

平成 26 年 9 月

ケイ酸カルシウム規格基準概要書

富田製薬株式会社

目次

I. 評価対象添加物の概要

1. 名称及び用途
2. 使用の妥当性
3. 国内及び諸外国における使用状況
4. 物理化学的性質
5. 成分規格
6. 食品中の食品添加物分析法

II. 安全性に係る知見

1. 諸外国等での評価状況
2. 体内動態試験
3. 毒性物理化学的性質及び成分規格に関する資料
 - (1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験
 - (2) 発がん性試験
 - (3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性試験
 - (4) 生殖毒性試験
 - (5) 出生前発生毒性試験
 - (6) 遺伝毒性試験
 - (7) アレルゲン性試験
 - (8) 一般薬理試験
 - (9) その他の試験
4. ヒトにおける知見

III. 使用基準

- (1) 使用基準
- (2) 使用基準の根拠

IV. 一日摂取量の推計

- (1) 海外における使用状況と一日推定摂取量
- (2) 我が国における使用状況と一日推定摂取量

V. 引用文献

I. 評価対象添加物の概要

1. 名称及び用途

(1) 名称

ケイ酸カルシウム Calcium silicate

(2) 構造式又は示性式

酸化カルシウム (CaO) と二酸化ケイ素 (SiO₂) と水とが様々な割合で結合した組成物の総称で、下記などの化学形態が知られている¹⁾。

- ・メタケイ酸カルシウム (Calcium metasilicate) CaSiO₃ (式量 116.17)
- ・オルトケイ酸カルシウム (Calcium orthosilicate) Ca₂SiO₄ (式量 172.25)
- ・ケイ酸三カルシウム (Tricalcium silicate) Ca₃SiO₅ (式量 228.32)

(3) 用途

固結防止剤、製造用剤 (賦形剤、分散剤、吸着剤、担体)

(4) CAS No.等 (CAS No, INS, CFR)

CAS No. 1344-95-2

INS No. 552

21 CFR 182.2227

2. 使用の妥当性

ケイ酸カルシウムは、ケイ酸塩類の1つであり、その構成成分であるケイ素はほとんど全ての動植物及び水に含まれており、粉末状または顆粒状食品の固結防止剤、錠剤・カプセル食品の製造用剤 (賦形剤、分散剤) として、広く欧米諸国などにおいて食品添加物として用いられている。

ケイ酸カルシウムの食品添加物としての有効性については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会のケイ酸カルシウムの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書において、以下のとおり報告されている¹⁾。

①成形性

腸溶性コーティングを行ったアスピリン顆粒：賦形剤：崩壊剤＝1：2：1の重量比の混合物 (400mg) を打錠 (打錠圧 100MPa) し、約5 kgf の硬度の錠剤を得るために必要な打錠圧を測定した。その結果、賦形剤としてケイ酸カルシウムを用いた場合にもっとも打錠圧が低く、良好な成形性を示した。

賦形剤	硬度 (kgf)	打錠圧 (MPa)
ケイ酸カルシウム	5.9±0.17	6.8±0.07
合成ヒドロタルサイト	6.0±0.28	46.9±0.06
結晶セルロース	5.2±0.21	49.9±0.05
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	5.4±0.14	56.2±0.12
乾燥水酸化アルミニウムゲル	5.5±0.32	74.7±0.23
コーンスターチ	5.0±0.58	100.5±0.05

表1 約5 kgf の硬度の錠剤を打錠するために必要な打錠圧

②吸液性

油状物質としてフタル酸ジブチルを用いて JIS K-6220, 26 (1977)の方法により、ケイ酸カルシウムと他の賦形剤（3種類のケイ酸塩類、結晶セルロース、コーンスターチ、リン酸一水素カルシウム）の吸液量を測定した。ケイ酸カルシウムの吸液量は自重の約7倍量であり、軽質無水ケイ酸を除く他の賦形剤の約4～14倍の液体保持能力を示した。

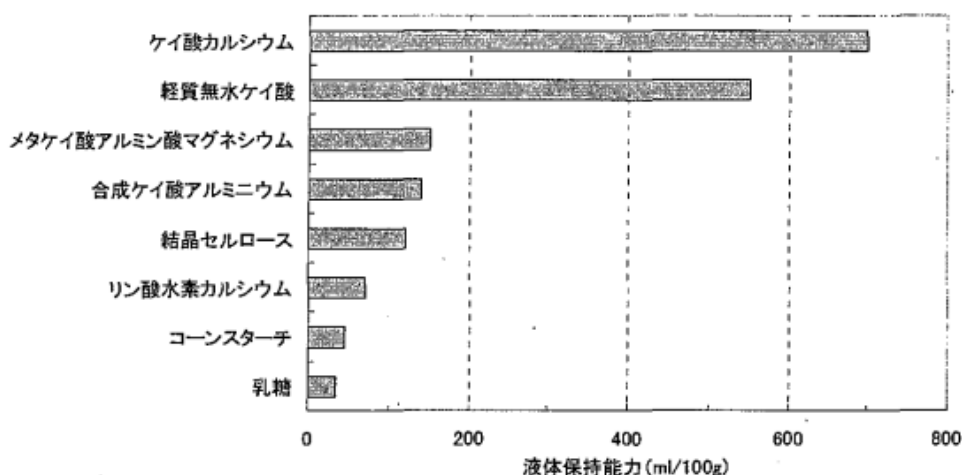


図1 ケイ酸カルシウムと他の賦形剤の液体保持能力

(引用終わり)

特に、その高い吸液性は他の添加物には見られないものであり、液状成分である食品を吸着させることによって、例えば、ビタミンA、D、E、K等の脂溶性ビタミンや、必須脂肪酸であるDHA（ドコサヘキサエン酸）やEPA（エイコサペンタエン酸）等のn-3系脂肪酸を含む精製魚油を容易に粉末あるいは顆粒、さらにはカプセル、錠剤等の形態である食品に加工することができ、容易に固形の保健機能食品を得ることが可能となる。従来は、液状成分である食品の吸着剤として微結晶セルロースやコーンスターチ等が用いられてきたが、これらの添加物と比べて、ケイ酸カルシウムはより少ない量で液状成分の固形化を成し遂げることができる。

