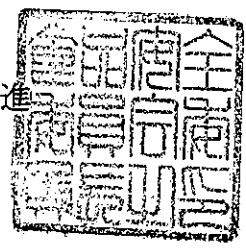


府 食 第 2 6 号
平成 2 7 年 1 月 1 3 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 6 年 8 月 2 9 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 0 8 2 9 第 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 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 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 。

ま た 、 本 件 に 関 し て 行 っ た 国 民 か ら の 意 見 ・ 情 報 の 募 集 に お い て 、 貴 省 に 関 す る 意 見 ・ 情 報 が 別 添 の と お り 寄 せ ら れ ま し た の で お 伝 え し ま す 。

記

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、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書

ケイ酸カルシウム (第2版)

2015年1月

食品安全委員会

目次

| | 頁 |
|-----------------------------|----|
| ○審議の経緯..... | 3 |
| ○食品安全委員会委員名簿..... | 4 |
| ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... | 5 |
| ○要 約..... | 6 |
| | |
| I. 評価対象品目の概要 | 8 |
| 1. 用途 | 8 |
| 2. 主成分の名称..... | 8 |
| 3. 組成、組成式及び式量 | 8 |
| 4. 性状等..... | 8 |
| 5. 起源又は発見の経緯等 | 8 |
| 6. 我が国及び諸外国における使用状況 | 8 |
| (1) 我が国における使用状況 | 9 |
| (2) 諸外国における使用状況 | 9 |
| 7. 国際機関等における評価..... | 10 |
| (1) JECFAにおける評価 | 10 |
| (2) 米国における評価 | 11 |
| (3) 欧州における評価 | 11 |
| (4) 我が国における評価..... | 12 |
| 8. 評価要請の経緯 | 14 |
| (1) 第一版に関する経緯..... | 14 |
| (2) 第二版に関する経緯..... | 15 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 16 |
| 1. 体内動態 | 16 |
| (1) 吸収 | 17 |
| (2) 分布 | 17 |
| (3) 排泄 | 19 |
| (4) 酸化カルシウムの体内動態..... | 20 |
| (5) 体内動態のまとめ | 20 |
| 2. 毒性 | 20 |
| (1) 遺伝毒性..... | 20 |
| (2) 急性毒性..... | 22 |
| (3) 反復投与毒性 | 22 |
| (4) 発がん性..... | 26 |
| (5) 生殖発生毒性 | 28 |

| | |
|---------------------|----|
| (6) ヒトにおける知見 | 29 |
| Ⅲ. 一日摂取量の推計等 | 32 |
| 1. 米国における摂取量 | 32 |
| 2. 欧州における摂取量 | 32 |
| 3. 我が国における摂取量 | 33 |
| Ⅳ. 食品健康影響評価 | 33 |
| 別紙 1 : 略称 | 36 |
| 別紙 2 : 毒性試験成績 | 37 |
| 参照 | 42 |

<審議の経緯>

第1版（添加物の指定に係る食品健康影響評価）

| | |
|-------------------|--|
| 2005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(厚生労働省発食安第0815002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 |
| 2007年5月29日 | 第44回添加物専門調査会 |
| 2007年6月14日 | 第194回食品安全委員会（報告） |
| 2007年6月14日から7月13日 | 国民からの意見・情報の募集 |
| 2007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 |
| 2007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） |

第2版（添加物の使用基準改正に係る食品健康影響評価）

| | |
|-----------------------|--|
| 2014年8月29日 | 厚生労働大臣から添加物の使用基準改正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0829第1号）、関係書類の接受 |
| 2014年9月2日 | 第528回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2014年9月26日 | 要請資料の差し替え |
| 2014年9月29日 | 第134回添加物専門調査会 |
| 2014年11月11日 | 第537回食品安全委員会（報告） |
| 2014年11月12日から12月11日まで | 国民からの意見・情報の募集 |
| 2014年12月24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 |
| 2015年1月13日 | 第544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>

(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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
上安平 冽子
石井 克枝
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>

(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

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穂山 浩
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
今井田 克己
宇佐見 誠
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

要 約

固結防止剤及び製造用剤（賦形剤、分散剤、吸着剤及び担体）として使用される添加物「ケイ酸カルシウム」（CAS 登録番号：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。

評価に用いた試験成績は、二酸化ケイ素等のケイ酸化合物を被験物質としたものも含め、遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関するものである。

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、添加物「ケイ酸カルシウム」は、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されることから、その他のケイ酸化合物に関する試験成績も参照することで総合的に評価を行うことは可能であると判断した。また、カルシウムイオンに関する評価に際しては、添加物「酸化カルシウム」評価書も参照した。

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性において、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇については、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細は不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、ヒトにおける知見において、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、反復投与毒性の試験成績を検討した結果、ケイ酸カルシウムに関する試験成績は得られなかったものの、二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた 93 週間混餌投与毒性試験から、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウム塩の NOAEL については、ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験から、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

一方、添加物「ケイ酸カルシウム」の推定一日摂取量は 2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg 体重/日）である。これを基に、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が 95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は 2,280 mg/人/日（41.4 mg/kg 体重/日）（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が 35.0%であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を 840 mg/人/日（15.2 mg/kg 体重/日）（酸化カルシウムとして）と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は 600 mg/人/日（10.9 mg/kg 体重/日）（カルシウムとして）と判断した。

以上から、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、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。

なお、カルシウムについては、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書」において、18 歳以上の成人の耐容上限量を 2,500 mg/人/日としているところであり、過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

固結防止剤及び製造用剤（賦形剤、分散剤、吸着剤及び担体）（参照 1、2）

2. 主成分の名称

和名：ケイ酸カルシウム

英名：Calcium silicate

CAS 登録番号：1344-95-2（参照 3）

3. 組成、組成式及び式量

添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格では、含量として「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 CaO として 3.0～35.0%を含む。」とされている。（参照 3）

ケイ酸カルシウムは、二酸化ケイ素（ SiO_2 ）、酸化カルシウム（ CaO ）及び水が様々な割合で結合した組成物の総称であり、下記などの化学形態が知られている。（参照 1）

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

4. 性状等

添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格では、性状として「本品は、白～淡黄色の微粉末で、吸湿性がある。」とされている。（参照 4）また、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とされている。（参照 5）

5. 起源又は発見の経緯等

ケイ酸カルシウムは、ケイ酸化合物及びカルシウム塩の 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。

添加物「ケイ酸カルシウム」の構成成分である二酸化ケイ素は天然にも存在し、その含有量は、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）又は 7.1 ppm（米国）とされている。（参照 6）

6. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

① ケイ酸カルシウム

我が国では、添加物「ケイ酸カルシウム」は、2008年に食品添加物として指定された。

使用基準は「ケイ酸カルシウムは、母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。ケイ酸カルシウムの使用量は、食品の2.0%以下でなければならない。微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。」とされており、主に固結防止剤として使用されている。(参照3、7)

さらに、ケイ酸カルシウムは、主に一般用医薬品(ビタミン剤)等の賦形剤としても使用されている。(参照8)

