg 体重/日) と評価し

²⁸ JECFA が 1982 年にケイ酸マグネシウム (三ケイ酸マグネシウムを除く。) について「ADI not specified」とした際には得られていなかった知見である。

た。これは、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っている。

添加物「ケイ酸マグネシウム」について認められた腎尿細管病変は、その他のケイ酸化合物には認められていない。その他のマグネシウム塩については、硫酸マグネシウム七水和物の 14 日間・28 日間静脈内持続投与試験 (イヌ) の 100 mg/kg 体重/hr 以上の投与群において腎尿細管の病変が認められており、経口投与では塩化マグネシウム六水和物についての 13 週間反復投与毒性試験 (マウス) で雄の高用量群 (11,400 mg/kg 体重/日) にのみ近位尿細管上皮の空胞化が認められているものの、非経口投与又はきわめて高用量でみられた知見であった。以上のことから、添加物「ケイ酸マグネシウム」について認められた腎毒性は、マグネシウム塩の経口投与において一般的にみられるものではなく、ケイ酸マグネシウムという化学形特有の現象と考えられた。なお、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 (別紙 1) 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。

以上より、添加物専門調査会は、我が国において使用が認められた場合の添加物「ケイ酸マグネシウム」の推定摂取量 (0.01~0.12 mg/kg 体重/日) を勘案すると、添加物「ケイ酸マグネシウム」について ADI を設定することが必要と判断した。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。当該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、マグネシウムの過剰摂取や制酸薬としての三ケイ酸マグネシウムの服用によりヒトで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等から、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での、生体の正常な生理的過程に起因する可逆的変化であると考えた。なお、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。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	28 日間反復投与毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量設定根拠所見)	腎尿細管上皮の壊死及び再生、間質における炎症性細胞浸潤
(無毒性量)	300 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

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。JECFA では、腎機能低下を有するヒトでは有害影響を起こす可能性を指摘しているが、そのような方々は、医学的に適切に指導管理されるべきグル

ープであり、今回の添加物としての評価においては注意喚起について言及しないこととした。

<別紙1：ケイ酸マグネシウム 安全性試験結果>

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
急性毒性	ラット マウス		経口	雌雄各10	ケイ酸カルシウム	3,200、4,000、5,000 mg/kg体重 (Si換算で760、950、1,180 mg/kg体重)	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LD50値はラット及びマウスとも5,000 mg/kg体重以上(1,180 Si mg/kg体重以上)とされている。	47 48
	ラット		経口	雄10		5,000 mg/kg体重 (Si換算で1,170 mg/kg体重)	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LD50値は5,000 mg/kg体重超とされた。	49
	ラット		経口	雄10		5,000 mg/kg体重 (Si換算で1,170 mg/kg体重)	全動物が24時間以内に死亡した。	49
	ラット		経口	雄5		100、500、1,000、2,000、3,000、4,000 mg/kg体重 (Si換算で23、117、234、468、701、935 mg/kg体重)	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LD50値は3,400 mg/kg体重(795 Si mg/kg体重)とされた。	49
	ラット		経口	不詳	アルミノケイ酸ナトリウム	不詳	LD50値は1,050 mg/kg体重(324 Si mg/kg体重)であった。	50
	ラット マウス		経口	不詳	水酸化マグネシウム	不詳	LD50値はともに3,540 mg/kg体重(3,540 Mg mg/kg体重)であったとされている。	51
反復投与毒性	イヌ	28日間	強制経口	雌雄各4	添加物「ケイ酸マグネシウム」	0、100、300、1,000 mg/kg体重/日 (Si換算で0、29、86、285 mg/kg体重/日) (Mg換算で0、10、29、98 mg/kg体重/日)	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鉱質沈着を伴っていた。	52

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No	
反復投与毒性(続き)	イヌ ラット	4週間	混餌	イヌ雌雄各6~9 ラット雌雄各15	二酸化ケイ素	800 mg/kg体重/日 (Si換算で374 mg/kg体重/日)	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、尿管上皮の肥大(一部は変性)、間質に及ぶ炎症性細胞浸潤、尿管の拡張等が認められた。病変の認められた尿管は、正常な尿管と並列して存在していた。変性した尿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、これら尿管の病変を、物理的な閉塞によるものではなく、尿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。	44 54	
					ケイ酸アルミニウム	1,300 mg/kg体重/日 (Si換算で225 mg/kg体重/日)			
					ケイ酸ナトリウム	2,400 mg/kg体重/日 (Si換算で552 mg/kg体重/日)			
					三ケイ酸マグネシウム	1,800 mg/kg体重/日 (Si換算で379 mg/kg体重/日) (Mg換算で217 mg/kg体重/日)			
		モルモット	4か月間	経口	雄6	三ケイ酸マグネシウム (懸濁液)	0.2、250 mg/L (飲水量不明)	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。皮膜下及び皮髄境界部から髓質外層に至る遠位尿管及び集合管の病変が特に顕著であった。尿管の病変部位は、拡張又は嚢泡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。	40
		ラット	28日間	混餌	雄10	二酸化ケイ素 (微粉末化したもの)	0、100、500、1,250 mg/kg体重/日 (Si換算で0、47、234、584 mg/kg体重/日)	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。	44
		ラット	3か月間	強制経口	雌雄各15	無水二酸化ケイ素(無晶形)	0、125 mg/kg体重/日 (Si換算で0、58 mg/kg体重/日)	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。	44
	ラット	90日間	混餌	雌雄15	二酸化ケイ素	0、500、1,500、2,500 mg/kg体重/日 (Si換算で0、234、701、1,169 mg/kg体重/日)	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、血管及び尿管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。	44	
	ラット	2年間	強制経口	雌雄20	二酸化ケイ素(無晶形)	0、100 mg/kg体重/日 (Si換算で0、47 mg/kg体重/日)	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。	44	

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
反復投与毒性(続き)	マウス	93週間	混餌	雌雄各38~40	二酸化ケイ素水和物(白色微粉末)	0, 1,875, 3,750, 7,500 mg/kg体重/日 (Si換算で0, 877, 1,753, 3,507 mg/kg体重/日)	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。	55
	ラット	103週間	混餌	雌雄各40~41	二酸化ケイ素水和物(白色微粉末)	0, 625, 1,250, 2,500 mg/kg体重/日 (Si換算で0, 292, 584, 1,169 mg/kg体重/日)	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(尿蛋白量、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か月目の検査において、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。	55
	ラット	90日間	混餌	雌雄各10	塩化マグネシウム六水和物	雄0, 62, 308, 1,600 mg/kg体重/日 (Mg換算で雄0, 7, 37, 191 mg/kg体重/日、雌0, 7, 36, 183 mg/kg体重/日)	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)換算で雄37 mg/kg体重/日、雌36 mg/kg体重/日)と報告されている。	56
	マウス	13週間	混餌	雌雄各10	塩化マグネシウム六水和物	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 (Mg換算で雄0, 73, 146, 322, 647, 1,363, 雌0, 92, 189, 390, 814, 1,654 mg/kg体重/日)	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管の空胞化が観察されたが、雌では観察されなかった。	57
	マウス	96週間+8週間	混餌	雌雄各50	塩化マグネシウム六水和物	雄0, 570, 2,810, 雌0, 730, 3,930 mg/kg体重/日 (Mg換算で雄0, 68, 336, 雌0, 87, 470 mg/kg体重/日)	雌の高用量群において体重増加抑制が認められたが、血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では、被験物質の投与に関連した明らかな変化は認められなかった。また、雄の高用量群において肝腫瘍の発生率が有意に減少した以外、腫瘍発生率において投与群と対照群との間に明らかな差は認められなかったとされている。	58
	イヌ	14日間 28日間	静脈内	雌2~4	硫酸マグネシウム七水和物	14日間: 0, 12.5, 50, 100, 200 mg/kg体重/hr (Mg換算で0, 1.2, 4.9, 9.9, 19.7 mg/kg体重/hr) 28日間: 0, 12.5, 50及び100 mg/kg体重/hr (Mg換算で0, 1.2, 4.9, 9.9 mg/kg体重/hr)	病理組織学的検査において、14日間投与では100 mg/kg体重/hr投与群以上の群で尿管の軽微な好塩基性化及び間質の軽微な細胞浸潤が、200 mg/kg体重/hr投与群の死亡例及び切迫屠殺例では尿管の軽微な拡張、軽微から軽度な尿管上皮空胞化が観察されている。28日間投与では100 mg/kg体重/hr投与群で尿管の軽微ないし軽度な好塩基性化が観察され、投与期間の延長による程度及び頻度の増強が示唆された。	59 60