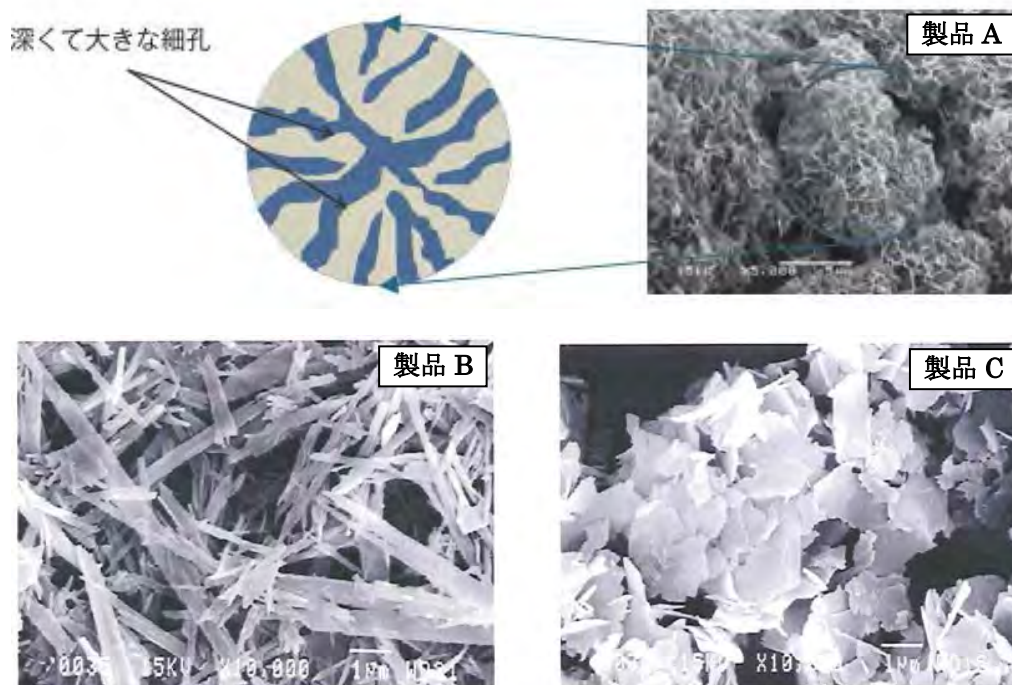
市販されているケイ酸カルシウム製品の物性を比較すると、100g当たりで285～624mLの液体を吸収、保持できる能力が確認できるものの、比表面積と吸液能力は必ずしも比例しない²⁾⁴⁾。

表 市販のケイ酸カルシウム製品の物性

	製品A	製品B	製品C	製品D	製品E
比表面積(m ² /g)	140	49	56	120	300
吸油量(mL/100g)	460	335	624	285	475

ケイ酸カルシウムは、二酸化ケイ素と同様に三次元の網目構造を有する結晶を形成し、ケイ酸カルシウム粒子を電子顕微鏡等で観察すると、下図のようにその結晶の構造及び形状に依存して、結晶内及び結晶粒子間にマクロな細孔（間隙）を形成している²⁾⁵⁾。したがって、ケイ酸カルシウムは一般に比表面積に

よって表されるナノサイズの細孔に加え、マクロ細孔に液体を吸収、保持する能力があり、さらには、マクロ細孔の容量に比例してその能力が増減すると考えられている^{6), 7)}。マクロ細孔の容量は、ケイ酸カルシウムの起源や生成経路、不純物の種別及び含有量等に由来する⁸⁾。



このようなケイ酸カルシウムの機能を食品成分の担体として利用することで、従来、液状でしか食品に配合できなかった食品成分を容易に粉末化できる他、他の担体を用いて粉末化が為されてきた液状成分であっても、粉末化後の容積や重量増加をより小さくすると同時に、保管安定性や携帯性の向上等、粉末化された液状成分を栄養成分としてより有効に利用できる効果が期待できる。このような効果は、以前から医薬品分野で検討が進んでおり、医薬品原料（医薬品添加物規格、医薬部外品原料規格に収載）として、油状または油溶性ビタミンの吸着剤、生薬抽出物の粉末化等の用途に利用されている⁹⁾⁻¹¹⁾。

表 市販のケイ酸カルシウム配合医薬品例¹²⁾⁻¹⁸⁾

ヘパリーゼゴールド
新ヘパリーゼプラス
レバトーロ
新キューピーコーワゴールド
ナボリン S
ナボリン EB 錠
デンテク E

例えば、脂溶性ビタミンであるビタミン A, D, E, K は水には溶けないが油には溶け、極めて酸化されやすいため、安定性や利便性を高めるために、一般には植物油等に溶かしたビタミン油として流通してい

るか、あるいは、これらのビタミンに、アラビアガム、レシチン、硬化ヒマシ油のような界面活性を持つ物質や、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような合成界面活性剤を添加してエマルジョンを作成した後に、デキストリン等の賦形剤を添加して乾燥することで、脂溶性ビタミンの粉末品が製造販売されている¹⁹⁾²³⁾。

しかしながら、アラビアガムを使用して製造された乳化粉末は、皮膜が強く比較的成形に適しているものの、乳化粒子が微細化し難く、また脂溶性ビタミンの約2～3倍量のアラビアガムが必要であるため脂溶性ビタミンの含有率に限界がある。一方、合成界面活性剤は乳化性に優れているが、皮膜が弱く乾燥工程中に乳化セルが崩壊し、粉末表面に脂溶性ビタミンの滲みだす割合が多く、脂溶性ビタミンの粉末化自体に適していない。また、乳化粉末化以外にゼラチンを使用したマイクロカプセル化による単核カプセルがあるが、ホルマリン処理等により表面を硬膜化させるため、皮膜部分の崩壊性が高く成形時に崩壊するという欠点がある²⁴⁾。

