

## 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

\*1 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>。

日本においては、10ヶ月の乳児1人がシリカ結石を発症したという報告がある。ミルクの希釈に用いた湧き水（172 mg Si/l）が原因と推察されている<sup>41)</sup>。

## 6. 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

1970年の第13回会議において、二酸化ケイ素及びケイ酸塩類（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。）、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウム\*）の経口投与による有害影響を各種毒性試験データに基づき評価し、生物学的に不活性であると判断してADIを“not limited（限定しない）”とした<sup>11)</sup>。

（\*ケイ酸アルミニウムカルシウムは、1985年の第29回会議において、ケイ酸カルシウムアルミニウムと同じ物質であることを確認している<sup>30)</sup>。）

1973年の第17回会議において再評価が行われ、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障害の解明が必要であることから、暫定的に、ADIを“not limited（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）に変更している。）<sup>50), 37)</sup>。その後、1982年の第26回会議において、ケイ酸マグネシウムに関する毒性試験データを調査したが新しい知見が得られていないことから、三ケイ酸マグネシウムを除いて、ケイ酸マグネシウムのADIを特定しないとした<sup>58)</sup>。

なお、ケイ酸塩類の評価について、“ADI not specified”（ADIを特定しない）が適当であるとしている理由として、ケイ酸のアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩は水に不溶で、食事への混入は少ないと予測されるためとしている<sup>30)</sup>。

\* JECFAにおける「ADIを特定しない」の定義の概略は以下のとおり<sup>48)</sup>。

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たりするようなことがあってはならない。

### (2) 米国食品医薬品庁（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カルシウムアルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム、三ケイ酸カルシウム等をGRAS物質に指定している。1979年にFDAは1978年までに公表されている関連文献に基づいてこれらの物質の安全性についての見解を次のように述べている。

二酸化ケイ素および各種ケイ酸塩類は地球上に広く分布し、天然水、動植物体内、食品中にも含まれ、添加物として加えられるケイ酸塩類の量は食品からの全摂取量のごく一部に過ぎない。

毒性試験データによると、水溶性のケイ酸塩を経口投与すると生体に軽度な毒性を示すが、水に不溶性もしくは難溶性のケイ酸塩類は生体に対し不活性とみなされる。

既存の科学的情報の中には、ケイ酸カルシウムアルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム、三ケイ酸カルシウムが現在使用されている条件下で摂取された場合、ヒトに対して有害性を示すという事実はない<sup>45)</sup>。

### (3) 欧州連合 (EU) における評価

欧州食品科学委員会 (SCF) は 1990 年に、ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムについていずれも「ADI を特定しない (ADI not specified)」と評価している。

その後、欧州食品安全機関 (EFSA) において、食品から摂取されるケイ素化合物 (二酸化ケイ素及びケイ酸塩類) 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、ケイ素換算で 1 日 1 人 (60 kg 体重) 当り 20-50 mg、すなわち 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。なお、この数値は摂取量調査から概算した英国における平均摂取量であり、このうち、水、ビール、コーヒー等の飲料からの摂取が 55% を占める<sup>55)</sup>。二酸化ケイ素の含有量は、ビール 131 ppm、コーヒー 8.2 ppm、ミネラルウォーター 22.5 ppm、飲料水 2.0 ppm (欧州)、7.1 ppm (米国) との報告がある<sup>27)</sup>。

## 7. 摂取量の推定

### (1) 海外における使用状況と一日推定摂取量

- ① 米国における NAS/NRC 生産量調査報告 (1979 年)<sup>45)</sup> では、評価品目に係る一日摂取量が次のように記されている。

ケイ酸カルシウム (ケイ酸三カルシウム)	3 mg/ヒト/日
ケイ酸マグネシウム (三ケイ酸マグネシウム)	0.5 mg/ヒト/日
(参考) アルミノケイ酸ナトリウム	18 mg/ヒト/日

\* 上記データは、1975 年分、人口 2.15 億人として算出された値である。

- ② 英国における食品添加物の摂取量調査 (英国政府農林水産食糧省、1984-1986 年調査)<sup>59)</sup> では、評価品目に係るケイ酸塩類の一日摂取量が以下のように報告されている。(ヒト一人当たりの体重は 60 kg)