② ケイ酸化合物

その他のケイ酸化合物としては、指定添加物として二酸化ケイ素(微粒二酸化ケイ素を含む。)及びケイ酸マグネシウムの、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。

③ カルシウム塩

指定添加物として酸化カルシウム及び酢酸カルシウム等の使用が認められている。

(2) 諸外国における使用状況

ケイ酸カルシウムは粉末状又は顆粒状食品の固結防止剤及び錠剤・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。

① コーデックス委員会

ケイ酸カルシウムは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)⁽¹⁾において「ADIを特定しない」と評価されていることから、GSFA(食品添加物に関するコーデックス一般規格)の表3⁽²⁾に固結防止剤として掲載されており、表3の付表に掲載された食品分類を除き、適正製造規範(GMP)の下での使用が認められている。表3の付表に掲載された食品のうち、現時点では、「乾燥ホエイ及びホエイチーズを除くホエイ製品」(食品分類01.8.2)に対し10,000 mg/kg、「粉砂糖、粉末デキストロース」(食品分類11.1.2)に対し15,000 mg/kgとい

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙1に名称等を示す。

² JECFAにおける評価の結果、「ADI(一日摂取許容量)を特定しない」と評価された食品添加物がリスト化されている。これらの添加物については、GMPの原則に従って使用する場合には食品全般での使用が許容されており、具体的な規格(対象食品分類及び食品中の最大濃度)を設定する必要はない。

う最大濃度、「食塩」（食品分類 12.1.1）について GMP の下での使用が定められている。なお、コーデックス基準においてケイ酸カルシウムの用途として登録されているのは、固結防止剤のみであるが、「食品サプリメント」（食品分類 13.6）については表 3 の付表には含まれていない。（参照 9）

② 米国における使用状況

米国では、固結防止剤として使用されるケイ酸カルシウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、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一般に安全とみなされる物質（GRAS 物質）として指定され、固結防止等の目的で適正製造規範（GMP）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。（参照 10）

また、直接添加物として、固結防止の目的で、食品に対し 2%以下、ベーキングパウダーに対し 5%以下の基準に基づき、食品への使用が認められている。（参照 11）

③ 欧州連合（EU）における使用状況

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、栄養素の乾燥粉末製造に対して 50 g/kg 以下等の基準に基づき、使用が認められている。（参照 12）

7. 国際機関等における評価

（1）JECFA における評価

① ケイ酸カルシウムの評価

a. 1969 年の評価

1969 年の第 13 回会合において、JECFA は、二酸化ケイ素及びケイ酸塩（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）の安全性について評価を行っている。評価の結果、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ている。ヒトにおける知見も合わせ、これらの物質が環境中のいたるところに存在することも踏まえると、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“not limited（限定しない）”としている。（参照 13）

b. 1986 年の評価

1986年の第29回会合において、JECFAは、ケイ酸化合物の評価について、“ADI not specified³⁾”（ADIを特定しない）が適当であるとしている。理由としては、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が水に不溶であるからだとしている。（参照14）

② 酸化カルシウムの評価

JECFAは、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「ADI not limited」と評価している。（参照15、16）

（2）米国における評価

1979年、米国食品医薬品庁（FDA）は、固結防止剤として使用されるケイ酸カルシウム等のケイ酸化合物に関するレビュー報告書の中で、ケイ酸カルシウムについて、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17）

（3）欧州における評価

① 1990年の評価

1990年、欧州食品科学委員会（SCF）は、ケイ酸カル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。（参照18）

② 2004年の評価（栄養素としての評価）

2004年、欧州食品安全機関（EFSA）は、食品から摂取されるケイ素化合物（ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素及びその他のケイ酸化合物）について、ケイ素としての上限量について評価を行っている。評価の結果、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）当たり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。（参照18）

③ 2009年の評価（栄養素としての評価）

2009年、EFSAは、食品サプリメントに栄養素として使用されるケイ素及

³ JECFAは1969年の評価に用いた“ADI not limited”（ADIを限定しない）という用語を、のちに“ADI not specified”（ADIを特定しない）に変更している。

びカルシウムの化合物としてケイ酸カルシウムの評価を行っている⁴。併せてケイ素の摂取源として二酸化ケイ素及びケイ酸ゲル（silicon acid gel）の評価も行っている。

評価の結果、体内動態については、ケイ酸カルシウムが水にほとんど不溶であり、かつ塩酸への溶解度が低いことから、ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素及びケイ酸ゲル由来のケイ素又はカルシウムの知見がないとしている。しかし、二酸化ケイ素及びケイ酸ゲルが水和してオルトケイ酸に変化した場合、オルトケイ酸は生体内で利用されるとしている。

ケイ酸カルシウム由来のケイ素及びカルシウムの摂取量（ケイ素として 100 mg/日、カルシウムとして 140 mg/日以下）を、欧州におけるケイ素及びカルシウムの推定摂取量（ケイ素として 1 日 1 人当たり平均で 20～50 mg、カルシウムとして 1 日 1 人当たり平均で 683～944 mg）に積算した場合、ビタミンとミネラルに関する英国専門家グループ（EVM）が 2003 年に定めたケイ素の UL である 1 日 1 人当たり 700 mg、及び SCF が 2003 年に結論づけたカルシウムの UL である 1 日 1 人当たり 2500 mg 以下であるため、安全性に懸念はないと結論づけている。（参照 1 9）

（4）我が国における評価

① 食品安全委員会における評価

a. 添加物「ケイ酸カルシウム」の評価

2007 年、食品安全委員会は、添加物「ケイ酸カルシウム」について、以下のとおり評価している。

「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。

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、既存添加物である焼成カルシウム（主

⁴ EFSA は、ケイ素がヒトの必須栄養素であるとはしていないこと、ケイ素の機能についても確認できないこと、推奨量についても設定していないことに言及している。

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、二酸化ケイ素及びその他のケイ酸化合物(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。」(参照20)

b. 添加物「酸化カルシウム」の評価

2013年4月、食品安全委員会は、添加物「酸化カルシウム」⁵⁾について、以下のとおり評価している。

「酢酸カルシウム及び酸化カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、酢酸カルシウムは、添加物としての使用時においては酢酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられ、また、酸化カルシウムは、水中では水と反応して水酸化カルシウムとなり、空気中では炭酸ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、いずれの場合も胃液と反応して容易にカルシウムイオンになると考えられることから、本委員会としては、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、酢酸及びカルシウム塩を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に評価を行うことは可能であると判断した。

酢酸及びカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

本委員会としては、酢酸カルシウム、酸化カルシウム、カルシウム塩及び酢酸の安全性に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」については、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

入手したヒトに係る知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。ミルクアルカリ症候群については、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、カルシウムのNOAELを得ることはできないと判断した。また、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患については、研究の結果が一致していないなど、カルシウムの影響について不明な点が多いため、NOAELを得ることはできないと判断した。以上より、本委員会と

⁵⁾ 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムをあわせて評価している。

しては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、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、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は、合わせて 111.37 mg/人/日（カルシウムとして）となる。カルシウムは、耐容上限量が 2.3 g/人/日と定められており、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。」（参照 2 1）