このように既存の脂溶性ビタミンの乳化粉末を使用してカプセル、錠剤等の通常の食品形態でない食品を作る場合、脂溶性ビタミンの含有量の多い乳化粉末では圧縮成形による脂溶性ビタミンの滲みだしが多く起こるためその添加量が限定され、低い含有量の乳化粉末では乳化粉末を多量に使用することを要するが、食品形態上その添加量には限度があるので、結果として脂溶性ビタミンの含有量の高いカプセル、錠剤が得られないというのが現状である。脂溶性ビタミンをカプセル、錠剤等の形態で一定量摂取しようとする場合には、脂溶性ビタミンの含有量の高い食品が求められるので、成形時に滲みだしのない脂溶性ビタミン粉末の出現が強く期待されている。

これに対して、脂溶性ビタミンをケイ酸カルシウムに吸液させて粉末化する場合を考慮すると、ケイ酸カルシウムの吸液量は自重の3～6倍に達するため、脂溶性ビタミンあるいはそのエマルジョンを吸液させた粉末のビタミン含有量を従来よりも高くすることができると同時に、その粉末を用いてカプセル、錠剤等の形態を成形する際に、吸着された脂溶性ビタミンが滲みだすことを防止することができ、脂溶性ビタミンを配合した食品をより簡便に安価に製造することが見込める。

また、必須脂肪酸であるDHAやEPA等のn-3系脂肪酸の場合では、日本人の食事摂取基準において一日当たりの目標摂取量が1g以上とされているが²⁵⁾、現在市販されているEPAとDHAを含む食品は、ゼラチンカプセル中にこれらを含む精製魚油と酸化防止剤を充填したソフトカプセルが主流である²⁶⁾²⁸⁾。代表的なカプセルでは、一日当たりの摂取目安量として4カプセルとされており、EPAで約100mg、DHAで約300mgを摂取できる。これらソフトカプセルの1カプセル当たりの総重量は約450mgで、内容量は約300mgであるため、一日当たりの摂取目安量における総重量の総計は約1,800mg、内容量の総計は約1,200mgとなる。ソフトカプセルは液状物質の成型には適しているものの、乾燥や湿度に弱く保管安定性がハードカプセルや錠剤等に比べて劣ることや、内容物が液体のため重量当たりの容積が大きく携帯性や嚥下性が劣ることが欠点であった。

これに対して、同量(1,200mg)の内容物(精製魚油と酸化防止剤)をケイ酸カルシウムに吸液させて粉末化する場合を考慮すると、ケイ酸カルシウムの必要量は吸油量の高いもので約200mg、吸油量の最も少ないものでも約400mgに過ぎず、微結晶セルロースやコーンスターチ等の従来の吸着剤に比べ、粉末化による重量増加を最小限に抑えることができると同時に、粉末後は錠剤や顆粒等の任意の形態に加工することができるため、重量当たりの容積の低下や、乾燥及び湿度に対しより安定な食品を得ることができ、携帯性や利便性の向上が見込める。

しかしながら、このようなケイ酸カルシウムの吸液性を利用し、液状成分である食品を担持させ、カプセル、錠剤等の形態である食品の製造を想定した場合、現在の使用基準「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。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。」では、担持する液状成分の配合量が極端に少なく制限されてしまうか、極端に摂取量を増大させなければならない場合がある。

既にケイ酸カルシウムが広く用いられている医薬品において、各医薬品における配合量は明らかにされていないが、特許や文献中において 1.0 - 75 %の範囲で記載がある^{29)・41)}。特に、錠剤中処方については 1.0 - 43 %の範囲で記載があるが、ケイ酸カルシウムを 10 - 20 %とした場合に、十分な強度を持ちながら崩壊性の良好な錠剤の製造が可能になるとの報告がある⁴¹⁾。ケイ酸カルシウムは、上記のように高い成形性を有するが故に、配合量が多くなり過ぎると顆粒や錠剤等の成形物の崩壊性が低下し、嚥下が困難になるばかりか、担持された液状成分の放出性及び体内への吸収性が低下すると考えられる。

申請者は、ケイ酸カルシウム配合量と錠剤の崩壊性に関して、下記のような試験を行っている。

表 ケイ酸カルシウム配合量と錠剤の崩壊性の関係

		試験 2	試験 3	試験 4	試験 5
錠剤	ケイ酸カルシウム	10.0 %	15.0 %	30.0 %	48.5 %
	乳糖水和物	87.0 %	82.0 %	67.0 %	48.5 %
処方	クロスポピドン	2.0 %			
	ステアリン酸カルシウム	1.0 %			
打錠圧		1.0 kN			
錠剤重量		100 mg			
錠剤直径		9 mm			
錠剤の硬度		6 N	11 N	20 N	63 N
錠剤の崩壊時間		7 秒	16 秒	285 秒	崩壊せず

ケイ酸カルシウムの配合量が 30 %を超えると、錠剤の崩壊時間が顕著に増加し、48.5 %に至っては崩壊が見られなかった。したがって、カプセル、錠剤等の形態である食品の原料としてケイ酸カルシウムの配合量を想定する場合は、食品の 30 %未満、より具体的には 20%以下が適当であると考えられる。

3. 国内及び諸外国における使用状況

(1) 日本

「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。」との使用基準の下、主に食品の固結防止剤として使用されている⁴²⁾、⁴³⁾。

(2) コーデックス委員会

ケイ酸カルシウムは、JECFA 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^{*1}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; Good Manufacturing Practice)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)類に対し15,000 mg/kg、「食塩」(食品分類12.1.1)についてGMPという最大濃度が定められている⁴⁰。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。

(3) 米国

連邦規則集21CFR Part182及びPart172によると、米国では、一般に安全とみなされる物質(GRAS物質)として、固結防止等の目的で適正製造規範(GMP; Good Manufacturing Practice)のもと、卓上塩に対し2%以下、ベーキングパウダーに対し5%以下等の基準に基づき、使用が認められている^{45), 46)}。また、GRAS届出制度により、任意の用途及び使用量を定めることも認められているが、現在のところケイ酸カルシウムに関する届出の事実は確認できていない⁴⁷⁾。