ケイ酸カルシウム	9.8 mg/ヒト/日
----------	-------------

ケイ酸マグネシウム（タルクを含む） 7.3 mg/ヒト/日  
（参考）アルミノケイ酸ナトリウム 0.5 mg(Alとして)/ヒト/日

- ③ 米国の住民を対象とした疫学調査においては、食事からのケイ素の1日あたりの摂取量は、男性 30 及び 33 mg、女性 24 及び 25 mg という報告がある<sup>60)</sup>。
- ④ EUは、食事由来の摂取量に関しては、1987-1999年に欧州連合の各国が実施した食品添加物の摂取量調査において、ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムは「ADIを特定しない」区分の食品添加物であることから、実摂取量算定の優先順位は低いと報告している<sup>61)</sup>。

## (2) 日本における一日推定摂取量

ケイ酸塩類の日本における摂取量及び食品からのケイ素摂取量の報告はない。平成16年度厚生科学研究では、食品向け出荷量を基に、微粒二酸化ケイ素のヒト一日当たりの摂取量を0.31 mgと推定している<sup>62)</sup>。なお、水道水質基準はないが、わが国の河川水の平均的含有量は20 mg/l程度とされている<sup>63)</sup>。

## 8. 評価結果

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。

体内動態に関する試験結果から、本物質はほとんど体内に吸収されないと考えられ、僅かに吸収されたケイ酸は、オルトケイ酸として存在し、その大部分が尿中に排泄される。また、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と評価した。

ケイ酸カルシウム及び二酸化ケイ素等の試験成績を評価した結果、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。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、ADIを特定する必要はないと評価した。



## 【引用文献】

- 1) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart C -Anticaking Agents. §182.2122 Aluminum calcium silicate, §182.2227 Calcium silicate, §182.2437 Magnesium silicate, §182.2727 Sodium aluminosilicate. 21CFR Ch.I (4-1-03 Edition).
- 2) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart E -Anticaking Agents, §172.410 Calcium Silicate. 21CFR Ch I. (4-1-04 Edition).
- 3) Office for Official Publications of the EC. European parliament and council directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003, pp.1-7, 30-44.
- 4) Compendium of calcium silicate. Prepared at the 17th JECFA (1973), Published in FNP 4 (1978) and in FNP 52 (1992).
- 5) Institute of Medicine of the National Academies. FCC V Monographs /Calcium Silicate. Food Chemicals Codex : 80-82.
- 6) Official Journal 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 (抜粋) . O J L277/1-4, L277/37-38.
- 7) 化学大辞典編集委員会編. メタケイ酸カルシウム, メタケイ酸マグネシウム, ケイ酸アルミニウムカリウム, ケイ酸アルミニウムカルシウム, ケイ酸アルミニウムナトリウム, ケイ酸カルシウム, ケイ酸三石灰, ケイ酸二石灰, ケイ酸マグネシウム. 化学大辞典9.(1993) : 103, 104, 302, 303, 306-311.
- 8) Calcium Aluminosilicate, Calcium Silicate, Kaolin, Magnesium Silicate, Silicon Dioxide, Talc, Zeolites. *THE MERCK INDEX, Thirteenth Edition.* (2001):277, 284, 945, 1017-1018, 1523-1524, 1613, 1808.
- 9) 化学工業日報社: ケイ酸カルシウム (Calcium Silicate) , シリカゲル (Silica Gel), ゼオライト (Zeolite), ケイ酸マグネシウム(Magnesium Trisilicate), 微粒二酸化ケイ素 (Silicon Dioxide (Fine)), カオリン (Kaolin). *14705 の化学商品.* (2005): 16-17, 101-103, 184, 1383-1384, 1727.
- 10) ㈱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. (㈱トクヤマ 社内資料 No.Q-0456).
- 11) Thirteenth Report of the JECFA. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation. WHO Technical Report Series 445, FAO Nutrition Meetings Report Series 46. (1970).
- 12) Compendium of sodium aluminosilicate. Prepared at the 17th JECFA (1973), Published in FNP 4 (1978) and in FNP 52 (1992).
- 13) Compendium of calcium aluminium silicate. Prepared at the 28th JECFA (1984), Published in FNP 31/2 (1984) and in FNP 52 (1992).
- 14) Compendium of magnesium silicate (synthetic). Prepared at the 61th JECFA (2003), Published in FNP 52 Add 11 (2003).