② 厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書」におけるカルシウムの評価

平成 26 年 3 月に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（2015 年版）策定検討会報告書」は、カルシウムの耐容上限量について、カルシウムアルカリ症候群で観察された 3,000 mg/日を LOAEL とし、この値から、18 歳以上の成人の耐容上限量を、不確実係数を 1.2 として 2,500 mg/人/日としている。なお、17 歳以下については、十分な研究報告がないため耐容上限量を定めていない。（参照 2 2）

8. 評価要請の経緯

（1）第 1 版に関する経緯

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、①JECFA 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、2005 年 8 月 15 日に、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。

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。

2007 年に添加物「ケイ酸カルシウム」について、2008 年に添加物「ケイ酸マグネシウム」について、それぞれ厚生労働大臣に食品健康影響評価結果が通知されている。（参照 20、23）

（2）第 2 版に関する経緯

規格基準改正要請者によれば、ケイ酸カルシウムは、脂溶性ビタミン又は DHA 等の n-3 系の必須脂肪酸を粉末化する作用において、他の吸着剤より高い利便性を有することから、脂溶性ビタミン等を含むカプセル、錠剤等を製造する際に有用であるとされている。また、現状の使用基準においては、ケイ酸カルシウムの使用量について食品の 2%以下とされているが、カプセル、錠剤等の形態である食品へのケイ酸カルシウムの配合量は 20%以下が適当であるとしている。（参照 2）

今般、添加物「ケイ酸カルシウム」について、厚生労働省に表のとおり使用基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正を検討するものとしている。また、あわせて、本改正に伴い、添加物「二酸化ケイ素」の使用基準についても、表 2 のとおり改正を検討するものとしている。

表 1 添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準に係る改正案

| | |
|------------------|--|
| 現 行 基 準 | ケイ酸カルシウムは、母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。 ケイ酸カルシウムの使用量は、食品の 2.0%以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の 2.0%以下でなければならない。 |
|------------------|--|

| | |
|-------------|---|
| 改 正 案 | <p>ケイ酸カルシウムは、母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。</p> <p>ケイ酸カルシウムの使用量は、食品（<u>保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤を除く。</u>以下この目において同じ。）の2.0%以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</p> |
|-------------|---|

表 2 本改正に伴う添加物「二酸化ケイ素」の使用基準に係る改正案

| | |
|------------------|---|
| 現 行 基 準 | <p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。</p> <p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品の2.0%以下でなければならない。ただし、ケイ酸カルシウムと併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</p> |
| 改 正 案 | <p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。</p> <p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品2.0%以下でなければならない。ただし、ケイ酸カルシウムと併用する場合（<u>保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤にケイ酸カルシウムを使用する場合を除く。</u>）は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</p> |

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

添加物「ケイ酸カルシウム」の体内動態に関する試験成績が十分に得られないことから、その他のケイ酸化合物の試験成績及び2013年の食品安全委員会における添加物「酸化カルシウム」の食品健康影響評価を参照することとした。

(1) 吸収

① ケイ酸カルシウム

pH1.5のケイ酸カルシウムの水への溶解度は3,900 mg/Lであることから、添加物「ケイ酸カルシウム」は胃液内に溶解すると推定される。(参照24)

② ケイ酸化合物

石英のような固体のケイ酸化合物は、僅かに水と反応し、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。(参照6、25、26) 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。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27、28)

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27)

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。したがって、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。(参照29)

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。(参照30) ケイ酸塩は一般的には難溶—不溶性である。

(2) 分布

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、鳥等のケイ素 (Si) を必須とする動物では僅かながら大動脈、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 3 1) また、JECFA (1974) により、ケイ酸化合物⁶⁾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。(参照 3 2)

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 3 3、3 4)

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 2 6、3 1)

ヒトにおけるケイ素の血中濃度は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、血清濃度は $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、(参照 3 1、3 5) 血漿中濃度は $0.152 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($n=15$) (参照 3 6) との報告がある。二酸化ケイ素としては、 $1 \mu\text{g SiO}_2/\text{mL}$ 以下との報告がある。(参照 6) 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。(参照 3 5) 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 3 6) 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。(参照 2 5)

c. 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 $10\sim 20 \text{ mL}/\text{分}$ であるのに対し、牧草を食するウシにおける尿量は $2 \text{ mL}/\text{分}$ と少なくなり、尿中のケイ酸が飽和濃度を超過し、 $1,000 \text{ mg}/\text{L}$ となることもある (飽和溶液の $5\sim 10$ 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 3 7)

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、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 3 8) ヒト以外の動物における結石の存在場所は腎臓及び膀胱である。

⁶ 三ケイ酸マグネシウム及びケイ酸ナトリウムを除く。

(参照 3 9) 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 3 8、3 9、4 0)

(3) 排泄

① ケイ酸カルシウム

a. 尿中排泄 (ネコ) (King ら (1938)、GLP 不明)

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 SiO_2 が検出された。一方無処置群では 8.6 mg の SiO_2 が検出されている。(参照 4 1)

② ケイ酸化合物

a. 尿中濃度等 (ヒト等)

ケイ酸化合物の二酸化ケイ素 (SiO_2) 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⁷⁾) 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 3 3)

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 2) 及び 4.1~12.2 mg⁸⁾ (参照 3 2) とする報告がある。

b. 尿中排泄 (ヒト) (JECFA (1974) で引用 (Langendorf ら (1966))、GLP 不明)

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⁸⁾で 1,170 mg) を単回経口投与したところ、二酸化ケイ素 (SiO_2) の尿中排泄量の増加はごく僅かであったとされている。(参照 3 2)

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⁷⁾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⁷⁾でそれぞれ 7.3、11.7 mg) と報告されている。(参照 4 3) 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。

⁷ 報告値 (SiO_2 として) に 28.09/60.08 を乗じて換算。

⁸ 報告値 ($\text{Si}(\text{OH})_4$ として) に 28.09/96.11 を乗じて換算。

(4) 酸化カルシウムの体内動態

食品安全委員会（2013）において、添加物「酸化カルシウム」の体内動態については、安全性に懸念を生じさせるようなものはなかったとされている。（参照 2 1）

(5) 体内動態のまとめ

本委員会としては、体内動態に関する試験結果から、添加物「ケイ酸カルシウム」はほとんど体内に吸収されないと考えられるが、一部は、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カルシウムイオンとして腸管から吸収されると考えた。なお、吸収されたケイ酸の大部分は尿中に排泄されると考えられた。

また、ケイ酸の濃度が増加するとポリマー化が進行することから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と考えられた。さらに、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きないと考えられた。

一方、カルシウムイオンの体内動態については、添加物「酸化カルシウム」の評価書に基づき、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

2. 毒性

添加物「ケイ酸カルシウム」の毒性に関する試験成績は、遺伝毒性、急性毒性及び生殖発生毒性に関するもののみであり、その他の項目については十分な知見が得られなかった。体内動態のまとめから、ケイ酸カルシウムを含むケイ酸化合物は、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されることから、ケイ酸カルシウムの知見が十分に得られていない場合は、その他のケイ酸化合物に関する試験成績及びカルシウムイオンに関する評価として、2013年の食品安全委員会における添加物「酸化カルシウム」の食品健康影響評価も参照した。