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
反復投与毒性(続き)	ラット	90日間	混餌	雌雄各10	リン酸三マグネシウム八水和物	雄0、300、902、3,061、雌0、331、965、3,423 mg/kg体重/日(無水物として)(Mg換算で雄0、83、250、849、雌0、92、268、950 mg/kg体重/日)	中用量群及び高用量群で軟便及び泥状便の排泄がみられ、高用量群では、肛門周囲の腫脹、発赤及び出血、赤色便、体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液学的及び体液生化学的検査における散発的な変化が認められた。なお、高用量群の雄1匹が投与開始27日に死亡したが、剖検の結果、腸捻転並びにこれに伴う腸管の出血及びうっ血が認められたものの被験物質との因果関係は明らかでなかったと報告されている。一方、雌の低用量群で、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められた。病理組織学的検査では偶発的あるいは自然発生的と考えられる病変が観察されたが、雌雄とも対照群と高用量群との間で発生率に差は認められなかった。本試験におけるNOAELは0.5% (雄300、雌331 mg/kg体重/日)(雄83、雌92 Mg mg/kg体重/日)とされている。	61
発がん性	ラット	2年間	経口	雌雄各20	二酸化ケイ素	0、100 mg/kg体重/日(Si換算で47 mg/kg体重/日)	発がん性は認められなかった。	44
	マウス	93週間	混餌	雌雄各38~40	二酸化ケイ素	0、1,875、3,750、7,500 mg/kg体重/日(Si換算で0、877、1,753、3,507 mg/kg体重/日)	被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。	55
	ラット	103週間	混餌	雌雄40~41	二酸化ケイ素	0、625、1,250、2,500 mg/kg体重/日(Si換算で0、292、584、1,169 mg/kg体重/日)	被験物質投与に関連した腫瘍の発生は観察されなかった。	55
	ラット	1週間 3週間 5週間	methyloxymethanol (MAM) acetateを3回前処置後、混餌	雄11	水酸化マグネシウム	0、12.5、25、50、100 mg/kg体重/日(Mg換算で0、5、10、21、42 mg/kg体重/日)	大腸上皮におけるDNA合成能をbromodeoxyuridine (BrdU)の標識率によりみているが、MAM acetate 単独投与群と比較してMAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意にBrdU標識率が低下していた。よって、水酸化マグネシウムには、MAM acetate 投与による大腸上皮細胞におけるDNA合成、さらには発がんを抑制する効果がある可能性が示唆された。	51 62
	ラット	4週間 8週間 16週間	混餌 MAM acetateを5回前処置後、混餌	雄30	水酸化マグネシウム	0、100 mg/kg体重/日(Mg換算で0、42 mg/kg体重/日) 0、100 mg/kg体重/日(Mg換算で0、42 mg/kg体重/日)	体重や臓器重量に統計学的に有意な変化は認められなかった。 MAM acetate 単独投与群と比較して、MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれもc-myc がん遺伝子の活性阻害や、BrdU 標識率の有意な低下がみられたとされている。	63

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
発がん性(続き)	ラット	227日	生理食塩水を投与した後、混餌	雄19~20	水酸化マグネシウム	0、25、50 mg/kg体重/日 (Mg換算で0、10、21 mg/kg体重/日)	体重、肝臓重量、剖検及び病理組織学的検査において特記すべき変化は認められない。	51 64
			MAM acetateを3回前処置後、混餌	雄30~32			MAM acetate 単独投与群に比べて有意に結腸腫瘍の発生が抑制されたとされている。	
生殖発生毒性	ラット	不詳	経口	P:6 F1:25 F2:21	二酸化ケイ素(無晶形)	100 mg/kg体重/日 (Si換算で47 mg/kg体重/日)	奇形その他の有害影響は認められなかったとされている。	44
	ラット マウス	妊娠6~15日	経口	不詳	ケイ酸カルシウム	1,600 mg/kg体重/日まで (Si換算で374 mg/kg体重/日まで)	催奇形性はみられなかったと報告されている。	50
	ハムスター	妊娠6~10日		不詳				
	ウサギ	妊娠6~18日(妊娠29日に帝王切開)	経口	不詳	ケイ酸カルシウム	0、250、500、750、1,000、1,250、1,500、1,600 mg/kg体重/日 (Si換算で0、58、117、175、234、292、351、374 mg/kg体重/日)	最高用量群においても着床や母動物若しくは胎児の生存に明らかな影響は認められず、骨格及び内臓の異常数も対照群と比べて差は認められなかったと報告されている。	49 50
	ラット マウス	妊娠6~15日	経口	不詳	アルミノケイ酸ナトリウム	1,600 mg/kg体重/日まで (Si換算で494 mg/kg体重/日まで)	いずれの動物においても催奇形性はみられなかったと報告されている。	50
	ハムスター	妊娠6~10日						
	ウサギ	妊娠6~18日						
	ラット	妊娠6~15日	経口	不詳	塩化マグネシウム六水和物	0、200、400、800 mg/kg体重/日 (Mg換算で0、24、48、96 mg/kg体重/日)	最高用量群においても母動物の一般状態、体重、摂餌量に影響は認められず、胎児の生存数、性比、体重、胚・胎児死亡率にも影響は認められず、また胎児の外表面、骨格及び内部器官のいずれにおいても奇形発現率の増加は認められなかったとし、NOAELは本試験の最高用量である800 mg/kg体重/日(96 Mg mg/kg体重/日)とされている。	65
	ウサギ	交尾後70時間 交尾後192時間	単回強制経口	不詳	ステアリン酸マグネシウム	0.14、1.4、14 mg/kg体重 (Mg換算で0.006、0.06、0.6 mg/kg体重)	妊娠30日に胎児を検査したところ、いずれも催奇形性は認められなかったとされている。	66

