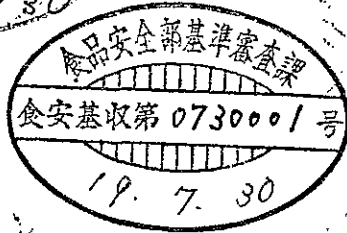


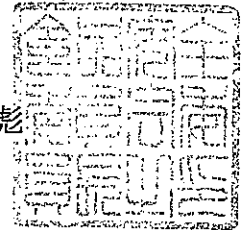
府食第719号  
平成19年7月26日

厚生労働大臣  
柳澤 伯夫 殿



食品安全委員会

委員長 見上 彪



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年8月15日付け厚生労働省発食安第0815002号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたケイ酸カルシウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

### 記

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

添加物評価書

# ケイ酸カルシウム

2007年7月

食品安全委員会

## 目次

○ 審議の経緯.....	1
○ 食品安全委員会委員名簿.....	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	1
○ ケイ酸カルシウムを添加物として定めることに係る食品健康影響評価の審議結果.....	2
【要約】.....	2
1. はじめに.....	3
2. 背景等.....	3
3. 添加物指定の概要.....	4
4. 名称等.....	4
(1) ケイ酸カルシウム.....	4
(2) 上記以外のケイ素含有物質.....	4
5. 安全性.....	6
(1) 体内動態.....	6
① 吸収、代謝、尿中排泄.....	6
② 吸収の機構.....	8
③ ケイ素の血中の化学形、血中濃度及びその変動.....	8
④ 尿中ケイ素濃度のバックグランド値.....	9
⑤ ケイ酸塩の物質収支に関する研究.....	9
⑥ シリカ尿路結石症の生成機構.....	9
⑦ 組織内分布.....	10
(2) 毒性.....	10
① 急性毒性.....	10
② 反復投与毒性及び発がん性.....	10
③ 生殖発生毒性.....	12
④ 遺伝毒性.....	13
⑤ 一般薬理.....	14
⑥ ヒトにおける知見.....	14
6. 国際機関等における評価.....	15
(1) JECFA における評価.....	15
(2) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価.....	15
(3) 欧州連合 (EU) における評価.....	16
7. 摂取量の推定.....	16
(1) 海外における使用状況と一日推定摂取量.....	16
(2) 日本における一日推定摂取量.....	17
8. 評価結果.....	17
【引用文献】.....	18
【ケイ酸カルシウム安全性試験結果】.....	22

〈審議の経緯〉

平成17年8月15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、関係書類の接受
平成17年8月18日	第107回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年2月28日	第41回添加物専門調査会
平成19年3月23日	第42回添加物専門調査会
平成19年4月17日	第43回添加物専門調査会
平成19年5月29日	第44回添加物専門調査会
平成19年6月14日	第194回食品安全委員会(報告)
平成19年6月14日から7月13日	国民からの意見・情報の募集
平成19年7月23日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年7月26日	第200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〉

平成18年6月30日まで	平成18年12月20日まで
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子	小泉 直子
坂本 元子	長尾 拓
中村 靖彦	野村 一正
本間 清一	畑江 敬子
見上 彪	本間 清一

平成18年12月21日から

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

\*平成19年2月1日から

\*\*平成19年4月1日から

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

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

## ケイ酸カルシウムを添加物として定めることに係る 食品健康影響評価に関する審議結果

### 【要約】

固結防止剤として使用される添加物「ケイ酸カルシウム」(CAS番号:1344-95-2)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、二酸化ケイ素及びケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウム等のケイ酸塩類を被験物質としたものも含め、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

ケイ酸カルシウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、既にわが国で使用の認められている二酸化ケイ素等の試験成績を用いて総合的に評価することは可能と判断した。

試験結果から、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た。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられた。

なお、わが国においては、二酸化ケイ素及びケイ酸カルシウムの組成物である酸化カルシウムについては、食品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。JECFAでは、二酸化ケイ素及びケイ酸塩類(ケイ酸カルシウムを含む)について、1970年に「ADIを特定しない(not specified)」と評価している。

以上から、ケイ酸カルシウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量(ADI)を特定する必要はないと評価した。