(1) 遺伝毒性

① ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウムに関する遺伝毒性の試験成績は、表 3 のとおりである。

表 3 ケイ酸カルシウムに関する遺伝毒性の試験成績

| 指標 | 試験種類 | 試験対象 | 用量等 | 試験結果概要 | 参照 |
|----|------|------|-----|--------|----|
|----|------|------|-----|--------|----|

| | | | | | |
|-----------------|---|--|---|--|--|
| DNA 損傷 | 体細胞組み 換え試験 (<i>in vitro</i> 、 GLP 不明) | 酵 母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3) | 用量不明 | 陰性 (代謝活性化系非 存在下) | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 遺伝子 突然変 異 | 復帰突然変 異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明) | 細 菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1530、G46) | 用量不明 ⁽⁹⁾ | 陰性 (代謝活性化系非 存在下) | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| | 宿主経由試 験 (<i>in vivo</i> 、GLP 不明) | 細 菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46)、酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D3) (宿主: ICR マ ウス各群雄 10 匹) | 15、150、1,500、 5,000 mg/kg 体 重 単回及び 5 回連 続経口投与 ⁽¹⁰⁾ | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 染色体 異常 | 染色体異常 試験 (<i>in vitro</i> 、 GLP 不明) | ヒト末梢血リン パ球 | 0.1~100 µg/mL 48 又は 72 時間処 理 | 陽性 (10 及び 100 µg/mL の高用量にお いて) ⁽¹¹⁾ | Aslam M ら (1993) (参照 4 5) |
| | SCE 試験 (<i>in vitro</i> 、 GLP 不明) | ヒト末梢血リン パ球 | 0.1~100 µg/mL 48 又は 72 時間処 理 | 陽性 (10 及び 100 µg/mL の高用量にお いて) | Aslam M ら (1993) (参照 4 5) |
| | 染色体異常 試験 (<i>in vitro</i> 、 GLP 不明) | ヒト胎児肺由来 培養細胞 (WI-38) | 最 高 用 量 100 µg/mL | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| | 染色体異常 試験 (<i>in vivo</i> 、GLP 不明) | Albino ラット 雄 (単回: 計 59 匹、5 回連続: 計 18 匹) | 15、150、 1,500、5,000 mg/kg 体重 単回及び 5 回連 続経口投与 | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| | 優性致死試 験 (<i>in vivo</i> 、GLP 不明) | ラット各群雄 10 匹 ⁽¹²⁾ | 15、150、 1,500、5,000 mg/kg 体重 交配前単回及び 5 回連続経口投与 | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |

⁹ プレートあたり 0.01~0.25 mL を添加したとされているが、ケイ酸カルシウムとしての用量は不明。

¹⁰ 24 時間おきに 5 回投与

¹¹ 原著では、染色体異常の種類は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、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とされている。また、高用量では細胞分裂の遅延が認められたとされている。

¹² 雌については、1 週間に 2 匹ずつ、8 週間かけ合わせたとされている。

② 遺伝毒性のまとめ

添加物「ケイ酸カルシウム」については、*in vitro*の染色体異常試験及び SCE 試験で陽性の結果が出ているが、*in vivo*の染色体異常試験は陰性であり、遺伝子突然変異試験も陰性の結果となっていることから、本委員会としては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

(2) 急性毒性

① ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は表 4 のとおりである。

なお、本委員会としては、Litton Bionetics (1974) (参照 4 4、4 8) において報告されている 2 種類の試験の内、LD₅₀ が 3,400 mg/kg 体重と報告されているラット単回経口投与試験については、手技に問題があり、また、同報告中の他の試験成績¹³とも整合性がとれないため、評価に使用することが適切でないと判断した。

表 4 ケイ酸カルシウム 単回経口投与試験における LD₅₀

| 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 参照 |
|-----|------------------------------|---|
| マウス | >5,000 | 生活科学研究所 (1989)、GLP 対応 (参照 4 6) |
| ラット | >5,000 | 生活科学研究所 (1989)、GLP 対応 (参照 4 7) |
| ラット | >5,000 | Litton Bionetics (1974)、GLP 不明 (参照 4 4、4 8) |

(3) 反復投与毒性

ケイ酸カルシウムの試験成績を確認することはできなかった。ケイ酸化合物の試験成績のうち、ケイ酸カルシウムの構成成分である二酸化ケイ素を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績を参照した。

① 二酸化ケイ素

a. ラット 28 日間混餌投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Keller (1958))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 10 匹) に二酸化ケイ素の微粉末化したものを表 5 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 5 用量設定

¹³ 表 4 に記載した LD₅₀ が >5,000 mg/kg 体重と報告されている試験成績

| | |
|-----------------------------------|----------------------------|
| 用量設定 | 0、0.2、1.0、2.5% |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 0、100、500、1,250 mg/kg 体重/日 |

その結果、以下のような所見が認められたとされている。なお、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。(参照 3 2)

- ・ 2.5%投与群で、有意な体重増加抑制
- ・ 1%投与群で、体重増加抑制

本委員会としては、本試験の詳細が不明であることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないと判断した。

b. ラット 3 か月間強制経口投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Kuschinsky (1955))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 15 匹) に純度 99.8%の無水二酸化ケイ素を表 6 のような投与群を設定して、3 か月間強制経口投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

| | |
|-----------------------------------|----------------|
| 用量設定 | 50 mg/日 |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 125 mg/kg 体重/日 |

その結果、死亡率や体重に投与の影響は認められず、肉眼的・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。(参照 3 2)

本委員会としては、本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないと判断した。

c. ラット 90 日間混餌投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Elsea (1958))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 15 匹) に二酸化ケイ素を表 7 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

¹⁴ JECFA で用いられている換算値 (IPCS:EHC240) 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 | 0.4 | 20 | 50 |

表 7 用量設定

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 用量設定 | 0、1.0、3.0、5.0% |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 0、500、1,500、2,500 mg/kg 体重/日 |

その結果、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。(参照 3 2)

本委員会としては、本試験における NOAEL を、二酸化ケイ素として、本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

d. ラット 2 年間経口投与毒性試験 (JECFA (1974))

ラット (各群雌雄各 20 匹) に二酸化ケイ素を表 8 のような投与群を設定して、2 年間経口投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定

| | |
|------|----------------|
| 用量設定 | 100 mg/kg 体重/日 |
|------|----------------|

その結果、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。(参照 3 2)

本委員会としては、本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないと判断した。

e. マウス 93 週間混餌投与毒性試験 (Takizawa ら (1988) 、GLP 不明)

マウス (各群雌雄各 38~40 匹) に二酸化ケイ素を表 9 のような投与群を設定して、93 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 用量設定 | 0、1.25、2.5、5.0% |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 0、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日 |

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。（参照 4 9）

本委員会としては、本試験における NOAEL を、二酸化ケイ素として、本試験の最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日と判断した。

f. ラット 103 週間混餌投与毒性試験 (Takizawa ら (1988)、GLP 不明)