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 <i>E. coli</i> WP2		ケイ酸マグネシウム (CAS No.15702-53-1)	0.033~10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性とされた。	67
	ラット	染色体異常試験	単回強制経口	雄15	ケイ酸カルシウム	0, 15, 150, 1,500 mg/kg体重	単回強制経口投与して6, 24及び48時間後に骨髓細胞の分裂中期像を検索した結果、いずれも陰性対照群と比較して有意な染色体異常の誘発は認められないとされている。	68
			5回強制経口	雄15		0, 5,000 mg/kg体重	24時間ごとに5回反復強制経口投与し最終投与6時間後に、骨髓細胞の分裂中期像を検索した結果、いずれも陰性対照群と比較して有意な染色体異常の誘発は認められないとされている。	
	ラット	染色体異常試験	単回強制経口	雄15	アルミノケイ酸ナトリウム	0, 4.25, 42.5, 425.0, 5,000 mg/kg体重	単回強制経口投与して6, 24及び48時間後に骨髓細胞の分裂中期像を検索した結果、いずれも陰性対照群と比較して有意な染色体異常の誘発は認められないとされている。	69
			5回強制経口	雄15		0, 5,000 mg/kg体重	24時間ごとに5回反復強制経口投与し最終投与6時間後に、骨髓細胞の分裂中期像を検索した結果、いずれも陰性対照群と比較して有意な染色体異常の誘発は認められないとされている。	
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/TU		塩化マグネシウム六水和物	0, 500, 1,000, 2,000 µg/mL	いずれも陰性であったと報告されている。	70 71
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/TU		硫酸マグネシウム及びその乾燥品	0, 1,000, 2,000, 4,000 µg/mL	いずれも陰性であったとされている。	71
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/TU		炭酸マグネシウム	0, 250, 500, 1,000 µg/mL	いずれも陰性であったと報告されている。	71
	マウス	骨髓小核試験	単回経口	雄6	ステアリン酸マグネシウム	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg体重	幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかったとされている。	72
	ヒトにおける知見	ヒト	8年間	経口	男1(16歳)	三ケイ酸マグネシウム(制酸剤)	不詳	8年間、メーカー規定の用量を超えて服用していた(用量不明)16歳の男性が左腎盂にシリカ尿路結石を発症し、結石破砕術により排出された茶色の3×3×2 cmの結石にはIR分光分析により無晶形のケイ酸が100%含有されていることが判明した。服用を止めて6か月間、腎臓～膀胱に至るまで結石の生成は認められなかった。
ヒト		不詳	経口	女1(30歳)	三ケイ酸マグネシウム等(制酸剤)	不詳	シリカ尿路結石を発症し、服用を止めたところ腹部の疼痛は消失した。	74
ヒト		数年間	経口	20(平均54歳)	三ケイ酸マグネシウム	不詳	シリカ尿路結石を発症した患者(平均54歳)20例のほとんどは数年間にわたって三ケイ酸マグネシウムを服用していたとの報告がある。	36

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
ヒトにおける知見(続き)	ヒト	8か月間	経口	男1(10か月)	ケイ酸化合物	ケイ酸化合物をケイ素として約80 mg/L	ケイ酸化合物を約80 Si mg/L(我が国の水道水中の平均濃度の数倍以上)含有する湧き水で溶解した粉ミルクを8か月間飲んだことが原因と推察される、10か月の男児のシリカ尿路結石発症例が報告されている。	37
	ヒト	3~4週間	経口	胃炎又は腸炎の患者	12%無晶形ケイ酸	60,000~100,000 mg/人/日 (Si換算で3,400~5,600 mg/人/日)	全例に医学的に異常所見が認められず、摂取した量の約千分の一が尿中に検出されたとされている。	44
	ヒト	作業3日目	吸入	男1(23歳)	ケイ酸カルシウムのほかカルボキシメチルセルロース等を含んだ添加物	不詳	袋詰め作業に従事していた23歳の男性が、作業3日目に顔、頸部及び前腕の皮膚に発疹を生じた。発疹は作業中止により翌朝までに回復したが、作業の再開により同様の発疹が生じた。作業場の床には添加物による白く薄い粉の層ができていた。いずれの成分についてもパッチテストは陰性、分析の結果、織の鋭いケイ酸カルシウム粒子を認め、空気を介した刺激性接触が原因と判断された。	49
	ヒト	1日間	経口(4回に分けて)	男14	水酸化マグネシウム	2,800、5,600、11,260 mg/人/日 (Mg換算で1,200、2,300、4,700 mg/人/日)	下痢がみられた。	51
	経口(2回に分けて)		女18	1,200 mg/人/日 (Mg換算で500 mg/人/日)		明確な影響はみられなかった。		
	4週間以上		経口	不詳		400 mg/人/日 (Mg換算で170 mg/人/日)	下痢、腹部不快感及び血清マグネシウムレベルの上昇がみられたとの報告がある。	
	ヒト	2日間	経口	男1(生後6週)	水酸化マグネシウム	734 mg/人/日 (Mg換算で306 mg/日)	高マグネシウム血症の重篤な症状(代謝性アルカローシス、筋力低下、低血圧、呼吸停止等)がみられたとの報告がある。	18 51
	3日間		経口	女1(生後3週)		3,112 mg/人/日(915 mg/kg体重)(Mg換算で1,297 mg/人/日(381 mg/kg体重/日))		

<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>

I. ケイ酸化合物

1. 二酸化ケイ素

Silicon dioxide

CAS 番号：7631-86-9

化学組成 SiO_2 。多種類の立体構造（三次元網目構造）、結晶形があり、また、天然物（例、水晶、石英、けい砂）及び合成物（例：シリカゲル、ケイ酸（メタケイ酸（ H_2SiO_3 ））を乾燥し脱水したもの。乾燥剤として使用される。）がある。二酸化ケイ素は、シリカ、ケイ酸（一定組成を有さない水和物の場合など）と呼ばれることがある（参照5、92）。我が国ではいわゆる指定添加物（食品衛生法施行規則別表第1に掲載）であり、成分規格の含量の項では「本品を強熱したものは、二酸化ケイ素（ SiO_2 ）94.0%以上を含む。」とされている。また、微粒二酸化ケイ素（Silicon dioxide (fine)）の成分規格の含量及び性状の項では「本品を強熱したものは、二酸化ケイ素（ SiO_2 ）99.0%以上を含む。本品は、平均粒子径15 μm 以下の滑らかな触感をもつ白色の微細な粉末で、においがなく、味が無い。」とされている。

2. ケイ酸

Silicic acid

狭義にはオルトケイ酸（ $\text{Si}(\text{OH})_4$ ）を指すが、広義にはその縮合酸類（分子中の酸素原子を共有してオルトケイ酸分子同士が繋がったもの、例えばメタケイ酸（ H_2SiO_3 ）等）を含めた名称。一般的な化学組成は、 $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ で表される。縮合酸類は水に不溶であるが、オルトケイ酸は若干溶ける。（参照5、92）

3. ケイ酸カルシウム

Calcium silicate

CAS 番号：1344-95-2

酸化カルシウム（ CaO ）と二酸化ケイ素（ SiO_2 ）と水とがいろいろな割合で結合した組成のもの総称で、下記の化学形が知られている。

- ・メタケイ酸カルシウム（Calcium metasilicate） CaSiO_3 （式量 116.17）
- ・オルトケイ酸カルシウム（Calcium orthosilicate） Ca_2SiO_4 （式量 172.25）（窯業での慣用名：ケイ酸二石灰）
- ・ケイ酸三カルシウム（Tricalcium silicate） Ca_3SiO_5 （式量 228.32）（窯業での慣用名：ケイ酸三石灰）

白～淡黄色の微粉末で、吸湿性がある。水及びエタノールに不溶でありアルカリとは反応しない。フッ化水素酸（侵される）以外の酸には比較的安定である。5%懸濁水溶液のpHは8.4～12.5。