## 1. はじめに

ケイ酸カルシウムは、ケイ酸塩類の1つであり、その構成成分であるケイ素はほとんど全ての動植物及び水に含まれている。ケイ酸カルシウムは粉末状また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）として、広く欧米諸国などにおいて食品添加物として用いられている。ケイ酸塩類としては、わが国では指定添加物として二酸化ケイ素の、既存添加物としてカオリン、ゼオライト、タルク等の使用が認められている。

米国では、一般に安全とみなされる物質（GRAS 物質）として、固結防止等の目的で適正使用規範（GMP；Good Manufacturing Practice）のもと、卓上塩に対し2%以下、ベーキングパウダーに対し5%以下等の基準に基づき、使用が認められている<sup>1)</sup>。ケイ酸カルシウムは、直接添加物としても食品への使用が認められている<sup>2)</sup>。また、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対して10 g/kg以下、食塩及び代替塩に対して10 g/kg以下、dietary food supplementに対して必要量等の基準に基づき、使用が認められている<sup>3)</sup>。

## 2. 背景等

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、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まとまったことから、食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。（2005年8月15日、関係書類を接受）

その後、第67回JECFA（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、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、ケイ酸マグネシウム）とは別に議論することとされた。

また、ケイ酸マグネシウムについては、厚生労働省に補足資料の提出を依頼したところであり、別途議論することとされた。

### 3. 添加物指定の概要

今般、ケイ酸カルシウムの使用基準及び成分規格について検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。使用基準案は次のとおり。

- ・固結防止若しくは食品の成型に必要な場合（錠剤、カプセル食品の賦型剤等）以外は食品に使用してはならない。食品中 2%以下。但し、微粒二酸化ケイ素を併用する場合は、併せて 2%以下。
- ・母乳代替食品および離乳食品に使用してはならない。

### 4. 名称等

#### (1) ケイ酸カルシウム Calcium silicate <sup>4)-10)</sup>

CAS 番号：1344-95-2

構造式又は示性式：酸化カルシウム (CaO) と二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) と水とが様々な割合で結合した組成物の総称で、下記などの化学形態が知られている。

- ・メタケイ酸カルシウム (Calcium metasilicate) CaSiO<sub>3</sub> (式量 116.17)
- ・オルトケイ酸カルシウム (Calcium orthosilicate) Ca<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub> (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<sub>3</sub>SiO<sub>5</sub> (式量 228.32)

窯業での慣用名 ケイ酸三石灰

性状等：本品は、白～淡黄色の微粉末で、吸湿性がある。水、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 <sup>4)</sup>。

含量：本品は、二酸化ケイ素 SiO<sub>2</sub> として 50.0～95.0%、酸化カルシウム CaO として 3.0～35.0%を含む <sup>6)</sup>。

なお、組成物の酸化カルシウムについては JECFA において「ADI not limited」と評価されており、かつ、わが国では既存添加物である焼成カルシウム（主成分は酸化カルシウム）として使用が認められている化学物質である。

#### (2) 上記以外のケイ素含有物質 <sup>7)-19)</sup>

本評価書に掲載される上記以外のケイ素を含有する物質について、通称名、由来、化学組成等を以下に記す。

##### ① ケイ酸マグネシウム（合成品） Magnesium silicate (Synthetic) <sup>7)-10), 14), 16)</sup>

CAS 番号：1343-88-0

性状：本品は、白色で微細な無臭の粉末である。水、エタノールに不溶であり、容易に無機酸（鉱酸）で分解する <sup>14)</sup>。

含量：本品は、強熱後、酸化マグネシウム (MgO=40.30) として 15.0%以上、二酸化ケイ素として 67.0%以上を含む <sup>14), 16)</sup>。

三ケイ酸マグネシウム (Magnesium trisilicate、 $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ ) は、化学形態上はケイ酸マグネシウム的一种であるが、成分規格上異なる物質であり、評価依頼品目であるケイ酸マグネシウムに含まれない。

② アルミノケイ酸ナトリウム Sodium aluminosilicate<sup>7), 12), 17), 18)</sup>

(別名：ケイ酸アルミニウムナトリウム)

CAS 番号：1344-00-9

構造式又は示性式：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)

$\text{NaAlSiO}_4$  (式量 142.06)、別名 カスミ石

・ ソウチヨウ石 (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：本品は、白色の微粉末又は顆粒である。水、エタノールに不溶であり、一部、強酸、強アルカリ溶液に溶解する<sup>12)</sup>。