ラット（各群雌雄各 40～41 匹）に二酸化ケイ素を表 10 のような投与群を設定して、103 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 10 用量設定

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 用量設定 | 0、1.25、2.5、5.0% |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日 |

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る変化は認められなかった。12 及び 24 か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。（参照 4 9）

本委員会としては、本試験における NOAEL を、二酸化ケイ素として、本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

g. ラット及びイヌ 4 週間混餌投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Newberne ら (1970))、GLP 不明)

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）に二酸化ケイ素を表 11 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 11 用量設定

| | |
|------|---------------|
| 用量設定 | 0.8 g/kg 体重/日 |
|------|---------------|

その結果、被験物質投与による異常、病変は認められなかった。（参照 3 2、5 0）

本委員会としては、本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないとは判断した。

② 酸化カルシウム

食品安全委員会（2013）において、添加物「酸化カルシウム」の反復投与毒性については、カルシウム塩の NOAEL を、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験の成績における最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断している。

③ 反復投与毒性のまとめ

添加物「ケイ酸カルシウム」について以下のとおり判断した。

ケイ酸カルシウムの試験成績は得られなかった。

二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた二酸化ケイ素 93 週間混餌投与毒性試験から、二酸化ケイ素として、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日と判断した。

カルシウム塩の NOAEL については、添加物「酸化カルシウム」評価書（2013）と同様、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験から、カルシウムとして、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

（4）発がん性

ケイ酸カルシウムの試験成績を確認することはできなかった。ケイ酸化合物の試験成績のうち、ケイ酸カルシウムの構成成分である二酸化ケイ素を被験物質とした発がん性に関する試験成績を参照した。

① ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウムの経口投与に係る発がん性試験成績は得られなかった。以降の知見については、腹腔内投与及び吸入暴露によるものであることから、ケイ酸カルシウムの発がん性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

<参考資料>

- a. ラット単回腹腔内投与発がん性試験（Bolton ら（1986）、GLP 不明）
ラットにケイ酸カルシウムを表 12 のような投与群を設定して、単回腹腔内投与する試験が実施されている。

表 12 用量設定

| | |
|------|-------|
| 用量設定 | 25 mg |
|------|-------|

その結果、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。(参照 5 1)

- b. ラット 1 年間吸入暴露発がん性試験 (Bolton ら (1986)、GLP 不明)
ラットにケイ酸カルシウムを表 13 のような投与群を設定して、1 年間吸入暴露する試験が実施されている。

表 13 用量設定

| | |
|------|----------------------|
| 用量設定 | 10 mg/m ³ |
|------|----------------------|

その結果、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。(参照 5 1)

② 二酸化ケイ素

- a. ラット 2 年間経口投与発がん性試験 (JECFA (1974)) (再掲)
ラット (各群雌雄各 20 匹) に二酸化ケイ素を表 14 のような投与群を設定して、2 年間経口投与する試験が実施されている。

表 14 用量設定

| | |
|------|------------------|
| 用量設定 | 0、100 mg/kg 体重/日 |
|------|------------------|

その結果、発がん性は認められなかった。(参照 3 2)

- b. マウス 93 週間混餌投与発がん性試験 (Takizawa ら (1988)、GLP 不明) (再掲)
B6C3F1 マウス (各群雌雄各 38~40 匹) に二酸化ケイ素を表 15 のような投与群を設定して、93 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 15 用量設定

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 用量設定 | 0、1.25、2.5、5.0% |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 0、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日 |

その結果、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。(参

照 4 9)

c. ラット 103 週間混餌投与発がん性試験 (Takizawa ら (1988)、GLP 不明) (再掲)

Fisher ラット (各群雌雄各 40~41 匹) に二酸化ケイ素を表 16 のような投与群を設定して、103 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 用量設定 | 0、1.25、2.5、5.0% |
| (mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾ | 0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日 |

その結果、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。(参照 4 9)

③ 酸化カルシウム

食品安全委員会 (2013) において、添加物「酸化カルシウム」の発がん性について、懸念はないと判断されている。

④ 発がん性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、添加物「ケイ酸カルシウム」については、発がん性の懸念はないものと判断した。

(5) 生殖発生毒性

① ケイ酸カルシウム

a. マウス・ラット・ハムスター発生毒性試験 (FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972))、GLP 不明)

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を表 17 のような投与群を設定して、経口投与する試験が実施されている。

表 17 用量設定

| | |
|------------------------|---------------------|
| 用量設定 (マウス・ラット・ハムスター共通) | 最高 1,600 mg/kg 体重/日 |
|------------------------|---------------------|

その結果、催奇形性は認められなかった。(参照 1 7)

- b. ウサギ発生毒性試験（FDA（1979）で引用（FDRL Inc.（1972））、GLP 不明）

ダッチベルテッドウサギの妊娠 6～18 日にケイ酸カルシウムを表 18 のような投与群を設定して、経口投与する試験が実施されている。

表 18 用量設定

| | |
|------|--|
| 用量設定 | 0、250、500、750、1,000、1,250、1,500、1,600 mg/kg 体重/日 |
|------|--|

その結果、妊娠 29 日の観察において、胚の着床や母動物あるい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にも対照群と比べて差は認められなかった。（参照 17、48）

② 二酸化ケイ素

- a. ラット二世世代生殖毒性試験（JECFA（1974）で引用（Mosinger（1969））、GLP 不明）

ラットに無晶形二酸化ケイ素を表 19 のような投与群を設定して、経口投与する二世世代繁殖試験が実施されている。

表 19 用量設定

| | |
|------|----------------|
| 用量設定 | 100 mg/kg 体重/日 |
|------|----------------|

その結果、奇形及び他の悪影響は認められなかった。（参照 32）

③ 酸化カルシウム

食品安全委員会（2013）において、添加物「酸化カルシウム」の生殖発生毒性について、懸念はないと判断されている。

④ 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、添加物「ケイ酸カルシウム」については、生殖発生毒性の懸念はないものと判断した。

（6）ヒトにおける知見

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

また、EFSA（2004）によれば、消泡若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わた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。（参照 18）

さらに、規格基準要請者によれば、2007年に添加物「ケイ酸カルシウム」の食品健康影響評価がなされて以降に、ケイ酸カルシウムについてのヒトにおける新たな知見は報告されていないとされている。（参照2）

① ケイ酸化合物（シリカ尿路結石との関係）

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。ここでは、医薬品としてのケイ酸化合物の投与も含めて参照した。

a. ケイ酸¹⁵の投与（JECFA（1974）で引用（Sarre（1953）））

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⁷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32）

b. 三ケイ酸マグネシウムの医薬品としての投与（Farrer ら（1984））

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38）

c. 三ケイ酸マグネシウムの医薬品としての投与（Lee ら（1993））

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攣は消失した。（参照52）

d. 三ケイ酸マグネシウムの医薬品としての投与（Haddad ら（1986））

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39）

e. 三ケイ酸マグネシウムが投与されていない症例（Ichiyanagi ら（1998））

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

¹⁵ 狭義にはオルトケイ酸[Si(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、H₂SiO₃など）を含めた名称。一般的な化学組成は、SiO₂・nH₂O 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。