我が国ではいわゆる指定添加物（食品衛生法施行規則別表第1に掲載）であり、成分規格の含量の項では「本品を乾燥したものは、二酸化ケイ素（ $\text{SiO}_2 = 60.08$ ）として50.0～95.0%、酸化カルシウム（ $\text{CaO} = 56.08$ ）として3.0～35.0%を含む。」とされている。（参照2、4、5、93、94）

4. アルミノケイ酸ナトリウム（別名：ケイ酸アルミニウムナトリウム）

Sodium aluminosilicate

CAS 番号：1344-00-9

ケイ酸塩のケイ素の一部がアルミニウムで置換されている組成物である。一般式は、 $x\text{Na}_2\text{O} \cdot y\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot z\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ で表わされる (x, y, z の比率は通常 1:1:13)。以下の天然物及び合成品がある。

- ・オルトケイ酸アルミニウムナトリウム (Sodium aluminium orthosilicate) : NaAlSiO_4 (式量 142.06)、別名 カスミ石
- ・ソウチョウ石 (Sodium aluminium silicate) : $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Na}_2\text{O} \cdot 6\text{SiO}_2$ (式量 524.48)
性状等：白色の微粉末又は顆粒である。水及びエタノールに不溶であり、強酸、強アルカリ溶液に一部溶解する (参照 9 5)。20 % 懸濁水溶液の pH は 6.5~10.5。
含量：乾燥したものは、 SiO_2 66.0~76.0 %、 Al_2O_3 9.0~13.0 %、 Na_2O 4.0~7.0 % を含む。(参照 4、9 2、9 5、9 6)

5. ケイ酸カルシウムアルミニウム

Calcium aluminium silicate

CAS 番号：1327-39-5

構造式又は示性式：多くの化学形が知られている。一般式は $w\text{Na}_2\text{O} \cdot x\text{CaO} \cdot y\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot z\text{SiO}$ で表わされる。一般的なものとしてアルミノジケイ酸アルミニウムカルシウム (別名オルトケイ酸アルミニウムカルシウム、Calcium aluminium orthosilicate、天然品はカイチョウ石と呼ばれる。 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{CaO} \cdot 2\text{SiO}_2$ (式量 278.22)) が知られている。他に、以下の 2 つの組成物が知られている。

- ・ジアルミノオルトケイ酸カルシウム (Calcium dialumino - orthosilicate) : $\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{SiO}_8$
- ・ジアルミノメタケイ酸カルシウム (Calcium dialumino metasilicate) : $(\text{AlOOCa})_2\text{SiO}_3$
性状等：細かい白色の流動性がある粉末である。水及びエタノールに不溶である。(参照 9 7)
含量： SiO_2 44~50 %、 Al_2O_3 3~5 %、 CaO 32~38 % 及び Na_2O 0.5~4 % を含む (参照 9 7)。(参照 4、5、9 7)

6. ゼオライト

Zeolite

天然物。別名 沸石。主成分は結晶性アルミノケイ酸塩。一般式は $M_{2n}\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot y\text{SiO}_2 \cdot w\text{H}_2\text{O}$ (M はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属、 n はその価数、 y は 2 若しくは 2 以上) で表され、化学組成は SiO_2 65~73 %、 Al_2O_3 9~16 %、 CaO 1~4 % 等とされている。水にほとんど溶けない。天然の鉱物由来品と合成物の両方ある。ゼオライト A は合成アルミノケイ酸ナトリウム $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}] \cdot 27\text{H}_2\text{O}$ である (参照 5、4 9、9 2)。我が国では既存添加物名簿に記載されている。

7. タルク

Talc

天然物。別名 滑石。カンラン岩、輝石、又はドロマイトなどから混在物を除き、微粉末化したもの。主成分は含水ケイ酸マグネシウム。代表的な化学組成は SiO_2 61.7 %、 MgO 30.5 %、その他微量の金属の酸化物を含むとされている。水、エ

タノール及びエーテルにほとんど溶けない(参照5)。鉱物学的な理想化学組成は $Mg_3(Si_4O_{10})(OH)_2$ (参照92)。我が国では既存添加物名簿に記載されており、成分規格の定義の項では「本品は、天然の含水ケイ酸マグネシウムを精選したもので、ときに少量のケイ酸アルミニウムを含む。」とされている。

II. マグネシウム塩

1. 塩化マグネシウム(六水和物)

Magnesium chloride hexahydrate

CAS 番号：7791-18-6

我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の含量及び性状の項では「本品は、塩化マグネシウム($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) 95.0%以上を含む。無～白色の結晶、粉末、片、粒又は塊である。」とされている。

2. 硫酸マグネシウム(七水和物又は三水和物)

Magnesium sulfate heptahydrate / trihydrate

CAS 番号：10034-99-8(七水和物)

一般式は $MgSO_4 \cdot nH_2O$ ($n=7$ 又は 3)。分子量は246.48(七水和物)、174.41(三水和物)。我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の定義、含量及び性状の項では「本品には結晶物(7水和物)及び乾燥物(3水和物)があり、それぞれを硫酸マグネシウム(結晶)及び硫酸マグネシウム(乾燥)と称する。本品を強熱したものは、硫酸マグネシウム($MgSO_4=120.37$) 99.0%以上を含む。結晶物は、無色の柱状又は針状の結晶で、塩味及び苦味があり、乾燥物は、白色の粉末で、塩味及び苦味がある。」とされている。

3. リン酸三マグネシウム(八水和物、五水和物又は四水和物)

Trimagnesium phosphate octahydrate

CAS 番号：13446-23-6(八水和物)

Trimagnesium phosphate pentahydrate

Trimagnesium phosphate tetrahydrate

CAS 番号：13465-22-0(四水和物)

一般式は $Mg_3(PO_4)_2 \cdot nH_2O$ ($n=8, 5$ 又は 4)。分子量は406.98(八水和物)、334.92(四水和物)。

我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の定義、含量及び性状の項では「本品には結晶物(8水和物、5水和物及び4水和物)がある。本品を強熱したものは、リン酸三マグネシウム・無水物($Mg_3(PO_4)_2=262.86$) 98.0～101.5%を含む。本品は、白色の結晶性の粉末である。」とされている。

4. 炭酸マグネシウム

Magnesium carbonate

我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の含量及び性状の項では「本品は、酸化マグネシウム($MgO=40.30$)

として 40.0～44.0 %を含む。本品は、白色の粉末又はもろい塊である。」とされている。

5. L-グルタミン酸マグネシウム

Monomagnesium di-L-glutamate

$C_{10}H_{16}N_2MgO_8 \cdot 4H_2O$ 。分子量は 388.61。

Monomagnesium bis[monohydrogen(2*S*)-2-aminopentanedioate] tetrahydrate

CAS 番号 : 129160-51-6

我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の含量及び性状の項では「本品を無水物換算したものは、L-グルタミン酸マグネシウム ($C_{10}H_{16}N_2MgO_8=316.55$) 95.0～105.0 %を含む。本品は、無～白色の柱状結晶又は白色の結晶で、特異な味がある。」とされている。

6. ステアリン酸マグネシウム

Magnesium stearate

我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の定義、含量及び性状の項では「本品は、主としてステアリン酸及びパルミチン酸のマグネシウム塩である。本品を乾燥物換算したものは、マグネシウム ($Mg=24.31$) 4.0～5.0 %を含む。本品は、白色の軽くてかさ高い粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。」とされている。