(4) EU

欧州議会及び理事会規則 Regulation (EC) No 1338/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008によると、着色料及び甘味料以外の添加物として、欧州連合(EU)では、一部の食品を除く全ての錠剤形状の食品に対して必要量、チーズ製品類に対して10,000 mg/kg、油脂製品類(缶グリス製品)に対して30,000 mg/kg以下、菓子類(チューイングガム含む)の表面処理に対して必要量、錠剤形状の砂糖類及び卓上甘味料に対して必要量、粉末状の砂糖類及び卓上甘味料に対して10,000 mg/kg以下、食塩に対して10,000 mg/kg以下、代替塩に対して20,000 mg/kg以下、シーズニングに対して30,000 mg/kg以下、補助食品(Food supplement)に対して必要量、栄養素の乾燥粉末製造に対して50,000 mg/kg以下等の基準に基づき、使用が認められている⁴⁸⁾。

また、欧州議会及び理事会指令 Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002によると、欧州連合(EU)では、補助食品(Food supplement)に使用される栄養素として、カルシウムは記載されているが、ケイ素についての記載は無い。また、カルシウム化合物としてケイ酸カルシウムは記載されていない⁴⁹⁾。

表 コーデックスにおけるケイ酸カルシウムの使用基準

食品区分及び使用基準	使用上限
乾燥ホエイ及びホエイチーズを除くホエイ製品	10,000 mg/kg
粉砂糖、粉末デキストロース	15,000 mg/kg
食塩	GMP

※用途は固結防止剤(Anticaking agent)

※1 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。

表 米国におけるケイ酸カルシウムの使用基準

食品区分及び使用基準	使用上限
卓上塩	2 %
ベーキングパウダー	5 %

※用途は固結防止剤 (Anticaking agent)

表 EUにおけるケイ酸カルシウムの使用基準

食品区分及び使用基準	使用上限
熟成チーズ (1.7.2) 使用基準：スライスまたは粉チーズ，固形及び半固形チーズ	10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
プロセスチーズ (1.7.5)	10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
チーズ製品 (1.7.6) 使用基準：スライスまたは粉チーズ製品，固形及び半固形チーズ製品	10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
飲料用粉ミルク類を含む乳製品類似食品 (1.8) 使用基準：スライスまたは粉チーズ類似食品，プロセスチーズ類似食品， 飲料用粉ミルク類	10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
スプレッド及び乳化液を含むその他の乳化油脂製品 (2.2.2) 使用基準：缶グリス製品	30,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
食用油スプレー缶 (2.3) 使用基準：缶グリス製品	30,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
口中清涼剤を含むその他の菓子類 (5.2) 使用基準：表面加工に限る	必要量 (ケイ酸塩類として)
チューインガム (5.3) 使用基準：表面加工に限る	必要量
デコレーション剤，被覆剤及び果実由来を除くフィリング (5.4) 使用基準：表面加工に限る	必要量
砂糖及びシロップ (11.1) 使用基準：錠剤及び被覆錠剤の形態の食品 使用基準：乾燥粉末食品	必要量 (ケイ酸塩類として) 10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
粉末状の卓上甘味料 (11.4.2)	10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
錠剤状の卓上甘味料 (11.4.3)	必要量
食塩 (12.1.1)	10,000 mg/kg
代替塩 (12.1.2)	20,000 mg/kg
シーズニング及び調味料 (12.2.2) 使用基準：シーズニングに限る	30,000 mg/kg (ケイ酸塩類として)
食品区分及び使用基準	使用上限

チュアブルを除くカプセル及び錠剤等の形態の補助食品 (17.1) (Food supplement)	必要量
液状の形態の補助食品 (Food supplement) (17.2)	必要量
シロップ型またはチュアブル形態の補助食品 (Food supplement) (17.3)	必要量
上記以外の全ての区分の食品 (0) 使用基準: 未加工の食品, ハチミツ, 動物または植物由来の非乳化油脂, バター, 調味されていない殺菌済みの牛乳及びクリーム, 調味されていない非加熱の発酵乳製品, 調味されていない未殺菌のバターミルク, 飲料水 (ミネラルウォーター類), コーヒー及びコーヒー抽出物, 調味されていない葉茶, 砂糖, グルテンフリー及び低タンパク質食用を除く乾燥パスタを除いた, 乾燥粉末の形態の食品 使用基準: 未加工の食品, ハチミツ, 動物または植物由来の非乳化油脂, バター, 調味されていない殺菌済みの牛乳及びクリーム, 調味されていない非加熱の発酵乳製品, 調味されていない未殺菌のバターミルク, 飲料水 (ミネラルウォーター類), コーヒー及びコーヒー抽出物, 調味されていない葉茶, 砂糖, グルテンフリー及び低タンパク質食用を除く乾燥パスタを除いた, 錠剤及び被覆錠剤の形態の食品	10,000 mg/kg (ケイ酸塩類として) 必要量 (ケイ酸塩類として)
食品添加物の担体 使用基準: 乳化剤及び着色料	必要量
食品添加物の担体以外の食品添加物 使用基準: 乳化剤の乾燥粉末の製造 使用基準: ポリオールの乾燥粉末の製造	50,000 mg/kg (製造時) 10,000 mg/kg (製造時)
栄養素の食品添加物 (乳幼児用食品を除く) 使用基準: 全ての栄養素の乾燥粉末の製造	50,000 mg/kg (製造時)

※用途は着色料及び甘味料以外 (Additives other than colours and sweeteners)

4. 物理化学的性質

(1) 食品添加物の安定性

ケイ酸カルシウムの性状等については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

性状等: 本品は、白～淡黄色の微粉末で、吸湿性がある。水、エタノールに不溶でありアルカリとは反応しない。フッ化水素酸 (侵される) 以外の酸には比較的安定である。

(引用終わり)

