

1
2
3

<別紙 1 : ケイ酸マグネシウム 安全性試験結果>

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
急性毒性	ラット マウス		経口	雌雄各10	ケイ酸カルシウム	3,200、4,000、5,000 mg/kg 体重 (Si換算で760、950、1,180 mg/kg 体重)	ラットの全投与群及びマウスの高用量群で投与直後にわずかな自発運動の低下を認めたが、いずれの群も投与10～30分後には回復した。全投与群に死亡例や剖検時の異常を認めず、本試験におけるLD50値はラット及びマウスとも5,000 mg/kg 体重以上(1,180 Si mg/kg 体重以上)とされている。	48 49
	ラット		経口	雄10		5,000 mg/kg (Si換算で1,170 mg/kg)	7日間の観察期間中に行動異常、死亡例、毒性徴候は観察されず、その後の剖検においても所見は認められなかった。本試験におけるLD50値は5,000 mg/kg体重超とされた。	50
	ラット		経口	雄10		5,000 mg/kg 体重 (Si換算で1,170 mg/kg 体重)	全動物が24時間以内に死亡した。	50
	ラット		経口	雄5		100、500、1,000、2,000、3,000、4,000 mg/kg 体重 (Si換算で23、117、234、468、701、935 mg/kg 体重)	最高用量群において胃粘膜出血、胸水、肺うっ血が観察され、本試験におけるLD50値は3,400 mg/kg 体重(795 Si mg/kg 体重)とされた。	50
	ラット		経口	不詳	アルミノケイ酸ナトリウム	不詳	LD50 値は 1,050 mg/kg 体重 (324 Si mg/kg 体重)であった。	51
	ラット マウス		経口	不詳	水酸化マグネシウム	不詳	LD50 値はともに8,500 mg/kg 体重(3,540 Mg mg/kg 体重)であったとされている。	52
反復投与毒性	イヌ	28日間	強制経口	雌雄各4	添加物「ケイ酸マグネシウム」	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日 (Si換算で0、29、86、285 mg/kg 体重/日) (Mg換算で0、10、29、98 mg/kg 体重/日)	一般状態では、白色の被験物質様物を含む便が中用量群(雄1例、雌3例)及び高用量群の全動物に、下痢が中用量群(雄2例、雌1例)及び高用量群(雄4例、雌3例)に、さらに血液様物を含む粘液便が高用量群(雌1例)に観察されているが、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において消化管の傷害性を示唆する変化は認められていない。 体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査並びに剖検及び器官重量においては、被験物質の投与に関連した明らかな影響は認められていない。 一方、病理組織学的検査では、高用量群において、軽度の尿細管上皮の壊死(雄1例)、軽度から中等度の尿細管上皮の再生(雄3例、雌2例)及び軽度から中等度の間質の炎症性細胞浸潤(雄2例、雌2例)といった傷害性を示唆する病変が認められ、その半数以上は同一部位の皮質に鉱質沈着を伴っていた。	53