がシリカ結石を発症した例も報告されている。（参照 5 3）

f. 乳児の症例（水道水由来のケイ素）（Nishizono ら（2004））

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 4 0、5 3）

なお、ケイ酸カルシウムの医薬品の添加物としての投与による知見について、添加物「ケイ酸カルシウム」のヒトにおける知見を検討する資料としては適当ではないが、参考資料として記載する。

② ケイ酸カルシウム（医薬品の添加物として）（参考資料）

日本において、これまでに、ケイ酸カルシウムは、主に一般用医薬品（ビタミン剤）等の賦形剤としても使用されているが、それによる有害影響は報告されていない。（参照 8）

③ 酸化カルシウム

食品安全委員会（2013）において、添加物「酸化カルシウム」のヒトにおける知見については、以下のとおり評価されている。

「カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群¹⁶のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づく NOAELを得ることはできないと判断した。」（参照 2 1）

④ ヒトにおける知見まとめ

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群¹⁶のリスク上昇につ

¹⁶ 2010 年に Patel and Goldfarb は、ミルクアルカリ症候群をカルシウムアルカリ症候群（calcium-alkali syndrome）という名称に変えることを提案している。

いては、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細も不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国における NAS/NRC 生産量調査報告（1979 年）⁽¹⁷⁾では、一日摂取量が次のように記されている。（参照 1 7）

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

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一日当たりの摂取量は、男性 30 及び 33 mg、女性 24 及び 25 mg という報告がある。（参照 5 4）

2. 欧州における摂取量

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）（参照 5 5）では、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。（一人当たりの体重は 60 kg）

| | |
|-------------------|----------------------|
| ケイ酸カルシウム | 9.8 mg/人/日 |
| ケイ酸マグネシウム（タルクを含む） | 7.3 mg/人/日 |
| (参考) アルミノケイ酸ナトリウム | 0.5 mg (Al として) /人/日 |

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

¹⁷ 本報告におけるデータは、1975 年分、人口 2.15 億人として算出された値である。

定の優先順位は低いと報告している。(参照56)

3. 我が国における摂取量

規格基準改正要請者は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使用基準に係るケイ酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日 (0.01 mg/kg 体重/日) と推定している。

また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸カルシウムの使用量が平均量 (食品の20%)¹⁸⁾程度のチュアブル錠 (1,000 mg/錠) を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して、2,400 mg/人/日 (43.6 mg/kg 体重/日) と推計している。(参照2)

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準改正に係る推定一日摂取量は、2,400 mg/人/日 (43.6 mg/kg 体重/日) となると判断した。

また、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は2,280 mg/人/日 (41.4 mg/kg 体重/日) (二酸化ケイ素として) と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が35.0%であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日) (酸化カルシウムとして) と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。

IV. 食品健康影響評価

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、添加物「ケイ酸カルシウム」は、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されることから、その他のケイ酸化合物に関する試験成績も参照することで総合的に評価を行うことは可能であると判断した。また、カルシウムイオンに関する評価に際しては、添加物「酸化カルシウム」評価書も参照した。

¹⁸⁾ 使用基準案には20%との上限値は設定されていないが、規格基準改正要請者によれば、食品に添加する添加物「ケイ酸カルシウム」の割合について、実際の使用を考慮し20%として推計したとされている。

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性において、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群⁽¹⁶⁾のリスク上昇については、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細は不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、ヒトにおける知見において、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、反復投与毒性の試験成績を検討した結果、ケイ酸カルシウムに関する試験成績は得られなかったものの、二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた 93 週間混餌投与毒性試験から、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウム塩の NOAEL については、ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験から、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

一方、添加物「ケイ酸カルシウム」の推定一日摂取量は 2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg 体重/日）である。これを基に、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が 95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は 2,280 mg/人/日（41.4 mg/kg 体重/日）（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウムについ

では、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が 35.0% であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を 840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日) (酸化カルシウムとして) と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は 600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。

以上から、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、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。

なお、カルシウムについては、「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書」において、18 歳以上の成人の耐容上限量を 2,500 mg/人/日としているところであり、過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないように留意する必要がある。

<別紙 1 : 略称>

| 略称 | 名称等 |
|---------|--|
| DHA | Docosahexaenoic acid : ドコサヘキサエン酸 |
| EFSA | European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関 |
| EU | European Union : 欧州連合 |
| EVM | Expert Group on Vitamins and Minerals : ビタミンとミネラルに関する英国専門家グループ |
| FDA | Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局 |
| GMP | Good Manufacturing Practice : (食品製造加工における添加物の) 適正使用規範 |
| GRAS | Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる |
| GSFA | Codex General Standard for Food Additives : コーデックス食品添加物一般基準 |
| IR | infrared : 赤外 |
| JECFA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| NAS/NRC | National Academy of Sciences/National Research Council : 米国科学アカデミー／研究評議会 |
| PTWI | provisional tolerable weekly intake : 暫定週間耐容摂取量 |
| SCF | Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会 |
| UL | Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限摂取量 |

<別紙 2 : 毒性試験成績>

| 試験項目 | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定 | 被験物質 | 投与量 | 試験結果概要及び本委員会の判断 | 参照 |
|------|-----------|---|------------------------------|-----------------|----------------------------|----------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 遺伝毒性 | 体細胞組み換え試験 | 酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3) | - | <i>in vitro</i> | - | ケイ酸カルシウム | 用量不明 | 陰性 (代謝活性化系非存在下) | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 遺伝毒性 | 復帰突然変異試験 | 細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1530、G46) | - | <i>in vitro</i> | - | ケイ酸カルシウム | 用量不明 | 陰性 (代謝活性化系非存在下) | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 遺伝毒性 | 宿主経路試験 | 細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46)、酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D3) (宿主: マウス) | 単回及び 5 回連続 (1 日 1 回 24 時間おき) | 経口 | マウス各群雄 10 匹 | ケイ酸カルシウム | 15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重 | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 遺伝毒性 | 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 48 又は 72 時間 | <i>in vitro</i> | - | ケイ酸カルシウム | 0.1~100 µg/mL | 陽性 (10 及び 100 µg/mL の高用量において) | Aslam M ら (1993) (参照 4 5) |
| 遺伝毒性 | SCE 試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 48 又は 72 時間 | <i>in vitro</i> | - | ケイ酸カルシウム | 0.1~100 µg/mL | 陽性 (10 及び 100 µg/mL の高用量において) | Aslam M ら (1993) (参照 4 5) |
| 遺伝毒性 | 染色体異常試験 | ヒト胎児肺由来培養細胞 (WI-38) | - | <i>in vitro</i> | - | ケイ酸カルシウム | 最高用量 100 µg/mL | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 遺伝毒性 | 染色体異常試験 | ラット | 単回及び 5 回連続 | 経口 | 単回: 雄計 59 匹、5 回連続: 雄計 18 匹 | ケイ酸カルシウム | 15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重 | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |
| 遺伝毒性 | 優性致死試験 | ラット | 単回及び 5 回連続 | 経口 | 各群雌雄 (交配前) 10 匹 | ケイ酸カルシウム | 15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重 | 陰性 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4) |