含量：本品を乾燥したものは、二酸化ケイ素  $\text{SiO}_2$  として 66.0~76.0%、酸化アルミニウム  $\text{Al}_2\text{O}_3$  として 9.0~13.0%、酸化ナトリウム  $\text{Na}_2\text{O}$  として 4.0~7.0% を含む<sup>17)</sup>。

③ ケイ酸カルシウムアルミニウム Aluminium calcium silicate<sup>7), 8), 13), 18)</sup>

CAS 番号：1327-39-5

構造式又は示性式：多くの化学形態が知られている。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以下のアルミノジケイ酸アルミニウムカルシウムが知られている。

・ 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、天然品はカイチヨウ石と呼ばれる)  $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$  (式量 278.22)

ほかに、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)

$\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{SiO}_3$

・ 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：本品は、細かい白色の流動性がある粉末である。水、エタノールに不溶である<sup>13)</sup>。

含量：本品は、二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) 44.0~50.0%、酸化アルミニウム ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) 3.0~5.0%及び酸化カルシウム ( $\text{CaO}$ ) 32.0~38.0%及び酸化ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) 0.50~4.0%を含む<sup>13)</sup>。



④ カオリン：天然物、別名 白陶土、主成分は含水ケイ酸アルミニウム。鉱物学上カオリナイト、ナクライト等を1種又は2種類以上含む粘土。化学組成は $\text{SiO}_2$  42~46%、 $\text{Al}_2\text{O}_3$  37~40%、その他、鉄、カルシウムなど微量の各種金属酸化物を含む<sup>9), 19)</sup>。わが国では既に既存添加物名簿に記載されている。

本評価書の5. 安全性 (1) 体内動態 ①(b) 参考のケイ酸アルミニウムの項で取り上げたカオリンは、JECFA 報告において hydrated aluminium silicate と記されているので<sup>11)</sup>、ケイ酸アルミニウムとして扱った。

⑤ ゼオライト：天然物、別名 沸石、主成分は結晶性アルミノケイ酸塩。化学組成は $\text{M}_{2n}\text{O}$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $y \text{SiO}_2$ 、 $w\text{H}_2\text{O}$  (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)。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<sup>8), 9), 19), 20)</sup>。わが国では既に既存添加物名簿に記載されている。

⑥ タルク：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、 $\text{SiO}_2$  61.7%、 $\text{MgO}$  30.5%、その他、微量の各種金属酸化物を含む<sup>8), 18), 19)</sup>。

本評価書の5. 安全性 (1) 体内動態 ①(b) 参考のケイ酸マグネシウムで取り上げたタルクは、JECFA 報告において magnesium silicates と記されているので<sup>11), 15)</sup>、ここではケイ酸マグネシウムの項で扱った。わが国では既に既存添加物名簿に記載されている。

⑦ 二酸化ケイ素：化学組成  $\text{SiO}_2$ 。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、 $\text{H}_2\text{SiO}_3$ ）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<sup>8), 9), 18)</sup>。わが国では指定添加物リスト（食品衛生法施行規則別表第1）に記載されている。

⑧ ケイ酸：狭義にはオルトケイ酸 $[\text{Si}(\text{OH})_4]$ （モノマー）を指すが、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、 $\text{H}_2\text{SiO}_3$  など）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<sup>8), 18)</sup>。

## 5. 安全性

### (1) 体内動態

#### ① 吸収、代謝、尿中排泄

(a) ケイ酸カルシウム

ネコにケイ酸カルシウム (5 g) を牛乳 20 ml と共に強制経口投与したところ、投与後 120 時間以内の尿中から 37.2 mg の  $\text{SiO}_2$  が検出された。一方無処置群では 8.6 mg  $\text{SiO}_2$  が検出されている<sup>21)</sup>。

(b) 参考 (類縁物質)

(ケイ酸マグネシウム)

ネコに三ケイ酸マグネシウム (5 g) を牛乳 20 ml と共に強制経口投与したところ、投与後 120 時間以内の尿中から 34.1 mg  $\text{SiO}_2$  が検出された。またタルク (主成分: 含水ケイ酸マグネシウム) (5 g) を同様に投与したところ、9.2 mg  $\text{SiO}_2$  が検出された。一方無処置群では 8.6 mg  $\text{SiO}_2$  が検出された<sup>21)</sup>。