- 15) JECFA. Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances. FAO Nutrition Meetings Report Series 46A WHO/FOOD ADD/70.36. (1969).
- 16) Institute of Medicine of the National Academies. FCC V Monographs /Magnesium Silicate. Food Chemicals Codex : 263-265.
- 17) Institute of Medicine of the National Academies. FCC V Monographs /Sodium Aluminosilicate. Food Chemicals Codex : 401-403.
- 18) アルミノケイ酸塩、カオリナイト、滑石、ケイ酸、ケイ酸塩、沸石. *理化学辞典 第4版* (株) 岩波書店 (1987): 51, 206-207, 239, 373-374, 495, 1107.
- 19) 日本食品添加物協会. 既存添加物名簿収載品目リスト注解書 (カオリン、ゼオライト、タルク) . (1999): 130, 316, 340.
- 20) 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. *Int. J. Toxicol.* (2003) 22: 37-102.
- 21) King EJ, McGeorge M. The biochemistry of silicic acid. VI: The solution and excretion of silica. *Biochem. J.* (1938) 32: 426-433.
- 22) Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR, Walters DL. Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs. *Pharm. Res.* (1995) 12: 270-274.
- 23) Benke GM, Osborn TW. Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. *Food Cosmet. Toxicol.* (1979) 17: 123-127.
- 24) Dobbie JW, Smith MB. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: the missing factor in analgesic nephropathy. *Scott. Med. J.* (1982) 27: 10-16.
- 25) Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB. Beer: a dietary source of silicon. *The Lancet.* (1994) 343: 235.
- 26) Calomme MR, Vanden 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. *Biol. Trace Elem. Res.* (1997) 56: 153-165.
- 27) Baumann H. Verhalten der kieselsäure im menschlichen blut und harn. *Z Physiol Chemie.* (1960) 320: 11-20.
- 28) Yokoi H, Enomoto S. Effect of degree of polymerization of silicic acid on the gastrointestinal absorption of silicate in rats. *Chem. Pharm. Bull.* (1979) 27: 1733-1739.
- 29) Meyers P. Behavior of silica - technologies available and how they rate. *Water Conditioning & Purification* (2004) 46: 22-24.
- 30) Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and

- contaminants. WHO Technical Report Series 733. (1986).
- 31) SECTION 9: Reactions to Environmental Agents. *HANDBOOK OF PHYSIOLOGY, American Physiological Society, BETHESDA, MARYLAND* (1977) : 362.
  - 32) Carlisle EM. Silicon. *Biochemistry of the Essential NY: Plenum Press.* (1984): 257-291.
  - 33) Carlisle EM. Silicon as a trace nutrient. *The Sci.Total Environ.* (1988) 73: 95-106.
  - 34) Saldanha LF, Gonick HC, Rodriguez HJ, Marmelzat JA, Repique EV, Marcus CL. Silicon-related syndrome in dialysis patients. *Nephron.* (1997) 77: 48-56.
  - 35) King EJ, Stantial H, Dolan M. The biochemistry of silicic acid. II. The presence of silica in tissues. *Biochem. J.* (1933) 27: 1002-1006.
  - 36) Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RP, Powell JJ. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *J. Inorg. Biochem.* (1999) 76: 141-147.
  - 37) JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series 5. (1974): 21-30.
  - 38) Baily CB. Silica metabolism and silica urolithiasis in ruminants: A review. *J. Anim. Sci.* (1981) 61: 219-235.
  - 39) Farrer JH, Rajfer J. Silicate urolithiasis. *J. Urol.* (1984) 132: 739-740.
  - 40) Haddad FS, Kouyoumdjian A. Silica stones in humans. *Uro. Int.* (1986) 41: 70-76.
  - 41) Nishizono T, Eta S, Enokida H, Nishiyama K, Kawahara M, Nakagawa M. Renal silica calculi in an infant. *In. J. Uro.* (2004) 11: 119-121.
  - 42) Carlisle EM. Silicon: an essential element for the chick. *Science.* (1972) 178: 619-621.
  - 43) 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. ㈱ユニチカ環境技術センター 報告書 No. T-01085. (平成元年 11 月 20 日).
  - 44) 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. ㈱ユニチカ環境技術センター 報告書 No. T-01084. (平成元年 11 月 9 日).
  - 45) FDA. Evaluation of the health aspects of certain silicates as food ingredients. National Technical Information Service (NTIS), PB-301402. FDA Contract No.223-75/2004. (1979).
  - 46) Bolton RE, Addison J, Davis JM, Donaldson K, Jones AD, Miller BG, Wright A. Effects of the inhalation of dusts from calcium silicate insulation materials in laboratory rats. *Environ. Res.* (1986) 39: 26-43.
  - 47) Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H. Oral ingestion of SYLOID to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Medica et Biologica.* (1988) 36: 27-56.
  - 48) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria 70. IPCS in cooperation with the JECFA. World Health