| 試験項目 | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定 | 被験物質 | 投与量 | 試験結果概要及び本委員会の判断 | 参照 |
|--------|---------|------|-------|------|------------|----------|---|--|---|
| 急性毒性 | 急性毒性試験 | マウス | 単回 | 経口 | - | ケイ酸カルシウム | - | LD ₅₀ = >5,000 | 生活科学研究所 (1989) (参照 4 6) |
| 急性毒性 | 急性毒性試験 | ラット | 単回 | 経口 | - | ケイ酸カルシウム | - | LD ₅₀ = >5,000 | 生活科学研究所 (1989) (参照 4 7) |
| 急性毒性 | 急性毒性試験 | ラット | 単回 | 経口 | - | ケイ酸カルシウム | - | LD ₅₀ = >5,000 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4、4 8) |
| 急性毒性 | 急性毒性試験 | ラット | 単回 | 経口 | - | ケイ酸カルシウム | - | LD ₅₀ = 3,400 | Litton Bionetics (1974) (参照 4 4、4 8) |
| 反復投与毒性 | 28 日間試験 | ラット | 28 日間 | 混餌 | 各群雌雄各 10 匹 | 二酸化ケイ素 | 0、0.2、1.0、2.5% (0、100、500、1,250 mg/kg 体重/日) | 以下のような所見が認められたとされている。 ・2.5%投与群で、有意な体重増加抑制 ・1%投与群で、体重増加抑制 本試験の詳細が不明であることから、NOAEL の判断を行うことが適切でない判断した。 | JECFA (1974) で引用 (Keller (1958)) (参照 3 2) |
| 反復投与毒性 | 3 か月間試験 | ラット | 3 か月間 | 強制経口 | 各群雌雄各 15 匹 | 二酸化ケイ素 | 50 mg/日 (125 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし 本試験は一用量によるものであることから、NOAEL の判断を行うことが適切でない判断した。 | JECFA (1974) で引用 (Kuschinsky (1955)) (参照 3 2) |
| 反復投与毒性 | 90 日間試験 | ラット | 90 日間 | 混餌 | 各群雌雄各 15 匹 | 二酸化ケイ素 | 0、1.0、3.0、5.0% (0、500、1,500、2,500 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし NOAEL 2,500 mg/kg 体重/日 (二酸化ケイ素として) (最高用量) | JECFA (1974) で引用 (Elsa (1958)) (参照 3 2) |
| 反復投与毒性 | 2 年間試験 | ラット | 2 年間 | 経口 | 各群雌雄各 20 匹 | 二酸化ケイ素 | 100 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし 本試験は一用量によるものであることから、NOAEL の判断を行うことが適切でない判断した。 | JECFA (1974) (参照 3 2) |

| 試験項目 | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定 | 被験物質 | 投与量 | 試験結果概要及び本委員会の判断 | 参照 |
|------------------------|---------|-----------|-------|------|----------------------------------|----------|---|--|---|
| 反復投与毒性 | 93週間試験 | マウス | 93週間 | 混餌 | 各群雌雄各38～40匹 | 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) | 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。 NOAEL 7,500 mg/kg 体重/日 (二酸化ケイ素として) (最高用量) | Takizawa ら (1988) (参照 49) |
| 反復投与毒性 | 103週間試験 | ラット | 103週間 | 混餌 | 各群雌雄各40～41匹 | 二酸化ケイ素 | 0、1.25、2.5、5.0% (0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日) | 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る変化は認められなかった。 12及び24か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、投与量に関連したものではなかった。 NOAEL 2,500 mg/kg 体重/日 (二酸化ケイ素として) (最高用量) | Takizawa ら (1988) (参照 49) |
| 反復投与毒性 | 4週間試験 | ラット イヌ | 4週間 | 混餌 | 各群雌雄各15匹 (ラット) 各群雌雄各6～9匹 (イヌ) | 二酸化ケイ素 | 0.8 g/kg 体重/日 | 毒性所見なし 本試験は一用量によるものであることから、NOAELの判断を行うことが適切でないとは判断した。 | JECFA (1974) で引用 (Newberne ら (1970)) (参照 32、50) |
| 発がん性 (ケイ酸カルシウム; 参考) | 発がん性試験 | ラット | 単回 | 腹腔内 | - | ケイ酸カルシウム | 25 mg | 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。 | Bolton ら (1986) (参照 51) |
| 発がん性 (ケイ酸カルシウム; 参考) | 発がん性試験 | ラット | 1年間 | 吸入暴露 | - | ケイ酸カルシウム | 10 mg/m ³ | 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。 | Bolton ら (1986) (参照 51) |

| 試験項目 | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定 | 被験物質 | 投与量 | 試験結果概要及び本委員会の判断 | 参照 |
|----------------------|-----------|--|-------|------|-------------|----------|---|---|--|
| 発がん性 (二酸化ケイ素) | 発がん性試験 | ラット | 2年間 | 経口 | 各群雌雄各20匹 | 二酸化ケイ素 | 0、100 mg/kg 体重/日 | 発がん性は認められなかった。 | JECFA (1974) (参照32) |
| 発がん性 (二酸化ケイ素) | 発がん性試験 | マウス | 93週間 | 混餌 | 各群雌雄各38~40匹 | 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) | 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。 | Takizawa ら (1988) (参照49) |
| 発がん性 (二酸化ケイ素) | 発がん性試験 | ラット | 103週間 | 混餌 | 各群雌雄各40~41匹 | 二酸化ケイ素 | 0、1.25、2.5、5.0% (0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日) | 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。 | Takizawa ら (1988) (参照49) |
| 生殖発生毒性 (ケイ酸カルシウム) | 発生毒性試験 | マウス及びラット (妊娠6~15日) ハムスター (妊娠6~10日) | - | 経口 | - | ケイ酸カルシウム | 最高1,600 mg/kg 体重/日 | 催奇形性は認められなかった。 | FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972)) (参照17) |
| 生殖発生毒性 (ケイ酸カルシウム) | 発生毒性試験 | 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 体重/日 | 妊娠29日の観察において、胚の着床や母動物あるい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にも対照群と比べて差は認められなかった。 | FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972) (参照17、48) |
| 生殖発生毒性 (二酸化ケイ素) | 二世代生殖毒性試験 | ラット | 二世代 | 経口 | - | 二酸化ケイ素 | 100 mg/kg 体重/日 | 奇形及び他の悪影響は認められなかった。 | JECFA (1974) で引用 (Mosinger (1969)) (参照32) |
| ヒトにおける知見 | 症例報告 | ヒト (胃炎あるいは腸炎の患者) | 3~4週間 | 経口 | - | ケイ酸 | 60,000~100,000 mg/人/日 (ケイ酸として) 3,400~5,600 mg/人/日 (ケイ素として) | 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。 | JECFA (1974) で引用 (Sarre (1953)) (参照32) |