ビーグル犬 (雌 12 匹) に三ケイ酸マグネシウム (20 mg/kg 体重) を単回経口投与し、血清中のケイ素濃度を調べたが、ベースラインと比べて統計学的有意差はなかった<sup>22)</sup>。

ラット (雄 4 匹) に三ケイ酸マグネシウム (40、200、1,000 mg/kg 体重/日) を経口投与し、ケイ素の尿中排泄量を三日間にわたり調べた。投与後 24 時間以内に最高値に達し、消失半減期は 16-20 時間であった。投与量に対する尿中からの回収率は、40 mg/kg 体重/日投与群で 16.8%であった<sup>23)</sup>。

通常食下の健康な被験者二人 (男 1 名、女 1 名) に三ケイ酸マグネシウムを間隔を設けて 2、5、10 g (男)、2.5、5、7.5、10 g (女) をそれぞれ単回経口投与し、尿中のケイ素を測定した。その結果からは、両者共に体内に取り込まれたケイ素の大部分が 24 時間以内に尿中に排泄されたものと考えられる。7.5 g を服用した女性では、投与~24 時間以内の測定値が高く、ケイ素は投与前 24 時間以内 (0.28 mmol、以下同様)、投与~24 時間後 (4.8)、投与 24~48 時間後 (0.48)、投与 48~72 時間後 (0.32) であった<sup>24)</sup>。

(アルミノケイ酸ナトリウム)

ビーグル犬 (各群雌 12 匹) にアルミノケイ酸ナトリウム (16 mg/kg 体重/日) 及びゼオライト A (合成アルミノケイ酸ナトリウム) (30 mg/kg 体重/日) を単回経口投与し、血清中のケイ素濃度を調べたところ、コントロールと比べて統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) があったのはゼオライト A の平均 AUC (血中濃度—時間曲線下面積) のみであった<sup>22)</sup>。

ラット (各群雄 4 匹) にアルミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A (40、200、1,000 mg/kg 体重/日) を単回強制経口投与し、尿中のケイ素及びアルミニウムの排泄量を三日間にわたり調べた。ケイ素の尿中への回収率は、40 mg/kg 体重投与群でアルミノケイ酸ナトリウムでは 1.2%と少なく、ゼオライト A では 12.1%と高い値が得られた。アルミニウムの尿中排泄については、両化合物共に投与後 72 時間以内にベースラインと比べて統計学的に有意な上昇はみられなかった。一方

で腹腔内あるいは静脈内投与するとアルミニウムは尿から排泄されることから両化合物は消化管でアルミニウムの部分とケイ酸の部分に分解された後にケイ酸部分のみが吸収されると判断される<sup>23)</sup>。

#### (ケイ酸アルミニウム)

ネコにカオリン(ケイ酸アルミニウム) (5 g) を牛乳 20 ml と共に強制経口投与したところ、投与後 120 時間以内の尿中から 7.6 mg SiO<sub>2</sub> が検出された。一方無処置群では 8.6 mg SiO<sub>2</sub> が検出されている<sup>21)</sup>。

### ② 吸収の機構

固体のシリカ、例えば石英は、結晶構造を壊し水と反応したのちは僅かに水に溶け、オルトケイ酸となる<sup>25)-27)</sup>。オルトケイ酸の溶解度は概略 100 ppm 程度と考えられている。このケイ酸は希薄水溶液中では可溶性のモノマー(オルトケイ酸 Si(OH)<sub>4</sub>)として存在するが、濃度が濃くなるにつれ、オリゴマー、ポリマー(コロイド状)といった化学形をとる<sup>28), 29)</sup>。そして、この順に体内吸収は減少する<sup>28)</sup>。

Yokoi と Enomoto<sup>28)</sup>はラットを用い、ケイ酸塩の腸管吸収に及ぼすケイ酸のポリマー化の影響を詳細に調べた。これによれば、ケイ酸塩は胃液中の塩酸と反応すると種類によってモノマーからポリマーまでの種々の反応物質を生じる。そしてその比率も種類により異なる。ここでモノマーを生じる割合が高ければ高いほど吸収され易い。腸で吸収されるケイ酸量は胃で生成したケイ酸の濃度に比例する。中性の溶液状態でケイ酸の濃度が増加すると、ポリマー化が進行し、吸収量は急激に減少する。このことがケイ酸の投与量を増やしても、ある一定の濃度で尿中排泄量が頭打ちになる原因である。実際にケイ酸カルシウムアルミニウムは酸と反応して可溶性の部分とコロイド状のケイ酸とに分解する<sup>30)</sup>。このコロイド状のケイ酸はアルカリ性の腸液に送られ、可溶性のケイ酸に変化する。またケイ酸マグネシウムも胃酸と反応してゼラチン状のケイ酸を生ずる。従って、ケイ酸塩が吸収されるか否かは胃の酸により分解されるか否かによる<sup>24)</sup>。