4

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
反復投与毒性（続き）	イヌラット	4週間	混餌	イヌ雌雄各6～9 ラット雌雄各15	二酸化ケイ素	800 mg/kg 体重/日 (Si換算で374 mg/kg 体重/日)	イヌでは、ケイ酸ナトリウム投与群雌雄各8匹及び三ケイ酸マグネシウム投与群雌雄各9匹のうち、ほとんどの個体において、吸収されなかった被験物質により退色した軟便の排泄が時折みられた。また、数例において、試験期間中を通して多飲及び多尿がみられた。全例ともに体重、摂餌量、血液検査及び尿検査は正常であった。剖検では、ケイ酸ナトリウム投与群及び三ケイ酸マグネシウム投与群の1例を除く全例において、腎臓の皮質に梗塞が認められた。病理組織学的検査では、ケイ酸ナトリウム投与群及び三ケイ酸マグネシウム投与群の全例において、尿細管上皮の肥大（一部は変性）、間質に及ぶ炎症性細胞浸潤、尿細管の拡張等が認められた。病変の認められた尿細管は、正常な尿細管と並列して存在していた。変性した尿細管上皮の一部には鉍質沈着がみられた。原著論文の著者らは、これら尿細管の病変を、物理的な閉塞によるものではなく、尿細管上皮の刺激の後に変性、再生的変化が生じたものであると推察している。二酸化ケイ素及びケイ酸アルミニウム投与群には被験物質の投与に関連した変化は認められていない。 ラットでは、ケイ酸ナトリウム又は三ケイ酸マグネシウムを摂取した数例において、断続的に多飲、多尿及び軟便がみられたが、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では異常は認められず、腎臓の病理組織学的検査でも被験物質投与による病変は観察されなかった。二酸化ケイ素及びケイ酸アルミニウム投与群には被験物質の投与に関連した変化は認められていない。	45 54
					ケイ酸アルミニウム	1,300 mg/kg 体重/日 (Si換算で225 mg/kg 体重/日)		
					ケイ酸ナトリウム	2,400 mg/kg 体重/日 (Si換算で552 mg/kg 体重/日)		
					三ケイ酸マグネシウム	1,800 mg/kg 体重/日 (Si換算で379 mg/kg 体重/日) (Mg換算で217 mg/kg 体重/日)		
	モルモット	4か月間	経口	雄6	三ケイ酸マグネシウム (懸濁液)	0.2、250 mg/L (飲水量不明)	対照群においては腎臓に病変は観察されなかったが、被験物質投与群全例の腎臓、主に遠位ネフロンにおいて同様の程度の病変が認められた。皮膜下及び皮髄境界部から髓質外層に至る遠位尿細管及び集合管の病変が特に顕著であった。尿細管の病変部位は、拡張又は嚢胞状変化を呈しており、慢性炎症性浸潤及び膠原線維の過剰生成による間質の拡張が確認された。一部の尿細管はタンパク様物質により閉塞していた。糸球体においては組織学的な病変はみられなかったとされている。	40
	ラット	28日間	混餌	雄10	二酸化ケイ素 (微粉末化したもの)	0、100、500、1,250 mg/kg 体重/日 (Si換算で0、47、234、584 mg/kg 体重/日)	高用量群で有意な体重増加抑制、中用量群においても体重増加抑制がみられた。死亡率及び剖検時の肉眼的観察においては、異常は認められなかったとされている。	45
	ラット	3か月間	強制経口	雌雄各15	無水二酸化ケイ素（無晶形）	0、125 mg/kg 体重/日 (Si換算で0、58 mg/kg 体重/日)	死亡率及び体重増加に投与の影響は認められず、器官（内容不明）の病理学的検査においても対照群と比べ異常は認められなかったとされている。	45
	ラット	90日間	混餌	雌雄15	二酸化ケイ素	0、500、1,500、2,500 mg/kg 体重/日 (Si換算で0、234、701、1,169 mg/kg 体重/日)	生存率、体重及び摂餌量に被験物質投与による影響は認められなかった。高用量群においても、腎臓、肝臓、脾臓、血管及び尿路において二酸化ケイ素の明らかな沈着は確認されなかった。肉眼的観察及び病理組織学的検査においても二酸化ケイ素に起因する病変は観察されなかったとされている。	45
	ラット	2年間	強制経口	雌雄20	二酸化ケイ素（無晶形）	0、100 mg/kg 体重/日 (ケイ素換算で0、47 mg/kg 体重/日)	行動その他一般状態、体重増加に影響はみられず、被験物質投与群の病理学的検査結果は対照群と同様であったとされている。	45