- Organization, Geneva. (1987).
- 49) Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds in dogs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1970) 65: 872-875.
- 50) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specification. WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meetings Report Series 53. (1974).
- 51) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-41, calcium silicate. National Technical Information Service (NTIS), PB-245457. (1974).
- 52) Aslam M, Rahman O. Cytotoxic and genotoxic effects of calcium silicates on human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* (1993) 300: 45-48.
- 53) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat. Res.* (1991) 260: 321-329.
- 54) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-45, synthetic silica sodium silicoaluminate. National Technical Information Service (NTIS), PB-245468. (1974).
- 55) 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.
- 56) Lee MH, Lee YH, Hsu TH, Chen MT, Chang LS. Silica stone - development due to long time oral trisilicate intake. *Scand. J. Uro. Nephrol.* (1993) 27: 267-269.
- 57) Ichiyangi O, Sasagawa I, Adachi Y, Suzuki H, Kubota Y, Nakada T. Silica urolithiasis without magnesium trisilicate intake. *Urol. Int.* (1998) 61: 39-42.
- 58) Twenty-sixth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants (抜粋). WHO Technical Report Series 683. (1982).
- 59) Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the UK : Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37.
- 60) Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RP, Powell JJ. Dietary silicon intake and absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* (2002) 75: 887-893.
- 61) EU Commission. Report from the commission on dietary food additive intake in the European Union.  
([http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf))
- 62) 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全性高度化推進事業) 「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究」主任研究者：四方田千佳子、分担研究「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」. 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その 1 指定添加物品目.
- 63) 眞柄泰基 監修. 水道水質事典. 日本水道新聞社 (2002): 239.