7. 酸化マグネシウム

Magnesium oxide

CAS 番号 : 1309-48-4

MgO 。分子量は 40.30。我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の含量及び性状の項では「本品を強熱したものは、酸化マグネシウム (MgO) 96.0 %以上を含む。本品は、白色又は類白色の粉末又は粒である。」とされている。

8. 水酸化マグネシウム

Magnesium hydroxide

CAS 番号 : 1309-42-8

$Mg(OH)_2$ 。分子量は 58.32。我が国ではいわゆる指定添加物(食品衛生法施行規則別表第1に掲載)であり、成分規格の含量及び性状の項では「本品を乾燥したものは、水酸化マグネシウム [$Mg(OH)_2$] 95.0 %以上を含む。本品は、白色の粉末で、においが無い。」とされている。

<参照>

- 1 Magnesium silicate (synthetic)(prepared at 61st JECFA meeting (2003)). In FAO (ed.), Compendium of food additive specifications, Food and Nutrition Paper 52 addendum 11, 2003; p.39-40.
- 2 ケイ酸塩類の指定に向けた検討のための報告書 (要請者作成資料)
- 3 Commission of the European Communities: Commission Directive 2000/63/EC of October 2000 amending Directive 96/77/EC/ laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. Official Journal of the European Communities, L277/37-39
- 4 化学大辞典編集委員会編, 化学大辞典 9, 共立出版株式会社, 東京, 1964; 310-1
- 5 O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR Jr., Gallipeau JAR and D'Arecca MA (ed.), The Merck Index, 13th ed., Merck & Co.,Inc., Whitehouse Station, NJ, 2001; p.1017-8.
- 6 株式会社アサヒテクノリサーチ: ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムの pH 溶解性試験 (No.Q-0456)。株式会社トクヤマ社内資料
- 7 The Code of Federal Regulations, title 21 (Food and Drugs), chapter 1, part 1, subpart C, §182.2437 magnesium silicate
- 8 European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Consolidated TEXT (CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003); p.1-38.
- 9 第 41 回食品安全委員会添加物専門調査会
参考: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai41/index.html>
- 10 第 42 回食品安全委員会添加物専門調査会
参考: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai42/index.html>
- 11 第 43 回食品安全委員会添加物専門調査会
参考: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai43/index.html>
- 12 第 44 回食品安全委員会添加物専門調査会
参考: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai44/index.html>
- 13 Bellia JP, Birchall JD and Roberts NB: Beer: a dietary source of silicon. The Lancet 1994; 343: 235
- 14 Meyers P: Behavior of silica, technologies available and how they rate. Water Conditioning & Purification 2004; 46: 22-4

-
- 15 Baumann H: Verhalten der Kieselsäure im menschlichen blut und harn. Z Physiol Chemie 1960; 320: 11-20
 - 16 Yokoi H and Enomoto S: Effect of degree of polymerization of silicic acid on the gastrointestinal absorption of silicate in rats. Chem Pharm Bull 1979; 27(8): 1733-9
 - 17 Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N and Lee DBN: Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J Nutr 1991; 121: 13-23
 - 18 Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (ed.), Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride, National Academy Press, Washington D.C., 1997; p.190-249.
 - 19 PDR health: Magnesium.
参考 : http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/mag_0167.shtml (2005 年入手)
 - 20 Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL and Fordtran JS: Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. J Clin Invest 1991; 188: 396-402
 - 21 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, グッドマン・ギルマン薬理書 第11版, 株式会社廣川書店, 東京, 2007
 - 22 Firoz M and Graber M: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnesium Research 2001; 14: 257-62
 - 23 Boehmer T, Roeseth A, Holm H, Weberg-Teigen S and Wahl L: Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. Magnesium Trace Elem 1990; 9: 272-8
 - 24 Benech H and Grognet JM: Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. Magnesium Research 1995; 8(3): 277-84
 - 25 7 Magnesium hydroxide. In the National Academy of Sciences (ed.), Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, 2000; p.131-48.
 - 26 Verhas M, de la Gueronniere V, Grognet JM, Paternot J, Hermanne A, van den Winkel P et al.: Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. European Journal of Clinical Nutrition 2002; 56: 442-7
 - 27 Carlisle EM: Silicon. In Frieden E (ed.), Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements, Plenum Press, NY, 1984: p.257-91.

-
- ²⁸ Carlisle EM: Silicon: an essential element for the chick. *Science* 1972; 178: 619-21
- ²⁹ King EJ, Stantial H and Dolan M: CXXX. The biochemistry of silicic acid, II. the presence of silica in tissues. *The Biochemical Journal* 1933; 27: 1002-6
- ³⁰ Calomme MR and van den Berghe DA: Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid, effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biological Trace Element Research* 1997; 56: 153-65
- ³¹ Saldanha LF, Gonick HC, Rodriguez HJ, Marmelzat JA, Repique EV and Marcus CL: Silicon-related syndrome in dialysis patients. *Nephron* 1997; 77: 48-56
- ³² Carlisle EM: Silicon as a trace nutrient. *The Science of the Total Environment* 1988; 73: 95-106
- ³³ Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR and Walters DL: Pharmacokinetic study of Zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs. *Pharmaceutical Research* 1995; 12(2): 270-4
- ³⁴ Bailey CB: Silica metabolism and silica urolithiasis in ruminants: a review. *Canadian Journal of Animal Science* 1981; 61: 219-35
- ³⁵ Farrer JH and Rajfer J: Silicate urolithiasis. *The Journal of Urology* 1984; 132: 739-40
- ³⁶ Haddad FS and Kouyoumdjian A: Silica stones in humans. *Urologia Internationalis* 1986; 41: 70-6
- ³⁷ Nishizono T, Eta S, Enokida H, Nishiyama K, Kawahara M and Nakagawa M: Renal silica calculi in an infant. *International Journal of Urology* 2004; 11: 119-21
- ³⁸ MD's Choice, Inc.: Magnesium.
参考 : http://www.mdschoice.com/elements/elements/major_minerals/magnesium.htm (2005年入手)
- ³⁹ Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas JL and Grognet JM: Use of the stable isotopes technique to evaluate the bioavailability of a pharmaceutical form of magnesium in man. *Pharmaceutical Research* 1998; 15(2): 347-51
- ⁴⁰ Dobbie JW and Smith MJB: Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: the missing factor in analgesic nephropathy. *Scot Med J* 1982; 27:

- 4¹ King EJ and McGeorge M: LV. The biochemistry of silicic acid, VI. the solution and excretion of silica. *The Biochemical Journal* 1938; 32: 426-33
- 4² Benke GM and Osborn TW: Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. *Food Cosmet Toxicol* 1979; 17: 123-7
- 4³ Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RPH and Powell JJ: Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1999; 76: 141-7
- 4⁴ WHO: Food Additives Series 5, toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. (report of 17th JECFA meeting (1973))
- 4⁵ King EJ, Stantial H and Dolan M: CXXXI. The biochemistry of silicic acid., III. the excretion of administered silica. *The Biochemical Journal* 1933; 27: 1007-14
- 4⁶ Davenport GM, Boling JA and Gay N: Bioavailability of magnesium in beef cattle fed magnesium oxide or magnesium hydroxide. *J Anim Sci* 1990; 68: 3765-72
- 4⁷ 生活科学研究所：フローライト R のラットにおける急性経口毒性試験 (89-IA2-0905)。株式会社ユニチカ環境技術センター社内資料 (平成元年 11 月 13 日)
- 4⁸ 生活科学研究所：フローライト R のマウスにおける急性経口毒性試験 (89-IA1-0904)。株式会社ユニチカ環境技術センター社内資料 (平成元年 11 月 8 日)。
- 4⁹ The Cosmetic Ingredient Review Expert Panel: Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *International Journal of Toxicology* 2003; 22(suppl.1): 37-102
- 5⁰ Federation of American Societies for Experimental Biology (ed.), Evaluation of the health aspects of certain silicates as food ingredients, prepared for Bureau of Foods, Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C.(contract No. FDA 223-75-2004), 1979.
- 5¹ BIBRA International Ltd. (ed.), Toxicity profile, magnesium hydroxide, 1993.