また、医薬品においては、長期にわたって賦形剤として汎用されており、通常の保管条件下及び使用条件下における安定性については、確認が為されている。

(2) 食品中での安定性

ケイ酸カルシウムは上記のように食品中で極めて安定であると考えられる。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

ケイ酸カルシウムは上記のように食品中の栄養成分に対し、反応、分解、劣化等の重大な影響を与えないと考えられる。

5. 成分規格

(1) 成分規格

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項に基づき、ケイ酸カルシウムの成分規格として定められている⁵⁰⁾。

6. 食品中の食品添加物分析法

食品中のケイ酸カルシウムの分析方法については、定められていない。

II. 安全性に係る知見

1. 諸外国等での評価状況

(1) JECFA

1970 年の第 13 回会議において、ケイ酸カルシウムを含む二酸化ケイ素及びケイ酸塩類（ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウム（ケイ酸カルシウムアルミニウム））の経口投与による有害影響を各種毒性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⁵¹⁾。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⁵²⁾（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）。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 を特定しないとされた⁵³⁾。

(2) EFSA

欧州食品科学委員会（SCF）は 1990 年に、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムを含むケイ酸塩類についていずれも「ADI を特定しない（ADI not specified）」と評価している⁵⁴⁾。

その後、2004 年に欧州食品安全機関（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、人に対して有害影響を及ぼさない上限値（UL）は、現状の知見からは算定することはできないが、ケイ素換算で一日 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付けている。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⁵⁵⁾。

さらに、2009 年に EFSA において、英国の業界団体からの要請で、補助食品（Food supplement）に栄養素として使用されるケイ素及びカルシウムの化合物としてケイ酸カルシウムの評価が行われたが、ケイ酸カルシウムが水にほとんど不溶かつ塩酸への溶解度が低く、ケイ酸カルシウム由来のケイ素またはカルシウムの体内動態に関する知見がないとしながらも、要請のあった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（ケイ素として一日1人（60 kg 体重）当たり平均で20 - 50 mg、カルシウムとして一日1人（成人）当たり平均で683 - 944 mg、97.5 パーセントイルで1421 - 1970 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である一日1人（60 kg 体重）当たり700 mg、すなわち12 mg/kg 体重/日、及び欧州連合食品科学委員会（SCF）が2003年に結論付けたカルシウムのULである一日1人（成人）当たり2500 mg、すなわち41.3 mg/kg 体重/日以下であるため、安全性を考慮しなくともよいと結論付けている⁵⁶⁾。

（3）日本

我が国におけるケイ酸カルシウムの安全性については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている⁵⁾。

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。

（引用終わり）

また、2013年4月の食品安全委員会の「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている⁵⁷⁾。

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くあることから、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。

(引用終わり)

(4) 米国

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。

二酸化ケイ素及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すぎない。毒性試験データによると、水溶性のケイ酸塩類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⁵⁸⁾。

2. 体内動態試験

ケイ酸カルシウムの体内動態については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

① 吸収, 代謝, 尿中排泄

(a) ケイ酸カルシウム

ネコにケイ酸カルシウム (5 g) を牛乳 20 ml と共に強制経口投与したところ, 投与後 120 時間以内の尿中から 37.2 mg の SiO_2 が検出された。一方無処置群では 8.6 mg SiO_2 が検出されている。

(b) 参考 (類縁物質)

(ケイ酸マグネシウム)

ネコに三ケイ酸マグネシウム (5 g) を牛乳 20 ml と共に強制経口投与したところ, 投与後 120 時間以内の尿中から 34.1 mg SiO_2 が検出された。またタルク (主成分: 含水ケイ酸マグネシウム) (5 g) を同様に投与したところ, 9.2 mg SiO_2 が検出された。一方無処置群では 8.6 mg SiO_2 が検出された。

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

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

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

(アルミノケイ酸ナトリウム)

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

ラット (各群雄 4 匹) にアルミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A (40, 200, 1,000 mg/kg 体重/日) を単回強制経口投与し, 尿中のケイ素及びアルミニウムの排泄量を三日間にわたり調べた。ケイ素の尿中への回収率は, 40 mg/kg 体重投与群でアルミノケイ酸ナトリウムでは 1.2 %と少なく, ゼオライト A では 12.1 %と高い値が得られた。アルミニウムの尿中排泄については, 両化合物共に投与後 72 時間以内にベースラインと比べて統計学的に有意な上昇はみられなかった。一方で腹腔内あるいは静脈内投与するとアルミニウムは尿から排泄されることから両化合物は消化管でアルミニウムの部分とケイ酸の部分に分解された後にケイ酸部分のみが吸収されると判断される。

(ケイ酸アルミニウム)

ネコにカオリン (ケイ酸アルミニウム) (5 g) を牛乳 20 ml と共に強制経口投与したところ, 投

与後 120 時間以内の尿中から 7.6 mg SiO₂が検出された。一方無処置群では 8.6 mg SiO₂が検出されている。

② 吸収の機構

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

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

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。ケイ酸塩は一般的には難溶—不溶性である。

③ ケイ素の血中の化学形、血中濃度及びその変動

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

ヒトにおけるケイ素の血中濃度は 1 µg/ml であり、血清濃度は 0.5 µg/ml、また、0.152 µg/ml (n=15)との報告がある。二酸化ケイ素としては、1 µg SiO₂/ml 以下との報告がある。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。一般成人の血清中二酸化ケイ素濃度は、加齢と共に増加する傾向がみられている。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。

④ 尿中ケイ素濃度のバックグランド値

動物の尿中のバックグランド値は二酸化ケイ素として次のとおりである (mg SiO₂/100 ml)。イヌ：0.7-2.7(n=6)、ラット：3.0-5.7(n=2)；ネコ：0.3-0.8(n=6)、ウサギ：7.2-27.2(n=7)、モルモット：8.2-28.6(n=6)、ヒツジ：11.9-17.2(n=3)。