その他、ヒツジを用いた実験であるが、吸収に影響を及ぼす他の因子としてケイ酸塩の食餌中の含量と溶解度が報告されている<sup>31)</sup>。ケイ酸塩は一般的には難溶—不溶性である。

### ③ ケイ素の血中の化学形、血中濃度及びその変動

ヒトが摂取したオルトケイ酸は腸管から速やかに吸収される。なお、血中のケイ素は可溶性のオルトケイ酸として存在し、たんぱく質等の高分子化合物とは結合していない<sup>32), 26)</sup>。

ヒトにおけるケイ素の血中濃度は 1 µg/ml<sup>32)</sup>であり、血清濃度は 0.5 µg/ml<sup>32), 33)</sup>、また、0.152 µg/ml (n=15)<sup>34)</sup>との報告がある。二酸化ケイ素としては、1 µg SiO<sub>2</sub>/ml 以下との報告がある<sup>27)</sup>。ケイ素化合物を投与した時は一時的には増加するが、比

較的狭い範囲で一定に保たれている<sup>33)</sup>。一般成人の血清中二酸化ケイ素濃度は、加齢と共に増加する傾向がみられている<sup>34)</sup>。また、ケイ素の血中濃度と尿中排泄量との間には相関性が認められている<sup>25)</sup>。

#### ④ 尿中ケイ素濃度のバックグランド値

動物の尿中のバックグランド値は二酸化ケイ素として次のとおりである (mg SiO<sub>2</sub>/100 ml)。イヌ：0.7-2.7(n=6)、ラット：3.0-5.7(n=2)；ネコ：0.3-0.8(n=6)、ウサギ：7.2-27.2(n=7)、モルモット：8.2-28.6(n=6)、ヒツジ：11.9-17.2(n=3)<sup>35)</sup>。

健康な被験者の尿中へ排泄されるケイ素のバックグランド排泄量は 20.12±6.40 mg Si/日(n=8)<sup>36)</sup>、8.7±4.2 mg Si/日<sup>36)</sup>、33.1±3.9 mg Si/日<sup>36)</sup>との報告がある。また、オルトケイ酸として 10-30 mg Si(OH)<sub>4</sub>/日<sup>37)</sup>との報告もある。

#### ⑤ ケイ酸塩の物質収支に関する研究

動物実験では投与したケイ酸塩の殆ど大部分は吸収されず、腸管を通り糞として排泄される。少量であるが、吸収された大部分のケイ素は尿中に排泄される。しかし吸収された残りのケイ素の分布を明示してある報告はない。ラット、鳥等ケイ素を必須とする動物では僅かながら一部、大動脈、気管、腱等の結合組織に蓄積される。しかしヒトを含め一般動物では、肝臓、腎臓への大きな蓄積は起きない<sup>32)</sup>。また、JECFA により、三ケイ酸マグネシウム及びケイ酸ナトリウムを除くケイ酸塩類は、吸収されたとしても腎を介して排泄され、有害な蓄積性はないと報告されている<sup>37)</sup>。

#### ⑥ シリカ尿路結石症の生成機構

北米、豪州等の一部地域における報告によると、牧草はシリカ（二酸化ケイ素）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、尿中のケイ酸濃度が飽和（190 µg/ml）以上となり、1 mg/ml 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濃度の 2 乗に比例して進行し、残りのケイ酸の濃度が飽和に達するまで進行する。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、更にタンパク質と結合してシリカ尿路結石となると報告されている<sup>38)</sup>。