-
- 5² 株式会社化合物安全性研究所：ケイ酸マグネシウムのイヌにおける 28 日間反復経口投与毒性試験（厚生労働省委託試験）。2007
- 5³ IPCS (ed.), Environmental Health Criteria 70, principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, World Health Organization, Geneva, 1987.
- 5⁴ Newberne PM and Wilson RB: Renal damage associated with silicon compounds in dogs. Proceedings of the National Academy of Sciences 1970; 65(4): 872-5
- 5⁵ Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H and Uesugi S: Oral ingestion of SYLOID to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. Acta Medica et Biologica 1988; 36: 27-56
- 5⁶ 瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糺谷高敏、田村啓、他：塩化マグネシウムの F344 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験。国立医薬品食品衛生研究所報告 2000; 118: 63-70
- 5⁷ Tanaka H, Hagiwara A, Kurata Y, Ogiso T, Futakuchi M and Ito N: Thirteen-week oral toxicity study of magnesium chloride in B6C3F₁ mice. Toxicology Letters 1994; 73: 25-32
- 5⁸ Kurata Y, Tamano S, Shibata MA, Hagiwara A, Fukushima S and Ito N: Lack of carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F₁ mice. Fd Chem Toxic 1989; 27(9): 559-63
- 5⁹ 赤木圭介、井手誠、水野裕之、石井孝広、田村一利、井上勲、他：硫酸マグネシウムのビーグル犬を用いた 24 時間持続静脈内投与による 2 週間反復投与毒性試験および 2 週間回復性試験。The Journal of Toxicological Sciences 1998; 23(suppl.I): 37-49
- 6⁰ 赤木圭介、井手誠、水野裕之、石井孝広、田村一利、井上勲、他：硫酸マグネシウムのビーグル犬を用いた 24 時間持続静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験。The Journal of Toxicological Sciences 1998; 23(suppl.I): 51-65
- 6¹ 財団法人食品薬品安全センター：リン酸三マグネシウムのラットにおける 90 日間混餌投与毒性試験（99-契-022）。2000
- 6² Mori H, Morishita Y, Mori Y, Yoshimi N, Sugie S and Tanaka T: Effect of magnesium hydroxide on methylazoxymethanol acetate-induced epithelial proliferation in the large bowels of rats. Cancer Letters 1992; 62: 43-8
- 6³ Wang A, Yoshimi N, Tanaka T and Mori H: Inhibitory effects of magnesium hydroxide on *c-myc* expression and cell proliferation induced by

-
- methylazoxymethanol acetate in rat colon. *Cancer Letters* 1993; 75: 73-8
- 64 Tanaka T, Shinoda T, Yoshimi N, Niwa K, Iwata H and Mori H: Inhibitory effect of magnesium hydroxide on methylazoxymethanol acetate-induced large bowel carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis* 1989; 10(3): 613-6
- 65 宇佐美誠、酒見和枝、津田充宥、大野泰雄：塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験。国立医薬品食品衛生研究所報告 1996; 114: 16-20
- 66 Gottschewski GHM: Kann die tragersubstanz von wirkstoffen in dragees eine teratogene wirkung haben? (Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects?). *Arzneim Forsch* 1967; 17: 1100-3
- 67 Prival MJ, Simmon VF and Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutation Research* 1991; 260: 321-9
- 68 Litton Bionetics, Inc. (ed.), Summary of mutagenicity screening studies, host-mediated assay, cytogenetics dominant lethal assay, contract FDA 71-268, compound FDA 71-41, calcium silicate, submitted to Food & Drug Administration, Department of Health, Education and Welfare, Rockville, Maryland, 1974.
- 69 Litton Bionetics, Inc. (ed.), Summary of mutagenicity screening studies, host-mediated assay, cytogenetics dominant lethal assay, contract FDA 71-268, compound FDA 71-45, synthetic silica, sodium silicoaluminate, submitted to Food & Drug Administration, Department of Health, Education and Welfare, Rockville, Maryland, 1974.
- 70 石館基、吉川邦衛、祖父尼俊雄：I. 食品添加物の変異原性試験成績（その4）—昭和57年度厚生省試験研究費による—。トキシコロジーフォーラム 1983; 6(6): 671-8
- 71 林真、松岡厚子編（祖父尼俊雄監修）、染色体異常試験データ集 改訂1998年版、株式会社エル・アイ・シー、東京、1998; 306-8
- 72 株式会社新日本科学安全性研究所：ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験（試験番号 SBL71-05）（最終報告書 2001.5.15）。2001
- 73 Ratnaike RN and Jones TE: Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs & Aging* 1998; 13(3): 245-53
- 74 Lee MH, Lee YH, Hsu TH, Chen MT and Chang LS: Silica stone-development due to long time oral trisilicate intake. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1993; 27: 267-9

-
- 7⁵ Ichiyangi O, Sasagawa I, Adachi Y, Suzuki H, Kubota Y and Nakada T: Silica urolithiasis without magnesium trisilicate intake. *Urologia Internationalis* 1998; 61: 39-42
- 7⁶ 高野靖：生産量統計を基にした食品添加物摂取量推定に関わる研究。JAFAN 2009; 29(1): 28-60
- 7⁷ 眞柄泰基, 赤澤寛, 橋本徳蔵, 森田亮吉, 大澤英治編, 水道水質事典, 日本水道新聞社, 東京, 2002 ; 239
- 7⁸ 厚生労働省編, 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要, 2008
- 7⁹ 厚生労働省編, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版), 2009
- 8⁰ Jugdaohsingh R, Anderson SHC, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RPH et al.: Dietary silicon intake and absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 75: 887-93
- 8¹ Council for Responsible Nutrition(CRN) (ed.), *Vitamin and Mineral Safety*, 2nd Edition, 2004.
- 8² Bashir Y, Sneddon JF, Staunton HA, Haywood GA, Simpson IA, McKenna WJ et al.: Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 72: 1156-62
- 8³ Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), *Dietary intake of food additives in the UK : initial surveillance*, Food Surveillance Paper No.37, HMSO, London, 1993; p.40-47.
- 8⁴ European Food Safety Authority (EFSA): *Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of silicon*. *The EFSA Journal* 2004; 60: 1-11
- 8⁵ Scientific Committee on Food (SCF): *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium (expressed on September 2001)*.
- 8⁶ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK (ed.), *Safe Upper Levels for vitamins and minerals*, 2003; p.287-92.
- 8⁷ FAO and WHO: *Technical Report Series 445, Nutrition Meetings Report Series 46, specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation. (report of 13th JECFA meeting (1969))*

