

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 47、48)

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 49)

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 49)

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 49)

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 50)

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 51)

(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鉍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）

食品安全委員会としては、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変化（参照 2 1、5 3）であると考えられる。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じような病変が認められた。被膜下及び皮髄境界部から髄質外層に至る遠位尿細管及び集合管の病変が特に顕著であった。尿細管の病変部位は、拡張又は囊胞状変化を呈しており、慢性炎症性浸潤及び膠原線維の過剰生成による間質の拡張が確認された。一部の尿細管は、たんぱく様物質により閉塞していた。糸球体においては組織学的な病変はみられなかったとされている（参照 4 0）。

②その他のケイ酸化合物

a. 二酸化ケイ素

ラット（各群雄 10 匹）に二酸化ケイ素を微粉末化したもの（0、0.2、

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

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 MgO 29.0 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。(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)

食品安全委員会としては、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変化 (参照 2 1、5 3) であると考えられる。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匹の第二世代が得られた。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/1U) 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、結石破碎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疼痛は消失した。(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 5 1）

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 1 8、5 1）

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 7 6）。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 7 7）

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本摂取量は、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 78、79)

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 76)。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 79)

(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、過剰な見積もりの可能性が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 50)

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 80)

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 81)

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、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

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ような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。

食品安全委員会は、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) と評価した。

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。

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しないと考えられる。

以上より、食品安全委員会は、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8,500 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鉍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 ケイ酸アルミニウム ケイ酸ナトリウム 三ケイ酸マグネシウム	800 mg/kg体重/日 (Si換算で374 mg/kg 体重/日) 1,300 mg/kg体重/日 (Si換算で225 mg/kg 体重/日) 2,400 mg/kg体重/日 (Si換算で552 mg/kg 体重/日) 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)	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鉱質沈着がみられた。原著論文の著者は、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。	44 54
	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髄質外層に至る遠位尿細管及び集合管の病変が特に顕著であった。尿細管の病変部位は、拡張又は囊胞状変化を呈しており、慢性炎症性浸潤及び膠原繊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。	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	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