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

⑤ ケイ酸塩の物質収支に関する研究

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

⑥ シリカ尿路結石症の生成機構

北米、豪州等の一部地域における報告によると、牧草はシリカ（二酸化ケイ素）を多く含んでおり、牧草以外の飼料を与えたウシにおける尿量は 10-20 ml/分であるのに対し、牧草を食するウシにおける尿量は 2 ml/分と少なくなり、尿中のケイ酸濃度が飽和（190 µg/ml）以上となり、1 mg/ml となることもある（飽和溶液の 5-10 倍）。過飽和状態にある尿中のケイ酸のポリマー化は濃度の 2 乗に比例して進行し、残りのケイ酸の濃度が飽和に達するまで進行する。ポリマー化により生成したゾル（コロイド溶液）が電解質の存在下において凝集し、更にタンパク質と結合してシリカ尿路結石となると報告されている。

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

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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの体内動態に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

3. 毒性物理化学的性質及び成分規格に関する資料

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

ケイ酸カルシウムの急性毒性については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている^り。

(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 LD50 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。

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 LD50 値は 5,000 mg/kg 体重以上と考えられる。

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 50 値は 3,400 mg/kg 体重と考えられる。

(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 LD50 値は、ラットで 1,050 mg/kg 体重である。
(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

(2) 発がん性試験

ケイ酸カルシウムの発がん性試験については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの発がん性試験に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

(3) 1 年間反復投与毒性試験／発がん性試験

ケイ酸カルシウムの反復投与毒性試験／発がん性試験については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

ラットにケイ酸カルシウム（10 mg/m³）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。

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 ※2）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。

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 ※2）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。

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 ※2）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。

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。

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 ※2）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。

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 ※2）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。

（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、

※2 JECFA で用いられている換算値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

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。

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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの1年間反復投与毒性試験/発がん性試験に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

(4) 生殖毒性試験

ケイ酸カルシウムの生殖毒性試験については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

(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。

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。

(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。

(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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの生殖毒性試験に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

(5) 出生前発生毒性試験

ケイ酸カルシウムについて、出生前発生毒性試験に関する報告は見当たらない⁵⁹⁾。

(6) 遺伝毒性試験

ケイ酸カルシウムの遺伝毒性試験については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

(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。

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。

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。

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。

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。

(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。

(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。

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。

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。

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。

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。

(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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの遺伝毒性試験に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

(7) アレルゲン性試験

ケイ酸カルシウムについて、アレルゲン性試験に関する報告は見当たらない⁵⁹⁾。

(8) 一般薬理試験

ケイ酸カルシウムの一般薬理試験については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムの一般薬理試験に関する新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

4. ヒトにおける知見

ケイ酸カルシウムのヒトにおける知見については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

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。

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。

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。

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。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。

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。

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。

(引用終わり)

本評価後に、ケイ酸カルシウムのヒトにおける新たな知見は報告されていない⁵⁹⁾。

また、先述の通りケイ酸カルシウムは古くから医薬品添加物として汎用され、特に一般用医薬品ではビタミン A やビタミン E 等の液状成分と配合されたビタミン剤が多く、現在市販されている一般用医薬品だけでも 43 品目で使用されている。なお、当該医薬品の副作用報告の総数は 12 件であったが、ケイ酸カルシウムとの因果関係については不明である⁶⁰⁾。

III. 使用基準

(1) 使用基準

	現在	改正案
ケイ酸カルシウムの使用基準	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。	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(保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤を除く。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。

(2) 使用基準の根拠

先述の通り、ケイ酸カルシウムの吸液性を利用し、液状成分である食品を担持させ、カプセル、錠剤等の形態の保健機能食品の製造を想定した場合、ケイ酸カルシウムに担持する食品の配合量はケイ酸カルシウムの使用量に比例するが、現在の使用基準では、ケイ酸カルシウムに担持する液状成分の配合量が極端

に少なく制限されてしまうか、保健機能食品の一日摂取量を極端に増大させなければならない場合がある。

一方で、ケイ酸カルシウムの使用量が多くなり過ぎると、ケイ酸カルシウム固有の成形性が強く発現し、ケイ酸カルシウムを用いて加工された顆粒や錠剤等の成形物の崩壊性が低下し、嚥下性の低下や担持された成分の放出性及び体内への吸収性が低下するおそれがある。

申請者は、カプセル、錠剤等の形態の保健機能食品の製造において、好ましい使用量の範囲として 30% 未満、より具体的には 20% 以下を適当と考えるが、実際の使用においては、カプセル、錠剤等の形態の保健機能食品の製造者が、その配合目的や製造方法に応じて、GMP に基づいて適当量を個別に設定すべきであるとする。また、コーデックス委員会でも、一部の食品を除き GMP での使用が認められており、補助食品 (Food supplement) も GMP での使用が認められている。

したがって、ケイ酸カルシウムの使用基準として、カプセル、錠剤等の形態の保健機能食品においては、使用上限量を設けないことが好ましいと考える。

なお、カプセル、錠剤等の形態の保健機能食品以外の食品については、固結防止剤等としての用途として、現行の使用基準を引き続き適用することが好ましい。

IV. 一日摂取量の推計

(1) 海外における使用状況と一日推定摂取量

ケイ酸カルシウムは、欧米を中心に一般食品用添加物若しくは補助食品 (Dietary Supplement) 用の添加剤として広く利用されている。また、米国では国民医薬品集 (NF) に掲載され、医薬品や化粧品製造用の固結防止剤、吸着剤、結合剤や崩壊剤として、広く使用されている^{4), 61), 62)}。

米国における NAS/NRC 生産量調査報告 (1979 年) では、ケイ酸カルシウム (ケイ酸三カルシウム) の一日摂取量は、3 mg/ヒト/日と記されている。なお、このデータは 1975 年の食品への総使用量 260 トン、人口 2.15 億人として算出された値である⁵⁸⁾。

なお、米国におけるケイ素の食事からの摂取量 (米国人の既存コホート, 2002 年) は、男 33.1 mg/ヒト/日、女 25.0 mg/ヒト/日という報告がある⁶³⁾。