-
- ⁸⁸ FAO: Nutrition Meetings Report Series 46A WHO/FOOD ADD/70.36, Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances. (report of 13th JECFA meeting (1969))
- ⁸⁹ WHO: Technical Report Series 733, Evaluation of certain food additives and contaminants. (report of 29th JECFA meeting (1986))
- ⁹⁰ WHO: Technical Report Series 539, Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specification. (report of 17th JECFA meeting (1973))
- ⁹¹ WHO: Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants. (report of 26th JECFA (1982))
- ⁹² 久保亮五, 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢洋編, 岩波 理化学辞典 第4版, 株式会社岩波書店, 東京, 1987
- ⁹³ Calcium silicate (prepared at 17th JECFA meeting (1973)). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 4, 1978 and Food and Nutrition Paper 52, 1992.
- ⁹⁴ Calcium silicate. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex 5th edition, National Academies Press, 2003; p.80-2.
- ⁹⁵ Sodium aluminosilicate (prepared at 17th JECFA meeting (1973)). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 4, 1978 and Food and Nutrition Paper 52, 1992.
- ⁹⁶ Sodium aluminosilicate. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex 5th edition, National Academies Press, 2003; p.401-3.
- ⁹⁷ Calcium aluminium silicate (prepared at 28th JECFA meeting (1984)). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 31/2;1984 and Food and Nutrition Paper 52, 1992.

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について(平成21年12月現在)

報告資料

案件	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(Ｌ-アスコルビン酸２-グルコシド、ステアリン酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701016号	H15.7.31	府食第34号	ステアリン酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム	H16.1.20
				H15.9.25	府食第129号	Ｌ-アスコルビン酸２-グルコシド	H16.1.20
添加物の使用基準の改正(アセスルファムカリウム、亜硫酸塩類、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701017号	H15.7.31	府食第35号	酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム	H16.1.20
				H15.8.28	府食第69号	アセスルファムカリウム	H16.1.20
				H15.9.25	府食第130号	亜硫酸塩	H16.1.20
添加物の規格の改正(メチルヘスペリジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701018号	H15.7.24	府食第28号		H15.10.16
添加物の基準の設定(コウジ酸)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701019号	H15.7.24	府食第29号		H15.10.16
添加物の規格の改正(タール色素)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.7.1	厚生労働省発食安第0701023号	H15.9.25	府食第131号		H16.2.27
添加物の指定(ポリソルベート20,60,65,80)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.8	厚生労働省発食安第1008003号	H19.6.7	府食第573号	H19.8.9添加物部会 H19.10.29パブコメ開始	H20.4.30
添加物の指定(ナタマイシン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020001号	H17.5.6	府食第460号	H17.3.24添加物部会 H17.6.13パブコメ開始	H17.11.28
添加物の指定(ナイシン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020002号	H20.1.31	府食第108号	H19.9.26添加物部会 H19.10.24添加物部会 H20.2.28添加物部会 H20.6.11パブコメ開始	H21.3.2
添加物の指定(亜酸化窒素)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020003号	H16.12.9	府食第1236号	H16.12.17添加物部会 H16.12.28パブコメ開始	H17.3.22
添加物の使用基準の改正(亜塩素酸ナトリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.10.20	厚生労働省発食安第1020004号	H16.11.18 H20.6.19(評価書訂正)	府食第1166号 府食第677号	H16.10.07添加物部会 H17.3.24添加物部会 H17.4.6パブコメ開始	H17.9.16
添加物の指定(アセトアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121001号	H17.7.21	府食第716号	H17.6.23添加物部会 H17.7.7パブコメ開始	H18.5.16
添加物の指定(イソブタノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121002号	H16.5.27	府食第590号	H16.4.23添加物部会 H15.5.17パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(2-エチル3(5or6)-ジメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121003号	H16.5.27	府食第591号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(2,3,5,6-テトラメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121004号	H16.5.27	府食第592号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(プロパノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.11.21	厚生労働省発食安第1121005号	H16.9.9	府食第929号	H16.8.26添加物部会 H16.9.13パブコメ開始	H17.2.24

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について(平成21年12月現在)

報告資料

案件	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	備考	告示
添加物の使用基準改正(グルコン酸亜鉛)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.12.2	厚生労働省発食安第1202004号	H16.5.27	府食第589号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の使用基準改正(グルコン酸銅)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.12.2	厚生労働省発食安第1202005号	H16.5.27	府食第588号	H16.4.8添加物部会 H16.5.10パブコメ開始	H16.12.24
添加物の指定(イソプロパノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.12.15	厚生労働省発食安第1215002号	H16.12.9	府食1235号	H16.10.28添加物部会 H16.11.19パブコメ開始	H17.4.28
添加物の指定(ステアリン酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H16.3.4	厚生労働省発食安第0304001号	H16.7.29	府食第795号	H16.6.24添加物部会 H16.8.19パブコメ開始	H16.12.24
食品添加物「アカネ色素」を既存添加物名簿から削除すること	食品安全基本法第24条第1項第11号	H16.6.18	厚生労働省発食安第0618001号	H16.7.2	府食第719号	H16.7.9パブコメ開始	H16.7.9
添加物の指定(ヒドロキシプロピルセルロース)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H16.8.16	厚生労働省発食安第0816001号	H17.3.10	府食第258号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(イソamilアルコール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H16.11.5	厚生労働省発食安第1105001号	H17.3.17	府食第289号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(2,3,5-トリメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H16.11.5	厚生労働省発食安第1105002号	H17.3.17	府食第290号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(アミルアルコール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H16.11.5	厚生労働省発食安第1105003号	H17.3.17	府食第291号	H17.2.24添加物部会 H17.3.14パブコメ開始	H17.8.19
添加物の指定(加工デンプン11品目)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H16.11.26	厚生労働省発食安第1126002号	H19.11.29	府食第1172号	H19.11.28添加物部会 H20.7.4添加物部会 H20.3.13パブコメ開始	H20.10.1
添加物の指定(ネオテーム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.1.31	厚生労働省発食安第0131001号	H18.10.19	府食第826号	H19.7.4添加物部会 H19.9.3パブコメ開始	H19.12.28
添加物の成分規格の改正(次亜塩素酸水)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.1.31	厚生労働省発食安第0131002号	H19.1.25	府食第94号	H19.3.20添加物部会 H20.2.7パブコメ開始	
添加物の指定(2-エチル-3-メチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.7	厚生労働省発食安第0307001号	H17.8.18	府食第804号	H17.7.28添加物部会 H17.8.19パブコメ開始	H18.5.16
添加物の指定(ブタノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.7	厚生労働省発食安第0307002号	H17.9.22	府食第936号	H17.11.24添加物部会 H18.5.1パブコメ開始	H18.9.12
添加物の指定(5-メチルキノキサリン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.7	厚生労働省発食安第0307003号	H17.8.18	府食第805号	H17.7.28添加物部会 H17.8.19パブコメ開始	H18.5.16
添加物の指定(アルギン酸アンモニウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328001号	H18.3.30	府食第239号	H18.3.23添加物部会 H18.8.22パブコメ開始	H18.12.26
添加物の指定(アルギン酸カリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328002号	H18.3.30	府食第239号	H18.3.23添加物部会 H18.8.22パブコメ開始	H18.12.26
添加物の指定(アルギン酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328003号	H18.3.30	府食第239号	H18.3.23添加物部会 H18.8.22パブコメ開始	H18.12.26

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について(平成21年12月現在)