自然環境においてシリカ尿路結石はウシ以外にもイヌ、ラマ及びヒトコブラクダ等に現れる。またイヌの場合はコーンに由来する餌の摂取に原因があったとされている。ケイ酸による尿路結石は他の結石と異なり、尿中でゲル状態として析出する<sup>39)</sup>。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<sup>40)</sup>。これらの結石の成分は 100%ケイ酸によるものもあれば、ケイ酸塩とリン酸カルシウムあるいはシュウ酸カルシウム、鉄、アンモニウム、リン酸等と共存している場合もある<sup>39)-41)</sup>。

## ⑦ 組織内分布

肺以外の臓器のケイ素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を蓄積する<sup>35), 42)</sup>。

## (2) 毒性

遺伝毒性については評価品目の報告があるが、その他の毒性項目については一部のみで、特に2年間の反復投与毒性試験についてはラット及びマウスによる二酸化ケイ素の報告しかない。体内動態の研究から、水に不溶性のケイ酸塩類及び二酸化ケイ素は、オルトケイ酸の形で腸管から吸収されることから、二酸化ケイ素及び一部のケイ酸塩のデータを評価の参考に用いた。

### ① 急性毒性

#### (a) ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウムについては、ラット（各群雌雄各10匹）及びマウス（各群雌雄各10匹）に3,200、4,000、5,000 mg/kg 体重の用量で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5,000 mg/kg 体重投与群で投与直後に僅かな自発運動の低下を認めたが、何れの群も10～30分以内に回復した。全投与群に死亡例や剖検時の異常を認めず、本試験におけるLD<sub>50</sub>値はラット及びマウスとも5,000 mg/kg 体重以上と考えられる<sup>43), 44)</sup>。

また、ラット（各群雄10匹）に24.1%(W/V)の懸濁液としたケイ酸カルシウム（5,000 mg/kg）を単回経口投与し、7日間観察したが、毒性徴候や行動異常、死亡例あるいは剖検による異常は観察されず、本試験におけるLD<sub>50</sub>値は5,000 mg/kg 体重以上と考えられる<sup>20)</sup>。

一方、ラット（各群雄10匹）にケイ酸カルシウム（100、500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、5,000 mg/kg 体重投与群で全動物が24時間以内に死亡し、剖検の結果、胃は拡張するとともに胃粘膜は出血し、胸水や肺の充血が観察された。本試験におけるLD<sub>50</sub>値は3,400 mg/kg 体重と考えられる<sup>20)</sup>。

#### (b) 参考（類縁物質）

##### （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LD<sub>50</sub>値は、ラットで1,050 mg/kg 体重である<sup>45)</sup>。

### ② 反復投与毒性及び発がん性

#### (a) ケイ酸カルシウム（非経口投与）

ラットにケイ酸カルシウム（25 mg）を単回腹腔内投与し、生涯にわたり発がん性につき観察したところ、陰性であった<sup>46)</sup>。

ラットにケイ酸カルシウム (10 mg/m<sup>3</sup>) を1年間吸入暴露したところ、肺線維症とともに肺に1例の扁平上皮癌と1例の良性腺腫が発生した<sup>46)</sup>。

(b) 参考 (類縁物質)

(二酸化ケイ素)

ラット (各群雄 10 匹) に二酸化ケイ素の微粉末化したもの (0, 0.2, 1.0, 2.5% ; 0, 100, 500, 1,250 mg/kg 体重/日<sup>\*1</sup>) を28日間混餌投与した結果、2.5%投与群で有意な体重増加抑制、1%投与群においても体重増加抑制がみられたが、死亡率や剖検時の肉眼的検査において異常は認められなかった<sup>37)</sup>。

ラット (各群雌雄各 15 匹) に純度 99.8%の無水二酸化ケイ素 (50 mg/日 ; 125 mg/kg 体重/日<sup>\*1</sup>) を3ヶ月間強制経口投与した結果、死亡率や体重に投与の影響は認められず、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<sup>37)</sup>。

ラット (各群雌雄各 15 匹) に二酸化ケイ素 (0, 1.0, 3.0, 5.0% ; 0, 500, 1,500, 2,500 mg/kg 体重/日<sup>\*1</sup>) を、陽性対照として化粧品用のタルク (3.0%) 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。高用量である5%投与群においても二酸化ケイ素の明らかな沈着は確認されず、肉眼的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と考えられる病変は観察されなかった<sup>37)</sup>。