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) では、ケイ酸カルシウムの一日本摂取量が 9.8 mg/ヒト/日 (ヒト 1 人当たりの体重は 60 kg) と報告されている¹⁾。

なお、英国におけるケイ素の摂取量 (EVM, 2003 年) は、食品からの 50 mg/ヒト/日以下に加え、補助食品 (Supplement) から 500 mg/ヒト/日以下、飲料水から 10 mg/ヒト/日以下を加算し、合計で最大 560 mg/ヒト/日と推定されている⁶⁴⁾。欧州におけるカルシウムの摂取量 (SCF, 2003 年) は、平均で 683 - 944 mg/ヒト/日、97.5 パーセントイルで 1421 - 1970 mg/ヒト/日と推定されている⁶⁵⁾。

欧州連合 (EU) における食品添加物の摂取量調査 (2001 年) では、ケイ酸カルシウムは「ADI を特定しない (ADI not specified)」と評価されているため、調査の対象から除外されている⁶⁶⁾。

(2) 我が国における使用状況と一日推定摂取量

我が国におけるケイ酸カルシウムの一日本推定摂取量については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている¹⁾。

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。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。

(引用終わり)

平成 20 年 (2008 年) 4 月の食品添加物への指定後、我が国におけるケイ酸カルシウムの摂取量に関する報告は見当たらず、食品添加物としての生産量等に関する統計も調査されていない。しかしながら、ケイ酸カルシウムは水、エタノールに不溶で、フッ化水素酸以外の酸にほとんど溶けない^{67), 68)}。また、ケイ酸カルシウムの吸収性については、食品安全委員会の「ケイ酸カルシウム」の添加物評価書において、以下のとおり評価されている⁷⁾。

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。

(引用終わり)

したがって、ケイ酸カルシウムは人体にほとんど吸収されないため、一日摂取量の推計は必要ないと考えられるが、要請者は、ケイ酸カルシウム指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量 (0.56 mg/人/日) 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⁶⁹⁾。なお、微粒二酸化ケイ素はその用途及び使用基準がケイ酸カルシウムと同一の食品添加物である。

さらに、要請者は、食品安全委員会の「ポリビニルピロリドン」の添加物評価書において為された、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品 (サプリメント) の常用者の一日の摂取状況の想定に基づき、使用基準改正後のケイ酸カルシウムの推定摂取量の算出を行った⁷⁰⁾。

一般的なサプリメント常用者の 1 日の摂取量を 1 日 3 種類の錠剤又はカプセル (各 2 錠) をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。サプリメントに添加するケイ酸カルシウムの割合は、既に述べたように、申請者は適当な範囲として 30%未満と想定しているが、本推定ではより実際の使用を考慮して 20%とする。全てのサプリメントにケイ酸カルシウムを吸着剤として使用すると仮定して単純に換算すると、ケイ酸カルシウムの推定摂取量が最大となるのは素材が異なるサプリメント 3 種類を全てカプセルで摂取した場合であり、その場合のケイ酸カルシウムの一日内摂取量は 1,200 mg/人/日 ($500^{※3} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.2$) と推定される。また、仮に素材が異なるサプリメント 3 種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のケイ酸カルシウムの一日内摂取量は 2,400 mg/人/日 ($1,000^{※3} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.2$) と推定される。

※3 平均的なサプリメントの重量を、錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500 mg、チュアブル錠一粒当たり約 1,000 mg と仮定。

したがって、使用基準改正後のケイ酸カルシウムの推計一日摂取量は 2,400 mg/人/日 (48 mg/kg 体重/日) と考えられる。

V. 引用文献

- 1) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会. 食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告について (平成 19 年 9 月 5 日) .
- 2) 富田製薬株式会社カタログ フローライト. (2012 年入手)
- 3) 日本インシュレーション株式会社ホームページ 日本インシュレーションの無機粉体 けいカルパウダー製品 (<http://www.jic-bestork.co.jp/modules/xfsection/article.php?articleid=156>). (2013 年入手)
- 4) フーバー社カタログ Huber Free-Flow Additives for the Food Industry. (2011 年入手)
- 5) 日本インシュレーション株式会社技術資料 ケイ酸カルシウムパウダー. (2009 年入手)
- 6) 高島由希, 湯浅宏, 金谷芳雄, 岡田弘晃. 製剤と粒子設計 医薬品添加剤としての多孔性ケイ酸カルシウムの高機能化固形製剤への応用. *PHARM TECH JAPAN*. (2003) 19: 1571-1582.
- 7) 渡辺最昭, 多賀玄治, 手島孝則. 日本公開特許公報, 昭 56-28640. (1981).
- 8) 大庭誠一郎, 多賀玄治. 多孔質無機粉末材料 (フローライト) - 特性とその応用 -. *工業材料*. (1985) 33: 107-112.
- 9) ケイ酸カルシウム. 医薬品添加物規格 2003. 薬事日報社 (2003): 263.
- 10) ケイ酸カルシウム. 医薬部外品原料規格 2006. 薬事日報社 (2006): 760.
- 11) ケイ酸カルシウム. 医薬品添加物事典 2007. 薬事日報社 (2007): 96.
- 12) ゼリア新薬工業株式会社添付文書 ヘパリーゼゴールド. (2013 年入手)
- 13) ゼリア新薬工業株式会社添付文書 新ヘパリーゼプラス. (2013 年入手)
- 14) ゼリア新薬工業株式会社添付文書 レバトーロ. (2013 年入手)
- 15) 興和株式会社添付文書 新キューピーコーワゴールド. (2013 年入手)
- 16) エーザイ株式会社添付文書 ナボリン S. (2013 年入手)
- 17) エーザイ株式会社添付文書 ナボリン EB 錠. (2013 年入手)
- 18) エーザイ株式会社添付文書 デンテク E. (2013 年入手)
- 19) 理研ビタミン株式会社ホームページ 食品加工用製品 素材・原材料 ビタミン A,D3, カルシウム (<http://www.rikenvitamin.jp/business/material/sozai/vitaminA.html>). (2013 年入手)
- 20) 理研ビタミン株式会社ホームページ 食品加工用製品 素材・原材料 ビタミン E (<http://www.rikenvitamin.jp/business/material/sozai/vitaminE.html>). (2013 年入手)
- 21) 株式会社 J-オイルミルズカタログ K2 オイル. (2013 年入手)
- 22) 協和発酵バイオ株式会社ホームページ 健康機能性食品素材 ビタミン・ミネラル (http://www.kyowahakko-bio.co.jp/products/health_foods/vitamin_mineral.html). (2013 年入手)
- 23) DSM ニュートリションジャパン株式会社カタログ 製品案内 2011. (2013 年入手)
- 24) 加藤義輝, 鈴木徹, 安部忍, 時実睦. 日本特許公報, 特許第 4028642 号. (2007).
- 25) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) . (2009) : 77-89.
- 26) サントリーウエルネス株式会社ホームページ 健康食品・サプリメント DHA&EPA+セサミン E (<http://www.suntory-kenko.com/supplement/main/43322/>). (2013 年入手)
- 27) ヤクルトヘルスフーズ株式会社ホームページ 商品情報 DHA&EPA (<https://www.yakult-hf.co.jp/products/supplement/dhaepa.html>). (2013 年入手)
- 28) 株式会社セイユーコーポレーションホームページ 商品情報 セイユー マグロ DHA