報告資料

案件	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(リン酸一水素マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.3.28	厚生労働省発食安第0328004号				
添加物の使用基準改正(トコシブピルメチルセルロース)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.4.26	厚生労働省発食安第0426001号	H18.8.24	府食第675号	H18.6.22添加物部会 H18.11.22パブコメ開始	H19.2.27
添加物の指定(ポリビニルピロリドン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.6.20	厚生労働省発食安第0620005号				
添加物の指定(アルミノケイ酸ナトリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815001号				
添加物の指定(ケイ酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815002号	H19.7.26	府食第719号	H19.8.9添加物部会 H19.10.29パブコメ開始	H20.4.30
添加物の指定(ケイ酸カルシウムアルミニウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815003号				
添加物の指定(ケイ酸マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.8.15	厚生労働省発食安第0815004号			H21.12.25添加物部会	
添加物の指定(L-アスコルビン酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.10.3	厚生労働省発食安第1003002号	H19.8.23 H20.6.19(評価書訂正)	府食第799号 府食第678号	H19.8.9添加物部会 H19.10.29パブコメ開始	H20.4.30
添加物の指定(イソブチルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219009号	H18.12.7	府食第989号	H18.12.8添加物部会 H19.3.23パブコメ開始	H19.8.3
添加物の指定(ブチルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219010号	H19.3.22	府食第296号	H19.3.20添加物部会 H19.8.1パブコメ開始	H19.10.26
添加物の指定(2-メチルブタノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219011号	H18.10.12	府食第808号	H18.12.8添加物部会 H19.3.23パブコメ開始	H19.8.3
添加物の指定(トコフェロール酢酸エステル)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219013号	H18.9.21	府食第745号	H18.9.28添加物部会 H19.1.15パブコメ開始	H19.4.26
添加物の指定(d- α -トコフェロール酢酸エステル)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.12.19	厚生労働省発食安第1219013号	H18.9.21	府食第745号	H18.9.28添加物部会 H19.1.15パブコメ開始	H19.4.26
添加物の指定(水酸化マグネシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.3.9	厚生労働省発食安第0309001号	H19.11.1	府食第1079号	H19.10.24添加物部会 H20.2.7パブコメ開始	H20.7.4
添加物の指定(サッカリンカルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.5.22	厚生労働省発食安第0522005号				
添加物の指定(L-グルタミン酸アンモニウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.5.22	厚生労働省発食安第0522006号	H20.3.13	府食第277号	H20.4.11添加物部会 H20.6.18パブコメ開始	
添加物の指定(亜塩素酸水)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.8.14	厚生労働省発食安第0814001号	H20.6.19	府食第677号		
添加物の指定(ウッドロジングリセリンエステル)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H18.8.29	厚生労働省発食安第0829001号	H21.2.3	取り下げ		
添加物の指定(ステアロイル乳酸ナトリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.2.6	厚生労働省発食安第0206001号	H20.7.10	府食第766号	H20.7.4添加物部会 H20.9.16パブコメ開始	

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について(平成21年12月現在)

報告資料

案件	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(乳酸カリウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.2.6	厚生労働省発食安第0206002号				
添加物の指定(バレルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.3.19	厚生労働省発食安第0319023号	H20.3.27	府食第324号	H20.7.4添加物部会 H20.9.16/パブコメ開始	H21.6.4
添加物の指定(イソバレルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.3.19	厚生労働省発食安第0319024号	H20.3.27	府食第325号	H20.7.4添加物部会 H20.9.16/パブコメ開始	H21.6.4
添加物の指定(ソルビン酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.3.19	厚生労働省発食安第0319025号	H20.11.20	府食第1264号	H20.11.25添加物部会 H21.2.20/パブコメ開始	
添加物の指定(プロテイングルタミナーゼ)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.8.2	厚生労働省発食安第0802001号				
添加物の指定(5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.8.2	厚生労働省発食安第0802002号				
添加物の指定(2,3-ジメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.2.7	厚生労働省発食安第0207001号	H20.7.31	府食第837号	H20.9.24添加物部会 H20.12.11/パブコメ開始	H21.6.4
添加物の指定(2,5-ジメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.2.7	厚生労働省発食安第0207002号	H20.7.31	府食第838号	H20.9.24添加物部会 H20.12.11/パブコメ開始	H21.6.4
添加物の指定(2,6-ジメチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.2.7	厚生労働省発食安第0207003号	H20.7.31	府食第839号	H20.9.24添加物部会 H20.12.11/パブコメ開始	H21.6.4
添加物の指定(2-エチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.5.22	厚生労働省発食安第0522006号	H20.11.27	府食第1293号	H20.10.22添加物部会 H21.2.19/パブコメ開始	
添加物の指定(2-メチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.5.22	厚生労働省発食安第0522007号	H20.11.27	府食第1294号	H20.10.22添加物部会 H21.2.19/パブコメ開始	
添加物の規格の改正(ネオテーム)	食品安全基本法第24条第1項第2号	H20.9.19	厚生労働省発食安第0919004号	H20.9.25	府食第1023号	H20.10.22添加物部会 H21.2.19/パブコメ開始	
添加物の指定(2-ペンタノール)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.10.14	厚生労働省発食安第1014001号	H21.1.22	府食第83号	H21.4.28添加物部会 H21.9.30/パブコメ開始	
添加物の指定(2-メチルブチルアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.10.14	厚生労働省発食安第1014002号	H21.1.22	府食第84号	H20.12.22添加物部会 H21.3.19/パブコメ開始	
添加物の指定(フルジオキソニル)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.11.27	厚生労働省発食安第1120003号	H21.7.16	府食第682号	H21.6.24添加物部会	
添加物の指定(プロピオンアルデヒド)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.11.27	厚生労働省発食安第1120004号	H21.4.2	府食第311号	H21.4.28添加物部会 H21.9.30/パブコメ開始	
添加物の指定(6-メチルキノリン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.11.27	厚生労働省発食安第1120005号	H21.5.21	府食第499号	H21.4.28添加物部会 H21.9.30/パブコメ開始	
添加物の指定(2-エチル-5-メチルピラジン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H21.3.12	厚生労働省発食安第0312001号	H21.10.8	府食第954号	H21.12.25添加物部会	
添加物の指定(5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン)	食品安全基本法第24条第1項第1号	H21.3.12	厚生労働省発食安第0312002号	H21.8.27	府食第818号	H21.9.3添加物部会 H21.12.1/パブコメ開始	

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について(平成21年12月現在)

報告資料

案件	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	備考	告示
添加物の指定(3-メチル-2-ブタノール)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.3.12	厚生労働省発食安 第0312003号	H21.7.23	府食第701号	H21.9.3添加物部会 H21.12.1パブコメ開始	
添加物の使用基準改正(亜塩素酸ナトリウム)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.4.23	厚生労働省発食安 第0413001号	H21.7.23	府食第702号	H21.6.24添加物部会 H21.9.30パブコメ開始	
添加物の指定(イソペンチルアミン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.8.20	厚生労働省発食安 0812第1号	H21.11.12	府食第1076号	H21.12.25添加物部会	
添加物の指定(ブチルアミン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.9.17	厚生労働省発食安 0910第2号				
添加物の指定(フェネチルアミン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.11.12	厚生労働省発食安 1105第1号				
添加物の指定(トリメチルアミン)	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.12.3	厚生労働省発食安 1126第8号				