ラット (各群雌雄各 20 匹) に二酸化ケイ素 (100 mg/kg 体重/日) を2年間経口投与した結果、行動や一般状態、体重増加に明らかな影響はみられず、被験物質投与群で観察された病変は対照群と同様であった。また、発がん性は認められなかった<sup>37)</sup>。

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<sup>\*1</sup>) を93週間混餌投与した。その結果、一般状態や死亡率に明らかな影響は認められなかった。血液学的検査や臓器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、被験物質投与に関連した用量相関性のある変化は認められなかった。組織学的検査においては腫瘍の誘発は観察されなかった<sup>47)</sup>。

同様の試験がラットにおいても実施されている。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<sup>\*1</sup>) を103週間混餌投与した。その結果、行動や一般状態には明らかな影響は観察されず、体重、摂餌量、死亡率、血液学的検査及び血液生化学的検査成績において、統計学的な有意差が散発的に認められているが、被験物質投与に関連した生物学的意義のあ

<sup>\*1</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>48)</sup>

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	0.4	20	50

る変化は認められなかった。12及び24ヶ月目の検査において、雌の2.5及び5.0%投与群で統計学的に有意な肝重量の減少が認められているが、投与量に相関したものではなかった。被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は観察されなかった<sup>47)</sup>。

#### (二酸化ケイ素及び一部のケイ酸塩)

ラット(各群雌雄各15匹)及びビーグル犬(各群雌雄各6~9匹)に二酸化ケイ素(0.8 g/kg 体重/日)、ケイ酸アルミニウム(1.3 g/kg 体重/日)、ケイ酸ナトリウム(2.4 g/kg 体重/日)又は三ケイ酸マグネシウム(1.8 g/kg 体重/日)を4週間混餌投与した。その結果、ケイ酸ナトリウム、三ケイ酸マグネシウムを摂取した数匹のラットが断続的に多飲、多尿、軟便を示したが、体重や摂餌量、血液、尿検査では異常は認められず、腎臓の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。一方ビーグル犬では、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匹が試験期間中多飲、多尿、軟便を示したが、ラットと同様、体重や摂餌量、血液、尿検査では異常は認められなかった。しかし、腎臓の病理組織学的検査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総ての動物で被験物質投与に起因した尿細管の変性や間質への細胞浸潤が観察された<sup>37), 49)</sup>。

なお、上記の試験でみられた三ケイ酸マグネシウム投与によるイヌの腎障害に基づき、JECFAは1973年の会議において、ケイ酸マグネシウムについて“ADI not limited”を“暫定ADI not limited”に変更している<sup>50)</sup>。

### ③ 生殖発生毒性

#### (a) ケイ酸カルシウム

マウス及びラットの妊娠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)を経口投与したところ、催奇形性は認められなかった<sup>45)</sup>。

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)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、又、生存胎児の体重を記録するとともに、母動物の泌尿生殖器や全ての胎児を肉眼的に詳細に検査した。その結果、1,600 mg/kg 体重/日投与群で13日間投与された後においても、胚の着床や母動物あるいは胎児の生存率に明らかな影響は認められず、骨格及び内臓の異常胎児数も対照群と比べて差は認められなかった<sup>20), 45)</sup>。

#### (b) 参考(類縁物質)

##### (アルミノケイ酸ナトリウム)

妊娠マウス及びラット(1,600 mg/kg 体重/日まで)、妊娠ハムスター(1,200 mg/kg 体重/日まで)、妊娠ウサギ(900 mg/kg 体重/日まで)にアルミノケイ酸ナトリウ

ムを経口投与したところ、何れの動物においても催奇形性は認められなかった<sup>45)</sup>。

#### (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) を経口投与した二世世代繁殖試験を行った。親の世代で雄 1 匹と雌 5 匹を交配させた結果、5 匹の雌親から合計で 25 匹の次世代のラットが得られた。半年後、これらの雄 1 匹と雌 5 匹のラットを交配した結果、21 匹の次々世代のラットが得られた。これらの動物に奇形やその他の投与による悪影響は認められなかった<sup>37)</sup>。

### ④ 遺伝毒性

#### (a) ケイ酸カルシウム

宿主経路試験では、*Salmonella typhimurium* TA1530 及び G46 並びに *Saccharomyces cerevisiae* D3 を用いて、15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重の用量でそれぞれ単回投与および 5 連続投与を行った。その結果、いずれも陰性であった。なお、同じ菌株を用いた *in vitro* 試験でも陰性であった<sup>51)</sup>。