| 試験項目 | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定 | 被験物質 | 投与量 | 試験結果概要及び本委員会の判断 | 参照 |
|----------|------|------|---------|------|----------------|-------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|
| ヒトにおける知見 | 症例報告 | ヒト | 8年間 | 経口 | 16歳男性 | 三ケイ酸マグネシウム (医薬品として) | メーカー規定の用量を超えた量 (用量不明) | 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。 | Farrerら (1984) (参照38) |
| ヒトにおける知見 | 症例報告 | ヒト | 10代～30歳 | 経口 | 30歳女性 | 三ケイ酸マグネシウム等 (医薬品として) | 用量不明 | 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。 | Leeら (1993) (参照52) |
| ヒトにおける知見 | レビュー | ヒト | 数年間 | 経口 | 患者 (平均54歳) 20例 | 三ケイ酸マグネシウム (医薬品として) | 用量不明 | ほとんどがシリカ尿路結石を発症した。 | Haddadら (1986) (参照39) |
| ヒトにおける知見 | 症例報告 | ヒト | - | - | 64歳及び75歳の日本人女性 | - | - | シリカ結石を発症した。(三ケイ酸マグネシウムの服用履歴なし) | Ichiyonagiら (1998) (参照53) |
| ヒトにおける知見 | 症例報告 | ヒト | 8か月間 | 経口 | 10か月の日本人男児 | ケイ酸化合物を含有する湧き水で溶解した粉ミルク | 約80 mg/L (ケイ素として、日本の水道水中の平均濃度の数倍以上) | シリカ尿路結石を発症した。 | Nishizonoら (2004) (参照40、53) |

<参照>

- 1 厚生労働省、「ケイ酸カルシウム」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について、第 528 回食品安全委員会（2014 年 9 月 2 日）
- 2 富田製薬株式会社、ケイ酸カルシウム規格基準要請書、2014 年 8 月
- 3 食品衛生法施行規則の一部を改正する法令（平成 20 年厚生労働省令第 103 号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 20 年厚生労働省告示第 296 号）。（2008）.
- 4 Compendium of calcium silicate. Prepared at the 17th JECFA (1973), Published in FNP 4 (1978) and in FNP 52 (1992).
- 5 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.
- 6 Baumann H. Verhalten der kieselsäure im menschlichen blut und harn. Z Physiol Chemie. (1960) 320: 11-20.
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）。（1959）。（最終改正年月日平成 26 年 4 月 24 日）
- 8 富田製薬株式会社社内資料 「ケイ酸カルシウム」を含む医薬品の副作用に係る調査. (2014).
- 9 Codex Alimentarius Commission. Codex general standard for food additives (CODEX STAN 192-1995): 87, 279.
- 10 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).
- 11 Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart E -Anticaking Agents, §172.410 Calcium Silicate. 21CFR Ch I. (4-1-04 Edition).
- 12 The European Parliament and of the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. (Consolidated versions, 06.02.2013).
- 13 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).
- ^{1 4} Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733. (1986).
- ^{1 5} Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋) . In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
- ^{1 6} Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), OnlineEdition.<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>
- ^{1 7} 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).
- ^{1 8} 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.
- ^{1 9} European Food Safety Authority (EFSA). Calcium silicate and silicon dioxide/silicic acid gel added for nutritional purposes to food supplements, Scientific opinion of the panel on food additives and nutrient sources added to food. The EFSA Journal. (2009) 1132: 1-24.
- ^{2 0} 食品安全委員会. 添加物評価書 ケイ酸カルシウム. (2007).
- ^{2 1} 食品安全委員会. 添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム. (2013).
- ^{2 2} カルシウム (Ca), 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」 策定検討会報告書, 平成 26 年 3 月; 256-283
- ^{2 3} 食品安全委員会. 添加物評価書 ケイ酸マグネシウム. (2010).
- ^{2 4} (株)アサヒテクノロジー. 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. (株)トクヤマ 社内資料 No.Q-0456).
- ^{2 5} Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB. Beer: a dietary source of silicon. The

-
- Lancet. (1994) 343: 235.
- ^{2 6} 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.
- ^{2 7} 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.
- ^{2 8} Meyers P. Behavior of silica - technologies available and how they rate. *Water Conditioning & Purification* (2004) 46: 22-24.
- ^{2 9} Dobbie JW, Smith MB. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: the missing factor in analgesic nephropathy. *Scott. Med. J.* (1982) 27: 10-16.
- ^{3 0} SECTION 9: Reactions to Environmental Agents. *HANDBOOK OF PHYSIOLOGY*, American Physiological Society, BETHESDA, MARYLAND (1977) : 362.
- ^{3 1} Carlisle EM. Silicon. *Biochemistry of the Essential* NY: Plenum Press. (1984): 257-291.
- ^{3 2} JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. *WHO Food Additives Series 5.* (1974): 21-30.
- ^{3 3} King EJ, Stantial H, Dolan M. The biochemistry of silicic acid. II. The presence of silica in tissues. *Biochem. J.* (1933) 27: 1002-1006.
- ^{3 4} Carlisle EM. Silicon: an essential element for the chick. *Science.* (1972) 178: 619-621.
- ^{3 5} Carlisle EM. Silicon as a trace nutrient. *The Sci.Total Environ.* (1988) 73: 95-106.
- ^{3 6} Saldanha LF, Gonick HC, Rodriguez HJ, Marmelzat JA, Repique EV, Marcus CL. Silicon-related syndrome in dialysis patients. *Nephron.* (1997) 77: 48-56.
- ^{3 7} Baily CB. Silica metabolism and silica urolithiasis in ruminants: A review. *J. Anim. Sci.* (1981) 61: 219-235.
- ^{3 8} Farrer JH, Rajfer J. Silicate urolithiasis. *J. Urol.* (1984) 132: 739-740.
- ^{3 9} Haddad FS, Kouyoumdjian A. Silica stones in humans. *Uro. Int.* (1986) 41:

70-76.

- 40 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.
- 41 King EJ, McGeorge M. The biochemistry of silicic acid. VI: The solution and excretion of silica. *Biochem. J.* (1938) 32: 426-433.
- 42 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.
- 43 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
- 44 Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-41, calcium silicate. National Technical Information Service (NTIS), PB-245457. (1974).
- 45 Aslam M, Rahman O. Cytotoxic and genotoxic effects of calcium silicates on human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* (1993) 300: 45-48.
- 46 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. (株)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).
- 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. (株)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).
- 48 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, attapulgit, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int. J. Toxicol.* (2003) 22: 37-102.
- 49 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.
- 50 Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds in dogs. *Proc. Nati. Acad. Sci.* (1970) 65: 872-875.
- 51 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.

-
- ^{5 2} 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.
- ^{5 3} Ichiyanagi O, Sasagawa I, Adachi Y, Suzuki H, Kubota Y, Nakada T. Silica urolithiasis without magnesium trisilicate intake. *Urol. Int.* (1998) 61: 39-42.
- ^{5 4} 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.
- ^{5 5} Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the UK : Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37.
- ^{5 6} 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