- (http://www.sayyou-kagaku.com/product_info/health_food/lifestyle_support/3686/). (2013 年入手)
- 29) 立石公男, 下垣紀夫, 山際哲. 日本公開特許公報, 昭 63-243034. (1988).
 - 30) 鷹取敏仁, 東敏郎, 中村康彦. 日本公開特許公報, 特開平 8-301763. (1996).
 - 31) 馬場一彦, 木下真宏, 山邊和. 日本公開特許公報, 特開平 11-246404. (1999).
 - 32) 田中利憲, 岩井哲能, 泉正悟. 日本公開特許公報, 特開 2003-95980. (2003).
 - 33) サンジーブ・コタリ, ディブヤカント・デサイ. 日本公表特許公報, 特表 2005-507397. (2005).
 - 34) 齊藤静男, 石川和幸, 平井伸明. 日本公開特許公報, 特開 2010-189337. (2010).
 - 35) 下川達張. 日本公開特許公報, 特開 2011-68647. (2011).
 - 36) 春原政明. 日本公開特許公報, 特開 2012-116781. (2012).
 - 37) 石田肇, 榎野正, 日坂雄二郎. 日本特許公報, 特許第 3919840 号. (2007).
 - 38) ジャン-クロード・トリシュ, ヨハン・ウルム. 日本特許公報, 特許第 4494539 号. (2010).
 - 39) 久野由雄, 中上博秋. 日本特許公報, 特許第 4944467 号. (2012).
 - 40) Yukoh Sakata, Hiroyuki Yamaguchi. Improvement of sticking in tablet compaction for tocopherol acetate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. (2011) 37(9): 1049-1059.
 - 41) 安藤利亮. フローライトの製剤への応用 (3) 成形困難な医薬品粉体を強度, 崩壊性とも良好な錠剤とするための処方検討. *日本薬学会第 113 年会講演要旨集*. (1993): 64.
 - 42) 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).
 - 43) 食品, 添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号). (1959).
 - 44) Codex Alimentarius Commission. Codex general standard for food additives (CODEX STAN 192-1995): 87, 279.
 - 45) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart C – Anticaking Agents. § 182. 2227 Calcium Silicate. 21CFR Ch I. (4-1-12 Edition).
 - 46) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart E – Anticaking Agents. § 172. 410 Calcium Silicate. 21CFR Ch I. (4-1-12 Edition).
 - 47) Food and Drug Administration, HHS. Federal Register Volume 62, Number 74. (1997): 18938-18964.
 - 48) 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).
 - 49) The European Parliament and of the Council of the European Union. Directive 2002/46/EC of the European parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Official Journal of the European Communities: L183/55-57.
 - 50) 山手政伸. 新規食品添加物ケイ酸カルシウムの指定について - 食品衛生法施行規則および食品, 添加物等の規格基準の一部改正 -. *食品衛生研究*. (2008) 58: 17-21.
 - 51) Thirteenth Report of the JECFA. Specifications for the identify and purity of food additives and their toxicological evaluation. WHO Technical Report Series 445, FAO Nutrition Meeting Report

- Series 46. (1970).
- 52) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meeting Report Series 53. (1974).
 - 53) Twenty-sixth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 683. (1982).
 - 54) Scientific Committee for Food (SCF). Report of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions (Opinion expressed on 18 May 1990). (1991).
 - 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) 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.
 - 57) 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).
 - 58) 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).
 - 59) 富田製薬株式会社社内資料 「ケイ酸カルシウム」の安全性評価に係る再調査 - 2007年以降 -. (2014).
 - 60) 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).
 - 61) Calcium Silicate. *United States Pharmacopeia 35 - National Formulary 30*. (2011): 1722.
 - 62) フーバー社カタログ RxCIPIENTS FM1000 HEALTH & NUTRITION. (2010年入手)
 - 63) 食品安全委員会. 添加物評価書 ケイ酸マグネシウム. (2010).
 - 64) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM). Safe upper levels for vitamins and minerals. UK Food Standards Agency. (2003): 306-312.
 - 65) Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of calcium (expressed on 4 April 2003). European Commission. (2003).
 - 66) Commission of the European Communities. REPORT FROM THE COMMISSION on Dietary Food Additive Intake in the European Union. (2001).
 - 67) Calcium Silicate. *THE MERCK INDEX, Thirteenth Edition*. (2001): 284.
 - 68) Compendium of calcium silicate. Prepared at the 17th JECFA (1973), Published in FNP 4 (1978) and in FNP 52 (1992)
 - 69) 日本食品添加物協会. 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究. (2010).
 - 70) 食品安全委員会. 添加物評価書 ポリビニルピロリドン. (2013).