ケイ酸塩類 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	投与物質 <sup>※</sup>	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス	単回	経口	雄雌各 10	ケイ酸カルシウム	3.2, 4, 5 g/kg 体重	5 g/kg 体重群: 投与直後に僅かな自発運動の低下を認めるも、10~30 分以内に回復。LD <sub>50</sub> =5 g/kg 体重以上	43 44
	ラット	単回	経口	雄雌各 10	ケイ酸カルシウム	3.2, 4, 5 g/kg 体重	全群で投与直後に僅かな自発運動の低下を認めるも、10~30 分以内に回復。LD <sub>50</sub> = 5 g/kg 体重以上	
	ラット	単回	経口	雄 10	ケイ酸カルシウム	5 g/kg 体重 24.1%懸濁液	7 日間観察するも、毒性徴候、行動異常、死亡例、剖検による異常はない。LD <sub>50</sub> =5 g/kg 体重以上	20
	ラット	単回	経口	雄各 10	ケイ酸カルシウム	0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5g/kg 体重	5 g/kg 体重群: 全動物が 24 時間以内に死亡、剖検の結果、胃が拡張、胃粘膜出血、胸水、肺の充血が観察された。LD <sub>50</sub> =3.4 g/kg	20
	ラット	単回	経口		アルミノケイ酸ナトリウム		LD <sub>50</sub> =1.05 g/kg 体重	45
反復投与毒性	ラット	28日間	混餌	雌雄各 10	二酸化ケイ素	0, 0.2, 1.0, 2.5 % (0, 100, 500, 1,250 mg/kg 体重/日 <sup>※1</sup> )	1%, 2.5%投与群: 体重増加抑制。死亡率、剖検時の肉眼的検査においては異常なし。	37
	ラット	3ヶ月間	独制経口	雌雄各 15	二酸化ケイ素	50 mg/日 (125 mg/kg 体重/日 <sup>※1</sup> )	死亡率、体重、肉眼的、病理学的検査において病変は観察されない。	37
		90日間	混餌	雌雄各 20	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> )	死亡率、体重、病理学的検査において異常なし。	37
		2年間	経口	雌雄各 20	二酸化ケイ素	100 mg/kg 体重/日	行動、一般状態、体重増加に影響なし。病変は対照群と同様。発がん性は認められない。	37
	マウス	21ヶ月	混餌	雌雄各 38~40	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> )	5 g/kg 体重群: 体重増加抑制。一般状態、死亡率、血液学的検査、臓器重量に影響は認めない。組織学的検査でも腫瘍の誘発は観察されない。	47
	ラット	24ヶ月間	混餌	雌雄各 40~41	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> )	行動、一般状態、体重、摂餌量、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査において影響なし。組織学的検査でも腫瘍の誘発は観察されない。雌 2.5, 5.0 %投与群: 12, 24 ヶ月目に肝重量減少が認められるが用量相関性なし。	47
	ラット	4週間	混餌	雌雄各 15	ケイ酸Na、三ケイ酸Mg、二酸化ケイ素、ケイ酸Al	0.8 g/kg 体重/日 1.3 g/kg 体重/日 0.8 g/kg 体重/日 1.3 g/kg 体重/日	ケイ酸Na、三ケイ酸Mg 摂取群: 数匹が断続的に多飲、多尿、軟便を示したが、体重、摂餌量、血液、尿検査、腎の組織学的検査で異常なし。	37 49
二酸化ケイ素、ケイ酸Al 群: 異常、病変なし。ケイ酸Na、三ケイ酸Mg 摂取群: 数匹が多飲、多尿、軟便を示したが、体重、摂餌量、血液、尿検査で異常なし。腎の組織学的検査では、絶ての動物に尿管の変性や間質への細胞浸潤が観察された。二酸化ケイ素、ケイ酸Al 群: 異常、病変なし。								
発がん性	ラット	単回	腹腔内		ケイ酸カルシウム	25 mg	生涯にわたり観察した結果、陰性。	46
	ラット	1年間	吸入暴露		ケイ酸カルシウム	10 mg/m <sup>3</sup>	1 例の肺線維症と肺に扁平上皮がん。1 例の良性腺腫。	46
生殖発生毒性	マウス	妊娠 6~15日	経口		ケイ酸カルシウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45
	ラット	妊娠 6~15日	経口		ケイ酸カルシウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45
	ハムスター	妊娠 6~10日	経口		ケイ酸カルシウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
生殖発生毒性 (続き)	ウサギ	妊娠6~18日	経口		ケイ酸カルシウム	0, 250, 500, 750, 1,000, 1,250, 1,500, 1,600 mg/kg	黄体数、着床痕数、吸収胚数、生存胎児数、死亡胎児数、生存胎児の体重、母動物の泌尿生殖器、胎児の肉眼的検査において影響はみとめられない。骨格、内臓の異常胎児数も対照群との間に差なし。	20 45
	マウス	妊娠6~15日	経口		アルミノケイ酸ナトリウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45
	ラット	妊娠6~15日	経口		アルミノケイ酸ナトリウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45
	ハムスター	妊娠6~10日	経口		アルミノケイ酸ナトリウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45
	ウサギ	妊娠6~18日	経口		アルミノケイ酸ナトリウム	1600 mg/kg	催奇形性は認められなかった。	45
	ラット	二世世代	経口		二酸化ケイ素	100 mg/kg 体重/日	親の世代の雄1匹と雌5匹を交配。第一世代として25匹得られ、そのうち雄1匹と雌5匹を交配。第二世代として21匹が得られる。これらの動物において奇形や副作用は認められなかった。	37
遺伝毒性	マウス <i>In vitro</i>	宿主経由試験	TA1530 G46 D3		ケイ酸カルシウム	15, 150, 1,500, 5,000 mg/kg を単回および5連続投与	すべて陰性。	51
	<i>In vitro</i>	染色体異常、姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢血培養リンパ球		ケイ酸カルシウム	0.1~100 µg/ml で48又は72時間処理	10及び100µg/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。	52
	<i>In vitro</i>	染色体異常試験	ヒト組織由来の培養細胞 WI-38		ケイ酸カルシウム	1, 10, 100 µg/ml	有意な染色体異常の誘発は認められない。	51
	ラット	染色体異常試験			ケイ酸カルシウム	15, 150, 1,500, 5,000 mg/kg を単回および5連続投与	最終投与後、6, 24, 48時間後に骨髄の分裂中期像を検索した結果、有意な染色体異常の誘発は認められなかった。	51
	ラット	優性致死試験			ケイ酸カルシウム	15, 150, 1,500, 5,000 mg/kg を単回および5連続胃内投与	いずれも有意な優性致死の誘発は認められなかった。	51
	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 WP2		ケイ酸マグネシウム	0.033~10 mg/プレート	S9mixの有無にかかわらず、すべて陰性。	53
	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 WP2		アルミノケイ酸ナトリウム	0.033~10 mg/プレート	S9mixの有無にかかわらず、すべて陰性。	53
	マウス <i>In vitro</i>	宿主経由試験	TA1530 G46 D3		アルミノケイ酸ナトリウム	4.25, 42.5, 425.0, 5,000 mg/kg を単回投与および5連続投与	すべて陰性。	54
	<i>In vitro</i>	染色体異常試験	ヒト組織由来の培養細胞 WI-38		アルミノケイ酸ナトリウム	1, 10, 100 µg/ml	有意な染色体異常の誘発は認められない。	54