ヒト末梢血培養リンパ球を用いた染色体異常及び姉妹染色分体交換試験 (0.1 ~ 100 µg/ml で 48 又は 72 時間処理) において、10 及び 100 µg/ml の高用量では対照群と比較して有意に染色体異常の増加が認められた。ギャップが主で染色体型よりも染色分体型のものが多く、高用量では細胞分裂の遅延が認められた。なお、ギャップ以外の異常は全て切断で、交換型異常は認められなかった<sup>52)</sup>。

ヒト組織由来の培養細胞 (WI-38) を用いた染色体異常試験 (1.0、10.0、100.0 µg/ml) では、有意な染色体異常の誘発は認められなかった<sup>51)</sup>。

ラットを用いた染色体異常試験 (15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重をそれぞれ単回投与及び 5 連続投与) では、最終投与 6、24、48 時間後に骨髄の分裂中期像を検索した結果、いずれも有意な染色体異常の誘発は認められなかった<sup>51)</sup>。

優性致死試験 (15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重をそれぞれ雄ラットに交配前単回及び 5 連続胃内投与) を行ったところ、いずれも有意な優性致死の誘発は認められなかった<sup>51)</sup>。

#### (b) 参考 (類縁物質)

##### (ケイ酸マグネシウム)

細菌 (*S. 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、S9 mix の有無にかかわらず、陰性であった<sup>53)</sup>。

##### (アルミノケイ酸ナトリウム)

細菌 (*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、*E. coli* WP2) を用いた復帰突然変異試験 (0.033 ~ 10 mg/plate) において、S9 mix の有無にかかわら



ず、突然変異の誘発は認められなかった<sup>53)</sup>。

宿主経路試験では、*S. typhimurium* TA1530 及び G46 並びに *S. cerevisiae* D3 を用いて、4.25、42.5、425.0、5,000 mg/kg 体重の用量でそれぞれ単回及び5連続投与を行った。その結果、いずれも陰性であった。なお、同じ菌株を用いた *in vitro* 試験でも陰性であった<sup>54)</sup>。

ヒト組織由来の培養細胞 (WI-38) を用いた染色体異常試験 (1.0、10.0、100.0 µg/ml) では、有意な染色体異常の誘発は認められなかった<sup>54)</sup>。

ラットを用いた染色体異常試験 (4.25、42.5、425.0、5,000 mg/kg 体重をそれぞれ単回投与及び5連続投与) では、最終投与 6、24、48 時間後に骨髄の分裂中期像を検索した結果、いずれも有意な染色体異常の誘発は認められなかった<sup>54)</sup>。

優性致死試験 (4.25、42.5、425.0、5,000 mg/kg 体重をそれぞれ雄ラットに交配前単回及び5連続胃内投与) を行ったところ、いずれも有意な優性致死の誘発は認められなかった<sup>54)</sup>。

#### (ケイ酸カルシウムアルミニウム)

細菌 (*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 及び *E. coli* WP2) を用いた復帰突然変異試験 (0.033~10 mg/plate) では、S9 mix の有無にかかわらず、陰性であった<sup>53)</sup>。

#### ⑤ 一般薬理

ケイ酸塩類について、一般薬理試験に関する報告は見当たらない。

#### ⑥ ヒトにおける知見

今回の評価品目について、経口投与によるヒト対象試験の報告は見当たらないが、次のような関連データがある。

消泡もしくは固結防止の目的で無晶形のケイ酸塩が食品添加物として過去数十年間に亘って使用されているが、それによる有害影響は知られていない<sup>55)</sup>。

胃炎あるいは腸炎の患者に12%無晶形ケイ酸60-100 g/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1/1,000が尿中に検出された<sup>37)</sup>。

12人の志願者に無晶形二酸化ケイ素2.5 gを単回経口投与したところ、尿中の二酸化ケイ素量が極めて僅かに増加した<sup>37)</sup>。

三ケイ酸マグネシウムの服用履歴のある16才の男性、30才の女性がシリカ結石を発症した<sup>39), 56)</sup>。また、シリカ結石を発症した20人の患者のほとんどは数年に渡って三ケイ酸マグネシウムを服用していた<sup>40)</sup>。

三ケイ酸マグネシウムの服用履歴のない64才と75才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<sup>57)</sup>。