試験 種類	動物種	試験期間	投与 方法	動物数 /群	被験物質	投 与 量	試 験 結 果	参照 No
反復投与毒性（続き）	マウス	93週間	混餌	雌雄各38 ～40	二酸化ケイ素（白色微粉末）	0, 1,875, 3,750、 7,500 mg/kg体重/日 (Si換算で0, 877、 1,753, 3,507 mg/kg 体重/日)	投与期間中に高用量群において体重増加抑制がみられたが、一般状態及び生存率に明らかな影響は認められなかった。血液学的検査及び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、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。病理組織学的検査においては、被験物質投与群の皮下組織、肺、腎臓及び肝臓において非腫瘍性病変がみられたが、毒性学的に意義のないものであったとされている。	55
	ラット	103週間	混餌	雌雄各40 ～41	二酸化ケイ素（白色微粉末）	0, 625, 1,250, 2,500 mg/kg体重/日 (Si換算で0, 292、 584, 1,169 mg/kg 体 重/日)	行動その他一般状態には明らかな影響は観察されず、体重、摂餌量、生存率、血液学的検査及び血液生化学的検査において、統計学的に有意な差が散発的に認められているが、腎臓に係る検査項目（尿素窒素、クレアチニン等）を含め、被験物質の投与に関連した生物学的意義のある変化は認められなかったとされている。12 及び24 か月目の検査において、雌の中用量群及び高用量群で統計学的に有意な肝重量の低値が認められているが、用量に相関したものではなかったとされている。	55
	ラット	90日間	混餌	雌雄各10	塩化マグネシウム六水和物	雄0, 62, 308, 1,600 雌0, 59, 299, 1,531 mg/kg 体重/日 (Mg換算で雄0, 7、 37, 191 mg/kg 体重/ 日、雌0, 7, 36, 183 mg/kg 体重/日)	血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では投与群において統計学的に有意な変化を示した項目が散見されたが、認められた変化はいずれも毒性学的意義に乏しいと考えられた。しかし、高用量群において軟便が投与初期に一過性に認められ、また、雄の高用量群で、試験期間中には回復したものの、体重の増加抑制が投与5 週以降に認められた。以上より、本試験におけるNOAELは0.5 % (雄:308 mg/kg 体重/日、雌: 299 mg/kg 体重/日) (マグネシウム (Mg) 換算 22で雄37 mg/kg 体重/日、雌36 mg/kg 体重/日)と報告されている。	56
	マウス	13週間	混餌	雌雄各10	塩化マグネシウム六水和物	雄0, 610, 1,220、 2,690, 5,410、 11,400、 雌0, 770, 1,580、 3,260, 6,810, 13,830 mg/kg 体重/日 (Mg換算で雄0, 73、 146, 322, 647、 1,363, 雌0, 92, 189、 390, 814, 1,654 mg/kg 体重/日)	5 %投与群で有意な体重増加抑制が認められたが、摂餌量や飲水量は対照群と同様の推移を示した。2.5及び5 %投与群で脳、腎及び精巣比重量の高値あるいは脾比重量の低値が認められたが、これらは体重の増加抑制に伴うものと考えられた。病理組織学的検査では、雄の5 %投与群で投与の影響と考えられる腎近位尿管の空胞化が観察されたが、雌では観察されなかった。マグネシウムの再吸収による影響と考えられたが、腎の傷害を示唆するような血液生化学的検査の結果は得られていないことから、毒性学的意義に乏しいものと考えられた。その他に明らかな変化は認められなかったとされている。	57
	マウス	96週間 +8週間	混餌	雌雄各50	塩化マグネシウム六水和物	雄0, 570, 2,810、雌 0, 730, 3,930 mg/kg/ 日 (Mg換算で雄0, 68、 336, 雌0, 87, 470 mg/kg 体重/日)	雌の高用量群において体重増加抑制が認められたが、血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では、被験物質の投与に関連した明らかな変化は認められなかった。また、雄の高用量群において肝腫瘍の発生率が有意に減少した以外、腫瘍発生率において投与群と対照群との間に明らかな差は認められなかったとされている。	58
	イヌ	14日間 28日間	静脈内	雌2～4	硫酸マグネシウム七水和物	14日間:0, 12.5, 50、 100, 200 mg/kg 体重 /hr (Mg換算で0, 1.2、 4.9, 9.9, 19.7 mg/kg 体重/hr) 28日間:0, 12.5, 50及 び100 mg/kg 体重/hr (Mg換算で0, 1.2、 4.9, 9.9 mg/kg 体重 /hr)	病理組織学的検査において、14 日間投与では100 mg/kg 体重/hr投与群以上の群で尿管の軽微な好塩基性化及び間質の軽微な細胞浸潤が、200 mg/kg 体重/hr投与群の死亡例及び切迫屠殺例では尿管の軽微な拡張、軽微から軽度な尿管上皮空胞化が観察されている。28 日間投与では100 mg/kg 体重/hr投与群で尿管の軽微ないし軽度な好塩基性化が観察され、投与期間の延長による程度及び頻度の増強が示唆された。	59 60