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質 <sup>*2</sup>	投与量又は濃度	試験結果	文献No
遺伝毒性(続き)	ラット	染色体異常試験			アルミノケイ酸ナトリウム	4.25, 42.5, 425.0 5,000 mg/kg を単回投与および5連続経口投与	最終投与後、6, 24, 48 時間後に骨髓の分裂中期像を検索した結果、有意な染色体異常の誘発は認められなかった。	54
	ラット	優性致死試験			アルミノケイ酸ナトリウム	4.25, 42.5, 425.0 5,000 mg/kg を単回投与および5連続経口投与	いずれも有意な優性致死の誘発は認められなかった。	54
	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 WP2		ケイ酸カルシウムアルミニウム	0.033~10 mg/プレート	S9mix の有無にかかわらず、すべて陰性。	53
	ヒト	3~4週間	経口		12%無晶形ケイ酸	60~100 g/日	摂取量の 1/1000 が尿中に検出。有害事象は認められなかった。	37
	ヒト	経口	単回	12人	二酸化ケイ素	2.5 g	尿中排泄の極めて僅かな増加がみられた。	37
ヒトにおける知見	ヒト				三ケイ酸マグネシウム		稀ではあるが、ヒトで三ケイ酸マグネシウムとシリカ結石との関係についての症例がある。この場合、大部分の患者は数年に渡って三ケイ酸マグネシウムを服用していた。	39 40 56
	ヒト						稀ではあるが、制酸剤服用の履歴がないシリカ結石の報告例がある。この場合、原因は不明。また日本において、水が原因で10ヶ月の乳児で発症した例がある。	41 57

\*1 JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>4)</sup>

種	最終体重 (kg)	換算量 (g/動物/日)	換算量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50

\*2 投与物質に網掛け ( ) がされているものは、今回の評価品目である。

ケイ酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成19年6月14日～平成19年7月13日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 ケイ酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に御意見・情報はありませんでした。